



Doctoral Thesis

Dendritisch substituierte Porphyrine Neuartige, funktionelle Modelle für Hämoglobin und Myoglobin

Author(s):

Zingg, Adrien

Publication Date:

1999

Permanent Link:

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-003821910> →

Rights / License:

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH Nr. 13360

**Dendritisch substituierte Porphyrine: Neuartige, funktionelle
Modelle für Hämoglobin und Myoglobin**

ABHANDLUNG
zur Erlangung des Titels

DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN

der

EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE ZÜRICH

vorgelegt von

Adrien Zingg

Diplomchemiker, lic. phil. nat. der Universität Bern
geboren am 15. September 1970
von Busswil b. Melchnau (BE)

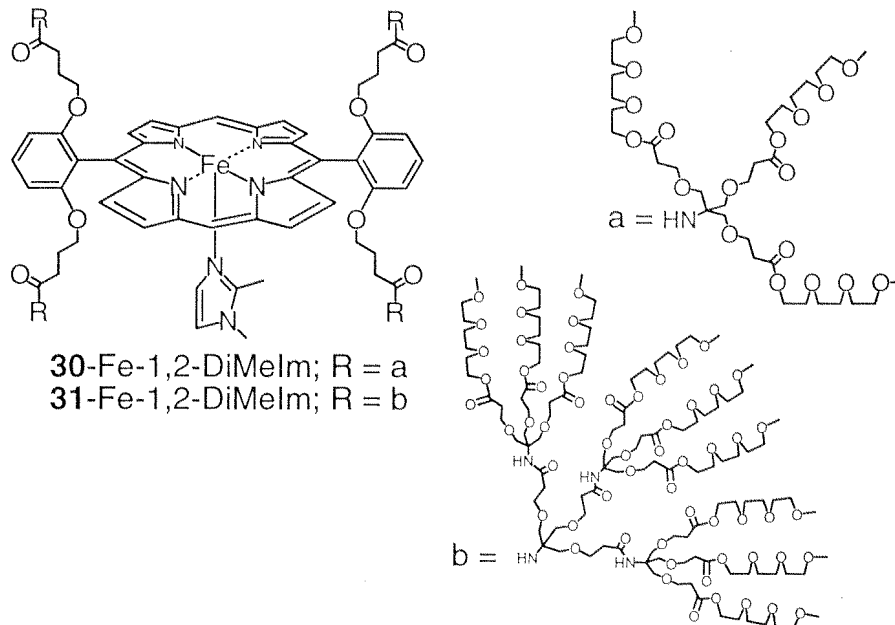
Angenommen auf Antrag von:

Prof. Dr. François Diederich, Referent
Prof. Dr. Bernhard Jaun, Korreferent

Zürich 1999

Zusammenfassung

Es war ein Anliegen dieser Arbeit mit dendritisch substituierten Porphyrinen einen Beitrag zum besseren Verständnis auf dem Gebiete der *Hämoglobin*- und *Myoglobin*-modellverbindungen zu leisten.



Im ersten Teil der Arbeit wurden die O_2 - und CO -Bindungsaffinitäten der Dendrimere erster **30-Fe-1,2-DiMeIm** und zweiter **31-Fe-1,2-DiMeIm** Generation im Rahmen einer Kollaboration mit der Arbeitsgruppe von *Prof. Dr. J. Collman* an der Stanford Universität in Kalifornien bestimmt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Verbindungen im Vergleich zu den natürlichen Proteinen *Hämoglobin* (*Hb*) und *Myoglobin* O_2 um das 1500-fache stärker binden. Entsprechende CO -Affinitätsbestimmungen ergaben mit *Hb* und *Mb* vergleichbare Werte. Es findet demnach eine molekulare Erkennung zwischen zwei gleich grossen Molekülen statt.

