



手性晶体在绝对不对称 合成中的应用

报 告 人 :	周鑫杰
指导老师 :	陆平 教授
时 间 :	2025.11.21



1

背景介绍

2

手性晶体作反应试剂

3

手性晶体作手性催化剂或手性引发剂

4

总结与展望

01

PART TWO

背景介绍



復旦大學
Fudan University



1. 自然界手性起源

2. 绝对不对称合成

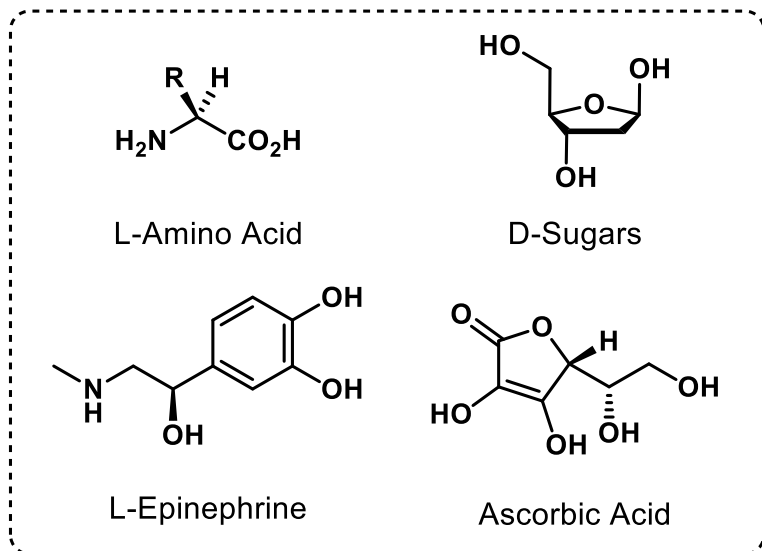
3. 晶体手性

4. 晶体手性保留



背景介绍 — 自然界手性起源

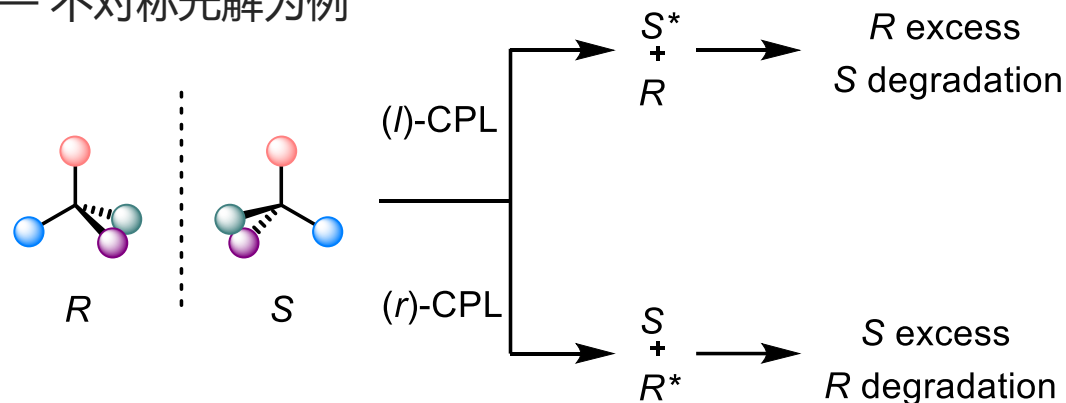
自然界的手性



自然界广泛存在手性分子
手性现象对生命有重要作用

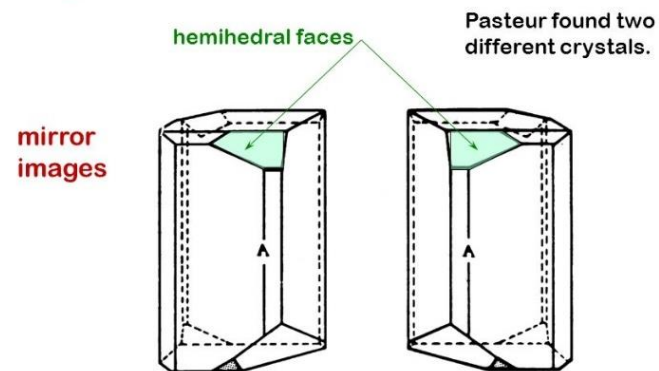
手性起源假说

□ 偏振光 — 不对称光解为例



□ 结晶诱导自发拆分 — 巴斯德实验

Crystals of Sodium Ammonium Tartrate



□ **绝对不对称合成** — 从化学反应的角度解释自然界手性的产生



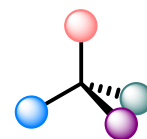
背景介绍 — 绝对不对称合成

绝对不对称合成



No chiral compound:
achiral substrate, reagent, catalyst

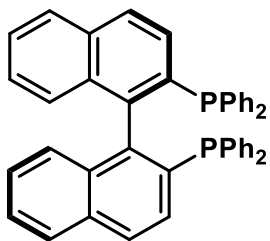
*Absolute asymmetric
synthesis*



Enantioenriched
chiral product

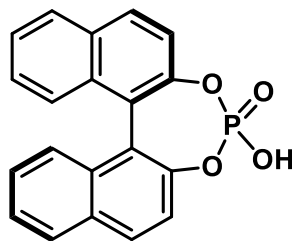
- ✓ 无手性催化剂
- ✓ 无手性底物
- ✓ 手性产物
- ✓ 手性的“**从无到有**”

不对称合成



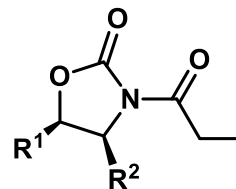
(R)-BINAP

手性配体



(R)-CPA

手性催化剂



Oxazolidinone chiral auxiliary

手性试剂

- ✓ 外源手性分子诱导
- ✓ 手性配体
- ✓ 手性催化剂
- ✓ 手性试剂
- ✓ 手性在“**分子间的传递**”



背景介绍 — 绝对不对称合成

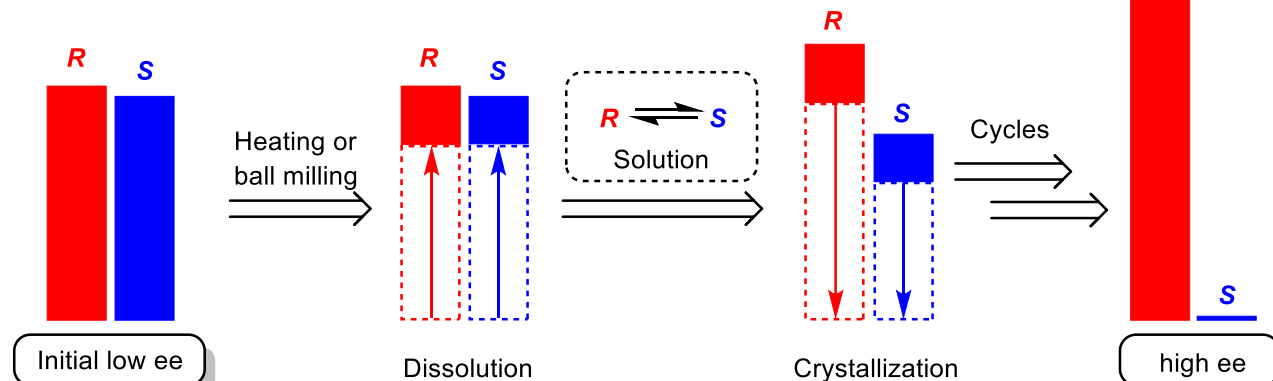
对映选择性放大

- 结晶诱导的对映选择性放大
 - ✓ 磨损增强
 - ✓ 温度循环

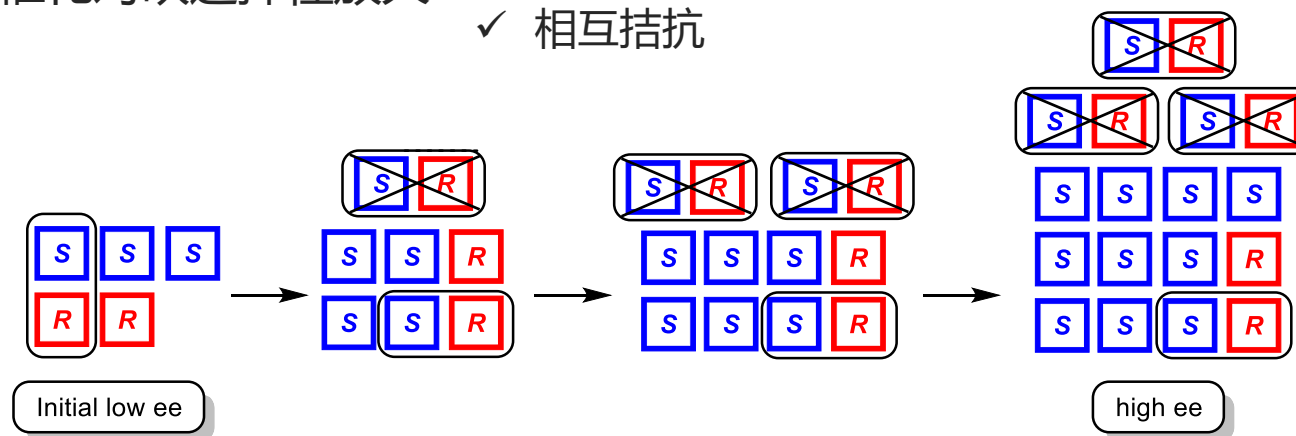
手性引发因素

- ✓ 统计学波动
- ✓ 偏振光
- ✓ **晶体手性**

起始诱导
ee值较低
手性放大策略



- 自催化对映选择性放大
 - ✓ 对映体自我复制
 - ✓ 相互拮抗



D. G. Blackmond, *Chem. Rev.* **2020**, 120, 4831–4847.

E. Vlieg and F. P. J. T. Rutjes et al., *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 6723–6732.



背景介绍 — 晶体手性

手性无机晶体

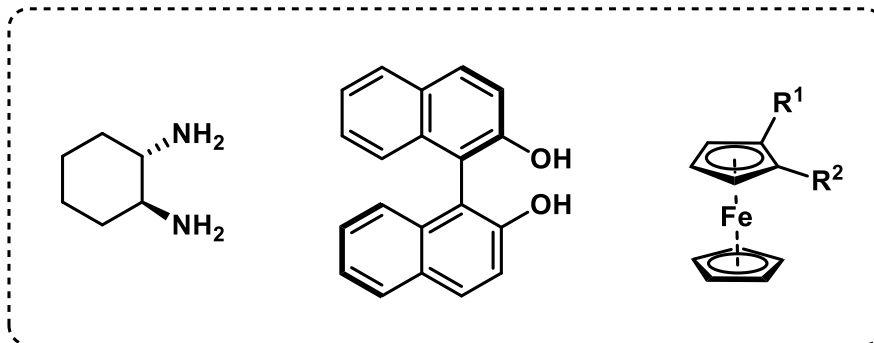


HgS 晶体



石英晶体

分子手性

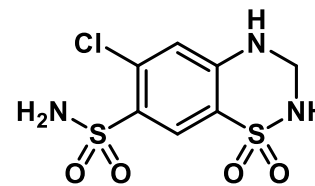


中心手性

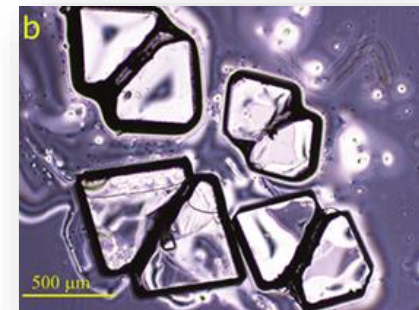
轴手性

面手性

手性有机晶体



氢氯噻嗪



- ✓ **晶体手性来源**: 分子手性或非对称堆积导致的对称性破缺
- ✓ **晶体手性的描述**: Sohncke空间群
- ✓ **有机化合物常见晶体手性空间群**: $P2_12_12_1$ or $P2_1$

R.M. Hazen and D. S. Sholl, *Nat. Mater.* **2003**, 2, 367–374.

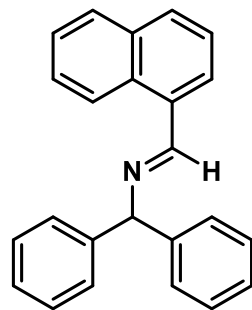
G. H. Fecher et al. *Materials* **2022**, 15, 5812–5843.



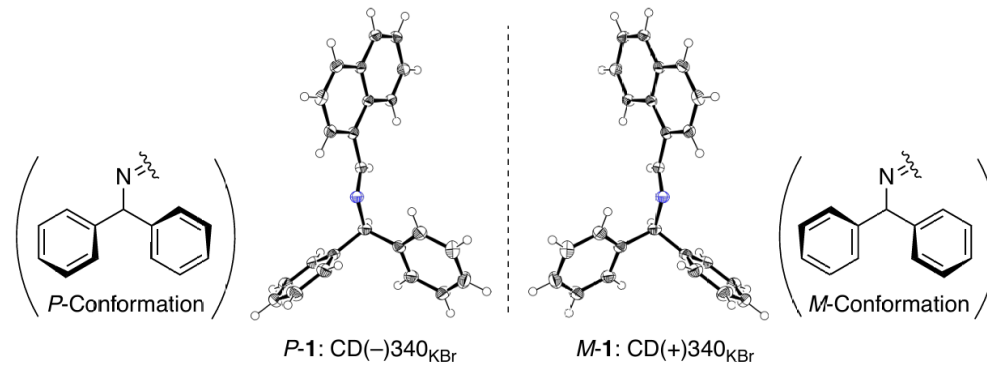
手性有机晶体类型



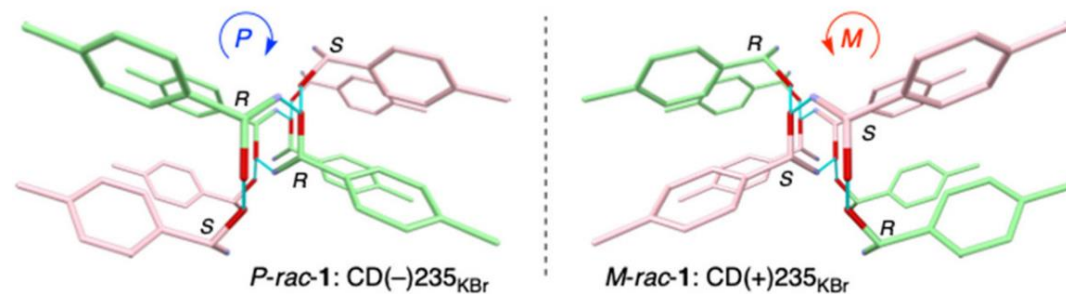
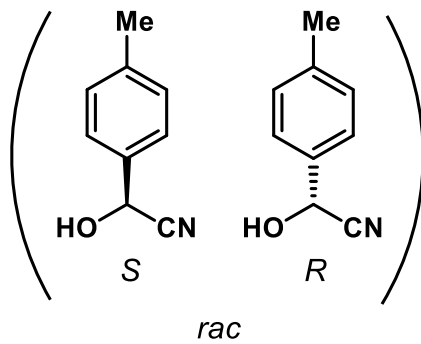
非手性化合物手性晶体



