

第七章 对映异构

Chapter 7 Stereochemistry

主讲人：白 林

bailin@lzcw.edu.cn

Chapter 7 Stereochemistry

【主要内容】

- (1) Plane-polarized light and optical activity
- (2) Enantiomers and chirality
- (3) (*R*) and (*S*) Nomenclature
- (4) Fischer Projections
- (5) Diastereomers
- (6) Chirality and molecular dissymmetry
- (7) Resolution of a racemic mixture
- (8) Asymmetric synthesis

Chapter 7 Stereochemistry

【重点】

1. 基本概念：分子的手性、手性碳原子、对称因素、对映体、非对映体、外消旋体和内消旋体。
2. Fischer投影式的书写方法及注意事项。
3. R/S构型的命名方法。

【难点】

1. Fischer投影式的书写方法及注意事项。
2. R/S构型的命名方法及对立体化学的理解。

Chapter 7 Stereochemistry

Same molecular formula

ISOMERS

Atomic connectivities

Same

Different

STEREISOIMERS (立体异构体)

Structural Isomers (构造异构体)

Mirror images

Non-mirror images

ENANTIOMERS (对映异构体)

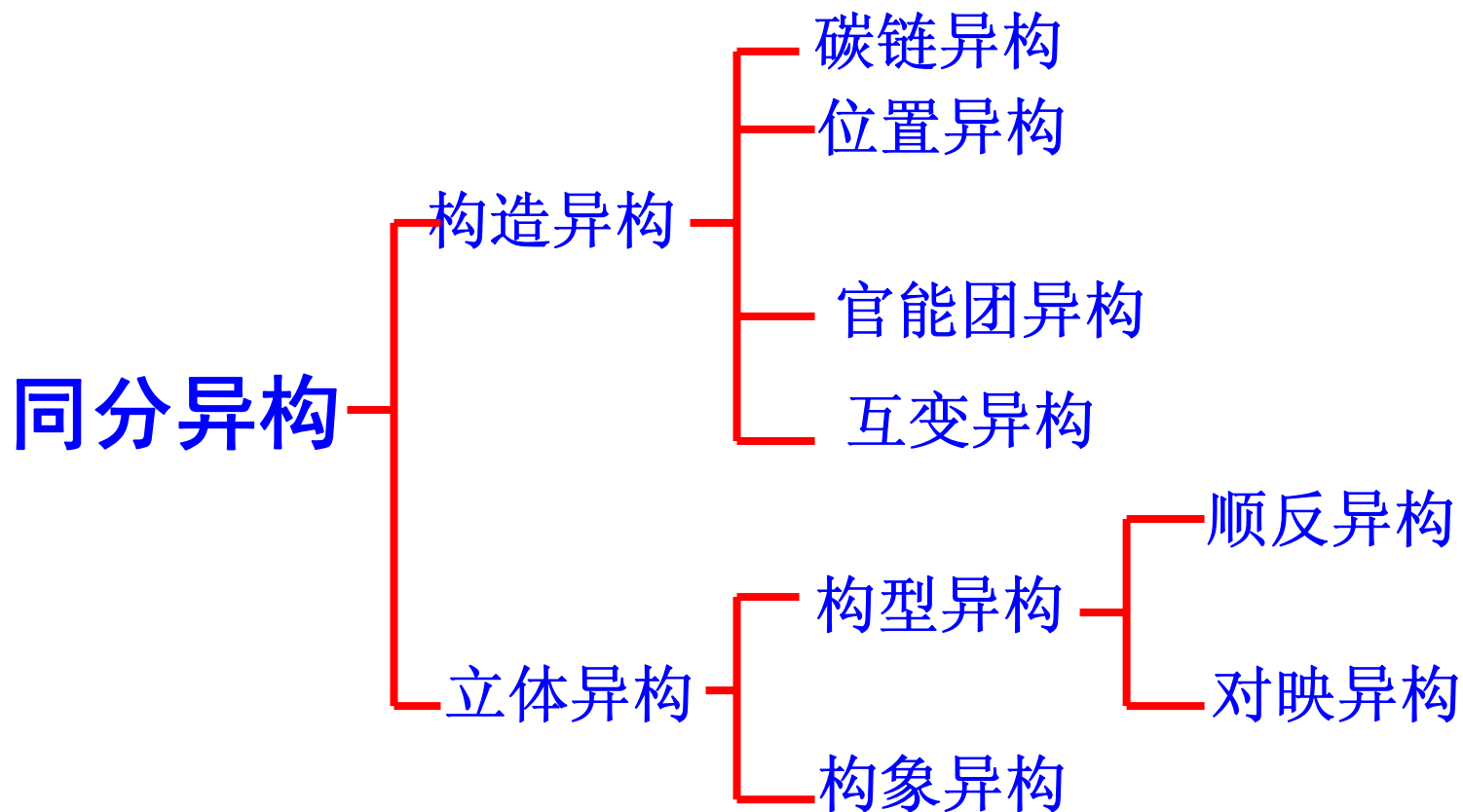
DIASTEREOMERS (非对映异构体)

(related by inversion)

eg. Geometric Isomers

(related by rotation)

Chapter 7 Stereochemistry



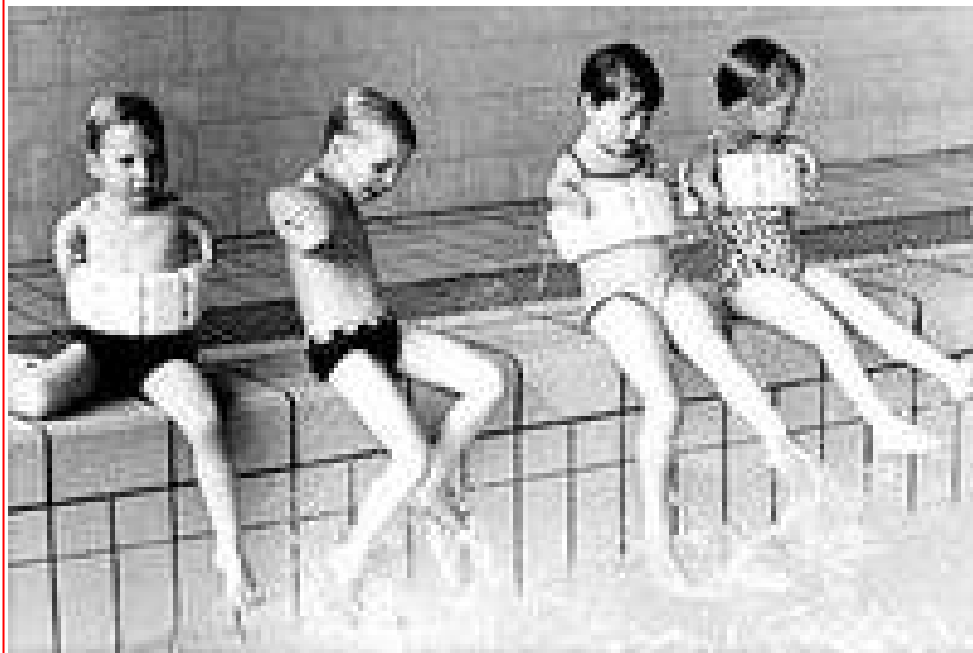
Chapter 7 Stereochemistry

- **Stereochemistry:**
 - The study of the three-dimensional structure of molecules
- **Structural (constitutional) isomers:**
 - same molecular formula but different bonding sequence
- **Stereoisomers:**
 - same molecular formula, same bonding sequence, different spatial orientation

光学异构现象及重要性

一种名叫“反应停”的药物曾经带给人类空前的灾难。20世纪50年代由德国一家制药公司开发的治疗孕妇早期不适的药物—反应停，药效很好，反应停便成了“孕妇的理想选择”

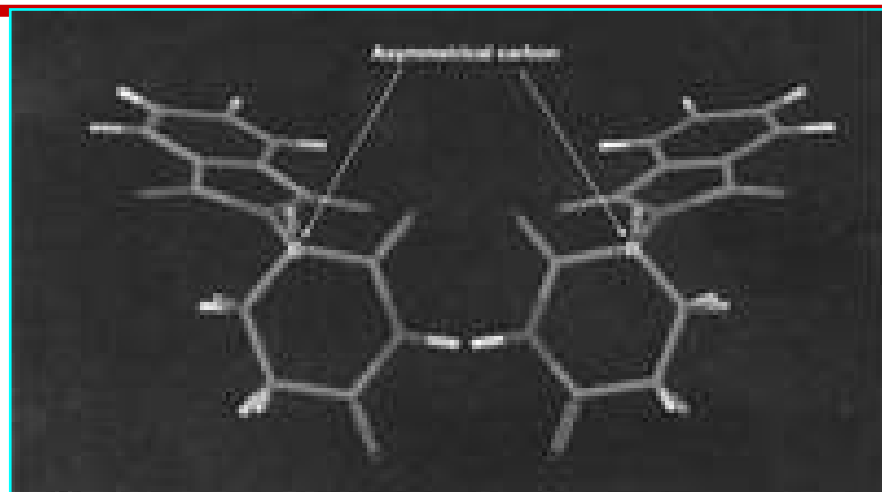
（当时的广告用语），但很快发现服用了反应停的孕妇生出的婴儿很多是四肢残缺。虽然欧洲各国当即停止了反应停的销售，但已经造成了数以千计的儿童畸形。



被反应停夺去胳膊的孩子们

光学异构现象及重要性

联邦德国汉堡大学的兰兹博士研究发现，反应停中一种构型有致畸作用，而另一构型有镇静作用。



反应停的两种手性分子结构

两个分子的结构从平面上看一模一样，但在空间上完全不同，它们构成了实物与镜象的关系，也可以比作左右手的关系，所以叫手性分子。对于手性药物，一个异构体可能是有效的，而另一个异构体可能是无效甚至是有毒的。很明显，研究光学异构现象对于科学研究以及人类健康有着重要意义。

7.1 Optical Activity

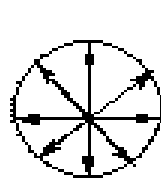
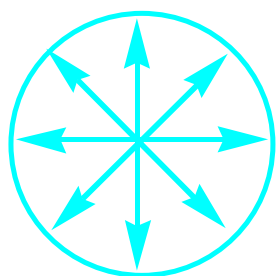
- Enantiomers have nearly identical physical properties:
 - same BP, MP, density, refractive index
- **Polarimetry:**
 - laboratory technique used to distinguish between enantiomers
 - measures the interaction between enantiomers and plane polarized light

7.1 Optical Activity

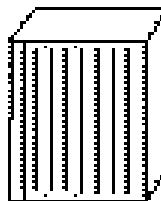
- “Regular” (unpolarized) light vibrates in all directions.
- **Plane-polarized light:**
 - light composed of waves that vibrate in only a single plane
 - obtained by passing unpolarized light through a polarizing filter

7.1 Optical Activity

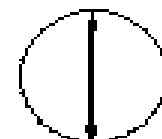
光是一种电磁波，光波的振动方向与光的前进方向垂直。



普通光



尼科尔棱镜



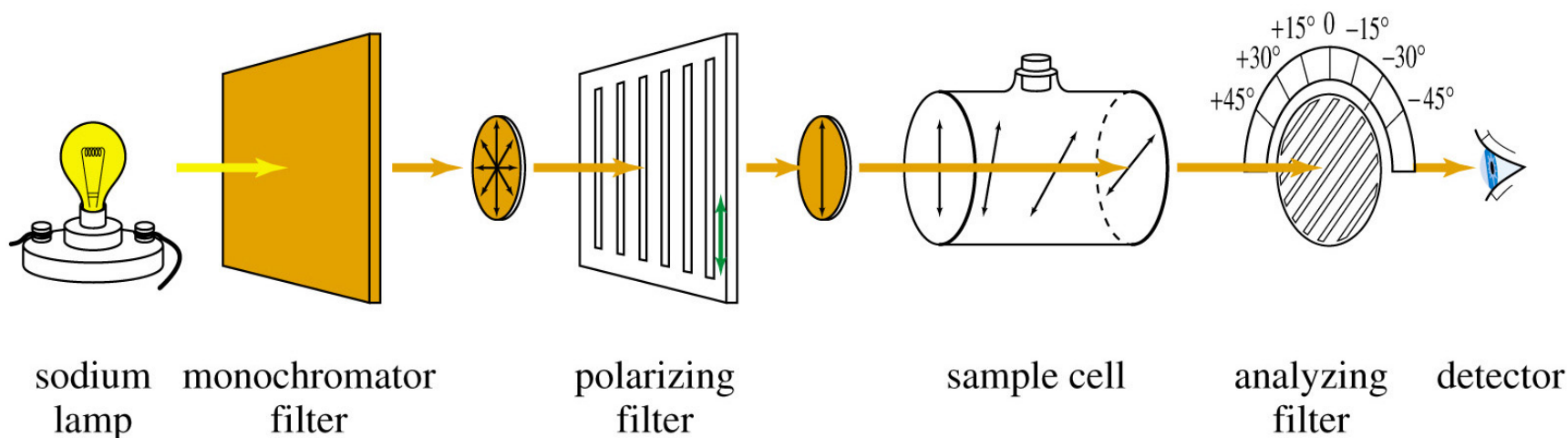
偏光

如果让光通过一个 **Nicol** 棱镜 (起偏镜)，就不是所有方向的光都能通过，而只有与棱镜晶轴方向平行的光才能通过。这样，透过棱镜的光就只能在一個方向上振动，象这种只在一个平面上振动的光，称为平面偏振光，简称偏振光或偏光 (**plane polarized light**)。

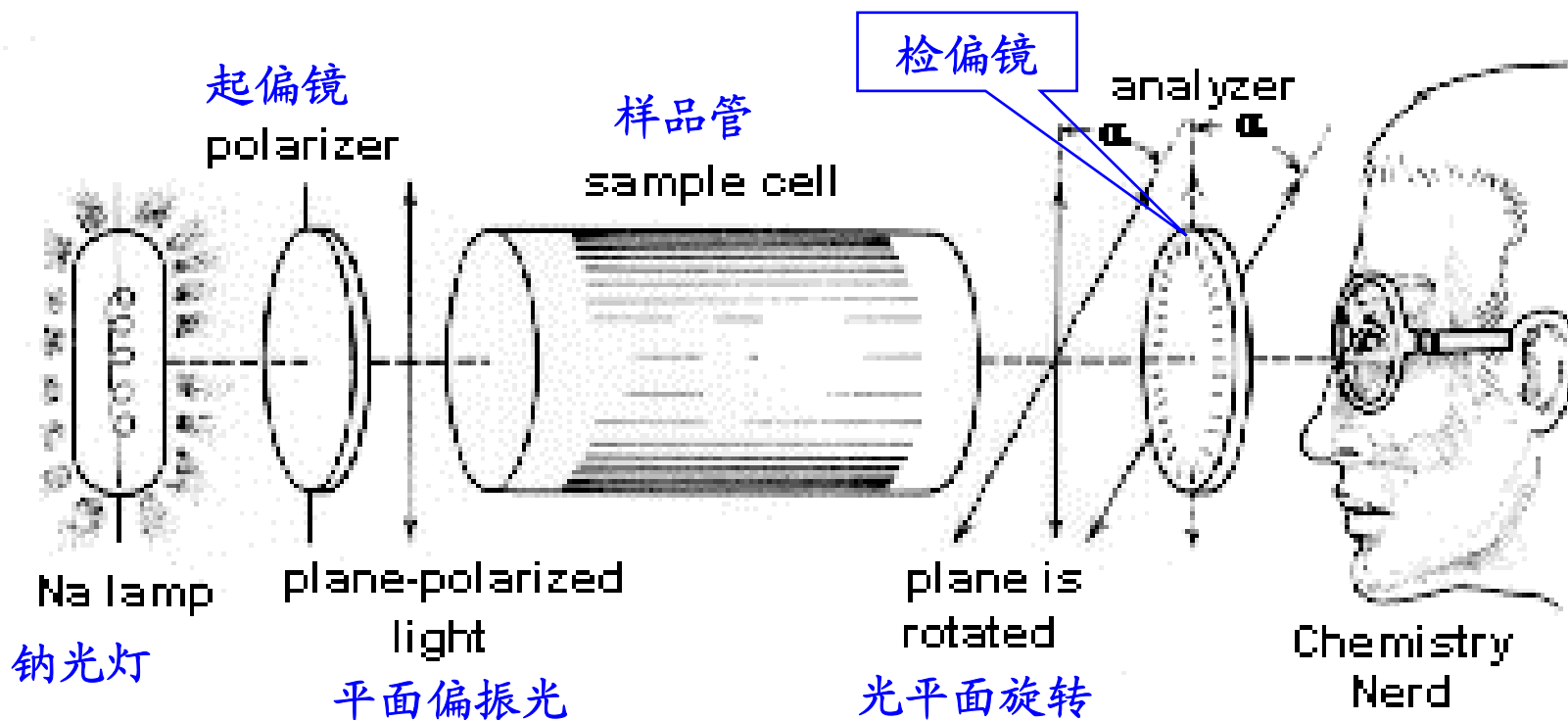
7.1 Optical Activity

- When plane polarized light passes through a solution containing a **single** chiral compound, the chiral compound causes the plane of vibration to rotate.

- **Polarimeter**



7.1 Optical Activity



7.1 Optical Activity

- Compounds that rotate the plane of polarized light to the right (clockwise) are called **dextrorotatory**.
 - d
 - **(+)** IUPAC convention
- Compounds that rotate the plane of polarized light to the left (counterclockwise) are called **levorotatory**.
 - l
 - **(-)** IUPAC convention

7.1 Optical Activity

$$[\alpha]_{\lambda}^T = [\alpha]_D^T = \frac{100 \times \alpha \text{ (observed)}}{c \times l}$$

where a = specific rotation

c = concentration in g/mL

l = path length in dm

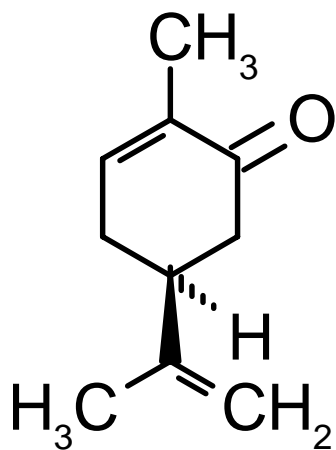
a (observed) = rotation observed for a
specific sample

7.1 Optical Activity

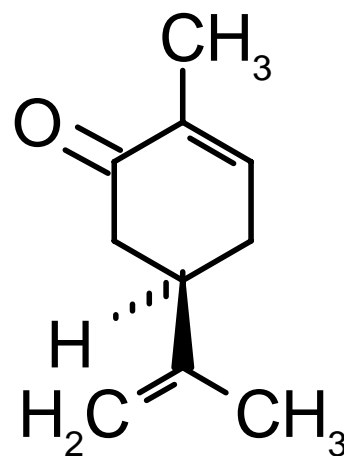
- The angular rotation observed in a polarimeter depends on:
 - the optical activity of the compound
 - the concentration of the sample
 - the path length of the sample cell
- A compound's **specific rotation** $[\alpha]$ can be used as a characteristic physical property of a compound:
 - the rotation observed using a 10-cm sample cell and a concentration of 1 g/mL.

Stereochemistry

- Stereochemistry plays an important role in determining the properties and reactions of organic compounds:



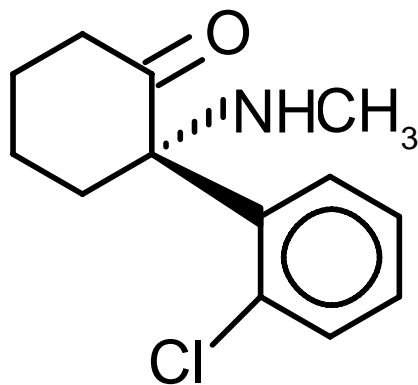
Caraway seed



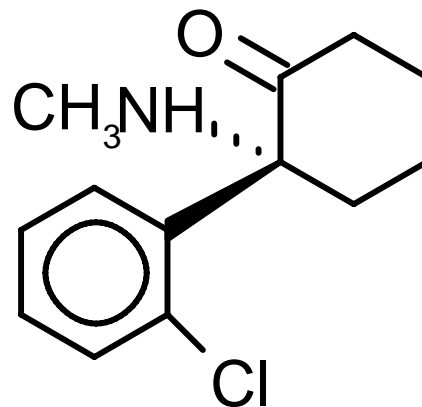
spearmint

Stereochemistry

- The properties of many drugs depends on their stereochemistry:



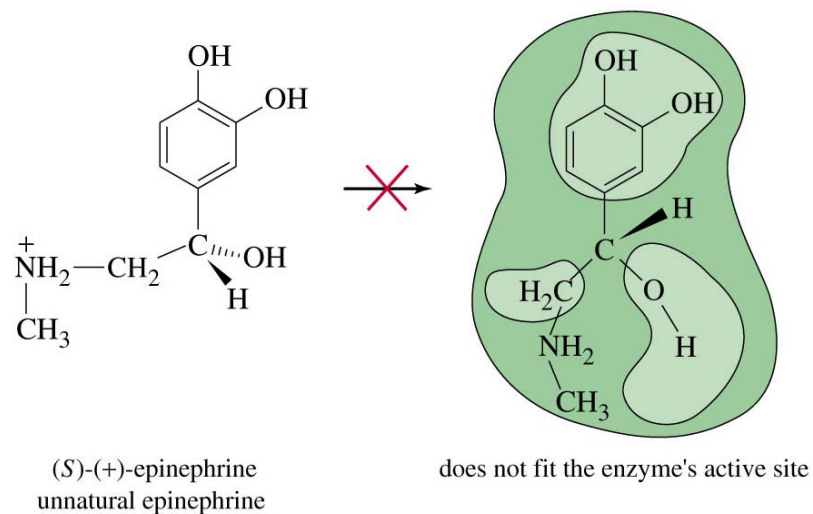
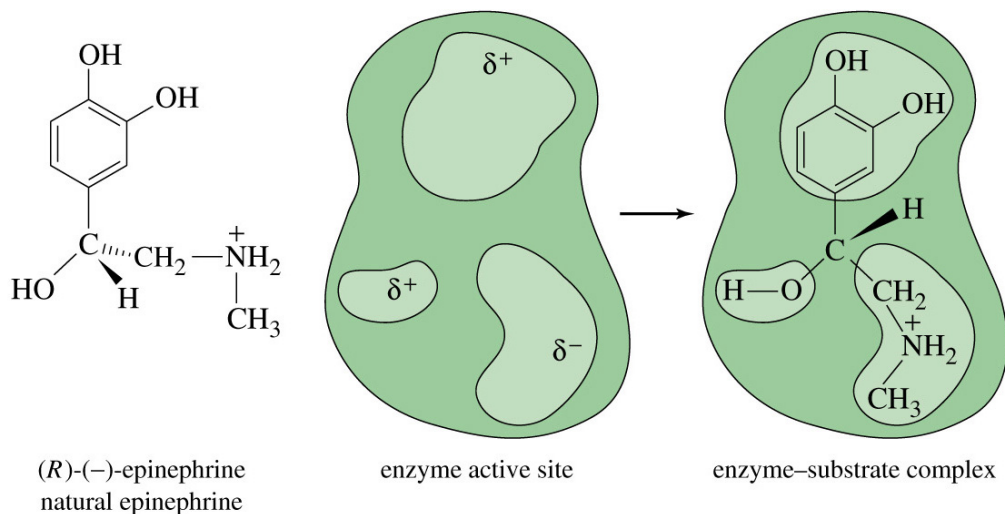
(S)-ketamine
anesthetic



(R)-ketamine
hallucinogen

Stereochemistry

- Enzymes are capable of distinguishing between stereoisomers:



Stereochemistry

- Two types of stereoisomers:
 - **enantiomers**
 - pairs of compounds that are nonsuperimposable mirror images of each other
 - **diastereomers**
 - stereoisomers that are not mirror images of each other
 - **Geometric isomers** (cis-trans isomers) are one type of diastereomer.

Stereochemistry

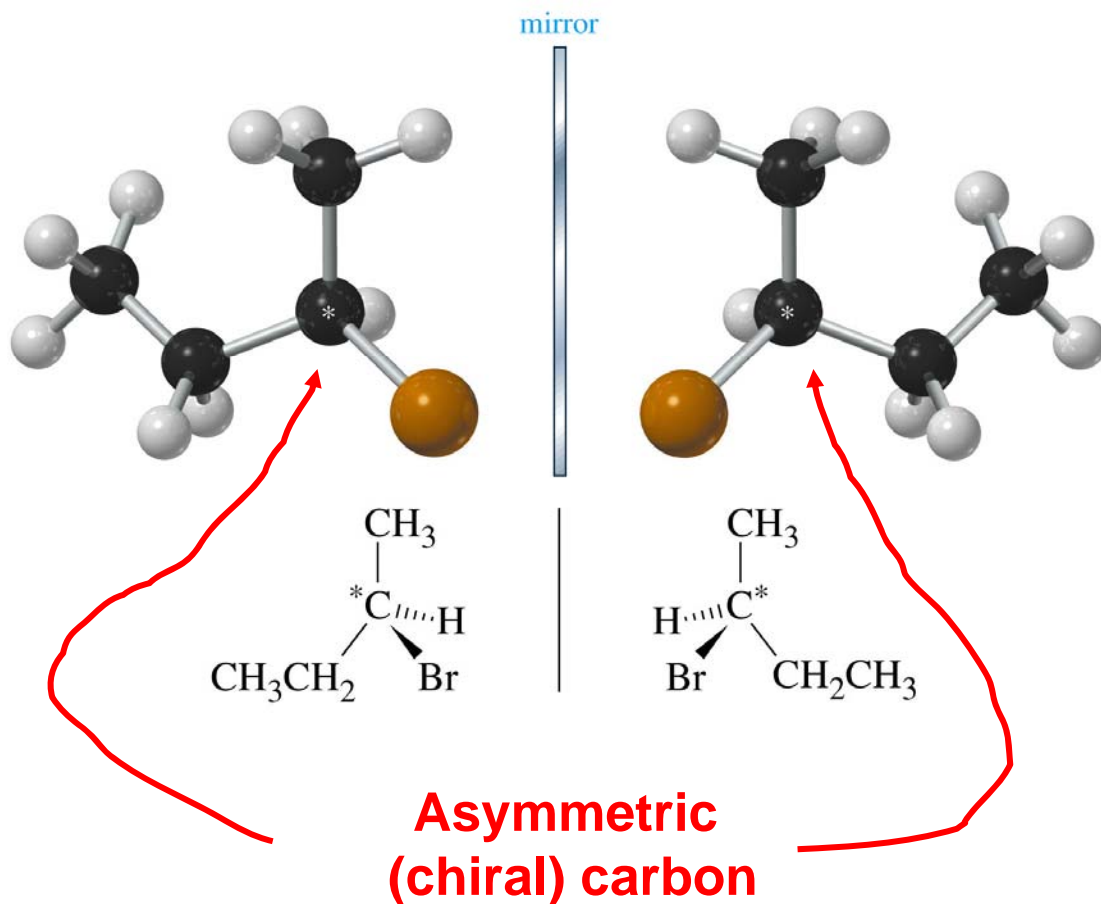
- Enantiomers are **chiral**:
 - different from its mirror image
- Many natural and man-made objects are chiral:
 - **hands**
 - **scissors**
 - **screws** (left-handed vs. right-handed threads)



Right hand threads
slope up to the right.

