2020 年度陈嘉庚科学奖专辑

陈嘉庚科学奖——化学科学奖

冯小明

中国科学院院士, 英国皇家化学会会士, 四川大学化学学院教授. 1996 年获中国科学院理学博士学位. 主要从事新型手性配体和催化剂的设计合成、不对称催化反应、手性药物和生理活性化合物的高效高选择性合成研究.

获奖项目名称

新型优势双氮氧配体和高效不对称催化

获奖项目介绍

冯小明及其团队突破传统、原创性地创制了具有自主知识产权的柔性手性双氮氧配体和催化剂, 被公认为一类优势手性配体和催化剂. 该类手性配体和催化剂的成功发现, 打破了传统优势手性配体设计中的刚性骨架要求, 证明刚性构象不是优势配体的必要条件, 柔性构象配体同样具有优势, 为新型优势配体和催化剂的精准设计提供了思路和理论指导. 该类配体和催化剂原料价廉易得, 合成简便, 可修饰性和可调性强, 对水和空气不敏感, 已成为商品化试剂, 被 Sigma-Aldrich 公司以 Feng(Feng 即冯小明)为前缀命名, 称作“冯氏”配体. 同时, 他们建立了手性双氮氧-金属配合物催化剂库, 在温和条件下能够高效高选择性催化 50 多类不对称反应, 其中包括 10 多类具有挑战性和以前无法实现的不对称催化新反应, 实现了从 0 到 1 的突破, 为一些药物分子和天然产物分子的合成提供了核心路线. 这些原创性和创新性的研究工作在不对称催化领域起引领作用, 为该领域的快速发展和提升我国在该领域的国际地位作出了重要贡献.

手性双氮氧配体及其金属配合物不对称催化

曹伟地, 刘小华, 冯小明*

四川大学化学学院, 绿色化学与技术教育部重点实验室, 成都 610064

* 联系人, E-mail: xmfeng@scu.edu.cn

2020-02-21 收稿, 2020-03-13 修回, 2020-03-22 接受, 2020-04-21 网络版发表

国家自然科学基金(21890723, 21432006)资助

摘要 不对称催化是获得手性物质最高效的方法之一. 针对效率和选择性的核心问题, 发展高效高选择性的手性配体和催化剂是关键. 不对称催化经过几十年的发展, 其中手性金属配合物催化最受关注, 应用也最广泛, 但优势手性配体极其有限. 因此, 创制高效高选择性的优势手性配体是不对称催化领域最重要和最具挑战性的目标. 在过去20年里, 冯小明团队一直潜心催化不对称合成方面的研究, 设计、合成了一类全新的具有柔性构象的手性双氮氧-酰胺化合物, 被公认为一类优势手性配体和催化剂, 打破了传统优势配体刚性构象的要求. 建立了手性双氮氧-金属配合物催化剂库, 高效高选择性实现了50多类重要的不对称反应, 尤其是一些不对称催化新反应, 为多个手性药物分子和天然产物的合成提供了简单、高效、精准、绿色途径. 本文介绍了该类配体和催化剂的设计、合成以及手性双氮氧金属配合物催化的代表性不对称反应. 这些原创性和系统性的研究工作, 为手性科学的快速发展作出了重要贡献.

关键词 不对称催化, 手性金属配合物, 优势手性配体, 手性双氮氧, 柔性构象

手性是自然界的普遍现象^[1-3], 大到宏观天体, 小到微观电子, 处处可见. 手性物质与生命、材料、环境、人类健康和国民经济等息息相关. 关乎人类健康的1800多种临床小分子药物中, 有50%以上都是手性药物. 手性药物的不同对映异构体在人体内的药理活性、代谢过程及毒性存在显著差异. 最著名的就是20世纪50年代末60年代初的“反应停”事件, 造成了1.2万名婴儿受害. 这个悲剧的发生使科学家认识到手性药物的重要性, 促进了手性化合物的研发. 美国食品药品监督管理局(FDA)于1992年颁布手性药物指导原则, 要求所有在美国上市的消旋体新药, 生产者均需提供报告, 说明药物中所含对映体各自的药理作用、毒性和临床效果. 我国食品药品监督管理局于2006年12月颁布了《手性药物质量控制研究技术指导原则》, 指出在手

性药物的生产过程中, 要严格保证其光学纯度和构型的稳定性, 确定手性药物分子的绝对构型. 2005年, *Science*公布了125个科学前沿问题, 其中就包括“自然界中手性原则的起源是什么”. 由此可见, 研究手性科学意义重大.

手性化合物的合成方法大致分为3种, 相比于传统手性拆分和手性诱导的合成方法, 不对称催化合成是最高效的途径, 同时也是合成领域最活跃和最具挑战性的研究方向之一. 按照催化剂种类分类, 不对称催化分为有机小分子催化、金属配合物催化 and 生物酶催化. 近几十年里, 手性金属配合物催化引起了极大的关注, 发展也非常迅速. 2001年, 诺贝尔化学奖授予了从事不对称催化合成研究的3位科学家Knowles、Noyori和Sharpless, 以表彰他们在利用手性金属配合物催化不对

引用格式: 曹伟地, 刘小华, 冯小明. 手性双氮氧配体及其金属配合物不对称催化. 科学通报, 2020, 65: 2941–2951

Cao W D, Liu X H, Feng X M. Chiral *N,N'*-dioxide and their metal complexes in asymmetric catalysis (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2020, 65: 2941–2951, doi: [10.1360/TB-2020-0158](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0158)

