

1-氰基-中氮茛-3-[N-(2-氨基乙基)]甲酰胺 的合成及其 Cu^{2+} 荧光探针行为

杨 倩¹, 臧欣欣¹, 吴 婧², 王炳祥¹

(1.江苏省生物功能材料重点实验室,江苏省生物医药功能材料工程研究中心,南京师范大学化学与材料科学学院,江苏 南京 210023)
(2.中国药科大学国际医药商学院,江苏 南京 211198)

[摘要] 设计合成了 1-氰基-中氮茛-3-[N-(2-氨基乙基)]甲酰胺(化合物 3). 通过 IR, ^1H NMR 对其结构进行了表征,测试了其紫外光谱和荧光光谱,研究了其对 Cu^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 的识别作用,发现 Zn^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Co^{2+} 、 Mg^{2+} 、 Na^+ 、 K^+ 和 Ca^{2+} 对化合物 3 的荧光光谱几乎没有影响,但 Cu^{2+} 对化合物 3 有非常强大亲和力, Cu^{2+} 可以使化合物 3 的荧光发射明显猝灭,化合物 3 在 DMSO 溶剂中作为铜离子荧光探针,受常见离子干扰较小,对于铜离子有着较高的选择性.

[关键词] 1-氰基-中氮茛-3-[N-(2-氨基乙基)]甲酰胺, Cu^{2+} , 荧光探针

[中图分类号] O626 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2015)02-0065-04

Studies on Synthesis of 1-Cyano-indolizine-3-[N-(2-aminoethyl)] Carboxamide and Its Application as Fluorescent Sensors for Cu^{2+}

Yang Qian¹, Zang Xinxin¹, Wu Jing², Wang Bingxiang¹

(1.Jiangsu Key Laboratory of Biofunctional Materials, Jiangsu Research Center of Biomedical Functional Materials Engineering,
School of Chemistry and Materials Science, Nanjing Normal University, Nanjing 210023, China)
(2.School of International Pharmaceutical Business, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

Abstract: We report here the synthesis of 1-cyano-indolizine-3-[N-(2-aminoethyl)] carboxamide (No. 3 compound) and the study of it as fluorescent probe for Cu^{2+} ions. The structure of the compound 3 was determined by IR, ^1H NMR. Its UV and fluorescence spectra were measured. The influences of eight metal ions such as Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Mg^{2+} , Na^+ , K^+ and Ca^{2+} on its fluorescence property was studied. Spectroscopic study revealed that the compound 3 had rather strong affinity toward Cu^{2+} . The specificity of the compound 3 toward Cu^{2+} was determined. Nearly no fluorescence intensity changes were observed in emission spectra with Zn^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} but Ni^{2+} and Co^{2+} . However, under identical conditions, the study showed fluorescence quenching from Cu^{2+} . So we have developed a new fluorescent sensor. It showed high selectivity toward Cu^{2+} in DMSO.

Key words: 1-cyano-indolizine-3-[N-(2-aminoethyl)] carboxamide, Cu^{2+} , fluorescence probes

分子荧光技术是分子识别的重要手段之一^[1,2]. 铜是在生命系统中广泛存在的一种重要的微量元素和营养素,但其在细胞中的分布又受到严格的控制,铜在细胞中平衡的改变会导致抑制神经性疾病^[2],铜在生命体中还参与电子传递、氧化还原等一系列过程,因此,检测铜离子,尤其是研究其在化学反应和生命活动中的作用过程具有重要意义^[1-6]. 荧光传感器的光信号易于检测,灵敏度高,使用方便. 所以,寻找能够高选择的识别铜离子的荧光传感器倍受重视.

中氮茛衍生物是一类具有特殊光学性能的氮杂多环化合物,其光谱行为特别是荧光性质国内外迄今报道仍较少. 因此,研究其合成和光学性质对该类化合物的应用开发具有重要的理论和实际意义^[7-11]. 在前期

收稿日期:2014-04-03.

基金项目:2013 年地方高校国家级大学生创新创业训练计划项目、江苏省高等学校大学生实践创新训练计划项目.

