

中華民國第 63 屆中小學科學展覽會
作品說明書

高中組 化學科

團隊合作獎

050204

一價銻金屬催化芳香基硼酯與炔類化合物進行
不對稱串聯合環反應

學校名稱：國立政治大學附屬高級中學

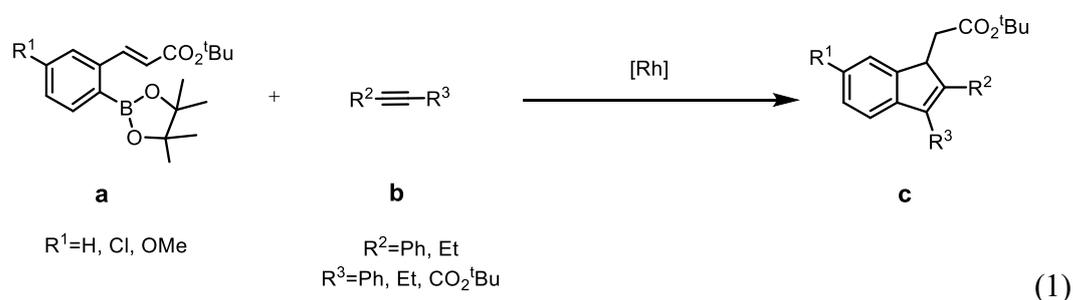
作者： 高二 林煊倫 高二 林子儀 高二 游景翔	指導老師： 彭愷恩
---	------------------

關鍵詞：銻金屬不對稱串聯合環反應、配基、掌性分子

摘要

本實驗我們使用芳香基硼酯 **a** 與炔類化合物 **b** 作為起始物，以銦金屬錯合物作為催化劑，碳酸鈉作為鹼性添加劑，且使用二噁烷與水為溶劑，在 80 °C 下進行不對稱合環反應後，分析產物的產率及光學選擇性，以探討芳香基硼酯、炔類化合物上的取代基以及銦金屬錯合物上的配基等變因對反應的影響。

實驗發現，當使用氯取代的芳香基硼酯與二苯基乙炔為起始物時，催化反應有最佳的產率(93.3%)，且使用掌性配基與銦金屬形成的錯合物進行催化時，所得之產物具有光學選擇性。



(式一) 芳香基硼酯 **a** 和炔類化合物 **b** 做銦金屬不對稱催化合環反應後得到產物 **c**

壹、前言

一、研究動機

在國、高中的課程中曾聽老師介紹過催化劑，也讓我們了解到無論是生物體中的反應，還是實驗室中的化學反應，催化劑都扮演著重要的角色，使許多合成更有效率。在專題研究的選擇上，因我們對於化學合成有較高的興趣，老師便與我們介紹有機化學相關的知識。其中掌性分子因著其不同的構型，在生物體中可表現出不同的性質，例如天然的維生素 C 皆為左旋，這個特色更是讓我們感到興趣。經由文獻探討，我們得知有些化學反應可以特定掌性的催化劑進行催化，並得到具有光學選擇性的產物，故便以此定為我們專題研究的主題。

在閱讀催化劑相關文獻的過程中，我們發現金屬催化偶聯反應已被廣泛運用於有機合成中，並於 2010 年得到諾貝爾化學獎。例如在鈴木章教授的研究中，即以芳香基硼酸作為起始物，並使用鈀金屬錯合物作為催化劑使用，將芳香烴、烯類化合物等難以反應的有機分子偶合，大大改善有機

化學合成的效率。在本研究中我們希望可嘗試類似結構的芳香基硼酯與炔類化合物為起始物，並選擇使用同為過渡金屬的「銻」之錯合物為催化劑，搭配上掌性與非掌性的配基並探討其對產率、光學活性的影響。

二、研究目的

- (一) 以銻金屬錯合物催化芳香基硼酯(a)和炔類化合物(b)之不對稱合環反應。
- (二) 探討改變銻金屬催化物上的配基對產物的產率和光學選擇性的影響。
- (三) 探討改變芳香基硼酯和炔類化合物上的取代基對產物的產率和光學活性的影響。

貳、研究設備及器材

一、實驗藥品

- (一) 鄰溴苯甲醛 (o-Bromobenzaldehyde, 98%, Noua Material Co., Ltd)
- (二) 1,3-丙二醇 (1,3-Propanediol, 99%, Alfa Aesar)
- (三) 對甲苯磺酸 (p-Methylbenzenesulfonic acid, Junsei Chemical Co., Ltd)
- (四) 甲苯 (Toluene, 99.8%, Fisher Chemical)
- (五) 正丁基鋰 (n-Butyllithium, 2.5M, Thermo Scientific)
- (六) 硼酸三甲酯 (Trimethyl borate, 99%, Acros Organics)
- (七) 頻哪醇 (2,3-Dimethyl-2,3-butandiol, 99%, Acros Organics)
- (八) 三氧化鉻 (Chromium(VI) oxide, 99.5%, Acros Organics)
- (九) 二(三甲基)矽基氨基鉀 (Potassium bis(trimethylsilyl)amide, 0.7 M, Acros Organics)
- (十) 三苯基膦 (Triphenylphosphine, 98%, Nova Material Co., Ltd)
- (十一) 苯硼酸 (Phenylboronic acid, 98%, Matrix Scientific)
- (十二) μ -二氯四乙炔二銻 (Di- μ -chlorotetraethylene dirhodium(I), SIGMA-ALDRICH, Co.,)
- (十三) 二苯基乙炔 (Diphenyl acetylene, 99%, Alfa Aesar)
- (十四) 3-己炔 (3-hexyne, 99%, Acros Organics)
- (十五) 1-苯基-1-丁炔 (1-phenyl-1-butyne, 97%, TCL online)
- (十六) 苯基三級丁基丙炔酯 (1-phenyl tert-butyl propiplate, 98%, SIGMA-ALDRICH, Co.,)
- (十七) 二噁烷 (1,4-Dioxane, 99.5%, Thermo Scientific)

二、分離純化方式

- (一) 薄層層析 (TLC)
- (二) 高效能液相層析 (HPLC)

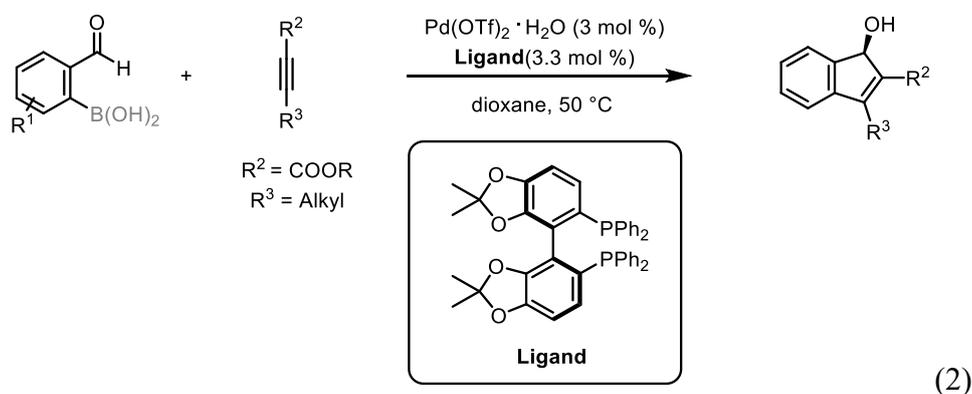
三、化合物結構鑑定方式

- (一) 核磁共振光譜 (^1H NMR、 ^{13}C NMR)

參、研究過程及方法

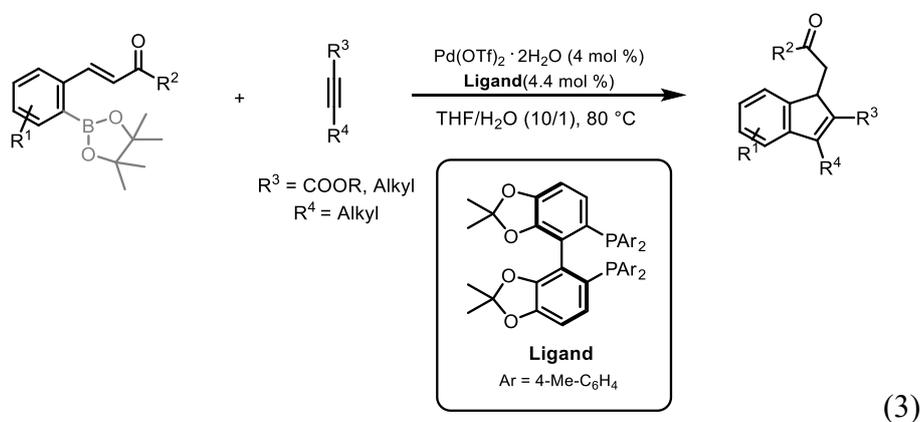
一、文獻探討

關於透過過渡金屬催化合環反應，Lu 教授於 2007 年利用鈀金屬及掌性雙膦配基配位形成錯合物的催化劑，與芳香基硼酸及炔類化合物進行不對稱合環反應，得到一系列掌性茛醇產物。



