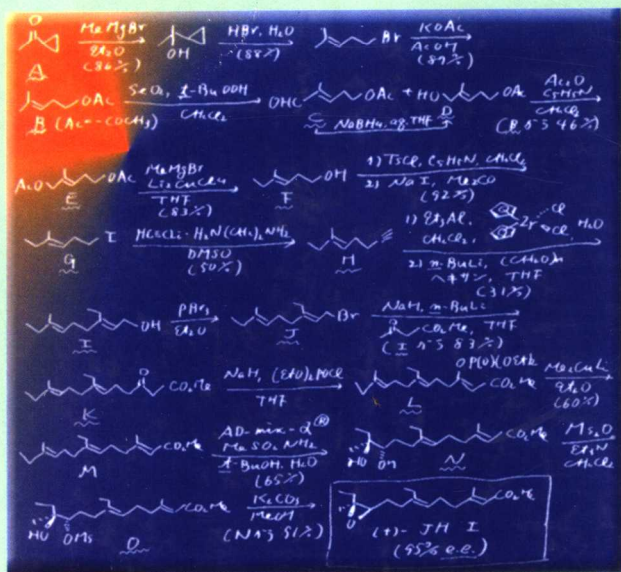


生物活性物质化学

学习有机合成的思考方法

[日] 森 謙治 著

李作轩 沈向群 代红艳 译



化学工业出版社
化学与应用化学出版中心

生物活性物质化学

学习有机合成的思考方法

[日] 森 謙治 著
李作轩 沈向群 代红艳 译



化学工业出版社

化学与应用化学出版中心

· 北 京 ·

图书在版编目 (CIP) 数据

生物活性物质化学——学习有机合成的思考方法/
[日]森謙治著;李作轩,沈向群,代红艳译.——北京:
化学工业出版社,2006.4

书名原文:生物活性物質の化学
ISBN 7-5025-8545-1

——有機合成の考え方を学ぶ

I. 生… II. ①森… ②李… ③沈… ④代…

III. 生物活性-有机化合物-研究 IV. 0621.29

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2006) 第 036769 号

生物活性物質の化学

——有機合成の考え方を学ぶ/森 謙治著

ISBN 4-7598-0893-0

Copyright © 2002 by Kenji Mori.

Chinese translation rights in Simplified characters arranged with Kagaku-Dojin Publishing Company, INC Through Japan UNI Agency, Inc., Tokyo.

本书中文简体字版由化学同人出版公司授权化学工业出版社独家出版发行。未经许可,不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号:01-2005-1787

生物活性物质化学

——学习有机合成的思考方法

[日]森 謙治 著

李作轩 沈向群 代红艳 译

责任编辑:任惠敏 王蔚霞

文字编辑:陈 雨

责任校对:于志岩

封面设计:九九设计工作室

*

化学工业出版社 出版发行

化学与应用化学出版中心

(北京市朝阳区惠新里3号 邮政编码 100029)

购书咨询:(010)64982530

(010)64918013

购书传真:(010)64982630

<http://www.cip.com.cn>

*

新华书店北京发行所经销

北京兴顺印刷厂印刷

三河市万龙印装有限公司装订

开本 850mm×1168mm 1/32 印张 6 $\frac{3}{4}$ 字数 145 千字

2006 年 6 月第 1 版 2006 年 6 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-8545-1

定 价:25.00 元

版权所有 违者必究

该书如有缺页、倒页、脱页者,本社发行部负责退换

以本书献给让我体会到有机合成化学
乐趣的恩师，现年 85 岁的日本研究院会
员松井正直先生。

前 言

本书以低分子量[●]的生物活性物质，特别是激素与信息素的合成为中心，用通俗易懂的方式进行解说。本书的内容，是用我 1995 年至 2001 年在东京理科大学的 3 年教学讲义为基础编写的。

