

高等学校教材

药物立体化学

► 华维一 编



化学工业出版社

教材出版中心

高等学校教材

药物立体化学

华维一 编



化学工业出版社
教材出版中心

· 北京 ·

(京)新登字 039 号

图书在版编目 (CIP) 数据

药物立体化学/华维一编. —北京: 化学工业出版社,
2005. 4

高等学校教材

ISBN 7-5025-6946-4

I. 药… II. 华… III. 药物化学: 立体化学-高
等学校-教材 IV. R914

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2005) 第 031133 号

高等学校教材
药物立体化学

华维一 编

责任编辑: 宋林青 陈 丽

文字编辑: 周 侗

责任校对: 陶燕华

封面设计: 潘 峰

*

化学工业出版社 出版发行
教材出版中心

(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
北京市昌平振南印刷厂印刷
三河市宇新装订厂装订

开本 787mm×1092mm 1/16 印张 18¼ 字数 448 千字

2005 年 7 月第 1 版 2005 年 7 月北京第 1 次印刷

ISBN 7-5025-6946-4

定 价: 30.00 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

序

近年来,随着科学的发展,各类手性药物的合成、手性药物构型和生物活性之间关系的有关规律,以及药物不同构型在药物代谢动力学上的差异和对疗效的影响已成为新的研究热点。华维一教授自20世纪80年代初以来为我校药物化学硕士、博士研究生开设了“有机立体化学”、“立体选择性反应”等课程,得到了学生的好评。在教学过程中他不断吸收有关药物立体化学研究新进展,充实教材内容,更名为“药物立体化学”,已在我校药物化学博士研究生中开课3年。在多年教学经验的基础上,华维一教授又收集了近几年来在国内外期刊上发表的有关资料,更新了有关“立体选择性反应”及药物构型和生物活性、药代动力学的有关内容,编撰了本书。这是一本极好的药物化学专业的研究生教材。

在教材内容取舍上,本书兼顾了基础性,在概念阐述上注意了原始性,力求表达准确。鉴于不对称合成反应内容众多、资料丰富,在具体例子的选择上注意其在药物合成中的可应用性。因此,本书可作为药学类本科生、研究生和相关药学工作者的参考书。

本书的出版,将给为数甚少的手性药物研究丛书增加一本新的有价值的著作。

中国药科大学校长 吴晓明

2004年12月

前 言

20 世纪中期以来,手性药物合成以及在临床上的应用,取得了长足进步,出现了不少可喜成果,发现了不少有用规律,其中一些已在理论上得到了初步阐明,使一些手性药物在临床使用时更为合理,这一切无疑丰富了药物化学的内容,促进了药物化学的发展。编者感到有必要将药物化学中有关立体化学的内容加以归纳,较系统地进行讲授。于是,编者在 20 世纪 80 年代初,为药物化学研究生开设了相关课程,经过多年教学实践,不断修改、充实内容,于 2001 年为药物化学研究生开设了“药物立体化学”,又经过了近 3 年的修改,编撰了本书。

为了兼顾基础性、系统性,具有一定针对性和及时反映近期研究成果,编者将本书分成 4 篇:基础知识,药物分子构型测定,药物合成中的立体选择性,药物手性与生物活性及药代动力学。基础知识部分主要介绍构成有机立体化学的基本概念和药物立体异构的相关基本知识。药物分子构型测定部分主要介绍与化学密切相关的化学关联法、测定旋光法和手性光谱法。这两部分内容大多已见各种资料,故没有列出有关参考文献。药物合成中的立体选择性是近年来发展较快的内容,特别是手性催化剂的快速发展,使不少不对称合成反应对映选择性已达到实际应用(实验室和工业化生产)程度,对映体过量(%e. e.)达 90 以上的不对称反应已扩展到催化氢化、化学还原和氧化、羰基的亲核性加成、Aldol 反应、Michael 反应、 α,β -不饱和羰基化合物的 1,2-加成和 1,4-加成、Mannich 反应、周环反应和 σ 迁移重排等在药物合成中常见和非常有用的反应。本书在介绍这部分内容时,特别注意介绍其实用性和反映近期研究成果,有关资料收集直至 2004 年 12 月。药物手性与生物活性及药代动力学主要介绍已发现的手性药物构型和生物活性间的关系、初步的规律(效应)以及手性药物在药物代谢动力学上呈现的复杂情况。由于这后两部分内容大多直接取之于原始文献,除第七章外均列出相关参考文献,以便读者在必要时参阅。

