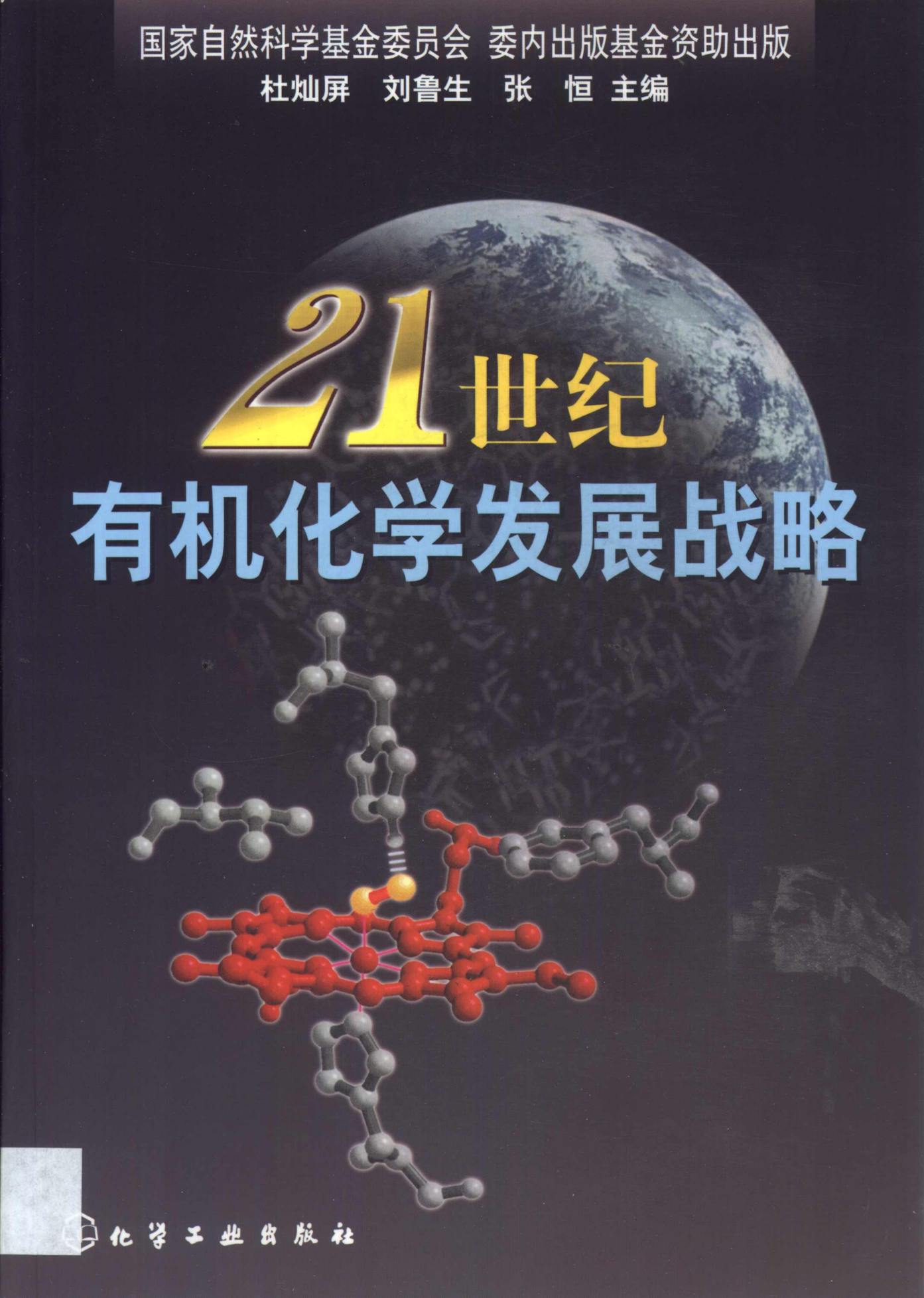


国家自然科学基金委员会 委内出版基金资助出版

杜灿屏 刘鲁生 张 恒 主编



21世纪 有机化学发展战略



化学工业出版社

(京)新登字 039 号

图书在版编目(CIP)数据

21 世纪有机化学发展战略/杜灿屏等主编. —北京: 化学工业出版社, 2001. 12

ISBN 7-5025-3676-0

I. 21… II. 杜… III. 有机化学-科学研究事业-发展战略-中国 IV. 062-120.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2001) 第 090514 号

21 世纪有机化学发展战略

杜灿屏 刘鲁生 张 恒 主编

责任编辑: 何曙霓

责任校对: 马燕珠

封面设计: 郑小红

*

化学工业出版社出版发行

(北京市朝阳区惠新里 3 号 邮政编码 100029)

发行电话: (010) 64918013

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京市云浩印刷厂印刷

三河市宇新装订厂装订

开本 787×1092 毫米 1/16 印张 24½ 字数 613 千字

2002 年 1 月第 1 版 2002 年 1 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-3676-0/O · 33

定 价: 49.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者, 本社发行部负责退换

编辑委员会名单

(按姓氏笔划排序)

主 编	杜灿屏	刘鲁生	张 恒		
编 委	于德泉	马大为	王梅祥	刘中立	佟振合
	吴毓林	宋礼成	张礼和	张德清	杨华铮
	陆熙炎	陈凯先	林国强	席振峰	麻生明
	黄志镗	彭师奇	程津培	蒋华良	戴立信
作 者	丁奎岭	于德泉	马大为	王 东	王 夔
	王剑波	邓金根	叶新山	石建功	甘良兵
	刘 彤	刘 育	刘中立	刘金庭	刘俊义
	刘鲁生	孙文华	朱士正	朱道本	许 旭
	佟振合	吴毓林	吴骊珠	吴厚铭	宋礼成
	张 恒	张礼和	张丽萍	张亮仁	张德清
	张衡益	李卫东	李正名	李朝军	杜灿屏
	杨华铮	杨晓达	沈建华	沈竞康	陆熙炎
	陈 彬	陈凯先	林国强	欧 力	罗小民
	金 城	俞 飏	姚祝军	赵 刚	赵 明
	席振峰	徐 伟	郭寅龙	麻生明	黄培强
	彭师奇	蒋华良	蒋耀忠	戴立信	

