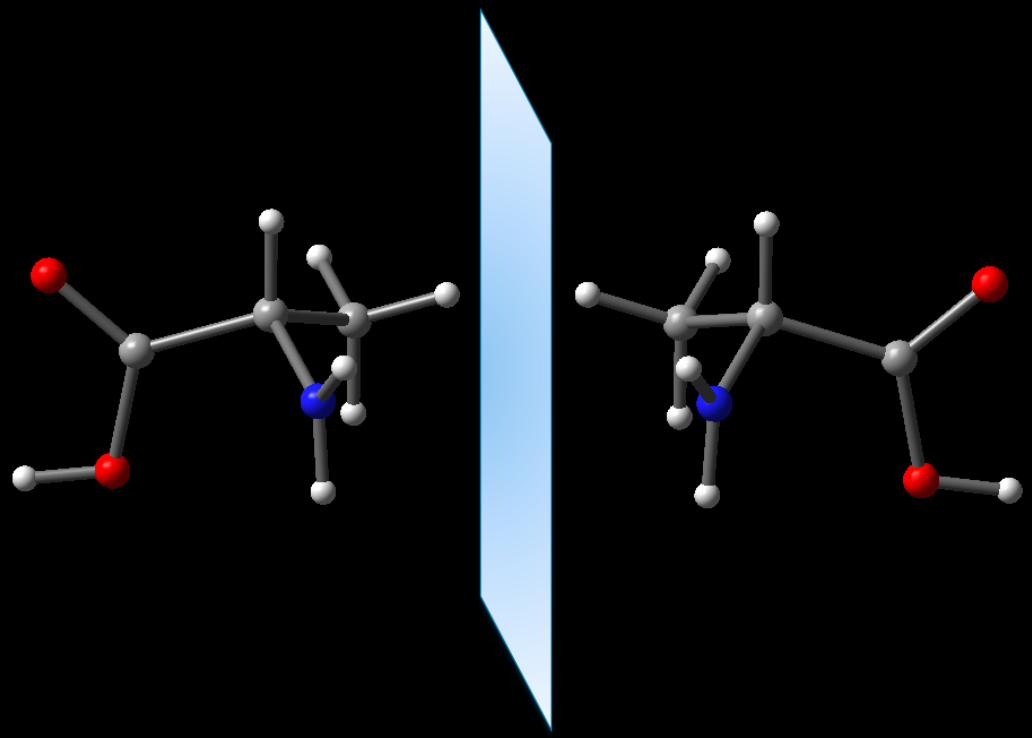
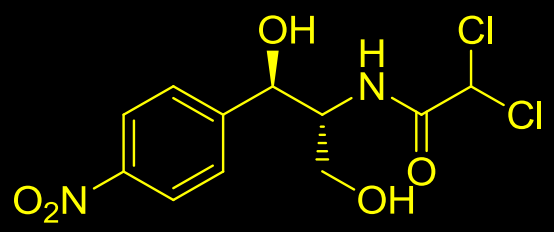
有机化学



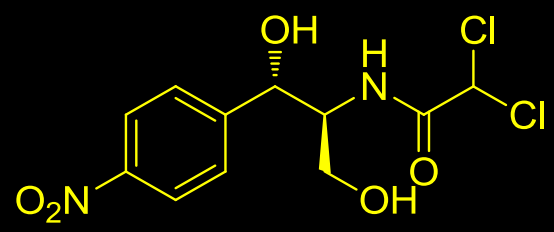
蓝 宇 (Dr. Prof.)
重庆大学化学化工学院
联系电话：186 8080 5840
电子邮件：LanYu@cqu.edu.cn

立体化学基础

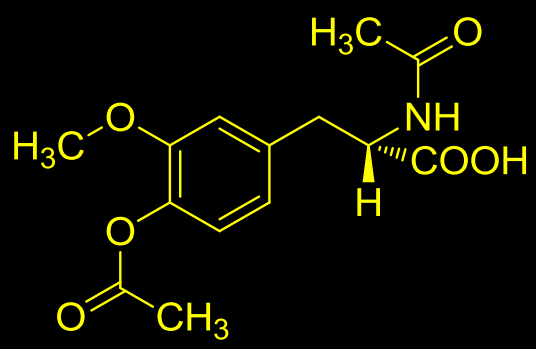
构型与药物活性



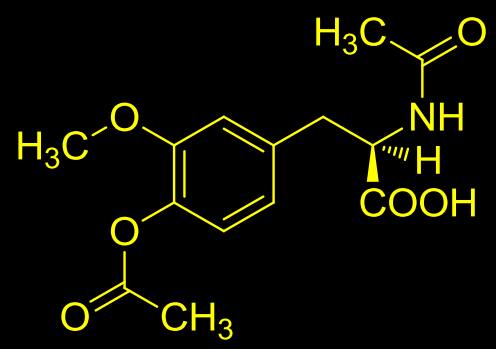
（–）氯霉素
有生理活性



（+）氯霉素
无生理活性



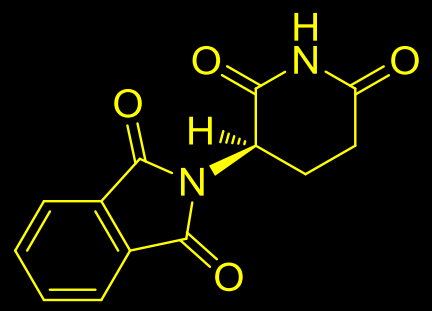
（–）多巴
抗镇颤麻痹
用于治疗帕金森病



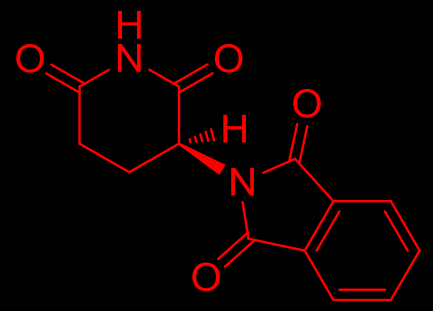
（–）多巴
无生理活性

立体化学基础

构型与药物活性



反应停
镇静作用

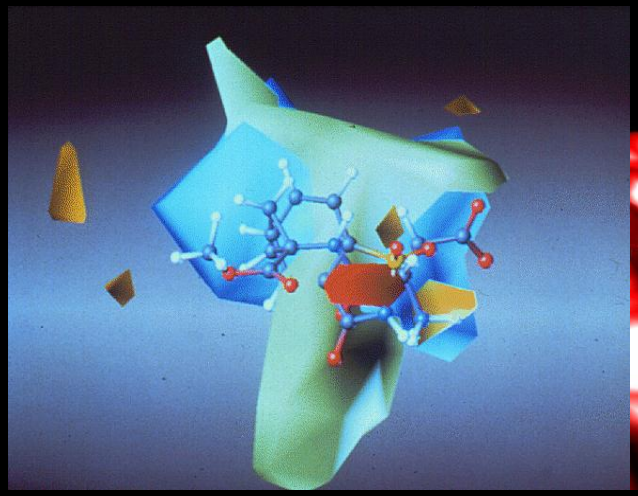


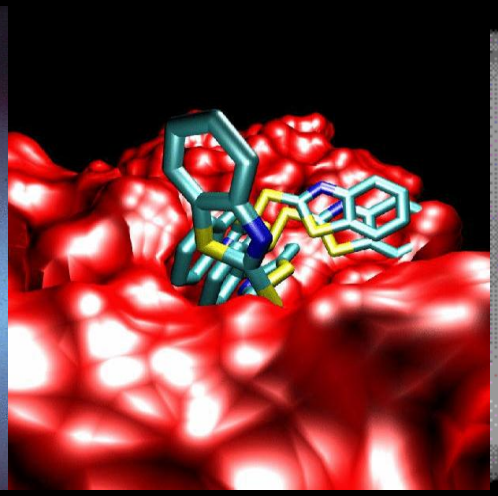
强烈的致畸作用

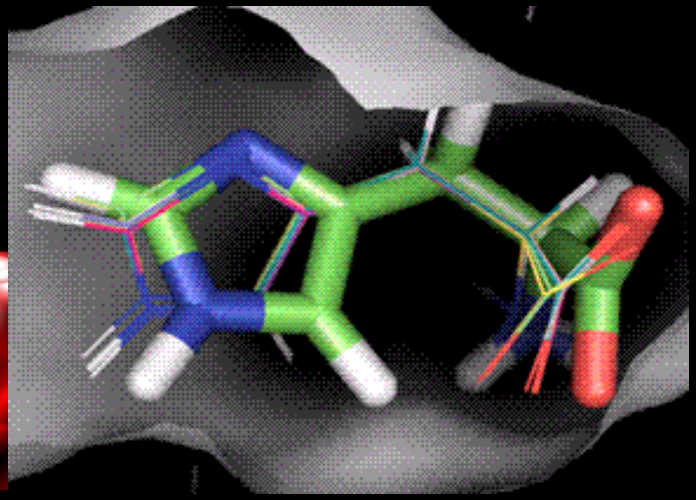
立体化学基础

生命体形成手性环境

可识别不同的手性分子！







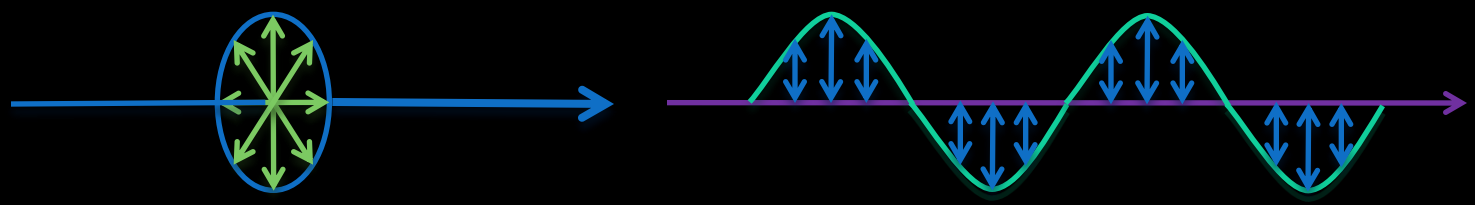
第四章 立体化学

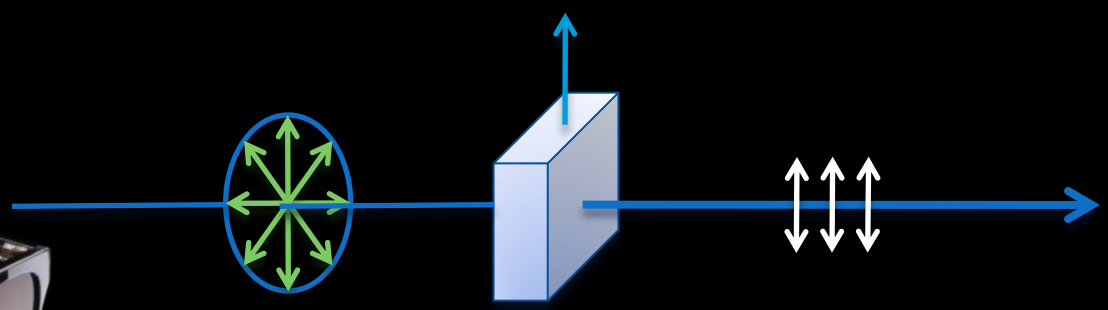
- 立体化学基础知识
- 含一个手性碳原子的化合物
- 含两个手性碳原子的化合物
- 含多个手性碳原子的化合物
- 单环手性化合物
- 含有其他手性的化合物
- 消旋、拆分和不对称合成

立体化学基础

手性 (Chirality)

平面偏振光 (Plane-polarized light)



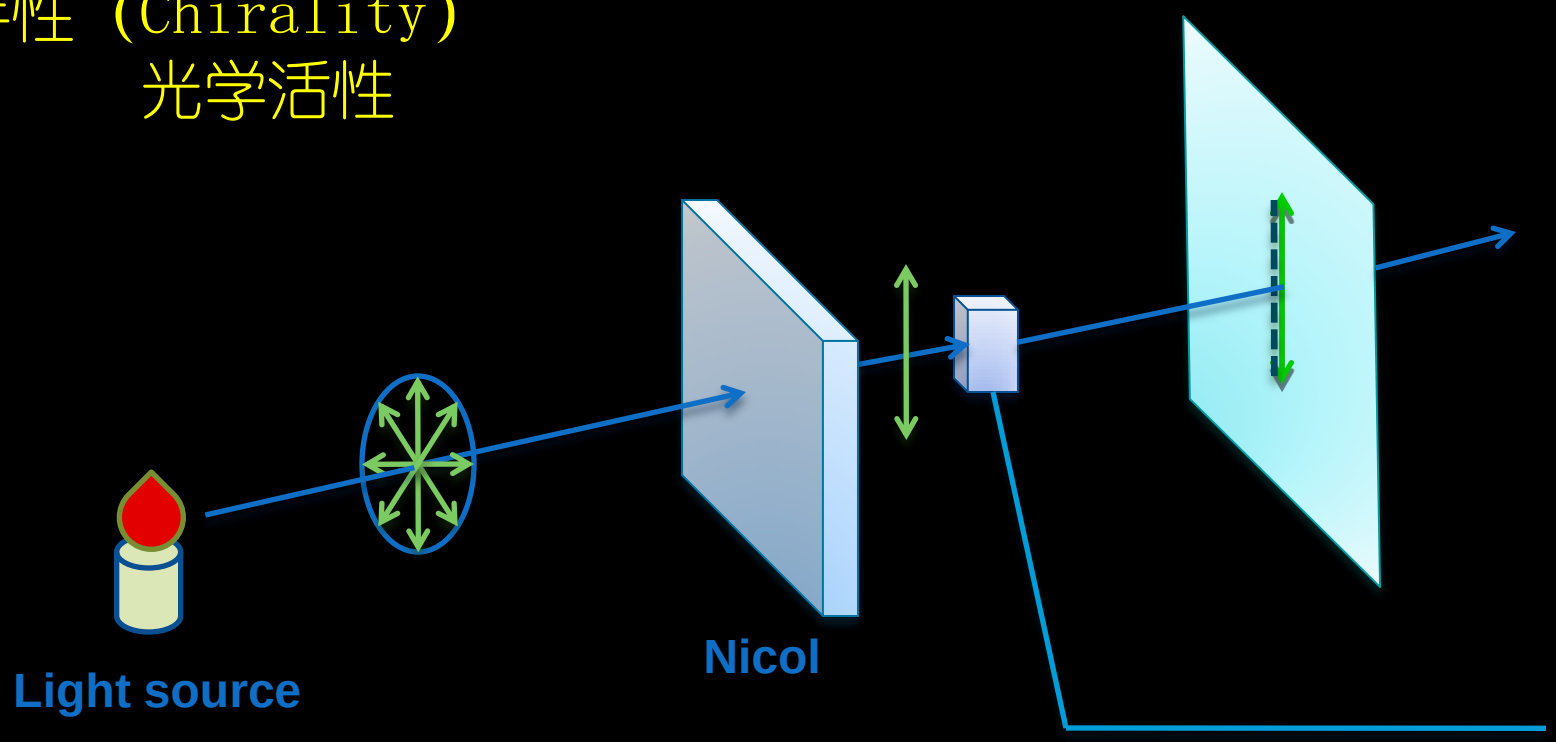


Plane-polarized light

平面偏振光（偏振光）

立体化学基础

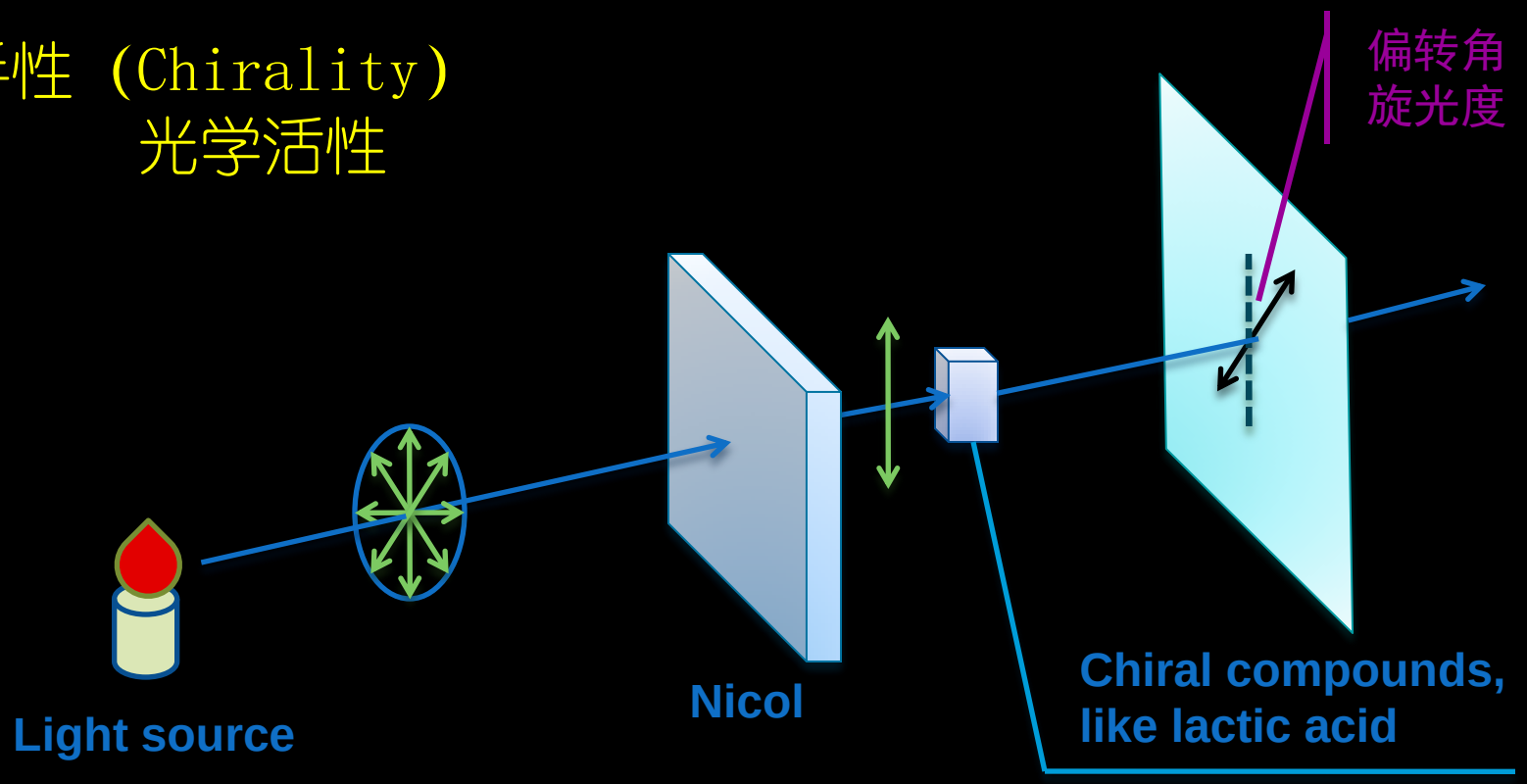
手性（Chirality）
光学活性



该化合物“无旋光性”
“无光学活性”

立体化学基础

手性（Chirality）
光学活性



该化合物具有“旋光性”

为“旋光物质”或“光活性物质”

