

综论

基于醛基取代的氟硼二吡咯类荧光母体探针的合成及其应用

孙亚男¹, 张东享^{1*}, 崔天放¹, 杜健军², 姜新东^{1*}

(1. 沈阳化工大学 辽宁&沈阳功能染料重点实验室, 辽宁 沈阳 110142; 2. 大连理工大学 精细化工国家重点实验室, 辽宁 大连 116024)

摘要: 荧光探针具有灵敏度高、可实时检测、精准诊断与成像可视化等优点, 被广泛应用于生物医药、信息存储、化学分析等领域。氟硼二吡咯(BODIPY)类荧光探针因其优异的光物理化学特性而被广泛设计与开发使用。该文综述了醛基取代的BODIPY荧光探针的分子设计策略和功能化应用, 包括 α 位醛基BODIPY、 β 位醛基BODIPY、*meso*位醛基BODIPY和1,7-位醛基BODIPY的不同位点醛基调控的BODIPY荧光母体探针及其在阴离子检测、生物硫醇识别及细胞成像方面的研究进展。设计新型的醛基取代BODIPY荧光探针将在精准诊疗上具有巨大的发展空间。

关键词: 氟硼吡咯; 醛基; 荧光探针; 分子识别; 细胞成像

中图分类号: TQ613.5; O657.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1003-5214(2023)06-1225-14

Synthesis and application of formyl-substituted borondipyrromethene-based probes

SUN Ya'nan¹, ZHANG Dongxiang^{1*}, CUI Tianfang¹, DU Jianjun², JIANG Xindong^{1*}

(1. Liaoning & Shenyang Key Laboratory of Functional Dye, Shenyang University of Chemical Technology, Shenyang 110142, Liaoning, China; 2. State Key Laboratory of Fine Chemicals, Dalian University of Technology, Dalian 116024, Liaoning, China)

Abstract: Fluorescent probes are widely used in biomedicine, information storage, chemical analysis and other fields due to their high sensitivity, real-time detection, accurate diagnosis and imaging visualization. Among them, borondipyrromethene (BODIPY)-based fluorescent probes are widely designed and developed because of their excellent photophysical and chemical properties. In this review, the molecular design strategies and functional applications of formyl substituted BODIPY fluorophores were summarized and discussed, including α/β -formyl substituted BODIPYs, *meso*-formyl BODIPYs and 1,7-formyl BODIPYs with different positions, and their applications in anions detections, biological thiol recognition and biological imaging. Design of new formyl substituted BODIPY-based probes shows great development potential in precise diagnosis and treatment in the future.

Key words: BODIPY; formyl group; fluorescent probe; molecular recognition; cell imaging

荧光探针是一种智能染料分子, 由荧光基团、连接基团和识别基团三部分组成^[1-3], 可与目标分析物的结合/反应行为转化为荧光信号变化^[4-5]。相对于其他识别手段, 其具备高灵敏度和选择性, 高时间

和空间分辨率等优势, 提供了一种非侵入性的方法, 便于在复杂的生物环境中精准成像^[6]。相比于其他传统经典的荧光基团, 例如: 香豆素^[7-11]、荧光素^[12-14]、罗丹明^[15-17]、菁染料^[18-20]、酰亚胺类化合

收稿日期: 2022-08-22; 定用日期: 2022-12-01; DOI: 10.13550/j.jxhg.20220777

基金项目: 国家自然科学基金项目(22078201、U1908202)

作者简介: 孙亚男(1999—), 女, 硕士生。联系人: 张东享(1992—), 男, 工程师, E-mail: zhangdongxiang@syuct.edu.cn; 姜新东(1976—), 男, 教授, E-mail: xdjiang@syuct.edu.cn。

物^[21-23]等, 基于氟硼二吡咯 (BODIPY) 类荧光探针具有摩尔消光系数高、荧光量子产率高、半峰宽窄的特点^[24-25], 但也有斯托克斯位移小, 干扰检测准确性等不足。近年来, BODIPY 探针应用在荧光成像、光动力治疗光敏剂、激光染料及染料敏化太阳能电池等诸多领域, 受到人们的广泛关注。因此, 基于 BODIPY 探针结构的创新设计并探索其在多领域中的智能化应用具有重要意义。

醛基是一种可参与多种反应类型的基团, 如加成反应、环化反应等。在 BODIPY 中引入醛基后, 醛基的强电负性改变了 BODIPY 的电子云分布, BODIPY 母核中 α 位具有高度的缺电子性, 容易被还原; BODIPY 母核中 β 位正电荷最小, 也容易受到亲电基团攻击。相对应于未取代的 BODIPY 母体探针, 醛基取代使探针的吸收和荧光光谱产生红移, 其荧光量子产率和荧光寿命也随着结构的变化而明显改变。此外, 醛基 BODIPY 分子具有良好的细胞渗透性, 在细胞中可对阴离子、半胱氨酸、同型半胱氨酸等进行荧光成像。因此, 在 BODIPY 不同位点引入醛基是具有重要价值的调控策略, 为巧妙设计分子结构与发掘其在生物化学、医药学与材料科学等领域高效应用提供了重要信息。本文综述了不同位点醛基调控的 BODIPY 探针分子结构设计与合成策略, 并介绍了其作为荧光探针在阴离子检测、生物硫醇识别及细胞成像等方面的应用。

1 醛基取代 BODIPY 探针的合成

设计反应型荧光探针时, 合理选择识别基团与荧光基团的连接位点对于提升探针性能至关重要。BODIPY 探针具有多个可功能化修饰的位点(图 1), 包含可功能化 1,7/2,6/3,5 位点、8 位点以及硼原子位点(位点 4)。8 位通常被称为 *meso* 位; 3,5 位被称为 α 位; 2,6 位被称为 β 位。其中, 通过各种芳基醛^[26]或酰基氯与吡咯的缩合生成 BODIPY, 易于对其 *meso* 位进行功能化修饰。然而, *meso* 位取代基和 BODIPY 发色团几乎相互垂直, 导致两个基团之间的电子共轭效应较差。

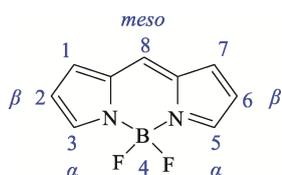


图 1 BODIPY 的国际纯粹与应用化学联合会 (IUPAC) 编号系统

Fig. 1 BODIPY's International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) numbering system

因而, 在吡咯位置上的功能化更有意义。典型的方法包括以对应取代基的吡咯为起始原料, 或是直接将取代基引入 BODIPY 母核的吡咯上。

1.1 α 位醛基 BODIPY 探针

1.1.1 3 位醛基单取代 BODIPY 探针

3 位醛基单取代 BODIPY 是由强氧化剂, 如氯铬酸吡啶 (PCC)、二氯二氧苯醌 (DDQ) 氧化 BODIPY 的 3 位甲基产生醛基制备而成。因此, 合成步骤的关键在于: 一是 3 位甲基 BODIPY 原料的构建; 二是强氧化剂用量与反应条件的控制。KANG 等^[27]以二氯甲烷 (DCM) 为溶剂, 使用三氟乙酸 (TFA), 经过量的 DDQ [$n(\text{DDQ}) : n(\text{对甲氧基苯甲醛}) = 4 : 1$] 氧化, 三乙胺 (TEA) / 三氟化硼乙醚 ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) 处理 1,3,5,7-四甲基-BODIPY, 反应 6 h 后得到 3-醛基单取代 BODIPY (探针 1), 收率为 60%, 并发现其可应用于氰化物 CN^- 的检测(图 2)。探针 1 的最大吸收波长和发射波长分别为 621 和 653 nm, 其发射波长接近于近红外区域。由于醛基 BODIPYs 是构建多功能的荧光传感和超分子应用的重要前体, 基于 DDQ 氧化 3 位甲基生成醛基机制, WU 等^[28]以四氢呋喃 (THF) / H_2O 为溶剂, DDQ 为氧化剂, 合成了 3-位醛基取代的多种 BODIPY 类探针 2a~2e, 收率为 42%~50% (图 3)。通过在 *meso* 位引入不同取代基, 这些 BODIPY 探针在有机溶剂中均在 499~546 nm 内表现出强吸收, 最大吸收波长随着 *meso* 位取代基 (a→e) 的电负性不同略有蓝移, 但斯托克斯位移增加。这表明通过 *meso* 位的取代基调控可调节探针整体电子云分布, 进而改变探针的光谱性能。

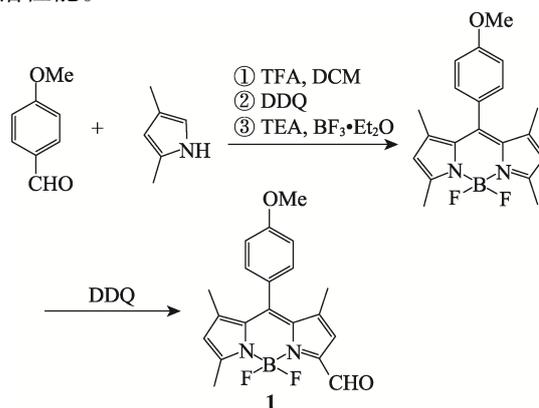
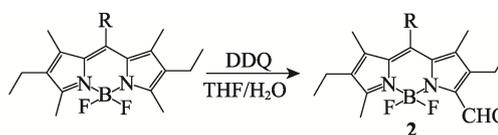


图 2 3 位醛基 BODIPY 1 的合成
Fig. 2 Synthesis of 3-formyl BODIPY 1



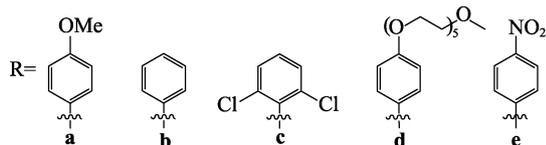


图 3 BODIPYs 2a~2e 的合成

Fig. 3 Synthesis of BODIPYs 2a~2e

以 3 位甲基取代 BODIPY 为始发物, RAMOS-TORRES 等^[29]使用过量的 PCC 作为氧化剂, 在室温下反应 48 h, 构建了醛基单取代 BODIPY 的高效合成方法, 收率为 55% (图 4, Ar 代表芳基; R 代表烷基; 相对应 PCC 法的双醛取代见图 9)。同样, 以 *meso* 位不同取代基调控的染料为底物, 以 THF 或乙酸乙酯 (EtOAc) 为溶剂, 均获得对应的 3 位醛基 BODIPY 衍生物, 收率为 35%~80% (图 5)。

