

二噻吩基乙烯荧光分子开关的研究进展

李 冲*, 刘俊霞, 谢诺华, 严 慧, 朱明强*

(华中科技大学武汉光电国家实验室, 武汉 430074)

摘要:二噻吩基乙烯类荧光分子开关作为最为经典的二芳基乙烯结构之一, 因具有优良的抗疲劳性和双稳态特征而被广泛地研究与应用。本文综述了二噻吩基乙烯荧光分子开关及其聚合物的发展历程, 归纳了其荧光开关的机理, 介绍了二噻吩基乙烯荧光分子开关及其聚合物近几年在结构与性能的研究基础上取得的重要进展, 并重点对它们在可擦写光信息存储、无损读出、单分子荧光成像、生物光学成像、全光晶体管以及超分辨成像等领域的应用进行了系统地概述。文章最后总结了当前二噻吩基乙烯研究中遇到的一些问题, 提出了二噻吩基乙烯荧光开关及其聚合物的未来研究方向, 同时也对二噻吩基乙烯应用于超分辨成像的前景作出了展望。

关键词:二噻吩基乙烯; 分子开关; 光信息存储; 超分辨成像; 荧光开关聚合物

引言

1988 年, Masahiro Irie^[1]首次提出双稳态二芳基乙烯的理论。自此, 二芳基乙烯便引起了人们广泛的研究兴趣。经过近三十年的发展, 二芳基乙烯已经在光电器件、信息存储、生物成像、传感、防伪、显示等各个领域展现出巨大的潜在应用价值。当前, 二芳基乙烯的研究已经成为一个热门的前沿课题, 其作为一种有机光致变色材料, 能够在分子尺度上实现多种物理、化学性质的可逆且精确的调控, 并能在纳米甚至分子水平上实现信息的存储和读取过程。一方面二芳基乙烯有望成为实现超高密度光信息存储技术的关键材料之一, 以满足人类对快速度、高密度数据存储日益增长的需求; 另一方面二芳基乙烯分子级别的信息处理过程, 能够打破当前集成器件因物理极限的原因而导致的器件尺寸难以进一步缩小的瓶颈。

二芳基乙烯是一种热稳定性光致变色化合物, 即光异构化前后的两种异构体都是热力学稳定的, 具有双稳态的特征, 尤其适合应用于信息的记录与读取。除此之外, 二芳基乙烯相对于其它有机分子开关, 具备许多明显优异的光致变色性能: (1) 优异的抗疲劳性; (2) 高灵敏度; (3) 响应快; (4) 固态(包括晶态及聚合物介质)时仍具有良好的光致变色性能^[2]。这些独特的性能决定了二芳基乙烯在实际应用及科学研究中, 特别是在光信息存储及成像领域具有较大的优势。二芳基乙烯在发生异构化过程中, 除了发生紫外-可见吸收光谱的变化, 其它方面的物理性质如空间构型^[3, 4]、折射率^[5]、红外光谱^[6, 7]、半导体性质^[8, 9]、介电常数^[10]、荧光等也常跟着发生可逆性变化。其中, 荧光信号因为具有极高的读出灵敏度和准确性, 且荧光读出波长的光强可以降至很低, 还能够通过选取合适的波长避免异构体的强烈吸收来实现

10.14028/j.cnki.1003-3726.2015.09.010

收稿: 2015-07-10; 修回: 2015-07-28;

基金项目: 国家自然科学基金(21174045, 21474034); 国家重点基础研究发展计划(2015CB755602, 2013CB922104);

作者简介: 李冲(1987—), 男, 博士, 2010 年 6 月毕业于华中科技大学应用化学专业, 获理学学士学位; 2012 至 2013 年在北京大学李子臣教授课题组交流学习; 2015 年 6 月毕业于华中科技大学光学工程专业, 获工学博士学位, 指导老师为朱明强教授, 研究兴趣为有机光致变色材料, 具体研究方向为二噻吩基乙烯荧光分子开关。E-mail: chonglichem@gmail.com;

* 通讯联系人: 朱明强(1972—), 男, 博士, 1993 年毕业于武汉大学化学系, 获理学学士学位; 1996 年毕业于武汉大学化学系高分子化学与物理专业, 获理学硕士学位; 2001 年毕业于北京大学化学与分子工程学院高分子科学与工程系, 获理学博士学位。2002 年至 2007 年先后在美国华盛顿州立大学化学系和莱斯大学生物工程系从事博士后研究。2007 至 2009 年任湖南大学生物医学工程中心教授, 博导; 2009 年至今任华中科技大学武汉光电国家实验室教授, 博导。主要从事基于有机光电子学的面向生物医学、信息和能源等重大需求的交叉学科及应用研究。E-mail: mqzhu@hust.edu.cn.

荧光的无损读出^[11],因此具有荧光开关功能的二芳基乙烯分子在超分辨成像、超高密度信息存储及光开关分子器件等未来高科技领域的实际应用具有更广泛的应用前景。

尽管二芳基乙烯结构按照芳基和桥头双键的结构差异可以细分成许多类,但基本结构及光致变色原理是相同的。其中,全氟环戊烯型二噻吩基乙烯的结构简单、制备容易,且抗疲劳性和开关性能优良,是二芳基乙烯结构中最经典、最被广泛报道、最被成熟研究的一种结构。本论文将集中概述二噻吩基乙烯类荧光分子开关的合成、结构、性质、应用等方面的研究进展,根据目前的一些研究空缺或盲区,对二噻吩基乙烯荧光分子开关的研究进行展望。

1 二噻吩基乙烯类荧光分子开关的发展历程

1988年,首个双稳态二噻吩基乙烯分子于 Irie^[1] 课题组问世,自此二噻吩基乙烯便引起了广泛的关注和研究兴趣。早期的二噻吩基乙烯研究主要关注于初级的光致变色现象(吸收光谱变化),但科学家们发现以光谱吸收作为检测信号的方式会造成信号在读出过程中遭到破坏,因而这种信息读取的方法在实际应用中受到极大的限制。这是因为在采用传统的光谱吸收方法读出信号的过程中,读出波长的光总会在一定程度上诱导不利的光异构化反应,从而导致记录的信息经一定次数的读出后遭到破坏;与之相反,采用荧光的读出方法,灵敏度极高,不仅能够使用非常弱的激发光,还可以选取对光异构化反应不灵敏的读出波长,使记录信息的破坏降至最低^[12],采用荧光信号记录与处理的方式能够获得相对意义的无损读出,因此荧光分子开关在光存储、生物成像和荧光探针方面显现出极大的应用潜力。

1995年,Lehn^[13]设计并合成了首个二噻吩基乙烯荧光分子开关(见图1),其在紫外光和可见光的交替照射下能够实现荧光的开关循环,荧光淬灭效率最高达97%。二噻吩基乙烯荧光分子开关的诞生为无损读出提供了可能,同时也引发了对二噻吩基乙烯类荧光分子开关的研究热潮。

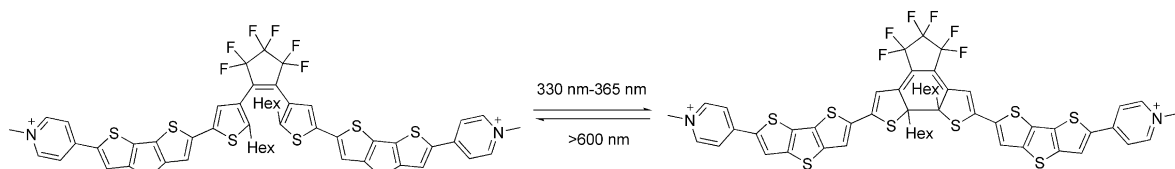


图1 首个二噻吩基乙烯荧光分子开关的结构及荧光开关原理图

Figure 1 The structure and photoswitching mechanism of the first reported photoswitchable fluorescent dithienylethene molecule

2002年,Irie^[14]在单分子荧光显微镜下首次观察到了单分子二噻吩基乙烯可数字开关的荧光,除天然的荧光蛋白分子以外,这是人类首次观察到的人工合成的分子在单分子水平的开关现象。该报道直接从实验上证明了二噻吩基乙烯能够实现分子水平的荧光读取理论,不仅为高密度信息存储的可行性提供了最直接的佐证,还开创了二噻吩基乙烯荧光分子开关应用于单分子荧光成像的光河,并为近期朱明强课题组^[15]首先实现的基于单分子定位超分辨成像技术打下了理论基础。

2011年,Irie^[16]课题组首次通过光诱导电荷转移荧光淬灭机理控制的荧光开关实现了真正意义上荧光信号的无损读出,二噻吩基乙烯离实现其高密度信息存储的愿景又近了一步。

近期,二噻吩基乙烯荧光分子开关的应用逐渐从光信息存储的研究扩展至光电器件、生物成像、化学传感等领域;凡是有荧光染料应用的地方,就有可能被二噻吩基乙烯添加一层新的内涵——“开关”。

在国内,开展二噻吩基乙烯的课题组也在不断壮大,以田禾、任咏华、黄春辉、李富友、易涛、蒲守智、朱为宏、刘盛华等为代表的科学家在二噻吩基乙烯类荧光分子开关方面取得了丰硕的研究成果。

2 二噻吩基乙烯类荧光分子开关的荧光开关原理

二噻吩基乙烯母核本身通常并无荧光,向结构中引入荧光基团或者本身被设计成能够发光的特殊结

构后便能够获得荧光性质。二噻吩基乙烯在发生光异构化反应的同时,除了产生吸收光谱的变化,也能引起荧光的开关现象,荧光的开关在某种程度上与光致变色现象一脉相承,但又具有超越后者的众多优势。相对于吸收信号检测,荧光信号检测具有更高的灵敏度、更好的选择性和更低的检出限,且能够实现信号的低损读出和安全读出^[17, 18]。但通常荧光的激发波长总会被开环或闭环异构体其中之一吸收,从而引发不希望发生的闭环或开环反应,造成信号失真。另外,早期文献中用荧光基团如蒽^[19]、三苯基咪唑^[20]、卟啉^[21]或者一些钨的配合物^[22]等与二噻吩基乙烯连接而成的荧光分子开关,并没有获得强荧光或满意的荧光开关性能。当前的二噻吩基乙烯荧光性质远满足不了实际应用的要求,这对设计新的荧光分子开关提出了挑战,后文将进一步地对二噻吩基乙烯类荧光分子开关的结构、性质及应用进行概述。

对于传统的二噻吩基乙烯荧光分子开关,荧光基团通过共价键的方式连接在二噻吩基乙烯上,二噻吩基乙烯在发生光异构化反应的同时能够影响到荧光团的发射,从而实现对荧光的调控,但具体的荧光调控机理与分子结构密切相关,主要分为以下两种类型:

2.1 能量转移机理

二噻吩基乙烯开环态异构体分子结构中的 π 共轭体系不连续,能隙较大,在可见光区域通常没有明显的吸收,与荧光基团的发射光谱没有有效重叠,因而不能发生分子内的能量转移,故开环态通常处于具有荧光的“亮态”。与之相反,二噻吩基乙烯闭环态异构体分子共轭体系明显延长,在可见光区域产生一个较宽的吸收峰,当它和与之相连的荧光团的发射光谱具有一定的光谱重叠时,荧光基团的激发态通过荧光共振能量转移(FRET)将能量转移至闭环态二噻吩基乙烯^[23],从而发生荧光的淬灭,即荧光的“暗态”。由于全氟环戊型二噻吩基乙烯闭环态的吸收光谱在可见光区域覆盖较广,与红绿蓝三原色的荧光都能较好地重叠,因而大多数二噻吩基乙烯类荧光分子开关采用光控的 FRET 机理实现荧光的开关^[18]。一般认为,荧光基团与二噻吩基乙烯的距离越近、光谱重叠越好,则能量转移效率越高,荧光开关比也越高。即使二噻吩基乙烯与荧光分子没有直接相连,当它们之间的距离较近时,分子间的能量转移依然能够发生,进而引起荧光可逆地淬灭。

2.2 电荷转移机理

当二噻吩基乙烯与相连的荧光基团距离足够近的时候,甚至直接共轭相连,荧光的调控机理会变得非常复杂,甚至出现光诱导的分子内电荷转移^[24]。若闭环态和开环态的吸收光谱与荧光发射峰重叠度都很小,且其中之一的氧化/还原电位与荧光团的氧化/还原电位满足电子转移的条件^[25~28],则光诱导的分子内电荷转移现象导致的荧光淬灭占支配作用。如图 2 所示的二噻吩基乙烯衍生物^[29]是这类荧光调控机制的代表,分子中的 Terrylene^[30]是一种近红外荧光基团(Dye),其吸收波长要远长于闭环态和开环态的二噻吩基乙烯(DAE)的吸收波长。二噻吩基乙烯与荧光团之间不能发生能量转移,但开环态的异构体(DAEO-Dye)在极性溶剂中具有较强的荧光,荧光量子产率为 29%;而闭环态异构体发生了分子内的光诱导的电荷转移,使荧光量子产率降低至 10%,用紫外光和可见光交替照射该化合物,能实现一定荧光强度的可逆变化。由于使用的荧光激发波长为 720nm,在该低能量波长下,二噻吩基乙烯不能发生光异构化反应,故这种通过电荷转移机制控制的荧光开关能够实现荧光的无损读出^[16]。但由于分子内电子转移过程强烈依赖于溶液的极性,只有在高极性介质中才能获得高对比度的荧光开关分子,这在一定程度上限制了这种分子的应用范围。因此,亟需进一步开发在各种介质中都能发生有效电荷转移的分子开关,这样便能避免对极性介质的过度依赖。

