

学校编码: 10384

分类号\_\_\_\_\_密级\_\_\_\_\_

学号: B200425052

UDC\_\_\_\_\_

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

亚磷酸酯的合成、质谱裂解规律及分子间  
相互作用的初步研究

Synthesis, Spectral Characterization, MS analysis of  
 $\alpha$ -Hydroxyl(amino)phosphonates and Study on  
Molecular Interaction

方 华

指导教师姓名: 赵玉芬 教授

专 业 名 称: 化 学 生 物

论文提交日期: 2007 年 7 月

论文答辩日期: 2007 年 7 月

学位授予日期: 2007 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2007年7月

*Synthesis, Spectral Characterization, MS analysis of  $\alpha$ -Hydroxyl (amino)  
Phosphonates and Study on Molecular Interaction*

*Dissertation Submitted to*

*Xiamen University*

*In partial fulfillment of the requirement*

*for the degree of*

*Doctor of Natural Science*

*By*

*Fang Hua*

*(Chembiology, Organic Chemistry)*

*Dissertation Supervisor: Prof. Yu-Fen Zhao*

*At*

*Department of Chemistry, Xiamen University*

*July, 2007*

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人郑重声明：所呈交的学位论文，是本人在导师的指导下，独立进行科研工作所取得的研究成果。除论文已经注明所引用的内容外，本论文不包括任何其他个人或集体已经发表或撰写过的成果，对本论文作出重要贡献的个人和集体，已经在文章中以明确的方式表明。本人依法享有和承担由此论文而产生的权利和责任。

声明人：\_\_\_\_\_

日 期：\_\_\_\_\_

## 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： \_\_\_\_\_ 日期： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

导师签名： \_\_\_\_\_ 日期： \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

## 中文摘要

$\alpha$ -氨基亚磷酸是天然氨基酸的重要含磷结构类似物，是继氨基酸、氨基磺酸后在生物体内发现的第三类氨基酸。 $\alpha$ -氨基亚磷酸作为天然氨基酸的含磷类似物具有许多重要的生理作用，特别是其中的磷原子具有四面体结构，与羧酸衍生物水解的中间体十分相似，具有抗肿瘤活性、植物生长调节剂、除草、杀菌和抑制酶活性如对高血压蛋白还原酶，HIV 蛋白酶的抑制活性。 $\alpha$ -羟基亚磷酸酯也是一类重要的有机反应中间体，不仅本身具有一定的生物活性，而且还是合成各种亚磷酸酯衍生物的重要中间体，许多由 $\alpha$ -羟基亚磷酸酯合成的亚磷酸酯衍生物也显示了令人瞩目的农药活性及药物活性。

Pudovik 反应即亚磷酸酯与醛的加成反应，是合成 $\alpha$ -羟基亚磷酸酯方便而有效的方法，本论文初次选择氨水作为 Pudovik 反应的碱催化剂，尝试在水溶液中进行 Pudovik 反应。在水相中进行反应操作简单易行，对环境比较友好，经硅胶柱层析纯化得到产物，其产率为 62 - 96 %。

本论文系统地合成了 $\alpha$ -氨基亚磷酸酯 (A)， $\alpha$ -羟基亚磷酸酯 (B)， $\alpha$ -氨基亚磷酸酯衍生物 (C) 和 $\alpha$ -羟基亚磷酸酯衍生物 (D) 等 61 个含磷系列化合物，其中新化合物 31 个，文献未报道的晶体结构 30 个。对它们的  $^1\text{H NMR}$ 、 $^{13}\text{C NMR}$ 、 $^{31}\text{P NMR}$ 、质谱、红外、元素分析等化学谱图作详细表征。由于亚磷酸酯含有 P-C 键，论文采用从头算法计算出 $\alpha$ -羟基(氨基)亚磷酸酯的  $^1J_{\text{CP}}$  自旋偶合常数，计算值  $^1J_{\text{cal}}$  和实验值  $^1J_{\text{exp}}$  基本一致，磷碳之间的一键偶合裂分常数  $^1J_{\text{P-C}}$  在 154 - 168 Hz 之间。并用 X-ray 单晶衍射对所合成 30 个化合物的晶体结构进行详细解释，分别得到它们的晶系、空间群、单胞参数 (a, b, c,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )、单胞体积、化合物密度和衍射指标等晶体参数以及原子坐标、热参数、键长、键角、二面角、分子间氢键、化合物三维结构图和晶体堆积图等相关结构信息。

