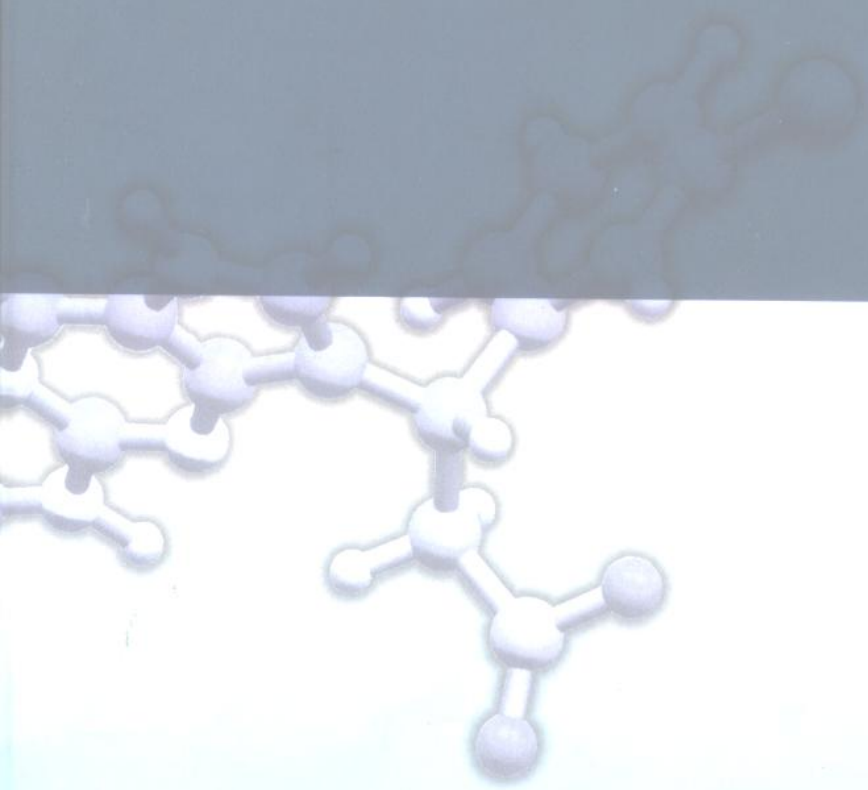


组合化学

〔英〕 Nicholas K. Terrett 著

许家喜 麻 远 译

王剑波 审订



北京大学出版社

北京大学化学科学译丛-2

组合化学

〔英〕 Nicholas K. Terrett 著

许家喜 麻 远 译

王剑波 审订



北京大学出版社
北 京

Combinatorial Chemistry

NICHOLAS K. TERRETT

Pfizer Central Research, Sandwich

Oxford New York Tokyo

OXFORD UNIVERSITY PRESS

1998

著作权合同登记 图字：01-1999-1767

图书在版编目(CIP)数据

组合化学/(英)特瑞德(Terrett, N. K.)著;许家喜,麻 远译.
—北京:北京大学出版社,1999.7

(北京大学化学科学译丛-2)

ISBN 7-301-04173-X

I. 组… II. ①特… ②许… ③麻… III. 有机合成-有机化学
IV. 0621.3

书 名: 组合化学

著作责任者: 许家喜 麻 远

责任编辑: 赵学范

标准书号: ISBN 7-301-04173-X/O · 0447

出版者: 北京大学出版社

地 址: 北京市海淀区中关村北京大学校内 100871

网 址: <http://cbs.pku.edu.cn/cbs.htm>

电 话: 出版部 62752015 发行部 62754140 编辑部 62752038

电子信箱: zpup@pup.pku.edu.cn

排版者: 兴盛达激光照排中心

印刷者: 北京飞达印刷厂

发 行 者: 北京大学出版社

经 销 者: 新华书店

850毫米×1168毫米 32开本 8.625印张 220千字

1999年7月第一版 1999年7月第一次印刷

定 价: 18.00元

本书的中文版由英国牛津大学出版社授权于北京大学出版社
出版

Originally published in English under the title:
“Combinatorial Chemistry” by Nicholas K. Terrett
Copyright © *Nicholas K. Terrett*, 1998
All Rights Reserved

