

2022 年臺灣國際科學展覽會 優勝作品專輯

作品編號 030020

參展科別 化學

作品名稱 銻金屬催化劑應用於不對稱環化與 chain walking 之研究

得獎獎項

就讀學校 國立臺灣師範大學附屬高級中學

指導教師 吳學亮、陳昭錦

作者姓名 陸慶和

關鍵詞 銻金屬催化劑、不對稱環化、chain walking

作者簡介



我是目前就讀師大附中高三科學班的陸慶和，因為對科學的興趣而進入了科學班，在科學班提供的協助與資源下，獲得在師大化學系進行有機化學研究的機會。儘管受到疫情影響，仍然努力完成專題參加本次科展，希望能在這段期間得到成長。

摘要

本研究使用實驗室自製的配基與銨金屬結合為催化劑後，在一次使用銨金屬催化劑下，同時催化烯炔類與苯硼酸進行加成、不對稱環化、chain walking、以及消去反應，在保持鏡像選擇性下獲得具有末端烯的產物。透過改變鹼的加入方式、催化劑的種類等變因，篩選適合的反應條件。

實驗結果顯示，銨金屬催化劑能催化烯炔類與苯硼酸進行不對稱環化反應，最高產率可達 88% 且 e.e. 值可達 86%。未來希望能將此反應路徑應用於其他不對稱合成，使銨金屬催化劑的應用達到省時、高效的目的，有助於天然物和藥物的研究發展。

Abstract

The research project is about preparing Rhodium catalyst produced by coordinating Rhodium with ligand prepared in the lab, and apply it to enantioselective cyclization reactions.

The reaction researched is the cyclization reaction of 1,6-enynes triggered by the addition of arylboronic acid. Finding a mechanism of using Rhodium catalyst to catalyze addition, asymmetrical cyclization, chain-walking, and elimination reaction at the same time. First, we tried to find out the best condition of the reaction by changing the way of adding the base. Then, we change the type of the Rhodium catalyst to investigate its effects to the reaction.

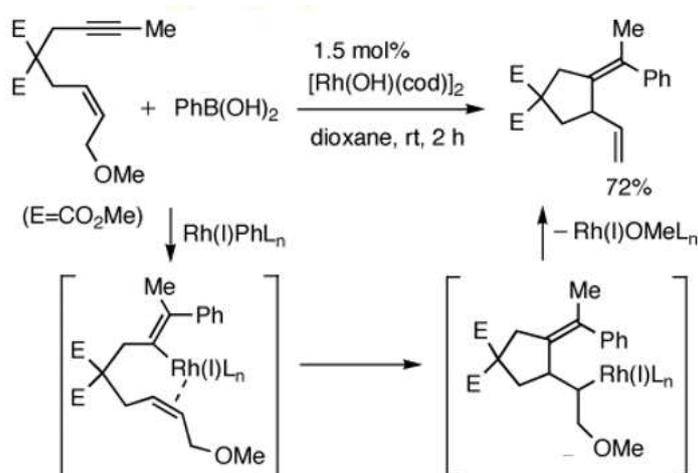
The results show that the Rhodium catalyst we prepared can catalyze the mechanism. The highest yield reaches 88% while having a 86% enantioselective excess. We hope that the mechanism can be applied in other asymmetrical synthesis in the future, expanding the application of the Rhodium catalyst.

壹、前言

一、研究動機

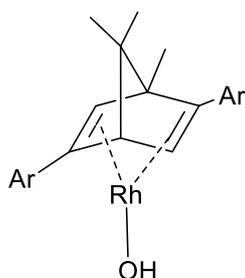
藥物在人類生活中扮演重要角色，而不同結構的藥物具有不同作用，近年來，科學家發現銨金屬催化劑在合成單一鏡像異構物有突出的能力。

在 2005 年，學者 Tamio Hayashi 和 Masahiro Murakami 發表了數篇關於以銨金屬催化劑催化烯炔類與苯硼酸進行環化反應的論文，如圖一所示，最高可以達到 82% 的產率。利用銨金屬催化劑發展出一個新的烯炔類環化的反應路徑。



圖一 Murakami 教授以銨金屬催化劑催化烯炔類進行的環化反應

吳學亮教授等人合成出的 bicyclo[2,2,1] diene 配基與銨金屬結合後作為不對稱合成的催化劑，如圖二所示，我們以此自製的配基進行更複雜的不對稱環化反應，期望能在一次使用銨金屬催化劑下進行加成、合環、chain walking 與消去反應，並保持其良好鏡像選擇性，使銨金屬催化劑的使用達到高效、省時的目的。



