

第一章 绪论

一. 手性---立体(三维)异构

1.1 什么是手性?!

- 正如人的左、右手的关系一样,右手与左手成**镜像**。手性(chirality)这个词来源于希腊字“手”(cheir)。
- 手性是三维物体的基本属性。如果一个物体不能与其镜像重合,该物体就称为手性物体。

自然界中的手性---各种贝壳呈“左”“右”螺旋

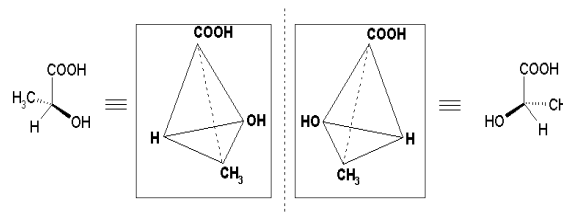


1.2 手性有机化合物-对映异构体

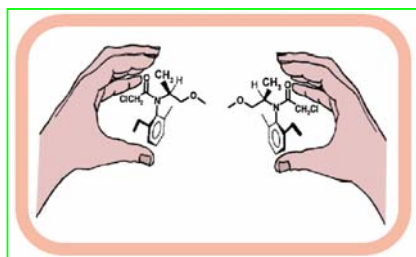
法国化学家巴斯德(L.Pasteur, 1822~1895)在1848年,发现酒石酸两种不同的存在形式:左旋酒石酸和右旋酒石酸。开创了“手性有机分子研究的新时代”。

有机分子的手性

有机分子中的碳原子如果连有四个不同的原子(或基团),由于具有不同的空间排列形式,存在一对立体异构体,称为镜像异构体(或称对映异构体)。



就象左手和右手一样,看起来相似,但不能重叠。



手性有机化合物的特点:

- 在非手性条件下,对映异构体的物理性质,如:熔点、溶解度,以及色谱保留时间、IR和NMR谱等都是**相同**的。但是,平面偏振光旋转的方向不同。
- 非对映异构体的物理性质,以及色谱保留时间、NMR谱等可能是**不同**的。
- 从具有旋光性看,又可称为**光活性化合物**。
使偏振光左旋的对映体,表示为(-),如:(-)-乳酸
使偏振光右旋的对映体,表示为(+),如:(+)-乳酸
- 外消旋体(racemic):一对**等量**对映体的混合物。由于一对对映体的旋光值相同,而符号相反,所以没有旋光性,如:(±)-乳酸。

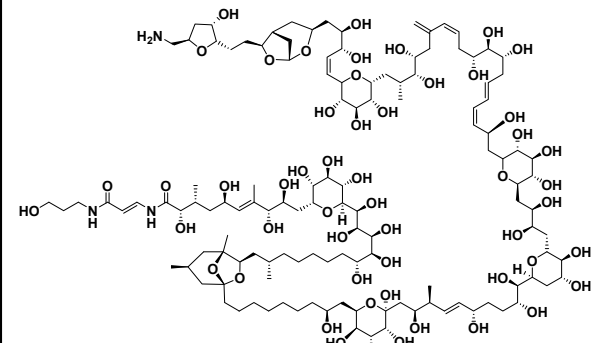
二. 手性研究的意义

2.1 自然界对手性化合物的选择

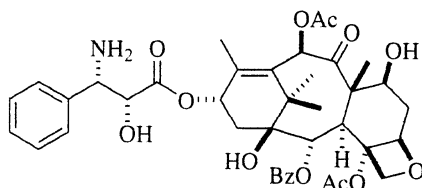
- 二十余种天然氨基酸都是L-构型

人们甚至发现，1969年坠落在澳大利亚默奇森林的陨石中的氨基酸也主要是L型的。

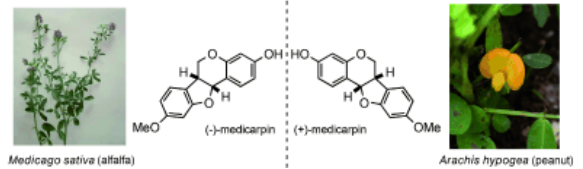
- 多糖和核酸中的单糖主要是D-构型
- 蛋白质、核酸和多糖是生物体存在的基础，也都是手性的
- 复杂的天然产物



1971年分离得到海葵毒素 (71个手性中心)



紫杉醇 (Taxol)



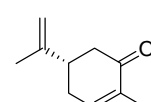
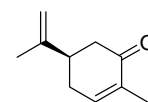
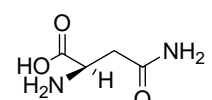
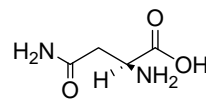
人们十分关注：这两个“对映”的天然产物是怎样生成的。

2.2 研究生命起源的重要课题是手性起源

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镜子面前，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。