Stereochemistry

- Some molecules are chiral:

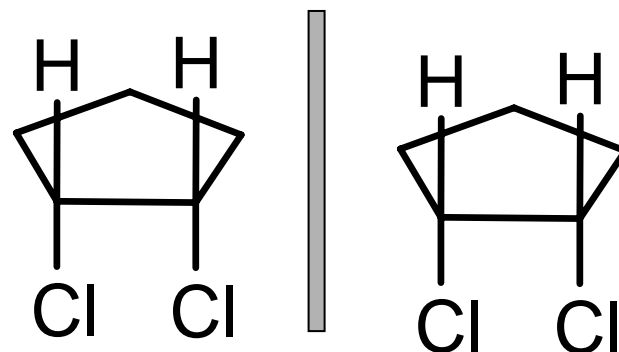
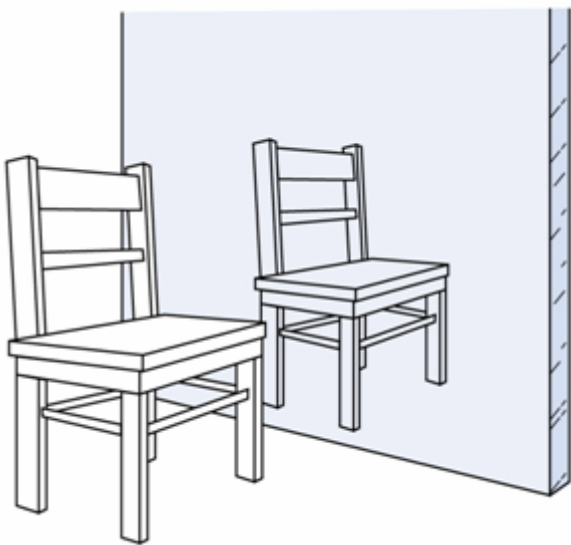


Stereochemistry

- The most common feature that leads to chirality in organic compounds is the presence of an **asymmetric (or chiral) carbon atom**.
 - A carbon atom that is bonded to four different groups
- **In general:**
 - no asymmetric C → usually achiral
 - 1 asymmetric C → chiral
 - ≥ 2 asymmetric C → may or may not be chiral

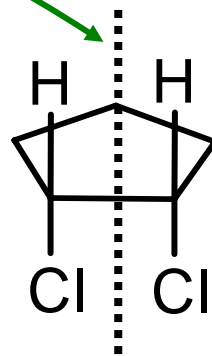
Stereochemistry

- Many molecules and objects are **achiral**:
 - identical to its mirror image
 - not chiral



Stereochemistry

- Cis-1,2-dichlorocyclopentane contains two asymmetric carbons but is achiral.
 - contains an **internal mirror plane of symmetry**



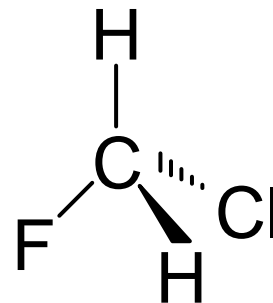
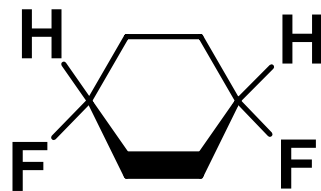
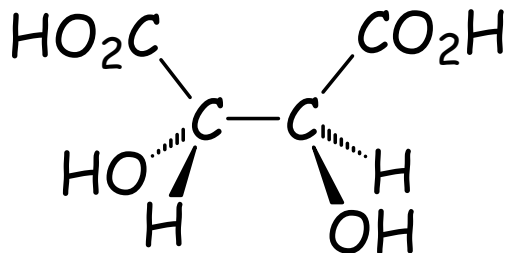
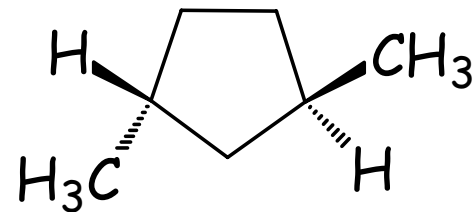
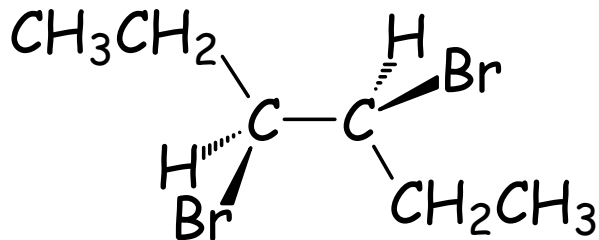
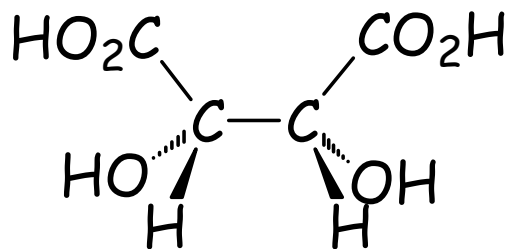
- Any molecule that has an internal mirror plane of symmetry is achiral even if it contains asymmetric carbon atoms.

Stereochemistry

- Cis-1,2-dichlorocyclopentane is a **meso compound**:
 - an achiral compound that contains chiral centers
 - often contains an internal mirror plane of symmetry

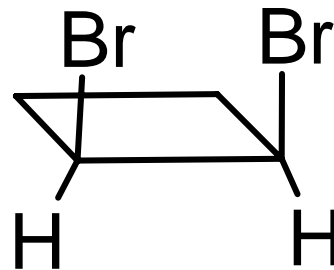
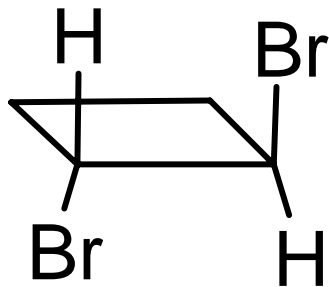
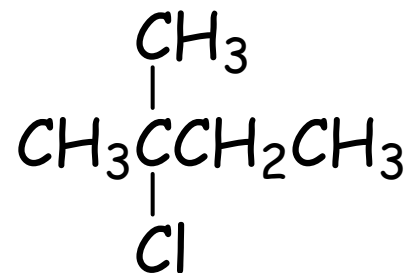
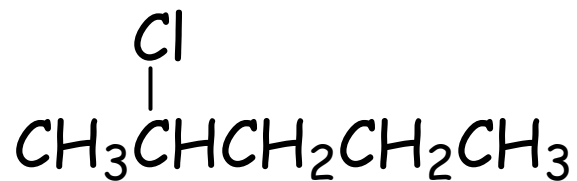
Stereochemistry

Example: Which of the following compounds contain an internal mirror plane of symmetry?



Stereochemistry

Example: Which of the following molecules are chiral?



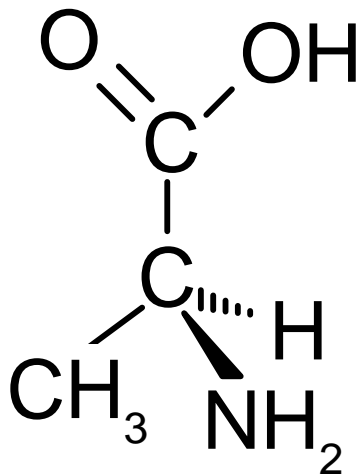
Stereochemistry

- Enantiomers are different compounds:
 - Same boiling point, melting point, density
 - Same refractive index
 - Rotate plane polarized light in opposite directions (polarimetry)
 - Different interaction with other chiral molecules
 - Enzymes
 - Taste buds, scent
- Each enantiomer must have a unique name.

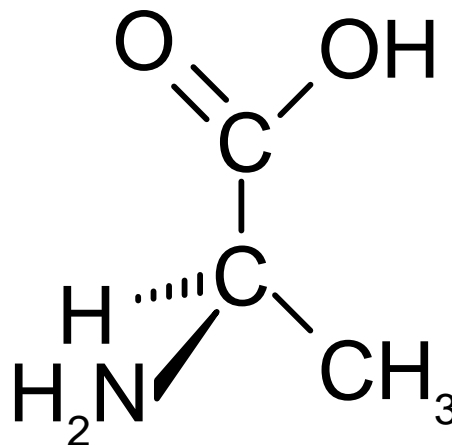
(R) and (S) Nomenclature

- The Cahn-Ingold-Prelog convention is used to name the configuration of each asymmetric carbon atom.

- (R) and (S) configuration



Natural alanine
(S)-alanine

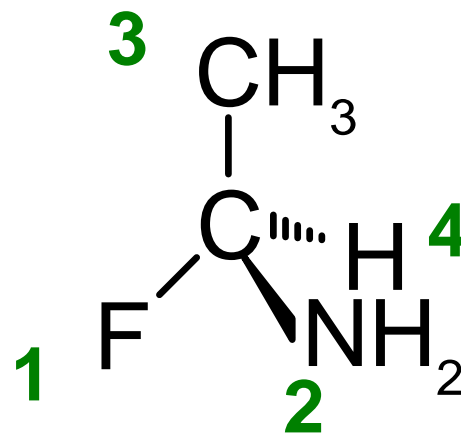
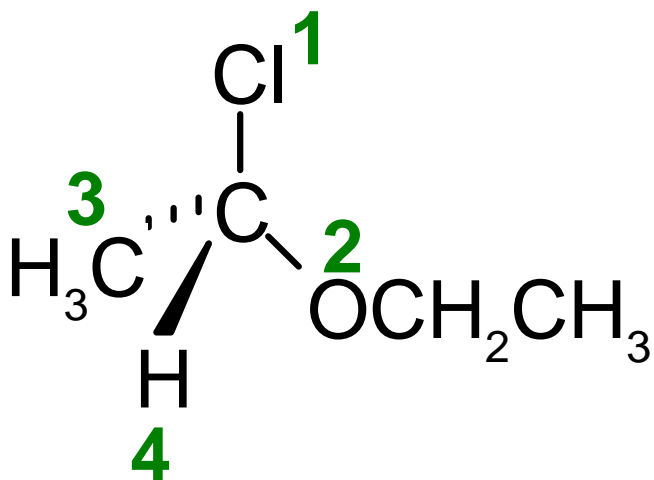


Unnatural alanine
(R)-alanine

(R) and (S) Nomenclature

- Assign a numerical priority to each group bonded to the asymmetric carbon:
 - group 1 = highest priority
 - group 4 = lowest priority
- Rules for assigning priorities:
 - Compare the first atom in each group (i.e. the atom directly bonded to the asymmetric carbon)
 - Atoms with higher atomic numbers have higher priority

(R) and (S) Nomenclature

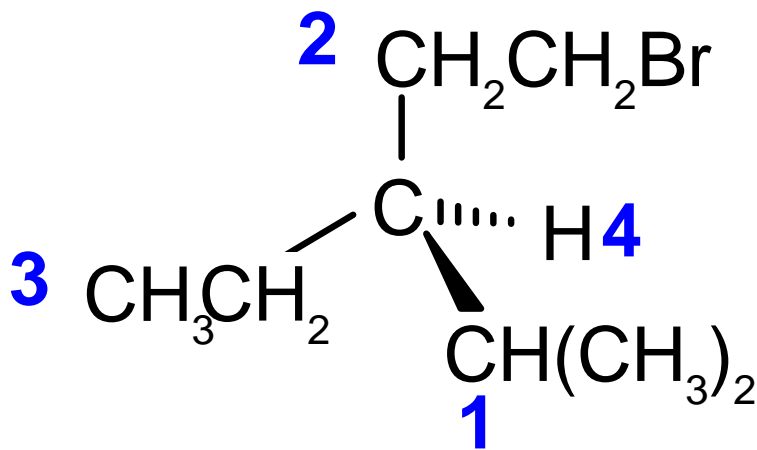


Example priorities:



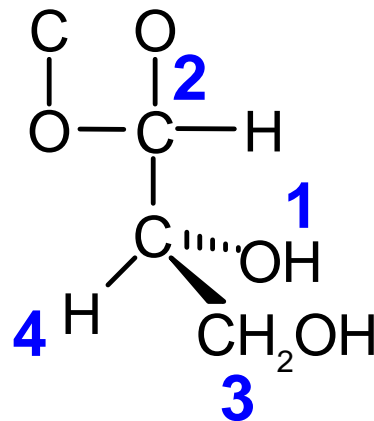
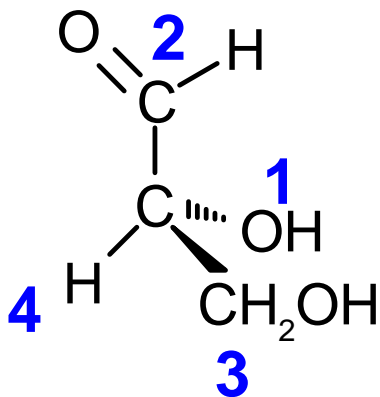
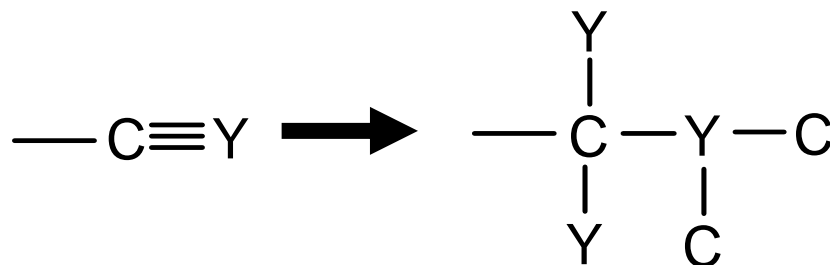
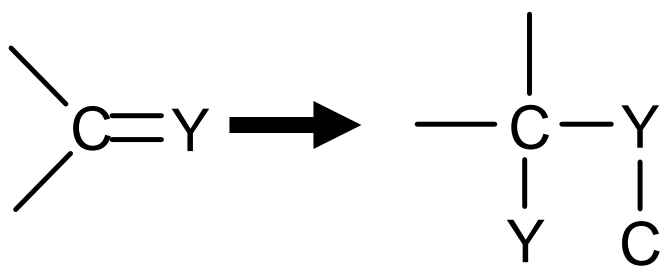
(R) and (S) Nomenclature

- In case of ties, use the next atoms along the chain as tiebreakers.





(R) and (S) Nomenclature

- Treat double and triple bonds as if both atoms in the bond were duplicated or triplicated:

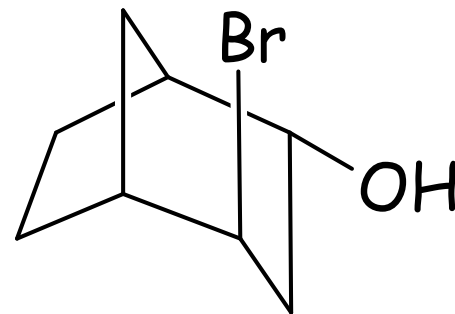
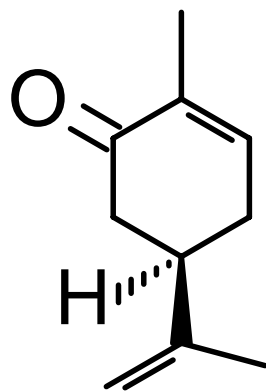
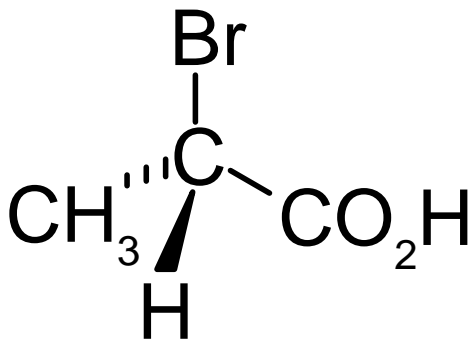
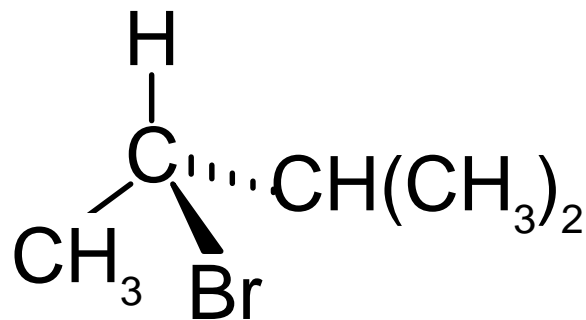
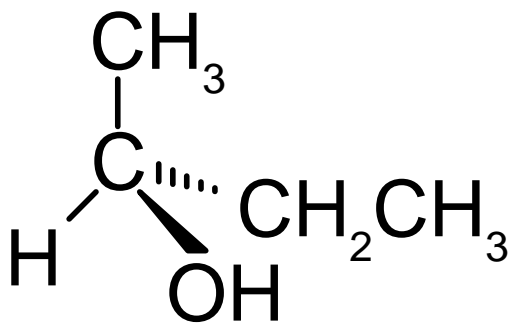


(R) and (S) Nomenclature

- Using a 3-D drawing or model, put the 4th priority group in back.
- Look at the molecule along the bond between the asymmetric carbon and the 4th priority group.
- Draw an arrow from the 1st priority group to the 2nd group to the 3rd group.
 - Clockwise arrow  (R) configuration
 - Counterclockwise arrow  (S) configuration

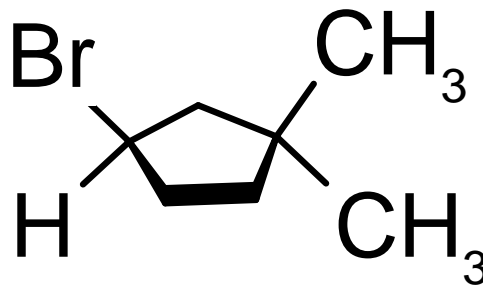
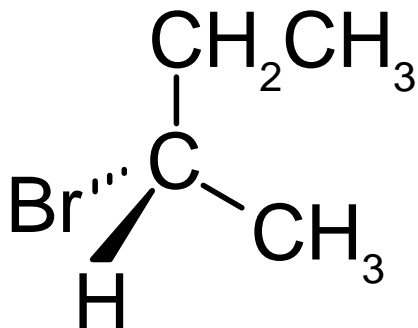
(R) and (S) Nomenclature

Example: Identify the asymmetric carbon(s) in each of the following compounds and determine whether it has the (R) or (S) configuration.



(R) and (S) Nomenclature

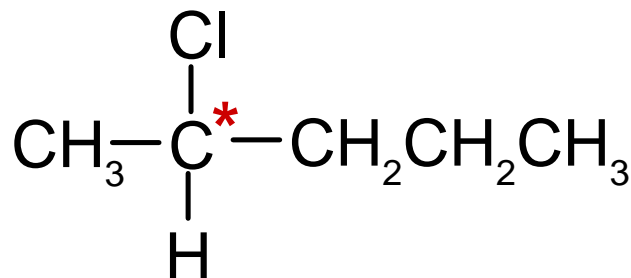
Example: Name the following compounds.



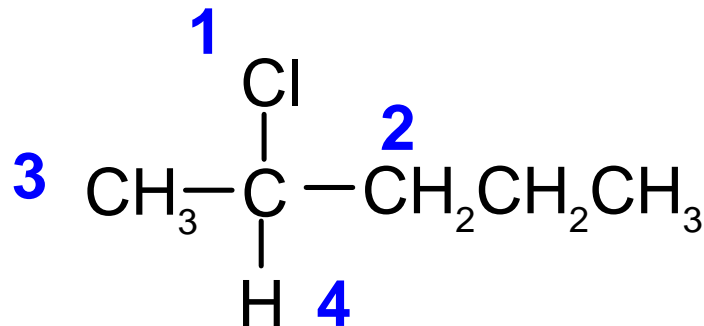
(R) and (S) Nomenclature

Example: Draw a 3-dimensional formula for (R)-2-chloropentane.

Step 1: Identify the asymmetric carbon.

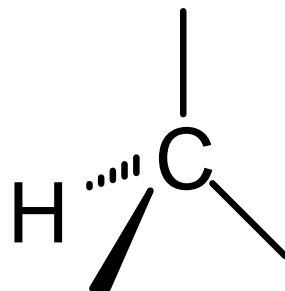


Step 2: Assign priorities to each group attached to the asymmetric carbon.

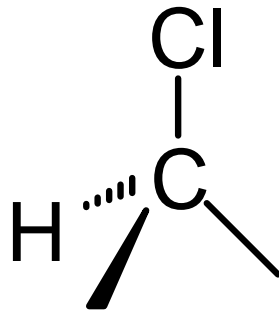


(R) and (S) Nomenclature

Step 3: Draw a "skeleton" with the asymmetric carbon in the center and the lowest priority group attached to the "dashed" wedge (i.e. pointing away from you).

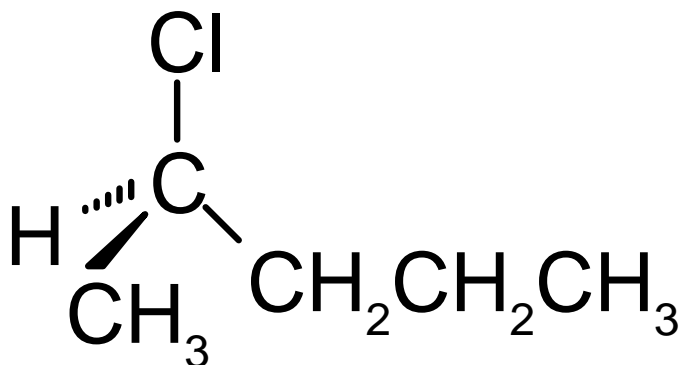


Step 4: Place the highest priority group at the top.



(R) and (S) Nomenclature

Step 5: For (R) configuration, place the 2nd and 3rd priority groups around the asymmetric carbon in a clockwise direction.



Step 6: Double-check your structure to make sure that it has the right groups and the right configuration.

(R) and (S) Nomenclature

Example: Given that the condensed structural formula for alanine is $\text{NH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$, draw (R)-alanine and (S)-alanine.

