

基于环糊精构筑的镧系稀土发光超分子组装体

周维磊^{a,b} 陈湧^b 刘育^{*,b}

^(a) 内蒙古民族大学化学与材料学院 纳米创新研究院 通辽 028000)

^(b) 南开大学化学学院 元素有机化学国家重点实验室 天津 300071)

摘要 镧系元素由于其优异的发光特性,如长寿命的激发态、尖锐的线状发射带和较大的 Stokes 位移等,在发光材料中表现出极大的优势,被越来越多地应用于高级功能发光材料的设计中。而环糊精作为第二代超分子主体分子具有易于功能化修饰以及特异性结合发光客体等优势而被广泛地用于构筑发光材料、荧光传感等超分子体系。作者从基于环糊精的镧系稀土配位化合物超分子组装体的构筑出发,对不同镧系环糊精发光材料的最新研究进展进行综述,为开发构筑新型多功能化镧系发光材料提供参考。最后,提出了稀土发光材料目前所遇到的科学问题,并对基于环糊精稀土发光材料的发展方向进行了展望。

关键词 超分子; 环糊精; 镧系元素; 发光

Lanthanide Luminescent Supramolecular Assembly Based on Cyclodextrin

Zhou, Wei-Lei^{a,b} Chen, Yong^b Liu, Yu^{*,b}

^(a) Nano Innovation Institute (NII), College of Chemistry and Material Science, Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000, China)

^(b) College of Chemistry, State Key Laboratory of Elemento-Organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China)

Abstract Lanthanide elements show great advantages in luminescence materials and are increasingly applied in the design of advanced functional luminescence materials due to their excellent luminescence characteristics, such as long-lived excited states, narrow emission bandwidths and large Stokes shift. Cyclodextrin, as the second generation supramolecular host molecule, is easy to be functionalized and specifically binds the luminescent guests, so it is widely used to construct supramolecular systems such as luminescent materials and fluorescence sensing probes. In this paper, based on the construction of supramolecular assemblies of lanthanide/cyclodextrin, the author reviews the recent research progress of different lanthanide/cyclodextrin luminescent materials, which will provide reference for the development of new multifunctional lanthanide luminescent materials. Finally, the scientific problems encountered by lanthanide luminescent materials are put forward, and the development direction of lanthanide/cyclodextrin luminescent materials is prospected.

Keywords supramolecular; cyclodextrin; lanthanide; luminescence

1 引言

镧系离子(Ln^{III})是元素周期表上位于第六周期和 IIIB 族从镧(原子序数 57)到镱(原子序数 71)的 15 个元素,称为“稀土元素”,电子构型为[Xe] 4fⁿ5d¹6s² (n=0~14)^[1-2]。早在 18 世纪就开始了对其研究,随着镧系稀土元素的不断发展,这些元素因在冶金领域的催化剂和添加剂方面、磁性以及光学材料等方面的重要应用,吸引了人们对其物理性质和固态化学的兴趣^[1]。比如 1960 年代初高效分离技术的发展,1970 年代 NMR 光谱学的位移试剂,随着 1980 年代医学磁共振成像用的造影剂^[3],医学诊断用的化学发光传感器以及细胞光学成像技术^[4]的发展,逐渐增加了对溶液和配位化学

的兴趣。此外,镧系稀土元素在有机合成、均相催化和生物有机化学等方面也起了越来越重要的作用。其中,最受科研工作者持续关注的就是在光学材料中的应用^[5-6]。镧系稀土元素大多数都是发光的,且其光学性能与一般荧光基团相比具有长寿命的激发态、长波长发射、大的斯托克斯位移以及发射带窄等特点^[7-9],而且它们在紫外光下既有可能表现出荧光发射(例如 Pr^{III}, Nd^{III}, Ho^{III}, Er^{III} 和 Yb^{III}),也有可能是磷光发射(例如橙色 Sm^{III}, 红色 Eu^{III}, Gd^{III}, 绿色 Tb^{III}, 黄色 Dy^{III} 和蓝色 Tm^{III}),并且其颜色涵盖从紫外光到可见光(400~800 nm)及近红外(NIR, 800~1700 nm)范围的整个光谱^[1,10]。这些优势使得它们可以应用于照明、显示、激光、防伪

* E-mail: yuliu@nankai.edu.cn

Received October 22, 2020; published November 4, 2020.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21672113, 21772099, 21861132001, 21971127) and the Doctoral Scientific Research Foundation of Inner Mongolia University for Nationalities (BS554).

项目受国家自然科学基金(Nos. 21672113, 21772099, 21861132001, 21971127)和内蒙古民族大学博士科研启动基金(BS554)资助。

墨水和标记、压力传感器、条形码及生物成像等不同类型的器件中^[7-9,11-13]。尽管具有这些有用的功能,但由于镧系元素的 f-f 跃迁受到禁阻导致无效的发光,只能在高浓度下或在被激光直接激发时才能观察到发光,因此在应用中很难获得镧系元素发光所需的激发态。为了避免这种无效的发光,通常利用对离子周围环境的敏化作用,这种现象称为“天线效应”。特别是合适有机配体可以连续的吸收能量并松弛到三重态,然后将能量转移到 Ln^{III} 激发态上,从而产生比较窄的发射带。这具有两个优点: (1)保护 Ln 离子免于振动耦合,以及(2)增加光吸收横截面,可以大大增强光吸收,进而提高 Ln 元素的发光效率。镧系元素的原子半径相对较大,导致其离子的配位数一般为 8 或 9,那么要获得具有优异发光性质的稀土材料,其配体的选择及设计是非常关键的^[7-13]。

超分子化学为设计复杂的动态光学调控及大分子量的化合物提供了强有力的方法。其中,环糊精作为第二代超分子大环主体,是由 D-吡喃葡萄糖经 α -1,4 糖苷键环化而成内腔疏水外部亲水的一类寡糖大环化合物,利用其空腔特性可以在溶液及固态下结合各种尺寸匹配的无机/有机功能分子,与其他大环化合物相比,环糊精价格低廉、无毒、水溶性好以及易于功能化等特性,不仅被广泛用作分子识别的优良主体,而且也是构建功能纳米材料的便捷组块,尤其是光学材料^[14-21]。将环糊精引入到光学材料中具有诸多优势,一方面,环糊精疏水性空腔与尺寸匹配的发光客体分子形成稳定包合物,其主客体相互作用不仅可以限制客体分子的振动以增加其刚度,而且还能够防止客体分子被外界的水淬灭,并降低了振动衰减率以及不必要的能量耗散,从而增强客体分子的发光行为^[22-26];另一方面,在环糊精构建的组装体中加入能量供体/受体,利用主客体作用拉近供受体之间距离,进而增强能量传递效率,构筑具有能量转移性质的超分子体系^[27-32];此外,在基于环糊精构筑的超分子组装体中可以引入一些具有刺激响应的功能基团,在外部刺激下改变体系的组装模式或主客体包结模式,从而影响电子转移过程或荧光基团的发光性质,进而可实现光学材料的动态调控^[33-34]。那么,将稀土元素通过超分子手段与环糊精相结合会赋予发光材料更多特色和优势: (1)引入优异水溶性的环糊精主体可以在一定程度提高稀土发光材料的水溶性,由于环糊精的体积较大作为配体的一部分时能够阻碍水分子与稀土进行配位,降低稀土配合物在水中的水化程度,进而增强稀土材料在水溶液中的发光,拓展稀土材料应用领域, (2)结合环糊精超分子功能体系有序、可控和多样性的组装模式可以提高稀土体系的发光性能,赋予稀土体系动态可控性和功能多样性等。

最近几年,各种类型的功能性环糊精大环主体和镧系金属的配合物相互作用构筑的发光超分子体系被成

功构筑和深入研究,表现出基于环糊精构筑的镧系稀土发光材料的丰富研究价值。在这里,我们从功能上综述了环糊精与镧系元素相结合的最新研究进展,介绍了该类型发光体系在荧光能量传递、智能材料、上转换发光以及磁共振成像等领域的应用。本综述还讨论了环糊精镧系发光材料目前遇到的机遇和挑战,希望为该领域的发展提供一些新思路 and 方向。

2 荧光能量传递

荧光能量共振转移(FRET)作为一种无创且高灵敏度的纳米标尺,其含义和应用范围广泛,从基础量子物理学到纳米技术和生物学。它是发色团之间发生距离相关的量子力学过程,在发生 FRET 的供受体中的供体是处于电子激发态的荧光团,其将能量传递给另一个生色团(受体),但是,只有在供受体的距离在 1~10 nm 之间且供体荧光发射和受体激发光谱重叠时,才能发生此过程,这种距离敏感性使其成为研究各种生物学现象的重要方法^[35]。利用镧系元素优异的发光特性来构筑 FRET 体系,不仅可以提高材料荧光的产率,而且还能实现镧系元素的全光谱发光,更重要的是利用 FRET 距离的敏感性,可以拓宽镧系稀土发光材料在生物检测方面的应用。

