

不对称催化构建硅立体中心化合物的新反应体系研究进展

曾 燕 叶 飞*

(杭州师范大学材料与化学化工学院 有机硅化学及材料技术教育部重点实验室 杭州 311121)

摘要 过去二十年以来, 硅立体中心手性有机硅化合物在有机合成、材料科学和药物设计等领域引起了广泛关注. 然而, 有机硅化合物的来源局限性大大限制了其在这些领域的应用拓展. 因此, 发展高效、高选择性的不对称催化合成方法以获得硅立体中心手性有机硅化合物是亟需解决的挑战性难题. 主要综述了 2011 年以来通过不对称催化合成硅立体中心手性有机硅化合物的最新研究进展.

关键词 硅立体中心; 过渡金属催化; 有机硅化合物; 不对称催化

Research Progress on New Catalytic Reaction Systems for Asymmetric Synthesis of Silicon-Stereogenic Center Containing Compounds

Zeng, Yan Ye, Fei*

(Key Laboratory of Organosilicon Chemistry and Material Technology of Ministry of Education, College of Materials, Chemistry and Chemical Engineering, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121)

Abstract In the past two decades, organosilicon compounds bearing silicon-stereogenic centers have attracted extensive attention in the fields of organic synthesis, materials, and drug design. However, the expansion of organosilicon compounds in these fields has been greatly restricted by limited source of organosilicon compounds. Therefore, the development of highly efficient and selective asymmetric catalytic methods to obtain chiral organosilicon compounds with silicon-stereogenic centers is a challenging task that needs to be solved urgently. The latest research progress on new catalytic reaction systems for asymmetric synthesis of silicon-stereogenic center containing organosilanes since 2011 is mainly summarized.

Keywords silicon-stereogenic center; transition-metal catalysis; organosilicon compounds; asymmetric catalysis

由于硅原子的独特物理化学性质, 手性有机硅化合物在不对称催化、有机合成、生物医药和新材料等领域得到广泛应用^[1]. 然而, 自然界中并不存在天然的有机硅化合物, 这大大限制了其在这些领域中的拓展. 因此, 急需发展通用的、高效高选择性的不对称催化方法合成手性有机硅化合物. 过去二十年来, 不对称催化构建硅立体中心的新反应体系不断涌现, 成为有机硅化学领域的研究热点. 徐利文、Shintani 等^[2]基于不对称催化构建硅立体中心有机硅化合物的合成方法进行了系统的综述整理, 为相关领域的研究提供了极具参考价值的引导. 随后, 国内外研究人员基于去对称化策略进一步发展了一系列不对称催化构建硅立体中心手性化合物的新方法, 特别是近期基于动态动力学拆分及转化的新策略也相继发表(Scheme 1). 为了进一步完善总结该领域

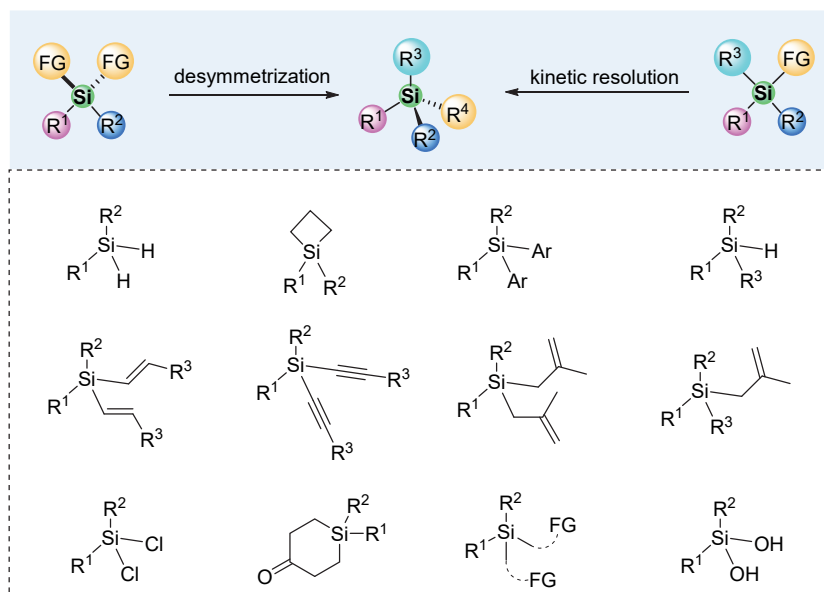
的最新研究进展, 本综述针对过去十年来的研究进行综述总结, 主要包括硅烷的不对称催化醚化、胺化反应, 不对称催化硅氢加成反应, 重氮化合物的不对称催化 Si—H 插入反应, 不对称催化 C—H 硅烷化反应, 硅氢与卤代芳烃/烷烃的交叉偶联反应, 不对称催化硅碳键断键/成键反应, 硅桥联官能团的不对称转化反应, 构建硅立体中心的有机催化反应等内容.

1 硅烷的不对称催化醚化、胺化反应

硅氧烷、烷氧基硅烷和硅氮烷是重要的有机硅分子骨架, 作为有机硅单体广泛应用于硅基材料的制备, 也常作为保护基团、导向基团、合成中间体等应用于有机合成化学和药物化学. 目前, 含有硅立体中心的手性烷氧基硅烷化合物的合成方法研究较少, 方法大都依赖使

* Corresponding author. E-mail: feiye@hznu.edu.cn

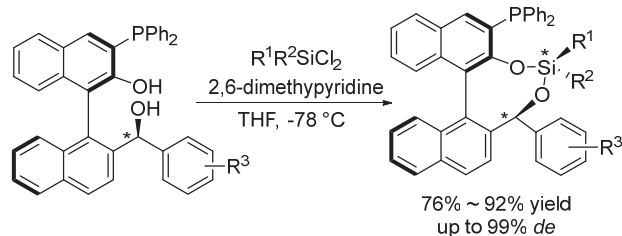
Received June 30, 2023; revised September 17, 2023; published online September 21, 2023.



图式 1 不对称催化构建硅立体中心的最新研究进展概要

Scheme 1 Summary of research progress on asymmetric construction of silicon-stereogenic center

用当量的手性试剂或手性助剂参与反应, 以获得可被拆分的非对映体^[2-3]. 使用廉价易得的氯硅烷, 通过简单的方法直接获得具有高对映体纯度的含硅立体中心烷氧基硅烷是一种较理想的方式. 2017 年徐利文课题组^[4]利用自主开发的多手性中心的化合物 Ar-BINMOLs 完成了一系列硅立体中心二烷氧基硅烷的高立体选择性合成(Scheme 2). 该方法使用结构特定的手性二醇实现了二氯硅烷的可控去对称醇解过程, 成功构建了硅手性中心, 制备了一系列光学纯的手性有机硅化合物或含硅手性中心的手性磷化合物. 该方法提供了从简单易得的手性骨架 1,1'-联二萘酚(BINOL)通过两次手性转移过程合成多官能团化的手性硅烷化合物, 为硅手性中心的构建提供了一种简单和全新的手性叠加策略, 具有潜在的实用价值.

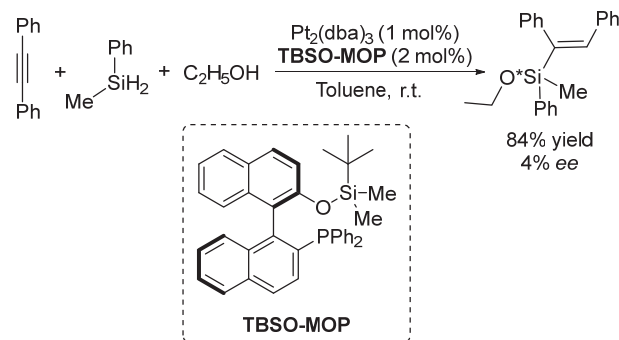


图式 2 二氯硅烷对映选择性醇解反应

Scheme 2 Enantioselective alcoholysis reaction of dichlorosilane

过渡金属催化非手性醇与前手性二氢硅烷的醇解反应是获得含硅手性中心的硅醚化合物的方法之一. 1976 年, Corriu 课题组^[5]使用手性 Rh/(S,S)-DIOP 作为催化剂, 实现了非手性醇的醇解硅烷化反应构建硅立体中

心的方法(19% ee), 自此之后, 该类氢硅烷的不对称醇解反应鲜有报道. 2017 年, 徐利文课题组^[6]发展了一种 Pt/单膦配体(TBSO-MOP)催化合成官能化(E)-乙烯基烷氧基硅烷的新方法, 尽管其对映选择性不太理想(4% ee), 如 Scheme 3 所示. 控制实验证明该反应经历了铂催化二氢硅烷的逐步醇解和炔烃氢化硅烷化的反应过程.

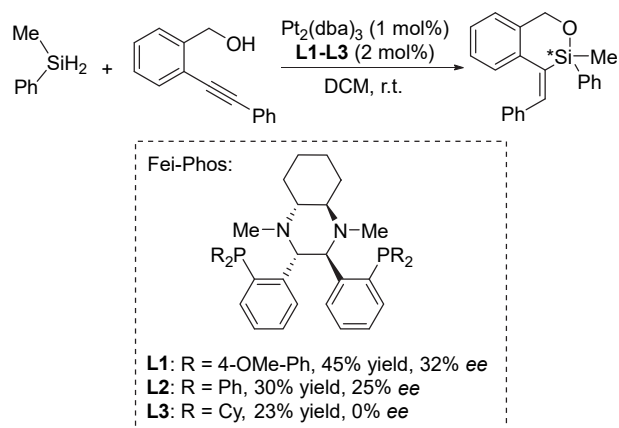


图式 3 Pt 催化二氢硅烷的串联反应

Scheme 3 Pt-catalyzed tandem reaction of dihydrosilanes

基于以上研究, 随后该课题组^[7]研究了铂催化含羟基的内炔烃化合物与二氢硅烷化合物一锅法串联氢化硅烷化/环化反应, 以较高产率和中等的立体选择性地合成了一系列环状硅烷化合物, 如 Scheme 4 所示. 通过对不同类型膦配体进行筛选, 作者发现双氮双膦配体(Fei-Phos)及其衍生物在对映选择性诱导构建硅立体中心方面具有潜在控制能力(32% ee).

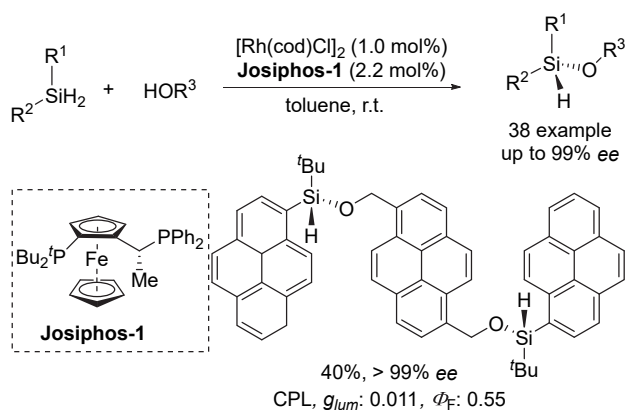
尽管以往的研究表明过渡金属催化二氢硅烷的对



图式 4 铂催化的二氢硅烷串联氢化硅烷化/环化反应

Scheme 4 Platinum-catalyzed tandem hydrosilylation/cyclization with dihydrosilanes

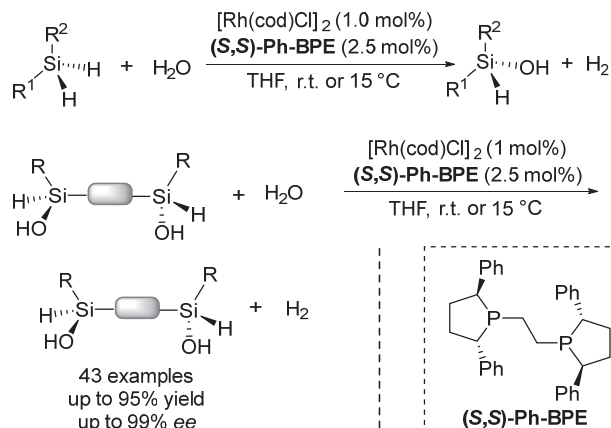
映选择性去对称化醇解反应难以控制,但相关研究仍在陆续报道.2021年,何川课题组^[8]报道了不对称铑催化二氢硅烷与烷基醇和硅基醇的脱氢 Si—O 偶联反应,如 Scheme 5 所示,以高达 99% 的对映立体选择性实现了多种高度官能化的手性烷氧基硅烷的高效制备.利用该方法,作者合成了一系列具有圆偏振光学活性(CPL)的特种烷氧基硅烷,如含有两个硅立体中心和三个苧基团的光学纯双烷氧基硅烷,表现出较高的发光不对称因子和荧光量子效率($g_{lum}=0.011$, $\Phi_F=0.55$),在手性有机光电材料中具有潜在的应用价值.



图式 5 铑催化二氢硅烷的脱氢 Si—O 偶联反应

Scheme 5 Rhodium-catalyzed dehydrogenative Si—O coupling reaction

硅醇是指具有 Si—OH 键的化合物,是合成聚硅氧烷的重要合成砌块单元,广泛应用于先进材料制备和药物化学领域^[20].然而,含硅立体中心的手性硅醇的直接不对称催化合成具有非常大的挑战性.2022年,何川课题组^[9]发展了铑催化二氢硅烷的不对称水氧化反应,首次实现了结构多样的手性硅醇及双硅衍生物的高效不对称催化制备(Scheme 6).该反应具有条件温和,操作

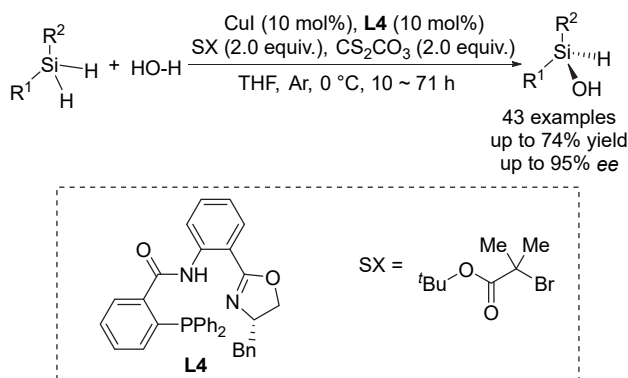


图式 6 铑催化二氢硅烷的不对称水解氧化反应

Scheme 6 Rhodium-catalyzed asymmetric hydrolysis oxidation of dihydrosilanes

简单,官能团兼容性良好等特点.初步机理研究表明, H_2O 作为氧化剂参与了该反应的决速步骤,以优秀的产率及立体选择性(up to 95% yield, up to 99% ee)制备了一系列具有广泛应用价值的手性硅烷醇和双硅烷醇.

同一时期内,刘心元课题组^[10]利用铜催化单电子转移策略,在手性多齿阴离子 N,N,P-配体参与下,以烷基卤代物作为单电子氧化剂,实现了二氢硅烷的不对称羟基化反应,构建了丰富多样硅手性的硅醇,并衍生化构建了一系列硅手性的骨架化合物,如 Scheme 7 所示.初步机理研究表明,单电子转移产生的手性 Cu(II)活性物种作为催化剂与二氢硅烷进行 δ 复分解的机制,实现了对硅立体手性的高效控制.

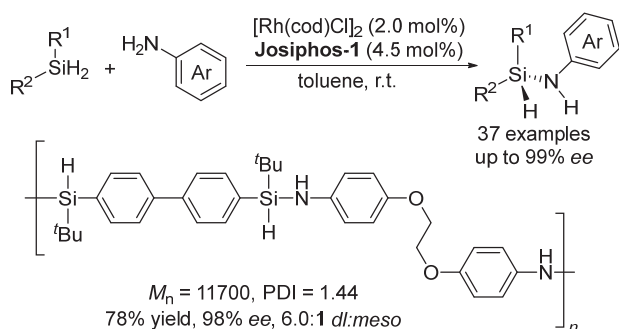


图式 7 铜催化二氢硅烷的不对称水解氧化反应

Scheme 7 Copper-catalyzed asymmetric hydrolysis oxidation of dihydrosilanes

硅氮烷是具有 Si—N 键的有机胺类似物,是重要且有价值的一类有机硅化合物,在有机合成和新材料领域都有广泛的应用.2023年,何川课题组^[11]成功将铑催化二氢硅烷的脱氢偶联策略应用于构建含硅立体中心硅氮烷的不对称催化合成.在铑/Josiphos 的催化体系下,二

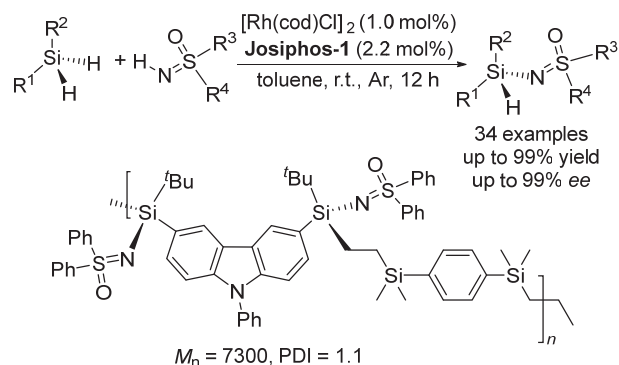
氢硅烷与芳香胺经历脱氢/Si—N 偶联过程, 一系列含硅立体中心的硅氮烷、双硅氮烷化合物都能以高对映立体选择性制备(up to >99% *ee*), 如 Scheme 7 所示. 该方法也解锁了一些常用方法难以实现的新型功能分子的合成, 如作者利用该策略成功制备了一系列含硅立体中心的手性高分子硅氮烷(Scheme 8).



图式 8 铑催化二氢硅烷的脱氢 Si—N 偶联反应

Scheme 8 Rhodium-catalyzed dehydrogenative Si—N coupling reaction

随后, 何川课题组^[12]将这一高效的催化体系成功应用于亚砷亚胺与二氢硅烷的不对称催化交叉偶联反应, 以良好的产率及优秀的对映选择性合成各种含有 Si—H 键的手性 *N*-甲硅烷基化的亚砷亚胺化合物, 如 Scheme 9 所示. 并且通过进一步的实验证明, 含 Si—H 键的双硅-立体异构亚砷亚胺可作为聚合反应的良好手性单体.

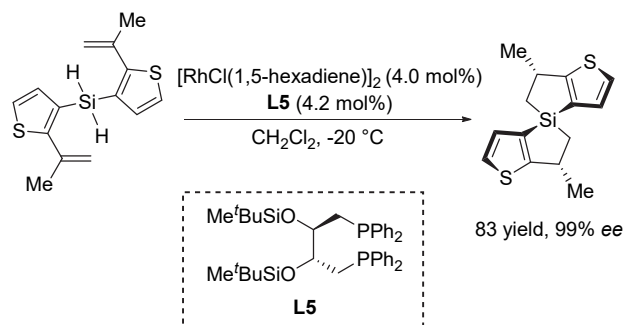


图式 9 铑催化亚砷亚胺与二氢硅烷的不对称交叉偶联反应

Scheme 9 Rhodium-catalyzed asymmetric cross-coupling reaction of sulfoxide imines and dihydrosilanes

2 不对称催化硅氢加成反应

自从 1996 年 Tamao 课题组^[13]开发了首例前手性二硅氢化合物发生分子内烯烃的氢化硅烷化反应以来 (Scheme 10), 利用不饱和碳-碳双键和叁键与前手性二氢硅烷通过分子设计发生分子内或者分子间的不对称氢化硅烷化反应成为了制备对映体富集硅立体中心手



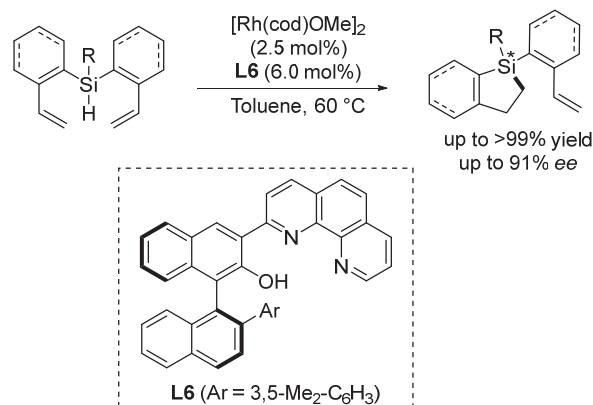
图式 10 铑催化双(烯基)二氢硅烷的分子内硅氢加成反应

Scheme 10 Rhodium-catalyzed intramolecular hydrosilylation of bis(alkenyl)dihydrosilanes

性硅烷的有效方法之一.

