

利用分子印迹技术制备模拟酶催化剂的研究进展

徐伟箭 张正华 罗 鹏 李 林

(湖南大学化学化工学院 长沙 410082)

摘 要 分子印迹技术是制备具有选择性分子识别能力的聚合物的新兴技术。制备模拟酶催化剂是分子印迹技术的一类有发展前途的应用, 迄今为止的研究涉及水解、合成、转移和氧化-还原等四大类十几种反应。

关键词 分子印迹 模拟酶 催化剂

Recent Progress in Research on Molecular Imprinting Polymers as Enzyme-mimic Catalyst

XU Weijian, ZHANG Zhenghua, LUO Peng, LI Lin

(College of Chemistry and Chemical Engineering, Hunan University Changsha 410082)

Abstract Molecular imprinting is an emerging technique for the preparation of polymers possessing highly selective recognition properties. The applications of molecular imprinting in enzyme-mimic catalyst are promising and they include four categories of the reactions: hydrolysis, synthesis, transfer and oxidization-reduction, more than ten reactions involved.

Key words Molecular imprinting, Enzyme-mimesis, Catalyst

自然界中的酶以其在化学反应中的高活性、高选择性和温和的反应条件成为一类重要的催化剂。但是, 它们也存在适用范围窄、难于固定化等致命缺陷。因此, 人们对酶的模拟化研究也方兴未艾。目前, 一种基于分子印迹技术^[1~4]的模拟酶聚合物催化剂引起广泛的兴趣, 其制备和性质也被连续报道。分子印迹技术是近 30 年来发展起来的一种通过对模板分子在聚合物中的印迹, 从而在聚合物中产生对模板及其类似物分子具有特殊的键合作用, 即识别力的空腔的新兴技术。由此制得的聚合物催化剂与天然酶相比具有三大主要优点: 第一, 能够针对底物和反应特点精细地设计聚合空腔; 第二, 聚合物催化剂在化学结构上大致相似, 因而有利于在固定化、稳定性、校准和储藏等诸多方面标准化; 第三, 具有比酶更长的寿命。迄今为止, 已有四大类十几种反应可用分子印迹技术设计的聚合物进行催化, 简要综述如下。

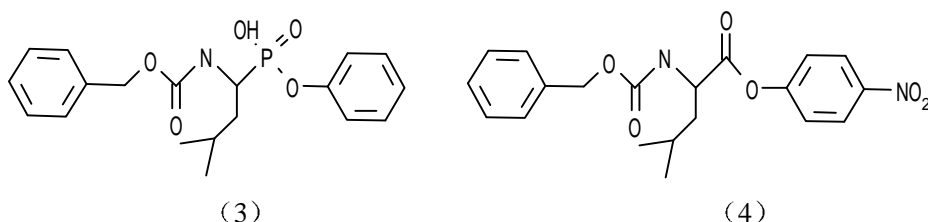
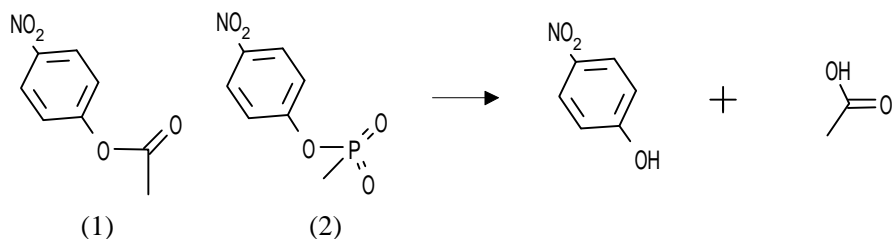
1 水解反应

对水解反应的酯酶的模拟, 是印迹催化剂研究中最广泛的领域。根据 Wolfenden^[5]提出的竞争性抑制机制, 过渡态类似物能够比底物自身更紧密地结合在活性位上, 其巨大的键能可用于催化剂活性位的设计。因此, 印迹过渡态类似物成为最普遍地制备模拟酶的方法。

