山西大学学报(自然科学版)49(5):868—879,2026
Journal of Shanxi University(Nat. Sci. Ed.)

DOI:10.13451/j.sxu.ns.2026042

喹唑啉衍生物MDIQ的Fe^{3+}荧光传感性能及其PTPs抑制研究

李新花[1],安燕燕[1],武林芝[1],杨凯[1],武轲[1],宋佳乐[1],闫娟枝[1*],袁彩霞[1,2]
(1.太原学院 材料与化学工程系,山西 太原 030032;
2.山西大学 分子科学研究所,山西 太原 030006)

摘 要:氮杂环化合物因其独特的刚性共轭结构和优异的光物理性质,在荧光传感和药物研发领域展现出广泛的应用前景。本工作设计合成6-(7-甲氧基萘-2-基)-5,6-二氢苯并[4,5]咪唑并[1,2-c]喹唑啉(6-(7-methoxynaphthalen-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-c]quinazoline, MDIQ),并通过红外光谱、元素分析、核磁共振波谱、X射线单晶衍射及电喷雾质谱等手段对其结构进行了表征。荧光分析结果表明,MDIQ在pH为7.2的4-羟乙基哌嗪乙磺酸缓冲体系中呈现强荧光发射,能够通过荧光猝灭方式选择性识别Fe^{3+},检出限为0.56 μmol/L,具有应用于生物体内Fe^{3+}检测的潜力;酶抑制活性评价显示,MDIQ能够有效抑制糖尿病靶点蛋白酪氨酸磷酸酶1B活性,半数抑制浓度为0.69 μmol/L,且对蛋白酪氨酸磷酸酶1B的选择性优于同源的T细胞蛋白酪氨酸磷酸酶活性;细胞增殖检测实验表明,MDIQ在人肝癌细胞和人乳腺癌细胞中增殖抑制活性较弱,显示出较低的细胞毒性。因此,MDIQ兼具Fe^{3+}荧光传感和蛋白酪氨酸磷酸酶1B抑制双重功能,为稠杂环化合物在糖尿病相关诊断与药物开发提供有益参考。

关键词:喹唑啉衍生物;Fe^{3+}荧光探针;蛋白酪氨酸磷酸酶;细胞毒性
中图分类号:O61 **文献标志码:**A **文章编号:**0253-2395(2026)05-0868-12

Fe^{3+} Fluorescent Sensing Properties and PTPs Inhibition of the Quinazoline Derivative MDIQ

Li Xinhua[1], An Yanyan[1], Wu Linzhi[1], Yang Kai[1], Wu Ke[1], Song Jiale[1], Yan Juanzhi[1*], Yuan Caixia[1,2]
(1. *Department of Materials and Chemical Engineering, Taiyuan University, Taiyuan* 030032*, China;*
2. *Institute of Molecular Science, Shanxi University, Taiyuan* 030006*, China*)

Abstract: N-Heterocyclic compounds, characterized by rigid conjugated frameworks and favorable photophysical properties, have been shown as promising scaffolds for fluorescence sensing and pharmaceutical development. Herein, we report the design and synthesis of MDIQ (6-(7-methoxynaphthalen-2-yl)-5,6-dihydrobenzo[4,5]imidazo[1,2-c]quinazoline). The structure was unambiguously confirmed by infrared spectroscopy, elemental analysis, nuclear magnetic resonance spectroscopy, single-crystal X-ray diffraction, and electrospray ionization mass spectrometry. In 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazineethanesulfonic acid (HEPES) buffer (pH 7.2), MDIQ exhibited strong fluorescence and enabled selective detection of Fe^{3+} through a quenching mechanism, with a detection limit of 0.56 μmol/L, supporting its feasibility for biological Fe^{3+} monitoring. In enzymatic assays, MDIQ potently inhibited protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) with an IC_{50} value of 0.69 μmol/L and showed superior selectivity over the closely related T-cell protein tyrosine phosphatase, underscoring its potential as a targeted PTP1B modulator. MTT assays further revealed low cytotoxicity

收稿日期:2026-01-25;**修回日期:**2026-07-07
基金项目:山西省自然科学基金(202303021212361;202303021211017);太原学院院级科研项目(24TYYB17);太原学院引进人才科研启动经费项目(24TYKY209)
作者简介:李新花(1993—),女,山西吕梁人,博士,讲师,研究方向为生物无机化学。E-mail:1769832742@qq.com
* **通信作者:**闫娟枝(Yan Juanzhi),E-mail:1998011003@tyu.edu.cn
引文格式:李新花,安燕燕,武林芝,等.喹唑啉衍生物MDIQ的Fe^{3+}荧光传感性能及其PTPs抑制研究[J].山西大学学报(自然科学版),2026,49(5):868-879. DOI:10.13451/j.sxu.ns.2026042.

against hepatocellular carcinoma cell line HepG2 and human breast adenocarcinoma cell line MCF-7 cells, as reflected by weak anti-proliferative activity. Collectively, these results demonstrate that MDIQ uniquely integrates Fe^{3+} selective fluorescent sensing with potent PTP1B inhibition, positioning fused heterocyclic systems as versatile platforms for diabetes related diagnostic and therapeutic applications.

Keywords: quinoline-based derivatives; Fe^{3+} fluorescent probe; protein tyrosine phosphatase; cytotoxicity assay

0 引言

含氮杂环化合物因其独特的结构特征，在药物研发与功能材料领域展现出广阔的应用潜力[1-2]。其中，喹唑啉及其衍生物作为一类重要的含氮杂环体系，不仅具有扩展的π-共轭荧光骨架，也是众多天然产物与药物分子的关键结构单元，在生物医学研究与功能材料开发中均发挥着重要作用[3-4]。

近年来，喹唑啉类荧光团凭借其优异的光物理性质、良好的溶液稳定性、易于修饰的结构及较高的生物相容性，已成为构建荧光探针的理想平台[5]。研究表明，基于喹唑啉骨架的探针可高效识别多种阳离子（如Al^{3+}、Fe^{2+}/Fe^{3+}、Cu^{2+}、Zn^{2+}、Hg^{2+}、Pb^{2+}）、阴离子（如ClO^-、CN^-、F^-、S^{2-}等）及部分小分子[6-12]。该类化合物在识别过程中展现出的显著荧光响应特性，加上其相对简便的合成路线，为开发新型高灵敏度、高选择性荧光传感器奠定了重要基础。同时，喹唑啉类化合物表现出广泛的药理活性，涵盖镇痛、抗肿瘤、抗结核与抗菌等方面，进一步凸显了其作为优势骨架在药物研发中的多重价值[13-15]。

喹唑啉类化合物在针对特定生物靶点的探针设计与药物开发中具有独特优势。以蛋白酪氨酸磷酸酶（Protein Tyrosine Phosphatases，PTPs）为例，该酶家族是调控细胞内酪氨酸去磷酸化的关键分子，其异常表达或活性失调与多种人类疾病密切相关[16]。其中，蛋白酪氨酸磷酸酶1B（Protein Tyrosine Phosphatase 1B，PTP1B）作为胰岛素信号通路的关键负调控因子，而抑制PTP1B活性已被证实能够增强胰岛素敏感性并改善糖代谢，PTP1B成为糖尿病治疗的重要靶点[17]。而T细胞蛋白酪氨酸磷酸酶（T-cell Protein Tyrosine Phosphatase，TCPTP），被认为是急性白血病的潜在治疗靶点[18-19]。因此，开展针对PTP1B靶点的高选择性抑制剂研究，对开发新型抗糖尿病药物具有重要的生物学意义与临床前景。

