

**Study on Enantioseparation of Several N-Heterocyclics
by High Performance Liquid Chromatography**

**A Dissertation Submitted for the Degree of Master of
Science**

**By
Xiuqing Xu**

Supervisor: Associate Prof. Yuanping Ruan

July 2004

Department of Chemistry, Xiamen University

学校编码：10384
学号：200125013

分类号_____密级_____
UDC_____

厦 门 大 学
硕 士 学 位 论 文

含氮杂环化合物
的手性高效液相色谱方法研究

Study on Enantioseparation of Several *N*-Heterocyclics by High
Performance Liquid Chromatography

徐秀青

指导教师姓名：阮源萍 副教授

专业名称：分析化学

论文提交日期：2004年7月

论文答辩时间：2004年8月

学位授予日期：

答辩委员会主席：刘文远教授

评 阅 人：刘文远 教授

暨卫东研究员

2004年 7 月

目 录

摘要	错误！未定义书签。
Abstract	错误！未定义书签。
第一章 前 言	错误！未定义书签。
1.1 手性 - 自然界的属性	错误！未定义书签。
1.2 手性拆分	错误！未定义书签。
1.2.1 在药物分析领域中的应用	错误！未定义书签。
1.2.2 在不对称合成领域中的应用	错误！未定义书签。
1.3 对映体纯度测定方法	错误！未定义书签。
1.3.1 旋光法	错误！未定义书签。
1.3.1.1 光学纯度	错误！未定义书签。
1.3.1.2 旋光法的局限性	错误！未定义书签。
1.3.2 色谱法	错误！未定义书签。
1.3.2.1 对映体过量值	错误！未定义书签。
1.3.2.2 色谱法的特点	错误！未定义书签。
1.4 手性液相色谱	错误！未定义书签。
1.4.1 手性液相色谱简介	错误！未定义书签。
1.4.1.1 间接法	错误！未定义书签。
1.4.1.2 直接法	错误！未定义书签。
1.4.2 手性固定相法	错误！未定义书签。
1.4.2.1 手性固定相的分类	错误！未定义书签。
1.4.2.2 多糖衍生物手性固定相	错误！未定义书签。
1.4.2.3 Pirkle 型手性固定相	错误！未定义书签。
1.5 手性辅助剂与手性合成子	错误！未定义书签。
1.5.1 手性辅助剂	错误！未定义书签。
1.5.2 手性合成子	错误！未定义书签。
1.6 研究目标和研究思路	错误！未定义书签。
参考文献	错误！未定义书签。
第二章 3-取代异吲哚-1-酮化合物的手性高效液相色谱法研究	错误！未定义书签。
2.1 引言	错误！未定义书签。
2.2 3-取代异吲哚-1-酮化合物的制备	错误！未定义书签。
2.3 在 Pirkle 脲型柱上的色谱拆分	错误！未定义书签。
2.3.1 实验部分	错误！未定义书签。
2.3.1.1 仪器与试剂	错误！未定义书签。
2.3.1.2 色谱条件	错误！未定义书签。
2.3.2 结果与讨论	错误！未定义书签。
2.3.2.1 流动相组成对色谱拆分的影响	错误！未定义书签。
2.3.2.2 3-位烃基大小对色谱拆分的影响	错误！未定义书签。
2.3.2.3 3-位取代基性质对色谱拆分的影响	错误！未定义书签。

