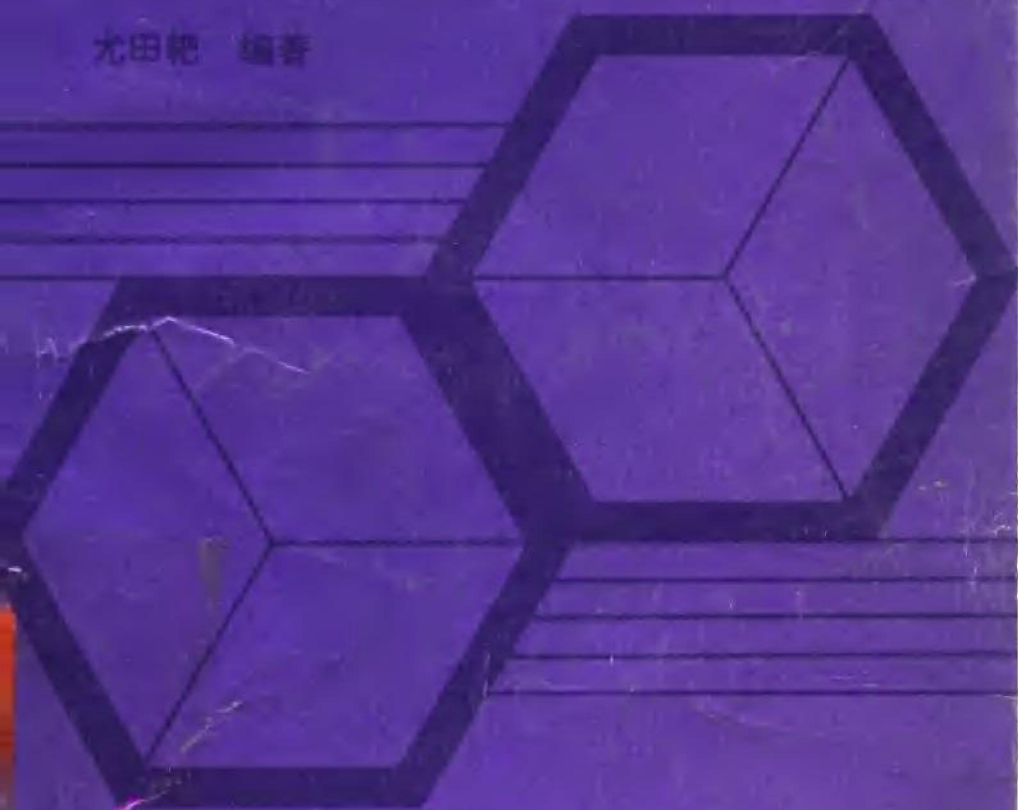


手性化合物的 现代研究方法

尤田 純 编著



中国科学技术大学出版社

手性化合物的现代研究方法

尤田 耙 编著

591/42/01



(皖)新登字08号

手性化合物的现代研究方法

尤田耙 编著

*

中国科学技术大学出版社出版

(安徽省合肥市金寨路96号, 邮政编码230026)

金寨县印刷厂印刷

安徽省新华书店发行

*

开本: 850×1168/32 印张: 10 字数: 258千

1993年3月第1版 1993年3月第1次印刷

印数: 1—2500

ISBN 7-312-00403-2/O·132 定价: 7.00

(凡购买中国科大版图书, 如有白页、缺页、
倒页者, 由本社发行部负责调换)

内 容 简 介

本专著是参考了国内外80年代以来出版的立体化学新著和大量的近期原始文献,结合作者多年来的研究工作而写成的,集中介绍了立体化学研究中最重要、最活跃的部分——与处理手性化合物有关的研究工作。主要包括,手性化合物的制备、手性化合物的对映体纯度测定、手性化合物的绝对构型确定等方面的最新研究方法和研究成果,及其在生物科学和材料科学相关领域的应用。

