

协同组合化学

胡文祥 王建营 著



科学出版社

www.sciencep.com

协同组合化学

胡文祥 王建营 著

科学出版社

北京

内 容 简 介

协同组合化学是在组合化学和协同学基础上发展起来的一门新兴前沿交叉学科,已在科学研究实践中显示出其空前强大的生命力。

协同中组合、组合中协同,这就是协同组合化学的精髓。全书共分16章,介绍了协同组合化学的基本概念、思想由来、认识体会及基本方法,主要介绍了作者及合作者近20年,尤其是近10年来运用协同组合方法,研究一些化学和生命科学现象所取得的部分成果。

本书可供化学、物理学、化工、冶金、医药卫生、环境科学、材料科学和生命科学等相关学科及产业部门的科技工作者参考,也可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

协同组合化学/胡文祥,王建营著. —北京:科学出版社,2003

ISBN 7-03-011447-7

I. 协… II. ①胡… ②王… III. ①有机合成-有机化学 ②物理有机化学 IV. O621

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2003)第 034524 号

策划编辑:操时杰 周巧龙 / 文案编辑:吴伶俐 / 责任校对:宋玲玲
责任印制:钱玉芬 / 封面设计:王 浩

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街16号

邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2003年6月第一版 开本:B5(720×1000)

2003年6月第一次印刷 印张:21 3/4 插页:4

印数:1—3 000 字数:413 000

定价:58.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换〈科印〉)

组合得好的石头能形成宏伟的建筑

组合得好的音符能形成美妙的乐章

组合得好的色彩能形成传世的画卷

组合得好的词句能形成不朽的诗篇

组合得好的原子能形成新奇的物质

组合得好的人群能形成无穷的力量

组合得好的想像能形成蓬勃的激情

组合得好的灵感能形成伟大的创新

作者的话

协同组合化学是一门新兴交叉边缘学科,越来越显示出强大的生命力。协同中组合,组合中协同,用这种辩证思维方法来研究化学、生命科学及其他一切科学包括社会科学等在内,一定会不断产生新认识,一定会不断取得新成就。

协同组合化学内容十分丰富,本书不描述、也不可能描述“协同组合”这座宏伟的学科群大厦。本书仅仅介绍作者及合作者近 20 年,尤其是近 10 年来运用协同组合方法,去研究一些化学和生命科学现象所取得的部分阶段性成果。全书共分 16 章,主要论述六个方面的内容。第一个方面包括第 1 章和后记,主要叙述了协同组合化学基本概念、思想由来及有关认识和体会。第二个方面包括第 2 章至第 6 章,主要论述了胆碱能药物分子与受体相互协同作用、构效关系及其分子药理学规律。第三个方面包括第 7 章和第 8 章,主要论述了有机磷化合物的物理有机化学的两个主要方面,即取代基效应及结构与萃取性能定量关系。第四个方面主要包括第 9 章,论述了磷核磁屏蔽效应新原理和谱构关系及其化学位移统一计算公式。第五个方面包括第 10 章至第 15 章,主要叙述了有机反应和催化作用的一些规律及组合合成、组合催化反应的例子。第六个方面主要包括第 16 章,叙述了协同组合化学其他相关部分研究内容。第 4 章的后两节、第 6 章的后 4 节、第 11 章的第 3 节和第 16 章的部分内容等均属探索性研究,仅供进一步阅读时参考。本书可供从事相关研究的科研人员参考,也可作为高等院校相关专业的研究生教材。事实上,我们已在研究生高等专业课程的讲授及高等院校、科研院所和部队单位邀请报告中讲授了其中的部分核心内容,部分研究内容已公开发表并被广泛引用,尤其是清华大学赵玉芬院士等编著的研究生教科书《元素有机化学》引用了我们关于磷核磁共振屏蔽效应新原理和化学位移计算新公式等内容,产生了良好反响。这些成果是在理论与实践相结合的基础上产生出来的。