这本书是我以前的著作《有机化学 I，II》（养贤堂出版）的续著，与面向大学研究院学生的《生物活性天然物的化学合成》（裳华房出版）一书相比更易懂。另外，本书的内容，不仅是我在东京大学任教时的研究，而且采纳了在东京理科大学的研究成果。通过我自己的研究事例，包括实验情况来阐明生物活性物质的化学合成，这就是作为一个化学研究者面临的生活方式。本书有幸能作为化学系大学高年级学生的补充教材之用。

本书在出版之际，承蒙化学同人社的梶井文子先生关照，表示衷心的感谢。另外，本人在书中提到很多人的名字，本人的研究是大家共同努力完成的，在此一并向各位表示谢意。

森 謙治

2002 年 1 月

● 分子量即相对分子质量。

目 录

第 1 章 何谓生物活性物质	1
1.1 有机化学与生物活性物质化学的研究史	3
1.2 生物活性物质的分类	7
1.3 生物活性物质的结构确定与合成	8
本章习题	11
第 2 章 植物激素	13
2.1 植物激素概述	15
2.2 吲哚-3-乙酸	18
2.2.1 发现与分离	18
2.2.2 合成	18
2.2.3 结构与相关活性	20
2.3 赤霉素类	23
2.3.1 发现、分离与结构确定	23
2.3.2 合成	26
2.3.3 应用	41
2.4 油菜素内酯甾醇	42
2.4.1 发现、分离与结构确定	42
2.4.2 合成	44
本章习题	48
第 3 章 昆虫激素	51
3.1 昆虫激素概述	54
3.2 蜕皮激素	54
3.3 保幼激素	56
3.4 保幼酮的分离与合成	58

3.4.1 发现、分离与结构确定	58
3.4.2 合成	60
3.5 保幼激素 I 的外消旋体合成	72
3.6 利用酵母还原合成 JH I 两对映体	81
3.7 应用化学不对称合成法合成天然型 (+)-JH I	85
3.8 昆虫激素的应用	91
本章习题	91

第 4 章 信息素

4.1 昆虫信息素的发现	97
4.1.1 初期研究	97
4.1.2 蚕蛾醇的分离与结构确定	98
4.1.3 舞毒蛾的性信息素研究	101
4.2 信息素的种类	105
4.2.1 诱导信息素	105
4.2.2 释放信息素	106
4.3 如何研究具旋光性的昆虫信息素	108
4.3.1 研究的起因	108
4.3.2 昆虫信息素的绝对立体构型确定	109
4.3.3 昆虫信息素的绝对立体构型与生物 活性关系研究的起因	113
4.4 南部松小蠹诱的合成	118
4.4.1 采用光学离析作为关键步骤的合成	119
4.4.2 利用面包酵母催化还原作为关键 步骤的合成	120
4.5 苏尔卡醇的合成	122
4.5.1 利用谷氨酸途径的合成	122
4.5.2 利用生物化学反应合成	124
4.6 环氧十九烷的合成	126

4.6.1	由天然型酒石酸合成两对映体	126
4.6.2	利用不对称环氧化反应合成	129
4.6.3	利用脂肪酶进行不对称水解反应 合成	130
4.7	日本龟诱的合成	133
4.8	齐墩果烷的合成	136
4.8.1	由天然型苹果酸合成两对映体	137
4.8.2	利用酯酶参与的不对称水解反应 合成	142
4.9	(1S,3S,7R)-3-甲基- α -海松醇的合成	143
4.10	哺乳类的信息素	147
4.11	绿鞭毛藻衣藻属的信息素	148
4.11.1	<i>Chlamydomonas eugametos</i> 的性 交配物质	148
4.11.2	<i>Chlamydomonas allensworthii</i> 的 性信息素	150
4.12	黏液细菌的信息素	155
4.13	信息素研究的展望	158
	本章习题	158

