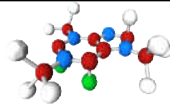




**Mosher 法在天然产物绝对构型
测定中的应用**

河北医科大学药学院
天然药物化学教研室
李力更 教授



**Determination of the
Absolute Configurations of Natural
Products by Mosher Method**

Li Li-Geng

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

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



例：“反应停”的惨剧

“孕妇的理想选择”（当时的广告用语）

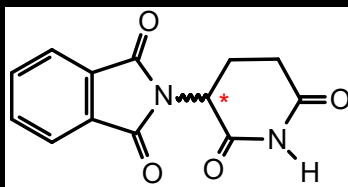


海豹婴儿

★ 上世纪50年代末~60年代初，仅仅几年时间，在全世界范围内诞生了1万多名长骨缺损如无臂和无腿、形同海豹的畸形的婴儿。

4

Thalidomide (反应停, 沙利度胺)
N-(2,6-二氧-3-哌啶基)-邻苯二甲酰亚胺



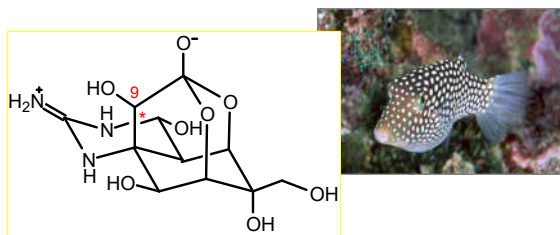
后来, 经过研究发现:

R-体有镇静作用。

S-体对胚胎有很强的致畸作用!

5

例: 从河豚肝脏中分离出来的河豚毒素的
 毒性与其分子中 **C*-9** 的构型有关。




Tertodotoxin (TTX)

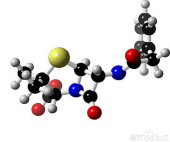

☞ **C*-9** 为 **S**-构型 (天然产物): 毒性极强。

☞ **C*-9** 为 **R**-构型 (人工合成): 毒性很小。

6




- ☞ 药物分子立体构型与受体之间相互关系；
- ☞ 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；
- ☞

无论有机合成、药物开发、天然产物研究、还是涉及与生命有关的化学问题，都必须在三维空间上明确分子的结构和性能。


7

R. B. WOODWARD
(1917~1979)



In 20th century
The Noble Winner
The master of natural products
The foremost synthetic organic chemist

“只有化学意义上新的分子，
才是新药开发。”



8

化学意义上新分子的来源：

化学合成

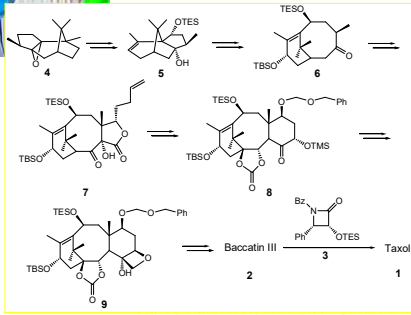


创造

天然产物




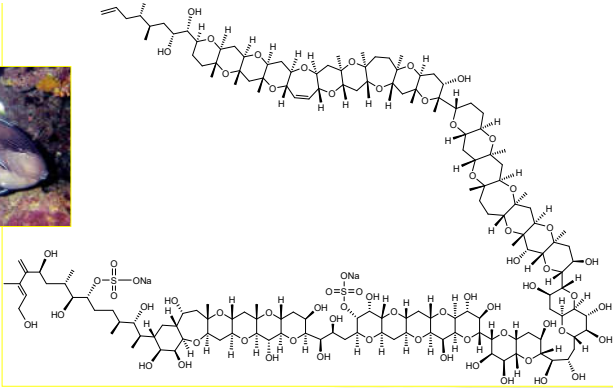
发现



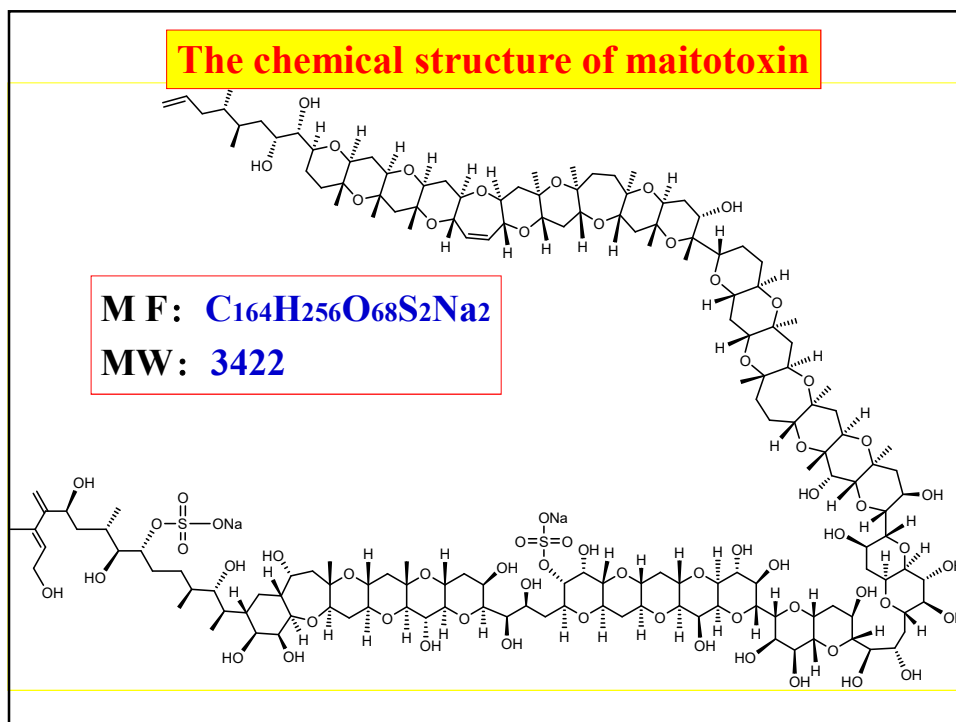


9

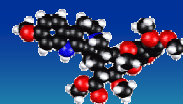
👉 **1992年，完成刺尾鱼毒素（maitotoxin）的结构鉴定。**

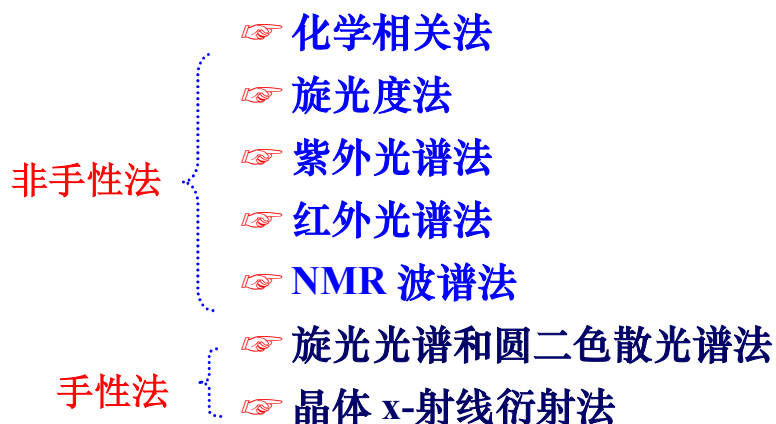
★ 将现代结构鉴定技术推上一个崭新高度。



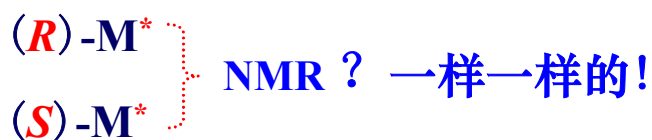
正确地确定一个有机化合物的立体构型，是有机化学工作者尤其是药物研究工作者不可忽视甚至不容推辞的工作！



