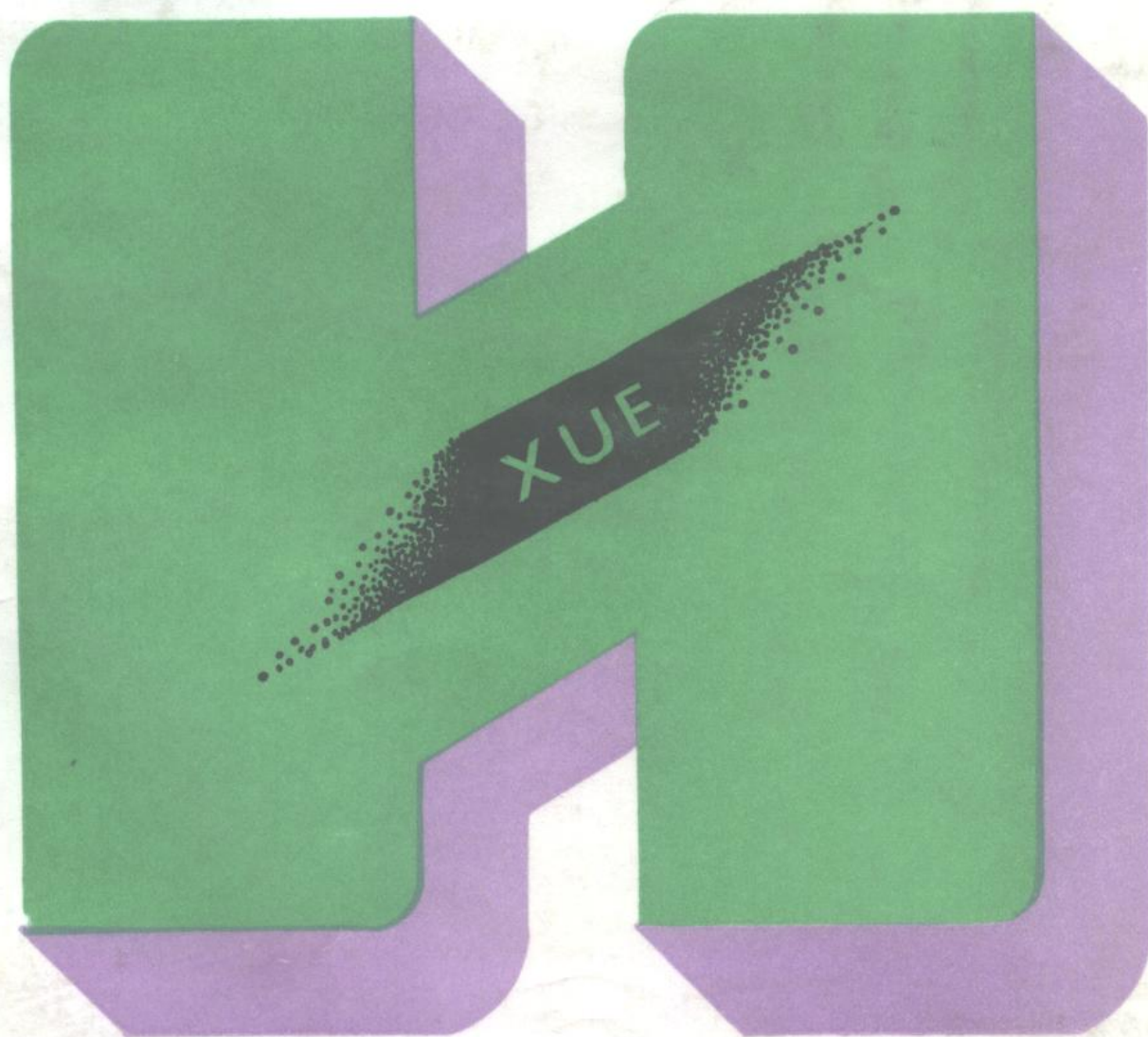


有机合成

吴世晖 徐汉生

高等教育出版社

下 册



368653

0621.3
-752
2

有机合成

下 册

吴世晖 徐汉生

高等教育出版社

(京)112号

内 容 提 要

本书分上下两册,共三篇。第一篇有机合成反应为上册;第二篇有机合成设计,第三篇复杂有机化合物的合成,为下册。第一篇重点介绍近代有机合成反应,以各类中间体和试剂分章讨论合成反应,第二篇重点介绍有机合成设计的逻辑思维方法。第三篇通过复杂结构有机化合物的全合成实例写出解决有机合成时前人所使用的技巧和方法。通过前两篇的理论在第三篇实例中的具体应用,达到前后呼应,融为一体的目的。

本书可作为大学本科化学专业、药学专业高年级学生学习有机合成的选修课的教材,亦可作为研究生学习有机合成化学的参考书。

DV77/3101

有 机 合 成

下 册

吴世晖 徐汉生

*

高等教育出版社出版

新华书店总店科技发行所发行

河北省香河县印刷厂印装

*

开本 787×1092 1/16 印张 16.25 字数 370 000

1993年4月第1版 1993年4月第1次印刷

印数0001—2 064

ISBN7-04-003932-X/O·1145

定价6.25元

前 言

在有机化学发展的过程中,对天然有机物的研究不断地提出新的、结构更加复杂的合成目标;而理论化学家也不断地提出各种新奇分子的合成问题。有机合成化学家运用积累起来的理论知识和实践经验,战胜了一个又一个困难迎接了这些挑战,不断地将有机合成化学推向前进。在有机化学发展过程中新试剂、新反应也不断涌现;高选择性的新合成反应更是层出不穷。合成方法学的研究也是有机合成发展的一个重要特征,使用合成设计的方法能合理而又巧妙地解决复杂的合成问题,使合成路线的设计既具有科学性又具有艺术性。这些突破性的进展,已在许多复杂分子的合成中显示了巨大潜力和广阔的应用前景。

根据近代有机合成发展的特征,并考虑到目前国内有机合成化学课程教学的实际情况以及国内外有机合成教材的不同特点,本书共有三篇,分章编写。第一篇为有机合成反应;第二篇为有机合成设计;第三篇为复杂结构有机化合物的合成。第一篇重点介绍近代有机合成反应。由于近代有机合成反应不再局限于烃类化合物,含卤、含氧化合物之间相互转换的经典反应,而是通过元素及金属有机化合物等作中间体和试剂来完成的多种转变。因此本篇以中间体和试剂来分章讨论合成反应,更符合于有机合成发展的现状。第二篇重点介绍有机合成设计的逻辑思维方法。通过目标分子、合成子等概念的引入和深化,深入讨论逆合成分析方法及进行有机合成设计应注意的各个方面。第三篇通过复杂分子全合成实例写出解决有机合成问题时前人所使用的技巧和方法,进一步阐明前两篇论述的有机合成反应和合成设计方法在复杂分子全合成中的具体应用,从而达到本书在内容上前后呼应、融为一体的目的。