立体化学基础

手性（Chirality）

比旋光度

$$[\alpha]^t_\lambda = \frac{\alpha^t_\lambda}{l \times c}$$

specific rotation

α^t_λ：实验观察到的旋光度

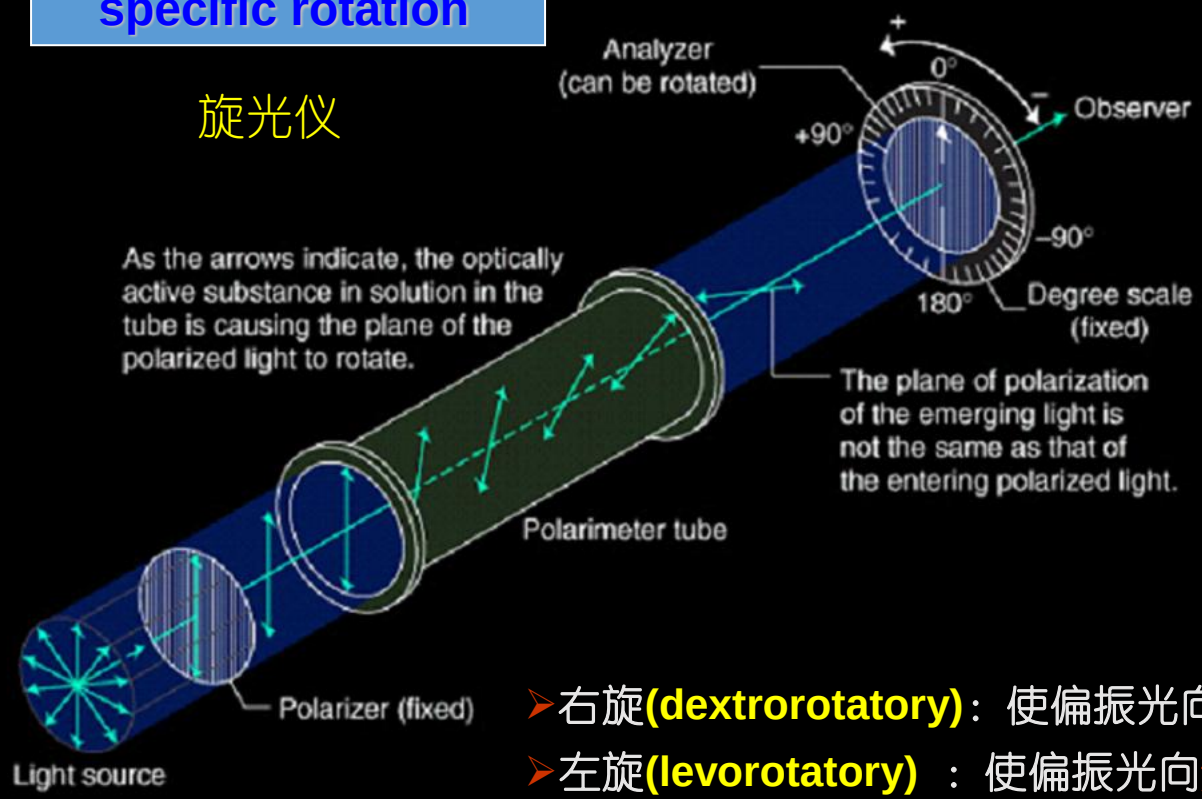
l：样品管长度（dm, 分米）

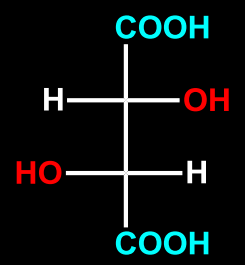
c：样品浓度（g / cm^3）

t：测试时温度

λ: 波长

旋光仪





(R, R)–(+)–酒石酸

$[\alpha]^{25}_D$ = +12° (水)

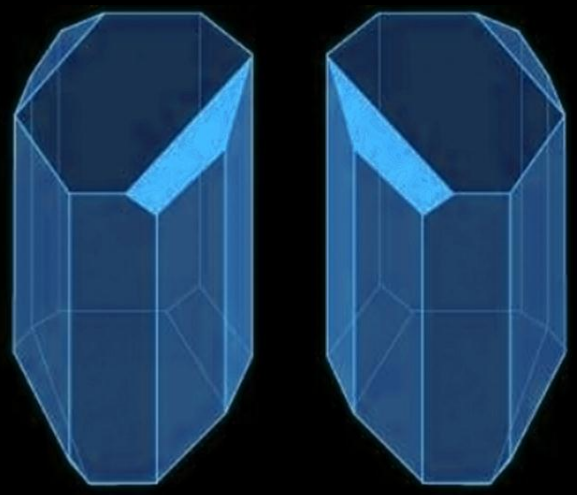
(钠光，D线，λ=589nm)

- 右旋**(dextrorotatory)**：使偏振光向顺时针方向偏转，表示为(+)
- 左旋**(levorotatory)** ：使偏振光向逆时针方向偏转，表示为(–)

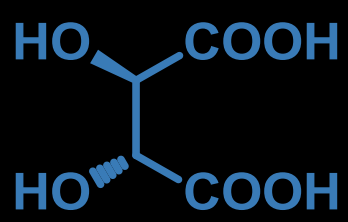
立体化学基础

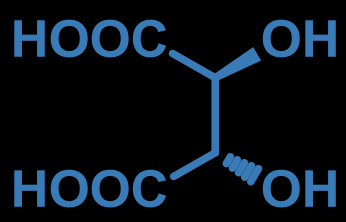
手性化合物

手性的发现：1848年Louis Pasteur拆分酒石酸晶体



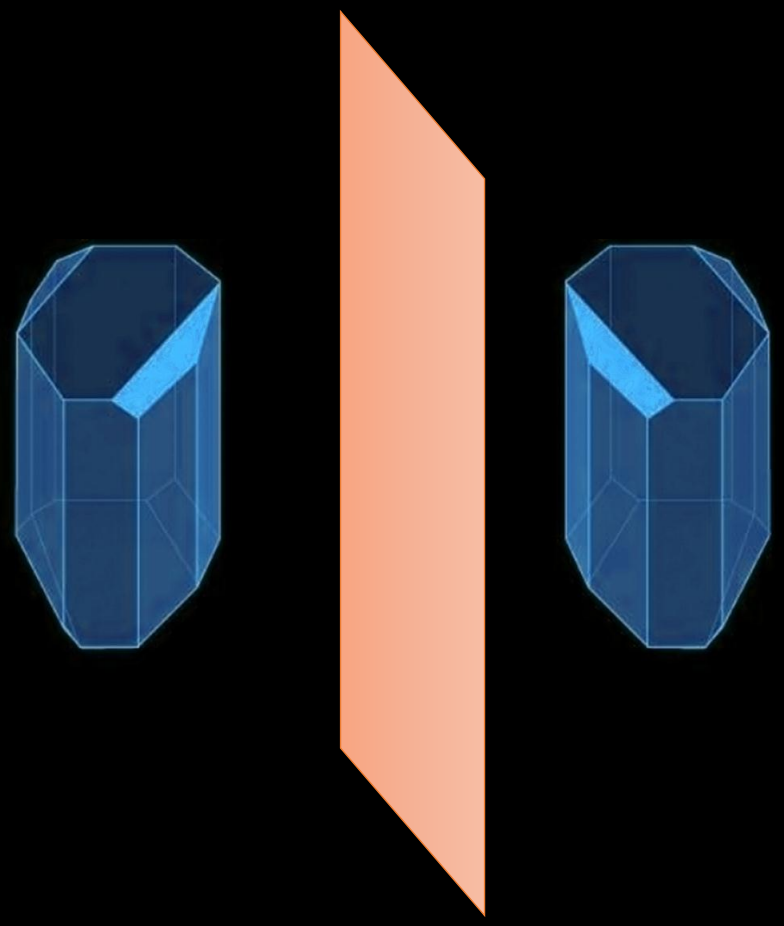
Louis Pasteur(1822-1895)





