

基于 Cyclam 衍生物的单核金属配合物的结构及核酸酶活性

李志喜 胡 明 刘 超 杨晓亮*

(南京大学化学化工学院, 配位化学国家重点实验室, 南京 210093)

摘要: 以 1,8-二甲基-1,4,8,11-四氮杂环十四烷为原料, 以 *N,N'*-二叔丁氧羰基-2-甲磺酰氧基-1,3-二氨基丙烷为烷基化试剂, 合成了 cyclam 衍生物: 1,8-二(*N,N'*-二叔丁氧羰基-1,3-二氨基异丙基)-4,11-二甲基-1,4,8,11-四氮杂环十四烷(L_1); 及其对应的系列单核金属配合物, $Zn(L_1)Cl_2$ (**1**), $Ni(L_1)Cl_2$ (**2**) 和 $Cu(L_1)Cl_2$ (**3**); 核磁结果表明, L_1 为 C2 对称结构, 且 cyclam 环上每一个亚甲基碳上的 2 个氢化学不等价; 利用 2D [1H , ^{15}N] HSQC 对比配体配位前后 N-H 化学位移的变化, 确定配合物的结构是金属与配体 cyclam 环上的 4 个氮原子配位; 利用变温核磁 1H NMR 和 ^{13}C NMR, 结合 2D [1H , ^{15}N] HSQC 核磁共振波谱表明, 配合物 **1** 在溶液中主要以两种构型并存, 并主要以 *trans*-III 构型存在。此外, 用凝胶电泳研究了配体与单核金属配合物对超螺旋 pBR322 质粒 DNA 切割活性; 实验结果表明, 配合物 **3** 在抗坏血酸存在的条件下具有核酸酶活性, 而配体(L_1), 配合物 **1** 和配合物 **2** 在实验条件下, 无论是氧化切割还是水解切割都显阴性。

关键词: Cyclam 衍生物; 单核金属配合物; 构型; 人工核酸酶

中图分类号: O614.24⁺; O614.81⁺; O614.121

文献标识码: A

文章编号: 1001-4861(2015)01-0127-06

DOI: 10.11862/CJIC.2015.023

Structural Characterization and Artificial Nuclease Activity of Transition Metal Complexes of Cyclam Derivatives

LI Zhi-Xi HU Ming LIU Chao YANG Xiao-Liang*

(State Key Laboratory of Coordination Chemistry, Chemistry and Chemical Engineering,
Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract: A cyclam-based ligand: tetratert-butyl ((4,11-dimethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-1,8-diyl)bis(propane-3,2,1-triyl)) tetracarbamate (L_1), and its metal complexes [$Zn(L_1)Cl_2$] (**1**), [$Ni(L_1)Cl_2$] (**2**) and [$Cu(L_1)Cl_2$] (**3**) were designed and synthesized. L_1 has a C2 symmetrical structure and the 1H chemical shift of the same carbon was different because of the influence of cyclam ring. The metal binding site of the L_1 was confirmed by 2D [1H , ^{15}N] HSQC by comparing the chemical shift of N of the branched chains of the ligand that of with the corresponding metal complex. The co-existence of two configuration was characterized by ^{13}C VT NMR combined with 2D [1H , ^{15}N] HSQC NMR and *trans*-III was confirmed to be the main configuration for complex **1**. The cleavage activity of the ligand L_1 and the complexes **1**~**3** was investigated in detail under physiological conditions. Agarose gel electrophoresis experiments showed that the complex **3** possesses interesting nuclease activity in the present of ascorbate; No matter the hydrolysis or oxidation, the ligand L_1 and complex **1**, and **2** were negative to DNA at the experimental conditions.

Key words: cyclam derivatives; mono-metal complex; configuration; artificial nuclease

收稿日期: 2014-08-11。收修改稿日期: 2014-10-24。

国家自然科学基金(No.21131003)资助项目。

*通讯联系人。E-mail: yxlnmr@nju.edu.cn

大环多胺化合物与许多金属离子有良好的结合能力,通常在结合过程中伴随着大环的构型变化^[1-2]。Cyclam(1,4,8,11-四氮杂环十四烷)是最常用的大环多胺之一,也是配位化学领域中使用最为广泛的配体之一。Cyclam 衍生物在与金属的结合过程中,由于 N-取代基空间分布的不同,会产生五种可能的构型:RSRS、RSRR、SSRR、RSSR 以及 RRRR, 分别命名为 *trans*-I ~ *trans*-V^[3]。