手性分子绝对构型测定方法



对于一对对映异构体，在绝大多数情况（非手性条件）下，其 NMR 谱信号是相同的。

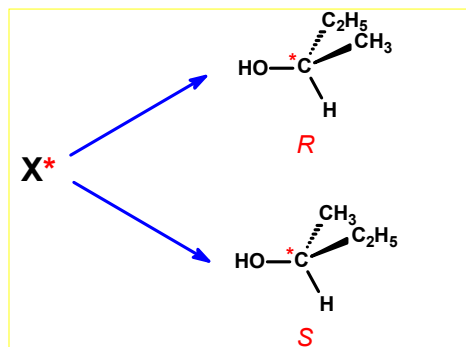


$(R)-M^*$ 、 $(S)-M^*$ 为一对对映异构体。

★ 应用 NMR 谱无法直接确定其绝对构型。

17

例：得到一个具有手性的仲丁醇样品 (X^*)。



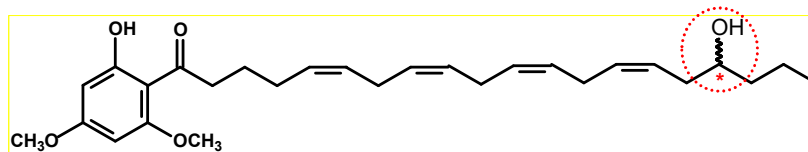
▶ 仲丁醇有两种构型，其NMR谱是一样的。

👉 到底是其中哪一种构型呢？



15

例：曾经从海藻中分离得到一个化合物。



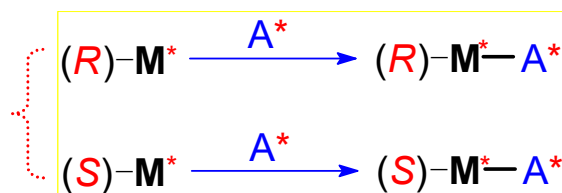
如何确定手性中心的构型呢？

*Kusumi T, Takahashi H, Xu P, et al. [J]. *Tetrahedron Letters*, 1994, 35: 4397.

16

思考：如果将一对手性分子衍生化成非对映体，是否可能用 NMR 谱区别绝对构型？

例： $(R)-M^*$ 与 $(S)-M^*$ 为一对对映异构体。



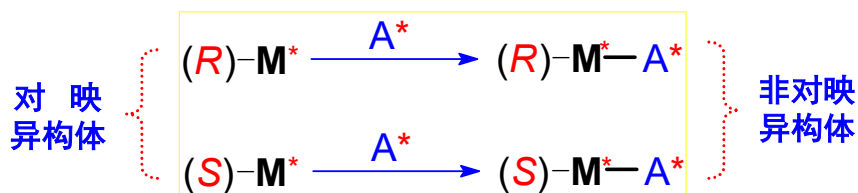
A^* 为一个手性分子。

$(R)-M^*-A^*$ 与 $(S)-M^*-A^*$ 为非对映异构体！

7

解 释：

一对对映异构体在 NMR 谱中并不会显示出不同信号。

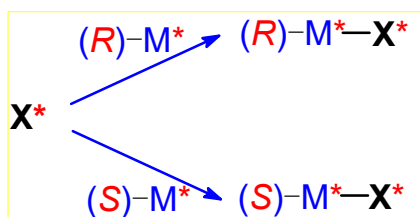


★ 但是如果将其转化成适当的衍生物，就很可能有不同的 NMR 信号。

18

NMR 法测定化合物绝对构型的设想

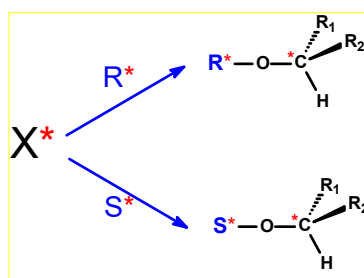
如果将一个手性分子与一对手性试剂反应转化成适当的衍生物，是否可以通过衍生物的 NMR 来推测手性分子的构型？



► X^* 为一个具有手性的未知构型的分子。

19

例： 如果将未知构型的仲丁醇样品 (X^*) 与另一对手性分子分别发生“加成”反应，会得到两个产物分子。



★ 产物分子为非对映体，NMR谱不同！



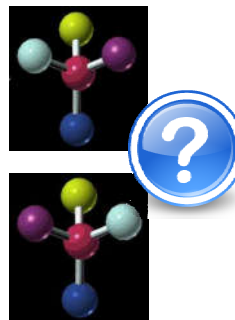
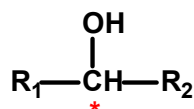
R₁、R₂ 哪个是甲基？哪个是乙基呢？

20

Mosher 教授在1973年提出 $^1\text{H-NMR}$ 和 $^{19}\text{F-NMR}$ 测定**手性仲醇绝对构型**的应用方法。



Harry Stone MOSHER
(1915~2001)
Stanford University, USA



★ 称为：**Mosher 法 (Mosher method)**。

21

Journal of the American Chemical Society, 1973, 95(2): 512-519.

512

Nuclear Magnetic Resonance Enantiomer Reagents. Configurational Correlations *via* Nuclear Magnetic Resonance Chemical Shifts of Diastereomeric Mandelate, *O*-Methylmandelate, and α -Methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate (MTPA) Esters^{1,2}

James A. Dale² and Harry S. Mosher*

Contribution from the Department of Chemistry, Stanford University, Stanford, California 94305. Received April 10, 1972

Abstract: An empirically derived correlation of configuration and nmr chemical shifts for diastereomeric mandelate, *O*-methylmandelate and α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate (MTPA) esters has been developed and rationalized in terms of useful models 4 and 5. These models have been successfully applied to well over 40 examples as given in Table I. The correlations involve the relative chemical shifts of the proton resonances from the groups attached to the carbonyl carbon of these diastereomeric esters. This nmr-configurational correlation should prove to be widely applicable in assigning the configuration of additional secondary carbinols, as well as other chiral α -substituted carboxylic acid derivatives.

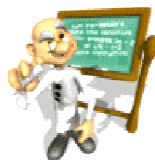
★ 应用NMR法测定有机化合物绝对构型方法中，Mosher 法是最常用的方法。



在天然产物研究中，已报道 Mosher法应用于番荔枝内酯、多氧取代环己烯类、二萜、三萜、甾醇类、二氢呋喃类等化合物的研究。



一、经典的 $^1\text{H-NMR}$ Mosher 法

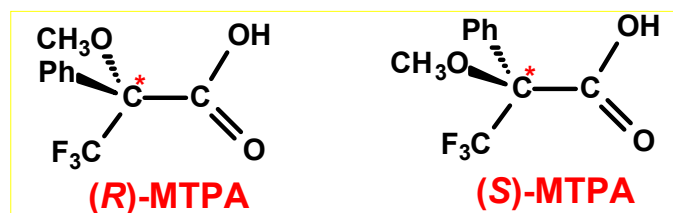


Mosher 教授选择了一对手性试剂:

α -甲氧基- α -三氟甲基-苯基乙酸

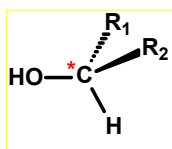
α -methyloxyl- α -trifluoromethyl-phenyl-acetic acid

