评述

二氧化硫衍生物荧光探针的研究进展

李东钰¹, 李照^{1*}, 杨兴斌¹, 张成孝^{2*}

1. 陕西省食品绿色加工与安全控制工程实验室, 陕西师范大学食品工程与营养科学学院, 西安 710062

2. 陕西省生命分析化学重点实验室, 陕西师范大学化学化工学院, 西安 710062

*通讯作者, E-mail: lizhao0309@snnu.edu.cn; cxzhang@snnu.edu.cn

收稿日期: 2017-07-15; 接受日期: 2017-09-25; 网络版发表日期: 2017-11-23

国家自然科学基金(编号: 31671823, 21605099)和陕西师范大学中央高校基本科研业务费专项资金(编号: GK201603096, 2016CSZ010)资助项目

摘要 二氧化硫衍生物亚硫酸氢盐和亚硫酸盐在食品的防腐、抗菌和抗氧化等方面起着重要的作用. 两种物质的化学和生物分子功能对环境 and 人类健康的重要性受到广泛关注. 定量检测二氧化硫衍生物在生化研究和相关疾病诊断方面有着突出的意义. 目前, 利用高选择性、高灵敏度的光学探针开展二氧化硫衍生物的检测研究已成为前沿课题之一. 其中, 荧光探针由于具有简便性、高时空分辨能力等特点尤其受到关注. 本文基于光学探针与二氧化硫衍生物的不同反应机理, 针对近年来该领域的研究新进展进行了较系统的评述. 所涉及的反应机理主要有乙酰丙酮酸酯的加成、醛基加成、其他双键的迈克尔加成、C=N键异构化等. 此外, 还对检测二氧化硫衍生物的光学探针存在的问题进行了讨论, 并在目前研究的基础上对其发展趋势与应用前景进行了展望.

关键词 二氧化硫衍生物, 光学探针, 成像分析, 灵敏性

1 引言

二氧化硫(SO_2)是空气污染气体的主要成分之一^[1-5], 其溶于水后极易形成亚硫酸盐(SO_3^{2-})和亚硫酸氢盐(HSO_3^-), 二者在中性水溶液中的摩尔比为3:1. 这类亚硫酸盐能够抗氧化、抑制细菌生长、防止酶促褐变, 因而经常在食品加工和酿酒中被用作抗氧化剂和防腐剂^[6,7]. 但是摄入高剂量的亚硫酸盐会引起腹泻、低血压以及易感人群的过敏反应和哮喘反应^[8-10]. 考虑到亚硫酸盐的这些有害影响, 应严格控制其摄入量, 世界各国对食品中亚硫酸盐的添加量也有明确规定^[11,12], 例如, 美国食品药品监督管理局(Food

and Drug Administration, FDA)规定, 食品及饮料中亚硫酸盐的含量不能超过 $125 \mu\text{M}$ ^[13]. 因此, 检测食品及饮料中的亚硫酸盐就显得尤为重要, 而发展更为便捷、快速、准确的检测方法无疑将为日常生活带来更多便利. 近年来, 荧光探针方法以其简便性、高时空分辨能力、高选择性、高灵敏度、低检出限、适用于实时检测的特点受到广泛关注. 这种光学分析除了在传统的光谱、色谱等领域获得广泛应用外, 目前已成为生命科学领域深入了解生物分子变化, 进而解释生理功能的重要分析工具^[14,15]. 荧光探针是基于亚硫酸根能够诱导光学信号发生改变从而达到检测的目的. 目前已有很多能够专一性识别亚硫酸盐的光学

引用格式: 李东钰, 李照, 杨兴斌, 张成孝. 二氧化硫衍生物荧光探针的研究进展. 中国科学: 化学, 2018, 48: 45-57

Li D, Li Z, Yang X, Zhang C. Progress in fluorescent probes for sulfur dioxide derivatives. *Sci Sin Chim*, 2018, 48: 45-57, doi: 10.1360/N032017-00122

探针被设计并开发出来,其中也包括一些可以靶向定位线粒体和可逆的荧光探针.无论使用亚硫酸盐还是亚硫酸氢盐,如果pH一样,荧光探针的检测效果在理论上都是一样的.除了外源性的亚硫酸盐检测,生物体系(如细胞)中含有一定浓度的亚硫酸盐,探针进入细胞中可实现内源性亚硫酸盐的实时检测,这对研究亚硫酸盐及二氧化硫的生理病理作用有重要意义.

本文简要归纳和评述了二氧化硫衍生物荧光探针的研究进展,所涉及的反应机理主要有乙酰丙酮酸酯的加成、醛基加成、其他双键的迈克尔加成、C=N键异构化等,重点总结了其制备原理和检测特点.此外还对检测二氧化硫衍生物的光学探针存在的问题进行了讨论,并在目前研究的基础上对其发展趋势与应用前景进行了展望,将对在生物学中探索二氧化硫衍生物所扮演的角色起到重要作用.

2 基于乙酰丙酮酸酯的SO₂衍生物荧光探针

设计和发展检测亚硫酸盐荧光探针的一种有效方法就是利用亚硫酸盐对探针特定基团的脱保护作用.此类型反应常用的识别基团为乙酰丙酮酸酯,而乙酰丙酮酸酯能够与荧光团上的酚羟基等相连接对其形成保护作用,当有亚硫酸根存在时,能够与探针上的酮羰基发生反应,引起探针分子内电荷转移,形成一个中间产物后,迅速环化脱离探针从而释放出荧光团,使得荧光信号显著增强.

Chang课题组^[16]利用该机理合成了基于乙酰丙酮酸酯的亚硫酸钠荧光探针**1**(图1).该探针利用试卤灵作为荧光团,其本身几乎没有荧光,与亚硫酸钠反应之后,探针在588 nm处的荧光增加了57倍.在含有2%乙腈溶液的HEPES缓冲溶液(10 mM, pH 7.0)中对于SO₃²⁻的检测限能够达到49 μM.当有其他一些常见阴离子以及含硫化合物存在时,探针仍然能够选择性地检测出SO₃²⁻.

Zhu课题组^[17]将乙酰丙酮酸酯连接到BODIPY类染料上发展了一种比率型荧光探针**2**(图2).该探针与SO₃²⁻反应后510 nm处的荧光逐渐增强,同时在620 nm处荧光逐渐减弱,在水与二甲基亚砜(DMSO) (1:1, v/v)混合体系中,探针**2**对SO₃²⁻的检测限是58 μM.