在众多被监测的分析物中，铁离子（Fe^{3+}）的检测尤为关键。Fe^{3+}作为生命必需微量元素，在氧运输、能量代谢及DNA合成等生理过程中扮演核心角色[20]。人体内铁稳态失衡与多种病理状态相关，包括贫血、糖尿病及其并发症，以及心、肝等多器官损伤[21]。同时，Fe^{3+}也是环境监测中评估水质与土壤污染的关键指标之一[22]。因此，发展能够高灵敏度、高选择性识别Fe^{3+}的荧光探针，不仅为相关疾病的早期诊断与机制研究提供有力工具，也对实现环境污染物的实时监测具有重要意义。在这一背景下，依托喹唑啉类荧光团优异的光物理性质与良好的生物相容性，构建特异性的探针或抑制剂，已成为极具发展潜力的研究领域。

基于此，我们设计并合成了6-（7-甲氧基萘-2-基）-5，6-二氢苯并[4，5]咪唑并[1，2-c]喹唑啉（6-（7-methoxynaphthalen-2-yl）-5，6-dihydrobenzo[4，5]imidazo[1，2-c]quinazoline，简称MDIQ，其中M = methoxy，D = dihydro，I = imidazo，Q = quinazoline）。首先通过荧光光谱研究MDIQ在缓冲溶液中对Fe^{3+}的选择性识别性能，探究其在离子检测方面的应用潜力；同时评估MDIQ对重组蛋白PTP1B与TCPTP的抑制活性，为探讨其在糖尿病相关靶点调控方面的作用提供了初步依据。此外，通过细胞毒性实验，评价了MDIQ对三种肿瘤细胞的体外毒性，为其潜在生物应用安全性提供参考。

1 实验部分

1.1 实验试剂和仪器

6-甲氧基-2-萘甲醛和2-（2-氨基苯基-）-1H-苯并咪唑购买于上海阿拉丁生化试剂有限公司，PTP1B和TCPTP均由合作单位山西大学分子科学研究所袁彩霞教授课题组提供，

MOPS(3-吗啉丙磺酸)、HEPES(4-羟乙基哌嗪乙磺酸)、pNPP(六水合对硝基苯磷酸二钠盐)、DMEM培养基、胎牛血清、双抗(青霉素和链霉素)、MTT(噻唑蓝)、SW480细胞购于武汉博士德生物工程有限公司,HepG2和MCF7细胞购于上海酶研生物科技有限公司,在操作过程中所用的水均为超纯水。

元素分析Vario-El-Elementar在微量元素分析仪上进行,用Bruker Tenor 27分光光度计测试红外光谱,质谱数据在LCQ-Fleet-Thermo离子阱液相色谱-质谱联用仪测试,Spectrofluorometer FS5荧光光谱仪获得荧光光谱。AVANCE III HD 600 MHz核磁共振仪记录目标化合物的核磁共振氢谱和碳谱。生物活性试验采用BXM-30R立式压力蒸汽灭菌器、HF3400细胞恒温培养箱、Heal Force超净工作台、XB-K-25型血球计数板,并使用Spectra Max iD5全自动酶标仪测试半数抑制浓度和细胞存活率。

1.2 MDIQ的合成

实验所用原料未经任何处理。具体步骤如下:准确称取6-甲氧基-2-萘甲醛(0.186 g,1 mmol)置于反应容器中,加入10 mL甲醇,加热搅拌至完全溶解。另称取2-(2-氨基苯基)-1H-苯并咪唑(0.209 g,1 mmol)溶于10 mL甲醇中,待其完全溶解后,在搅拌条件下逐滴滴加至前述萘甲醛溶液中。将混合体系于70 ℃下加热回流反应4 h,得到无色混合溶液。反应液冷却至室温后进行过滤,所得滤液转移至洁净玻璃小瓶中,于室温条件下静置挥发。约15 d后,瓶壁逐渐析出无色块状晶体,分离后获得目标产物,产率为71%。元素分析结果按$C_{25}H_{19}N_3O$计算:Calcd:C 79.55%,H 5.07%,N 11.13%;Found:C 79.26%,H 5.23%,N 11.04%。^{1}H NMR for MDIQ (DMSO-d_6, 600 MHz) δ: 8.01 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.79 (t, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.18 (d, 3H), 7.02 (s, 2H), 6.86 (m, 2H), 3.85 (s, 3H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6, 150 MHz) δ: 158.3, 147.5, 144.3, 143.8, 135.6, 135.0, 133.4, 132.2, 130.1, 128.3, 125.7, 125.2, 124.6, 122.7, 122.5, 119.7, 119.1, 118.6, 115.1, 112.1, 111.1, 106.4, 69.0, 55.7, 40.5。红外光谱数据(KBr)ν/cm^{-1}:3 433(ν_{O-H}(H_2O)),1 625($\nu_{C=N}$(aniline)),1 615($\nu_{C=N}$(quinazoline)),1 273(ν_{C-O})。MS m/z:[MDIQ+H]$^+$ calculated for 378.15;measured:378.07。

1.3 晶体结构的测定

MDIQ的单晶数据在北京同步辐射装置(Beijing Synchrotron Radiation Facility, BSRF)3W1A线站完成收集。实验在296 K(室温)条件下进行,采用石墨单色化的Mo-Kα射线(λ=0.710 73 Å),以ω-2θ扫描模式完成衍射数据采集。通过SMART程序确定晶胞参数,利用SAINTPLUS程序对原始数据进行还原与校正,最终采用SHELXS-97程序包通过直接法完成晶体结构解析,结果如表1所示[23-24],CCDC号为2008606。

表1 MDIQ的晶体学数据

Table 1 Crystallographic parameters of compound MDIQ

项目	值
分子式	$C_{25}H_{19}N_3O$
分子量	377.43
晶体大小/mm	0.25 × 0.15 × 0.15
温度/K	296
晶系	Monoclinic
空间群	$P21/n$
晶胞参数a/Å	10.621 0 (1)
b/Å	10.203 7 (8)
c/Å	17.504 1 (14)
α/(°)	90
β/(°)	94.986 (5)
γ/(°)	90
晶胞体积/Å^3	1 889.8 (3)
晶胞中分子数	4
结构因子(000)	792
吸收系数/(mm^{-1})	0.08
衍射点/独立的	38 666/3 900
衍射角度范围/(°)	2.773~26.436
衍射指标:h	$-13\leqslant h\leqslant 13$
k	$-11\leqslant k\leqslant 12$
l	$-21\leqslant l\leqslant 21$
残差因子wR_2	0.137 7
拟合度	1.004

1.4 MDIQ荧光性能探究

分别用二甲基亚砜(Dimethyl Sulfoxide, DMSO)和蒸馏水配制1 mol/L的MDIQ溶液和各种常见金属离子(Fe^{3+}、Al^{3+}、Cd^{2+}、Co^{2+}、Cr^{3+}、

Cu^{2+}、K^{+}、Mg^{2+}、Mn^{2+}、Na^{+}、Ni^{2+}、Zn^{2+}、Fe^{2+}),使用时用DMSO或者H_2O逐级稀释;用蒸馏水配制1×10^{-2}mol/L的羟乙基哌嗪乙磺酸(4-(2-Hydroxyethyl)-1-Piperazineethanesulfonic Acid, HEPES)缓冲溶液,调节缓冲溶液的pH为7.2。

1.4.1 常见金属阳离子对MDIQ的荧光光谱响应

在石英比色皿中依次加入1 800 μL HEPES缓冲溶液与200 μL DMSO溶液,随后加入2 μL浓度为1×10^{-3} mol/L的MDIQ溶液,使其最终浓度为1×10^{-6} mol/L,测定其初始荧光光谱。再向体系加入2 μL浓度为1×10^{-4} mol/L的金属阳离子盐溶液,混匀后测定混合体系的荧光光谱,观察各金属离子对MDIQ荧光强度的影响。所有测定均在激发波长370 nm、激发与发射狭缝宽度均为5 nm的条件下进行。