7.2 对映异构现象与分子结构的关系

7.2.1 对映异构现象的发现

1808年，马露（Malus）发现了偏光。

1811年法物理学家阿瑞洛（Arago）在研究石英的光学性质时发现：天然的石英有两种晶体，一种使偏光左旋，称“左旋石英”；另一种使偏光右旋，称“右旋石英”。这两种石英不具有任何对称性，两者互为实物与镜像的关系，互相不能重叠，正如人的左、右手。

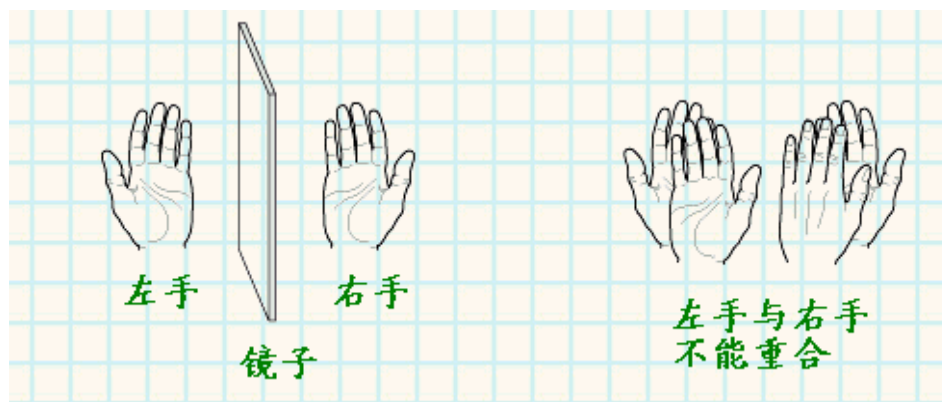
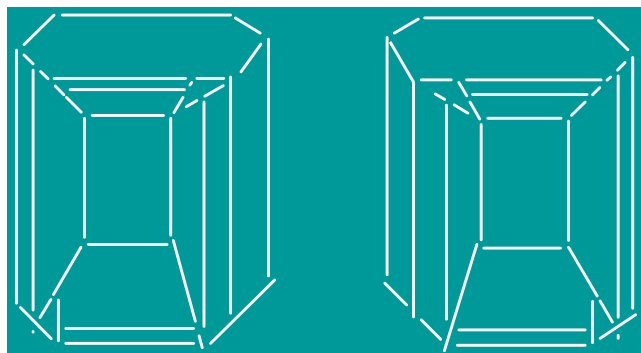
1815年，法物理学家拜奥特（Biot）观察到蔗糖水溶液、酒石酸水溶液、松节油的酒精溶液、樟脑的酒精溶液等都具有旋光能力，而且其旋光性与其存在的状态无关。

7.2.1 对映异构现象的发现

1863年，德国有机化学家韦斯立森努斯（**Wislicenus**）对乳酸进行了一系列研究发现：肌肉乳酸（+）和发酵乳酸（—）具有相同的组成，但旋光方向相反。因此，他断言：如果分子在结构上是相同的，然而性质不同的话，这种差别，只能认识为原子在空间的不同排布。

1874年，**Von't Hoff** 和 **LeBel** 分别提出了碳四面体学说：如果碳原子位于一个正四面体中心，那么与碳相连的四个原子或基团将占据四面体的四个顶点，它们若有旋光性应归结于不对称取代的碳原子。

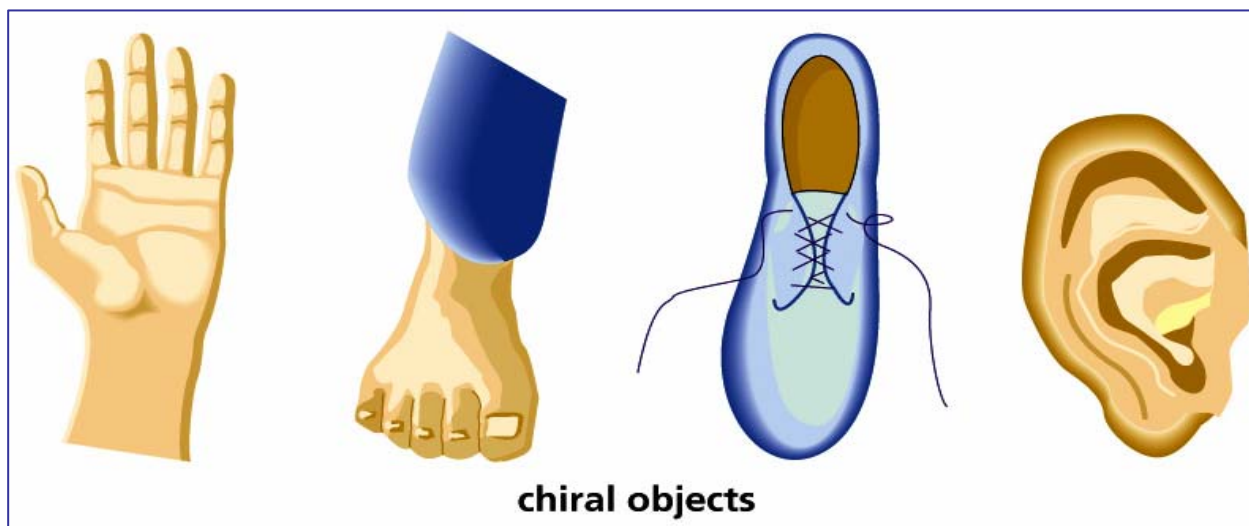
1848年 **Pasteur**（巴斯德 法国化学家）在显微镜下用镊子将外消旋酒石酸拆分成右旋和左旋酒石酸。



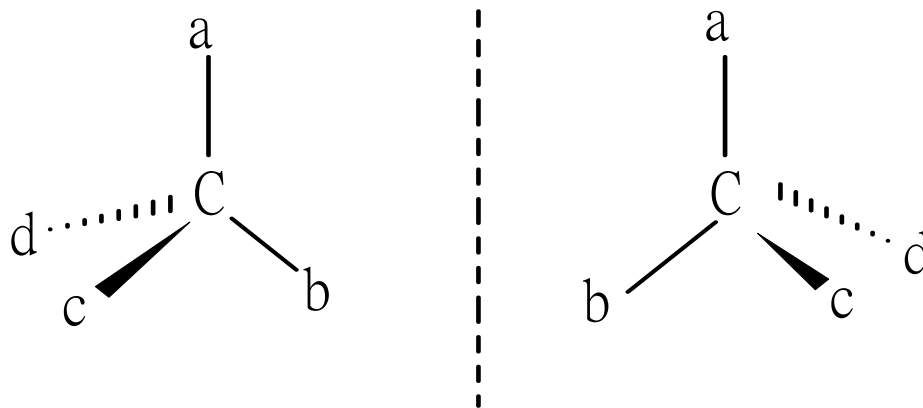
二者的关系：互为**镜象**（实物与镜象关系，或者说左、右手关系）。二者无论如何也不能完全重叠。

手性（**Chirality**）：实物与其镜影不能重叠的现象。

实物与镜象不能重叠的分子，称为手性分子。



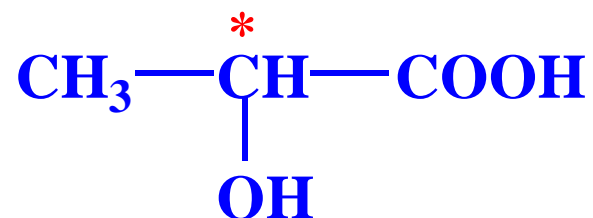
C*abcd 可有两种不同的排布方式：



两者互为镜像对映关系，正如人的左、右手关系。这种分子与其镜像的不重合性称为**分子的手性或手征性（Chirality）**，具有手性的分子称为手性分子（**Chiral molecules**）。具有四个不同原子或基团的不对称碳原子称为手性碳或手性中心。手性分子具有旋光性。

物质与其镜像的不能重合性，即手性是物质产生旋光性的必要条件，是产生对映异构现象的充分必要条件。

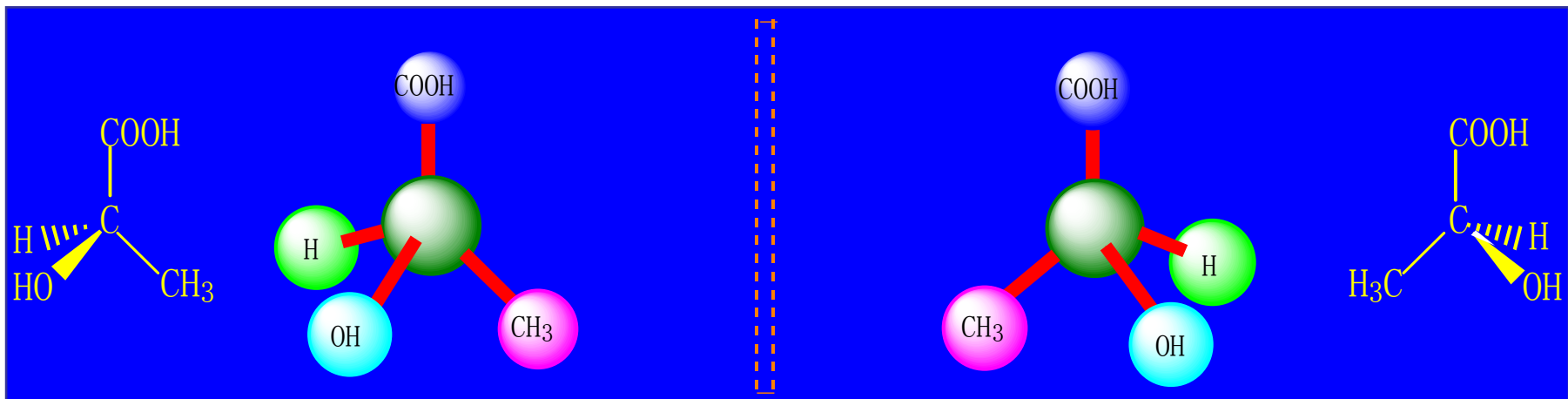
实验事实：



α -羟基丙酸（乳酸）

来源	旋光性
从肌肉中得到的肌肉乳酸	+ 3.82°
葡萄糖发酵得到的乳酸	- 3.82°
酸牛奶中得到的乳酸	0°

同为乳酸，为什么会具有不同的光学性质呢？



乳酸的立体结构

对映体：分子的构造相同，但构型不同，形成实物与镜象的两种分子，称为对映异构体（简称：对映体）。

对映体成对存在，旋光能力相同，但旋光方向相反。

对映异构体都有旋光性，其中一个是左旋的，一个是右旋的。

所以对映异构体又称为旋光异构体。

对映体之间的异同点:

(1) 物理性质和化学性质一般都相同，比旋光度的数值相等，仅旋光方向相反。

对映体的各个基团在空间排列顺序不同，但空间相对关系相同。故具有相同的mp, bp, 密度等物性，只是对偏光的旋光方向不同，旋光度相同 ($[\alpha]^{20}_D$)。

(2) 在手性环境条件下，对映体会表现出某些不同的性质，如反应速度有差异，生理作用的不同等。

对映体的一般化学性质相同。但在手性环境下与手性试剂、手性溶剂、催化剂表现出不同的性质，反应具有立体化学的专一性。

7.2.1 对映异构现象的发现

分子的手性是对映体存在的必要和充分条件。

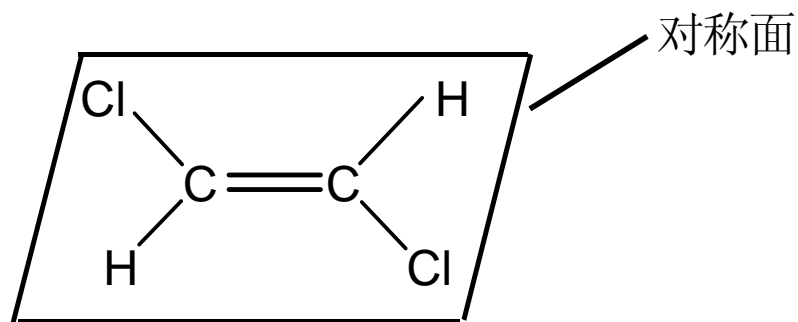
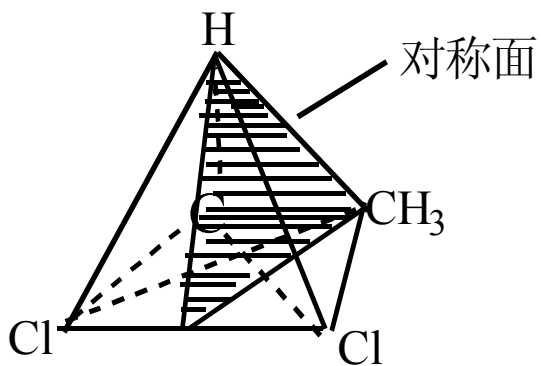
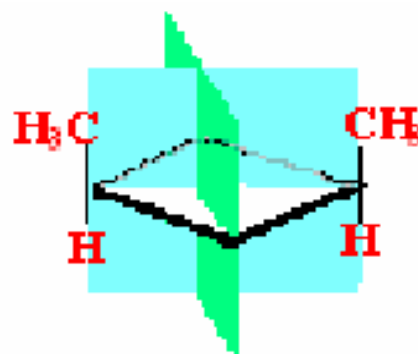
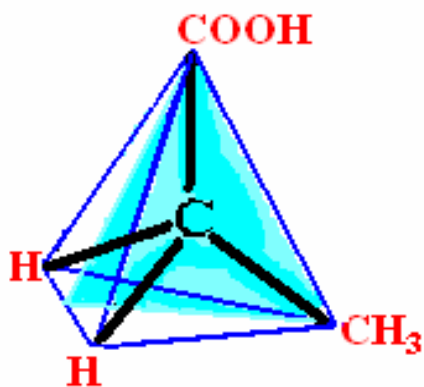
手性分子必定具有旋光活性。

具有旋光性的分子必定是手性分子。

物质分子能否与其镜象完全重叠（是否有手性），可从分子中有无对称因素来判断。

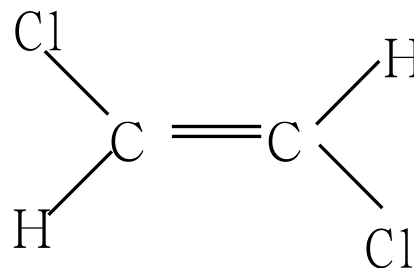
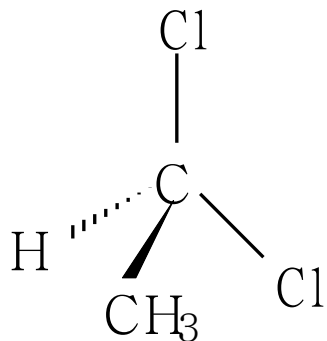
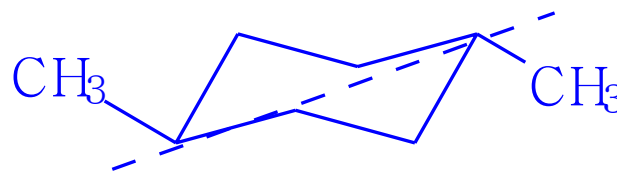
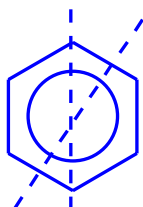
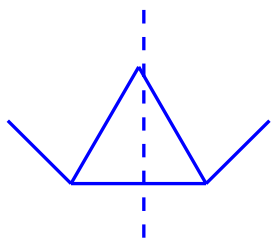
7.2.2 对称因素

某一平面将分子分为两半，就象一面镜子，实物（一半）与镜象（另一半）彼此可以重叠，则该平面是对称面。具有对称面的分子无手性。



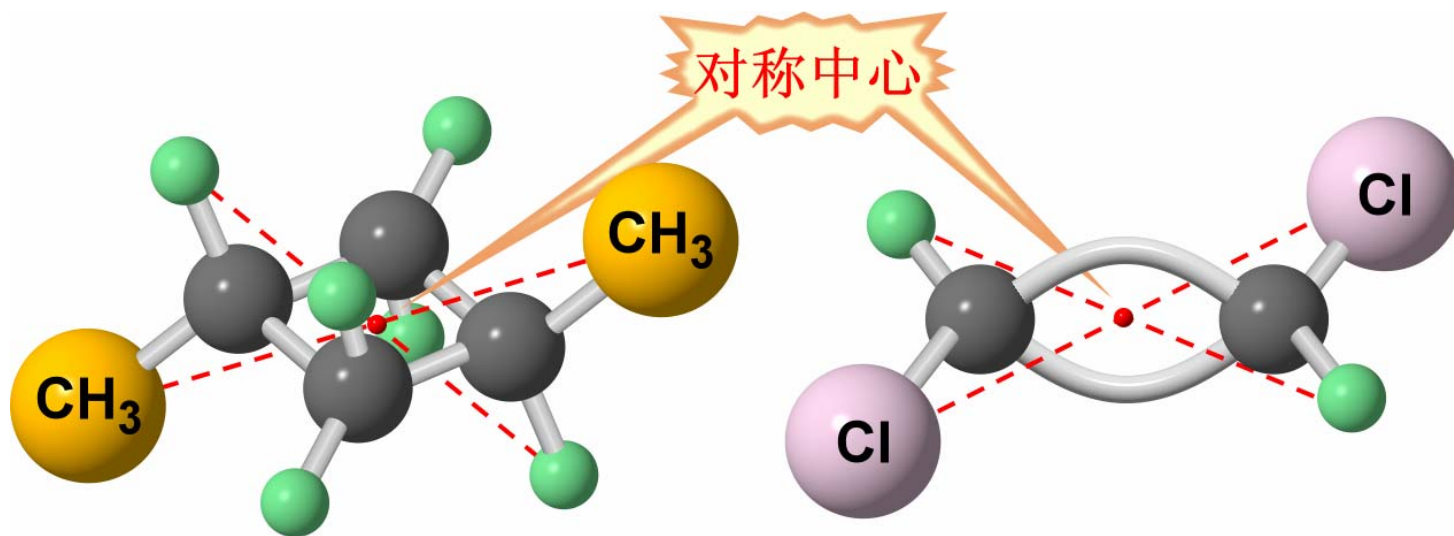
(1) 对称面 (plane of symmetry)

如有一个通过分子的平面把分子分成两部分，其中一部分是另一部分镜像，通过平面相等距离处都有相同的对应点，这个平面称为分子的对称面。用 σ 表示。

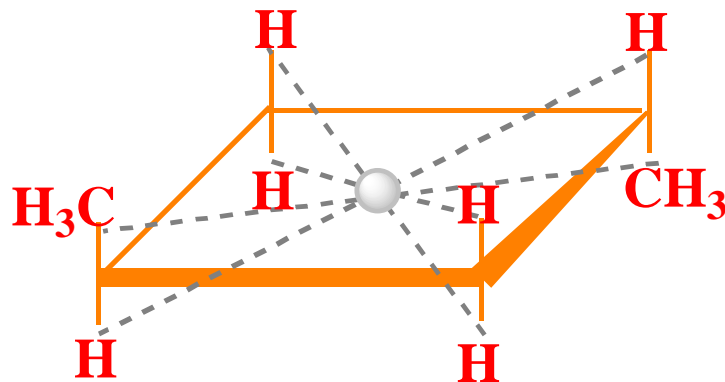
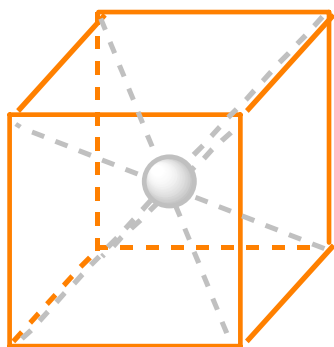


(2) 对称中心 (center of symmetry)

分子中有一中心点，通过该点所画的直线都以等距离达到相同的基团，则该中心点是对称中心。有对称中心的分子没有手性。

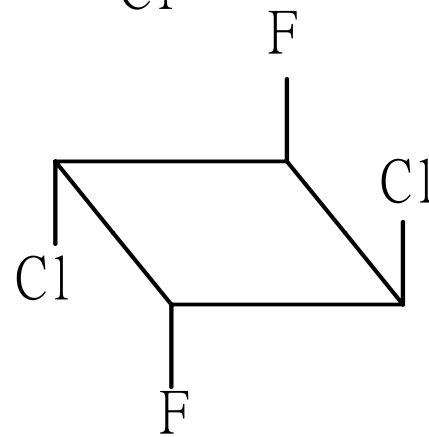
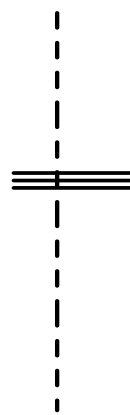
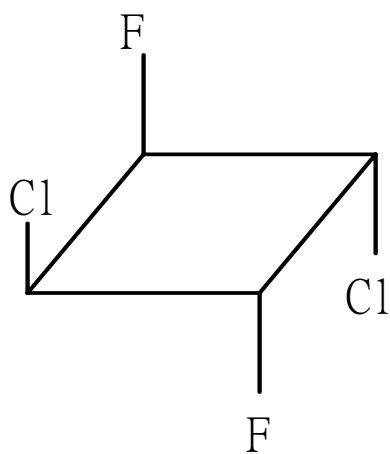
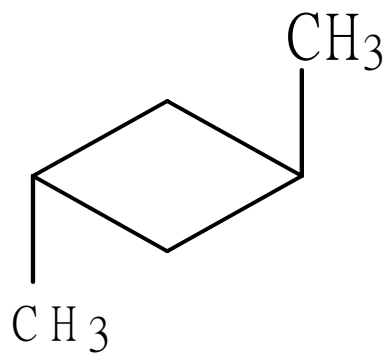
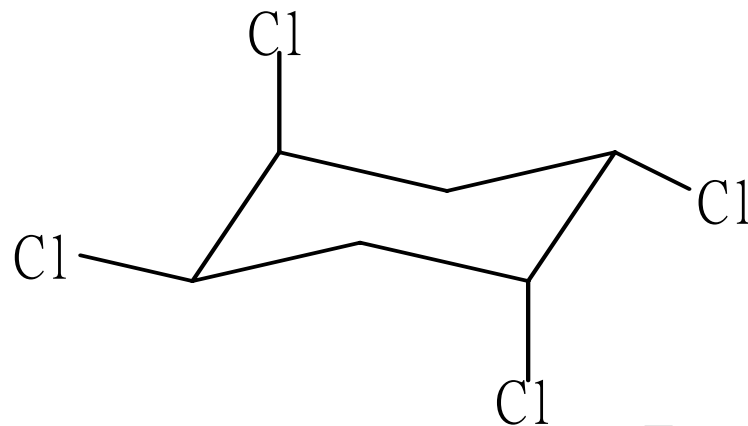
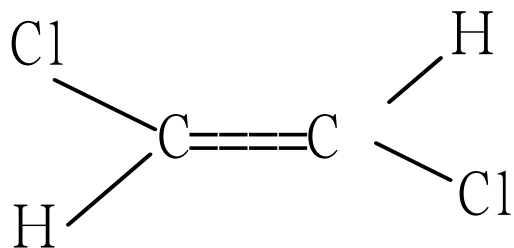
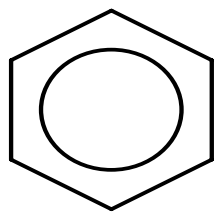


(2) 对称中心 (center of symmetry)



若分子中有一点，通过此点画任何直线，在直线等距离的两端有相同的原子或基团，则该点称为分子的对称中心，用*i*表示。

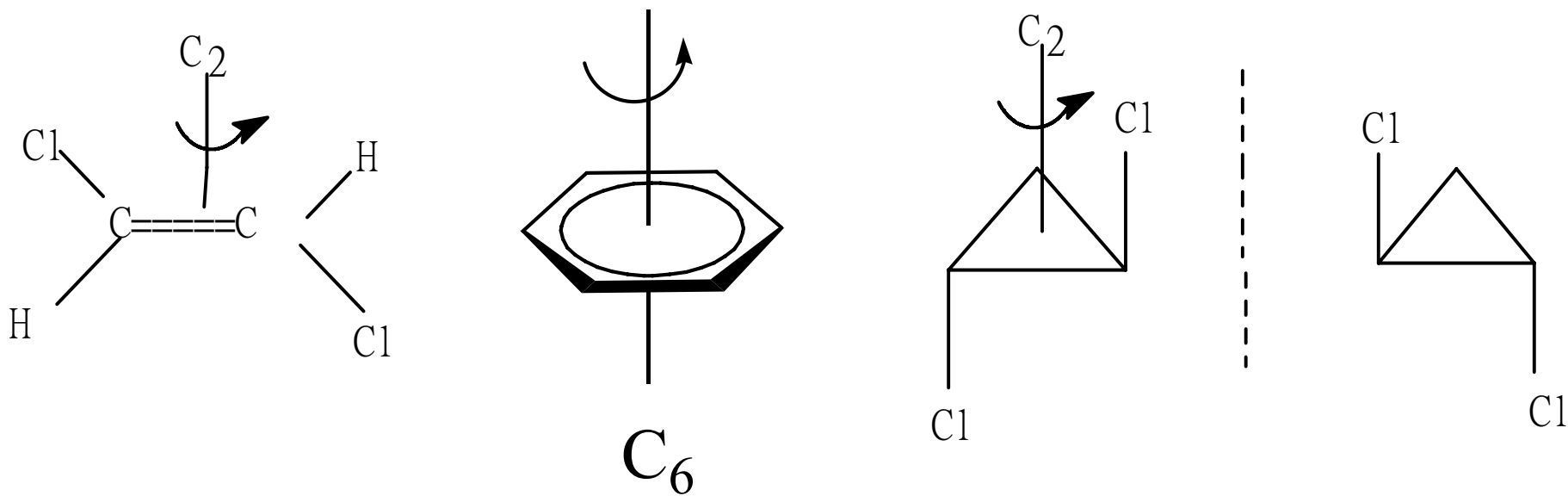
(2) 对称中心 (center of symmetry)



(3) 简单轴对称因素（对称轴

C_n

许多物体或分子中具有简单轴对称因素。如穿过分子画一直线，分子绕该线旋转 $360^\circ/n$ 后，获得的分子与原来分子的形象相同，则这一直线称为该分子的n重对称轴，用 C_n 表示。



(3) 简单轴对称因素（对称轴

C_n

根据分子的对称因素，可做出以下判断：

具有对称中心和对称面的分子其分子实体与镜像相互重合；而不具有对称中心和对称面的分子其分子实体与镜像不能相互重合，其实体与镜像的关系正如人的左、右手一样，这种分子称为手性分子或不对称分子。

分子的这种镜像不重合性称为分子的手性，具有手性的分子具有对偏振光的旋光特性，因此手性分子又称为光活性分子。

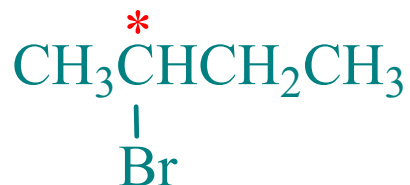
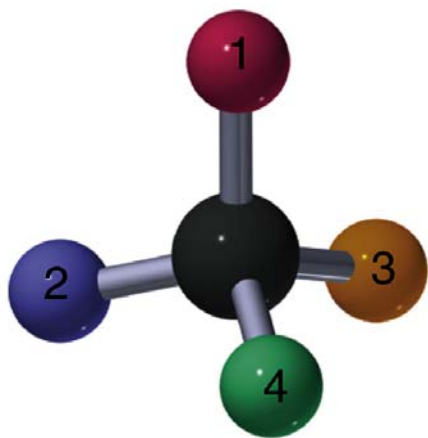
结论：

- A.** 物质分子在结构上具有对称面或对称中心的，就无手性，因而没有旋光性。
 - B.** 物质分子在结构上即无对称面，也无对称中心的，就具有手性，因而有旋光性。
 - C.** 至于对称轴和交替对称轴并不能作为分子是否具有手性的判据。
- 既无对称面也没有对称中心的，一般可判定为手性分子。

7.3 含一个手性碳原子化合物的对映异构

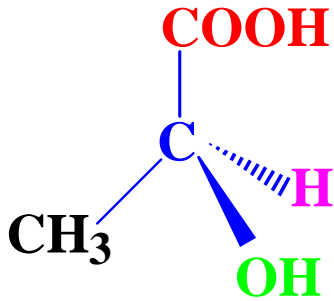
1. 对映异构体 (enantiomers)

手性碳原子 (**chiral carbon atom**) : 和四个不相同的原子或基团相连的碳原子, 用“ * ”标出)



1. 对映异构体 (enantiomers)

含有一个手性碳原子的化合物一定是手性分子。手性分子有一对对映体
具有镜像与实物关系的一对旋光异构体。

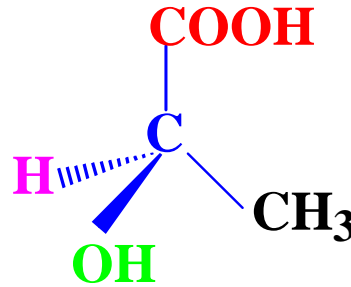


(S)-(+)-乳酸

mp 53°C

$[\alpha]_D = +3.82$

pKa=3.79(25°C)



