

# 水溶性[5-邻(乙氧羰基甲氧基苯基)-10, 15, 20-Tri(4-N-甲基吡啶基)]卟啉铜(II)配合物的合成、表征及其和单核苷酸的相互作用

韩高义<sup>1,2</sup> 杨 频<sup>\*2</sup>

(<sup>1</sup> 南京大学化学系, 南京大学配位化学国家重点实验室, 南京 210093)

(<sup>2</sup> 山西大学分子科学研究所, 太原 030006)

合成并表征了[5-*o*-(乙氧羰基甲氧基苯基)-10, 15, 20-Tri(4-N-甲基吡啶基)]卟啉 H<sub>2</sub>[5-*o*-(Emoph)-Tri(4-N-Mepy)]PP(1)及其铜配合物 Cu[(5-*o*-(Emoph)-Tri(4-N-Mepy)]PP(2), 用紫外-可见光谱滴定法测定了配合物(2)与单核苷酸的配位平衡常数, 研究了它作为主体分子和单核苷酸的相互作用。研究表明, 各配体结合常数按  $K(\text{dGMP}) > K(\text{dAMP}) > K(\text{dTMP}) > K(\text{dCMP}) \geq K(\text{dUMP})$  的顺序依次减小。测定了  $\pi$ - $\pi$  配合反应的  $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $\Delta S$ , 发现该反应是放热, 熵减小的过程, 该反应体系存在焓熵补偿关系。

关键词: [5-*o*-(乙氧羰基甲氧基苯基)-10, 15, 20-Tri(4-N-甲基吡啶基)]卟啉铜 单核苷酸  
 $\pi$ - $\pi$  配合  
分类号: O614.12 Q524

金属卟啉是一类重要的生物功能配合物, 它广泛存在于生物体系中。在生命体系中的催化, 载氧, 免疫反应和蛋白质合成等许多生物化学过程中有着极其重要的作用。而卟啉分子的生物功能作用都是以超分子体系实现的。研究卟啉及金属卟啉与生物小分子的相互作用, 对理解卟啉类化合物作为潜在的抗癌<sup>[1, 2]</sup>, 抗菌药物<sup>[3]</sup>, 和 DNA 作用的靶模式<sup>[3, 4]</sup>以及催化或光转化<sup>[3, 5]</sup>等方面有重要的意义。国外, 许多作者研究了卟啉作为主体分子和小分子的相互作用<sup>[11, 13, 15]</sup>。国内, 中山大学计亮年教授<sup>[6, 7]</sup>, 南开大学的朱志昂教授<sup>[8]</sup>研究了卟啉化合物在有机相中与氨基酸酯及咪唑类配体的相互作用研究。我们合成了新型侧链带酯基的水溶性卟啉铜配合物并研究了它和核苷酸及色氨酸的相互作用研究, 发现该反应是放热, 熵减小过程, 并存在焓熵补偿关系。

## 1 实验部分

### 1.1 仪器与试剂

Hewlett Packard-8453E 型二极管矩阵式 UV-VIS 光谱仪; Bruker-DRX 300 型核磁共振仪, Shimadzu FTIR 8000 型红外光谱仪, PE-2000 型元素分析仪。试剂均为分析纯, 吡咯用前重蒸。脱氧鸟苷-5'-磷酸二钠(dGMP), 脱氧腺苷-5'-磷酸(dAMP), 脱氧胞苷-5'-磷酸(dCMP), 脱氧胸苷-5'-磷酸二钠(dTMP), 脱氧尿苷-5'-磷酸二钠(dUMP)购自 Sigma 公司。

