

三、立体化学

(一) 历史的回顾

偏光是 1808 年由马卢斯 (E. Malus) 首次发现的, 随后比奥 (I. B. Biot) 发现有些石英结晶可将偏光朝右旋、有些将偏光朝左旋。他又进一步发现某些有机化合物 (液体或溶液) 具有旋转偏光的作用。当时就推想这和物质组成的不对称性有关。由于有机物质在溶液中也有偏光作用, 巴斯德在 1848 年提出光活性是由于分子的不对称结构引起的。巴斯德进一步研究酒石酸, 并首次将消旋酒石酸拆分为左旋体和右旋体。

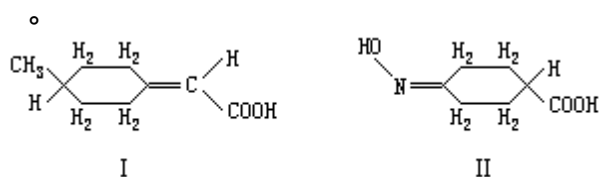
到 1870 年, 布特列洛夫也注意到: 不是所有的异构现象都可用其结构理论解释。他说: “异构体的数目比真正所期望的要多。”例如乳酸, 除左旋、右旋两种, 还有用化学合成方法得到的第三种乳酸, 它没有旋光性, 称为消旋乳酸。但用化学方法, 无论用降解还是合成, 都证明这三种乳酸是同一结构的物质。

直到 1874 年, 范特霍夫和勒贝尔这两个青年物理化学家才提出碳的四价是指向四面体的顶点。从而得出不对称碳原子的概念。范特霍夫更进一步作出预言, 某些分子如丙二烯衍生物 (见后) 即使没有不对称碳原子, 也应有旋光异构体存在。这个预言, 在 60 年以后才为实验所证实。尽管他们两人建立了立体化学的基础, 但在他们提出这个理论以后的初期, 遭到当时权威化学家柯尔贝的强烈攻击, 他说: “自然哲学已经在 500 年前为真正的自然研究所击败, 现在又被假自然科学研究者从保存人类智慧糟粕的贮藏室里拿了出来。将这一哲学穿上现代服装、涂脂抹粉、梳妆打扮, 让它进入不应该进入的上流社会。”但无情的事实终于把柯尔贝驳斥得体无完肤。四面体的碳原子结构已不再是一个推想, 今天完全可以通过 X 光衍射法拿到它的“真实照片”, 这等于可以间接地看到它的图象!

(二) 光学异构

把不对称碳原子当作四面体的理论证明是极其有效的, 而将它扩大到包括一般的镜象结构也是很有用的。不对称碳原子不仅可以用作旋光性的根据, 而且任何可形成镜象的构型都可与这种旋光性联系起来。范特霍夫的理论包含了围绕单键可自由旋转的概念。他指出: 旋转受阻碍的地方, 有可能形成对映体。

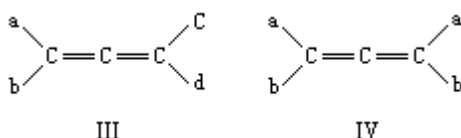
这一推断在 1909 年由小珀金、波普和瓦拉赫通过化合物 (外消旋混合物) 的拆分而得以证实。一年后, W·H·米尔斯和 A·M·贝恩拆分了化合物



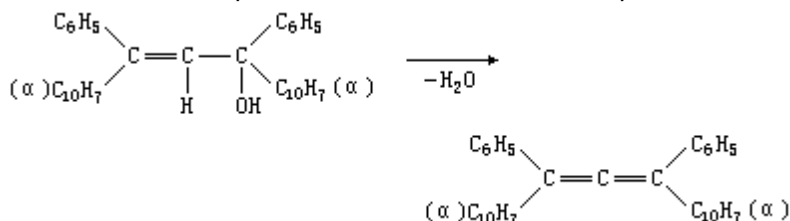
这些拆分解释了当分子中存在处于两个垂直面上而无旋转机会的原子时, 会产生不对称性。其它许多由于阻碍旋转而引起的光学异构的例子已经遇到, 如在丙二烯中遇到的那样。