评审专家名单

(按姓氏笔画排列)

于德泉	工程院院士	中国医学科学院药物研究所
马大为	研究员	中国科学院上海有机化学研究所
王梅祥	研究员	中国科学院化学研究所
刘中立	教授	兰州大学
佟振合	中科院院士	中国科学院理化技术研究所
吴毓林	研究员	中国科学院上海有机化学研究所
宋礼成	教授	南开大学
张礼和	中科院院士	北京大学医学部
张德清	研究员	中国科学院化学研究所
杨华铮	教授	南开大学
陆熙炎	中科院院士	中国科学院上海有机化学研究所
陈凯先	中科院院士	中国科学院上海药物研究所
林国强	中科院院士	中国科学院上海有机化学研究所
席振峰	教授	北京大学
麻生明	研究员	中国科学院上海有机化学研究所
黄志镗	中科院院士	中国科学院化学研究所
彭师奇	教授	北京大学医学部
程津培	中科院院士	南开大学
蒋华良	研究员	中国科学院上海药物研究所
戴立信	中科院院士	中国科学院上海有机化学研究所

国家自然科学基金委员会化学科学部
中国科学院化学部 组织编写

本书由国家自然科学基金委员会资助出版

前 言

上世纪 90 年代初,国家自然科学基金委员会曾编辑出版了一系列的“自然科学学科发展战略报告”,其中有机化学部分则自 1988 年着手组织,成立了有 60 余位专家组成的研究组,历经近 5 年的编写和评审,于 1994 年正式出版了“有机化学发展战略报告”。该书在编辑讨论期间以及出版之后,对我国有机化学学科的发展以及自然科学基金课题的申请和遴选曾起了很好的参考作用。在这时期内中国有机化学有了空前的发展,该战略报告中指出的有机合成等七个方面都作出了很好的成绩,可以说在有机化学领域中我们已缩短了与世界科技先进国家的差距。但是,这十年中国际上在有机化学学科中又涌现了一些新的发展领域,这些领域有些是我们当年曾感觉到、但还未很好认识到的,有些则完全是新开展起来的。十年前我们已预感到有机化学与生命科学、材料科学以及环境科学的交叉渗透,但是发展到今日,以致出现诸如化学生物学、化学遗传学、蛋白组学、糖化学生物学、组合化学、绿色化学、分子电子器件等等新名词和新领域,这是始料未及的。而在有机化学本身,我们曾预期在新的合成反应、不对称合成、物理有机化学中的分子力学方法以及 C_{60} 等方面会有乐观的发展前景。但现在看来,这些乐观的估计仍显保守。以金属复分解反应(metathesis)为代表的新反应的发明,不对称反应的普及,以及近年来计算机以难于想象的高速度发展,以至于计算机化学、分子模拟已成为有机实验室的常规技术, C_{60} 上众多的反应和新性能产物的发现等等,这些都显示了有机化学在这十年中有了很大的飞跃。

这十年中,化学 Nobel 奖的授予对象也反映了当前科学界和化学界对化学、有机化学发展的看法。2001 年的催化不对称合成方法,2000 年的有机导电分子,1999 年的皮秒化学,1998 年量化计算的新方法,1997 年 ATP 合成酶、离子泵,1996 年 C_{60} ,1995 年臭氧层的破坏,1994 年碳正离子,1993 年 PCR、寡聚核苷酸导向的定位突变,1992 年溶液中电子转移理论,1991 年二维 NMR,1990 年有机合成设计和合成,这些题目应该说均密切与有机化学相关,显示了有机化学发展的强大生命力;另一方面这些奖项又显示出有机化学和其他学科交融的进一步深入和由此呈现的学科发展方向。

在经历了如此十年蓬勃发展之后迎来的新千年新世纪之际,我们深感有必要对我国有机化学发展的战略进行再一次的讨论,为此在国家自然科学基金会化学部和中国科学院化学学部的倡导和组织下,于 2001 年 4 月在上海淀山湖畔汇集了 80 来位全国各地的有机化学界代表共商发展大计,会上代表们从各自的专业角度畅论了中外今昔之状况,也抒发了今后发展之己见。会后又慨然承诺将各自的看法观点留之于计算机盘片。现将他们的文件汇编成册,而成为此本“21 世纪中国有机化学发展战略”之专著。

在此蓬勃发展之际,也曾出现过所谓化学学科已经成熟,而趋于肢解甚至消亡的论调。然而从这本专著中,我们可以看到,虽各位作者从不同分支领域论述有机化学之发展,但都给读者呈现了一种生气勃勃、欣欣向荣之状况。化学尤其有机化学仍然焕发着青春。当然有机化学也不能固步自封,孤芳自赏而囿于纯化学之围。有机化学随着社会经济的发展应当与时俱进,不断创新,开拓疆域。综合本专著中的各篇论文,首先我们可以看到有机化学在几个重大科学领域上的发展,其中有:

1. 生命科学中显现出有机化学的巨大发展空间 包括后基因时代的化学、小分子的化学生物学、糖化学生物学以及天然产物化学发展的新趋势等, 本书中多篇介绍了这一有机化学研究有机体本义上的回归, 这一方面的机遇和挑战, 再多的强调也是不为之过的。

2. 材料科学中有机化学的机遇 虽然本集中这方面的篇幅不多, 但研究新材料, 尤其是信息科学中的分子电子材料, 则将肯定是一个大有作为的领域;

