

杜海峰研究员简介

教育经历:

2001/09–2004/07, 中科院上海有机所, 博士

1998/09–2001/07, 南开大学与中科院上海有机所联合培养, 硕士

1994/09–1998/07, 南开大学, 本科

工作经历:

2008/10–至今, 中国科学院化学研究所, 研究员、博士生导师

2004/09–2008/10, 美国科罗拉多州立大学化学系, 博士后

申请人长期以来一直围绕烯烃的转化和功能开展研究工作, 在研究生和博士后阶段系统地开展了不对称杂 Diels-Alder 反应和烯烃的双氨化新反应研究, 受到了良好的训练, 积累了丰富的经验。2008 年 10 月独立工作以来, 开展了手性烯烃配体的研究: 突破配体设计中强调刚性的传统, 首次设计合成了具有柔性骨架的新型开链手性双烯配体。烯烃配体的研究作为近五年来开展“受阻 Lewis 酸碱对”催化氢化这一前沿研究奠定了坚实基础: 申请人基于烯烃的简单转化, 提出了催化剂原位制备的新策略, 构建了具有显著特色的新型“受阻 Lewis 酸碱对”催化剂, 发展了高效、高选择性的无金属催化氢化新体系, 获得了优秀的对映选择性, 实现了这一新兴挑战性研究领域的重要突破。

申请人在国际重要学术期刊发表论文 73 篇, 其中通讯作者论文 43 篇, 第一作者论文 15 篇。近五年来, 发表论文 33 篇, 其中通讯作者论文 31 篇, 包括 *J. Am. Chem. Soc.* (5 篇), *Angew. Chem. Int. Ed.* (1 篇), *Org. Lett.* (9 篇), *Chem. Eur. J.* (1 篇)。全部论文近五年他引 1300 余次, 全部通讯作者论文他引 640 余次。

申请人 2010 年入选中国科学院“百人计划”, 2012 年获国家自然科学基金优秀青年基金项目资助, 2015 年获得 ACP Lectureship award。

代表性成果名称：无金属氢化及硅氢化新催化体系研究

催化氢化是有机化学最重要的反应之一，过渡金属催化剂长期占据着主导地位。而非金属催化氢化发展极其缓慢，通常需要非常苛刻的反应条件，如高温、高压等，才能得以实现。2006年以来，“受阻 Lewis 酸碱对”化学 (frustrated Lewis pairs, FLPs) 的兴起，为无金属催化氢化提供了最有效的途径。但是，这一领域极度缺乏高效不对称催化反应，特别是性能优良的催化剂。因此，发展新型催化剂，开展无金属催化氢化反应研究，发展高效、高选择性的催化氢化新体系，是这一领域的核心研究内容。

申请人提出了构建 Lewis 酸的新策略（图 1）：利用烯烃或炔烃与硼烷 $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ 原位生成新的硼 Lewis 酸催化剂，操作简便，不需要分离提纯，方便进行快速筛选，有利于发现性能优越的催化剂。同时，突破 FLP 设计的传统思路，提出了仿 FLPs 新策略，利用自身带有酸性氢的手性 Lewis 碱和含有 H^δ 的非手性 Lewis 酸组成手性仿 FLPs 催化剂，Lewis 酸碱两组分都易于得到，同时又有利于手性 Lewis 碱调控不对称诱导过程。