尽管编者十分努力地想使本书成为一本很好的教材和参考书,以贡献给读者,但由于相关书籍很少,加上编者水平有限和时间较短,内容取舍和阐述方面可能存在疏忽遗漏之处,敬请广大读者给予批评指正。

本书可作药物化学专业的研究生教材,亦可供相关药学专业学生、药学工作者参考。

编者

2004 年 12 月

目 录

第一篇 基础知识

第一章 分子结构和对称性	1
第一节 药物分子结构中键的几何性	1
一、碳碳单键、双键、叁键的几何性	1
二、自由基、碳负离子、碳正离子键的几何性	2
三、卡宾 $R-C-R'$ 中键的几何性	3
四、由氧、硫、氮形成的化学键的几何性	3
五、键角, 键长	4
六、范德瓦耳斯半径和非键合原子间的相互作用	5
第二节 对称类型——点群	6
一、 C_n 点群	7
二、 D_n 点群	7
三、 C_s 点群	7
四、 S_n 点群	8
五、 C_{nv} 点群	8
六、 C_{nh} 点群	8
七、 D_{nd} 点群	8
八、 D_{nh} 点群	9
第三节 分子变形和张力	9
第四节 表示分子立体形象的方法	10
第二章 构象和构象分析	12
第一节 无环体系的构象和构象分析	12
一、乙烷系	12
二、正丁烷系	13
三、不饱和系统	14
四、构型平衡中的构象分析	15
第二节 环己烷系构象和构象分析	16
一、环己烷	16
二、取代环己烷	17
三、六元不饱和环和杂环系	18
第三节 四元、五元以及七元环系的构象	20
一、环丁烷	20
二、环戊烷	21
三、环庚烷	21

第四节 一些稠多环系的构象	22
一、十氢萘的构象	22
二、全氢菲和甾体化合物构象	23
第五节 用二面角分析环系统	24
第三章 立体异构	27
第一节 立体异构的分类	27
第二节 手性和手性因素	29
一、手性中心	29
二、手性轴	31
三、手性平面	32
第三节 构型及其标记	32
一、绝对构型及其标记	32
二、相对构型及其标记	36
第四节 前手性概念及其标记	38
一、前手性概念	38
二、前手性的标记	39
第五节 对映体、非对映体、外消旋体	39
一、对映体的特性	39
二、非对映体特性	40
三、外消旋体特性	40
四、外消旋体拆分	41

第二篇 药物分子构型测定

第四章 构型测定的化学法和测定旋光法	45
第一节 化学法	45
一、转化成已知构型的化合物	45
二、erythro-threo、 <i>cis-trans</i> 等相对构型的测定	49
三、基于不对称合成的构型分配	50
四、基于动力学拆分原理	51
五、基于部分外消旋化化合物的方法	52
第二节 测定旋光法	53
一、摩尔旋光比较的方法	53
二、Brewster's 原子不对称和构象不对称规则	57
第五章 构型测定的紫外、红外、核磁共振及手性光谱法	70
第一节 紫外光谱、红外光谱、核磁共振光谱法	70
一、紫外光谱	70
二、红外光谱	71
三、 ¹ H-NMR 谱	79
第二节 手性光谱	84

一、旋光谱	84
二、圆二色光谱	92
第六章 构型测定的激子手性方法	102
第一节 基本原理	102
第二节 用于激子手性方法的常见色群	103
一、邻二醇系统	103
二、氨基醇和二胺类	106
三、稠环芳烃	106
四、共轭二烯, 共轭烯酮、酯和内酯	106
五、其他取代苯系色群	107
第三节 应用实例	107
一、二醇类	107
二、氨基醇和二胺系统	115
三、三醇类	115
四、多元醇	117
五、多烯和有关色群	118
六、手性螺烷类	118
七、含有一个多烯色群的化合物	119
八、含有一个烯酮或二烯色群的化合物	120
九、烯丙醇类	121