圖二 bicyclo[2,2,1] diene 配基與銨金屬結合而成的催化劑

二、研究目的

- (一)、合成 bicyclo[2,2,1] diene 配基。
- (二)、找出一個可以一次使用銻金屬催化劑同時進行加成、合環、chain walking 和消去反應的反應路徑。
- (三)、利用銻金屬催化劑催化烯炔類進行環化反應，同時得到具有末端烯與光學選擇性的環化產物。

貳、 研究方法與過程

一、研究設備

- (一)、迴旋濃縮儀
- (二)、真空系統
- (三)、減壓抽濾裝置
- (四)、冷凍機
- (五)、電磁加熱攪拌器
- (六)、空氣加壓器
- (七)、加熱槍
- (八)、電子天平
- (九)、手套箱
- (十)、TLC 片
- (十一)、管柱層析裝置

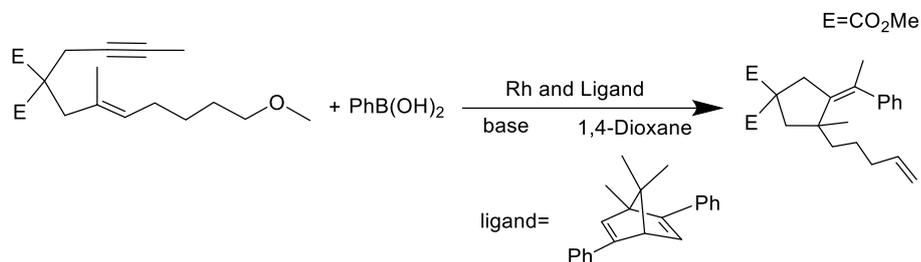
二、分析儀器

- (一)、核磁共振儀 NMR(400 MHz)
- (二)、高效液相層析儀 HPLC

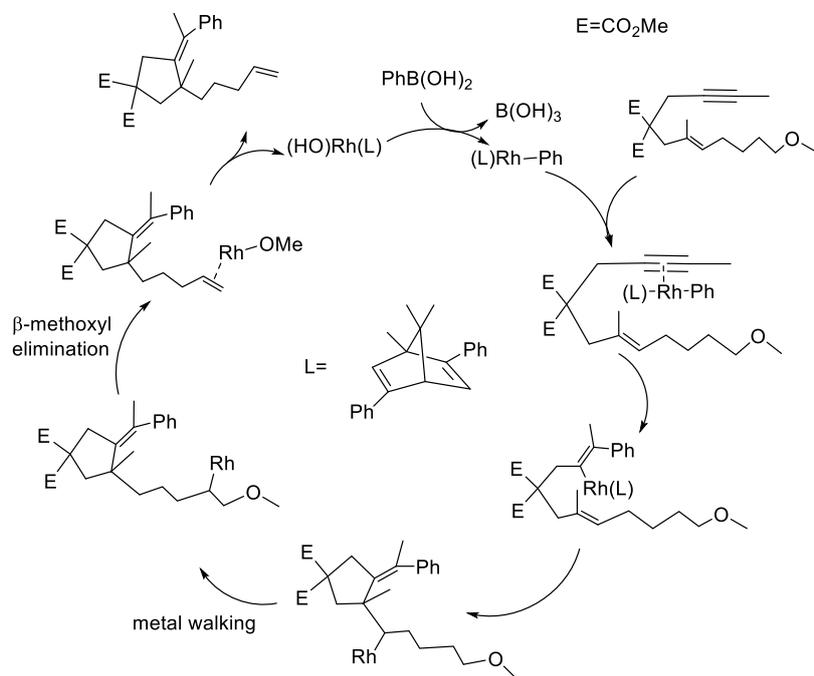
三、研究過程

(一)、 研究設計

本研究主要反應如圖三，其反應機構如圖四。



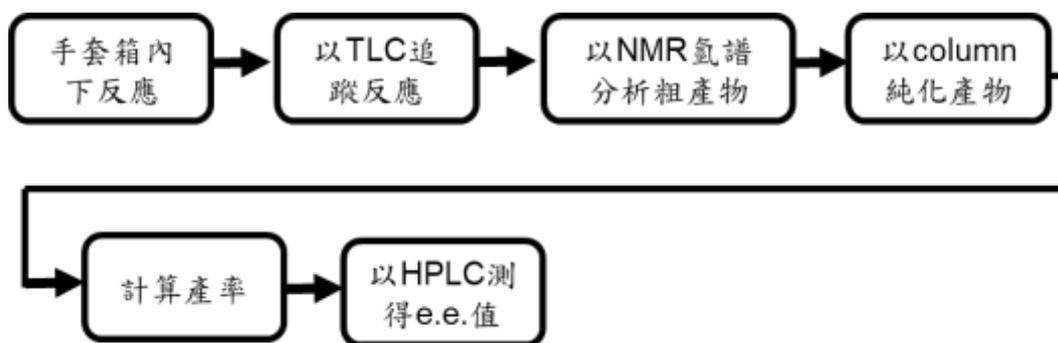
圖三 主要反應



圖四 反應機構

(二)、 研究方法

進行主要反應時，在手套箱加入起始物、鹼、銦金屬催化劑與配基，以 TLC 片每半小時追蹤反應，當反應完成後終止反應，以迴旋濃縮儀移除反應溶劑，再以真空系統移除殘餘溶劑，以 NMR 分析粗產物確定反有朝主要反應進行。若反應有進行，則以管柱層析純化主要產物並秤重計算產率。之後使用 HPLC 測得鏡像超越值。研究方法流程圖如圖五所示。

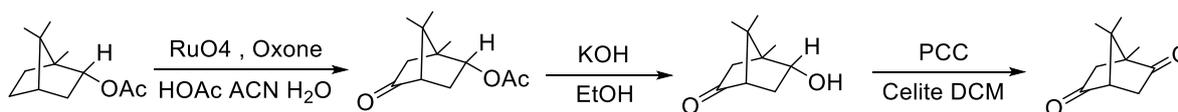