1983 年,Willner 等^[36]报道了一种 1,4,10,13-四氧杂-7,16-二氮杂环十八烷(aza)改性的环糊精。此后的 1992 年,Nocera 等^[37]开始研究基于环糊精与镧系元素构筑的一种新的光活性组装体,如图 1a 所示,首先合成出用甲苯磺酰基修饰的 β -环糊精,进而被可以与镧系稀土离子配位的大环配体 1,4,10,13-四氧杂-7,16-二氮杂环十八烷取代。在这种结构中,环糊精的空腔可以结合多种分子以形成包合物,这种超分子组装体对能量供体具有选择性识别,可以拉近供受体之间的距离,将能量转移至镧系元素,无需直接将供体与镧系元素受体的中心连接。他们在 D₂O 溶液中引入了可以被环糊精包结的苯,随后在组装体中发生了能量转移过程,从而提高了镧系元素的发光性能。然而,由于配位水分子中羟基的高频振动,该组装体无法在水中获得理想的镧系元素发光。为了减少水分子的配位,提高水中镧系元素的发光强度,他们按照图 1b 的路线合成了两侧氮杂改性环糊精^[38]。但是在这种结构中,镧系元素的配位降低了环糊精腔的疏水性,导致与苯的结合力降低,并减少了能量转移,使荧光强度变弱。进一步优化结构,他们^[39]将环糊精两面的氮杂改为二亚乙基三胺五乙酸(DTPA),如图 1c。DTPA 的三种羧酸盐中和了 DTPA 改性的 β -环糊精中的镧系元素离子,解决了水中光学性质差的问题,并且利用这种超分子方式实现了在黑暗背景下触发可见光响应来检测芳香底物的新方法。

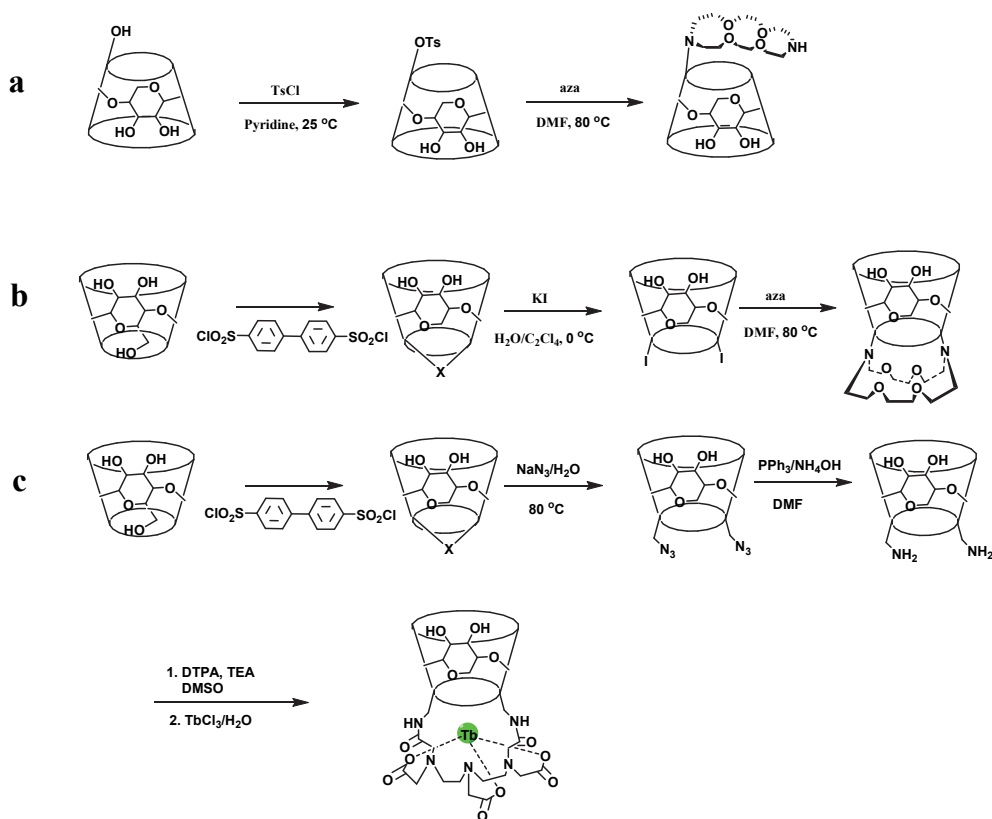


图1 三种基于环糊精配体的合成路线

Figure 1 Three synthesis routes based on cyclodextrin ligands

Reinhoudt 和 Huskens 等^[40]在 2002 年报道了由乙二胺四乙酸酯(EDTA)双(酸酐)**1** 和单-(丙基氨基)- β -环糊精**2** 合成的乙二胺四乙酸酯(EDTA)连接的 β -环糊精二聚体, 通过配位敏化镧系元素(III)的发光, 如图 2 所示. EDTA 提供了六个配位原子, 同时敏化的客体分子被环糊精疏水腔包裹后可以与镧系元素(III)配位, 减少了水分子的配位. 他们合成了 8 个客体敏化分子(图 2 中的**5**~**12**)来进行对比. 分子**5**和**6**在水中能够被 β -环糊精包结, 其缔合常数可以达到 $10^4 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$. 相对于分子**6**, 分子**5**具有可以与镧系元素(III)配位的羧基, 从而实现敏化稀土发光的能量有效转移, 增强了镧系元素的发光, 而没有大环主体的配位分子**4**与稀土配位后同样加入补充配位的分子, 发现不能够实现荧光的增强, 说明能量的转移与距离有一定关系. 同时, 他们将具有三线态且适合敏化稀土发光的平面分子 4,4-联苯与金刚烷胺的衍生物(**11**或**12**)进行反应, 得到了双(金刚烷)-联苯衍生物**7**~**10**, 带有两个金刚烷分子的**7**~**10**限制了主体分子的旋转但不能拉近致敏分子与镧金属发光中心的距离, 因此, 敏化稀土发光的客体首先要有配位能力进而通过主体分子的包结拉近供受体距离才能实现有效的能量转移, 增强稀土元素的发光.

Reinhoudt 和 Huskens 等^[41]在 2009 年利用超分子自组装的方式构筑了一种新的稀土发光材料. 他们在玻璃板上修饰了 β -cyclodextrin (β -CD/SAM), 并设计了四个

分子构建模块如图 3 所示, 基于 EDTA 的配体**13**具有与 Eu^{3+} 离子配位及与环糊精键合的两个结合位点, 即与 Eu^{3+} 离子配位的羧基和与 β -CD/SAM 键合的金刚烷, 天线分子**15**中同样具有与 Eu^{3+} 离子配位的羧基以及与 β -CD 键合的金刚烷. 同时, 他们设计了两个参比化合物—一环糊精的 EDTA 配体**14**和磺酸盐的天线分子**16**, 通过对照实验证明了羧基团能够直接与稀土元素配位, 但两个配体必须同时固定在受体表面, 以拉近配体与发光中心的距离从而实现有效的能量转移, 来提升稀土的发光效率, 重要的是, 他们将不同比例的配体**13**和**15**在 β -环糊精单分子膜上进行微接触印刷, 形成主-客体复合物, 然后通过与稀土配位, 利用天线分子和 Eu^{3+} 的发光强度开创性地研究了表面体系的化学计量比. 接着他们^[42]将该稀土超分子体系应用在了炭疽的检测. 细菌孢子保护层的主要成分之一是吡啶二甲酸(DPA), 占细菌孢子干质量的 5%~15%, DPA 与镧系稀土离子具有非常强的配位能力, 可以与其它稀土配合物进行竞争配位从而改变荧光的发射. 首先, 通过将**13**和**15**的等物质的量混合物印刷到 β -环糊精单层上, 成功构建了超分子单层表面. 在这种状态下, 仅发射萘的蓝色荧光, 没有 Eu^{3+} 的发射. 当在 EuCl_3 溶液中孵育时, 发出 Eu^{3+} 的红色荧光而萘的蓝色荧光消失, 这是由于从**15**的萘部分到**13**- Eu^{3+} 的 Eu^{3+} 中心发生了能量转移. 当将底物孵育到 DPA 水溶液中时, 由于 DPA 和镧系元素离子的

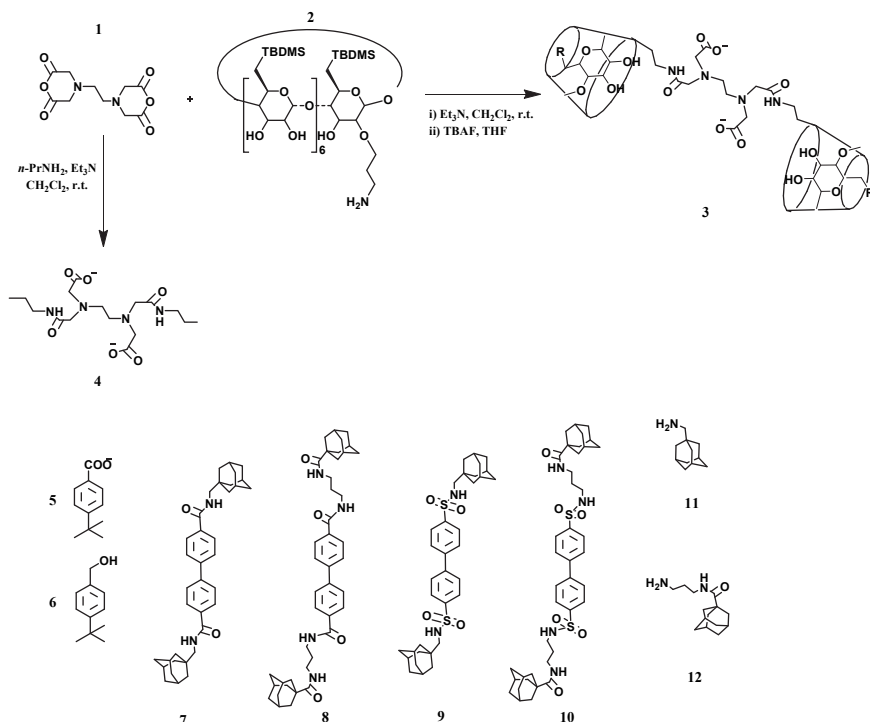


图 2 EDTA/ β -环糊精配体的合成路线及敏化客体分子
 Figure 2 Synthesis routes of EDTA/ β -cyclodextrin ligand and sensitized guest molecules