晶体中以氢键堆积方式主要有两种。一种是 $\alpha$ -氨基亚磷酸酯分子 I 酰胺上的氨基作为氢键给体与分子 II 磷上的氧形成一对氢键，而分子 II 酰胺上的氨基作为氢键给体与分子 I 磷上的氧形成另外一对氢键，这样两个分子由两个氢键结合在一起形成一个“面对面”的单元在晶体的生长方向形成晶体网络。另一种是 $\alpha$ -羟基亚磷酸

酯分子 I 的羟基作为氢键给体与分子 II 磷上的氧形成一对氢键，而分子 II 的羟基作为氢键给体与分子 III 磷上的氧形成另外一对氢键，这样分子间由氢键连在一起形成一串“手拉手”的单元在晶体的生长方向形成晶体网络。而对于其他不含磷杂原子的分子一般以 $\pi$ - $\pi$ 堆积成晶体。

对合成的 $\alpha$ -羟基(氨基)亚磷酸酯及其衍生物进行电喷雾质谱裂解规律的研究：在电喷雾质谱加钠正离子模式下，化合物在失去一个丙烯分子或两个丙烯分子后，会继续失去一个水分子。在 ESI-MS/MS<sup>3</sup> 的质谱中出现了丰富的碎片峰，其中有失去一个二异丙基亚磷酸酯的碎片离子和两个重排离子峰。重排离子是在钠离子的作用下，螯合了磷原子上的氧原子和羰基氧原子形成七员环中间体，使磷原子上的一个氧原子迁移到羰基碳上而生成的取代苯甲酸加钠离子。化合物中烷氧基，磷酰基及 $\alpha$ -位氢的存在对重排起重要作用，论文中又用高分辨质谱和同位素离子峰来证明这些新颖的重排离子峰。

ESI-MS 质谱研究发现了合成的 $\alpha$ -氨基亚磷酸酯衍生物可以与 ATP 分子发生弱相互作用，并形成 1:1 的非共价复合物。荧光光谱研究表明 $\alpha$ -氨基亚磷酸酯衍生物猝灭了 ATP 的荧光，猝灭过程是由于形成了非共价复合物而引起的静态猝灭。并且通过分子动力学模拟方法——构象分析与分子对接，观察到化合物 C7 与 ATP 形成两对氢键，一对是化合物的氨基作为氢键给体与 ATP  $\gamma$  位磷上的氧形成氢键，另一对是腺苷上的氨基作为氢键给体与化合物磷上的氧原子形成氢键。

本论文初步研究了 L-脯氨酸及其衍生物对 Pudovik 反应手性碳原子的不对称选择性影响。考察溶剂体系、碱、反应温度和反应物摩尔比对 $\alpha$ -羟基亚磷酸酯 $\alpha$ 位手性碳原子的不对称选择性影响。

论文中还初步考察了部分 $\alpha$ -氨基(羟基)亚磷酸酯化合物的抗菌和抗 Raji 人淋巴瘤细胞的生物活性，发现它们具有一定的生物活性。

关键词：亚磷酸酯；晶体结构；质谱裂解；相互作用

## ABSTRACT

$\alpha$ -Aminophosphonates, as phosphorus analogs of amino acids, and their derivatives had attracted much attention for their broad biological activities, such as herbicide, antibacterial, enzymatic inhibitor, antiviral and antitumor activities.

Pudovik reaction is a well known reaction for the synthesis of phosphorus ester containing a P-C bond by the addition of aldehyde to phosphonate. In this dissertation, a green chemistry method was tried by using 25 % aqueous ammonia as the base catalyst for the Pudovik reaction. The products were purified by silica gel column chromatography with the yields of 62 - 96 %. The merits of the reaction are the short path of synthesis, aqueous media substituted for the organic phase and easily purification procedure.