圖五 研究流程圖

(三)、 研究過程

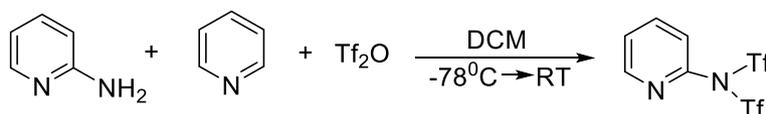
1. 製備 bicyclo[2,2,1] diene 配基

- (1). 由 bornyl acetate 與 RuO₄ 與 Oxone 在 HOAc : ACN : H₂O = 1 : 1 : 1.4 之溶液中進行碳氫活化反應，之後用 KOH 對酯進行水解得到含有羥基的產物，再以 PCC 氧化醇得到含有兩個酮基的 diketone 化合物。



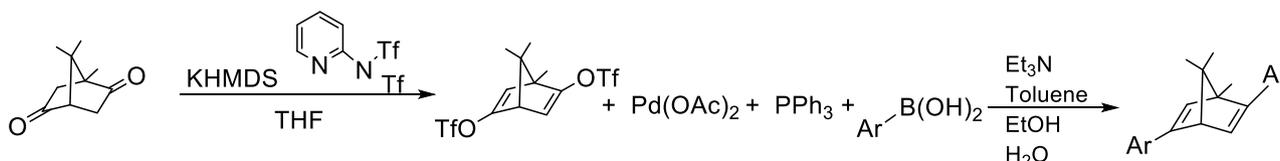
圖六 合成 diketone 化合物

- (2). 由 2-氨基吡啶與吡啶與三氟甲磺酸酐合成 comins reagent。



圖七 合成 comins reagent

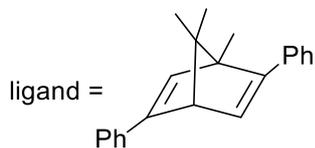
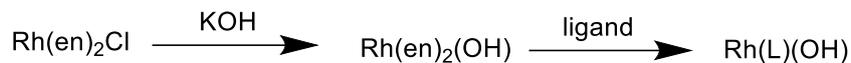
- (3). 由 diketone 化合物與 comins reagent 與 KHMDS 反應獲得 bistriflate 化合物。再加入進行 Suzuki reaction，使 -OTf 基團與芳香硼酸發生交叉偶合反應，合成帶有芳香基的配基。



圖八 合成帶有芳香基的 bicyclo[2,2,1] diene 配基

2. 製備催化劑

一開始以 $\text{Rh}(\text{en})_2\text{Cl}$ 與 KOH 反應生成 $\text{Rh}(\text{en})_2\text{OH}$ 。再以 $\text{Rh}(\text{en})_2\text{OH}$ 與配基反應，生成 $\text{Rh}(\text{L})\text{OH}$ 作為反應的催化劑。

