

均相 salen 类配合物催化不对称氰化反应研究进展

吕成伟¹, 王寿峰², 苗成霞², 徐大乾², 孙伟²

(1. 辽宁师范大学 化学化工学院, 辽宁 大连 116029;

2. 中国科学院兰州化学物理研究所 羰基合成与选择氧化国家重点实验室, 甘肃 兰州 730000)

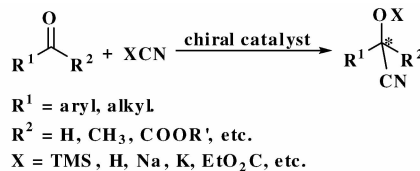
关键词: salen 配合物; 不对称催化; 氰化反应; 醛; 酮

中图分类号: O643.32

文献标识码: A

手性 α -氰醇类化合物在有机合成领域中的应用非常广泛, 分子中 α -碳原子上连接的羟基和氰基两个官能团很容易控制、转化为大量极其重要的合成中间体, 包括: α -羟基酸、 α -羟基酯, α -羟基醛、 α -羟基酮、 α -胺基酸和 β -胺基醇等. 这些化合物都是工业上合成医药、农化产品、调味品和香料等相当贵重的原料^[1, 2]. 因此, 研究、发展合成光学活性 α -氰醇的方法是一项既有理论价值又有应用前景的工作. 鉴于其重要性, 化学家们一直对寻找该类化合物有效的合成方法抱有极大热情并倾注了大量精力. 催化羰基化合物的不对称氰化反应是合成光学纯 α -氰醇最有效的途径之一 (Scheme 1), 手性催化剂主要包括金属配合物催化剂、有机小分子催化剂和生物催化剂^[2, 3]. 国内外学者曾从不同的角度对催化不对称氰化反应做过总结. 2001 年 Gröger H 综述了多种双功能催化剂在不对称氰化反应中的应用^[2a]; 2004 年, Holmes I P 等则总结了多种类型的金属配合物催化剂在不对称氰化反应中的应用^[2c]; 2008 年, North M,^[2e] Gawronski J^[2g] 和 Khan N H^[2d] 分别从 Lewis acid、Lewis base 和金属配合物催化的角度综述了多种催化剂在不对称氰化反应中的应用; 2010 年, 冯小明教授总结了近年来不对称氰化反应的发展情况. 由上述文献可知, 金属配合物催化的氰化反应由于发展了一大批高效的催化剂, 已经成为制备光学纯 α -氰醇最为主要和成熟的方法. 在这些催化剂中, salen 配合物是近年来不对称催化合成光学纯 α -氰醇最活跃的催化剂之一. 各种各样由 salen 骨架衍生的手性配体及不同的金属配合物不断地被应用于催化羰基化合物的不对称氰

化反应, 并展示出了优异的催化性能, 取得了令人鼓舞的成果. 我们主要介绍均相体系中 salen 配体及其衍生物的金属钛、钒、锰、铝配合物在催化羰基化合物的不对称氰化反应中的应用.



图式 1 羰基化合物的不对称氰化反应

Scheme 1 The asymmetric cyanation of carbonyl compounds

1 均相 salen 催化醛的不对称氰化反应

1.1 金属 salen-Ti 配合物催化醛的不对称氰化反应

1996 年, salen 配体及其金属钛配合物被首次应用于催化醛与三甲基硅氰 (TMSCN) 的不对称加成反应. 蒋耀忠等^[4]以 1, 2-二苯基乙二胺为手性骨架合成了一系列 salen 配体, 其中水杨基上没有取代基的配体 **1** (Fig. 1) 催化效果最好. 在 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下其钛配合物催化反应, 苯甲醛可得到 87% 的对映体选择性.

Belokon' 和 North 等几乎同时报道了由手性 1, 2-二氨基环己烷和取代水杨醛缩合得到的 salen 配体 **2** (Fig. 1) 在醛的硅氰化反应中的应用. 前期工作发现配体 **2b** 的金属钛配合物催化结果远好于 **2a** 的配合物^[5]. 之后的实验表明配体 **2c** 的钛配合物催化效果更好, 在相同反应条件下最高可以获得 92% 的对映选择性^[6].

为确定催化机理, 他们利用 TiCl_4 代替 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$

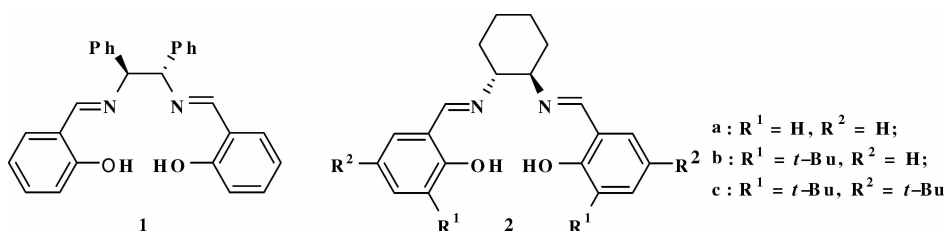


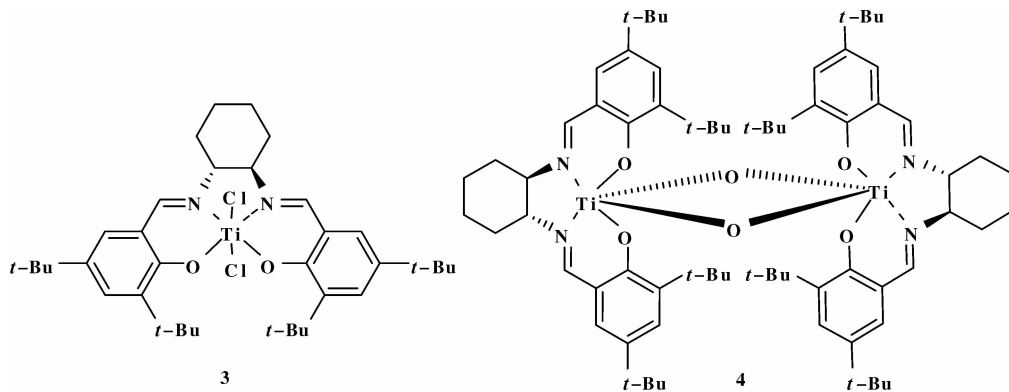
图1 首次应用于催化醛的不对称硅氰化反应的 salen 配体

Fig. 1 Salen ligands used in the asymmetric Cyanosilylation of aldehydes for the first time

与 **2c** 配位制备了配合物 **3** (Fig. 2) 并分离出晶体, 通过 X-射线衍射确定其结构, 明确了 salen 的配位状况. 研究发现少量水可以促进反应进行, 作者认为真正有效的催化活性物种是 **3** 与水反应所得的由 μ -O 联接的双核钛配合物 **4** (Fig. 2). 0.1% 的 **4**, 室温下反应 1 h 就可以催化完成醛与 TMSCN 的反应. 不仅降低了催化剂用量、使用了更温和的反应条件, 而且使反应的对映体选择性有所提高^[7].

作者认为体系中存在一个单金属配合物 **3** 与

μ -O 联接的双金属配合物 **4** 的平衡, **4** 作为双功能催化剂在反应过程中同时活化醛和 TMSCN, 然后氰基再进攻醛羰基^[8]. 使用 **4** 作为催化剂, 作者还建立了其它氰源对醛的加成反应体系. 例如: KCN 为氰源^[9] 在 1% 的 **4** 及乙酸酐存在下反应, 针对不同底物的产物 ee 为 60% ~ 93%, 这是将反应体系工业化的研究中迈进的一大步. 当氰源为氰基甲酸乙酯^[10] 时, 使用 5% 的配合物 **4**, 脂肪醛和芳香醛可获得 76% ~ 99% 的对映选择性.

图2 配合物催化剂 **3** 和 **4**Fig. 2 Salen complexes **3** and **4**

Moberg 等^[11] 研究发现向上述以氰基甲酸乙酯为氰源的反应体系中添加 Lewis base (Et_3N), 可以在保持转化率和选择性基本不变的情况下, 极大缩短反应时间. 加入 Et_3N 后还可以使 -40°C 下不发生反应的乙酰氰与醛快速、高选择性的转化成目标产物.

冯小明教授^[12] 则详细考察了上述以氰基甲酸乙酯为氰源的体系中 salen 骨架水杨基上取代基的电子效应和空间效应对配体 **2** 活性的影响, 仍然是 **2c** 催化效果最好. 研究表明在配体与 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 生成配合物的过程中加入异丙醇可以抑制双金属配合物 **4** 的形成, 只生成单金属配合物; 以氯仿和异丙醇为溶剂还能提高产物 ee 值.

Liang 和 Bu^[13] 在配体 **2c** 的基础上, 用空间位阻

更大的叔戊基代替叔丁基合成配体 **5** (Fig. 3). 使用该配体的钛配合物, 芳香醛的硅氰化反应可获得 92% ~ 97% 对映选择性. 但后期研究表明他们发展的催化剂不对称诱导能力的提高是由于催化剂制备方法不同 (Belokon' 和 North 原位制备催化剂, Liang 和 Bu 在合成配合物后将生成的异丙醇在真空条件下抽离体系), 而非引入大位阻基团的结果.