Song课题组^[18]将乙酰丙酮酸酯修饰到4-羟基萘酰亚胺合成了SO₃²⁻比率型荧光探针**3**(图2).SO₃²⁻能

够引起探针分子内的裂解,释放荧光团,使得分子内电荷转移发生较大的斯托克位移,引起光学信号的改变,溶液颜色从无色变为黄色.在含50%乙腈的HEPES缓冲溶液(25 mM, pH 7.4)中,探针**3**能够特异性地检出SO₃²⁻,检测限为1.57 μM.该课题组^[19]利用相同的机理,合成了另外一种激发态分子内质子转移SO₃²⁻荧光探针**4**(图2).

Zhang课题组^[20]合成了相同的探针**3**,而反应是在乙醇和水(3:7, v/v)混合溶液中进行的,检测限为12 μM,可以看出反应溶液不同对于探针的活性是有影响的.另外两者对于SO₃²⁻的响应时间都在60 min以上,不适用于快速检测. Song课题组将探针应用于白酒、啤酒和矿泉水中SO₃²⁻的检测, Zhang课题组则是检测了3种不同的矿泉水,回收率均为96%~105%.通过在实际样品检测中的应用,证明该探针能够在水溶液检测SO₃²⁻.

Carroll课题组^[21]利用乙酰丙酮酸酯与荧光素衍生物设计合成荧光探针**5**(图2). Du课题组^[22]将两个乙酰丙酮酸酯与荧光素结合到一起发展了一种打开型的荧

图1 探针**1**与SO₃²⁻的反应机理^[16](网络版彩图)

图2 探针**2**~**5**的结构^[17-19,21]

光探针**6**(图3), 其本身几乎没有荧光, SO_3^{2-} 能够脱去这两个乙酰丙酮酸酯基团, 从而使荧光素得以释放, 荧光得到恢复. 在乙腈与水作为共溶剂的反应体系中, 该探针的荧光强度与 SO_3^{2-} 浓度在0~0.5 mM的范围内成良好的线性关系, 检测限能够达到10 μM . 探针**6**能够准确检测白酒中的 SO_3^{2-} 含量, 证明其适用于水溶性样品中 SO_3^{2-} 的检测.

Feng课题组^[23]用萘基荧光素作为荧光团, 两个乙酰丙酮酸酯基团作为识别基团, 构建了一种打开型荧光探针**7**(图3), 能够对 SO_3^{2-} 进行比色荧光双重响应. 当有 SO_3^{2-} 存在时, 探针在695 nm处的荧光显著增强, 检测限达到1.74 μM . 而695 nm处于近红外波长区域, 能够有效避免生物体自发荧光等背景信号的干扰, 因此该探针可用于人宫颈癌细胞(HeLa细胞)中 SO_3^{2-} 的成像分析, 结果证实该探针对细胞的毒性较小、性能优良.

3 基于醛基的 SO_2 衍生物荧光探针

醛基具有较强的吸电子能力, 同样经常被用来作为 $\text{SO}_3^{2-}/\text{HSO}_3^-$ 荧光探针的识别基团. 而醛基与亚硫酸盐发生反应能够使电子受体电荷转移效率发生改变, 荧光强度及溶液颜色也会随之改变.

Meng课题组^[24]以香豆素作为荧光团, 发展了具有双光子荧光特性的打开型荧光探针**8**(图4). 该探针由于发生分子内电子转移(ICT)作用而导致荧光自猝灭, 仅表现出较弱的荧光; 而 HSO_3^- 的存在能够与探针**8**上醛基发生加成反应, 阻止分子内电荷转移, 从而使荧光信号发生改变. 在磷酸氢钠-柠檬酸缓冲溶液(0.2 M, pH 5.0, 含1% DMSO)中, 探针的检测限能够达到 $1.38 \times 10^{-7} \mu\text{M}$. 该探针被用于HeLa细胞中 HSO_3^- 的荧光成像分析.

Das课题组^[25]将二甲氨基修饰到苯并恶嗪酮上合成了一种长波长(600 nm)、打开型荧光探针**9**(图5), HSO_3^- 与探针**9**的反应产物具有良好的双光子特性, 能够用于内源性细胞并应用于小鼠5种器官(脑、肝、肺、脾和肾)组织中的 HSO_3^- 的成像分析, 在水溶液中的检测限能够达到1.86 μM .

郭媛课题组^[26,27]以间苯二酚和4-氯-间苯二酚为原料, 合成了两种香豆素类 HSO_3^- 荧光探针**10**和**11**(图5). 此类探针以醛基为识别基团, 其本身荧光较弱, 与 HSO_3^- 发生加成反应后, 羰基的吸电子效应减弱, 形成一种

强荧光物质, 使得荧光信号显著增强, 从而达到检测 HSO_3^- 的目的, 能够用于不同糖中 HSO_3^- 的检测. 但这些探针都是需要在偏酸性的环境中才能达到较好的检测效果, 不适于生理条件下的检测.

Liu课题组^[28]采用甲酰基作为电子受体, 苯并咪唑作为电子供体形成推-拉电子体系, 发展了一种基于ICT的比率型荧光探针**12**(图5). 当 SO_3^{2-} 存在时, 能够与甲酰基发生反应抑制这种电荷转移, 使得荧光信号强度增强. 在DMSO-PBS (pH 5, 1:1, v/v)反应体系中, 探针**12**能够在30 s内检测出 SO_3^{2-} , 检测限为76 nM. 这种探针对于细胞的毒性较小且具有良好的稳定性, 能够用于HeLa细胞中外源 SO_3^{2-} 的检测. 另外, 该探针还能够用于活细胞HepG2中内源性 SO_3^{2-} 荧光成像.

图3 探针**6**^[22]和**7**^[23]的结构

图4 探针**8**与 HSO_3^- 的反应机理^[24](网络版彩图)

图5 探针**9**~**12**的结构^[25-28]

Zhang课题组^[29]利用苯二甲醛和乙二胺间苯酚发展了一种基于ICT的打开型荧光探针**13** (图6), 在Tris-HCl (10 mM, pH 5)反应体系中, 该探针的检测限能够达到70 nM.

Cheng课题组^[30]将噻吩基团修饰到三苯胺骨架上发展了一系列基于ICT的比率型荧光探针**14** (图7). 三苯胺骨架上的醛基作为探针的电子受体, 而富电子的噻吩基团则是作为ICT反应的电子供体. 在10 μ M四氢呋喃/水(pH 5.0, 8:2, v/v)混合溶液中, 探针**14**对 HSO_3^- 的检测限能够达到0.9 μ M.