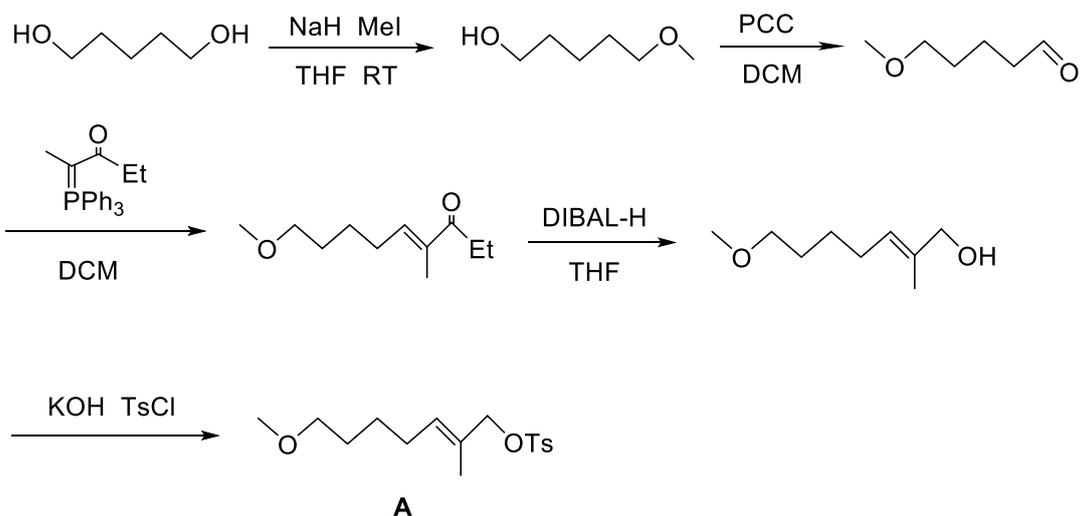


圖九 合成催化劑

3. 合成起始物

(1). 製備前驅物 A

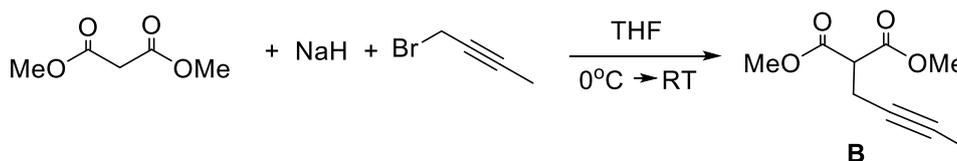
由 1,5-戊二醇經圖十所示之步驟合成起始物所需的前驅物 A。



圖十 合成前驅物 A

(2). 製備前驅物 B

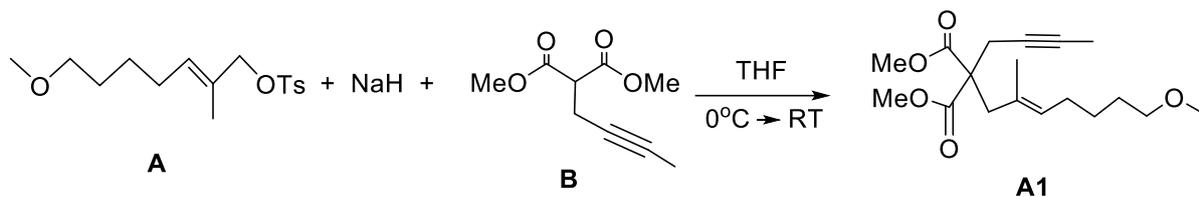
由丙二酸二甲酯與 1-溴-2-丁炔經圖十一所示之步驟合成起始物所需的前驅物 B。



