

# 人工合成受体的分子识别与分子组装

## ——超分子化学研究最新进展

刘育 韩宝航 李玉梅

(南开大学化学系, 天津 300071)

**[摘要]** 综述超分子化学研究的最新进展, 包括冠醚、穴醚、臂式冠醚、双冠醚、环糊精、杯芳烃和环番等人工合成受体(主体)的分子识别与分子组装的研究概况。

**[关键词]** 超分子化学, 冠醚, 环糊精, 分子识别, 分子组装

1987年 Nobel 化学奖授予了 C. J. Pedersen, J. -M. Lehn 和 D. J. Cram, 标志着化学的发展进入了一个新的时代, 发轫于 Pedersen 对冠醚的基本性发现<sup>[1]</sup>而分别由 Cram 和 Lehn 发展起来的主-客体化学<sup>[2]</sup>、超分子化学<sup>[3]</sup>的重要意义也因此才被人们真正认识到。对以非共价键弱相互作用力键合起来的复杂有序且具有特定功能的分子集合体, 即超分子化学的研究, 可以说是共价键分子化学的一次升华、一次质的超越, 被称为“超越分子概念的化学”, 因为弱相互作用力的协同作用普遍存在于生命体的各种过程中。

超分子化学的产生和发展是历史的必然, 是符合人类的认识规律的, 是应人类认识自然的需要而产生的。化学发展的历史告诉我们: 早期化学研究的是天然存在的具体的物质(多数为混合物); 实验方法的引入与实验技术的发展, 使化学的研究对象逐渐演变成单一的物质; 进一步的研究表明, 物质是由分子构成的, 分子是物质保持化学性质的最小单位。150多年来, 尤其是有机化学研究对象是分子通过共价键的断裂与形成而发生转变, 始终没有重视分子间非共价键的相互作用。这正如物理化学中抽象出来的基于以下两条基本假设的理想气体模型: (1) 气体分子的体积忽略不计; (2) 不考虑分子间的相互作用力。由此理想模型得出了很多科学原理, 如气体状态方程等, 然后再对这些原理或公式进行一定的修正以解释各种各样的实际情况。只有当人们对理想情况研究比较透彻时, 才有能力进一步去解决实际的情况。超分子化学的产生与发展正是在共价键分子化学的研究进行了 150 多年后才发生的。

近 10 年来, 超分子化学在国际上又得到了长足的发展, 并有学术刊物《Supramolecular Chemistry》于 1992 年创刊, 且有几本有影响的专著问世<sup>[4]</sup>。1996 年由 J. -M. Lehn 教授任总编, 组织世界各国的超分子化学专家共同编著的鸿篇巨著——11 卷本的《Comprehensive Supramolecular Chemistry》(《超分子化学大全》)<sup>[5]</sup>出版面世, 可以说是超分子化学发展史上的一个重要的里程碑。《超分子化学大全》主要包含以下内容: 分子识别(离子客体受

本文于 1996 年 12 月 30 日收到。

体和分子客体受体); 环糊精; 生物有机体系和生物无机体系中的超分子反应性及传输; 固态超分子化学(晶体工程、二维和三维的无机网络); 超分子化学中物理方法; 模板、自组装和自组织; 超分子技术(分子器件及分子技术的应用)。从以上内容, 我们也能大致领略到超分子化学研究领域的广袤与交叉。

我国很多科研组也都积极开展了超分子化学方面的研究工作, 取得了一定的成果, 1994年还召开了关于超分子科学与技术的香山研讨会, 认为超分子科学与技术必将是21世纪科学。下面结合我们在分子识别方面取得的一些成果, 评述近年来超分子化学的发展现状与展望。

## 1 分子识别

分子识别是超分子化学的核心概念。所谓分子识别就是主体(或受体)对客体(或底物)选择性结合并产生某种特定功能的过程, 是组装及组装体功能的基础。分子识别主要可分为对离子客体的识别和对分子客体的识别。Cram曾预言, 到本世纪末, 30%—40%的化学家将要运用分子识别的某些知识来解决所面临的问题, 特别是在色谱、催化和药物控制释放等方面。目前在简单的醇-胺配合物中已发现了分子识别的存在, 这更表明分子识别的普遍性。

冠醚是一类人工合成的受体(主体), 自1967年C. J. Pedersen在日本东京第十届国际配位化学学术会议上发表以来, 由于其对碱金属、碱土金属离子的特殊选择络合作用而被大量地合成并广泛地研究, 由此而开创了大环化学这一新的学科领域。由J. -M. Lehn合成的穴醚(Cryptand)更扩展了对金属离子的配位作用, 以及由D. J. Cram合成的具有刚性结构的冠醚类化合物, 以显著的主体识别能力络合客体, 推动了主-客体化学的发展, 从而更体现了这一新兴学科领域的充分活力。