范特霍夫推测, 当四个不同基团占据丙二烯基两端位置如 时, 预期这

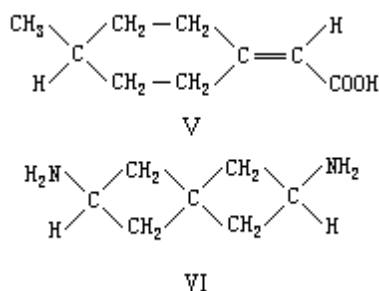
些丙二烯就会出现旋光性。



稍后不久，人们认识到，旋光性也可能会出现在更简单的丙二烯结构中。只是到了 1935 年，米尔斯和 P·梅特兰使用旋光性樟脑磺酸作为催化剂进行了如下的不对称脱水反应，生成一种旋光性丙二烯时，才得到了实验证据。

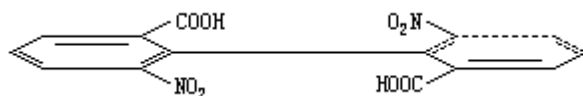


当使用非旋光性催化剂时，就生成外消旋混合物。大约与此同时，E·P·科勒及他的学生进一步证实了范特霍夫推测的正确性。1909 年，波普、珀金和瓦拉赫拆分了一个具有类似立体结构的化合物，该物中存在一个具有刚性双键的环（ ）。。



O·阿山预计一种相关类型的化合物螺烷是具有旋光性的。这样一种化合物（ ）的第一次拆分是在 1932 年由 S·E·詹森和波普完成的。其它这种化合物的拆分是由米尔斯、勒克斯、波塞肯和其他人进行的。

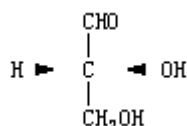
范特霍夫理论没有预见到 20 年代初谢菲尔德的 J·肯纳及其同事所做的发现，当时他们拆分了每个邻位各有一个羧基和一个硝基的联苯。



在这儿，镜象显然是由于环的邻位上的大基团无法相错移动引起的。肯纳、H·A·特纳以及其他人都拆分了许多类似化合物，这些化合物表明：阻碍自由旋转的位阻可能是形成对应体的原因。人们认识到，只要存在有阻碍旋转或分子内拥挤的地方就会产生这种异构现象。

有关旋光性的进一步研究证实，应把化合物分子的旋光性看作是各个不对称中心产生的总效果。美国国家卫生研究院的 C·S·赫德森（1881—1952）使这一类型的理论研究在糖化学领域取得了重大进展。海德贝格的 K·弗劳登贝格（生于 1886 年）表明：结构的类似变化会带来旋光性的类似变化。

绝对构型的问题仍是一个难题。相对构型则已直接或间接地与 D—(+)—甘油醛的构型联系了起来。



这种构型直到 1951 年 J·M·比沃埃、A·F·皮尔德曼和 A.J.范·包麦尔根据酒石酸钨钠晶体的 X 射线分析而证实该构型是正确的时，才确定了下来。化学相关性常常有可能把所研究的化合物的绝对构型直接或间接地与甘油醛联系起来，假若不对称中心没发生翻转的话。对于像类萜和甾族化合物那样的复杂分子，甚至在发生翻转时，有时仍有可能考虑构型，并通过各种方式得到绝对构型。

发生瓦尔登翻转的机理多年来一直是个难题。J·凯尼恩及其同事证明：对于某些简单分子，翻转发生在反应进程中的某一步骤中。英戈尔德证实：翻转总是发生在两步完成的亲核取代反应中 (S_{N}^2)，只有在结构上不允许时例外。这就使得人们对这种反应有了更好的了解，并能更好地加以控制。

在光学异构研究的早期，人们观察到：在自然界人们发现的只是其中的一种异构体，另一种通常发现不了。然而，在实验室合成含不对称碳原子的化合物时，得到的却是外消旋混合物。1894 年，艾米尔·费歇尔讨论了合成单个异构体的问题。几年后，W·马克沃德详细检验了旋光性化合物的合成。他认为，“非对称合成”是通过加入活性介质而由非对称分子生成旋光性化合物的一种合成不采用任何拆分方法。马克沃德通过使用活性二甲马钱子碱，由甲基乙基丙二酸制备出了甲基乙基乙酸，得到了一种含左旋酸 55% 的混合物。

A·麦肯齐 (McKenzie, 1869—1951) 通过使用 1—薄荷醇，由 X—酮苯乙酸制备出了 1—扁桃酸。接着，麦肯齐通过用 1—薄荷醇、1—茨醇和 1—戊醇等酯化、还原和水解，由丙酮酸合成了旋光性的乳酸。这些例子中的产物总是含有两种异构体，但其中一种异构体总是多一些。麦肯齐及其协作者在随后的四分之一世纪中研究了大量的不对称合成反应。

