

氨基酸、多肽的环糊精化学

宋乐新 郭子建*

(南京大学配位化学研究所, 配位化学国家重点实验室, 南京 210093)

本文着重介绍了氨基酸-、多肽-环糊精连接物的合成、分子识别和自组装, 对环糊精及其衍生物与氨基酸、多肽的包合行为、异构体识别和仿酶合成作了简要概述。

关键词: 环糊精 氨基酸 多肽 包合物 分子识别
分类号: O641.3

环糊精(CD)是一组环状低聚葡萄糖的简称, 具有疏水性的内腔和亲水性的外表, 能与各类客体形成超分子包合(结)物^[1,2]。CD不仅是分子识别领域中的优良主体, 同时也是仿酶研究中不可多得的半天然受体。通过选择性修饰得到的环糊精衍生物, 由于结构(疏水区域的拓展)和性质(功能基团的引入)的进一步完善, 因而特别适合用于人工模拟酶的开发。氨基酸是生物体内多肽和蛋白质的构成单元, 将氨基酸及其衍生物作为客体或者将其与CD进行连接, 用于研究水溶液中的分子识别^[3]、包合作用实质^[4]、分子的自组装^[5]等课题, 是当前环糊精化学的热点领域之一。经特别设计、合成的多肽用于人工模拟酶的研究已有一些报道^[6], 但作为分子主体, 多肽结构存在明显缺陷, 例如螺旋型多肽所能提供的微环境效应不够明显; 卷曲状的多肽由于缺少主识别场, 不能作为有效的分子受体等, 使得这方面研究一直难以有所作为。有鉴于此, 人们便希望将具有天然识别场并且微环境效应显著的CD与多肽连接, 以期完善主(受)体的结构, 这方面研究是环糊精化学的前沿领域之一。迄今为止, 有关CD-多肽连接物的合成与分子识别、CD-氨基酸连接物对多肽的包合行为、异构体识别与分子的自组装等课题正日益引起人们的兴趣。为了进一步理解超分子领域中的弱相互作用实质, 同时也为了更好地利用CD构筑酶模型, 本文作者根据自己的研究, 结合其他作者的相关工作, 希望对CD-氨基酸与CD-多肽连接物的合成、包合作用、分子识别以及CD及其衍生物对氨基酸、多肽的组装行为等课题的研究进展作一综述。

1 环糊精-氨基酸、环糊精-多肽连接物的合成

1.1 环糊精-氨基酸连接物的合成

常见的环糊精主要有 α -(1a)、 β -(1b)和 γ -CD(1c)三种。所谓环糊精的修饰是指通过柔性、刚性加冠或桥联在环糊精的大(二位或三位)、小(六位)两个端口上, 引入若干功能基团的化学过程, 其目的在于改善CD的疏水结合、手性识别和催化作用等功能。

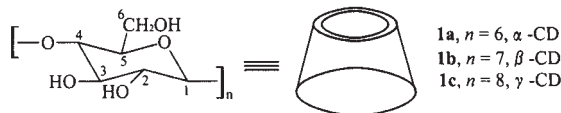
收稿日期: 2001-03-14。收修改稿日期: 2001-04-26。

国家自然科学基金杰出青年基金资助项目(No. 29925102)。

* 通讯联系人。

第一作者 宋乐新, 男, 36岁, 博士后, 副教授 研究方向 环糊精化学、配位化学、超分子化学。

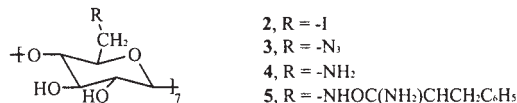
近年来有关 CD-氨基酸连接物的报道呈逐年递增之势,从已发表的论文来看,CD 与氨基酸的连接点大都出现在环糊精的六位碳上,合成方法主要有以下三种。



(1) 先制备氨基-环糊精^[4, 7], 将氨基酸的氨基用叔丁氧基-羰基(BOC)^[8]加以保护后, 直接与氨基-环糊精反应, 再加入三氟乙酸(TFA)脱去 BOC 基团。以 α -氨基酸为例, 连接点结构为 $-\text{H}_2\text{C}^6(\text{CD 六位碳, 下同})-\text{HNOC}-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ 。这种方法可以使得氨基酸与 CD 连接后氨基结构保持不变。位于 CD 端口附近的氨基对结构合适的客体可产生诱导楔入效应, 促进主、客体的结合, 例如在强酸性溶液中, 因氨基质子化形成 $-\text{NH}_3^+$, 对阴离子客体产生静电吸引; 在中性或碱性溶液中, 则可通过与某些客体形成分子间氢键以诱导其嵌入 CD 空腔等。

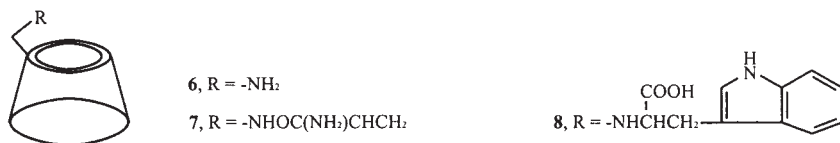
Ashton 等按这种方法制备了全部六位连接的氨基酸修饰 CD, 具体过程是先利用 I_2 、三苯基膦与 β -环糊精作用制备了全-6-脱氧-6-碘- β -环糊精 2(产率 92%), 再以 DMF 为溶剂 60℃ 时, 用 Na_3N 与 2 反应得到 3(产率 98%), 3 在室温下通过三苯基膦处理后, 置于氨水中过夜, 便得到全-6-脱氧-6-氨基环糊精 4(产率 98%), 然后利用 4 与 BOC-氨基酸反应便得到所需的全-6-脱氧-6-取代的环糊精-氨基酸连接物, 例如 *L*-苯丙氨酸的全六位环糊精连接物 5(产率 31%)^[9]。

单-6-脱氧-6-氨基-环糊精 6 是一个重要的 CD 衍生物, 常用于对 CD 作进一步修饰的起始物, 例如 6 与 BOC-氨基酸作用便



得到单-6-脱氧-6-*N*-取代的环糊精-氨基酸连接物。我们按这种方法以较高产率合成了 *L*-丙氨酸-单六位连接的 β -环糊精衍生物 7(产率 39%)。

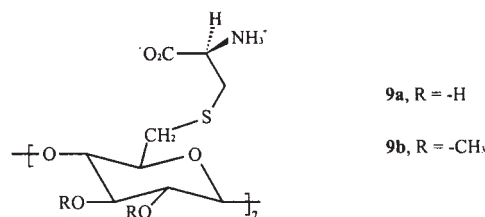
(2) 先将环糊精磺酰化, 再以磺酰基-环糊精与氨基酸作用, 连接点结构为 $-\text{H}_2\text{C}^6-\text{NH}-\text{CH}(\text{COOH})-$ 。刘育等^[10]按此法制备了单-6-脱氧-6-*N*-*L*-色氨酸- β -环糊精 8, 粗产物通过柱色谱纯化, 产率 21%, 这种方法可使得氨基酸在与 CD 连接后其羧基仍然保留。与氨基一样, 位于 CD 端口附近的羧基对结构合适的客体也能产生诱导楔入效应甚至配位作用, 加强主、客体之间的结合。



