



手性物质创造的昨天、今天和明天

谢建华^{①②}, 周其林^{①②*}

① 南开大学元素有机国家重点实验室, 天津 300071;

② 天津化学化工协同创新中心, 天津 300071

*联系人: E-mail: qlzhou@nankai.edu.cn

2015-05-19 收稿, 2015-06-12 接受, 2015-08-24 网络版发表

国家重点基础研究发展计划(2012CB821600)和高等学校学科创新引智计划(B06005)资助



摘要 手性是自然界的普遍特征, 并与生命现象密切相关. 组成生命的许多基本物质, 例如蛋白质、氨基酸和核糖核酸等均是手性化合物. 同样, 超过一半的药物分子都是手性化合物. 因此, 如何有效地发现和创造手性物质, 如手性药物、手性农药、手性材料等一直是合成化学研究的焦点. 经过跨世纪的追求与探索, 人类终于发现人工合成的手性催化剂可以像酶一样合成手性物质. 通过不懈的努力, 化学家发展出了许多高效、高选择性的手性催化剂和不对称合成反应, 部分手性催化剂的效率已经超越了生物酶. 现在, 不论是手性物质创造的多样性还是精准度都已达到了一个新的高度. 手性催化剂和不对称合成反应已经在工业上得到了广泛应用, 造福人类. 本文将以不对称催化反应的发现、发展历程为主线, 并结合我国在这一领域的研究进展, 简要概述手性物质创造科学发展的昨天、今天和明天.

关键词

不对称催化
手性催化剂
手性物质
手性配体

“没有化学创造的物质文明, 就没有人类的现代生活”. 面对健康、粮食、环境等问题对人类的挑战, 化学家在不断地开拓新的研究领域和思路, 源源不断地创造出新物质以满足人们的物质文化生活需求. 这其中就包括化学家超越自然创造出的手性药物、手性农药、手性香料、手性液晶材料等手性物质, 使人类生活变得更加美好, 这无疑是合成化学对人类社会做出的又一重大贡献^[1]. 值得提及的是, 本文所指的手性物质是由单一构型或对映异构体过量的手性分子组成, 是具有光学活性的手性化合物.

随着科学技术的快速发展, 人类逐渐意识到手性物质对人类的生命和生活越来越重要. 构成生命的基础物质如蛋白质、氨基酸、核糖核酸等都是手性的. 手性是自然界的一种普遍现象, 它是指实物与其镜像不能相互重叠的现象^[2]. 自从 100 多年前, 化学

家从分子层次上认识手性以来, 就梦想着能像生物酶一样创造我们所需要的手性物质. 但进展非常缓慢, 也并未受到人们的足够重视. 直到 20 世纪 50 年代末~60 年代初发生的“反应停”悲剧事件才使人们意识到手性物质的重要性. 随后, Knowles 等人^[3,4]发展了手性铑络合物催化的脱氢氨基酸不对称氢化反应, 并将其应用到手性药物 *L*-Dopa 的工业生产上, 这才真正引起了人们对手性物质创造这门科学的高度重视. 随后的几十年, 手性物质创造经历了快速发展时期, 并且结出了丰硕的果实. 2001 年诺贝尔化学奖授予在手性物质创造领域做出卓越贡献的 Knowles, Noyori 和 Sharpless 3 位化学家. 这无疑又进一步促进了人们对手性物质创造科学更加关注, 同时也给予了更多的期待. 经过了 100 多年的发展, 手性物质创造这门科学已经跨越了昨天, 迎来了今天的繁荣, 并将在明天创造出更多的奇迹.

引用格式: 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

Xie J H, Zhou Q L. Creation of chiral materials: Yesterday, today and tomorrow (in Chinese). Chin Sci Bull, 2015, 60: 2679–2696, doi: 10.1360/N972015-00551

1 寻找手性物质创造科学之门(1848~1970)

1848 年, Pasteur^[5]在研究酒石酸钠铵的晶体结构时发现外消旋的酒石酸钠铵盐在低温下结晶可得到 2 种互为镜像关系的晶体, 并在显微镜下用镊子将这 2 种晶体分开. 分开后的 2 种酒石酸钠铵盐晶体溶于水后给出的旋光方向相反. 这一先驱性工作标志着通过手性分离得到光学活性手性化合物的开始, 并首次揭示了在分子层次上也存在着手性. 10 年后, Pasteur^[6]将外消旋的酒石酸钠铵盐放到培养灰绿青霉菌(*penicillium glaucum*)的容器中反应, 发现剩下的酒石酸钠铵盐为左旋的, 从而实现了首例手性拆分(chiral resolution). 但由于拆分的效果较差, 当时并未引起人们的足够重视.

随后又经历了约 40 年, 手性物质创造迎来了一个小高潮. 1890 年, Fischer^[7]用氢氰酸与糖反应得到了不同比例的氰羟基化合物的异构体, 从而实现了首例不对称合成反应; 接着 Fischer^[8]于 1894 年提出了不对称诱导的概念(asymmetric induction), 这对手性物质创造的发展起到了积极的推动作用. 1899 年, Marckwald 和 McKenzie^[9]通过酯化反应用天然薄荷醇为手性试剂实现了对消旋扁桃酸的手性拆分. 这标志着第 1 例具有合成意义的手性拆分的诞生. 1904

年, Marckwald^[10]用番木鳖碱催化偕二羧酸脱羧反应合成了手性羧酸, 实现了首例不对称催化反应. 1908 年和 1912 年, Rosenthaler^[11]以及 Bredig 和 Fiske^[12]分别报道了用苦杏仁酶和天然生物碱如奎宁等催化氢氰酸对醛的不对称加成反应合成手性扁桃腈. 1929 年, Hayashi^[13]用从微生物变形杆菌(*B. proteus*)中分离得到的酶催化一水合苯基乙二醛的重排反应合成扁桃酸, 并获得了高达 95% ee 的对映选择性. 这些例子表明可以采用不对称催化的方法创造手性物质, 即用少量的手性催化剂如酶或生物碱等手性有机小分子可获得更多的手性物质. 但是, 当时手性有机小分子的催化效果远不如从微生物中提取的酶的催化效果. 因而在随后近 40 多年里, 手性物质创造中酶催化反应占据了主导地位.

然而, 这并未能阻止化学家对高活性的非酶催化剂的孜孜追求. 1956 年, Izumi 课题组^[14]将胶体钯附着在蚕丝上催化脱氢氨基酸酯及亚胺的不对称氢化反应, 获得了 25% ee 的对映选择性. 尽管该反应的重复性较差, 但这是首例金属参与的非均相不对称催化反应. 1961 年, Natta 等人^[15]用三氯化铝与天然苯丙氨酸的络合物催化苯并呋喃的不对称聚合反应, 但因聚合物的对映选择性难以测定而无法确定该反应的手性诱导效率. 随后, Natta 等人^[16]又将钛酸四薄

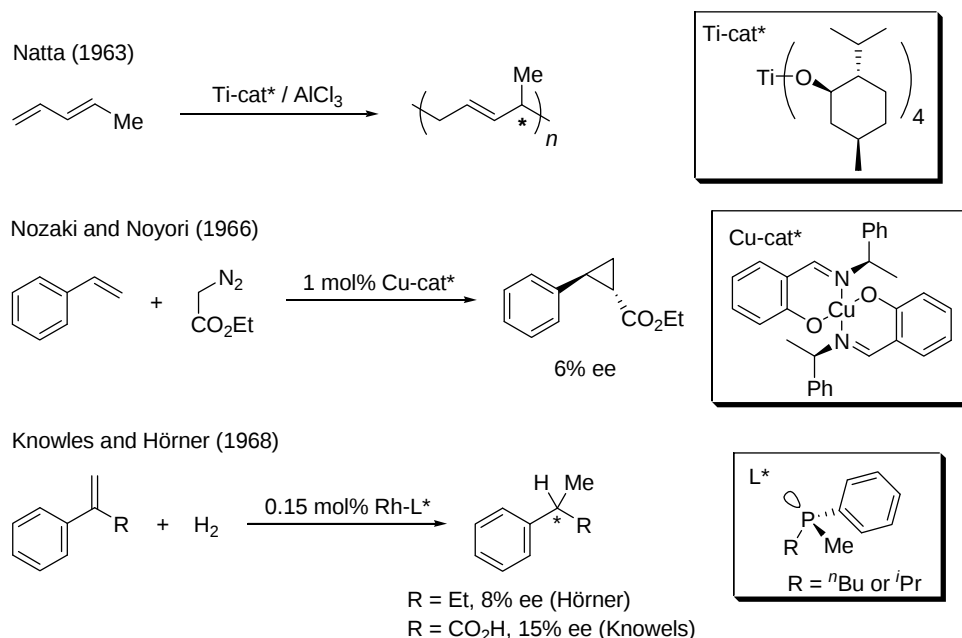


图 1 早期发展的金属参与的均相不对称催化反应

Figure 1 The early developed metal-catalyzed homogeneous asymmetric reactions

荷醇酯($\text{Ti}(\text{Omenthyl})_4$)与三氯化铝或二乙基氯化铝结合实现了 1,3-戊二烯的不对称催化聚合反应,并分离得到了光学活性的聚合物(图 1)。1966 年, Nozaki 等人^[17]用光学活性苯乙胺衍生的水杨酸席夫碱的铜络合物为催化剂实现了苯乙烯的不对称环丙烷化反应,获得了 6% ee 的对映选择性。这被认为是首例金属催化的均相不对称催化反应。1968 年, Knowles 和 Sabacky^[18]以及 Hörner 等人^[19]分别将手性单膦配体引入到 Wilkinson 催化剂($\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$)中,替代三苯基膦配体实现了首例均相不对称催化氢化反应。虽然,这些手性金属络合物催化的不对称反应仅给出非常低的选择性,但它们预示着可以通过金属与手性配体的结合发展手性催化剂和不对称催化反应,进而创造手性物质。因为金属与手性配体存在着无数的组合,从而有望叩开有别于酶催化的手性物质创造科学之门。随后,手性金属络合物催化的不对称反应逐渐受到重视,并发展成为现今手性物质创造的最有效方法之一。

由此可见,经历了约 90 年不懈的探索,化学家在发现并发展了人工机械拆分、酶拆分以及底物诱导的不对称合成反应获得光学活性手性物质之后,又寻找到了天然手性有机分子如番木鳖碱和奎宁催化

的不对称反应来创造手性物质。虽然这些天然手性有机小分子催化的不对称反应的手性诱导效果与酶催化的不对称反应还相去甚远,但化学家始终没有气馁,又经过约 30 年的努力,终于发现人工合成的手性催化剂(又称人工酶)催化的不对称反应是手性物质创造科学之门。

2 发现开启手性物质创造科学之门的钥匙 (1970~2001)

毋庸置疑,20 世纪 70 年代初到 21 世纪初是手性物质创造科学跨越式发展时期。在这近 30 年的时间里,化学家创造了许多里程碑式的成就。他们打破了自然的垄断,并超越了自然,发现了开启手性物质创造科学之门的金钥匙——手性配体和手性催化剂。

