

手性合成

——不对称反应及其应用

林国强 陈耀全 著
陈新滋 李月明



科学出版社

54517
335

手性合成

——不对称反应及其应用

林国强 陈耀全 著
陈新滋 李月明

科学出版社

内 容 简 介

本书系统讨论当今合成有机化学的核心课题——手性合成(又称不对称合成).全书共8章:第1章论述本领域的基本概念和方法学;第2章讨论羰基化合物的烷基化反应;第3章介绍醛醇缩合,烯丙基化反应及有关的反应;第4章讨论不对称氧化反应;第5章论述不对称 Diels-Alder 反应及其它环加成反应;第6章叙述烯炔、烯胺及酮的不对称催化氢化及其它还原反应;第7章用实例说明不对称反应在复杂天然产物合成中的应用;第8章包括酶催化合成及其它合成,不对称合成的新概念和最新进展.通过列举大量已报道的最新成果,对不同合成途径的优点和局限进行了对比分析.本书基础知识和最新研究成果介绍并重,兼具基础课教科书及研究人员参考书的特点.

本书的读者对象是有机化学、药物化学及精细化工专业的高年级大学生、研究生、教师和科研人员,制药工业和精细有机化工及相关行业的技术人员.

图书在版编目(CIP)数据

手性合成——不对称反应及其应用/林国强等著. - 北京:科学出版社,2000.3

ISBN 7-03-008114-5

I.手… II.林… III.不对称有机合成 IV.O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 73139 号

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号
邮政编码:100717

新蕾印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行 各地新华书店经售

2000年3月第一版 开本:787×1092 1/16

2000年3月第一次印刷 印张:24 1/4

印数:1—3 000 字数:553 000

定价:55.00元

(如有印装质量问题,我社负责调换(新欣))

序

在漫长的化学演化过程中,地球上出现了无数手性化合物.构成生命体的有机分子,无论在种类上或在数量上,绝大多数是手性分子.生命体系有极强的手性识别能力,不同构型的立体异构体往往表现出极不相同的生理效能.

普通环境中的有机合成,只能产生等量立体异构体的混合物;只有在不对称的环境中的合成,具有某种构型的化合物的量才会超过其相应的异构体.手性合成(或不对称合成)就是使化学反应在人为的不对称环境中进行,以求最大限度地得到具有所需立体化学构型的产物.近二三十年来手性合成方法学研究的成就,使光学活性有机化合物的合成产生了革命性的发展.近年来催化不对称合成的发展,使不对称合成又有了长足的进步.

手性合成化学和工业关系密切,实际上它是有机合成化学工业中的高技术.20世纪后期崛起的“手性药物”工程就是一个很好的例证;此外,对香料、食品添加剂、农药等等同样存在“手性”的要求;手性液晶材料、含手性主链的聚合物具有独特的理化性能,成为特殊的器件材料.

不对称合成方法学及其应用是当代有机化学研究的热点和前沿,每年都有大量的研究论文和专利发表.它已成为有机化学专业研究生的必修课,同时也是从事合成有机化学和药物合成化学研究人员、制药工业和精细化工行业工作的科技人员学习和应用的学科.本书系由多年从事“不对称合成”教学和具有丰富科研经验的作者撰写而成.用中文出版一本这方面的书对国内读者是有极大帮助的.《手性合成——不对称反应及其应用》较系统地论述了本领域的基础知识,又介绍了不对称合成的最新研究成果,搜集了大量重要的参考文献和综述,可谓图文并茂,深入浅出,对于初学者及已有一定基础的学生和科技工作者,无论是从事基础性研究和从事技术性创新的,都是一本很好的学习和工作的参考书.在此我乐意向大家推荐这一本书.

周维亮

中国科学院院士

中国科学院上海有机化学研究所研究员

1999年10月

前 言

《手性合成——不对称反应及其应用》一书的原本取自中国科学院上海有机化学研究所研究生有机合成化学课的讲义。作者在用该教材讲授的同时深感在不对称合成方面虽然已有许多出色的专著和综述,但均限于研究性论文或其综述。对于初次涉足的学生或有关领域的工作者来说,需要有一本兼具教科书和手册功能的书籍,既深入浅出地论述本学科的基础知识,又能随时查阅本领域最新成就。其次,由于近10年来不对称合成的长足发展,有必要将本领域一些最新的研究成果及其所应用的方法及反应条件介绍给世人,将原教材中一些陈旧的内容摒弃。因此作者希望本书的出版能满足该诸多方面的要求。有鉴于此,在本书撰写过程中,既收集一些基本反应,又包括一些能反映新成就的文献,删繁就简,力图在浩如烟海的文献、综述与本书的有限篇幅之间找到平衡点。