3 二噻吩基乙烯类荧光分子开关的结构与性质

二噻吩基乙烯的荧光可以来自于其本身,也能够来自于与之相连的荧光基团。前者的研究和发展较为缓慢,其中“turn on”模式的荧光开关因为具有更为出色的荧光开关对比度,成为十分具有应用前景的二噻吩基乙烯荧光分子开关,但目前它的研究尚不成熟,开关性能有待进一步提高;后者合成制备简单,

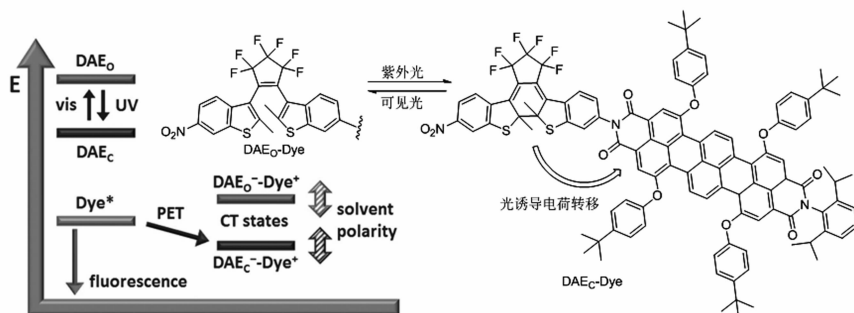


图 2 分子内光诱导电荷转移导致闭环异构体荧光淬灭

Figure 2 Photoinduced intramolecular charge transfer caused fluorescence quenching of closed-form isomer

且功能化容易,但难以获得高荧光开关对比度,当前的性能无法满足实际应用,最近朱明强课题组在这一方面取得重要进展。按照结构来区分,二噻吩乙烯荧光分子可以大致分为以下几种:

3.1 自身具有荧光二噻吩基乙烯

大多数二噻吩基乙烯型二噻吩基乙烯的开、闭环态异构体都没有荧光,而含有苯并噻吩芳环的二噻吩基乙烯开环态具有弱的荧光。如图 3 所示化合物^[31],开环态异构体发射 420nm 的蓝色荧光,而闭环态异构体产生极弱的 630nm 红光。经过噻吩环氧化成砜、增加反应位点烷基的长度以及分子两端引入共轭芳环结构等改进措施后^[32](见图 4),二噻吩基乙烯的闭环态的荧光量子产率能高达 0.87,实现了高开关比的“turn on”模式的荧光开关^[31]。

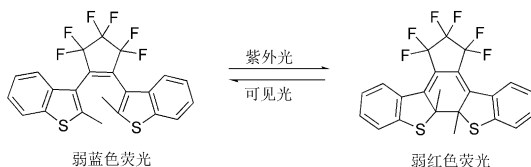


图 3 二苯并噻吩基乙烯荧光分子开关的示意图

Figure 3 The structure and photoswitching mechanism of photoswitchable fluorescent bis(benzothienyl)ethene molecule

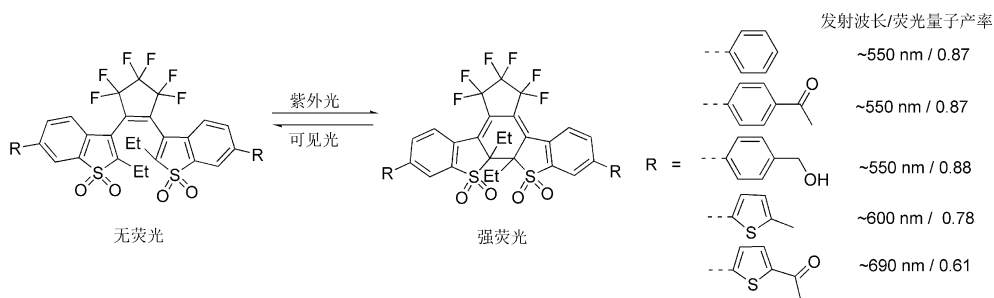


图 4 氧化成砜后的二苯并噻吩基乙烯闭环态异构体具有高荧光量子产率

Figure 4 The closed-form isomer of bis(benzothienyl-S,S-dioxide)ethene molecules exhibits high fluorescence quantum yields

也可以在二噻吩基乙烯的“乙烯桥”处引入发光基团,来实现二噻吩基乙烯自身的荧光发射^[33],例如田禾^[34]课题组巧妙地设计如图 5 所示分子结构,用氮杂卟啉环稠合了四个二噻吩基乙烯基团。当用紫外光照射该分子时,氮杂卟啉环上仅且最多是对位的两个二噻吩基乙烯基团发生环化反应。该分子的开环体用 480nm 激发时,观测到 689nm 的荧光发射峰,荧光量子产率为 0.089,而闭环体则发生荧光的淬灭,这是一种最常见的荧光“turn off”模式。但改变“桥头”取代基则可能会影响到其抗疲劳性,对这类分子的研究尚需进一步完善。

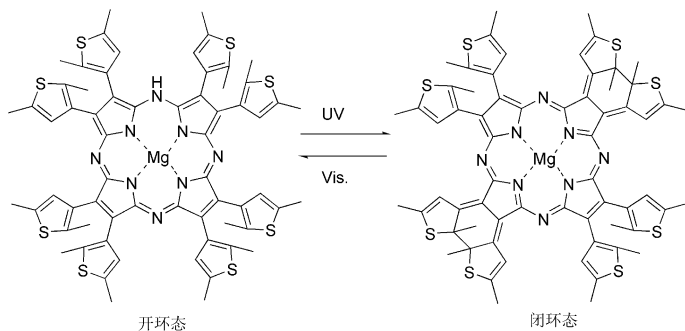


图 5 氮杂卟啉为核的二噻吩基乙烯荧光分子开关的示意图

Figure 5 The structure and photoswitching mechanism of dithienylethene molecule based on a tetraazaporphyrin core

相比而言,“turn on”模式的荧光开关更有利于实现高开关对比度,但这类分子的设计、合成及可修饰性相对较差,且开环态通常也会自带有一定的荧光。如何通过合理的分子设计获得高荧光量子产率的闭环态同时又能保证低量子产率的开环态以及优良的光致变色性能,是今后需要不断努力的方向。

3.2 荧光基团与二噻吩基乙烯共轭相连

将荧光基团与二噻吩基乙烯基团共轭连接在一起,是早期研究中经常使用的一种构造二噻吩基乙烯类荧光分子开关的方式。科学家们希望通过集成二噻吩基乙烯基团与高荧光量子产率的荧光基团来获得强的荧光,噻的衍生物、卟啉的衍生物、金属配合物、氟硼二吡咯(BODIPY)衍生物^[35]等荧光基团被广泛地使用。

例如,三苯基咪唑是一种蓝色荧光分子,荧光量子产率高达 0.48,Yagi^[36]课题组报道了一种带有三苯基咪唑共轭连接的二噻吩基乙烯化合物(如图 6 所示),开环态异构体具有不强的蓝色荧光(390 和 410nm),荧光量子产率仅为 7.7%,当用 313nm 波长的紫外光照射时,开环态转化成闭环态,荧光发生淬灭。

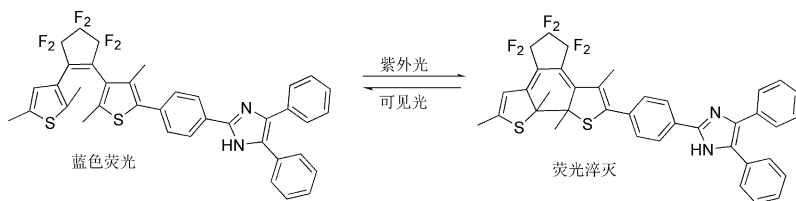


图 6 基于三苯基咪唑的蓝色荧光分子开关

Figure 6 Photoswitchable blue fluorescent dithienylethene molecule based on triphenylimidazole fluorophores

Irie^[37]课题组报道了一种新型二噻吩基乙烯荧光分子开关——两个二噻吩基乙烯基团共轭连接在二苯乙炔基噻两端(如图 7 所示)。该分子的开环态异构体的荧光发射峰位于 530nm,拥有 0.83 的高荧光量子产率,用 337nm 紫外光照射后,荧光强度淬灭程度不到 25%,这是因为闭环反应的产率较低,且分子中仅且只能一个二噻吩基乙烯基团发生闭环反应,但分离出来的闭环态具有低至 0.001 的荧光量子产率,表明仅一个二噻吩基乙烯基团便能几乎完全淬灭荧光基团的荧光。

Osuka^[38]课题组制备了四苯基卟啉共轭取代的二噻吩基乙烯红色荧光分子开关(如图 8 所示)。当用 420nm 波长的光激发开环体,出现发射峰为 650nm 和 717nm 的红色荧光,经 330nm 波长紫外光照射后,75%的开环体转化为闭环体,而闭环态异构体具有极弱的荧光发射,这是因为能量从卟啉环的激发态转移到闭环体的二噻吩基乙烯基团,从而导致荧光淬灭。

对于共轭连接的结构,即使原本高量子产率的荧光基团与二噻吩基乙烯连接后,荧光量子产率还是比较低,且荧光发射过程与光异构化反应产生竞争,甚至直接妨碍了二噻吩基乙烯的光异构化反应,因此共轭型二噻吩基乙烯荧光分子开关一直不被推崇^[18]。但最近朱明强^[39]课题组合成了一系列茚单酰亚胺

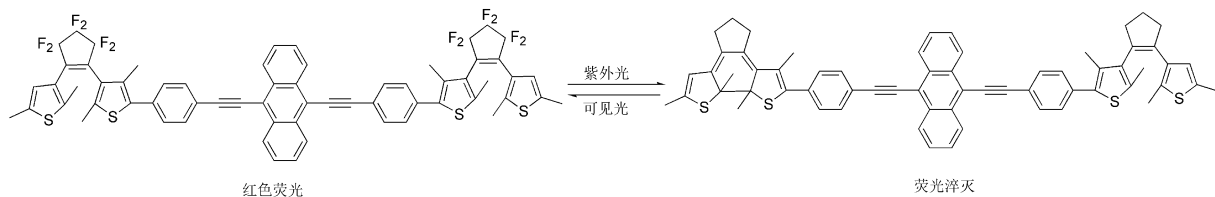


图 7 基于二苯炔基蒽衍生物的绿色荧光分子开关

Figure 7 Photoswitchable green fluorescent dithienylethene molecule based on a diphenylalkynyl-anthracene derivative

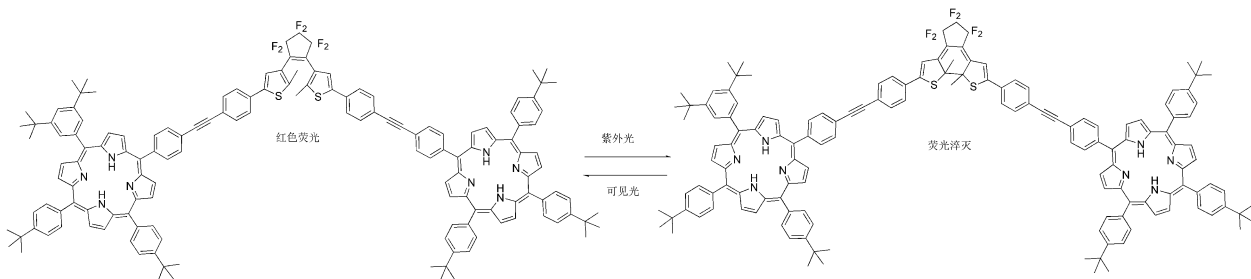


图 8 基于四芳基卟啉衍生物红色荧光分子开关。

Figure 8 Photoswitchable red fluorescent dithienylethene molecule based on a tetraarylporphyrin derivatives

共轭取代的二噻吩基乙烯分子(见图 9), 它们在非极性溶液中荧光量子产率大于 75%, 荧光基团吸收峰的摩尔消光吸收高达 $4.0 \times 10^4 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$, 是一种高亮的荧光分子开关, 其荧光性质受环境的影响极大, 在极性溶剂中荧光量子产率降低, 发射光谱红移, 其荧光受光诱导电子转移的物理过程调控。用紫外光照, 二噻吩基乙烯由开环态转变成闭环态, 因发生分子内的能量转移而使荧光发灭, 但其荧光开关性能受二噻吩基乙烯另一端的调控强烈的强烈影响, 当调控基团为给电子基团时, 光致变色过程较快, 荧光淬灭程度高; 而当调控基团为拉电子基团时, 光致变色性能降低, 荧光淬灭效率低; 在紫外光照射下, TPE-DTEo-PMI 的荧光能淬灭 82% 以上。在聚合物介质中, TPE-DTEo-PMI 的最大荧光淬灭效率可达 90% 以上, 作者认为是发生了分子的聚集, 分子间的能量转移贡献了荧光淬灭效果; 另外聚合物介质中的光致变色速率明显变慢, 且玻璃化转变温度越高, 光致变色的速率越慢, 程度也越低, 作者认为是由于固态的聚合物介质对分子的运动造成了限制。该工作表明, 通过选择合适的荧光基团和合理的分子设计, 能够克服共轭连接方式带来的弊端, 获得高亮荧光、高荧光开关比的荧光分子开关。