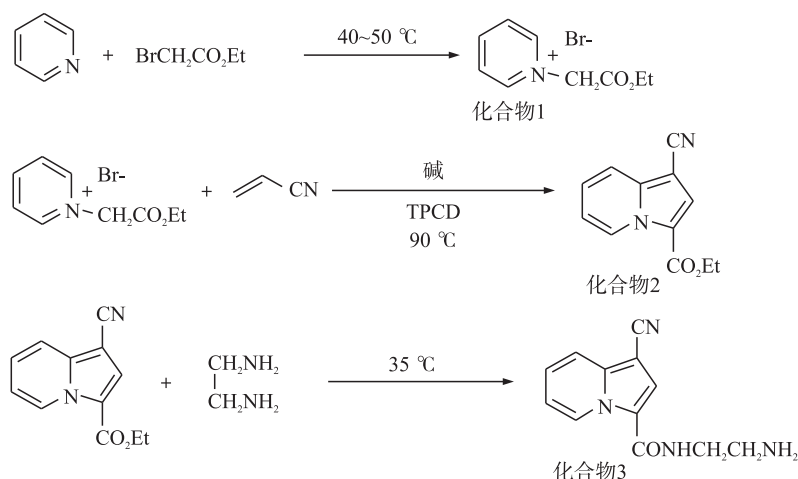
通讯联系人:吴婧,博士,讲师,研究方向:药物化学. E-mail: nswujing@163.com

的工作中^[7-11]报道了部分不同取代基的中氮茇类化合物的紫外光谱和荧光光谱,初步讨论了取代基效应对其紫外光谱和荧光光谱的影响以及其分子结构与光谱性质之间的某些关系,研究了溶剂效应对其紫外光谱和荧光光谱的影响. 本文设计合成了 1-氰基-中氮茇-3-[N-(2-氨基乙基)]甲酰胺(化合物 3),研究了其对 Cu^{2+} 的识别作用.

1 实验部分

1.1 仪器和试剂

X-4 显微熔点测定仪,温度未作校正;Bruker 公司 ACF-400 型核磁共振仪, CDCl_3 或二甲亚砜(DMSO)- d_6 为溶剂,四甲基硅烷(TMS)为内标;Nicolet Nexus 670 型红外光谱仪,固体样品用 KBr 压片;双聚焦 VG-ZAB-HS 型质谱仪;Vario EL III 元素分析仪;Varian 公司的 Cary5000 紫外可见光谱仪;Varian 公司的 Cary Eclipse 荧光分析仪;SJ-4A 型 pH 计. 合成中所用的溶剂为化学纯或分析纯,测试试剂为分析纯或优级纯,试剂使用前经过处理,各溶剂使用前通过空白测试. 金属离子化合物 ZnCl_2 、 CuCl_2 、 CoCl_2 、 NiCl_2 、 NaCl 、 KCl 、 MgCl_2 、 CaCl_2 为分析纯产品;鎓盐 1 参考文献[10]制备;化合物 2 参考文献[10]制备,熔点: $75 \sim 76^\circ\text{C}$ (文献值^[10] $75 \sim 76^\circ\text{C}$);1-氰基-中氮茇-3-[N-(2-氨基乙基)]甲酰胺(化合物 3)合成路线如下所示.



1.2 1-氰基-中氮茇-3-[N-(2-氨基乙基)]甲酰胺(化合物 3)的制备及结构表征

在 100 mL 圆底烧瓶中加入 30 mL 新蒸的无水乙二胺、5 mmol 的化合物 2,在 35°C 下反应 36 h(TLC 跟踪),过量的乙二胺减压蒸出. 冷却后,得到白色固体,用无水乙醚洗数次,真空干燥后,无水乙醇重结晶 3 次,可得到纯的产物 3,纯度 99.9%. 白色固体,产量为 0.82 g,熔点: $125 \sim 126^\circ\text{C}$,产率 72%. 化合物 3 的分析和光谱数据如下:IR(KBr), $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3 376.6, 3 346.2, 3 282.5, 3 101.7, 2 923.3, 2 878.5, 2 211.8, 1 638.4, 1 600.5, 1 548.2, 1 513.6, 1 491.0, 1 437.1, 1 412.0, 1 235.9, 754.2, 711.4, 630.6; ^1H NMR(二甲亚砜(DMSO)- d_6 , 400 MHz), δ : 2.02 (br, 2H, $-\text{NH}_2$), 2.70 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 3.26 ~ 3.30 (m, 2H, $-\text{CH}_2-$), 7.10 ~ 7.14 (m, 1H, ArH), 7.40 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, ArH), 7.76 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, ArH), 7.98 (s, 1H, ArH), 8.43 (t, 1H, $J = 5.11$ Hz, $-\text{NH}-$), 9.66 (d, 1H, $J = 7.15$ Hz, ArH).