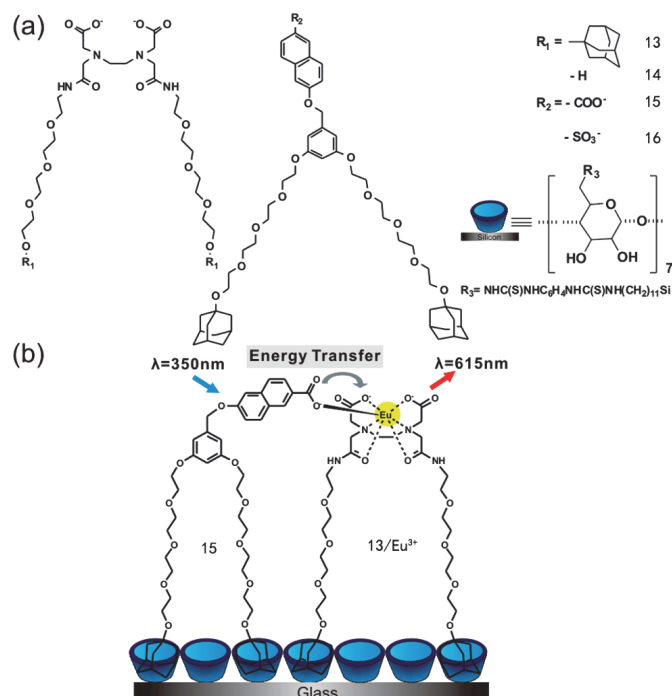


图 3 β -环糊精 SAM 上超分子复合物的敏化 Eu^{3+} 发光示意图
 Figure 3 Schematic illustration sensitized Eu^{3+} luminescence of the supramolecular structure on a β -cyclodextrin SAM^[41]. Reprinted with permission from Ref. 41 Copyright (2009) American Chemical Society

强配位能力, 它阻止了萘和 $\mathbf{13}\text{-Eu}^{3+}$ 的 Eu^{3+} 中心的能量转移, 因此, 如图 4 所示, 红色荧光消失了同时恢复了蓝色荧光. 该检测限非常低, 仅在 $200\text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ DPA 存在情况下即可. 这是第一个利用稀土超分子组装体进行

荧光比率检测 DPA 的示例. 另外, 他们^[43]利用前期基于环糊精构筑的稀土发光超分子体系研究了界面上多价相互作用中由竞争驱动的配体交换的非线性放大过程. 如图 5 所示, 他们将具有金刚烷的第五代聚(丙烯亚胺)

树状大分子(G5-PPI-(Ad)₆₄)在预先制备好的环糊精玻璃板上进行微接触印刷(μ CP)用于在受体表面上生成可作为良好图像对比度和定量强度评估的背景表面图案,无图案区域可以从溶液中固定 **13-Eu³⁺** 和 **15**. 如果孵育的溶液中不存在环糊精,通过光学性质的观察 **13-Eu³⁺**/**15** 配合物的形成与溶液组成成线性相关,而当有环糊精存在下,促进了热力学平衡,加速了非配位配体 **13-Eu³⁺** 和 **15** 的解吸,观察到了强的非线性放大作用. 该文章所描述的模型展示了多重独立的交互作用是如何提供一个集体选择机制的.

2006年, Liu 课题组^[44]报道了 β -环糊精修饰的吡啶二羧酸,其合成路线如图 6 所示. 首先,通过 β -环糊精与对甲苯磺酰氯、乙二胺进行逐步反应得到氨基修饰的 β -环糊精,然后与吡啶二羧酸通过酰胺缩合反应,制备吡啶-2,6-二甲酰胺桥连的双(β -环糊精). 众所周知,吡啶二羧酸与镧系稀土离子具有强配位能力,他们用这种化合物与镧系稀土离子及 C₆₀ 构筑了一个能量传递体系. 吡啶-2,6-二甲酰胺桥连的双(β -环糊精)既具有 Ln(III) 配位的吡啶-2,6-二甲酰胺基团,又具有两个用于结合客体

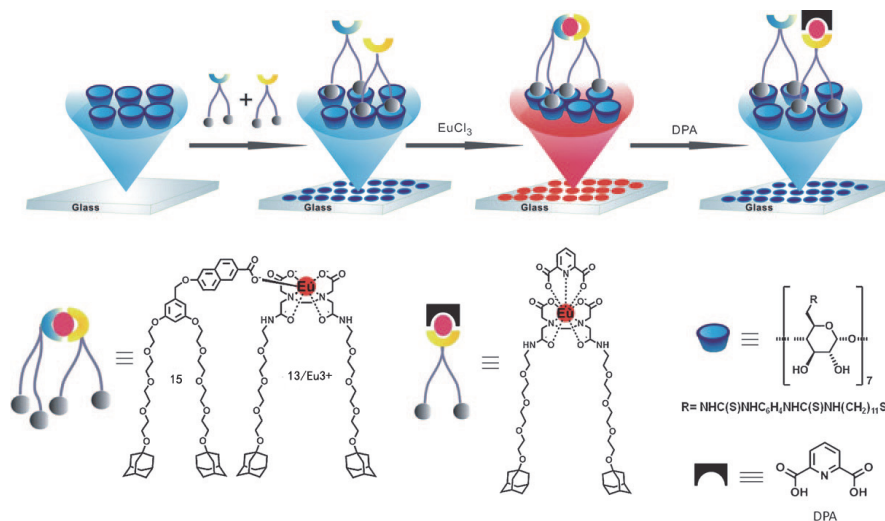


图 4 超分子组装和炭疽生物标志物 DPA 检测的示意图

Figure 4 Schematic illustration of the supramolecular assembly and the detection of the anthrax biomarker DPA^[42]. Reprinted with permission from Ref. 42 Copyright (2010) Wiley-VCH

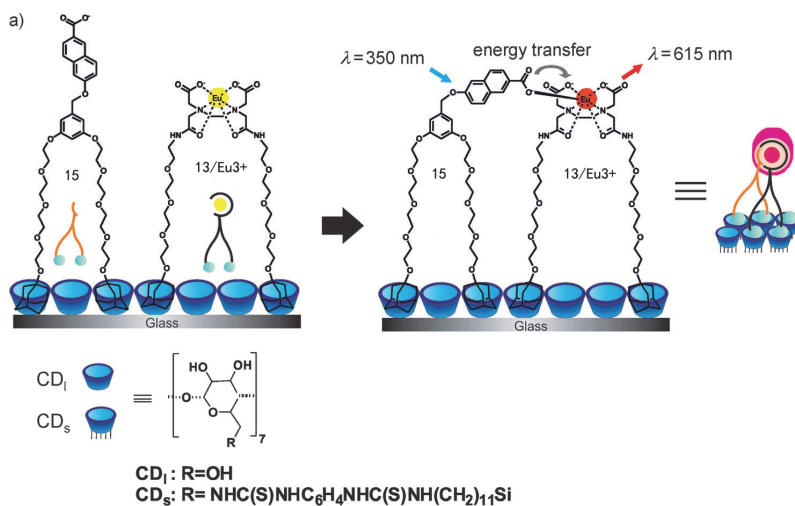


图 5 CD 单层上超分子组装体的分子结构以及样品制备过程的示意图

Figure 5 Molecular structure of the supramolecular assembly on a CD monolayer and schematic illustration of sample preparation procedures^[43]. Reprinted with permission from Ref. 43 Copyright (2013) Wiley-VCH

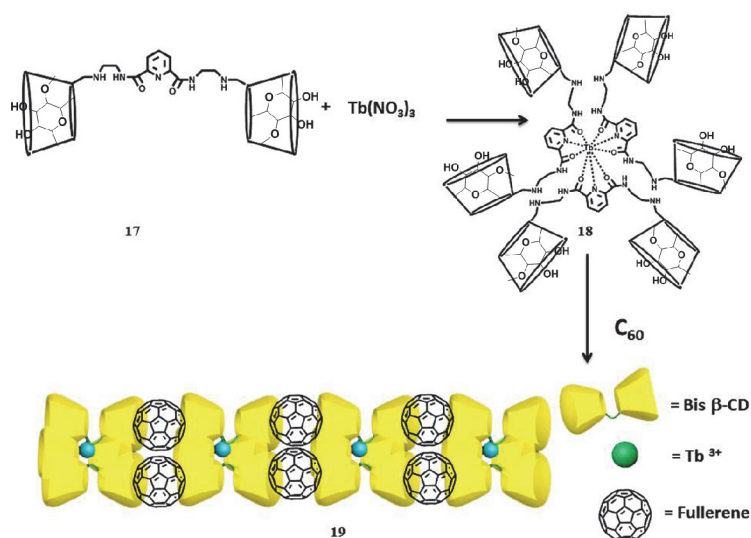


图6 CD-Tb 聚合物 18 与 C_{60} 构筑组装体 19 的示意图

Figure 6 The schematic illustration of the assembly 19 from the CD-Tb polyad 18 with C_{60}

的环糊精腔, 因此, 可以构建基于镧系元素发光的超分子组装体. 他们通过吡啶二羧酸与 $Tb(III)$ 的配位, 两个环糊精腔和 C_{60} 端到端包结, 构建了具有许多发光和光敏 C_{60} 单元的有序纳米超分子结构的 CD-Tb 聚合物(如图6所示). 进一步的研究表明, 吡啶-Tb- C_{60} 的分子内能量转移过程在紫外光下实现了荧光的改变. 鉴于镧系元素的发光和 C_{60} 的优异性能, 该组装体在生物学和纳米技术中具有许多潜在应用.

