

(19) 中华人民共和国国家知识产权局



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104926698 A

(43) 申请公布日 2015.09.23

(21) 申请号 201410100493.6

(22) 申请日 2014.03.18

(71) 申请人 中国科学院大连化学物理研究所

地址 116023 辽宁省大连市中山路 457 号

(72) 发明人 谭明乾 刘文强 马小军

(74) 专利代理机构 沈阳科苑专利商标代理有限公司 21002

代理人 马驰

(51) Int. Cl.

C07C 309/86(2006.01)

C07C 303/08(2006.01)

C09K 11/06(2006.01)

G01N 21/64(2006.01)

G01N 33/533(2006.01)

权利要求书1页 说明书6页 附图4页

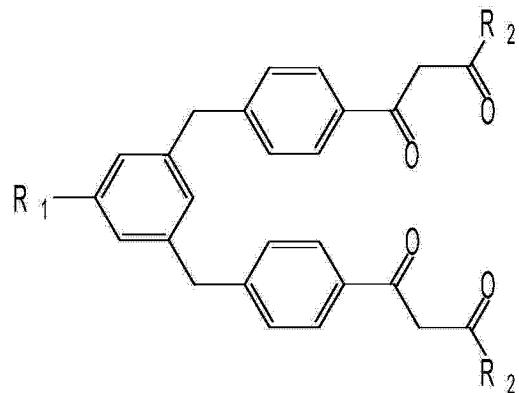
(54) 发明名称

一种四齿 β - 二酮配体 - 钇荧光配合物及应用

(57) 摘要

本发明涉及一种四齿 β - 二酮配体 - 钇(III)荧光配合物及制备和应用。四齿 β - 二酮类配位体含有 1, 3 二苄基苯骨架结构和能与蛋白等生物分子直接共价键合反应的活性基团, 可与三价金属铕离子形成长寿命的强荧光性配合物, 用作荧光探针进行时间分辨荧光测定, 以降低各种散乱光和短寿命荧光的干扰, 在蛋白质、氨基酸、多肽、核酸等的时间分辨荧光测定及显微成像等生化领域有重要应用前景。

1. 一种四齿 β - 二酮配体 - 钕荧光配合物, 其特征在于: 是以三价铕离子与一种四齿 β - 二酮配位体所形成的荧光配合物, 所述的四齿 β - 二酮配位体的结构式为:



式中 R₁ 为可与生物分子共价反应的基团, 为氯碘酰基、异硫睛基、氨基、肼碘酰基或羧基; R₂ 为 C_nF_{2n+1}, 其中, n=1, 2, 3, 4, 5。

2. 按照权利要求 1 所述的荧光配合物, 其特征在于: 所述 R₁ 为氯碘酰基, 即荧光配合物为基于铕(III) 与氯碘酰化四齿 β - 二酮配位体形成的荧光配合物。

3. 一种权利要求 1 或 2 所述荧光配合物的应用, 其特征在于: 四齿 β - 二酮配位体 -Eu³⁺, 在 pH 值 8.0-9.5 的弱碱性缓冲溶液中, 利用四齿 β - 二酮配位体上的 R₁ (如; 氯碘酰基), 与含有氨基的生物分子标记。

4. 按照权利要求 3 所述的应用, 其特征在于:

所述的生物分子为抗体、抗原、亲合素、链亲合素、牛血清白蛋白或半抗原 -BSA 结合体, 标记过的生物分子经过分离纯化后进一步与三价铕离子反应得到铕(III) 荧光配合物标记探针, 进而用于荧光测定。

5. 一种权利要求 1 或 2 所述荧光配合物的应用, 其特征在于: 所述四齿 β - 二酮配位体 -Eu³⁺ 在时间分辨荧光测定法中的应用, 其中的时间分辨荧光测定法为时间分辨荧光免疫测定法或时间分辨荧光 DNA 杂交测定法。

6. 按照权利要求 5 所述的应用, 其特征在于:

所述四齿 β - 二酮配位体 -Eu³⁺ 作为标记物应用在临床诊断用试剂盒中。

一种四齿 β - 二酮配体 - 钕(III) 荧光配合物及应用

技术领域

[0001] 本发明涉及一种四齿 β - 二酮配体 - 钕(III) 荧光配合物及制备和应用。

背景技术

[0002] 稀土离子(包括 Eu^{3+} 、 Tb^{3+} 、 Sm^{3+} 、 Dy^{3+})与配位体形成的荧光配合物具有许多特殊的性质:(1)荧光寿命非常长,通常在 $100 \mu\text{s}$ 以上,这是由于稀土配合物的发光是经过配体三重态的能量转移所致;(2)荧光发光的 Stokes 位移非常大,大部分在 250nm 以上;(3)稀土离子的荧光发光的特征峰非常尖锐,半峰宽通常在 $10\text{--}15\text{nm}$ 。这些性质为其在时间分辨荧光免疫分析、时间分辨荧光核酸杂交分析和时间分辨荧光生物成像等方面的应用提供了前提。

