

文章编号: 1000-7032(XXXX)XX-0001-16

轴手性荧光探针对氨基酸对映选择性识别研究进展

王柱华¹, 项振纲², 罗文君², 朱宇珊², 胡 昱^{2*}, 孙晓霞^{1*}

(1. 江西科技师范大学 有机功能分子江西省重点实验室, 江西 南昌 330013;

2. 南昌大学 化学化工学院, 江西 南昌 330031)

摘要: 氨基酸是生物医药与食品行业核心功能原料, 手性氨基酸的精准对映选择性识别具备重要科研价值。轴手性 BINOL 和 H₈BINOL 衍生物具有 C₂ 对称刚性骨架、易结构修饰与优良发光性能, 是制备手性荧光探针的理想分子骨架。本文系统综述 2016–2026 年间基于 BINOL 和 H₈BINOL 手性荧光探针用于氨基酸对映选择性识别的研究进展, 以赖氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、色氨酸等典型手性氨基酸为分类依据, 归纳手性荧光探针的设计合成策略, 概述 PET、ICT、ESIPT、AIE 等典型荧光响应机制, 剖析氢键、金属配位、空间立体匹配等手性识别驱动力。现有探针可依托荧光信号强度、发射波长偏移及圆二色谱实现氨基酸对映体定量检测, 部分体系可用于食品基质检测与活细胞原位荧光成像, 但普遍存在水溶性欠佳、底物普适性弱、抗干扰能力较差等缺陷。文章总结现有技术瓶颈, 从亲水型分子设计、纳米组装信号放大、便携检测器件研制、理论辅助定向合成维度展望领域发展思路, 为高性能手性氨基酸荧光探针的设计开发提供理论支撑。

关键词: 轴手性; 荧光探针; 对映选择性识别; 氨基酸; 八氢联二萘酚

中图分类号: O482.31

文献标识码: A

DOI: 10.37188/CJL.20260227

CSTR: 32170.14.CJL.20260227

Recent Progress of Axially Chiral Fluorescent probes for enantioselective recognition of amino acids

WANG Zhuhua¹, XIANG Zhengang², LUO Wenjun², ZHU Yushan², HU Yu^{2*}, Sun Xiaoxia^{1*}

(1. Jiangxi Province Key Laboratory of Organic Functional Molecules; Institute of Organic Chemistry,

Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang, 330013, China;

2. College of Chemistry and Chemical Engineering, Nanchang University, Nanchang 330031, China)

* Corresponding Author, E-mail: huyu@ncu.edu.cn; xxsun@jxstnu.edu.cn;

Abstract: Amino acids serve as essential functional materials in the biomedicine and food sectors, making the precise enantioselective differentiation of chiral amino acids critically important for research. Axially chiral 1,1'-bi-2-naphthol (BINOL) and H₈BINOL derivatives serve as superior platforms for constructing chiral fluorescent probes, owing to their C₂-symmetric rigid skeletons, facile derivatization and outstanding fluorescence properties. This paper reviews the research advances of axially chiral fluorescent probes based on BINOL and H₈BINOL for enantioselective recognition of amino acids from 2016 to 2026. It categorizes and sorts sensing systems fabricated via diverse modification strategies targeting typical chiral amino acids including lysine, cysteine, phenylalanine and tryptophan. Emphasis is placed on molecular synthesis methods, along with optical recognition mechanisms covering PET, ICT, ESIPT and AIE, as well as chiral discrimination modes involving hydrogen bonding, metal coordination and steric matching. Existing probes can realize quantitative detection of amino acid enantiomers by means of fluorescence intensity shifts, emission wavelength variations and circular dichroism spectroscopy, and some are applicable to in-situ imaging in food matrices and living cells. Nevertheless, several limitations remain, such as poor water solubility, insuffi-

收稿日期: XXXX-XX-XX; 修订日期: XXXX-XX-XX

基金项目: 国家自然科学基金(22561021); 功能有机分子江西省重点实验室(2024SSY05141) 资助项目

Supported by National Natural Science Foundation of China(22561021); Jiangxi Provincial Key Laboratory of Organic Functional Molecules(2024SSY05141)

cient broad-spectrum recognition capacity and weak anti-interference performance. Finally, this work summarizes the current bottlenecks in this field and prospects its future development from the perspectives of water-soluble molecular design, signal amplification via nanoassembly, portable detection device fabrication and rational synthesis assisted by theoretical calculations, providing theoretical guidance for the exploitation of high-performance chiral fluorescent probes for amino acids.

Keywords: axial chirality; fluorescent probe; enantioselective recognition; amino acid; H_8 BINOL

1 引 言

手性在自然界无处不在,并深刻影响着药物、催化剂及功能材料的性能^[1-5]。对映选择性分子识别技术已从早期的定性观察发展为以设计为导向的研究方法。在用于构建手性主体和探针的多种结构骨架中,1,1'-Bi-2-萘酚(BINOL)由于具有特征C2轴手性,易于结构修饰以及能够同时介导可逆共价与非共价相互作用而获得关注^[6-7]。八氢联二萘酚(H_8 BINOL)作为BINOL氢化改性衍生物,在保留核心轴手性结构的基础上,将萘环还原为饱和环己烷结构,饱和环己烷带来的大空间位阻可以有效抑制分子间 π - π 堆积引发的聚集荧光猝灭效应,让探针在水溶液、生物缓冲液等聚集环境中依旧保持高荧光量子效率。共轭结构的适度改变可精准调控分子HOMO-LUMO能级,优化探针与氨基酸之间的电荷转移、分子内光诱导电子转移等光学响应机制;在BINOL和 H_8 BINOL轴手性骨架的2,2'-位、3,3'-位和6,6'-位等多个修饰位点通过Suzuki偶联反应、Click反应、亲核取代、金属配位等合成策略引入氨基、醛基、杂环等氨基酸特异性识别基团,定向调控探针的水溶性、结合亲和力与对映选择性。近十年间,基于轴手性体系-包括小分子、大环化合物(如冠醚和内酰胺)、聚合物、多孔框架(MOFs/COFs/MOGs)、手性固定相、膜材料及机械互锁分子在针对多种有机底物的对映体区分能力方面均取得了持续且显著的进步。BINOL平台中的信号转导可依赖多种检测模式:荧光法应用广泛,紫外-可见吸收光谱(Ultraviolet-Visible spectroscopy, UV-vis)、圆二色谱(Circular Dichroism, CD)、核磁共振(Nuclear Magnetic Resonance, NMR)分析、电化学响应及色谱分离法也发挥着重要作用^[8]。在主客体层面,识别作用通常源于一种或多种相互作用,包括可逆共价键(如含醛基主体与胺类之间的亚胺/腙键形成)、氢键、金属配位、 π - π 堆积作用以及疏水/亲水相互作用。

在某些系统中,金属离子作为关键辅因子,形成主客体-金属复合物,从而增强结合力,促进手性识别并放大信号读数。

光学纯氨基酸对于开发安全有效的药物、提升工业生物技术与食品营养水平、理解生命基本规律以及优化化学合成过程都至关重要^[9-13]。因此,氨基酸的分离与对映选择性识别具有极其重要的意义^[14-16]。目前,已有多种检测与分析方法可用于测定手性氨基酸的对映体组成,包括CD光谱法、高效液相色谱(High Performance Liquid Chromatography, HPLC)、NMR、UV-vis以及荧光传感器(Photoluminescence, PL)^[17-21]。其中,传统的手性识别方法存在响应时间较长且操作成本较高的缺点。而基于荧光波长与强度的对映异构体识别技术,凭借其高灵敏度、快速检测、强选择性、快速响应、仪器成本低廉及实时成像等优势,在手性识别领域得到广泛应用^[22-28]。目前已合成出多种利用超分子结构、无机纳米结构、手性纳米酶、手性小分子及手性框架材料的荧光探针,用于检测氨基酸对映体^[29-33]。

近期研究主要致力于开发用于化学选择性和对映选择性检测氨基酸的荧光探针^[34-37]。轴向手性分子BINOL因其具有卓越的灵敏度、能够直接快速识别和检测对映体、可调控的结构以及优异的荧光特性,被公认为典型的手性荧光探针^[38-40]。研究表明,基于BINOL衍生的手性醛类化合物与 Zn^{2+} 离子结合时,能对特定氨基酸产生对映选择性的荧光响应。这类基于BINOL的手性荧光传感器具有明显的C2轴向手性特征、刚性构象以及易于衍生化的特点,已广泛应用于包括 α -羟基羧酸、手性胺、氨基醇、氨基酸、手性醇及单糖等多种手性物质中对映体过量的对映选择性鉴定与定量分析^[41]。作为对映选择性荧光探针,它们在快速、实时且高灵敏度地测定手性分子浓度及对映体组成方面展现出巨大潜力。然而,从20种常见手性氨基酸中实现基础氨基酸的选择性区分仍是重大

挑战,相关研究报道仍较为有限。

近年来,基于 H_8 BINOL骨架设计的轴手性荧光探针在氨基酸对映选择性识别领域取得大量研究成果。通过在 H_8 BINOL的3,3'-位点引入苯并噻唑、三氮唑、醛基等靶向识别基团,构建出一系列可高效区分多种天然手性氨基酸对映体的荧光传感体系,部分探针针对特定氨基酸的对映选择性荧光增强比可达数十至百倍级别。该类轴手性分子可依靠氢键、疏水作用、 π - π 相互作用发生有序超分子自组装,构筑纳米纤维、囊泡等多级纳米结构,实现分子手性向纳米尺度的传递放大,不仅能够显著提升圆偏振发光(Circularly Polarized Luminescence, CPL)响应信号强度,还可进一步强化探针对于手性氨基酸的立体识别能力。

本文系统综述2016-2026年间轴手性荧光探针在氨基酸对映选择性识别方向的最新研究进展,从分子结构设计策略、对映选择性识别机理、氨基酸检测应用拓展三个维度展开综述,重点围绕BINOL和 H_8 BINOL轴手性荧光探针的分子构建策略和氨基酸对映选择性识别机制进行详细论述,总结当前研究现存短板并展望该领域未来发展方向,为新型高性能手性氨基酸荧光探针的设计开发与实际应用提供理论参考与研究思路。

