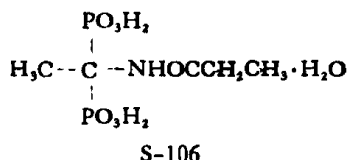
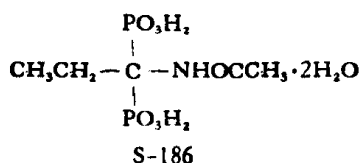


# 1-乙酰氨基丙叉-1, 1-二膦酸和 1-丙酰胺基乙叉-1, 1-二膦酸的离解常数

积二膦酸类是在同一碳原子上连有两个膦酸基的有机化合物, 是一类有多用途的螯合剂。1-乙酰氨基丙叉-1, 1-二膦酸(代号 S-186) 和 1-丙酰胺基乙叉-1, 1-二膦酸(代号 S-106) 是中国科学院上海药物所合成的新型的积二膦酸, 其结构如下:



它们对放射性同位素锶有很好的促排效果, 为了进一步了解其螯合性质, 我们在温度  $30^\circ \pm 0.1^\circ\text{C}$  的  $0.15\text{M}$   $\text{KNO}_3$  介质中, 用 pH 电位法测定了它们的酸离解常数。

S-106 和 S-186 均为四元酸, 其膦酸基上的四

个质子均可离解, 我们用最小平方方法和 Schwarzenbach 法对其酸离解常数进行了计算, 其结果如下:

S-186: 用最小平方算法算得的  $\text{PK}_{a_1}, \text{PK}_{a_2}, \text{PK}_{a_3}$ , 和  $\text{PK}_{a_4}$  依次为 2.10, 2.86, 7.25, 10.82; 用 Schwarzenbach 法算得的依次为 2.08, 2.86, 7.25, 10.82; 两法的平均值依次为 2.09, 2.86, 7.25, 10.82。

S-106: 用最小平方算法算得的  $\text{PK}_{a_1}, \text{PK}_{a_2}, \text{PK}_{a_3}$ , 和  $\text{PK}_{a_4}$  依次为 2.09, 2.98, 6.90, 10.14; 用 Schwarzenbach 法算得的依次为 2.13, 2.93, 6.90, 10.14; 两法的平均值依次为 2.11, 2.96, 6.90, 10.14。

从以上结果可见, 采用不同的方法对 S-186 和 S-106 的酸式离解常数进行计算, 其结果十分一致, 比较二者的逐级离解常数可见, 它们的  $\text{PK}_{a_1}$  和  $\text{PK}_{a_2}$  十分相近, 而 S-186 的碱度比 S-106 的稍强, 反映在 S-186 的  $\text{PK}_{a_3}$  和  $\text{PK}_{a_4}$  有稍大的值。

罗勤慧

(南京大学配位化学研究所)

蒋凝 谢毓元

(中国科学院上海药物研究所)

## 酪氨酸乙酯与 2,4-二硝基氟苯反应速度的溶剂效应的研究

长期以来人们一直用溶剂的介电常数  $\epsilon$  和偶极矩  $\mu$  来描述溶剂的极性, 但它们仅能反映非专一性的静电作用。而溶剂分子与溶质分子间作用还包括了电子对供、受 (EPD/EPA), 氢键供、受 (HBD/HBA) 等专一性作用。近年来, 借助于光谱等方法, 建立了许多描述溶剂极性的经验参数, 其中重要的有酸参数  $E_T(30)$ , 供电子参数  $DN$ , 受电子参数  $AN$  等。运用这些参数不仅能定性地, 而且在很大范围内还能定量地解释溶剂对化学平衡, 对反应速度等的影响。

本工作研究了 2,4-二硝基氟苯与酪氨酸乙酯的反应在 11 种溶剂中的反应速度。溶剂包括了质子溶剂, 极性非质子溶剂和非极性溶剂。这是一个芳香亲核取代二级反应  $S_N2(\text{Ar})$ , 它遵从加成, 消去机

制。我们发现, 在大部分溶剂中该反应是二级反应, 但在乙腈和乙酸乙酯中, 二级速度常数随酪氨酸乙酯浓度的升高而有所升高。总的来说,  $k_2$  按苯, 1,2-二氯乙烷, 乙酸乙酯, 二氧六环, 乙腈, 甲醇, 丙烯碳酸酯, 乙醇, 异丙醇, 二甲基甲酰胺, 二甲亚砜顺序递增。  $k_2$  主要和供电子参数  $DN$  相关, 它遵守 Krygowski 和 Fawcett 提出的酸碱二参数方程:

$\ln k_2 = -7.137 + 0.0672E_T(30) + 0.2385DN$ ,  
 $n = 10$ ,  $r = 0.928$ ,  $\bar{\alpha} = 16\%$ ,  $\bar{\beta} = 84\%$ 。但较好的统计关系式是:

$$\ln k_2 = -7.302 + 8.563 \frac{\epsilon - 1}{2\epsilon + 1} + 0.2108DN,$$

$n = 10$ ,  $r = 0.957$ ,  $\bar{\alpha} = 30\%$ ,  $\bar{\beta} = 70\%$ , 这是一个二参数线性自由能关系式, 即介电常数和  $DN$  参

