

金属卟啉配合物模拟某些金属酶的研究进展*

计亮年¹ 彭小彬² 黄锦汪¹

1. 中山大学化学系, 激光光谱学国家重点实验室, 基因工程教育部重点实验室, 广州 510275

2. 华南理工大学应用化学系, 广州 510641

摘要 综述了金属卟啉对某些金属酶模型化合物的模拟研究进展, 包括对血红素载氧功能、细胞色素 P450 催化氧化功能, 以及金属卟啉配合物对氨基酸酯的分子识别、超分子自组装和自聚集的研究概况.

关键词 金属卟啉 金属酶 模型化合物

从生物无机化学的角度来看, 一个细胞有上千种化学反应, 人体有 1000 多种酶, 每一种酶控制着一种化学反应, 人体新陈代谢过程就是许许多多酶的催化反应, 每一种酶都有特定的活性部位和生物功能. 在大分子生物体系中, 活性部位相似的金属卟啉配合物, 却具有以下不同酶的生物功能^[1, 2], 例如: 血红蛋白、肌红蛋白、细胞色素 P450 单加氧酶、过氧化氢酶、过氧化物酶和细胞色素 C 以及一氧化氮合成酶等.

这些酶的活性部位相似, 功能不同是因为这些酶的活性中心——铁卟啉周围的蛋白环境不同, 特别是轴向配体的不同, 引起作用机制不同, 它的性质也随之发生变化. 因此研究金属卟啉模型化合物的结构-功能-作用机制之间的规律性就成为当今生物无机化学的一个新热点, 它是揭开生命奥秘的重要途径, 本文结合本研究组主要在金属卟啉作为某些金属酶模拟体系的研究工作, 根据生物大分子的特点, 从研究作用机制着手, 简要介绍某些金属酶模拟的研究方法、特点、规律及其进展.

1 从研究作用机制出发, 设计和合成血红素酶模型化合物

1.1 血红素酶作用机制的研究

血红蛋白和肌红蛋白载氧的活性部位是血红素辅基-铁卟啉. 目前对血红蛋白载氧的活性部位的作用机制从结构化学方面已经作了相当详细的研究.

在 Fe(II) 离子和氧分子键合过程中, 与 Fe(II) 离子轴向配位的咪唑基起了十分重要的作用, 它促成了 Fe(II) 卟啉辅基与球蛋白之间的直接作用, 同时又影响 Fe(II) 离子卟啉辅基-氧分子复合物中的电子分布. 咪唑是一个良好的 π 电子给予体, 可将其电子给予 Fe(II), 从而提高了 Fe(II) t_{2g} 轨道的电子给予能力, 有利于 Fe(II) 离子和氧分子之间的反馈键的形成, 促进了分子氧的键合. 化学家们在 20 世纪 50 年代已经开始了人工合成铁卟啉氧载体, 但一直未能成功. 后来从研究作用机制入手发现这是由于两种人工合成的铁卟啉在与氧分子作用时生成 $Fe^{II}-O_2-Fe^{II}$, 该分子中间的 O_2 容易断裂, 分别与另一个未氧合铁卟啉配合物再配位生成不可逆载氧的 μ 氧二聚体. 而血红蛋白和肌红蛋白的铁卟啉辅基处于多肽链的盘绕之中, 正是这种位阻效应阻止了两个血红素的 Fe(II) 离子互相靠近到能同时和一个 O_2 结合的距离, 抑制了生成不可逆载氧的 μ 氧二聚体 $Fe^{III}-O-Fe^{III}$ 途径.

1.2 血红素酶模型化合物的设计和合成

在弄清楚血红蛋白的作用机制基础上, 科学家先后合成了在室温下能载氧的围栅型 (picket-fence) 铁(II) 卟啉配合物 $[Fe(T_{pivpp})(1-MeIm)]$ 、帽式 (capped) 铁卟啉配合物^[1, 3]、以横跨卟啉环的长链桥基作障碍基团的吊带 (strapped) 卟啉、带有半封闭状的障碍基团的袋式 (pocket) 卟啉和用冠醚类结

2001-02-20 收稿, 2001-04-11 收修改稿

* 国家自然科学基金资助项目(批准号: 29871036, 29731030, 29771034, 20071034, 30070188)

E-mail: cesjln@zsu.edu.cn

构作横跨卟啉环的桥基的王冠(crowned)卟啉等多种铁卟啉以模拟血红素酶的载氧功能。

计亮年等^[4]通过长链 4-(间-吡啶氧基)丁氧基的轴向配体与卟啉环相连形式尾式钴卟啉(图 1), 用紫

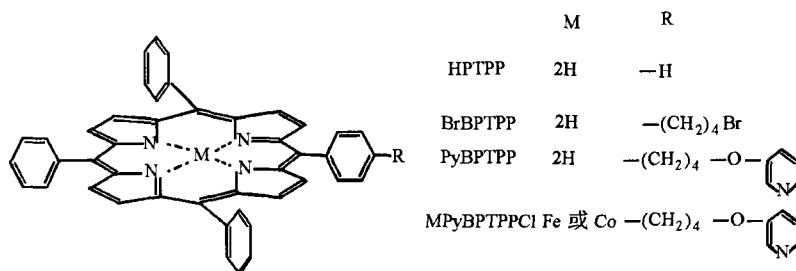


图 1 尾式卟啉和金属卟啉配合物

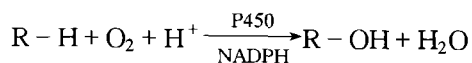
通过以上的研究, 人们进一步弄清楚血红蛋白的主要生理功能是把氧从肺部运送到组织, 再把二氧化碳通过和血红蛋白中的自由氨基结合生成氨基甲酰血红蛋白, 将组织产生的二氧化碳运送到肺部, 这是在生物界争论 40 年之后终于在化学家合作之下通过血红蛋白活性中心的模拟使问题得到圆满解决。

2 从研究作用机制出发, 设计和合成细胞色素 P450 酶模拟体系

10 年前, 作者曾对细胞色素 P450 模拟体系活化氧分子及其用于有机物加氧反应的研究进展进行评述^[5], 提出应从研究作用机制着手去研究细胞色素 P450 酶模拟体系, 下面结合作者的工作评述近 10 年来在该领域的研究进展。

2.1 作用机制的研究

在生物体内广泛存在着细胞色素 P450 单加氧酶(cytochrome P450 monooxygenase), 它可以在常温常压即温和的条件下实现对氧分子的活化, 并使烃类发生选择性氧化^[6], 总反应如下式



大量研究表明细胞色素 P450 的活性中心为铁卟啉, 它能使氧分子活化并能将其中一个氧原子加合到烃类底物中, 在卟啉环的轴向上第五配位的配体是一个半胱氨酸残基硫, Fe^{III}-S 距离约为 0.22 nm, 卟啉环的轴向上第六配体至今仍未确定, 众多文献^[7]推测第六轴向配体可能是水, 羟基或氨基酸中的氧, 并且有可能在不同条件下有不同的