称氢化和氧化方面作出的卓越贡献,将手性金属配合物催化发展推向了高潮。

手性金属配合物催化剂由中心金属和手性配体两部分组成。一般情况下,金属主要控制反应的活性,手性配体主要调控反应的立体选择性。因此,手性配体是金属配合物催化不对称反应获得高立体选择性的核心。在不对称催化发展的前40年里,科学家经过不懈努力,发展了成百上千种手性配体,包括手性膦配体、含氮配体、含硫配体、二烯配体、卡宾配体等,但适用于多种反应类型的通用手性配体却屈指可数。2003年, Yoon和Jacobsen^[4]在*Science*上发表了一篇题为“Privileged chiral catalysts”(优势手性催化剂)的论文,总结了此前发展的8种类型优势配体和催化剂。所谓“优势手性催化剂”,特指在多种类型不对称催化反应中能够获得很好活性和立体选择性的手性催化剂。2011年,由南开大学周其林^[5]编写,德国Weiley公司出版的*Privileged chiral ligands and catalysts*(《优势手性配体和催化剂》)一书中,详细介绍了11种代表性的优势手性配体和催化剂(包括之前Jacobsen总结的8种),包括bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthalene(BINAP), binaphthol(BINOL), 1,2-bis(phospholano)benzenes(DuPhos), Josiphos, (*N,N'*-ethylenebis(salicylideneaminato))(Salen)配体, Spiro 配体, bis(oxazoline)(BOX), phosphinooxazoline (PHOX), 2,2-dimethyl-tetra(aryl)-1,3-dioxolane-4,5-dimethanol(TADDOL), cinchona alkaloids和L-Proline(图1)。这些传统手性优势配体和催化剂有一个共同特征,即分子都是刚性构象,且认为是优势配体和催化剂的必要条件。

近20年,冯小明团队一直致力于不对称催化合成方面的研究,突破传统、原创性地创制了具有自主知

识产权的柔性手性双氮氧配体和催化剂,证明了刚性构象不是优势配体的必要条件。中国科学院上海有机化学研究所的戴立信和丁奎岭^[6]主编的*Organic Chemistry—Breakthroughs and Perspectives*(《有机化学——突破和展望》)一书,在“金属催化不对称转化的最新发展评述”这一章节中,诺贝尔化学奖得主Noyori描述了“手性双氮氧配体代表一类优势手性配体”。丁奎岭^[7]也在《德国应用化学》进行了点评:“双氮氧分子代表一类优势手性配体”。

本文将系统介绍冯小明团队在手性双氮氧配体和催化剂的设计、合成及其金属配合物催化不对称反应方面的研究进展。

1 手性双氮氧配体的设计合成

氮氧化合物的氮-氧偶极具有较强的极性,可以作为良好的路易斯碱催化剂,主要包括氮杂芳环氮氧化物(如吡啶/喹啉氮氧化物)和叔胺氮氧化物两种类型,前者的氮原子是 sp^2 杂化,不具有手性;而叔胺类氮氧化合物的氮原子是 sp^3 杂化,若氮原子连接4个不同的基团,则存在稳定的氮手性中心,造成合成过程中获得单一构型手性叔胺氮氧催化剂的难度很大。因此,手性氮氧化物作为配体和催化剂的报道并不多。本课题组以手性氨基酸为氮源,将羧酸转化为酰胺,该酰胺氮原子具有双重作用,既能通过分子内氢键诱导,从而固定氮氧的立体化学,又能作为布朗斯特酸,通过分子间氢键作用活化反应底物或试剂。同时,为了增加活化位点,基于 C_2 对称性的设计策略,通过一个链状烷烃将两个氮氧-酰胺连接,形成了具有柔性构象的 C_2 对称性手性双氮氧-酰胺化合物(图2)^[8,9]。

手性双氮氧化物原料价廉易得、合成简便、可

图1 代表性优势手性配体和催化剂

Figure 1 Representative privileged chiral ligands and catalysts

图2 手性双氮氧-酰胺化合物的设计合成

Figure 2 Design and synthesis of chiral N,N' -dioxide compounds

修饰性和可调性强、对水和空气不敏感,已成为商品化手性配体和催化剂,被Sigma-Aldrich公司以Feng (Feng即冯小明)为前缀命名,称作“冯氏”配体。这类化合物最早被用作双功能手性小分子催化剂^[10]。直到2007年,才首次被用作配体与 InBr_3 形成手性金属配合物催化酮的不对称烯丙基化反应^[11]。自此展开了手性双氮氧作为配体的系统深入的研究工作。目前已合成不同手性氨基酸骨架、不同酰胺取代基、不同链长的手性双氮氧配体达几十种之多(图2),可与20多种金属离子配位,包括主族金属如 $\text{Mg}(\text{II})$ 、 $\text{In}(\text{III})$ 和过渡金属 $\text{Fe}(\text{II})$ 、 $\text{Fe}(\text{III})$ 、 $\text{Co}(\text{II})$ 、 $\text{Ni}(\text{II})$ 、 $\text{Cu}(\text{I})$ 、 $\text{Cu}(\text{II})$ 、 $\text{Zn}(\text{II})$ 、 $\text{Ag}(\text{I})$,以及稀土金属 $\text{Sc}(\text{III})$ 、 $\text{Y}(\text{III})$ 、 $\text{La}(\text{III})$ 、 $\text{Ce}(\text{III})$ 、 $\text{Sm}(\text{III})$ 、 $\text{Eu}(\text{III})$ 、 $\text{Gd}(\text{III})$ 、 $\text{Tb}(\text{III})$ 、 $\text{Dy}(\text{III})$ 、 $\text{Yb}(\text{III})$ 等,建立了手性双氮氧金属配合物催化剂库。X射线单晶结构显示,手性双氮氧配体的4个氧原子与金属离子配位后,分子内氢键被破坏。当金属离子的半径较小时,如主族金属、过渡金属和 $\text{Sc}(\text{III})$,与手性双氮氧

配位后以6配位的形式存在;而对于半径较大的镧系金属,则以7配位或8配位的形式存在(图3)。

与传统优势手性配体比较,手性双氮氧配体的显著特点在于其柔性构象,打破了传统优势配体刚性构象的要求^[4,5]。与金属离子配位后形成手性“口袋”,因具有一条构象柔性的烷基链,能够根据中心金属离子半径的大小和底物结构的不同,“口袋”空腔的大小做出相应改变,从而形成良好的反应环境和手性诱导作用,得到高立体选择性。因此,该类柔性构象手性配体形成的配合物催化剂对不同类型的底物、不同类型的反应展现出强普适性、高立体选择性和反应活性。

2 手性双氮氧金属配合物催化不对称反应

手性金属配合物催化最早追溯于1956年, Akabori等人^[12]利用吸附在蚕丝上的天然手性胶体钡配合物催化了脱氢氨基酸酯及亚胺的不对称氢化,虽然只得到中等的收率和ee值不恒定的还原产物,但该反应开启

图3 代表性手性双氮氧化合物及其配合物单晶结构

Figure 3 Representative X-ray crystal structure of N,N' -dioxide and their metal complexes

