

# 近代药物研究中的量子化学

翁元凯

## Quantum Chemistry in Contemporary Drug Research

Weng Yuankai

### 提 要

本文先简要介绍了玻恩—奥本海默近似和分子轨道理论中的HMO法、EH法、CNDO法、INDO法，然后应用分子轨道指数说明抗胆碱酯酶药、安定药、磺胺药与硝基化合物抗菌作用的机理以及用表列出某些键角的计算结果。

药物研究深入到量子水平是近十余年来的新进展。它涉及到数学、物理学、化学、生物学等多种学科的相互渗透，还涉及到几个层次的探索方法。这种研究不仅可能找出更本质的规律，从而促进药学基础理论的发展，并且还将丰富和发展量子化学本身的内容。

### 薛定谔(Schrödinger)方程和玻恩—奥本海默(Born—Oppenheimer)近似

我们熟知，物质是由分子构成的，分子是由原子组成的，原子是由电子及原子核组成的。电子和原子核都在不断地运动中，而且彼此间存在着相互作用力。所以，可认为分子是一些电子在原子核周围作不断的运动，或者说分子就是多电子在多中心力场中运动的体系。

根据经典力学，一个不受外力作用以及内部不存在消耗性力(如摩擦)的粒子系，其总能量(E)是守恒的，等于动能(T)和势能(V)的和，即

$$E = T + V \quad (1)$$

薛定谔指出，描述微观粒子(如电子、原子等)波动性的独特方法是将经典动能和势能代之以线性算符 $\hat{T}$ 、 $\hat{V}$ ，同时提出如下形式的波动方程，即薛定谔方程

$$(\hat{T} + \hat{V})\psi = \hat{H}\psi = E\psi \quad (2)$$

式中 $\hat{T} = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2m}(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}) \equiv -\frac{\hbar^2}{8\pi^2m}\nabla^2$ ， $\hat{V}$ 仍是经典力学的势能表达

式， $\hat{H}$ 称为哈密顿算符。(2)式的解( $\psi$ )称为波函数，它描述处在势能算符 $\hat{V}$ 所确定的力场

中的体系的全体粒子的空间运动状态，从而给出了这些粒子的全部信息。

对于含有  $N$  个核和  $n$  个电子的分子，哈密顿算符应是：

$$\hat{H}(1, 2, \dots, N; 1, 2, \dots, n) = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2} \sum_{\alpha=1}^N \frac{1}{m_\alpha} \nabla_\alpha^2 - \frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 + \sum_{\alpha=1}^N \sum_{\beta > \alpha} \frac{Z_\alpha Z_\beta e^2}{r_{\alpha\beta}} - \sum_{\alpha=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_\alpha e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i^n \sum_{j>i} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (3)$$

式中， $\alpha, \beta$  表示原子核， $i, j$  表示电子， $Z$  是原子序数， $m$  是质量， $r$  为粒子间距离， $e$  为电子的电量；第一、二项分别表示核及电子的动能算符，第三、四、五项分别表示原子核间、原子核与电子间以及电子间的势能。于是，整个体系即分子的薛定谔方程为：

$$\hat{H}(1, 2, \dots, N; 1, 2, \dots, n) \Psi(1, 2, \dots, N; 1, 2, \dots, n) = E \Psi(1, 2, \dots, N; 1, 2, \dots, n) \quad (4)$$

其中  $\Psi$  是分子中全体粒子的波函数， $E$  是分子的总能量。由于在直角坐标系中每个粒子要用三个坐标描述，(4)式是含有  $3N + 3n$  个变量的偏微分方程。

实际上，在讨论化学变化的范围内，只关心电子运动状态的改变，并不需要描述电子和核同时运动的波函数，可以把两者分开来讨论。考虑电子在静止核的场中运动，这是很合理的，因为核的质量比电子的质量大千倍以上，核运动很缓慢，可以近似地看成静止。这样，对每一组核位置，有一个可分离的纯电子问题。至于核运动过程中的电子运动状态，可以假定电子相对于核的新位置，迅速进行自身调整，以致电子的瞬时运动犹如同一瞬间核在新位置保持静止一样。这就是玻恩—奥本海默近似。简言之，玻恩—奥本海默近似就是从  $\hat{H}$  中分离出核动能和核—核排斥项；所以，余下的部分就是电子哈密顿算符  $\hat{H}_{\text{电}}$ ，

$$\hat{H}_{\text{电}} = -\frac{\hbar^2}{8\pi^2 m} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \sum_{\alpha=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_\alpha e^2}{r_{i\alpha}} + \sum_i^n \sum_{j>i} \frac{e^2}{r_{ij}} \quad (5)$$

描述电子运动的薛定谔方程为

$$\hat{H}_{\text{电}}(1, 2, \dots, n) \Psi_{\text{电}}(1, 2, \dots, n) = \varepsilon' \Psi_{\text{电}}(1, 2, \dots, n) \quad (6)$$