3. 环境科学中对有机化学的挑战 绿色化学今天已经赢得了空前的声誉, 但应该说现在仅仅还只是起步, 解铃还需系铃人, 从源头上消除有机物的污染, 保护生态环境的持续发展, 有机化学家是义不容辞的。

当然此外还可以在诸如能源、海洋等等中看有机化学发展的机遇, 但上面三方面应该是最主要的和最迫切的。从另一方面来讲, 有机化学要抓住这些机遇、应对这样的挑战, 也必须更进一步发展有机化学学科本身, 这也是所谓“工欲善其事, 必先利其器”。有机化学的器也还是有机合成、物理有机和有机分离与分析三个方面^[1]。本书中对有机合成的发展有较多的论述, 从导向有机合成的金属有机化学到不对称合成, 非活性化学键的活化等, 都提出了很有启发性的见解, 值得在我们学科发展中借鉴。物理有机中除了对这一有机化学理论基础的整体论述外, 近年来分子间弱相互作用的重视, 分子识别、超分子化学的发展在书中也特别有专文介绍, 计算化学也写了专文。有机分离分析的成长是近年有机化学之所以能如此高速发展的根本保证, 今天有机分离分析在超微量, 超快过程, 在线以及高通量等方面的发展也将是有机化学今后深入发展的前提。因为编写时间的紧迫, 本书中仅收集了一篇有机分析的专文, 提出了发展中前沿的状况和趋势, 指出了我们应该特别注意这一方面的发展。

有一点值得一提的是, 不论在学科交叉中或者在有机化学本身发展中, 书中多篇论文均提到了中国有机化学发展的有所为和有所不为, 要结合中国的国情和我们的传统, 形成特色, 形成我们的学派。

当今是一个科学技术高速发展的时代, 有机化学也同样进入了一条高速发展的轨道, 因此这次发展战略报告的编纂已不可能按十年前的方式。所以本书可能不那么系统, 而较侧重了几个方面; 有几篇论文中内容也会有部分交叉, 而有些方面则又可能涉及不够, 如前面提及的有机分离分析方面。就在强调的有机合成方面, 除了应突出的金属有机化合物参与有机反应之外, 光、电、自由基、周环等反应的新发展也还是太少提及, 杂原子的有机化学也涉及不够。对此种种, 现在也只能请读者谅解, 好在本书也只是一本战略讨论会后形成的专集, 是一本抛砖引玉的书, 是供参考和进一步讨论的蓝本。如果本书能在中国有机化学今后的百花齐放中起到一些绵薄的作用, 本书的编者和作者都将会深感欣慰。

[注]有机化学前辈汪猷先生曾提出了有机化学的经纬, 以合成化学、物理有机化学、有机分析与分离为经, 天然产物化学、金属有机化学、元素有机化学为纬。另在“化学中的机会”一书中也将有机化学分成有机分离分析、物理有机化学和合成三个领域。

戴立信 吴毓林 杜灿屏 刘鲁生 张 恒

2001.10

目 录

总论	1
生命科学进展中的化学研究机遇	张礼和 7
有机固体	朱道本 徐 伟 张德清 11
导向有机合成的金属有机化学 (OMCOS)	陆熙炎 17
绿色化学与有机合成化学	李朝军 王 东 30
当代有机合成中的几个问题	林国强 36
有机合成方法学	麻生明 47
现代有机合成化学	黄培强 57
富勒烯化学	甘良兵 80
值得重点研究的富勒烯金属有机化学	宋礼成 刘金庭 89
金属有机化合物和化学键的断裂与形成	席振峰 103
值得关注的烯烃聚合催化剂	孙文华 123
不对称催化	丁奎岭 135
有机氟化学	赵 刚 朱士正 149
手性技术	邓金根 蒋耀忠 156
展望天然产物化学发展方向	石建功 于德泉 171
天然产物和复杂分子的合成——我国有机化学发展的一些思考	吴毓林 199
天然产物的合成有机化学	李卫东 209
超分子化学	佟振合 吴骊珠 张丽萍 陈 彬 217
21 世纪的物理有机化学	刘中立 221
21 世纪卡宾化学以及有机自由基化学的展望	王剑波 226
计算化学与有机化学和生命科学	蒋华良 沈建华 罗小民 刘 彤 陈凯先 233
以核酸为作用靶的药物研究	张亮仁 张礼和 248
以医学进展为依托的药物化学	彭师奇 259
后基因组时代的药物研究	蒋华良 陈凯先 沈竞康 267
多肽、酶与仿生化学	赵 明 刘俊义 杨晓达 王 夔 279
有机小分子的化学生物学	马大为 291
糖的化学和生物科学	俞 飙 金 城 298
化学糖生物学——新兴的前沿研究领域	叶新山 307
主-客体化学的现状及展望	刘 育 张衡益 317
后基因组时代有机化学问题探讨	姚祝军 311
新世纪的有机分析化学——挑战与展望	吴厚铭 欧 力 340
对有机分离分析学科发展的一些看法	许 旭 354
有机质谱进展	郭寅龙 360
迎接新农药创制研究所面临的挑战	李正名 杨华铮 371
附录一 国家自然科学基金有机学科面上基金、重大、重点基金资助项目	381
附录二 国家自然科学基金有机学科杰出青年和海外、香港、澳门青年学者研究基金	383

总 论

有机化学是研究有机化合物的来源、制备、结构、性能、应用以及有关理论和方法学的科学。迄今已知的约 2000 万个化合物中，绝大多数属于有机化合物。近两个世纪来，有机化学学科的发展，揭示了构成物质世界的有机化合物分子中原子键合的本质以及有机分子转化的规律，并设计、合成了具有特定性能的有机分子；它又为相关学科（如材料科学、生命科学、环境科学等）的发展提供了理论、技术和材料。有机化学是一系列相关工业的基础，在能源、信息、材料、人口与健康、环境、国防计划的实施中，在为推动科技发展、社会进步，提高人类的生活质量，改善人类的生存环境的努力中，已经并将继续显示出它的高度开创性和解决重大问题的巨大能力。