1.4.2 Fe^{3+}对MDIQ的荧光光谱响应

在前期实验基础上,开展Fe^{3+}滴定MDIQ溶液的荧光测定。向MDIQ溶液中逐滴加入2 μL浓度为1×10^{-4} mol/L的Fe^{3+}溶液,使其终浓度达到1×10^{-7} mol/L,每次加样后间隔1 min,依次测定各浓度下混合体系的荧光光谱,直至MDIQ荧光强度趋于稳定后停止滴定。

1.4.3 MDIQ识别Fe^{3+}的抗干扰实验

取2 mL含体积分数10% DMSO的HEPES缓冲溶液(pH=7.2),加入2 μL浓度为1×10^{-3} mol/L的MDIQ溶液,再分别加入20 μL浓度为1×10^{-4} mol/L的金属离子溶液,具体为Al^{3+}、Cd^{2+}、Co^{2+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、K^{+}、Mg^{2+}、Mn^{2+}、Na^{+}、Ni^{2+}、Zn^{2+}、Fe^{2+},测定各混合溶液的荧光光谱。随后在以上体系中分别继续加入等量Fe^{3+}溶液,再次测定荧光光谱,以探究共存金属离子对MDIQ识别Fe^{3+}的影响。

1.5 MDIQ的生物活性探究

1.5.1 MDIQ抑制PTPs活性实验

PTP1B和TCPTP的活性抑制实验在pH为7.2的3-吗啉丙磺酸(3-(N-Morpholino)Propanesulfonic Acid, MOPS)缓冲体系中进行,以0.1 mol/L对硝基苯酚(p-Nitrophenyl Phosphate, pNPP)为底物。具体步骤如下:将酶母液稀释至适宜浓度后,分别取83 μL含酶的缓冲溶液加入96孔板的多个反应孔中,再向各孔加入10 μL不同浓度梯度的MDIQ溶液。将96孔板置于310 K水浴中恒温孵育30 min,取出后加入2 μL pNPP启动反应,随后加入5 μL浓度为2 mol/L的NaOH溶液终止反应。使用酶标仪测定405 nm处的吸光度值,所有实验均重复三次以上。所得数据通过Origin软件处理,计算得到MDIQ对PTP1B和TCPTP抑制的半数抑制浓度(IC_{50}值)。

1.5.2 MDIQ的体外抗肿瘤活性评价

将处于对数生长期的HepG2(人肝癌细胞)、MCF7(人乳腺癌细胞)和SW480(人结肠癌细胞)分别接种于96孔板中,每孔约6×10^{3}个细胞。待细胞贴壁后,加入终浓度分别为0、1、5、10、25、50 μmol/L的MDIQ溶液,并设置不含化合物的空白对照组。化合物与细胞分别孵育24、48和72 h后,加入MTT溶液继续孵育4 h,弃去上清液,每孔加入150 μL DMSO,振荡约10 min溶解甲瓒结晶,随后使用酶标仪测定各孔在选定波长下的吸光度值,以此计算细胞存活率。

2 结果与讨论

2.1 MDIQ的合成及光谱学表征

以6-甲氧基-2-萘醛和2-(2-氨基苯基)-1H-苯并咪唑为反应物,在甲醇中70 ℃下反应4 h,得到白色固体产物MDIQ。经纯化与干燥后,通过元素分析、红外光谱及电喷雾质谱对产物进行结构表征。元素分析结果显示,化合物中C、H、N含量的理论计算值与实验测定值一致。红外光谱在1 625 cm^{-1}和1 615 cm^{-1}处出现两个特征吸收峰,分别归属于亚胺基团(C=N)和咪唑环中(C=N)键的伸缩振动,证实亚胺键形成。电喷雾质谱检测到分子离子峰m/z = 377.06。综合上述谱学数据表明,最终产物并非理论上指导的席夫碱结构,而是通过三唑环氮原子与亚胺碳成键,进一步环化形成一个六元环体系,得到如图1所示的喹唑啉衍生物[25]。图1展示MDIQ的形成过程:6-甲氧基-2-萘醛与2-(2-氨基苯基)-1H-苯并咪唑首先发生缩合反应失去一分子水,随后进一步环化生成稳定的六元环结构。六元环的形成增强了分子结构的稳定性与平面刚性,有利于后续荧光性能研究[26-27]。

2.2 MDIQ的晶体结构描述

X射线单晶衍射结果表明,MDIQ化合物属

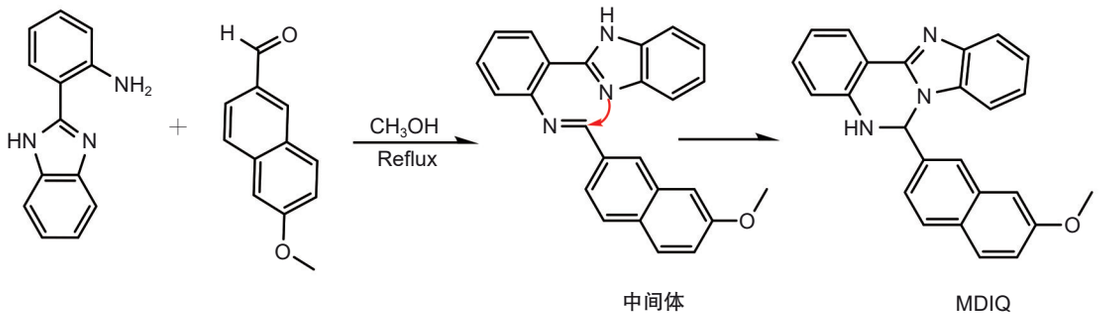


图1 MDIQ的合成路线图

Fig. 1 The synthetic route of MDIQ

于单斜晶系，$P21/n$ 空间群，a = 10.621 0（10）Å，b = 10.203 7（8）Å，c = 17.504 1（14）Å，$\alpha=\gamma$ = 90°，β = 94.986（5）°。如图2所示该化合物是一个含有多个平面环的共轭体系，其中有三个六元环和一个五元环形成平面Ⅰ(N2-C14)，另外两个六元环形成平面Ⅱ(C15-C20)，平面Ⅰ与平面Ⅱ之间的二面角为111.8（2）°，表明二者接近倾斜交叉构型，显示出强烈的非共面性。该化合物中合成过程中形成的六元氮杂环中生成的键C7－N2、C14－N2和C14－N3的键长分别为1.373（3）Å、1.454（3）Å和1.464（3）Å，具有明显的单键特征，符合文献报道的单键的特征[28]。C7－N1的键长为1.322（4）Å，具有明显的双键特征。晶体结构分析结果能够直观地看到该化合物是一个喹唑啉衍生物，其结构与化合物的光谱表征结果一致。相邻分子通过分子间的N3－H3…O1(对称代码 i：$-x+1/2$，$y+1/2$，$-z+1/2$)氢键连接形成一维链状结构，其中氢键的键长为3.569 Å，氢键的存在使化合物结构更加稳定(图3)。此外，异面一维链状结构通过氢键编织成二维平面层(图4)，相邻层通过氢键及π-π相互作用形成三维网络空间(图5)。

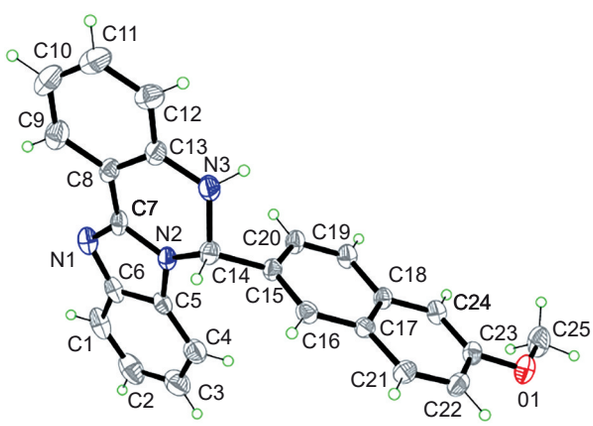


图2 MDIQ的单晶结构图(椭球度为30%)