内 容 简 介

本书译自英国牛津大学出版社 1998 年出版的“Combinatorial Chemistry”一书。该书系牛津化学精选丛书之一,由 Pfizer Central Research(辉瑞中心研究所)的 N. K. Terrett 博士编著。

“组合化学”是一项新型化学技术,它利用一系列合成、测试技术,在短时间内合成数目庞大的有机化合物,经过高效生物活性筛选,从中发现一批具有活性的药物前体,因此它在新药研制领域有着极大的应用前景,已在欧美掀起了新药研制技术的一场革命。

本书介绍了组合化学的发展历史及现状,着重说明了组合化学技术使用的固相载体、连接分子、化合物库合成和筛选方法及活性化合物结构鉴定方法,以及为鉴定活性分子结构而使用的编码技术。书中讨论了固相组合化学库合成和液相组合化学库合成,并举例说明了多肽、寡核苷酸、非肽寡聚物和小分子杂环化合物等多种有机分子库的合成方法,还介绍了 IR、NMR 和 MS 等分析手段在组合化学中的应用。

本书可供从事有机合成和药物研制的科技人员以及高等院校有关专业的师生参考。

6802/03

译者序

组合化学是近 20 年来发展起来的一种快速合成大量化合物的新方法,是应生物学家建立起来的高通量筛选技术的需要而产生的。可以毫不夸张地认为,组合化学合成技术已给传统的有机合成化学带来了革命性的变化,是有机合成化学史上的又一次革命,因此被称为近年来科学上取得的重要成就之一。

组合化学是一门交叉性科学,从其产生至发展到今天,始终以有机化学为基础,与生物化学、药物化学密不可分,并涉及到数学、物理学、计算机等多门学科,是这些学科与有机合成化学的完美结合。因此,正如本书原作者所说的那样,组合化学虽然是个刚刚诞生的婴儿,但它非常重要,并有广泛的应用前景。目前组合化学已成为国外某些大学本科生的一部分教学内容,译者也曾讲授有机化学课程中为同学们介绍了部分内容,并为研究生较系统地讲授了这一课程,引起了一些同学的极大兴趣。

组合化学是由化学家、生物学家和药物学家共同发展起来的,但制药工业界对其兴趣更大,很多好的组合合成方法都是由大的制药公司发展起来的。在我国,一些大学和研究机构已开展相关的研究工作,但制药工业界对其还未给予足够的重视。我们承蒙北京大学出版社的大力支持及责任编辑赵学范老师的热情帮助,将 N. K. Terrett 编著的《组合化学》一书译成中文,希望能使更多的国内读者了解这一有机合成上的新技术,以加速我国组合化学的发展,促进新药的研

制与开发工作。

该书不仅可以作为大专院校广大师生的教学参考书或课外读物,还可以作为从事有机合成化学、生物化学、免疫化学、药物化学研究人员的参考资料,更应该成为有志于快速开发新药的制药工业界朋友的案头读物。

由于组合化学涉及的领域十分广泛,译者的专业涉猎范围较窄,加之水平有限,在翻译过程中难免产生一些不妥甚至是错误之处,衷心地欢迎广大读者批评指正。

译 者

于北大燕东园

1999. 4

丛书编者序

组合化学最初是为了满足生物学家发展的高通量筛选技术对大量的新化合物库的需要而产生的。传统有机合成方法是对单个分子分步合成,这样的合成在数量上是处于低层次的,合成速度太慢,无法满足对化合物的需要。