2.1 烯烃的分子内不对称催化硅氢加成反应

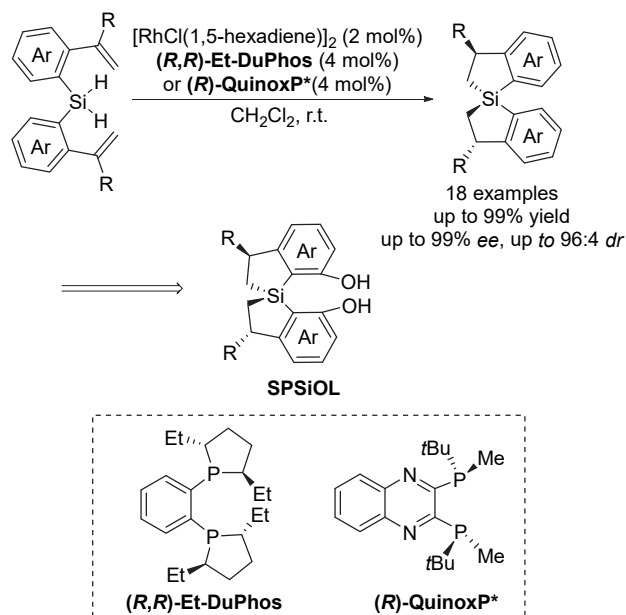
2015 年, Nishiyama 课题组^[14]使用新型轴手性菲咯啉配体研究了铑催化对称氢硅烷的分子内去对称化硅氢加成反应, 以高达 91% 的对映选择性制备了一系列含手性硅中心的环状五元环有机硅化合物, 如 Scheme 11 所示. 虽然反应机理目前尚不明确, 但实验结果表明手性配体的羟基对 *N,N,O*-三齿 Rh 配合物对 Si—H 的对映选择性活化起着至关重要的作用.



图式 11 铑催化硅桥连双烯的分子内硅氢加成反应

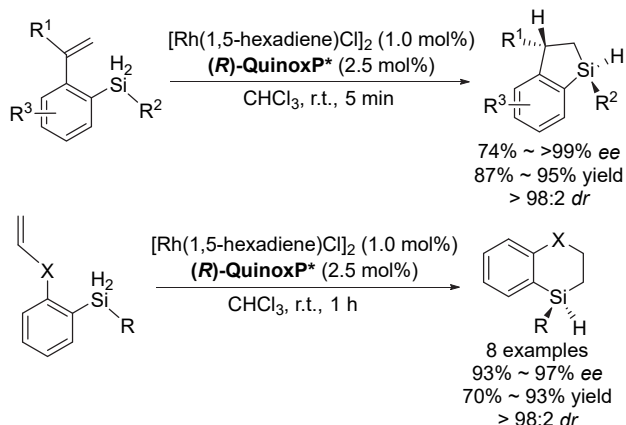
Scheme 11 Rhodium-catalyzed intramolecular hydrosilylation of silicon-bridged dienes

2020 年, 王鹏课题组^[15]报道了通过铑/双膦配体催化双烯基双硅氢化合物的分子内硅氢加成反应, 以优异的产率和对映选择性(产率 84%~99% 和 90%~99% *ee*) 以及良好的非对映选择性(91:9~96:4 *dr*) 合成了一系列结构多样的手性螺硅杂双茛化合物 (Scheme 12). 此外, 所制备的手性螺硅杂双茛化合物经进一步转化, 可制备手性螺硅杂二茛二醇衍生物 (SPSiOL), 其作为结构单元可用于制备新型手性硅杂亚膦酰胺酯配体 (SPSiPhos). 初步研究表明, SPSiPhos 在 Rh 催化烯烃氢化反应和 Pd 催化分子内胺芳基化反应中展现出优秀的手性诱导能力, 证实了硅中心螺环(螺二氢苯并噻咯)骨



图式 12 铑催化二烯烃分子内硅氢加成反应

Scheme 12 Rhodium-catalyzed intramolecular hydrosilylation of dienes



图式 13 对映选择性合成硅手性中心单氢硅烷

Scheme 13 Enantioselective synthesis of silicon-stereogenic monohydrosilanes

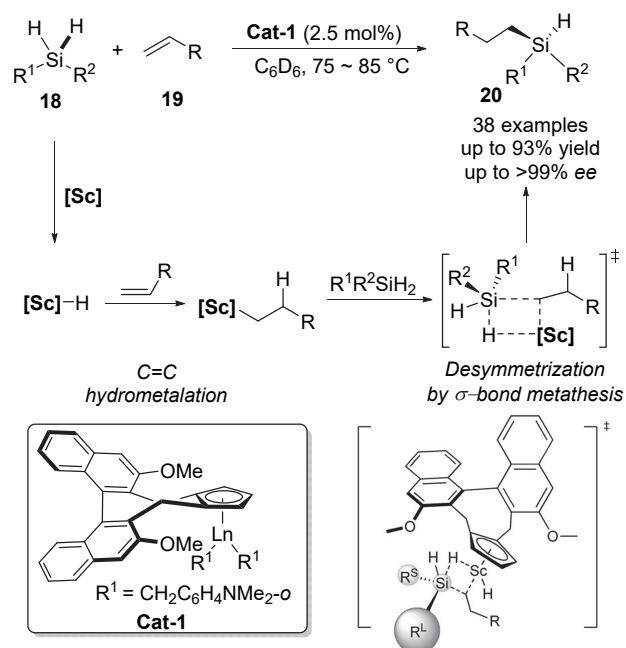
架在不对称催化中的应用潜力。

随后,该课题组进一步将 Rh/QuinoxP 催化体系应用于二氢硅烷的分子内不对称硅氢加成反应,以优异的非对映、区域和对映选择性制备了硅立体中心单氢硅烷化合物(Scheme 13)^[16]。值得注意的是,该反应在 5 min 内即可完成,且该方法适用于各种五元和六元环状单氢硅烷的高效、高选择性合成。控制实验和密度泛函理论计算表明,该不对称铑催化分子内烯烃硅氢加成反应可能是经历了 Chalk-Harrod 反应路径, Si—H 键的氧化加成可能是对映体产生的决定步骤。

2.2 烯烃的分子间不对称催化硅氢加成反应

2018 年,侯召民课题组^[17]发展了一种 Sc 催化二氢

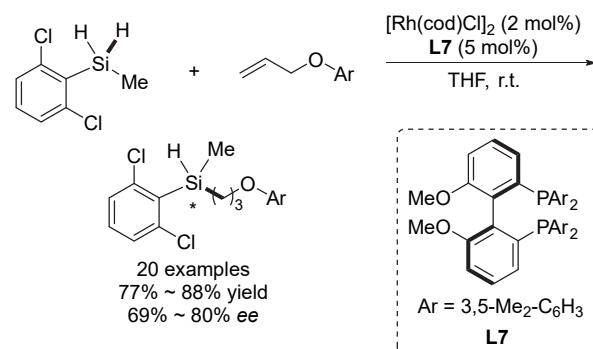
硅烷和烯烃进行分子间 *anti*-Markovnikov 不对称硅氢加成反应。该方法使用手性半三明治钪复合物作为催化剂,以商业易得的烷基烯炔作为原料,以高区域选择性、高对映选择性地合成一系列硅手性中心的三取代单氢硅烷化合物(Scheme 14)。相比于其他后过渡金属催化烯烃的硅氢加成反应机理,产物的高对映选择性是通过二氢硅烷的硅氢键与烯烃氢金属化形成的钪-碳键进行 δ 键复分解过程产生的。研究表明,受催化剂中二甲氧基取代联萘骨架与潜手性硅原子上取代基之间的空间排斥作用,立体位阻较小的过渡态更为有利。



图式 14 钪催化分子间烯烃氢化硅烷化

Scheme 14 Scandium-catalyzed intermolecular alkene hydrosilylation

2020 年,何伟课题组^[18]报道了铑催化末端烯烃与二氢硅烷的 *anti*-Markovnikov 硅氢加成反应(Scheme 15)。相比于之前的报道,该反应具有官能团耐受性好,

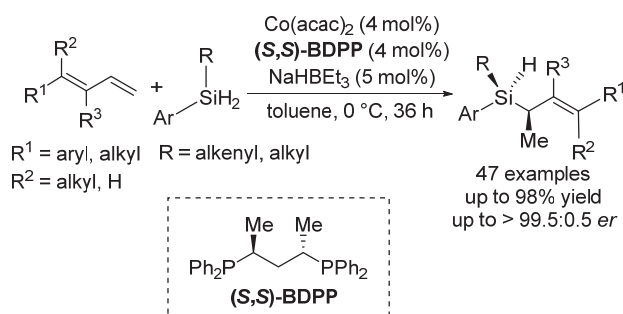


图式 15 铑催化末端烯烃的不对称硅氢加成反应

Scheme 15 Rhodium-catalyzed asymmetric hydrosilylation of terminal alkenes

催化剂简单易得等优势. 通过改变硅烷芳基上的取代基, 作者证明硅原子周围的空间位阻对于硅氢键的活性和反应的对映选择性至关重要.

2022 年, 孟繁柯课题组^[19]发展了一种钴催化 1,3-共轭二烯与前手性二氢硅烷的分子间不对称的氢化硅烷化反应, 以高对映选择性和非对映选择性构建了一系列的非环状的手性烯丙基单氢硅烷化合物(Scheme 16). 值得注意的是, 该反应具有非常好的底物普适性. 一方面, 各种芳基、杂芳基、烷基取代的 1,3-共轭二烯、1,3,5-三烯和含有三取代烯烃的 1,3-共轭二烯均可以很好地适用于该反应; 另一方面, 各种一级烷基、环丙基、烯丙基、烯基取代的二氢硅烷和各种芳基、杂芳基取代的甲基芳基硅烷均可实现目标产物的高选择性转化. 机理研究表明, Co—Si 物种对二烯发生加成反应是该反应的决速步骤, Si—H 键与烷基钴中间体的快速 σ 键复分解能完全保留立体构型, 这是该反应以高非对映选择性和对映立体选择性构建碳立体中心和硅立体中心的关键因素.



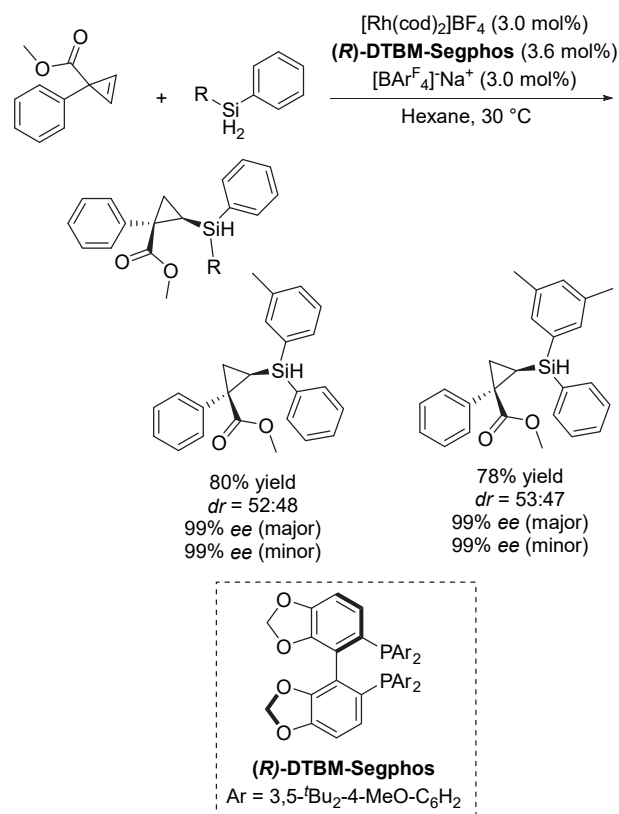
图式 16 钴催化 1,3-共轭二烯的硅氢加成反应

Scheme 16 Cobalt-catalyzed hydrosilylation of 1,3-dienes

尽管过渡金属催化端炔烃发生氢化硅烷化反应构建硅立体中心已取得较好的研究进展, 然而, 反应活性较低的内炔烃用于该策略的尝试却鲜有报道. 2019 年, 徐利文课题组^[20]发展了一种铑催化 1,1-二取代环丙烯与二氢硅烷的不对称硅氢加成反应(Scheme 17). 该反应策略以高区域选择性和对映立体选择性制备了一系列具有潜在应用价值的含季碳立体中心的手性有机硅化合物. 作者尝试以前手性的二氢硅烷为原料, 然而反应表现出较差的非对映选择性, 硅立体中心的构建仍然较为困难.

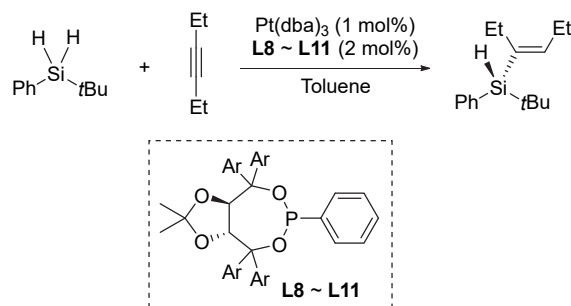
2.3 炔烃的分子间不对称催化硅氢加成反应

Tomooka 课题组^[21]在 2012 年报道了首例炔烃参与的前手性硅氢去对称化构建硅立体中心的研究工作. 如 Scheme 18 所示, 该方法使用 $\text{Pt}(\text{dba})_3$ 作为催化剂, 亚膦酸酯作为配体. 尽管反应存在反应时间长、产率偏低以及对映体选择性中等(86% ee)等不足之处, 但该方法



图式 17 铑催化环丙烯的去对称化硅氢加成反应

Scheme 17 Rhodium-catalyzed desymmetrization of cyclopropenes



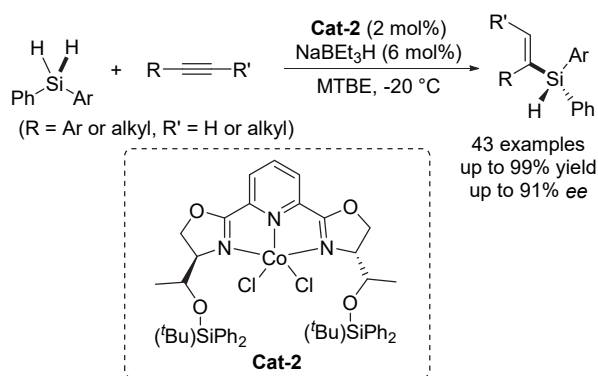
Ar = Ph, 25 °C, 74% yield, 37% ee
 Ar = 4-MeOC₆H₃, 25 °C, 69% yield, 50% ee
 Ar = 3,5-(CF₃)₂C₆H₃, 25 °C, 96% yield, 54% ee
 Ar = 4-MeOC₆H₃, -30 °C, 47% yield, 82% ee

图式 18 铂催化的炔烃的不对称硅氢加成

Scheme 18 Platinum-catalyzed asymmetric hydrosilylation of alkynes

为不对称催化炔烃的氢化硅烷化合成硅立体中心烯基硅烷提供了新的思路.

基于以上研究思路, 2018 年, 黄正课题组开发了一种 Co/PyBox 催化双芳基硅烷与末端炔烃、内炔烃的硅氢加成反应, 以高区域选择性和对映选择性合成了含硅立体中心的烯基硅烷化合物(Scheme 19)^[22]. 值得注意的是, 二氢硅烷对末端炔烃的硅氢加成反应是以

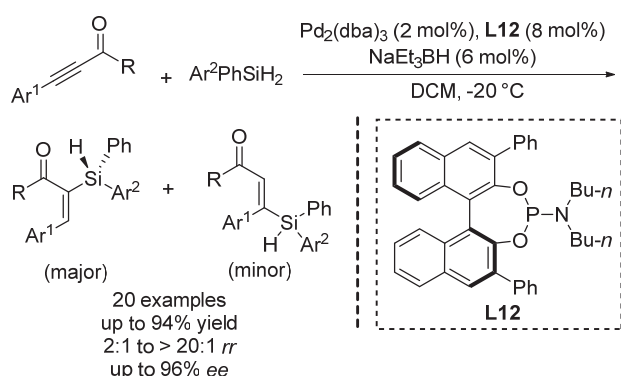


图式 19 钴催化炔烃的不对称硅氢加成反应

Scheme 19 Cobalt-catalyzed asymmetric hydrosilylation of alkynes

Markovnikov 方式进行. 此外, 研究表明二氢硅烷的结构对反应体系的对映选择性有着较大影响, 当硅烷上的两个芳基空间位阻差异不大时, 其产物的对映选择性较低, 这可能是由于硅烷的对映面难以被区分导致的.

相对于简单炔烃而言, 含有其他不饱和双键、叁键的炔烃化合物进行不对称硅氢加成反应更具挑战性和吸引力. 2021 年, 徐利文课题组^[23]利用钌/联萘骨架的亚磷酰胺酯催化体系实现了炔酮与前手性二氢硅烷的硅氢加成反应, 以高区域和对映立体选择性构建了含硅手性中心的烯酮类化合物(Scheme 20). 机理研究表明, 区域选择性和对映选择性受氧化氢金属化步骤所控制, 氢硅烷的氧化加成和氢向叁键的转移是经历四方平面 Pd(II)络合物的协同反应过程. 其中, 多重 C—H 相互作用和芳香空腔导向作用对映选择性实现 Si—H 键的不对称转化起到了决定性的作用.

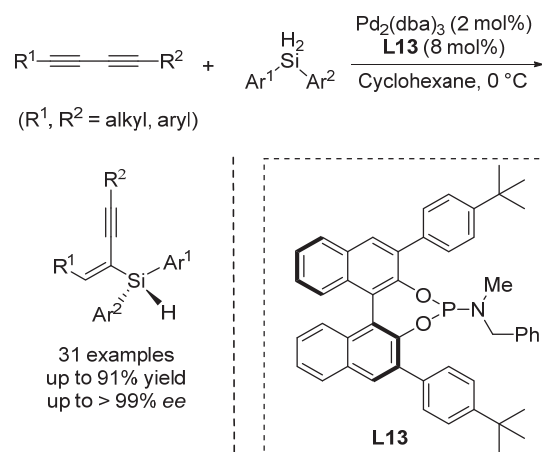


图式 20 钯催化炔酮的不对称硅氢加成反应

Scheme 20 Palladium-catalyzed asymmetric hydrosilylation of ynones

2023 年, 徐利文课题组^[24]采用钌/亚磷酰胺酯配体作为催化剂, 在温和的条件下实现了 1,3-二炔类化合物与二氢硅烷的硅氢加成反应, 合成了一系列具有硅手性

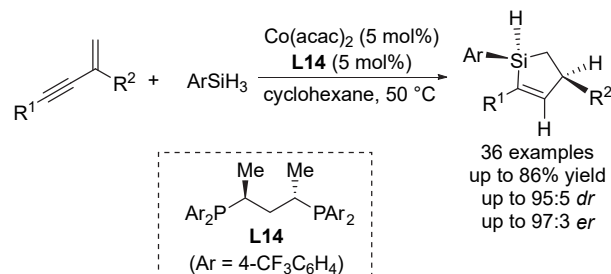
中心的手性硅烷和含硅聚合物分子, 如 Scheme 21 所示. 该催化体系具有良好的底物普适性, 各类脂肪基团、芳香基团都能以良好的产率、优异的区域选择性和对映选择性得到手性烯炔化合物. 值得一提的是, 该催化体系还具有非常好的稳定性, 对空气和水分不敏感. 同时, 研究还表明反应过程中手性硅烷产物会不断聚集而表现出自催化性能, 从而诱导反应加速. 在反应的前 1.5 h 内, 产物呈现线性缓慢生成的趋势, 但在此后呈现爆发式增长, 最终趋于平缓.