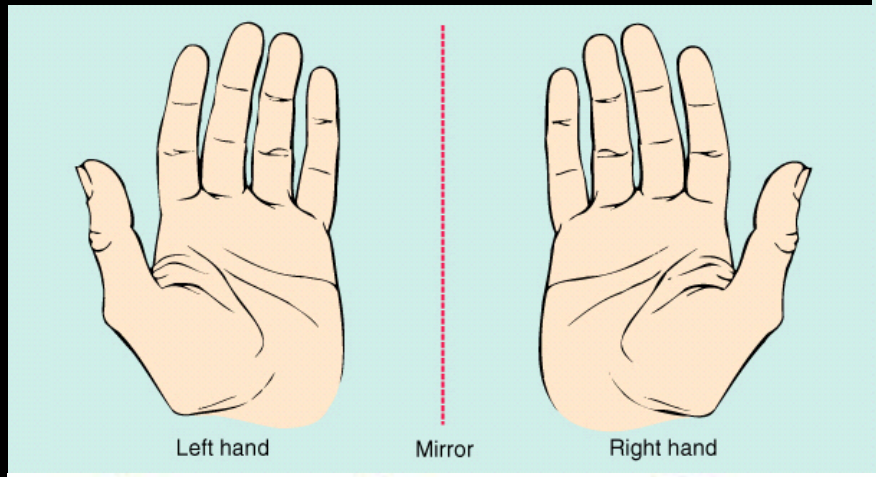
立体化学基础

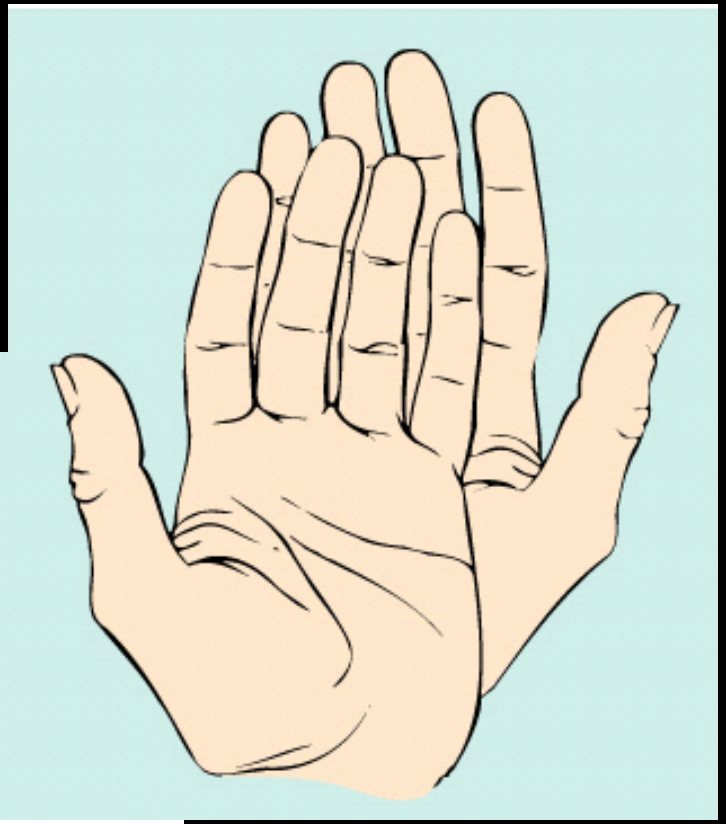
手性

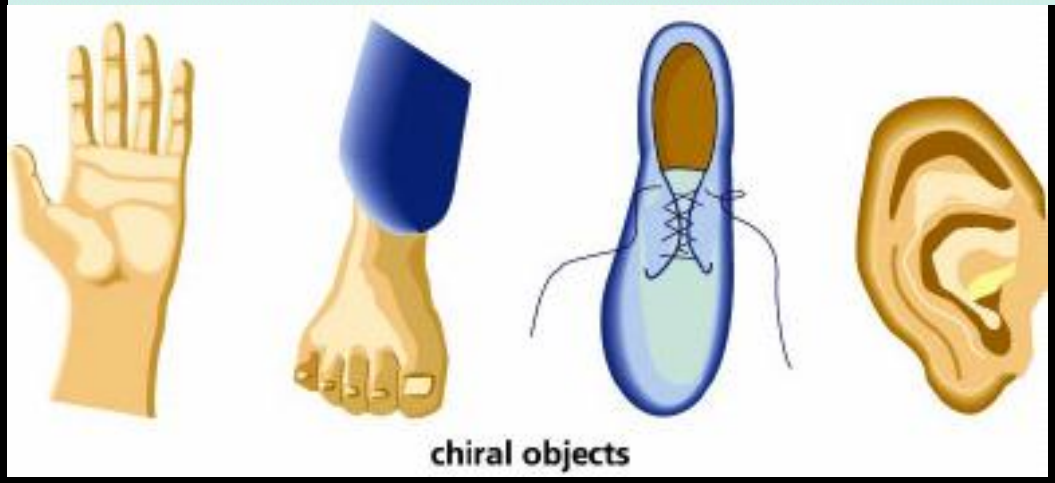


立体化学基础

手性

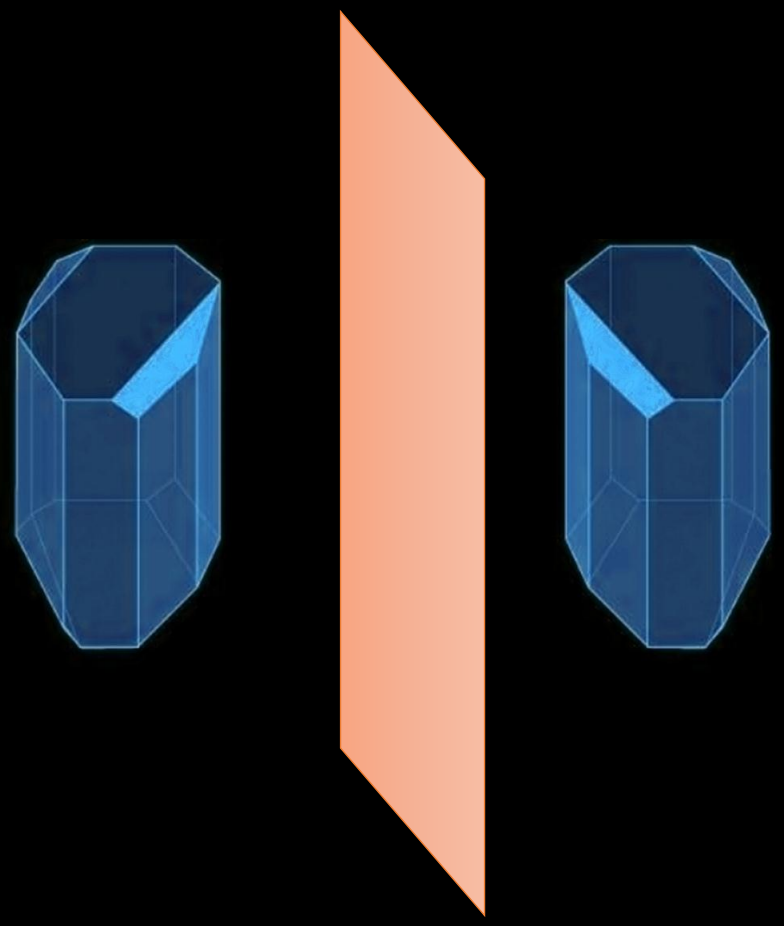






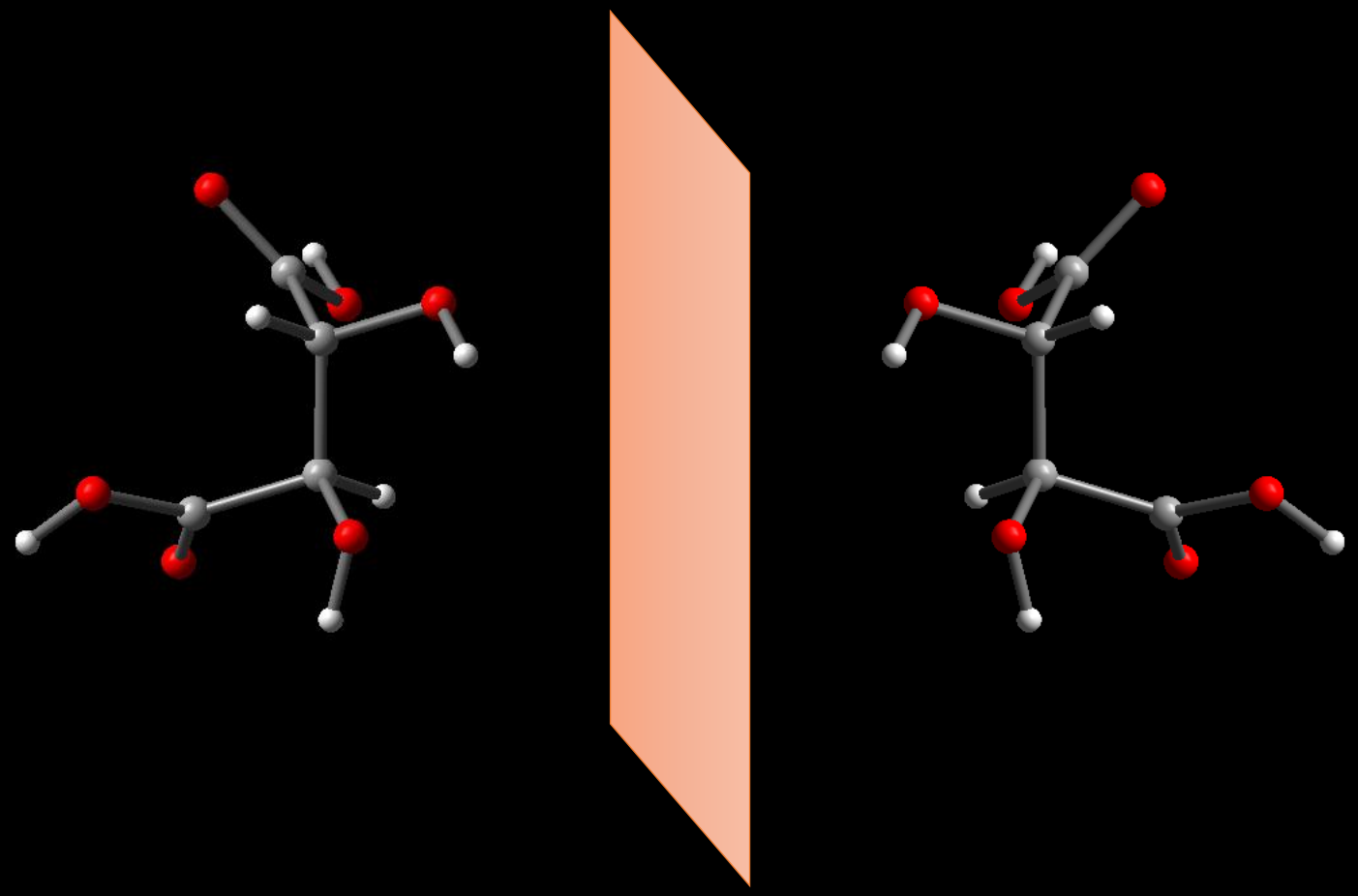
立体化学基础

手性：结构中缺少某种对称因素，导致实物与镜像互不重合



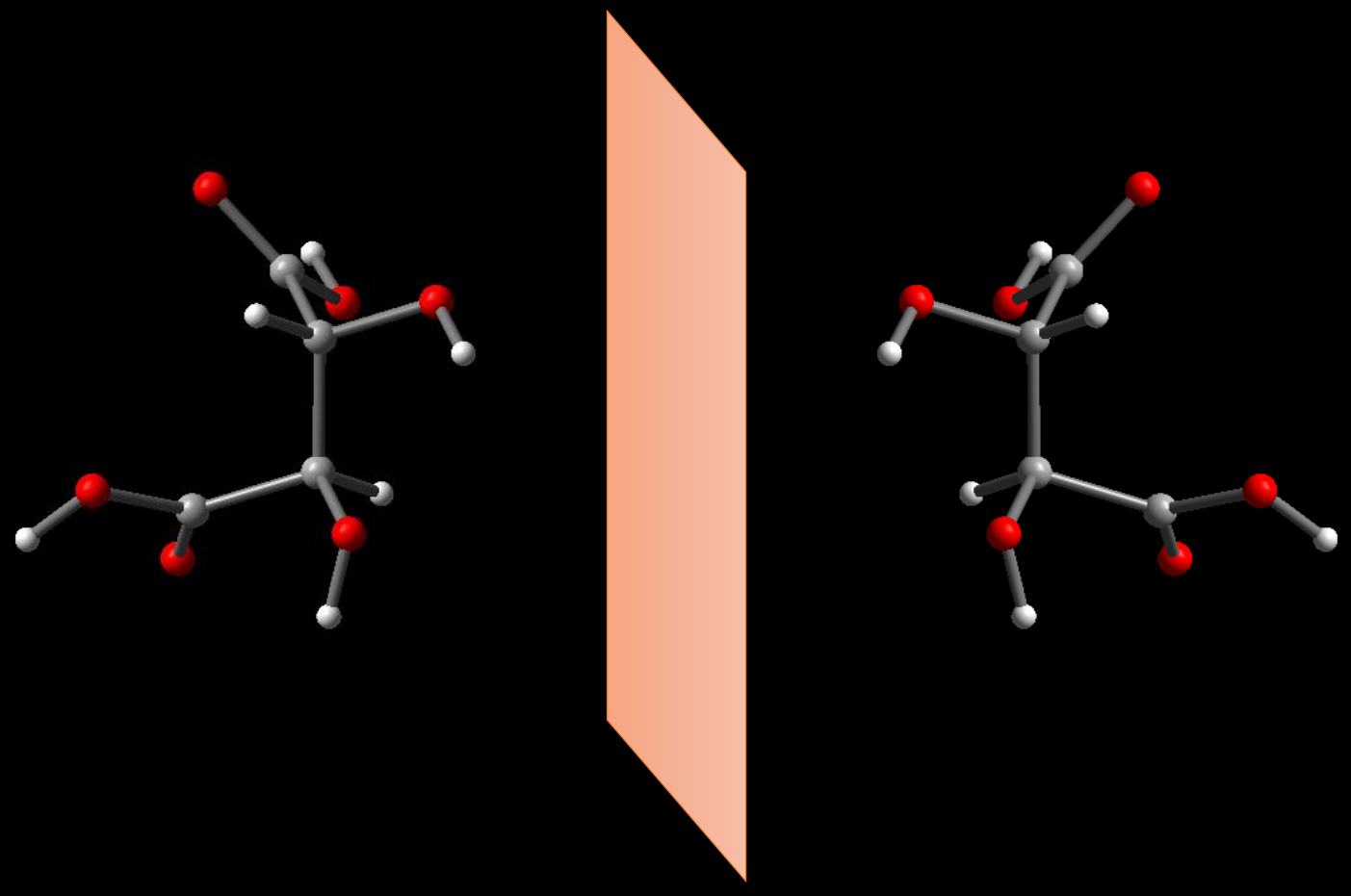
立体化学基础

手性：结构中缺少某种对称因素，导致实物与镜像互不重合



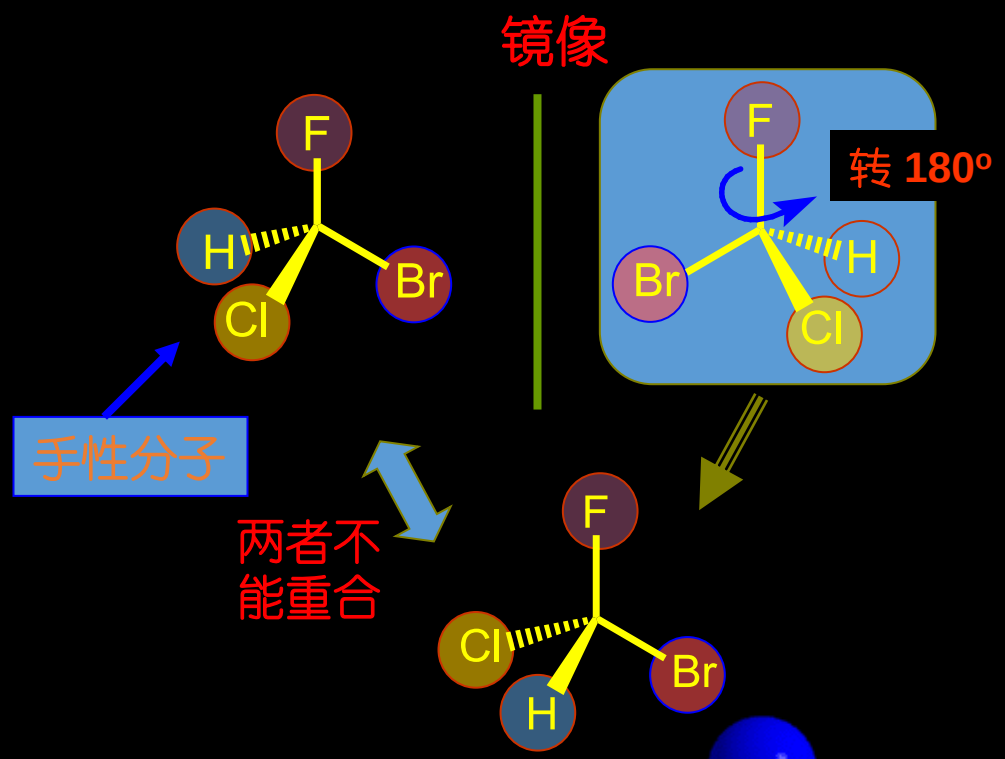
立体化学基础

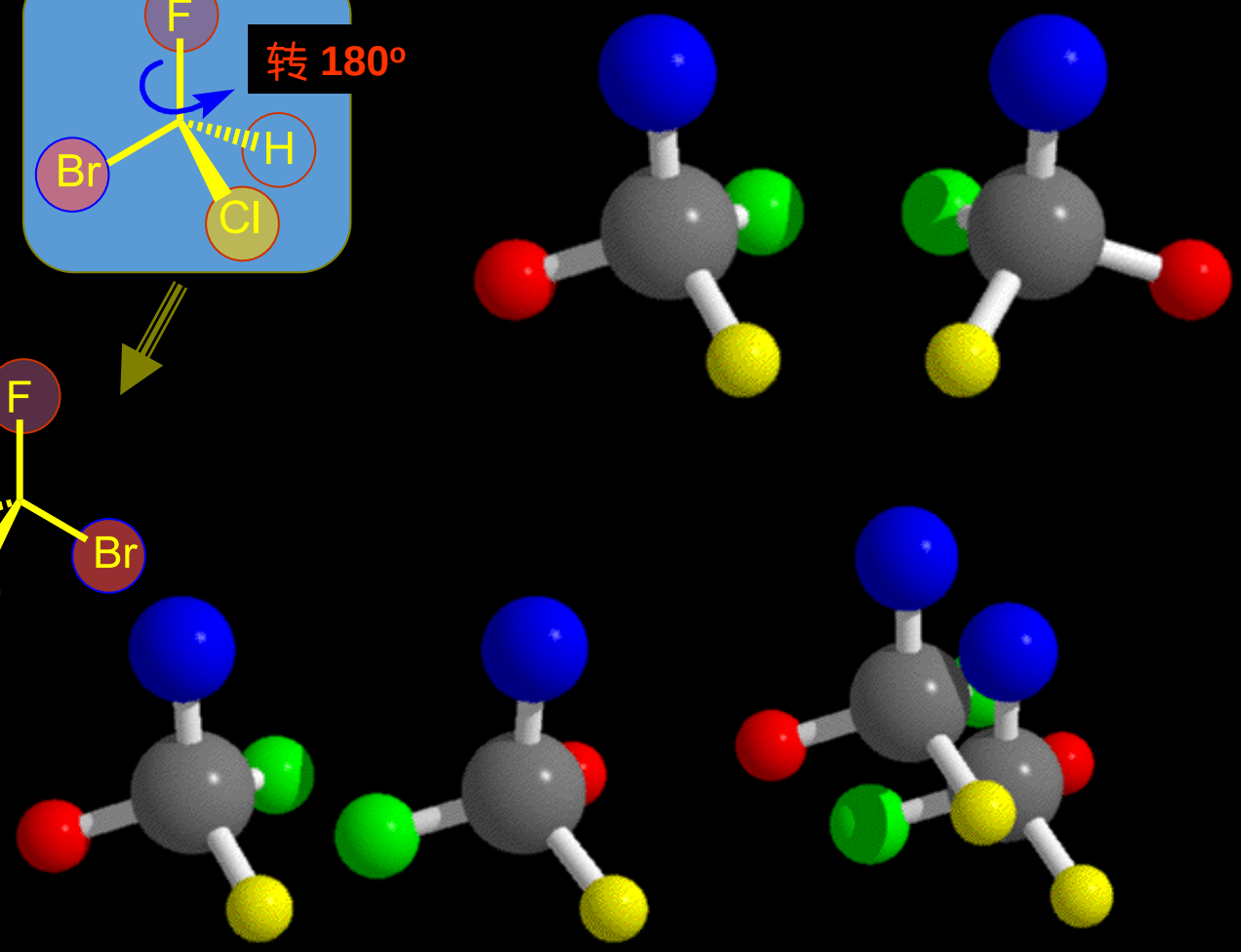
分子具有手性的充分必要条件：实物与镜像互不重合



立体化学基础

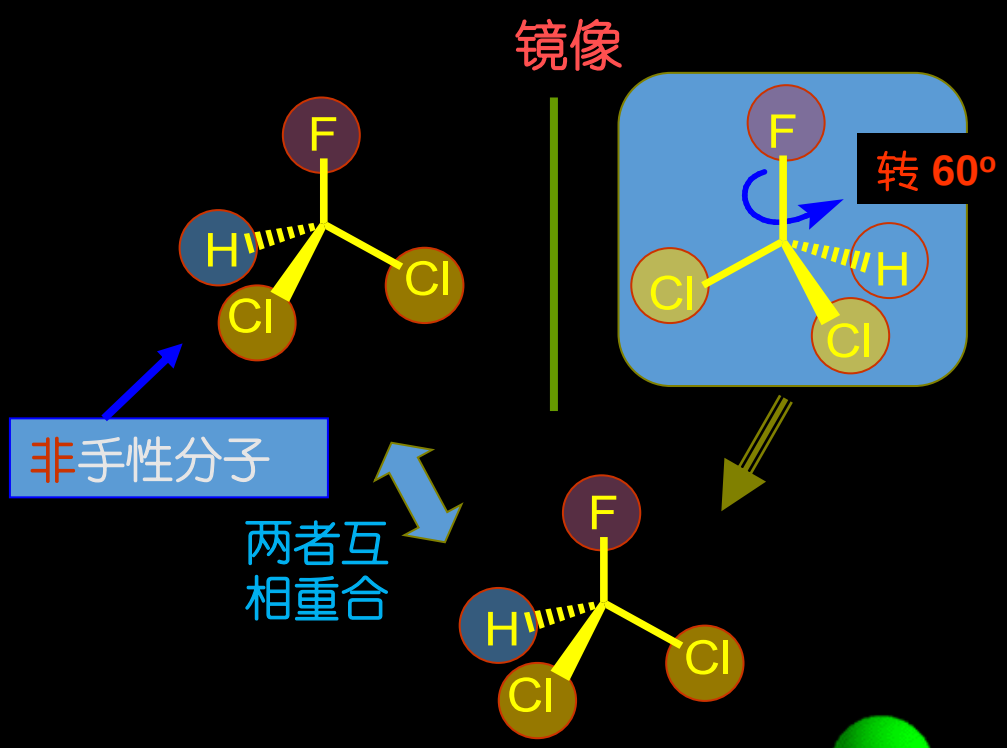
分子具有手性的充分必要条件：实物与镜像互不重合

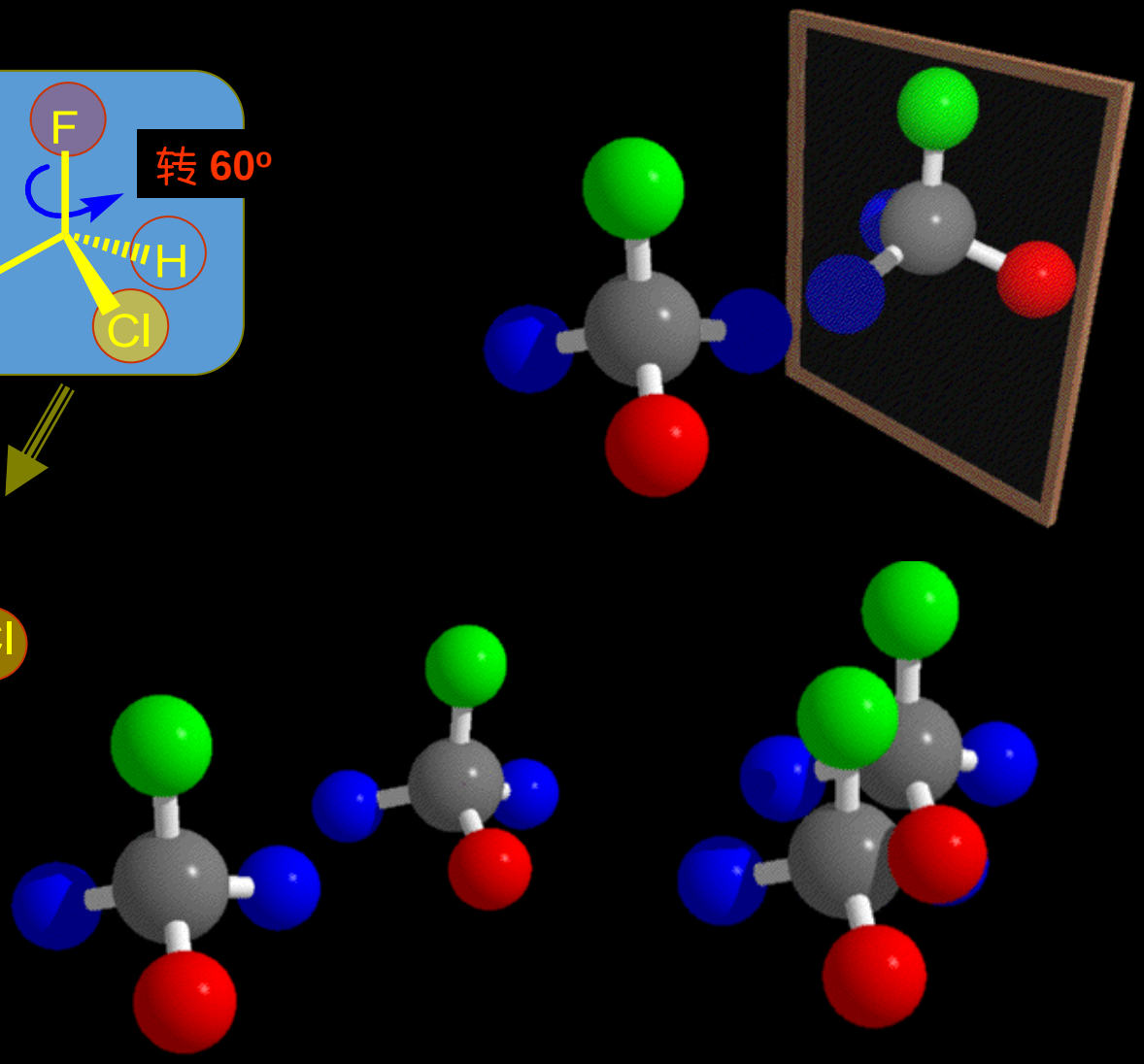




立体化学基础

分子具有手性的充分必要条件：实物与镜像互不重合



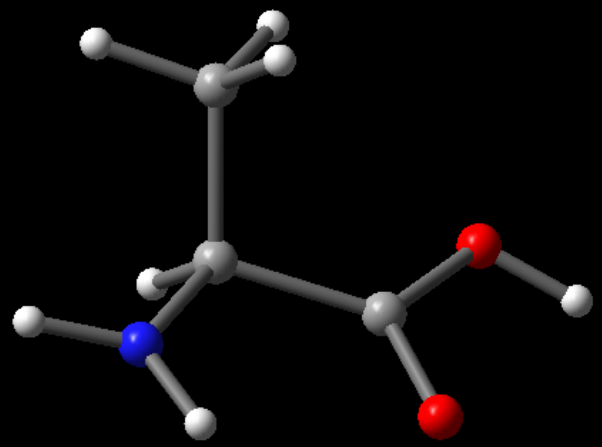


立体化学基础

手性分子的判据：1874年van't Hoff

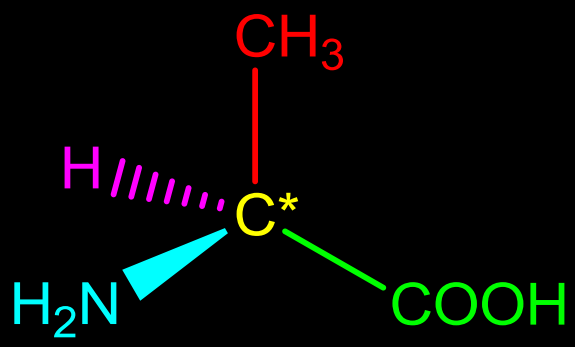
The carbon atom linking four different groups or atoms is called an "asymmetric carbon".

- ✓ 简单但粗糙
- ✓ 不充分
- ✓ 不必要



不对称碳原子：与四个互不相同的一价基团相连接的碳原子。

加"*"表示



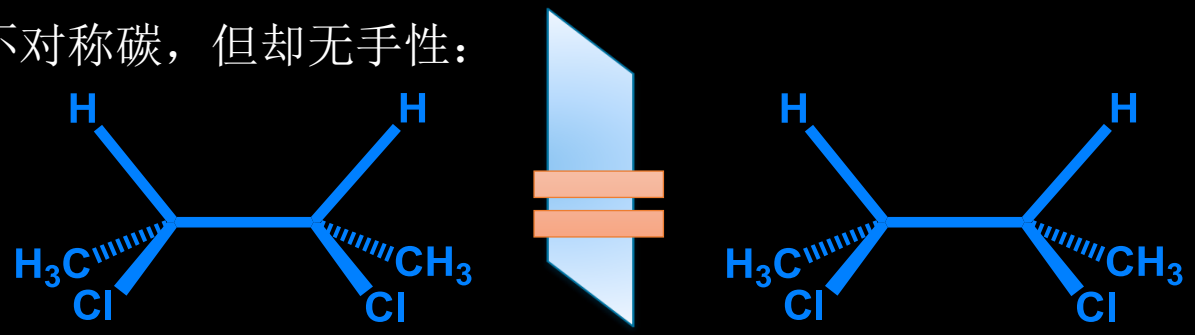
立体化学基础

手性分子的判据：1874年van't Hoff

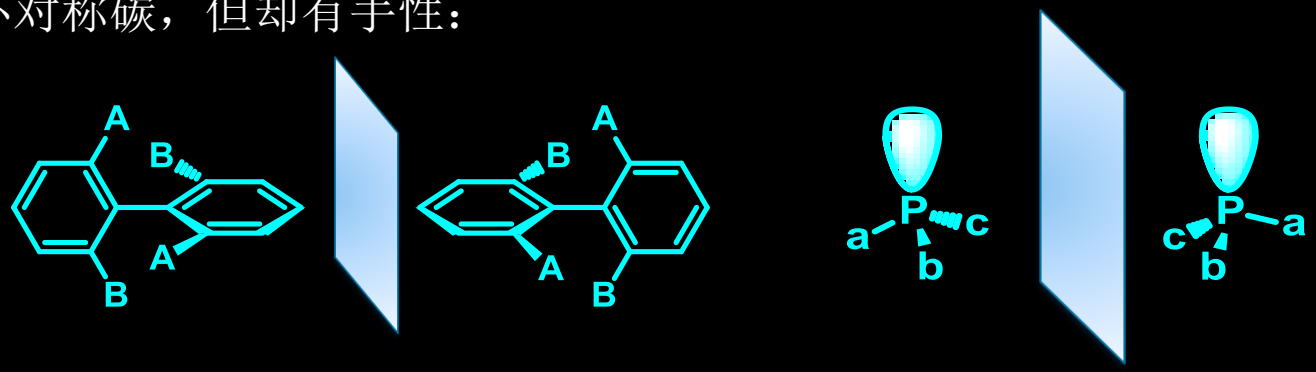
The carbon atom linking four different groups or atoms is called an "asymmetric carbon".

