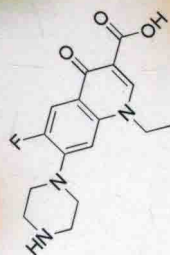
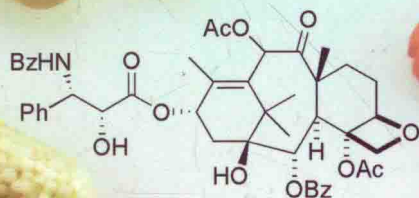
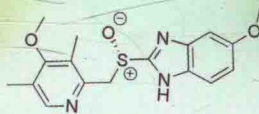
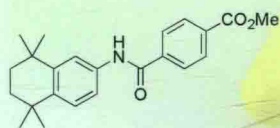


ORGANIC REACTIONS FOR DRUG SYNTHESIS: A CONCISE TEXTBOOK

药物合成反应 简明教程

罗 军 魏运洋 张树鹏 主编

(第二版)



科学出版社

药物合成反应简明教程

(第二版)

罗 军 魏运洋 张树鹏 主编



科学出版社

北 京

内 容 简 介

本书讨论药物生产和研发过程中涉及的重要有机反应,包括氧化反应,还原反应,卤化反应,烃化、羟烷基化和酰化反应,成烯缩合、烯烃复分解和环丙烷化反应,构建碳杂键的缩合反应以及交叉偶联反应等。简要叙述了手性化合物及不对称合成的基本概念,重点讨论反应机理、影响因素和实际应用。注重参考近年来出版或发表的相关文献资料,反映各类反应的最新进展。

本书可作为高等院校制药工程专业和相关专业的高年级本科生教材,也可供相关专业研究生、高校教师和从事药物生产和研发的工程技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

药物合成反应简明教程 / 罗军, 魏运洋, 张树鹏主编. —2 版. —北京: 科学出版社, 2019.6

ISBN 978-7-03-061465-0

I. ①药… II. ①罗… ②魏… ③张… III. ①药物化学—有机合成—化学反应—教材 IV. ①TQ460.31

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2019) 第 109801 号

责任编辑: 刘 冉 / 责任校对: 杜子昂

责任印制: 吴兆东 / 封面设计: 北京图阅盛世

科 学 出 版 社 出 版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

北京中石油彩色印刷有限责任公司 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2013 年 7 月第 一 版 开本: 720 × 1000 B5

2019 年 6 月第 二 版 印张: 25 1/2

2019 年 6 月第四次印刷 字数: 510 000

定价: 128.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换)

第二版前言

《药物合成反应简明教程》第一版作为南京理工大学制药工程专业本科生药物合成化学课程的教材，经过几年的使用，效果良好，学生反馈在后面的学习和工作中均非常实用。根据教学实践、学生反馈和相关研究进展，我们提出修订和增补。

在第一版应用到教学实践后，我们认为手性合成作为药物合成化学的重要组成部分必不可少，因此在第二版中补充了手性药物的不对称合成一章；同时，随着交叉偶联反应在药物合成中越来越受到重视，相关科学研究也是热点和前沿，因此在第二版中增加了交叉偶联反应内容。在已有内容的基础上，我们将反应类型相同或有关联的重要人名反应进行了部分重组或增补，对一些实例进行了更新，并将部分全合成实例中与本书知识点关系不大的步骤进行了适当删减，甚至删除了部分全合成实例，以达到在有限的篇幅中尽量涵盖更全面知识点的目的。另外，第二版中还修订了第一版教材中存在的部分错误。

本书新增的第1章由罗军编写，第8章由魏运洋编写。第3章的修订由原编写者张树鹏负责，其他章节的修订由罗军负责。张健博士和蔡荣斌博士分别参与了第2章和第5章的修订，袁晓凤博士和韩楠博士参与了第6章的修订，楼子豪硕士和万子娟博士参与了第7章的修订，王瑾媛博士和周飞飞硕士参与了第8章的实例更新和修改，韩健博士负责参考文献的整理工作。

本书的修订得到了南京理工大学制药与精细化工系许多老师和研究生的支持和帮助，在此表示衷心的感谢！同时感谢南京理工大学教务处、化工学院和科学出版社对本书的出版给予的大力支持！