有机化学是一门极具创新性的学科。在有机化学的发展中，它的理论和方法也得到了长足的进步。建立在现代物理学（特别是量子力学）和物理化学基础上的物理有机化学，在定量的研究有机化合物的结构、反应性和反应机理等方面所取得的成果，不仅指导着有机合成化学，而且对生命科学的发展也有重大意义。有机合成化学在高选择性反应的研究，特别是不对称催化方法的发展，使得更多具有高生理活性、结构新颖分子的合成成为可能。金属有机化学和元素有机化学，为有机合成化学提供了高选择性的反应试剂和催化剂，以及各种特殊材料及其加工方法。有机化学以它特有的分离、结构测定、合成等手段，已经成为人类认识自然、改造自然具有非凡能动性和创造力的武器。近年来，计算机技术的引入，使有机化学在结构测定、分子设计和合成设计上如虎添翼，发展得更为迅速。同时，组合化学的发展不仅为有机合成提出了一个新的研究内容，而且也使高通量的自动化合成有机化合物成为现实。

有机化学对于社会进步以及其他学科的发展的贡献也是巨大的。在对重要的天然产物和生命基础物质的研究中，有机化学取得了丰硕的成果。维生素、抗生素、甾体和萜类化合物、生物碱、碳水化合物、肽、核苷等的发现、结构测定和合成，为学科本身的发展增添了丰富的内容，为人类的医药卫生事业提供了有效的武器。高效低毒农药、动植物生长调节剂和昆虫信息物质的研究和开发，为农业的发展提供了重要的保证。自由基化学和金属有机化学等的发展，促进了高分子材料，特别是新的功能材料的出现。有机化学以其价键理论、构象理论及反应机理成为现代生物化学和化学生物学的理论基础。有机化学在蛋白质和核酸的组成与结构的研究，序列测定方法的建立，合成方法的创建等方面的成就为分子生物学的建立和发展奠定了基础。

近年来，经过我国有机化学工作者的共同努力，我国的有机化学研究无论在规模上、还是在深度上都有了明显的进步。与国际先进水平相比，我国有机化学的一些研究领域与先进国家的距离有所缩短。但是，我们必须清醒地认识到，国际上科学发展和竞争非常激烈，学科融合和交叉也成为科学发展总的趋势，新的学科生长点层出不穷，因此在某些领域，我们和国际上的差距有所加大。在人才队伍方面，近年来通过一些年轻博士的陆续回国以及我们自己培养的人才日益增多，我国有机化学的研究队伍青黄不接的情况得到了较大的改善。但是仍有不少的高校和研究所，人才断层的问题还比较严重，这是一个制约我国有机化学科研

和后继人才培养的重要因素。在与产业界结合方面,我国化工和制药等工业在最近几年得到了快速的发展,在此过程中有机化学界通过输送人才和在技术开发方面积极参与做出了很大的贡献。但是,在解决我国急需产品的开发和工艺的研究方面仍需要加强。以上这些问题,需要有关管理部门和有机化学工作者在以后的发展过程中给予足够的重视。

在 21 世纪,有机化学面临新的发展机遇。一方面,随着有机化学本身的发展及新的分析技术、物理方法以及生物学方法的不断涌现,人类在了解有机化合物的性能、反应以及合成方面将有更新的认识和研究手段;另一方面,材料科学和生命科学的发展,以及人类对于环境和能源的新的要求,都给有机化学提出新的课题和挑战。有机化学将在物理有机化学,有机合成化学,天然产物化学,金属有机化学,化学生物学,有机分析和计算化学,农药化学,药物化学,有机材料化学等各个方面得到发展。

物理有机化学

物理有机化学是用物理化学的方法研究有机化学问题的科学,是一门指导有机化学其他学科发展的学科。它研究有机化合物的结构和性能、有机化学反应如何发生和为什么发生,从中找出规律,指导设计、合成新的物种,预见和发现新的有机化学现象。

本领域的研究应对于以下方面予以关注。

1. 有机化合物的结构与性能的关系 现代光谱、波谱和显微技术的发展为表征分子结构提供了基础。化合物的结构决定着性能,包括化学反应性(立体效应、电子效应、溶剂效应等),物理性能(光、电、磁等性能),生命功能等。
2. 反应机理和活泼中间体 时间分辨技术(时间分辨电子光谱、红外光谱和拉曼光谱、NMR、ESR、X-衍射)的发展和普及,为研究化学反应的全过程提供了手段,对原有的各种反应机理和活泼中间体(协同反应、自由基反应、离子型反应、卡宾反应、激发态反应、电子转移反应等)的认识将继续发展。计算化学在确定分子结构和反应机理方面有着实验不可替代的作用。
3. 分子间弱相互作用和超分子化学 包括基元结构的设计和合成,分子间弱相互作用的加和与协同产生的方向性和选择性,分子组装和分子识别,超分子的结构和表征,超分子体系的信息功能和用途等问题,为物理有机化学创造了新的机遇。

有机合成化学

在迄今已知的众多种有机分子中,大多是通过有机合成途径获得的。通过有机合成化学的研究,不但可以从概念、理论、方法诸方面丰富和发展有机化学学科,而且也为化工、制药等相关产业提供了科学基础。

21 世纪,有机合成化学面临着新的机遇与挑战,生命科学、材料科学和环境科学的发展对有机合成化学家提出了新的、更高的要求,即发展“理想的”合成方法:强调实用的、环境友好的、资源可持续利用的,它能够从简单的原料出发,在温和条件下经过简单的步骤,快速、高选择性地转化为目标分子。这就要求有机合成化学家适应新的要求,主动参与其他学科的研究,从中开辟合成化学的新天地。由于现行的有机合成方法极少能够达到“理想的”境地,要想达到这样的“绿色合成”的目标,化学家们需要从理念、原理、方法诸方面进行变革与创新。