虽然共轭型二噻吩基乙烯荧光分子开关的闭环反应转化率较低, 但可以利用分子内强烈的能量转移、电荷转移等多种机制共同加强闭环态异构体的荧光淬灭, 闭环态异构体也因此通常具有极低的荧光量子产率, 但这恰好是获得原位高荧光开关对比度的前提条件。此外, 二噻吩基乙烯在光电子器件方面具有潜在的应用价值, 而这些领域的应用需要二噻吩基乙烯材料具备半导体的性质。因此, 对共轭型二噻吩基乙烯的研究成为一种必然的趋势, 回归共轭型二噻吩基乙烯类荧光分子开关的研究具有重大意义。

3.3 荧光基团与二噻吩基乙烯非共轭相连

为避免荧光基团的荧光发射与二噻吩基乙烯的光致变色过程产生串扰, 将二噻吩基乙烯基团与荧光基团通过非共轭的共价键连接在一起, 形成的荧光分子开关既继承了二噻吩基乙烯基团的光致变色性质又保留了荧光基团的光学性质^[40]。一些荧光量子产率高、光稳定性好的荧光染料, 如蔡酰亚胺^[41~45]、罗丹明^[46~49]、花双酰亚胺^[16, 25~29, 50~52]等与二噻吩基乙烯非共轭连接后形成的高荧光量子产率荧光分子开关被广泛地报道和研究。

与共轭连接的荧光分子开关相比, 非共轭连接的荧光基团淬灭机理相对较清晰, 通常荧光能量共振转移(FRET)成为荧光淬灭的主要机理, 它是经过长距离的偶极-偶极耦合将能量从给体的激发态以非辐射的形式转移到受体。如图 10 所示, 1, 8-蔡酰亚胺衍生物通过多个非共价键连接到二噻吩基乙烯基团

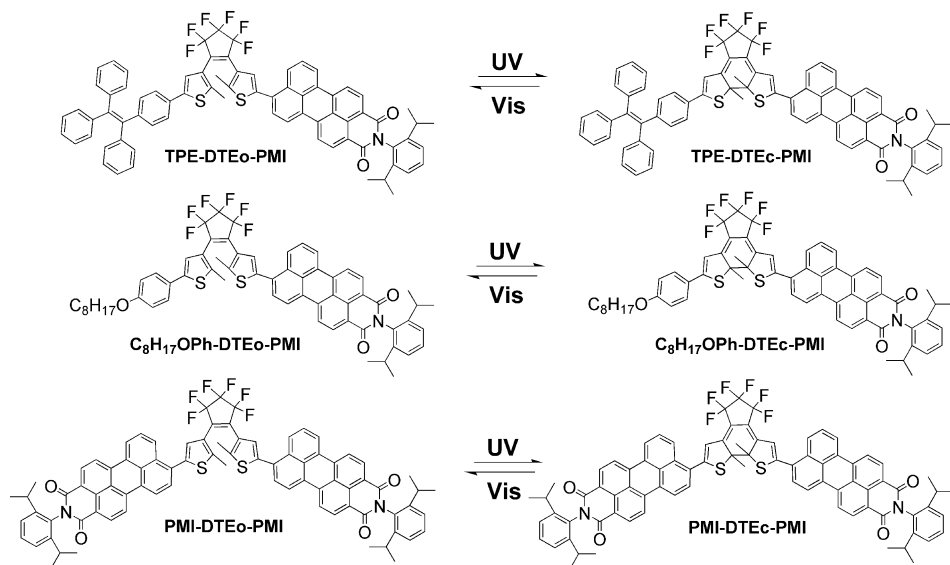


图 9 基于茈单酰亚胺共轭结构连接的的二噻吩基乙烯荧光分子开关

Figure 9 Photoswitchable fluorescent dithienylethene molecules based on perylenemonoimide fluorophore through a conjugated linkage

形成一个光控 FRET 的分子体系^[44]。非共轭连接的二噻吩基乙烯荧光分子开关的荧光淬灭效率通常受荧光基团和二噻吩基乙烯基团的距离及其光谱重叠程度调控。

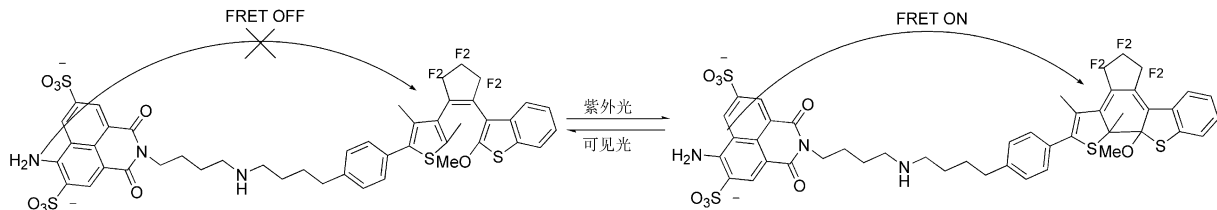


图 10 1,8-萘酰亚胺衍生物与二噻吩基乙烯非共轭连接

Figure 10 1,8-naphthalimide derivative attached to dithienylethene moiety through unconjugated bonds

采用荧光基团-二噻吩基乙烯非共轭的方式连接,能够非常方便地构造高荧光量子产率的二噻吩基乙烯衍生物,它们通过光控的能量转移或者电荷转移机制^[16, 27, 53]来实现荧光的开关。为了方便合成,文献中大都采用一个二噻吩基乙烯对称地连接两个或不对称地连接一个荧光基团的方式来构造二噻吩基乙烯荧光分子开关,这些化合物的荧光淬灭效率与二噻吩基乙烯的闭环反应转化率相当,但往往很难获得高荧光开关对比度,因为二噻吩基乙烯通常难以实现 100% 效率的闭环反应^[54]。

朱明强^[55, 56]课题组最近将 n 个二噻吩基乙烯($n=1, 2, 3$)通过桥氧原子同时连接于单个茈单酰亚胺荧光基团上,构造出一系列荧光分子开关 PMI- n DTE(见图 11),其中 3 个二噻吩基乙烯取代的茈单酰亚胺 PMI-3DTE 在稀溶液中经过数秒的紫外光照即可获得 3026 倍的荧光淬灭效果,是迄今为止响应最快,荧光开关对比度最大的荧光分子开关。作者系统地研究了荧光开关对比度、荧光淬灭效率、光异构化转化率、以及紫外光照时间之间的相互定量关系,通过理论推导和实验数据拟合发现,单个荧光基团上二噻吩基乙烯的个数与荧光淬灭效率成指数关系,这便是当二噻吩基乙烯个数为 3 时,荧光开关比急剧增加的根本原因。该超级荧光分子开关在固态时,因为分子间的能量转移进一步加强了荧光淬灭效果,荧光开关对比度高达 10^4 数量级。该工作为今后设计高性能荧光开关比提供了重要的借鉴意义。基于该结构的衍生物,或者利用分子构造策略,能够有效地设计出多功能性的快响应、高荧光开关对比的超级荧光分子开关。

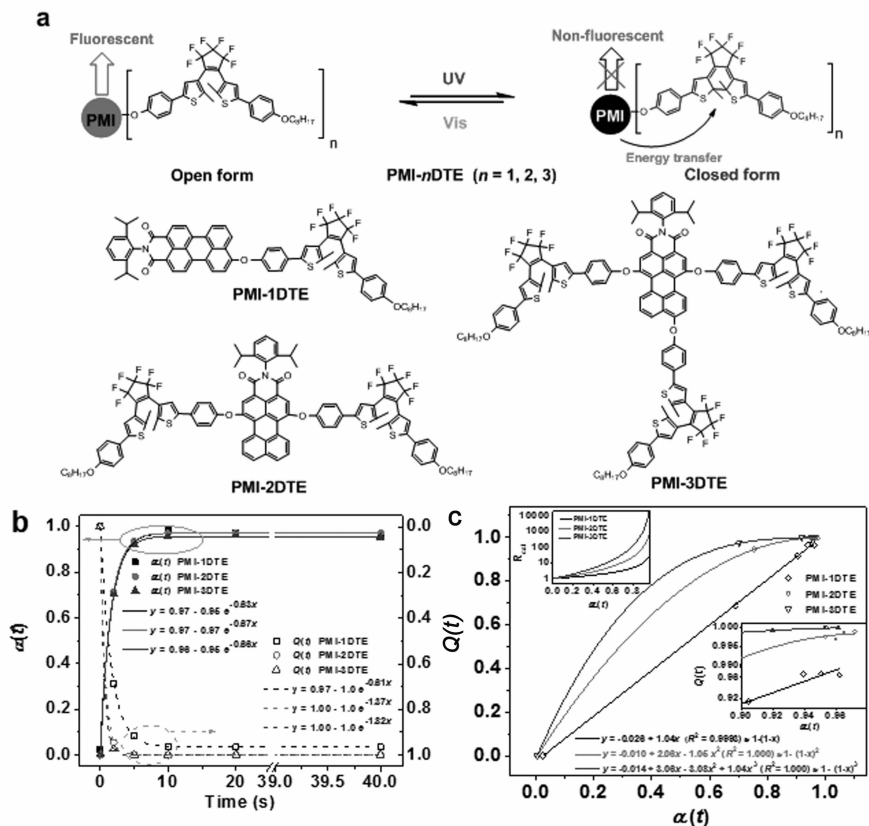


图 11 超级荧光分子开关的分子设计与性质

(a) PMI-nDTE ($n=1, 2, 3$) 的光致变色和荧光开关的原理图；(b) 光转化产率 $\alpha(t)$ 和荧光淬灭效率

$Q(t)$ 随紫外光照射时间 (t) 呈单指数函数增加。 $\alpha(t)$ 能够吻合地拟合成 $y=1-e^{-kx}$,

$Q(t)$ 能够吻合地拟合成 $y=1-e^{-nkx}$, 其中 k 为速率常数, n 为单个 PMI-nDTE 分子中 DTE 基团的个数;

(c) $Q(t)-\alpha(t)$ 曲线用多项式函数拟合, 右插图为高转化率区域的放大图, 左上插图为理论计算的荧光开关对比度对光转化率的函数 $R_{cal}=1/[1-\alpha(t)]^n$

Figure 11 The design and optical properties of super photoswitchable fluorescent molecules

(a) The schematic photochromism and fluorescence photoswitching of PMI-nDTE ($n=1, 2, 3$);

(b) fluorescence quenching efficiency $Q(t)$ monoexponentially change with time t .

$\alpha(t)$ was fitted well with $y=1-e^{-kx}$, while $Q(t)$ fitted well with $y=1-e^{-nkx}$ where k is the rate constant, n is the number of DTEs in one PMI-nDTE; (c) The polynomial fitting of fluorescence quenching efficiency $Q(t)$ vs. photoconversion yield $\alpha(t)$. The inset at right side: zooms in Fig. 3c.

The inset at top left corner is the calculated fluorescence quenching ratio $R_{cal}=1/[1-\alpha(t)]^n$

3.4 二噻吩乙烯荧光开关聚合物

因为聚合物具有良好的力学和热学性质, 因此二噻吩基乙烯的最终应用将离不开聚合物基质。二噻吩基乙烯分子可以以掺杂的形式分散到聚合物介质中, 也可以直接参与聚合物链的组成, 从而形成荧光开关聚合物。其中, 前者制备简单, 成本较低, 荧光开关原理相对清晰。掺杂的方式也细分为两种, 一种是将二噻吩基乙烯荧光开关分子分散于聚合物基质, 另一种则是将荧光分子与二噻吩基乙烯分子共混掺杂与聚合物, 以获得具有荧光开关功能的聚合物固态膜。这种掺杂的膜可以近似看作为一种固态溶液, 当掺杂浓度极稀时, 只需要考虑到二噻吩基乙烯与荧光基团分子内的电子或能量转移过程以及聚合物介质的玻璃化温度对光致变色性能的影响; 当掺杂浓度较高时, 还需要考虑分子间的能量转移过程, 尽管如此, 该方面的荧光开关聚合物的研究尚不完善。

蒲守智^[56]课题组将罗丹明 B 荧光分子与一种二噻吩基乙烯分子共混于聚合物 PMMA 介质中(见图 12),发现二噻吩基乙烯分子与荧光分子的比例及浓度会影响到荧光开关对比度大小,聚合物膜中的荧光开关效果要明显优于溶液中的,但作者未给出详细的说明。朱明强^[15, 39, 55]课题组在研究二噻吩基乙烯荧光分子开关的同时,对聚合物介质对荧光开关的影响进行了基础的研究,认为聚合物的玻璃化转变温度 T_g 以及聚合物对二噻吩基乙烯荧光分子开关的溶解性强烈的影响到了二噻吩基乙烯的荧光开关速率和荧光开关比值。许多科学者发现荧光分子开关在聚合物介质中光致变色速率变慢,但是荧光开关比反而出现增强的“反常”现象,其实这方面的研究缺少细致的探索和归纳总结,这是一种普遍的内在规律。通常人们容易忽略荧光分子开关在聚合物介质中的聚集,从而没能考虑到分子间的相互作用的影响。