立体结构（优势构象）：



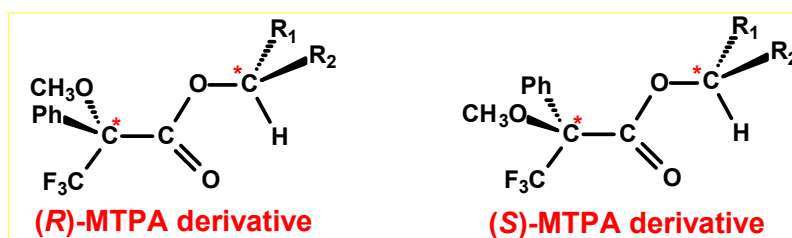
▶ 亦称为**Mosher酸**，缩写：**MTPA**。

25

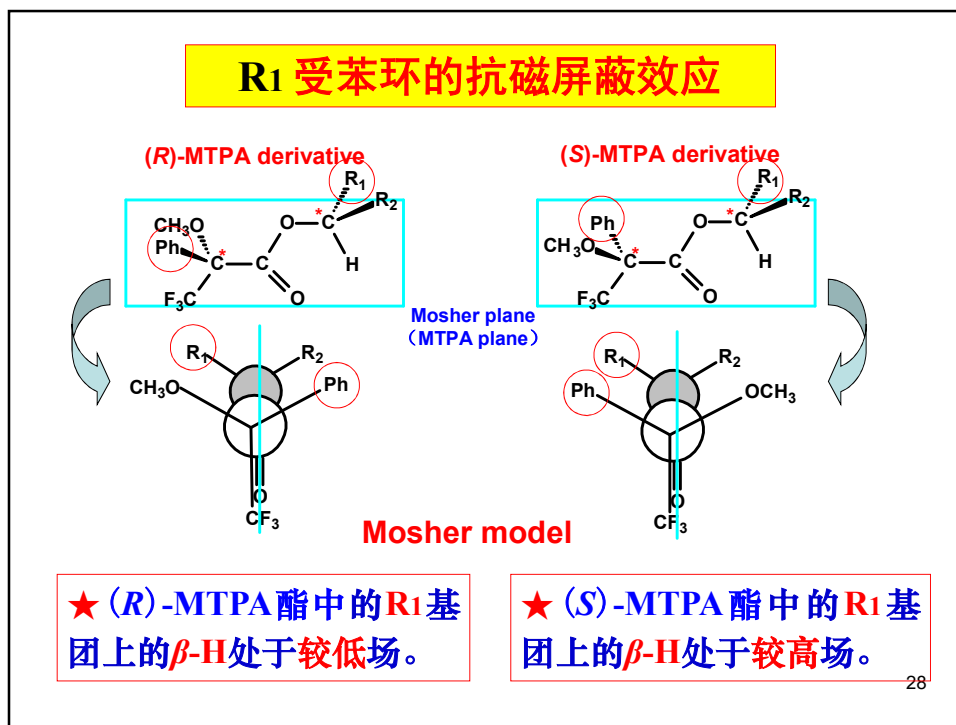
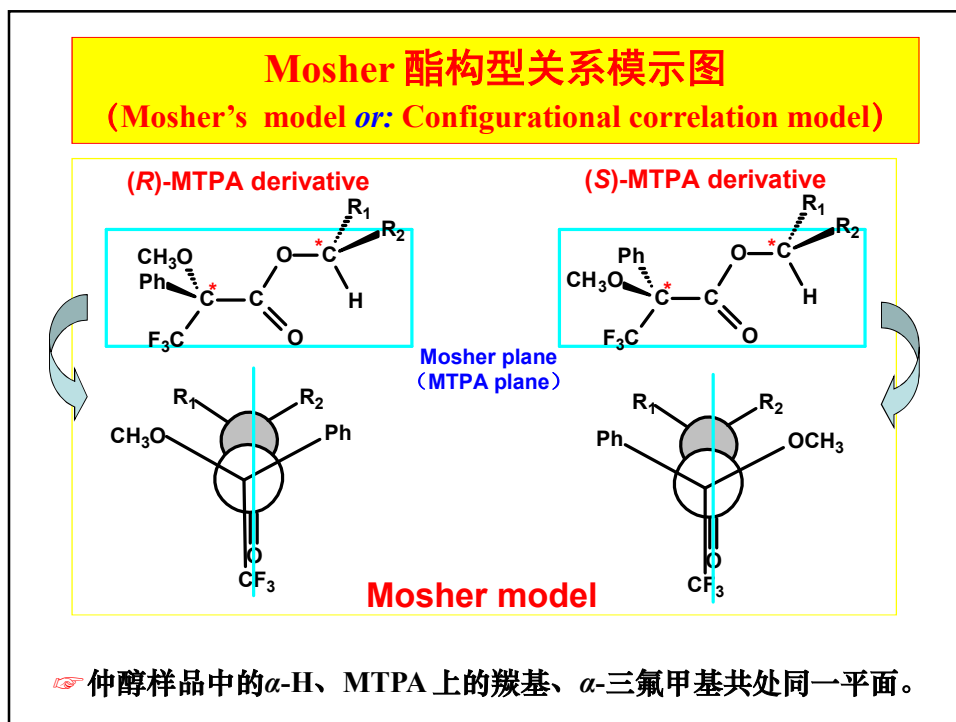


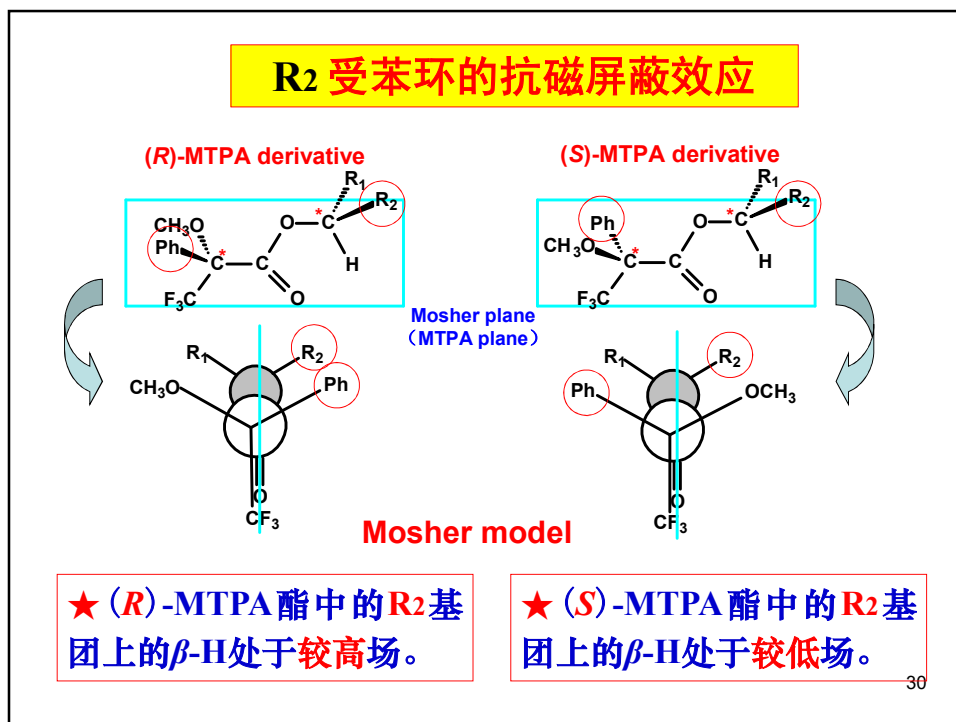
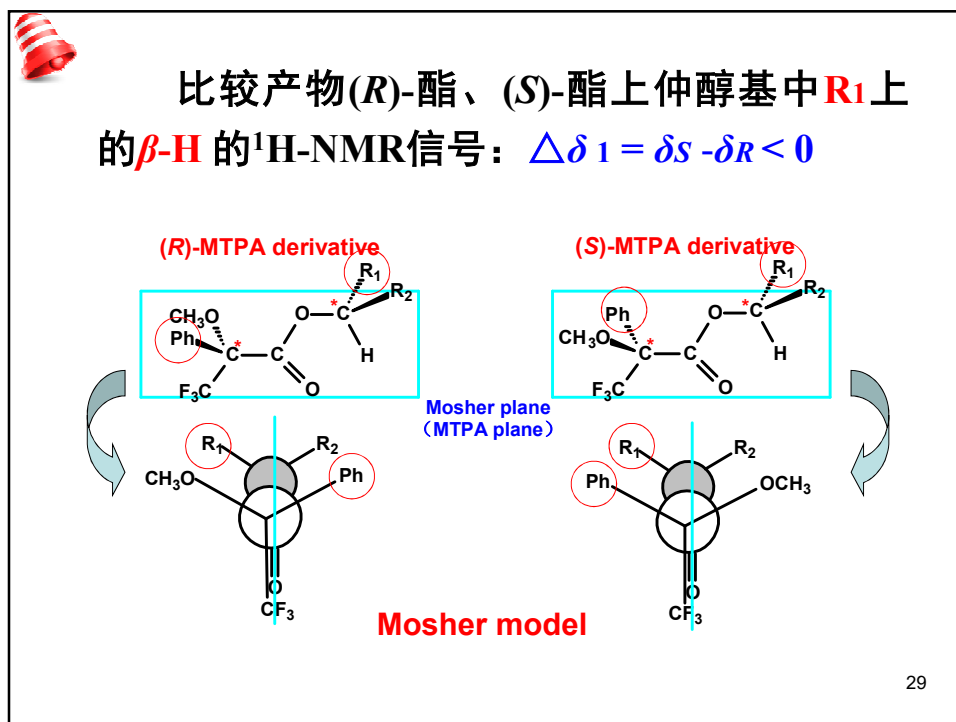
将仲醇样品分别与手性试剂
(R)-和**(S)-MTPA**反应，得到**两个产物酯**，称为**Mosher酯**。