2 氨基酸对映选择性识别

基于BINOL与 H_8 BINOL轴手性骨架构建的氨基酸荧光探针,依靠分子结构修饰、外加金属离子和超分子组装调控等实现D/L氨基酸对映选择性识别,现有传感体系识别机理可归为光诱导电子转移(PET)、分子内电荷转移(ICT)、聚集诱导发光(AIE)、金属离子协同配位、超分子自组装五大核心类型,各机制常单一或协同作用构筑手性识别微环境,决定探针光谱响应、立体分辨能力与实际检测适配性。基于手性 H_8 -BINOL与联萘酚(BINOL)的衍生物结构类似,两个苯环还原成环己烷,空间差异大,自组装形貌差异明显,圆二色谱(CD)在260-360 nm之间呈现相反的Cotton效应,单晶衍射发现两者轴手性二面角差异大,在对映选择性荧光识别上也存在很大差异,即使是识别同一手性化合物,两者的非对映选择定向比也存在差异。

2.1 赖氨酸(Lysine, Lys)

Lys是构成蛋白质的一类重要碱性氨基酸,在维持生命体正常生理代谢过程中发挥着不可或

缺的作用。已有大量研究证实,生物体内Lys的含量异常与多种疾病的发生发展密切相关,例如代谢紊乱、肝肾损伤、神经退行性疾病以及恶性肿瘤等,因此实现生物体系中Lys的精准检测对相关疾病的早期诊断、病理研究与临床治疗具有十分重要的研究价值。

2019年,Zhao等^[42]以BINAM联萘二胺为手性骨架,合成全氟苯甲酰修饰手性荧光探针R-1(图1),依靠亲核取代机制实现水相中赖氨酸单一高选择性荧光识别。在含1% DMF纯水/生理PBS体系中,19种天然氨基酸对照下仅赖氨酸可使探针426 nm荧光显著增强,其余氨基酸几乎无干扰,共存氨基酸不影响检测信号。荧光滴定显示随赖氨酸当量升高,发射峰由445 nm蓝移至426 nm,线性响应良好,检出限 5.1×10^{-5} M。通过NMR、高分辨质谱与理论计算(Density Functional Theory, DFT)验证了探针五氟苯对位氟原子可被赖氨酸远端氨基区域选择性亲核取代;原始探针因萘环向缺氟苯环发生光诱导电子转移(Photoinduced Electron Transfer, PET)过程荧光猝灭,取代后氨基给电子作用改变前线轨道分布,PET过程被抑制,萘环荧光恢复。该探针利用赖氨酸独有的远端游离氨基实现专一识别,为基于亲核取代反应设计赖氨酸荧光传感器提供全新策略。该探针无需金属离子辅助,仅依靠有机分子亲核取代反应实现识别,生物相容性更好;可直接在含水体系与生理缓冲液工作,水溶性适配生物检测场景,且对多种共存氨基酸抗干扰能力极强。

2022年,Sun等^[43]以 H_8 BINOL为手性骨架,二咪唑甲基溴盐作为识别单元制备水溶性手性探针R-2(图1),在纯水体系实现L/D-赖氨酸高效对映选择性识别。荧光滴定结果显示,随着L-赖氨酸当量提升,探针荧光强度提升2.3倍,发射波长大幅红移55.6 nm;而D-赖氨酸仅微弱增强、波长几乎无变化,20当量赖氨酸下对映荧光增强比值(enantiomeric fluorescence enhancement factor, ef)=2.7,荧光强度与L-赖氨酸含量呈良好线性关系,可定量测定赖氨酸对映体过量值。通过核磁滴定证实探针咪唑基团为主要结合位点,L-赖氨酸末端氨基带来电子效应改变,显著增强分子内电荷转移(Intramolecular Charge Transfer, ICT)效应,产生特征红移荧光信号;D-赖氨酸空间构型与探针手性空腔匹配度差,ICT作用微弱,由此形成

明显手性信号差异。该探针无需金属离子辅助,在纯水环境即可完成赖氨酸手性检测,为水溶液中碱性赖氨酸的对映选择性荧光检测提供新设计策略。手性骨架结构不同,识别化合物也有差异,二甲基咪唑修饰 H_8 BINOL 探针对 L-赖氨酸具有特异性识别,而二甲基咪唑修饰的联二萘酚手性荧光探针对赖氨酸没有响应,反而对 2-氨基丁酸具有对映选择性识别,ef 可达到 9.6。

2023 年, Tang 等^[44]以 C2 轴手性 BINOL 为手性骨架,通过 click 反应制备 3,3' 位三氮唑修饰手性荧光探针 *R/S*-3 (图 1)。三氮唑基团作为核心识别位点引入 BINOL 骨架,依靠分子氢键与 ICT 效应实现赖氨酸特异性手性识别。在 36 种常见手性氨基酸中,探针 *R*-3 仅对 L-赖氨酸产生特征荧光响应:加入 L-赖氨酸后荧光强度显著增强,发射波长从 389 nm 红移至 411 nm;而 D-赖氨酸仅使探针荧光强度小幅衰减,二者信号差异极大。20 当量赖氨酸条件下对映荧光增强比值 ef

高达 31.27。L-赖氨酸当量 0-100 区间荧光线性拟合良好,相关系数 $R^2=0.9735$,可用于赖氨酸对映过量值(enantiomeric excess, ee)定量;Job 曲线证实探针与 L-赖氨酸以 1:1 计量比结合。¹H 核磁滴定实验明确识别作用位点集中于三唑环氢原子:L-赖氨酸末端氨基孤对电子与三唑氢形成分子间氢键,改变探针电子分布,显著增强分子内电荷转移 ICT 效应,引发荧光增强与波长红移;D-赖氨酸空间构型与探针手性空腔匹配度差,难以形成有效氢键,ICT 作用微弱,无明显红移且荧光下降。探针对映体 *S*-3 具备镜像识别规律,但 *R*-3 对 L-赖氨酸的识别灵敏度更优。手性骨架结构和修饰位点的不同导致识别能力的差异。与 3,3' 位识别 L-赖氨酸不同,2,2' 位三氮唑修饰的联二萘酚衍生物仅识别银离子,但是 2,2' 位三氮唑修饰的八氢联二萘酚衍生物对铁离子响应显著,检测限低至 10^{-9} ,可以二次对映选择性识别 L-半胱氨酸。