### 1.2 [5-*o*-(乙氧羰基甲氧基苯基)-10, 15, 20-Tri(4-N-吡啶基)]卟啉的合成

收稿日期: 2000-06-15。收修稿日期: 2000-08-17。

国家自然科学基金资助项目(No. 29871020)。

\* 通讯联系人。

第一作者: 韩高义, 男, 29岁, 博士研究生; 研究方向: 生物无机化学。

参考文献<sup>[11]</sup>, 以 1:3:4 的邻乙氧羰基甲氧基苯甲  
醛, 4-吡啶甲醛, 吡咯在丙酸中反应 2.5 小时, 减压蒸  
除溶剂, 用硅胶柱分离提纯, CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>OH 淋洗, 产率  
(2%)。C<sub>45</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> 元素分析(% , 计算值): C74.2  
(75.1), H4.56(4.58), N13.1(13.6), <sup>1</sup>H NMR(DCCl<sub>3</sub>)  
δ: 9.09(s, 6H, 2, 6-pyridine), 9.01(s, 2H, β-pyrrole),  
8.87(d, 6H, β-pyrrole), 8.24(s, 6H, 3, 5-pyridine),  
8.02(d, 1H, 6-phenyl), 7.81(m, 1H, 5-phenyl), 7.44  
(m, 1H, 4-phenyl), 7.23(d, 1H, 3-phenyl), 4.93(s, 2H,  
-OCH<sub>2</sub>-), 4.45(q, 2H, COOCH<sub>2</sub>-), 1.23(t, 3H, -CH<sub>3</sub>),  
-2.78(s, 2H, NH-pyrrole), IR(KBr pellet): 3317cm<sup>-1</sup>  
N-H pyrrole, 1755cm<sup>-1</sup> C=O, UV-Vis (HCCl<sub>3</sub>), 418  
(soret), 514, 547, 588, 656nm。

### 1.3 [5-*o*-(乙氧羰基甲氧基苯基)-10, 15, 20-Tri(4-N-甲基吡啶基)]卟啉铜(2)的合成

100mg[5-*o*-(乙氧羰基甲氧基苯基)-10, 15,  
20-Tri(4-N-吡啶基)]卟啉在氯仿中与过量碘甲烷  
室温反应 48 小时, 过滤, 收集产品, 得化合物 (1)  
150mg(90%)。<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 9.44(s, 6H,  
2, 6-pyridine), 8.96(broad, 14H, pyrrole + 3,  
5-pyridine), 7.79(m, 2H, 5, 6-phenyl), 7.34(m, 1H,  
4-phenyl), 7.23(d, 1H, 3-phenyl), 4.69(s, 11H,  
-OCH<sub>2</sub>- and N<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>), 4.24(q, 2H, COOCH<sub>2</sub>-), 1.26  
(t, 3H, -CH<sub>3</sub>), -2.91(s, 2H, NH-pyrrole), 元素分析:  
C<sub>48</sub>H<sub>40</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>I<sub>3</sub> · 3H<sub>2</sub>O(% 计算值): C47.4(48.1),  
H3.80(3.84), N7.98(8.19), IR(KBr pellet)  
1755cm<sup>-1</sup> C=O, UV-Vis(H<sub>2</sub>O) 423(soret), 519,  
557, 585, 645nm。

50mg 化合物 (1) 在二甲基甲酰胺中与过量的  
氯化铜 80℃ 反应 2 小时后, 加入 THF 沉淀反应物,  
收集沉淀, 将所得沉淀物再溶于少量 DMF, 加 THF  
沉淀, 收集产品, 真空干燥。40mg 产率(76%)。元素  
分析(% , 计算值): C<sub>48</sub>H<sub>40</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>CuI<sub>3</sub> · 3H<sub>2</sub>O C 44.8  
(45.7), H 3.60(3.64), N 7.65(7.77)。IR(KBr  
pellet): 1753cm<sup>-1</sup> C=O, UV-Vis(H<sub>2</sub>O): 423(soret),  
548nm。