[0003] 在时间分辨荧光分析与成像方面,最关键的一步就是对各种生物分子如抗体、抗原、蛋白质和核酸等用稀土离子荧光配合物进行标记。到目前为止,可用于生物分子荧光标记的稀土配合物荧光探针主要包括三价铕离子与 β - 二酮类配位体形成的荧光配合物及三价铕离子与芳香胺类配位体形成的荧光配合物。(文献 1 : I . Hemmila, V. -M. Mukkala, Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. , 2001, 38, 441; 文献 2 :J. Yuan, G. Wang, Trends Anal. Chem. , 2006, 25, 490)。相对于三价稀土的芳香胺类配合物荧光标记探针来说,三价铕离子的 β - 二酮类配合物发光效率更高,合成更简单,成本更低廉,故这类荧光探针在时间分辨分析和成像方面的应用具有较高的实用意义。

[0004] 基于上述原因,近年来合成了许多氯磺酰基化四齿 β - 二酮类配位体:包括 $4,4'$ - 二($1''$, $1''$, $1''$, $2''$, $2''$, $3''$, $3''$ - 七氟 - $4''$, $6''$ - 己二酮 - $6''$ - 基) 氯磺酰基 - 邻二苯基苯(简称 BHHCT, 文献 3 :J. Yuan, K. Matsumoto, H. Kimura, Anal. Chem. , 1998, 70, 596); $4,4'$ - 二($1''$, $1''$, $1''$, $2''$, $2''$ - 五氟 - $3''$, $5''$ - 戊二酮 - $5''$ - 基) 氯磺酰基 - 邻二苯基苯(简称 BPPCT, 文献 4 :R. Connally, D. Veal, J. Piper, FEMS Microbiol. Ecol. , 2002, 41, 239); $4,4'$ - bis($1''$, $1''$, $1''$ - 三氟 - $2''$, $4''$ - 丁二酮 - $4''$ - 基) 氯磺酰基 - 邻二苯基苯(简称 BTBCB, 文献 5 :F. B. Wu, C. Zhang, Anal. Biochem. , 2002, 311, 57); $1,10$ - 二($4''$ - 氯磺酰基 - $1'$, $1''$ - 联苯 - $4'$ - 基) - $4,4,5,5,6,6,7,7$ - 八氟癸烷 - $1,3,8,10$ - 四酮(简称 BCDOT, 文献 6 :J. Yuan, K. Matsumoto, Anal. Sci. , 1996, 12, 695); $1,10$ - 二($8'$ - 氯磺酰基 - 二苯并噻吩 - $2'$ - 基) - $4,4,5,5,6,6,7,7$ - 八氟癸烷 - $1,3,8,10$ - 四酮(简称 BCOT, 文献 7 :J. Yuan, K. Matsumoto, J. Pharm. Biomed. Anal. , 1997, 15, 1397); $1,10$ - 二($5'$ - 氯磺酰基 - 噻吩 - $2'$ - 基) - $4,4,5,5,6,6,7,7$ - 八氟癸烷 - $1,3,8,10$ - 四酮(简称 BCTOT, 文献 8 :F. Wu, S. Han, C. Zhang, Y. F. He, Anal. Chem. , 2002, 74, 5882), 以及最新的 $1,2$ - 二($1''$, $1''$, $1''$, $2''$, $2''$, $3''$, $3''$ - 七氟 - $4''$, $6''$ - 己二酮 - $6''$ - 基 - 对苯基) - 4 - 氯磺酰基苯(简称 BHBCB, 文献 9 :L. Zhang, Y. J. Wang, Z. Q. Ye, D. Y. Jin, J. L. Yuan, Bioconjugate Chem. , 2012, 23, 1244) 等被先后研制了出来。这几种配位体不仅可与三价铕离子形成稳定的强荧光性配合物,其氯磺酰基还可与含有氨基的生物分子共价键合,进而对生物分子进行荧光标记。其中 BHHCT 已经被商品化,根据 BHHCT 的结构而改造研制的 BHBCB 相对于目

前已有的三价铕离子荧光配合物具有更佳的荧光性质。研究发现,三价铕离子的BHHC³⁺配合物以及由其衍生而来的配合物,不仅在生物标记方面具有很好的应用价值,而且其在功能性纳米稀土荧光材料的制备及复杂样品的时间分辨荧光生物成像测定方面也具有很好的应用价值。

[0005] 虽然BHHC³⁺以及BHHCB³⁺为代表的配合物已经研制出来,但是由于目前稀土离子荧光配合物仍然种类有限,商品化的探针价格昂贵,而且这些配合物的激发波长均很短(360nm以下),所以对于BHHC³⁺等化合物的结构进行优化设计,制备具有更优荧光性质与稳定性的配合物仍具有很大的意义。

[0006] 本发明在对BHHCB³⁺配位体结构设计的基础上,设计合成出一种新型的含有1,3二苄基苯骨架结构的四齿β-二酮-铕(III)荧光配合物,并建立了蛋白质标记的应用方法。

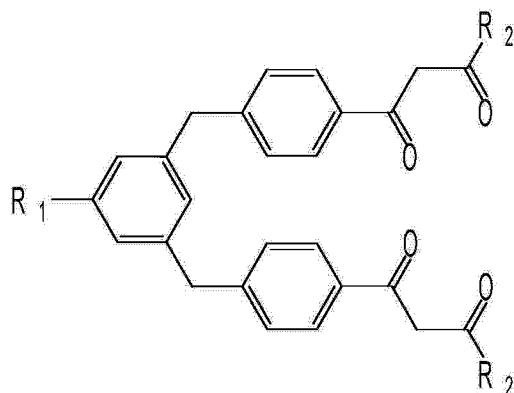
发明内容

[0007] 本发明的目的是提供一种新型的含有1,3二苄基苯骨架结构的四齿β-二酮-铕(III)荧光配合物标记探针,并将其用于蛋白质分子标记和AFP(甲胎蛋白)抗原的测定。