图式 21 钯催化二炔的不对称硅氢加成反应

Scheme 21 Palladium-catalyzed asymmetric hydrosilylation of 1,3-diynes

选择性控制一级或二级硅烷的一个 Si—H 对不饱和化合物进行硅氢加成反应已有广泛的研究报道, 而在同一个反应体系中, 同时控制同一分子中的两个 Si—H 以高化学、区域和立体选择性依次与单个不饱和分子发生的级联反应是极具挑战性的课题. 2022 年, 孟繁柯课题组^[25]报道了一种钴催化 1,3-烯炔的不对称硅氢化反应. 如 Scheme 22 所示, 该反应经由一次硅氢化、Ojima-Crabtree 重排和二次硅氢化环化的串联反应过程, 以高化学选择性、区域选择性和立体选择性同时构建了碳手性中心和硅手性中心($dr > 19:1$, er up to $97:3$).

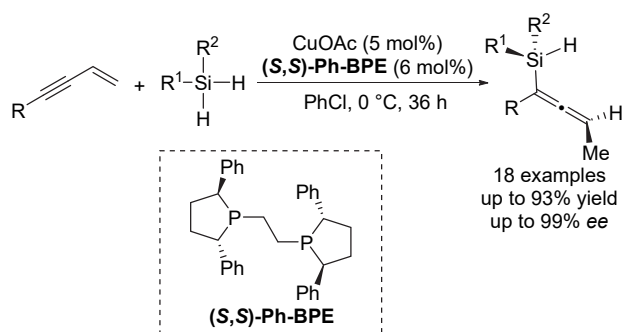


图式 22 钴催化 1,3-烯炔类化合物的硅氢加成反应

Scheme 22 Cobalt-catalyzed asymmetric hydrosilylation of 1,3-enynes

通过硅氢加成反应对映体选择性合成同时含硅立

体中心和轴向手性的有机硅化合物也是挑战性难题. 2023 年, 沈晓课题组^[26]发展了一种铜催化的 1,3-烯炔的对映选择性 1,4-硅氢加成反应, 该反应不仅适合于制备具有轴向手性的手性硅基联烯, 而且适合于制备同时具有轴向手性和硅立体中心的手性硅基联烯(Scheme 23). 有意思的是, 在不改变手性配体的情况下, 在使用前手性硅烷构建硅立体中心的反应中, 轴向手性发生了逆转.

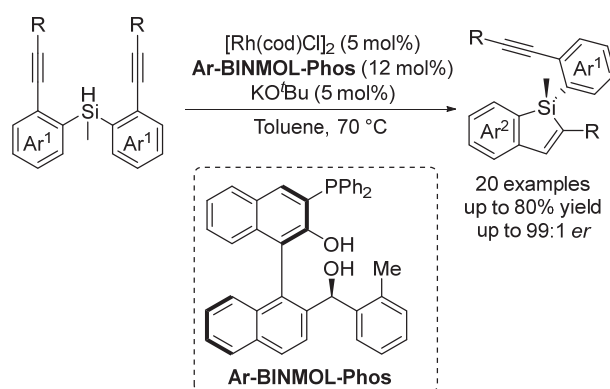


图式 23 铜催化的 1,3-烯炔的对映选择性 1,4-硅氢加成反应
Scheme 23 Copper-catalyzed asymmetric 1,4-hydrosilylation of 1,3-enynes

2.4 炔烃的分子内不对称催化硅氢加成反应

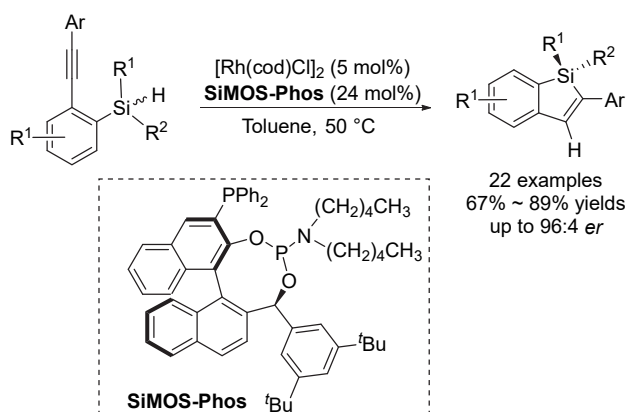
尽管早在 1996 年, 不对称催化烯烃分子内的硅氢加成反应已成功应用于构建硅立体中心, 但基于炔烃的分子内不对称硅氢加成反应直到近期才被开发出来. 2020 年, 徐利文课题组^[27]基于自主开发的多官能手性配体 Ar-Binmol-Phos 设计了一种铑催化双炔基硅烷的去对称化分子内硅氢加成反应. 该反应经过分子内反式氢化硅烷化过程, 以高立体选择性直接制备了手性苯并噻咯衍生物(up to 99 : 1 *er*), 为构建具有硅立体中心的聚集诱导发光(AIE)和圆偏振发光(CPL)活性分子有机硅化合物提供了直接和实用的方法(Scheme 24). 值得注意的是, 使用催化量的 KO^tBu 作为碱性添加剂和 Ar-BINMOL-Phos 的双羟基作为氢键供体为高选择性构建硅立体中心起着至关重要的作用, 它们将有效促进活性 Rh 络合物的形成.

动力学拆分或动态动力学转化策略在碳系手性化合物的不对称催化合成领域已有广泛的研究基础. 然而, 迄今为止, 受限于有机硅化合物的结构特性, 手性硅中心的构建策略通常依赖于前手性化合物的去对称化转化过程. 基于“硅中心”外消旋氢硅烷的动力学或动态动力学转化策略, 通过不对称催化消旋硅中心的 Si—H 键活化来构建硅立体中心是一项极具挑战性的研究课题. 2022 年, 徐利文课题组^[28]开创性地发展了一种消旋单氢硅烷的动态动力学不对称硅氢加成反应, 成功合成了一系列硅立体中心手性硅杂环化合物(up to 89%



图式 24 铑催化前手性炔烃的分子内硅氢加成反应
Scheme 24 Rhodium-catalyzed intramolecular hydrosilylation of prochiral alkynes

yield, 92% *ee*) (Scheme 25). 结合实验结果与密度泛函理论(DFT)计算表明, 以 $[\text{Si}]-\text{Rh}(\text{III})-\text{H}$ 中间体作为转化平台, 新型手性多官能化膦配体 SiMOS-Phos 结合铑催化剂能够选择性降低(*R*)-型底物在 Chalk-Harrod 通道中的过渡态能量和(*S*)-型底物在手性翻转(IV)转化通道中的过渡态能量, 达到控制其中一种构型的选择性转化或优先翻转的目的, 从而通过两条竞争性的反应通道实现动态动力学转化过程.

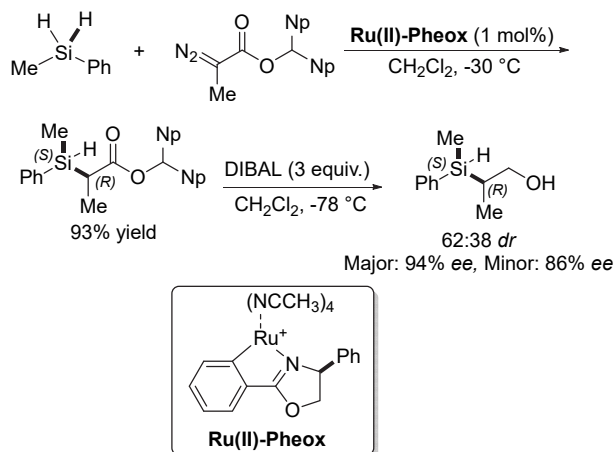


图式 25 铑催化单氢硅烷的动态动力学转化反应
Scheme 25 Rhodium-catalyzed dynamic kinetic asymmetric hydrosilylation of monohydrosilanes

3 重氮化合物的不对称催化 Si—H 插入反应

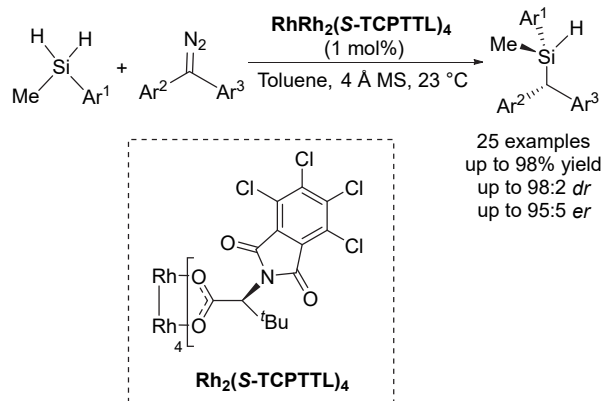
不对称催化重氮化合物的 Si—H 插入反应是一种构建官能化手性硅烷的重要合成方法之一^[29]. 2010 年, Katsuki 课题组^[30]使用 $\text{Ir}(\text{salen})$ 作为催化剂, 实现了该策略在构建硅立体中心化合物的应用, 为硅手性中心的构建提供了一种新方法. 2017 年, Iwasa 课题组^[31]将 $\text{Ru}(\text{II})-\text{Pheox}$ 催化剂应用于二氢硅烷与重氮化合物的不对称 Si—H 插入反应, 尽管非对映选择性不太理想, 但仍能以高产率和高对映选择性得到对应的含两个手性中心

α -硅酯化合物(Scheme 26). 作者利用二异丁基氢化铝(DIBAL)将 α -硅酯化合物还原成相应的手性醇, 硅立体中心的立体构型仍能有效保持. 实验结果显示, 二氢硅烷和重氮化合物的空间位阻是影响反应体系对映选择性的主要因素.



图式 26 钌催化重氮化合物的不对称 Si—H 插入反应
Scheme 26 Ruthenium-catalyzed asymmetric Si—H insertion reaction of diazo compounds

众所周知, 在卡宾参与的过渡金属催化反应中, 其取代基结构对反应有着较大的影响, 在 Katsuki 和 Iwasa 的研究中均使用了带有酯基的重氮化合物作为卡宾前体. 2020 年, Franz 课题组^[32]实现了双芳基重氮化合物对 Si—H 的对映选择性插入反应(Scheme 27). 反应以双核羧酸 Rh(II)作为催化剂, 以较高的非对映选择性和对映选择性制备了邻碳中心和硅中心的手性化合物(up to 98:2 *dr*, 95:5 *er*). 作者认为双芳基重氮化合物的其中一个芳基邻位存在取代基, 既通过空间位阻限制二氢硅烷的进攻方向以高对映选择性产生硅立体中心, 又避免了卡宾中间体与重氮之间发生自偶联反应.



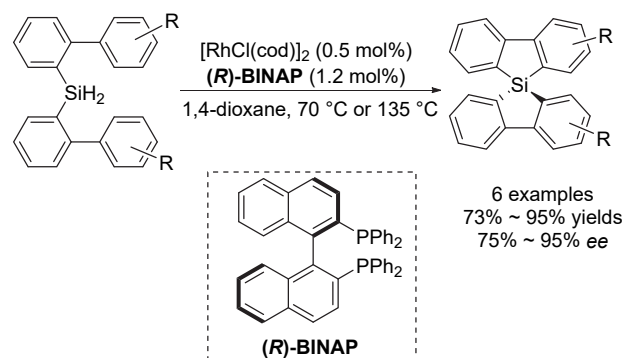
图式 27 钌催化双芳基卡宾的不对称 Si—H 插入反应
Scheme 27 Rhodium-catalyzed asymmetric Si—H insertion reaction of diarylcarbenes

4 不对称催化 C—H 硅烷化反应

过渡金属催化的 C(sp²)—H、C(sp³)—H 键脱氢硅烷化反应是一种简单、原子效率高且环境友好的有机硅化合物的合成方法. 基于这一策略, 在过去的十几年中, Takai、何伟、何川和赵东兵等发展一系列不对称催化体系, 实现了硅立体中心的高效高对映立体选择性构建.

4.1 分子内 C—H 硅烷化反应

2012 年 Takai 等^[33]开发了一种铑催化双(联苯)硅烷发生两次分子内的 C—H 键硅基化反应, 成功合成了手性螺硅杂二苄衍生物(70%~81% *ee*) (Scheme 28). 2016 年, 作者^[34]进一步对该反应进行了条件优化和机理研究. 作者发现, 具有 C₂轴手性的双膦配体(*R*)-(+)-2,2'-二(二苯基膦)-1,1'-二萘(BINAP)是配体的最佳选择, 同时降低反应温度和延长反应时间, 能够使手性螺环-9-硅杂苄获得高达 95%的立体选择性. 机理研究表明, 铑催化剂通过活化 Si—H 和 C(sp²)—H 均能够促进脱氢硅烷化反应, 产物的绝对构型在第一次脱氢硅烷化环化过程已经确定, 再经过第二次脱氢硅烷化形成螺环硅杂苄化合物. 反应过程中可以通过 C(sp²)—Si 键的断裂形成两种单氢硅烷中间体, 它们均能再次发生脱氢硅烷化形成目标产物.

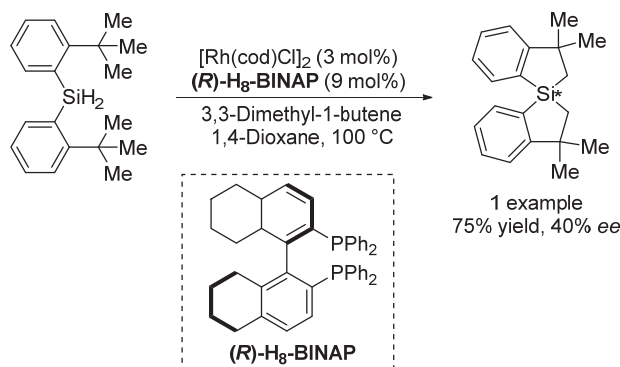


图式 28 铑催化二氢硅烷分子内 C(sp²)—H 键硅基化环化反应

Scheme 28 Rhodium-catalyzed intramolecular C(sp²)—H bond silylation of dihydrosilanes

2015 年, Takai 课题组^[35]进一步研究了更具挑战的 C(sp³)—H 键脱氢硅烷化反应, 以[Rh(cod)Cl]₂为催化剂, (*R*)-H₈-BINAP 为配体, 二芳基二氢硅烷通过两次不对称 C(sp³)—H 键硅基化反应, 以中等的产率(75%)和中等对映选择性(40%)合成硅手性螺环硅烷, 如 Scheme 29 所示. 实验数据表明, 氢受体对提高体系的反应性至关重要, 反应加入 3,3-二甲基-1-丁烯可以有效地降低反应温度以及提高反应的转化率和产率.

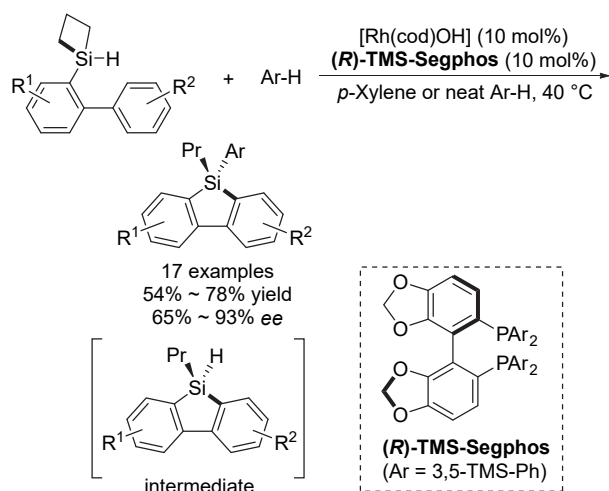
2017 年何伟课题组^[36]发展了一种新型的铑催化硅



图式 29 铑催化二氢硅烷分子内 C(sp³)—H 键硅基化环化反应

Scheme 29 Rhodium-catalyzed intramolecular C(sp³)—H bond silylation of dihydrosilanes

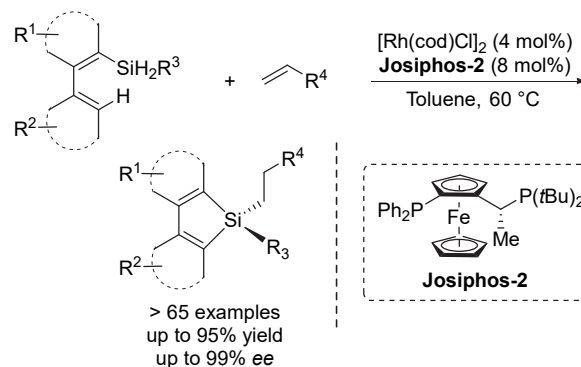
杂环丁烷去对称化 Si—C 键断裂, 分子内 C—H 键硅基化以及分子间的脱氢硅基化的串联反应, 以高达 93% 的对映选择性合成含硅立体中心的二苯并噻咯衍生物 (Scheme 30). 作者通过一系列控制实验证明, 硅杂环丁烷首先进行开环和分子内 C—H 键硅基化反应形成单氢硅烷中间体, 且该过程是对映立体选择性决定性步骤; 之后单氢硅烷再参与分子间的脱氢硅基化反应生成目标手性硅烷化合物, 该过程不需要配体控制对映选择性.



图式 30 铑催化硅杂环丁烷开环/环化串联反应

Scheme 30 Rhodium-catalyzed ring-opening/cyclization tandem reaction of silacyclobutanes

2020 年, 何川课题组^[37]从简单的联芳基二氢硅烷和烯烃出发, 实现了不对称 C(sp²)—H 键硅基化/烯烃硅氢加成串联反应. 该反应以 [Rh(cod)Cl]₂ 和双膦配体 (Josiphos 或 Segphos) 作为催化体系, 一锅法流水线般实现了四取代硅中心手性苯并噻咯类衍生物的高效高对映选择性的构建, 如 Scheme 31 所示. 该方法设计巧妙、普适性好, 实现了化学选择性、区域选择性和立体选择

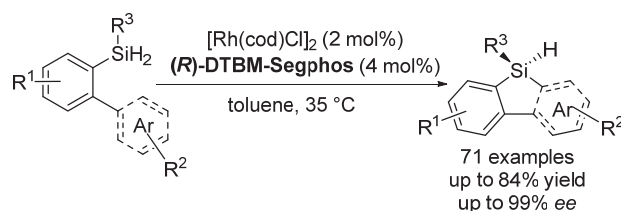


图式 31 铑催化串联不对称 C(sp²)—H 键硅基化/烯烃硅氢加成反应

Scheme 31 Rhodium-catalyzed asymmetric C(sp²)—H bond silylation/alkene hydrosilylation reaction

性的完美控制, 获得了一系列含有多种官能团的四取代硅手性中心苯并噻咯类化合物, 为结构多样化的硅手性中心化合物的模块化合成提供了简便、高效的新方法. 控制实验和 DFT 理论计算表明, 硅手性中心形成于 SiH₂ 导向的 C(sp²)—H 硅基化反应步骤, 随后硅手性单氢苯并噻咯中间体与烯烃发生硅氢加成反应时, 构型得到保持.

在同一时间段, 何伟课题组^[38]也研究了一种铑催化联芳基二氢硅烷分子内 Si—H 和 C(sp²)—H 键之间的对映选择性脱氢偶联反应, 构建了一系列含硅立体中心的单氢硅烷衍生物 (Scheme 32). 该反应具有较宽的底物适用范围, 硅中心上能兼容多种烷基取代基, 芳基上兼容多种吸电子和给电子取代基, 二茂铁衍生的二氢硅烷也能制备得到相应的手性硅烷产物. 此外, 手性单氢硅烷上的 Si—H 键可以通过与烯烃或炔烃的硅氢加成反应、醇的醇解反应、酮的氢化硅烷化和 Si—H/C—H 脱氢偶联反应进一步转化, 以获得手性四取代有机硅烷衍生物.

