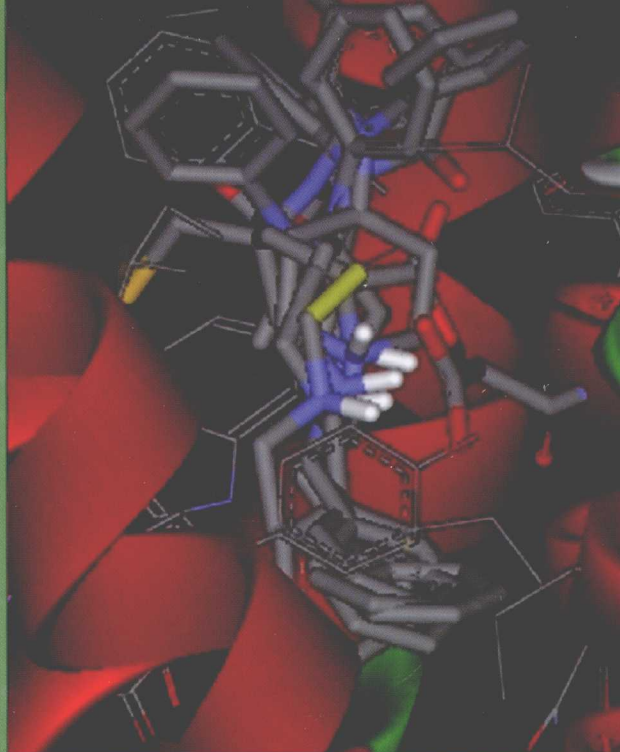
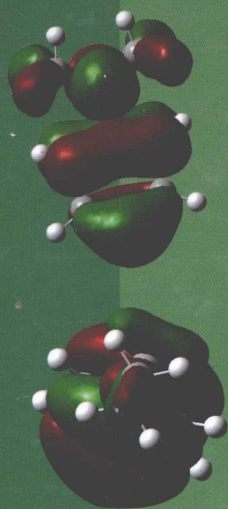




比较化学

—— 构筑量子化学通向分子药学的桥梁

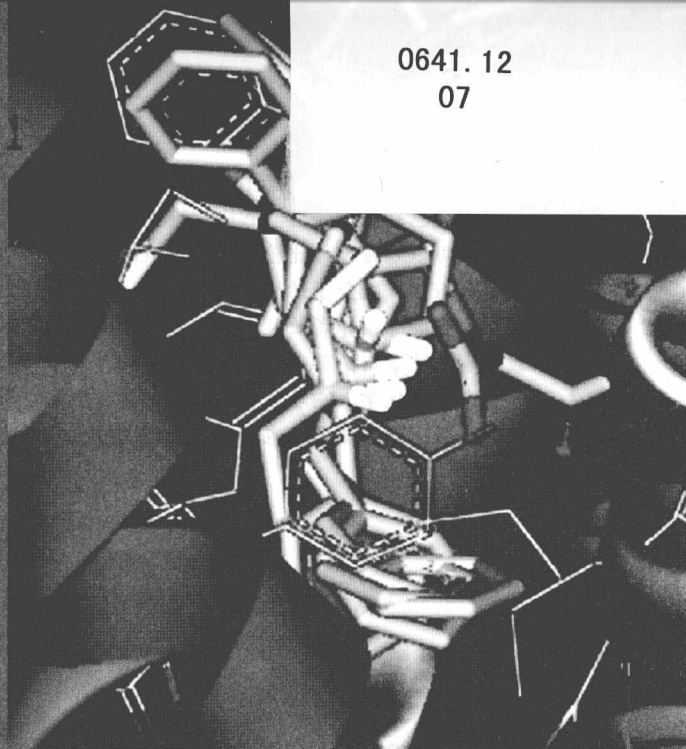
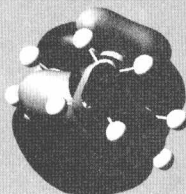
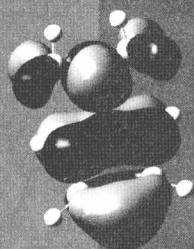
胡文祥 李博 等著