组合化学仍处于婴儿期,它是在快速平行合成大量的、容易表征的混合物的基础上得到发展的,与此同时,对方法研究的重点也从液相转移到了固相。

合成化学已发生了革命性的变化,发展最短的、最有效的合成某类特定化合物的合成路线已不再是难点,现在的技巧是设计可以向产物库中引入最大潜在多样性的合成。高分子化学也被赋予了新生,因为在许多情况下,高分子是反应底物,而非需要的、不可流动的试剂。具有代表性的、已在固相化学上成功应用的新连接分子和有效反应的数量正在快速增长,已可以实现越来越长的合成,并且可以制备出很复杂的化合物库。可实现自动化合成和分析的新方法正在被用于制备一些很有价值的化合物库,对用来处理大量数据的新信息管理系统的需要也已提到议事日程上来了。

我们编辑的牛津化学精选丛书,可为从事研究工作的化学家在其进行研究工作的任何阶段,为其可能遇到的既定的和突然出现的重要论题提供清楚简明的原理。这些丛书可以为基本原理提供一个总览,同时也艺术性地再现了这一主题。《组合化学》现在已经诞生

了,这是对组合化学的发展做出过重要贡献的 Nick Terrett 贡献给牛津化学精选丛书的,该书不论是对初涉该领域的新人,还是对熟悉本领域的老手都不失为一本重要的参考书。

Stephen G. Davies
Richard G. Compton
John Evans

前 言

组合化学和化合物库合成除具有特别广泛的应用范围外,还包含着具有较宽范围的各种各样的化学技术。人们对这项技术的兴趣日益增长,其原因在于除许多化学技术外,它还可以带来实际和经济上的收益。该技术目前已用于学术界和工业界,特别是在制药工业上的影响已将组合化学这一实验室中的奇葩发展成为在药物开发过程中占有重要地位的技术。因此,该技术的影响得到了广泛传播,以至于目前已发展成为大学本科生课程中的一部分。每个药物研究实验室均至少有一个小组工作在该领域,许多生物技术公司中的专家已开始开发研究这项技术。

组合化学已经引发了对已有化学方式的重新思考,已向几个长期固有的假设提出了挑战,并重新改写了一些规则,特别是,该领域已开始对连接在固相载体上的化合物的合成和分析进行重新评价并使这些研究得到了复兴。这些研究正在改变着过去进行的化学方式,并将引起更快速和更有效的研究。

本书的目的是对组合化学领域作一个基本的介绍,包括主要技术和应用的发展。另外,如同其他快速发展的技术领域一样,需要定义许多已经创造出来用来描述方法的新词。本书将解释为什么一些技术目前被普遍采用,而另一些却只有专家才使用,组合化学中的许多方法需要专门的设备或技术才能得到有效的应用,但这些描述中包括了提供一些历史观点,以及说明一些组合化学中表现出的哲学和技术方面的相当多的多样性。这种高速合成化学所带来的挑战已经通过应用具有超常创新性的多种方法得到了解决,并且在这一点上,该方面的研究反映出了这样一种倾向,即化学家要成为掌握了几种交叉科学领域知识的实践者。至少在生命科学方面,孤立的化学不

再是令人满意的科学,它只有在广泛的、各种各样的组合应用中才产生了目前最伟大的科学进步。

高速合成化学时代刚刚到来,固相合成技术和平行合成对于任何训练有素的化学家只需要很少新设备就可以很容易地实现。在组合化学的许多应用中,人们已从药物开发中感受到了它产生的巨大影响,因此,特别注意组合化学技术在药物开发中的应用。就像将要介绍的那样,化合物库技术的发展在很大程度上要归功于免疫学领域的研究者们,最近化合物库的应用已涉及到像分子识别、医学诊断、化学过程的优化,甚至半导体化学等这样多样性的领域。组合化学已涉及到上述所有领域。作为一本侧重合成化学的书,在本书中惟一忽略的是噬菌体显示文库的应用,但这一主题的内容已综合地涵盖在其他书或综述性文章中,虽然这一内容也具有重要的科学性和实用性,但与实用的有机化学家的关系并不密切。

组合化学的基本原理并不只局限于在某些特殊领域中使用,因此,希望本书能成为有志在本领域获得基础知识的化学家们的指南,同时也成为那些已致力于开发组合化学库合成的科学家的一本参考资料。由于组合化学涉及数门学科,其领域宽广,本书不可能详细讨论其每项应用。所以,拟向那些感兴趣的读者推荐一些进一步的背景参考资料,原始文献是详细实验信息和组合化学基本原理的主要来源,我已试图尽可能详细与综合性地给出了参考文献。

