(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国 际 局

(43) 国际公布日
2020 年 11 月 19 日 (19.11.2020)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2020/228640 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 471/04 (2006.01) *G01N 21/64* (2006.01)
C09K 11/06 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/089423

(22) 国际申请日: 2020 年 5 月 9 日 (09.05.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910393175.6 2019年5月13日 (13.05.2019) CN

(71) 申请人: 五邑大学 (WUYI UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国广东省江门市蓬江区东成村22号, Guangdong 529000 (CN)。

(72) 发明人: 陈修文 (CHEN, Xiuwen); 中国广东省江门市蓬江区东成村22号, Guangdong 529000 (CN)。 郭子茵 (GUO, Ziyin); 中国广东省江门市蓬江区东成村22号, Guangdong 529000 (CN)。 张子萍 (ZHANG, Ziping); 中国广东省江门市蓬江区东成村22号, Guangdong 529000 (CN)。 陈旭燕 (CHEN, Xuyan); 中国广东省江门市蓬江区东成村22号, Guangdong 529000 (CN)。 朱忠智 (ZHU, Zhongzhi); 中国广东省江门市蓬江区东成村22号, Guangdong 529000 (CN)。 杨志海 (YANG, Zhihai); 中国广东省江门市蓬江区东成村22号, Guangdong 529000 (CN)。

(74) 代理人: 广州嘉权专利商标事务所有限公司 (JIAQUAN IP LAW FIRM); 中国广东省广州市天河区黄埔大道西100号富力盈泰广场A栋910, Guangdong 510627 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) **Title:** ZINC ION FLUORESCENT PROBE COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种锌离子荧光探针化合物及其制备方法与应用

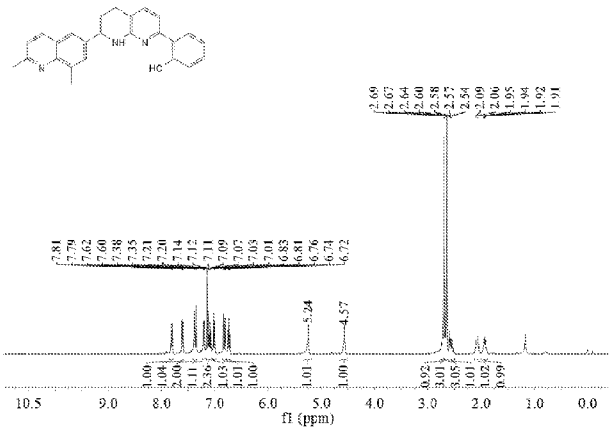


图 1

(57) **Abstract:** The present invention relates to the field of organic light-emitting materials, and in particular, to a zinc ion fluorescent probe compound, a preparation method therefor and use thereof in zinc ion detection. The fluorescent probe compound of the present invention is named 2-(7-(2,8-dimethylquinolin-6-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-1,8-naphthyridin-2-yl)phenol, which is synthesized by using 2,8-dimethyltetrahydroquinoline and 2-(2-phenol)-1,8-naphthyridine as main raw materials. The present invention has simple synthesis steps, safe method operation, non-toxic raw materials, and low costs. The fluorescence performance test shows that the fluorescent probe compound of the present invention has high selectivity and sensitivity to Zn^{2+} and good chemical stability, is particularly suitable for detecting Zn^{2+} in an aqueous environmental system, and has excitation and emission spectra both in the visible light region, and thus can be used as a fluorescent probe in the zinc ion detection field.

WO 2020/228640 A1

[见续页]

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国(除另有指明，要求每一种可提供的地区保护)：ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明：

— 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(57) 摘要：本发明涉及有机发光材料领域，具体涉及一种锌离子荧光探针化合物、其制备方法与在锌离子检测方面的应用。本发明的荧光探针化合物的名称为2-（7-（2,8-二甲基喹啉-6-基）-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基）苯酚，以2,8-二甲基四氢喹啉和2-（2-苯酚基）-1,8-萘啶为主要原料合成得到。本发明的合成步骤简单、方法操作安全、原料无毒、价格低廉。经荧光性能测试表明，本发明的荧光探针化合物对Zn^{2+}选择性以及灵敏度高，化学稳定性好，尤其适用于水环境体系中Zn^{2+}的检测，而且激发和发射光谱均在可见光区，可作为荧光探针应用于锌离子检测领域。

一种锌离子荧光探针化合物及其制备方法与应用

技术领域

本发明涉及有机发光材料领域，具体涉及一种锌离子荧光探针化合物、其制备方法与在锌离子检测方面的应用。

背景技术

锌离子是生物体必需的微量元素之一，具有重要的生理功能，在人体内是多种蛋白质和酶的组成成分。锌离子广泛的参与生理活动，其含量过多或过少都会引起生物体功能的紊乱，对锌离子的高灵敏检测对疾病诊断具有参考作用。因此，选择性识别和检测锌离子，对化学、生物学、临床医学等领域的相关研究具有十分重要的意义。分子探针可对目标物的浓度、分布等信息进行实时检测，因此具有对生物体内的锌离子进行实时分析检测的潜质。

