

旋光色散光谱法 测定天然产物的绝对构型

河北医科大学药学院
天然药物化学教研室 李力更 教授

1

Determination of Organic Stereoisomers by ORD

Prof. **Li Ligeng**

Department of Medicinal Natural Product Chemistry
College of Pharmaceutical Science
Hebei Medical University

2

说 明

此课件为本人参考有关教材、文献及
在个人学习、理解和实践基础上编排完成。

由于本人水平有限，疏漏和不妥之处
在所难免，请随时赐教和指正。

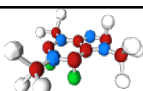


3

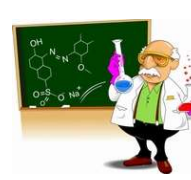
**“没有理论上的总结和
提高，几乎所有的研究
工作都是低水平上的模
仿或简单的重复”。**




4



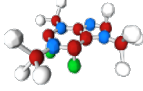
据文献报道，已确定结构的有机化合物超过2,000万个。



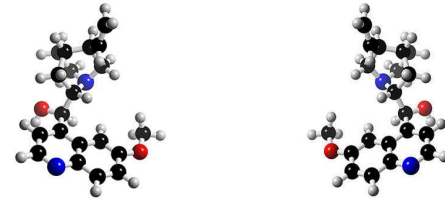
现在每月公开报道约~7,000个新化合物。
*其中 90% 以上是有机化合物。




5



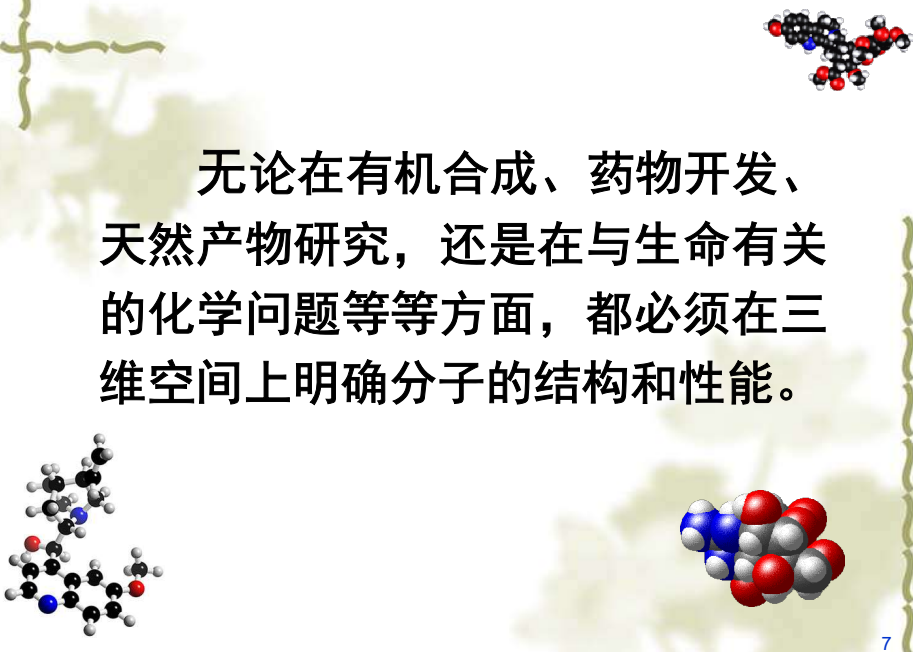
有机化合物的数量巨大、结构类型繁多，其根本原因就在于其结构上的加合性（同系性）和异构性。



其中立体异构是最主要原因之一！

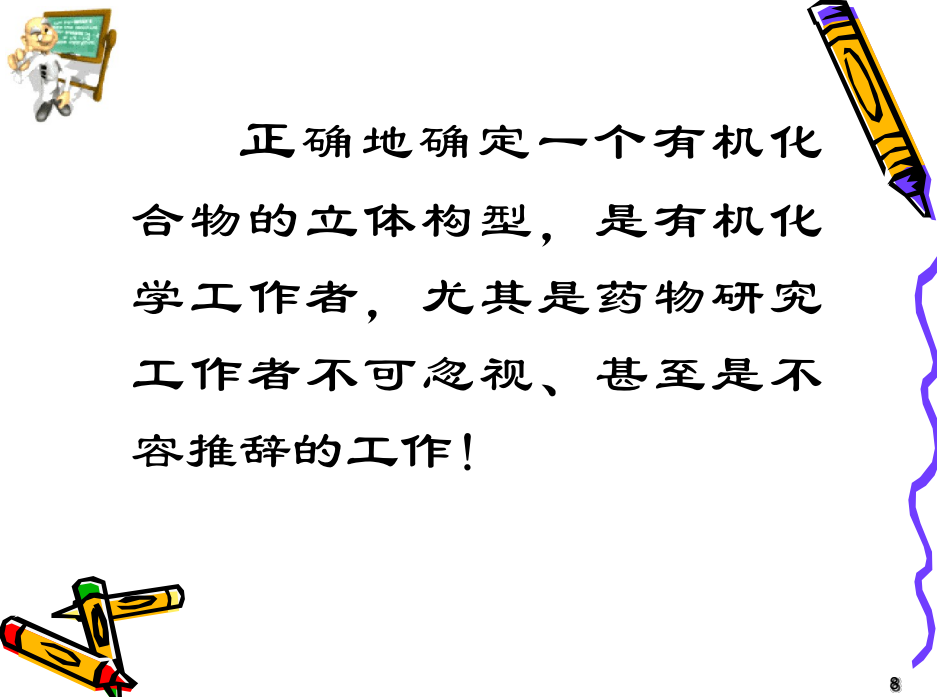


6



无论在有机合成、药物开发、天然产物研究，还是在与生命有关的化学问题等等方面，都必须在三维空间上明确分子的结构和性能。

7



正确地确定一个有机化合物的立体构型，是有机化学工作者，尤其是药物研究工作者不可忽视、甚至是不容推辞的工作！

8



测定手性化合物绝对构型的经典方法：

非手性法

- *化学相关法
- *测定旋光度法
- *紫外光谱法
- *红外光谱法
- *NMR 波谱法

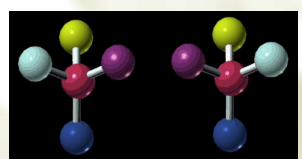
手性法

- *晶体 x-射线衍射法
- 旋光色散光谱和圆二色散光谱法



尽管NMR技术在有机化合物结构确证中有着无可比拟的优势，且近三十年间取得迅猛发展，但是对于确定一些仅仅在光学上存在差异的异构体（对映异构体）的绝对构型几乎还是无能为力。

对于光学（对映）异构体而言，它们的 NMR 等数据基本相同，差别仅仅表现在对光的性质和生理活性上。



10

随之发展起来的 ORD、CD 光学鉴别方法以及进一步发展出来的圆二色散激子手性法 (ECCD) 对确定分子的绝对构型有了新突破。

ORD: 旋光色散光谱 (Optical Rotatory Dispersion)

CD: 圆二色散光谱 (Circular Dichroism)

☞ **ORD 和 CD 均属手性光谱 (Chiroptical spectra)。**



11

法国物理学家，ORD法和CD法的发现者：



**Aimé Auguste Cotton
(1869-1951, French)**

A. A. Cotton was a French physicist known for his studies of the interaction of light with chiral molecules. In the absorption bands of these molecules, he discovered large values of optical rotatory dispersion (ORD), or variation of optical rotation as a function of wavelength (Cotton effect), as well as circular dichroism or differences of absorption between left and right circularly polarized light.