本领域的研究应对于以下方面予以关注。

1. 开展合成方法学研究 包括从化学原理入手, 发展新概念、新反应、新试剂、新方法, 发展高选择性、高效、高原子经济性反应, 以及环境友好介质中的、实用的、“理想的”合成方法。
2. 开展具有独特功能的分子的合成研究 包括各种性能的材料、生理活性分子或天然产物, 并特别重视其与新合成方法的结合, 以及提高合成的高效率和简捷性等。

天然产物化学

天然产物化学是有机化学学科的重要分支, 是研究生物有机体代谢产物及其变化规律的科学, 是在分子水平上认识自然、揭示自然奥秘的重要学科之一; 天然化合物也是创制新药先导物的重要来源。天然产物化学的研究内容主要涉及生物样品中有机分子的分离纯化、理化性质、结构表征、生源途径、功能、生物活性、全合成、结构修饰改造和构效关系等。深入开展结构新颖和具有显著意义的生物活性天然产物的系统综合性研究, 对有机化学的发展和创制新药以及我国天然生物资源的保护和合理开发利用具有重要学术意义和直接或间接的社会经济价值。

本领域的研究应对于以下方面予以关注。

1. 应紧密结合中药现代化进程, 开展中草药药效物质研究, 用创新研究思路、最新研究技术和方法, 将天然产物化学与组合化学和功能基因组学相融合, 加快药效物质研究的速度, 创立天然产物化学组学。
2. 结合微量、痕量成分分离和结构鉴定新方法以及药理活性筛选新模型, 建立对中草药和海洋生物资源进行创新性源头研发、提供创新药物先导物的研究体系。
3. 有选择性地继续开展具有一定复杂性和生理活性的天然化合物的合成化学研究, 以及结构修饰改造和构效关系研究, 促进合成有机化学的发展、药物先导化合物的发现, 特别是在全合成方面要鼓励提倡利用与发展新策略、新方法进行天然产物的合成。

金属有机化学

金属有机化学是研究金属有机化合物的合成、结构、反应及应用的一门科学。研究金属—碳键的形成及反应是金属有机化学中一个十分活跃的研究领域。由于碳—金属键独特的反应性能, 使得金属有机化合物的反应具有选择性高、条件温和、原子经济性等优点, 是实现高效合成的重要手段, 成为绿色合成及新材料合成的重要途径之一。金属有机化学包括主族元素金属有机化学和过渡金属有机化学(含稀土金属有机化学)。

本领域的研究应对于以下方面予以关注。

1. 金属有机化学的基础研究 中心研究内容是金属有机化学的基元反应及其机理, 它包括: 碳—金属键和其他元素—金属键在不同配位环境下及各种反应介质中的形成和反应(包括断裂); 功能性金属有机化合物的设计、合成及性质研究; 研究碳—碳键、碳—氢键以及碳—杂原子键的选择性切断与形成规律, 以及探索新一代物质转化的途径; 通过对金属有机化学基元反应及其机理的深入研究, 为发展导向合成化学的金属有机化学提供理论依据。
2. 导向合成化学的金属有机化学 中心研究内容是基于金属有机化学的基元反应发展高效高选择性合成化学新反应、新方法。同时开展以下内容的研究: 新型金属试剂与各种官能团的反应化学, 注重反应的选择性; 发展新型高效催化反应, 努力实现原子经济性; 发展不

对称催化反应,为光学活性分子的合成提供高效合成的方法;研究过渡金属催化的新型聚合反应,为新型高分子材料的合成提供新方法。

化学生物学

化学生物学是顺应于 20 世纪后半叶生物学日新月异的进展,在化学学科的原有的几个分支——生物有机化学、生物无机化学、生物分析化学、生物结构化学以及天然产物化学的基础上提出的新兴学科。其目的是鼓励更多的化学家和生物学家参与利用化学手段研究生命体系的过程及调控。化学生物学研究目前大致包括以下几个部分:(1)从天然化合物和化学合成的分子中发现对生物体的生理过程具有调控作用的物质,并以这些生物活性小分子作为探针和工具,研究它们与生物靶分子的相互识别和信息传递的机理;(2)发现自然界中生物合成的基本规律,从而为合成更多样性的分子提供新的理论和技术;(3)作用于新的生物靶点的新一代的治疗药物的前期基础研究;(4)发展提供结构多样性分子的组合化学;(5)对于复杂生物体系进行静态和动态分析的新技术等。这些研究不但可以了解生命体系中大分子之间的作用和信息传递从另一角度深入到生命现象的分子行为,具有深远的科学意义;而且具有宽广的应用前景。

本领域的研究应对于以下方面予以关注。

1. 天然的或设计合成的生物活性小分子与生物体靶分子间的相互作用、分子识别和信息传递详细机制的研究 包括小分子与核酸、小分子与蛋白质的相互作用及小分子操控的核酸与蛋白、蛋白与蛋白、蛋白与寡糖的相互作用。
2. 生物催化体系及其模拟研究,包括催化抗体、酶性核酸的结构改造和整体细胞的生物转化等。
3. 生物大分子(核酸、蛋白质、糖)及其模拟物的合成及应用研究。

绿色化学

面对环境保护的重大压力,绿色化学提出了一些新的观念,其基本点是,通过研究和改进化学化工反应及相关的工艺,从根本上减少以至消除副产物的生成,从源头上解决环境污染的问题。以此为目的的研究所带来的新的高效化工工艺也会大大提高经济效益。可以看出,绿色化学是 21 世纪化学化工研究的重要发展方向,是实现可持续发展的重要保障。