1.3 分析实验

选择极性不同的 6 种溶剂(乙醇、甲苯、环己烷、N,N-二甲基甲酰胺(DMF)、二氯甲烷、四氯化碳)配制浓度为 10^{-5} mol/L 的化合物 3 的溶液,进行化合物 3 在不同溶剂中的紫外光谱和荧光光谱实验. 具体数据见图 1 和表 1.

室温下,用 50 mL 容量瓶配制浓度为 10^{-5} mol/L 化合物 3 的二甲亚砜(DMSO)溶液,移 3 mL 至石英比色皿中,

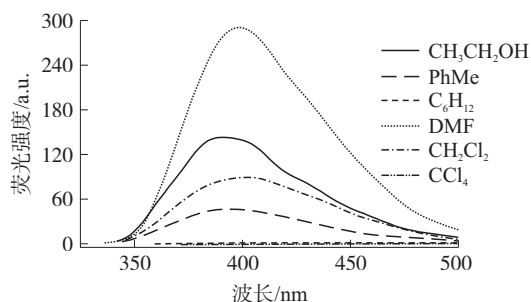


图 1 化合物 3 在不同溶剂中的荧光光谱

Fig. 1 Fluorescence emission spectra of compound 3 in different solvents

定量加入金属离子溶液,搅拌均匀后以 313 nm 为激发波长,于 360~600 nm 扫描范围内检测荧光,具体数据见表 2.

表 1 化合物 3 的荧光光谱数据(激发波长=313 nm,狭缝宽度=5 nm×5 nm)

Table 1 Fluorescence spectral data of compound 3

化合物 3 溶剂	CH ₃ CH ₂ OH		PhMe		C ₆ H ₁₂		DMF		CH ₂ Cl ₂		CCl ₄	
	λ_{ex}	λ_{em}	λ_{ex}	λ_{em}	λ_{ex}	λ_{em}	λ_{ex}	λ_{em}	λ_{ex}	λ_{em}	λ_{ex}	λ_{em}
λ_{max} (nm)	325	391	322	392	326	/	313	398	323	400	338	/

表 2 金属阳离子存在下化合物 3 的荧光发射强度(激发波长=313 nm,狭缝宽度=5 nm×2.5 nm)

Table 2 Fluorescence emission intensity of compound 3 with metal ions

化合物 3	无离子	Cu ²⁺	Zn ²⁺	Ni ²⁺	Co ²⁺	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺
荧光强度(a.u.)	595	199	594	500	526	595	595	593	592

2 结果与讨论

2.1 化合物 3 的荧光光谱

配制浓度为 10⁻⁵ mol/L 的化合物 3 的乙醇溶液,进行化合物 3 在乙醇溶剂中的紫外光谱和荧光光谱实验,结果发现化合物 3 的紫外光谱最大吸收波长在 325 nm,最大荧光发射波长在 391 nm. 在极性不同的 6 种溶剂(乙醇、甲苯、环己烷、DMF、二氯甲烷、四氯化碳)中的化合物 3 激发光谱和发射光谱数据见图 1 和表 1.

2.2 化合物 3 对 Cu²⁺ 的选择性识别

研究了 1-氰基-中氮茛-3-[N-(2-氨基乙基)]甲酰胺对金属离子的识别作用,分别选择 Cu²⁺、Zn²⁺、Ni²⁺、Co²⁺、Mg²⁺、Na⁺、K⁺、Ca²⁺ 等 8 种金属阳离子进行离子识别实验,室温下,配制浓度为 1×10⁻⁵ mol/L 的化合物 3 的 DMSO 溶液,分别测定 Cu²⁺、Zn²⁺、Ni²⁺、Co²⁺、Mg²⁺、Na⁺、K⁺、Ca²⁺ 等阳离子浓度为主体化合物 3 浓度 300 倍时的荧光光谱(数据见表 2),通过比较发现加入 Cu²⁺、Ni²⁺、Co²⁺ 后则引起化合物 3 荧光强度有所猝灭,其中 Cu²⁺ 猝灭程度最大,达到 66.5%,Ni²⁺、Co²⁺ 干扰不大. 其他几种金属阳离子几乎无干扰. 化合物 3 对 Cu²⁺ 的具有选择性识别作用.

在筛选实验的基础上,进一步研究了铜离子浓度对主体化合物 3 荧光光谱的影响. 浓度梯度试验的结果见图 2. 在图 2 中,主体化合物 3 的浓度保持 10⁻⁵ mol/L 不变,加入的金属 Cu²⁺ 的浓度分别为(在图 2 中从上至下):0, 2×10⁻³ mol/L, 3×10⁻³ mol/L, 4×10⁻³ mol/L, 5×10⁻³ mol/L 时. 可以看出,原来主体化合物 3 在 416 nm 处有一个荧光发射峰,随着铜离子浓度的增加,主体化合物 3 的荧光发射波长没有变化,但荧光被逐渐猝灭,在铜离子浓度为主体化合物浓度 500 倍时猝灭程度为 84.5%.