了手性金属配合物催化的大门. 1966年, Nozaki等人^[13]设计合成了第一个手性金属配合物催化剂——光学活性苯乙胺衍生的水杨酸席夫碱铜配合物, 并将其用于苯乙烯的不对称环丙烷化反应, 尽管得到的环丙烷化产物不超过10% ee, 但实现了首例人工合成手性金属配合物催化的不对称反应. 在之后的40年里, 随着越来越多的手性配体被发掘出来, 涌现出一批高效高选择性手性金属配合物催化剂. 如, 在不对称氢化反应中^[14~18], 周其林团队^[14,15]发展的手性螺环铱配合物催化剂催化酮还原的转化数达到了455万, 是目前“最高效的手性分子催化剂”. Noyori团队^[19]发展的BINAP-钌-双胺配合物在该反应中也能给出很高的转化数(240万). Sharpless团队^[20]利用手性酒石酸钛配合物能够高对映选择性催化烯丙醇的环氧化反应. Jacobsen团队^[21]利用手性salen锰配合物则成功实现了非活化烯烃的高对映选择性环氧化反应. Pfaltz团队^[22]发展的手性PHOX铱配合物能够高对映选择性催化氢化非官能化烯烃. 史一安团队^[23]发展的手性亚磷酸胺钨配合物在烯烃的双氢化反应中展现出良好的催化效果. 戴立信和侯雪龙团队^[24]发展的基于二茂铁骨架的手性Sioc-Phos钨配合物可以高效催化烯丙基取代反应和Heck反应. 林国强和徐明华团队^[25]发展的手性双烯铑配合物能够很好地催化硼酸酯对磺酰亚胺的加成反应. 丁奎岭团队^[26]发展的SpinPHOX铱配合物能够高效催化亚胺的氢化还原. 还有唐勇团队^[27,28]基于“边臂效应”发展的三噁唑啉金属配合物. Shibasaki和Matsunaga^[29]发展的手性联二萘酚及其衍生物的杂双金属配合物等, 在多类不对称催化反应中展现出优异的催化性能.

冯小明团队发展的手性双氮氧配体金属配合物,

作为手性Lewis酸和有机金属配合物催化剂能够高效高选择性催化50多类不对称反应(图4)^[8,30,31], 包括10余类具有挑战性和以前无法实现的不对称催化新反应, 实现了从0到1的突破, 为一些重要生物活性分子和天然产物的合成提供了核心路线. 由于篇幅有限, 这里只介绍其中一些代表性反应.

2.1 α -重氮乙酸酯参与的不对称反应

Roskamp反应^[32]是Lewis酸催化 α -重氮乙酸酯与醛发生反应, 化学选择性地生成 β -酮酸酯的反应. 由于反应涉及重排过程, 化学选择性控制困难且产物易发生外消旋化, 所以该反应的不对称催化一直是一个挑战性的问题. 2010年, 冯小明课题组^[33]利用手性双氮氧配体 L_3 -RaPr₂与Sc(OTf)₃形成的金属配合物催化剂, 在温和条件下实现了 α -取代重氮乙酸酯与醛的不对称Roskamp反应, 并通过直接过滤的纯化方式, 有效解决了产物在柱色谱分离中易消旋化的问题, 高收率、高化学选择性和高对映选择性地得到光学活性 α -取代- β -酮酸酯, 催化剂用量可以低至0.05%. 这一工作被Elsevier公司出版的人名反应专著*Organic Synthesis Based on Name Reactions*收录, 并被冠名为Roskamp-Feng反应(Feng即冯小明). 该反应也纠正了美国通用有机化学教材*Organic Chemistry*(2nd ed)中“不能制备手性中心位于两个羰基之间光学活性 β -酮酯”的片面结论^[34]. 在此基础上, 发展了 α -重氮乙酸酯与各种酮类化合物的不对称催化新反应, 如以手性双氮氧/Sc(III)或Yb(III)配合物为路易斯酸催化剂, 实现了 α -重氮乙酸酯和靛红、 α -酮酸酯等的不对称扩环反应^[35], 增链反应^[36]和分子内同系化反应^[37], 高效高选择性地合成了具有重

图4 手性双氮氧金属配合物催化的代表性不对称反应

Figure 4 Representative asymmetric reactions catalyzed by chiral N,N' -dioxide-metal complexes

要用途的喹诺酮和琥珀酸衍生物。在这些反应中, α -重氮酯均作为亲核试剂与羰基化合物发生反应。然而, 当使用含有 α -氢的苯并环酮时, 意外发现 α -重氮乙酸酯可以作为亲电试剂与酮发生 α -胺化反应^[38], 以高达98%的收率和99% ee的对映选择性得到烷基胺类化合物。这一工作丰富了重氮化学的研究内容, 为酮的直接 α -胺化提供了新途径, 被评价为“照亮了重氮化学的多样性”^[39]。

2.2 缺电子烯烃的不对称双官能团化反应

烯烃的不对称双官能团化反应是有机合成中一步获得含有两个相邻官能团手性化合物的重要方法, 如不对称双羟化反应、双胺化反应等已被广泛应用于手性药物中间体的合成。但对于缺电子烯烃的不对称双官能团化反应仍存在区域和立体选择性控制难的问题。本课题组^[40]利用(S)-哌啶酸衍生的手性双氮氧 L_3 -PiPh/Sc(III)配合物催化剂首次实现了查尔酮、磺酰胺和N-溴代丁二酰亚胺(NBS)的区域专一性和高立体选择性的不对称溴胺化反应, 在温和条件下以0.05%的催化剂用量高收率、高区域和立体选择性地得到了一系列 α -溴代- β -氨基酮类化合物。碘胺化反应在该催化体系下也能得到很好的结果^[41]。然而, 对于不对称氯胺化反应, 在以N-氯代丁二酰亚胺(NCS)为氯源的情况下, 反应活性很低, 通过对氯源的筛选, 发展了一类氯胺化高效试剂TsNCl₂/TsNH₂, 实现了 α,β -不饱和- γ -酮酯和查尔酮的高效不对称氯胺化反应^[42]。此外, 通过改变卤源和调节手性双氮氧金属配合物的结构, 还实现了分子内不对称卤胺化环化反应, 非对映选择性发散性地合成了手性环状氨基磺酸盐^[43]。

