

# 手性单 Schiff 碱大环对青霉胺对映体识别研究

田小茂 林悦群 朱菡 黄超\* 朱必学\*

(贵州省大环化学及超分子化学重点实验室 贵州大学 贵阳 550025)

**摘要** 大量手性药物分子均具有 *D*-和 *L*-对映异构体, 呈镜像结构的对映体通常表现出截然不同的生理学反应. 青霉胺(Pen)是从青霉素中获取的一种常见的手性药物, 研究者为了实现这两种对映异构体严格区辨和分析一直在不断付出努力. 基于含有 NH 功能基的手性席夫碱大环化合物具有合成条件温和、结构收敛的优点, 本工作报道了含 NH 功能基的手性单 Schiff 碱大环对映异构体的合成( $C_R$  和  $C_S$ )及其对小分子青霉胺对映体(*D*-Pen 和 *L*-Pen)的键合作用及对映体识别选择性. 通过 X 射线单晶衍射技术解析了单 Schiff 碱大环对映异构体的晶体结构, 结果表明这两个大环对映体均具有扭曲的非平面构型, 环状骨架中与环己基手性碳相连的亚胺(NH)质子均指向环腔内侧. 采用紫外可见光吸收光谱(UV-Vis)和核磁共振氢谱( $^1\text{H}$  NMR)滴定技术对手性大环与青霉胺对映体之间相互作用行为进行考察, 表明手性大环与青霉胺不同对映体键合比均为 1 : 1, 键合常数接近  $10^7 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ , 电喷雾电离质谱法(ESI-MS)表征观察到大环与青霉胺按 1 : 1 键合的缔合物  $[\text{C-Pen}+\text{H}]^+$  的分子离子峰.  $^1\text{H}$  NMR 滴定表明手性大环与青霉胺对映体之间的缔合源于大环结构中不对称 NH 功能基与青霉胺对映体之间形成分子间氢键作用. 通过手性大环与青霉胺对映异构体之间的键合常数比较, 表明大环  $C_R$  对 *L*-Pen 具有更高的选择性键合能力, 而  $C_S$  则对 *D*-Pen 表现出更高的选择性键合能力, 选择性键合常数比均接近 2 倍. 进一步通过圆二色光谱(CD)滴定考察, 阐释了手性大环与青霉胺对映体选择性键合作用能力与两者之间对映体结构的手性匹配性质密切相关, 主体大环对与其手性相匹配青霉胺对映体表现出较高的键合作用能力, 而与手性不相匹配的青霉胺对映体键合作用则相对较弱.

**关键词** 手性单 Schiff 碱大环; 青霉胺; 对映体; 氢键; 圆二色光谱(CD); 对映选择性

## Enantiomers Identification of Penicillamine by Chiral Mono-Schiff Base Macrocycles

Tian, Xiaomao Lin, Yuequn Zhu, Han Huang, Chao\* Zhu, Bixue\*

(Key Laboratory of Macrocyclic and Supramolecular Chemistry of Guizhou Province, Guizhou University, Guiyang 550025, China)

**Abstract** A large number of chiral drug molecules have a chiral structure containing both *D*- and *L*-enantiomers, leading to the mirror image arrangements of the two forms eliciting quite different physiological responses. Penicillamine (Pen) is a common chiral drug that is obtained from penicillin, and researchers have been making continuous efforts to achieve rigorous analysis and discrimination of the two enantiomers. Based on chiral Schiff base macrocycles containing NH functionalities have the advantages of mild synthesis conditions and convergence of structural arrangement. Here we report two enantiomers of the mono-Schiff base macrocycle containing chiral NH moiety in the cyclic structure ( $C_R$  and  $C_S$ ), and the binding affinity and enantioselectivity of the cyclic enantiomers toward small molecules penicillamine (*D*-Pen and *L*-Pen). The crystal structures of the mono-Schiff base cyclic enantiomers were determined by X-ray diffraction analysis, and the results show that the two cyclic enantiomers exhibit twisted non-planar conformation, in which the chiral NH proton points to the inside of the ring cavity. The interactions between different enantiomers of the chiral macrocycle and penicillamine were investigated by ultra-violet visible (UV-Vis) and hydrogen nuclear magnetic resonance ( $^1\text{H}$  NMR) titration, and the results show that the chiral macrocycle binds with the enantiomers of penicillamine with a bonding ratio of 1 : 1, binding constants around  $10^7 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}$ , and the complexes of  $[\text{C-Pen}+\text{H}]^+$  can be easily formed and detected by electrospray ionization-mass spectrometry (ESI-MS). The interactions between different enantiomers of the chiral macrocycle and penicillamine are attributed to the intermolecular hydrogen bonding of enantiomers by the asymmetrical chiral NH moiety in the mono-Schiff base macrocycle. Comparison of bonding constants based on the chiral macrocycle binds with the enantiomers of penicillamine, the results show that the chiral  $C_R$  exhibits higher enantioselectivity for *L*-Pen, while  $C_S$  exhibits the higher enantioselectivity for *D*-Pen, with a binding constant ratio around 2, respectively. Further, investigation of circular dichroism (CD) spectroscopic titration indicate that the penicillamine with the same chirality as the host macrocycle binds stronger with the host than its enantiomer with the host.

\* E-mail: chuang1@gzu.edu.cn; bxzhu@gzu.edu.cn

Received September 25, 2022; published December 12, 2022.

**Supporting information** for this article is available free of charge via the Internet at <http://sioc-journal.cn>.

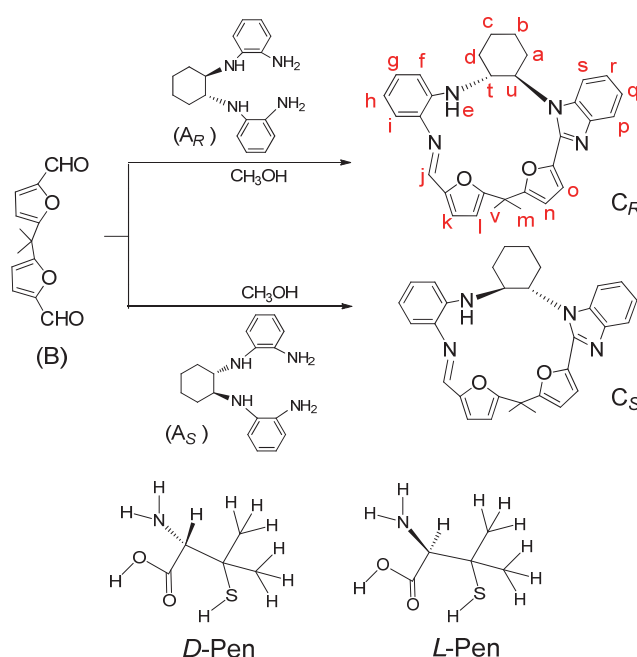
Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 21961007).

项目受国家自然科学基金(No. 21961007)资助.

**Keywords** chiral mono-Schiff base macrocycle; penicillamine; enantiomer; hydrogen bonding; circular dichroism spectra; enantioselectivity