(6)式的解  $\Psi_{\text{电}}$  是纯电子波函数，它描述电子在固定核场中的运动。于是，对于核间距一定的体系，总能量为

$$E = \varepsilon' + \sum_{\alpha=1}^N \sum_{\beta > \alpha} \frac{Z_\alpha Z_\beta e^2}{r_{\alpha\beta}} \quad (7)$$

其中  $\varepsilon'$  是电子能量，第二项是核间静电排斥能。在只讨论电子波函数的情况下，可以略去哈密顿算符、能量和波函数的下标。

### 分子轨道近似方法

作了玻恩—奥本海默近似后，分子的薛定谔方程仍很复杂，不能精确求解，还须进一步作近似假设以简化计算过程。不同的假设反映了不同的物理模型。一种假设认为分子中形成化学键的电子只处在与此化学键有关的两原子间的区域内（定域化）。这种假设嗣后发展成

价键理论。另一种假设认为形成化学键的电子是在整个分子区域内运动（离域化）。这就形成后来的分子轨道理论。

分子轨道理论对多电子薛定谔方程求近似解，是企图从单电子波函数建立满意的近似多电子波函数。对于一个含  $n$  电子的体系，做到这一点的最简单办法是把  $n$  个电子与  $n$  个单电子波函数  $\psi_1, \psi_2, \dots, \psi_n$  联系起来，同时把总波函数  $\Psi(1, 2, \dots, n)$  写成单电子波函数的乘积<sup>[1]</sup>

$$\Psi(1, 2, \dots, n) = \psi_1(1) \psi_2(2) \dots \psi_n(n) \quad (8)$$

这种单电子波函数 ( $\psi_i$ ) 叫做单电子分子轨函，是经典力学平面轨道的量子力学对应量，所以也俗称为单电子分子轨道或分子轨道。由 (8) 式计算的几率密度函数  $\Psi^2$  自然等于单电子几率密度函数  $\psi_i^2$  的乘积。根据概率论，这意味着与几率密度  $\psi_i^2$  有关的事件（此处指电子运动）是彼此独立的。因此，借助轨道乘积求多电子近似波函数所隐含的物理模型是一种独立电子模型。

分子轨道理论认为，每个单电子分子轨道  $\psi_i$  在各原子核附近，近似于各原子轨道 ( $\phi_i$ )，所以每个单电子分子轨道又可视为各原子轨道的线性组合，即

$$\psi_i = C_1 \phi_1 + C_2 \phi_2 + \dots + C_n \phi_n = \sum_i C_i \phi_i \quad (9)$$

单电子波函数的薛定谔方程为

$$\hat{H} \psi_i = \epsilon \psi_i \quad (10)$$

此处， $\hat{H}$  表示单电子的哈密顿算符， $\epsilon$  为单电子波函数的能量， $C_i$  为原子轨道系数。

分子轨道理论有以下几种常见的近似方法。

### 一、休克尔分子轨道法 (Hückel's Molecular Orbital Method, HMO)

休克尔分子轨道法也称简单分子轨道法，是最早、最简单的分子轨道理论。这种方法只考虑价电子中的  $\pi$  电子并忽略电子相关作用，哈密顿量  $\hat{H}$  不给出显含形式。为求解单电子波函数，将线性组合代入薛定谔方程，即将 (9) 式代入 (10) 式，得

$$\hat{H} \sum_i C_i \phi_i = \epsilon \sum_i C_i \phi_i \quad (11)$$

展开及整理，得久期方程组

$$\sum_j C_j (H_{ij} - \epsilon S_{ij}) = 0 \quad (12)$$

这方程组有非零解的条件是久期行列式等于零，即

$$| H_{ij} - \epsilon S_{ij} | = 0 \quad (13)$$

由此可求得分子轨道能量  $\epsilon$  及原子轨道系数  $C_i$ ，因而单电子波函数  $\psi_i$  也可求出。

(12)、(13) 式中的  $H_{ij}$  和  $S_{ij}$  有如下含义：

$H_{ij} = \int \phi_i \hat{H} \phi_j d\tau$  ( $i = j$  时，称库仑积分用表  $\alpha$  表示； $i \neq j$  时，称交换积分用  $\beta$  表示)

$S_{ij} = \int \phi_i \phi_j d\tau$  ( $i = j$  时， $S_{ij} = 1$ ； $i \neq j$  时， $S_{ij}$  称重叠积分)