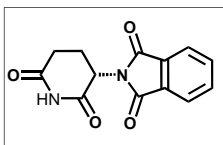
法国著名化学家Louis Pasteur

2.3 光活性异构体性质的差异

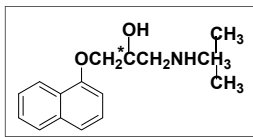


• 更重要的是生物（药理）活性的差异

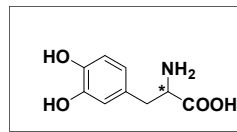
最著名的是1957-1962年在欧洲发生的“反应停”的大悲剧，造成数万名婴儿严重畸形。进一步研究表明，其致畸作用是由沙利度胺其中的一个异构体（S-异构体）引起的，而即使大剂量使用R-异构体，也不会引起致畸作用。生产厂家Chemie Gruenthal公司因此被起诉。



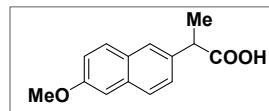
沙利度胺 (Thalidomide)



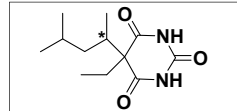
Propranolol (普萘洛尔)
(S)- 治心脏病 (心得安)
(R)- 避孕药



DOPA (多巴)
(L)- 治帕金森病
(D)- 导致心脏病



Naproxen (萘普生)
(非甾体抗炎药)
(S)-比(R)-高35倍

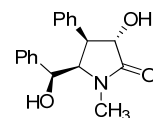


巴比妥酸
(-)-抑制剂
(+)-惊厥剂

Nature, 2012, 3月, 共有三篇文章:

- 脱氧酶的突变导致产生 2-羟基-戊二酸 (2HG), 它是一种潜在的致癌代谢物。
- Koivunen等发现, (R)-2HG而不是(S)-2HG能刺激“ELN脯氨酰 4-氢化酶”的活性, 导致“缺氧诱导因子”水平下降。

(-)-黄皮酰胺: 我国自主研发新药, 已进入临床三期



(-)-clausenamide

黄皮酰胺是由黄量先生小组从中国治疗风湿和肝炎的中药黄皮中分离出来的, (-)-黄皮酰胺具有抗衰老, 抗缺氧及促智等作用, (+)-黄皮酰胺不仅无正作用, 还有一定抑制作用。

手性药物的药理作用

通过药物分子与体内的大分子之间严格的手性识别和匹配而实现的。生物体的酶和细胞表面受体是手性的, 两个对映体在体内以不同的途径被吸收、活化或降解。

- 以DOPA (多巴) 为例:
 - 真正有活性的是多巴胺, 但多巴胺不能跨越“血脑屏障”。
 - 只能服用多巴, 在体内由多巴脱羧酶将其脱羧成多巴胺。
 - 而酶的作用是专一性的, 只对(L)-DOPA起作用。
 - 这样若服用消旋的多巴, (D)-DOPA就可能在体内积累, 产生危险(引发心脏病)。

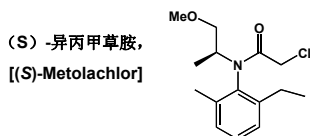
手性药物是指: 药物的分子结构中存在手性因素, 而且由具有药理活性的手性化合物组成的药物。
(其中只含有效对映体, 或者以含有效的对映体为主。)

- 目前, 美国FDA已禁售消旋药物, 或“.....申请新的外消旋药物, 要求对两个对映体都必须提供详细的生理活性和毒理数据, 而不得作为相同物质对待”。
- 日本、中国和欧盟都有类似的立法。
- 世界手性药物销售以每年15%以上的速度增长。形成巨大的手性药物和手性化学品市场。2010年, 手性药物的销售额达到约2000亿美元。

2.4 手性与环境

- 不对称合成是“**绿色有机合成**”的重要内容之一！！
如：在农药使用上，手性农药的使用可以达到减少剂量，提高药效的作用；并且减少不良和无效对映体造成的环境污染。

除草剂**异丙甲草胺** (Metolachlor) 以消旋体的形式问世以来，每年以2万多吨的产量投放市场，1997年后以光活性异构体替代消旋体，使用量减少了40%，这相当于每年少向环境中排放8千多吨化学物质。



2.5 手性与材料

包括：手性液晶显示、手性传感 (chiral sensor, 手性识别)、手性分离、旋光高聚物、手性超分子 (组装材料) 等。

- **旋光高聚物**——高熔点、高力学性能、较高的结晶速度、优良的光学和电学性能。
- **液晶材料**——“胆甾型”液晶都由手性分子构成。调节和控制分子的取向，从而影响液晶材料的性能。
- **非线性有机光学材料**

实例：Nature 2010, Nov.