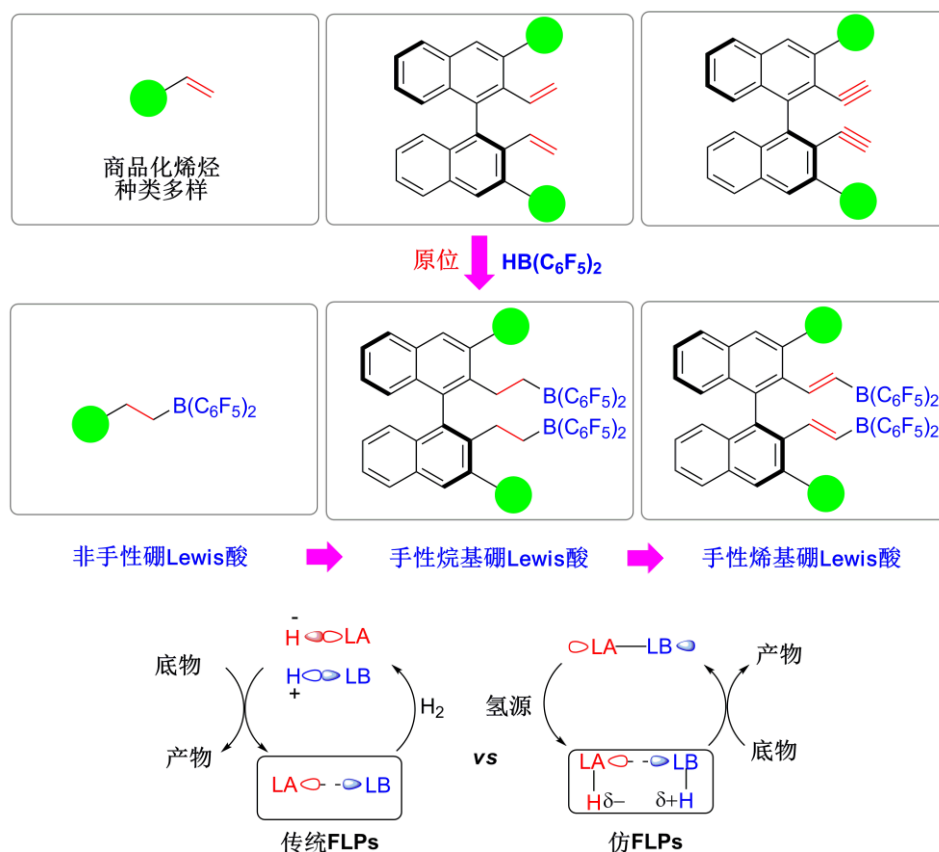


图 1. 催化剂合成新策略

利用以上策略快速构建的 FLP 催化体系，近五年来，申请人在这一新兴前沿挑战性研究领域取得的主要学术成绩如下：

1. 非手性催化氢化

与通常使用的硼 Lewis 酸相比，由简单烯烃原位制备的硼 Lewis 酸，具有易得、结构可调的优势，能够根据底物自身的特点，有效调整催化剂的位阻和酸性，进而调节其催化活性和选择性。申请人利用所发展的硼 Lewis 酸，实现了一些挑战性底物的催化氢化，例如，吡啶的催化氢化一直是催化氢化领域内最具挑战性的研究课题之一。虽然有少数非均相催化氢化的报道，但通常需要极其苛刻的反应条件，而均相催化氢化迟迟没有实质性的进展。申请人利用五氟苯乙烯与 $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ 原位制备的新型硼 Lewis 酸，首次成功实现了简单吡啶的均相催化氢化，以优秀的收率和顺式选择性获得了哌啶衍生物(图 2)。特别是对于更具挑战性的联吡啶类化合物，也能实现高选择性催化氢化(*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 12968)。申请人还首次将氨基硼烷($\text{NH}_3\cdot\text{BH}_3$)作为氢源应用于 FLPs 催化反应，实现了吡啶的高立体选择性还原(*Org. Lett.* **2016**, *18*, 5189)。同时，在 1,2-二亚胺、萘胺、3,6-二芳基哒嗪以及炔烃的无金属催化氢化方面也取得了重要进展(*Org. Lett.* **2015**, *17*, 3106; *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2875; *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3495; *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 5945)。