在编写过程中注意了收集和介绍我国有机化学家对有机合成化学所作贡献的资料,如对青蒿素的全合成、砷试剂、钛试剂以及过渡金属有机试剂在合成中的应用所作的出色工作。对此,本书在相应的章节中都加以介绍。

本书分上下两册,第一篇为上册,由黄宪(杭州大学)撰写;第二、三篇为下册,其中第二篇由徐汉生(武汉大学)撰写,第三篇由吴世晖(复旦大学)撰写,计算机辅助有机合成由中国科学院上海有机化学研究所计算机化学实验室郑崇直、苏黎撰写。下册由吴世晖统稿。

本书初稿完成后,三位编者进行互相审阅,并承蒙南开大学王积涛教授仔细审阅,提出了许多宝贵意见。按照初审意见,对有关篇章作了压缩、调整。修改后又承蒙王积涛教授复审。此外,承蒙中国科学院上海有机化学研究所周维善教授提供青蒿素的合成资料并审阅青蒿素部分的稿件。特此一并表示衷心感谢。

本书可作为综合性大学本科化学专业、药学专业、师范院校化学专业高年级学生学习有机合成选修课的教材,亦可作为上述各类学校有机化学专业研究生学习有机合成的参考书。

有机合成化学不仅内容丰富,而且发展迅速,但囿于编者水平,书中难免有错误和不妥之处,恳切希望读者指正。

编 者

1991年9月

目 录

第二篇 有机合成设计	
第一章 有机合成反应的选择性控制	1
一、有机合成反应的选择性	1
1. 化学选择性	2
2. 位置选择性	4
3. 立体选择性	8
二、保护基在选择性控制中的应用	13
1. 理想的保护基条件	13
2. 活泼 C—H 与 C—C 键的保护	14
3. 醇羟基的保护	16
4. 氨基的保护	20
5. 羧基的保护	22
6. 醛基及酮基的保护	22
7. 磷酸酯基的保护	24
8. 有机合成设计中应用保护基策略举例	24
三、潜在官能团在选择性控制中的应用	27
1. 基本概念	27
2. 烯烃作为前官能团	28
3. 苯酚醚作为前官能团	30
4. 醇作为前官能团	33
5. 杂环作为前官能团	37
四、不对称合成反应	38
1. Sharpless 不对称环氧化反应	39
2. 不对称氢化反应	44
参考文献	48
第二章 合成问题的简化——目标分子的初步考察	52
一、有机合成设计应当双向考虑	52
二、有机合成设计的逻辑推理——逆合成分析法	52
三、目标分子的初步考察	53
1. 通过特定的转换来简化合成问题	54
2. 通过特定的结构单元来简化合成问题	58
3. 利用目标分子的对称性来简化合成问题	60
4. 从生源合成得到的启示来简化合成问题	63
参考文献	65
第三章 有机合成设计中的合成子与手性合成子	67
一、合成子与合成等价体	67
1. 定义与分类	67
2. 合成子的作用规律	70
二、手性合成子	71
三、合成子与手性元两种方法的比较	76
参考文献	77
第四章 逆合成分析法——目标分子化学键的分割	79
一、分割的原则	80
1. 要有合理的反应机理	80
2. 最大程度的简化	82
3. 应找出易得的原料	82
二、分割的技巧	82
三、目标分子官能团的分析	88
1. 含一个官能团目标分子的分割法	90
2. 含两个官能团目标分子的分割法	92
四、目标分子中碳骨架的分析	95
1. 环式碳骨架	98
2. 多取代中心	104
五、简单有机化合物的逆合成分析举例	107
六、逆质谱合成分析法在天然产物全合成中的应用	115
1. 逆质谱合成	115
2. 番荔枝宁的全合成	117
3. 二苯并呋喃酮异喹啉生物碱的合成	118
4. 育亨宾的全合成	119
5. 吴茱萸碱的合成	122
参考文献	123
第五章 有机合成设计中合成路线的全盘审查	125

一、合成路线的全盘审查	125	3. 双重 Michael 加成法合成灰黄霉素	180
1. 合成树的组成与修剪	125	4. 环加成反应合成灰黄霉素	182
2. 选取关键中间体	129	二、睾丸激素	184
3. 审查关键反应	131	三、前列腺素 PGE ₁ 的合成	191
4. 调整合成步骤	133	参考文献	198
5. 除去矛盾过程	134	第八章 萜类化合物	200
6. 选取控制因素	135	一、长叶烯的全合成	200
二、合成路线的选择——效率与效益	135	二、石竹烯和异石竹烯	205
1. 良好的合成过程的特征	135	三 赤霉素 GA ₃ 的合成	208
2. 良好的合成中间体的特征	137	1. 赤霉素 GA ₃ 的全合成策略	211
3. 良好的合成设计的特征	138	2. 赤霉素 GA ₃ 的合成	212
4. 收率问题	139	四、青蒿素的全合成	216
三、小结	141	1. 周维善研究组的合成工作	218
参考文献	142	2. Hofheinz 研究组的合成方法	220
		3. Avery 研究组的工作	222
		参考文献	224
第三篇 复杂结构有机分子的全合成		第九章 肽的合成	226
第六章 生物碱	145	一、合成肽键的几个步骤	226
一、奎宁碱	145	二、肽的固相合成法	228
二、秋水仙碱的全合成	150	三、环十二肽 环-[L-Val-D-Pro-D-Val-L-Pro-] ₃ 的合成	230
三、喜树碱的全合成	158	四、肽的液相合成法	231
1. Stork 的全合成方法(A→ABC→ABCD→ABCDE)	158	参考文献	232
2. Danishefsky 方法(D→CD→ABCD→ABCDE)	161	第十章 特殊结构化合物——十二面体烷的合成	234
3. Rapport 的方法(D→CD→ABCD→ABCDE)	163	一、通过具有 C ₂₀ H ₂₀ 分子组成的烃类化合物异构化合成十二面体烷	235
4. Corey 合成 20(S)-喜树碱	165	二、由二聚反应生成十二面体烷	236
四、西罗美木碱的全合成	167	三、从周柱烷合成十二面体烷	236
1. 西罗美木碱的全合成	168	四、从多米诺(domino)式二烯合成开始合成十二面体烷	237
2. 生源学说指导下合成西罗美木碱	171	参考文献	244
参考文献	174	附录 计算机辅助有机合成	245
第七章 激素及抗菌素	177		
一、灰黄霉素	177		
1. Michael 加成反应合成灰黄霉素	177		
2. 单电子转移氧化法合成灰黄霉素	179		

