不对称催化中的线性自由能关系

张龙^①, 李鑫^②, 罗三中^{①*}, 程津培^{①②}^① 中国科学院分子识别与功能重点实验室; 北京分子科学国家实验室; 中国科学院化学研究所, 北京 100190^② 南开大学化学学院元素有机国家重点实验室, 天津 300071

*通讯作者, E-mail: luosz@iccas.ac.cn

收稿日期: 2015-11-26; 接受日期: 2016-01-04; 网络版发表日期: 2016-05-27

国家自然科学基金(编号: 21202171, 21390400, 21572232)资助项目

摘要 线性自由能相关是物理有机化学研究的常用手段, 其对于认识反应动力学行为, 理解反应机理等方面发挥着不可替代的作用. 自 20 世纪 90 年代以来, 线性自由能相关在不对称催化研究中的应用取得快速发展, 该类研究对于深入理解对映选择性控制因素以及指导手性催化剂开发和预测底物反应结果具有重要作用. 尤其是近几年, 多种新的取代基描述参数被应用于不对称催化中的线性自由能相关, 同时新数学处理方法的引入使得该研究领域焕发出了蓬勃生机, 并实现了物理有机研究对不对称催化反应发展的理论指导. 本文系统介绍了线性自由能关系在不对称催化反应研究中的应用进展, 并对其发展趋势进行了展望.

关键词 不对称催化, 线性自由能关系, 电性参数, 位阻参数, 混合参数模拟

1 引言

不对称催化是合成手性物质最经济高效的方法. 自 20 世纪 60 年代 Nozaki 等^[1]报道第一例不对称催化反应以来, 有关不对称催化反应的研究和应用受到极大关注, 取得了举世瞩目的成就^[2], 并已成为当前有机化学、药物化学以及材料化学领域的研究前沿. 然而到目前为止, 已知的大多数优异不对称催化剂和不对称催化反应体系的开发都是在大范围反应筛选的基础上获得的, 手性催化剂的理性设计和开发仍面临巨大挑战. 从本质上说, 不对称催化是一个手性放大的过程, 在催化反应中, 催化剂可以对底物或关键中间体的前手性面进行选择性识别, 从而使生成一对对映体的两个反应过渡态自由能($\Delta\Delta G^\ddagger$)产生

差异. 室温下, 该差值达到 3 kcal/mol 时即可得到几乎 100% ee 值(对映体过量值)的手性产物. 相对于常规反应 10~30 kcal/mol 的反应能垒, 对映体选择性能量差异很小, 常规动力学和热力学手段难以检测, 并且单纯依靠理性设计实现如此细微的能垒调控极其困难. 近年来, 物理有机化学研究方法的引入为手性催化剂和不对称催化反应的开发注入了新的活力, 尤其是线性自由能关系研究的引入使得理性设计开发新催化剂和新催化体系成为可能^[3]. 线性自由能关系可以通过对催化剂或底物本身的一些物理参数与产物选择性之间的线性拟合来定量衡量催化剂对前手性面的识别能力, 能够反映催化剂或底物中取代基电性或位阻效应对产物选择性的影响, 从而为催化剂的筛选和反应的优化提供重要的机理信息. 线

引用格式: 张龙, 李鑫, 罗三中, 程津培. 不对称催化中的线性自由能关系. 中国科学: 化学, 2016, 46: 535-550

Zhang L, Li X, Luo SZ, Cheng JP. Linear free-energy relationships in asymmetric catalysis. *Sci Sin Chim*, 2016, 46: 535-550, doi: 10.1360/N032015-00240

性自由能关系中常用的参数可分为电性参数和位阻参数两大类, 它们通过不同的作用模式对不对称催化过渡态进行微调, 从而对产物的选择性产生影响. 近年来, 一些新的物理参数如红外、键长、键角、电荷密度等也被用于线性自由能关系研究中, 并且出现了基于多种物理参数混合模拟的线性自由能关系研究新方法, 为线性自由能关系在不对称催化中的应用带来了新的活力. 本文将分类探讨近年来不对称催化中的线性自由能关系的研究进展, 并对其未来发展趋势进行展望.

2 基于电子效应的线性自由能相关研究

取代基对反应速率以及反应平衡的影响一般是通过 5 种效应实现的, 包括场效应、诱导效应、共振效应、极化效应和位阻效应. 其中前 4 种都与取代基的电子结构有关, 被认为是电子效应. 根据取代基电子效应衍生的参数有很多种, 如 Hammett 参数 σ 、直接共轭时的取代基电性效应常数 σ^- 和 σ^+ 、场效应参数 F 、偶极矩参数 μ 、酸度参数 pK_a 等. 虽然电子效应参数在反应机理研究中应用十分广泛, 但其在不对称催化反应机理研究中的应用并不多见, 在此介绍较成功的几例.

2.1 Hammett 参数

物理有机化学中应用最广泛的取代基电子效应参数是 Hammett^[4] 在 20 世纪 30 年代提出 σ 常数, 该取代基常数是通过对位取代苯甲酸在 25℃ 水溶液中的 pK_a 值得到的. 最早将 σ 常数用于不对称催化研究的工作是 Jacobsen 等^[5] 于 1991 年完成的. 他们测定了具有不同取代基的 Salen-锰配合物催化的烯烃不对称环氧化反应的选择性数据, 发现产物选择性与取代基 σ 常数之间存在很好的线性关系(图 1). 其中, 给电子基团的引入可以提高反应选择性, 拉电子基团则会降低反应选择性. 他们认为, 取代基电性对选择性的影响是通过改变环氧化过渡态在反应势能面中的位置实现的(图 2). 其中, 拉电子取代基可以提高 Salen-锰氧中间体的活性, 从而使反应过渡态更接近于原料状态, 造成反应选择性较低, 而给电子基团可以降低 Salen-锰氧中间体的活性, 从而使反应过渡态更接近于产物状态, 因此反应选择性较高. 后续的动力学同位素效应研究、计算化学研究等

图 1 Salen-Mn 配合物催化环氧化反应对映选择性的 Hammett 相关^[3,5,6]

图 2 Salen-Mn 配合物催化环氧化反应能量解释图^[6]

等也验证了这一机制^[6].

