基于吡啶的手性荧光传感器的合成及其对酒石酸识别性能研究

宋盼^a 王超玉^a 王鹏^a 刘晓燕^a 徐括喜^{*,a,b}^(a) 河南大学精细化工研究所 开封 475004)^(b) 河南大学环境与分析科学研究所 开封 475004)

摘要 以吡啶和 α -羟基羧酸为原料合成了三个手性荧光化学传感器 **L-1**, **D-1** 和 **L-2**, 其结构经红外、核磁、质谱表征. 通过紫外光谱、荧光光谱滴定等实验的方法研究了对手性羧酸阴离子的识别能力. 研究结果表明 **L-1** 和 **D-1** 具有对酒石酸阴离子良好的对映选择性识别性能, 且主客体间形成了 1 : 1 的络合物.

关键词 吡啶; 手性; 荧光; 化学传感器; 酒石酸

Synthesis and Chiral Detecting of Tartrate Fluorescence Sensors Based on Acridine

Song, Pan^a Wang, Chaoyu^a Wang, Peng^a Liu, Xiaoyan^a Xu, Kuoxi^{*,a,b}^(a) Institute of Fine Chemical and Engineering, Henan University, Kaifeng 475004)^(b) Institute of Environmental and Analytical Sciences, Henan University, Kaifeng 475004)

Abstract Three chiral fluorescence chemosensors **L-1**, **D-1** and **L-2** based on acridine were synthesized. The structures of these compounds were characterized by IR, NMR and MS. The chiral recognition property of such sensors was studied by UV-vis and fluorescence titration. The results demonstrate that the sensors **L-1** and **D-1** exhibit a good enantioselectivity recognition ability toward tartrate and formed 1 : 1 complex.

Keywords acridine; chiral; fluorescence; chemosensor; tartrate

吡啶最早是由 Carl Gräbe 和 Heinrich Caro 在 1871 年从煤焦油中提取^[1], 被 Bernthsen 合成制得^[2]. 19 世纪时人们发现活细胞中的核酸能与吡啶衍生物优先结合^[3], 因而被广泛应用于抗疟药物中, 这类物质因为其药理活性和生物活性吸引了国内外科学家的兴趣. 自此之后, 有非常多的关于吡啶类衍生物在药理和生物活性方面应用的研究, 如发现吡啶化合物在抗肿瘤^[4]、抗疟疾、驱虫^[5]、抗菌^[6]和治疗艾滋病等方面均表现出很强的生物活性和药理活性^[7]. 目前, 吡啶已经被广泛用于胺、氨基酸、氨基醇、生物碱和内酰胺抗生素等的合成^[8]. 因吡啶具有良好的发光效应, 荧光性能十分优越, 并且吡啶类的荧光反应体系比较简单, 不需要外加催化剂, 只要加入到适当的酸碱体系中, 就能发荧光, 而且发光效率较高, 背景干扰小^[9], 是一类很有前途的荧光探针, 因此开发性能更优良的荧光探针具有重要意义.

虽然到目前为止, 有关吡啶类的荧光化学传感器已有报道^[10], 但还鲜有对映选择性识别方面的报道. 在本工作中, 我们以吡啶和扁桃酸、苯乳酸为原料, 成功地合成了三个手性荧光化学传感器 **L-1**, **D-1** 和 **L-2** (Scheme 1), 通过核磁氢谱、碳谱、质谱、红外确定其结构, 并通过荧光光谱等研究了它们对手性羧酸阴离子的识别性能.

1 结果与讨论

1.1 荧光光谱研究

在 **D-1** 的 DMSO 溶液中分别加入各种常见手性阴离子, 如酒石酸、扁桃酸、苯乳酸、甲氧基苯乙酸、苹果酸、二苯甲酰基酒石酸、苯甘氨酸、苯丙氨酸丙氨酸和谷氨酸等手性阴离子时, **D-1** 的紫外光谱均未发生明显的变化. 因此, 我们只使用荧光光谱测量了化合物与

* E-mail: xukx@henu.edu.cn

Received November 4, 2015; revised December 4, 2015; published online December 21, 2015.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (No. U1404207) and the He'nan Innovative Research Team in University (No. 15IRTSTHN005).

国家自然科学基金(No. U1404207)和河南省科技创新团队(No. 15IRTSTHN005)资助项目.