本书采取最简单最通行的方式,即按官能团的变化划分章节。第1章是基本概念,包括绝对构型的测定,不对称反应的评价等;第2,3,5章涉及碳—碳键的形成,常规的羰基烷基化加成反应、醛醇缩合反应(包括烯丙基化反应)、Diels-Alder反应等;第4,6章分别叙述官能团的不对称氧化与还原反应;第7章用实例说明不对称反应在全合成中的战略地位与作用;第8章讲述生物转化。一些暂时难以列入第2至6章的反应以及关于不对称反应的新概念和新发展也收在第8章中。每一章后尽可能引证有关的综述文献供读者进一步查阅,在文中不作赘述。不对称催化反应在全书中是倍受关注的内容,因为催化反应在工业规模生产中最有实用前景并最受欢迎,这也是本领域的发展趋势。值得高兴的是,不对称反应已在制药等工业中初显功威。因此本书对一些与药物有关的化合物的合成也多处列举。

在结束本前言之前,作者(香港理工大学陈新滋教授,李月明博士,中国科学院上海有机化学研究所陈耀全教授,林国强教授)愿借本书的一角对参与和协助本书的诞生的同行和学生深表谢意,多年来他们所付出的艰辛是难以言表的。他们是程杰飞博士,曾春民博士,张鲁岩博士,刘定国博士,李榕小姐,于爱军小姐,张爱民先生,刘菲小姐,袁敏小姐。对于上海有机化学研究所的图书馆、研究生部在本书成书过程中给予的帮助深表感谢。本书加上前身,曾何止十易其稿。在此过程中曾给予帮助的诸位,无法在此一一列举。对此作者除感激外又深负歉疚。

作者谨对周维善院士,戴立信院士,陆熙炎院士在本书编写过程中的至诚建议和有益商讨表示诚挚的谢意。他们的热情鼓励促进了本书的完成。

虽然本书已经脱稿,但作者们并不感到如释重负。对于书中可能出现的差错,衷心希望读者不吝赐教。

林国强 陈耀全

陈新滋 李月明

1999年10月

• iii •

目 录

序

前言

第 1 章 绪论	1
1.1 手性的意义	2
1.2 不对称性	5
1.2.1 命名	6
1.3 对映体组成的测定	11
1.3.1 比旋光的测量	12
1.3.2 NMR 法	13
1.3.3 NMR 技术中的一些新试剂	16
1.3.4 手性二醇或取代环酮的对映体组成测定	17
1.3.5 使用手性柱的色谱法	18
1.3.6 带有对映选择性作用的电解质的毛细管电泳(CE)	20
1.4 绝对构型的测定	20
1.4.1 X 射线衍射法	21
1.4.2 手性光学法	22
1.4.3 化学相关法	24
1.4.4 Prelog 法	26
1.4.5 Horeau 法	27
1.4.6 NMR 法用于构型测定	28
1.5 不对称合成的定义和表述	33
1.6 立体化学控制的总策略	34
1.6.1 “手性子”途径	34
1.6.2 开链化合物的非对映选择性途径	36
1.6.3 双不对称合成	37
1.7 一些复杂化合物实例	41
参考文献	46
第 2 章 羰基化合物的 α -烷基化和催化烷基化加成反应	50
2.1 引言	50
2.2 手性传递	51
2.2.1 环内手性传递	51
2.2.2 环外手性传递	51
2.2.3 配位型的环内手性传递	53