外-可见光谱测定了尾式钴卟啉配合物的载氧能力, 该模型化合物在室温、苯溶液中呈现了可逆载氧能力, 通过红外光谱进一步证明在氧合金属卟啉分子中的氧分子是以端基方式与中心金属 Co 配位的。

基团配位在此位置上。上式中 NADPH(烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐)的作用是传递氢原子和电子至 P450 活性中心铁卟啉。

众多的科学家经过近 20 年的努力, 总结出细胞色素 P450 催化底物氧化反应的循环图^[8], 如图 2。

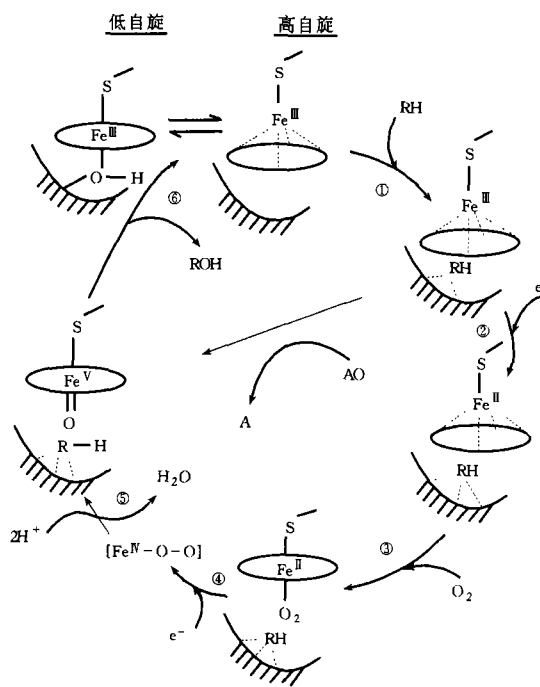


图 2 P450 催化底物单加氧作用

静态的细胞色素 P450 处于两种铁卟啉配合物的平衡, 一种是六配位低自旋态的 P450, 另一种是五配位高自旋的 P450, 当靠近蛋白质疏水部位的底物与活性中心铁结合时, 平衡则移向五配位高自旋

态的 P450, 高自旋态 Fe(III)配合物接受 NADPH 传递的电子从而被还原至五配位的 Fe(II)配合物, 接着再结合分子氧形成六配位氧合物, 该氧合物继续得到一个电子使分子氧活化而形成高价 [Fe(V)=O] 活性中间体, 该活性中间体将自身氧原子转移至底物, 从而完成催化循环. 由图 2 可以看出, 细胞色素 P450 铁(III)卟啉也可以使用单氧给体 PhIO(亚碘酰苯)等直接经过一个催化短循环过程转变为 [Fe(V)=O] 活性中间体, 避免了电子供体 NADPH 的参与.

以上循环中, 除了高价 [Fe(V)=O] 中间体外, 其余几种中间体都已通过谱学手段得到证实^[8], 这些都有助于人们更好地了解 P450 催化循环, 关于高价 [Fe(V)=O] 中间体的存在, 至今未得到直接证据的证实, 对此科学家正在积极进行研究.

2.2 细胞色素 P450 酶模拟体系的组成

细胞色素 P450 在温和条件下高效、专一地催化活化分子氧与选择性氧化烃类的能力引起了科学家的兴趣. 据 Chemical Abstracts 统计, 以 porphyrin/oxidation/catal 3 个关键词发表的论文, 1979~1980 年有 10 篇, 到 1985 年每年约 40 篇, 1990 年达到近百篇^[9], 近几年来, 每年都有数百篇问世, 这表明这个学科有了长足的发展. 利用生物体中分离出的细胞色素 P450 虽然也能高效催化烃类化合物, 但并不实用.

目前主要工作分两个方面: (1) 进一步了解细胞色素 P450 酶的作用机制, 从而对其催化循环有更为清晰的认识, (2) 在目前已经了解其催化循环作用机制的基础上合成金属卟啉配合物, 作为模拟细胞色素 P450 活性中心, 从而组装该模拟体系, 通过模拟研究去部分或全部再现细胞色素 P450 各种反应, 以期开发在温和条件下烃类选择性氧化催化剂.

1979 年 Groves 等报道了一个简单的细胞色素 P450 单加氧酶模拟体系, 首先利用 PhIO 作为单分子氧源, FeTPPCl 作为催化剂, 实现了烯烃环氧化和烷烃羟基化反应^[10].

由图 2 可以看出, 建立一个细胞色素 P450 模拟体系可由以下几部分组成:

(1) 催化剂

催化剂即具有催化氧化还原能力的金属卟啉配合物. 大量研究表明, 具有多种价态且能发生两电

子氧化过程的金属离子是良好的模拟酶金属活性中心, 因此中心金属离子 d 电子数、自旋态及能级高低都很重要, 目前, 常用于卟啉化合物的过渡金属有 Fe, Co, Mn, Mo, Ru 和 Rh^[11]. 关于金属卟啉配合物大致可分为以下几类:

(a) 对称金属卟啉 作者合成了在金属卟啉苯环的邻位、间位和对位具有各种推电子和拉电子取代基的四苯基卟啉衍生物和对称的 Fe, Mn, Co 金属卟啉配合物^[12-14], 用 X 衍射法测定了它们的分子结构^[15, 16]. 以分子氧作为氧源, 抗坏血酸作为还原剂, 硫醇化合物作为轴向配体, 构成了细胞色素 P450 的模拟体系, 实现了在常温常压下将苯一步氧化为苯酚, 转化率达到 40% 左右^[12], 以及将环己烷氧化为环己醇和环己酮等^[17], 这是一个十分令人鼓舞的进展.

(b) 不对称金属卟啉 1992 年起作者进一步合成了在苯环上具有各种推电子和拉电子取代基的不对称四苯基卟啉衍生物及其各种金属配合物^[18], 研究了其作为细胞色素 P450 模拟酶对环己烷的羟化作用, 进一步证明不对称金属卟啉的催化活性比结构类似的对称金属卟啉稍大.