2.3.2.4 3-庚基-2-[2-羟基-1-苯基乙基]异吲哚-1-酮的色谱拆分	错误！未定义书签。
2.3.3 小结	错误！未定义书签。
2.4 在多糖衍生物手性柱上的色谱拆分	错误！未定义书签。
2.4.1 实验部分	错误！未定义书签。
2.4.1.1 仪器及试剂	错误！未定义书签。
2.4.1.2 实验方法	错误！未定义书签。
2.4.2 结果与讨论	错误！未定义书签。
2.4.2.1 流动相优化	错误！未定义书签。
2.4.2.2 Chiralcel OB-H 和 OJ-H 柱的拆分特性比较	错误！未定义书签。
2.4.2.2.1 醇溶剂对色谱拆分的影响	错误！未定义书签。
2.4.2.2.2 溶质结构对色谱拆分的影响	错误！未定义书签。
2.4.2.2.3 纤维素衍生物结构对色谱拆分的影响	错误！未定义书签。
2.4.2.2.4 出峰顺序	错误！未定义书签。
2.4.2.3 Chiralcel OG、OD-H 和 Chiralpak AD-H 柱的拆分特性比较	错误！未定义书签。
2.4.2.3.1 醇溶剂对色谱拆分的影响	错误！未定义书签。
2.4.2.3.2 溶质结构对色谱拆分的影响	错误！未定义书签。
2.4.2.3.3 多糖衍生物结构对色谱拆分的影响	错误！未定义书签。
2.4.2.3.4 出峰顺序	错误！未定义书签。
2.4.3 小结	错误！未定义书签。
2.5 对映体纯度测定	错误！未定义书签。
2.6 结论	错误！未定义书签。
参考文献	错误！未定义书签。
第三章 3-取代环酰亚胺化合物的手性高效液相色谱法研究	错误！未定义书签。
3.1 引言	错误！未定义书签。
3.1.1 手性吡咯烷酮合成子	错误！未定义书签。
3.1.2 手性哌啶酮合成子	错误！未定义书签。
3.2 3-取代环酰亚胺化合物的制备	错误！未定义书签。
3.3 在 Pirkle 脲型柱上的色谱拆分	错误！未定义书签。
3.3.1 实验部分	错误！未定义书签。
3.3.1.1 仪器和试剂	错误！未定义书签。
3.3.1.2 色谱条件	错误！未定义书签。
3.3.2 结果与讨论	错误！未定义书签。
3.3.2.1 紫外吸收光谱和薄层色谱图	错误！未定义书签。
3.3.2.2 流动相组成对色谱拆分的影响	错误！未定义书签。
3.3.2.3 样品结构对色谱拆分的影响	错误！未定义书签。
3.3.3 小结	错误！未定义书签。
3.4 在多糖衍生物手性柱上的色谱拆分	错误！未定义书签。
3.4.1 实验部分	错误！未定义书签。
3.4.1.1 仪器及试剂	错误！未定义书签。
3.4.1.2 色谱条件	错误！未定义书签。

3.4.2 结果与讨论	错误！未定义书签。
3.4.2.1 在 Chiralcel OJ-H 柱上的色谱拆分	错误！未定义书签。
3.4.2.2 在 Chiralcel OD-H 柱上的色谱拆分	错误！未定义书签。
3.4.2.3 在 Chiralpak AD-H 柱上的色谱拆分	错误！未定义书签。
3.4.3 小结	错误！未定义书签。
3.5 实际应用	错误！未定义书签。
3.5.1 对映体纯度测定	错误！未定义书签。
3.5.2 消旋动力学研究	错误！未定义书签。
3.5.3 样品溶剂效应对色谱拆分的影响	错误！未定义书签。
3.6 结论	错误！未定义书签。
参考文献	错误！未定义书签。
第四章 砵代甘油醚化合物的手性高效液相色谱法研究	错误！未定义书签。
4.1 引言	错误！未定义书签。
4.2 实验部分	错误！未定义书签。
4.2.1 仪器和试剂	错误！未定义书签。
4.2.2 色谱条件	错误！未定义书签。
4.3 结果与讨论	错误！未定义书签。
4.3.1 手性柱类型对色谱拆分的影响	错误！未定义书签。
4.3.2 醇类调节剂对色谱拆分的影响	错误！未定义书签。
4.3.3 溶质结构对色谱拆分的影响	错误！未定义书签。
4.4 结论	错误！未定义书签。
参考文献	错误！未定义书签。
第五章 结论与展望	错误！未定义书签。
在学期间发表的论文	错误！未定义书签。
致 谢	错误！未定义书签。

摘要

在我们周围的世界中,手性是普遍存在的现象。手性化合物(单一对映体)在药物、天然产物、农业化学和液晶材料等许多领域具有广泛的应用。除旋光性外,对映异构体具有基本相同的物理和化学性质。这一特殊性增加了对映体分离和分析的困难和复杂性,也使得手性分离分析成为当今分离科学和分析化学中的一个研究热点。

手性高效液相色谱法是目前公认的一种可靠、准确的对映体分析方法,其中以手性固定相法最为简便。但是现有的手性固定相缺乏通用性,大多手性色谱分析基于实际经验探索。种类繁多且价格昂贵的手性色谱柱限制了手性色谱技术的应用。如何从色谱学、谱学和计算化学等方面深入了解色谱拆分过程的手性识别机理,从理论上指导实际的手性分离分析问题的解决,已得到越来越多色谱工作者的关注。