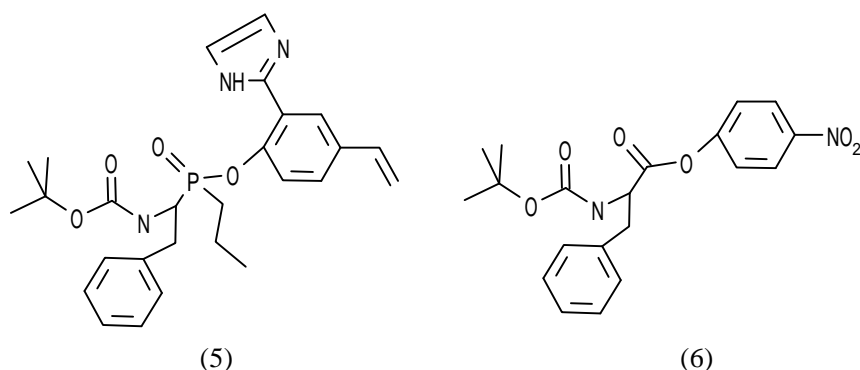
早在 1989 年, Mosbach 研究小组^[6]利用过渡态类似物 (1) 作为模板, 印迹于配合有 Co^{2+}

徐伟箭 男, 42 岁, 教授, 现从事功能高分子合成与性能的研究。
教育部高校骨干教师基金资助项目
2000-12-12 收稿, 2001-09-29 修回

的功能活性聚合物聚[4(5)-乙基咪唑], 制备出对底物(2)的水解反应具有特殊键合位的印迹聚合物催化剂。与不含印迹物的控制催化剂相比, 它使(2)的水解速率增加了 60%。并且此聚合物催化剂能够被模板(1)所抑制, 表明水解反应速率的增加确实缘于聚合物中由分子印迹产生的特殊空腔。这是分子印迹催化剂最早的应用之一。



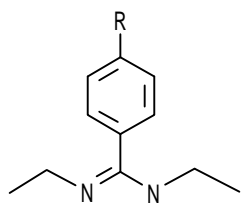
Ohkubo 等^[7]以(3)为模板, 用聚 2-甲基 2-恶唑啉为聚合框架, 制备出对(4)的水解速率具有加速作用的印迹催化剂 Im-PIm 和 C₁₀-Im-PIm。后者比前者的疏水性有所增加。催化活性中心咪唑基由 Z-L-His 与部分水解的聚 2-甲基 2-恶唑啉经缩合反应引入。通过对准一级速率常数 K_{obs} 和无催化速率常数 k_{uncat} 的测定显示, Im-Pim 和 C₁₀-Im-PIm 对 Z-L-Len-PNP 的水解速率增量最大, 分别为 5 倍多和近 9 倍。



而 Shea 小组^[8]利用四面体型过渡态类似物(5)为模板制备的印迹聚合物催化剂具有对映选择性。此催化剂不仅对底物(6)的水解反应具有催化加速作用, 比含催化基团的溶液反应速率增加了近 5 倍, 而且底物的 D 型对映体的水解速率快于 L 型对映体。

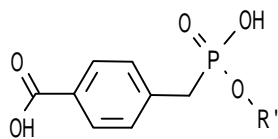
Wulff 等^[9]认为仅由过渡态类似物印迹形成的空腔并不足以产生强催化性能, 额外的有效基团也是必需的。制备出一种可聚合的脒(7a), 能与底物以很高的配合常数形成可溶性配合物。在(7a)的聚合物中印迹过渡态类似物(8)得到的印迹催化剂对(9)的水解反应速率比在含(7b)溶液中进行的反应速率提高了几十倍, 其中在 pH 值为 7.6 时, 反应速率增加了一百多倍。