(c) 尾式金属卟啉 考虑到金属卟啉还需要轴向配体作为第五配位体才能具有细胞色素 P450 的单加氧酶功能, 作者进一步根据卟啉分子结构的特点, 合成了末端基团为吡啶基、咪唑基^[18-20], 苯并咪唑基^[21], 苯并噻唑基^[22]、对羟基苯基, 对羧基苯基, 对亚硝基苯基, 苯并噻唑基^[23, 24]和噻吩基^[25]经烷基链-(CH₂)_n 连接于卟啉环苯基的对位、间位、邻位的尾式金属卟啉, 由 MCD 谱证明了咪唑基和苯并咪唑基与铁卟啉中心配位, 用顺磁共振技术系统研究了不同尾端基团的尾式铁卟啉配合物及其与含氮配体加合物的磁学性质, 发现由于尾端基团的配位, 一些加合物给出异常的 ESR 信号, 如末端基团为咪唑基的尾式卟啉具有新的配位模式和独特的磁性质^[26, 27], 研究了在温和条件下, 对环己烷转变为环己酮和环己醇的催化作用, 由于尾端基团对中间体具有稳定作用, 结果表明上述尾式卟啉配合物均比其他简单的相应的金属配合物对烷烃的羟化作用更为有效. 在低自旋六配位的血红蛋白配合物中, 只有当其中的一个配体是含硫配体时, 它的光谱才和生物体内低自旋细胞色素 P450 的 EPR 谱最吻合, 具有一个可极化特性的 S 配体可以将电荷经中心铁推到对位的配体上, 在研究细胞色

素 P450 催化硝基甲烷到醛的重排反应中, 发现 S-可以稳定活性中间体, 并且可以防止卟啉 π 正离子自由基的形成. 作者研究发现含硫的末端基团配体在类似催化剂中具有最高的催化活性^[17, 24], 这主要是由于尾端基团含硫的尾式铁卟啉的结构类似于天然细胞色素 P450 的活性部位, 通过实验又证明了含硫的尾端基团是通过一些柔性或者刚性链连接于卟啉环的苯基上, 这些尾端基团在一定的条件下可以配位于金属中心从而起到外加轴向配位作用, 推电子作用又可削弱 O—O 键, 加速了 O—O 键的异裂或均裂, 有利于活性中间体 $Fe^V=O$ 的形成.

(d) 高分子固载的金属卟啉 以键合于高分子载体的金属卟啉配合物作为细胞色素 P450 模拟体系的研究引起了广泛的注意, 这是由于金属卟啉配合物可以模拟细胞色素 P450 的活性中心, 而高分子固载可以模拟活性中心周围的多肽链和疏水环境, 且在高分子化合物中存在高分子效应^[28], 对金属卟啉的催化活性的提高也有影响, 以通过胺、羰基或酯键键合于高分子载体的铜(II)、钴(II)等卟啉配合物催化硫醇、对二苯酚、氢醌等底物的氧化也早已有报道^[29~31]. 作者用新的合成方法使铁(III)卟啉通过醚键键合于聚苯乙烯上, 中心铁离子处于高自旋态($S=5/2$). 由于铁卟啉处于聚苯乙烯载体表面各种基团所造成的类似周围蛋白的疏水环境中, 在同样条件下与未固载的相同卟啉作对比, 其催化活性提高了 2~4 倍^[32], 而在锰卟啉体系时提高了 5.9 倍. 作者还系统研究了模拟酶立体构型与催化活性的关系.

目前用作固载金属卟啉的载体主要有离子交换树脂、高分子聚合物、硅藻土、氧化铝、分子筛或无机黏土材料等, 此外, 可以用作金属卟啉载体的高分子材料还有碳黑^[33]、石墨^[34]、无机矿土^[35]、有机生物膜材料和某些无机-有机高分子复合材料^[36, 37]等, 虽然用这些高分子材料合成的固载金属卟啉都有一些比较特殊的性质, 但对它们的研究还不是十分普遍, 本文不作详述.

(e) 金属双卟啉 事实上, 细胞色素 P450 活性部位——金属卟啉是置于蛋白链的包围之中, 而底物的键合最终也发生在一段靠近血红素的疏水蛋白链上, 缺少这种疏水环境则限制了反应中催化活性的提高. 同时, 由细胞色素 P450 单加氧酶催化循环可知, 铁卟啉中铁(III)离子的还原是最初的也是最重要的步骤, 因此立体疏水环境以及电子和能量转

移都是极为重要的因素, 但对于双卟啉这方面的模拟研究的文献报道并不多. 金属双卟啉二聚体及多聚体的研究起源于发现天然卟啉二聚体及聚合体在光合作用中的生物效应. Deisenhofer^[38]首次测定了细菌(RP Viridis)光合作用反应活性中心的 X 射线三维结构, 并因此获得了 1988 年诺贝尔化学奖.

自然界除了光合作用系统外, 还存在着许多以卟啉二聚体或多聚体作为活性中心的金属蛋白及蛋白酶, 它们在氧的输送、活化、光催化及光电导方面有重要的生物效应, 对于生物活性双卟啉结构及功能模拟一直是生物无机化学领域重要的研究方向, 作者设计和合成一系列具有各种推电子和拉电子基团的以柔性烷氧链相连的 p -Fe(III)TPPCl/ p -H₂TPPCl, p -Fe(III)TPPCl/ p -Zn(II)TPP 和 p -Fe(III)TPPCl/ p -Fe(III)TPPCl 等双卟啉各种金属配合物作为细胞色素 P450 模拟体, 研究了苯环上取代基的性质对双卟啉分子内能量转移的影响, 并进行了催化烃类反应的研究. 这些模拟体能使烷烃和 O₂ 在烷氧基为桥的“面-面”之间疏水环境的空穴中反应, 在同样条件下与相应单核未修饰卟啉相比, 发现其具有较高的催化活性, 有的提高了近 6 倍^[39]. 利用一维核磁共振氢谱(¹H NMR), 二维核磁共振氢谱(¹H-¹H COSY)等手段进一步研究发现双卟啉溶液中存在开放式和闭合式构象平衡, 随着烷氧链长度的增加, 构象平衡由开放式向闭合式移动, 当碳原子为 4 时, 最有利自由双卟啉形成闭合构象^[40]. 实验证明, 双卟啉闭合式构象的形成, 使分子内 π - π 相互作用增大, 双卟啉催化活性依次增加^[41], 加入一种二齿轴向配体 DABCO, 能进一步提高双卟啉的催化活性, 这是由于形成双齿 DABCO 配体夹层于双铁卟啉平面之间的特殊结构^[42] (如图 3)之故.

(2) 氧源包括单氧给体和分子氧

细胞色素 P450 模拟酶氧源体系分为单氧给体和分子氧给体两类. 从细胞色素 P450 催化循环图 2 可以看出, 使用单氧给体时, 不用分子氧和还原剂就可以直接将金属卟啉氧化到高价中间体从而完成催化短循环, 由于克服了分子氧反应惰性, 该类反应一般产率较高, 单氧给体包括 PhIO, 次氯酸钠, 过氧化氢, 有机过氧化物(ROOH)^[43], 氨基 N-氧化物 [CN(Ph)NO(CH₃)₂], 过硫酸氢钾(KHSO₅)等, 根据上述单氧给体进行的烃类选择性氧化反应得到了令人满意的结果, 但 PhIO 来源少, 价格昂贵, 有机过氧化物容易发生爆炸, 过硫酸氢钾的合

成十分复杂,且条件苛刻,NaOCl价廉易得,但需要相转移催化剂参与.