例外：

存在不对称碳，但却无手性：



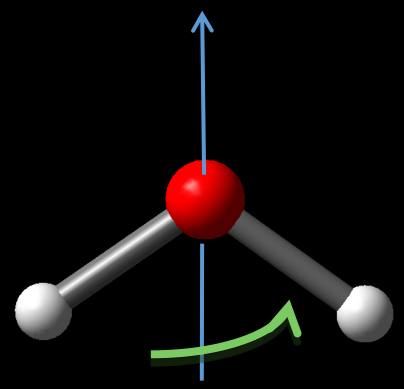
没有不对称碳，但却有手性：



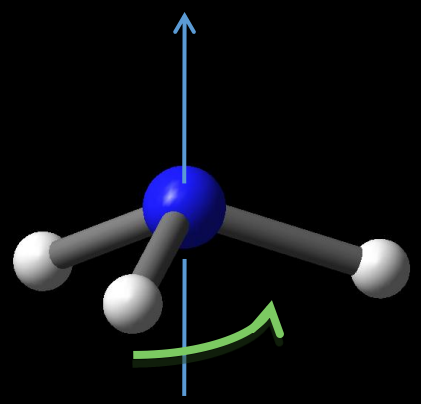
立体化学基础

分子中的对称因素

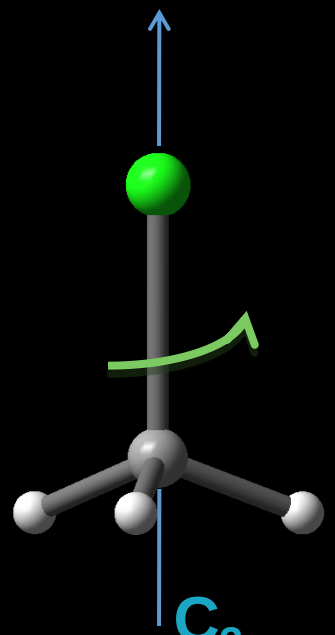
- 对称轴 (Asymmetric axis) : C_n
  - ✓ C_n表示该结构具有n重轴。当分子绕该轴转动$360^0/n$的角度后，得到的构象与原分子完全一致。
  - ✓ 当分子绕该轴转动一周，可得n个与原始构型无法区别的等价构型。



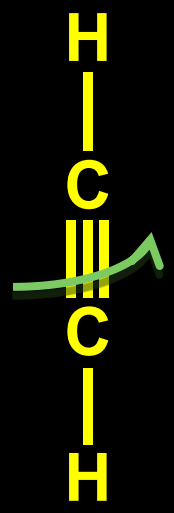
C_2



C_3



C_3

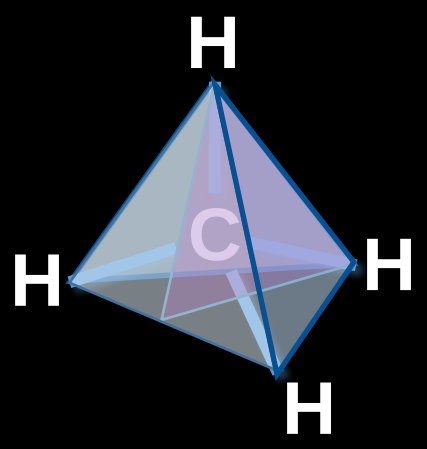


C_∞

立体化学基础

分子中的对称因素

- 对称面 (mirror plane) : σ
  - ✓ 一个平面可以将分子分割成两部分，而其中一部分正好是另一部分的镜象，这个平面就是分子的对称面。

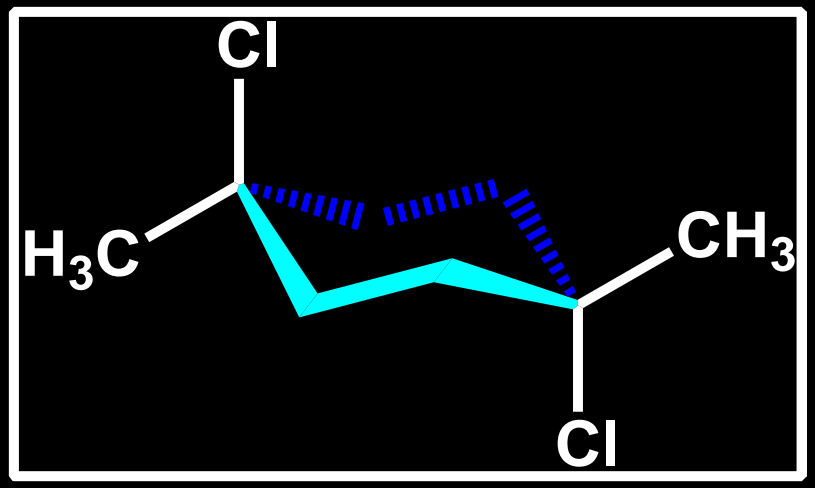


Four planes of symmetric in the molecule

立体化学基础

分子中的对称因素

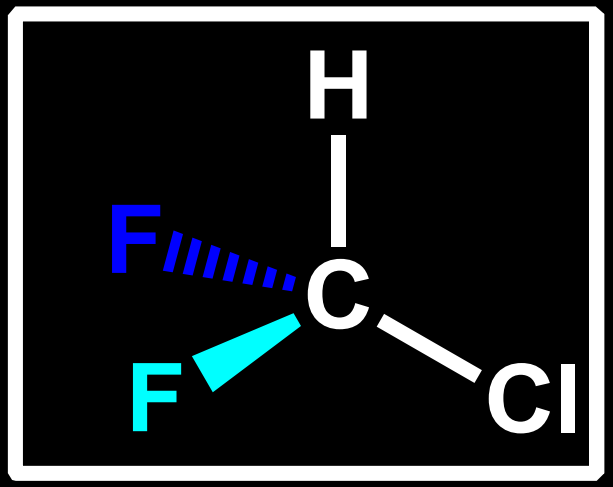
- 对称面 (mirror plane) : σ
  - ✓ 一个平面可以将分子分割成两部分，而其中一部分正好是另一部分的镜象，这个平面就是分子的对称面。



立体化学基础

分子中的对称因素

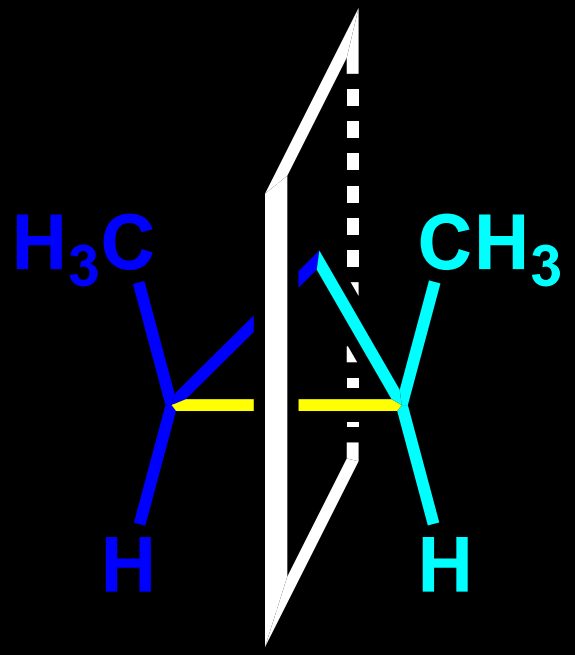
- 对称面 (mirror plane) : σ
  - ✓ 一个平面可以将分子分割成两部分，而其中一部分正好是另一部分的镜象，这个平面就是分子的对称面。



立体化学基础

分子中的对称因素

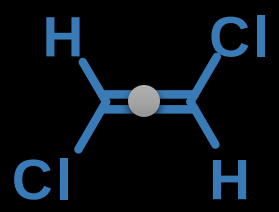
- 对称面 (mirror plane) : σ
  - ✓ 一个平面可以将分子分割成两部分，而其中一部分正好是另一部分的镜象，这个平面就是分子的对称面。

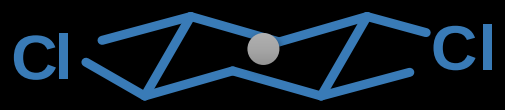


立体化学基础

分子中的对称因素

- 对称中心：*i*
  - ✓ 若分子中有一点i，通过i点画直线，如果在离i等距离的直线两端有相同的原子或原子团，则点i称为分子的对称中心。

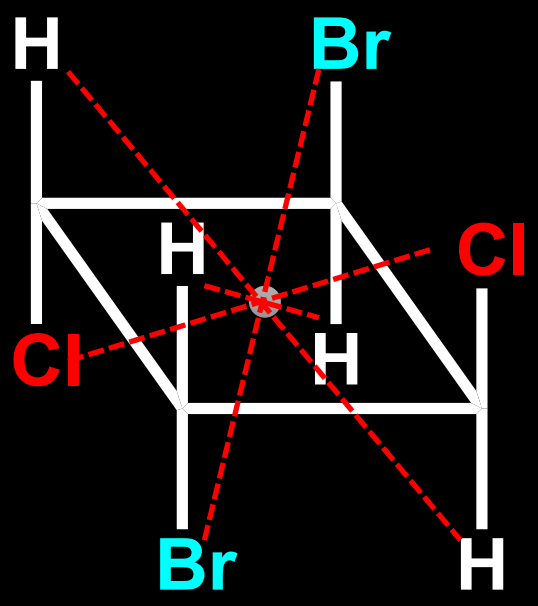




立体化学基础

分子中的对称因素

- 对称中心：*i*
  - ✓ 若分子中有一点i，通过i点画直线，如果在离i等距离的直线两端有相同的原子或原子团，则点i称为分子的对称中心。



立体化学基础

对称因素与对称性

✓ 如果一个分子既没有对称面，又没有对称中心，那么该分子具有手性

has symmetric plane
has no symmetric centre
→ **no chirality**
no optical activity

has no symmetric plane
has no symmetric centre
→ **chirality**

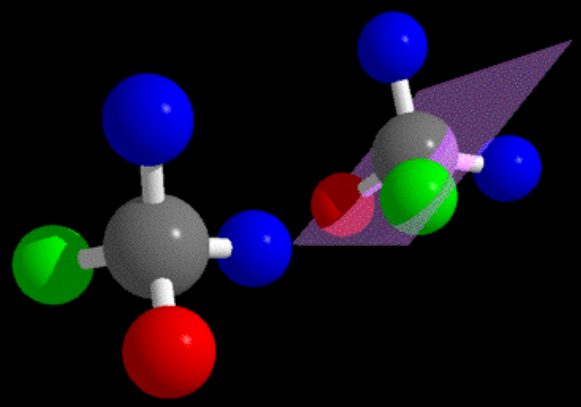
↓ does not mach its enantiomorphous form

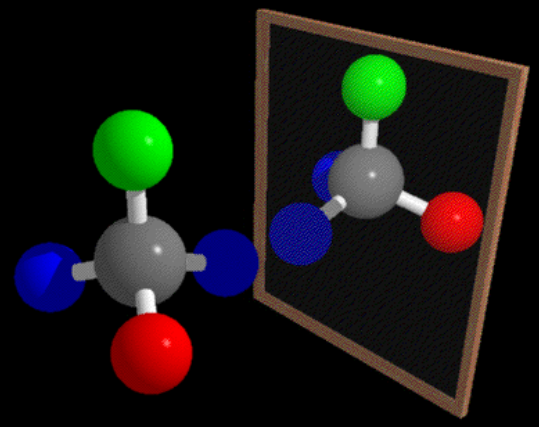
optical activity

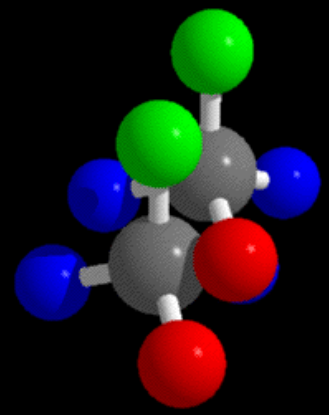
立体化学基础

对称因素与对称性

✓ 如果一个分子既没有对称面，又没有对称中心，那么该分子具有手性







含一个手性碳原子的化合物

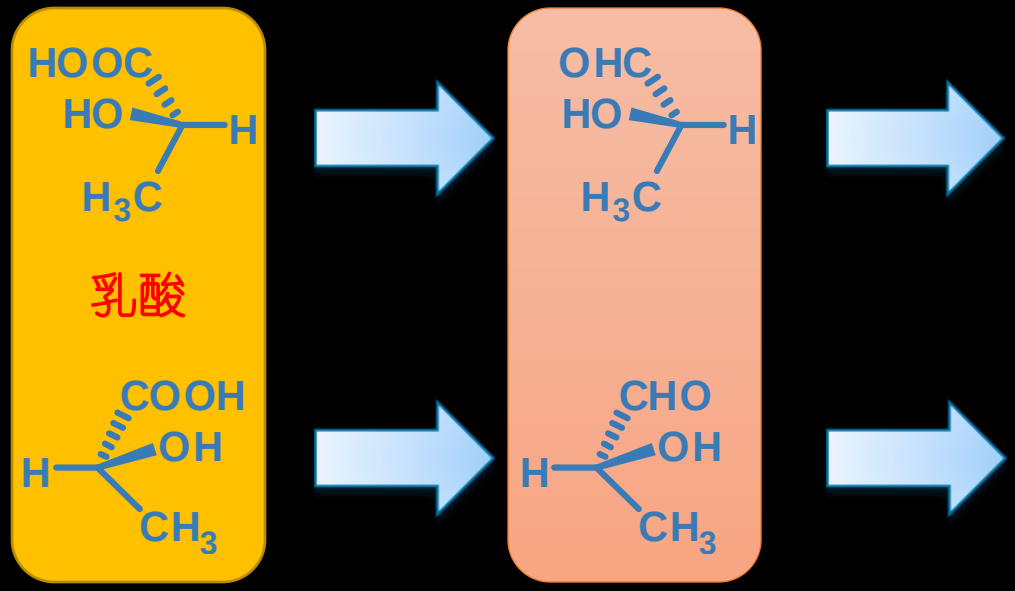
手性碳的命名

- D/L命名法：以“乳酸”为基准，衍生化的方法

L

只是定义！

D



基准物　　衍生化

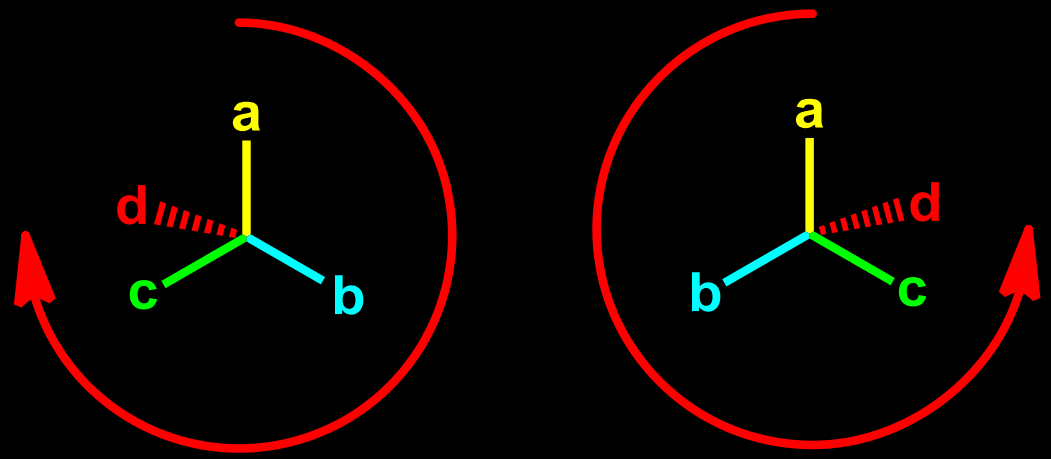
- ✓ 采用衍生化方法而推出
- ✓ 与旋光性无关
- ✓ 衍生过程中可能会产生歧义
- ✓ 目前主要应用于氨基酸、糖等分子中

含一个手性碳原子的化合物

手性碳的命名

- R/S命名法：绝对构型，不必找基准物
- 选择优先顺序最小的原子或基团远离观察者，其余原子或基团依优先顺序排列

a > b > c > d



R(*rectus*)　　S(*sinister*)

顺时针　　逆时针

含一个手性碳原子的化合物

手性碳的命名

- R/S命名法：绝对构型，不必找基准物
- 选择优先顺序最小的原子或基团远离观察者，其余原子或基团依优先顺序排列
- 基团的优先顺序（Cohn-Ingold-Prelog定序规则）

（1）原子序数大者优先，同位素质量大者优先

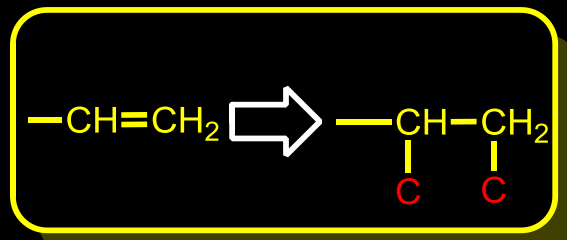
I > Br > Cl > S > P > F > O > N > C > D > H

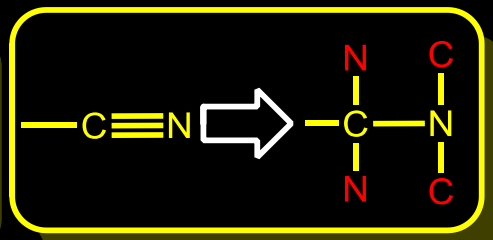
（2）基团的第一个原子相同时，比较与其相连的下一个原子

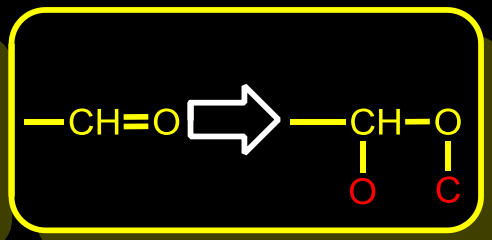
$-CH_2CH_2$ > $-CH_3$　　$-CH_2Cl$ > $-CH_2F$　　$-CH_2OCH_3$ > $-CH_2OH$

$-CH(CH_3)_2$ > $-CH_2CH(CH_3)_2$

（3）对不饱和基团，可认为与同一原子连接 2 或 3 次





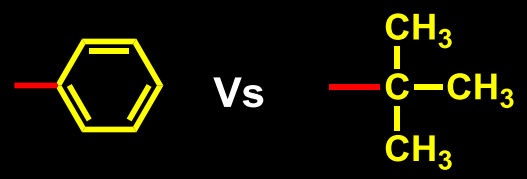


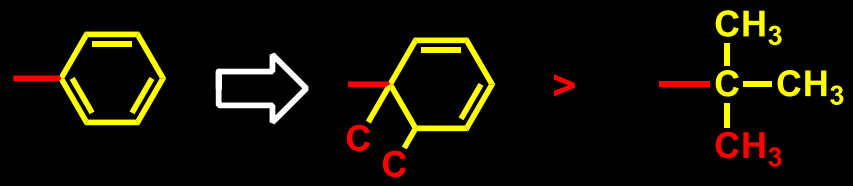
含一个手性碳原子的化合物

手性碳的命名

- R/S命名法：绝对构型，不必找基准物
- 选择优先顺序最小的原子或基团远离观察者，其余原子或基团依优先顺序排列
- 基团的优先顺序（Cohn-Ingold-Prelog定序规则）

