

学校编码: 10384
学号: 20520081151674

分类号_____ 密级_____
UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

手性氨基酸五配位双螺环磷烷 (P-AAs) 的合成、表征
及其非对映体互变热动力学研究

Synthesis, Characterization and Studies on Thermokinetics of the
Diastereomeric Transfer of Chiral Pentacoordinate Spirobicyclic
Aminoacylphosphoranes (P-AAs)

胡晓梅

指导教师姓名: 赵玉芬 教授

专业名称: 有机化学

论文提交日期: 2011 年 6 月

论文答辩时间: 2011 年 6 月

学位授予日期: 年 月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2011 年 6 月

**Synthesis, Characterization and Studies on
Thermokinetics of the Diastereomeric Transfer of
Chiral Pentacoordinate Spirobicyclic
Aminoacylphosphoranes (P-AAs)**

Dissertation Submitted to

Xiamen University

In partial fulfillment of the requirement

for the degree of

Master of Natural Science

By

Xiaomei Hu

(Organic Chemistry)

Dissertation Supervisor: **Prof. Yufen Zhao**

Department of Chemistry, Xiamen University

June, 2011

厦门大学学位论文原创性声明

兹提交的学位论文，是本人在导师指导下独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考的其他个人或集体的研究成果，均在文中以明确方式标明。

本人依法享有和承担由此论文产生的权利和责任。

声明人（签名）：

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人完全了解厦门大学有关保留、使用学位论文的规定。厦门大学有权保留并向国家主管部门或其指定机构送交论文的纸质版和电子版，有权将学位论文用于非赢利目的的少量复制并允许论文进入学校图书馆被查阅，有权将学位论文的内容编入有关数据库进行检索，有权将学位论文的标题和摘要汇编出版。保密的学位论文在解密后适用本规定。

本学位论文属于

- 1、保密（ ），在 年解密后适用本授权书。
- 2、不保密（ ）

（请在以上相应括号内打“√”）

作者签名：

导师签名：

日期： 年 月 日

目 录

中文摘要

英文摘要

符号缩写表

第一章 绪论	1
1.1 五配位烷氧磷烷的合成	1
1.1.1 五配位磷化合物的首次合成	1
1.1.2 五配位磷化合物的合成方法	2
1.1.2.1 由三配位磷化合物合成	2
1.1.2.2 由四配位磷化合物合成	3
1.1.2.3 由五配位磷化合物合成	3
1.1.3 五配位磷化合物的合成进展概述	3
1.2 生命过程中的五配位磷化合物及 α -氨基酸	4
1.2.1 生命过程中的五配位磷化合物	4
1.2.2 生命过程中的 α -氨基酸	6
1.3 五配位磷化合物在合成上的应用	7
1.4 五配位烷氧磷烷的结构特点与性质	8
1.5 ESI-MS 分析质谱	9
1.6 核磁共振应用简介	10
1.7 圆二色光谱	11
1.8 硕士学位论文研究内容的提出	12
参考文献	13

第二章 氨基酸五配位双螺环磷烷 (P-AAs) 的合成分离及绝对构型的确定 20

2.1 引言	20
2.2 P-AAs 的合成方法	21
2.3 P-AAs 的合成与分离纯化	22
2.3.1 实验试剂及仪器	22
2.3.2 氨基酸五配位磷 P-AAs 的合成	22
2.3.3 P-AAs 的分离纯化	23
2.4 P-AAs 的表征及绝对构型确定	24
2.4.1 五配位双螺环磷烷的手性定义	25
2.4.2 NMR 表征	25
2.4.3 XRD 单晶衍射	30
2.4.3.1 单晶的培养	30
2.4.3.2 部分化合物的晶体数据	31
2.4.3.2.1 P-(L)Ile (Δ_P, S_C) 构型 1b 的晶体数据	32
2.4.3.2.2 P-(L)Val (Δ_P, S_C) 构型 2b 的晶体数据	33
2.4.3.2.3 P-(D)Val (Δ_P, R_C) 构型 3b 的晶体数据	35
2.4.3.2.4 P-(L)PhGly (Δ_P, S_C) 构型 6b 的晶体数据	37
2.4.3.2.5 P-(D)PhGly (Δ_P, R_C) 构型 7b 的晶体数据	38
2.4.4 P-AAs 绝对构型的 NMR 关联	40
2.5 本章小结	43
参考文献	44
第三章 氨基酸五配位双螺环磷烷 (P-AAs) 的正离子模式电喷雾质谱	
(ESI-MS ⁿ) 研究	45
3.1 引言	45
3.2 实验部分	45
3.2.1 试剂及样品准备	45
3.2.2 ESI-MS 及 ESI-MS/MS 质谱分析条件	46