## 1 引言

具有氢键供体 NH 基团的大环化合物合成及其在主客体识别和超分子化学研究领域一直是研究的热点, 含脲基<sup>[1-2]</sup>、酰亚胺基<sup>[3-7]</sup>的大环合成、组装及阴离子识别研究方面不断取得进展, 但迄今报道的含 NH 功能基的人工大环受体中, 绝大多数大环结构本身没有手性特征, 一定程度上限制了含 NH 基团结构的大环在生物分子或药物分子识别及探针方面的性质考察<sup>[8-10]</sup>. 我们知道, 手性化合物广泛存在于具有生物活性的天然产物以及药物分子中<sup>[11-12]</sup>, 大多数药物分子是手性的, 其中不同构型的手性分子往往表现出不同甚至截然相反的生理活性, 针对药物手性对映体分析与分离, 及其药理、毒性方面的研究一直受到关注<sup>[13-22]</sup>. 青霉胺 (Penicillamine) 是一种常见的手性药物, 研究表明它的两种对映体 (*D*-和 *L*-Pen) 生理药效显著差异, *D*-Pen 可用于治疗胱氨酸尿症和类风湿性关节炎, 而 *L*-Pen 则是有毒的, 针对青霉胺对映体检测、探针及分离研究一直受到研究者的青睐<sup>[23-28]</sup>, 如十多年来, 蒲林课题组<sup>[29-31]</sup>设计合成含双联萘基的手性衍生物, 对氨基酸对映体识别作用进行了系统深入的研究. 崔勇课题组<sup>[32]</sup>报道一种含手性 NH 功能基的超分子金属环状配合物  $\text{Zn}_6(\text{salalen})_6$ , 他们采用荧光滴定光谱技术分别考察环状配合物对扁桃酸 (MA)、糖酸、手性左旋多巴及青霉胺的识别作用, 研究表明该有机环状配合物对青霉胺对映体分子表现出理想的选择性键合效果, 选择性键合因子 ( $K_D/K_L$ ) 接近 2. Pappalardo 等<sup>[33]</sup>构建 Salen 基桥联双卟啉单元的配合物, 用于对氨基酸对映体 (TBA 盐) 进行识别作用考察, 结果表明该 Salen 配合物主体对 *D*-或 *L*-苯丙氨酸对映体具有高键合常数和对映选择性. 丁传凡团队<sup>[34]</sup>基于环糊精与青霉胺对映体之间的非共价相互作用能力差异, 采用光谱耦合技术 (IM-MS) 对 *D*-和 *L*-Pen 的快速分析与识别进行详细考察. 基于含手性 NH 功能基的环状有机分子, 其骨架结构收敛, 能有效调控环缘上的 NH 功能基与客体分子作用的空间取向, 在针对生物分子或药用有机小分子的选择性识别作用及作用机制研究方面是一类具有重要研究价值的人工受体分子<sup>[35-37]</sup>. 本工作将手性前体 1*R*,2*R*-*N,N'*-(2-氨基苯基)-环己二胺 ( $A_R$ ) 和 1*S*,2*S*-*N,N'*-(2-氨基苯基)-环己二胺 ( $A_S$ ) 分别与前体二醛 B 反应 (Scheme 1), 基于前体二胺结构中两个苯环亚胺基与前体 B 中醛基反应机理不同, 因此获得仅含一个 C=N 双键的单 Schiff 碱大环对映体产物  $C_R$  和  $C_S$ , 并将其分别与青霉胺对映体 *D*-Pen 和 *L*-Pen 进行键合作用的对比研究.



图式 1 手性单 Schiff 碱大环合成及青霉胺结构

**Scheme 1** Synthesis of chiral mono-Schiff base macrocycles and structures of penicillamine

## 2 结果与讨论

### 2.1 手性单 Schiff 碱大环 $C_R$ 、 $C_S$ 的 $^1\text{H}$ NMR 和质谱

手性单 Schiff 碱大环  $C_R$  的结构如图式 1, 根据其二维核磁共振氢谱 ( $^1\text{H}$  NMR) 和二维同核化学位移相关谱 ( $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$  COSY) 表明 (图 S1a, S1b, 见支持信息), Schiff 碱 ( $\text{N}=\text{CH}$ ) 质子的  $\delta$  在 8.25 处 (单峰). 由于 p 处的质子与 q、s、r 处的质子偶合且化学位移值  $\delta$  较大, 所以 f、g、i、h 处的质子归属于与亚氨基相连的苯环上的 4 个质子, 其中与咪唑基双键氮相连的碳原子邻位的苯环质子  $\delta$  在 7.98~8.00 处 (双峰), 与环己基手性碳直接相连的氮原子邻位苯环质子  $\delta$  在 7.59~7.61 处 (双峰), 其余两个质子  $\delta$  在 7.16~7.24 处 (多重峰). 位于 f 处的质子与 g、i、h 处的质子偶合, 所以 f、g、i、h 处的质子对应归属于位于环己基另一侧, 与亚氨基相连苯环上的 4 个质子, 其中位于亚胺取代基间位的苯环质子  $\delta$  为 7.97~7.09 (双峰), 位于邻位的苯环质子  $\delta$  为 6.88~6.91 (三重峰), 位于其对位的苯环质子  $\delta$  为 6.39~6.43 (三重峰), 与 Schiff 碱  $\text{C}=\text{N}$  双键相邻的苯环质子  $\delta$  为 6.53~6.55 (双峰). 位于 o 处的质子与 n 处质子偶合, k 处的质子与 l 处质子偶合, 归属于亚甲基桥连的双呋喃环上的 4 个质子,  $\delta$  分别为 6.97~6.98 (双峰)、6.84~6.85 (双峰)、6.60~6.61 (双峰) 和 6.50~6.51 (双峰). 连接在苯环和环己基手性碳之间的亚胺质子  $\delta$  为 4.94~4.96 (双峰). 环己基的两个手性

碳上的质子中,与亚氨基相连的手性碳上的质子  $\delta$  为 4.42~4.34(三重峰),与咪唑环相连的手性碳的质子  $\delta$  为 4.61~4.68(三重峰),其余 8 个亚甲基质子以及连接在两个呋喃环之间  $sp^3$  杂化碳上的 6 个甲基质子  $\delta$  在 1.57~2.38 范围. 对大环  $C_R$  进行质谱(FAB/MS)表征(图 S1c, 见支持信息), 其中  $m/z$  491.24 相应于大环分子离子峰 [ $C_R + H$ ] $^+$ . 表明前体二胺  $A_R$  与二醛  $B$  按 1:1 的物质的量之比反应形成了 [1+1] 型的不对称单 Schiff 碱大环  $C_R$ . 大环  $C_S$  的一维  $^1H$  NMR、二维  $^1H$ ,  $^1H$  COSY 和质谱(FAB/MS)与  $C_R$  相类似(图 S1d~S1f, 见支持信息), 结果亦表明, 前体二胺  $A_S$  与前体二醛  $B$  按 1:1 物质的量比反应形成了 [1+1] 型结构不对称的单 Schiff 碱大环  $C_S$ .

## 2.2 大环 $C_R$ 和 $C_S$ 晶体结构及圆二色(CD)光谱表征

通过单晶培养和结构解析, 获得了大环  $C_R$  和  $C_S$  的单晶结构, 晶体学结构参数见表 S1(见支持信息). 大环  $C_R$  和  $C_S$  的晶体结构数据存于英国剑桥数据中心(CCDC: 2208996; 2208997).

大环  $C_R$  与  $C_S$  的晶体结构:  $C_R$  与  $C_S$  晶体学结构参数基本一致(表 S1, 见支持信息), 分子结构呈镜面对称(图 1). 在  $C_R$  分子结构中, N4—C1 键长为 0.1478 nm, N1—C6 键长为 0.1448 nm, 而 N2—C13 键长为 0.1379 nm, 是典型的 C=N 双键键长. 分别位于环己基两侧的苯并咪唑单元与苯环之间的二面角为 97.6°, 由 Schiff 碱 C=

N 双键连接的苯环与其相邻的呋喃环之间的二面角为 137.5°, 亚甲基连接的两个呋喃环之间二面角为 124.2°, 苯并咪唑单元与其直接相连的呋喃环之间的二面角为 140.4°, 大环  $C_R$  分子骨架呈扭曲的非平面结构, 与手性碳相连的亚胺(NH)质子指向扭曲环腔的内侧.  $C_S$  为  $C_R$  的对映异构体, 相应的键长和键角数据基本一致.

紫外可见光吸收光谱(UV-Vis)和圆二色(CD)光谱: 在甲醇溶剂中, 200~500 nm 范围内, 分别对相同浓度的大环  $C_R$  和  $C_S$  进行 UV-Vis 吸收光谱扫描(图 1a), 可见 Schiff 碱大环  $C_R$  和  $C_S$  的 UV-Vis 光谱完全一致, 最大吸收  $\lambda_{max}$  分别出现在 249、295 和 407 nm 三处, 其中 249 nm 处的吸收为苯环  $\pi-\pi^*$  跃迁所致, 295 nm 处的吸收为苯并咪唑  $\pi-\pi^*$  跃迁所致, 407 nm 处的吸收归属于 C=N 双键的  $n-\pi^*$  跃迁所致. 相应的 CD 光谱(如图 1b), 手性大环对映体  $C_R$  与  $C_S$  的 Cotton 效应裂分呈现理想的镜像对称关系; 手性大环在 295 nm 处的最大的紫外吸收峰在 CD 谱上裂分为 316 和 290 nm 两处的 Cotton 效应峰, 在 249 nm 处的最大的紫外吸收峰在 CD 谱上裂分为 256 和 243 nm 两处的 Cotton 效应峰. 手性对映体  $\lambda_{max}$  在 CD 光谱上的裂分, 相应的 Cotton 效应符号  $C_R$  表现为高能区(左)为正, 低能区(右)为负, 而  $C_S$  的 Cotton 效应表现为左负右正, 两个对映体在 CD 光谱上相应的裂分峰强度相等但符号相反, 体现  $C_S$  和  $C_R$  互为手性对映体的结构特征.