The purified products include  $\alpha$ -aminophosphonates (**A**),  $\alpha$ -hydroxyphosphonates (**B**), the derivatives of  $\alpha$ -amino phosphonates (**C**) and the derivatives of  $\alpha$ -hydroxy phosphonates (**D**). Their structures were confirmed by elemental analysis,  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{31}\text{P}$  NMR, MS and IR. The compounds contained P-C bonding with the coupling constant  $^1J_{\text{P-C}}$  154 - 168 Hz, which is consistent with the calculated value. Their antibacterial and antitumor activities were tested in the experiments.

The structures of thirty compounds were determined by X-ray diffractometer. Their crystal parameters such as the crystal system, space group, unit cell dimension ( $a, b, c, \alpha, \beta, \gamma$ ), cell volume and limiting indices were obtained. And the structure information such as atomic coordinates, equivalent isotropic displacement parameters, bond lengths, bond angles, torsion angles, hydrogen bond and packing figures were collected.

These synthesized phosphonate esters were investigated by positive ion electrospray ionization mass spectrometry (ESI-MS) in conjunction with tandem mass spectrometry (MS/MS). It was found that for the sodium adduct there were two novel

rearrangement reactions, in which phosphoryl oxygen atom migrated to the carbonyl carbon and a cleavage occurred at the amide bond, or a benzyl amine fragment was lost and the phosphorus compound was reduced. However, when the methyl group substituted for the isopropyl group, these migrations were inhibited. A possible mechanism was proposed. And the high-resolution mass spectrum was also applied to identify the formula of these novel rearrange fragment ions. These results showed that ESI-MS is an useful tool for structural determination of phosphonate ester.

The ESI-MS technique was also applied to study on the weak non-covalent interaction between ATP and  $\alpha$ -aminophosphonates. In fluorescence experiment, the fluorescence intensity of ATP was quenched with the increasing concentration of  $\alpha$ -aminophosphonates. Molecular modeling also provided the possible interaction model, namely, there are two pairs of hydrogen bond between them.

Furthermore, optical active L-Proline was used as catalysis in Pudovik reaction. The reaction conditions were optimized in different solvent systems, bases, reacted temperature and reactant molar ratio. The enantioselectivity through the derivatives of L-Proline (**G**) is moderate.

**Key Words: Phosphonates; Crystal Structure; ESI-MS/MS; Weak non-covalent interaction**



## 常用英文缩写词

| 缩写式          | 全 称  |
|--------------|--|
| [α]          | Optical rotation 旋光  |
| APCI         | Atomospheric Pressure Chemical Ionization 大气压化学电离  |
| AZT          | 3'-叠氮-3'-脱氧胸苷  |
| Boc          | <i>t</i> -butoxycarbonyl 叔丁氧羰基   |
| CID          | Collision-induced dissociation 碰撞诱导解离  |
| COSY         | Correlated spectroscopy 相关谱  |
| δ            | Chemical shift 化学位移  |
| d            | Doublet 二重峰  |
| d4T          | 2',3'-双脱氢-2',3'-双脱氧胸苷  |
| DBU          | 1,5-diazabicyclo[5,4,0]undecen-5-ene 1,5-二氮杂二环[5,4,0]十一烯-5-邻二苯氯                                |
| dd           | doublet of doublet 双二重峰  |
| DEAD         | diethyl azodicarboxylate 偶氮二羧酸乙酯   |
| DEPH         | diethyl phosphonate 二乙基亚磷酸酯  |
| DEPT         | Distortionless enhancement by polarization transfer 无畸变极化转移增益实验                                |
| DIPPH        | diisopropyl phosphonate 二异丙基亚磷酸酯   |
| DMF          | N, N-dimethylformamide N, N-二甲基甲酰胺   |
| DMPH         | dimethyl phosphonate 二甲基亚磷酸酯   |
| DMSO         | Dimethyl sulfoxide 二甲亚砜  |
| EI           | Electron Impact Ionization 电子轰击电离  |
| ESI-MS       | Electrospray ionization mass spectrometry 电喷雾质谱  |
| FAB-MS       | Fast atom bombardment mass spectrometry 快原子轰击质谱  |
| FAB          | Fast Atom Bombardment 快原子轰击  |
| HMBC         | ( <sup>1</sup> H-detected) heteronuclear multiple-bond correlation (检出 <sup>1</sup> H 的)异核多键相关 |
| HSQC         | ( <sup>1</sup> H-detected) heteronuclear sigle quantum correlation (检出 <sup>1</sup> H) 异核单量子相关 |
| m            | Multiplet 多重峰  |
| MTT          | Methyl Thiazolytetrazolium 甲基四唑蓝 (噻唑蓝)   |
| MALDI        | Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization 基质辅助激光解吸电离   |
| <i>p</i> TSA | <i>p</i> -toluenesulfonate 对甲苯磺酸   |
| PBS          | phosphate-buffered saline 磷酸缓冲液  |
| Raji         | 人 B 淋巴瘤 Raji 细胞  |
| t            | Triplet 三重峰  |
| TOF-MS       | Time of flight mass spectrometry 飞行时间质谱  |
| X-Ray CCD    | 四圆 X-射线衍射仪   |