Jacobsen 等的开拓性研究开启了线性自由能分析应用于不对称催化研究的大门, 并使得电性调控成为催化剂设计的重要考虑因素. 在随后的 20 年中, 国内外多位化学工作者将电性调控作用引入手性配体和催化剂的设计中, 并成功开发出多个优异的手性催化剂和催化体系^[7]. 同时, 线性自由能分析也开始广泛应用于不对称催化反应机理研究中, 并对一些重要不对称有机反应的机理以及选择性控制因素研究提供了可靠依据. 由于对催化剂电性调控的反应机理研究需制备各种不同取代基的催化剂, 其合成往往较繁琐, 因此此类报道仅有少数几个例子. 例如, Sigman 等^[8]研究了钯催化烯烃双官能化过程中催化剂电性调控对产物选择性的影响, 发现反应对映

选择性的对数与取代基 σ 常数之间具有较好的线性关系, 其 ρ 值为 -0.34 , 表明富电子配体可以提高反应选择性; Bellefon 等^[9]在研究 Rh 催化不对称氢化反应中发现, BINAP 配体上取代基 σ 常数与反应选择性呈线性关系, 其 ρ 值为 -1.0 ; Bunt 等^[10]通过对手性氮-磷双齿配体中取代基 σ_m 和 σ_p 参数与烯丙基化产物选择性的相关研究证实了取代基对配体的影响机制; 许家喜等^[11,12]研究了手性硼催化剂电子效应对催化羰基化合物硼氢化反应选择性的影响, 在 30°C 下发现了较好的线性自由能关系, 表明该现象主要是由催化剂自身的二聚行为造成的, 高温下(110°C)两者之间并无明显的线性关系。

值得注意的是, 对底物电性效应的研究同样能够提供有益的机理信息, 而底物的电性调控相对要简单得多, 因此大部分线性自由能关系研究集中在对底物电性效应的分析上. 例如, 陈新滋等^[13]研究了铑催化的水相 Pauson-Khand 反应, 发现含给电子取代基的芳香烯炔底物可以给出较高的对映选择性, 他们认为这是由于反应过渡态中富电子烯炔与金属催化中心的络合更加紧密, 从而手性配体的位阻屏蔽作用更显著. 而缺电子烯炔的络合作用较差, 因此反应过渡态中其与手性中心间隔较远, 造成 ee 值降低(图 3). 此外, 他们还在钌催化烯丙基醚化反应研究中首次观察到非共轭苄醇类底物的线性自由能关系^[14], 虽然其成因尚不清楚, 但该发现对于该类底物的烯丙基化选择性预测具有一定的参考价值(图 4).

Wiskur 等^[15]在研究手性四咪唑催化的硅化动力

图3 Pauson-Khand 反应中的底物取代基电子效应^[13]

图4 烯丙基化反应中的非共轭取代基电子效应^[14]

学拆分的机理时, 同样发现了三芳基硅试剂的取代基电性(σ 值)与反应选择性(s 值)有明显的线性自由能关系(图 5). 对两种不同底物的拟合直线斜率均为负值(-0.73 和 -0.69), 表明拉电子取代基会对反应选择性产生不利影响. 参照 Jacobsen 等的工作, 他们同样用 Hammond 假设对该自由能关系进行了解释, 认为含拉电子取代基的硅基化底物形成的关键中间体能量较高, 造成反应过渡态中手性醇参与度较小, 手性催化中间体不能很好地识别底物的两个对映体, 因此选择性较低. 相反, 含给电子取代基底物形成的关键中间体能量较低, 反应过渡态更接近于产物状态, 手性醇参与度较大, 故而选择性较高.

此外, 杨丹等^[16]、Chan 等^[17-19]、Garner 等^[20]、Mezzetti 等^[21]、Brown 等^[22]、Coates 等^[23]在各自的反应体系研究中均使用过取代基 σ 常数与对映选择性的相关来研究反应机理, 在此不再一一列举.

2.2 pK_a 酸度参数

pK_a 是描述物质酸性强度的物理参数, 它是通过测定化合物在特定介质中解离氢质子过程的平衡常数得到的. 近年来, 手性酸催化以及氢键催化发展迅速^[24], 因此, 深入理解催化剂酸度对反应机制及选择性的影响极为必要. Sigman 等^[25,26]在其开发的氢键催化剂催化的 Hetero-Diels-Alder 反应机理研究中发现, 反应速率和产物对映选择性均与催化剂的酸性呈线

图5 硅化反应中的底物取代基电子效应^[15]

性关系(图 6, 该研究中, 采用的 pK_a 值为催化剂取代基相应的乙酸衍生物的 pK_a 参数, 并假设取代基对催化剂酸度的影响与其对乙酸酸度的影响类似), 同时, 测定不同对映体的初始生成速率发现, *S*-构型产物对催化剂酸度的依赖性更大(*S*-构型产物: 斜率 $=-0.50 \pm 0.03$; *R*-构型产物: 斜率 $=-0.25 \pm 0.03$), 这些发现清晰表明, 不同异构体的生成速率取决于催化剂的电子效应影响, 而不是由取代基位阻大小决定。他们认为, 催化剂酰胺键酸性的增强使得其与底物的结合更加紧密, 并造成其过渡态结构更加刚性, 故反应选择性大幅提高。

2010年, 罗三中等^[27]对硫脲催化的 Michael 加成反应中的酸度效应进行了深入研究。为了更加贴近反应实际情况, 罗三中和李鑫等对不同系列硫脲催化剂的酸度进行了精确测量, 并用该测量值与丙二酸酯与硝基烯烃 Michael 加成反应的对映选择性进行了相关研究(图 7), 发现对位和间位芳基取代基与产物 e.r. 值(对映体比例)的对数具有很好的线性关系, 同时, 不同手性骨架催化剂的线性相关结果非常一致, 表明不同骨架催化剂的手性选择机制相同。值得注意的是, 除邻位取代芳基催化剂因位阻原因脱离直线外, 烷基取代催化剂催化结果也完全脱离该直线, 其催化反应速率和对映选择性均大大优于相近酸度芳基取代基催化剂, 对 MVK 以及查尔酮的 Michael 反应研究也观测到同样的线性偏离现象, 表明烷基取代的该类叔胺硫脲催化剂更具优势。基于此, 罗三中及其合作者开发了三氟乙基取代叔胺硫脲催化剂并测试了其在不同类型 Michael 加成反应中

图6 HDA 反应中的取代基酸度-自由能相关^[25,26] 图7 Michael 反应中的硫脲催化剂酸度-自由能相关^[27]