（1）原子序数大者优先，同位素质量大者优先
（2）基团的第一个原子相同时，比较与其相连的下一个原子
（3）对不饱和基团，可认为与同一原子连接 2 或 3 次



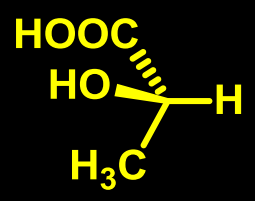


含一个手性碳原子的化合物

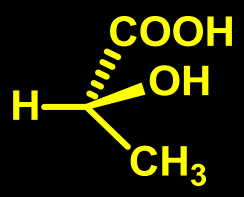
手性碳的命名

- R/S命名法：绝对构型，不必找基准物
- 选择优先顺序最小的原子或基团远离观察者，其余原子或基团依优先顺序排列
- 基团的优先顺序（Cohn-Ingold-Prelog定序规则）

（1）原子序数大者优先，同位素质量大者优先
（2）基团的第一个原子相同时，比较与其相连的下一个原子
（3）对不饱和基团，可认为与同一原子连接 2 或 3 次



L？



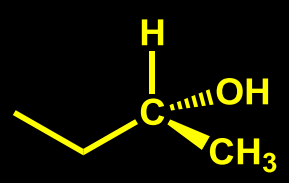
D？

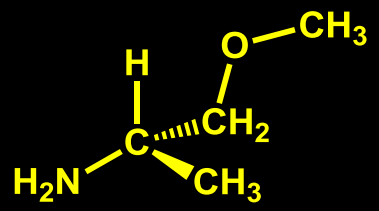
含一个手性碳原子的化合物

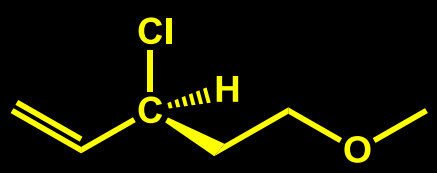
手性碳的命名

- R/S命名法：绝对构型，不必找基准物
- 选择优先顺序最小的原子或基团远离观察者，其余原子或基团依优先顺序排列
- 基团的优先顺序（Cohn-Ingold-Prelog定序规则）

（1）原子序数大者优先，同位素质量大者优先
（2）基团的第一个原子相同时，比较与其相连的下一个原子
（3）对不饱和基团，可认为与同一原子连接 2 或 3 次



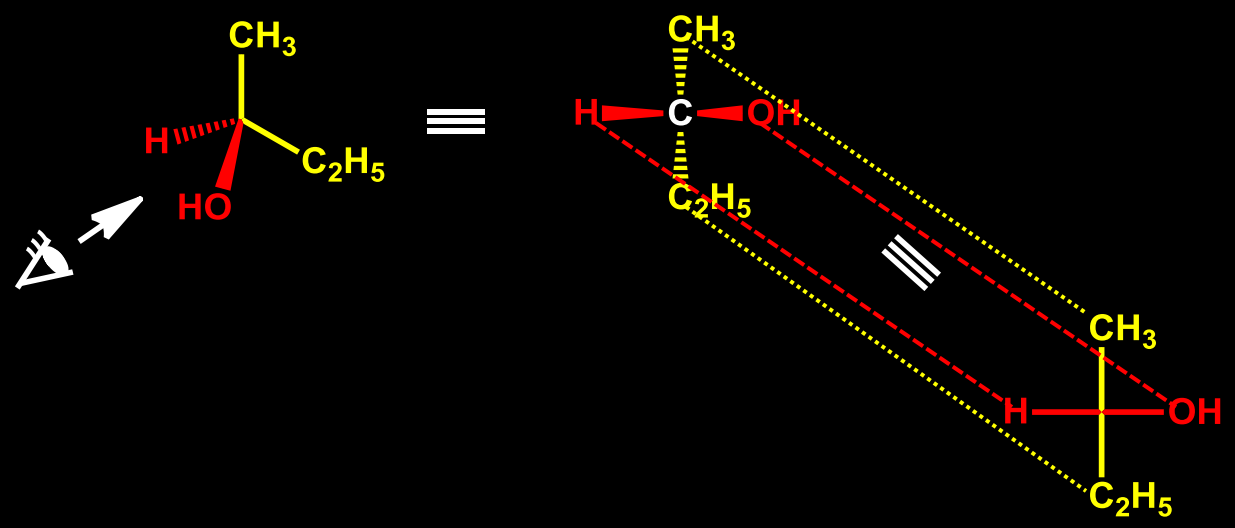


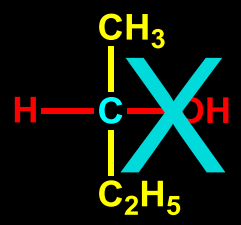


含一个手性碳原子的化合物

Fischer投影式

- 投影式将与手性碳相连的横着的两个键朝前，竖着的两个键朝后，横线与竖线的交点表示手性碳

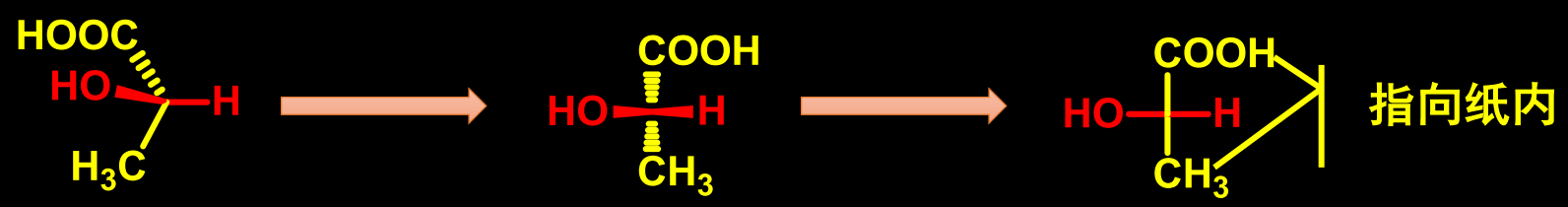


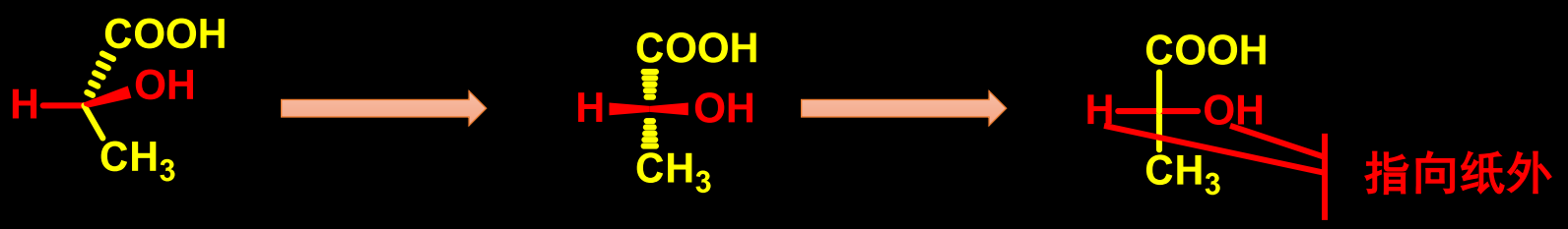


含一个手性碳原子的化合物

Fischer投影式

- 投影式将与手性碳相连的横着的两个键朝前，竖着的两个键朝后，横线与竖线的交点表示手性碳

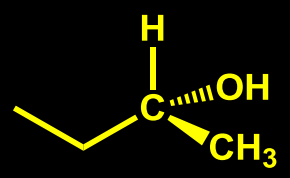


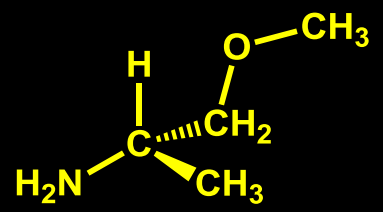


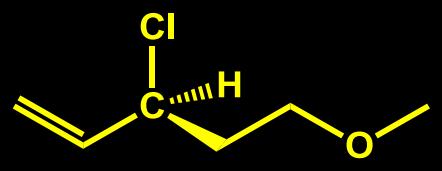
含一个手性碳原子的化合物

Fischer投影式

- 投影式将与手性碳相连的横着的两个键朝前，竖着的两个键朝后，横线与竖线的交点表示手性碳

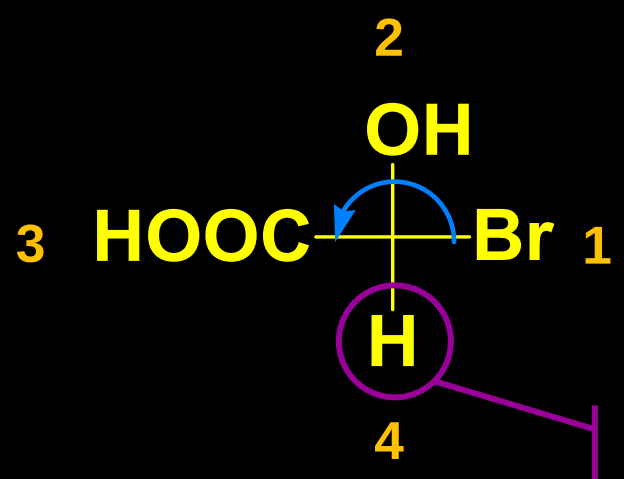






含一个手性碳原子的化合物

利用Fischer投影式判断R/S构型



逆时针

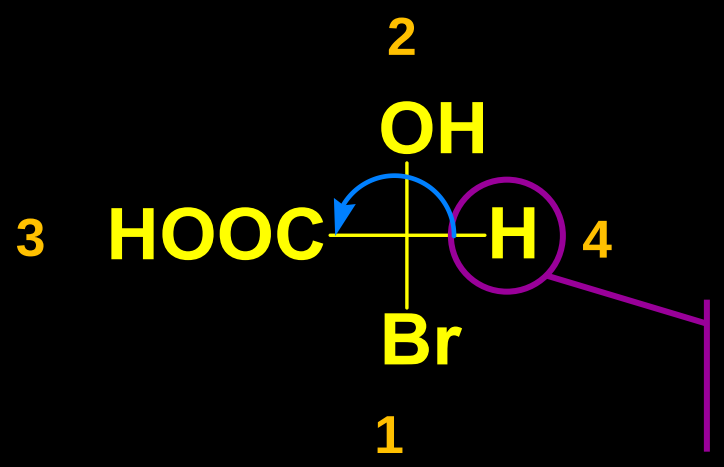
S构型

最小的基团远离观察者，

与R/S构型判断的要求一致

含一个手性碳原子的化合物

利用Fischer投影式判断R/S构型



逆时针

R构型

最小的基团靠近观察者，

与R/S构型判断的要求相反

含一个手性碳原子的化合物

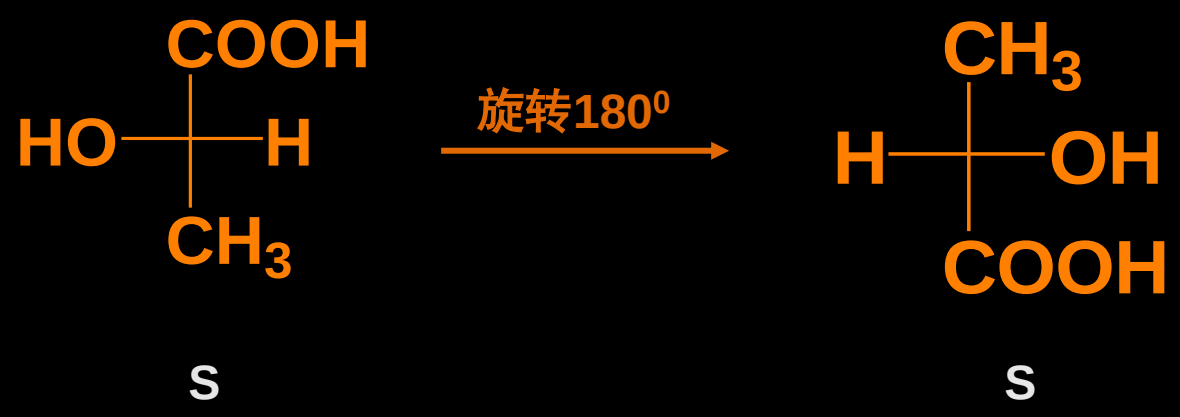
利用Fischer投影式判断R/S构型

- Fischer投影式不可在纸面上翻转180^0，相当于发生一次基团交换，导致构型改变

含一个手性碳原子的化合物

利用Fischer投影式判断R/S构型

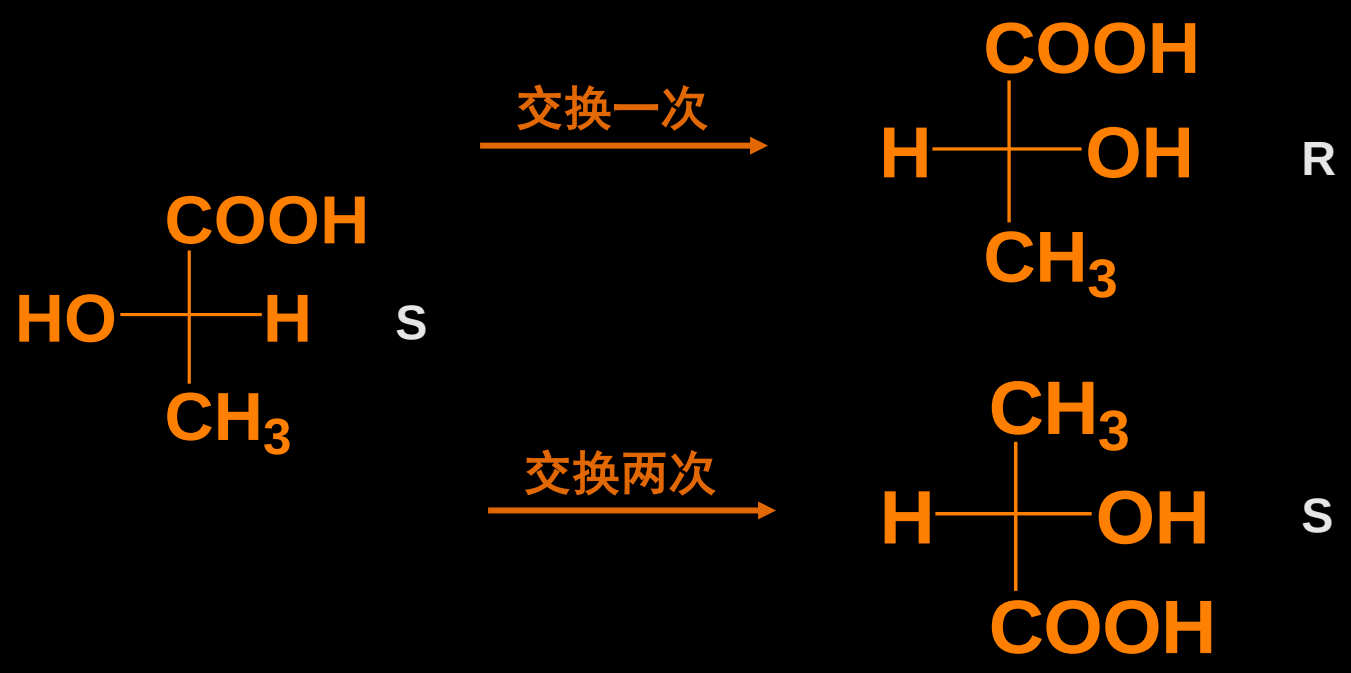
- Fischer投影式不可在纸面上翻转180^0，相当于发生一次基团交换，构型改变
- Fischer投影式可以在纸面上旋转180^0，相当于发生两次基团交换，构型不变



含一个手性碳原子的化合物

利用Fischer投影式判断R/S构型

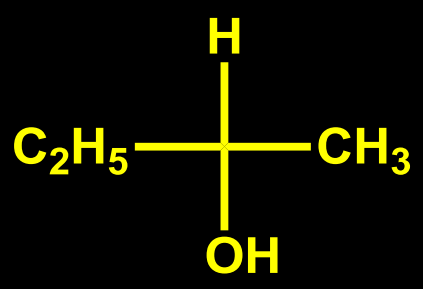
- 基团交换偶数次　　构型不变
- 基团交换奇数次　　构型改变

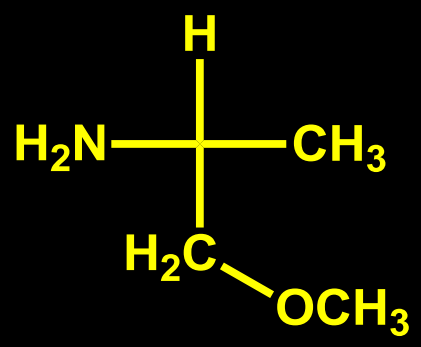


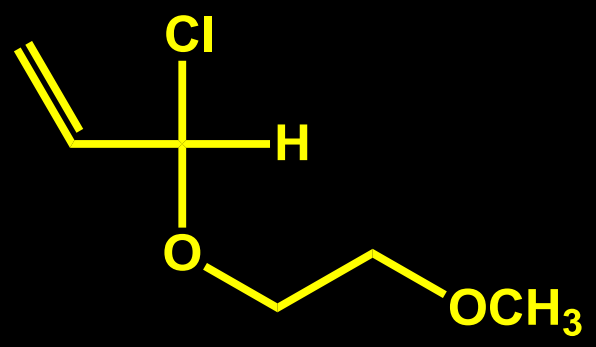
含一个手性碳原子的化合物

利用Fischer投影式判断R/S构型

- 基团交换偶数次　　构型不变
- 基团交换奇数次　　构型改变



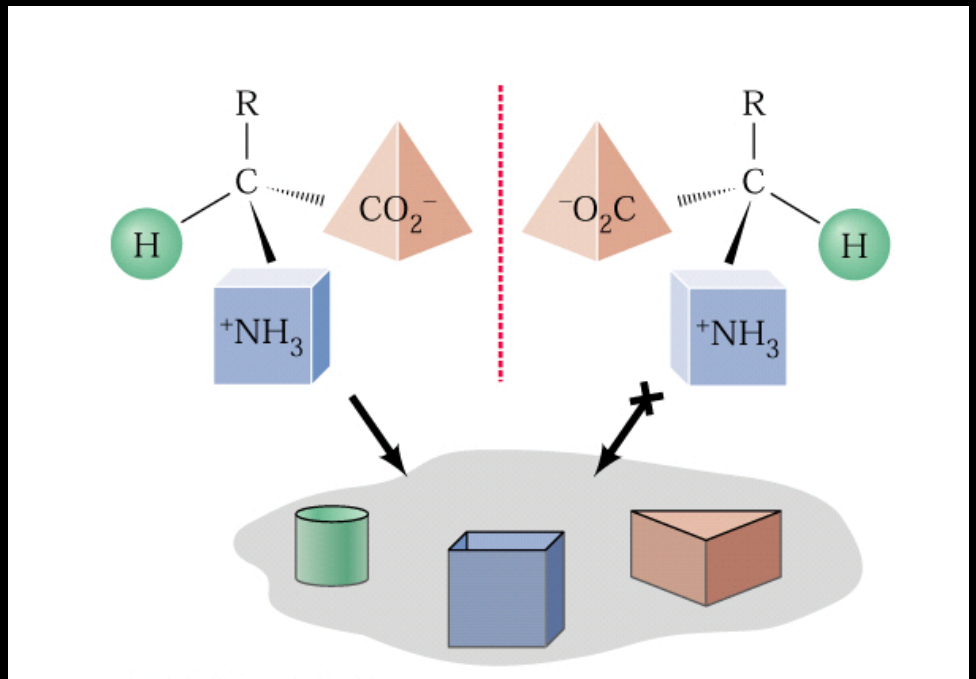


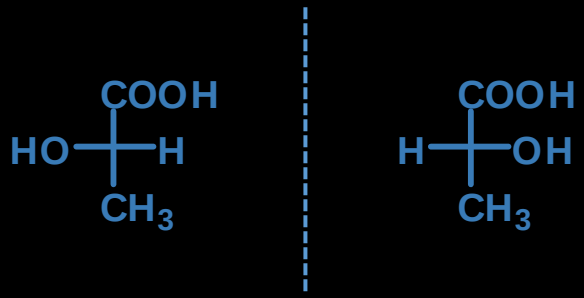


含一个手性碳原子的化合物

对映异构体（Enantiomer）

- 含一个不对称碳原子的分子，其分子内既无对称面，又无对称中心，因此具有手性。
- 必定存在一个与该分子互为实物与镜像关系的分子，二者均有手性，二者互为对映异构体





