

DOI:10.3969/j.issn.1003-5060.2025.04.014

硫酸水相单端基保护法合成 N-(2-羟丙基)哌嗪

蒋倩文¹, 徐卫¹, 贾邵竣¹, 崔鹏¹, 徐辉², 王光应²

(1. 合肥工业大学 化学与化工学院, 安徽 合肥 230009; 2. 安徽元琛环保科技股份有限公司, 安徽 合肥 230012)

摘要:文章以哌嗪(PZ)和环氧丙烷(PO)为原料,硫酸(H_2SO_4)为单端基保护剂,在水相中 PZ 首先与 H_2SO_4 发生单质子化反应生成 $PZ(H)^+$,再与亲电试剂 PO 发生反应,通过 $Ba(OH)_2$ 脱保护后,过滤分离 $BaSO_4$ 沉淀制得 N-(2-羟丙基)哌嗪(HPPZ)。该研究考察了 PZ 质子化程度、PZ 初始质量和 PO 用量对 HPPZ 收率的影响,结果表明,当 50.0 mL 水中 PZ 初始质量为 10.0 g, PZ、 H_2SO_4 、PO 三者的摩尔比为 2 : 1 : 2 时,初始 pH 值为 8.23, PZ 单边反应生成 HPPZ 的收率可达 84%,显著优于 PZ 与 PO 直接水相法合成 HPPZ 的收率。

关键词:哌嗪(PZ);环氧丙烷(PO);N-(2-羟丙基)哌嗪(HPPZ);单质子化;单端基保护

中图分类号:O621.3 **文献标志码:**A **文章编号:**1003-5060(2025)04-0518-06

Synthesis of N-(2-hydroxypropyl) piperazine by mono-end-protection in aqueous phase of sulfuric acid

JIANG Qianwen¹, XU Wei¹, JIA Shaojun¹, CUI Peng¹, XU Hui², WANG Guangying²

(1. School of Chemistry and Chemical Engineering, Hefei University of Technology, Hefei 230009, China; 2. Anhui Yuanchen Environmental Protection Technology Co., Ltd., Hefei 230012, China)

Abstract: In this paper, piperazine (PZ) and propylene oxide (PO) were adopted as reactants, and sulfuric acid (H_2SO_4) was applied to protect the mono-ended group. PZ was first reacted with H_2SO_4 in aqueous phase to give $PZ(H)^+$, and further reacted with electrophilic reagent PO. The deprotection was carried out by adding $Ba(OH)_2$, and N-(2-hydroxypropyl) piperazine (HPPZ) was prepared after the separation of $BaSO_4$. The influences of the protonation of PZ, the initial concentration of PZ, and the addition amount of PO on the HPPZ yield were also investigated. The results show that the HPPZ yield can reach 84% by unilateral reaction of PZ when the initial concentration of PZ is 10.0 g in 50.0 mL water, the molar ratio of PZ, H_2SO_4 , and PO is 2 : 1 : 2, and the initial pH value of the solution is 8.23, which is significantly superior than that by the direct aqueous phase reaction of PZ with PO.

Key words: piperazine (PZ); propylene oxide (PO); N-(2-hydroxypropyl) piperazine (HPPZ); single protonation; mono-end-protection

0 引言

哌嗪(PZ)及其衍生物由于其特殊的结构,是精细化工中重要的原料和合成众多药物的中间

体,在化工^[1-2]、材料^[3]、环保^[4-5]和医药^[6-9]等领域被广泛应用。由于 PZ 具有对称的六元环结构,导致其在与亲电试剂反应合成单取代哌嗪时, PZ 的转化率以及单取代反应的选择性都不高^[10-12]。

收稿日期:2023-03-03;修回日期:2023-04-28

基金项目:安徽省科技重大专项资助项目(201903a07020004)

作者简介:蒋倩文(1996—),女,山东巨野人,合肥工业大学硕士生;

崔鹏(1965—),男,安徽泗县人,博士,合肥工业大学教授,博士生导师,通信作者, E-mail: cuipeng@hfut.edu.cn.

