

学校编码: 10384

分类号 _____ 密级 _____

学号: 20520111151536

UDC _____

廈門大學

硕士学位论文

应用于生物体系中的可见光控制的偶氮苯
类光开关分子的理论设计

Rational Design of Visible-light-active Azobenzene-based
Photoswitches for Biochemical Applications

陈姝璇

指导教师姓名: 吕 鑫 教 授

专业名称: 物 理 化 学

论文提交日期: 年 月

论文答辩时间: 年 月

学位授予日期: 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2014 年 月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为()课题(组)的研究成果,获得()课题(组)经费或实验室的资助,在()实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1. 经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2. 不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月

目 录

摘 要	I
Abstract.....	III
第一章 绪论.....	1
1.1 引言	1
1.2 分子光开关.....	2
1.2.1 分子光开关简介.....	2
1.2.2 常用分子光开关.....	2
1.3 本文工作.....	9
参考文献	10
第二章 偶氮苯类化合物电子光谱的密度泛函理论研究.....	13
2.1 引言	13
2.2 计算方法.....	15
2.3 结果与讨论.....	16
2.3.1 不同密度泛函和基组对基态偶氮苯异构体结构的预测.....	16
2.3.2 不同含时密度泛函和基组对偶氮苯异构体电子光谱的预测.....	23
2.4 本章小结.....	36
附 录	37
参考文献	42
第三章 可见光控制的偶氮苯类分子光开关的设计.....	45
3.1 引言	45
3.2 计算方法.....	46
3.3 结果和讨论.....	46
3.3.1 偶氮苯分子的模型化研究.....	46
3.3.2 可见光控制的偶氮苯分子光开关的理论设计.....	74
3.4 本章小结.....	81
参考文献	83
致 谢	85

摘要

分子光开关在信息技术、生物领域以及分子设备中具有非常重要的地位和应用价值。而偶氮苯分子以其特殊的光化学物理性质，例如顺式-反式光致异构化以及双稳态的结构，在分子光开关中得到了广泛的应用。然而，大多数偶氮苯分子光开关需紫外光照方能进行光致异构化反应，但是，紫外光会伤害生物细胞，且在细胞组织中的穿透能力较差。因此，设计可见光控偶氮苯分子光开关显得极其重要。对平面反式偶氮苯分子的理论研究表明，第一激发态 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁的最大吸收波长在可见光区域，但是由于 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁对称禁阻，吸收峰难以检测。Beharry 等人在偶氮苯分子的四个邻位引入甲氧基，实现了可见光控制的顺反异构转变。受他们工作的启发，本论文首先遴选偶氮苯类化合物的理论计算方法，然后，对偶氮苯分子进行模型化研究。在此基础上，设计了一系列邻位四取代的含氮取代基的偶氮苯分子光开关，并研究了它们的基态性质和电子光谱。通过理论计算，对可见光控制的偶氮苯分子光开关的设计策略/规律总结如下：

(1) 当反式偶氮苯分子平面结构被破坏，可见光区域内的 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁由对称性禁阻转变成对称性允许。因此，通过在偶氮苯分子的四个邻位引入大位阻取代基的方法，破坏反式偶氮苯分子的平面性，可增大在可见光区域内的吸光度。

(2) 在邻位引入具有给电子性质的取代基（例如含氮、氧、硫的取代基）可使吸收波长红移，增大顺式-反式异构体可见光区吸收峰之间的相对位移，以增加顺-反异构的转换率。

理论设计的新型偶氮苯分子光开关遵循上述规律， $n-\pi^*$ 吸收带均处于可见光区域内（420 nm~530 nm），具有较强的振子强度以及较大的顺式-反式吸收峰的相对位移，这些偶氮苯分子化合物可作为理想的分子光开关应用于生物体系中。因此，借助于量子化学技术，可在分子水平上研究、预测分子的结构和性质，为实验提供理论依据，从而设计有效的分子器件（例如分子光开关）。