2.3 环内手性传递	54
2.3.1 六元环(环外型)	54
2.3.2 六元环(环内型)	55
2.3.3 五元环(环内型)	56
2.3.4 降冰片环系	57
2.4 配位型的环内手性传递	58
2.4.1 β -羟基酸	58
2.4.2 脯氨酸型	59
2.4.3 酰亚胺体系	62
2.4.4 手性烯胺的烷基化	63
2.4.5 手性胺的烷基化	64
2.4.6 咪唑啉体系的烷基化	68
2.4.7 酰基磺内酰胺体系	70
2.5 季碳手性中心的形成	73
2.6 双内酰亚胺体系	77
2.7 用于羰基化合物的 α -烷基化的手性辅剂一览表	78
2.8 手性缩醛的亲核取代	79
2.9 手性催化剂诱导的醛的烷基化——不对称亲核加成	82
2.10 ZnR_2 对酮的催化不对称加成:叔醇不对称中心的对映选择性形成	93
2.11 不对称氰醇化反应	94
2.12 不对称 α -羟基磷酰化反应	97
参考文献	99
第3章 醛醇缩合和有关的反应	105
3.1 引言	105
3.2 底物控制的醛醇缩合反应	108
3.2.1 咪唑烷酮作为手性辅剂参与的醛醇缩合型反应	108
3.2.2 吡咯烷作为手性辅剂	111
3.2.3 氨基醇作为手性辅剂	114
3.2.4 酰基磺内酰胺体系作为手性辅剂	116
3.2.5 α -硅烷基酮的醛醇缩合反应	118
3.3 试剂控制的醛醇缩合反应	119
3.3.1 由手性硼化合物诱导的醛醇缩合	119
3.3.2 Corey 试剂控制的反应	120
3.3.3 由其它试剂控制的反应	122
3.4 手性催化剂控制的不对称醛醇反应	123
3.4.1 Mukaiyama 体系	123
3.4.2 由 Y. Ito 报道的通过手性二茂铁基磷-金(I)的不对称醛醇反应	126
3.4.3 由双金属催化剂促进的催化的不对称醛醇反应——Shibasaki 体系	128
3.5 双不对称醛醇反应	129

3.6 不对称烯丙基化反应	132
3.6.1 Roush 反应	132
3.6.2 Roush 反应的应用实例	136
3.6.3 Corey 反应	138
3.6.4 其它催化不对称烯丙基化反应	140
3.6.5 烯丙基化试剂选例	143
3.7 亚胺的不对称烯丙基化和烷基化(对潜手性亚胺的 C=N 键的不对称烯丙基加成)	143
3.8 其它类型的加成反应——Henry 反应	147
参考文献	148
第 4 章 不对称氧化反应	153
4.1 烯丙醇的不对称环氧化(Sharpless 环氧化或 AE 反应)	153
4.1.1 Sharpless 环氧化的特点	154
4.1.2 机理	156
4.2 Sharpless 环氧化——改良和改进	157
4.2.1 $\text{CaH}_2/\text{SiO}_2$ 体系	157
4.2.2 4Å 分子筛体系	158
4.3 2,3-环氧醇的选择性开环	159
4.3.1 2,3-环氧醇的分子间亲核试剂开环	159
4.3.2 由分子内的亲核试剂开环	161
4.3.3 由金属氢化物试剂开环	163
4.3.4 由有机金属化合物开环	164
4.3.5 Payne 重排/开环过程	165
4.3.6 内消旋环氧化合物的不对称失对称性作用	167
4.4 对称的二乙烯基甲醇的不对称环氧化	169
4.5 烯烃的对映选择性双羟基化(不对称双羟基化或 AD 反应)	172
4.5.1 E. J. Corey 小组	177
4.5.2 Hirama 小组	178
4.5.3 Sharpless 小组	179
4.5.4 Tomioka 小组	180
4.6 不对称氨基羟基化反应(或 AA 反应)	181
4.7 非官能化烯烃的环氧化	185
4.7.1 用 salen 络合物的简单烯烃的催化性对映选择性环氧化	185
4.7.2 由卟啉络合物催化的简单烯烃的对映选择性环氧化	190
4.7.3 手性酮催化的非官能化烯烃的不对称环氧化	190
4.8 烯醇盐的不对称氧化用于制备光学活性的 α -羟基羰基化合物	193
4.8.1 由底物进行立体控制	193
4.8.2 由 Davis 试剂进行立体控制	195
4.9 相转移催化的不对称氧化反应	196