的表现, 发现反应选择性均接近或超过目前公认较好的芳基取代硫脲催化剂的催化结果, 尤其是对于位阻较大底物(如 3-烷基吲哚酮)其催化性能更是远大于经典的芳基取代催化剂(图 8)。这也是目前少数几个基于线性自由能分析开发新型催化剂的成功例子之一。在最近的研究中, 李鑫等测量了基于脯氨酸骨架的系列小分子催化剂在二甲基亚砜(DMSO)中的 pK_a 值, 并研究了其催化的丙酮 aldol 反应中对映选择性与 pK_a 的线性自由能关系, 同样发现了较好的线性拟合, 在此不多表述^[28]。

2.3 场效应参数

场效应来自于键的偶极性造成的局部电荷以及形式电荷对分子中远距离位置产生的电场影响, 1998年, 杨丹等^[16]系统研究了手性酮催化不对称环氧化反应中远端取代基的电子效应对反应选择性的影响

图8 基于自由能相关的催化剂开发^[27]

(图 9), 发现产物的对映选择性与催化剂远端取代基的场效应参数呈线性关系, 这说明催化剂中 C-X 键负电荷聚集端更接近底物并能稳定过渡态中底物部分形成的正电荷, 该研究为非共轭远端取代基电子效应的首例报道。

2.4 极化率及四极矩参数

极化率是描述分子极化特性的微观参数, 而四极矩则反映了分子中的电荷分布情况. 2010 年, Jacobsen 等^[29,30]在手性硫脲催化的阳离子多烯环化反应研究中采用这两种参数来衡量阳离子- π 作用对不对称催化选择性的影响, 发现芳环取代基的极化率和四极矩与对映选择性呈线性关系, 这一结果充分证明该体系的选择性不是由位阻控制, 而是通过底物与催化剂间的阳离子- π 作用实现的(图 10).

2013 年, Gilmour 等^[31]以 MacMillan 催化剂为模型研究了有机小分子催化剂中非共价作用对反应选择性的影响, 发现催化剂芳香取代基四极矩与反应

图9 环氧化反应中的取代基场效应-自由能相关^[16] 图10 多聚环化反应中的取代基极化率-自由能相关^[29,30]

ee 值或 es 值呈一定的线性关系, 并由此实现了对催化剂的改进. 然而由于其采用的是与 ee 值的直接相关, 严格来讲并不是线性自由能相关关系, 故在此不多讲述。

2.5 氢键键长参数

氢键键长是反应氢键键能大小的重要参数, 虽然过渡态中氢键键长在实验上是不可测量的, 但通过理论计算可以实现类似体系键长的对比. 例如, Jacobsen 等^[30,32]在硫脲催化的亚胺氰基化反应机理和计算研究中仔细分析了氢键键长对反应选择性的影响(图 11), 发现手性决定步过渡态中底物与催化剂之间氢键键长之和与反应对映选择性有重要关联. 其中, R -构型过渡态中该键长之和对于不同催化剂变化不大, 而 S -构型过渡态中不同催化剂形成的该氢键键长之和变化很大, 并且与相应的对映选择性能量差呈较好的线性关系. 这表明该反应的对映选择性是由不同催化剂对底物亚胺的氢键稳定强弱决定的, 并且这种稳定性来源于催化剂酰胺羰基以及硫脲键和的氰基对底物亚胺的双重氢键作用(d_3, d_4).

一般地, 电性参数只适用于无明显位阻效应的反应体系, 对于位阻效应影响较大的反应则无能为力. 而不同的电性参数因其描述对象不同所适用范围也有一定差异. 例如, Hammett 参数和 pK_a 参数一般需要共轭效应实现对电性影响的传递, 因此较适用于共轭体系; 而场效应参数通过空间电场影响反

图 11 亚胺氧化反应中的过渡态氢键键长-自由能相关^[30,32]

应选择性, 故可适用于非共轭远端响应体系; 极化率和四极矩参数考虑了分子中电荷分布情况, 目前主要用来研究芳香体系非共价弱相互作用对选择性的影响; 而过渡态氢键键长参数不可测量, 需要通过理论计算才能得到, 因此其适应范围也受到较大影响。

3 基于位阻作用的线性自由能相关研究

虽然电性作用在不对称催化剂的设计和开发中不容忽视, 但位阻诱导在不对称催化研究中仍占据主导地位, 然而有关位阻参数与不对称催化选择性的线性关系研究却鲜有涉及, 直到近些年才逐渐发展起来。目前有机化学研究常用的位阻参数包括 Taft 参数、Var der Waals 半径、Charton 参数、MR (摩尔折射率) 参数、Winstein-Holness (A-Value) 参数以及 Interference 参数等。此外, 还有一些在药物化学中常用的位阻参数, 如 Verloop 等为研究药物构型关系开发的 Sterimol 参数等。

3.1 Taft 参数

在上文中提到的各类电性参数描述了取代基的场、诱导、共振、极化方面的贡献, 但他们不能反映出取代基位阻的影响。在 20 世纪 50 年代, Taft 等发展了位阻取代基参数 E_s 来衡量位阻作用的影响^[33-35], 该参数是通过测量含不同取代基羧酸甲酯的酸催化水解反应速率得到的。虽然该参数在有机反应位阻

效应研究中应用广泛, 但其应用于不对称催化线性自由能分析的报道只有一例。1997 年, Porter 等^[36]在 Lewis 酸催化的自由基反应研究中发现自由基中间体中取代基位阻大小与 *R/S* 产物比例的对数呈较好的线性关系, 变换不同的催化剂用量该线性关系仍能很好的维持, 而采用不同的路径生成自由基中间体只是对选择性有一定影响, 该线性关系仍能很好地保持。这验证了不同起始底物的反应均经由自由基中间体进行(图 12)。