如何设计对单一离子具有高选择性, 即识别某一离子的冠醚, 一直是人们所面临的具有挑战性的课题。由此人们致力于对各种碱金属、碱土金属离子以及重金属离子具有高选择性的功能化合物的设计及其合成, 这对于金属离子的选择萃取、分离、输送以及检测, 具有重要的应用价值。设计和合成对 $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ 具有高选择性的冠醚, 对生命科学也具有重要意义, 人体中 $\text{Li}^+$ 含量的异常会使人呈现狂暴或痴呆症。因此, 血液中 $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ 等含量的测定一直是人们致力于研究的课题。我们在较刚性的冠醚分子中, 通过引入额外的亚甲基, 改变冠醚分子的对称性, 合成了一系列的低对称性的冠状化合物。例如, 对早期合成的12-冠-4的 $\text{Li}^+/\text{Na}^+$ 选择性为0.16, 15-冠-5的 $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 选择性为1.3, 增加亚甲基后, 得到低对称的14-冠-4和16-冠-5的选择性分别增加到16.3<sup>[6]</sup>和7.9<sup>[7]</sup>。并发现, 这一类低对称冠醚在配位过程中经历最小的构型变化和最广泛的脱溶剂效应, 这是对于金属离子具有高选择性的热力学起源。这一理论对于分子识别和分子组装也具有重要的理论价值。另一方面, 我们发现冠醚在均相和非均相配位作用的驱动力是一致的, 在溶液状态中还存在着双核配合物和2:2的夹心配合物, 这对于分析配合物的化学计量是一重要贡献<sup>[8]</sup>。

G. W. Gokel在冠醚环上引入功能侧臂, 增加了对于金属离子的配位能力, 推动了一类新型冠醚——臂式冠醚(Lariat ether)的发展。我们发现, 在低对称性的冠状化合物中引入功能侧臂, 对金属离子具有特殊的选择能力。我们设计和合成了臂中具有供电子原子的

14-冠-4和16-冠-5,较之母体冠醚 $\text{Li}^+/\text{Na}^+$ 选择性增至为39, $\text{Na}^+/\text{K}^+$ 选择性增至为112;同时还发现,以氮为支点的臂式冠醚较之以碳为支点的臂式冠醚具有一定的分子柔性,在配位过程中可以调节诱导的三维空腔,对于稀土离子显示了特殊的配位能力和离子选择性<sup>[9]</sup>。因此改变冠醚分子的对称性,增加功能侧臂,对于设计高选择性的功能化合物无疑是一个非常方便和有力的工具。

有趣的是,设计和合成在一个分子内拥有两个冠醚单元(即双冠醚),在配位过程中通过两个冠醚单元的协同配位作用,形成夹心结构,以增加其配位能力。因此,双冠醚的桥链长度、结构和桥头电子效应对于配位过程起着关键作用。其中偶氮式双冠醚可以进行光的异构和转化,这对于金属离子的输送具有重要的应用价值。我们合成了一系列的双冠醚,并发现双冠醚在配位过程中类似于大环抗生素,发生大的构型变化和广泛的脱溶剂效应<sup>[10]</sup>;并且发现,开链冠醚、冠醚、穴醚、臂式冠醚、双冠醚及大环抗生素在配位过程中均存在着焓-熵补偿的线性关系,其斜率和截距是配体构型变化和脱溶剂程度的度量<sup>[10b]</sup>。

尽管冠醚对金属离子的研究已经较为广泛,但是对于 $\text{Ca}^{2+}$ , $\text{Mg}^{2+}$ , $\text{Tl}^+$ 具有高选择性的冠醚的设计、合成和配位作用以及生物功能,仍然是世界上一个难点课题,有待于深入研究。

环糊精是由淀粉经酶促水解而生成的一类低聚吡喃葡萄糖环状分子,具有疏水的空腔和亲水的外壁,能够包结各种中性无机、有机或生物分子,形成主-客体或超分子配合物,是一种性能优良的分子受体,其中一些是成功的酶模型体系,被广泛地应用于科学与技术的多个领域(增加药物的溶解度和稳定性,药物缓释,食品工业,化妆品等)。为了提高其识别能力及选择性,以及构筑与天然酶媲美的酶模型,对天然环糊精的修饰已有广泛研究,并产生了各种各样的环糊精衍生物。众所周知,环糊精及化学修饰环糊精分子识别的重要标志是几种弱相互作用力的协同作用,包括范德华力、氢键和疏水相互作用等。深入研究其成键规律,对分子识别和组装具有极重要的意义。