化学工业出版社

0641.12
07

013334291



比较化学

—— 构筑量子化学通向分子药学的桥梁



胡文祥 李博 等著



化学工业出版社

· 北京 ·



北航

C1641554

0641.12
07

102480810
运用比较学思想可以产生许多新认识、新方法、新规律,可以形成许多边缘交叉新学科,比较学思想已在科学研究实践中逐渐显示出空前强大的生命力。

比较可以生奇谋,比较可以出良策。本书基本方法主要是运用比较学和比较化学思想中相关研究方法进行分子的构效关系研究,简要构筑从量子化学通向物理有机化学或分子药学的桥梁,主要介绍作者及其合作者近几年来运用比较化学思想方法在物理有机化学和药物分子设计领域所取得的部分新结果。

本书可供化学、物理学、计算机科学、生命科学、化工医药及自然科学或社会科学相关领域的科教工作者参考,也可以作为相关专业的研究生教材或大学师生的教学参考书。

图书在版编目(CIP)数据

比较化学:构筑量子化学通向分子药学的桥梁/胡文祥,李博等著. —北京:化学工业出版社,2013.2

ISBN 978-7-122-16319-6

I. ①比… II. ①胡…②李… III. ①量子化学-研究
②分子生物学-药理学-研究 IV. ①0641.12②R9

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2013) 第 009414 号

责任编辑:杜进祥

文字编辑:刘砚哲

责任校对:边涛

装帧设计:韩飞

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷:北京永鑫印刷有限责任公司

装订:三河市万龙印装有限公司

710mm×1000mm 1/16 印张13¼ 彩插4 字数248千字

2013年6月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686)

售后服务:010-64518899

网址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价: 38.00 元

版权所有 违者必究

比较可以生奇谋

比较可以出良策

比较可以增智慧

比较可以寻规律

比较可以添精彩

比较可以催创新

前言

FOREWORD

比较和关联是认识事物、发现规律的科学方法。早在 20 世纪 80 年代初期，胡文祥萌发了比较学与比较化学思想。许多伟大先驱用比较关联的方法发现了科学定律，例如牛顿将苹果下落与月亮绕地球运转关联起来，发现了万有引力定律。赢得了“电学之牛顿”称誉的法国科学家安培从小读过一篇关于音乐与数学谐调关系的文章（和谐学涉及规律性和联系性），对他日后的科学思想和实践产生了巨大影响，他对自然现象之间的关联产生兴趣，使他成为了首先认识到电力与磁力之间联系的科学家之一。德国理论物理学家赫尔曼·哈肯博士发现从普通光到激光的转变与水从液态转变为水蒸气等热力学相变非常相似，都由同一类型的序参量方程所描述，从而创立了协同论（学）。伟大的理论物理学家麦克斯韦从光与电磁波传播速度相同，大胆猜测光是一种电磁波，从而创立了光的电磁波理论。达尔文将生物界与马尔萨斯《人口论》中关于优胜劣汰的思想进行比较，创立了“物竞天择，适者生存”的生物进化学说。等等这些让胡文祥认识到，科学发展史上许多伟大的成就，都是自觉或不自觉地应用了比较学思想。

组合凝集智慧，比较成就伟业。我国社会主义建设及改革开放各个时期所取得的历史性成果，例如从神舟飞天到“蛟龙”探海，从北斗导航到“嫦娥”奔月，从三峡发电到蛋白重组，从航空母舰到巡航导弹，从分子设计到人工智能，无一不体现了高科技大工程领域的组合集成和比较创新。

比较学是一个庞大的学科群，其中比较化学仍是一个较大的学科群，任何一本书都难以穷尽其内容。胡文祥早在 20 世纪 80 年代创立比较化学，90 年代倡导广义组合化学，并呼吁广大科教工作者和工程技术人员积极运用比较学与比较化学，大力推广组合学与组合化学，不断产生新思想、发明新技术、建立新方法、制造新工具、构建新模型、合成新物质、研制新产品、创立新理论，开始新的追求、播下新的希望、放飞新的梦想、翻开新的一页、写下新的篇章、创造新的辉煌，开拓进取、上下求索、努力拼搏，为推动人类科技进步和世界文明不断发展做出新贡献。