Fig. 2 Single crystal structure diagram of MDIQ (30% probability ellipsoids)

2.3 MDIQ的荧光性质及其对Fe^{3+}的特异性识别

2.3.1 MDIQ的荧光性质

在370 nm激发波长、激发与发射狭缝宽度均设定为5 nm的条件下进行荧光光谱测定。MDIQ在缓冲溶液中443 nm处呈现明显的荧光发射峰，该荧光信号在一定的时间内表现出优良的稳定性。这一荧光特性为后续基于荧光猝灭

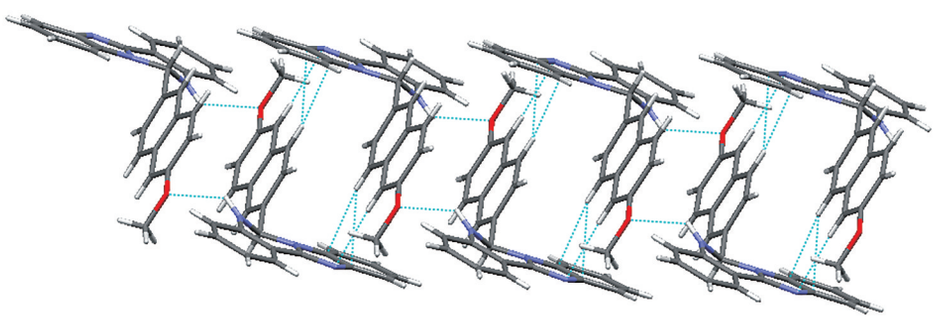


图3 MDIQ的一维链结构图

Fig. 3 Structure diagram of one-dimensional chain of MDIQ

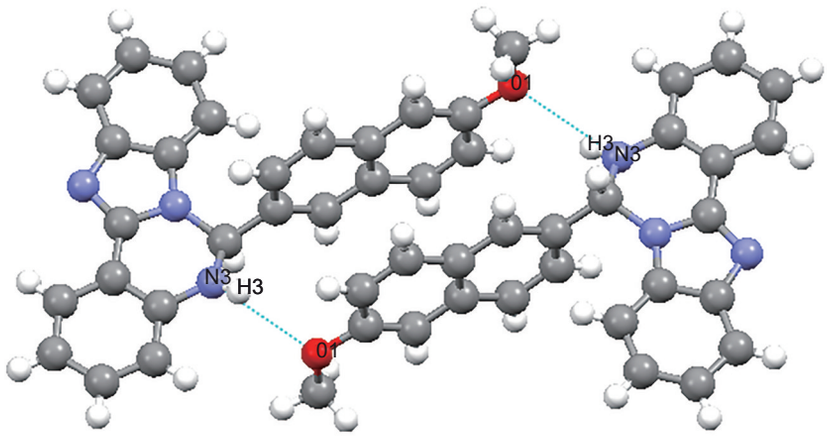


图4 MDIQ的二维编织网络结构

Fig. 4 Two-dimensional woven network structure of MDIQ

机制检测Fe^{3+}的实验提供了可靠的对照依据。

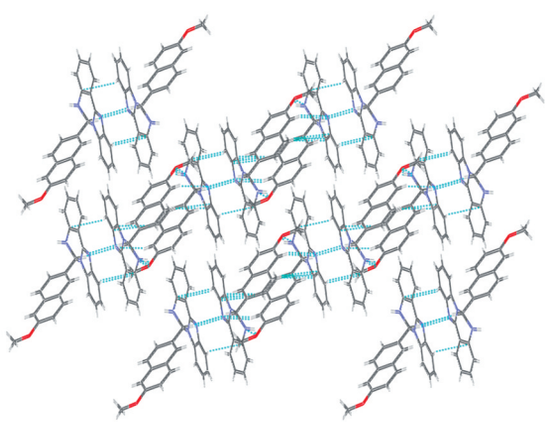


图5 MDIQ的三维网络结构

Fig. 5 Three-dimensional network structure of MDIQ

2.3.2 MDIQ对不同金属离子的荧光响应

为了探究MDIQ对不同金属离子的荧光响应情况,向含有MDIQ的HEPES缓冲溶液中分别加入浓度为MDIQ溶液10倍当量的金属离子(Fe^{3+}、Al^{3+}、Cd^{2+}、Co^{2+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、K^{+}、Mg^{2+}、Mn^{2+}、Na^{+}、Ni^{2+}、Zn^{2+}、Fe^{2+}),测定加入每种金属离子后MDIQ溶液的荧光光谱,观察加入不同金属离子后化合物荧光光谱差异,并计算各种金属离子对MDIQ荧光强度的猝灭效率,结果如图6所示,以上金属离子的加入都能使MDIQ溶液的荧光有一定程度的猝灭,其中Fe^{3+}对MDIQ荧光强度的猝灭效应最明显,其猝灭效率为68.8%。

2.3.3 MDIQ识别Fe^{3+}的荧光光谱研究

为了进一步研究MDIQ对Fe^{3+}的检测能力,室温下采用不同浓度的Fe^{3+}滴定MDIQ溶液,Fe^{3+}浓度从0增加到30 μmol/L,记录每次滴定后的荧光光谱。结果如图7所示,从图7中可以看出,随着Fe^{3+}浓度的增加,443 nm处的MDIQ的荧光峰强度不断减弱,表现出明显的荧光猝灭效果。同时,根据文献报道的检出限(Limit of Detection,LOD)计算公式$LOD=3\sigma/k$[29](其中σ和k分别代表空白溶液的标准偏差和校准曲线的斜率),得到MDIQ对Fe^{3+}的检出限LOD值为5.6×10^{-7} mol/L。与现有文献中报道的喹唑啉基Fe^{3+}探针相比(表2),MDIQ具有较低的检出限,该研究结果表明MDIQ能够有效检测缓冲溶液中Fe^{3+}。

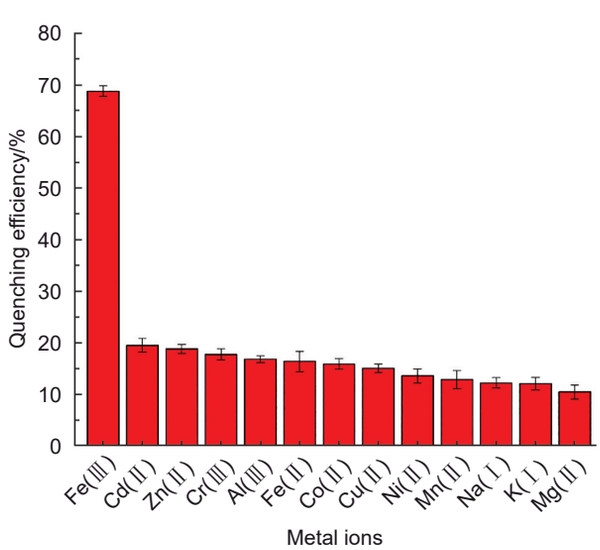


图6 不同金属离子对MDIQ荧光强度的猝灭效率

Fig. 6 Quenching efficiency of various metal ions on the fluorescence of MDIQ

为了评估MDIQ对Fe^{3+}的检测能力,将MDIQ与现有文献中报道的喹唑啉基Fe^{3+}探针的检测溶液体系以及检出限相比,并初步分析

了喹唑啉基Fe^{3+}探针结构与检测性能之间可能的关系规律。该类化合物结构及其编号如图8所示,其中R为取代基,代表喹唑啉母核上不同的基团,用浅蓝表示,相应化合物的检出限如表2所示。从表2结果可知,MDIQ化合物对Fe^{3+}的最低检出限位于这些化合物的中等水平,但值得一提的是,MDIQ能够检测缓冲体系中的Fe^{3+},该缓冲体系中有机溶剂DMSO含量仅为10%,而其他化合物的检测体系中含有更多的有机溶剂,相比之下,MDIQ比其他化合物更适合于生物体系中Fe^{3+}的检测。进一步比较分析化合物结构发现,喹唑啉类结构中取代基不同能够影响化合物对Fe^{3+}的检测效果,当取代基为刚性更好的萘环或者喹啉环时,化合物检测Fe^{3+}的检出限更低,且更容易应用于生物体系中Fe^{3+}的检测。该结果为后续设计更高效的喹唑啉类Fe^{3+}探针提供了更好的思路。