孙伟课题组^[14] 通过格氏反应对配体 **2c** 的 C=N 部分进行了修饰, 合成出含多个手性中心的 salen 配体 **6** (Fig. 3) 及其钛配合物, 并通过 X-射线晶体衍射对配体结构进行了表征. 上述催化剂在 TMSCN 对醛的不对称加成反应中显示出中等程度的选择性和较高的反应活性.

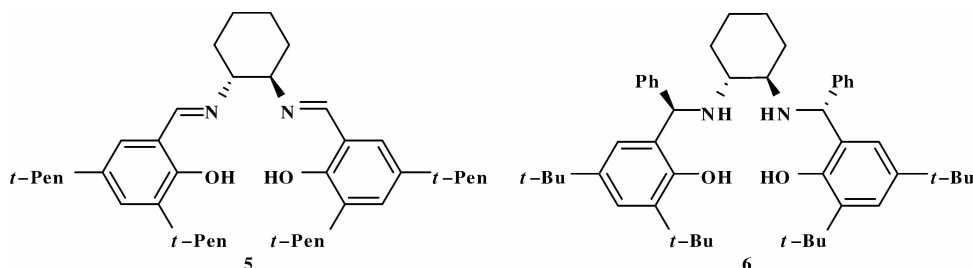


图3 配体5和6

Fig. 3 Salen ligands 5 and 6

1997年, Belokon' 等^[15]制备了另外一种具有面手性芳香环的配体7和8 (Fig. 4). 配体7的催化活性高于配体8, 在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 使用10%的钛配合物、反应120 h, 可将醛以80%~90%的产率和82%~

84%的 ee 转化成相应的氰醇硅醚. 特别的是反应温度对8的配合物活性影响很小, 在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 和室温反应, 对映选择性只有5%的下降.

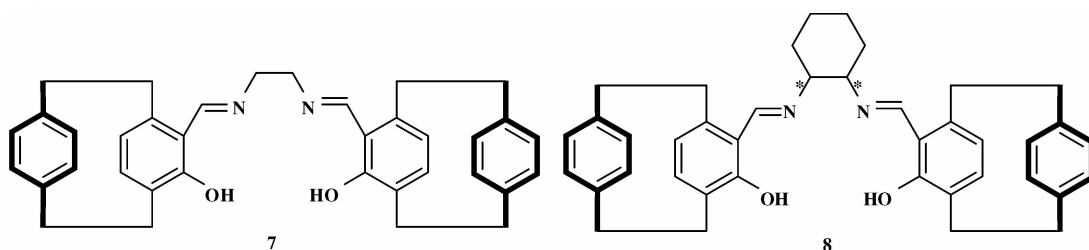
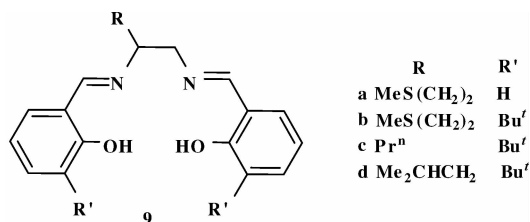


图4 面手性芳香环配体7和8

Fig. 4 Planar chiral paracyclophane ligands 7 and 8

同年, Belokon' 和 North 等^[16]还发展了以 S -氨基酸衍生的二胺为手性源的 C_1 对称salen配体9 (Fig. 5). 并将其与 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 原位产生的配合物应用到醛与 TMSCN 的不对称加成反应中. 经过筛选配体9b和9d的催化效果最好, 但仍较 C_2 对称的salen类配体在醛的不对称硅氰化反应中的表现差.

效果很差.

图5 C_1 对称的 salen 配体9Fig. 5 Chiral salen ligands 9 with the C_1 symmetry

Che 等^[17]在1997年报道了从联奈二胺出发制备salen型化合物10 (Fig. 6), 当取代基都为叔丁基时活性最高. 以20%的钛配合物作催化剂, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反应36 h, 可获得42%~96%的对映选择性. 另外, 他们还制备了此配体的钕配合物, 但在该反应中催化

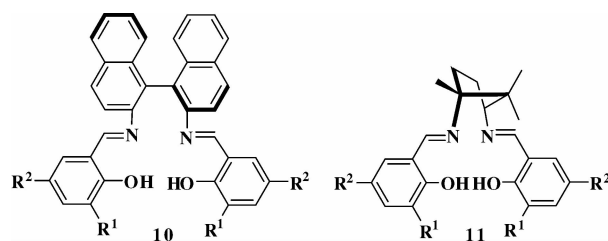


图6 Salen 配体10和11

Fig. 6 Salen ligands 10 and 11

2001年, 唐除痴和周正洪等^[18]合成了包含由樟脑衍生的手性二胺骨架的另一类 C_1 对称salen配体11 (Fig. 6), R^1 、 R^2 都为氢时, 催化效果最好. 利用此配体与 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 原位形成的配合物作催化剂, 20%的用量、 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下催化芳香醛与 TMSCN 的加成反应, 获得了33%~73%的对映体选择性.

2004年, 郑卓课题组^[19]设计合成了6种交联型聚合salen配体12 (Fig. 7), 并将它们的钛配合物应用于醛的不对称 O -乙酰氰化反应. 结果表明低交联度配体的钛配合物催化效果好于高交联度配体, 可

获得接近单体催化剂水平的催化活性和选择性, 最高可获得 99% 产率和 91% *ee* 的产物. 但交联度较高配体制成的催化剂循环性能优于低交联度配体制成

的催化剂, 使用 $m/n = 25/100$ 的配体的钛配合物作催化剂, 连续使用 6 次仍然能够保持 80% 的对映选择性和很高的催化活性.

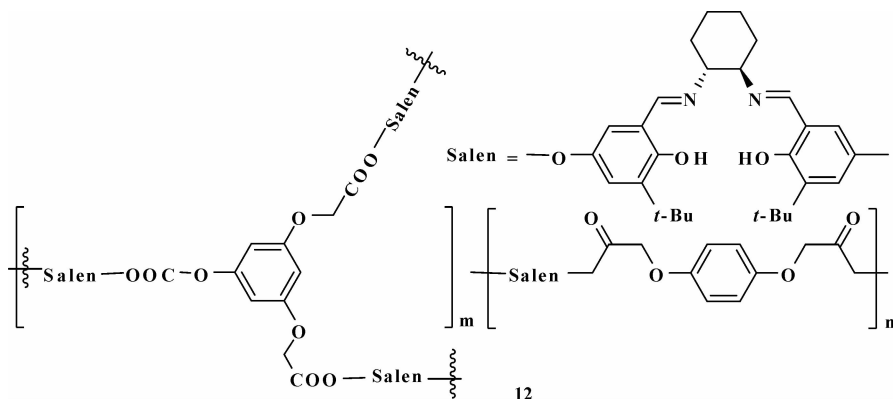


图 7 交联型聚合 salen 配体 **12**

Fig. 7 The crosslinked polymeric salen ligand **12**

2005 年, Pu 小组^[20] 合成了包含联萘酚结构的配体 **13** (Fig. 8), 与 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 原位形成配合物后催

化醛的不对称硅氰化反应. 在室温, 10% 催化剂, 一锅煮的情况下获得 75% ~ 85% *ee* 的产物.

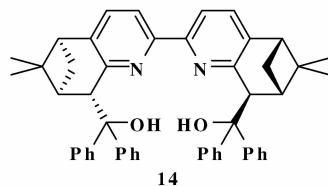
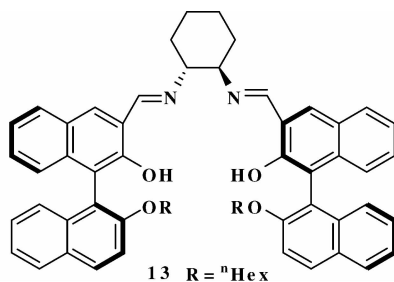


图 8 Salen 配体 **13** 和 **14**

Fig. 8 Salen ligands **13** and **14**

同年, Chen 小组^[21] 合成了类似于 salen 的 schiff base 配体 **14** (Fig. 8). 该配体与 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 原位形成的配合物作催化剂、5.0% 的用量、 CH_2Cl_2 为溶剂、 $-78\text{ }^\circ\text{C}$ 下反应, 吸电子基取代的苯甲醛仅获得 2% ~ 15% 的对映选择性, 供电子基取代的苯甲醛中只有邻甲基苯甲醛获得了理想的 98% 的对映选择性.