近年来,金属小分子化合物作为 DNA 的切割试剂得到广泛的研究^[4-5],特别是人工水解切割酶的设计与合成,因为水解切割除了能得到含有粘性末端的断裂产物外,同时还具有高选择性、高效率的特点^[6-7]。而大环多胺类的铜(II)、锌(II)和镍(II)配合物被用于人工核酸酶研究,具有良好的 DNA 切割活性^[8-10]。

为了寻求有效的 cyclam 衍生物的金属人工核酸酶,本文以 1,8-二甲基-1,4,8,11-四氮杂环十四烷为原料,*N,N'*-二叔丁氧羰基-2-甲磺酰氧基-1,3-二氨基丙烷为烷基化试剂,合成得到了 cyclam 衍生物:1,8-二(*N,N'*-二叔丁氧羰基-1,3-二氨基异丙基)-4,11-二甲基-1,4,8,11-四氮杂环十四烷(L₁);及其对应的系列单核金属配合物:Zn(L₁)Cl₂ (**1**),Ni(L₁)Cl₂ (**2**)和 Cu(L₁)Cl₂ (**3**);利用 ¹H、¹³C NMR 及 2D[¹H, ¹⁵N]HSQC 对比配体和配合物侧链 N-H 化学位移的变化,确定了配合物的结构是金属与 cyclam 环上的 4 个 N 进行配位;利用变温核磁 ¹H NMR 和 ¹³C NMR,结合 2D[¹H, ¹⁵N]HSQC 核磁共振波谱表明,配合物 **1** 在溶液中以 2 种构型并存,并主要以 *trans*-III 构型存在。用凝胶电泳研究了配体和单核金属配合物对超螺旋 pBR322 质粒 DNA 切割活性。

1 实验部分

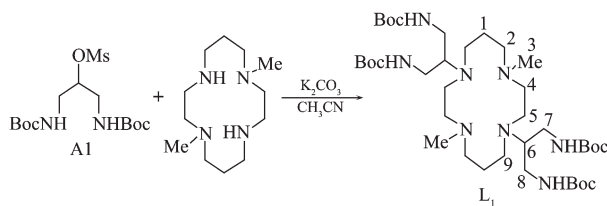
1.1 试剂和仪器

常用化学试剂例如:乙酸乙酯,甲醇,二氯甲烷,乙腈,二甲基亚砜,乙醚,异丙醇,丙酮,三乙胺,碳酸钾,氯化钠,石油醚,正己烷,硫酸钠,水合氯化铜,水合氯化镍,碳酸氢钠,氯化锌等为分析纯,均从试剂公司购得,使用前未做进一步纯化。其中无水二氯甲烷,无水三乙胺和无水乙腈是在氢化钙存在下,回流数小时进行无水处理。1,8-二甲基-1,4,8,11-四氮杂环十四烷购自 Aldrich 公司,1,3-二氨基-2-丙醇购自安耐吉公司。红外光谱在 Bruker VECTOR 22 红外光谱仪上测定(4 000~400 cm⁻¹, KBr 压片)。¹H NMR、¹³C NMR 均在 Bruker AVANCE III 600 核磁仪上测

定(298.5 K),变温 ¹³C NMR 在 Bruker AVANCE III 400 核磁仪上测定。电喷雾质谱在 LCQ 电喷雾质谱仪(ESI-MS, Finnigan)上测定,配合物的组成通过比较实测同位素峰形和 ISOPRO 3.0 程序的模拟峰形确定。