12

ORD 和 CD 的特点

① 所需要样品量少。

化学法需要的样品量至少要几十毫克甚至上克，而ORD法和CD法可以在毫克级就对化合物进行测量。

② 与 x-单晶衍射方法相比，ORD法和CD法可以测定非晶体的立体构型。

③ ORD法比 x-衍射法更容易学习。

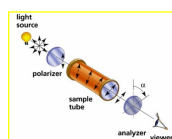
13

旋光色散光谱 Optical Rotatory Dispersion



14

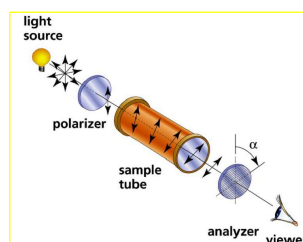
一、基本知识 Introduction



15

光学活性 *or*: 旋光性 (optical activity) :

物质具有使偏振光
发生旋转的性质。



偏振光的旋转方向:

右旋 = dextrorotation (顺时针旋转)

左旋 = levorotation (逆时针旋转)

16

旋光度 (optical rotation) :

物质使偏振光偏转的角度，称为旋光度。

☞ 用 α 表示。

☞ 旋光度受温度、光源、样品池厚度、样品浓度等许多因素的影响。

比旋光度 (specific rotation) :

被测物质在盛液管长为 1 分米、浓度为 1g/ml 时的旋光度，称为比旋光度。

☞ 用 $[\alpha]$ 表示。

17

旋光度的测定：

$$[\alpha]_{\lambda}^t = \frac{\alpha}{c \times l}$$



- a 旋光仪测得试样的旋光度
- c 试样的质量浓度，单位 g/ml
- l 盛液管的长度，单位 dm
- t 测定时的温度，一般为 25°C
- λ 测定用光源的波长（通常用钠光 589nm，以 D 表示）

18

有机化合物的比旋光度随用于测定的偏振光的波长不同而变化。

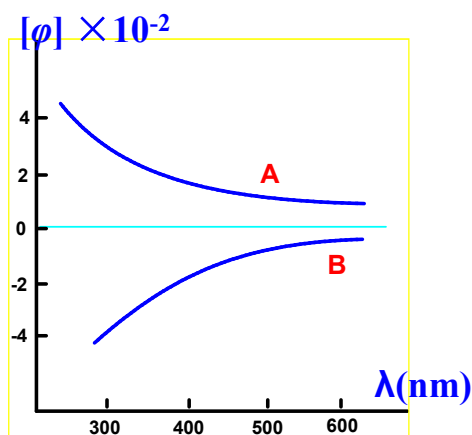
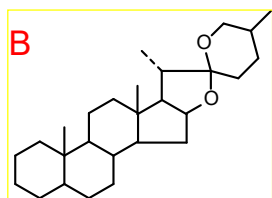
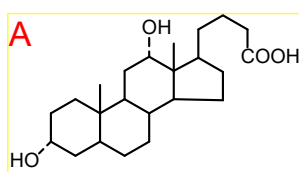
★ 如果以测定的偏振光的波长 λ （常用范围为200~600nm）为横坐标，将各种波长时物质的比旋光度 $[\alpha]$ 或摩尔比旋光度 $[\varphi]$ 为纵坐标作出的图谱，即称为旋光色散光谱（ORD）。

见下页例



19

例：下二化合物在测定波长范围内ORD谱图。

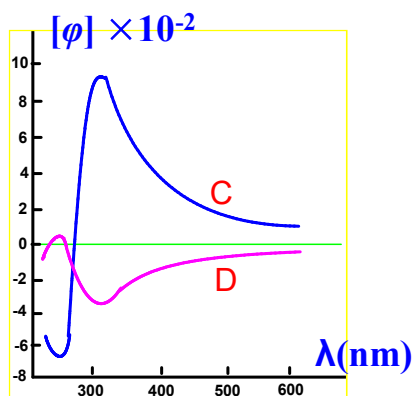
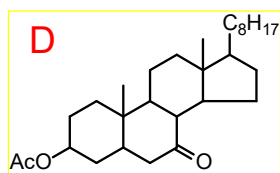
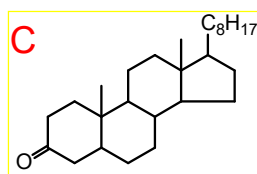


呈平坦谱带。

称：A 显正性，B 显负性。

20

例：下二化合物在测定波长范围内ORD谱图。



☞ 呈所谓 **Cotton 效应谱带**。

☞ 称：**C** 显正 **Cotton 效应**，**D** 显负 **Cotton 效应**。

21

Cotton Effect (科顿效应) :

指某些化合物在比旋光度为 0 时的波长 (λ_0) 附近, 其旋光光谱的谱线呈现**波峰**、**波谷**交替的不正常现象。

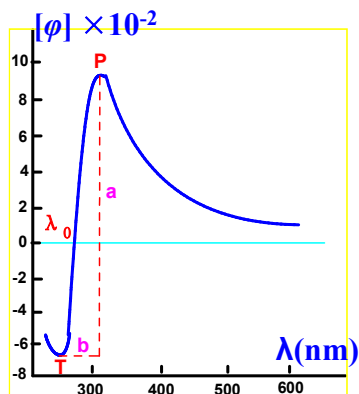
★ 即：如果在所测波长范围内有吸收, 其旋光光谱则呈所谓 **Cotton 效应谱线**。



☞ 此现象为法国物理学家 **A. Cotton** 于 1895 年发现的。

22

例：某化合物的旋光光谱。



a: 称为振幅, 指从峰尖 **P** 到峰谷 **T** 间的高度。

b: 称为宽幅, 指从峰尖 **P** 到峰谷 **T** 的宽度。

P = peak **T** = trough
a = amplitude **b** = breadth

23

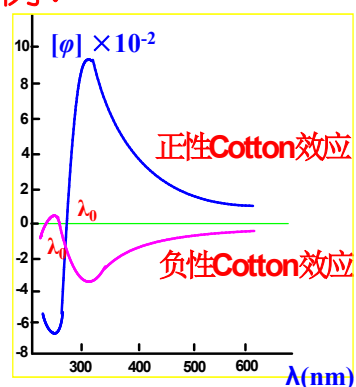
▶ **正性Cotton效应谱线:**

从长波到短波, 若谱线先经过峰尖到峰谷。

▶ **负性Cotton效应谱线:**

从长波到短波, 若谱线先经过峰谷到峰尖。

例:



★ 谱线与旋光零轴的交点对应的波长 (λ_0), 与该化合物 UV 吸收光谱中最大吸收峰波长一致。

24



★ **正性 Cotton 效应谱线**：从长波到短波，谱线先经过峰尖到峰谷。

★ **负性 Cotton 效应谱线**：从长波到短波，谱线先经过峰谷到峰尖。



★ **具有正性 Cotton 效应谱线**的分子，为**右旋**的（钠光源 589nm）。


★ **具有负性 Cotton 效应谱线**的分子，为**左旋**的（钠光源 589nm）。

25

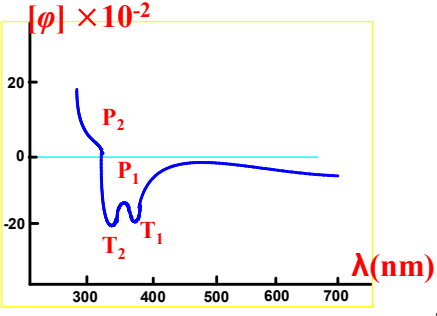
▶ **单纯Cotton效应谱线**：仅一个峰尖和峰谷的谱线。

▶ **复合Cotton效应谱线**：有几个峰尖和峰谷的谱线。

例：睾丸素的 ORD 谱为一条有两个负性 Cotton 效应的谱线。



睾丸素
testosterone



$[\phi] \times 10^{-2}$

$\lambda(\text{nm})$

26



注 意

只有在可见或紫外区存在光学吸收的手性分子（**光学吸收色群，optical chromophore**），才能在测定波长范围（200~600 nm）内有 ORD Cotton 效应谱线。

▶ 没有光学吸收色群的分子只能在ORD中呈现平坦谱线。平坦谱线在实际应用意义不大。

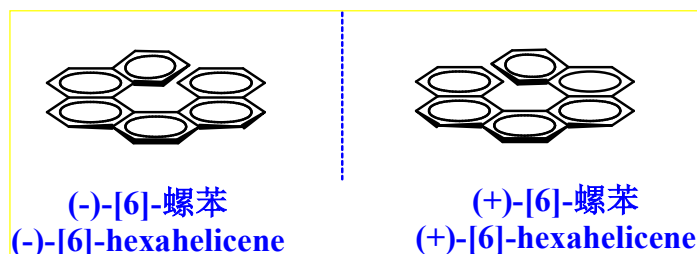
▶ 具有光学活性吸收色群的分子才可作为 ORD 的研究对象。

27

光学活性色群 可分为以下两大类：

① 色群本身是手性的。

例：六螺苯。

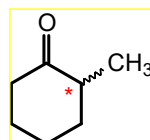


28

光学活性色群 可分为以下两大类：

② 色群本身是对称的，但受到邻近不对称环境的干扰。（★此类常做为被研究的对象）

例： α -甲基环己酮。



在 α -甲基环己酮中，羰基本身是对称的，但是由于受到邻近手性碳的影响，此羰基即成为光学活性色群。

29

提示



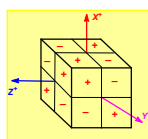
由于对一些甾体化合物的构型和构象以及其分子结构与紫外吸收光谱的关系已研究得比较清楚，因此 ORD 的研究最早集中于甾体类化合物。

以下介绍一些有关 ORD 的经验规律，多以甾体化合物为例。



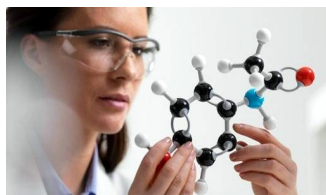
30

二、八 区 律 Octant Rule



31

八区律 (Octant rule) 是研究手性化合物构型和构象的一种经验规律，主要用于手性取代环己酮等化合物。




对推断手性环己酮衍生物的构型和构象是一种相当简便和正确的方法。

32



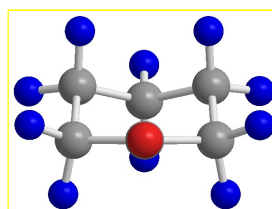
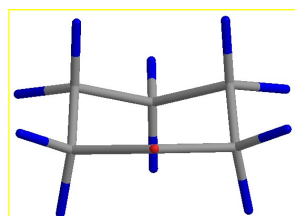
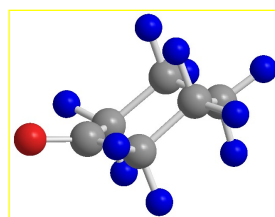
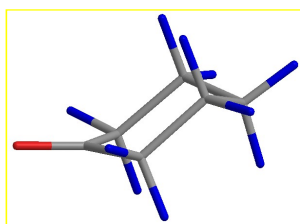
从取代基相对羰基的空间关系，可预知含环己酮骨架结构类的手性分子旋光谱 Cotton 效应的正、负性。

- 👉 对称结构的酮的酮羰基有两个对称面。
- 👉 非对称酮的酮羰基处于不对称的环境中。

见下页模型 

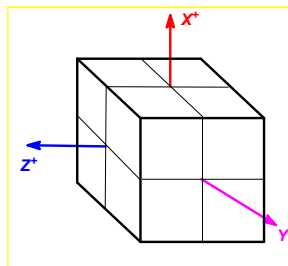
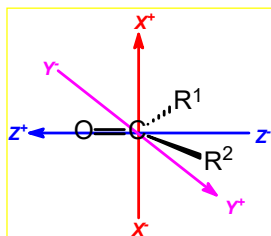
33

3D Model of Cyclohexanone



34

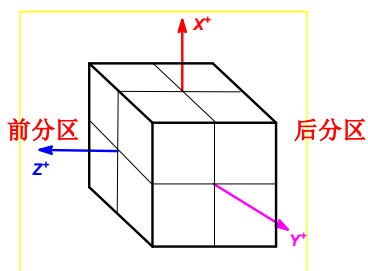
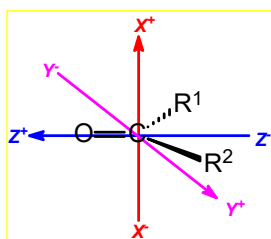
如果在羰基的中点碳原子再作一个平面，且与原来的两个对称面相互垂直，则将羰基周围的空间可划分为 8 个区。



- 👉 X、Y、Z 轴将空间分成 8 个部分。
- 👉 羰基上的氧指向 Z^+ 方向。
- 👉 XY 平面垂直处于羰基双键的中心。
- 👉 与羰基直接相连的原子置于 YZ 平面。

35

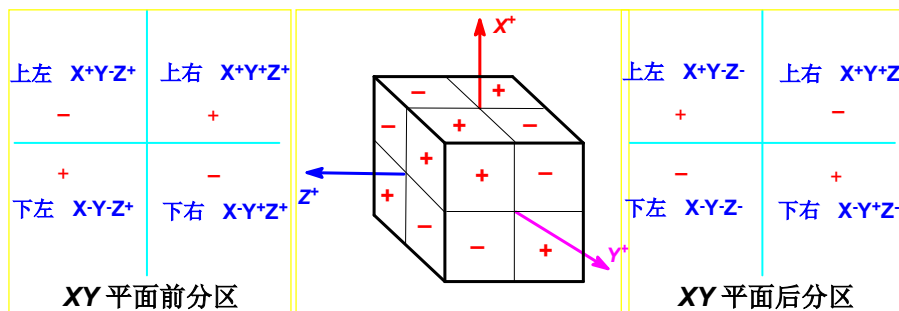
在 8 个分区中，一般以 XY 平面为界， Z^+ 所在 4 个分区为前分区， Z^- 所在 4 个分区则为后分区。