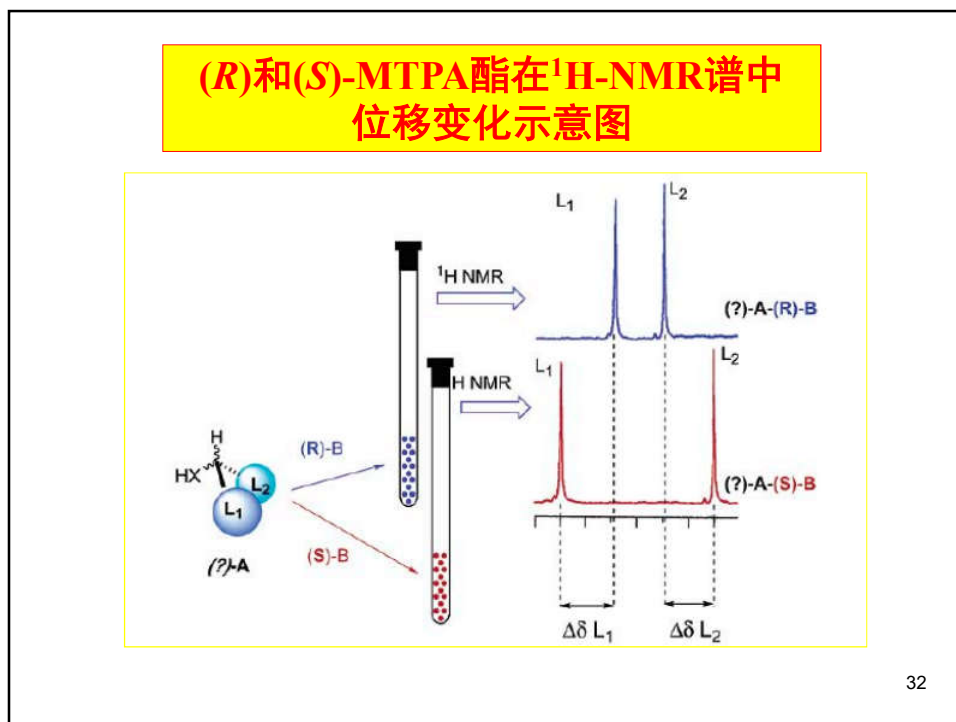
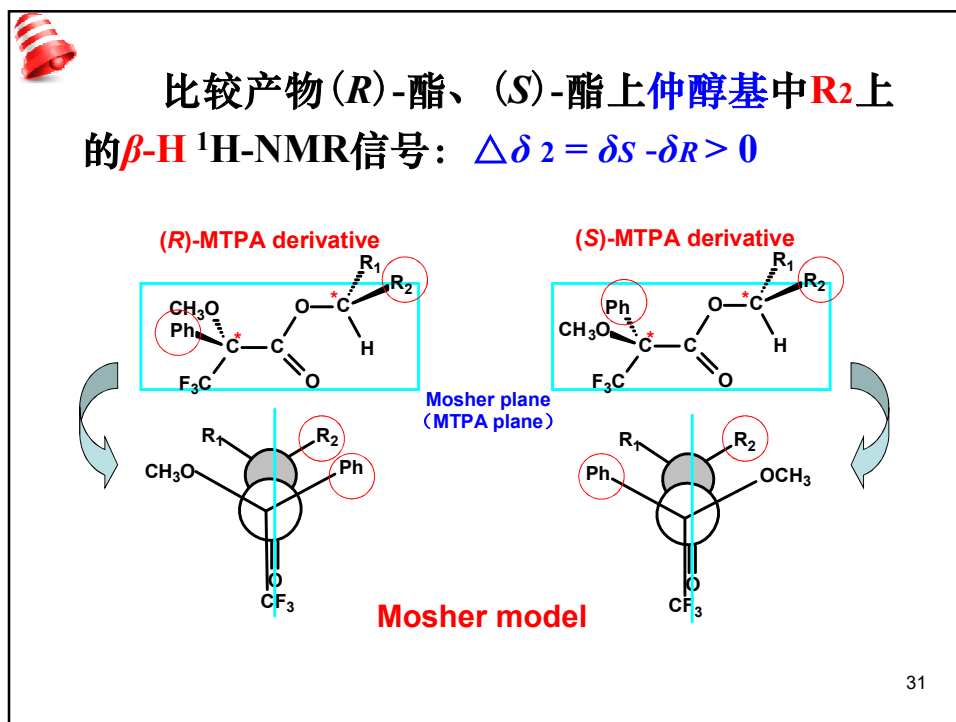
Mosher酯的立体结构（优势构象）



26

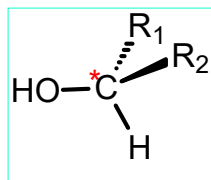




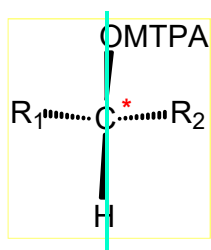


因此，H. S. Mosher 发现：

将 $\Delta\delta$ 为负值的 β -H 所在基团即 R_1 放在 Mosher 模示图中 MTPA 平面的左侧。



将 $\Delta\delta$ 为正值 β -H 所在基团即 R_2 放在 Mosher 模示图中 MTPA 平面的右侧。

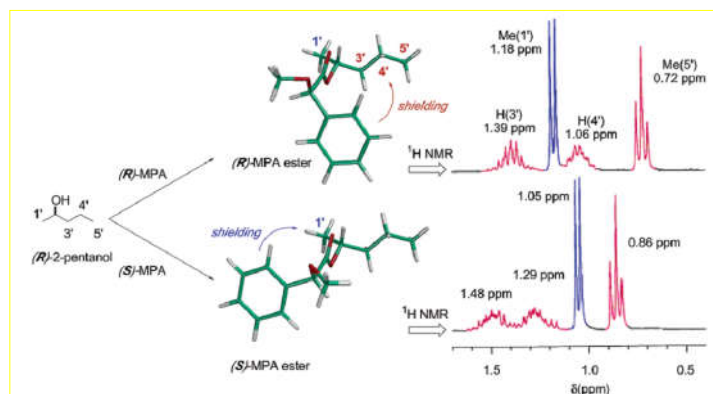


★ 最终可判断仲醇样品手性碳的绝对构型！ 33

测定及分析步骤

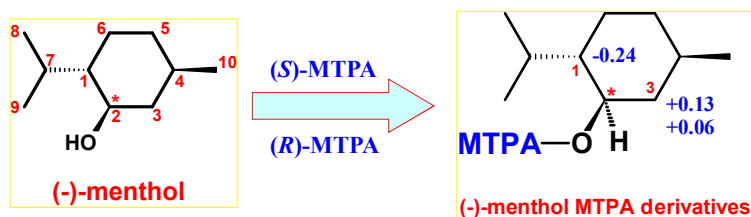
- ① 将手性试剂 (*R*)-和 (*S*)-MTPA 分别与待测仲醇样品反应成 Mosher 酯；
- ② 分别测定 (*R*)-和 (*S*)-Mosher 酯的 $^1\text{H-NMR}$ ，并归属各质子信号；
- ③ 计算质子的 $\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$ 值；
- ④ 将 $\Delta\delta$ 值为负的样品 β -H 所连基团放在 Mosher 模示图中 MTPA 平面的左侧；
- ⑤ 将 $\Delta\delta$ 值为正的样品 β -H 所连基团放在 Mosher 模示图中 MTPA 平面的右侧；
- ⑥ 推定出该仲醇的构型。

例： Seco J M, Quinoa E, Riguera R. The assignment of absolute configuration by NMR [J]. *Chem Rev*, 2004, 104: 17-117.



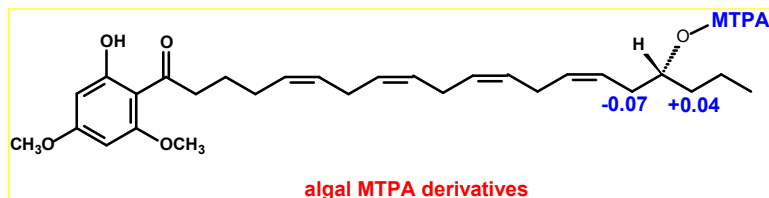
★ 可应用Mosher法，确定手性中心构型！

例： (-)-menthol MTPA酯 $^1\text{H-NMR}$ 的 $\Delta\delta$ 值。



★ 可应用Mosher法，确定手性中心构型！

例：从海藻中分离得到一个化合物。



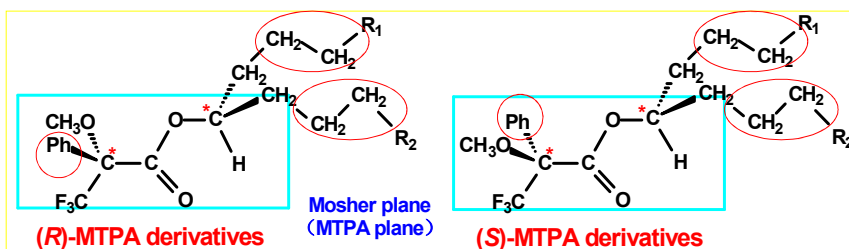
★ 通过应用Mosher法，将手性中心构型确定！

*Kusumi T., Takahashi H., Xu P., *et al.* [J]. *Tetrahedron Letters*, 1994, 35: 4397.

