

进展与评述

① 97, 13 (1) 1-10
1997/93659x/013/001

金属卟啉配合物的分子识别研究进展

刘海洋 黄锦汪[✓] 彭斌 罗国添 杨洋溢 计亮年*

(中山大学化学系, 广州 510275)

0641.4
Q7

综述了金属卟啉配合物的分子识别研究进展。介绍了金属卟啉配合物在分子形状与大小识别、官能团识别和手性识别方面的研究概况。

关键词: 卟啉 金属卟啉配合物 分子识别

生物大分子

0 前言

生物大分子之间的专一结合现象称为分子识别。分子识别在酶促反应、免疫反应和蛋白质的生物合成等许多生命化学过程中都具有十分重要的意义。配体上带有某种官能团、有特定空间构象的配合物与有机分子和生物分子之间也存在着不同程度的专一结合现象, 这就是配合物的分子识别。例如, Δ 型和 Λ 型的邻菲罗啉金属配合物 $[M(\text{phen})_3]^{2+}$ 可以有选择性地插入B型和Z型DNA的双螺旋结构中, 从而实现对B型和Z型DNA的识别^[1]。配合物分子识别的研究是当今仿生化学、配位化学和生物无机化学研究的前沿课题^[2]。

卟啉是血红素、细胞色素和叶绿素等生物大分子的核心部分。在生物体系中, 卟啉的合成以甘氨酸和琥珀酸辅酶A为基本原料在酶的作用下经多步反应得于完成^[3]。利用人工合成的金属卟啉配合物对血红蛋白、叶绿素和细胞色素等生物分子的功能进行模拟一直是人们研究的主要目的。目前, 利用金属卟啉配合物已实现对如下生物机能的模拟: 1 血红蛋白和肌红蛋白模型——对氧分子的可逆结合。2 细胞色素P₄₅₀及过氧化氢酶模型——温和条件下催化氧化还原反应。3 光合作用前期光化学系统模型——光能的转换。随着研究的深入, 以金属卟啉配合物为主体分子(host molecules)的分子识别研究正在逐渐引起人们的广泛关注^[4]。金属卟啉配合物作为主体分子有其独特的优点。首先, 卟啉环具有刚性结构, 周边官能团的方向和位置可以较好地得到控制, 使之与客体分子(guest molecules)之间有最佳的相互作用; 其次, 卟啉分子有较大的表面, 对金属卟啉分子轴向配体周围的空间容积和相互作用方向的控制余地较大; 再次, 金属卟啉配合物具有多样性。基于上述优点, 金属卟啉配合物可以对多种有机和生物分子进行识别, 金属卟啉配合物的分子识别研究将具有广阔的前景。

* 收稿日期: 1996-05-07。 收修改稿日期: 1996-10-15。

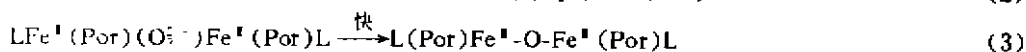
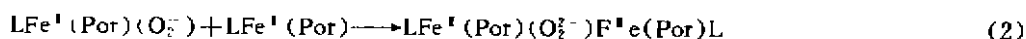
* 通讯联系人。

第一作者: 刘海洋, 男, 30岁, 博士研究生。研究方向: 手性金属卟啉配合物的合成与性质研究。

1 金属卟啉配合物的分子识别

1.1 分子形状与大小识别

要对客体分子的形状及大小进行识别,卟啉主体分子的空间结构设计是至为重要的。一般铁卟啉与氧分子作用时,通过下述途径而生成不能可逆载氧的 $\mu\text{-O}$ 二聚体^[1]:



为了阻止反应(2)的发生,人们合成了栅栏型、盖帽型和吊带型卟啉,利用适当的空间结构防止了 $\mu\text{-O}$ 二聚体的形成,实现了对氧分子的选择性可逆结合(图 1)。