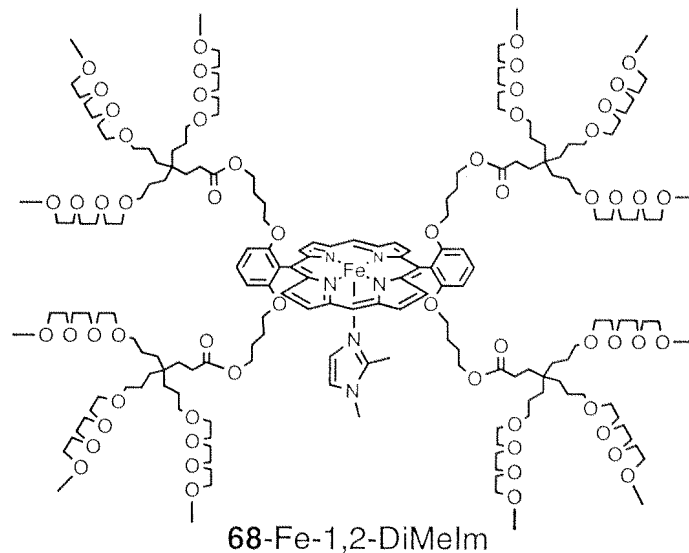
Entsprechende O_2 -Bindungsstudien in wässriger Lösung (Phosphatpuffer; $pH = 7$) von **30-Fe-1,2-DiMeIm** und **31-Fe-1,2-DiMeIm** zeigten eine irreversible Umwandlung in oxidierte Derivate. Für **30-Fe-1,2-DiMeIm** konnte aufgrund der zu rapiden Oxidation keine kinetischen Messungen durchgeführt werden. Bei **31-Fe-1,2-DiMeIm** war die Verdichtung des dendritischen Netzwerk genügend gross, um eine entsprechend verlangsamte Diffusion von O_2 zu ermöglichen, so dass eine Halbwertszeit $T_{1/2}$ des Zerfalls von 2.2 h bestimmt werden konnte.

Eine deutliche Zunahme der CO -Assoziationskonstanten von **30-Fe-1,2-DiMeIm** und **31-Fe-1,2-DiMeIm** wurde in wässriger Lösung beobachtet. Diese nahmen um das 5- bzw. 3-fache zu. Während in unpolaren Medien das hydrodynamische

Dendrimervolumen klein zu sein scheint, dass bei der Bindung zwischen dem CO-Liganden und der Dendriermhülle eine sterische Wechselwirkung entsteht, erfährt das Dendrimer durch einen günstigen Solvatationseffekt der TEG-Gruppen mit polaren Lösungsmitteln eine Vergrößerung seines hydrodynamischen Volumens. Als Folge kann der Ligand besser und ohne Repulsion gebunden werden.

Eine zentrale Rolle im Erkennungsprozess spielten die Amidfunktionen, wovon eine vermutlich eine Wasserstoffbrücke zum terminalen O-Atom des an das Fe(II)-Zentralatom gebundenen O₂-Moleküls ausbildet und somit den Zustand stabilisiert.

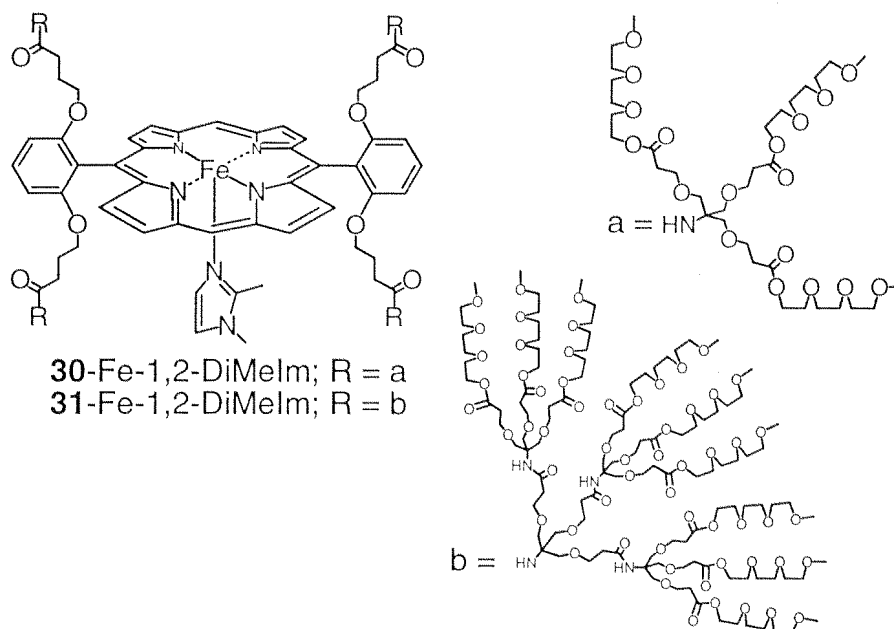
Im zweiten Teil der Arbeit war es deshalb ein Anliegen, diese postulierte H-Brückeninteraktion zu beweisen. Dazu wurde das dendritische Porphyrin **68-Fe-1,2-DiMeIm** synthetisiert, in welchem die Amidfunktionen gegen Ester ausgetauscht wurden.