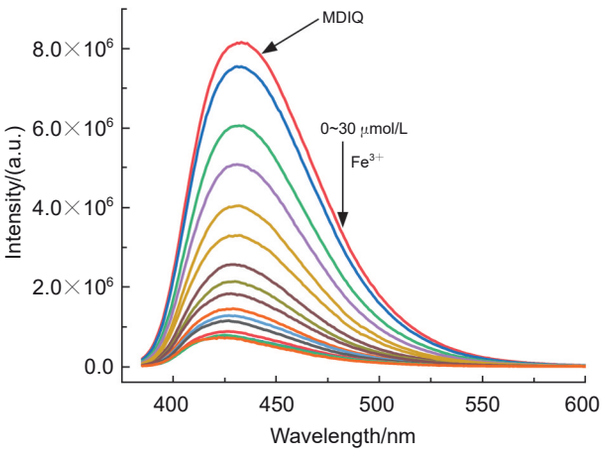


图7 不同浓度Fe^{3+}(0~30 μmol/L)滴定MDIQ溶液的荧光光谱

Fig. 7 Fluorescence spectra of MDIQ solution titrated by different concentration Fe^{3+}(0 - 30 μmol/L)

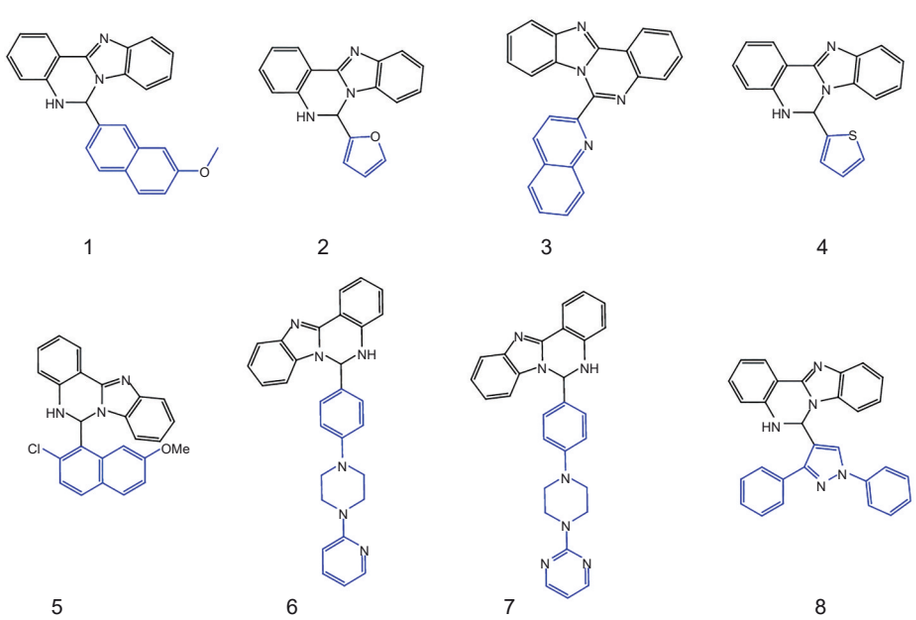


图8 喹唑啉基Fe^{3+}荧光探针1-8的结构

Fig. 8 Structures of the quinazoline-based Fe^{3+} fluorescent probes 1- 8

表2 不同喹唑啉基荧光探针用于Fe^{3+}的检测

Table 2 Different quinazoline-based fluorescent probes for Fe^{3+} detection

No.	R	Solution	LOD/(mol·L^{-1})	Ref
1	2-methoxynaphthalene	DMSO/H_2O (1:9, HEPES buffer, pH 7.2)	0.56×10^{-6}	This work
2	Furan-2-yl	CH_3OH/H_2O (1:9)	1×10^{-6}	[30]
3	Quinolin-8-yl	Methanol/H_2O (2:8)	0.047×10^{-6}	[8]
4	Thiophen-2-yl	MeCN/HEPES (1:4)	3.5×10^{-3}	[31]
5	7-Methoxy-2-chloronaphthyl-1	MeCN/H_2O (1:1, HEPES buffer, pH 7.2)	2.0×10^{-12}	[32]
6	4-(4-(Pyridyl-2) piperazin-1-ylphenyl	MeCN/H_2O (1:1)	0.2×10^{-6}	[33]
7	4-(4-(Pyrimi-dyl-2)pipe-razin-1-yl)-phenyl	MeCN/H_2O (1:1)	0.3×10^{-6}	[33]
8	1,3-Diphenyl-pyrazol-4-yl	MeCN/H_2O (7:3)	1.73×10^{-6}	[6]

2.3.4 MDIQ对Fe^{3+}检测的抗干扰研究

为探究MDIQ能否在其他金属离子存在的条件下特异性检测Fe^{3+},开展了抗干扰实验。在终浓度为1×10^{-6} mol/L的MDIQ缓冲溶液中,首先加入10倍浓度MDIQ的其他各类金属离子,包括Al^{3+}、Cd^{2+}、Co^{2+}、Cr^{3+}、Cu^{2+}、K^{+}、Mg^{2+}、Mn^{2+}、Na^{+}、Ni^{2+}、Zn^{2+}、Fe^{2+}。随后,再向溶液中加入浓度同样为10倍浓度MDIQ的Fe^{3+}。在加入Fe^{3+}前后,分别测定MDIQ溶液的荧光光谱,重点分析比较各金属离子加入后,MDIQ溶液在443 nm处荧光强度的猝灭效果。实验结果如图9所示。由图可知,加入Fe^{3+}前,其他金属离子对MDIQ溶液的荧光猝灭效率较低,而加入Fe^{3+}后,MDIQ溶液的荧光显著猝灭,猝灭效率仍保持在60.26%之上。这表明其他金属离子的干扰对MDIQ对Fe^{3+}的检测干扰较小,实验结果证实MDIQ能够特异性检测Fe^{3+},且不受常见金属离子的影响。MDIQ所具备的优异选择性和抗干扰能力,使其成为在缓冲溶液体系中检测Fe^{3+}的理想探针。

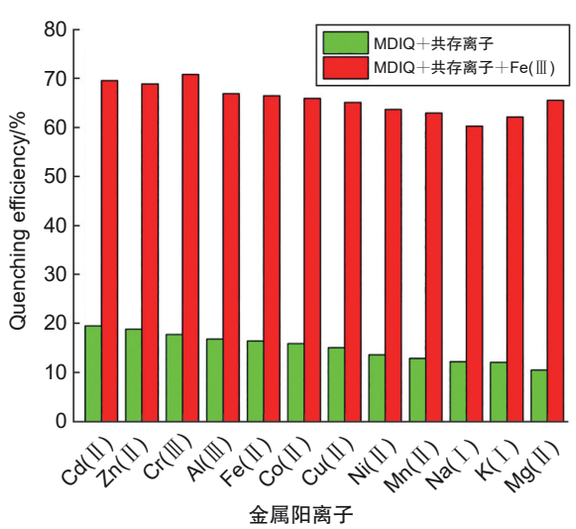


图9 MDIQ对不同金属阳离子的荧光光谱响应

Fig. 9 Fluorescence spectral response of MDIQ to different metal cations

2.3.5 MDIQ对Fe^{3+}检测的响应时间探究

响应时间的快慢是评估传感器的重要指标之一。为了探究MDIQ对Fe^{3+}的响应速率,向2.5×10^{-6} mol/L的探针MDIQ溶液中加入2倍当量的Fe^{3+}探究其响应速度。如图10所示,加入目标金属离子后的30 s内,MDIQ在443 nm的荧光强度迅速下降,表明MDIQ在极短的时间内对Fe^{3+}具有快速响应的效果。同时,MDIQ-Fe^{3+}的荧光强度均在1 min左右基本达到饱和并保持恒定。以上结果表明,探针MDIQ对Fe^{3+}能够快速响应,表现出良好的识别性能。