Wu课题组^[31]将蒽通过亲水酰胺和仲胺基团连接到醛基上合成了一种可以用来检测饮料中 SO_3^{2-} 的打开型荧光探针**15** (图7). 其中醛基是吸电子基团, 能够通过光诱导电子转移(PET)使蒽发生荧光猝灭, SO_3^{2-} 能够选择性地与醛基发生反应打破PET过程, 将蒽释放出来, 使得荧光信号显著增强. 由于引入的亲水性酰胺和仲胺基团, 探针**15**具有良好的水溶性, 检测限能够达到10 nM.

Wu课题组^[32]发展了一种基于水溶性多熔素的打开型 SO_3^{2-} 荧光探针**16** (图8), 能够产生电荷并发生聚集态荧光增强(AIE)反应. 该探针由醛基修饰的多熔素和带正电荧光团组成. SO_3^{2-} 能够与多熔素侧链上的苯醛基团发生反应, 产物带负电且能够与带正电的荧光团发生络合反应, 从而通过AIE反应使得荧光信号显著增强. 该探针的优点是通过水溶性聚合物与AIE活性荧光团的整合确保了该体系能够在100%水溶液

图6 探针**13**与 HSO_3^- 的反应机理^[29]

图7 探针**14**^[30]和**15**^[31]的结构

中进行操作, 能够应用于食品质量控制、环境污染检测以及生物化验方面, 在水溶液中的检测限能够达到3.6 μ M.

Yang课题组^[33]发展了一种基于罗丹明内酰胺螺环“关-开”机理的荧光探针**17** (图9). 探针是以关环的形式存在, 在可见光区没有吸收和发射, 当有 HSO_3^- 加入时, 荧光信号发生显著增强, 表明该探针在与 HSO_3^- 反应之后的产物是以开环的形式存在的. 另外这是一个可逆的过程, 反应在2 min内即可返程. 在含有10%乙醇的磷酸氢二钠-柠檬酸(pH 4.8)反应体系中, 对于 HSO_3^- 检测限为0.89 μ M. 该反应是在酸性环境中进行的, 能够保证 HSO_3^- 的稳定性, 同时能够保证一个较低的背景信号和较高的信噪比. 该探针没有在实际样品检测中应用, 其应用价值有待进一步研究.

4 基于迈克尔亲核加成反应的 SO_2 衍生物荧光探针

从上述文献中可以发现, 基于醛基或者酮羰基加成反应的荧光探针大多是需要偏酸性的环境中反应, 而在中性环境中, 探针会受到生物巯基化合物(如半胱氨酸和谷胱甘肽)的干扰. 为了解决这一问题, 一

图8 探针**16**与 SO_3^{2-} 的反应机理^[32](网络版彩图)

图9 探针**17**与 HSO_3^- 的反应机理^[33]

些课题组设计发展了基于其他双键($-N=N-$ 、 $-C=N-$ 、 $-C=C-$ 等)加成的光学探针的合成及应用研究.

Zhao课题组^[34]将苯并咪唑酮与香豆素荧光团通过 $-C=C-$ 连接到一起,合成了一种双光子检测 HSO_3^- 的比率型荧光探针**18**(图10).该探针在中性磷酸盐缓冲溶液中的检测限能够达到53 nM.根据**18**与待测物的反应特性,该课题组将探针制成了试纸条,在实际样品的现场化 HSO_3^- 检测方面具有重要的应用前景.探针**18**还可以对 S^{2-} 和 SO_3^{2-} 有一定的响应,但与 HSO_3^- 相比,最大吸收峰的位置有明显的差别,因此不会对 HSO_3^- 检测造成太大影响.

Guo课题组^[35]基于一系列加成重排消除反应,合成了一种比色比率型 HSO_3^- 荧光探针**19**(图11).在含30%二甲基甲酰胺(DMF)的磷酸盐缓冲溶液(PBS, 10 mM, pH 7.4)中, $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 能够与探针中的 $-C=C-$ 发生加成反应,打破 π 键共轭,从而使得在633 nm处荧光强度逐渐降低,伴随着478 nm处的荧光强度增强.在选择性检测中可以发现,探针**19**对于其他的含硫化合物包括谷胱甘肽和 H_2S 等都不会有响应.荧光成像研究发现,该探针能用于活细胞HeLa中 SO_2 衍生物的检测.

基于相同的反应机理,Yu课题组^[36]将二氢呋喃衍生物TCF修饰到香豆素的醛基上,合成了检测 SO_2 衍生物的近红外荧光探针**20**(图12).TCF含有3个氰基以及共轭结构,这决定了其具有更好的水溶性和吸电子能力.对比探针**19**可以发现,探针与 SO_2 衍生物反应过程中的电子重排与反应介质有关.在中性反应体系(HEPES缓冲溶液, pH 7.4)中,探针**20**首先与香豆素环发生加成反应.该探针对于 SO_3^{2-} 的检测限能够达到0.27 nM.

Feng课题组^[37]发展了一种基于香豆素与吡啶共轭体系的近红外比率型 SO_2 衍生物荧光探针**21**(图13).在中性水溶液中, $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 能够与探针**21**发生亲核加成反应,阻止分子内电荷转移,使得荧光信号发生改变.在甲醇-PBS缓冲溶液(20 mM, pH 7.4, 1:1, v/v)中,该探针的检测限能够达到27 nM.

Feng课题组^[38]还利用硫唑嘌呤、香豆素和半菁染料合成了另外一种近红外比率型检测亚硫酸盐的荧光探针**22**(图14).该探针能够在30 s内完成检测,响应时间的优势突出.在PBS缓冲液(10 mM, pH 7.4, 含10% DMF)中,检测限能够达到87 nM.除了能够用于检测

图10 探针**18**与 HSO_3^- 的反应机理^[34]

图11 探针**19**与 HSO_3^- 的反应机理^[35]

图12 探针**20**与 SO_3^{2-} 的反应机理^[36]

图13 探针**21**与 $\text{HSO}_3^-/\text{SO}_3^{2-}$ 的反应机理^[37](网络版彩图)

图14 探针**22**~**25**的结构^[38-41]

食品样品中的亚硫酸盐,荧光成像分析发现,该探针还能够检测活细胞中内源性的亚硫酸盐.

Tian课题组^[39]建立了一种半菁-香豆素混合染料探针**23**(图14),用于检测 $\text{SO}_3^{2-}/\text{HSO}_3^-$.当有 $\text{SO}_3^{2-}/\text{HSO}_3^-$ 存在时,能够与 $-C=C-$ 发生亲核加成反应,阻止了分

子内电荷转移,使得荧光信号显著增强.此外,随着反应的进行,溶液颜色也会发生明显变化.该探针在DMF/PBS缓冲溶液(20 mM, pH 7.4, 50:50, v/v)中的检测限能达到27.6 nM,适用于 $\text{SO}_3^{2-}/\text{HSO}_3^-$ 的定量检测.