第5章 生物活性物质和立体化学 161

5.1	生物活性物质和立体化学——目前的 一般概念是什么	163
5.2	生物活性物质是否经常由纯粹的对映 体组成	164
5.3	生物活性物质是否经常只有一方对映 体显示活性	165
5.3.1	只有一方对映体显示极端强烈活 性的情况	165
5.3.2	两方对映体都显示活性的情况	167

5.4 在信息素中立体化学与生物活性的关系及其多样性	168
本章习题	173
第6章 生物活性物质的研究与人生	175
6.1 生物活性物质的研究及其应用	177
6.2 在生物活性物质研究中发生的错误事例 ...	177
6.3 人类通过研究而经历的相知	182
本章习题	185
参考文献	186
简要解说	187
● α -键结合与 β -键结合	187
● 混熔试验	187
● 除草剂 2,4,5-T 和二噁英	189
● 萘烷和甾类化合物骨架的立体结构式	191
● 炔烃化合物的羰基亲核加成反应	192
● 光学纯度和对映体纯度	194
● 比旋光度 (specific rotation)	196
● 触角电位检测法	198
● 光学离析 (optical resolution)	199
● 具旋光性的 α -氨基酸与亚硝酸反应脱氨基化	200
● 乙酰乙酸乙酯的酶催化不对称还原	201
● 用有机铜试剂形成 C—C 键	202
● 分子内 Diels-Alder 反应	202

关于本书每章的习题简答可从化学同人社 HP 下载查到。

<http://www.kagakudojin.co.jp/library/ISBN4-7598-0893-0.htm>

第 1 章 何谓生物活性物质

本书要学习的是关于由生物产生的作用于生物的生物活性物质。因为，生物活性物质几乎都是有机化合物，所以，其研究手段就是采用有机化学的方法。因而，生物活性物质的研究史可以说是有机化学的研究史。但是，生物活性物质的研究是与生物学相关联的发展领域，与纯粹的有机化学研究史还是稍有不同。反复回顾生物活性物质的研究史，应考虑下述两点：①何谓生物活性物质？②对生物活性物质要进行哪些研究？

1.1 有机化学与生物活性物质化学的研究史

人类是利用生物产生的物质而生存的，包括粮食、衣料、木造住房等。1807年瑞典的化学家 Berzelius 提出，来源于生物的，含有碳元素的，能燃烧的，这类化合物称为有机化合物。他认为只有具有生命的有机体才能产生有机化合物，通过人为的方法是不能产生的，这种理论称为活力论 (vitalism)。

化学在成为一门学问之前，人们就已经在日常生活中利用比较单纯的有机化合物及其水溶液了。例如，作为染料的蓝色成分是靛蓝，西洋茜草的红色色素的原体是茜素。另外作为乙醇水溶液的酒和作为乙酸水溶液的醋，人们在古代就已利用了。不管用哪种方法，凡是通过生物的作用能方便地大量获得的物质都在被人们利用。不久由于蒸馏和再结晶的精制技术的进步，大量的有机化合物被从生物体中提纯获得。18世纪末期，瑞典的 Scheele 从葡萄中获得酒石酸，从柠檬中获得柠檬酸，从苹果中获得苹果酸，从酸败的牛奶中获得乳酸，另外法国的 Rouëlle 从人尿中获得尿素的纯结晶。这些化合物从当时的科学水平来看是很复杂的，是非人力所能及的。

可是于1828年德国的 Wöhler (1800年~1882年) 利用无机化合物的氰酸银与氯化铵化合, 发现了生成如式 (1-1) 所示的尿素。



为此, 可以理解为人力能够合成有机化合物, 开创了有机合成化学。当时, 德国的 Liebig (1803年~1873年) 提出并开创了经过实验来学习的化学教育方法, 结果吸引了许多青年人而使有机化学得到了发展。

