用于可切换不对称催化的人工刺激响应催化体系

唐雨平^{a,b} 何艳梅^{*,a} 范青华^{*,a,b}^(a) 中国科学院化学研究所 中国科学院分子识别与功能重点实验室 北京分子科学国家研究中心 北京 100190^(b) 中国科学院大学化学科学学院 北京 100049

摘要 受酶变构催化的启发,人工刺激响应不对称催化体系的研究近年来愈来愈引起人们的兴趣. 通过将刺激响应性官能团引入手性催化剂的设计,利用光驱动、配位驱动、pH 驱动以及氧化还原驱动等方式,动态调控催化反应的活性和对映选择性,成功实现了多类可切换不对称催化反应. 主要介绍了近 20 年来人工刺激响应性不对称催化体系的发展与研究现状. 通过选择代表性的研究成果,从刺激响应模块与催化位点的有机结合和动态调控出发,阐述其作为手性开关催化剂或者立体发散性合成催化剂的设计原理、作用机制以及他们在不对称催化反应中的应用. 同时对这一新兴领域的优势和局限进行总结,并对其发展前景进行展望.

关键词 不对称催化; 刺激响应; 手性开关催化剂; 变构催化; 对映选择性发散催化

Artificial Stimuli-Responsive Catalytic Systems for Switchable Asymmetric Catalysis

Tang, Yuping^{a,b} He, Yanmei^{*,a} Fan, Qinghua^{*,a,b}^(a) Beijing National Laboratory for Molecular Sciences, CAS Key Laboratory of Molecular Recognition and Function, Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences (CAS), Beijing 100190^(b) School of Chemical Sciences, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049

Abstract Inspired by enzyme allosteric catalysis, the study on artificial stimuli-responsive asymmetric catalytic systems has attracted more and more attentions in recent years. In order to precisely control the catalytic activity and stereoselectivity, stimuli-responsive functionalities have been introduced into the catalyst design. A variety of asymmetric reactions featuring on/off-switchable catalysis and/or stereodivergent catalysis have been successfully achieved by using light-, coordination-, pH- and redox-driven chiral switchable catalysts. By selecting representative examples, the catalyst design principles, allosteric mechanism and their applications in switchable asymmetric reactions are mainly introduced. At the same time, advantages and limitations of this emerging field are summarized, and perspectives for its future development are given.

Keywords asymmetric catalysis; stimuli-responsiveness; chiral switchable catalyst; allosteric catalysis; enantiodivergent catalysis

细胞内每时每刻都发生着不同的酶催化过程,为了保证每个生化反应之间互不干扰,生物体通常会利用反馈机制和各种刺激响应机制来可逆调节酶的活性^[1],而人工合成的催化剂通常只能在固定条件下催化反应^[2]. 近年来,随着超分子化学的发展,氢键、配位键和主-客体相互作用等非共价键相互作用越来越多地被用来实现催化反应中各组分间的预组装以及催化剂的设计合

成,促进了超分子催化^[3]这一前沿交叉学科的蓬勃发展. 至今,化学家们已报道了大量超分子催化新体系^[4],其中许多催化模式与酶催化具有很大的相似性. 因此,利用超分子手段模拟酶催化反应的变构调控机制,将刺激响应模块引入催化剂的设计,发展刺激响应性智能催化体系就成为科学家不断追求的目标.

近年来,已报道了许多刺激响应性智能催化体系^[5].

* Corresponding authors. E-mail: heym@iccas.ac.cn; fanqh@iccas.ac.cn

Received June 30, 2020; revised August 3, 2020; published online August 11, 2020.

Dedicated to the 40th anniversary of Chinese Journal of Organic Chemistry.

Project supported by the National Natural Science Foundation of China (Nos. 21772204, 21521002), and the Key Research Program of Frontier Sciences, Chinese Academy of Sciences (No. QYZDJ-SSW-SLH023).

国家自然科学基金(Nos. 21772204, 21521002)和中国科学院前沿科学重点研究(No. QYZDJ-SSW-SLH023)资助项目.

通过从外部输入物理(光/热、机械力)和/或化学刺激信号(酸碱、离子和中性分子),实现了多种刺激响应性的可切换催化反应. 这些智能催化剂都具有如下的特点: 外界刺激信号的输入能够(可逆)改变催化剂的组成和/或结构,从而在催化反应中表现出“开关”的性质,即(可逆)调控催化反应活性和选择性,使催化反应活性在高与低之间切换,或给出立体选择性不同或完全相反的产物.

不对称催化是制备各种手性化合物的最为高效绿色的途径,一般来说,制备一对对映异构体需要使用绝对构型相反的两种催化剂,增加了合成上的繁琐和困难. 发展简单高效的催化体系^[6]以制备一对对映异构体对于手性药物研究至关重要^[7]. 将刺激响应性官能团引入手性催化剂的设计,为通过外部刺激实现手性催化剂对映选择性的改变提供了全新的思路. 近年来,人工刺激响应手性催化体系已成为不对称超分子催化研究的新增长点^[8],愈来愈引起人们的兴趣. 本综述主要介绍近 20 年来人工刺激响应性不对称催化体系的发展与研究现状. 通过选择代表性的研究成果,从刺激响应模块与催化位点的有机结合和动态调控出发,阐述其作为手性开关催化剂或者立体发散性合成催化剂的基本策略以及他们在不对称催化反应中的应用. 本文将以驱动方式作为主线,从光/热驱动、配位驱动、pH 驱动和氧化还原驱动四个方面进行叙述,但不包括溶剂对催化剂结构的影响以及聚合物型刺激响应手性开关催化剂的内容^[9].