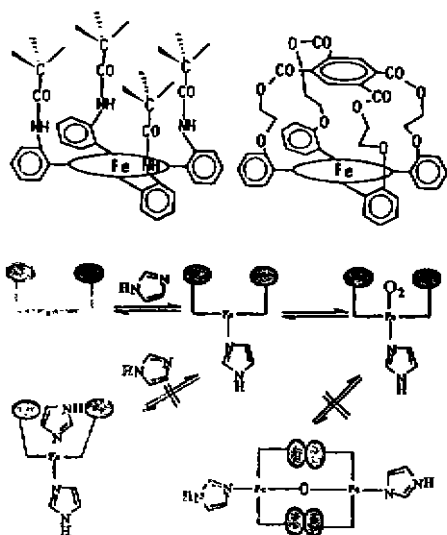


图 1 金属卟啉对氧分子的可逆结合 血红蛋白、肌红蛋白模型

Fig. 1 Reversible binding of O_2 by metalloporphyrin-hemoglobin and myoglobin models

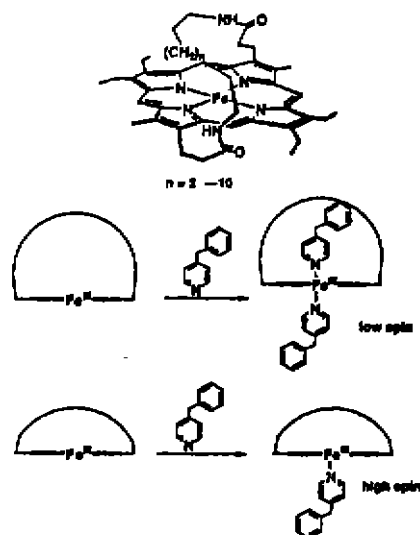


图 2 吊带卟啉的空间设计对配位和自旋状态的控制

Fig. 2 Coordination and spin control by space design of strapped porphyrin

生越久靖等通过控制吊带卟啉中吊带与卟啉平面所形成空穴的大小^[2],使之与苯基吡啶产生了不同的配位作用模式(图 2)。当空穴大时,苯基吡啶可以进入空穴,中心铁为六配位低自旋态($S=\frac{1}{2}$);空穴较小时则生成五配位化合物,中心铁(Ⅲ)为高自旋态($S=\frac{3}{2}$)。适当控制空穴大小就可以有选择性地在第六轴向结合不同大小的客体分子。

通常,在以四苯基卟啉铁(Ⅱ)为催化剂的均相催化氧化体系中,甾醇底物环内及侧链上的双键均被氧化,而把卟啉铁(Ⅱ)嵌入磷脂双分子层膜时,氧化作用只发生在侧链双键上,这是由于甾醇在接近磷脂双分子层中的铁(Ⅱ)卟啉中心时产生了区域选择性分子识别(图3)^[8]。

1.2 官能团识别

主体分子与客体分子之间的多重相互作用对于官能团识别是必不可少的。因此,金属卟啉配合物除中心金属离子的配位作用外,周边还必须具有固定于特定位置的功能团才能达到对客体分子的官能团识别。生越久靖等合成了顺、反-5,15-二(8-喹啉基)八乙基卟啉(*cis, trans*-QIPor)和顺、反-5,15-二(2-羟基-1-萘酚基)八乙基卟啉(*cis, trans*-NpPor)^[7],而且分离出了它们的顺反异构体(图4)。这些卟啉的金属配合物通过中心金属及周边的萘酚羟

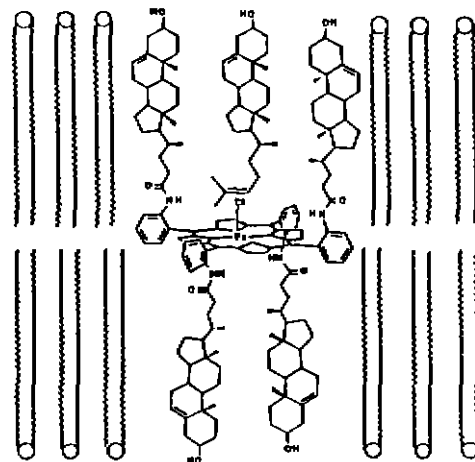


图3 磷脂双分子层中的甾族金属卟啉对甾醇分子的区域选择性识别

Fig. 3 Site-selective recognition of steroids by steroidal metalloporphyrin in phospholipid bilayer membrane