Zhang课题组^[40]合成了一种长波长荧光探针**24**(图14),发射波长为643 nm.该探针由吸电子基团呋喃衍生物和供电子基团二甲氨基组成了一个强的分子内电荷转移结构,其本身无荧光,其中的 $-\text{C}=\text{C}-$ 作为 HSO_3^- 的识别基团.该探针成功应用于活细胞中 HSO_3^- 的荧光成像,毒性极小.由于其具有较高的摩尔吸光系数,在环境 SO_2 的可视化检测中具有较为可观的应用前景.不足之处是该探针对 S^{2-} 有一定的信号响应,对 HSO_3^- 的检测造成干扰.

Liu课题组^[41]将呋喃衍生物通过乙烯桥联键连接到苯并噻唑衍生物上合成了一种比率型的近红外荧光探针**25**(图14).当有 HSO_3^- 存在时,能够发生特异性的加成反应.探针**25**在PBS缓冲溶液(10 mM, pH 7.4, CTAB 1 mM)中能够在3 min内检测出 HSO_3^- ,检测限为101 nM.

Yang课题组^[42]将丙二腈连接到香豆素衍生物上,合成了一种能够用来检测 HSO_3^- 的荧光探针**26**(图15). HSO_3^- 能够与探针发生迈克尔双键加成反应,使得探针的荧光从红色变成绿色.在DMSO:HEPES (10 mM, pH 7.4, 1:9, v/v)缓冲溶液中,其他离子不会干扰对 HSO_3^- 的检出,检测限为0.87~1.56 μM .该探针还被成功用于活细胞人乳腺癌细胞(MCF7)中 HSO_3^- 的检测.

Li课题组^[43]将苯并吡啶荧光团与苯基通过乙烯基团连接到一起,发展了一种打开型的荧光探针**27**(图15). HSO_3^- 的存在能够与探针**27**上的双键发生1,4加成反应,使得荧光强度显著增强且颜色发生明显改变.在PBS缓冲溶液(10 mM, pH 7.4)中,能够排除其他离子包括 CN^- 对 HSO_3^- 检测的干扰.

Zhao课题组^[44]基于荧光能量共振转移原理合成了一种靶向线粒体的 HSO_3^- 荧光探针**28**(图15).探针**28**以与苯并噻唑共轭的 $-\text{C}=\text{C}-$ 为 HSO_3^- 的识别基团、苯并噻唑为线粒体靶向基团, HSO_3^- 能够与 $-\text{C}=\text{C}-$ 发生迈克尔加成反应,触发显著的荧光比率型增强,能够用来检测活细胞中内源性和外源性 HSO_3^- .在中性DMSO:PBS (5:5, v/v)缓冲溶液中,探针**28**的检测限能够达到69 nM.该课题组还将探针**28**制成试纸条,并成功应用于干红葡萄酒中 HSO_3^- 的检测,市场化应用前

图15 探针**26**~**28**的结构^[42-44]

景可观.

Chao课题组^[45]合成了一种蒽衍生物荧光探针**29**(图16)用于 HSO_3^- 的检测. HSO_3^- 首先与探针发生亲核加成和共轭反应得到**M1**,**M1**分子内环化得到最终产物**M2**.在磷酸氢钠-柠檬酸缓冲溶液(pH 5.0)中,该探针的荧光强度与 HSO_3^- 浓度在0~130 μM 范围内成良好的线性关系,检测限为6.3 μM .这也是基于亲核加成反应机理的亚硫酸盐荧光探针中为数不多的在酸性条件下达到最佳检测效果的探针.该课题组^[46]还利用香豆素作为荧光团合成了一种较为简单的关闭型 HSO_3^- 荧光探针**30**(图16),相较于上一探针,该探针的检测限更低,为1.76 μM .

Tavallali课题组^[47]将刚果红与两个当量的铜离子进行络合,发展了一种打开型 SO_3^{2-} 荧光探针**31**(图17). SO_3^{2-} 能够加成到刚果红的重氮基团上,使得探针的颜色以及荧光信号发生显著的变化,而 CO_3^{2-} 能够通过氢键相互作用抑制该产物的荧光强度.因此,该探针能够在同一样品中同时检测 SO_3^{2-} 和 CO_3^{2-} ,且检出限分别为0.09和0.06 μM .这种单分子传感器通过多光路检测多种分析物的方法具有很好的研究价值.

Zeng课题组^[48]发展了一种能够用来检测食用糖中 SO_3^{2-} 的荧光探针**32**(图18).该探针能够与 SO_3^{2-} 发生迈克尔加成反应,使得荧光比率显著增强.在中性PBS缓冲溶液(10 mM, pH 7.4)中,**32**能够在30 s内选择性地检测出 SO_3^{2-} ,荧光强度与 SO_3^{2-} 浓度在0~15 μM 之间成线性关系,检测限为12 nM.在实际应用中,该探针被制成试纸条,随着 SO_3^{2-} 浓度的增加,试纸条在紫外照射下显现不同的颜色,具有良好的应用价值.

Zeng课题组^[49]将苯并吡啶与呋喃共轭,发展了另一种比率型荧光探针**33**(图18).当有 HSO_3^- 存在时,能够与探针上的双键发生1,4加成反应,使荧光信号发生改变.在乙醇/PBS缓冲溶液(pH 7.4, 1:9, v/v)中,对 HSO_3^- 的检测限能够达到10 nM.此外,该探针能够靶

图16 探针29^[45]和30^[46]分别与HSO₃⁻的反应机理 图17 探针31与SO₃²⁻的反应机理^[47](网络版彩图) 图18 探针32^[48]和33^[49]的结构

向线粒体,具有良好的细胞膜通透性。

Qian课题组^[50]利用香豆素荧光团发展了一系列检测SO₂衍生物的荧光探针34~37。将叠氮苯基酮通过-C=C-双键共价连接到香豆素荧光团上合成了一种检测SO₃²⁻的荧光探针34(图19)。SO₃²⁻能够打破探针的 π -共轭体系,使得最大发射峰位置发生明显的蓝移,在I₄₆₀/I₅₉₀处表现比率特性,而H₂S能够与探针的叠氮基团发生加成反应使得荧光I₅₆₄/I₅₉₀处表现比率特性,两者的发射峰位置明显不同,溶液颜色也有明显差别。该探针在PBS-CTAB溶液中对SO₃²⁻的检测限能够达到0.1 μ M。