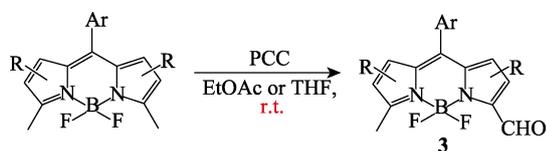


图 4 PCC 氧化合成 3 位醛基 BODIPY 3

Fig. 4 Synthesis of 3-formyl BODIPY 3 by PCC oxidation

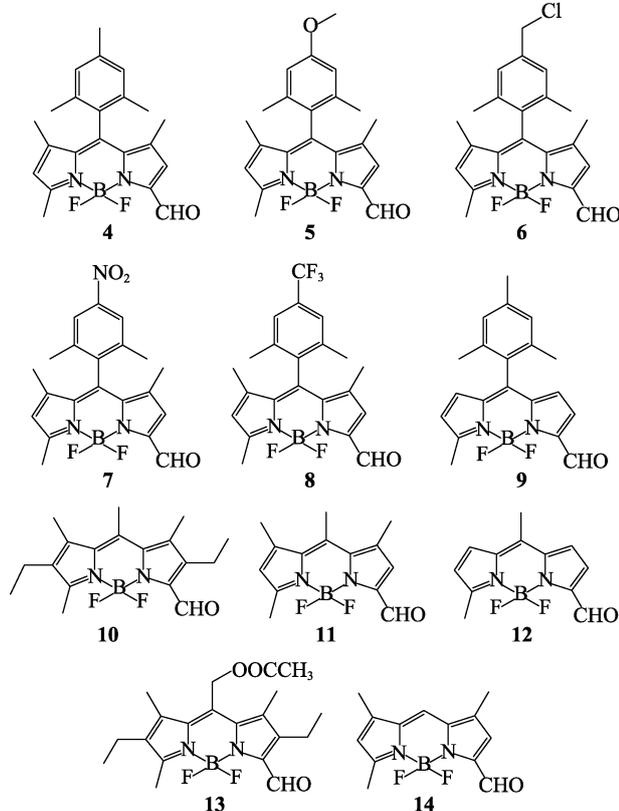
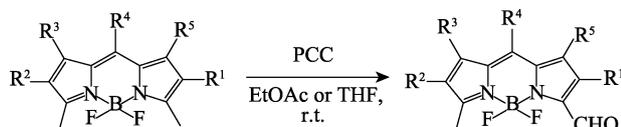


图 5 PCC 氧化合成 3 位醛基 BODIPYs 4~14

Fig. 5 Molecular structure of 3-formyl BODIPYs 4~14 generated by PCC oxidation

结果表明, 3 位甲基经氧化生成 3 位醛基反应的通用性。

LV 等^[30]通过一锅法反应, 在催化氧化下将缩醛引入 3 位甲基上, 再利用三氟乙酸 (TFA) 脱去缩醛, 在室温下能够以 90% 的高收率得到 3 位醛基 BODIPY 15 (图 6)。与 BODIPY 母体相比, BODIPY 15 的最大吸收波长和荧光发射波长红移约 15~20 nm, 并显示出强的荧光发射现象 (图 7)。

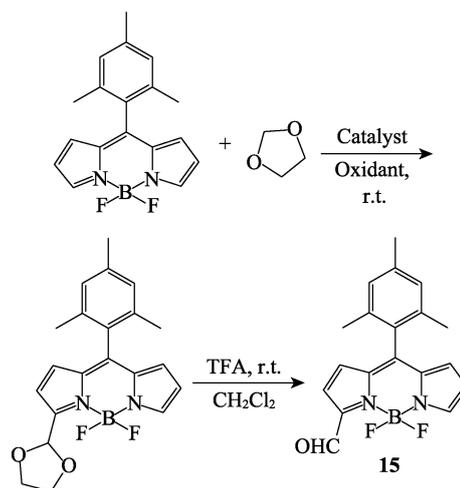
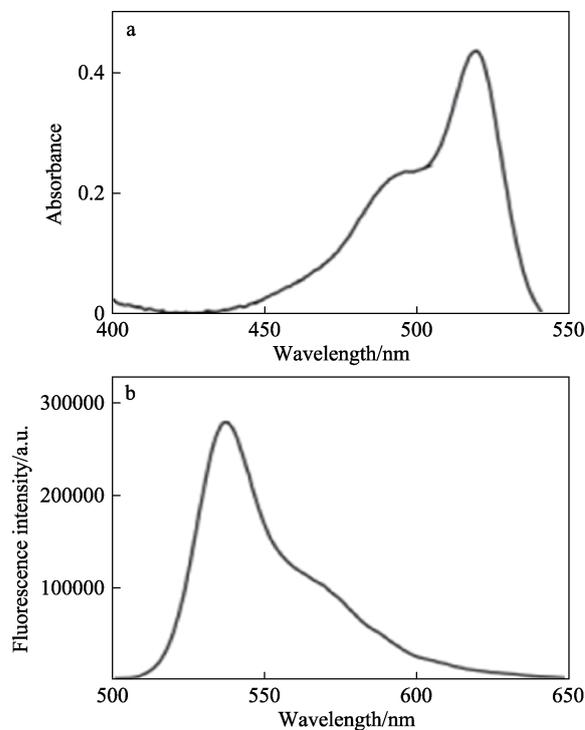


图 6 利用一锅法合成 3 位醛基 BODIPY 15

Fig. 6 Synthesis of 3-formyl BODIPY 15 by one-pot method

图 7 探针 15 的吸收光谱 (a) 和荧光发射光谱 (b)^[30]
Fig. 7 Absorption (a) and fluorescence emission spectra (b) of probe 15^[30]

通过客体切断荧光探针中的识别基团后产生荧光信号的变化是反应型荧光探针的识别原理之一。

JUAREZ 等^[31]制备了醛基保护基的比色荧光探针 (图 8), 探针 **16** 的最大吸收波长和发射波长分别为 599 和 629 nm。在气体 NO₂ 存在下, 保护基团裂解, 释放出相应的 3 位醛基 BODIPY, 探针产生光谱信号的变化, 探针的最大吸收和荧光发射带发生了显著的蓝移, 并产生明显的荧光信号变化。该工作为设计 NO₂ 比率型荧光探针提供了参考。

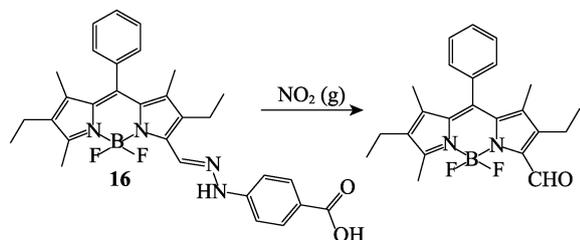


图 8 3 位苯肼保护醛基的探针 **16** 的合成

Fig. 8 Synthesis of probe **16** with phenylhydrazine at position 3 protecting the aldehyde group

1.1.2 3,5 位双醛基取代 BODIPY 探针

构建 3,5 位双醛基取代 BODIPY 的合成方法主要分为两大类: (1) BODIPY 的 3,5 位具有甲基取代时, 在氧化生成 3 位醛基单取代 BODIPY **3** 的基础上 (图 3), 继续加入过量的 PCC [*n*(PCC) : *n*(BODIPY **3**)=9 : 1] 氧化, 并在回流条件下制得 3,5 位双醛基取代 BODIPY **17** (图 9)^[29]; (2) 3,5 位氢

原子取代的 BODIPY 前体经 Vilsmeier 甲酰化反应, 由于反应位点活性不同, 在 3,5 位优先生成双醛基团^[32]。MADHU 等^[32]利用 DDQ 氧化, 经 Et₃N/BF₃·Et₂O 处理后, 室温反应 30 min, 合成了 *meso* 位不同苯基取代的 3,5 位双醛基 BODIPYs **18~21** (图 10), 收率为 9%~40%。探针具有半峰宽窄, 斯托克斯位移小的特征, 其中双醛基与氟原子形成分子内氢键, 起到稳定化合物的作用。两个醛基的存在显著改变了电子性质、吸收和荧光光谱的红移, 增加了荧光量子产率和荧光寿命。此外, 3,5 位双醛基结构具有高度的缺电子性, 容易被还原。合成的 3,5 位双醛 BODIPYs **18~21** 表现出 pH 依赖的荧光开关性能, 可用作 pH 传感。BODIPY **18** 的最大吸收波长为 540 nm, 由于醛基与 BODIPY 母核 3,5 位直接结合, 改变了探针的电子云分布, 导致吸收光谱红移。

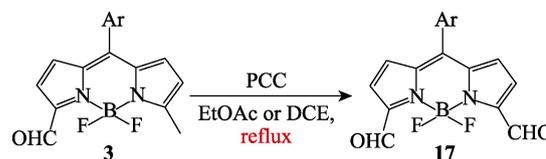


图 9 基于 3 位醛基 BODIPY **3** 合成 3,5 位双醛基取代 BODIPY **17**

Fig. 9 Synthesis of 3,5-diformyl BODIPY **17** generated by 3-formyl BODIPY **3**

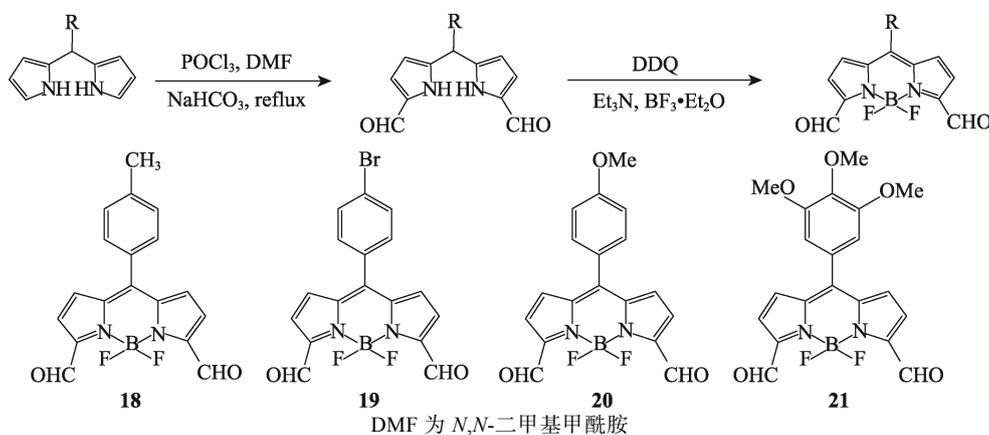


图 10 3,5 位双醛基 BODIPYs **18~21** 的合成

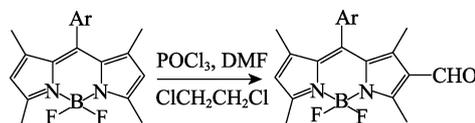
Fig. 10 Synthesis of 3,5-formyl BODIPYs **18~21**

1.2 β 位醛基 BODIPY 探针

1.2.1 2 位醛基单取代 BODIPY 探针

在 BODIPY 体系中的 2,6 位 (即 β 位点) 具有高度的缺电子特性, 通过 Vilsmeier-Haack 甲酰化反应, 能够在 β 位引入单/双醛基。JIAO 等^[33]首次报道了在 BODIPYs 上通过 Vilsmeier-Haack 反应, 合成了一系列 2 位醛基 BODIPYs (图 11), 收率为 87%~93%。这些 BODIPYs 具有可见区域的吸收和荧光发射, 并且对介质的极性不敏感。醛基取代

BODIPYs 的吸收和发射带有较小的蓝移 (2~6 nm), 但 BODIPY **27** 有相对较大的蓝移 (14 nm)。除 BODIPY **25** 外, 其他 2 位醛基 BODIPYs 具有相对低的荧光量子产率, 这是由于硝基苯基团在 *meso* 位上具有较强的吸电子效应, 导致光诱导电子转移。