3 智能材料

智能材料(smart material), 是一种可以对外部刺激(例如机械力, pH, 光和磁场)进行立即感知, 并能够作出适当响应的新型功能材料^[45-48]. 该类材料在多种领域(包括智能逻辑电路、生物医药和光电设备等)中受到越来越多的关注, 尤其光响应系统. 光具有远程控制、技术成熟等特点, 并且还具有很高的空间和时间分辨率, 因此可以说是最有利的刺激之一^[49-51].

超分子发光凝胶在生物学传感、成像、诊断和打印方面的重要作用已被广泛研究^[2,52-54]. 同时, 基于镧系元素发光的器件具有独特的发光特性而受到高度关注, 因此将镧系元素与超分子凝胶结合使用将具有更好的性能. Li 等^[55]报道了一种基于环糊精的智能镧系发光水凝胶, 可以在溶胶-凝胶相变过程中对其进行远程控制(图7). 作者通过长烷基链将吡啶二羧酸连接至 α -环糊精, 一方面, 吡啶二羧酸能够与不同的镧系金属离子配位, 从而使水凝胶具有广泛的发光性; 另一方面, 将具有胍基修饰的偶氮苯用作光敏基团, 并通过主-客体相互作用键合 α -环糊精. 而胍基官能团结合到带负电的锂皂石基质表面以连接有机和无机组分构筑了有机无机杂化的超分子水凝胶. 更有趣的是, 紫外光照可以使偶

氮苯发生光致异构化, 使其与 α -环糊精解离, 破坏了凝胶体系中主客体相互作用, 最终导致发光杂化水凝胶发生可逆的光控溶胶-凝胶相变. 这为智能发光软材料的设计和制备提供了一种新方法, 这些材料可能在非柔性和自修复照明设备和生物医学中具有潜在的应用.

多色发光, 特别是白光发射, 由于优异的色彩保真度和低色彩失真, 在固态照明和显示介质中具有多种应用^[56-57]. 通常, 利用几种互补发光颜色荧光团的混合实现多色包括白色的发光是常用手段^[58-60], 而超分子体系的动态可逆性和分子组装策略为多色发光材料的智能化提供了非常重要的手段. 近期, Liu 课题组^[61]将具有光响应基团葱修饰在吡啶二羧酸配体上, 通过与稀土 Eu 以及 γ -CD 构筑了光可调的水溶性超分子组装体(如图8所示). 该组装体有双重发射性质, 即 Eu(III) 的红光发射和葱修饰吡啶二羧酸的蓝光发射. 通过可控地调节光照时间, 超分子组装体可以在水溶液和固体膜中发出各种颜色的荧光, 并实现了活细胞内的白光成像. 这使得光调控多色组装体具有潜在的应用前景, 为信息处理和生物成像提供新的策略.

水凝胶在生物医学中得到了广泛的应用, 例如在骨骼和组织再生基质以及用于治疗晚期前列腺癌的药物输送系统等方面都获得了临床和商业上的成功^[62-63]. 具有光刺激响应性的动态超分子水凝胶可以在时空控制下进行特异性给药. 为了规避紫外激发带来的细胞毒性, Capobianco 等^[64]通过在偶氮苯改性的聚(丙烯酸)共聚物和脱氧胆酸盐- β -CD 作为交联剂组成的超分子水凝胶中掺杂 $LiYF_4:Tm^{3+}/Yb^{3+}$ UCNPs 一起使用, 该水凝胶在近红外 980 nm 激发下通过将偶氮苯从反式转变为顺式, 诱导偶氮苯从环糊精腔中解离, 进而实现凝胶-溶胶转变(如图9).

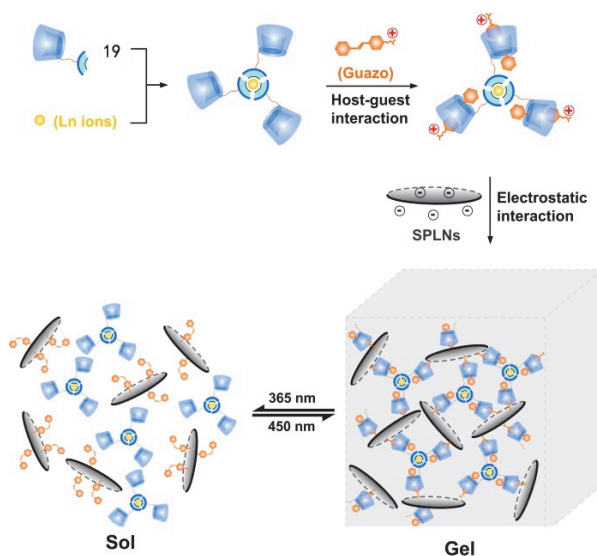


图7 分子结构、制备路线和光响应性超分子水凝胶的光诱导溶胶-凝胶相变的示意图

Figure 7 The schematic illustration of molecular structures, prepare routes, and the photoinduced sol-gel phase of the photoresponsive supramolecular hydrogels^[55]. Reprinted with permission from Ref. 55 Copyright (2017) Wiley-VCH

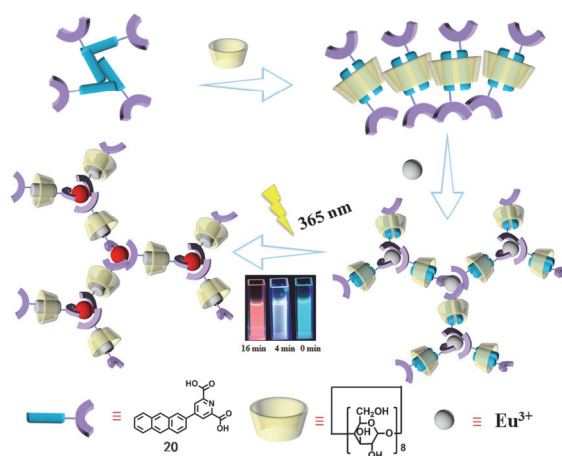


图8 环糊精/蒽/Eu³⁺超分子组装和光可调多色镧系元素发光的分子结构示意图

Figure 8 Schematic illustration of the molecular structures of cyclodextrin/anthracene/Eu³⁺ supramolecular assembly and photo-tunable multicolor lanthanide luminescence

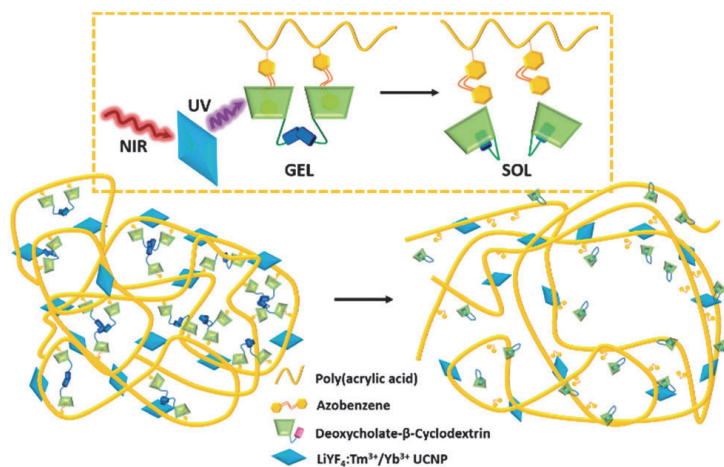


图9 NIR 激光调控凝胶溶胶转变示意图

Figure 9 Schematic illustration of NIR laser-regulated gel-sol transformed^[64]. Reprinted with permission from Ref. 64 Copyright (2018) The Royal Society of Chemistry

4 上转换发光

上转换发光(Upconversion luminescence, UCL)是一种低能光,通常是近红外(NIR),通过两个或多个低能光子的多次连续吸收,转化为高能量可见光的过程^[65-66].利用 980 nm 连续波激发下的 f-f 跃迁,镧系元素离子掺杂的上转换纳米粒子作为生物成像探针表现出独特的 UCL 优势,如 500 nm 的大反斯托克斯位移、无生物样品自发荧光、深度穿透、无光漂白、无闪烁、高光稳定性以及低细胞毒性等特点,并因其在 3D 显示、光伏、传感和生物学中的潜在应用而受到了广泛的关注^[67-72].

Li 等^[73]通过超分子手段开发了一种简单、快速且有效的水溶性稀土上转换纳米粒子(UCNPs)合成方法,以金刚烷乙酸为配体,制备了金刚烷乙酸修饰的高转化率纳米荧光粒子 NaYF₄:18%Yb, 2%Er (UCNPs-Ad),然后将制得的 UCNPs-Ad 分散在乙醇和水的混合溶液中,通过加入主体化合物 β -CD 进行自组装,将疏水性高结晶 UCNPs 引入到水中(如图 10).与已有的两步合成策略相比,该方法后处理简单(只需搅拌或摇动),反应时间短(20 s),转化率高(>95%)等优点.值得注意的是,该组装体由于具有低细胞毒性和优异的上转换发光性质表现出了良好的生物成像能力.因此,这种自组装策略可能为制备用于生物应用的水溶性纳米颗粒提供了新的视角.