关键词：分子设计；偶氮苯分子光开关；TD-DFT；生物应用。

Abstract

The molecular photoswitches have promising applications in information technology, molecular devices and biomedical systems, and have attracted increasing interest over the past few decades. Azobenzene ranks first among the available photoswitches for its fascinating characters of structural *trans-cis* photoisomerization and bistability. However, most azobenzene-based photoswitches require UV light for photoisomerization, which is not only difficult to penetrate into cells and tissues, but also triggers unwanted responses in vivo, e.g. apoptosis. For practical applications, azobenzene-based compounds exhibiting visible-light-triggered photoswitching behavior are highly desired. Previous theoretical investigation showed that the $n-\pi^*$ excitation of planar *trans*-azobenzene, though located within the visible light region, is symmetry-forbidden and hardly photoactive. Very recent, Beharry and his coworkers reported an *o*-methoxyl azobenzene compound, the photoswitching of which is solely controlled by visible light. Inspired by these prior work, we conducted a systematic theoretical investigation on the photo excitations of a lot of azobenzene compounds with different *o*-substitutions as well as the pristine azobenzene. The computational results suggest the following strategies/rules for rational design of visible-light-active azobenzene-based photoswitches:

1) The $n-\pi^*$ transition of *trans*-azobenzene that is located in visible light region becomes photoactive with enhanced absorption intensity as far as its structural planarity is broken. Accordingly, introducing bulky *o*-substituents into azobenzene could activate such a visible-light excitation.

2) The presence of electron-donating groups (e.g., alkyoxide or amino group) as *o*-substituents can enlarge the *trans-cis* band separation.

The azobenzene-based photoswitches designed following the aforementioned rules are computationally predicted to have $n-\pi^*$ band of longer absorption wavelengths (420 nm ~ 530 nm, in the visible light scope), notable absorption strength, and large *trans-cis* band

separation. These compounds can be promising candidates for biological applications. The present work illustrates that rational design of molecular devices such as molecular photoswitches can be efficiently approached with the help of state-of-art quantum chemical calculations.

Key words: Molecular design; Azobenzene-based potoswitches; (TD)-DFT; Biochemical application.

厦门大学博硕士论文摘要库

第一章 绪论

1.1 引言

体内的生物分子无时无刻不在发生着复杂的生物化学反应，能否在体外间接而又精准的控制生物分子的行为是一项极具挑战性的工作。¹⁻⁵ 增强体内生物分子的时空可控性，为研究生物有机体和疾病的发展提供前所未有的机遇。⁶ 2011年，Woolley 等人提出一种理想的模式，把生物分子和具有时空可控性的分子相结合，通过控制后者从而间接控制生物分子在细胞中的行为。⁷

对体内的生物化学反应过程而言，光是一种非常理想的外部控制元素，其优点在于：（1）时间和空间精度较高；（2）波长和强度可被精确地控制；（3）在一定波长范围内对生物体无害；（4）不会引入任何污染源。² 借助光的独特性质，科学家们把光敏基团引入生物分子，从而赋予它们被光控制的功能。在生物分子中引入光敏分子光开关，这种方法已被应用于生物反应过程中，例如蛋白质与核酸、多肽、配体的相互作用，构象转变、膜运输、酶活化等（图 1.1）。⁸