序

最近十几年来,从三维空间上研究有机化合物分子的结构与性能之间的关系,已经在生命科学和材料科学的许多领域导致重要的实际应用,并对生物化学、药物化学、高分子化学等相关学科的发展产生了深刻的影响。我国在上述有关领域的研究工作有的至今还是空白,有的刚刚起步。因此,把国外这些领域的最新研究成果和研究方法介绍给国内同行无疑是适时而有益的。

鉴于国内已有介绍立体化学基础知识的优秀作品出版,本书只侧重介绍近十几年来的新进展,并集中于立体化学研究中最重要、最活跃的部分——与处理手性化合物有关的研究工作。

本书是在参考国外80年代以来出版的立体化学方面的新书、数百篇有关综述和原始文献的基础上,结合作者几年来的研究工作写成的,书中不少研究实例是作者自己做过的工作。

现将编著本书时的主要参考书列于此,同时向各位著者表示敬意。

1. Mosher, H. S., *Organic Stereochemistry—An American Chemical Society Audio Course*, Stanford, 1980.
2. Morrison, J. D., *Asymmetric Synthesis*, Vol. 1—4, Academic Press., New York, 1983.
3. Morrison, J. D. and Mosher, H. S., *Asymmetric Organic Reactions*, Fifth Printing, ACS Washington DC. 1986.
4. Morris Zief, Laura J. Crane, *Chromatographic Chiral Separations*, Marcel Dekker, Inc., New York, 1988.

5. Stephen Hanessian, *Total Synthesis of Natural Products, The Chiron Approach*, reprinted twice, Pergamon Press, New York, 1986.
6. Eliel, E. L. and Otsuka, S., *Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry*, ACS Washington DC., 1982.
7. Kagan, H. B., *Stereochemistry*, Vol. 1—4, Georg Thieme Publisher, Stuttgart, 1977.
8. Jacques, J., Collet, A. and Wilen, S. H., *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Wiley, New York, 1981.
9. Jones, J. B., Sih, C. J. and Perlman, D., *Applications of Biochemical Systems in Organic Chemistry*, Wiley, New York, 1976.
10. Crabbe, P., *ORD and CD in Chemistry and Biochemistry, An Introduction* Academic Press, New York, 1972.
11. Samuel H. Wilen, *Optical Stereoisomers—An International Standard Book*, 1981.
12. *Topics in Stereochemistry Collected*, 1969—1986.

本书主要是为从事有机、生化、药化、高化等专业的研究人员进一步了解立体化学进展情况而写的,也可作为上述各专业的大专院校师生教学参考之用。

美国Stanford大学的Harry S. Mosher教授对本书的编写提供了许多宝贵的帮助:赠送了他给Stanford研究生讲授相关课程的讲稿、新书和许多参考材料。中科院上海有机所的戴立信、周维善研究员也提供了宝贵的帮助。戴先生并详细审阅了全书初稿,提出许多中肯的修改意见,特此表示衷心的感谢。我的学生潘显道、姚立红、李红志、吴敬一帮助誊抄、绘图,也为本书的出版作出了贡献,在此表示诚挚的谢意。

目 录

序.....	(i)
第一章 绪论.....	(1)
§ 1-1 立体化学的研究对象.....	(1)
§ 1-2 有机立体化学的新进展.....	(3)
§ 1-3 研究有机立体化学的重要意义.....	(4)
一、药物分子的光学异构体与药性.....	(5)
二、其它精细化学品光学异构体的生物活性差别.....	(13)
三、生命化学中的立体化学.....	(15)
四、材料科学和立体化学.....	(16)
参考文献.....	(19)
第二章 获得光活性化合物的方法.....	(21)
§ 2-1 从天然来源获得光活性化合物.....	(22)
§ 2-2 由天然存在的手性化合物经化学改造合成.....	(23)
§ 2-3 外消旋混合物的直接结晶拆分.....	(26)
一、简介.....	(26)
二、直接结晶拆分法.....	(28)
§ 2-4 外消旋体的化学拆分法.....	(30)
§ 2-5 外消旋体的生物拆分.....	(36)
一、概况.....	(36)
二、生物合成简介.....	(36)
三、生物拆分法.....	(37)
§ 2-6 色谱分离法及其新进展.....	(43)
一、简介.....	(43)
二、基础知识和一般考虑.....	(44)