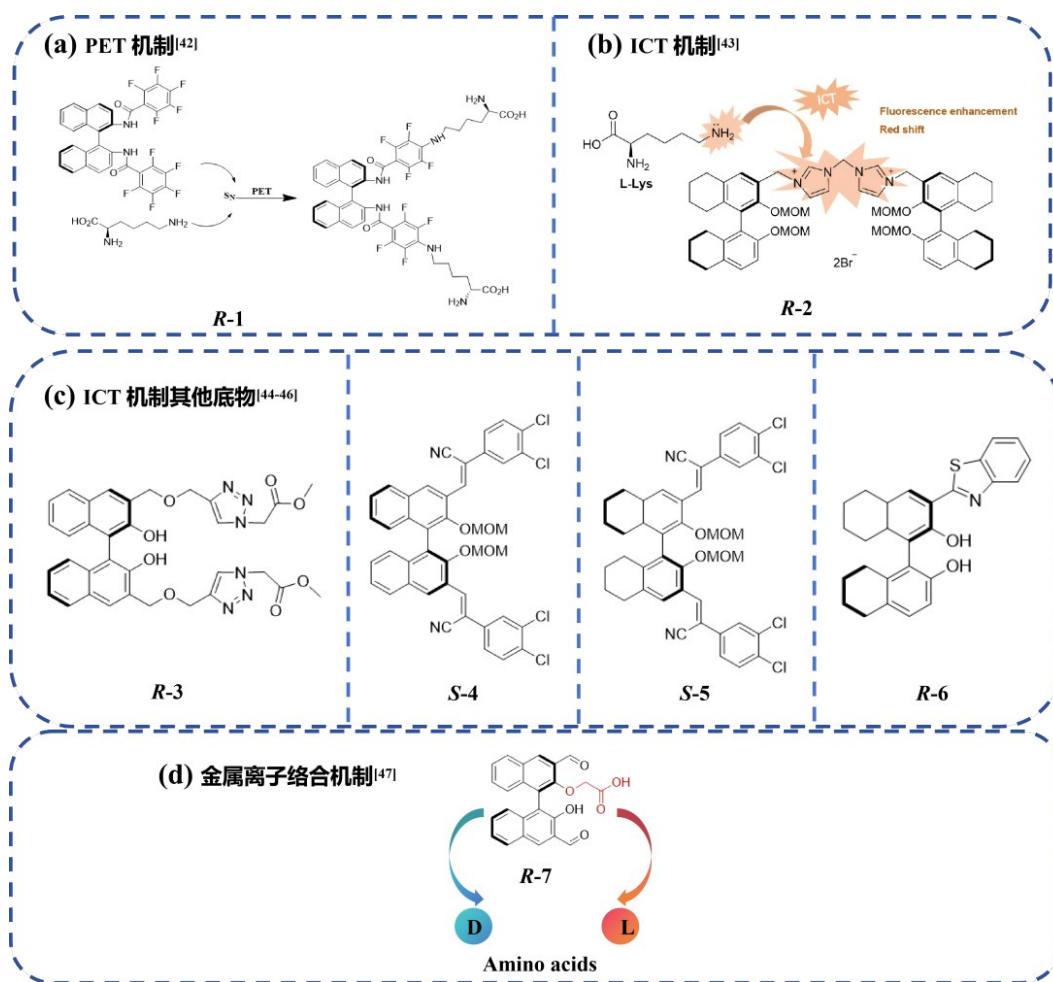


图 1 轴手性发光荧光探针特异性识别赖氨酸

Figure 1 Axially chiral fluorescent probes for specific recognition of Lysine

2024年, Wang等^[45]以BINOL与H₈BINOL两类C2轴手性骨架为分子构筑基元, 二者萘环氢化程度存在结构差异: BINOL为全芳香刚性骨架, 共轭体系完整、手性空腔狭小紧致; H₈BINOL萘环经加氢饱和形成环己烷单元, 骨架柔性提升、空腔可调节范围更广, 通过Knoevenagel缩合反应在3,3'位引入强吸电子二氯苯氰基团, 成功制备两种具有聚集诱导发光(Aggregation-Induced Emission, AIE)性能手性荧光分子S-4、S-5(图1)。两者在良溶剂THF中几乎不发光, 荧光强度随着含水量增加显著增强, 具备典型AIE效应; DFT理论计算显示S-4、S-5的HOMO-LUMO带隙分别为3.50 eV、3.75 eV, 吸电子基团有效调控分子电子云分布。CD测试表明, S-4和S-5具有明显聚集-湮灭CD现象; 其中S-5在高含水量($f_w \geq 90\%$)条件下发生手性信号翻转, 展现独特手性聚集光学行为。扫描电子显微镜(Scanning Electron Microscope, SEM)、透射电子显微镜(Transmission Electron Microscope, TEM)测试证实两种分子自组装形貌存在显著差异: S-4在乙醇中自发形成中空囊泡, 囊泡间堆叠团聚; S-5则组装成致密块状固体。荧光实验表明S-4、S-5仅对赖氨酸具备特异性手性识别能力, 对其余十余种常见氨基酸无响应。荧光滴定实验显示, 加入L-赖氨酸后探针荧光强度大幅度上升并伴随发射波长蓝移, D-赖氨酸荧光变化不明显; 10当量底物条件下S-4、S-5的 ϵ_f 分别可达10.0、10.3, 荧光强度与赖氨酸当量呈良好线性关系, 可实现赖氨酸对映体定量检测。S-4、S-5手性骨架不同, 在识别过程中也存在差异, S-4加入L-赖氨酸后原本团聚的中空囊泡转变为均匀规整球形分散形貌; 加入D-赖氨酸作用下S-4仍保持大块聚集囊泡形态。S-5与两种赖氨酸作用后微观形貌均无显著变化, 说明S-4可通过组装形貌差异实现赖氨酸手性识别。结合ICT机理分析, L-赖氨酸末端氨基孤对电子给电子能力更强, 与探针分子作用后显著强化分子内电荷转移过程, 引发特征荧光蓝移与增强; D-赖氨酸与手性骨架匹配度低, ICT效应微弱。

同年, Wang等^[46]以轴手性R-H₈BINOL为主体, 修饰苯并噻唑单元构建兼具AIE与激发态分子内质子转移(Excited-State Intramolecular Proton Transfer, ESIPT)的手性自组装荧光探针R-6(图1), 可高选择性识别L-赖氨酸。对34种手性氨基

酸的筛选实验表明, 仅L-赖氨酸能显著增强探针荧光, D-赖氨酸及其他氨基酸无明显响应。荧光滴定显示, 随L-赖氨酸当量提升, 探针荧光强度升高7倍并伴随20 nm红移; 定量曲线线性相关系数 $R^2=0.99$, 检出限达 2.5×10^{-6} M, 检测灵敏度优异。SEM表征证实, L-赖氨酸会破坏R-6规整的三角管状自组装结构并引发颗粒团聚, 而D-赖氨酸不改变探针微观形貌, 从超分子组装角度验证了探针对赖氨酸的手性识别能力。该手性小分子探针依托氢键与 π - π 堆积调控组装及荧光信号, 实现L-赖氨酸可视化、高灵敏对映识别, 为手性氨基酸荧光传感及联萘酚类手性探针开发提供新思路。

2026年, Zhang等^[47]以BINOL为骨架引入羧基, 设计水溶性手性荧光探针R-7(图1), 在Zn²⁺协同纯水体系下可实现L/D-赖氨酸对映选择性区分。在pH=7.4生理水环境中, R-7与赖氨酸对映体作用后发射波长偏移超60 nm, 伴随明显荧光色彩差异; 可同时分辨包括赖氨酸在内14种天然手性氨基酸。离子抗干扰实验表明常见阴阳离子几乎不改变探针发射峰位, 仅微弱影响荧光强度, 依靠波长偏移识别赖氨酸具备优异检测稳定性。结合核磁、高分辨质谱与DFT理论计算可知, D-赖氨酸与探针醛基静电相互作用更强, 更易形成刚性荧光络合物, L-赖氨酸反应程度更低, 二者分子络合物前线轨道、二面角与 π - π 堆积差异造成显著光谱分野。该探针可依托双通道荧光信号, 完成牛奶食品基质与HeLa细胞内赖氨酸手性可视化检测, 还可结合荧光颜色变化定量测定赖氨酸对映过量值, 为纯水相、生物体系中赖氨酸手性快速分辨提供全新波长型传感策略。

2.2 半胱氨酸(Cysteine, Cys)

半胱氨酸侧链巯基可形成维持蛋白结构的二硫键, 同时作为酶活性位点、谷胱甘肽合成前体, 参与抗氧化、细胞信号传导等生理过程, 开发半胱氨酸精准检测手段具备重要研究价值。

2024年, Tao等^[48]以手性H₈BINOL为荧光主体, 经炔基功能化与铜催化叠氮-炔环加成反应引入双葡萄糖单元, 室温构筑得到手性荧光探针R-8(图1)。该探针可在乙醇中自组装形成中空纳米囊泡, 构建手性荧光传感体系。该探针可与Fe³⁺以1:1特异性配位, 通过协同的ICT与PET效应实现荧光淬灭, 完成Fe³⁺高灵敏特异性检测。形

成的 $R-8-Fe^{3+}$ 复合物可进一步作为次级识别平台, 仅对 L-半胱氨酸产生专一荧光响应。L-半胱氨酸的巯基可参与三元共组装并构建 $R-8-Fe^{3+}-L-Cys$ 复合体系, 使荧光回升并发生特征红移, 区别于传统置换型识别模式, 实现了基于超分子组装调控的新型半胱氨酸识别机制。结合 DFT 理论计算, 进一步阐明了探针配位作用与电子跃迁的传感机理。

2025 年, Peng 等^[49]以 BINOL 为手性骨架, 在醛基位点修饰 2,2'-二吡啶甲胺三齿配位基团, 经还原、亲核取代得到手性荧光探针 $S-9$ (图 2), 该探针可实现 Zn^{2+} 与 D/L-半胱氨酸协同识别。借助 UV-vis、FL、CD、高分辨质谱、NMR、DFT 理论计算等表征手段, 直观验证探针分子及其复合物的光谱变化与配位组装特征; 同时验证得到 $\pi-\pi$ 堆积强度差异是实现半胱氨酸手性识别的核心驱动力, 为巯基手性氨基酸识别提供构效理论支撑。为 BINOL 类手性探针识别巯基手性氨基酸提供结构依据。在光谱测试实验中, 先向探针体

系引入 Zn^{2+} , 探针与 Zn^{2+} 发生配位后荧光发生猝灭; 再分别加入 L-半胱氨酸与 D-半胱氨酸, 二者荧光响应呈现显著差异, 加入 L-半胱氨酸后体系荧光大幅回升, 荧光增强倍率 ef 可达 57, 量子效率显著高于 D-半胱氨酸体系, CD 谱图也呈现完全相反的信号偏移趋势, 直观证明 $S-9$ 对 D/L-半胱氨酸具备优异的手性识别能力。在乙醇/水混合溶剂体系中, 该手性传感平台对 L-半胱氨酸展现出极高对映选择性与检测灵敏度, 体系荧光在 562 nm 处产生特征增强信号, 荧光强度与半胱氨酸 ee 呈现良好线性关系, 可精准定量检测半胱氨酸对映体比例。同时, 探针先结合 L-半胱氨酸后, 对 Zn^{2+} 的检测灵敏度提升 50 倍以上, 可实现微量 Zn^{2+} 定量识别, 共存多种金属离子时无明显干扰。上述研究为 BINOL 基多功能协同传感平台的构建提供新思路, 通过吡啶胺配位基团修饰调控 BINOL 分子配位与手性识别性能, 有望拓展至多种手性氨基酸、金属离子的同步对映选择性检测。

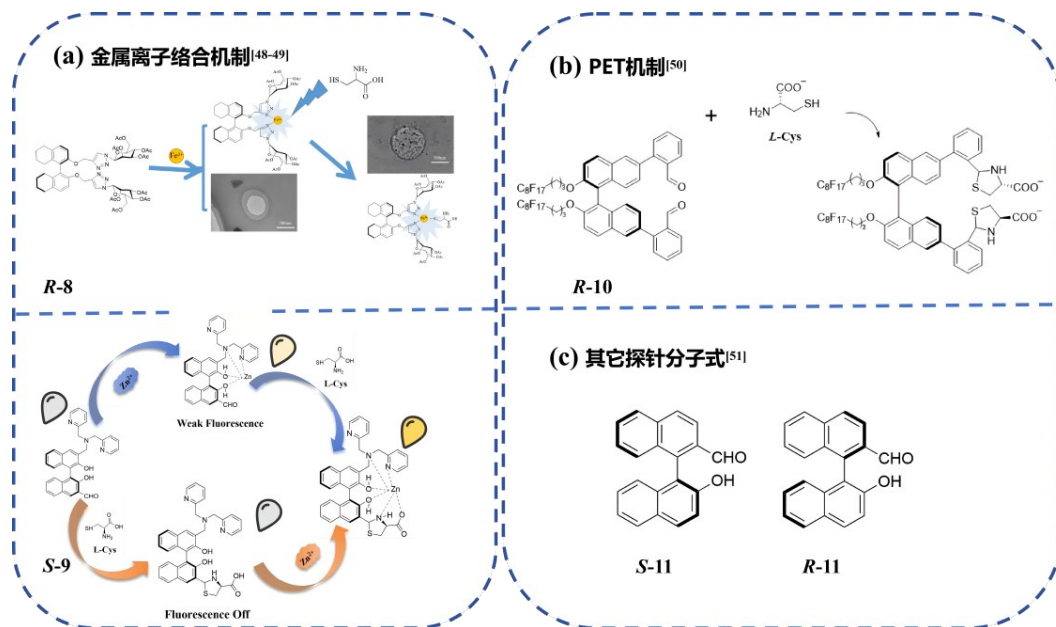


图 2 基于轴手性发光荧光探针特异性识别半胱氨酸的分子结构及其机理

Figure 2 Molecular structure and mechanism of specific recognition of cysteine based on axially chiral luminescent fluorescent probes

2025 年, Yang 等^[50]报道氟相芳香醛荧光探针体系, 分子以萘、联萘为手性骨架, 侧链引入长链全氟烷基赋予氟相溶解特性, 醛基作为半胱氨酸特异性识别位点; 共构建单萘单醛、轴手性邻双醛联萘探 $R-10$ (图 2), 探针遵循 PET 识别机理: 游离分子中萘环富电子、醛基环缺电子, 光诱导电子转