- 👉 一般取代基很少位于羰基的前方，所以主要讨论取代基在后四区的分布。

36

八区律还规定前四区和后四区Cotton效应正、负性（旋光分担，optical response），并通过实验事实得到了证明。



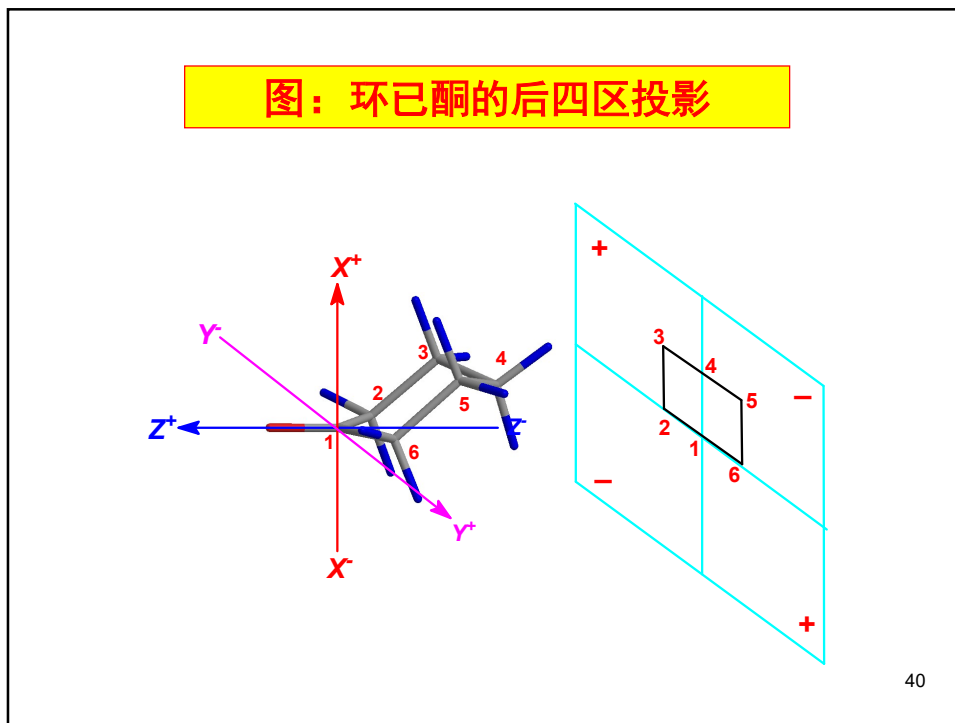
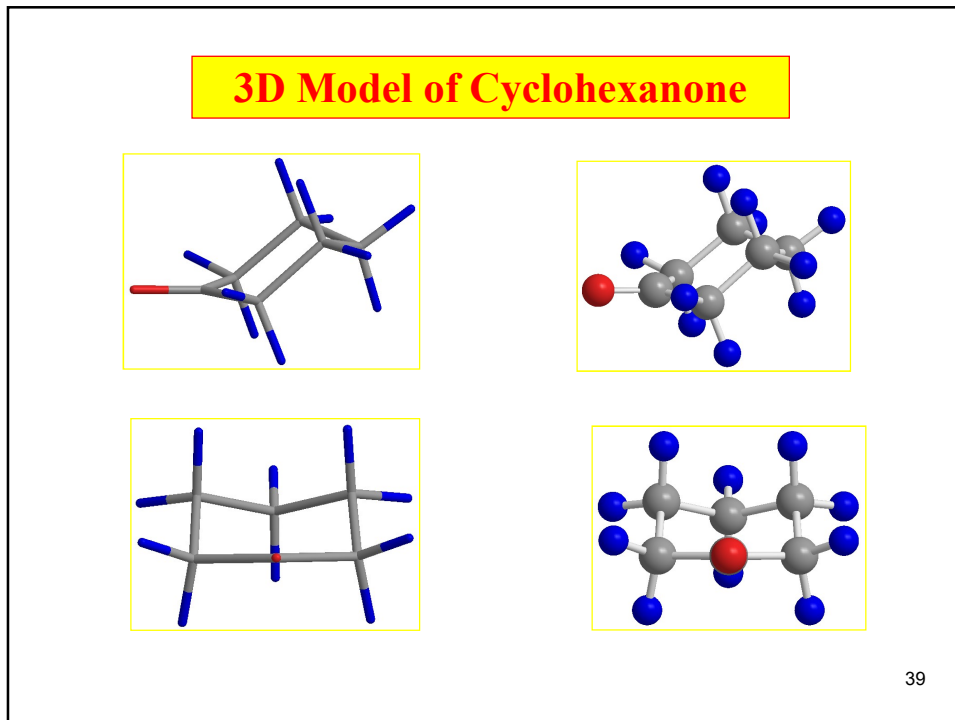
见下页表

37

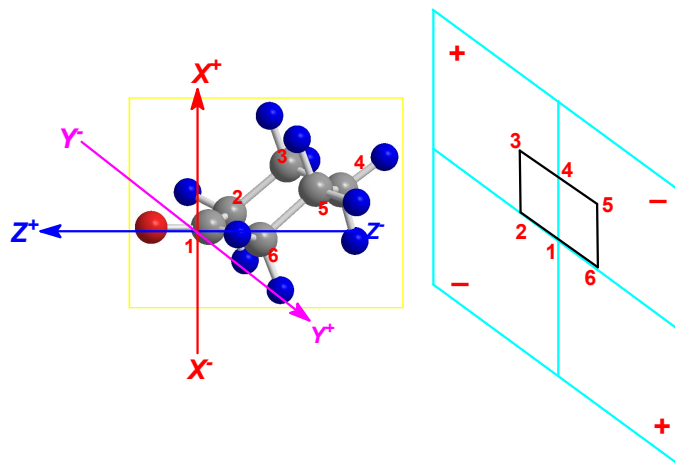
表：八区律中各分区的旋光分担

	分 区			旋光分担
前分区	X^+	Y^+	Z^+	+
后分区	X^+	Y^-	Z^-	+
后分区	X^-	Y^+	Z^-	+
前分区	X^-	Y^-	Z^+	+
前分区	X^+	Y^-	Z^+	-
后分区	X^+	Y^+	Z^-	-
前分区	X^-	Y^+	Z^+	-
后分区	X^-	Y^-	Z^-	-

38

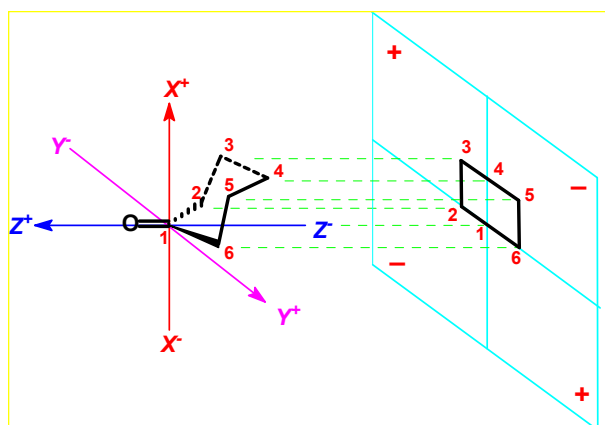


图：环己酮的后四区投影



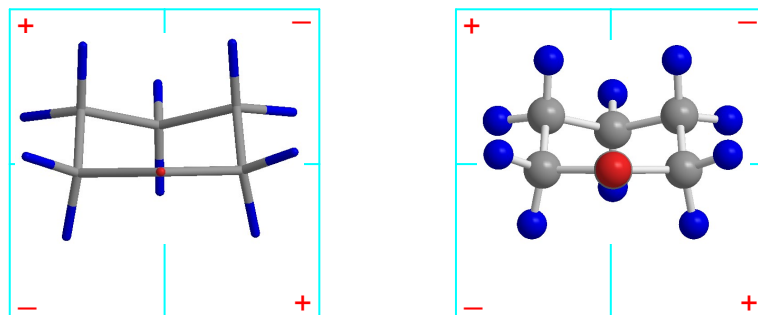
41

图：环己酮的后四区投影



42

图：环己酮的后四区投影



43

环己酮衍生物的后四区投影说明

- * 位于分割面上的取代基对 Cotton 效应无贡献。
 - * C-4 与其所连的取代基正好处在 XZ 平面中，无旋光分担。
 - * C-2、C-6 所连的 e 向取代基处于 YZ 平面中，均无旋光分担。
-
- * C-2 上 a 向取代基在 $X^-Y^-Z^-$ 区，负性分担。
 - * C-6 上 a 向取代基在 $X^-Y^+Z^-$ 区，正性分担。
 - * C-3 上 a、e 向取代基均在 $X^+Y^-Z^-$ 区，正性分担。
 - * C-5 上 a、e 向取代基均在 $X^+Y^+Z^-$ 区，负性分担。