HMO 法还作以下近似：

(一) 忽略不相邻原子间的相互作用, 即认为不相邻原子间的交换积分为零

$$\int \phi_i \hat{H} \phi_j d\tau = 0 \quad (i \text{ 与 } j \text{ 不相邻})$$

相邻原子间的交换积分与原子的种类有关, 常采用实验数据。

(二) 把库仑积分 ( $H_{ii}$ ) 视为未成键前原子的电离势的负值。

(三) 忽略所有重叠积分, 即  $\int \psi_i \psi_j d\tau = 0$

(四) 分子的总能量是各单电子轨道的能量之和,  $E = \sum_i \epsilon_i$ 。

HMO法虽然比较粗糙, 但对于分析有机共轨分子的稳定性、化学反应能力和电子光谱等很是简单而适用。

## 二、扩展的休克尔法 (Extended Hückel's Method, EH)

考虑全部价电子 (包括  $\pi$  电子和  $\sigma$  电子), 忽略电子相关作用和内层电子; 原子轨道取斯莱特 (Slater) 型, 所以重叠积分  $S_{ij}$  可以计算; 库仑积分  $H_{ii}$  用价电子的电离势的负值表示; 交换积分则用下列经验式计算<sup>[2]</sup>

$$H_{ij} = K \frac{H_{ii} + H_{jj}}{2} S_{ij} \quad (14)$$

$$\text{或 } H_{ij} = -K(H_{ii} H_{jj})^{1/2} S_{ij} \quad (K = 1 \sim 3, \text{ 一般取 } 1.75) \quad (15)$$

其它的处理与HMO法相似。

这种方法的计算比较简单, 但计算电荷值不太可靠; 广泛用于几何构型和构象的研究。

## 三、全略微分重叠法 (Complete Neglect of Differential Overlap Method, CNDO)

只处理价电子, 内壳层被看成是刚性实的一部分, 原子轨道基集合  $\psi_i$  是一个价基集合 (例如: 氢为 1S, 碳为 2S、2P<sub>x</sub>、2P<sub>y</sub>、2P<sub>z</sub>)。价电子的哈密顿量 (以原子单位表示) 为

$$\hat{H}_{\text{价}} = \sum_{i=1}^n \left( -\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_i \right) + \sum_{i=1}^n \sum_{j>i} \frac{1}{r_{ij}} \quad (16)$$

其中  $n$  为价电子数,  $V_i$  是价电子  $i$  在核和内层电子所产生的场中的势能;  $-\frac{1}{2} \nabla_i^2 + V_i \equiv \hat{H}_{\text{实}}$ ,  $\hat{H}_{\text{实}}$  是电子在核和内层电子所产生的场中运动的单电子哈密顿量。

单个价电子的波动方程为

$$\hat{H}_{\text{价}}(1) \psi_i(1) = \epsilon_i \psi_i(1) \quad (17)$$

$$\text{而 } \hat{H}_{\text{价}}(1) = -\frac{1}{2} \nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \sum_j [2 \hat{J}_j(1) - \hat{K}_j(1)] \quad (18)$$

其中  $\hat{J}_j$ 、 $\hat{K}_j$  分别称为库仑算符及交换算符并定义为:

$$\hat{J}_j(1) = \int \psi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \psi_j(2) d\tau_2 \quad (19)$$

$\hat{J}_j(1)$  是轨道  $\psi_j$  中的电子对电子 (1) 的势能算符,  $2 \hat{J}_j$  表示  $\psi_j$  轨道中有两个电子。交换算符  $\hat{K}_j$  不能写成一个简单函数, 但具有如下性质,

$$\hat{K}_j(1)\psi_i(1) = [\int \psi_j^*(2) \frac{1}{r_{12}} \psi_i(2) d\tau_2] \psi_j(1) \quad (20)$$

交换算符缺乏直接的物理意义，它出于电子互易后要用反对称波函表示的需要。

依HMO法，分子轨道用原子轨道的线性组合表示，并作随后的处理和运算，得到相应的久期方程组，原子轨道系数用自洽场方法进行计算。由于考虑了电子相关项，在解久期方程组过程中出现的库仑积分和交换积分项内，有双电子排斥积分

$$\iint \phi_r^*(1) \phi_s(1) \frac{1}{r_{12}} \phi_t^*(2) \phi_u(2) d\tau_1 d\tau_2 = (rs|tu) \quad (21)$$

CNDO法对双电子排斥积分和其它运算作如下处理：

(一) 采用零微分重叠 (Zero Differential Overlap, ZDO) 近似

在分子轨道法中，最困难和最费时的工作是对大量电子排斥积分的计算和处理。但是许多这类积分的数值很小，接近于零，尤其是那些包含重叠分布  $\phi_r \phi_s(1)$  且  $r \neq s$  的积分。零微分重叠近似就是忽略同一电子在不同原子轨道上的重叠分布，即

$$\phi_r(1) \phi_s(1) d\tau_1 = 0 \quad (r \neq s) \quad (22)$$

CNDO的命名就出于此。这样，

$$(rs|tu) = (rr|tt) \delta_{rs} \delta_{tu}, \quad \left\{ \begin{array}{l} \delta_{rs} = 1(r=s); \quad \delta_{rs} = 0(r \neq s) \\ \delta_{tu} = 1(t=\mu); \quad \delta_{tu} = 0(t \neq \mu) \end{array} \right\} \quad (23)$$

