

## 以Tröger碱大环为例分析多手性中心大环的立体异构体

石聪浩, 王冉冉, 强琚莉\*, 王乐勇

南京大学化学化工学院, 南京 210023

**摘要:** 立体异构现象是有机化学中重要的异构现象之一, 具有重要的研究和教学意义。本文将Tröger碱单元构筑的超分子大环为例, 结合实验结果, 探讨具有多手性中心大环的立体异构体。

**关键词:** 立体异构体; 手性大环; Tröger碱

**中图分类号:** G64; O6

## The Illustration on Stereoisomers of Macrocycles Containing Multiple Chiral Centers via Tröger Base-based Macrocycles

Conghao Shi, Ranran Wang, Juli Jiang\*, Leyong Wang

School of Chemistry and Chemical Engineering, Nanjing University, Nanjing 210023, China.

**Abstract:** Stereoisomerism is a significant phenomenon in organic chemistry, with crucial implications for research and education. This article examines the stereoisomeric phenomenon of macrocycles containing multiple chiral centers, using Tröger base-based macrocycles as examples and incorporating experimental findings.

**Key Words:** Stereoisomers; Chiral macrocycles; Tröger base

立体异构是有机化学中重要的异构现象之一。一般来说, 分子中含有不同构造手性中心数目越多, 立体异构体的数目就越多。若一个分子中含有1个手性中心, 则具有2个立体异构体, 彼此为镜像与实物关系, 互称对映异构体。若一个分子中含有 $n$ 个不同构造的手性中心, 理论上最多有 $2^n$ 种立体异构体。如果分子中含有构造相同的手性中心时, 情况则有所不同。以酒石酸为例, 酒石酸有2个手性中心, 却只有3种立体异构体, 包括一对对映异构体和一种内消旋体。内消旋体中, 两个手性中心构造相同、构型相反, 整个分子没有手性<sup>[1]</sup>。相对于酒石酸这样的链状分子, 含有多个手性中心的环状分子的立体异构现象更为复杂, 目前讨论较少。

主体大环的设计合成一直是超分子化学研究核心。利用同一手性砌块作为重复单元环化合成大环, 是构筑手性超分子大环最常见的方法之一<sup>[2]</sup>。因此, 许多手性大环含有多个构造相同的手性中心。如果使用同一手性且构造相同的砌块构筑大环, 我们将得到同手性中心超分子大环; 而当使用构造相同但构型相反砌块成环则会得到一系列立体异构体。在超分子大环的环扩大合成中, 经常伴随着大环中手性中心的增加, 立体异构现象更加复杂, 所以厘清手性砌块在构筑大环时产生的立体异构体情况, 有利于深入理解手性选择现象, 推动手性大环的合成研究。本文以Tröger碱构筑的超分子大环为例, 结合实验结果, 探讨多手性中心大环的立体异构现象。

收稿: 2023-11-12; 录用: 2024-02-27; 网络发表: 2024-02-28

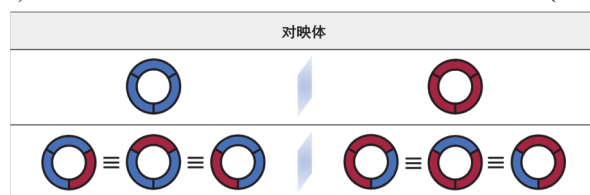
\*通讯作者, Email: jjl@nju.edu.cn

基金资助: 南京大学“千层次优质课程”

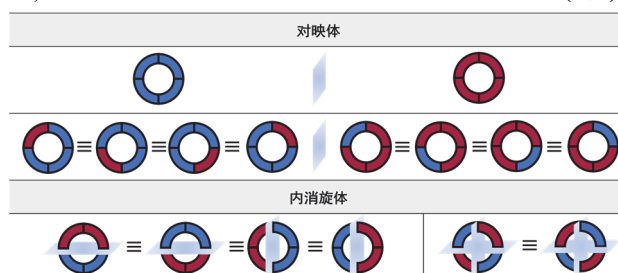
首先, 假设每一个大环合成砌块的构型都是独立变化的, 没有相互制约因素。对于含有多个手性中心的大环, 采取排列组合的方式列出所有可能性, 将重复结构归类后观察其立体异构体。本文重点分析含有2、3、4以及6个构造相同手性中心大环的立体异构体。在图1中, 每一个扇形砌块表示