44



构型分析方法

按规则将环己酮衍生物的稳定构象以羰基碳处于椅式构象上平面形式置于八区中，此时根据基团或原子所在分区的旋光分担，可知该环己酮衍生物 ORD 谱线 Cotton 效应的符号。

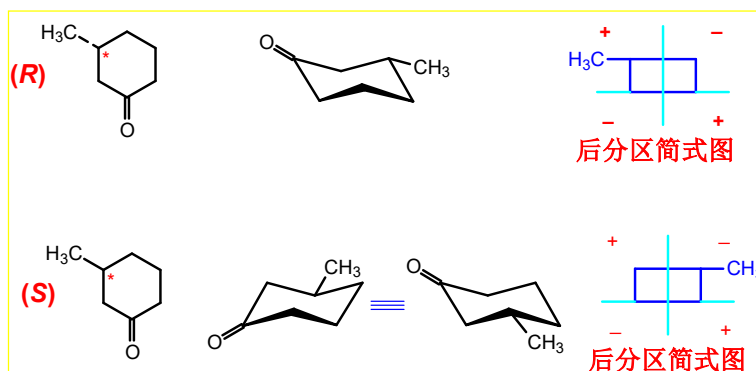
★ 反之，可根据实测 ORD 谱线 Cotton 效应的符号也可推知有关基团的所在区域，即可知该化合物的构型或构象。

见下页例



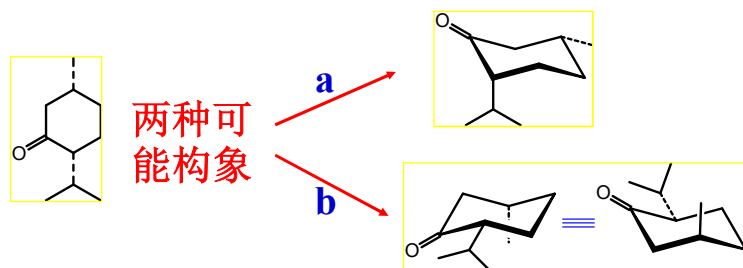
45

例：(+)-3-甲基环己酮的ORD谱显正性效应，通过八区律分析可知其为(R)-构型。



46

例：(+)-异薄荷酮ORD，在约300nm处有 ($n \rightarrow \pi^*$) 强正性Cotton效应，推测其正确构象。



按八区律分析：构象a显正性Cotton效应，构象b显负性Cotton效应，所以正确的构象应为 a。

47



提示

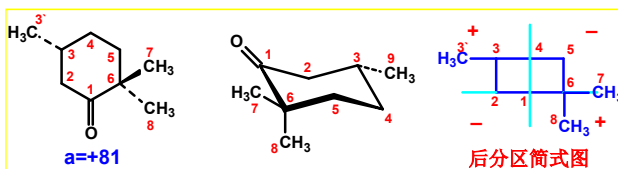
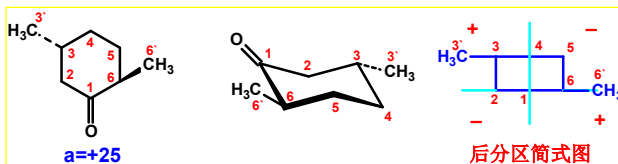
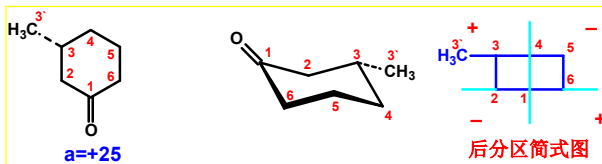
八区律仅为结构与Cotton效应的定性关系。

处于旋光分担不同区域的相似基团，其旋光分担可相互抵消。

实际上基团与羰基之间的距离对Cotton效应影响的大小（由Cotton效应谱图振幅表明）是不同的：距离近的影响大，距离远的影响小。

48

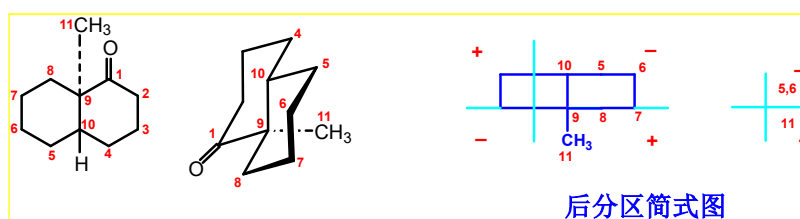
例： 下列化合物都显正性效应，但振幅不同。



从振幅数据可以看出：
羰基的 β 碳上e-CH₃对振幅的影响是25，
羰基的 α 碳上的a-CH₃对振幅的影响是56。

49

例： 预测 (9R)-甲基反式萘烷酮的旋光符号。

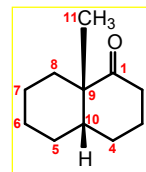


按八区律分析：C-5、C-6有负性分担，而C-11有正性分担，因羰基的 α 碳上a向基团的影响比 β 碳大，所以可预计其ORD显正性Cotton效应，应为右旋。

经实验证明以上分析是正确的。

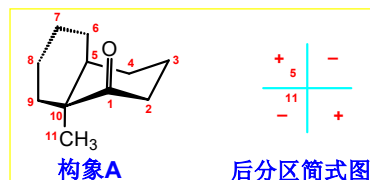
50

例：实验测定(9R)-甲基顺式萘烷酮的 ORD 显弱正性 Cotton 效应。推测其构象。

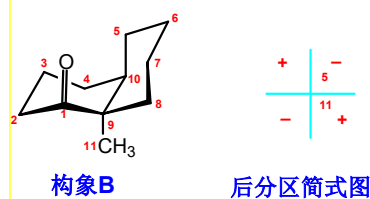


按八区律分析：

☞ 此构象应显负性 Cotton 效应，与实验不符。

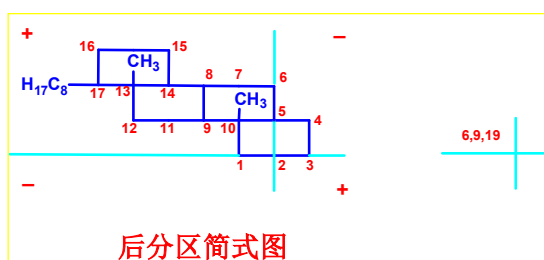
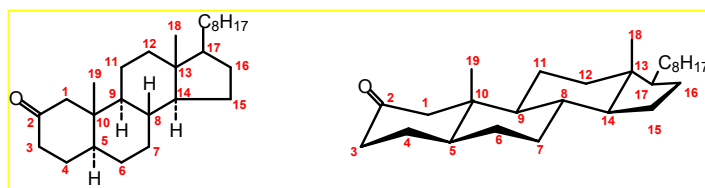