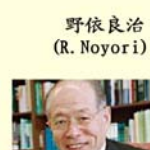
- 甲虫壳的手性组织而表现出的彩虹色。
- 合成了有螺旋孔的玻璃膜，手性结构使该材料能**选择性**地反射某一特定波长的光，并可根据组分比例和分子结构**调节**反射光的波长。
- 吸水后无色，干后恢复。

2.6 手性合成的基础研究和技术开发

手性催化合成 2001年诺贝尔化学奖



诺尔斯
(W. Knowles)



野依良治
(R. Noyori)



夏普莱斯
(K. B. Sharpless)

瑞典皇家科学院指出：

“这三位科学家的发现对科学研究以及新药、新材料的发展产生了极大的影响，并已在许多药物和其他生理活性化合物的商业合成上得到了广泛的应用。”

这三位科学家获奖的意义还在于：

“他们的发明帮助人们在认识和改造世界中建立了信心，提供了一种有力的工具，即可以通过**手性催化反应**得到“手性”产物。”

手性合成技术的工业化

参考书：《工业规模的不对称催化》，2006，华东理工大学出版社

- 第一例工业化成功的催化不对称合成 (孟山都公司1970'S)
L-多巴生产工艺
- 不对称合成中最大的工业化例子 (Novatis, 1996):
(S)-异丙甲草胺除草剂 (>10,000 吨/年)

还有，如：

- 硫醚的不对称氧化：生产抗胃溃疡药，奥美拉唑，的新工艺
- 应用不对称异构化反应生产薄荷醇---日本高砂公司

有的还只是“规模”放大，没有达到“工业生产”的水平，如：

- 环氧丙烷水解动力学拆分的研究，
- 有机金属催化剂在不对称氢化反应中的应用，如：
α-氨基酸的合成，生育酚的全合成等，
- 生物-有机金属催化动态动力学拆分工艺研究，
- 生物催化不对称合成的生产工艺。

- 但是，成功工业化的催化不对称反应体系屈指可数！
国内也有许多科学家在努力！

三. 手性化合物的基本概念

3.1 手性分子的命名（构型）规则

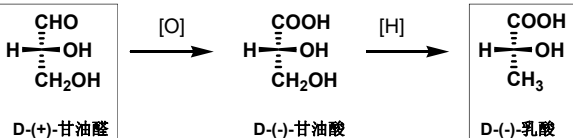
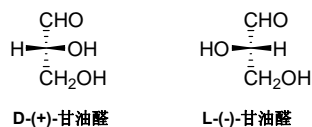
- Fisher命名法则：

相对构型：将尽可能多的手性化合物与**标准化合物**的构型**相关联**，用以**推导**这些化合物的构型。

当一个光活性化合物发生反应时，只要**不对称中心的键不发生断裂**，**分子的空间构型就保持不变**。

按照这个原则，可以通过**化学方法**，把许多光活性异构体的**相对构型关联**起来。可以对大量天然产物做出系统的立体化学表述。至今仍应用于**糖类和氨基酸的立体表述**。

以甘油醛为标准化合物



- Cahn-Ingold-Prelog (CIP) 法则：

绝对构型：以顺序（大小）规则为基础！

- 有较高原子序数的原子排在有较低原子序数的原子的前面，
如： $I > Br > Cl > S > P > F > O > N > C > D > H$
- 如果两个或多个相同的原子直接连在不对称原子上，按同一顺序规则对侧链原子进行比较。
 - 叔基 > 仲基 > 伯基（即： $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$ ）
 - 炔基 > 烯基 > 烷基
 - 含杂原子的基团按原子序数比较
- 取代的烯基，*Z*-构型的优于*E*-构型。
- 取代的手性基团，*(R)* > *(S)*，*M* > *P*

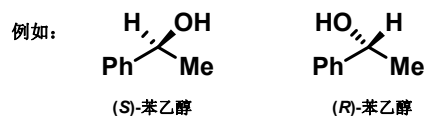
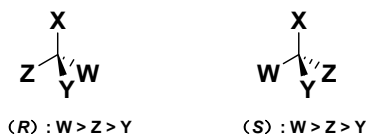
3.2 手性分子的类型