## 目 录

中文摘要

英文摘要

常用英文缩写符号表

## 第一章 绪 论

|            |  |          |
|------------|--|----------|
| <b>1.1</b> | <b><math>\alpha</math>-氨基亚磷酸酯及其衍生物</b> ..... | <b>1</b> |
| 1.1.1      | Mannich 合成法.....                             | 1        |
| 1.1.2      | 亚胺加成法.....                                   | 3        |
| 1.1.3      | Arbuzov 合成法.....                             | 4        |
| 1.1.4      | 羟基亚磷酸酯法.....                                 | 4        |
| 1.1.5      | 天然氨基酸直接转化法.....                              | 5        |
| <b>1.2</b> | <b><math>\alpha</math>-羟基亚磷酸酯及其衍生物</b> ..... | <b>5</b> |
| 1.2.1      | $\alpha$ -羟基亚磷酸酯的合成.....                     | 6        |
| 1.2.1.1    | 无催化剂热加成法.....                                | 6        |
| 1.2.1.2    | 固体表面催化法.....                                 | 6        |
| 1.2.1.3    | 碱催化加成法.....                                  | 7        |
| 1.2.1.4    | 酸催化加成法.....                                  | 8        |
| 1.2.1.5    | 硅试剂转化法.....                                  | 9        |
| 1.2.2      | 光学活性的 $\alpha$ -羟基亚磷酸酯的合成.....               | 9        |
| 1.2.2.1    | 酶拆分法.....                                    | 9        |

|  |           |
|--|-----------|
| 1.2.2.2 手性催化剂参与的反应.....                                  | 10        |
| 1.2.2.3 手性醛与磷亲核试剂的加成反应.....                              | 11        |
| 1.2.2.4 手性磷亲核试剂与醛的不对称加成反应.....                           | 12        |
| <b>1.3 晶体.....</b>                                       | <b>13</b> |
| 1.3.1 晶体的特征.....   | 13        |
| 1.3.2 晶体的培养 (形成) .....                                   | 14        |
| 1.3.3 晶体的挑选与安置.....                                      | 15        |
| <b>1.4 质谱.....</b>                                       | <b>16</b> |
| 1.4.1 离子化方法.....   | 16        |
| 1.4.2 质谱分析的特点.....                                       | 17        |
| 1.4.3 质谱的应用.....   | 18        |
| 1.4.3.1 金属离子与肽的复合物.....                                  | 18        |
| 1.4.3.2 蛋白质-蛋白质相互作用.....                                 | 18        |
| 1.4.3.3 蛋白质和配体相互作用.....                                  | 19        |
| 1.4.3.4 蛋白质-寡核苷酸的复合物.....                                | 20        |
| <b>1.5 分子对接.....</b>                                     | <b>21</b> |
| 1.5.1 分子对接法的基本原理.....                                    | 21        |
| 1.5.2 分子对接程序.....  | 21        |
| <b>1.6 博士论文的主要研究内容.....</b>                              | <b>22</b> |
| <b>参考文献.....</b>   | <b>24</b> |
| <br><b>第二章 <math>\alpha</math>-氨基(羟基)亚磷酸酯及其衍生物合成</b>     |           |
| <b>2.1 类 Mannich 反应制备<math>\alpha</math>-氨基亚磷酸酯.....</b> | <b>32</b> |
| 2.1.1 文献回顾.....  | 32        |
| 2.1.2 类 Mannich 反应制备 $\alpha$ -氨基亚磷酸酯.....               | 33        |
| 2.1.3 类 Mannich 反应制备 $\alpha$ -氨基亚磷酸酯的反应机理.....          | 34        |
| <b>2.2. <math>\alpha</math>-羟基亚磷酸酯的合成.....</b>           | <b>34</b> |
| 2.2.1 $\alpha$ -羟基亚磷酸酯的合成 ( $\alpha$ 位有氢) .....          | 35        |
| 2.2.2 $\alpha$ -羟基亚磷酸酯的合成 ( $\alpha$ 位有甲基) .....         | 36        |