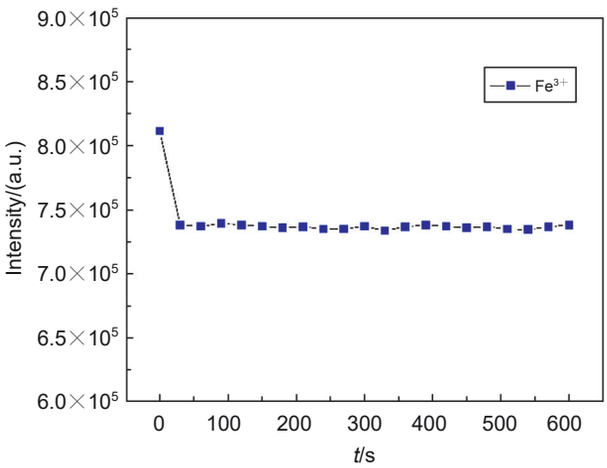


图10 MDIQ与2倍当量的Fe^{3+}的时间响应曲线

Fig. 10 Time response curve of MDIQ with 2 equivalents of Fe^{3+}

2.3.6 MDIQ对Fe^{3+}检测的机理探究

为了探讨MDIQ特异性识别Fe^{3+}的机制,我们分析了探针和Fe^{3+}在缓冲体系中的紫外光谱(图11),从图中可以看出,MDIQ与Fe^{3+}的紫外可见吸收峰重合,表明Fe^{3+}与MDIQ在缓冲溶液中存在竞争性吸收,能量由MDIQ转移至Fe^{3+}离子,导致MDIQ荧光猝灭。同时探究了在缓冲体系中Fe^{3+}的紫外吸收光谱与MDIQ的荧光发射光谱发现无重叠现象(图12),表明MDIQ与Fe^{3+}之间无荧光共振能量转移。所以,我们推测MDIQ检测Fe^{3+}的机理为激发态能量的竞争性吸收。该机理解释与相关阳离子检测的文献报道一致[34-35],进一步支持了上述推论。

2.4 MDIQ的生物活性研究

2.4.1 MDIQ对PTPs活性的抑制作用研究

MDIQ除具备良好的荧光特性外,还显示出潜在生物活性。为此,本研究以抗糖尿病药物靶点PTP1B及其同源蛋白TCPTP为对象,探究MDIQ对二者酶活性的抑制作用。结果如图13所示,随着MDIQ浓度的升高,PTP1B与TCPTP的活性均受到抑制。当MDIQ浓度达

到 10^{-6} mol/L 时，PTP1B 活性下降至约 40%，而 TCPTP 活性下降不明显。经计算，MDIQ 对 PTP1B 和 TCPTP 抑制的 IC_{50} 值分别为 0.69 μmol/L 和 1.32 μmol/L。结果表明，MDIQ 能够有效抑制以上两种酶的活性，且对 PTP1B 的抑制能力更强，表现出一定的选择性，具有潜在的抗糖尿病活性。

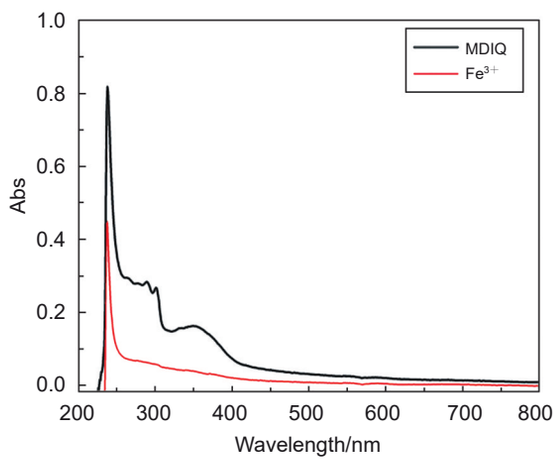


图11 在缓冲溶液中MDIQ和Fe^{3+}紫外-可见吸收光谱

Fig. 11 UV-Vis absorption spectra of MDIQ and Fe^{3+} in buffer solution

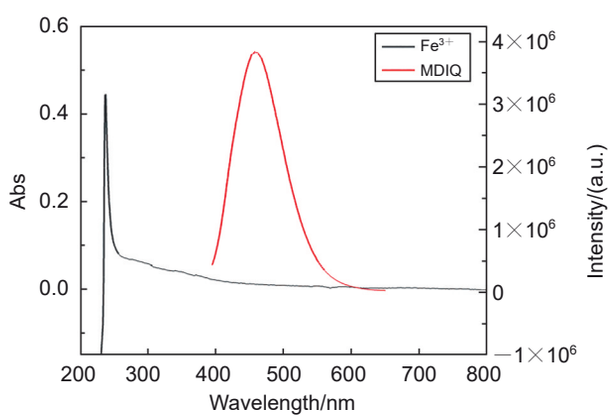


图12 在缓冲溶液中Fe^{3+}紫外-可见吸收光谱和MDIQ荧光发射光谱

Fig. 12 UV-vis absorption spectrum of Fe^{3+} and fluorescence emission spectrum of MDIQ in buffer solution

2.4.2 MDIQ的细胞毒性研究

为了进一步评估MDIQ的细胞毒性，采用MTT法检测了不同浓度MDIQ对HepG2、MCF7、SW480三种肿瘤细胞增殖的影响。实验设置浓度梯度(0～50 μmol/L)和作用时间梯度(24 h/48 h/72 h)，结果如图14—图16所示，实验数据显示，MDIQ对各种细胞增殖的影响呈现浓度和时间依赖性。当MDIQ浓度为50 μmol/L时，处理24 h、48 h、72 h后，HepG2细胞的存活率分别为87.35%、67.73%、45.34%；MCF7细胞的存活率分别为78.35%、65.34%、48.34%；SW480细胞的存活率分别为90.79%、69.95%、42.36%。结果显示处理24 h时，各浓度细胞存活率仍维持在75%以上，延长至48 h后，细胞存活率仍高于65%，当作用时间延长至72 h且浓度达50 μmol/L时，细胞存活率仍在40%以上。这一结果表明，MDIQ对肿瘤细胞增殖的影响效果并不显著，显示出较低的细胞毒性。值得注意的是，该化合物较低的细胞毒性特征和其对PTP1B高效选择性抑制结果形成互补，使其在抗糖尿病药物开发中具有一定优势。