三、间接拆分法·····	(48)
四、直接拆分法·····	(63)
参考文献·····	(113)
第三章 手性化合物的对映体纯度测定·····	(122)
§ 3-1 旋光度测定法及其局限性·····	(122)
§ 3-2 核磁共振分析法·····	(124)
一、简介·····	(124)
二、应用手性衍生试剂的NMR分析·····	(125)
参考文献·····	(149)
三、使用手性溶剂的核磁共振分析·····	(155)
参考文献·····	(168)
四、使用手性位移试剂的NMR分析·····	(174)
参考文献·····	(191)
§ 3-3 色谱分析法·····	(196)
一、概述·····	(196)
二、用GC在CSP上直接拆分对映体衍生物·····	(198)
三、用络合GC在含金属的CSP上直接拆分对映体·····	(207)
四、GC分析的精确性和实际考虑·····	(218)
参考文献·····	(219)
第四章 手性化合物绝对构型的测定·····	(224)
§ 4-1 x-射线衍射法·····	(224)
一、绝对法·····	(225)
二、相对法·····	(226)
三、应用和限制·····	(227)
§ 4-2 旋光谱和圆二色性谱在构型测定中的应用·····	(229)
一、概述·····	(229)
二、CD激发态手征性方法·····	(235)
三、CD谱在确定各类具有简单Cotton效应的手性化 合物绝对构型中的应用·····	(273)

四、利用单色旋光仪直接测定手性化合物的构型…	(280)
§ 4-3 似外消旋的Fledge方法……………	(283)
§ 4-4 利用非对映异构体性质的经验关系……………	(286)
§ 4-5 用化学相关法确定手性化合物的绝对构型…	(287)
一、用不涉及手性中心的化学反应测定绝对构型…	(288)
二、用涉及手性中心的化学反应测定绝对构型……	(292)
三、在平面型和轴型手征性系统中的绝对构型测定	(299)
§ 4-6 用动力学拆分的Horeau方法测定绝对构型	(301)
参考文献……………	(304)