对映异构体 (Enantiomer) 是以**不可重叠性（不对称性）**和**镜像关系**为基本特征的。

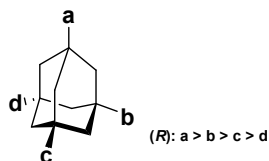
- (1) **中心手性 (Central chirality):**

不对称性由**中心原子**引起

- 中心原子**有**四个共价键**，四个共价键由中心原子指向四面体的四个角，且**四个基团不相同**。

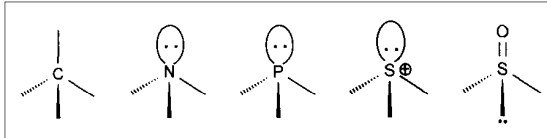


- 绝大部分是碳原子，还有Si, Ge, 以及Mn, Cu, Bi, Zn, 可以形成四面体配位。
- 特例：**不对称中心**是三个相同碳环结构的组合

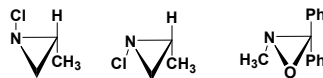


B) 化合物带有三价的杂原子，如：N, S, P 等

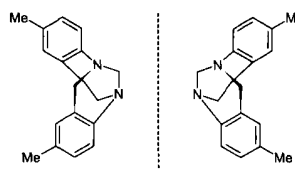
具有角锥形结构，三个基团和孤对电子形成假四面体排列，可能带有不对称性，即形成中心手性。



- 在室温下，N原子中心翻转很快，使对映体无法分离。
- 在室温下，与磷相邻的键翻转较慢，有可能得到手性磷，即含磷的手性化合物。



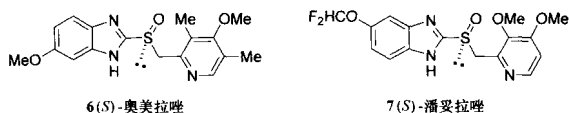
在溶液中稳定存在的三元杂环体系，不易翻转。
可分离到稳定的对映体。



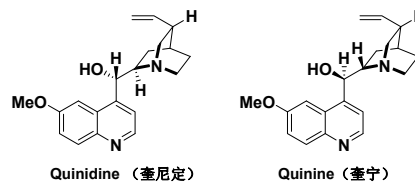
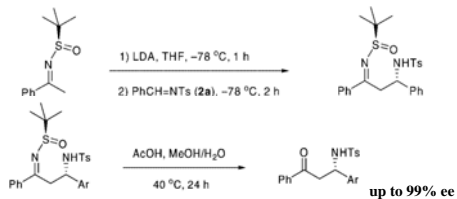
Troger碱

两个N原子被环内亚甲基的固定，三级胺的翻转受阻，两个对映体可被拆分。

• 手性亚砷化合物具有生物活性



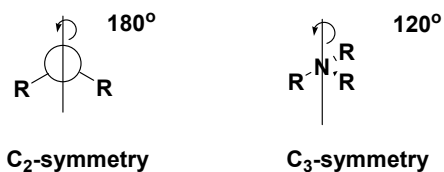
• 或可作为手性辅助基团



注意：两个异构体有相近的对映关系，但不是对映异构体。
称作：**pseudoenantiomer**

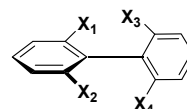
(2) 轴手性 (Axial chirality)

A) **简单轴对称**：对称轴是贯通分子的一条直线，以这条线为旋转轴旋转一定角度(360°/n)，得到的分子与原来未旋转的分子**完全重合**。
以C_n代表这种**对称轴**。