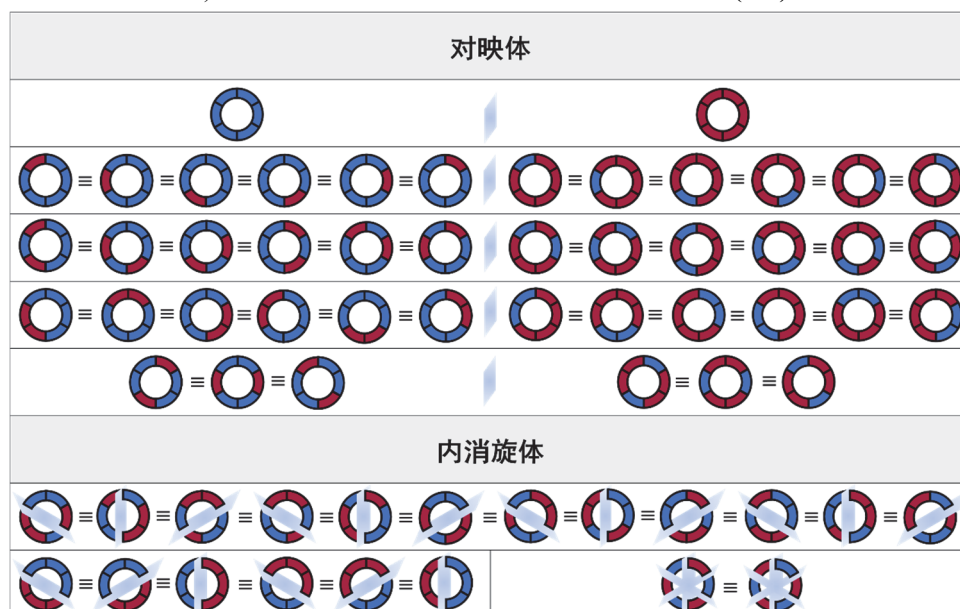
a) 含有2个构造相同的手性中心大环的立体异构体(3种)



b) 含有3个构造相同的手性中心大环的立体异构体(4种)



c) 含有4个构造相同的手性中心大环的立体异构体(6种)



d) 含有6个构造相同的手性中心大环的立体异构体(13种)

图1 含多个构造相同手性中心大环的立体异构体

图 1a-1d 中, 每个砌块表示一个重复合成单元, 用黑实线隔开。蓝色与红色代表相反的构型

电子版为彩图, 后同

一个重复合成单元，蓝色与红色则代表两种相反的手性。对于含有2个构造相同手性中心的大环，有3种立体异构体，为一对对映体和一种内消旋体，这与前述酒石酸的立体异构情况相同(图1a)<sup>[1]</sup>。对于含有3个构造相同手性中心的大环，有4种立体异构体，为两对对映体(图1b)；对于含有4个构造相同手性中心的大环，则有6种立体异构体，其中有两对对映体和两种内消旋体(图1c)；对于含有6个构造相同手性中心的大环，有13种立体异构体，其中有5对对映体和3种内消旋体(图1d)。

在图1中，所有列出的立体异构体都是在假设每一个合成单元中的构型变化是独立的，彼此没有相互制约的前提下。但是对于多手性中心大环，手性中心之间也可能相互约束，不能独立变化。以Tröger碱为例，Tröger碱是1887年由J. Tröger首次合成报道的<sup>[3]</sup>。在Tröger碱骨架中，二氮辛环上的两个氮原子以亚甲基桥连，形成V型刚性骨架(图2)，产生了对映异构现象，使得氮原子具有单一相同的中心手性( $S_N, S_N$ )或者( $R_N, R_N$ )。由于环骨架刚性固定无法发生翻转，( $R_N, S_N$ )构型组合难以形成，Tröger碱大环的立体异构体数量大大减少。因此，在这种情况下虽然每个Tröger碱有两个氮手性中心，但可以视为单手性分子进行分析。