|       |   |    |
|-------|---|----|
| 2.3   | $\alpha$ -氨基(羟基)亚磷酸酯衍生物的合成.....                 | 36 |
| 2.3.1 | 三苯基膦和六氯乙烷法合成 $\alpha$ -氨基(羟基)亚磷酸酯衍生物.....       | 36 |
| 2.3.2 | 反应机制.....                                       | 37 |
| 2.3.3 | 乙酰氯法合成 $\alpha$ -氨基亚磷酸酯衍生物.....                 | 38 |
| 2.3.4 | 乙酰氯法合成 $\alpha$ -羟基亚磷酸酯衍生物.....                 | 39 |
| 2.4   | 苯甘氨酸异丙酯衍生物的合成.....                              | 40 |
| 2.5   | 五配位膦烷及 $\alpha$ -羟基五配位膦烷的合成.....                | 40 |
| 2.6   | 晶体化合物 E9、E10 的合成.....                           | 41 |
| 2.7   | ( <i>1R, 2R</i> )-1,2-二苯基-2-氨基乙醇 (E11) 的合成..... | 42 |
| 2.7.1 | ( <i>1R, 2R</i> )-1,2-二苯基-2-氨基乙醇 (E11) 的合成..... | 42 |
| 2.7.2 | 构型转换机制研究.....                                   | 43 |
| 2.8   | Boc 保护 L-脯氨酸衍生物及 L-脯氨酸衍生物的合成.....               | 44 |
|       | 参考文献.....                                       | 47 |

### 第三章 $\alpha$ -氨基亚磷酸衍生物的电喷雾质谱研究

|         |   |    |
|---------|---|----|
| 3.1     | 引言.....   | 49 |
| 3.2     | ( <i>O, O</i> )-二异丙基- $\alpha$ -羟基亚磷酸酯的正离子质谱研究.....                               | 49 |
| 3.2.1   | [ <i>M+H</i> ] <sup>+</sup> 离子的质谱研究.....  | 49 |
| 3.2.2   | [ <i>M+Na</i> ] <sup>+</sup> 离子的质谱研究.....   | 51 |
| 3.3     | ( <i>O, O</i> )-二异丙基- $\alpha$ -氨基亚磷酸衍生物 [ <i>M+H</i> ] <sup>+</sup> 离子质谱研究.....  | 52 |
| 3.4     | ( <i>O, O</i> )-二异丙基- $\alpha$ -氨基亚磷酸衍生物 [ <i>M+Na</i> ] <sup>+</sup> 离子的质谱研究.... | 54 |
| 3.4.1   | 碎片离子峰 <i>m/z</i> 145 的发现.....   | 55 |
| 3.4.1.1 | D3 正离子 [ <i>M+Na</i> ] <sup>+</sup> 产生的 <i>m/z</i> 145 碎片离子.....                  | 55 |
| 3.4.1.2 | C4 正离子 [ <i>M+Na</i> ] <sup>+</sup> 产生的 <i>m/z</i> 145 碎片离子.....                  | 56 |
| 3.4.2   | 量子化学计算七元环中间体的构象.....  | 58 |
| 3.4.3   | 亚膦酰基上 O→C 迁移机理的验证.....  | 59 |
| 3.4.3.1 | 化合物 C2 的多级裂解规律.....   | 59 |
| 3.4.3.2 | 化合物 C2 的多级高分辨质谱.....  | 60 |
| 3.4.4   | [ <i>M+Na</i> ] <sup>+</sup> 离子的质谱研究小结.....                                       | 61 |