限于编者水平，本书难免出现疏漏和不妥之处，欢迎读者和同行批评指正。

罗 军

2019年1月16日于南京

第一版前言

《药物合成反应简明教程》根据编者近十年来为南京理工大学制药工程专业本科生讲授药物合成化学的讲义，结合编者多年的教学和科研实践，并参考近年出版的相关教材和发表在国内重要学术期刊上的大量研究论文编写而成。内容包括氧化反应，还原反应，卤化反应，亲核碳原子上的烃化、羟烷基化和酰化反应，成烯缩合、烯烃复分解和环丙烷化反应以及构建碳杂键的缩合反应等，突出了反应机理和合成应用，特别是在药物和天然产物全合成中的应用。

作为药物使用的有机化合物种类繁多，结构复杂，数量庞大，因此，药物合成反应的内容十分丰富，几乎涉及有机合成的所有反应，任何一部教科书或课程都必须在这些内容中作出取舍。与已出版的同类教材比较，本书在内容的取舍上更加注重吸收有机合成领域的新成果，包括新反应、新试剂和新合成方法的应用。例如，卤化反应中的含氟化合物的合成、烯烃复分解反应、环丙烷化反应以及缩合反应中的多组分缩合等内容在已出版的同类教材中都鲜有涉及。这些内容的编入，使得本书内容更接近于学科的前沿领域，较能反映当前药物合成领域的发展水平和今后的发展趋势。受限于篇幅，在吸收新内容的同时，难免舍弃一些经典反应的内容，如环加成和重排反应等，好在这些经典反应可以参考很多优秀的同类教科书。

本书在讨论各类合成反应时，特别注重反应机理的分析和讨论，尽量采用规范的符号和箭头来表示相关反应的机理。通过这些机理的表达式，能清楚地看出反应过程中哪些是亲核试剂，哪些是亲电试剂；旧键是如何断裂的，新键是如何生成的；以及反应过程中电荷的转移情况；等等。这些努力或许能帮助读者更好地理解复杂的药物合成反应，提高学习的兴趣和效率。

药物和天然产物的全合成是有机合成领域最富挑战性的工作，分散在国内外许多重要学术期刊上的全合成案例体现了研究者们高超的合成艺术，也是研究者们智慧的结晶。本书在介绍各类合成反应时，从相关文献中选取了大量关于所讨论的反应在药物和天然产物全合成中的应用实例，逐一分析其合成步骤和合成设计思路。希望这些实例所体现出的高超的合成设计水平和艺术能加深读者对所讨论的合成反应的理解，激发学习研究的欲望和创新的热情。

本书第1章和第4~6章由魏运洋编写，第2章由张树鹏编写，第3章由罗军编写，全书由魏运洋统稿。刘海璇、高鹏和沙强分别参与了第1.5节、第1.6节和第5.4节的编写，朱晨杰参与了第1.3节的编写。朱叶峰、葛文雷和朱晨杰共同整

理了全书的参考文献。

本书的编写得到了南京理工大学制药与精细化工系许多老师和研究生的支持和帮助，在此表示衷心的感谢！同时感谢南京理工大学教务处、化工学院，以及科学出版社对本书出版给予的支持！

药物合成反应涉及一个庞大的、仍在快速发展的知识体系，限于编者水平，本书在内容的取舍、机理的讨论和全合成案例的分析等方面难免出现疏漏和错误，欢迎读者和同行批评指正。

魏运洋

2013年4月1日于南京

目 录

第二版前言

第一版前言

第 1 章 手性药物的不对称合成	1
1.1 手性药物简介	1
1.1.1 手性的重要性	1
1.1.2 拆分制备手性药物及中间体	2
1.1.3 不对称合成制备手性药物及中间体	3
1.2 前手性与不对称合成	4
1.2.1 前手性	4
1.2.2 不对称合成	5
1.3 利用手性反应物的不对称合成	6
1.3.1 手性底物诱导	6
1.3.2 手性辅基诱导	8
1.4 利用手性试剂的不对称合成	13
1.4.1 手性硼试剂	13
1.4.2 Corey 试剂	14
1.4.3 Davis 氧氮杂环丙烷	14
1.4.4 手性过氧酮	15
1.4.5 其他手性试剂	15
1.5 不对称催化	16
1.5.1 手性金属络合物催化剂	16
1.5.2 手性有机小分子催化剂	18
1.5.3 手性相转移催化剂	21
1.5.4 生物催化不对称合成	23
1.5.5 手性自催化与手性放大	28
参考文献	31
第 2 章 氧化反应	35
2.1 苄位、烯丙位和羰基 α 位烃基的氧化	35
2.1.1 苄位氧化	36
2.1.2 烯丙位氧化	37
2.1.3 羰基 α 位烃基氧化	39

