



双氨基酸手性五配位氢磷烷化学新进展

曾志平^①, 侯建波^①, 章慧^①, 赵玉芬^{①②*}

① 厦门大学化学化工学院, 厦门 361005

② 生命有机磷化学及化学生物学教育部重点实验室; 清华大学化学系, 北京 100084

*通讯作者, E-mail: yfzhao@xmu.edu.cn

收稿日期: 2010-02-28; 接受日期: 2010-04-13

摘要 本文关注了氨基酸手性五配位磷化学的新进展, 结合本实验室对五配位磷的长期研究工作, 对一类双氨基酸手性五配位磷化合物的结构进行了系统总结. 确定该系列化合物中心磷原子属于三角双锥构型, H 原子和两个 N 原子在平伏键, 两个 O 原子在直立键. 在此基础上, 借鉴配位化合物的命名规则, 对其绝对构型进行命名, 并通过固体 CD 光谱以及 ¹H NMR 对该系列化合物的绝对构型进行关联. ¹H-¹H COSY 信号的差异表明, 此类化合物还存在着特殊的 ⁴J_{H-C-N-P-H} 耦合相互作用.

关键词
五配位磷
氨基酸
绝对构型

1 引言

五配位磷化合物-磷烷是近三十年来发展起来的一个新领域, 氨基酸五配位磷化合物在有机磷化学和生物化学中具有重要的作用. 在有机磷化学中, 许多三、四配位磷化合物反应的中间体都是五配位磷化合物. 磷酸化氨基酸可以在水/醇体系中发生一系列仿生反应^[1], 如成肽反应^[2-4]、成酯反应^[5]、酯交换反应^[6]和磷上的 N→O 迁移^[7]等, 这些生物有机反应均经历氨基酸五配位磷烷中间体. 五配位磷化合物在生物化学中也起着重要作用, 磷所参与的绝大多数生命化学过程, 包括酶活性调节及信息传导过程中蛋白的磷酸化与去磷酸化、ATP 的能量转移、RNA 的自体切割等, 其化学本质都是磷酸基转移反应, 有可能通过氨基酸五配位磷中间体来完成^[8]. 因此, 在生物化学中氨基酸五配位磷化合物的研究具有重要意义.

五配位磷化合物是 1960 年代发展起来的一类新型有机磷化合物, 以其丰富的化学内涵开拓了生物有机磷化学新的研究领域, 并随之带动包括六配位磷在内的高配位有机磷化学的发展. 论述磷烷化学就不能不提到 Westheimer 和 Ramirez 的贡献. 1966 年

Westheimer^[9]在研究五元环磷酸酯水解时, 提出经过五配位过渡态反应机理. 这种假设圆满地解释了五元环磷酸酯环内水解和部分环外水解的实验结果, 也被其他科学家采纳并成功地解释了非环磷酸酯和磷酸酯水解过程. Westheimer 的工作奠定了磷烷在有机磷化学领域中的地位. Ramirez^[10]则建立了一套环状烷氧磷烷形成的规则、总结了五配位磷化合物的结构特点及合成环状五配位磷化合物的方法; 在对大量稳定的五配位磷化合物进行结构分析时发现, 磷烷的三角双锥 (trigonal bipyramid, TBP) 构型中决定其配位基团处于 a 键还是 e 键位置有两个原则: 相对亲顶性原则 (apicophilicity) 和小环取向原则^[11]. 这两个基本的原则结合其他作用力 (如氢键和范德华力等非共价键作用力), 相互影响共同决定着磷烷中各配位基团的空间排布. 本文将结合本实验室近年来对氨基酸五配位磷化合物的研究, 从合成方法、手性磷绝对构型的确定以及系列化合物的谱学性质展开讨论.

2 氨基酸五配位磷(磷)烷的合成方法

目前已有一些文献研究了含氨基酸片段的五配

位磷化合物的合成及其性质.

Gololobov 等人^[12]利用 *O,O'*-亚苯基苯基亚磷酸酯与取代叠氮基羧酸反应得到了氨基酸五配位磷化合物 **1** (图 1). 与之相似, Zaloom 等人^[13]用相同的方法完成了化合物 **2** 的合成. Add-Allah 等人^[14]合成了氨基酸五配位磷化合物 **3**. 法国的 Munozhe 和 Garrigues 等人^[15, 16]对氨基酸五配位磷化合物的合成及其结构、反应性质做了大量的研究工作, 他们在合成氨基酸五配位磷化合物 **4, 5, 6** 的基础上, 系统研究了含氨基酸五配位磷化合物 **7** 的立体化学性质、与相应四配位产物间的相互转换的动力学研究及能垒测定. 他们还研究了 **7** 与水、醇、碱的反应及相应六配位磷化合物的合成等^[17].

以上介绍的氨基酸五配位氢磷烷大多为单分子氨基酸五配位氢磷烷, 而对称的双分子氨基酸五配位氢磷烷 **4** 的合成文献报道较少, 并且仅合成了甘氨酸和丙氨酸两种双分子氨基酸氢磷烷. 1970 年代, Garrigue 等^[15]人首次合成了双氨基酸五配位氢磷烷 (图 2).

我们用侧链无官能团的 *N,O*-二(三甲基硅基)- α -氨基酸在 *O,O*-亚苯基磷酰氯的辅助下形成硅醚化的单氨基酸五配位磷中间体, 进而自组装得到系列 2~*n* 寡聚肽^[4]. 我们还尝试将氨基酸制成氨基酸钠盐, 再与三氯化磷反应, 制得了 5 种五配位双氨基酸氢磷烷 (图 3). 为了对氨基酸五配位磷的绝对构型的确定展

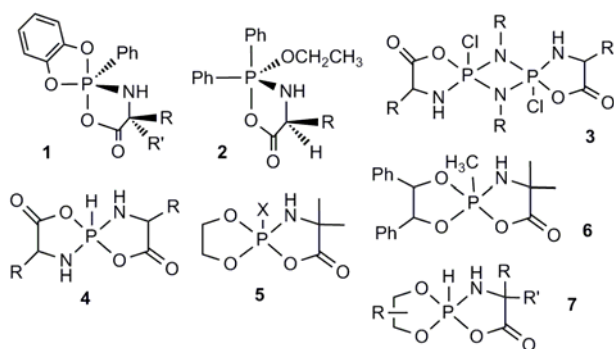


图 1 五配位磷化合物

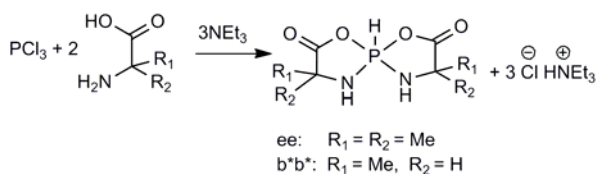


图 2 Garrigue 的双氨基酸氢磷烷合成方法

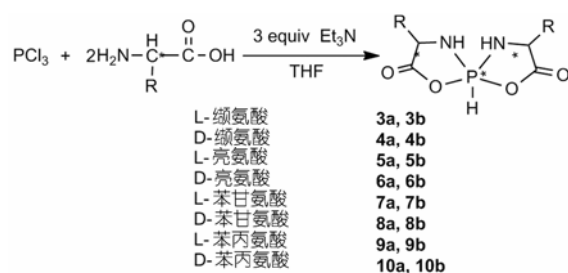


图 3 双氨基酸五配位氢磷烷的合成

开进一步的研究, 我们利用 Garrigue 的方法, 以氨基酸为原料合成并用柱层析分离出 16 个单一绝对构型的双氨基酸五配位氢磷烷 (表 1).