比较可以长见识，比较可以出规律。本书主要涉及运用比较化学思想、方法

在物理有机化学和药物分子设计领域的部分研究成果，每章内容均可独立阅读。本书共分 13 章，由以下 5 个单元构成：第 1 章论述了比较学与比较化学的基本概念，由胡文祥撰写；第 2 章至第 4 章是运用比较化学方法在取代基效应、Diels-Alder 反应和构象分析等物理有机化学重要方面的应用研究，由李博、胡文祥、刘明撰写；第 5 章至第 8 章主要是运用药效团搜索、三维定量构效关系、受体蛋白三维结构模建和分子对接等比较化学中的相关研究方法，研究人类重要的神经系统阿片受体激动剂芬太尼类化合物的分子设计，由胡文祥、刘小利、李博、刘明、孙治国等撰写，第 9 章至第 13 章是进一步运用分子设计相关研究方法，研究了肾上腺素能配体、抗惊厥化合物、GABA 受体抑制剂的构效关系以及富勒醇与蛋白质的相互作用规律，由胡文祥、吴强三、王磊、吴限、李博、刘明等撰写；附录进一步拓展了本书的内容，有助于对比较学与比较化学的深刻理解，由胡文祥、李博撰写。张卓勇、王陆瑶对第 3 和 12 章提供了有益帮助。比较化学研究方法甚多，任何一本书都难以穷尽，本书仅涉及量子化学和构效关系相关研究方法，其实，其他研究方法将让比较化学内容更加丰富。

在本书撰写过程中参考和引用了相关作者的文献，对于这些作者的贡献和全体编著者及提供帮助的所有专家、领导均表示衷心感谢！限于篇幅每章仅列出了部分主要参考文献，敬请谅解。由于编者水平所限，书中难免出现某些纰漏和错误，恳请广大读者批评指正。

胡文祥 李 博
2012 年 11 月 28 日

目录

CONTENTS

第 1 章 比较学与比较化学概论

1

Chapter 1	Comparative studies and comparative chemistry	1
1.1	比较学概念	2
1.1	The concept of comparative study	2
1.2	比较学原理应用简例	4
1.2	Applied simple example of comparative study	4
1.3	比较化学	7
1.3	The comparative chemistry	7
	参考文献	11
	Reference	11

第 2 章 苯环取代基定位效应的量子化学高斯计算研究

12

Chapter 2	Gaussian quantum chemical calculation on benzene ring substituents orientation effect	12
2.1	量子化学高斯计算结果	12
2.1	Results of Gaussian quantum chemical calculation	12
2.2	结果与讨论	19
2.2	Results and discussion	19
	参考文献	29
	References	29

第 3 章 Diels-Alder 反应活性的量子化学计算研究

30

Chapter 3	The quantum chemical calculation on Diels-	
-----------	--	--

Alder reactivity	30
3.1 能级相关图	31
3.1 Level correlation diagram	31
3.2 量子化学计算结果与讨论	32
3.2 Results and discussion of quantum chemical calculations ...	32
参考文献	36
References	36

第 4 章 取代环己烷衍生物构型的量子化学高斯计算研究

37

Chapter 4 Configuration and conformational analysis of substituted cyclohexane derivatives by Gaussian quantum chemical calculation	37
4.1 量子化学高斯计算结果	37
4.1 Results of Gaussian quantum chemical calculation	37
4.2 讨论与小结	46
4.2 Discussion and conclusion	46
参考文献	46
References	46

第 5 章 芬太尼类化合物的药效团模型

47

Chapter 5 Pharmacophore model of fentanyl compounds	47
5.1 GALAHAD 模块程序	47
5.1 GALAHAD module program	47
5.2 阿片 μ 受体激动剂的药效团模型	48
5.2 Pharmacophore model of μ opioid receptor agonist	48
5.3 搜索数据库并寻找先导化合物	54
5.3 Search the database and find lead compounds	54
参考文献	54
References	54