在非对称合成中，借助酶的作用已获得很大成功。这当然只适用于酶控制的反应中，由生物有机体进行的那种合成。L·罗森塔勒 (Rosenthaler) 将苦杏仁酶用于由苯甲醛和氰化氢制备 1—扁桃酸。H·达金 (Dakin) 使用富马酸酶由富马酸制备了 1—苹果酸。住术使用来自酵母的天冬酶由富马酸和氨制备了 1—天冬氨酸。G·艾姆登 (Emden) 使用银由丙酮酸制备了 α —精氨酸，C·纽伯格 (Neuberg) 借助还原酶将甲基、苯基、甲酮转变成相应的左旋醇。人们发现：酶的非对称合成与纯化学非对称合成相比，前者会引起一种光学异构体的数量大大超过另一种异构体的数量，有时会接近 100%，而后一种合成中，一种异构体比另一种异构体多出的量一般只有百分之几。

旋光色散。1817 年，比奥认识到，一种旋光性物质的旋光能力是随所用光的波长而改变的。以后 40 年的测量利用了各种光源，但在引进本生灯后，测量才固定以用钠光的 D 线进行。1860 年以后，只有对比旋光随波长变化的别个研究。这些所做的少量工作主要来自物理化学实验室，特别是剑桥大学的 T·M·洛里实验室和巴塞尔的 W·库恩实验室。这些研究者对物理性质和化学结构之间的联系很感兴趣。1940 年以前仅有的几位广泛应用旋光色散的有机化学家是 L·丘加也夫、P·A·莱文、K·弗劳登贝格和 H·鲁普。

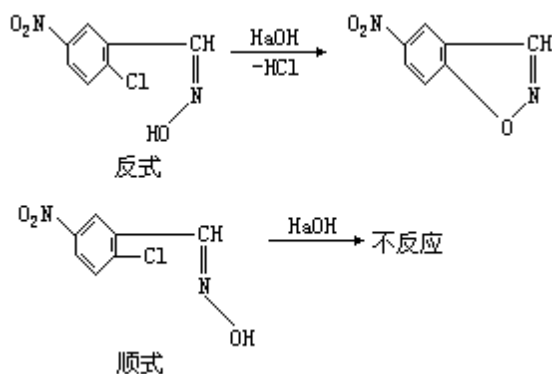
当 1952 年，O·C·鲁道夫父子公司将光电分光偏振仪投放市场以后，光学旋光色散原理具有了重大意义。用这种仪器，有可能象进行日常工作一样，

测量包括紫外区在内的很大范围波长的旋光度。韦恩大学的 C·狄厄拉西在研究有机化学旋光度测量结果方面一直特别活跃。旋光度随波长而变，可能与化合物的结构特点有关，因此它在研究构型和构象时具有特殊价值。

(三) 几何异构

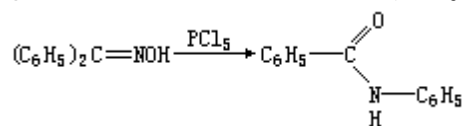
威利森努斯用实验证明范特霍夫的几何异构推测的工作很快就扩大到氮的化合物。1890年，汉奇和维尔纳表明，如果氮原子的三个价不同，那么氮化合物就应与脞一样存在顺—反异构。这样就有可能解释戈德施密特有关苯偶酰二脞在乙醇中加热会异构化的观察，以及贝克曼有关存在两种形式的苯醛脞的报道。后来在了解到氮具有与四面体一样的性质时，这种异构现象就可用对面角上由一个 OH 基和一对未共享电子对占据来解释了。

确定脞的构型是很困难的，20 世纪 20 年代以前，文献中的数据常常是错误的。到了 20 年代期间，化学家们开始把构型与容易形成环化合物的情形联系起来。O·L·布拉迪 (Brady) 和 G·比肖普 (Bishop) 研究了 2—氯—5—硝基苯醛脞与碱的反应。所得闭合环被认为是反式异构体。



J·迈森海默尔 (Meisenheimer, 1876 ~ 1934) 将此法广泛用来证实类似化合物的结构。

贝克曼重排也成了确定构型的一种有用方法。这个反应是 1886 年贝克曼用五氯化磷处理二苯甲酮脞得到苯酰替苯胺时发现的。



这个反应是用磷酰氯、乙酰氯、硫酸、某些金属氯化物那样一些试剂以及其它各种试剂进行的一种非常普遍的反应。迈森海默尔的广泛研究不仅证实了重排的性质，而且揭示出，最终产物的特征可能是提供初始物脞的构型的一条线索。