3 双氨基酸手性五配位氢磷烷的谱学性质

为了确定上述化合物手性磷的绝对构型, 我们利用分离的 16 个五配位手性磷的非对映异构体, 对其谱学性质进行了系统研究^[18].

3.1 $^4J_{\text{H-C-N-P-H}}$

我们实验室以双缬氨酸五配位氢磷烷 (**3a, 3b, 4a, 4b**) 为例, 发现磷上的氢除了受磷原子的耦合裂

表 1 双氨基酸五配位氢磷烷磷谱位移及百分比

合成原料	产物	化学位移 (ppm) ^{a)}	百分比 (%) ^{b)}
L-缬氨酸	3a	-64.80	38
(L-Val)	3b	-61.68	62
D-缬氨酸	4a	-64.79	35
(D-Val)	4b	-61.70	65
L-亮氨酸	5a	-64.50	46
(L-Leu)	5b	-63.83	54
D-亮氨酸	6a	-64.54	49
(D-Leu)	6b	-63.83	51
L-苯甘氨酸	7a	-63.73	47
(L-PhGly)	7b	-61.57	53
D-苯甘氨酸	8a	-63.50	42
(D-PhGly)	8b	-61.34	58
L-苯丙氨酸	9a	-63.03	55
(L-Phe)	9b	-60.03	45
D-苯丙氨酸	10a	-63.15	44
(D-Phe)	10b	-60.09	56

a) ^{31}P NMR 数据的获得: 减压浓缩除去反应原液中的四氢呋喃溶剂, 然后用 DMSO 溶解样品进行测试获得数据; b) 构型之间的比例通过 ^{31}P NMR 的谱峰积分面积获得, 由于不同构型之间的溶解度有所差异, 所以用 DMSO 作为溶剂溶解样品进行测试, 确保各构型都可以完全溶解, 从而获得产物中不同构型的真实比例

分外, 还与氨基酸手性碳上氢耦合产生 dt 裂分, 而这种作用与五配位磷的手性构型相关。

如图 4 所示: 在 ^1H NMR 谱图中以与磷成键的氢原子 (PH) 为特征信号, 可以明显的分为两类: **3a** 和 **4a** 为一类, 它们的 PH 谱峰仅表现出 d 方式的裂分, 通过耦合常数可以确定是磷原子对氢原子的自旋-自旋耦合裂分, 耦合常数约 800 Hz 左右; **3b** 和 **4b** 属于另一类, 它们的 ^1H NMR 谱图中 PH 谱峰表现出 dt 方式的裂分, 耦合常数约为 824 和 2.4 Hz, 根据耦合常数和裂分方式可以推测是磷原子以及另外两个化学等价的氢原子对 PH 中氢原子产生的自旋-自旋耦合裂分作用。

对于 ^1H NMR 谱图中 PH 表现出的不同裂分方式, **3a** 和 **4a** 中 PH 所具有的双重峰裂分, 通过耦合常数大小确定为磷原子对氢原子的自旋-自旋耦合裂分, **3b** 和 **4b** 中 PH 所具有的除双重峰裂分外的三重峰裂分方式从结构上推测有可能是 N 原子上的氢原子对 PH 的裂分, 因为双氨基酸五配位氢膦烷类化合物构型具有很好的对称性, 所以两个 NH 表现出化学等价性, 从而使得对 PH 的裂分表现为三重峰。但是, 通过 ^1H - ^1H COSY 对上述推测进行验证时却发现: 三重峰的裂分并非来源于 NH 而是来源于氨基酸侧链 α -位碳原子上的氢原子对 PH 的裂分, 构型的对称性同样使得两个 $\alpha\text{-CH}$ 表现出化学等价性, 从而对 PH 表现为三重峰的裂分方式。

如图 5 和 6 所示, 无论 NH 中的氢原子是否被氘取代, 在 **3a** 构型的 ^1H NMR 谱图中, PH 信号均会表现出 d 的裂分方式, 在 ^1H - ^1H COSY 谱图中均未发现任何氢原子与 PH 具有相关作用; 在 **3b**

构型的 ^1H NMR 谱图中, PH 信号均会表现出 dt 的裂分方式, 而在 ^1H - ^1H COSY 谱图中均可以观察到 $\alpha\text{-CH}$ 与 PH 之间具有明显的相关作用。

对于该系列化合物不同氨基酸对应的双氨基酸五配位氢膦烷各构型 (**3a**~**10b**) 均具有类似的现象。

对测试结果进行对比发现具有明显的规律性 (表 2), 可以将该系列化合物分为两类: 对于 **a** 构型的所有化合物仅表现出磷原子对氢原子发生 d 方式的耦合裂分, 通过 ^1H - ^1H COSY 也观测不到 $\alpha\text{-CH}$ 与 PH 之间的相关作用; 而对于 **b** 构型的所有化合物可以在 ^1H NMR 中测试到磷原子和 $\alpha\text{-CH}$ 对 PH 表现出 dt 方式的耦合裂分, 通过 ^1H - ^1H COSY 可以观测到 $\alpha\text{-CH}$ 与 PH 之间有相关作用。

对双氨基酸五配位氢膦烷结构进行分析发现: 分子中 $\alpha\text{-C}$ 与 P 两个原子占据了五元环上的两个位置, 因为分子具有环状结构, 所以 $\alpha\text{-CH}$ 与 PH

表 2 双氨基酸五配位氢膦烷的 $^4J_{\text{H-C-N-P-H}}$ 数据

化合物	测试溶剂 ^{a)}	$^4J_{\text{H-C-N-P-H}}$ (Hz)	^1H - ^1H COSY ^{b)}
3a, 4a	DMSO- d_6 或 DMSO- d_6 +D $_2$ O	无明显裂分	×
3b, 4b	CDCl $_3$ 或 CDCl $_3$ +D $_2$ O	2.4	√
5a, 6a	CDCl $_3$ 或 CDCl $_3$ +D $_2$ O	无明显裂分	×
5b, 6b	CDCl $_3$ 或 CDCl $_3$ +D $_2$ O	2.4	√
7a, 8a	DMSO- d_6 或 DMSO- d_6 +D $_2$ O	无明显裂分	×
7b, 8b	DMSO- d_6 或 DMSO- d_6 +D $_2$ O	2.5	√
9a, 10a	DMSO- d_6 或 DMSO- d_6 +D $_2$ O	无明显裂分	×
9b, 10b	DMSO- d_6 或 DMSO- d_6 +D $_2$ O	2.4	√

a) 测试中加入 D $_2$ O 目的是将分子中 NH 上面的氢原子氘代, 从而验证对 PH 上氢原子的耦合裂分和 ^1H - ^1H COSY 相关作用来源于 $\alpha\text{-CH}$; b) “×”表示无论测试溶剂中是否加入 D $_2$ O, 均未观测到任何氢原子与 PH 之间有明显的 ^1H - ^1H COSY 作用存在; “√”表示无论测试溶剂中是否加入 D $_2$ O, 均可以观测到 $\alpha\text{-CH}$ 与 PH 之间有明显的 ^1H - ^1H COSY 作用存在

