

科学 专著丛书

有机分子 的簇集和自卷

AGGREGATION AND
SELF-COILING OF
ORGANIC MOLECULES

蒋锡夔 张劲涛 编著



上海科学技术出版社

科学专著丛书

有机分子的簇集和自卷

蒋锡夔 张劲涛 编著

上海科学技术出版社

责任编辑 计 斌 王 微

科学专著丛书

有机分子的簇集和自卷

蒋锡夔 张劲涛 编著

上海科学技术出版社出版、发行

(上海瑞金二路 450 号)

新华书店上海发行所经销上海市印刷三厂印刷

开本 787×1092 1/小 16 印张 10.5 插页 4 字数 167,000

1996 年 10 月第 1 版 1996 年 10 月第 1 次印刷

印数 1—1,200

ISBN 7-5323-3910-6/O · 197

定价:23.00 元

内 容 提 要

本书着重介绍有机分子簇集和自卷对化学反应活性及光物理光化学过程的影响,同时,对简单分子簇集体的结构特性,以及利用簇集和自卷的概念去认识某些生命现象也作了阐述。

本书可供大学有机化学专业的高年级学生、研究生、大学教师及科研工作者阅读参考。

《科学专著丛书》序

如果说科学研究论文是创造性科学工作的发表性记录,那末科学技术学术专著则是创造性科学工作的总结性记录。前者注重的是优先权,后者注重的是系统化。

在大量科学研究的基础上,对一个专题或一个领域的研究成果,作系统的整理总结,著书立说,乃是科学研究工作不可少的一个组成部分。著书立说,既是丰富人类知识宝库的需要,也是探索未知领域、开拓人类知识新疆界的需要。特别是在科学各门类的那些基本问题上,一部优秀的学术专著常常成为本学科或相关学科取得突破性进展的基石。所以,科学技术学术专著的著述和出版是一项十分重要的工作。

近 20 年来,中国的科学事业有了迅速的发展,涌现了许多优秀的科学研究成果,为出版学术专著提供了坚实的基础。值此 20 世纪 90 年代,在出版学术专著方面。中国的科学界和出版界都在抓紧为本世纪再加些积累,为迎接新世纪多作些开拓。我高兴地看到,作为这种努力的一个部分,《科学》杂志的出版者——上海科学技术出版社推出了这套《科学专著丛书》。

上海科学技术出版社是科学技术界熟悉和信赖的一家出版社,历来注重科学技术学术专著的出版。《科学》杂志的编者组织编辑学术系列丛书,也不是第一次,在本世纪三四十年代,就曾推出过《科学丛书》,其中不乏佳作,对当时的学术研究起了很好的作用。

《科学》在中国是一份历史最长的综合性科学刊物,80 年来与科学技术界建立了广泛的密切联系。现在推出的这套《科学专著丛书》正是这种

联系的产物。我相信,加强这种联系,著者与编者、出版者,科技界与出版界共同努力,精心选题,精心编辑,精心出版,一定能使这套专著丛书反映出中国科学技术研究的最新水平,为本世纪多留下几本中国学者的优秀专著,为迈向新世纪多铺下几块引路的基石!

周光召

(《科学》杂志编委会主编)

1994年8月

本书序

宇宙从何而来？生命为何出现？对人类有限的大脑和智慧来说，这也许将永远成为难解的美丽之谜。但科学家们在探索这两个诱人的谜底时，总会看到一些奇花异草，甚至坠入景色如画之梦中。本书的目的，主要还是想与读者共享此番经历。

宇宙中存在那么多基本粒子和物质，它们之间又存在那么多相互作用之力。但至少我们今日已可肯定，生命的出现，必须是在出现了水和有机化合物之后。因为有了水和某些有机化合物，才有它们之间的疏水亲脂相互作用(HLI)。有了HLI加上其他一些基本作用力，才能出现细胞膜、细胞或生命。因此，要进一步懂得细胞、生命以及其他与生命、生理、病理有关的过程，就必须更深入、系统地去了解HLI。为此目的，我们是要去找一个研究HLI的最简单和根本的模型。那就是，有机分子的簇集和自卷(aggregation and self-coiling)现象。