1.2 L₁ 的合成

配体 L₁ 的合成路线如 Scheme 1 所示,其中烷基化试剂 A1 按文献方法^[11]在本实验室合成得到。配体 L₁ 按文献方法合成^[12],在 100 mL 的三颈瓶中,依次称取 1,8-二甲基-1,4,8,11-四氮杂环十四烷(1.0 g, 4.4 mmol),无水碳酸钾(2.0 g, 14.0 mmol),KI(1.5 g, 9.3 mmol),烷基化试剂 A1(3.6 g, 9.6 mmol),加入无水乙腈(100.0 mL),氮气保护下回流 48 h。冷却后过滤,真空浓缩后得到黄色油状液体。柱层析分离:(V_{CH₂Cl₂}:V_{CH₃OH}:V_{NH₄OH(25%)}=100:10:0.2)(硅胶 300~400 目)。浓缩得白色固体,收率:15%。L₁ 的高分辨质谱:*m/z*=795.5685[L₁+Na]⁺(Found),*m/z*=795.568 4[L₁+Na]⁺(Calcd.)。 ¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.40(bs, 2H, -CH), 3.05~3.09 (d, 4H, CH₂NHBoc), 2.54 (d, 2H, α-CH₂), 2.58(s, 2H, CH₂NHBoc), 2.53(s, 4H, α-CH₂), 2.36(m, 4H, α-CH₂), 2.23(2H, d, α-CH₂), 2.21 (s, 2H, CH₂NHBoc), 2.17 (s, 6H, NCH₃), 1.75 (bs, 2H, β-CH₂), 1.51 (bs, 2H, β-CH₂), 1.37 (s, 36H, C(CH₃)₃)。 ¹³C NMR (150 MHz, DMSO-d₆) δ: 156.41, 155.91, 77.86, 54.96, 53.04, 52.31, 51.65, 49.40, 48.53, 43.83, 42.08, 28.73, 28.66, 24.74。红外光谱(KBr 压片): 3 385, 2 970, 2 795, 1 691, 1 513, 1 369, 1 171 cm⁻¹。



Scheme 1 Synthesis of L₁

1.3 单核金属配合物的合成^[13]与表征

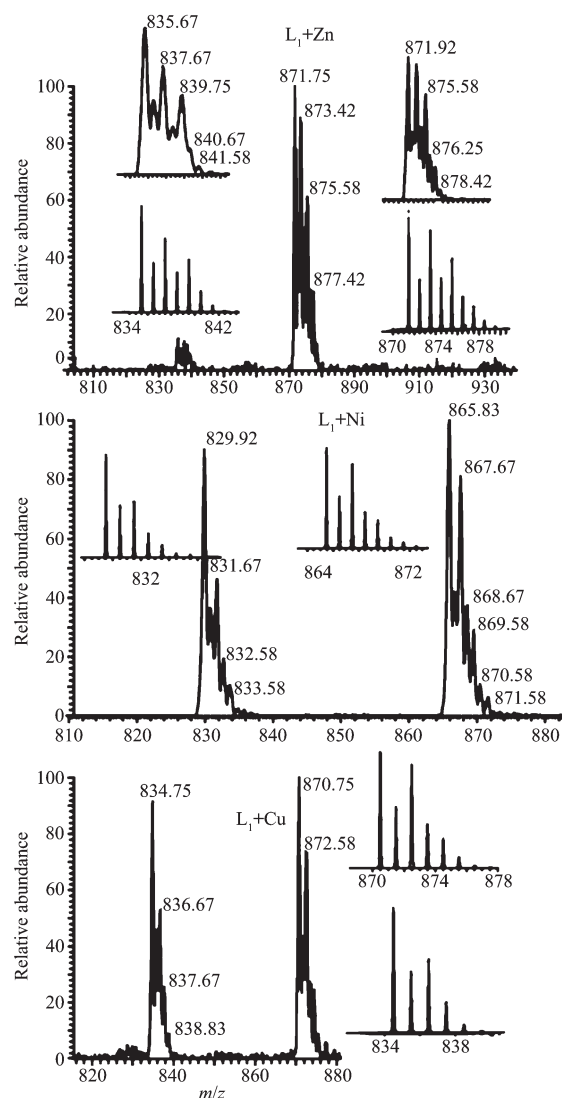
分别将 ZnCl₂ (0.15 mmol), NiCl₂·2.5H₂O (0.15 mmol) 和 CuCl₂·2H₂O (0.15 mmol) 与 L₁ (0.05 mmol) 溶于甲醇(5.0 mL)中,回流 4 h,将混合溶液浓缩至 1.0 mL,将其滴加到乙醚中,离心,干燥,得灰色粉末 Zn(L₁)Cl₂ (**1**),深绿色粉末 Ni(L₁)Cl₂ (**2**)和深蓝色粉末 Cu(L₁)Cl₂ (**3**)。对于镍和铜配合物,由于顺磁性的影响,对其进行表征主要利用电喷雾质谱。