4.10 不对称氮杂环丙烷化反应	198
参考文献	201
第5章 不对称 Diels-Alder 反应及其它成环反应	206
5.1 手性亲二烯体	206
5.1.1 丙烯酸酯(I型试剂)	207
5.1.2 α, β -不饱和酮	209
5.1.3 手性 α, β -不饱和 N-酰基噁唑烷酮	210
5.1.4 手性烷氧基亚铵盐	212
5.2 手性二烯体	214
5.3 双不对称环加成	215
5.4 手性 Lewis 酸催化剂	215
5.4.1 Narasaka 催化剂	216
5.4.2 手性镧系金属催化剂	218
5.4.3 双磺酰胺(Corey 催化剂)	219
5.4.4 手性酰氧基硼烷(CAB)催化剂	219
5.4.5 双噁唑啉催化剂	220
5.5 杂-Diels-Alder 反应	221
5.6 通过 Diels-Alder 反应形成季碳立体中心	226
5.7 用于 Diels-Alder 反应的手性 Lewis 酸和/或配体	227
5.8 分子内 Diels-Alder 反应	229
5.9 Brønsted 酸协助的手性 Lewis 酸(BLA)催化剂	231
5.10 逆-Diels-Alder 反应	233
5.11 不对称偶极环加成	235
5.12 不对称环丙烷化反应	238
5.12.1 过渡金属络合物催化的环丙烷化	239
5.12.2 催化的不对称 Simmons-Smith 反应	242
参考文献	245
第6章 不对称催化氢化及其它还原反应	250
6.1 C=C 双键的不对称催化氢化	250
6.1.1 用于均相不对称催化氢化的手性膦配体	250
6.1.2 碳碳双键的不对称催化氢化	253
6.2 羰基化合物的不对称还原	262
6.2.1 用 BINAL-H 还原	262
6.2.2 过渡金属络合物催化的羰基化合物的氢化	265
6.2.3 硼杂噁唑烷催化体系	271
6.3 亚胺的不对称还原	277
6.4 不对称氢转移反应	280
6.5 通过不对称还原制备氟代化合物	283
参考文献	286

第 7 章 不对称反应在天然产物合成中的应用	291
7.1 红诺霉素 A 的合成	291
7.2 6-脱氧红诺霉素 B 的合成	296
7.3 利福霉素 S 的合成	298
7.3.1 Kishi 小组在 1980 年的合成	299
7.3.2 Kishi 在 1981 年的合成	302
7.3.3 S. Masamune 的合成	303
7.4 前列腺素的合成	305
7.4.1 三组分偶合	306
7.4.2 ω -侧链的合成	307
7.4.3 (R)-4-羟基-2-环戊烯酮的对映选择性合成	308
7.5 紫杉醇的合成	309
7.5.1 Baccatin 的合成举例	310
7.5.2 紫杉醇的侧链的合成	316
参考文献	319
第 8 章 酶催化合成及其它合成, 不对称合成新概念	321
8.1 酶催化及有关方法	321
8.1.1 脂肪酶-酯酶催化的反应	321
8.1.2 还原	323
8.1.3 对映选择性微生物氧化	324
8.1.4 C—C 键形成	326
8.1.5 一些近期文献报道的实例	326
8.1.6 有用的酯酶和脂肪酶选例	329
8.1.7 来自培养的植物细胞的生物催化剂	330
8.2 其它重要的不对称反应	330
8.2.1 手性二茂铁基磷催化的不对称合成——过渡金属(钯)络合物催化的不对称烯丙基 胺化反应	330
8.2.2 钯-MOP 催化剂催化的烯烃的不对称氢化硅烷化反应	331
8.2.3 手性联芳基化合物的合成	332
8.2.4 不对称 Kharasch 反应	336
8.2.5 Baeyer-Villiger 型金属催化的分子氧氧化反应	337
8.2.6 不对称 Wittig 型反应的新进展	338
8.2.7 不对称 Reformatsky 反应	340
8.2.8 催化的不对称 Wacker 型环化	342
8.2.9 钯催化环烯烃的不对称烯基化(Heck 反应)	342
8.2.10 分子内烯炔环化	344
8.2.11 不对称 Darzens 反应	346
8.3 不对称反应中的新概念	347
8.3.1 不对称反应中的非线性立体化学效应	347

8.3.2 由自组装组分产生的 Ti 催化剂	351
8.4 失对称性作用	352
8.5 二中心协同催化作用	355
8.6 手性起源初探	356
参考文献	357
英文缩写-全称对照表	362
人名索引	364
主题索引	366

第 1 章 绪 论

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

Pasteur 在 100 多年前所言极是.自然界的基本现象和定律由手性产生.就此而言,两个对映的具有生物活性的化合物在手性环境中常常有不同的行为.由于这个原因,也是为了“手性经济”,许多研究者致力于不对称合成的研究.具体而言,以分子内不对称诱导为基础的立体选择性合成已在有机化学中起着重要的作用并得到充分的理解.相比之下,虽然已经作出一些成就,我们对于不对称性的分子间传递的理解还处在开始的阶段.