第三篇 药物合成中的立体选择性

第七章 化学反应中的立体选择性	123
第一节 原料选择性	123
一、原料非对映选择性	123
二、原料对映选择性和动力学拆分	124
第二节 产物选择性	125
一、立体异构体形成	125
二、产生立体选择性的方法	127
第三节 立体选择性反应的动力学和热力学	130
第八章 立体选择性催化氢化和还原	132
第一节 立体选择性催化氢化	132
一、立体选择性均相催化氢化 (stereoselective homogeneous catalytic hydrogenations)	132
二、立体选择性多相催化氢化 (stereoselective heterogeneous catalytic hydrogenations)	142
三、立体选择性转移氢化 (stereoselective transfer hydrogenation)	145
第二节 立体选择性还原	150
一、用手性四氢铝锂还原	150

二、用手性硼烷还原.....	151
三、用手性 1,4-二氢吡啶还原	155
参考文献.....	155
第九章 立体选择性氧化	157
第一节 功能化烯烃 (functionalized olefins) 对映选择性环氧化	157
一、 α,β -不饱和酮的环氧化	157
二、丙烯醇型化合物的环氧化.....	158
第二节 非功能化烯烃 (unfunctionalized olefins) 对映选择性环氧化	160
一、催化剂的发现	160
二、催化剂的设计和发展.....	160
三、应用实例.....	163
第三节 烯烃的不对称羟基化和其他.....	166
一、烯烃的不对称双羟基化及氨羟基化.....	166
二、硫醚立体选择性氧化成亚砜.....	173
三、羰基化合物对映选择性 α -氧化	176
参考文献.....	177
第十章 饱和羰基化合物立体选择性加成	179
第一节 醛的立体选择性加成.....	179
一、氰化氢加成的对映选择性.....	179
二、烃基加成的对映选择性.....	179
第二节 亚胺与酮的立体选择性加成.....	188
一、亚胺中碳氮双键的立体选择性加成.....	188
二、脎中碳氮双键的不对称加成.....	191
三、酮羰基的立体选择性加成.....	192
参考文献.....	196
第十一章 α,β-不饱和羰基化合物立体选择性加成和 Michael 反应	198
第一节 α,β -不饱和羰基化合物的立体选择性加成	198
一、对映选择性烃基 1,4-加成	198
二、对映选择性 α,β 烯酮烃基 1,2-加成	202
三、硝基乙烯的不对称烃基加成.....	203
四、芳基对 α,β -环己烯酮的不对称 1,4-加成	203
五、氰基对 α,β -不饱和酰亚胺的 1,4-不对称加成	205
六、O-烷基羟胺对烯酮的对映选择性加成	206
第二节 对映选择性 Michael 反应	207
一、 α,β -不饱和酮的对映选择性 Michael 加成	207
二、 α,β -不饱和酸衍生物的对映选择性 Michael 加成	211
三、对映选择性 Mukaiyama-Michael 反应	211
参考文献.....	213
第十二章 立体选择性 Aldol 反应、Mannich 反应	215
第一节 立体选择性 Aldol 反应	215

一、Aldol 反应的立体化学因素	215
二、酮(酯)和醛的对映选择性 Aldol 加成	216
三、对映选择性醛-醛 Aldol 反应	224
第二节 立体选择性杂 Aldol 反应	225
一、硝基烷烃和醛的对映选择性 Aldol 反应	225
二、硝基烷烃和醛亚胺的直接对映选择性加成反应	227
三、 α -酮酸酯、醛和偶氮二酸酯的对映选择性 Aldol 型反应	227
四、醛和醛亚胺的对映选择性 Aldol 型加成	228
第三节 立体选择性 Mannich 反应与 α -羟基酮的不对称 Mannich 反应	229
一、立体选择性 Mannich 反应	229
二、 α -羟基酮的不对称 Mannich 反应	231
参考文献	232
第十三章 周环反应和 σ 迁移重排	233
第一节 对映选择性 Diels-Alder 反应	233
一、采用手性辅基	233
二、采用手性催化剂	234
第二节 对映选择性其他环加成反应	241
一、对映选择性 [3+2] 环加成	241
二、对映选择性 1,3-偶极环加成	242
三、立体选择性 [2+2] 环加成—— β -内酰胺环的合成	244
四、对映选择性的烯反应	247
第三节 σ 迁移重排	250
一、[3, 3] σ 迁移重排	250
二、[2, 3] σ 迁移重排	252
参考文献	253