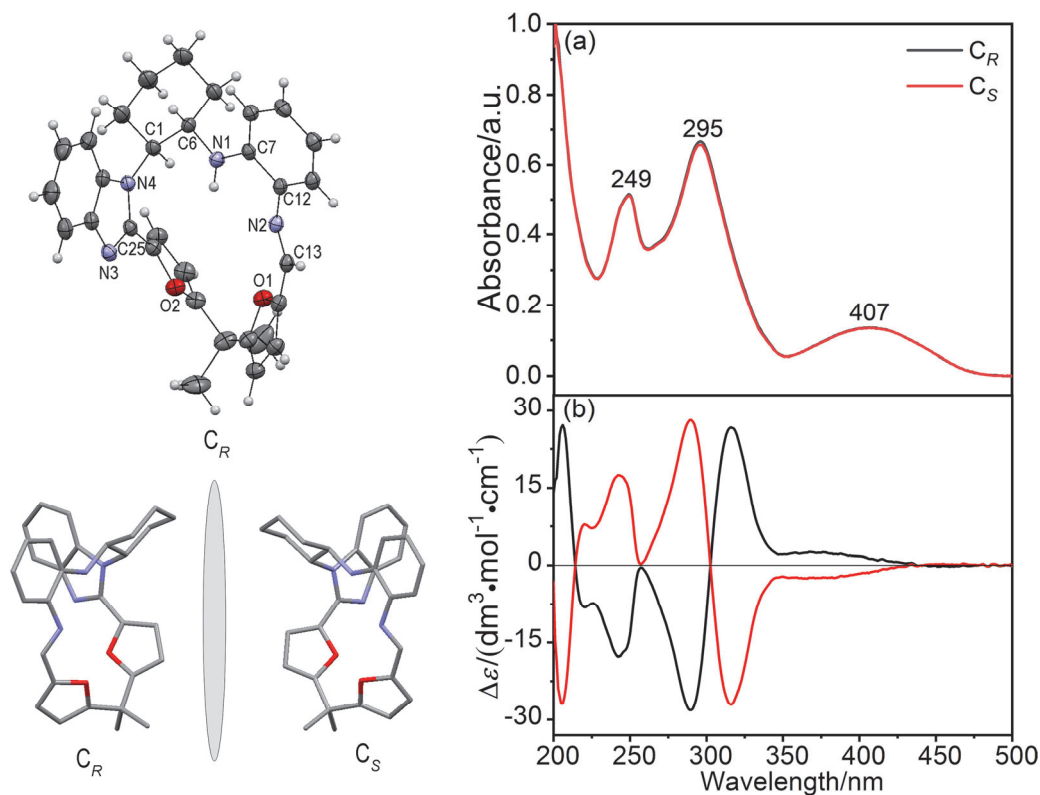


图 1 大环对映体  $C_R$  和  $C_S$  分子结构及其相应的 UV-Vis 光谱(a)和圆二色光谱(b) ( $c=2.00 \times 10^{-5}$  mol/L)

Figure 1 Crystal structures of the cyclic enantiomers and their UV-Vis spectra (a) as well as CD spectra (b) ( $c=2.00 \times 10^{-5}$  mol/L)

## 2.3 手性单 Schiff 碱大环主体分别与客体青霉胺(Pen)键合作用研究

### 2.3.1 溶液中手性大环与青霉胺对映体键合比及其缔合物的电喷雾电离质谱法(ESI-MS)表征

分别向浓度均为  $2.00 \times 10^{-5}$  mol/L 的单 Schiff 碱大环  $C_R$  的甲醇溶液中, 滴加不同量的 *D*-Pen 或 *L*-Pen (0~3 equiv.), 反应体系的 UV-Vis 光谱滴定曲线如图 2 所示. 从体系 UV-Vis 滴定曲线可见, 随着客体 *D*-或 *L*-Pen 浓度的不断增加, 主体大环  $C_R$  的最大吸收峰仅在 230 nm 附近有轻微红移, 主客体缔合体系在 237 nm 处出现一等吸收点. 选用选择性较高 295 nm 波长处, 不同 *D*-或 *L*-Pen 浓度时作用体系吸光度  $A$  对青霉胺对映体与大环  $C_R$  的物质的量比  $n_{\text{Pen}}/n_C$  作图(图 3), 可见随着客体 *D*-或 *L*-Pen 加入, 当主体大环  $C_R$  与客体 *D*-或 *L*-Pen 键合的物质的量比接近 1:1 时, 体系吸光度值出现转折并倾向平缓, 表明溶液中大环  $C_R$  与 *D*-或 *L*-Pen 形成键合比为 1:1 的缔合物. 进一步采用 Job 法确定主客体作用的键

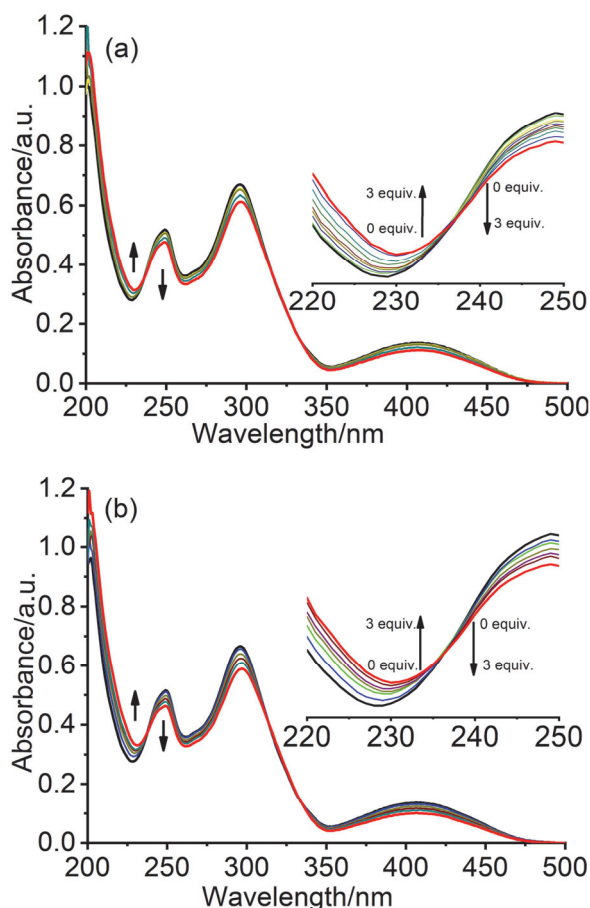


图 2 随着(a) *D*-Pen 和(b) *L*-Pen ( $c = 2.00 \times 10^{-4}$  mol/L)滴加量的增加(0~3 equiv.)分别导致  $C_R$  ( $c = 2.00 \times 10^{-5}$  mol/L)的 UV-Vis 吸收光谱变化曲线

Figure 2 The UV-Vis absorption spectra of  $C_R$  ( $c = 2.00 \times 10^{-5}$  mol/L) varied with the addition of *D*-Pen (a) and *L*-Pen (b) ( $c = 2.00 \times 10^{-4}$  mol/L, 0~3 equiv.)