配合物 **1**(ZnC₃₈H₇₆N₈O₈Cl₂)的电喷雾质谱:*m/z*=

873.7[1-Cl]⁺, $m/z=835.7[1-2Cl+H]^+$ 。1 的 ¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.31~1.52 (m, 40H), 1.55~2.46(m, 16H), 2.54~3.32 (m, 16H)。红外光谱 (KBr 压片): 3 445, 2 989, 1 687, 1 633, 1 145, 1 070, 535 cm⁻¹。

配合物 2 (NiC₃₈H₇₆N₈O₈Cl₂) 的电喷雾质谱: $m/z=865.5[2-Cl]^+$, $m/z=830.5[2-2Cl-H]^+$ 。红外光谱(KBr 压片): 3 354, 2 982, 2 926, 1 703, 1 518, 1 368, 1 252, 1 171 cm⁻¹。

配合物 3 (CuC₃₈H₇₆N₈O₈Cl₂) 的电喷雾质谱: $m/z=871.3[3-Cl]^+$, $m/z=835.3[3-2Cl-H]^+$ 。红外光谱(KBr 压片): 3 424, 2 978, 1 678, 1 633, 1 127, 1 043, 533 cm⁻¹。



Inset: Determined isotopic distribution patterns and the corresponding simulated ones of the observed peaks

图 1 配合物 1~3 的 ESI-MS 与程序模拟峰

Fig.1 ESI-MS spectra of complexes 1~3 in a methanol solution

1.4 配体与单核金属配合物的对 DNA 的切割实验

以超螺旋 pBR322 质粒 DNA 为底物, Tris-HCl 电泳缓冲液 (50 mmol · L⁻¹ Tris-HCl/50 mmol · L⁻¹ NaCl, pH 7.4) 的水溶液介质中, 分别考察了配体和单核金属配合物对 DNA 的切割活性。实验条件为: DNA 的浓度为 200 ng · L⁻¹, 实验温度为 37 °C 或 55 °C, 在电泳分离前, 底物与各化合物孵化 1 h 或 6 h, 抗坏血酸的物质的量为化合物的 100 倍。每份样品利用凝胶电泳分析结果, 用 UVP 凝胶成像系统完成电泳图的成像。

2 结果与讨论

2.1 L₁ 的结构研究

在合成得到配体 L₁ 后, 其结构经 IR、MS、¹H NMR、¹³C NMR 及 2D NMR 进行确定, 该化合物的核磁共振氢谱共有 10 组峰, 碳谱共有 14 组峰 (图 2), 据此可以推测 L₁ 呈 C₂ 对称结构; 在其 2D [¹H,

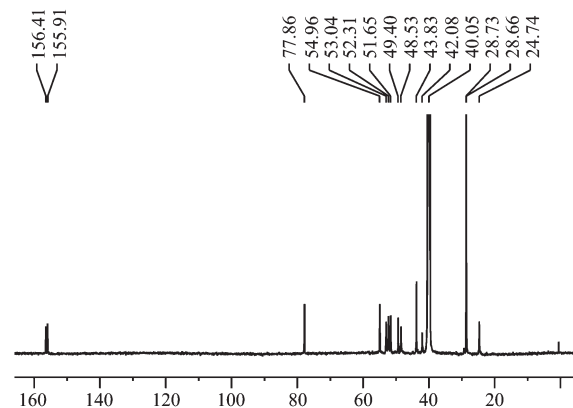


图 2 配体 L₁ 的 ¹³C 谱(600 MHz, DMSO-d₆)

Fig.2 ¹³C NMR spectrum of L₁ (600 MHz, DMSO-d₆)

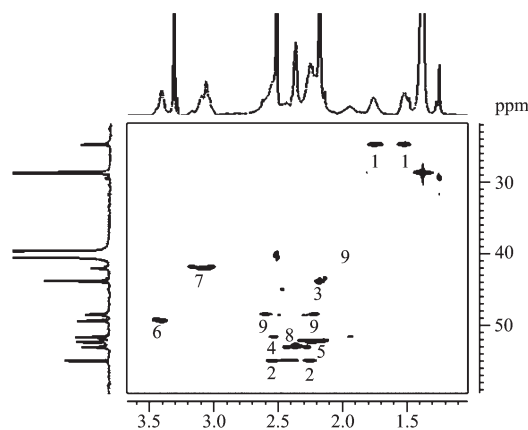


图 3 配体 L₁ 的 2D [¹H, ¹³C] HSQC 谱(600 MHz, DMSO-d₆)