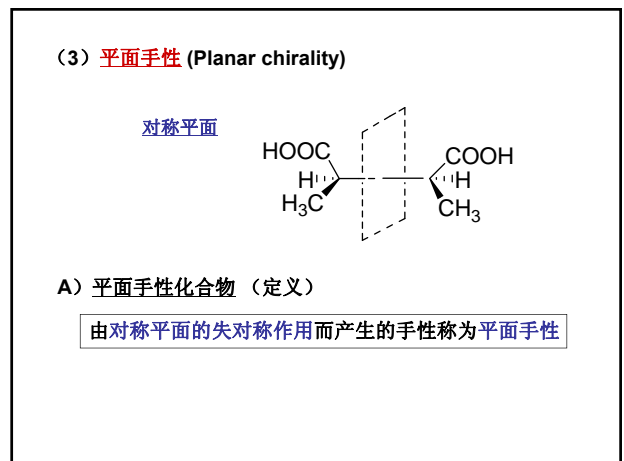
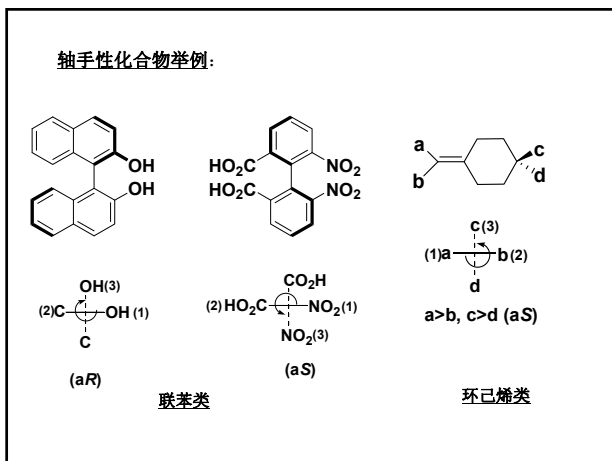
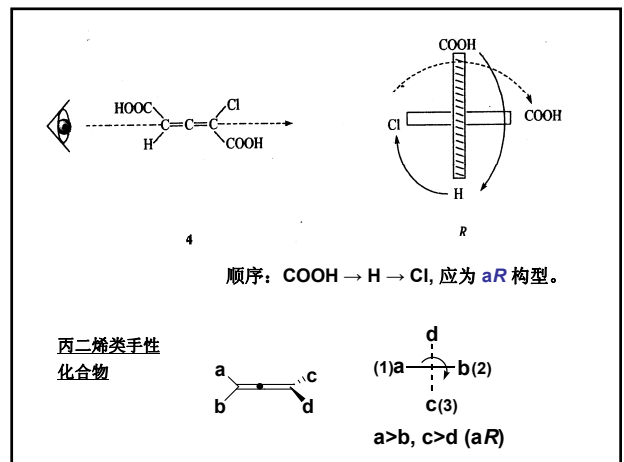
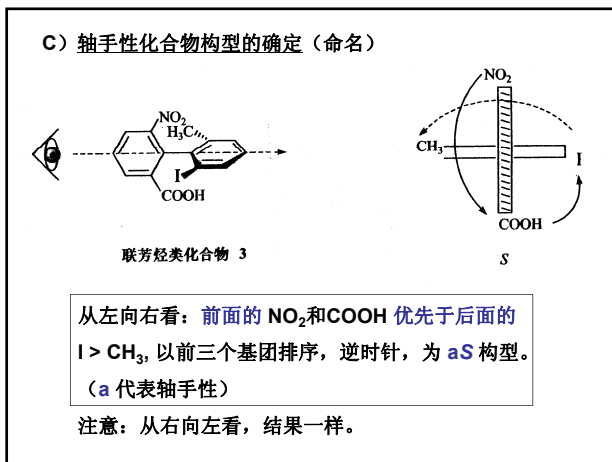
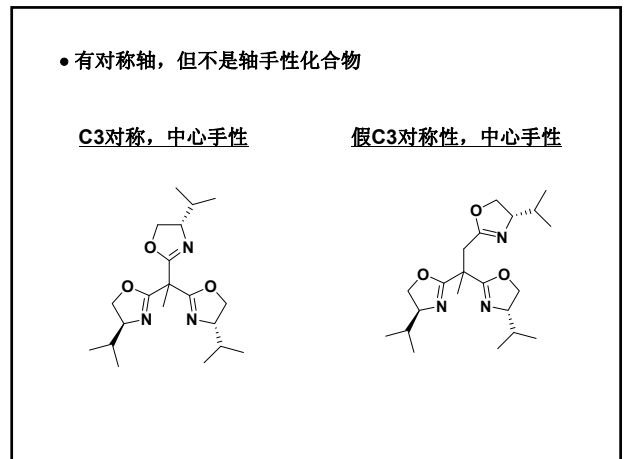
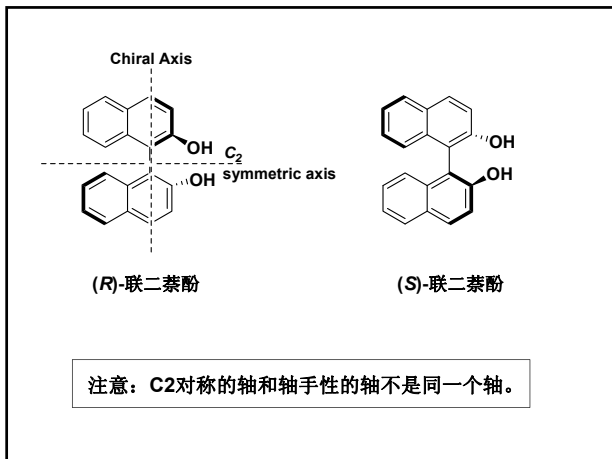