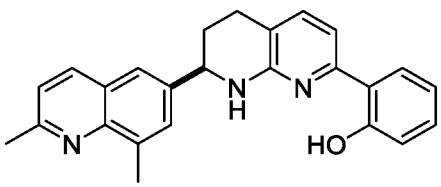
荧光探针具有成本较低、操作简单、检测限低、选择性好以及实时监测等优点，在金属离子检测中得到广泛关注。因荧光增强传感材料可减少检测错误，对复杂体系检测准确，可同时用多种检测物对不同分析物进行检测。但是，目前报道的 Zn^{2+}荧光化学探针在实际应用中仍受到一些限制，如：有的专一性不够，容易受其它金属离子的干扰；有的合成困难、结构复杂；有的膜渗透性能欠佳；有的在锌离子的检测过程中需要有机溶剂的助溶，增加了检测体系毒性，限制了荧光探针在生物体系中的应用。因此，缺乏一种灵敏性高、选择性好、性能优越且同时能实现水相检测的 Zn^{2+}的荧光探针化学物。

发明内容

针对现有技术的不足，本发明的目的在于提供一种锌离子荧光探针化合物及其制备方法与应用，本发明的荧光探针化合物对 Zn^{2+}具有高选择性以及高灵敏度，可作为荧光探针应用于锌离子检测领域。

本发明采用以下技术方案。

一种荧光探针化合物，其名称为 2-(7-(2,8-二甲基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)苯酚，具有如下结构式：



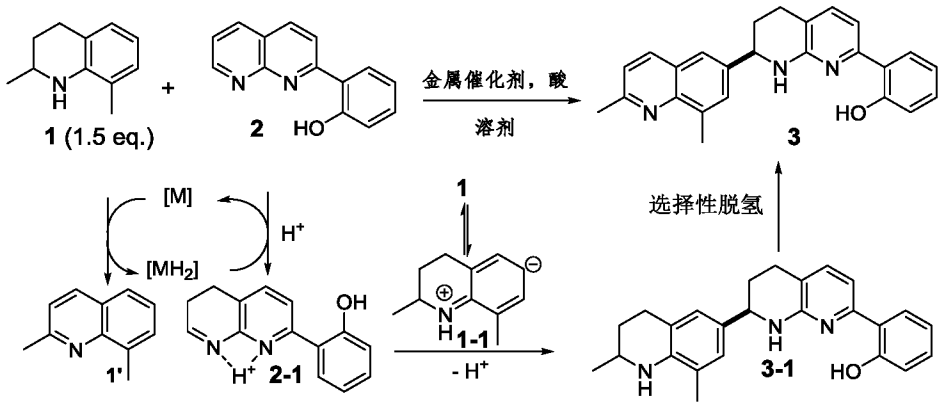
。

上述的荧光探针化合物的制备方法，包括以下步骤：

将 2,8-二甲基四氢喹啉、2-(2-苯酚基)-1,8-萘啶、金属催化剂、酸和溶剂混合均匀，在

80℃-160℃下反应 5-24 小时，得到粗产物；粗产物经过提纯即得到荧光探针化合物。

上述制备方法所涉及的反应方程式以及原理如下：



本发明中，在金属催化剂（M）的催化下，0.5 当量的 2,8-二甲基四氢喹啉（化合物 1，总量为 1.5 当量）完全脱氢生成化合物 1'和[MH_2]。同时，2-(2-苯酚基)-1,8-萘啶（化合物 2）在[MH_2]作用下生成化合物 2-1，然后 1 当量的化合物 1 在酸的作用下生成化合物 1-1。类似于 Friedel-Crafts 反应，富电子的化合物 1-1 通过共轭加成与化合物 2-1 生成化合物 3-1，然后化合物 3-1 通过互变异构变为化合物 3。

优选地，反应在隔绝空气条件下进行。

进一步优选地，隔绝空气条件为在氮气保护下。

优选地，所述 2,8-二甲基四氢喹啉与所述 2-(2-苯酚基)-1,8-萘啶的摩尔比为 1：0.5-1。

优选地，所述金属催化剂为醋酸铜、三氟甲磺酸铜、硫酸铜、氯化铜、氯化亚铜、氯化铁、醋酸钴、氯化钴、醋酸锰中的一种或多种；所述金属催化剂的质量为所述 2,8-二甲基四氢喹啉质量的 1-5%。

本发明中，采用廉价的金属催化剂即可有效地实现催化，大大降低了生产成本。

优选地，所述酸为甲酸、乙酸、甲磺酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、盐酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸中的一种或多种；所述酸的质量为所述 2,8-二甲基四氢喹啉质量的 10-100%。

优选地，所述溶剂为乙醇、叔戊醇、异丙醇、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、甲苯、对二甲苯、水中的一种或多种。