科学永远是建筑在前人和他人的贡献之上的。本书力求把他们的贡献都列入书中描述及书后的文献之中。我和我的同事们都很幸运，为能找到这一片小园地(对有机分子簇集和自卷现象的系统深入研究)，在此虽已有个别前人种下了几株具有异香的花，却未引起他人的兴趣，从而留下了大片未经开垦的沃土，使我们能有机会用物理有机化学的概念和方法种下自己的花，并结出果子。读者将会看到，它们是一些新的概念和方法，例如，簇集倾向性作为某些分子的内在特性的概念和测量方法，溶剂促簇能力(SAgP)作为溶剂的内在特性的概念，解簇剂(deAgr)的概念和研究方法，静电稳定化簇集体(electrostatically stablized aggregate, 即ESAg)的概念和研究方法，HLI和电子效应的相互制约及转换等等。更有趣的是，我们“无意之中”发现了“链可卷性效应”(chain-foldability effect)，并为一个过去难解的事实找到了一个可能的答案，这就是，在血管动脉粥样硬化斑块的主要成分中，带有一个或两个不饱和双键的十八碳羧酸胆固醇酯竟比饱和的十八碳羧酸胆固醇酯多一个数量级以上！

相信我们的结果再次验证了这样一个事实，即所有真正有价值的基

基础研究,开始时不应该被短期的实用目的所束缚,最后它们往往会成为有用的知识和果实。

我和我的同事们都特别感谢我们所有的研究生,感谢他们的热情、苦干精神和想象力,因为所有的实验都是他们设计和进行的。不仅如此,他们还坚持与我们共同讨论并提出自己的聪明设想和意见。他们才是真正的耕耘者。希望读者会在书中注意到他们的名字。最后,我还诚恳地请求读者指出本书的缺点和错误。

感谢国家自然科学基金委员会和中国科学院上海有机化学研究所对我们这一工作的长期支持。

蒋锡夔

1995年7月于上海

目 录

《科学专著丛书》序

本书序

第 1 章 绪论	1
§ 1.1 引言	1
§ 1.2 疏水亲脂相互作用	3
§ 1.3 用于研究有机分子簇集和自卷现象的一些重要概念	10
第 2 章 研究分子簇集和自卷的主要方法	13
§ 2.1 水解动力学方法	13
§ 2.2 荧光探针方法	18
§ 2.3 其他方法	25
第 3 章 簇集体的结构和性质	28
§ 3.1 临界簇集浓度 C_{AgC}	28
§ 3.2 分子结构与簇集倾向性	38
§ 3.3 环境因素对簇集倾向性的影响	46
§ 3.4 簇集体的平均簇集数	49
§ 3.5 簇集过程的热力学	52
§ 3.6 簇集体的微环境极性	53
§ 3.7 簇集体中簇集者分子的排列取向	54
第 4 章 有机分子的自卷现象	55
§ 4.1 分子自卷对化学反应的抑制作用	55
§ 4.2 分子自卷与大环分子内激基缔合物	57
§ 4.3 大环邻基参与	62
§ 4.4 分子自卷与大环化合物的合成	64
§ 4.5 疏脂作用与分子自卷现象	67

第1章 绪 论

§ 1.1 引言

在水溶液或者水和有机溶剂的混合体系中,非极性或者极性很小的长链有机分子倾向于相互靠近,这种现象称为簇集(aggregation),由此产生一种简单的分子集合体,即簇集体(Ag)。当长链有机分子的碳氢链长达到一定程度时,其碳氢链会像头发夹一样折卷起来,这就是自卷现象(self-coiling 或 hairpin-looping),这一现象也可以看作是单个有机分子的“自我簇集”。导致有机分子簇集和自卷现象的驱动力是疏水亲脂相互作用(HLI)^[1~4]。

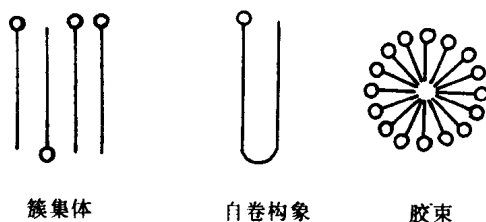


图 1-1 簇集体和自卷构象以及胶束示意图

图 1-1 代表簇集体的可能结构和长链有机分子发生自卷的主要构象,以及它们和球型胶束结构的比较。虽然,到目前为止很难在胶束和簇集体之间划分出一条非常明确的界线,但是对于典型的胶束和典型的簇集体,它们的结构和性质还是有很大差别的。例如:① 典型胶束由带电荷的长链有机分子组成,簇集体由不带电荷的非极性有机分子组成;②