这是迄今为止, 运用印迹催化剂催化酯水解反应速率最快的一例。

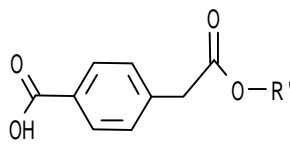


(7a) $R = -CH=CH_2$

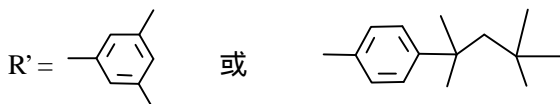
(7b) $R = -CH_2-CH_3$



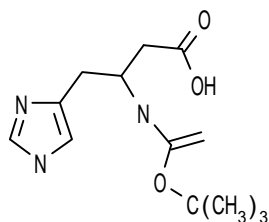
(8)



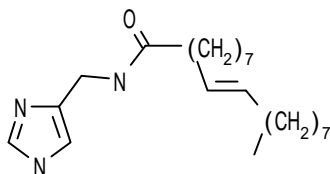
(9)



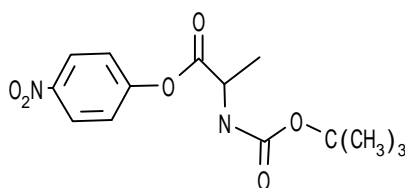
Goto 等^[10, 11]利用“表面分子印迹技术”, 将模板分子(10)和功能活性基(11)固定于聚合物的表面, 以避免底物从聚合物表面进入到聚合物内部的催化活性位导致的催化动力学参数的下降。(10), (11)及交联剂进行的聚合反应在油包水(W/O)乳液中进行, 得到的印迹催化剂对(12)的水解速率比无印迹催化剂和含(11)的溶液的速率均要高。



(10)



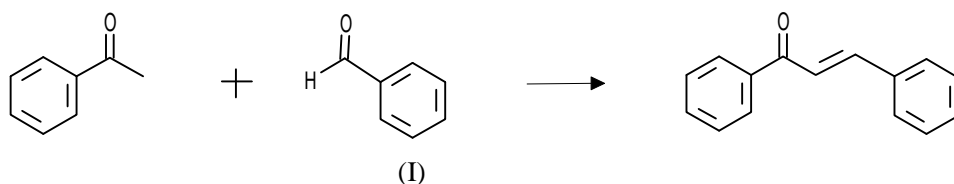
(11)



(12)

2 合成反应

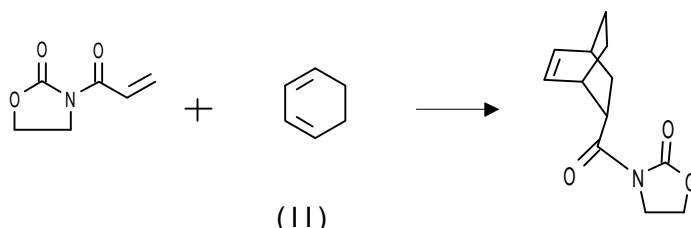
2.1 查耳酮的合成



(I)

Mosbach 研究小组^[12]以二苯甲酰甲烷为模板, 利用具有催化活性基的 4-乙烯基吡啶-苯乙烯-二乙烯基苯三元共聚体系制备出对反应(I)具有底物选择性的印迹催化剂。模板分子和 4-乙烯基吡啶通过与 Co^{2+} 形成配合物的方式结合在一起。与含吡啶和 Co^{2+} 溶液相比, 此催化剂的活性增加了 8 倍。

2.2 双烯合成



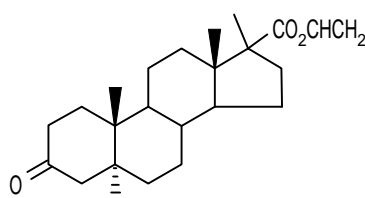
(II)

Santora 等^[13]利用 $\text{Ti}(\text{NEt}_2)_4$ 制备了含钛配合物的可聚合单体。将它聚合以后, 用 SiCl_4 处理转化为路易斯酸型。此聚合物催化剂对狄尔斯-阿尔德反应 (II) 有一定的催化效果。