圖十一 合成前驅物 B

(3).合成起始物 A1

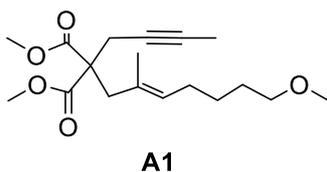
由前驅物 A 與前驅物 B 合成起始物 A1。



圖十二 合成起始物 A1

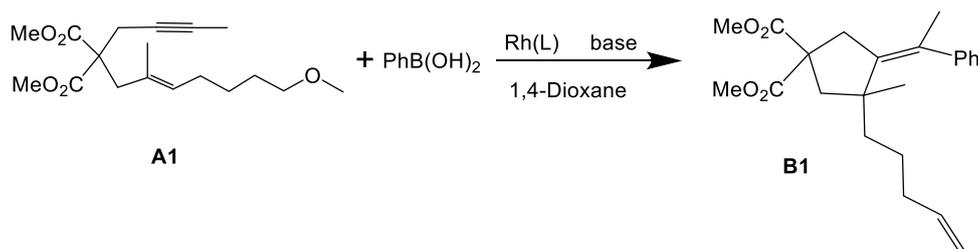
4. 篩選反應條件

根據 Masahiro Muramaki 教授的文獻，合成結構相似的反應物 A1，其結構如圖十三所示。嘗試銨金屬能否在特定的反應條件下於碳鏈進行 chain walking，篩選出適合反應進行的條件。