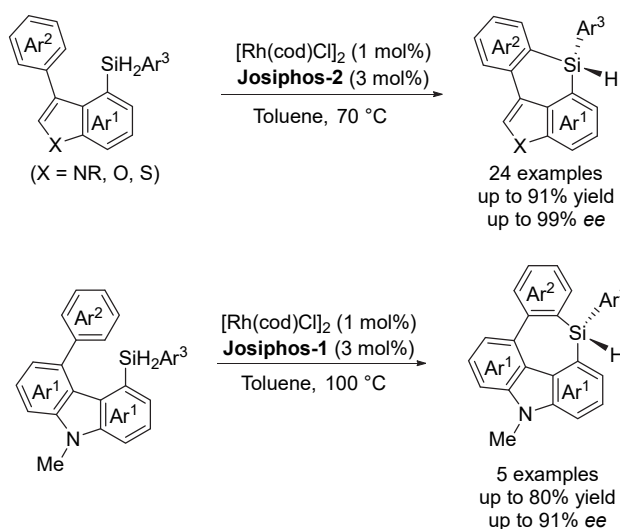


图式 32 铑催化分子内不对称 C(sp²)—H 键脱氢硅基化反应

Scheme 32 Rhodium-catalyzed intramolecular asymmetric C(sp²)—H bond dehydrosilylation

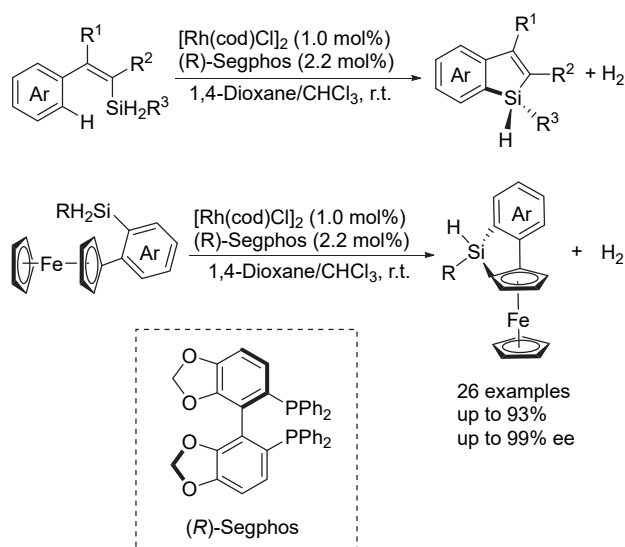
2021 年, 何川课题组^[39]把分子内 C(sp²)—H 键硅烷化反应中一般芳基底物扩展为吡啶衍生的杂环化合物, 通过不对称铑催化的分子内脱氢硅烷化反应, 合成了一系列含硅立体中心的双苯并六元环和七元环硅杂环化

合物(Scheme 33). 值得一提的是, 该方法构建的含硅立体中心的共轭分子是通常方法难以直接合成的, 且大多数这些硅桥接的共轭杂环化合物显示出明亮的蓝色荧光性质, 这为合成新型有机硅发光材料提供了新的合成途径.



图式 33 铑催化脱氢硅烷化合成二苯并共轭硅杂环化合物
Scheme 33 Synthesis of conjugated silicon heterocyclic compounds via rhodium-catalyzed dehydrosilylation

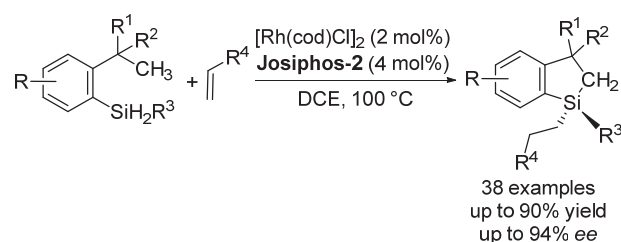
同年, 何川课题组^[40]在此基础上继续研究了铑催化乙烯基二氢硅烷 $C(sp^2)-H$ 键的脱氢硅基化反应, 如 Scheme 34 所示, 以高产率和优异的化学选择性、区域选择性和对映选择性合成一系列官能团化的手性单氢苯并噻咯. 此外, 该方法也适用于含有硅手性中心和平



图式 34 铑催化不对称脱氢硅烷化合成单氢硅烷
Scheme 34 Enantioselective synthesis of monohydrosilane via rhodium-catalyzed asymmetric dehydrosilylation

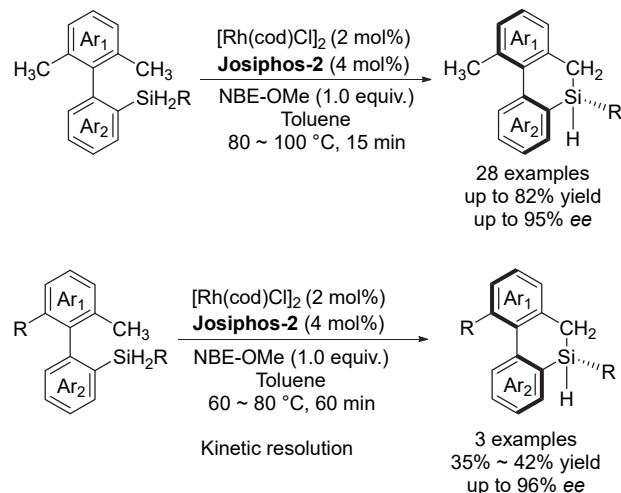
面手性的二茂铁单氢苯并噻咯衍生物的合成. 在反应中, 催化剂负载量仅需 1 mol%, 并且不需要添加任何氢受体.

过渡金属催化未活化 $C(sp^3)-H$ 键的对映选择性功能化是合成手性功能分子的重要途径之一, 然而其在合成手性有机硅烷化合物方面仍存在较大的挑战. 2020 年何川课题组^[41]报道了一种铑催化 $C(sp^3)-H$ 硅基化/烯炔氢化硅烷化反应, 一锅法实现了具有良好至优异的产率和高对映选择性的结构多样的硅中心手性硅烷化合物(Scheme 35). 该工作进一步揭示了 Rh 催化条件下 Josiphos 在二氢硅烷不对称催化脱氢偶联反应中的强大潜力.



图式 35 铑催化脱氢硅基化反应合成二氢苯并噻咯
Scheme 35 Synthesis of dihydrobenzosilole by rhodium-catalyzed dehydrosilylation

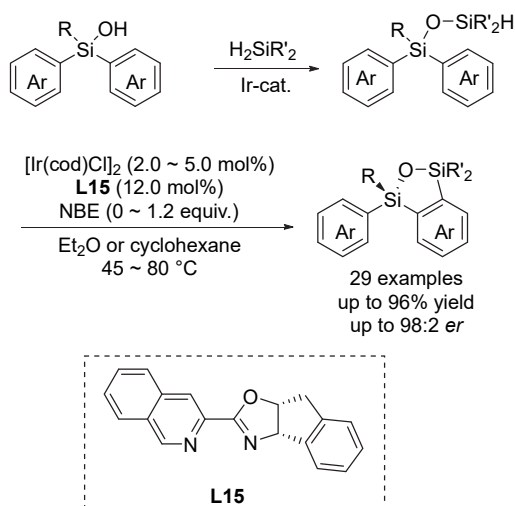
基于这一工作, 之后该课题组^[42]又报道了同时具有轴向和中心手性的六元桥连二氢二苯并硅烷的对映选择性合成方法. 如 Scheme 36 所示, 在 $[Rh(cod)Cl]_2$ 和手性双膦配体 Josiphos 催化剂存在下, 多种联芳基二氢硅烷可以进行对映选择性苄基 $C(sp^3)-H$ 键脱氢硅烷化, 以良好的收率和优异的对映选择性环化构建六元环手性硅烷化合物. 作者发现该反应的反应时间对取得高对映立体选择性非常重要, 随着目标产物的产率增加, ee



图式 36 铑催化分子内 $C(sp^3)-H$ 键不对称脱氢硅基化反应
Scheme 36 Rhodium-catalyzed intramolecular dehydrogenative $C(sp^3)-H$ silylation

值随时间降低, 其中 *ee* 的损失可能是由于 Rh 催化剂与新形成的单氢硅烷之间的副反应所致. 因此, 为了提高反应活性, 作者使用了 5-(甲氧基甲基)双环-[2.2.1]庚-2-烯(NBE-OMe)作为氢受体. 除此之外, 作者还研究了非对称取代的联芳基二氢硅烷底物的分子内脱氢硅烷化反应, 利用动力学拆分策略构建了具有轴手性和硅立体中心的六元手性硅杂环衍生物.

尽管硅立体中心手性硅烷的不对称催化构建受到了广泛的关注, 涉及不对称催化构建含硅立体中心的手性硅醇的合成方法此前未见报道. 2021 年赵东兵课题组^[43]通过铱催化双芳基硅醇的 C(sp²)-H 键硅烷化结合立体专一性亲核取代反应或者 Tamao-Fleming 氧化反应, 实现了硅立体中心双芳基硅醇的对映选择性构筑 (Scheme 37). 值得一提的是, 作者将含硅立体中心的双羟基硅烷(PSiOLs)成功地转化得到一类同时含有硅和磷立体中心的亚膦酰胺酯手性配体. 进一步研究表明, 该手性磷配体在铑催化芳基硼酸对环己烯酮的 1,4-共轭加成反应中表现出优秀的对映选择性.



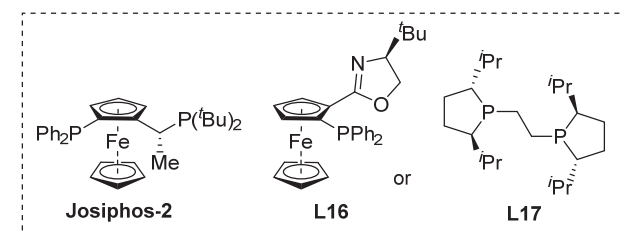
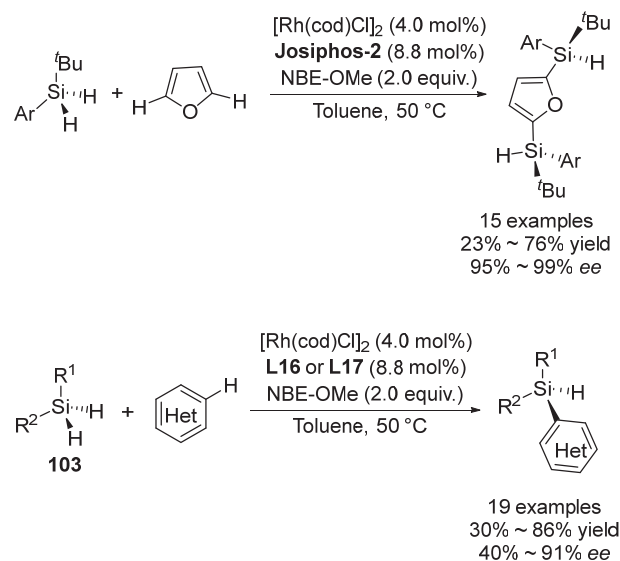
图式 37 铱催化分子内对映选择性脱硅基化反应

Scheme 37 Iridium-catalyzed intramolecular enantioselective dehydrosilylation

4.2 分子间 C—H 硅烷化反应

分子间的不对称催化 C—H 硅烷化反应长期以来一直是有机硅合成领域未解决难题. 2022 年, 何川课题组^[44]也研究了铑催化二氢硅烷与杂芳烃的分子间的 C(sp²)-H 键脱氢硅烷化反应, 以高化学、区域和立体选择性合成了一系列非环状单硅立体中心和双硅立体中心的杂芳基取代硅烷化合物 (Scheme 38). 该反应具有非常好的底物普适性, 诸如呋喃、噻吩和苯并噻吩等芳环化合物都适用于该反应, 特别是具有大共轭芳环的手性硅烷产物, 表现出优秀的圆二色和圆偏振光等光学

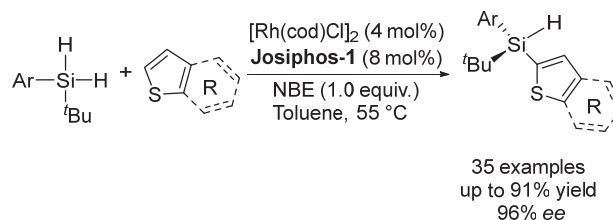
性能. 作者还将双硅中心手性硅烷单体转化为相应的硅手性杂芳基硅烷为主链的聚合物, 为手性有机硅高分子材料的制备提供了新途径.



图式 38 铑催化杂芳环的分子间 C—H 硅基化反应

Scheme 38 Rhodium-catalyzed intermolecular C—H silylation reaction of heteroarenes

2022 年, 陈杰安和黄湧等^[45]报道了通过铑催化二氢硅烷与苯并噻吩的分子间脱氢 C—H 硅烷化合成了一系列单氢硅烷衍生物 (Scheme 39). 初步的机理研究表明, 二氢硅烷的空间位阻在确保高度对映选择性的 C—H 硅烷化起着至关重要的作用. 此外, 氘标记实验表明, C—H 断裂过程可能是反应的速率决定步骤.



图式 39 铑催化二氢硅烷与杂环芳烃的脱氢硅基化反应

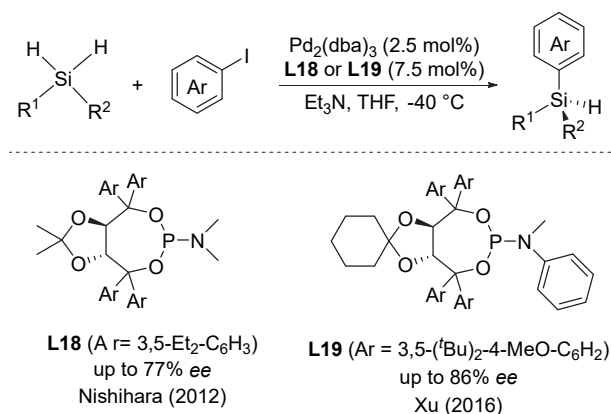
Scheme 39 Rhodium-catalyzed dehydrosilylation of dihydrosilanes with heteroarenes

5 硅氢与卤代芳烃/烷烃的交叉偶联反应

芳基卤代物是一类含有活化的 σ 键的化合物, 通过

钯催化氢硅烷与芳基卤代物进行 Si—C 偶联反应是实现有机硅烷的重要合成方法之一。

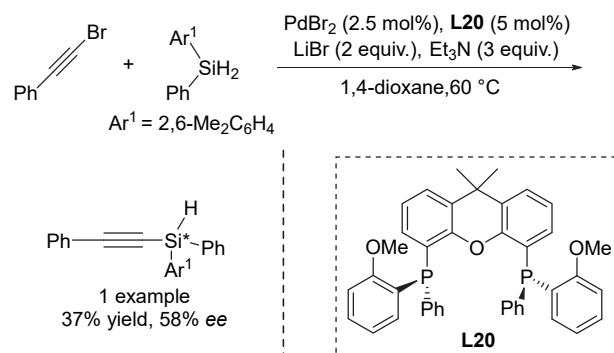
2012 年, Nishihara 课题组^[46]实现了二氢硅烷与芳基碘的不对称芳基化反应, 产物的对映选择性最高可达 77% (Scheme 40). 该反应以 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 作为催化剂, 对 TADDOL 衍生的亚膦酰胺酯配体进行了具体考察. 实验数据表明, 配体上芳基的位阻效应和电子效应对反应的对映选择性具有重要影响. 膦上氨基的空间位阻增大时, 反应的对映选择性呈下降趋势. 该反应在底物普适性上具有一定的局限性, 当芳基碘代物的间位和对位含有取代基时, 产物的对映选择性偏低. 2016 年, 徐利文课题组^[47]对该反应体系进行了进一步研究, 作者开发了一个新型的 TADDOL 配体应用于该反应体系, 产物的对映选择性进一步提升到 86% (Scheme 40). 之后, 作者对该反应进行了详细的机理研究, DFT 计算结果表明, $\text{Pd}(\text{II})$ 芳基碘络合物的 $\text{Pd}-\text{Ar}$ 键与前手性二氢硅烷的 $\text{Si}-\text{H}$ 键之间的对映体鉴别金属转移过程是对映选择性的决定步骤. 作者基于对反应过渡态结构的研究发现手性配体、芳基碘代物和二氢硅烷之间的芳基-芳基相互作用对手性从配体到 Si 中心的转移起着重要作用^[48].



图式 40 钯催化碘代芳烃与二氢硅烷的交叉偶联反应
Scheme 40 Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of iodoarenes with dihydrosilanes

相比于芳基卤代物, 炔基卤化物具有更高的反应活性, 过渡金属催化炔基卤化物和氢硅烷的 $\text{C}(\text{sp})-\text{Si}$ 交叉偶联反应更具挑战性, 其原因主要在于高反应性的 $\text{C}(\text{sp})-\text{X}$ 键进行氧化加成步骤是可逆的; $\text{C}(\text{sp})-\text{X}$ 和 $\text{Si}-\text{H}$ 键转化时, 容易发生分解和自偶合反应生成对应的副产物. 2022 年, 徐利文课题组^[49]利用 $\text{PdBr}_2/\text{Xantphos}$ 催化体系, 成功解决了炔基溴化物和氢硅烷的 $\text{C}(\text{sp})-\text{Si}$ 交叉偶联反应, 制备了一系列炔基硅烷化合物. 基于该策略, 作者使用含手性磷中心的 Xantphos 衍生物作为配体, 如 Scheme 41 所示, 首次通过钯催化 $\text{C}(\text{sp})-\text{Si}$ 交叉偶联反应合成了含硅立体中心的手性炔

基氢硅烷化合物, 尽管产物的对映选择性良好 (58% ee).

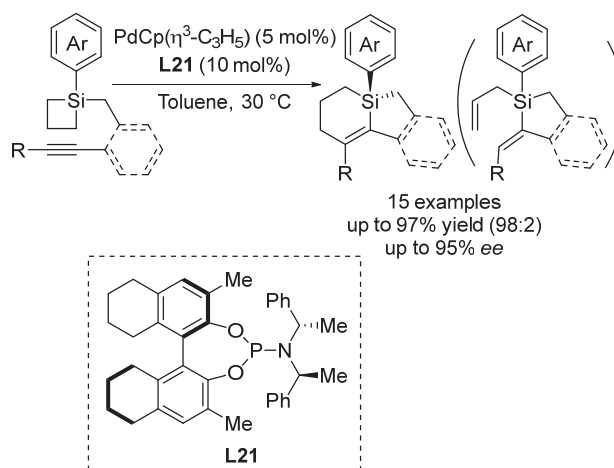


图式 41 钯催化炔基溴化物和氢硅烷的交叉偶联反应
Scheme 41 Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of alkynyl bromides with dihydrosilanes

6 不对称催化硅碳键断键/成键反应

6.1 硅杂环丁烷的开环扩环反应

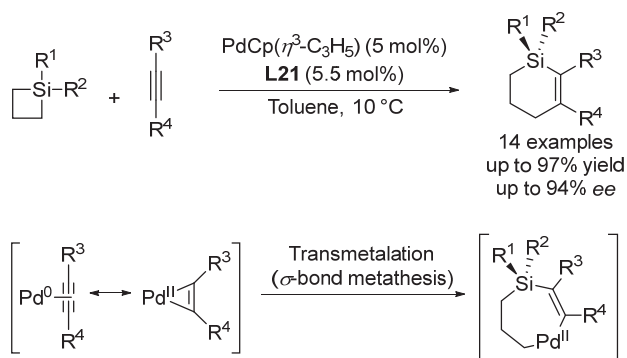
近年来, 硅杂环作为有价值的合成子在各种有机转化反应中得到了广泛的应用. 硅杂环化合物的开环或扩环反应为构建结构多样的新型杂环分子提供了一种原子和步骤经济的策略, 也为新型含硅化学品和新药开发设计提供了新的合成途径. 2011 年, Hayashi 课题组^[50]报道了一种钯催化分子内的不对称硅杂环丁烷开环扩环反应, 首次实现了硅杂环丁烷去对称化构建立体中心. 如 Scheme 42 所示. 作者成功地将一类含有炔烃的硅杂环丁烷通过选择性断裂 $\text{Si}-\text{C}$ 键进行分子内的开环扩环反应, 以优异的化学选择性和对映选择性 (95% ee) 合成了一系列四取代硅立体中心的硅杂环化合物.



图式 42 钯催化硅杂环丁烷对映选择性去对称化
Scheme 42 Palladium-catalyzed enantioselective desymmetrization of silacyclobutanes

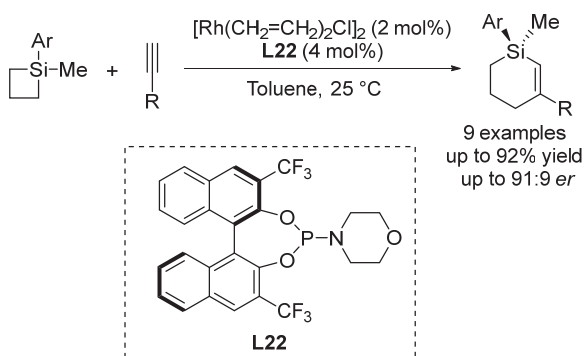
随后, 该课题组^[51]进一步研究了硅杂环丁烷与缺电子内炔烃的分子间开环扩环反应, 以高达 97% 的产率

和 94% 的对映选择性合成了手性六元硅杂环化合物, 如 Scheme 43 所示. 机理验证实验表明, 炔烃首先与金属中心进行配位, 然后金属活性中间体与硅杂环丁烷发生转金属化反应得到钯碳硅杂环, 最后通过还原消除得到目标产物(Scheme 43).