数分别是次要、主要因素。

我们又进一步研究了本反应的活性参数,发现不仅  $k_1$ , 而且  $\Delta S^\ddagger$  与  $DN$  之间也可以找到简单线性关系:  $\Delta S^\ddagger = 1.096 DN - 50.725, r = 0.934, n = 7$ 。但  $\Delta H^\ddagger$  与  $DN$  之间的线性关系却不好。这可以从本反应受活化熵控制这一事实中得到解释。

与以前把溶剂按照  $\sigma$  或  $\mu$  的大小排列成一序列

所不同的是,我们在  $\sigma$  和  $DN$  的二维坐标中研究了溶剂的分布,即同时考虑了静电的和非静电的作用。发现极性非质子溶剂、质子溶剂、碱性溶剂、非极性溶剂等在该坐标系中自然形成各自的群落,它们之间的关系也很清楚。

朱重远

(华东化工学院化学系,上海)

## 强啡肽 B 在大鼠脊髓中的镇痛作用

Goldstein 等新近的研究表明,在大鼠的脑、垂体和脊髓中,强啡肽 A(Dynorphin, 十七肽)和强啡肽 B(Dynorphin B, 或称 Rimorphin, 十三肽)共存于同一神经元,它们来源于同一前体。我们曾报告强啡肽 A 在脊髓中有强烈镇痛作用,强啡肽 B 有何生理作用至今未见报道。本工作将强啡肽 B 注射到大鼠脊髓蛛网膜下腔,观察其是否具有镇痛作用,以及皮下注射纳洛酮是否可以翻转其镇痛作用,并将此镇痛作用及其对纳洛酮的敏感性与强啡肽 A( $\kappa$  受体激动剂)、吗啡和双氢埃托啡( $\mu$  受体激动剂)作一比较。强啡肽 A 和 B 均由美国斯坦福大学药理学 Goldstein 教授提供。

用体重 200 克左右雌性大白鼠,在乙醚麻醉下切开寰枕后膜,向脊髓蛛网膜下腔插入外径 0.61 毫米的聚乙烯管到达腰膨大上缘。清醒后 24 小时开始实验。用辐射热甩尾法测试大鼠对伤害性刺激的躲避反应潜伏期(ARL)。在测得基础 ARL 之后,向大鼠脊髓蛛网膜下腔分别注入 15 微升生理盐水溶液内含强啡肽 B(10, 20 nmol),强啡肽 A(5 nmol),吗啡(20, 40 nmol),或双氢埃托啡(0.01, 0.1, 1 nmol)。以生理盐水为对照。然后每 10 分钟测痛一次,直至 ARL 值恢复。在另外的动物中预先皮下注射纳洛酮或生理盐水,5 分钟后再向脊髓蛛网膜下

腔注射上述溶液。结果如下:

1. 大鼠脊髓蛛网膜下腔注射强啡肽 B 10 nmol, 10 分钟后 ARL 升高  $54 \pm 19\%$  ( $n = 9$ ),持续约 30 分钟;注射 20 nmol, 10 分钟后 ARL 增高  $90 \pm 23\%$  ( $n = 7$ ),持续约 80 分钟。20 nmol 强啡肽 B 在大鼠脊髓内的镇痛作用强度,约与 5 nmol 强啡肽 A、40 nmol 吗啡或 0.1 nmol 双氢埃托啡相当。若以吗啡的镇痛作用为 1, 则等克分子的镇痛强度依次为吗啡:强啡肽 B:强啡肽 A:双氢埃托啡 = 1:2:8:400。

2. 大鼠脊髓蛛网膜下腔注射 40 nmol 吗啡的镇痛效应,可被皮下注射 0.5 mg/kg 纳洛酮翻转 50%,可被 1 mg/kg 纳洛酮翻转 80%;0.1 nmol 双氢埃托啡的镇痛作用可被 0.5 mg/kg 纳洛酮翻转 79%,而被 1 mg/kg 纳洛酮所全部翻转;但 20 nmol 强啡肽 B 或 5 nmol 强啡肽 A 在脊髓中的镇痛作用,不能被皮下注射 1 mg/kg 纳洛酮所防止或翻转,10 mg/kg 纳洛酮也只能将此镇痛作用翻转约 50%。

以上结果表明,(1)强啡肽 B 在脊髓中有明显的镇痛作用,强度为吗啡的二倍。(2)强啡肽 B 的镇痛作用不易被纳洛酮翻转,此特性与强啡肽 A 相似,提示它可能不作用于  $\mu$  型阿片受体。

谢国玺 韩济生

(北京医学院生理教研室)