(3) 将环糊精的若干伯羟基用卤素比如碘或溴取代, 然后以某些一端为硫醇的氨基酸比如半胱氨酸, 直接与碘代或溴代-环糊精反应, 连接点结构为 $-\text{H}_2\text{C}^6-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$ 。这种连接方法可以使得氨基酸在与 CD 连接后氨基和羧基得到保留, 这对于以 CD-氨基酸连接物为原料, 通过缩聚反应制备连有众多 CD 的多肽分子, 无疑具有重要意义, 然而迄今尚未见到这方面的报道。值得注意的是这种连接方法要求氨基酸分子中具有象硫醇一样的连接元, 当然, 要使得氨基酸在与 CD 连接后氨基和羧基均得到保留, 也还有其它办法比如选择包含两个氨基或两个羧基的氨基酸, 通过对其中一个氨基和羧基进行保护, 然后利用上述

一、二两种方法实现与 CD 的连接。被保留的氨基和羧基位于 CD 端口附近, 依据 pH 值与氨基酸的等电点而表现为不同的载荷形式, 比如正或负离子、离子对, 因对离子客体既可产生诱导楔入效应, 促进主、客体的结合, 也可能产生静电排斥, 阻挠客体深入空腔。

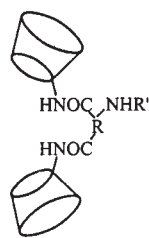
在低温 (-33°C) 并有金属钠和液氨存在时, 将一端为硫醇的半胱氨酸与 2 反应^[9], 可以高产率 (94%) 地制备全-6-脱氧-6-半胱氨酸- β -环糊精 9a。9a 在酸性或碱性水溶液中, 均有很好的溶解性, 但在中性水溶液中, 浓度较高时呈混浊状, 并且难溶于常见有机溶剂。通过对 CD 二位、三位或六位羟基的选择性修饰比如部分甲



基化, 可以有效地改善 CD-氨基酸连接物的水溶性或在有机溶剂中的溶解度, 例如全 (2, 3)-氧-二甲基-全-6-脱氧-6-S-半胱氨酸- β -环糊精 9b, 能迅速地溶于常用的有机极性溶剂比如 DMF、DMSO、吡啶等, 它的三氟乙酸盐甚至在丙酮或 THF 等溶剂中, 也有较好的溶解性^[9]。

要获得比单一 CD 或其衍生物有更强的包合能力及其仿酶模型具有更高的效率和更好的选择性, 可以通过氨基二酸的桥联作用将两个 CD 串联起来, 得到氨基酸桥联的 CD 二聚体。二聚体的制备类似于 CD 氨基酸连接物, 例如以 DMF 为溶剂, 用 *N,N*-二甲氨基-萘磺酰基 (Dansyl)-天冬氨酸连接物与 6 作用, 便得到了 Dansyl-天冬氨酸桥联的环糊精二聚体 10, 粗产物经过柱色谱和 HPLC 纯化, 产率 16%^[11]。

最近, 我们按方法一用几个 α -氨基二酸比如天冬氨酸、谷氨酸、(1*R*, 3*R*)-1-氨基-1, 3-二羧基环丁烷和 (1*R*, 3*R*)-1-氨基-1, 3-二羧基环戊烷等与叔丁氧基-羰基-亚氨基-2-苯乙腈 (BOC-ON) 作用, 合成了一组以 BOC-氨基酸桥联的 β -环糊精二聚体 11a、11b、11c、11d, 加入 TFA 脱去 BOC 基团后, 在碱性水溶液中, 使其分别与异硫氰酸盐荧光素 (FITC) 作用, 得到了带荧光标识基团的二聚体 12a、12b、12c、12d^[4]。这类分子体积较大的 CD- α -氨基酸 (-FITC)-CD 三元连接物的合成, 为实现用荧光偏光方法^[4, 12]研究 CD 与多肽的分子识别提供了可能性, 这是因为荧光偏光方法仅适用于研究大分子与大分子或大分子与较大分子之间的相互作用。



10, R = -CH₂CH₂-; R' = dansyl-

11a, R = -CH₂CH₂-; R' = BOC-

12a, R = -CH₂CH₂-; R' = FITC-

11b, R = -CH₂CH₂CH₂-; R' = BOC-

12b, R = -CH₂CH₂CH₂-; R' = FITC-

11c, R = ; R' = BOC-

12c, R = ; R' = FITC-

11d, R = ; R' = BOC-

12d, R = ; R' = FITC-

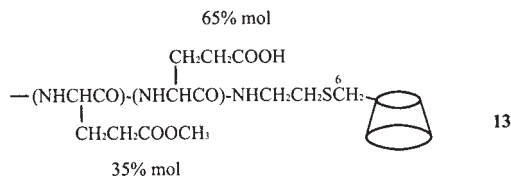
1.2 环糊精-多肽连接物的合成

CD-多肽连接物的制备只不过是近几年的事, 合成方法类似于 CD-氨基酸连接物的制备, 连接点也通常位于环糊精的六位碳上, 不同之处在于可通过分子设计利用氨基酸的缩聚反应将 CD 连接于肽链的某个位置比如端基, 概括起来主要有如下两种方法:

(1) 选择适当的 CD 衍生物引发溶液中的氨基酸或其衍生物失水缩聚, 形成肽键相连

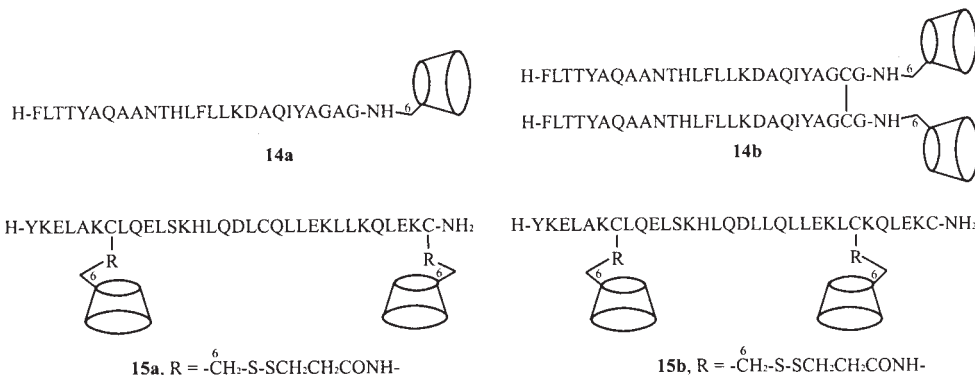
的链型多肽甚至蛋白质大分子,与此同时环糊精连接到肽链上。

Nagata 和他的合作者利用 6 作为聚合引剂通过 *L*-谷氨酸- γ -甲酯的缩聚反应合成了以 β -CD 为一端的、包含若干 *L*-谷氨酸- γ -甲酯的多肽分子,其纯化是通过在甲醇中反复沉淀而实现的。皂化后得到最终产物 13。在 13 分子中, β -CD 通过它的一个六位碳与肽链相连, *L*-谷氨酸- γ -甲酯和 *L*-谷氨酸彼此以肽键连接,聚合物中两个组分各占 35% 和 65%, 平均聚合度为 80^[13]。



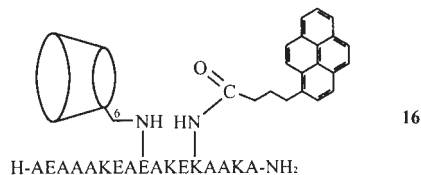
(2) 利用 Fmoc 策略^[14], 采用固相合成方法, 通过多肽合成仪制备所需的多肽分子, 选择合适的基团对多肽分子中的氨基或羧基进行保护, 按前述的 CD-氨基酸连接物的三种合成方法将 CD 或其衍生物与多肽分子连接。