Fig.3 2D [¹H, ¹³C] HSQC spectrum of L₁ (600 MHz, DMSO-d₆)

^{13}C]HSQC(图 3)中,结合 2D COSY,通过对配体 L_1 归属可发现,配体 L_1 的 cyclam 环上的每一个亚甲基碳上的 2 个氢都是化学不等价;在侧链上,同侧 1,3-位 2 个亚甲基的 ^1H , ^{13}C (3.06/42.08, 2.21/48.53) 化学位移也不相同。

2.2 配合物 1 的配位点及构型研究

2.2.1 $2\text{D}[^1\text{H}, ^{15}\text{N}]$ HSQC 对配合物 1 配位点的研究

早期对于 cyclam 衍生物的金属配合物构型研究时,通常选用未经结构修饰的 cyclam 或用桥连基团将 cyclam 环固定而得到的衍生物为模板,利用核磁滴定或通过合成的方法得到其金属配合物,来研究溶液状态下不同金属以及同种金属不同阴离子的条件下 cyclam 衍生物金属配合物的构型问题^[3,14]。本研究单核锌(II)配合物 1 由配体 L_1 与 ZnCl_2 反应得到。在图 4 中比较配合物 1 和配体 L_1 的 ^1H NMR 可以看到:配合物 1 cyclam 环上的烷基峰信号 (3.9~1.9) 和配体相比,有很大的改变,其中 N-Me 化学位移由 2.17 向低场移至 2.42,而侧链上的烷基氢及氮氢化学位移变化不大;配合物 1 的 ^{13}C NMR 中, cyclam 环上的烷基碳的化学位移分别是: 61.46, 62.30 (C2); 44.37, 44.60 (C3); 57.85, 57.53 (C4); 51.50 (C5); 55.40, 55.08 (C9)。与对应的配体 L_1 的 54.96 (C2); 43.83 (C3); 51.65 (C4); 52.32 (C5); 53.04 (C9) 相比明显的向低场移动。核磁共振氢谱、碳谱均表明锌(II)是与 cyclam 环上的氮原子进行配位;为了进一步研究配合物的配位点,我们利用 $2\text{D}[^1\text{H}, ^{15}\text{N}]$ HSQC 核磁技术,对比配体在配位前后 N-H 化学位移的变

化来研究其配位点。在配体 L_1 的 $2\text{D}[^1\text{H}, ^{15}\text{N}]$ HSQC (图 5)中,因侧链化学环境的不同,可以看到 2 组交叉峰,即 H1(7.01, 79.65) 和 H2(6.90, 90.47), 分别对应为侧链 1,3-位亚甲基相连的 2 个 Boc 保护的伯胺氮原子上的氢;而在配合物 1 的 $2\text{D}[^1\text{H}, ^{15}\text{N}]$ HSQC 中,可以看到 3 个交叉峰,即 H1(7.07, 80.33), H2(6.94, 79.96), 以及 H3(6.98, 94.22), 通过对比可以发现,配体 L_1 在配位前后,其侧链 ^{15}N 和 ^1H 的化学位移都未发生明显变化,因此可以推测金属锌(II)在与配体 L_1 进行配位时,其侧链的 N 并未参与配位,此外根据 N-H 相关峰的组数,也可以发现配合物 1 呈一个对称的结构,结合 Zn(II) 的配位特点(四配位,五配位和六配位),可推测配合物 1 的结构是金属 Zn(II) 是与 cyclam 环上的 4 个 N 进行配位。

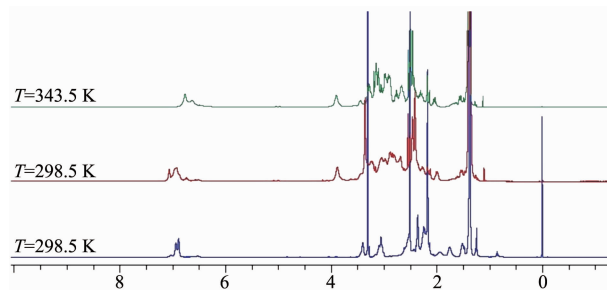


图 4 配合物 1 与配体 L_1 的 ^1H NMR 谱(600 MHz, DMSO-d_6)

Fig.4 Compare of ^1H NMR of complex 1 and L_1 (600 MHz, DMSO-d_6)