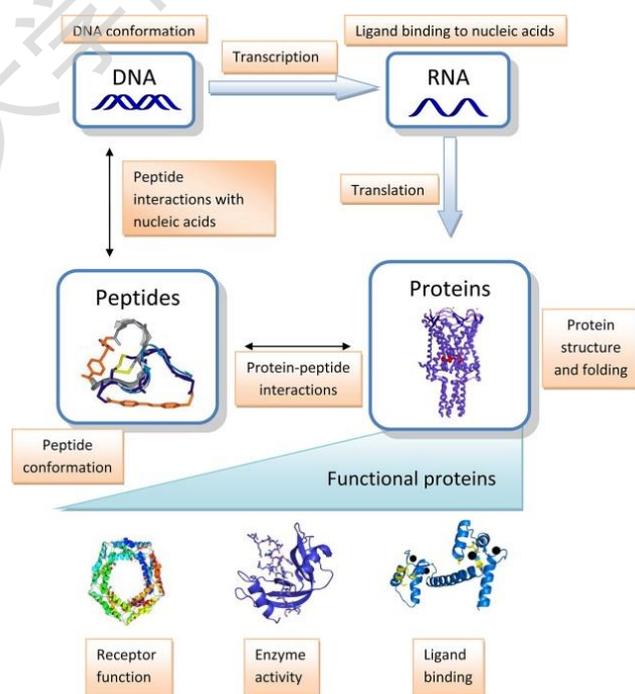


图 1.1 分子光开关引入生物分子的光控反应过程

Figure 1.1 Overview of the main biological processes (highlighted in orange), which can be photo-regulated by the incorporation of molecular photoswitches into biomolecules (shown in blue boxes).

分子光开关在生物领域具有非常好的应用前景，在近十年内关注度与日俱增。总体来讲，分子光开关的研究虽然取得了令人鼓舞的进展，但是仍处于初级探索阶段。另外，可应用于生物体系的分子光开关屈指可数。因此，有必要对分子光开关进行更深层次的理论研究，在理论研究的基础上，设计出更多适用于生物体系的分子光开关。

1.2 分子光开关

1.2.1 分子光开关简介

分子光开关，是指分子受一定波长的光激发在两种或多种状态之间发生可逆转变的化合物，如图 1.2 所示（以两种状态为例）。A 和 B 分别代表该化合物两种不同的状态， λ_1 和 λ_2 分别代表相应波长的激发光。分子光开关应用于生物体系需要满足以下几点：

（1）可在生物体能够承受的波长范围内（340 nm ~ 800 nm）有效吸收光；（2）具有较高的量子效率；（3）经光照后结构有明显改变且相对稳定；（4）可逆光致异构化过程具有较好的抗疲劳性；（5）无毒性等。

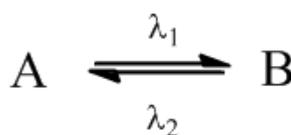


图 1.2 分子光开关示意图

Figure 1.2 The diagram of molecular photoswitches

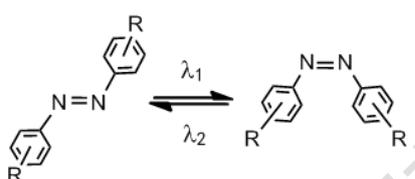
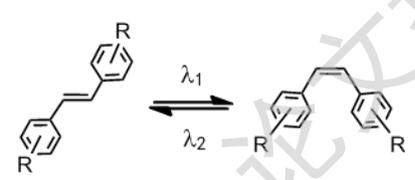
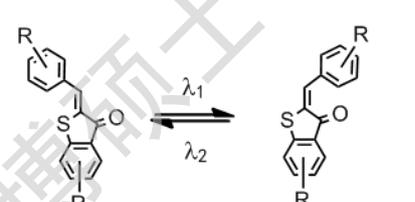
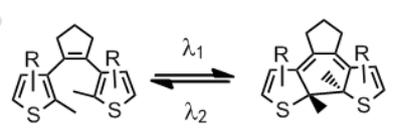
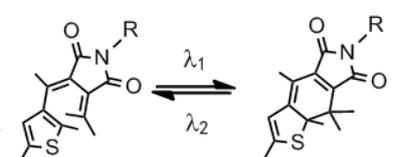
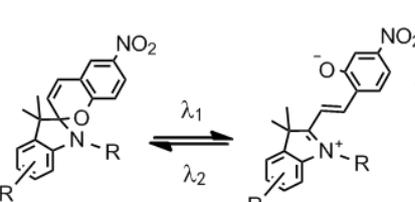
1.2.2 常用分子光开关

在生物分子上可通过不同的方法引入各种光敏性分子光开关（表 1.1）。在生物体系中较常用的分子光开关根据反应类型可分为以下几类：（1）顺反异构反应：如偶氮苯类、二苯乙烯类、硫靛蓝类等；（2）周环反应：俘精酸酐、二芳基乙烯类等；（3）电荷迁移：螺吡喃类等。光照后，偶氮苯类和硫靛蓝类的几何构型变化较大，而二芳基乙烯类和俘

精酸酐类则变化较小。除此之外，分子的极性和电荷分布也会发生变化。下面将简要介绍这几类化合物的光开关特征及优缺点：

表 1.1 可用于生物体系的分子光开关

Table 1.1 Selected molecular structures of photoswitches introduced into biomolecules.