第四篇 药物手性与生物活性及药代动力学

第十四章 药物手性与生物活性	255
第一节 手性药物的类型	255
一、药理活性归因于单一异构体(优对映体)	256
二、两个对映体有近似定性和定量的药理活性	256
三、两对映体具有活性类似,但强弱不同的药理作用	257
四、两个对映体具有不同的药理作用	258
五、两个对映体具有相反的药理作用	259
六、一个对映体起主要药理作用,另一个对映体是毒副作用的作俑者	259
第二节 手性药物的生物效应	260
一、I 类效应 (Pfeiffer's 规则)	260
二、II 类效应	261
三、III 类效应	261

四、IV类效应·····	261
五、V类效应·····	262
六、VI类效应·····	262
参考文献·····	263
第十五章 药物手性与药代动力学 ·····	264
第一节 手性药物的吸收和分布·····	264
一、手性药物的吸收·····	264
二、手性药物分布·····	264
第二节 手性药物代谢·····	266
一、手性药物代谢的底物选择性·····	266
二、前手性药物代谢的产物选择性·····	268
三、手性药物代谢的底物-产物选择性·····	268
四、手性药物两个对映体代谢转化·····	268
五、手性药物两个对映体代谢相互作用·····	269
六、手性药物两个对映体和其他药物的代谢相互作用·····	270
七、手性药物代谢立体选择性和毒副作用·····	270
参考文献·····	271
中文索引·····	272
英文索引·····	277

第一篇 基础知识

第一章 分子结构和对称性

化学本质上是一门分子的科学。就是说，化学家们要设法用分子结构的概念来阐明所观察到的物质变化的现象。分子结构是分子或者说是分子模型的简单描述，通过这种简单描述，将许多知识介绍给人们。分子结构可理解所观察到的物质性质，预言尚未发现的新的性质，以及为提出合成方法提供有利条件（依据）。所以，药物分子结构是研究药物化学所首先要了解的，当然，亦是药物立体化学必须首先了解的。本章主要介绍与药物立体化学关系密切的有关知识。

第一节 药物分子结构中键的几何性

一、碳碳单键、双键、叁键的几何性

药物中绝大多数是有机化合物，其分子结构中的骨架是碳原子，碳原子在基态时的电子构型是 $(1s)^2$ 、 $(2s)^2$ 、 $(2p_x)^1$ 、 $(2p_y)^1$ ，根据化学键理论，化合物中各种价态碳原子的电子构型分类如下。

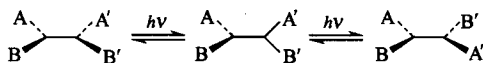
- ① 饱和化合物中碳原子是 $(sp^3)^4$ ，呈四面体型。
- ② 烯键碳原子是 $(sp^2)^3(2p_z)^1$ ，呈平面三角型。
- ③ 炔键碳原子是 $(sp)^2(2p_y)^1(2p_z)^1$ ，呈直线型。

饱和化合物中的碳碳单键是两个 sp^3 杂化的碳原子各以 sp^3 轨道轴向交盖形成的 σ 键。 σ 键具有旋转对称性，所以当绕键轴旋转以改变所连基团的相对位置时，并不影响 σ 电子对的分布。这种旋转是可能的，但是有阻碍，旋转能垒在第二章讨论。

碳碳双键由两个 sp^2 杂化碳原子形成，两个碳原子各以一个 sp^2 轨道轴向交盖形成 σ 键，每个碳上剩下的 p 轨道可相互平行侧面交盖形成 π 键。所以，双键是由一个 σ 键和一个 π 键所组成， π 键的存在阻止了绕 σ 键的旋转，并组成双键的平面结构，这是形成 *cis-trans* 异构的基础。如：