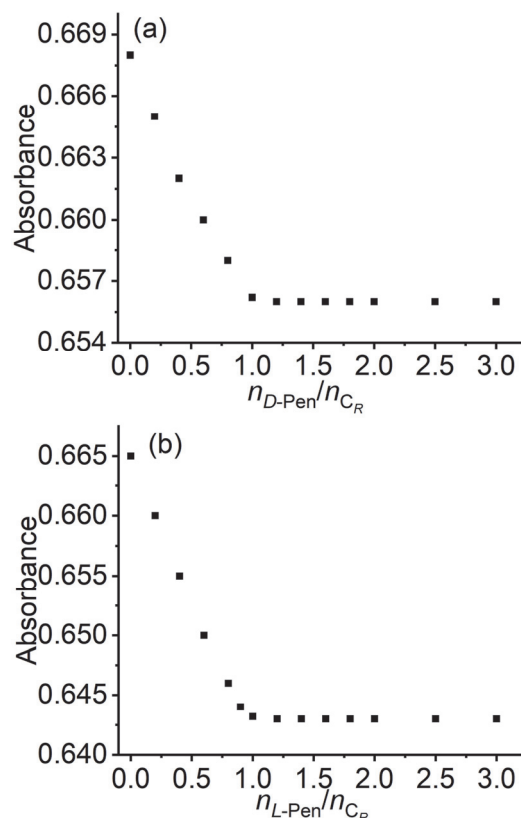


图 3 (a) *D*-Pen 和(b) *L*-Pen ( $c = 2.00 \times 10^{-4}$  mol/L)分别与  $C_R$  ( $c = 2.00 \times 10^{-5}$  mol/L)作用的等物质的量连续变化图(0~3 equiv.,  $\lambda = 295$  nm)

Figure 3 Equimolar continuous variation plots of (a) *D*-Pen and (b) *L*-Pen ( $c = 2.00 \times 10^{-4}$  mol/L) interacting with  $C_R$  ( $c = 2.00 \times 10^{-5}$  mol/L), respectively (0~3 equiv.,  $\lambda = 295$  nm)

合比, 将大环  $C_R$  分别与青霉胺对映体作用的各缔合体系的  $\Delta A$  对相应的浓度比  $[\text{Pen}]/([\text{C}] + [\text{Pen}])$  作图(图 4), 表明大环  $C_R$  分别与 *D*-或 *L*-Pen 形成 1:1 的缔合物, Job 法获得结果与物质的量比法一致. 按照  $C_R$  与青霉胺对映体作用的不同条件下, 对主体大环  $C_S$  分别与 *D*-或 *L*-Pen 作用体系进行 UV-Vis 滴定, 从平衡体系 UV-Vis 滴定曲线(图 S2, 见支持信息), 获得主客体键合比为 1:1(图 S3, S4, 见支持信息), 即手性大环  $C_S$  与青霉胺对映体同样形成键合比为 1:1 的缔合物.

进一步采用 ESI-MS 表征技术对溶液中大环  $C_R$  和  $C_S$  分别与青霉胺对映体缔合体系的组成进行确定(图 S5a~S5d, 见支持信息), 结果表明,  $m/z$ : 640.29 为大环与青霉胺对映体按 1:1 键合形成的缔合物  $[\text{C-Pen} + \text{H}]^+$  的分子离子峰, 进一步巩固了 UV-Vis 滴定获得的主客体键合比为 1:1 的结论.

### 2.3.2 手性大环与青霉胺对映体作用的缔合常数

基于手性单 Schiff 碱大环与青霉胺对映体之间作用键合比都是 1:1, 按照文献<sup>[38]</sup>中所提供的方法进行缔合常数计算, 即当主客体为 1:1 键合时按照(1)式计算得到缔合反应的缔合常数  $K_a$ .

$$\Delta A_{\text{obs}} = \varepsilon_{\text{AHG}} \frac{1}{2} \left( [G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right) - \sqrt{\left( [G]_0 + [H]_0 + \frac{1}{K_a} \right)^2 + 4[H]_0[G]_0} \quad (1)$$

式中  $\Delta A_{\text{obs}}$  是在 Pen (客体) 存在条件下, 主体大环与客体的缔合物与自由大环主体吸光度之差;  $[G]_0$  和  $[H]_0$  分别是客体和主体的初始浓度;  $K_a$  为主体大环分子和客体青霉胺的缔合常数;  $\varepsilon_{\text{AHG}}$  是主客体缔合物与自由主体大环的摩尔吸光系数之差; 经曲线拟合得到单 Schiff 碱大环  $C_R$  分别与 *D*-和 *L*-Pen 的缔合常数  $K_D$  和  $K_L$  (图 5). 同样, 经曲线拟合得到单 Schiff 碱大环  $C_S$  分别与 *D*-和 *L*-Pen 的缔合常数(图 S6, 见支持信息). 为便于对比将各作用体系的主客体缔合常数列于表 1 中.

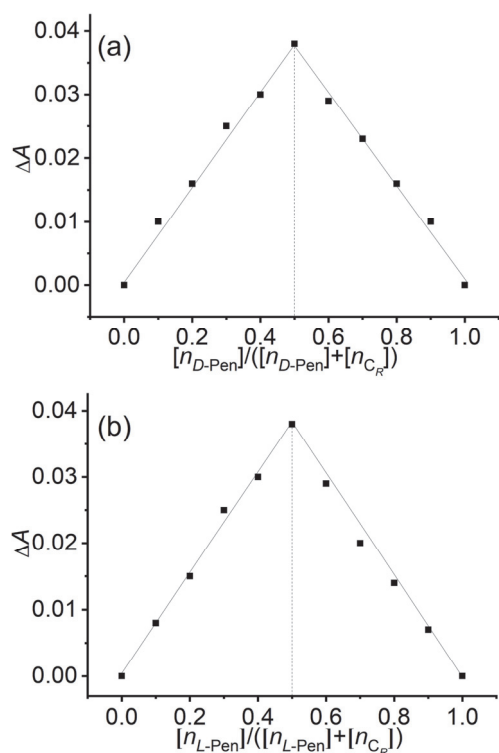


图 4 (a) *D*-Pen 和 (b) *L*-Pen ( $c = 1.00 \times 10^{-4}$  mol/L) 分别与  $C_R$  ( $c = 1.00 \times 10^{-4}$  mol/L) 作用的 Job 图 ( $\lambda = 295$  nm)

**Figure 4** Job diagrams of (a) *D*-Pen and (b) *L*-Pen ( $c = 1.00 \times 10^{-4}$  mol/L) interacting with  $C_R$  ( $c = 1.00 \times 10^{-4}$  mol/L) respectively ( $\lambda = 295$  nm)

**表 1** 主体大环与客体青霉胺对映体的缔合常数  $K$  ( $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1}$ )  
**Table 1** Bonding constants  $K$  of the cyclic host with penicillamine enantiomers ( $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1}$ )

| Host-guest | $K_D$ ( <i>D</i> -Pen) | $K_L$ ( <i>L</i> -Pen) | $K_L/K_D$ | $K_D/K_L$ |
|------------|------------------------|------------------------|-----------|-----------|
| $C_R$ -pen | $2.12 \times 10^7$     | $3.44 \times 10^7$     | 1.62      | 0.61      |
| $C_S$ -pen | $3.20 \times 10^7$     | $1.77 \times 10^7$     | 0.55      | 1.81      |

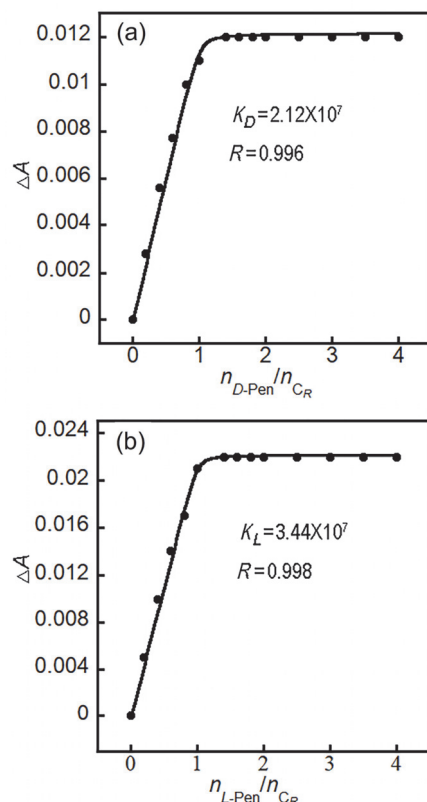


图 5  $C_R$  ( $c = 2.00 \times 10^{-5}$  mol/L) 分别与 *D*-Pen (a)、*L*-Pen (b) ( $c = 2.00 \times 10^{-4}$  mol/L) 作用体系的拟合曲线 (0~3 equiv.,  $\lambda = 295$  nm)

**Figure 5** The fitting curves of  $C_R$  ( $c = 2.00 \times 10^{-5}$  mol/L) with *D*-Pen (a) and *L*-Pen (b) ( $c = 2.00 \times 10^{-4}$  mol/L) interaction systems respectively (0~3 equiv.,  $\lambda = 295$  nm)

从表 1 中主客体缔合常数比较表明, 手性大环  $C_R$  对 *L*-Pen 表现出较强的键合作用 ( $K_L = 3.44 \times 10^7 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ ), 而手性主体  $C_S$  则对 *D*-Pen 表现出较强的键合作用 ( $K_D = 3.20 \times 10^7 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$ ). 同一手性主体分别与青霉胺对映体作用缔合常数比值对照可知, 大环  $C_R$  与 *L*-Pen 的缔合常数是其与对映体 *D*-Pen 的 1.6 倍 ( $K_L/K_D$ ), 而大环  $C_S$  与 *D*-Pen 的缔合常数是其与 *L*-Pen 缔合常数的 1.8 倍 ( $K_D/K_L$ ).