我们曾用量热方法研究了天然环糊精与多种萘磺酸盐的包结配位作用,发现各识别因素的协同作用可调节客体分子在主体内的取向,并可对客体分子的微小差别进行识别, $\beta$ -环糊精对 $\beta$ -萘磺酸盐及 $\alpha$ -萘磺酸盐的分子选择性高达100。近期的研究还发现, $\beta$ -环糊精一般对L-型氨基酸具有选择性,而 $\beta$ -环糊精双核铜配合物则表现对D-型氨基酸具有选择性。这进一步表明“锁-钥学说”或尺寸/形状适合在生物受体选择底物中的重要作用。为了研究多点识别机制和诱导楔合作用的假说,我们合成了系列多胺铜键合修饰环糊精以及带有各种生色基的环糊精衍生物,研究了它们与 $\beta$ -萘磺酸盐的包结配位作用。发现尽管假定铜与伴随在环糊精空洞的萘磺酸阴离子形成离子对,但并没有增进配合物的稳定性。衍生作用所引起的稳定性减小单独贡献于高度负的焓变( $T\Delta S$ ),超过了修饰环糊精亲脂边链扩展疏水相互作用增加的焓变( $-\Delta H$ )<sup>[11]</sup>。环糊精、修饰环糊精、醚-受体卟啉、金属卟啉、环番和杯芳烃在配位过程中均存在着良好的焓-熵补偿的线性关系,有趣的是,均提供了明显不同的斜率 $\alpha$ 和截距 $T\Delta S_0$ ,这正如前所述,对于各种离子载体和环糊精的主客体配位作用, $\alpha$ 和 $T\Delta S_0$ 值分别作为配位作用所引起的构型变化和脱溶剂程度的度量,很好地解释了所有主体范畴配位作用的行为。因此,焓-熵补偿效应对于分析广泛的主-客体配位作用(包括弱相互作用力,如,偶极-偶极,离子-偶极,范德华力和氢键相互作用力),是一种方便和有效的工具。

而修饰环糊精对于氨基酸的识别更表现出较大的手性选择性,研究表明,间-甲基苯胺修饰 $\beta$ -环糊精对 *L/D*-亮氨酸的手性选择性高达 33<sup>[12]</sup>。近来, Breslow 等合成的萨罗汾镍配合物修饰环糊精和萨罗汾镍配合物桥联式修饰环糊精,对于二肽对映体可以进行选择性键合<sup>[13]</sup>。

杯芳烃是继冠醚环糊精之后的第三代主体化合物,既是离子受体又是分子受体,由于其空腔的可调节性而受到人们的重视。环番含有杂原子和芳香环的环状化合物,其研究也日益活跃起来。因此,各种人工合成功能受体及酶模型,仍是有待深入研究的课题。

## 2 分子组装

通过分子组装形成超分子功能体系,是超分子化学的目标之一。分子识别是分子组装的基础。目前分子组装一般是通过模板效应、自组装和自组织来实现的。以下对文献中的一些有趣的例子略作介绍。

单纯的冠醚是很难进行组装的,但冠醚络合金属离子(1:1,或2:1夹心式等)在金属离子分离、膜迁移方面具有重大意义。冠醚环上连接其它基团后,通过冠醚的组装形成一些有意义的组装体。N. Minoura 在苯并 15-冠-5 的苯并环上连接多肽链,由于苯并 15-冠-5 与  $K^+$  形成夹心式结构,使两个冠醚环的多肽链相互接近并发生作用而形成双螺旋链。Kaifer 等在苯并 18-冠-6 的苯并环上连接  $C_{60}$  衍生物,由于 18-冠-6 对通过硫原子吸附在金表面上的铵离子的特殊络合作用,而形成  $C_{60}$  膜。具有胆甾烯基侧臂的冠醚可以形成泡囊、液晶。Stoddart 研究组利用富电子的对苯二酚衍生物(开链多醚)和缺电子的联吡啶组装起多种索烃、轮烷,并系统地研究了一些性能,其中较为新奇的有分子列车、奥林匹克环等索烃。