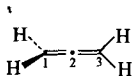


但当吸收能量（如吸收适当波长的紫外线）时，烯烃的平面结构消失，外界能量可使 π 电子跃迁到较高能量的未成键 π 轨道中去，通过旋转可使两端的键分处在相互垂直的两个平面中，进而放出能量再形成 π 键时，可生成与原来构型不同的异构体，这就是 *cis-trans* 异构体构型转换的原因。



碳碳叁键是由一个 σ 键和两个 π 键组成的，其中两个 sp 杂化碳各以一个 sp 杂化轨道轴向交盖形成 σ 键，每个碳上各两个 p 轨道相对侧面交盖形成两个 π 键，乙炔型化合物呈直线型，其 σ 键由呈圆柱形对称的 π 电子云所围绕。

聚集双键（如丙二烯化合物中的碳碳键） $C=C=C$ ，情况较复杂些，不是平面型，现以丙二烯为例说明于下：



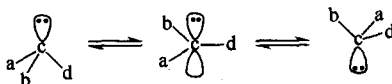
分子中 C_2 是 sp 杂化， C_1 、 C_3 是 sp^2 杂化，在 C_1-C_2 键中 C_2 以 sp 轨道和 C_1sp^2 轨道轴向交盖形成 σ 键，并各以 p_z 轨道组成 π 键， C_2 有两个可利用的 p 轨道， p_y 垂直于 C_1-C_2 π 键，当 C_2 以它另一个 sp 杂化轨道与 C_3sp^2 轨道轴向交盖形成 σ 键时， p_y 可与 C_3p_y 侧面交盖形成 π 键，此 π 键与 C_1-C_2 π 键互相垂直，亦就是 C_1-C_2 和 C_2-C_3 两个双键平面是互相垂直的，不是平面型。

二、自由基、碳负离子、碳正离子键的几何性

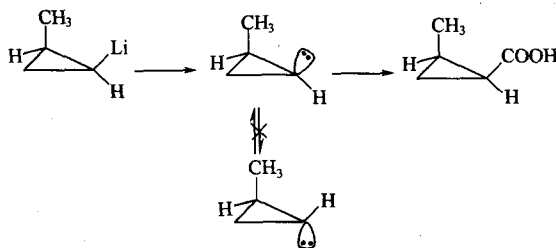
自由基是十分不稳定的，大多数自由基不能较长时间存在，一旦生成立即发生进一步反应，仅少数可较长期存在。经研究，自由基具有平面构型，并且键角接近 120° ，碳原子是 sp^2 杂化，孤电子占据 p 轨道，如甲基自由基 $\cdot CH_3$ 。但多环化合物中桥头原子形成自由基时，呈角锥形，如相应的金刚烷自由基。



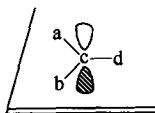
碳负离子有一四面体构型，碳原子是 sp^3 杂化，孤电子对占据一个 sp^3 轨道。饱和烃中的碳原子和碳负离子虽然都是 sp^3 杂化，但存在着巨大的不同，那就是碳负离子的构型可很快地转换，这种转换是该碳原子通过 $sp^3 \rightarrow sp^2 \rightarrow sp^3$ 过程完成的。如：



这种转换的能垒比较小，在室温很易完成，但当结构上存在某些因素使上述转换的能垒变大时，转换变慢或在室温完全消失，如碳负离子出现于三元环的环碳原子时，由于三元环的存在，阻碍该环碳原子呈现 sp^2 杂化（平面三角形），上述构型转换几乎是不可能的。

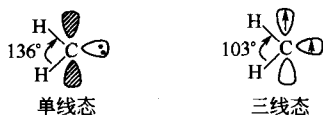


碳正离子都是平面构型，带正电荷的碳是 sp^2 杂化，其 p_z 轨道中没有电子。如：



三、卡宾 R—C—R' 中键的几何性

卡宾 (carbene) 是十分活泼的结构, 它们是电中性的, 中心碳原子是二价。最简单的卡宾 CH_2 , 已经经受了許多光谱的研究和理论化学的计算。发现卡宾存在两种电子构型: 三线态和单线态。在三线态中两个非键合电子自旋平行, 分处于两个轨道, 而在单线态中两个非键电子有相反的自旋方向, 处于同一轨道, 后者键角 136° , 前者键角 103° 。