移淬灭荧光; 醛基与半胱氨酸氨基、巯基环化生成噻唑烷后缺电子结构消失, PET 阻断、荧光开启。联萘邻双醛结构与半胱氨酸生成双噻唑烷, 空间位阻显著提升分子刚性, 荧光响应远优于单萘探针与间、对位取代衍生物。轴手性骨架具备空间筛选效应, 仅对半胱氨酸产生明显荧光变化, 同型

半胱氨酸、谷胱甘肽及其余氨基酸干扰微弱, 结合 NMR、高分辨质谱与 DFT 计算阐明多重协同识别机制, 为复杂体系生物硫醇干扰检测提供新思路。探针识别过程无需金属离子参与, 检出限达纳摩尔级别灵敏度极高, 氟相分相体系大幅提升抗有机、无机杂质干扰能力, 对半胱氨酸专一选择性突出。

2026 年, Yu 等^[51]以 BINOL 为手性骨架, 于手性轴邻位引入单醛官能团, 经多步保护与水解反应合成镜像手性荧光探 R-11 与 S-11(图 2), 该体系可在无金属条件下高对映选择性识别 D/L-半胱氨酸。借助 UV-vis、FL、NMR、高分辨质谱等表征手段, 直观验证探针与半胱氨酸特异性环合生成噻唑烷产物的光谱变化特征; 结合 DFT 理论计算证实两种对映体加成产物分子能级、轨道跃迁与空间刚性差异是实现手性识别的核心驱动力, 为无金属 BINOL 探针靶向识别巯基手性氨基酸及食品基质实时动态检测提供完整结构与应用依据。

2.3 苯丙氨酸(Phenylalanine, Phe)

苯丙氨酸为人体必需芳香氨基酸, 苯丙氨酸羟化酶缺失引发苯丙酮尿症, 会造成不可逆脑损伤, 实现其手性精准检测具备重要临床价值。

2022 年, Zhang 等^[52]通过亲核取代反应和 Click 反应, 制备 1,2,3-三唑修饰的 H_8 BINOL 手性荧光传感器 R/S-12(图 3), 该传感器可作为一种新型手性荧光传感器用于识别和区分不同的苯丙氨酸构型, 荧光实验中它对 L-苯丙氨酸表现出高对映选择性和灵敏度, 是因为骨架维持 C2 轴手性, 萘环氢化形成 sp^3 饱和和环己烷, 相较全芳香 BINOL 柔性更强、芳环电子云密度更高; 骨架 2 位接枝三唑基团, 依靠氢键与弱配位作用构筑适配 L-苯丙氨酸的手性空腔, D-苯丙氨酸位阻不匹配、其余氨基酸无芳香侧链, 均无法形成稳定主客体复合物, 实现化学选择性识别。在 20 当量下, 最大对映选择性荧光增强比为 104.48。结果表明, 所合成的新型传感器具有很大的可能性用作荧光传感器来识别苯丙氨酸的不同构型以及确定氨基酸的对映体组成。

2023 年, Sun 等^[53]通过 Suzuki 反应在 H_8 BINOL 的 3,3' 位引入呋喃环, 设计并合成了新型自组装囊泡分子 R-13(图 3), 对 D/L-苯丙氨酸具有高对映选择性识别。通过动态光散射(Dynamic

Light Scattering, DLS)、SEM、TEM 和原子力显微镜(Atomic Force Microscopy, AFM)等测试方法可以测试自组装囊泡的尺寸和形貌。单晶衍射证实 R-13 分子之间存在 π - π 作用力, 为 R-13 作为识别含苯基手性氨基酸的荧光传感器提供了依据。在 CD 光谱实验中, 分别加入 D/L-苯丙氨酸后, CD 信号呈现出相反的 Cotton 效应, 证实 R-13 对 D/L-苯丙氨酸具有显著的手性识别作用。在甲醇溶液中, 手性荧光传感器 R-13 对 L-苯丙氨酸表现出高度的对映选择性和灵敏度。加入 L-苯丙氨酸后, 在 306 nm 和 368 nm 的荧光强度发生显著变化, 在 368 nm 处的荧光强度快速降低, 伴随着 306 nm 处的荧光强度增强。此外, X 射线粉末衍射测试进一步证实了 R-13 对 D/L-苯丙氨酸具有良好的对映选择性识别能力。为基于 H_8 BINOL 主链的自组装囊泡传感器的开发提供了可能, 该传感器能够对氨基酸进行对映选择性识别。

2025 年, Fu 等^[54]构建了 2-甲硫代苯甲酰亚胺修饰 BINOL 手性荧光探针 R/S-14(图 3), 在 Zn^{2+} 协同、生理 pH = 7.5 缓冲体系下可实现苯丙氨酸对映选择性荧光识别^[53]。在乙醇/水、二甲亚砜/水两种混合溶剂体系中, S-14 仅对 L-苯丙氨酸产生明显荧光增强, D-苯丙氨酸荧光信号微弱; 乙醇/水体系下苯丙氨酸对映选择性 $ef=5.9$, 二甲亚砜/水中 $ef=3$, 具备清晰手性分辨能力。该探针可同时识别天冬酰胺、谷氨酸、缬氨酸、苯丙氨酸等 10 种 L 型氨基酸, 底物广谱性良好。机理层面, 探针 3 位醛基与氨基酸氨基发生亚胺缩合, L-苯丙氨酸与探针形成刚性 Zn 配位复合物, 抑制非辐射跃迁产生荧光; D-苯丙氨酸结合效率低、复合物柔性高, 荧光提升不显著。该 BINOL 探针体系可用于溶液中苯丙氨酸手性定量分析。

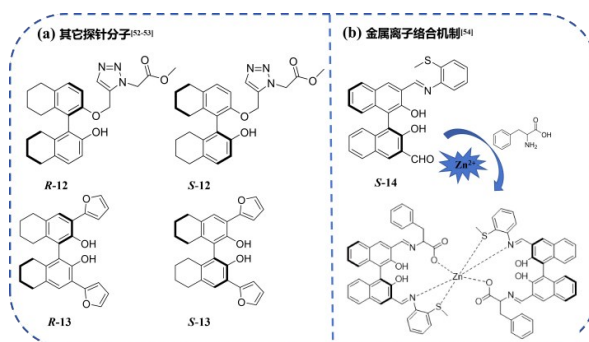


图 3 特异性识别苯丙氨酸轴手性荧光探针分子

Figure 3 Specific recognition of phenylalanine based on axially chiral luminescent fluorescent probes

上述系列研究通过不同分子修饰与自组装策略,充分发挥了 H_8 BINOL 骨架的手性发光与组装优势,为高选择性苯丙氨酸手性检测提供了新型设计思路与功能传感平台。

2.4 色氨酸(Tryptophan, Trp)

色氨酸是人体必需芳香氨基酸,为褪黑素、5-羟色胺合成前体,其代谢异常关联多种神经类疾病。L/D-色氨酸生理活性、体内代谢差异显著,在手性药物、营养食品领域应用广泛,实现色氨酸对映体高效识别对疾病筛查与产品质量检测具有重要意义。

2020年 Du等^[55]利用 C2轴手性单醛 BINOL 作为分子骨架,依托 PEG-PLLA 两亲嵌段共聚物胶束封装策略构建水相手性荧光传感体系 S-15a~d (图4)。BINOL 醛基可与色氨酸氨基发生可逆亚胺缩合,胶束疏水内核提供限域微环境,搭配 Zn^{2+} 协同配位共同构筑手性识别空腔。色氨酸吲哚环与联萘骨架形成分子间氢键与弱堆积作用,其余十余种氨基酸难以形成稳定有序的主客体组装结构。与纯有机相检测体系相比,胶束封装显著改善了 BINOL 探针的水溶性,极大提升了底物的化学选择性,其中氧杂 Lewis 碱修饰的 S-15c 表现出最佳的综合分辨性能。BINOL 单醛骨架、胶束限域效应与金属协同配位共同实现了色氨酸专一性手性识别。光物理机制层面,游离 BINOL 探针羟基与醛基间存在激发态质子转移效应,荧光淬灭;胶束内部探针与色氨酸缩合生成亚胺中间体, Zn^{2+} 配位抑制 C=N 双键异构化非辐射失活通道, S-15c 与 L-色氨酸组装后 545 nm 荧光显著增强, D-色氨酸诱导荧光提升幅度仅为 L 型底物的 60%。核磁、质谱表征证实胶束内仅微量探针发生亚胺化反应即可产生显著荧光差异,胶束环境可放大两种对映体的光谱区分度。立体传感性能方面,手性探针 S-15c 与镜像胶束探针 R-15c 对 L/D-色氨酸呈现近似镜像荧光变化规律, 0.5-10 当量区间荧光与底物浓度线性拟合度 $R^2 > 0.99$, L-色氨酸、D-色氨酸检出限分别低至 2.60 mM、5.68 mM,室温静置 3 h 可完成信号平衡。在 19 种氨基酸共存的情况下,只有色氨酸显示特征荧光,碳酸盐缓冲体系适用于水相生物样品检测。此种两亲聚合物胶束封装疏水 BINOL 探针的改性方案,为水相氨基酸手性荧光检测提供全新载体设计思路。

2023年, Sun等^[56]在 BINOL 骨架 2' 位引入磺酸钠亲水基团,制备水溶性手性荧光探针 R/S-16 (图4),磺酸盐兼具水相增溶与静电缔合作用,分子醛基可发生可逆席夫碱缩合, Zn^{2+} 作为金属桥联单元协同配位,耦合空腔立体限域、共价缔合、静电吸引与金属螯合构筑多级手性识别微环境。色氨酸吲哚侧链可与萘环产生 π - π 堆积并形成金属组装体,脯氨酸、半胱氨酸、天冬氨酸受空间位阻约束无法有序主客体缔合。尽管其他 15 种天然氨基酸能够产生不同的荧光信号,但它们与手性空腔的匹配程度不如色氨酸。体系依赖 Zn^{2+} 协同配位,可纯水介质实现氨基酸手性分辨。室温条件下仅需 30 min 荧光信号即可达到稳定并维持 5.5 h,检测时效显著优于传统 BINOL 探针。光谱结果显示,加入 L-色氨酸后探针在 539 nm 荧光大幅增强, D-色氨酸仅产生微弱荧光响应, R-16 与 S-16 对色氨酸呈现镜像识别信号;荧光强度与色氨酸当量、ee 值均具备良好线性关系,可同步完成色氨酸定量与手性纯度检测。氢谱、高分辨质谱结合 DFT 理论计算表明,探针醛基可与色氨酸氨基发生亚胺缩合, L-色氨酸参与形成的金属复合物能量更低、构型更稳定,因此产生显著差异化荧光信号。该水溶性探针可专一识别色氨酸对映体,同时兼容 15 种氨基酸手性检测,在水相生物样品中色氨酸手性分析领域具备应用价值。在实际样品中,色氨酸的 ee 值定量最大绝对误差 $\leq 13.2\%$,适合于水相生物基质分析,但传感过程需外源 Zn^{2+} 的参与,内源巯基化合物可能导致光谱干扰,目前尚未进行活细胞成像研究。该 2' 位磺酸钠修饰策略为水相快速响应型轴手性氨基酸荧光探针提供了完整的分子构效规律和简易的合成方案。