Sun等^[51]将 α,β -酮基连接到香豆素荧光团上合成

了一种比率型荧光探针35(图20)。 α,β -不饱和酮基能够与香豆素荧光团的-C=C-发生共轭反应后具有良好的亲核能力,能够特异性地识别SO₃²⁻。当有SO₃²⁻存在时,溶液颜色由橙色变为黄色并伴有很强的蓝绿色荧光。在0~80 μ M浓度范围内,荧光强度在488和630 nm处的比率随着亚硫酸盐浓度的增强而呈线性,检测限为0.23 μ M。该探针不受硫醇及其他离子的干扰,可用于白酒以及河水中SO₃²⁻浓度的检测。而在活细胞HeLa细胞中进行荧光成像分析证明其具有较好的细胞膜通透性。

Pei等^[52]将吡啶通过 α,β -不饱和酮键连接到香豆素荧光团上,合成了一种检测SO₃²⁻的打开型荧光探针36(图20)。吡啶盐能够促进SO₃²⁻的亲核加成反应,探针的荧光强度随其浓度的升高逐渐增强。吡啶盐同样可以促进H₂S的亲核加成反应,但其荧光增强趋势小于SO₃²⁻。在水溶液中,H₂SO₃和H₂S的pK_a分别为1.8和7.0,因此硫化物的亲核活性是小于亚硫酸盐的。该探针对于亚硫酸盐的检测限为0.27 μ M,并成功应用于小鼠肺成纤维细胞L929细胞中SO₃²⁻的检测。

Tian等^[53]同样是将 α,β -不饱和酮键连接到香豆素荧光团上,合成了一系列比率型荧光探针37(图21)。溴化十六烷基三甲胺胶束可以使得SO₃²⁻选择性加成到探针的不饱和双键上,使得荧光强度发生显著改变,同时溶液颜色也会发生显著改变。该探针的检测限为0.2 μ M,可用于矿泉水、糖和白酒中SO₃²⁻的检测。

Liu课题组^[54]将 α,β -不饱和吡啶连接到一个茈荧光团上发展了一种较为简单的比率型荧光探针38(图21)。SO₃²⁻能够与探针的烯烃发生迈克尔加成反应,使得468和560 nm处的荧光强度急剧下降,并伴随376和395 nm处荧光强度的逐步增强。在中性PBS缓冲溶液中,以I₃₇₆/I₄₆₈得到的检测限为2.76 μ M,而I₃₇₆/I₅₆₀得到的检测限为0.69 μ M。

Yang课题组^[55]将吡咯并吡咯二酮(DPP)作为荧光团,在其上修饰 α,β -酮基作为亚硫酸盐识别基团,合成了一种比率型荧光探针39(图22)。SO₃²⁻能够与探针结构上的烯烃发生亲核加成,从而引起荧光信号的改变。DPP是一种性能非常好的荧光团,常被用于电材料中。该探针在中性HEPES缓冲溶液(10 mM, pH 7.4)中的检测限是0.1 μ M。

Zhou课题组^[56]将二乙胺香豆素与氰乙酸乙酯通过双键共轭,合成了一种基于氧化还原串联反应的可

图 19 探针34与 SO_3^{2-} 的反应机理^[50] 图 20 探针35^[51]和36^[52]的结构 图 21 探针37^[53]和38^[54]的结构 图 22 探针39的结构^[55]

逆荧光探针**40** (图23), 能够用来循环检测 SO_3^{2-} . SO_3^{2-} 会破坏双键, 形成带有 SO_3^{2-} 的加成物, 阻止探针结构的分子内电荷转移, 使得荧光信号增强. 这种加成物在氧化剂存在的条件下能够发生消除反应, 使得探针再生达到循环检测的效果. 该探针的检测限为21 nM, 可用于HeLa细胞中 SO_3^{2-} 的检测.

Sun课题组^[57]发展了一种苯并噻唑-花菁染料比率型荧光探针**41** (图24), 能够用来检测氧化应激的中间产物 HSO_3^- . 在水溶液中, 该探针对于 HSO_3^- 的检测限为0.34 μM . 另外, 过氧化物如过氧化氢能够消除探针与 HSO_3^- 反应产物中的 HSO_3^- , 重新生成原始探针**41**, 并伴随590 nm处的荧光增强, 因此该探针还可以用来检测过氧化物. 探针**41**能够通过检测人乳腺癌细胞(MCF-7细胞)中 HSO_3^- 和 H_2O_2 的浓度, 间接检测细胞中

的氧化应激水平.

Yang课题组^[58]首先将肉桂醛通过羰基连接到羟基香豆素上合成一个关闭型荧光探针**42** (图25). 其本身具有较强的荧光, 而与 HSO_3^- 反应之后, 荧光强度随 HSO_3^- 浓度的升高, 在0~80 μM 范围内呈线性下降趋势, 在中性PBS (10 mM, pH 7.4)缓冲溶液中, 该探针的检测限为10 nM. 探针**42**被成功应用于检测3种不同的食用糖中 HSO_3^- 的含量.

Yang课题组^[59]利用苯并芘与香豆素荧光团相结合, 发展了一种比率型荧光探针**43** (图25). SO_3^{2-} 能够亲核加成到探针阳离子基团苯并芘上, 从而破坏 π 电子共轭结构, 使得荧光强度在480 nm处显著增强, 而在640 nm处显著减弱. 在0.05~10 μM SO_3^{2-} 浓度范围内与荧光强度比率 I_{485}/I_{640} 呈线性相关. 在乙醇/磷酸盐缓冲体系(20 mM, pH 7.4, 30:70, v/v)中, 探针**43**检测限为34 nM.

Li^[60]合成了一种羟基-半菁染料的荧光探针**44** (图26)用于检测 SO_3^{2-} . SO_3^{2-} 可以通过迈克尔加成反应打破 π 电子共轭, 使得荧光猝灭, 信号强度随 SO_3^{2-} 浓度的升高逐渐降低. 在中性PBS缓冲溶液中, 探针**44**的检测限能够达到6.8 nM, 可用于自来水、食用糖以及红酒中 SO_3^{2-} 的检测.

王姣亮课题组^[61]以香豆素和2-苯并噻唑乙腈为原料, 合成了一种比率型荧光探针**45** (图27). 该探针与 SO_3^{2-} 发生亲核加成反应后, 打破苯并噻唑与香豆素的共轭结构, 引起荧光强度的变化, 达到检测 SO_3^{2-} 的目的. 在中性PBS缓冲液中, 探针**45**的检测限低至80 nM. 该探针可用于活细胞中对 SO_3^{2-} 的荧光成像分析.