3.2 Charton 参数

Charton 等在 Van der Waals 半径参数基础上对 Taft 参数进行了改进, 由此形成的一套位阻参数被称为 Charton 常数^[37-40], 该参数与 Taft 参数具有较好的相关性。2008 年, Sigman 等^[41]发现, 在手性铬络合物催化的 Nozaki-Hiyama-Kishi 反应中, 配体取代基的位阻大小对反应的对映选择性有极大影响。他们以衡量取代基大小的 Charton 常数分别对芳香醛、脂肪醛和芳香酮的烯丙基化产物对映体比例的对数进行了相关, 均发现存在极好的线性关系, 并且从直线斜率对比中发现芳香醛类底物对取代基位阻大小更加敏感, 而脂肪醛和芳香酮则敏感度相当(图 13)。虽然取代基大小的变化可以对反应过渡态造成全局或局部的影响, 但这些线性关系说明在该反应中, 取代基位阻的改变只对过渡态造成了部分的扰动, 认为该发现可为优势催化剂的筛选提供一种预测手段。在后续报道中^[42], 他们继续增大取代基($\text{CH}(\text{Pr})_2$ 、 $\text{CH}(\text{Pr})_2$ 、 $\text{C}(\text{Et})_3$)以期获得更好的 *ee* 值, 然而实验结果与预测值有较大偏差, 推测可能是更大位阻取代基的引入造成了催化剂构象的改变(在后续报道中, 该推测被证明是错误的, 详见 Sterimol 参数一节)。为了验证该类基于位阻的线性自由能关系的普适性, 他们对此前文献报道的几个具有明显位阻效应的催化体系进行了线性相关考察, 均发现对映体比例的对数与取代基 Charton 常数间存在较好的线性关系, 同时, 底物取代基 Charton 常数与反应对映体比例对数间也可实现较好的线性相关。该研究是首例关于催化剂位阻参数的线性自由能关系报道。2010 年, Mazet 等^[43]考察了铈催化烯丙醇的不对称异构化反应中基于 Charton 参数的位阻效应, 同样发现了较好的线性自由能关系, 并由此实现了催化剂的优化, 在此不再赘述。

图12 自由基反应中的位阻-自由能相关^[36] 图13 NHK 反应中 Charton 参数-自由能相关^[41]

3.3 Winstein-Holness (A-Value)和 Interference 参数

Winstein-Holness 参数也是广泛应用的基于实验测定的位阻参数之一,它是根据单取代环己烷直立键和平伏键之间的平衡测定的。Interference 参数也是基于实验值的位阻参数,它是基于 2,2'-取代联苯化合物消旋化半衰期测定得到的。虽然 Charton 位阻参数在有机化学机理研究中应用最为广泛,但并不是

所有体系均适合使用。2010 年,Miller 等^[44]对多肽催化的二苯酚去对称化反应研究中发现,Charton 参数只能与前手性中心邻位有较大位阻的部分底物相关,而其他底物则没有明显的相关性。这可能是由熵效应引起的,底物中取代基伸展方向趋向于位阻最小方向使得这些取代基的实际位阻效应与乙基类似。他们经分析发现,Winstein-Holness (A-Value)参数和 Interference 参数的定义在原理上与他们所研究的底物取代基位阻作用更加相似。理论上来说这两种参数应更加适用于该催化体系。而线性拟合结果显示 Winstein-Holness (A-Value)参数和 Interference 参数均可以得到较好的线性自由能关系(图 14)。该研究表明在使用位阻参数进行机理分析和理论预测时,首先必须明确参数的理论内涵与所研究体系是否契合。

3.4 Sterimol 参数

Verloop 等^[45,46]为了衡量分子间位阻作用,定义了一套衡量分子空间结构的多变量立体参数(Sterimol 参数),并在药物分子构效关系研究中获得了广泛应用。它是根据 Corey-Pauling-Koltun 原子模型计算出的取代基多维参数。常用的主要 Sterimol 参数包括 3 个子参数:2 个宽度参数(B_1 和 B_5)和 1 个长度参数(L)。其中 B_1 代表取代基垂直于主键方向的最小距离, B_5 代表取代基垂直于主键方向的最大距离, L 则代表取代基在主键轴向的最长距离。考虑到不对称催化中的催化剂与底物的相互作用与药物分子和生物靶标间的相互作用极其类似,2012 年, Sigman 等^[47]将此参数应用到此前研究的系列不对称催化反应构效关系研究中,并取得了极其优异的结果。由于 Sterimol 参数为多维参数,首先引入了一套新型拟合模式对此多维数据进行处理,即采用多元线性最小二乘回归分析法进行分析,并采用 P 值来衡量每一个参数及其系数,不能通过 P 值(统计显著性)验证的参数则被删除,直至得到最好的统计显著性时为止。Sigman 等重新用 Sterimol 参数对手性铬催化的苯甲醛和苯乙酮的 NHK 反应进行了相关,经回归分析发现只有 B_1 参数具有较高的显著性,其线性方程如下:

苯甲醛:

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -1.068 + 0.938B_1 \quad (1)$$

苯乙酮:

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -1.670 + 0.730B_1 \quad (2)$$

与 Charton 参数不同,使用 B_1 参数进行相关并没

有出现线性的中断, 说明此前基于 Charton 参数模型对机理的解释是不正确的. 通过两者对比表明取代基在反应过渡态中应该是静态的, 并且离羰基较近的位阻对映选择性起至关重要的作用(图 15).

Sigman 等^[47]用 Sterimol 参数对之前研究的二苯酚去对称化反应进行了同样的线性回归分析(图 16), 发现 B_5 参数不具备统计显著性, 而 B_1 和 L 参数则与选择性具有较好的相关性. 得到的相关方程如下:

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -0.418 + 0.929B_1 - 0.109L \quad (3)$$

与 Charton 参数拟合相比, Sterimol 参数表现出极好的线性关系, 再一次验证了该参数在不对称催化研究中的可靠性. 通过该方程可知, 对于该反应较优的底物取代基应该具有较大的最小宽度和较短的长度. 这说明前手性中心邻近的位阻大小至关重要, 而

图 14 A-value 参数/interference 参数-自由能相关^[44]

图 15 NHK 反应中 Sterimol 参数-自由能相关^[47]

图 16 去对称化反应中 Sterimol 参数-自由能相关^[47]

选择性与取代基长度的负相关性说明较长的取代基会减弱底物与催化剂间的相互作用.

对于上文提到的各种位阻参数, 其应用范畴依其定义也各有一定局限性. 例如, Taft 参数和 Charton 参数基于实验值和 Van der Waals 半径制定, 对于简单体系位阻相关一般可实现较好拟合; 而当取代基三维结构对反应过渡态影响增大时, Sterimol 参数则有较好的拟合表现. 由于目前大部分线性相关研究的反应体系机理并不明晰, 因此在参数的选择上仍以经验判断为主.

4 混合参数自由能相关研究

在大部分不对称催化反应中, 产物对映选择性的产生往往是催化剂中多取代基、多官能团协同作用的结果, 并且各取代基的作用模式(电性或位阻)也不尽相同. 定量衡量这种多取代基的电性或位阻作用与反应自由能之间的关系对于手性催化剂的设计开发具有重要意义. 近年来, Sigman 等将矩阵数学方法引入多取代基催化体系线性自由能关系研究中, 实现了反应自由能与取代基参数的三维立体拟合, 为手性催化剂的理性设计提供了很好的借鉴. 严格来讲, 三维拟合已超出线性自由能相关范畴, 鉴于其由线性自由能相关演变而来并且预测结果与实验值具有很好的相关性, 在此也作为线性自由能相关的一部分加以阐述.