反应类型	分子光开关	光致异构化	λ_1/λ_2	极性变化
顺反异构	偶氮苯类 Azobenzenes		UV/VIS (ΔT)	中等 ($\Delta\mu \sim 3D$)
	二苯乙烯类 Stilbenes		UV/VIS	较小
	硫靛蓝类 Hemithioindigos		VIS/VIS (ΔT)	中等 ($\Delta\mu \sim 1.6D$)
周环反应	二芳基乙烯类 Diarylethenes		UV/VIS	较小
	俘精酸酐类 Thiophenefulgides		UV/VIS	较小
键的断裂	螺吡喃类 Spiroyrans		UV/VIS (ΔT) or VIS/UV	较大 ($\Delta\mu = 8 \sim 15D$)

1) **二苯乙烯类**: 热力学较稳定的反式二苯乙烯受紫外光照射转变成顺式二苯乙烯, 两个苯环之间的夹角由 0° 转变成 43° , 顺式 \rightarrow 反式异构化的热弛豫能垒约为 41-46 kcal/mol。⁹ 从应用于生物体系的角度考虑, 此类化合物的主要缺点是顺式构型容易发生不可逆的氧化和环化反应。¹⁰

2) **硫靛蓝类**: 硫靛蓝类化合物在不同波长光的照射下发生顺反异构化反应, 并伴随有偶极矩方向的改变。^{11,12} 光致异构化反应发生在皮秒级, 热力学构型转变的时间较长。理论研究表明, 硫靛蓝修饰的蛋白质会发生较大的结构变化。¹³ 此类化合物光致异构化反应的抗疲劳性较差, 不适于生物体系。

3) **二芳基乙烯类**: 二芳基乙烯分子的光致异构现象发现于上世纪六十年代。¹⁴ 此类化合物在相应波长的光照射下发生可逆的周环化反应, 即在紫外光照射下, 化合物旋转闭环, 经可见光照射, 即可发生可逆的开环反应。^{15,16} 其光致异构化反应具有较好的抗疲劳性 (10^4 次)。¹⁵ 理论研究表明, 由于两侧的杂化基团 (呋喃、噻吩等) 具有较低的芳香化稳定能, 因此异构体具有良好的热稳定性。¹⁷

4) **俘精酸酐类**: Stobbe 等人在上世纪初首次报道了俘精酸酐类化合物,^{18,19} 由不共面的酸酐部分和杂环部分构成。受紫外光照射时, 发生周环反应, 在可见光照射下, 发生顺式旋转开环反应。^{20,21} 此类化合物具备良好的热稳定性以及抗疲劳性 (300 次), 但在开关速度上有待进一步提高。

5) **螺吡喃类**: 螺吡喃在光照作用下会发生闭环螺吡喃与开环部花青结构之间的可逆转换。通过紫外光激发, 无色螺吡喃结构中的 C-O 键断裂开环, 分子发生局部旋转, 与吲哚形成一个部花青结构, 分子极化率和偶极矩 (8~15D) 改变较大。^{22,23} 在可见光照或加热时, 分子由开环部花青结构转变为闭环螺环结构。^{24,25} 光致 C-O 键断裂的速度非常快, 转变时间在皮秒级。当其应用于生物体系中, 光致异构产生的极性变化易导致疏水性和亲水性的变化, 蛋白质与部花青结构之间相互作用较强, 而与螺吡喃之间的相互作用较弱。²⁶