1 光驱动的手性开关催化体系

光作为一种非侵入式的刺激信号,具有在时间和空间上精准可控的优点,不会在催化系统中累积,同时可以通过选定特定的波长和发色团与催化活性位点正交. 近年来,通过在催化剂结构中引入光刺激响应基团(如偶氮苯等),化学家们已发展了多种光驱动刺激响应催化剂体系^[10].

1,2-二噻吩基乙烯是一类典型的光致异构基团^[11],在不同波长光的照射下可以进行可逆的关环和开环反应. 不同于偶氮苯官能团,这些异构体的热稳定性良好,加热并不会对这一可逆的结构变化产生影响. 2005 年,Branda 小组^[12]报道了首例基于 1,2-二噻吩基六氟环戊烯骨架的光驱动手性金属催化剂(Scheme 1). 通过在两个噻吩基的邻位引入手性噁唑啉基团,他们合成了双噁唑啉手性配体,通过光照能够在 State I 和 State II 之间进行可逆切换. 作者选用苯乙烯的环丙烷化作为模板反应,当处于 State I 时,形成分子内双齿配位金属催化剂,能够得到中等的对映选择性,而光致关环催化物种(State

II)相当于单齿配位,得到几乎消旋的产物.

图式 1 Branda 小组发展的基于 1,2-二噻吩基乙烯的光驱动催化剂及其催化的可切换不对称环丙烷化反应

Scheme 1 A photo-driven catalyst based on 1,2-dithienylethylene and its application in switchable asymmetric cyclopropanation reactions developed by Branda group

具有刚性二苯乙烯骨架的四取代烯烃光致异构化合物,因其异构体几何构型差异大,且具有良好的量子效率和热稳定性,已被广泛应用于光驱动分子机器和分子力探针的研究. 1999 年 Feringa 等^[13]基于刚性四取代烯烃骨架,创制了第一例光/热驱动单方向 360°旋转分子马达. 随后, Feringa 小组^[14]将这一分子马达的设计理念应用于构建光刺激响应的智能手性催化剂,取得了系列引人注目的研究成果.

2011 年,通过在第一代手性联二萘满分子马达的转子和定子上分别引入对二甲氨基吡啶和硫脲有机小分子协同催化位点,他们^[15]合成了光/热驱动的 360°单方向旋转的手性分子马达双功能催化剂(Scheme 2),通过精准控制马达的旋转,可以得到四种不同的催化剂状态(State I、State II、State III 和 State IV),并将其应用于邻甲氧基硫酚对环己烯酮的不对称 Michael 加成反应. 由于这四种立体异构体的顺反结构或/和螺旋手性存在不同,造成其催化中心手性环境的不同,且两个协同催化中心的相对位置也存在远近的差异,从而在不对称催化中表现出活性和对映选择性的显著差别. 其中, State I 催化剂得到消旋产物,反应活性也很低,15 h 收率仅为 7%,这是因为催化剂为反式构型,两个催化位点相距较远,不利于分子内的协同催化及手性控制; State II 催化剂得到 *S* 构型产物(50% ee),收率为 50%; State III 催化剂得到 *R* 构型产物(54% ee),收率为 83%.

图式 2 Feringa 小组发展的基于第一代分子马达的双功能有机小分子催化剂及其催化的可切换不对称 Michael 加成反应

Scheme 2 A bifunctional organic catalyst based on the first generation molecular motor and its application in switchable asymmetric Michael addition reaction developed by Feringa group

而 State IV 由于不稳定, 所以没有进行催化反应的尝试. 上述工作实现了由单一对映异构体手性催化剂制备绝对构型相反的手性产物. 有意思的是, 作者发现分子马达的旋转方向和螺旋手性是由转子和定子上的碳中心手性决定的.

随后, 他们希望探索这一光驱动手性分子马达催化剂的普适性, 将其应用拓展到其他的不对称催化反应. 但是, 在初步尝试 2,2,2-三氟苯乙酮与硝基甲烷的不对称 Henry 反应时, 催化剂 $(R,R)-(M,M)$ -cis-2 只能给出消旋产物, 且产率小于 10%. 于是, 他们着手设计合成新型手性分子马达催化剂(Scheme 3)^[16]. 去除催化中心与分子马达转子和定子间的苯基连接臂, 使得两个协同催化中心进一步靠近, 可以提升其协同催化效率, 同时有利于实现产物手性诱导. 以此新型手性分子马达催化剂再次尝试不对称 Henry 反应时, 催化剂处于 State II 时, 能以 93% 的收率得到 ee 值为 72% 的 *R* 构型产物; 处于 State III 时, 可以 92% 的收率得到 *S* 构型产物(42% ee); 而催化剂处于 State I 时仅给出少量的消旋产物. 这一手性分子马达催化剂在其他 α,α,α -三氟甲基芳基酮和 α,α,α -三氟甲基烷基酮与硝基甲烷的不对称 Henry 反应中也表现出较高的催化活性和一定的对映选择性.