要向实践学习,因为实践出真知。要向他人学习,学习他人好的东西,三人同行,必有我师。要善于学习、善于思考、善于实践、善于归纳、善于总结、善于提高。不经思考,就无法掌握知识;没有知识,也无法进行思考。交流、讨论可以产生许多新思想、新想法。英国作家萧伯纳曾经讲过:“如果您有一个苹果,我有一个苹果,咱俩相互交换,每人仍得到一个苹果;如果您有一个思想,我有一个思想,咱俩相互交换,每个人就有两个思想”,甚至还有可能碰出新的思想火花。可见物质交换基本上是符合价值规律的等价交换,而精神交流不遵从价值规律——这只操纵市场的看不见的“手”。20 世纪最伟大的科学巨匠爱因斯坦就非常喜欢讨论、交流学术

和哲学思想,他们所谓的“亚林匹克科学院”,就是几个人每天茶余饭后在一起讨论问题。他的许多伟大思想就是从这些讨论、交流中迸发出来或精炼成金的。

要向书本学习。正如朱熹《观书有感》所言:“半亩方塘一鉴开,天光云影共徘徊。问渠那得清如许,为有源头活水来。”书籍蕴藏了巨大力量,在历史上的意义是不言而喻的。记得俄国革命民主主义者、唯物主义哲学家、著名作家赫尔岑 1837 年在维亚特卡图书馆开幕式上曾说过一段非常精彩的话:“书籍——这是这一代对另一代在精神上的遗训,这是行将就木的老人(或具丰富经验的中青年人)对刚刚开始独立生活的年轻人的忠告,这是行将下岗的人(或在岗战斗多年的人)对前来接替他的人的命令。人类的全部生活,会在书本上有条不紊地留下印记,即使种族、国家、人群消失了,书籍将永存下去。书籍是和人类一起成长起来的,一切震撼智慧世界的学说、一切打动人类心灵的热情都在书籍里结晶形成。……书籍——它是未来的纲领,因此我们要尊敬书籍。”热爱书籍吧,书籍里蕴藏了无穷的智慧和力量!

我们也许还记得林肯曾说过的话语:过去平静的教条不适于暴风雨的新时代,好机遇随着困难而增加,我们必须随着机遇攀升。当我们面临新情况时,我们必须重新考虑和重新行动。成就任何事业,都将面临诸多挑战,都需克服许多困难,方能达到成功的彼岸。要学习,先立志。像毛泽东青少年时代那样:“孩儿立志出乡关,学不成名誓不还。埋骨何须桑梓地,人生无处不青山。”像陆游《冬夜读书永子津》所倡导的那样:“古人学问无遗力,少壮工夫老始成。纸上得来终觉浅,绝知此事要躬行。”业精于勤,荒于嬉;行成于思,毁于随。书山有路勤为径,学海无涯苦作舟。不积跬步,无以至千里;不积小流,无以成江海。宝剑锋从磨砺出,梅花香自苦寒来。去勇敢地拥抱真理吧,真理就在您的面前!去不息地攀登高峰吧,险峻的高峰蕴藏着您美好的希望!

本书还概述了前人相关工作成就,没有他们伟大的工作,我们就难以取得本书的新认识和新结果。特别是在学习先驱者工作的过程中,我们不仅仅学到了方法与技术,而且还学到了精神和品质。老师和先辈们教我们许多,我们又把这些教给别人。在此向本书提到其工作的、甚至没有提到其工作的科学家和工程技术专家,表示衷心感谢和崇高敬意!向与我们一道工作过的所有师长、同事及学生表示衷心感谢!

由于作者水平有限,本书错误之处在所难免,也因在不同时期和不同场合情况下会有不同的体会和认识,随着科技和社会的发展及人类认识的深化,本书描述的内容或结果可能与客观真理(哪怕是相对真理)相距较远,恳请广大读者和专家批评指正。若本书对读者有所裨益,有所启发,作者将甚感欣慰。