1971 年, Dang 和 Kagan^[20]从天然酒石酸分子出发,设计合成了首例手性在分子骨架上的手性双膦配体 DIOP, 该手性双膦配体的铑催化剂在脱氢氨基酸和烯酰胺的不对称催化氢化反应中获得了高达 88% ee 的对映选择性(图 2)。这一里程碑式的工作开启了手性膦配体设计合成的序幕。1975 年, Knowles 等人^[31]发展了双膦配体 DIPAMP, 并在不对称催化氢化反应中获得了高达 95% ee 的对映选择性。这一不

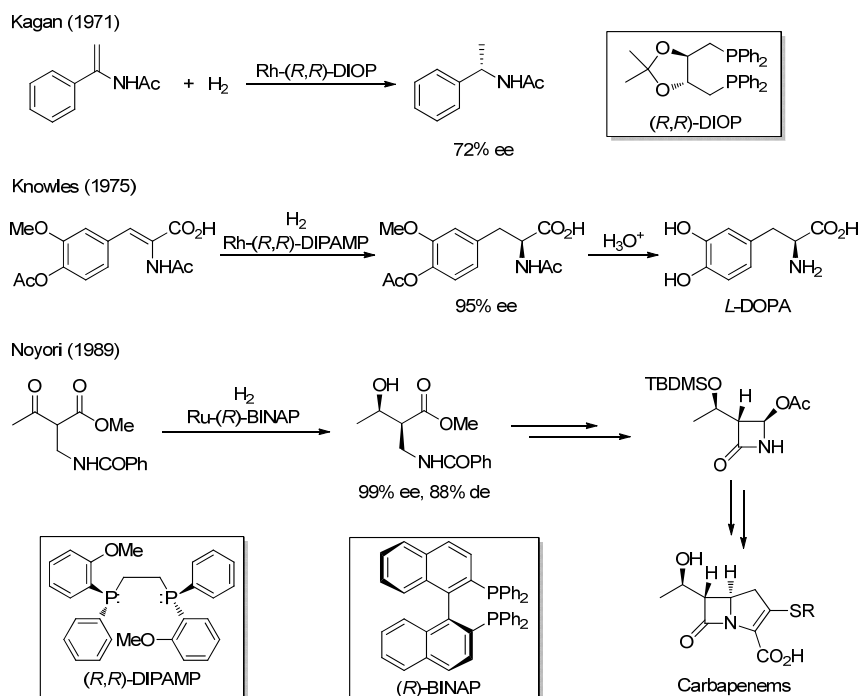


图 2 不对称催化氢化反应及其应用

Figure 2 Catalytic asymmetric hydrogenations and their applications

对称催化氢化反应很快被应用于手性药物 *L*-DOPA 的工业生产, 从而开创了不对称催化反应工业应用的先河^[4]. 1980 年, Noyori 课题组^[21]报道了具有联萘骨架的手性双膦配体 BINAP, 该手性配体的铑催化剂在脱氢氨基酸及其衍生物的不对称氢化反应中获得了高达 100% ee 的对映选择性. 随后, 又陆续发展了 BINAP 配体的钌催化剂, 成功实现了简单酮和酮酸酯等化合物的高效、高选择性不对称催化氢化. 特别是 Noyori^[22]发展的 BINAP 配体的双膦-钌-双胺催化剂在简单酮的不对称氢化反应中获得了高达 240 万的转化数(底物与催化剂的物质的量之比). BINAP 配体的钌络合物催化的羰基化合物不对称氢化反应已成功应用于手性药物如碳青霉烯的工业生产. 至此, 人工合成的手性催化剂已经超越了自然, 它不但能够合成许多酶不能合成的手性化合物, 而且在催化效率(如催化剂的转化数)上也超越了酶.

Knowles 和 Noyori 等人在不对称催化方面所做的开创性工作引起了科学界和工业界的高度重视, 在随后的约 30 年涌现出了数以千计的手性膦配体及其催化剂. 我国化学家陈新滋和蒋耀忠课题组^[23,24]在 20 世纪末也发展了具有螺[4.4]壬烷骨架的手性双膦

配体 SpirOP 以及具有联吡啶骨架的手性双膦配体 P-Phos(图 3), 这些配体的铑催化剂在脱氢氨基酸等的不对称氢化反应中给出了优秀的催化活性和对映选择性. 张绪穆课题组^[25-27]发展了 BICP 等手性双膦配体, 并实现了脱氢氨基酸衍生物及烯酰胺等的高对映选择性不对称催化氢化. 戴立信和侯雪龙课题组^[28]发展的系列具有二茂铁骨架的手性膦-氮配体 SiocPhos 等在钌催化烯丙基取代等不对称反应中也表现出优秀的选择性.

新型手性配体及其催化剂的出现进一步促进了不对称催化氢化反应的发展, 并涌现出许许多多高效、高选择性的不对称催化氢化新反应. 许多反应已经在手性药物、农药和食品添加剂等工业生产上得到了应用. 其中最典型的例子是诺华(Novartis)公司^[29]开发的手性双膦配体 XylPhos 的铑络合物催化的亚胺不对称氢化合成手性除草剂金都尔(精异丙草胺, Metolachlor)的合成工艺(图 4). 在该不对称催化氢化合成工艺中, 催化剂的转化数高达 200 万, 转化频率(单位时间催化剂的转化数)也达 180 万 h^{-1} . 1996 年该合成工艺投产后, 每年生产上万吨的金都尔. 值得提及的是, 金都尔以消旋体问世以来, 每年以 2 万多吨

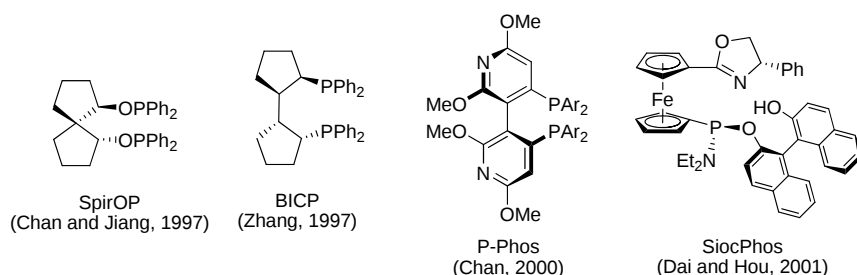


图 3 我国化学家早期发展的代表性手性配体

Figure 3 Representative chiral ligands developed by Chinese chemists before 2001

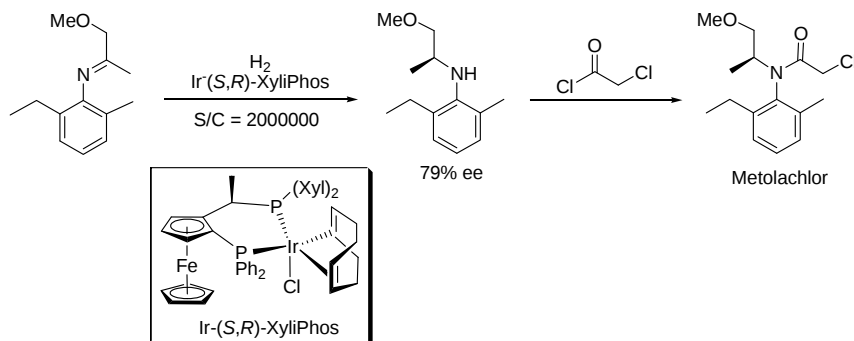


图 4 金都尔的不对称催化合成

Figure 4 Catalytic asymmetric hydrogenation synthesis of Metolachlor

的产量投放市场. 自 1997 年以光学活性异构体代替消旋体后, 使用量可减少 40%, 这相当于每年少向环境中排放 8000 多吨化学物质. 此外, 据 2001 年的统计^[30], 不对称催化氢化反应在药物和精细化学品生产中实际应用已有 10 例, 处于小试阶段的应用有 29 例. 这表明不对称催化氢化反应到 21 世纪初已经对社会做出了巨大的贡献. 这也是 2001 年诺贝尔化学奖被授予不对称催化氢化反应的一个重要原因.

不对称催化氧化反应研究在这一时期也取得了突破性的进展. 有意思的是, 酒石酸分子在不对称催化氧化反应研究中同样也功不可没, 可以说酒石酸在手性物质创造中扮演着非常神奇的角色. 1980 年, Katsuki 和 Sharpless^[31]用酒石酸二乙酯或二异丙酯与四异丙基氧钛形成的络合物催化烯丙醇化合物的不对称环氧化反应, 获得了大于 90% ee 的对映选择性 (图 5). 该反应被称为 Sharpless-Katsuki 环氧化反应, 它完全能够与酶催化过程相媲美, 已在手性药物和天然产物的合成中得到了广泛的应用. 1988 年, Sharpless 课题组^[32]采用金鸡纳生物碱奎宁和奎尼丁的衍生物为手性配体, 成功实现了钨催化烯烃的高对映选择性双羟基化反应. 该不对称催化反应同样在手性药物和天然产物的不对称合成中得到了广泛应用.

在金属参与的不对称催化反应开始受到关注的同时, 有机小分子参与的不对称催化反应也取得了新的突破. 1971 年, Wiechert 课题组^[33]用天然脯氨酸分子催化分子内 Aldol 反应, 即不对称 Robinsin 环化反应, 以高达 84% ee 的对映选择性获得了不饱和烯酮产物 (图 6). Hajos 和 Parrish^[34]同时也研究了这一反应, 并通过改进反应条件将对映选择性提高到 93% ee. 这是首次实现有机小分子催化的不对称分子内直接

Aldol 反应. 该反应已被成功用于抗癌明星药物紫杉醇等的不对称全合成中. 非常遗憾的是, 在随后的 30 年里脯氨酸等手性有机小分子催化剂被化学家完全忽视了, 几乎没有任何手性有机小分子催化的不对称反应报道. 一种可能的解释是, 当时金属催化的不对称反应取得的巨大成功深深吸引了化学家.

直到 1996 年, 我国化学家史一安课题组^[35]和杨丹课题组^[36]分别用果糖和手性联萘二酸等衍生的手性酮做催化剂, 成功实现了烯烃的不对称环氧化反应 (图 7). 史一安发展的不对称环氧化反应由于催化剂容易制备以及对映选择性高, 为烯烃不对称环氧化提供了一种简单、高效的方法而被称为史环氧化反应, 并且在手性药物和天然产物合成中得到了广泛的应用. 这时, 有机小分子催化的不对称反应又重新引起了化学家的高度重视.

2000 年, List 课题组^[37]报道了脯氨酸催化的首例分子间不对称 Aldol 反应, MacMillan 课题组^[38]用苯丙氨酸衍生的咪唑啉酮催化不对称 Diels-Alder 反应, 他们都获得了优秀的对映选择性 (图 6). 这些工作促进了手性有机小分子催化不对称反应的快速发展.