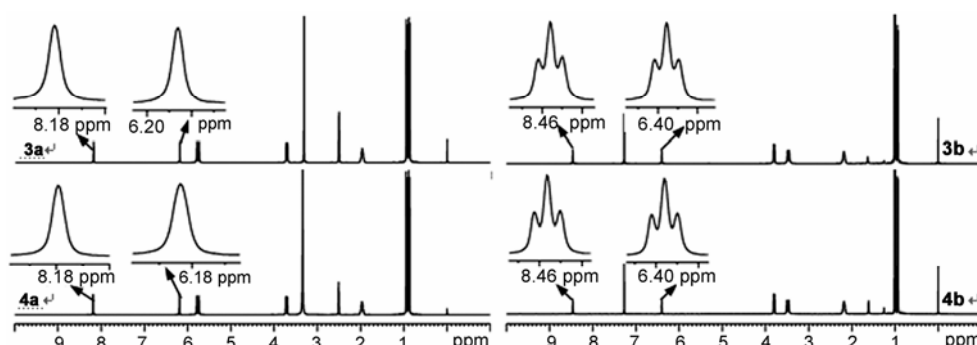


图 4 双氨基酸五配位氢膦烷 **3a**~**4b** 的 ^1H NMR 示意图. **3a/4a**: DMSO- d_6 , $\delta_{\text{PH}} = 7.18$, d, $^1J_{\text{PH}} = 798.5$ Hz; **3b/4b**: CDCl $_3$, $\delta_{\text{PH}} = 7.43$, dt, $^1J_{\text{PH}} = 824.4$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 2.4$ Hz

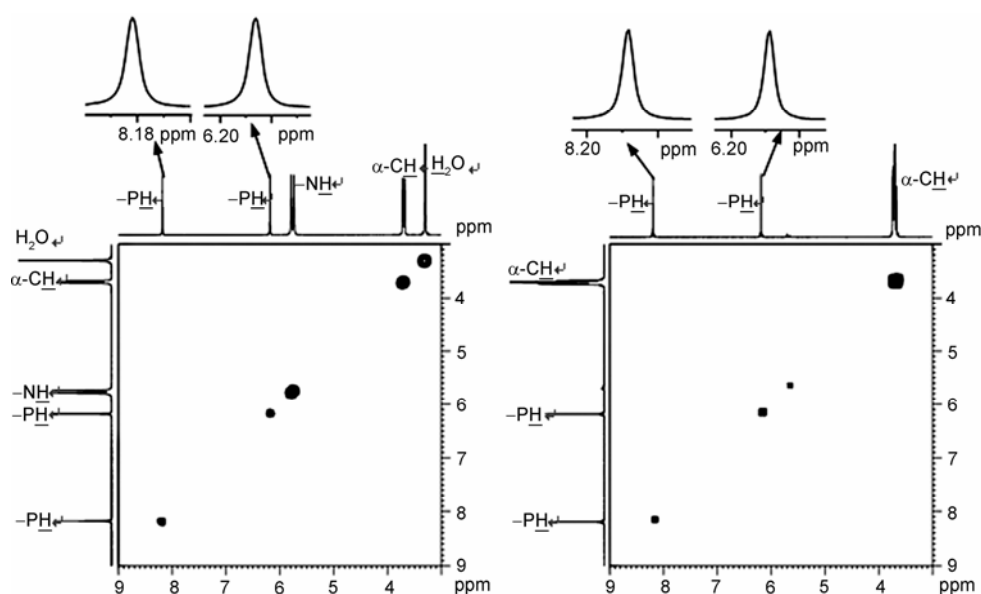


图5 双缬氨酸五配位氢磷烷 (A_P, S_C, S_C) 构型 **3a** 的 ^1H - ^1H COSY 示意图. 溶剂: $\text{DMSO-}d_6$ (左), $\text{DMSO-}d_6+\text{D}_2\text{O}$ (右). 对比测试表明无论 NH 是否存在, 都无氢原子与 PH 的相关作用

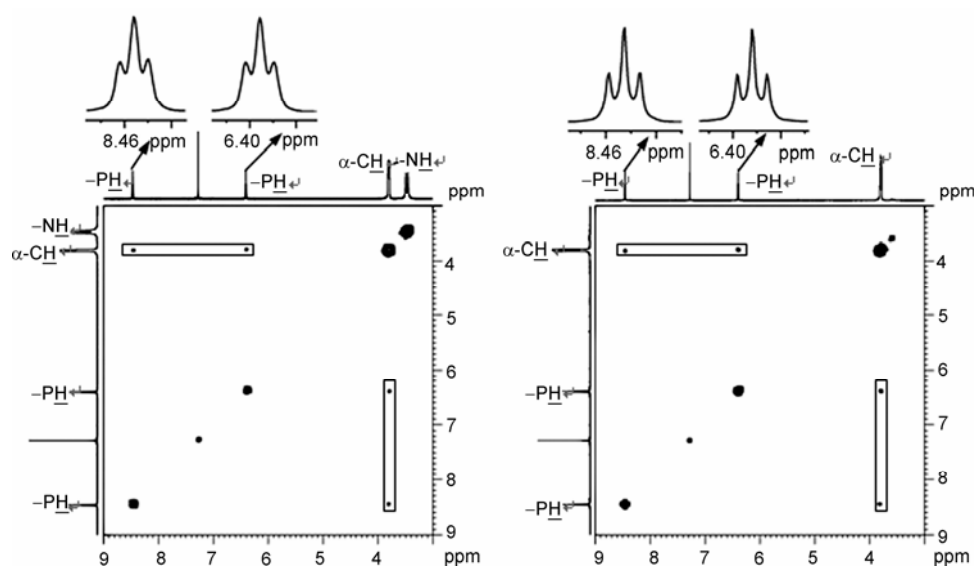


图6 双缬氨酸五配位氢磷烷 (A_P, S_C, S_C) 构型 **3b** 的 ^1H - ^1H COSY 示意图. 溶剂: CDCl_3 (左), $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$ (右). 对比测试表明无论 NH 是否存在, $\alpha\text{-CH}$ 与 PH 都有相关作用

之间的相关作用可以来源于 $^4J_{\text{H-C-N-P-H}}$ 和 $^5J_{\text{H-C-C-O-P-H}}$ 两个方向, 总体来说 $\alpha\text{-CH}$ 与 PH 之间相关作用应该是从两个方向作用传递的总和.