Ye课题组^[62]利用硝基苯甲酸衍生物作为吸电子基团, 荧光素为荧光团合成了一种打开型荧光探针**46** (图27). SO_3^{2-} 能够亲核加成到2-氯-5-硝基苯甲酸的羰基碳上, 酯键裂解释放出荧光素, 使得荧光信号显著增强. 在中性的甲醇水溶液中, 探针**46**的检测限为0.55 μM . 该探针被成功应用于胃癌细胞MGC-803中 SO_3^{2-} 的检测.

Wang课题组^[63]通过将咪唑与两个吡啶基团缩合发展了一种靶向线粒体的比率型荧光探针**47** (图28). 该探针在PBS缓冲液(10 mM, pH 7.4)中即可实现 HSO_3^- 检测, 检测限为30 μM , 与同类型荧光探针相比, 灵敏性稍差. 通过对HeLa细胞中 HSO_3^- 的检测, 证明探针**47**具有良好的线粒体靶向能力.

图 23 探针40与 SO_3^{2-} 的反应机理^[56] 图 24 探针41与 HSO_3^- 的反应机理^[57] 图 25 探针42^[58]和43^[59]的结构 图 26 探针44与 HSO_3^- 的反应机理^[60] 图 27 探针45^[61]和46^[62]的结构

Duan课题组^[64]利用苯并咪唑基团,合成了一种含有不饱和 $\text{C}=\text{C}$ —作为 HSO_3^- 识别基团的比率型荧光探

针48 (图29). HSO_3^- 能够与 $\text{C}=\text{C}$ —发生1,4加成反应,溶液颜色从橙色变成蓝绿色. 该探针在中性PBS缓冲液中90 s内即可完成检测,且检测限能够达到5.6 nM. 然而, CN^- 能够与探针48发生1,2加成反应,水溶液中会干扰对 HSO_3^- 的检测.

Duan课题组^[65]利用同一荧光团合成了一种A- π -A'结构的比率型荧光探针49 (图30). HSO_3^- 与探针中的双键发生迈克尔加成反应,使得发射波长从578 nm变为466 nm,并伴随着明显的颜色变化. 在PBS缓冲液(10 mM, pH 7.4)体系下,反应在30 s内即可完成,比探针49响应时间要短,且检测限能够达到15 nM.

Wu课题组^[66]发展了一种基于荧光共振能量转移的比率型荧光探针50 (图30). 该探针在乙醇水溶液中的检测限能够达到45 nM. 该课题组将探针50制作成试纸条用于快速便捷地检测 HSO_3^- . 另外,探针50用来检测细胞中内源性和外源性 HSO_3^- 成像效果显著.

Liu课题组^[67]将4-二乙胺水杨醛和吡喃衍生物连接到一起,通过与三氟化硼乙醚发生半缩酮、脱水和芳香化反应,合成了一种杂环化合物的比率型荧光探

图 28 探针47的结构^[63] 图 29 探针48的结构^[64] 图 30 探针49~51的结构^[65-67]

针**51** (图30). 该探针在pH 7.4含有70% DMSO的Tris缓冲溶液中能够与 HSO_3^- 发生迈克尔加成反应, 检测限为 $0.61 \mu\text{M}$.

5 基于C=N键异构化的 SO_2 衍生物荧光探针

—C=N—键异构化是中国科学院王鹏飞教授发展起来的一种新型荧光传感机理. —C=N—键异构化是含有未桥联的—C=N—化合物激发态的主要衰变途径, 因此含有未桥联的—C=N—化合物是没有荧光的, 而含有共价键桥联—C=N—键的化合物可以抑制—C=N—异构化而显示非常强的荧光. 因此可以通过与客体络合来抑制—C=N—键异构化, 从而达到荧光检测的目的^[68].

Xie课题组^[69]利用硝基苯噁二唑(NBD)荧光团合成了一种打开型的 HSO_3^- 荧光探针**52** (图31). 探针上的两个—NH和—C=N—的N原子能够通过氢键与 HSO_3^- 相互反应, 限制脒结构中N—N σ 键的自由旋转, 增强探针的结构刚性, 阻止PET反应, 抑制—C=N—异构化, 从而导致荧光信号的增强. 该探针在乙腈-PBS缓冲液混合溶液(10 mM, pH 7.2, 3:1, v/v)中的检测限为 $0.74 \mu\text{M}$. 探针**52**可用于3种酒中 HSO_3^- 的检测.

Guo课题组^[70]合成了一种基于氢键抑制异构化机理的“关-开”型 HSO_3^- 荧光探针**53** (图32). 由于含有在激发态快速旋转的—C=N—键, 探针的荧光非常弱. 当有 HSO_3^- 存在时, 能够与探针的醛基发生加成反应, 产生的羟基与—C=N—中的氢键相互作用能够抑制—C=N—旋转, 使得荧光信号得以显著增强. 在DMSO-醋酸盐

缓冲溶液(0.1 M, pH 5.0, 1:1, v/v)中, 该探针能够高选择性地检测 HSO_3^- , 其检测限能够达到 $0.1 \mu\text{M}$.

6 总结与展望

近年来, 检测二氧化硫衍生物光学探针的研究发展速度极为迅速, 目前已报道的探针在生理条件下大都有着较好的分析性能. 综上所述, SO_3^{2-} 和 HSO_3^- 具有良好的亲核特性, 能够与多种双键发生加成反应, 主要有醛基、酮羰基、—N=N—、—C=N—、—C=C—, 以及加成与电子转移相结合, 许多不同的官能团都能用来识别亚硫酸盐, 如甲酰基、 γ -甲酰酯基以及双键, 其中醛基和酮羰基更适用于在酸性环境中反应, 并受到生物醇酐如半胱氨酸(Cys)和同型半胱氨酸(Hcy)的干扰; 而基于乙酰丙酮酸酯的荧光探针由于含有不稳定的酯键, 容易被细胞内蛋白酶和酯水解酶断裂, 释放出荧光团, 因此在生物成像中导致较高的背景信号干扰; 另外, 这两种类型的探针在中性条件下检测限相对较高, 不适用于在生物体系中的应用. 相较之下, 基于其他类型双键亲核加成的光学探针反应性能更为优良, 受到的关注也相对较为广泛. 这类光学探针的响应时间普遍较短, 有的可以在30 s内完成检测, 且检测限很低, 可以检测到痕量的亚硫酸盐, 非常适合于市场化的快捷操作, 中性的反应体系(溶剂多为PBS和HEPES缓冲溶液)使其更适用于在生物体系中亚硫酸盐的检测; 但这类探针目前存在的最大问题就是一些还原性物质如 H_2S 、 CN^- 等同样能够与双键发生加成反应, 对亚硫酸盐的检测造成一定的干扰.