优选地，所述溶剂与所述 2,8-二甲基四氢喹啉的体积摩尔比为 0.5-3mL：0.5mmol。

优选地，所述提纯为柱层析提纯。

进一步优选地，所述柱层析提纯的洗脱液为石油醚：二氯甲烷：乙酸乙酯体积比 0.5-50：0-20：1 的混合溶液。

上述的荧光探针化合物在锌离子检测中的应用，其包括在荧光探针、高敏度传感器或锌离子检测仪器中的应用。

本发明的有益效果

（1）本发明通过 2,8-二甲基四氢喹啉和 2-(2-苯酚基)-1,8-萘啶为主要原料合成荧光探针化合物，其合成步骤简单、方法操作安全、原料无毒、价格低廉。

（2）本发明的荧光探针化合物的激发和发射光谱在可见光区，Zn^{2+}选择性以及灵敏度高，化学稳定性高，具有较好的水溶性，可在水环境体系中进行 Zn^{2+}的检测，能有效应用于荧光探针、高敏度传感器或锌离子检测仪器中。

附图说明

图 1 是本发明的荧光探针化合物的核磁共振氢谱图；

图 2 是本发明的荧光探针化合物的核磁共振碳谱图；

图 3 是本发明的荧光探针化合物在不同金属离子条件下的荧光性能测试结果图；

图 4 是本发明的荧光探针化合物在不同 Zn^{2+}浓度时的荧光性能测试结果图；

图 5 是荧光强度随 Zn^{2+}的摩尔分数变化的函数关系图；

图 6 是本发明的荧光探针化合物的高分辨率检测结果图。

具体实施方式

下面通过实施例详细说明本发明。

实施例 1

一种荧光探针化合物的制备方法，包括以下步骤：

将 0.161g 2,8-二甲基四氢喹啉（1mmol）、0.111g 2-(2-苯酚基)-1,8-萘啶（0.5mmol）、0.0016g 三氟甲磺酸铜（2,8-二甲基四氢喹啉质量的 1%）、0.08g 三氟甲磺酸（2,8-二甲基四氢喹啉质量的 50%）、1.5mL 甲苯混合均匀，在氮气保护、80℃下搅拌反应 24 小时，得到粗产物；粗产物经过柱层析提纯即得到荧光探针化合物；该制备方法的产率为 78%，荧光探针化合物呈黄色固体。

所得的荧光探针化合物的核磁共振氢谱以及碳谱如图 1 和图 2 所示，结构表征数据如下：

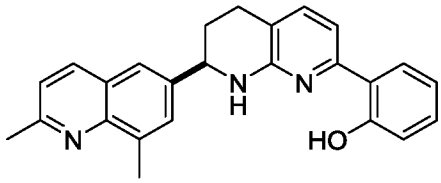
核磁共振氢谱数据：^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.61 (d, *J*=8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, *J*=13.1 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.16–7.06 (m, 2H), 7.02 (d, *J*=7.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 6.74 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 2.80–2.69 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.60–2.50 (m, 1H), 2.12–2.03 (m, 1H), 1.99–1.87 (m, 1H)。

碳谱数据：^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 159.27, 158.00, 154.01, 153.05, 146.62, 139.92, 137.68, 137.26, 136.27, 130.48, 127.84, 126.23, 126.16, 122.53, 122.02, 119.64, 118.66, 118.19, 114.12, 108.27, 55.67, 29.82, 25.59, 24.89, 18.13。

高分辨质谱 （电喷雾电离质谱）：$C_{25}H_{24}N_3O$ $[M+H]^+$的理论计算值：382.1914；测试数

据：382.1917。

根据以上数据推定得到的荧光探针化合物为 2-(7-(2,8-二甲基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)苯酚，其具有如下结构式：



。

实施例 2

一种荧光探针化合物的制备方法，包括以下步骤：

将 0.121g 2,8-二甲基四氢喹啉（0.75mmol）、0.111g 2-(2-苯酚基)-1,8-萘啶（0.5mmol）、0.002g 的醋酸钴（2,8-二甲基四氢喹啉质量的 2%）、0.012g 的对甲苯磺酸（2,8-二甲基四氢喹啉质量的 10%）、1.2mL 甲苯混合均匀，在氮气保护、130℃下搅拌反应 15 小时，得到粗产物；粗产物经过柱层析提纯即得到荧光探针化合物；该制备方法的产率为 69%，荧光探针化合物的表征结果与实施例 1 相同。

实施例 3

一种荧光探针化合物的制备方法，包括以下步骤：

将 0.129g 2,8-二甲基四氢喹啉（0.8mmol）、0.089g 2-(2-苯酚基)-1,8-萘啶（0.4mmol）、0.006g 的醋酸铜（2,8-二甲基四氢喹啉质量的 5%）、0.065g 的三氟乙酸（2,8-二甲基四氢喹啉质量的 50%）、1.2mL 叔戊醇混合均匀，在氮气保护、100℃下搅拌反应 10 小时，得到粗产物；粗产物经过柱层析提纯即得到荧光探针化合物；该制备方法的产率为 76%，荧光探针化合物的表征结果与实施例 1 相同。

实施例 4

一种荧光探针化合物的制备方法，包括以下步骤：

将 0.064g 2,8-二甲基四氢喹啉（0.4mmol）、0.089g 2-(2-苯酚基)-1,8-萘啶（0.4mmol）、0.002g 的氯化铜（2,8-二甲基四氢喹啉质量的 3%）、0.064g 的对甲苯磺酸（2,8-二甲基四氢喹啉质量的 100%）、1.2mL 对二甲苯混合均匀，在氮气保护、150℃下搅拌反应 10 小时，得到粗产物；粗产物经过柱层析提纯即得到荧光探针化合物；该制备方法的产率为 81%，该荧光探针化合物的表征结果与实施例 1 相同。