2006 年, Khan 等^[22] 以配体 **15** (Fig. 9) 与 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 配位后加水形成类似于配合物 **4** (Fig. 2) 的由四个 $\text{Ti}-\text{O}-\text{Ti}$ 桥联接的多活性中心钛配合物催化醛的不对称 *O*-乙酰氰化反应, 2-氟苯甲醛可获得 99% 的转化率和 95% 的对映选择性. 作者还将该配体与 $\text{V}(\text{O})\text{SO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ 配位应用于后催化上述反应, 取得稍好的结果. 两种催化剂都可回收, 连续使用 5 次仍能保持对映选择性和催化活性基本不变.

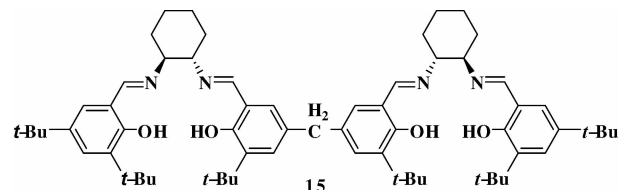
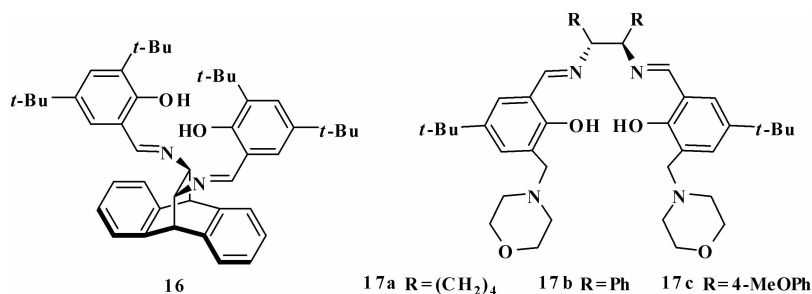


图 9 二聚 salen 配体

Fig. 9 Dimeric salen ligand

唐除痴和周正洪等在 2007 年又将 (11*R*, 12*R*)-9, 10-二氢-9, 10-乙撑蒽-11, 12-二胺作为新的手性源合成配体 **16** (Fig. 10). 20% 的此配体与 $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ 原位形成配合物后, 以 CH_2Cl_2 为溶剂、 $-20\text{ }^\circ\text{C}$ 下催化醛与 TMSCN 的反应, 获得了较高的收率和中等程度的对映选择性.^[23]

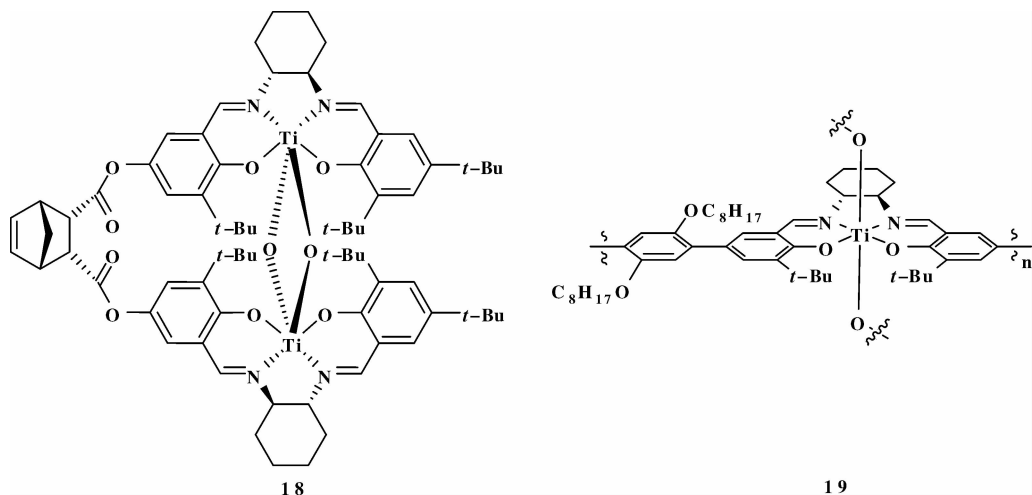
图 10 Salen 配体 **16** 和 **17**Fig. 10 Salen ligands **16** and **17**

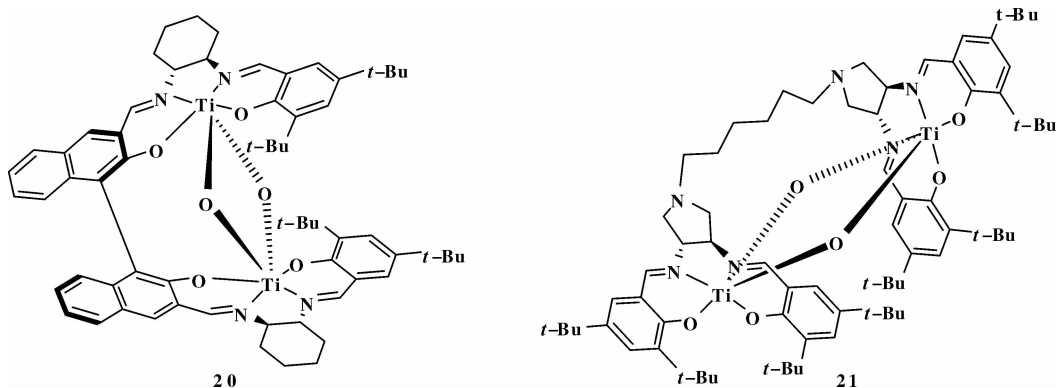
仇文卫小组^[24]以 Kozlowski 等报道的双功能 salen 配体为模板在 2009 年合成了双功能 salen 配体 **17** (Fig. 10), 与 Ti(O^{*i*}Pr)₄ 配位后直接应用于芳香醛与氰基甲酸乙酯的不对称加成反应, 配体 **17a** 表现最好. 该催化体系对芳香醛具有较宽的适应性, 苯环上取代基的电子效应对产物 *ee* 值无明显影响. 产物的产率 86% ~ 99%, *ee* 值 61% ~ 92%.

上海有机所丁奎岭小组^[25]在 Belokon' 和 North 研究基础上对 μ -O 联接的双金属 salen 配合物做了进一步改进. 将两个 salen-Ti 单体用侧面“桥链”联接起来, 形成既有侧面桥链又有 μ -O 相连的双中心金属钛催化剂, 使催化剂活性大大提高. 其中配合物 **18** (Fig. 11) 的催化效果最佳, TON 最高达到 172 000, 仅需 0.01% ~ 0.005% 的催化剂就可以使多种醛类底物高产率 (87% ~ 99%) 高对映选择性 (64% ~ 97%) 的转化成相应的产物, 芳香醛取代基的电子效应和

空间效应对反应结果基本没有影响. 作者分析催化剂 **18** 活性提高是因为侧面“桥链”的存在抑制了催化剂由高活性的二聚状态向低活性的单体转化. 作者还将该催化剂应用到 NaCN 与醛的加成反应中, 在 0.05% ~ 0.005% 的 **18** 及醋酸酐存在下, 多种氰醇乙酸酯可以获得 97% ~ 99% 的收率和 90% ~ 96% *ee*. 丁奎岭研究员的研究工作为设计合成高效的催化剂提供了可参考的依据, 也为将醛的不对称氰化反应工业化奠定了坚实的基础.

Punniyamurthy, T. 小组^[26]则在 Belokon' 和 North 研究基础上合成了线聚型 salen 配体及由 μ -O 联接的金属钛配合物 **19** (Fig. 11). 该催化剂在醛和 TMSCN 的加成反应中的表现与其单体的活性接近, 最高可获得 88% 的 *ee* 值. 反应体系最大的优点在于催化剂可以方便的分离、回收, 重复使用 3 次后活性和选择性都没有下降.

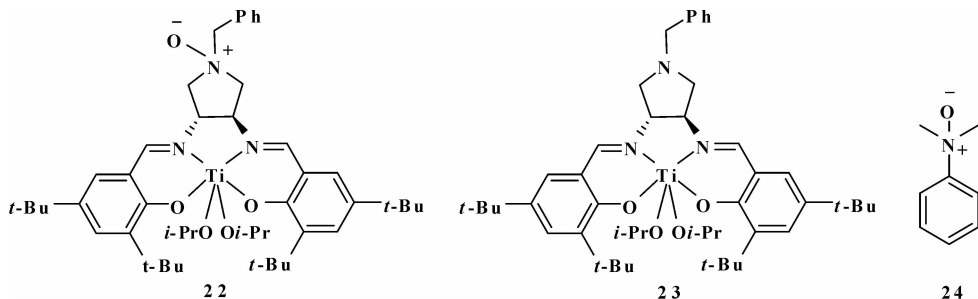
图 11 μ -O 联接的钛配合物 **18** 和 **19**Fig. 11 The μ -O bridged salen-Ti complex **18** and **19**

图 12 桥联的双核钛配合物 **20** 和 **21**Fig. 12 The bridged dimeric salen-Ti complexes **20** and **21**

2011 年, 孙伟课题组^[27]发展了由有机链及 μ -O 联接的双金属 salen-Ti 配合物 **20** 和 **21** (Fig. 12) 催化醛的不对称硅氰化反应, 取得了比较好的催化效果. 两种配合物在反应中的用量都能降低到 0.1%, 并且底物适用范围很广. 证明有机“桥链”的存在也能够抑制催化剂由高活性的二聚状态向低活性的单体转化, 但和丁奎岭小组报道的结果相比较, 仍有一定的差距.