1890 年以后，人们同样看到许多含双键氮原子的化合物可能存在几何异构体，而且不久许多实验就报道了这些异构体。维尔茨堡的 H·冯·尤拉和 A·汉奇观察到无色水溶性的氰化重氮甲氧苯能异构化，变成两种水不溶性的有色化合物，这两种化合物能溶于有机溶剂并可水解成氰化物。其它许多由重氮盐制备的化合物的异构情况也已经有人作了报道。

普通制备的偶氮苯总具有反式构型，但在 1937 年，G·S·哈特莱 (Hartley) 成功地分离出了这一化合物的偶极矩为 3.0 德拜单位的顺式构型，而反式构型却没有偶极矩。

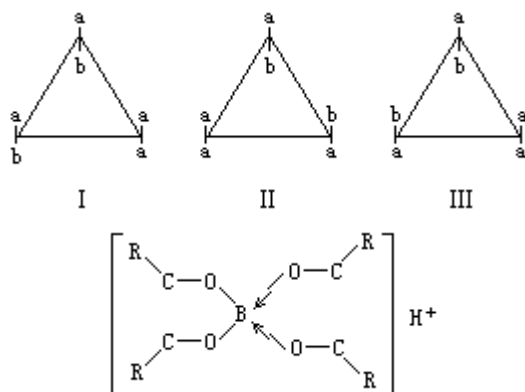
研究碳—碳双键体系的构型也碰到了难题。以前，我们已经看到，当觉察出马来酸酐易于形成时才确立了马来酸的顺式结构；这样就能确定富马酸为反式结构。这种方法对任何具有环化可能的化合物都是有用的，比如菲替希 (Fittig) 由顺式邻—羟基肉桂酸制备香豆素就是这样。反式邻—羟基肉桂酸不能形成香豆素。然而，这种测定结构的方法充满了危险，因为一些几何异构体易于异构化，从而可能得到错误的结果。相反，可以利用开环反应，因为这能产生顺式构型。比如，菲替希通过对苯醌或苯的氧化来制备马来酸。

在任何可以肯定反应中不会发生异构化的情况下，生产一种已知构型的化合物是很有用的。像这样，K·冯·奥沃斯 (Auwers) 确立了固态和液态 (熔点 15) 巴豆酸的构型，他证实，三氯巴豆酸通过还原反应可以转变成固态巴豆酸，而水解 (-CCl₃ 基转变为 -COOH 基) 却得到反式的富马酸。因此，固态巴豆酸一定是反式的，而液态巴豆酸一定具有顺式构型。

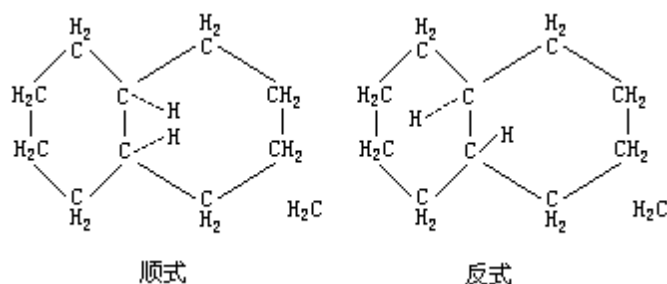
在了解到顺式构型一般在惰性溶剂中有较强的溶解性，并具有较低的熔点、较高的燃烧热及对酸具有较高的解离常数以后，就可以利用物理方法来确定结构。维尔纳指出：脂肪族化合物的顺、反异构体和芳香族化合物邻、对异构体之间非常相似。偶极矩对于简单化合物也是有用的，因为较对称的反式构型具有较小的偶极矩。德拜利用 X 射线方法测定了两个二氯乙烯中两个氯原子之间的距离证实了通过其它方法得出的上述结论。其它像密度、吸收光谱、拉曼光谱、等张比容和折射率等在某些情况下是很有用的；反应速率也有利用的。

几何异构体的研究已经显示出一种异构体常常比另一个更稳定，热、光以及一些试剂如碘、氢卤酸、硝酸等会使异构化朝着较稳定的异构体那一方进行。异构化反应的理论研究获得了一些不大重要的结果。试剂和条件与异构化的途径极为有关，而且事实上，与对不饱和中心的加成作用极为有关。