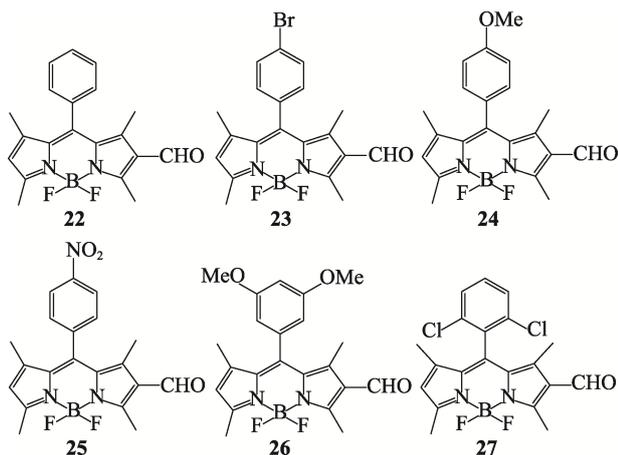


图 11 2 位醛基 BODIPYs 22~27 的合成
Fig. 11 Synthesis of 2-formyl BODIPYs 22~27

为了考察 Vilsmeier-Haack 醛基化反应在 BODIPY 衍生物中的广谱性, 底物扩展到 aza-BODIPY 体系 (图 12, Ph 代表苯环)。合成的 2 位醛基 aza-BODIPY, 其产率为 74%, 具有高荧光量子产率, 醛基取代导致吸收光谱蓝移 (22 nm)。由于 aza-BODIPYs 的 *meso* 位氮原子上很难进行功能化, 因而单取代的 β 位醛基化为有效修饰 aza-BODIPY 体系提供了一种便捷的途径。GAO 等^[34]基于 2 位醛基取代 aza-BODIPY 28, 加入硫酸羟胺 [(NH₂OH)₂·H₂SO₄] 后反应 8 h, 得到肟取代 aza-BODIPY 探针 29 (图 13), 产率为 21.6%。探针 29 在溶液 [羟乙基哌嗪乙磺酸 (HEPES)-乙腈] 中几乎无荧光, 其荧光量子产率为 0.0012, 但 HClO/ClO⁻ 能够切断肟基生成醛基, 释放出强荧光。因此, 探针 29 可作为 HClO/ClO⁻ 识别的反应型荧光探针。

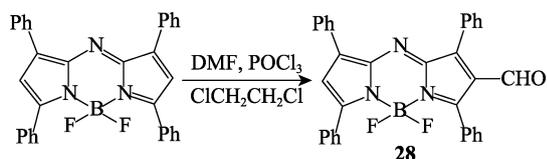


图 12 2 位醛基 aza-BODIPY 28 的合成
Fig. 12 Synthesis of 2-formyl aza-BODIPY 28

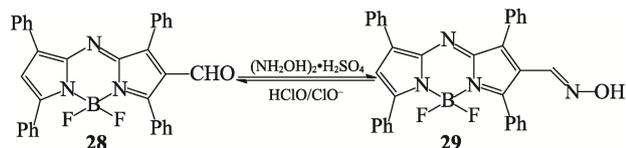


图 13 探针 29 的合成
Fig. 13 Synthesis of probe 29

类似于探针 29 的识别机理, XU^[35]等将 2 位醛基 BODIPY 溶于二氯甲烷和乙醇混合溶剂, 加入过量盐酸羟胺, 乙酸钠作为催化剂, 85 °C 反应 5 h 后, 引入了 2-肟基, 同时在 *meso* 位引入乙烯基吡啶取代

的三苯胺结构 (图 14), 构建了大共轭体系的 BODIPY 31, 收率为 95%。芳基的 π - π^* 跃迁和肟基取代导致探针 BODIPY 31 在 393 和 520 nm 处有两个吸收峰。由于—C=N—OH 基团的快速异构化增强了激发态非辐射跃迁过程, 致使探针在溶液中的荧光发射减弱。但 BODIPY 31 经 HClO/ClO⁻ 处理后, 恢复了醛基取代的 BODIPY 30 结构, 释放出强荧光信号。此外, 在 *meso* 位三苯胺基中通过双键引入的吡啶基团, 由于 π 共轭结构的延长, 使得探针的最大吸收与发射光谱进一步红移, 有利于对近红外光的吸收与利用。

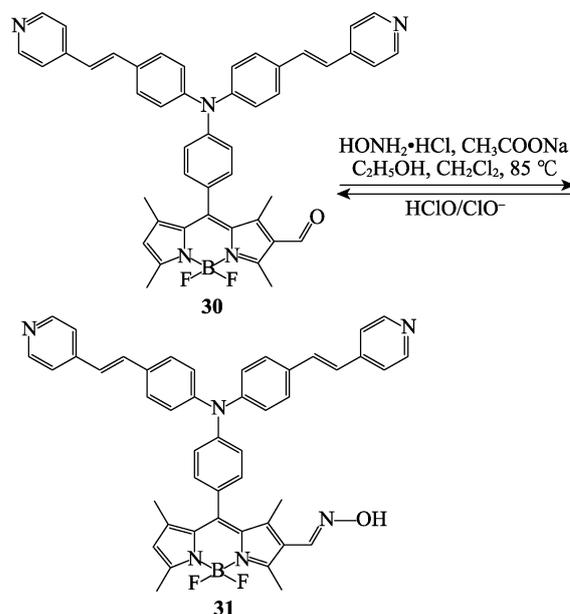


图 14 吡啶基三苯胺-BODIPY 探针 31 的合成
Fig. 14 Synthesis of pyridyl trianiline-BODIPY 31

GONALVES 等^[36]利用 Vilsmeier-Haack 反应在 BODIPY 的 2 位引入了醛基, 收率为 57%。探针 32 最大吸收波长和发射波长分别为 495 和 515 nm, 由于分子内电荷转移机制导致光谱红移, 且激发态下的光诱导电子从二甲氨基萘转移至 BODIPY 母核, 致使 BODIPY 32 的荧光猝灭。同时, 在 BODIPY 母核 2 位引入电子受体醛基也降低了单线态氧敏化效率 (图 15)。

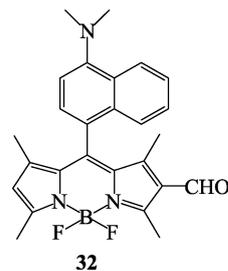


图 15 萘取代的 2 位醛基 BODIPY 32
Fig. 15 Naphthalene substituted BODIPY 32 with a formyl group at position 2

1.2.2 2,6 位双醛基 BODIPY 探针

尽管研究人员已报道多种单取代 β 位醛基 BODIPY, 但 2,6 位双醛基取代的 BODIPY 荧光探针报道较少。ZHU 等^[37]报道了一种通过 Vilsmeier-Haack 反应制备 2,6 位双醛基 BODIPY 探针 **33** 的有

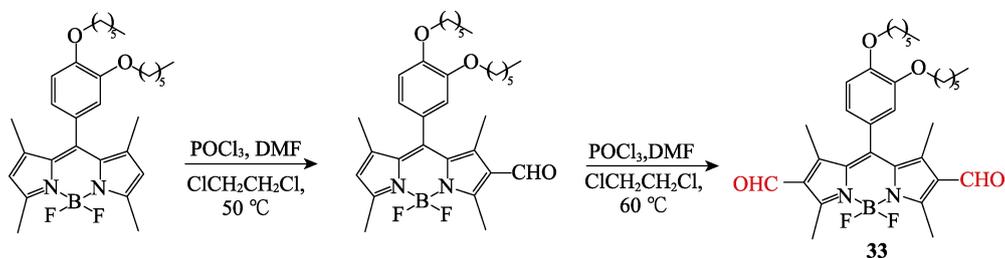


图 16 2,6 位双醛基 BODIPY **33** 的合成
Fig. 16 Synthesis of 2,6-diformyl BODIPY **33**

1.3 1,7 位醛基 BODIPY 探针

醛基功能化的 BODIPY 类分子主要以 3,5 位官能团修饰为主, 少数位于 2,6 位上。然而, 在 BODIPYs 母核的 1,7 位醛基功能化非常稀少。KUMAR 等^[38]首次报道了 1,7 位醛基功能化的单醛基 aza-BODIPYs **34/36** 和双醛基 aza-BODIPYs **35/37** (图 17)。

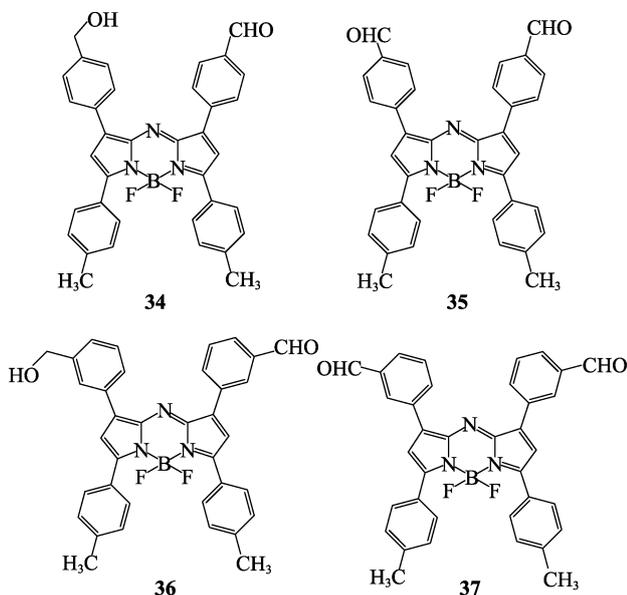


图 17 1,7 位单醛基化和双醛基化 aza-BODIPYs 探针 **34~37**
Fig. 17 Mono- and diformyl aza-BODIPY probes **34~37** at position 1 and 7

探针 **34** 的最大吸收波长为 676 nm, 最大发射波长为 707 nm, 而探针 **35** 最大吸收波长为 684 nm, 最大发射波长为 718 nm, 所以 1,7 位引入醛基能够进一步促进光谱红移。对于醛基与 BODIPY 母核的 1,7 位直接相连的探索, POIREL 等^[39]合成了 1 位醛基取代的 BODIPY 探针 **38** 和 **39** (图 18) 收率分别为

效方法 (图 16)。在 2 位醛基单取代分子的基础上, 进一步通过 DMF/POCl₃ 处理后可在 6 位引入另一个醛基, 收率为 66%。双醛基取代 BODIPY 为 2,6 位的多功能化提供新的方式, 也为 BODIPY 聚合物、树枝状大分子或传感材料等新型应用提供了底物。

69% 和 22%。探针 **38** 的最大吸收和发射波长分别为 643 和 719 nm; 探针 **39** 的最大吸收和发射波长分别为 636 和 710 nm。在探针 **39** 中, *meso* 位苯基阻碍了醛基与 BODIPY 母核共面。因此, 与探针 **38** 相比, 探针 **39** 中的 π - π 共轭效应不明显, 且吸收光谱发生 7 nm 的蓝移。