光动力治疗(PDT)是利用光敏剂在光照射下产生的活性氧(ROS),尤其是单线态氧(¹O₂)产生对癌细胞的毒性^[74-75].然而光穿透深度的限制是 PDT 中的主要挑战,因为大多数常用的光敏剂都是使用可见光甚至紫外线(UV)激发的,其皮肤穿透力很差限制了 PDT 在内部肿瘤治疗中的应用^[76-77].Wei 等^[78]利用羧酸化 β -环糊精(COOH- β -CD)修饰的 UCNPs 和金刚烷修饰的酞菁(Ad-ZnPc)通过主-客体相互作用进行组装,所得的 UCNPs/COOH- β -CD/Ad-ZnPc 组装体能够很好地分散在水中(如图 11).最重要的是,UCNPs 和 ZnPc 具有较短的距离可以实现 FRET.因此,该组装体可以通过 980 nm 强近红外光触发 ZnPc 的单线态氧的产生进而实现对癌细胞的 PDT 活性.

生物成像的造影剂在病变区域的累积较少,在网状内皮系统(RES)中的摄取较高是常见的问题.体内纳米粒子的组装改善了它们在肿瘤和发炎区域的富集.但是,由于 RES 吸收了纳米颗粒,肝脏和脾脏也发生了无法控制的组装,这可能会导致更高的生物成像背景和更严重的健康危害,并会妨碍临床应用.由于光调控具有相对较高的空间和时间精度从远处控制纳米材料的相互作用,可实现纳米材料体内时空可控的组装和解聚,来提高体内生物成像的信噪比和降低长期细胞毒性^[79-81].为了避免紫外光照射引起组织的快速衰减和光

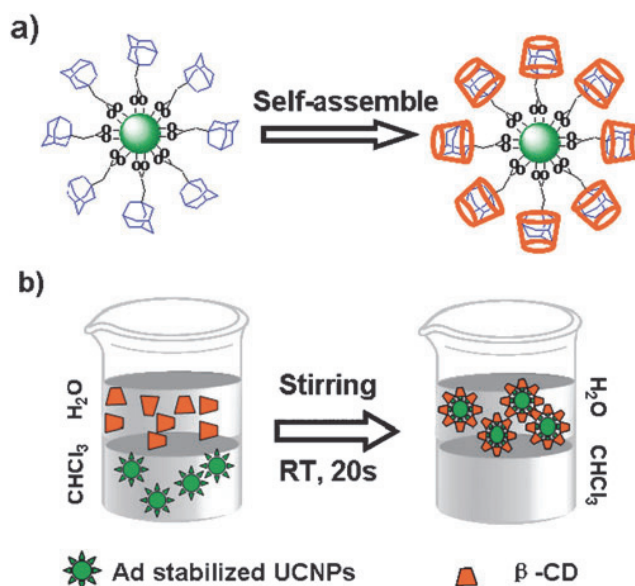


图 10 UCNPs-Ad 与 β -CD 相互作用的自组装(a)和相转移(b)的示意图
Figure 10 Schematic illustration of self-assembly (a) and phase transfer (b) of UCNPs-Ad interaction with β -CD^[73]. Reprinted with permission from Ref. 73 Copyright (2010) The Royal Society of Chemistry

损伤, Zhang 等^[82]利用偶氮苯修饰镧系上转换纳米粒子(UCNP@Azo)和环糊精修饰下转换纳米探针(DCNP@ β -CD)的主客体作用,构建了一种有效的 NIR 调控纳米材料在体内组装和解聚的策略.在 980 nm 的近红外照射下,UCNPs 可以将近红外光转化为紫外光和蓝光,触发偶氮在顺式和反式之间的转化,诱导 UCNP@Azo 与 DCNP@ β -CD 之间的解聚(图 12).另一方面,DCNP 可以在 808 nm NIR 激发下在第二个近红外区域(NIR-II, 1000~1700 nm)实现 1060 nm 的有效发射(图 12).这种新颖的超分子策略,与单次注射策略相比,提升了造影剂在肿瘤处的积聚以及保留时间,改善了信噪比.

汞离子(Hg²⁺)是一种剧毒离子,在人体内蓄积,对神经系统造成严重损害.因此,对体内 Hg²⁺进行敏感、高效的监测具有重要意义.传统的发光材料具有一些局限性,如发射寿命很短(小于 100 ns),这很难与生物样品中的其他短寿命自发荧光区分开,或者激发处于紫外很难实现活体应用^[83].基于镧系元素掺杂的 UCNPs 的纳米探针具有化学稳定性、深穿透深度和在生物样品中没有自发荧光,以及大的斯托克斯位移等优点在生物标记方面具有巨大的前景. Zhang 等^[84]利用 α -环糊精与油酸包裹的高上转换效率 UCNPs(NaYF₄: 20%Yb, 1.8%Er, 0.5%Tm)通过主客体相互作用制备出亲水的 UCNPs(如图 13),随后负载对 Hg²⁺响应的噻唑衍生物 **21** 得到三层纳米结构 **21**-UCNP. 以 540 nm 与 803 nm 的上转换发光强度比值(I_{540}/I_{803})作为检测信号,实验结果证明了随着 Hg²⁺量的增加,540 nm 的强度会逐渐恢复.此外,制备的 UCNPs 还能监测活细胞内的 Hg²⁺.

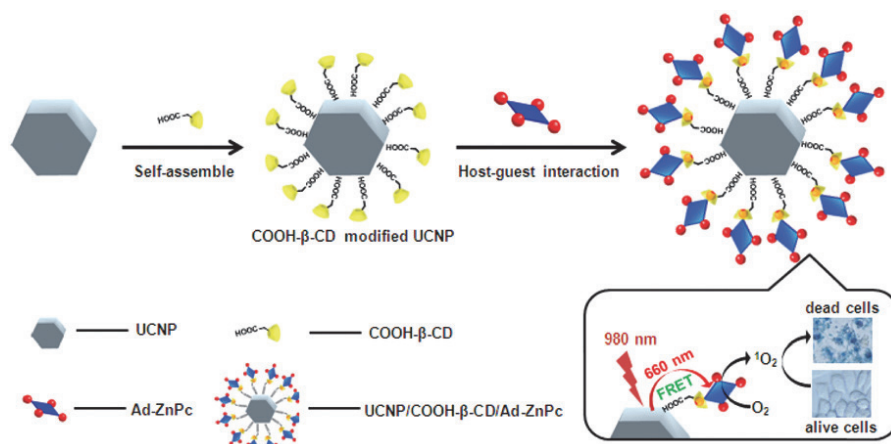


图 11 NIR 触发 PDT 的 COOH- β -CD/UCNPs/Ad-ZnPc 超分子组装体的示意图

Figure 11 Schematic illustration of COOH- β -CD/UCNPs/Ad-ZnPc used as an NIR-triggered PDT supramolecular assembly^[78]. Reprinted with permission from Ref. 78 Copyright (2016) The Royal Society of Chemistry

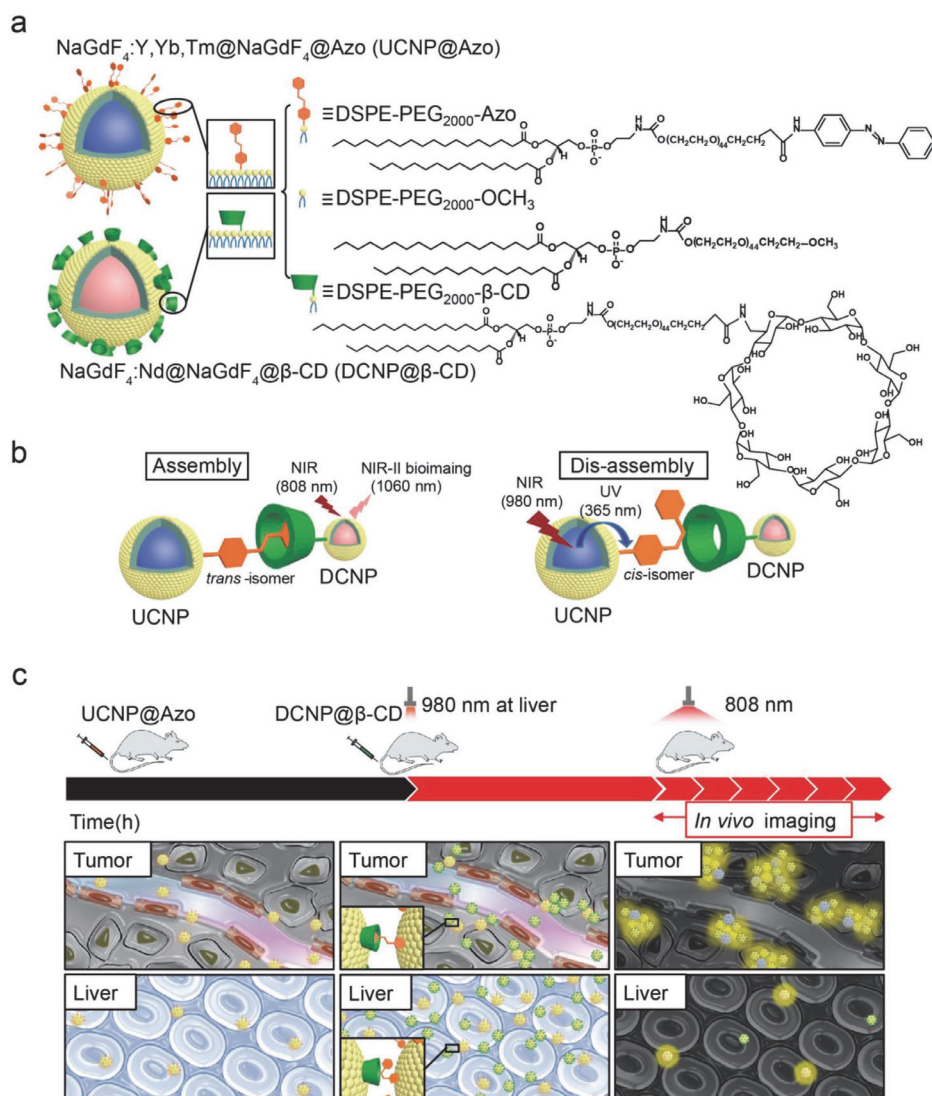


图 12 用于稳定和准确的 NIR-II 生物成像纳米探针的组装和近红外激光调控组装示意图: (a) 偶氮苯(Azo)修饰的 NaGdF₄ 和 β -CD 修饰 NaGdF₄ 的制备; (b) 超分子组装体组装与解组装的调控图示; (c) 体内细胞成像图示