(二) 在分子轨道归一化中，忽略相应的重叠积分，

$$S_{rs} = \int \phi_r(1) \phi_s(1) d\tau_1 = 0 \quad (23)$$

(三) 不忽略含有重叠分布的实积分， $H_{rs} = \int \phi_r(1) \hat{H}_{\text{实}} \phi_s(1) d\tau$ ，而是按半经验方式处理，即利用电离势或电子亲合能等数据表示此种交换积分，以适应重叠所引起的可能成键效应。

CNDO法对几何构型的研究可作出满意结果，但对构象的结果较差；电荷值的计算结果与偶极矩法或电子自旋共振 (e.s.r) 法测得的结果颇为符合。

四、间略微分重叠法 (Intermediate Neglect of Differential Overlap Method, INDO)

INDO法是CNDO法的改进。

包括两个原子轨道的微分重叠  $\phi_r \phi_s d\tau$  随着  $\phi_r$  和  $\phi_s$  属于相同或不同原子，可以是单原子型或双原子型。INDO法保留单原子微分重叠，例如  $(rs|rs) = \int \phi_r(1) \phi_s(1) \frac{1}{r_{12}} \phi_r(2) \phi_s(2) d\tau_1 d\tau_2$  ( $r \neq s$ ，但属于同一原子的不同能级)；CNDO法对这种积分是略去的。这是INDO法和CNDO法的区别。所以，INDO法比CNDO法略去较少数目的双电子排斥积分项。

INDO法可以区分电子的单重态和三重态，以及计算电子自旋共振的超精细偶合常数。

## 分子轨道指数

分子轨道法的基本运算结果是轨道能量  $\varepsilon_i$  及原子轨道系数  $C_{ir}$ 。从这两个值可计算得到许多描述分子轨道性质的参数，称为分子轨道指数。常用的分子轨道指数有如下述：

一、电荷值 ( $q_r$ ) 是指所有分子轨道中的电子对  $r$  原子提供的电荷总值，

$$q_r = 2 \sum_i C_{ir}^2 \quad (24)$$

二、分子总能量 ( $E$ ) 所有被占分子轨道的能量的总和

$$E = \sum_{i=1}^{n^*} \varepsilon_i \quad (n^* \text{ 表示最高被占轨道, HOMO}) \quad (25)$$

三、电离势 ( $I$ ) 从分子的最高被占轨道上取走一个电子所需的能量，也就是最高被占轨道能量的负值

$$I = -\varepsilon_{n^*} \quad (26)$$

物质的电离势越小，该物质就是越好的电子给予体。

四、电子亲合能 ( $A$ ) 分子获得一个电子所放出的能量，也就是最低空位轨道 (LEMO) 能量的负值。

$$A = -\varepsilon_{n^*+1} \quad (27)$$

五、净电荷 ( $Q_r$ )  $r$  原子的净电荷是它提供给  $\pi$  电子体系的电子数 ( $K_r$ ) 与电荷值 ( $q_r$ ) 之差

$$Q_r = K_r - q_r \quad (28)$$

$K_r$  可为 1 (供给 1 个  $\pi$  电子的原子) 或 2 (供给孤对电子的原子)。

六、前线轨道电荷值 ( $f_r^N$ )

$$f_r^N = 2 C_{n^*+1,r}^2 \quad (29)$$

七、离域度 ( $D_r^N$ )

$$D_r^N = 2 \sum_{i=n^*+1}^N \frac{C_{ir}^2}{k_i} \quad (30)$$

其中  $k_i = \frac{\varepsilon_i - \alpha}{\beta}$ ，称为轨道能量系数

## 举 例

## 一、抗胆碱酯酶药

抗胆碱酯酶药是一类拟胆碱药，具有乙酰胆碱样的作用。这类药物不是直接作用于受体，而是抑制胆碱酯酶，减少组织内乙酰胆碱的破坏，使胆碱能神经末稍所释放的乙酰胆碱积聚起来，表现出乙酰胆碱样的作用。

关于胆碱酯酶的作用，一般认为有如下的机制。

胆碱酯酶蛋白分子表面，有两种能与乙酰胆碱结合的部位：（1）酯解部位，含碱性亚部位及酸性亚部位，（2）阴离子部位，呈负电性。当与乙酰胆碱作用时，酶的阴离子部位以静电引力同乙酰胆碱分子中的季铵  $N^+$  阳离子头结合，而酯解部位的碱性亚部位则与其羧基碳以共价键结合，这种结合使乙酰胆碱的酯键断裂，生成乙酰化胆碱酯酶和胆碱。乙酰化胆碱酯酶很快就可水解出乙酸而恢复酶的活性（见图 I）。

但上述机制不能说明那些缺少阳离子头的化合物以同样速度（与乙酰胆碱比）被胆碱酯酶所水解的事实，例如乙酸 3,3-二甲基丁酯  $CH_3COOCH_2CH_2C(CH_3)_3$  就是。Inouye 等<sup>[3]</sup>研究了乙酰胆碱季铵氮的其它性质，以说明乙酰胆碱与酶的阴离子部位结合的机制；表 1 是部分结果。从表中可看出，乙酸 3,3-二甲基丁酯的  $\gamma$  碳原子上的净电荷是负值，所以用静电吸引来解释此化合物与胆碱酯酶阴离子部位的结合，显然是不妥的。此两化合物的前线轨道电荷值（ $f^N$ ）及离域度（ $D^N$ ）却甚为接近，