立体化学的发展可追溯到 19 世纪.在 1801 年,法国矿物学家 Haüy 就注意到,水晶晶体显示半面现象.这意味着可以认为,晶体的某些小平面排列为不可重合的物体,那些物体和实体与镜像的关系是相似的.1809 年,法国物理学家 Malus 观察到了由水晶晶体引起的偏光效应.

1812 年,另一位法国物理学家 Biot 发现,沿着与晶体轴垂直的方向切下的水晶片能使偏振光平面旋转某一角度,角度的大小和晶体片的厚度成正比.右型的和左型的水晶晶体以不同的方向使偏振光旋转.1815 年,Biot 将这些观察延伸到纯的有机物的液体或其溶液.他指出,由水晶晶体引起的旋光和由他研究的有机化合物溶液引起的旋光之间有一些不同:由水晶引起的旋光是整个晶体的性质,而由有机物质引起的旋光则是单个分子的性质所致.

1822 年,英国天文学家 John Herschel 爵士观察到,在半面现象和旋光之间存在某种关系,奇数面向一个方向倾斜的所有水晶晶体使偏振光向一个方向旋转,而其对映形态的晶体使偏振光向相反的方向旋转.

1846 年,Pasteur 观察到,右旋的酒石酸晶体有相同取向的半面面.他假定,酒石酸盐的半面结构必定和它的旋光能力有关系.1848 年,Pasteur 从外消旋混合物中分离了 (+)-/(-)-酒石酸的钠铵盐的晶体.通过缓慢蒸发外消旋酒石酸的水溶液,形成了大颗粒晶体,并表现出和水晶相似的显著的半面现象.借助放大镜,Pasteur 能够用镊子把那些不同的晶体分开.随后他又发现,这些对映形态的晶体的溶液能旋转偏振光的平面:一种溶液使偏振光向右旋转,而另一种溶液使偏振光向左旋转.

Pasteur 提出,偏振光的旋转是由非对称性引起的,这意味着一个实物与其镜像的非等同性.(+)-酒石酸和(-)-酒石酸必定具有实物与镜像的关系,这些酒石酸盐是非对称性的,这些化合物在分子水平上表现为对映的形态,正是这种非对称性造成了旋转偏振光的能力.

1874年, J. H. van't Hoff 和 J. A. Le Bel 在相隔短短数月内分别独立发表的论文, 标志着立体化学的诞生. 他们在论文中都提出了原子的三维取向问题: 具有四个键的碳原子是四面体的. 他们还提出分子的排列与性质之间的某些关联. 他们指出, 碳的四面体模型是分子非对称性和旋光的起因. Le Bel 认为, 物质的光学活性的现象是分子非对称性的象征.

手性分子的对映体能把偏振光平面旋转到一个数值相等但方向相反的角度. 以顺时针方向旋转偏振光的对映体称为右旋分子, 用正号(+)或字母“*d*”表示; 以逆时针方向旋转偏振光平面的另一种对映体称为左旋的, 并标以负号(-)或字母“*l*”. 对映体具有数值相等但方向相反的比旋光. Emil Fischer 经过化合物 1 的一系列变换从实验上首次证明了该现象(图 1.1).