4.1 位阻-位阻混合参数拟合

2011 年, Sigman 等^[48]在此前不对称催化 NHK 烯丙基化反应线性自由能关系基础上, 在手性配体中

引入了一个新的取代基, 并系统考察了两个取代基的变化对反应选择性的影响(图 17). 研究发现, 两个取代基之间并没有具体的相互关系, 因此二维拟合变得几乎不可能. 原则上讲, 对于三维数据, 采用三元函数才能给出更精确的拟合模型. 为了实现客观、合理的三元多项式拟合, 以苯甲醛与烯丙基溴的 NHK 反应为模型, 分别选取 5 个不同的取代基 X 和 Y 并组成了 5×5 的反应阵列, 以这些反应结果为基础, 以零点校正后的两个取代基的 Charton 参数为自变量, 反应 $\Delta\Delta G^\ddagger$ 为因变量, 并以两个自变量的三次方程展开为初始方程进行多元线性最小二乘回归分析求解系数, 并通过协方差和方差分析等进行显著性检验以剔除不必要的项, 最终拟合得到最佳的三元多次方程, 如下:

$$\Delta\Delta G^\ddagger = 0.931 + 0.576Y - 0.905X^2 - 1.005Y^2 - 0.502XY - 0.407X^3 - 0.475YX^2 \quad (4)$$

该方程的三维图形以及等高线图形如图 18 所示, 他们用该模型分别预测了 $Y = \text{CEt}_3$ 、 $X = (\text{H}$ 或 Me 或 $i\text{Pr}$) 的产物选择性数据, 发现其与实验数据均比较吻合. 而采用二维拟合($X = \text{Me}$)模型进行预测则出现较大偏差, 验证了该模型的实用性. 同时, 采用该模型预测了各种取代基的产物选择性数据, 并与实验值进行了相关, 发现两者之间具有很好的线性关系, 再次证明了该模型的准确性. 为了进一步拓展该拟合方法的实用性, 将拟合所用底物数据缩小了 3×3 阵列, 拟

合得到类似的三维平面图形. 该模型最大的特色是可以采用外推法探寻最优催化剂结构. 并能判断催化剂骨架的优劣. 同样对苯乙酮以及 2-丁酮的 NHK 反应进行了三维模拟, 并据此找到了催化苯乙酮 NHK 反应的最优催化剂, 同时发现该类催化剂骨架不适用于 2-丁酮.

2012 年, 宋玲等^[49]在研究二乙基锌对醛的催化不对称加成反应时发现手性配体中胺基的位阻作用对反应选择性影响极大. 他们首先采用 Charton 参数对该体系进行线性自由能相关研究, 发现当以氨基取代基 X 或 Y 的 Charton 参数进行相关时得不到明显的线性关系, 而以氨基整体 NXY 的 Charton 参数进行相关时, 只有 $X = \text{H}$ 的部分数据可以发现较好的线性自由能相关. $X \neq \text{H}$ 的部分数据则出现严重偏离. 随后采用了 X 和 Y 的 Sterimol 参数进行混合相关拟合研究, 并采用逐步回归分析法得到一双参数线性方程, 该方程显示反应的 $\Delta\Delta G^\ddagger$ 取决于两个取代基的

图 17 位阻-位阻混合自由能相关研究体系^[48]

图 18 位阻-位阻混合自由能相关三维图形、等高线图形以及线性相关图形^[48]

B_1 参数, 其中, X 的 B_1 参数与 $\Delta\Delta G^\ddagger$ 呈负相关, 而 Y 的 B_1 参数与 $\Delta\Delta G^\ddagger$ 呈正相关. 由此方程预测的 $\Delta\Delta G^\ddagger$ 与实验值可以较好地吻合. 随后, 宋玲等^[50]进一步将该模型拓展到同类配体参与的二乙基锌对酮类底物的催化不对称加成反应中, 也取得了较好的混合模拟结果(图 19). 在该反应研究工作中, 他们还采用两个取代基的分子折射率(MR)参数进行了线性相关研究. 同样取得了较好的线性相关结果. 分子折射率在化学、药物科学和生物化学中应用广泛, 其与分子的体积和极性密切相关. MR 参数是通过 Lorentz-Lorenz 方程定义的, 其表达式为 $MR = ((n^2 - 1)M) / ((n^2 + 2)\rho)$, 其中 n 为折射率, M 为分子量, ρ 为浓度. 宋玲等对苯乙酮和 3,5-双三氟甲基苯乙酮乙基化反应的线性相关研究发现, 反应 $\Delta\Delta G^\ddagger$ 对 R_1 的 MR 参数成负相关性, 对 R_2 的 MR 参数成正相关性, 这与用 Sterimol 参数的相关分析结果一致, 但与 Sterimol 参数相比, MR 参数相关分析的精确度较差.

2014 年, 宋玲等^[51]采用同样模型对该类催化剂催化的硝基甲烷和苯甲醛的不对称 Henry 反应进行了线性自由能相关研究, 同样取得了极好的线性自由能关系直线, 并且发现 $\Delta\Delta G^\ddagger$ 主要取决于两个取代基的 B_1 和 B_5 . 为了衡量取代基 X 和 Y 的差异对反应

带来的影响, 他们采用了两种 Sterimol 参数的差值与反应 $\Delta\Delta G^\ddagger$ 进行了相关, 同样发现了较好的线性关系, 其线性方程为:

$$\Delta\Delta G^\ddagger = 0.112 + 0.631B_{1S} + 0.165B_{5S} \quad (5)$$

式中, $B_{1S} = Y_{B1} - X_{B1}$, $B_{5S} = Y_{B5} - X_{B5}$. 从本质上讲, 该方程仍然是与 X、Y 取代基 sterimol 参数的相关. 从该相关方程可以很直观地得出, 取代基 X、Y 的 B_1 参数和 B_5 参数差异越大, 反应 $\Delta\Delta G^\ddagger$ 越高.