achiral



外消旋化合物手性晶体





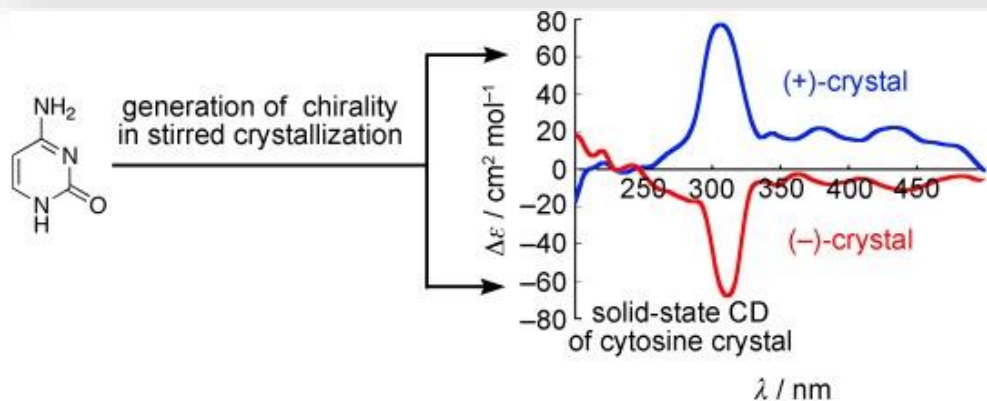
背景介绍 — 晶体手性

X 射线单晶衍射



- ✓ 晶体绝对构型
- ✓ 晶体空间群

固态圆二色性光谱



- ✓ 手性晶体对左、右圆偏振光的吸收差异
- ✓ 类比旋光仪

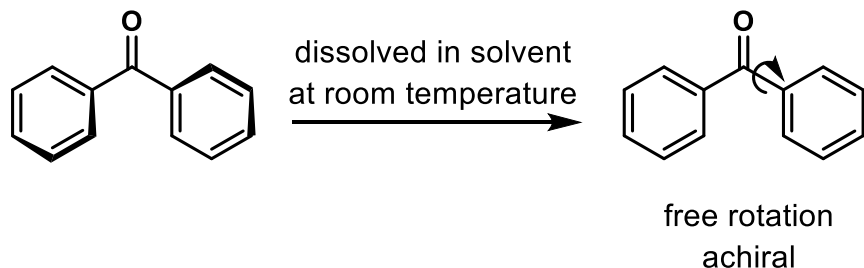
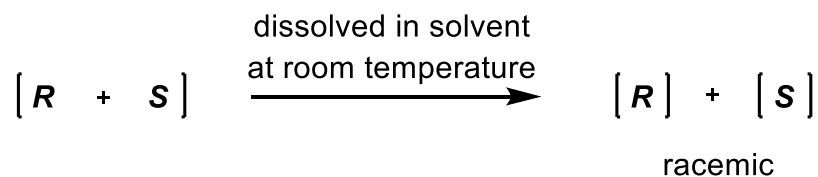


背景介绍 — 晶体手性保留

快速消旋化

Chiral Crystal

Racemic or Achiral



- ✓ 外消旋化合物手性晶体: $R:S = 1:1$
- ✓ 非手性化合物手性晶体: 固定的手性构象快速翻转

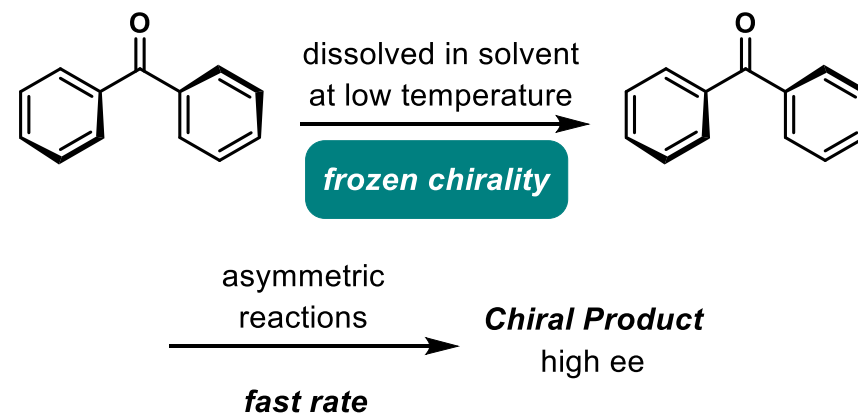
晶体手性保留策略

☐ 非均相/固相反应

Gas Reactant $\xrightarrow{\text{Chiral Product Deposition}}$

**Chiral Crystals
Reactant**

☐ 低温反应



02

PART TWO

手性晶体作反应试剂



復旦大學
Fudan University



手性晶体作反应试剂



1. 固相反应

2. 低温反应



手性晶体作反应试剂



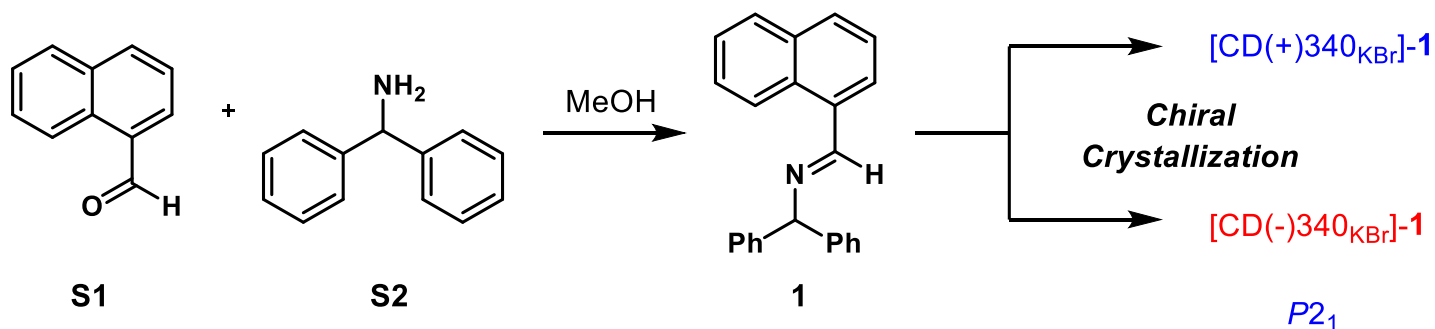
1. 固相反应

2. 低温反应

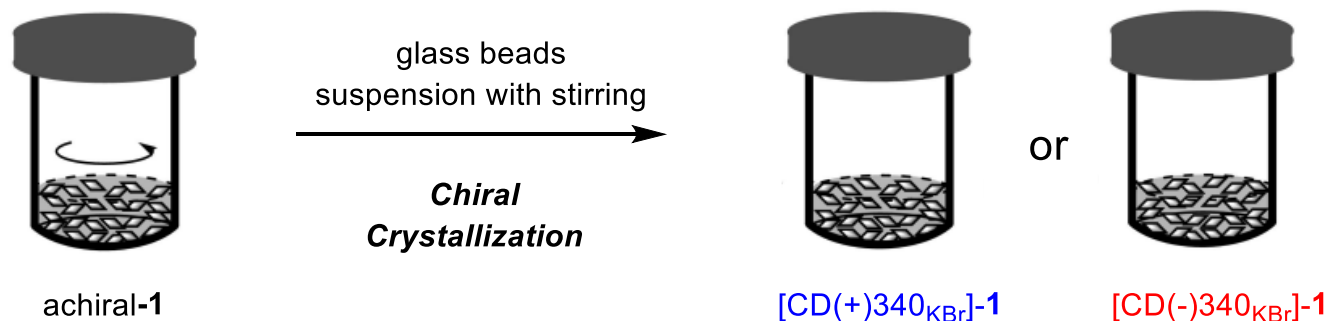


固相反应 — 固-气 Strecker反应

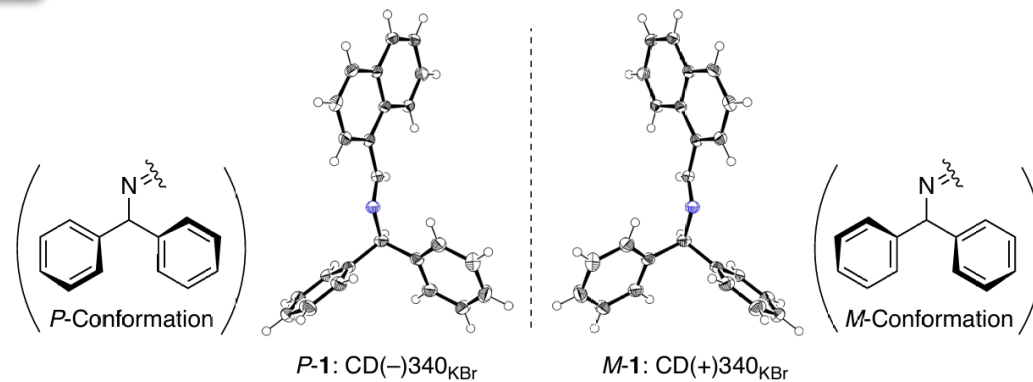
手性晶体制备



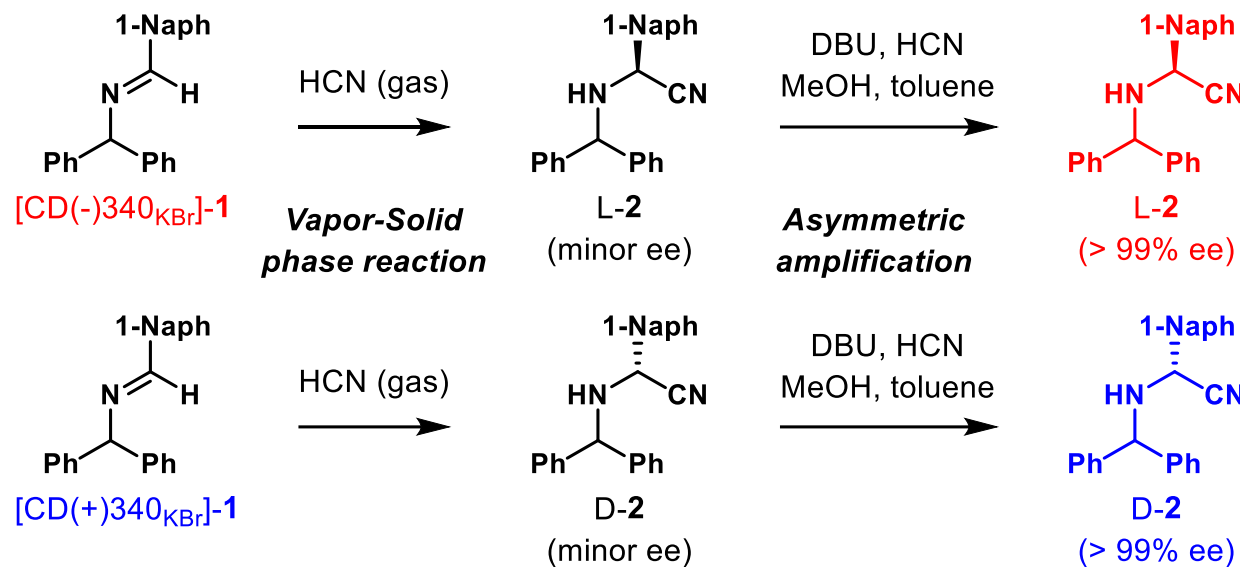
手性晶体制备示意图



手性晶体结构



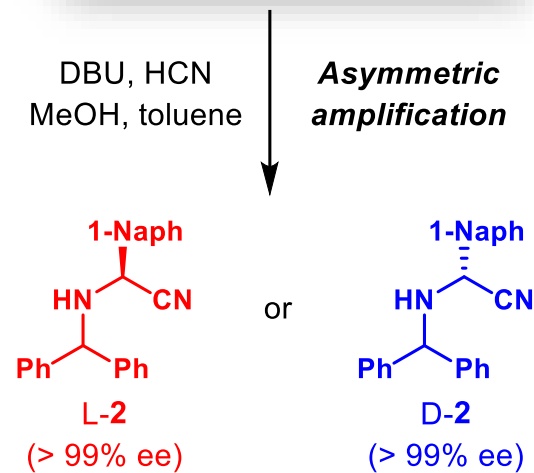
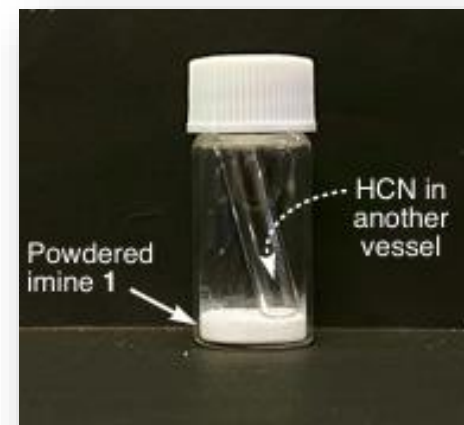
固相反应 — 固-气 Strecker反应



Entry	Imine 1	yield	ee/% (config.) of 2
1	[CD(-)340 _{KBr}]-1	18%	7% (L)
2	[CD(+)-340 _{KBr}]-1	23%	7% (D)
3	[CD(-)340 _{KBr}]-1	34%	2% (L)
4	[CD(-)340 _{KBr}]-1	67%	>99% (L)
5	[CD(+)-340 _{KBr}]-1	60%	>99% (D)
6	[CD(-)340 _{KBr}]-1	53%	>99% (L)
7	[CD(+)-340 _{KBr}]-1	56%	>99% (D)

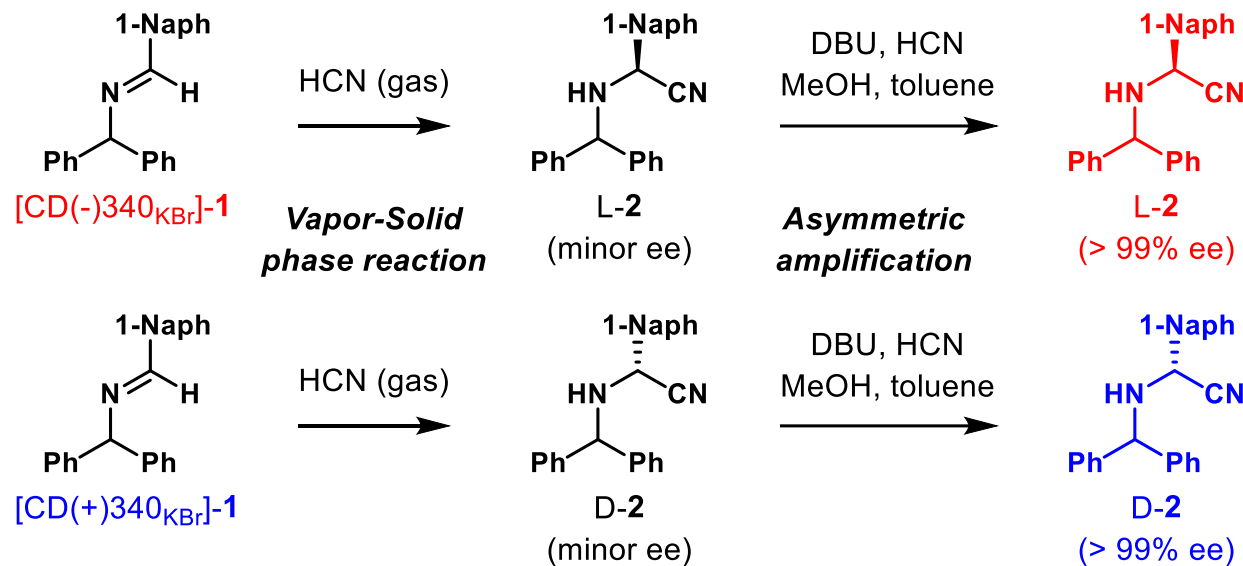
Asymmetric amplification

反应装置示意图





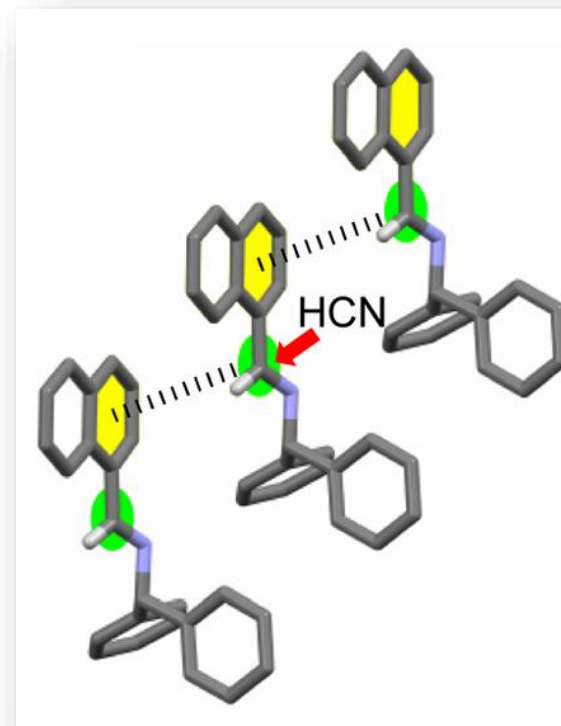
固相反应 — 固-气 Strecker反应



Entry	Imine 1	yield	ee/% (config.) of 2
1	[CD(-)340 _{KBr}]-1	18%	7% (L)
2	[CD(+340 _{KBr})-1	23%	7% (D)
3	[CD(-)340 _{KBr}]-1	34%	2% (L)
<hr/>			
4	[CD(-)340 _{KBr}]-1	67%	>99% (L)
5	[CD(+340 _{KBr})-1	60%	>99% (D)
6	[CD(-)340 _{KBr}]-1	53%	>99% (L)
7	[CD(+340 _{KBr})-1	56%	>99% (D)