文献[13]将PZ与等物质的量的环氧丙烷(PO)反应合成N-(2-羟丙基)哌嗪(HPPZ),产率仅为44%,副产物主要为双取代哌嗪的1,4'-二(2-羟丙基)哌嗪(HPP)。目前,解决这一问题较为常用的方法是对PZ分子上的一个胺基进行单端基质子化保护,以此来提高另一个胺基与亲电试剂定向反应合成单取代哌嗪的选择性^[14]。文献[14]将0.1 mol的PZ溶于1.4 mol的乙酸中,室温下与等物质的量的氯甲酸甲酯反应制得4-(甲氧羰基)哌嗪盐酸盐,其纯度在99%以上,产率为71%。这种利用有机酸/无机酸对PZ进行单质子化保护,然后与合适的亲电试剂反应的方法有效地提高了单取代哌嗪合成的选择性和产率。文献[15]将PZ和过量的哌嗪二盐酸盐在65℃乙醇中反应180 min生成哌嗪单盐酸盐,并与等物质的量的苄基氯回流反应120 min制得N-苄基哌嗪盐酸盐,加入NaOH脱保护后,得到收率为95%的N-苄基哌嗪。文献[16]以甲醇为溶剂,负载Ce³⁺的弱酸性阳离子树脂为催化剂,控制PZ与哌嗪二盐酸盐摩尔比为1:4,50℃下与丙烯酸甲酯反应360 min制得N-(3-甲氧基-3-丙酰基)哌嗪盐酸盐,收率达95%。

PZ是二元弱碱,在水溶液中3种存在形式(PZ、PZ(H)⁺和PZ(2H)²⁺)的分布系数(δ)与其自身的酸度系数(pK_a)和溶液pH值有关^[17]。PZ(H)⁺中被H⁺质子化保护的胺基亲核性大大降低,因此可以很好地提高另一个胺基与亲电试剂PO反应的选择性^[14]。

本文拟以PZ为原料、水为溶剂、H₂SO₄为PZ的单端基质子化保护剂,通过调节溶液初始pH值使PZ转化为单质子化的PZ(H)⁺,在其与PO发生羟烷基取代反应后,加入Ba(OH)₂进行质子化脱保护,即可制得HPPZ。期望通过单端基质子化保护,控制PZ与PO发生单边反应,提高PZ的转化率以及HPPZ的收率。

1 实验

1.1 试剂与仪器

无水哌嗪(PZ)、环氧丙烷(PO)、Ba(OH)₂均为分析纯,均购于Sinopharm Co., Ltd.; H₂SO₄为化学纯,购于Sinopharm Co., Ltd.; N,N'-二(2-羟丙基)哌嗪(HPP),纯度>99%,为实验室自制。

本实验所用仪器有:DF-101S集热式恒温加热磁力搅拌器(予华仪器有限责任公司);

ME204E/02分析天平(梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司);VNMR600超导核磁共振波谱仪(美国安捷伦公司);GC-7900气相色谱仪(天美(中国)科学仪器有限公司)。

1.2 原理与方法

1.2.1 N-(2-羟丙基)哌嗪的合成原理

PZ的pK_a值与温度有关。本文将2.0 g的PZ溶于10.0 mL水中,采用电位滴定法和三切线法^[18]测定该溶液在20℃时的pK_{a1}为5.66、pK_{a2}为9.65。根据所得数据绘制PZ、PZ(H)⁺、PZ(2H)²⁺三者在水溶液中的分布系数曲线,如图1所示。

