

· 科技评述:2021 年诺贝尔奖评述(二) ·

## 不对称有机催化—历史视角下的 2021 诺贝尔化学奖

邓 力\*

西湖大学 理学院,杭州 310024

2021 年 10 月 6 日,瑞典皇家科学院宣布将本年度诺贝尔化学奖颁发给德国化学家本亚明·利斯特(Benjamin List)和美国化学家戴维·W·C·麦克米兰(David W. C. MacMillan),以表彰他们在不对称有机催化领域的重要贡献。这是自 2000 年以来该奖第五次颁发给催化合成研究领域,彰显了“催化改变合成,合成改变分子科学”这条从基础研究到技术变革创新途径的重要性。

不对称有机催化是近三十年来涌现的以手性有机小分子为催化剂的重要化学研究领域,它具有官能团兼容性好、对氧气和水不敏感、无金属污染等优点。更为重要的是,它能实现新的化学反应模式,与不对称金属催化和酶催化共同成为有机合成化学的最重要的策略之一,并在复杂天然产物全合成以及药物分子生产中得到日益广泛的应用。

不对称有机小分子催化的研究报道可追溯到 1912 年,在此后几十年的漫长萌芽阶段陆续报道了更多例子,其中零星出现了具有里程碑意义的高对映选择性反应案例<sup>[1]</sup>。例如,Hajos 等利用脯氨酸作为仿酶催化剂实现了分子内的不对称 Aldol 反应;Wynberg 报道了奎宁催化的不对称 Aldol 反应;Merck 公司 Dolling 等人实现了金鸡纳碱类季铵盐催化的不对称甲基化反应,但以上高对映选择性仅限于单个反应和有限底物。1990 年中后期,随着具有良好底物普适性的高选择性不对称有机催化反应例子不断涌现,不对称有机催化进入了探索阶段<sup>[1]</sup>。最为突出的是杨丹和史一安分别报道的手性酮促成的高选择性不对称烯烃环氧化反应,其中基于糖骨架手性酮催化的“史氏环氧化反应”更是展现了优异的底物普适性<sup>[2]</sup>。Serebryakov 等于 1998 年使用手性二苯基脯氨酸醇催化剂,通过烯胺催化模式实现了高对映选择性的分子间 Diels-Alder 反应<sup>[3]</sup>。同期发展的各种手性有机小分子催



邓力 西湖大学徐益明讲席教授、理学院执行院长,自 1998 年以来致力于不对称有机催化反应及机理研究,通过发展新型高效有机催化剂,建立广谱性的有机催化范式,开发新反应以发展化学合成新策略。2020 年获得美国化学会 Arthur C. Cope 学者奖。

化剂虽然在所报道反应中显示了相当广泛的底物范围,但在可适用的反应类型,其催化模式的局限性有待进一步的突破。

2000 年前后,在多种类型反应中具有广泛应用潜力的数个弱键及共价键不对称有机催化模式先后涌现。List 和 Barbas 在 2000 年报道了脯氨酸催化的高对映选择性的分子间 Aldol 反应,并提出了烯胺活化模式<sup>[4]</sup>。同年,MacMillan 在利用手性咪唑烷酮催化的不对称 Diels-Alder 反应的工作中提出了亚胺活化模式<sup>[5]</sup>。List 和 Barbas 在后续工作中展现了烯胺催化模式可以促成羰基化合物与不同亲电底物间的高效不对称反应。MacMillan 也展示了亚胺活化模式可以促成烯醛化合物与不同亲核底物间的高效不对称反应。烯胺与亚胺活化模式都隶属于共价键不对称有机催化的范畴,Barbas、List 和 MacMillan 在该催化模式的发展中起了毋庸置疑的引领作用,后面二位化学家也因此获得 2021 年诺贝尔化学奖。

对于不对称有机催化领域产生最广泛且深远影响的弱键催化模式在 1997—2000 年期间出现。其一是相转移催化模式,由 Corey 和 Lygo 等发展的金鸡纳碱类季铵盐以及由 Maruoka 等发展的手性二联萘骨架季铵盐作为相转移催化剂成功地应用在多种类型的不对称反应<sup>[6]</sup>。其二是利用酸活化亲电底物的酸催化模式。Jacobsen 于 1998 年开创性地利用手性硫脲类催化剂的氢键活化作用,实现了高对

收稿日期:2021-11-08;修回日期:2021-11-09

\* 通信作者,Email: deng\_lab@westlake.edu.cn

映选择性的 Strecker 反应以及后续的 Mannich 反应,从而展示了手性酸在不对称催化中的巨大应用潜力<sup>[7]</sup>。其三是利用碱活化亲核底物的碱催化模式。虽然 Inoue 和 Corey 分别尝试不同的有机碱催化反应,但仅在有限底物上实现了高对映选择性。邓力等在 2000 年报道的金鸡纳碱衍生物催化内消旋酸酐的醇解反应中实现了具有广泛底物范围的高选择性不对称碱催化,并进而展示了金鸡纳碱衍生物还可以催化高选择性不对称氰化和共轭加成反应<sup>[8]</sup>。这些工作激发了碱催化模式的快速发展,使其成为不对称有机催化领域最为广泛应用的催化模式之一。以上所述,在 1997—2002 年期间涌现的一系列广谱性不对称有机催化模式标志着该领域进入了关键的形成阶段。

