

simm.cas.cn

[首 页](#) | [机构概况](#) | [机构设置](#) | [新闻中心](#) | [研究成果](#) | [研究队伍](#) | [国际交流](#) | [院地合作](#) | [研究生教育](#) | [创新文化](#) | [党群园地](#) | [科学传播](#) | [信息公开](#)[内网登录](#) [OA登录](#)站内搜索 

GO

您现在的位置: [首页](#) > [新闻中心](#) > [科研动态](#)

## JCIM:卤键本质与理论描述方法进展

发表日期: 2020-07-02

 打印  【中大】  【关闭】 浏览次数:

卤键是一种被广泛应用于药物设计、晶体工程和材料科学等多个领域的非共价相互作用。对卤键本质的清晰认识及各类相关计算化学方法的开发与完善对促进卤键的应用有着重要的价值。近日,中科院上海药物研究所的朱维良团队在美国化学会出版的化学信息学和分子模拟核心期刊 *Journal of Chemical Information and Modeling* 上发表Perspective文章,总结了近年来对卤键本质的探讨工作及量子力学、分子力学等多级别下卤键描述方法的发展。

尽管IUPAC于2013年给出了卤键的推荐定义:“卤键是指含卤分子实体中,卤原子的亲电区域,与同一或另一分子实体中亲核区域的净吸引作用”,然而这一定义本身中立于卤键的静电本质和电子(轨道)本质之间,使得这一问题依然面临探讨。 $\sigma$ -hole模型的提出为卤键的静电本质提供了最直观的解释。在早前的报导中(*WIREs Comput. Mol. Sci.* 2015, 5, 169-177; *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2017, 7, e1326; *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2018, 20, 22849-22855), $\sigma$ -hole概念的提出者Politzer等人指出,据Hellmann-Feynman定理及其推论,当电子的空间分布确定时,体系中所有的原子间作用力和能量都能被经典的静电模型合理描述;而电子转移应当只是极化作用的数学表述,考虑了极化效应后的静电作用应当足以描述各类卤键。但Huber等人指出(*Chem. Commun.* 2012, 48, 7708-7710),在三卤碘甲烷( $CX_3I$ ,  $X=F, Cl, Br, I$ )与三甲胺( $NMe_3$ )所成复合物中,卤键作用能与表征 $\sigma$ -hole区域正电势强度的 $V_{S,max}$ 值呈现负相关,考虑卤键受体对 $\sigma$ -hole的极化作用并不会改变这种负相关性。朱维良团队(*J. Phys. Chem. B* 2016, 120, 610-620; *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2019, 21, 15106-15119)及Alkorta等人(*Phys. Chem. Chem. Phys.* 2016, 18, 27939-27950)在早前的工作中也表明了阴离子-阴离子型和阳离子-阳离子型“反静电”卤键体系的存在。数月前,Huber等人(*Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, 59, 2-10)报导了首个阴离子-阴离子型卤键的共晶证据,进一步质疑了纯静电模型的合理性。

量子力学 (QM) 方法由于其高精确性而被广泛应用于各类卤键体系的描述中。近年, 多个CCSD(T)/CBS级别的卤键作用数据集被构建报导, 为各类新方法的开发与评估提供了极好的对照基准。经典的密度泛函方法 (B3LYP等) 由于对色散作用的严重低估而不被认为能合理描述卤键作用; 而三代 (DFT-D3)、四代 (DFT-D4) 色散校正方法及M06-2X等考虑了非共价相互作用数据集而构建的明尼苏达系列泛函的出现很好地解决了密度泛函方法在非共价相互作用计算中的局限性。而PM系列、xTB系列等各类半经验量化 (SQM) 方法的发展也为描述卤键提供了性价比更高的方案。