1997 年, Harata 研究小组先后报道了两个 32 肽、一个 26 肽和一个 52 肽的固相合成, 他们通过使用 1-乙基-3-(3-二乙基氨基丙基)-碳二亚胺与 *N*-羟基-2, 5-二酮-四氢吡咯等对 26 肽或 52 肽分子中的氨基进行保护, 按 CD-氨基酸连接法(方法一)将 CD 衍生物 6 与两个多肽分子连接, 合成了肽- β -CD 连接物 14a(26 肽)和肽桥联的 β -CD 二聚体 14b(52 肽)^[15], 并按 CD-氨基酸连接法(方法三)成功地制备了两个 32 肽桥联的 β -CD 二聚体 15a、15b^[16], 四个肽-CD 连接物的分离、提纯都是通过 RP-HPLC(反相-高效液相色谱)来完成的。



最近, Ueno 等^[17] 采用固相合成方法制备了一个 17 肽, 将多肽分子中的第九个氨基酸的侧链羧基和第十三两个氨基酸的侧链氨基分别用叔丁基和叔丁氧基羰基保护起来, 其余氨基酸侧链则分别用苄基或 2-氯-苯甲酰基加以保护, 在脱去用作固定剂的树脂后, 加入 TFA 对叔丁基和叔丁氧基羰基进行

去保护, 然后将单-6-脱氧-6-氨基- γ -CD 和 1-苄丁酸通过与多肽形成酰胺键分别与 17 肽的第九位和第十三位两个氨基酸相连接, 最后用三甲硅烷基磺酸代三氟甲酯移去其余氨基酸的侧链保护基^[18], 粗产物经过 RP-HPLC 纯化, 便得到了 α -螺旋型的多肽-环糊精-荧光示踪剂的三元连接物 16。



2 CD 对氨基酸或多肽的包合现象、氨基酸 - 或多肽 -CD 连接物的分子识别

2.1 CD 包合现象本质与包合驱动力

呈疏水性、微极性、手性的 CD 内腔是其能够对客体特别是各类有机客体, 包括氨基酸、多肽等产生包合现象与分子识别作用的前提。许多研究证实对相同的客体, 常见的三种 CD 即 α - (内、外径分别为 0.57、1.37nm; 常温下 100g 水中溶解度 14.5g)、 β - (0.78、1.53nm; 1.85g) 或 γ -CD (0.95、1.69nm; 23.2g)^[19] 可呈现不同程度的包合作用^[20]。主体腔径的选择取决于所研究客体分子的形状、体积和溶解性, 遵循尺寸和形状匹配^[21]、溶解度合适等原则。当研究体系的温度、酸碱度和离子强度等确定后, 主、客体之间的相互作用可以用二者间的键合常数来表征, 两个异构体 (Q 与 P) 与同一主体的键合常数 (K) 之比 (K_Q/K_P), 在一定程度上反映了主、客体间分子识别作用的强弱。表 1 列举了一些具有代表性的 CD- 氨基酸、CD- 多肽体系的键合常数和部分热力学参数。

CD- 客体作用体系的包合驱动力主要来源于疏水相互作用、范德华 - 伦敦色散力、氢键、CD 腔内高能水的释出和大环结构扭变引起张力能的释放等^[22]。不同的研究体系包合驱动力会有所不同, 一般认为在水为溶剂的体系中, CD 对客体产生包合现象主要归功于疏水相互作用、范德华 - 伦敦色散力^[23]; 非水溶剂中 CD- 客体体系的研究报道很少^[24], 包合驱动力主要表现为分子间氢键和范德华 - 伦敦色散力^[25]。到目前为止, 我们尚未见到有关非水溶剂中, CD 对氨基酸或多肽包合作用的报道。

2.2 连接基团的结构效应

对 CD 腔体两端所分布的众多羟基进行选择性的修饰, 是增进 CD- 客体间包合作用或分子识别的重要手段。X- 射线研究证明, 与 CD 本体比较, 通常的单羟基修饰不改变大环的形状, 对 CD 的腔径影响很小 (在 0.01nm 范围内), 但可以显著地改变 CD 的腔深, 例如 CD 的所有羟基同时被取代比如全甲氧基化, 腔深可由 0.78nm 提高到 0.98nm, 腔口的外延造成空腔体积的扩张^[34]。由于疏水区域的进一步拓展, 因而十分有利于这类修饰 CD 对一些体积较大, 特别是分子中包含环状基团的有机客体的包结和分子识别^[35]。

在 CD 端口引入某些载有正电荷、偶极离子或者金属配合物的连接基团^[36], 可构成新的识别位点, 由此表现出来的静电相互作用、诱导楔入效应甚至配位作用, 通常能协助客体嵌入 CD 空腔, 有利于主、客体间的稳定结合或分子识别。CD- 氨基酸 (多肽) 连接物根据具体情况 (连接方式、氨基酸本性、pH 值、金属离子等), 连接基团可以是正 (负) 电荷、偶极离子甚至配合物等。值得一提的是在 CD 端口接上氨基酸 (多肽) 以后, 使其进一步与大环化合物比如冠醚连接^[37], 可以构筑一类包含亲水、疏水等多个识别位点的分子受体。这类分子受体在对有机阴离子比如酚钠盐的包合时, 与 CD、简单 CD 衍生物比较, 预计将显示出卓越的包结特性。

一些 CD- 氨基酸 - 荧光基团三元连接物在与某些醇比如环戊醇、环己醇、环辛醇等结合时, 键合常数的大小具有如下规律: 当客体相同时, N -dansyl- L -leu- β -CD > N -dansyl- D -leu- β -CD > N -dansyl-gly- β -CD^[38], 与谷氨酸 -CD 连接物相比, 亮氨酸 -CD 连接物对这些环状脂肪醇有更好的包结效果, 并且 L - 连接物优于 D - 连接物。从主体结构上看, N -dansyl- L -leu- β -CD 和 N -dansyl- D -leu- β -CD 的唯一区别在于亮氨酸的空间排布方式不同。由此可见连接基团的结构和性质影响修饰 CD- 客体之间的相互作用。为了认识其影响程度, 我

表 1 CD- 氨基酸或 CD- 多肽体系的包含现象与分子识别

Table 1 Inclusion Phenomena and Molecular Recognition of Amino Acid- or Peptide- CD System