在化学家大力发展和寻找手性配体及手性催化剂实现手性物质高效、高选择性创造的同时, 手性辅基参与的手性物质创造方法也在 20 世纪 70~80 年代取得了突破性进展. 如 1974 年, Meyers 等人^[39]用手性氨基醇为手性辅基经噁唑啉中间体的不对称烷基化反应合成手性羧酸. 1975 年, Corey 和 Ensley^[40]用 8-苯基薄荷醇为手性辅基实现了分子间的不对称 Diels-Alder 反应, 从而为前列腺素的不对称合成提供了关键手性中间体. 1980 年, Trost 等人^[41]以扁桃酸衍生物为手性辅基也实现了分子间的不对称 Diels-Alder 反应, 并用于四环素的不对称合成. 1981

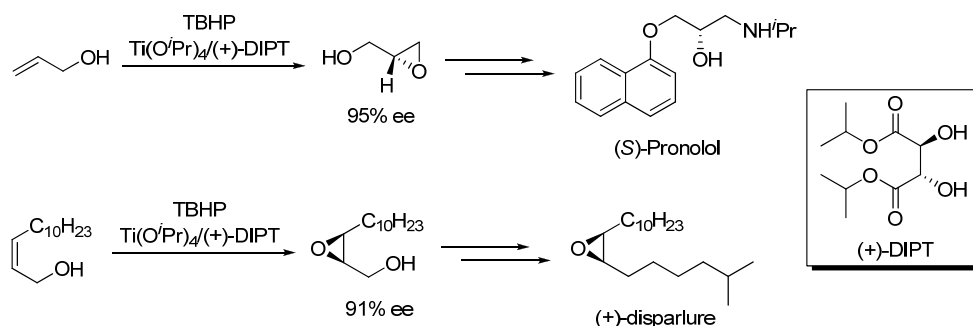


图 5 Sharpless 不对称环氧化反应及其应用

Figure 5 Sharpless asymmetric epoxidation and their applications

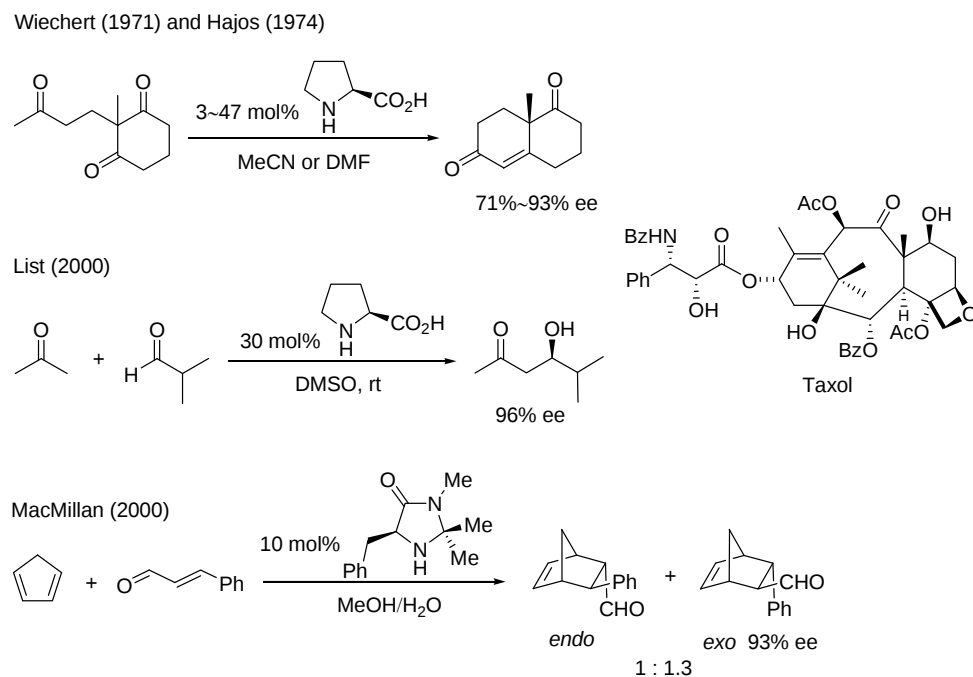


图 6 有机小分子催化的不对称 Aldol 反应和 Diels-Alder 反应
Figure 6 Organocatalytic asymmetric Aldol reaction and Diels-Alder reaction

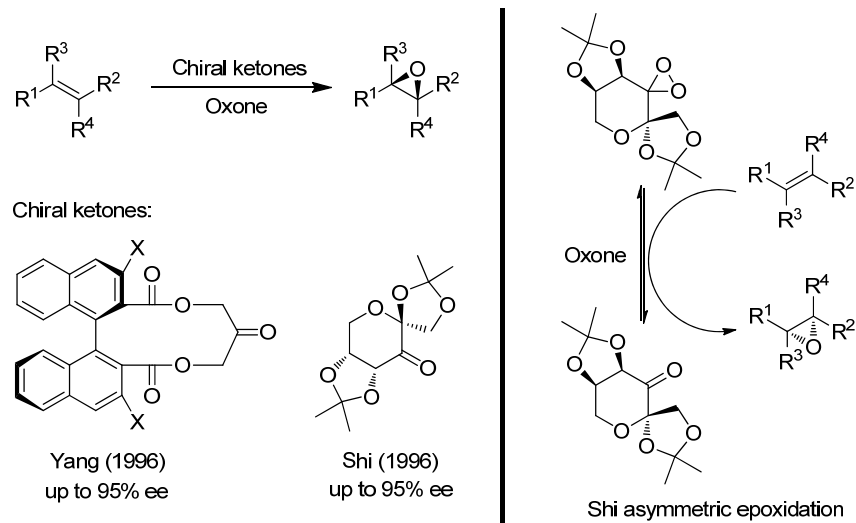


图 7 有机小分子催化的不对称环氧化反应
Figure 7 Organocatalytic asymmetric epoxidations

年, Evans 等人^[42]用氨基醇衍生的噁唑啉酮为手性辅基实现了不对称羟醛缩合等反应. 虽然采用手性辅基的方法与采用天然手性源的方法合成手性物质时都需要使用当量的手性试剂, 但在许多缺少有效手性催化剂的不对称反应中, 它们还是备受欢迎, 特别是在手性天然产物全合成中的应用广泛.

总之, 化学家在发现不对称催化反应创造手性

物质的科学之门后, 又经历了约 30 年的时间, 终于找到了手性配体和手性催化剂这一打开手性物质创造科学之门的金钥匙. 人类对手性物质的需求是无限的, 而自然能够提供给我们的手性物质种类是非常有限的. 我们只有不断地发展高效、高选择性的手性配体及催化剂, 发展创造手性物质的新反应和新方法才能满足人类社会对手性物质不断增长的需求.

3 追求绿色、高效, 满足时代需求(2001~至今)

进入 21 世纪以来, 人类所面临的健康、粮食、环境、能源等问题的挑战越来越严峻, 化学家也希望通过化学方法来解决这些问题, 为人类的发展与文明进步做出新贡献. 经历了 140 多年的发展, 虽然我们已能够通过不对称催化方法创造手性物质, 但是这些方法真正能用到实际生产中的是非常有限的. 也正因如此, 目前许多手性物质还是采用传统拆分的方法或者从天然资源转化得到. 这不但难以满足社会发展对手性物质日益增长的需求, 也造成环境污染等问题. 因而, 21 世纪的手性物质创造研究进入了追求绿色、高效、可持续发展的新阶段. 21 世纪以来, 我国科学家^[43]在手性物质创造研究中也做出了令人瞩目的贡献.

发展新型高效、高选择性的手性金属催化剂依然是手性物质创造研究的热点领域. 如前所述, 在手性双膦配体受到关注的同时, 手性单齿膦配体^[44]在 2000 年后得到复兴. 继 Pflatz 课题组^[45]发展了膦-噁唑啉类型的 PHOX 配体并在亚胺的不对称催化氢化反应中取得突破以后, 手性膦-噁唑啉配体也得到了快速的发展. 这些手性配体及其催化剂的出现进一

步推动了不对称催化反应的快速发展. 在这些新发展的手性配体和催化剂中, 周其林课题组^[46]发展的具有手性螺二双氢茛骨架的手性螺环配体及其催化剂, 以及冯小明课题组^[47]发展的手性双氮氧配体及其催化剂尤为突出(图 8). 它们在多种类型的不对称催化反应中均给出了很高的催化活性和对映选择性, 是继 Yoon 和 Jacobsen^[48]归纳出 7 种类型“优势手性配体及催化剂”之后, 新出现的优势手性配体及催化剂. 特别是周其林课题组^[49]最近发展的手性螺环吡啶胺基膦配体 SpiroPAP 的铱络合物在酮的不对称催化氢化中获得了 450 万的高转化数(图 9). 这是目前文献^[50]报道的活性最高的分子催化剂, 已经超越了酶的催化活性. 该手性催化剂目前已被用于多种手性药物的生产. 冯小明课题组^[51,52]报道的手性双氮氧配体的铑络合物催化的巯基乙酸酯对共轭烯酮的不对称硫杂-Michael 加成反应以及钐络合物催化的吡啶对不饱和 α -酮酸酯的不对称 Friedel-Crafts 反应也给出了 10000 的高转化数. 这在不对称碳-杂原子键以及碳-碳键形成反应中是非常鲜见的. 此外, 丁奎岭课题组^[53,54]发展的手性单膦配体 DpenPhos 以及手性螺环膦-噁唑啉配体 SpinPHOX; 林国强课题组^[55]发展的手性双烯配体; 唐勇课题组^[56]通过边臂策略发展的三齿噁唑啉配体(图 8)等在许多不对称催化反