37

★ Takano S. 通过研究又发现：

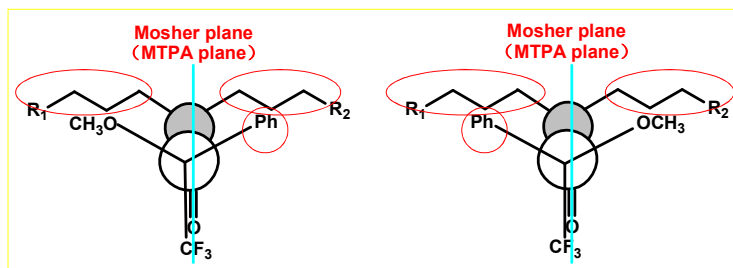
MTPA酯中，苯环对非 β -位的远程质子同样存在抗磁屏蔽作用。



★ 而且对于与 β -H 或 β' -H 处于同侧的、更远的质子抗磁屏蔽作用是相同的。

38

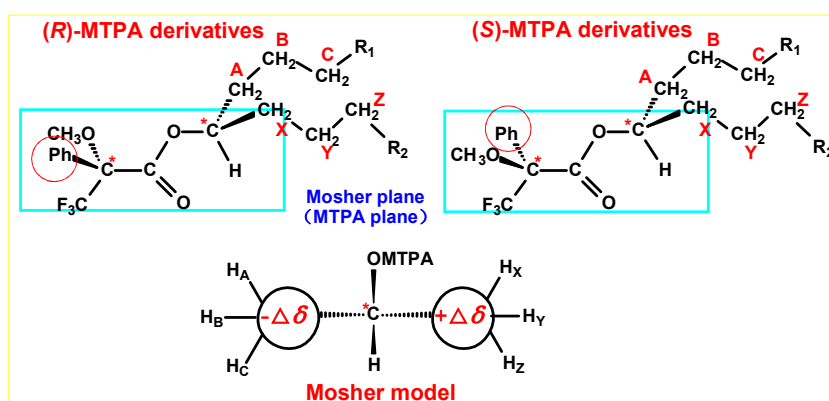
★ Kusumi T. 经过研究也发现同样的结果：
苯环的磁屏蔽作用不仅限于 β -H位，还可以向更远的质子延伸。



★ 将(*R*)-、(*S*)-MTPA 酯中各质子的 $\Delta\delta$ 计算出来，发现正 $\Delta\delta$ 值和负 $\Delta\delta$ 值在Moshier 模示图中两侧整齐排列！

39

改进的¹H-NMR Mosher 模示图

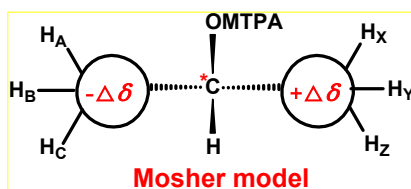


由于苯环的抗磁屏蔽作用，在(*R*)-MTPA酯中 H_A 、 H_B 、 H_C ……的NMR信号比(*S*)-MTPA酯中相应的信号出现在较低场，所以 $\Delta\delta$ 为负值；相反， H_X 、 H_Y 、 H_Z ……的 $\Delta\delta$ 则为正值。

40

$^1\text{H-NMR}$ Mosher 模型

☞ 将 $\Delta\delta$ 为负值的质子所在基团放在 MTPA 平面的左侧。



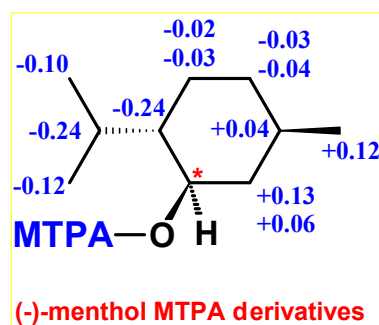
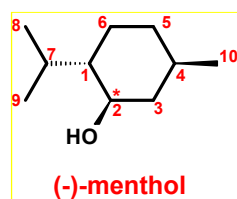
☞ 将 $\Delta\delta$ 为正值的质子所在基团放在 MTPA 平面的右侧。

★ 根据 Mosher Model 即可判断出该仲醇的绝对构型!



41

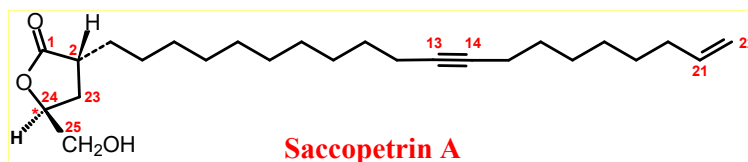
例: (-)-menthol MTPA酯 $^1\text{H-NMR}$ 的 $\Delta\delta$ 值。



★ 可应用 Mosher 法, 确定手性中心构型!

42

例：从番荔枝科植物囊瓣木中得到一个末端含饱和 γ -内酯环的新型长链内酯成分。



★ 研究者首次运用化学转化与 Mosher 法相结合测定了 Saccopetrin A 的绝对构型。

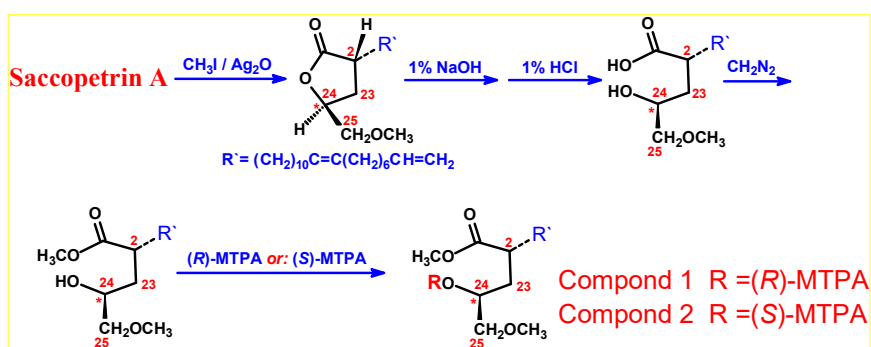
*王明雷, 杜江, 王嗣, 陈若云, 于德泉. [J]. 有机化学, 2001, 21(5): 341-349:

👉 具体测定步骤见下页



43

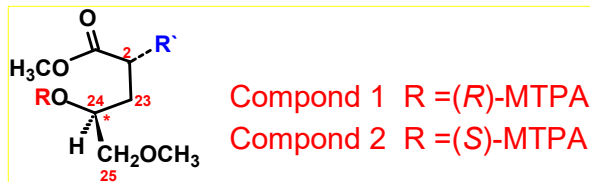
👉 具体测定步骤：



👉 通过分别测定 (R)-和(S)-Mosher酯的 1H - 1H COSY谱, 对二者质子化学位移进行了准确归属 (见下页表), 再根据其 $\Delta\delta = (\delta_S - \delta_R)$ 正负值符号及 Mosher 模式图, 最终确定C*-24 的绝对构型为 S。

👉 C*-2 的绝对构型构型已经通过 NOESY 谱确定, 为 R。

44

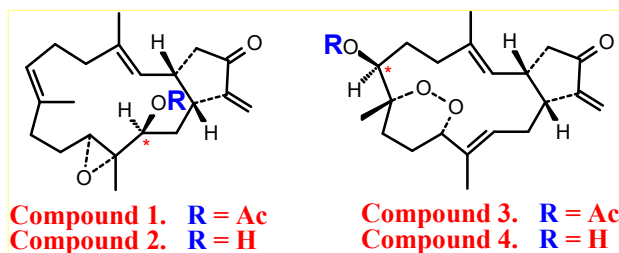
表: 衍生物 (*R*)-和 (*S*)-MTPA 酯中特征质子信号

Proton	δ_S	δ_R	$\Delta\delta$
2	2.25	2.44	-0.19
23a	1.84	1.88	-0.04
23b	1.68	1.77	-0.09
24	5.25	5.20	
25	3.48	3.41	+0.07
25-OCH ₃	3.35	3.24	+0.11

(300 Hz, CDCl₃)

45

例: T. Kusumi 从海洋生物海马 *Hippocampus* 中分离得到的两个化合物 **1** 和 **3**。



► 水解后得到 **2** 和 **4**，用 ¹H-NMR Mosher 法测定手性中心构型为 *S*。经单晶 x-ray 结果证实。

*Kusumi T., Ohtani I., Inouye Y., et al. [J]. *Chemistry Letters*, 1988, 4731-4734.