2.2.2 变温核磁对配合物(I)构型的研究

Cyclam 衍生物在与金属的结合过程中,由于 N

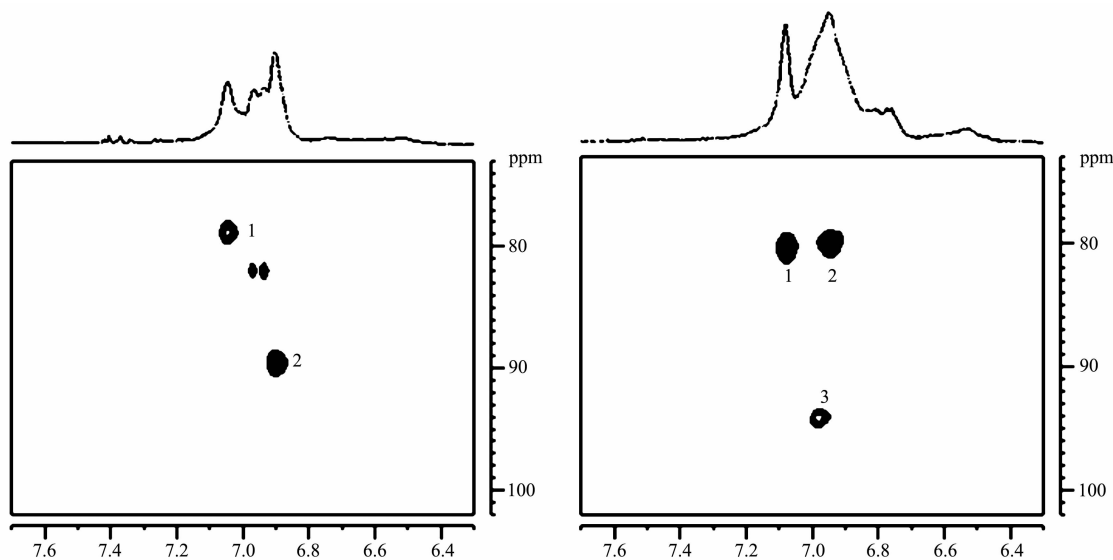


图 5 配体 L_1 和配合物 1 的 $2\text{D}[^1\text{H}, ^{15}\text{N}]$ HSQC (600 MHz, DMSO-d_6)

Fig.5 $2\text{D}[^1\text{H}, ^{15}\text{N}]$ HSQC spectrum of L_1 and complex 1 (600 MHz, DMSO-d_6)

取代基空间分布的不同,在溶液中,金属配合物会以多种构型共存。而当温度逐渐升高时,构型之间就会发生转换而趋向于形成热力学最为稳定的构型^[15],因此可以利用变温核磁进行实时原位的跟踪,来研究溶液中配合物的构型之间的转换。在图 4 中,比较配合物 **1** 在不同温度下的 ^1H NMR 谱可以看出:当温度升高到 70 $^\circ\text{C}$ 时,配合物的耦合裂分由于构型的转换而更加清晰。进一步利用变温核磁碳谱验证了配合物在溶液中以多种构型的共存。从图 6 碳谱上可以明显看到,随着温度的升高,碳谱峰的组数逐渐减少,最后以一个热力学最为稳定的构型存在。根据配合物的结构特点,结合 $2\text{D}[^1\text{H}, ^{15}\text{N}]\text{HSQC}$, 在配体 L_1 的 $2\text{D}[^1\text{H}, ^{15}\text{N}]\text{HSQC}$ 中,由于侧链化学环境的不同,可以看到两组交叉峰,分别为侧链 1,3-位亚甲基相连的 2 个 Boc 保护的伯胺氮原子上的氢;在配合物 **1** 的 $2\text{D}[^1\text{H}, ^{15}\text{N}]\text{HSQC}$ 中,有 3 个交叉峰,可能存在一种主要构型,据文献可以推测该构型为 *trans*-III(图 7)构型^[16]。

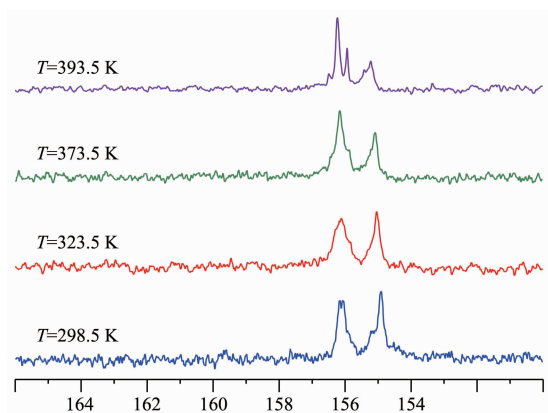


图 6 配合物 **1** 在不同温度下的 ^{13}C NMR 谱(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