除了卤胺化反应, 该催化体系同样适用于缺电子烯烃的不对称卤醚化反应^[44]和卤叠氮化反应^[45,46]。以 L_3 -PiPr₂/Fe(III)配合物为催化剂, 通过催化缺电子烯烃的分子内不对称卤(Cl、Br、I)醚化反应, 合成了一系列四氢吡喃衍生物, 并将该方法成功用于具有多种生理活性天然产物(-)-Centrolobine的全合成。在 L_3 -PiPr₂/Ce(III)配合物催化剂条件下, 分子内溴醚化反应可以高对映选择性地得到2-乙酰基取代的环氧庚烷衍生物。 L_3 -RaPr₂/Sc(III)配合物还可用于烯酮的分子间氯/溴醚化反应, 以高收率、高对映和非对映选择性得到 α -卤代- β -甲氧基取代的羰基衍生物。同时利用 L_3 -RaPr₂/Fe(II)配合物催化剂首次实现了共轭烯酮的不对称卤(Cl、Br、I)叠氮化反应^[45,46], 该反应具有良好的底物普

适性, 叠氮基团还能进行有用的官能团转化。同时, 通过控制实验以及反应动力学实验研究, 提出反应可能不是经过卤鎓离子中间体, 而是经历1,4-叠氮加成/ α -卤代的历程。

2.3 不对称共轭加成反应

共轭加成反应是直接构建碳-碳键、碳-杂键的重要方法。手性双氮氧金属配合物作为路易斯酸催化剂能够与多种类型亲电试剂配位, 包括 α,β -不饱和酮/酯/酰胺以及 β,γ -不饱和- α -酮酸酯等。一方面提高了亲电试剂的亲电性, 另一方面可以形成良好的手性环境, 亲核试剂对其进行共轭加成时, 展现出良好的活性和立体选择性。

利用 L_3 -PiMe₃/Sc(III)配合物, 促进吡啶酮对 α,β -不饱和- γ -酮酯的不对称共轭加成反应^[47], 高对映选择性地得到(R,R)-构型的吡啶酮衍生物。研究发现, 在不改变手性配体的情况下, 使用Yb(OTf)₃为中心金属, 且将反应溶剂从二氯甲烷替换成具有配位能力的乙醇时, 则得到(S,S)-构型的产物。究其原因, 是因为Sc(III)与手性双氮氧和底物以6配位形式存在, 而离子半径较大的Yb(III)与手性配体、乙醇分子以及底物配位形成8配位结构, 得到不同的手性环境, 从而实现对映选择性发散性合成, 有效解决了因为手性源匮乏而导致难以获得两种相反构型产物的难题。这种合成策略在Ni(II)催化吡咯或吡啶对 β,γ -不饱和- α -酮酸酯的共轭加成反应中^[48], 也得以应用, 仅仅改变手性双氮氧配体中苯环上取代基的大小和位置(L_3 -RaPr₂ vs. L_3 -RamtBu₂), 就能够高收率、高对映选择性地得到两种构型的产物。

脯氨酸衍生的 L_3 -PrPr₂/La(III)配合物在巯基乙酸酯对查儿酮类底物的杂-Michael加成反应中^[49], 展现出优异的催化性能, 即使将催化剂用量降低至0.01 mol%, 也能在20 mmol规格下得到中等收率和93% ee, 为C-S键的形成提供了一个有效方法。同时, 非线性效应实验表明, 该配合物催化剂显示出很强的手性放大效应, 采用2% ee光学纯度的 L_3 -PrPr₂为配体, 仍可以得到对映选择性基本保持的产物。对照实验表明手性放大不是来自产物的自催化作用, 而是源于中心金属La(III)的原子半径较大, 催化剂体系出现多聚现象, 这是迄今为止手性放大效应最明显的一例报道。此外, 本课题组^[50]还实现了硫醇对二炔基膦氧化合物的共轭加成, 高收率高对映选择性得到了一系列含有磷、硫原子的手性膦化合物。通过对一系列配合物单晶结构的分析, 揭示了

中心金属离子半径和配体结构在反应中的构效关系。

α,β -不饱和吡唑酰胺化合物是一类很好的Michael受体. 利用其与金属双齿配位的特点, 本课题组^[51]以手性 $\text{L}_3\text{-PiMe}_2/\text{Yb(III)}$ 配合物为路易斯酸催化剂, 活化该类型底物, 高效高选择性催化与 N -苄基丙二酸单叔丁酯单酰胺的加成-环化串联反应, 一步合成了己内酰胺衍生物. 同时, 利用咪唑基团良好的离去性质, 产物经简单衍生能够合成治疗抑郁症药物帕罗西汀. 此外, 通过 $\text{L}_3\text{-RaPr}_2/\text{Yb(III)}$ 配合物催化 α,β -不饱和吡唑酰胺与邻氨基苯硫酚的不对称硫杂-Michael加成/环化反应^[52], 一步得到1,5-地儿硫卓衍生物. 该反应具有很广的底物普适性, 苯并七元杂环产物经一步衍生即可获得抗抑郁药物(R)-Thiazesim. 同样地, 发展了 $\text{L}_3\text{-PiPr}_2/\text{Gd(III)}$ 配合物高效催化硝基烷烃对 α,β -不饱和吡唑酰胺的Michael加成反应^[53], 高效高选择性合成了手性抗癫痫药物普瑞巴林和治疗肌肉痉挛药物巴氯芬.

2.4 酮的不对称氧化和还原反应

Baeyer-Villiger氧化反应(BV氧化)是一个由酮合成酯的重要途径^[54]. 环丁酮具有较大的环张力, 易发生不对称BV氧化, 而构象稳定的环己酮的高立体选择性不对称BV氧化却存在挑战. 本课题组^[55,56]利用手性双氮氧-Sc(III)配合物催化剂, 实现了前手性环己酮的去对称化以及外消旋-2-取代环己酮的动力学拆分, 对映选择性高, 是该反应普适性最强的催化体系, 为乙酰胆碱酯酶抑制剂中间体的合成提供了一条简单、高效的路线. 同时在动力学拆分反应中, 得到了迁移规律异于常规的 ϵ -内酯化合物, 为这类重要手性内酯的合成提供了高效的方法, 为深入理解不对称反应中手性诱导和控制规律提供了重要基础. 此外, 该催化体系在3-取代环己酮的不对称BV氧化反应中同样适用^[57], 高效高选择性合成了具有调节基因表达作用的(S)-C4-benzyl SAHA 类似物, 总收率是以往合成方法的5倍.