图式 1 传感器 L-1, D-1 和 L-2 的合成
Scheme 1 Synthesis of sensors D-1, L-1 and L-2

底物的相互作用. 图 1 为向 **D-1** 中加入不同的手性羧酸阴离子的荧光光谱变化的图, 除酒石酸外, 其他羧酸阴离子的加入时其荧光光谱的均未发生明显变化.

图 1 在 **D-1** 的 DMSO ($3.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 溶液中加入 60 倍不同阴离子时 **D-1** 的荧光光谱变化($\lambda_{\text{ex}} = 356 \text{ nm}$)

Figure 1 Fluorescence spectra changes of sensor **D-1** ($3.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) measured in DMSO upon the addition of 60 equivalent of various anions ($\lambda_{\text{ex}} = 356 \text{ nm}$)

A = *L*-tartrate, B = *D*-tartrate, C = *L*-mandelate, D = *D*-mandelate, E = *L*-phenyllactate, F = *D*-phenyllactate, G = *L*-methoxyphenylacetate, H = *D*-methoxyphenylacetate, I = *L*-malate, J = *D*-malate, K = *L*-dibenzoyltartrate, L = *D*-dibenzoyltartrate, M = *L*-phenylglycine anion, N = *D*-phenylglycine anion, O = *L*-phenylalanine, P = *D*-phenylalanine

为了进一步研究 **D-1** 对酒石酸阴离子的识别性能, 我们做了荧光光谱滴定实验(图 2, 3). 图 2A 和图 3A 分别是 **D-1** 与 *L*-酒石酸阴离子和 *D*-酒石酸阴离子作用时的荧光光谱变化图. 随着酒石酸浓度的增大, **D-1** 在 430 nm 处的荧光强度逐渐减弱, 说明 **D-1** 和酒石酸阴离子之间发生了相互作用. 荧光猝灭现象可能是由于 **D-1** 在与酒石酸阴离子作用过程中, 激发态荧光团吡啶和主体键合单元之间电子转移的自由能(ΔG_{PET})发生变化引起的. 在 **D-1** 与酒石酸阴离子发生了配位时其 HOMO 轨道的电子云密度增加, **D-1** 键合单元的 HOMO 轨道向激发态吡啶的电子转移速率增加, 使得 PET (photoinduced electron-transfer, 光诱导电子转移)过程容易发生^[11~13], 所以观察到 **D-1** 的荧光猝灭现象. 经最小二乘法非线性拟合计算得到了它们的络合常数(*K*)分别为 1700 和 933 $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1}$, 且相关系数 *R* 均大于 0.99, 说明 **D-1** 与酒石酸

阴离子形成了 1 : 1 的络合物(图 2B 和 3B)^[14~16].

图 2 (A) 在 **D-1** 的 DMSO ($3.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 溶液中加入不同量(0~60 倍于 **D-1**)的 *L*-酒石酸阴离子时荧光强度的变化和 (B)非线性拟合曲线

Figure 2 (A) Fluorescent intensity changes of sensor **D-1** ($3.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) at 430 nm with the addition of different amounts (0~60 times of **D-1**) of *L*-tartrate in DMSO and (B) the non-linear fitting curve

图 4 为向 **D-1** 中加入 60 equiv. 的 *L*-或 *D*-酒石酸阴离子其荧光变化图, 可以发现 **D-1** 与 *L*-酒石酸作用时荧光猝灭的程度大于 **D-1** 与 *D*-酒石酸作用时荧光猝灭的程度. 说明 **D-1** 对 *L*-酒石酸的识别能力高于 *D*-酒石酸.

图3 (A)在 **D-1** 的 DMSO ($3.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 溶液中加入不同量(0~60 倍于 **D-1**)的 *D*-酒石酸阴离子时荧光强度的变化和(B)非线性拟合曲线

Figure 3 (A) Fluorescent intensity changes of sensor **D-1** ($3.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) at 430 nm with the addition of different amounts (0~60 times of **D-1**) of *D*-tartrate in DMSO and (B) the non-linear fitting curve

图4 在 DMSO 溶液中向 **D-1** ($3.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 中加入 60 倍的 *L*-*D*-酒石酸阴离子时荧光光谱的变化