表 1 乙酰胆碱的 N 原子及乙酸-3,3-二甲基丁酯的  $\gamma$  碳原子的分子轨道指数

指 数	乙酰胆碱	乙酸-3,3,-二甲基丁酯
$f^N$	0.5528	0.5896
$D^N$	3.5074	3.8786
Q（净电荷）	+0.8514	-0.0345

而  $f^N$  和  $D^N$  可以量度原子接受电子的能力，因此 Inouye 认为在胆碱酯酶阴离子部位的结合是属于电荷迁移的相互作用。乙酰氧乙基季铵盐的药理作用（表 2）也可用这种论点给予解释。

表 2 某些乙酰氧乙基季铵盐（ $R-CH_2CH_2OCOCH_3$ ）的活性与其 N 原子的指数

R	相当于 1 个乙酰胆碱分子的分子数 *	$D^N$
$N^+Me_3$	1	3.5074
$N^+Me_2H$	50	3.1722
$N^+MeH_2$	500	2.9586
$N^+H_3$	2000	2.6687
$N^+Et_3$	2000	2.5428

\* 对猫产生相同的血压降

胆碱酯酶酯解部位的作用主要是水解乙酰胆碱的酯键，作用机制见图 I。对于乙酰胆碱，去乙酰化是决定反应速度的步骤；对于不含有季铵氮的底物，则乙酰化常是决定反应速

度的步骤。

抗胆碱酯酶药一般都是酯类，和乙酰胆碱相似，也能与胆碱酯酶结合，且结合得比较牢固，被结合的胆碱酯酶水解得较慢，甚至较难水解。胆碱酯酶的结合部位被药物占领后，就不能再与乙酰胆碱结合，造成体内乙酰胆碱的积聚，表现出乙酰胆碱样作用。

## 二、安定药 (Tranquilizers) 及致幻剂 (Hallucinogens)

形成电荷迁移络合物是许多作用于中枢神经系统药物的特性<sup>[4]</sup>。分子轨道计算表明，吩噻嗪衍生物是电子给予体，与色胺类或肾上腺素类有关的拟精神性物质也是电子给予体。色胺及丙嗪衍生物抑制组胺甲基转换酶的作用见表3。一般而言，色胺衍生物的活性是与其给电子的能力有关，给电子能力愈大则作用愈强 ( $E_n^*$  愈小，活性愈大)；然而色胺衍生物的活性与前线轨道电荷值 ( $fE$ ) 之间有更好的吻合。由此可知，色胺衍生物的电荷迁移是属于定域型的，这与Green等<sup>[5]</sup>观察到的吲哚类物质一般形成定域型电荷迁移络合物的现象是一致的。丙嗪衍生物的活性则与  $E_n^*$  及  $fE$  均有较好的一致性，表示电荷迁移可能是离域型的，

表3 给电子能力及抑制组胺甲基转换酶

化 合 物	$K_i \times 10^6$ [注]	$E_n^*$	$fE$	$S_E$
色 胺 衍 生 物				
5-羟基色胺	4.5	0.4700	0.5664	1.532
色 胺	4.5	0.5164	0.5739	1.431
5-羟基色胺	33.0	0.5137	0.5435	1.432
5-甲氧基色胺	100.0	0.5117	0.5174	1.432
吲 哚	130.0	0.5999	0.4831	1.141
丙 嗪 衍 生 物				
氯氨基丙嗪	13	0.3154	0.4463	2.687
氯 丙 嗪	16	0.3330	0.4382	2.594
丙 嗪	20	0.3365	0.4350	2.574
乙酰丙嗪	27	0.3514	0.4061	2.448

〔注〕  $K_i$  为酶抑制剂复合物的解离平衡常数

表4说明两类不同结构致幻剂的活性与其给电子能力间存在着极好的一致性。麦角酰二胺 (LSD) 的  $E_n^*$  值很小，故其给电子能力极强，因而致幻活性也极强。

表4 致幻活性与给电子能力

化 合 物	活 性	$E_n^*$	$fE$	$S_E$
麦角酰二乙胺 (LSD)	3700	0.2180	—	—
裸头草辛 (Psilocin)	31	0.4603	0.5118	1.53
6-羟基二乙色胺	25	0.4700	0.5664	1.53
2,4,5-三甲氧基苯丙胺	17	0.4810	0.3675	1.14
3,4,5-三甲氧基苯丙胺	2.5	0.5357	0.5122	1.23
4,5,6-三甲氧基苯丙胺	2	0.5696	0.3960	1.05