孙伟课题组^[28]还发展了双功能催化剂 **22** (Fig. 13), 通过在催化剂的不同位置同时引入 Lewis acid

和 Lewis base 将 salen 与 *N*-oxide 偶极化合物优异的催化性能集中在同一个分子中. 在醛的不对称硅氰化反应中比较了催化剂 **22** 和由 **23**、**24** 组成的催化体系的对映选择性和反应活性, 对基于同一手性源的 salen 催化剂可获得相反的立体选择性给出了自己的解释. 在双功能 *N*-oxide salen-Ti 催化体系中成功的将催化剂用量降低到 0.5%, TMSCN 用量降低到底物的 1.05 倍当量, 目前只有为数不多的催化体系使用这么低用量的 TMSCN.

图 13 双功能催化剂 **22**、salen 配合物 **23** 和氮氧偶极化物 **24**Fig. 13 Bifunctional salen complex **22**, the pyrrolidine salen complex **23** and achiral *N*-oxide **24**

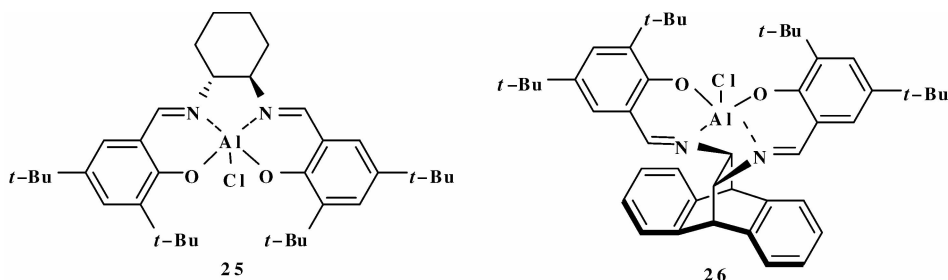
1.2 金属 salen-Al 配合物催化醛的不对称氰化反应

Kim 小组^[29]最早报道了以 salen-Al 配合物 **25** (Fig. 14) 和 Ph_3PO (10%) 为催化剂催化醛的不对称硅氰化反应, 多种醛都可得到大于 90% 的收率和相应 72% ~ 86% ee 的氰醇. 作者推测 Ph_3PO 在反应中作为 Lewis base 活化 TMSCN, 配合物中心金属铝为 Lewis acid 中心活化醛, 通过双活化过程促进反应进行.

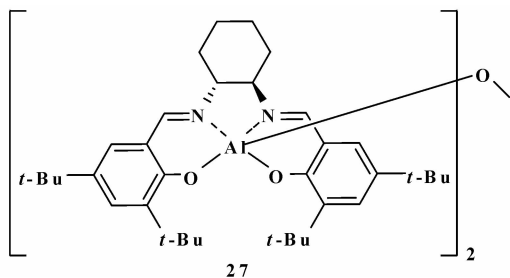
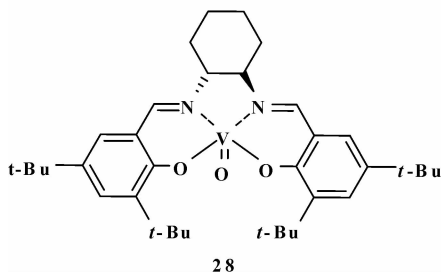
唐除痴和周正洪等^[30]则将他们发展的配体 **16** 与 Et_2AlCl 配位形成的配合物 **26** (Fig. 14) 作催化剂,

以 1.0% 催化剂量、10 °C 下催化醛与 TMSCN 的反应, 可获得 85% ~ 94% 的收率和 42% ~ 92% ee 的氰醇. 考察不同添加物对反应的影响时发现含有较长烷基链的 $n\text{Oct}_3\text{PO}$ 的效果要优于通常使用的 Ph_3PO .

Jacobsen 等首次合成了由 μ -O 联接的双金属 salen-Al 配合物 **27** (Fig. 15), 并催化不对称 Michael 加成反应, 之后该催化剂被广泛的应用于各类不对称催化反应. 2009 年, North^[31]使用其成功催化了醛与 TMSCN 的不对称加成反应. 不添加 Ph_3PO , 配合物 **27** 的催化活性很低; 最佳条件下, 该体系的催化

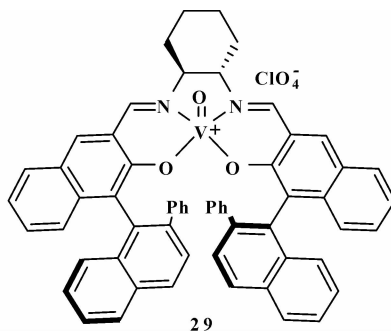
图 14 Salen-Al 催化剂 **25** 和 **26**Fig. 14 Salen-Al complexes **25** and **26**

活性只比单金属体系略有提高,但配合物可以由 Al(OEt)₃ 制备,避免使用较危险的 Et₂AlCl.

图 15 双金属 salen-Al 配合物 **27**Fig. 15 Bimetallic aluminium-salen complex **27**图 16 金属 Salen 钒配合物 **28** 和 **29**Fig. 16 The salen-V complexes **28** and **29**

1.3 金属 salen-V 配合物催化醛的不对称氰化反应

Belokon' 和 North 基于对其建立的手性 salen-Ti 体系催化醛的硅氰化反应机理的理解,在 2001 年发展了四价金属钒配合物 **28** (Fig. 16). 室温下,只要 0.1% 催化剂就可以将脂肪醛和芳香醛高对映选择性的转化为氰醇硅醚. 尤其是供电子基取代的芳香醛,对映选择性都大于 90%. 但该体系反应速度相对于钛体系要慢,与动力学研究结果相符合^[32]. 随后他们又报道了^[33] 配合物 **28** 可以有效催化 KCN 与醛的不对称 *O*-乙酰氰化反应,在氰供体改进方面取得很大成功.



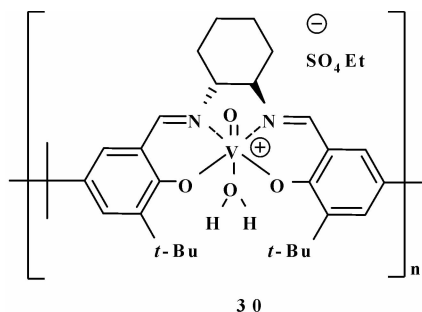
2004 年,他们^[34]对醛与 TMSCN 的不对称加成反应进行了深入的研究,将 salen-Ti 配合物与 salen-V 配合物按照不同比例加入到反应中. 研究表明随着两种配合物比例的不同,反应的收率变化很小,但反应的对映选择性受到很大影响. 作者认为体系中起诱导作用的活性中间体应该是单个配合物,而且在混合的配合物存在时, TMSCN 可能会使钛配合物失活.

三年后 Belokon' 和 North^[35]对金属钛(IV)、钒(V)杂双金属配合物催化体系进行了更深层次的探索. 研究发现,使用不同氰源的反应机理是不同

的. 以 TMSCN 为氰源,在反应初始阶段醛与金属钒中心配位,氰化物与金属钛中心配位协同催化反应进行. 以 KCN 为氰源时,在反应初始阶段醛与金属钛中心配位,氰化物与金属钒中心配位. 当两个 salen 配体具有相同的绝对构型时,其配合物的混合物催化活性要高于两个 salen 配体具有不同构型的情况.

2004 年, Katsuki 等^[36]将其课题组在烯烃环氧化反应中表现出高催化活性的 salen 配体的五价钒配合物 **29** (Fig. 16) 作为催化剂催化 2-甲基-2-羟基丙腈与醛进行类似 Meerwein-Ponndorf-Verley 反应

的氰化反应. 脂肪醛的转化率和选择性比苯甲醛高



很多, 能获得 67% ~ 84% 的对映体选择性.

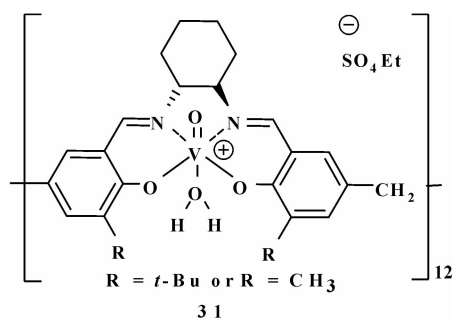


图 17 线型聚合催化剂 **30** 和 **31**

Fig. 17 The linear polymeric Vanadium salen complexes **30** and **31**

2004 年, 郑卓课题组^[37]首次将线型聚合催化剂 **30** (Fig. 17) 成功地应用到醛与 KCN 的加成反应中, 其催化活性和手性诱导能力都接近单体催化剂. 在最佳反应条件下, 芳香醛能得到 80% 以上的对映选择性, 脂肪醛可获得 72% ~ 83% 的对映体选择性, 但催化剂循环使用效果很差. 随后的实验表明催化剂 **30** 同样可以催化醛与 TMSCN 的不对称加成反应^[38]. 在 1.0% 催化剂作用下, 芳香醛和脂肪醛也取得较好的反应结果. 而且催化剂重复使用八次仍然保持很好的反应活性和对映选择性.