环糊精可以共价形式或非共价形式专一性地与修饰基团或客体成键,一个 $\beta$ -环糊精分子最多可有 21 个取代基团,同时环糊精疏水的内腔使它可以作为有机主体分子,包结一个或两个客体分子,适宜的客体分子又可把一个、两个或多个环糊精像穿珠子一样穿起来,形成索烃、轮烷、聚轮烷以及管道等,因此环糊精分子和各种修饰环糊精分子被广泛用作超分子建筑块。带有葱端基的修饰环糊精可作为化学变构启动 DNA 的模型。脂肪长链修饰环糊精作为双亲分子可形成 LB 膜,环糊精的空腔呈现规则状态,这对膜萃取、选择性传感器等方面具有广阔的应用前景。 $\beta$ -环糊精和  $\gamma$ -环糊精与全反式-1, 6-二苯基-1, 3, 5-己三烯自组装成二三十环糊精单元的纳米管道,己三烯的结构与环糊精的空腔大小对纳米管道的形成起着关键作用。该管道可望在超分子水平展示分子导线或光开关的潜在功能。在 6 位连有 -SH 或 -RSH 基的修饰环糊精,可以通过硫与金、银表面的特殊吸附能力吸附在金属表面上,形成环糊精空腔固定取向的单分子膜,使金属电极的电化学行为发生变化,该膜可以定向包结一些化合物,从而在色谱、分离等领域表现出应用前景。多萘衍生物(多生色基)修饰环糊精包结部花青后,可以发生天线效应,多个萘环组成的大  $\pi$  体系吸收能量可高效率地转移到环糊精包结的部花青分子上。Harada 等发现环糊精通过高分子链作为模板得到分子管道,这种分子管道在药物传输等方面具有潜在的应用价值<sup>[14]</sup>。Wenz 发现  $\alpha$ ,  $\omega$ -氨基酸如  $H_2N-(CH_2)_{10}COOH$  一个分子可以与两个环糊精分子形成轮烷包结配合物,轴链氨基酸亲水的  $-NH_2$ ,  $-COOH$  基团正好露在环糊精的空腔外,在加热的条件下,  $-NH_2$ ,  $-COOH$  发生分子间脱水多聚反应,而生成轮烷型聚合物。环多肽通过分子间的多重氢键发生自组装形成的纳米管道,作为离子通道性能优于天然的通道<sup>[15]</sup>。冠醚取代的酞菁组装体,既是优良的一维电

子导体, 又是离子通道<sup>[16]</sup>。

### 3 结束语

综上所述, 我们可以看到超分子化学是一个正在迅速发展、并充满活力的新型交叉学科。“超分子化学的诞生与发展必将极大地激发化学家的想象力与创造力”。我们相信, 超分子化学的深入研究对我国的科学和技术将起到重大推动作用, 一旦突破, 必将带动我国的生命、信息和材料等方面的产业技术革命。

### 参 考 文 献

- [1] Pedersen C J. The Discovery of Crown Ethers (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, **27** (8): 1021 - 1027.
- [2] Cram D J. The Design of Molecular Hosts, Guests, and Their Complexes (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, **27** (8): 1009 - 1020.
- [3] (a) Lehn J -M. Supramolecular Chemistry——Scope and Perspectives. *Molecules, Supramolecules, and Molecular Devices* (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, **27** (1): 89 - 112.  
(b) Lehn J -M. Perspectives in Supramolecular Chemistry——From Molecular Recognition towards Molecular Information Processing and Self-Organization. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1990, **29** (11): 1304 - 1319.
- [4] (a) Balzani V, Scandola F. *Supramolecular Photochemistry*. New York: Ellis Horwood, 1990.  
(b) Vogtle F. 超分子化学. 张希, 林志宏, 高倩译. 长春: 吉林大学出版社, 1995.  
(c) Lehn J -M. *Supramolecular Chemistry——Concepts and Perspectives*. Weinheim: VCH, 1995.
- [5] *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 1 - 11. Pergamon, 1996.
- [6] Inoue Y, Hakushi T, Liu Y et al. Molecular Design of Crown Ethers. 12. Complexation Thermodynamics of 12- to 16-Crown-4: Thermodynamic Origin of High Lithium Selectivity of 14-Crown-4. *J. Org. Chem.*, 1993, **58** (20): 5411 - 5413.
- [7] (a) Inoue Y, Wada K, Liu Y et al. Molecular Design of Crown Ethers. 6. Substitution Effect on 16-Crown-5. *J. Org. Chem.*, 1989, **54** (22): 5268 - 5272.  
(b) Liu Y, Tong L-H, Inoue Y et al. Molecular Design of Crown Ethers. Part 9. Complexation Thermodynamics of 1, 4, 7, 10, 13-Pentaoxacyclohexadecane (16-Crown-5) and Its Lariat Derivative in Methanol-Water: Solvent Effect upon Lariat Complexation. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1991 (11): 1725 - 1728.  
(c) Liu Y, Li Y-M, Zhang L-J et al. Complexation Thermodynamics of Crown Ethers. Part 5. Substitution and Lariat Effects upon Cation Complexation with Aza-Crown Ether. *J. Chem. Res.*, 1996 (5): 216 - 217.
- [8] (a) Liu Y, Tong L-H, Inoue Y et al. Thermodynamics of Solvent Extraction of Metal Picrates with Crown Ethers: Enthalpy-Entropy Compensation. 2. Sandwiching 1:2 Complexation. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1990 (7): 1247 - 1253.  
(b) Inoue Y, Liu Y, Tong L-H et al. 2:2 Cation: Crown Ether Complex Formation in Solvent Extraction. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989 (20): 1556 - 1557.
- [9] (a) Liu Y, Lu T-B, Tan M-Y et al. Complexation Thermodynamics of Rare Earth (III) with Crown Ethers. 1. Calorimetric Titration of Complexation of Light Lanthanoid Nitrates with 15-Crown-5, 16-Crown-5, and 16-Crown-5 Lariat in Acetonitrile. *J. Phys. Chem.*, 1993, **97** (17): 4548 - 4551.  
(b) Liu Y, Han B-H, Li Y-M et al. Thermodynamics of Light Lanthanoid Nitrates with Aza-16-Crown-5 Lariat in Acetonitrile: Enhanced Selectivity for Nd<sup>3+</sup>. *J. Phys. Chem.*, 1996, **100** (43): 17361 - 17364.
- [10] (a) Liu Y, Tong L-H, Huang S et al. Complexation Thermodynamics of Bis (crown ether) s. 4. Calorimetric Titration of