### 三、磺胺类药物

Foernzler 与 Martin<sup>[6]</sup> 根据分子轨道计算, 总结出磺胺药抑制大肠杆菌 (E.Coli) 的活性指数随着 N<sup>1</sup> 原子电荷值的减少而减弱, 少数是例外, 见表 5。氨基磺胺中各原子的电荷值见图 II。

表 5 数种磺胺药的生物活性与 N<sup>1</sup> 原子的电荷值

名 称	活性指数 (Cr × 10 <sup>5</sup> ) <sup>-1</sup>	N <sup>1</sup> 原子的电荷值 (q <sub>N<sup>1</sup></sub> )
磺 胺 嘧 呤	12.5	(+) 0.230 电荷值减少
2-磺 胺 吡 嘧	12.5	0.221
3-磺 胺 吡 嘧	12.5	0.220
4-磺 胺 嘧 呤	20.5	0.232
5-磺 胺 -2- 氯 嘧 呤	10.0	0.203
3-磺 胺 吡 呤	5.0	0.207
5-磺 胺 嘧 呤	5.0	0.207
5-磺 胺 -2- 溴 吡 呤	5.0	0.206
2-磺 胺 -5- 溴 吡 呤	2.0	0.219
N <sup>4</sup> -磺胺酰间氨基苯磺酰胺	2.0	0.210
磺 胺 吡 呤	1.67	0.219
2-磺 胺 -5- 氨 基 吡 呤	1.67	0.207
N <sup>1</sup> -磺胺酰间氨基苯磺酰胺	0.50	0.208
5-磺 胺 -2- 氨 基 吡 呤	0.50	0.195
N <sup>1</sup> -苯 磺 胺	0.33	0.206
N <sup>1</sup> -间 甲 苯 磺 胺	0.20	0.208
N <sup>1</sup> -对 甲 苯 磺 胺	0.20	0.207
N <sup>1</sup> -对 氨 苯 磺 胺	0.20	0.195

Cammarata<sup>[7]</sup> 报道, 苯甲酰磺胺类衍生物抑制 E.Coli 的最低有效克分子浓度 (Cr) 与分子轨道指数之间有如下关系式

$$\log (1/Cr) = 2.04C_N + 149.69 q_N - 1549.99 q_N^2 + 17.63 \quad (31)$$

对苯磺胺类衍生物的关系式为

$$\log (1/Cr) = 2.26C_N + 122.36 q_N - 456.63 q_N^2 - 3.19 \quad (32)$$

式中 C<sub>N</sub> 是最低空位分子轨道上的酰胺氮 (N<sup>1</sup>) 的原子轨道系数, q<sub>N</sub> 是 N<sup>1</sup> 的电荷值。

### 四、硝基化合物的抗菌作用和抗霉菌作用

一般认为, 硝基化合物的作用机制是干扰微生物的巯基酶或硝基还原系统, 但是, 硝基也很容易被其它物质中的巯基所取代 (例如, 半胱氨酸就含有巯基), 如果发生了这种取代反应, 那末硝基化合物的抗菌活性就遭到破坏。Fukui 等<sup>[8]</sup> 认为酶活性部位的巯基和抗菌剂的硝基进行亲核取代是最可能的作用机制, 而这又与连接硝基的碳原子的超离域度 (s<sub>N</sub>) 有关。Fukui 观察到的实验结果见表 6。

表 6 喹啉类及吡啶类N-氧化物的分子轨道指数与抗霉菌活性

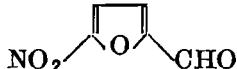
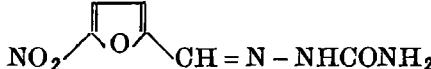
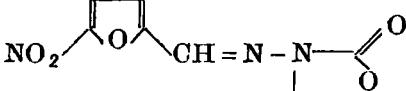
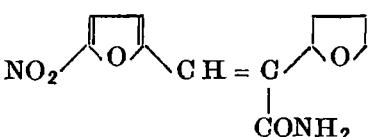
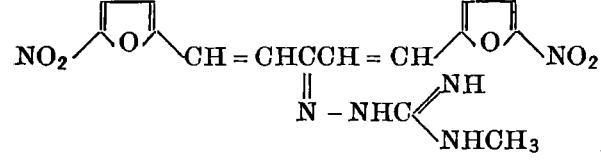
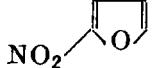
化 合 物	$S^{N1}$ [注]	抗霉菌活性
	1.014 (4)	—
	0.630 (4)	+++
	0.297 (4)	++
	0.279 (4)	+
	0.205 (6)	+
	0.168 (6)	—

[注]  $S^{N1}$  是超离域度的近似值；数值旁括号内的数字是喹啉及吡啶的原子编号。

表 6 的结果说明，连接硝基的碳原子的  $S^{N1}$  与抗菌活性之间有很好的一致性。实验结果还表明， $S^{N1}$  有一最大值和一最小值；如果连接硝基的碳原子太活泼( $S^{N1}$ )太大，则该化合物在抵达酶的活性部位前就被其它物质所破坏。