第二篇 有机合成设计

第一章 有机合成反应的选择性控制

一、有机合成反应的选择性

在现代合成化学中,反应的选择性是一个非常重要的问题,这是由于客观的需要。例如:为了便于投产,我们必须降低反应的温度、压力,开发那些在常温、常压温和条件下进行的反应,并且尽可能地提高反应的产率;为了避免环境污染,必须使反应减少三废;要研究具有专一效能的化合物的合成方法,以减少没有用的副产物,例如,具有特殊生理作用的光学异构体的合成。这些问题都与反应的选择性有关。另外,由于科学本身的发展,我们要合成一些具有特定的立体化学要求的复杂天然有机物,如前列腺素、昆虫激素、抗菌素等。这就需要有一系列的高选择性的反应来完成它们的合成。

在化学反应中,选择性按照下述特点来划分:

- ① 化学反应活性(chemical reactivity)——化学选择性(chemoselectivity)
- ② 定向作用(orientation)——位置选择性(或区域选择性, regioselectivity)
- ③ 空间排列(spatial arrangement)——立体选择性(stereoselectivity),包括非对映异构选择性(diastereoselectivity)及对映异构选择性(enantioselectivity)

首先,化学家应当尽可能地保证反应按所要求的方向进行(化学选择性)。在这方面较突出的成就之一就是肽的合成。由于保护基或封闭基的设计能够使肽键按所要求的顺序构成,因此肽的选择性合成才有了可能。当前,一个有经验的化学家能够近乎理想地去选用保护基,进一步发展保护基化学,可以找到合成寡核苷酸(oligonucleotide)的有效方法。

其次,化学家们希望能断定在相似的反应活性下,哪两个或多个位置发生反应(位置选择性),人们对于位置选择性的控制策略已有相当程度的理解。例如试剂的活性愈低则选择性愈高,有时也可能以选用不同的反应条件来控制反应,即考虑动力学控制或热力学控制产物的优势。关于前者的一个例子是溴原子在碱性介质中的卤化反应,其选择性高于卤化活性较高的氯原子。后者如酮的烯醇化,因控制的条件不同而得到不同的烯醇离子。有机化学家的最精确的要求是立体化学的控制,尤其是生成单一的光学异构体(立体选择性)。近年来多数关于有机合成的报导中,都涉及到立体化学控制的内容。

Norman(1982)针对化学家如何控制选择性,制订了许多策略^[1],除了化学方面的考虑之外,还首次广泛讨论了酶的选择性,还包括一些仿生合成(biomimetic synthesis)的例子。虽然尚未将它们纳入常规的化学方法来考虑,但是,酶与仿酶体系(即仿生合成)在现代有机合成中,

已经愈来愈显示其重要性,尤其在选择性方面更为突出。

正常情况下,考察选择性问题,就有必要弄清楚两个或多个反应途径之间的能量差距,它们常常少于 12.6 kJ/mol。毫无疑问,目标是设计新的试剂和催化剂,以扩大这些竞争途径的能量差距,使其至少要达到 12.6 kJ/mol。除了改进已知类型的反应以外,尤其需要借助反应选择性去寻找全新的反应类型。可以把多步过程缩减为一个简单的步骤,创造一个适当的系列,完成一个全合成,在提高合成效率上起着重要的作用。它和解决选择性问题中的反应与试剂同样重要,不可忽视。

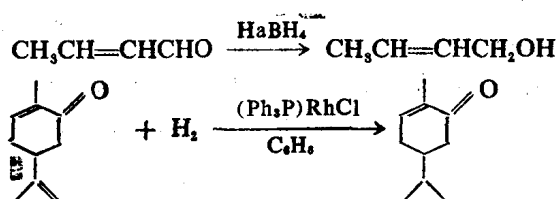
有机合成是技巧(或战术,即反应、试剂等的运用)和策略的结合,这两方面相互依托,技巧的运用取决于合成策略;反之,一个合成化学家想要发展一个有效的策略,需要逾越的主要障碍就是技巧的可行性。在这两方面,选择性都是主要的课题。

1. 化学选择性

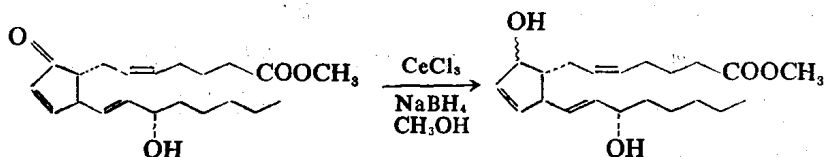
化学选择性涉及官能团的差异,在具有两种以上价键类型的分子中,首先要识别每种价键内在的不同反应性能,化学选择性可以认为是基团之间反应性能的区别。

化学选择性的困难程度,取决于两个或两个以上基团的相似性。如果官能团属于不同类型,例如羰基与烯键就比较容易区别。如果官能团属于同一类型,例如在同一分子中有两个不同的羰基如醛的羰基和酮的羰基,区别就难一些。在有机合成中有多达 40% 的步骤是用保护基团来处理此问题,显然这就是导致合成效率低的一个主要原因。

在大多数的反应中,处于同一分子内的官能团之间,其反应活性是有区别的。在烯键存在下去还原羰基,或者相反。这是个早期的选择性问题。目前,解决的办法是采用金属氢化络合物去还原羰基,用催化氢化去还原双键。例如:



继续深入研究此类反应,例如在金属氢化络合物中加入不同的盐,就可以在很大程度上影响它在还原反应中的选择性。以 NaBH_4 还原环戊烯酮为例,一般在还原了羰基之外,还可以使双键有很大程度的饱和,但是加入氯化铈以后则只还原羰基而不还原双键。^[2]



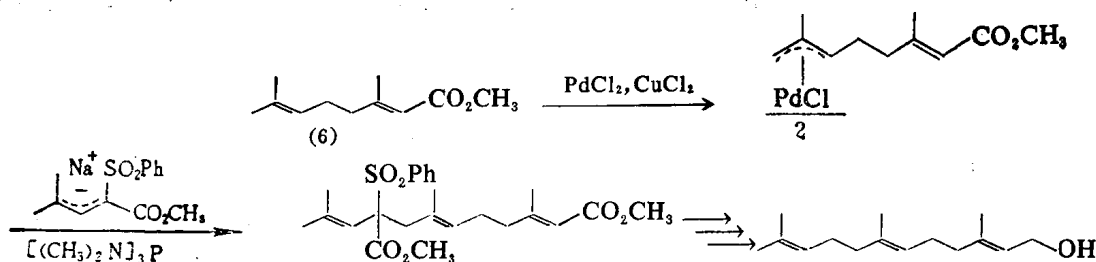
金属盐对于许多反应都有显著的影响,这些影响的内在原因仍在深入研究之中。

催化反应对于增强选择性与发展选择性有巨大的影响。应用金属催化剂调节氧化反应级数(oxidation level)与 C—C 键的形成,显示了化学选择性在这些反应中的广泛用途。