图1中,A~G处的pH值依次为1.76、5.66、6.95、7.66、8.36、9.65、11.87。

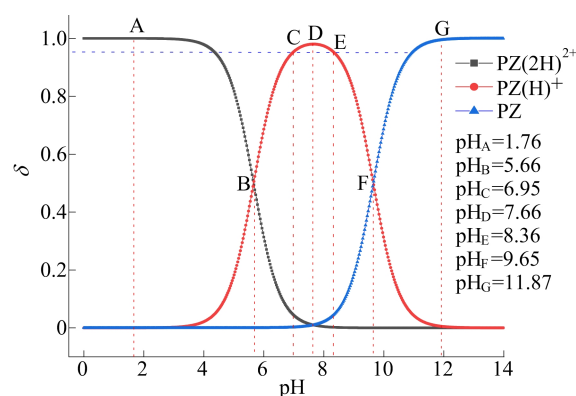


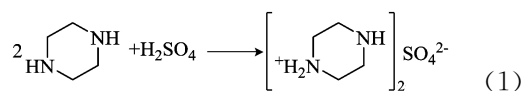
图1 20℃时PZ溶液中PZ、PZ(H)⁺、PZ(2H)²⁺的分布系数

PO的三元环具有较大的环张力,极易被亲核试剂进攻,发生开环反应^[19]。由图1可知,当溶液pH值大于9.65时,PZ主要以PZ分子的形式存在,而PZ水溶液的pH值在11.00~12.00之间,因此其容易与PO以双分子亲核取代(S_N2)的形式反应生成双取代副产物HPP^[20]。

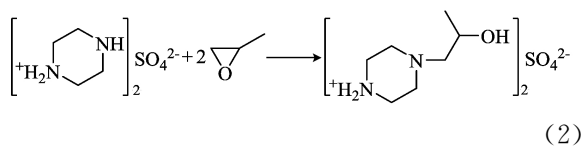
在图1中分布系数 $\delta=0.95$ 处作水平线与PZ(H)⁺分布系数曲线交于C、E两点,可知pH值处于6.95~8.36之间时,溶液中PZ(H)⁺的分布系数超过0.95。因此可以通过调节溶液的pH值增加PZ(H)⁺的分布系数,使其后续与PO反应,从而提高PZ的转化率和N-(2-羟丙基)哌嗪的收率。

1.2.2 实验过程

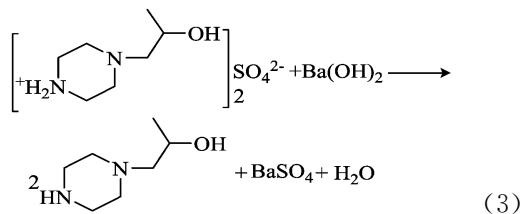
PZ的质子化反应过程为:



羟烷基取代反应过程为:



脱质子化过程为:



实验流程如下:将一定质量的 PZ 溶于水中,利用 H_2SO_4 将溶液 pH 值调节至所需范围,增加溶液中的 $\text{PZ}(\text{H})^+$ 分布系数,然后加入相应摩尔比的 PO 进行羟烷基取代,反应 180 min 后加入过量的 $\text{Ba}(\text{OH})_2$ 进行脱质子化反应,反应温度均为 $20\text{ }^\circ\text{C}$ 。

表 1 不同 pH 值条件下 PZ 、 $\text{PZ}(\text{H})^+$ 、 $\text{PZ}(\text{2H})^{2+}$ 的分布系数

pH 值	11.87	9.65	8.36	7.66	6.95	5.66	1.76
$\text{PZ}(\text{H})^+$	0.006	0.495	0.950	0.980	0.950	0.494	0
PZ	0.993	0.503	0.043	0.010	0.007	0.002	0
$\text{PZ}(\text{2H})^{2+}$	0.001	0.002	0.007	0.010	0.043	0.504	1.000

本文对不同 pH 值下的 PZ 溶液进行 ^1H NMR 表征,结果如图 2 所示。

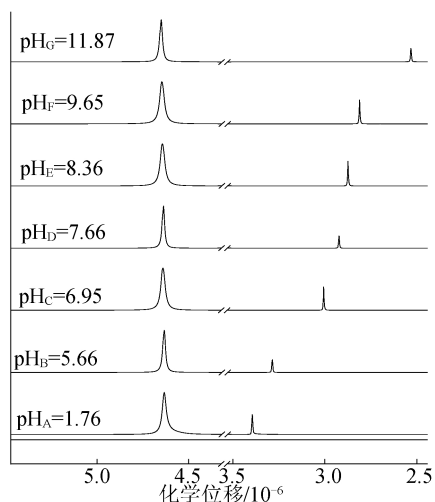


图 2 PZ 在不同 pH 值条件下的 ^1H NMR 谱图

图 2 中,在 4.64×10^{-6} 处的信号峰为溶剂 D_2O 的信号峰, 2.53×10^{-6} 和 3.39×10^{-6} 处的信号峰分别为 PZ 和 $\text{PZ}(\text{2H})^{2+}$ 的信号峰。水溶液中 PZ 、 $\text{PZ}(\text{H})^+$ 和 $\text{PZ}(\text{2H})^{2+}$ 之间存在快速的质子交换,因此 PZ 结构中 $-\text{CH}_2-$ 的质子在 ^1H NMR 谱图中仅出现 1 个信号峰。