通过对部分双氨基酸五配位氢磷烷晶体结构的分析认为, H-C-C-O-P-H 相隔的 5 条化学键均属于单键并没有共轭性质的存在, 也不具备“W”形式的

排布方式, 所以在核磁共振测试实验中表现出的 $\alpha\text{-CH}$ 与 PH 之间的相关作用通过 $^5J_{\text{H-C-C-O-P-H}}$ 路径传递应该非常弱.

与之对应, 通过 $^4J_{\text{H-C-N-P-H}}$ 传递 $\alpha\text{-CH}$ 与 PH 之间的相关作用可能性比较大. 在后面的研究分析中已经确定了双氨基酸五配位氢磷烷类化合物中心

磷原子具有三角双锥的构型, 其中 N, N, P 和 H 4 个原子都处于三角双锥的平面上, 晶体数据证明 P-N-C 键角处于 120° 左右, 120° 的键角说明了 N 原子参与形成的化学键构成了一个近于平面的结构而非传统的三角锥构型, 平面结构为 N 原子的孤对电子向 P 原子传递, 使得 P-N 键具有双键的性质, 因此 H-C-N=P-H 类似于烯丙型的结构, 通过 ${}^4J_{\text{H-C-N-P-H}}$ 传递 $\alpha\text{-CH}$ 与 PH 之间相关作用应该占据决定性的地位. 因此后面的分析中用 ${}^4J_{\text{H-C-N-P-H}}$ 来代表 $\alpha\text{-CH}$ 与 PH 之间的自旋-自旋耦合相关作用.

3.2 ${}^1J_{\text{P-X}}$

对双氨基酸五配位氢磷烷的 ${}^4J_{\text{H-C-N-P-H}}$ 研究推测出 P-N 键之间具有双键的性质. 已有的研究结果已经证实双氨基酸五配位氢磷烷中心磷原子的空间结构是三角双锥构型, 并且 H 原子和 2 个 N 原子分别占据了三角双锥平面的位置, 然而在比较四配位磷化合物与双氨基酸五配位氢磷烷的 P-H 和 P-N 键之间的耦合常数时却发现了不同的现象. 如表 3 和 4 所

表 3 双氨基酸五配位氢磷烷 (3a~10b) 与四配位磷化合物 (11~14) 的 ${}^1J_{\text{P-H}}$ 实验测试数据

产物	${}^1J_{\text{P-H}}(\text{Hz})$	产物	${}^1J_{\text{P-H}}(\text{Hz})$	产物	${}^1J_{\text{P-H}}(\text{Hz})$
3a ^{a)}	798.5	7a ^{a)}	821.0	11 ^{b)}	698.6
3b ^{b)}	824.4	7b ^{a)}	819.3	12 ^{b)}	692.6
4a ^{a)}	798.6	8a ^{a)}	821.0	13 ^{b)}	687.8
4b ^{b)}	824.4	8b ^{a)}	819.4	14 ^{b)}	692.0
5a ^{a)}	810.9	9a ^{a)}	804.9		
5b ^{a)}	816.0	9b ^{a)}	810.2		
6a ^{a)}	810.9	10a ^{a)}	805.0		
6b ^{a)}	816.0	10b ^{a)}	810.2		

a) 测试使用的溶剂为 DMSO- d_6 ; b) 测试使用的溶剂为 CDCl_3

表 4 双氨基酸五配位氢磷烷 (3a~10b) 与四配位磷化合物 (15~22) 的 ${}^1J_{\text{P-N}}$ 实验测试数据

化合物	${}^1J_{\text{P-N}}(\text{Hz})$	化合物	${}^1J_{\text{P-N}}(\text{Hz})$	化合物	${}^1J_{\text{P-N}}(\text{Hz})$
3a ^{a)}	35.0	7a ^{a)}	32.9	15 ^{b)}	42.4
3b ^{b)}	32.7	7b ^{a)}	31.0	16 ^{b)}	42.3
4a ^{a)}	34.9	8a ^{a)}	32.9	17 ^{b)}	42.3
4b ^{b)}	32.7	8b ^{a)}	30.9	18 ^{b)}	42.0
5a ^{a)}	32.4	9a ^{a)}	34.5	19 ^{b)}	40.1
5b ^{a)}	28.4	9b ^{a)}	33.7	20 ^{b)}	40.8
6a ^{a)}	32.3	10a ^{a)}	34.6	21 ^{b)}	40.7
6b ^{a)}	28.6	10b ^{a)}	33.6	22 ^{b)}	41.0

a) 测试使用的溶剂为 DMSO- d_6 ; b) 测试使用的溶剂为 CDCl_3

示, 实验测试数据表明对于 ${}^1J_{\text{P-H}}$ 耦合常数四配位磷化合物 (图 7) 的数值要小于双氨基酸五配位氢磷烷的 ${}^1J_{\text{P-H}}$ 耦合常数值; 而对于 ${}^1J_{\text{P-N}}$ 耦合常数四配位磷化合物的数值却大于双氨基酸五配位氢磷烷的 ${}^1J_{\text{P-N}}$ 耦合常数值.

1J 耦合常数的影响因素没有 3J 以及长程耦合 (例如: 4J) 的影响因素那么复杂, 并不涉及到空间角度的问题, 而更多的与成键并产生自旋-自旋耦合的两个原子核本身以及它们之间化学键的性质有关. 为了更好地对上述实验测试结果进行解释, 这里借助了量子化学计算的方法对其进行模拟计算, 并进行进一步的分析.

关于 ${}^1J_{\text{P-X}}$ 耦合常数的研究, Gorenstien 等人^[19] 对其进行了系统的总结, 如果在 ${}^1J_{\text{P-X}}$ 耦合常数中 Fermi Contact (FC) Spin-Spin Coupling 对整体耦合常数贡献最大, 则 ${}^1J_{\text{P-X}}$ 主要会受到 P-X 化学键成键 P 原子和 X 原子的 s 轨道电子云密度的影响, 两个原子核的 s% 比例增加, ${}^1J_{\text{P-X}}$ 耦合常数的数值也随之增加. 并归纳出了相应的公式, 如下所示:

$${}^1J_{\text{P-X}} = \frac{A\alpha_{\text{P}}^2\alpha_{\text{X}}^2}{1+S_{\text{P-X}}^2} + B$$

参数: A 和 B 为常数; α_{P}^2 和 α_{X}^2 表示 P 原子

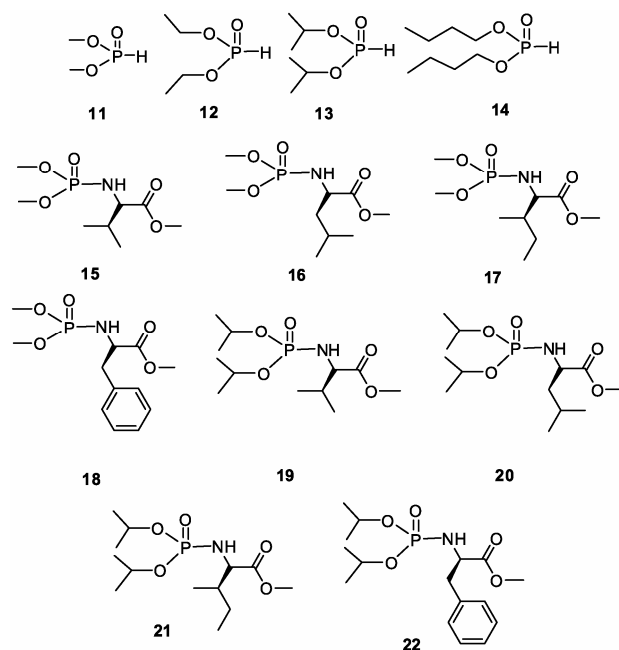


图 7 化合物结构 11~22

和 X 原子上的 s 轨道所占比例; S_{P-X} 为 P-X 键的重叠因子.