host ^a	guest	pH ^b	$K/$ (mol ⁻¹ · L)	K_Q/K_P	$\Delta G^\ominus$ (kJ · mol ⁻¹)	$\Delta H^\ominus$ (kJ · mol ⁻¹)	$T\Delta S^\ominus$ (kJ · mol ⁻¹)	method ^c	ref. ^d
1a	<i>R</i> - α -Afpa ^a	1.3	7.7		-5.06			nmr	26
1a	<i>S</i> - α -Afpa	1.3	8.2	1.1	-5.21			nmr	26
1a	<i>L</i> -Trp	7.4	21.4		-7.6	-1.0	6.6	cal	27
1a	<i>L</i> -Trp	11.3	28.2		-8.3	-8.0	0.3	cal	27
1a	<i>D</i> -Phe	5.01	7.9		-5.2	-15	-10	cal	28
1a	<i>L</i> -Phe	5.01	7.9	1.0	-5.2	-12	-7	cal	28
1a	<i>D</i> -Phe	11.0	19.5		-7.3	-16.3	-9	uv/cal	28
1a	<i>L</i> -Phe	11.0	15.8	1.2	-6.8	-15.5	-8.7	uv/cal	28
1a	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu	7.0	18.3		-7.2	-25	-18	fl	29
1a	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu	10.0	12.2		-6.2	-21	-14	fl	29
1a	Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg	7.0	16.2		-6.9	-33	-24	fl	29
Py- 1a	<i>D</i> -Ser	7.2	831.8		-16.67	-27.7	-11.0	uv	21
Py- 1a	<i>L</i> -Ser	7.2	1425.6	1.7	-18.0	-25.4	-7.3	uv	21
1b	<i>D</i> -Trp	8.9	12.9		-6.3	1	8	fl	31
1b	<i>L</i> -Trp	7.4	213.8		-13.3	-0.8	12.5	cal	32
1b	Tyr-Ile-Gly-Ser-Arg	7.0	205.6		-13.2	-15	-2	fl	29
1b	Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu	7.0	99.5		-11.4	-36	-25	fl	29
1b	<i>L</i> -Phe	5.01	3.0		-3	-12	-9	cal	28
1b	<i>L</i> -Phe	10.02	107.1		-11.6	-11.9	-0.3	cal	28
Pa- 1b	<i>D</i> -Ser	7.20	2691.5		-19.5	21.3	41.8	uv	33
Pa- 1b	<i>L</i> -Ser	7.20	3090.2	1.1	-19.8	26.4	46.0	uv	33
Py- 1b	<i>D</i> -Ser	7.20	660.7		-16.1	-53.1	-34.7	uv	21
Py- 1b	<i>L</i> -Ser	7.20	1174.9	1.8	-17.5	-39.3	-21.8	uv	21
Py- 1c	<i>D</i> -Ser	7.20	591.6		-15.82	-20.4	-4.6	uv	21
Py- 1c	<i>L</i> -Ser	7.20	1000.0	1.7	-17.12	-23.4	-6.3	uv	21
8	adamantan-1-ol	7.20	4730		-21.0			fl	10
8	adamantan-2-ol	7.20	13900	2.9	-23.7			fl	10
8	(+)-menthol	7.20	429		-15.0			fl	10
8	(-)-menthol	7.20	810	1.9	-16.6			fl	10
10	ursodeoxycholic acid		6900		-21.9			fl	11
10	chenodeoxycholic acid		1300	5.3	-17.8			fl	11
11a	ethyl orange	7.40	66000		-27.5			uv	30
11b	ethyl orange	7.40	42000		-26.4			uv	30
11c	ethyl orange	7.40	150000		-29.6			uv	30
11d	ethyl orange	7.40	230000		-30.6			uv	30
12a	Adm-Trp-Arg-Arg	7.40	200000		-30.2			fp	30
12a	Adm- <i>D</i> -Trp-Arg-Arg	7.40	400000	2.0	-32.0			fp	30
12b	Adm-Trp-Arg-Arg	7.40	284000		-31.1	-19.9	11.2	fp	30
12b	Adm- <i>D</i> -Trp-Arg-Arg	7.40	316000	1.1	-32.0	-22.7	8.7	fp	30
12c	Trp-Trp-Arg-Arg	7.40	220		-13.4			fp	30
12c	Adm-Trp-Arg-Arg	7.40	496000		-32.5			fp	30
12c	Adm- <i>D</i> -Trp- <i>D</i> -Arg- <i>D</i> -Arg	7.40	66300	7.5	-27.5			fp	30
12d	Trp-Trp-Arg-Arg	7.40	233		-13.5			fp	30
12d	Trp-Trp-(Trp)2-Arg-Arg	7.40	3640		-17.1			fp	30
12d	Trp-Trp-(Trp)4-Arg-Arg	7.40	32000		-20.3			fp	30
15a	ethyl orange	7.00	9190		-22.6			uv	15
16	16 (self-inclusion)	7.50	28000000		-42.5			fl	17

a: Py-, mono-6-deoxy-6-(*N*-pyridine)-; Pa-, mono-6-deoxy-6-(*N*-aniline)-; -Afpa, -amino-*p*-fluoridephenylacetic acid.b: All except *R*- or *S*- α -Afpa-1a system (D₂O, 295.5K) were measured at 298K in aqueous solution.

c: Method employed: nmr, 19F NMR; cal, calorimetry; fl, fluorimetry; uv, spectrophotometry; fp, fluorescence polarization.

d: Ref. 30 is the authors' work to be published.

们通过分光光度法探讨了几个结构上稍有差异的氨基酸桥联的 CD 二聚体 11a、11b、11c、11d 与乙基橙之间的相互作用。表 1 数据显示, 与链状氨基酸- β -CD 连接物(11a、11b)相比, 环状氨基酸- β -CD 连接物(11c、11d)和乙基橙之间有更强的键合作用, 这一结果从主体 12a、12c 与多肽 Adm-Trp-Arg-Arg 键合常数的相对大小(表 1), 得到进一步证实。主体 11d、11b 与乙基橙的键合常数之比约为 5.5, 意味着桥联基团的结构和性质对 CD- 客体间的包合作用产生重要影响, 从四个二聚体对乙基橙键合常数的相对大小($11b < 11a < 11c < 11d$)可以发现, 链状氨基酸连接时随链长增加, K 值减小; 环状氨基酸则随环的碳原子数增多, K 值增大。

与客体取代基效应相比, 主体连接基团的结构效应, 研究得还不够深入^[39], 今后工作的主要任务是: (1) 进一步认识连接基团的结构和性质对主、客体相互作用的影响规律; (2) 理解连接基团与主、客体之间存在的各种弱相互作用, 例如氢键、由连接基团构建的识别位点的作用形式等; (3) 弄清连接基团影响客体深入 CD 空腔的作用机制等。

2.3 CD 二聚体的协同效应

CD 二聚体也称为桥联 CD, 非氨基酸或多肽连接的 CD 二聚体对客体的协同包结已有许多报道^[35, 40], 这些研究证实: 与单一的 CD 比较, CD 二聚体与客体的键合常数要大得多, 甚至可达到几个数量级^[41]。由于 CD 二聚体分子中具有两个疏水场, 存在两个或两个以上的识别位点(两个 CD 空腔外加桥联结构的功能基团), 与简单的修饰 CD 相比, 双空腔的协同效应伴随桥联基团的诱导楔入效应, 能极大地促进这类主体与那些和其结构相匹配的客体之间的结合^[42]。此外桥联结构中的其它基团也还可以通过氢键、范德华-伦敦色散力或改变 CD 端口亲水性等途经, 来影响主、客体之间的包合作用, 甚至影响主体对客体分子的立体选择性。有关氨基酸特别是多肽连接的 CD 二聚体对客体协同包结方面的研究, 只是近些年来才开始的。

Harata 等研究了乙基橙与肽桥联的 CD 二聚体 15a 之间的相互作用, 求得键合常数为 $9190\text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$, 此值远小于 11d 与乙基橙之间的键合常数 ($230000\text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$), 二者相差 25 倍(实验条件相同), 我们认为这可能与 15a 分子中的两个 CD 相距较远^[15], 主体在与乙基橙包合时难以产生有效的协同效应有关。

连续变量图显示水溶液中, β -CD、以丙氨酸(Ala)修饰的环糊精衍生物(BOC-Ala-NH- β -CD)和 CD 二聚体 11a、11b、11c 和 11d 与乙基橙形成的几个包合物, 主、客体的组成均为 1:1。从它们与乙基橙键合常数(β -CD $550\text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$; BOC-Ala-NH- β -CD $1200\text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$; 11d $230000\text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$)的相对大小($K_{11d}/K_{\beta\text{-CD}} = 354$)来看, 在组装乙基橙的过程中, 二聚体的两个空腔很可能产生协同作用。