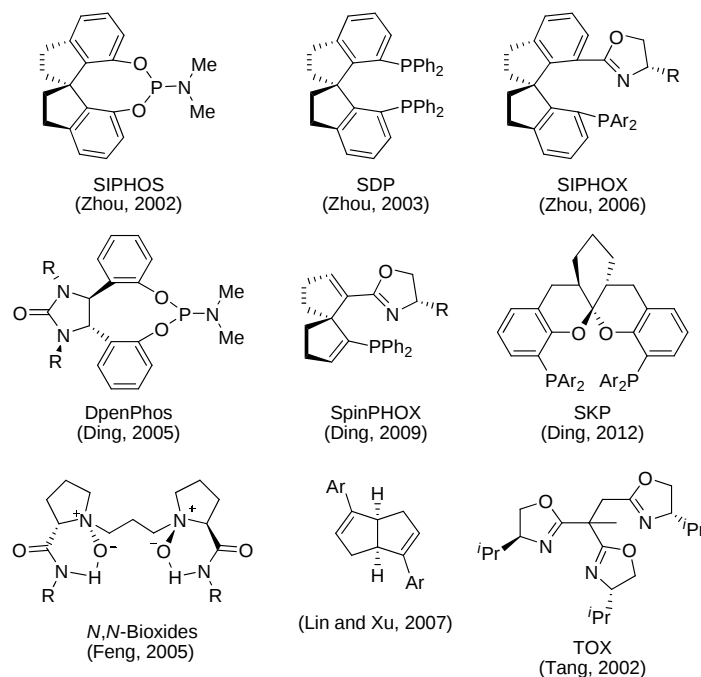


图 8 我国化学家在 2001 年后发展的代表性手性配体

Figure 8 Representative chiral ligands developed by Chinese chemists since 2001

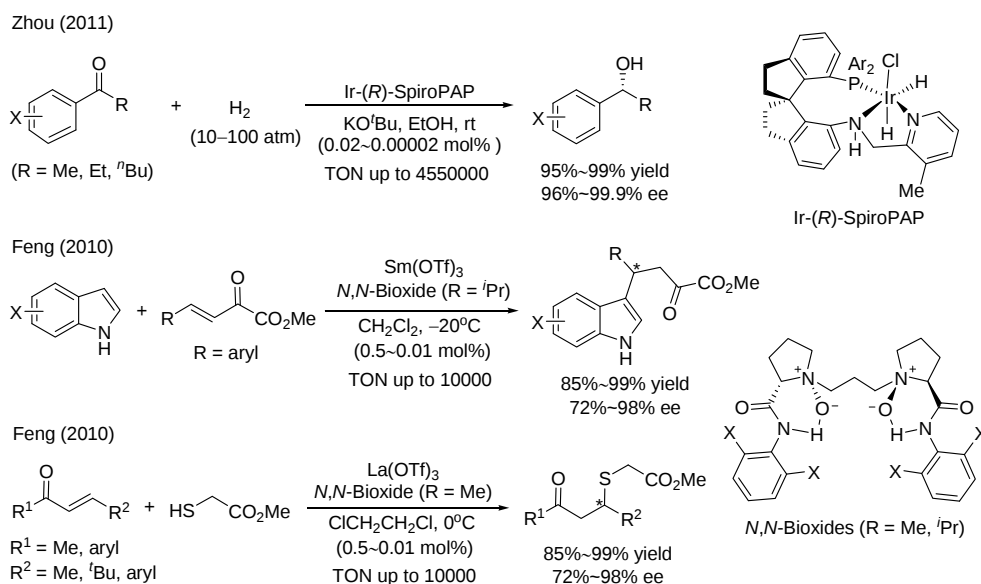


图9 代表性的高转化数不对称催化反应

Figure 9 Representative examples of asymmetric catalytic reactions with high turnover numbers

应中也表现出优秀的手性诱导和催化活性。

21 世纪以来,许多旨在提高不对称催化反应效率和选择性的新概念、新策略和新方法也得到了快速发展。如 2004 年,丁奎岭课题组^[57-59]利用分子组装的原理,通过自负载的策略和方法发展了可多次回收利用的手性催化剂。这些自负载催化剂在不对称催化氢化反应、氧化反应中效果优良,多次回收后仍然保持高催化活性和对映选择性(图 10)。这为手性催化剂的负载化开辟了新的思路。范青华课题组^[60]发展的树枝状分子负载的手性催化剂也可以实现手性催化剂的回收再利用,并显示出显著的负载效应。同年, Toste 课题组^[61]采用手性磷酸做为抗衡阴离子实现了金催化分子内醇羟基对烯的高对映选择性烷氧化反应,解决了金催化剂难以获得高对映选择性的难题(图 10)。2010 年,丁奎岭课题组^[62]还通过双金属协同催化的策略发展了顺式降冰片烯二羧酸桥联的手性双 Salen 配体。该手性配体在钛催化的醛不对称氰基化反应中获得了优秀的对映选择性和催化活性(TON 高达 17.2 万),显著提高了不对称氰基化反应的效率和选择性(图 10)。2012 年, Ooi 课题组^[63]将手性联萘二酚与非手性的氨基膦配体组合成离子对配体,实现了钯催化 α -硝基酯的不对称烯丙基烷基化反应,为含手性季碳中心的手性氨基酸的不对称合成提供了新的方法。

新的不对称催化反应也在不断涌现。如 2007 年,

周永贵^[64]用手性双膦配体的铱催化剂首次实现了氮杂芳环化合物的高对映选择性不对称催化氢化反应(图 11)。周其林课题组^[65]用手性螺环双噁唑啉配体的铜络合物实现了首例 α -重氮酯对芳胺氮-氢键的高对映选择性不对称插入反应。2010 年,冯小明课题组^[66]以手性双氮氧配体的铈络合物为催化剂实现了首例 α -重氮酯与醛的不对称加成反应,该反应也被称为 Roskamp-Feng 反应。2012 年,游书力课题组^[67]利用铈或钪催化的不对称烯丙基取代反应发展了不对称去芳构化反应,实现了含有手性季碳中心的手性螺环化合物等的不对称合成。这些新的不对称催化反应的发现为手性氮杂环、手性胺等的不对称合成提供了新的有效方法。

此外,随着手性催化剂及不对称催化反应的快速发展,研究和发展丰产金属,特别是铁参与的不对称催化反应,实现手性物质创造的可持续发展受到高度重视,并取得了突破性进展。如 2008 年, Beller 课题组^[68]用手性双膦配体的铁络合物实现了酮的不对称硅氢化反应,获得了高达 99% ee 的对映选择性(图 12)。2010 年,周其林课题组^[69]用手性螺环双噁唑啉配体的铁催化剂实现了 α -重氮酯对水和脂肪醇的 O-H 键的不对称插入反应,获得了高达 99% ee 的对映选择性。这是首次报道手性铁催化剂可以取得比其他过渡金属催化剂更高的收率和对映选择性。2013 年, Morris 课题组^[70]用手性二胺衍生的 PNNP-四齿配

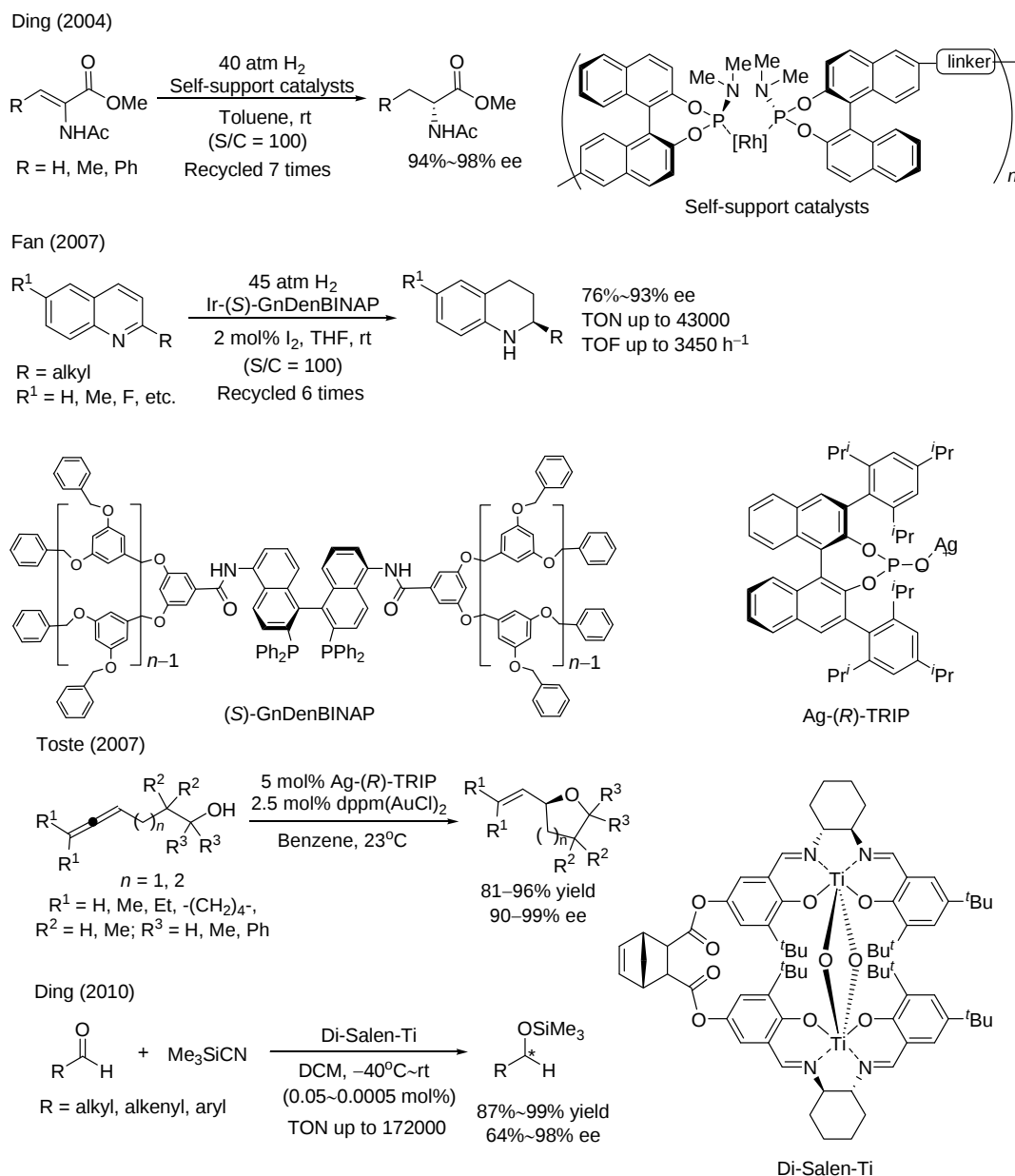


图 10 不对称催化新概念和新策略

Figure 10 Representative examples of new concepts and strategies for asymmetric catalysis

体的铁催化剂实现了酮化合物的不对称转移氢化反应, 获得了高达 99% ee 的对映选择性, 反应的转化数和转化频率分别达到 6060 和 147 s^{-1} 。2014 年, 高景星课题组^[71]发展了新型手性大环胺基膦配体的铁催化剂, 并在酮的不对称氢化反应中获得了 99% ee 的对映选择性和 1000 的转化数。

发展人工合成的新型手性有机小分子催化剂及其催化的不对称反应是 21 世纪手性物质创造研究的又一道靓丽风景线。如前所述, 2000 年脯氨酸催化的

分子间不对称 Aldol 反应以及苯丙氨酸衍生的手性咪唑啉酮催化的不对称 Diels-Alder 反应成功引起了人们对有机小分子催化的不对称反应的极大关注, 其发展速度之快令人难以想象。目前有机小分子催化已成为继不对称有机金属催化和生物催化之后第 3 种创造手性物质的重要途径。除手性氨基酸、手性咪唑啉酮等手性催化剂外, 还出现了包括手性胺、手性膦、手性磷酸、手性硫脲、手性二醇、手性氮杂环卡宾、手性相转移试剂等手性有机小分子催化剂^[72]。这些