酮的不对称还原反应是有机合成中获得二级手性醇的常用方法. 以0.45~0.75 mol当量的硼氢化钾水溶液为还原剂, 在 $\text{L}_3\text{-PiPr}_2\text{Bu}/\text{Sc(III)}$ 配合物或 $\text{L}_3\text{-PiEt}_2/\text{Ni(II)}$ 配合物催化剂存在条件下, 实现了酮的高效高立体选择性不对称还原反应^[58,59], 底物普适性好, 得到一系列简单二级醇、烯丙醇、 α -氨基醇. 同时, 当使用 $\text{L}_3\text{-RaPr}_3/\text{Y(III)}$ 配合物催化剂和添加剂异丁醇铝, 也实现了 α -酮酸酯与异丙醇之间的不对称Meerwein-Ponndorf-Verley还原反应, 几乎以当量的收率和86%~91% ee的

对映选择性获得一系列手性 α -羟基酸酯^[60].

2.5 不对称环加成和环化反应

手性碳环和杂环骨架广泛存在于天然产物和药物中, 不对称环加成和环化反应是构建该骨架的有效方法. 本课题组在这方面做了大量工作, 发展了包括[2+1]、[2+2]、[3+2]、[4+2]、[8+2]等一系列环加成和环化反应. 受邀在*Accounts of Chemical Research*上撰写有关双氮氧-金属配合物催化不对称环加成和环化反应的综述论文^[30].

KAE609是一类新的具有优异抗疟活性和低毒性的候选药物, 目前, 诺华正在计划开展IIB期临床研究. 以往报道的方法是采用手性拆分获得单一立体异构体, 理论收率不会超过25%, 实际收率仅有2%左右. 本课题组^[61]利用手性双氮氧/Ni(II)配合物催化3-乙烯基吡啶与靛红衍生的酮亚胺之间的不对称氮杂Diels-Alder反应, 共经3步转化, 以40.6%的总收率, 大于19:1的非对映选择性和99% ee的对映选择性实现了KAE609的简洁合成.

最近, 手性双氮氧金属配合物还被用于光促进的不对称反应^[62]. 基于对稀土金属发光性质的了解, 在可见光照射下, $\text{L}_4\text{-RaPr}_2/\text{Tb(III)}$ 配合物与吡啶查尔酮配位, 能够与简单烯烃发生不对称[2+2]环加成反应, 得到手性环丁酮类化合物. 对照实验显示, 手性双氮氧配体的加入能够显著提高Tb(III)/吡啶查尔酮配合物的磷光强度(约6倍)和磷光寿命(98倍). 反应过程中, 吡啶查尔酮既是反应底物, 又充当“天线”吸收可见光以达到激发态. 此外, 在催化量光敏剂三联吡啶氯化钌存在的条件下, 还实现了 $\text{L}_3\text{-PiEt}_2\text{Me}/\text{Sc(III)}$ 配合物催化2'-羟基取代查尔酮与二烯或苯乙烯类底物的不对称[2+2]环加成反应.

2.6 不对称重排反应

重排反应是有机合成中的一类重要转化, 为复杂分子的快速构建提供了高效方法, 但重排反应历程复杂, 立体选择性控制困难. 因此, 具有特殊立体电子结构的手性催化剂在不对称催化重排反应中至关重要. 本课题组利用手性双氮氧金属配合物催化剂, 实现了多种类型的不对称重排反应, 如硫叶立德参与的重排反应^[63,64]、Claisen重排^[65-67]、2,3-Wittig重排^[68]、氧杂Cope重排^[69]等, 为生理活性手性化合物的合成提供了高效高选择性的新方法.

不对称Doyle-Kimse反应是合成手性烯丙基硫醚衍生物的重要方法。反应涉及手性硫叶立德中间体生成、消旋化、[2,3]- σ 迁移重排以及催化剂解离等历程,导致反应手性控制难度大。另一方面, Ni(II)催化重氮形成镍卡宾的报道极为少见。本课题组^[63]设计合成了一类新型 α -重氮吡唑酰胺化合物,与烯丙基硫醚在手性 L_2 -PiPr₂/Ni(II)配合物存在条件下发生不对称催化Doyle-Kirmse反应,反应条件温和、底物范围广、对映选择性高,反应时间不超过10 min。在此基础上,将硫叶立德前体拓展到含有活泼 α -氢的硫酯或硫酰胺,实现了硫叶立德参与的不对称[2,3]-Stevens重排和Sommelet-Hauser重排反应^[64]。在这些反应中,手性双氮氧/Ni(II)配合物起到形成镍卡宾和手性Lewis酸的双重作用,发展了手性Lewis酸控制叶立德重排新策略。

Claisen重排反应是最早发现的C-C键[3,3]- σ 重排反应,是合成 γ,δ -不饱和酯的重要方法,但不对称催化Claisen重排反应却并不多,是不对称催化方法学中的一个难点。本课题组^[67]发展了手性双氮氧/Ni(II)配合物催化不对称呋喃烯丙基醚的去芳香化Claisen重排反应,通过调节催化剂和底物中烯烃的构型,可以得到产物的4种立体异构体。产物经过一步简单衍生,实现了具

有很好抗HIV复制活性的天然产物hyperolactones A、B、C及其类似物的非对映选择性发散性合成。

3 总结与展望

冯小明团队发展了一类拥有自主知识产权,具有柔性构象的手性双氮氧配体,能够与20多种金属离子形成配合物催化50多类不对称反应,是一类优势手性配体,有望为新型优势手性配体的理性和精准设计提供理论指导。研究工作具有原创性、创新性、引领性和有用性,为不对称催化领域的快速发展作出了重要贡献。

不对称催化合成经过几十年的发展,已经取得巨大进步。随着社会发展对手性物质日益增长的需求以及可持续发展的战略要求,不对称催化仍将是合成化学领域的热点。但该领域目前还存在一些问题和挑战,如, (1) 新型高效高选择性优势手性配体和催化剂的创制; (2) 手性催化剂在反应中的构效关系以及手性传递的本质和规律; (3) 手性催化剂在规模化工业生产中的固载、回收以及普适性问题; (4) 多学科交叉融合问题。这些将会是不对称催化领域未来研究的重点,以实现多样化功能手性物质的简单、高效、精准、绿色合成。