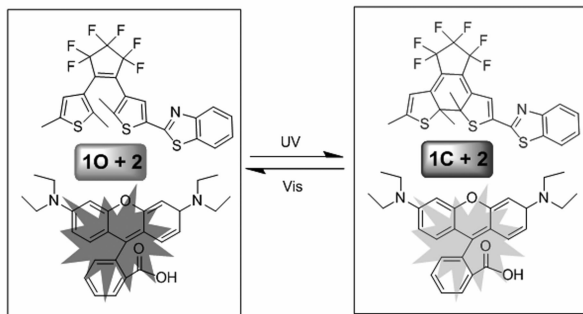


图 12 二噻吩基乙烯(10)与罗丹明 B (2)共混于聚甲基丙烯酸甲酯介质

Figure 1 2 Dithienylethene (10) and Rhodamine B (2) are blended with Polymethyl methacrylate

然而,以掺杂方式获得的荧光开关聚合物,存在一些固有的问题,例如,掺杂量受到限制、掺杂分子分布不均一、容易发生相分离等等。因此,发展聚合物结构中包含二噻吩基乙烯基团的聚合物是一种最佳的方式,这样的二噻吩基乙烯聚合物兼具聚合物的优良性能和二噻吩基乙烯的荧光开关能力,非常有利于二噻吩基乙烯的功能化,实现其生物和材料领域的应用。

相对于有机小分子而言,聚合物能够更方便、且更丰富地制备出多功能性的荧光开关材料。Akagi^[57]课题组通过将不同荧光的 π -共轭芳环聚合物的侧链引入二噻吩基乙烯单体(见图 13),实现了红、绿、蓝三种光色的荧光开关纳米球,并通过三种荧光光色的纳米球与不含有二噻吩基乙烯基团的 π -共轭方向聚合物进行共混,能够实现白光分别向红、绿、蓝三种光色转变的荧光开关溶液。其课题组之后又利用同样的原理,制备了从红光到紫光的七种颜色的荧光开关纳米球(见图 14),该课题组认为位于 π -共轭芳环聚合物侧链的二噻吩基乙烯能够光控开关可见光区域所有光色的荧光^[58]。

朱明强^[59]课题组报道了一种功能性的新型荧光分子开关单体(见图 15),它的二噻吩基乙烯结构一端共价连接着一种 pH 敏感的萘酰亚胺基团,该荧光基团在酸性环境中荧光增强,碱性环境中荧光较弱;而其另一端共价连接有可聚合的乙烯基,能够与水溶性单体共聚,制备水溶性二噻吩基乙烯共聚物。该共聚物集成了聚合物的水溶性、萘酰亚胺荧光的 pH 敏感性以及二噻吩基乙烯光开关的调控能力,成为一种具有溶酶体选择性指示能力的荧光开关聚合物探针,该探针能够对活细胞中的溶酶体进行靶向指示,并利用其荧光开关特性实现了超分辨成像,获得 40nm 的高分辨率图像。这是二噻吩基乙烯通过聚合物实现复杂功能化的经典案例。

总的来说,二噻吩基乙烯聚合物的研究尚不完善,但聚合物是二噻吩基乙烯走向实际应用的必经之路。

4 二噻吩基乙烯荧光分子开关的应用

二噻吩基乙烯荧光分子开关因为双稳态特征和优良的抗疲劳性,以及在固态中仍能保持良好的光致变色性能,它在光开关、光存储、化学传感、生物成像等领域具有广泛的应用前景。二噻吩基乙烯荧光分

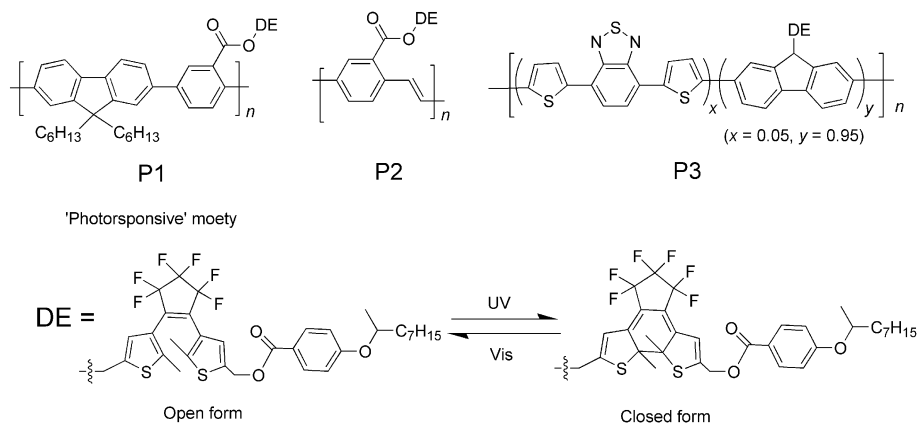


图 13 侧链含有二噻吩基乙烯基团的光响应共轭聚合物的化学结构及红绿蓝三种光色荧光开关原理图

Figure 13 The chemical structure of photoresponsive conjugated polymers containing photoresponsive dithienylethene moieties in the side chains and their red/green/blue fluorescence photoswitching schematic

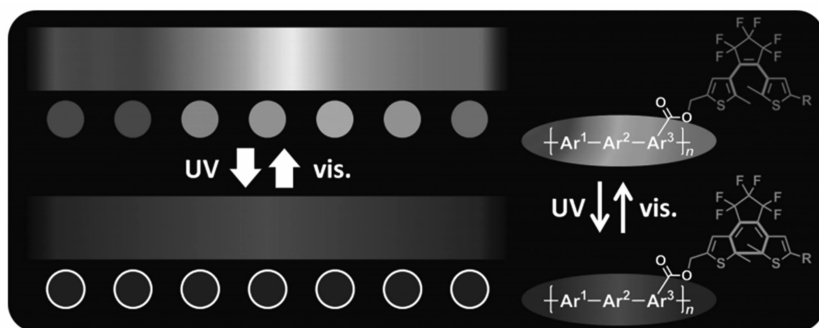


图 14 侧链含有二噻吩基乙烯基团的共轭聚合物的七种光色荧光开关示意图

Figure 14 The schematic of multicolor fluorescence photoswitching of photoresponsive conjugated polymers containing photoresponsive dithienylethene moieties in the side chains

子开关的应用逐渐扩散至生物、检测、器件、材料等多个领域,凡是运用荧光的领域,都有可能引入二噻吩基乙烯荧光开关材料,这样便多赋予了一种“开关”的特殊含义。当前,二噻吩基乙烯荧光分子开关在以下几个方面表现出最为明显的应用潜力。

4.1 可擦写光存储

二噻吩基乙烯的荧光“开”和“关”两种状态可以代表二进制的‘1’和‘0’,而且从理论上讲,最小的信息记录点为单个分子,如果将单个分子作为 1 比特的存储单位,那么超高密度的光存储将有可能实现^[36, 38, 60, 61]。如图 16 所示,化合物的荧光开关对比度为 85:1,其掺杂的聚合物膜在光掩模板的帮助下,得到了可擦写的数微米尺寸的信息点的图案记录。用 442nm 波长的光持续激发开环态异构体的样品,荧光维持较强的水平且没有衰减,但用它持续激发闭环态异构体样品时,原本弱的荧光缓慢地变强,但即使光照 1h,仍能够保持 35:1 的较高水平的荧光开关比,表明该化合物对信息读取能力具有低的破坏性。

常规的荧光染料在溶液中具有较强的荧光,但在固态时因发生分子的聚集而导致荧光的淬灭效应发生,这是当前荧光染料发展要实现应用必须要克服的一个问题。二噻吩基乙烯荧光分子开关作为一种光敏的荧光染料,同样面临此问题。为了克服“聚集产生淬灭效应”,向二噻吩基乙烯结构两端引入四苯基乙烯基团是一种有效的方案。四苯基乙烯分子在溶液中荧光极弱,而在固态时荧光急剧增加,它是一种典型的聚集诱导发光(AIE)分子,且结构简单,容易进行衍生化^[62]。四苯基乙烯-二噻吩基乙烯共轭连接的分子(见图 17)如作者^[15]所预料,表现出 AIE 性质。四苯基乙烯-二噻吩基乙烯共轭分子在固态增强的荧光能够在紫外光和可见光的交替照射下发生荧光开关行为,最大对比度为 50:1。其掺杂的聚合物膜不仅能够可逆的对

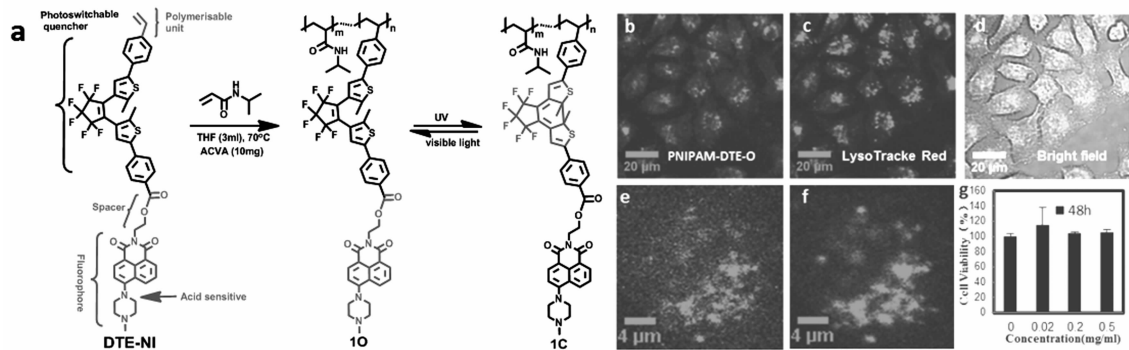


图 15 具有溶酶体指示功能的二噻吩基乙烯荧光开关聚合物 PNIPAM-DTE(50 μ g/mL)及与商业溶酶体探针 LysoTracker Red(75nM)在 HeLa 细胞中的荧光共定位分析

(a)PNIPAM-DTE 的合成路线及光致变色示意图;(b)PNIPAM-DTE 染料在细胞中的分布(绿色荧光,405nm 激发); (c)LysoTracker Red 在 HeLa 细胞中的分布(红色荧光,561nm 激发);(d)PNIPAM-DTE 的绿色荧光、LysoTracker Red 的红色荧光和在亮场细胞图的重叠图;(e)和(f)分别为(b)和(c)中黄色方框的放大图;(g)细胞活力检测。

Figure 15 Colocalization of photoswitchable fluorescent polymer based on dithienylethene (50 μ g/mL) with lysosome selective labeling ability and LysoTracker red (75nM) in living HeLa cells

(a) Synthetic route toPNIPAM-DTE and its photoswitching schematic; (b) The image of polymer PNIPAM-DTE (green fluorescence, excitation wavelength=405nm); (c) image of LysoTracker Red (red fluorescence, excitation wavelength=561nm); (d) The green-fluorescence and red-fluorescence images in (b), (c) are merged with the bright-field image; (e) and (f); Zoomed-in views identified by the boxes in (b) and (c) reveal that LysoHighlighter and LysoTracker have essentially the same patterns; (g) MTT assays for cell viability detection

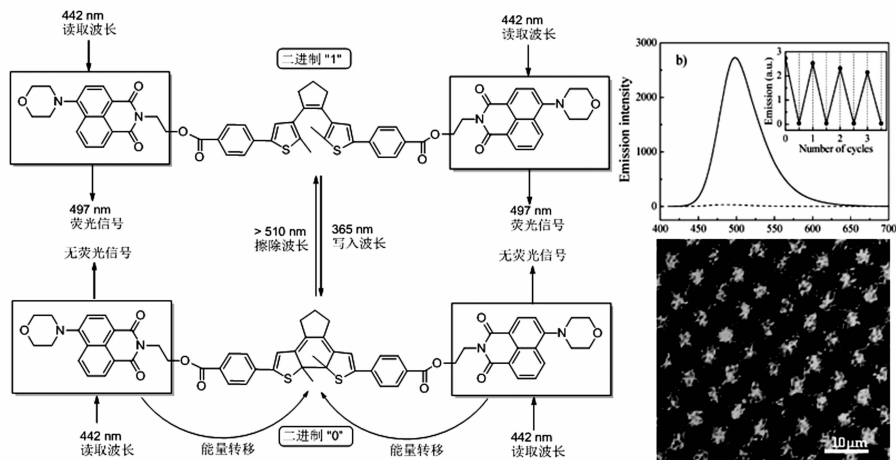


图 16 二噻吩基乙烯类荧光分子开关用于可擦写信息存储

Figure 16 The application of photoswitchable fluorescent dithienylethene in rewritable data storage

书写的文字进行成像记录,并在光掩模板的帮助下,实现微米尺度的信息点可逆荧光记录。对于光信息存储,荧光信号的强弱直接关系到信号读取的灵敏度及信噪比,二噻吩基乙烯荧光分子开关开环态的荧光亮度一直困扰着科学家们,高亮的荧光分子开关种类相对较少,同时还面临着“聚集产生淬灭”的问题,科学家们在不断地努力,期望获得开环态在固态时仍能保持高亮荧光的二噻吩基乙烯结构。