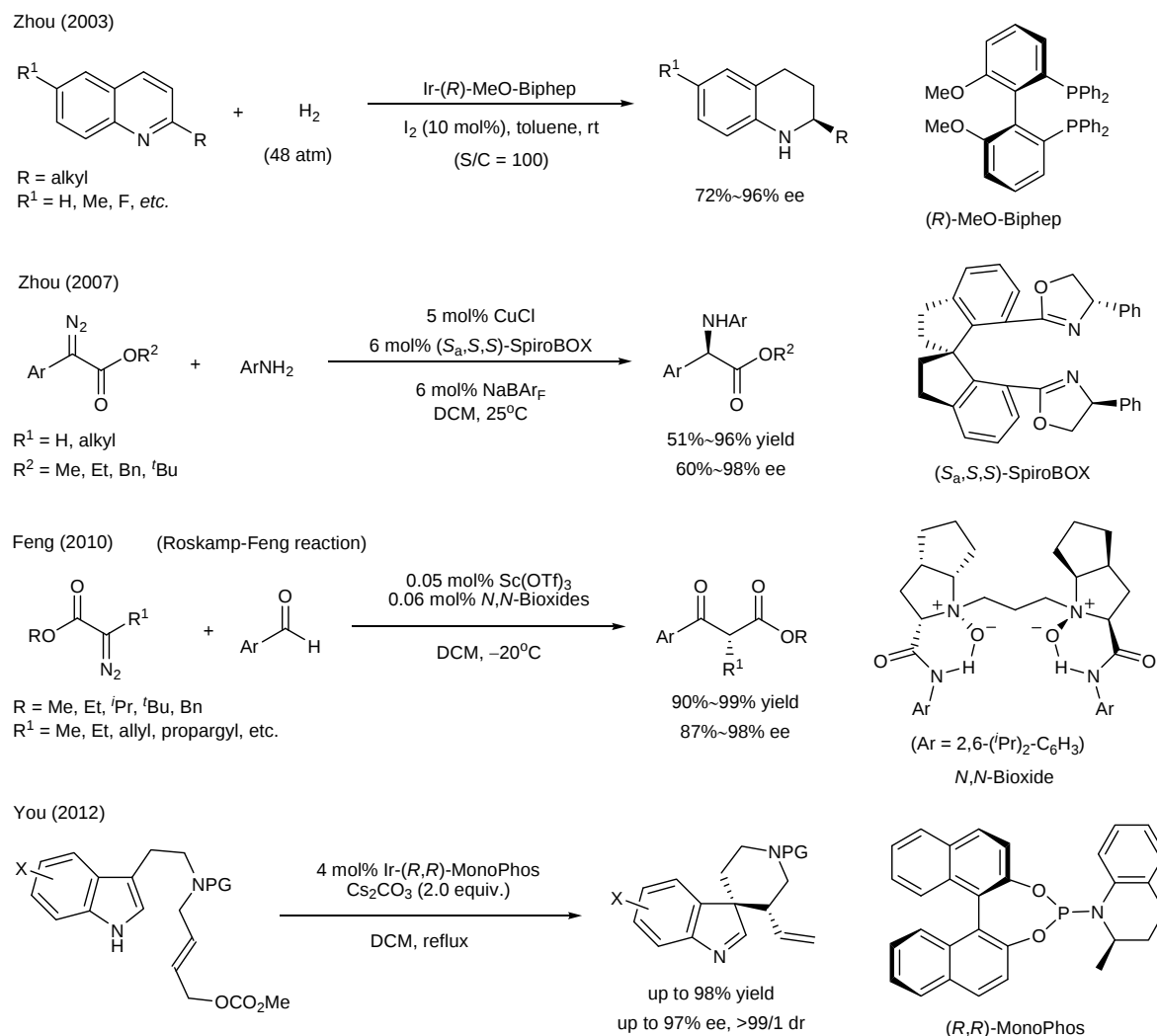


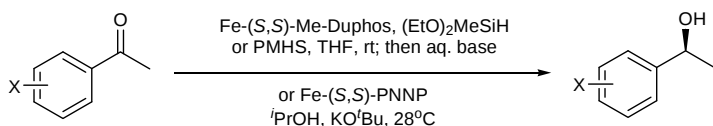
图 11 代表性的不对称催化新反应

Figure 11 Representative examples of new asymmetric catalytic reactions

新型手性催化剂的出现进一步拓展了手性有机催化剂的活化模式, 以及相应的不对称催化反应, 提高了反应的效率和选择性, 使我们拥有更多的手段来创造手性物质. 我国化学家也设计和发展了多种优秀手性有机催化剂, 并在许多不对称催化反应中表现出优秀的催化活性和对映选择性. 如2003年, 龚流柱课题组^[73]设计了脯氨酸酰胺催化剂并在醛和酮的分子间不对称Aldol反应中给出了大于99% ee的对映选择性, 明显优于*L*-脯氨酸催化的同类反应(图13). 目前氨基酰胺仍然是催化不对称直接Aldol反应最好的有机小分子催化剂之一. 罗三中等人^[74]设计的手性伯胺-叔胺在醛和酮的不对称Aldol反应中给出了*syn*-选择性. 罗三中等人^[75]发展的离子液体负载的仲胺催化剂在

酮和硝基烯烃的不对称Michael反应中可多次重复使用. 冯小明课题组^[76]设计的伯胺-仲胺催化剂实现了酮和酮之间的高选择性不对称Aldol反应. 唐勇课题组^[77]和肖文精课题组^[78]等分别发展了脯氨酸衍生的硫脲催化剂, 并在硝基烯烃对醛和酮的不对称Michael加成反应中获得很高的选择性. 施敏课题组^[79]发展了系列具有联萘骨架的二苯基膦双功能催化剂, 高对映选择性地实现了不对称Morita-Baylis-Hillman等不对称催化反应. 赵刚课题组^[80]针对不对称陆氏[3+2]环加成反应设计合成了胺基膦催化剂, 显著提高了反应的选择性. 2011年, 龚流柱课题组^[81]将手性联萘磷酸偶联成手性双磷酸催化剂, 实现了1,3-偶极体与缺电子烯烃的三组分不对称环加成反

Beller (2008) and Morris (2013)

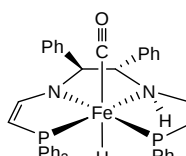
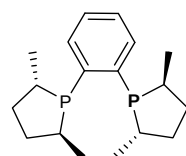


Fe-(S,S)-Me-Duphos:

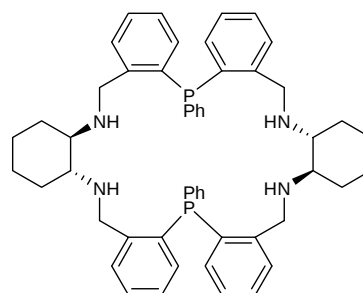
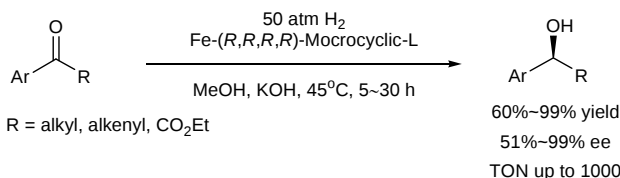
up to 99% yield, 99% ee

Fe-(S,S)-PNNP:

up to 99% ee, TON up to 6060

TOF up to 147 s⁻¹

Gao and Xiao (2014)



Zhou (2010)

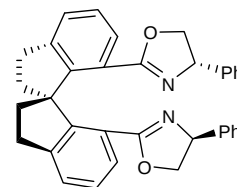
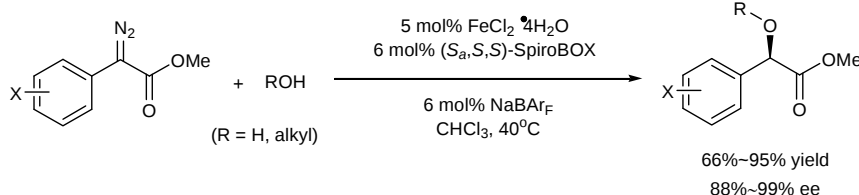


图 12 代表性的铁催化不对称催化反应

Figure 12 Representative examples of iron-catalyzed asymmetric reactions

应. 冯小明课题组^[82]发展的手性双氮氧化合物既可作为优秀的手性配体用于金属参与的不对称催化反应,也可直接用做有机小分子催化剂催化不对称硅氰化反应等. 最近,冯小明课题组^[83,84]发展的带有酰胺结构的双功能手性胍催化剂可以催化不对称Michael加成反应,杂-Diels-Alder反应等.

随着新型手性有机小分子催化剂的不断涌现,相应的不对称催化反应也得到了快速发展. 例如,2007年,周其林课题组^[85]用手性联萘磷酸实现了首例吡啶与烯胺的不对称Friedel-Crafts反应,为手性季碳中心的构筑提供了新方法(图14). 陈应春和邓金根课题组^[86,87]发现金鸡纳碱衍生的伯胺可以催化 α,β -不饱和酮参与的不对称Michael加成反应及1,3-偶极环加成反应. 2009年,涂永强课题组^[88,89]分别用该手性磷酸和手性伯胺催化剂实现了不对称半片呐醇重

排反应,高对映选择性地获得了含有季碳中心的手性螺醚和手性螺环酮. 肖文精课题组^[90]用手性硫脲催化不对称硫杂-Michael/Michael串联环化反应,为含有季碳手性中心的多取代苯并二氢吡喃化合物的不对称合成提供了新的方法.

基于手性有机小分子独特的催化模式和性能,手性阴离子导向的不对称催化反应、不对称自由基反应、可见光激发或诱导的不对称催化反应在最近几年也相继出现. 这些不对称催化新方法和新策略为手性物质的创造提供了新的途径和契机. 如2004年, Jacobsen课题组^[91]利用手性硫脲与氯离子形成的手性阴离子复合物催化并控制了色胺与醛的不对称乙酰化Pictet-Spengler反应(图15). 2005年,冯小明课题组^[92]用苯甘氨酸的钠盐实现了对酮的不对称硅氰化反应. 2006年, List课题组^[93]利用手性磷酸与