文中, 作者以X40数据集 (*J. Chem. Theory Comput.* 2012, 8, 4285-4292) 中的18个卤键体系为对照基准, 评估了多个QM和SQM方法在描述卤键复合物几何结构和相互作用能中的表现, 并基于测试结果推荐了不同规模复合物中描述卤键的方案: 对用得起杂化泛函 (hybrid functionals) 的体系, 建议使用B3LYP-D3或B3LYP-D4做几何结构优化; 并使用M06-2X方法或其色散校正 (DEZERO) 后的版本分别描述一般卤键体系和卤- $\pi$ 体系的单点能。对于仅用得起GGA泛函的体系, 建议使用BLYP-D3或BLYP-D4做几何优化; 用BP86-D4算一般卤键体系的单点能, 而用PBE-D3或PBE-D4算卤- $\pi$ 体系。而对SQM方法, 建议使用GFN1-xTB或GFN2-xTB做几何结构描述; 当需要用SQM方法算卤键结合能时, 建议使用GFN1-xTB计算一般卤键体系, 而用PM6或PM7描述卤- $\pi$ 体系。

经典的分子力场中将原子电荷视为点电荷的方案无法合理地描述共价结合的卤原子电荷分布地各项异性, 而外置正电性点电荷 (positive extra-point, PEP) 的引入为这一问题提供了最简洁地解决方案, 在卤代配体-蛋白复合物中展现了良好的描述效果 (*J. Comput. Chem.* 2011, 32, 2564-2574; *J. Phys. Chem. B* 2012, 116, 3659-3669)。这一方案近年也被引入OPLS系列 (*J. Chem. Theory Comput.* 2016, 12, 281-296; *J. Chem. Theory Comput.* 2019, 15, 1863-1874)、CHARMM系列 (*Bioorgan. Med. Chem.* 2016, 24, 4812-4825) 及一些可极化的力场 (*J. Phys. Chem. B* 2015, 119, 13422-13432; *J. Chem. Theory Comput.* 2018, 14, 1083-1098) 中; 另也有对PEP方案的多级校正 (*Chem. Phys. Lett.* 2018, 712, 89-94; *J. Chem. Theory Comput.* 2019, 15, 1159-1167) 和溶剂模型适用性 (*J. Chem. Theory Comput.* 2019, 15, 4241-4251) 等方面的探索, 均在其各自体系中表现良好。

首个在对接软件中基于分子力学方案合理描述卤键的案例同样基于PEP模型实现 (*Chem. Commun.* 2013, 49, 981-983)。而几乎在同一时间, 朱维良团队提出了首个不依赖于PEP模型的基于知识的打分函数XBPMF (*J. Mol. Model.* 2013, 19, 5015-5030)。联用了XBPMF及该团队后续基于QM计算数据集而开发的XBScoreQM (*J. Mol. Model.* 2015, 21, 138) 而整合开发的对接软件D3DOCKxb, 在B-Rafv600E的虚拟筛选中发现了rafoxanide和closantel两个和上市药物vemurafenib具有相当活性的含卤老药 (*Sci. Rep.* 2016, 6, 31074)。此外的一些基于多级校正 (*Dokl. Chem.* 2016, 471, 338-342)、几何参数 (*J. Cheminformatics* 2016, 8, 27)、甚至SQM方法 (*Chem. Commun.* 2016, 52, 3312-3315) 而开发的打分函数或虚拟筛选方案也同样在文中被讨论。