参考文献

- Lin G Q, Li Y M, Chen X Q, et al. Chiral Synthesis—Asymmetry Reaction and its Application (in Chinese). 5th ed. Beijing: Science Press, 2013 [林国强, 李月明, 陈耀全, 等. 手性合成——不对称反应及其应用. 第5版. 北京: 科学出版社, 2013]
- Ding K L, Fan Q H. New progress and prospects in the study of chiral catalysis (in Chinese). Chemistry, 2009, 6: 22–28 [丁奎岭, 范青华. 手性催化研究的新进展与展望. 化学通报, 2009, 6: 22–28]
- Xie J H, Zhou Q L. Creation of chiral materials: Yesterday, today and tomorrow (in Chinese). Chin Sci Bull, 2015, 60: 2679–2696 [谢建华, 周其林. 手性物质创造的昨天、今天和明天. 科学通报, 2015, 60: 2679–2696]
- Yoon T P, Jacobsen E N. Privileged chiral catalysts. Science, 2003, 299: 1691–1693
- Zhou Q L. Privileged Chiral Ligands and Catalysts. Weinheim: Wiley-VCH, 2011
- Ding K, Dai L X. Organic Chemistry—Breakthroughs and Perspectives. Weinheim: Wiley-VCH, 2012
- Huang S X, Ding K. Asymmetric bromoamination of chalcones with a privileged N,N' -dioxide/scandium(III) catalyst. Angew Chem Int Ed, 2011, 50: 7734–7736
- Liu X H, Lin L L, Feng X M. Chiral N,N' -dioxides: New ligands and organocatalysts for catalytic asymmetric reactions. Acc Chem Res, 2011, 44: 574–587
- Liu X H, Lin L L, Feng X M. Chiral N,N' -dioxide ligands: Synthesis, coordination chemistry and asymmetric catalysis. Org Chem Front, 2014, 1: 298–302
- Wen Y H, Huang X, Huang J L, et al. Asymmetric cyanosilylation of aldehydes catalyzed by novel organocatalysts. Synlett, 2005, 37: 2445–2448
- Zhang X, Chen D H, Liu X H, et al. Enantioselective allylation of ketones catalyzed by N,N' -dioxide and indium(III) complex. J Org Chem, 2007, 72: 5227–5233
- Akabori S, Sakurai S, Izumi Y, et al. An asymmetric catalyst. Nature, 1956, 178: 323–324
- Nozaki H, Moriuti S, Takaya H, et al. Asymmetric induction in carbenoid reaction by means of a dissymmetric copper chelate. Tetrahedron Lett, 1966, 7: 5239–5244
- Xie J H, Zhou Q L. Chiral diphosphine and monodentate phosphorus ligands on a spiro scaffold for transition-metal-catalyzed asymmetric reactions. Acc Chem Res, 2008, 41: 581–593
- Xie J H, Liu X Y, Xie J B, et al. An additional coordination group leads to extremely efficient chiral iridium catalysts for asymmetric

- hydrogenation of ketones. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 7329–7332
- 16 Chan A S C, Hu W, Pai C C, et al. Novel spiro phosphinite ligands and their application in homogeneous catalytic hydrogenation reactions. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 9570–9571
 - 17 Wu J, Chan A S C. P-phos: A family of versatile and effective atropisomeric dipyridylphosphine ligands in asymmetric catalysis. *Acc Chem Res*, 2006, 39: 711–720
 - 18 Zhang W, Chi Y, Zhang X. Developing chiral ligands for asymmetric hydrogenation. *Acc Chem Res*, 2007, 40: 1278–1290
 - 19 Doucet H, Ohkuma T, Murata K, et al. *Trans*-[RuCl₂(phosphane)₂(1,2-diamine)] and chiraltrans-[RuCl₂(diphosphane)(1,2-diamine)]: Shelf-stable precatalysts for the rapid, productive, and stereoselective hydrogenation of ketones. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 1703–1707
 - 20 Katsuki T, Sharpless K B. The first practical method for asymmetric epoxidation. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 5974–5976
 - 21 Zhang W, Loebach J L, Wilson S R, et al. Enantioselective epoxidation of unfunctionalized olefins catalyzed by salen manganese complexes. *J Am Chem Soc*, 1990, 112: 2801–2803
 - 22 Helmchen G, Pfaltz A. Phosphinooxazolines—A new class of versatile, modular P,N-ligands for asymmetric catalysis. *Acc Chem Res*, 2000, 33: 336–345
 - 23 Du H, Yuan W, Zhao B, et al. A Pd(0)-catalyzed diamination of terminal olefins at allylic and homoallylic carbons via formal C–H activation under solvent-free conditions. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 7496–7497
 - 24 Dai L X, Tu T, You S L, et al. Asymmetric catalysis with chiral ferrocene ligands. *Acc Chem Res*, 2003, 36: 659–667
 - 25 Wang Z Q, Feng C G, Xu M H, et al. Design of C₂-symmetric tetrahydropentalenes as new chiral diene ligands for highly enantioselective Rh-catalyzed arylation of *N*-tosylarylimines with arylboronic acids. *J Am Chem Soc*, 2007, 129: 5336–5337
 - 26 Liu Y, Ding K. Modular monodentate phosphoramidite ligands for rhodium-catalyzed enantioselective hydrogenation. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 10488–10489
 - 27 Zhou J, Tang Y. Sidearm effect: Improvement of the enantiomeric excess in the asymmetric Michael addition of indoles to alkylidene malonates. *J Am Chem Soc*, 2002, 124: 9030–9031
 - 28 Liao S, Sun X L, Tang Y. Side arm strategy for catalyst design: Modifying bisoxazolines for remote control of enantioselection and related. *Acc Chem Res*, 2014, 47: 2260–2272
 - 29 Shibasaki M, Matsunaga S. Design and application of linked-BINOL chiral ligands in bifunctional asymmetric catalysis. *Chem Soc Rev*, 2006, 35: 269–279
 - 30 Liu X H, Zheng H F, Xia Y, et al. Asymmetric cycloaddition and cyclization reactions catalyzed by chiral *N,N'*-dioxide-metal complexes. *Acc Chem Res*, 2017, 50: 2621–2631
 - 31 Wang Z, Liu X H, Feng X M. Asymmetric catalysis enabled by chiral *N,N'*-dioxide-nickel(II) complexes. *Aldrichim Acta*, 2020, 53: 3–10
 - 32 Holmquist C R, Roskamp E J. A selective method for the direct conversion of aldehydes into β -keto esters with ethyl diazoacetate catalyzed by tin (II) chloride. *J Org Chem*, 1989, 54: 3258–3260
 - 33 Li W, Wang J, Hu X L, et al. Catalytic asymmetric Roskamp reaction of α -alkyl- α -diazoesters with aromatic aldehydes: Highly enantioselective synthesis of α -alkyl- β -keto esters. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 8532–8533
 - 34 Clayden J, Greeves N, Warren S. Organic Chemistry. New York: Oxford University Press, 2012. 459–460
 - 35 Li W, Liu X H, Hao X Y, et al. A catalytic asymmetric ring-expansion reaction of isatins and α -alkyl- α -diazoesters: Highly efficient synthesis of functionalized 2-quinolone derivatives. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 8644–8647
 - 36 Li W, Liu X H, Tan F, et al. Catalytic asymmetric homologation of α -ketoesters with α -diazoesters: Synthesis of succinate derivatives with chiral quaternary centers. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 10883–10886
 - 37 Li W, Tan F, Hao X Y, et al. Catalytic asymmetric intramolecular homologation of ketones with α -diazoesters: Synthesis of cyclic α -aryl/alkyl β -ketoesters. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 1608–1611
 - 38 Li W, Liu X H, Hao X Y, et al. New electrophilic addition of α -diazoesters with ketones for enantioselective C–N bond formation. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 15268–15271
 - 39 Yamamoto H, Oda S. Scandium-catalyzed electrophilic addition of α -diazoesters with ketones. *Synfacts*, 2012, 8: 63
 - 40 Cai Y F, Liu X H, Hui Y H, et al. Catalytic asymmetric bromoamination of chalcones: Highly efficient synthesis of chiral α -bromo- β -amino ketone derivatives. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 6160–6164
 - 41 Cai Y F, Liu X H, Li J, et al. Asymmetric iodoamination of chalcones and 4-aryl-4-oxobutenoates catalyzed by a complex based on scandium(III) and a *N,N'*-dioxide ligand. *Chem Eur J*, 2011, 17: 14916–14921
 - 42 Cai Y F, Liu X H, Jiang J, et al. Catalytic asymmetric chloroamination reaction of α,β -unsaturated γ -keto esters and chalcones. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 5636–5639
 - 43 Cai Y F, Zhou P F, Liu X H, et al. Diastereoselectively switchable asymmetric haloaminocyclization for the synthesis of cyclic sulfamates. *Chem Eur J*, 2015, 21: 6386–6389