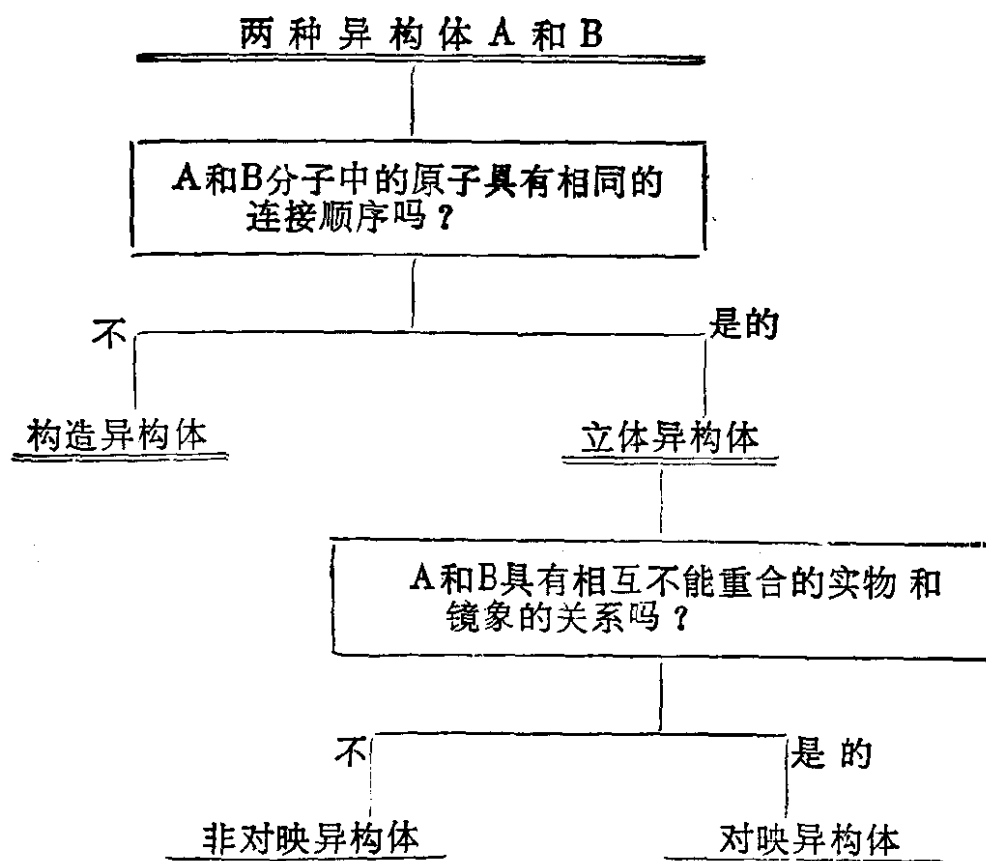
第一章 绪 论

§ 1-1 立体化学的研究对象

跟有机化学一样，立体化学也是研究有机化合物分子的结构与性能，以及这些化合物的实际用途的科学。但立体化学强调的是结构和反应的立体性，因此它是有机化学的一个分支。

就结构而言，立体化学不但要知道分子中所有原子的连接顺序 (connectedness or bondedness)，更重要的是要了解这些原子在空间的排列方式 (arrangement of their atoms in space)，包括测定分子立体结构的方法和应用，及立体结构与一些物理性质的关系等。主要涉及所谓“静态立体化学”的范畴。就反应性而言，不仅要知道各种有机物分子发生某种反应的可能性，还要知道这些反应对空间条件的要求和影响，包括立体异构体之间的反应性差异，分子的立体形象对反应速度和产物取向的影响等。主要涉及所谓“动态立体化学”的范畴。

立体异构现象是讨论立体化学的基础。为了学习的方便，让我们简单介绍一下异构体的分类。在普通有机化学中已经介绍过，异构体就是指具有相同的组成和分子式的不同化合物。有机物分子的异构现象可以根据异构的方式分类如下：



从上面的简图可以看出：两种异构体A和B如果分子中所有原子的连接顺序都相同，它们的差别一定是由于分子中原子（或基团）在空间的排列方式不同引起的，这样的异构体都称为立体异构体（stereoisomers），都是立体化学研究的对象。立体异构体又分为对映异构体（enantiomers）和非对映异构体（diastereomers）。对映异构体之间互为实物和它的映象的关系，但由于分子中具有不对称因素，不能互相重合，就象人的左手和右手的关系一样，因此，这类互为实物和映象关系而又不能重合的分子又称为手性分子。手性化合物由于分子中具有不对称因素而具有一种特殊的物理性质——旋光性，即能将入射偏振光的偏振平面旋转一定的角度。有旋光性的化合物又称为光活性化合物。

非对映异构体中有一部分是由于分子中含有不能自由旋转的双键而使连接在双键两端原子上的基团（或原子）所处的空间位置不同引起的异构现象。这类异构现象习惯上称为顺反异构（也

叫几何异构)。这类异构体由于分子中含有对称面(由双键确定的分子平面),不是手性分子,也没有光活性。另一些非对映异构体则是由于分子中含有两个(或两个以上)不对称中心引起的异构现象。这类异构体之间虽然不是实物和映象的关系,但分子中含有不对称因素,其中大部分也是光活性的。已经知道,许多光活性化合物具有生物活性,因此以往的书刊、文献上,也常看到把光活化合物称为生物活性化合物,其实,这两个概念是不能等同的,因为并非所有具有生物活性的化合物都是光学活性的,反之亦然。