1.3 产物质量浓度检测

采用气相色谱(gas chromatography, GC)技术测定产物中各物质的质量浓度,得到的主要产物包括 PZ 、 HPPZ 、 HPP 及其他副产物。GC 检测条件设定为:选用 TRACE TR-5 MS($30\text{ m} \times 0.25\text{ mm} \times 0.25\text{ }\mu\text{m}$)色谱柱, FID 检测器;以 N_2 为载气,进样口温度设定为 $250\text{ }^\circ\text{C}$,检测器温度为 $250\text{ }^\circ\text{C}$,柱箱温度为 $160\text{ }^\circ\text{C}$ 。

2 结果与讨论

2.1 PZ 的质子化

本文配制了不同 pH 值的哌嗪溶液,并对其进行了核磁共振氢谱(proton nuclear magnetic resonance, ^1H NMR)检测。不同 pH 值条件下哌嗪水溶液中 PZ 、 $\text{PZ}(\text{H})^+$ 和 $\text{PZ}(\text{2H})^{2+}$ 的分布系数见表 1 所列。

由表 1 可知:随着溶液 pH 值降低,溶液中 PZ 、 $\text{PZ}(\text{H})^+$ 和 $\text{PZ}(\text{2H})^{2+}$ 的分布系数发生了明显的变化;对应图 2 中 PZ 分子中 $-\text{CH}_2-$ 的质子信号不断向低场移动,发生明显偏移,这是由于 PZ 上 N 的质子化比例增加,使得屏蔽效应增强。

2.2 $\text{PZ}(\text{H})^+$ 与 PO 的羟烷基取代反应

H_2SO_4 为强酸,在水溶液中很容易与 PZ 发生质子化反应。本研究中固定 PZ 与 H_2SO_4 的摩尔比为 $2:1$,即 PZ 与 H^+ 的摩尔比为 $1:1$,在 PZ 分子中的 1 个 N 与 H^+ 发生单质子化反应的理想状态下仅生成 $\text{PZ}(\text{H})^+$ 。

2.2.1 PZ 初始质量优化

被 H_2SO_4 质子化的 PZ 是一种强酸弱碱盐,其水解能力与溶液中 $\text{PZ}(\text{H})^+$ 的分布系数有关,因此 $\text{PZ}(\text{H})^+$ 的初始分布系数不同,溶液的 pH 值也有较大差异。

由于 $\text{PZ}(\text{H})^+$ 的绝对质量无法测定,通过改变溶液中 PZ 的初始质量来调节溶液中的 $\text{PZ}(\text{H})^+$ 分布系数,探究其初始质量对 PZ 转化率及产物收率的影响。固定反应温度为 $20\text{ }^\circ\text{C}$,水 50.0 mL , PZ 、 H_2SO_4 、 PO 三者摩尔比为 $2:1:2$,反应时间为 180 min ,分析 PZ 初始质量对 PZ 转化率及产物收率的影响,见表 2 所列。

表 2 PZ 初始质量对 PZ 转化率和产物收率的影响

m(PZ)/ g	pH 值范围	PZ 转化率/ %	收率/%	
			HPPZ	HPP
2.5	7.95~6.45	86	74	11
5.0	8.02~6.57	90	78	11
7.5	8.11~6.72	94	81	12
10.0	8.23~6.90	96	84	12
12.5	8.30~7.02	97	81	16

从表 2 可以看出, PZ 初始质量对 PZ 转化率及 HPPZ 的收率有显著影响。当溶液 pH 值较低时, PZ 会更多的被双质子化保护, 导致 PZ 的转化率降低; 当溶液 pH 值较高时, 溶液中 PZ 的分布系数会增大, PZ 与 PO 易发生双取代反应致使副产物 HPP 的收率升高。当 50.0 mL 水中溶解 10.0 g PZ 时, 溶液初始 pH=8.23, PZ 的转化率为 96%, HPPZ 的收率最高, 达到了 84%。