2.2 烯烃的氧化	41
2.2.1 烯烃的环氧化	41
2.2.2 烯烃氧化成 1,2-二醇	50
2.2.3 烯烃的氧化断裂	54
2.3 醇的氧化	56
2.3.1 用铬试剂氧化	56
2.3.2 用二甲亚砷氧化	58
2.3.3 用高价碘化物氧化	61
2.3.4 用氮氧自由基氧化	66
2.3.5 Oppenauer 氧化	68
2.3.6 1,2-二醇的断裂氧化	69
2.4 醛、酮的氧化	70
2.4.1 Pinnick 氧化	70
2.4.2 Baeyer-Villiger 氧化和 Dakin 氧化	72
2.5 含氮化合物的氧化	74
2.5.1 伯胺的氧化	74
2.5.2 仲胺的氧化	76
2.5.3 叔胺和芳杂环上氮原子的氧化	77
2.6 含硫化合物的氧化	78
2.6.1 硫醇或硫酚氧化为二硫化物	78
2.6.2 硫醇或硫酚氧化为磺酸衍生物	79
2.6.3 硫醚氧化为亚砷	80
2.6.4 硫醚和亚砷氧化为砷	81
参考文献	82
第 3 章 还原反应	87
3.1 不饱和烃(烯、炔及芳烃)的还原	87
3.1.1 烯烃的还原	88
3.1.2 炔烃的还原	95
3.1.3 芳烃的还原	98
3.2 醛酮的还原	101
3.2.1 还原成烃的反应	101
3.2.2 还原成醇的反应	105
3.2.3 还原偶联反应	112
3.3 羧酸及其衍生物的还原	114
3.3.1 羧酸和酸酐的还原	114
3.3.2 酰卤的还原	115

3.3.3 酯的还原	116
3.3.4 酰胺的还原	119
3.4 含氮化合物的还原	120
3.4.1 催化氢化法	120
3.4.2 活泼金属还原法	122
3.4.3 含硫化合物为还原剂	123
3.4.4 金属氢化物为还原剂	124
3.5 氢解反应	125
3.5.1 脱卤氢解	125
3.5.2 脱苄氢解	126
3.5.3 开环氢解	126
3.5.4 脱硫氢解	127
参考文献	127
第 4 章 卤化反应	132
4.1 不饱和烃的卤加成反应	132
4.1.1 烯烃和炔烃的卤加成反应	132
4.1.2 不饱和羧酸及其酯的卤内酯化反应	136
4.1.3 不饱和烃的硼氢化卤解反应	137
4.1.4 杂原子张力环的加成开环卤化反应	141
4.2 芳环、苄位、烯丙位和羰基 α 位的卤取代反应	142
4.2.1 芳环上的卤取代反应	142
4.2.2 苄位和烯丙位的卤取代反应	151
4.2.3 羰基 α 位的卤取代反应	152
4.3 羟基及有关官能团的卤置换反应	154
4.3.1 醇酚羟基的卤置换反应	154
4.3.2 羧羟基的卤置换反应	159
4.3.3 其他官能团的卤置换反应	161
4.4 含氟化合物的合成	162
4.4.1 氟原子的特殊生理活性	162
4.4.2 亲电氟化反应	163
4.4.3 亲核氟化反应	170
4.4.4 三氟甲基化和二氟卡宾反应	180
参考文献	184
第 5 章 亲核碳原子上的烃化、羟烷基化和酰化反应	191
5.1 α 位的烃化反应	191
5.1.1 活性亚甲基化合物的 α 位烃化	192