具有 C_2 -对称轴的手性双齿膦配体是一类优秀手性配体, 被广泛应用于金属催化的不对称反应研究. 基于分子马达在有机小分子不对称催化方面的成功应用, Feringa 小组进一步将其拓展至金属催化领域. 他们^[17]参考 Trost-配体的分子设计, 选用酰胺基团作为连接臂, 将三苯基膦引入手性分子马达的定子和转子上, 分别合成了具有相反酰胺键连接方式的手性分子马达双膦配体 **4a** 和 **4b** (Scheme 4)^[18]. 在后续的光/热驱动分子马达配体单方向旋转的测试中, 发现只有 **4b** 可以成功实现前述分子马达的“四态”旋转功能. 随后, 他们选择钯催化内消旋-2-环戊烯-1,4-二醇酯的去对称化为模板反应, 详细研究了三种催化剂异构体的催化效果. 与预期的结果一致, 当配体处于 State II 状态时, 以 90% 的收率得到 86% ee 的(3*R*,4*S*)-手性噁唑烷酮产物; 处于 State III 状态时则以 85% 的收率给出(3*S*,4*R*)-手性产物(88% ee); 而配体处于 State I 状态时, 仅以 65% 的收率得到消旋产物. 与分子马达有机小分子催化剂不同, 由于钯/分子马达双膦配体配合物的稳定性较高, 光/热原位驱动其异构化的结果比较复杂, 使得反应的选择性显著下降.

三氮唑基团是一类可以替代酰胺基团的阴离子受体, 其 5-位碳原子上电正性的氢原子可与多种阴离子形

图式 3 Feringa 小组发展的基于第一代分子马达的高活性双功能有机小分子催化剂及其催化的可切换不对称 Henry 反应
Scheme 3 Highly active bifunctional organic catalyst based on the first generation molecular motor and its application in switchable asymmetric Henry reactions developed by Feringa group

图式 4 Feringa 小组发展的基于第一代分子马达的钯/双膦金属催化剂及其催化的可切换不对称催化反应
Scheme 4 A Pd/bisphosphine catalyst based on the first generation molecular motor and its application in switchable asymmetric reactions developed by Feringa group

成氢键；更为重要的是，芳基三氮唑低聚物可与 Cl^- 形成螺旋超分子组装体^[19]。2020 年，Feringa 小组^[20]将芳基

三氮唑基团引入到第一代光/热驱动手性分子马达的定子和转子上, 发展了可调控的不对称阴离子结合催化剂 (asymmetric anion-binding catalyst) (Scheme 5). 通过光/热驱动可以精准控制马达的不同状态(State I, State II 和 State III), 研究发现 State II 和 State III 均可与 Cl^- 形成 1:1 的超分子手性螺旋组装体, 但螺旋手性构型相反. 在硅基烯酮缩醛对 1-氯-异色满衍生物的亲核加成反应中, 螺旋手性相反的 *cis*-分子马达催化剂给出绝对构型相反的手性产物, 两种手性产物间最大对映体过量差值 (Δee) 达到 142%. 值得注意的是, 由于溶解度差, 相同条件下 State II 状态分子只能催化 1-氯-异色满衍生物的部分转化, 而 State I 状态分子只能得到消旋的产物.

最近, Feringa 小组^[21]将他们发展的第二代分子马达用来构筑新型的人工刺激响应手性催化体系. 与第一代

分子马达不同, 第二代分子马达旋转过程中存在亚稳态异构体, 为此他们发展出光驱动的“两态”手性分子开关催化剂^[22]. 他们将联苯二酚单元引入到分子开关的骨架中, 发现碳手性中心能够诱导分子开关螺旋手性的生成, 并进一步诱导产生联苯二酚的单一轴手性. 同时, 在不同波长光的照射下, 可以使稳定的 State I 与其半稳态 State II 之间发生可逆转化 (Scheme 6)^[23]. 以此手性分子开关为配体, 在二乙基锌对苯甲醛衍生物的不对称加成反应中, 两种状态配体(State I 和 State II) 分别得到绝对构型相反的手性醇产物, 且其 *ee* 值的差异最大可达 113%.

随后, 他们^[24]将含有联苯二酚的手性分子开关进一步衍生化, 合成了系列单齿亚磷酸胺配体 (Scheme 7), 发现氮原子上取代基的不同会直接影响亚磷酸胺配体

图式 5 Feringa 小组发展的基于第一代分子马达的阴离子结合催化剂及其催化的可切换不对称催化反应

Scheme 5 An anion-binding catalyst based on the first generation molecular motor and its application in switchable asymmetric reactions developed by Feringa group

图式 6 Feringa 小组发展的基于第二代分子马达的手性联苯二酚配体及其催化的可切换不对称催化反应

Scheme 6 Chiral diphenol ligand based on the second generation molecular motor and its application in switchable asymmetric reactions developed by Feringa group

图式 7 Feringa 小组发展的基于第二代分子马达的手性亚磷酰胺配体及其在可切换不对称催化反应中的应用

Scheme 7 Chiral phosphoramidite ligands based on the second generation molecular motor and their application in switchable asymmetric reactions developed by Feringa group

中所含一对非对映异构体(磷手性区别)的物质的量比值, 并证实了其可逆光异构化过程的存在(光异构化仅影响分子的螺旋手性), 即从 State I 可逆切换到 State II, 且铜盐的存在并不能对这一过程产生影响. 在铜催化二乙基锌对环己烯酮的不对称共轭加成反应中, 所有配体均显示了较高的化学选择性, 以良好的收率得到 1,4-加成的手性酮产物. 利用这样一对非对映异构体催化剂在光照条件下的可逆转化, 能够实现加成产物手性的翻转, Δee 高达 106%. 而动力学实验结果表明, 产物对映选择性的高低是由光控分子开关的动态螺旋手性与磷中心手性之间匹配度的高低决定的.