## 2.4 手性大环分别与青霉胺对映体作用的 $^1\text{H}$ NMR 滴定

为了进一步确定主体大环分别与 *D*-或 *L*-Pen 分子之间缔合作用的本质, 采用  $^1\text{H}$  NMR 滴定技术, 在氘代二甲基亚砜和氘代水 ( $\text{DMSO}-d_6/\text{D}_2\text{O}$ ,  $V/V = 9:1$ ) 的混合溶剂中, 对主客体作用过程中大环氢谱信号的变化情况进行考察.

向浓度为  $5.00 \times 10^{-3}$  mol/L 的大环  $C_R$  (1 equiv.) 溶液 中分别逐渐滴加相当于主体物质的量 0~2 equiv. 的 *D*-或 *L*-Pen, 随着溶液中青霉胺对映体浓度的逐渐增加, 明显观察到  $C_R$  分子中与环己基手性碳相连的亚氨基 (NH) 质子  $\delta$  轻微向高场位移, 且强度逐渐减弱, 当加入与大环等物质的量的 *D*-或 *L*-Pen 时, 该质子峰基本消

失, 而大环上其它质子峰强度和  $\delta$  均未观察到明显变化 (图 6). 另一方面, 测定了手性大环分别溶解在纯 DMSO- $d_6$  溶剂和 DMSO- $d_6$ /D $_2$ O ( $V/V=9:1$ ) 混合溶剂中的  $^1\text{H}$  NMR 谱 (图 S9a、S9b, 见支持信息), 通过两种溶剂条件下主体大环相应质子  $\delta$  的对比, 未能观察到主体大环手性 NH 质子  $\delta$  发生明显的变化, 表明在 DMSO- $d_6$ /D $_2$ O ( $V/V=9:1$ ) 的混合溶剂中, D $_2$ O 和大环 NH 质子之间并没有发生明显的质子交换作用. 同时依据崔勇研究组<sup>[32]</sup>的相关研究结论, 我们推断主体大环分别与 *D*-或 *L*-Pen 分子之间发生选择性识别作用源于大环手性 NH 功能基与青霉胺对映体分子之间形成的氢键作用.

## 2.5 手性大环分别与青霉胺对映体键合作的 CD 光谱滴定

在对手性大环对映体  $C_R$  和  $C_S$  圆二色光谱表征基础上, 采用 CD 光谱滴定技术对手性主体大环与青霉胺对

映体作用体系 CD 光谱变化行为进行考察. 向浓度均为  $2.00 \times 10^{-5} \text{ mol/L}$  的主体大环  $C_R$  或  $C_S$  (1 equiv.) 的甲醇溶液中, 分别逐渐加入物质的量相当于主体 0~3 equiv. 的 *D*-或 *L*-Pen, 主客体作用平衡体系的 CD 光谱滴定曲线如图 7. 随着向主体大环  $C_R$  溶液中滴加青霉胺对映体量的逐渐增加, 由 *D*-和 *L*-Pen 分别形成的主客体缔合物 CD 光谱滴定曲线呈现明显不同的变化特征. 主体  $C_R$  与 *D*-Pen 缔合体系, 在 302 和 212 nm 处出现两个等吸收点 (图 7a), 而与 *L*-Pen 形成的缔合体系的两个等吸收点在 302 和 238 nm 两处 (图 7b). 特别是从滴定曲线形状及变化趋势看, 由 *D*-和 *L*-Pen 分别与  $C_R$  形成的主客体系 CD 光谱滴定曲线与纯主体大环  $C_R$  的 CD 裂分相比, 相应于纯  $C_R$  结构中苯并咪唑  $\pi-\pi^*$  跃迁  $\lambda_{\text{max}}$  在 295 nm 处的吸收, 在 CD 光谱上的裂分, 除强度 (振幅) 改变外, 曲线形状与自由主体  $C_R$  保持一致; 但与纯主体  $C_R$  在高能区 CD 光谱裂分相比, 由 *D*-和 *L*-Pen 分别与  $C_R$  缔合的主客体系

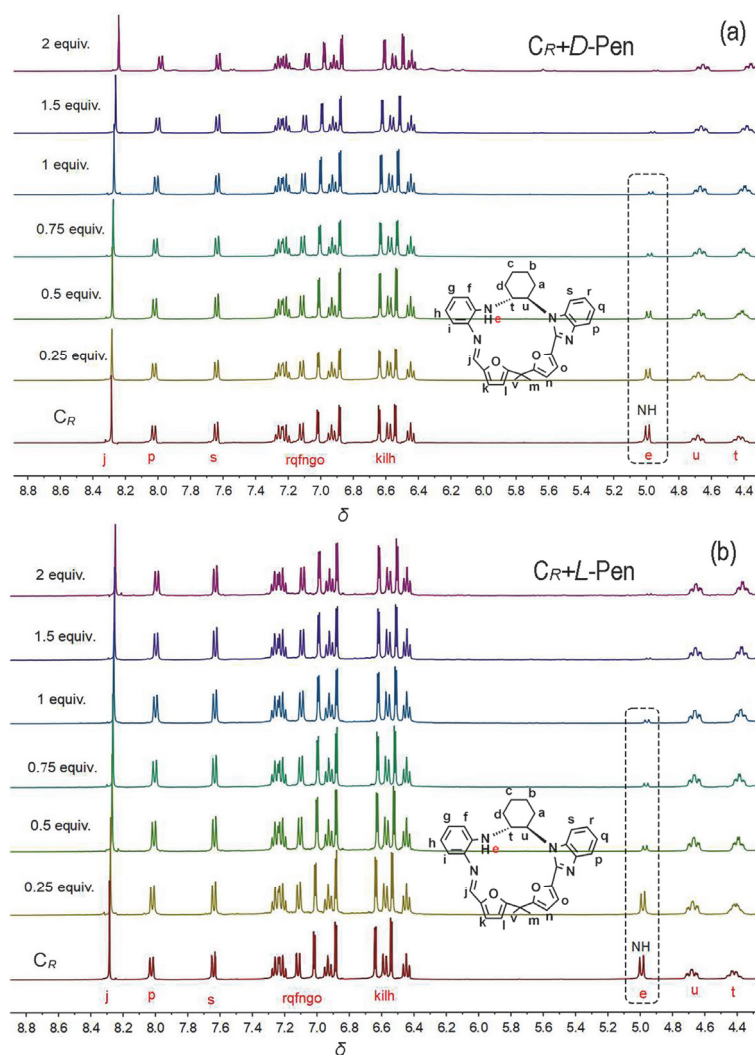


图 6 在 DMSO- $d_6$ /D $_2$ O ( $V/V=9:1$ ) 溶液中分别随着 (a) *D*-Pen 和 (b) *L*-Pen ( $c=0.05 \text{ mol/L}$ ) 的滴加导致  $C_R$  ( $c=5.00 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ ) 的质子化学位移变化 (0~2 equiv.)

Figure 6  $^1\text{H}$  NMR spectra of  $C_R$  ( $c=5.00 \times 10^{-3} \text{ mol/L}$ ) upon titration with (a) *D*-Pen and (b) *L*-Pen ( $c=0.05 \text{ mol/L}$ ) in DMSO- $d_6$ /D $_2$ O ( $V/V=9:1$ ) (0~2 equiv.)