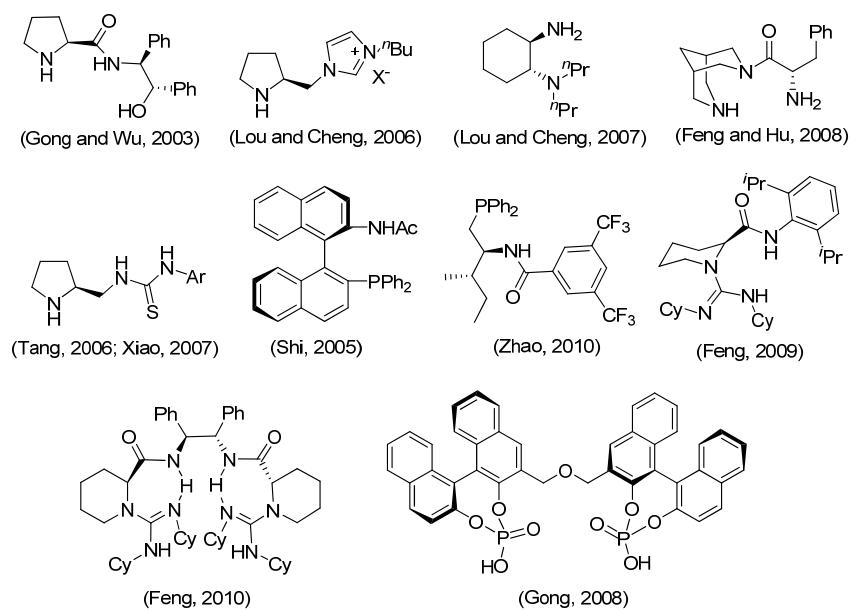


图 13 代表性的有机小分子催化剂

Figure 13 Representative examples of chiral organocatalysts

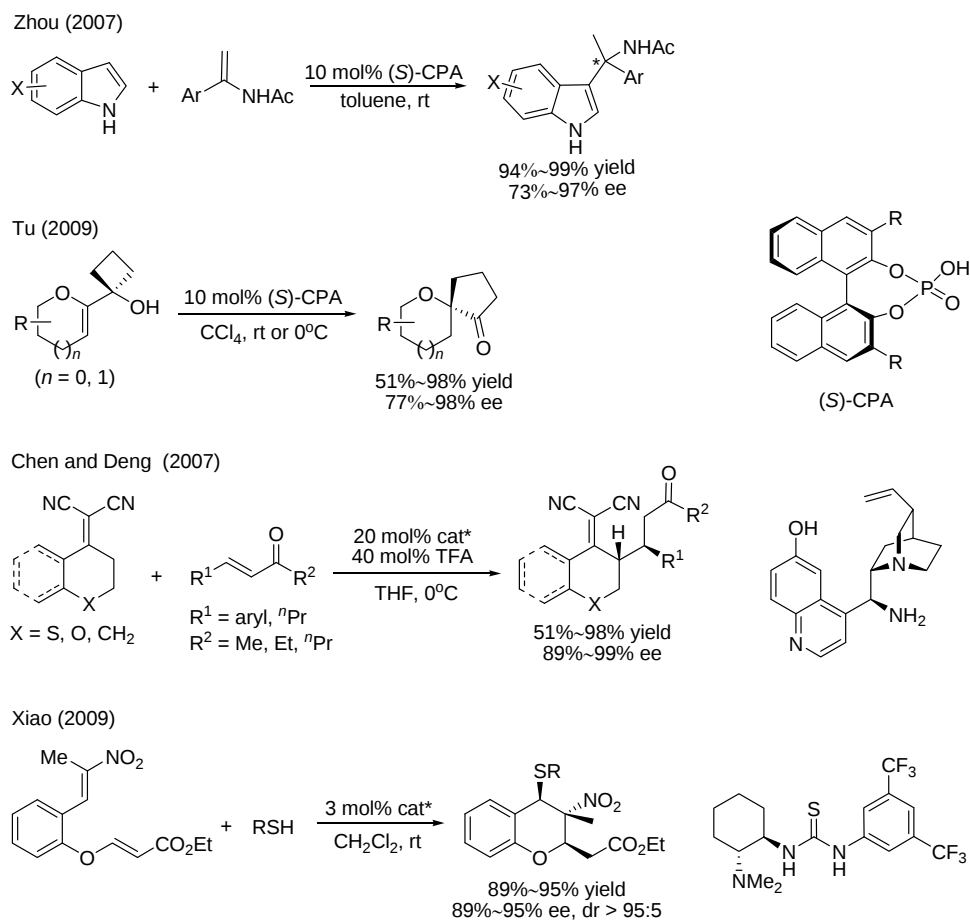


图 14 代表性的手性有机小分子催化的不对称催化新反应

Figure 14 Representative examples of new asymmetric reactions catalyzed by chiral organocatalysts

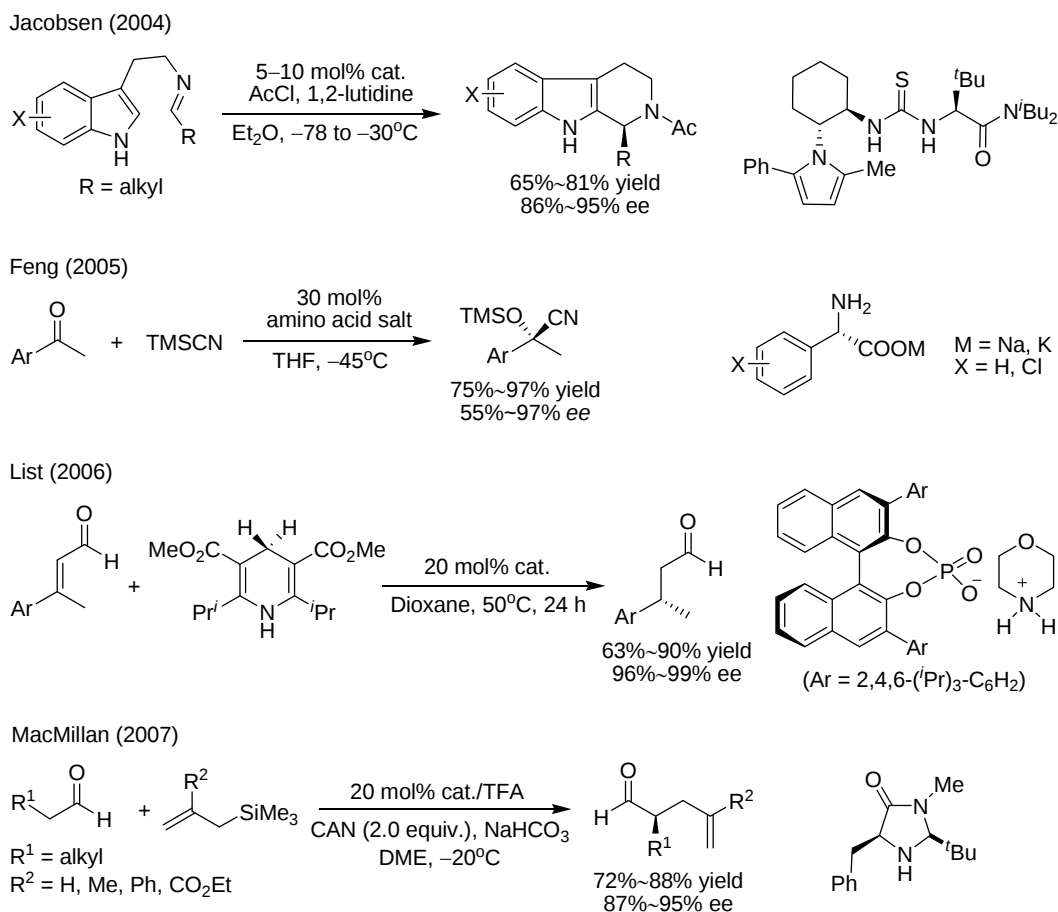


图 15 代表性的有机小分子催化新方法和新策略

Figure 15 Representative examples of new concepts and strategies for organocatalyzed asymmetric reactions

胺形成的手性离子对实现了不饱和醛的不对称转移氢化反应. 2007 年, MacMillan 课题组^[94]报道了手性胺催化的醛经自由基和烯丙基硅发生的不对称 α -位烯丙基化反应. 这些新概念、新方法的出现进一步促进了有机小分子催化的不对称催化反应的快速发展.

有机小分子催化的不对称反应目前已成功应用于复杂天然产物分子和手性药物的不对称合成中. 最典型的例子是自 1997 年在香港发现人类感染禽流感, 特别是在 2003~2005 年禽流感在东亚和东南亚很多国家相继爆发, 这激起了化学家对合成治疗禽流感的特效药达菲(Tamiflu)的广泛关注. 当时, 达菲的合成主要是依靠从八角中提取的莽草酸为手性起始原料来合成. 用金属参与的不对称催化方法能显著提高合成效率, 但因催化剂用量大, 成本较高, 很难工业化. 2009 年, Hayashi 研究组^[95]用脯氨酸衍生的二苯基脯氨酸醇硅醚催化的醛和硝基烯的不对称 Michael

加成反应为关键步骤, 经 3 个一锅反应共 9 步, 1 次柱层析纯化, 以 57% 的总收率完成了达菲的合成. 2010 年, 马大为研究组^[96]则利用醛和硝基烯胺的不对称 Michael 加成反应为关键步骤, 只需 3 步反应, 一锅法以 54% 的总收率得到关键手性中间体. 随后, 再经还原和消除 2 步反应就能完成达菲的不对称合成(图 16). 这是目前最简洁、高效、绿色的合成达菲的路线.

由此可见, 21 世纪以来, 手性物质创造科学发展更加迅速, 取得突破的时间也明显缩短; 更加聚焦于满足人类社会可持续发展; 更加追求绿色、高效、高选择性方法和技术. 其间我国手性物质创造科学研究也取得了长足的进步, 做出了令人瞩目的成就, 并在国际上占有重要地位.

4 精准与多学科交叉创造更多的奇迹

经过 100 多年的发展, 手性物质创造科学从无到

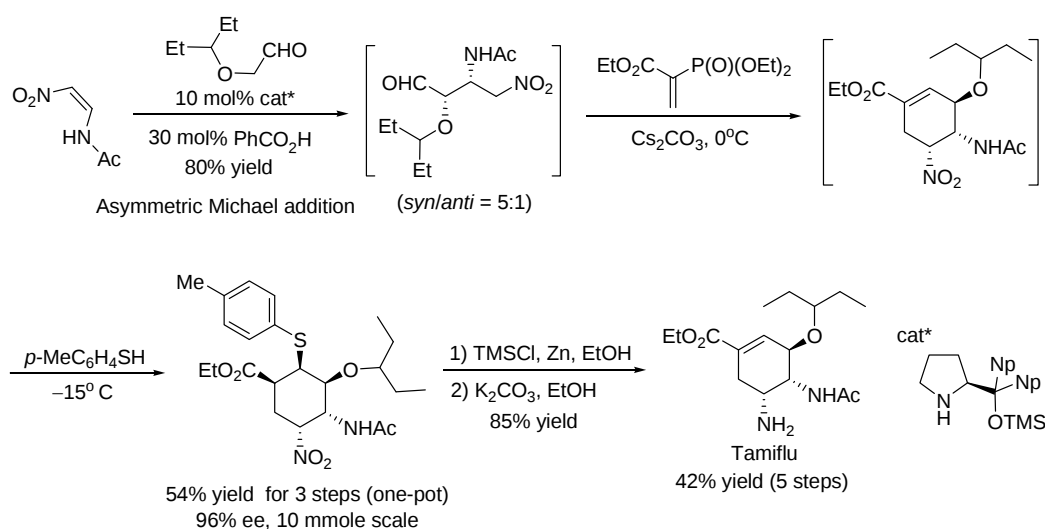


图 16 达菲的不对称催化合成(马氏合成路线)

Figure 16 Asymmetric catalytic synthesis of Tamiflu (Ma's route)

有, 并已进入一个崭新的发展时期. 虽然, 在新时期里, 发展新型手性配体和手性催化剂, 以及绿色、高效、高选择性的新反应和新方法仍将是手性物质创造研究的主要内容, 但注重精准, 以及与多学科交叉融合创造功能手性新物质将成为新时期手性物质创造科学研究的鲜明特色. 换言之, 在过去 100 多年的手性物质创造研究中, 我们主要是发现和发展手性物质创造方法. 如今将是与生命科学、信息科学、材料科学等深度融合, 发展更加精准的手性物质创造方法和技术, 创造出多样化的功能手性物质, 如新型抗癌手性药物、手性显示材料、手性隐形材料等. 手性物质创造还将从手性小分子的精准创造向手性大分子以及宏观尺度的手性材料的可控有序构筑跨越.

经历了跨世纪的探索 and 追求, 虽然我们能够像酶一样创造我们所需的手性物质, 但目前的许多不对称催化反应仍然存在催化剂用量大 (>1 mol%)、效率和选择性低等问题, 真正能够用于工业生产的不对称催化反应仍然屈指可数. 转化数超过百万, 效率达到或者超过酶的反应更是凤毛麟角. 许多手性物质, 特别是手性药物和农药等仍然是用传统的方法合成其消旋体, 再进行拆分得到光学异构体. 这不但浪费资源, 还造成了环境污染. 因而, 设计新型、高效、高选择性的手性配体及催化剂, 实现手性物质的精准、高效创造将是今后的发展方向.