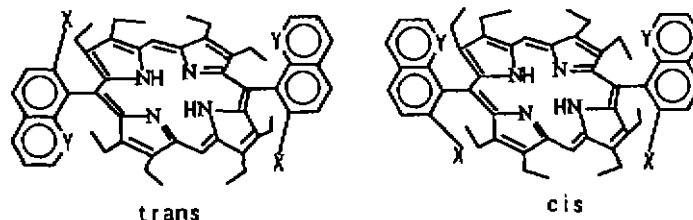


图4 有多重作用点的卟啉

Fig. 4 Porphyrin with multiple interaction points

NpPor, X=OH, Y=CH₃; QIPor, X=H, Y=N

基或喹啉氮可与客体分子形成多重相互作用。由于萘基与卟啉环平面垂直,它们之间连接的碳-碳键具有双键性质,分子内顺反异构体之间的相互转变受到抑制。这样,官能团的作用方向也就得到了控制。*trans*-QIPor的铑配合物可按图5所示历程与丙酮相互作用^[8]。丙酮通过羰基氧与铑(Ⅲ)配位结合,经过烯醇化,最后生成Rh-C键。这类反应在吡啶等碱存在下不能发生,说明丙酮的烯醇化是分子内协同催化作用的结果。NpPor的铑配合物对氨基酸和氨基酸酯表现出极好的识别能力^[9],NpPor·Rh·Cl与氨基酸酯发生不可逆结合(图6),而NpPor·Rh·(CH₃COCH₃)则与氨基酸酯能够可逆结合(图7)。*trans*-NpPor·Rh·(CH₃COCH₃)对氨基酸酯的结合常数比*cis*-NpPor·Rh·(CH₃COCH₃)大约三十倍,这是由于前者形成了分子内氢键的缘故。在NpPor铑配合物对氨基酸酯的分子识别中,配位键与氢键的同时相互作用起了关键作用。*trans*-NpPor·Rh·(CH₃COCH₃)可以把在中性水溶液中的苯丙氨酸、亮氨酸和异亮氨酸迅速萃取到氯仿有机相中^[10],而丙氨酸和丝氨酸却不能被萃取;利用该配合物作载体

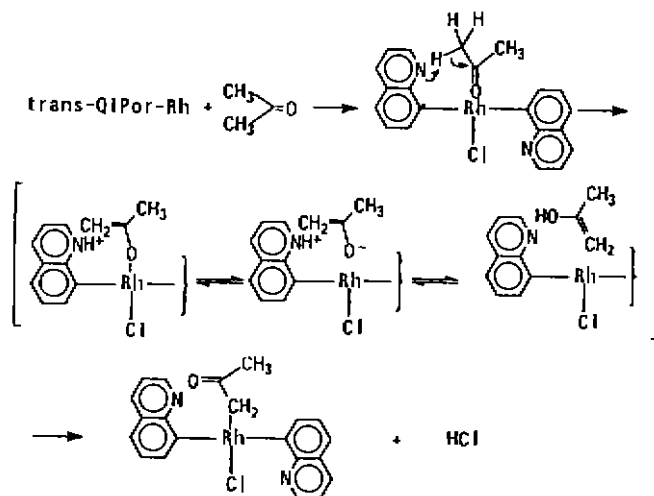


图 5 $trans\text{-QIPor} \cdot \text{Rh} \cdot \text{Cl}$ 对酮的烯醇化作用

Fig. 5 Enolization of acetone with $trans\text{-QIPor} \cdot \text{Rh} \cdot \text{Cl}$

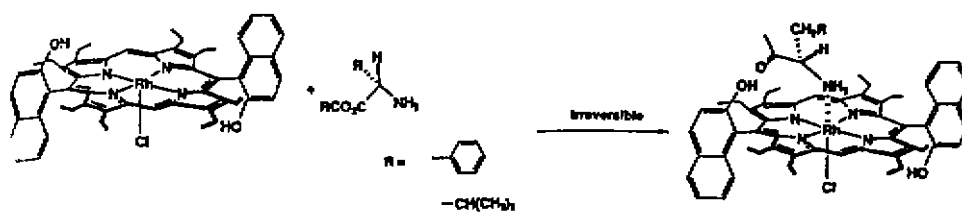


图 6 $trans\text{-NpPor} \cdot \text{Rh} \cdot \text{Cl}$ 对氨基酸酯的分子识别

Fig. 6 Molecular recognition of amino acid esters by $trans\text{-NpPor} \cdot \text{Rh} \cdot \text{Cl}$