5.1.2 醛、酮及羧酸衍生物的 α 位烃化	196
5.2 活泼 α 位的羟烷基化及有关反应	206
5.2.1 羟醛缩合反应	206
5.2.2 金属有机化合物与醛酮的缩合	217
5.2.3 α -卤代酸酯与醛酮的缩合	225
5.3 α 位的酰化反应	228
5.3.1 活性亚甲基化合物的 α 位酰化	228
5.3.2 酮的 α 位酰化	229
5.3.3 酯的 α 位酰化与 Claisen 酯缩合	229
5.4 芳环上的烃化和酰化反应	232
5.4.1 芳烃上的烃化	232
5.4.2 芳环上的酰化	233
参考文献	241
第 6 章 成烯缩合、烯炔复分解和环丙烷化反应	244
6.1 经由羟醛缩合的成烯缩合反应	244
6.1.1 活泼亚甲基化合物与醛酮缩合成烯	244
6.1.2 丁二酸酯与醛酮缩合成烯	246
6.1.3 酸酐与醛酮缩合成烯	248
6.2 叶立德参与的成烯缩合反应	249
6.2.1 Wittig 反应	250
6.2.2 Horner-Wadsworth-Emmons 反应	254
6.2.3 Peterson 烯化反应	257
6.2.4 其他叶立德参与的成烯缩合反应	260
6.2.5 基于氧磷杂四元环中间体的烯炔构型转化	264
6.3 烯炔复分解反应	265
6.3.1 机理	266
6.3.2 烯炔和炔炔复分解	267
6.3.3 催化剂	268
6.3.4 影响烯炔复分解反应的主要因素	271
6.4 环丙烷化反应	276
6.4.1 重氮化合物与烯炔的环加成	276
6.4.2 Simmons-Smith 环丙烷化反应	282
6.4.3 Kulinkovich 环丙醇和环丙胺合成	285
6.4.4 经由 Michael 加成的环丙烷化反应	288
参考文献	291
第 7 章 构建碳杂键的缩合反应	295

7.1 成酯缩合反应	295
7.1.1 羧酸与醇直接缩合成酯	295
7.1.2 活泼酯参与的成酯反应	304
7.1.3 酸酐参与的成酯反应	308
7.1.4 酰氯参与的成酯反应	312
7.1.5 重氮烷烃参与的成酯反应	312
7.2 成肽缩合反应	313
7.2.1 缩合剂存在下羧酸与胺直接成肽	313
7.2.2 酸酐或酰卤与胺缩合成肽	316
7.2.3 氨基的保护	317
7.3 多组分缩合反应	320
7.3.1 Mannich 反应	320
7.3.2 异腈参与的多组分缩合	326
7.3.3 活泼亚甲基化合物参与的多组分缩合	332
参考文献	338
第 8 章 交叉偶联反应	341
8.1 Heck 反应	341
8.1.1 机理和影响因素	341
8.1.2 无磷催化体系	346
8.1.3 羰基化 Heck 反应	347
8.2 金属有机化合物参与的构建 C—C 键的钯催化偶联反应	353
8.2.1 Sonogashira 交叉偶联反应	353
8.2.2 Suzuki 交叉偶联反应	356
8.2.3 其他金属有机化合物参与的偶联反应	361
8.3 形成碳杂键的偶联反应	366
8.3.1 Ullmann 二芳基醚和二芳基胺的合成	367
8.3.2 Buchwald-Hartwig 交叉偶联反应	367
8.3.3 构建 C—S 键的偶联反应	373
参考文献	379
合成实例一览表	383
人名反应及试剂索引	387
缩写和全称对照表	390

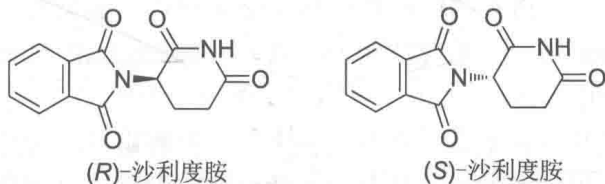
第 1 章 手性药物的不对称合成

1.1 手性药物简介

1.1.1 手性的重要性

Pasteur 在 100 多年前就提出自然界的一些基本现象和定律是由手性产生的。具有生物活性的两个对映异构体在手性环境中常常有不同的行为。对药物来说，不同的对映体可能会以不同的方式与手性受体部位作用，导致不同的治疗效果。如果药物与受体的结合部位远离手性中心，外消旋药物也有可能具有相等的药理活性，如加替沙星（gatifloxacin）两个异构体活性相当；如果药物的不同对映体能作用于不同的受体，二者就会具有不同程度的活性或不同种类的活性，如噻吗洛尔（timolol）的(S)-异构体为强效 β 受体阻断药而(R)-异构体用于治疗青光眼；还可能一种有活性而另一种无活性甚至具有副作用，如治疗帕金森症的 L-多巴（dopar）是经多巴脱羧酶脱羧后生成具有药效的多巴胺，多巴脱羧酶是立体专一的，仅对左旋对映体起作用；而乙胺丁醇（ethambutol）的(S,S)-异构体是抗结核药，其(R,R)-异构体具有致盲副作用^[1]。