本领域的研究应对于以下方面予以关注。

1. 发展高效、高选择性的“原子经济性”反应 其中,催化的不对称合成反应仍是获得单一手性分子的方法之一,应加强有关的新反应、新技术,新配体及催化剂的研究,加强开发和改进与绿色有关的生物催化的有机反应的研究。
2. 开发符合绿色化学要求的新反应以及相应的工艺 降低或避免使用对环境有害的原料,减少副产物的排放,直至实现零排放。
3. 环境友好的反应介质的开发和利用 其中可包括水、超临界流体、近临界流体、离子液体等,以替代传统反应介质的研究。
4. 可重复使用材料、可降解材料和生物质(biomass)的利用以及人类生活中废弃物的再利用。

农药化学

农药化学是有机化学与生物学交叉而形成的应用基础研究的一门分支学科。目前和不久

的将来,化学农药仍将在植物保护方面占据主导地位。尽管近年来我国在新农药创制方面取得一定的进展,但与国外先进水平相比仍有较大的差距。主要表现在基础理论研究不够深入、系统,缺乏原创性的分子设计思想,研究课题多属跟踪性质。在国际上,发展高效、环境友好的化学农药,实现对物种由“杀灭”转向“调控”的概念转变是总的发展趋势。

本领域的研究应对于以下方面予以关注。

1. 非传统机制化学农药,包括生物调控剂、仿生化学农药和植物防御、免疫激活剂等;
2. 构效关系理论与分子设计,包括未知受体结构和基于基因组学及生物信息学的构效关系研究及分子设计;
3. 组合化学合成及高通量生物活性筛选。

药 物 化 学

药物化学是有机化学的一个重要分支,与生命科学密切相关。创新药物研究可分为发现和开发两个阶段,其中发现阶段对创新药物的研究具有决定性的意义。这一阶段的研究包括:阐明疾病防治的分子和细胞机制以及药物作用的靶标,发展寻找新药的新理论、新方法、新技术,其核心就是要发现创新药物的先导化合物的分子结构并加以优化。近年来,在生物技术(基因组、蛋白质组技术等)、计算机科学、信息科学等学科以及化学本身发展的基础上,药物研究发生了显著的变化,生物信息学和化学信息学、组合化学、高通量筛选和计算机辅助药物分子设计,已成为创新药物研究的核心方法和技术。这些技术的广泛应用,提高了新药研究的创新能力。

在今后一段时期内,对于下列领域应予以关注:

1. 高效(靶向)组合化学库设计、合成方法、测试和应用;
2. 化学生物学有关方法技术在药物作用新靶点、新先导结构发现中的应用;
3. 药物构效关系及药物分子设计,包括基于基因组和蛋白质组研究的药物设计方法及应用;
4. 生物信息学和化学信息学在药物研究中的应用。

有机新材料化学

现代科学技术突飞猛进的发展,尤其是信息技术的发展,对材料科学提出了更高的要求,迫切需要研究新材料。相对于其他功能材料,以有机化学为基础的分子材料具有以下特点:

(1) 化学结构种类繁多,给人们提供了很多发现新材料的机遇;(2) 运用现代合成化学的理论和方法,能够有目的的改变功能分子的结构,进行功能组合和集成;(3) 运用组装和自组装的原理,能够在分子层次上组装功能分子,调控材料的性能。近年来的研究表明,分子材料显示出的光电磁特性完全可以用于微电子和光电子领域,向这些领域注入新的活力,在某些方面将会引起重大变化。

分子材料的研究是一个新型交叉领域,涉及多个学科。但是,分子材料研究的基础是新型功能分子的合成,仍然基于有机化学的方法和理论。实际上,功能分子的合成也将会给有机化学研究提出新的课题和挑战,从而促进有机化学理论和方法的发展。

在今后一段时期内,对于下列领域应予以关注:

1. 具有潜在光、电、磁等功能的有机分子的合成和有序组装,并在此基础上运用物理化学的原理和方法,进行功能分子的组装和自组装,从而得到新型具有光电磁性能的材料;

2. 分子材料中的电子、能量转移和一些快速反应过程的研究，为分子器件的设计提供依据和模型体系；
3. 运用化学学科的其他分支以及其他学科（如物理、电子学等）的方法和技术开展分子器件的研究应用。

计 算 化 学

计算化学在有机化学中占有重要地位，研究内容越来越广，许多化学和生物化学甚至分子生物学问题，均能用计算化学方法进行研究。在此基础上，已派生出许多更加实用的计算技术，如分子模拟和分子图形学、计算机辅助分子设计技术和计算生物学，这些方法与技术已在材料科学和生命科学中得到了广泛而富有成效的应用。

在今后一段时期内，对于下列领域应予以关注：

1. 发展新的计算化学方法，包括量子化学方法，特别是线性标度的量子化学方法；分子力学和分子动力学计算方法，量子化学和分子力学相结合的方法，并发展具有我国知识产权的软件系统；
2. 发展新的分子设计（包括材料设计和药物设计）方法及软件；
3. 用计算化学研究生命科学和化学生物学中的有关问题。

生命科学进展中的化学研究机遇

张礼和

(北京大学药学院, 邮编: 100083, E-mail: zdszlh@mail.bjmu.edu.cn)

人类基因组“工作框架图”组装完成后, 人们的注意力转向后基因组计划, 从序列基因转移到结构基因和功能基因, 并进而影响到化学学科的发展, 给化学家提出众多的问题, 有待于在理论、实践及相应的技术上进行更深入的研究。