手性荧光探针 R-7,该探针在 Zn^{2+} 协同纯水体系下也可实现包含色氨酸在内 14 种氨基酸对映选择性识别^[47]。为水相波长可调型 BINOL 氨基酸荧光探针提供分子设计依据。

2.5 甲硫氨酸(Methionine, Met)

甲硫氨酸是人体必需含硫氨基酸,参与抗氧化与蛋白合成, L、D 构型生理活性差异显著。体内代谢紊乱易诱发脏器损伤,亦是医药、饲料关键原料,快速识别其手性对映体对生物检测与产品质量控十分重要。

手性荧光探针 S-14(图3),该探针在 Zn^{2+} 辅

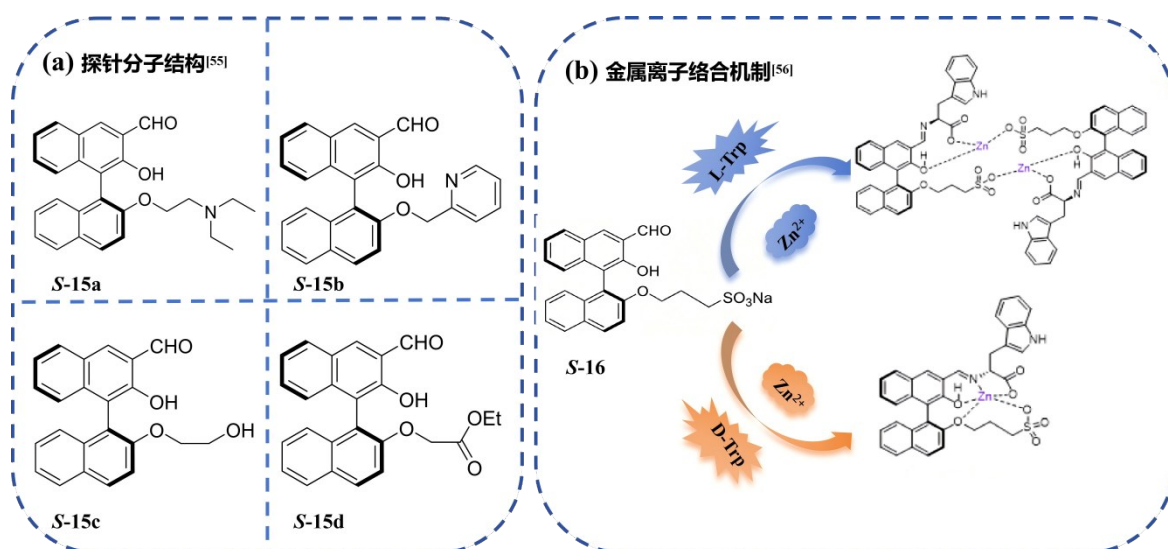


图4 轴手性发光荧光探针特异性识别色氨酸

Figure 4 Specific recognition of tryptophan based on axially chiral luminescent fluorescent probes

助、生理 pH 缓冲介质条件下也可实现对甲硫氨酸 D/L 对映体的高效识别^[54]。通过荧光光谱滴定实验可以直观观测 L-甲硫氨酸引发显著荧光增强、D-甲硫氨酸仅微弱发光的差异化信号。两种溶剂体系下的对映选择性系数定量证明其识别能力,乙醇/水体系中甲硫氨酸 $ef=28.5$, 识别能力优于二甲基亚砜/水体系 $ef=7.0$ 。底物筛选实验表明,组氨酸、天冬氨酸等氨基酸无干扰响应,探针对甲硫氨酸具备良好对映选择性识别。

2026 年, Li 等^[57]以 BINOL 为手性骨架, 在 3 位引入吗啉季铵阳离子基团, 成功构建了一种手性荧光探针 *R/S*-17, 可在水相中快速识别氨基酸对映体。(图 5)。在 pH=8.8 弱碱体系中, 借助 Zn^{2+} 的协同作用, *S*-17 能够基于多重配位、静电作用对映

选择性识别甲硫氨酸 (Met), 并显著增强荧光响应, 实现对 L-型和 D-型 Met 的灵敏快速区分。 *S*-17+ Zn^{2+} 在 120 s 内快速诱导 L-Met 形成固体沉淀, 扫描电镜显示其形成的聚集体呈现片状结构, 而与 D-Met 作用后生成的则是小尺寸的带状结构。对映体的立体构型精确匹配促进了聚集过程的差异化, 实现在手性分子上的可视化识别与分离。机理研究表明, 识别过程主要依赖于亚胺键的形成、静电作用以及聚集诱导发光效应 (AIE) 的协同作用, 从而促使探针选择性地与特定对映体发生聚集并析出。基于该策略, 仅需简单的过滤操作即可高效分离 D-/L-混合物中的目标对映体, 所得产物的光学纯度超过 99%, 且整个分离过程可通过荧光信号实时监测。

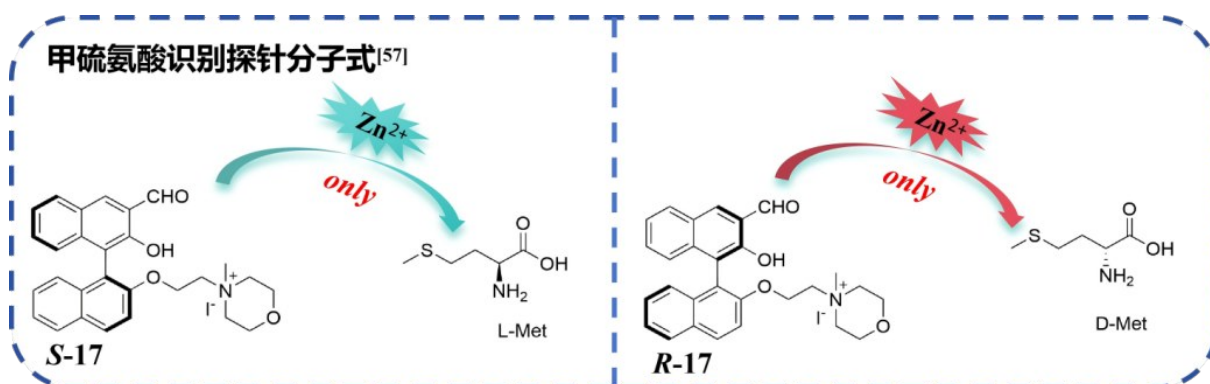


图5 基于轴手性发光荧光探针特异性识别甲硫氨酸的分子结构

Figure 5 Molecular structure of axially chiral luminescent fluorescent probes for specific recognition of methionine

2.6 丙氨酸 (Alanine, Ala)

L-丙氨酸是人体主要构型, 参与机体组织与生物大分子合成; D-丙氨酸含量稀少, 是细菌细胞

壁组分, 可作为癌症标志物, 还能缓解机体应激反应、保护肾脏损伤, 二者在手性医药、农用化学品合成中均为重要中间体。开发高效手性荧光检测

手段,对疾病筛查、生物代谢与手性品质控具有重要意义。

2025年,Han等^[58]以BINOL为手性骨架,单侧引入肟基团制备探针对 *R/S*-18(图6), Zn^{2+} 协同作用下可实现丙氨酸对映选择性识别。在乙腈体系中 *R*-18 仅对 D-丙氨酸产生显著荧光增强信号,对 L-丙氨酸及其余 19 种天然氨基酸无明显光谱响应,检测限低至 10.7 nM;其对映体 *S*-18 则特异性识别 L-丙氨酸。体系需 3 h 反应达到稳定荧光信号,试纸检测可缩短至 3 min,兼具可视化半定量能力-肟结构与丙氨酸氨基发生席夫碱缩合,在 Zn^{2+} 桥联配位下构筑三元络合物, D-丙氨酸与手性空腔高效匹配形成螯合物。 *R*-18+ Zn^{2+} 络合 D-丙氨酸分子扭转受限, ICT 机制重构, 535 nm 荧光增强并蓝移, L-丙氨酸复合物柔性高、荧光提升微弱。 NMR、高分辨质谱及 DFT 计算证实 D 型络合物分子间作用力更强、辐射跃迁占比更高。该探针可应用于饲料实际样品与活细胞荧光成像,为生物体系中 D-丙氨酸灵敏可视化检测提供新型工具。该传感体系依赖外源 Zn^{2+} 且有机相性能更突出, BINOL 肟修饰路线为生物基质中单构型丙氨酸高灵敏可视化手性检测提供完整分子设计思路。

2.7 组氨酸(Histidine, His)

组氨酸为特征碱性手性氨基酸, L 型参与体内物质合成与离子调控, D 型异常蓄积关联肾病、

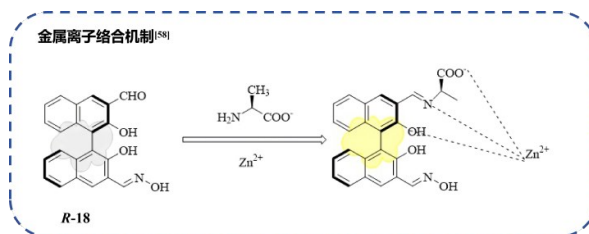


图 6 轴手性荧光探针特异性识别丙氨酸

Figure 6 Axially chiral fluorescent probes for specific recognition of Alanine

神经退行性病变,其单一对映体在手性催化、制药领域不可或缺,开发高选择性检测探针意义重大。

2021年,Tian等^[59]设计 2 位单醛取代 BINOL 荧光探针 *R*-19(图7),无需 Zn^{2+} 等金属离子辅助,即可高化学选择性识别组氨酸。异丙醇/甲醇体系中,加入组氨酸后探针 365 nm 荧光大幅提升,其余氨基酸仅微弱或无响应;探针与组氨酸反应 150 min 信号稳定。通过 NMR、高分辨质谱与 DFT 理论揭示识别机理:探针醛基与组氨酸氨基先发生亚胺缩合,咪唑环 NH 进一步分子内亲核环化,形成多重氢键稳定的稠环刚性结构,限制联萘轴旋转、抑制非辐射跃迁,产生强荧光;半胱氨酸、同型半胱氨酸仅生成无刚性五元环,荧光增强极弱。该探针突破传统 BINOL 探针依赖金属离子的局限,依靠组氨酸独有咪唑环实现专一识别,为无金属型氨基酸荧光传感器提供新设计思路。