*Kusumi T. [J]. *有机合成化学协会志*, 1993, 123:79.

46

改进的 $^1\text{H-NMR}$ Mosher 法得到的结果比经典的 Mosher 法（仅运用 $\beta\text{-H}$ 的符号来判断手性碳的绝对构型）所得到的结果更加可靠。

注 意：

☞ 当得到的 $+\Delta\delta$ 值和 $-\Delta\delta$ 值不规则地分布在分子中时，改进的 Mosher 法不适用。

☞ 如：有空间位阻的仲羟基，必须转化为空间位阻较小时才可能运用 MTPA Mosher 法。

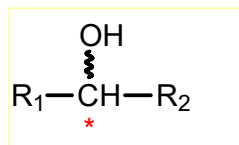
7

二、经典的 $^{19}\text{F-NMR}$ Mosher 法



48

在低场 NMR 仪条件下，对于较复杂的化合物准确归属质子的信号比较困难。



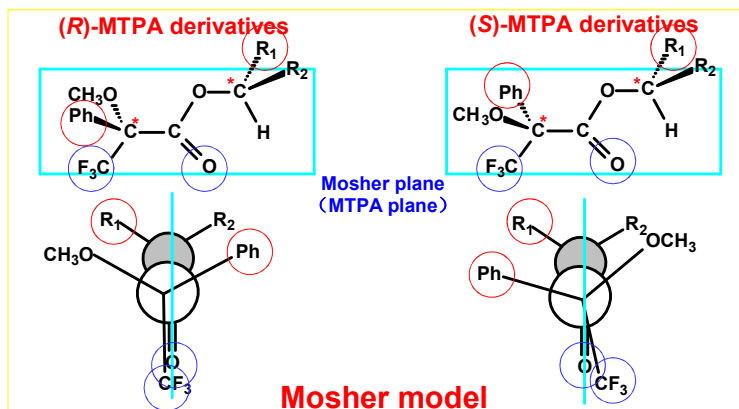
★ 因为 ^{19}F -NMR 图谱信号清楚简单，所以 Mosher 又提出了 ^{19}F -NMR Mosher 法。



★ ^{19}F -NMR Mosher 法的应用前提是仲醇样品的 β -位取代基的立体空间大小要明显不同。

49

Mosher 酯 ^{19}F -NMR 构型关系模示图 (预设体积 $R_1 > R_2$) :



☞ 在 Mosher 酯中 R_1 、 R_2 与甲氧基、苯环之间存在的空间或电子云的相互作用，致三氟甲基偏离 MTPA 平面。

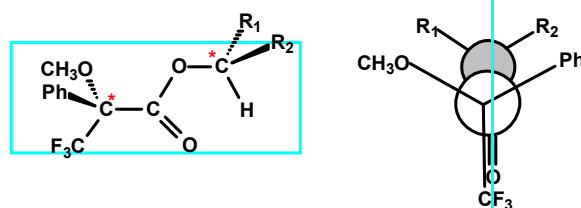
☞ ^{19}F -NMR 位移信号不同主要是由于上 Mosher 酯中羰基对 ^{19}F 的各向异性去屏蔽作用不同引起的。

50

若基团 R₁ 比基团 R₂ 要大（指体积）：

☞ 在 (R)-Mosher 酯中，三氟甲基与羰基应更接近处于平面位置。

(R)-MTPA derivatives



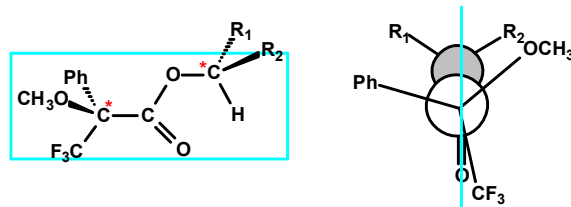
★ 因此 ¹⁹F 受到羰基的顺磁屏蔽作用较强，其 ¹⁹F-NMR 信号应处于较低场。

51

若基团 R₁ 比基团 R₂ 要大（指体积）：

在 (S)-Mosher 酯中，三氟甲基与羰基应较大偏离 MTPA 平面。

(S)-MTPA derivatives

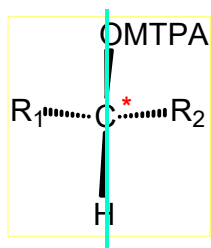
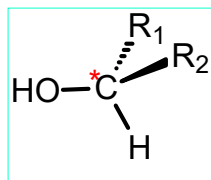


★ 因此 ¹⁹F 受到羰基的顺磁屏蔽作用较弱，其 ¹⁹F-NMR 信号应处于较高场。

2

^{19}F -NMR Mosher 模型

若 (*R*)-酯在较低场、(*S*)-酯在较高场，则较大基团在 MTPA 平面左侧。



若 (*R*)-酯在较高场、(*S*)-酯在较低场，则较大基团在 MTPA 平面右侧。

53

★ 测定及分析程序

- ① 将手性试剂 (*R*)-MTPA、(*S*)-MTPA 分别与待测仲醇样品反应，制备 Mosher 酯。
- ② 分别测定 (*R*)-Mosher 酯和 (*S*)-Mosher 酯的 ^{19}F -NMR。
- ③ 比较 (*R*)- 和 (*S*)-Mosher 酯的 ^{19}F -NMR 化学位移值大小。
- ④ 结合模型图确定该仲醇的构型。



54



三、新的手性试剂的应用



55

在经典 Mosher 法中，MTPA 分子中苯环的屏蔽作用相对较弱，其样品酯的 NMR 信号有时因样品分子中基团的重叠而难以得到准确的判断，特别是在长链化合物或空间位阻较大时尤为明显，因此限制了应用。



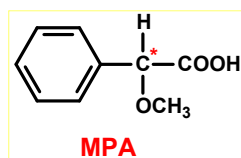
★ 有时还因为 MTPA 与手性醇生成的酯存在不稳定的可能性，从而容易引起质子信号的相互干扰。

56

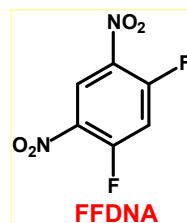
科学家们也在不断地研究并发展了 Mosher 法，一些新的手性试剂被开发应用到绝对构型的测定。



★ 以下两种试剂的也被应用于手性仲醇绝对构型的测定：



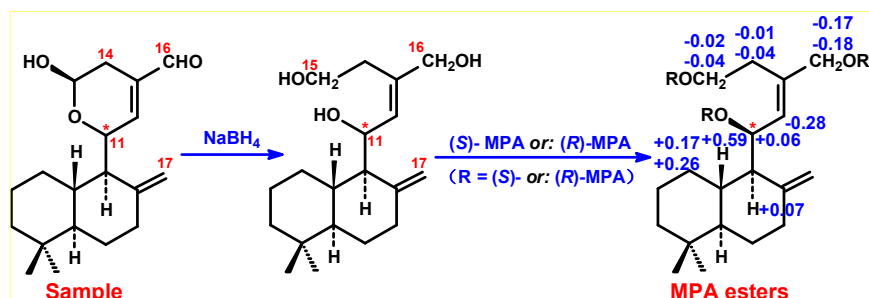
methoxyphenylacetic acid



1,5-difluoro-2,4-dinitrobenzene

58

例： Kingston D. 等从 *Renanthes alpinia* 中得到一个二萜类化合物，结构中含半缩醛结构。

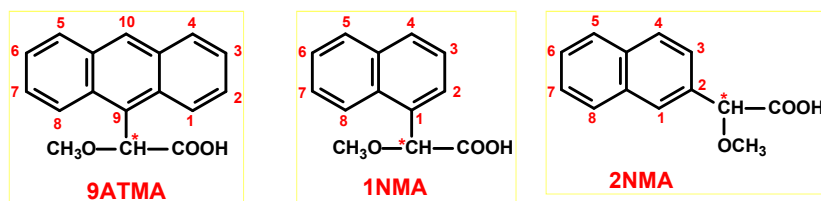


为测定 C-11 位手性中心的绝对构型，将其用 NaBH_4 还原为醇，再与 MPA 反应得到相应的酯， $^1\text{H-NMR}$ 分析结果 ($\Delta\delta = \delta_S - \delta_R$) 表明 C-11 的绝对构型为 *R*。