(R)-(-)-乳酸

mp 53°C

$[\alpha]_D = -3.82$

pKa=3.83(25°C)

外消旋乳酸

(±)-乳酸

mp 18°C

$[\alpha]_D = 0$

pKa=3.86(25°C)

2. 外消旋体

等量的左旋体和右旋体的混合物称为外消旋体，一般用（±或dl）来表示。无旋光性。

外消旋体与对映体的比较（以乳酸为例）：

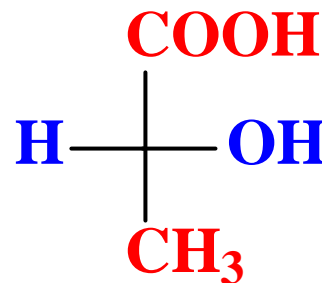
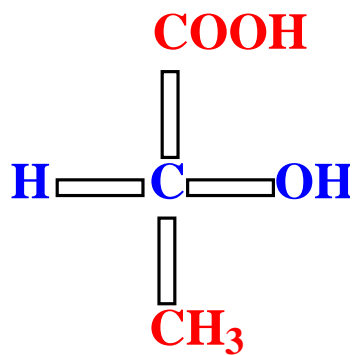
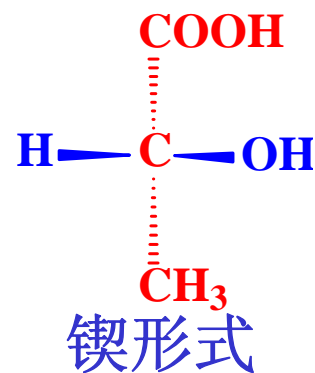
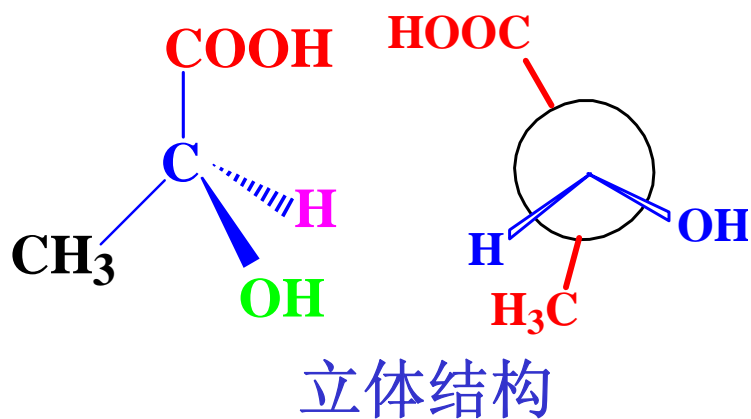
	旋光性	物理性质	化学性质	生理作用
外消旋体	不旋光	mp 18°C	基本相同	各自发挥其左右
对映体	旋光	mp 53°C	基本相同	旋体的生理功能

对映体 (enantiomers)：成对存在，比旋光度数值相同，但旋光方向相反。

外消旋体 (racemic formations)：等量对映体的混合物。可分离成左旋体与右旋体。

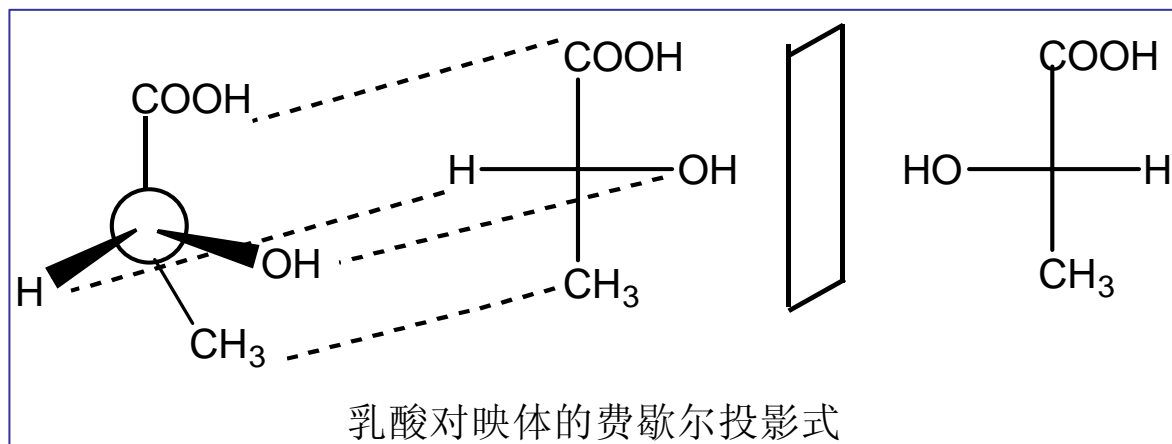
7.4 构型的表示法、构型的确定和构型的标记

7.4.1 构型的表示法



Fischer投影式

7.4.2 Fischer 投影式



上-碳链头端

下-碳链末端

横线-H及取代基

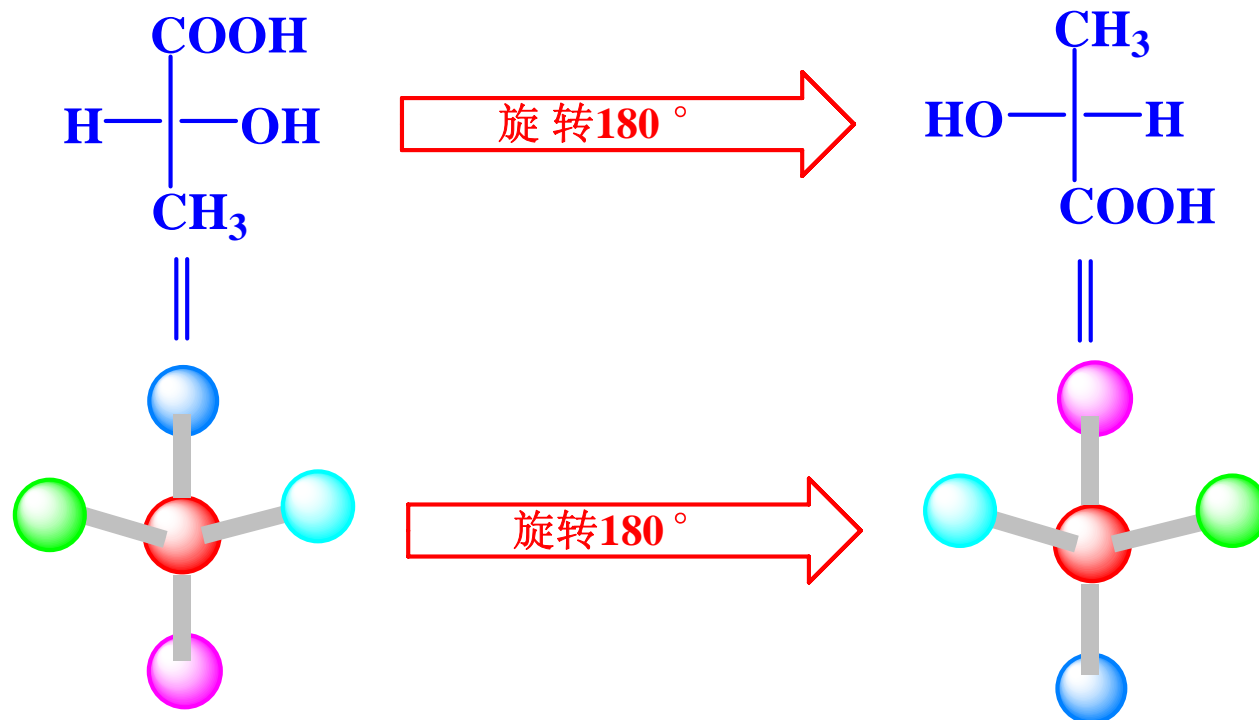
投影原则:

- (1) 横、竖两条直线的交叉点代表手性碳原子，位于纸平面。
- (2) 横线表示与C*相连的两个键指向纸平面的前面，竖线表示指向纸平面的后面。
- (3) 将含有碳原子的基团写在竖线上，编号最小的碳原子写在竖线上端。

Fischer 投影式默认横前竖后

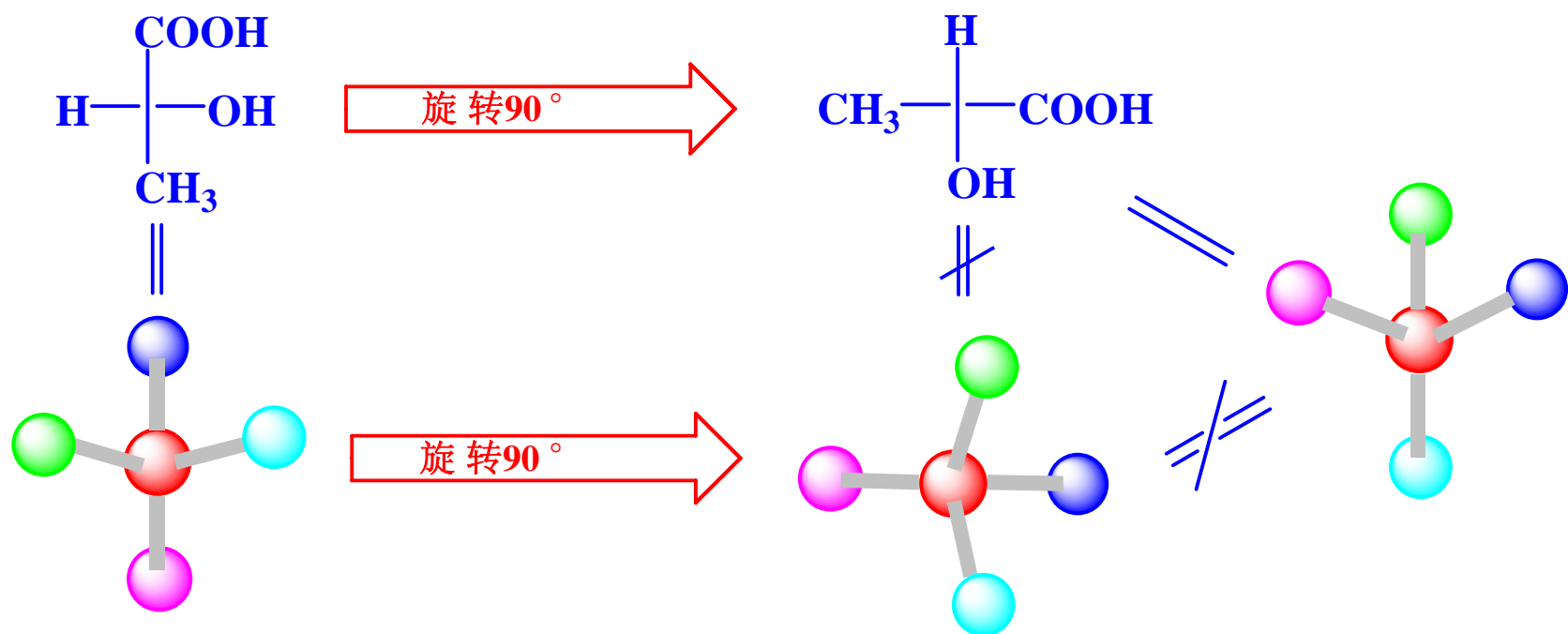
使用Fischer 投影式的注意事项：

(1) 投影式可以在纸面上转动 180° ，构型不变（前后关系）。



使用Fischer 投影式的注意事项:

(2) 投影式不能离开纸平面翻转 180° ；也不能在纸平面上旋转 90° 或 270° ，否则构型改变。

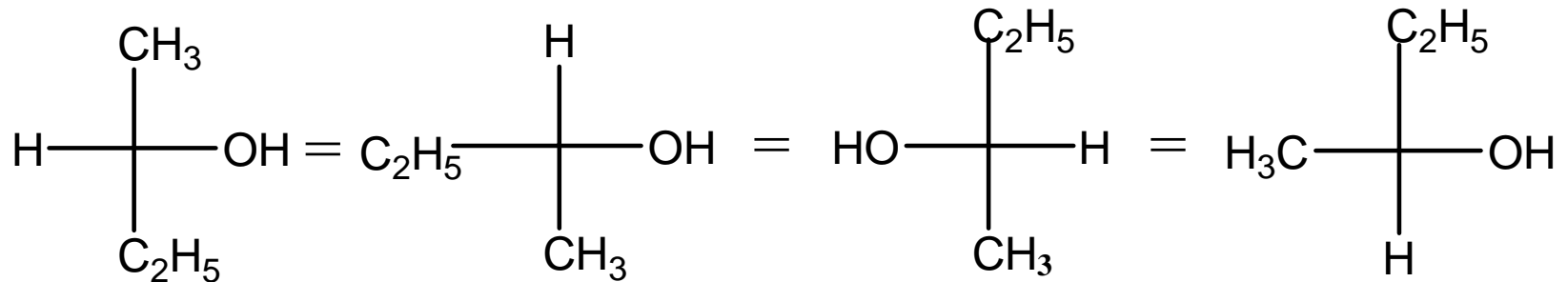


判断不同投影式是否同一构型的方法：

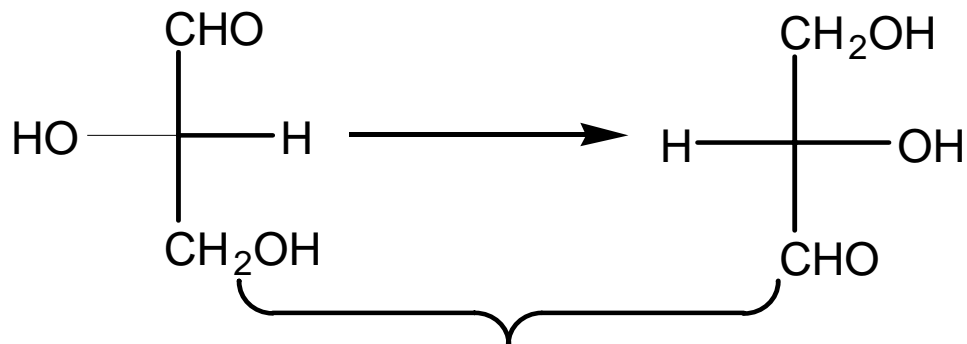
(1) 将投影式在纸平面上旋转180°，仍为原构型。



(2) 任意固定一个基团不动，依次顺时针或反时针调换另三个基团的位置，不会改变原构型。



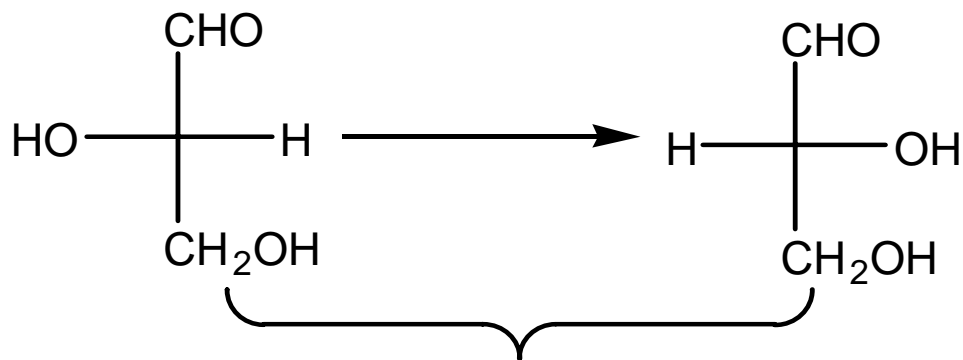
(3) 对调任意两个基团的位置，对调偶数次构型不变，对调奇数次则为原构型的对映体。例如：



OH与H对调一次

CHO与CH₂OH对调一次

同一构型



OH与H对调一次

对映体

7.4.2 构型的确定

绝对构型与相对构型

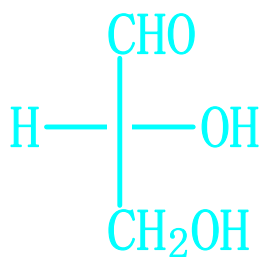
绝对构型——一种手征性的化合物的实际的三维结构（**R/S**法）

绝对构型的测定：

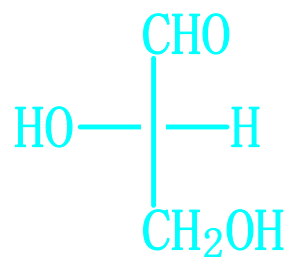
(1) X-射线单晶衍射(1950年)

(2) 化学关联法

相对构型——相对于另外的化合物的构型（**D - L**标记法）



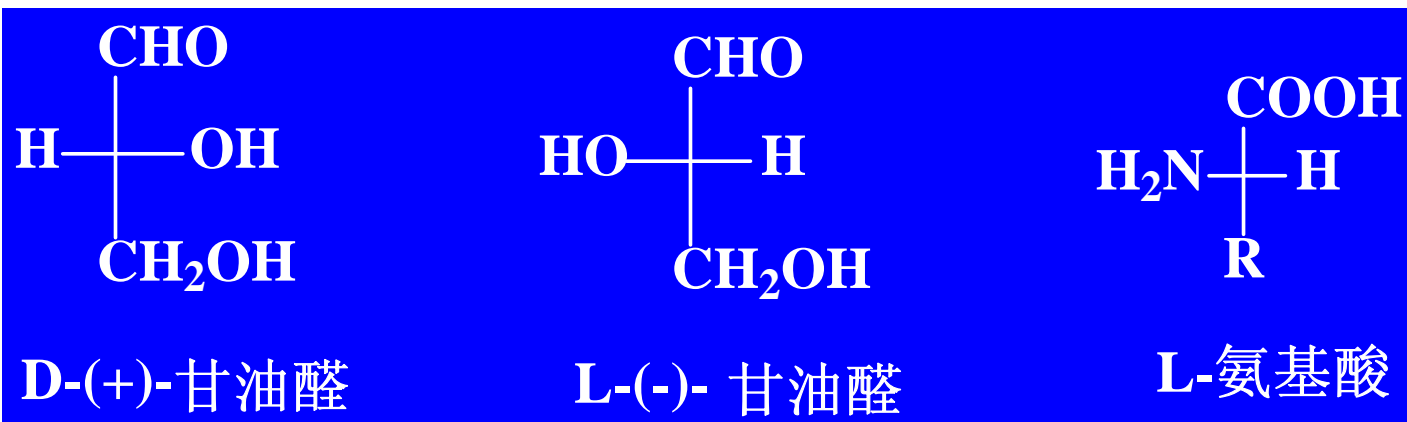
D-(+)-甘油醛



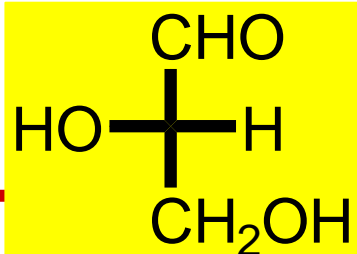
L-(-)-甘油醛

7.4.3 构型标记法:

1. D - L标记法

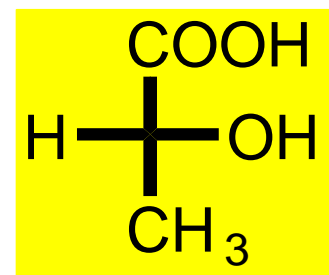
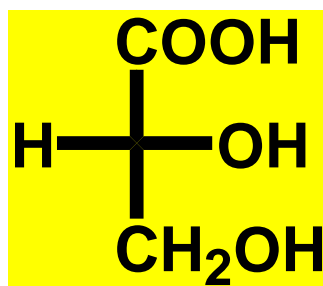
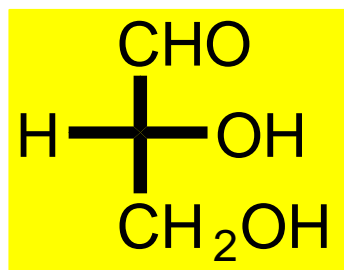


D-L 与 (+), (-) 没有必然的联系



以甘油醛这种人为的构型为标准（规定），再确定其他化合物的相对构型——关联比较法。

L-(-)-甘油醛



D-(+)-甘油醛

D-(-)-甘油酸

D-(-)-乳酸

绝对构型

能真实代表某一光活性化合物的构型 (*R*、*S*)

相对构型

与假定的*D*、*L*甘油醛相关联而确定的构型。

2. R/S标记法

1970年国际上根据IUPAC的建议，构型的命名采用R、S法，这种命名法根据化合物的实际构型或投影式就可命名。

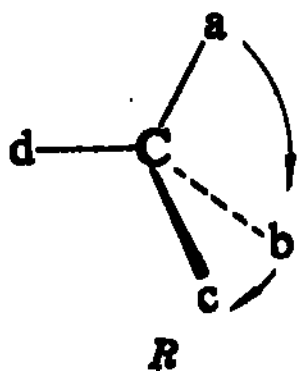
R/S命名规则：

1. 按次序规则将手性碳原子上的四个基团排序。
2. 把排序最小的基团放在离观察者眼睛最远的位置，
3. 观察其余三个基团由大→中→小的顺序，若是顺时针方向，则其构型为R（R是拉丁文Rectus的字头，是右的意思），若是反时针方向，则构型为S（Sinister，左的意思）。

(+) 和 (-) 并不对应于 (R) 和 (S)

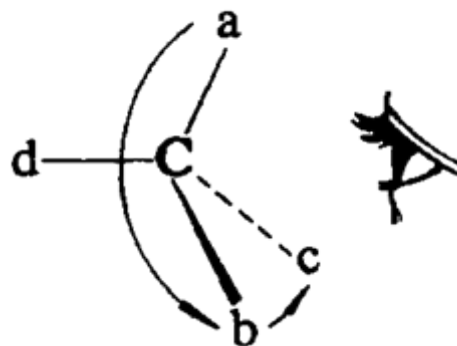
2. R / S标记法

基团次序为：a>b>c>d



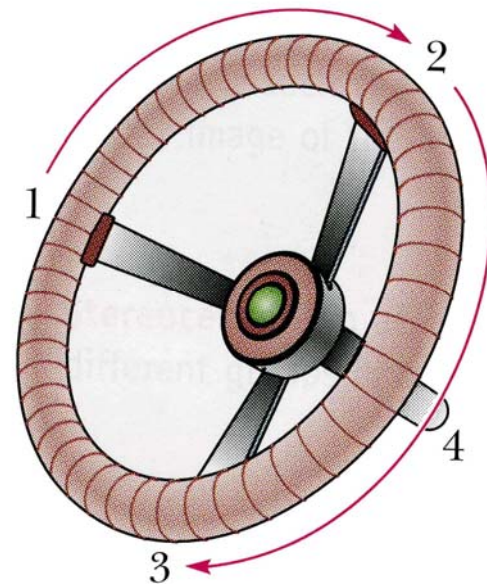
R

顺时针

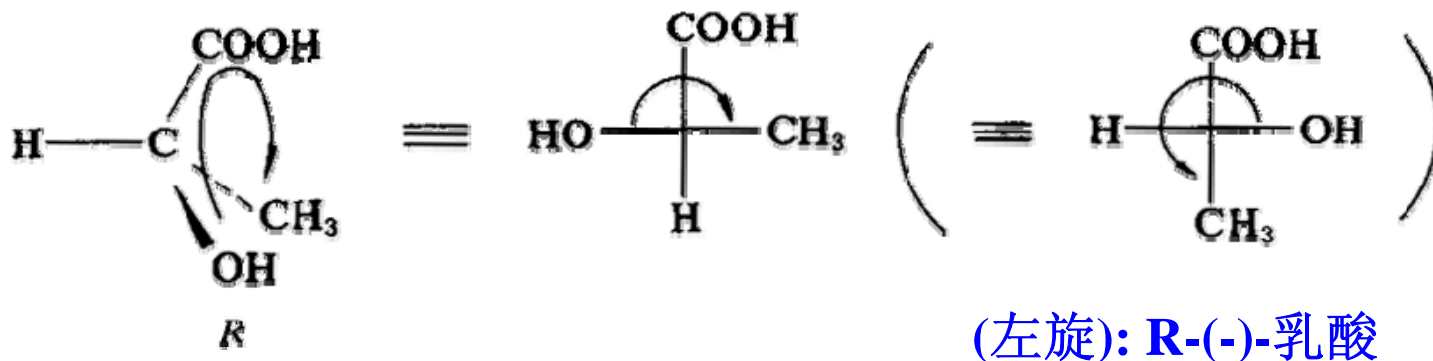
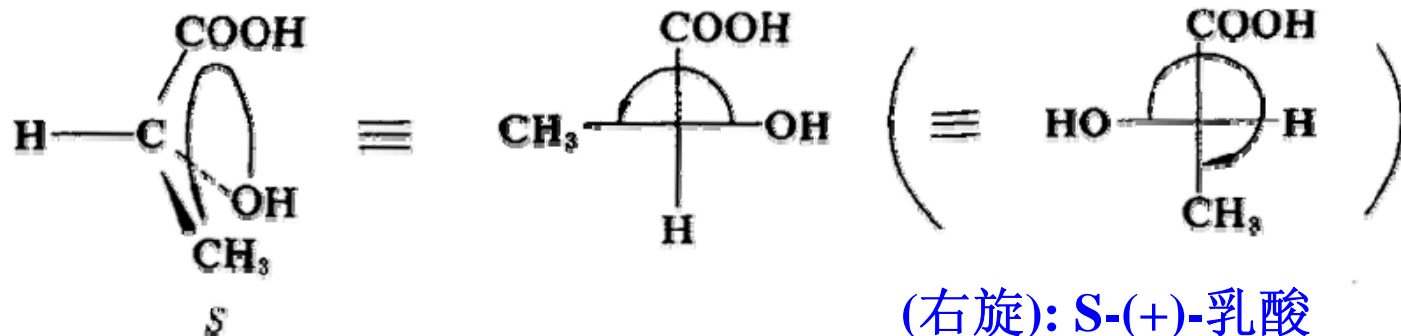