图式 43 钯催化硅杂环丁烷与内炔烃的对映选择性去对称化
Scheme 43 Palladium-catalyzed enantioselective desymmetrization of silacyclobutanes with internal alkynes

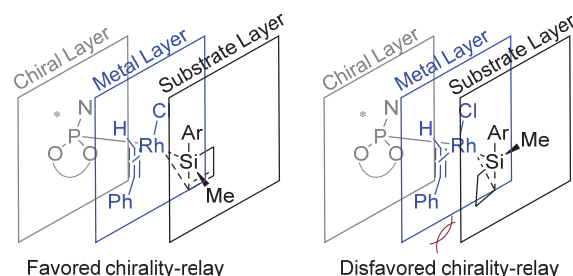
虽然上述钯催化体系能得到不错的结果, 但其存在一定局限性, 反应仅适用于缺电子取代的活化炔烃, 对于其他类型的炔烃, 反应均只能得到开环型烯丙基硅烷为主的产物或者单一产物. 为了解决底物普适性的问题, 2019 年, 宋振雷课题组^[52]进一步研究了该反应, 他们发现在 Rh/手性 Binol 骨架的亚磷酸酯配体催化体系下, 硅基环丁烷可以与未活化的末端炔烃发生不对称开环扩环反应, 以高化学选择性、对映选择性地合成结构多样的手性硅杂环己烯, 如 Scheme 44 所示.



图式 44 铑催化硅杂环丁烷与端炔的对映选择性去对称化
Scheme 44 Rhodium-catalyzed enantioselective desymmetrization of silacyclobutanes with terminal alkynes

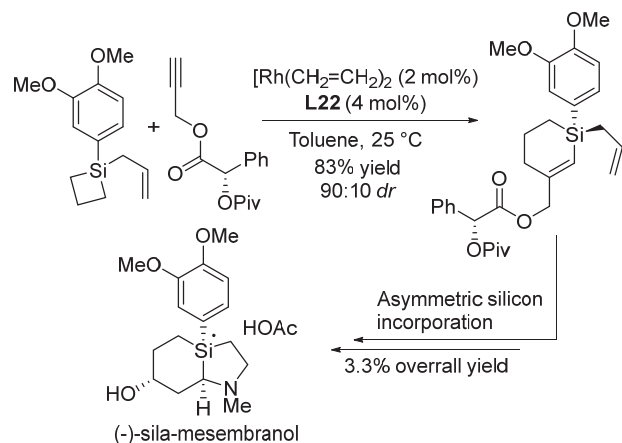
随后, 蓝宇课题组^[53]为了进一步阐明该反应的催化循环路径以及对映选择性的起源问题, 对该反应进行了详细的 DFT 理论计算. 研究表明, Rh(I)活性物种与硅杂环丁烷进行氧化加成发生 Si—C 键选择性断裂的过程是反应体系的对映选择性决定步骤. 作者通过一种三平面模型形象地阐述了手性配体、硅基环丁烷和炔烃

之间的关系. 如 Scheme 45 所示, 手性联萘酚亚磷酸酯配体位于最外层, 其控制着第二层中炔烃与 Rh(I)的配位方式, 炔烃的取代基的空间位阻使得硅杂环丁烷的进攻方向受到限制, 从而选择性断裂 Si—C 键诱导硅手性的产生.



图式 45 铑催化 C—Si 键活化的三平面模型
Scheme 45 Three-layer chirality relay model in Rh(I)-catalyzed C—Si bond activation reaction

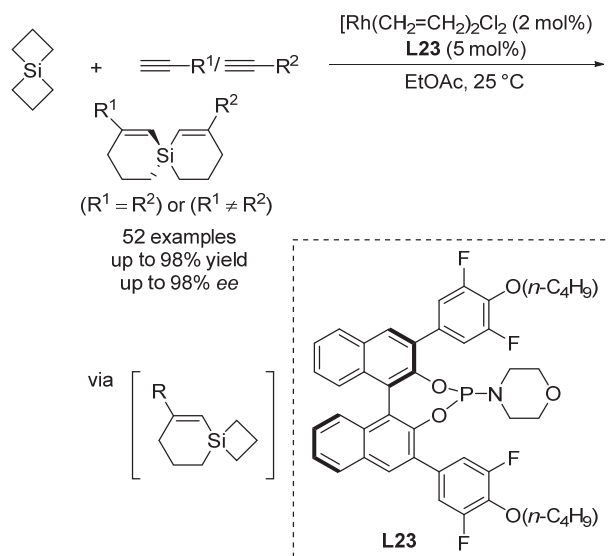
2021 年, 宋振雷课题组^[54]基于硅替代策略, 利用已发展的硅杂环丁烷开环扩环方法, 经过 11 步反应, 成功实现了天然生物碱(—)-mesembranol 硅类似物(—)-sila-mesembranol 的不对称合成(Scheme 46). 首先, 在铑的催化条件下, 硅杂环丁烷与手性炔丙基酯开环扩环反应构建硅手性中心, 得到了一对非对映异构体混合物(dr 90:10). 值得一提的是, 目标异构体可以通过硅胶柱色谱法进行分离提纯. 之后通过 10 步反应, 以 3.3% 的总产率实现目标产物(—)-sila-mesembranol 的合成. 同时, 作者发现在两种抑郁症小鼠模型中(—)-sila-mesembranol 比其天然生物碱(—)-mesembranol 具有更高的活性.



图式 46 含硅立体中心(—)-sila-mesembranol 的不对称全合成
Scheme 46 Asymmetric total synthesis of (—)-silamesembranol bearing silicon-stereogenic center

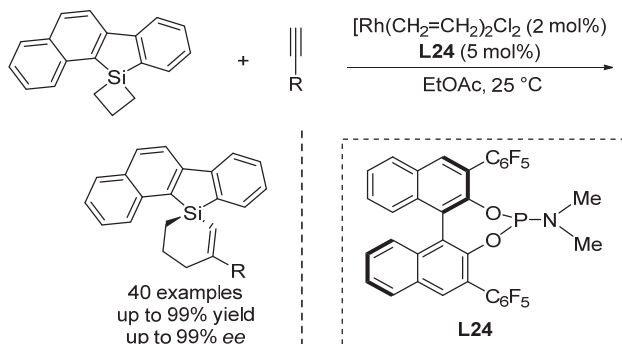
2022 年, 宋振雷课题组^[55]进一步拓展了铑催化硅杂环丁烷开环扩环反应的相关研究, 成功地将螺硅烷双环丁烷与炔烃进行不对称开环扩环反应, 以良好的产率

及高对映选择性合成了均取代或杂二取代的螺硅烷双环己烯(Scheme 47). 光学性能测试表明, 螺硅烷双环己烯类似物具有较好的荧光发射、卡滕效应和 CPL 光学活性.



图式 47 铑催化螺硅烷双环丁烷的不对称开环扩环反应
Scheme 47 Rhodium-catalyzed asymmetric ring expansion reaction of spirosilabicyclobutanes

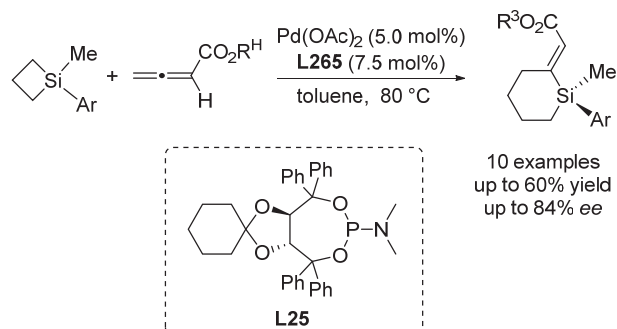
近期, 该课题组^[56]开发了一种铑催化螺硅烷与末端炔烃的不对称开环扩环反应, 合成多种具有优异对映选择性的手性 6/5-硅螺烷骨架手性化合物(Scheme 48). 研究表明, 前手性的硅烷环分子中芳基的邻位取代基对于四元环中 Si—C 键的高效对映选择性断裂至关重要.



图式 48 铑催化 4/5-螺硅烷与炔烃的不对称扩环反应
Scheme 48 Rhodium-catalyzed asymmetric ring expansion of 4/5-spirosilafluorenes with alkynes

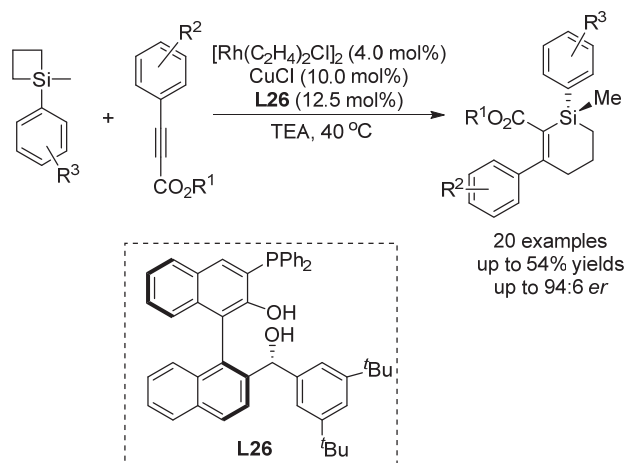
2022 年宋振雷课题组利用钯/手性亚磷酰胺酯催化硅杂环丁烷与丙二烯的不对称扩环反应, 实现了硅立体手性中心的选择性构建^[57]. 如 Scheme 49 所示, 在钯催化剂作用下, 前手性硅杂环丁烷与未取代的联烯酸酯发生 β,γ -区域选择性扩环构建 Si—C(β)键, 得到含硅立体中心的 2-(*E*)-烯酸酯取代的硅杂环己烷. 这一结果为结

构多样的手性硅杂环分子的合成提供了新方法.



图式 49 钯催化硅杂环丁烷与丙二烯的不对称扩环反应
Scheme 49 Palladium-catalyzed asymmetric ring expansion reaction of silacyclobutanes with allenes

硅杂环丁烷的四元环骨架上引入官能团具有较大的挑战性, 在一定程度上限制了硅杂环丁烷的催化转化方面的研究进展. 2021 年徐利文课题组^[58]实现了多功能膦配体促进的双金属 Rh/Cu 共催化的硅杂环丁烷 C—Si 键活化及其与不对称炔基酯的 [4+2] 环加成反应. 经过大量膦配体的筛选, 发现只有组内开发的带有两个羟基的多官能团化膦配体 Ar-BINMOL-Phos 表现出优异的化学选择性, 成功解决了过渡金属催化硅杂环丁烷与不对称内炔反应化学选择性控制的难题. 如 Scheme 50 所示, 当使用手性 Ar-BINMOL-Phos 时, 该反应能以高达 94:6 *er* 的对映立体选择性构建硅立体中心的硅杂六元环化合物.

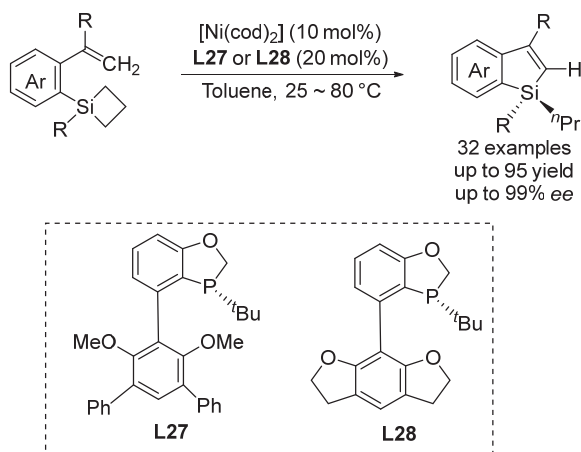


图式 50 Rh/Cu 共催化的硅杂环丁烷与炔基酯的 [4+2] 环加成反应

Scheme 50 Rh/Cu-catalyzed [4+2] annulation of silacyclobutanes and alkynyl esters

2021 年, 赵东兵课题组^[59]报道了一例镍催化硅杂环丁烷分子内开环扩环反应, 成功合成了含硅立体中心的手性苯并噻咯衍生物(Scheme 51). 利用这一策略, 他

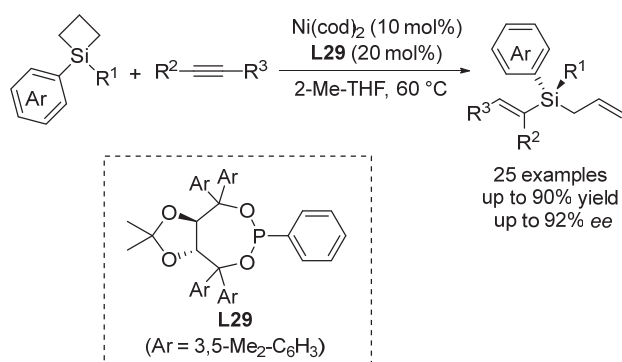
们进一步高效、高选择性地构建含有硅手性中心的双硅桥联苯并噻咯分子, 这些 π 电子共轭化合物表现出较高的荧光性能, 有望在荧光材料和电子传输领域发挥重要作用。



图式 51 镍催化硅杂环丁烷开环扩环反应

Scheme 51 Nickel-catalyzed ring-opening and ring-expansion reaction of silacyclobutanes

2022 年, 赵东兵课题组^[60]报道了一种配体调控的镍催化硅杂环丁烷开环扩环反应。当使用氮杂环卡宾(NHC)配体时, 硅杂环丁烷与非活化内炔发生分子间环加成反应, 以较高的化学选择性合成(苯并)硅杂环己烯衍生物; 如 Scheme 52 所示, 当使用 TADDOL 衍生的亚膦酰胺酯作为配体时, 硅杂环丁烷与二芳基内炔发生开环反应, 以高达 96:4 *er* 制备一系列具有硅手性中心的烯丙基乙烯基硅烷衍生物。密度泛函理论计算表明配体的空间位阻效应是导致不同化学选择性的主要原因。

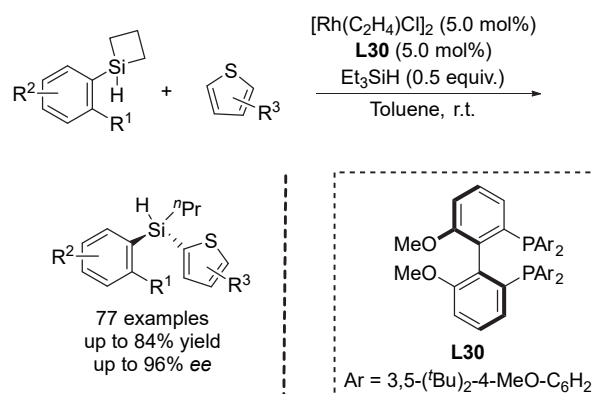


图式 52 镍催化硅杂环丁烷与炔烃的开环扩环反应

Scheme 52 Nickel-catalyzed ring-opening and ring-expansion reaction of silacyclobutanes with alkynes

2022 年, 何伟课该组^[61]开发了一种铑催化硅杂环丁烷与噻吩的分子间 C—H 硅烷化反应。如 Scheme 53 所示, 该方法以高产率和优异的对映选择性制备了一系列非环状硅立体中心手性氢硅烷化合物。在该工作中, 使用原位形成的 [Rh]-H 催化剂比通常使用的

[Rh]-Cl 催化剂具有更高的催化活性。此外, 在 Si 原子上引入具有一定空间位阻的基团能有效保障该反应获得中高水平的对映选择性。

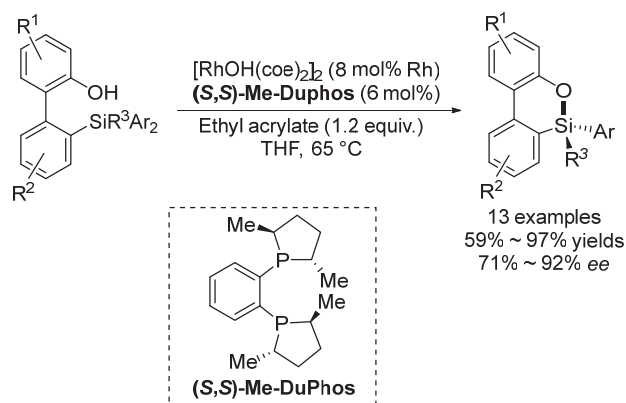


图式 53 铑催化杂芳烃的分子间的 C—H 硅基化

Scheme 53 Rhodium-catalyzed intermolecular C—H silylation of heteroarenes

6.2 非环内硅碳键断裂的不对称转化反应

2012 年, Hayashi 课题组^[62]利用铑/双膦配体催化体系首次实现了前手性多芳基硅烷分子内对映选择性转金属化反应, 合成了一系列含硅手性中心的二芳基并硅醚化合物。实验数据表明, 硅原子上所含的大位阻取代基是实现高产率、高对映选择性(up to 92% *ee*)的关键因素(Scheme 54)。这类环状硅醚与烷基锂试剂进一步反应, 可以得到手性保持的开环四取代硅烷。

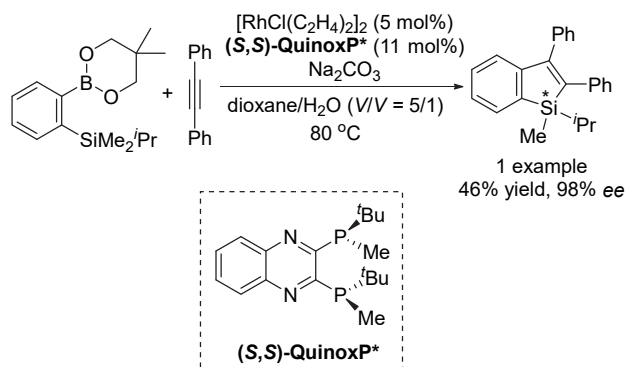


图式 54 铑催化不对称合成二芳基并硅醚

Scheme 54 Rhodium-catalyzed asymmetric synthesis of silyl-con-stereogenic dibenzooxasilines

同年, Chatani 课题组^[63]发展了一种铑催化 2-三甲基硅基苯硼酸酯与内炔的偶联反应, 用于合成 2,3-二取代苯并噻咯衍生物。该反应涉及三烷基取代硅基中的 C(sp³)-Si 键断裂, 通常这类过程需要极其苛刻的活化条件。机理研究表明, C—Si 键断裂并不是通过超配位的高价硅物质进行的, 而是通过铑介导的 C—Si 键活化过程实现的。基于这一研究结果, 作者使用手性 Qui-

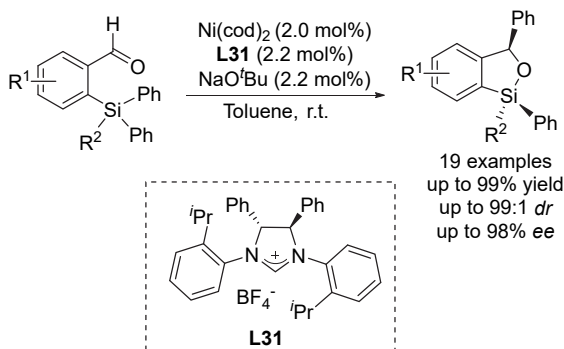
noxP*作为配体, 如 Scheme 55 所示, 在铑催化条件下以高达 98% 对映选择性合成了 Si-手性苯并噻咯衍生物。



图式 55 铑催化碳硅键活化合成苯并噻咯衍生物

Scheme 55 Rhodium-catalyzed activation of carbon silicon bonds to synthesize benzothiazole derivatives