手性药物引起重视源自 20 世纪 60 年代在欧洲发生的反应停事件。反应停又名沙利度胺（thalidomide），是一种高效的镇静剂和止吐剂，用于早期妊娠反应。不幸的是，当时上市的外消旋混合物，很多服用这种药物的孕妇产下了畸形的婴儿。后来的研究发现，该药的(S)-异构体是一种极强的致畸剂，而(R)-异构体却不会引起畸变^[2]。



1992 年美国食品和药品监督管理局（FDA）开始要求手性药物以单一对映体（对映体纯）形式上市。在 1993 年，手性药物的全球销售额只有 330 亿美元，到 2000 年已达到 1330 亿美元。经统计，手性药物市场每年以约 8% 的速度递增。在《中华人民共和国药典》（2010 年版）中，不完全统计包括 1018 种不同结构的药物，其中，具有手性中心的药物为 440 种，占全部药物的 43.22%；对药物有明确

手性构型要求的有 319 种, 占全部药物的 31.34%, 不明确要求特定构型的对映体的有 121 种。在《日本药典》(JP15) 中, 不完全统计共有 896 种化合物, 其中对手性构型有特定要求的手性药物为 434 种, 占全部药物种类的 48.44%, 另外还有 10 种药物分子中有 1 个或多个手性中心, 但在目前版本中对手性构型无明确要求。而在《欧洲药典》(EP7.0)(2010 版) 中, 共有 1341 种化合物, 其中 712 种为手性化合物, 占全部药物的 53.09%, 全部都有要求特定构型的对映体。目前正在开发的处于 II/III 临床的实验药物中, 80% 是单一光学活性体。也就是说, 未来新药中有 80% 是手性药物。中国科学院上海有机化学研究所林国强院士曾经在一次医药企业峰会上作出预测说“21 世纪将是手性药物发展的世纪”。

1.1.2 拆分制备手性药物及中间体

手性药物及中间体的拆分一般采用非对映异构体拆分或酶法拆分。非对映体拆分是与光学纯的拆分试剂形成一种盐或共价衍生物, 将其分离后再分解成相应的两个对映体。据报道, 目前大约 65% 的非天然对映体药物是通过外消旋药物或中间体拆分制造的。

手性制备色谱和手性色谱分析的迅速发展, 为手性药物及其中间体的合成工业提供了经济实用的分离和分析方法。商业规模制备色谱最有希望的技术是模拟移动床色谱(simulated moving bed chromatography, SMBC)。常规的色谱是液体携带样品向前流经一个填料固定床, 各组分根据其填料相对亲和力不同而被分离。模拟移动床的运行像在同一时间内填料都向后移动。实际过程中填料床并不移动, 而是将柱子首尾两端连接成为一个闭路循环, 操作人员改变样品与溶剂的注入点和混合组分的移出点。整个过程像不断开和关的一串电灯泡, 虽然灯泡本身并没有移动, 而光亮的图案则显示在不断移动。每个回路中连有 8~12 根色谱柱, 柱与柱之间的连接点处有 4 个阀门, 用来注入外消旋体与溶剂和取出产品。反复注入和取出的时间与位点都是由计算机软件控制的。UOP 公司在 Chiral USA '95 讨论会上称, 该公司大型模拟移动床(SMB)装置每年可以从消旋体生产(R)-3-氯-1-苯丙醇 10 吨, 成本 750 美元/kg。该醇是 Lilly 公司制备抗抑郁药氟西汀单一异构体的中间体。