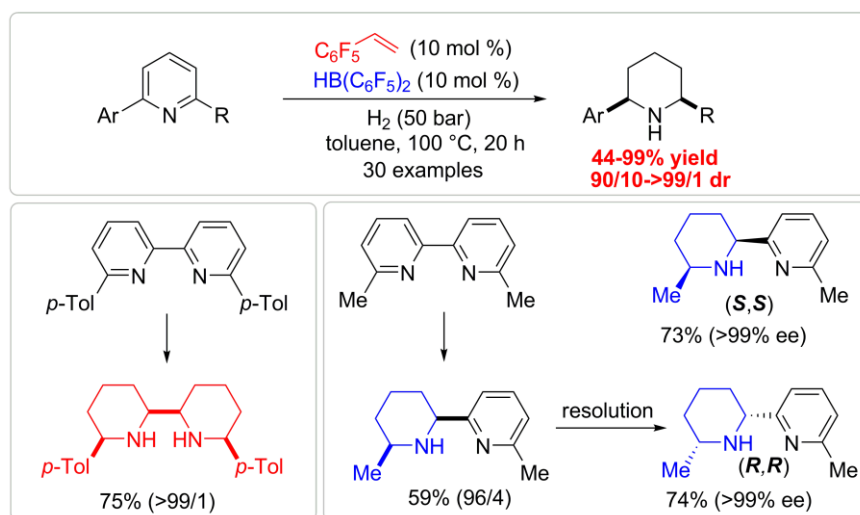


图 2 简单吡啶的催化氢化

研究工作得到了国际同行的广泛关注，黎书华教授小组对吡啶催化体系进行了理论计算研究(*Dalton Trans.* **2015**, *44*, 9200)。Oestreich 在综述文章(*Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2202)评述：“发展了真正的吡啶催化还原方法”。

2. 不对称催化氢化

手性 FLPs 催化不对称氢化对映选择性低，底物也很局限。其根本原因在于手性 FLPs 催化剂对湿气敏感，合成修饰困难，往往又伴随着异构体的产生，难以进行分离纯化，使得优秀催化剂的开发十分具有挑战性。利用手性二烯或二炔与 $\text{HB}(\text{C}_6\text{F}_5)_2$ 原位制备的新型手性硼 Lewis 酸，结构多样可调，无需分离纯化，同时也避免了异构体的产生。申请人利用所发展的手性 FLPs 催化剂，取得了这一领域最好的结果，特别是实现了一些过渡金属尚未解决的不对称反应，展示了 FLPs 催化剂独特的催化性能。

亚胺的不对称氢化： 申请人利用手性二烯的原位硼氢化反应，制备了新型手性硼 Lewis 酸，成功实现了亚胺的高对映选择性氢化反应（图 3）。该催化体系操作简便，条件温和，是手性 FLPs 催化剂在亚胺的不对称氢化反应中所取得的最好结果(*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6810)。此催化体系也适用于 3-取代-二氢-1,4-苯并噁唑类化合物的不对称氢化反应(*Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8026)。利用原位制备的手性硼 Lewis 酸，还实现了亚胺的不对称硅氢化反应(*Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1013)。

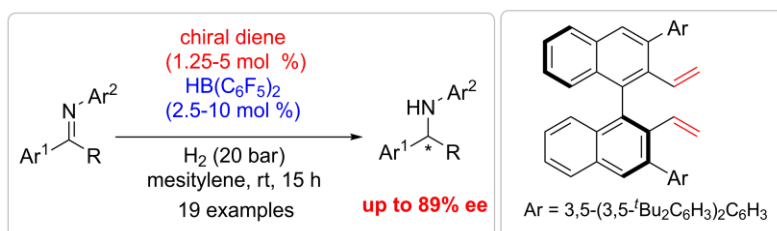


图 3 亚胺的不对称氢化

多取代芳香杂环的不对称氢化： 芳香杂环化合物的不对称氢化是挑战性的研究课题，特别是多取代芳香杂环的不对称催化氢化尚未得到很好的解决。申请人利用手性二烯原位制备的硼 Lewis 酸，首次实现了 2,3-二取代喹啉的不对称催化顺式氢化（图 4），非对映选择性高达 >99:1，对映选择性高达 96% (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *53*, 623)；首次实现了 2,3,4-三取代喹啉的不对称催化氢化，以优秀的顺式选择性和对映选择性，构建了含有三个连续手性中心的四氢喹啉衍生物(*Org. Lett.* **2015**, *17*, 2816)；以 86-98% 的对映选择性首次实现了 2,4-二取代喹啉的不对称催化氢化(*Org. Lett.* **2015**, *17*, 6266)。此外，在 1,8-萘啉的不对称氢化