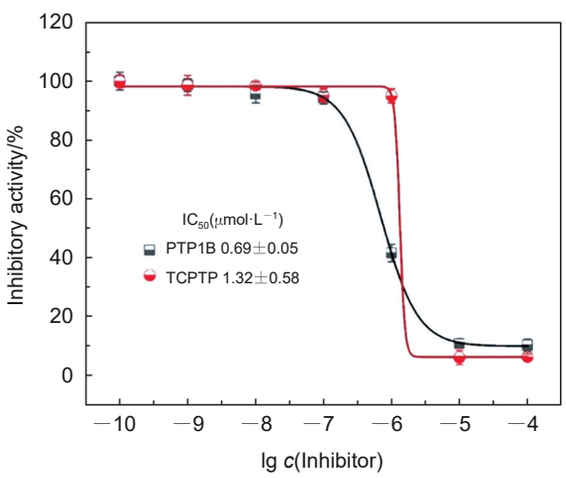


图13 MDIQ对PTP1B和TCPTP抑制作用研究

Fig. 13 Inhibitory effects of MDIQ on PTP1B and TCPTP activity

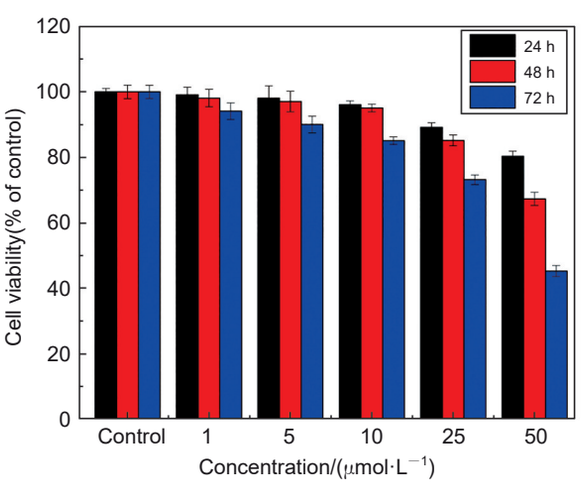


图14 MDIQ对HepG2细胞增殖的影响

Fig. 14 Effects of MDIQ on the proliferation of HepG2 cells

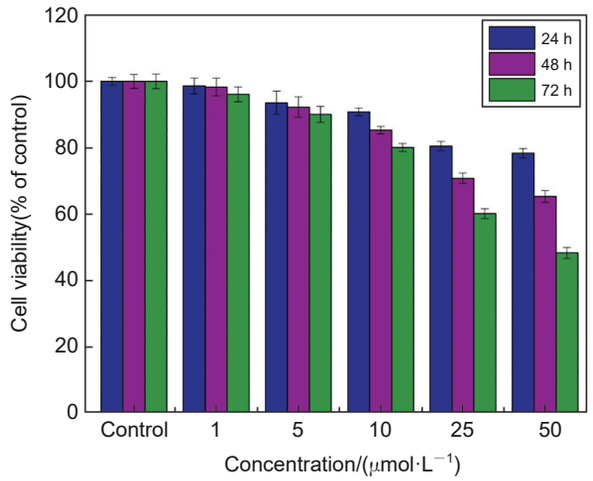


图15 MDIQ对MCF7细胞增殖的影响

Fig. 15 Effects of MDIQ on the proliferation of MCF7 cells

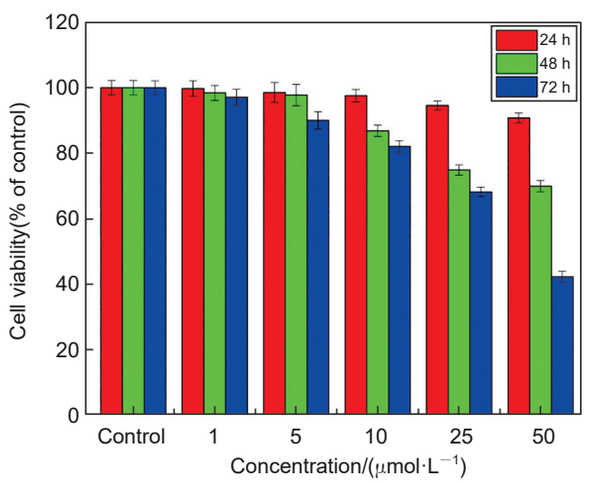


图16 MDIQ对SW480细胞增殖的影响

Fig. 16 Effects of MDIQ on the proliferation of SW480 cells

3 结论

本工作设计并合成一种喹唑啉衍生物(MDIQ),MDIQ可通过荧光猝灭机制特异性识别Fe^{3+},检出限低至0.56 μmol/L,优于部分已报道的喹唑啉类Fe^{3+}荧光传感器。在生物活性方面,MDIQ能有效抑制PTP1B和TCPTP,对PTP1B表现出一定的选择性,且细胞毒性较低。综上,MDIQ兼具高灵敏Fe^{3+}荧光传感与选择性PTP1B抑制功能,可作为荧光探针和酶抑制剂的先导化合物。本研究丰富了喹唑啉衍生物化合物的结构多样性,为稠杂环骨架在荧光传感与药物研发领域的应用提供了参考。后续将围绕糖尿病Fe^{3+}结合模式、PTP1B抑制机制深入开展研究。

参考文献:

[1] Hemalatha K, Madhumitha G. Synthetic Strategy with Representation on Mechanistic Pathway for the Therapeutic Applications of Dihydroquinazolinones[J]. *Eur J Med Chem*, 2016, **123**: 596−630. DOI: 10.1016/j.ejmech.2016.08.001.

[2] Si C F, Hu Y N, Sun D M, *et al*. The Influence of Nitrogen Doping of the Acceptor in Orange-red Thermally Activated Delayed Fluorescence Emitters and OLEDs[J]. *J Mater Chem C*, 2023, **11**(36): 12174−12184. DOI: 10.1039/d3tc02352d.

[3] Zhou J L, Lin X F, Ji X, *et al*. Azetidine-Containing Heterospirocycles Enhance the Performance of Fluorophores [J]. *Org Lett*, 2020, **22**(11): 4413−4417. DOI: 10.1021/acs.orglett.0c01414.

[4] Auti P S, George G, Paul A T, *et al*. Recent Advances in the Pharmacological Diversification of Quinazoline/Quinazolinone Hybrids[J]. *RSC Adv*, 2020, **10**(68): 41353−41392. DOI: 10.1039/d0ra06642g.

[5] Zhu M S, Zhang G, Xu Y J, *et al*. Conjugated Structures Based on Quinazolinones and Their Application in Fluorescent Labeling[J]. *Org Biomol Chem*, 2023, **21**(9): 1992−2000. DOI: 10.1039/d2ob02293a.

[6] Ganesan J S, Sepperumal M, Balasubramaniem A, *et al*. A Novel Pyrazole Bearing Imidazole Frame as Ratiometric Fluorescent Chemosensor for Al^{3+}/Fe^{3+} Ions and Its Application in HeLa Cell Imaging[J]. *Spectrochim Acta A*, 2020, **230**: 117993. DOI: 10.1016/j.saa.2019.117993.

[7] Li Y Y, Liu L, Tang Y, *et al*. A New Colorimetric and Ratiometric Probe for Highly Selective Recognition and Bioimaging of ClO^- and Al^{3+} [J]. *Spectrochim Acta A*, 2020, **232**: 118154. DOI: 10.1016/j.saa.2020.118154.

[8] Shirzadi-Ahodashti M, Ebrahimzadeh M A, Biparva P, *et al*. A Highly Sensitive and Selective Quinazoline-based Colorimetric Probe for Naked-eye Detection of Fe^{3+} Ions [J]. *J Fluoresc*, 2022, **32**: 2309−2318. DOI: 10.1007/s10895-022-03016-y.

[9] You M, Zhou Z X, Yan X Y, *et al*. A Pyrene-based Covalent Organic Framework Fluorescence Sensor with Dual Response for Highly Sensitive Detection of Cu^{2+} and Fe^{3+} [J]. *J Mater Sci*, 2026, **61**(17): 11705−11718. DOI: 10.1007/s10853-026-12536-y.

[10] Maji A, Pal S, Lohar S, *et al*. A New Turn-on Benzimidazole-based Greenish-yellow Fluorescent Sensor for Zn^{2+} Ions at Biological pH Applicable in Cell Imaging[J]. *New J Chem*, 2017, **41**(15): 7583−7590. DOI: 10.1039/c7nj01821e.