2006 年, Khan 小组^[39]也成功地制备了线聚型 salen 配体及其钒 (V) 配合物 **31** (Fig. 17), 在醛与 TMSCN 的不对称加成反应中显示出了良好的催化效果, 与前期报道的双核 salen-V 配合物^[22]催化的醛与 NaCN 或 KCN 的不对称 O-乙酰氰化反应的结果相当. 该催化剂明确包含 12 个 salen 单元, 取代基 R 为叔丁基时反应活性最高. 2-甲基苯甲醛以 98% 的转化率和 96% ee 值生成氰醇硅醚, 脂肪族醛也获得了 76% ~ 99% 的转化率和 79% ~ 85% 的对映选择性. 催化剂易于回收、重复使用 4 次保持活性不变. 之后的研究表明催化剂 **31** 还可以有效催化 KCN 与醛的不对称 O-乙酰氰化反应, 5.0% 催化剂存在下能将各种芳香族醛以 82% ~ 96% 的选择性转化成产物. 催化剂在首次使用后回收并重复使用 4 次保持产物 ee 值不变, 但收率有所降低^[40].

2008 年, Belokon' 和 North^[41]再次合成了 4 种以 S-氨基酸衍生的二胺为手性源的 C_1 对称 salen 配体, 分别与钛、钒、铜、钴配位之后催化不同的不对称反应. 经过筛选配体 **32** (Fig. 18) 的钛或钒配合物可有效催化醛与 TMSCN 的反应, 且钒配合物的催化活性更高, 仅需 0.1% 催化剂就可以使芳香醛、

脂肪醛等底物获得 85% ~ 100% 的转化率和中等程度的对映选择性. 与 C_2 对称 salen 类配体的钒配合物相比反应结果仍有差距, 作者从 C_1 对称 salen 金属配合物的空间构型方面对此做出了解释.

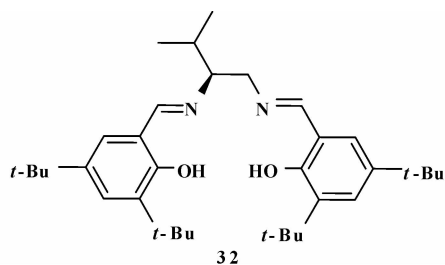


图 18 C_1 对称的 salen 配体 **32**

Fig. 18 Chiral salen ligand **32** with the C_1 symmetry

2011 年, Khan 小组^[42]报道了由聚乙二醇联接的大环、双核 salen 钒 (V) 配合物 **33** (Fig. 19) 可以高活性、高对映选择性的催化醛与 KCN、NaCN、氰基甲酸酯等氰源的不对称加成反应, 作者认为催化剂中的聚乙二醇链起到了冠醚的作用, 可以活化 K^+ 、 Na^+ 离子, 促进反应进行. 催化剂易于回收、重复使用数次后仍可保持活性不变.

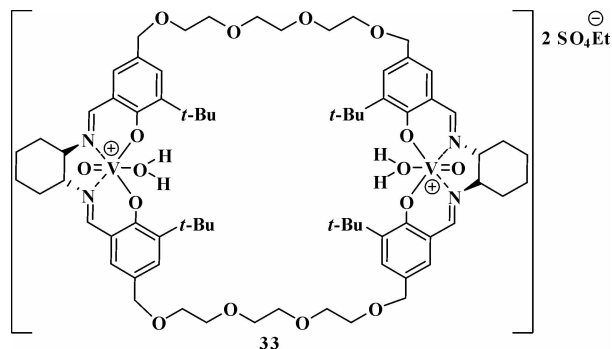
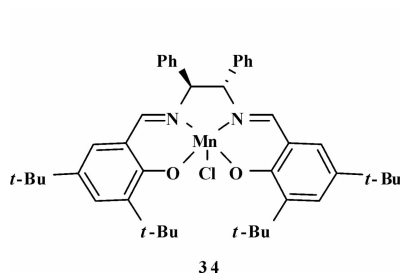


图 19 手性大环、双核 salen 钒配合物 **33**

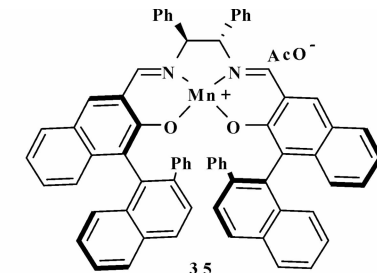
Fig. 19 Chiral dinuclear macrocyclic salen V(V) complex **33**

1.4 金属 salen-Mn 配合物催化醛的不对称氰化

2005 年, Kim 小组^[43]报道了以锰配合物 **34** (Fig. 20) 催化醛的不对称硅氰化反应. 1.0% 催化剂、添加 10% Ph_3PO 活化 TMSCN , 可以高产率的获得各种氰醇硅醚, 但只有 44% ~ 58% 的 *ee* 值. 两



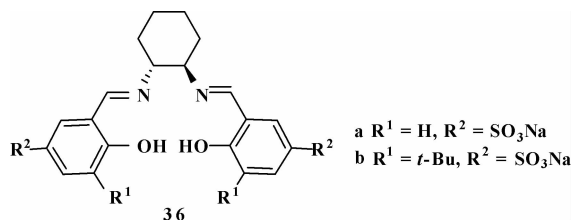
34



35

图 20 金属 salen-Mn 催化剂 **34** 和 **35**Fig. 20 The salen-Mn complexes **34** and **35**

2010 年, 周向葛教授^[45]作为其水溶性 salen 配合物催化工作的延续, 将含有磺酸钠基团的配体 **36** (Fig. 21) 与醋酸锰原位生成的配合物催化醛与 NaCN 的反应, 但水为溶剂不能很好的促进反应. 经过筛选, 室温下, 甲醇为溶剂, 0.2% 配体 **36b** 与等量醋酸锰原位生成的配合物可以使大部分芳香醛以大于 90% 的选择性转化为氰醇, 但所有氰醇的产率并不高; 同时该体系对脂肪醛的适应性较差. 引入磺酸钠基团后其锰配合物的活性明显高于 R^1 和 R^2 都为叔丁基的普通 salen 配体的锰配合物.



36

图 21 含有磺酸钠基团的 salen 配体 **36**Fig. 21 sulfonato-salen ligands **36**

1.5 金属锂酚盐催化醛的不对称氰化反应

2000 年, Kagan 等^[46]分别考察了配体 **2a**, **2c**, **10** 的锂盐在 TMSCN 与醛的加成反应中的活性. 配体 **2c** 的单酚锂盐催化效果最好, 最高得到 97% 的选择性, 但该体系的机理尚不明确, 且底物的普适性较差, 普遍没有得到理想的结果.

2 均相 salen 催化酮的不对称氰化反应

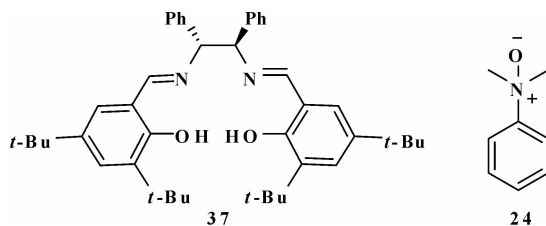
2.1 金属 salen-Ti 配合物催化酮的不对称氰化反应

自从首次将手性 salen 配体引入醛的不对称氰化反应之后, Belokon' 和 North 小组、蒋耀忠和冯小

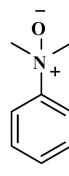
年后 Kim 小组^[44]又报道了以 Katsuki 课题组在烯烃环氧化反应中表现出高催化活性的 salen 锰配合物 **35** (Fig. 20) 为催化剂, 催化醛与 TMSCN 的加成反应. 与上述催化体系相比催化剂用量可以降低到 0.25%, 对映选择性略有改善, 最高可达到 67%.

明小组也都把精力投入到了反应活性相对较低的酮的不对称氰化反应的研究中. Belokon' 和 North 等^[32, 47]利用 $\mu\text{-O}$ 联接的 salen 钛配合物 **4** 催化酮的不对称硅氰化反应. 在室温下, 用 0.5% 催化剂, 反应 1 ~ 4 d 可以获得 56% ~ 72% 的对映体选择性. 该方法对一般的芳香酮反应效果较好, 而对位阻较大的芳香酮及脂肪酮的效果则较差.