反应中，获得了 74% 的对映选择性(*Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6683)。

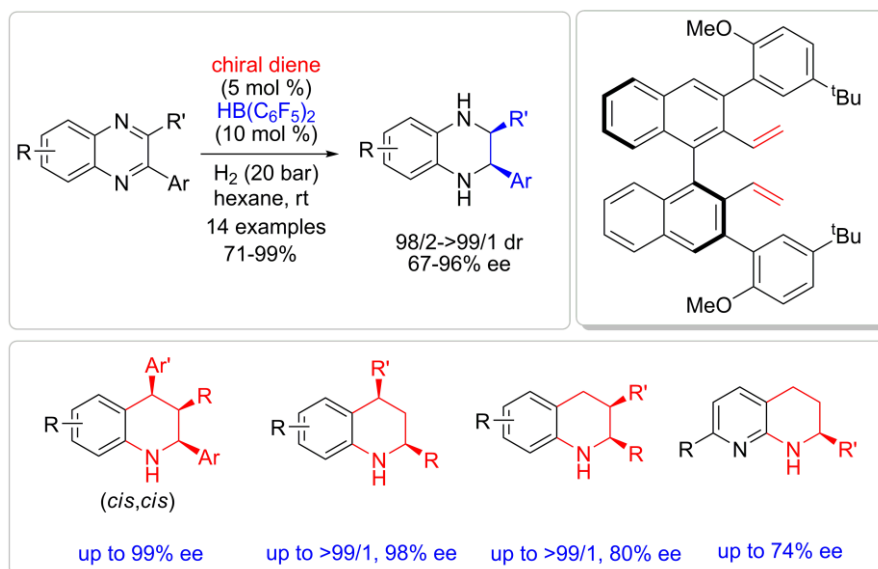


图 4 多取代芳香杂环的不对称氢化

烯醇硅醚的不对称氢化：烯醇硅醚作为特殊的含有碳碳双键的化合物，由于缺少配位基团，过渡金属催化的烯醇硅醚氢化反应尚未见报道。FLPs 催化剂无需与底物进行配位，因此手性 FLPs 催化剂为实现烯醇硅醚的不对称氢化提供了可能。申请人利用手性二烯原位制备的硼 Lewis 酸与三叔丁基膦组合，首次成功实现了烯醇硅醚的不对称氢化反应（图 5），对映选择性高达>99% (*J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12261)。此外，手性二炔衍生的手性烯基硼 Lewis 酸，同样适用于烯醇硅醚的不对称氢化反应 (*Org. Lett.* **2015**, *17*, 990)。

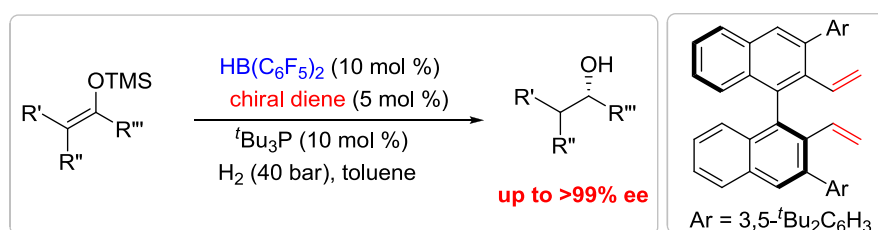


图 5 烯醇硅醚的不对称催化氢化

邻二羰基化合物的不对称还原：手性 α -羟基酮不仅是许多生物活性分子中重要的结构组成部分，也是不对称合成反应中通用的手性合成构筑块。1,2-二羰基化合物的不对称还原是制备手性 α -羟基酮类化合物最直接、最有效的方法。除了几类生物催化剂，其它途径还原此类底物的例子非常少。申请人利用原位制备的