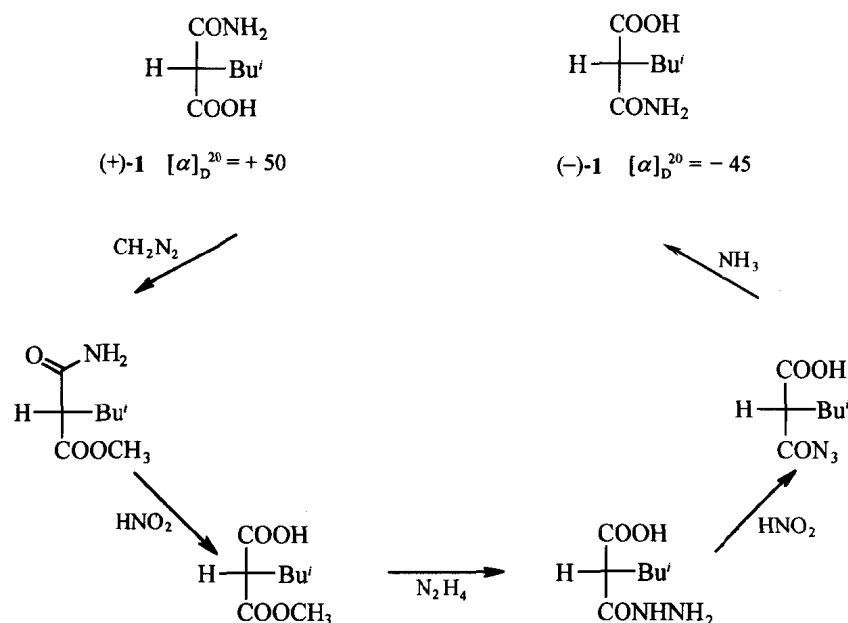


图 1.1 对映体具有相反的旋光方向

手性化合物的右旋和左旋对映体的等摩尔混合物称为外消旋混合物或外消旋体. 当然, 它的旋光值应该是零, 因为两个对映体的数值相等方向相反的旋光彼此抵消. 外消旋混合物在其分子名称的前面冠以(±)或 *rac*.

1.1 手性的意义

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. 在这种情况下, 这两种可能的形态被称为对映体, 彼此是互为对映的. 举一个简单的例子, 乳酸可以两种形态 2 和 3 存在, 很清楚, 二者互为镜像(图 1.2).

当不存在外部手性影响时, 对映体具有完全相同的化学和物理性质. 这意味着 2 和 3 有相同的熔点、溶解度、色谱保留时间、IR 和 NMR 谱等. 对映体确有一种性质是彼此不同的, 那就是它们旋转平面偏振光的方向. 这个现象称为光学活性. 因此, 按顺时针方向

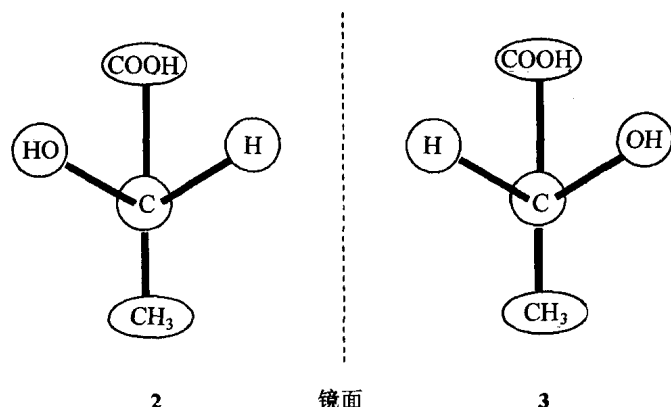
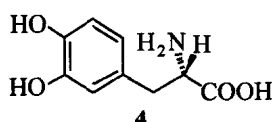


图 1.2 乳酸的镜像关系

旋转平面偏振光的 3 被记为 (+)-乳酸,而在相同条件下具有数值相等方向相反的旋光的对映体 2 则表示为 (-)-乳酸。

我们周围的世界是手性的,构成生命体系的生物大分子的大多数重要的构件仅以一种对映形态存在。生物活性的手性化合物,例如药物,与它的受体部位以手性的方式相互作用。因此,药物的两个对映体以不同的方式参与作用并导致不同的效果就不足为怪了。

生物体的酶和细胞表面受体是手性的,外消旋药物的两个对映体在体内以不同的途径被吸收、活化或降解。这两种对映体可能有相等的药理活性;或者一种可能是活性的,另一种可能是无活性的甚至有毒的;或者二者可能有不同程度或不同种类的活性^[1]。

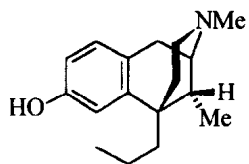


一个有趣的例子是用于治疗帕金森氏病的 L-多巴(DOPA) (4)。活性的药物是由 4 通过体内脱羧作用形成的无手性化合物多巴胺。由于多巴胺不能跨越“血脑屏障”进入作用部位,须服用“前药”4,再由体内酶将 4 催化脱羧而释放出药物的活性形态多巴胺。

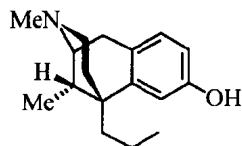
然而,多巴脱羧酶是专一性的,只对 4 的 (-)-对映体发生脱羧作用。因此,必须服用纯的 (-)-4,否则, (+)-4 可能会危险地积聚在身体内,它不能被人体的酶代谢。现在,通过一系列不对称合成方法,能以工业规模制备 L-(-)-多巴。