- Intramolecular Sandwich Complexation of Thallium and Sodium Ions with Bis (15-crown-5) s and Bis (12-crown-4) s; Enthalpy-Entropy Compensation. *J. Phys. Chem.*, 1990, **94** (6): 2666 - 2670.
- (b) Inoue Y, Liu Y, Hakushi T. Thermodynamics of Cation-Ligand Complexation: Enthalpy-Entropy Compensation. In: *Cation Binding by Macrocycles*, Edited by Inoue Y and Gokel G W, New York; Marcel Dekker, 1990. Chap. 1.
- [11] Inoue Y, Liu Y, Tong L-H et al. Calorimetric Titration of Inclusion Complexation with Modified  $\beta$ -Cyclodextrins. Enthalpy-Entropy Compensation in Host-Guest Complexation: From Ionophore to Cyclodextrin and Cyclophane. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115** (23): 10637 - 10644.
- [12] Liu Y, Zhang Y M, Qi A-D et al. Molecular Recognition Study on Supramolecular System. 10. Inclusion Complexation of Modified  $\beta$ -Cyclodextrins with Amino Acids: Enhanced Enantioselectivity for *L/D*-Leucine. *J. Org. Chem.*, 1997, **62** (5); in press
- [13] Maletic M, Wennemers H, McDonald D Q. Selective Binding of the Dipeptides L-Phe-D-Pro and D-Phe-L-Pro to  $\beta$ -Cyclodextrin. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1996, **35** (13/14): 1490 - 1492.
- [14] Harada A. Preparation and Structures of Supramolecules between Cyclodextrins and Polymers. *Coord. Chem. Rev.*, 1996, **148**: 115 - 133 and references cited therein.
- [15] Hartgerink J D, Granya J R, Milligan R A et al. Self-Assembling Peptide Nanotubes. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, **118** (1): 43 - 50 and references cited therein.
- [16] van Nostrum C F, Pichen S J, Schouten A -J et al. Synthesis and Supramolecular Chemistry of Novel Liquid Crystalline Crown Ether-Substituted Phthalocyanines: Toward Molecular Wires and Molecular Ionoelectronics. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117** (40): 9957 - 9965.

**MOLECULAR RECOGNITION AND ASSEMBLY**  
——**ADVANCES IN SUPRAMOLECULAR CHEMISTRY**  
**OF SYNTHETIC RECEPTORS**

Liu Yu     Han Baohang     Li Yumei

(Department of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071)

**Abstract** The recent advances in supramolecular chemistry research are reviewed in this paper, mainly including molecular recognition and assembly of synthetic receptors (hosts), such as crown ether, cryptand, lariat ether, bis (crown ether)s, cyclodextrin, calixarene, and cyclophane.

**Key words** supramolecular chemistry, crown ether, cyclodextrin, molecular recognition, molecular assembly