### 1.4 测定方法

π-π 配合常数的测定采用紫外-可见光谱滴定法, 以 pH=7.4 的 Tris-HCl 三蒸水溶液为  
溶剂, 卟啉配合物浓度为 5 × 10<sup>-6</sup>mol · L<sup>-1</sup>, 配位体浓度在 10<sup>-5</sup> ~ 10<sup>-2</sup>mol · L<sup>-1</sup> 范围内。检测波  
长为 410, 415, 405nm。所得平衡常数为三个波长下测得结合常数的平均值, 平行测量三次。

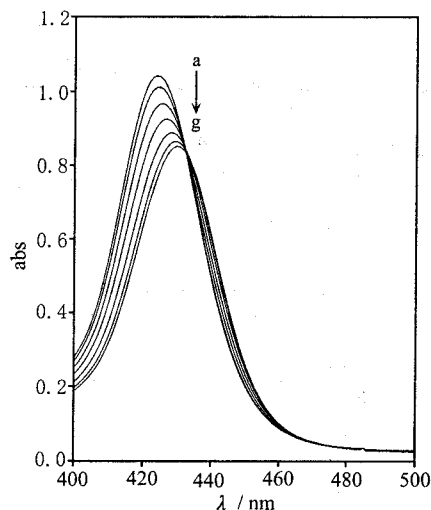
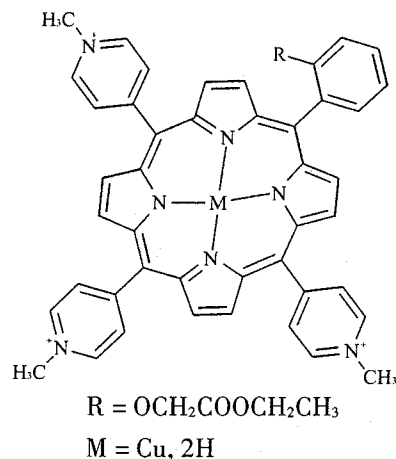


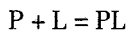
图 1 化合物 2 随配体 dAMP 浓度变化的  
电子吸收谱图

Fig. 1 UV/Vis spectra of 2 as function of  
the concentration of dAMP with the  
isosbestic point in soret band  
c (dAMP/mol · L<sup>-1</sup>): a: 0, b: 3 × 10<sup>-5</sup>,  
c: 1.1 × 10<sup>-4</sup>, d: 2.8 × 10<sup>-4</sup>,  
e: 6.5 × 10<sup>-4</sup>, f: 1.35 × 10<sup>-3</sup>,  
g: 1.9 × 10<sup>-3</sup>

## 2 结果与讨论

卟啉与金属卟啉化合物与芳香性配体在水溶液中形成  $\pi$ - $\pi$  型 1:1 的配合物,引起卟啉 Soret 带的减色和不同程度的红移<sup>[11,13]</sup>。固定铜卟啉浓度 ( $\sim 5 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), 滴加配体, 得到卟啉 Soret 随配体浓度变化的紫外-可见光谱图(图 1)。

从图可知, 随配体浓度增加, Soret 带红移并逐渐降低, 各条吸收曲线交于一点, 说明在体系中存在自由卟啉和配位卟啉两种组份。卟啉与配体的反应可表述为<sup>[12]</sup>:



$$K = [PL] / ([P][L]) \quad (1)$$

$$[PL] = P_0(\varepsilon - \varepsilon_f) / (\varepsilon_b - \varepsilon_f) \quad (2)$$

式中  $P_0$  为卟啉初始浓度,  $\varepsilon$ ,  $\varepsilon_b$ ,  $\varepsilon_f$  分别代表表观消光系数, 配合物的消光系数和自由卟啉的消光系数。把(2)式代入(1)式, 用非线性方程拟合求得  $K$  和  $\varepsilon_b$ 。实验数据处理结果  $K$  的标准偏差小于 5%,  $\varepsilon_b$  的标准偏差小于 1%, 说明反应主要形成 1:1 型配合物, 这和文献报道一致<sup>[11,13]</sup>。铜卟啉与各配体反应的光谱性质列于表 1, 25 ~ 40°C 时各配体与卟啉的  $\pi$ - $\pi$  配合反应平衡常数数值列于表 2。