本论文围绕含氮手性药物研发中急需解决的手性色谱分析问题开展工作。采用 Pirkle 脲型和多糖衍生物两类手性固定相,对一些含氮杂环化合物进行手性液相色谱方法研究。论文研究工作分为三部分:

1. 3-取代异吲哚-1-酮化合物的手性高效液相色谱法研究

采用(S)-叔-亮氨酸基-(S)-1-(α -萘基)乙胺手性固定相,正己烷-异丙醇(或乙醇)流动相拆分了14种3-取代异吲哚-1-酮化合物及3-庚基-2-[2-羟基-1-苯基乙基]异吲哚-1-酮化合物,建立了相应化合物的手性高效液相色谱分析方法。研究表明:溶质分子中3-取代基与固定相间的氢键和 π - π 作用对保留值有较大的影响,但影响手性识别的重要因素可能是异吲哚-1-酮结构中3-取代基的空间位阻效应。

采用正己烷-异丙醇(或乙醇)流动相,考察了11种3-取代异吲哚-1-酮化合物在 Chiralcel OB-H、OJ-H、OG、OD-H 和 Chiralpak AD-H 等5种常见的多

糖衍生物手性固定相上的拆分行为，比较了这 5 种固定相的拆分特性，探讨了色谱保留和手性识别机理。

2. 3-取代环酰亚胺化合物的手性高效液相色谱法研究

研究了 7 个 3-取代环酰亚胺化合物在 Piracle 脲型和 Chiralcel OJ-H、OD-H 及 Chiralpak AD-H 手性柱上的色谱拆分，建立了相关的 3-取代苹果酰亚胺和 3-取代戊二酰亚胺手性合成子的手性色谱分析方法。从样品和多糖衍生物结构以及出峰顺序等方面探讨了手性识别机理。文中还采用手性色谱方法探讨了 3-羟基戊二酰亚胺消旋动力学；考察了样品溶剂对色谱拆分的影响。

3. 硒代甘油醚的手性高效液相色谱方法研究

采用 Chiralcel OD-H 和 Chiralpak AD-H 手性柱，研究了 5 种新近合成的外消旋双芳基硒代甘油硫醚和 4 种芳基硒代甘油烷氧醚对映体的高效液相色谱拆分方法。对比了手性固定相、异丙醇和乙醇流动相调节剂、以及样品结构对色谱拆分的影响。其中 8 个外消旋样品均可达基线拆分。

本论文的研究成果和科学意义：

1. 建立了三类化合物的手性高效液相色谱分析方法。这些新方法已用于含氮手性药物不对称合成研究中，20 多个 3-取代异吲哚-1-酮、3-取代苹果酰亚胺和 3-取代戊二酰亚胺对映体等手性产物或中间体的对映体纯度测定，在手性药物等其他对映体分析中也有潜在的应用价值。
2. 从探讨手性识别机理这一基础性研究出发，采用结构相关的系列化合物设计实验。在获取大量的色谱数据基础上，研究了溶质结构、流动相组成(极性醇溶剂)、手性固定相结构对色谱拆分的影响；探讨了相关的手性识别机理。特别是观察到乙醇溶剂对 Chiralcel OJ-H 和 Chiralpak AD-H 手性固定相的高级结构的影响；多糖手性固定相中的衍生基团和多糖基质对色谱拆分的影响；以及溶质手性基团的氢键、 π - π 作用和空间位阻效应在手性识别机理中的作用。这些结果可为深入认识 Piracle 脲型和多糖衍生物固定相的手性识别机理

提供必要的数据和信息。

关键词：高效液相色谱法；对映体拆分；对映体分析；含氮杂环化合物；手性固定相。

厦门大学博硕士论文摘要库

Abstract

Chirality widely exists in our world. Chiral compounds (single enantiomer compounds) have widely applications in many fields dealing with pharmaceuticals, natural products, agrochemicals, and ferroelectric liquid crystals etc. Both enantiomers exhibit same characters except rotatory power. This particularity makes enantioseparation and enantioanalysis difficult and complex. The enantioseparation and enantioanalysis is also an important research field in separation science and analytical chemistry.