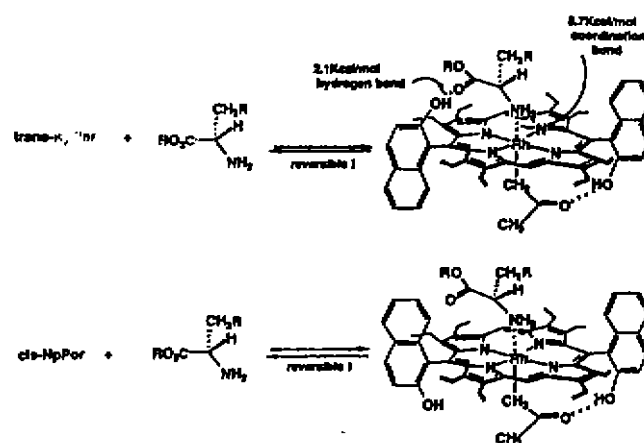


图 7 $\text{NpPor} \cdot \text{Rh} \cdot (\text{CH}_3\text{COCH}_3)$ 对氨基酸酯的分子识别

Fig. 7 Molecular recognition of amino acid esters by $\text{NpPor} \cdot \text{Rh} \cdot (\text{CH}_3\text{COCH}_3)$

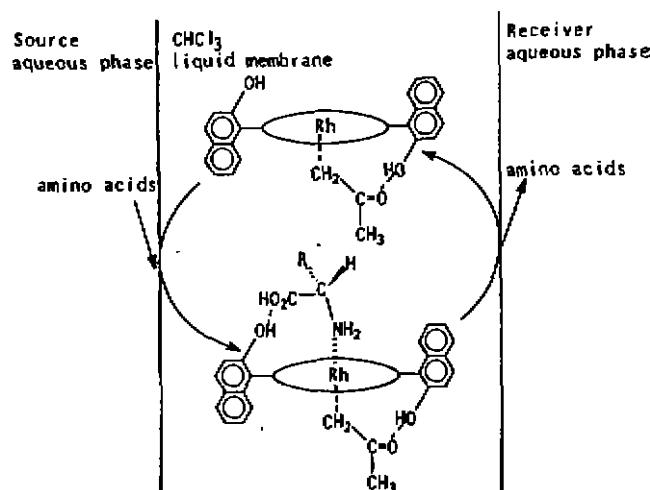
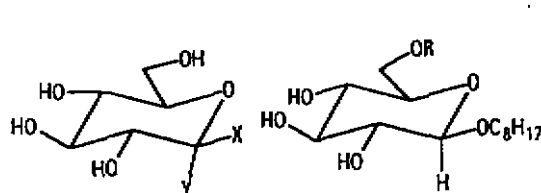
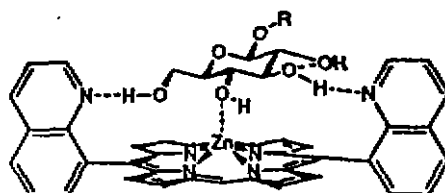
图 8 *trans*-NpPor • Rh • (CH₂COCH₃) 载体对 α-氨基酸的选择性跨膜运送Fig. 8 Selective transport of α-amino acids through membrane achieved by *trans*-NpPor • Rh • (CH₂COCH₃) carrier

图 9 糖客体分子 1, 2, 3, 4 的结构

Fig. 9 Structure of carbohydrate guest 1, 2, 3, 4

- 1 $X = C_6H_{17}O, Y = H$ 2 $X = H, Y = C_6H_{17}O$
 3 $R = \text{benzoyl}$ 4 $R = \text{acetyl}$

图 10 *cis*-QIPor • Zn 对糖的分子识别Fig. 10 Molecular recognition of carbohydrates by *cis*-QIPor • Zn hosts

可以实现对亲脂性 α-氨基酸的选择性跨膜运送(图 8)。Tadashi Mizutani 等研究了 *cis*-QIPor 和 *cis*-NpPor 的锌配合物对图 9 所示糖客体分子的识别^[11],主客体分子间结合常数的测定结果见表 1。*cis*-QIPor • Zn 对辛基-β-D 吡喃葡萄糖苷(guest 1)显示极大的选择性结合,它们之间可能的识别模式如图 10。*cis*-NpPor • Zn 对糖的结合常数比 *cis*-QIPor • Zn 小得多,这是由以下两个因素造成的:在与糖形成氢键时,*cis*-QIPor • Zn 的喹啉氮是氢键受体(hydrogen bonding acceptor),*cis*-NpPor • Zn 的萘酚羟基因具有酸性而成为氢键给体(hydrogen bonding donor),两者形成氢键的性质和强度不同;*cis*-NpPor • Zn 与糖形成的氢键不能沿主体分子 C-O 键的方向旋转,导致了不利于氢键形成的熵损失。仅用金属卟啉周边的功能团也可以实现对客体分子的识别(图 11)^[12]。*cis*-NpPor • Zn 与一些有机碱可形成 1:2 的配合物(图 12)^[13],一个有机碱通过配位键与中心金属结合,另一个则通过与萘酚羟基形成氢键而结合。