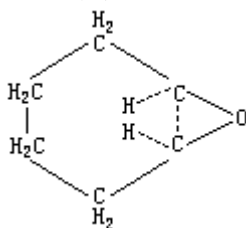
含有三、四、五、六个原子的饱和环也存在几何异构，因为环的刚性阻碍了围绕环中的键进行的自由旋转。在这些化合物中，还可能碰到旋光性的。例如，在双取代的环丙烷中，是顺式的，也是内消旋的；而反式的和却是互为镜象的。大环中存在有类似关系，它们的构型是根据能否拆分成光学异构体而确定的，能拆分的是反式的，而不能拆分的是顺式的。德耳夫特的 J·波塞肯 (Böeseken, 1868—1948) 通过观察 1,2—二羟基化合物与硼酸的反应，成功地研究了这些化合物的构型。顺式化合物能形成强酸性的环状络合物。反式异构体则不能形成这样的络合物。



在饱和稠环体系中，可能会发生顺—反异构，如果其中取代基的性质不会引起过度张力的话。W. 休克尔 (Huckel) 制备了顺式及反式的十氢化苯。



波塞肯也鉴别了这类化合物。P·D·巴特莱特 (Bartlett) 制备了氧化环乙烷，但他只得到顺式的，这表明三元环张力太大，不能形成反式的。

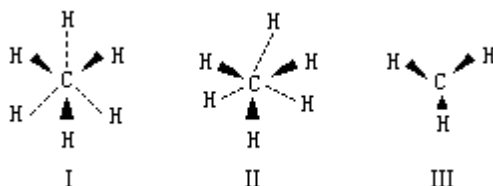


(四) 构象分析

构象 (Conformation) 这个词是霍沃思提出的，用来表示给定分子中原子的空间排列。由于围绕单键的旋转、张力和其它因素的存在，理论上一个给定分子可以有几乎无数多的构象。然而，考虑到能量，那么其中只有几个构象是最佳的。这些构象之间的能量差相当小，以致构象异构体一般不能分离出来。构象分析应用于反应体系主要是 1945 年以后发展起来的，它是自范特霍夫 1874 年提出的概念以来出现的一项重大结构突破。

乙烷的构象分析表明：能量最低的构象是 C—H 键交错排列最多的那个 ()，而当前面的 C—H 键与后面的重叠排列 () 时，则会观察到能量最高的状态。最佳构象的根据是与未成键原子间能量的相互作用有关。这些相互作用是很弱的吸引作用，合起来最大可达范德华半径的范围，但原子挨得较近时就会发生排斥。这往往可以解释全交错构象是稳定性较高的。当然，在实际例子里，其它像氢键、偶极效应和电荷互斥那样一些因素可能会使最佳构象不同。非成键相互作用可以在理论上进行计算，尽管经验研究得到的结果更好些。

可以把各种物理性质和化学性质与最佳构象联系起来。某些紫外和红外吸收频率已与构象联系了起来，就如同分配和吸收现象已与构象联系起来一样。



关于酰化速率、酯水解和氧化速率的各种平衡现象人们已经阐明了其相互关系，就像已阐明了各差向异构体的相对稳定性一样。这些与实验结果符合的很好。

这种方法对具有饱和环的化合物，特别是甾族化合物和三萜系化合物，应用最广。这些具有稠合环体系的化合物引起了大量立体化学问题。在甾族

化合物的例子里，到 1945 年为止，已在传统方法的基础上得出了许多答案。二十年研究积累的大量数据为构象分析的发展提供了原始材料。接着，这又加速了各种三萜系化合物的立体化学问题的解决。

在很大程度上，结构问题来源于环体系的稳定性。1885 年，拜尔提出了张力理论，用来说明五员和六员环化合物数量颇多和较小环及较大环化合物极为稀少的原因。他指出：因为碳原子的四个价键应指向四面体的四个角，所以键之间的夹角通常为 $109^{\circ}28'$ 。在五原子或六原子平面环中，键角与这个值偏离的不太多（分别为 108° 和 120° ），但在较小环和较大环中，张力却很大。

U·萨克斯 (Sachse, 1854—1911) 在 1890 年指出：环己烷和较大环中所产生的张力是根据碳原子处于同一平面这一假设而来的。如果环呈折叠形，则张力就可消除。分子模型表明环己烷应形成两种折叠式异构体，即 C—形（又叫“船式”或“澡盆式”）和 Z—形（又叫“椅式”）。由于最初区分两种构型的努力归于失败，萨克斯的看法在 1918 年以前几乎没有什么人相信，直到 1918 年，E·莫尔才重新提出了这个看法。莫尔指出：环己烷可能是两种易于相互较变的异构体的混合物，并提出萘烷（十氢化萘）只是由于很强的键扭力而以相互可发生转变的顺式和反式构型存在。1925 年，W·休克尔分离出了这些异构体。