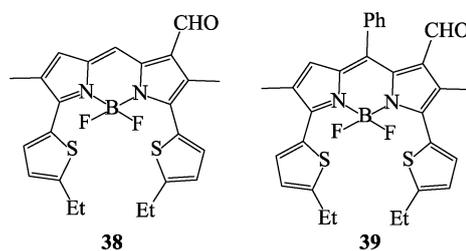


图 18 1 位醛基 BODIPYs 探针 **38~39**
Fig. 18 1-Formyl BODIPY probes **38~39**

1.4 *meso* 位醛基 BODIPY 探针

meso 位醛基取代的 BODIPY 探针按连接方式可分为直接/间接相连母核两类。*meso* 位醛基 BODIPY 探针发生了基态到最低激发态的 n - π^* 跃迁, 导致其荧光猝灭, 一旦受到醇和胺等亲核试剂进攻释放出强荧光。KAYA^[40]制备了直接相连母核的 *meso* 位醛基 BODIPY **40** (图 19), 其最大吸收波长为 508 nm, 醛基的引入导致荧光量子产率极低, 仅有 0.005。探针 **40** 与 CN⁻ 亲核加成后释放出强荧光, 达到高灵敏度检测 CN⁻ 目的。通过在 *meso* 位苯基的醛基化, RAVIKANTH 也设计了间接相连母核的探针 BODIPYs **41** 和 **42**^[40]。相对探针 **41**, 探针 **42** 有一个邻羟基, 与 CN⁻ 的亲核加成打破了 BODIPY **42** 分子内的氢键作用, 促进了对氰化物离子反应的感知能力, 生成相应的氰醇, 致使探针 **42** 与 CN⁻ 反应后有明显的荧光信号变化。

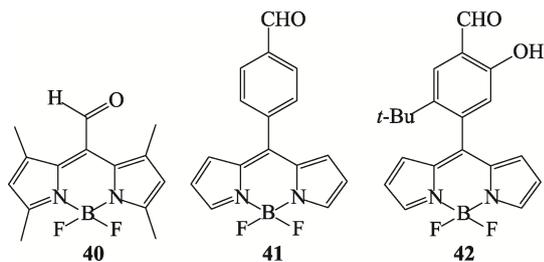


图 19 *meso* 位醛基 BODIPYs **40~42**
Fig. 19 *meso*-Formyl BODIPYs **40~42**

并环调控是 BODIPY 探针分子吸收/发射红移的手段之一。ZHANG 等^[41]设计了一种近红外吸收/发射的 *meso* 位醛基取代并环 BODIPY **43** (图 20), 利用烷基链并环策略, 限制 3,5 位苯基旋转, 减少非辐射跃迁, 并延长共轭结构, 使 BODIPY 光谱达到近红外吸收/发射区域, 探针 **43** 的最大吸收波长达到 760 nm。在细胞成像中, 探针 **43** 能够精准区分并检测高半胱氨酸和半胱氨酸。

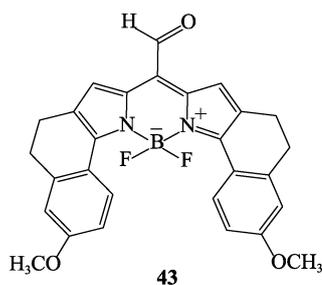


图 20 *meso* 位醛基取代 BODIPY 近红外染料 **43**
Fig. 20 Near-infrared dye of **43** BODIPY with a formyl group at *meso* position

SUKATO 等^[42]报道了水杨醛与 BODIPY 炔键相连的探针 **44** (图 21)。通过 Sonogashira 偶联反应, 将双三苯基磷二氯化钯 [Pd(PPh₃)₂Cl₂]、碘化亚铜 (CuI)、三苯基膦 (PPh₃) 和原料溶解在 TEA/THF 混合溶剂中, 并在室温下反应 18 h, 生成探针 **44**, 其收率为 80%。由于水杨醛部分的光诱导电子转移 (PET) 和分子内电荷转移 (ICT), 导致探针 **44** 荧光量子收率较低。经 CN⁻的亲核进攻后, 阻断了 ICT 与 PET, 从而释放出强的荧光信号。

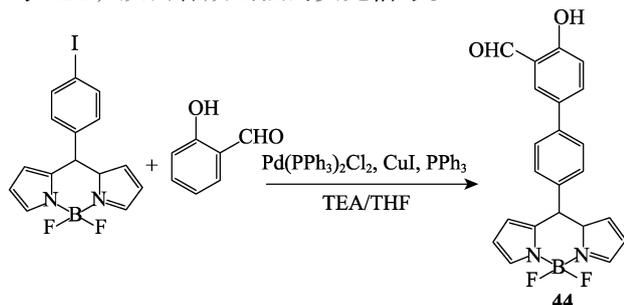


图 21 水杨醛取代 BODIPY **44** 的合成
Fig. 21 Synthesis of salicylaldehyde substituted BODIPY **44**

2 醛基 BODIPY 探针的应用

2.1 检测阴离子

BODIPY 荧光探针已广泛应用于金属阳离子传感, 但在阴离子检测方面报道较少。阴离子荧光探针的设计一般基于阴离子亲核进攻缺电子的亲电基团 (如醛基), 导致 π - π 共轭体系和供/吸电子性能的改变, 从而影响荧光性质。因此, 设计开发高灵敏度、高选择性和高质量细胞成像的醛基 BODIPY 探针具有重要意义。

2.1.1 α 位醛基 BODIPY 探针检测 CN⁻

氰化物 (含 CN⁻) 具有强亲核进攻能力, 可与缺电子基团发生加成反应。CN⁻亲核进攻 3 位醛基 BODIPY 探针 **1**^[27]的醛基, 削弱了其吸电子特性, 打破 ICT 效应, 进而产生比率型变化的荧光信号。在探针中加入 CN⁻后, 出现了 111 nm 的发射光谱蓝移, 背景噪音信号低, 荧光强度明显增强, 表明探针对氰化物具有高的灵敏度。MADHU 等^[43]报道了 3,5 位双醛基 BODIPY **18** (图 22a) 可作为检测 CN⁻比率荧光探针, 加入氰化物后, CN⁻通过亲核加成与 BODIPY **18** 中 3,5 位的醛基反应, 转化为氰醇构型, 裸眼可以清晰地分辨颜色变化。在紫外灯照射下, 溶液颜色从亮绿色变成蓝色 (图 22b)。然而, 添加其他阴离子没有明显的颜色变化, 表明探针 **18** 对 CN⁻具有高的选择性。



图 22 探针 **18** 结构式 (a); 紫外灯下探针 **18** 添加阴离子的颜色变化 (b): 从左到右为无阴离子 (1)、CN⁻ (2)、F⁻ (3)、Cl⁻ (4)、Br⁻ (5)、I⁻ (6)、H₂PO₄²⁻ (7)、HSO₄⁻ (8)、ClO₄⁻ (9)^[43]
Fig. 22 Structural formula of probe **18** (a); Color change induced after addition anions to probe **18** under UV lamp (b): from right to left, no anion (1), CN⁻ (2), F⁻ (3), Cl⁻ (4), Br⁻ (5), I⁻ (6), H₂PO₄²⁻ (7), HSO₄⁻ (8), ClO₄⁻ (9)^[43]

JUAREZ 等^[31]制备的 BODIPY **16** 可用于空气中 NO₂ 的比色检测 (图 23)。向溶液中通入 NO₂ 气体后, 可以观察到吸收光谱出现轻微蓝移, 颜色从深蓝色到红色的显著变化 (图 23 a), 同时由红色荧光变为黄色荧光 (图 23 b), NO₂ 切断识别基团后, 形成 3 位醛基取代的 BODIPY, 可用于裸眼高灵敏和选择性检测气体 NO₂。

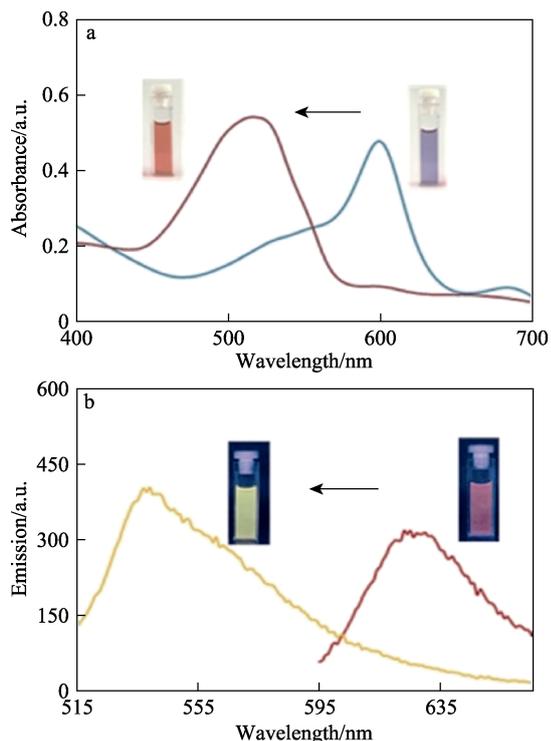


图 23 探针 **16** 在有无 NO₂ 气体时的 UV-Vis 谱图 (a) 蓝线—探针; 红线—探针中加入 NO₂ 及荧光光谱 (b) ($\lambda_{\text{ex}}=590$ nm, 红线—探针; 黄线—探针中加入 NO₂) [插图为探针在暴露于体积分数为 1×10^{-6} 的 NO₂ 气体前后观察到的溶液颜色变化 ($\lambda_{\text{ex}}=254$ nm)]^[31]

Fig. 23 UV-Vis spectra of probe **16** in the presence or absence of NO₂ gas (a) (Blue line—the probe alone; Red line—NO₂ added to the probe) and fluorescence spectrum (b) ($\lambda_{\text{ex}}=590$ nm, Red line—the probe; Yellow line—NO₂ added to the probe) [Inset shows the solution color change ($\lambda_{\text{ex}}=254$ nm) observed before and after probe **16** exposure to volume fraction 1×10^{-6} NO₂ gas]^[31]

2.1.2 β 位醛基 BODIPY 探针检测次氯酸根

GAO 等^[34]合成的羟胺取代探针 **29** 在溶液 (HEPES/乙腈, 体积比为 1 : 1, pH=7.2) 中几乎无荧光, 荧光量子产率为 0.0012 (图 24a)。加入次氯酸后, 探针的最大发射波长从 660 nm 红移到 667 nm, 荧光强度与探针分子相比明显增强, 发出红色荧光 (图 24b)。

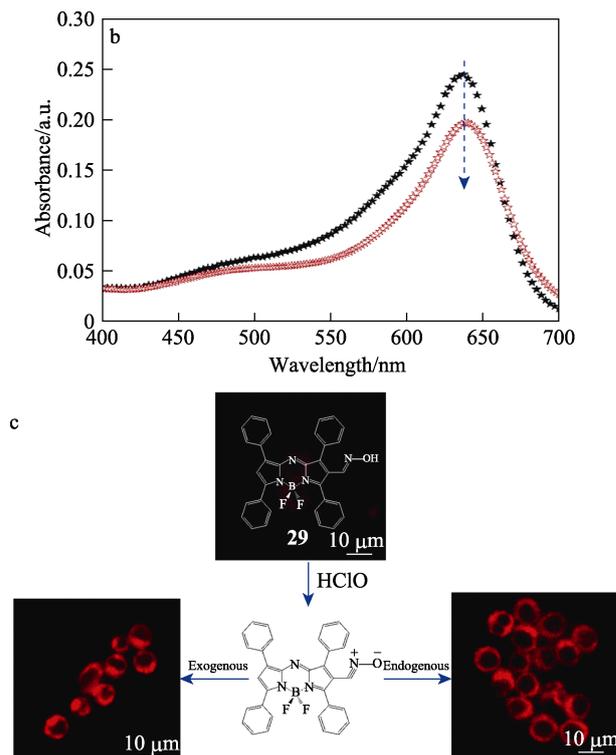
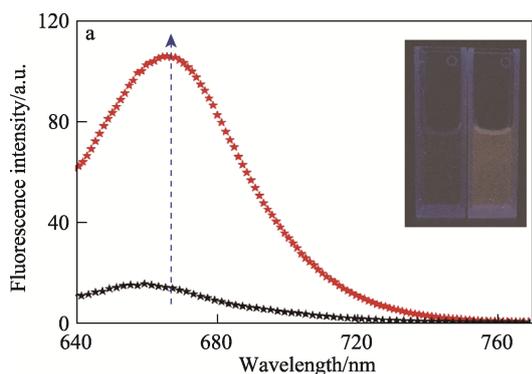
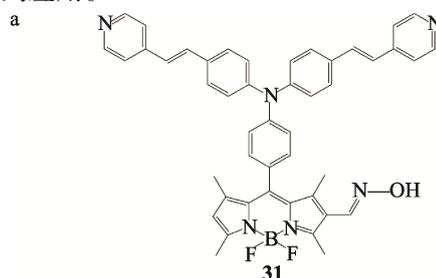