- 44 Zhou P F, Cai Y F, Zhong X, et al. Catalytic asymmetric intra- and intermolecular haloetherification of enones: An efficient approach to (–)-centrolobine. *ACS Catal*, 2016, 6: 7778–7783
- 45 Zhou P F, Lin L L, Chen L, et al. Iron-catalyzed asymmetric haloazidation of α,β -unsaturated ketones: Construction of organic azides with two vicinal stereocenters. *J Am Chem Soc*, 2017, 139: 13414–13419
- 46 Zhou P F, Liu X H, Wu W B, et al. Catalytic asymmetric construction of β -azido amides and esters via haloazidation. *Org Lett*, 2019, 21: 1170–1175
- 47 Wang Z, Yang Z G, Chen D H, et al. Highly enantioselective Michael addition of pyrazolin-5-ones catalyzed by chiral metal/ N,N' -dioxide complexes: Metal-directed switch in enantioselectivity. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 4928–4932
- 48 Zhang Y L, Yang N, Liu X H, et al. Reversal of enantioselective Friedel-Crafts C3-alkylation of pyrrole by slightly tuning the amide units of N,N' -dioxide ligands. *Chem Commun*, 2015, 51: 8432–8435
- 49 Hui Y H, Jiang J, Wang W T, et al. Highly enantioselective conjugate addition of thioglycolate to chalcones catalyzed by lanthanum: Low catalyst loading and remarkable chiral amplification. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 4290–4293
- 50 Zhang Y, Zhang F C, Chen L, et al. Asymmetric synthesis of *P*-stereogenic compounds via thulium(III)-catalyzed desymmetrization of dialkynylphosphine oxides. *ACS Catal*, 2019, 9: 4834–4840
- 51 Zhang Y, Liao Y T, Liu X H, et al. Catalytic Michael/ring-closure reaction of α,β -unsaturated pyrazoleamides with amidomalonates: Asymmetric synthesis of (–)-paroxetine. *Chem Eur J*, 2016, 22: 15119–15124
- 52 Wang G J, Tang Y, Zhang Y, et al. Enantioselective synthesis of *N*-H-free 1,5-benzothiazepines. *Chem Eur J*, 2017, 23: 554–557
- 53 Yao Q, Wang Z, Zhang Y H, et al. N,N' -dioxide/gadolinium(III)-catalyzed asymmetric conjugate addition of nitroalkanes to α,β -unsaturated pyrazolamides. *J Org Chem*, 2015, 80: 5704–5712
- 54 ten Brink G J, Arends I W C E, Sheldon R A. The Baeyer-Villiger reaction: New developments toward greener procedures. *Chem Rev*, 2004, 104: 4105–4123
- 55 Zhou L, Liu X H, Ji J, et al. Enantioselective Baeyer-Villiger oxidation: Desymmetrization of meso cyclic ketones and kinetic resolution of racemic 2-arylcyclohexanones. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 17023–17026
- 56 Zhou L, Liu X H, Ji J, et al. Regio- and enantioselective Baeyer-Villiger oxidation: Kinetic resolution of racemic 2-substituted cyclopentanones. *Org Lett*, 2014, 16: 3938–3941
- 57 Wu W B, Cao W D, Hu L F, et al. Asymmetric Baeyer-Villiger oxidation: Classical and parallel kinetic resolution of 3-substituted cyclohexanones and desymmetrization of *meso*-disubstituted cycloketones. *Chem Sci*, 2019, 10: 7003–7008
- 58 He P, Liu X H, Zheng H F, et al. Asymmetric 1,2-reduction of enones with potassium borohydride catalyzed by chiral N,N' -dioxide-scandium(III) complexes. *Org Lett*, 2012, 14: 5134–5137
- 59 He P, Zheng H F, Liu X H, et al. Asymmetric reduction of α -amino ketones with a KBH_4 solution catalyzed by chiral Lewis acids. *Chem Eur J*, 2014, 20: 13482–13486
- 60 Wu W B, Zou S J, Lin L L, et al. Catalytic asymmetric Meerwein-Ponndorf-Verley reduction of glyoxylates induced by a chiral N,N' -dioxide/Y(OTf)₃ complex. *Chem Commun*, 2017, 53: 3232–3235
- 61 Zheng H F, Liu X H, Xu C R, et al. Regio- and enantioselective Aza-Diels-Alder reactions of 3-vinylindoles: A concise synthesis of the antimalarial spiroindolone NITD609. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 10958–10962
- 62 Yu H, Dong S X, Yao Q, et al. Enantioselective [2+2] photocycloaddition reactions of enones and olefins with visible light mediated by N,N' -dioxide-metal complexes. *Chem Eur J*, 2018, 24: 19361–19367
- 63 Lin X B, Tang Y, Yang W, et al. Chiral nickel(II) complex catalyzed enantioselective Doyle-Kirmse reaction of α -diazo pyrazoleamides. *J Am Chem Soc*, 2018, 140: 3299–3305
- 64 Lin X B, Yang W, Yang W K, et al. Asymmetric catalytic [2,3] Stevens and Sommelet-Hauser rearrangements of α -diazo pyrazoleamides with sulfides. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 13492–13498
- 65 Liu Y B, Hu H F, Zheng H F, et al. Nickel(II)-catalyzed asymmetric propargyl and allyl Claisen rearrangements to allenyl- and allyl-substituted β -ketoesters. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 11579–11582
- 66 Liu Y B, Liu X H, Hu H P, et al. Synergistic kinetic resolution and asymmetric propargyl Claisen rearrangement for the synthesis of chiral allenes. *Angew Chem Int Ed*, 2016, 55: 4054–4058
- 67 Zheng H F, Wang Y, Xu C R, et al. Stereodivergent synthesis of vicinal quaternary-quaternary stereocenters and bioactive hyperolactones. *Nat Commun*, 2018, 9: 1968–1974
- 68 Xu X, Zhang J L, Dong S X, et al. Nickel(II)-catalyzed asymmetric propargyl [2,3] Wittig rearrangement of oxindole derivatives: A chiral amplification effect. *Angew Chem Int Ed*, 2018, 57: 8734–8738
- 69 Tang Q, Fu K, Ruan P R, et al. Asymmetric catalytic formal 1,4-allylation of β,γ -unsaturated α -ketoesters: Allylboration/oxy-Cope rearrangement. *Angew Chem Int Ed*, 2019, 58: 11846–11851