胶束的研究主要以水为介质,而簇集体除了以水为介质之外,还往往以水和有机溶剂的混合体系为介质;③ 胶束具有较多的结构性,例如斯特恩(Stern)层^[5],相对来说,簇集体在结构上较为无序^[1~3];④ 通常情况下,形成胶束所需要的最低浓度,即临界胶束浓度(cmc)一般在 $10^{-4} \sim 10^{-2} \text{ mol/L}$ 之间^[5],而形成簇集体所需的最低浓度,即临界簇集浓度(CAgC)在 $10^{-7} \sim 10^{-5} \text{ mol/L}$ 之间^[6~8],两者相差约 2 个数量级;⑤ 组成胶束的平均分子数一般大于 40 个^[5],组成簇集体的平均分子可能只有几个或者十几个^[9,10];⑥ 胶束的形成涉及疏水亲脂相互作用和电荷作用等分子间作用力,形成簇集体的驱动力基本上只有疏水亲脂相互作用。

研究有机分子簇集和自卷现象的主要原因之一是它们可以作为研究疏水亲脂相互作用的理想的简单模型。疏水亲脂相互作用广泛存在于和表现在各种生命过程之中,它是宇宙中导致生命现象的最基本的分子间作用力之一^[11~13]。生命体中细胞的形成及稳定性,生命现象中极其重要的酶催化功能的发挥,生物大分子在溶液中的构象变化,都与疏水亲脂相互作用有非常密切的联系。所有这些过程都有两个共同的特点:它们都以水为介质,并且涉及非化学键合的分子间作用力,例如范德华力、氢键、静电作用力以及疏水亲脂相互作用等等。因此要认识生命现象就必须了解疏水亲脂相互作用和分子集合体。由于生命体系中存在多种分子间相互作用力,直接利用复杂的生命体系来研究生命过程中的某些物理变化和化学变化是非常困难的,人们常常利用一些简单的理论模型分别研究上述分子间作用力,进而模拟生命现象中的某些物理和化学变化过程。例如,表面活性剂分子在水溶液中形成的胶束被用作模拟酶催化过程的简单模型^[6]。这些模型对人们了解和认识生命现象中的某些根本问题是非常重要的。簇集体由不带电荷的长链有机分子组成,而且形成簇集体的驱动力基本上只有疏水亲脂相互作用一种分子间作用力,因此它是一个比胶束模型更简单的研究疏水亲脂相互作用的理想模型^[1~3]。显然,研究有机分子的簇集现象对生物有机化学、药物设计和高分子化学等领域的研究均有重要的指导意义。

有机分子的簇集和自卷现象在生命过程中是普遍存在的,例如,生物大分子由于受到疏水亲脂相互作用以及其他分子间作用力而发生自卷,这种卷曲构象因在能量上比较有利而可以稳定存在^[12]。通过研究在生命过程中起重要作用的某些有机分子的簇集和自卷现象,模拟它们在生命

体内集合体中的物理变化和化学变化过程,对认识某些生命过程和疾病的成因等具有重要的意义。例如,人体血管动脉粥样硬化斑块的形成和血液中胆固醇和胆固醇长链羧酸酯的含量有关,而胆固醇类化合物在血液中主要是以载脂蛋白(lipoprotein)的形式存在的^[14]。血液中的载脂蛋白可以简单地看成是由胆固醇、胆固醇羧酸酯、甘油三酯、磷脂以及蛋白质等多种有机分子组成的“共簇集体”,胆固醇以及胆固醇长链羧酸酯分子在各种载脂蛋白中的迁移、运动等行为和疏水亲脂相互作用密切相关。通过对胆固醇以及胆固醇酯共簇集行为的研究,可以从化学的、基础的角度对人体血管动脉粥样硬化问题进行探讨并加深认识^[2,10,15~17]。