鉴于对手性化合物的研究在生命科学中的重要意义,以及它在药物及其他与生物机体直接发生作用的化学品的应用上的重要性,现代立体化学的大部分研究工作都与处理手性化合物有关。或者说,对手性化合物的研究已经成为立体化学研究最主要、最活跃的部分。因此,本书将集中介绍手性化合物的制备、分析和绝对构型测定等方面的现代研究方法。其研究对象是对映异构体和有光学活性的非对映异构体。内容以“静态立体化学”为主,同时也涉及“动态立体化学”。总的叙述仍从立体化学的整体角度去处理。

由于本书主要是为那些已掌握基础有机化学中介绍过的立体化学知识,而希望进一步深入了解现代立体化学最新研究方法、研究手段和研究成果的人写的,读者如对书中提到立体化学名词和术语的确切含义及相互关系不够清楚,建议参考其他基础著述。

§ 1-2 有机立体化学的新进展

近20年来,有机立体化学无论是研究方法、研究内容、研究手段,还是理论本身,都取得了飞速发展,这些最新进展概括起

来主要表现在下列几方面：

1. 酶过程的立体化学知识已经大大丰富，并继续在迅速增长。

2. 核磁共振谱已发展成为一种研究各类立体化学过程的强有力手段。

3. 有机合成反应的立体控制已经在广泛的范围内取得进展。

4. x-射线衍射晶体学在结构和绝对构型测定方面的应用取得前所未有的长足进步。

5. 强有力的立体异构体分离技术已经发现，并在日益完善。

6. 一个严密的立体化学命名体系已经确立，并用于归纳各种新发现的知识，这个体系已被普遍接受。

7. 量子化学被成功地运用于研究许多分子结构和它们的化学反应，促进了有机立体化学的理论发展。

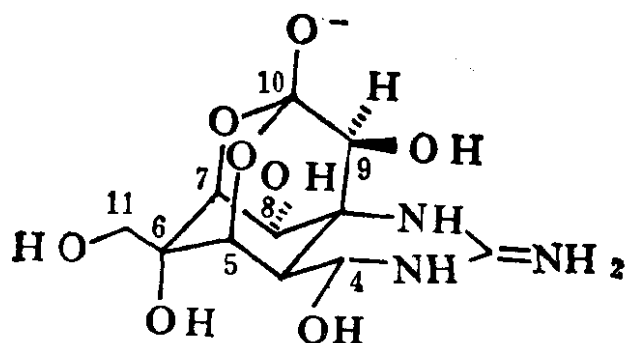
有机立体化学的这些重大进展不但大大丰富了这个分支学科的知识，而且也大大促进了生物化学、药物化学、高分子材料等相关学科的发展。

§ 1-3 研究有机立体化学的重要意义

化学已经发展到这样的阶段，即必须在三度空间上了解分子的结构与性能，尤其与生命过程有关的化学问题，如药物分子的立体构型与受体之间的相互作用、跟药理作用和药效之间的关系；生化反应过程的立体选择性与分子的立体构型之间的关系；各类天然有机物分子的立体构型与它们表现出的生物活性之间的关系；还有高分子材料的立体构型与性能之间的关系等等。可以说，当今在上述各领域的任何重要发现和突破，离开了立体化学的理解、阐述和指导都是难以想象的。

一、药物分子的光学异构体与药性

天然有机化学的研究成果表明，许多有重要应用价值的天然有机物是光学活性的。如，河豚毒素（Tetrodotoxin）1 是一



1

种从河豚鱼肝脏中分离出的极毒物质，在神经生理研究中有重要意义，其毒性与C₈的立体构型有关：C₈为S构型（天然得到的化合物）是极毒的，而C₈为R构型则毒性很小。[1] [2]