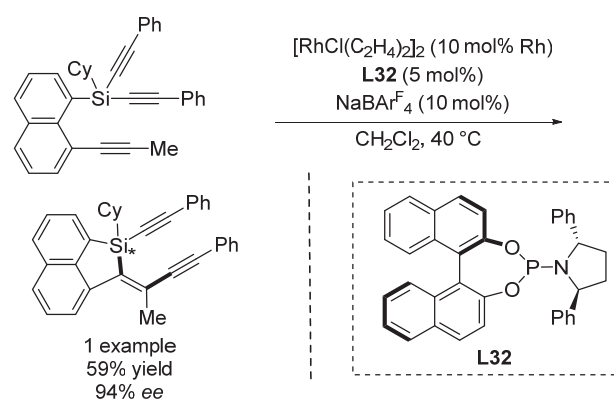
2015 年, Ogoshi 课题组^[64]报道了镍催化 2-(二芳基硅基)苯甲醛发生 C(sp²)-Si、C(sp)-Si 键断裂分子内芳基迁移反应, 如 Scheme 56 所示, 实现了对映选择性和非对映选择性合成含碳立体与硅双立体中心的苯并噻咯衍生物(up to 98% ee, 99:1 dr). 作者利用目标产物的 C-Si 和 O-Si 键的化学不稳定性, 对映体富集的苯并恶噻唑可用于手性结构单元的转化, 实现手性抗组胺药和抗胆碱能药物分子的合成, 例如(R)-奥芬那君和(S)-新苯那定。



图式 56 镍催化对映体和双立体选择性合成苯并噻咯衍生物
Scheme 56 Nickel-catalyzed enantioselective synthesis of benzoxasilole derivatives

2015 年, Shintani 和 Nozaki 课题组^[65]利用手性 Rh 催化体系研究了前手性硅桥连三炔化合物的分子内炔基硅基化反应, 如 Scheme 57 所示. 该反应通过阳离子铑/手性亚磷酰胺酯催化 C(sp)-Si 键断裂, 并进行分子内对内炔炔的顺式插入, 实现了内炔炔的炔基硅基化, 以中等的产率和优异对映选择性合成含硅立体中心的大 π 共轭有机硅化合物。

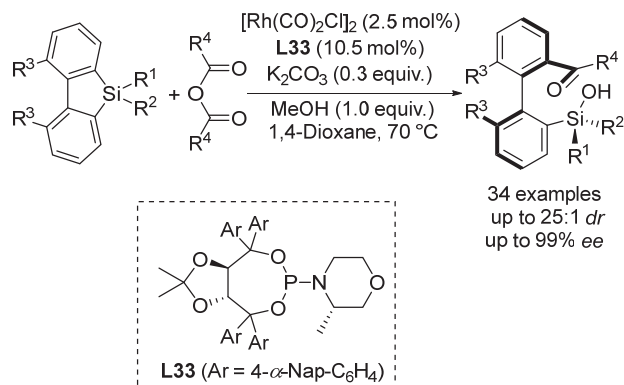
2021 年, 顾振华课题组^[66]报道了铑催化的硅杂茚



图式 57 铑催化不对称内炔炔的炔基硅基化反应

Scheme 57 Rhodium-catalyzed asymmetric intramolecular alkynylsilylation of alkynes

的不对称选择性开环/酰化反应(Scheme 58). 该方法使用大位阻亚磷酰胺作为配体, 在铑催化剂作用下, 硅杂茚通过对映选择性裂解一个 Si-C 键, 一步产生具有轴向手性和硅立体中心的联芳化合物. 该反应具有广泛的底物普适性, 绝大部分产物都能得到优异的非对映选择性, 作者认为这可能得益于使用了新开发的大位阻亚磷酰胺配体和甲醇作为添加剂, 其主要作用是充当铑催化剂的配体。

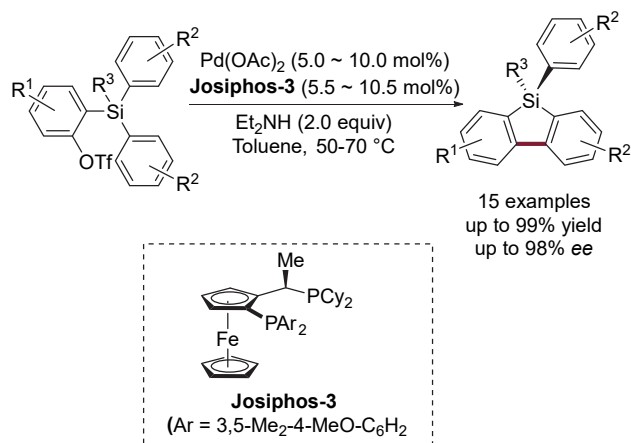


图式 58 铑催化硅杂茚开环/酰基化构建硅立体中心

Scheme 58 Rhodium-catalyzed ring opening/acylation of silafluorene to construct silicon-stereogenic center

7 硅桥联官能团的不对称催化转化反应

除了通过催化多芳基硅烷发生 C-Si 键断裂重构硅立体中心外, 利用催化芳基 C(sp²)-H 键官能团化策略也是构建硅手性中心的有效途径. 2012 年, Shintani 与 Hayashi 等^[67]在 Pd 催化下实现了前手性二芳基硅烷的分子内 C(sp²)-H 键芳基化反应(Scheme 59). 该反应以 Josiphos 衍生物作为手性配体, 在温和的反应条件下实现了一系列硅手性中心二芳基硅杂茚化合物的高化学选择性和对映选择性合成。

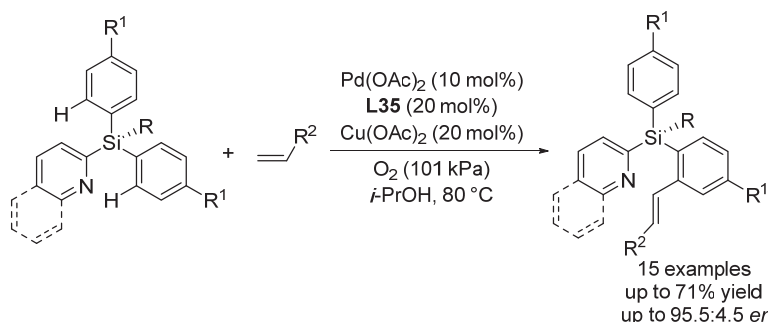


图式 59 钯催化多芳基硅烷 C(sp²)-H 键芳基化反应构建硅立体中心

Scheme 59 Palladium catalyzed C(sp²)-H arylation reaction of polyarylsilanes

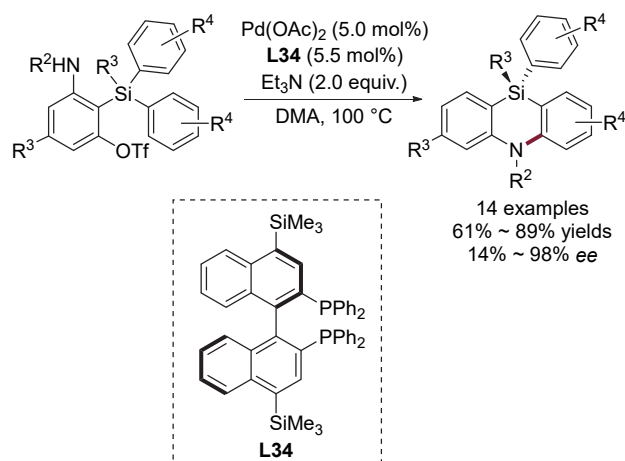
基于上述发现, 2017 年, Shintani 和 Nozaki 等^[68]利用二芳基硅烷的不对称 C(sp²)-H 键活化, 结合分子内 1,5-Pd 迁移策略, 实现了一系列含硅立体中心的二苯并硅氮杂环化合物的高效高选择性合成. 如 Scheme 60 所示, 该反应使用 4,4'-位双三甲基硅基取代的 BINAP 为配体是获得高立体选择性的关键, 在 Pd(OAc)₂ 催化下, 其对映选择性最高可达 94%. 机理研究表明, 1,5-Pd 迁移过程是对映立体选择性的决定步骤.

2019 年, 徐利文课题组^[69]利用氨基酸作为手性配体, 如 Scheme 61 所示, 通过钯催化前手性二芳基取代有机硅衍生物的对映选择性 C-H 烯基化反应, 以适中至良好的产率及良好至优异对映选择性(最高 95.5 : 4.5 *er*), 制备了一系列含硅立体中心的四取代有机硅化合物. 实验数据表明, 硅上取代基所产生的 Thorpe-Ingold 效应对烯化产物的形成具有深远的影响. 作者利用烯烃双键完成了一系列后续转化反应, 在不损失对映体纯度的情况下合成了多种手性有机硅烷, 进一步证明了所开发的手性硅立体中心烯基化合物具有潜在应用价值.



图式 61 钯催化碳氢键烯基化反应合成硅立体中心四取代有机硅烷化合物

Scheme 61 Palladium catalyzed olefination of C(sp²)-H to synthesize tetrasubstituted organic silane compounds bearing silicon-stereogenic center

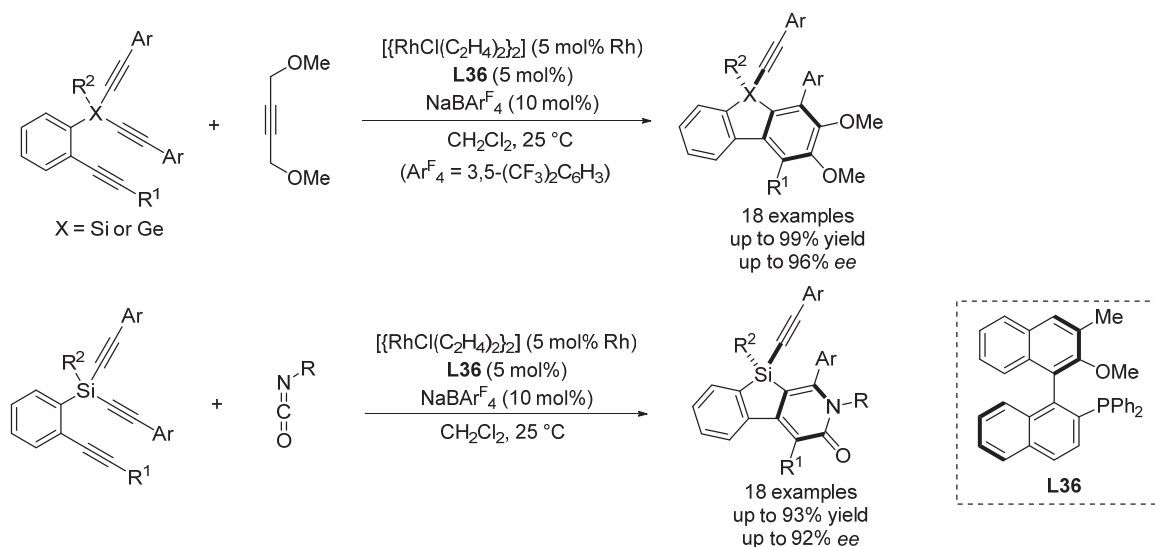


图式 60 钯催化对映选择性 1,5-钯迁移合成硅立体中心 5,10-二氢苯氮杂硅烷

Scheme 60 Palladium-catalyzed synthesis of silicon-stereogenic 5,10-dihydrophenazasilines via enantioselective 1,5-palladium migration

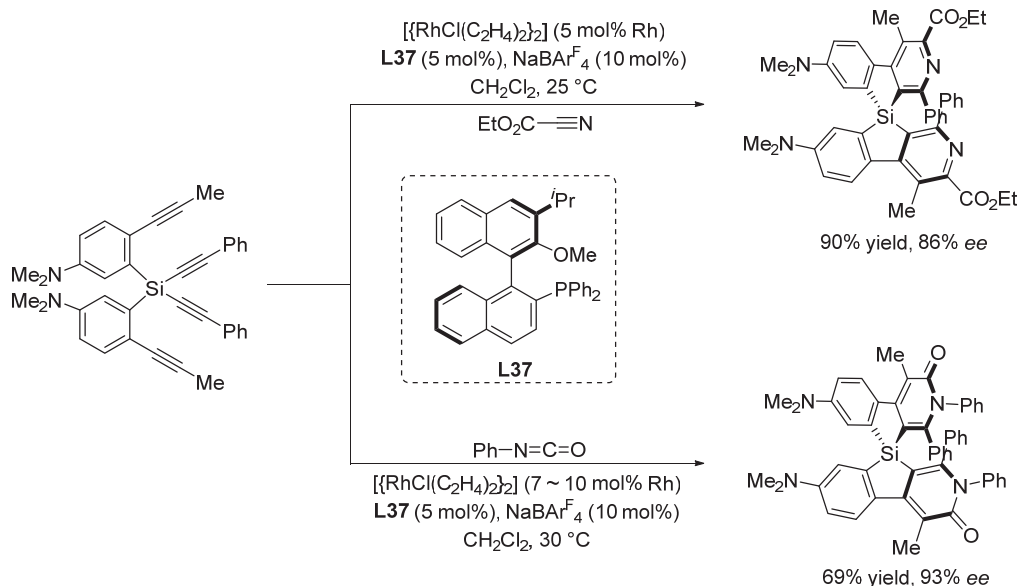
二烷基硅烷在合成有机硅共轭分子方面有着广泛的应用, 近年来, 通过不对称催化前手性二烷基硅烷构建硅立体中心的方法受到越来越多的关注. 2015 年, Shintani 和 Nozaki 等^[70]报道了钯催化前手性硅桥连三炔与内炔烃的[2+2+2]环加成反应. 该反应使用轴手性单膦 MOP 衍生物作为配体, 以高产率和良好的对映选择性构建含硅手性中心的二苯并噻咯衍生物. 该策略也成功地应用于锆立体中心锆杂共轭分子的不对称合成. 随后, 该课题组使用异氰酸酯代替内炔烃, 如 Scheme 62 所示, 在相同的条件下实现了含硅立体中心的硅桥连芳基吡啶酮类似物的合成^[71], 产率高达 93%, 对映选择性高达 92%.

2017 年, Nozaki 课题组^[72]将该策略进一步拓宽至 Rh 催化含硅四炔与缺电子氰化物、异氰酸酯的[2+2+2]环加成反应, 如 Scheme 63 所示, 以高对映选择性合成新型的轴手性硅螺环化合物, 该类化合物具有较好的 CPL 发光性能, 是第一例基于硅手性化合物的 CPL 光学



图式 62 铑催化[2+2+2]环加成反应构建硅立体中心

Scheme 62 Rhodium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition reaction to construct silicon-stereogenic center



图式 63 铑催化[2+2+2]环加成反应合成轴手性硅螺环化合物

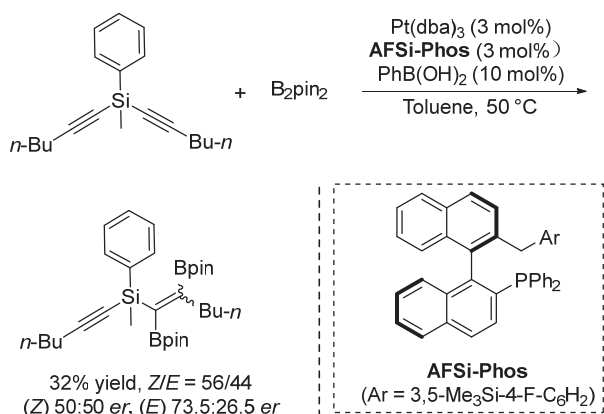
Scheme 63 Rhodium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition to construct silicon-containing spiro compounds

活性物质。

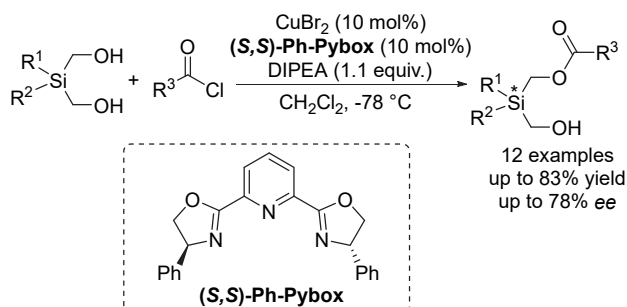
尽管基于过渡金属催化炔基硅烷的不对称分子内环化反应构建硅手性化合物已经具备一定研究基础,但关于二炔基硅烷的分子间去对称官能化构建硅立体中心的研究仍具有较高的挑战性。2020年,徐利文课题组首次报道了以Pt催化剂催化二炔基硅烷与联硼酸频哪醇酯(B_2pin_2)进行单侧双硼化反应(Scheme 64)^[73]。研究表明,手性联萘酚骨架单膦配体AFSi-Phos能够有效促进反式加成产物的生成,尽管对映选择性中等,然而对于顺式加成产物,则无法进行手性诱导。

2020年,徐利文课题组^[74]开发了一种铜催化前手性硅基二醇的去对称化单酯化反应,合成了一系列硅手性中心的硅基甲醇化合物。如Scheme 65所示,实验结果证明铜/吡啶双噁唑啉(Pybox)催化体系具有良好的催化活性,可以获得中等到良好的对映选择性(up to 78% ee)。这是首次使用铜催化体系实现季硅立体中心手性化合物的合成方法。

2022年,何川课题组^[75]发展了一种铜催化的硅二醇去对称化脱氢偶联反应,高效构建了同时含有Si—H和Si—OH的手性硅氧烷化合物,其对映选择性高达

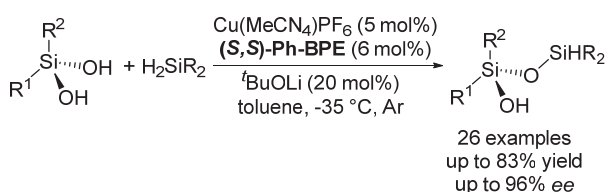


图式 64 铂催化二炔基硅烷与联硼酸频哪醇酯的双硼化反应
Scheme 64 Platinum-catalyzed diboration reaction of dialkynylsilane with pinacol boronate



图式 65 铜催化硅基二醇的去对称化单酯化反应
Scheme 65 Copper-catalyzed desymmetrization monoesterification of silicone-bridged diols

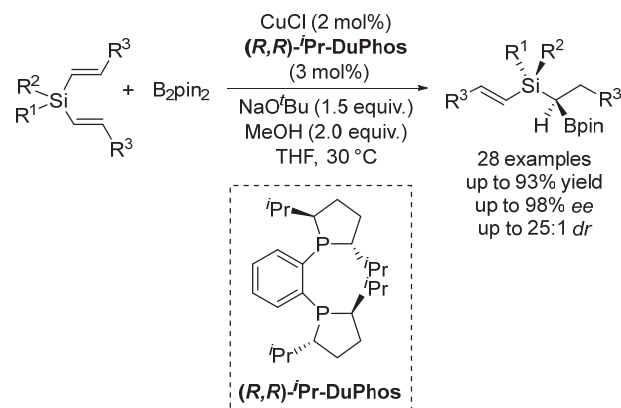
96%, 如 Scheme 66 所示. 该策略能实现手性硅醇化合物的克级规模合成, 且高对映选择性依旧保持. 机理研究表明, 硅二醇双羟基与铜金属活性物种间的对映选择性 σ -键复分解过程为该反应获得高对映选择性起到了至关重要的作用.



图式 66 铜催化的硅二醇去对称化硅醇脱氢偶联反应
Scheme 66 Copper-catalyzed desymmetrization of silanediols

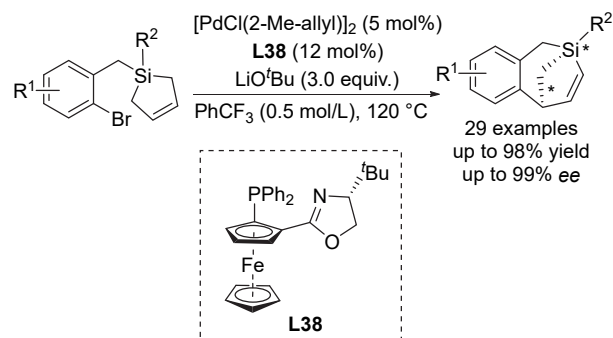
2020 年, 张前和熊涛课题组^[76]利用 (R,R) - i -Pr-DuPhos 络合的铜盐作为催化剂, 实现了双苯乙烯基硅烷与联硼酸频哪醇酯(B_2pin_2)的去对称化的硼氢化反应 (Scheme 67). 该反应条件温和, 官能团兼容性良好, 一步直接实现了含有连续硅、碳立体中含硼手性硅化合物的立体选择性合成. 该策略不仅增加了有机硅化合物的复杂性及后继步骤的可再修饰性, 同时也为多立体中

心、多官能化的手性硅合成提供了新思路.