[11] Pandey R, Gupta R K, Shahid M, *et al*. Synthesis and

Characterization of Electroactive Ferrocene Derivatives: Ferrocenylimidazoquinazoline as a Multichannel Chemosensor Selectively for Hg^{2+} and Pb^{2+} Ions in an Aqueous Environment[J]. *Inorg Chem*, 2012, **51**(1): 298-311. DOI: 10.1021/ic201663m.

[12] Zabihi F S, Mohammadi A. Synthesis and Application of a New Chemosensor Based on the Thiazolylazoquinazolinone Hybrid for Detection of F^- and S^{2-} in Aqueous Solutions[J]. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc*, 2020, **238**: 118439. DOI: 10.1016/j.saa.2020.118439.

[13] Abdulwahaba M K, Mohd Sideka F N E, Dakerb M, *et al*. Anticancer Activity of Fused Quinazoline-quinazolinone: Synthesis, Biological Evaluations, and Computational Studies[J]. *J Mol Struct*, 2025, **1326**: 141065. DOI: 10.1016/j.molstruc.2024.141065.

[14] Negi A, Perveen S, Kour H, *et al*. Keeping up with the Q's: Mechanistic Insights and Validation of Quinoline and Quinazoline Scaffolds as Potent Drugs Against Tuberculosis[J]. *J Med Chem*, 2025, **68**(17): 18178−18196. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.4c02568.

[15] Ozturk O K, Oyardi O, Dundar Y. Quinazoline Derivatives as Novel Bacterial Sphingomyelinase Enzyme Inhibitors[J]. *Bioorg Chem*, 2025, **154**: 108079. DOI: 10.1016/j.bioorg.2024.108079.

[16] Lazo S L, McQueeney K E, Burnett J C, *et al*. Small Molecule Targeting of PTPs in Cancer[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2018, **96**: 171−181. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.09.011.

[17] Xie B J, Zhu D F, Li L X, *et al*. Bioactivity-based Molecular Networking-guided Identification of Methyl Rosmarinate from *Orthosiphon aristatus* as a PTP1B Inhibitor that Improves Insulin Sensitivity in Diabetic Mice[J]. *Phytomedicine*, 2025, **148**: 157444. DOI: 10.1016/j.phymed.2025.157444.

[18] Kleppe M, Soulier J, Asnafi V, *et al*. PTPN2 Negatively Regulates Oncogenic JAK1 in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Blood*, 2011, **117**(26): 7090−7098. DOI: 10.1182/blood-2010-10-314286.

[19] Kleppe M, Lahortiga I, El Chaar T, *et al*. Deletion of the Protein Tyrosine Phosphatase Gene PTPN2 in T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. *Blood*, 2009, **114**(22): 141. DOI: 10.1182/blood.V114.22.141.141.

[20] Du Y C, Li Y X, Liu Y L, *et al*. Stalk-derived Carbon Dots as Nanosensors for Fe^{3+} Ions Detection and Biological Cell Imaging[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, **11**: 1187632. DOI: 10.3389/fbioe.2023.1187632.

[21] Awashra A, AbuBaha M, Mahafdah B, *et al*. Iron Balance and Cardiovascular Health: The Double-edged Role of Deficiency and Overload[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2026, **26**(1): 9. DOI: 10.1007/s12012-025-10086-4.

[22] Han T, Chen X D, Wang K, *et al*. Electron Transfer by Ion Conductance in a Soil Bioelectric Field[J]. *Sustain Energy Technol Assess*, 2023, **55**: 102902. DOI: 10.1016/j.seta.2022.102902.

[23] Sheldrick G M. SHELXS-97: Program for X-ray Crystal Structure Determination[CP]. Göttingen, Germany: University of Göttingen, 1997.

[24] Sheldrick G M. SHELXT-Integrated Space-group and Crystal-structure Determination[J]. *Acta Crystallogr A Found Adv*, 2015, **71**(1): 3−8. DOI: 10.1107/s2053273314026370.

[25] Jeevananthan V, Senadi G C, Muthu K, *et al*. Construction of Indium(III) -Organic Framework Based on a Flexible Cyclotriphosphazene-derived Hexacarboxylate as a Reusable Green Catalyst for the Synthesis of Bioactive Aza-Heterocycles[J]. *Inorg Chem*, 2024, **63**(12): 5446−5463. DOI: 10.1021/acs.inorgchem.3c04117.

[26] Odame F, Hosten E C, Betz R, *et al*. Synthesis, Characterization, Computational Studies and DPPH Scavenging Activity of Some Triazatetracyclic Derivatives[J]. *J Iran Chem Soc*, 2021, **18**(8): 1979−1995. DOI: 10.1007/s13738-021-02158-3.

[27] Peytam F, Hosseini F S, Hekmati M, *et al*. Imidazo[1,2-c] -quinazolines as a Novel and Potent Scaffold of α -Glucosidase Inhibitors: Design, Synthesis, Biological Evaluations, and in Silico Studies[J]. *Sci Rep*, 2023, **13**: 15672. DOI: 10.1038/s41598-023-42549-5.

[28] 安燕燕. 5-(4-甲酸苯氧)甲基间苯二甲酸配合物的结构及性质研究[D]. 太原: 山西大学, 2021. DOI: 10.27284/d.cnki.gsxiu.2021.000417.
An Y Y. Structures and Properties of 5- ((4-Carboxyphenoxy)methyl) Isophthalic Acid Complexes [D]. Taiyuan: Shanxi University, 2021. DOI: 10.27284/d.cnki.gsxiu.2021.000417.

[29] Gandhi S, Radhakrishnan K, Balasubramaniem A, *et al*. Execution of julolidine based derivative as bifunctional chemosensor for Zn^{2+} and Cu^{2+} ions: Applications in bioimaging and molecular logic gate[J]. *Spectrochim Acta A*.2019, **219**:33−43. DOI: 10.1016/j.saa.2019.04.029.

[30] Liu Y, Wang D, Zheng X J, *et al*. Binding Site-driven Sensing Properties of a Quinazoline Derivative with Metal Cations[J]. *RSC Adv*, 2015, **5**(46): 36987−36992. DOI: 10.1039/c5ra04841a.

[31] Sen S, Sarkar S, Chattopadhyay B, *et al*. A Ratiometric Fluorescent Chemosensor for Iron: Discrimination of

Fe^{2+} and Fe^{3+} and Living Cell Application[J]. *Analyst*, 2012, **137**(14): 3335−3342. DOI: 10.1039/c2an35258c.

[32] Mukhopadhyay S, Gupta R K, Biswas A, *et al*. A Dual-responsive "Turn-on" Bifunctional Receptor: A Chemosensor for Fe^{3+} and Chemodosimeter for Hg^{2+}[J]. *Dalton Trans*, 2015, **44**(16): 7118−7122. DOI: 10.1039/c4dt03778b.

[33] Kumar Y, Singh N K, Mukhopadhyay S, *et al*. AIE-Active Quinazoline-Based Probes for Selective Detection of Fe^{3+} [J]. *Inorg Chim Acta*, 2023, **546**: 121294. DOI: 10.1016/j.ica.2022.121294.

[34] Bhattacharyya S, Chakraborty A, Jayaramulu K, *et al*. A Bimodal Anionic MOF: Turn-off Sensing of Cu(II) and Specific Sensitization of Eu(III)[J]. *Chem Commun*, 2014, **50**(88): 13567−13570. DOI: 10.1039/c4cc05991c.

[35] Roy S, Chanu O B, Sarkar S, *et al*. Selective Colorimetric Detection of Cu^{2+} by Lanthanide Based Hybrid Complexes Associated with a Single Crystal Growth Mediated Transformation[J]. *J Mater Chem C*, 2016, **4**(26): 6256−6269. DOI: 10.1039/c6tc00785f.