为了进一步理解协同效应对客体结构的要求, 我们设计、合成了一组低分子量的多肽, 例如 Trp-Trp-Arg-Arg、Trp-Trp-(Trp)₂-Arg-Arg 和 Trp-Trp-(Trp)₄-Arg-Arg 等。在室温、pH = 7.4 的水溶液中, 将上述多肽分别与带荧光标识基团的 CD 二聚体 12a、12b、12c、12d 反应, 采用荧光偏光方法^[4, 43]根据 Scatchard 分析法^[44], 求得主-客体之间的键合常数(部分数据见表 1)。研究发现, 对于这些仅由若干个 Trp 和两个 Arg 两种氨基酸构成的多肽而言, 随着(Trp)₂基团增加, 多肽与主体的结合能力明显增强。从两种氨基酸 Trp 和 Arg 的结构比较可以发现, Arg 具有链状结构和更强的亲水性(5 个亲水基团); Trp 含有芳香环和相对较小的亲水性(3 个亲水基团)。既然主体比如 12d 与后者的结合能力明显强于 12d 与前者, 结合环糊精的空腔结构和性质我们推测, 进入基团最可能是多肽分子中某两个 Trp 组分的苯环。对客体

Trp-Trp-Arg-Arg 而言, 由于两个 Trp 组分相距太近, 一方面彼此的进入基团苯环在分别插入主体的两个空腔时, 不仅有吡咯环的位阻影响, 并且吡咯环一定的亲水性也有可能妨碍苯环的嵌入取向; 另一方面也证实只有当客体的两个进入基团, 与主体分子中的两个 CD 距离合适时, 二聚体才可能对客体产生有效的协同效应, 显著增加包合物的稳定性。当然多肽分子的链长、进入基团的极性及其空间位阻均可能影响主-客体包合物的形成与稳定。值得一提的是以丙氨酸(Ala)修饰的、用 FITC 标识的环糊精衍生物(FITC-Ala-NH- β -CD), 由于主体分子中只含有一个空腔, 在相同实验条件下与四个客体均难以形成稳定的包合物, 由此进一步证实了当主体与体积较大的客体进行包合反应时, 双空腔的协同效应对包合物的形成与稳定起着至关重要的作用。

2.4 客体与腔体的结构、性质匹配

尽管主体的结构和性质对 CD-客体间的分子识别起主导作用, 但是客体分子或离子的形状、体积、极性等因素对二者间的相互作用特别是分子识别同样起着重要作用, CD 及其衍生物难以识别强亲水性的无机离子, 可能归咎于无机离子既不具备与 CD 腔体相匹配的结构, 也不具有替代腔中水分子的疏水性质, 因而不能与 CD 形成稳定包合物^[35]。N-dansyl-氨基酸-CD 三元连接物对几个环状脂肪醇的包结顺序为: 环戊醇 < 环己醇 < 环辛醇^[38], 从三个客体分子的直径(0.51nm、0.54nm、0.58nm)与 β -CD 的腔径、腔高来看, 环辛醇的结构与 CD 空腔最为匹配, 由此可见, 主-客体结构是否匹配对于它们能否形成稳定包合物有重要影响。主体 12c 与 Trp-Trp-Arg-Arg、Adm-Trp-Arg-Arg 的键合常数分别为 $220\text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$ 、 $496000\text{mol}^{-1} \cdot \text{L}$, 二者相差悬殊(3 个数量级)。这两个多肽一端具有相同的结构(-Arg-Arg-NH₂), 另一端分别为(H-Trp-Trp-), (Adm-Trp-), 若用亲水性较差的基团 Adm(1 个亲水基团)替代亲水性的 Trp, 则主-客体的缔合作用显著增强。这一结果充分说明疏水-疏水相互作用在主-客体相互识别过程中起着重要作用。此外从 CPK 分子模型来看, 与 Trp 比较, Adm 与 CD 腔体有更好的体积、形状匹配。

2.5 温度、pH、离子强度的影响

除了从主、客体两个角度认识 CD 对客体的包合现象以外, 反应介质比如温度、酸(碱)度、离子强度等对 CD-客体间的相互作用或分子识别也有一定影响^[45]。大多数包合反应都是在常温下进行的, 并且是放热反应即 $\Delta H^\ominus$ 为负值, 温度升高, 不利于包合反应进行。pH 的影响视具体体系而定。从表 1 可以看出, 对等电点在 5.5 ~ 6.3 的中性氨基酸而言, 碱性环境更有利于 CD-氨基酸的结合, 但是 pH 的影响通常不超过一个数量级。也有例外情况, 比如 α -CD 对 L-苯丙氨酸的包结, 碱性条件(pH = 10.02)的键合常数是酸性条件(pH = 5.01)的 35 倍^[28]。在碱性溶液中, α -氨基酸形成负离子(RCHNH₂COO⁻), 由此来看, 与离子对或正离子相比, CD 内腔更倾向于包结负离子客体, 这可能与氨基酸在 CD 腔中的取向、位置, 羧基能与 CD 端口羟基形成氢键以及 CD 内腔带部分正电荷等因素有关。用来调节离子强度的无机盐对一些包合体系的影响已有不少研究^[46], 到目前为止, 有关无机盐对 CD-氨基酸、CD-多肽体系的影响, 尚未见报道。有鉴于氨基酸是一个两性物质, 我们认为不论它是作为客体, 还是作为修饰基团, 由氨基酸与 CD 组成的研究体系, 受 pH、离子强度的影响可能要更大一些, 也正因为如此, 对这些因素加以研究, 是值得进一步重视的。

2.6 异构体识别

天然的 CD 本身并不是一个良好的手性识别试剂^[47]。对 CD 进行选择性的修饰是提高其分子识别能力的主要途径^[48]。作为一类重要的修饰 CD, CD-氨基酸或 CD-多肽连接物对几何异构体、手性异构体等客体的分子识别研究正方兴未艾。要利用分子识别原理实现异构体分

离, 不仅要求 K_Q/K_P 尽可能大, 而且形成的包合物应具有相当的稳定性即 K 值也要大。因此 CD 衍生物的选择或设计、合成对于 CD 在分子识别领域中的应用显得尤其重要。

CD-氨基酸连接物对几何异构体的分子识别已有不少报道, 例如 β -CD-色氨酸连接物 **8** 可以识别金刚烷醇分子中羟基所处的位置即 1 位或 2 位, 这从 **8** 与两个几何异构体之间的 $K_Q/K_P = 2.9$ 可以看出(表 1)。X-射线研究已经证实醇羟基位于 CD 大口端的仲羟基附近, 在金刚烷醇分子中, 当羟基处在 2 位时可能更有利于和 CD 的仲羟基形成分子间氢键^[10], 而使包合物趋于稳定。

利用主体分子中荧光示踪基团荧光强度的变化, 可以探讨 Dansyl-天冬氨酸桥联的环糊精二聚体 **10** 与胆酸以及三个互为异构体的脱氧胆酸之间的相互作用(图 1)^[11]。研究表明主体 **10** 对这几个甾类化合物具有十分显著的分子识别作用: 胆酸的荧光强度几乎不随其浓度变化而变化; 脱氧胆酸的荧光强度随浓度变化有微小的增强; 然而乌索脱氧胆酸(UDCA)和鹅脱氧胆酸(CDCA)的荧光强度则随其浓度增大而显著降低, 并且前者的降幅明显大于后者。在水溶液中荧光示踪基团 Dansyl- 插入一个 CD 的空腔, 形成分子内包结, 当主体 **10** 与 UDCA 或 CDCA 形成计量比为 1:1 的包合物时, 二聚体的两个 CD 协同包结一个客体, Dansyl- 便从疏水性环境进入水溶液中, 荧光强度降低。两个异构体(UDCA 和 CDCA)与 **10** 的键合常数都大于 $10^3 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$, K_Q/K_P 大于 5(表 1), 意味着氨基酸衍生物桥联的二聚体 CD 可望用于甾类化合物的异构体分离。