图式 67 铜催化烯基硅烷的硼氢化反应
Scheme 67 Copper-catalyzed desymmetrizing protoboration of vinylsilanes

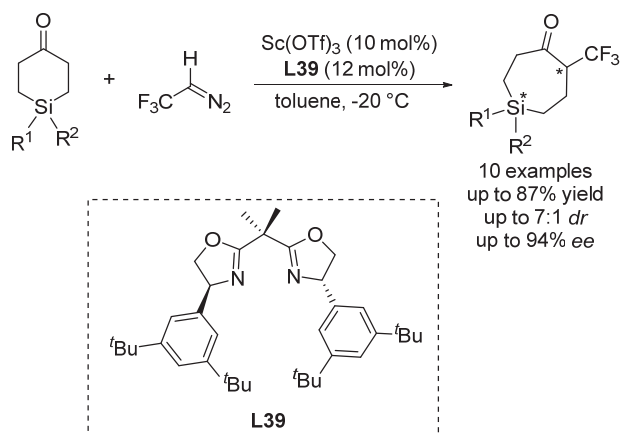
手性桥联双环骨架在许多药效团和生物碱中普遍存在, 作为有效生物电子等排体的硅桥联双环骨架的研究具有重要的潜在价值. 2022 年, 赵东兵课题组^[77]开发了一种钯催化分子内 Heck 环化反应 (Scheme 68), 通过前手性硅杂环戊烯的去对称化, 同时构建碳和硅立体中心, 制备了一系列硅桥连双环[3.2.1]骨架化合物. 该反应具有反应条件温和、产率高、对映选择性好和底物范围广等特点.



图式 68 钯催化 Heck 环化反应构建硅桥连双环[3.2.1]化合物
Scheme 68 Palladium-catalyzed Heck cyclization reaction to construct silicon-bridged bicyclic [3.2.1] compounds

通过对映选择性方式将含氟基团引入到有机分子中是有机合成化学的热点课题, 然而合成手性含氟有机硅化合物的研究却较为困难. 如 Scheme 69 所示, 2022 年王剑波课题组^[78]采用 2,2,2-三氟重氮乙烷(CF_3CHN_2)作为三氟甲基源, 通过 Sc/手性双噁唑啉催化环酮的扩环反应, 实现了具有两个手性中心的 α -三氟甲基取代环庚酮的高效、高对映选择性的合成. 作者将该策略延伸至硅杂环己酮的扩环三氟甲基化反应, 以中等、非对映选择性和高对映选择性制备了含硅立体中心的三氟甲

基取代七元硅杂环庚酮化合物。



图式 69 钪催化硅杂环己酮的扩环三氟甲基化反应

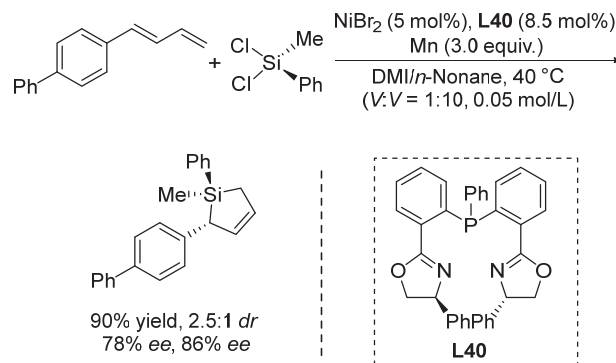
Scheme 69 Scandium-catalyzed ring-expansion trifluoromethylation of silacyclohexanones

氯硅烷是有机硅产业的上游产品,其来源十分广泛,因此以氯硅烷作为原料,通过一步转化直接构建硅立体中心手性是获得手性有机硅分子的最理想途径,但该策略极具挑战性。2023 年,舒兴中课题组^[79]基于镍催化还原偶联反应策略,实现了芳基取代 1,3-丁二烯与二氯硅烷的[4+1]硅杂环加成反应,如 Scheme 70 所示。令人激动的是,当以前手性二氯硅烷作为底物时,在手性双噁唑啉膦配体/镍催化作用下,该反应以中等的对映选择性合成了具有连续碳、硅立体中心的硅杂环戊烯。尽管该产物的非对应立体选择性不理想(2.5:1 *dr*),但这一策略为构建硅立体中心化合物提供了全新的思路。

8 构建硅立体中心的有机催化反应

在过去的二十年间,有机小分子不对称催化构建轴手性和碳中心手性化合物的研究已取得长足发展,然而,将有机小分子催化制备对映体富集的硅中心手性化合物是挑战性难题,直到近几年才被攻克。

去对称氢硅化反应、C—H 硅化反应和开环反应是构建硅手性有机硅化合物的重要方法,但在这些催化反



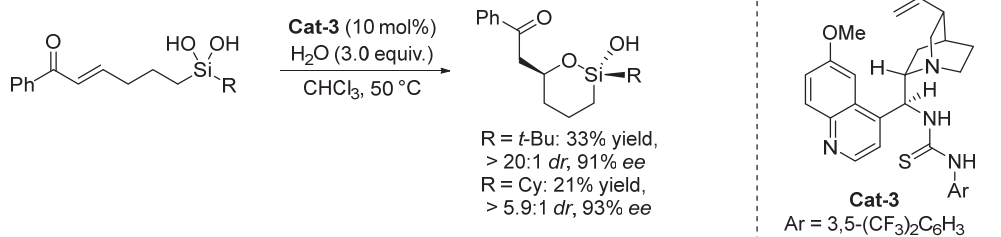
图式 70 镍催化[4+1]硅杂环加成反应

Scheme 70 Nickel-catalyzed [4+1] Sila-cycloaddition reaction

应中,极少数的例子能够实现手性硅醚和硅醇的合成。2020 年,Asano 和 Matsubara 课题组^[80]发展了一种有机催化对映选择性环醚化反应,成功地将前手性偕二醇化合物经过一步去对称化构建了含季碳手性中心的手性半缩酮四氢吡喃化合物(Scheme 71)。他们将这一策略成功应用于偕二硅醇化合物的去对称化,实现有机小分子催化构建硅立体中心,为不对称催化构建硅立体中心化合物提供了新途径。

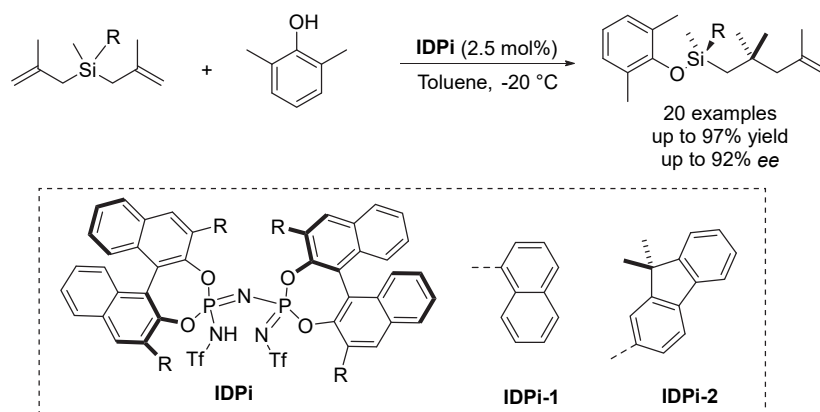
2022 年, List 课题组^[81]基于前期有机催化不对称硅氢交换反应的研究基础,使用新开发的亚氨基二磷酸酯(IDPi)作为催化剂,实现了有机小分子催化酚和对称双烯丙基硅化合物的不对称硅氢交换反应(Scheme 72),成功合成了一系列官能团取代的手性硅醚化合物,为硅立体中心的不对称催化构建提供了一种简单有效的方法。

受徐利文课题组^[28]铈催化消旋单氢硅烷的动态动力学不对称氢硅化反应启发,如 Scheme 73 所示,2023 年, List 课题组^[82]使用超强酸亚氨基二磷酸酯(IDPi)作为催化剂,2,6-二异丙基苯酚作为亲核试剂,实现了外消旋烯丙基硅烷的动态动力学不对称转化反应。该方法制备的功能硅醚分子可进一步转化为硅立体中心单氢硅烷,为硅烷的进一步衍生化提供了便利。结合理论计算和对照实验,作者认为在强酸手性催化剂的作用下,反应经历了质子化和硅碳键断裂过程,形成两种活



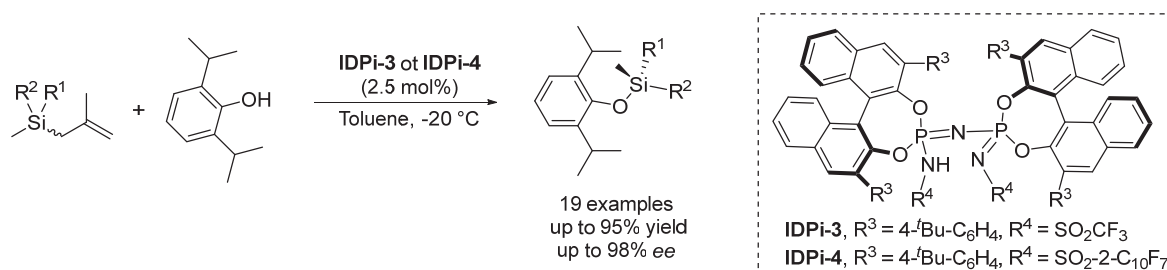
图式 71 有机催化偕二硅醇去对称化构建硅立体中心

Scheme 71 Organocatalytic desymmetrization of geminal disilanol to construct silicon stereocenters



图式 72 有机催化偕二烯丙基硅烷去对称化构建硅立体中心

Scheme 72 Organocatalytic desymmetrization of diallylsilane to construct silicon stereocenters



图式 73 有机催化动态动力学转化构建硅立体中心

Scheme 73 Construction of silicon stereocenters through organocatalytic dynamic kinetic asymmetric transformation

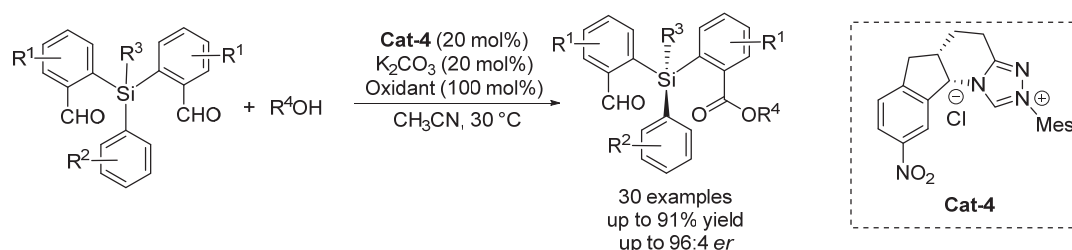
性硅基催化剂物种。由于催化剂活性位点中两个非对映氧原子之间的硅烷基迁移可以实现相互转化, 优势构象优先被亲核试剂捕获, 从而实现动态动力学转化过程。

2022 年, 郑鹏程课题组^[83]开发了一种氮杂环卡宾(NHC)催化硅桥连二苯甲醛去对称化酯化反应, 制备了对映体富集的四取代硅烷化合物(Scheme 74)。单晶结构分析表明, 由于存在 Si/O 间弱相互作用, 硅桥连二苯甲醛底物作为一对外消旋体存在。作者结合 DFT 计算辅助机理研究表明, 两种构象对映体很容易发生构象异构化, 且底物的其中一种构象对映体通过去对称过程被 *N*-杂环卡宾催化剂优先活化, 从而得到对映体富集的四取代硅立体中心手性硅烷化合物。

同年, 许建峰课题组^[84]也报道了类似的氮杂环卡宾催化硅桥连二醛与醇或酚的去对称单酯化反应。如

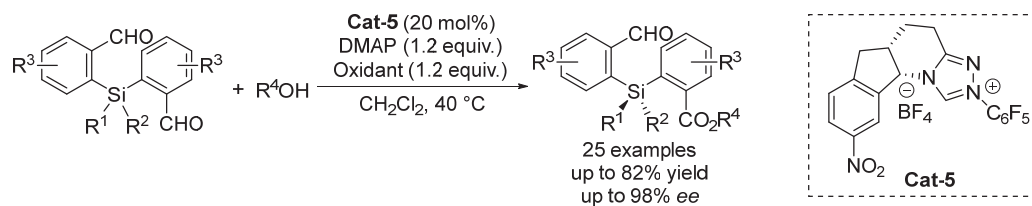
Scheme 75 所示, 该反应能够在温和条件下以中等至良好的产率和良好至优异的对映选择性容易地获得一系列硅立体中心有机硅烷。并通过后续的进一步放大合成和化学转化反应显示了该策略在制备对映体富集的官能化有机硅烷方面具有较好的应用潜力。

基于以上研究基础, 2022 年, 许建峰课题组^[85]报道了氮杂环卡宾(NHC)催化硅桥连二苯甲醛的分子内安息香缩合反应, 立体选择性合成了一系列含硅立体中心的七元硅杂环化合物, 如 Scheme 76 所示。该反应体系具有较好的底物普适性, 也很容易扩展到克级规模反应, 并且产物可以进一步转化为其他有价值的硅立体中心手性分子。结合 DFT 理论计算, 作者提出了合理的手性转移途径。

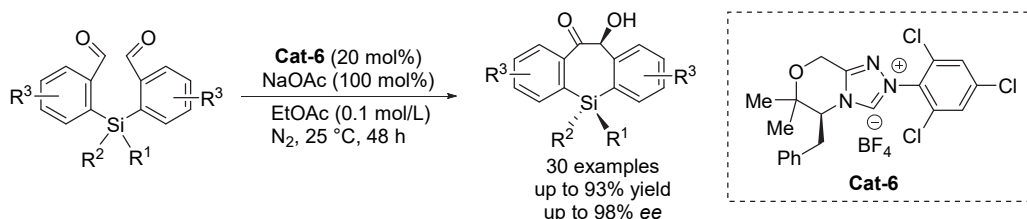


图式 74 NHC 催化硅桥连二醛的去对称化反应

Scheme 74 *N*-Heterocyclic carbene-catalyzed desymmetrization of silicon-bridged dibenzaldehydes



图式 75 NHC 催化硅桥连二醛的单酯化反应

Scheme 75 *N*-Heterocyclic carbene-catalyzed monoesterification of silicone-bridged dialdehydes

图式 76 NHC 催化二醛分子内安息香缩合反应

Scheme 76 Carbene-catalyzed desymmetric benzoin reaction of siladials

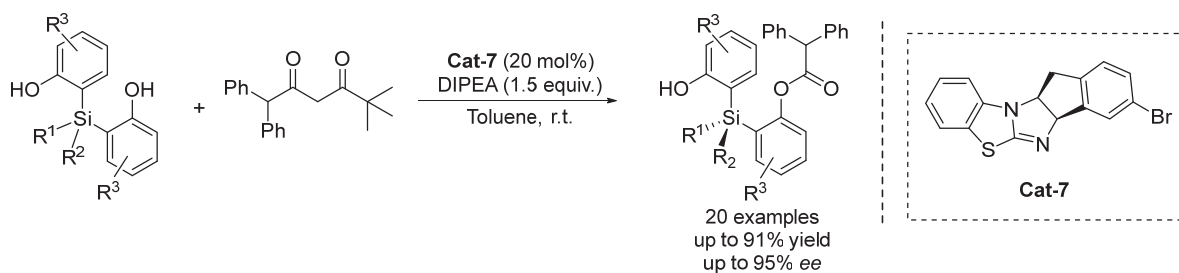
2023 年, 许建峰课题组^[86]报道了异硫脲催化硅桥连双酚与 2,2-二苯基乙酸特戊酸酐的酰化反应. 如 Scheme 77 所示, 在手性异硫脲(ITU)的催化作用下, 前手性双酚硅烷发生去对称酰化反应, 以中等至优异的产率和中等至优异的对映体选择性(36%~95% *ee*)获得含硅立体中心的四取代有机硅烷化合物. 该反应操作简单, 相关产物可进一步转化为其他有价值的四取代手性有机硅烷化合物.

2022 年, 薛小松课题组^[87]报道了一例螺环手性磷酸(CPA)催化 9,9-二取代二氢吡啶衍生物的不对称芳香胺化反应, 以广泛底物普适性和优异的对映选择性(高达>99% *ee*)合成了具有硅立体中心的二氢吡啶衍生物, 如 Scheme 78 所示. 通过密度泛函理论计算表明, CPA 催化剂的螺环骨架和大位阻多环取代基团是决定这类反应产生优异区域选择性和对映选择性的的重要因素.

2023 年, 周剑和余金生等^[88]利用不对称烯胺催化实现了硅立体中心手性硅杂环的高对映选择性构建. 在手性胺的作用下, 前手性硅桥连二醛经历远程不对称

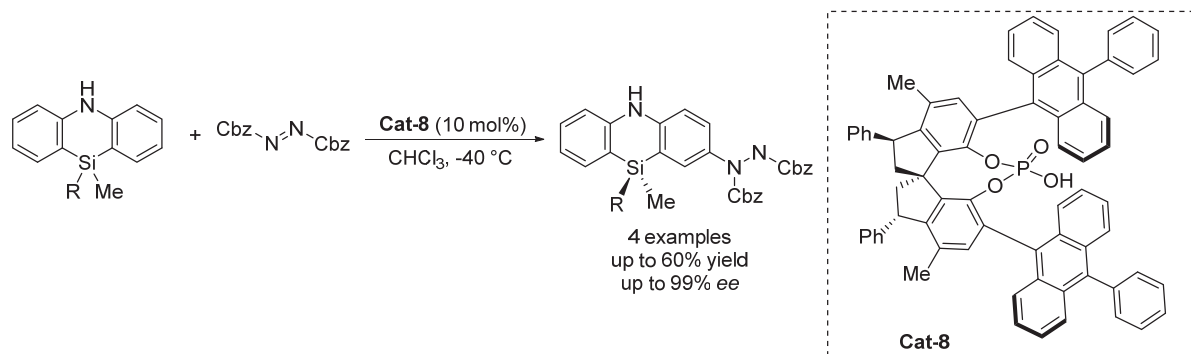
Aldol 缩合反应, 高对映选择性地合成了一系列多功能硅手性中心硅杂环化合物(Scheme 79). 该研究实现手性胺催化构建硅立体中心, 为多功能手性有机硅烷的构建提供了新的思路. 反应不仅证明了手性胺催化在构建硅手性中心中的强大作用, 还具有底物普适性广、条件温和及易于克级规模合成等优点. 所获得的硅手性中心硅烷产物, 因含有烯醛结构可进行多样性转化, 合成结构丰富的含硅立体中心的硅手性硅烷, 可进一步用于药物分子、氨基酸和多肽等的后期修饰.

受 List 课题组^[81-82]发展的抗衡阴离子导向催化双(甲代烯丙基)硅烷脱烯丙基化构建硅立体中心等工作的启发, 2023 年, Oestreich 课题组^[89]使用超强酸亚氨基二磷酰亚胺(IDPi)作为催化剂, 实现了非手性联芳基硅二醇的选择性甲硅烷基化反应, 合成了一系列硅立体中心二硅氧烷化合物(Scheme 80). 作者认为该反应经历了去对称化和动力学拆分过程, 同时这一策略证明 IDPi 催化剂对亲核试剂也同样具有高效的对映选择性区分作用.