3.2.3 理论计算.....	46
3.3 P-AAs 加氢正离子 ESI-MS² 裂解规律研究	46
3.3.1 加氢正离子 ESI-MS ² 分析.....	46
3.3.2 机理讨论.....	49
3.4 P-AAs 加钠正离子 ESI-MS² 裂解规律研究	51
3.4.1 加钠正离子 ESI-MS ² 分析.....	51
3.4.2 机理讨论.....	53
3.5 本章小结	54
参考文献	54
第四章 氨基酸五配位双螺环磷烷 (4a, 4b) 的热动力学性质研究	57
4.1 引言	57
4.2 常温条件下 4a, 4b 的稳定性研究.....	58
4.2.1 实验部分.....	58
4.2.1.1 仪器与试剂.....	58
4.2.1.2 实验方法.....	58
4.2.2 实验结果与讨论.....	58
4.2.2.1 实验初步结果.....	58
4.2.2.2 动力学参数及反应级数的确定.....	59
4.3 P-(L)Phe 的溶剂效应.....	61
4.3.1 实验部分.....	61
4.3.1.1 仪器与试剂.....	61
4.3.1.2 实验方法.....	62
4.3.2 实验结果与讨论.....	62
4.3.2.1 实验初步结果.....	62
4.3.2.2 丙酮溶剂中五配位磷化合物 4a', 4b' 的结构确定.....	64
4.3.2.3 反应级数及反应速率常数的测定.....	66
4.4 变温核磁研究 P-(L)Phe 的热动力学性质	68

4.4.1 实验部分	68
4.4.1.1 仪器与试剂	68
4.4.1.2 实验方法	69
4.4.2 结果与讨论	69
4.4.2.1 实验初步结果	69
4.4.2.2 反应级数的确定	70
4.4.2.3 热力学参数的求算	71
4.5 P-Phe 的立体化学异构机理	72
4.5.1 氯仿溶剂发生了 4a, 4b 的互变异构	73
4.5.2 丙酮溶剂发生了 4a、4b、4a'、4b'的互变异构	74
4.5.3 4a、4b、4a'、4b'异构的四配位内盐中间体过程	74
4.6 本章小结	74
参考文献	76
第五章 氨基酸五配位双螺环磷烷的圆二色光谱分析及绝对构型关联	80
5.1 引言	80
5.2 实验过程	80
5.2.1 主要仪器与试剂	80
5.2.2 实验步骤	81
5.2.2.1 固体 UV-vis 透射光谱及固体 CD 光谱的测定	81
5.2.2.2 溶液 CD	81
5.3 结果与讨论	82
5.3.1 系列五配位磷 P-AAs 的固体 CD, 溶液 CD 光谱及其绝对构型关联	82
5.3.2 固体吸收测定结果及分析	83
5.3.3 不同浓度 P-AAs 固体 CD 光谱分析	85
5.3.4 溶液 CD 研究五配位磷化合物在溶液中的构型转变	87
5.4 本章小结	88
参考文献	89

第六章 总结	90
附录 I 论文图表索引.....	93
附录 II 引用文献化合物结构索引	97
附录 III 论文中合成化合物结构索引	100
附录 IV 部分化合物谱图.....	102
攻读硕士学位期间发表的论文	112
致 谢	113