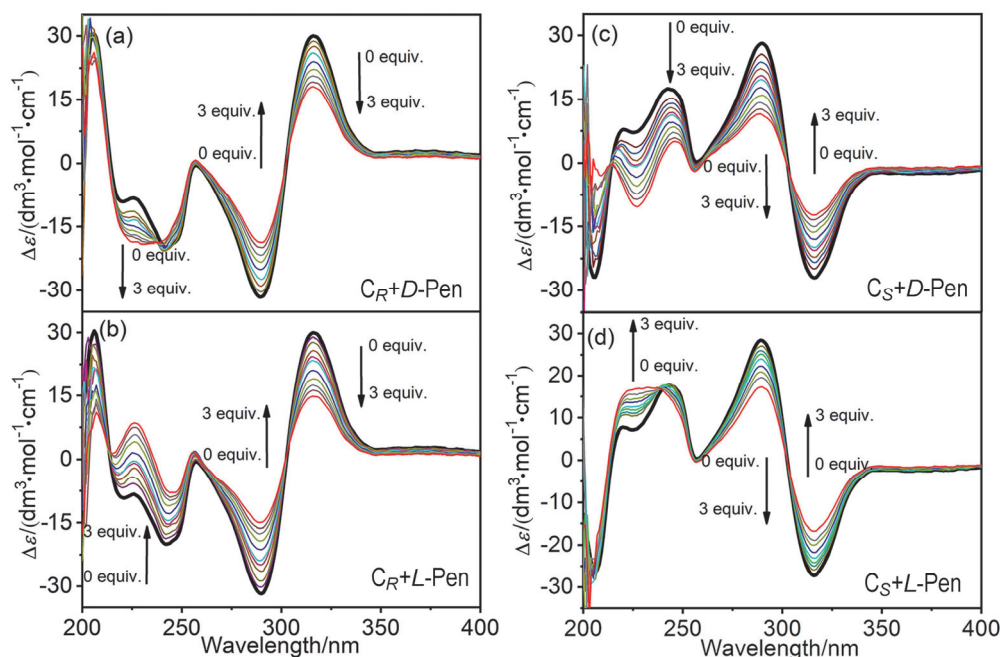


图7 甲醇溶液中分别滴加(a) *D*-Pen 和(b) *L*-Pen ( $c=2.00 \times 10^{-4}$  mol/L)导致  $C_R$  ( $c=2.00 \times 10^{-5}$  mol/L)的 CD 光谱变化以及滴加(c) *D*-Pen 和(d) *L*-Pen ( $c=2.00 \times 10^{-4}$  mol/L)导致  $C_S$  ( $c=2.00 \times 10^{-5}$  mol/L)的 CD 光谱变化曲线(0~3 equiv.)

**Figure 7** The CD spectra of  $C_R$  ( $c=2.00 \times 10^{-5}$  mol/L) varied with the addition of (a) *D*-Pen or (b) *L*-Pen ( $c=2.00 \times 10^{-4}$  mol/L) and the CD spectra of  $C_S$  ( $c=2.00 \times 10^{-5}$  mol/L) varied with the addition of (c) *D*-Pen or (d) *L*-Pen ( $c=2.00 \times 10^{-4}$  mol/L) in methanol solution (0~3 equiv.).

CD 光谱变化特征明显不同, 结合 *D*-和 *L*-Pen 对映体纯的 CD 裂分信号(图 S10, 见支持信息)即可推断手性大环  $C_R$  与青霉胺对映体键合过程中发生 CD 信号的耦合作用, 即由 *L*-Pen 与  $C_R$  缔合体系, 随着体系中 *L*-Pen 滴入量的增加, 缔合体系的 CD 强度不断改变, 但曲线形状及变化趋势与纯主体  $C_R$  一致(图 7b), 而由 *D*-Pen 与  $C_R$  缔合作用的体系, 随着体系中 *D*-Pen 滴入量的增加, 缔合体系的 CD 信号则发生倒反(图 7a)。从主客体作用过程中 CD 光谱整体变化可知, 相应于手性纯主体  $\lambda_{\max}$  在 295 nm 处, 主客体缔合物在 CD 光谱上的 Cotton 效应裂分符号(+/-)由主体手性主导, 而在高能区主客体缔合物在 CD 光谱上的裂分耦合体现了青霉胺对映体的手性特征。主客体缔合物在该区域 CD 光谱形状及强度变化, 表明 *L*-Pen 与主体  $C_R$  手性匹配, 而 *D*-Pen 与主体  $C_R$  手性则不相匹配。对比观察发现, 随着向相同浓度的  $C_R$  溶液中分别逐渐滴加等物质的量的 *D*-Pen 或 *L*-Pen, 由 *L*-Pen 作用导致体系的 CD 强度改变量比相应的 *D*-Pen 的要大, 表明具有同手性的 *L*-Pen 与  $C_R$  键合作用更强, 形成的主客体缔合物更加稳定, 这与上述 UV-Vis 滴定获得的结论一致( $K_L/K_D=1.62$ )。

图 7c, 7d 为主体  $C_S$  分别与 *D*-Pen 和 *L*-Pen 缔合体系的 CD 光谱滴定曲线, 主体  $C_S$  与 *D*-Pen 缔合体系, 在 212 和 302 nm 处出现两个等吸收点, 而与 *L*-Pen 缔合体系, 两个等吸收点在 238 和 302 nm 两处。在低能区  $C_S$  分别与青霉胺对映体缔合作用过程中体系在 CD 光谱上的 Cotton 效应裂分符号(+/-)由主体  $C_S$  手性主导。而在高

能区发生主客体 Cotton 效应耦合裂分, 即由 *D*-Pen 与主体  $C_S$  缔合作用过程的 CD 光谱滴定曲线形状和变化趋势与自由主体大环  $C_S$  相一致(图 7c), 而由 *L*-Pen 形成缔合体系的 CD 信号则发生倒反(图 7d)。随着向相同浓度的  $C_S$  溶液中分别滴加等物质的量的 *D*-Pen 或 *L*-Pen 所导致缔合体系 CD 光谱的强度变化表现为由 *D*-Pen 缔合导致体系的 CD 强度改变量比相应的 *L*-Pen 的要大, *D*-Pen 与  $C_S$  形成的主客体缔合物更加稳定, 这与上述 UV-Vis 滴定获得的结论一致( $K_D/K_L=1.81$ )。

为了更直接地观察主体大环与青霉胺对映体之间的匹配特征, 我们在相同浓度的主体  $C_R$  和  $C_S$  中, 分别加入等物质的量的 *L*-Pen 和 *D*-Pen, 对平衡体系进行 CD 光谱测定(图 8), 可见大环  $C_R$  与其同手性的 *L*-Pen 缔合物( $C_R$ -*L*-Pen)和大环  $C_S$  与其同手性的 *D*-Pen 缔合物( $C_S$ -*D*-Pen)的 CD 光谱具有理想的镜像关系, 表明溶液中同手性大环与青霉胺对映体氢键作用形成的两个主客体缔合物分子互为手性对映异构体。

### 3 结论

通过单 Schiff 碱手性大环主体与青霉胺对映体之间主客体键合作用研究, 揭示了主客体键合作用的本质是主体大环中手性亚胺基与青霉胺对映体分子之间发生了氢键作用。立足氢键作用具有方向性特点, 主客体分子固有手性控制着其供受体原子进行氢键作用的空间取向, 主体大环结构中 NH 基直接与环己基手性碳原

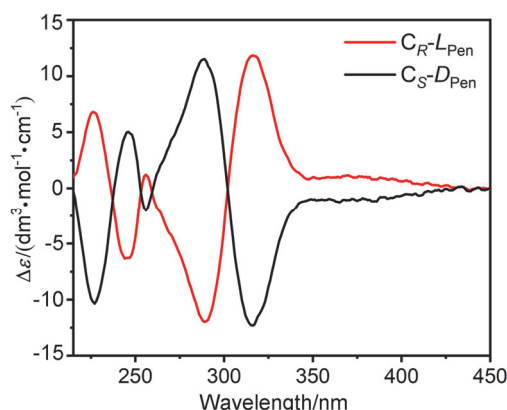


图8 手性大环与其同手性的青霉胺对映体 1:1 键合时的缔合物的 CD 光谱曲线

Figure 8 The CD spectra of the association of chiral macrocycle with the same chiral penicillamine enantiomer at 1:1 bonding interaction

子相连, 该手性碳固有的结构特征传递并控制着亚胺(NH)质子空间氢键作用取向, 同样手性青霉胺对映体 *D*-或 *L*-Pen 所固有的手性结构也控制其与大环氢键作用的配位取向, 因此导致手性大环与青霉胺对映体之间分别表现出不同氢键作用能力. CD 光谱研究表明, 主客体键合能力大小取决于主体大环与客体青霉胺对映体客体之间手性匹配关系, 具有同手性的主客体之间键合作用更强. 据此推断手性大环主体为其与同手性的青霉胺客体分子进行氢键作用提供了更加匹配的空间取向, 研究结论揭示了自然界物质分子之间自识别或自区辨的普遍属性.

## 4 实验部分

### 4.1 仪器和试剂

JEOL ECX 400 MHz 核磁共振仪; Vario EL III 型元素分析仪; 岛津 UV-2700 紫外分光光度计; MS (Agilent 1100) 质谱仪; 晶体结构测定采用 Bruker Smart Apex 衍射仪; Chirascan 圆二色光谱仪; 实验中使用的试剂和药品均为市售分析纯.