Asymmetric amplification

晶体手性对产物手性的控制



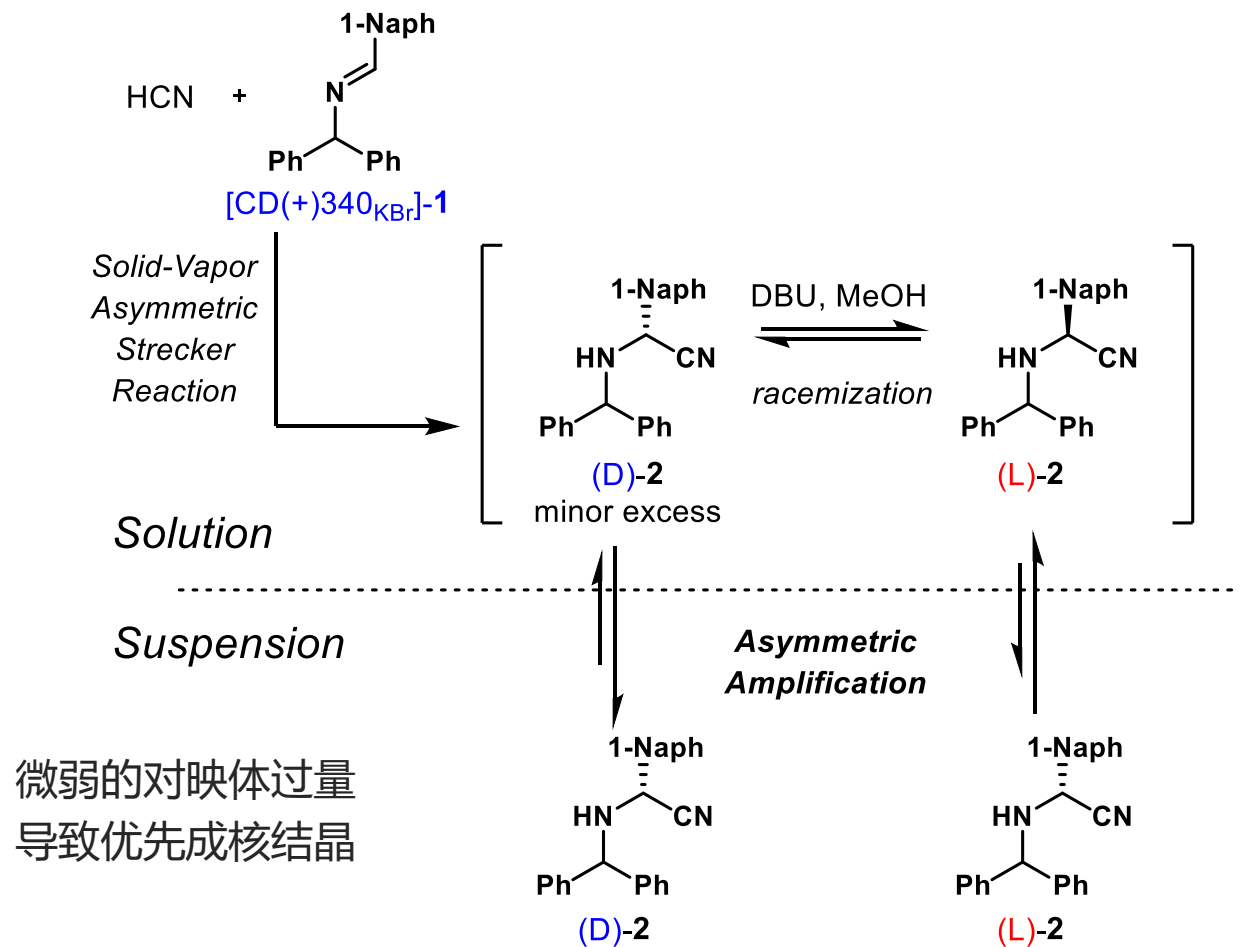
晶体中HCN分子
立体选择性进攻

[CD(+340_{KBr})-1

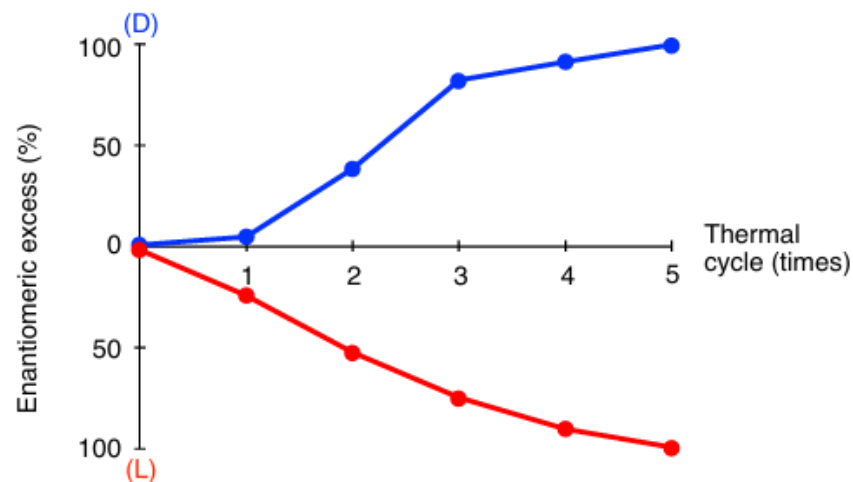


固相反应 — 固-气 Strecker反应

结晶诱导的对映选择性放大



温度循环强化手性放大

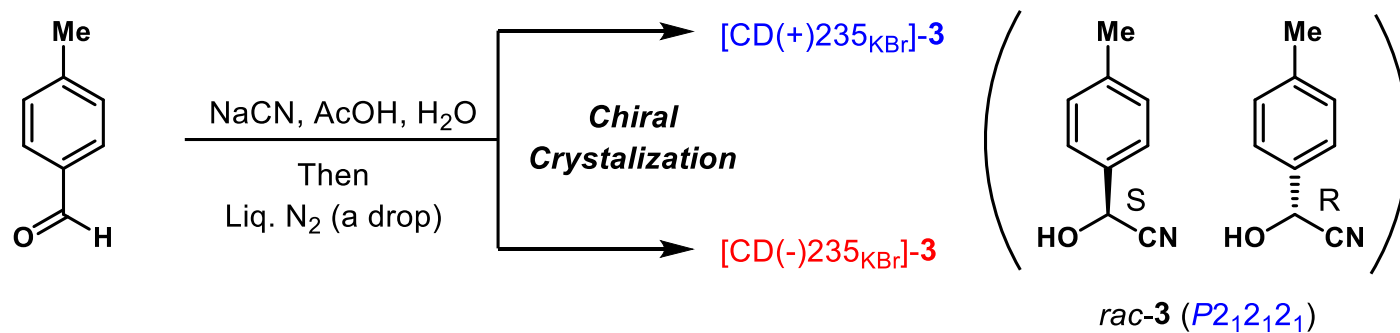


经历5轮温度循环，得到几乎对映纯的产物



固相反应 — 固-固 Strecker反应

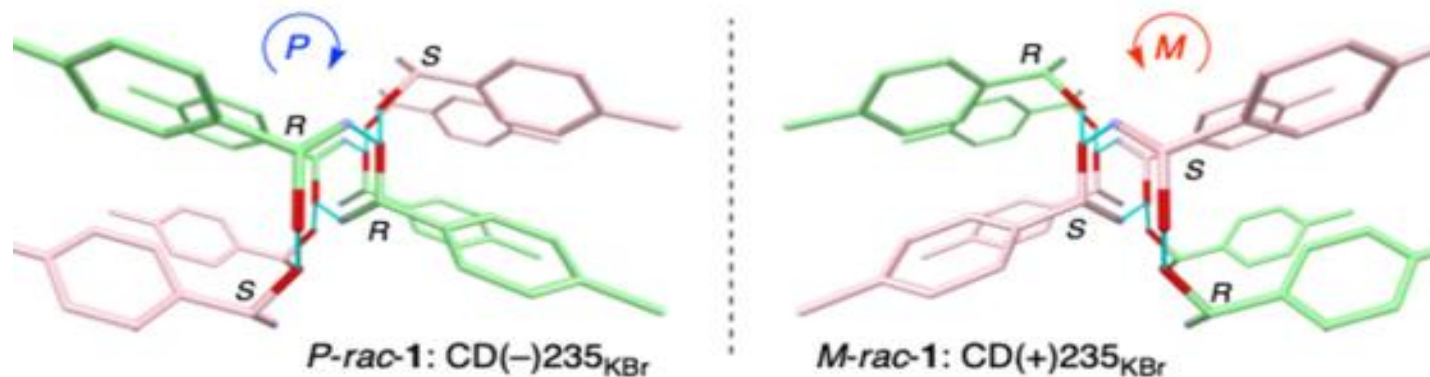
手性晶体制备



手性晶体制备示意图

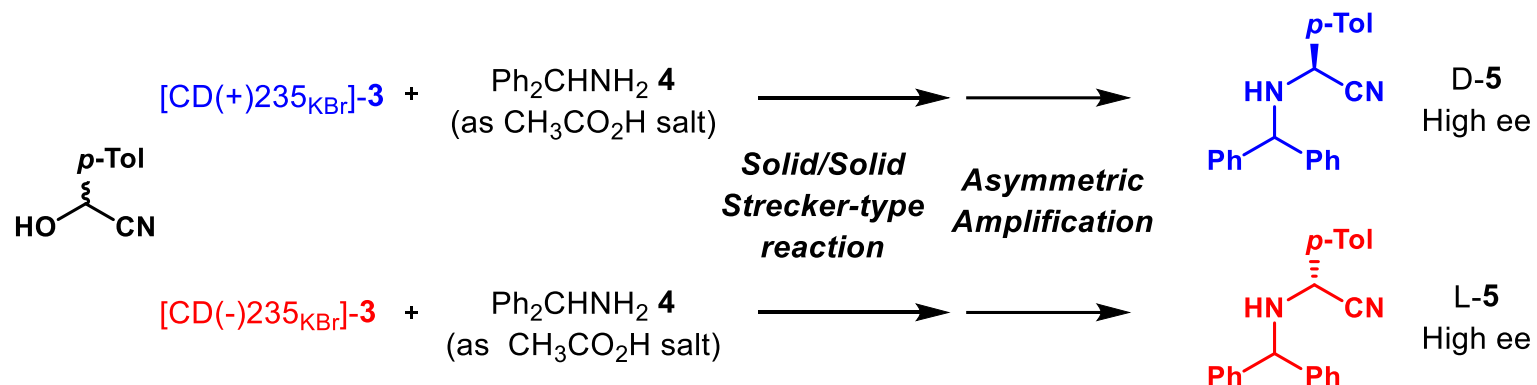


手性晶体结构





固相反应 — 固-固 Strecker反应



Entry	rac-1	Solid/solid reaction		Aminonitrile 3	
		T/ °C	Time/ day	Yield/ %	ee/ % (config)
1	$[CD(-)-235_{KBr}]-3$	r.t.	20 d	49%	> 99% (D)
2	$[CD(+)-235_{KBr}]-3$	r.t.	20 d	53%	92% (L)
3	$[CD(-)-235_{KBr}]-3$	r.t.	20 d	55%	99% (D)
4	$[CD(+)-235_{KBr}]-3$	r.t.	20 d	65%	91% (L)
5	$[CD(-)-235_{KBr}]-3$	35 °C	4 d	44%	97% (D)
6	$[CD(-)-235_{KBr}]-3$	40 °C	2 d	60%	99% (D)
7	$[CD(+)-235_{KBr}]-3$	35 °C	4 d	52%	97% (L)
8	$[CD(+)-235_{KBr}]-3$	40 °C	2 d	58%	92% (L)