Hirano 等<sup>[9]</sup>得到类似的结果(表 7)，表中最后两个化合物的数据表明，这个系列的  $S^{N1}$  值很接近于极大值。

表 7 硝基呋喃类的抗菌活性与分子轨道指数

化 合 物	$S_5^{N^1}$	$E_{n^*+1}$	相对活性 (金黄色葡萄球菌, <i>S. aureus</i> )
	1.905	-0.179	1.00
	1.874	-0.270	3.58
	1.605	-0.213	4.03
	1.866	-0.269	5.00
	1.543	-0.204	16.7
	0.779	-0.232	25.0
	0.118	-0.322	0.25

最低空位轨道的能量  $K_{LEMO}$  是分子接受电子能力的量度, 因此  $K_{LEMO}$  与活性之间应有一定的关系, 表 7 示出这种关系, 但并不理想。

Hirano 计算了某些硝基呋喃化合物的前线轨道的电荷值 ( $f^N$ ) 以确定分子中接受电子的部位 (图Ⅲ)。鉴于硝基氮具有最大的  $f^N$  值, Hirano 认为此氮原子是接受电子的最可能部位。

五、稠环芳烃的致癌作用, 已有很多报道, Pullman 等<sup>[10]</sup> 经过多年研究得到以下规律: (1)K 区 (图Ⅳ) 的反应活性必须很大, 其中双键容易发生一步加成反应, 即邻位定域能<sup>[\*]</sup>要小于 7.91 电子伏特, (2)L 区的活性必须很小, 即对位定域能要大于 13.53 电子伏特。致癌的可能原因是: 这类分子容易加成到细胞受体的去氧核糖核酸 DNA 分子上, 因而

<sup>[\*]</sup> 扰乱一个共轭分子的电子结构, 使一对  $\pi$  电子定位在二个相邻碳原子间所需的能量称为邻位定域能; 使二个  $\pi$  电子同时定位在一个碳原子上所需的能量称为对位定域能。

影响了细胞的正常生化过程。Pullman等的研究结果,对于所有的基本芳烃都是符合的,只有蒽是例外。由此得出该类物质致癌的可能机制为:细胞受体与稠环芳烃的K区形成亲电性加成反应;具有强活性L区的物质则无致癌作用。

表8 某些键角值<sup>[11]</sup>

分 子	实 验 值	INDO 法计算值	CNDO 法计算值	E H 法计算值
H <sub>2</sub> O	104.5		107.1	
CH <sub>2</sub>	103.2	106.0	108.6	
NH <sub>3</sub>	106.6	106.4	106.7	
MeOH	(HCH) 109.5	108.2		
	(HCO) 109.5	110.7		
	(COH) 105.9	107.3		
C <sub>2</sub> H <sub>6</sub>	(HCH) 108.8	106.6		
	(HCC) 110.1	112.2		

### 六、键角的计算结果

表8给出某些键角的实验值与几种分子轨道法的计算值,以表明分子轨道法对几何构型计算的实际应用。

以上举出数例说明量子化学对药物研究的指导作用,更多的应用实例可参阅专门论著<sup>[12-14]</sup>。

但是,药物研究涉及许多复杂的生物问题。在目前,要想仅仅依靠高速计算机和先进的计算方法,通过求解药物分子的薛定谔方程,即单纯应用量子化学方法去揭示药物作用的全部规律,还是很困难的,主要原因在于下列诸方面:(一)分子结构复杂,药物分子特别是受体分子的结构大而复杂,缺乏简单分子所具有的规律性,干扰因素多。(二)溶剂效应 药物与受体的作用是处在液体环境中,近代实验表明,分子在溶液中的构象与晶态时并不完全相同而是相似,在细微结构上有差异,这种差异能影响其功能,所以必须考虑溶剂效应。这样,就使原来已很复杂的问题又增添了新因素。(三)动态性强 药物分子与受体作用时伴随有构象的改变,如何正确反映出这种动态特性,现今还是一个难题。

总之,药物与受体的作用是属于更高一级的运动形式,在应用量子化学方法去探讨它们的运动规律时,要注意到方法的局限性。

然而,如果将量子化学方法与原来的药学理论结合起来,充分发挥学科间的相互渗透,则其前景定是十分广阔的。

### 参 考 文 献

- [1] Pople J A, Beveridge D L: Approximate Molecular Orbital Theory (McGraw-Hill, 1970); 分子轨道近似方法理论(中译本,科学出版社,1976),江元生译,第12页。
- [2] Levine I N: Quantum Chemistry (Allyn and Bacon, Inc. 2 nd. ed., 1975), p. 451.