但当前的研究偏向于二噻吩基乙烯类荧光分子开关的功能化与应用,在如何提高荧光开关比和速度的基础研究上相对薄弱。朱明强^[55]课题组合成的超级荧光分子开关 PMI-3DTE(见图 18)在非极性溶液中荧光量子产率接近 100%,在聚合物膜中经紫外光照 2~10s 即可荧光淬灭 99.99%以上,是一种超快

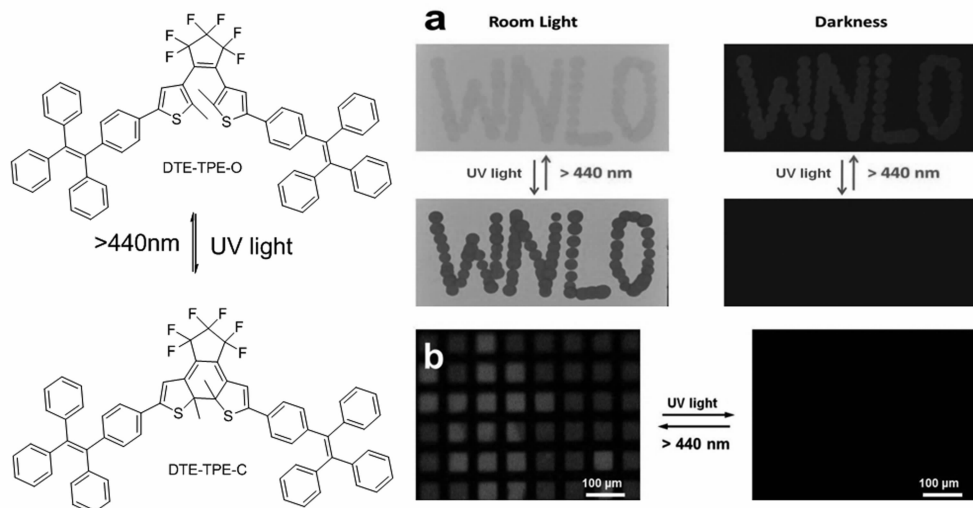


图 17 二噻吩基乙烯-四苯基乙烯共轭分子 DTE-TPE 用于可擦写信息记录

(a)用 DTE-TPE 的溶液书写的文字的颜色和荧光可以通过紫外光/可见光照射实现可逆读出及擦除；

(b)DTE-TPE 的固态膜，用一铜网掩盖，网孔呈现绿色荧光，该荧光可被紫外/可见光反复的开关。成像波长约为 440nm。

Figure 17 The application of dithienylethene-tetraphenylethene conjugated molecule (DTE-TPE) in rewritable fluorescent pattern (a) the color and fluorescence of the words written with the solution of DTE-TPE can be reversibly switched upon the alternate UV and visible light irradiation; (b) Reversible fluorescent micropattern with the help of a copper grid under fluorescence microscope upon alternate visible light and UV irradiation. Imaging wavelength: $\sim 440\text{nm}$.

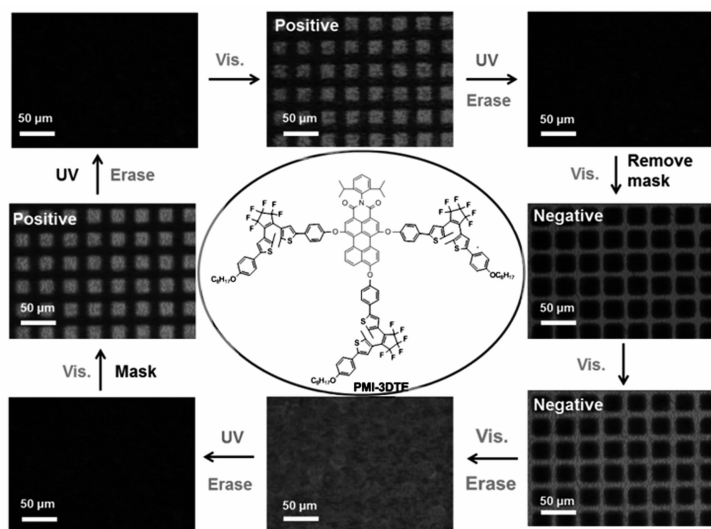


图 18 超级荧光分子开关 PMI-3DTE 用于可擦写的荧光图案。将 PMI-3DTE 掺杂(2.4%)到 PMA 中并旋涂成膜，成像过程中，按流程放入或撤走铜网，并用 302nm 紫外灯($0.8\text{mW}\cdot\text{cm}^{-2}$)和可见光($>495\text{nm}$)替照射样品，在荧光显微镜下观察和记录荧光成像(绿光激发)。

Figure 18 The application of super photoswitchable fluorescent molecules in reversible fluorescent micropattern. The PMA film doped with PMI-3DTE (PMI-3DTE:PMA=2.4:100w/w) is spin-coated on the surface of a glass slide. A copper mask is put on the film or moved away during the experiment. The fluorescence of the film is observed on a fluorescence microscope under a green light excitation by alternating irradiation of UV (302nm, hand-held lamp, $0.8\text{mW}\cdot\text{cm}^{-2}$) and visible light ($>495\text{nm}$).

响应、超大荧光开关对比度的光致变色材料,十分有助于提高信息存储的性能。将 PMI-3DTE 掺杂在聚丙烯酸甲酯中,并浇铸成膜,在铜网掩模板的帮助下,完成了微观图案的可逆擦写,信号记录与处理的速度较快,且信号对比度极高。二噻吩基乙烯要在信息存储上实现应用,首先要解决的便是原位荧光开关对比度不够大的现状,需要攻克的最大难点是无损读出,后文将继续对此进行概述。

4.2 无损读出

虽然大量的新型荧光分子开被不断地合成出来,并用于信息存储和生物成像技术中,但存在破坏性信息读出的普遍性问题,即当用读出波长激发分子获得荧光的同时,也可能诱导光异构化反应发生^[26, 27, 52, 63],从而导致记录信息的破坏。尽管通过在一定范围内(能够激发荧光基团)选择一个对开环反应和闭环反应都不敏感的读出波长,或者降低荧光激发光强度,能够最大程度的避免信息读取过程中造成的损坏,但该方法只能称之为“准无损读出”。科学家们经过不断地优化二噻吩基乙烯荧光分子开关的结构^[26, 27, 52, 63],采用电子转移的荧光淬灭机理,最终成功实现了荧光的无损读出^[16, 26, 28, 29, 64]。

如图 19 所示的荧光分子开关^[16],其开环态具有强烈的荧光,而闭环态由于受到介电常数的影响,只能在极性较大的溶剂发生由光诱导电子转移引起的荧光淬灭。由于茚结构部分的吸收波长远远长于二芳基乙烯开环态和闭环态的波长,因而避免了茚的激发态向二芳基乙烯闭环态能量转移而引起的光异构化反应;更进一步,由于茚的单重态 S_1 能级被降低到二芳基乙烯开环态的三重态 T_1 能级以下,能够禁止茚的激发态 S_1 向开环态二芳基乙烯 T_1 的能量转移,进而完全避免了该过程导致的开环光异构化反应,因此茚的激发态将不再参与二芳基乙烯任何异构体的光异构化过程,保证了激发光对荧光信息读出不产生破坏作用^[29]。实验结果表明,用 532nm 的光连续激发闭环体和开环体各两个小时,两种异构体在 586nm 处各自的荧光强度保持恒定不变,表明成功地实现了荧光的无损读出,同时在宽场荧光显微镜下首次观察到了可控开关的单分子荧光的无损读出。

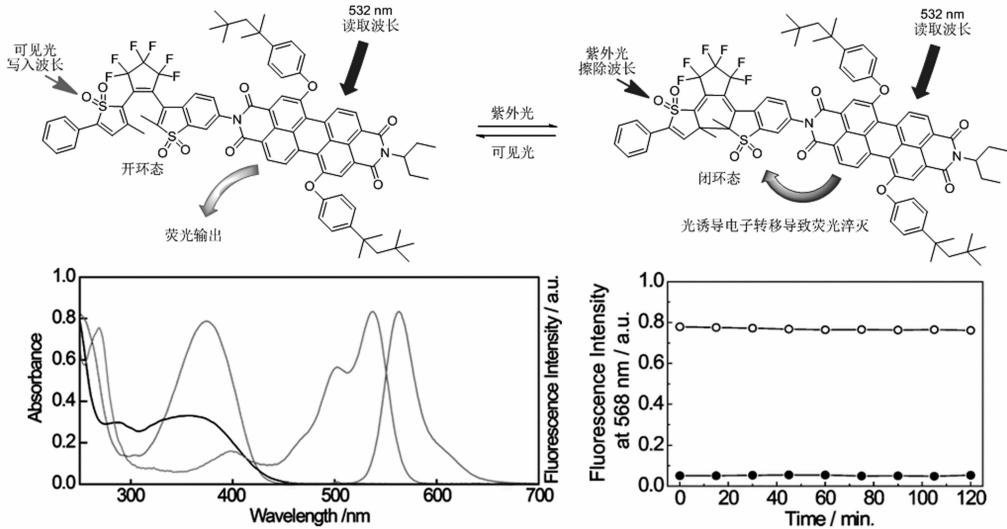


图 19 无损读出的荧光分子开关的结构及光致变色过程

Figure 19 The chemical structure and non-destructive fluorescence readout of photoswitchable fluorescent molecule

荧光无损读出无论是对高密度信息存储、光电子器件还是超高分辨成像意义极其重大。但从目前的研究成果来看,荧光无损读出的分子体系较匮乏,且一般强烈依赖于溶剂极性,尚不能兼顾荧光开关速度和对对比度方面的性能。

4.3 全光晶体管

晶体管是上个世纪最伟大的发明之一,它将电子技术带入到我们的日常生活生产当中^[65]。当前的电子型晶体管已经很难再进一步增加数据处理速度了,由于迫切需要更快地控制和触发原件,用光子代

替电子作为信号载体的器件应运而生。通常在这样的器件中需要利用非线性的光和物质的相互作用来实现晶体管的功能^[66, 67],但是这样的体系要么增益低,要么需要低温条件。Köhler^[51, 68, 69]利用如图 20 所示的新型荧光分子开关材料,实现了室温条件下工作的全光晶体管。通过 300nm 紫外光和 514nm 激发光周期性交替的照射样品,荧光处于“关”态;而换用 635nm 和 514nm 周期性地交替照射样品,荧光恢复至“开”态。反复地循环照射,则能够实现荧光输出的“开”和“关”,荧光对比度为 0.73。对于荧光的光子流来说,荧光基团的单重态 S_1 和 S_0 充当了“源极”和“漏极”,转换光充当了“栅极”,整个分子构成了一个光学晶体管或者光学逻辑门的模型。转换光的种类——300nm 或 635nm,相当于一个传统晶体管中控制着源漏极之间电流的栅极电压的极性,这里它控制着光子从荧光基团的荧光发射,从而从宏观上影响了荧光开关对比度。

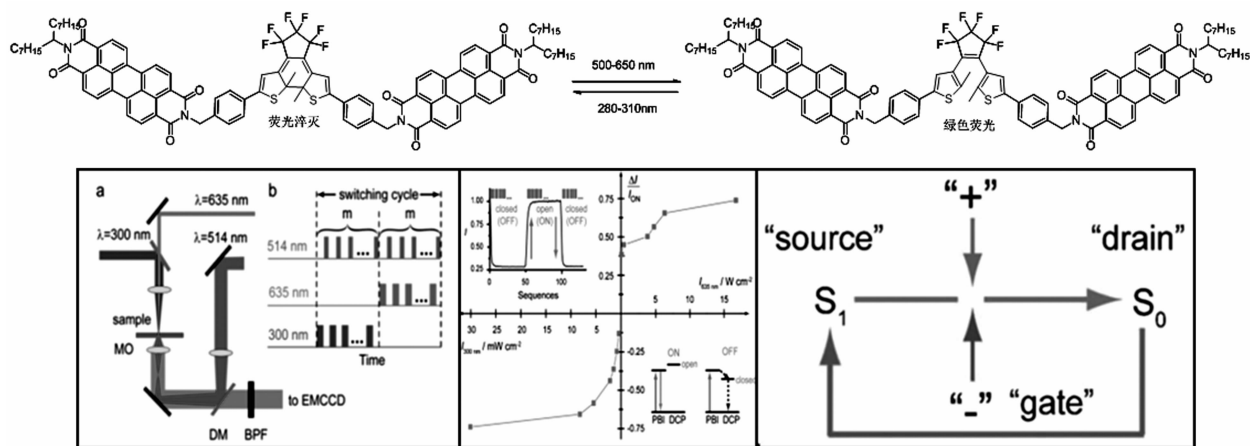


图 20 二噻吩基乙烯类荧光分子开关用于全光晶体管

Figure 20 The application of photoswitchable fluorescent dithienylethene in all-optical transistors

荧光开关对比度对晶体的性能十分重要,体现了二噻吩基乙烯对光的调控和开关能力,如图 21 所示的分子^[55]在固态时拥有 10^4 以上的荧光开关对比度,通过紫外光和可见光的照射控制,能够调控某些波长如 360nm、600nm 的光的透过与否,同时也能够将 400nm~550nm 入射光转变成 560nm~750nm 之间的红色光输出,基于该分子具有极大的荧光开关对比度比,其在全光晶体管中具有优异光调控性能。