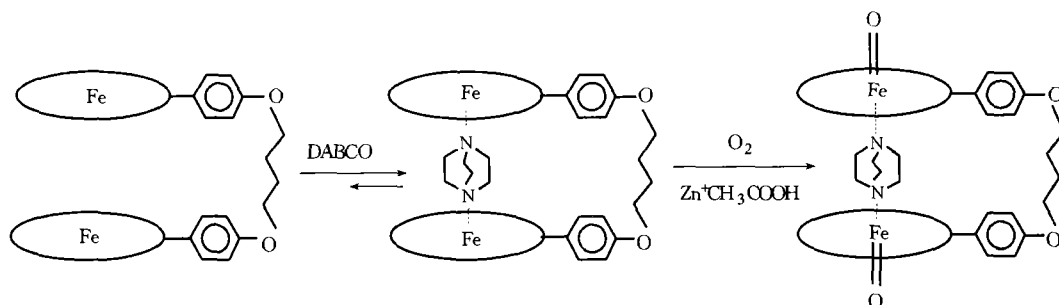


图3 DABCO, O₂和还原剂的量之比等于1时DABCO与铁(III)双卟啉之间的双重配位

(3) 还原剂(针对分子氧源)

在以分子氧为氧源的模拟体系中,为了催化剂的再生和闭合循环还需加入还原剂,还原剂的性质对底物氧化的产物组成起了决定性的作用,还原剂包括化学还原剂和其他形式的还原剂,前者包括硼氢化物(NaBH₄)、抗坏血酸钠、H₂/胶态Pt、锌/醋酸等,后者有电化学还原及光化学还原,值得注意的是,在顺式1,2-二苯乙烯为底物的环氧化反应中,使用MnTPPCL/O₂/抗坏血酸钠体系,产物中顺式/反式环氧化物的比例为37:67,与PhIO及NaOCl为氧源的产物比例基本相同,这可能是由于金属卟啉在上述3种不同来源的氧源中所形成的金属中间体结构十分相近之故.

(4) 轴向配体

一般轴向配体对金属卟啉的影响表现在电子因素及立体位阻效应两个方面,作者^[44]对3类轴向配体进行了研究.第1类轴向配体含SH基团,如邻巯基苯甲酸、苯硫酚、硫醇、巯基乙酸、巯基丙酸和四氢噻吩等,这类配体具有给电子效应,具有较高催化活性,它们不仅作为轴向配体,还作为一种助催化剂,以σ配键转移部分电荷到中心金属离子上对氧分子进行活化,其中巯基苯甲酸效率最高.第2类为含氮有机配体,如吡啶,咪唑及其衍生物,它们以氮作为配位原子通过σ或π键与中心金属离子结合.这类配体由于与分子氧对金属离子产生竞争,催化效率较差.第3类在催化体系中既加入巯基化合物又加入含氮配体,催化效率则显著提高,并且该体系具有与细胞色素P450相似的光谱,说明体系较接近细胞色素P450单加氧酶的电子状态.

(5) 其他因素

其他影响因素包括催化体系介质的pH值、体

系各组成的浓度(催化剂、还原剂、轴向配体等用量)、反应时间、反应温度和溶剂效应等方面,当模拟体系介质的pH为弱酸性时催化效率相对较好,pH值过高或过低都会影响催化剂的活性.一般而言,催化剂用量越大,催化产率越高,当还原剂用量过大,还原剂会与底物竞争氧化反应.同时,反应时间并非越长越好,体系所用溶剂性质也会对催化效果有影响,到目前为止,这方面的研究报道并不很多.

3 活性部位对底物选择性催化的模拟研究——金属卟啉配合物的超分子组装

3.1 金属卟啉配合物的分子识别

在酶催化底物的过程中,酶必须与底物结合,然后再进行其他的步骤,因此底物与酶的结合过程是研究酶催化的重要步骤之一;另外,血红素对阿朴肌红蛋白的结合在很大程度上是通过氨基酸侧链苯环与卟啉环之间的相互作用作为推动力的^[45],从肌红蛋白中移去血红素时,血红素结合袋中血红素与氨基酸侧链之间的作用力消失,蛋白质的稳定性大为降低^[46],因此研究氨基酸与金属卟啉的相互作用非常重要.具有特殊结构和功能的主体分子对客体分子(底物)的选择性相互作用称为分子识别,为了构建识别效果比较好的卟啉-氨基酸衍生物识别体系,合成带有较好识别基团的卟啉体系非常关键.

3.1.1 5-(2-羧基苯基)-10, 15, 20-三苯基卟啉锌配合物(ZnTPPCO₂H)对氨基酸酯的分子识别 由于羧基是一个能形成强氢键的基团,作者合成了ZnTPPCO₂H,并研究了这种金属卟啉对氨基酸酯的分子识别作用,发现了锌卟啉-氨基酸酯分子识别体系的另一构建方式^[47].

实验发现,用氨基酸酯滴定 $\text{ZnTPPCO}_2\text{H}$ 时,体系的 UV-Vis 吸收光谱发生很明显的变化,卟啉 Soret 带和 Q 带的明显红移表明氨基酸酯分子与 $\text{ZnTPPCO}_2\text{H}$ 的中心锌原子存在配位作用,结合常数的测定表明 $\text{ZnTPPCO}_2\text{H}$ 与氨基酸酯还存在氢键作用,用 $\text{ZnTPPCO}_2\text{H}$ 滴定氨基酸酯的 $^1\text{H NMR}$ 实验证实氨基酸酯的氨基与 $\text{ZnTPPCO}_2\text{H}$ 的羧基形成氢键,氨基酸酯的酯基与 $\text{ZnTPPCO}_2\text{H}$ 形成配位键,氨基酸酯还与卟啉空腔存在色散力的作用^[48].

3.1.2 氨基酸尾式金属卟啉对氨基酸酯的手性分子识别

在蛋白质的合成中,氨酰 t-RNA 合成酶对氨基酸表现出极为专一的选择性识别,这种酶只作用于 L-型氨基酸而不作用于 D-型氨基酸,对氨基酸及其衍生物的手性分子识别是仿生化学领域中挑战性的重要课题.作者合成的一类手性氨基酸卟啉锌配合物(AAN- C_2 -(TPP)Zn)对 L-、D-氨基酸酯表现出手性识别作用^[49],用氨基酸酯滴定 AAN- C_2 -(TPP)Zn 时,体系的 UV-Vis 吸收光谱在 Soret 带和 Q 带都发生明显的红移,这表明氨基酸酯与金属卟啉形成了配位键,这是卟啉将氨基酸酯固定在卟啉环上方的作用之一.

实验表明,尾端基团为非手性氨基酸(甘氨酸)的尾式卟啉对苯丙氨酸乙酯无手性分子识别功能,尾端基团为 L 型的配合物,对 L-型和 D-型氨基酸酯表现约 2:1 的对映选择性,尾端基团为 D 型的配合物,对 D-型和 L-型氨基酸酯表现约 2:1 的对映选择性.

将氨基酸酯固定在卟啉平面上方的作用之二是氢键作用,这可以从氯仿中乙醇浓度增大时,主-客体分子间的结合常数减小得到证实.由于乙醇是一种易形成氢键的试剂,在氯仿中加入一定量的乙醇后,乙醇与金属卟啉形成氢键导致主-客体分子之间只能形成配位键,所以结合常数减小.