最后,我要感谢 Tony Baxter,从我开始编写本书时就给予的建议和支持,同时还要感谢我这些知识丰富的同事,Mark Ashton, Gurdip Bhalay, Andy Boyd, Tom Coutler, Martin Edwards, Neal Hone 和 Martin Scobie,他们给我提出了许多建设性意见。

N. K. T.

三明治市(Sandwich)

1998年1月

缩 略 语 表

7TM	seven transmembrane (receptor)	7 次跨膜(受体)
ACE	angiotensin converting enzyme	血管紧张素转化酶
ACE-Cl	α -chloroethyl chloroformate	氯甲酸 α -氯乙酯
ACE MS	affinity capillary electrophoresis mass spectrometry	亲和毛细管电泳质谱
ADCC	4-acetyl-3,5-dioxo-1-methylcyclohexane carboxylic acid	1-甲基-4-乙酰基-3,5-二氧代环己基甲酸
AIBN	2,2'-azobisisobutyronitrile	2,2'-偶氮二异丁腈
ATPase	adenosine triphosphatase	腺苷三磷酸酶
ATR	attenuated total reflectance	减弱全反射
BAPA	N- α -benzoyl-D,L-arginine- <i>p</i> -nitroanilide	N- α -苯甲酰基-D,L-精氨酸的对硝基苯酰胺
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl	叔丁氧羰基
cAMP	cyclic adenosine monophosphate	环腺苷单磷酸酯
CAN	ceric ammonium nitrate	硝酸铈铵
CE	capillary electrophoresis	毛细管电泳
COSY	correlation spectroscopy	相关谱
CPG	controlled pore glass	可控孔度玻璃
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯

≡	DCC	1,3-dicyclohexylcarbodiimide	1,3-二环己基碳二亚胺
	Ddz	α,α -dimethyl-3,5-dimethoxybenzyloxycarbonyl	α,α -二甲基-3,5-二甲氧基苄氧羰基
	DEAD	diethyl azodicarboxylate	偶氮二乙酸二乙酯
	DIC	1,3-diisopropylcarbodiimide	1,3-二异丙基碳二亚胺
	DIPEA	diisopropylethylamine	二异丙基乙基胺
	DMAP	dimethylaminopyridine	二甲胺基吡啶
	DMF	dimethylformamide	二甲基甲酰胺
	DMPU	1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinone	1,3-二甲基-3,4,5,6-四氢-2(1H)-嘧啶酮
	DMSO	dimethylsulfoxide	二甲亚砜
	DMT	4,4'-dimethoxytrityl	4,4'-二甲氧基三苯甲基
	DNA	deoxyribonucleic acid	脱氧核糖核酸
	DRIFTS	diffuse reflectance infrared Fourier transform spectroscopy	扩散反射红外傅里叶转换光谱
	EEPROM	electrically erasable, programmable read-only memory	电子可擦写的程序化只读存储器
	ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	酶联免疫吸附测定法
	ESI	electrospray ionization	电喷射离子化
	FAB	fast atom bombardment	快原子轰击
	FACS	fluorescence-activated cell sorting	荧光激活细胞分类术
	FKBP	FK-506 binding protein	FK-506 结合蛋白
	FMDV	foot and mouth disease virus	口蹄疫病毒
	Fmoc	fluorenylmethoxycarbonyl	芴甲氧羰基
	FT-IR	Fourier transform infrared (spectroscopy)	傅里叶转换红外(光谱)
	FTICR	Fourier transform ion cyclotron resonance	傅里叶转换离子回旋共振