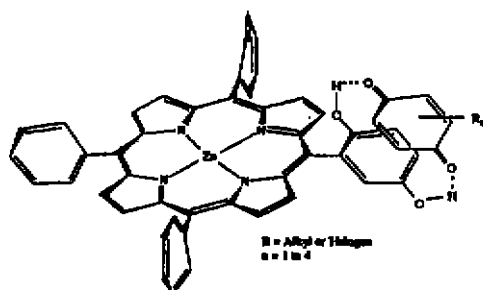


图 11 锌卟啉对醌的分子识别

Fig. 11 Molecular recognition of quinone by zinc porphyrin host

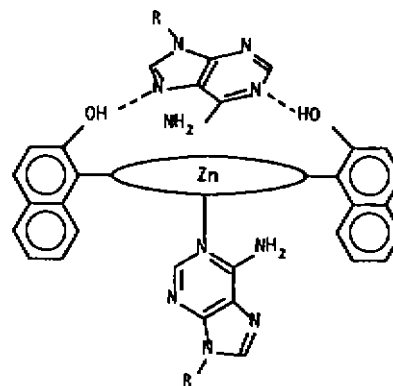


图 12 锌卟啉与有机碱的新结合模式

Fig. 12 New mode of zinc porphyrin complexation with organic base

表 1 锌卟啉主体分子与糖客体分子的结合常数(氯仿, 15℃)

Table 1 Binding Constants for Complexation of Zinc Porphyrin Hosts with Carbohydrates Guests (in Chloroform, 15°C)

host	$K (l \cdot mol^{-1})$			
	guest			
	1	2	3	4
cis-Q1PorZn	41400	6800	7300	6800
cis-NpPorZn	180	270	600	530

1.3 手性识别

生物分子多数都有手性分子, 手性分子识别在生化反应中极其重要。例如, 在蛋白质的生物合成中, 氨酰-tRNA 合成酶只作用于 L-氨基酸, 不作用于 D-氨基酸^[3]。要产生手性识别, 主客体分子之间至少必须有三个作用点(图 13)。虽然通过氢键、主体排斥、疏水作用和静电作用等方式可以实现多重相互作用, 但要使这些作用固定在特定的位置和方向却不容易, 因此手性识别需要更加精密的分子设计。

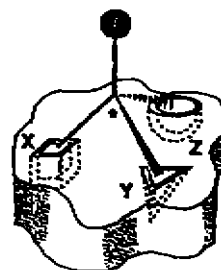


图 13 三点作用手性识别模式

Fig. 13 Chiral recognition mode by three point interactions

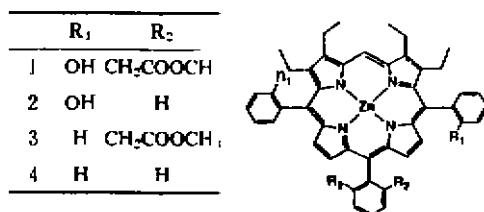


图 14 锌卟啉主体分子 1, 2, 3, 4 的结构

Fig. 14 Structure of zinc porphyrin host 1, 2, 3, 4

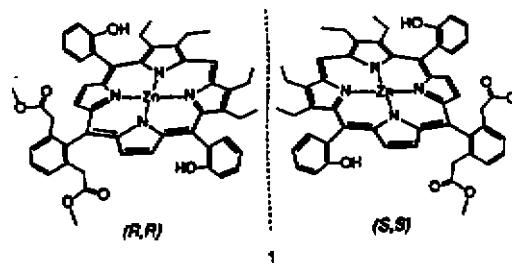


图 15 锌卟啉主体分子 1 的两个对映体

Fig. 15 Two enantiomers of porphyrin host 1

Tadashi Mizutani 合成了图 14 所示的锌卟啉配合物^[14], 其中反-5, 15-二(2-羟基苯基)-10-(2, 6-二[(甲氧基羰基)甲基]苯基)-2, 3, 17, 18-四乙基卟啉锌(主体分子 1)是一个具有 C₂ 对称性的手性分子, 利用手性柱可以拆分出它的对映体(+)-1 和(-)-1(图 15), 主体分子