Auf diese Weise sollte keine Wasserstoffbrücke mehr zustandekommen und die entsprechende O₂-Affinität sollte eine signifikante Einbusse im Vergleich zu denjenigen der Dendrimere **30-Fe-1,2-DiMeIm** und **31-Fe-1,2-DiMeIm** erfahren. Die Messung zeigte jedoch sogar irreversibles Bindungsverhalten von O₂, was die Bedeutung einer Wasserstoffbrücke zur Stabilisierung von gebundenem O₂ unter Beweis stellte. Die entsprechende CO-Affinität von **68-Fe-1,2-DiMeIm** fiel im Vergleich zu **30-Fe-1,2-DiMeIm** und **31-Fe** geringfügig höher aus, verursacht durch die Abnahme der inneren Polarität in **68-Fe-1,2-DiMeIm**.

Summary

The aim of the work presented in this thesis with dendritic substituted porphyrins was to contribute to a better understanding in the research area of *hemoglobin* and *myoglobin* model compounds.



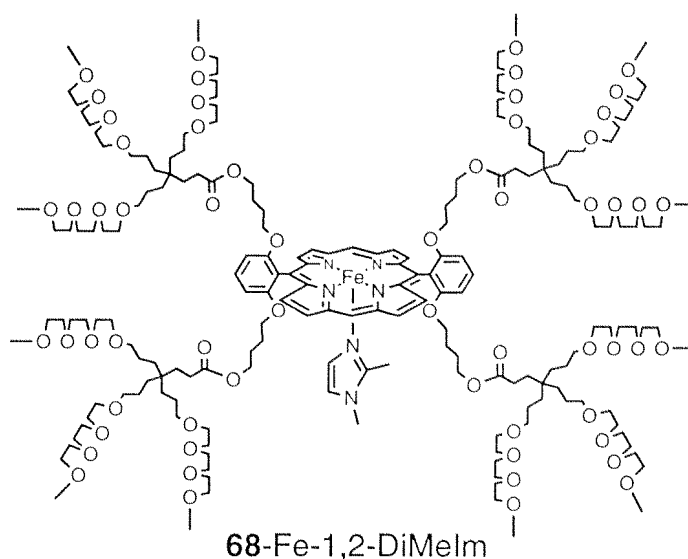
In the first part of the work O_2 and CO binding affinities of the first **30-Fe-1,2-DiMeIm** and second **31-Fe-1,2-DiMeIm** generation dendrimers were determined in a collaboration with the research group of *Prof. Dr. J. Collman* at the Stanford University, California, USA. The results show that these compounds bind O_2 1500 times higher than the natural proteins. Corresponding CO affinities are comparable to the values obtained for *hemoglobin* and *myoglobin*. Apparently, specific molecular recognition leads to selectivity among two molecules of similar size and shape.

O_2 binding studies using water as the solvent show an irreversible oxidation of both porphyrins **30-Fe-1,2-DiMeIm** and **31-Fe-1,2-DiMeIm**. For **30-Fe-1,2-DiMeIm** the process is too fast to be monitored by standard UV/Vis-spectroscopy. However, the oxidation of **31-Fe-1,2-DiMeIm** under analogous conditions was sufficiently slow to be observed. A half-life of 2.2 h was determined for the decomposition.

A significant 5- to 3-fold increase in CO affinity for **30-Fe-1,2-DiMeIm** and **31-Fe-1,2-DiMeIm** could be observed in aqueous solution. This result shows that the hydrodynamical volume of the dendrimers becomes small in apolar solvent, whereas in polar media it grows due to an attractive interaction between the polyglycol groups and water. In this case the dendrimer adopts a more opened structure giving better access to CO.

The amide functionalities played a central role in the recognition process. Presumably, a hydrogen bond formed between the NH-group in either of the dendrimers **30**-Fe-1,2-DiMeIm and **31**-Fe-1,2-DiMeIm and to the terminal oxygen-atom of bound O₂ stabilizes the system.

The aim of the second part of the project was to find an evidence for this postulated hydrogen bond. For this purpose the dendritic porphyrin **68**-Fe-1,2-DiMeIm was synthesized, in which the amides have been replaced by ester functionalities.



Such a system is free of any kind of hydrogen bonding interaction. This should lead to a significantly decreased O₂ affinity compared to the values obtained for **30**-Fe-1,2-DiMeIm and **31**-Fe-1,2-DiMeIm. Instead, an irreversible oxidative process is observed when **68**-Fe is exposed to O₂, a result illustrating the importance of such hydrogen bonding in the stabilization of the O₂ complex. The CO affinity of **68**-Fe-1,2-DiMeIm is slightly higher than that for of **30**-Fe-1,2-DiMeIm and **31**-Fe-1,2-DiMeIm, presumably due to a lower local polarity of the dendrimer **68**-Fe-1,2-DiMeIm.