Fig.6 ^{13}C NMR spectrum of complex **1** at different temperature (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

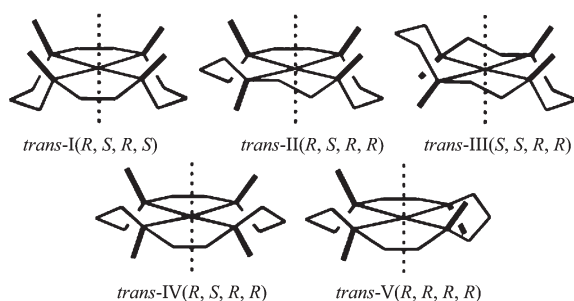
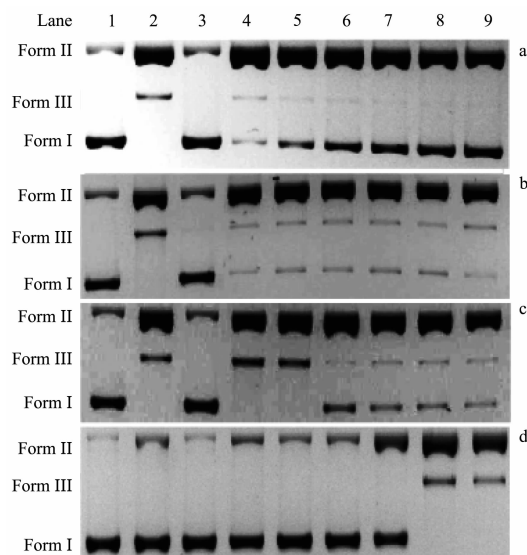


图 7 cyclam 衍生物的 *trans*-I ~*trans*-V 构型

Fig.7 *trans*-I ~*trans*-V Configuration of cyclam derivatives

2.3 配体和金属配合物对 DNA 的切割

金属小分子化合物作为 DNA 的切割试剂得到广泛的研究,特别是人工水解切割酶的设计与合成。以超螺旋 pBR322 质粒 DNA 为底物,在 Tris-HCl 电泳缓冲液 ($50 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ Tris-HCl/ $50 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaCl, pH 7.4) 的水溶液介质中,分别考察了配体和金属配合物对 DNA 的切割活性。通过实验发现,配合物 **3** 在抗坏血酸存在的条件下具有核酸酶活性,其切割的机理可能是^[17]: Cu(II) 得到一个电子形成 Cu(I) , Cu(I) 在化学还原试剂(抗坏血酸)存在下与氧分子反应生成超氧自由基,与 DNA 的磷酸二酯键发生氧化还原反应,使磷酸二酯键发生断裂;而配体(L_1),配合物 **1** 和配合物 **2** 在实验条件下,无论是氧化切割还是水解切割都显阴性,对于配合物 **1** 和配合物 **2**,分析可能是因为 cyclam 环上的 4 个 N 与金属配位后,由于 N 的给电子效应降低了金属的路易斯酸性,使其在实验条件下不能有效的降低中心原子的电荷密度,从而对 DNA 无论是氧化切割还是水解切割都显阴性;基于此假设,我们通过改变 cyclam 环上的取代基,设计合成了系列单核锌(II)的金属配合物,在对其核酸酶活性研究中发现,当 cyclam 环上的 N 为吸



a, b and c was incubated for 6 h at 55 $^\circ\text{C}$ and d was 1 h at 37 $^\circ\text{C}$ in a $50 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ Tris-HCl/ $50 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ NaCl buffer (pH 7.4). Lane 1, DNA control; Lane 2, DNA+ascorbate; Lane 3, DNA+ L_1 , 1, 2 or 3 ($35 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$); Lane 4~9, DNA+ascorbate+ L_1 , 1, 2 or 3 (5, 10, 15, 20, 25 and $30 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)

图 8 pBR322 ($200 \text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$)质粒 DNA 与 L_1 (a), **1** (b), **2** (c)和 **3** (d)的凝胶电泳图