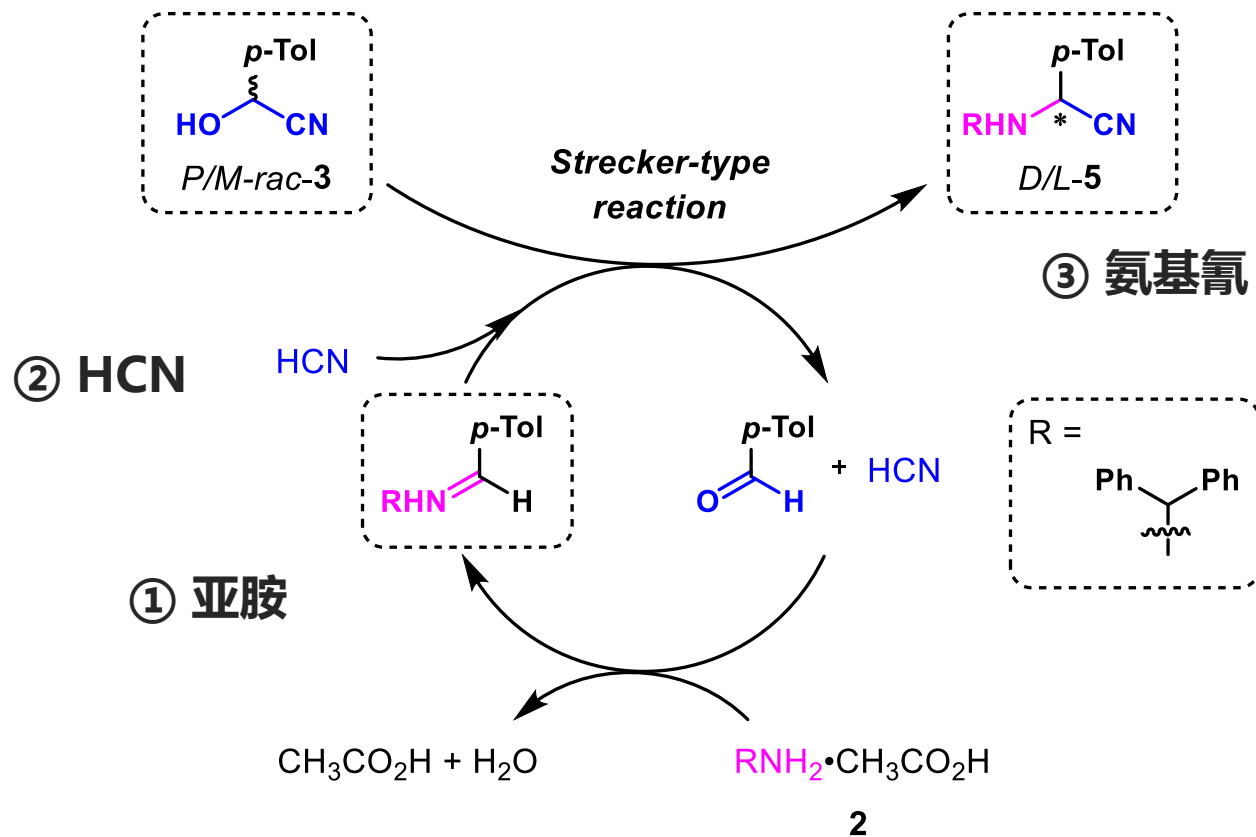
反应装置示意图





固相反应 — 固-固 Strecker反应

反应机理与对映选择性诱导



亚胺

手性晶体对亚胺的吸附
暴露前手性面被进攻的
概率存在差异



HCN

手性晶体吸附HCN
使其处于手性环境
而发生亲核进攻



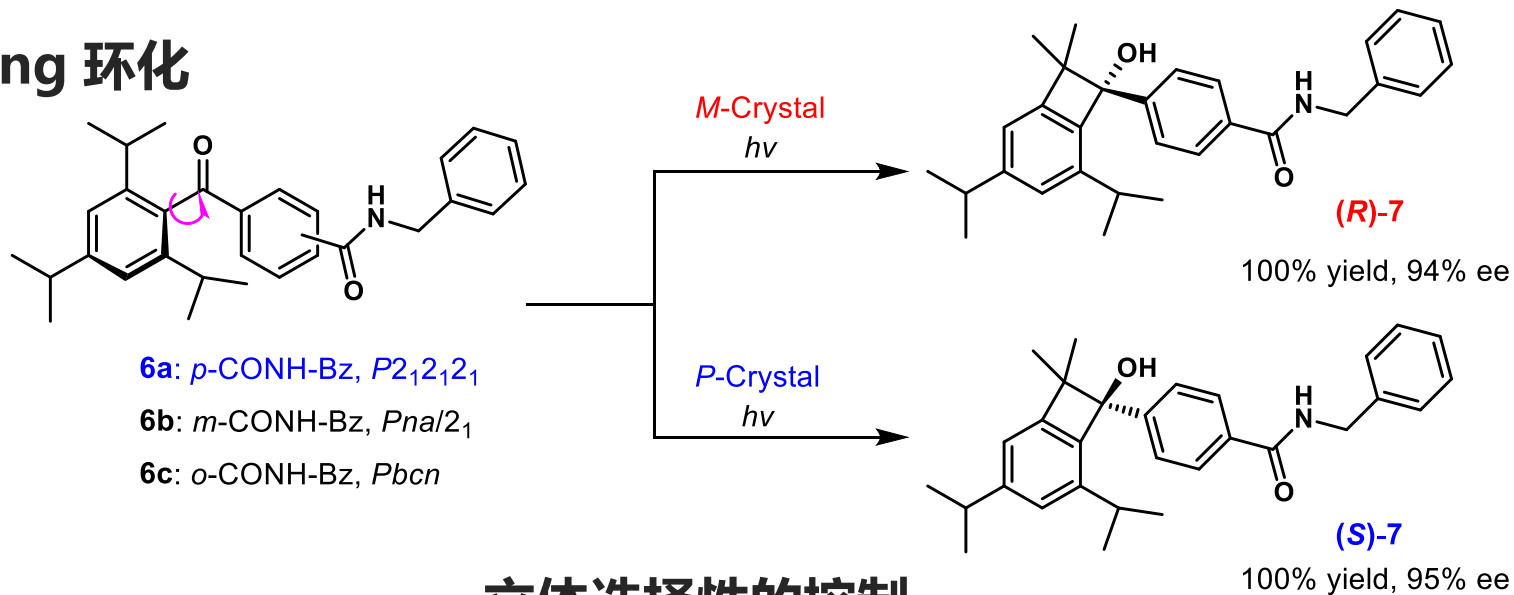
氨基氰

手性晶体对产物
氨基氰的手性识别
与选择性吸附

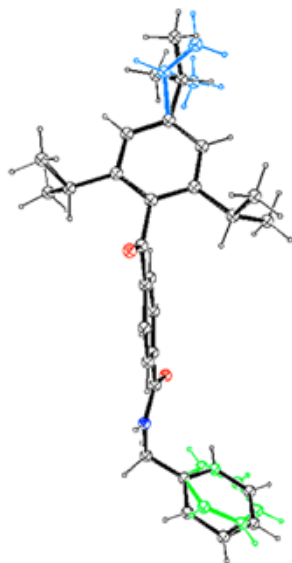


固相反应 — 固相光反应

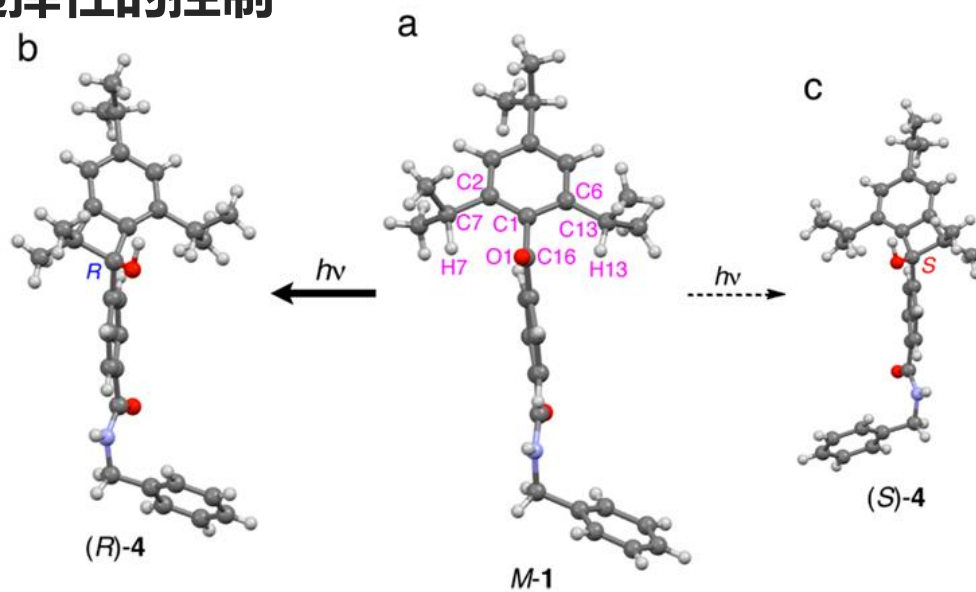
Norrish-Yang 环化



手性晶体结构



立体选择性的控制



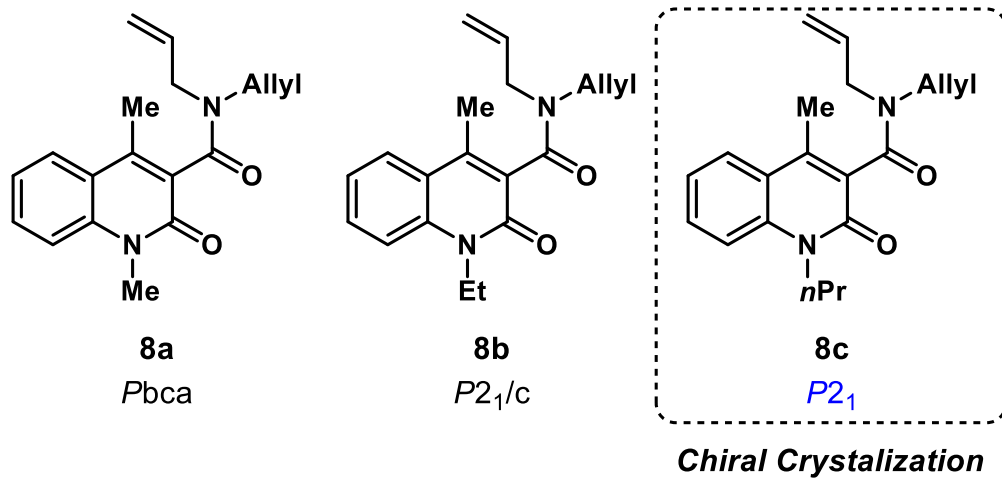
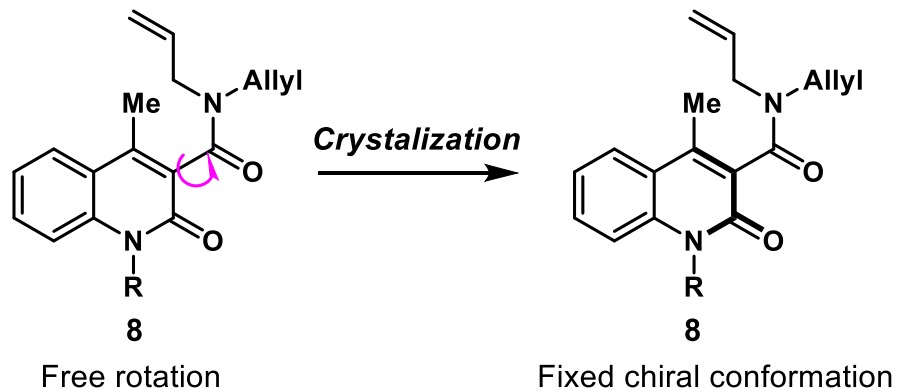
选择性攫取空间位置较近的氢原子

- ✓ O1...H7 距离 (2.65 Å)
- ✓ O1...H13 距离 (2.99 Å)

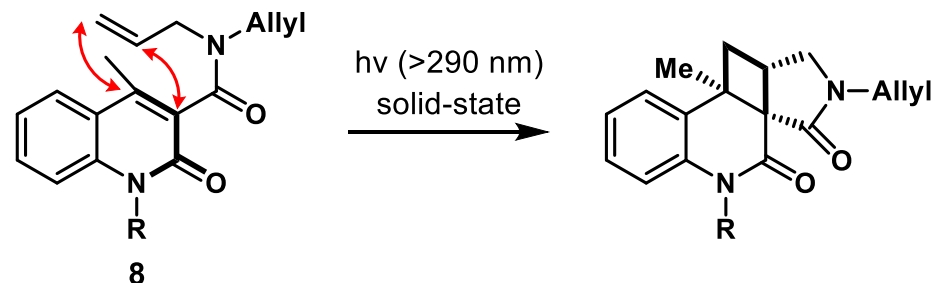


固相反应 — 固相光反应

制备手性晶体



光致分子内[2+2]环加成



Entry	amide 1	T/ °C	conv	yield	ee
1	8a	15 °C	99%	74%	0%
2	8a	40 °C	43%	86%	0%
3	8b	15 °C	95%	62%	0%
4	8b	40 °C	38%	76%	0%
5	8c	15 °C	35%	56%	90%
6	8c	15 °C	59%	43%	88%
7	8c	40 °C	48%	92%	96%
8	8c	40 °C	67%	92%	95%