19世纪末到20世纪初, 德国的 E. Fischer (1852年~1919年) 研究清楚了 D-葡萄糖和 L-谷氨酸作为食品成分的重要物质的结构并进行合成[●] (图 1-1)。再就是20世纪初德国的 Wallach (1847年~1931年) 研究了蜜柑的香气成分 (+)-柠檬烯等萜烯类。然而上述物质, 无论哪种都容易从生物体中大量获取。

生物活性物质 (biologically active substances) 作为用于生物本身生存的物质, 通常在生物体内只有少量存在。但是, 要把它们分离提取确定其结构是不容易的。

日本对生物活性物质的研究有长久的传统。高峰让吉[●]于1900年从牛的副肾中把具有副肾髓质激素作用, 同

● 关于结构式的表示法参照简要解说部分。

● 1854年~1922年, 富山县人, 工部大学 (现东京大学工学部) 应用化学系毕业。

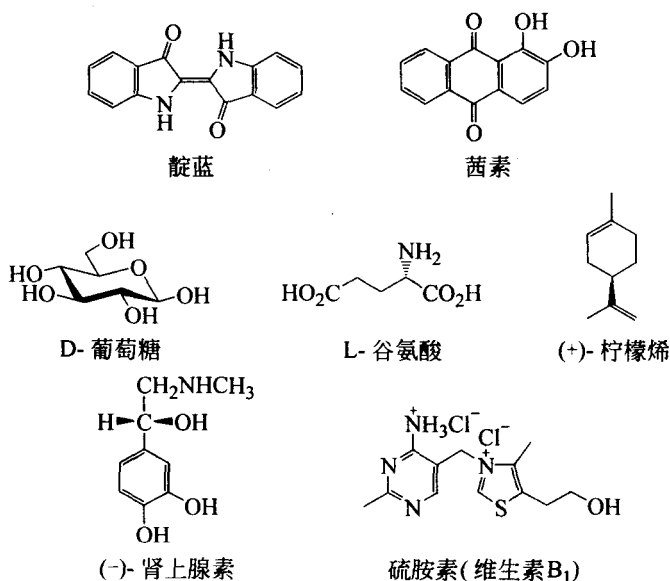


图 1-1 初期研究的天然有机化合物与生物活性物质的例子
 时也是神经传导物质的肾上腺素 (adrenaline, 德语为 *epinephrine*) 以结晶形式提取出来, 这是世界上最早的激素的提取。另外, 铃木梅太郎[●]于 1910 年在米糠中以提纯方式提取了治疗脚气的有效成分维生素 B₁, 命名为谷糠素。这是维生素化学研究初期的重大成果。