其中 s 轨道所占比例主要取决于 P 原子和 X 原子的杂化轨道形式, 如果杂化轨道中 s% 的比例大, 则 ${}^1J_{P-X}$ 耦合常数数值也相应的比较大, 反之亦然.

应用上述结论并结合四配位磷化合物和双氨基酸五配位氢膦烷 ${}^1J_{P-H}$ 和 ${}^1J_{P-N}$ 耦合常数的实验测试和量子化学理论计算结果对其结构进行分析, 结果如下:

四配位磷化合物二烷氧基亚磷酸酯 (11~14) 和 N-磷酸化氨基酸甲酯 (15~22) 中的磷原子都是以 sp^3 的杂化形式与其他原子成键. 对于双氨基酸五配位氢膦烷的构型前面已经验证了它属于三角双锥的结构, 并且 H 原子和 2 个 N 原子处于三角双锥的平面上, 五配位的磷原子在三角双锥构型中以 $sp^3d_{(z^2)}$ 的杂化轨道形式参与成键, 其中在平面方向上杂化轨道相当于 sp^2 的杂化形式.

当 P-X 中 X 为 H 时, 由于氢原子仅含有 s 电子, 在四配位磷化合物和双氨基酸五配位氢膦烷中的贡献一样, 所以对于四配位磷化合物和双氨基酸五配位氢膦烷 ${}^1J_{P-H}$ 耦合常数的差异主要在磷原子的杂化形式上. 在四配位磷化合物中磷原子属于 sp^3 杂化形式, s% 约为 25%; 在双氨基酸五配位氢膦烷的三角双锥构型中平面方向上磷原子属于 sp^2 杂化形式, s% 约为 33.3%, 因此对于 P-H 键, 四配位磷化合物中的 P 原子核所参与成键的 s 轨道比例要小于双氨基酸五配位氢膦烷中的 P 原子核所参与成键的 s 轨道比例, 所以 ${}^1J_{P-H}$ 耦合常数在四配位磷化合物中小于在双氨基酸五配位氢膦烷中的数值, 这与实验测试结果以及量子化学计算结果相一致.

当 P-X 中 X 为 N 时, 因为 N 原子除了含有 s 电子以外还含有 p 电子, 所以并没有像氢原子那么简单, 在对 P-N 键进行分析时要同时考虑 P 原子和 N 原子两个原子核的影响. N 原子在 N-磷酸化氨基酸甲酯中属于 sp^3 的杂化形式, 因此, 在四配位磷化合物中 P 原子和 N 原子的杂化形式均为 sp^3 (s% 约为 25%), 然而双氨基酸五配位氢膦烷中 P 原子和 N 原子的杂化形式均为 sp^2 (s% 约为 33.3%). 如果按照 Gorenstien 等人的研究结果, 对于 ${}^1J_{P-N}$ 耦合常数四配位磷化合物应该小于双氨基酸五配位

氢膦烷, 但实验测试结果以及量子化学计算结果均表明 ${}^1J_{P-N}$ 耦合常数四配位磷化合物大于双氨基酸五配位氢膦烷. 更深入地对双氨基酸五配位氢膦烷的结构进行分析, 结合 ${}^4J_{H-C-N-P-H}$ 耦合常数研究时的结论, 认为 P-N 键之间存在着双键的性质, N 原子核上的孤对 p 电子可以向磷原子的空轨道提供电子参与成键, 使得 P-N 键之间的 p 轨道比例上升, 相对的降低了 P-N 键之间两核的 s% 比例. 因为 N 原子提供的是孤对 p 电子, 并未参与杂化, 同时该作用比较强, 使得 s% 的比例下降到小于 25%, 因此实验测试结果和量子化学计算结果均表现出 ${}^1J_{P-N}$ 耦合常数在四配位磷化合物中反而大于在双氨基酸五配位氢膦烷中的数值.

3.3 X-ray

本实验室通过 X 射线单晶衍射技术对获得单晶结构的单一构型化合物进行解析, 借助配位化学的命名规则, 通过 Δ 和 Λ 对五配位中心磷原子的绝对构型进行定义, 同时确定出双氨基酸五配位氢膦烷部分化合物的绝对构型. 然后通过圆二色光谱法以及 H NMR 的特征信号 (PH) 对这些化合物的绝对构型进行关联, 进而获得 16 个双氨基酸五配位氢膦烷的绝对构型.

首先, 借鉴配位化学的命名规则, 我们用 Λ 和 Δ 对双氨基酸五配位氢膦烷中心磷原子的绝对构型进行确定.

在配位化学领域中, 五配位原子通常呈现出三角双锥和四方锥两种构型, 以螺环的结构为例介绍其绝对构型的确定. 如图 8(a) 所示, 在五配位原子

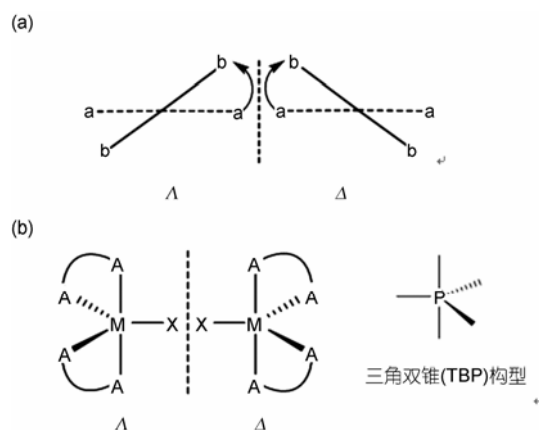


图 8 Λ 和 Δ 命名方法定义五配位中心原子绝对构型示意图

周围, 将与中心原子成键连接成环的两侧分别用相同的字母 a 和 b 表示 (无论实际是何原子与之成键), 然后进行投影 (投影的方向不需要指定), 如果从下方螺环到上方螺环是按照逆时针方向则中心原子定义为 Λ 构型, 如果从下方螺环到上方螺环是按照顺时针方向则中心原子定义为 Δ 构型^[9, 10].

利用 Λ 和 Δ 命名规则确定五配位化合物中心原子的绝对构型相对比较直观和简单. 在 **3a~10b** 这 16 个单一构型的化合物中, 共计获得了 8 个单晶结构, 其中 **3a/4a**, **7a/8a**, **7b/8b**, **9a/10a** 每两个互为对映异构体的关系.