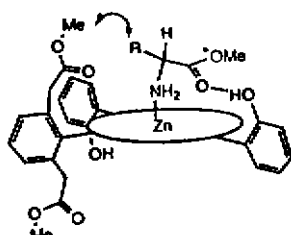


图 16 (S,S)-型锌卟啉 1 体分子 1 对氨基酸酯的分子识别

Fig. 16 Molecular recognition of amino acid esters by (S,S)-zinc porphyrin host 1

子 2, 3, 4 是非手性分子。这些锌卟啉配合物与氨基酸酯的结合常数列于表 2。主体分子(+)-1 对 L-和 D-型异亮氨酸甲酯(Ile-OMe)、亮氨酸甲酯(Leu-OMe)、缬氨酸甲酯(Val-OMe)、脯氨酸甲酯(Pro-OMe)、苯丙氨酸甲酯(Phe-OMe)和亮氨酸苄酯(Leu-OBzl)表现出约 2.0 ~ 2.8 的对映选择性(enantioselectivity), 对 L-和 D-型丝氨酸苄酯(Ser-OBzl)则表现出约 0.5 的对映选择性。他们认为主体分子(+)-1 具有(S,S)型构象(图 15), 它与氨基酸酯的作用

方式如图 16。主客体分子之间配位键和氢键的“两点结合”决定了氨基酸酯的排列方向, 主体分子(+)-1 的 CH₂CO₂Me 基团依氨基酸酯的手性和侧链基团的性质而起三种不同的功能: 对 L-型氨基酸酯起微立体排斥作用; 除丝氨酸苄酯外, 对 D-型氨基酸酯起排斥作用; 对 D-丝氨酸苄酯起吸引作用。L-氨基酸酯与(+)-1 结合时, 侧链基团与主体分子 CH₂CO₂Me 基团之间的距离较远, 立体排斥小, 结合常数大; D-氨基酸酯与(+)-1 结合时, 侧链基团与主体分子 CH₂CO₂Me 基团之间的距离近, 立体排斥大, 故结合常数小。对于 D-丝氨酸苄酯, 由于它的侧链有羟基, 与(+)-1 结合时侧链羟基可与主体分子 CH₂CO₂Me 基团形成氢键(图 17), 结合常数反而比 L-丝氨酸苄酯大。

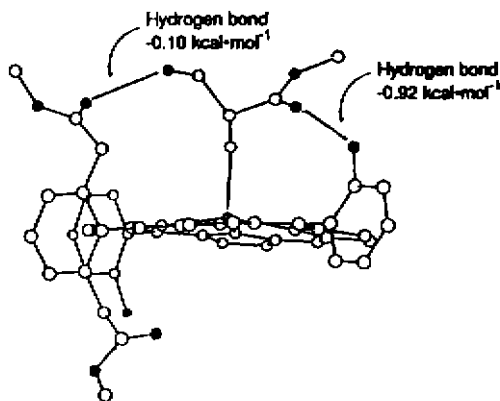


图 17 (+)-1-D-Ser-OBzl 的拟合结构

Fig. 17 Proposed structure of the (+)-1-D-Ser-OBzl complex

表 2 锌卟啉主体分子 1,2,3,4 与氨基酸酯的结合常数(氯仿, 15℃)

Table 2 Binding Constants for Zinc Porphyrin Host 1,2,3,4 with Amino Acid Esters (in Chloroform, 15℃)

guest	$K(1 \cdot \text{mol}^{-1})$				
	(+)-1	(-)-1	2	3	4
L-Ile-OMe	6780		13700	780	1420
D-Ile-OMe	2420				
L-Leu-OMe	6160	2660	13300	680	1130
D-Leu-OMe	2460	5490			
L-Val-OMe	6130		12600	650	1240
D-Val-OMe	2440				
L-Pro-OMe	48100		113000	6700	13200
D-Pro-OMe	21100				
L-Phe-OMe	4130		9650	1000	1770
D-Phe-OMe	2060				
L-Ala-OMe	1590		3460	720	740
D-Ala-OMe	1420				
L-Leu-OBzl	3450		10100	560	1060
D-Leu-OBzl	1540				
L-Ser-OBzl	1340		2400	920	480
D-Ser-OBzl	2840				