生物活性物质化学、天然物有机化学、有机合成化学领域的诺贝尔化学奖获奖人在表 1-1 中列出, 以便读者了解有机化学发展状况。

[●] 1874 年~1943 年, 静岡県人, 农科大学 (现东京大学农学部) 农艺化学系毕业。

表 1-1 生物活性物质化学、天然物有机化学、
有机合成化学领域诺贝尔化学奖获奖人

年代	姓名(国家)	获 奖 理 由
1902	E. Fischer(德国)	糖与嘌呤类的合成
1905	A. von Baeyer(德国)	有机染料与脂环化合物
1910	O. Wallach(德国)	脂环化合物
1912	V. Grignard(法国)	格利亚试剂
1912	P. Sabatier(法国)	催化氢化
1915	R. Willstätter(德国)	叶绿素
1923	F. Pregl(澳大利亚)	有机元素分析
1927	H. Wieland(德国)	胆汁酸
1928	A. Windaus(德国)	甾醇与维生素 D
1930	H. Fischer(德国)	氯化血红素的合成
1937	W. N. Haworth(英国)	碳水化合物与维生素 C
1937	P. Karrer(瑞士)	类胡萝卜素, 去氧黄酮, 维生素 A、B ₂
1938	R. Kuhn(德国)	类胡萝卜素, 维生素
1939	A. Butenandt(德国)	性激素
1939	L. Ruzicka(瑞士)	高级萜烯
1947	R. Robinson(英国)	生物碱
1950	O. Diels, K. Alder(德国)	Diels-Alder 反应
1955	V. du Vigneault(美国)	多肽激素
1957	A. Todd(英国)	核苷酸与辅酶
1965	R. B. Woodward(美国)	有机合成
1969	D. H. R. Barton(英国)	立体构象
	O. Hassel(挪威)	
1975	R. W. Cornforth(英国)	酶反应的立体化学
1975	V. Prelog(瑞士)	有机分子与反应的立体化学
1979	H. C. Brown(美国)	硼化学在有机合成中的利用
1979	G. Wittig(德国)	磷化学在有机合成中的利用
1984	R. B. Merrifield(美国)	固相合成
1987	D. J. Cram(美国)	结构特异状态的相互作用
	J. -M. Lehn(法国)	
	C. J. Pedersen(美国)	
1990	E. J. Corey(美国)	有机合成的理论与方法论
1994	G. A. Olah(美国)	阳碳离子化学
2001	W. S. Knowles(美国)	催化剂不对称合成的开发
	野依良治(日本)	
	K. B. Sharpless(美国)	

1.2 生物活性物质的分类

从表 1-1 了解到, 20 世纪 30 年代迎来了维生素与激素研究的最盛时期。从那时开始, 在化学中大量应用物理学的方法, 使得物质的分离、分析手段得到进步, 使微量物质的化学结构的确定成为可能。于是, 作为生物特性的生长、分化、固定性维持、变态、聚合、生殖等各种现象的发现, 引起了人们对必需的生物活性物质的探讨。

生物活性物质究竟是哪些物质? 其分类如表 1-2 所示。

本书中主要涉及激素与信息素。

表 1-2 生物活性物质的分类

名 称	定 义
(A) 维生素 (vitamin)	从食物中摄取的微量生物活性物质。是生物必要的正常营养。是拉丁语的“vita”(生活)与“amine”构成的复合词
(B) 激素 (hormone)	产生于同一个体内作用于目标器官的生物活性物质。是由希腊语的“horman”(引起兴奋)构成的复合词
(C) 抗生素 (antibiotics)	主要源于微生物能杀死其他微生物的生物活性物质。由希腊语“anti”(反对)与“bios”(生命)构成的复合词
(D) 信息化合物 (semiochemicals)	在个体间传播信息的生物活性物质。由希腊语的“Semio”(信号、记号)构成的复合词
a) 信息素 (pheromone)	用于同一种生物个体间传递信息的生物活性物质。由希腊语“pherein”(传递)与“horman”(兴奋)构成的复合词

续表

名 称	定 义
b) 他感素 (allelochemicals)	用于不同种生物个体间传递信息的生物活性物质。由希腊语“allelo”(相互的)构成的复合词
i) 异源信息素 (allomone)	引起另外的分子产生者有利的反应、行动的生物活性物质。由希腊语的“allos”(另外的)构成的复合词
ii) 利他素 (kairomone)	引起另外的分子接受体有利的反应、行动的生物活性物质。由希腊语的“kairo”(机会的)构成的复合词
iii) 协同素 (synomone)	引起其分子产生者与接受者双方有利的反应、行动的生物活性物质。由希腊语的“syn”(共同)构成的复合词

1.3 生物活性物质的结构确定与合成

没有有机化合物的光谱学分析方法的进步,只用极微量的试样是不可能确定生物活性物质的结构的。在表 1-3 中所示,确定昆虫的激素和信息素的结构必需的试样量是随时代的发展而逐渐减少的。据 Butenandt 等研究,雌性蚕蛾放出的作为性信息素的蚕蛾醇 (bombykol) 的结构在 1959 年确定时,他们用的试样量作为诱导体是 12mg。为了得到这些试样,必须用 50 万个处女雌蚕蛾。而现在仅用 0.01mg 就可确定其结构。

分析的微量化倾向,已在为了确定有机化合物分