实施例 5

一种荧光探针化合物的制备方法，包括以下步骤：

将 0.129g 2,8-二甲基四氢喹啉（0.8mmol）、0.111g 2-(2-苯酚基)-1,8-萘啶（0.5mmol）、0.006g 的氯化铁（2,8-二甲基四氢喹啉质量的 5%）、0.077g 的甲磺酸（2,8-二甲基四氢喹啉质量的

60%）、1mL 甲苯混合均匀，在氮气保护、160℃下搅拌反应 12 小时，得到粗产物；粗产物经过柱层析提纯即得到荧光探针化合物；该制备方法的产率为 77%，该荧光探针化合物的表征结果与实施例 1 相同。

实施例 6

一种荧光探针化合物的制备方法，包括以下步骤：

将 0.161g 2,8-二甲基四氢喹啉（1mmol）、0.111g 2-(2-苯酚基)-1,8-萘啶（0.5mmol）、0.008g 的醋酸锰（2,8-二甲基四氢喹啉质量的 5%）、0.097g 三氟甲磺酸（2,8-二甲基四氢喹啉质量的 60%）、1mL 对二甲苯混合均匀，在氮气保护、160℃下搅拌反应 5 小时，得到粗产物；粗产物经过柱层析提纯即得到荧光探针化合物；该制备方法的产率为 64%，该荧光探针化合物的表征结果与实施例 1 相同。

实验例

对本发明的荧光探针化合物进行荧光性能测试。包括以下步骤：

（1）探针溶液配制：

配置浓度为 100μM 的 2-(7-(2,8-二甲基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)苯酚的甲醇溶液，即为探针溶液，常温保存。

（2）金属离子溶液配制：

所述金属离子包括：Mg^{2+}、Fe^{2+}、Cu^{+}、Cu^{2+}、Sn^{4+}、Co^{2+}、Mn^{2+}、K^{+}、Li^{+}、Ba^{2+}、Ca^{2+}、Cd^{2+}、Ni^{2+}、Fe^{3+}、Al^{3+}和 Zn^{2+}；其溶液分别由对应的盐酸盐制备。分别称取一定量的金属盐，溶于 10mL 蒸馏水中，配制成 10^{-2}mol/L 的金属离子溶液，保存备用。

（3）荧光性能测试：

实验例 1

待测液配制：取 0.5mL 配制的探针溶液和 0.5mL 配制的金属离子溶液，与 4mL CH_3OH-H_2O（v : v=1: 1）溶液混合，得到该金属离子的待测液。

空白液配制：取 0.5mL 配制的探针溶液与 2.5mL 水和 2mL 甲醇溶液混合。

利用荧光光谱对待测液的荧光强度进行分析，分析结果如图 3 所示。

由图 3 可知，待测液中，当金属离子为 Mg^{2+}、Fe^{2+}、Cu^{+}、Cu^{2+}、Sn^{4+}、Co^{2+}、Mn^{2+}、K^{+}、Li^{+}、Ba^{2+}、Ca^{2+}、Cd^{2+}、Ni^{2+}、Fe^{3+}、Al^{3+}时，其荧光强度变化较小。仅 Zn^{2+}待测液的荧光强度出现明显的荧光衰减（各待测液统一标记为“锌离子荧光探针化合物+M”，F_0 为空白液荧光，F 为待测液荧光，测量在 254nm 波长处的紫外吸收，F 与 F_0 的比例作为强度变化）。

实验例 2

为了进一步验证该锌离子荧光探针化合物对锌离子的专一性，进行了竞争实验。将 Zn^{2+}

溶液（10μM）与相同浓度的上述其他任意一种金属离子溶液一并加入步骤（1）所配制的探针溶液中，分别测试其它竞争离子对该锌离子荧光探针化合物 Zn^{2+}选择性的影响，测试结果如图 3 所示（各测试液统一标记为“锌离子荧光探针化合物+M+Zn”）。可以看出，加入其它竞争离子前后，该锌离子荧光探针化合物对 Zn^{2+}的检测几乎没有变化，说明设计的锌离子荧光探针化合物探针对 Zn^{2+}具有很强的选择性，能满足实际应用需求。

实验例 3

在步骤（1）配制的探针溶液中添加不同浓度的 Zn^{2+}，测试其荧光性能，以确定该锌离子荧光探针化合物的 Zn^{2+}检测范围及检测限。测试结果如图 4 所示，Zn^{2+}浓度依次为 0、5×10^{-8}M、1×10^{-7}M、2×10^{-7}M、4×10^{-7}M、6×10^{-7}M、8×10^{-7}M、1×10^{-6}M、2×10^{-6}M、4×10^{-6}M，而荧光强度从上到下对应依次减弱，表明该荧光探针化合物的荧光强度随着 Zn^{2+}浓度的增加逐渐减弱，当 Zn^{2+}浓度达到 4×10^{-6}M 时，该化合物的荧光强度出现了大幅度的衰减。该化合物对 Zn^{2+}检测范围从 0.05μM 到 20μM，其检测限为 5×10^{-8}M，表明该化合物对 Zn^{2+}的检测能力较好，具有较高的实际应用价值。