GA	genetic algorithm	基因算法
GC	gas chromatography	气相色谱
GC-MC	gas chromatography—mass spectrometry	气相色谱-质谱
GPCR	G-protein coupled receptor	G-蛋白偶联受体
h-EGF	human epidermal growth factor	人表皮生长因子
HA1	haemagglutinin protein	血细胞凝集素蛋白
HBTU	2-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium hexafluorophosphate	2-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓六氟磷酸盐
HEMA	2-hydroxyethyl methacrylate	甲基丙烯酸 2-羟乙酯
HF	hydrogen fluoride	氟化氢
HIV-1	human immunodeficiency virus-1	人免疫缺陷病毒-1
HMP	hydroxymethylphenoxy	羟甲基苯氧基
HMPA	hydroxymethylphenoxycetic acid	羟甲基苯氧基乙酸
HOBT	N-hydroxybenzotriazole	N-羟基苯并三唑
HPLC	high performance liquid chromatography	高效液相色谱
HRV	human rhinovirus	人鼻炎病毒
HSV-1	herpes simplex virus-1	疱疹单纯病毒-1
IC ₅₀	inhibition constant (concentration that gives 50% inhibition)	抑制常数(50%抑制浓度)
ICE	interleukin converting enzyme	白介素转化酶
IR	infrared (spectroscopy)	红外(光谱)

	K_d	dissociation constant	离解常数
	K_i	inhibition constant	抑制常数
	LC-MS	liquid chromatography-mass spectrometry	液相色谱-质谱
	LOSC	laser optical synthesis chip	激光光学合成芯片
	mAb	monoclonal antibody	单克隆抗体
	MALDI-TOF	matrix assisted laser/desorption ionization-time -of-flight	基质辅助激光/解吸离子化-飞行时间
	MAS	magic angle spinning	魔角旋转
	MBHA	4-methylbenzhydramine	4-甲基二苯甲基胺
	mCPBA	<i>meta</i> -chloroperbenzoic acid	间氯过苯甲酸
	MeO-PEG	polyethylene glycol methyl ether	聚乙二醇单甲醚
	MS	mass spectrometry	质谱
	MTBD	7-methyl-1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene	7-甲基-1,5,7-三氮杂二环[4.4.0]癸-5-烯
	NK ₂	neurokinin-2	神经激肽-2
	NK ₃	neurokinin-3	神经激肽-3
	NMNO	N-methylmorpholine oxide	N-甲基吗啉氧化物
	NMR	nuclear magnetic resonance	核磁共振
	NPIT	nitrophenylisothiocyanate- <i>O</i> -trityl	异硫氰酸硝基苯酯-O-三苯甲基
	NSG	N-substituted glycine	N-取代代甘氨酸
	NVOC	nitroveratryloxycarbonyl	2-硝基-3,4-二甲氧基苯氧羰基
	PCR	polymerase chain reaction	多聚酶链反应

PEG	polyethylene glycol	聚乙二醇
PKA	protein kinase A	蛋白激酶 A
pK _a	-log (association constant)	-log(结合常数)
PTP1B	protein tyrosine phosphatase 1B	蛋白酪氨酸磷酸酯酶 1B
REM	regenerable resin linker initially functionalized via a Michael reaction	通过 Michael 反应初始官能团化的可再生树脂连接分子
RF	radiofrequency	辐射频率
RNA	ribonucleic acid	核糖核酸
RT	reverse transcriptase	逆转录酶
SAR	structure-activity relationship	结构-活性关系
SASRIN	super acid-sensitive resin	超酸敏树脂
SCAL	safety-catch linker	安全拉手连接分子
SELEX	systematic evolution of ligands by exponential enrichment	通过指数增长的配体系统进化
SpAM	spatially arrayed mixtures	立体排列的混合物
SPIMS	solid phase <i>in situ</i> mass spectrometry	固相原位质谱
SPOS	solid phase organic synthesis	固相有机合成
SPS	solid phase synthesis	固相合成
SURF	synthetic unrandomization of randomized fragments	非随机化的随机片段合成
TBTU	2-(benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium tetrafluoroborate	2-(苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲盐
TFA	trifluoroacetic acid	三氟乙酸
TFP	tri-2-furylphosphine	三-2-呋喃磷