采用与 Feringa 小组相似的策略, 基于自己发展的 C_2 -对称的手性二苯并环庚烷结构的光响应分子开关^[25], 2017 年 Chen 和 Yu 等^[26]报道了一例含有 4-氨基吡啶催化中心的新型螺旋手性开关催化剂(Scheme 8). 通过光/热刺激可以获得一对螺旋手性不同的非对映异构体(State I 和 State II), 他们在催化 *O*-酰基吲哚内酯的不对称 Steglich 重排反应中, 可以高产率、高对映选择性地分别得到绝对构型相反的手性季碳产物[最高为 91% *ee* 的 (*R*)构型产物和 94% *ee* 的 (*S*)构型产物], 这是目前光响应手性催化剂中效果最好的. 作者随后通过对 State I 催化剂参与的离子对过渡态的密度泛函理论(DFT)计算, 证实较大的 HOMO-LUMO 相互作用和极小的位阻有利于发生顺式的 *Re*-面进攻, 进而生成 (*R*)-手性产物.

图式 8 Chen 和 Yu 等发展的基于螺烯的光驱动手性开关催化剂及其催化的可切换不对称 Steglich 重排反应

Scheme 8 A switchable chiral helicene catalyst and its application in switchable asymmetric Steglich rearrangement reactions developed by Chen and Yu *et al.*

2 金属配位驱动的手性开关催化体系

金属配位键已被广泛应用于超分子组装体的构建^[27], 通过在金属配位体系中引入 hemilabile 配体、外加其他金属或 CO、腈、异腈、吡啶、二胺及卤素阴离子等辅助配体, 可以实现金属配位的动态调控, 从而对金属催化反应产生影响^[28].

Mirkin 小组^[28]在金属配位驱动的变构催化剂 (allosteric catalyst) 领域开展了系列研究工作, 他们发展了 WLA (The Weak-Link Approach) 和 HILR (halide-induced ligand rearrangement) 两种新策略, 成功构筑了一系列非手性大环金属配合物以及三明治式的三层变构催化体系^[29-31], 实现了通过配位相互作用调控催化活性位点之间的相对距离. 2003 年, 他们^[32]报道了第一例基于超分子配位化学的手性变构催化剂 (Scheme 9), 通过在手性 salen-Cr(III) 催化活性中心远端引入两个 hemilabile P,S-配体, 使其与 Rh(I) 配位 (形成结构控制位点) 合成了四金属中心大环配合物 **9a**. Rh(I) 金属中心与 CO 和 Cl⁻ 的可逆结合 (形成 State II), 会改变整个大环催化剂的形貌及两个 salen-Cr(III) 催化活性中心的相对距离, 进而在他们催化的 TMSN₃ 对 1,2-环氧环己烷的不对称开环反应中, 这两种不同结构的催化剂表现出不同的催化活性. State I 催化反应的速率是 salen-Cr(III) 单体催化剂的 20 倍, 而 State II 催化反应的速率是 State I 的 2 倍, 且 State II 催化反应能够获得 68% ee 的手性产物,

远远高于手性 salen-Cr(III) 单体催化剂给出的 12% 的 ee 值. 这一催化结果符合 salen-Cr(III) 催化中双金属协同催化的机理^[33].

图式 9 Mirkin 小组发展的大环变构催化剂及其催化的可切换不对称开环反应

Scheme 9 A macrocyclic allosteric catalyst and its application in switchable asymmetric ring-opening reactions developed by Mirkin group

随后, Mirkin 小组^[34]对上述大环变构金属催化剂进行改造, 去掉一个铑结构控制位点, 制备出了新型双 salen-Cr(III) 手性 “分子钳” 催化剂 (Scheme 10). 该催化剂同样可以通过 CO 和 Cl⁻ 来可逆调控 State I 和 State II 的形成, 同时解决了大环金属催化剂溶解度低的问题. 在 TMSN₃ 对 1,2-环氧环己烷的不对称开环反应中, 采用高浓度 (7.2×10^{-3} mol/L) 催化剂时, State I 给出 80% ee 的产物, State II 给出 74% 的 ee 值; 而当催化剂浓度降低为 0.14×10^{-3} mol/L 时, State I 和 State II 分别给出 49% 和 21% 的 ee 值, 表现出分子内协同催化的差异^[33]. 随后, 他们利用 CO 气体作为变构试剂, 通过通入和去除 CO, 实现了不对称催化反应的原位可逆调控. 这是第一例可以对催化活性和选择性进行原位调控的人工变构催化剂.