如上所示, 单线态和三线态都可被描述为 sp^2 杂化碳, 在三线态卡宾中两个电子占据两个轨道, 而单线态卡宾没有未成对电子, 两个电子在 sp^2 轨道, 其 p_z 轨道是空的, 所以前者具有双游离基的特征, 而后者同时具有碳负离子和碳正离子的特征。

四、由氧、硫、氮形成的化学键的几何性

氧原子电子构型是 $(1s)^2(2s)^2(2p_x)^2(2p_y)^1(2p_z)^1$, 现认为氧原子较易以其杂化轨道与其他原子成键, 当形成碳氧单键时, 如二甲醚中的碳氧键, 是氧原子的 sp^3 杂化轨道和碳原子的 sp^3 杂化轨道交盖而成的, C—O—C 的键角是 110° , 键长是 0.142nm , 键能为 360kJ/mol 。氧原子亦能形成碳氧双键, 如丙酮中的羰基, 该氧原子是 sp^2 杂化, 与 sp^2 杂化的碳原子各以 sp^2 杂化轨道形成 σ 键, 又各以一个 p_z 轨道形成 π 键, 构成碳氧双键, 氧上两对孤电子对分别处在两个 sp^2 杂化轨道中, 羰基中的键角接近 120° 。

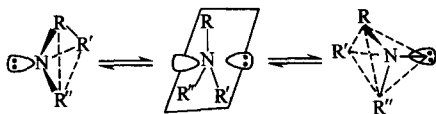
硫原子电子构型是 $(1s)^2(2s)^2(2p)^6(3s)^2(3p_x)^2(3p_y)^1(3p_z)^1$, 在 R—S—R' 化合物中键角接近 90° , 例如, 在 H_2S 中是 92° , 因此, 在这类化合物中硫原子是用其 p 轨道成键。在亚砷类化合物中, 现已知硫不是平面构型, 具有四面体构型, 已获得这类化合物的光学异构体。如:



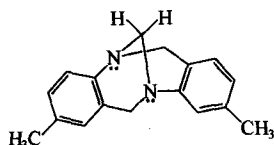
在含氮化合物中, 氮原子以两种价态存在。在胺、亚胺和腈中是三价; 在叔胺的氮氧化物、铵离子和亚铵离子中是五价。

氮原子的电子构型是 $(1s)^2(2s)^2(2p_x)^1(2p_y)^1(2p_z)^1$, 在胺类中, 碳氮键是单键。在碳氮单键中氮原子是 sp^3 杂化, 电子构型是 $(1s)^2(2\text{sp}^3)^2(2\text{sp}^3)^1(2\text{sp}^3)^1(2\text{sp}^3)^1$, 呈四面体型。胺中的碳氮单键是碳 sp^3 杂化轨道和氮 sp^3 杂化轨道交盖而组成的 σ 键。氮的孤电子对占据的是 sp^3 杂化轨道。

胺中氮原子的四面体构型于室温极易翻转。翻转时通过平面构型, 在此平面构型中氮原子是 sp^2 杂化。如:

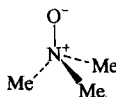


在多环胺中, 当氮原子处于桥头时, 桥环的存在阻碍氮原子呈平面构型, 使这种翻转作用消失。如:

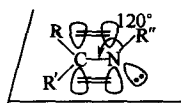


Tröger 碱

胺氧化物、铵离子等五价氮也是 sp^3 杂化，由于不存在未成键电子对，它们的构型是稳定的，不能翻转。



亚胺中存在碳氮双键，此氮原子是 sp^2 杂化，电子构型为 $(1s)^2(2sp^2)^2(2sp^2)^1(2sp^2)^1(2p_z)^1$ 。与碳碳双键类似，碳氮双键亦是一个 σ 键和一个 π 键，如：