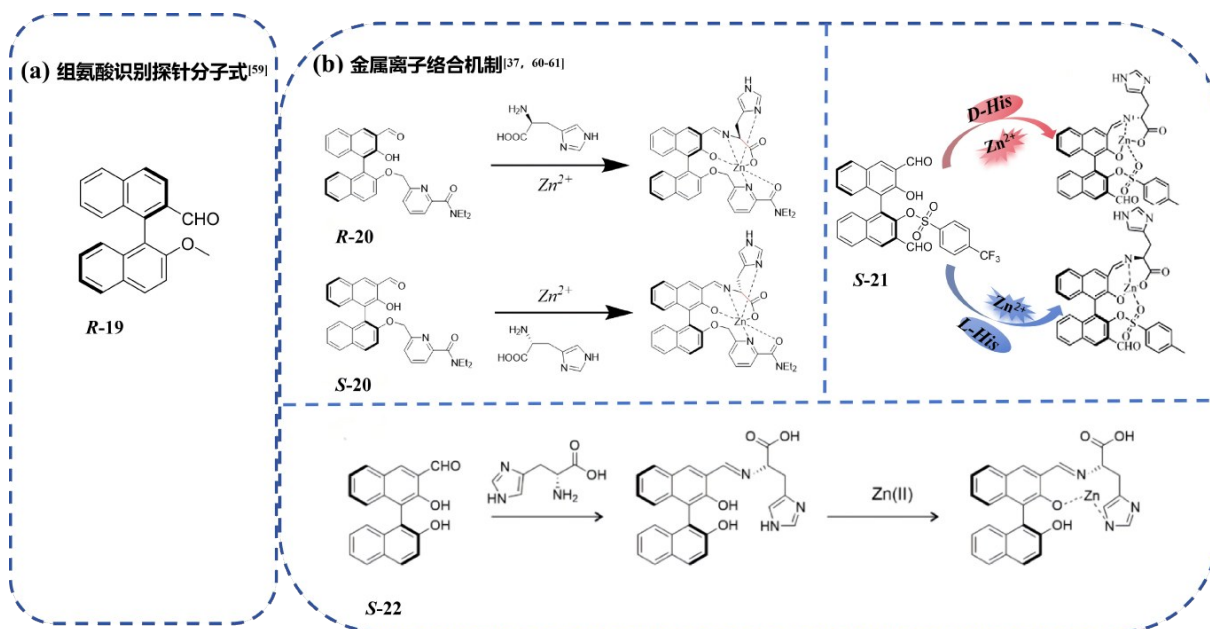


图 7 轴手性荧光探针特异性识别组氨酸

Figure 7 Axially chiral fluorescent probes for specific recognition of Histidine

同年, Mao 等^[37]以 BINOL 为骨架, 设计合成单醛手性荧光探针 *R/S*-20(图 7)。在 Zn^{2+} 协同、DMF/弱磷酸盐缓冲体系中, 探针可从 17 组手性氨基酸对映体中专一识别组氨酸, 其余如甲硫氨酸、赖氨酸、精氨酸等氨基酸无特征荧光响应, 且 *S*-22 对 *D*-组氨酸具备极高对映选择性, *ef* 值达 24.3, *R*-22 优先响应 *L*-组氨酸, 二者荧光信号呈镜像关系。探针采用双波长双通道检测策略: 378 nm 激发下 470 nm 荧光仅反映组氨酸总浓度, 450 nm 激发下 560 nm 荧光区分手性构型, 结合两组信号构建三维拟合图可同步精准定量组氨酸总量与 *D/L* 对映比例。¹H NOESY 核磁与 MALDI-TOF 质谱证实, 探针醛基与组氨酸发生席夫碱缩合, *D*-组氨酸生成的锌配位大环复合物空间匹配度、热力学稳定性显著优于 *L*-组氨酸, 带来明显荧光提升。该双波长荧光传感体系无需复杂分离手段, 可用于手性合成实时监测、生物样本内组氨酸对映组成分析, 在手性氨基酸定量检测领域具有应用价值。

2024 年, Ni 等^[60]以 BINOL 为骨架, 设计合成 2-对甲苯磺酰基修饰手性荧光探针 *S*-23 及其对映体 *R*-21(图 7)。在 Zn^{2+} 协同作用下, 探针可从 19 种氨基酸中专一识别赖氨酸、精氨酸、组氨酸三种碱性氨基酸, 且仅对组氨酸具备优异对映选择性识别, *S*-23 特异性识别 *D*-组氨酸, *R*-23 优先响应 *L*-组氨酸, 二者荧光信号呈镜像关系。体系适配多种有机溶剂与生理中性 pH 环境, 50 min 即可达到稳定荧光信号, 荧光强度与组氨酸对映过量值线性拟合度优异, 可精准定量 *ee* 值。核磁、高分辨质谱结合 DFT 理论计算证实, 探针醛基与组氨酸氨基发生席夫碱反应, *D*-组氨酸与探针形成的复合物空间匹配度更高、热力学更稳定, 从而产生显著荧光增强。该探针细胞毒性低, 实现活细胞内组氨酸手性荧光成像, 在手性合成分析、组氨酸消旋相关疾病细胞诊断领域具备应用潜力, 但识别过程必须依靠 Zn^{2+} 辅助。

2024 年, Huang 等^[61]以单醛不对称 BINOL 骨架构建手性荧光探针 *S*-22(图 7), 在 Zn^{2+} 协同、生理中性纯水体系下, 实现 20 种天然氨基酸中 *D*-组氨酸专属化学与对映双重选择性识别。同等测试条件下, *L*-组氨酸仅产生微弱荧光, *D*-组氨酸荧光强度约为其 6 倍, 对映选择性系数(*ef* = 6.9); 探针线性区间 0 - 16 当量, 检出限低至 4.896 nM, 可

精准定量不同对映过量值的组氨酸, 镜像探 *R*-24 则优先响应 *L*-组氨酸, 二者荧光信号呈标准镜像关系。紫外 365 nm 下可裸眼区分: 仅 *D*-组氨酸体系呈现橙黄色荧光, 其余氨基酸无明显发光, 实现可视化定性检测。抗干扰实验表明多数氨基酸不干扰识别, 仅半胱氨酸因强锌配位作用造成荧光猝灭, 铜、铁等过渡金属离子会轻微影响检测信号。核磁、高分辨质谱结合 DFT 理论计算阐明识别机制: *S*-24 醛基优先与 *D*-组氨酸氨基发生亚胺缩合, 咪唑氮原子进一步与 Zn^{2+} 配位形成稳定五元大环, 分子刚性大幅提升并产生分子内电荷转移荧光; *D*-组氨酸空间位阻导致环化难以发生, 复合物柔性高、荧光微弱。该探针生物相容性好, 实现 HeLa 细胞内 *D/L*-组氨酸原位差异化荧光成像, 适用于肾病、神经疾病生物样本检测, 单醛不对称修饰策略反应动力学与底物选择性优于传统对称 BINOL 探针, 为水相生物兼容型组氨酸手性荧光探针提供新型分子设计思路。

2.8 精氨酸(Arginine)

精氨酸是典型碱性氨基酸, 侧链带有高活性胍基, *L*、*D* 构型生理活性差异显著。*L*-精氨酸参与一氧化氮合成、机体代谢调控; *D*-精氨酸与菌群平衡、肿瘤调控相关。其胍基可发生 Schiff base、Michael addition 反应, 是 BINOL 手性荧光探针的核心识别靶标。

2022 年, Zeng 等^[39]在手性 1,1'-联-2,2'-萘酚(BINOL) 2 位上引入丙烯酸酯, 构建了 BINOL 双醛单丙烯酸酯多位点荧光探针 *R/S*-23(图 8)。该探针在 5 分钟内对 39 种氨基酸中的 *D*-精氨酸(*D*-Arg)实现专一选择性识别, 其对映选择性荧光增强比(*ef* 值)高达 487。这是首个无需金属离子, 兼具对 *D*-Arg 的对映选择性和化学选择性的手性荧光探针。该体系 *S*-23 靶向 *D*-精氨酸、*R*-23 特异性识别 *L*-精氨酸; 兼具荧光定量与裸眼比色双重检测模式, 检出限低至 50 nM, 可精准测定精氨酸对映过量 *ee* 值。结合 NMR、质谱与 DFT 理论计算证实, *D*-精氨酸可与探针同步发生席夫碱环合与 Michael addition, 形成热力学稳定环状复合物, 轨道分布差异诱发强 ICT 效应实现荧光开启, 而其余氨基酸无胍基结构无法触发双位点协同反应。该手性荧光探针设计策略克服了以往手性探针依赖化学计量的锌(II)形成金属络合物的问题, 同时减少了检测时间和金属干扰。与其他对映选择