图式 10 Mirkin 小组发展的钳形分子催化剂及其催化的可切换不对称开环反应

Scheme 10 Catalytic molecular tweezers and their application in switchable asymmetric ring-opening reactions developed by Mirkin group

2015 年, 范青华小组^[35]设计合成了基于单氮杂冠醚的手性亚磷酸单齿配体, 发展了金属阳离子驱动的手性铑催化剂. 在 Rh(I)催化脱氢氨基酸酯的不对称氢化反应中, 通过添加和攫取碱金属离子, 以 >100 的高开/关比(State II/State I)实现了催化反应“开”与“关”的高效和可逆转换(Scheme 11). 在未添加钠离子的情况下, 氮杂冠醚中的富电子氧原子可以与配位不饱和的 Rh(I)离子配位(State I), 催化活性中心被关闭, 底物的转化率小于 1%; 当加入 2 equiv. 的 NaBARf 催化剂后, 氮杂冠醚选择性地与 Na⁺识别, 形成更加稳定的主-客体复合物, 进而与 Rh(I)金属中心解离(State II), 使催化剂恢复活性, 在温和的反应条件下以优异的对映选择性实现了一系列氢化反应的完全转化. 随后, 加入穴醚攫取氮杂冠醚中的 Na⁺, 氮杂冠醚重新与 Rh(I)金属配位, 催化剂重新回到失活状态. 这是首例过渡金属催化的刺激响应性可开关不对称反应的报道, 同时, 这一研究成果为发展新型智能超分子金属催化体系提供了新的思路 and 途径.

3 pH 响应的手性开关催化体系

利用输入性化学信号改变体系的 pH 值来驱动/阻止化学反应是自然界中非常重要的一种调控方式^[1b]. 近年来, pH 刺激响应的人工分子机器已取得了长足的发展^[36], 并已被应用于超分子催化研究领域^[5d,37]. 然而,

以 pH 作为化学刺激信号的手性催化体系的研究仍处于起步阶段.

Leigh 小组在这一领域作出了杰出贡献, 取得了具有影响力的系列研究成果. 2012 年, 他们利用冠醚与二苄胺盐轮烷对酸/碱的响应性能, 通过调控反应体系的 pH 值, 调节二苄胺催化活性中心在裸露和包裹状态间可逆转换, 发展了开关可控的非手性超分子有机催化剂^[38]. 随后, 他们将手性仲胺引入轮烷结构(Scheme 12), 在酸碱调控下, 利用 State I 与 State II 的可逆转换, 实现了 1,3-二苯基-1,3-丙二酮对 α,β -不饱和醛的可切换不对称 Michael 加成反应^[39]. 在酸性条件下, 冠醚与仲胺盐位点结合, 催化剂 **12a** 没有活性; 在碱性条件下, 冠醚与轴上三氮唑盐位点结合, 手性仲胺催化活性位点得以释放, **12b** 能以最高 70% 的收率和 88% 的对映体过量给出手性二酮加成产物. 他们同时实现了这一不对称催化反应的原位可逆开关调控.

最近, Leigh 等基于他们发展的机械点手性轮烷的设计理念^[40], 设计合成了一种新型刺激响应性手性轮烷有机催化剂(Scheme 13)^[41]. 他们将假-内消旋的 2,5-二取代吡咯催化中心引入轴的设计, 在其两侧分别通过酰胺键连接吡啶基酰胺和甘氨酸酰胺官能团及大位阻封端基团, 通过光照/酸动态可逆调控苄基酰胺大环与轴不同位置的识别与组装(State I 和 State II), 从而打破吡咯催化中心的局部对称性, 使其具备了相反的手性环

图式 11 Fan 小组发展的金属阳离子驱动的手性铑催化剂及其催化的可切换不对称氢化反应

Scheme 11 A cation-responsive chiral Rh-catalyst and its application in switchable asymmetric hydrogenation developed by Fan group

图式 12 Leigh 小组发展的手性轮烷开关催化剂及其催化的可切换不对称 Michael 加成反应

Scheme 12 A switchable chiral rotaxane catalyst and its application in switchable asymmetric Michael addition reactions developed by Leigh group

境。在己醛对乙烯基二酮的共轭加成反应中, *E*-**13** 催化剂和 *Z*-**13** 催化剂给出绝对构型相反的产物, 且 *E*-**13** (给

出 40% *ee* 的手性产物) 的手性诱导能力略高于 *Z*-**13** (20% *ee* 的产物)。虽然 *E*-**13** 和 *Z*-**13** 催化反应的对映选

图式 13 Leigh 小组发展的手性轮烷有机催化剂及其催化的对映选择性发散合成

Scheme 13 A rotaxane-based chiral organocatalyst developed by Leigh group and its application for enantiodivergent synthesis

择性不高,但明显高于轴做催化剂的反应结果.这是第一例刺激响应轮烷成功实现对映选择性发散催化(enantiodivergent catalysis)的报道.