手性氨基酸卟啉对氨基酸酯表现出手性识别的作用之三是立体排斥作用. L-型氨基酸尾式卟啉与氨基酸结合时,卟啉分子上的氨基酸尾端的侧链基团与 L-苯丙氨酸乙酯的苯基处于反式位置,立体排斥小,结合常数大,与 D-苯丙氨酸乙酯的苯基处于反式位置,立体排斥大,结合常数小; D-型氨基酸尾式卟啉与氨基酸结合时情况相反.

要实现主体分子对客体分子的手性识别,主客

体分子之间至少必须存在 3 点相互作用.并且这 3 点相互作用必须形成手性袋,虽然通过配位键、氢键、立体排斥作用、疏水作用和静电作用等可以实现多点相互作用,但要使这些作用固定在特定的位置和方向并不容易,因此手性识别需要更加精密的分子设计.

3.2 金属卟啉配合物的超分子自组装和自聚集

在细胞色素 P450 的催化过程中存在电子转移,电子转移对许多生物过程都是非常关键的,对这种过程的详细研究是近十几年来实验和理论上的挑战之一,就呼吸系统来说,电子在血红素辅助因子(cofactor)与相邻单元的另一个辅助因子之间移动的距离达到甚至超过 2 nm,细胞色素 C 与一系列原卟啉之间自组装离子对的激发能产生电子转移的推动力^[50],在光合作用中,植物细胞利用高达 3000 多个卟啉分子来捕获光能.在自然界中,金属卟啉都是与蛋白质或细胞膜进行超分子自组装后才发挥作用的.一些双亲卟啉在水中能形成自聚集,这种卟啉自聚集能模拟血红素的生物过程^[51,52].研究金属卟啉配合物的超分子自组装和自聚集对模拟金属酶的生物功能有很重要的意义.

3.2.1 手性氨基酸桥联锌卟啉二聚体(C_2 -AA- C_2 -(TPP) $_2\text{Zn}_2$)的线性超分子自组装

在氯仿中,手性氨基酸桥联锌卟啉二聚体在 Soret 区表现出强的诱导圆二色谱(ICD).卟啉二聚体的 ICD 说明:虽然连接两个卟啉环的碳链是柔性的,但是这类化合物的构象是相对固定的,促使 C_2 -AA- C_2 -(TPP) $_2\text{Zn}_2$ 构象相对固定的是两个锌卟啉环之间的 π - π 相互作用,手性 C_2 -AA- C_2 -(TPP) $_2\text{Zn}_2$ 的 CD 光谱是由两个锌卟啉环的手性激子偶合作用而产生的,使用 ^1H $\{^1\text{H}\}$ -COSY 二维核磁共振谱、UV-Vis 电子吸收光谱和 CD 光谱滴定实验都证实了 C_2 -AA- C_2 -(TPP) $_2\text{Zn}_2$ 的 CD 光谱机制^[53].

CD 光谱和 $^1\text{H NMR}$ 核磁共振谱都证实:在氯仿中乙二胺与 C_2 -AA- C_2 -(TPP) $_2\text{Zn}_2$ 组装成线性超分子^[54].

在多聚卟啉复合物中,卟啉生色团的定向排列可以应用 CD 光谱进行监测.用乙二胺滴定 C_2 -AA- C_2 -(TPP) $_2\text{Zn}_2$ 时,体系的 CD 光谱发生很明显的变化,如图 4.

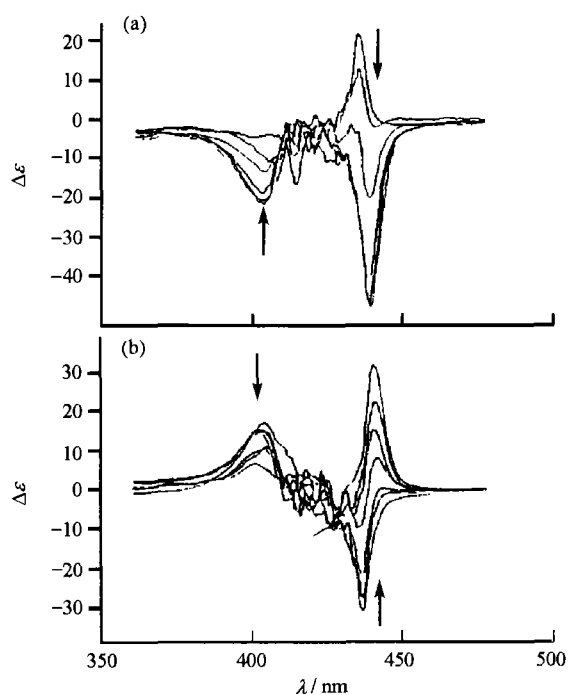


图4 用乙二胺滴定苏氨酸锌卟啉二聚体 o, o' - C_2 -Thr- C_2 -(TPP) $_2$ Zn $_2$ 溶液(约 10^{-4} mol/L)时 CD 光谱的变化 (氯仿, [乙二胺] / [o, o' - C_2 -Thr- C_2 -(TPP) $_2$ Zn $_2$] 物质的量比 $\leq 1:1$) (a) o, o' - C_2 -(L-Thr)- C_2 -(TPP) $_2$ Zn $_2$ (b) o, o' - C_2 -(D-Thr)- C_2 -(TPP) $_2$ Zn $_2$

在乙二胺与卟啉二聚体的物质的量的比小于 1 时, 体系在 436 nm 附近的 CD 光谱符号随着乙二胺浓度的增加而逐渐反转, 当乙二胺与 C_2 -AA- C_2 -(TPP) $_2$ Zn $_2$ 的物质的量的比约等于 1 时, 反转的 CD 光谱强度达到极大值, 当两者的物质的量的比大于 1 时, 随着乙二胺浓度的增大, 反转的 CD 光谱强度逐渐降低, 当乙二胺大大过量时, CD 光谱基本消失。

乙二胺滴定 C_2 -AA- C_2 -(TPP) $_2$ Zn $_2$ 时 CD 光谱发生反转说明: 乙二胺与卟啉二聚体组装成线性超分子, 当两者物质的量的比等于 1:1 时, 这种线性超分子的线度最大, 所以 CD 光谱强度最大, 过量的乙二胺存在时, 乙二胺起单齿配体的作用, 卟啉超分子被破坏, CD 光谱不断减弱, 直至消失。最近 Borovkov 利用 CD 和 1 H NMR 动力学研究方法进一步阐述了作者提出锌卟啉超分子手性反转现象的机制^[55]。

1 H NMR 也进一步证实了 C_2 -AA- C_2 -(TPP) $_2$ Zn $_2$ -乙二胺体系形成了超分子。在卟啉二聚体中, 桥联链质子的化学位移位于高场 (δ : $-5 \sim 0$), 这是受

卟啉环的环流效应影响所致, 卟啉二聚体-乙二胺复合物(物质的量的比为 1:1)两个锌卟啉环间的桥联链质子在低场的信号全部消失, 高场只显示乙二胺的质子信号(δ : -5.66 , NH_2 ; -4.71 , CH_2), 乙二胺质子化学位移显著地向高场移动说明乙二胺两端的二个氨基都与锌卟啉配位, 桥联链质子化学位移在高场消失说明乙二胺的两个氨基与卟啉二聚体的配位作用减弱了卟啉环环流效应对桥联链质子的影响, 如果乙二胺的两个氨基分别与两个卟啉二聚体的锌配位, 复合物的 1 H NMR 在高场将同时出现桥联链质子和乙二胺质子信号。