2.2.2 PZ 与 PO 摩尔比优化

PZ 与 PO 的摩尔比会改变反应终点的 pH 值, 从而影响 PZ 的转化率及产物收率。固定反应温度为 20 °C, 水 50.0 mL, PZ 初始质量为 10.0 g, PZ 与 H₂SO₄ 摩尔比为 2:1, 反应时间为 180 min, 改变 PZ 与 PO 摩尔比, 探究其对 PZ 的转化率及产物收率的影响见表 3 所列。

由表 3 可知, 随着 PZ 与 PO 摩尔比的降低, PZ 的转化率以及副产物 HPP 的收率逐渐升高, HPPZ 的收率先升高后降低, 优化后的 PZ 与 PO 摩尔比为 1:1。当 PO 与 PZ 的摩尔比大于 1:1 时, 溶液中未反应的 PO 会与脱保护后的 HPPZ 继续反应, 生成副产物 HPP, 从而导致 HPPZ 的收率降低。

表 3 PZ 与 PO 摩尔比对 PZ 转化率和产物收率的影响

n(PZ):n(PO)	pH 值	PZ 转化率/%	收率/%	
			HPPZ	HPP
1.0:0.8	8.23~7.29	85	77	8
1.0:0.9	8.23~7.09	93	81	11
1.0:1.0	8.23~6.90	96	84	13
1.0:1.1	8.23~6.71	97	81	15
1.0:1.2	8.23~6.54	98	78	18

在 PZ 的初始质量为 10.0 g, PZ、H₂SO₄、PO 三者摩尔比为 2:1:2 时产物的 GC 谱图如图 3 所示。由图 3 可知, 溶液中除原料 PZ 和产物 HPPZ、HPP 外, 还含有少量副产物 I。依据 PO 三元环的开环反应原理^[20-22], 碱性条件下 PO 主要在取代基较少的一端发生开环断键反应, 与 PZ

生成目标产物 HPPZ, 但少量的 PO 会在另一端开环断键并与 PZ 反应生成 HPPZ 的同分异构体 N-(1-甲基-2-羟乙基)哌嗪。两者的主要区别在于其羟丙基上的侧甲基在 α 碳或 β 碳上的位置差异, 因此图 3 中两者的响应时间相近。同时, 依据相关文献的研究结果, 可以推测该副产物 I 为 N-(1-甲基-2-羟乙基)哌嗪^[23]。

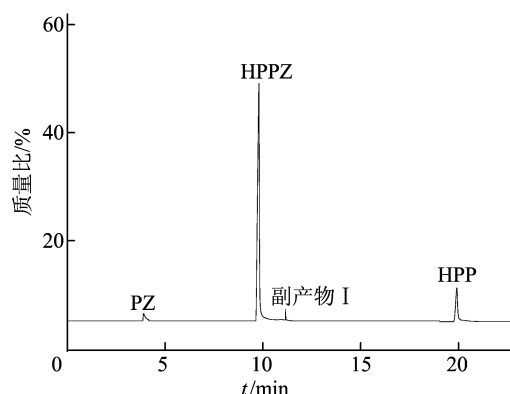


图 3 反应产物的 GC 谱图

将水相单端基保护法与水相法直接合成 HPPZ 的 PZ 转化率及产物收率进行对比, 结果见表 4 所列。

从表 4 可以看出, 相比于水相法直接合成 HPPZ, 水相单端基保护法合成 HPPZ 时 PZ 的转化率提高了 13%, HPPZ 的收率提高了 31%, 副产物 HPP 的收率降低了 16%。

表 4 不同方法合成 HPPZ 的转化率及产物收率 %

方法	PZ 转化率	HPPZ 收率	HPP 收率
水相法	83	53	29
水相单端基保护法	96	84	13

2.3 HPP 溶液的分布系数曲线

实验优化条件下溶液初始 pH 值为 8.23, 此时溶液中 PZ(H)⁺ 的分布系数为 0.960, PZ 的分布系数为 0.039。PZ 的亲核性强于 PZ(H)⁺ 的亲核性^[11], 假设实验优化条件下 PZ 优先与 PO 反应全部生成了 HPP, 残余的 PO 再与 PZ(H)⁺ 生成 HPPZ, HPPZ 的收率理论值能够达到 92%, 但实验值为 84%, 较理论值偏低。