簇集体中的微环境性质和溶液本体相(bulk solution)中的性质是有很大差别的^[3]。簇集现象有利于反应物分子相互靠近,从而使反应物的局部浓度增大。另一方面,簇集体可以起到笼壁(cage)的作用,这种笼壁作用有利于延长反应中间体的寿命,而且可以选择性地使疏水性的反应物分子在簇集体中进行反应,而亲水性的反应物分子则难以进入簇集体,在溶液本体相中不参与反应的进行。因此,利用簇集概念可以对有机反应速度以及反应选择性进行控制,为有机反应的设计和有机合成提供新的思路。例如,文献报道的疏水接近效应(hydrophobic proximity effect)实际上是两种长链有机分子簇集发生的结果^[18~25]。在水溶液中,疏水亲脂相互作用不仅显著地加快第尔斯-阿尔德(Diels-Alder)反应^[26],而且使反应具有较好的选择性。在水溶液中进行第尔斯-阿尔德反应已经被有机合成化学家们所接受,并且被收录到新的专著和教科书中^[27]。

有机分子的自卷现象在大环化合物的合成方面得到了成功的应用。在通常的有机溶剂中,由于环张力以及长碳氢链两端的反应中心相互靠近需要较大的熵,由链型有机分子合成大环化合物比较困难^[28,29]。为了提高产率,合成化学家利用提高端基的反应活性的方法,使这一熵不利的反应在焓方面得到补偿^[30]。由于分子自卷是一个熵有利的过程,卷曲现象有利于长链有机分子的两个端基反应中心相互靠近,因而可以得到较高产率的大环化合物^[31,32]。

§ 1.2 疏水亲脂相互作用

有关疏水亲脂相互作用的研究文献可以追溯到 19 世纪末,特劳伯

(Traube)^[33]在实验中观察到,脂肪酸等带极性基团的长链烷烃溶解于水时,脂肪酸分子趋向于水的表面,特劳伯称这种现象为“饱和现象”(saturation phenomenon)。在早期研究胶束的工作中,提出了“相似相吸”(like-to-like attraction)的观点来解释胶束中分子的碳氢链缔合在一起的现象^[34],认为胶束中分子的碳氢链缔合在一起的现象是分子之间范德华力作用的结果。然而,由于碳氢型分子之间的范德华力和碳氢型分子与水分子之间的范德华力基本上是相等的^[12],因此仅仅用范德华力来解释碳氢型分子在水溶液中的特殊行为存在着明显的缺陷。

实际上,长链有机分子在水溶液中的“异常”行为与有机分子溶解于水时,水的结构被破坏有关,即和疏水亲脂相互作用密切相关,而范德华力在疏水亲脂相互作用中仅仅扮演一个次要的角色。但是,由于液态水的精细结构非常复杂,对疏水亲脂相互作用本质的认识在很大程度上受到人们对液态水结构认识的限制。

1.2.1 液态水的结构

有关液态水内部精细结构的研究至今仍然是科学家们探索的一个课题^[35]。人们提出过许多模型来描述液态水的结构,其中之一认为液态水的结构是由水分子以氢键缔合的有序结合的整齐晶格区和无序排列区组成,各区域均为单体的水分子所渗透并散布着许多无序的空穴(hole)、空格(lattice vacancies)和笼子(cage),有水分子以氢键缔合形成的链状体、小缔合体,还有各种自由的、受束缚的以及被捕获的单体水分子等等^[35a,36]。但是,所有的这些模型均未能圆满地解释液态水的物理化学性质以及水的异常特性。

1.2.2 疏水亲脂相互作用的本质

尽管疏水亲脂相互作用常常被用来解释生命过程中的许多重要现象,然而到目前为止,对疏水亲脂相互作用的严格定义似乎尚未取得完全一致的意见^[1~4,8,11~13,36]。我们给它的“操作定义”为^[8]:①有机分子溶解于水后,水分子要保持原有结构而排斥有机分子的倾向称为疏水作用;②有机分子之间的范德华吸引力称为亲脂作用。

需要指出的是,“疏水”或“憎水”这一名词对初学者来说可能容易引起误解,因为实际上有机分子和水分子之间的范德华力还是相互吸引的^[11]。所谓疏水主要是指水分子要保持原有结构而产生的对有机分子的