第 6 章 芬太尼类化合物的三维定量构效关系研究

57

Chapter 6 Three-dimensional quantitative structure-activity

relationship studies of fentanyl compounds	57
6.1 比较分子场分析	57
6.1 Comparative molecular field analysis	57
6.2 阿片 μ 受体激动剂的 3D-QSAR 模型	58
6.2 3D-QSAR model of μ opioid receptor agonist	58
6.3 CoMFA 模型以及测试集验证	61
6.3 CoMFA models and test set validation	61
6.4 CoMFA 结果分析与讨论	62
6.4 Results and discussion of CoMFA analysis	62
6.5 比较分子相似因子分析方法	63
6.5 Comparative molecular similarity indices analysis methods	63
参考文献	65
References	65

第 7 章 阿片 μ 受体的三维结构模建及活性位点预测

66

Chapter 7 The three-dimensional structure modeling and active sites forecasts of the μ opioid receptor	66
7.1 阿片 μ 受体及阿片受体功能	66
7.1 μ Opioid receptor and opioid receptor function	66
7.2 阿片 μ 受体的三维结构模建	67
7.2 The three-dimensional structure modeling of the μ opioid receptor	67
7.3 基于 Composer 模建的步骤	67
7.3 Composer-based modeling steps	67
7.4 阿片 μ 受体活性位点的确定和分析	69
7.4 The identification and analysis of the μ opioid receptor active sites	69
7.5 结论	72
7.5 Conclusion	72
参考文献	73
References	73

第 8 章 芬太尼类化合物与阿片 μ 受体相互作用的分子对接 与分子动力学模拟

75

Chapter 8 Interaction simulations between fentanyl

compounds and μ opioid receptor with molecular docking and molecular dynamics	75
8.1 虚拟筛选与分子对接概述	75
8.1 Overview on virtual screening and molecular docking	75
8.2 阿片 μ 受体与激动剂的分子对接	79
8.2 Molecular docking between μ opioid receptor and agonist ...	79
8.3 分子对接结果分析与讨论以及作用机制分析	82
8.3 Results analysis and discussion of molecular docking and mechanism of action	82
8.4 新型激动剂的药物分子设计	83
8.4 Drug design of novel agonist	83
8.5 芬太尼类化合物与阿片 μ 受体相互作用的分子动力学 模拟	84
8.5 Molecular dynamics simulations between fentanyl compounds and μ opioid receptor	84
参考文献	100
References	100

第 9 章 基于分子对接的咪唑啉类 α_{2A} -肾上腺素能配体三维 定量构效关系

102

Chapter 9 3D-QSAR based molecular docking of α_{2A} - adrenergic imidazoline ligands	102
9.1 计算方法	102
9.1 Calculation methods	102
9.2 结果与讨论	104
9.2 Results and discussion	104
9.3 结论	109
9.3 Conclusion	109
参考文献	110
References	110

第 10 章 抗惊厥化合物的药效团搜索及其 3D-QSAR 研究

111

Chapter 10 Pharmacophore search and 3D-QSAR study of the

anticonvulsant compounds	111
10.1 材料与方法	111
10.1 Materials and methods	111
10.2 GALAHAD 药效团模型搜索	112
10.2 GALAHAD Pharmacophore model search	112
10.3 基于药效团的 CoMFA 分析	113
10.3 CoMFA analysis based pharmacophore	113
10.4 结果与讨论	116
10.4 Results and discussion	116
参考文献	117
References	117

第 11 章 GABA 受体抑制剂药效团搜索与 CoMFA 研究 118

Chapter 11 Pharmacophore search and CoMFA study of GABA receptor inhibitor	118
11.1 引言	118
11.1 Introduction	118
11.2 GALAHAD 模型建立及 CoMFA 研究	120
11.2 GALAHAD Model and CoMFA	120
11.3 药效团及 CoMFA 模型结果分析	122
11.3 Results of pharmacophore and CoMFA model	122
参考文献	126
References	126

第 12 章 富勒醇和蛋白模型构建 128

Chapter 12 Fullerenol and protein modeling	128
12.1 引言	128
12.1 Introduction	128
12.2 富勒烯和富勒醇的构建	128
12.2 Fullerene and fullerenol modeling	128
12.3 富勒烯和富勒醇及蛋白质的结构	129
12.3 The structure of fullerenes and fullerenols and protein	129
12.4 小结	134