|  |    |
|--|----|
| 3.4.5 氯的同位素与 O→C 迁移机理.....                                 | 65 |
| 3.4.6 O→C 迁移的结构因素.....                                     | 66 |
| 3.4.6.1 异丙基作用.....   | 66 |
| 3.4.6.2 亚磷酸基作用.....  | 67 |
| 3.4.6.3 $\alpha$ 位氢的作用.....                                | 68 |
| 3.5 (O, O)-二乙基- $\alpha$ -氨基亚磷酸衍生物 $[M+H]^+$ 离子的质谱研究.....  | 69 |
| 3.5.1 碎片离子峰 $m/z$ 244.....                                 | 69 |
| 3.5.2 化合物 C8-C14 加氢离子的电喷雾多级质谱分析.....                       | 70 |
| 3.6.3 氯的同位素与磷酸酯基的还原机理.....                                 | 74 |
| 3.6 (O, O)-二乙基- $\alpha$ -氨基亚磷酸衍生物 $[M+Na]^+$ 离子的质谱分析..... | 75 |
| 3.7 $\alpha$ -氨基亚磷酸衍生物的 ESI-MS 负离子质谱裂解规律研究.....            | 77 |
| 3.8 多级 ESI-MS 与结构鉴定.....                                   | 79 |
| 3.8.1 同分子量且相似结构的化合物 C2 和 E4 的多级质谱.....                     | 79 |
| 3.8.2 同分子量且相似结构的化合物 C3 和 E3 的多级质谱.....                     | 82 |
| 3.8.3 同分子量且相似结构的化合物 C7 和 D3 的多级质谱.....                     | 82 |
| 3.9 电喷雾质谱在研究非共价复合物中的应用.....                                | 83 |
| 3.9.1 小分子间的分子内弱相互作用.....                                   | 84 |
| 3.9.2 ATP 与化合物 C7 的非共价复合物的 ESI-MS 研究.....                  | 85 |
| 3.9.3 ATP 与化合物 C6 的非共价复合物的 ESI-MS 研究.....                  | 88 |
| 3.9.4 ATP 与化合物 C7 分子间的弱相互作用的分子动力学模拟计算..                    | 89 |
| 3.9.5 ATP 与化合物 C7 分子间的弱相互作用的荧光研究.....                      | 91 |
| 参考文献.....  | 92 |