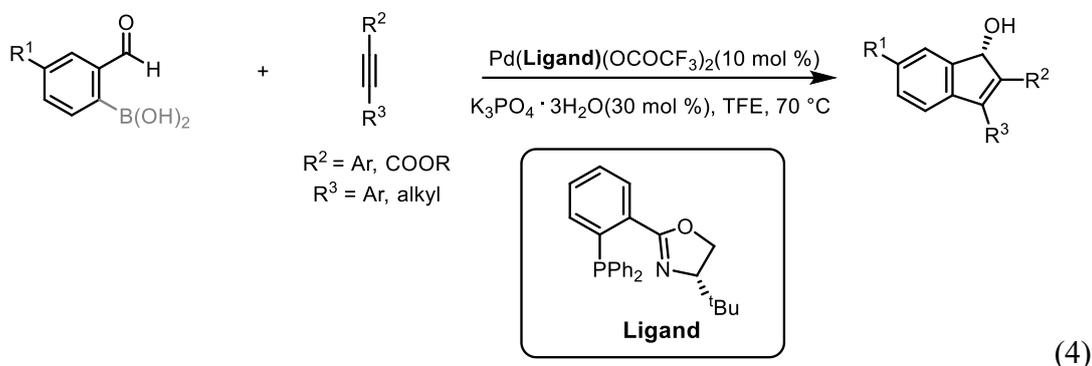
(式二) Lu 教授以鈀金屬及掌性雙膦配基進行不對稱合環反應

於 2009 年，Lu 教授利用鈀金屬及掌性雙膦配基配位形成錯合物的催化劑，與芳香基硼酸及炔類化合物進行不對稱合環反應，得到一系列掌性茛醇產物，在使用具有酯基的炔類化合物時，有較好的結果，而使用 4-辛炔得時，無法有效控制鏡像超越值。



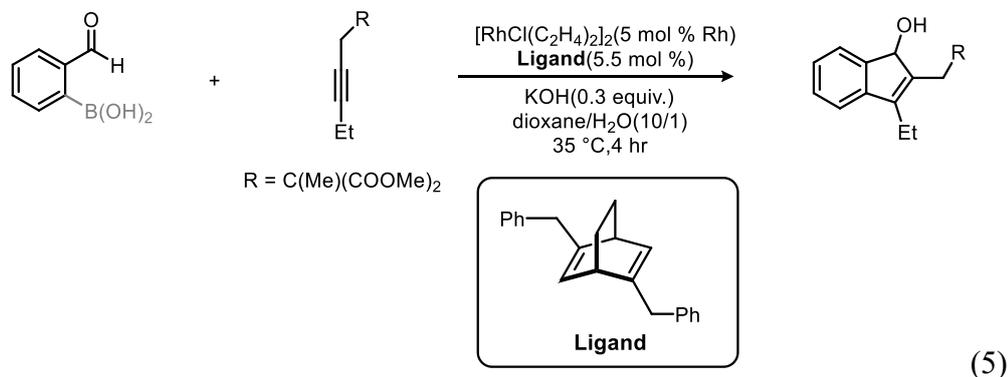
(式三) 2009 年 Lu 教授以鈀金屬及掌性雙膦配基進行不對稱合環反應

於 2020 年，徐明華教授使用鈀金屬及掌性噁唑啉膦配基配位形成錯合物的催化劑，與芳香基硼酸及炔類化合物進行不對稱合環反應，得到一系列掌性茛醇產物。



(式四) 2020 年徐明華教授使用鈀金屬及掌性噁唑啉膦配基進行不對稱合環反應

而關於以銦金屬錯合物作為催化劑的研究，Hayashi 教授於 2005 年的文獻中利用一價銦金屬與掌性雙環[2.2.2]雙烯配基配位形成錯合物作為催化劑，並催化含有醛基之芳香基硼酸及炔類化合物的不對稱合環反應，得到一系列掌性茛醇產物。



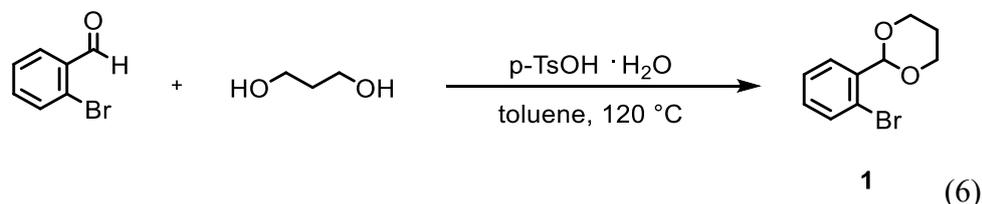
(式五) 2005 年 Hayashi 教授利用一價銦金屬與掌性雙環[2.2.2]雙烯配基進行不對稱合環反應

由文獻探討可得知，許多研究已利用鈀的錯合物來催化芳香基硼酸與炔類化合物進行不對稱合環反應；同時我們也從 Hayashi 教授的文獻中發現銦金屬錯合物亦可催化鄰位具有醛基的芳香基硼酸與炔類之不對稱合環反應。而鄰位具共軛酯類結構的芳香基硼酯化合物與炔類之不對稱合環反應研究中，只利用鈀的錯合物來進行催化反應；因此在本研究中，我們將探討銦金屬之錯合物於此類似之催化反應的反應特性。

二、實驗步驟

(一) 芳香基硼酯 **a1** 製備

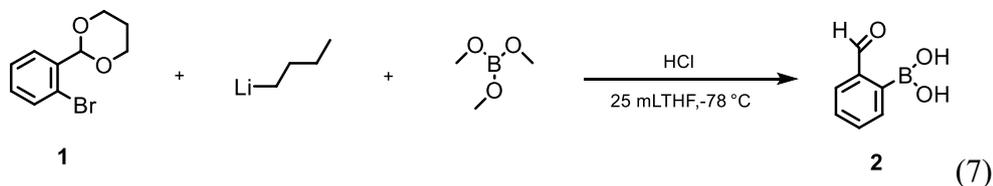
1. 醛基保護反應



(式六) 醛基保護反應

- (1) 在圓底瓶中依序加入 3.48 mL (30 mmol) 鄰溴苯甲醛、60 mL 甲苯、2.37 mL 丙二醇 (33 mmol)、0.57 g (3 mmol) 對甲苯磺酸
- (2) 在 120 °C 下迴流 3 小時
- (3) 利用飽和氯化鈉水溶液萃取有機層，並用硫酸鈉除水後濃縮抽乾得到粗產物
- (4) 經管柱層析純化產物，得到 6.0 g (24.6 mmol) 的產物 **1**，產率為 82.3%

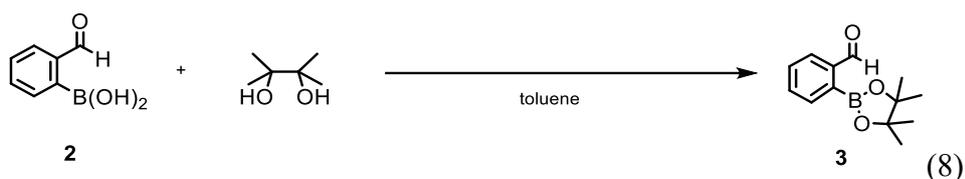
2. 鹵素金屬置換反應



(式七) 鹵素金屬置換反應

- (1) 在氬氣環境下，於圓底瓶中加入 6.0 g (24.6 mmol) 的產物 **1**、25 mL 四氫呋喃，並攪拌 10 分鐘
- (2) 在 -78 °C 下緩慢滴入 18.5 mL (2.5 M, 46.25 mmol) 正丁基鋰，反應 1.5 小時
- (3) 在 -78 °C 下繼續加入 5.6 mL (49.2 mmol) 硼酸三甲酯，反應 30 分鐘後，於在室溫下持續攪拌 1 小時
- (4) 加入 18 mL 10% 氯化氫水溶液，攪拌 1 小時
- (5) 利用乙酸乙酯萃取後濃縮抽乾
- (6) 經管柱層析純化產物，得到 2.3 g (15.3 mmol) 的產物 **2**，產率為 62.1%

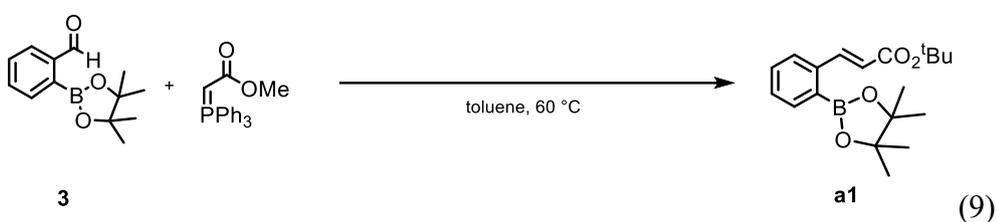
3. 硼酸保護反應



(式八) 硼酸上保護反應

- (1) 在圓底瓶中加入 2.3 g (15.3 mmol) 的產物 **2**、1.6 g 頻哪醇 (13.8 mmol)、60 mL 甲苯
- (2) 在 120 °C 下迴流 12 小時
- (3) 濃縮抽乾並以管柱層析純化產物，得到 2.1 g (9.0 mmol) 的產物 **3**，產率為 59.0%