目前所报道的二氧化硫衍生物光学探针的应用多见于糖类、红酒以及河水中的检测, 以及细胞内源性和外源性亚硫酸盐的检测, 最深入的研究是小鼠组织和靶向线粒体, 鲜有关于荧光探针在活体成像中应用的报道. 鉴于近红外类型的荧光探针具有低背景信号干扰等特性, 因此适用于活体中亚硫酸盐的检测, 以及吸入 SO_2 后在体内的代谢过程的研究, 但目前适于二氧化硫衍生物活体分析的近红外光学探针相对匮乏, 所以发展此类探针, 将在环境科学以及医学领域具有重要的研究意义.

检测环境及食品领域中二氧化硫衍生物残留量的荧光探针仍具有很大的发展空间. 联用生物兼容性好的纳米材料, 发展便于构筑、满足多样化需求且具有实用推广价值的二氧化硫衍生物光学检测体

图31 探针**52**与 HSO_3^- 的反应机理^[69]

图32 探针**53**与 HSO_3^- 的反应机理^[70](网络版彩图)

系, 将会丰富该领域的研究内涵. 总之, 随着性能优良的检测二氧化硫衍生物的光学探针的不断发展, 更多的二氧化硫衍生物的生物功能和奥秘将被人们所揭示.

参考文献

- 1 Stipanuk MH. *Annu Rev Nutr*, 2004, 24: 539–577
- 2 Kimura H. *Exp Physiol*, 2011, 96: 833–835
- 3 Iwasawa S, Kikuchi Y, Nishiwaki Y, Nakano M, Michikawa T, Tsuboi T, Tanaka S, Uemura T, Ishigami A, Nakashima H, Takebayashi T, Adachi M, Morikawa A, Maruyama K, Kudo S, Uchiyama I, Omae K. *J Occup Health*, 2009, 51: 38–47
- 4 Li G, Sang N. *Ecotoxicol Environ Safety*, 2009, 72: 236–241
- 5 Li J, Li R, Meng Z. *Eur J Pharmacol*, 2010, 645: 143–150
- 6 de Azevedo LC, Reis MM, Motta LF, da Rocha GO, Silva LA, de Andrade JB. *J Agric Food Chem*, 2007, 55: 8670–8680
- 7 Isaac A, Wain AJ, Compton RG, Livingstone C, Davis J. *Analyst*, 2005, 130: 1343–1344
- 8 Pundir CS, Rawal R. *Anal Bioanal Chem*, 2013, 405: 3049–3062
- 9 Silva KRB, Raimundo IM, Gimenez IF, Alves OL. *J Agric Food Chem*, 2006, 54: 8697
- 10 Dadamos TRL, Teixeira MFS. *Electrochim Acta*, 2009, 54: 4552–4558
- 11 FAO/WHO, 2007, Expert committee of food additives sulfur dioxide. http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecval/jec_2215.htm, Accessed 12.11.07
- 12 Federal Register. *Red Reg*, 1986, 51: 25012–25020
- 13 Kalimuthu P, Tkac J, Kappler U, Davis JJ, Bernhardt PV. *Anal Chem*, 2010, 82: 7374–7379
- 14 肖海滨, 李平, 张雯, 张卫, 唐波. 中国科学: 化学, 2017, 47: 955–972; Xiao H, Li P, Zhang W, Zhang W, Tang B. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 955–972
- 15 李檬, 高天初, 朱为宏. 中国科学: 化学, 2017, 47: 898–905; Li M, Gao T, Zhu W. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 898–905
- 16 Choi MG, Hwang J, Eor S, Chang SK. *Org Lett*, 2010, 12: 5624–5627
- 17 Gu X, Liu C, Zhu YC, Zhu YZ. *J Agric Food Chem*, 2011, 59: 11935–11939
- 18 Hou P, Chen S, Voitchovsky K, Song X. *Luminescence*, 2014, 29: 749–753
- 19 Chen S, Hou P, Wang J, Song X. *RSC Adv*, 2012, 2: 10869–10873
- 20 Liu C, Wu H, Yang W, Zhang X. *Anal Sci*, 2014, 30: 589–593
- 21 Paritala H, Carroll KS. *Anal Biochem*, 2013, 440: 32–39
- 22 Ma X, Liu C, Shan Q, Wei G, Wei D, Du Y. *Sensors Actuat B-Chem*, 2013, 188: 1196–1200
- 23 Zhang H, Xue S, Feng G. *Sensors Actuat B-Chem*, 2016, 231: 752–758
- 24 Yu S, Yang X, Shao Z, Feng Y, Xi X, Shao R, Guo Q, Meng X. *Sensors Actuat B-Chem*, 2016, 235: 362–369
- 25 Agarwalla H, Pal S, Paul A, Jun YW, Bae J, Ahn KH, Srivastava DN, Das A. *J Mater Chem B*, 2016, 4: 7888–7894
- 26 彭梦姣, 郭媛, 杨栋, 倪小波, 安静. 精细化工, 2011, 28: 308–312
- 27 Chen K, Guo Y, Lu Z, Yang B, Shi Z. *Chin J Chem*, 2010, 28: 55–60
- 28 Zhang LJ, Wang ZY, Cao XJ, Liu JT, Zhao BX. *Sensors Actuat B-Chem*, 2016, 236: 741–748
- 29 Zhang D, Wenya L, Chen K, Cheng J, Zhao Y, Ye Y. *RSC Adv*, 2016, 6: 103905–103909
- 30 Cheng X, He P, Zhong Z, Liang G. *Luminescence*, 2016, 31: 1372–1378
- 31 Yu C, Luo M, Zeng F, Wu S. *Anal Methods*, 2012, 4: 2638–2640
- 32 Xie H, Zeng F, Yu C, Wu S. *Polym Chem*, 2013, 4: 5416–5424
- 33 Yang XF, Zhao M, Wang G. *Sensors Actuat B-Chem*, 2011, 152: 8–13
- 34 Dai X, Zhang T, Du ZF, Cao XJ, Chen MY, Hu SW, Miao JY, Zhao BX. *Anal Chim Acta*, 2015, 888: 138–145
- 35 Sun YQ, Liu J, Zhang J, Yang T, Guo W. *Chem Commun*, 2013, 49: 2637–2639
- 36 Wu MY, Li K, Li CY, Hou JT, Yu XQ. *Chem Commun*, 2014, 50: 183–185
- 37 Zhang Q, Zhang Y, Ding S, Zhang H, Feng G. *Sensors Actuat B-Chem*, 2015, 211: 377–384
- 38 Li M, Feng W, Zhang H, Feng G. *Sensors Actuat B-Chem*, 2017, 243: 51–58
- 39 Xiang K, Chang S, Feng J, Li C, Ming W, Liu Z, Liu Y, Tian B, Zhang J. *Dyes Pigments*, 2016, 134: 190–197
- 40 Liu C, Liu L, Li X, Shao C, Huang X, Zhu B, Zhang X. *RSC Adv*, 2014, 4: 33507–33513