12.4 Summary	134
参考文献	136
References	136

第 13 章 Autodock 计算研究富勒醇-蛋白质的相互作用 137

Chapter 13 Interactions between fullerenols-protein with autodock calculation	137
13.1 引言	137
13.1 Introduction	137
13.2 富勒醇-蛋白质相互作用计算方法	137
13.2 Calculated method of the interactions between fullerenols-protein	137
13.3 富勒醇-蛋白质相互作用的规律	140
13.3 The law of interaction between fullerenols-protein	140
13.4 小结	155
13.4 Summary	155
参考文献	156
References	156

附录一 构筑有机化学通向无机化学的桥梁 159

Appendix 1 Build bridges between inorganic and organic chemistry	159
参考文献	169
References	169

附录二 糖酶的分子设计及其三维构效关系与分子医学研究 170

Appendix 2 Carbohydrase molecular design and its three-dimensional structure-activity relationships and molecular medicine research	170
参考文献	173
References	173

Appendix 3 Comparative study between social sciences
and mechanics174
参考文献194
References194

后记195
Postscript195

比较学与比较化学概论

用对比、类比、相关、归纳、联想等比较学方法研究事物间的异同之处和相互影响及相互联系，可以产生许多新思想、新科学、新规律，在科学研究乃至人类社会生活中占有重要地位。

科学的创造、发现、发明，新概念、新理论的产生，需要才智、努力和机遇，有其偶然性、神秘性，常常认为一般人难以掌握。这里介绍的比较学说，只要在学习、工作、研究及日常生活中应用它，就会有所启迪、有所发明、有所创造、有所前进。在这种意义上，比较学也可称为“创新软科学”。亿万年来，人类逐渐领悟了对比区分事物。早在19世纪初叶创立原子分子论时代（1803年英国的 J. Dalton，1808年法国的 Joseph L. G. Lussac，1811年意大利的 A. Avogadro，1860年意大利的 S. Cannizzaro 等），对比方法就获得了广泛的应用，自然辩证法建立时已将对比方法作为科学方法学之一。通过分析对比，人们逐渐认识了自然、认识了社会，以至人类本身。然而一些领域的比较学理论如比较文学、比较法学、比较语言学、比较解剖学等都只是在20世纪初才产生发展起来的，这些比较学科已不仅仅是一种单纯的对比方法了，而是运用了多种方法并且已发展成为有自己的历史、研究对象、任务和作用的独立学科了。

例如，由于各国、各民族文学很不相同，逐渐产生了它们之间的比较研究，并自成体系，形成了一个独立学科——比较文学。其采用的方法是按照“影响研究”（各种文学之间的相互影响和联系，包括渊源学、媒介学等）和“平行研究”（主要探讨并无直接关系的不同国家的文学主题、题材、文体类别、典型、风格特点等方面实际存在的类同和差异，包括主题学、类型学、形态学和比较诗学即比较批评等）的原则和要求来研究各国文学之间的相互关系、相互影响和异同之处。比较文学已作为一门独立课程在大学里讲授，比较文学教授沃尔·索因卡还获得了1986年诺贝尔文学奖。比较生物学也是因生物种类千差万别而产生的。许多方法如归纳方法中的求同法、求异法和剩余法都离不开比较。新学科丛书如《比较思想论》、《比较政治学》、《比较政治学分析》等都已出版。但是这些比较

学科还没有作为教程在大学里讲授,已出版的一些比较科学著作中还没有系统应用比较学,许多精彩的内容、思想没有挖掘出来;令人遗憾的是,许多学科本身及学科之间的比较学迄今尚未建立起来,更谈不上比较学说的一般理论了。