4. 威悌反應



(式九) 威悌反應

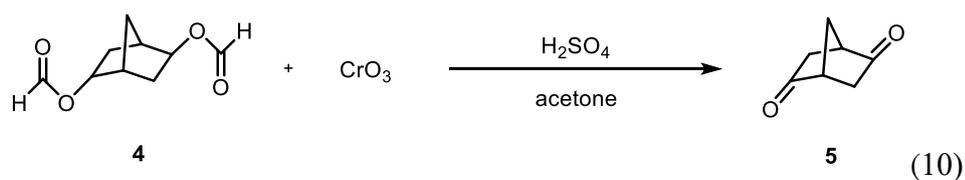
- (1) 在圓底瓶中 2.1 g (9.0 mmol) 的產物 **3**、1.3 當量甲基三苯基膦乙酯、甲苯
- (2) 在 60 °C 下攪拌反應 12 小時
- (3) 濃縮抽乾並以管柱層析純化產物，得到產物 **a1**，產率為 70.0%

5. **a1** 之 ^1H 光譜數據：

^1H NMR(CDCl_3): δ (ppm) 8.45 (d, 1H, ArC-H, $^3J_{\text{HH}} = 16.0$ Hz), 7.84-7.32 (m, 4H, Ar-H), 6.30 (d, 1H, ArCC-H, $^3J_{\text{HH}} = 16.0$ Hz), 1.55 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.38 (s, 12H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_2$)

(二) 配基 (**L2**) 合成

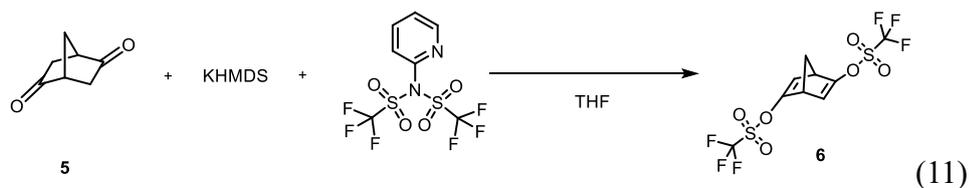
1. 瓊斯氧化反應



(式十) 瓊斯氧化反應

- (1) 在圓底瓶中加入 3.13 g (31.3 mmol) 的三氧化鉻及 3.13 mL 的硫酸，並緩慢加入 9.4 mL 水
- (2) 溶解 1.5193 g (8.24 mmol) 起始物 **4** 於丙酮中，在冰浴中緩慢滴入上述混合溶液，反應三小時
- (3) 濃縮抽乾後以管柱層析純化產物，得到 1.1 g 的產物 **5**，產率為 10.7 %

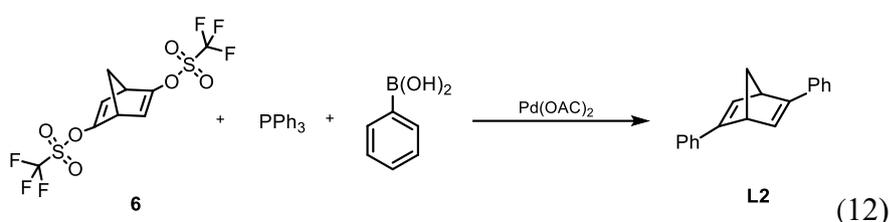
2.



(式十一)

- (1) 在圓底瓶加入 1.1 g (8.86 mmol) 的產物 **5**、與 0.793 g (2.23 mmol) 的三氟甲磺酰，注入乾燥四氫呋喃後，攪拌至全溶
- (2) 在 -78 °C 下緩慢滴入 2.911 mL 的 KHMDS (2.03 mmol)
- (3) 反應兩個小時，以 TLC 確認初產物後以碳酸氫鈉終止反應
- (4) 利用乙酸乙酯、飽和氫氧化鈉及飽和氯化鈉水溶液萃取
- (5) 濃縮抽乾並以管柱層析純化產物，得到 0.07 g 的產物 **6**，產率為 20.3 %

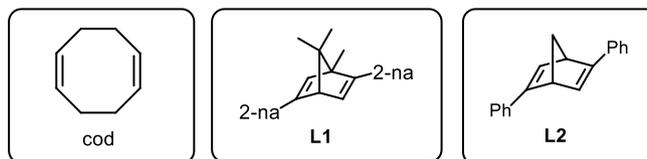
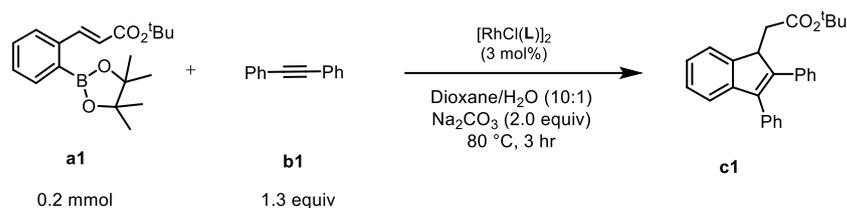
3.



(式十二)

- (1) 在圓底瓶中加入 0.07 g (0.18 mmol) 的產物 **6**、0.0057 g 的乙酸鈣(14 mol%)、0.0135 g (0.05 mmol) 的三苯基膦、0.1256 g (1.03 mmol) 的苯硼酸，再加入 2.32 mL 的甲苯、0.78 mL 的乙醇、1.16 mL 的水、0.32 mL 的三乙胺，在 90 °C 攪拌一小時
 - (2) 以 TLC 確認反應進行程度後以飽和氯化銨溶液終止反應
 - (3) 利用飽和氯化鈉溶液萃取有機層，乙酸乙酯萃取水層
- 註：因此步驟產物 **L2** 不穩定，故以 NMR 確認後即與銦金屬反應形成錯合物並直接進行催化反應

(三) 不同芳香基硼酯與不同炔類化合物進行不對稱串聯合環反應



(13)

(式十三) 催化反應

1. 以 **cod** 為配基之實驗步驟

- (1) 在圓底瓶中加入 0.015 當量銦金屬與 **cod** 的錯合物、0.066 g (0.2 mmol) 芳香基硼酯 **a1**、1.3 當量二苯基乙炔(**b1**)、1 mL 二噁烷、0.1 mL 水、2 當量碳酸鈉
- (2) 在 80 °C 下攪拌，以 TLC 片追蹤反應，待芳香基硼酯消耗殆盡，測 NMR 光譜確認產物
- (3) 濃縮抽乾以管柱層析純化產物，測 NMR 光譜

2. 以掌性雙環[2,2,1]雙烯配基(**L1**)為配基之實驗步驟

- (1) 在手套箱內依序加入 0.2 mL 二噁烷、0.015 當量 $[RhCl(C_2H_4)_2]_2$ 、0.036 當量配基 **L1** 攪拌 1 分鐘後，加入 0.066 g (0.2 mmol) 芳香基硼酯 **a1**、1.3 當量二苯基乙炔(**b1**)，再加入 0.8 mL 二噁烷、0.1 mL 水、2 當量碳酸鈉
- (2) 在 80 °C 下攪拌，以 TLC 片追蹤反應，待芳香基硼酯消耗殆盡，測 NMR 光譜確認產物濃縮抽乾
- (3) 以管柱層析純化產物，測 NMR 光譜

3. 以外消旋的雙環[2,2,1]雙烯配基(*rac*-**L2**)為配基之實驗步驟

- (1) 在手套箱內依序加入 0.015 當量銦金屬與配基 *rac*-**L2** 的錯合物、0.066 g (0.2 mmol) 芳香基硼酯 **a1**、1.3 當量二苯基乙炔(**b1**)、1 mL 二噁烷、0.1 mL 水、2 當量碳酸鈉
- (2) 在 80 °C 下攪拌，以 TLC 片追蹤反應，待芳香基硼酯消耗殆盡，測 NMR 光譜確認產物
- (3) 濃縮抽乾並以管柱層析純化產物，測 NMR 光譜

三、實驗光譜數據

(一) c1 光譜數據：

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 7.57 (d, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz), 7.56-7.17 (m, 13H, Ar-H), 4.47 (dd, 1H, ArC-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 4.0 Hz), 2.75 (dd, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 15.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz), 2.21 (dd, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 15.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz), 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 171.80(C=O), 146,32-135.30(Ar, C=C), 129.49-120.49(Ar), 80.63($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 47.39(Ar-CH- CH_2), 37.38(CH_2), 28.03($\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

(二) c2 光譜數據：

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 7.56 (d, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 1.8$ Hz), 7.37-7.15 (m, 12H, Ar-H), 4.45 (dd, 1H, ArC-H, $^3J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, 3.9 Hz), 2.74 (dd, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.0$ Hz), 2.17 (dd, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 15.9$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.9$ Hz), 1.42 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

(三) c3 光譜數據：

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 7.35-7.14 (m, 13H, Ar-H), 4.45 (dd, 1H, ArC-H, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, 3.8 Hz), 3.83(s, 3H, OCH_3) 2.74 (dd, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 3.9$ Hz), 2.18 (dd, 1H, CH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 16.0$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz), 1.43 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$)

(四) c4 光譜數據：

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 7.39 (d, 1H, Ar-H, $^3J_{\text{HH}} = 6.7$ Hz), 7.25-7.10 (m, 3H, Ar-H), 3.78 (dd, 1H, ArC-H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7, 5.7$), 2.68 (dd, 1H, COCH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.3$ Hz), 2.58 (m, 1H, CH_2), 2.51 (q, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz), 2.30 (dd, 1H, COCH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 15.4$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz), 2.23(m, 1H, CH_2), 1.40(s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.14(t, 3H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz), 1.11(t, 3H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz)

(五) **c5** 光譜數據：

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 7.52-7.16 (m, 9H, Ar-*H*), 4.28 (dd, 1H, ArC-*H*, $^3J_{\text{HH}} = 9.4, 4.2$), 2.66 (q, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz), 2.62 (dd, 1H, COCH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 15.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 4.3$ Hz), 2.11 (dd, 1H, COCH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 15.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz), 1.36(s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.26(t, 3H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz)