液相色谱不仅是一种工业生产方法, 还是一种测定对映体纯度的方法。在手性药物分析方面, 现已装配成液相色谱手性分离数据库, 可以快速确定所要的详细分析方法。该数据库描述了 24 000 个分析分离系统, 而且每年以 4 000 个的速度在增加。已有 8 000 个化合物对映体的结构完成色谱分离, 并建立了档案。数据库可以采用定向的分子结构进行检索。美国 FDA 要求制药公司对手性药物的两个单一异构体和外消旋体进行测定, 同时对原料药、制剂和每个关键中间体也要

进行测定。色谱法对于对映选择分析是各制药公司广泛采用的方法。

1.1.3 不对称合成制备手性药物及中间体

不对称合成按手性原料、手性辅基、手性试剂和手性催化剂分为四大类。对于大规模工业生产而言,催化氢化可能是最实用的不对称合成技术。20 世纪 70 年代中期,美国孟山都公司首先采用不对称催化氢化工业生产 *L*-多巴。80 年代, Ve-blsis-Chemie 公司采用 Glup-Rh 催化体系以工业规模生产同一产品。之后,默克、高砂和 Anic Enichem 三家公司分别用不对称环氧化反应和氢化反应生产抗高血压药物 cromakalim、carbapenem 及新型甜味剂 aspartame 的原料 *L*-苯丙氨酸。日本的野依良治利用 BINAP-Ru 络合物不对称催化氢化反应合成了光学纯度高达 97%*ee* 的(*S*)-萘普生。表 1.1 为现已用于工业化生产的不对称催化反应^[3, 4]。

表 1.1 已实现工业化的部分不对称催化反应

产品	反应类型 (金属)	公司 (发明人)
<i>L</i> -多巴 (<i>L</i> -dopar)	氢化 (Rh)	Monsanto (Knowles)
西司他丁 (cilastatin)	环丙烷化 (Cu)	住友 (Aratani 等)
<i>L</i> -苯丙氨酸 (<i>L</i> -phenylalanine)	环氧化 (Rh)	Anic Enichem (Fiorini 等)
disparlure	环氧化 (Ti)	Baker (Sharpless)
缩水甘油 (glycidol)	环氧化 (Ti)	ARCO (Sharpless)
<i>L</i> -薄荷脑 (<i>L</i> -menthol)	重排 (Rh)	高砂 (Noyori)
MK-0417	羰基还原	Merck (Corey)
色满卡林 (cromakalim)	环氧化 (Mn)	Merck (Jacobson)
carbapenem	氢化 (Ru)	高砂 (Noyori)

我国手性药物工业是随制药工业的发展而发展的,多采用传统的拆分方法。通常是用光学纯的拆分试剂形成非对映异构体盐进行分离,如用酒石酸拆分肾上腺素、对羟基苯甘氨酸,樟脑酸拆分苯甘氨酸,辛可尼定拆分萘普生等。早在 20 世纪 60 年代我国就开展甾体化合物的微生物转化研究,并用于工业生产,如采用霉菌氧化在可的松和氢化可的松的生产中形成 11 α -醇和 11 β -醇。从 70 年代后期开始进行手性化合物的生物合成研究,实现了 *L*-天冬氨酸和 *L*-苹果酸的工业化。对 *D*-苯甘氨酸、*D*-对羟基甘氨酸、*L*-苯丙氨酸、*L*-色氨酸的不对称合成和(*S*)-布洛芬的酶法拆分也取得了很好的结果。

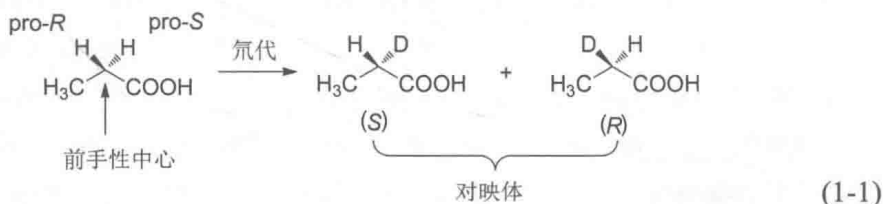
我国手性药物工业虽有一定基础,但对化学合成和生物合成的研究并不多,更缺少创新和基础性研究,与世界手性药物工业的发展有较大差距,亟待加强手性技术的研究与开发。