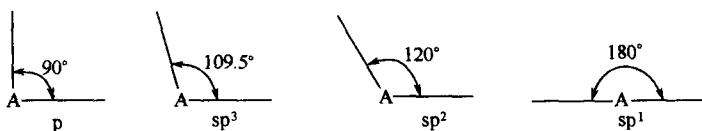


所以，含有碳氮双键的化合物亦可存在顺反异构 (*syn-anti isomerism*)。

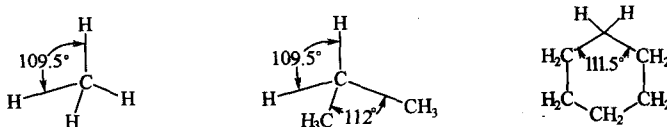
碳氮叁键存在于腈化合物中，其中氮原子是 sp 杂化，电子构型是 $(1s)^2(2sp)^2(2sp)^1(2sp)^1(2p_y)^1(2p_z)^1$ 。与碳碳叁键类似，碳氮叁键亦由一个 σ 键和两个 π 键组成，呈直线形。

五、键角，键长

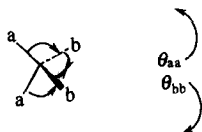
键角是分子结构几何性的参数，键角的大小在理论上直接和组成价键的原子轨道性质有关，如：



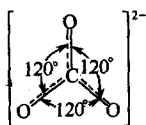
实际上，只有极个别的情况与理论值一致，如 CH_4 或 CCl_4 的键角是 $109^\circ 28'$ 。绝大多数化合物的键角与理论值有一定偏差，其原因或者是立体的或者是电性的，如：



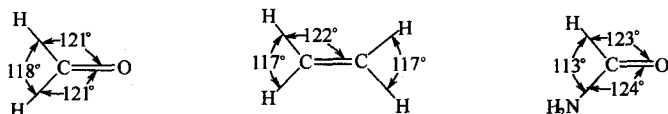
在 Ca_2b_2 分子中，a 若是一个十分大的基团，立体排斥力使 θ_{aa} 增加，同时使 θ_{bb} 减小（如上述例子），此称 Thorpe-Ingold 效应。



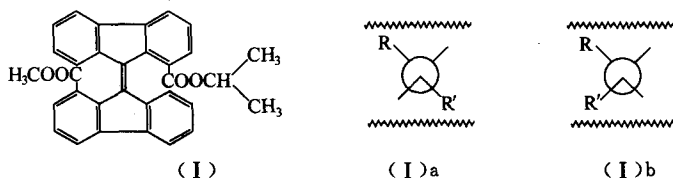
在含有 sp^2 杂化碳原子的化合物中，只有 Ca_3 型化合物，它的键角是 120° ，并且 3 个键在同一平面中，如碳酸负离子。



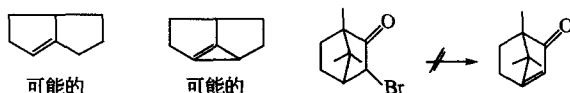
在其他情况下，键角都有变动，如：



假如双键碳上所连基团十分大，平面内改变键角（如上）有时不能满足减少张力的需要，此时可发生平面外的价键变形，如在化合物（I）中双键不再是平面，发生了平面外歪曲，存在（I）a 和（I）b 两种双键“折叠”结构，可呈现光学异构。



当然，这种例子是十分稀少的，在烯烃中，双键的平面性理论可作为一般规律，1924 年 Bredt 提出的 Bredt's 规则就是取决于这个平面性理论的。此规则表明：在桥多环分子（bridged polycyclic molecules）中，于桥头有双键是不可能的。亦就是说，桥头需要一角锥形碳原子，因为分子的几何性，平面三角形碳原子是不能置于桥头的。如：



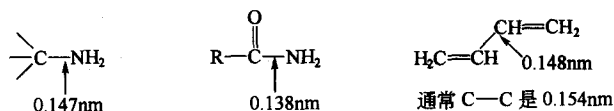
键长（成键原子的距离）是随成键原子和用以成键的原子轨道性质而变化的。表 1-1 所示为各化学键的标准（理论）键长。

表 1-1 各化学键的标准（理论）键长

单位：nm

化学键	键长	化学键	键长	化学键	键长
C—C	0.154	C=C	0.133	C≡C	0.121
C—O	0.143	C—O	0.121	C≡N	0.115
C—N(胺)	0.147	C—N	0.127	C—H	0.109
N—H	0.101	O—H	0.096	C—Br	0.191
C—F	0.135	C—Cl	0.177	C—I	0.211