手性物质创造将与生命科学、环境科学等其他学科结合更加紧密, 将充分利用生命科学和环境科学

中获取的信息, 更加有目的地创造我们所需的手性物质. 自然是手性物质的巨大宝库, 它为人类社会进步提供了许许多多结构新颖的手性分子, 是我们寻找和发现新药的主要源泉. 虽然, 我们已能够创造复杂的天然产物分子, 但由于天然产物分子大多数是手性的且往往具有复杂的结构, 合成中的手性控制非常困难, 致使过去合成的天然产物分子绝大多数是消旋体. 因此, 要精准控制复杂天然产物分子合成中的手性, 不但要发展精准的不对称催化合成反应和方法, 还要发展手性片段的精准集成策略. 只有这样, 我们才能创造结构多样的天然产物分子和衍生物, 为发现新药提供物质基础.

信息科学和材料科学在 21 世纪得到了迅猛的发展, 但它们的发展离不开新物质的发现. 虽然, 手性物质在材料、信息等领域中的应用我们还知之甚少, 但手性液晶材料在显示方面所展现出的特殊性能, 足以使我们相信手性物质未来在信息科学、材料科学等领域将大有作为, 甚至会带来革命性的变化. 因此, 应该及早重视光学活性手性物质在信息科学、材料科学等领域的潜在用途, 深入探索宏观尺度的手性物质的可控有序构筑, 精准创造出更丰富的手性物质和材料, 满足人类更多的期许.

总之, 世界是物质的, 这物质当中许多又是手性的. 有机合成大师 Nicolaou 和 Montagnon^[97] 在 *Molecules That Changed the World*(《改变世界的分子》) 一书中列举了 300 多个有机分子, 其中 70% 以

上是手性分子。因此,从某种意义上说,手性分子改变了我们的世界。我们相信,未来将会有更加丰富多彩的手性物质诞生,手性物质将会进一步改变和影响世界,将会使我们的生活变得更加美好。

参考文献

- Jacobsen E N, Pfaltz A, Yamamoto H. *Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III*. Berlin: SpringerVerlag, 1999
- Lin G Q, Li Y M, Chen X Q, et al. *Chiral Synthesis—Asymmetry Reaction and Its Application (in Chinese)*. 4th ed. Beijing: Science Press, 2010 [林国强, 李月明, 陈耀全, 等. 手性合成——不对称反应及其应用(第4版). 北京: 科学出版社, 2010]
- Knowles W S, Sabacky M J, Vineyard B D, et al. Asymmetric hydrogenation with a complex of rhodium and a chiral bisphosphine. *J Am Chem Soc*, 1975, 97: 2567–2568
- Knowles W S. Asymmetric hydrogenation. *Angew Chem Int Ed*, 2002, 41: 1998–2007
- Pasteur L. Mémoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique, et sur la cause de la polarisation rotatoire. *C. R. Hebd Seance Acad Sci Paris*, 1848, 26: 535–538
- Pasteur L. Mémoire sur la fermentation de l'acide tartrique. *C. R. Hebd Seance Acad Sci Paris*, 1858, 46: 615–618
- Fischer E. Über die optischen isomeren des traubenzuckers, der gluconsäure und der zuckersäure. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1890, 23: 2611–2620
- Fischer E. Synthesen in der zuckergruppe. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1894, 27: 3189–3232
- Marckwald W, McKenzie A. Ueber eine principiell neue methode zur spaltung racemischer verbindungen in die activen bestandtheile. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1899, 32: 2130–2136
- Marckwald W. Ueber asymmetrische synthese. *Ber Dtsch Chem Ges*, 1904, 37: 349–354
- Rosenthaler L. Enzyme bewirkte asymmetrische synthesen. *Biochem Z*, 1908, 14: 238–253
- Bredig G, Fiske P S. Durch catalysatoren bewirkte asymmetrische synthese. *Biochem Z*, 1912, 46: 7–23
- Hayashi S. Experimentelle untersuchungen fiber die sterischen verhältnisse bei der dismutation von phenylglyoxalhydrat durch verschiedene bakterien. *Biochem Z*, 1929, 206: 223–227
- Akabori S, Izumi Y, Fuji Y. An asymmetric catalyst. *Nature*, 1956, 178: 323–324
- Natta G, Farina M, Peraldo M, et al. Asymmetric synthesis of optically active di-isotactic polymers from cyclic monomers. *Makromol Chem*, 1961, 43: 68–75
- Natta G, Porri L, Valenti S. Synthesis of optically active *cis*-1,4-poly(1,3-pentadiene) by asymmetric induction. *Makromol Chem*, 1963, 67: 225–228
- Nozaki H, Moriuti S, Takaya H, et al. Asymmetric induction in carbenoid reactions by means of a dissymmetric copper chelate. *Tetrahedron Lett*, 1966, 7: 5239–5244
- Knowles W S, Sabacky M J. Catalytic asymmetric hydrogenation employing a soluble, optically active, rhodium complex. *Chem Commun*, 1968, 1445–1446
- Hörner L, Siegel H, Buthe H. Asymmetric catalytic hydrogenation with an optically active phosphine rhodium complex in homogeneous solution. *Angew Chem Int Ed*, 1968, 7: 942–943
- Dang T P, Kagan H B. The asymmetric synthesis of hydratropic acid and amino-acids by homogeneous catalytic hydrogenation. *J Chem Soc*, 1971, 481
- Miyashita A, Yasuda A, Takaya H, et al. Synthesis of 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP), an atropisomeric chiral bis(triaryl)phosphine, and its use in the rhodium(I)-catalyzed asymmetric hydrogenation of α -(acylamino)acrylic acids. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 7932–7934
- Noyori R. Asymmetric catalysis: Science and opportunities. *Angew Chem Int Ed*, 2000, 41: 2008–2022
- 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
- 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
- Zhu G, Cao P, Jiang Q, et al. High enantioselective Rh-catalyzed hydrogenations with a new chiral 1,4-bisphosphine containing a cyclic backbone. *J Am Chem Soc*, 1997, 119: 1799–1800
- Jiang Q, Jiang Y, Xiao D, et al. High enantioselective hydrogenation of simple ketones catalyzed by a Rh-PennPhos complex. *Angew Chem Int Ed*, 1998, 37: 1100–1103
- Zhang W, Chi Y, Zhang X. Developing chiral ligands for asymmetric hydrogenation. *Acc Chem Res*, 2007, 40: 1278–1290
- Dai L X, Tu T, You S L, et al. Asymmetric catalysis with chiral ferrocene ligands. *Acc Chem Res*, 2003, 36: 659–667
- Blaser H U. The chiral switch of (S)-Metolachlor: A personal account of an industrial odyssey in asymmetric catalysis. *Adv Synth Catal*, 2002, 344: 17–31

- 30 Blaser H U, Spindler F, Studer M. Enantioselective catalysis in fine chemicals production. *Appl Catal A Gen*, 2001, 221: 119–143
- 31 Katsuki T, Sharpless K B. The first practical method for asymmetric epoxidation. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 5974–5976
- 32 Jacobsen E N, Marko I, Mungall W S, et al. Asymmetric dihydroxylation via ligand-accelerated catalysis. *J Am Chem Soc*, 1988, 110: 1968–1970
- 33 Eder U, Sauer G, Wiechert R. New type of asymmetric cyclization to optically active steroid CD partial structures. *Angew Chem Int Ed*, 1971, 10: 496–497
- 34 Hajos Z G, Parrish D R. Asymmetric synthesis of bicyclic intermediates of natural product chemistry. *J Org Chem*, 1974, 39: 1615–1621
- 35 Tu Y, Wang Z X, Shi Y. An efficient asymmetric epoxidation method for *trans*-olefins mediated by a fructose-derived ketone. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 9806–9807
- 36 Yang D, Wang X C, Wong M K, et al. Highly enantioselective epoxidation of *trans*-stilbenes catalyzed by chiral ketones. *J Am Chem Soc*, 1996, 118: 11311–11312
- 37 List B, Lerner R A, Barbas III C F. Proline-catalyzed direct asymmetric Aldol reactions. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 2395–2396
- 38 Ahrendt K A, Borths C J, MacMillan D W C. New strategies for organic catalysis: The first highly enantioselective organocatalytic Diels-Alder reaction. *J Am Chem Soc*, 2000, 122: 4243–4244
- 39 Meyers A I, Knaus G, Kamata K. Synthesis via 2-oxazolines. IV. Asymmetric synthesis of 2-methylalkanoic acids from a chiral oxazoline. *J Am Chem Soc*, 1974, 96: 268–270
- 40 Corey E J, Ensley H E. Preparation of an optically active prostaglandin intermediate via asymmetric induction. *J Am Chem Soc*, 1975, 97: 6908–6909
- 41 Trost B M, O’Krongly D, Belletire J L. A model for asymmetric induction in the Diels-Alder reaction. *J Am Chem Soc*, 1980, 102: 7595–7596
- 42 Evans D A, Bartoli J, Shih T L. Enantioselective Aldol condensations II. Erythro-selective chiral Aldol condensations via boron enolates. *J Am Chem Soc*, 1981, 103: 2127–2129
- 43 Ding K L, Fan Q H. New progress and prospects in the study of chiral catalysis (in Chinese). *Chem Online*, 2009, 6: 22–28 [丁奎岭, 范清华. 手性催化研究的新进展与展望. *化学通报*, 2009, 6: 22–28]
- 44 Guo H C, Ding K L, Dai L X. Recent advances in catalytic asymmetric hydrogenation: Renaissance of the monodentate phosphorus ligands (in Chinese). *Chin Sci Bull (Chin Ver)*, 2004, 49: 1575–1588 [郭红超, 丁奎岭, 戴立信. 不对称催化氢化的新进展——单齿磷配体的复兴. *科学通报*, 2004, 49: 1575–1588]
- 45 Bausch C C, Pfaltz A. Phox ligands. In: Zhou Q L, ed. *Privileged Chiral Ligands and Catalysts*. Weinheim: Wiley, 2011. 221–256
- 46 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
- 47 Liu X, Lin L, Feng X. Chiral *N,N'*-dioxides: New ligands and organocatalysts for catalytic asymmetric reactions. *Acc Chem Res*, 2011, 44: 574–587
- 48 Yoon T P, Jacobsen E N. Privileged chiral catalysts. *Science*, 2003, 299: 1691–1693
- 49 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
- 50 Arai N, Ohkuma T. Design of molecular catalysis for achievement of high turnover number in homogeneous hydrogenation. *Chem Rec*, 2012, 12: 284–289
- 51 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
- 52 Liu Y L, Shang D J, Zhou X, et al. AgAsF₆/Sm(OTf)₃ promoted reversal of enantioselectivity for the asymmetric Friedel-Crafts alkylations of indoles with β,γ -unsaturated α -ketoesters. *Org Lett*, 2010, 12: 180–183
- 53 Liu Y, Ding K L. Modular monodentate phosphoramidite ligands for rhodium-catalyzed enantioselective hydrogenation. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 10488–10489
- 54 Han Z, Wang Z, Zhang X, et al. Spiro[4,4]-1,6-nonadiene-based phosphine-oxazoline ligands for iridium-catalyzed enantioselective hydrogenation of ketimines. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 5345–5349
- 55 Feng C G, Xu M H, Lin G Q. Development of bicyclo[3.3.0]octadiene- or dicyclopentadiene-based chiral diene ligands for transition-metal-catalyzed reactions. *Synlett*, 2011, (10): 1345–1356
- 56 Liao S, Sun X L, Tang Y. Side arm strategy for catalyst design: Modifying bisoxazolines for remote control enantioselective and related. *Acc Chem Res*, 2014, 47: 2260–2272
- 57 Dai L X. Chiral metal-organic assemblies—a new approach to immobilizing homogeneous asymmetric catalysts. *Angew Chem Int Ed*, 2004, 43: 5726–5729
- 58 Wang Z, Chen G, Ding K L. Self-supported catalysts. *Chem Rev*, 2009, 109: 322–359
- 59 Wang X, Ding K L. Self-supported heterogeneous catalysts for enantioselective hydrogenation. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 10524–10525
- 60 He Y M, Feng Y, Fan Q H. Asymmetric hydrogenation in the core of dendrimers. *Acc Chem Res*, 2014, 47: 2894–2906