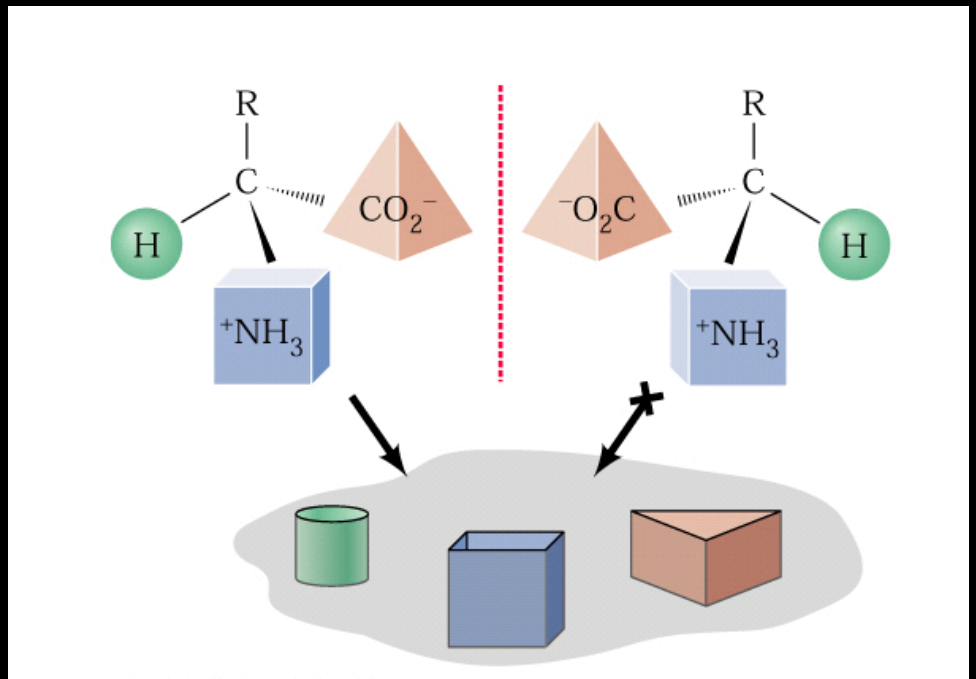
S-
L-
(+)

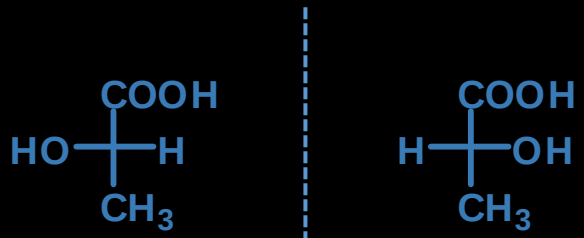
R-
D-
(-)

含一个手性碳原子的化合物

对映异构体（Enantiomer）的性质

- 互为实物与镜像的关系，因此旋光度大小相等，符号相反。
- 分子中任何两个原子之间的距离及相对位置都相同，因此分子的内能相同。
- 在非手性环境下无区别（除旋光性）





S-　　R-

L-　　D-

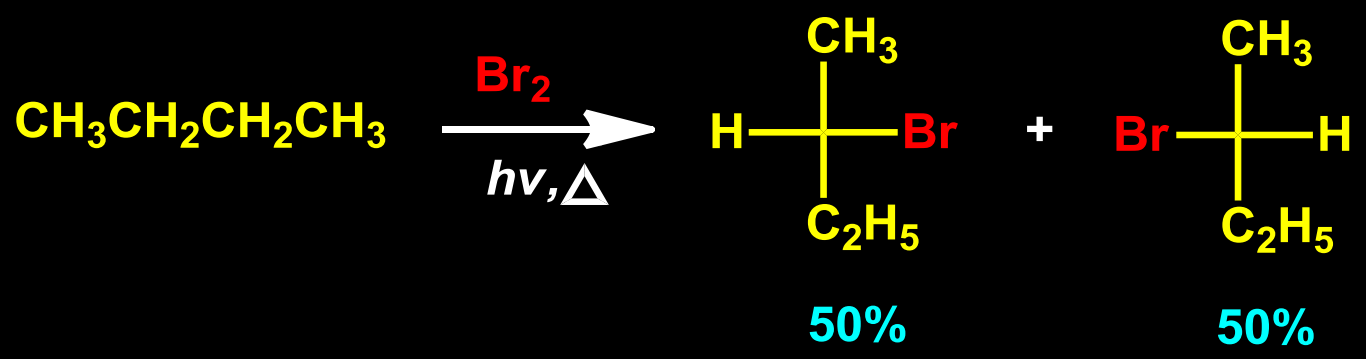
(+)　　(-)

含一个手性碳原子的化合物

- 混合物
- 旋光度为零
- 性质与相应的左、右旋体不同

外消旋体（Racemate）

➢ 等量的左旋体和右旋体的混合物



产物无旋光性

（消旋——旋光性相互抵消）

➢ 外消旋体表示方式

(±) $CH_3CH(Br)CH_2CH_3$ (±)–2–溴丁烷

含一个手性碳原子的化合物

外消旋体（Racemate）

- 等量的左旋体和右旋体的混合物

外消旋化（Racemization）

- 旋光化合物在物理或化学因素作用下变成两个对映体的平衡混合物，因而失去旋光性的过程。

含两个手性碳原子的化合物

手性碳的数目与立体异构体的数目

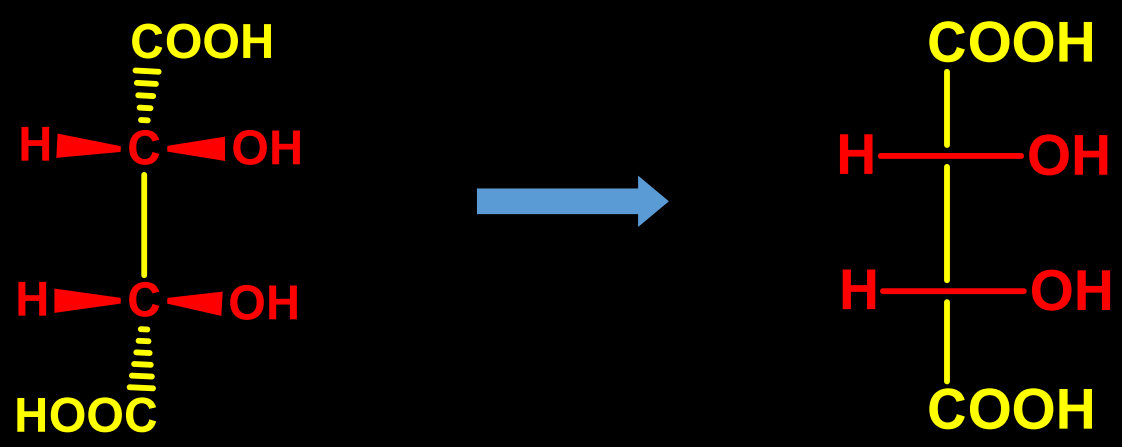
- 若分子有n个手性碳，理论上有2^n个立体异构体（即$2^n/2$对 对映体）。若手性碳组成相同，数目有所减少

- 若分子只含有一个手性碳，即为手性分子

- 分子含有二个以上手性碳时，情况较为复杂，可能出现非手性分子，立体异构体数目也减少

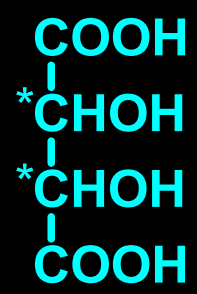
含两个手性碳原子的化合物

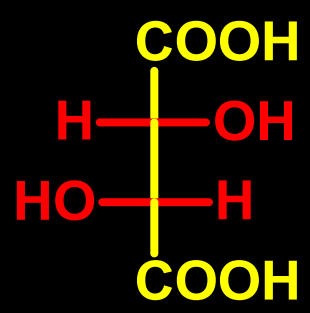
含有多个不对称碳原子的Fischer投影式的画法



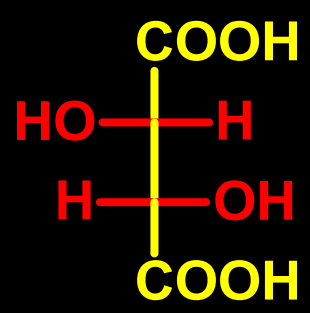
含两个手性碳原子的化合物

含有两个相同手性碳原子的分子（酒石酸）

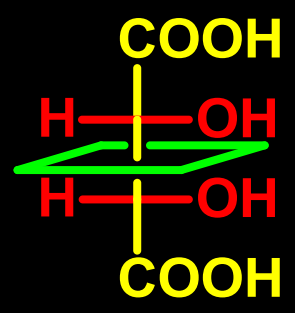




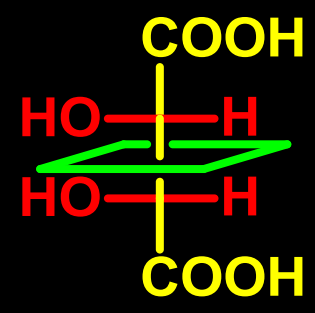
A: (*2R, 3R*)



B: (*2S, 3S*)



C: (*2R, 3S*)



D: (*2S, 3R*)

对映异构体（Enantiomer）

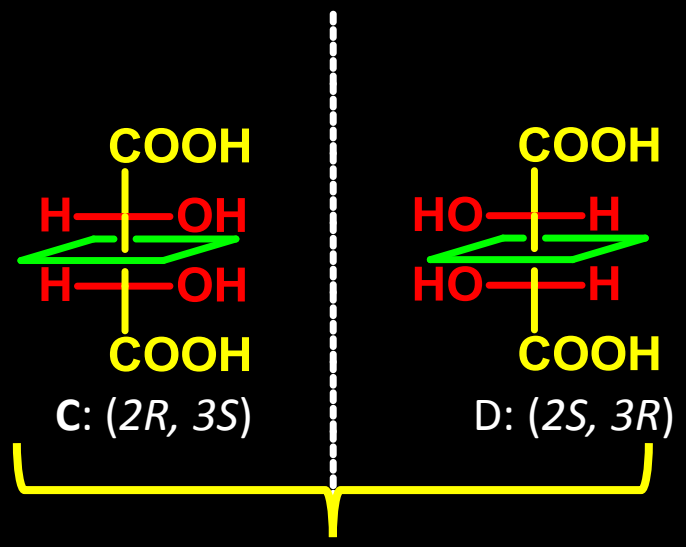
相同的分子（内消旋体）

非对映异构体（Diastereomers）

含两个手性碳原子的化合物

内消旋体（meso compound）：有手性碳，但分子有对称面

- 分子有对称面，无旋光性。
- 一个手性碳的旋光性正好被分子内另一构型相反的手性碳所抵消
- 单一化合物
- 物理、化学性质



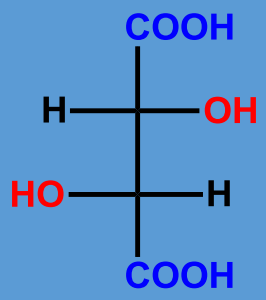
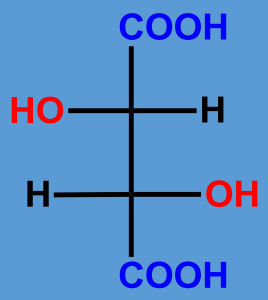
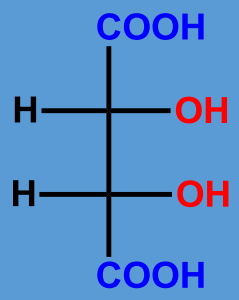
相同的分子（内消旋体）

内消旋体：表示方法

(R, S)–meso–酒石酸

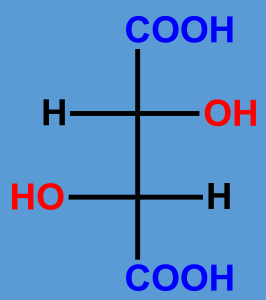
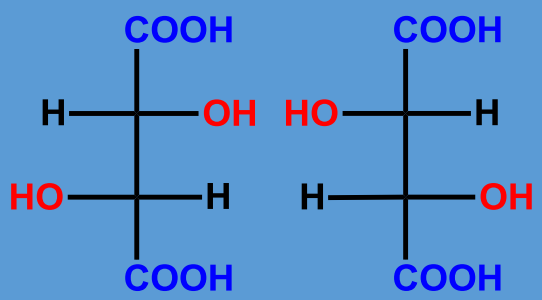
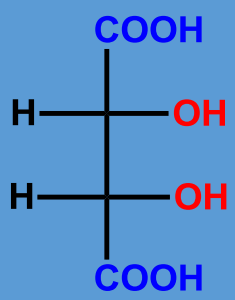
含两个手性碳原子的化合物

酒石酸立体异构体性质比较

			
熔点/°C	171-174	171-174	146-148
比重（20°C）/g*cm^{-3}	1.76	1.76	1.66
溶解度（水）/g*100ml^{-1}	139	139	125
pK_1	2.98	2.98	3.23
pK_2	4.34	4.34	4.82

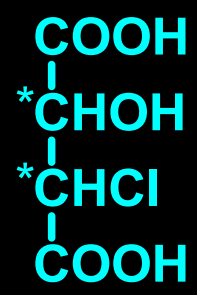
含两个手性碳原子的化合物

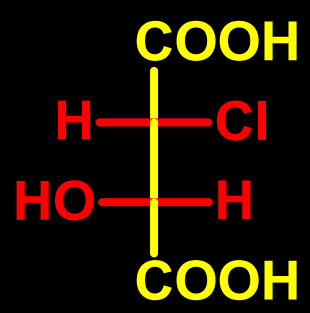
酒石酸旋光纯、外消旋体和内消旋体性质比较

	 (+)	 (±)	 meso
熔点/°C	171-174	210-212	146-148
比重（20°C）/g*cm^{-3}	1.76	1.70	1.66
溶解度（水）/g*100ml^{-1}	139	21	125
pK_1	2.98	2.96	3.23
pK_2	4.34	4.24	4.82

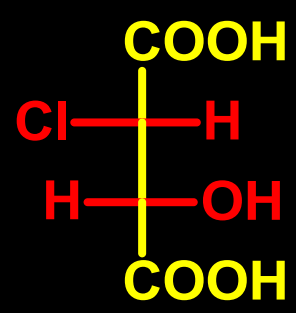
含两个手性碳原子的化合物

含有两个不同手性碳原子的分子（氯代苹果酸）

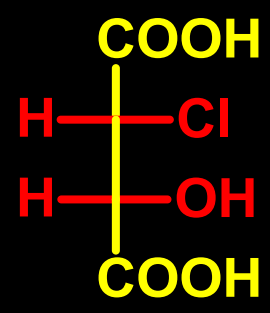




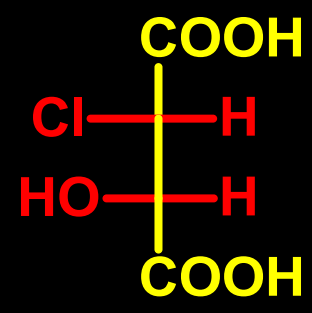
A: (*2R, 3R*)



B: (*2S, 3S*)



C: (*2R, 3S*)



D: (*2S, 3R*)

对映异构体（Enantiomer）

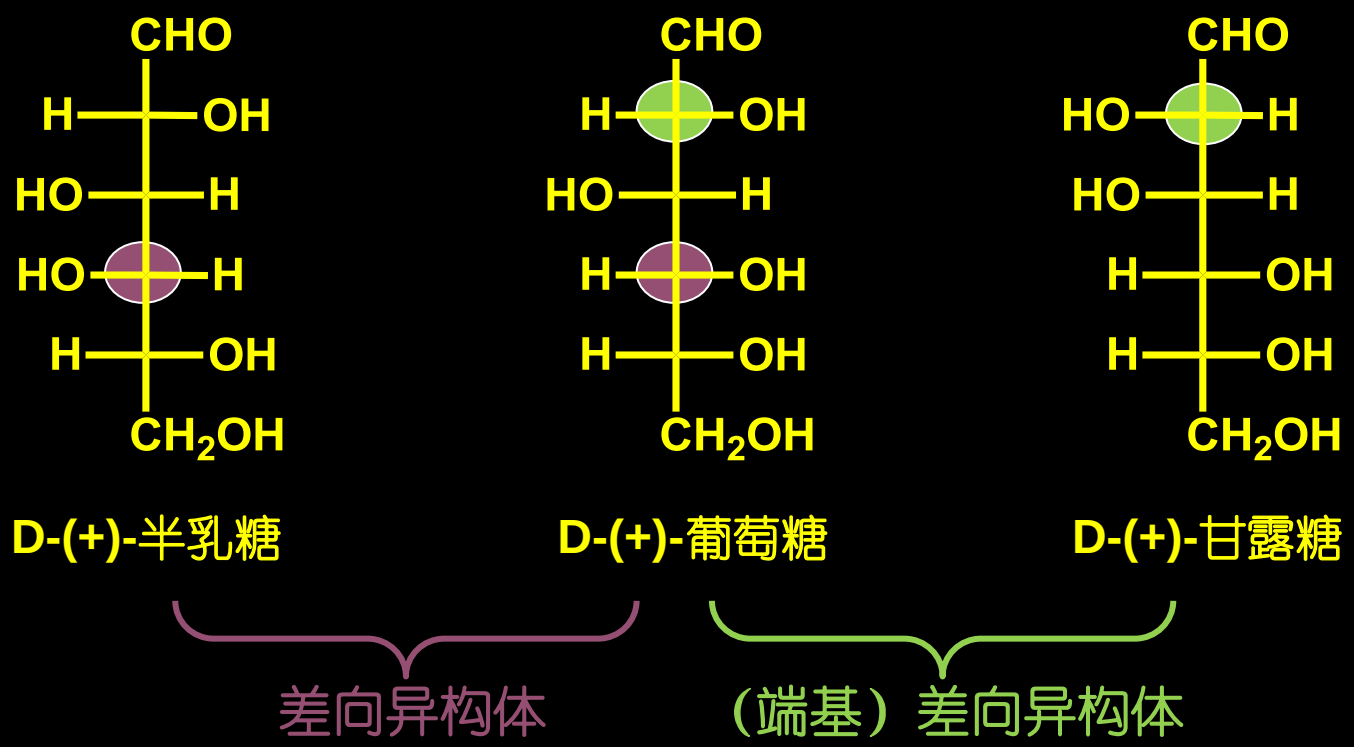
对映异构体（Enantiomer）

非对映异构体（Diastereomers）

含多个手性碳原子的化合物

差向异构体（Epimer）

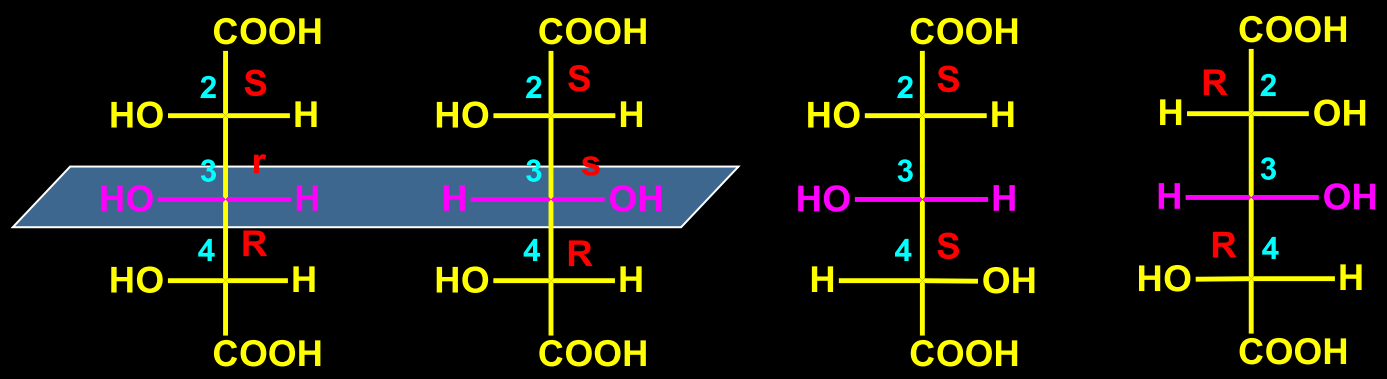
- 如果两个光学异构体仅有一个不对称碳原子的构型相反，其它不对称碳原子的构型都相同，这两个光活异构体则互为**差向异构体**