Contents

Abstract in Chinese

Abstract

Abbreviation

Chapter 1 Prolegomenon	1
1.1 Synthesis of Pentacoordinate Phosphoranes	1
1.1.1 First Synthesis of Pentacoordinate Phosphoranes.....	1
1.1.2 Synthetic Methods for Pentacoordinate Phosphoranes.....	2
1.1.2.1 Synthesis from Three-coordinate Phosphorus.....	2
1.1.2.2 Synthesis from Four-coordinate Phosphorus.....	3
1.1.2.3 Synthesis from Pentacoordinate Phosphorus.....	3
1.1.3 Current Synthetic Development of the Pentacoordinate Phosphoranes.....	3
1.2 Pentacoordinate Phosphorus and α-Amino Acid in Biological System ..	4
1.2.1 Pentacoordinate Phosphorus in Biological System.....	4
1.2.2 α -Amino Acid in Biological System.....	6
1.3 Applications of Pentacoordinate Phosphorus in Synthesis	7
1.4 Structural Characteristics of Pentacoordinate Phosphoranes	8
1.5 ESI-MS	9
1.6 Applications of NMR	10
1.7 Circular Dichroism	11
1.8 Raise and Design of Main Content for Dissertation	12
References	13
Chapter 2 Synthesis, Purification and Characterization of P-AAs	20

2.1 Introduction	20
2.2 Synthetic Methods for P-AAs	21
2.3 Synthesis and Purification for P-AAs	22
2.3.1 Instrument and Reagent	22
2.3.2 Synthesis of P-AAs	22
2.3.3 Purifications of P-AAs	23
2.4 Characterizations and Absolute Configurations of P-AAs	24
2.4.1 Chirality Definition of Pentacoordinate Spirobicyclic Aminoacylphosphoranes	24
2.4.2 NMR Characterizations	24
2.4.3 Single Crystal X-ray Diffraction Analysis	30
2.4.3.1 Formations of Crystal	30
2.4.3.2 X-ray Crystallography Data	31
2.4.3.2.1 X-ray Crystallography Data for 1b (Δ_P , S_C)	32
2.4.3.2.2 X-ray Crystallography Data for 2b (Δ_P , S_C)	33
2.4.3.2.3 X-ray Crystallography Data for 3b (Δ_P , R_C)	35
2.4.3.2.4 X-ray Crystallography Data for 6b (Δ_P , S_C)	37
2.4.3.2.5 X-ray Crystallography Data for 7b (Δ_P , R_C)	38
2.4.4 Determinations of the Absolute Configuration of P-AAs Correlated with Nuclear Magnetic Resonance	40
2.5 Conclusion	43
References	44
Chapter 3 Fragmentations of Pentacoordinate Spirobicyclic Aminoacylphosphoranes (P-AAs) by Electrospray Ionization Tandem Mass Spectrometry (ESI-MS/MS)	45
3.1 Introduction	45
3.2 Experiment	45

3.2.1 Materials and Sample Preparation	45
3.2.2 Mass Spectrometric Conditions	46
3.2.3 Computational Methods	46
3.3 Investigation on the ESI-MS² of the Protonated P-AAs	46
3.3.1 Positive-ion ESI-MS ² of the Protonated P-AAs	46
3.3.2 Possible Mechanism for the Formations of Protonated Fragmental Ions	49
3.4 Investigation on the ESI-MS² of the Sodiated P-AAs	51
3.4.1 Positive-ion ESI-MS ² of the Sodiated P-AAs	51
3.4.2 Possible Mechanism for the Formations of Sodiated Fragmental Ions	53
3.5 Conclusion	54
References	54
Chapter 4 Thermokinetics Studies on the Pentacoordinate Spirobicyclic Aminoacylphosphoranes (4a, 4b)	57
4.1 Introduction	57
4.2 Studies on the Stability of 4a, 4b at Normal Temperature	58
4.2.1 Experiment	58
4.2.1.1 Instrument and Reagent	58
4.2.1.2 Experiment Measures	58
4.2.2 Results and Discussion	58
4.2.2.1 Results of Experiment	58
4.2.2.2 Determinations of the Kinetic Parameters and Reaction Order	59
4.3 Solvent Effects of P-(L)Phe	61
4.3.1 Experiment	61
4.3.1.1 Instrument and Reagent	61
4.3.1.2 Experiment Measures	62
4.3.2 Results and Discussion	62
4.3.2.1 Results of Experiment	62