S

反时针

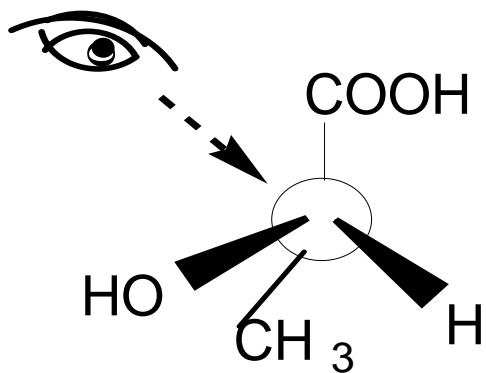
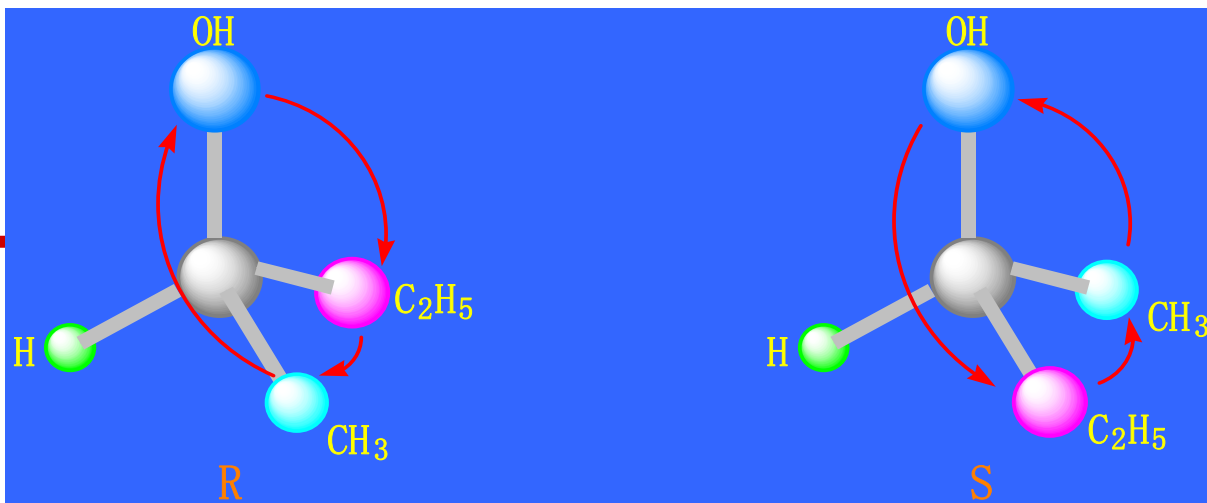


乳酸手性碳原子的四个基团排队： $\text{OH} > \text{COOH} > \text{CH}_3 > \text{H}$
 因此乳酸的两种构型可分别如下识别和标记：



R/S只表示构型，而不表示旋光方向。
 旋光方向以“+” (右旋)、“-” (左旋)表示。

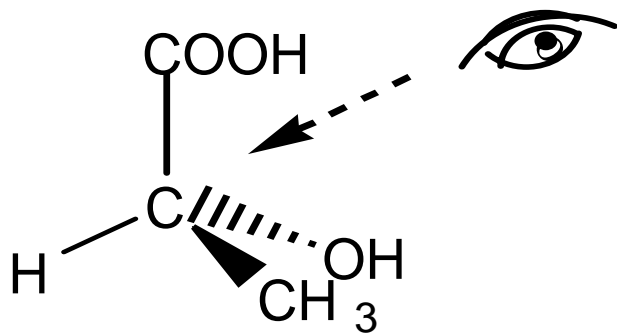
三维结构



按次序规则

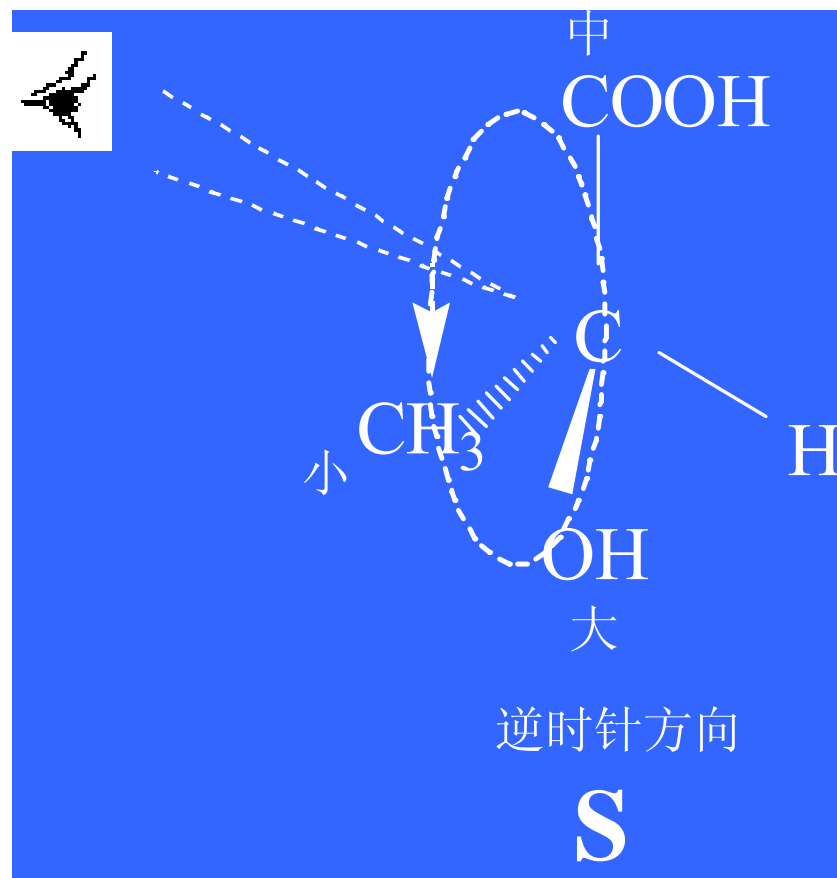
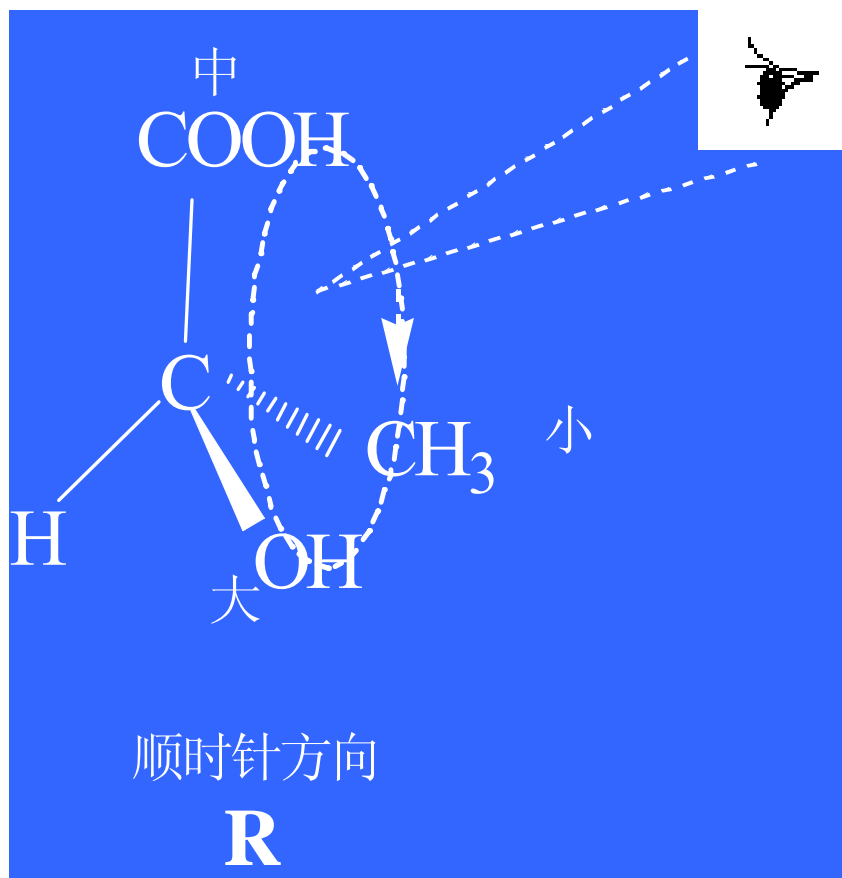


↻ 反时针排列 S型

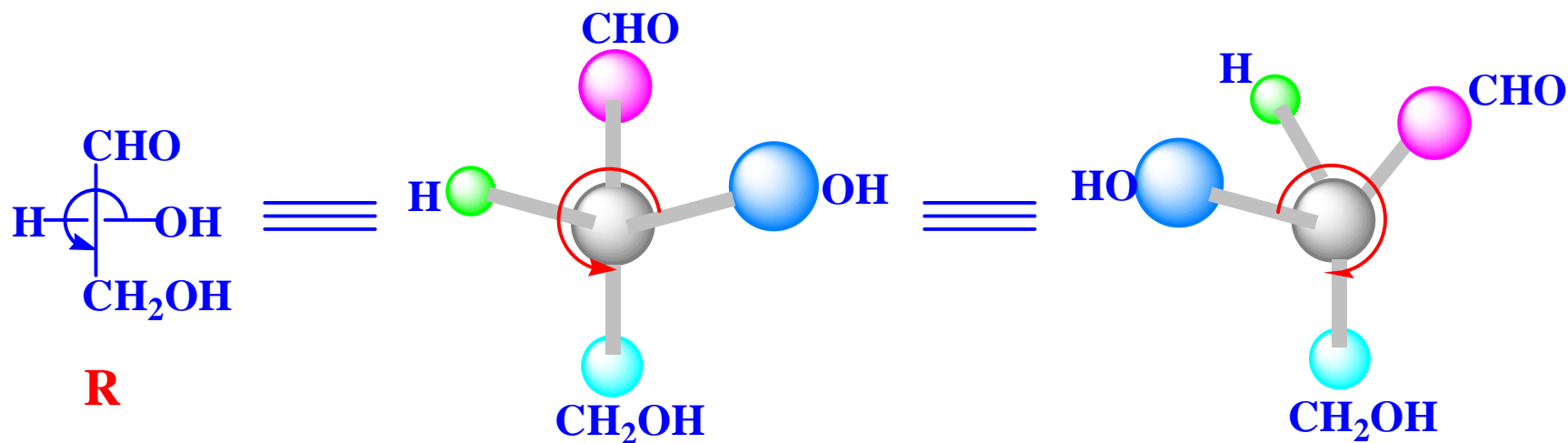


↻ 反时针排列 S型

三维结构

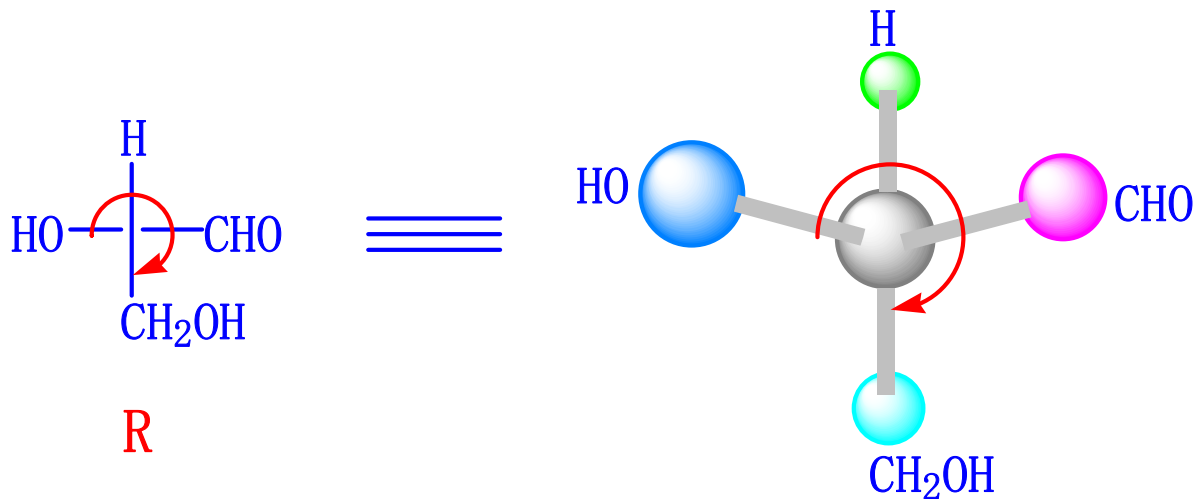


Fischer 投影式



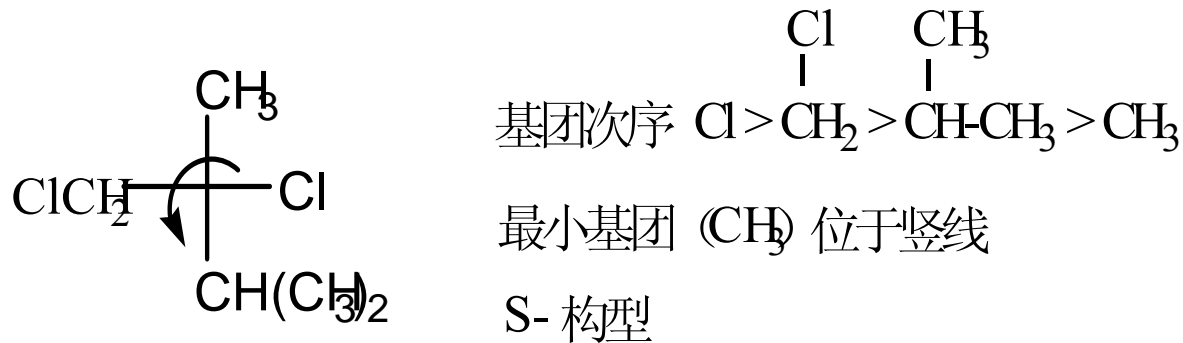
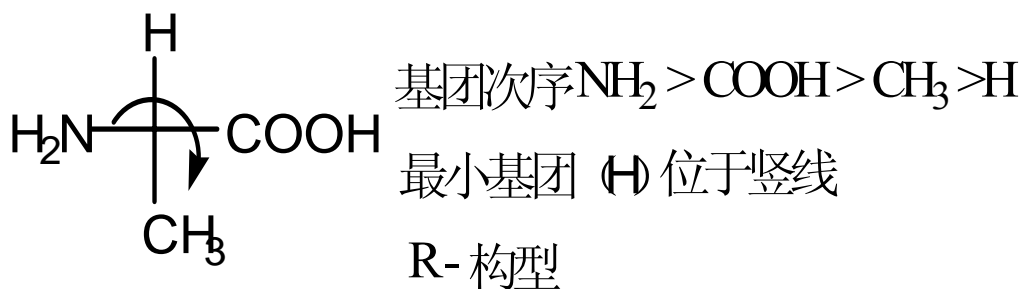
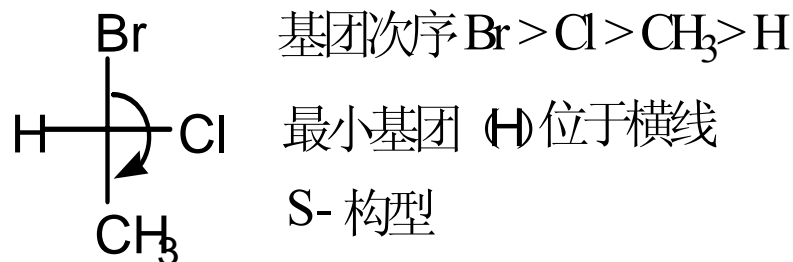
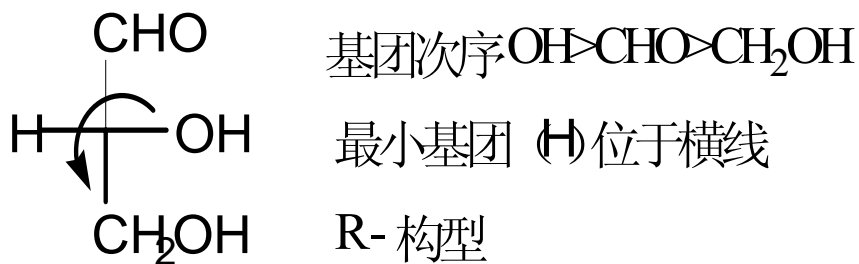
结论：当最小基团处于**横键**位置时，其余三个基团从大到小的顺序若为**逆时针**，其构型为 **R**；反之，构型为 **S**。

Fischer 投影式



结论：当最小基团处于竖键位置时，其余三个基团从大到小的顺序若为顺时针，其构型为 **R**；反之，构型为 **S**。

实例:



次序规则

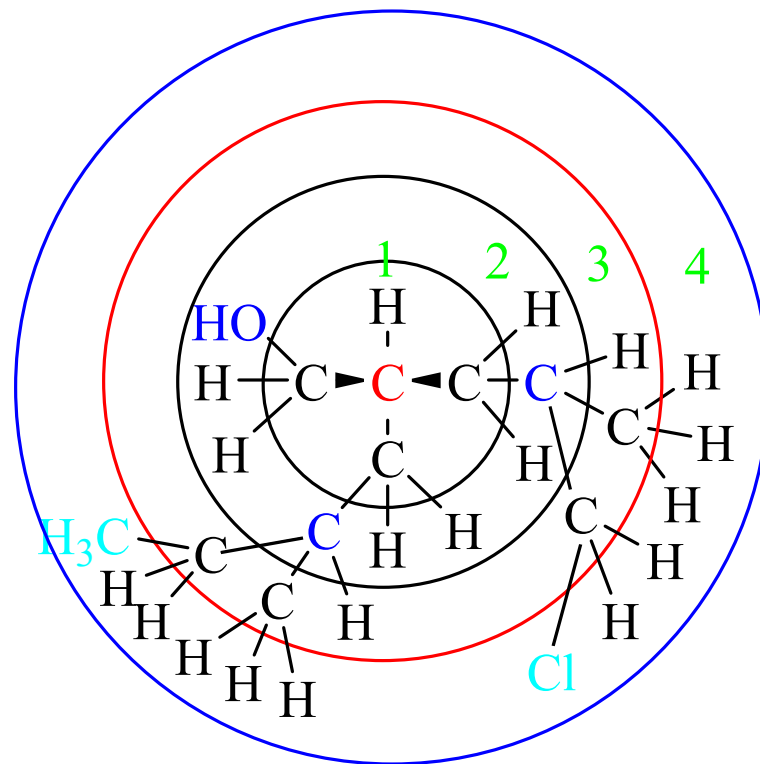
(1) 原子序数大小规则 — 序数大的原子优先

(2) 同位素规则 — 原子量大优先

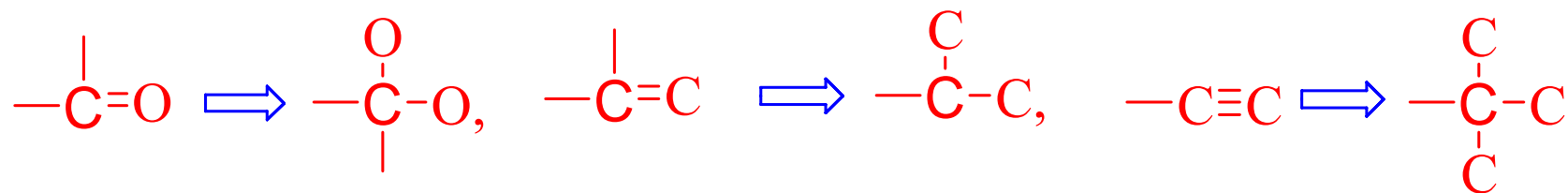
I > Br > Cl > S > P > Si > F > O > N > ¹³C > ¹²C > ³H > ²H > ¹H

(3) 外推规则 — 层层外推，先比较最大的

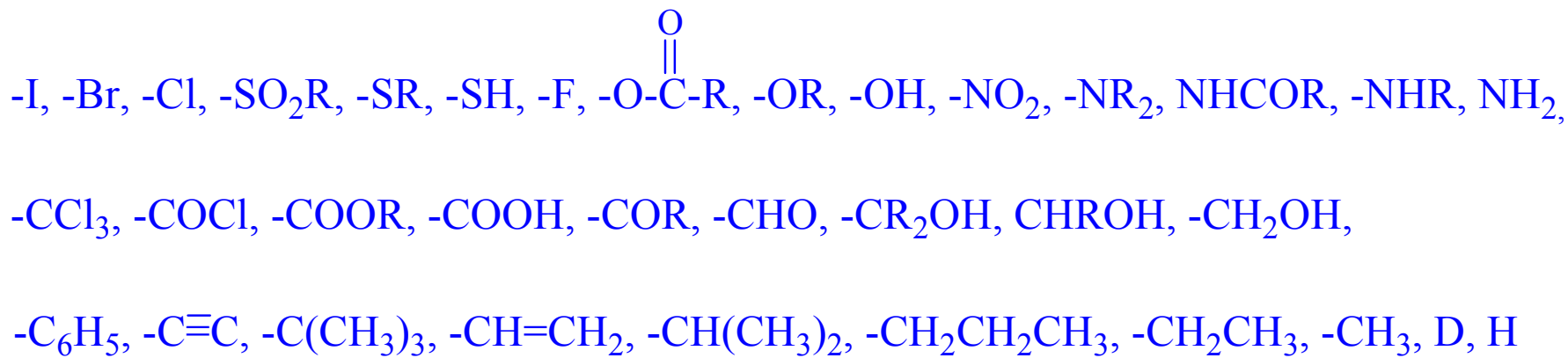
**CH₂OH >
CH₂CH(CH₃)CH₂Cl >
CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃ > H**



(4) 相当规则 — 重键看作多个单键



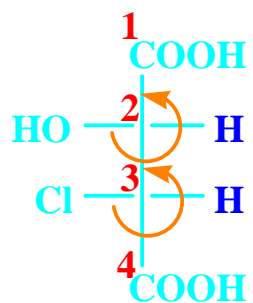
一般原子或原子团排列顺序（由高到低）



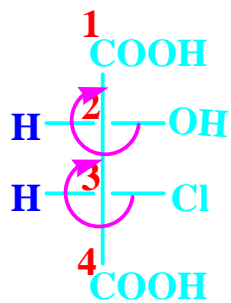
7.5 含两个手性碳原子化合物的对映异构

7.5.1 含两个不同手性碳原子化合物的对映异构

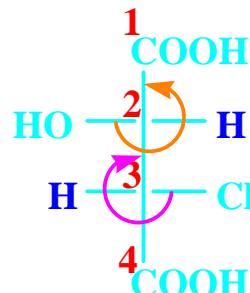
含两个以上C*化合物的构型或投影式，也用同样方法对每一个C*进行R、S标记，然后注明各标记的是哪一个手性碳原子。



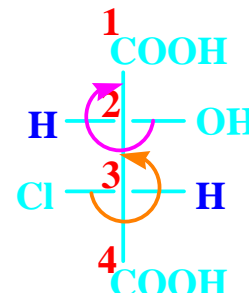
(2R,3R)



(2S,3S)

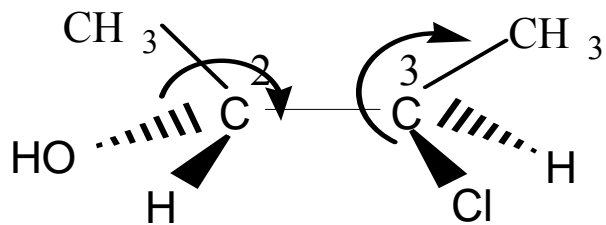


(2R,3S)



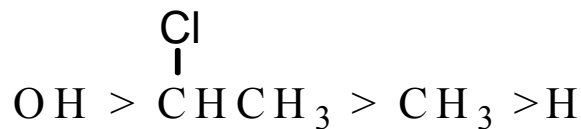
(2S,3R)



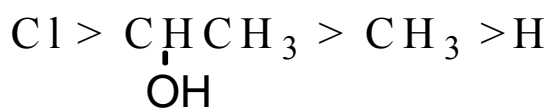


基团次序

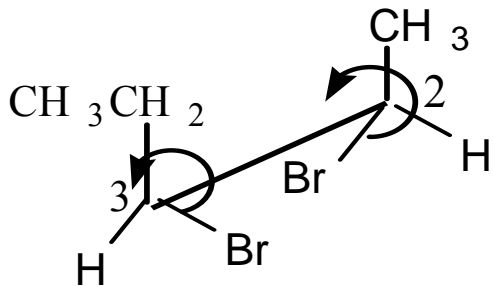
C_2^*



C_3^*

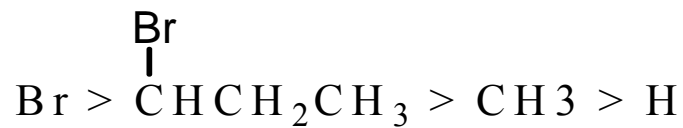


(2R,3R) 3-氯-2-丁醇

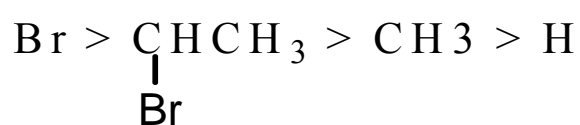


基团次序

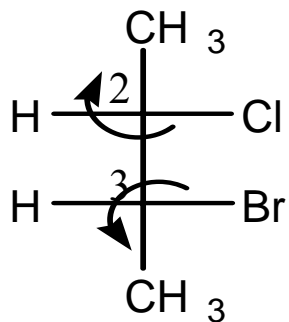
C_2^*



C_3^*

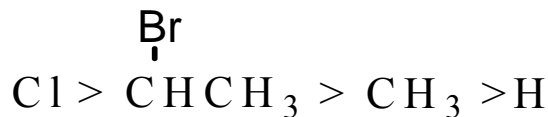


(2S,3S) 2, 3-二溴戊烷

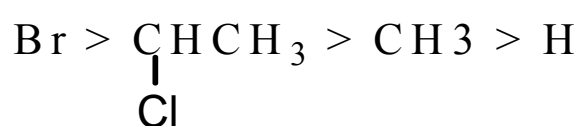


基团次序

C_2^*



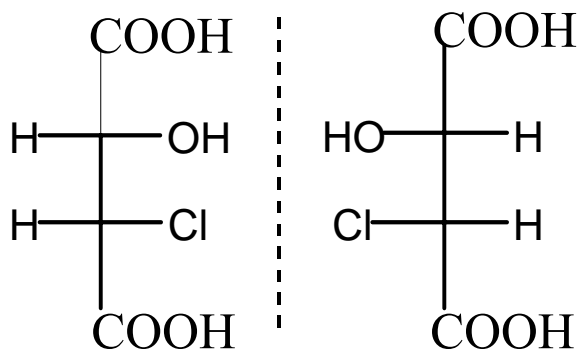
C_3^*



(2S,3R) 2-氯-3-溴丁烷

氯代苹果酸

对映关系: (1)与(2); (3)与(4)
 非对映关系: (1)与(3)、(1)与(4)、(2)与(3)、(2)与(4)