从理论上讲, 通过以上这种“模块-连接物”组装策略构筑的线性巨卟啉超分子可以将无数卟啉环连接在一起, 由于卟啉生色团之间存在激子偶合作用, 这类超分子可以实现电子的远距离传输。

3.2.2 手性氨基酸卟啉的超分子自聚集 除了在有机溶剂中, 利用模块-连接物的自组装方案组装了线性超分子之外, 作者还合成了另一类双亲的手性氨基酸卟啉^[56, 57], 这类卟啉在水中能形成超分子自聚集^[58]。

紫外-可见吸收光谱研究表明: 苏氨酸卟啉及其锌配合物在水/乙醇和水/乙醇/NaCl 二体系中产生自聚集^[59], 而且在两种体系中, 自聚集体的结构不相同。

在苏氨酸卟啉及其锌配合物的水/乙醇和水/乙醇/NaCl 溶液中加入十二烷基磺酸钠 (SDS) 后体系的紫外-可见吸收光谱研究表明, 在水/乙醇/NaCl 体系中苏氨酸卟啉及其锌配合物聚集体的结构与水/乙醇体系中苏氨酸卟啉及其锌配合物聚集体的结构不相同。在水/乙醇/NaCl 中, 苏氨酸卟啉及其锌配合物可能形成了定向的自聚集体。

荧光光谱也为苏氨酸卟啉及其锌配合物分子聚集体的形成以及在水/乙醇和水/乙醇/NaCl 体系中自聚集体的结构不相同提供了有意义的信息。在乙醇中, 苏氨酸卟啉及其锌配合物有强的荧光, 在乙醇/水体系中, 由于卟啉化合物形成了无组织的聚集体, 荧光强度大大减弱, 加入 SDS 后, 由于聚集体的离解, 荧光强度又增强。当溶液中加入 NaCl 时, 随着 NaCl 浓度的增大, 由于离子强度的增大使苏氨酸卟啉及其锌配合物形成了有组织的、定向自聚集体, 荧光强度不断增强, 在 NaCl 的浓度约为 0.05 mol/L 时, 荧光强度基本保持不变。

CD 光谱研究也证实了手性苏氨酸卟啉及其锌

配合物在水/乙醇中和水/乙醇/NaCl中聚集体的结构不同以及这些卟啉化合物在水/乙醇/NaCl中形成了定向的自聚集体. 手性苏氨酸卟啉及其锌配合物在乙醇中具有特征的 CD 光谱, 在乙醇/水体系中, 由于形成了无组织的聚集体, 手性苏氨酸卟啉及其锌配合物的 CD 光谱的峰型基本不变, 但是强度减弱. 在水/乙醇中加入 NaCl 后, CD 光谱发生了奇迹性的变化. 所有 L 型和 D 型苏氨酸卟啉及其锌配合物的 CD 光谱都发生了反转^[58], 而且发生了明显的红移(红移约 20 nm), 如图 5. 这是手性苏氨酸卟啉及其锌配合物发生了与水/乙醇体系中自聚集状态完全不同的定向自聚集的结果. 这种定向自聚集很有可能导致了螺旋状手性结构的产生.

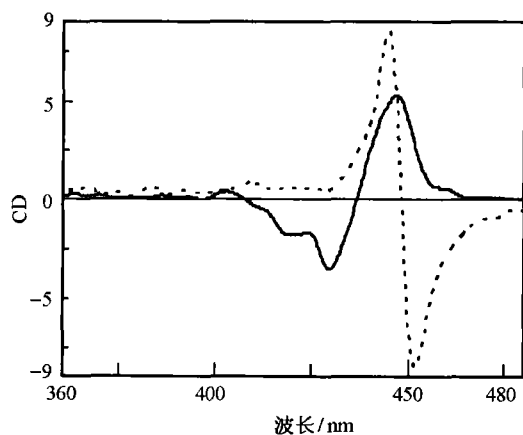


图 5 L-苏氨酸卟啉锌配合物在水/乙醇中的 CD 光谱
实线为没有 NaCl 的, 虚线为 NaCl 浓度为 0.05 mol/L 的 CD 光谱.
卟啉浓度为 1.60×10^{-5} mol/L

4 展望

根据天然酶结构的特点, 合成具有独特结构的相应酶功能的新的金属酶模型化合物, 并对金属卟啉配合物进行手性拆分为突破点, 去建立与学科交叉相应的新的研究方法, 研究它们的结构、生物功能和作用机制之间的规律性, 这将能进一步揭开生命的奥秘^[60], 并将推动生物无机化学学科的发展.

作者把金属酶模型化合物的某些规律进一步在相应天然酶中进行对比研究, 证明含 SH 轴向配体同样可以激活天然过氧化氢酶活性, 进一步扩大到细胞范围, 建立静息细胞培养系统, 进一步证明含各种 SH 基轴向配体和金属离子在不同发酵时间促进黑曲霉生物合成过氧化氢酶的规律^[61, 62]. 将金属酶模型化合物的规律和相应天然酶作对比, 这对控

制微生物定向生产化工产品具有重要的理论指导意义. 展望金属酶模拟研究之路, 它正面临着前所未有的世界性挑战, 尚有许多许多的困难正等待着人们去征服.

我们可以预言, 金属卟啉模拟金属酶的进一步研究将推动生物无机化学, 药物无机化学, 环境生物化学, 生物地球化学, 仿生配位化学, 光化学以及光生物学科等的发展.