[illegible]
$$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{OAc} + \begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{OAc} \\ | \\ \text{Pd} \\ | \quad | \\ \text{L} \quad \text{L} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{OAc} \\ | \\ \text{Pd}^+ \\ | \quad | \\ \text{L} \quad \text{L} \end{array} \xrightarrow{\text{Nu}^-} \text{CH}_2=\text{CH}-\text{Nu}$$

钡盐能与极性较小的双键选择性地起反应，可以改变反应活性的顺序，以至于在牻牛儿酸

甲酯 (methyl geraniate) (6) 的孤立双键上以异戊烯化 (prenylated) 得到高级萜烯法尼醇 (farnesol)。^[8]

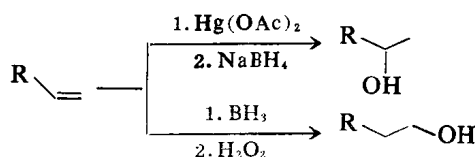


这些例子表明金属催化剂在解决碳架构成与调节烷基化位置等方面,是如何在起着关键性的作用。

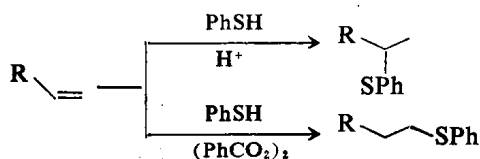
2. 位置选择性

位置选择性即对单个反应中心定向的控制,当试剂或底物不对称时,彼此间的反应取向就成为位置选择性问题。烯烃的马尔可夫尼可夫和反马尔可夫尼可夫加成;芳环上取代基的位置;不对称酮的烷基化位置等都是位置选择性的例子。

不对称烯烃与 HX 的加成反应是位置选择性的经典问题,迄今在合成中仍继续出现。其中有些问题已经得到解决。例如,由于采用了不同的试剂而能够控制烯烃的水合位置,从而得到不同的产物:



并且,一个反应的不同机理能够改变其位置选择性。例如苯硫酚对烯烃的酸催化加成,或者在过氧化物引发下的游离基加成,反应沿着不同的方向进行。

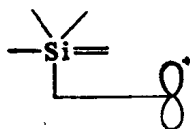


以上是利用分子内在的特征,或一些试剂的区别来控制位置选择性。

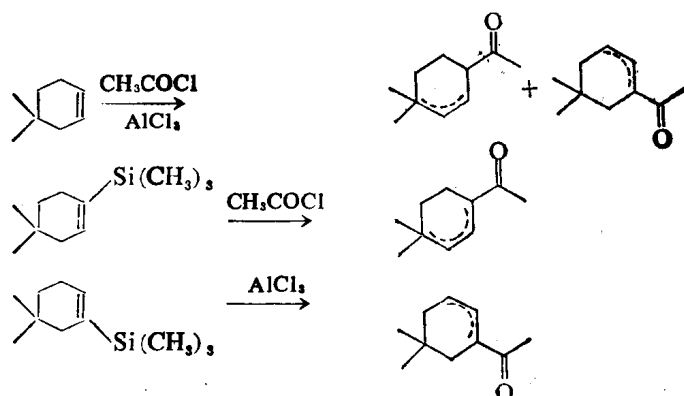
为了使反应能有控制地进行,通常需要在适当的阶段先在分子中引入某些结构特征。这些能使反应专一地或有选择地进行的特征,称为“控制因素”(control element)。一个控制因素可以是一个原子或原子团,其作用是使后续的反应过程根据特定的要求而发生,从而保证把原料有效地变成产物。假如分子中存在着一个以上能起反应的位置,而某种结构特征使反应局限在特定的位置上。这就称其为位置专一性控制因素(regiospecific control elements)。

位置控制因素又可细分为几类,下面分别举例介绍。

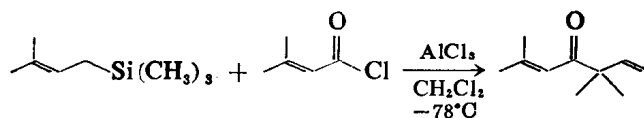
(1) 导向基(directing group) 作为位置控制因素 利用导向基能使反应导向,在反应过程中或反应完成后就可以把它除去。在不饱和体系的亲电取代反应中,硅取代基可以作为导向基。人们清楚硅取代基能够使得其缺电子的 β -碳稳定,如下图所示:



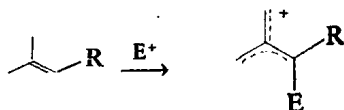
因而, 可以认为它是位置控制因素。例如 4,4-二甲基环己烯与 CH_3COCl 起亲电取代反应时, 由于亲电试剂可以同时从烯键的两个碳进攻, 所以得到的是混合产物, 若在烯键上引入三甲基硅基后, 它就可以起导向作用, 亲核试剂向带有硅取代基的碳进攻, 就得到单一的产物。^[9]



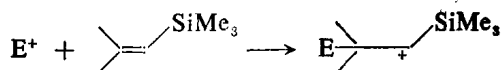
又如在合成艾属植物中得到的茵陈蒿酮 (artemisia) 的反应中, 亲电试剂向烯丙基硅烷进攻, 并发生烯丙基反转 (allyl inversion)。^[10,11]



通常, 对于这种三取代的烯键与亲电试剂 (E^+) 作用时, 反应发生在取代基少的碳上。



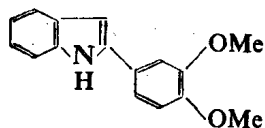
因此, 硅取代基的引入能改变 E^+ 的进攻方向。



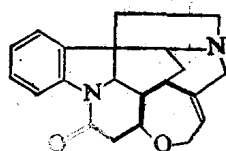
(2) 保护基与活化基作为位置控制因素 保护基是最容易理解的一类位置控制因素, 活化基团是和保护基作用相反的另一类位置控制因素。保护基之所以能起作用是靠阻塞或减低活性, 而活化基则是激发活性, 使之比分子中其它类似基团的活性更强。两者的最终结果相同——使得反应具有选择性。