手性晶体作反应试剂



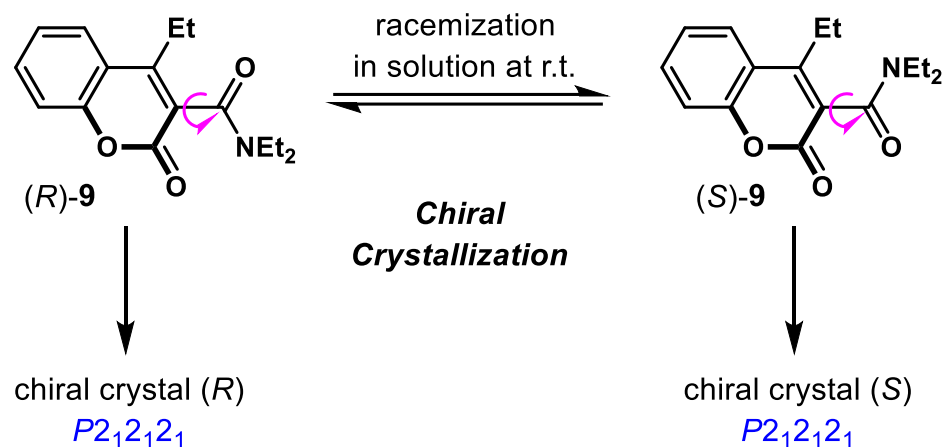
1. 固相反应

2. 低温反应

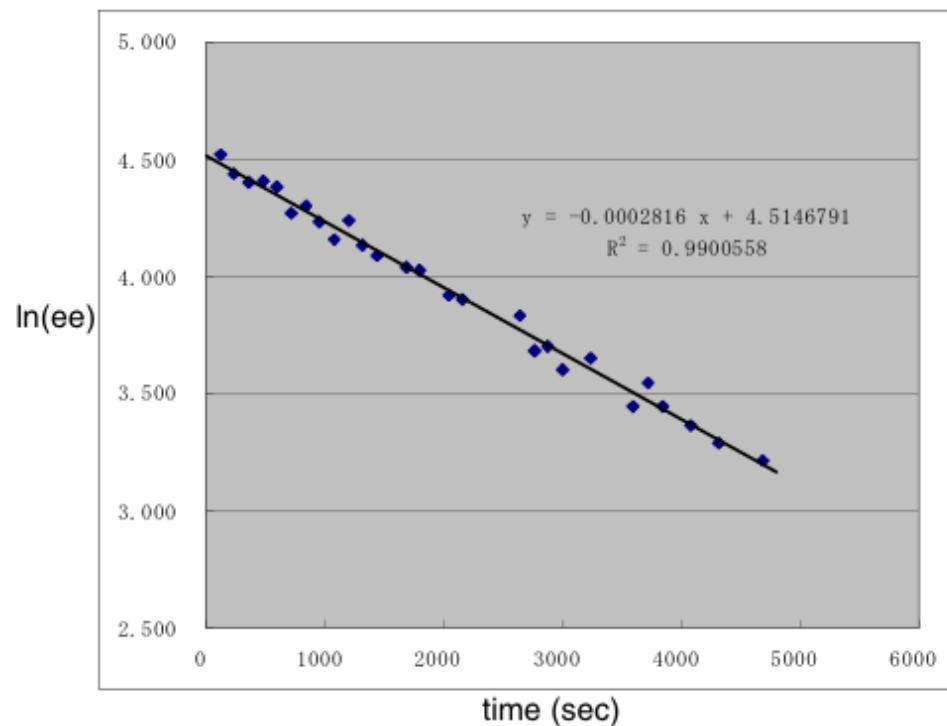


低温反应 — 光致分子间[2+2]环加成

手性晶体



半衰期研究



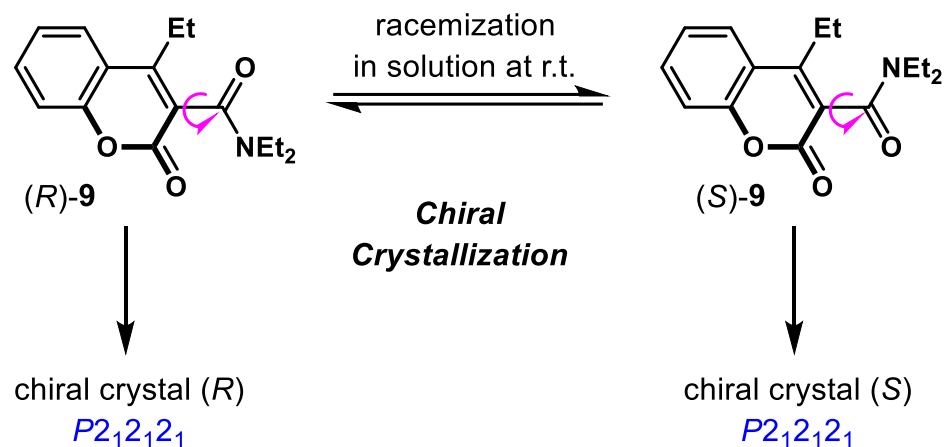
$$\ln(ee) = k_{rac}t$$

$$t_{1/2} = \ln 2 / 2k_{rac}$$

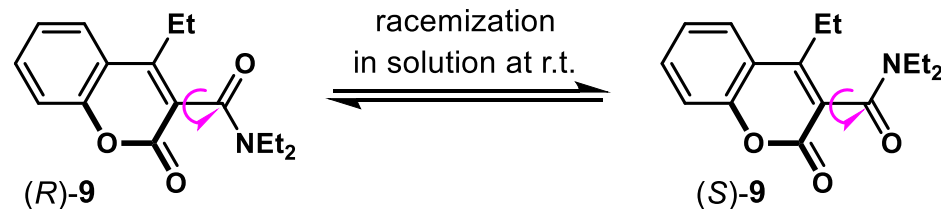


低温反应 — 光致分子间[2+2]环加成

手性晶体



半衰期研究

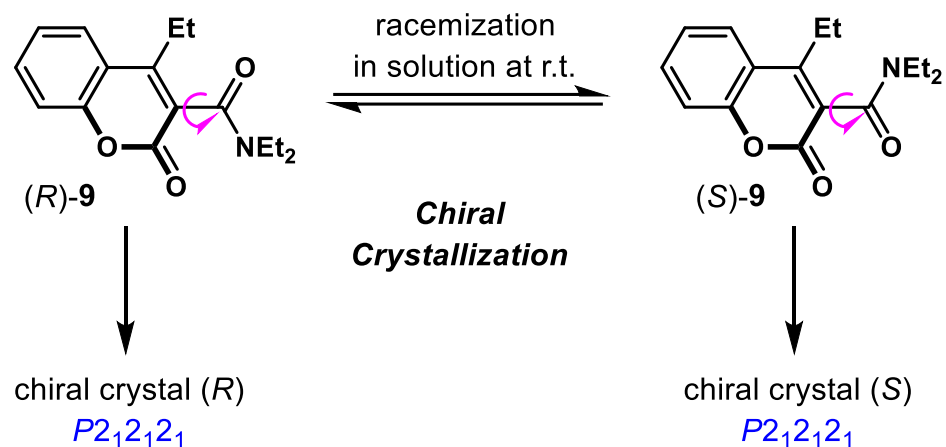


Entry	Solvent	T/ °C	t _{1/2} / min	K×10 ⁻⁴ / S ⁻¹
1	THF	-5 °C	82.0	0.704
2		0 °C	30.5	1.89
3		5 °C	11.9	4.85
4	MeOH	15 °C	84.8	0.681
5		20 °C	41.0	1.41
6		25 °C	20.2	2.86
7	DMF	15 °C	92.7	0.623
8		20 °C	45.5	1.27
9		25 °C	23.6	2.44

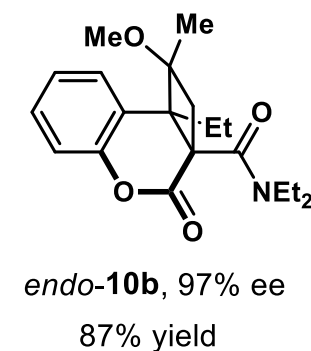
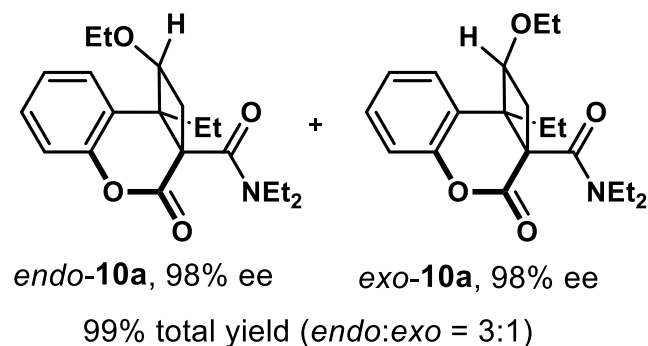
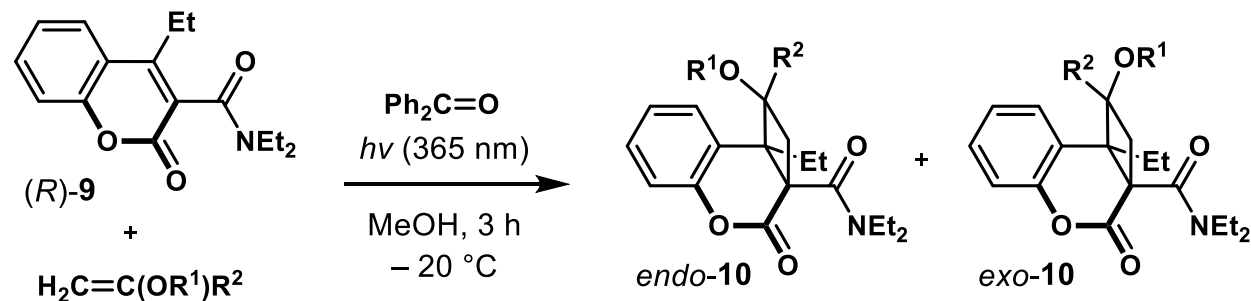


低温反应 — 光致分子间[2+2]环加成

手性晶体



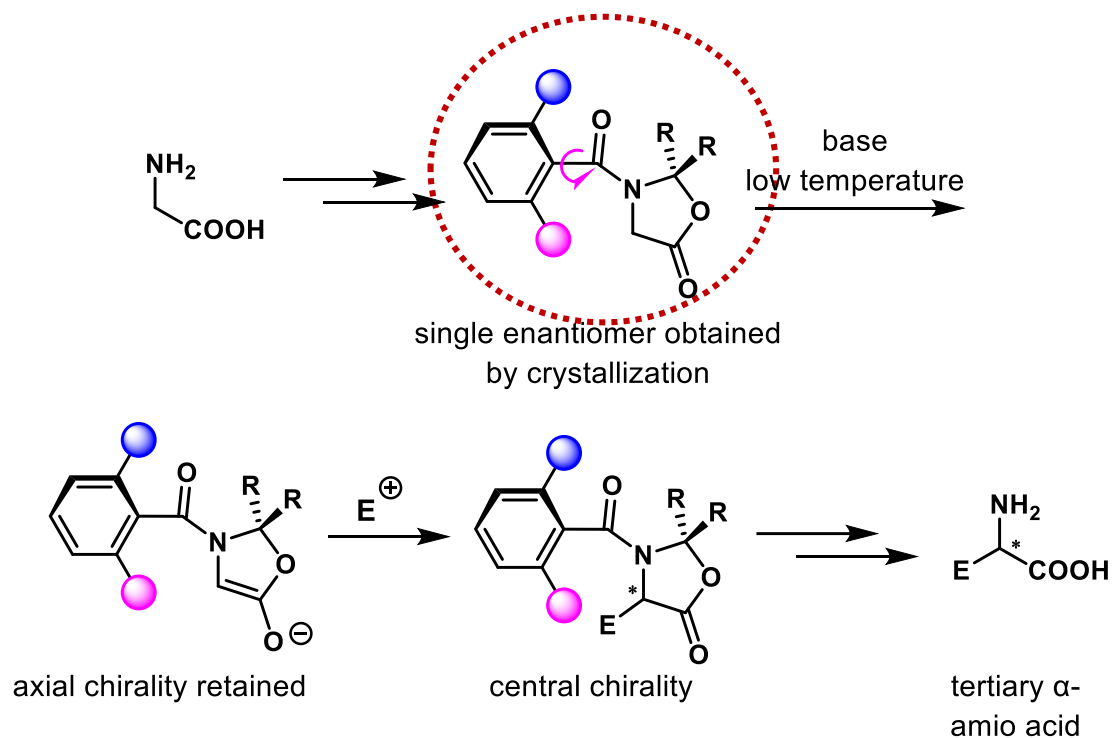
底物范围





低温反应 — 非天然氨基酸的合成

非天然氨基酸的绝对不对称合成设计

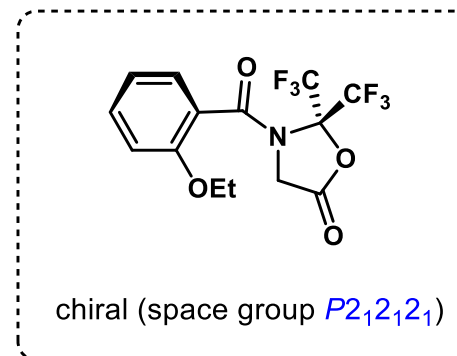
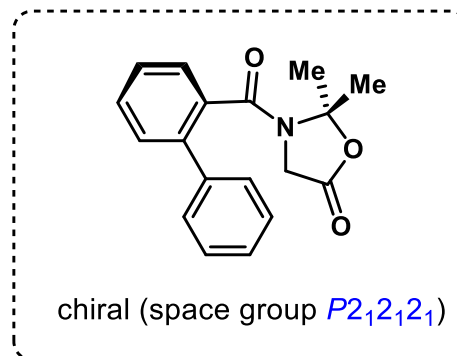


- ✓ 两组双峰对应酸性质子
- ✓ 两组单峰对应甲基
- ✓ 低温下裂分，处在手性环境

V. Alezra et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 4981–4984.

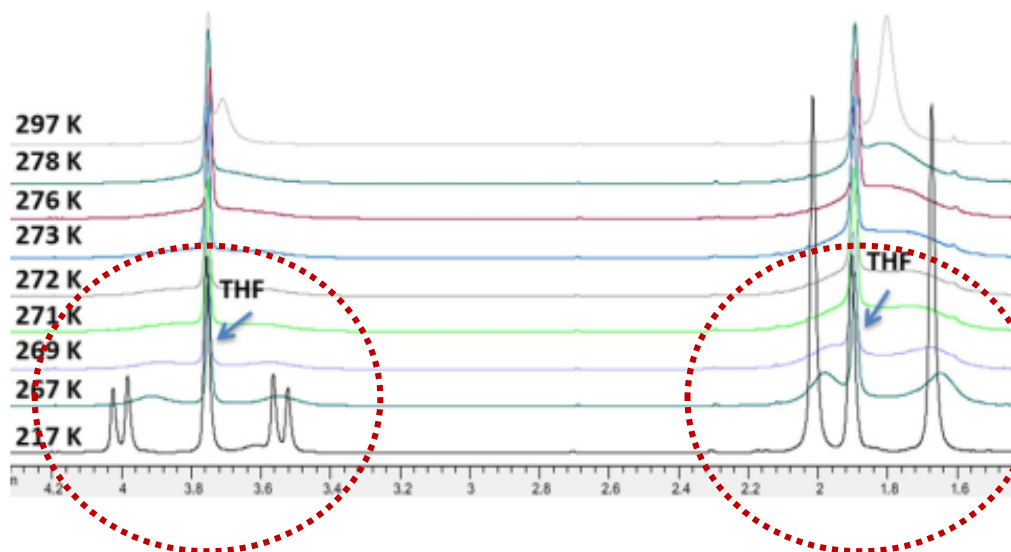
V. Alezra et al. *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 5787–5798.

手性晶体



degradation

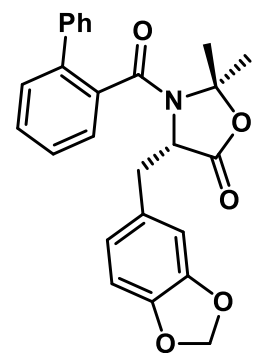
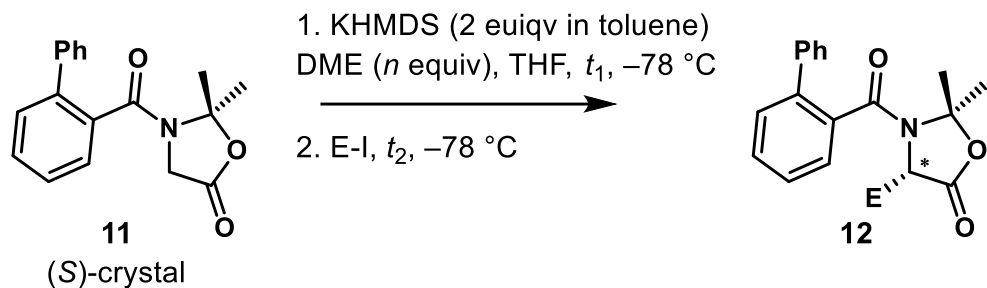
变温核磁



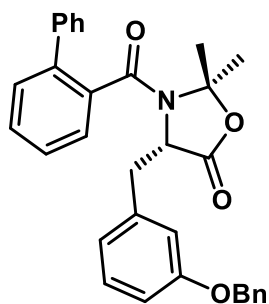


低温反应 — 非天然氨基酸的合成

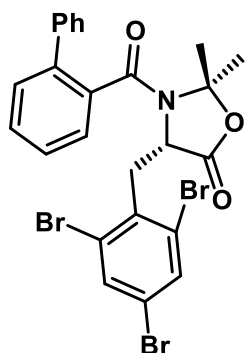
底物范围



12a
57% yield, 87% ee

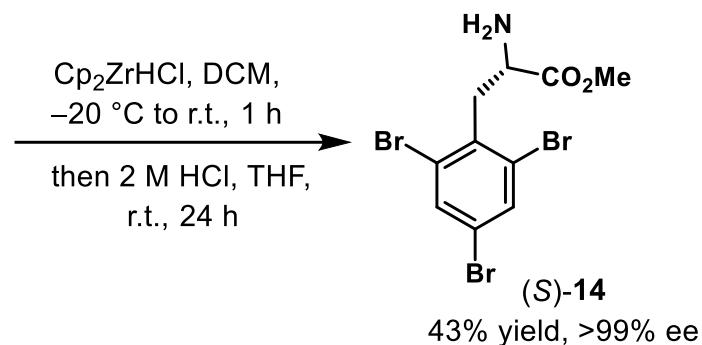
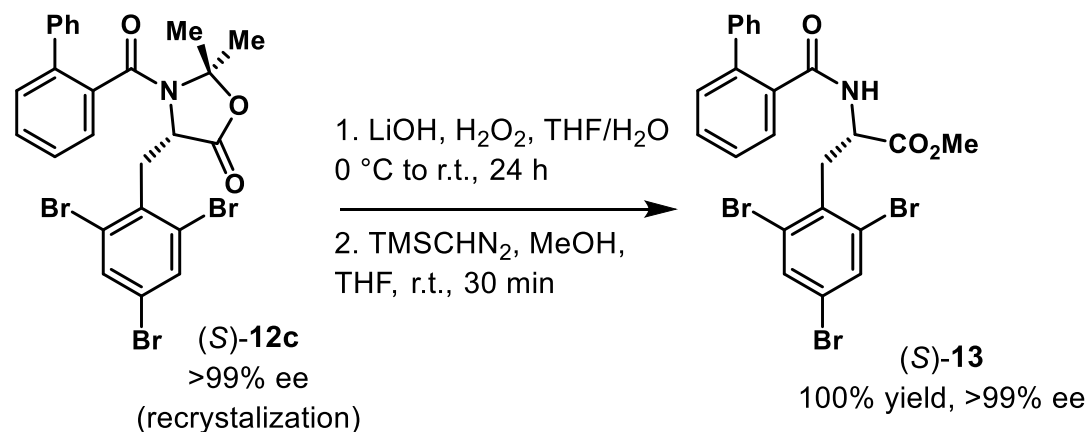