在形成Tröger碱一元大环时，有( $R_N, R_N$ )和( $S_N, S_N$ )两种异构体，为一对对映异构体(图3a)<sup>[4,5]</sup>；当形成Tröger碱二元大环时，虽然每个大环含有4个构造相同的氮手性中心，却仅有3种异构体，为一对对映异构体( $R_{4N}$ )、( $S_{4N}$ )和一种内消旋体( $R_{2N}S_{2N}$ ) (图3b)<sup>[6]</sup>；类似的，对于Tröger碱三元大环，虽然每个环含有6个构造相同的氮手性中心，却仅有两对对映异构体( $R_{6N}$ )、( $S_{6N}$ )和( $R_{2N}S_{4N}$ )和( $R_{4N}S_{2N}$ ) (图3c)<sup>[7]</sup>。由此可见，在利用1、2以及3个Tröger碱构筑的超分子大环中，虽然含有2、4、6个手性中心，但由于Tröger碱单元中两个手性中心之间相互制约，我们可将其视为含有1、2、3个相同的单手性中心单元构筑的大环(图3)。图3a–3c所示Tröger碱大环均为本课题组合成报道，为多手性中心大环的立体异构体提供了实验支持<sup>[4–7]</sup>。

在Tröger碱骨架中，二氮辛环上的两个氮原子以亚甲基桥连，形成V型刚性骨架，环骨架不能翻转，使得氮原子具有单一相同的中心手性( $S_N, S_N$ )或者( $R_N, R_N$ )，而难以形成( $R_N, S_N$ )构型组合。由此可见，桥连基的长度对于构型组合至关重要。文献报道，当连接氮原子的亚甲基数量 $n \geq 3$ 时，Tröger碱不再呈现出V型结构，而更趋向于“扁平”<sup>[8]</sup>。也就是说，如果增长桥连基，Tröger碱骨架的刚性下降、柔性增强，两个氮原子以( $R_N, S_N$ )构型组合的可能性将会增加，那么立体异构体的数目也会改变。

综上所述，分子中含有不同构造手性中心数目越多，立体异构体的数目就越多。但对于含有构造相同手性中心的超分子大环，立体异构现象复杂，需要根据立体异构体的基本概念与环状分子的特殊结构进行具体分析。目前有机化学课程中对于含有多个构造相同的手性中心化合物的解读依然是以酒石酸为主，这主要是因为在过去受到合成技术限制的因素，缺少实际案例。随着合成技术以及超分子化学的发展，含有多个构造相同手性中心的超分子大环的合成已经较为成熟，这些超分子大环的结构对于过去有机化学(尤其是立体化学部分)教学中结构案例的缺少，有很好的补充作用。虽然目前对手性大环的研究工作主要集中在前沿科学领域的研究上，如果能将这些新型的结构总结并丰富到目前有机化学的教学中，相信能使学生对立体异构现象有更深刻的认识和理解。