这里要强调的是, 凡引入一个控制因素 (如保护基、活化基等), 就要在合成中增加一个新的

步骤;而一旦达到目的,又要增加一个除去控制因素的附加步骤。从这个意义上讲,运用控制因素的“效率”是差的。更好的方案是使控制因素所引入的结构在以后的合成步骤中还可继续被利用,因而不需除去。例如 Woodward 在马钱子碱(strychnine)的合成中所用的中间体(7)吲哚环上芳基阻塞了 2-位,使得随后的烷基化反应只在 3-位上发生,这个芳基起到了位置专一性控制因素的作用,但是无需增加一步反应来除去这个芳基,因为构成它的一些碳原子随后将出现在马钱子之中(见化合物(8)中的粗线部分)。



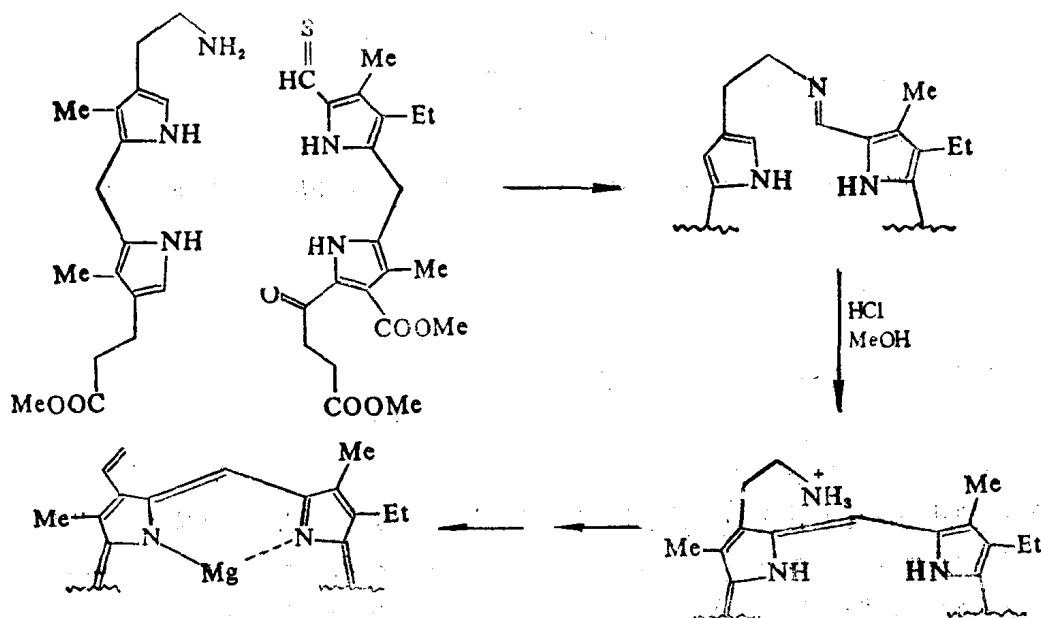
(7)



(8)

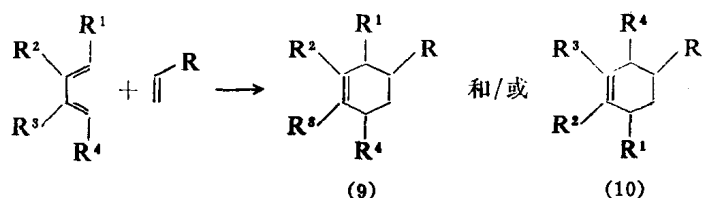
(3) 桥联因素(bridging element)控制位置选择性 桥联因素是在一个分子之中的两个点上由一个或多个原子组成一个链,使反应中心处在相关的空间内,在此可以进行分子的修饰。简言之,这个方法的主要作用在于使反应中心更为接近。在实践中,使反应中心能否在空间上接近所造成的差异是惊人的;在自然界,酶系统能在低温下引起难以置信的化学反应的巨大能力,部分也是由于这个缘故。

和其它控制因素一样,如果桥联因素在起作用之后还能继续利用下去而不必除去,那就很理想了。Woodward^[12]在叶绿素的合成设计中提供了一个良好的范例(见下图)。乙胺桥联迅速地与带两个吡咯甲基的硫醛缩合,从而把活性中心排列到由六个原子绕成一圈的正确位置上。最后,在完成控制作用后,桥联因素又被用于形成目标分子中的乙烯基)。

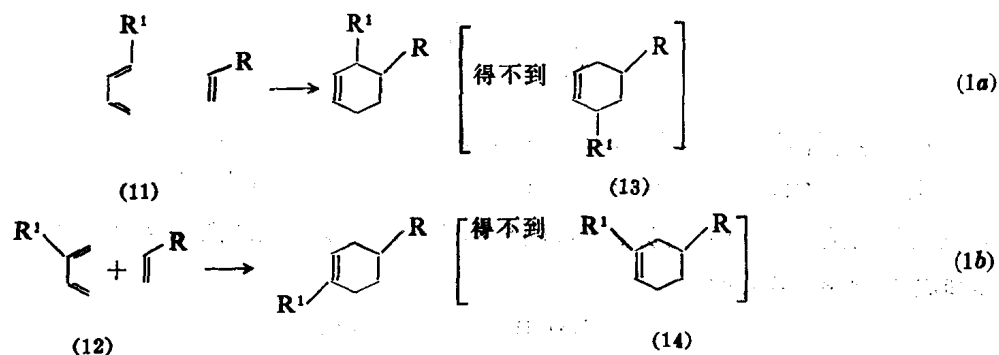


(4) 环加成反应中的位置控制 有一类主要用于合成的重要反应就是环加成反应,其中两对键由热或光化学诱导而成环。在这类反应中,由一个 1,3-二烯与一个烯进行环加成的 Diels-

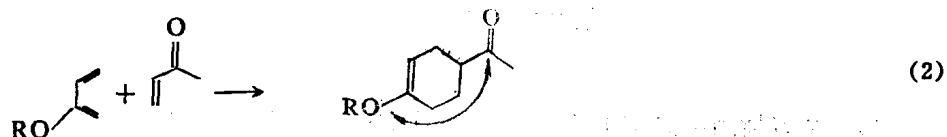
Alder 反应是最重要的, 如下式:



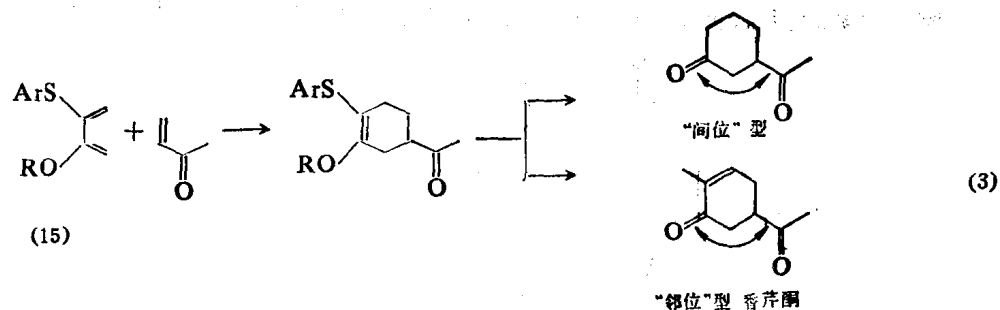
在这个反应中, 可以得到(9)和(或)(10), 影响这一对试剂反应方向的因素是微妙的。一般的规律是: 1-取代双烯例如(11), 反应的主要产物是“邻位”(ortho)型(式1a), 而2-取代双烯的产物是“对位”(para)型(式1b)。



采用这种常规的方法却得不到“间位”(meta)型的产物如(13)(14)。利用位置控制因素很方便地解决了这一问题, 可以设想, 这种因素既可引入双烯, 也可引入亲双烯体中。考虑到 2-乙酰氧基或 2-甲氧基-1,3-丁二烯与甲基乙烯酮反应, 得到“对位”型产物。如下式



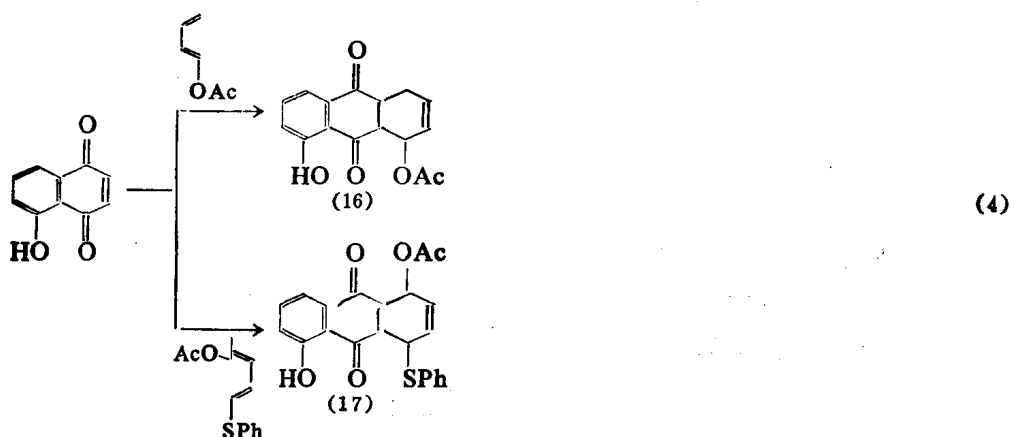
在双烯的 3-位上引进一个含硫的取代基如(15), 抵消了含氧取代基的影响, 使含氧基与乙酰基处于“间位”。^[18]



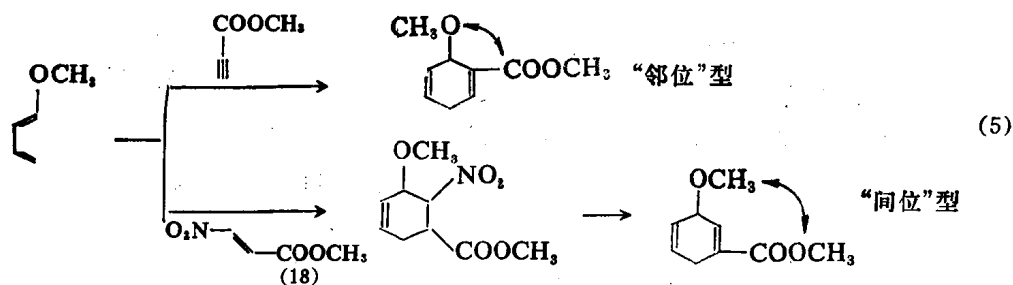
实际上, 含硫取代基很容易用还原方法除去, 或者巧妙地应用于后续结构之中。如合成香芹酮, 这显示了含硫取代基作为位置控制因素的威力。

含硫取代基在 1-取代双烯中也有类似的控制作用。例如 1-乙酰氧基-1,3-丁二烯在下述反应中的主要产物是(16)。若改用含有硫取代基的试剂去起反应, 则氧取代基的位置就翻转来, 得

到加成产物(17)[式(4)]。因此,硫取代基就成为使这个反应定向的有效控制因素^[14]。

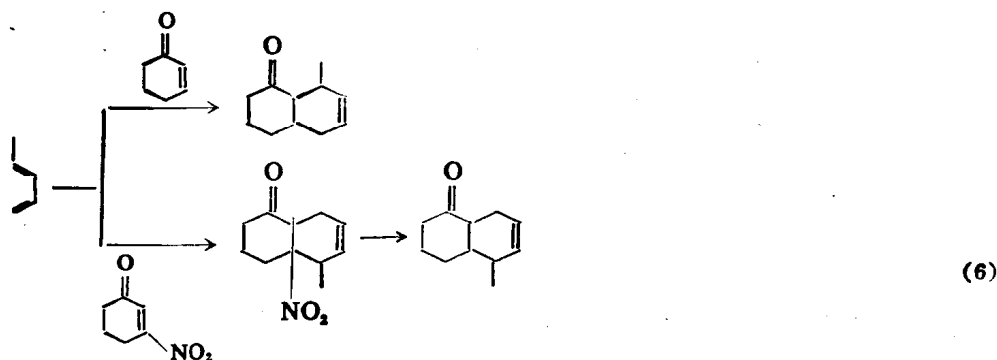


审慎地选择控制因素这一概念扩展到亲双烯体(dieno-philic)上,例如丙烯酸甲酯和丙炔酸甲酯,按照正常的规律起反应,结果就像式(1a)与(1b)中一样得“邻位”型产物。若在丙烯酸酯的 β -位上代入硝基(即 18)则发生不同的导向效应,生成物经过消除反应后,得到的是“间位”型的环加成产物[式(5)]。^[15]



另一个有趣的类似例子是 2-环己烯-1-酮与戊二烯的 Diels-Alder 加成反应。若改用 3-硝基环己烯-2-酮,则发生导向的作用,硝基最初带入加成物中,然后与三正丁基氢化锡起还原作用而脱去[式(6)]。

控制因素的引入,使 Diels-Alder 环加成反应的应用范围更扩大了。^[16]