目 录

作者的话

第 1 章 协同组合化学概述	1
第 2 章 集团相互协同匹配作用及非经典跨环轨道超共轭协同效应	5
2.1 集团相互协同匹配作用的 NMR 研究	5
2.2 含哌啶结构杂环醇的分子力学和量子化学计算	9
2.3 非经典跨环轨道超共轭协同效应	12
主要参考文献	14
第 3 章 抗胆碱能药物的空间构象及三维定量构效关系	15
3.1 抗胆碱能药物研究概况	15
3.2 颠茄生物碱及其他抗胆碱能药物的空间构象与构效关系	17
3.3 胆碱能化合物生物活性的某些化学结构基础	20
3.4 抗胆碱能化合物的设计合成及构象活性关系	22
3.5 抗胆碱能药物的比较分子场分析	26
主要参考文献	26
第 4 章 胆碱能受体分子药理学模型及其激动剂的分子药理学	27
4.1 胆碱能药物与受体相互协同作用的分子药理学模型	28
4.2 M 受体激动剂的分子药理学	29
4.3 N 受体激动剂的分子药理学	31
4.4 M 型和 N 型两受体超大家族中不同功能受体的相似性	33
4.5 乙酰胆碱与梦的关系及抗胆碱药阻梦的可能性	34
主要参考文献	36
第 5 章 胆碱能药物抗 N 样和抗 M 样作用的分子药理学	37
5.1 抗胆碱能化合物抗 N 样作用规律	37
5.2 合适结构羟基化合物抗 N 样作用的预言及其验证	40
5.3 二苯并氧(硫)杂草类抗胆碱能化合物抗 N 样作用及其选择性	41
5.4 不同结构药物抗 N 样作用机制初探	43
5.5 M 样拮抗与 M 样激动及 N 样作用立体化学的比较	44
5.6 M 样拮抗作用阻断基团及受体疏水区域的考察	45
5.7 抗胆碱能药物化学结构与 M 受体亚型选择性关系	46
5.8 抗胆碱能药物有关研究小结	47

主要参考文献	49
第 6 章 量子与分子药理学规律	50
6.1 局域轨道及其线性组合模型	50
6.2 量子药理学规律	53
6.3 药物分子脱离受体或酶的分子机理	55
6.4 分子设计方法	57
6.5 组合理论方法	61
6.6 激动与拮抗之间转化的突变性	65
6.7 DNA 中电子的隧道效应与量子遗传学	68
6.8 人类左右脑各司其职及达尔文进化论面临的挑战	70
主要参考文献	71
第 7 章 有机磷化合物取代基协同效应	72
7.1 有机磷取代基效应参数面临挑战	72
7.2 有机磷酸酯取代基极性效应	73
7.3 有机磷化合物取代基空间效应	77
主要参考文献	88
第 8 章 有机磷酸酯萃取金属离子协同效应	90
8.1 有机磷酸酯萃取金属离子协同效应线性自由能关系	90
8.2 一元烃基磷酸(酯)结构与萃取稀土性能之间的定量关系	91
8.3 萃取空间效应的分子力学研究	95
8.4 有机磷酸酯萃取分离钴镍离子协同效应研究	98
8.5 稀土萃取中的四分组效应与 f 轨道配位场效应	103
8.6 结构与性能相关分析的重要作用	108
主要参考文献	109
第 9 章 有机磷化合物 ^{31}P NMR 屏蔽协同效应	110
9.1 核磁共振屏蔽效应研究进展	110
9.2 磷核磁共振化学位移变化规律	117
9.3 核外电子云球对称性量度	120
9.4 ^{31}P NMR 化学位移的计算方程	123
9.5 笼状双环磷酸酯类化合物 NMR 取代基协同效应	127
9.6 偶合常数的取代基协同效应	131
9.7 ^{31}P NMR 球对称效应原理的推广应用	133
9.8 谱-构-反应性关系或谱-谱-构关系研究	136
9.9 小结与体会	137
主要参考文献	141

第 10 章 有机反应选择性规律	142
10.1 有机化学反应选择性规则	142
10.2 有机离子反应催化剂选择规则	147
主要参考文献	151
第 11 章 不对称合成的热力学与分子力学	152
11.1 不对称合成的热力学	152
11.2 不对称合成的分子力学	157
11.3 生命手征性起源的探索	160
主要参考文献	165
第 12 章 物理技术催化化学反应原理	166
12.1 超声波作用原理	166
12.2 微波(红外)作用原理	172
12.3 磁场的作用机制及其应用	178
12.4 焓效应与熵效应原理	184
主要参考文献	184
第 13 章 广义酶与广义催化作用	186
13.1 酶催化有机反应特征	186
13.2 酶的固定化技术	187
13.3 化学酶	190
13.4 模拟酶	194
13.5 广义酶	199
13.6 有机催化反应某些规律	205
主要参考文献	207
第 14 章 组合合成化学	208
14.1 组合合成方法	209
14.2 多肽组合合成	214
14.3 小分子组合合成	216
14.4 不对称分子组合合成	217
14.5 固相组合合成	218
14.6 液相组合合成	220
14.7 固相合成与液相合成的组合合成	222
14.8 组合生物合成	222
14.9 药物筛选新技术	223
14.10 组合法寻找高效催化剂	234
14.11 组合电化学	236