**Nat. Prod.* 1997, 60: 1287.

59

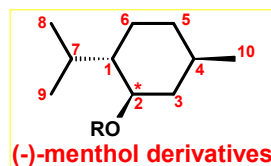
Kusumi T. 等采用 9-anthranylmethoxyacetic acid (9ATMA) 和 1- 或 2-naphthylmethoxyacetic acid (NMA) 代替 MTPA 作为手性试剂。



见下页例

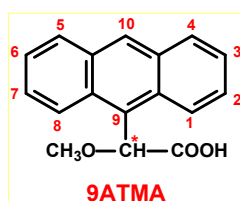
60

例：(-)-menthol 的相应手性酯
上质子信号的 $\Delta\delta$ 值。

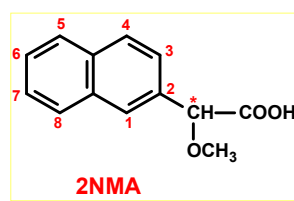
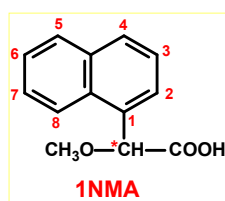


质子位置	MTPA酯	9ATMA酯	2NMA酯	1NMA酯
1	-0.24	-0.42	-0.14	-0.26
2				
3	+0.13, +0.06	+0.51, +0.50	+0.15, +0.23	+0.31, 0.20
4	+0.04	+0.04	+0.03	+0.02
5	-0.03, -0.04	+0.1, 0	+0.01, 0	-0.09, 0
6	-0.02, -0.03	-0.26, -0.23	-0.10, -0.10	-0.14, -0.16
7	-0.24	-1.81	-0.64	-1.11
8	-0.10	-0.81	-0.36	-0.51
9	-0.12	-0.86	-0.35	-0.54
10	+0.03	+0.19	+0.08	+0.11

9ATMA 和 2NMA 产生的屏蔽效应
要远远强于 MTPA，尤其适用于长链化
合物中仲醇的绝对构型的测定。



👉 9ATMA 引
起的高场位移
值约为 MTPA
的 6~10 倍。



👉 2NMA 引起
的高场位移值
约为 MTPA 的
3倍。

62



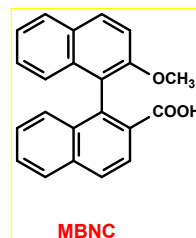
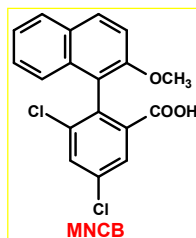
因为 9ATMA、2NMA、1NMA 酯中¹H的 $\Delta\delta$ 值较大，所以实际上样品仲醇只需要与其 (*R*)-或(*S*)-中的一个对映体反应，再通过与样品仲醇中¹H化学位移比较，即可推测出样品仲醇的绝对构型。

由此还可大大节省手性试剂以及减小待测样品的消耗量。

*另：尽管手性试剂含有 α -H，但在具体应用中并未发现 α -H 发生外消旋化情况。

65

Fukushi Y. 等采用手性试剂 2-(2'-methoxy-1,1'-naphthyl)-3,5-dichlorobenzoic acid (MNCB) 或 2'-methoxy-1,1'-binaphthyl-2-carboxylic acid (MBNC) 来测定仲醇的绝对构型。



★ 发现其具有适用范围更广，且可应用于有空间位阻的仲醇。

66

以上所介绍的各种手性试剂方法，
从原理上是基本一致的。

 即：采用手性试剂与待测样品仲醇生成衍生物，根据芳香环的屏蔽效应，再由 $^1\text{H-NMR}$ 谱中化学位移的差值和模型图来推测仲醇的绝对构型。



67

四、Mosher 法的新应用



68

在 Mosher 法基础上，研究者们还发现了各种新的扩展应用。



1. 伯醇 β -位手性中心绝对构型。
2. 羧酸 β -位手性中心绝对构型。
3. 伯胺 α -位手性中心绝对构型。
4. 醛 β -位手性中心绝对构型。

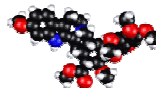
.....

(略)



69

近年随着高场核磁共振技术的发展 and 新的手性试剂的不断发现和应用，特别是二维核磁技术的应用，NMR 法在天然有机物绝对构型测定中得到了广泛应用。



70

七、测定实例



71

例1:

J. Nat. Prod. **2002**, *65*, 1278–1282

New Chemical Constituents of *Euphorbia quinquecostata* and Absolute Configuration Assignment by a Convenient Mosher Ester Procedure Carried Out in NMR Tubes

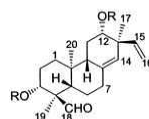
Bao-Ning Su,[†] Eun Jung Park,[†] Zakaria H. Mbwambo,[‡] Bernard D. Santarsiero,[§] Andrew D. Mesecar,[§] Harry H. S. Fong,[†] John M. Pezzuto,[†] and A. Douglas Kinghorn*[†]

Program for Collaborative Research in the Pharmaceutical Sciences and Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois 60612, Institute of Traditional Medicine, Muhimbili University College of Health Sciences, Dar-es-Salaam, Tanzania, and Center for Pharmaceutical Biotechnology, College of Pharmacy, University of Illinois at Chicago, Illinois 60607

Received May 24, 2002

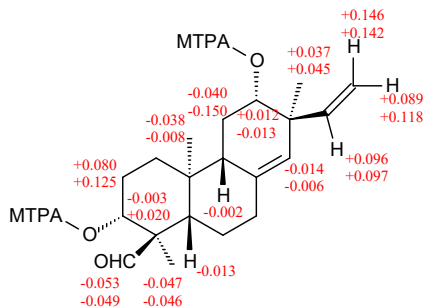
Two new compounds, an *ent*-isopimarane-type diterpene, 3 α ,12 α -dihydroxy-*ent*-8(14),15-isopimaradien-18-al (**1**), and a dihydrobenzo[*b*]furan neolignan, (–)-*trans*-9-acetyl-4,9'-di-*O*-methyl-3'-de-*O*-methyldehydrocinneryl alcohol (**2**), along with five known compounds, 7,7'-dihydroxy-6,8'-bicooumarin (bicooumol) (**3**), 3,4-dimethoxycinnamaldehyde (**4**), 6-hydroxy-7-methoxycoumarin (isoscopoletin), *N*-butylaniline, and vanillin, have been isolated from an ethyl acetate-soluble extract of the stem wood of *Euphorbia quinquecostata*. The structures of compounds **1** and **2** were elucidated on the basis of spectroscopic data interpretation, and single-crystal X-ray diffraction analysis was used to confirm the structure and relative stereochemistry of **1**. The absolute configuration of **1** was established by a convenient Mosher ester procedure in which the sample was treated with MTPA chlorides in deuterated pyridine directly in NMR tubes. All isolates were evaluated for the induction of quinone reductase in Hepa1c1c7 hepatoma cells and for the inhibition of the transformation of murine epidermal JB6 cells.

Several phorbol dibutyrate receptor-binding (PDBu) inhibitory diterpenoids of the *ent*-atisane and ingenane classes have been isolated from *Euphorbia quinquecostata* Volk. (Euphorbiaceae) in our previous study.¹ As part of a project directed toward the search for novel, plant-derived cancer chemopreventive agents,^{2–4} we have reinvestigated the chemical constituents of an EtOAc-soluble extract of a re-collection of *E. quinquecostata*, with the intention of obtaining a larger quantity of the compound 17-hydroxyingenol 20-hexadecanoate for additional biological testing. During this study, two new compounds, 3 α ,12 α -dihydroxy-



1 R = H
1r R = (*R*)-MTPA
1s R = (*S*)-MTPA

例1:



73

例2:

002 年 11 月第 27 卷第 11 期

· 653 ·

文章编号: 1001-8689(2002)11-0653-03

西立伐他汀立体结构的测定

艾林 陈宇瑛 李筠

(四川抗生素工业研究所, 成都 610051)

摘要: 采用 MTPA(α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate)法对国产西立伐他汀的立体结构进行了测定。结果表明, 国产西立伐他汀的立体构型为 3R, 5S, 与文献报道一致。

关键词: 西立伐他汀; MTPA 法; 立体构型

中国分类号: R914.5 文献标识码: A

西立伐他汀(cerivastatin)是一种新的第三代他汀类降脂药, 是已知的与 HMG-CoA 酶的活性位点结合能力最强的他汀类药物^[1]。本品为一全合成药物, 分子中有两个手性中心。为了确定我所合成的西立伐他汀的立体构型, 采用 MTPA(α -methoxy- α -trifluoromethylphenylacetate)法^[2], 对国产西立伐他汀的立体结构进行了测定。MTPA 法是利用具有手性的仲醇衍生物对光学活性的 S-(+)-MTPA-Cl 和 R-(-)-MTPA-Cl 反应制得其酯或酰胺, 经分离纯化后测定产物的 NMR 谱, 根据手性中心相邻的化学位