Figure 12 Schematic illustration of assembly and NIR laser-regulated disassembly of nanoprobe for stable and accurate NIR-II bioimaging^[82]: (a) fabrication of azobenzene (Azo) modified NaGdF₄ and β -CD modified NaGdF₄; (b) the diagrams of photo-controlled supramolecular assembly and disassembly; (c) the diagrams of imaging *in vivo*. Reprinted with permission from Ref. 82 Copyright (2018) Wiley-VCH

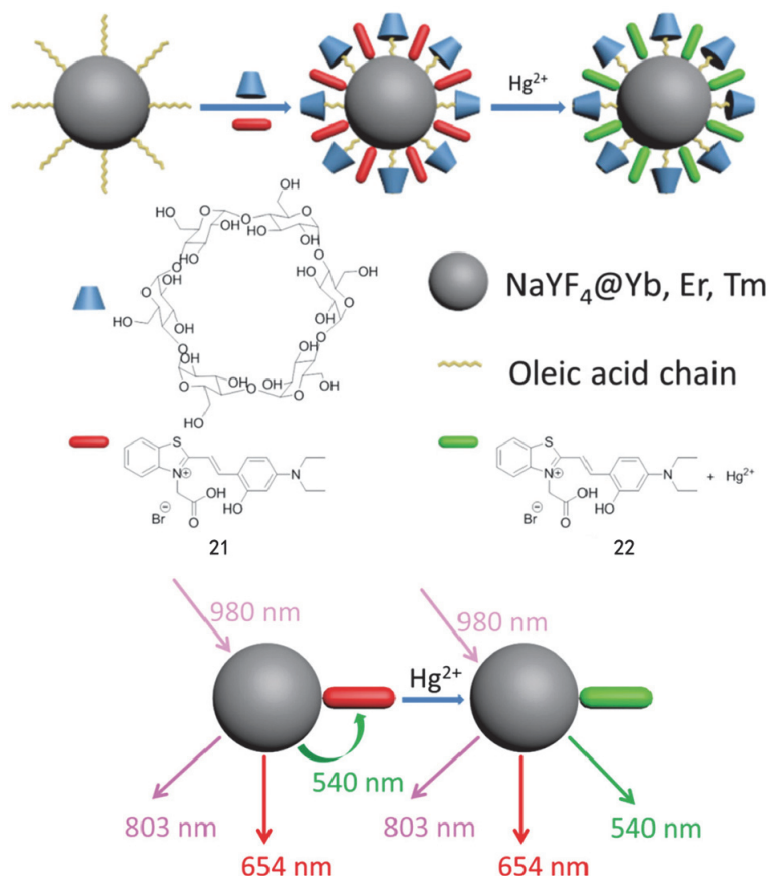


图 13 Hg^{2+} 检测的结构设计和可能机理的示意图

Figure 13 Schematic illustration of the structure design and proposed mechanism of Hg^{2+} detection^[84]. Reprinted with permission from Ref. 84 Copyright (2016) The Royal Society of Chemistry

5 磁共振成像

磁共振成像(MRI)是一种无创、无放射的技术,是当今医疗领域中最强大、最重要的诊断工具之一,其主要优点是深部组织穿透和高时空分辨率. MRI 在人体不同种类的软组织之间提供了很高的对比度,尤其适用于神经系统(大脑),肌肉骨骼、心血管和肿瘤成像. 在 MRI 中,强度取决于水质子的密度及其纵向(T1)和横向(T2)弛豫时间. 造影剂可用于增强水质子的弛豫,从而增加图像对比度. 由于高电子自旋($S=7/2$)和缓慢的电子弛豫, Gd^{3+} 是所有顺磁阳离子中最有效的弛豫剂. 为防止毒性, Gd^{3+} 必须与多齿配体螯合,形成可溶于水的热力学稳定和动力学惰性的生物相容性复合物,另一方面,大分子结构的造影剂可以减慢旋转速度增加弛豫度,同时可以增加血池保留和肿瘤的通透性并可以在单个分子中积累大量顺磁性离子^[85-87]. Kotek 等^[88]利用环糊精的生物相容性和低毒性与大环多胺的聚齿配体(DOTA)制备了基于 Gd 的中分子量高效 MRI 造影剂(如图 14).

分子成像在诊断和理解生物过程方面得到了越来越多的关注,开发多模态显像剂的目的在于利用单一显像剂的互补显像技术的优势,荧光成像具有很高的灵敏

度,可以检测细胞结构,将 MRI 与光学成像相结合确定体内结果和验证 MRI 结果是更为有效的^[89-90]. Hasenkopf 和 Vives 等^[91]提出了一种超分子方法,它结合了这两种策略的优点,设计了功能化 α -环糊精的聚轮烷(图 15)作为双峰成像探针. 他们首先分别合成了氟硼荧(BODIPY)荧光分子和 Gd^{3+} 配合物功能化的环糊精,通过主客体相互作用与聚铵链形成聚轮烷,得到具有荧光和 MRI 双重功能的双峰试剂,这种模块化的超分子组装为双峰(荧光和 MRI)成像应用提供了一个理想的平台. 与小分子相比,它改善了弛豫性,但作为定向机械异构体的统计混合物,它们的高毒性阻碍了它们在体内的应用. 随后,他们^[92]还设计并开发了一种新的多功能、五组分单异构聚轮烷,采用铜催化叠氮-炔环加成法,一锅合成了环糊精[3]轮烷(图 16). 与天然环糊精相比,这些轮烷类化合物显著改善了其相对于母体环糊精的特性,表明了这种超分子方法在核磁共振成像中的应用价值. 该轮烷保留了小分子在合成和表征方面的优势,同时其性能可与其他大分子媲美. 这种简单的超分子方法具有与常规共价策略可比的更多优势,例如模块化和多功能性.

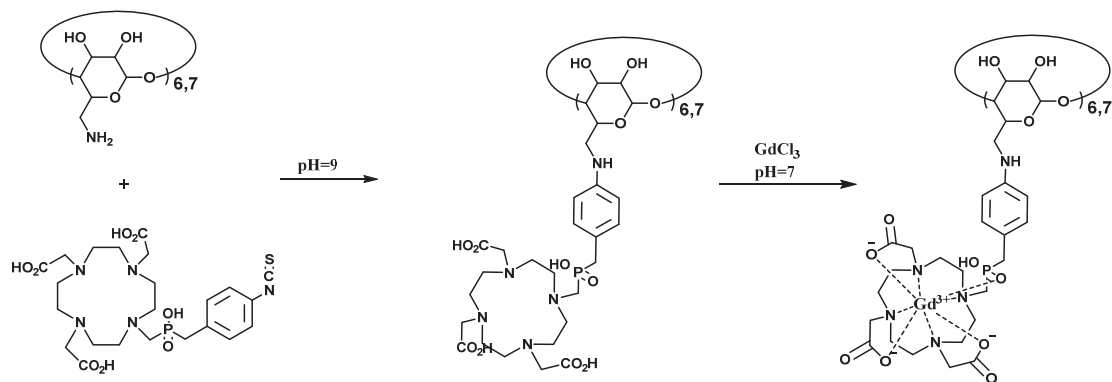


图 14 造影剂的合成路线
Figure 14 Synthetic route of the contrast agents

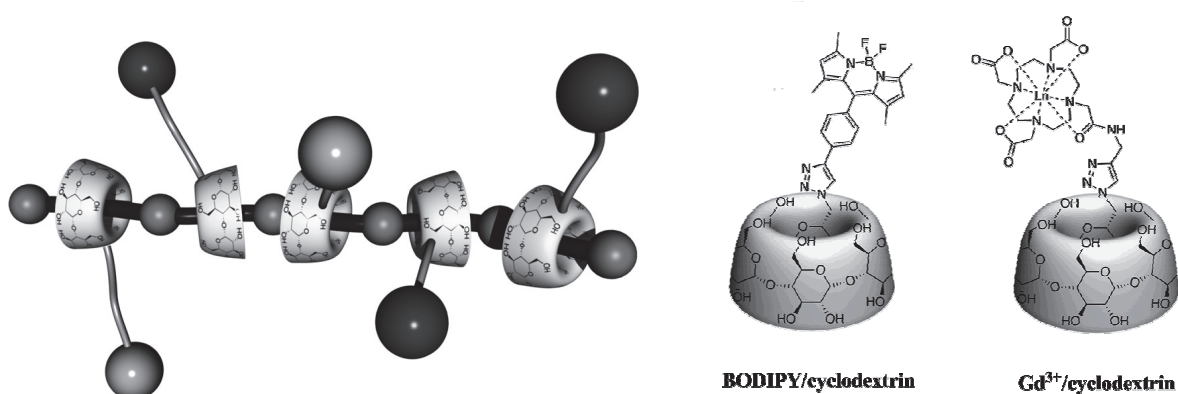


图 15 BODIPY/环糊精(灰色)和 Gd^{3+} /环糊精(黑色)聚轮烷的示意图

Figure 15 Schematic illustration of polyrotaxane of BODIPY/cyclodextrin (grey) and Gd^{3+} /cyclodextrin (black)^[91]. Reprinted with permission from Ref. 91 Copyright (2014) Wiley-VCH