表 1 化合物 2- 配体的电子吸收谱特征

Table 1 Spectral Properties of 2-ligands and Related Species<sup>a</sup>

comp. 2	buffer	dGMP		dAMP		dCMP		dUMP		dTMP	
	$\lambda_m$	$\lambda_m$	H <sup>a</sup>	$\lambda_m$	H	$\lambda_m$	H	$\lambda_m$	H	$\lambda_m$	H
$\lambda_m/\text{nm}$	423	429	31	429	28	427	18	427	22	426	23

(a) H = % decrease of the Soret peak of the porphyrin

表 2 化合物 2 与配体作用不同温度下的结合常数

Table 2 Association Constants  $K$  between 2 and Ligands in Water at Different Temperatures

ligands	$10^{-2} K / (\text{L} \cdot \text{mol}^{-1})$			
	25°C	30°C	35°C	40°C
dGMP	52.45 ± 3.88	32.48 ± 3.47	20.43 ± 2.36	13.04 ± 0.44
dAMP	33.84 ± 0.30	24.16 ± 0.64	17.44 ± 1.44	12.72 ± 1.08
dCMP	9.901 ± 0.71	7.282 ± 0.32	5.410 ± 0.42	4.057 ± 0.29
dUMP	9.734 ± 0.84	7.236 ± 0.42	5.431 ± 0.53	4.113 ± 0.45
dTMP	14.11 ± 0.95	11.07 ± 0.87	8.757 ± 0.81	6.979 ± 0.54

由表 1 可知, 化合物 2 与各配体形成  $\pi$ - $\pi$  型配合物, 发生了不同程度的减色效应和红移, 总的趋势是  $dGMP \geq dAMP > dTMP \geq dUMP > dCMP$ , 这说明了配体的共轭环系越大, 卟啉 Soret 带减色效应越大, 红移越明显。从表 2 数据可知, 2 与各配体的平衡常数在  $9 \times 10^2 \sim 5.5 \times 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1}$  范围内。结合常数按  $K(dGMP) > K(dAMP) > K(dTMP) > K(dCMP) \geq K(dUMP)$  的顺序减小。正电性卟啉与核苷酸及氨基酸配体作用, 总的自由能有两部分组成<sup>[11a,13]</sup>, 一种是离子对作用能的贡献, 再者是  $\pi$ - $\pi$  堆积能的贡献, 文献<sup>[11a,16]</sup>指出, 离子对作用能大约为  $5 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ , 如果从总的自由能中扣除离子作用能, 则得体系的  $\pi$ - $\pi$  作用能, 除以配体的共轭电子数, 则得每摩  $\pi$  电子的自由能贡献。所得结果列于表 3。用表 2 数据, 根据 Van't Hoff's 方程求得配合反应的  $\Delta G$ ,  $\Delta H$ ,  $\Delta S$  列于表 4。

由表 3 数据可知, 总体上, 化合物 2 与配体作用的单位  $\pi$  电子作用能比 [四(4-N-甲基吡啶基)卟啉]铜(TMP4)与配体作用的单位  $\pi$  电子作用能大, 如果认为 TMP4 与配体作用只存在

表 3 范德华力对反应自由能的贡献

Table 3 Van Der Waals Energies and per  $\pi$ -electron Contribution

ligands	$\Delta_r G_{vdw}$	per $\pi$	per $\pi^a$	ligands	$\Delta_r G_{vdw}$	per $\pi$	per $\pi^a$
dGMP	16.231	1.623	1.343	dTMP	17.974	2.162	1.811
dAMP	15.144	1.514	1.358	dUMP	12.055	2.009	...
dCMP	12.098	2.016	2.020	...	...	...	...