圖十三 反應物 A1 結構

先由鹼的加入方式著手，觀察鹼的溶液或固體是否影響反應進行。接著改變催化劑種類，觀察其影響。

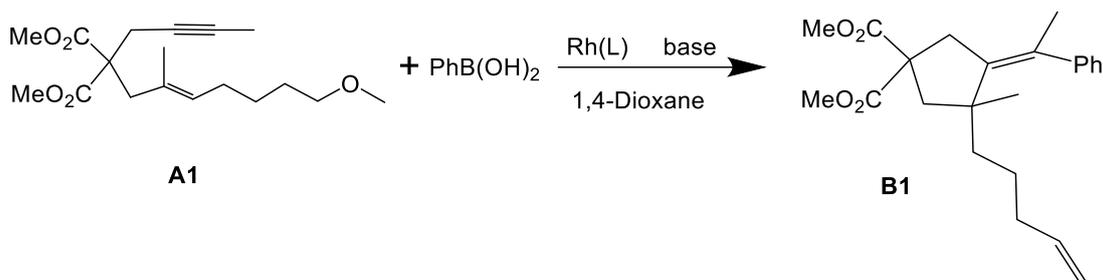


圖十四 篩選反應條件

參、 研究結果與討論

一、研究結果

(一)、 篩選反應條件

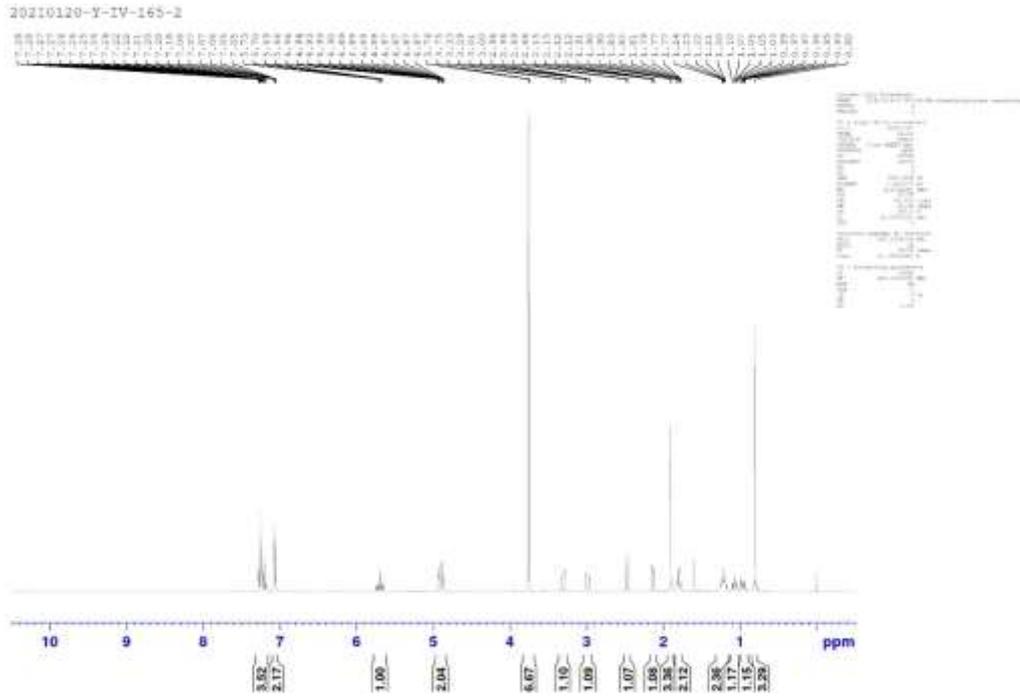


圖十五 篩選反應條件結果

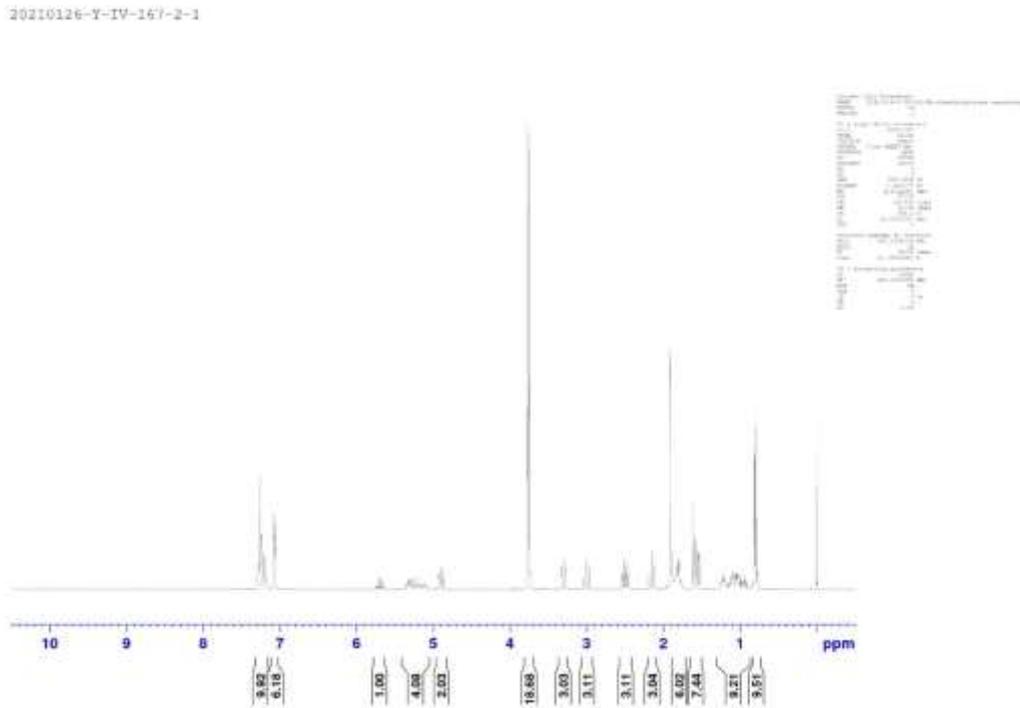
表一 篩選反應條件數據—以 Rh(en)₂Cl 與 Ph-ligand 作為催化劑

編號	S.M.	Rh and L	Nu	solvent	additive	temp.	time	conversion	yield
1	0.2 mmol	Rh(COD)OH	PhB(OH) ₂	1,4-Dioxane	Acetone 0.1 mL	35°C	12 h	Not complete	57%
2	0.2 mmol	Rh(en) ₂ Cl Ph-ligand	PhB(OH) ₂	1,4-Dioxane	Acetone 0.1 mL 5 mg KOH	35°C	13.5 h	100% on TLC	46.3%
3	0.2 mmol	Rh(en) ₂ Cl Ph-ligand	PhB(OH) ₂	1,4-Dioxane	Acetone 0.1 mL	35°C	7 h	SM : P 4 : 1	18.9%
4	0.2 mmol	Rh(en) ₂ Cl Ph-ligand	PhB(OH) ₂	1,4-Dioxane	5.5 mg KOH	35°C	7 h	100% in NMR	65.4%

在一開始使用 Rh(en)₂Cl 與 Ph-ligand 直接溶於 1,4-Dioxane 作為催化劑，並由無光學選擇性的 Rh(COD)OH 作為對照組(編號 1)。發現若直接添加 KOH 和丙酮，產率只可達到 46.3%，若只加入丙酮則反應不易進行，若加入 KOH 固體則可使產率達到 65.4%。然而比對 mixture 氫譜與 B1 氫譜，發現在 chemical shift = 5.3 ppm 處有一訊號，而 B1 沒有，故 mixture 應為結構相似的副產物，較難分離才造成產率高而 NMR 光譜中產物不純的現象發生。由於氫譜中沒有發現-OMe 的訊號，故推論副產物之 Rh 有進行 chain walking 至碳鏈的末端並進行消去反應，但在消去反應後無法得到純的末端烯產物，其中副產物的雙鍵是生成在碳鏈的中間，生成原因目前未知。