萨克斯虽然早在 1890 年就已提出无张力环的概念，但因以往限于实验条件的限制，只能限于推论，而不能进行确切的证实。挪威化学家 N·O·哈塞尔 (Hassel, 1897—1981) 利用许多种物理方法，研究了环己烷、十氢化萘，以及这两个化合物的各种衍生物的结构。他所用的物理方法中主要是 X 线衍射分析法和电子衍射分析法，而哈塞尔本人很早就是一个有名的 X 线晶体学家。环己烷可以有两种构象存在：一种是分子呈椅子型，一种是分子呈船型。哈塞尔发现椅型构象比船型稳定得多，并且纠正了长久以来的十氢化萘分子式是顺式结构的错误概念，同时提出了在力能学上有利于十氢化萘分子结构模型。

哈塞尔使我们注意到环己烷中碳原子上 a 位和碳原子上 e 位间所存在的重要差别。a 位与分子中的三角轴接近平行，在分子相反的两个方向各有 3 个 e 位，其余 6 个 e 位与其 a 位基本上垂直。a 位的立体障碍大，所以大取代基团总是采取 e 位。哈塞尔把这个观点应用在环己烷和十氢萘两个化合物的各种衍生物上，而且在碳水化合物中也取得了相应结果。

碳原子六员环是许多天然产物分子中常见的一个结构单元，从哈塞尔的工作中得到的这种六员环的知识，在研究天然产物的化学结构上已经证明很有用处。很久以前就对甾族化合物结构发生兴趣的 D·H·R·巴顿 (Barton, 1918—)，应用这些知识给甾族化合物的一系列立体化学实验数据作出了简单而又合理的解释，这在巴顿以前是个很难解决的问题。这一切都是用“赤道构型” (equatorial conformations) 之间的区别加以解释的。在这构型中，氢原子与碳原子在同一平面上，并在轴的方向上，而且与环成垂直。巴顿也用同样方法进行了植物碱、萜烯、多萜烯的研究，并且建立起如何使用构象分析的一般规则。构象分析在他手中变成了化学研究中一个强有力的工具。对甾族化合物和萜烯的稳定性和反应性进行更深入的研究，证实了他的这些见解。构象分析思想的引入，极大地改变了 20 世纪中叶立体化学研究方向，它已成为有机化学的一个不可分割的部分。许多化学家认为，构象分析

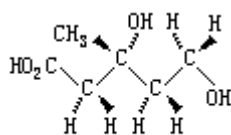
的引入代表了自 1874 年范特霍夫和勒贝尔理论引入以来,立体化学研究的第一个真的突破。巴顿由于在化学中发展和应用构象分析,和哈塞尔分享了 1969 年诺贝尔化学奖。巴顿为英国化学家,历任伦敦的伯克贝克学院的有机化学教授(1953)、格拉斯哥大学有机化学教授(1955)、伦敦帝国学院化学教授(1957)、法国自然科学研究中心天然产物化学研究所所长(1980)、美国得克萨斯农工大学教授。1994 年当选为中国科学院首批外籍院士。

(五) 有机分子和反应的立体化学

1968 年 11 月,生于澳洲的有机化学家康福斯(Sir John Warcup Cornforth, 1917—)在一次演讲的结论中说:“有机化学家常常以为:分子的不对称性,多少有点超出他们的研究范围,因此他们常成功地合成一种已消旋的天然物,却未做那常是冗长乏味而又捉摸不定的光学分离工作,将它改成具有旋光性。或许这也就是何以常有人猜测旋光性是生命一种特性,需要特殊解释的原因。不过事实上分子并不是消旋的;如我们视生命的复制为分子和分子相互反应的结果,那么,生命起源时,或演变时竟是消旋的这种说法,实比我们现在所观察到的各种旋光性更令人难以想象。我们前述的一切研究,目标只有一个,就是要以我们已了解的不对称性作为基础,由比较而寻找出生物过程中隐藏着的不对称性,以及立体选择性。”