HPP 也是二元弱碱, 其在水溶液中可能易被质子化, 因此在相同条件下测定了 HPP 溶液的 pK_{a1} 为 3.95, pK_{a2} 为 8.12, 同时绘制了 HPP、HPP(H)⁺、HPP(2H)²⁺ 三者溶液中的分布系数曲线, 如图 4 所示。

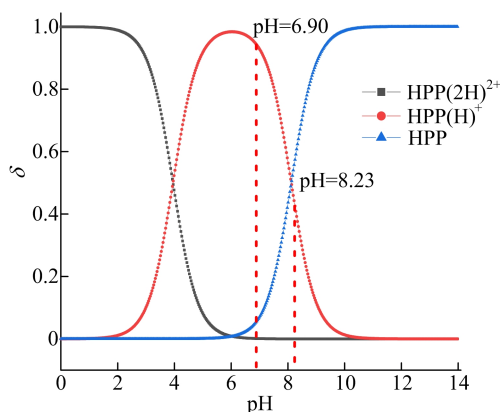


图 4 20 °C 时 HPP、HPP(H)⁺、HPP(2H)²⁺ 的分布系数

从图 4 可以看出,当溶液 pH 值从 8.23 降低至 6.90 时,溶液中 HPP 的分布系数逐渐减小, HPP(H)⁺ 分布系数逐渐增大。而在水相单端基保护法合成 HPPZ 的过程中, H₂SO₄ 的加入量是固定的,其能够提供的 H⁺ 有限。PZ 与 PO 双边反应生成的 HPP 易被溶液中的 H⁺ 质子化为 HPP(H)⁺,消耗一部分 H⁺,导致溶液中 PZ(H)⁺ 的实际分布系数有所降低,从而使 HPPZ 实际收率较理论估算值偏低。

3 结 论

本文以 H₂SO₄ 为单端基保护剂、Ba(OH)₂ 为脱保护剂,采用水相单端基保护法合成了 HPPZ。当 50.0 mL 水中 PZ 的初始质量为 10.0 g, PZ、H₂SO₄、PO 三者的摩尔比为 2 : 1 : 2 时,溶液初始 pH 值为 8.23, PZ 单边反应生成 HPPZ 的收率可达 84%。

采用水相单端基保护法合成 HPPZ 保护/脱保护方法简单、反应条件温和,有效提高了 HPPZ 的收率。相比 PZ 与 PO 水相法直接合成 HPPZ,其收率提高了 31%,副产物 HPP 的收率降低了 16%。

本文根据 HPP 溶液中 HPP、HPP(H)⁺、HPP(2H)²⁺ 的分布系数曲线可知,反应过程中生成的 HPP 会降低溶液中 PZ(H)⁺ 的分布系数,从而导致 HPPZ 的收率较理论估算值偏低。

[参 考 文 献]

[1] CAO Q, LU X, WU X, et al. Density, viscosity, and conductivity of binary mixtures of the ionic liquid N-(2-hydroxyethyl) piperazinium propionate with water, methanol, or ethanol[J]. *Journal of Chemical & Engineering Data*, 2015, 60(3): 455-463.

[2] 韩得满, 王小青, 李嵘嵘, 等. 1-甲烷磺酰哌嗪化聚苯乙烯螯合树脂的合成及对 Pd(II) 的吸附[J]. *高校化学工程学报*, 2021, 35(6): 1099-1108.

[3] GETTYS K E, YE Z, DAI M. Recent advances in piperazine synthesis[J]. *Synthesis*, 2017, 49(12): 2589-2604.

[4] LIU Z B, ESMAEILI A, ZHANG H X, et al. Carbon dioxide absorption with aqueous amine solutions promoted by piperazine and 1-methylpiperazine in a rotating zigzag bed[J]. *Fuel*, 2021, 302: 121165.

[5] HU X, HUANG J, HE X, et al. Analyzing the potential benefits of trio-amine systems for enhancing the CO₂ desorption processes[J]. *Fuel*, 2022, 316: 123216.