综上所述,设计合成了 1-氰基-中氮茛-3-[N-(2-氨基乙基)]甲酰胺,研究了其紫外光谱和荧光光谱. 比较了其在不同溶剂条件下的荧光光谱性质;通过离子识别实验,发现化合物 3 对 Cu²⁺ 有一定的识别能力. 除 Ni²⁺、Co²⁺ 有轻度的干扰外,化合物 3 对 Cu²⁺ 的识别受其他金属离子干扰较小. 研究结果有助于今后对该类化合物进一步结构修饰,发现性能优越的该类荧光探针.

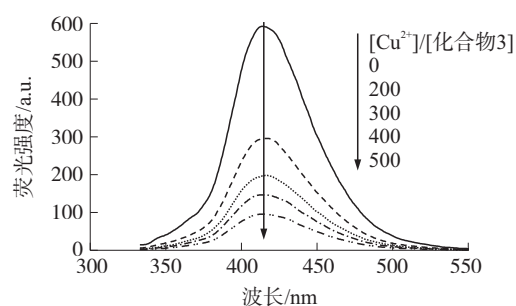


图 2 在 DMSO 溶剂中不同浓度 Cu²⁺ 对化合物 3 的荧光发射的影响

Fig. 2 Spectral changes in the fluorescence emission of 3 upon addition of Cu²⁺ in DMSO

[参考文献]

- [1] Kim J S, Quang D T. Calixarene-derived fluorescent probes[J]. Chem Rev, 2007, 107(9): 3 780-3 799.
- [2] Que E L, Domaille D W, Chang C J. Metals in neurobiology: probing their chemistry and biology with molecular imaging[J]. Chem Rev, 2008, 108(5): 1 517-1 549.

- [3] Avirah R R, Jyothish K, Ramaiah D. Infrared absorbing croconaine dyes: synthesis and metal ion binding properties[J]. J Org Chem, 2008, 73(1): 274–279.
- [4] Zeng L, Miller E W, Pralle A, et al. A selective turn-on fluorescent sensor for imaging copper in living cells[J]. J Am Chem Soc, 2006, 128(1): 10–11.
- [5] Sukhdeep K, Subodh K. Photoactive chemosensors 4: a Cu^{2+} protein cavity mimicking fluorescent chemosensor for selective Cu^{2+} recognition[J]. Tetrahedron Lett, 2004, 45(26): 5 081–5 085.
- [6] Wang D P, Shiraishi Y, Hirai T. A BODIPY-based fluorescent chemodosimeter for $\text{Cu}(\text{II})$ driven by an oxidative dehydrogenation mechanism[J]. Chem Commun, 2011, 47: 2 673–2 675.
- [7] Wei X D, Hu Y F, Hu H W, et al. A facile one-step synthesis of aromatic indolizines by 1,3-dipolar cycloaddition of pyridinium and related heteroaromatic ylides with alkenes in the presence of TPCD [$\text{CoPy}_4(\text{HCrO}_4)_2$][J]. J Chem Soc, Perkin Trans 1, 1993(20): 2 487–2 489.
- [8] Wang B X, Zhang X C, Hu Y F, et al. Preparation of indolizine-3-carboxamides and indolizine-3-carbonitriles by 1,3-dipolar cycloaddition of N-(cyanomethyl)pyridinium ylides to alkenes in the presence of tetrakispyridinecobalt(II) dichromate or manganese(IV) oxide[J]. J Chem Soc, Perkin Trans 1, 1999(1): 1 571–1 575.
- [9] 王炳祥, 胡家欣, 胡跃飞, 等. 由吡啉叶立德和 Mannich 碱一步合成 1-酰基中氮茛苈衍生物[J]. 高等学校化学学报, 1999, 20(3): 418–420.
- [10] 王炳祥, 沈永森, 沈健, 等. 中氮茛苈类化合物的合成及其荧光性能的研究[J]. 化学学报, 2004, 62(17): 1 649–1 652.
- [11] 沈永森, 王炳祥, 冯玉英, 等. 氨基苯基类中氮茛苈化合物的合成及作为质子探针的研究[J]. 高等学校化学学报, 2006, 27(4): 651–653.

[责任编辑: 顾晓天]