14.12 组合法制备发光材料	237
14.13 组合法制备超导材料	238
主要参考文献	239
第 15 章 组合催化有机药物化学反应	240
15.1 微电场催化反应	240
15.2 超声波催化合成反应	241
15.3 酶促合成反应	252
15.4 微波催化合成反应	254
15.5 组合催化方法	257
15.6 组合催化在一些药物合成中的应用研究	260
15.7 聚对苯乙炔衍生物的设计合成及电致发光性能	268
主要参考文献	287
第 16 章 协同组合化学其他有关研究	289
16.1 物理化学重要公式的统一基础	289
16.2 近平衡态变化的动力学规律	299
16.3 元素周期新规律	302
16.4 绿色化学	310
16.5 比较学与比较化学	316
16.6 其他组合技术与组合学科	325
主要参考文献	332
后记	333

第 1 章 协同组合化学概述

刚刚过去的 20 世纪,是人类文明,尤其是人类科学思想认识发展的一座里程碑,在这 100 年间所产生的伟大科学理论比以往人类历史 1000 年、2000 年,甚至 10 000 年所产生的要多、新、高。20 世纪最具影响力、最伟大的科学理论要算世纪初期的量子论(量子力学)和相对论(狭义和广义相对论),以及第二次世界大战以后蓬勃发展起来的现代系统科学理论,包括控制论(维纳,1947)、信息论(香农和韦弗,1948)、系统论(贝塔朗菲等,1966)、突变论(托姆,1969)、耗散结构论(普利戈津,1969)、协同论(哈肯,1971)及非线性理论(20 世纪 60 年代始)等,这些理论有力地推动了科学技术发展和人类文明进步。

我们在考查传统协同学(狭义协同学)原理的基础上,推广和深化协同概念,并将其应用于有机化学、物理化学、药物化学、军事化学和分子医学等相关领域,取得了有益结果。德国数学家哈肯从 1969 年开始致力于协同学的创立与发展,他发现从普通光到激光的过渡与热力学的相变非常相似,一些截然不同的系统都由同样类型的序参量方程所支配,从而建立了支配原理的数学理论。1971 年,他和学生格若汉姆合作发表了《协同论:一门协作的科学》。此后,哈肯又用协同论的概念处理了一些生态学、生物学、力学和气象学等领域中的问题,于 1977 年出版了《协同学导论》,1983 年又推出《高等协同学》等著作,给人们点燃了协同论的“火炬”。在自然界和社会生活的各个领域,协同现象比比皆是,如音叉或水管产生的声波共振、立体声音乐使各种乐器形成的协同效果、激光中的粒子共振、人类信息知识的相互共鸣、现代化的协同生产、阅兵式上整齐协调的步伐、军事上各军兵种协同作战等,这些都是狭义协同学研究的对象。在这些现象中主要体现了正协同效应。

我们不应该到此就止步不前,而应该继续向前推进,深化和扩展有关概念与方法,建立广义协同学理论(extensional synergetic),其中包括下面一些新概念:正协同效应(狭义协同论)、负协同效应、旁协同效应、协同控制论、协同信息论、协同系统论(系统内部协同效应和环境协同效应)、非线性协同论(如协同突变论、协同混沌论)、灰色协同论、协同归一论(不同现象由同一类型数学方程描述、不同出发点导致同一结果也即殊途同归)、协同起源论及协同纳米学等。本书内容之一是应用广义协同学原理来研究集团匹配相互作用、有机磷化合物取代基效应、非经典跨环轨道超共轭效应、磷核磁共振屏蔽取代基效应和胆碱能药物分子药理学及合成化学等重大课题所取得的结果。