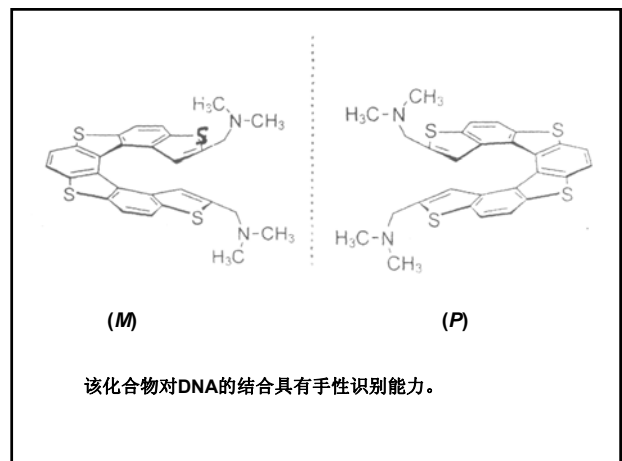
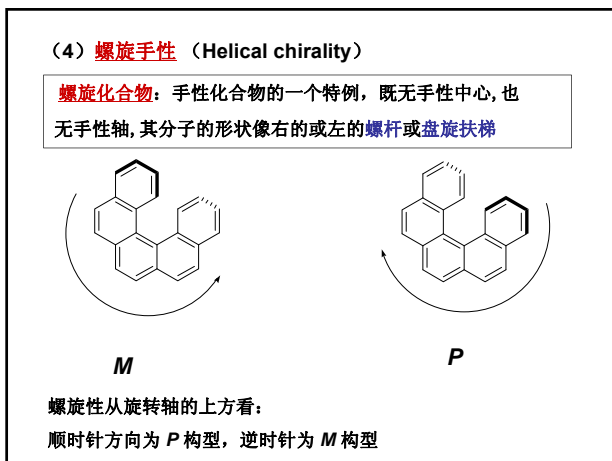
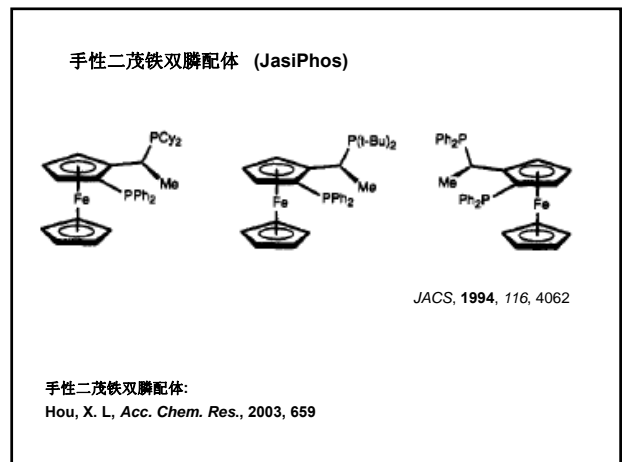
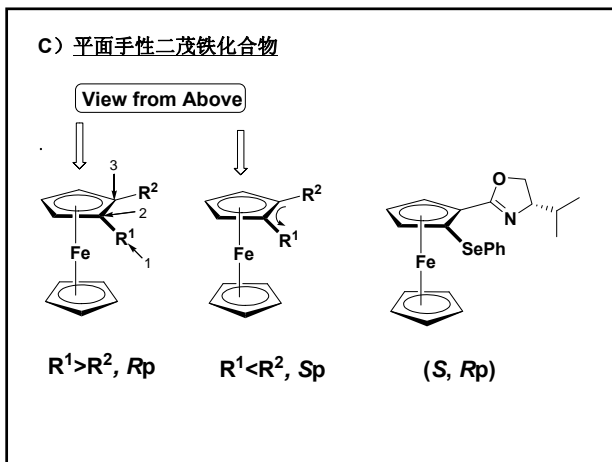
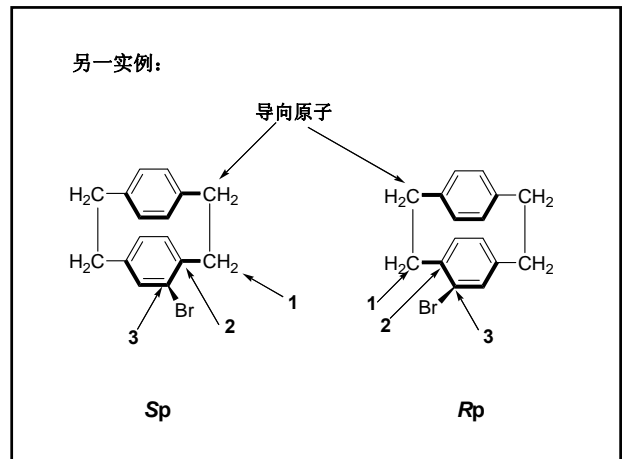
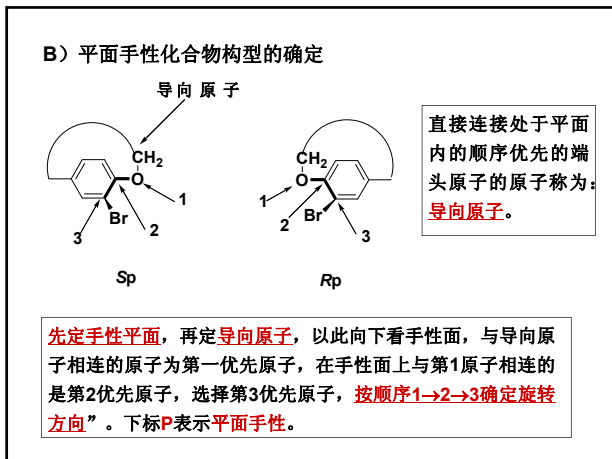
B) 轴手性化合物 (定义)