参 考 文 献

- 1 计亮年, 等编著. 生物无机化学导论. 广州: 中山大学出版社出版, 1992
- 2 计亮年. 交叉学科的研究推动了化学学科的发展. 林定夷主编: 科学·社会·人才. 广州: 中山大学出版社, 2001. 2
- 3 Froidevaux J, et al. Side selection of the fifth coordinate with a single strapped zinc(II) porphyrin host: Full characterization of two imidazole complexes. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 12362
- 4 计亮年, 等. 尾式金属卟啉配合物的研究 II. 新型尾式金属卟啉配合物的催化和载氧功能. *中山大学学报(自然科学版)*, 1993, 32(4): 1
- 5 计亮年, 等. 细胞色素 P450 模拟体系活化氧分子及其用于有机物加氧反应的研究进展. *化工进展*, 1991, 3: 9
- 6 White R E, et al. Oxygen activation by cytochrome P450. *Ann Rev Biochem*, 1980, 4: 315
- 7 Dawson J H, et al. Spectroscopic investigations of ferric cytochrome P450-CAM ligand complexes. *J Biol Chem*, 1982, 257: 3606
- 8 Mansuy D. Cytochrome P450 and synthetic models. *Pure Appl Chem*, 1987, 59: 759
- 9 Meunier B. Metalloporphyrin as versatile catalysts for oxidation reactions and oxidative DNA cleavage. *Chem Rev*, 1992, 92: 1411
- 10 Groves J T, et al. Epoxidation reactions catalyzed by iron porphyrins, Oxygen transfer from iodosylbenzene. *J Am Chem Soc*, 1983, 105: 5786
- 11 曹锡章, 等. 无机化学(第三版). 北京: 高等教育出版社, 1994
- 12 郑颖, 等. 细胞色素 P450 模拟酶的合成及其用于常温常压下催化氧化苯为苯酚的研究. *无机化学学报*, 1988, 4(4): 54
- 13 曾添贤, 等. 碘化(4-三甲胺苯基)卟啉铁(III)配合物的聚合及其轴向配位的研究. *化学学报*, 1989, (47): 128
- 14 Ji L N, et al. Synthesis and characterization of some porphyrins and metalloporphyrins. *Inorg Chim Acta*, 1990, 178: 59
- 15 Ji L N, et al. Molecular structure of chloro meso-tetra(3, 4, 5-trimethoxyphenyl)porphyrinato Iron(III) — a model compound of cytochrome P-450 active site. *Inorg Chim Acta*, 1990, 174: 21
- 16 Jiao X D, et al. Molecular stereochemistry of μ -oxo-bis [5, 10, 15, 20-tetra(4-chlorophenyl)-porphinatoiron(III)] — a model compound of cytochrome P450. *J Inorg Biochem*, 1997, 65: 229
- 17 Ji L N, et al. Metalloporphyrin-catalyzed hydroxylation of cyclohexane with molecular oxygen. *J Mol Catal*, 1991, 70: 247
- 18 计亮年, 等. 不对称卟啉的合成及其模拟细胞色素 P450 对环己

- 烷的羟化作用. 中山大学学报(自然科学版), 1992, 31(1): 52
- 19 黄锦汪, 等. 尾式金属卟啉配合物的研究 III 咪唑基尾式卟啉及其铁(III)配合物的合成和性质. 高等学校化学学报, 1995, 16(2): 163
- 20 焦向东, 等. 尾式金属卟啉配合物的研究 IV 含氮配体与尾式铁(III)卟啉轴向配位反应热力学及其配位模式. 化学学报, 1995, 53: 861
- 21 He H S, et al. Studies of tailed metalloporphyrins VI synthesis, characterization and catalysis of benzimidazole-linked iron(III) porphyrins. *Tran Met Chem*, 1997, 22: 113
- 22 何宏山, 等. 尾式金属卟啉配合物的研究. V. 苯并咪唑基尾式铁卟啉的合成、表征及其轴向配位和催化性质. 高等学校化学学报, 1996, 17(12): 1817
- 23 He H S, et al. Catalytic studies of 2-benzthiazolethiol(BzTa)-linked Mn(III) and Co(II) porphyrin complexes. *Tran Met Chem*, 2000, 25: 352
- 24 He H S, et al. Synthesis, characterization and catalytic studies of new benzimidazole and benzazole-linked iron(III) porphyrins. *Syn React Inorg Met-Org Chem*, 2000, 14: 2337
- 25 焦向东, 等. 尾式咪唑基卟啉及其铁配合物的合成和表征. 化学通报, 1997, 1: 25
- 26 Jiao X D, et al. The novel magnetic properties of ferric ion on the addition of pyridines to tailed porphyrin iron(II) complexes as studied by EPR spectroscopy. *Polyhedron*, 1995, 14: 2595
- 27 焦向东, 等. 含氮配体与尾式咪唑基铁(III)卟啉轴向加合物的低温 EPR 研究. 高等学校化学学报, 1997, 18(3): 333
- 28 Siczoda J. Approaches to artificial macromolecular oxygen carriers. *J Macromol Sci-Chem, A*, 1979, 13: 545
- 29 Rollman L D. Porous, polymer-bonded metalloporphyrins. *J Am Chem Soc*, 1988, 97: 2132
- 30 林厚斌, 等. 聚合物键联金属卟啉化合物的合成及催化性能研究. 有机化学, 1988, 8: 45
- 31 Yamakita H, et al. Preparation of polymer-bonded metalloporphyrins. *J Poly Sci Poly Lett Ed*, 1980, 18: 529
- 32 Liu Z L, et al. The preparation of some polystyrene-supported porphyrin(III) and their catalysis in hydroxylation of cyclohexane with molecular oxygen. *J Mol Catal A Chem*, 1996, 104: 193
- 33 Battioni P, et al. An easy access to polyhalogenated metalloporphyrins covalently bound to polymeric supports as efficient catalysts for hydrocarbon oxidation. *J Chem Soc Chem Comm* 1992, 15: 1051
- 34 Parton R F, et al. Iron-phthalocyanine immobilized on activated carbon black: A selective catalyst for alkane oxidation. *J Catal*, 1996, 164(2): 341
- 35 Shi C, et al. Electrocatalysis of reduction of O₂ to H₂O by tetra-ruthenated cobalt meso-tetrakis(4-pyridyl)porphyrin absorbed on graphite electrodes. *Inorg Chem*, 1992, 31(24): 5078
- 36 Anikin M V, et al. Observation of conformational relaxation hindrance in the singlet excited state for porphyrin incorporated in a lipid membrane. *Chem Phys Lett*, 1994, 226: 337
- 37 Liu H G, et al. The incorporation of C₆₀ in cavities of 5, 10, 15, 20-tetra-4-oxy(2-stearic) acidphenyl porphyrin in LB film. *Chin J Chem*, 1995, 13(5): 415
- 38 Deisenhofer J, et al. Structure of the protein subunits in the photosynthetic reaction center of *Rhodospseudomonas viridis* at 3 Å resolution. *Nature*, 1985, 318: 618
- 39 Huang J W, et al. Hydroxylation of cyclohexane catalyzed by iron(III)-metal-free porphyrin dimer with molecular oxygen, the effect of the steric hindrance and the intramolecular interaction between the two porphyrin rings. *J Mol Catal A Chem*, 1996, 111: 261
- 40 任奇志, 等. 双卟啉化合物的构象平衡及 π - π 作用研究. 高等学校化学学报, 1999, 20(3): 333
- 41 Ren Q Z, et al. The effect of conformation on the catalytic activity of iron(III)-metal-free porphyrin dimers. *S Afr J Chem*, 1997, 50(4): 181
- 42 Ren Q Z, et al. Hydroxylation of cyclohexane catalyzed by iron(III)-iron(III) porphyrin dimers and DABCO with molecular oxygen: evidence for the conformation effect of porphyrin dimers on the catalytic activity. *J Mol Catal A: Chem*, 1999, 1-2(148): 9
- 43 Mansuy D, et al. Metalloporphyrin-catalyzed hydroxylation of cyclohexane by alkyl hydroperoxides: pronounced efficiency of iron porphyrins. *Angew Chem Int Ed Engl*, 1980, 19: 909
- 44 计亮年, 等. 各种金属卟啉催化环己烷的羟化研究. 无机化学学报, 1991, 7: 419
- 45 Barrick D. Replacement of the proximal ligand of sperm whale myoglobin with free imidazole in the mutant His-93 \rightarrow Gly. *Biochemistry*, 1994, 33: 6546
- 46 Hughson F M, et al. Use of site-directed mutagenesis to destabilized native apomyoglobin relative to folding intermediates. *Biochemistry*, 1989, 28: 4415
- 47 Peng X B, et al. Molecular recognition of amino acid esters by porphyrinatozinc(II): Observation of a new binding mode. *Inorg Chim Acta*, 2000, 305: 111
- 48 Mizutani T, et al. Recognition of amino acid esters by zinc porphyrin derivatives via coordination and hydrogen bonding interactions. Evidence for two-point fixation from thermodynamic and induced circular dichroism spectroscopic studies. *Inorg Chem*, 1993, 32: 2072
- 49 罗国添, 等. 手性氨基酸尾式卟啉锌配合物氨基酸酯的手性分子识别. 中山大学学报(自然科学版), 1997, 36: 125
- 50 Zhou J S, et al. Driving force dependence of rate constants of electron transfer within cytochrome c and uroporphyrin complexes. *J Am Chem Soc*, 1991, 113: 7728
- 51 Komatsu T, et al. Double-sided porphyrinatoiron(II) bearing covalently bound imidazole, a efficient oxygen-carrier molecule composed by 8 ester bond. *Chem Lett*, 1992: 799
- 52 Tsuchida E, et al. Lipid-porphyrin fibres: morphology and incorporation into phospholipid vesicle. *J Chem Soc, Chem Comm*, 1993: 1731
- 53 Liu H Y, et al. The syntheses and spectroscopic characterization of chiral zinc(II) porphyrin dimer containing an amino acid bridge: model complexes for the induced circular dichroism of porphyrin protein supramolecules. *Inorg Chim Acta*, 1998, 272: 295
- 54 Liu H Y, et al. Chiral linear assembly of amino acid bridged dimeric porphyrin hosts. *J Chem Soc, Chem Comm*, 1997: 1575
- 55 Borovkov VV, et al. Elucidation of the Mechanism of Supramolecu-