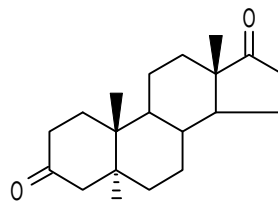
3 氧化-还原反应

3.1 选择性还原

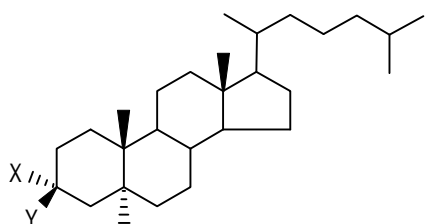
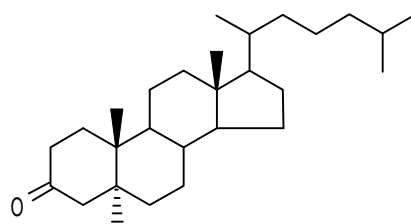
Akermark 等^[14]报道, 用 (13) 为模板与二乙烯基苯和乙基苯乙烯共聚后经 $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ 处理, 可得到对 (14) 有选择性还原催化作用的聚合物。此聚合物催化剂的还原催化发生在 17 位的羰基上, 而均相溶液中反应仅能得到对 3 位的羰基的还原产物。他们还用 (15) 为模板, 得到的聚合物对 (16) 的还原催化结果是 $15\text{a}/15\text{b}=72/28$, 而均相溶液中的反应结果仅为 $15\text{a}/15\text{b}=10/90$ 。



(13)



(14)

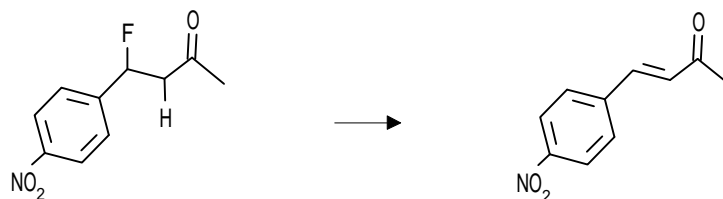
(15) X=H Y= $-\text{O}_2\text{C}-\text{CH}=\text{CH}_2$ (15a) X= $-\text{OH}$ Y=H(15b) X=H Y= $-\text{OH}$ 

(16)

3.2 氢转移还原

Lemaire 等^[15]报道了一种多相不对称催化剂的新方法: 以 1-苯乙醇为模板, 在含[双(二胺)-铈]配合物的二氯甲烷中加入 1-苯乙醇钠, 与二异氰酸酯共聚, 可得到对苯乙酮或苯丙酮的氢转移还原反应具有催化作用的聚合物催化剂。反应结果显示, 虽然在转化率上不如均相反应, 但反应速率一般要提高 3~4 倍; 与无印迹物的聚合物相比, 对特定构型产物的产率要提高近 20 个百分点, 显示了其立体选择性催化性能。

3 脱氟化氢作用



(III)

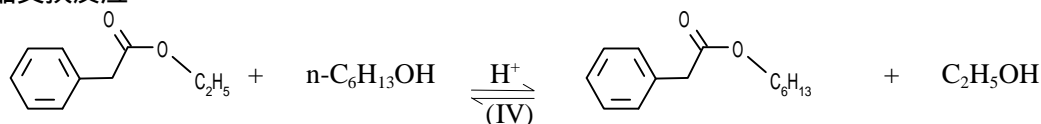
Shea 等^[16]制备了对 4-氟-4-硝基苯基-2-丁酮中 HF 消去反应 (III) 具催化作用的聚合物。苄基丙二酸经自由基聚合得到的模板聚合物是无印迹聚合物催化速率的 3.2 倍。