排斥作用。

当有机分子溶解于水中时,原有的水的结构被破坏,水分子需重新以更有序的结构(所谓“冰山结构”)把有机分子包围起来,而这一不利的熵变又使得水分子倾向于保持原有的结构。正是这些相互对抗、相互制约并从而达到某种平衡的力量使有机分子根据它的形状、体积等性质具有不同的、有限的溶解度。例如,像甲烷这样小的分子可能就很容易填入水结构中的空穴,在这种情况下,水分子的结构基本上没有多大的变化,因此水分子对甲烷分子的排斥力较小,也就是说,甲烷分子所受到的疏水亲脂相互作用很小。但假如有机分子的尺寸较大,例如,大于 5 个或 6 个碳的直链分子,这时水分子结构受到破坏的程度较大,水分子对有机分子具有较大排斥力,有机分子所受到的疏水亲脂相互作用也比较大。疏水亲脂相互作用使水分子倾向于尽量减少和有机分子的接触表面,所以当有机分子浓度达到一定的数值时,疏水亲脂相互作用也大到足以使有机分子以二聚体、三聚体、四聚体等的形式存在,这种由于疏水亲脂相互作用使有机分子相互靠近的现象称为簇集。

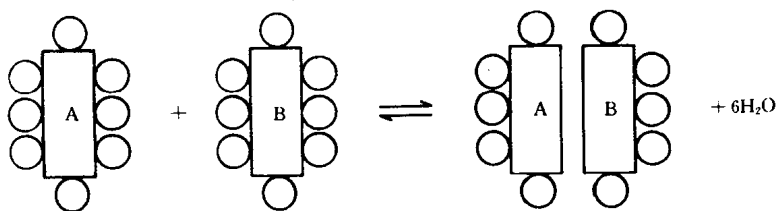


图 1-2 碳氢分子 A 与 B 间的疏水亲脂作用示意图

○表示水分子。

一般认为^[36],簇集是一个熵有利的过程,可以通过图 1-2 来作粗略的理解。当有机分子溶解于水中时,水分子高度有序地围绕在有机分子周围^[37],这一不利的熵变使得有机分子倾向于缔合在一起(簇集)以尽可能减少水分子和有机分子的接触表面,从而使整个体系的结构性减少,熵值增加。

有机分子簇集是一个动态的平衡过程。在通常情况下,对于没有疏水亲脂相互作用存在或者疏水亲脂相互作用很小的体系,例如尿素等小分子在水溶液中,溶质分子在溶剂中扩散,相互碰撞并可以形成遭遇对(encounter pair)(图 1-3a),这种遭遇对的寿命很短(约 10^{-11}s)^[38],因而很不

稳定。但是,由于长链有机分子在水溶液中受到疏水亲脂相互作用,它们形成的遭遇对的寿命显著增长,这时假如这些有机分子在水溶液中已经达到足够大的浓度(临界簇集浓度 $CAgC$),那么,这种较长寿命的遭遇对就有利于长链有机分子形成三聚体、四聚体等等(图 1-3b)。因此可以想象,遭遇对的寿命与簇集体的形成,甚至组成簇集体的平均分子数有密切的内在联系。

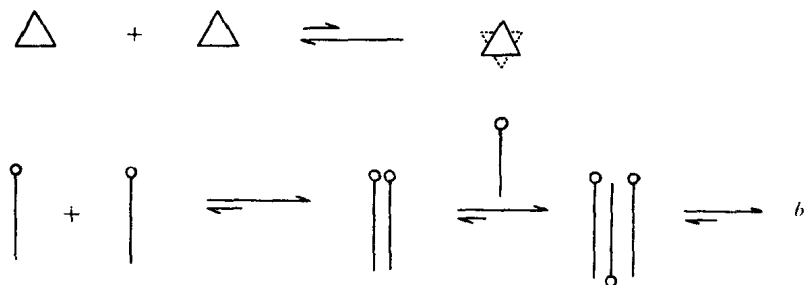


图 1-3 溶质分子在水溶液中形成遭遇对的示意图

a. 没有疏水亲脂相互作用存在; b. 有疏水亲脂相互作用存在。

疏水亲脂相互作用的设想最早由弗兰克(Frank)和埃文斯(Evans)^[37]于 1945 年提出,他们在文章中写道:“非极性溶质分子在水溶液中的异常性质使我们产生这样一个设想:水分子以微观的冰山结构紧密地堆积在溶质分子周围。”“冰山结构”一词代表水分子以类似于半固体结构紧密地围绕在溶质分子周围的一个微观区域。