- lar Chirality Inversion in bis (Zinc Porphyrin) by Dynamic Approach Using CD and H-NMR Spectroscopy. *J Phys Chem, A*, 2000, 104(40): 9213
- 56 Peng X B, et al. Synthesis of chiral amino acid-linked porphyrin protein supramolecular complexes and their novel induced circular dichroism. *Synth Reac. Inorg Met-Org Chem*, 2000, 30: 791
- 57 彭小彬, 等. 手性氨基酸卟啉化合物的 CD 光谱及紫外可见光谱研究. *中国科学*, 2001, B 辑, 31(2): 97
- 58 彭小彬, 等. 手性苏氨酸卟啉及其锌配合物的自聚集. *科学通报*, 1999, 44: 2277
- 59 Shelnut J A, et al. Aggregation of uroporphyrin I and its metal derivatives in aqueous solution: Raman difference spectroscopy and absorption spectroscopy. *J Phy Chem*, 1984, 88: 4980
- 60 Collman J P, et al. Close structural analogues of the cytochrome c oxidase Fe_{33}/Cu_B Center show clean $4e^-$ electroreduction of O_2 to H_2O at physiological pH. *J Am Chem Soc*, 1999, 121: 1387
- 61 Liu J Z, et al. Synthesis of glucose oxidase and catalase by *Aspergillus niger* in resting cell culture system. *Lett App Microbio*, 1999, 29: 337
- 62 Liu J Z, et al. Effects of Metal ions on Simultaneous Production of Glucose Oxidase and Catalase by *Aspergillus Niger*. *Lett Appl Microbio*, 2001, 32 (1): 16

“手性药物的化学与生物学研究”取得重要成果

由中国科学院上海有机化学研究所戴立信院士和中国医学科学院药物研究所黄量院士共同主持, 中国科学院成都有机化学研究所、上海药物研究所以及微生物研究所共同承担的国家自然科学基金“九五”重大项目“手性药物的化学与生物学研究”, 在手性药物的化学与生物学研究两个方面取得了重要进展。

手性是自然界的本质属性之一。在自然界中有许多分子常具有相互呈镜像但不能重叠的两种结构形式, 这两种结构的分子如同人的左右手一样, 这种有手性因素的化合物分子称为对映体或光学异构体。含有手性因素的药物其不同的对映体异构体在活性, 代谢过程及毒性等方面往往存在着显著的差异, 两个对映的药物分子有时一个有效, 一个有毒。一个著名的例子就是在 20 世纪 50 年代用于治疗呕吐的镇静药“反应停”(Thalidomide)在欧洲引起许多胎儿畸形, 后来研究表明, 此种合成药物的右旋异构体可起镇静作用, 而左旋异构体会导致婴儿畸胎。鉴于这种差异影响的严重性, 欧洲、美国和日本的药政部门均作出相应的规定: 对于具有手性因素的药物, 必须对不同的异构体分别给出药理, 毒性数据, 并倾向于以单一异构体出售。20 世纪 90 年代以来, 以单一对映异构体形式的手性药物进入市场的种类和销售额剧增。据资料, 1994 年已达 452 亿美元, 到 2000 年手性药物的销售已超过 1200 亿美元。由于手性药物的巨大市场, 已经吸引了学术界, 工业界的很大注意, 国际上兴起了手性技术的热潮, 但我国在该领域的研究比较薄弱, 因此, 在有关专家的建议和基金委的组织下, 集中了国内部分的优势力量在手性药物的化学和生物学方面开展研究。

该项目组 4 年间合成了黄皮酰胺, 丁基苯肽, 以及羟甲芬太尼、异硫氰基羟甲芬太尼等化合物的所有光学异构体, 找到了其中起主要作用的光学异构体, 对它们分别进行了促智、抗细胞凋亡、抗老年痴呆; 抗血栓形成; 镇痛作用的强度、持续性和成瘾性等多方面生物学研究并有若干重要发现, 为进一步推动我国具有自主知识产权的手性药物研发积累了经验。开展了不对称催化、手性元方法、包结拆分和组合拆分及酶催化等方法的研究, 获得了数个具有优良不对称诱导效果的手性配体, 发展了若干具有良好应用前景的潜在手性药物及其中间体的合成方法, 在一些不对称催化反应研究中得到国际上迄今为止最好的结果。

手性药物是当前国际上新药研究的热点, 特别是发达国家已做了大量的研究工作, 有些成果已应用于工业界。2001 年度的诺贝尔化学奖 3 位得主的主要贡献就是他们研究出了应用于氢化反应和氧化反应的优异的手性催化剂, 如治疗帕金森症的药 L-DOPA 就是其研究成果制造出来的。因此国家自然科学基金委员会适时组织我国化学和生物学两个方面的研究人员对这一具有重要应用前景的领域开展基础研究, 为促进我国手性药物的化学和生物学研究奠定了良好的基础。

(供稿: 杜灿屏, 吴 镭)