蒋耀忠和冯小明小组^[48]发展了 salen-Ti 配合物和非手性氮氧化合物组成的双活化反应体系, 配合物中心金属钛做为 Lewis acid 活化酮, 氮氧化合物做为 Lewis base 活化 TMSCN . 经过筛选, 配体 **37** (Fig. 22) 的钛配合物和 **24** (Fig. 22) 组成的双活化体系脱颖而出. 2.0% 的配合物和 1.0% 的 **24** 为催化剂, -20°C 下反应 5 d 可得到 57% ~ 93% 的收率和 64% ~ 84% *ee* 值的产物.



37



24

图 22 **37** 和 **24** 组成的双活化催化体系Fig. 22 Double-Activation Catalysts **37** and **24**

之后, 冯小明小组系统的考察了手性二胺的构型、结构, 水杨基上取代基, 不同种类非手性氮氧化合物, 不同配位金属等各种因素对酮的硅氰化反应的影响. 最终确立了两个催化体系: 一、配体 **37** 的钛配合物与 **24** (Fig. 22) 组成的双活化体系^[49]; 二、配

体 **38** 的钛配合物与酚类氮氧 **39** (Fig. 23) 组成的双活化体系^[50]. 后一体系避免了由于酸碱“结合”而引起的催化剂失活, 具有一定的底物适应性, 对芳香酮、 α 、 β -不饱和酮、杂环酮、脂肪酮的不对称硅氰化反应均有较好的结果, 最高收率和 *ee* 值分别为 96% 和 82%. 对反应机理的深入研究证实了反应是由金属配合物与氮氧化物协同催化的双活化过程.

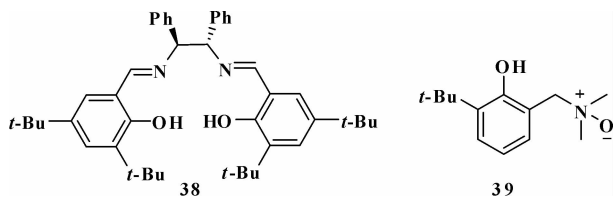


图 23 **38** 和 **39** 组成的双活化催化体系

Fig. 23 Double-Activation Catalysts **38** and **39**

孙伟课题组^[51]还将其发展的双功能 salen 催化剂 **22** (Fig. 13) 应用到酮与 TMSCN 的加成反应中, 表现出了中等程度的选择性和非常高的反应活性.

2.2 金属 salen-Al 配合物催化酮的不对称氰化反应

2004 年, 冯小明和蒋耀忠等^[52]系统考察了各

种因素对酮的硅氰化反应的影响, 发展了由配体 **40** (Fig. 24) 的铝配合物和氮氧化物 **24** (Fig. 22) 组成的双活化体系. 在较低催化剂量的条件下可以高产率、高对映选择性的催化酮的硅氰化反应. 底物适应性很好, 芳香酮最高可以获得 94% 的选择性, 脂肪酮最高可以获得 90% 的选择性.

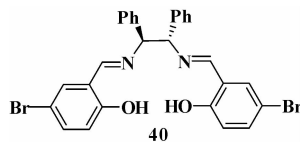
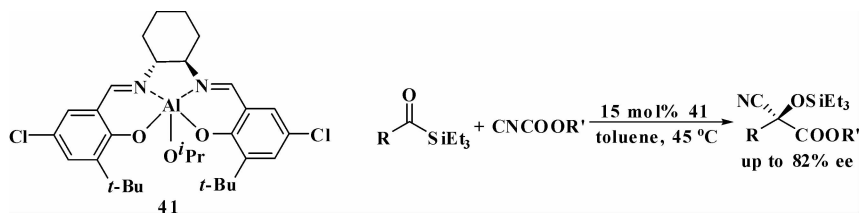


图 24 配体 **40**

Fig. 24 The salen ligand **40**

同年, Johnson 小组^[53]研究发现水杨基 5 和 5' 位带有吸电子基团的 salen 配合物 **41** 可以有效催化三乙基硅酮与氰基甲酸酯的加成反应 (Scheme 2). 反应经过氰化、1, 2-Brook 重排、C-酰化历程生成 61% ~ 82% *ee* 的 α -酮酯的氰醇硅醚. 该反应构建了一种简单而有效的方法合成重要的有机合成中间体.



图式 2 Salen-Al 配合物 **41** 催化的加成反应

Scheme 2 Reaction catalyzed by chiral salen-Al complex **41**

2006 年, Kim 小组^[54]报道了以 salen-Al 配合物 **25** (Fig. 15) 和 Ph_3PO 组成的双活化催化体系催化酮与 TMSCN 的加成反应. 各种酮类底物都获得了不错的反应结果, 最高得到大于 90% 收率和 92% *ee* 的氰醇硅醚. 该体系的优点是可在室温反应, 即取得较好的选择性又加快了反应速率, 缩短了反应时间. 同年 Kim 小组^[55]还报道了配体 **2c** 的金属锰配合物与 Ph_3PO 组成的双活化催化体系催化酮与 TMSCN 的不对称加成反应. 与上面的金属铝催化体系相比, 配合物和 Ph_3PO 的用量都有所增加, 但催化活性和对映选择性都有所降低.

Carpentier 小组^[56]全面系统的研究了不同因素对 salen-Al 配合物 **42** (Fig. 25) 和氮氧化物 **24** (Fig. 22) 组成的催化体系活性的影响. 详细阐述了造成

原位生成的催化剂反应活性通常要低于其预先制备完成的配合物的原因. 并着重探讨几种铝配合物的催化活性差别及造成此区别的不同配位阴离子的影响, 尤其是空间效应和电子效应不同的醇氧阴离子与活性的关系. 经过筛选, 六氟异丙醇氧基为配位阴离子的催化体系虽然选择性与异丙醇氧基为配位阴离子的配合物稍有差距, 但可以提高反应活性, 极大的缩短反应时间; 另外环己二胺骨架与二苯基乙二胺骨架配体的六氟异丙醇氧基铝配合物催化活性基本相当.

周剑教授等^[57]利用把反应生成的产物作为串联反应中下一步的催化剂的策略, 设计了串联 Wittig-羟氰化反应 (Scheme 3). 利用 Wittig 反应产生的 Ph_3PO 与 salen-Al 配合物 **25** (Fig. 14) 催化氰化

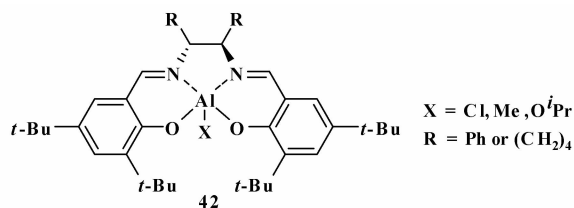
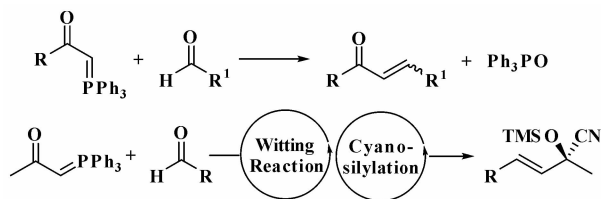


图25 金属 salen-Al 配合物 42

Fig. 25 The salen-Al complex 42

反应的进行,不同类型的底物给出了66%~97%的产率和65%~93% ee的产物.在不添加Ph₃PO的情况下配合物25不能直接催化 α 、 β -不饱和酮与TMSCN的加成反应,显然Witting反应生成的Ph₃PO对氰化反应起到至关重要的作用.

图式3 金属 salen-Al 配合物 25 催化的串联
Wittig-羟氰化反应Scheme 3 The tandem Wittig/conjugate-reduction reaction
using salen-Al complex 25 as catalyst

3 结 语

综上所述,均相金属 salen 配合物在羰基化合物的不对称氧化反应中展现出了显著的催化效果.根据此类催化剂在不对称氧化反应中十几年的发展历程可以预知,以 salen 骨架为基础开发高效、高选择性的手性金属配合物催化剂蕴藏着无穷的机遇.经过化学家们的努力,高反应活性、高对映选择性的 salen 配合物不断涌现,为推动不对称氧化反应在催化领域中的进步和发展做出巨大贡献.其中一些催化体系显示出良好的工业化应用前景,同时也为合成更加高效的催化剂提供了可靠的实验依据和理论指导.但大部分催化体系仍局限在实验室制备层次上,发展具有更高催化活性和选择性的催化剂并应用于工业化生产仍是从事不对称工作的广大科研工作者面临的巨大挑战和努力追求的目标.