- [ 3 ] Ariëns E J: Drug Design Vol I ( Academic Press, 1971 ), p. 433  
 [ 4 ] Karreman G et al: Science 130:1191, 1959  
 [ 5 ] Green J P, Malrieu J P: Proc Nat Acad Sci US 54:659, 1965  
 [ 6 ] Foernzler E C, Martin A N: J Pharm Sci 56:608, 1967  
 [ 7 ] Cammarata A: J Med Chem 11:1111 1968  
 [ 8 ] Fukui K et al: Bull Chem Soc Jap 33:122, 1960  
 [ 9 ] Hirano K et al: Bull Chem Soc Jap, 40:2229, 1967  
 [10] Pullman A: Biopolymers Symp 1:47, 1964; Burger A: Medicinal Chemistry, 3rd ed 184, 1970  
 [11] Richards W G, Black M E: Progress in Medicinal Chemistry vol 11, edited by Ellis G P and West G B ( North-Holland Publishing Company, 1975 ) p. 76  
 [12] Kier L B: Molecular Orbital Theory in Drug Research ( Academic Press, 1971 )  
 [13] Kier L B: Molecular Orbital Studies in Chemical Pharmacology ( Springer Verlag, 1970 )  
 [14] Richards W G: Quantum Pharmacology ( Butterworth & Co. Ltd, 1977 )

附图

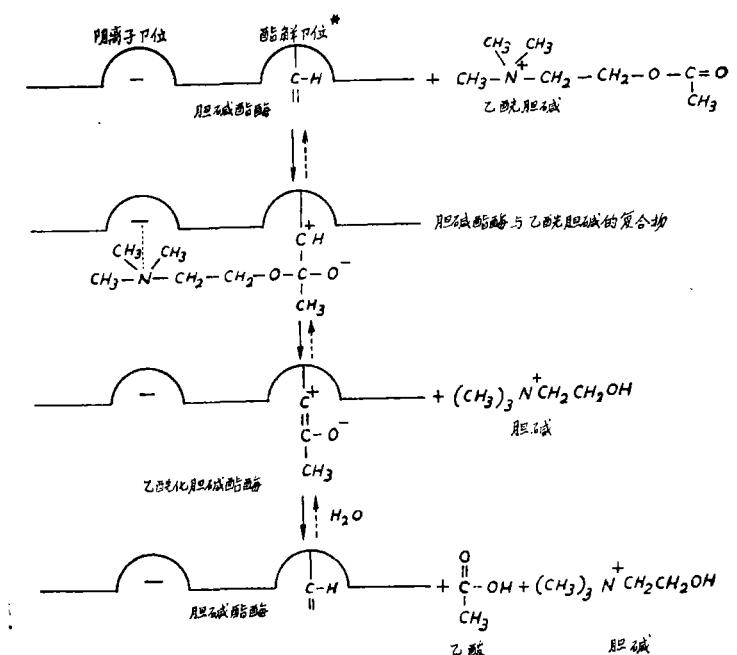


图 I 胆碱酯酶和乙酰胆碱的水解

— C H 是碱性亚部位, 酸性亚部位未画出

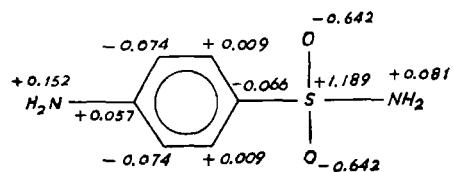


图 I 氨苯磺胺中各原子的电荷值

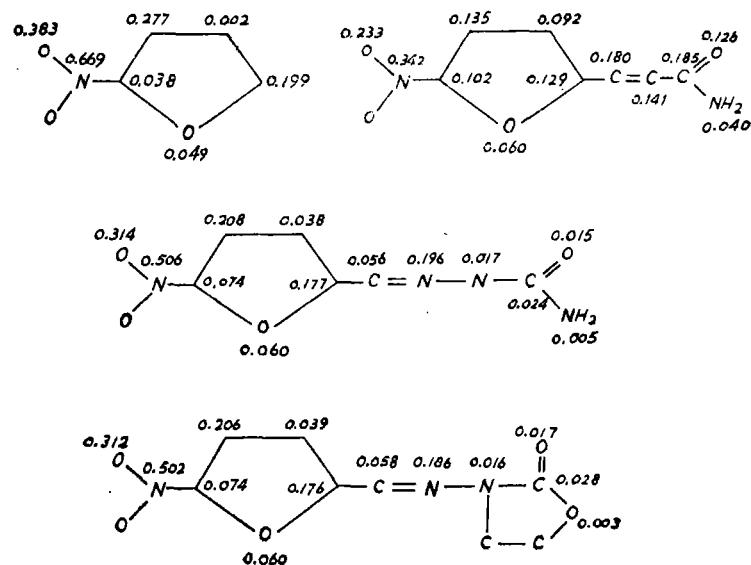
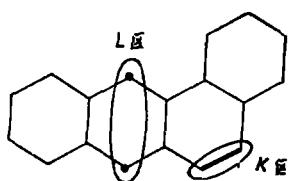
图 II 硝基呋喃衍生物的前线轨道电荷值  $F^N$ 

图 III 1,2-苯骈蒽的K区和L区