在生物体系中,立体异构识别是极明显的。一般就手性化合物而言,可能有四种不同的行为:(1)只有一种异构体具有所希望的生物活性,而另一种没有显著的生物活性;(2)两种对映体都有等同的或近乎等同的定性和定量的生物活性;(3)两种对映体具有定量上等同的但定性上不同的活性;(4)各对映体具有定量上不同的活性。图 1.3 是这些现象的说明。例如,它们可能有不同的味道,不同的气味,最重要的是,各对映体可能表现出极不相同的生理行为。(R)-天冬酰胺有甜味,而天然的(S)-天冬酰胺则是苦的;(S)-(+)-香芹酮有芫荽的香味,而其(R)-异构体则有留兰香的香味;(R)-苜蓿烯有桔子香味,而其(S)-异构体则有柠檬香味。舞毒蛾性引诱素 disparlure 是舞毒蛾的性信息素,其一种异构体在极稀的浓度就有活性,而另一种异构体即使在极高的浓度也是无活性的;(S)-普萘洛尔(propranolol)在化疗中用作 β -受体阻断药,它比其(R)-异构体的活性高 98 倍^[2]。

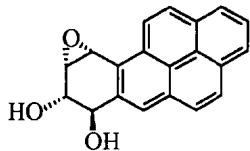
另一个例子是日本丽金龟的性信息素。当(R,Z)-信息素仅掺杂 2% 的其对映体时,混合物的活性只有光学纯信息素的 1/3。该信息素只要含有少至 0.5% 的(S,Z)-对映体,



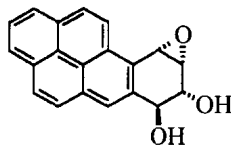
(-)-benzomorpha
止痛, 不成瘾



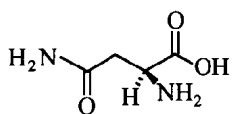
(+)-benzomorpha
弱止痛, 成瘾



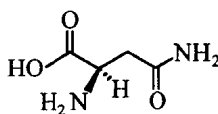
(-)-benzopyryldiol, 强致癌性



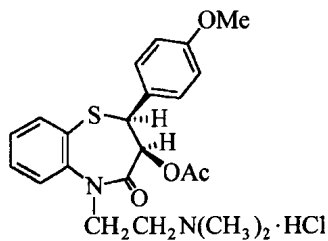
(+)-benzopyryldiol, 无致癌性



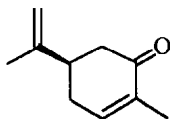
(S)-天冬酰胺, 苦味



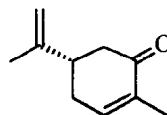
(R)-天冬酰胺, 甜味



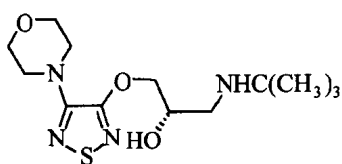
硫代苄酮 (diltiazem), (S,S)-型对治疗心肌梗塞有效^[3]



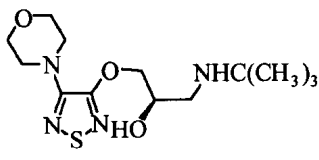
(R)-香芹酮, 留兰香香味



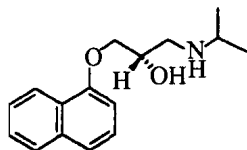
(S)-香芹酮, 芫荽香味



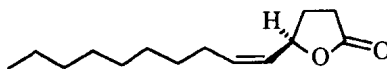
(R)-噻吗洛尔, 肾上腺素能阻断剂



(S)-噻吗洛尔, 无活性



(S)-普萘洛尔



日本丽金龟性信息素

图 1.3 对映体的不同作用行为

其捕获的雄性昆虫的数量就要下降^[4]。

各对映体可能表现不同的药理活性,这可以用在 60 年代发生在欧洲的一个悲剧来说明:外消旋的沙利度胺(thalidomide)曾是有力的镇静剂和止吐药,尤其适合在早期妊娠反应中使用。不幸的是,有些曾服用过这种药的孕妇产下了畸形的婴儿。因此,很快就发现它是极强烈的致畸剂。进一步的研究表明,其致畸性是由该药的(S)-异构体所引起,而(R)-异构体被认为即使在高剂量时在动物中也不引起畸变^[5]。其它,又如天然的(-)-尼古丁的毒性要比(+)-尼古丁大得多。广泛应用于农业的手性除草剂、杀虫剂和植物生长调节剂同样表现出强烈的生物识别作用。