12b
48% yield, 96% ee



12c
70% yield, 90% ee

脱保护合成非天然氨基酸





手性晶体作手性催化剂或引发剂



1. 低温策略合成手性催化剂

2. 非均相策略引发的Soai反应



手性晶体作手性催化剂或引发剂

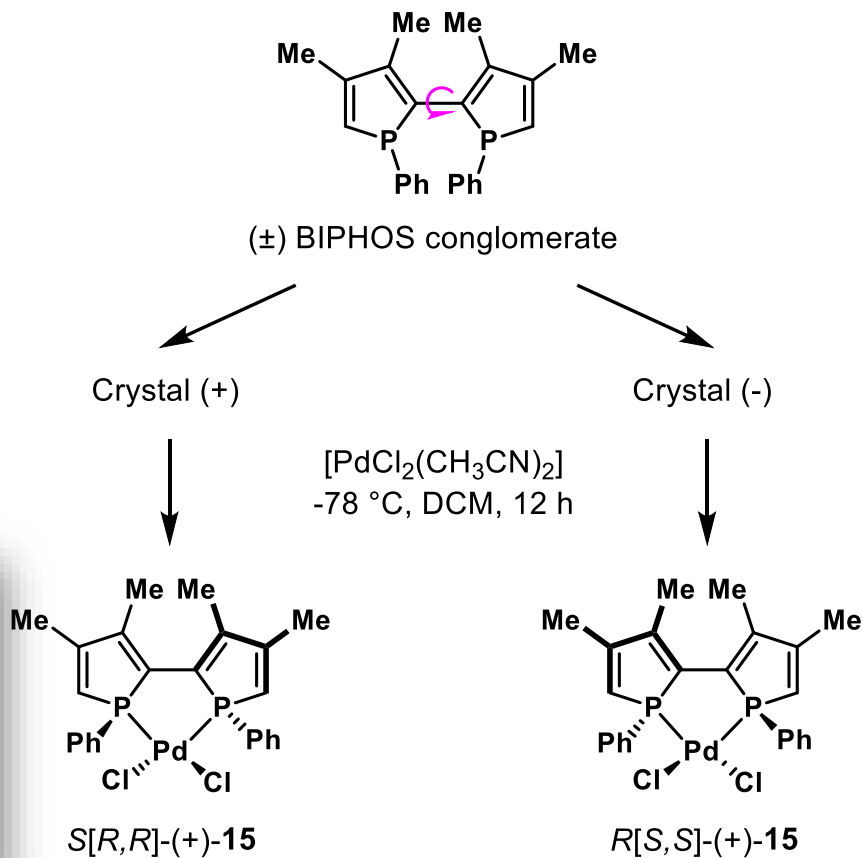


1. 低温策略合成手性催化剂

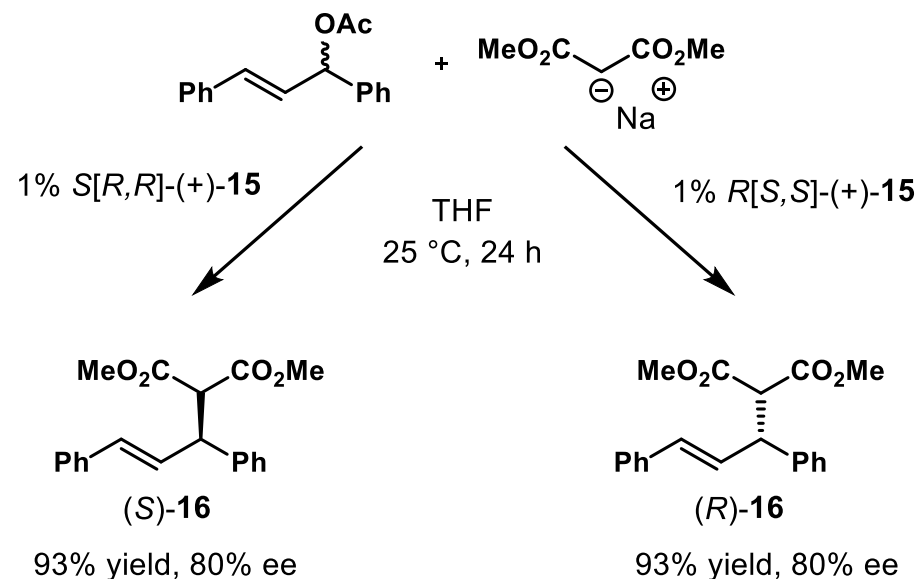
2. 非均相策略引发的Soai反应



手性钯络合物



在烯丙基取代反应中的应用





手性晶体作手性催化剂或引发剂



1. 低温策略合成手性催化剂

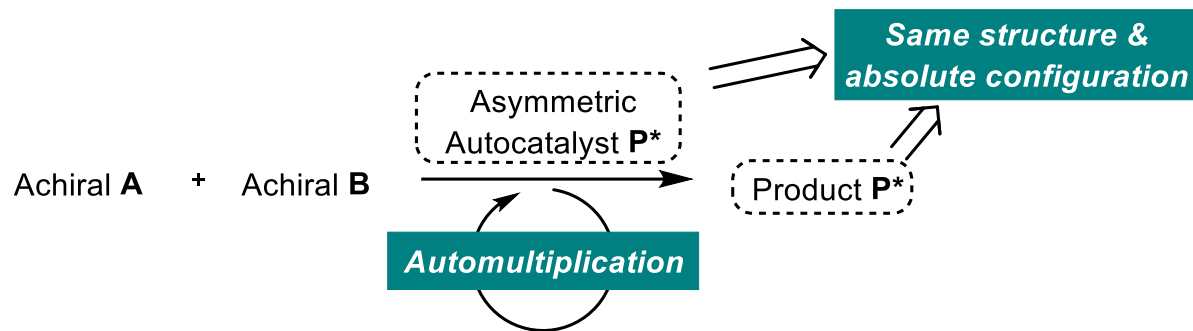
2. 非均相策略引发的Soai反应



Soai 反应

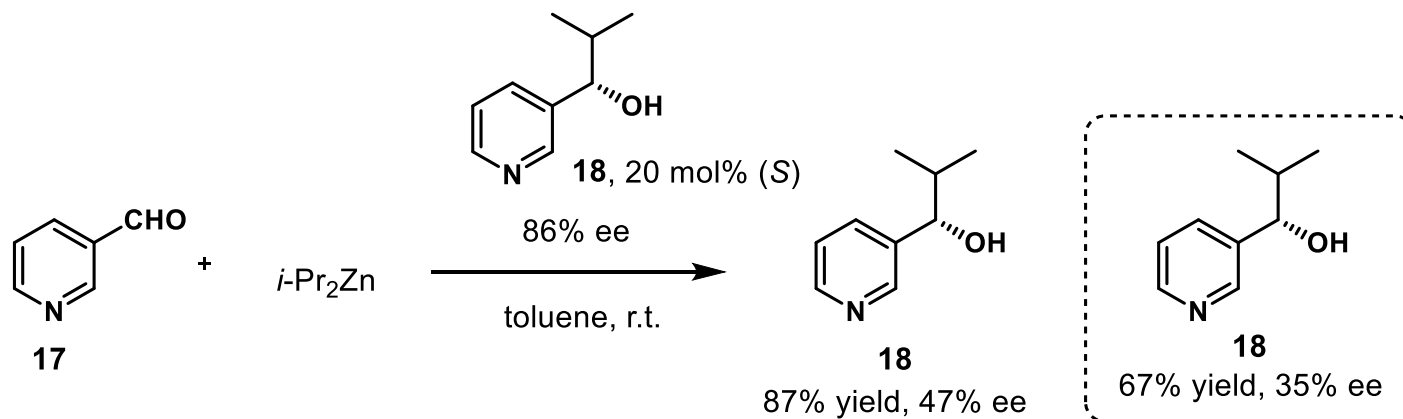
不对称自催化：Soai 反应—最具代表性的绝对不对称合成

不对称自催化概念图



- ✓ 对映体的自我增殖
- ✓ 产物即催化剂
- ✓ 产物与催化剂绝对构型相同

第一例不对称自催化：Soai反应



- ✓ 产物ee值小于催化剂
- ✓ 产物ee值如何实现大于催化剂，即正向非线性效应(**challenge!!!**)

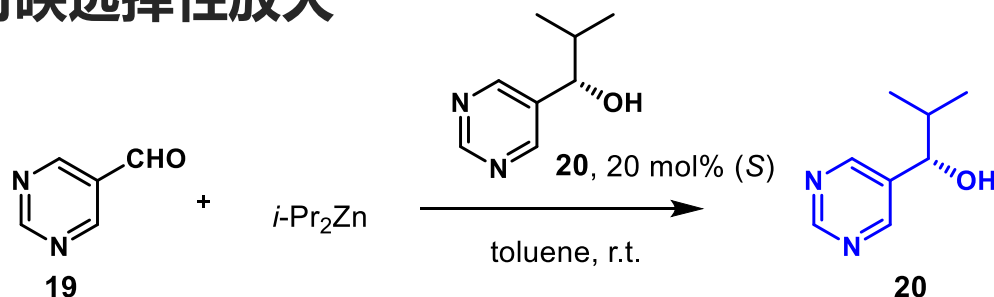
K. Soai et al. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 3643–3654.

K. Soai et al. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 982–983.



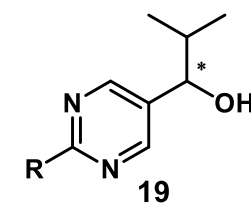
Soai 反应

自催化对映选择性放大



Run	Catalyst 20 (ee/ %)	Mixture of cat. and product 20		Factor by which the amount of (S)- 1 has increased	Newly formed product 20	
		yield/ %	ee/ %		yield/ %	ee/ %
A1	5% (S)	62%	39% (S)	4.1	42%	55% (S)
A2	39% (S)	86%	76% (S)	22	46%	87% (S)
A3	76% (S)	80%	85% (S)	94	60%	88% (S)
A4	85% (S)	86%	89% (S)	413	66%	90% (S)
A5	89% (S)	81%	89% (S)	1674	61%	90% (S)

底物范围



19a: R = H

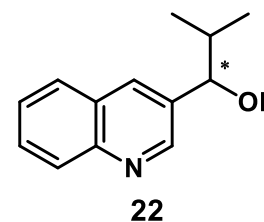
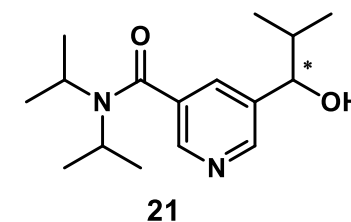
19b: R = CH₃