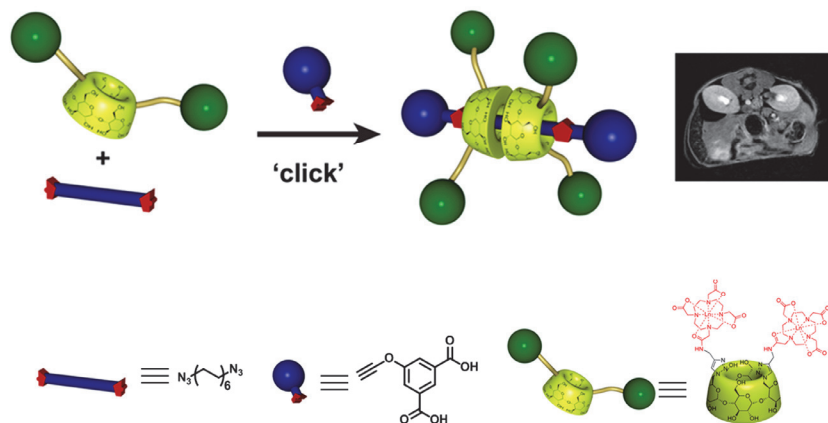


图 16 具有荧光和 MRI 功能环糊精[3]轮烷的示意图

Figure 16 Schematic illustration of cyclodextrin [3]rotaxanes with fluorescent and MRI functions^[92]. Reprinted with permission from Ref. 92 Copyright (2017) American Chemical Society.

6 结论

综上所述, 由于具有丰富的能级以及不同能级间的跃迁的镧系稀土元素, 展现出许多独特的性质, 如长的发光寿命、比较窄的发射、大的 Stokes 位移等而受到越来越多科学家的关注, 尤其具有优异发光性能的镧系稀

土元素掺杂材料应用范围极其广泛包括在生物传感、生物成像、光学材料、防伪等方面。另外, 环糊精作为一种多羟基的水溶性和生物兼容性的大环主体, 其具有疏水的空腔和亲水的外壁, 可以选择性包结各种功能性的有机、无机以及生物客体分子; 同时环糊精的 2、3 和 6

位具有较好的反应活性,也可以修饰不同的功能基团,这不仅能够拓展分子识别能力,而且在组装方面可以形成多种功能性的超分子体系,在生物医药材料领域也有着广泛的应用前景.那么,采用超分子手段结合稀土元素和环糊精的特有性质构筑稀土超分子组装体,不仅简化复杂的合成步骤,更赋予稀土组装体优异的动态可逆调控性能,因此,将大环与稀土元素相结合构筑超分子发光材料成为该领域的前沿热点.

镧系稀土元素发光仍然具有不可估量且未触及的空间,无论是在基础水平还是在应用水平上,它都能扩展并产生令人兴奋的结果.然而,当使用有机配体时,目前的紫外光激发、水溶液中发光效率的提升以及如何实现稀土发光材料的智能化等仍然是一个真正的挑战,展望未来,随着超分子科学研究的不断完善,希望环糊精/稀土超分子发光材料能够在更广阔的领域发挥出无可估量的作用.

作者简介



周维磊, 2019年获南开大学博士学位,目前在内蒙古民族大学化学与材料学院工作,主要的研究方向为超分子化学和功能材料的研究.



陈湧, 博士, 南开大学教授, 2001年获南开大学博士学位. 主攻基于环糊精方面的物理有机化学, 2002年, 应法国国家科学研究中心邀请, 去ENS在Pierre Sinay教授的指导下从事博士后研究工作. 此期间, 主要是进行基于环糊精合成和新体系的研究. 2003年底来到南开大学超分子化学实验室任副教授, 2010年晋升为教授, 同年获新世纪优秀人才支持.



刘育, 博士, 南开大学教授, 主要从事有机超分子化学的研究, 1994年教育部跨世纪人才, 1996年获国家杰出青年科学基金资助, 1997年被授予天津市授衔专家, 2000年教育部“长江学者奖励计划”特聘教授, 并入选人事部“百千万人才工程”,

2010年中国侨界贡献奖, 2012年全国优秀科技工作者, 2006年和2011年分别两次任国家973重大研究计划项目首席科学家.

References

- [1] Bünzli, J.-C.G. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 53.
- [2] Eliseeva, S. V.; Bünzli, J.-C. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 189.
- [3] Bünzli, J.-C. G.; Piguet, C. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 1048.
- [4] Faulkner, S.; Pope, S. J. A.; Burton-Pye, B. P. *Appl. Spectrosc. Rev.* **2005**, *40*, 1.
- [5] Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371.
- [6] Molander, G. A.; Romero, J. A. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2161.
- [7] Bettencourt-Dias, A.; Barber, P. S.; Bauer, S. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 6987.
- [8] McMahon, B. K.; Gunnlauugsson, T. J. *Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10725.
- [9] Kotova, O.; Bradberry, S. J.; Savyasachi, A. J.; Gunnlauugsson, T. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 16377.
- [10] Binnemans, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4283.
- [11] Hu, S.-J.; Guo, X. Q.; Zhou, L.-P.; Cai, L.-X.; Sun, Q.-F. *Chinese J. Chem.* **2019**, *37*, 657.
- [12] Guan, X.; Li, Z.; Wang, L.; Liu, M.; Wang, K.; Yang, X.; Li, Y.; Hu, L.; Zhao, X.; Lai, S.; Lei, Z. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 1278 (in Chinese). (关晓琳, 李志飞, 王林, 刘美娜, 王凯龙, 杨学琴, 李亚丽, 胡丽丽, 赵小龙, 来守军, 雷自强, 化学学报, **2019**, *77*, 1278.)
- [13] Liu, M.; Wu, Q.; Shi, H.; An, Z.; Huang, W. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 246 (in Chinese). (刘明丽, 吴琪, 史慧芳, 安众福, 黄维, 化学学报, **2018**, *76*, 246.)
- [14] Liu, Y.; Chen, Y. *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 681.
- [15] Liu, Y.; Chen, Y. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 495.
- [16] Chen, Y.; Huang, F.; Li, Z. T.; Liu, Y. *Sci. China Chem.* **2018**, *61*, 879.
- [17] Phua, S. Z. F.; Yang, G.; Lim, W. Q.; Verma, A.; Chen, H.; Thanabalu, T.; Zhao, Y. *ACS Nano* **2019**, *13*, 4742.
- [18] Phua, S. Z. F.; Xue, C.; Lim, W. Q.; Yang, G.; Chen, H.; Zhang, Y.; Wijaya, C. F.; Luo, Z.; Zhao, Y. *Chem. Mater.* **2019**, *31*, 3349.
- [19] Chen, H.; Zeng, X.; Tham, H. P.; Phua, S. Z. F.; Cheng, W.; Zeng, W.; Shi, H.; Mei, L.; Zhao, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 7641.
- [20] Zhang, Y.; Chen, Y.; Li, J.-J.; Liang, L.; Liu, Y. *Acta Chim. Sinica* **2018**, *76*, 622 (in Chinese). (张依, 陈湧, 李晶晶, 梁璐, 刘育, 化学学报, **2018**, *76*, 622.)
- [21] Liu, Y.; Chen, Y.; Zhang, H.-Y. *Handbook of Macrocyclic Supramolecular Assembly*, Springer, Singapore, **2020**.
- [22] Ma, X.; Wang, J.; Tian, H. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 738.
- [23] Turro, N. J.; Bolt, J. D.; Kuroda, Y.; Tabushi, I. *Photochem. Photobiol.* **1982**, *35*, 69.
- [24] Chen, H.; Ma, X.; Wu, S.; Tian, H. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014**, *53*, 14149.
- [25] Wu, H.; Zhu, L.; Zhao, Y.; Tian, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 11206.
- [26] Huang, Z.; Ma, X. *Cell Rep. Phys. Sci.* **2020**, *1*, 100167.
- [27] Li, J. J.; Chen, Y.; Yu, J.; Cheng, N.; Liu, Y. *Adv. Mater.* **2017**, *29*, 1701905.
- [28] Yu, X.; Liang, W.; Huang, Q.; Wu, W.; Chruma, J. J.; Yang, C. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 3156.
- [29] Lai, H.; Zhao, T.; Deng, Y.; Fan, C.; Wu, W.; Yang, C. *Chin. Chem. Lett.* **2019**, *30*, 1979.
- [30] Kanagaraj, K.; Xiao, C.; Rao, M.; Fan, C.; Borovkov, V.; Cheng, G.; Zhou, D.; Zhong, Z.; Su, D.; Yu, X.; Yao, J.; Hao, T.; Wu, W.; Chruma, J. J.; Yang, C. *iScience* **2020**, *23*, 100927.
- [31] Xu, W.; Liang, W.; Wu, W.; Fan, C.; Rao, M.; Su, D.; Zhong, Z.; Yang, C. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 16677.
- [32] Rao, M.; Kanagaraj, K.; Fan, C.; Ji, J.; Xiao, C.; Wei, X.; Wu, W.; Yang, C. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1680.
- [33] Zhang, Y.-M.; Han, M.; Chen, H.-Z.; Zhang, Y.; Liu, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 967.
- [34] Ma, X.; Tian, H. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 70.
- [35] Beutler, M.; Heintzmann, R. *Encyclopedic Reference of Genomics and Proteomics in Molecular Medicine*, Springer, Berlin, **2005**.
- [36] Willner, I.; Goren, Z. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, *24*, 1469.
- [37] Pikramenou, Z.; Nocera, D. G. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 532.
- [38] Pikramenou, Z.; Johnson, K. M.; Nocera, D. G. *Tetrahedron Lett.*