1.2 前手性与不对称合成

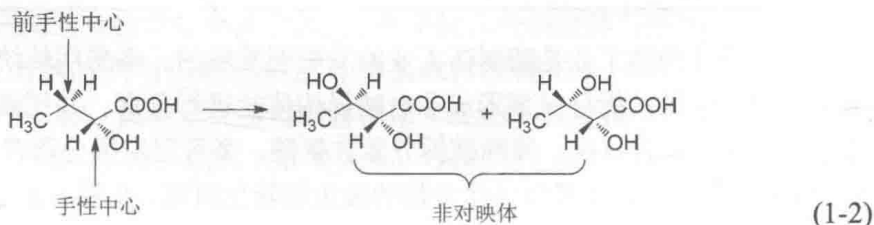
1.2.1 前手性

对于药物工作者来说，前手性是一个重要的概念。当一个无手性分子中处于等同地位（对映异位、非对映异位）的一对原子或基团，被另一个不同于原来的原子或基团取代后，成为手性分子，产生手性，这时原来的分子中进行取代的一个中心、轴或面就是前手性的（prochiral），也称为潜手性、原手性。

前手性一般可分为前手性中心、前手性轴和前手性面三种。例如，丙酸分子中的两个亚甲基氢原子看上去是等同的，但当其中之一被氘原子替代后，形成的 $\text{CH}_3\text{CDHCOOH}$ 具有对映异构，因此丙酸中的亚甲基碳原子就是一个前手性中心。前手性中心的两个等同基团可通过顺序规则中的 R/S 标记来识别。当相同的两个基团之一被高一级次序的基团取代，并且不改变原有基团的优先次序，根据所得到的化合物构型是 R 或 S 来确定原化合物中这两个相同基团为“前(R)-基团”（pro- R ）或“前(S)-基团”（pro- S ）。由于不同的氢被氘替代得到对映体，因此称丙酸分子中亚甲基上的两个前手性氢为对映异位的氢。



如果分子中已经有一个或多个手性中心，则分子的前手性中心将导致非对映异构体。



2-羟基丁酸中的 C-2 是手性的，是一个手性分子。C-3 上连有两个相同的氢原子和两个不相同的基团，它是个前手性碳原子。当 C-3 上的一个氢原子被不同于其他三个的原子或基团（如羟基）取代，就生成一个新的手性碳原子。这种新生的手性碳原子有两种相反的构型，而原来的手性碳原子的构型是相同的，因此取代后的生成物是非对映体，称这样的前手性氢（或基团）为非对映异位氢（或基团）。对于乙醛等存在 sp^2 -前手性的分子来说，可以通过另一套 Re/Si 标记辨别对

映平面的两侧，从而确定出反应物对双键的加成方向。观察者从垂直于平面的方向向 sp^2 碳原子看去，将该原子所结合的三个基团按顺序规则排列，若从大至小的顺序为顺时针方向，则此面记为 *Re* 面，反之则记为 *Si* 面，如图 1.1 所示。如果存在两个前手性中心，那么采用双标记法，记为 *Re-Re* 面、*Re-Si* 面或 *Si-Si* 面等。

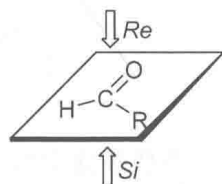


图 1.1 前手性面的标记

1.2.2 不对称合成

“不对称合成”这一术语于 1894 年由 Fischer 首次使用，并在 1904 年被 Marckwald 定义为“以非手性的化合物为起始物制备光学活性物质的反应”。反应过程中可以使用光学活性物质作为底物、试剂或催化剂，但不包括使用任何拆分过程作为手段。不对称合成是制备手性化合物的最佳途径。按照现今对这一命题最完整的理解，Morrison 和 Mosher 将不对称合成广义地定义为“一个反应，其中底物分子整体中的非手性单元由反应剂以不等量地生成立体异构产物的途径转化为手性单元，也就是说，不对称合成是这样一个过程，它将前手性单元转化为手性单元，使得产生不等量的立体异构产物。”^[1]

按照手性基团的影响方式及不对称合成的发展历史可大致分为四代：①第一代，底物控制法；②第二代，辅基控制法；③第三代，试剂控制法；④第四代，催化剂控制法。

单不对称合成最初由 Marckwald 定义为一个用纯手性试剂通过非手性底物的反应形成光学活性化合物的过程。双不对称反应是对映体纯底物和对映体纯试剂的不对称反应。它也称为试剂控制的反应，以便和立体化学只受底物控制的不对称反应区别。试剂控制的反应的要点是按预期的方式选择性地控制产物中新形成的不对称中心的立体化学。这在开链化合物的合成中是有实际意义的。