衡量新型不对称催化策略的优劣不仅要看其能得到的最高对映选择性, 还有看其底物的广泛性. 因此, 为了同时预测催化剂和底物取代基位阻作用对选择性的影响, Sigman 等^[52]以手性铬配合物催化的酮类底物的 NHK 不对称烯丙基化反应为模型, 对催化剂和底物取代基的 Sterimol 位阻参数进行了混合模拟研究(图 20). 初始猜测方程分别包含了催化剂和底物取代基的 Sterimol 参数项(催化剂: B_{1L} 、 B_{5L} 、 L_L ; 底物: B_{1S} 、 B_{5S} 、 L_S)以及可能的交叉相关项. 经过多元线性回归拟合所得最终方程如下:

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -2.19 + 1.47B_{1L} + 0.94B_{1S} - 0.27B_{1L}B_{1S} - 0.09B_{1L}B_{5S} \quad (6)$$

由式(6)可以看出, 反应选择性主要取决于催化剂和底物取代基的 B_1 参数, 并且两者越大, 反应选

图 19 烷基化反应中位阻-位阻混合自由能相关拟合结果^[50]

择性越高. 同时由该式可以看出, 交叉项 $B_{11}B_{1S}$ 系数为-0.27, 说明反应选择性与催化剂和底物取代基 B_1 参数的乘积有一定负相关关系, 这可能是因为当底物和催化剂均有较大位阻时会在一定程度上降低催化反应速率, 从而使非选择性的背景反应对最终产物 ee 值的影响增大. 为了验证该方程的预测能力, Sigman 等^[52]合成了两个新的手性配体并选择了 4 个新的酮类底物与所有底物或催化剂进行了催化测试, 并用预测数据和实测数据进行了相关, 所得直线斜率为 0.98, 说明该方程预测能力极强(图 21).

4.2 位阻-电性混合参数拟合

如前所述, 电性作用和位阻作用均可对反应选择性产生影响, 并且在多数催化体系中, 高选择性的

图 20 催化剂/底物位阻-位阻混合自由能相关研究体系^[52]

图 21 催化剂/底物位阻-位阻混合自由能相关拟合结果^[52]

产生是位阻和电性作用共同影响下产生的. 而如何有效地定量衡量电性和位阻的这种协同作用, 并进而指导催化剂的设计和改进行则存在巨大挑战. 鉴于采用位阻-位阻混合参数拟合在催化剂预测与设计方面取得的巨大成功, Sigman 等^[53]进一步将电性参数引入该类多元混合参数模型中, 并取得了成功. 在手性铬络合物催化的不对称炔丙基化反应研究过程中, Sigman 等通过位阻-位阻混合参数拟合发现此前用于炔丙基化反应的系列手性配体均无法实现较好的选择性. 随后发现, 将手性配体的噁唑基团替换成喹啉后反应选择性可以大幅提高. 在此基础上, 他们引入了电性作用取代基对选择性进行调控(图 22). 为了实现对最优催化剂的预测, 通过变换电性取代基和脯氨酸骨架上的位阻取代基构建了 3×3 的催化剂矩阵, 并以取代基的 Hammett 常数和 Charton 常数的完全三次方程为基本方程, 采用多元线性回归拟合分析得到最具统计显著性的相关方程如下:

$$\Delta\Delta G^\ddagger = -1.20 + 1.22E + 2.84S - 0.85S^2 + 3.79ES + 1.25ES^2 \quad (7)$$

由式(7)得到的三维图和等高线图如图 23 所示, 由该

图 22 位阻-电性混合自由能相关研究体系^[53]

图 23 位阻-电性混合自由能相关拟合结果^[53]

图确定了最优的催化剂结构应为 $E=OMe$, $S=t-Bu$, 尽管该催化剂并不在数据拟合所用的反应阵列中, 但其实验所测结果确实最优, 与拟合方程预测结构一致, 充分显示了该研究策略对于最优催化剂预测的准确性. 同时, 该方程中的交叉项说明电性取代基和位阻取代基存在明显的协同作用, 推测电性对位阻的影响可能是通过改变金属中心的酸碱性的实现的. 他们对该方程预测的 $\Delta\Delta G^\ddagger$ 与实验值进行了相关, 所得直线斜率为 1.02, R^2 等于 0.96, 两者相关结果极好.

4.3 基于红外光谱参数的混合参数拟合

如前所述, Charton 参数、Taft 参数、Hammett 参数等经典物理有机参数在线性自由能相关研究中均有重要应用, 然而这些参数只能分别描述取代基孤立的电性或位阻作用, 无法衡量电性、位阻或者其他因素的共同影响. 虽然 Sigman 等开创的混合参数模型可以评价和预测多重因素的协同影响, 但对于同一取代基电性、位阻等因素的共同作用的评价仍无能为力. 在 2014 年的工作中, Sigman 等^[54]将红外振动参数(IR)引入线性自由能相关研究中, 成功解决了这一难题. 分子的红外振动频率包含有丰富的分子内在结构信息, 如键的强度、原子质量、分子偶极、对称性和电子结构等, 可以定量反应电性、位阻等共同作用引起的分子结构和反应性能变化, 因此其作为自由能相关的自变量参数极具潜力. Sigman 等采用混合模拟模型对 3 个不同催化体系中红外参数和反应活化自由能之间的关系进行了研究, 充分展示了红外参数在自由能相关研究中的优越性. 例如, 在他们之前研究的二苯酚去对称化反应中, 为了实现较好的位阻相关, 取代基的选择刻意避开了会明显造成电性变化的基团, 拟合所得方程也只能应用于单纯位阻型取代基的预测. 而一旦在取代基中引入了位阻和电性双重作用, 如三氯甲基、五氟苯基等基团, 采用该 Sterimol 参数方程则无法有效地进行预测, 其整体的拟合方差只有 0.60. 而 Sigman 等将涉及苯环 $C=C$ 键振动的 6 个红外波数也同时作为分子特征参数引入拟合方程中, 同样实现了较好的拟合方程, 经显著性检验表明只有 Sterimol 参数 B_1 和 3 个红外波数对选择性有明显相关. 由该方程预测的包含电性效应取代基的底物反应 ee 值与实验值也能较好吻合. 其整体方差可达 0.94 (图 24).

为了进一步探索红外振动分析的线性自由能拟

图 24 去对称化反应中位阻-红外参数混合自由能相关拟合结果^[54]

合潜力, Sigman 等^[54]对其最近发展的手性铱配合物催化的 1,1-二芳基烯烃的不对称氢化反应进行了红外分析拟合. 除此前二苯酚化合物中用到的芳烃的 6 种红外振动频率外, 基于反应底物的特性还引入了 3 种烯烃双键的振动频率、两个芳烃邻位碳间距(d_{lor})、以及两个涉及所有基团的红外振动模式的频率和强度(i_{C-H} , i_{sym})参数, 最终的拟合结果发现该反应 $\Delta\Delta G^\ddagger$ 只与 d_{lor} 、 i_{C-H} 和 i_{sym} 3 个参数显著相关, 由该拟合方程预测的其他底物 $\Delta\Delta G^\ddagger$ 与实验值也较为吻合, 整体方差可达 0.88 (图 25). 同时, 他们通过对特定取代基的拟合结果表明, d_{lor} 、 i_{C-H} 体现的是芳烃对位取代基的贡献, i_{sym} 则体现了芳烃间位取代基的贡献. 此外, 在同一篇文献及其后续报道中, Sigman 等^[55]还研究了红外参数在手性钯配合物催化的区选择氧化还原-Heck 反应中的应用, 并通过引入取代基电性参数、自然键轨道(NBO)电荷等与红外振动的强度、频率等参数混合拟合来衡量和预测区选择性, 在此不再赘述.