圖十六 B1 氫譜

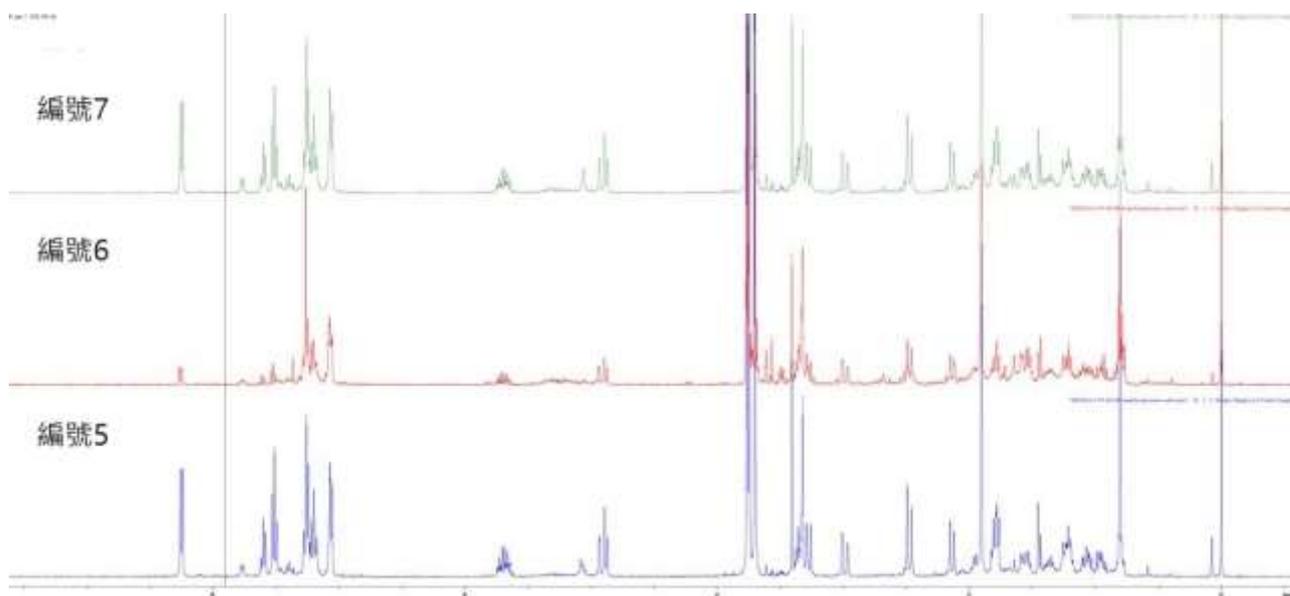


圖十七 mixture 氫譜

表二 篩選反應條件數據—以 Rh(L)OH 作為催化劑

編號	S.M.	Rh and L	Nu	solvent	additive	temp.	time	conversion	yield
1	0.2 mmol	Rh(COD)OH	PhB(OH) ₂	1,4-Dioxane	Acetone 0.1 mL	35°C	12 h	Not complete	57%
5	0.2 mmol	Rh(L)OH L= Ph-ligand	PhB(OH) ₂	1,4-Dioxane	Acetone 0.1 mL	35°C	24 h	100% in NMR	88% ee. 86%
6	0.2 mmol	Rh(L)OH L= Ph-ligand	PhB(OH) ₂	1,4-Dioxane	5.5 mg KOH	35°C	3.5 h	100% in NMR	52.2%
7	0.2 mmol	Rh(L)OH L= Ph-ligand	PhB(OH) ₂	1,4-Dioxane	X	35°C	24 h	100% in NMR	未測

由於使用 Rh(en)₂Cl 與 Ph-ligand 作為催化劑會生成副產物，故之後嘗試先以 Rh(en)₂Cl 製備 Rh(L)OH 作為催化劑。發現以 Rh(L)OH 作為催化劑時反應皆可完全進行，且在僅加入丙酮(編號 5)時，產率可高達 88%，且有 86% 的 e.e. 值。但編號 5、6、7 的氫譜在 chemical shift = 5.3 ppm 處仍有訊號，表示仍有副產物生成。



圖十八 編號 5、6、7 氫譜

二、討論

(一)、 鹼的加入如何影響反應

根據此反應的反應機構，Rh 需要和 OH 與 ligand 結合才能催化反應。當使用 Rh(en)₂Cl 與 ligand 作為催化劑時，需要加入 KOH 與 Rh 進行配位才可反應。表中編號 3 沒有加入鹼，其產率極低的原因在於轉換率過低。