Chiral high performance liquid chromatography (HPLC) is widely recognized as one of the most accurate and sensitive methods to analyze chiral compound. The chromatographic method based on chiral stationary phase (CSP) is very convenient, credible and applicable. At present, the enantioseparation depends mostly on researchers' experience because most CSPs are lack of universality. The kinds of CSP are so various and costly as to limit their applications. Moreover, the mechanism of chiral discrimination in chromatographic process has not been satisfactorily elucidated yet. Some interesting approaches to understanding the mechanism have been performed by chromatographic, spectroscopic and computational methods. These approaches will provide guidance for the development of chiral chromatography and have become one of the focuses in this field.

In this dissertation, the enantioseparation and enantioanalysis of several important *N*-heterocyclics were studied by high performance liquid chromatography on Pirkle-type and polysaccharide-based CSPs. The study is composed of three parts as follows:

1. Study on 3-substituted isoindolin-1-ones by chiral HPLC

The enantioseparation of fourteen pairs of 3-substituted isoindolin-1-ones and 3-*n*-heptyl-2-[2-hydroxy-1-phenylethyl]-isoindolin-1-one were developed on (*S*)-LEU & (*S*)-NEA column using *n*-hexane-2-propanol(or ethanol) as mobile phase. The experiments indicated that hydrogen bonding and π - π interactions between solutes and CSP influence greatly on retention, but it was the steric hindrance of 3-substituent that played an important role in chiral discrimination.

The enantioseparations of eleven pairs of 3-substituted isoindolin -1-ones were investigated on five polysaccharide-based CSPs (Chiralcel OB-H , OJ-H , OG , OD-H and Chiralpak AD-H) with mobile phases of *n*-hexane-2-propanol (or ethanol). The effects of structural features of solutes and CSPs along with alcohol in mobile phase on chiral discrimination were examined.

2. Study on 3-substituted cyclic imides by chiral HPLC

Analytical HPLC methods using (*S*)-LEU & (*S*)-NEA, OJ-H, OD-H and AD-H CSPs were developed for the enantioseparation of seven novel, all-purpose synthons of 3-substituted malimides and glutarimides. The methods have been applied to determine the enantiomeric purity of the products of asymmetric synthesis, to study the racemic kinetics of 3-hydroxyglutarimide and to examine the influences of solvents on resolution. Chiral recognition mechanism was also discussed.

3. Study on 3-arylseleno-2-propanols by chiral HPLC

The enantioseparations of nine pairs of newly synthesized racemic 3-arylseleno-2-propanols were achieved with OD-H and AD-H using hexane-alcohol as mobile phases in various percentages. Optimal baseline separations were readily obtained in most cases. The effects of alcohol in the mobile phase and solute structures on retention and resolution were investigated.

The conclusion and significance of the study are showed in the following:

The presented methods not only have been applied to determine the enantiomeric purity of more than twenty kinds of enantiomers in asymmetric synthesis, but also have potential applied value in the field of enantioanalysis, such as pharmacokinetics etc.

In order to investigate the chiral recognition mechanism, a lot of chromatographic experiments were designed with a series of selected compounds. Based on the chromatographic data, the effects of structural features of solutes, character and concentration of various mobile phases, structures of CSPs on separation, retention, and elution order were compared. The results may supply useful data and information for study of the chiral recognition mechanisms of Pirkle-type and polysaccharide-type CSPs.

Keywords: High performance liquid chromatography; Enantioseparation; Enantioanalysis; *N*-Heterocyclics; Chiral stationary phase.

第一章 前言

宇宙是非对称的，如果把构成太阳系的全部物体置于一面跟随着它们的各种运动而移动的镜子前面，镜子中的影像不能和实体重合。……生命由非对称作用所主宰。我能预见，所有生物物种在其结构上、在其外部形态上，究其本源都是宇宙非对称性的产物。

-Louis Pasteur

1.1 手性 - 自然界的属性

手性作为有机化合物的内在属性是生命过程的产物，最先是由 Louis Pasteur 提出的^[1]。在我们周围的世界中，手性是普遍存在的现象，如海螺的螺纹和藤科植物的缠绕方向都是右旋的；DNA 和 RNA 的核糖和脱氧核糖都是 *D*-型的；构成蛋白质的 20 多种天然氨基酸(除甘氨酸外)都是 *L*-型的；控制遗传信息和细胞蛋白质模板复制的 DNA 和 RNA 的双螺旋结构；酶催化过程活性点与基质之间的锁钥关系；生物体内各种生理活性物质，如激素、维生素等的立体结构与其生理活性的关系……凡此总总，不胜枚举，无不与这些生物活性分子的立体构型和构象有关。可以说，生命现象本身就是不对称性的，或者说是手性的。