1981 年获得诺贝尔化学奖的主要研究成就之一是 R. Hoffmann(与伟大的有

机合成化学家 R. B. Woodward 合作)发现的分子轨道对称守恒原理,用该原理处理的周环反应和 σ -迁移反应,其原子的重新组合是协同进行的。原则上讲,每一个化学反应,至少在基元反应步骤中,原子排列组合是以协同方式起作用的,甚至物理有机化学中线性(及非线性)自由能相关分析,也是用各因素自变量协同组合方程式来定量表达因变量变化规律。

方法与概念是人类思维的宝贵财富,是探索真理的钥匙。无论是认识事物,还是解决问题,都需要正确的概念和方法。英国哲学家、实验科学创始人弗兰西斯·培根曾经说过:“没有一个正确的方法,就如在黑暗中摸索行走。”著名生理学家巴甫洛夫也曾指出:“好的方法将为人们展开更广阔的图景,使人们认识更深层次的规律,从而更有效地改造世界。”

博采众家之法,为我所用,即合理组合运用各门学科特征方法,来研究化学及相关学科问题,取得了许多新认识,这是本书一个突出的特点。

本书另一方面内容是进一步运用数学原理和方法于化学领域中,进一步推广概率论和组合论在化学合成中的应用而产生的组合合成概念,在组合论基础上建立广义组合化学(extensional combinatorial chemistry)概念并在一些领域进行具体应用。数学在其他自然科学(甚至社会科学)领域的地位是不言而喻的。法国哲学家、数学家笛卡儿曾经说过:“数学是上帝用以书写宇宙的文字。”伟大的先驱马克思、恩格斯也曾指出:“一门科学成熟的标志要看其是否使用了数学。”科学巨匠爱因斯坦也曾精辟地说过:“创造的原理都存在于数学之中。”他本人就是运用了黎曼几何学创建了广义相对论。数学在化学领域运用已有较悠久的历史,如分析化学、物理化学包括量子化学更是离不开数学。其中代数学、微积分学和群论在化学中应用较多,甚至拓扑几何学也在有机结构理论方面有些零星应用,但这还远远不够,数学的许多重要分支、许多精美的数学理论虽已进入了物理学,但未能真正进入化学领域,比如说组合学理论和概率论尚未真正、全面地走进化学领域。

经典的药物化学合成方法采用的是一种逐一合成、逐一提纯和逐一筛选的模式。组合化学技术则突破了这种传统的模式,同时对含有数十万个乃至数十亿个化合物的化学分子库进行同步合成和筛选,并将化学分子库中活性最高的化合物挑选出来,作为寻找和优化新药的先导化合物。由于大幅度地提高合成的效率和筛选的可靠性,可以认为是药物化学领域内的“重大突破”之一,实际上是一种传统观念的突破,是数学方法与化学合成及药物筛选过程的一种结合。组合合成研究的基本思路是构建组成分子具有多样性的化学库。每一个化学库都具有分子的可变性和多样性,分子间不要求存在简单的定量关系。对于多肽合成,由 20 种天然氨基酸为构建单元的,二肽便有 $400(20^2)$ 种组合,三肽则有 $8000(20^3)$ 种组合,依次类推,八肽将达到 $25\ 600\ 000\ 000(20^8)$ 种组合,逐一合成要进行 25.6 亿次。若采用组合化学的方法,只要进行 9 次固定化和混合操作。由此可以看出组合化学

方法的先进性和优越性。组合化学方法的实施,与微型多点注入装置的发明和自动化及有机固相合成化学的发展是分不开的。现在类似同步注入的装置已有多种,并在不断地改进之中,同时还不断向相关领域渗透。至于组合化学在实际应用中急需解决的问题,如固定化球的材质、合成路线的选择与优化、筛选方法的改进等,已涉及深层次的物理、化学和统计学问题。