目前全光晶体管最大的问题在于信号读取的过程中荧光发射与开环反应发生了串扰,因此开发无损读出的荧光分子开关显得至关重要;另外,只有研发出高荧光量子产率、高荧光开关对比度和良好的抗疲劳性的荧光分子开关才能获得高性能的全光晶体管。

4.4 单分子荧光成像

随着当今科学技术的不断发展,单分子荧光成像技术逐渐从基础性研究转化成了应用型研究,如单分子荧光开关和超分辨成像^[70~72]。虽然理论上,分子开关在单分子水平上表现出光致变色现象,但对光致变色行为的研究目前还基本集中在宏观尺度上。由于缺乏足够稳定的分子开关材料,单分子的光致变色行为一直未得到深入研究。出于本目的,Irie^[73]设计出了如图 22 所示的新型荧光分子开关,并研究了单分子水平的光开关行为。他们使用抗疲劳性较好的二噻吩基乙烯结构,通过金刚烷间隔地连接到一种苯炔基蒽衍生物的荧光基团上,该分子的开环体能发射很亮的荧光,荧光量子产率接近 0.73;当用紫外光照射时,开环态转变成闭环态,荧光通过能量共振转移的形式被淬灭,闭环态异构体的荧光量子产率降低到 0.001 以下。当用紫外/可见光交替照射,该分子甲苯溶液的荧光发生可逆变化,且是一个连续的肉眼可识别的宏观过程;然而在单分子水平上,荧光的开与关显示出数字化的可逆过程,如图 22 所示,闭环态异构体的分子无荧光,开环态异构体的分子则呈现极强的荧光。在单分子尺度,光响应是随机发生的,且响应时间也是随机波动。理论上,荧光分子开关都能实现单分子的荧光可控开关,但单分子荧光开关

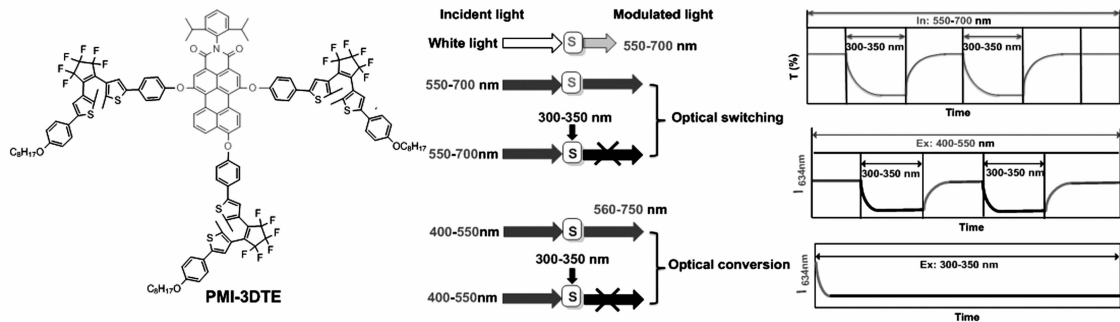


图 21 超级荧光分子开关 PMI-3DTE 用于全光晶体光工作原理

左边图示超级荧光分子开关的结构。中间图示光开关以及波长转换和调制,Ex 为激发波长,T(%)为透光率;
右边图示时域描述入射光(in)产生的响应的透过率和荧光强度(634nm)的响应。

Figure 21 The application of super photoswitchable fluorescent molecules (PMI-3DTE) in all-optical transistors. Left: The structure of PMI-3DTE. Middle: Schematic of the optical switching, wavelength conversion and modulation. Ex: excitation wavelength; T(%): transmittance. Right Time-domain description of incident light irradiations or excitations and corresponding optical response of the molecule.

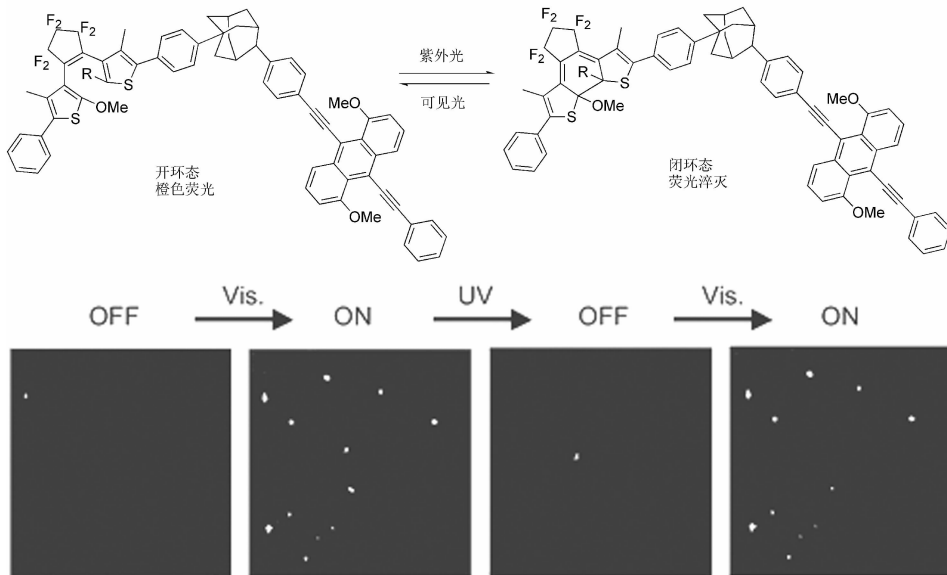


图 22 二噻吩基乙烯荧光分子开关用于单分子荧光的数字开关

Figure 22 Digital photoswitching of photoswitchable fluorescent dithienylethene at a single-molecule Level

的研究尚不成熟,怎样设计出性能更稳定的单分子荧光开关的分子是如今面临的一个挑战。

4.5 生物荧光成像

二芳基乙荧光分子开关拥有双稳态特征和优良的抗疲劳性,在生物成像领域具有潜在的应用价值^[54, 74],其可开关的荧光有助于细胞的定位与示踪,并有效降低背景的干扰。

易涛^[75]课题组报道了一种新型的两亲性二噻吩基乙烯荧光分子开关探针(见图 23),该分子在水溶液中能够形成稳定的纳米囊泡,当二噻吩基乙烯分子处于开环态时荧光量子产率仅为 0.73%,而紫外光照后,因二噻吩基乙烯发生闭环反应导致荧光淬灭 98%。该纳米囊泡能够对活细胞进行染色,再用 405nm 激光和 633nm 激光交替照射,能够实现细胞荧光的开关成像。

二噻吩基乙烯应用于生物成像,首要问题是如何将二噻吩基乙烯由疏水性转变成亲水性。怎样克服

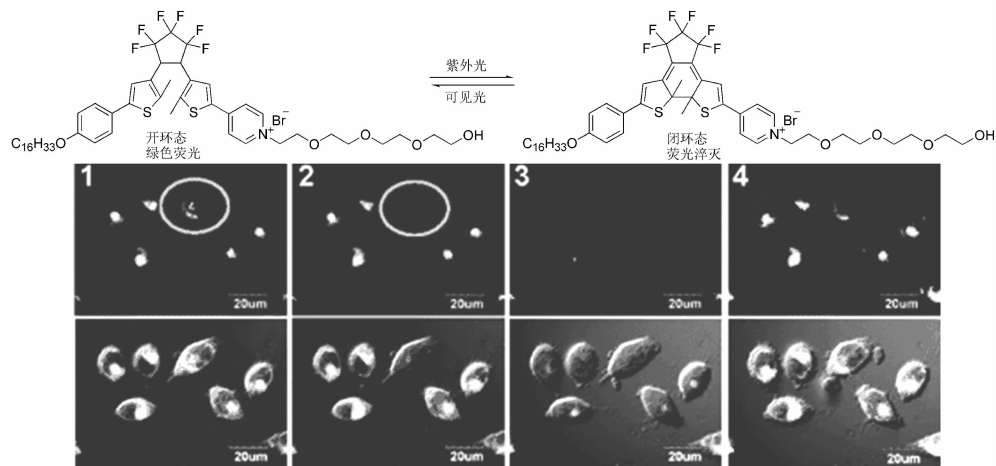


图 23 两亲性二噻吩基乙烯荧光分子开关探针用于活细胞成像

Figure 23 Amphipathic photoswitchable fluorescent dithienylethene as a probe for live cell imaging

荧光分子在水溶液的聚集发生淬灭,寻找新型的水溶性荧光基团以及提高荧光探针的生物适应性,将会是一项十分有意义的工作。二噻吩基乙烯用于生物成像的关键难点在于发展快响应、高开关对比度、生物相容性良好以及具有靶向功能的全面的二噻吩基乙烯荧光探针。

4.6 超分辨成像

尽管单分子荧光成像能够获得低于 1nm 的定位精度,但对于荧光分子密集标记的样品不能通过此方法直接获得高分辨率的图像,因为分子荧光图像的相互重叠会干扰分子定位的精度^[76]。基于单分子定位的超分辨成像技术如光敏定位显微术(PALM)^[77]、光学重建显微术(STORM)^[78]等通过不同波长的光照来控制分子荧光顺序地开关以实现每一个荧光分子的纳米级精度定位,每一个成像周期中大多数分子处于“暗态”,少量的分子随机地处于亮态且被定位,如此重复成像多次,即可重构出突破衍射极限的高分辨率图像(见图 24)^[79]。超分辨成像成为在纳米尺度对生物分子结构和功能进行研究的重要手段^[80],它们的发明者于 2014 年获得诺贝尔奖^[81]。荧光开关一直以来被认为是超分辨成像的关键^[82],但有机荧光分子开关成功应用于超分辨成像的报道相对甚少^[83, 84],二噻吩基乙烯用于超分辨成像的应用从朱明强教授课题组发起。

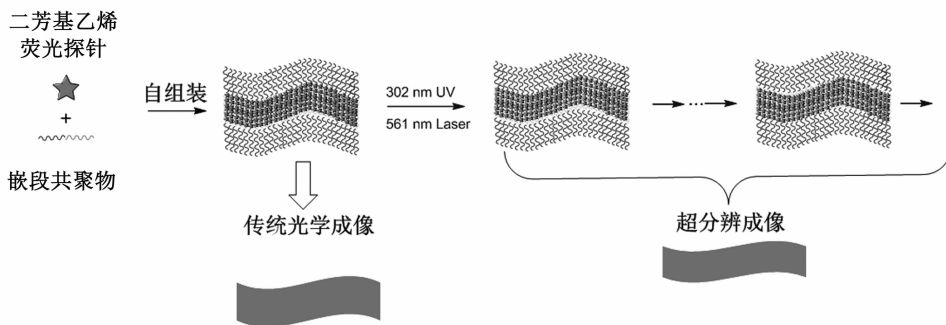


图 24 二噻吩基乙烯荧光分子开关用于超分辨成像的原理示意图

Figure 24 The Schematic diagram of photoswitchable fluorescent dithienylethene as a probe for super-resolution imaging

李冲等^[15]将低浓度的四苯基乙烯-二噻吩基乙烯共轭分子(见图 25)均匀地分散在聚甲基丙烯酸酯甲酯中,该分子聚集成细小的纳米颗粒,用常规显微镜无法清晰地观察纳米颗粒的形状及位置。但利用该分子的荧光开关能力,在 405nm 和 470nm 交替激发下实现超分辨成像图像采集,经重构后的图像具有 100nm 以下的高分辨率,可以分辨出聚合物膜中邻近的纳米颗粒的位置及纳米的轮廓。这是二噻吩基乙

烯首次应用于超分辨成像。为了将二噻吩基乙烯的超分辨成像技术从材料表征拓展至生物体中,他们开发出一种具有 pH 敏感荧光的二噻吩基乙烯水溶性聚合物荧光开关探针^[59](见图 26),该探针具有良好的生物相容性,进入 HeLa 细胞后,能够选择性地标记溶酶体的位置,甚至与溶酶体商业探针 Lysotracker® Red 效果相媲美。其在酸性的溶酶体中增强的荧光能够通过可见光和紫外光的交替照射实现荧光的开关,通过超分辨成像实验,获得 40nm 的高分辨率图像,能够清晰地辨别细胞中相距 40nm 以上的邻近发光点。这是二噻吩基乙烯荧光探针首次应用于活细胞的超分辨成像。相对于商业化的超分辨荧光探针,二噻吩基乙烯具有价格便宜、可设计性强,且荧光开关不依赖于额外添加的助剂,因此二噻吩基乙烯荧光探针特别适合活细胞的超分辨成像。

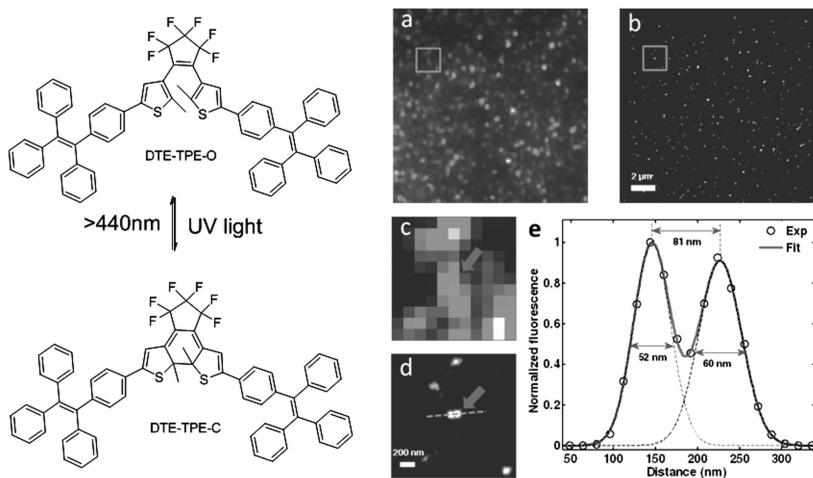


图 25 二噻吩基乙烯-四苯基乙烯共轭分子 DTE-TPE 参杂的 PMMA 膜的超分辨成像

(a) 常规荧光成像; (b) 超分辨荧光成像; (c) 和 (d) 分别对应 (a) 和 (b) 中黄色方框区域的放大图;

(e) d 图中相邻的两个发光点的划横线方向的剖面图, 计算结果表明该图像的分辨率数值小于 81nm

Figure 25 Super-resolution imaging of spin-coated DTE-TPE-doped PMMA film

(a) Conventional fluorescent image displaying the distribution of DTE-TPE fluorophores in solid film;

(b) Super-resolution fluorescent image for (a); (c) and (d) Expanded view and super-resolution fluorescent images

of the marked regions in (a) and (b), respectively; (e) Fluorescence cross-sectional profiles of a pair of vicinal DTE-TPE emitters along the dashed lines in (d), indicating the spatial resolution of 81nm.