实验例 4

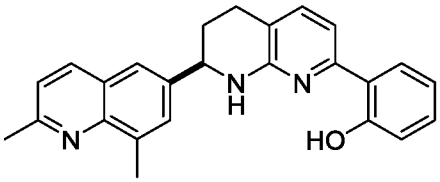
为了进一步确认探针与金属离子之间的作用机理，我们利用 Job’s plot 进行了初步分析。具体操作方法如下：在保证总浓度恒定的情况下（10μM），测试探针和金属离子不同摩尔比时在 426 nm 的荧光发射光谱，并根据结果绘制荧光强度随 Zn^{2+}摩尔分数变化的函数关系图，如图 5 所示。

由图 5 可知，当锌离子的摩尔分数达到 0.51 时，出现一处拐点，说明锌离子与探针之间是以 1：1 的关系进行配位的。同时，高分辨率检测的数据也进一步证实了以上实验结果，如图 6 所示，在 m/z 513.0353 处出现一个主要的信号峰，该分子量与 $C_{25}H_{21}Cl_2N_3OZn$ 的分子量一致，其计算值为 513.0347，在误差范围之内。根据以上结果，我们推测一个可能的配位结构（图 6 中所示的结构式）。

上述实施例为本发明较佳的实施方式，但本发明的实施方式并不受上述实施例的限制，其它的任何未背离本发明的精神实质与原理下所作的改变、修饰、替代、组合、简化，均应为等效的置换方式，都包含在本发明的保护范围之内。

权 利 要 求 书

1.一种荧光探针化合物，其特征在于，所述化合物的名称为 2-(7-(2,8-二甲基喹啉-6-基)-5,6,7,8-四氢-1,8-萘啶-2-基)苯酚，具有如下结构式：



。

2.权利要求 1 所述的荧光探针化合物的制备方法，其特征在于，包括以下步骤：

在隔绝空气条件下，将 2,8-二甲基四氢喹啉、2-(2-苯酚基)-1,8-萘啶、金属催化剂、酸和溶剂混合均匀，在 80℃-160℃下反应 5-24 小时，得到粗产物；粗产物经过提纯即得到荧光探针化合物；

所述金属催化剂为醋酸铜、三氟甲磺酸铜、硫酸铜、氯化铜、氯化铁、醋酸钴、氯化钴、醋酸锰中的一种或多种；

所述酸为乙酸、甲磺酸、苯甲酸、对甲苯磺酸、盐酸、三氟甲磺酸、三氟乙酸中的一种或多种；

所述溶剂为乙醇、叔戊醇、异丙醇、1,4-二氧六环、N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、甲苯、对二甲苯中的一种或多种。

3.根据权利要求 2 所述的荧光探针化合物的制备方法，其特征在于，所述 2,8-二甲基四氢喹啉与所述 2-(2-苯酚基)-1,8-萘啶的摩尔比为 1：0.5-1。

4.根据权利要求 2 所述的荧光探针化合物的制备方法，其特征在于，所述金属催化剂的质量为所述 2,8-二甲基四氢喹啉质量的 1-5%。

5.根据权利要求 2 所述的荧光探针化合物的制备方法，其特征在于，所述酸的质量为所述 2,8-二甲基四氢喹啉质量的 10-100%。

6.根据权利要求 2 所述的荧光探针化合物的制备方法，其特征在于，所述溶剂与所述 2,8-二甲基四氢喹啉的体积摩尔比为 0.5-3mL：0.5mmol。

7.根据权利要求 2 所述的荧光探针化合物的制备方法，其特征在于，所述提纯为柱层析提纯。

8.根据权利要求 7 所述的荧光探针化合物的制备方法，其特征在于，所述柱层析提纯的洗脱液为石油醚：二氯甲烷：乙酸乙酯体积比 0.5-50：0-20：1 的混合溶液。