许多中草药的有效成份也是具有光学活性的。例如，从治疟中草药青蒿中分离出的有效成份青蒿素（Qinghaosu），其中的主要成份也是光学活性的。我国是中医的发源地，对中草药的研究和利用有悠久的历史，并积累了大量的实践经验，虽然已经对许多中草药进行了有效成份的分离和结构测定，但仍有大量的中草药还没有进行这些工作，尤其对它们的立体构型与药性关系的研究和阐明，仍然是摆在我国有机化学工作者面前的一项艰巨而又大有可为的任务。

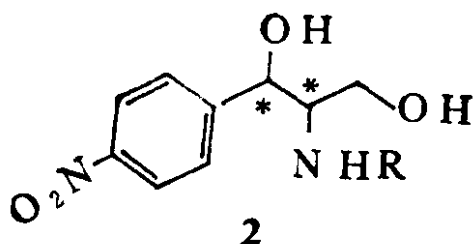
在合成药物中，许多近期的研究结果表明，含有手性中心的药物，其药性与分子的立体构型有密切关系。往往一种立体异构体有药效，而它的镜像分子则药效很小，甚至完全没有药效或具有相反的药效。在药理研究上，将活性最高的立体异构体叫做eutomer，而活性最低的异构体称为distomer（希腊语，eu = good, dis = bad）。在许多情况下，distomer不但本身没有药