19c: R = $t\text{-Bu}-\text{C}\equiv\text{C}-$

19d: R = TMS- $\text{C}\equiv\text{C}-$

19e: R = $t\text{-Bu}-\text{CH}=\text{CH}-$

19f: R = TBS- $\text{C}\equiv\text{C}-$



K. Soai et al. *Nature* **1995**, 378, 767–768.

K. Soai et al. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 3643–3654.

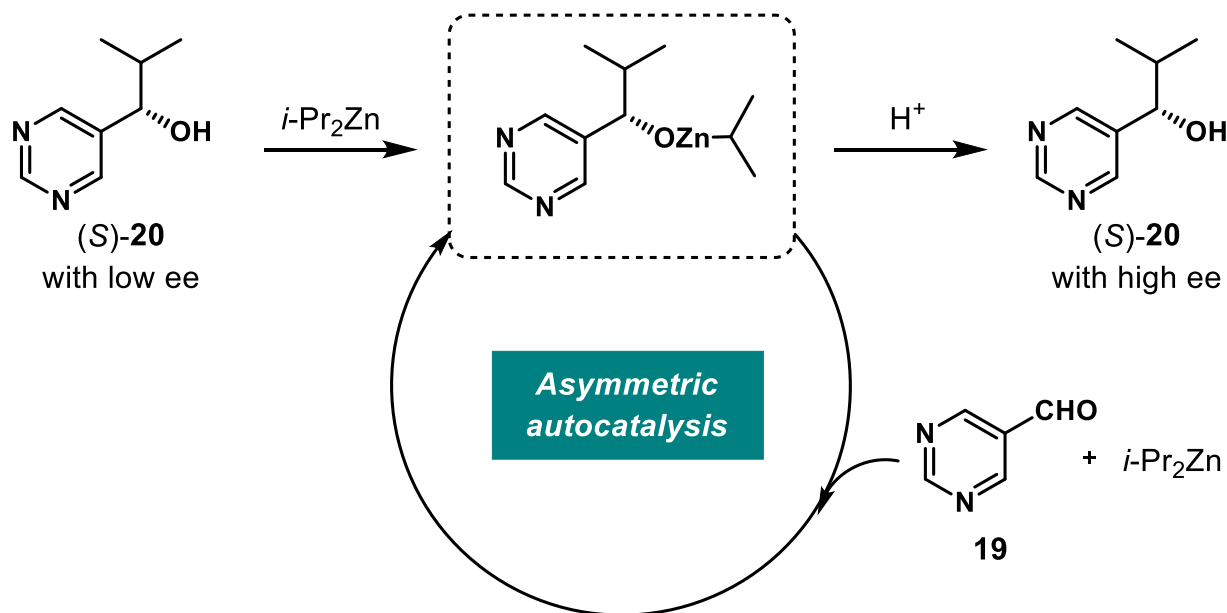


Soai 反应

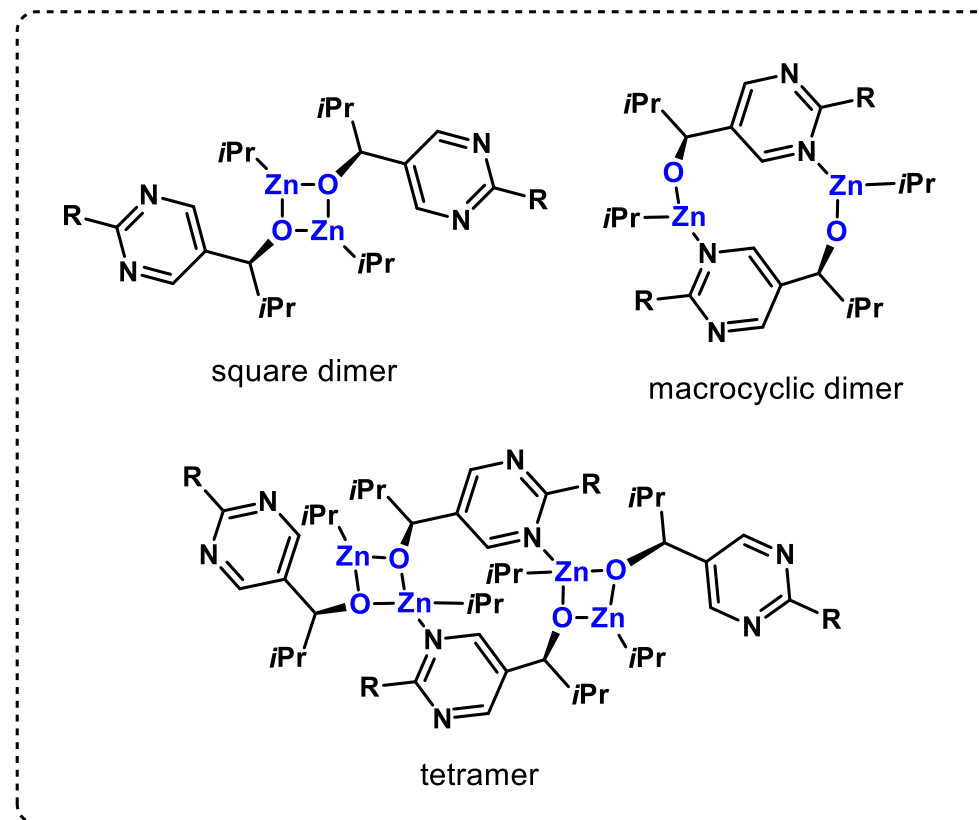


复旦大学
Fudan University

Soai 反应机理



可能存在的催化剂多聚体



R^*R^* or S^*S^*
(dimer)
active

R^*S^*
(dimer)
inactive

- ✓ 同手性：自我复制
- ✓ 异手性：相互拮抗

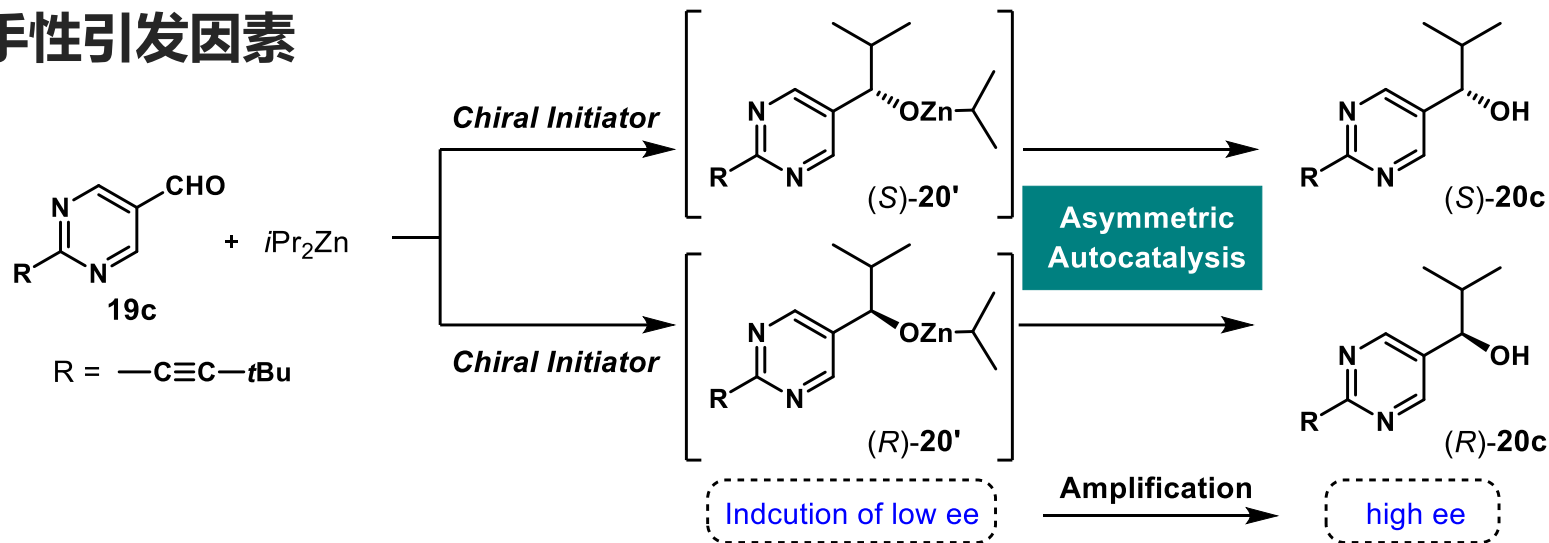
K. Soai et al. *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 3643–3654.

D. G. Blackmond, *Chem. Rev.* **2020**, 120, 4831–4847.

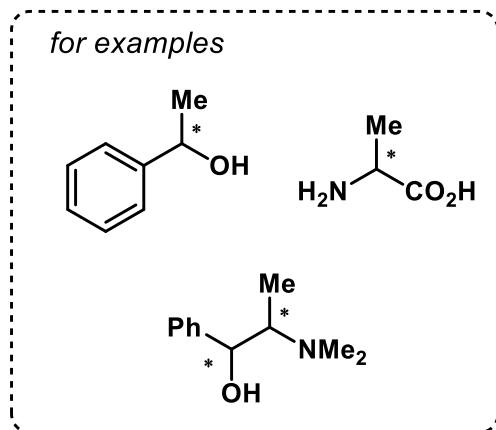


Soai 反应

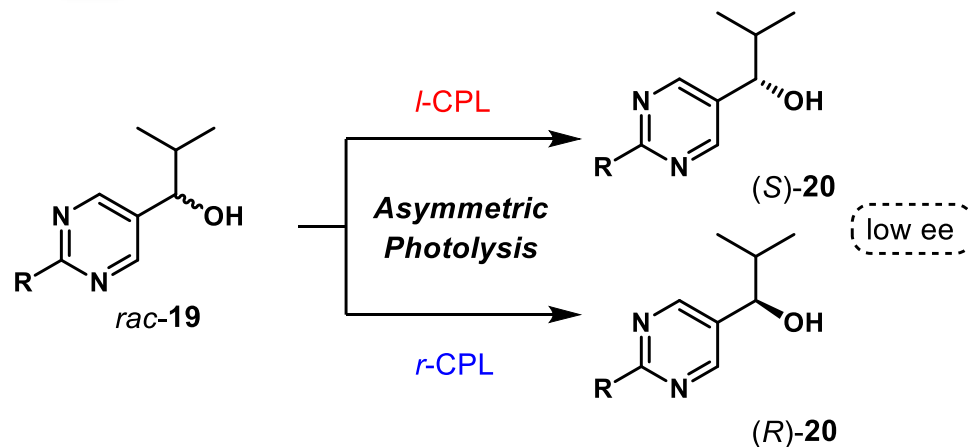
Soai 反应手性引发因素



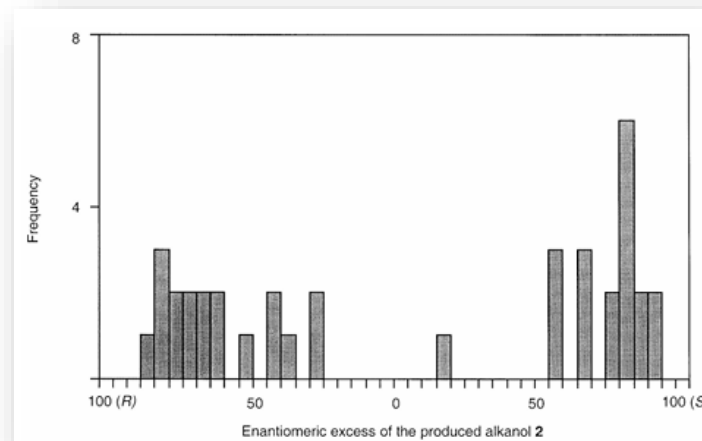
手性化合物



偏振光



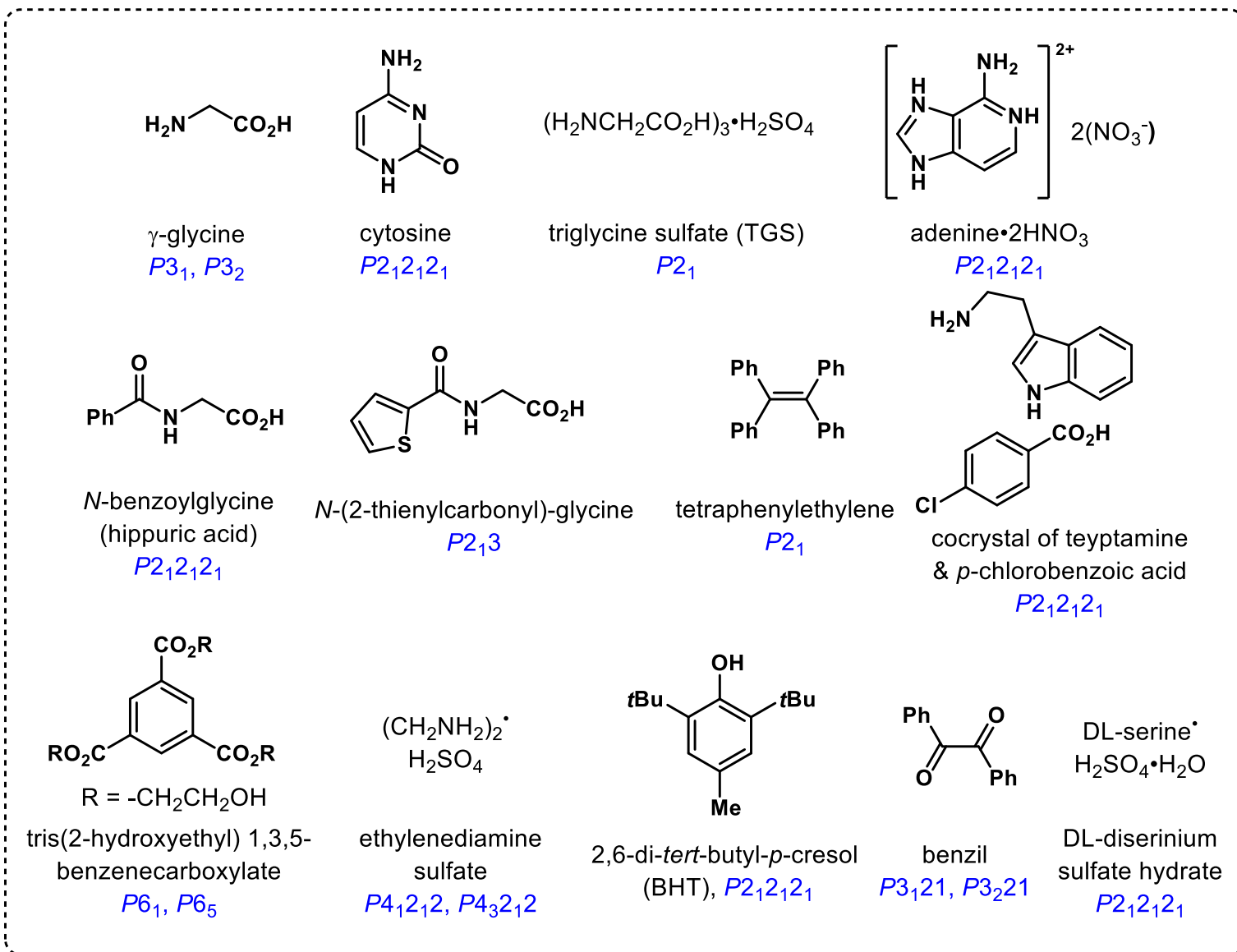
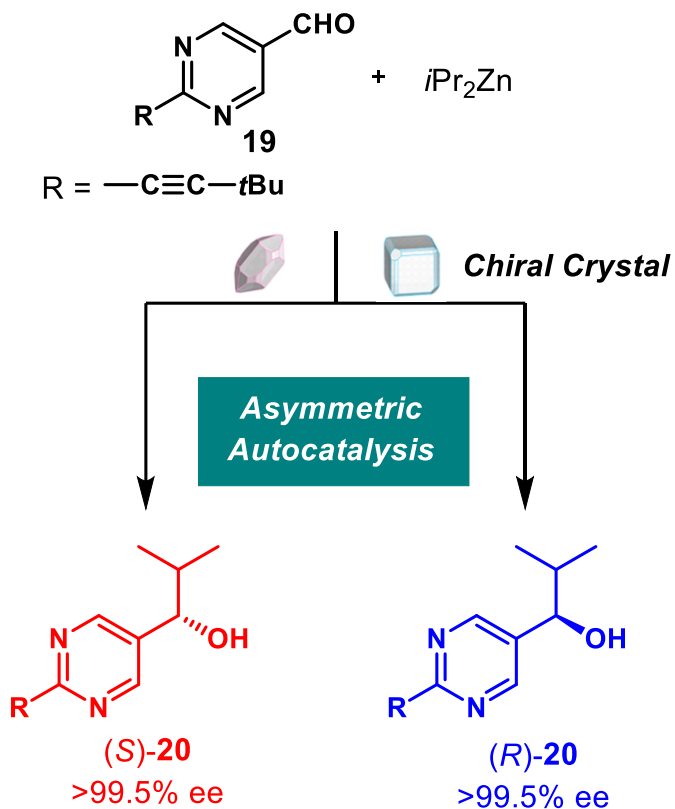
统计学波动





非均相引发的Soai反应

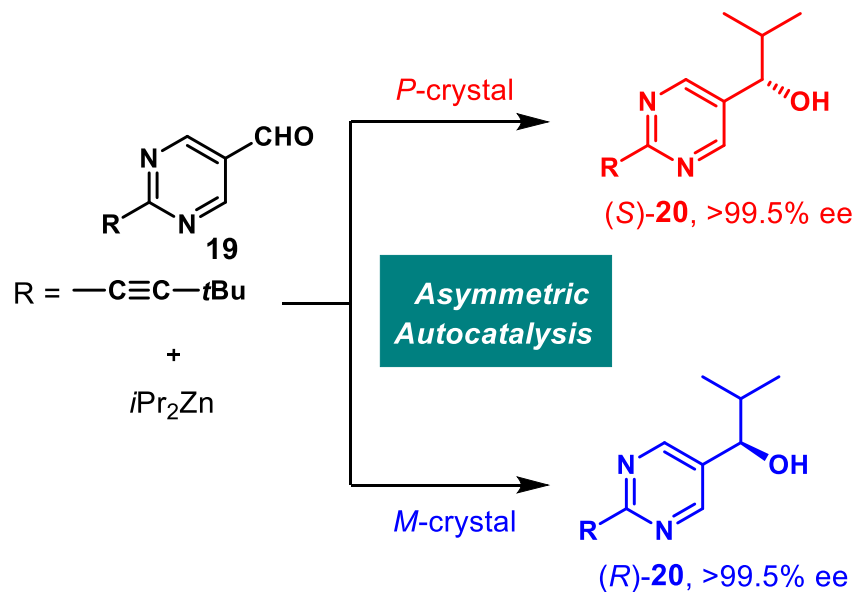
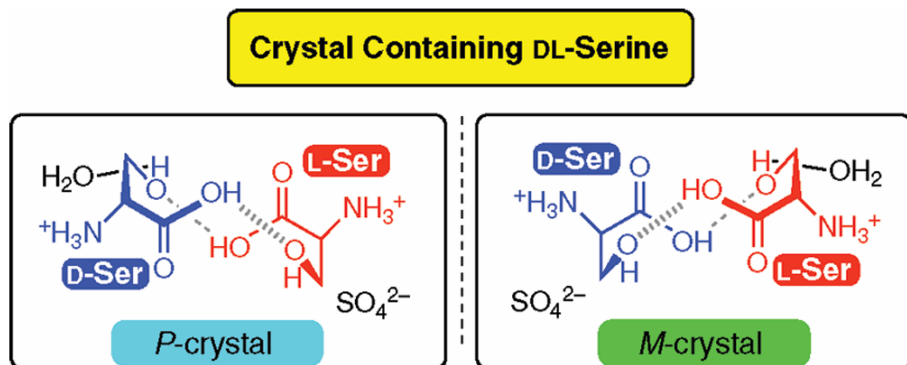
手性有机晶体作为Soai反应的手性引发剂