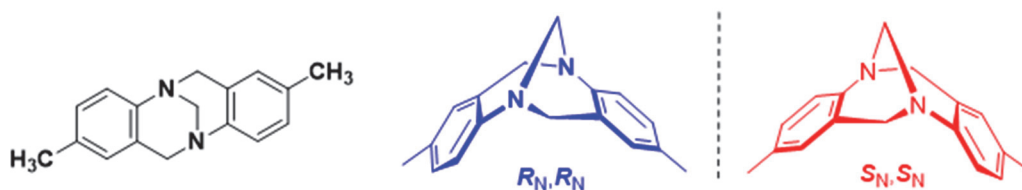


图2 Tröger碱的氮中心手性

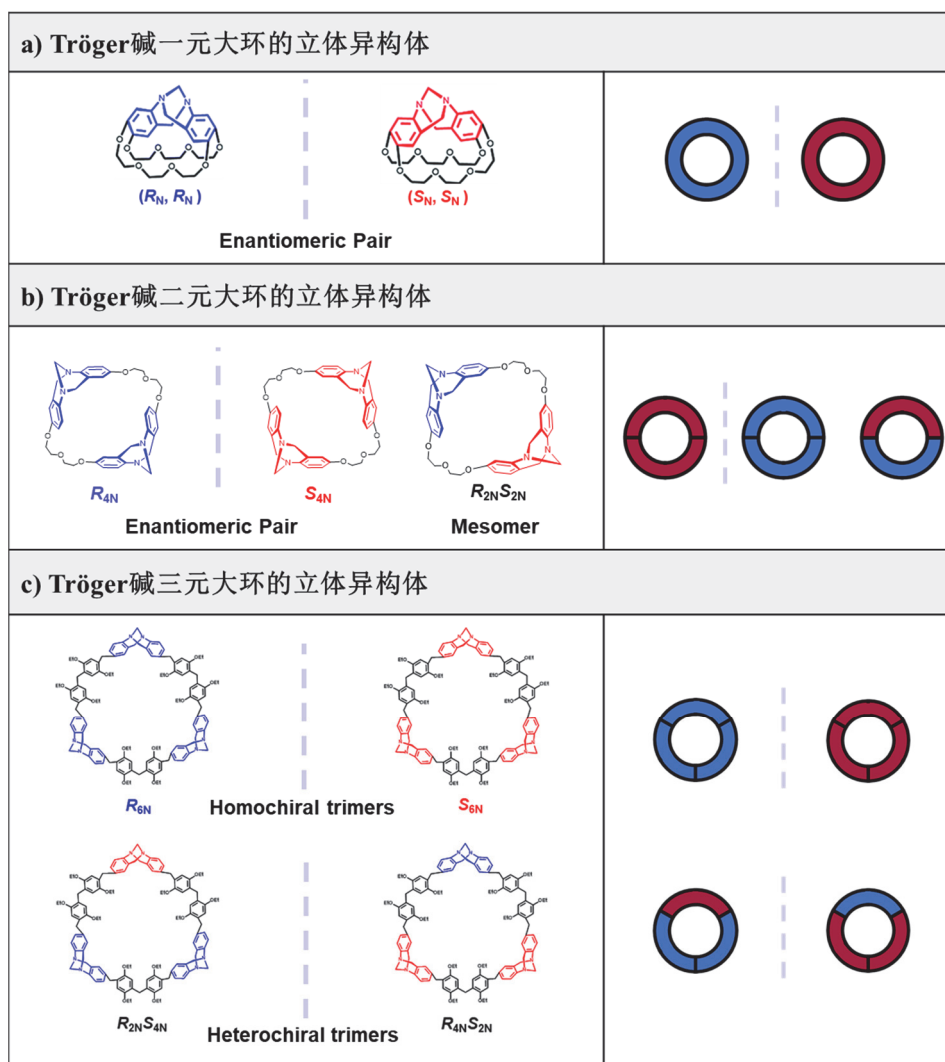


图3 基于Tröger碱大环的立体异构体

(a) Tröger碱一元大环; (b) Tröger碱二元大环; (c) Tröger碱三元大环

图3a–3c中, 左栏为实验结果, 右栏为结构示意图

## 参 考 文 献

- [1] (a) 邢其毅, 裴伟伟, 徐瑞秋, 裴坚. 基础有机化学(上册). 第4版. 北京大学出版社, 2016: 93–97.  
(b) 胡宏纹. 有机化学(上册). 第5版. 高等教育出版社, 2020: 90–94.
- [2] (a) Zhang, G.-W.; Li, P.-F.; Meng, Z.; Wang, H.-X.; Han, Y.; Chen, C.-F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 5304.  
(b) Guo, H.; Zhang, L.-W.; Zhou, H.; Meng, W.; Ao, Y.-F.; Wang, D.-X.; Wang, Q.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 2623.
- [3] Tröger, J. *J. Prakt. Chem.* **1887**, 36, 225.
- [4] Chen, Y.; Qian, C.; Zhao, Q.; Cheng, M.; Dong, X.-R.; Zhao, Y.; Jiang, J.-L.; Wang, L.-Y. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 8072.
- [5] Shi, C.-H.; Niu, P.-B.; Xie, W.; Jiao, J.-M.; Wang, R.-R.; Lin, C.; Wang, L.-Y.; Jiang, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e20230041.
- [6] Feng, H.-H.; Chen, Y.; Wang, R.-R.; Niu, P.-B.; Shi, C.-H.; Yang, Z.; Cheng, M.; Jiang, J.-L.; Wang, L.-Y. *Chin. Chem. Lett.* **2023**, 34, 108038.
- [7] Niu, P.-B.; Shi, C.-H.; Jiao, J.-M.; Xie, W.; Qiu, H.; Yang, Z.; Jiang, J.-L.; Wang, L.-Y. *Chem. Commun.* **2023**, 59, 10960.
- [8] Faroughi, M.; Try, A. C.; Klepetko, J.; Turner, P. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6548.