[6] KUMAR R R, SAHU B, PATHANIA S, et al. Piperazine, a key sub-structure for anti-depressants: its role in developments and structure-activity relationship [J]. *ChemMedChem*, 2021, 16(12): 1878-1901.

[7] OMAR A Z, MOSA T M, EL-SADANY S K, et al. Novel piperazine based compounds as potential inhibitors for SARS-CoV-2 Protease Enzyme: synthesis and molecular docking study [J]. *Journal of Molecular Structure*, 2021, 1245: 131020.

[8] CHANDRIKA N T, SHRESTHA S K, NGO H X, et al. Alkylated piperazines and piperazine-azole hybrids as antifungal agents [J]. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, 61(1): 158-173.

[9] KARTHIK C S, CHETHANA M H, MANUKUMAR H M, et al. Synthesis and characterization of chitosan silver nanoparticle decorated with benzodioxane coupled piperazine as an effective anti-biofilm agent against MRSA: a validation of molecular docking and dynamics [J]. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2021, 181: 540-551.

[10] WU Z, WANG H, SUN M, et al. A novel co-production process for piperazine and its N-monoalkyl derivatives [J]. *Research on Chemical Intermediates*, 2012, 38(3): 1149-1157.

[11] 田甜, 孙竞阳, 刘新宇, 等. 哌嗪单氨基酸及双氨基酸缀合物的合成、表征及抑菌活性研究 [J]. *大连大学学报*, 2016, 37(6): 49-53.

[12] DANA N, EVA H, JAN S, et al. Simplified procedure for general synthesis of monosubstituted piperazines: from a batch reaction vessel to a flow (microwave) reactor [J]. *Molecules*, 2020, 25(9): 2168-2182.

[13] KITCHEN L J, POLLARD C B. Derivatives of piperazine. xx. Monoalkylation of piperazine with alkene oxides [J]. *The Journal of Organic Chemistry*, 1943, 8(4): 338-341.

[14] PAZDERA P, HEROVA N D. A simplified protocol for routine chemoselective syntheses of piperazines substituted in the 1-position by an electron withdrawing group [J]. *Current Organic Synthesis*, 2015, 12(2): 173-179.

[15] HU X, CHEN H, WU W J, et al. A convenient synthesis of 1-alkyl-4-benzylpiperazine derivatives [J]. *Journal of Chemical Research*, 2016, 40(9): 519-520.

[16] HEROVA D, PAZDERA P. Efficient solid support catalyzed

- mono-aza-Michael addition reactions of piperazine[J]. *Monatshfte für Chemie-Chemical Monthly*, 2015, 146(4): 653-661.
- [17] 陈国松,张莉莉. 分析化学[M]. 2 版. 南京:南京大学出版社, 2014.
- [18] 郑争志,荆丹琳,赵旭东,等. HPP-H₂O-Na₂SO₄ 双水相液相平衡的测定及 NRTL 方程关联[J]. *高校化学工程学报*, 2017, 31(6): 1259-1266.
- [19] ASADBEGI S, FARZIN M, NOSRATZEDEGAN K, et al. Propylene oxide ring opening with aniline: a combined experimental and DFT theoretical calculation study[J]. *Organic Chemistry An Indian Journal*, 2015, 11(5): 192-198.
- [20] 张治国,尹红. 环氧乙烷环氧丙烷开环聚合反应动力学研究[J]. *化学进展*, 2007, 19(4): 575-582.
- [21] 刘玉梅,安然,陈圣新,等. 环氧化合物亲核开环反应过程强化研究进展[J]. *化工进展*, 2020, 39(12): 4877-4895.
- [22] CHEN S, ZENG G, LI Y, et al. Epoxide ring-opening reaction promoted by ionic liquid reactivity: interplay of experimental and theoretical studies [J]. *Catalysis Science & Technology*, 2019, 9(20): 5567-5571.
- [23] AZIZI N, SAIDI M R. Highly chemoselective addition of amines to epoxides in water [J]. *Organic Letters*, 2005, 7(17): 3649-3651.