由于这些原因,获得对映纯的化合物对于化学的、生物学的或药学的应用目的是必要的。在药学上,服用对映纯药物可减少剂量和代谢负担,提高剂量的幅度并拓宽用途,对药物动力学及剂量能有更好的控制,在剂量设定时幅度更宽,反应较小;在剂量选择时更有信心,减少与其它药物的相互作用,提高活性并减小剂量,提高专一性并降低由其的对映体引起的可能的副作用。

在反应机理的研究中,在相对和绝对构型的测定中及在光学活性化合物的实际合成中,业已证明不对称有机反应是极有价值的。目前,其主要的兴趣仍在制药领域。今天,越来越多的药物、食品添加剂和香料正由全合成来制备。通常,这些化合物是通过在合成过程的最后一步对其相应的外消旋混合物进行拆分而获得。显然,从制备的角度来看,这是一种浪费的方法。因为如果仅是一种光学对映体是有用的或感兴趣的,合成产物的另一半常被丢弃,即使它能被转化为有用的光学活性形态,也需要多做大量的工作。拆分通常也是一项费时费功的过程。因此,无论是从经济的角度还是从美学的角度出发,都要求通过手性中心的不对称创建,在可能的最早阶段排除并非想要的光学异构体。从产率考虑,聪明的做法是在合成程序中选择早期步骤来进行不对称操作,并仔细考虑简捷合成的原则。

不对称合成(也称为手性合成)是指在手性环境中把非手性原料转化为手性产物的方法。目前这是最有效的最通用的方法。

1.2 不对称性

绝大部分手性化合物是中心手性的并具有一个或多个四面体的手性碳中心。多数不对称性是在四面体碳转化为四面体碳时形成的,该转化发生在诸如羰基、烯胺、亚胺和烯烃的官能团位点上。图 1.4 列举了含一些元素的不对称性的形式。



图 1.4 不对称性的形成

由于其三个基团和孤对电子的假四面体排列,带有三个不同取代基的胺是具手性的。然而,在正常条件下,由于氮中心上的快速内翻转,这些对映体是无法分离的。只要

孤对电子通过形成季铵盐、叔胺 *N*-氧化物或通过其它任何固定键合的途径被固定,使翻转受阻,手性氮化合物的对映体就能被分离。

与胺相比,磷在室温的翻转一般是可以忽略的。手性磷化合物或含磷的手性化合物在过渡金属催化的不对称合成中,是特别有价值的配体。

由于存在孤对电子,硫的立体化学是棱锥形的,亚砷可能存在两个相对的对映体,它是构成手性硫化合物最重要的一类。

总之,不对称性通过下列三个条件之一而创立:

- 化合物带有不对称碳原子(然而,不对称碳原子的存在对于光学活性既非必要条件也非充分条件)。
- 化合物带有其它四价共价键联的不对称原子,四个价键指向四面体的四个角,且四个基团不相同。它们是:
Si, Ge, N (在季铵盐或 *N*-氧化物中), Mn, Cu, Bi 和 Zn —— 形成四面体配位。
- 化合物带有三价的不对称原子。

原子带有角锥键,与三个不同的基团相连,未共享电子对类似于第四基团——倒伞效应:

- (1) 三元环;
- (2) 三元杂环,杂原子含未共享电子对(图 1.5);

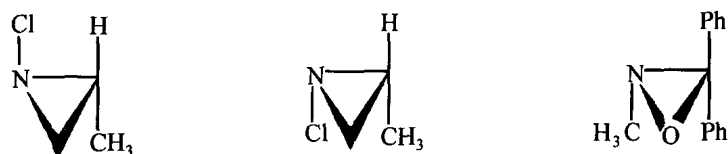
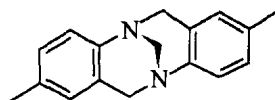


图 1.5

- (3) 桥头键。



不可翻转

1.2.1 命名

术语“手性”由我们的左手和右手不能重合的事实而来。当一个物体不能与其镜像重合时,被称为手性物体。有机分子和它们的镜像可以等同或不等同。那些和它们的镜像等同的分子被称为非手性分子,那些和它们的镜像不等同的分子则称为手性分子。非等同的镜像彼此称为对映体。而非对映体则定义为具有相同化学组成,但不是镜像,在分子中的一个或多个不对称中心具有不同的构型而彼此不同的物质。

如果分子含一个以上手性中心,就有出现另一种立体异构现象的可能性。通过任何操作均无法重合的立体异构分子称为非对映异构体。因此,对 2-氯-3-羟基丁烷(图 1.6)而言,可以画出四个不同的结构:二对对映体化合物,四个非对映体化合物。