## 第四章 亚磷酸酯的晶体结构及生物活性研究

|  |    |
|--|----|
| 4.1 $\alpha$ -羟基(氨基)亚磷酸酯的晶体结构.....                               | 93 |
| 4.1.1 (O, O)-二异丙基-(4-乙氧基苯甲酰胺)(苯基)-甲基亚磷酸酯 (C1) 的晶体结构及解析.....      | 93 |
| 4.1.2 (O, O)-二异丙基-(4-乙氧基苯甲酰胺)(苯基)-甲基亚磷酸酯 (C1) 的晶体参数以及键长键角数据..... | 95 |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| <b>4.2</b>   | <b>晶体中分子堆积方式.....</b>  | <b>100</b> |
| 4.2.1  | 氢键与晶体的分子堆积.....  | 100        |
| 4.2.2  | $\pi$ - $\pi$ 叠合与晶体的分子堆积.....  | 102        |
| <b>4.3</b>   | <b><math>\alpha</math>-羟基(氨基)亚磷酸酯的磷谱 <math>^{31}\text{P}</math> NMR.....</b> | <b>104</b> |
| 4.3.1  | $\alpha$ -羟基亚磷酸酯的磷谱 $^{31}\text{P}$ NMR.....                                 | 104        |
| 4.3.2  | $\alpha$ -羟基亚磷酸酯衍生物的磷谱 $^{31}\text{P}$ NMR.....                              | 105        |
| 4.3.3  | $\alpha$ -氨基亚磷酸酯衍生物的磷谱 $^{31}\text{P}$ NMR.....                              | 106        |
| <b>4.4</b>   | <b>含磷化物的 P-H, P-C 自旋偶合常数.....</b>  | <b>107</b> |
| 4.4.1  | 磷原子不同杂化方式偶合常数 $^1J_{\text{PC}}$ 和 $^1J_{\text{PH}}$ .....                    | 107        |
| 4.4.2  | $\alpha$ -羟基(氨基)亚磷酸酯的 P-C 自旋偶合常数 $^1J_{\text{CP}}$ .....                     | 108        |
| 4.4.3  | 化合物 <b>C14</b> 的核磁共振谱 $^1\text{H}$ NMR.....                                  | 110        |
| <b>4.5</b>   | <b><math>\alpha</math>-羟基(氨基)亚磷酸酯及其衍生物抗菌及肿瘤的生物活性.....</b>                    | <b>111</b> |
| 4.5.1  | $\alpha$ -羟基(氨基)亚磷酸酯及其衍生物的抗菌活性检测.....  | 111        |
| 4.5.2  | $\alpha$ -羟基(氨基)亚磷酸酯及其衍生物抗肿瘤活性测定.....  | 112        |
| 4.5.2.1  | 试验材料.....  | 112        |
| 4.5.2.2  | 细胞的培养.....   | 112        |
| 4.5.2.3  | 人 B 淋巴瘤 (Raji) 肿瘤活性实验 (MTT 法) .....  | 112        |
|  | 参考文献.....  | 114        |
| <br><b>第五章 L-脯氨酸及其衍生物对<math>\alpha</math>-羟基亚磷酸酯手性碳的影响</b> |  |            |
| <b>5.1</b>   | <b><math>\alpha</math>-羟基-对甲氧基苯基-环己基-AZT-亚磷酸酯合成表征及质谱分析..</b>                 | <b>115</b> |
| 5.1.1  | $\alpha$ -羟基-对甲氧基苯基-环己基-AZT-亚磷酸酯 ( <b>F4</b> )化合物合成.                         | 115        |
| 5.1.2  | $\alpha$ -羟基-对甲氧基苯基-环己基-AZT-亚磷酸二酯 ( <b>F4</b> ) 化合物的多维核磁.....                | 116        |
| 5.1.3  | $\alpha$ -羟基-对甲氧基苯基-环己基-AZT-亚磷酸二酯 ( <b>F4</b> ) 化合物的质谱分析.....                | 119        |
| <b>5.2</b>   | <b>L-脯氨酸及衍生物对<math>\alpha</math>-羟基亚磷酸酯手性碳不对称选择性的研究...</b>                   | <b>120</b> |
| 5.2.1  | 弱碱作用下的 Pudovik 反应.....   | 120        |
| 5.2.2  | L-脯氨酸的手性诱导作用机理.....  | 123        |

|                          |     |
|--------------------------|-----|
| 5.2.3 手性诱导的反应条件研究.....   | 124 |
| 5.2.3.1 溶剂效应.....        | 124 |
| 5.2.3.2 碱的选择.....        | 125 |
| 5.2.3.3 温度的影响.....       | 126 |
| 5.2.3.4 反应摩尔比的影响.....    | 126 |
| 5.2.3.5 L-脯氨酸衍生物的影响..... | 126 |
| 参考文献.....                | 128 |