超分辨成像既需要超分辨探针具有高亮的荧光态, 还需要能够获得一个“暗态”, 其对比度直接影响到超分辨成像的分辨率和成像质量。对于二噻吩基乙烯荧光分子开关, 虽然闭环态能够实现无荧光态, 但是由于在紫外光照下开环态二噻吩基乙烯不能完全地转变成闭环态, 故体系中始终含有部分未发生光异构化反应的开环态二噻吩基乙烯, 从而光稳定态始终含有一定荧光, 合成原位高荧光开关对比度的荧光分子开关具有一定的难度, 这也是二噻吩基乙烯到目前为止仅在朱明强课题组进行该方面研究的重要原因之一。该课题组最近利用三个二噻吩基乙烯同时连接于一个荧光基团的策略构造出一种超级荧光分子开关^[55](见图 27), 该分子在稀溶液中经过数秒的紫外光照即可获得 3026 倍的荧光淬灭效果, 是迄今为止响应最快, 荧光开关对比度最大的荧光分子开关。该超级荧光分子开关在固态时, 因为分子间的能量转移进一步加强了荧光淬灭效果, 荧光开关对比度高达 10^4 数量级。利用其高效的荧光开关性能, 将其染色聚苯乙烯-聚乙二醇嵌段共聚物自组装的纳米囊泡, 进行超分辨成像, 获得了 50nm 的高分辨率图像, 由于成像过程中使用手提紫外灯作为紫外光源(通常需使用激光提供优质的光源), 超分辨成像效果有待进一步提高。当前的二噻吩基乙烯类荧光分子开关, 大都依赖于紫外光源才能获得有效的荧光淬灭, 但是超分辨成像系统难以并入紫外光系统, 并且高能量的紫外光会对观察对象如细胞造成损伤, 因此开发可见光敏感的二噻吩基乙烯是解决其超分辨成像的应用瓶颈的关键问题。二噻吩基乙烯具有优

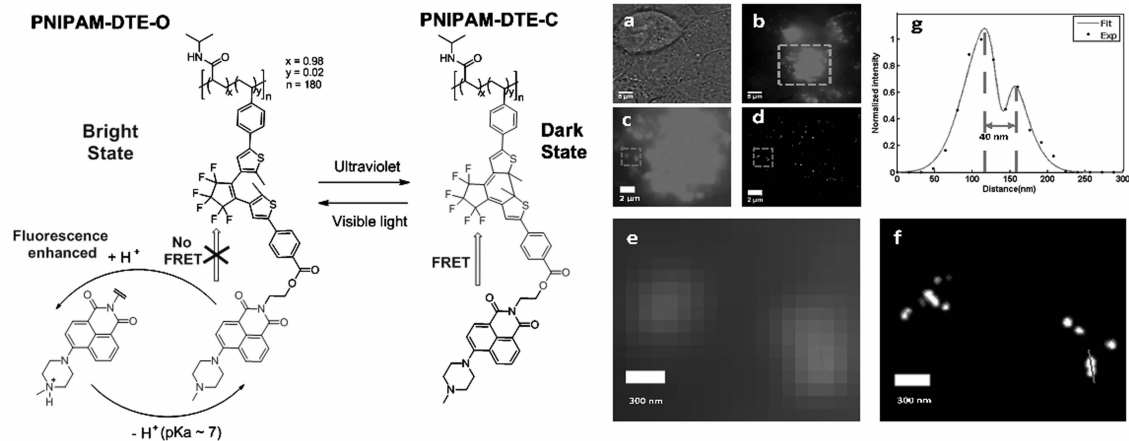


图 26 PNIPAM-DTE 在酸性环境中荧光增强原理图以其在活细胞中的超分辨成像

(a) 细胞的明场图; (b) 常规的荧光显微成像图; (c) 为 (b) 中紫色方框区域的放大图;
(d) 为与 (c) 相同区域的超分辨成像图; (e) 和 (f) 分别为 (c) 和 (d) 中黄色方框区域的进一步放大图;
(g) 为 (f) 图中一对邻近的点沿蓝线方向的荧光剖面图

Figure 26 The mechanism of the enhanced fluorescence of PNIPAM-DTE in acidic environment and the application of PNIPAM-DTE in super-resolution imaging

(a) Bright field image; (b) Conventional fluorescence image displaying the distribution of PNIPAM-DTE;
(c) Expanded view of the conventional fluorescence image marked by the purple box in (b); (d) Super-resolution image of the same purple box marked in (b); Images (e) and (f) are enlarged view of the yellow boxes marked in (c) and (d), respectively, revealing the dramatic enhancement of the super-resolution technique;
(g) Fluorescence cross-sectional profiles of a pair of vicinal fluorescent points along the dashed lines in (f), indicating that structures of 40nm apart have been resolved

异的抗疲劳性,光开关过程仅需要光的调控,不需添加任何的辅助试剂,因此二噻吩基乙烯荧光分子开关在实时检测的活细胞的超分辨成像领域具有巨大的应用前景,但需要突破的挑战是获得高亮荧光开关对比度^[74],以及对可见光敏感的光致变色能力。另一方面,抗疲劳性优异的二噻吩基乙烯荧光分子开关探针,为高分子自组装、界面形貌的表征,以及其它纳米形貌提供了高分辨率的光学纳米显微成像方法。这种方法十分简便有效、成本低、对观察对象无侵害,并能做到实时观测研究,将十分有利于推动相关领域的发展,并有望成为一种在某些用途中替代电子显微镜的成像方法。

5 总结与展望

全氟环戊型二噻吩基乙烯凭借着双稳态特性和优良的耐疲劳性,而成为一种最具应用前景的光致变色材料之一。二噻吩基乙烯荧光分子开关采用荧光作为信号的读取方式,具有极高的检测灵敏度,并且能够实现无损读出,因而具有更广泛的应用前景。二噻吩基乙烯母核本身没有荧光,在其母核结构上连接荧光基团是构造具有荧光性质的二噻吩基乙烯最简便的方法。荧光基团和二噻吩基乙烯共轭方式连接,虽然有可能导致荧光量子产率和光致变色效率的降低,然而通过合理的分子设计,依然能够获得高亮的荧光分子开关并且具有优良的荧光开关性能。由于共轭结构的二噻吩基乙烯具有丰富的光学性质,其光学性质的调节十分复杂,尚有许多不明确的科学问题,有利于加深对光物理、光化学学科的认识,它本身又可以作为一种有机半导体材料,回归这一结构的研究有助于光控光电器件的发展。荧光基团和二噻吩基乙烯非共轭方式连接,能够保持两部分相对独立的性质,容易获得高亮的荧光和良好的光致变色性能,其荧光淬灭通常采用分子内能量转移的机理。

尽管通常闭环态二噻吩基乙烯荧光极弱甚至无荧光,但在实际应用中不可能将闭环态分离出来,由

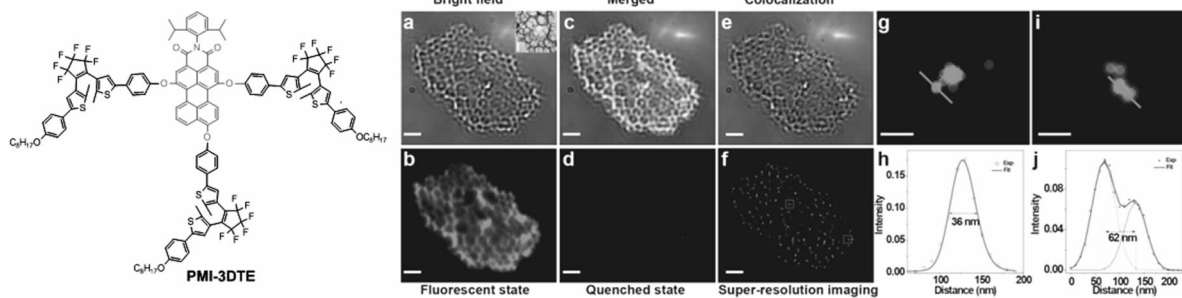


图 27 超级荧光分子开关 PMI-3DTE 染色的 PST-*b*-PEO 胶束的光学纳米成像

(a)明场图,插图为投射电镜照片;(b)常规荧光成像图(亮态);(c)明场图与常规荧光成像图的重叠图;
(d)常规荧光成像图(暗态);(e)光开关纳米成像图与明场图的重叠图;(f)光开关纳米成像图;
(g)and (i) 为(f)中黄色方框区域的放大图;(h)和(j)分别(g)和(i)中发光点延划线方向的荧光剖面图。

(a)-(f)的比例尺为 $2\mu\text{m}$;(g)和(i)的比例尺为 200nm

Figure 27 The Optical nanoimaging of PST-*b*-PEO vesicles stained by PMI-3DTE, a kind of super photoswitchable fluorescent molecule

(a) bright field image of block copolymer polystyrene-*b*-poly-(ethylene oxide) (PST-*b*-PEO) vesicles stained with PMI-3DTE, inset: TEM image; Scale bar, $1\mu\text{m}$; (b) fluorescence image; (c) merged image;
(d) fluorescence image at quenched state; (e) photoswitching nanoimaging colocalization with bright image;
(f) photoswitching nanoimaging; (g) and (i) Expanded view of the marked regions in (f);
Fluorescence cross-sectional profiles of single fluorescent point (h) and a pair of vicinal fluorescent points (j) along the dashed lines in (g) and (i), respectively. Scale bar of (a)-(f), $4\mu\text{m}$. Scale bar of (g) and (i), 100nm .

于二噻吩基乙烯开环态异构体通常不能 100% 的转化成闭环态,体系中因为总含有部分的开环态异构体而保留一定的荧光强度。通过多个二噻吩基乙烯取代一个荧光基团的方法已经被证明能够急剧增加光稳定态时荧光淬灭效率,这对今后设计原位高荧光开关比的二噻吩基乙烯分子提供了重要的指导意义。只有实现了原位高荧光开关对比度,才能有望获得高性能的实际应用和新的领域的应用。二噻吩基乙烯在光学信息存储、单分子荧光成像、生物成像、全光晶体管等领域具有广泛的应用研究,然而其在超分辨成像领域的研究才刚刚兴起,一直以来,限制这一应用的重要因素是二噻吩基乙烯的原位荧光开关比不够高,以及其它的客观原因,众多因素使得其在超分辨的应用存在盲区。作者认为超分辨成像能够充分利用二噻吩基乙烯优良的抗疲劳性和荧光开关性质的特点,它是二噻吩基乙烯获得实际应用最具前景的应用领域。但是目前的二噻吩基乙烯超分辨成像技术中需要使用紫外光源,为了避免具有破坏性以及成像系统难以兼容的紫外光源,开发具有可见光敏感的二噻吩基乙烯是解决该问题的最佳选择也是必经之路。二噻吩基乙烯荧光分子开关凭借其良好的抗疲劳性和可修饰性定会在未来的超分辨成像领域焕发光彩。

另外,有机小分子的物理性能达不到实际应用的要求,并且为了满足实际应用在小分子水平实现二噻吩基乙烯复杂的功能化比较困难,二噻吩基乙烯荧光开关聚合物能够相对容易地解决以上两点问题,但当前二噻吩基乙烯荧光开关聚合物的研究还存在着较大的空白,二噻吩基乙烯聚合物荧光开关的研究显得十分的迫切与重要。

参考文献:

- [1] Irie M, Mohri M. J Org Chem, 1988, 53 (4): 803~808.
- [2] Irie M. Photoch Photobio Sci, 2010, 9 (12): 1535~1542.
- [3] Wigglesworth T J, Sud D, Norsten T B, Lekhi V S, Branda N R. J Am Chem Soc, 2005, 127 (20): 7272~7273.
- [4] Enders D, Wang C, Mukanova M, Greb A. Chem Commun Chem Commun, 2010, 46 (14): 2447~2449.