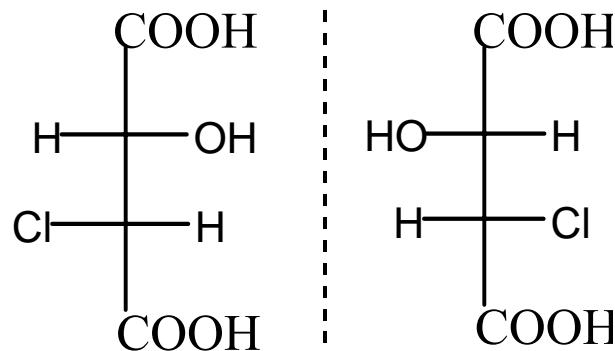


(1) 对映体 (2)

m.p 173°C 173°C

$[\alpha]_D^{20}$ -7.1° +7.1°

(±) 外消旋体 m.p 145°C



(3) 对映体 (4)

167°C 167°C

-9.3° +9.3°

外消旋体 m.p 157°C

非对映体

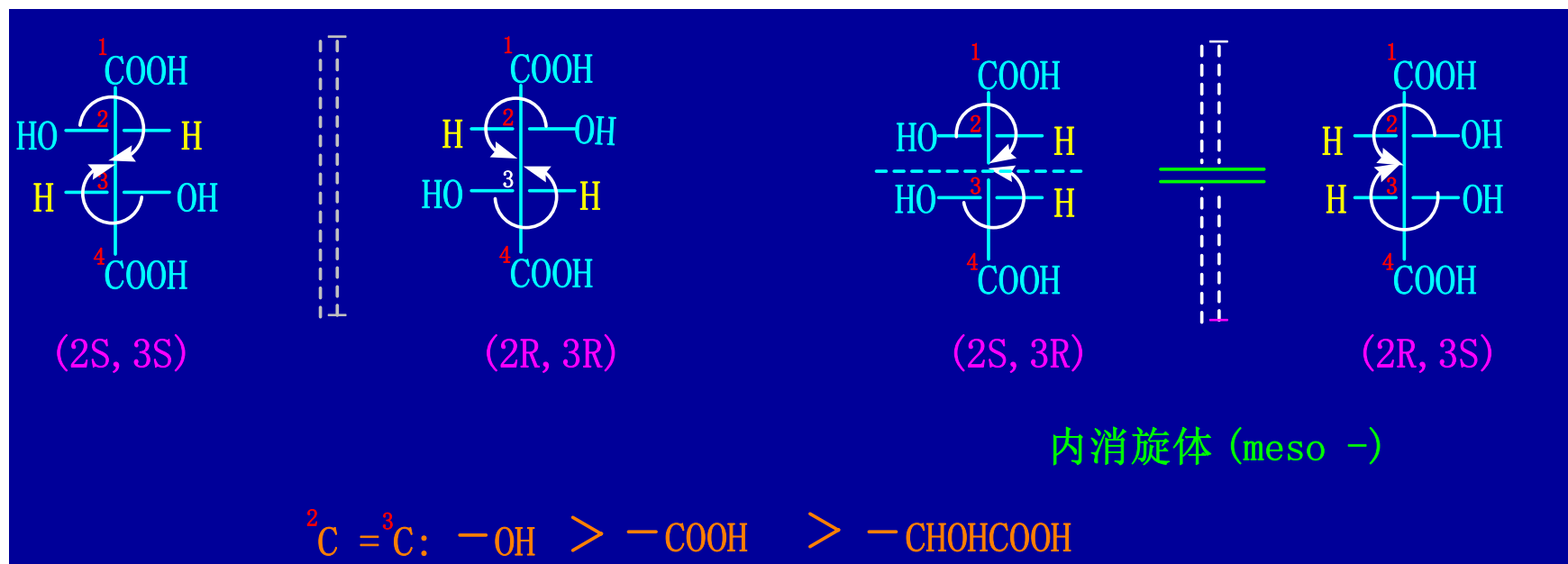
7.5.1 含两个不同手性碳原子化合物的对映异构

非对映体：不呈物体与镜象关系的立体异构体叫做非对映体。分子中有两个以上手性中心时，就有非对映异构现象。

非对映异构体的特征：

- (1) 物理性质不同（熔点、沸点、溶解度等）。
- (2) 比旋光度不同。
- (3) 旋光方向可能相同也可能不同。
- (4) 化学性质相似，但反应速度有差异。

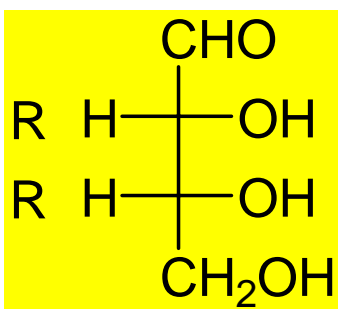
7.5.2 含两个相同手性碳原子化合物的对映异构



内消旋体 (meso): 虽然含有手性碳原子, 但却不是手性分子, 因而也没有旋光性的化合物。

分子内部形成对映两半的化合物。(有平面对称因数)。

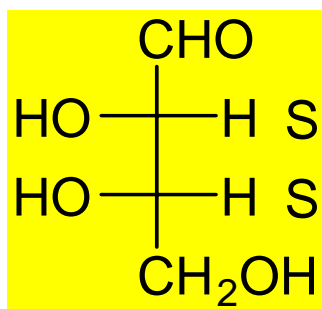
HOCH₂-CH(OH)-CH(OH)-CHO (2,3,4-三羟基丁醛)



(i)

(2*R*, 3*R*)-(-)

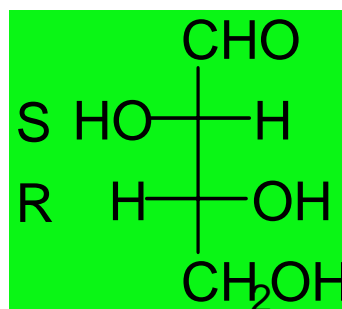
-赤藓糖



(ii)

(2*S*, 3*S*)-(+)

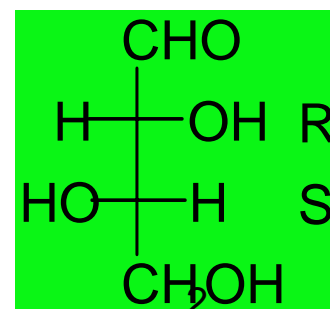
-赤藓糖



(iii)

(2*S*, 3*R*)-(+)

-苏阿糖



(iv)

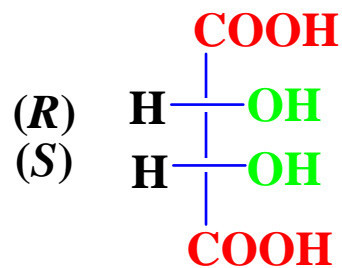
(2*R*, 3*S*)-(-)

-苏阿糖

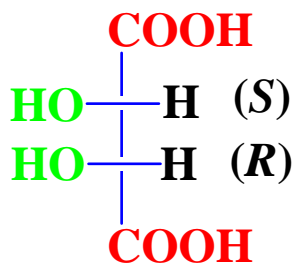
(i) (ii) 对映体, (iii) (iv) 对映体。

(i) (iii), (i) (iv), (ii) (iii), (ii) (iv) 为非对映体。

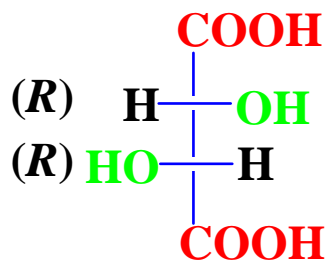
酒石酸的构型分析



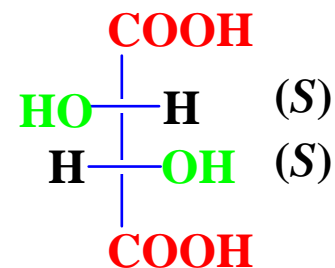
(I)



(I)



(2) (+)-酒石酸



(3) (-)-酒石酸

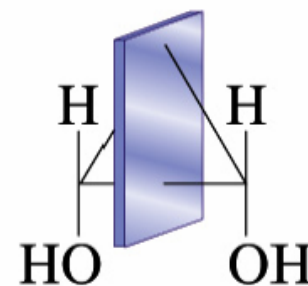
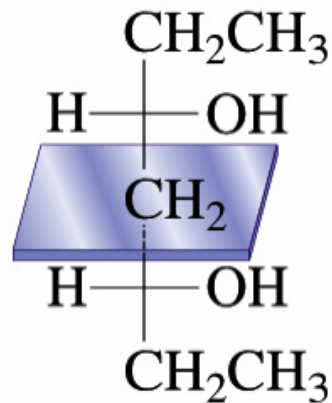
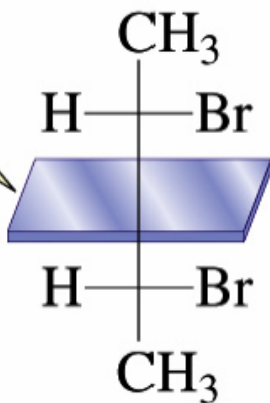
	mp	$[\alpha]_D$ (水)	溶解度(g/100ml)	pK_{a1}	pK_a
(+)-酒石酸	170°C	+12.0	139	2.98	4.23
(-)-酒石酸	170°C	-12.0	139	2.98	4.23
(±)-酒石酸 (dl)	206°C	0	20.6	2.96	4.24
meso-酒石酸	140°C	0	125	3.11	4.80

内消旋体：分子内含有平面对称性因素的没有旋光性的立体异构体称为内消旋体。是非手性分子。

内消旋体 (meso compound)

— an achiral compound with chirality centers

plane of symmetry

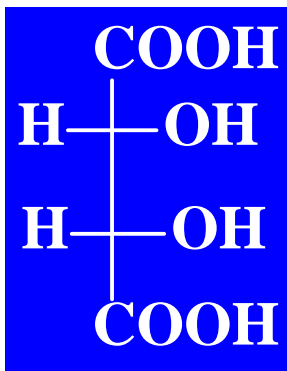


meso compounds

化合物的旋光性与熔点、沸点一样，是许多分子所组成的集体性质。

只要分子中任何一种构象有对称面或对称中心，其他有手性的构象都会成对地出现。由于有手性的构象对旋光的影响相互抵消，所以分子没有旋光性。

具有两个手性中心的内消旋结构一定是 (RS) 构型。



内消旋体无旋光性（两个相同取代、构型相反的手性碳原子，处于同一分子中，旋光性抵消）。

R, S

外消旋体与内消旋体的共同之处是：二者均无旋光性，但本质不同。

外消旋体：是混合物，可拆分出一对对映体。

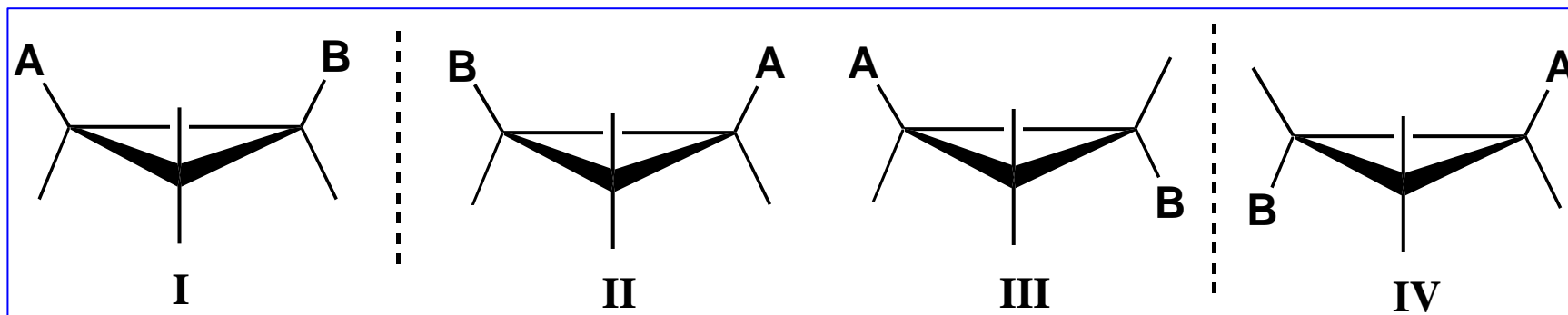
内消旋体：是化合物，不能拆分。

有内消旋体时旋光异构体的计算

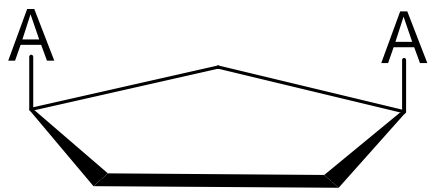
研究表明：一个含有 n 个不对称碳原子的直链化合物，如果它有可能出现内消旋型的旋光异构体，那么它的旋光异构体的数目将少于 2^n 个。如果 n 为偶数，将可能存在 2^{n-1} 个旋光异构体和 $n/2$ 个内消旋型的异构体。如果 n 为奇数，则可以存在总共个 2^{n-1} 立体异构体，其中 $(n-1)/2$ 个为内消旋型异构体。

7.6 环状化合物的对映异构

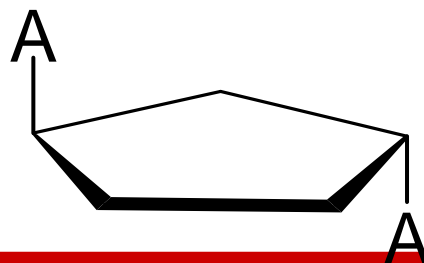
7.6.1 奇数环的情况



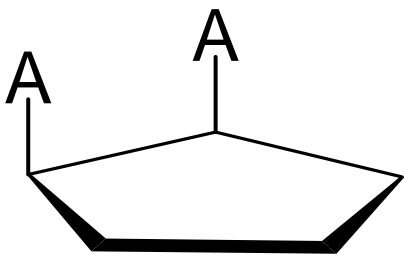
- ☞ **I-IV**四个化合物中各有两个手性碳
- ☞ 当**A、B**相同时，**I**和**II**为内消旋体
- ☞ 当**A、B**不同时，**I**和**II**为对映异构体
- ☞ 对于**III**和**IV**，则无论**A、B**是否相同，**III**和**IV**均为一对对映异构体



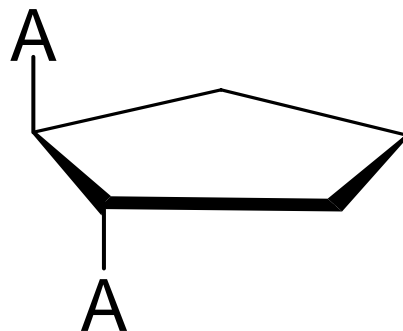
无旋光（对称面）



有旋光



无旋光（对称面）

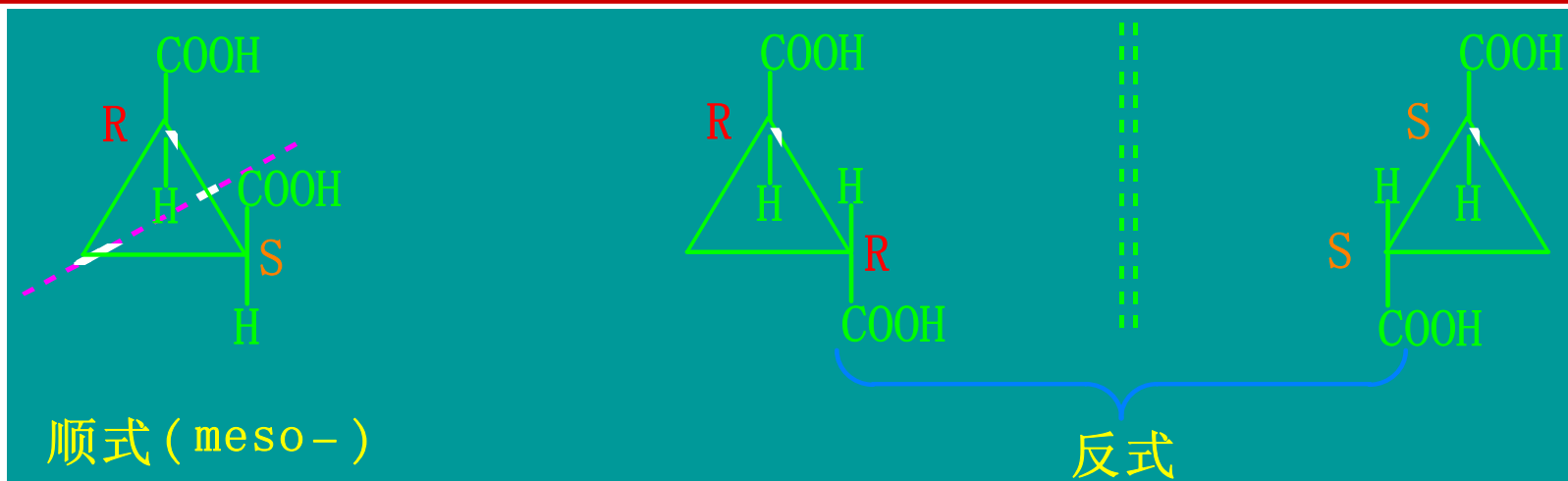


有旋光

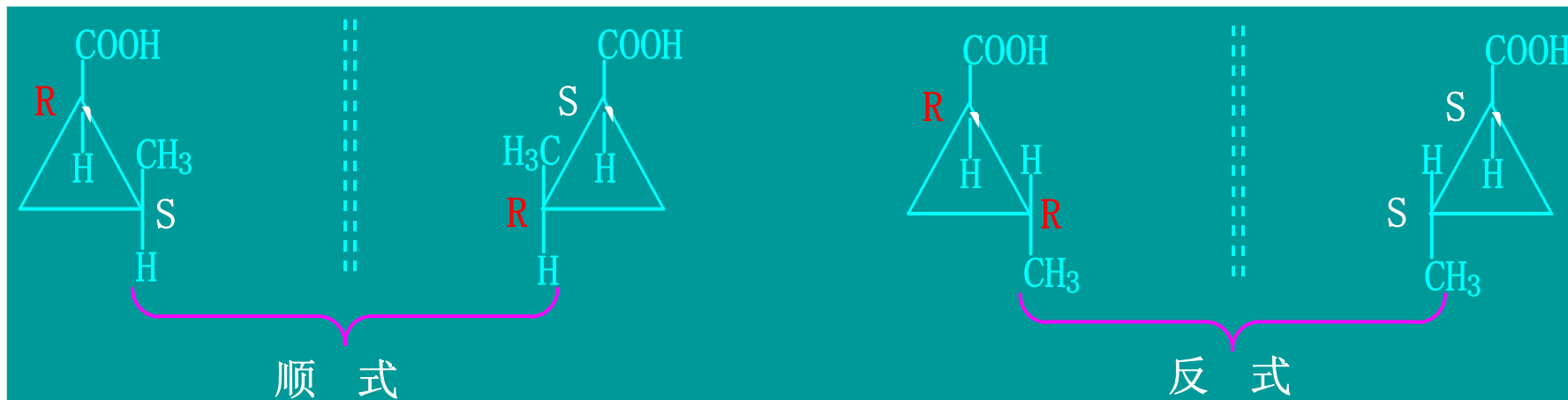
实验证明：单环化合物有否旋光性可以通过其平面式的对称性来判别，凡是有对称中心和对称平面的单环化合物无旋光性，反之则有旋光性。

三元环

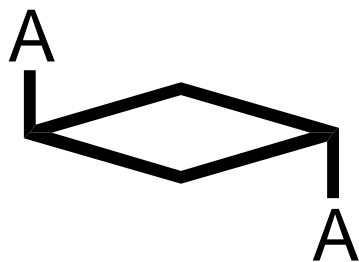
1. A-A型二取代：有三个异构体



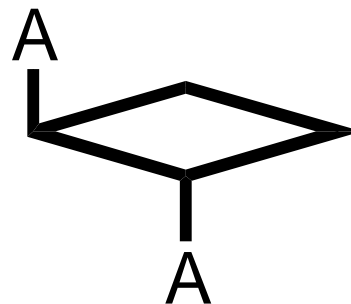
2. A-B型二取代：有 $2^2 = 4$ 个异构体，两对对映体



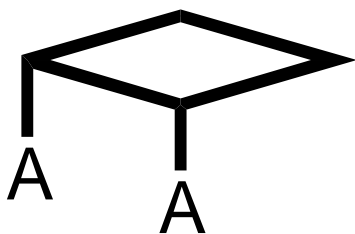
7.6.2 偶数环的情况



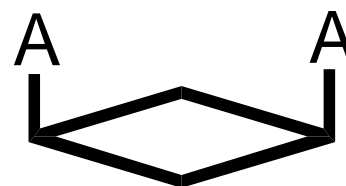
无旋光 (对称中心)



有旋光

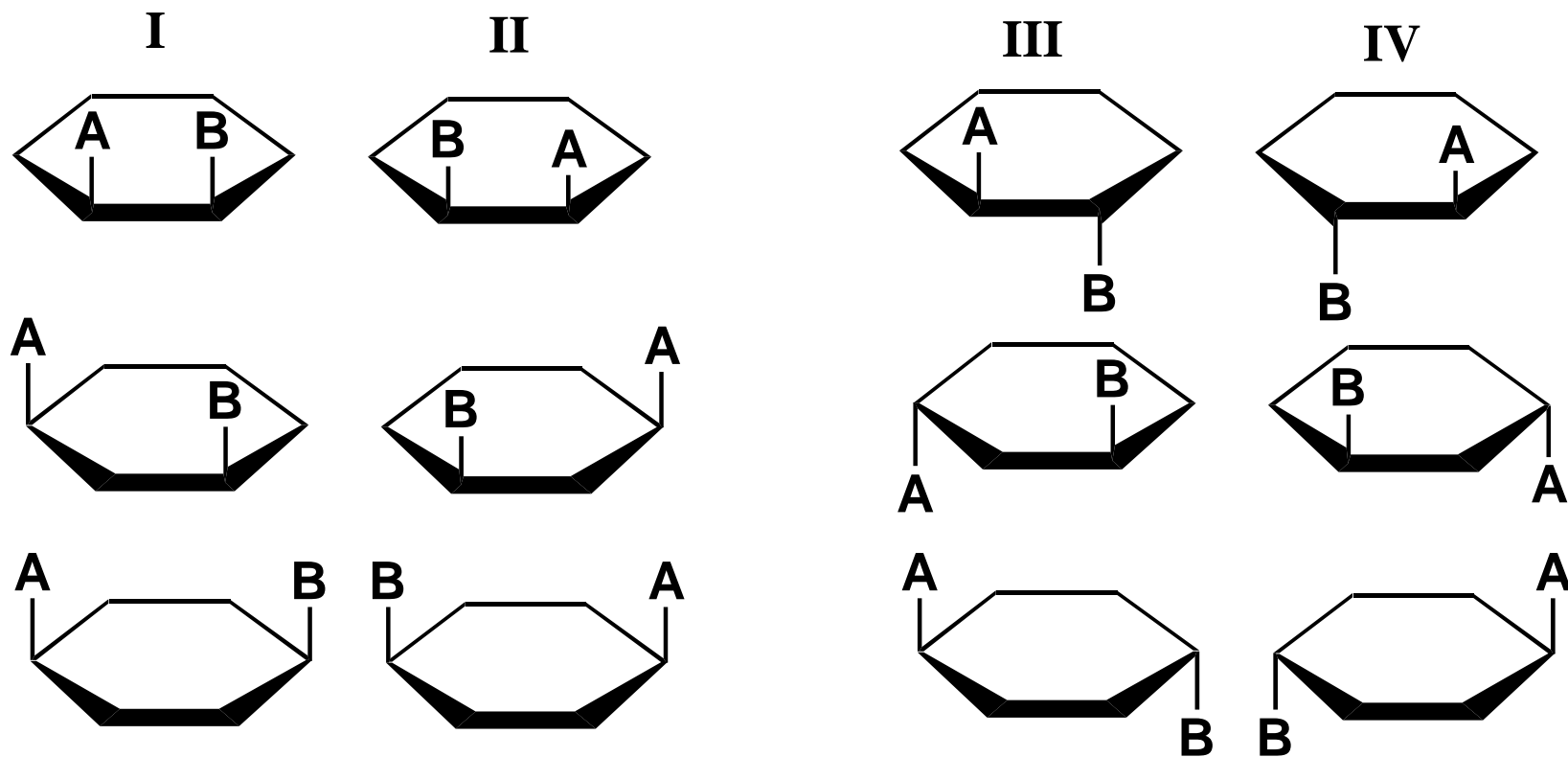


无旋光 (对称面)



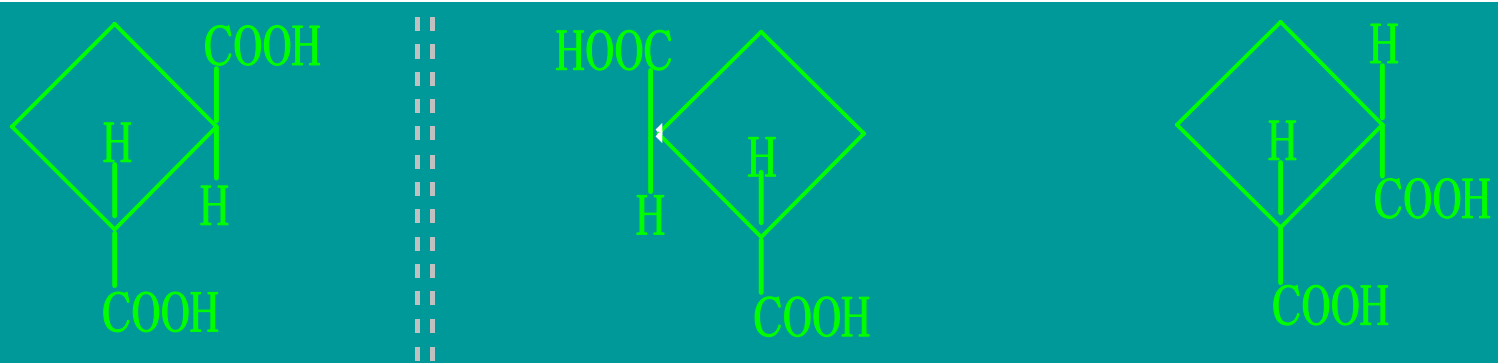
无旋光 (对称面)