柱, 5 μ m, 10mm \times 250mm), CH₃CN:H₂O (75:25, v/v, 乙酸调 pH3.5) 50 $^{\circ}$ C, 210nm, 流速 5ml/min 得到 6.7mg 西立伐他汀 S-(-) MTPA 酯(化合物 2)。同法将西立伐他汀与 S-(+) MTPA-Cl 反应制得西立伐他汀 R-(+) MTPA 酯(化合物 3)。将化合物 2, 3 用氘代氯仿溶解进行核磁共振分析。

2 结果与讨论

西立伐他汀(1)分子中有两个仲醇羟基。实验结果表明西立伐他汀分别与 S-(+) -MPTA-Cl 和 R-(-) -MPTA-Cl 反应时, 3 位上发生了与 MPTA-Cl

例2:

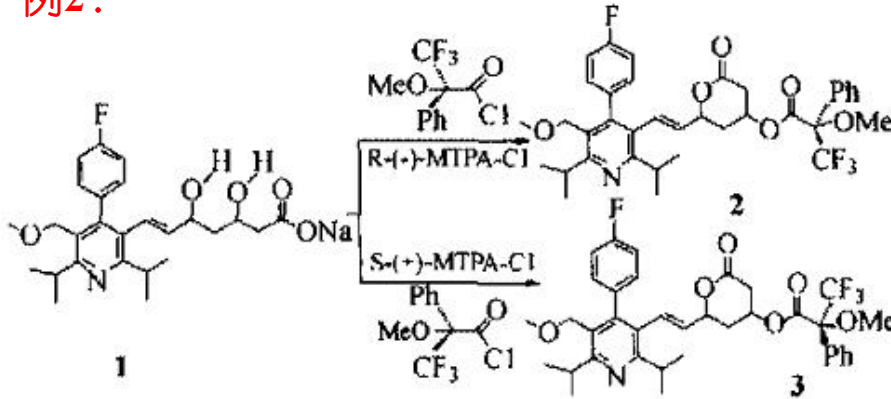


Fig. 1 The reaction of cerivastatin with MTPA-Cl

- 1: Cerivastatin;
- 2: Cerivastatin- (S) - (-) MTPA;
- 3: Cerivastatin- (R) - (+) -MTPA

例2:

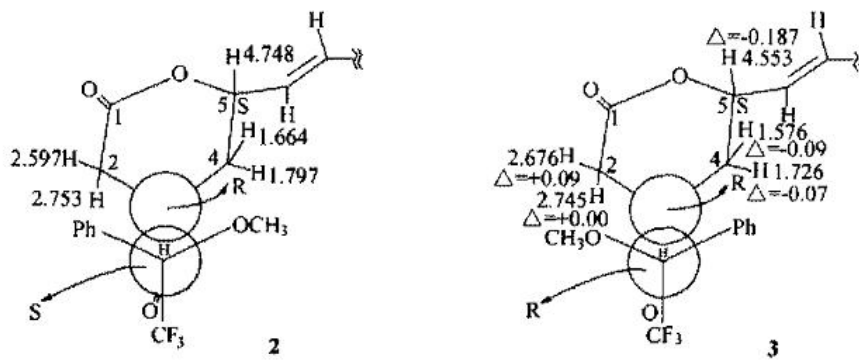


Fig. 2 The NMR chemical shift differences for the MTPA derivatives of cerivastatin

- 2: Cerivastatin- (S) - (-) -MTPA;
 - 3: Cerivastatin- (R) - (+) MTPA
- $\Delta = \delta_{\text{Cerivastatin-(R)-(+)-MTPA}} - \delta_{\text{Cerivastatin-(S)-(-)-MTPA}}$

References

▲J. A. Dale, H. S. Mosher.

Nuclear magnetic resonance enantiomer reagents.
Configurational correlations via nuclear magnetic
resonance chemical shifts of diastereomeric
mandelate, *O*-methylmandelate, and α -methoxy- α -
trifluoromethylphenylacetate (MTPA) esters

[J]. *Journal of the American Chemical Society*, 1973, 95(2): 512-519.

77

References

▲王明雷, 杜江, 王嗣, 等.

核磁共振法在天然有机化合物绝对构型测定中的应用

[J]. *有机化学*, 2001, 21(5):341~349.

▲滕荣伟, 沈平, 王德祖, 等.

应用核磁共振测定有机化合物绝对构型的方法

[J]. *波谱学杂志*, 2002, 19(2):107~127.

78

· 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^{*}，王于方¹，付炎¹，律涛¹，顾玉诚^{1,2}，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. Jaber's HR International Research Centre, Syngenta, Belford, BG421HY, UK

作者单位：河北医科大学药学院

**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.

abstract

Abstract: Determination of the absolute configuration is considered one of the most complicated works in the natural products study. Moshier's method provides a practical solution for the stereochemistry determination of natural products by means of NMR spectroscopy. This article, which reviews the classic application of Moshier's method, is one of the series of historical stories on natural product chemistry published in this journal.

Key words: historical story on natural medicinal chemistry; natural products; Moshier's method; absolute configuration; determination of structure

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排列或分子中原子、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。而立体异构构型的不同又是其中最主要的因素之一^[1]。

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构型和性质^[2]。例如，从河豚毒素中分离出来的河豚毒素^[3] (tetrodotoxin, TTX, 图 1)，其毒性与其分子中 C⁻⁹ 的构型有关。C⁻⁹ 为 S-构型的天然产物分子毒性很强，而人工合成的 C⁻⁹ 为 R-构型的分子毒性很弱。又如普鲁卡因的衍生物 (thalidomide, 沙利度胺, 图 2)，化学名称为 N-(2,6-二氧-1,4-哌嗪基) 苄基-2-甲酰胺沙利度胺，是一个人工合成化学分子。在 20 世

收稿日期: 2016-11-03
基金项目: 河北省自然科学基金项目 (2015110, 2016060); 河北省教育厅项目 (QN2012005, 2016010001); 河北省自然科学基金项目 (H2016002, H2016003, H2016004, H2016005); 2016 年度河北省自然科学基金项目 (H2016001)
*通信作者: 李力更 (1962—), 男, 河北省任县人, 教授, 主要从事天然产物中活性成分研究, Tel: 0311-86207614 E-mail: lili@hbu.edu.cn
*通信作者: 史清文 (1966—), 男, 河北省任县人, 教授, 硕士生导师, 主要从事天然产物活性成分研究, Tel: 0311-86207614 E-mail: shiqingwen@hbu.edu.cn

79

· 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，张嫚丽¹，史清文^{1*}

1. 河北医科大学第四附属医院，河北 石家庄 050011
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

作者单位：河北医科大学药学院

**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.

abstract

structure elucidation of natural products with 123 papers cited. This article is one of the series of historical stories on natural product chemistry published in this journal, which are reviewed and summarized. The developing future is looked forward.

Key words: natural product chemistry; natural medicine chemistry; structural elucidation; ultra-violet spectroscopy; infrared spectroscopy; mass spectroscopy; nuclear magnetic resonance spectroscopy

天然产物是自然界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成为药物。在人类历史上，天然产物一直是人们治病的主要手段。天然产物具有结构多样性、生物活性多样性和类药性而成为新药开发研究的重点，临床上应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、保健食品和天然化妆品开发中扮演了非常重要的角色^[1]。

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测定尤为困难。早期研究中，天然产物的结构确定主要是通过各种化学反应如衍生生物、化学降解甚至全合成方法对照等手段来完成。最初一个复杂化合物的结构鉴

收稿日期: 2016-02-24
基金项目: 河北省重点基础研究项目 (13427042); 河北省自然科学基金项目 (2016060); 河北省教育厅项目 (QN2016001); 河北省重点研发计划项目 (15220004D); 河北省自然科学基金项目 (H2016001); 2016 年度河北省自然科学基金项目 (H2016001)
*通信作者: 王思明 (1968—), 女, 河北省任县人, 药师, Tel: 0311-86207614 E-mail: lili@hbu.edu.cn
*通信作者: 史清文 (1966—), 男, 河北省任县人, 教授, 硕士生导师, 主要从事天然产物中活性成分研究, Tel: 0311-86207614 E-mail: shiqingwen@hbu.edu.cn

80