除了在刺激响应性手性轮烷催化剂方面的探索,Leigh 小组^[42]还开发了可开关的双功能手性金鸡纳碱-方酰胺催化剂(Scheme 14).他们^[43]以吡啶基酰胺分子开关作为调控模块,分别引入手性方酰胺催化单元和氢键受体硝基苯催化活性抑制基团.当分子开关处于反式(*E*-14)时,硝基苯基元远离催化活性中心,并释放出催化活性中心(ON State);相反,分子开关处于顺式(*Z*-14)时,硝基苯基元接近催化活性中心并形成分子内氢键复合物,从而抑制催化活性(OFF State);而且通过光/酸(加热)可实现对催化剂开与关状态的可逆调控(State I 和 State II).同时,作者通过巧妙地改变催化剂与分子开关的连接位置,制备了另一手性构型的金鸡纳碱-方酰胺开关催化剂(*Z*-15 和 *E*-15),但其开关状态正好与催化剂 14 相反.随后,作者选择一系列共轭加成反应来评价催化剂的催化性能,在“开”的状态下,*E*-14 可以最高 95% 的转化率和 90% *ee* 得到手性产物,*Z*-15 得到最高 95% 的转化率和 86% *ee* 绝对构型相反的手性产物,其催化效果与已报道的双功能有机催化剂相媲美.另一方面,作者将两个催化剂相混合,期望在外界刺激下,交替制备绝对构型相反的手性产物.遗憾的是,该混合催化剂不能催化反应的发生,可能是因为两种催化剂形成聚集体而失活.

4 氧化还原驱动的手性开关催化体系

氧化还原驱动的人工开关催化体系已有很多报道^[44],其中大多数局限于对催化剂活性的调控,主要采取以下两种设计理念^[5b]:第一,使用包含氧化还原活性官能团(二茂铁或二茂钴)的配体,通过改变配体中金属

的价态,进而对催化中心的电性和位阻产生影响;第二,通过氧化还原直接改变催化中心金属的价态,进而实现对其催化性质的调控.

2000 年,Canary 等^[45]发现连有两个喹啉基团的 *L*-蛋氨酸衍生物可与不同价态的铜进行配位,铜的氧化态决定了配合物的螺旋手性,同时实现了氧化还原驱动的铜配合物螺旋手性的可逆翻转.2012 年,基于这一手性铜配合物的基本骨架,通过在 *L*-蛋氨酸配体远端引入两个具有催化活性的非手性脲官能团,他们^[46]设计合成了首例氧化还原驱动的手性催化剂(Scheme 15),通过中心金属价态的改变能够调控配体的配位方式(State I 和 State II),从而使金属中心处于不同的手性环境.在催化丙二酸二乙酯对 *trans*- β -硝基苯乙烯的加成反应中,使用 Δ -17 (State I)可得到 *S* 构型产物(产率 55%, 72% *ee*), Λ -17 (State II)则给出 *R* 构型产物(产率 40%, 70% *ee*).同时, Δ -17 可以原位被抗坏血酸还原得到 Λ -17,其催化结果与单独制备的催化剂类似,以 43% 的产率和 71% 的对映体过量得到 *R* 构型产物.随后,他们^[47]对该催化剂进行了更深入的研究,进一步拓展了底物范围,当以不对称的丙二酸酯作为反应原料时,通过氧化还原调控,同样能够实现产物对映选择性的翻转.

2015 年,崔秀灵、罗三中和吴养洁等^[48]首次将具有氧化还原活性的二茂铁基团与手性伯胺相结合,报道了氧化还原驱动有机小分子催化芳香醛与烷基酮的直接不对称 aldol 反应(Scheme 16).在对硝基苯甲醛和环己酮的反应中,当使用含 Fe(II)的 18a (State I)为催化剂时,仅以 38% 的产率和较差的立体选择性(*anti/syn* = 42 : 58, 24% *ee*)得到绝对构型为(1*R*,2*S*)的手性产物;体系中加入氧化剂[FeCp₂]⁺BF₄⁻后,催化剂二茂铁基团中的 Fe(II)被氧化为 Fe(III),该二茂铁离子作为路易斯酸既活化芳香醛底物,同时又有利于产物的立体选择性控

图式 14 Leigh 小组发展的可开关双功能手性有机催化剂及其催化的可切换不对称催化反应

Scheme 14 Chiral switchable bifunctional organocatalysts and its application in switchable asymmetric reactions developed by Leigh group

制, 因此催化剂 **18b** (State II) 的反应活性和立体选择性都得到大幅度提升, 以 94% 的产率、90:10 的顺-反比和 93% 的 *ee* 值得到相同的手性产物. 有趣的是, 由于 **18a** 与 $[\text{FeCp}_2]^+ \text{BF}_4^-$ 原位生成的离子型催化剂 **18b** 可以用沉淀法从体系中析出, 他们进一步实现了催化剂的回收和重复使用.

5 总结与展望

综上所述, 受酶变构催化的启发, 人工刺激响应性手性催化体系的研究在过去 20 年间取得了一些重要进展. 通过将不同类型刺激响应性官能团引入手性催化剂的设计, 实现了基于光/热驱动、配位驱动、pH 驱动以及氧化还原驱动的多类可切换不对称催化反应. 其中代表性的催化体系包括 Feringa 小组研制的基于光/热驱动

分子马达的手性开关催化剂、Mirkin 小组发展的金属配位驱动的手性双 *salen*-Cr(III) 开关催化剂以及 Leigh 小组发展的 pH 响应的手性轮烷开关催化剂.