7.6.2 偶数环的情况



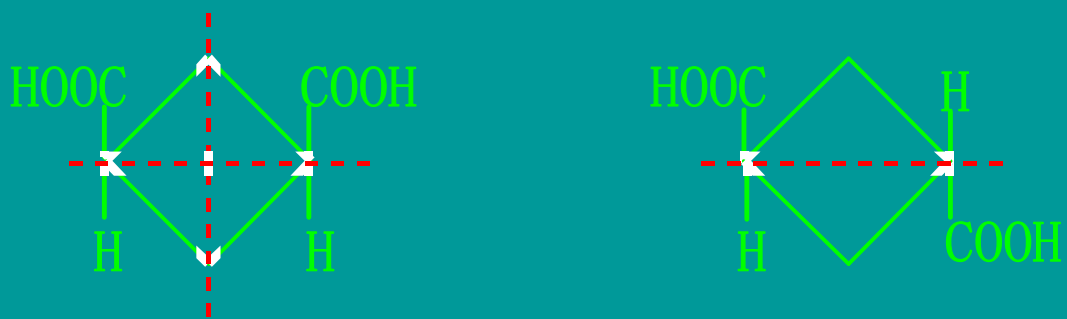
思考：A = B 和 A ≠ B 两种情况有何不同？

四元环



反式

顺式(meso-)

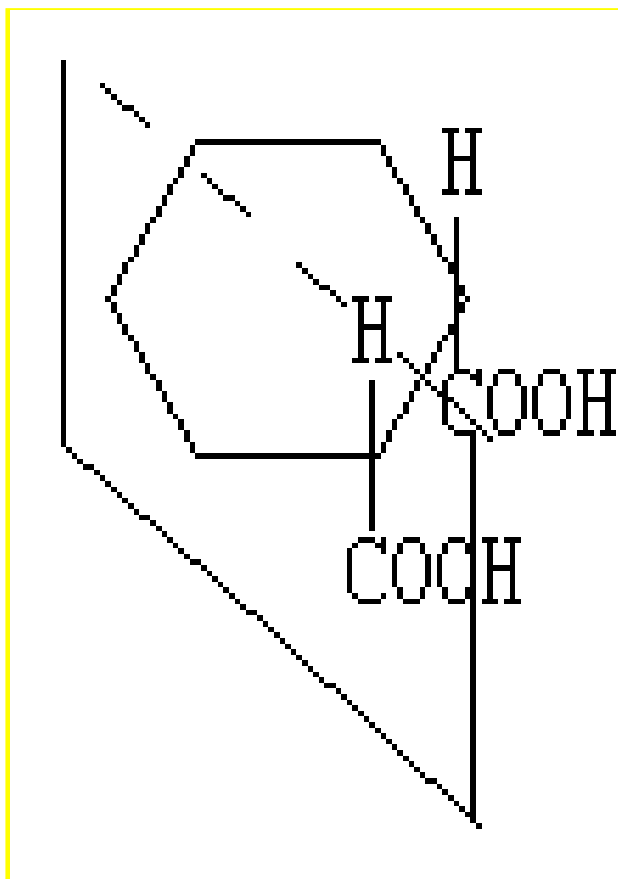


顺式

反式

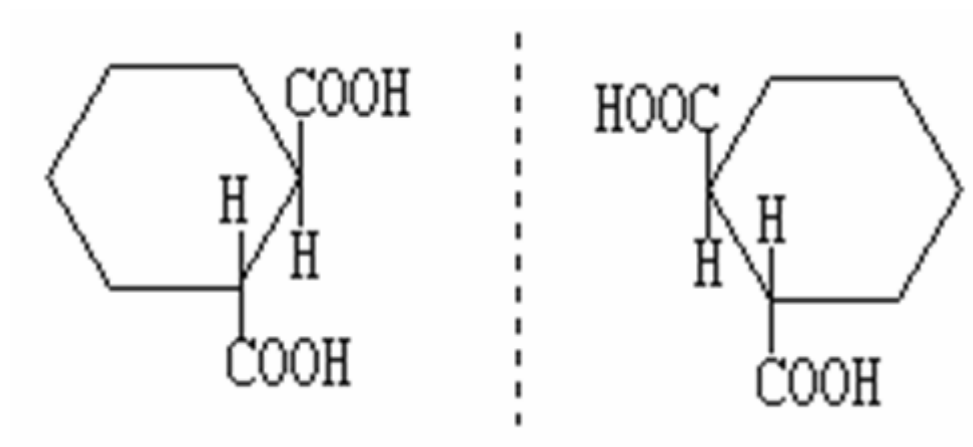
非手性分子, 只存在顺反异构体
不能称为内消旋体

如：顺式1,2-环己二甲酸



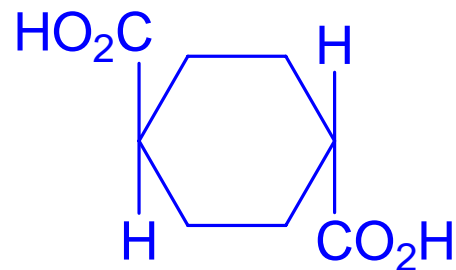
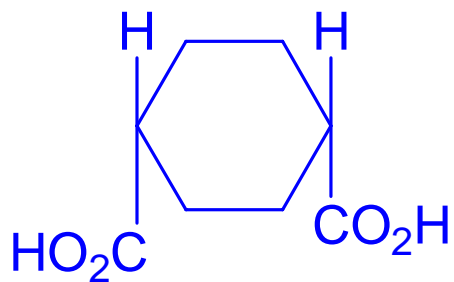
存在一对称面，
相当于内消旋体，
因此不具旋光性。

反式1,2-环己二甲酸



不存在对称面，与其镜像不能重叠，
有一对映体，为手性分子，有旋光性。

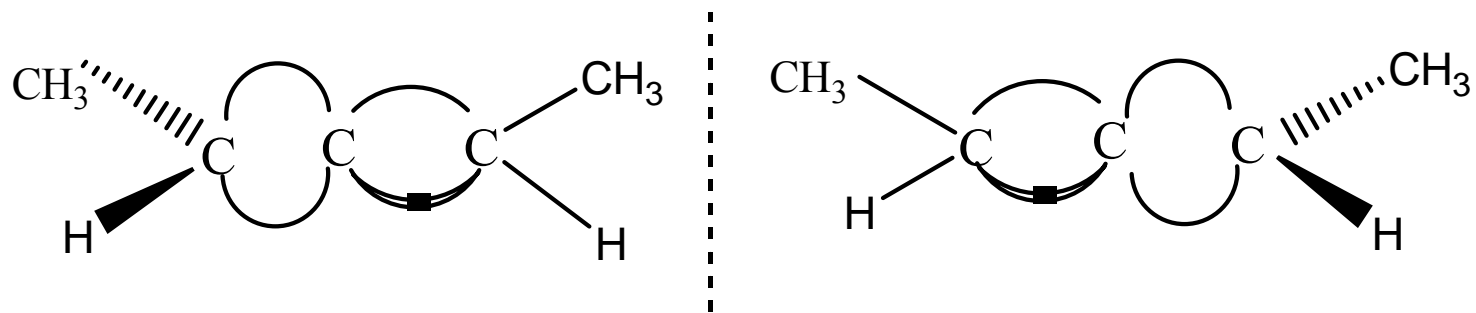
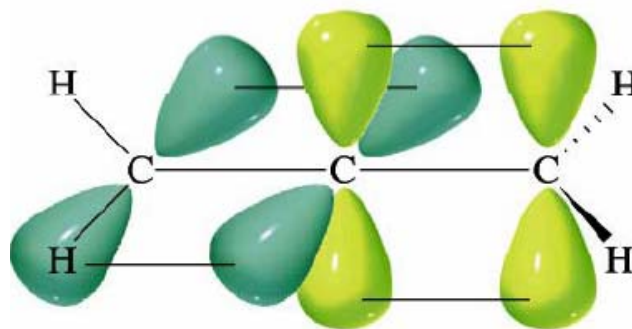
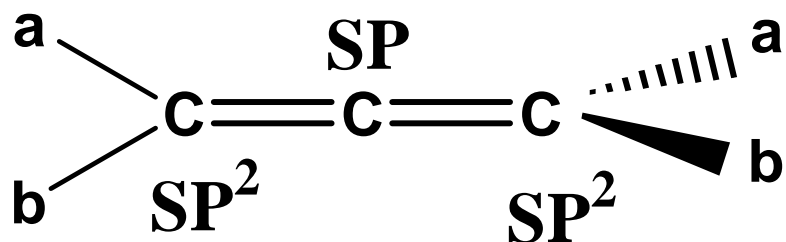
顺式和反式1,4-环己二甲酸



都有对称面，所以都没有对映异构体。

7.7 不含手性碳原子化合物的对映异构

7.7.1 丙二烯型化合物

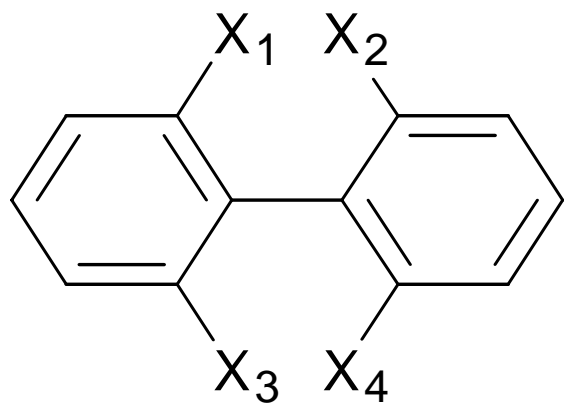


实例： a =苯基， b =萘基，1935年拆分。

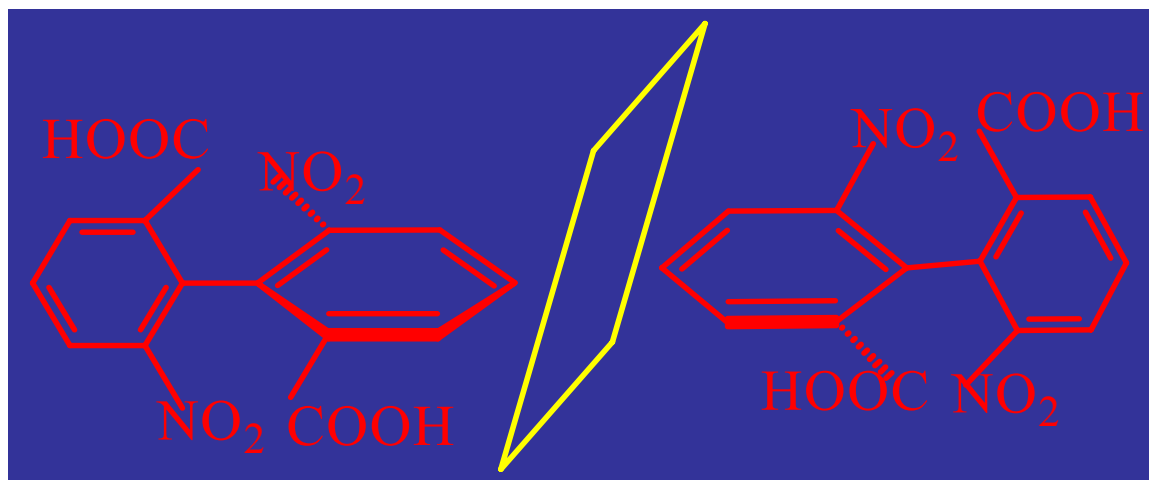
Vont Hoff (荷兰) Bel (法)

(1901年诺贝尔奖)

7.7.2 联苯型化合物

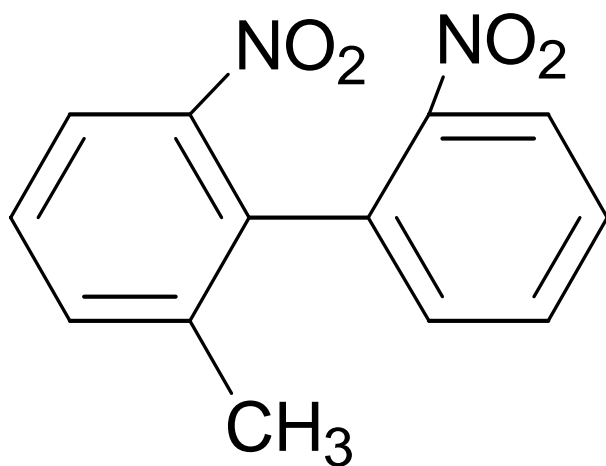


C原子与X₁（或X₃）的中心距离和C原子与X₂（或X₄）的中心距离之和超过290pm，那么在室温（25°C）以下，这个化合物就有可能拆分成旋光异构体。



6,6'-二硝基-2,2'-二羧基联苯

7.7.2 联苯型化合物



C-NO₂ 与 C-NO₂ 384pm

C-NO₂ 与 C-CH₃ 365pm

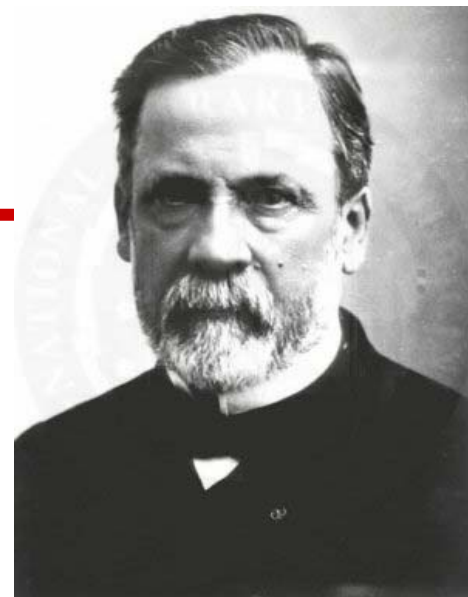
由于位阻太大引起的旋光异构体称为位阻异构体。

7.8 外消旋体的拆分

将外消旋体分为右旋体和左旋体的过程称为外消旋体的拆分。对合成的外消旋体不能通过普通的物理或化学方法将它分为两个对映体。因为对映体的理化性质完全相同。

1. 机械分离法
2. 色谱分离法
3. 化学析解法—形成和分离非对映体异构体的析解法
4. 微生物或酶作用下的析解

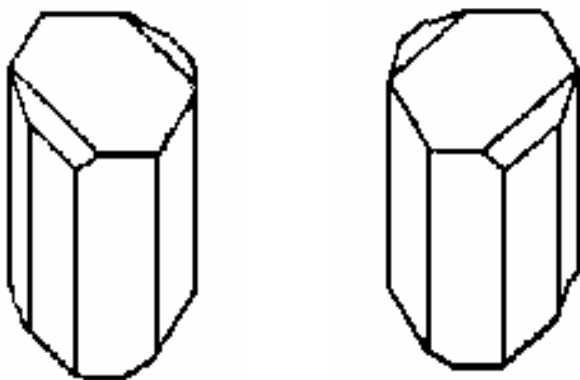
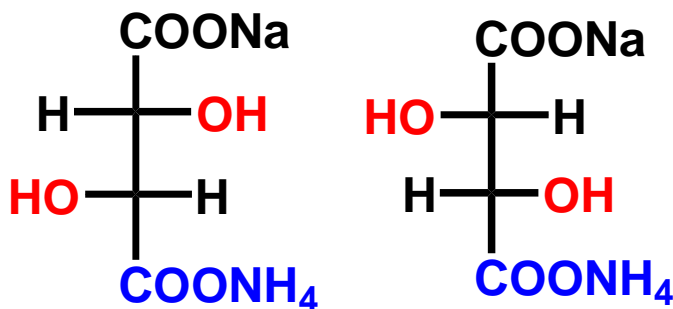
1. 机械分离法



Louis Pasteur (1822~1895)

1848年，巴斯德借助放大镜拆分

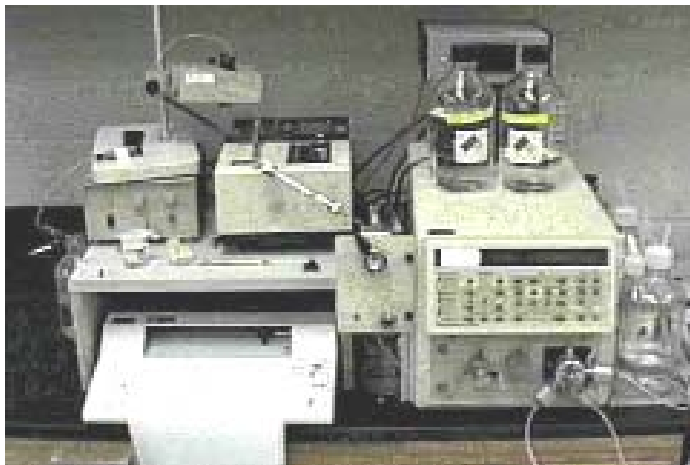
利用外消旋体中对映体的结晶形态上的差异，借肉眼直接辨认或通过放大镜进行辨认，而把两种晶体挑拣分开。



外消旋的酒石酸钠铵

2. 色谱分离法 (GC, HPLC)

选择光活性物质作柱色谱的吸附剂，使之选择性的吸附外消旋体中的一种异构体。



1/4" packed column

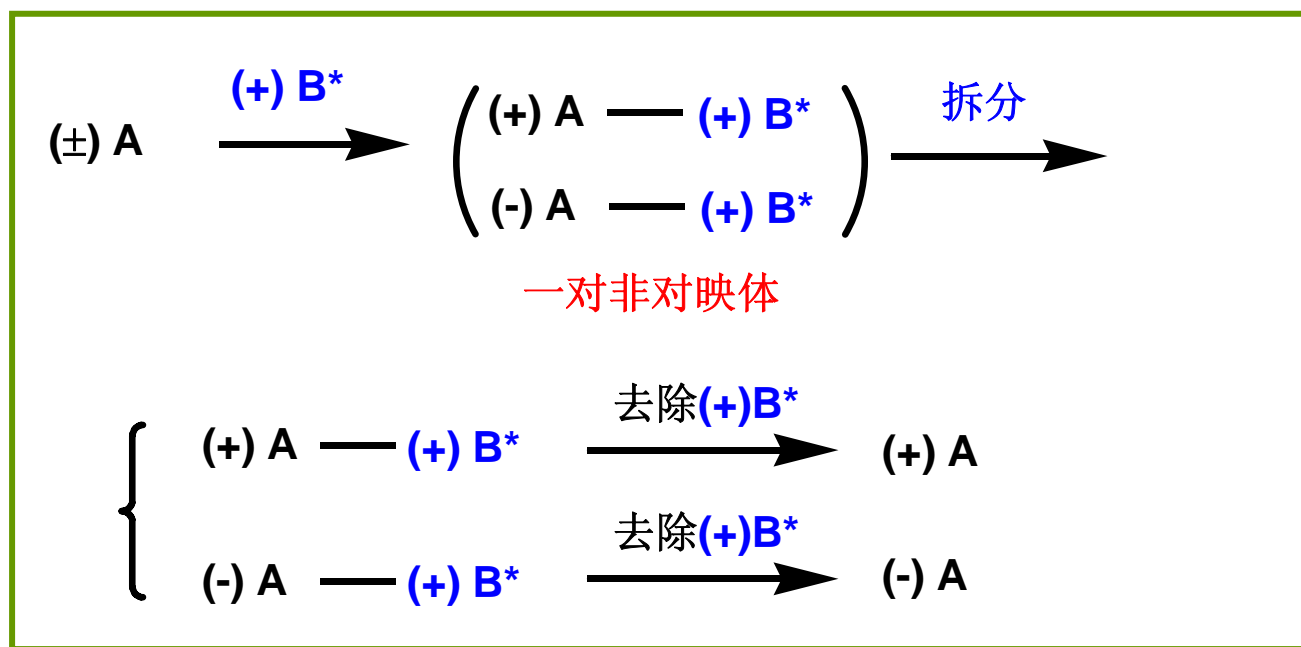


GC用手性柱



HPLC用手性柱

3. 化学析解法—形成和分离非对映体异构体



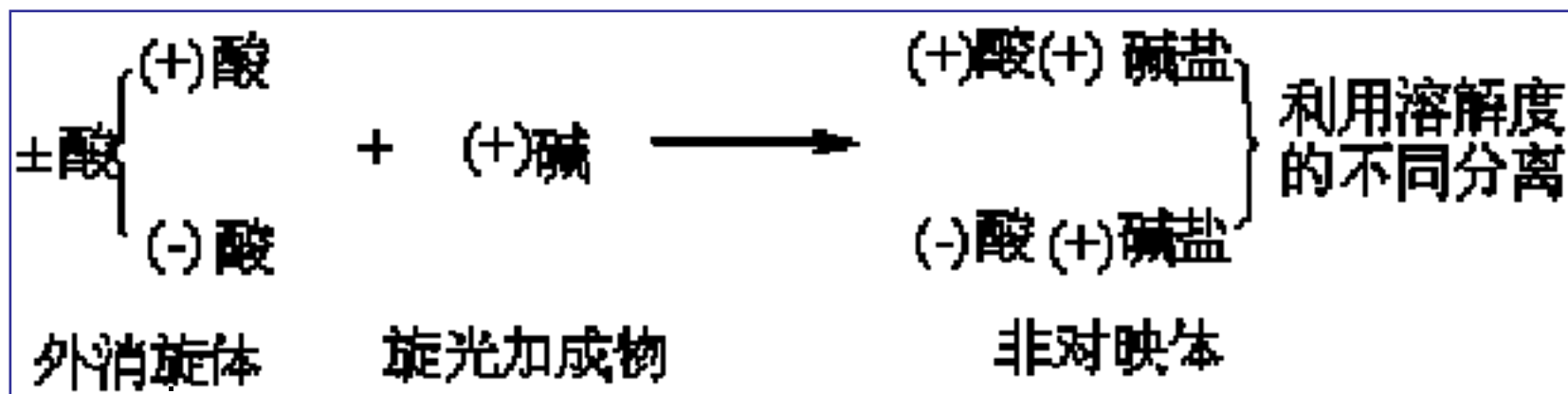
常用拆分试剂

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

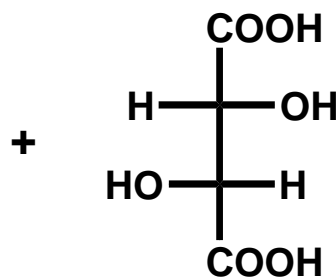
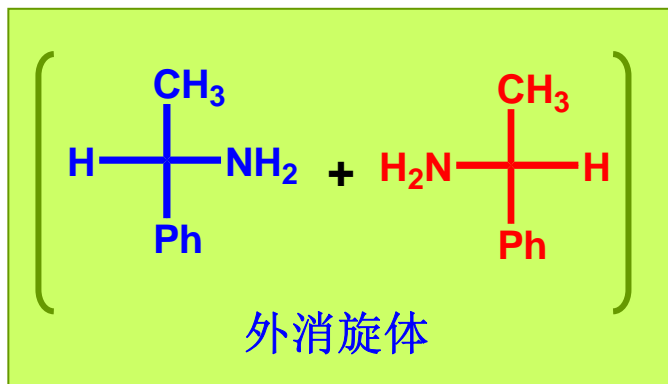
手性酸：酒石酸、樟脑磺酸

3. 化学析解法—形成和分离非对映体异构体

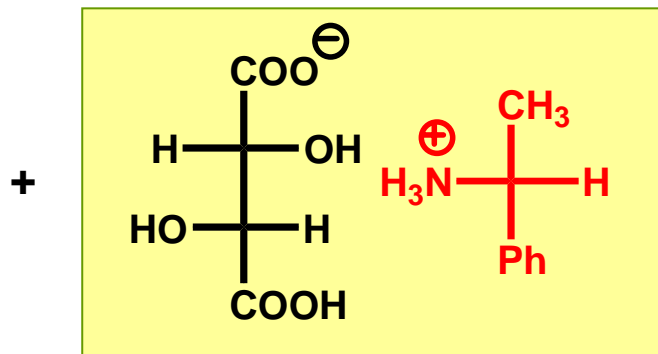
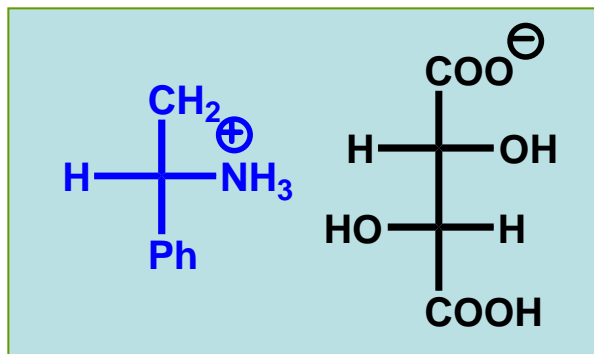
通过化学方法把组成外消旋体的一对对映体与一旋光物质反应，使生成非对映体，再利用非对映体的物理性质的差异达到分离的目的。