- 1993, 34, 3531.
- [39] Mortellaro, M. A.; Nocera, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7414.
- [40] Michels, J. J.; Huskens, J.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2056.
- [41] Hsu, S.-H.; Yilmaz, M. D.; Blum, C.; Subramaniam, V.; Reinhoudt, D. N.; Velders, A. H.; Huskens, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *472*, 12567.
- [42] Yilmaz, M. D.; Hsu, S.-H.; Reinhoudt, D. N.; Velders, A. H.; Huskens, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *122*, 6074.
- [43] Hsu, S.-H.; Yilmaz, M. D.; Reinhoudt, D. N.; Velders, A. H.; Huskens, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 714.
- [44] Liu, Y.; Chen, G.-S.; Chen, Y.; Zhang, N.; Chen, J.; Zhao, Y.-L. *Nano Lett.* **2006**, *478*, 2196.
- [45] Stuart, M. A. C.; Huck, W. T. S.; Genzer, J.; Muller, M.; Ober, C.; Stamm, M.; Sukhorukov, G. B.; Szleifer, I.; Tsukruk, V. V.; Urban, M.; Winnik, F.; Zauscher, S.; Luzinov, I.; Minko, S. *Nat. Mater.* **2010**, *9*, 101.
- [46] Orgiu, E.; Crivillers, N.; Herder, M.; Grubert, L.; Patzel, M.; Frisch, J.; Pavlica, E.; Duong, D. T.; Bratina, G.; Salleo, A.; Koch, N.; Hecht, S.; Samori, P. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 675.
- [47] Naumov, P.; Chizhik, S.; Panda, M. K.; Nath, N. K.; Boldyreva, E. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12440.
- [48] Zhang, L.; Ma, S.; Wang, H.; Liang, Y.; Zhang, Z. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 865 (in Chinese). (张澜, 马榛倩, 王寒冰, 梁云虹, 张志辉, 化学学报, **2020**, *78*, 865.)
- [49] Russew, M.-M.; Hecht, S. *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 3348.
- [50] Zhang, L.; Zhong, X.; Pavlica, E.; Li, S.; Klekachev, A.; Bratina, G.; Ebbesen, T. W.; Orgiu, E.; Samori, P. *Nat. Nanotechnol.* **2016**, *11*, 900.
- [51] Dong, H.; Zhu, H.; Meng, Q.; Gong, X.; Hu, W. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1754.
- [52] Gelebart, A. H.; Mulder, D. J.; Varga, M.; Konya, A.; Vantomme, G.; Meijer, E.; Selinger, R. L.; Broer, D. J. *Nature* **2017**, *546*, 632.
- [53] Aida, T.; Meijer, E.; Stupp, S. *Science* **2012**, *335*, 813.
- [54] Avestro, A.-J.; Belowich, M. E.; Stoddart, J. F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5881.
- [55] Li, Z.; Wang, G.; Wang, Y.; Li, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 2194.
- [56] Farinola, G. M.; Ragni, R. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3467.
- [57] D'Andrade, B. W.; Forrest, S. R. *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 1585.
- [58] Shang, M. M.; Li, C. X.; Lin, J. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1372.
- [59] Abbel, R.; Grenier, C.; Pouderoijen, M. J.; Stouwdam, J. W.; Leclere, P. E. L. G.; Sijbesma, R. P.; Meijer, E. W.; Schenning, A. P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 833.
- [60] Wang, J.; Li, X.; Chu, H.; He, J.; Chen, Z. *Chin. J. Org. Chem.* **2019**, *39*, 3399 (in Chinese). (王军, 李小成, 初红涛, 何进军, 陈志娇, 有机化学, **2019**, *39*, 3399.)
- [61] Zhou, W.; Chen, Y.; Yu, Q.; Li, P.; Chen, X.; Liu, Y. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3346.
- [62] Bessa, P. C.; Casal, M.; Reis, R. L. *J. Tissue Eng. Regener. Med.* **2008**, *2*, 81.
- [63] Hoffman, A. S. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2012**, *64*, 18.
- [64] Mandl, G. A.; Rojas-Gutierrez, P. A.; Capobianco, J. A. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 5847.
- [65] Auzel, F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 139.
- [66] Wang, F.; Liu, X. G. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 976.
- [67] Suyver, J. F.; Aebischer, A.; Biner, D. A.; Gerner, P.; Grimm, J.; Heer, S.; Kramer, K. W.; Reinhard, C.; Gudel, H. U. *Opt. Mater.* **2005**, *27*, 1111.
- [68] Yu, M. X.; Li, F. Y.; Chen, Z. G.; Hu, H.; Zhan, C.; Yang, H.; Huang, C. H. *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 930.
- [69] Wu, S. W.; Han, G.; Milliron, D. J.; Aloni, S.; Alton, V.; Talapin, D. V.; Cohen, B. E.; Schuck, P. J. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2009**, *106*, 10917.
- [70] Kumar, R.; Nyk, M.; Ohulchanskyy, T. Y.; Flask, C. A.; Prasad, P. N. *Adv. Funct. Mater.* **2009**, *19*, 853.
- [71] Huang, Q. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 968 (in Chinese). (黄清明, 化学学报, **2020**, *78*, 968.)
- [72] Xiong, L.; Fan, Y.; Zhang, F. *Acta Chim. Sinica* **2019**, *77*, 1239 (in Chinese). (熊麟, 凡勇, 张凡, 化学学报, **2019**, *77*, 1239.)
- [73] Liu, Q.; Li, C.; Yang, T.; Yi, T.; Li, F. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 5551.
- [74] Rong, P.; Yang, K.; Srivastan, A.; Kiesewetter, D. O.; Yue, X.; Wang, F.; Nie, L.; Bhirde, A.; Wang, Z.; Liu, Z. *Theranostics* **2014**, *4*, 229.
- [75] Li, H.; Song, S. X.; Wang, W.; Chen, K. Z. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 16081.
- [76] Tian, G.; Ren, W.; Yan, L.; Jian, S.; Gu, Z.; Zhou, L.; Jin, S.; Yin, W.; Li, S.; Zhao, Y. *Small* **2013**, *9*, 1929.
- [77] Chen, Q.; Wang, C.; Cheng, L.; He, W.; Cheng, Z.; Liu, Z. *Bio-materials* **2014**, *35*, 2915.
- [78] Wang, A.; Jin, W.; Chen, E.; Zhou, J.; Zhou, L.; Wei, S. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 3853.
- [79] Fang, J.; Nakamura, H.; Maeda, H. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2011**, *63*, 136.
- [80] Torchilin, V. *Adv. Drug Delivery Rev.* **2011**, *63*, 131.
- [81] Zhang, C.; Ni, D.; Liu, Y.; Yao, H.; Bu, W.; Shi, J. *Nat. Nanotechnol.* **2017**, *12*, 378.
- [82] Zhao, M.; Li, B.; Wang, P.; Lu, L.; Zhang, Z.; Liu, L.; Wang, S.; Li, D.; Wang, R.; Zhang, F. *Adv. Mater.* **2018**, 1804982.
- [83] Gonçalves, M. S. T. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 190.
- [84] Gu, B.; Zhou, Y.; Zhang, X.; Liu, X.; Zhang, Y.; Marks, R.; Zhang, H.; Liu, X.; Zhang, Q. *Nanoscale* **2016**, *8*, 276.
- [85] Caravan, P.; Ellison, J. J.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2293.
- [86] Geraldes, C. F. G. C.; Laurent, S. *Contrast Media Mol. Imaging* **2009**, *4*, 1.
- [87] Cabella, C.; Geninatti, C. S.; Corpillo, D.; Barge, A.; Ghirelli, C.; Bruno, E.; Lorusso, V.; Uggeri, F.; Aime, S. *Contrast Media Mol. Imaging* **2006**, *1*, 23.
- [88] Kotková, Z.; Helm, L.; Kotek, J.; Hermanna, P.; Lukeš, I. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 13509.
- [89] Weissleder, R.; Pittet, M. J. *Nature* **2008**, *452*, 580.
- [90] Mart-Bonmat, L.; Sopena, R.; Bartumeus, P.; Sopena, P. *Contrast Media Mol. Imaging* **2010**, *5*, 180.
- [91] Fredy, J. W.; Scelle, J.; Guenet, A.; Morel, E.; de Beaumais, S. A.; Menand, M.; Marvaud, V.; Bonnet, C. S.; Toth, E.; Sollogoub, M.; Vives, G.; Hasenknopf, B. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10915.
- [92] Fredy, J. W.; Scelle, J.; Ranniceanu, G.; Doan, B.-T.; Bonnet, C. S.; Toth, E.; Menand, M.; Sollogoub, M.; Vives, G.; Hasenknopf, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1136.

(Cheng, B.)