- [5] Toriumi A, Kawata S, Gu M. *Opt Lett*, 1998, 23 (24): 1924~1926.
- [6] Uchida K, Saito M, Murakami A, Nakamura S, Irie M. *Adv Mater*, 2003, 15 (2): 121~125.
- [7] Stellacci F, Bertarelli C, Toscano F, Gallazzi M C, Zerbi G. *Chem Phys Lett*, 1999, 302 (5/6): 563~570.
- [8] Matsuda K. *Pure Appl Chem*, 2008, 80 (3): 555~561.
- [9] Barone V, Cacelli I, Ferretti A, Visciarelli M. *J Phys Chem B*, 2014, 118 (18): 4976~4981.
- [10] Kawai T, Koshido T, Yoshino K. *Appl Phys Lett*, 1995, 67 (6): 795~797.
- [11] Irie M, Ishida H, Tsujioka T. *Jpn J Appl Phys*, 1999, 38 (10R): 6114.
- [12] Takeshita M, Irie M. *Chem Lett*, 1998, 27 (11): 1123~1124.
- [13] Tsivgoulis G M, Lehn J M. *Angew Chem Int Edit*, 1995, 34 (10): 1119~1122.
- [14] Irie M, Fukaminato T, Sasaki T, Tamai N, Kawai T. *Nature*, 2002, 420 (6917): 759~760.
- [15] Li C, Gong W L, Hu Z, Aldred M P, Zhang G F, Chen T, Huang Z L, Zhu M Q. *RSC Adv*, 2013, 3 (23): 8967~8972.
- [16] Fukaminato T, Doi T, Tamaoki N, Okuno K, Ishibashi Y, Miyasaka H, Irie M. *J Am Chem Soc*, 2011, 133 (13): 4984~4990.
- [17] Tian H, Yang S. *Chem Soc Rev*, 2004, 33 (2): 85~97.
- [18] Yun C, You J, Kim J, Huh J, Kim E. *J Photoch Photobio C*, 2009, 10 (3): 111~129.
- [19] Ern J, Bens A T, Martin H D, Mukamel S, Tretiak S, Tsyganenko K, Kuldova K, Trommsdorff H P, Kryschi C. *J Phys Chem A*, 2001, 105 (10): 1741~1749.
- [20] Yagi K, Soong C F, Irie M. *J Org Chem*, 2001, 66 (16): 5419~5423.
- [21] Norsten T B, Branda N R. *J Am Chem Soc*, 2001, 123 (8): 1784~1785.
- [22] Fernández-Acebes A, Lehn J M. *Chem-Eur J*, 1999, 5 (11): 3285~3292.
- [23] Giordano L, Macareno J, Song L, Jovin T, Irie M, Jares-Erijman E. *Molecules*, 2000, 5 (3): 591~593.
- [24] Fernández-Acebes A, Lehn J M. *Adv Mater*, 1998, 10 (18): 1519~1522.
- [25] Odo Y, Fukaminato T, Irie M. *Chem Lett*, 2007, 36 (2): 240~241.
- [26] Berberich M, Krause A M, Orlandi M, Scandola F, Würthner F. *Angew Chem Int Edit*, 2008, 47 (35): 6616~6619.
- [27] Fukaminato T, Tanaka M, Doi T, Tamaoki N, Katayama T, Mallick A, Ishibashi Y, Miyasaka H, Irie M. *Photoch Photobio Sci*, 2010, 9 (2): 181~187.
- [28] Berberich M, Natali M, Spenst P, Chiorboli C, Scandola F, Würthner F. *Chem-Eur J*, 2012, 18 (43): 13651~13664.
- [29] Berberich M, Wurthner F. *Chem Sci*, 2012, 3 (9): 2771~2777.
- [30] Weil T, Vosch T, Hofkens J, Peneva K, Müllen K. *Angew Chem Int Edit*, 2010, 49 (48): 9068~9093.
- [31] Uno K, Niikura H, Morimoto M, Ishibashi Y, Miyasaka H, Irie M. *J Am Chem Soc*, 2011, 133 (34): 13558~13564.
- [32] Takagi Y, Kunishi T, Katayama T, Ishibashi Y, Miyasaka H, Morimoto M, Irie M. *Photoch Photobio Sci*, 2012, 11 (11): 1661~1665.
- [33] Zhu W, Meng X, Yang Y, Zhang Q, Xie Y, Tian H. *Chem-Eur J*, 2010, 16 (3): 899~906.
- [34] Tian H, Chen B, Tu H Y, Müllen K. *Adv Mater*, 2002, 14 (12): 918~923.
- [35] Golovkova T A, Kozlov D V, Neckers D C. *J Org Chem*, 2005, 70 (14): 5545~5549.
- [36] Yagi K, Soong C F, Irie M. *J Org Chem*, 2001, 66 (16): 5419~5423.
- [37] Kawai T, Sasaki T, Irie M. *Chem Commun*, 2001, (8): 711~712.
- [38] Osuka A, Fujikane D, Shinmori H, Kobatake S, Irie M. *J Org Chem*, 2001, 66 (11): 3913~3923.
- [39] Li C, Yan H, Zhang G F, Gong W L, Chen T, Hu R, Aldred M P, Zhu M Q. *Chem-Asian J*, 2014, 9 (1): 104~109.
- [40] Irie M, Fulcaminato T, Matsuda K, Kobatake S. *Chem Rev*, 2014, 114 (24): 12174~12277.
- [41] Wang S, Shen W, Feng Y, Tian H. *Chem Commun*, 2006, (14): 1497~1499.
- [42] Jiang G, Wang S, Yuan W, Jiang L, Song Y, Tian H, Zhu D. *Chem Mater*, 2006, 18 (2): 235~237.
- [43] Jiang G, Wang S, Yuan W, Zhao Z, Duan A, Xu C, Jiang L, Song Y, Zhu D. *Eur J Org Chem*, 2007, 2007 (13): 2064~2067.
- [44] Giordano L, Jovin T M, Irie M, Jares-Erijman E A. *J Am Chem Soc*, 2002, 124 (25): 7481~7489.
- [45] Cao X, Zhou J, Zou Y, Zhang M, Yu X, Zhang S, Yi T, Huang C. *Langmuir*, 2011, 27 (8): 5090~5097.
- [46] Bossi M, Belov V, Polyakova S, Hell S W. *Angew Chem Int Edit*, 2006, 45 (44): 7462~7465.
- [47] Soh N, Yoshida K, Nakajima H, Nakano K, Imato T, Fukaminato T, Irie M. *Chem Commun*, 2007, (48): 5206~5208.
- [48] Fölling J, Polyakova S, Belov V, van Blaaderen A, Bossi M L, Hell S W. *Small*, 2008, 4 (1): 134~142.
- [49] Zheng H, Zhou W, Yuan M, Yin X, Zuo Z, Ouyang C, Liu H, Li Y, Zhu D. *Tetrahedron Lett*, 2009, 50 (14): 1588~1592.
- [50] Fukaminato T, Irie M. *Adv Mater*, 2006, 18 (24): 3225~3228.
- [51] Pärs M, Hofmann C C, Willinger K, Bauer P, Thelakkat M, Köhler J. *Angew Chem Int Edit*, 2011, 50 (48): 11405~11408.
- [52] Fukaminato T, Umemoto T, Iwata Y, Yokojima S, Yoneyama M, Nakamura S, Irie M. *J Am Chem Soc*, 2007, 129 (18): 5932~5938.
- [53] Berberich M, Natali M, Spenst P, Chiorboli C, Scandola F, Wurthner F. *Chem-Eur J*, 2012, 18 (43): 13651~13664.
- [54] Piao X J, Zou Y, Wu J C, Li C Y, Yi T. *Org Lett*, 2009, 11 (17): 3818~3821.

- [55] Li C, Yan H, Zhao L X, Zhang G F, Hu Z, Huang Z L, Zhu M Q. Nat Commun, 2014, 5: 5709.
- [56] Sheng X, Peng A, Fu H, Liu Y, Zhao Y, Ma Y, Yao J. Nanotechnology, 2007, 18 (14): 145707.
- [57] Bu J, Watanabe K, Hayasaka H, Akagi K. Nat Commun, 2014, 5: 3379.
- [58] Watanabe K, Hayasaka H, Miyashita T, Ueda K, Akagi K. Adv Funct Mater, 2015, 25 (19): 2794~2806.
- [59] Li C, Hu Z, Aldred M P, Zhao L X, Yan H, Zhang G F, Huang Z L, Li A D Q, Zhu M Q. Macromolecules, 2014, 47 (24): 8594~8601.
- [60] Fukaminato T, J Photoch Photobio C, 2011, 12 (3): 177~208.
- [61] Matsuda K, Irie M. J Am Chem Soc, 2000, 122 (30): 7195~7201.
- [62] Aldred M P, Li C, Zhang G F, Gong W L, Li A D Q, Dai Y F, Ma D G, Zhu M Q. J Mater Chem, 2012, 22 (15): 7515~7528.
- [63] Fukaminato T, Umemoto T, Iwata Y, Irie M. Chem Lett, 2005, 34 (5): 676~677.
- [64] Fukaminato T, Doi T, Tamaoki N, Okuno K, Ishibashi Y, Miyasaka H, Irie M. J Am Chem Soc, 2011, 133 (13): 4984~4990.
- [65] Ross I M. Proceedings of the IEEE, 1998, 86 (1): 7~28.
- [66] Hwang J, Pototschnig M, Lettow R, Zumofen G, Renn A, Gotzinger S, Sandoghdar V. Nature, 2009, 460 (7251): 76~80.
- [67] Chang D E, Sorensen A S, Demler E A, Lukin M D. Nat Phys, 2007, 3 (11): 807~812.
- [68] Pars M, Gradmann M, Graf K, Bauer P, Thelakkat M, Kohler J. Sci. Rep., 2014, 4.
- [69] Pärns M, Gräf K, Bauer P, Thelakkat M, Köhler J. Appl Phys Lett, 2013, 103 (22): 221115.
- [70] Hell S W. Science, 2007, 316 (5828): 1153~1158.
- [71] Dedecker P, Flors C, Hotta J-i, Uji-i H, Hofkens J. Angew Chem Int Edit, 2007, 46 (44): 8330~8332.
- [72] Walter N G, Huang C Y, Manzo A J, Sobhy M A. Nat Methods, 2008, 5 (6): 475~489.
- [73] Fukaminato T, Sasaki T, Kawai T, Tamai N, Irie M. J Am Chem Soc, 2004, 126 (45): 14843~14849.
- [74] JacéLee M, HoáKang S. Chem Commun, 2012, 48 (31): 3745~3747.
- [75] Zou Y, Yi T, Xiao S, Li F, Li C, Gao X, Wu J, Yu M, Huang C. J Am Chem Soc, 2008, 130 (47): 15750~15751.
- [76] Fernández-Suárez M, Ting A Y. Nat Rev Mol Cell Bio, 2008, 9 (12): 929~943.
- [77] Betzig E, Patterson G H, Sougrat R, Lindwasser O W, Olenych S, Bonifacino J S, Davidson M W, Lippincott-Schwartz J, Hess H F. Science, 2006, 313 (5793): 1642~1645.
- [78] Rust M J, Bates M, Zhuang X. Nat Methods, 2006, 3 (10): 793~796.
- [79] Yan J, Zhao L X, Li C, Hu Z, Zhang G F, Chen Z Q, Chen T, Huang Z L, Zhu J, Zhu M Q. J Am Chem Soc, 2015.
- [80] Huang B, Wang W, Bates M, Zhuang X. Science, 2008, 319 (5864): 810~813.
- [81] Karuso P. Super resolution microscopy: It's all about the molecules. 2014 Nobel Prize in Chemistry II. 2015.
- [82] Heilemann M, Dedecker P, Hofkens J, Sauer M. Laser Photonics Rev, 2009, 3 (1/2): 180~202.
- [83] Tian Z, Wu W, Li A D Q. Chemphyschem, 2009, 10 (15): 2577~2591.
- [84] Tian Z, Li A D Q, Hu D. Chem Commun, 2011, 47 (4): 1258~1260.

Research Progress on Photoswitchable Fluorescent Dithienylethenes

LI Chong*, LIU Jun-xia, XIE Nuo-hua, YAN Hui, ZHU Ming-qiang*

(Wuhan National Laboratory for Optoelectronics, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430074, China)

Abstract: Photoswitchable fluorescent dithienylethene is one kind of the most typical diarylethene structures. Owing to its excellent fatigue resistance and unique thermal bistability, it has been widely studied and applied. This paper reviews the development history of photoswitchable fluorescent thienylethenes, summarized the mechanism of fluorescence photoswitching mechanisms, describes some important achievements on the foundational research about novel structures and improved properties of photoswitchable fluorescent thienylethene in recent years. We also focus on the systemic overview of the applications of photoswitchable fluorescent dithienylethylene in optical memory, non-destructive read-out, single-molecule fluorescence imaging, bio-imaging, all-optical transistors. In the end, the challenges encountered during the study of diarylethenes are analyzed. It is believable that photoswithcable fluorescent polymers based on dithienylethene is the research direction in the future. Moreover, the promising application of diarylethenes in super-resolution imaging is prospected.

Key words: Dithienylethene; Photoswitchable molecules; Optical memory; Super-resolution imaging; Photoswitchable fluorescent polymers