手性烯基硼 Lewis 酸和三环己基膦组合，首次实现了 1,2-二羰基化合物的高对映选择性的硅氢化反应，以 52-98%的收率和 86->99%的对映选择性得到了具有光学活性的 α -羟基酮和 α -羟基酯（图 6）。值得指出的是，相对于手性二烯，手性二炔展示了更好的活性和选择性(*J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138, 810)。

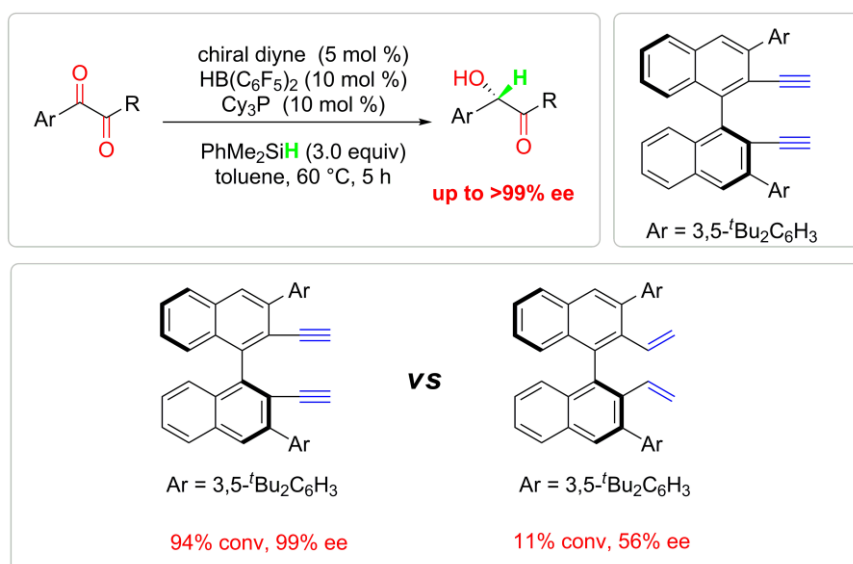


图 6 不对称硅氢化反应

其中两篇 JACS 论文发表后成为当月“Most read articles”之一，多篇论文被《有机化学》作为亮点介绍(*Chin. J. Org. Chem.* 2014, 34, 2186)。Zhou 和 Shi 在 *ChemCatChem* 上撰写 Highlights (2015, 7, 54)进行了评述：“这个策略聪明地避免了繁冗的手性硼催化剂的纯化”“是亚胺的 FLP 类型不对称氢化反应中所取得的最好结果”。Oestreich 在综述文章(*Chem. Soc. Rev.* 2015, 44, 2202)指出：“合成硼 Lewis 酸具有挑战性，刘和杜的工作很好地诠释了相对简单的解决方案确实是可行的”此外，Oestreich 评述“催化剂的美妙之处在于其易于合成”(*J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 17537)。

3. 仿 FLPs 催化转移氢化

申请人发现叔丁基亚磺酰胺与 Piers 硼烷可以组成有效的手性仿 FLPs 催化剂。利用仿 FLPs 催化剂，以氨基硼烷作为氢源，以吡啶为添加剂，成功实现了亚胺的不称转移氢化反应，以 78-99%的产率和 84-95%的对映选择性得到光学活性的胺类化合物（图 7）。通过实验和理论计算相结合，提出了可能的八元环的氢转移过渡态和六元环的催化剂再生模型(*J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138, 12956)。

这是 FLPs 催化领域首例利用手性 Lewis 碱实现的高对映选择性转化，为手性 FLPs 催化剂的设计提供了新思路。此外这一催化体系还成功应用于二取代喹啉啉的转移氢化反应(*Org. Lett.* **2017**, *19*, 2604)。