- 61 Hamilton G L, Kang E J, Mba M, et al. A powerful chiral counterion strategy for asymmetric transition metal catalysis. *Science*, 2007, 317: 496–499
- 62 Zhang Z, Wang Z, Zhang R, et al. An efficient titanium catalyst for enantioselective cyanation of aldehydes: Cooperative catalysis. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 6746–6750
- 63 Ohmatsu K, Ito M, Kunieda T, et al. Ion-paired chiral ligands for asymmetric palladium catalysis. *Nat Chem*, 2012, 4: 473–477
- 64 Zhou Y G. Asymmetric hydrogenation of heteroaromatic compounds. *Acc Chem Res*, 2007, 40: 1357–1366
- 65 Zhu S F, Zhou Q L. Transition-metal-catalyzed enantioselective heteroatom-hydrogen bond insertion reactions. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 1365–1377
- 66 Li W, Wang J, Hao X, 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
- 67 Zhuo C X, Zhang W, You S L. Catalytic asymmetric dearomatization reactions. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 12662–12686
- 68 Shaikh N S, Enthaler S, Junge K, et al. Iron-catalyzed enantioselective hydrosilylation of ketones. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 2497–2501
- 69 Zhu S F, Cai Y, Mao H X, et al. Enantioselective iron-catalyzed O–H bond insertions. *Nat Chem*, 2010, 2: 546–551
- 70 Zuo W, Lough A J, Li Y F, et al. Amine(imine)diphosphine iron catalysts for asymmetric transfer hydrogenation of ketones and imines. *Science*, 2013, 342: 1080–1083
- 71 Li Y Y, Yu S L, Wu X F, et al. Iron catalyzed asymmetric hydrogenation of ketones. *J Am Chem Soc*, 2014, 136: 4031–4039
- 72 Berkessel A, Gröger H. Asymmetric organocatalysis—From biomimetic concepts to application in asymmetric synthesis. Weinheim: Wiley-VCH, 2005
- 73 Tang Z, Jiang F, Yu L T, et al. Novel small organic molecules for a highly enantioselective direct Aldol reaction. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 5262–5263
- 74 Luo S Z, Xu H, Li J Y, et al. A simple primary-tertiary diamine-brønsted acid catalyst for asymmetric direct Aldol reactions of linear aliphatic ketones. *J Am Chem Soc*, 2007, 130: 3074–3075
- 75 Lou S Z, Mi X, Zhang L, et al. Functionalized chiral ionic liquids as highly efficient asymmetric organocatalysts for Michael addition to nitroolefins. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 3093–3097
- 76 Liu J, Yang Z G, Wang Z, et al. Asymmetric direct Aldol reaction of functionalized ketones catalyzed by amine organocatalysts based on bispidine. *J Am Chem Soc*, 2008, 130: 5654–5655
- 77 Cao C L, Ye M C, Sun X L, et al. Pyrrolidine-thiourea as a bifunctional organocatalyst: Highly enantioselective Michael addition of cyclohexanone to nitroolefins. *Org Lett*, 2006, 8: 2901–2904
- 78 Cao Y J, Lai Y Y, Wang X, et al. Michael additions in water of ketones to nitroolefins catalyzed by readily tunable and bifunctional pyrrolidine-thiourea organocatalysts. *Tetrahedron Lett*, 2007, 48: 21–24
- 79 Wei Y, Shi M. Multifunctional chiral phosphine organocatalysts in catalytic asymmetric Morita-Baylis-Hillman and related reactions. *Acc Chem Res*, 2010, 43: 1005–1018
- 80 Xiao H, Chai Z, Zheng C W, et al. Asymmetric [3+2] cycloadditions of allenolates and dual activated olefins catalyzed by simple bifunctional *N*-acyl aminophosphines. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 4467–4470
- 81 Yu J, Shi F, Gong L Z. Brønsted acid-catalyzed asymmetric multicomponent reactions for the facile synthesis of highly enantioenriched structurally diverse nitrogenous heterocycles. *Acc Chem Res*, 2011, 44: 1156–1171
- 82 Wen Y H, Huang X, Huang J L, et al. Asymmetric cyanosilylation of aldehydes catalyzed by novel organocatalysts. *Synlett*, 2005, (16): 2445–2448
- 83 Yu Z P, Liu X H, Zhou L, et al. Bifunctional guanidine via an amino amide skeleton for asymmetric Michael reactions of β -ketoesters with nitroolefins: A concise synthesis of bicyclic β -amino acids. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 5195–5198
- 84 Dong S X, Liu X H, Chen X H, et al. Chiral bisguanidine-catalyzed inverse-electron-demand hetero-Diels-Alder reaction of chalcones with azlactones. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 10650–10651
- 85 Jia Y X, Zhong J, Zhu S F, et al. Chiral Brønsted acid catalyzed enantioselective Friedel-Crafts reaction of indoles and α -aryl enamides: Construction of quaternary carbon atoms. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 5565–5567
- 86 Xie J W, Chen R, Li R, et al. Highly asymmetric Michael addition to α,β -unsaturated ketones catalyzed by 9-amino-9-deoxyepiquinine. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 389–392
- 87 Chen W, Du W, Duan Y Z, et al. Enantioselective 1,3-dipolar cycloaddition of cyclic enones catalyzed by multifunctional primary amines: beneficial effects of hydrogen bonding. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 7667–7670
- 88 Zhang Q W, Fan C A, Zhang H J, et al. Brønsted acid catalyzed enantioselective Semipinacol rearrangement for the synthesis of chiral spiroethers. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 8572–8574
- 89 Zhang E, Fan C A, Tu Y Q. Organocatalytic asymmetric vinylogous α -ketol rearrangement: Enantioselective construction of chiral all-carbon quaternary stereocenters in spirocyclic diketones via Semipinacol-type 1,2-carbon migration. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 14626–14627

- 90 Wang X F, Hua Q L, Cheng Y, et al. Organocatalytic asymmetric sulfa-Michael/Michael addition reaction: A strategy for the synthesis of highly substituted chromans with quaternary stereocenter. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 8379–8383
- 91 Taylor M S, Jacobsen E N. Highly enantioselective catalytic acyl-Pictet-Spengler reactions. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 10558–10559
- 92 Liu X, Qin B, He B, et al. Catalytic asymmetric cyanosilylation of ketones by a chiral amino acid salt. *J Am Chem Soc*, 2005, 127: 12224–12225
- 93 Mayor S, List B. Asymmetric counteranion-directed catalysis. *Angew Chem Int Ed*, 2006, 45: 4193–4195
- 94 Beeson T D, Mastracchio A, Hong J, et al. Enantioselective organocatalysis using SOMO activation. *Science*, 2007, 316: 582–585
- 95 Ishikawa H, Suzuki T, Hayashi Y. High-yielding synthesis of the anti-influenza neuramidase inhibitor (–)-Oseltamivir by three “one-pot” operations. *Angew Chem Int Ed*, 2009, 48: 1304–1307
- 96 Zhu S, Yu S, Wang Y, et al. Organocatalytic Michael addition of aldehydes to protected 2-amino-1-nitroethenes: The practical syntheses of Oseltamivir (Tamiflu) and substituted 3-aminopyrrolidines. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 4656–4660
- 97 Nicolaou K C, Montagnon T. *Molecules that Changed the World*. Weinheim: Wiley-VCH, 2008

Creation of chiral materials: Yesterday, today and tomorrow

XIE JianHua^{1,2} & ZHOU QiLin^{1,2}

¹ State Key Laboratory and Institute of Elemento-organic Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China;

² Collaborative Innovation Center of Chemical Science and Engineering (Tianjin), Tianjin 300071, China

Chirality is a fundamental characteristic of nature and pervades the world. The chiral materials closely related to our life, especially our health. The thalidomide tragedy, lessons for drug safety and regulation from the late 1950s and the early 1960s, indicated the importance of creating chiral materials in optically pure form. Pasteur was the first to conduct chiral resolution for the preparation of optically active molecules before 1860. Since then, scientists including chemists started to search methods for creating chiral materials like enzyme. After more than one hundred years of efforts, chemists find that the synthetic chiral catalysts (also known as artificial enzymes) catalyzed asymmetric reactions is the door to creating chiral materials. From 1970 to 2001, many efficient and selective catalytic asymmetric reactions and methods have been developed for creating chiral materials. In particular, the successes of catalytic asymmetric hydrogenations and catalytic asymmetric epoxidations and their applications in industrial preparation of chiral drugs enable this research field to won the Nobel Prize for chemistry in 2001. To date, tremendous amount of chiral materials such as chiral pharmaceuticals, chiral agrochemicals, chiral liquid crystals were created in a high selective and efficient manner. We now can create chiral materials like enzymes by using asymmetric catalysis with artificial enzymes as catalysts. The Chinese chemists also made great contributions for creating chiral materials, especially in the past two decades. They developed a series of highly efficient chiral ligands and catalysts including the magical chiral spiro ligands and catalysts, the privileged chiral *N,N'*-dioxides, as well as many original organocatalysts. These catalysts are highly efficient for a wide range of reactions involving asymmetric hydrogenation, asymmetric carbon-carbon bond formations, and asymmetric carbon-heteroatom bond formations, providing chiral alcohols, chiral amines, chiral acids, etc. Many new asymmetric catalytic reactions, new concepts, new strategies were also developed by Chinese chemists, which afforded new methodologies for creating chiral materials. From this century, in order to meet the new demand of mankind on the chiral materials, scientists begin to develop green and sustainable methods for the accurate, powerful and environment-friendly creation of chiral materials. In addition, the creation of chiral materials has been in depth combined with life sciences, environmental sciences, materials science and information sciences, etc. This review focus on the main line of the discovery and development of asymmetric catalysis, in combination with the development in China, to give a brief overview for the journey of creation of chiral materials.

asymmetric catalysis, chiral catalysts, chiral materials, chiral ligands

doi: 10.1360/N972015-00551