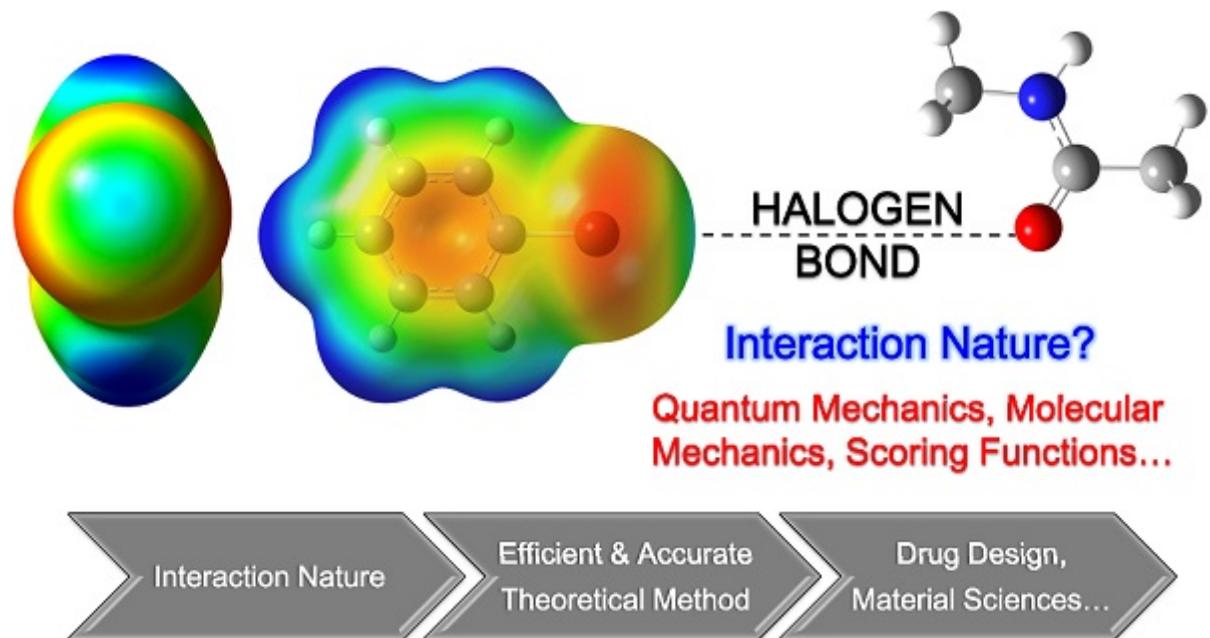
综上所述, 一方面, 尽管卤键的“本质”依然面临探讨, 但探讨过程本身丰富了研究者用于探索非共价相互作用的计算工具。对此, 作者认为, 对卤键等非共价相互作用的探讨应当强调其化学意义, 即在“经典”化学概念中的可解释性。若真正溯源相互作用的“本质”, 则所有的原子间相互作用都应当被归为物理学基本作用中的电磁作用, 但这样的探讨对于理解卤键的化学角色显然是没有意义的。另一方面, 图卷积网络预测表面静电势 (*J. Med. Chem.* 2019, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.9b01129) 及静电背景扣除 (*Chem. Eur. J.* 2016, 22, 9226-9234; *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2019, 21, 15106-15119) 等新方案的提出也可能为高效卤键描述方法的发展带来机遇。这些结果将进一步帮助人们理解卤键、硫键、磷键等 $\sigma$ -hole作用, 从而促进其在药物设计、高分子自组装等领域的应用与发展。

中科院上海药物研究所博士研究生朱正诞为文章的第一作者，徐志建副研究员和朱维良研究员为通讯作者。文章中回顾的团队早期工作的参与成员还包括卢运祥、杨卓、刘颖涛、陈照强、王桂敏、李亦苏及UCB Pharma的Shi Jiye博士等。

### 参考文献

Zhu Z.; Xu Z.; Zhu W. Interaction Nature and Computational Methods for Halogen Bonding: A Perspective. J. Chem. Inf. Model. 2020, 60, 6, 2683–2696.

文章链接: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jcim.0c00032>



对卤键本质的清晰认识及各类相关计算化学方法的开发与完善对促进卤键的应用有着重要的价值。

### 评论



版权所有 中国科学院上海药物研究所 沪ICP备05005386号-1  
地址: 上海市浦东张江祖冲之路555号 邮编: 201203 电话: 86-21-50806600  
 沪公网安备 31011502008305号