[0008] 本发明的技术方案如下:

[0009] 以三价铕离子与一种氯磺酰化四齿β-二酮类配位体所形成的荧光配合物为生物标记分子探针,其结构为:

[0010]



[0011] R₁为氯磺酰基(-SO₂Cl)、异硫氰基(-NCS)、氨基(-NH₂)、肼磺酰基(-SO₂NHNH₂)等可与生物分子共价反应的活性取代基,R₂为C_nF_{2n+1},其中,n=1,2,3,4,即三氟甲基(-CF₃)、五氟乙基(-C₂F₅)、七氟丙基(-C₃F₇)和九氟丁基(-C₄F₉)等取代基。

[0012] 以上结构的配位体,在弱碱性(pH>8)的缓冲溶液中可以共价键合的形式与含有氨基的蛋白质(抗体、抗原、亲和素、链霉亲和素等)、氨基酸、肽、核酸等生物分子结合,当在溶液中加入三价铕离子后,铕离子可以与结合在生物分子上的配位体形成稳定的强荧光配合物,进而得到铕(III)荧光配合物标记的生物分子,以用于各种时间分辨荧光测定。

[0013] 所述四齿β-二酮配位体-Eu³⁺在时间分辨荧光测定法中的应用,其中的时间分辨荧光测定法为时间分辨荧光免疫测定法或时间分辨荧光DNA杂交测定法。所述四齿β-二酮配位体-Eu³⁺作为标记物应用在临床诊断用试剂盒中。

[0014] 本发明的荧光探针具有如下优点:

[0015] 1. 合成步骤简单,原料易得,成本低。

[0016] 2. 相对于已报道的三价铕离子氯磺酰化四齿β-二酮荧光配合物生物标记探针

荧光发光更强（荧光量子产率可以达到 36%），荧光寿命更长（0.84ms）。

[0017] 3. 作为荧光探针，具有高的稳定性，能长期保存使用。

[0018] 4. 生物分子的荧光标记方法操作简单。

[0019] 5. 水溶液中标记生物分子后仍具有强荧光和长荧光寿命，可用于高灵敏度时间分辨成像测定。

附图说明

[0020] 图 1 是该种四齿 β -二酮配位体 ($R_1=SO_2Cl$, $R_2=C_3F_7$) 的合成路线。

[0021] 图 2 是 1,3-二(七氟代丙基- β -二酮基-对苯基) 苯的质谱分析结果 (734+Na=756)。

[0022] 图 3 是第一步产物 1,3-二(4'-乙酰基苯基) 苯与第二步产物 1,3-二(七氟代丙基- β -二酮基-对苯基) 苯的红外谱图对比。

[0023] 图 4 是 MQT-1-Eu³⁺ 标记碳纳米粒子后在碳酸缓冲溶液中以 330nm 激发的复合发射光谱。

[0024] 图 5 是 MQT-1-Eu³⁺ 标记 BSA 在 pH7.8 的 0.05M Tris-HCl 缓冲溶液中的时间分辨荧光激发与发射光谱。

[0025] 图 6 是 MQT-1-Eu³⁺ 标记 BSA 在 pH9.1 的 0.05M 硼酸缓冲溶液中的时间分辨荧光激发与发射光谱。

[0026] 图 7 是 MQT-1-Eu³⁺ 作为荧光探针检测 AFP 的工作曲线。

具体实施方式

[0027] 下面通过实施例对本发明作进一步说明。本实施例仅用于对本发明进行说明，基于相同原理和类似原料的方法也属于本发明的范围。

[0028] 实施例 1：一种氯磺酰化四齿 β -二酮配位体的合成该种氯磺酰化四齿 β -二酮配位体的合成路线如图 1 所示，具体实验过程如下。

[0029] (1) 1,3-二(4'-乙酰基苯基) 苯的合成。

[0030] 将 1.0g (3.8mmol) 1,3-二(溴甲基) 苯, 2.23g (13.68mmol) 4-乙酰基苯硼酸, 2.62g (19mmol) 碳酸钾加入含有 60ml 丙酮及 20ml 水的圆底烧瓶中，在冰水浴冷却下搅拌至大部分溶解，再加入 26.94mg (0.15mmol) 氯化钯，氩气保护下加热至 50℃，搅拌 12 小时。反应结束后旋蒸除去溶剂，生成物用氯仿萃取，经无水硫酸钠干燥后蒸干滤液得粗产品。粗产品以石油醚-乙酸乙酯 (4:1) 为洗脱液过硅胶柱提纯，真空干燥，得目标产物 863.5mg，产率 66.44%，¹HNMR (CDCl₃) 测定结果： $\delta = 7.86$ (d, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 7.28-7.24 (m, 4H), 7.01-7.03 (m, 4H), 3.98 (s, 4H), 2.57 (s, 6H)。

[0031] (2) 1,3-二(七氟代丙基- β -二酮基-对苯基) 苯的合成

[0032] 将 1.0g (2.92mmol) 1,3-二(4'-乙酰基苯基) 苯和 2.04g 七氟丁酸乙酯 (8.75mmol) 溶于 30ml 的干燥乙醚中，加入 0.47g (8.75mmol) 甲醇钠，室温搅拌反应 42 小时。反应结束后加入 20ml 的 15% 硫酸水溶液，搅拌 20 分钟，蒸出乙醚，过滤收集沉淀，并用水充分洗涤。粗产物用无水乙醇重结晶后真空干燥，即得到目标产物 1,3-二(七氟代丙基- β -二酮基-对苯基) 苯，产率 55.6%。1,3-二(1", 1", 1", 2", 2", 3", 3")-七