Figure 4 Fluorescent spectra of sensor **D-1** ($3.0 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) with 60 equiv. *D*- and *L*-tartrate

为了进一步确定主客体相互作用时的化学计量比, 我们测定了其 Job 曲线。由图 5 可知, 当摩尔分数为 0.5 时, 荧光强度达到最大值, 证明了 **D-1** 与 *D*-*L*-酒石酸阴

离子均形成 1 : 1 的配合物^[16~18]。

图5 **D-1** 与 *L*-*D*-酒石酸阴离子在 DMSO 溶液中相互作用时的 Job 曲线

Figure 5 Job plots of sensor **D-1** with *D*- and *L*-tartrate in DMSO. The total concentration of the sensor **D-1** ($[H]$) and *D*- or *L*-tartrate ($[G]$) is ($3.0 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) in DMSO. I_0 : fluorescent intensity of sensor **D-1**, I : fluorescent intensity in the presence of tartrate

为了筛选出选择性更好的荧光传感器, 我们以苯乳酸为原料成功地合成了传感器 **L-2** 并做了荧光滴定实验。研究结果表明, 传感器 **L-2** 与酒石酸阴离子荧光传感性能相似但络合常数较小, 可能是因为传感器的空间大小不同和预组织能力的差异致使其对酒石酸阴离子的识别性能较弱^[15~18]。

为了验证 **D-1** 对酒石酸阴离子的对映选择性识别性能, 我们合成了 **D-1** 的对映体 **L-1** 并进行了荧光滴定, 并通过最小二乘法非线性拟合计算了其络合常数(K)及相关系数(R)。表 1 是 **D-1**, **L-1** 和 **L-2** 与酒石酸作用时的络合常数(K)及相关系数(R), **D-1** 对酒石酸的配位平衡常数比(K_L/K_D)为 1.78, **L-1** 对酒石酸的配位平衡常数比(K_L/K_D)为 1/1.69, 说明 **D-1** 对酒石酸阴离子的识别属于对映选择性识别。

表 1 **L-1**, **D-1** 和 **L-2** 在 25 °C 时与 *D*-*L*-酒石酸盐的络合常数
Table 1 Association constants (K_s) of sensors **L-1**, **D-1** and **L-2** with *D*- or *L*-tartrate at 25 °C

Entry	Host	Guest	$K_s^{a,b}/(\text{L} \cdot \text{mol}^{-1})$	K_L/K_D	R
1	D-1	<i>D</i> -Tartrate	955 ± 3.1	1.78	0.9942
2	D-1	<i>L</i> -Tartrate	1700 ± 3.5		0.9944
3	L-1	<i>D</i> -Tartrate	1096 ± 1.1	1/1.69	0.9933
4	L-1	<i>L</i> -Tartrate	644 ± 2.6		0.9987
5	L-2	<i>D</i> -Tartrate	897 ± 1.4	0.65	0.9967
6	L-2	<i>L</i> -Tartrate	580 ± 2.8		0.9950

^a The data were calculated from the results of the fluorescent titrations in DMSO. ^b All error values were obtained from nonlinear curve-fitting.

1.2 核磁共振波谱研究主体 **D-1** 与酒石酸阴离子的相互作用

为进一步了解 **D-1** 与酒石酸的相互作用细节, 我们

测定了 **D-1** 与酒石酸在浓度比为 1 : 1 的 DMSO- d_6 溶液中 ^1H NMR 谱. 向 **D-1** 中加入 *D*-或 *L*-酒石酸盐时, *D*-和 *L*-酒石酸盐位于 δ 3.66 的次甲基(*CH)的共振峰向低场分别位移了 δ 0.12 和 0.19; 同时 **D-1** 位于 δ 6.02 和 5.92 的次甲基(*CH)的共振峰向低场分别位移了 δ 0.09, 0.10 和 0.13, 0.13, 这说明了 **D-1** 对 *L*-酒石酸阴离子的络合能力强于其对 *L*-酒石酸阴离子的络合能力. 这一结果与荧光滴定的结果是一致的. 在 **D-1** 与酒石酸盐相互作用时, **D-1** 位于 δ 3.80 处的羟基的共振峰消失. 上述结果表明, 在与酒石酸阴离子的手性识别过程中, 除了手性匹配作用外, 还通过了多重氢键的键合作用, 我们推测其可能的络合方式如图 6 所示.