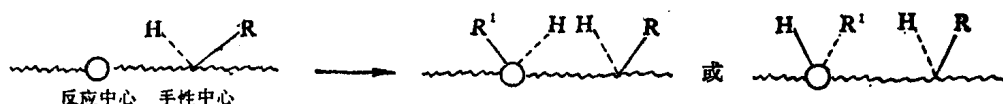


3. 立体选择性

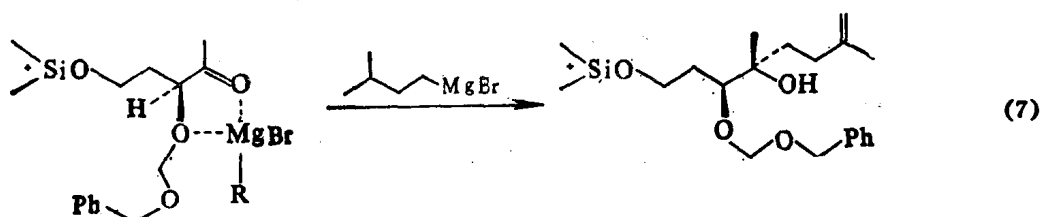
立体选择性又可细分为两种。其一是非对映异构选择性,当反应物中已有一个手性中心,控

制第二个进入分子而造成两个手性中心时,非对映体之一比另一非对映体多,这种选择性称为非对映异构选择性。其二是对映异构选择性,反应物原没有手性中心,当引入一个基团而造成分子有手性中心时,其中一个对映体多于另一个对映体,这种选择性称为对映选择性。

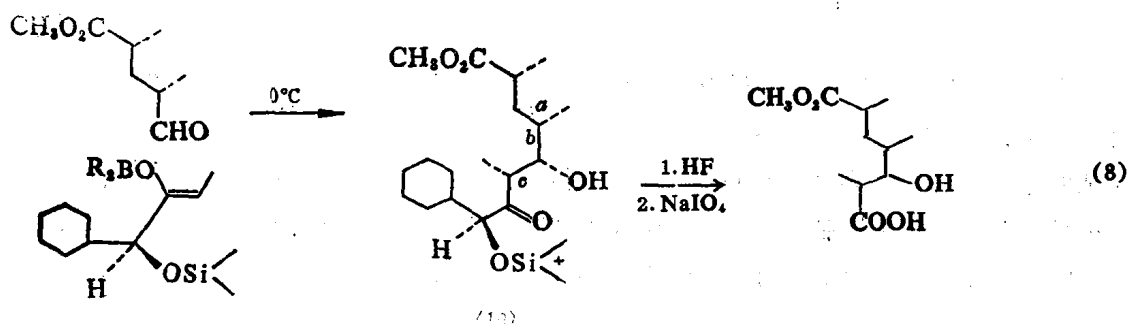
(1) 非对映选择性 在反应中心上的立体化学受到分子中已有的手性中心的控制。其复杂性随两个中心间隔的程度而有差别,示意如下:



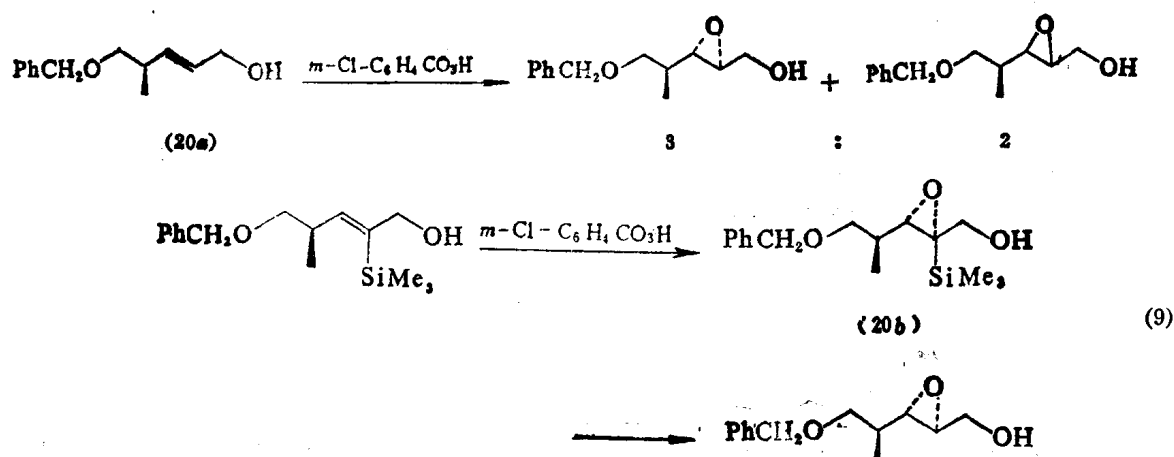
在构象呈刚性的分子中,关于构象的知识常用来合理地解决立体化学的问题。与此相反,对于非刚性构象分子则应予以充分地考虑,假若两个中心处在两个相邻的碳原子上,原有的手性中心对另一个反应中心将显出近位的选择影响。在对羰基的亲核加成反应中,金属螯合物能够提供暂时的刚性构象。因此,在羰基的两侧加大了空间的差异,结果导致了高度的非对映选择性 [式(7)]。^[17]



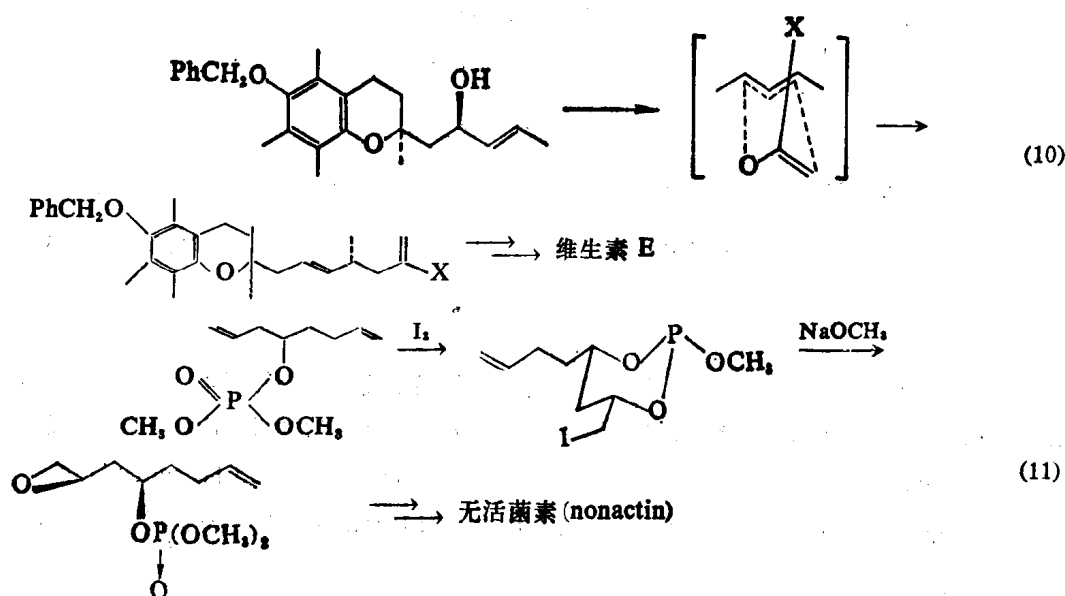
在天然产物中常常存在有 1, 3-二醇官能团,其注意力集中在羟醛缩合反应的立体化学上(烯醇酯加成到羰基上),通过巧妙设计的进攻烯醇酯,建立了高度立体控制的两个相邻的手性中心(化合物 19 中的 *b* 与 *c*),被认为是双倍的立体差异性(double stereodifferentiation),这一步已用在大环内酯抗菌素中,作为红霉素内酯(erythronolide)的关键部分的合成[式(8)]^[18]。