(a) reference 11b Tetrakis(4-N-methylpyridiniumyl)porphyrinato copper reaction with ligands

表 4 化合物 2 与配体配位反应的热力学数据

Table 4 Thermodynamics Data of Coordination Reactions

ligands	$-\Delta_r G^a$	$-\Delta_r H^a$	$-\Delta_r S^b$	ligands	$-\Delta_r G^a$	$-\Delta_r H^a$	$-\Delta_r S^b$
dGMP	21.231	72.017	170.34	dTMP	17.974	36.417	61.85
dAMP	20.144	50.602	102.15	dUMP	17.055	44.575	92.30
dCMP	17.098	46.176	97.53	...	...	...	...

(a) ( $\text{kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ), (b) ( $\text{J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ )

离子对作用和  $\pi$ - $\pi$  作用能, 那么我们认为, 化合物 2 和配体作用, 除  $\pi$ - $\pi$  作用和离子作用外, 还有氢键的作用<sup>[11, 14, 16]</sup>。从反应的热力学数据可以看出, 该反应的焓变和熵变均为负值, 即  $\Delta_r H < 0$ ,  $\Delta_r S < 0$ 。这表明该反应为放热反应, 反应前后熵减小, 不利于反应的进行, 整个反应过程主要是焓驱动进行。

焓熵补偿关系是许多生命体系和主客体化学变化过程中普遍存在的规律, 反应的焓变部分地被熵变补偿, 结果产物一个小的自由能变化。反应体系的焓与熵变呈线性关系。以  $\Delta_r H - T\Delta_r S$  ( $T = 25^\circ\text{C}$ ) 作图, 可得一直线, 设其截距为  $T\Delta_r S_0$ , 斜率为  $\alpha$ , 则该关系可描述为:

$$T\Delta_r S = \alpha\Delta_r H + T\Delta_r S_0 \quad (3)$$

$\alpha$  与  $T\Delta_r S_0$  分别反映该体系构象变化的大小和去溶剂化程度。以表 4 数据作图, 并进行线性拟合得焓熵补偿方程为:

$$T\Delta_r S = 0.8858\Delta_r H + 13.00 \quad R = 0.9912 \quad (4)$$

从拟合数据可知, 体系的焓熵存在很好的线性相关。我们所测得的  $\alpha$  与  $T\Delta_r S_0$  值, 与环芳和杯芳烃在水溶液中与有机小分子的  $\alpha$  与  $T\Delta_r S_0$  值相近, 说明水溶性卟啉与有机芳香性分子的作用与环芳和杯芳烃相似<sup>[14]</sup>, 较大的斜率说明在形成配合物的过程中, 有较大的分子构象改变, 较小的截距说明在疏水作用过程中, 伴随有较小的去溶剂化作用。

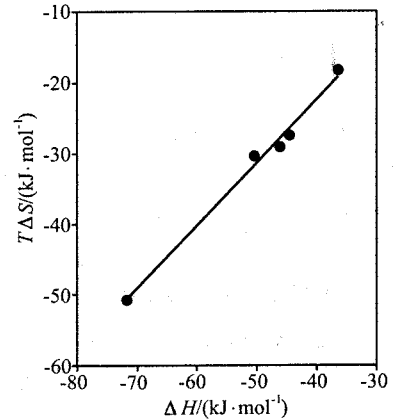


图 2 化合物与配体作用的焓 - 熵补偿图  
Fig. 2 Enthalpy-entropy compensation plot for complexation of 2 and ligands

参 考 文 献

[1] Ding L., Etemad-moghadam G. Meunier B. *Biochemistry*, **1990**, **29**(34), 7868.  
 [2] Ding L., Etemad-moghadam G. et al *J. Med. Chem.*, **1991**, **34**(3), 900.  
 [3] Meunier B. *Chem. Rev.*, **1992**, **92**(6), 7411.