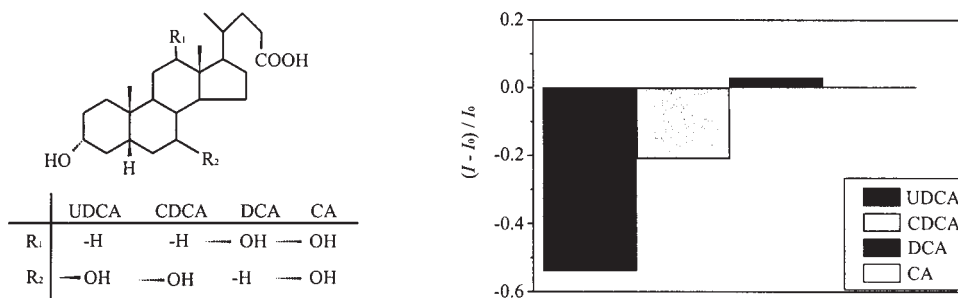


图 1 水溶液中(25℃), 主体 **10** ($2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 对四个甾类化合物($0.3 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 的分子识别, 其中 I 与 I_0 分别为主体 **10** 在有/无客体存在时的荧光强度

Fig. 1 Molecular recognition of **10** ($2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) for four kinds of steroids in aqueous solution at 25℃, I_0 and I are fluorescence intensities of **10**, alone and in the presence of guest, respectively

核磁共振研究表明, ^{19}F 化学位移的变化可以用来表征 α -CD 对手性分子比如 α -氨基对氟苯乙酸的 R -或 S -异构体的分子识别^[26], 在酸性 ($\text{pH} = 1.3$) 重水溶液中, 包合作用前后, R -异构体的 ^{19}F 化学位移有 1.38ppm 的改变, 而 S -异构体为 1.44ppm, 二者相差 0.06ppm; 在碱性 ($\text{pH} = 10.8$) 重水溶液中, 这种差别似乎更大些 (0.10ppm), 然而无论在酸性或碱性条件下, R -或 S -异构体与 α -CD 的键合常数之比均小于 1.1。此外, 从 α -CD 与 D -、 L -苯丙氨酸的键合常数可以发现, 在弱酸性溶液中 ($\text{pH} = 5.01$), 几乎没有识别作用 ($K_D/K_L = 1$), 在碱性溶液中 ($\text{pH} = 11.0$), 异构体识别作用也不强 ($K_D/K_L = 1.2$), 这些结果意味着 CD 本体对手性异构体仅有较弱的分子识别。

与 α -CD 相比, 它的衍生物 6-脱氧-6- N -吡啶- α -CD 在识别 D -和 L -丝氨酸时^[21], K_L/K_D 可达到 1.7。此外, 从表 1 可以发现, 6-脱氧-6- N -吡啶- β -CD 对 L -丝氨酸有更强的包合

作用 ($K_L/K_D = 1.8$, K_D 或 $K_L < 1200 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$), 与此相对照, 6-脱氧-6-*N*-苯胺- β -CD 对 *D*-或 *L*-丝氨酸的异构体识别能力较差 ($K_L/K_D = 1.1$), 但它却显示出较强的包结作用 (K_D 或 $K_L > 2500 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$)。

CD-氨基酸连接物包含手性异构体时, 通常具有一定的立体选择性。8 与左旋的薄荷醇之间的结合明显强于它与薄荷醇右旋体之间的结合 ($K_{\text{左}}/K_{\text{右}} = 1.9$)^[10], 说明修饰 CD 对旋光异构体的左旋体和右旋体具有一定的拆分作用。从表 1 可以看出, 主体 12a、12b 对两个组成相同、空间结构不同的多肽分子比如 Adm-Trp-Arg-Arg 与 Adm-*D*-Trp-Arg-Arg 均有较强的包合作用 ($K > 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$), 但对这对手性异构体的立体选择性不强 (前者的 $K_D/K_L = 2.0$; 后者的 $K_D/K_L = 1.1$)。主体 12c 对两个异构体 Adm-Trp-Arg-Arg 与 Adm-*D*-Trp-*D*-Arg-*D*-Arg 既有较好的包结作用, 也显示较强的异构体识别 ($K_D/K_L = 7.5$)。尽管 CD-或 CD 衍生物-客体体系出现的分子识别现象的作用机制尚有待进一步探讨, 但是随着这方面研究的不断深入, 相信会为有机合成、分析分离和生物化学等领域提供新的启示。

2.7 分子的自组装

与分子识别一样, 分子的自组装或自组织是超分子化学的重要内容, 也是环糊精化学的亮点之一, 近年来这方面的报道层出不穷^[49]。圆二色性和荧光发射光谱研究已经证实, 螺旋型的主体分子 16, 在常温、微碱性条件下, 不仅可进行自包结即苊插入 γ -CD 腔内构成单聚体 (键合常数为 $2.8 \times 10^7 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L}$), 并且单聚体还能进一步组装成二聚体, 在客体诱导下, 二聚体又可以解离为单聚体^[17]。

Nagata 等通过研究终端接有一个 β -CD 的多肽 13, 在水溶液中与 8-氨基-1-萘磺酸盐的包合作用发现, pH 值的大小对包合反应能否进行起决定性作用, 这是因为在碱性水溶液中, 13 的肽链呈无序卷曲状, 此时 CD 端口为环绕的肽链所封闭, 作为客体的 8-氨基-1-萘磺酸盐无法接近 CD 空腔; 但在酸性水溶液中, 13 的肽链呈 α -螺旋状, CD 端口敞开, 8-氨基-1-萘磺酸盐与 β -CD 形成包合物。这些结果揭示出对于终端连接 CD 的多肽-客体组成的体系, pH 值的调节实际上起到了分子开关的作用^[13]。

2.8 CD 仿酶合成氨基酸

环糊精及其衍生物是构筑酶模型受体的优良主体之一, 自从七十年代初 Breslow 报道首例 CD 酶模型以来^[50], 有关这方面的研究已取得了很大进展^[51]。尽管就我们所知尚无 CD-多肽连接物用于构筑酶模型报道, 但是 CD-氨基酸体系却是 CD 模拟酶研究的重要内容。

酶通常利用辅酶来履行自身氨基酸侧链难以起到的催化作用, 将辅酶与 CD 连接以构筑酶-辅酶组合的模型物已得到广泛应用。 β -CD-维生素 B₆ 连接物就是这类模型物的第一个例子^[52], 在 β -CD-维生素 B₆ 连接物存在下, 苯丙酮酸的转化速率是丙酮酸的 100 倍; 而对-叔丁基苯丙酮酸的转化速率是丙酮酸的 15000 倍。简单的维生素 B₆ 没有这种选择性, 显而易见 CD 空腔对苯或对-叔丁基苯有更好的包结作用 (体积、形状的匹配) 是造成这种转化速率差异的根源。

2.9 焓、熵补偿效应

焓变和熵变的补偿作用原理广泛存在于主、客体相互作用体系中^[53], 利用表 1 的部分 CD-氨基酸或 CD-多肽体系的热力学数据, 以 $T\Delta S^\ominus$ 对 $\Delta H^\ominus$ 作图得到图 2, 从图 2 可以看出, 由不同作者提供的 25 个实验数据点, 基本上都呈现在图中直线上或紧密分布于直线两侧, 表明 $T\Delta S^\ominus$ 与 $\Delta H^\ominus$ 之间有较好的线性关系, 即有等式 (1):

$$T\Delta\Delta S^\ominus = \alpha\Delta\Delta H^\ominus \quad (1)$$

式(1)中的 α 为无量纲的比例系数, 对式(1)积分得到式(2),

$$T\Delta S^\ominus = \alpha\Delta H^\ominus + T\Delta S_0^\ominus \quad (2)$$

从式(2)可以看出, α 和 $T\Delta S_0^\ominus$ 分别对应于图2直线中的斜率(0.986)与截距(12.0), 斜率 α 表示包含反应中, 由主体、客体、溶剂的结构或性质变化所引起的焓变增量($\Delta\Delta H^\ominus$), 被熵的损失($\Delta\Delta S^\ominus$)所抵消的程度。截距 $T\Delta S_0^\ominus$ 表示包合物的内在稳定性($\Delta G^\ominus$)^[54], 若为正值, 意味着包含反应可以在无焓变贡献时($\Delta H^\ominus = 0$)照样进行。利用 α 和 $T\Delta S_0^\ominus$ 值的相对大小可用来说明包含