生物学在 20 世纪取得了巨大进展。以基因重组技术为代表的一批新成果, 标志着生命科学研究进入了一个崭新的时代。人们不但可以从分子水平了解生命现象的本质, 而且从更新的高度去揭示生命的奥秘。生命科学研究从宏观向微观发展, 从最简单的体系去了解基本规律, 向最复杂的体系去探索相互关系。1990 年美国决定启动的人类基因组计划 (Human Genome Project), 可能是 20 世纪在生物学领域内最大胆、最富有想象力的研究工作。该计划预期在 2005 年完成人类的全部约 10 万条基因的结构和位置, 测定这些基因的全部 (3×10^9 个) 核苷酸的序列^[1]。2000 年 6 月 26 日, 法、德、日、中、英、美六国 16 个中心组成的人类基因组计划公益协作组同时宣布, 人类基因组工作框架图组装完成。至此, 重叠的 DNA 片段覆盖 97% 的基因组, 85% 的基因序列已经组装起来。这被认为是生物学研究中的里程碑。因此, 人们已经开始把注意力转向后基因组计划, 即从研究基因的核苷酸序列到研究基因结构表达和功能, 从序列基因转移到结构基因和功能基因。这一宏伟计划的进行必将影响到其他基础学科, 特别是化学学科。生命过程的大量化学问题也将成为化学家关心的焦点。最近, 在美国化学会召开的“21 世纪化学的挑战”讨论会上, 加州理工大学的 P. Dervan 认为: “人类基因组计划的完成, 将向化学家提出 8 万个有兴趣的问题”。此话的意思是人类有 8 万~10 万个基因, 如果化学家对每一个基因的调控过程用化学小分子研究, 那将会有 8 万~10 万个化学研究的课题。

近代科学技术的发展带有明显的多学科协同促进的性质, 特别是基础研究, 是科技和经济发展的推动力和新学科发展的源泉。20 世纪生命科学的进展包含了无数化学家基础研究的成果。J. Watson 和 F. Crick 在 DNA 纤维的 X 射线衍射图像的基础上, 1953 年提出了双螺旋结构的分子模型, 为今天分子生物学奠定了基础。在这模型中, 碱基之间形成氢键相互配对的原则, 决定了各种生物的遗传本质和 DNA 复制的化学基础。1985 年 H. Smith 和 K. Mullis 利用 DNA 双螺旋解链、再以每条单链为模板进行复制、再聚合的性质, 发明了聚合酶链式反应 (PCR), 从而使分子生物学在技术上有了一个突破和飞跃。H. G. Khorana 开创的磷酸二酯法合成寡核苷酸, 不但证明了 DNA 上每 3 个碱基组成 1 个三联体密码子并编码一个氨基酸, 从而提出了一套遗传密码, 而且也开始了人工合成 DNA 的研究。从此, 磷酸三酯法和结合固相合成的亚磷酸胺法、氢亚磷酸三酯法使 DNA 的合成方法日趋完善, 使每步收率达到 99% 以上。目前每个分子生物学的实验室都可以利用 DNA 自动合成仪合成所需要的寡聚核苷酸, DNA 合成成为一项常规技术。在此基础上, 基因重组成为人类改造物种、改变遗传过程的一个崭新的技术。化学学科的成就在这一过程中推动了生命科学的发展, 而近年来,

生命科学的进展又给化学家提出很多问题，这也必将推动化学学科的发展。

随着后基因组计划的进行，将给结构生物学 (Structural Biology)、蛋白质化学 (Protein Chemistry) 和糖化学 (Carbohydrate Chemistry) 带来很多新的课题，生物大分子的结构研究将提高到一个新的水平。1998 年 4 月，国际生物大分子精细结构的数据库中，蛋白质、肽、病毒的三维结构已达 6617 个，核酸 536 个，而糖只有 12 个。在蛋白质的结构研究中，对难度较大的膜蛋白、糖蛋白的结构研究将成为热点。除了晶体结构的研究外，人们发展高分辨、高磁场的核磁共振技术，研究蛋白质在溶液中的构象。蛋白质的溶液构象直接关系到蛋白质的生理功能，近年来对分子伴侣 (Chaperon) 的研究热情说明这一问题的重要性。基因表达出蛋白质的氨基酸序列以后，如何进一步折叠成具有三维空间的高级结构，分子伴侣起着重要的作用。从化学的角度如何研究这种大分子之间的相互作用仍然是一个重要问题。疯牛病发病机理的发现对这一问题的研究提供了一个绝好的素材。疯牛病 (BSE, Bovine Spongiform Encephalopathy, Mad Cow Disease) 产生于牛脑组织，由朊病毒 (prion) 引起，这也是第一个由蛋白质传染的疾病，与人的一种脑软化疾病 (CJD, creutzfeldt-jakob disease) 有类似的情况。S. B. Prusiner 发现，正常的蛋白 PrP_c (prion protein cellular) 结构中含有多个 α 螺旋结构，而且可以被蛋白酶水解，而病变后的蛋白 PrP_{sc} (prion protein scrapie) 的结构中，虽然氨基酸的序列没有变化，但立体结构改变很大，含有多个 β 折叠，而且不被蛋白酶水解。因此蛋白质构象的改变形成了疾病。关于传染过程有以下两种假设^[2]。

(1) PrP_c 和 PrP_{sc} 形成杂化的二聚体 (heterodimer)，从而诱导产生都是 PrP_{sc} 的均一的二聚体 (homodimer)，后者解聚后再去传染正常的 PrP_c 。

(2) PrP_c 在分子伴侣 (chaperon) 作用下，被寡聚或多聚的 PrP_{sc} 吸收，形成寡聚的 PrP_c - PrP_{sc} ，最后转成 PrP_{sc} 寡聚体。现已证明，一些热休克蛋白 (heat shock protein) 如 Hsp 60, Hsp 104, GroEL 等都可以以 PrP_{sc} 为模板，使 PrP_c 生成 PrP_{sc} 。这中间的反应过程、影响因素等一系列化学问题都值得深入探讨。

膜蛋白的研究更是联系到很多受体和离子通道的功能，这些蛋白在维持人体的正常生理过程以及药物治疗中都有着重要意义。R. Mackinnon 研究了膜的钾离子通道，得到了钾离子通道蛋白的 X-衍射晶体结构^[3]。发现该蛋白由 4 个亚单位组成，每个亚单位有 2 个跨膜的 α 螺旋结构。离子通道开口处的氨基酸决定什么离子通过，氨基酸侧链围绕着离子通道的开口处形成一个屏障，以氢键或范德华力驱动离子通道口的打开或关闭。这些离子通道是如何识别不同的离子的？又如何保持着一定的离子浓度而维持一个平衡？受哪些因素的影响来调节通道的开关？这些都是有趣的生物大分子与无机离子相互作用的化学课题。