氟 -4", 6"- 己二酮 -6"- 基 - 对 苯基) 的 $^1\text{H}\text{NMR}$ (CDCl_3) 测定结果 : $\delta = 7.8$ (d, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 7.2-7.3 (m, 4H), 7.02 (m, 4H), 6.58 (s, 2H), 4.03 (s, 4H)。图 2 所示为反应后产物的质谱表征结果。图 3 所示为第一步产物 1,3- 二(4' - 乙酰基 苯基) 苯与第二步产物 1,3- 二(七氟代丙基 - β - 二酮基 - 对 苯基) 苯的红外谱图对比。

[0033] (3) 氯磺酰化四齿 β - 二酮配位体 (命名为 MQT) 的合成

[0034] 在 15ml 圆底烧瓶中加入 4ml 的氯磺酸, 搅拌下加入 1.0g 的 1,3- 二(七氟代丙基 - β - 二酮基 - 对 苯基) 苯, 室温搅拌反应 5 小时后, 将反应液逐滴加入到 200ml 的冰水中, 充分搅拌后过滤收集沉淀, 并用冰水充分洗涤, 真空干燥, 即得到氯磺酰化的四齿 β - 二酮配位体, 产率 85%。MQT-1 的 $^1\text{H}\text{NMR}$ 测定结果 : $\delta = 7.8$ (d, $J=8.0\text{Hz}$, 4H), 7.2-7.3 (m, 4H), 7.02 (m, 3H), 6.58 (s, 2H), 4.03 (s, 4H)。四齿 β - 二酮配位体氯磺酰化的成功通过实施例 2 中与带有氨基的碳纳米粒子反应后的荧光光谱可以得到验证。

[0035] 实施例 2 :MQT 标记带氨基的碳纳米粒子

[0036] 该四齿 - β - 二酮配位体经氯磺酰化后因带有氯磺酰基故可以与碳纳米粒子上的氨基共价键合生成磺酰胺键, 在荧光发射光谱中表现为特征复合光谱。

[0037] 将 10.0mg 碳纳米粒子溶解在 5ml 碳酸缓冲溶液中, 逐滴加入溶有 1.0mg MQT 的 0.4ml 无水乙醇溶液, 室温搅拌 2 小时, 之后加入适量 (3.0mg) EuCl_3 搅拌半小时。

[0038] 取反应后的标记液用碳酸缓冲溶液适当稀释后以 330nm 激发测荧光发射光谱, 如图 4 所示。

[0039] 实施例 3 :MQT 标记牛血清白蛋白的制备

[0040] 该配位体含有的氯磺酰基可与含有氨基的生物分子反应生成磺酰胺共价键而标记在生物分子上, 本实施例以牛血清白蛋白 (简称 BSA) 为模型生物分子, 考察了 MQT 标记生物分子的情况及标记生物分子后配位体与铕 (III) 形成配合物的荧光性质, 具体实验方法如下。

[0041] 将 10.0mg 的 BSA 溶于 2ml、pH9.3 的 0.05M 碳酸钠缓冲溶液后, 搅拌下缓慢逐滴加入 $9.0 \times 10^{-3}\text{mmol}$ 的氯磺酰化四齿 β - 二酮配位体溶于 0.4ml 无水乙醇的溶液, 室温搅拌 2 小时后, 以 0.05M 的 NH_4HCO_3 溶液为洗脱液, 用 Sephadex G-50 柱分离标记的 BSA 及未反应的配位体, 借助紫外光谱将最先流出的高分子量溶液合并后即得到了氯磺酰化四齿 β - 二酮配位体标记的 BSA 溶液, 为了估算标记 BSA 溶液中配位体对 BSA 的标记率 (配位体与 BSA 的结合比), 将未经 SephadexG-50 柱分离的标记 BSA 溶液用 0.05M 的碳酸氢铵溶液适当稀释后测定溶液的紫外吸收光谱, 得到该种配位体标记 BSA 溶液的最大吸收波长为 328nm, 利用溶液中配位体的已知浓度, 并假定标记反应前后配位体的摩尔吸光系数不变, 计算出标记 BSA 溶液的 MQT 配位体在 328nm 处的摩尔吸光系数为 $2.25 \times 10^4\text{cm}^{-1}\text{mol}^{-1}\text{L}$, 以此摩尔吸光系数及分离后的配位体标记的 BSA 溶液的紫外光谱测定结果, 估算出本实施例中的 MQT-1 标记 BSA 的标记率为 38%。

[0042] 在上述得到的标记 BSA 溶液中加入配位体浓度 1.5 倍摩尔量的 EuCl_3 后, 即得到了稳定的四齿 β - 二酮配位体的铕 (III) 配合物标记的 BSA 溶液, 向其中加入 0.1% NaN_3 后 4°C 保存备用。

[0043] 实施例 4 :MQT 标记牛血清白蛋白 (BSA)