图 6 **D-1** 与 *L*-酒石酸阴离子的可能络合模式

Figure 6 The possible binding model between sensor **D-1** and *L*-tartrate

2 结论

我们以吡啶和 α -羟基羧酸为原料合成了三个手性荧光化学传感器 **L-1**, **D-1** 和 **L-2**. 并用紫外、荧光光谱等实验的方法研究了它们对手性羧酸阴离子的识别能力. 结果表明传感器 **D-1** 和 **L-1** 具有对酒石酸盐对映选择性识别性能且主客体之间均形成了 1 : 1 的络合物.

3 实验部分

3.1 仪器与试剂

红外光谱是 Nicolet 670 FT-IR 红外分光光度计测定, KBr 压片制样; ^1H NMR 和 ^{13}C NMR 用布鲁克 AV-400 测定(内标为 TMS, 溶剂为 DMSO- d_6); 高分辨质谱仪型号为 Agilent 1290LC-6540 Accurate Mass Q-TOF(电喷雾电离源). 旋光用 Perkin-Elmer Model 341 旋光仪测定; 紫外光谱是 Hitachi U1900 双光束分光光度计; 荧光测定用 F-7000 FL 荧光分光光度计; 所用羧酸阴离子为四丁基铵盐. 4,5-二溴甲基吡啶参考文献[19, 20]上的方法得到.

3.2 光谱测定

主客体均配制成 DMSO 溶液. 在光谱测定时, 把主客体均匀混合, 放置 2 h 后测定溶液的紫外或荧光光谱.

将相同浓度($4.0 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)的传感器 **L-1** 和 *D*-或 *L*-酒石酸阴离子等体积混合后测定 ^1H NMR 谱.

3.3 化合物 **L-1**, **D-1** 和 **L-2** 的合成

把溶有 α -羟基羧酸(3.0 mmol)的 2 mL DMF 溶液加入到含 4,5-二溴甲基吡啶(0.37 g, 1 mmol)和无水碳酸钾(0.41 g, 3.0 mmol)的 25 mL 无水二氯甲烷中, 完成后加热回流下反应 1 d, TLC 跟踪. 反应结束后, 加入 25 mL 水. 水层用二氯甲烷萃取(25 mL $\times$ 3), 合并的有机相经盐水洗并用无水 Mg_2SO_4 干燥. 除去溶剂后得到的粗产品通过硅胶层析柱石油醚/乙酸乙酯($V:V=5:1$), 得到浅黄色粘稠固体.

(*S,S*)-扁桃酸吡啶-4,5-二甲酯(**L-1**): 0.20 g, 产率 39.4 %. $[\alpha]_D^{25} +158$ (c 0.1, CHCl_3); (*R,R*)-扁桃酸吡啶-4,5-二甲酯(**D-1**): 0.22 g, 产率 43.3 %, $[\alpha]_D^{25} -155$ (c 0.10, CHCl_3); ^1H NMR δ : 8.84 (s, 1H), 7.95~7.89 (m, 3H), 7.66 ($J=6.4$ Hz, 2H), 7.60 ($J=6.4$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.50 (t, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.58~7.42 (m, 2H), 7.40 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.39~7.21 (m, 2H), 6.02 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.29~5.19 (m, 4H), 3.80 (br, 2H, D_2O exchangeable); ^{13}C NMR δ : 174.22, 147.51, 146.18, 145.21, 138.58, 138.01, 136.89, 133.94, 133.01, 131.99, 129.78, 129.69, 128.44, 128.79, 128.29, 127.94, 126.71, 125.93, 125.24, 71.53, 66.64, 66.21; IR (KBr) ν : 3425, 2925, 1738, 1447, 1263, 895, 756, 696 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ 530.1574$, found 530.1577.