2003—2005 年,不对称有机催化领域进入又一关键发展阶段。高效且广谱的新一代催化剂不断被开发出来,从而大大拓宽了有机催化在合成化学中的应用范围。Takemoto 于 2003 年报道了手性硫脲-胺类酸碱双功能催化剂,并成功用于丙二酸酯对硝基烯烃的不对称共轭加成反应<sup>[9]</sup>。邓力在 2004 年报道了对该反应更为高效的金鸡纳碱衍生的苯酚-胺类酸碱双功能催化剂,并在一系列后续工作中使用该双功能催化剂高效促进多类反应,展示了其广阔的应用前景<sup>[9]</sup>。更为重要的是,这些工作引领了一系列酸碱双功能催化剂的开发。其中,

陈应春,Soós 和 Cannon 在 2005 年分别报道的金鸡纳碱衍生手性硫脲-胺成为又一个得到广泛应用的酸碱双功能催化剂<sup>[1]</sup>。与此同时,基于特定催化模式而设计开发的高效而广谱性催化剂也在涌现,例如 Akiyama-Terada 联萘骨架手性磷酸催化剂和 Jørgensen-Hayashi 手性二芳基脯氨酸硅醚催化剂<sup>[10]</sup>。世界各地的众多课题组创造性地应用这些新一代强大的有机催化剂,发展了数不胜数的高选择性不对称反应以及不对称串联反应,以解决学术界和工业界在有机合成中的各种挑战。不对称有机催化因此迅速壮大,成为一个具有广泛重要意义的有机合成化学分支。

经历了萌芽、探索、形成和迅猛壮大四个阶段的发展,不对称有机催化成为一个年轻而重要的化学分支。这是美、中、日、德等多国化学家共同努力的结果,其中海内外华人化学家在每一个阶段都做出了关键且原创的引领工作。例如,20 世纪 90 年代中发展的手性酮催化环氧化反应依然是最重要的不对称有机催化反应之一<sup>[2]</sup>;2000 年发展的金鸡纳碱催化剂对于后续碱催化模式的广泛应用起到了关键引领作用<sup>[8]</sup>;2003 年报道的脯氨酸酰胺催化剂对于拓展共价键有机催化领域具有重大意义<sup>[4]</sup>;2004 年报道的金鸡纳碱为骨架的酸碱双功能催化剂是弱键催化进入协同催化阶段的标志性工作之一<sup>[9]</sup>。在过去十五年间,中国化学家对有机催化的迅猛壮大更



图 1 有机不对称催化发展历程以及主要广谱性催化模式

是做出了全方位的贡献,使得我国在催化剂及反应的开发、催化机理和理论研究、复杂天然产物合成和工业化制备等多方面达到和保持了有机催化领域的最前沿地位。

不对称有机催化为新反应的开发提供了广阔的未来发展空间。在可预见的将来,新有机催化剂和新反应将依然会层出不穷,使其成为功能分子开发和制备的基本工具。然而,进一步提高催化剂活性和效率依然是该领域的核心挑战,也是解决有机催化在工业应用尚待拓展问题的关键所在。有机小分子催化剂与具有极高的活性和效率的酶共享多种催化模式,我们可以期望在深刻理解酶催化机制的基础上,以仿生策略为指导,通过各种研究手段的交叉来开发新一代高效有机催化剂。高效有机催化剂的成功开发不仅将极大地推动有机合成学科的发展,也可催生制药、材料及绿色化工等产业的颠覆性技术的涌现。

### 参 考 文 献

- [1] Mikami K, Lautens M. *New frontiers in asymmetric catalysis*. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc. 2007.
- [2] Tu Y, Wang ZX, Shi Y. An efficient asymmetric epoxidation method for trans-olefins mediated by a fructose-derived ketone. *Journal of the American Chemical Society*, 1996, 118: 9806—9807.
- [3] Serebryakov EP, Nigmatov AG, Shcherbakov MA, et al. The effects of the nature of catalyst and of the solvent on the stereoselectivity in amine-catalyzed asymmetric synthesis of substituted cyclohexa-1, 3-dienes from prenal and monoesters of ylidenemalononic acids. *Russian Chemical Bulletin*, 1998, 47(1): 82—90.
- [4] Mukherjee S, Yang JW, Hoffmann S, et al. Asymmetric enamine catalysis. *Chemical Reviews*, 2007, 107: 5471—5569.
- [5] Ahrendt KA, Borths CJ, MacMillan DWC. New strategies for organic catalysis: the first highly enantioselective organocatalytic Diels Alder reaction. *Journal of the American Chemical Society*, 2000, 122: 4243—4244.
- [6] Ooi T, Maruoka K. Recent advances in asymmetric phase-transfer catalysis. *Angewandte Chemie (International Ed in English)*, 2007, 46(23): 4222—4266.
- [7] Sigman MS, Jacobsen EN. Schiff base catalysts for the asymmetric Strecker reaction identified and optimized from parallel synthetic libraries. *Journal of the American Chemical Society*, 1998, 120: 4901—4902.
- [8] Chen Y, Tian SK, Deng L. A highly enantioselective catalytic desymmetrization of cyclic anhydrides with modified cinchona alkaloids. *Journal of the American Chemical Society*, 2000, 122: 9542—9543.
- [9] Doyle AG, Jacobsen EN. Small-molecule H-bond donors in asymmetric catalysis. *Chemical Reviews*, 2007, 107(12): 5713—5743.
- [10] Dondoni A, Massi A. Asymmetric organocatalysis: from infancy to adolescence. *Angewandte Chemie (International Ed in English)*, 2008, 47(25): 4638—4660.

## Asymmetric Organocatalysis—A Historical Perspective to Nobel Prize in Chemistry 2021

Deng Li\*

*School of Science, Westlake University, Hangzhou 310024*

(责任编辑 张强)

\* Corresponding Author, Email: deng\_lab@westlake.edu.cn