9.权利要求 1 中任一项所述的荧光探针化合物在锌离子检测中的应用，所述应用是非疾病诊断，或非疾病治疗的。

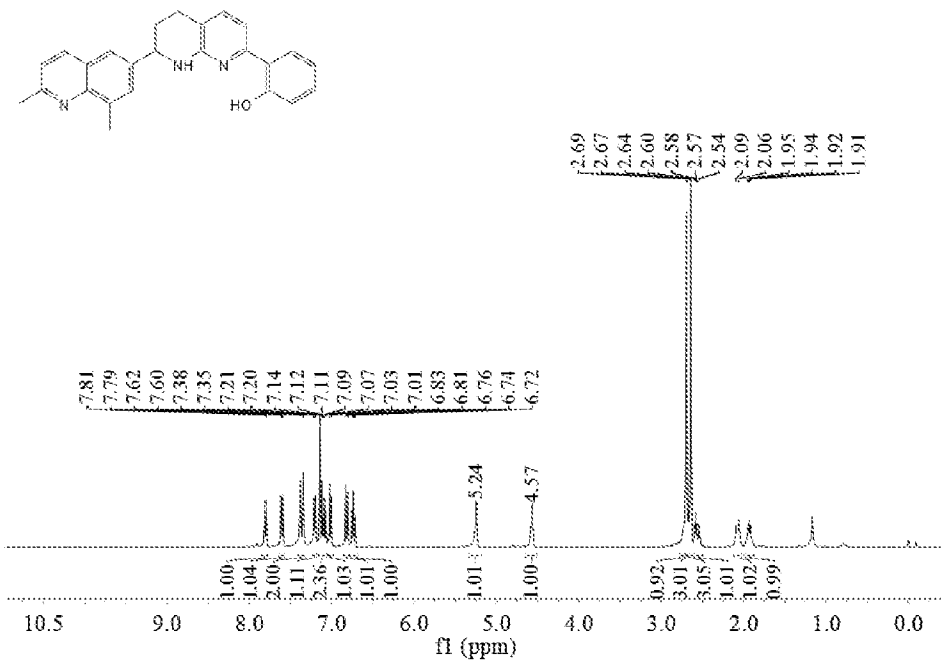

NH
N
HO
N
2.69
2.67
2.64
2.60
2.58
2.57
2.54
2.09
2.06
1.95
1.94
1.92
1.91
7.81
7.79
7.62
7.60
7.38
7.35
7.21
7.20
7.14
7.12
7.11
7.09
7.07
7.03
7.01
6.83
6.81
6.76
6.74
6.72
5.24
4.57
1.00
1.04
2.00
1.11
2.36
1.03
1.01
1.00
1.01
1.00
0.92
3.01
3.05
1.01
1.02
0.99
10.5
9.0
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0.0
f1 (ppm)

图 1

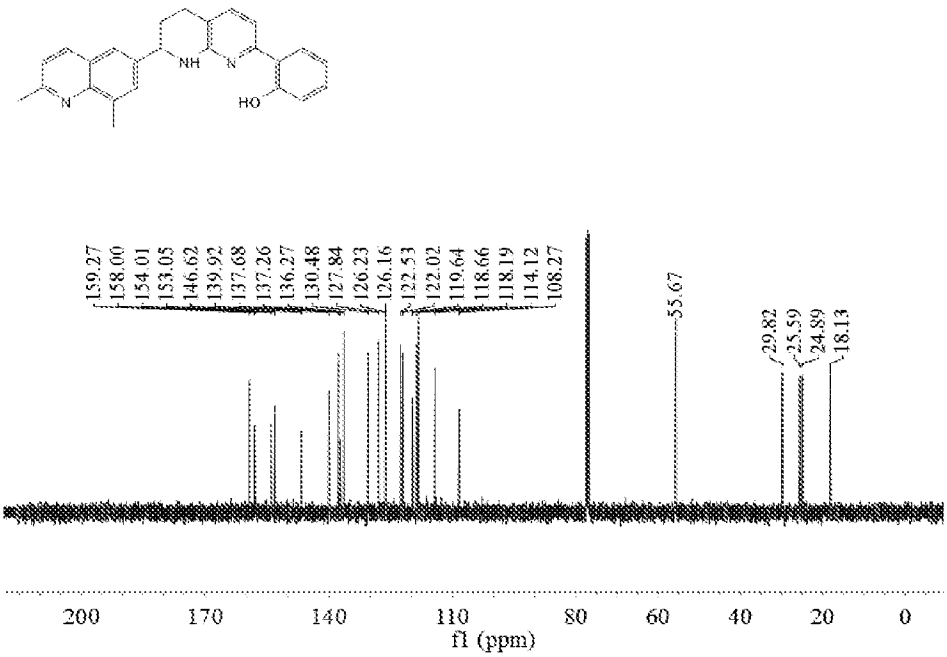

NH
N
HO
N
159.27
158.60
154.01
153.05
146.62
139.92
137.68
137.26
136.27
130.48
127.84
126.23
126.16
122.53
122.02
119.64
118.66
118.19
114.12
108.27
55.67
29.82
25.59
24.89
18.13
200
170
140
110
80
60
40
20
0
f1 (ppm)