含多个手性碳原子的化合物

假手性碳（Pseudoasymmetric carbon）

- 用r/s表示假手性碳的构型
- 相同组成的手性碳优先顺序：R型 > S型

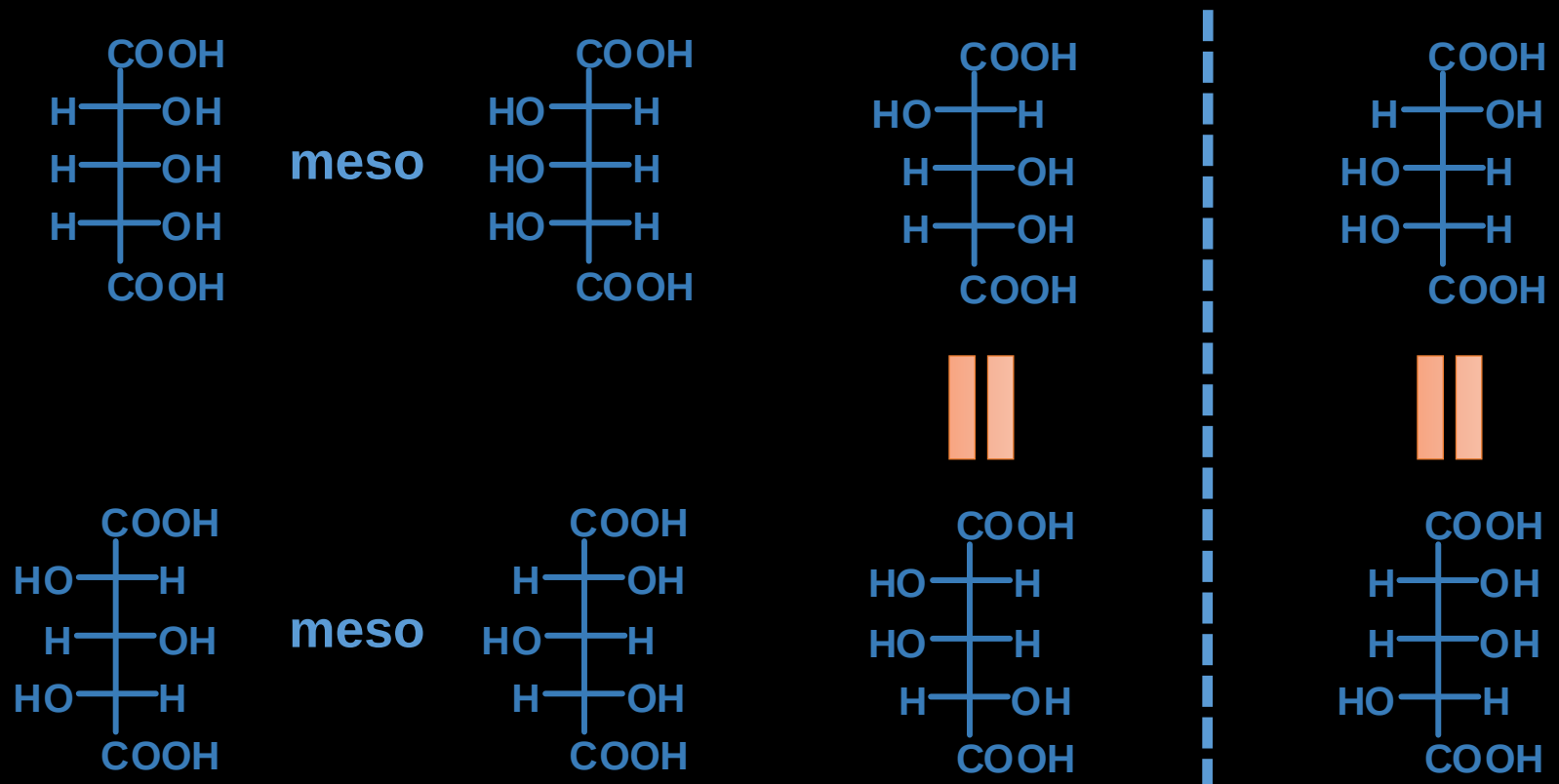


非手性分子（有对称面）　　手性分子(为对映体)

含多个手性碳原子的化合物

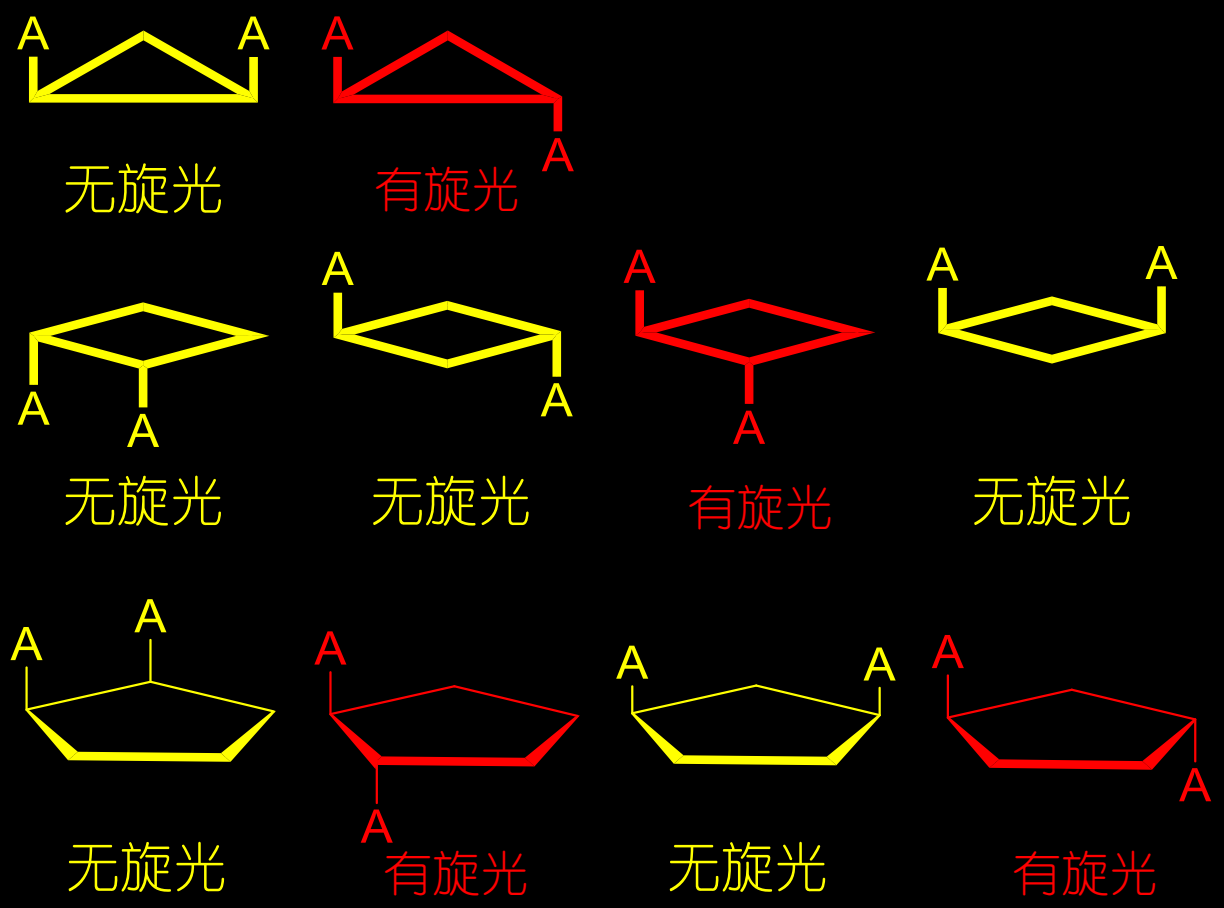
假手性碳（Pseudoasymmetric carbon）

- 用r/s表示假手性碳的构型
- **相同组成的手性碳优先顺序：R型 > S型**



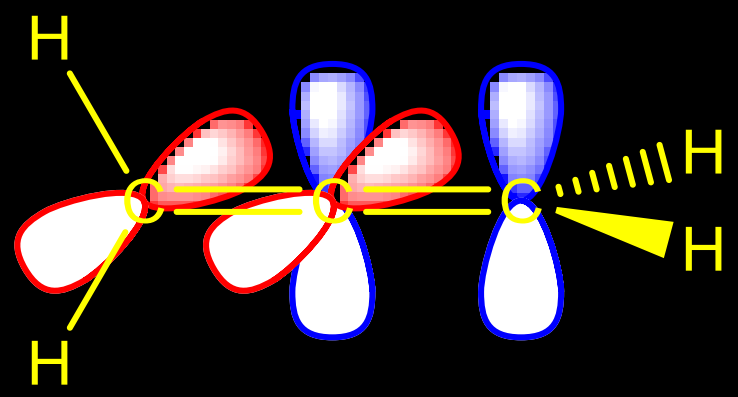
含手性碳原子的单环化合物

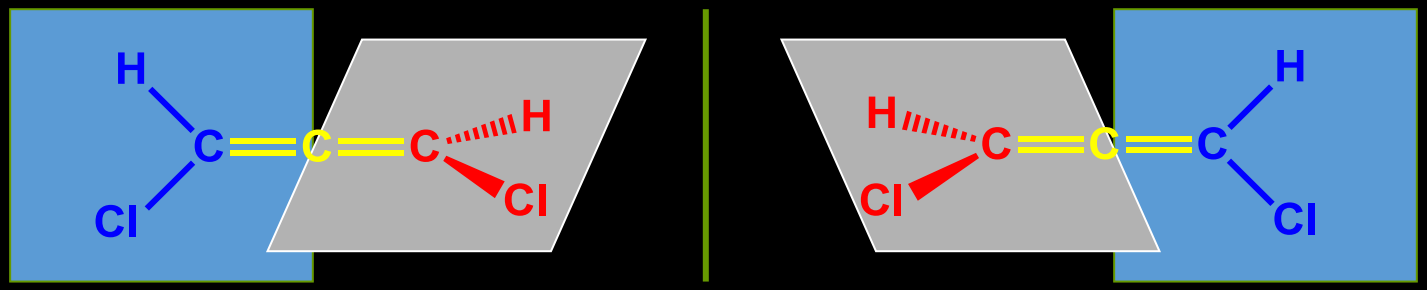
单环化合物有否旋光性可以通过其平面式的对称性来判别，凡是有对称中心和对称平面的单环化合物无旋光性，反之则有旋光性。