(六) **c6** 光譜數據：

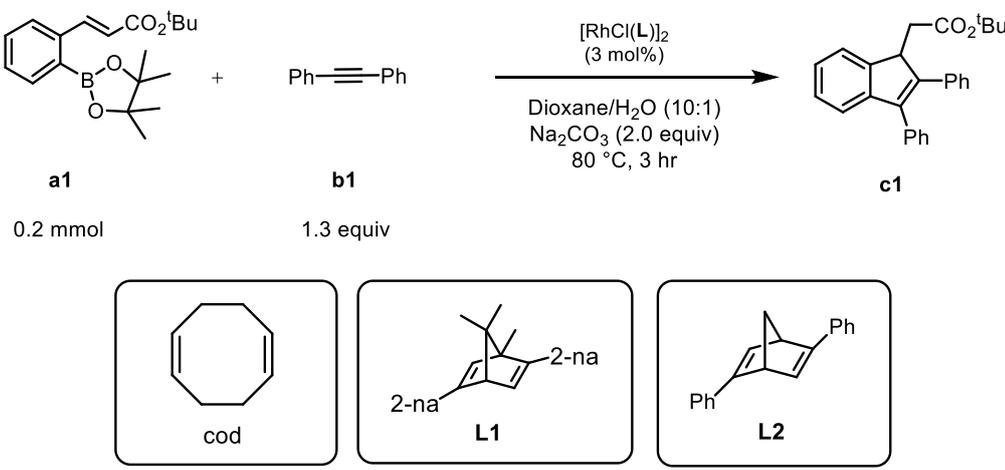
$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm})$ 7.52-7.16 (m, 9H, Ar-*H*), 3.97 (dd, 1H, ArC-*H*, $^3J_{\text{HH}} = 7.8, 5.4$), 2.80 (dd, 1H, COCH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 5.4$ Hz), 2.45 (dd, 1H, COCH_2 , $^2J_{\text{HH}} = 15.3$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz), 2.29 (q, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz), 1.40(s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.12(t, 3H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz),

肆、研究結果

一、探討配位基對銦金屬催化劑的催化效果影響（配合表一）

以下實驗皆使用芳香基硼酯 **a1** 與二苯基乙炔(**b1**)作為起始物，並以不同配位基所形成之銦金屬錯合物為催化劑。以銦金屬和 **cod** 形成的錯合物作為催化劑進行催化合環反應時，可由 NMR 圖譜確認反應剩餘大量起始物 **a1**，得出產物 **c1** 產率小於 10.0%、鏡像值為 0%。因產率過低，故我們改使用結構不同的掌性雙環[2.2.1]雙烯配基 **L1** 與銦金屬形成錯合物，其餘反應條件不變，得到產率為 90.0%的產物 **c1**、鏡像值為 24%。以上兩組實驗的產率差距過大，我們想了解是否因為配基結構的不同而造成此差距。因此我們選用與 **L1** 相似結構，但不具掌性的外消旋雙環[2.2.1]雙烯配基 **L2** 以形成錯合物，發現反應生成的產物 **c1** 產率為 85.0%、鏡像值為 0%。經過對配基的更換，可以確認利用具有[2.2.1]雙環-2,5-庚二烯（降冰片二烯）結構的配基與銦金屬進行催化會有較高的產率，且使用具有掌性的配基時會使產物具有光學選擇性。

（表一）配基的比較

			
Entry	L	yield	ee
1	cod	<10.0%	0%
2	L1	90.0%	24%
3	L2	85.0%	0%

二、探討芳香基硼酯上取代基對反應的影響（配合表二）

以下針對苯環上的取代基對反應的影響進行討論。我們首先以 R^1 位置為氫的芳香基硼酯為起始物，與二苯基乙炔反應，銦金屬與 **L1**、**L2** 的錯合物作為催化劑，進行不對稱串聯合環反應。得出以 **L1** 作為配基時，催化產率為 90.0%、鏡像值為 24%；另以 **L2** 作為配基時，催化產率為 85.0%、鏡像值為 0%。接著在 R^1 位置上改以拉電子基—氯作為取代基，其餘反應條件不變，得出以 **L1** 作為配基時產率為 93.3%、鏡像值為 12%；以 **L2** 作為配基時產率為 54.0%、鏡像值為 0%。最後我們以推電子基—甲氧基作為取代基，其餘反應條件不變，得出以 **L1** 作為配基時產率為 54.3%、鏡像值為 33%，以 **L2** 作為配基時產率為 21.2%、鏡像值為 0%。

綜合以上結果，我們發現無論使用 **L1** 或者 **L2** 為配基，取代基為拉電子基時反應產率較高；而取代基為推電子基時反應產率較低。造成此情況的原因，待至第五部分討論時進行說明。

（表二）芳香基硼酯上取代基的比較

Entry	起始物 a	R^1	L	yield	ee
2	a1	H	L1	90.0%	24%
3			L2	85.0%	0%
4	a2	Cl	L1	93.3%	12%
5			L2	54.0%	0%
6	a3	MeO	L1	54.3%	33%
7			L2	21.2%	0%

三、探討炔類化合物上取代基對反應的影響（配合表三）

以下實驗為針對炔類化合物上的取代基進行比較。我們首先使用芳香基硼酯 **a1** 與二苯基乙炔(**b1**)作為起始物，銻金屬與 **L1**、**L2** 的錯合物作為催化劑，進行不對稱串聯合環反應。得出以 **L1** 作為配基時的產率為 90.0%、鏡像值為 24%。以 **L2** 作為配基時的產率為 85.0%、鏡像值為 0%。接著改以 3-己炔(**b2**)作為起始物，其餘反應條件不變，得出以 **L1** 作為配基時的產率為 91.6%、鏡像值為 68%，以 **L2** 作為配基時的產率為 75.6%、鏡像值為 0%。為探討不對稱炔類作為起始物對反應的影響，我們改使用 1-苯基-1-丁炔(**b3**)作為起始物，其餘反應條件不變，得到主要合環產物 **c5**($R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{Et}$)，以及次要產物 **c6**($R^2 = \text{Et}$, $R^3 = \text{Ph}$)。以 **L1** 作為配基時 **c5**、**c6** 混合產率為 69.2%、鏡像值為 85%。另藉由 NMR 圖譜可得知其中 **c5**、**c6** 的比例為 4.7 : 1，故可得知 **c5**、**c6** 各自的產率為 57.1%、12.1%。另以 **L2** 作為配基時可得 **c5**、**c6** 混和的產率為 58.2%、鏡像值為 0%，其中 **c5**、**c6** 的比例為 7.8 : 1，故可得知 **c5**、**c6** 各自的產率為 51.6%、6.6%。

根據上述結果，可發現炔類化合物上取代基為拉電子基—苯基或推電子基—烷基對反應影響不大，且具有對稱性的炔類化合物取代基($R^2 = R^3$)產率些微高於不對稱性炔類化合物。另外我們也發現若起始物 **b** 上取代基為三級丁基酯時，產率為 0%。推測為三級丁基立體障礙過大，導致炔類難以參與反應。

(表三) 炔類化合物上取代基的比較

a1 (0.2 mmol) + b (1.3 equiv) $\xrightarrow[\text{Na}_2\text{CO}_3 (2.0 \text{ equiv}), 80^\circ\text{C}, 3 \text{ hr}]{[\text{RhCl}(\text{L})]_2 (3 \text{ mol}\%)}$ c

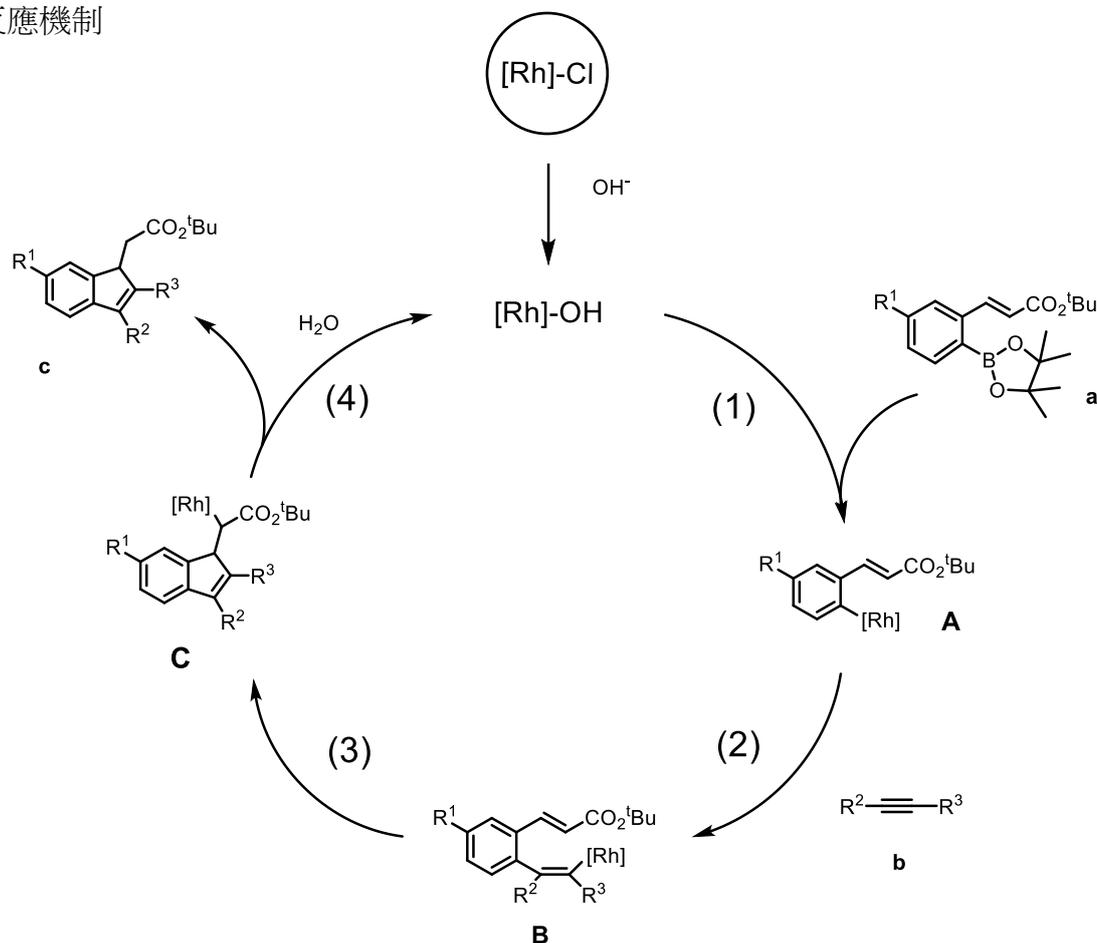
L1 (2-na) L2 (Ph)