### 4.2 Schiff 碱大环 $C_R$ 和 $C_S$ 的合成与表征

#### 4.2.1 前体二胺 $A_R$ 、 $A_S$ 及二醛 B 的合成

按照类似于文献<sup>[39]</sup>的方法合成 1*R*,2*R*-*N,N'*-(2-硝基苯基)-环己二胺  $A_1$ : 称取 1*R*,2*R*-环己二胺 228 mg (2 mmol)、564 mg (40 mmol) 邻氟硝基苯、370 mg (4.4 mmol)  $\text{NaHCO}_3$  溶于 150.0 mL 无水乙醇中, 在 100 °C 下回流反应 10 h, 将反应橙色混合物趁热倒入冰水中, 搅拌 20 min, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  萃取 2 次, 收集有机相, 用无水  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  干燥, 旋干得到橙色固体, 固体经柱层析提纯, 用二氯甲烷/环己烷为 1:1 的洗脱液洗脱, 得到 1*R*,2*R*-*N,N'*-(2-硝基苯基)-环己二胺. 称取上述反应得到的中间体 1*R*,2*R*-*N,N'*-(2-硝基苯基)-环己二胺 3.00 g、Pd/C 1 g 溶于 150.0 mL 无水乙醇中, 100 °C 下回流, 在

回流状态下缓慢加入 8 mL 水合肼, 持续回流 10 h, 反应完毕过滤收集滤液, 将滤液倒入冰水中, 析出白色固体, 干燥, 称重得 2 g, 得到 1*R*,2*R*-*N,N'*-(2-氨基苯基)-环己二胺  $A_R$ , 产率 66%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 6.56~6.38 (m, 8H, Ar-H), 4.37 (s, 4H,  $-\text{NH}_2$ ), 4.11 (s, 2H,  $-\text{NH}-$ ), 3.25 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H,  $-\text{CH}-$ ), 2.14 (d,  $J=6.1$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.66 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.35 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.16 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ).

除了将 1*R*,2*R*-环己二胺换成 1*S*,2*S*-1,2-环己二胺外, 1*S*,2*S*-*N,N'*-(2-氨基苯基)-环己二胺  $A_S$  的合成方法及过程与  $A_R$  相类似, 产率 67%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 6.56~6.38 (m, 8H, Ar-H), 4.37 (s, 4H,  $-\text{NH}_2$ ), 4.12 (s, 2H,  $-\text{NH}-$ ), 3.25 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H,  $-\text{CH}-$ ), 2.14 (d,  $J=6.1$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.66 (d,  $J=6.0$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.35 (t,  $J=6.2$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.16 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2-$ ).

按照文献<sup>[40]</sup>的方法合成 2,2-二[5'-(2'-甲酰咪喃基)]丙烷 B: 收集固体用无水乙醇进行重结晶, 得到白色晶体. 产率 50%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 9.47 (s, 2H,  $-\text{CHO}$ ), 7.47 (d,  $J=4.0$  Hz, 2H,  $-\text{CH}-$ ), 6.60 (d,  $J=3.5$  Hz, 2H,  $-\text{CH}-$ ), 1.66 (s, 6H,  $-\text{CH}_3$ ).

#### 4.2.2 手性单 Schiff 碱大环 $C_R$ 和 $C_S$ 的合成

向 250 mL 三口瓶中加入上述前体二胺  $A_R$  (296 mg, 1 mmol)、前体二醛 B (232 mg, 1 mmol)、甲醇溶液 100 mL, 常温下反应 3 d, 将滤液浓缩得黄色固体, 固体经柱层析纯化 [ $V$ (石油醚)/ $V$ (乙酸乙酯)=5/1], 收集第二带, 减压蒸馏除去溶剂, 得黄色固体大环  $C_R$ , 干燥, 称重为 200 mg, 产率 41%.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.25 (s, 1H,  $-\text{CH}=\text{N}$ ), 8.00 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.61 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H, Ar-H), 7.24 (d,  $J=7.4$ , 1H, Ar-H), 7.20 (t,  $J=7.4$ , 1H, Ar-H), 7.09 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H, Ar-H), 6.98 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H, Fu-H), 6.91 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H, Ar-H), 6.85 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H, Fu-H), 6.60 (d,  $J=3.2$  Hz, 1H, Fu-H), 6.55 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 6.50 (d,  $J=3.6$  Hz, 1H, Fu-H), 6.42 (t,  $J=3.6$  Hz, 1H, Ar-H), 4.96 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 4.68 (t,  $J=6.8$  Hz, 1H, Chiral-H), 4.42 (t,  $J=8.5$  Hz, 1H, Chiral-H), 2.37 (t,  $J=5.8$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.24 (t,  $J=6.4$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.90 (t,  $J=6.2$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.74~1.57 (m, 10H,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_3$ ), 1.60 (t,  $J=7.6$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ , 100 MHz)  $\delta$ : 163.79, 161.55, 150.81, 145.22, 143.94, 143.17, 143.09, 140.26, 134.05, 133.33, 127.90, 122.74, 122.35, 120.86, 116.30, 115.82, 114.75, 112.96, 112.05, 111.17, 106.74, 105.49, 60.63, 52.35, 38.36, 32.38, 31.51, 27.85, 26.77, 25.99, 24.57. Anal. calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ : C 74.13, H 6.41, N 10.47; found C 72.25, H 6.38, N 9.81. FABMS  $m/z$ : 491.24 [ $C_R+H$ ] $^+$ .

除了将 1*R*,2*R*-*N,N'*-(2-氨基苯基)-环己二胺  $A_R$  换成 1*S*,2*S*-*N,N'*-(2-氨基苯基)-环己二胺  $A_S$  外,  $C_S$  的合成方法

及过程与  $C_R$  相类似, 产率 40%。 $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$ : 8.25 (s, 1H,  $-\text{CH}=\text{N}$ ), 7.99 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 7.61 (d,  $J=8.3$  Hz, 1H, Ar-H), 7.22 (t,  $J=7.2$ , 2H, Ar-H), 7.17 (t,  $J=7.1$ , 1H, Ar-H), 7.09 (d,  $J=9.0$  Hz, 1H, Ar-H), 6.99 (d,  $J=3.1$  Hz, 1H, Fu-H), 6.91 (t,  $J=7.5$  Hz, 1H, Ar-H), 6.85 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H, Fu-H), 6.61 (d,  $J=3.3$  Hz, 1H, Fu-H), 6.55 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H, Ar-H), 6.51 (d,  $J=3.5$  Hz, 1H, Fu-H), 6.41 (t,  $J=3.5$  Hz, 1H, Ar-H), 4.96 (d,  $J=9.1$  Hz, 1H,  $-\text{NH}-$ ), 4.64 (t,  $J=6.7$  Hz, 1H, Chiral-H), 4.39 (t,  $J=8.6$  Hz, 1H, Chiral-H), 2.38 (t,  $J=5.8$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 2.24 (t,  $J=6.3$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.91 (t,  $J=6.1$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-$ ), 1.74~1.56 (m, 10H,  $-\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_3$ ), 1.56 (t,  $J=7.4$  Hz, 1H,  $-\text{CH}_2-$ )。  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ , 100 MHz)  $\delta$ : 163.81, 161.57, 150.73, 145.20, 143.82, 143.09, 142.88, 140.41, 134.04, 133.28, 127.90, 122.80, 122.42, 120.81, 116.44, 115.83, 114.81, 113.02, 112.09, 111.16, 106.81, 105.56, 60.62, 52.32, 38.37, 32.30, 31.49, 27.89, 26.75, 25.98, 24.56。 Anal. calcd for  $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_3$ : C 74.13, H 6.41, N 10.47; found C 72.00, H 6.37, N 9.80。 FABMS  $m/z$ : 491.24  $[\text{C}_5+\text{H}]^+$ 。

分别称取固体  $C_R$ 、 $C_S$  各自 50 mg 溶解于 30 mL 甲醇溶液中, 7 d 后长出适合 X 射线单晶衍射测定的黄色柱状晶体。

### 4.3 紫外光谱和 CD 光谱的测定

大环  $C_R$  测试溶液的配制: 以甲醇为溶剂, 将大环  $C_R$  配制成  $1.00 \times 10^{-4}$  mol/L 的储备液, 移取 2 mL 于 10 mL 容量瓶中, 用甲醇稀释至刻度, 混匀、放置达体系吸光度稳定不变后, 室温下在 200~500 nm 范围内记录其紫外-可见吸收光谱(甲醇作参比)。