Yasuhisa kuroda 合成了具有 C_2 对称性的手性双桥联卟啉(图 18, 主体分子 5)^[16], 它的对映体 5(+) 和 5(-) 的锌配合物对 L-氨基酸甲酯表现出选择性结合(表 3), $^1\text{H-NMR}$ 研究结果表明 5(±)·Zn 对 L-氨基酸酯的手性识别是由于主客体分子之间配位键、氢键和立体相互作用而引起的。

Crossley 合成了图 19 所示的手性锌(Ⅱ)双卟啉二聚体(主体分子 6)^[16], 主体分子 6(-) 的两个卟啉环构成具有左螺旋结构的空穴, 6(+) 构成右螺旋结构空穴。6(±) 与 L-组

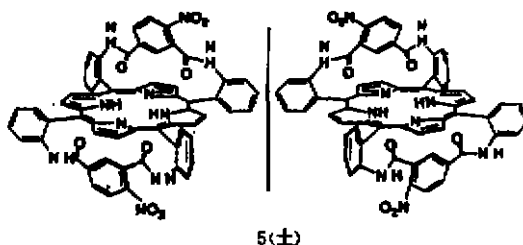


图 18 4-硝基间苯二酰基双桥联手性卟啉的结构
Fig. 18 Structures of chiral porphyrin doubly bridged by 4-nitroisophthaloyl groups

表 3 主体分子 5(+)·Zn 和 5(-)·Zn 与氨基酸酯的结合常数(氯仿, 293K)

Table 3 Binding Constants for Host 5(+)·Zn and 5(-)·Zn Complexation with Amino Acid Esters (in Chloroform, 293K)

guest	$K(1 \cdot \text{mol}^{-1})$	
	5(+)-Zn	5(-)-Zn
L-Val-OMe	$(2.4 \pm 0.1) \times 10^4$	$(4.9 \pm 0.3) \times 10^3$
L-Leu-OMe	$(1.7 \pm 0.1) \times 10^4$	$(4.2 \pm 0.3) \times 10^3$
L-Phe-OMe	$(2.0 \pm 0.1) \times 10^4$	$(4.1 \pm 0.2) \times 10^3$

氨酸苄酯(L-His-OBzl)和 L-赖氨酸苄酯(L-Lys-OBzl)的结合常数见表 4。6(±) 对 L-His-OBzl 表现出良好的对映选择性(80% e. e.), 对 L-Lys-OBzl 表现出中等程度的对映选择性(48% e. e.)。L-His-OBzl 和 L-Lys-OBzl 是双齿配体, 与主体分子 6(±) 结合时, 可以进入其手性空穴,

同时与两个中心金属锌(Ⅱ)配位结合而形成 1:1 的配合物,手性空穴壁与客体分子之间的立体相互作用导致了手性分子识别。

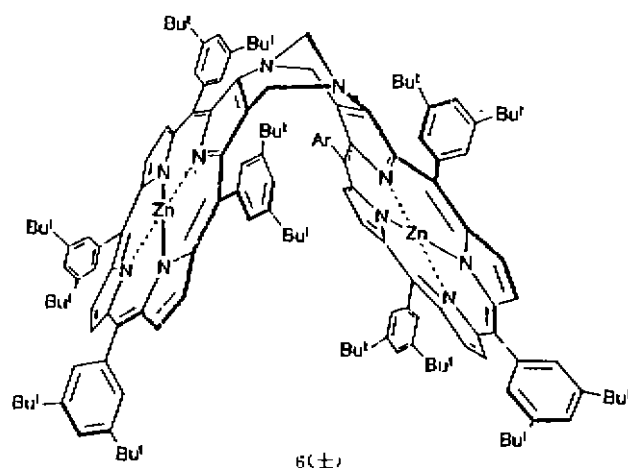


图 19 手性锌卟啉二聚体主体分子 6 的结构

Fig. 19 Structure of chiral zinc porphyrin dimer host 6

表 4 主体分子 6(±)与氨基酸酯的结合常数(甲苯, 20℃)