组合化学,尤其是广义组合化学,再一次体现了数学规律(概率论和组合论方法)在现代化学发展中的重要性。上面以多肽合成为例所表明的组合化学方法与传统方法在劳动强度与工作效率间的巨大差别,给予人们的启示应当远不止于组合化学本身。善于从其他学科中汲取营养,不仅对学习其他学科观察客观事物、分析与解决问题的思路与方法,突破学科间分立的障碍和本学科中某些传统观念的束缚具有重要作用,而且对于发展、丰富、深化和拓广本学科也具有重要意义。人们曾经认为,合成化学尤其是有机合成化学几乎与数学无缘,组合化学的出现,及其在合成系列有机分子化学库中的成功尝试,已经证明上述看法是不正确的,那样的认识至少使有机化学家失去了对本来可起重要作用的某数学“武器”的关注,使组合化学的发明权又一次失之交臂,其中的教训与启示很值得人们汲取和深思!本书运用组合学方法建立了一些广义组合化学概念,创立了组合分子设计、组合催化合成、组合分析检测、组合理论计算、组合概念原理等一系列组合方法技巧,并在合成化学及分子药理学等相关领域进行了有益的探索,得到了许多令人鼓舞的结果。只要满怀组合欲望、把握组合特点、总结组合规律、掌握组合技巧、遵守组合规则、挖掘组合潜力、勇于组合尝试、扩大组合应用,就一定会取得新成就。

迄今为止,化学家们已设法合成了几百万种不同的分子,并至少测定了它们的部分性质,存储这些资料的巨大数据库能够向人们提供已被分离出的分子的资料。是否还有什么方法可以使这些大量的知识能够得到充分利用呢?例如,人类还不能穷尽地合成出宇宙间存在的或可能存在的一切化学物质,那么在合成之前,即在这些分子的实际存在或得到之前,能否用已有的资料来预测它们的性质呢?能否根据已有的或刚刚得到的资料来阐明某些物质的结构本质及帮助了解物化变化的机理?能否用较为简单明了的关系来节省大量数据的存储?进行这种探索的前景曾经使好几代化学家神往,而今已成为现实。这要归功于结构与性能相关的研究方法。

无论哪一派的哲学家,都难以否认这样一个命题:在一定条件下,宇宙万物的性能是由其结构决定的。用数学函数关系可以表示为

$$Z_{\text{性能}} = f(x_{\text{结构}}, y_{\text{条件}})$$

这一原理不仅适用于自然界,而且也适用于人类社会。社会的政治、经济、文化等结构决定了社会的功能、性质和社会发展速度(这方面的研究还有待开创和发展)。

在近代自然科学的研究中,人们早就根据物质的性质来推测和确定它们的结构,反之亦然。结构与性能定性关系研究方法在各门学科、各个领域中都扮演了重要角色。科学家们利用这种方法提出了原子-分子论假说,归纳出了化学元素周期表,建立了有机化合物的结构理论,以及创立了当代原子及核结构的新理论,一步步攀登人类认识自然奥秘的阶梯!

结构与性能定量相关研究方法,只是在几十年前才建立起来的,还很不完善,但是可以说,已取得了大量引人注目的成功。它已经构成了有机化学(包括药物化学、高分子化学等)的重要内容;它不仅在化学领域,而且还在生物学、物理学,甚至社会科学等领域获得了广泛的应用;它无论对基础理论的发展,还是对实用物质的开发都具有重要的指导意义。

所谓协同组合化学,很难下一个确切的定义。简单说来,就是同时运用广义协同学和广义组合学等方法原理于化学及相关领域所取得的新认识和新结果及其由它们构成的边缘的、交叉的、新兴的学科体系,其内容十分丰富,任何一本书都难以穷尽。对各种可能的协同效应进行排列组合,用均衡算法或最优算法来寻求最佳的协同组合,用所有协同效应的矢量和表达物理、化学或生物过程的总效应。协同中组合,组合中协同,这就是协同组合化学的精髓。