室温下, 分别移取 2 mL 浓度为  $1.00 \times 10^{-4}$  mol/L 的大环  $C_R$  的溶液, 加入系列 10 mL 的容量瓶中, 分别滴加浓度为  $2.00 \times 10^{-3}$  mol/L、不同体积的  $D$ -青霉胺甲醇溶液, 以甲醇定容, 得到浓度依次增加的系列反应体系  $D$ -Pen/ $C_R$  的物质的量比为 0~3。并以相同的方法配制  $L$ -青霉胺与大环  $C_R$  的系列反应体系的溶液。反应达平衡后, 在 200~500 nm 范围内进行 UV-Vis 和 CD 光谱扫描。大环  $C_S$  与  $L$ -青霉胺、 $D$ -青霉胺的溶液配制及测试方法与  $C_R$  相类似。

进一步采用 Job 法对主客体配位比进行确定, 即以甲醇为溶剂, 分别配制浓度均为  $1.00 \times 10^{-4}$  mol/L 大环和青霉胺的甲醇溶液作为操作液。固定各配位反应体系中反应物总浓度为  $4.00 \times 10^{-5}$  mol/L 的条件下, 配制系列大环  $C_R$  和  $D$ -青霉胺、 $L$ -青霉胺、大环  $C_S$  和  $D$ -青霉胺、 $L$ -青霉胺浓度比不同的反应体系, 待系列体系达反应平衡后, 测定系列体系的吸光度。

## References

[1] Xiao, T.; Li, S.; Zhang, X.; Lin, C.; Wang, L. Y. *Chin. J. Chem.*

- 2013, 31, 627.
- [2] Geer, M. F.; Walla, M.; Solntsev, K.; Strassert, C.; Shimizu, L. S. *J. Org. Chem.* 2013, 78, 5568.
- [3] Radujević, A.; Penavic, A.; Pavlović, R. Z.; Badjić, J. D.; Anzenbacher, P. *Chem* 2022, 8, 2228.
- [4] Wang, D.; You, L.; Wang, J.; Wang, H.; Zhang, D.; Li, Z. T. *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 6967.
- [5] María, D.; Claramunt, R.; Torralba, M.; Torres, M.; Elguero, J. *Tetrahedron Lett.* 2019, 60, 1206.
- [6] Wei, X. K.; Gu, J. C.; Liu, X. L.; Huang, C.; Zhu, B. X. *Chin. J. Org. Chem.* 2018, 38, 3386 (in Chinese). (魏小康, 谷静池, 刘兴丽, 黄超, 朱必学, 有机化学, 2018, 38, 3386.)
- [7] Xiong, Y.; Huang, C.; Liu, H. J.; Yi, R.; Zhu, B. X.; Ni, X. L. *Chin. Chem. Lett.* 2021, 32, 3522.
- [8] Li, D. H.; Smith, B. D. *Beilstein J. Org. Chem.* 2019, 15, 1086.
- [9] Barisic, D.; Lesic, F.; Vlasic, M. T.; Uzarevic, K.; Bregovic, N.; Tomisi, V. *Tetrahedron* 2022, 120, 132875.
- [10] Tromans, R. A.; Carter, T. S.; Chabanne, L.; Crump, M. P.; Li, H. Y.; Matlock, J. V.; Orchard, M. G.; Davis, A. P. *Nat. Chem.* 2019, 11, 52.
- [11] Roth, J. *Chem. Rev.* 2002, 102, 285.
- [12] Glavin, D. P.; Burton, A. S.; Elsil, J. E.; Aponte, J. C.; Dworkin, J. P. *Chem. Rev.* 2019, 120, 4660.
- [13] Lu, H. J.; Yu, C. T.; Guo, Y. L. *Acta Chim. Sinica* 2002, 60, 882 (in Chinese). (陆豪杰, 余翀天, 郭寅龙, 化学学报, 2002, 60, 882.)
- [14] Li, D.; Gao, B. J.; Xu, W. M. *Acta Chim. Sinica* 2011, 69, 3019 (in Chinese). (李丁, 高保娇, 许文梅, 化学学报, 2011, 69, 3019.)
- [15] Liu, Z.; Zhang, S.; Cheng, M.; Yang, L.; Li, G.; Xu, W. W.; Qu, H. N.; Liang, F.; Cheng, J.; Li, H. B. *Analyst* 2022, 147, 1803.
- [16] Zhu, B. X.; Ruan, W. J.; Gao, F.; Hu, G. H.; Zhu, Z. A. *Acta Chim. Sinica* 2004, 62, 58 (in Chinese). (朱必学, 阮文娟, 高峰, 胡国航, 朱志昂, 化学学报, 2004, 62, 58.)
- [17] Liu, T.; Ruan, W. J.; Nan, J.; Zhu, Z. A. *Chin. J. Chem.* 2003, 21, 751.
- [18] Forte, G.; Sfrassetto, G. T.; Pappalardo, A. *Comput. Theor. Chem.* 2015, 1068, 8.
- [19] Ikbal, S. A.; Sakata, Y.; Akine, S. *Dalton Trans.* 2021, 50, 4119.
- [20] Peluso, P.; Chankvetadze, B. *Chem. Rev.* 2022, 122, 13235.
- [21] Rajasekar, P.; Jose, C.; Sarkar, M.; Boomishankar, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2021, 60, 4023.
- [22] Wang, S. Y.; Li, L.; Xiao, Y.; Wang, Y. *Trends Anal. Chem.* 2019, 121, 115691.
- [23] Padovani, D.; Galardon, E. *Chem. Res. Toxicol.* 2022, 35, 412.
- [24] Durán, G. M.; Abellán, C.; Contento, A. M.; Rios, Á. *Microchim. Acta* 2017, 184, 815.
- [25] Mendes, J.; Almeida, K. J.; Neto, J. L.; Ramalho, T. C.; Duarte, H. A. *J. Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2017, 184, 308.
- [26] Yang, N.; Zhang, K.; Guan, Q. W.; Wang, Z. J.; Chen, K. N.; Mao, X. Y. *Antioxidants* 2022, 11, 1602.
- [27] Zhang, Y.; Wang, H. Y.; He, X. W.; Li, W. Y.; Zhang, Y. K. *J. Hazard. Mater.* 2021, 412, 125249.
- [28] Sun, L.; Huang, F.; Liu, W. W.; Lin, L.; Hong, Y.; Kong, X. L. *Spectrochim. Acta Part A: Mol. Biomol. Spectrosc.* 2020, 241, 118653.
- [29] Li, Z. B.; Lin, J.; Pu, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2005, 44, 1690.
- [30] Zhu, Y. Y.; Wu, X. D.; Gu, S. H.; Pu, L. *J. Am. Chem. Soc.* 2019, 141, 175.
- [31] Pu, L. *Chem. Commun.* 2022, 58, 8038.
- [32] Dong, J. Q.; Tan, C. X.; Zhang, K.; Liu, Y.; Low, P. J.; Jiang, J. W.; Cui, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2017, 139, 1554.
- [33] Gangemi, C. M. A.; Rimkaite, U.; Cipria, F.; Sfrassetto, G. T.; Pappalardo, A. *Front. Chem.* 2019, 7, 836.
- [34] Yang, S. T.; Wu, F. L.; Yu, F. Z.; Gu, L. C.; Wang, H. H.; Liu, Y. Y.; Chu, Y. Q.; Wang, F. Y.; Fang, X.; Ding, C. F. *Anal. Chim. Acta* 2021, 1184, 339017.
- [35] Ema, T.; Yamasaki, T.; Watanabe, S.; Hiyoshi, M.; Takaishi, K. *J. Org. Chem.* 2018, 83, 10762.
- [36] Wen, J.; Feng, L.; Zhao, H. M.; Zheng, L.; Stavropoulos, P.; Ai, L.; Zhang, J. X. *J. Org. Chem.* 2022, 87, 7934.
- [37] Ohishi, Y.; Chiba, J.; Inouye, M. *J. Org. Chem.* 2022, 87, 10825.
- [38] Thordarson, P. *Chem. Soc. Rev.* 2011, 40, 1305.
- [39] Shi, M.; Qian, H. X. *Tetrahedron* 2005, 61, 4949.
- [40] Chen, Z. H.; Wu, C. T. *Chin. J. Org. Chem.* 2002, 22, 582 (in Chinese). (陈展虹, 吴成泰, 有机化学, 2002, 22, 582.)

(Cheng, B.)