- [4] Pasternak R. F., Bustamante C. et al *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, **115**(13), 5393.
- [5] Wasielewski M. R. *Chem. Rev.*, **1992**, **92**(3), 435.
- [6] PENG Xiao-Bin(彭小彬), HUANG Jin-Wang(黄锦汪), JI Liang-Nian(计亮年) *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao* (*Chem. J. of Chinese Universities*), **1999**, **20**(1), 19.
- [7] LIU Hai-Yang(刘海洋), HU Xi-Ming(胡希明), YING Xiao(应晓) et al *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao* (*Chem. J. of Chinese Universities*), **1999**, **20**(6), 849.
- [8] (a) WANG Chuan-Zhong(王传忠), ZHU Zhi-Ang(朱志昂), RUAN Wen-Juan(阮文娟) et al *Gaodeng Xuexiao Huaxue Xuebao* (*Chem. J. of Chinese Universities*), **1999**, **20**(10), 1509.  
 (b) ZHANG Zhi-Hui(张智慧), SHAO Ying(邵迎), ZHU Zhi-Ang(朱志昂) et al *Wuji Huaxue Xuebao* (*Chinese J. of Inorg. Chem.*), **1998**, **14**(2), 202.
- [9] (a) Little R. G., Anton J. A., Loach P. A. et al *Heterocycl. Chem.*, **1975**, **12**(2), 343.  
 (b) Christiane C., Bernadette S. J. et al *J. Org. Chem.*, **1993**, **58**(10), 2913.
- [10] Keinan E., Benory E., Sinha C. et al *Inorg. Chem.*, **1992**, **31**(26), 5433.
- [11] (a) Schneider H. J., Wang M. X. *J. Org. Chem.*, **1994**, **59**(24), 7464.  
 (b) Pasternack R. F., Gibbs E. J. et al *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, **107**(26), 8179.  
 (c) Shelnut J. A. *Inorg. Chem.*, **1983**, **22**(18), 2535.
- [12] Schneider H. J., Rudiger K. et al *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, **110**(19), 6442.
- [13] Sirish M., Schneider H. J. *J. Chem. Commun.*, **1999**, 907.
- [14] Inoue Y., Liu Y., Tong L. H. et al *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, **115**(23), 10673.
- [15] Kuroda Y., Kato Y. et al *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, **117**(44), 10950.
- [16] Schneider H. J., Blatter T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, **31**(9), 1207.

## Synthesis, Characterization and Interaction with Mononucleotide of [5-*o*(ethoxycarbonyl methoxyphenyl)-10, 15, 20-Tris(4-N-methylpyridiniumyl) Porphyrinato]copper (II)

HAN Gao-Yi<sup>1,2</sup> YANG Pin<sup>\*2</sup>

<sup>(1)</sup> Institute of Coordination Chemistry State Key Laboratory of Nanjing University, Nanjing 210093

<sup>(2)</sup> Institute of Molecule Science Shanxi University, Taiyuan 030006

5-[*o*-(ethoxycarbonyl methoxyphenyl)-10, 15, 20, Tris(N-4-methylpyridiniumyl)] Porphyrin (1) and its copper (II) derivative(2) were synthesized and characterized by means of spectrophotometer technique. The equilibrium constant of the  $\pi$ - $\pi$  coordination reaction were measured between 2 and mononucleotide and tryptophan by using UV-Vis titration method. The results show that the equilibrium constants decrease in the order of  $K(\text{dGMP}) > K(\text{dAMP}) > K(\text{dTMP}) > K(\text{dCMP}) \geq K(\text{dUMP})$ . The thermodynamic parameters of the complexation reaction were also determined, the results show that the coordination reaction is an exothermal and entropy lose process and the phenomena of enthalpy - entropy compensation was observed.

**Keywords:** 5-[*o*-(ethoxycarbonyl methoxyphenyl)-10, 15, 20-tris(4-N-ethylpyridiniumyl) porphyrinato] copper mononucleotide  $\pi$ - $\pi$  complexation