性荧光探针相比,该探针对手性 Arg 具有专一性,响应迅速,且无需金属检测,具备良好的比色检测

能力。这项研究有望推动对映选择性探针在生物学和工业中的应用。

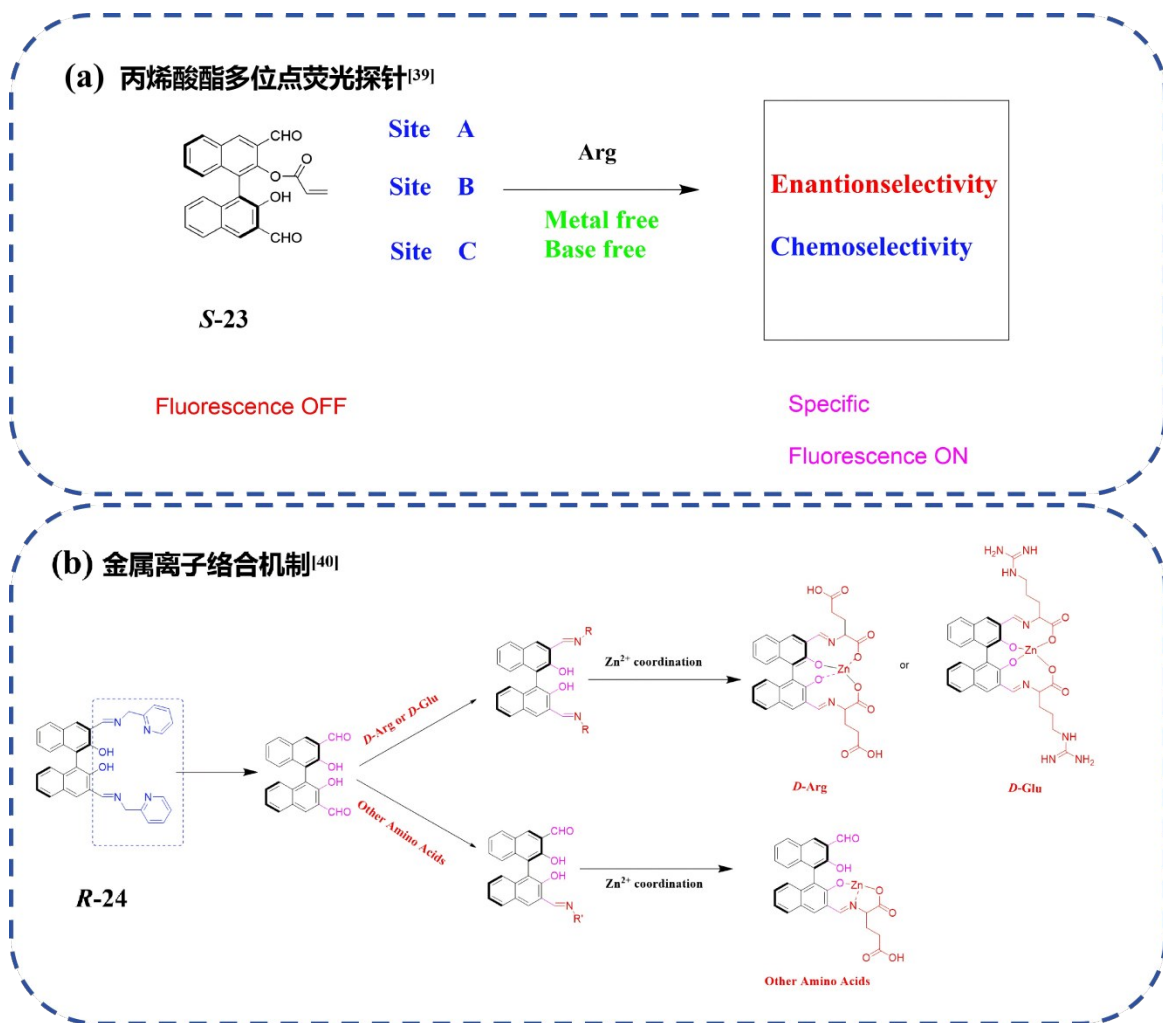


图 8 识别精氨酸的轴手性荧光探针

Figure 8 Axially chiral fluorescent probes for specific recognition of Arginine

2024 年, Zeng 等^[40]基于 BINOL 骨架与 2-(氨甲基)吡啶经席夫碱缩合制备 Zn^{2+} 辅助型手性荧光探针 R-24 (图 8), 可同步对映选择性识别碱性 D-精氨酸与酸性 D-谷氨酸, 是首例能同时区分酸碱两类手性氨基酸的 BINOL 传感分子。该体系必须添加 2 当量 Zn^{2+} 完成三元配位, 需 4 h 反应达到稳定荧光信号, D-谷氨酸检出限 70 nM、D-精氨酸检出限 100 nM, 镜像探针 R-24 与 S-24 荧光响应呈镜像关系, 可精准测定氨基酸 ee 值。机理研究证实探针 C=N 亚胺键可逆断裂重组, 仅 D 型氨基酸可与探针形成空间匹配稳定复合物, 产生显著荧光增强与裸眼颜色变化。探针低细胞毒性, 可实现活细胞内 D-精氨酸、D-谷氨酸荧光成像; 进一步制备纸质传感试纸, 可肉眼快速筛查谷物食品中 D 型氨基酸。该工作突破单一类型手性氨基酸

同步检测难题, 为多靶标手性氨基酸现场、生物双场景检测提供新思路。

3 总结与展望

近十年来, 基于 BINOL、 H_8BINOL 联萘轴手性骨架的氨基酸荧光传感体系已得到系统构建。研究者精准修饰萘环 2,2'、3,3' 位点, 引入醛基、咪唑等识别基团, 结合金属配位、AIE 自组装、多孔晶态限域等策略; 以 PET、ICT、ESIPT 为光物理基础, 通过可逆席夫碱环合、氢键与立体位阻构筑手性空腔, 依托荧光位移、CPL 区分 D/L 氨基酸, 可定量对映过量值, 完成复杂食品基质与活细胞原位成像, 弥补手性色谱、核磁设备昂贵、无法实时动态检测的短板。

现阶段领域仍存在制约实用化的核心痛点:

一是高对映识别大多依赖 Zn^{2+} 三元螯合, 生物内源金属、谷胱甘肽、巯基氨基酸易竞争配位点, 无金属、高水溶性探针十分稀缺; 二是联萘骨架疏水性强, 纯水环境分子无序聚集易造成荧光猝灭, 现有工作仅侧重抑制聚集, 缺少主动利用 AIE 构建纯水高灵敏传感的设计思路; 三是天然氨基酸侧链结构高度相似, 半胱氨酸、赖氨酸等易产生交叉荧光信号, 单一探针难以兼顾灵敏度与底物选择性, 无法实现多类手性氨基酸同步筛查。同时多数探针发射位于可见光区, 组织穿透深度不足, 仅适用于浅层细胞观测; 分子设计长期依靠试错合成, 基于 DFT 的激发态立体识别机理阐释尚不充分, 试纸和微流控等便携快检器件开发进程缓慢。

针对上述关键瓶颈, 可开展定向优化革新: 首先对 BINOL/ H_2 BINOL 骨架修饰两性离子、季铵亲水基团, 构筑无 Zn^{2+} 的比率型 AIE 双发射探针, 借

助双通道荧光比值抵消溶剂、聚集带来的背景干扰, 提升生理缓冲体系检测稳定性。其次搭建位点差异化修饰探针阵列, 结合荧光指纹图谱与机器学习拆分同源氨基酸重叠信号, 实现多种手性氨基酸并行筛查。再者萘环 3,3' 位引入推拉电子大共轭单元, 开发手性近红外荧光探针, 依托近红外低自发荧光、深层穿透优势, 突破可见光探针活体浅层成像局限。同时将联萘手性识别单元与 MOF、COF、水凝胶薄膜复合, 利用孔道手性限域放大 CPL 不对称信号, 配套制备一次性试纸与微流控芯片, 推动实验室光谱技术应用于食品现场质检、临床快速诊断。理论层面依托密度泛函理论定量解析氨基酸与手性空腔的立体匹配、电子相互作用规律, 建立胍基、巯基、咪唑类特征氨基酸的定向修饰准则, 摒弃试错合成模式, 定向制备兼具高选择性、水溶性与优异生物相容性的新型轴手性荧光传感材料。

参 考 文 献:

- [1] MCVICKER R U, O'BOYLE N M. Chirality of new drug approvals (2013-2022): trends and perspectives. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2024, 67(4): 2305-2320.
- [2] BITCHAGNO G T M, NCHIOZEM-NGNITEDEM V A, MELCHERT D, *et al.* Demystifying racemic natural products in the homochiral world. *Nature Reviews Chemistry*, 2022, 6(11): 806-822.
- [3] STEINLANDT P S, ZHANG L, MEGGERS E. Metal stereogenicity in asymmetric transition metal catalysis. *Chemical Reviews*, 2023, 123(8): 4764-4794.
- [4] GONG W, GAO Y, DONG J, *et al.* Chiral reticular chemistry toward functional materials discovery and beyond. *Accounts of Materials Research*, 2025, 6(5): 550-562.
- [5] WANG Y, ZHANG X, XIE D, *et al.* Chiral engineered biomaterials: new frontiers in cellular fate regulation for regenerative medicine. *Advanced Functional Materials*, 2025, 35(20): 2419610.
- [6] PU L. Regioselective substitution of BINOL. *Chemical Reviews*, 2024, 124(10): 6643-6689.
- [7] BRUNEL J M. BINOL: a versatile chiral reagent. *Chemical Reviews*, 2005, 105(3): 857-898.
- [8] YU S, PU L. Recent progress on using BINOLs in enantioselective molecular recognition. *Tetrahedron*, 2015, 71(5): 745-772.
- [9] DU S, WEY M, ARMSTRONG D W. d-amino acids in biological systems. *Chirality*, 2023, 35: 508-534.
- [10] GUNARATHNE R, GUAN X, FENG T, *et al.* l-lysine dietary supplementation for childhood and adolescent growth: promises and precautions. *Journal of Advanced Research*, 2025, 70: 571-586.
- [11] GUO Y, WU J, GUO W. The neuropathological mechanisms underlying the inborn errors of lysine metabolism. *Neurobiology of Disease*, 2026, 220: 107315.
- [12] BISHT D, MAURYA H, JOSHI T, *et al.* Amino acid: essential building blocks for human body[M]//*Antioxidants Effects in Health*. Amsterdam: Elsevier, 2022: 237-250.
- [13] YU Y, HONG D, ZHU Z, *et al.* Preparation of MOF-based tryptophan probe and its application in detection of biological products and food[R]. Rochester: Social Science Research Network, 2025.
- [14] CHOI H S, SEONG H, KIM S A, *et al.* Lysine-fortified rice germ yogurt fermented with *Lactiplantibacillus plantarum* JSA 22 and its beneficial health effects. *Journal of Functional Foods*, 2023, 109: 105787.
- [15] LI Y, PU L. Chemoselective and enantioselective fluorescent recognition of lysine by a BINOL-pyridine-based chiral dial-