图 24 在 HEPES/CH₃CN (体积比 1 : 1, pH=7.2) 溶液中加入次氯酸钠 (300 $\mu\text{mol/L}$) 前后, 10 $\mu\text{mol/L}$ 探针 **29** 荧光光谱 (a, 插图为颜色变化) 和 UV-Vis 谱图 (b) (黑线—探针, 红线—探针中加次氯酸钠); 探针 **29** 对细胞内源性和外源性 HClO 的成像 (c)^[34]

Fig. 24 Fluorescence (a, the insert is change in color) and UV-Vis spectra (b) of probe **29** (10 $\mu\text{mol/L}$) in the absence and presence of sodium hypochlorite (300 $\mu\text{mol/L}$) in HEPES/CH₃CN with a volume ratio of 1 : 1 (pH=7.2) solution (black line—the probe alone; Red line—sodium hypochlorite added to the probe); Image of cellular endogenous and exogenous HClO by probe **29** (c)

探针 **29** 在细胞内可点亮内源性与外源性的次氯酸, 发出明亮的红色荧光 (图 24c), 这是由于次氯酸对肟基切断后生成 β 位醛基 aza-BODIPY 所致。因此, 探针 **29** 对次氯酸具有良好的选择性 (图 24)。

XU 等^[35]报道了 *meso* 位三苯胺调控的荧光探针 **31** (图 25a), 在探针溶液中加入 HClO 后, 520 nm 处的吸收峰显著降低, 溶液颜色由粉红变为绿色 (图 25b)。探针 **31** 对 ClO⁻ 具有快速的响应和选择特性, 可应用于 ClO⁻ 裸眼检测, 有望在生理学与药物学研究中得到应用。



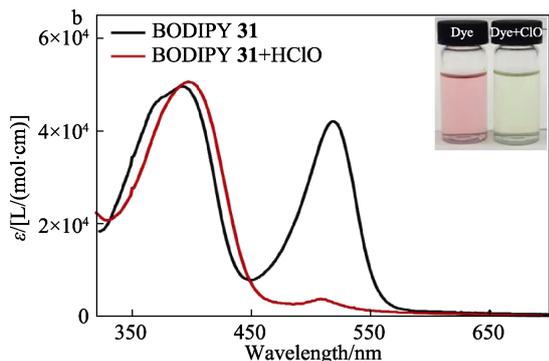


图 25 探针 **31** 结构式 (a) 及加入 HClO (50 $\mu\text{mol/L}$) 前后的 UV-Vis 吸收光谱 (插图为反应前后溶液颜色变化) [35]

Fig. 25 Structure (a) and UV-Vis absorption spectra (b) of probe **31** with and without HClO (50 $\mu\text{mol/L}$) (Inset is color change of solution before and after reaction) [35]

2.1.3 meso 位醛基 BODIPY 探针检测 CN^-

基于探针 **40** [40] 的醛基官能团的缺电子性, 与 CN^- 反应后产生高荧光量子产率的氰醇取代的 BODIPY 探针, 在 508 nm 处吸收峰与 CN^- 有良好的线性关系, 随着 CN^- 浓度的增加, 吸收强度逐渐降低, 溶液颜色从红色变为无色, 可用于 CN^- 裸眼检测 (图 26b、c)。

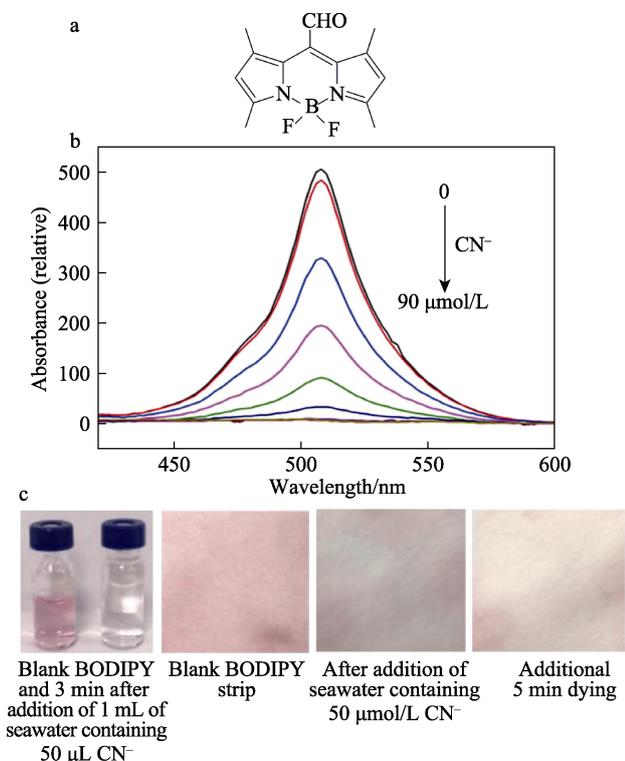


图 26 探针 **40** 结构式 (a); 10 $\mu\text{mol/L}$ 探针 **40** 添加 CN^- 后的 UV-Vis 吸收光谱 (b); 10 $\mu\text{mol/L}$ 探针 **40** 加入 CN^- 前后在溶液与试纸中颜色变化 (c) [40]

Fig. 26 Structure of probe **40** (a); UV-Vis absorption spectra of 10 $\mu\text{mol/L}$ probe **40** after adding CN^- (b); Color change of 10 $\mu\text{mol/L}$ probe **40** in solution and test paper before and after adding CN^- (c)

而制备的探针试纸在滴加 CN^- 后红色明显褪去, 表明探针具有一定的实用性 (图 26c)。

通过在 meso 位芳基中引入水杨醛, 在探针 **44** [42] 中加入 CN^- , 可以转化为相应的氰醇 (图 27)。采用紫外-可见吸收光谱对多种阴离子 (CN^- 、 SCN^- 、 HCO_3^- 、 OAc^- 、 NO_2^- 、 NO_3^- 、 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ 、 SO_3^{2-} 、 SO_4^{2-} 和 N_3^-) 进行检测 (图 28a), 发现只有 CN^- 才导致探针在 342 和 504 nm 处吸光度之比 (A_{342}/A_{504}) 增加 (图 28a), 并在 526 nm 处荧光显著增强 (图 28b 内嵌图)。结果表明, 探针 **44** 对 CN^- 检测具有灵敏性和选择性, 可用作 CN^- 的比色监测和荧光增强型化学传感 (图 28b)。在与探针共抚育的细胞中加入 CN^- 后, 产生明显的绿色荧光发射, 表明探针 **44** 可用于细胞荧光成像 (图 28c)。

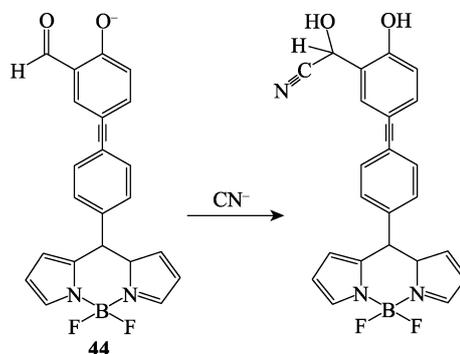
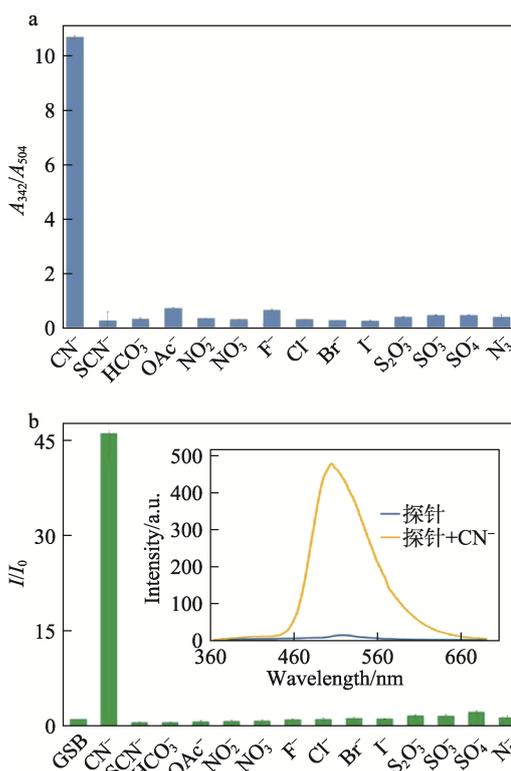


图 27 探针 **44** 加入氰化物 CN^- 后醛基转化为氰醇
Fig. 27 Conversion of formyl group to cyanoalcohol after addition of cyanide CN^- to probe **44**



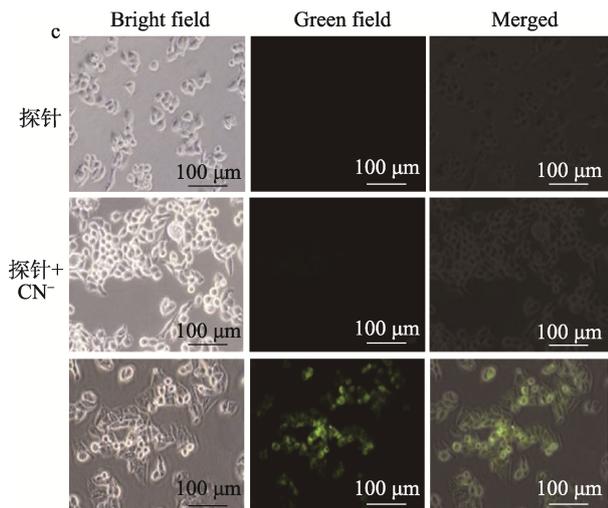


图 28 二甲基亚砜 (DMSO)/Tris 缓冲液 (质量比 9 : 1, pH 7.4) 中加入其他阴离子 (1 mol/L) 后, 探针 44 的 A_{342}/A_{504} (a) 和荧光强度之比 (I/I_0) (b); 探针 44 在有/无 CN^- 条件下的细胞荧光成像图 (c) [42]