因为沿键轴伸张或收缩是比较困难的，所以表 1-1 所列数据在各类不同化合物中变化是相对小的，但是上述各键处在共轭体系中时，有明显的偏差，如：



存在于各类化合物中的各种键长的偏差，常体现在各类化合物的化学性质中。另外，各种化学键键长的长短，在立体化学中考虑非键合原子间相互作用（如斥力、位阻等）时，是一经常注意的因素。

六、范德瓦耳斯半径和非键合原子间的相互作用

两个距离较远的原子 A 和 B，相互接近可引起体系位能的变化。两个非键合原子间的位能变化（相互作用力）大体上是由立体相互作用引起的。

图 1-1 是表示两原子 A 和 B 系统随两原子间距离不同而位能不同的曲线。

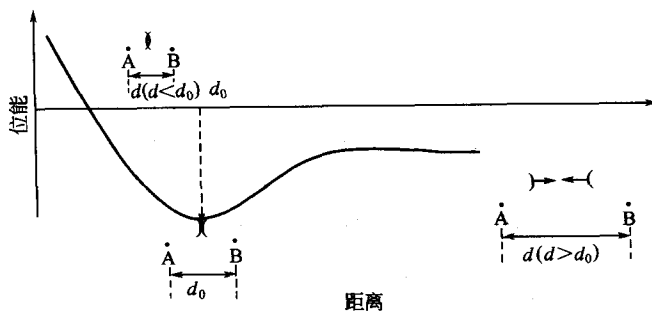


图 1-1 两原子 A 和 B 系统的距离-位能曲线

从图 1-1 可知，于 d_0 处系统达到最稳定状态；当原子间距离小于 d_0 时，由于斥力的存在系统是不稳定的，这称范德瓦耳斯力；当原子间距离大于 d_0 时，原子间存在吸力，这吸力有时也称 London 力。于 d_0 处斥力和吸力相等，所以假设 d_0 等于显示每个原子特征的距离之和，这种每个原子所特有的距离被称为每个原子的范德瓦耳斯半径。所以，两个非键合原子间距离若小于它们的范德瓦耳斯半径之和，则必须克服空间压缩所要求的能量。每个原子的范德瓦耳斯半径约大于共价半径 0.08nm。有机化学中常见原子的范德瓦耳斯半径见表 1-2。

表 1-2 常见原子的范德瓦耳斯半径

单位：nm

原 子	半 径	原 子	半 径	原 子	半 径
C	0.15	H	0.12	F	0.135
S	0.185	N	0.15	I	0.215
Cl	0.18	Br	0.195		
P	0.19	O	0.14		

范德瓦耳斯力和 London 力的起因不十分清楚，其斥力可能来自于原子价电子层的相互作用，而吸力可能是由于偶极相互作用。

在此顺便提及，存在于部分正电荷的氢原子和杂原子 (O、N、F、S 等) 间的氢键，在有机化学中起着重要作用，虽然它是一个十分弱的键 (约 400kJ)，但它在构成分子的构象方面起着重要作用。一些多肽分子的螺旋结构就是 NH 基和氧原子间形成分子内氢键的直接结果。氢键是定向的，当三原子 $A-H\cdots B$ 呈直线时氢键最强。有时负离子或 π 键亦能起电负性的 B 原子的作用，和 $A-H$ 形成氢键。

总之，上面所谈到的几方面都是药物分子结构中键的几何性的几个重要因素。关于绕键旋转而引起的原子或基团相对位置改变的内容将在第二章构象分析中介绍。

第二节 对称类型——点群

为了描述分子的几何性，常应用对称因素 (symmetry elements)，如对称转轴或称简单对称转轴 (C_n)、对称平面 (σ)、交替对称轴或称旋转-反映对称转轴 (S_n)。分子绕轴 (假想轴) 自身旋转一定角度，旋转后的分子立体形象与未旋转时相同，此轴称对称转轴。分子绕轴自身旋转一定角度，在此轴垂直方向置一镜子，取其镜像，此镜像所呈现的分子立体形