1.1 比较学概念

给一个学科下一个十分完备、准确的定义是十分困难的(恩格斯曾经讲过:绝对的分明和无条件的界限是不存在的),往往也没有这个必要。许多概念是经过数十年、数百年后才逐渐得到阐明的,即使明确了,随着时间的推移和事物的发展,概念的内涵和外延也会发生变化。如化学中的元素周期律的实质、“活化能”概念,物理学中的“波粒二象性”,热力学“熵”的概念(1979年度诺贝尔物理学奖获得者普利高津在1989年还说:“什么是熵?不可能做一个完备的描述。”),文学中的比较文学(至今没有一个确切的定义)等都是如此。所谓比较学,就是利用对比、类比、相关、归纳、推广、联想学等方法,采用直接比较和渗透比较等方式来研究事物间的异同之处和相互影响、相互联系的科学。比较学方法是行之有效的科学方法,大致可分为两类即直接比较和渗透比较。直接比较法:按同一概念或同一标准划分的类别之间可直接比较,包括平行比较和归纳比较方法等,还包括相似性、重演性、对称性、全息律、美学原则、相异性、分析论、统一论等。渗透比较法:按不同概念或不同标准分类的各类别因素之间的相互渗透、相互联系、相互影响、相互借鉴等,主要包括相关研究(因果关系)和渗透研究,即不同学科、方法、思想的结合和渗透,这样可以产生许多新思想、新学科(边缘学科)。

比较空间:在比较学理论中,可将要研究的主要对象划分为不同的比较空间,广义的比较空间是无所不包的。对特定的研究内容与研究对象划分的比较空间为基空间,由一个以上基空间组成的比较空间为复空间。基空间是随着研究的对象不同而变化的,如比较物理学与化学,则物理学为一基空间,化学为一基空间,但是在化学中研究各分支化学如有机、无机、分析、物化等之间的比较,化学就为一复空间。两者之间的比较可称为二维比较,三者之间的比较称为三维比较,还有多维比较。因此将来可以用数学语言、数学方法(如集合论、群论、几何学、函数论及模糊数学等)来叙述比较学,使之精确化、量化或计算机化。

比较学研究范畴包括哲学、自然科学、社会科学、思维科学等各个学科领域及它们之间的边缘学科。例如,比较哲学、比较法律学、比较政治学、比较语言学、比较宗教学(神学)、比较伦理学、比较天体学(宇宙学)、比较地质学、比较考古学、比较海洋学、比较气象学、比较历史学、比较地理学(如政治地理或地缘政治学、经济地理学等),比较军事学、比较经济学、比较社会学、比较新闻学、比较心理学、比较文学、比较美学、比较艺术(比较表演学、比较音乐

等)、比较化学、比较生物学(人类学)、比较医学(解剖学、内分泌学、药理学、生理学)、比较模糊学、比较物理学、比较数学等。例如将力学与社会(或自然)科学有关学科可进行比较学研究,可以形成社会力学、政治力学、经济力学、心理力学等一系列新学科。

每门学科各分支学科本身及其之间的比较学,社会科学中各分支学科本身及其之间的比较学,自然科学中各分支学科本身及其之间的比较学,社会科学与自然科学各学科之间的比较学,学科历史的比较学(时代背景的比较,过去、现在、将来的比较),学科地理的比较学(不同国家、不同民族、不同人研究学科的比较)……

这样看来,比较学不是一个单一的学科而是一个巨大的“学科群”,而且每个分支比较学科有可能形成一个“小”的学科群,这么广阔的范围、这样丰富的内容靠一篇专论或一本专著是写不完的。建立一门新学科是一项相当艰巨的工程,建立“学科群”更加艰巨。笔者以《比较学和比较化学》为题在上海生命科学青年学术报告(1987年11月7号)上发表演讲并获一等奖(见上海科技报),引起了大家极大的兴趣。许多专家提出了许多有益的建议,包括建议比较时应加些“边界条件”,这是一个好主意。由于可比的东西可进行直接比较;任何事物都具有某些可比性;不可比的可找到它们之间的某些联系等,因此在比较学研究中加“边界条件”(即限定条件),这些条件不苛刻而是宽松的,是容易达到和满足的。