[0044] 用 pH9.1 的 0.05M 硼酸缓冲溶液将该种铕 (III) 配合物标记的 BSA 溶液稀释到适当

浓度后测定溶液的稳态荧光激发与发射光谱、荧光发光量子产率(ϕ)及荧光寿命(τ)并与其实验物BHHCT、BHHBCB做比较,所得结果如表1所示。

[0045] 图5及图6分别给出了MQT标记BSA溶液用pH7.8的0.05MTris-HCl缓冲溶液和pH9.1的0.05M硼酸缓冲溶液适当稀释后的时间分辨荧光激发与发射光谱,测定条件为:延迟时间,0.1ms;记数窗口时间,1.0ms;循环时间,20ms;激发狭缝,5.0nm;发射狭缝,5.0nm;激发波长,327nm;发射波长,614nm。可见在不同缓冲溶液中测得的荧光激发与发射波长没有明显区别。

[0046] 实施例5:MQT标记链酶亲和素(SA)和BSA结合体

[0047] 在2ml pH值7.1的0.1mol/L磷酸缓冲溶液中,分别加入5mg链酶亲和素(SA)和BSA,然后加入100U/ml的戊二醛,4℃,24小时反应后,用0.9%NaCl水溶液,4℃,24小时透析2次。透析后溶液用纯水稀释至15mL并加入126mg NaHCO₃,用1mol/L NaOH调其pH=9.1后,加入300U含有10mg MQT的无水乙醇溶液,室温反应1小时。反应后离心除去微量不溶物,溶液过Sephadex G-50柱分离,流动相为0.05mol/L NH₄HCO₃。通过测定标记后溶液在330nm的吸光度,测定出标记蛋白质的组成为:SA(BSA)_{0.9}(MQT)₄₈,收集到的荧光产物加入与MQT等摩尔量的EuCl₃后,放置-20℃冷冻保存。

[0048] 实施例6.应用MQT的时间分辨荧光免疫测定法测定人血清中甲胎蛋白(AFP)

[0049] 将100μl抗人AFP单克隆抗体(5.0g/ml)的NaHCO₃缓冲溶液(pH=9.6)分注于96微孔板的各孔中,4℃,过夜小时包被后,用含有0.05%Tween20的0.05mol/L,pH值7.8的Tris-HCl缓冲溶液洗两次,再用0.05mol/L,pH值7.8的Tris-HCl缓冲溶液洗1次。将100μl人AFP标准溶液和血清样品分别注入上述微孔板的各孔中,37℃,1小时孵育后,经缓冲溶液洗涤后,加入50μl生物素化AFP抗体,37℃,1小时孵育后,最后加入MQT-Eu³⁺标记的BSA-SA结合体。37℃,1小时反应后,用pH值9.1,含有0.05%Tween20的0.05mol/LTris-HCl缓冲溶液洗涤,然后利用多标记计数仪进行固相时间分辨荧光测定。测定条件为:激发波长,330nm;检测波长,615nm;延迟时间,0.2ms;窗口时间,0.4ms;循环时间,1.0ms。用零浓度时的荧光信号(本底)的标准偏差(SD)的3倍计算AFP测定的最低检出下限,得本法的最低检出下限为0.02ng/ml。工作曲线上限可达100ng/ml。表2给出了该法测定血清样品中AFP的精密度。由表可见,该法的相对标准偏差(CV%)不大于7%,平均小于5%,说明该法具有较高的精密度。表3给出了该法测定AFP血清样品的回收率,其在95~105%范围内,满足一般微量分析的要求。

[0050] 表1.三种铕(III)配合物标记BSA溶液的荧光性质比较

	标记BSA溶液	最大吸收波长(nm)	最大发光波长(nm)	ϕ (%)	τ (ms)
[0051]	MQT-Eu ³⁺	327	614	36	0.84
	BHHCT-Eu ³⁺	330	615	27	0.38
	BHHBCB-Eu ³⁺	327	608	40	0.52

[0052] 表2.人血清样品中AFP测定的精密度

	浓度 (ng/ml)	SD (n = 6)	CV (%)
[0053]	1.71	0.12	6.74
	2.26	0.036	2.38
	3.98	0.52	4.37
	5.30	0.44	4.22
	19.4	0.44	3.44
	36.6	1.23	5.87

[0054] 表 3. 标准 AFP 溶液加入人血清样品中的回收率测定结果

	加入量 (ng/ml)	测得量 (ng/ml)	回收率 (%)
[0055]	0.00	7.60	---
	5.00	12.5	98.0
	2.50	10.1	96.0
	0.00	16.9	---
	50.0	67.8	101.8
	25.0	41.8	99.6
	5.00	22.1	104.0

[0056] 本发明四齿 β -二酮类配位体含有 1,3 二苄基苯骨架结构和能与蛋白等生物分子直接共价键和反应的活性基团, 可与三价金属铕离子形成长寿命的强荧光性配合物, 用作荧光探针进行时间分辨荧光测定, 以降低各种散乱光和短寿命荧光的干扰, 在蛋白质、氨基酸、多肽、核酸等的时间分辨荧光测定及显微成像等生化领域有重要应用前景。