☞ 此构象应显正性 Cotton 效应，应为其实际构象。



51

例：实验发现 2-胆甾酮有强正性 Cotton 效应，用八区律分析图解释。

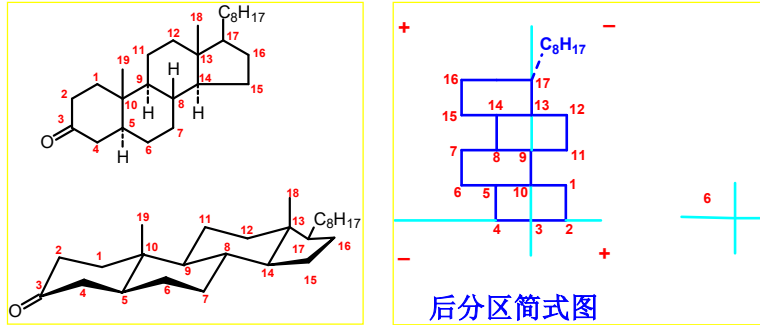


52

当甾体的基本骨架类似时，通过 ORD 的测定也可测知羰基的位置。



例：3-胆甾酮有弱正性 Cotton 效应，从八区律分析图解释。

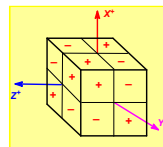


53



三、八区律在确定卤代环酮类化合物构型中的应用

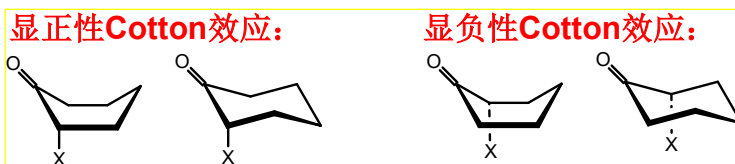
Applications in Determining Configuration of Halogenated Cycloketones by Octant rule



54

竖键卤代酮规则

环己酮羰基的 α -位连卤原子（Cl, Br, I）时，若卤原子在竖键（a-键），则与母体相比，其Cotton效应符号的变更可以预测，如下图式。



若卤原子在平伏键（e-键），对母体的Cotton效应符号没有影响。

此规则实际是八区律对竖键卤代酮的应用说明⁶⁵

有关应用说明-1

当 α -卤代酮的卤原子不清楚是否处于a-键或e-键时，凡使母体Cotton效应符号改变的肯定是处于a键。

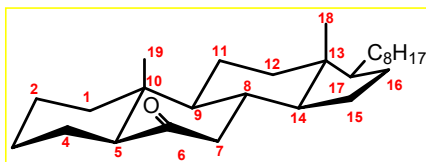
若Cotton效应符号虽然不变，但振幅增加， λ_0 红移，也表明卤原子处于a-键。

否则，卤原子处于e-键。

有关应用说明-2

若母体的构型或构象已知，且卤原子处于 α -键时，则可以根据卤代酮旋光谱 Cotton 效应符号推定卤素的取代位置。

例：下化合物卤代后有负性 Cotton 效应，所以推定卤素原子取代在 C-5 位上。

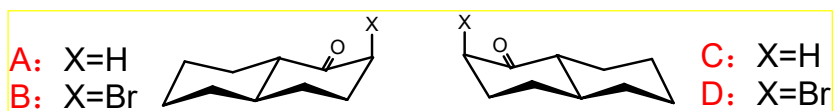


57

有关应用说明-3

若环系构象是固定的， α -卤原子的位置是已知的，可根据卤代酮竖键规则，推知 α -卤代酮母体酮的绝对构型。

例：*(trans)*-1-萘烷酮溴化时得到 (*R*)-2 β -溴-(反)-1-萘烷酮，测定其 ORD 谱有正性 Cotton 效应。




按竖键卤代酮规则可推定此产物构型应为 **B**，因而其母体酮的构型应为 **A**。

58

有关应用说明-4

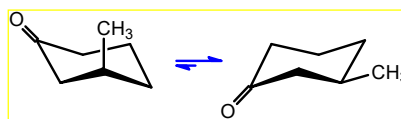
在 α -卤代酮中，若卤原子处于 α -键并已知此母体分子的构型和卤素的位置，则可利用卤代酮竖键规则推断出此卤代酮的构型或构象。

例：**(3R)**-甲基环己酮 氯化后得 **2-氯-5-甲基环己酮**，其 ORD 有强负性 Cotton 效应，因此产物应为**(2R)**-氯-**(5R)**-甲基环己酮，取代基是双 α 构象。

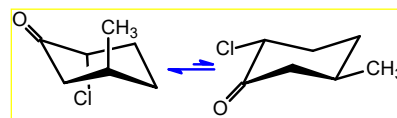
☞ 见下页结构式 

59

反应物：

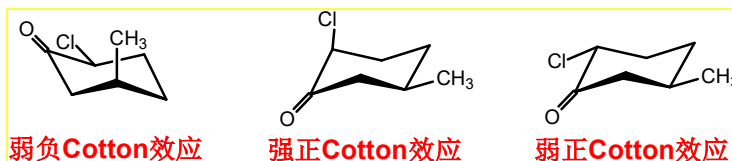


产物：
(强负性 Cotton 效应)



(Cl 与另侧 α -C上 a-H 产生 H 键)

☞ 产物不可能为下列构象：

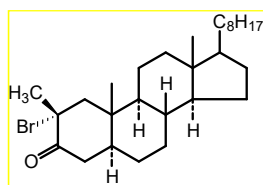



60

有关应用说明-5

若 α -卤代酮的构型已知，则可利用卤代酮竖键规则推定其构象。

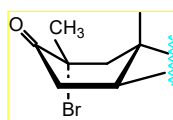
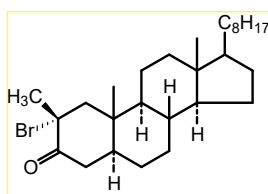
例： 2α -溴- 2β -甲基-胆甾-3-酮的 ORD 有负性 Cotton 效应，根据卤代酮竖键规则，可推知其 A 环为船式构象，非椅式构象。



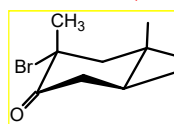
见下页立体结构 

61

2α -溴- 2β -甲基胆甾-3-酮的
ORD 为负性 Cotton 效应：



负性 Cotton 效应



正性 Cotton 效应

62

四、八区律在确定取代环戊烷酮类化合物构型中的应用

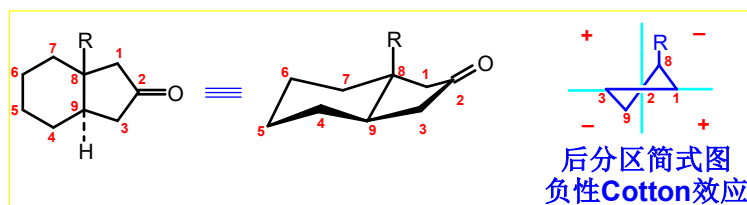
Applications in Determining Configuration of Cyclopentanones by Octant rule