参考文献:

[1] a) Breuer M, Ditrich K, Habicher T. Industrial methods

for the production of optically active intermediates [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**: 788-824

b) Ryu D H, Corey E J. Highly enantioselective cyanosilylation of aldehydes catalyzed by a chiral oxazaborolidinium ion [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**: 8 106-8 107

[2] For recent reviews on enantioselective synthesis of cyanohydrins and their derivatives, see:

a) Gr ger H. The development of new monometallic bifunctional catalysts with Lewis acid and Lewis base properties, and their application in asymmetric cyanation reactions [J]. *Chem. Eur. J.* 2001, **7**: 5 246-5 251
b) North M. Synthesis and applications of non-racemic cyanohydrins [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2003, **14**: 147-176

c) Brunel J M, Holmes I P. Chemically catalyzed asymmetric cyanohydrin syntheses [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**: 2 752-2 778

d) Khan N H, Kureshy R I, Abdi S H R. Metal catalyzed asymmetric cyanation reactions [J]. *Coord. Chem. Rev.*, 2008, **252**: 593-623

e) North M, Usanov D L, Young C. Lewis acid catalyzed asymmetric cyanohydrin synthesis [J]. *Chem. Rev.*, 2008, **108**: 5 146-5 226

f) Geng Xiao-hong (耿晓红), Zhou Hui (周辉), Chen Pei-ran (陈沛然), *et al.* Recent advances in the stereoselective synthesis of α -cyanohydrins [J]. *Chin. J. Org. Chem.* (有机化学), 2008, **28**: 1 157-1 168

g) Gawronski J, Wascinska N, Gajewy J. Recent progress in Lewis base activation and control of stereoselectivity in the additions of trimethylsilyl nucleophiles [J]. *Chem. Rev.*, 2008, **108**: 5 227-5 252

h) Wang W T, Liu X H, Lin L L, *et al.* Recent progress in the chemically catalyzed enantioselective synthesis of cyanohydrins [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 4 751-4 769

[3] a) Kim S S, Kwak J M, George S C. Enantioselective cyanosilylation of aldehydes catalyzed by mn(salen) complex/triphenyl phosphine oxide [J]. *Appl. Organometal. Chem.*, 2007, **21**: 809-813

b) North M, Villuendas P, Williamson C. Mechanistic comparison of aluminium based catalysts for asymmetric cyanohydrin synthesis [J]. *Tetrahedron*, 2010, **66**: 1 915-1 924

[4] a) Pan W, Feng X, Gong L, *et al.* Asymmetric synthesis XXIV: chiral salen-titanium complexes-efficient catalysts for asymmetric trimethyl silylcyanation of benzaldehyde

- hyde [J]. *Synlett*, 1996, 337–338
- b) Jiang Y, Gong L, Feng X, *et al.* Salen-Ti(OR)₄ complex catalysed trimethylsilylcyanation of aldehydes [J]. *Tetrahedron*, 1997, **53**: 14 327–14 338
- [5] Belokon' Y, Ikonnikov N, Moscalenko M, *et al.* Asymmetric trimethylsilylcyanation of aldehydes catalyzed by chiral (salen) Ti(IV) complexes [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, **7**: 851–855
- [6] Belokon' Y N, Flego M, Ikonnikov N S, *et al.* Asymmetric addition of trimethylsilyl cyanide to aldehydes catalyzed by chiral (salen) Ti^{IV} complexes [J]. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1997, 1 293–1 295
- [7] a) Tararov V I, Hibbs D E, Hursthouse M B, *et al.* First structurally defined catalyst for the asymmetric addition of trimethylsilyl cyanide to benzaldehyde [J]. *Chem. Commun.*, 1998, 387–388
- b) Belokon' Y N, Caveda-Cepas S, Green B, *et al.* The asymmetric addition of trimethylsilyl cyanide to aldehydes catalyzed by chiral (salen) titanium complexes [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**: 3 968–3 973
- [8] a) Belokon' Y N, Green B, Ikonnikov N S, *et al.* Mechanistic investigation of the asymmetric addition of trimethylsilyl cyanide to aldehydes catalysed by dinuclear chiral (salen) titanium complexes [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 2 655–2 661
- b) Belokon' Y N, Blacker A J, Carta P, *et al.* Synthetic and mechanistic studies on asymmetric cyanohydrin synthesis using a titanium(salen) bimetallic catalyst [J]. *Tetrahedron*, 2004, **60**: 10 433–10 447
- [9] Belokon' Y N, Gutnov A V, Moskalenko M A, *et al.* Catalytic asymmetric synthesis of *o*-acetyl cyanohydrins from KCN, Ac₂O and aldehydes [J]. *Chem. Commun.*, 2002, 244–245
- [10] Belokon' Y N, Blacker A J, Clutterbuck L A, *et al.* Catalytic asymmetric synthesis of cyanohydrin ethyl carbonates [J]. *Org. Lett.*, 2003, **5**: 4 505–4 507
- [11] Lundgren S, Wingstrand E, Penhoat M, *et al.* Dual Lewis acid-Lewis base activation in enantioselective cyanation of aldehydes using acetyl cyanide and cyanofornate as cyanide sources [J]. *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**: 11 592–11 593
- [12] Chen S K, Peng D, Zhou H, *et al.* Highly enantioselective cyanoformylation of aldehydes catalyzed by a mononuclear salen-Ti(O^{*i*}Pr)₄ complex produced in situ [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 639–644
- [13] Liang S, Bu X R. Tertiary pentyl groups enhance salen titanium catalyst for highly enantioselective trimethylsilylcyanation of aldehydes [J]. *J. Org. Chem.*, 2002, **67**: 2 702–2 704
- [14] Lv C W, Wu M, Wang S F, *et al.* The synthesis of novel tetradentate ligands derived from salen and their application in enantioselective silylcyanation of aldehydes [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**: 1 869–1 873
- [15] Belokon' Y, Moscalenko M, Ikonnikov N, *et al.* Asymmetric trimethylsilylcyanation of benzaldehyde catalyzed by (salen)Ti(IV) complexes derived from (*R*)-and/or (*S*)-4-hydroxy-5-formyl[2, 2]paracyclophane and diamines [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, **8**: 3 245–3 250
- [16] Belokon' Y N, Yashkina L V, Moscalenko M A, *et al.* Asymmetric trimethylsilylcyanation of aldehydes catalyzed by chiral salen Ti^{IV} complexes with the C₁ symmetry [J]. *Russ. Chem. Bull.*, 1997, **46**: 1 936–1 938
- [17] Zhou X G, Huang J S, Ko P H, *et al.* Titanium and Ruthenium binaphthyl schiff base complexes as catalysts for asymmetric trimethylsilylcyanation of aldehydes [J]. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, 1999, 3 303–3 309
- [18] a) Yang Z H, Wang L X, Zhou Z H, *et al.* Synthesis of new chiral schiff bases and their application in the asymmetric trimethylsilylcyanation of aromatic aldehydes [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**: 1 579–1 582
- b) Yang Z H, Zhou Z H, Tang C C. Asymmetric trimethylsilylcyanation of aldehydes catalyzed by chiral schiff bases tinatium tetraisopropoxide complex [J]. *Synth. Commun.*, 2001, **31**: 3 031–3 036
- [19] Huang W, Song Y M, Bai C M, *et al.* Asymmetric addition of KCN and Ac₂O to aldehydes catalyzed by recyclable polymeric salen-Ti(IV) complexes [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**: 4 763–4 767
- [20] Li Z B, Rajaram A R, Decharin N, *et al.* An efficient catalytic asymmetric addition of trimethylsilyl cyanide to aldehydes at room temperature [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**: 2 223–2 226
- [21] Lee P T, Chen C. A C₂-symmetric chiral bipyridyldiol-titanium complex as a catalyst for the asymmetric trimethylsilylcyanation of substituted benzaldehydes [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**: 2 704–2 710
- [22] Khan N H, Agrawal S, Kureshy R I, *et al.* Asymmetric synthesis of *O*-acetyl-cyanohydrins by reaction of aldehydes with NaCN/KCN catalyzed by recyclable chiral dimeric titanium(IV)/vanadium(V) salen complexes [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 3 175–3 180
- [23] Zeng Z B, Zhao G F, Gao P, *et al.* Synthesis of a novel chiral schiff base of (*R,R*)-11,12-diamino-9,10-di-