(*S,S*)-苯乳酸吡啶-4,5-二甲酯(**L-2**): 0.26 g, 产率 48.5%. $[\alpha]_D^{25} -23$ (c 0.1, CHCl_3); ^1H NMR δ : 8.78 (s, 1H), 7.98 ($J=8.4$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 7.68 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.55~7.51 (m, 3H), 7.17 (s, 2H), 7.17~7.02 (m, 5H), 5.97 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.66 (b, 2H, D_2O exchangeable), 5.36~5.24 (m, 4H), 4.52~4.38 (m, 4H); ^{13}C NMR δ : 174.25, 147.53, 146.21, 145.78, 138.03, 137.25, 136.49, 133.66, 132.62, 131.68, 129.56, 129.49, 128.76, 128.70, 128.36, 128.27, 127.81, 126.77, 126.01, 125.62, 125.51, 71.53, 65.12, 64.71, 64.17; IR (KBr) ν : 3426, 2926, 1738, 1447, 1263, 1177, 895, 757, 697 cm^{-1} ; HRMS calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+ 558.1887$, found 558.1882.

辅助材料(Supporting Information) **D-1** 与酒石酸阴离子的紫外工作曲线、核磁滴定图、**L-2** 与 *D*-或 *L*-酒石酸阴离子的荧光滴定图以及各化合物的核磁共振氢谱图. 这些材料可以免费从本刊网站(<http://sioc-journal.cn/>)上下载.

References

- [1] Taner, D. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1319.
- [2] Bernthsen, A. Justus, L. *Ann. Chem.* **1878**, *191*, 1.
- [3] Serroni, S.; Campagna, S. Puntoriero, F.; Cinzia, Di P.; McClenaghan, N. D.; Loiseau, F. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 367.
- [4] Demonchaux, P.; Laayoun, A.; Demeunynck, M.; Lhomme, J. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 55.
- [5] Bastianelli, C.; Caia, V.; Cumg., Gallo, R.; Mancini, V. *ChemInform* **1991**, *22*, 679.
- [6] Rbbertson, R. N. *Aust. J. Sci.* **1945**, *7*, 112.
- [7] Cholewinski, G.; Dzierzbicka, K.; Kolodziejayk, A. M. *Pharmacol. Rep.* **2011**, *63*, 305.
- [8] Michael, P. D. *Asymmetric Catalysis*, University of Arizona, New York, **1997**, pp. 13.
- [9] Sareen, D.; Kaur, P.; Singh, K. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *265*, 125.
- [10] Jiang, X. J.; Fu, Y.; Xu, L. H.; Lu, H. L.; Zang, S. Q.; Tang, M. S.; Mak, T. C. W. *Sens. Actuators B* **2014**, *202*, 388.
- [11] Yin, C.; Huo, F.; Zhang, J.; Martínez-Máñez, R.; Yang, Y.; Lv, H.; Li, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 6032.
- [12] Xu, K.-X.; Kong, H.-J.; Li, P.; Yang, L.; Zhang, J.-L.; Wang, C.-J. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 1004.
- [13] Li, Q.; Xu, K.-X.; Song, P.; Dai, Y.-P.; Yang, L.; Pang, X.-B. *Dyes Pigm.* **2014**, *109*, 169.
- [14] Xu, K.-X.; Kong, H.-J.; Li, Q.; Song, P.; Dai, Y.-P.; Yang, L. *Spectrochim. Acta, Part A* **2015**, *137*, 957.
- [15] Cheng, P.-F.; Jiao, S.-Y.; Xu, K.-X.; Wang, C.-J. *J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 280 (in Chinese).
(程鹏飞, 焦书燕, 徐括喜, 王超杰, 有机化学, **2013**, *33*, 280.)
- [16] Yang, L.; Xu, K.-X.; Wang, C.-J.; Wang, C.-J. *J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 2496 (in Chinese).
(杨丽, 徐括喜, 王晨娟, 王超杰, 有机化学, **2013**, *33*, 2496.)
- [17] Xu, K.-X.; Xie, X.-M.; Kong, H.-J.; Li, P.; Zhang, J.-L.; Pang, X.-B. *Sens. Actuators, B* **2014**, *201*, 131.
- [18] Jian, J.-Y.; Yan, B.-R.; Pan, D.-W.; Tan, Z.; Lü, X.-Y.; Du, H.; Bao, X.-P. *J. Org. Chem.* **2015**, *35*, 1069 (in Chinese).
(蹇军友, 闫柏任, 潘顶伍, 谭赞, 吕新阳, 杜欢, 鲍小平, 有机化学, **2015**, *35*, 1069.)
- [19] Chiron, J.; Galy, J. P. *ChemInform* **2004**, *14*, 2349.
- [20] Ebner, C.; Pfaltz, A. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 10287.

(Zhao, C.)