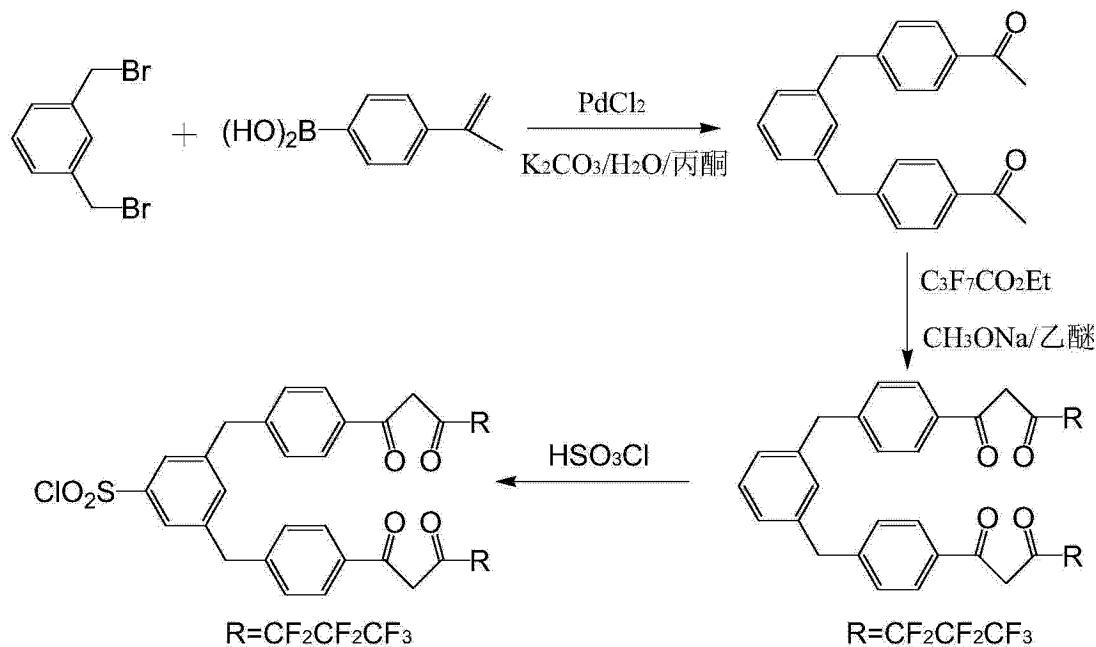


图 1

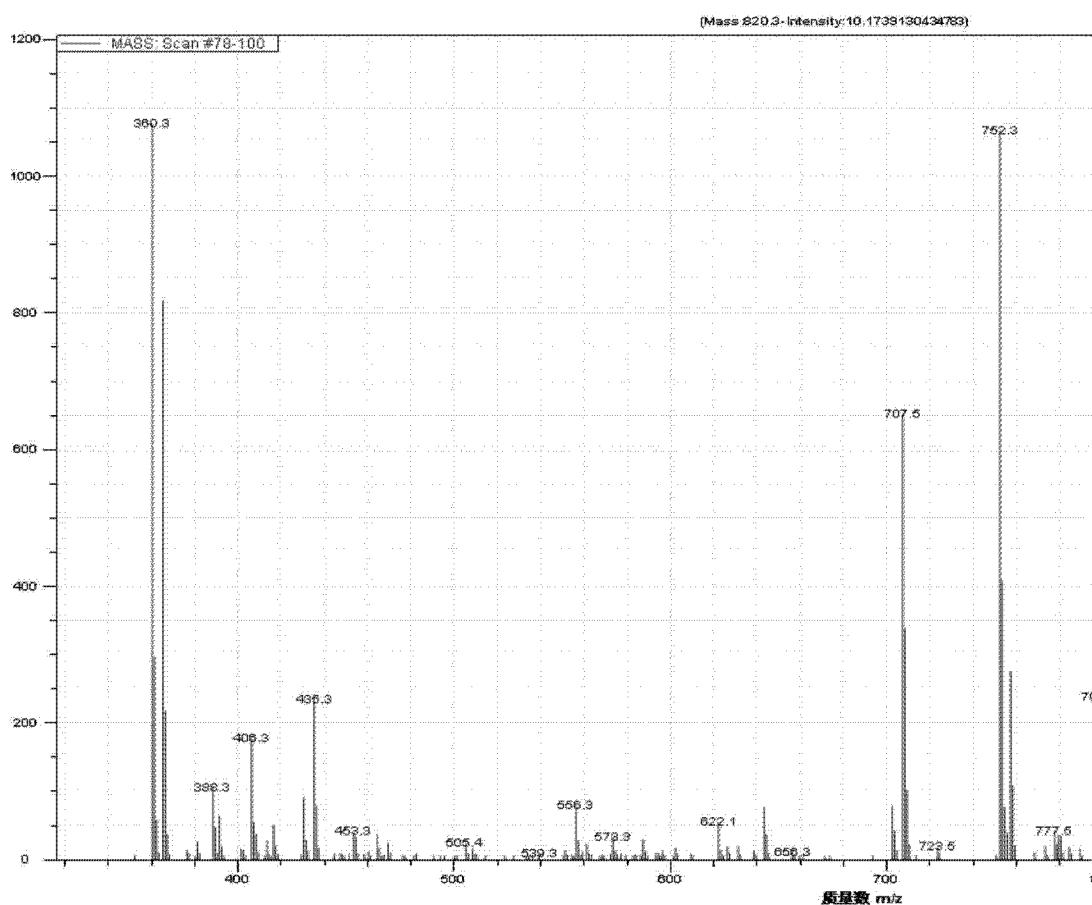


图 2

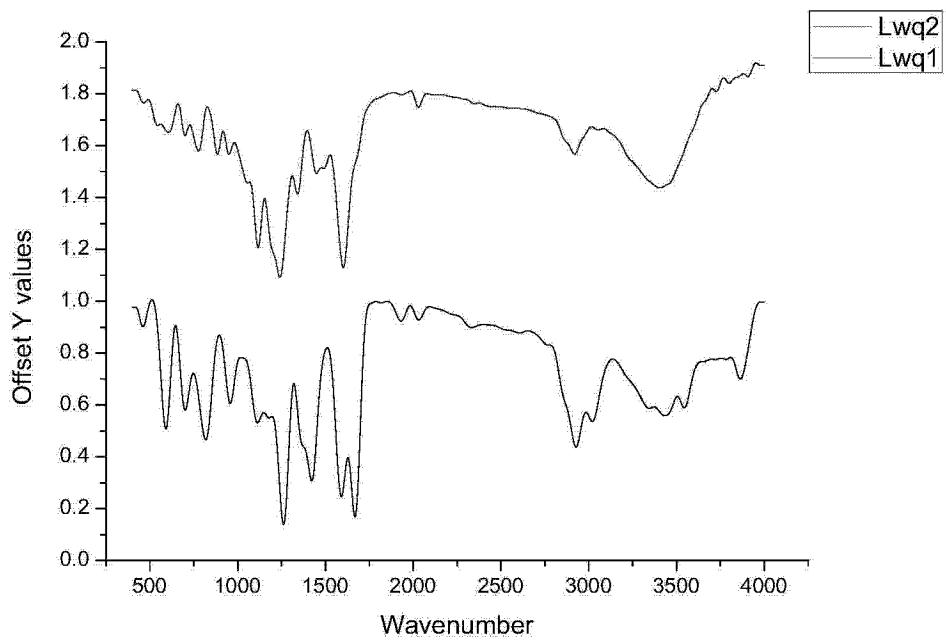


图 3

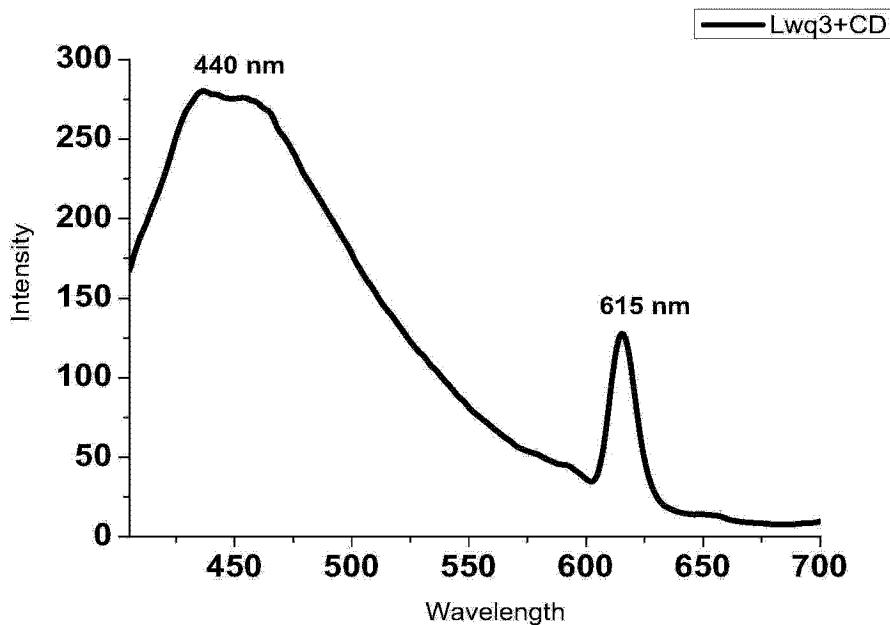


图 4

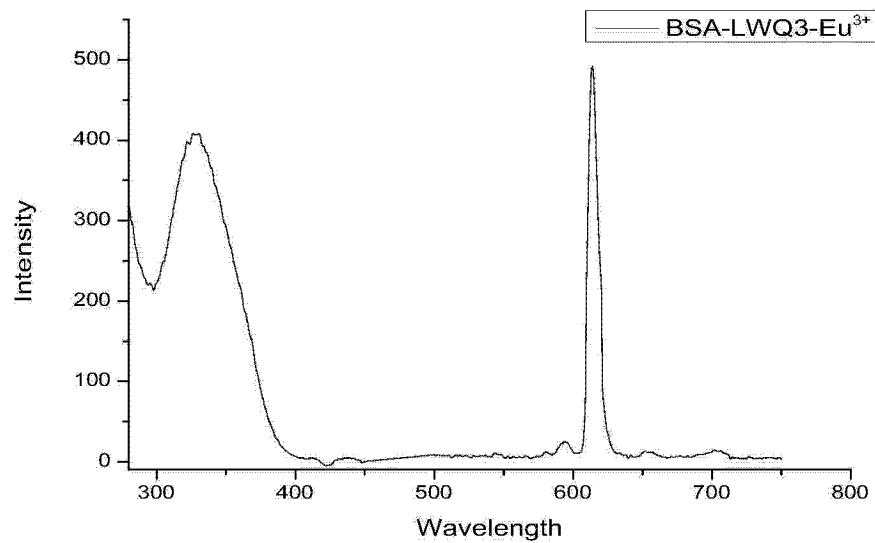


图 5

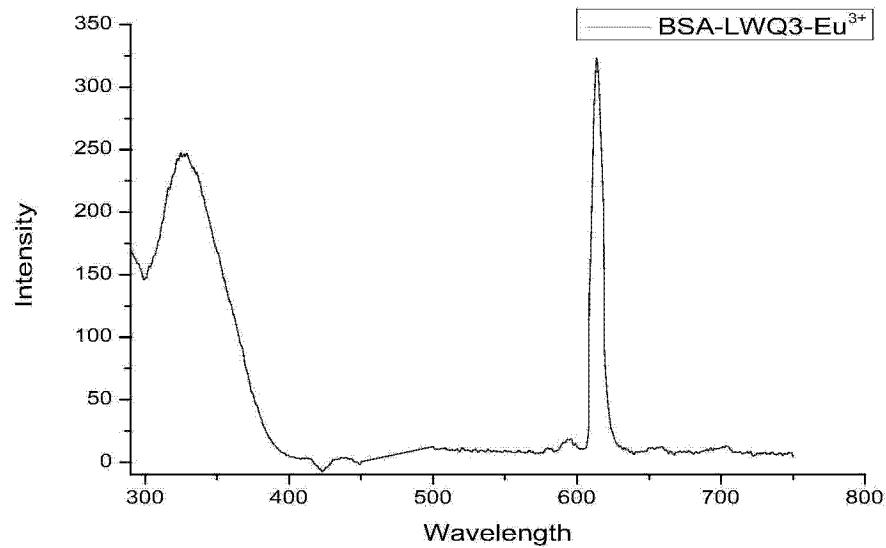


图 6