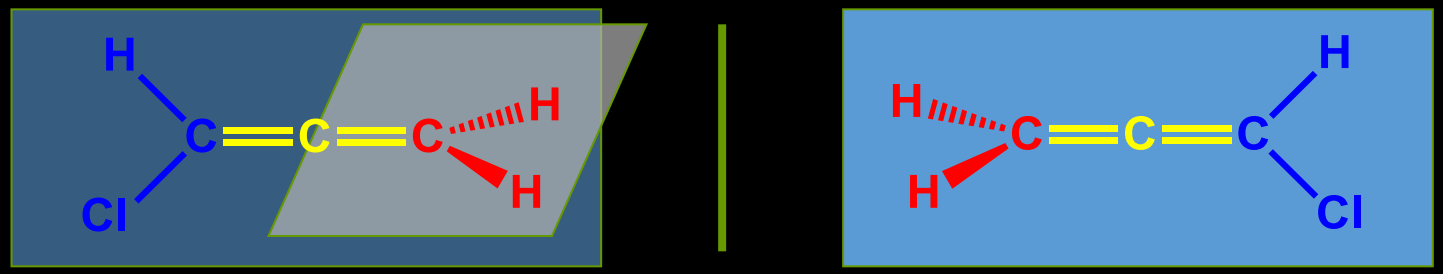
不含手性碳的手性化合物

丙二烯型（轴手性）





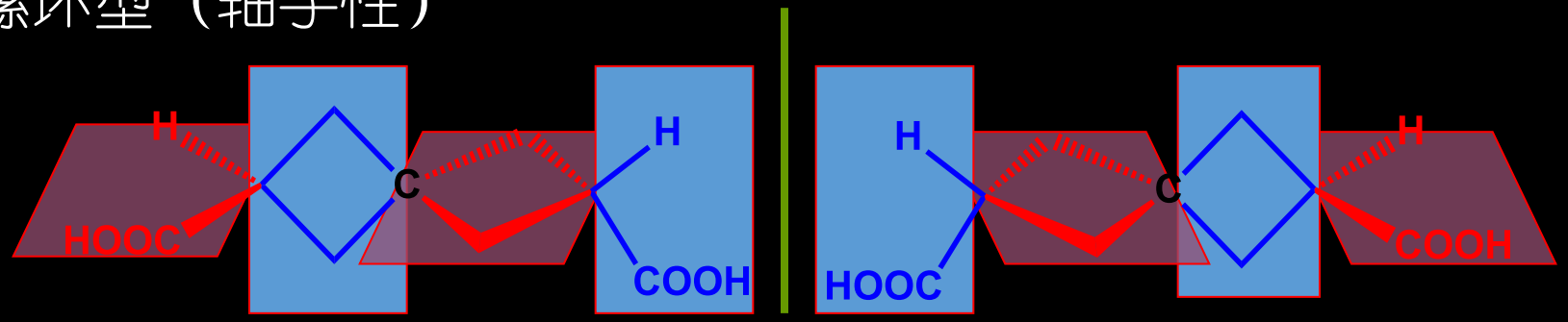
与镜像无法重合，是手性分子



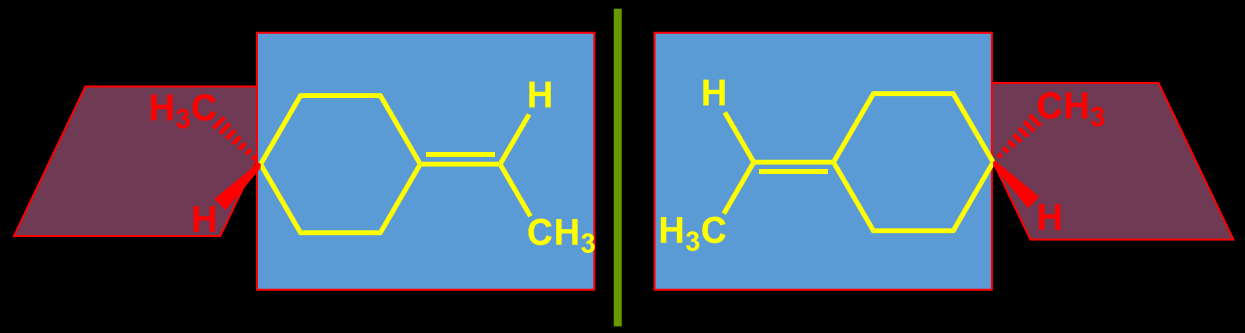
有对称面，为非手性分子

不含手性碳的手性化合物

螺环型（轴手性）



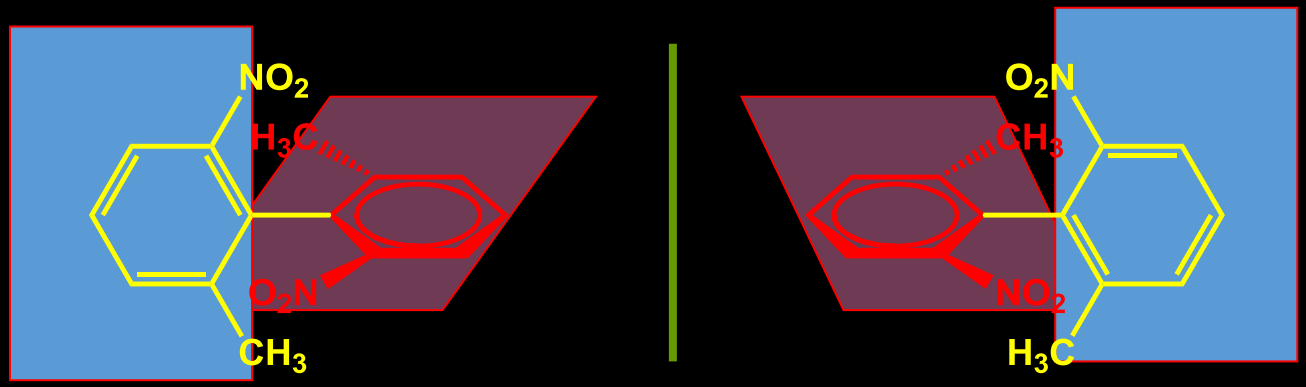
与镜像无法重合，是手性分子



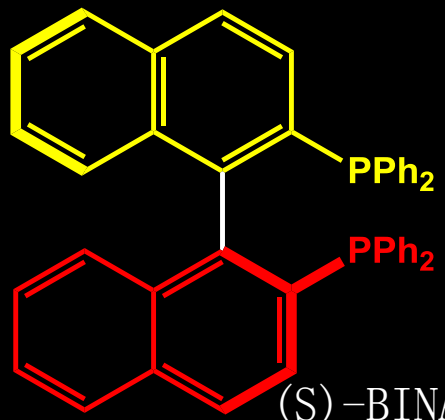
与镜像无法重合，是手性分子

不含手性碳的手性化合物

联苯型（位阻）



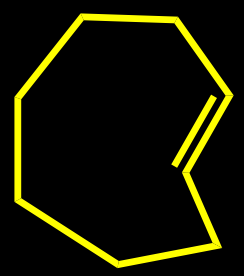
大基团使单键旋转受阻



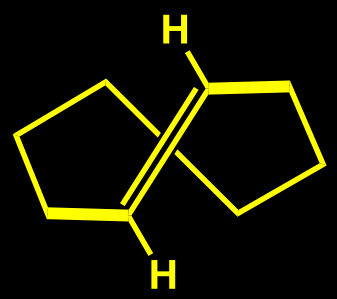
(S)-BINAP

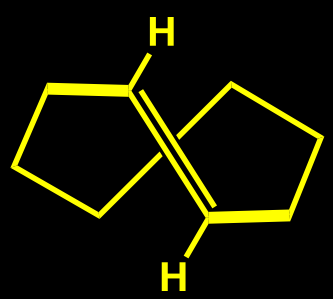
不含手性碳的手性化合物

构象型



反-环辛烯

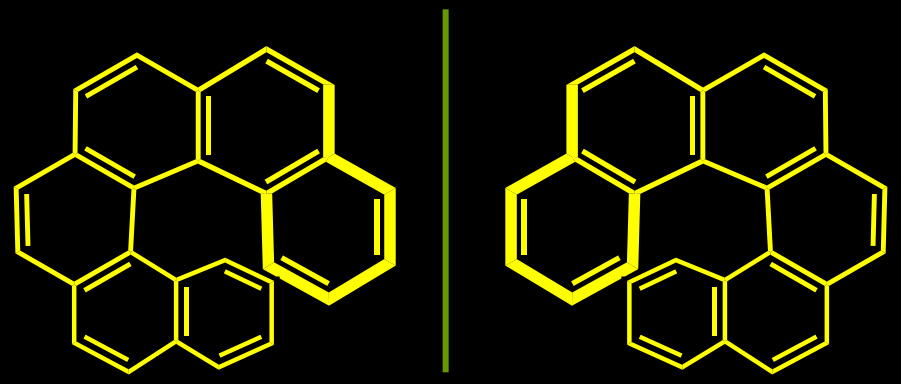




两种构象之间不能转变

不含手性碳的手性化合物

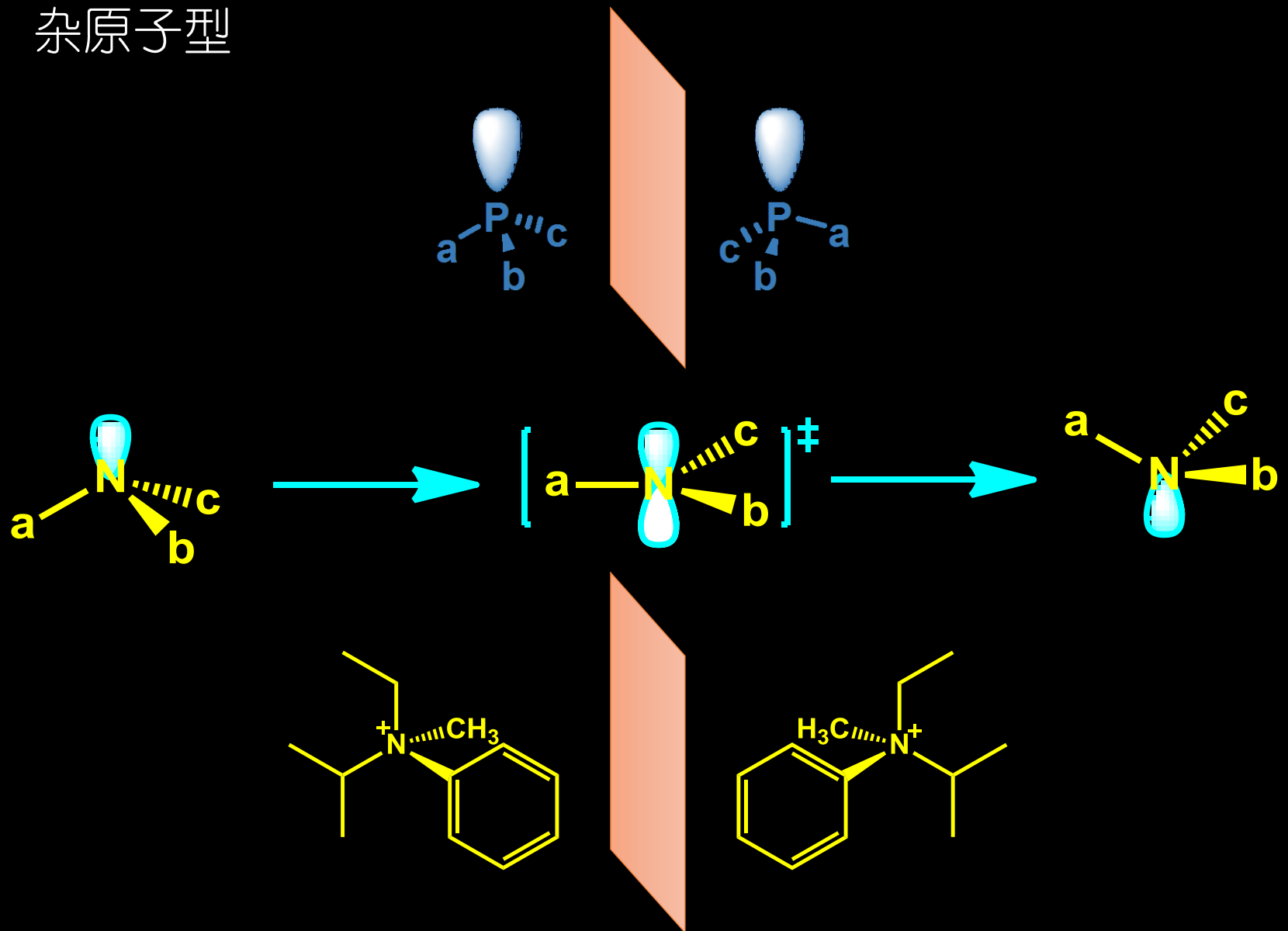
螺旋型



六螺环烃

不含手性碳的手性化合物

杂原子型



手性分子的获得

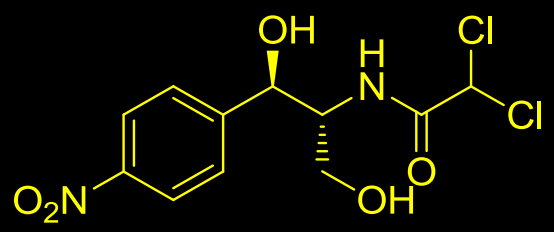
手性分子的来源

- ✓ 自然界： 糖类、氨基酸、生物碱、萜类、甾体化合物
- ✓ 外消旋体的拆分
- ✓ 不对称有机合成反应

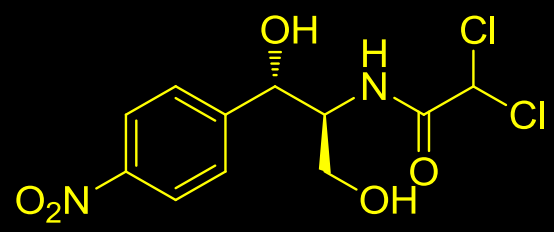
获得手性分子的重要意义——药物与人类的关系

- ✓ 构成生命体系的生物大分子的主要部分大多数是以一种对映体形式存在的。故药物与其作用也是以手性的方式进行的，
- ✓ 生物体的酶和细胞表面受体是手性的，故对外消旋药物的识别、消化和降解过程也是不同的。

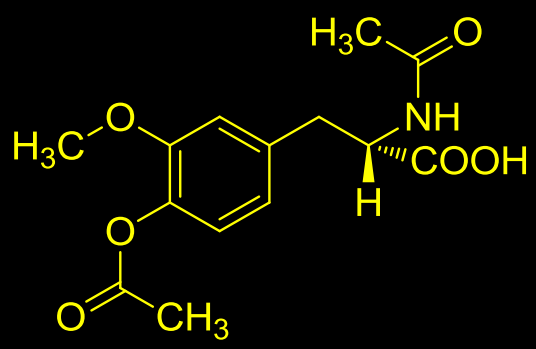
手性分子的获得



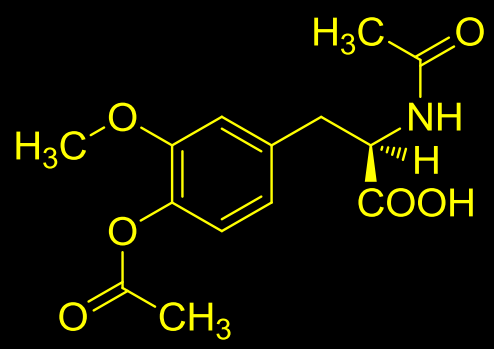
（–）氯霉素
有生理活性



（+）氯霉素
无生理活性

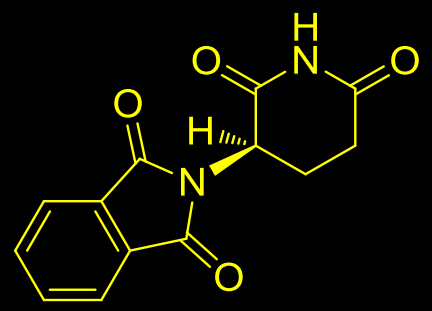


（–）多巴
抗镇颤麻痹
用于治疗帕金森病

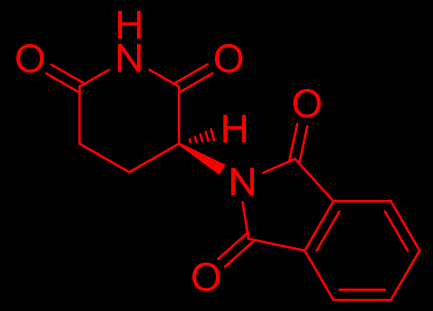


（–）多巴
无生理活性

手性分子的获得



反应停
镇静作用

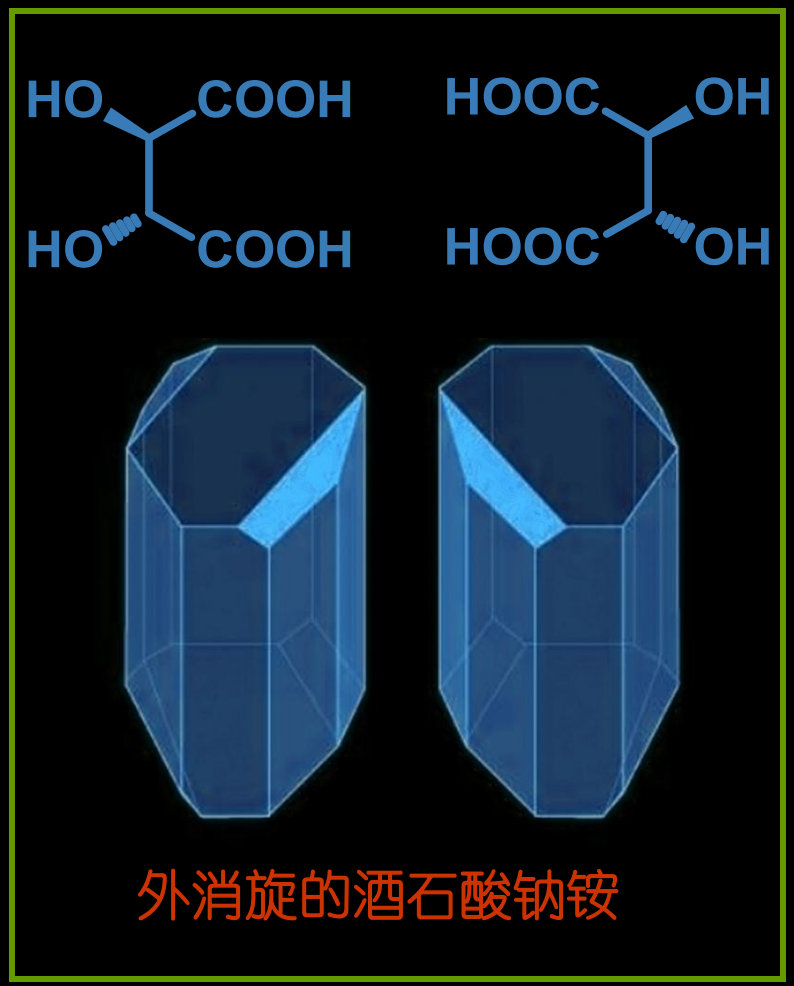


强烈的致畸作用

手性分子的获得

手性分子的来源

✓ 外消旋体的拆分（Resolution）：手工拆分晶体



巴斯德，L.

Louis Pasteur
(1822～1895)

1848年，巴斯德
借助放大镜拆分

手性分子的获得

手性分子的来源

✓ 外消旋体的拆分（Resolution）：仪器拆分

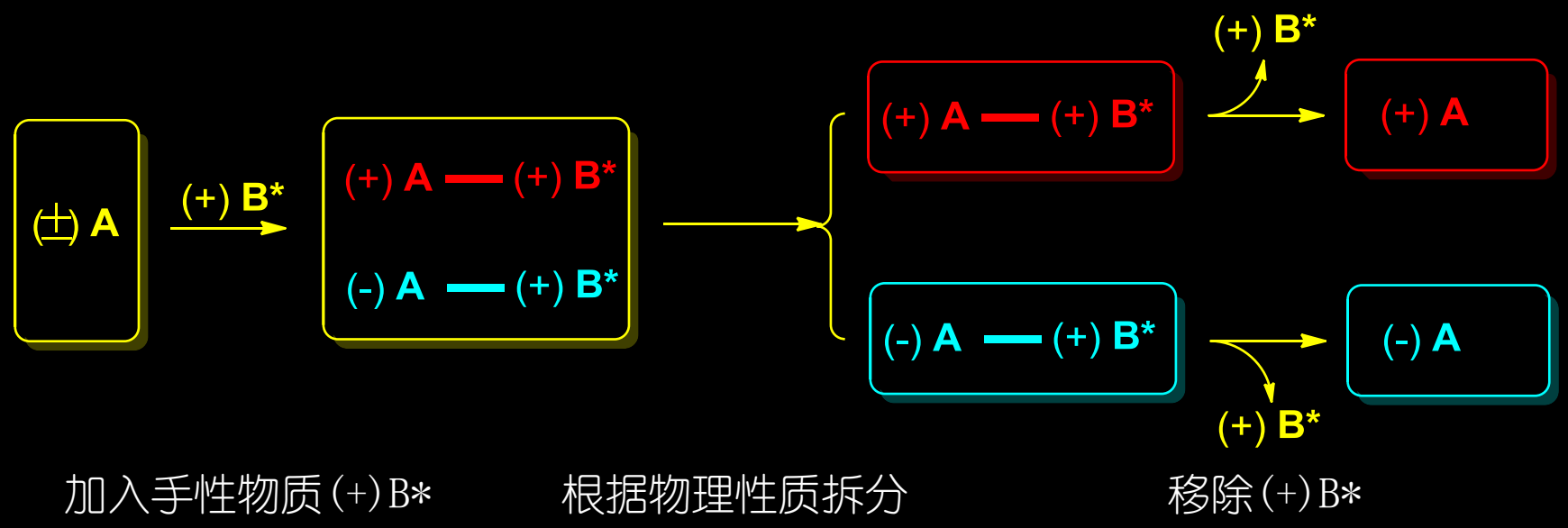
GC用手性柱

HPLC用手性柱

手性分子的获得

手性分子的来源

✓ 外消旋体的拆分（Resolution）：化学拆分



常用拆分试剂

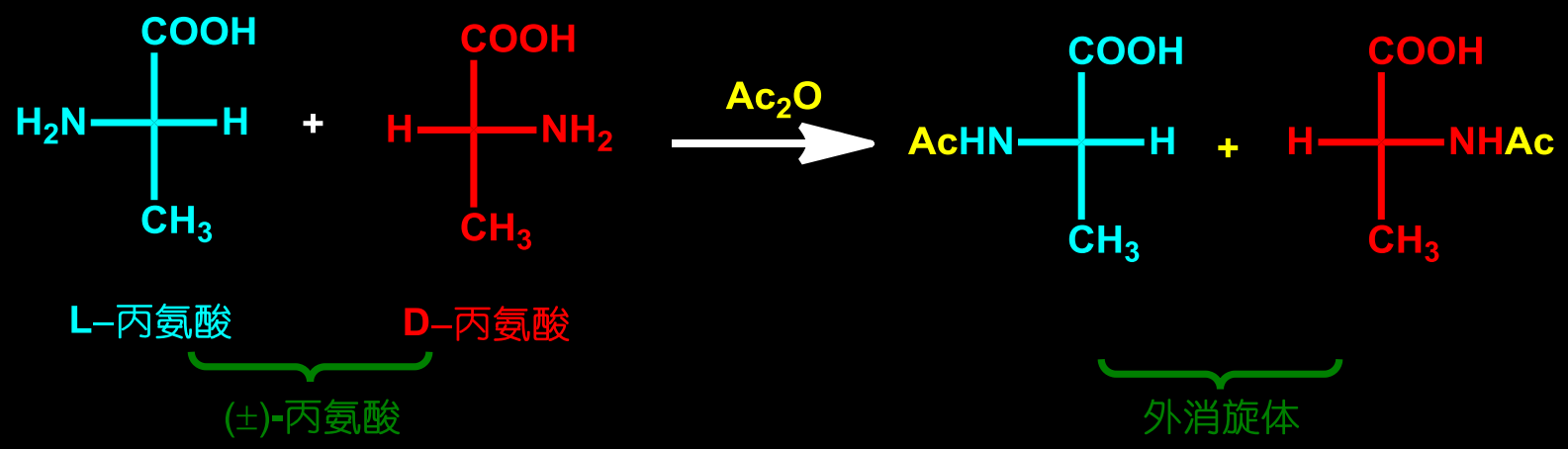
天然手性生物碱：(–)–马钱子碱、(–)–奎宁、(–)–番木鳖碱、(+)– 辛可宁

手性酸：酒石酸、樟脑磺酸

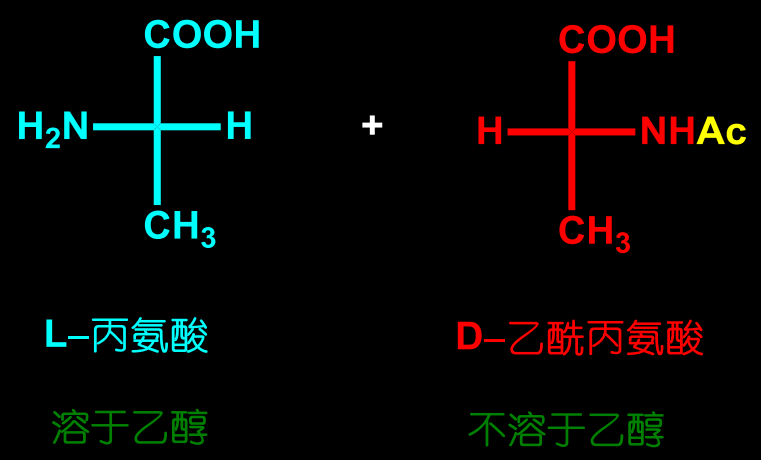
手性分子的获得

手性分子的来源

✓ 外消旋体的拆分（Resolution）：酶解法拆分



酰基转移酶
（取自猪肾）



手性化合物纯度的表示方法

e.e.值（enatiomeric excess）：对映体过量值

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

例如：　　R:S = 9:1，e.e.= 80%

　　e.e.= 99%，R:S = 200:1

o.p.值（optical purity）：光学纯度

$$o.p. = \frac{[\alpha]\text{试样}}{[\alpha]\text{纯样}} \times 100\%$$

测量手段：旋光度法、色谱法、核磁共振

手性化合物纯度的表示方法

d.e.值（diastereomeric excess）：非对映体过量值

$$e.e. = \frac{[\mathrm{RR}] - [\mathrm{RS}]}{[\mathrm{RR}] + [\mathrm{RS}]} \times 100\%$$

测量？