## 第六章 实验部分

|   |     |
|---|-----|
| 6.1 仪器与试剂.....  | 129 |
| 6.2 化合物的合成及数据.....  | 129 |
| 6.2.1 $\alpha$ -氨基亚磷酸酯的合成及数据.....                                 | 129 |
| 6.2.2 $\alpha$ -羟基亚磷酸酯的合成及数据.....                                 | 131 |
| 6.2.3 $\alpha$ -氨基亚磷酸酯衍生物的合成及数据.....                              | 138 |
| 6.2.4 $\alpha$ -羟基亚磷酸酯衍生物的合成及数据.....                              | 145 |
| 6.2.5 五配位膦烷及 $\alpha$ -羟基五配位膦烷的合成及数据.....                         | 151 |
| 6.2.6 ( <i>1R, 2R</i> )-1,2-二苯基-2-氨基乙醇 ( <b>E11</b> ) 的合成及数据..... | 153 |
| 6.2.7 含核苷缀合物的 $\alpha$ -羟基亚磷酸二酯的合成及数据.....                        | 154 |
| 6.2.8 L-脯氨酸衍生物的合成及数据.....   | 157 |
| 6.3 化合物的晶体数据.....   | 166 |
| 6.3.1 化合物 <b>B2</b> 的晶体数据.....                                    | 166 |
| 6.3.2 化合物 <b>B3</b> 的晶体数据.....                                    | 167 |
| 6.3.3 化合物 <b>B5</b> 的晶体数据.....                                    | 168 |
| 6.3.4 化合物 <b>B6</b> 的晶体数据.....                                    | 169 |
| 6.3.5 化合物 <b>B7</b> 的晶体数据.....                                    | 170 |
| 6.3.6 化合物 <b>B8</b> 的晶体数据.....                                    | 171 |
| 6.3.7 化合物 <b>C1</b> 的晶体数据.....                                    | 172 |
| 6.3.8 化合物 <b>C3</b> 的晶体数据.....                                    | 173 |
| 6.3.9 化合物 <b>C4</b> 的晶体数据.....                                    | 174 |

|                                   |     |
|-----------------------------------|-----|
| 6.3.10 化合物 <b>C5</b> 的晶体数据.....   | 175 |
| 6.3.11 化合物 <b>C6</b> 的晶体数据.....   | 176 |
| 6.3.12 化合物 <b>C7</b> 的晶体数据.....   | 177 |
| 6.3.13 化合物 <b>C9</b> 的晶体数据.....   | 178 |
| 6.3.14 化合物 <b>C10</b> 的晶体数据.....  | 179 |
| 6.3.15 化合物 <b>C11</b> 的晶体数据.....  | 180 |
| 6.3.16 化合物 <b>C13</b> 的晶体数据.....  | 181 |
| 6.3.17 化合物 <b>C14</b> 的晶体数据.....  | 182 |
| 6.3.18 化合物 <b>C15</b> 的晶体数据.....  | 183 |
| 6.3.19 化合物 <b>D1</b> 的晶体数据.....   | 184 |
| 6.3.20 化合物 <b>D8</b> 的晶体数据.....   | 185 |
| 6.3.21 化合物 <b>E1</b> 的晶体数据.....   | 186 |
| 6.3.22 化合物 <b>E4</b> 的晶体数据.....   | 187 |
| 6.3.23 化合物 <b>E5</b> 的晶体数据.....   | 188 |
| 6.3.24 化合物 <b>E9</b> 的晶体数据.....   | 189 |
| 6.3.25 化合物 <b>E10</b> 的晶体数据.....  | 190 |
| 6.3.26 化合物 <b>E11</b> 的晶体数据.....  | 191 |
| 6.3.27 化合物 <b>G1</b> 的晶体数据.....   | 192 |
| 6.3.28 化合物 <b>G2</b> 的晶体数据.....   | 193 |
| 6.3.29 化合物 <b>G3</b> 的晶体数据.....   | 194 |
| 6.3.30 化合物 <b>G10</b> 的晶体数据.....  | 195 |
| 6.3.31 化合物 <b>xw26</b> 的晶体数据..... | 196 |
| 总结.....                           | 197 |
| 附录 I. 化合物索引.....                  | 199 |
| 附录 II. 部分化合物的谱图.....              | 206 |
| 发表论文.....                         | 229 |
| 致谢.....                           | 233 |



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](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库