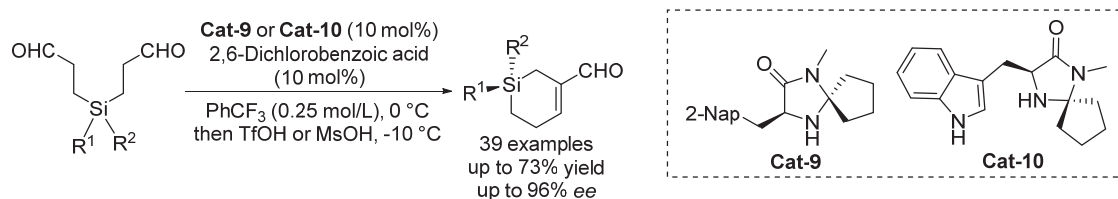
图式 77 异硫脲催化硅桥连双酚的酰化去对称化

Scheme 77 Isothiourea-catalyzed acylative desymmetrization of silicon-centered bisphenols



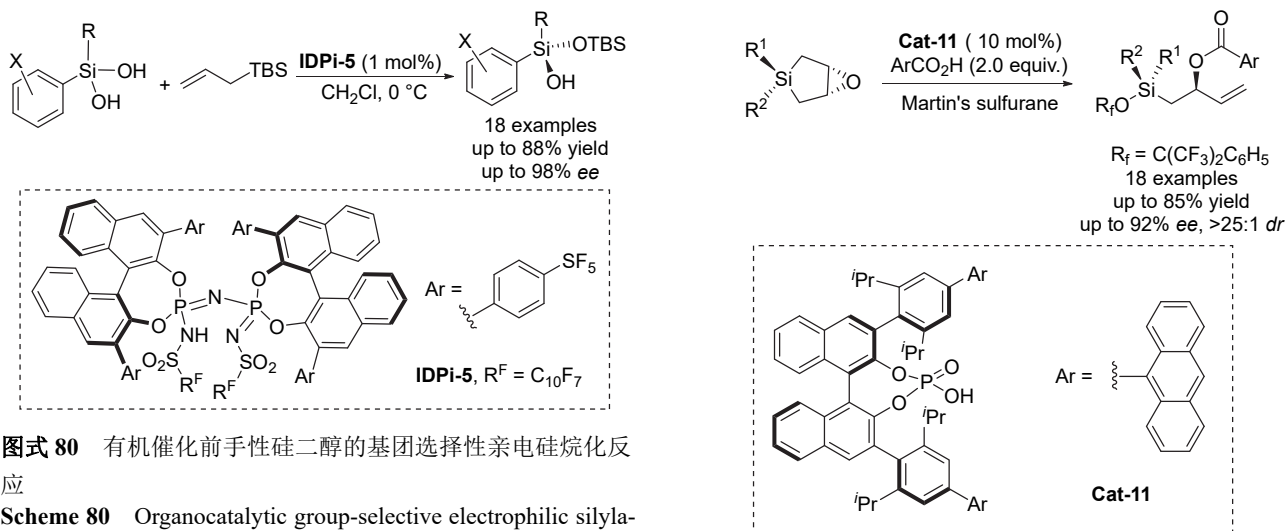
图式 78 CPA 催化不对称芳香环胺化反应构建硅立体中心

Scheme 78 Construction of silicon stereocenters through CPA-catalyzed asymmetric aromatic cyclic amination reaction



图式 79 不对称烯胺催化前手性硅烷的分子内醛缩反应

Scheme 79 Asymmetric enamine-catalyzed desymmetric intramolecular aldolization of prochiral silanals



图式 80 有机催化前手性硅二醇的基团选择性亲电硅烷化反应

Scheme 80 Organocatalytic group-selective electrophilic silylation of prochiral silanediols

2023 年, 李灿课题组^[90]使用大位阻手性磷酸作为催化剂, 将具有环氧结构的环状有机硅化合物通过一锅法的去对称化/Peterson 烯基化反应合成了含烯烃结构的硅醚化合物, 如 Scheme 81 所示. 该反应体系适用于各种含吸、供电子基的芳基甲酸, 以及含不同取代基的环状有机硅烷底物.

9 总结与展望

通过过渡金属催化有机硅烷的对映选择性去对称化策略被认为是构建硅立体中心手性有机硅烷衍生物

图式 81 有机催化去对称化/Peterson 烯基化反应
Scheme 81 Organocatalytic desymmetry/Peterson alkylation reaction

最直接高效的方法. 综述了 2011 年以来, 不对称催化构建硅立体中心的最新研究进展, 按照反应方式的不同, 主要分为以下几类: 硅烷的不对称醚化/胺化反应、烯炔/炔炔的分子间或分子内硅氢加成反应、硅四元环的开环扩环反应、不对称卡宾插入反应、不对称 C—H 硅烷化反应、不对称催化交叉偶联反应、硅桥联官能团的不对称转化反应以及不对称有机催化反应. 对比以上构建硅手性化合物的方式不难发现: (1)通过氢硅烷的不对称转化构建硅立体中心手性化合物是较为成熟的策略, 如

酮、烯烃、炔烃和卡宾的硅氢加成反应; 醇和芳基碘化物的脱氢偶联反应; 碳氢键硅基化反应等, 这些反应具有原料易得、操作简单、底物普适性广等特点, 特别是产物的 Si—H 键, 还可以立体定向地转化为 Si—C 和 Si—X (X=O、Cl、F 等), 以构建其他具有光学活性的四取代的有机硅烷. (2)新的合成策略已有突破性发现, 如通过动态动力学反应策略构建硅立体中心, 然而可用的催化体系和反应实例仍不多见, 是目前亟需解决的挑战性问题. (3)基于硅碳键断键/成键的不对称催化反应具有较好的发展潜力, 然而这一领域仍有较大的发展空间, 如发展新的反应体系应用于不对称催化硅杂环丁烷的开环扩环反应. (4)硅桥连官能团的不对称催化转化反应表现出强劲的发展趋势, 将已有的去对称化构建碳手性中心的策略应用于构建硅立体中心, 无疑是最有潜力的方法, 尤其是基于有机小分子催化体系的合成策略, 开辟了构建硅立体中心的新途径.

尽管目前不对称催化构建硅立体中心的转化反应已有较大的研究进展, 然而新型转化模式的开发仍具有大的挑战性. 因此, 在已有的过渡金属催化前手性底物去对称化构建硅立体中心手性化合物的基础上, 进一步突破底物范围局限性, 寻找原子经济性好、适用性广的合成策略, 并将发展的新方法应用于有机合成、新材料创制、药物设计和新药研发等方面, 是该研究领域今后的重点发展方向.

References

- [1] (a) Tacke, R.; Kornek, T.; Heinrich, T.; Burschka, C.; Penka, M.; Pglm, M.; Keim, C.; Mutschler, E.; Lambrecht, G. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *640*, 140.
(b) Franz, A. K.; Wilson, S. O. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 388.
(c) Hirai, M.; Tanaka, N.; Sakai, M.; Yamaguchi, S. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 8291.
(d) Kan, S. B. J.; Lewis, R. D.; Chen, K.; Arnold, F. H. *Science* **2016**, *354*, 1048.
(e) Elbing, M.; Bazan, G. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 834.
- [2] (a) Xu, L. W.; Li, L.; Lai, G. Q.; Jiang, J. X. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1777.
(b) Shintani, R. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 510.
(c) Zhang, M.; Gao, S.; Tang, J.; Chen, L.; Liu, A.; Sheng, S.; Zhang, A.-Q. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 8250.
(d) Wu, Y.; Wang, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205382.
(e) Gao, J.; He, C. *Chem.-Eur. J.* **2022**, *29*, e202203475.
- [3] (a) Oestreich, M.; Schmid, U. K.; Auer, G.; Keller, M. *Synthesis* **2003**, 2725.
(b) Rendler, S.; Auer, G.; Keller, M.; Oestreich, M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1171.
(c) Trzoss, M.; Shao, J.; Bienz, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1501.
- [4] Bai, X.-F.; Zou, J.-F.; Chen, M.-Y.; Xu, Z.; Li, L.; Cui, Y.-M.; Zheng, Z.-J.; Xu, L.-W. *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 1730.
- [5] Corriu, R. J. P.; Moreau, J. J. E. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *120*, 337.
- [6] Xu, J.-X.; Chen, M.-Y.; Zheng, Z.-J.; Cao, J.; Xu, Z.; Cui, Y.-M.; Xu, L.-W. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 3111.
- [7] Long, P.-W.; Bai, X.-F.; Ye, F.; Li, L.; Xu, Z.; Yang, K.-F.; Cui, Y.-M.; Zheng, Z.-J.; Xu, L.-W. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2825.
- [8] Zhu, J.; Chen, S.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5301.
- [9] Yuan, W.; Zhu, X.; Xu, Y.; He, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202204912.
- [10] Yang, W.; Liu, L.; Guo, J.; Wang, S.-G.; Zhang, J.-Y.; Fan, L.-W.; Tian, Y.; Wang, L.-L.; Luan, C.; Li, Z.-L.; He, C.; Wang, X.; Gu, Q.-S.; Liu, X.-Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205743.
- [11] Liu, M.-M.; Xu, Y.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 11727.
- [12] Huang, X.; Zhu, J.; He, C. *Chin. Chem. Lett.* **2023**, DOI: 10.1016/j.ccllet.2023.108783.
- [13] Tamao, K.; Nakamura, K.; Ishii, H.; Yamaguchi, S.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 12469.
- [14] Naganawa, Y.; Namba, T.; Kawagishi, M.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 9319.
- [15] Chang, X.; Ma, P.-L.; Chen, H.-C.; Li, C.-Y.; Wang, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 8937.
- [16] Huang, Y.-H.; Wu, Y.; Zhu, Z.; Zheng, S.; Ye, Z.; Peng, Q.; Wang, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202113052.
- [17] Zhan, G.; Teng, H.-L.; Luo, Y.; Nishiura, M.; Hou, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *130*, 12522.
- [18] He, T.; Liu, L.-C.; Ma, W.-P.; Li, B.; Zhang, Q.-W.; He, W. *Chem.-Eur. J.* **2020**, *26*, 17011.
- [19] Wang, L.; Lu, W.; Zhang, J.; Chong, Q.; Meng, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202205624.
- [20] Zhao, Z.-Y.; Nie, Y.-X.; Tang, R.-H.; Yin, G.-W.; Cao, J.; Xu, Z.; Cui, Y.-M.; Zheng, Z.-J.; Xu, L.-W. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 9110.
- [21] Igawa, K.; Yoshihiro, D.; Ichikawa, N.; Kolan, N.; Tamooka, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 12745.
- [22] Wen, H.; Wan, X.; Huang, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 6319.
- [23] Xie, J.-L.; Xu, Z.; Zhou, H.-Q.; Nie, Y.-X.; Cao, J.; Yin, G.-W.; Bouillon, J.-P.; Xu, L.-W. *Sci. China Chem.* **2021**, *64*, 761.
- [24] Ling, F.-Y.; Ye, F.; Fang, X.-J.; Zhou, X.-H.; Huang, W.-S.; Xu, Z.; Xu, L.-W. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 1123.
- [25] Lu, W.; Zhao, Y.; Meng, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 5233.
- [26] Jin, C.; He, X.; Chen, S.; Guo, Z.; Lan, Y.; Shen, X. *Chem* **2023**, *9*, DOI: 10.1016/j.chempr.2023.06.014.
- [27] Tang, R.-H.; Xu, Z.; Nie, Y.-X.; Xiao, X.-Q.; Yang, K.-F.; Xie, J.-L.; Guo, B.; Yin, G.-W.; Yang, X.-M.; Xu, L.-W. *iScience* **2020**, *23*, 101268.
- [28] Zeng, Y.; Fang, X.-J.; Tang, R.-H.; Xie, J.-Y.; Zhang, F.-J.; Xu, Z.; Nie, Y.-X.; Xu, L.-W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202214147.
- [29] (a) Landais, Y.; Parra-Rapado, L.; Planchenault, D.; Weber, V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 229.
(b) Gu, H.; Han, Z.; Xie, H.; Lin, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6544.
(c) Yang, L.-L.; Ouyang, J.; Zou, H.-N.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6401.
- [30] Yasutomi, Y.; Suematsu, H.; Katsuki, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4510.
- [31] Nakagawa, Y.; Chanthamath, S.; Fujisawa, I.; Shibamoto, K.; Iwasa, S. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3753.
- [32] Jagannathan, J. R.; Fetting, J. C.; Shaw, J. T.; Franz, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 11674.
- [33] Kuninobu, Y.; Yamauchi, K.; Tamura, N.; Seiki, T.; Takai, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 1520.
- [34] Murai, M.; Takeuchi, Y.; Yamauchi, K.; Kuninobu, Y.; Takai, K. *Chem.-Eur. J.* **2016**, *22*, 6048.
- [35] Murai, M.; Takeshima, H.; Morita, H.; Kuninobu, Y.; Takai, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5407.
- [36] Zhang, Q.-W.; An, K.; Liu, L.-C.; Zhang, Q.; Guo, H.; He, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 1125.
- [37] Mu, D.; Yuan, W.; Chen, S.; Wang, N.; Yang, B.; You, L.; Zu, B.; Yu, P.; He, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 13459.
- [38] Ma, W.; Liu, L.-C.; An, K.; He, T.; He, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, *60*, 4245.
- [39] Chen, S.; Mu, D.; Mai, P.-L.; Ke, J.; Li, Y.; He, C. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1249.

- [40] Yuan, W.; You, L.; Lin, W.; Ke, J.; Li, Y.; He, C. *Org. Lett.* **2021**, 23, 1367.
- [41] Yang, B.; Yang, W.; Guo, Y.; You, L.; He, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 22217.
- [42] Guo, Y.; Liu, M.-M.; Zhu, X.; Zhu, L.; He, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 13887.
- [43] Zhang, H.; Zhao, D. *ACS Catal.* **2021**, 11, 10748.
- [44] Chen, S.; Zhu, J.; Ke, J.; Li, Y.; He, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202117820.
- [45] Mu, D.; Pan, S.; Wang, X.; Liao, X.; Huang, Y.; Chen, J. *Chem. Commun.* **2022**, 58, 7388.
- [46] Kurihara, Y.; Nishikawa, M.; Yamanoi, Y.; Nishihara, H. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 11564.
- [47] Chen, L.; Huang, J.-B.; Xu, Z.; Zheng, Z.-J.; Yang, K.-F.; Cui, Y.-M.; Cao, J.; Xu, L.-W. *RSC Adv.* **2016**, 6, 67113.
- [48] Yang, J.-J.; Xu, Z.; Nie, Y.-X.; Lu, S.-Q.; Zhang, J.; Xu, L.-W. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 14360.
- [49] Zhou, X.-H.; Fang, X.-J.; Ling, F.-Y.; Xu, Z.; Hong, L.-Q.; Ye, F.; Xu, L.-W. *Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 5891.
- [50] Shintani, R.; Moriya, K.; Hayashi, T.; *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16440.
- [51] Shintani, R.; Moriya, K.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2902.
- [52] Chen, H.; Chen, Y.; Tang, X.; Liu, S.; Wang, R.; Hu, T.; Gao, L.; Song, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, 58, 4695.
- [53] Liu, S.; Zhang, T.; Zhu, L.; Liu, F.; Bai, R.; Lan, Y. *Org. Lett.* **2020**, 22, 2124.
- [54] Luo, G.; Chen, L.; Li, Y.; Fan, Y.; Wang, D.; Yang, Y.; Gao, L.; Jiang, R.; Song, Z. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 5941.
- [55] Chen, H.; Peng, J.; Pang, Q.; Du, H.; Huang, L.; Gao, L.; Lan, Y.; Yang, C.; Song, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202212889.
- [56] Chen, H.; Zhang, H.; Du, H.; Kuang, Y.; Pang, Q.; Gao, L.; Wang, W.; Yang, C.; Song, Z. *Org. Lett.* **2023**, 25, 1558.
- [57] Tang, X.; Zhang, Y.; Tang, Y.; Li, Y.; Zhou, J.; Wang, D.; Gao, L.; Su, Z.; Song, Z. *ACS Catal.* **2022**, 12, 5185.
- [58] Wang, X.; Huang, S.-S.; Zhang, F.-J.; Xie, J.-L.; Li, Z.; Xu, Z.; Xu, L.-W. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 6577.
- [59] Zhang, J.; Yan, N.; Ju, C.-W.; Zhao, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2021**, 60, 25723.
- [60] Wang, X.-C.; Li, B.; Ju, C.-W.; Zhao, D. *Nat. Commun.* **2022**, 13, 3392.
- [61] An, K.; Ma, W.; Liu, L.-C.; He, T.; Guan, G.; Zhang, Q.-W.; He, W. *Nat. Commun.* **2022**, 13, 847.
- [62] Shintani, R.; Maciver, E. E.; Tamakuni, F.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 16955.
- [63] Onoe, M.; Baba, K.; Kim, Y.; Kita, Y.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 19477.
- [64] Kumar, R.; Hoshimoto, Y.; Yabuki, H.; Ohashi, M.; Ogoshi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 11838.
- [65] Shintani, R.; Kurata, H.; Nozaki, K. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11378.
- [66] Bi, X.; Feng, J.; Xue, X.; Gu, Z. *Org. Lett.* **2021**, 23, 3201.
- [67] Shintani, R.; Otomo, H.; Ota, K.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 7305.
- [68] Sato, Y.; Takagi, C.; Shintani, R.; Nozaki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 9211.
- [69] Lin, Y.; Ma, W.-Y.; Xu, Z.; Zheng, Z.-J.; Cao, J.; Yang, K.-F.; Cui, Y.-M.; Xu, L.-W. *Chem. Asian J.* **2019**, 14, 2082.
- [70] Shintani, R.; Takagi, C.; Ito, T.; Naito, M.; Nozaki, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 1616.
- [71] Shintani, R.; Takano, R.; Nozaki, K. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 1205.
- [72] Shintani, R.; Misawa, N.; Takano, R.; Nozaki, K. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 2660.
- [73] Long, P.-W.; Xie, J.-L.; Yang, J.-J.; Lu, S.-Q.; Xu, Z.; Ye, F.; Xu, L.-W. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 4188.
- [74] Wang, Q.; Ye, F.; Cao, J.; Xu, Z.; Zheng, Z.-J.; Xu, L.-W. *Catal. Commun.* **2020**, 138, 105950.
- [75] Gao, J.; Mai, P.-L.; Ge, Y.; Yuan, W.; Li, Y.; He, C. *ACS Catal.* **2022**, 12, 8476.
- [76] Zhang, G.; Li, Y.; Wang, Y.; Zhang, Q.; Tao, X.; Zhang, Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 11927.
- [77] Yin, K.-L.; Zhao, S.; Qin, Y.; Chen, S.-H.; Li, B.; Zhao, D. *ACS Catal.* **2022**, 12, 13999.
- [78] Li, S.-S.; Sun, S.; Wang, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, 61, e202115098.
- [79] Qi, L.; Pan, Q.-Q.; Wei, X.-X.; Pang, X.; Liu, Z.; Shu, X.-Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 13008.
- [80] Murata, R.; Matsumoto, A.; Asano, K.; Matsubara, S. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 12335.
- [81] Zhou, H.; Han, J. T.; Nöthling, N.; Lindner, M. M.; Jennicher, J.; Kühn, C.; Tsuji, N.; Zhang, L.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, 144, 10156.
- [82] Zhou, H.; Properzi, R.; Leutzsch, M.; Belanzoni, P.; Bistoni, G.; Tsuji, N.; Zhang, L.; Han, J. T.; Zhun, C. List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 4994.
- [83] Zhou, M.; Liu, J.; Deng, R.; Wang, Q.; Wu, S.; Zheng, P. *ACS Catal.* **2022**, 12, 7781.
- [84] Liu, H.; Zhou, H.-W.; Chen, X.-K.; Xu, J.-F. *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 16127.
- [85] Liu, H.; He, P.-Y.; Liao, X.-L.; Zhou, Y.-P.; Chen, X.-K.; Ou, W.-P.; Wu, Z.-H.; Luo, C.; Yang, L.-M.; Xu, J.-F. *ACS Catal.* **2022**, 12, 9864.
- [86] Liao, X.-L.; Zhou, H.-W.; Chen, X.-K.; Xu, J.-F. *Org. Lett.* **2023**, 25, 3099.
- [87] Zhang, D.-K.; Shao, Y.-B.; Xie, W.-S.; Chen, Y.-R.; Liu, W.; Bao, H.-Y.; He, F.-Q.; Xue, X.-S.; Yang, X.-Y. *ACS Catal.* **2022**, 12, 14609.
- [88] Zhang, X.-X.; Gao, Y.; Zhang, Y.-X.; Zhou, J.; Yu, J.-S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202217724.
- [89] Zhu, M.; Oestreich, M. *ACS Catal.* **2023**, 13, 10244.
- [90] Guo, W.; Li, Q.; Liu, Y.; Li, C. *Sci. China Chem.* **2023**, DOI: 10.1007/s11426-023-1643-7.

(Lu, Y.)