对这 8 个化合物的晶体进行 X 射线单晶衍射测试并对其结构解析确定该类化合物中心磷原子属于三角双锥的构型, H 原子和两个 N 原子在平伏键上, 两个 O 原子在直立键上. 参照统计出的晶体参数数据发现, 在磷原子周围, N(4)–P(5)–N(9) 的键角接近于 120° , 而 N(4)–P(5)–O(1)、N(4)–P(5)–O(6)、N(9)–P(5)–O(1) 和 N(9)–P(5)–O(6) 的键角都接近于 90° . 结合图 8 所示的命名规则, 这里可以方便的将晶体结构中心磷原子的绝对构型确定出来, 对于氨基酸 α -位碳原子的绝对构型, 可以通过原料来直接确定. 在合成双氨基酸五配位氢膦烷的过程中反应体系的温度始终控制在 0°C 以下, 此时氨基酸 α -位碳原子的绝对构型不具备构型翻转的条件, 绝对构型应该保持不变. 虽然晶体结构不能绝对可靠的确定出碳原子等轻原子的绝对构型, 但是对已获得的这些晶体进行分析后发现, 它们结构中 α -位碳原子的绝对构型均和原料氨基酸 α -位碳原子的绝对构型相一致, 从而验证上述氨基酸 α -位碳原子在反应过程中绝对构型保持不变.

综上所述, 如表 5 所示, 此时可以将已获得单晶的双氨基酸五配位氢膦烷中所有手性原子的绝对构型都确定出来.

在手性分子绝对构型的解析中, 采用 X 射线单晶衍射法进行单晶结构分析是确定其绝对构型唯一完全可靠的方法, 但这一方法要求被测化合物必须

表 5 单晶衍射法确定双氨基酸五配位氢膦烷绝对构型

产物	绝对构型	产物	绝对构型
3a	(A_P, S_C, S_C)	4a	(Δ_P, R_C, R_C)
7a	(A_P, S_C, S_C)	8a	(Δ_P, R_C, R_C)
7b	(Δ_P, S_C, S_C)	8b	(A_P, R_C, R_C)
9a	(A_P, S_C, S_C)	10a	(Δ_P, R_C, R_C)

培养成理想的单晶或能够转变为获得合适单晶的化合物, 对晶体的质量有严格要求; 利用 X-射线单晶衍射法直接确定绝对构型, 然后结合已知绝对构型的手性化合物进行相关联的间接方法来确定其他化合物的绝对构型已经成为立体化学研究中确定构型的重要手段.

3.4 固体 CD

本节对双氨基酸五配位氢膦烷的固体 CD 光谱进行测试, 通过 Cotton 效应对它们的绝对构型进行关联, 从而获得全部化合物中手性原子的绝对构型^[20].

3a~4b 化合物绝对构型的关联: 在双缬氨酸五配位氢膦烷的四种构型中, **3a** 和 **4a** 的绝对构型已经通过晶体数据确定出来 [**3a** (A_P, S_C, S_C), **4a** (Δ_P, R_C, R_C)] (图 9). 两者的固体 CD 光谱也呈现出非常完美的镜面对称 (图 10), 从而再一次证明了两者的

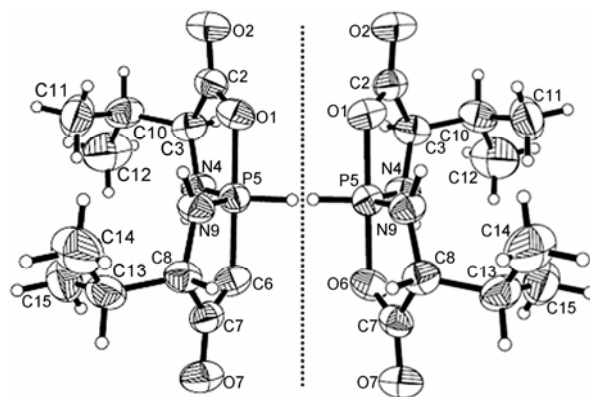


图 9 双缬氨酸五配位氢膦烷 (A_P, S_C, S_C) 构型 **3a** (左) 和 (Δ_P, R_C, R_C) 构型 **4a** (右) 的三维晶体结构图. (椭球的概率 50%)

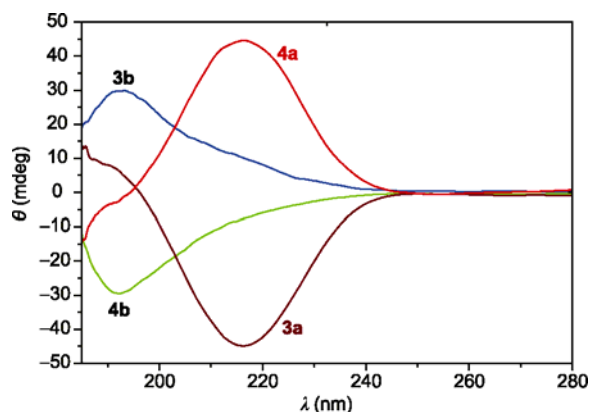


图 10 双缬氨酸五配位氢膦烷 **3a~4b** 固体 CD 光谱

互为对映异构体的关系. 对于 **3a** 和 **3b** 两种构型, 固体 CD 光谱的测试结果表明, **3a** 表现出负的 Cotton 效应, 而 **3b** 表现出正的 Cotton 效应, 该现象说明 **3a** 和 **3b** 分子中肯定有原子的绝对构型不同, 均由 L-缬氨酸合成并分离获得, 前面通过合成条件及晶体结构分析已经证实氨基酸 α -位碳原子的手性保持不变, 因此两种构型中 α -位碳原子的绝对构型均为 *S*, 此时可以推断出 **3a** 和 **3b** 分子中的中心磷原子绝对构型相反, 进而通过 **3a** 晶体结构的绝对构型推测出 **3b** 的中心磷原子绝对构型为 Δ_P , 即 **3b** 的绝对构型为 (Δ_P, S_C, S_C) . 与之类似通过 **4a** 的晶体数据可以将 **4b** 的绝对构型关联出来 (Δ_P, R_C, R_C) .

5a~6b 化合物绝对构型的关联: 双亮氨酸五配位氢膦烷的 4 种构型 (**5a~6b**), 因为氨基酸侧链较长柔性较大的缘故, 培养晶体时均获得针状物, 无法满足 X 射线单晶衍射的测试要求, 因此只能通过关联的方法来确定绝对构型. 首先对它们的结构进行分析, 亮氨酸与缬氨酸两者在结构上相差一个 $-\text{CH}_2$ 基团, 并且 $-\text{CH}_2$ 属于饱和基团在 CD 光谱中不属于生色团, 所以理论上 **3a~4b** 与 **5a~6b** 这 8 个化合物中手性原子的绝对构型相同时对应的固体 CD 光谱所表现出的 Cotton 效应也应该是相似的. 如图 10 和 11 所示, 实际测试获得的固体 CD 光谱与推测相一致, 手性原子绝对构型相同的化合物固体 CD 曲线表现出很好的相似性, 因此可以通过 **3a~4b** 的绝对构型推测出 **5a~6b** 的绝对构型: **5a** (Δ_P, S_C, S_C) , **5b** (Δ_P, S_C, S_C) , **6a** (Δ_P, R_C, R_C) , **6b** (Δ_P, R_C, R_C) .