Fig.8 Agarose gel electrophoresis for cleavage of the pBR322 plasmid DNA ($200 \text{ ng} \cdot \mu\text{L}^{-1}$) by L_1 (a), **1** (b), **2** (c) and **3** (d)

电子取代基时,其对应的锌(II)配合物表现出核酸酶活性,目前这部分工作还在整理过程中。

3 结 论

本研究以 1,8-二甲基-1,4,8,11-四氮杂环十四烷为原料,以 *N,N'*-二叔丁氧羰基-2-甲磺酰氧基-1,3-二氨基丙烷为烷基化试剂,合成得到了 cyclam 衍生物配体 L_1 以及其对应的系列单核金属配合物: $Zn(L_1)Cl_2$ (**1**), $Ni(L_1)Cl_2$ (**2**) 和 $Cu(L_1)Cl_2$ (**3**);核磁结果表明, L_1 为 C2 对称结构,且 cyclam 环上每一个亚甲基碳上的 2 个氢化学不等价;利用 2D[1H , ^{15}N]HSQC 对比配体在配位前后, N-H 化学位移的变化,确定配合物的结构是金属与配体 cyclam 环上的 4 个 N 进行配位;利用变温核磁,结合 2D[1H , ^{15}N]HSQC,发现配合物 **1** 在溶液中以 2 种构型并存,并主要以 *trans*-III 构型存在。此外用凝胶电泳研究了配体与单核金属配合物对超螺旋 pBR322 质粒 DNA 切割活性。发现配合物 **3** 在抗坏血酸存在的条件下具有核酸酶活性,而配体 L_1 , 配合物 **1** 和配合物 **2** 在实验条件下,无论是氧化切割还是水解切割都显阴性。对于配合物 **1** 和配合物 **2**,分析可能是因为 cyclam 环上的 4 个 N 与金属配位,由于 N 的给电子效应降低了金属的路易斯酸性,使其在实验条件下不能有效的降低中心原子的电荷密度,从而对 DNA 无论是氧化切割还是水解切割都显阴性,该研究结果可为以 cyclam 衍生物为基础的人工核酸酶的设计与合成提供一定的参考。

参考文献:

- [1] Hunter T M, Simpson D P, Smith A M, et al. *Chem. Eur. J.*, **2007**,**13**:40-50
- [2] Liang F, Wan S, Xiong X, et al. *Curr. Med. Chem.*, **2006**,**13**: 711-727
- [3] Ross A, Choi J H, Hunter T M, et al. *Dalton Trans.*, **2012**, **41**:6408-6418
- [4] Canaple L, Husken, J H, et al. *Bioconjugate Chem.*, **2002**, **13**:94-951
- [5] Korupoju S R, Mangayarkarasi N, Zacharias P S, et al. *Inorg. Chem.*, **2002**,**41**:4099-4101
- [6] Xia C Q, Jiang N, Zhang J, et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, **14**:5756-5764
- [7] Zhang Q, Xiang Y, Liang D W, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**,**22**:1814-1817
- [8] Li C, Zhao F F, Huang Y N, et al. *Bioconjugate Chem.*, **2012**, **23**:1832-1837
- [9] Joyner J C, Reichfield J, Cowan J A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**,**133**:15613-15626
- [10] Sheng X, Guo X, Lu X M, et al. *Bioconjugate Chem.*, **2008**, **19**:490-498
- [11] Ramalingam K, Raju N, Nanjappan P, et al. *Tetrahedron*, **1995**,**51**:2875-2894
- [12] Kobelev S M, Averin A D, Buryak A K, et al. *Heterocycles*, **2011**,**82**:1447-1476
- [13] Yu M F, Price J R, Jensen P, et al. *Inorg. Chem.*, **2011**,**50**: 12823-12835
- [14] Stephen J P, Sadler P J. *Chem. Commun.*, **2004**:306-307
- [15] Miyoshi T, Hayashi S, Imashiro F, et al. *Macromolecules*, **2002**,**35**:2624-2632
- [16] Liang X Y, Weishaupl M, Parkinson J A, et al. *Chem. Eur. J.*, **2003**,**9**:4709-4717
- [17] (a) Molphy Z, Prisecaru A, Slator C, et al. *Inorg. Chem.*, **2014**,**53**:5392-5404
- (b) Zhou W, Wang X Y, Hu M, et al. *Chem. Sci.*, **2014**,**5**: 2761-2770