从 20 世纪 50 年代开始,康福斯研究工作的重点转向酶促生物合成研究,设计了更精巧更灵敏的实验,用 ^{14}C 标记乙酸,在老鼠肝脏内进行生物合成胆甾醇 $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{OH}$,首次确定了母体乙酸参与反应时的环状结构模式。康福斯在 1968 年讲演时曾这样说,他曾花了好几年的光阴和许多人合作,“想找出十八个醋酸分子究竟怎样丢掉 6 个羟基 3 个甲基,而连接成一个胆甾醇分子”。这项早年的研究,本来并未怎样涉及立体化学方面,但后来他仔细地研究角鲨烯 $\text{C}_{30}\text{H}_{50}$ (胆甾醇的一种先导物)时,曾采用同位素标记术,于是,快到 1959 年的时候,康福斯“着了迷似地想要另一种不对称标记术来研究酶的反应”。这次着迷最重要的成果,便是对不对称甲基乙酸的合成与利用。而康福斯的主要科学成就——从甲瓦龙酸生物合成角鲨烯,也正是从此时开始。

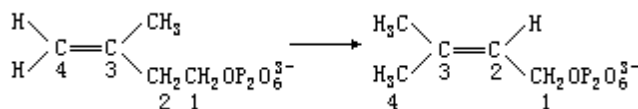
在酶催化合成角鲨烯的整个研究过程中,康福斯对其中的立体化学机制倾注了大量精力。刚开始,是 A·G·奥斯通(Ogston)于 1948 年发表的论文激发了他想象的智慧。奥斯通认为:大多数参与生命活动过程的分子包括酶等都是不对称的。酶对化学反应的催化作用是通过把底物结合在酶分子的特殊部位而发生的,并非所有底物都具有化学概念上的不对称性,而是看上去为对称的分子,当面临不对称的酶的时候,就会显示出不对称性能。奥斯通还指出:对于“隐含”不对称性的底物分子,用同位素取代其中的某一个原子,酶将接受被标记的底物,实验者就可以设计某种方法去发现在标记的原子上所发生的变化。康福斯首次把奥斯通的设想付诸实施。合成角鲨烯的起始物甲瓦龙酸有三个亚甲基,在反应过程中,这三个基团都发生了变化。而三个亚甲基中的六个氢原子都“隐含”着立体化学上的不等性(即前手性)。



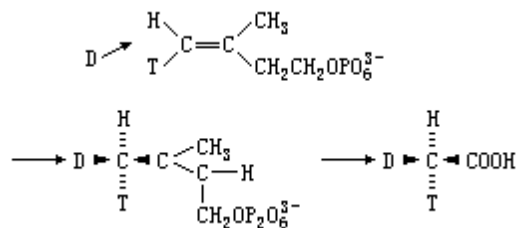
甲瓦龙酸

要想造成不对称的甲基，只有把氢的三种同位素——氢、氘、氚各接一个到碳上才行。他设计了非常巧妙的实验，用氢的同位素氘或氚依次标记这些氢原子，在酶制剂的作用下，这些被标记的甲瓦龙酸发生一系列化学反应，跟踪每一个被标记的氢，就可以知道各个氢原子在反应中所发生的变化，最终就能确定酶促合成角鲨烯过程中各步反应的立体化学行为。从甲瓦龙酸到角鲨烯的生物合成，一共涉及 14 个立体化学控制的反应，在他和波普杰克 (G.Popják) 的共同努力下，到 1969 年，除了一个以外，其余 13 个反应的立体化学机制都已搞清，他们也因角鲨烯的生物合成而闻名于世。遗憾的是，就在此时，波普杰克移居美国，他们的合作中断了。

角鲨烯的生物合成中所剩下的最后一个悬而未决的立体化学问题是：在异戊烯焦磷酸盐异构化变成 3,3-二甲基烯丙基焦磷酸盐的过程中，氢原子从双键的那一面进攻 4-位碳形成甲基。这个问题看上去也许是微不足道的，因为产物的结构不受氢加成方向的影响。但是搞清这个反应机制，能说明许多酶促反应的“隐含”立体化学性质。显然，通过检测该反应的反应物和产物都不能揭示其立体化学机制，而且当时人们尚没有手性甲基的知识，也没有分析手性甲基的手段。康福斯被这一问题所困扰。后来，德国生物化学家 H·埃格雷尔 (Eggerer) 关于酶促检定手性乙酸的提议触发了他的灵感。从此，化学与生物学的新合作开始了。康福斯设计了这样的反应：用氢的同位素氘标记异戊烯焦磷酸盐中 4-位碳上的一个氢原子，然后在酶的作用下，在重水介质中对 4-位碳进行加成，经过降解就可以获得手性甲基乙酸。