具有环戊烷酮结构的化合物，可以将其认为是半椅式构象，按八区律推断。

63

1. 反式稠合的全氢茛-2-酮类化合物

例：

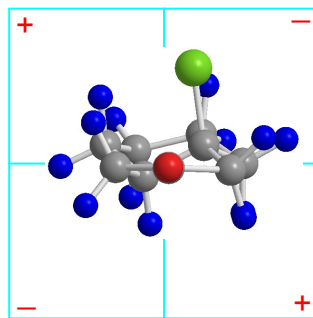
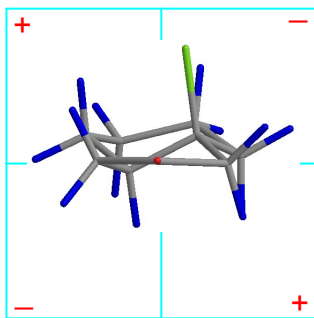


R = H (8R,9R)-全氢茛-2-酮 ORD $a = -222$

R = CH₃ (8R,9R)-8-甲基-全氢茛-2-酮 ORD $a = -219$

64

3D Model of (*trans*)-perhydroindene-2-one

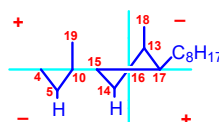
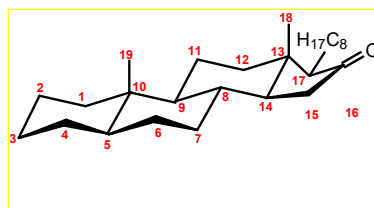
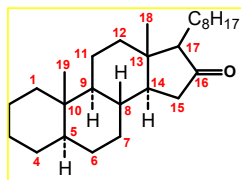


$R = CH_3$ (*8R,9R*)-8-甲基-全氢茛-2-酮 $ORD \ a = -219$

65

甾体化合物的其它环上若有取代基，
由于离羰基较远而对 ORD 谱线影响不大。

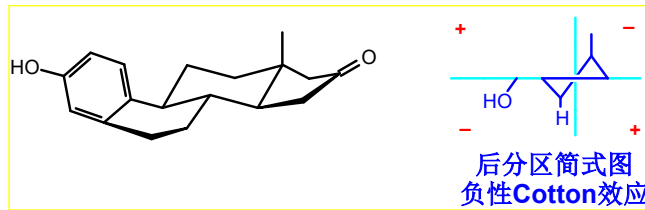
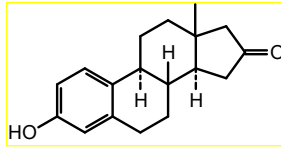
例：胆甾烷-16-酮。



后分区简式图
负性Cotton效应

66

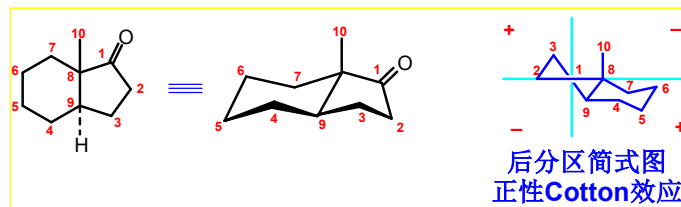
例：雌-3-酚-16-酮。



67

2. 反式稠合的全氢茛-1-酮类化合物

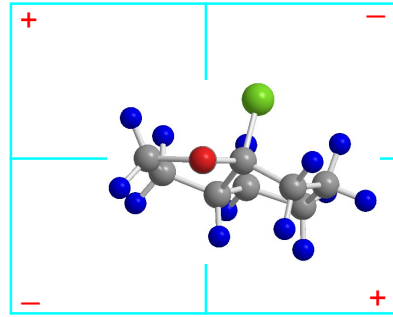
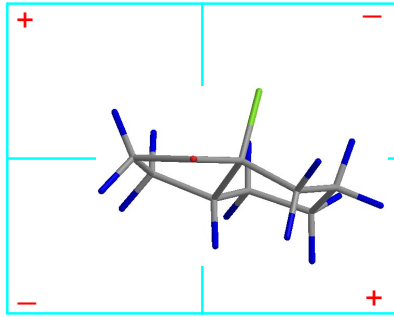
例：



(8S,9R)-8-甲基-全氢茛-1-酮 ORD a = +88

68

3D Model of (*trans*)-perhydroindene-1-one

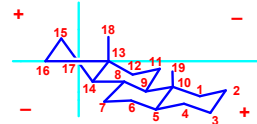
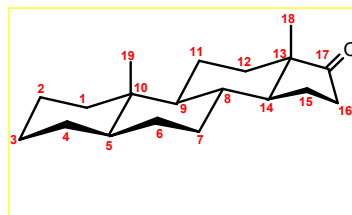
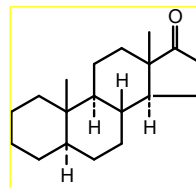


(8*S*,9*R*)-8-甲基-全氢茛-1-酮 ORD a = +88

69

甾体化合物的其它环上若有取代基，
由于离羰基较远而对 ORD 谱线影响不大。

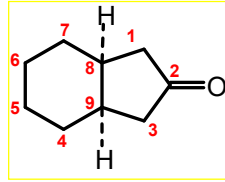
例：雄甾-17-酮。



后分区简式图
正性Cotton效应

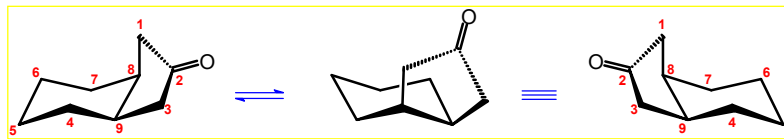
70

3. 顺式稠合的全氢茛-2-酮类化合物



(8*S*,9*R*)-全氢茛-2-酮

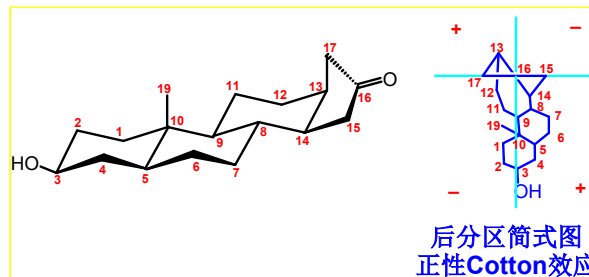
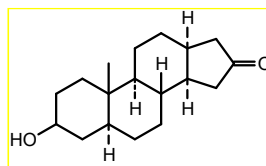
为两个互为镜像的构象且等量的平衡混合体，无旋光性。