- hydro-9, 10-ethanonanthracene and its application as ligand in Ti(IV) complex catalyzed asymmetric silylcyanation of aldehydes [J]. *Catal. Commun.*, 2007, **8**: 1 443-1 446
- [24] Shen Chun (沈淳), Qiu Wen-wei (仇文卫), Tang Jie (汤杰). Enantioselective cyanoethoxycarbonylation of aldehydes catalyzed by bifunctional salen-Ti complex [J]. *Chin. J. Org. Chem.* (有机化学), 2009, **29**: 426-431
- [25] Zhang Z P, Wang Z, Zhang R Z, *et al.* An efficient titanium catalyst for enantioselective cyanation of aldehydes: cooperative catalysis [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**: 6 746-6 750
- [26] Sakthivel S, Punniyamurthy T. Chiral linear polymers bonded alternatively with salen and 1, 4-dialkoxybenzene: synthesis and application for Ti-catalyzed asymmetric TMSCN addition to aldehydes [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**: 2 834-2 840
- [27] a) Xiong Dong-lu (熊东路), Wang Shou-feng (王寿峰), Sun Wei (孙伟). The synthesis of biaryl-bridged salen ligands and their application in Ti-catalyzed asymmetric addition of trimethylsilyl cyanide to aldehydes [J]. *J. Mol. Catal. (China)* (分子催化), 2011, **25** (1): 1-5
b) Lv C W, Xu D Q, Wang S F, *et al.* A practical Ti-salen catalyst based on dimeric salen ligand for asymmetric addition of trimethylsilylcyanide to aldehydes [J]. *Catal. Commun.*, 2011, **12**: 1 242-1 245
- [28] Lv C W, Cheng Q G, Xu D Q, *et al.* Fine modification of salen ligands-effects on the salen-Ti-catalyzed asymmetric cyanosilylation of aldehydes [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, **3**: 407-3 411
- [29] a) Kim S S, Song D H. Asymmetric cyanohydrin synthesis catalyzed by Al(salen)/triphenylphosphane oxide[J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, **1**: 777-1 780
b) Kim S S. Asymmetric cyanohydrin synthesis from aldehydes and ketones using chiral metal(salen) complex as catalyst [J]. *Pure Appl. Chem.*, 2006, **78**: 977-983
- [30] Zeng Z, Zhao G F, Zhou Z H, *et al.* A novel chiral (salen)Al^{III} complex catalyzed asymmetric cyanosilylation of aldehydes [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, **1**: 615-1 618
- [31] North M, Williamson C. A bimetallic aluminium(salen) complex for asymmetric cyanohydrin synthesis [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2009, **50**: 3 249-3 252
- [32] a) Belokon' Y N, North M, Parsons T. Vanadium-catalyzed asymmetric cyanohydrin synthesis [J]. *Org. Lett.*, 2000, **2**: 1 617-1 619
b) Belokon' Y N, Green B, Ikonnikov N S, *et al.* Optimized catalysts for the asymmetric addition of trimethylsilylcyanide to aldehydes and ketones [J]. *Tetrahedron*, 2001, **57**: 771-779
- [33] Belokon' Y N, Gutnov A V, Maleev V I, *et al.* Catalytic asymmetric synthesis of *o*-acetylcyanohydrins from potassium cyanide, acetic anhydride, and aldehydes, promoted by chiral salen complexes of titanium(IV) and vanadium(V) [J]. *Helv. Chim. Acta*, 2002, **85**: 3 301-3 312
- [34] Belokon' Y N, North M, Maleev V I, *et al.* In situ formation of a hetero-bimetallic chiral [(salen)Ti^{IV}]/[(salen)V^V] catalyst for the asymmetric addition of TMSCN to benzaldehyde [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**: 4 085-4 089
- [35] Belokon' Y N, Clegg W, Harrington R W, *et al.* Asymmetric cyanohydrin synthesis using heterobimetallic catalysts obtained from titanium and vanadium complexes of chiral and achiral salen ligands [J]. *Tetrahedron*, 2007, **63**: 5 287-5 299
- [36] Watanabe A, Matsumoto K, Shimada Y, *et al.* Oxovanadium(V)-catalyzed enantioselective Meerwein-Ponndorf-Verley cyanation of aldehydes using acetone cyanohydrins [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**: 6 229-6 233
- [37] Huang W, Song Y M, Wang J, *et al.* Polymeric salen-Ti(IV) or V(V) complex catalyzed asymmetric synthesis of *O*-acetylcyanohydrins from KCN, Ac₂O and aldehydes [J]. *Tetrahedron*, 2004, **60**: 10 469-10 477
- [38] Huang Wei (黄为), Song Yu-ming (宋玉明), Wang Jing (王静), *et al.* Asymmetric trimethylsilylcyanation of aldehydes catalyzed by polymeric salen-V(V) complex [J]. *J. Mol. Catal. (China)* (分子催化), 2005, **19**: 213-217
- [39] Khan N H, Agrawal S, Kureshy R I, *et al.* Asymmetric addition of trimethylsilylcyanide to aldehydes promoted by chiral polymeric vanadium(V) salen complex as an efficient and recyclable catalyst [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**: 2 659-2 666
- [40] Khan N H, Agrawal S, Kureshy R I, *et al.* Easily recyclable polymeric V(V) salen complex for the enantioselective *O*-acetylcyanation of aldehydes [J]. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, 2007, **264**: 140-145
- [41] Belokon' Y N, Hunt J, North M. Asymmetric catalysis of carbon-carbon bond forming reactions using amino

- acid-derived C_1 -symmetrical salen ligands [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2008, **19**: 2 804–2 815
- [42] Khan N U H, Sadhukhan A, Maity N C, *et al.* Enantioselective O-acetylcyanation/ cyanoforylation of aldehydes using catalysts with built-in crown ether-like motif in chiral macrocyclic V(V) salen complexes [J]. *Tetrahedron*, 2011, **67**: 7 073–7 080
- [43] Kim S S, Lee S H. Asymmetric cyanohydrin synthesis catalyzed by Mn(salen) complex/ triphenylphosphine oxide [J]. *Synth. Commun.*, 2005, **35**: 751–759
- [44] Kim S S, Kwak J K, George S C. Enantioselective cyanosilylation of aldehydes catalyzed by Mn(salen) complex/triphenylphosphine oxide [J]. *Appl. Organometal. Chem.*, 2007, **21**: 809–813
- [45] Qu Y Y, Jing L H, Wu Z Q, *et al.* Asymmetric cyanohydrin formation from aldehydes catalyzed by manganese schiff base complexes [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**: 187–190
- [46] Holmes I P, Kagan H B. The asymmetric addition of trimethylsilylcyanide to aldehydes catalysed by anionic chiral nucleophiles part 2 [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2000, **41**: 7 457–7 460
- [47] Belokon Y N, Green B, Ikonnikov N S, *et al.* The asymmetric addition of trimethylsilyl cyanide to ketones catalysed by a bimetallic, chiral (salen) titanium complex [J]. *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**: 8 147–8 150
- [48] Chen F X, Feng X M, Qin B, *et al.* Enantioselective cyanosilylation of ketones by a catalytic double-activation method employing chiral Lewis acid and achiral *N*-oxide catalysts [J]. *Org. Lett.*, 2003, **5**: 949–952
- [49] Chen F X, Qin B, Feng X M, *et al.* Enantioselective cyanosilylation of ketones catalyzed by double-activation catalysts with *N*-oxides [J]. *Tetrahedron*, 2004, **60**: 10 449–10 460
- [50] a) He B, Chen F X, Li Y, *et al.* Achiral phenolic *N*-oxides as additives: an alternative strategy for asymmetric cyanosilylation of ketones [J]. *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**: 5 465–5 467
- b) He B, Chen F X, Li Y, *et al.* Effective activation of the chiral salen/Ti(O^iPr)₄ catalyst with achiral phenolic *N*-oxides as additives in the enantioselective cyanosilylation of ketones [J]. *Eur. J. Org. Chem.*, 2004, **4** 657–4 666
- [51] Lv Cheng-wei (吕成伟), Cheng Qi-gang (程起干), Wang Shou-feng (王寿峰), *et al.* Asymmetric cyanosilylation of ketones catalyzed by monometallic bifunctional salen *N*-oxide catalyst [J]. *J. Mol. Catal. (China)* (分子催化), 2011, **4**: 295–300
- [52] Chen F X, Zhou H, Liu X H, *et al.* Enantioselective cyanosilylation of ketones by a catalytic double-activation method with an aluminium complex and an *N*-oxide [J]. *Chem. Eur. J.*, 2004, **10**: 4 790–4 797
- [53] a) Nicewicz D A, Yates C M, Johnson J S. Catalytic asymmetric acylation of (silyloxy) nitrile anions [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**: 2 652–2 655
- b) Nicewicz D A, Yates C M, Johnson J S. Enantioselective cyanation/brook rearrangement/*c*-acylation reactions of acylsilanes catalyzed by chiral metal alkoxides [J]. *J. Org. Chem.*, 2004, **69**: 6 548–6 555
- [54] Kim S S, Kwak J K. Asymmetric addition of trimethylsilyl cyanide to ketones catalyzed by Al(salen)/triphenylphosphine oxide [J]. *Tetrahedron*, 2006, **62**: 49–53
- [55] Kim S S, Lee S H, Kwak J M, *et al.* Enantioselective cyanosilylation of ketones catalyzed by Mn(salen)/Ph₃PO [J]. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**: 1 165–1 169
- [56] Alaaeddine A, Roisnel T, Thomas C M, *et al.* Discrete versus in situ-generated aluminum-salen catalysts in enantioselective cyanosilylation of ketones: role of achiral ligands [J]. *Adv. Synth. Catal.*, 2008, **350**: 731–740
- [57] Cao J J, Zhou F, Zhou J. Improving the atom efficiency of the wittig reaction by a “waste as catalyst/co-catalyst” strategy [J]. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2010, **49**: 4 976–4 980