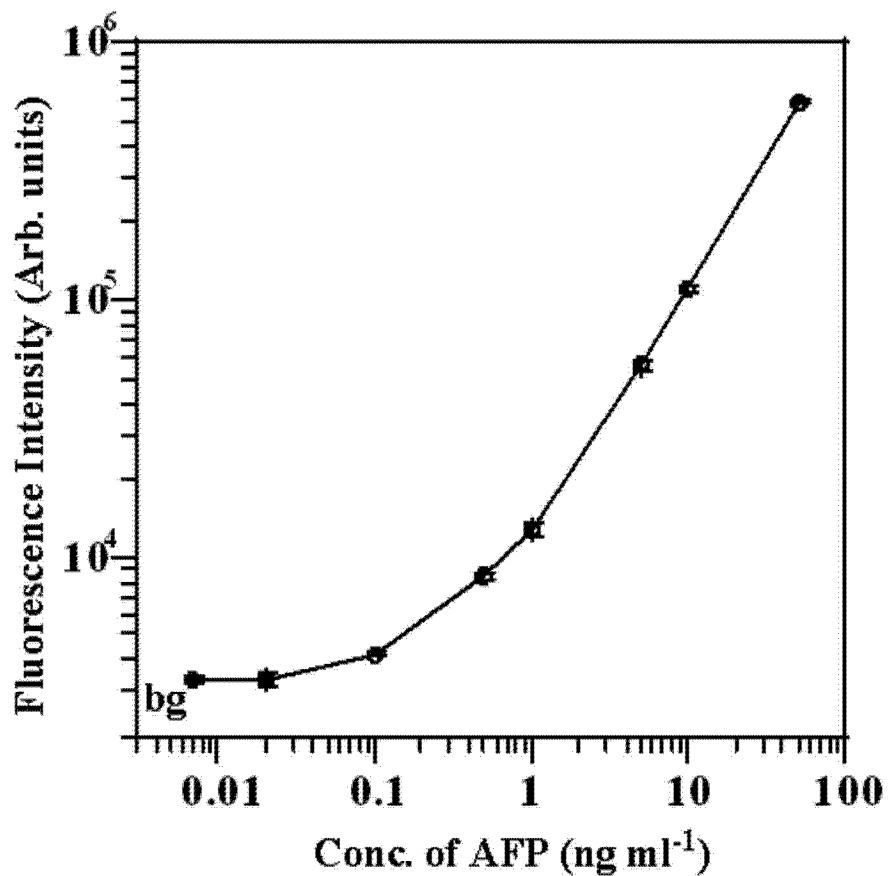


图 7

专利名称(译)	一种四齿β二酮配体-铕荧光配合物及应用		
公开(公告)号	CN104926698A	公开(公告)日	2015-09-23
申请号	CN201410100493.6	申请日	2014-03-18
[标]申请(专利权)人(译)	中国科学院大连化学物理研究所		
申请(专利权)人(译)	中国科学院大连化学物理研究所		
当前申请(专利权)人(译)	中国科学院大连化学物理研究所		
[标]发明人	谭明乾 刘文强 马小军		
发明人	谭明乾 刘文强 马小军		
IPC分类号	C07C309/86 C07C303/08 C09K11/06 G01N21/64 G01N33/533		
代理人(译)	马驰		
外部链接	Espacenet Sipo		

摘要(译)

本发明涉及一种四齿β二酮配体-铕(III)荧光配合物及制备和应用。四齿β-二酮类配位体含有1,3二苄基苯骨架结构和能与蛋白等生物分子直接共价键和反应的活性基团，可与三价金属铕离子形成长寿命的强荧光性配合物，用作荧光探针进行时间分辨荧光测定，以降低各种散乱光和短寿命荧光的干扰，在蛋白质、氨基酸、多肽、核酸等的时间分辨荧光测定及显微成像等生化领域有重要应用前景。