在比较学中可以运用现代科学的各种知识经验,可以产生许多新思想、新学科。比较学提供了研究不同学科、分科之间的关系和异同点的新途径。科学发展史上许多伟大的成就,都自觉或不自觉地应用了比较学思想。例如,达尔文将生物界与马尔萨斯《人口论》中关于优胜劣汰的思想进行比较,创立了“物竞天择,适者生存”的生物进化学说;人脑与机器的比较产生了电子计算机(仿生学与逆仿生学);物理学上物质波概念和量子力学的产生,麦克斯韦电磁场统一方程以及现代系统论(包括一般系统论、灰色系统论、一般生命系统论和系统动力学)、控制论、信息论、突变论、相对论、广义进化论等无一不是从比较思想而来。尤其是德国理论物理学家赫尔曼·哈肯博士创立的协同论(学),更加闪耀着比较学思想的光辉,它采用不同领域分析类比的方法研究各种复杂系统共同演化规律,是一门以研究完全不同类型的系统(物理、化学、生物、社会)中存在的某种共同本质特征为目的的综合性横断学科,它不仅是自然科学研究的前沿课题,而且对社会科学的发展有着重大的意义。伟大的科学巨匠牛顿曾将苹果下落与月亮绕地球旋转联系起来,发现了万有引力定律。赢得了“电学之牛顿”称誉的法国科学家安培从小读过一篇关于音乐与数学谐调关系的文章(和谐学涉及规律性和联系性),对他日后的科学思想和实践产生了巨大影响,他对自然现象之间的关联产生兴趣,使他成了首先认识到电力与磁力之间联系的科学家之一。如

果自觉强化比较学思想，随时会有新的创造。

比较学将在 21 世纪繁荣兴旺起来，从下面三点可以得到充分说明：①现在一些比较学科正在产生，如比较化学、比较政治学、比较新闻学等方兴未艾，再过十几年，产生的比较学科就更多；②21 世纪是新思想和许多边缘学科兴起的世纪，而比较学中的直接比较法和渗透比较法等能产生许多新思想、新学科，因此将受到热烈欢迎；③在一般比较学产生以前，边缘学科的创立具有一定的盲目性，从比较学可以较容易产生边缘学科，因此它是创立边缘学科的行动指南，在 21 世纪将备受青睐。

1.2 比较学原理应用简例

我们用比较学思想进行科学研究，得到了许多有意义的成果，如笔者将力学与社会科学进行比较学研究，建立了社会力学、经济力学、政治力学、心理力学等，并发现了许多重要规律。我们还对太阳活动高峰期与世界动荡两者之间的关系进行了研究，发现两者有一定的相关性，天体活动尤其是离地球较近的太阳和月亮的活动影响人类的物质环境和精神状态。微粒自旋与天体自转的比较研究可以发现微宇自旋普存原理。这是一种相关研究方法，物理学、化学及医学中的结构与性能的关系研究也是采用类似的方式，在数学上可用合适的函数或矩阵来表示。

将老人与儿童的性格进行比较研究，发现有许多惊人的相似之处。例如，老人的心理承受力不如青、壮年人，与儿童相似，是相对较脆弱的，不能容忍批评、经受不起大的冲击等都是例证。另外，老人与儿童可以相处得很好（相似相好原理），无怪乎俗称“老小孩”呢。这也许是生物全息律中重演律的一个具体体现，老人“重演”了儿时的性格。只要用比较学思想进行研究，就会发现宇宙中许多情形下就一些主要特征而言，一部分与另一部分、部分与整体、整体与整体、现在和过去与将来存在广泛的相似性、重演性和对称性，有人称之为宇宙全息律。

同时我们研究了其他方面的比较学，若时间允许我们将会把它们写出来的，第二次世界大战时期英国卓越的首相、诺贝尔文学奖获得者丘吉尔先生说得好：“创造历史的最好办法就是把它们书写出来！”下面再举些比较学例子，可以让人们领略一下比较学思想带来的新境界。

（1）科学发展的成双性与单一化

现在许多科学史著作往往忽略了比较、相关、相互影响等研究（如我们提出的比较历史学、比较科学史），而仅为一些历史事件的叙述，因此科学发展的一些内在规律、历史规律就被忽略掉了，不能不令人遗憾。