表三 鹼的加入對反應的影響

編號	S.M.	Rh and L	Nu	solvent	additive	temp.	time	conversion	yield
2	0.2 mmol	Rh(en) ₂ Cl Ph-ligand	PhB(OH) ₂	1,4-Dioxane	Acetone 0.1 mL 5 mg KOH	35°C	13.5 h	100% on TLC	46.3%
3	0.2 mmol	Rh(en) ₂ Cl Ph-ligand	PhB(OH) ₂	1,4-Dioxane	Acetone 0.1 mL	35°C	7 h	SM : P 4 : 1	18.9%
4	0.2 mmol	Rh(en) ₂ Cl Ph-ligand	PhB(OH) ₂	1,4-Dioxane	5.5 mg KOH	35°C	7 h	100% in NMR	65.4%

(二)、 催化劑種類如何影響反應

當催化劑的種類由 Rh(en)₂Cl 與 ligand 變為預攪好的 Rh(L)OH 時，鹼的加入就並非必要，因為 Rh 已經和 OH 與 ligand 結合。而反應物上的酯基在鹼中的不穩定，若加入過量的鹼則會造成反應物水解。故表四中可見編號 4 產率反而比編號 6 高，而編號 5 的產率大幅增加也是因為沒有加入 KOH。

表四 催化劑種類對反應的影響

編號	S.M.	Rh and L	Nu	solvent	additive	temp.	time	conversion	yield
3	0.2 mmol	Rh(en) ₂ Cl Ph-ligand	PhB(OH) ₂	1,4-Dioxane	Acetone 0.1 mL	35°C	7 h	SM : P 4 : 1	18.9%
5	0.2 mmol	Rh(L)OH L= Ph-ligand	PhB(OH) ₂	1,4-Dioxane	Acetone 0.1 mL	35°C	24 h	100% in NMR	88% ee. 86%
4	0.2 mmol	Rh(en) ₂ Cl Ph-ligand	PhB(OH) ₂	1,4-Dioxane	5.5 mg KOH	35°C	7 h	100% in NMR	65.4%
6	0.2 mmol	Rh(L)OH L= Ph-ligand	PhB(OH) ₂	1,4-Dioxane	5.5 mg KOH	35°C	3.5 h	100% in NMR	52.2%

肆、 結論與應用

一、 結論

- (一)、 可成功合成 bicyclo[2,2,1] diene 配基並應用於催化烯炔類進行環化反應。
- (二)、 對於 E= CO₂Me、R=H 的反應物 A1，以 Rh(L)OH 作為催化劑，僅加入丙酮時，最高產率可達 88%，且 e.e.值可達 86%。

(三)、 對於反應物 A1，銻金屬催化劑能於碳鏈進行 chain walking，但會產生副產物。

二、未來之進一步研究

(一)、 以 X-Ray 單晶繞射鑑定產物的絕對立體組態。

(二)、 改變配基種類，探討其對反應的影響。

三、應用

(一)、 本實驗以銻金屬催化劑發展一個全新的不對稱環化的反應路徑，並能在保持光學選擇性下獲得具有末端烯的產物，期望此反應路徑能應用於其他有機合成。

(二)、 此反應路徑能在一次使用銻金屬催化劑下同時催化加成、合環、chain walking 與消去反應進行，使銻金屬催化劑的使用達到高效、省時的目的。

伍、 參考文獻

一、 Jiahua Chen & Tamio Hayashi. (2020). Asymmetric Synthesis of Alkylzincs by Rhodium-Catalyzed Enantioselective Arylative Cyclization of 1,6-Enynes with Arylzincs. *Angewandte Chemie*, 95, 18510-18514.

二、 Tomoya Miura, Masahiko Shimada, & Masahiro Murakami. (2005). Rhodium-Catalyzed Cyclization of 1,6-Enynes Triggered by Addition of Arylboronic Acids. *JACS*, 127, 1094-1095.

【評語】 030020

本研究使用銨金屬化合物作催化劑後，在一次反應下，同時催化烯炔類與苯硼酸進行加成、不對稱環化、chain walking、以及消去反應，同時在保持鏡像選擇性(86% ee)下獲得具有末端烯的產物。然而，實驗的次數太少，且只有一次獲得高產率高選擇性的產物，建議要確認反應的再現性，並且對產物的立體結構作明確的鑑定。此外，對此一反應應作系統性探討，以證明所推論的反應機制。