7a~8b 化合物绝对构型的关联: 双苯甘氨酸五配位氢膦烷的 4 种构型 (**7a~8b**) 均获得了晶体结构,

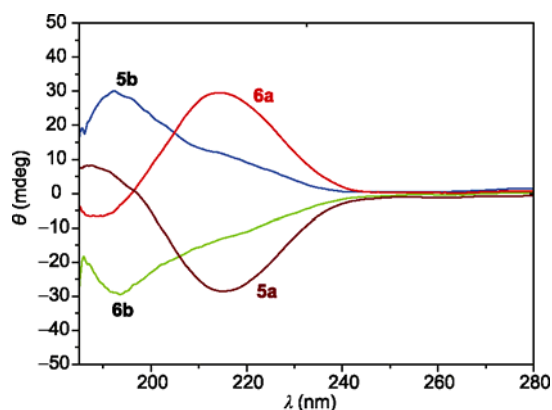


图 11 双亮氨酸五配位氢膦烷 **5a~6b** 固体 CD 光谱

章节 3.3 中已经把它们绝对构型确定出来, 本节固体 CD 的测试结果表明, **7a/8a** 和 **7b/8b** 固体 CD 光谱呈现出很完美的镜面对称 (图 12), 从光谱学角度再一次证明了它们互为对映异构体的关系.

9a~10b 化合物绝对构型的关联: 双苯丙氨酸五配位氢膦烷的 4 种构型 **9a~10b** 的情况和 **3a~4b** 很类似, **9a** 和 **10a** 通过获得的晶体结构确定出绝对构型 [**9a** (Δ_P, S_C, S_C) , **10a** (Δ_P, R_C, R_C)]. 根据固体 CD 光谱的 Cotton 效应及合成过程中苯丙氨酸 α -位碳原子手性保持不变的结论, 可以通过 **9a** 和 **10a** 构型研究的结果将 **9b** 和 **10b** 的绝对构型关联出来 (图 13): **9b** (Δ_P, S_C, S_C) , **10b** (Δ_P, R_C, R_C) .

通过晶体结构确定出部分化合物的绝对构型, 再结合固体 CD 光谱, 可以将双氨基酸五配位氢膦烷所有分子中手性原子的绝对结构都确定出来 (表 6). 固体 CD 光谱关联法确定出的各绝对构型发现, 它们的固体 CD 信号具有一定的规律性, 其中

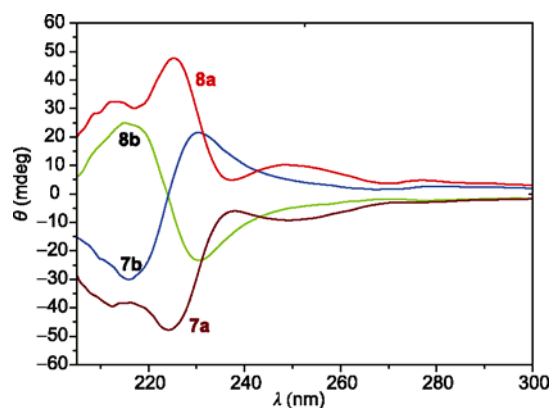


图 12 双苯甘氨酸五配位氢膦烷 **7a~8b** 固体 CD 光谱

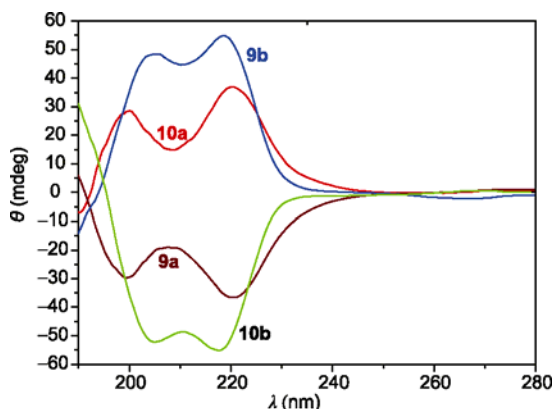


图 13 双苯丙氨酸五配位氢膦烷 **9a~10b** 固体 CD 光谱

表 6 固体 CD 关联双氨基酸五配位氢磷烷绝对构型

产物	固体 CD 信号	绝对构型	产物	固体 CD 信号	绝对构型
3a*	-	(A_P, S_C, S_C)	4a*	+	(A_P, R_C, R_C)
3b	+	(A_P, S_C, S_C)	4b	-	(A_P, R_C, R_C)
5a	-	(A_P, S_C, S_C)	6a	+	(A_P, R_C, R_C)
5b	+	(A_P, S_C, S_C)	6b	-	(A_P, R_C, R_C)
7a*	-	(A_P, S_C, S_C)	8a*	+	(A_P, R_C, R_C)
7b*	-(205~225nm) +(225~260nm)	(A_P, S_C, S_C)	8b*	+(205~225nm) -(225~260nm)	(A_P, R_C, R_C)
9a*	-	(A_P, S_C, S_C)	10a*	+	(A_P, R_C, R_C)
9b	+	(A_P, S_C, S_C)	10b	-	(A_P, R_C, R_C)

中心磷原子的绝对构型对该类型化合物固体 CD 光谱的 Cotton 效应具有主要的影响作用。

双缬氨酸五配位氢磷烷 **3a~4b** 和双亮氨酸五配位氢磷烷 **5a~6b** 中, 氨基酸侧链都是饱和脂肪链, 固体 CD 光谱的 Cotton 效应主要受到中心磷原子绝对构型的影响, 氨基酸 α -位手性碳原子的影响比较小。当中心磷原子的绝对构型是 A_P 时, 表现上表现出正的 Cotton 效应, 当中心磷原子的绝对构型是 A_P 时, 表现上表现出负的 Cotton 效应, 无论氨基酸 α -位碳原子的绝对构型是 R 还是 S 。对于双苯甘氨酸五配位氢磷烷 **7a~8b** 并没有上述的规律性, 对其结构进行分析后认为, 相比 **3a~6b** 而言, 在 **7a~10b** 结构中都含有苯环属于强的生色团; 并且在 **7a~8b** 中苯环与氨基酸的 α -手性碳原子直接相连成键, 因此受到 α -位碳原子的手性影响也比较大, 中心磷原