分子中存在一个**轴**。由于双键或刚性环境限制了自由旋转，围绕这个轴，分子分成两个平面，当平面两侧有不同基团时，该体系可能是不对称的，即：可能产生对映异构体。这样的体系称为**轴手性体系**。

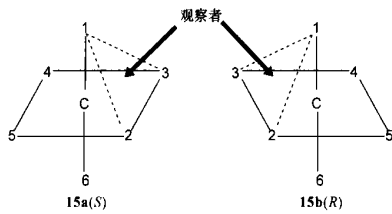


↓Br>CH₃>Cl>NO₂>NH₂>COOH>OH>F>H





(5) 八面体结构

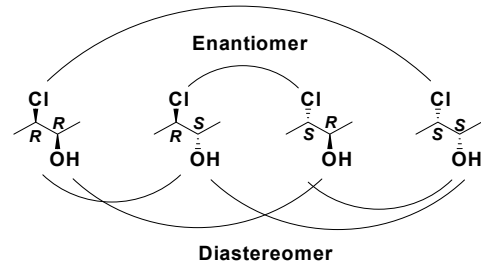


- 含配位基团较多的配体优于含较少配位基的配体，如：
 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH} > \text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH} > \text{NH}_3$
- 先确定1和6，6为1的反位基团。1与小的基团2和3组成三角形；按1，2，3的顺序确定构型。

3.3 含两个以上手性中心（或手性结构）的异构体

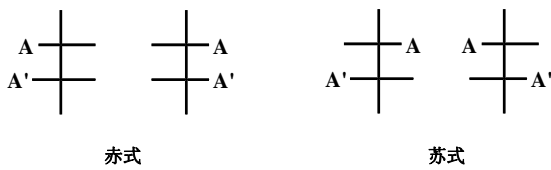
(1) 非对映异构体 (Diastereomer)

具有相同的化学组成，但彼此不是镜像关系，分子中含两个或以上的手性中心（或手性结构）的立体异构体。

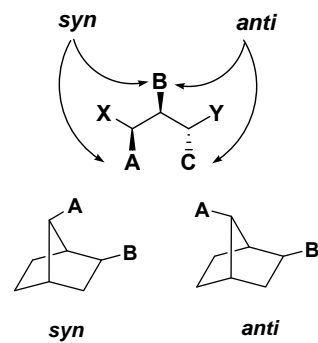


• 赤式 (erythro-) 和 苏式 (threo-)

赤式表示：在Fisher投影式中，相同或相似的基团在垂直链的同侧
苏式表示：在异侧

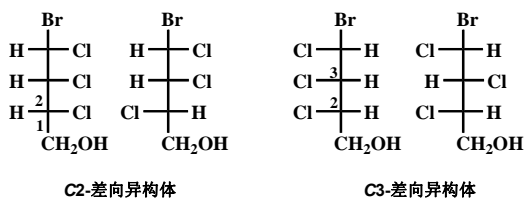


• 顺式 (syn-) 和 反式 (anti-): syn- 表示同侧 anti- 表示异侧



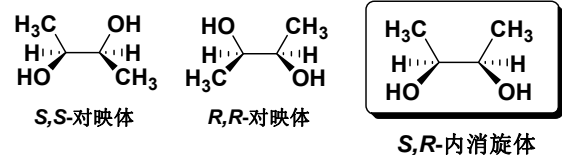
(2) 差向异构体 (epimer) 和 端基差向异构体 (anomer)

- 两个含多个手性碳中心的异构体，如果只有一个手性碳的构型不同，则这两个旋光异构体称为**差向异构体**；
- 若构型不同的手性中心在**链端**，称为：**端基差向异构体**。



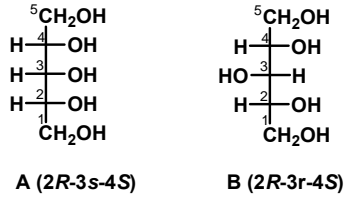
(3) 内消旋体 (Mesoisomer)

- 当一个分子含有**取代相同**的手性碳原子时，若两个手性碳的**构型恰好相反**，整个分子没有旋光，称为内消旋体。
- 内消旋体不是光活性化合物！！内消旋体中有一个平面对称因素，平面将分子分成两部分，互为影像关系。