Entry	b	R ²	R ³	L	yield	Ee
2	b1	Ph	Ph	L1	90.0 %	24%
3				L2	85.0 %	0%
8	b2	Et	Et	L1	91.8%	68%
9				L2	75.6%	0%
10	b3	Ph	Et	L1	69.2%*	85%
11				L2	58.2%*	8%
12	b4	Ph	CO ₂ ^t Bu	L1	0%	0%
13				L2	0%	0%

*為混合產率

伍、討論

一、反應機制

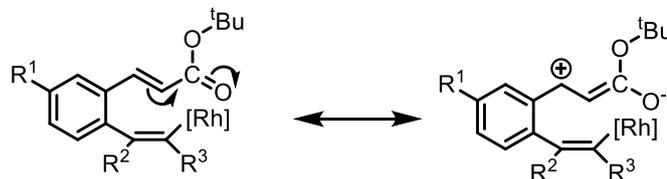


(圖一) 反應機制之催化循環圖

以上為反應機制之催化循環圖。首先從圖上方 $[\text{Rh}]\text{-Cl}$ 開始看起，銦氯化物會在 H_2O 和 Na_2CO_3 的環境下進行取代反應而形成 $[\text{Rh}]\text{-OH}$ ，接著與芳香基硼酯 **a** 進行(1)金屬置換反應(transmetalation reaction)得到反應中間體 **A**，再與炔類化合物 **b** 進行(2)插入反應(insertion reaction)形成中間化合物 **B**，再由苯環接上雙鍵碳的位子進行(3)環化反應形成中間產物 **C**，最後進行(4)水解反應(hydrolysis reaction)得到產物 **c** 和可重複利用的 $[\text{Rh}]\text{-OH}$ 。以下關於本實驗的討論也可藉由上述的機制做說明

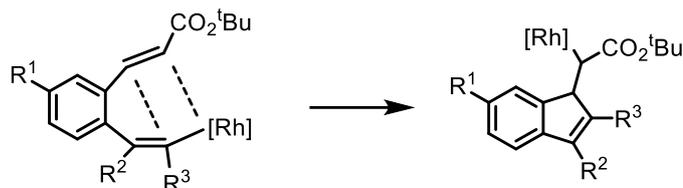
(一) 配基的光學活性對產物的光學活性之影響

由圖一反應機制第(3)步，其為合環反應。合環的過程中，因酯基的 α 、 β 位置為不飽和之碳、碳雙鍵，故 β 位置的碳易因共振效應形成部分的正電荷(如圖二)。



(圖二) 酯基的 α 、 β 位置電性說明

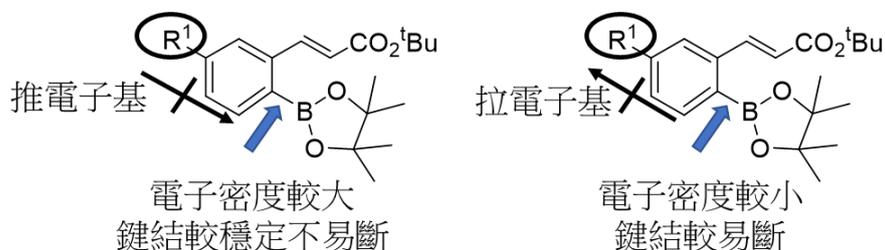
如下圖三，合環的過程中可進行進行烯烴複分解反應(olefin metathesis)。在此反應中，因碳電負度較鉅大，故合環過程中易與 β 位置的碳鍵結而形成五員環。此時因鉅金屬錯合物亦靠近 β 位置的碳，故若於鉅金屬錯合物上具有掌性配基，則合環的過程中也容易因此反應機制而產生具有掌性的產物。



(圖三) 烯烴複分解反應

(二) 苯環上的取代基對產率影響之討論

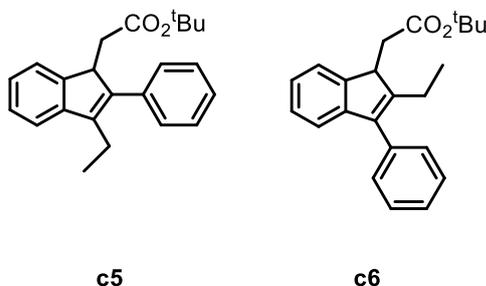
在反應機制中的第(1)步—金屬置換反應中，會牽涉碳—硼鍵結的斷裂，並生成碳—鉅的鍵結。因硼與其他元素鍵結時提供空的 2p 軌域以形成配位鍵結。故於芳香基硼酯中，若苯環的對位存在推電子基，則會增加配位鍵結的強度，使鍵結較難斷裂，使產率下降；反之，若存在拉電子基，則可使產率上升。



(圖四) 推、拉電子基影響產率示意圖

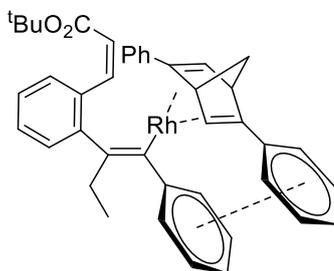
(三) 不對稱炔類之合環反應選擇性討論

由 $^1\text{H NMR}$ 光譜中可得知，化學位移 4.28 ppm 處、化學位移 3.97 ppm 處的兩個訊號分別為 **c5**、**c6** 兩化合物中五環碳上的掌性氫。且化學位移位於 4.28 ppm 的訊號，其積分值較大，故我們推測主要產物 **c5** 為苯基較靠近掌性碳的產物(如下圖五)。



(圖五) 不對稱炔類選擇性

再由圖一之反應機制，可得知兩種異構物的形成決定於第(2)步插入反應。我們推論會造成產率差異的原因是在插入的過程中，苯基容易與銠金屬錯合物上的芳香基團(Ph 或 na)產生如圖六所示的 π 鍵重疊 (π - π stacking) 的現象。故產生的產物多為 **c5**，而非 **c6**。



(圖六) π 鍵重疊(π - π stacking)示意圖

陸、結論

一、催化實驗結果整理

(表四) 實驗結果整理

產物 c	結構	R ¹	R ²	R ³	L	yield	ee
c1		H	Ph	Ph	L1	90.0%	24%
					L2	85.0%	0%
c2		Cl	Ph	Ph	L1	93.3%	12%
					L2	54.0%	0%
c3		OMe	Ph	Ph	L1	54.3%	33%
					L2	21.2%	0%
c4		H	Et	Et	L1	91.8%	68%
					L2	75.6%	0%
c5		H	Ph	Et	L1	12.1%	-*
					L2	57.1%	-*
c6		H	Et	Ph	L1	6.6%	-*
					L2	51.6%	-*

*c5、c6 之產率為混合產率，可藉由 ¹H NMR 光譜之積分值得知其莫耳數比例並計算其產率；但無法僅由此得知其各自的 ee 值，僅可得知以 L1 為配基之錯合物進行催化時，混合物之 ee 值為 85%，另以 L2 為配基之錯合物進行催化時，混合物之 ee 值為 8%，應為實驗誤差。

二、結論

- (一) 以銻金屬與具有[2,2,1]雙環-2,5-庚二烯（降冰片二烯）結構的的錯合物進行催化反應能得到較高的產率。而其中以具有掌性的配基 **L1** 作為配基的催化反應皆具有鏡像選擇性。
- (二) 在芳香基硼酯對位上的取代基為拉電子基時可得較高的產率；而取代基為推電子基時反應產率較低。
- (三) 以對稱的炔類化合物作為起始物時產率較高。以不對稱的炔類化合物作為起始物產率則較低。且炔類化合物上具有酯基對反應有不良影響。
- (四) 綜合以上實驗，我們發現當使用氯取代的芳香基硼酯與二苯基乙炔為起始物時，催化反應有最佳的產率(93.3%)。