第 2 章 集团相互协同匹配作用及非经典跨环轨道超共轭协同效应

2.1 集团相互协同匹配作用的 NMR 研究

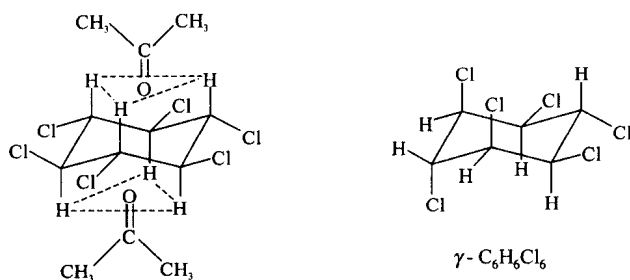
人们对于药物产生生理作用的认识,早期参照比较成熟的染料化学中的生色、助色团理论而着眼于某些基团,把药物的结构划分为生效基和助效基,这就是基团学说。这种说法虽然解释了一些现象,但有不少现象基团学说难以说明。例如,产生同种药理作用的化合物并不一定含有相同的基团,而含有相同基团的化合物又不一定具有相同的药理作用,可见基团学说存在局限性。药效基集团(biophore groups or functional group groups)是在“药效基”或“药效素”(pharmacophore)的基础上提出的,这一概念特别强调立体性、集团性、整体性和协同性,具有相同药理作用的不同药物(当然不同药物作用于不同环节也可能产生相似的宏观药理效应,这里暂且不论),其化学结构可叠合的相同部分各结合位点(区)(不一定都带功能基,碳链、芳环也可参与构成集团)可称为药效基集团。药效基集团与受体之间存在几何互补关系和电性互补关系(包括正负匹配、酸碱匹配、软硬匹配、氢键匹配和轨道匹配等)及疏水亲脂区域较好叠合等锁-钥关系,即药效基集团与受体活性区域集团互相适应协同匹配。这可称为集团结构协同匹配原理或称结构域协同匹配原理。

20 世纪 80 年代前常用农药六六六粉($C_6H_6Cl_6$, BHC)中,杀虫有效的 γ 异构体偶极矩($\mu = 2.8\text{deb}$)与丙酮分子($(CH_3)_2C=O$)间的作用似乎应大于其 β 异构体($\mu = 0$)与丙酮之间的作用,因为虽色散力相同,但前者定向、诱导力大于 β 异构体。实验事实却与之相反, β - $C_6H_6Cl_6$ 吸附丙酮后,即使在丙酮沸点以上温度加热,也很难赶走丙酮,两者较强的相互作用是由于 β 异构体 3H 集团与丙酮 $C=O$ 负集团之间较大的吸引匹配作用所引起的, $C=O$ 的负端落入 3H 正集团(positive cyclic 3H groups)的势阱之中(图 2.1)。

类似地,联吡啶三环中间环上双 H 正集团也可与丙酮、乙酸甲酯的羰基负集团发生强烈协同匹配作用(正协同效应),而充分体现分子间力的选择性。分子动力学研究表明,这种协同匹配作用发生后,体系能量降低,趋于稳定。

我们设计了一个模型,首次用 NMR 实验研究结果证实了上述关于集团相互协同匹配作用的观点。

我们分别在干燥氘代丙酮和氘代苯中测定了 β 和 γ -BHC 两种异构体的

图 2.1 β - $C_6H_6Cl_6$ 和丙酮的相互作用及 γ - $C_6H_6Cl_6$ 的构象

1H NMR, 结果见表 2.1。

表 2.1 β 和 γ -BHC 两种异构体在不同溶剂(干燥氘代丙酮和氘代苯)中的 1H NMR

1H NMR (δ)	β -BHC	γ -BHC	溶剂
C_6D_6	3.10	4.58, 4.59 4.70(w)	7.2
CD_3COCD_3 (干燥)	4.44	4.92, 4.94	2.00(m)
$\Delta\delta$	1.34	0.34	

从表 2.1 中可以看出,对于 γ -BHC,从 C_6D_6 到 CD_3COCD_3 , 1H NMR 化学位移仅向低场位移了 0.34ppm^①;对于 β -BHC,则向低场位移了 1.34ppm,这充分说明了 β -BHC 中 3H 正集团与丙酮羰基氧之间存在较强烈的集团氢键相互作用。 γ -BHC 中一面有 2 个 H,一面有 1 个 H(两种环境,故出现双峰),与丙酮相互作用就没有那么强烈了。这是首次用 NMR 实验数据证实上述相互协同匹配作用的存在。