效，还会部分抵消eutomers的药效，有时还会产生有毒的代谢产物或引起严重的副作用。

下面给出部分研究结果，足以说明立体化学在药物研究中的重要性。

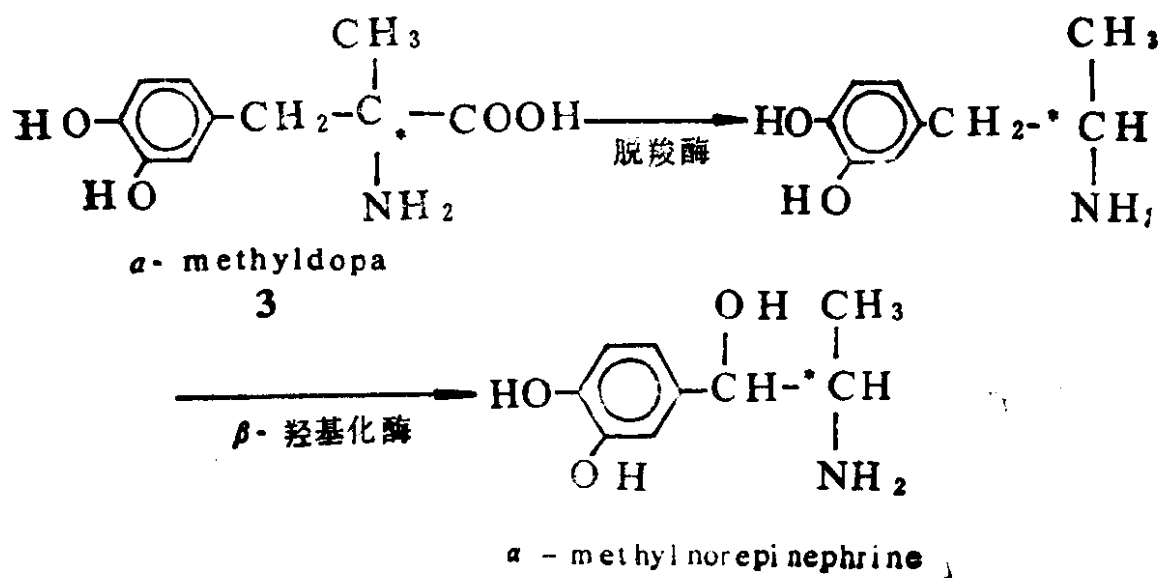
1. 手性药物分子两种对映体的药理作用相同，但药效差别很大

人们最熟悉的例子是氯霉素2，一种广谱性抗生素治疟药。只有D-(-)异构体具有杀菌作用，而L-(+)异构体则完全没有药效。

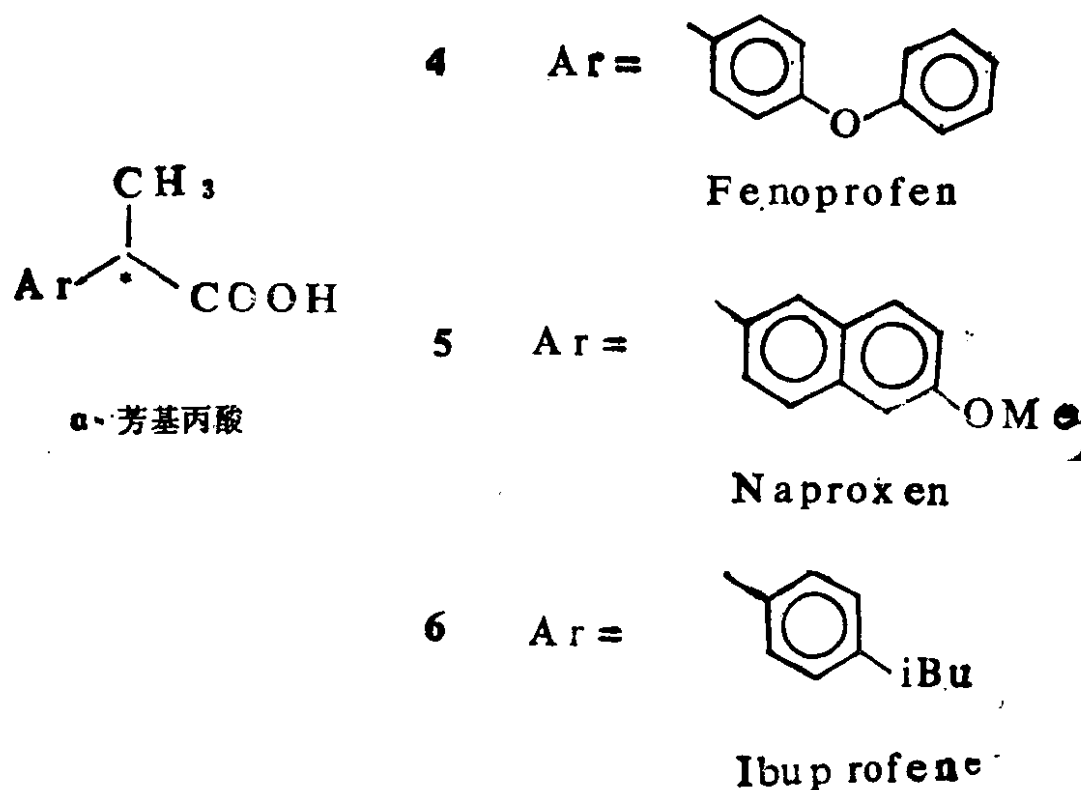


氯霉素Chloramphenicol

α -Methyldopa 3 是一种降血压药，服用后在体内经脱羧、 β -羟基化，得到活性化合物 α -methylnorepinephrine。只有(-)的异构体的降解产物有药效，而(+)的异构体则完全没有药效。其它12种用于治疗高血压和心绞痛的 β -类肾上腺功能阻断剂其实主要也只(-)异构体有药效。