4.3.2.2 Determinations of the Absolute Configurations of 4a', 4b' in Acetone Solvent	64
4.3.2.3 Determinations of Reaction Order and Rate Constants	66
4.4 Studies on Thermokinetics of P-(L)Phe Using Variable Temperature	
NMR	68
4.4.1 Experiment	68
4.4.1.1 Instrument and Reagent	69
4.4.1.2 Experiment Measures	69
4.4.2 Results and Discussion	69
4.4.2.1 Results of Experiment	69
4.4.2.2 Determinations of Reaction Order	70
4.4.2.3 Determinations of the Thermokinetics Parameters	71
4.5 Mechanisms for the Diastereomeric Transfer of P-Phe	72
4.5.1 Interconversions between the Diastereomers 4a and 4b in Chloroform	73
4.5.2 Interconversions between the Diastereomers 4a, 4b, 4a', 4b' in Acetone	74
4.5.3 Mechanisms of Phosphonium Carboxylate Zwitterion Intermediate for Interconversions between the Diastereomers 4a, 4b, 4a', 4b'	74
4.6 Conclusion	74
References	76
Chapter 5 Investigation on the Circular Dichroism Spectra and the Relationship between the Circular Dichroism Spectra and Absolute Configurations of Pentacoordinate Spirobicyclic Aminoacylphosphoranes (P-AAs)	80
5.1 Introduction	80
5.2 Experiment	80
5.2.1 Instrument and Reagent	80

5.2.2 Experiment Measures.....	81
5.2.2.1 The Solid UV-vis Spectra and Solid Circular Dichroism Spectra of P-AAs.....	81
5.2.2.2 Liquid Circular Dichroism Spectra of P-AAs.....	81
5.3 Results and Discussion.....	82
5.3.1 Solid and Liquid Circular Dichroism Spectra of P-AAs.....	82
5.3.2 Solid UV-vis Spectra of P-AAs.....	83
5.3.3 Solid Circular Dichroism Spectra of P-AAs with Different Concentrations.....	85
5.3.4 Investigations on the Interconversions between Diastereomers of P-AAs in Solvent with Circular Dichroism Spectra.....	87
5.4 Conclusion.....	88
References.....	89
Chapter 6 Conclusions.....	90
Appendix I Index of Figures of Tables in This Dissertation.....	93
Appendix II Compounds Quoted in This Dissertation.....	97
Appendix III Compounds Synthesized in This Dissertation.....	100
Appendix IV Spectra of Compounds.....	102
Publications.....	112
Acknowledgement.....	113

摘 要

五配位磷是生命过程中的反应过渡态和中间体, *N*-磷酸化氨基酸自组装成肽也经过五配位磷的中间体, 研究含有 α -氨基酸的五配位磷意义重大, 研究五配位磷化合物立体化学互变异构的热动力学性质有助于进一步揭示生命体内酶的手性催化机理。我们设计合成系列氨基酸五配位双螺环磷烷作为研究生命体内五配位磷化合物的模型。