需要指出的是,在同一种溶剂中, β 异构体的 1H NMR 相对于 γ 异构体移向更高场,如在 C_6D_6 中,向高场位移 1.48ppm;在 CD_3COCD_3 中,向高场位移 0.48ppm(因 β -BHC 在丙酮中存在低场效应而使上述位移不如 C_6D_6 中的大,且苯环各向异性效应也起了一定作用)。这可能是由于 β -BHC 分子对称性好,偶极矩小,3H 正集团中部分正电荷相互排斥,减少了 3 个 C—H 键的极性,故 1H NMR 出现在较高场。

这种分子间力选择性的普遍存在是不言而喻的。许多溶剂对某些溶质的溶剂化或溶解能力特别大,一些物质对某种吸附质的吸附力强或色谱保留时间特别长,

^① ppm 为非标准化的数值用法,通常 1ppm = 1×10^{-6} 。考虑到学科和读者长期的习惯,本书仍保留此种用法。

以及某些溶剂对某一反应的速率产生显著影响等,常和分子间力的选择性有关,而且可以用量子化学、分子力学和分子动态学来模拟计算研究。分子间力的选择性原理和集团结构匹配原理在选择溶剂、色谱固定相或流动相、抗原和抗体酶的设计、药物设计乃至生命的起源和化学进化[分子间力的选择性和集团结构协同匹配原理可能是驱动生命起源、有序进化、晶体生长、均一聚合(使 ΔG 减小)的原动力之一]等领域必将获得更广泛的应用。

一种药物可以具有不同的药效基集团是基于这样的考虑,如一种药效受体有五个结合点(区),五点构成一个较大的药效基集团,但如果只需要其中两个点、三个点或四个点与另一受体就可以发生作用(一般药物与受体作用至少存在两个结合点或区域),那么排列组合($C_5^2 + C_5^3 + C_5^4 = 1 + 5 + 10 + 10 = 26$)最多可以产生26种集团。如果这每一种组合都有可能与受体结合,则这种药物就会有25种副作用。若再考虑构象因素,则副作用还有可能增多。这是理论上的情况,实际上每一种组合不一定正好与受体匹配而发生药物效应,因而副作用不会那么多。同样,对于只有三点结合的药物,最多可以产生($C_3^2 + C_3^3 = 4$)4种集团,如每一种集团都可与某种受体活性中心结构相互适应(匹配),那么这种药物就会产生3种副作用。同样,若考虑构象因素,副作用还会增多。例如,一些 H_1 和 H_2 受体拮抗剂也拮抗 M 受体,就是由于不同的药效基集团在起作用。也就是说,一种药物可以形成不同的药效基集团及其不同的低能构象是药物产生其他途径副作用的原因之一。值得指出的是,上述数学组合法还偏机械简单了些,对于组成相同的集团,只要其空间配置不同,也可形成不同的药效基集团。可见,空间构型、构象对药效基集团的形成是非常重要的,这也是广义组合化学的主要研究内容之一。

我们长期致力于胆碱能药物设计合成与构效关系及胆碱能神经系统新的分子药理学研究工作,以对付有机磷神经性化学战剂的潜在威胁,并已在这一领域取得了重要成果。抗胆碱能药物在临床上应用的品种较多,除了用于治疗某些拟胆碱药和胆碱酯酶抑制剂如有机磷毒剂和农药的中毒外,还用于治疗胃溃疡、肠功能性疾病、胃绞痛、多汗症等,在眼科中也有多种品种可使用。药物副作用的产生机理往往较复杂,抗胆碱能药物产生副作用的机理至少有三种:① 过度的抗胆碱能作用,如产生口干、蓝红视觉、排尿困难、眼压增加、心动过速和便秘等,能通过血脑屏障的药物可引起中枢副作用和拟精神作用,如欣快、头晕和谵妄等;② 能形成不同于抗胆碱的其他药效基集团,与某些受体活性中心结构匹配,而产生其他种类的药理活性,如某些含有吩噻嗪母核的抗胆碱药除了引起中枢抑制外,还有抗组织胺的副作用;③ 作用于非受体的其他生物环节而产生副作用,对于这一类副作用的认识目前尚不深入。

值得一提的是,药物作用于生理过程的不同环节而产生相同的宏观药理效应是常常发生的事情。例如,乙酰胆碱、毒蕈碱、5-羟色胺、组织胺和氯化钡都能兴