非均相引发的Soai反应—以丝氨酸为例

丝氨酸手性晶体引发的Soai反应



solvent → Suspension $\xrightarrow[\text{heterogeneous}]{i\text{Pr}_2\text{Zn in toluene}}$ Product with low ee

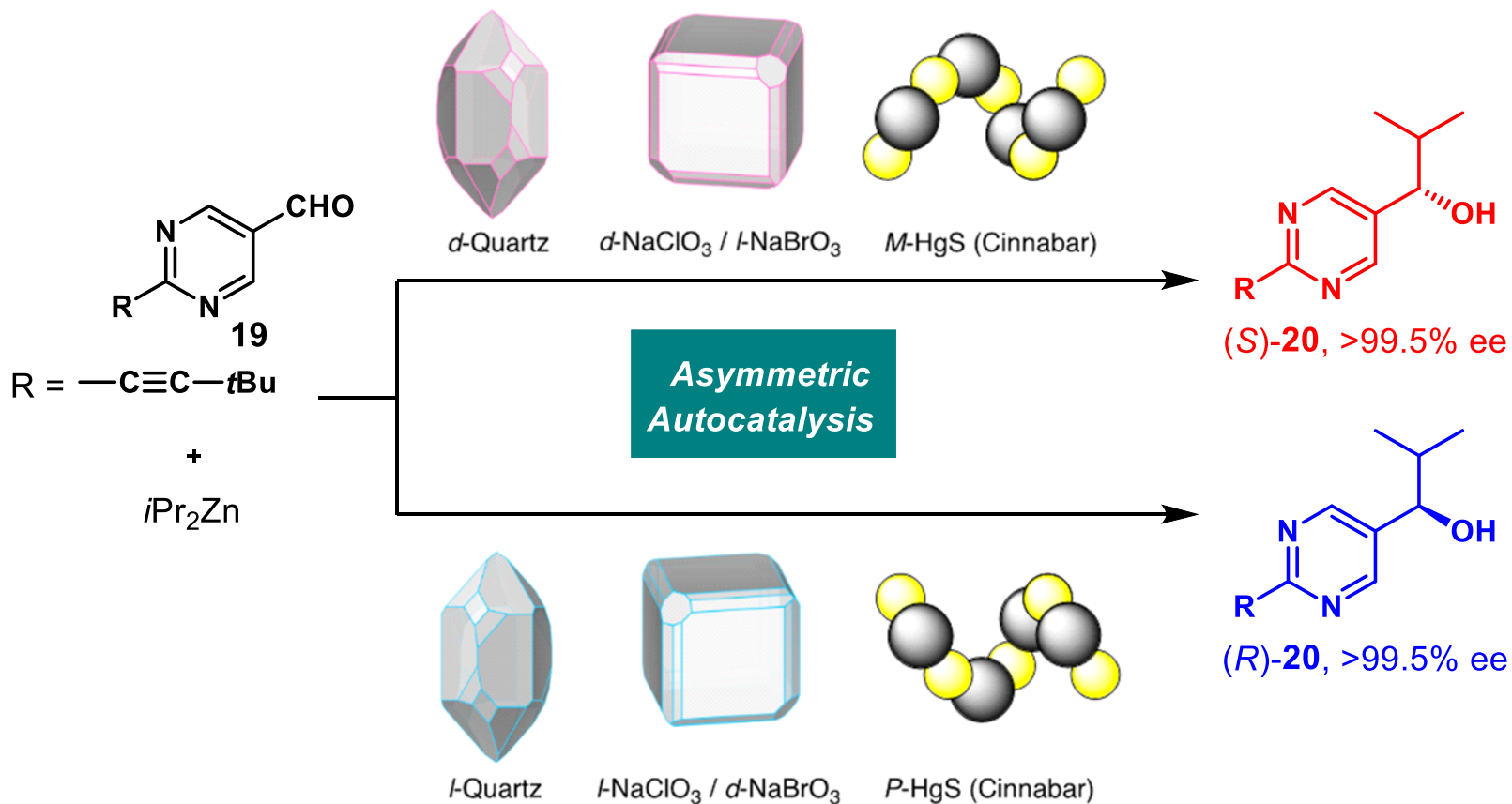
Entry	crystal of rac-serine	rounds of amplification	5-pyrimidylalkanol 1	
			yield/ %	ee/ % (config.)
1	<i>M</i>	2 rounds	88%	92% (<i>R</i>)
2	<i>P</i>	2 rounds	87%	85% (<i>S</i>)
3	<i>M</i>	2 rounds	87%	90% (<i>R</i>)
4	<i>P</i>	2 rounds	89%	92% (<i>S</i>)
5	<i>M</i>	5 rounds	92%	>99.5% (<i>R</i>)
6	<i>P</i>	5 rounds	92%	>99.5% (<i>S</i>)

- ✓ 晶体手性与产物手性存在对应关系
- ✓ 5轮放大后, >99.5% ee



非均相引发的Soai反应

手性无机晶体作为Soai反应的手性引发剂

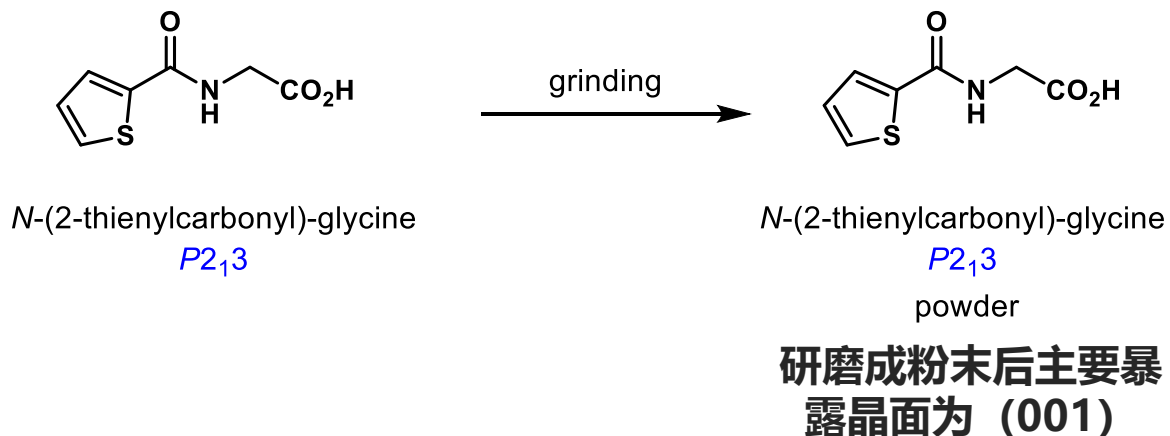




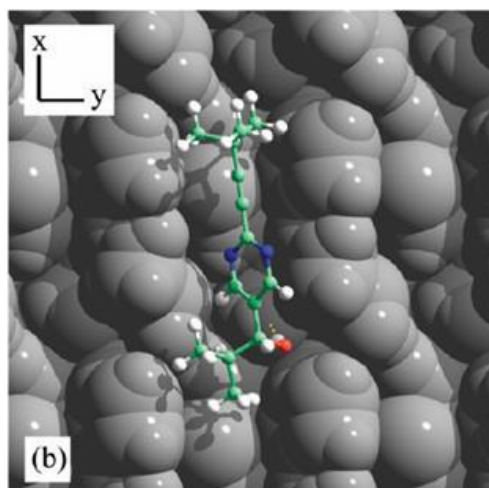
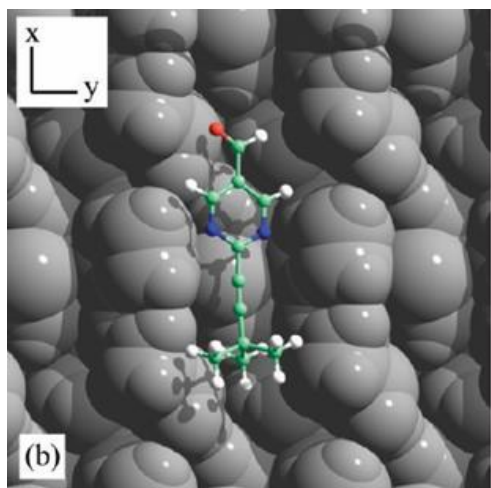
非均相引发的Soai反应—晶体表面立体选择性解释



模板手性晶体



(001) 晶面对前手性醛(左)与手性醇(右)的吸附行为



(M)型手性晶体对前手性醛的吸附

surface	configuration	E_b (kcal/mol)	enantiomer
(100)	1	-24.845	S
	2	-23.848	S
	3	-23.388	S
(001)	1	-27.171	S
	2	-25.756	S
	3	-25.062	S
(110)	1	-24.534	R
	2	-22.429	R
	3	-21.982	S

吸附构型决定暴露的前手性面

(M)型手性晶体对手性醇的吸附

surface	configuration	E_b (kcal/mol)	enantiomer
(100)	1	-29.848	R
	2	-29.321	S
	3	-28.930	S
(001)	1	-30.244	R
	2	-29.908	S
	3	-29.863	R
(110)	1	-26.630	R
	2	-25.568	S
	3	-25.467	S

吸附构型影响溶液中的对映体失衡

04

PART TWO

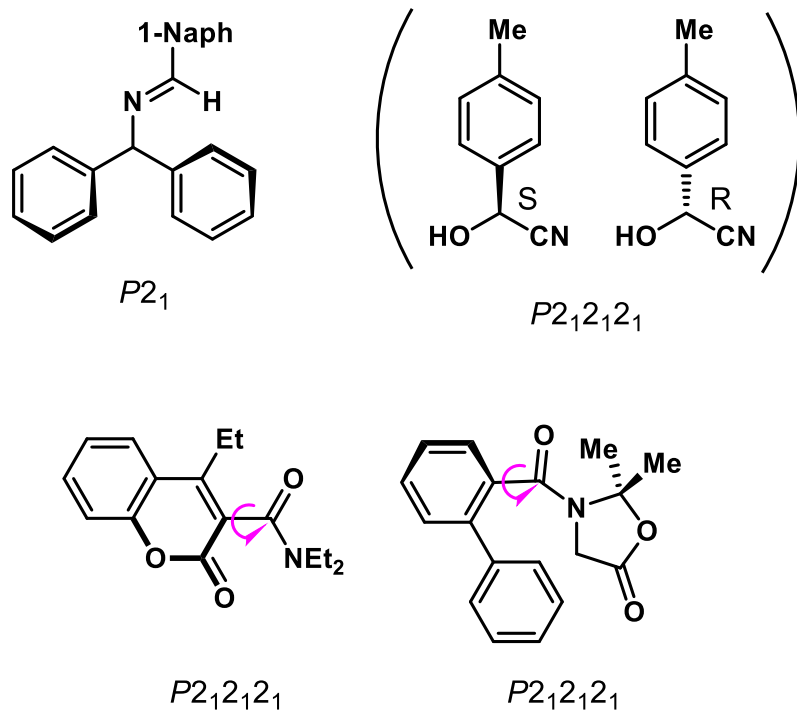
总结与展望



復旦大學
Fudan University

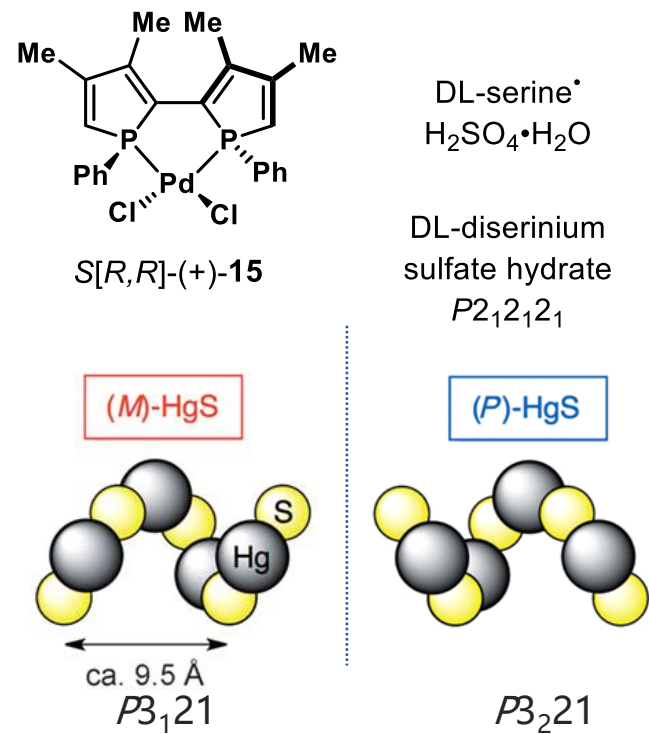


手性晶体作反应试剂



- ✓ 固相反应，非均相反应
- ✓ “frozen chirality”，低温反应
- ✓ 结晶诱导对映选择性放大

手性晶体作手性催化剂或手性引发剂



- ✓ 低温策略合成手性钯络合物
- ✓ 非均相条件下引发的Soai反应



未来展望



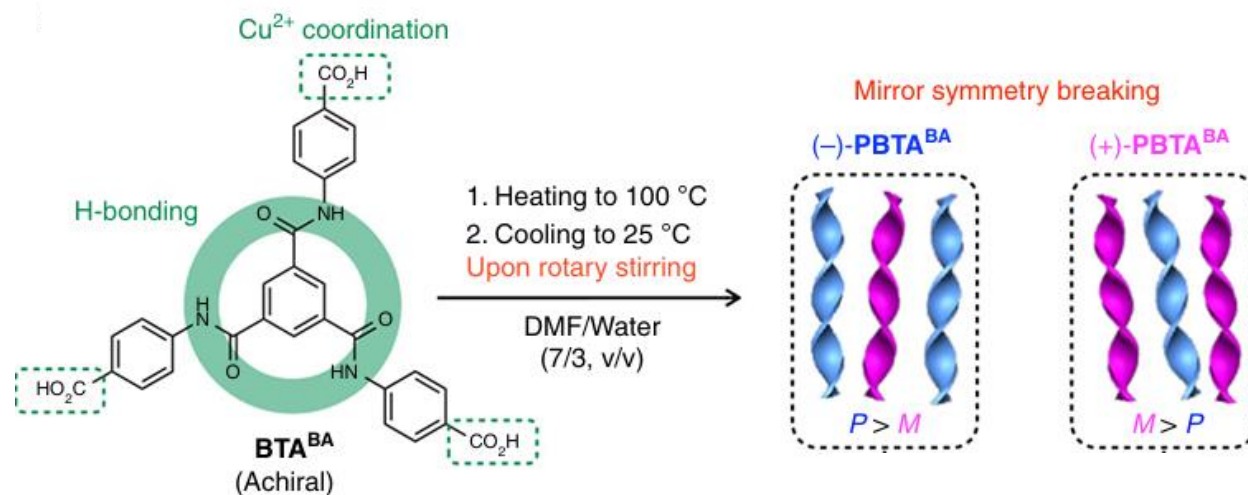
非手性晶体的对映异位面反应

非手性的晶体，其对映异位面也可诱导手性产生



超分子化学的螺旋结构

非手性化合物形成超分子螺旋结构时，宏观上的对称性破缺，形成手性



T. Kawasaki et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 1055–1058.

M. Liu et al. *Nat. Commun.* **2019**, 10, 3976–3983.



THANKS

恳请各位老师同学批评指正