(在一般情况下,疏水作用和亲脂作用是同时并存的,很难将两者拆分开来定量分析。通常认为,两者之中疏水作用具有相对的重要性^[1,8,11~13]。然而,在一定条件下,它们还是可以独立存在的^[39]。例如:近年来在纯有机溶剂中的宿主客体化学研究表明,亲脂作用力可以在没有疏水力存在的情况下起作用;碳氟链表面活性剂和碳氢链表面活性剂共存时,只形成各自的胶束和微泡体;糖淀粉只包结碳氢链化合物,而不和碳氟链化合物形成包结络合物。上述实验事实说明,在某些条件下,除了疏水作用外,亲脂作用也是重要的和必不可少的。)

显然,根据上述观点,疏水亲脂相互作用可以通过分子的簇集倾向性进行定量表达。疏水亲脂相互作用大的有机分子具有较大的簇集倾向性。另一种研究疏水亲脂相互作用的方法是以有机分子从水相转移到非极性

的有机相过程中的标准自由能变化来衡量疏水亲脂相互作用的大小。例如,本-奈恩(Ben-Nain)^[12]总结了几个研究疏水亲脂相互作用的模型过程,如图 1-4 所示,图中的 *a* 过程代表一个简单的碳氢分子(如甲烷)从水相中转移到非极性的有机溶剂(正己烷)中的过程。模型过程 *b*、*c*、*d* 则分别表示两个碳氢分子在水溶液中形成二聚体,四个碳氢分子在水溶液中形成四聚体,以及许多碳氢分子在水溶液中的簇集的现象(事实上,一般簇集体中碳氢分子的数目并没有模型 *d* 中所示的那么多)。通过测定和计算上述过程的自由能变化来研究疏水亲脂相互作用。研究表明,将一条烷基链从水相转移到正己烷中时,每一个 CH_2 所获得的自由能为 3.68 kJ/mol ($\Delta G = -3.68 \text{ kJ/mol}$)。

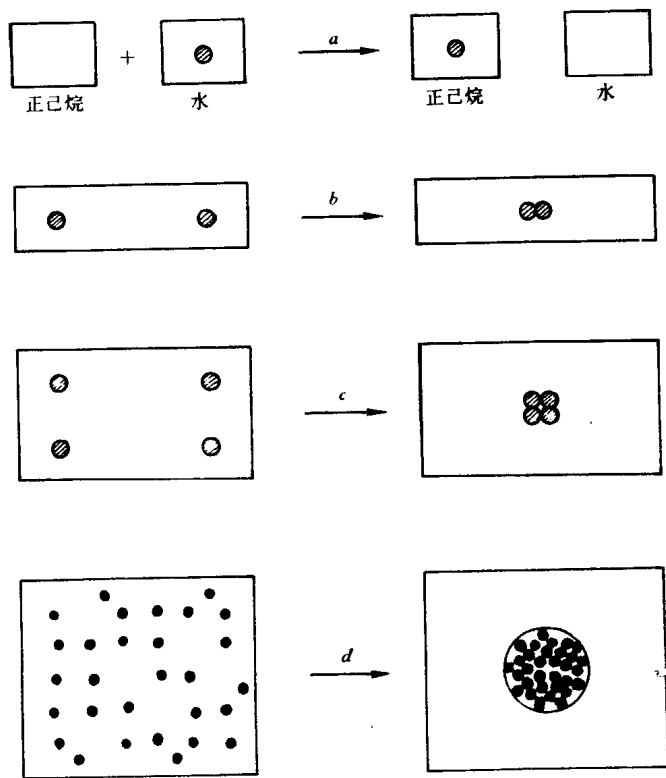


图 1-4 研究疏水亲脂相互作用的几个模型过程

- a.* 将碳氢分子从水中转移到正己烷中;
b. 水溶液中碳氢分子形成二聚体;
c. 四聚体的形成;
d. 许多分子在水溶液中簇集。