本论文采用新的一锅法合成系列氨基酸双螺环五配位磷烷 (P-AAs)。由于 P-AAs 非对映异构体容易发生互变, 因此分离十分麻烦。本论文首次结合正相硅胶柱层析法与多次重结晶法成功分离获得 9 种氨基酸双螺环五配位磷非对映异构体。P-AAs 原子数目很多 (特别是芳香碳), 本论文通过核磁、高分辨质谱及 X-射线衍射等手段进行结构鉴定。由于目前仍无法得到 4a、4b、5a、5b 的单晶, 但系列 P-AAs 的 $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ NMR 谱图相似, 本论文结合量子化学计算进一步确定了 $^{31}\text{P}\{\text{H}\}$ NMR 的耦合常数与五配位磷绝对构型的内在关系, 最终关联确定出化合物 4a、5a、4b、5b 的绝对构型。

在研究 P-AAs 的电喷雾质谱碎片裂解反应中发现, $[\text{P-AAs}+\text{H}]^+$ 与 $[\text{P-AAs}+\text{Na}]^+$ 的气相反应性质有很大的不同。在 $[\text{P-AAs}+\text{H}]^+$ 的碎片反应中, (1) 同位素 (^{15}N 和 ^2H) 标记技术与高分辨 FTICR-MSⁿ 在新型离子的结构确定中起了关键性作用, 同时发现了小自由基丢失; (2) 与其它 P-AAs 不同的是 P-Gly, P-Ala 的 P-O 键比 P-N 键更容易断开, 这可能揭示了磷酸转移反应中 P-N, P-O 键的选择性裂解。在 $[\text{P-AAs}+\text{Na}]^+$ 的碎片反应中, P-N 键比 P-O 键更容易断。此外, 应用量子化学方法计算了产物离子及碎片反应的相对吉布斯自由能 (ΔG), 并解释了碎片反应机理。在一定程度上 P-AAs 的 ESI-MSⁿ 可以模型研究磷酸基转移酶活化位点的 P-N, P-O 键裂解。

P-(L)Phe (4a, 4b) 的热动力学性质研究采用核磁共振方法。常温下, 4a, 4b 溶液缓慢互变异构最终平衡, 4a 与 4b 的互变是可逆一级反应, 且其正逆反应速率常数几乎相等。4a 在 8 种不同溶剂中都发生立体化学异构且速率不同; 在苯溶剂中 4a/4b 的平衡比发生了明显变化; 在丙酮中, 四氢呋喃及吡啶溶剂出现了另外两种非对映异构体 4a'与 4b', 且 4a', 4b'在丙酮中的比例最高。在不同温度下, 平衡常数变化不大; 反应速率随温度的变化十分明显; 当温度为 -50°C 时, 体系仍能克服能垒发生假旋转互变异构, 由此可见互变反应能垒不是很高; 同时也求出了 4a, 4b 正逆反应的速率常数及热力学参数 (ΔG^\ddagger : 24 kcal mol⁻¹, ΔH^\ddagger : 21 kcal mol⁻¹)。

P-(L)Phe 非对映异构体在不同溶剂中互变的机理并不相同。氯仿溶剂中的互变异构可能经过 Turnstile 旋转过程；丙酮溶剂中的互变异构可能经过 M3 旋转过程；此外，互变异构过程也可能经过四配位内盐的中间体。

本论文运用固体 CD 光谱 (Circular Dichroism) 研究氨基酸五配位磷化合物 P-AAs 的浓度效应并对其进行绝对构型关联，此外运用溶液 CD 研究 P-Phe 在不同溶剂中的稳定性，发现非对映异构体在溶液中会发生构型互变，最后达到平衡。相同化合物的固体，溶液 CD 光谱并不相同且 Cotton 效应也不完全一样。

由于我们研究的五配位磷化合物含有生命体内的 α -氨基酸，因此这与生命体内磷酰基转移反应的五配位磷中间体更接近。研究五配位磷的立体化学异构，如 P-Phe 在不同溶剂环境中的互变，在一定程度上可以模拟生命体内酶经过的五配位磷过渡态在不同生理环境下发生的手性催化过程，即调控五配位磷 N, O 原子的亲顶性及五配位磷的 Δ/Λ 构型，从而调控催化反应的立体化学选择性。

关键词：氨基酸五配位双螺环磷烷；绝对构型；ESI-MS；热动力学

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库