图 2

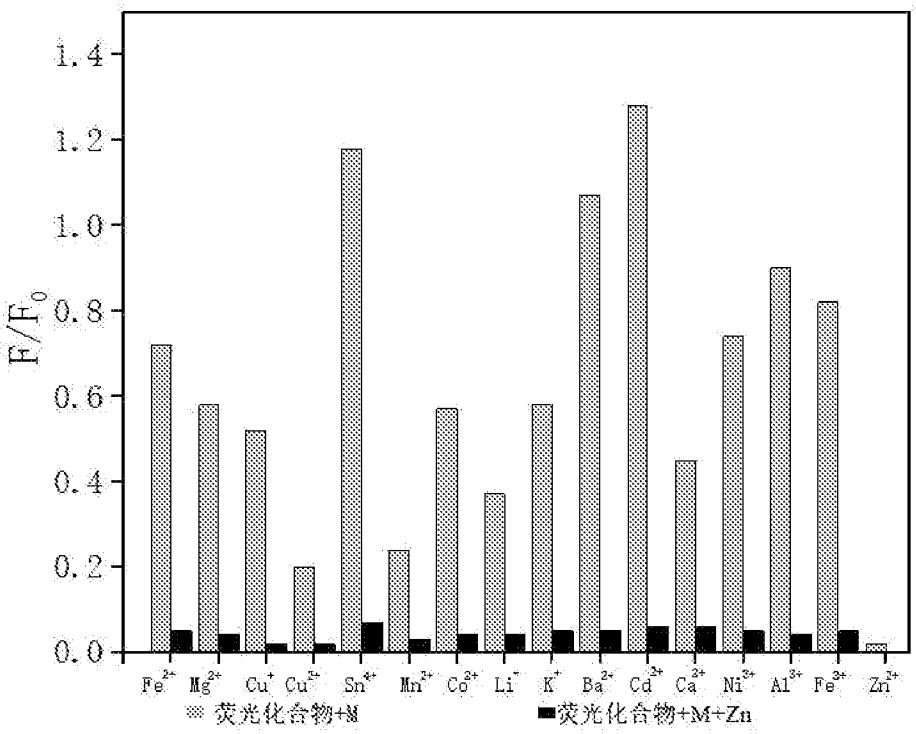

F/F0
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
Fe2+ Mg2+ Cu+ Cu2+ Sn4+ Mn2+ Co2+ Li+ K+ Ba2+ Cd2+ Ca2+ Ni2+ Al3+ Fe3+ Zn2+
荧光化合物+M
荧光化合物+M+Zn

图 3

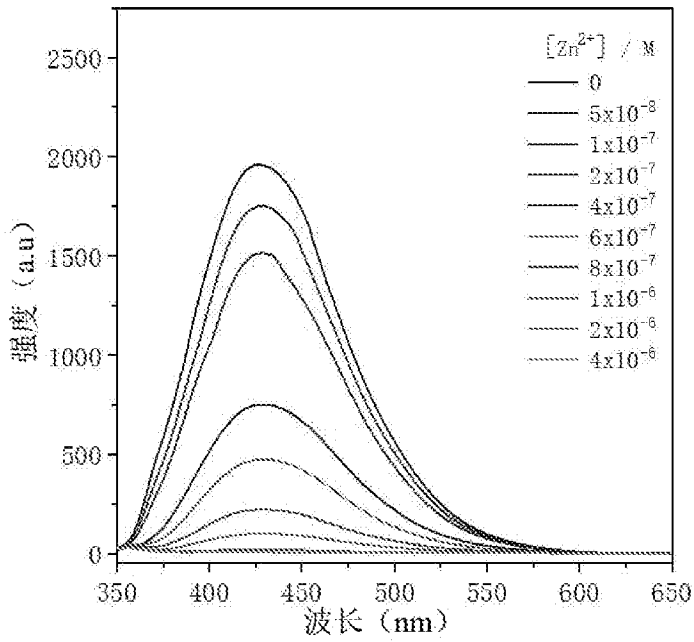

[Zn2+] / M
0
5x10-8
1x10-7
2x10-7
4x10-7
6x10-7
8x10-7
1x10-6
2x10-6
4x10-6
强度（a.u）
2500
2000
1500
1000
500
0
350
400
450
500
550
600
650
波长（nm）

图 4

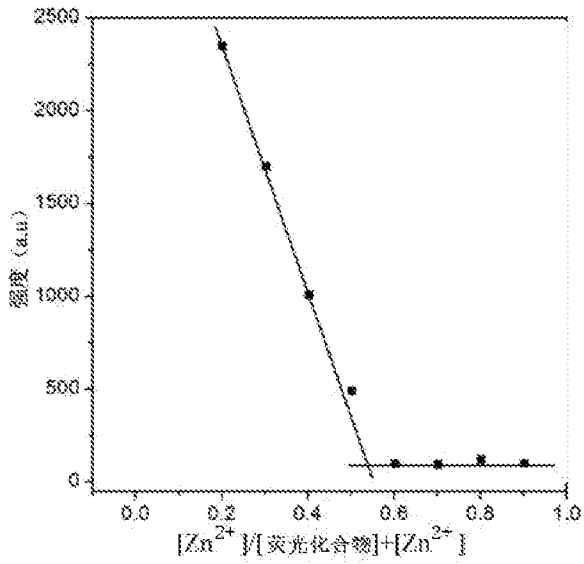

2500
2000
1500
1000
500
0
强度（a.u）
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
[Zn2+]/[荧光化合物]+[Zn2+]