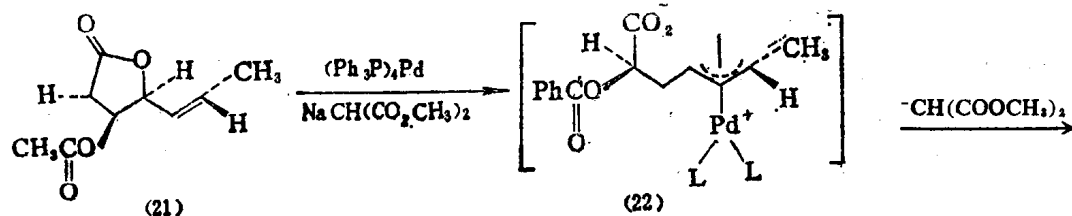
烯丙基的环氧化反应,以及在某些情况下,高烯丙醇(homoallylic alcohols) 导致很高的非对映选择性。在(20a)情况下,立体选择控制是不成功的,得到的产物比是 3:2。但是,引入三甲硅作为非对映化学的控制因素,得到(20b),然后用 F^- 离子除去三甲硅基,就得到单一产物见式(9)^[19]。

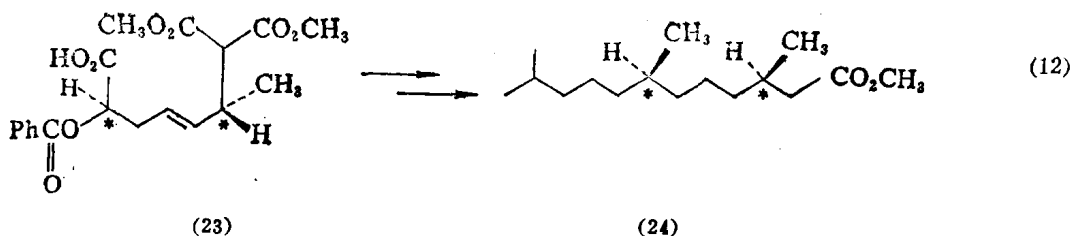


在非刚性构象体系存在邻近多个手性中心中确定某一个为活性中心, 解决的途径之一是: 使反应通过优势构象的过渡状态或中间体[式(11)]^[21]。

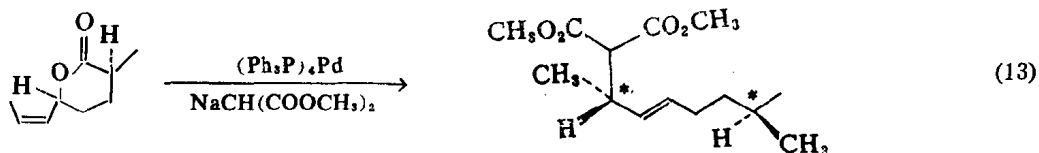


另一个不同的策略是利用过渡金属模板(transition metal template)使刚性构象重叠成为非环式链, 一个由 Pd(0) 与磷配体组成的催化剂诱使(21)呈特定型式的离解[式(12)]^[22], 瞬时生成的中间体(22)与亲核试剂的结合比在立体无规化(stereorandomization)情况下要快得多, 总的效果是立体化学控制地将(21)转化成了(23), 这是个关键的中间体, 可用来立体控制地合成 V_E 和 V_K 的侧链。其中两个手性中心处于 1,5 位上^[23]。

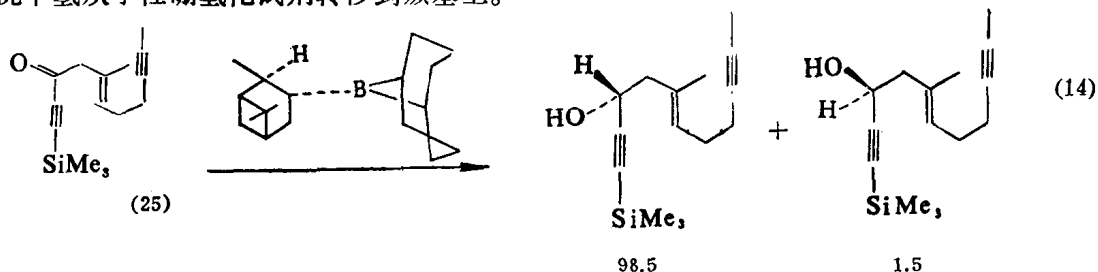




这个反应也可以用在六元环内酯上,使两个手性中心之间的间距扩大到第六个碳[式(13)]。



(2) 对映选择性 在一个非手性分子如(25)中,要诱导发生不对称反应,就需要有一个手性环境。有两种方法,其中较为成功的一种是将对映选择性变为非对映选择性,如式(14)所示,在这种情况下氢从手性硼氢化试剂转移到羰基上。



Diels-Alder 反应是一个最佳的模型。可以用它来探讨这种可能性,因为许多手性中心可以由两个一般的非手性起始原料构成。苯环与亲双烯体或双烯的 π 体系相互作用,即所谓 π 堆集相互作用(π -stacking interaction),能够诱发环加成反应,在这些反应物的两个对映面(或者实际上是非对映面)中,优先在一面发生反应。例如,有手性中心的(26a)作为双烯体与(27)环加成而得两个手性中心的产物,这称为双手性不对称合成(double chiral synthesis),具有高非对映选择性效果,确实只出现了单一的产物,其绝对构型与预期的相符合[式(15)]^[24]。