糖蛋白的研究不仅是蛋白质化学的问题，更多的是糖化学的问题。不像蛋白质和核酸，多糖的结构测定和简便的测序方法以及高效快速的多糖合成都有待解决。多糖的生理功能联系到很多重要的生命过程。W. A. Hendrickson 得到了 HIV-1 病毒进攻 T 细胞的 gp 120 蛋白的晶体结构^[4]，发现蛋白的表面被糖分子覆盖，蛋白与 T 细胞表面的 CD4 受体结合，结合部分的蛋白含有可变的结构，因此不易被免疫系统识别；同时由于糖的覆盖也使得免疫系统无法接近蛋白，这些都造成了制造抗艾滋病疫苗的困难。其他一些重要的生理过程，如炎症反应、受体的识别、免疫反应等，都要求了解多糖分子的结构和合成相应的目标分子，研究其生物活性。近年来，Chi-Huey Wong 在多糖的合成领域所开创的自动合成程序，给生物学家提供了方便的工具^[5]。相信这一领域今后将会有更快的发展。

基因的转录表达在生命过程中有着非常精确的“时”、“空”控制机制，在这一过程中，

联系到一系列的生物大分子与生物大分子的相互作用，如 DNA，RNA 与蛋白，蛋白与蛋白；也联系到一系列生物大分子与传递信息的有机小分子和无机离子之间的相互作用。模拟这些复杂过程的人工模型研究，搞清基本规律，将有助于对这些生命过程的了解。为此，继生物有机化学、生物无机化学之后又出现了新的学科——化学生物学（Chemical Biology）和化学遗传学（Chemical Genetics）。

众所周知，ATP 合成酶合成 ATP，以及 ATP 水解释放能量，都伴随着质子的转移，从而使细胞膜内外产生电位差。活化的质子化的酶（F₁-ATP 酶）显示高度的水解活性，而释放的质子被一种称之为 F₀ 的蛋白所接受，该蛋白可通过细胞膜。在 F₁-ATP 酶和 F₀ 蛋白之间有 80nm 的距离，通过 ATP 酶的 γ 亚单位把它们连接起来。生物化学已经证明，F₁-ATP 酶由 3 个 α 亚单位、3 个 β 亚单位和 1 个 γ 亚单位组成。F₁-ATP 酶在工作时亚单位是交替反应的，但并没有直观地看到这些亚单位在工作时是如何交替反应的。日本年轻的研究生 Hiroyuki Nogi 人工组装了一个 ATP 酶，他使 α 和 β 亚单位固定在一个膜上，同时用荧光标记的肌动蛋白与 γ 亚单位连接。结果在荧光显微镜下发现，ATP 酶在高浓度 Mg²⁺ 存在下，荧光标记的 γ 亚单位按逆时针方向作圆周转动；而在低浓度 Mg²⁺ 存在下，这种转动每次旋转 120°，完全证明了 α 、 β 亚单位交替反应的机制，直观地看到生物大分子的动态变化。目前，单分子激发的技术和单分子操作的技术，已经使人们在小分子中有可能更微观地看到分子的真实情况，去研究单分子反应动力学。因此，利用这些技术研究生物大分子，也将使人们对生命过程的了解提高到一个新的层次。

后基因组计划的一个更直接的结果是：将发现一批功能基因和对研究新药具有指导作用的药用基因。因此，世界各大制药公司都已大量投资于功能基因的开发，希望从中带来巨大的经济利益。如 Novartis 公司投资 2.5 亿美元，在美国建立研究所，计划用 10 年时间去研究与疾病和治疗有关的功能基因。其他如 Bristol-Meyer Squibb 与 Affymetrix, Millennium Pharmaceuticals 合作 5 年，每年投资 800 万美元；Smith-Kline Beecham 与 Human Genome Science 合作投资 1.25 亿美元；Hoechst Marion Roussel 和 Ariad Pharmaceuticals 也签订 5 年合同，投资 8500 万美元。功能基因的发现、其编码蛋白的结构研究以及相应的与其相互作用的有机小分子的合成，将形成一个新药发现的生产线。化学家将有可能合成出各种对功能基因起调节作用的有机小分子或生物大分子的类似物、模拟物，这不仅会创造出新的药物，也将进一步揭示人体复杂调控机制的奥秘。最近发现的 2 个与饥饿有关的多肽 orexins^[6]，引起了人们从中发现新的减肥药的兴趣。

重组基因的技术不仅在生物学领域带来了革命性的变化，也给化学学科创造新的化学结构和构建结构多样性的化合物库带来了新的技术。随着用组合化学的方法构建分子库，利用生物技术来构建分子库也越来越受到重视，组合生物合成（Combinatorial Biosynthesis）也随之产生。人们在天然产物研究中搞清楚了很多天然成分的生物合成途径，知道了相应的酶和底物，因此，可以通过重组基因的技术克隆这些酶或改造这些酶，从而使天然成分的结构按人们的意志得到改造。C. Carreras 对 Polyketide 的生物合成研究是一个成功的例子。Polyketide 合成酶是一个大的多功能酶，由独立的活化位置的各种催化酶装配而成，因此改变酶中的功能区，即可影响到生成的 Polyketide 的结构。这样不但可以人为地生成很多新的结构类型，也可以无序地把这些功能区组合起来，这将产生一个结构多样性的 Polyketide 的分子库。这种组合基因和随之产生的组合生物学（Combinatorial Biology）对天然资源将会产生深远影响，人们将会探索能否利用这些技术创造新的高分子材料，创造出新的橡胶、新的木材，给人类