虽然刺激响应性可切换不对称催化这一新兴领域发展迅速, 但目前仍然存在许多不足, 同时也面临诸多挑战. 首先, 该领域的研究工作还处于起步阶段, 目前主要局限于概念性研究, 刺激响应模式相对简单, 不对称催化反应类型也十分有限; 其次, 刺激响应模块和催化活性位点的兼容性不足, 刺激响应模块的引入对催化反应的活性和立体选择性造成一定的负面影响, 从而使得在催化剂不同状态下反应速率的开/关比或立体选择性差异不大; 此外, 目前还没能实现通过刺激响应性手性催化剂的组合进行多组份、多个平行反应的精准时空控制, 无法完成不对称串联反应或控制多种手性产物的分级

图式 15 Canary 小组发展的氧化还原驱动的手性开关催化剂及其催化的可切换不对称催化反应

Scheme 15 A redox-switchable chiral catalyst and its application in switchable asymmetric reactions developed by Canary group

图式 16 Cui, Luo 和 Wu 等发展的氧化-还原驱动的手性开关有机催化剂及其催化的可切换不对称 aldol 反应

Scheme 16 A redox-responsive chiral organocatalyst and its application in switchable asymmetric aldol reactions developed by Cui, Luo and Wu *et al.*

输出。

最近, Leigh 小组^[49]设计合成了一种可编程分子机器手性催化剂(Scheme 17), 经烯烃复分解反应上载 α,β -不饱和醛底物后, 通过编程式的操作和 pH 调控, 实现了“一锅法”有机胺催化的亲核/亲电加成串联反应以及

产物的还原和水解等多个反应过程, 实现了分子机器驱动的立体发散式不对称合成, 分别得到了全部四个立体异构体。虽然产物的非对映选择性和对映选择性均不是很高, 但显示了人工刺激响应性手性开关催化剂的未来发展潜力。相信随着不对称催化和超分子化学的不断发

Scheme 17 A programmable chiral molecular machine catalyst and its application in stereodivergent asymmetric synthesis developed by Leigh group

N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1734.

(c) Wang, Q.-Q. In *Handbook of Macrocyclic Supramolecular Assembly*, Eds.: Liu, Y.; Chen, Y.; Zhang, H.-Y., Springer, Singapore, **2019**, pp. 1~124.

(d) Tang, Y.; He, Y.; Feng, Y.; Fan. Q. *Prog. Chem.* **2018**, *30*, 476 (in Chinese).

(唐雨平, 何艳梅, 冯宇, 范青华, 化学进展, **2018**, 30, 476.)

[5] (a) Lünig, U. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8163.

(b) Blanco, V.; Leigh, D. A.; Marcos, V. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 5341.

(c) Vlatković, M.; Collins, B. S. L.; Feringa, B. L. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 17080.

(d) van Dijk, L.; Tilby, M. J.; Szpera, R.; Smith, O. A.; Bunce, H. A. P.; Fletcher, S. P. *Nat Rev Chem* **2018**, 2, 0117.

[6] (a) Cao, W.; Feng, X.; Liu, X. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6538.

(b) Ding, Z.-Y.; Chen, F.; Qin, J.; He, Y.-M.; Fan, Q.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5706.

[7] Kasprzyk-Hordern, B. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 4466.

[8] Romanazzi, G.; Degennaro, L.; Mastroilli, P.; Luisi, R. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4100.

References

- [1] (a) Traut, T. *Enzyme Activity: Allosteric Regulation*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, **2014**.
(b) Traut, T. *Allosteric Regulatory Enzymes*, Springer, New York, **2008**.
- [2] van Leeuwen, P. W. N. M. *Homogeneous Catalysis: Understanding the Art*, Springer, Dordrecht, **2004**.
- [3] van Leeuwen, P. W. N. M. *Supramolecular Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [4] (a) Raynal, M.; Ballester, P.; Vidal-Ferran, A.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 1660.
(b) Raynal, M.; Ballester, P.; Vidal-Ferran, A.; van Leeuwen, P. W.