天然产物及构成生命体系的生物大分子的大多数重要构件仅以单一对映体形态存在，这种现象称为手性优择(Chiral preference)。手性优择是自然界的一种属性，然而产生这一现象的机理、过程至今仍是待解之谜，也是当今科学研究的前沿课题之一^[1,2]。

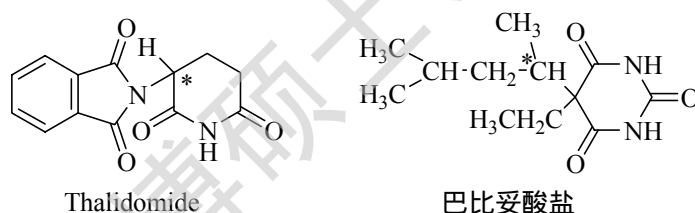
1.2 手性拆分

1.2.1 在药物分析领域中的应用

随着人类对自身健康的日益关注，用于临床的合成药物越来越引起人们

的重视。目前，临床用的合成药物多为低于 50 个原子组成的有机小分子，其中手性化合物占较大的比例。

两个互为镜像但又不能重合的异构体是两种不同的化合物，称为对映异构体。在非手性环境中，对映体具有基本相同的物理和化学性质，如相同的熔点、溶解度、折射率、IR 和 NMR 谱等，唯一不同的是它们的旋光性^[1]。由于生物体内的核酸、蛋白质及多糖都具有与其功能相适应的立体结构，它们对手性药物的两种对映体常表现出不同的响应，即对映体在体内可能以不同的途径被吸收、活化或降解，从而表现出不同的生化和药理作用。两种对映体可能具有相等的药理活性；也可能一种是活性的，而另一种是无活性的，甚至是有毒的；或二者可能具有不同程度或不同种类的活性。



如广谱性抗生素治疟药 - 氯霉素(Chloramphenicol)其 *D*-(-)-异构体具有杀菌作用，而 *L*-(+)-异构体则完全没有药效；*R*-沙利度胺(Thalidomide)异构体是镇静剂和止吐药，而 *S*-异构体却是极强烈的致畸剂；*S*-普萘洛尔(Propranolol)是一种治疗心脏病的药物-心得安，而 *R*-普萘洛尔却是一种避孕药；用作催眠镇痛药的 5-乙基-5-(1,3-二甲基丁基)巴比妥酸盐，其 *S*-(-)-异构体是抑制剂，而 *R*-(+)-异构体却是惊厥剂……诸如此类的例子举不胜举。美国食品与药品管理局(FDA)于 1992 年发布了手性药物指导原则，规定所有在美国上市的消旋体类新药，必须以单一对映体为标准登记，对每种对映体各自的药理作用、生物活性、毒性和临床效果等进行测定和评价^[3]。

患者服用有效的单一对映体药物可以更好地控制药物动力学，同时剂量

减少，可降低代谢负担和由另一对映体带来的毒副作用。而对于制药企业而言，生产手性药物可以节约资源，降低污染。从 20 世纪 90 年代以来，全球单一对映体药物的生产及销售始终保持稳步增长。世界手性药物的销售额由 1993 年的 356 亿美元增至 2000 年的 1233 亿美元，达药物总销售额的 1/3^[3]。

在生命科学领域，特别是在药物研究领域，手性分离分析技术具有十分重要的意义。在提高药效、减少毒副作用、深入研究手性药物的药理、毒性、代谢以及在药物生产、质量控制方面，都要求提供微量、快速和准确的分离分析方法测定手性药物的光学纯度。