4 转移反应

4.1 酰基转移作用

Moriyama 小组在硅胶表面制备催化剂方面做了非常细致深入的工作。硅胶经 Al^{3+} 处理, Al^{3+} 在硅化物基质上发生同晶取代得到表面路易斯酸基团。然后模板分子在含路易斯酸基的硅胶表面沉积, 经过陈化和干燥, 可以得到含路易斯酸 (Al^{3+}) 的表面空腔。1988~1989 年^[17,18], 可催化苯甲酸酐和甲基苯甲酸酐的酰基转移反应的印迹催化剂利用相同的模板在含 Al^{3+} 硅胶表面得以制备, 无论是对 1-丁醇还是 2, 4-二硝基苯酚的酯化, 催化剂中活性位对底物的亲和力将近为无印迹催化剂的 10 倍。1993 年^[19], 通过与底物分子结构类似的物质在含 Al^{3+} 硅胶表面的印迹, 对一系列的含酸酐的物质与 2, 4-二硝基苯酚的酯化的研究表明, 除了催化活性显著增加之外 (2~8 倍), 多数情况下, 可发现高的底物立体选择性。

4.2 酯交换反应



Maier 等^[20]报道了一种通过溶胶-凝胶过程改性的无定形 SiO_2 催化剂, 对反应 (IV) 具有良好的催化作用, 反应速率明显增高。而与硫酸催化的反应相比, 只有苯基乙酸乙酯可进行酯交换, 充分说明了空腔的底物识别性能。

5 未来的发展

动力学常数的测定表明, 与无印迹的聚合物和均相催化剂相比, 印迹催化剂均能在一定程度上增加反应速率; 多数情况下能够被模板所抑制, 或者对非特殊识别底物无明显催化活性。这表明, 聚合物中由分子印迹产生的特殊空腔在识别底物和增加反应速率上是有积极作用的, 也是对酶的专一性的一种模拟。然而, 迄今为止得到的聚合物都是刚性的, 其识别过程是被动的, 低效的。为了模拟自然界中酶的诱导组装过程, 必须制备出可变形的聚合物, 主动捕捉底物并使其在聚合物上以最适合催化反应发生的形式相结合。^[21]减小印迹微粒的粒径得到可溶的催化剂是关键的一步。

参考文献

- [1] Wulff G, Sarhan A, Zabrocki K. *Tetrahedron Lett.*, 1973, 44:4329~4332.
- [2] Wulff G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34:1812~1832.
- [3] 卢彦兵, 翁 健, 徐伟箭. *高分子通报*, 1999, 2:61~65.
- [4] 孟子晖, 王清海, 朱道乾 等. *分析化学*, 1997, 25:349~354.
- [5] Wolfenden R. *Ann. Rev. Biophys. Bioeng.*, 1976, 5:271~274.
- [6] David K, Mosbach K. *J. Chem. Soc. Commun.*, 1989, 969~970.
- [7] Ohkubo K, Urata K, Yoshinaga K et al. *Polymer*, 1994, 35(24):5372~5374.
- [8] Sellergren B, Shea K. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, 5(8):1403~1406.
- [9] Wulff G, Gross T, Schonfeld R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1997, 36(18):1962~1964.
- [10] Strikovsky, Kasper D, Wulff G et al. *J. Am. Soc.*, 2000, 122, 6295~6296.
- [11] Toorisaka E, Yoshida M, Goto M et al. *Chem. Lett.*, 1999:387~388.
- [12] Yoshida M, Uezu K, Goto M et al. *Chem. Lett.*, 1998, 925~926.

- [13] Matsui J, Nicholls I, Mosbach K et al. *J. Org. Chem.*, 1996, 61: 5414~5417.
- [14] Santora B, Larsen A, Gagne M. *Organometallics*, 1998, 17: 3138~3140.
- [15] Bystrom S, Borje A, Akermark B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115: 2081~2083.
- [16] Gamez P, Dunjic B, Pined C et al. *Tetra. Lett.*, 1995, 36(48): 8779~8782.
- [17] Beach J, Shea K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, 116: 379~380.
- [18] Morihara K, Kurihara S, Suzuki J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1988, 61: 3991~3998.
- [19] Morihara K, Nishihara E, Kojima M et al. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1988, 61: 3999~4003.
- [20] Morihara K, Kawasaki S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1993, 66: 906~913.
- [21] Heilmann J, Maier W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1994, Vol. 33, 4: 471~473.
- [22] Ramstrom O, Mosbach K. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 1999, 3: 759~764.