在不对称反应中，底物与试剂结合起来形成非对映过渡态。两个反应剂中至少一个应该含手性中心，以便在反应位点上实现不对称诱导。通常不对称性是含 sp^2 杂化碳的官能团转化为 sp^3 四面体碳时产生的。这些 sp^2 官能团包括羰基、烯胺、烯醇、亚胺和烯等。

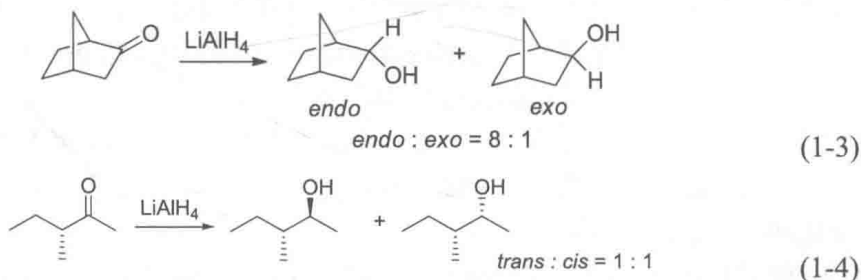
不对称合成的目的并不只是制备光学活性的化合物，同时还要达到高度的立体选择性（包括对映选择性和非对映选择性）。显然，不对称合成反应在手性药物和天然产物合成中有非常重要的作用。一个成功的不对称反应的标准是：①高的对映体过量值；②手性辅剂易于制备并能循环使用；③可以制备 *R* 和 *S* 两种构型；④最好是催化性的合成。

1.3 利用手性反应物的不对称合成

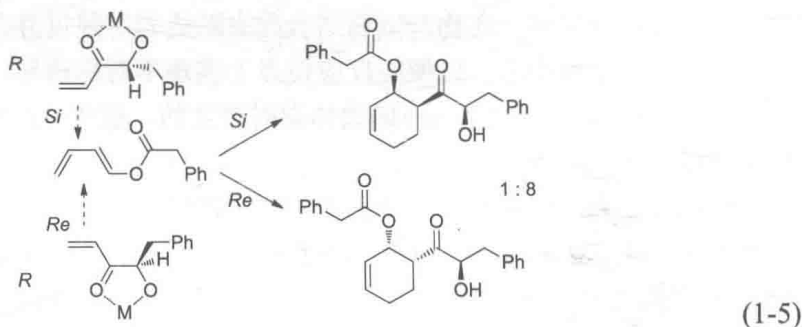
1.3.1 手性底物诱导

手性底物诱导属于第一代不对称合成,是通过手性底物中已存在的手性单元进行分子内定向诱导。在底物中,新的手性单元常常通过手性底物与非手性试剂反应而产生,此时邻近的手性单元控制非对映异位基团或面上的反应。

总的来说,如果手性底物具有刚性的结构,与非手性试剂反应可以取得较好的立体选择性。以四氢铝锂还原酮羰基为例,降樟脑具有刚性结构,还原呈现出了较好的立体选择性,产物降冰片面内和面外异构体比例为 8:1;而对于链状体系而言,情况则不同,(*R*)-3-甲基戊-2-酮中的手性中心虽然在羰基 α 位,但这种开链结构具有可变的构象,3位碳原子上甲基和乙基在空间效应和电子效应上都没有显著的差别,用四氢铝锂还原时没有体现出明显的立体选择性,产生等量的两个非对映异构体。



再以 Diels-Alder 反应为例。非手性双烯体苯乙酸丁二烯酯可从亲二烯试剂的 *Si* 面进攻,也可从 *Re* 面进攻,由于连接在亲二烯试剂手性中心上的两个基团的不同,即小的氢和大的苯基的差别,双烯对前手性面的进攻体现出明显的差别,取得很高的立体选择性^[5]。



当用含 *R* 构型的手性二烯为原料时,以含 *R* 构型的亲二烯试剂进行进攻,则它们的非对映面将以协同方式起作用,因此称为匹配对,立体选择性进一步加强。