(责任编辑 闫杏丽)

(上接第 517 页)

- [7] NETHERTON J K, HETHERINGTON L, OGLE R A, et al. Mass spectrometry reveals new insights into the production of superoxide anions and 4-hydroxynonenal adducted proteins in human sperm[J]. *Proteomics*, 2020, 20(2): e1900205.
- [8] OLOWE R, SANDOUKA S, SAADI A, et al. Approaches for reactive oxygen species and oxidative stress quantification in epilepsy[J]. *Antioxidants*, 2020, 9(10): 990.
- [9] OBENG E, DING F, HE X J, et al. Bioimaging of superoxide anions in living cells and *in vivo*: perfect visualization with fluorescence probes and their applications[J]. *Dyes and Pigments*, 2022, 199: 109964.
- [10] XU C, ZHANG W, WANG R X, et al. Versatile gold-coupled Te-carbon dots for quantitative monitoring and efficient scavenging of superoxide anions [J]. *Analytical Chemistry*, 2021, 93(26): 9111-9118.
- [11] WANG Y, WANG D, SUN L H, et al. BC @ DNA-Mn₃(PO₄)₂ nanozyme for real-time detection of superoxide from living cells [J]. *Analytical Chemistry*, 2020, 92(24): 15927-15935.
- [12] CHEN L Y, LU X, XIAO F P, et al. A sensitive and selective fluorescence probe for the detection of superoxide radical anion *in vivo* based on a protection-deprotection process[J]. *Dyes and Pigments*, 2021, 194: 109614.
- [13] NGUYEN V N, HA J, CHO M, et al. Recent developments of bodipy-based colorimetric and fluorescent probes for the detection of reactive oxygen/nitrogen species and cancer diagnosis [J]. *Coordination Chemistry Reviews*, 2021, 439: 213936.
- [14] WANG Y C, HAN J Y, XU Y Z, et al. Taking advantage of the aromatisation of 7-diethylamino-4-methyl-3, 4-dihydrocoumarin in the fluorescence sensing of superoxide anion [J]. *Chemical Communications*, 2020, 56 (68): 9827-9829.
- [15] WANG Y, WANG X Y, ZHANG L, et al. A ratiometric fluorescent probe for detecting the endogenous biological signaling molecule superoxide anion and bioimaging during tumor treatment [J]. *Journal of Materials Chemistry B*, 2020, 8(5): 1017-1025.
- [16] JIAO S, ZHAI J J, YANG S, et al. A highly responsive, sensitive NIR fluorescent probe for imaging of superoxide anion in mitochondria of oral cancer cells [J]. *Talanta*, 2021, 222: 121566.
- [17] YING W W, DONG F X, SHI Y F, et al. Superoxide anion monitoring in epileptic brains with a near-infrared fluorescent probe[J]. *Dyes and Pigments*, 2023, 213: 111155.
- [18] ZARIC B L, MACVANIN M T, ISENOVIC E R. Free radicals: relationship to human diseases and potential therapeutic applications [J]. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2023, 154: 106346.
- [19] LU Y R, WANG R F, SUN Y R, et al. Endoplasmic reticulum-specific fluorescent probe for the two-photon imaging of endogenous superoxide anion (O₂^{-•}) in live cells and zebrafishes [J]. *Talanta*, 2021, 225: 122020.
- [20] GONG Y Y, YANG M Y, LV J J, et al. A 1, 2-dioxetane-based chemiluminescent probe for highly selective and sensitive detection of superoxide anions *in vitro* and *in vivo* [J]. *ChemPlusChem*, 2022, 87(4): e202200054.
- [21] WANG S Y, LIU J R, JU Z H, et al. Simultaneous two-photon intravital imaging of viscosity and superoxide radical anion by a styrylpyridinium-based fluorescent probe [J]. *Sensors and Actuators B(Chemical)*, 2023, 381: 133470.
- [22] YE Y X, PAN J C, CHEN X Y, et al. A new mitochondria-targeted fluorescent probe for exogenous and endogenous superoxide anion imaging in living cells and pneumonia tissue [J]. *Analyst*, 2022, 147(15): 3534-3541.
- [23] DING Q, TIAN Y, WANG X, et al. Oxidative damage of tryptophan hydroxylase-2 mediated by peroxisomal superoxide anion radical in Bbrains of mouse with depression [J]. *Journal of the American Chemical Society*, 2020, 142(49): 20735-20743.

(责任编辑 闫杏丽)