除了对催化剂的预测与评价外, 对底物催化结果的预测和评价对于不对称催化方法学的发展和应用同样重要. 基于此, Sigman 等^[56]尝试用多元线性回归分析法对手性铱配合物催化不对称氢化反应进行了拟合分析. 该研究较大的挑战是寻找与选择性相关的底物描述参数, 在综合考虑手性选择决速步过渡态和底物结构特性的基础上, 他们选取了相关红外振动的频率和强度参数、点电荷、二面角以及取代基近端和远端部分的 Sterimol 参数等用于线性回归拟合. 并依据过渡态作用模式的不同, 将底物分为芳

图 25 不对称氢化反应中位阻-红外参数混合自由能相关拟合结果^[54]

基/烷基取代和烷基/烷基取代两大类分别进行拟合分析, 由此得到关于反应 $\Delta\Delta G^\ddagger$ 的两个拟合方程(图 26). 相应的预测值与反应 $\Delta\Delta G^\ddagger$ 两者相关性极好, 用该方程可对未知底物的反应选择性进行预测, 对预测值进行了实验检测, 发现大部分底物可以较好地吻合. 同时由芳基/烷基取代相关方程可以看出, 反应中羰基和芳基间的扭曲二面角与选择性负相关, 这直接验证了此前计算研究中发现的 C-H/ π 相互作用模式.

众多新型分子描述参数的引入使得线性自由能相关研究向数据密集型方向发展, 2015 年, Sigman 等^[57]以 Toste 开发的手性阴离子催化为研究模型, 将催化剂和底物的红外参数、二面角参数、原子距离参数以及取代基 Sterimol 参数等作为自变量同时引入拟合矩阵, 由此得到一个包含红外频率和强度的拟合方程, 由该方程得出的预测值与实验值相关度极好(图 27)。同时, 对于测试序列中没有的催化剂-底物组合催化结果也可以实现很好的预测。为了更好地揭示反应的内在机制, Sigman 和 Toste 等^[57]进一步将底物和催化剂的组合拓展到 132 个, 并且对于每一个底物, 对所有催化剂的催化结果与催化剂的结构参数进行了相关, 同时对于每一个催化剂对所有底物的催化结果相对于底物结构参数进行了相关, 由此产生了

图 26 基于多种参数混合自由能相关的底物催化结果拟合方程^[56]

图 27 基于数据密集型自由能相关拟合的反应体系拟合方程^[57]

20 多组线性自由能关系. 最后, 将所有底物和芳基取代催化剂的催化结果同时考察, 得到了全局的拟合方程. 通过对这些方程的分析, 探明了该催化体系手性控制的核心因素, 并由此开发出了更加优异的手性催化剂, 充分展示了数据密集型自由能分析的强大机理分析能力和理论预测能力.

混合参数模拟综合了电性和位阻效应的影响,其可应用范围大幅增加,尤其是近年来红外参数以及分子结构参数(键长、键角、二面角等)的引入使得数据拟合不再局限于单一位点取代基变化的调控,而是各种形式的分子结构调整均能被精确量化,因此其应用前景更加广泛,然而,大量数据的引入和复杂数学分析也使得该类自由能相关研究难度较大,一定程度上限制了其推广应用。

5 总结与展望

线性自由能分析在不对称催化反应中具有极高的应用价值. 在过去的 20 年中, 其由最初的对反应机理的理解和分析发展到对催化剂的评价和筛选以及对反应结果的预测, 所用底物参数由 Hammett 参数、Taft 参数等经典物理有机参数发展到 Sterimol 参数、红外参数、电荷参数等多种分子描述参数. 拟合方式也由最初的简单线性拟合发展到结合矩阵数学方法的多元线性回归分析拟合. 可见其研究发展实现了巨大的跨越. 目前, 随着数学分析手段的进一步发展, 线性自由能分析呈现越来越复杂化、精细化的

趋势, 这对于其应用带来巨大的挑战, 同时也带来无限的机遇. 一方面, 如何选择合适的取代基描述参数已成为线性拟合成功与否的关键, 并且对参数的组合和处理方式同样影响拟合的优劣. 另一方面, 在目前的大数据时代, 各种参数均能较易获取, 参数内涵也不仅局限于单纯的位阻或电性作用, 这使得线性自由能分析的应用范围越来越广泛. 同时对体系的精细描述将能对实验探索提供更精确的理论指导, 对催化剂和催化体系的开发提供强有力的理论支持. 可以预见, 线性自由能分析必将成为未来不对称催化研究的实用工具.