子与氨基酸 α -位手性碳原子的绝对构型共同作用对苯环产生影响, 所以固体 CD 光谱表现出特殊的形式。

而对于双苯丙氨酸五配位氢磷烷 **9a~10b** 结构中的苯环与氨基酸的 α -位手性碳原子之间相隔了一个 $-\text{CH}_2$ 基团, 受到 α -位手性碳原子的影响比 **7a~8b** 要小很多, 但由于苯环属于强的生色团, 所以 α -位手性碳原子对苯环还是存在着影响。因此 **9a~10b** 的固体 CD 信号也是受到中心磷原子和氨基酸 α -位手性碳原子绝对构型的共同影响, 但光谱形式与前面所述都不相同, 从固体 CD 光谱的 Cotton 效应来看, 它受到中心磷原子绝对构型的影响更大, 在谱图表现出的规律上与 **3a~6b** 具有一定的一致性。

4 总结

本论文以左旋和右旋的氨基酸为原料, 合成并分离了 16 个双氨基酸五配位氢磷烷的立体异构体, 并充分发挥各种立体化学研究方法的优点, 发现对映异构体的固体 CD 谱图呈现镜面对称吸收, 且有相同的 $^1\text{H NMR}$ 。而非对映异构体的 NMR 氢谱存在较大的差异, 如 $^1J_{\text{P-X}}$ 和 $^4J_{\text{H-C-N-P-H}}$ 的耦合常数不同; 最后运用量子化学理论计算的方法对实验测试获得的数据进行合理的解释。

致谢 本工作得到国家自然科学基金重点项目(20732004)、国家自然科学基金面上项目(青年基金)(20805037)和国家自然科学基金面上项目(20972130)的资助, 特此一并致谢。

参考文献

- Ji GJ, Xue CB, Zeng JN, Li LP, Chai WG, Zhao YF. Synthesis of *N*-(diisopropoxyphosphoryl)amino acids and peptides. *Synth Stuttg*, 1988, (6): 444—448
- Li YM, Yin YW, Zhao YF. Phosphoryl group participation leads to peptide formation from *N*-phosphorylamino acids. *Inter J Pept Prot Res*, 1992, 39(4): 375—381
- Zhao Y, Ju Y, Li Y, Wang Q, Yin Y, Tan B. Self-activation of *N*-phosphoamino acids and *N*-phosphodipeptides in oligopeptide formation. *J Pept Prot Res*, 1995, 45(6), 514—518; Fu H, Li ZL, Zhao YF, Tu GZ. Oligomerization of *N,O*-bis(trimethylsilyl)- α -amino acids into peptides mediated by *o*-phenylene phosphorochloridate. *J Am Chem Soc*, 1999, 121(2): 291—295
- Lin CX, Li YM, Cheng CM, Han B, Wan R, Feng YB, Zhao YF. Penta-coordinate phosphorous compounds and biochemistry. *Sci China Ser B Chem*, 2002, 45(4): 337—348
- Li YM, Zhao YF. The bioorganic chemical reactions of *N*-phosphoamino acids without side chain functional group participated by phosphoryl group. *Phosp Sulf Rel Elem*, 1993, 78(1): 15—21
- Li YC, Tan B, Zhao YF. Phosphoryl transfer reaction of phospho-histidine. *Heter Chem*, 1993, 4(4): 415—419
- Xue CB, Yin YW, Zhao YF. Studies on phosphoserine and phosphothreonine derivatives: *N*-diisopropoxyphosphoryl-serine and

- threonine in alcoholic media. *Tetrahedron Lett*, 1988, 29(10): 1145—1148
- 8 李武, 赵玉芬. 分子马达五配位磷化学结构分析. 高等学校化学学报, 2004, 25: 2048—2050
 - 9 Westheimer FH. Pseudo-rotation in the hydrolysis of phosphate esters. *Acc Chem Res*, 1968, 1(3): 70—78
 - 10 Ramirez F. Oxyphosphoranes. *Acc Chem Res*, 1968, 1(6): 168—174
 - 11 Swamy KCK, Kumar NS. New features in pentacoordinate phosphorus chemistry. *Acc Chem Res*, 2006, 39(5): 324—333
 - 12 Gololobov YG, Gusar NI, Chaus MP. Reactions of trivalent phosphorus compounds with azides containing a mobile H-atom: A conception of phosphazo-compound spirocyclization mechanism. *Tetrahedron*, 1985, 41(4): 793—799
 - 13 Zaloom J, Calandra M, Roberts DC. A new synthesis of peptides from azides and unactivated carboxylic acids. *J Org Chem*, 1985, 50(14): 2601—2603
 - 14 Abd-Ellah IM, Ibrahim EHM, El-khazander AN. Studies in cyclodiphosphazanes: Some reactions of hexachlorocyclodi-phosphazanes(I) with amino acids. *Phosp Sulf Rel Elem*, 1987, 31(1): 13—18
 - 15 Garrigues B, Munoz A, Koenig M, Sanchez M, Wolf R. Spirophosphoranylation d'[alpha]-aminoacides--I: Preparation et tautomerie. *Tetrahedron*, 1977, 33(6): 635—643
 - 16 Munoz A, Garrigues B, Wolf R. preparation de composes du phosphore tri-et pentacoordinate a partir d'hydroxyacides et d'aminoacides. *Phosp Sulf Rel Elem*, 1978, 4(1): 47—52
 - 17 Garrigues B, Munoz A, Mulliez M. Hydrolyse et alcoolise de spirophosphoranes contenant le ligand α -aminoacide. *Phosp Sulf Rel Elem*, 1980, 9(2): 183—188
 - 18 Hou JB, Zhang H, Guo JN, Liu Y, Xu PX, Zhao YF, Blackburn GM. Chirality at phosphorus in pentacoordinate spirophosphoranes: stereochemistry by X-ray structure and spectroscopic analysis. *Org Biomol Chem*, 2009, 7(15): 3020—3023
 - 19 Gorenstein DG. *Phosphorus-31 NMR Principles and Applications*. London: Academic Press. Inc. 1984
 - 20 Hou JB, Tang G, Guo JN, Liu Y, Zhang H, Zhao YF. Stereochemistry of chiral pentacoordinate spirophosphoranes correlated with solid-state circular dichroism and H-1 NMR spectroscopy. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2009, 20(11): 1301—1307

New feature in the chiral bisamino acyl pentacoordinate spirophosphoranes

ZENG ZhiPing¹, HOU JianBo¹, ZHANG Hui¹ & ZHAO YuFen^{1,2}

¹ Department of Chemistry, College of Chemistry and Chemical Engineering, Xiamen University, Xiamen 361005, China

² Key Laboratory of Bioorganic Phosphorus Chemistry and Chemical Biology; Department of Chemistry, Tsinghua University, Beijing 100084, China

Abstract: Pentacoordinate phosphorus compounds as intermediates or transition state species are proposed in numerous biological processes. In this thesis, sixteen isomers of chiral bisamino acyl pentacoordinate spirophosphoranes derived from L- or D-amino acids were synthesized and separated, respectively. To investigate the stereochemistry of chiral bisamino acyl pentacoordinate spirophosphoranes systematically, these isomers were characterised by nuclear magnetic resonance (NMR), single crystal X-ray diffraction, circular dichroism (CD), and the theoretical calculation of quantum chemistry.

Keyword: pentacoordinate phosphorus, amino acids, absolute configuration