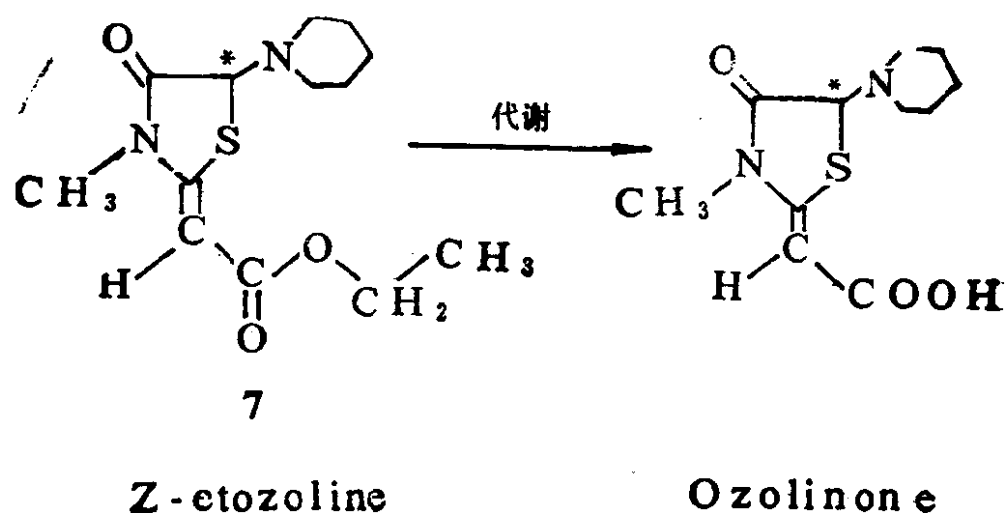
α -芳基丙酸 4, 5, 6 是重要的非甾体类消炎止痛药, 虽然两种对映体都有药效, 但S-异构体的药效都比R-异构体强得多。其中S-5 药效比R-5 强35倍; S-6 比R-6 强28倍。 [3] [4]



2. 两种对映体药性相反

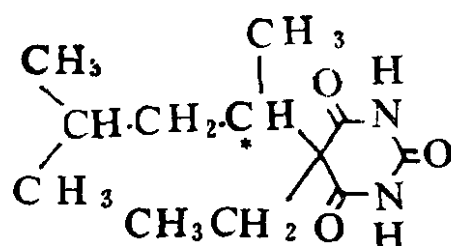
distomer部分抵消eutomer的药效。

Z-etozoline 7 是一种利尿剂, 它代谢生成活性Ozolinone,



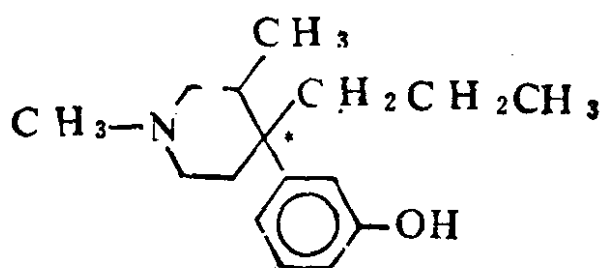
只有(-)-etozoline的代谢产物有利尿作用，而(+)-异构体不但没有利尿作用，还会抑制(-)-异构体的利尿作用。如果将(+)-etozoline与治水肿病的强利尿剂furosemide同时服用，也能抑制furosemide的利尿作用。〔6〕

巴比妥酸盐通常用作催眠镇痛药，一般S-(-)异构体具有抑制神经活动的作用，而R-(+)异构体却具有兴奋作用，极端的例子如5-乙基-5-(1,3-二甲基丁基)巴比妥酸盐8，其S-(-)异构体是抑制剂，而R-(+)却是惊厥剂(引起惊厥和痉挛)。〔6〕



8

Picenadol 9 是两种对映体具有相反药性的另一个例子。其d-异构体具有类似吗啡的强兴奋作用，而l-异构体却具有抗兴奋作用，而dl-外消旋体仍具有一定的兴奋作用，故可直接用作兴奋剂。〔7〕



9

picenadol

3. Distomer或其代谢产物有毒或引起严重副作用

Ketamine·HCl 10是一种胃肠外神经麻醉药，它比大多数麻