Fig. 28 Absorbance ratio (A_{342}/A_{504}) (a) and fluorescence intensity (I/I_0) (b) upon addition of other anions (1 mol/L) in DMSO/Tris buffer (mass ratio of 9 : 1, pH 7.4); Fluorescence images of probe 44 in the presence or absence of CN^- in cells (c)

2.2 检测生物硫醇

生物硫醇, 在维护生命活动中发挥至关重要的作用。半胱氨酸 (Cys) 缺乏表现出水肿、嗜睡、儿童生长缓慢、皮肤病变等症状; 血浆中同型半胱氨酸 (Hcy) 含量升高, 易引起脑卒中和心血管等疾病; 谷胱甘肽 (GSH) 是细胞内分布最广的非蛋白类硫醇, 在维护正常免疫系统功能及整合解毒等方面发挥作用。由于 Cys/Hcy/GSH 结构类似, 在一些性质与反应性上表现近乎一样, 因此排除相互干扰, 精准识别 Cys/Hcy/GSH 极具挑战性。此外, 精准识别这 3 种生物硫醇对于研究细胞功能、疾病预测及临床诊断等领域则具有深远的意义。

2.2.1 α 位醛基 BODIPY 探针检测 Cys

WU 等^[28]发现 3 位醛基 BODIPY 2 (图 3) 与生物硫醇可以进行加成环化 (图 29)。BODIPY 2a 的最大吸收波长为 523 nm, 在加入 Cys 后, 其最大吸收波长明显红移了 20~30 nm。

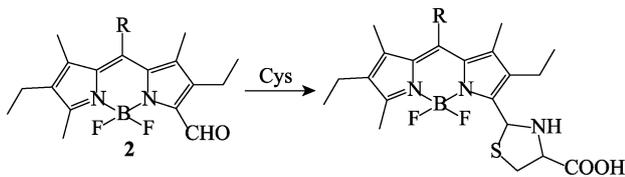


图 29 BODIPYs 2 与 Cys 的反应机制
Fig. 29 Reaction mechanism between BODIPYs 2 and Cys

由于 PET 效应被阻断, 探针 2a~2d 的荧光强度

大大增强, 其最大发射峰的荧光强度均与 Cys 浓度呈线性关系; 溶液颜色发生明显的变化, 从浅橙色到黄绿色 (图 30)。BODIPYs 2 对 Cys 的检测限是 9.79×10^{-5} mol/L, 有较高的灵敏性。

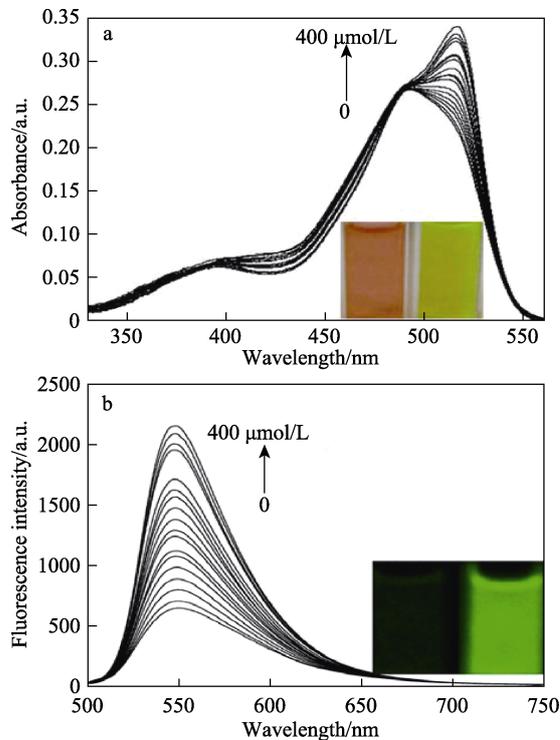
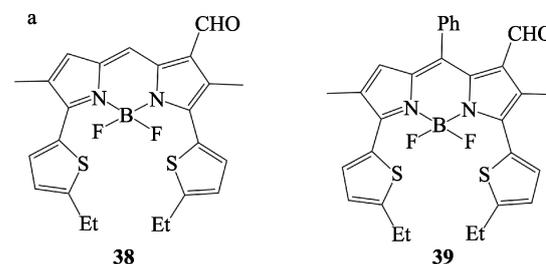


图 30 MeOH/HEPES 缓冲液 (体积比 1 : 1, pH 7.4) 中加入 Cys (0~400 $\mu\text{mol/L}$) 3 h 后, 2a (1×10^{-5} mol/L) 的 UV-Vis 吸收光谱 (a, 插图化合物加入 Cys 前后颜色变化) 和荧光光谱变化 (b, 插图化合物在荧光照射下加入 Cys 前后颜色变化) [28]

Fig. 30 Absorption spectra (a) and fluorescence titration spectra (b) of 2a (1×10^{-5} mol/L) after adding Cys (0~400 $\mu\text{mol/L}$) in MeOH/HEPES buffer solution (volume ratio of 1 : 1, pH 7.4) (The insert is change in color)

2.2.2 1,7 位醛基 BODIPY 探针检测 Cys

向 1 位醛基取代 BODIPY 探针 38 和 39 中加入 Cys, 溶液颜色有明显的变化, 从浅蓝色到深蓝色^[39]。与探针 2 不同的是, 1 位醛基取代与 Cys 环化后, 紫外-可见吸收光谱与荧光光谱均产生了一定程度的蓝移, 荧光产生比率型信号变化。因此, 探针 38 和 39 在生理条件下可用于检测 Cys, 并在红外发射治疗窗口 (650~800 nm) 中能够比率检测 Cys (图 31)。



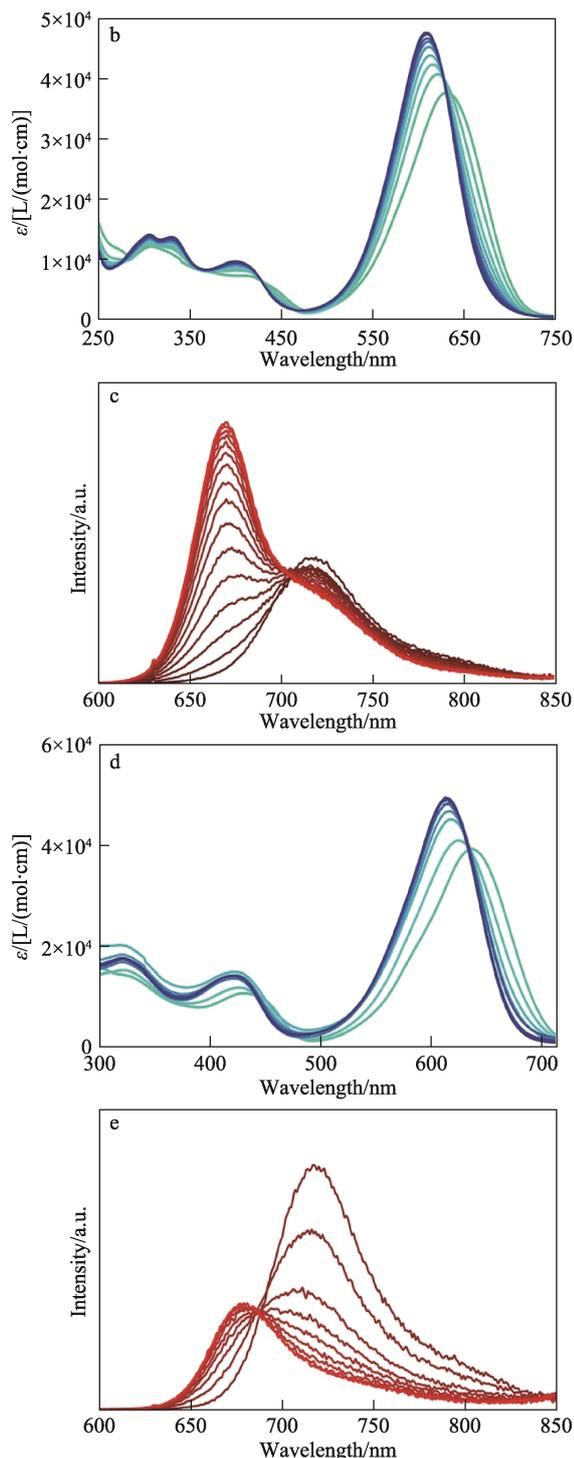


图 31 探针 **38** 和 **39** 结构式 (a); BODIPY **38** 在 PBS 中与 Cys 反应前后的 UV-Vis 吸收光谱 (b) 和荧光光谱 (c); BODIPY **39** 在 DMSO 中与 Cys 反应时的 UV-Vis 吸收光谱 (d) 和荧光光谱 (e) [39]

Fig. 31 Structure of probes **38** and **39** (a); UV-Vis absorption spectra (b) and fluorescence spectra (c) of BODIPY **38** before and after reaction with Cys in PBS; UV-Vis absorption spectra (d) and fluorescence spectra (e) of BODIPY **39** before and after reaction with Cys in DMSO

2.2.3 *meso* 位醛基 BODIPY 探针检测 Hcy

ZHANG 等 [41] 将 *meso* 位醛基取代与并环调控策

略结合设计了 BODIPY 探针 **43**, 可以通过醛基对硫醇环化反应来检测硫醇。与 1,3 位醛基取代的探针不同, 用高半胱氨酸 (Hcy) 处理探针 **43** 后, 紫外-可见吸收光谱发生蓝移, 染料的吸收和发射最大波长分别为 661 和 678 nm, 但仍在 NIR 区域, 而荧光量子产率为 0.92, 在 687 nm 处有一个等节点, 荧光强度随着 Hcy 含量的增加而呈线性变化, 实现了 Hcy 的吸收比率变化与荧光增强的高灵敏度、高选择性检测 (图 32)。

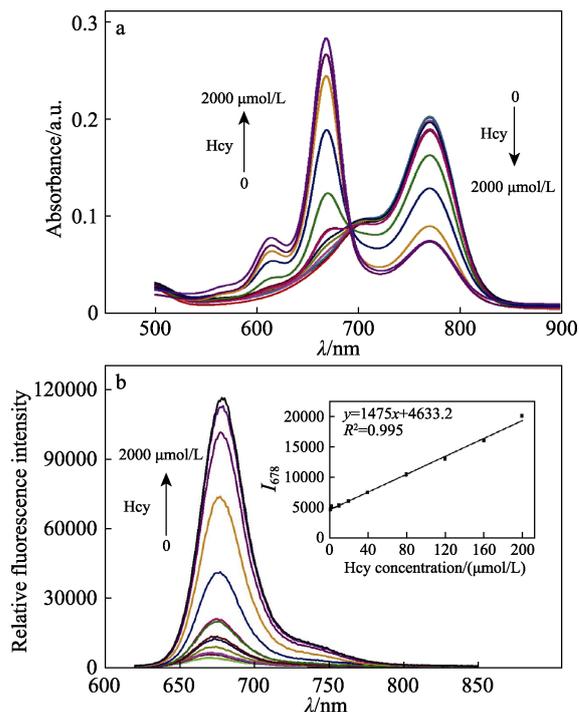


图 32 20 $\mu\text{mol/L}$ 探针 **43** (体积比 8 : 2 的 MeCN- H_2O 为溶剂) 在 Hcy 浓度 0~2000 $\mu\text{mol/L}$ 反应 4 h 后的 UV-Vis 吸收光谱 (a) 和荧光光谱 (激发波长为 620 nm) (b) [41]