过程中, 主、客体的结构调整与去溶剂化^[55]。根据图2结果结合其他作者的相关研究^[20a, 56], 我们认为既然CD-氨基酸或CD-多肽体系具有较大的 α 值和较小的 $T\Delta S_0^\ominus$ 值, 可以推测包含过程中, 随着主、客体相互接近, 一方面会引起主体结构的较大调整以便其接纳客体形成较为稳定的超分子; 另一方面包含过程经历了相对较小的去溶剂化, 客体摆脱极性环境嵌入疏水空腔。前者可能由于形成分子间氢键和范德华-伦敦色散力的要求所致, 后者表明对这类包合体系而言, 疏水相互作用不是最主要的驱动力形式。

3 结束语

蛋白质是一切生命的物质基础, 氨基酸是构成多肽和蛋白质的“基石”。CD-氨基酸、CD-多肽研究体系在环糊精化学中占有重要地位。就氨基酸、多肽用于修饰CD而言, 二位或三位连接物、CD的全氨基酸取代物、包含众多CD的多肽以及氨基酸双桥联的CD等将是这类环糊精衍生物的主要合成方向。就CD-氨基酸、CD-多肽连接物作为主体或者氨基酸、多肽作为客体而言, 研究的重点将集中于以下几个方面: (1) 探讨它们与各类异构体特别是手性异构体包括氨基酸、多肽之间的包含现象、分子识别及其作用机制; (2) 利用CD-氨基酸连接物构筑多重识别模型以及CD-多肽连接物的仿酶研究; (3) CD-氨基酸连接物对多肽的分子组装。

致谢: 第一作者在日本从事与本文有关的氨基酸、多肽对CD的修饰以及CD衍生物与氨基酸、多肽的分子组装等研究工作时, 曾得到 Harata 和 Morii 教授的热心帮助, 在此深表感谢。

参 考 文 献

- [1] (a) Harata K., Song L. X., Morii H. *Supramol. Chem.*, **2000**, *11*, 217;
(b) Bender M. L., Komiyama M. *Cyclodextrin Chemistry*, Springer-Verlag: Berlin, **1978**, p11;
(c) Szejtli J., Osa T. Eds. *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Pergamon: Oxford, **1996**, Vol. 3 (Cyclodextrins), p693.
- [2] (a) SONG Le-Xin(宋乐新), MENG Qing-Jin(孟庆金), YOU Xiao-Zeng(游效曾) *Wuji Huaxue Xuebao*(Chinese

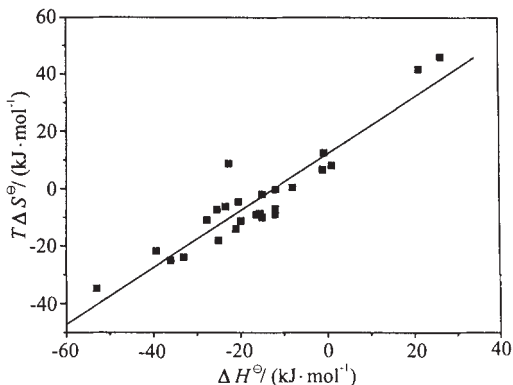


图2 氨基酸-、多肽-CD体系的焓-熵补偿图

Fig. 2 Enthalpy-entropy compensation plots for amino acid-peptide-CD

- Journal of Inorganic Chemistry*), **1997**, **13**, 368; **1995**, **10**, 370; *Chin. Chem. Lett.*, **1994**, **5**, 1045; *Synth. and React. in Inorg. Met. Org. Chem.*, **1995**, **25**, 671; *Chin. J. Chem.*, **1995**, **13**, 311; *J. Organomet. Chem.*, **1995**, **498**, C1.
- (b) SONG Le-Xin(宋乐新), ZHOU Tao-Yu(周桃玉), GUO Zi-Jian(郭子建) *Wuji Huaxue Xuebao (Chinese Journal of Inorganic Chemistry)*, **2001**, **17**, 9.
- [3] Van Hoof N., Russell N. R., Mcnamara M., Darcy R. *J. Incl. Phenom. Mol. Recogn. Chem.*, **2000**, **36**, 179.
- [4] Song L. X. *Chin. Chem. Lett.*, **2001**, **12**(2), 119.
- [5] Akiyoshi K., Sasaki Y., Kuroda K., Sunamoto J. *Chem. Lett.*, **1998**, 93.
- [6] (a) Sasaki T., Kaiser E. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, **111**, 380;
(b) Hahn K. W., Klis W. A., Stewart J. M. *Science*, **1990**, **248**, 1544.
- [7] Boger J., Corcoran R. J., Lehn L. M. *Helv. Chem. Acta*, **1978**, **61**, 2190.
- [8] Takahashi K., Imotani K. *The 15th Cyclodextrin Chemistry Symposium*, Tokyo, **1997**, 105.
- [9] Ashton P. R., Koniger R., Stoddart J. F. *J. Org. Chem.*, **1996**, **61**, 903.
- [10] Liu Y., Han B. H., Sun S. X., Wada T., Inoue Y. *J. Org. Chem.*, **1999**, **64**, 1487.
- [11] Nakamura M., Ikeda T., Nakanura A., Ikeda H., Ueno A. *Chem. Lett.*, **1995**, 343.
- [12] Panvera C. *Fluorescence Polarization Application Guide*, Madiso, WI USA, **1998**, p2, p5.
- [13] (a) Nagata Y., Aso T., Kinoshita T., Tsujita Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1994**, **67**, 495;
(b) Higushi M., Kinoshita A., Tsujita Y., Okochi K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, **63**, 1916.
- [14] Atherton E., Sheppard R. C. *Solid Phase Synthesis: A Practical Approach*, IRL Press: Oxford, **1989**.
- [15] Morii H., Kanegae H., Harata K. *Peptide Chemistry*, **1997**, 453.
- [16] Kanegae H., Morii H., Harata K. *Peptide Chemistry*, **1997**, 477.
- [17] Hossain M. A., Hamasaki K., Mihara H., Ueno A. *Chem. Lett.*, **2000**, 252.
- [18] Fujii N., Otaka A., Ikemura O., Akaji K., Funakushi S., Hayashi Y., Kuroda Y., Yajima H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 274.
- [19] Szejtli J. *Chem. Rev.*, **1998**, **98**, 1743.
- [20] (a) Inoue Y., Hakushi T., Liu Y., Tong L. H., Shen B. J., Jin D. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, **115**, 475;
(b) Korpela T. K., Mimanen J. P. *J. Chromatogr.*, **1984**, **290**, 351.
- [21] LIU Yu(刘育), ZHANG Yi-Min(张毅民), SUN Shi-Xin(孙世新), ZHANG Zhi-Hui(张智慧), CHEN Rong-Ti(陈荣悌) *Huaxue Xuebao (Acta Chimica Sinica)*, **1997**, **55**, 779.
- [22] Koniya M., Bender M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, **100**, 2259.
- [23] Tabushi I., Kiyosuka Y., Sugimoto T., Yamamura K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, **100**, 916.
- [24] Harada A., Takahashi S. *Chem. Lett.*, **1984**, 2089.
- [25] Song L. X., Li B. L., Jiang R., Ding J. G., Meng Q. J. *Chin. Chem. Lett.*, **1997**, **8**, 613.
- [26] Brown S. E., Coates J. H., Lincoln S. F. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.*, **1991**, **87**, 2699.
- [27] Castronuovo G., Elia V., Fessas D., Giordano A., Velleca F. *Carbohydr. Res.*, **1995**, **272**, 31.
- [28] Rekharsky M. V., Schwarz F. P., Tewari Y. B., Goldberg R. N. *J. Phys. Chem.*, **1994**, **98**, 10282.
- [29] Mwakibete H., Bloor D. M., Wyn-Jones E. *J. Incl. Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, **1991**, **10**, 497.
- [30] To be published.
- [31] Tabushi I., Kuroda Y., Mizutani T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, **108**, 4514.
- [32] Matsuyama K., El-Gizawy S., Perrin J. H. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **1987**, **13**, 2687.
- [33] Liu Y., Zhang Y. M., Sun S. X., Zhang Z. H., Chen R. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1609.
- [34] Harata K. *Chem. Rev.*, **1998**, **98**, 1803.
- [35] SONG Le-Xin(宋乐新), MENG Qing-Jin(孟庆金), YOU Xiao-Zeng(游效曾) *Huaxue Xuebao (Acta Chimica*