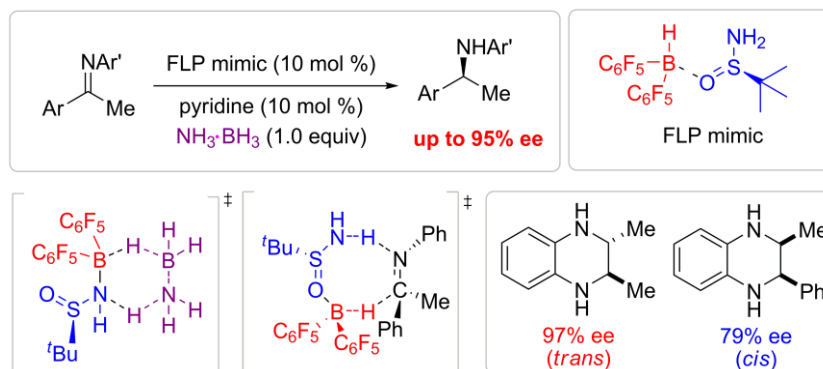


图 7 不对称转移氢化

总之，申请人利用烯烃、炔烃的反应性能，通过原位硼氢化，快速构建了结构可调的新型硼 Lewis 酸，发展了具有显著特色的无金属催化新体系，实现了 FLPs 催化氢化领域的重要突破。同时，突破传统，提出了仿 FLPs 新策略，利用手性 Lewis 碱，实现了不对称诱导过程的调控。特别值得指出的是，由于催化机制的不同，FLPs 催化剂显示出了不同于过渡金属催化剂的独特催化性能，解决了一些过渡金属催化剂无法实现的重要转化。

十篇代表性文章或专利目录

1. Songlei Li, Gen Li, Wei Meng*, **Haifeng Du***, "A Frustrated Lewis Pair Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation of Imines Using Ammonia Borane" *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 12956-12962.
2. Xiaoyu Ren, **Haifeng Du***, "Chiral Frustrated Lewis Pairs Catalyzed Highly Enantioselective Hydrosilylations of 1,2-Dicarbonyl Compounds", *J. Am. Soc. Chem.* **2016**, *138*, 810-813.
3. Zhenhua Zhang, **Haifeng Du***, "Enantioselective Metal-Free Hydrogenations of Disubstituted Quinolines", *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6266-6269.
4. Zhenhua Zhang, **Haifeng Du***, "Cis-Selective and Highly Enantioselective

- Hydrogenation of 2,3,4-Trisubstituted Quinolines”, *Org. Lett.* **2015**, *17*, [2816–2819](#).
5. Xiaxia Zhu, **Haifeng Du***, “A Highly Stereoselective Metal-Free Hydrogenation of Diimines for the Synthesis of *Cis*-Vicinal Diamines”, *Org. Lett.* **2015**, *17*, [3106–3109](#).
 6. Yongbing Liu, Lianrui Hu, Hui Chen*, **Haifeng Du***, “An Alkene-Promoted Borane-Catalyzed Highly Stereoselective Hydrogenation of Alkynes to Give *Z*- and *E*-Alkenes”, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, [3495-3501](#).
 7. Zhenhua Zhang, **Haifeng Du***, “A Highly *cis*-Selective and Enantioselective Metal-Free Hydrogenation of 2,3-Disubstituted Quinoxalines”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, [623-626](#).
 8. Simin Wei, **Haifeng Du***, “A Highly Enantioselective Hydrogenation of Silyl Enol Ethers Catalyzed by Chiral Frustrated Lewis Pairs”, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12261-12264.
 9. Yongbing Liu, **Haifeng Du***, “Metal-Free Borane-Catalyzed Highly Stereoselective Hydrogenation of Pyridines”, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, [12968-12971](#).
 10. Yongbing Liu, **Haifeng Du***, “Chiral Dienes as "Ligands" for Borane-Catalyzed Metal-Free Asymmetric Hydrogenation of Imines”, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 6810-6813.