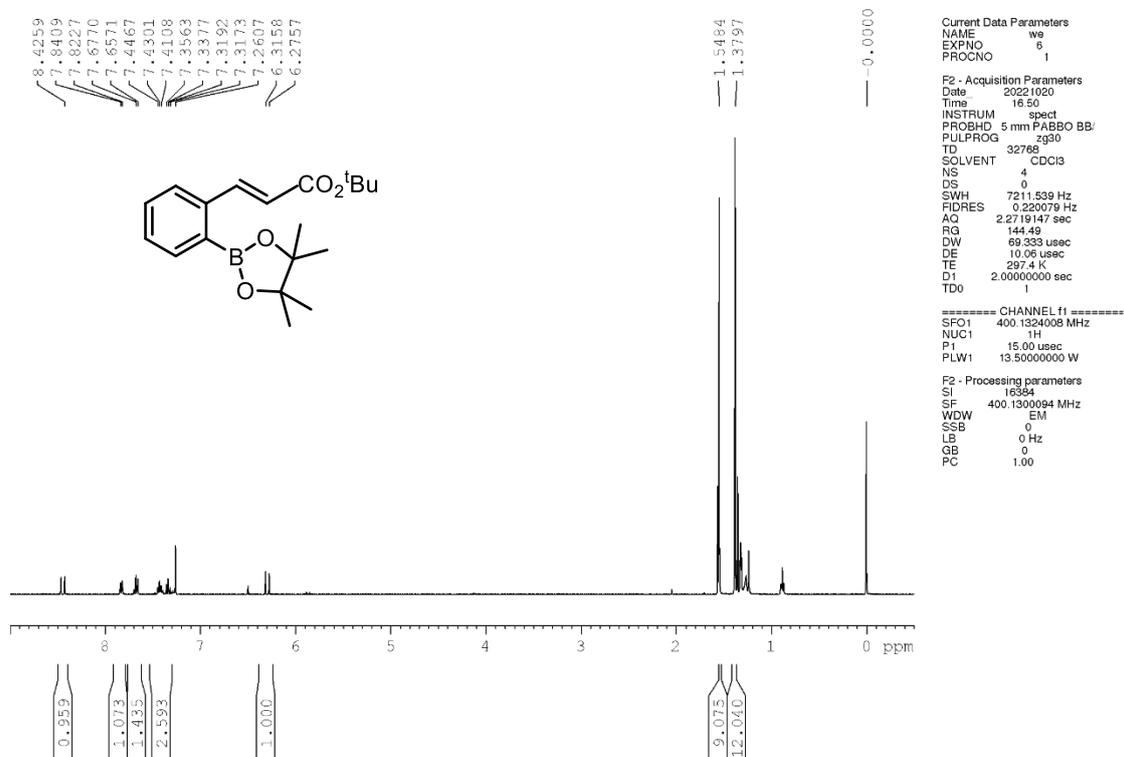
柒、參考文獻資料

- 一、Shintani, R.; Okamoto, K.; Hayashi, T, Chem. Lett. **2005**, 34, 1294.
- 二、Yang, M.; Zhang, X.; Lu, X, Org. Lett. **2007**, 9, 5131.
- 三、Gu, C.-x.; Chen, W.-W.; Xu, M.-H. J. Org. Chem. **2020**, 85, 3887.
- 四、Zhou, F.; Yang, M.; Lu, X. Org. Lett. **2009**, 11, 1405.
- 五、蔡蘊明(2010)。[2010 諾貝爾化學獎]鈀催化的交叉偶合反應。取自網址：
<https://teaching.ch.ntu.edu.tw/nobel/2010>

捌、附錄

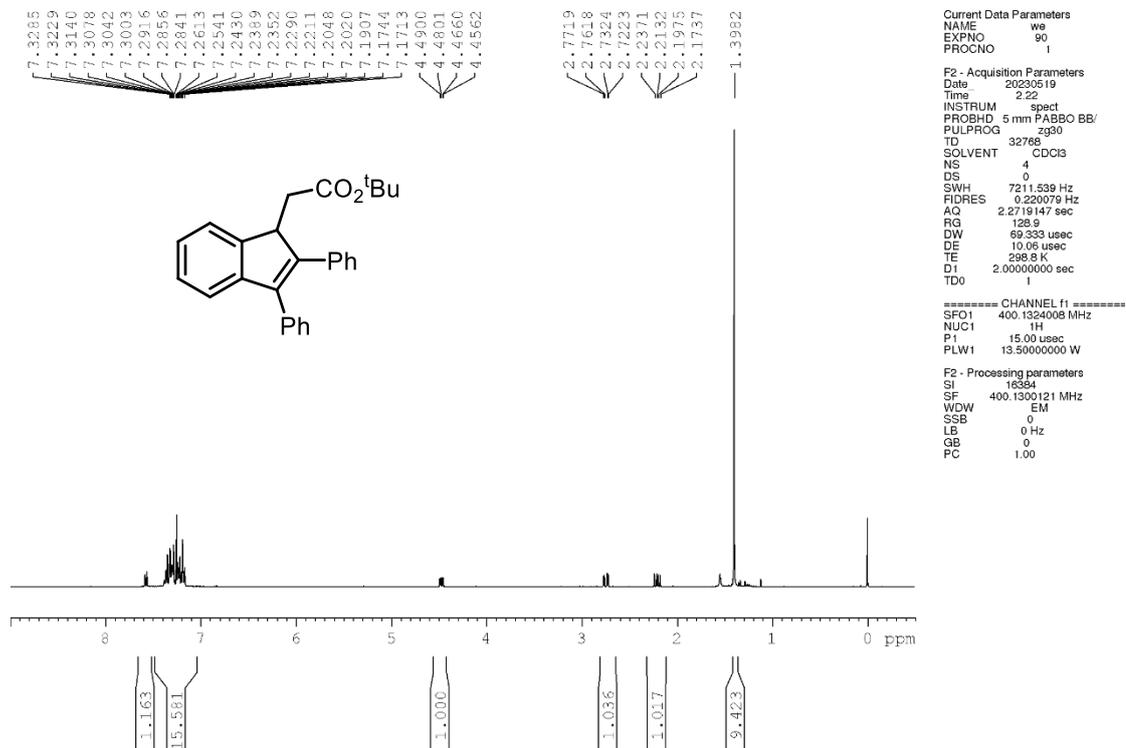
一、起始物 (a1) 之數據與資料

(一) ^1H NMR 光譜

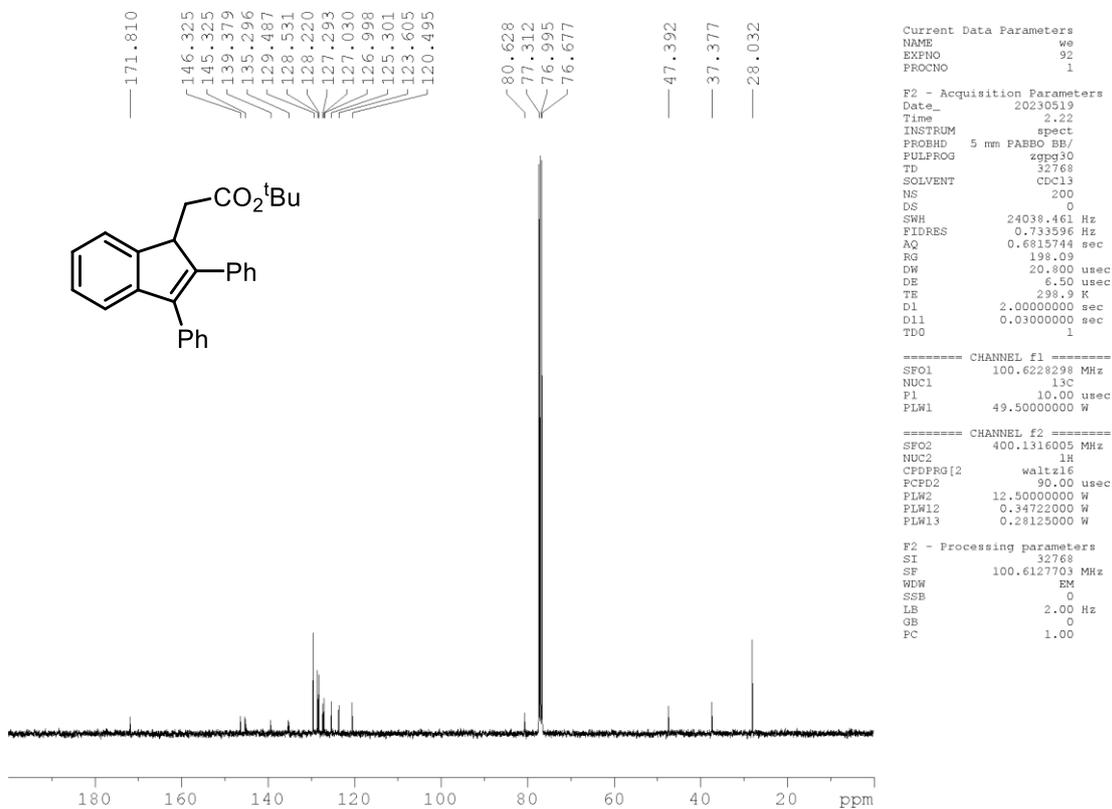


二、c1 之數據與資料

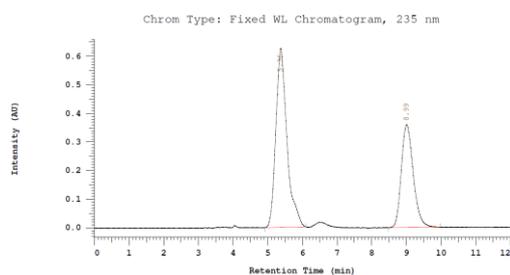
(一) ^1H NMR 光譜



(二) ^{13}C NMR 光譜

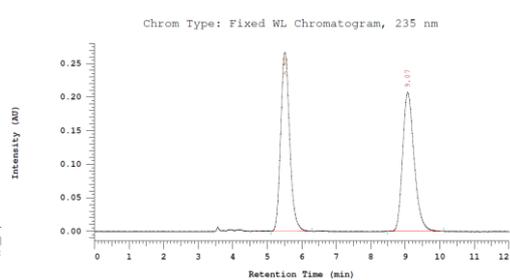


(三) HPLC 圖譜



Peak Quantitation: AREA		Calculation Method: AREA%		
No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	5.36	6964960	62.074	MC
2	8.99	4255480	37.926	MC
		11220440	100.000	