- dehyde. *Tetrahedron Letters*, 2026, 176: 155959.
- [16] HE J, LIU J, GOU H, *et al.* Chiral potential sensing: interface-modulated discrimination of lysine enantiomers via tryptophan-Cu/RGO ligand-exchange platforms. *Microchemical Journal*, 2025, 217: 114957.
- [17] PENG L, XUE R, REN H, *et al.* Multifunctional fluorescent sensors N/CDs@Eu-MOFs for rapid detection of childhood obesity and acute myeloid leukemia biomarkers and identification of chiral enantiomers of lysine. *Analytica Chimica Acta*, 2025, 1376: 344617.
- [18] GAO J, ZHAO Q, BU H, *et al.* Hydrogen-bonding network promoted fluorescence in chiral lysine-based carbon dots for ultrasensitive detection of tannic acid. *Food Chemistry*, 2026, 510: 148728.
- [19] MA Y, GUO H, HUI Y, *et al.* Construction of Eu^{3+} modified covalent organic framework and fluorescence detection of L-lysine. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2025, 718: 136969.
- [20] BOBBIT J M, LI L, CARLTON D J, *et al.* Diastereoselective discrimination of lysine - alanine - alanine peptides by zwitterionic cinchona alkaloid-based chiral selectors using electrospray ionization mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 2012, 1269: 308-315.
- [21] LI J, WANG F, ZHANG H, *et al.* One-pot synthesis of fluorescent nanoprobe based on d-cys-based CDs and quantitative detection of lysine enantiomers. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2025, 339: 126143.
- [22] WANG W, WANG Y, JIA Y, *et al.* Fluorescence and colorimetric dual-mode sensor based on red-emitting chiral carbon dots for discrimination of serine enantiomers. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2026, 453: 139559.
- [23] WU Q, CHEN Y, WANG Y L, *et al.* Dual emission chiral carbon dots as fluorescent probe for fast chiral recognition of tryptophan enantiomers. *Analytica Chimica Acta*, 2025, 1334: 343414.
- [24] GAO P, XIE Z, ZHENG M. Chiral carbon dots-based nanosensors for Sn(II) detection and lysine enantiomers recognition. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2020, 319: 128265.
- [25] JIANG Y, FANG X, ZHANG Z, *et al.* Composite Eu-MOF@CQDs "off & on" ratiometric luminescent probe for highly sensitive chiral detection of l-lysine. *Chinese Chemical Letters*, 2023, 34: 108426.
- [26] KUMAR G G V. Highly selective fluorescent ON - OFF chemosensor for Cu^{2+} detection. *Microchemical Journal*, 2025, 219: 116284.
- [27] JIANG P, LI L, ZUO Y, *et al.* Thiol-functional MOF-integrated SPR nanosensor for ultrasensitive and selective Hg^{2+} detection. *Microchemical Journal*, 2025, 216: 114768.
- [28] DING Q, LI Y, ZHANG N, *et al.* Advancements and future perspectives of triphenylamine-based fluorescent probes in biomedical applications. *Acta Biomaterialia*, 2025, 202: 104-126.
- [29] FAN J, TANG S, HAN Y. Cysteine fluorescent probes in 2024: molecular design, mechanistic innovations. *Microchemical Journal*, 2026, 220: 116348.
- [30] WANG T, DING Y, WEI T, *et al.* A dual-platform phenothiazine-based fluorescent probe for hydrazine bioimaging. *Journal of Hazardous Materials*, 2026, 501: 140905.
- [31] AHMED I, IQBAL S, KHAN A, *et al.* Advances in fluorescent probes for hydrogen sulfide detection. *Microchemical Journal*, 2025, 215: 114188.
- [32] ERDEMIR S, MALKONDU S, OGUZ M. Constructing A - π - D - π - A type long wavelength fluorescent probe for biogenic amine detection. *Microchemical Journal*, 2026, 220: 116598.
- [33] WEI Y, DUAN X, XU P, *et al.* Cell-penetrating peptide-delivered fluorescent probes for quantifying drug-microtubule affinity. *Microchemical Journal*, 2025, 218: 115702.
- [34] SONG Y, ZENG J, LONG J, *et al.* Rapid multichannel fluorescent probe assay for CYP450 inhibition screening. *Microchemical Journal*, 2024, 198: 110185.
- [35] LI X L, HAN Y, HUANG Y, *et al.* Highly sensitive chiral probe for chiral amino compounds by UPLC-fluorescence. *Journal of Chromatography A*, 2022, 1661: 462672.
- [36] YANG L X, SONG K, WANG R, *et al.* Novel self-assembled spirochiral nanofluorescent probe via PET mechanism. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2025, 327: 125407.
- [37] MAO Y, PU L. Development of BINOL-based probes for enantioselective recognition. *Tetrahedron*, 2026, 195: 135238.

- [38] LAKSHMIPRIYA M, KOLANGHIAPPAN D. BINOL derived probe for electrochemical discrimination of tryptophan enantiomers. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, 2023, 950: 117866.
- [39] YU X Z, ZHANG B J, FAN C L, *et al.* Rapid, enantioselective and colorimetric detection of D-arginine. *iScience*, 2022, 25(11): 104964.
- [40] ZHANG B, ZHOU F, YU X, *et al.* An enantioselective fluorescent probe for detecting arginine and glutamic acids. *Food Chemistry*, 2024, 455: 139976.
- [41] LI Y, ZHOU Y, SUN X, *et al.* Chiral A-D-A H8-BINOL supramolecular probe for d-penicillamine detection. *Microchemical Journal*, 2025, 218: 115547.
- [42] ZHAO H H, LI L, CAO Y, *et al.* Spectroscopic studies of a BINAM-based sensor: Highly selective fluorescent recognition of lysine in water solution through a nucleophilic substitution reaction. *Tetrahedron Letters*, 2019, 60(14): 1238-1242.
- [43] WEI Z Q, TANG S, SUN X X, *et al.* Enantioselective recognition of lysine and phenylalanine using an imidazole salt-type fluorescent probe based on H8-BINOL. *Molecules*, 2022, 27(24): 8470.
- [44] TANG S, WEI Z Q, GUO J N, *et al.* Enantioselective recognition of L-lysine by ICT effect with a novel binaphthyl-based complex. *Micromachines*, 2023, 14(3): 500.
- [45] WANG P, WANG R, SUN Y, *et al.* Novel chiral self-assembled nano-fluorescence materials with AIE characteristics for specific enantioselective recognition of L-Lysine. *International Journal of Molecular Sciences*, 2024, 25(21): 10666.
- [46] WANG R, SONG K Y, YANG L X, *et al.* Multiple applications of chiral self-assembled H8-BINOL nanoprobe with AIE-ESIPT characteristics: Chiral switching and pH visualization detection. *ACS Applied Materials & Interfaces*, 2024, 16(48): 70783-70794.
- [47] ZHANG Y X, ZHANG F Q, PENG A P, *et al.* Enantioselective recognition of amino acids in water using emission-tunable chiral fluorescent probes. *Chinese Chemical Letters*, 2026, 37: 111500.
- [48] TAO J S, WANG H Z, SUN Y, *et al.* Self-assembled nanovesicles based on chiral bis H8-BINOL for Fe³⁺ recognition and secondary recognition of L-cysteine by 1 + 1 complex. *RSC Advances*, 2024, 14(5): 2422-2428.
- [49] PENG A P, LIANG Y L, WU G W, *et al.* Efficient synergistic recognition of D/L-cysteine and zinc ions using a chiral chemosensor. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2025, 442: 138062.
- [50] YANG J Q, QIAN C, SU H Y, *et al.* Fluorous-phase-and chiral-axis-enhanced fluorescent sensitivity and chemoselectivity for cysteine recognition. *Organic Letters*, 2025, 27(2): 571-576.
- [51] YU X Z, ZENG C W, CHEN S J, *et al.* Rational design of a fluorescent probe for the enantioselective and chemoselective recognition of chiral cysteine in wheat. *Food Chemistry: X*, 2026, 36: 103971.
- [52] ZHANG Y F, WANG H Z, HU Y, *et al.* Chiral fluorescent sensor based on H8-BINOL for the high enantioselective recognition of D- and L-phenylalanine. *RSC Advances*, 2022, 12(19): 11967-11973.
- [53] LI F X, SUN Y, SUN X X, *et al.* Self-assembled amphiphilic nanovesicles based on H8-BINOL for enantioselective recognition of D- and L-phenylalanine. *Dyes and Pigments*, 2024, 222: 111859.
- [54] FU S W, HUANG Z X, NI C Z, *et al.* A fluorescent probe for enantioselective recognition of amino acids in solutions, cells and zebrafishes. *Dyes and Pigments*, 2025, 239: 112739.
- [55] DU G Y, MAO Y F, ABED M A, *et al.* Fluorescent recognition of L- and D-tryptophan in water by micelle probes. *Materials Chemistry Frontiers*, 2020, 4(15): 3982-3989.
- [56] SUN M X, NI C Z, ZHANG F Q, *et al.* Chiral amino acid recognition in water: A BINOL-based fluorescent probe. *Chinese Chemical Letters*, 2023, 34(12): 108345.
- [57] LI Y, YU K, XU Z Y, *et al.* Rapid enantioselective fluorescence recognition and chiral separation of free amino acids. *Nature Communications*, 2026, 17(1): 96.
- [58] HAN Z X, CHEN S J, WU Y W, *et al.* Development of fluorescent probe for specific recognition of chiral alanine. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2025, 338: 126155.
- [59] TIAN J, LU K, WANG Y L, *et al.* A metal-free fluorescent probe for selective detection of histidine. *Tetrahedron*, 2021, 95: 132366.
- [60] NI C Z, LI R M, ZHANG F Q, *et al.* A chiral fluorescent probe for molecular recognition of basic amino acids. *Chinese*

Chemical Letters, 2024, 35: 109862.

- [61] HUANG J R, LI C T, ZHANG P, et al. *A chemoselective and enantioselective fluorescent probe for D-Histidine in aqueous solution and living cells*. *Sensors and Actuators B: Chemical*, 2025, 423: 136861.



王柱华(2002-),男,江西抚州人,硕士,2024年于成都师范学院获得理学学士学位。

Email: 19827552383@163.com



孙晓霞(1977-),女,山东济南人,博士,教授,2005年于中国科学院成都有机化学研究所获得博士学位,2015年美国佐治亚理工学院访问学者。主要从事不对称合成、手性荧光探针和圆偏振发光材料的研究。

Email: xxsun@jxstnu.edu.cn; sunxia-oxia77@126.com.



胡昱(1979-),男,江西南昌人,博士,教授,2006年于中国科学院成都有机化学研究所获得博士学位。主要从事手性分子识别,以及有机功能分子的设计、合成与应用研究。

Email: huyu@ncu.edu.cn.