参考文献

- 1 Nozaki H, Moriuti S, Tekaya H, Noyori R. *Tetrahedron Lett*, 1966, 7: 5239–5244
- 2 丁奎岭, 范青华. 不对称催化新概念与新方法. 北京: 化学工业出版社, 2009
- 3 Harper KC, Sigman MS. *J Org Chem*, 2013, 78: 2813–2818
- 4 Hammett LP. *J Am Chem Soc*, 1937, 59: 96–103
- 5 Jacobsen EN, Zhang W, Güler ML. *J Am Chem Soc*, 1991, 113: 6703–6704
- 6 Palucki M, Finney NS, Pospisil PJ, Güler ML, Ishida T, Jacobsen EN. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 948–954
- 7 Xu J. *Curr Org Synth*, 2010, 7: 650–676
- 8 Jensen KH, Webb JD, Sigman MS. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 17471–17482
- 9 Alamé M, Jahjah M, Pellet-Rostaing S, Lemaire M, Meille V, Bellefon CD. *J Mol Catal A: Chem*, 2007, 271: 18–24
- 10 Constantine RN, Kim N, Bunt RC. *Org Lett*, 2005, 5: 2279–2282
- 11 Xu J, Wei T, Zhang Q. *J Org Chem*, 2004, 69: 6860–6866
- 12 Du J, Li Z, Du DM, Xu J. *J Mol Catal A: Chem*, 2008, 284: 40–45
- 13 Kwong FY, Li YM, Lam WH, Qiu L, Lee HW, Yeung CH, Chan KS, Chan ASC. *Chem Eur J*, 2005, 11: 3872–3880
- 14 Lam FL, Au-Yeung TTL, Kwong FY, Zhou Z, Wong KY, Chan ASC. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 1280–1283
- 15 Akhiani RK, Moore MI, Pribyl JG, Wiskur SL. *J Org Chem*, 2014, 79: 2384–2396
- 16 Yang D, Yip YC, Chen J, Cheung KK. *J Am Chem Soc*, 1998, 120: 7659–7660
- 17 Zhang H, Xue F, Mak TCW, Chan KS. *J Org Chem*, 1996, 61: 8002–8003
- 18 Wong HL, Tian Y, Chan KS. *Tetrahedron Lett*, 2000, 41: 7723–7726
- 19 Kwong FY, Yang Q, Mak TCW, Chan ASC, Chan KS. *J Org Chem*, 2002, 67: 2769–2777
- 20 Garner CM, Chiang S, Nething M, Monestel R. *Tetrahedron Lett*, 2002, 43: 8339–8342
- 21 Bachmann S, Mezzetti A. *Helv Chim Acta*, 2001, 84: 3063–3074
- 22 Doucet H, Fernandez E, Layzell TP, Brown JM. *Chem Eur J*, 1999, 5: 1320–1330
- 23 Mulzer M, Lamb JR, Nelson Z, Coates GW. *Chem Commun*, 2014, 50: 9842–9845
- 24 Akiyama T, Mori K. *Chem Rev*, 2015, 115: 9277–9306
- 25 Jensen KH, Sigman MS. *Angew Chem Int Ed*, 2007, 46: 4748–4750
- 26 Jensen KH, Sigman MS. *J Org Chem*, 2010, 75: 7194–7201
- 27 Li X, Deng H, Zhang B, Li J, Zhang L, Luo S, Cheng JP. *Chem Eur J*, 2010, 16: 450–455
- 28 Li Z, Li X, Ni X, Cheng JP. *Org Lett*, 2015, 17: 1196–1199
- 29 Knowles RR, Lin S, Jacobsen EN. *J Am Chem Soc*, 2010, 132: 5030–5032

- 30 Knowles RR, Jacobsen EN. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 20678–20685
- 31 Holland MC, Paul S, Schweizer WB, Bergander K, Mück-Lichtenfeld C, Lakhdar S, Mayr H, Gilmour R. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 7967
- 32 Zuend SJ, Jacobsen EN. *J Am Chem Soc*, 2009, 131: 15358–15374
- 33 Taft RW Jr. *J Am Chem Soc*, 1952, 74: 2729–2732
- 34 Taft RW Jr. *J Am Chem Soc*, 1953, 75: 4538–4539
- 35 Taft RW Jr. *Steric Effects in Organic Chemistry*. New York: John Wiley & Sons, 1956
- 36 Wu JH, Zhang G, Porter NA. *Tetrahedron Lett*, 1997, 38: 2067–2070
- 37 Charton M. *J Am Chem Soc*, 1969, 91: 615–618
- 38 Charton M. *J Am Chem Soc*, 1975, 97: 1552–1556
- 39 Charton M. *J Am Chem Soc*, 1975, 97: 3691–3693
- 40 Charton M. *J Am Chem Soc*, 1975, 97: 3694–3697
- 41 Miller JJ, Sigman MS. *Angew Chem Int Ed*, 2008, 47: 771–774
- 42 Sigman MS, Miller JJ. *J Org Chem*, 2009, 74: 7633–7643
- 43 Mantilli L, Gérard D, Torche S, Besnard C, Mazet C. *Chem Eur J*, 2010, 16: 12736–12745
- 44 Gustafson JL, Sigman MS, Miller SJ. *Org Lett*, 2010, 12: 2794–2797
- 45 Verloop A. *Drug Design*. Vol III. New York: Academic Press, 1976
- 46 Verloop A, Tipker J. *Biological Activity and Chemical Structure*. Amsterdam: Elsevier, 1977
- 47 Harper KC, Bess EN, Sigman MS. *Nat Chem*, 2012, 4: 366–374
- 48 Harper KC, Sigman MS. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108: 2179–2183
- 49 Huang H, Zong H, Bian G, Song L. *J Org Chem*, 2012, 77: 10427–10434
- 50 Huang H, Zong H, Shen B, Yue H, Bian G, Song L. *Tetrahedron*, 2014, 70: 1289–1297
- 51 Huang H, Zong H, Bian G, Yue H, Song L. *J Org Chem*, 2014, 79: 9455–9464
- 52 Harper KC, Vilardi SC, Sigman MS. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 2482–2485
- 53 Harper KC, Sigman MS. *Science*, 2011, 333: 1875–1878
- 54 Milo A, Bess EN, Sigman MS. *Nature*, 2014, 507: 210–214
- 55 Zhang C, Santiago CB, Kou L, Sigman MS. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 7290–7293
- 56 Bess EN, Bischoff AJ, Sigman MS. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111: 14698–14703
- 57 Milo A, Neel AJ, Toste FD, Sigman MS. *Science*, 2015, 347: 737–743

Linear free-energy relationships in asymmetric catalysis

Long Zhang¹, Xin Li², Sanzhong Luo^{1*}, Jin-Pei Cheng^{1,2}

¹ CAS Key Laboratory for Molecular Recognition and Function; Beijing National Laboratory for Molecular Sciences; Institute of Chemistry, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100190, China

² State Key Laboratory of Elemento-organic Chemistry; Department of Chemistry, Nankai University, Tianjin 300071, China

*Corresponding author (email: luosz@iccas.ac.cn)

Abstract: Linear free-energy relationships (LFER) are useful tools in exploring reaction kinetics and mechanisms. As in asymmetric catalysis, their applications could provide insight view of the leading factor in controlling enantio-selectivities, thus in turn give useful hints for catalyst/reaction developments. In recent years, some traditional mathematic methods such as matrix analysis have been introduced to linear free-energy relationship analysis, which bring fresh vigor to LFER research in physical organic chemistry. In this review, we mainly focused on the free-energy relationship analysis based on various physical chemical parameters and their applications in mechanism research and catalyst/reaction developments.

Keywords: asymmetric catalysis, linear free-energy relationship, electronic parameters, steric parameters, hybrid parameter simulation

doi: 10.1360/N032015-00240