此结构存在于稠多环化合物（如：甾体化合物）中时，构象平衡消失，呈现旋光活性。

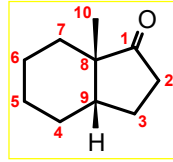
71

例：18-去甲基-13-异雄甾-3-醇-16-酮。



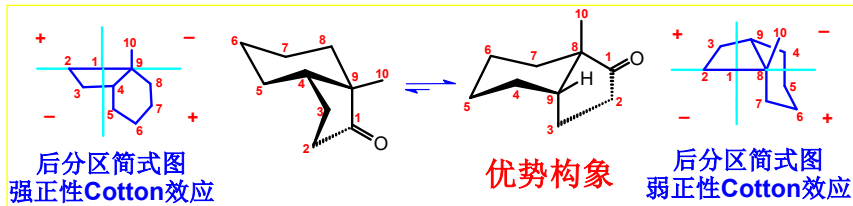
72

4. 顺式稠合的全氢茛-1-酮类化合物



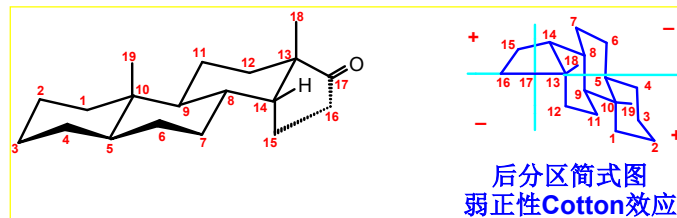
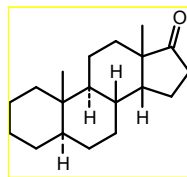
(8*S*,9*S*)-8-甲基全氢茛-1-酮
 实验测得其 ORD $\alpha = +20$

其有两个构象：




73


例：14-异雄甾-17-酮。



74



八区律对于饱和环酮，
尤其是在取代环己酮和甾体
酮类化合物的立体化学研究
中具有重要的指导意义。



75





旋光色散谱（ORD）和圆二色散谱（CD）
基于同一原理，有关经验规则等在实际工作中
可以通用。

CD 虽然较晚被研究发现，但近年来发展迅
速。对于吸收带清楚的化合物，**CD** 在研究分子
结构方面更好一些。

对于在紫外光谱上不发生吸收的醇、胺、
醚等化合物，可以利用延长于波段的旋光色散
光谱曲线的末端区域，此时应用 **ORD** 较好。





76



但是，ORD 和 CD 法毕竟只是一种经验的方法。

有的可以很好的解释，有的就只是一个测试结果，运用八区律解释起来也不是很容易，甚至出现了预计的结果和实际测试的结果相反的现象。



77

利用手性化合物的光学性质最新研究出的圆二色散激子手性法（**ECCD**，**Exciton-Coupling Circular Dichroism**）的论文，最早报道可以参考 1982 年的《东京化学同仁》上《有机立体化学应用》。这是一种非经验的方法。

ECCD 的特点是原理简单，结果准确，有学者认为可以与 x-ray 衍射法相比。

👉 有关 CD 和 CD 激子手性法方面的知识以后再做介绍。

78

课外阅读：

王思明,付 炎,刘 丹,王于方,李力更,霍长虹,李 勇,刘 江,张嫵丽,史清文*.

天然药物化学史话：“四大光谱”在天然产物结构鉴定中的应用

[J].中草药, 2016, 47(16): 2779-2796.



作者单位：河北医科大学药学院

· 中 药 学 · Chinese Traditional and Herbal Drugs 第 47 卷 第 16 期 2016 年 8 月 · 2779 ·

· 专 论 ·

天然药物化学史话：“四大光谱”在天然产物结构鉴定中的应用

王思明^{1,2}, 付 炎¹, 刘 丹¹, 王于方¹, 李力更¹, 霍长虹¹, 李 勇¹, 刘 江¹, 张嫵丽¹, 史清文^{2*}

1. 河北医科大学基础药理学教研室, 河北 石家庄 050017
2. 河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017

天然产物是自然界的生物在千万年的进化过程中通过自然选择合成以及保留下来的结构各异的次生代谢产物, 这些次生代谢产物由于结构的多样性而具有多种多样的生物活性。天然产物对人类最大的贡献之一就是作为药物, 在人类历史上, 天然药物一直是人们治疗疾病的主要手段, 天然产物具有结构多样性、生物活性多样性和类别广泛性等特点, 是药物开发研究的重点。临床上使用的许多药物都直接或间接来源于天然产物, 天然产物在新药开发、绿色生物农药研制、保健功能食品和天然化妆品开发中扮演了非常重要的角色^[1-3]。

对天然产物的研究一直是科学家们特别关注的领域, 尤其是天然产物的结构鉴定更被视为其中最为关键、困难的工作之一。天然产物数量巨大、结构类型繁多, 特别是立体化学结构的确定尤为困难。早期研究中, 天然产物的结构确定主要是通过各种化学合成试剂和生物、化学降解等基金会合成方法等手段来完成, 绘制一个复杂化合物的结构确

收稿日期: 2016-02-24
基金项目: 河北省自然科学基金项目(2014203011, 河北省自然科学基金项目(2016203011, 河北省自然科学基金项目(2015203011); 河北省自然科学基金项目(2014203011, 2014203011, 2014203011)

*通信作者: 史清文, 女, 河北省石家庄市, 副主任医师, 7493311@163.com; Email: shiqingwen@163.com
*通信作者: 李力更, 女, 河北省石家庄市, 主任药师, 7493311@163.com; Email: liligeng@163.com

79

课外阅读：

李力更, 王于方, 付炎, 律涛, 顾玉诚, 史清文*.

天然药物化学史话：Moshier法测定天然产物的绝对构型

[J].中草药, 2017, 48(2): 225-231.



作者单位：河北医科大学药学院

· 中 药 学 · Chinese Traditional and Herbal Drugs 第 48 卷 第 2 期 2017 年 1 月 · 225 ·

· 专 论 ·

天然药物化学史话：Moshier 法测定天然产物的绝对构型

李力更¹, 王于方¹, 付 炎¹, 律 涛¹, 顾玉诚¹, 史清文^{1*}

1. 河北医科大学药学院 天然药物化学教研室, 河北 石家庄 050017
2. Jaylor's Hill International Research Centre, Singapore, Berkshire, RG423EY, UK

结构测定是天然产物研究时必须完成的困难工作之一, 构型 (configuration) 指分子的立体构型, 即分子在三维空间的结构或分子中的原子、基团在三维空间的相对位置或排列方式。有机化合物的数量巨大, 结构类型繁多, 原因就在于其结构上的加合性 (同系性) 和异构性, 直立异构和构型的不同又是其中最主要的因素^[1-4]。

无论在有机合成、药物开发、天然产物研究还是涉及与生命有关的化学问题, 如天然产物立体构型与生物活性的关系、生化反应过程的分子立体构型与立体选择性之间的关系、药物分子立体构型与受体之间相互关系等, 都必须在三维空间明确分子的结构和性能^[5]。例如, 从河豚鱼肝中分离出来的河豚毒素^[6] (terodotoxin, TTX, 图 1), 其毒性与其分子 C⁵-9 的构型有关, C⁵-9 为 S-构型的天然产物分子毒性极强, 而人工合成的 C⁵-9 为 R-构型的分子毒性很小; 又如能引发惨剧的反应 (thalidomide, 沙利度胺, 图 2), 化学名称为 4-(2,6-二氧-3-吡啶基)-5-噁唑-2-甲酰胺沙利度胺, 是一个人工合成化学分子, 在 20 世纪 50 年代作为镇静剂上市, 后被发现有致畸作用。因此, 天然产物结构确

收稿日期: 2016-11-25
基金项目: 河北省自然科学基金项目(20151101, 20160401), 河北省自然科学基金项目(2015203011, 2016203011); 河北省自然科学基金项目(2015203011, 2016203011); 河北省自然科学基金项目(2015203011, 2016203011)

*通信作者: 史清文, 女, 河北省石家庄市, 副主任医师, 7493311@163.com; Email: shiqingwen@163.com
*通信作者: 李力更, 女, 河北省石家庄市, 主任药师, 7493311@163.com; Email: liligeng@163.com

80