例：外消旋 α -苯乙胺的化学拆分



甲醇
加热



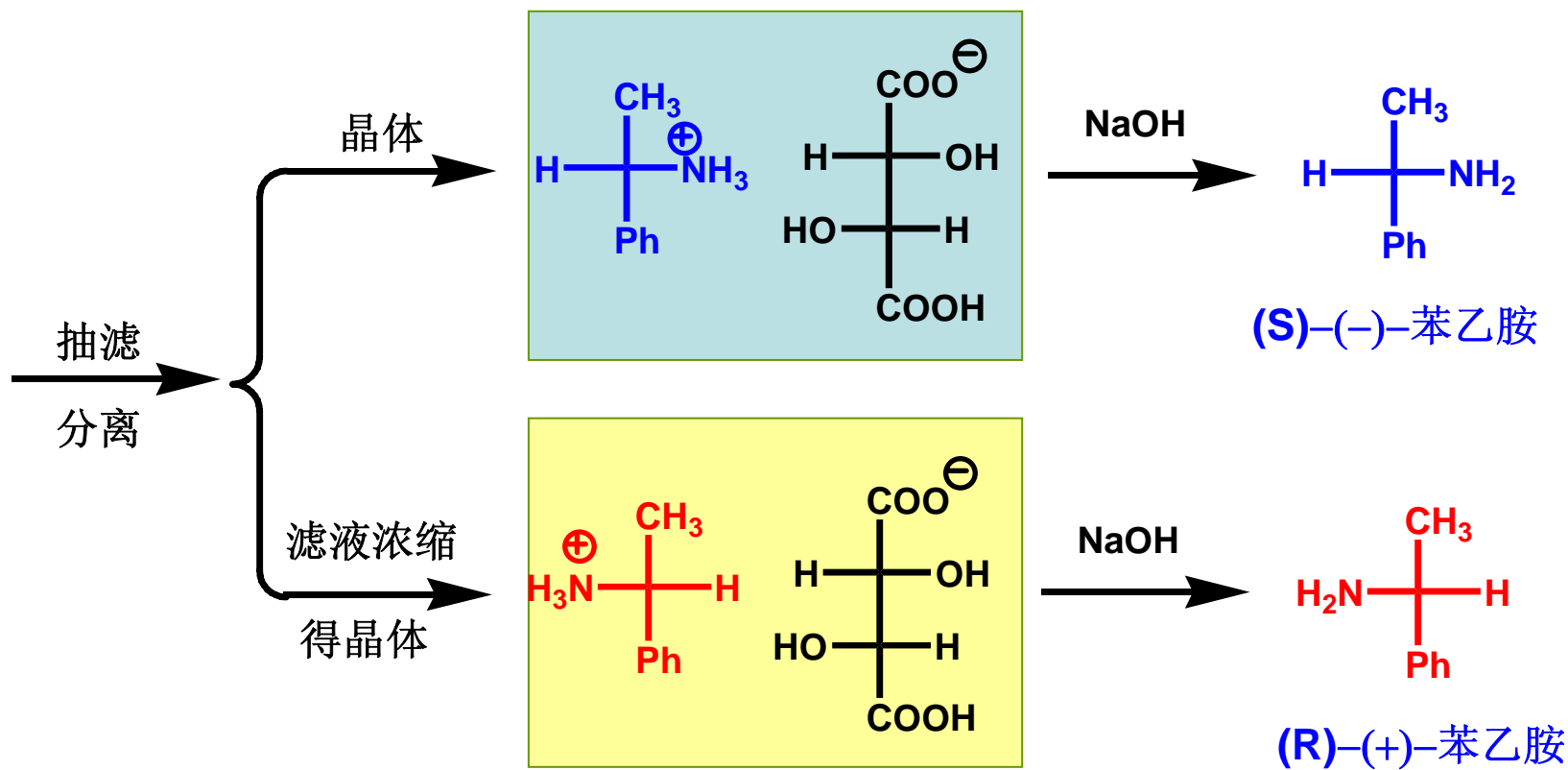
冷却

在甲醇中溶解性差

非对映体 (盐)

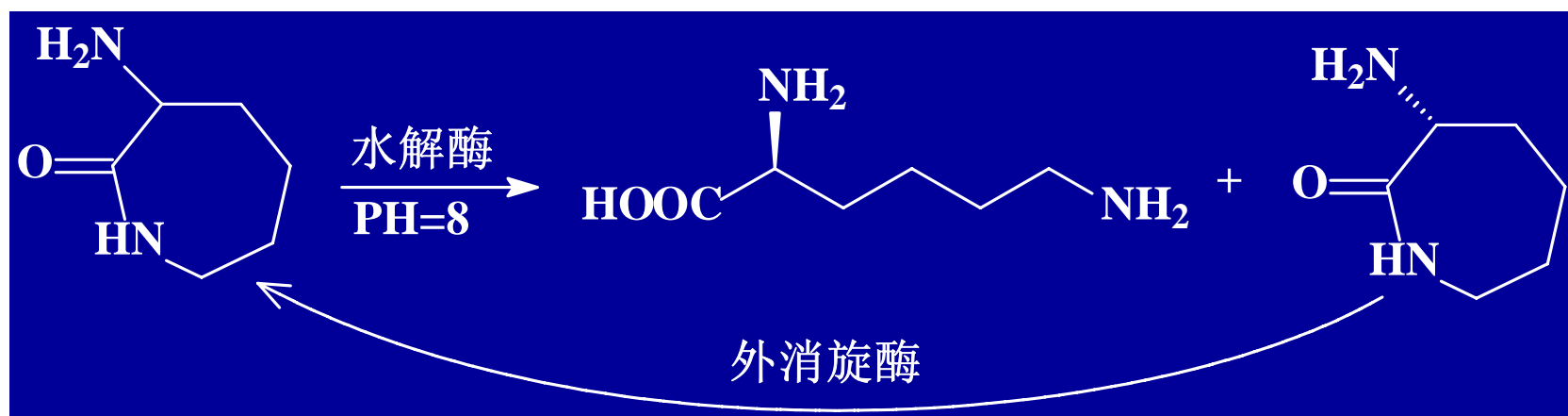
接下页

接上页



4. 微生物或酶作用下的析解

利用生物体对于外消旋体表现出的选择性，来拆分外消旋体。

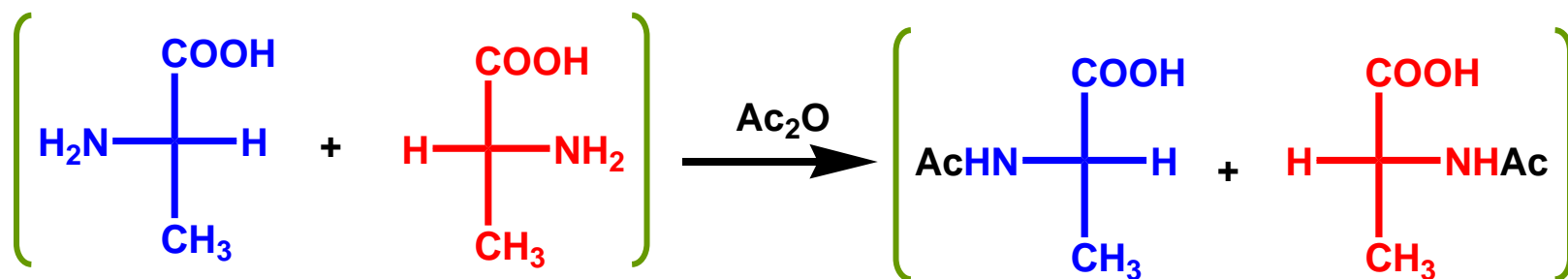


特点：

1. 外消旋体中的一个异构体被生物体同化，而只得保留另一个异构体，因而原料损失了一半。
2. 用这种方法，溶液不能太浓，还需要在培养液中加入营养物质，这又给产品纯化带来了很大的困难。
3. 恰当的微生物很难找，从而在应用上有一定的局限性。

● 酶解法拆分（利用酶的选择性反应进行拆分）

例：DL-丙氨酸的酶解拆分



L-丙氨酸

D-丙氨酸

(±)-丙氨酸

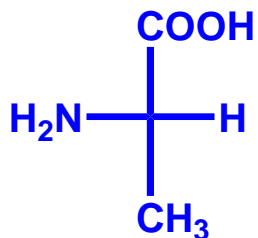
外消旋体

酰基转移酶



(取自猪肾)

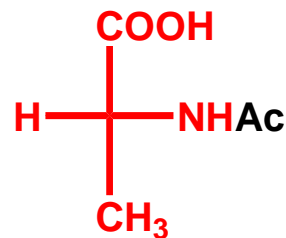
选择性去乙酰基



L-丙氨酸

溶于乙醇

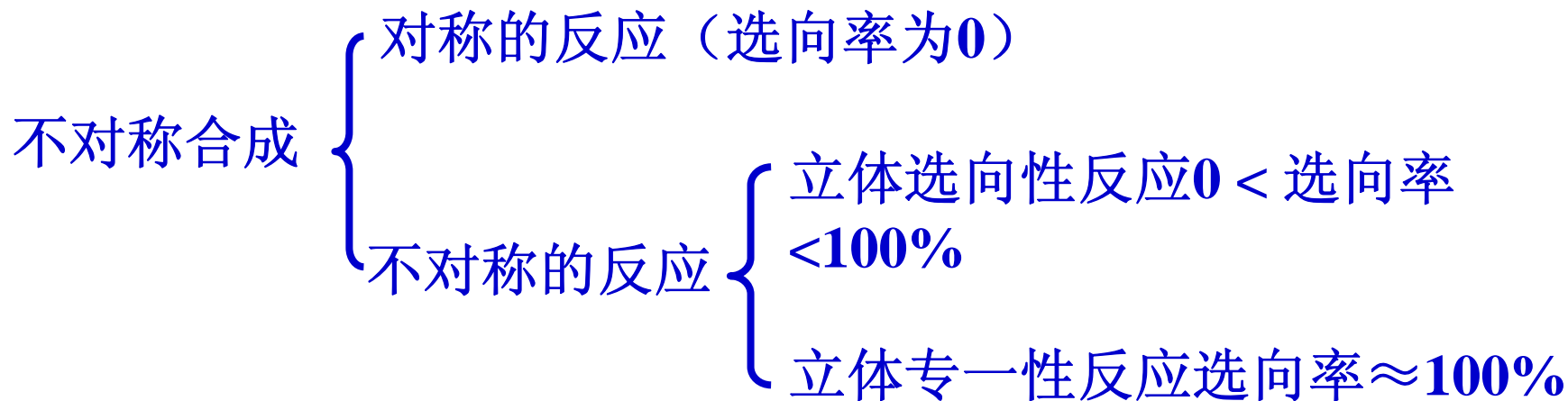
+



D-乙酰丙氨酸

不溶于乙醇

7.9 不对称合成简介



通过反应把分子中的一个对称的结构单元转化为不对称的结构单元，称之为不对称合成。

选向率 $\longrightarrow 0$

用拆分法提纯

选向率 $\longrightarrow 100\%$

几乎只有一种产物；要用重结晶法来提纯。

对映体过量百分率(% ee); 简称 ee 值

若产物是一一对映体，当 *R* 构型的产物大于 *S* 构型的产物时，% ee 为

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

当 *S* 构型的产物大于 *R* 构型的产物时，% ee 为

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

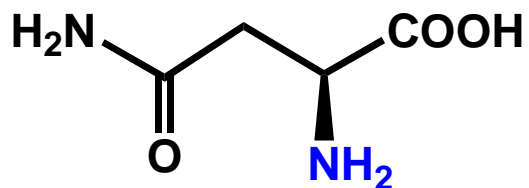
手性分子的获得

1. 手性分子的来源

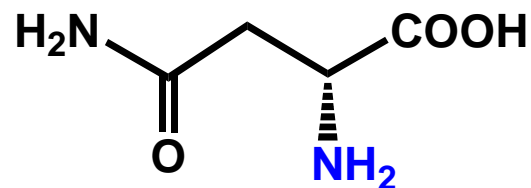
- 自然界：糖类、氨基酸、生物碱、萜类、甾体化合物
- 外消旋体的拆分
- 不对称有机合成反应

2. 获得手性分子的重要意义——药物与人类的关系

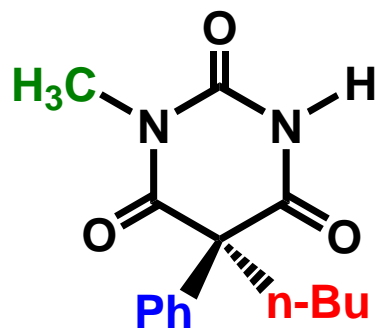
- 构成生命体系的生物大分子的主要部分大多数是以一种对映体形式存在的。故药物与其作用也是以手性的方式进行的。
- 生物体的酶和细胞表面受体是手性的, 故对外消旋药物的识别、消化和降解过程也是不同的。



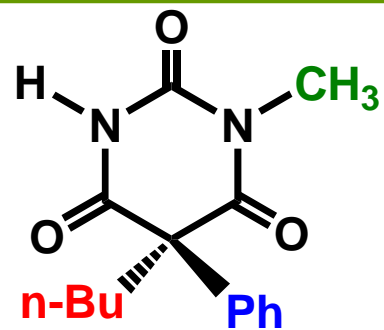
(S)-天冬酰胺
苦味



(R)-天冬酰胺
甜味

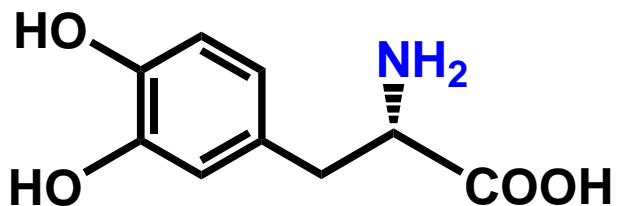


麻醉剂

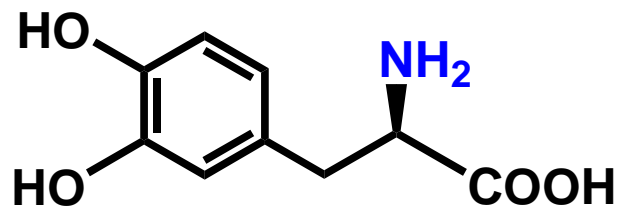


致痉挛

巴比吐酸衍生物

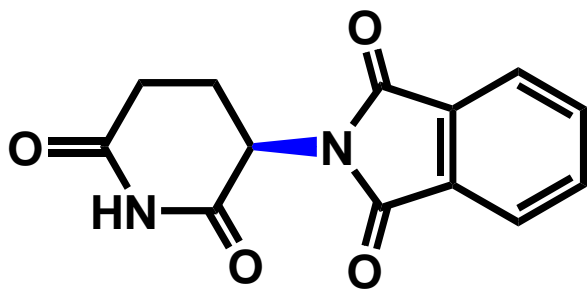


(-)-L-DOPA
治疗帕金森氏病

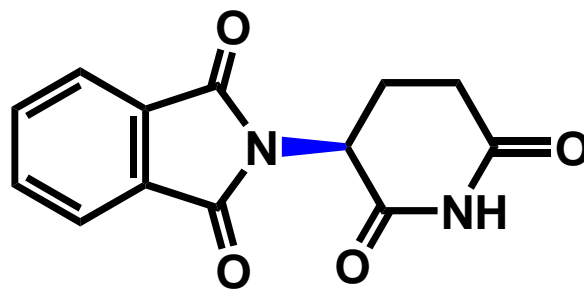


(+)-D-DOPA
在体内集聚，不能被代谢

Thalidomide(反应停) —— 镇静和止吐药物

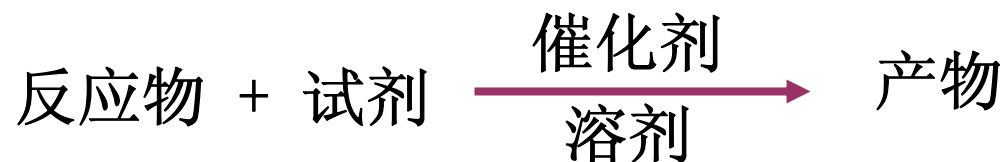


(R)型,有效，不致畸形



(S)型，致畸形

不对称合成常采用的方法



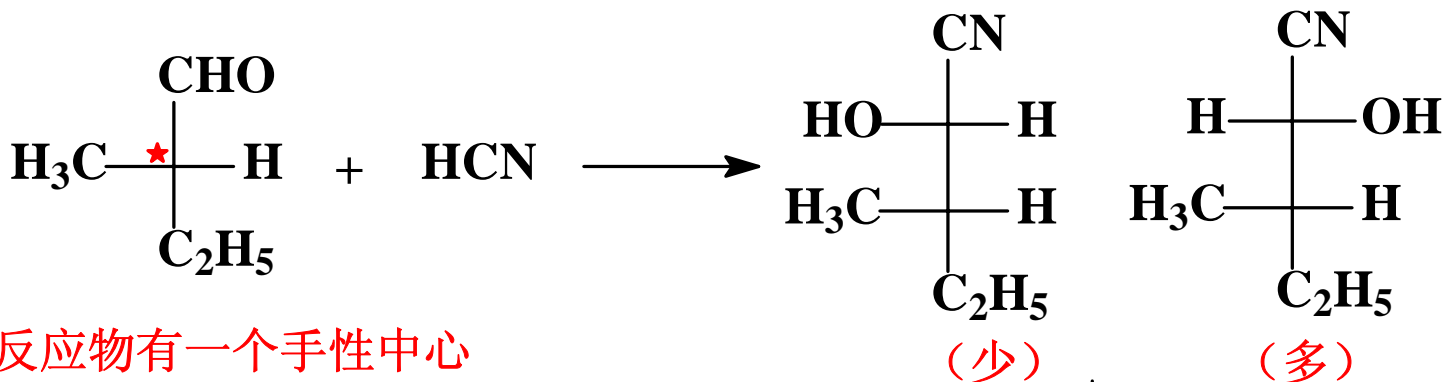
1. 手性反应物
2. 手性试剂
3. 手性溶剂
4. 手性催化剂
5. 在反应物中引入手性



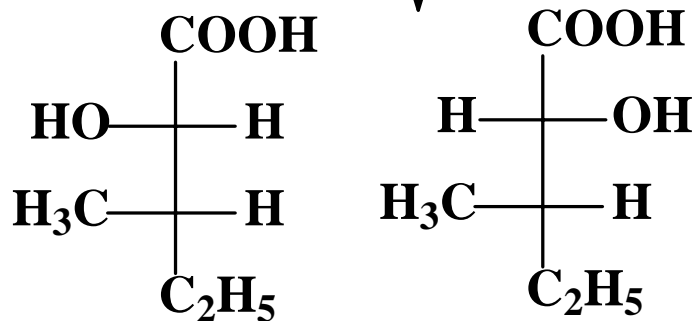
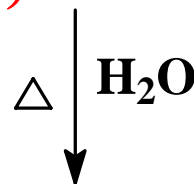
非手性分子

有一个手性中心

外消旋体



反应物有一个手性中心

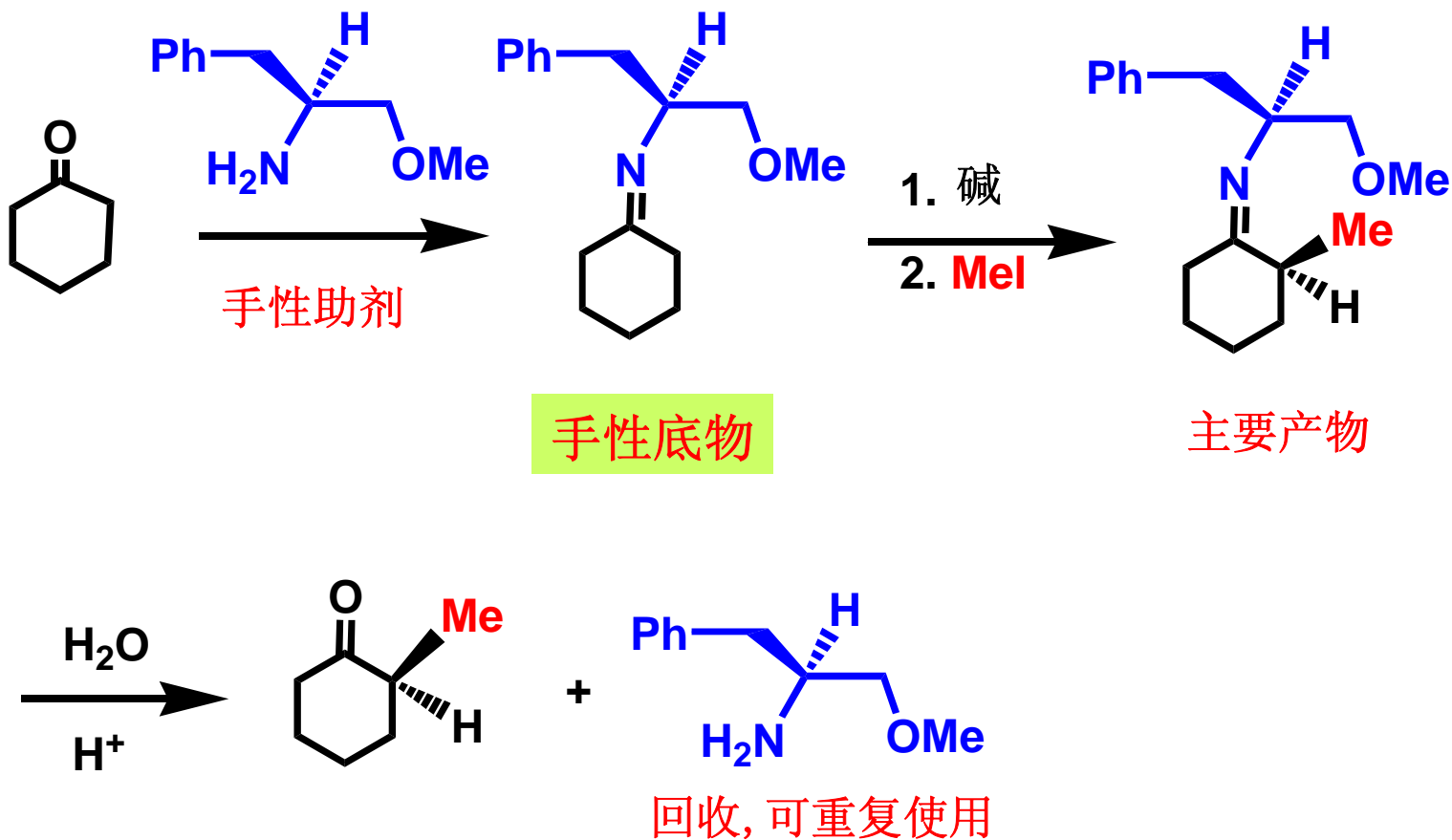


产物有二个手性中心，非对映体。

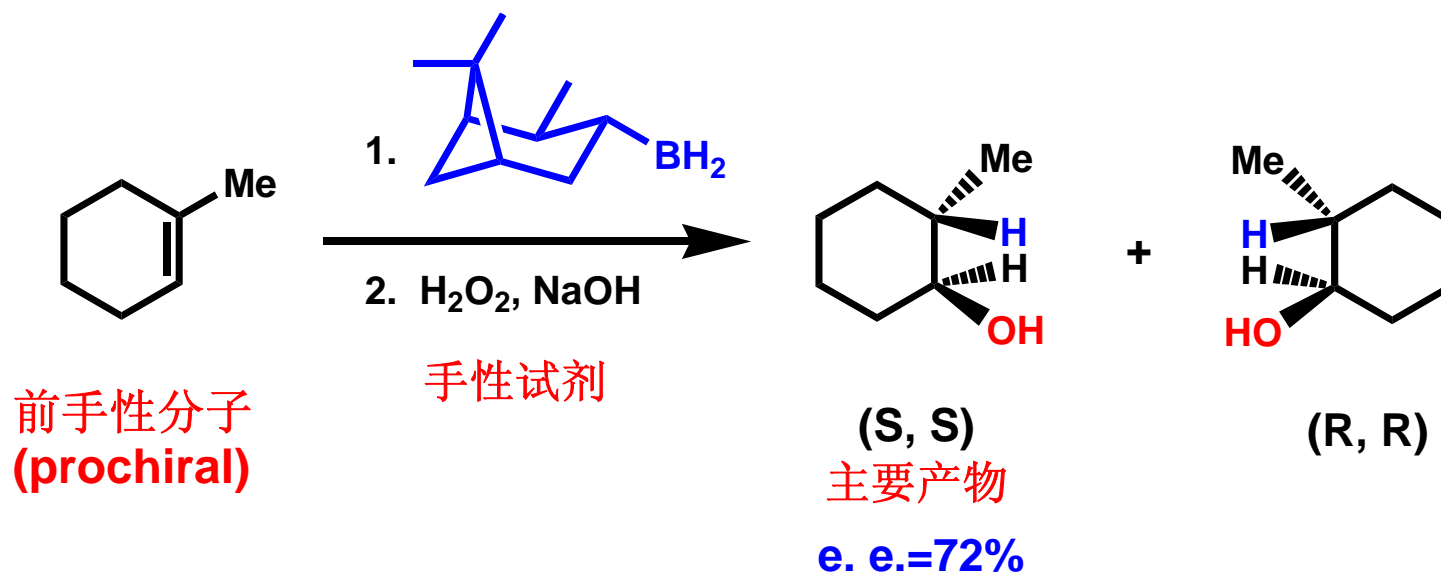
大量的实验事实证明：一个非手性分子在反应过程中产生一个手性中心时，产物为外消旋体；但一个手性分子在反应过程中产生第二个手性中心时，将会产生二个不等量的非对映体。

■ 不对称合成 (Asymmetric Synthesis)

(1) 选择性地生成立体异构体



(2) 选择性地生成对映异构体

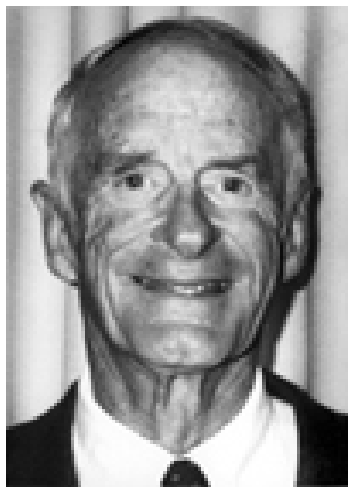


手性试剂控制选择性



The Nobel Prize in Chemistry 2001

"for their work on chirally catalysed hydrogenation reactions"



William S. Knowles



Ryoji Noyori

"for his work on chirally catalysed oxidation reactions"



K. Barry Sharpless