Summary for “手性双氮氧配体及其金属配合物不对称催化”

Chiral N,N' -dioxide and their metal complexes in asymmetric catalysis

Weidi Cao, Xiaohua Liu & Xiaoming Feng*

Key Laboratory of Green Chemistry & Technology, Ministry of Education, College of Chemistry, Sichuan University, Chengdu 610064, China

* Corresponding author, E-mail: xmfeng@scu.edu.cn

Chirality is a fundamental property of nature. Chiral compounds are closely related to life science, human health, material science, and so on. Asymmetric catalysis is one of the most efficient and important synthetic methodologies to obtain chiral compounds, which meets the requirement of green chemistry. Metal-catalyzed asymmetric reactions attract much attention in the past few years, and thousands of chiral ligands have been synthesized, however, widely applicable, so-called privileged chiral ligands are still very limited. Therefore, the design and synthesis of highly efficient and selective chiral ligands becomes the most important and challenging goal.

Our group is committed to asymmetric catalysis and developed a novel type of C_2 -symmetric chiral ligand of N,N' -dioxide amide compounds which is easily synthesized from cheap chiral amino acids and amines. Such conformationally flexible privileged ligands break through the notion of the rigid feature of previously privileged ligands. Naturally, it would guide the creation of new ideal chiral ligands and catalysts. N,N' -dioxides are not only used as bifunctional organocatalysts, but also provide an arsenal of chiral metal complexes upon coordination with a variety of metal salts, such as alkaline-earth metal salts, transition metal salts and rare-earth metal salts. This powerful catalyst system has been proved to be highly effective for more than fifty types of asymmetric reactions with wide substrate generality under mild conditions, including carbon-carbon bond formation, and carbon-heteroatom bond formation reactions. The concerns of controlling chemo-, regio-, and stereoselectivity of involved reactions are well addressed. Some new and challenging asymmetric reactions are realized, for instance, the first asymmetric Roskamp reaction is achieved with a N,N' -dioxide/Sc(III) complex at low catalyst loading, which updates the comment about β -keto esters in text of *Organic Chemistry*, Oxford, and the reaction is amended as “Roskamp-Feng reaction” in Elsevier’s *Organic Synthesis Based on Name Reactions*. The asymmetric amination of ketones with α -diazoesters shed light on the diversity of diazo chemistry. N,N' -dioxide/La(III) complex catalyzed sulfa-Michael reaction exhibits very strong chiral amplification effect. N,N' -dioxide/Ni(II) complex acts as both chiral Lewis catalyst and metal-carbene promotor in Doyle-Kirmse reaction, [2,3]-Stevens rearrangement and Sommelet-Hauser rearrangement of a new type of designed α -diazo pyrazoleamides. Such the creation of catalytic systems and catalytic asymmetric methods provide simple, efficient, precise, green access to several biologically active drug molecules and natural products, such as Paroxetine, Pregabalin, Thiazesim, KAE609 and so on. Now, N,N' -dioxides have become commercially available chiral ligands and have been successfully applied by many research groups and companies. The above original and systematic research achievements make important contribution to the chirality science.

asymmetric catalysis, chiral metal complexes, privileged chiral ligands, chiral N,N' -dioxide, flexible conformation

doi: [10.1360/TB-2020-0158](https://doi.org/10.1360/TB-2020-0158)