- 41 Sun Y, Chen Z, Chen F, Liu H, He H, Zhang X, Wang S. *J Fluoresc*, 2017, 27: 1405–1411
- 42 Yang Y, Bai B, Xu W, Xu Z, Zhang J, Li W. *Dyes Pigments*, 2017, 136: 830–835
- 43 Sun Y, Fan S, Zhang S, Zhao D, Duan L, Li R. *Sensors Actuat B-Chem*, 2014, 193: 173–177
- 44 Wu WL, Ma HL, Huang MF, Miao JY, Zhao BX. *Sensors Actuat B-Chem*, 2017, 241: 239–244
- 45 Chao J, Liu Y, Zhang Y, Zhang Y, Huo F, Yin C, Wang Y, Qin L. *Spectrochim Acta Part A*, 2015, 146: 33–37
- 46 Chao J, Zhang Y, Wang H, Zhang Y, Huo F, Yin C, Qin L, Wang Y. *Sensors Actuat B-Chem*, 2013, 188: 200–206
- 47 Tavallali H, Deilamy-Rad G, Parhami A, Lohrasbi S. *Talanta*, 2016, 149: 168–177
- 48 Jiang X, Xu J, Zhang Y, Wang H, Zeng L, Zhang Y. *Anal Methods*, 2016, 8: 1572–1576
- 49 Xu J, Pan J, Jiang X, Qin C, Zeng L, Zhang H, Zhang JF. *Biosens Bioelectron*, 2016, 77: 725–732
- 50 Tian H, Qian J, Sun Q, Jiang C, Zhang R, Zhang W. *Analyst*, 2014, 139: 3373–3377
- 51 Sun Q, Zhang W, Qian J. *Talanta*, 2017, 162: 107–113
- 52 Pei X, Tian H, Zhang W, Brouwer AM, Qian J. *Analyst*, 2014, 139: 5290–5296
- 53 Tian H, Qian J, Sun Q, Bai H, Zhang W. *Anal Chim Acta*, 2013, 788: 165–170
- 54 Xu G, Wu H, Liu X, Feng R, Liu Z. *Dyes Pigments*, 2015, 120: 322–327
- 55 Yang X, Cui Y, Li Y, Zheng L, Xie L, Ning R, Liu Z, Lu J, Zhang G, Liu C, Zhang G. *Spectrochim Acta Part A*, 2015, 137: 1055–1060
- 56 Liu Z, Guo S, Piao J, Zhou X, Wu X. *RSC Adv*, 2014, 4: 54554–54557
- 57 Zhang Y, Guan L, Yu H, Yan Y, Du L, Liu Y, Sun M, Huang D, Wang S. *Anal Chem*, 2016, 88: 4426–4431
- 58 Wang J, Hao Y, Wang H, Yang S, Tian H, Sun B, Liu Y. *J Agric Food Chem*, 2017, 65: 2883–2887
- 59 Chen Y, Wang X, Yang XF, Zhong Y, Li Z, Li H. *Sensors Actuat B-Chem*, 2015, 206: 268–275
- 60 Li H. *Anal Chim Acta*, 2015, 897: 102–108
- 61 王姣亮, 龙立平, 谢丹. *应用化学*, 2016, 33: 841–847
- 62 Song J, Zhang D, Liu Y, Zhao Y, Ye Y. *New J Chem*, 2015, 39: 6284–6288
- 63 Wang G, Chen H, Chen X, Xie Y. *RSC Adv*, 2016, 6: 18662–18666
- 64 Sun Y, Zhao D, Fan S, Duan L, Li R. *J Agric Food Chem*, 2014, 62: 3405–3409
- 65 Sun Y, Li Y, Ma X, Duan L. *RSC Adv*, 2016, 6: 79830–79835
- 66 Wu WL, Wang ZY, Dai X, Miao JY, Zhao BX. *Sci Rep*, 2016, 6: 25315–25319
- 67 Chen Z, Chen F, Sun Y, Liu H, He H, Zhang X, Wang S. *RSC Adv*, 2017, 7: 2573–2577
- 68 Wu J, Liu W, Ge J, Zhang H, Wang P. *Chem Soc Rev*, 2011, 40: 3483
- 69 Xie P, Gao G, Zhang W, Yang G, Jin Q. *J Chem Sci*, 2015, 127: 1267–1273
- 70 Sun YQ, Wang P, Liu J, Zhang J, Guo W. *Analyst*, 2012, 137: 3430–3433

Progress in fluorescent probes for sulfur dioxide derivatives

Dongyu Li¹, Zhao Li^{1*}, Xingbin Yang¹, Chengxiao Zhang^{2*}

¹*Shaanxi Engineering Laboratory for Food Green Processing and Safety Control, College of Food Engineering and Nutritional Science, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China*

²*Key Laboratory of Analytical Chemistry for Life Science of Shaanxi Province, School of Chemistry and Chemical Engineering, Shaanxi Normal University, Xi'an 710062, China*

*Corresponding authors (email: lizhao0309@snnu.edu.cn; cxzhang@snnu.edu.cn)

Abstract: Sulfur dioxide derivatives (bisulfite/sulfite) play a crucial role in food preservative because of their antimicrobial, bacteriostasis, and antioxidant properties. They are distinct molecular species that exhibit distinct chemical and biological functions, and have received much attention in recent decades because of their environmental and human health importance. Their detection is of great significance for biochemical studies and the diagnosis of related diseases. At present, the development of highly selective and sensitive spectroscopic probes for sulfur dioxide derivatives has become a research focus, among which fluorescence spectrometry has attracted much attention because of its simplicity, great temporal and spatial sampling capability. Herein, on the basis of different reaction mechanisms between spectroscopic probes and sulfur dioxide derivatives, we review the recent research progress of this field systematically. The reaction mechanisms involved are addition reaction to levulinate and aldehydes, Michael addition to double bond, C=N isomerization. Moreover, the existing problems, the developing trends and prospects of spectroscopic probes for sulfur dioxide derivatives have been discussed.

Keywords: sulfur dioxide derivatives, fluorescence probe, imaging analysis, sensitivity

doi: [10.1360/N032017-00122](https://doi.org/10.1360/N032017-00122)