1.2.2 在不对称合成领域中的应用

手性物质在药物、天然产物、农业化学和液晶材料等许多领域具有广泛的应用，引起了人们的极大关注。手性化合物的获取主要有以下几种方法^[2]：

- (1) 从天然存在的光活性化合物中获得；
- (2) 外消旋体的合成和拆分；
- (3) 不对称合成。

其中通过不对称合成(即手性合成)是获得单一对映体最直接有效的方法。它以通用性和多变性见长，可灵活地根据实际要求获取感兴趣的手性化合物。不对称合成方法主要有手性源法、手性辅助剂法、手性试剂法和不对称催化合成方法。探索高区域和立体选择性的反应、获取高纯度对映体产物是不对称合成研究的重要目标。通常采用一种对映体相对于另一种对映体的过量值(Excess of enantiomer, 即 *e.e.*)来表示对映体组成(或对映体纯度)和评价反应的对映体选择性。*e.e.*值的测定不仅用于不对称合成方法的评价，而且是表示手性化合物纯度的一种准确的分析技术。正是由于对映体的特殊性，手性分离和 *e.e.*值测定是一项相当困难而又复杂的工作^[4]，发展快速、准确、灵敏、简便的对映体分离技术和分析方法是分析工作者的一项重要任务。

1.3 对映体纯度测定方法

对映体纯度的测定方法有旋光法、色谱法、核磁共振分析法以及其他仪器分析法等。其中最常见的是前两种方法。

1.3.1 旋光法

1.3.1.1 光学纯度

在旋光法中，光学纯度(Optical purity, *O.P.*%)是指测定对映体样品的旋光值与其对应的单一对映体的最大旋光值(或绝对旋光值)之比。对于已知的对映体化合物，*O.P.*值可直接从测定的旋光值来计算^[1]：

$$[\alpha]_D^{20} = \frac{\alpha \times 100}{L(dm) \times c(g/100mL)} \quad (1.1)$$

式中： α 为测定的旋光值；

L 为样品池光路长度(dm)；

c 为浓度(g/100mL)；

D 为用于测定的光波长 D 线；

20 为测量温度(°C)。

$$O.P.(%) = [\alpha]_{obs} / [\alpha]_{max} \times 100\% \quad (1.2)$$

1.3.1.2 旋光法的局限性

旋光法是测定手性化合物光学纯度的传统方法，优点是快速、简便和相对便宜，故现在仍被广泛使用，尤其适用于那些对光学纯度测定精确度要求不高的场合。对于需要准确测定对映体纯度时，如高纯对映体分析，旋光法则难于胜任，其存在以下一些局限性^[1,2]：

(1) 必须知道单一对映体的 $[\alpha]_{max}$ ，但许多新的或未知化合物难以获得纯的足够量的单一对映体标样。而基于原始文献的 $[\alpha]_{max}$ 值，其可靠性和准确

程度又往往难以保证；

(2) 被测化合物必须具有中等以上的旋光能力，否则测量误差较大。实际上，许多手性化合物对钠 D 线的旋光度绝对值很小或趋于零，难以用旋光法准确测定；

(3) 比旋光的测量受多种因素的影响，如温度、偏振光波长、有无溶剂、溶剂种类、样品浓度等等，特别是少量高旋光性杂质干扰，造成的误差可能达到或超过 $\pm 4\%$ ^[6]；

可见，通过测定比旋光度来计算手性化合物的光学纯度，从方法灵敏度、精确度或可靠性分析都不能满足现代化学研究的要求。许多手性化合物的后续研究也证明一些早年用旋光法测定的对映体组成是不正确的^[1]，因而必须采用新的手性分析技术测定对映体组成。

1.3.2 色谱法

1.3.2.1 对映体过量值

样品的对映体组成可用 *e.e.* 值来描述，表示一个对映体对另一个对映体的过量，通常用百分数表示。*e.e.* 值的定义式为：

$$\%e.e. = \frac{[S] - [R]}{[S] + [R]} \times 100\% \quad (1.3)$$

式中 *R*, *S* 分别表示 *R*-异构体和 *S*-异构体的质量。在手性色谱中，*R*-异构体和 *S*-异构体的质量可直接用色谱峰面积代替。

1.3.2.2 色谱法的特点

近年来，在手性化合物的分离分析技术中发展最快、应用最广的是手性色谱技术。它的迅速发展为整个手性技术产业提供了高效实用的分离分析方法。手性色谱法是目前公认的测定对映体组成的一种最灵敏和准确的方法。与旋光法相比，手性色谱法测定对映体纯度有以下几个特点^[6-8]：

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.

厦门大学博硕士学位论文摘要库