Entry 2 (L1 為配基)

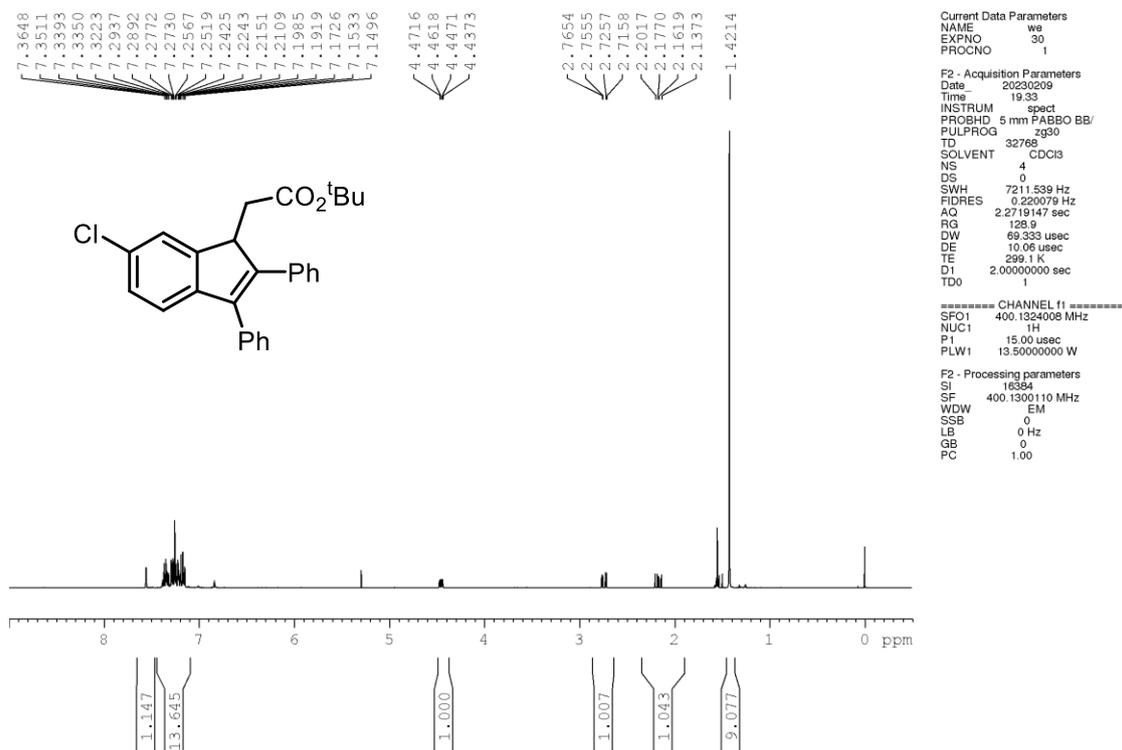


Peak Quantitation: AREA		Calculation Method: AREA%		
No.	RT	Area	Conc 1	BC
1	5.52	2417960	50.354	MC
2	9.07	2384000	49.646	MC
		4801960	100.000	

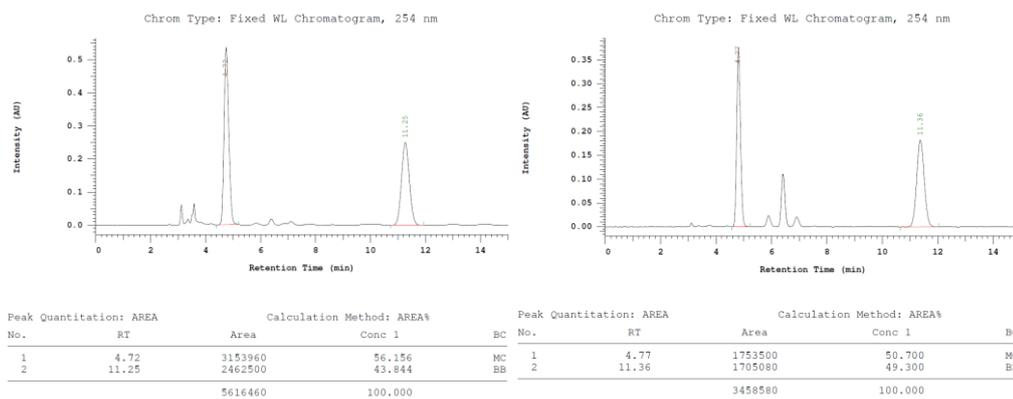
Entry 3 (L2 為配基)

三、c2 之數據與資料

(一) ¹H NMR 光譜



(二) HPLC 圖譜

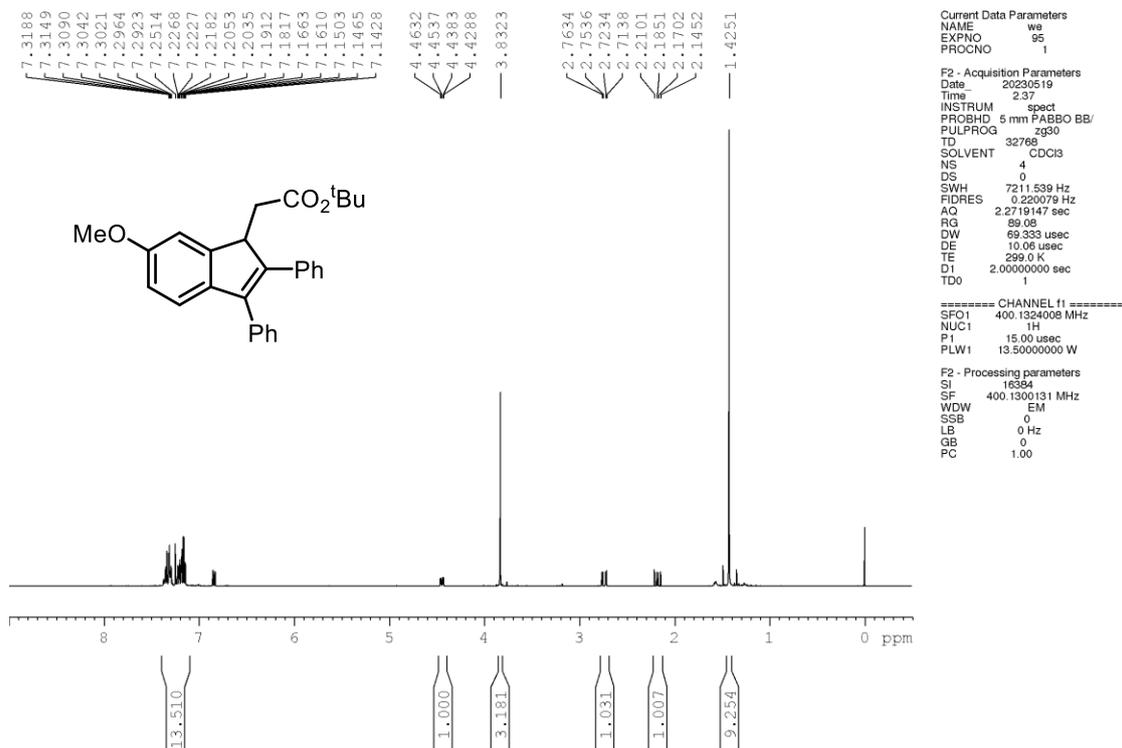


Entry 4 (L1 為配基)

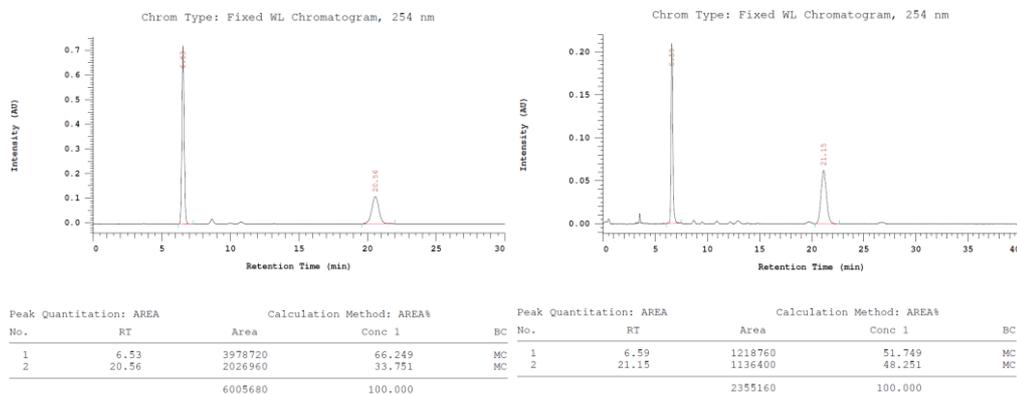
Entry 5 (L2 為配基)