在分子光开关研究中, 偶氮苯类化合物最受关注,^{27,28} 因此, 有必要对其进行较为详细的介绍。

1.2.3 偶氮苯类分子光开关

偶氮苯分子有两种异构体, 平面的反式异构体 (*trans*) 和扭曲的顺式异构体 (*cis*),

前者比后者能量低约 10 kcal/mol，室温无光照条件下，偶氮苯以热力学较稳定的反式构型存在 (>99.99%)。^{29,30}

未取代的反式偶氮苯具有 C_{2h} 对称性，偶极矩为 0。气相中，其紫外-可见光谱图显示出两个吸收峰：在 440 nm 处有一个非常微弱的吸收峰 ($375 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$)，归属于对称性禁阻的 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁；在 320 nm 处有一个强的吸收峰 ($21300 \text{ mol}^{-1} \text{ L cm}^{-1}$)，归属于对称性允许的 $\pi \rightarrow \pi^*$ 跃迁。^{31,32} 顺式与反式异构体的紫外吸收光谱略有差别，在 440 nm 附近具有比反式结构略强的吸收峰，在 280 nm 和 250 nm 处具有较强的吸收峰。

在紫外光照下，反式偶氮苯分子转化为顺式偶氮苯分子，在长波 ($\lambda > 460 \text{ nm}$) 照射下 (或加热)，顺式偶氮苯分子又转变为反式偶氮苯分子。³³ 反式构型到顺式构型的转变不仅引起显著的结构变化，还引起极性的变化，顺式偶氮苯的偶极矩约为 3D。顺反异构化的机理主要有两种：一种是通过 N=N 键断裂的转动 (Rotation) 机理；另一种是通过改变 N=N-C 键角的反转 (Inversion) 机理 (图 1.3)。

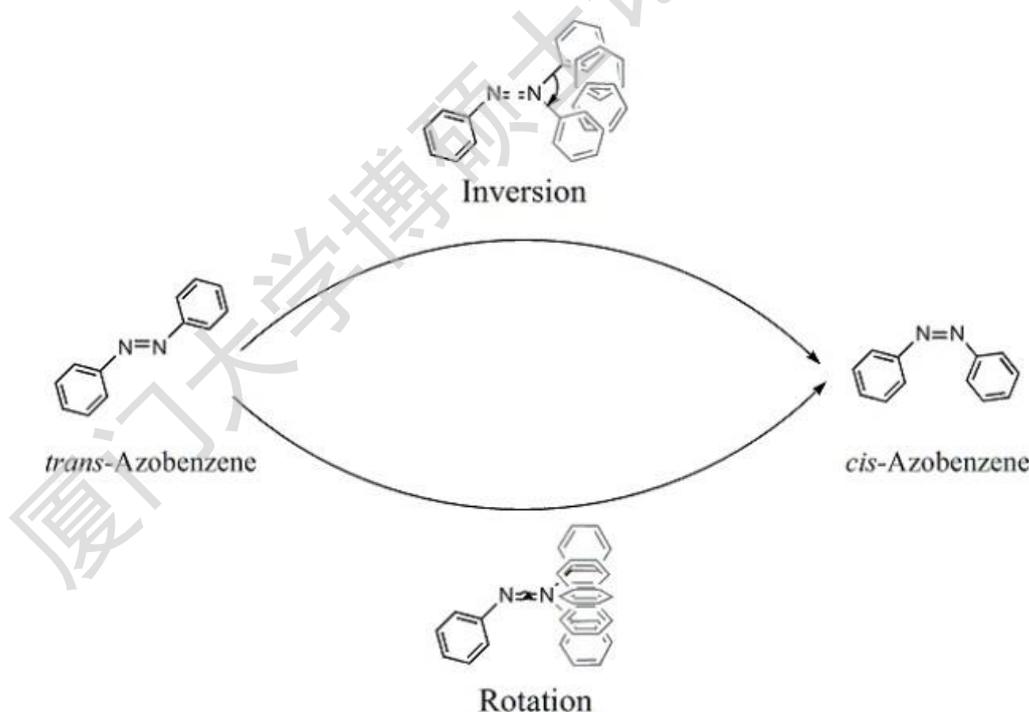


图 1.3 偶氮苯异构化的机理

Figure 1.3 The mechanism of azobenzene isomerization.

在生物领域中，偶氮苯类是应用最广泛的分子光开关，⁷ 原因如下：(1) 容易合成；(2) 具有良好的量子效率和光稳态；(3) 具有非常快的光致异构化过程；(4) 具有较

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库