当时尚无法确定手性乙酸的绝对构型。康福斯精心设计了一种立体专一性的合成方法，分别合成了两个互为对映体有确定绝对构型的手性乙酸。与上述酶过程中所获得的手性乙酸对照，进而可以确定该过程中的立体化学机制。最终于 1972 年彻底解决了全部立体化学问题。这种手性甲基方法也可用于探索其它酶过程的立体化学机制。如柠檬酸酯裂解酶把柠檬酸酯裂解为乙酸乙酯，就是用该方法证明的，整个过程都是立体专一性的。



康福斯的这一工作，细致而详尽，开拓了生命过程中酶促反应立体化学机制的研究。他的工作标志着立体化学研究进入生物合成领域的开始，确立了立体化学在酶催化生物合成中的重要地位。由他发展起来的，把有机化学、生物化学与物理技术融合在一起的研究方法，至今仍在世界上广泛用于解决生物合成的机制问题。

由于在研究酶过程中立体化学机理方面的贡献，康福斯与瑞士化学家 V·普雷洛格共享 1975 年诺贝尔化学奖。

普雷洛格 (Vladimir Prelog, 1906—) 生于萨拉热窝 (现在波黑共和国境内)。由于德国入侵南斯拉夫, 1941 年普雷洛格在苏黎世联邦工业学院任教, 从 1950 年起他担任该校的化学教授, 直到 1976 年退休。

普雷洛格的早期工作对象是生物碱, 他的研究解决了金鸡纳树皮生物碱 (抗疟化合物) 的构型, 校正了马钱子生物碱的分子式, 并阐明了其它的如吲哚、甾体和芳香生物碱的构型。后来他研究某些微生物的代谢物, 结果他发现了许多新的天然物质, 包括发现的第一个天然含硼化合物硼霉素。

普雷洛格深入研究了在中等大小 (8—11 节环) 的环状结构中构象和化学活性的关系, 发现了在这类化合物中可能出现的一种新型反应。普雷洛格接着指出, 构象影响着把大小不同的原子或原子团替换到化合物中去的合成结果。根据它出现的规律, 使许多重要化合物的构型得到解决。把这项成果应用到酶、辅酶与底物之间的反应中, 得到了关于微生物立体专一性的有趣的结论。

与克里斯托弗·英戈尔德 (Christopher Ingold) 一道, 普雷洛格把所谓的 R—S 体系引入有机化学, 这第一次使对映体或镜象体能清楚地被描述出来。所谓的 R—S 构型命名原则, 即与手性碳原子相连的 4 个基团

Cabcd, 按照各个原子的原子序数排列的优先序列, 以 $a > b > c > d$ 给出各

基团的 a, b, c, d 排列。沿着 C—d 键, 向最小序列 d 方向看 a, b, c 排列的顺序, 顺时针方向的称为 R-构型, 逆时针方向的称为 S-构型。这一构型命名原则用于表达手性碳原子的构型, 不会发生差错, 符合系统命名的要求, 已为化学家普遍采用。现在世界上所有从事化学文摘和索引工作的机构都使用 R-S 构型命名原则。此外, 他们感到, 不对称性和不对称碳等术语虽然一直被有机化学家广泛使用, 但是对于它们的准确含义未能引起人们重视, 往往引起混乱。他们 3 人于 1966 年发表了一篇文章清楚地阐明了有关立体化学语言的内涵。他们在文中写道: “任何一个分子模型的对称性在于将其进行下述 3 个独立的对称操作以后, 都能与其自身完全重合。这 3 个对称操作是: 围绕着对称轴旋转 2π 的约数倍角; 沿着对称面反映; 旋转和反映的组合。只有当分子经过对称操作后无法与其自身重合, 这样的分子才没有对称性, 只有这样的分子, 称之为不对称的, 才是正确的。” “不对称性是分子具有光学对映异构体的充分条件, 但不是充分必要条件, 充分必要条件是分子经过一个面反映以后, 所得到的构型不是它自身, 也就是其镜象不能仅仅经过平移和旋转操作而与其自身重合。这样的分子模型就具有与反映相关联的两种不同形式, 即两种对映异构体, 具有手的拓扑学性质。” 为了避免混淆, 他们建议用手性一词表示分子的与手类似的不重合性质, 而不对称性这一术语的用法只限于与上述对称操作的用法相类似。他们的观点为有机化学家广泛接受, 从而为立体化学的发展奠定了新的基石。

由于在“有机分子和反应中的立体化学”方面的广泛成果, 普雷洛格与约翰·康福斯一道被授予 1975 年诺贝尔化学奖。