- [9] (a) Yamamoto, T.; Yamada, T.; Nagata, Y.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7899.
 (b) Akai, Y.; Yamamoto, T.; Nagata, Y.; Ohmura, T.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11092.
 (c) Nagata, Y.; Nishikawa, T.; Sugimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15901.
 (d) Akai, Y.; Konner, L.; Yamamoto, T.; Sugimoto, M. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7211.
 (e) Ke, Y.-Z.; Nagata, Y.; Yamada, T.; Sugimoto, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 9333.
- [10] Stoll, R. S.; Hecht, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 5054.
- [11] Irie, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1685.
- [12] Sud, D.; Norsten, T. B.; Branda, N. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2019.
- [13] (a) Koumura, N.; Zijlstra, R. W. J.; van Delden, R. A.; Harada, N.; Feringa, B. L. *Nature* **1999**, *401*, 152.
 (b) Eelkema, R.; Pollard, M. M.; Vicario, J.; Katsonis, N.; Ramon, B. S.; Bastiaansen, C. W. M.; Broer, D. J.; Feringa, B. L. *Nature* **2006**, *440*, 163.
- [14] Dorel, R.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 6477.
- [15] Wang, J.; Feringa, B. L. *Science* **2011**, *331*, 1429.
- [16] Vlatković, M.; Bernardi, L.; Otten, E.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7773.
- [17] Trost, B. M.; Van Vranken, D. L.; Bingel, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9327.
- [18] Zhao, D.; Neubauer, T. M.; Feringa, B. L. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6652.
- [19] (a) Juwarker, H.; Lenhardt, J. M.; Pham, D. M.; Craig, S. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 3740.
 (b) Juwarker, H.; Jeong, K.-S. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3664.
- [20] Dorel, R.; Feringa, B. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 785.
- [21] (a) Koumura, N.; Geertsema, E. M.; van Gelder, M. B.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5037.
 (b) Vicario, J.; Walko, M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5127.
 (c) Klok, M.; Walko, M.; Geertsema, E. M.; Ruangsapichat, N.; Kistemaker, J. C. M.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 11183.
- [22] Pizzoloto, S. F.; Collins, B. S. L.; van Leeuwen, T.; Feringa, B. L. *Chem.-Eur. J.* **2017**, *23*, 6174.
- [23] Pizzoloto, S. F.; Štacko, P.; Kistemaker, J. C. M.; van Leeuwen, T.; Otten, E.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 17278.
- [24] Pizzoloto, S. F.; Štacko, P.; Kistemaker, J. C. M.; van Leeuwen, T.; Feringa, B. L. *Nat. Catal.* **2020**, *3*, 488.
- [25] (a) Chen, C.-T.; Chou, Y.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7662.
 (b) Chen, W.-C.; Lee, Y.-W.; Chen, C.-T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1472.
 (c) Chen, C.-T.; Chen, C.-H.; Ong, T.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5294.
- [26] Chen, C.-T.; Tsai, C.-C.; Tsou, P.-K.; Huang, G.-T.; Yu, C.-H. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 524.
- [27] (a) Holliday, B. J.; Mirkin, C. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2022.
 (b) Caulder, D. L.; Raymond, K. N. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 975.
- [28] Oliveri, C. G.; Ulmann, P. A.; Wiester, M. J.; Mirkin, C. A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1618.
- [29] Wiester, M. J.; Ulmann, P. A.; Mirkin, C. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 114.
- [30] Gianneschi, N. C.; Masar III, M. S.; Mirkin, C. A. *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 825.
- [31] Yoon, H. J.; Kuwabara, J.; Kim, J.-H.; Mirkin, C. A. *Science* **2010**, *330*, 66.
- [32] Gianneschi, N. C.; Bertin, P. A.; Nguyen, S. T.; Mirkin, C. A.; Zakharov, L. N.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10508.
- [33] Hansen, K. B.; Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924.
- [34] Gianneschi, N. C.; Cho, S.-H.; Nguyen, S. T.; Mirkin, C. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5503.
- [35] Ouyang, G.-H.; He, Y.-M.; Li, Y.; Xiang, J.-F.; Fan, Q.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 4334.
- [36] (a) Coskun, A.; Banaszak, M.; Astumian, R. D.; Stoddart, J. F.; Grzybowski, B. A. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 19.
 (b) Zhang, L.; Marcos, V.; Leigh, D. A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2018**, *115*, 9397.
- [37] Leigh, D. A.; Marcos, V.; Wilson, M. R. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4490.
- [38] Blanco, V.; Carlone, A.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Lewandowski, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 5166.
- [39] Blanco, V.; Leigh, D. A.; Marcos, V.; Morales-Serna, J. A.; Nussbaumer, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4905.
- [40] (a) Alvarez-Pérez, M.; Goldup, S. M.; Leigh, D. A.; Slawin, A. M. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1836.
 (b) Cakmak, Y.; Erbas-Cakmak, S.; Leigh, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 1749.
- [41] Dommaschk, M.; Echavarren, J.; Leigh, D. A.; Marcos, V.; Singleton, T. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 14955.
- [42] De Bo, G.; Leigh, D. A.; McTernan, C. T.; Wang, S. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 7077.
- [43] (a) Chaur, M. N.; Collado, D.; Lehn, J.-M. *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 248.
 (b) Su, X.; Aprahamian, I. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1963.
- [44] (a) Allgeier, A. M.; Mirkin, C. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 894.
 (b) Praneeth, V. K. K.; Ringenberg, M. R.; Ward, T. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 10228.
- [45] Zahn, S.; Canary, J. W. *Science* **2000**, *288*, 1404.
- [46] Mortezaei, S.; Catarineu, N. R.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8054.
- [47] Mortezaei, S.; Catarineu, N. R.; Duan, X.; Hu, C.; Canary, J. W. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5904.
- [48] Zhang, Q.; Cui, X.; Zhang, L.; Luo, S.; Wang, H.; Wu, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 5210.
- [49] (a) Kassem, S.; Lee, A. T. L.; Leigh, D. A.; Marcos, V.; Palmer, L. I.; Pisano, S. *Nature* **2017**, *549*, 374.
 (b) Kelly, T. R.; Snapper, M. L. *Nature* **2017**, *549*, 336.
- [50] (a) Neel, A. J.; Hilton, M. J.; Sigman, M. S.; Toste, F. D. *Nature* **2017**, *543*, 637.
 (b) Huang, G.; Chen, Z.; Wei, X.; Chen, Y.; Li, X.; Zhong, H.; Tan, M. *Chin. J. Org. Chem.* **2020**, *40*, 614 (in Chinese).
 (黄国保, 陈志林, 韦贤生, 陈钰, 李秀英, 仲辉, 谭明雄, 有机化学, **2020**, *40*, 614.)
 (c) Wang, Y.; Liu, H.; Zhu, X. *Acta Chim. Sinica* **2020**, *78*, 746 (in Chinese).
 (王友付, 刘航海, 朱新远, 化学学报, **2020**, *78*, 746.)

(Cheng, F.)