Table 4 Binding Constants for Host 6(±) Complexation with Amino Acid Esters (in Toluene, 20℃)

guest	$K(1 \cdot \text{mol}^{-1})$	
	6(+)	6(-)
L-His-OBzl	1.2×10^7	1.1×10^6
L-Lys-OBzl	8.5×10^6	2.4×10^7

2 结 语

金属卟啉配合物的分子识别研究是近十年才发展起来的,这一领域的成果在生物传感器的研制、癌的诊断和治疗、模拟含卟啉生物大分子的功能以及在生物大分子构象和类型的识别研究中具有潜在的应用价值。要实现高度专一的分子识别,必须具备两个条件:一是结合部位构象的互嵌互补;二是结合部位主客体分子官能团的相互结合^[17]。卟啉分子的设计、合成是卟啉分子识别研究的关键所在。依客体分子的结构特征而合成出相应的主体卟啉(porphyrin host)乃是卟啉分子识别的主要研究方向。另外,由于金属卟啉配合物与手性分子结合或者其周边带有手性基团时将表现出诱导圆二色性(ICD)^[18],配合物 ICD 的变化在一定程度上反映出与之结合的客体分子的空间结构情况,因此,应用金属卟啉配合物作为“ICD 探针”对蛋白质和 DNA 等手性大分子构象的识别研究也是金属卟啉配合物分子识别今后的重要研究方向。

参 考 文 献

- [1] 计亮年等,生物无机化学,中山大学出版社,1992,46页,115页.
- [2] a. Cram, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1988, 27, 1009.
b. Koichihiro Jitsukawa et al, *Inorganic Chimica Acta*, 1994, 216, 249.
- [3] 沈 同等,生物化学(下册),高等教育出版社,1993,286页,403页.
- [4] a. Yasuhiro Aoyama et al *Tetrahedron Letters*, 1988, 29, 5271.
b. Yasuhiro Aoyama et al *Chemistry Letters*, 1989, 1877.
c. Hisanobu Ogoshi; Yasuhisa Kuroda *Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan*, 1989, 47, 514.
d. Yasuhiro Aoyama et al *Chemistry Letters*, 1991, 1211.
e. Yasuhiro Aoyama et al *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 6233.
f. Tadashi Mizutani et al *Inorg. Chem.*, 1993, 32, 2072.
g. Takashi Hayashi et al *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 2049.
h. Tadashi Mizutani et al *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1993, 520.
i. Takashi Hayashi et al *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 11606.
- [5] Hisanobu Ogoshi et al *Tetrahedron*, 1984, 40, 579.
- [6] Jonh T. Groves; Ronny Neumann *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 5045.
- [7] Hisanobu Ogoshi et al *Tetrahedron Letters*, 1986, 27, 6365.
- [8] Yasuhiro Aoyama et al *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 4735.
- [9] Yasuhiro Aoyama et al *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 4076.
- [10] Yasuhiro Aoyama et al *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 3145.
- [11] Tadashi Mizutani et al *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1995, 1257.
- [12] Francis D' Souza, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 118, 923.
- [13] Hisanobu Ogoshi et al *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 8181.
- [14] Tadashi Mizutani et al *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116, 4240.
- [15] Yasuhisa Kurado et al *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 10950.
- [16] Maxwell J. Crossley et al *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1995, 1925.
- [17] 陶孙慰等,蛋白质分子基础,人民教育出版社,1982,266页.
- [18] a. 刘海洋,黄锦汪,计亮年等,中山大学学报(自然科学版),1990, 35(5), 131.
b. Tadashi Mizutani et al *Inorg. Chem.*, 1994, 33, 3558.
c. Tanaka Hajime et al *Nucleic Acids Symp. Ser.*, 31(21st Symposium on Nucleic Acids Chemistry, 1994) 1994, 297-8.
d. Russell E. Mckinnie et al *Journal of Inorganic Biochemistry*, 1988, 32, 207.

MOLECULAR RECOGNITION OF METALLOPORPHYRIN

Liu Haiyang Huang Jinwang Peng Bin Luo Guotian Yang Yangyi Ji Liangnian

(Department of Chemistry, Zhongshan University, Guangzhou 510275)

Molecular recognition by use of metalloporphyrin as host molecules are reviewed. Molecular recognition of size and shape, functional group, as well as chirality of guests by metalloporphyrin hosts are discussed in detail.

Keywords: porphyrin metalloporphyrin molecular recognition