- Sinica*), **1996**, **54**, 777.
- [36] (a) Zhang B., Breslow R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, **115**, 9353;
(b) Breslow B. *Acc. Chem. Res.*, **1995**, **28**, 146;
(c) Bonomo R. P., Blasio B. D., Maccarrone G., Pavone V., Pedone C., Rizzarelli E., Saviano M., Vecchio G. *Inorg. Chem.*, **1996**, **35**, 4497;
(d) Breslow R., Zhang B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, **114**, 5882;
(e) Breslow R., Zhang B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, **116**, 7893;
(f) Tabushi I., Shimizu N., Sugimoto T., Shiozuka M., Yamamura K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, **99**, 7100.
- [37] Willner I., Goren Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1469.
- [38] Ikeda H., Nakamura M., Ise N., Oguma N., Nakamura A., Ikeda T., Toda F., Ueno A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, **118**, 10980.
- [39] Bonomo R. P., Cucinotta V. *Inorg. Chem.*, **1991**, **30**, 2708.
- [40] (a) Fujita K., Ejima S., Imoto T. *Chem. Lett.*, **1985**, 11;
(b) Breslow R., Zhang B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, **118**, 8495.
- [41] (a) Ishimaru Y., Masuda T., Iida T. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, **38**, 3743;
(b) Venema F., Rowan A. E., Nottle R. J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, **118**, 257.
- [42] Fujita K., Ejima S., Imoto T. *Chem. Lett.*, **1985**, 11.
- [43] Panvera C. *Fluorescence Polarization Application Guide*, Madison, WI USA, **1998**, p5, p91.
- [44] Scatchard G. *Ann. NY Acad. Sci.*, **1949**, **51**, 660.
- [45] Bernard J. G., Johnson M. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, 185.
- [46] JIANG Yun-Bao (江云宝), HUANG Xian-Zhi (黄贤智), CHEN Guo-Zhen (陈国珍) *Huaxue Xuebao (Acta Chimica Sinica)*, **1992**, **50**, 157.
- [47] Kitae T., Nakayama T., Kano K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1998**, 207.
- [48] (a) Van H. N., Russell N. R., Mcnamara M., Darcy R. *J. Incl. Phenom. Macro. Chem.*, **2000**, **36**, 179;
(b) Bonomo R. P., Di Blasio B., Maccarrone G., Pavone V., Pedone C., Rizzarelli E., Saviano M., Vecchio G. *Inorg. Chem.*, **1996**, **35**, 4497.
- [49] (a) Nepogodiev S., Stoddart J. F. *Chem. Rev.*, **1998**, **98**, 1959;
(b) CHEN Hui-Lan (陈慧兰) *Wuji Huaxue Xuebao (Chinese Journal of Inorganic Chemistry)*, **2001**, **17**(1), 1;
(c) Akiyoshi K., Sasaki Y., Kuroda K., Sanamoto J. *Chem. Lett.*, **1998**, 93;
(d) Fujimoto T., Uejima Y., Imaki H., Kawarabayashi N., Jung J. H., Sakata Y., Kaneda T. *Chem. Lett.*, **2000**, 564.
- [50] Breslow R., Overman L. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, **92**, 1075.
- [51] (a) WEN Zhong (文重), ZHOU Qing-Zhong (周晴中) *Shengwu Huaxue Shengwu Wuli Jinzhan (Progress in Biochemistry and Biophysics)*, **1982**, **5**, 5;
(b) Tabushi I. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, **15**, 66;
(c) Tabushi I. *Tetrahedron*, **1984**, **40**, 269;
(d) Breslow R. *Acc. Chem. Res.*, **1995**, **28**, 146.
- [52] (a) Breslow R., Hammond M., Lauer M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, **102**, 421;
(b) Breslow R., Dong D. D. *Chem. Rev.*, **1998**, **98**, 1997.
- [53] (a) Inoue Y., Liu Y., Tong L. H., Shen B. J., Jin D. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, **115**, 10637;
(b) Inoue Y., Wade T. *In Advances in Supramolecular Chemistry*, Gokel G. W. Ed., JAI Press: Greenwich, CT, **1997**, **4**, 55;
(c) Inoue Y., Wade T. *In Molecular Recognition Chemistry*, Tsukuba H. Ed., Sankyo Shuppan: Tokyo, Japan,

1996, Chapter 2.

[54] Inoue Y., Hakushi T., Liu Y. *In Cation Binding by Macrocycles*, Inoue Y., Gokel G. W. Eds., Marcel Dekker: New York, **1990**, Chapter 1.

[55] Inoue Y., Hakushi T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 935.

[56] (a) Rekhsarsky M. V., Inoue Y. *Chem. Rev.*, **1998**, **98**, 1875;

(b) Liu T., Tong L. H., Inoue Y., Hakushi T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*, **1990**, 1247, *J. Phys. Chem.*, **1990**, **94**, 2666;

(c) WUMANJIANG Eli(吾满江·艾力), CHEN Wen-Hai(陈文海), CHEN Wei(陈 炜), XUE Qun-Ji(薛群基) *Huaxue Xuebao (Acta Chimica Sinica)*, **2000**, **58**, 127.

Cyclodextrin Chemistry on Amino Acids and Peptides

SONG Le-Xin GUO Zi-Jian*

(*Coordination Chemistry Institute and State Key Laboratory of Coordination Chemistry,
Nanjing University, Nanjing 210093*)

Many kinds of modified cyclodextrins (CDs) bearing the functions such as catalytic activity, membrane permeability and molecular recognition sensor, have been synthesized and investigated. In order to further realize a supramolecular recognition system and develop new functional materials based on cyclodextrins and amino acids or peptides, we have designed and synthesized a series of CD-amino acid conjugates and investigated their affinity towards small peptide molecules. This paper summarized recent progresses on the synthesis and molecular recognition of amino acid- or peptide-cyclodextrin conjugates and discussed the inclusion behaviour or self-assembly of cyclodextrins and their derivatives with some guests such as amino acids or peptides.

Keywords: cyclodextrin amino acid peptide inclusion compound
molecular recognition