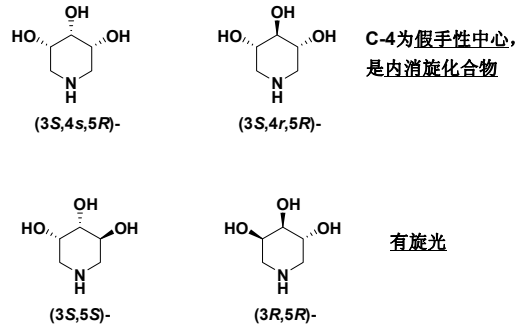
(4) 假性手性中心

• 下面的A和B分别是D-(-)-核糖和D-(+)-木糖的还原产物:



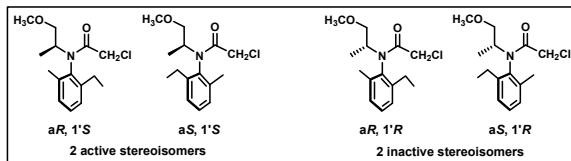
两个手性基团相同, 但构型不同, C-2为R-构型, C-4为S-构型。
C-3分别为假性手性中心, 构型分别为S和R, 用小写s和r表示。

• 以3,4,5-三羟基哌啶为例:

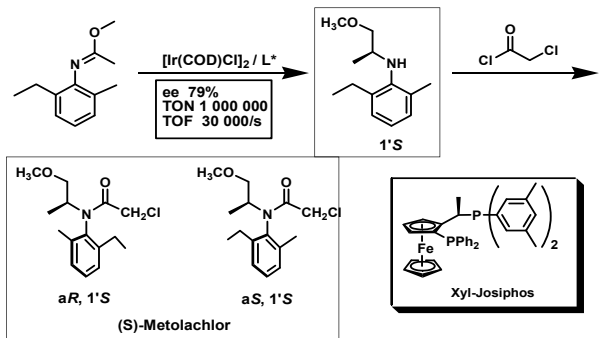


3.4 (S)-Metolachlor (异丙甲草胺) 的合成

---综合三种主要手性分子类型的合成



有活性的是一对非对映异构体: aR,1'S和 aS,1'S

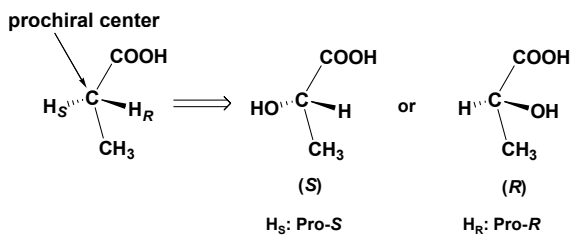


包含了三种不同的手性类型: 中心手性、轴手性和平面手性

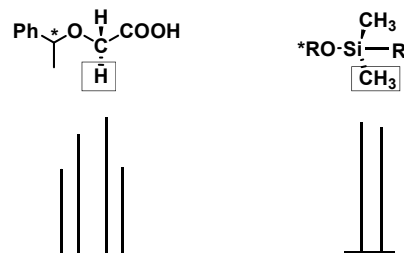
3.5 前手性 (Prochirality)

一个对称分子中的一个基团被取代而失去其对称性, 生成非对称分子 (手性分子) 的性质, 也称为“潜手性”, “原手性”

A) 前手性中心 (prochiral center)

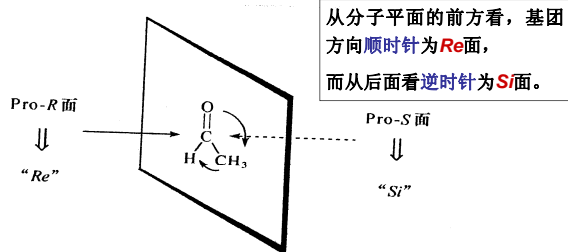


注意: 分子中含手性中心时, NMR 谱图中, “前手性”质子 (基团) 的信号有差别。

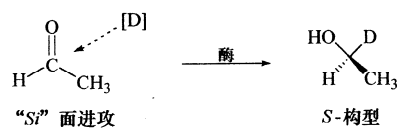


B) 前手性面

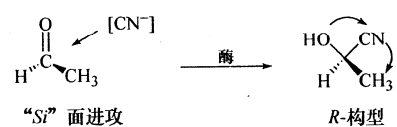
含C=O, C=N, C=C结构的碳原子是非手性的。但经反应后, 碳原子成四面体结构, 可能成为新的手性中心。双键处的分子平面称为**前手性面**。



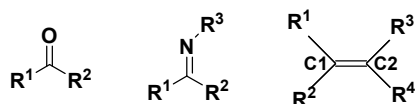
• 前手性面与产物的构型无一定关系!



注意: 进攻S面不一定总是得到S-构型的产物。反之亦然。



• 双键有两个可能的前手性面



双键加成后C1和C2都可能成为手性碳, 而且, C1和C2的前手性面的性质可能不同, 因此, 应分别指出C1和C2处的前手性面。