Fig. 32 UV-Vis absorption (a) and fluorescence spectra (b) of 20 $\mu\text{mol/L}$ probe **43** (MeCN- H_2O solution with a volume ratio of 8 : 2) at Hcy concentration of 0~2000 $\mu\text{mol/L}$ for 4 h (excitation wavelength is 620 nm) (b) [41]

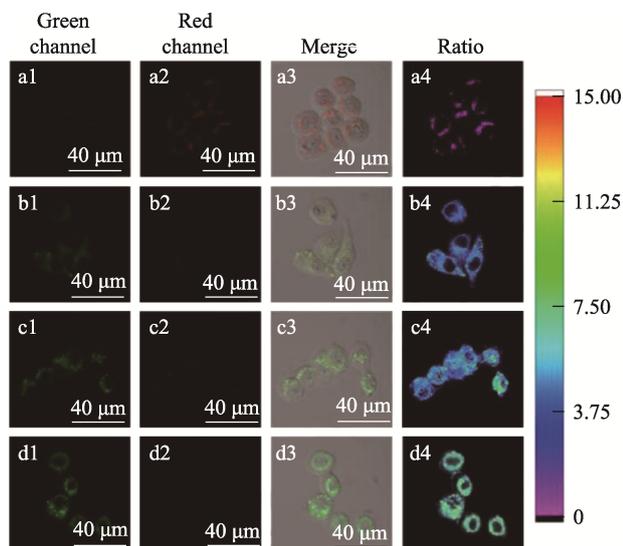
2.3 在生物成像检测方面的应用

活细胞成像可以长时间观察细胞中的荧光分子的运动, 可以揭示细胞间或细胞内生物大分子的变化过程。因而, 活细胞成像是目前分子水平上的生物活性研究的最有效手段。所以, 将探针对离子识别应用到细胞水平上是提升染料探针智能化应用的重要用途。

2.3.1 α 位醛基 BODIPY 探针的细胞成像

KANG 等 [27] 合成的 3-位醛基-BODIPY 探针 **1** (图 2) 对 HepG-2 细胞中 CN^- 能够进行比率型细胞荧光成像 (图 33)。如图 33a3 绿色通道与红色通道的荧光比率很低, 而随着 CN^- 浓度的升高, 图 33b3

红色通道荧光信号明显下降，绿色通道荧光信号略有增加。但图 33c3 红色通道和绿色通道几乎没有荧光，比值明显增加，而图 33d3 红色通道无明显变化，但绿色通道有强烈的荧光信号，比值增加非常明显。结果表明，探针 1 具备良好的生物相容性，可以穿透细胞膜，用于活细胞中 CN⁻比率荧光成像检测。



激发波长为 488 nm；绿色发射通道为 530~570 nm；红色发射通道为 630~670 nm

图 33 HepG-2 细胞与探针 1 (20 μmol/L) 孵育 20 min 的成像 (a1~a4)；50 μmol/L CN⁻处理 HepG-2 细胞 20 min 的成像 (b1~b4)；HepG-2 细胞与探针 1 (20 μmol/L) 孵育 20 min，然后与 CN⁻ (100 μmol/L) 孵育 20 min 的成像 (c1~c4)；HepG-2 细胞与探针 1 (20 μmol/L) 孵育 20 min，然后与 CN⁻ (150 μmol/L) 孵育 20 min 的成像 (d1~d4) [27]

Fig. 33 Images of HepG-2 cells incubated with probe 1 (20 μmol/L) for 20 min (a1~a4); Images of HepG-2 cells treated with 50 μmol/L CN⁻ for 20 min (b1~b4); Images of HepG-2 cells incubated with probe 1 (20 μmol/L) for 20 min, and then with CN⁻ (100 μmol/L) for 20 min (c1~c4); Images of HepG-2 cells incubated with probe 1 (20 μmol/L) for 20 min and then with CN⁻ (150 μmol/L) for 20 min (d1~d4) [27]

HE 等 [44] 制备的 3 位醛基 BODIPY 17 (图 9) 与活细胞中生物硫醇 GSH 进行 Vilsmeier-Haack 加成反应后，探针的荧光强度明显增强 (图 34)。将探针 17 与细胞共孵育，包括小鼠黑色素瘤细胞 (B16F10)、人表皮角质形成细胞 (HEK-A) 和恶性黑色素瘤细胞 (A375)，探针显示出红色荧光，证实了探针具有足够的细胞通透性。不同细胞体系的荧光信号比不同，说明这些细胞中生物硫醇水平存在差异。该探针对生物硫醇具有较高的灵敏度和

选择性，能够以高时空分辨率检测线粒体和内质网中的生物硫醇。

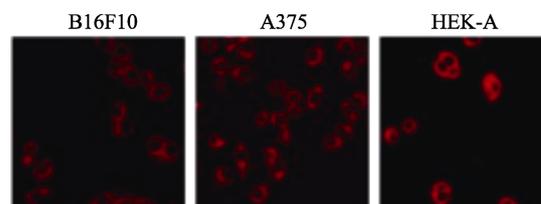
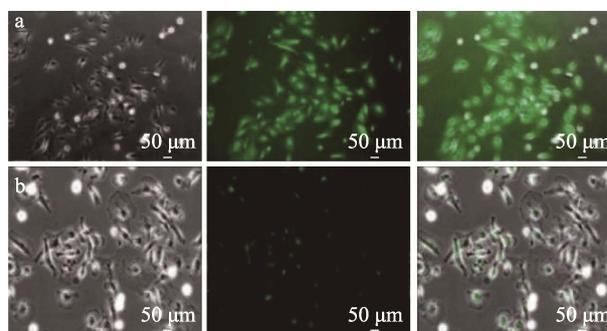


图 34 B16F10、A375 和 HEK-A 细胞与探针 17 (2 μmol/L) 孵育 30 min 的共聚焦荧光图像 [44]

Fig. 34 Confocal fluorescence images of B16F10, A375, and HEK-A cells incubated with probe 17 (2 μmol/L) for 30 min [44]

MADHU 等 [43] 在生物体系中测试 3,5 位双醛基 BODIPY 探针 18 (图 10) 对 CN⁻ 反应性，使用人类乳腺癌细胞 (MDA-MB-231) 进行荧光成像 (图 35)。通过荧光共聚焦成像仪观察到，添加 CN⁻ 前后细胞内的荧光信号变化明显。如图 35 所示，未处理的细胞没有荧光。经过 BODIPY 探针处理的细胞显示出强的绿色荧光发射 (图 35a)，表明探针可进入细胞内发出荧光信号。再加入 CN⁻ 处理，细胞显示出绿色荧光猝灭效应 (图 35b)，这与体外测试的结果高度吻合，表明探针能够监测细胞内的 CN⁻。

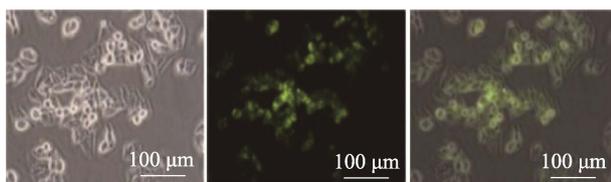


左列代表明场图像；中间代表荧光图像；右列代表叠加图像
图 35 BODIPY 18 孵育 MDA-MB-231 细胞加入 CN⁻ 前后的 (a) 和 (b) 的活细胞成像 [43]

Fig. 35 Live cell imaging of MDA-MB-231 cells incubated with BODIPY 18 before (a) and after (b) addition of CN⁻ [43]

2.3.2 meso 位醛基 BODIPY 探针的细胞成像

SUKATO 等 [42] 用探针 44 (图 21) 检测活细胞中的氰化物。将 HepG2 细胞用 NaCN 孵育 60 min，然后加入 44 (0.5 μmol/L) 再孵育 30 min。在荧光显微镜下，HepG2 细胞的细胞质中明显可见强烈的绿色荧光发射，表明 meso 位醛基 BODIPY 探针 44 可以作为探针在活细胞中对 CN⁻ 选择性成像 (图 36)。



左列代表明场图像; 中间代表荧光图像; 右列代表叠加图像

图 36 HepG2 细胞用氰化钠处理 60 min, 之后用 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 探针 **44** 孵育 30 min 的荧光成像图^[42]

Fig. 36 Fluorescence imaging of viable HepG2 cells treated with sodium cyanide for 60 min and then incubated with 0.5 $\mu\text{mol/L}$ probe **44** for 30 min^[42]

3 结束语与展望

本文综述了经典探针 BODIPY 母核 1~8 位点上引入醛基, 设计合成醛基取代 BODIPY 类荧光探针的方法。其探针结构构象可分为 α 位醛基 BODIPY、 β 位醛基 BODIPY、*meso* 位醛基 BODIPY 及 1,7 位醛基 BODIPY。 α 位与 β 位醛基化可采用氧化或甲酰化反应, 易于制备。相对醛基直接引入 BODIPY 母核的 *meso* 位或 1,7 位, 通过芳基作为连接基团, 可以实现醛基在 *meso* 位简便引入。不同的醛基位点调控赋予了 BODIPY 差异化的光谱性能与应用价值。醛基取代 BODIPY 具有光物理、化学和光化学性质可调节特性, 实现对分析物的高灵敏度与高选择性识别。虽然醛基 BODIPY 探针在生物分子可视化领域取得了一些进展, 但仍存在很多问题与挑战, 例如: 提升探针单一性检测能力, 增强探针对近红外光的吸收利用, 研发双光子荧光探针等。开发具有更加灵敏传感效果的新型醛基 BODIPY 探针, 及深度剖析识别机制, 也有待进一步研究。此外, 设计便捷、绿色的醛基取代 BODIPY 路线, 构建创新型分子结构, 拓展交叉学科应用前景也是未来的发展方向。期望醛基取代 BODIPY 智能探针的后续在生物分子成像、临床疾病诊断和治疗上实现突破性的进展。

参考文献:

- [1] LOUDET A, BURGESS K. BODIPY dyes and their derivatives: Syntheses and spectroscopic properties[J]. *Chemical Reviews*, 2007, 107(11): 4891-4932.
- [2] CHEN W, MA X, CHEN H, *et al.* Fluorescent probes for pH and alkali metal ions[J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2021, 427: 213584.
- [3] PARK S H, KWON N, LEE J H, *et al.* Synthetic ratiometric fluorescent probes for detection of ions[J]. *Chemical Society Reviews*, 2020, 49: 143-179.
- [4] SEDGWICK A C, WU L, HAN H H, *et al.* Excited-state intramolecular proton-transfer (ESIPT) based fluorescence sensors and imaging agents[J]. *Chemical Society Reviews*, 2018, 47(23): 8842-8880.
- [5] WU D, SEDGWICK A C, GUNNLAUGSON T, *et al.* Fluorescent chemosensors: The past, present and future[J]. *Chemical Society Reviews*, 2017, 46(23): 7105-7123.
- [6] CHAN J, DODANI S C, CHANG C J. Reaction-based small-molecule fluorescent probes for chemoselective bioimaging[J]. *Nature Chemistry*, 2012, 4(12): 973-984.
- [7] ZHANG B X, GE C P, FANG J G, *et al.* Selective selenol fluorescent probes: Design, synthesis, structural determinants and biological applications[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2015, 137: 757-769.
- [8] JIAO X Y, XIAO Y S, TANG B, *et al.* Evaluating drug-induced liver injury and its emission via discrimination and imaging of HClO and HgS with a two-photon fluorescent probe[J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90: 7510-7516.
- [9] WANG X, LI P, TANG B, *et al.* Spying on the function of hydroxyl radical in brain of mice with depression phenotypes by two-photon fluorescence imaging[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, 131: 4722-4726.
- [10] CHENG D, GONG X Y, ZHANG X B, *et al.* A high-selectivity fluorescent reporter toward peroxynitrite in coexisting nonalcoholic fatty liver and drug induced liver diseases model[J]. *Analytical Chemistry*, 2020, 92: 11396-11404.
- [11] JIANG W L, WANG W X, LI C Y, *et al.* Construction of NIR and ratiometric fluorescent probe for monitoring carbon monoxide under oxidative stress in zebrafish[J]. *Analytical Chemistry*, 2021, 93: 2510-2518.
- [12] HU J J, WONG N K, LU M Y, *et al.* Fluorescent probe HKSOX-1 for imaging and detection of endogenous superoxide in live cells and *in vivo*[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2015, 137: 6837-6843.
- [13] ZHAN Z X, LIU R, LV Y, *et al.* A novel turn-on fluorescent probe for exogenous and endogenous imaging of hypochlorous acid in living cells and quantitative application in flow cytometry[J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89: 9544-9551.
- [14] XUE Z W, ZHU R, HAN S F, *et al.* An organelle-directed staudinger reaction enabling fluorescence-on resolution of mitochondrial electropotentials via a self-immolative charge reversal probe[J]. *Analytical Chemistry*, 2018, 90: 2954-2962.
- [15] WU D, RYU J C, YOON J Y, *et al.* A far red emitting fluorescence probe for sensitive and selective detection of peroxynitrite in live cells and tissues[J]. *Analytical Chemistry*, 2017, 89: 10924-10931.
- [16] ALEXEY N B, BOSSI M L, LUKINAVICIUS G, *et al.* Triarylmethane fluorophores resistant to oxidative photobleaching[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2019, 141: 981-989.
- [17] LI Y P, ZHANG N, WANG H L, *et al.* Fluorescence anisotropy-based signal-off and signal-on aptamer assays using lissamine Rhodamine B as label for ochratoxin A[J]. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2020, 68: 4277-4283.
- [18] NING J, WANG W, FENG L, *et al.* Targeted enzyme activated two-photon fluorescent probes: A case study of CYP3A4 using a two-dimensional design strategy[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2019, 131: 10064-10068.
- [19] LI Z A, ZHAO P, ALEX K, *et al.* Zwitterionic cyanine-cyanine salt: Structure and optical properties[J]. *The Journal of Physical Chemistry C*, 2016, 120: 15378-15384.
- [20] HE Y, ZHU B, LI Q, *et al.* Chain length modulated dimerization and cyclization of terminal thienyl-blocked oligopyrroles[J]. *Organic Letters*, 2022, 24 (29): 5428-5432.
- [21] PAK Y Y, LI J, YOON J Y, *et al.* Mitochondria-targeted reaction based fluorescent probe for hydrogen sulfide[J]. *Analytical Chemistry*, 2016, 88: 5476-5481.
- [22] DO T T, PHAM H D, SONAR P, *et al.* Molecular engineering strategy for high efficiency fullerene-free organic solar cells using conjugated 1,8-naphthalimide and fluorenone building blocks[J]. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2017, 9: 16967-16976.

- [23] LI P, ZHANG D, CHEN T, *et al.* Aggregation-caused quenching-type naphthalimide fluorophores grafted and ionized in a 3D polymeric hydrogel network for highly fluorescent and locally tunable emission[J]. *ACS Macro Letters*, 2019, 8(8): 937-942.
- [24] MENG X J (孟宪娇). Continuous recognition of Cu^{2+} and pyrophosphate based on BODIPY fluorescent probe[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2021, 38(10): 2024-2041.
- [25] CHU Z X (储正相), WANG Y T (王雨田), MA Z X (马振兴), *et al.* Synthesis and photophysical properties of biological thiol fluorescent probe based on BODIPY[J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2020, 37(7): 1372-1378.
- [26] WAGNER R W, LINDSER J S. Boron-dipyrromethene dyes for incorporation in synthetic multi-pigment light-harvesting arrays[J]. *Pure & Applied Chemistry*, 1996, 68(7): 1373-1380.
- [27] KANG J, HUO F, ZHANG Y, *et al.* A novel near-infrared ratiometric fluorescent probe for cyanide and its bioimaging applications[J]. *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2018, 209: 95-99.
- [28] WU Q H, ZHOU J, WU Y, *et al.* Highly selective colorimetric and fluorescent BODIPY dyes for sensing of cysteine and/or homocysteine[J]. *New Journal of Chemistry*, 2016, 40(2): 1387-1395.
- [29] RAMOS-TORRES Á, AVELANAL-ZABALLA E, PRIETO-CASTANEDA A, *et al.* Formyl BODIPYs by pcc-promoted selective oxidation of α -methyl BODIPYs, synthetic versatility and applications[J]. *Organic Letters*, 2019, 21(12): 4563-4566.
- [30] LV F, YU Y, HAO E, *et al.* Highly regioselective α -formylation and α -acylation of BODIPY dyes *via* tandem cross-dehydrogenative coupling with *in situ* deprotection[J]. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2019, 17(20): 5121-5128.
- [31] JUAREZ L A, COSTERO A M, PARRA M, *et al.* 3-Formyl-BODIPY phenylhydrazone as a chromo-fluorogenic probe for selective detection of NO_2 (g)[J]. *Chemistry*, 2016, 22(25): 8448-8451.
- [32] MADHU S, RAO M R, SHAIKH M S, *et al.* 3,5-Diformylboron dipyrromethenes as fluorescent pH sensors[J]. *Inorganic Chemistry*, 2011, 50(10): 4392-4400.
- [33] JIAO L, YU C, LI J, *et al.* β -Formyl-BODIPYs from the Vilsmeier Haack reaction[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2009, 74(19): 7525-7528.
- [34] GAO Y, PAN Y, CHI Y, *et al.* A "reactive" turn-on fluorescence probe for hypochlorous acid and its bioimaging application[J]. *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2018, 206: 190-196.
- [35] XU X X, YING Q. A novel pyridyl triphenylamine-BODIPY aldoxime: Naked-eye visible and fluorometric chemodosimeter for hypochlorite[J]. *Spectrochimica Acta, Part A: Molecular & Biomolecular Spectroscopy*, 2017, 183: 356-361.
- [36] GONALVES R, PINA J, COSTA S, *et al.* Synthesis and characterization of aryl-substituted BODIPY dyes displaying distinct solvatochromic singlet oxygen photosensitization efficiencies[J]. *Dyes and Pigments*, 2021, 196: 109784.
- [37] ZHU S, BI J, VEGESNA G, *et al.* Functionalization of BODIPY dyes at 2,6-positions through formyl groups[J]. *RSC Advances*, 2013, 3(14): 4793-4800.
- [38] KUMAR S, THORAT K G, RAVIKANTH M, *et al.* Synthesis and properties of covalently linked aza-BODIP-BODIPY dyads and aza-BODIPY-(BODIPY)₂ triads[J]. *Journal of Organic Chemistry*, 2017, 82(13): 6568-6577.
- [39] POIREL A, DE NICOLA A, ZIESSEL R, *et al.* Thiazolidine derivatives from fluorescent dithienyl-BODIPY-carboxaldehydes and cysteine[J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 2014, 79(23): 11463-11472.
- [40] KAYA S. Rapid and highly selective BODIPY based turn-off colorimetric cyanide sensor[J]. *Chemistry Select*, 2021, 6(40): 10910-10917.
- [41] ZHANG J, JIANG X D, SHAO X, *et al.* A turn-on NIR fluorescent probe for the detection of homocysteine over cysteine[J]. *RSC Advances*, 2014, 4(96): 54080-54083.
- [42] SUKATO R, SANGPETCH N, PALAGA T, *et al.* New turn-on fluorescent and colorimetric probe for cyanide detection based on BODIPY-salicylaldehyde and its application in cell imaging[J]. *Journal of Hazardous Materials*, 2016, 314: 277-285.
- [43] MADHU S, BASU S K, JADHAV S, *et al.* 3,5-Diformylborondipyrromethene for selective detection of cyanide anion[J]. *Analyst*, 2012, 138(1): 299-306.
- [44] HE R K, ZHANG Y C, MADHU S, *et al.* BODIPY based realtime, reversible and targeted fluorescent probes for biorthol imaging in living cells[J]. *Chemical Communications*, 2020, 56(93): 14717-14720.

(上接第 1201 页)

- [91] WANG Z, LIU J, LI Z, *et al.* Crosslinking modification of a porous metal-organic framework (UiO-66) and hydrogen storage properties [J]. *New Journal of Chemistry*, 2020, 44(26): 11164-11171.
- [92] KIM K C. Design strategies for metal-organic frameworks selectively capturing harmful gases[J]. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2018, 854: 94-105.
- [93] DRISCOLL D M, TROYA D, USOV P M, *et al.* Geometry and energetics of CO adsorption on hydroxylated UiO-66[J]. *Physical Chemistry Chemical Physics*, 2019, 21(9): 5078-5085.
- [94] LI Z, LIAO F, JIANG F, *et al.* Capture of H_2S and SO_2 from trace sulfur containing gas mixture by functionalized UiO-66 (Zr) materials: A molecular simulation study[J]. *Fluid Phase Equilibria*, 2016, 427: 259-267.
- [95] YANG Q, VAESSEN S, RAGON F, *et al.* A water stable metal-organic framework with optimal features for CO_2 capture[J]. *Angewandte Chemie International Edition*, 2013, 52(39): 10316-10320.
- [96] BAMBALAZA S E, LANGMI H W, MOKAYA R, *et al.* Experimental demonstration of dynamic temperature-dependent behavior of UiO-66 metal-organic framework: Compaction of hydroxylated and dehydroxylated forms of UiO-66 for high-pressure hydrogen storage [J]. *ACS Applied Materials and Interfaces*, 2020, 12(22): 24883-24894.
- [97] ZHANG Z, LI Z, DONG Z, *et al.* Synergy of photocatalytic reduction and adsorption for boosting uranium removal with $\text{PMo}_{12}/\text{UiO-66}$ heterojunction[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2022, 33(7): 3577-3580.
- [98] REN L F (任龙芳), GAO X D (高晓东), ZHANG X Y (张馨月), *et al.* Preparation of $\text{UiO-66-NH}_2/\text{MoS}_2@PUF$ and its adsorption to Cr(VI) [J]. *Fine Chemicals (精细化工)*, 2023, 40(2): 398-406,447.
- [99] ZHANG X W, YANG Y X, QIN P G, *et al.* Facile preparation of nano- $g\text{-C}_3\text{N}_4/\text{UiO-66-NH}_2$ composite as sorbent for high-efficient extraction and preconcentration of food colorants prior to HPLC analysis[J]. *Chinese Chemical Letters*, 2022, 33(2): 903-906.
- [100] YANG W, YU T, SUN L, *et al.* Pore-expanded UiO-66 pellets for efficient bisphenol A adsorption[J]. *Chemical Engineering Journal*, 2023, 455: 140843.