图 5

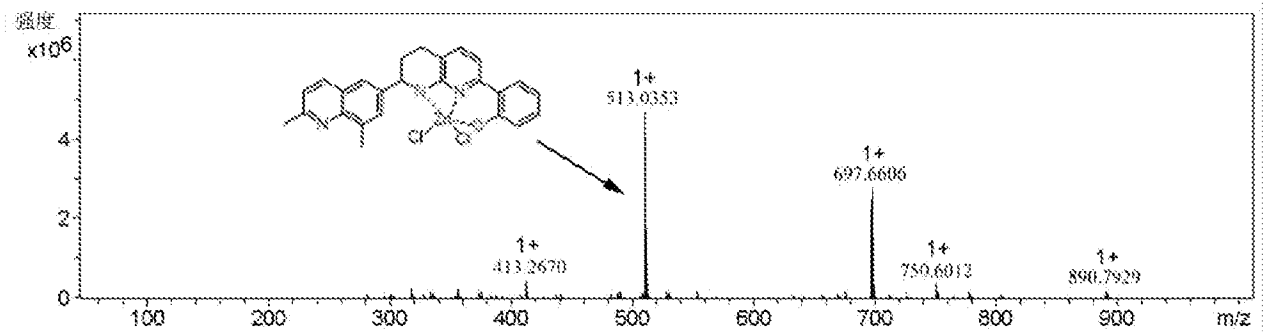

强度
x10^6
4
2
0
1+
513.0353
1+
697.6606
1+
433.2670
1+
750.6012
1+
890.7929
100
200
300
400
500
600
700
800
900
m/z

图 6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/089423

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C09K 11/06(2006.01)i; G01N 21/64(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; C09K; G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNABS, CNTXT, VEN, CAPLUS, REGISTRY, MARPAT, CNKI, 万方, 百度学术, ISI web of science, 五邑大学, 陈修文, 郭子茵, 张子萍, 陈旭燕, 朱忠智, 杨志海, 喹啉, 萘啶, 荧光, 探针, 锌, Zn2+, +quinolin+, +naphthyridin+, +FLUORES+, PROBE+, Zinc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 110117282 A (WUYI UNIVERSITY) 13 August 2019 (2019-08-13) claims 1-10, description, paragraphs 58-76	1-9
A	CN 109293651 A (DALIAN UNIVERSITY) 01 February 2019 (2019-02-01) entire document	1-9
A	CN 107628997 A (HENAN POLYTECHNIC UNIVERSITY) 26 January 2018 (2018-01-26) entire document	1-9
A	CN 107523292 A (XUZHOU MEDICAL UNIVERSITY) 29 December 2017 (2017-12-29) entire document	1-9
A	US 2005250214 A1 (GEE K R) 10 November 2005 (2005-11-10) entire document	1-9
A	CN 105038769 A (BOHAI UNIVERSITY) 11 November 2015 (2015-11-11) entire document	1-9
A	JP 2005325074 A (UNIV TOKYO SCI) 24 November 2005 (2005-11-24) entire document	1-9

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
09 June 2020	**06 August 2020**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088** **China**	
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/089423

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 110117282 A	13 August 2019	None	
CN 109293651 A	01 February 2019	CN 109293651 B	16 June 2020
CN 107628997 A	26 January 2018	None	
CN 107523292 A	29 December 2017	CN 107523292 B	26 July 2019
US 2005250214 A1	10 November 2005	US 2009181364 A1	16 July 2009
CN 105038769 A	11 November 2015	CN 105038769 B	18 January 2017
JP 2005325074 A	24 November 2005	JP 4597573 B2	15 December 2010

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2020/089423

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i; C09K 11/06(2006.01)i; G01N 21/64(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; C09K; G01N

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用））

CNABS, CNTXT, VEN, CAPLUS, REGISTRY, MARPAT, CNKI, 万方, 百度学术, ISI web of science, 五邑大学, 陈修文, 郭子茵, 张子萍, 陈旭燕, 朱忠智, 杨志海, 喹啉, 萘啶, 荧光, 探针, 锌, Zn2+, +quinolin+, +naphthyridin+, +FLUORES+, PROBE+, Zinc。

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 110117282 A (五邑大学) 2019年 8月 13日 (2019-08-13) 权利要求1-10，说明书第58-76段	1-9
A	CN 109293651 A (大连大学) 2019年 2月 1日 (2019-02-01) 全文	1-9
A	CN 107628997 A (河南理工大学) 2018年 1月 26日 (2018-01-26) 全文	1-9
A	CN 107523292 A (徐州医科大学) 2017年 12月 29日 (2017-12-29) 全文	1-9
A	US 2005250214 A1 (GEE K R) 2005年 11月 10日 (2005-11-10) 全文	1-9
A	CN 105038769 A (渤海大学) 2015年 11月 11日 (2015-11-11) 全文	1-9
A	JP 2005325074 A (UNIV TOKYO SCI) 2005年 11月 24日 (2005-11-24) 全文	1-9

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件

"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2020年 6月 9日	2020年 8月 6日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	徐建国
传真号 (86-10)62019451	电话号码 86-(20)-28958991

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/089423

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	110117282	A	2019年 8月 13日		无		
CN	109293651	A	2019年 2月 1日	CN	109293651	B	2020年 6月 16日
CN	107628997	A	2018年 1月 26日		无		
CN	107523292	A	2017年 12月 29日	CN	107523292	B	2019年 7月 26日
US	2005250214	A1	2005年 11月 10日	US	2009181364	A1	2009年 7月 16日
CN	105038769	A	2015年 11月 11日	CN	105038769	B	2017年 1月 18日
JP	2005325074	A	2005年 11月 24日	JP	4597573	B2	2010年 12月 15日