四、c3 之數據與資料

(一) ¹H NMR 光譜



(二) HPLC 圖譜

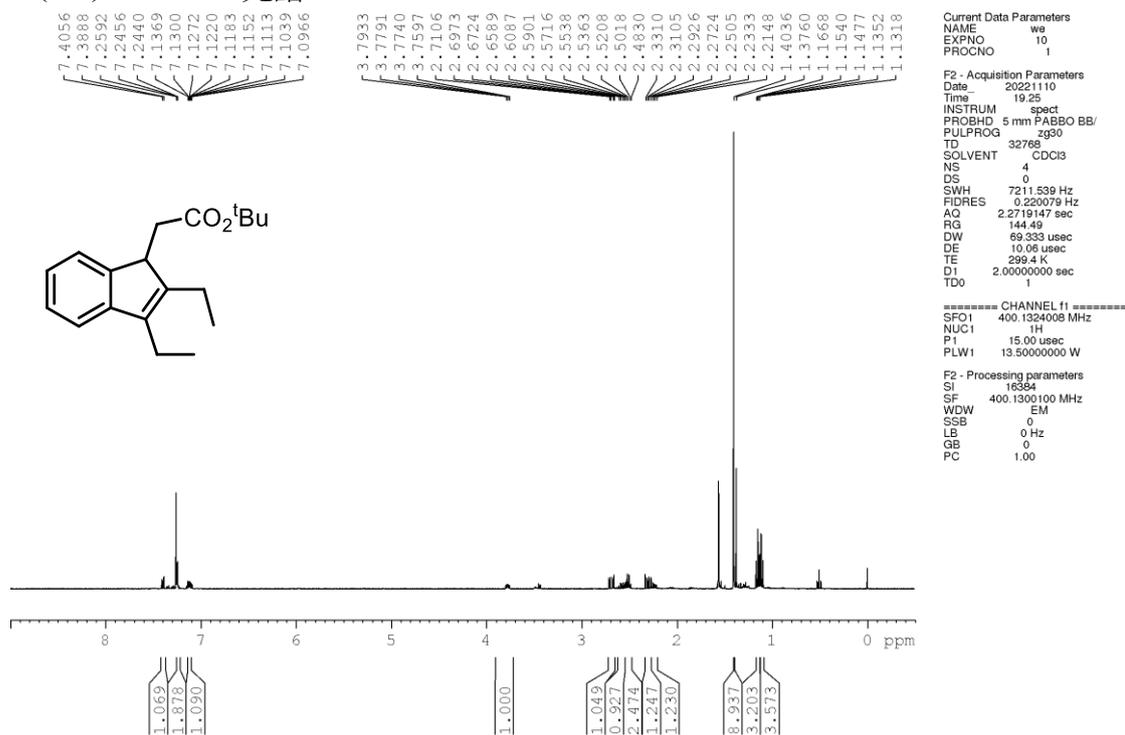


Entry 6 (L1 為配基)

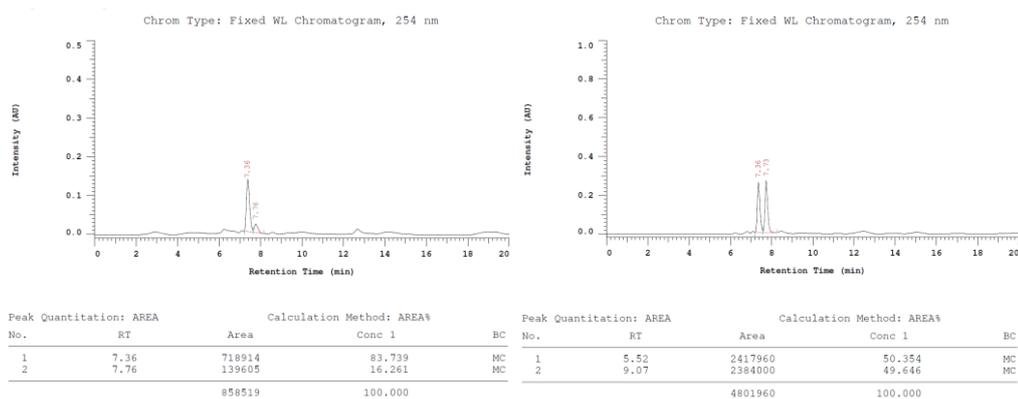
Entry 7 (L2 為配基)

五、c4 之數據與資料

(一) ¹H NMR 光譜



(二) HPLC 圖譜

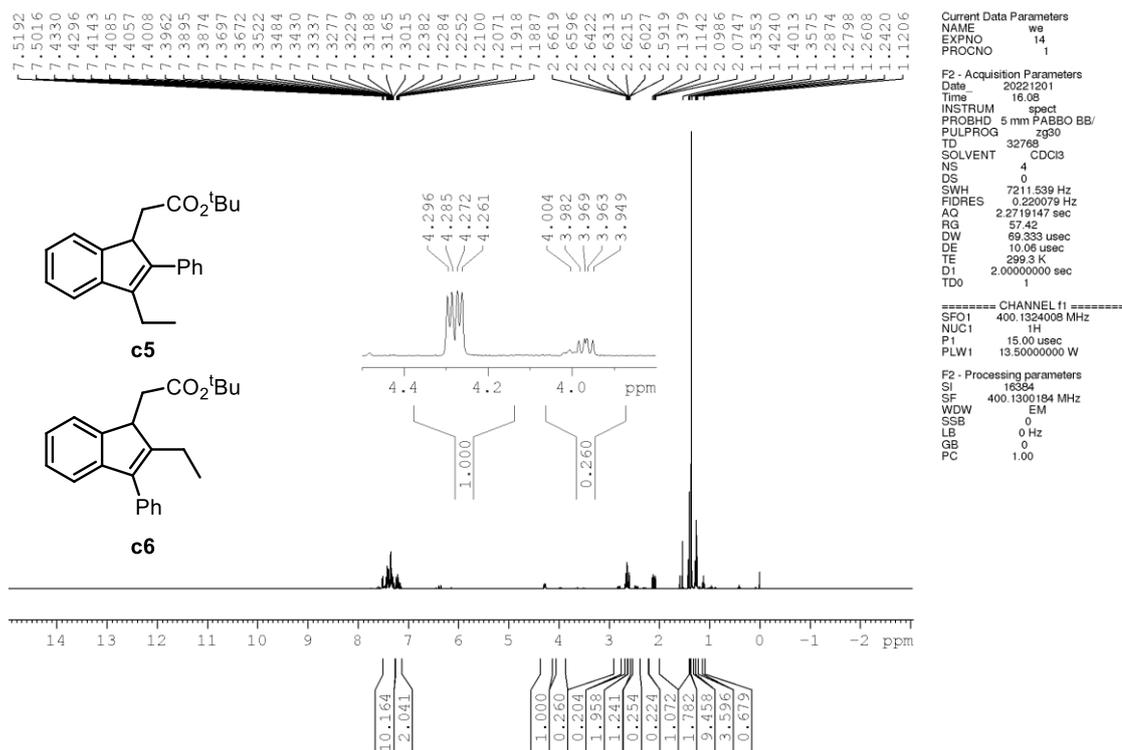


Entry 8 (L1 為配基)

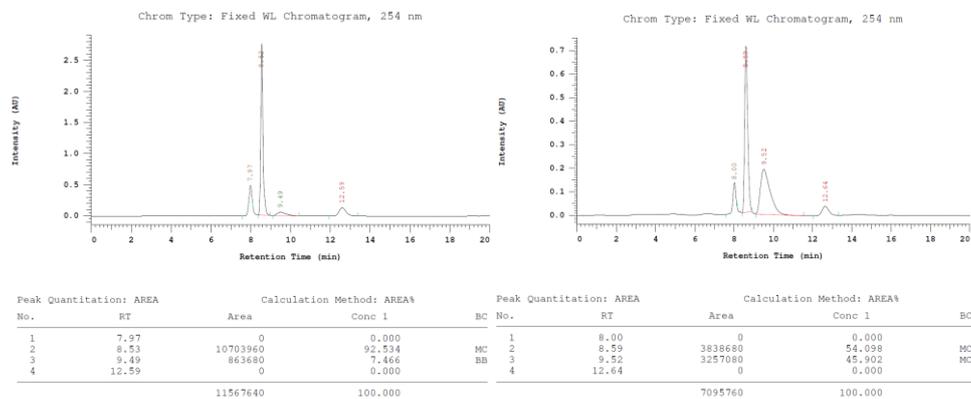
Entry 9 (L2 為配基)

六、c5、c6 之數據與資料

(一) ¹H NMR 光譜



(二) HPLC 圖譜



Entry 10 (L1 為配基)

Entry 11 (L2 為配基)

【評語】 050204

本研究討論銻金屬催化的不對稱串聯合環反應，不對稱反應的產率增高，但選擇性中等。有機化學反應的研究對高中生比較困難，但學生很努力地把問題克服，對於過去文獻的理解可以更全面但是反應及研究的新穎性，值得鼓勵。

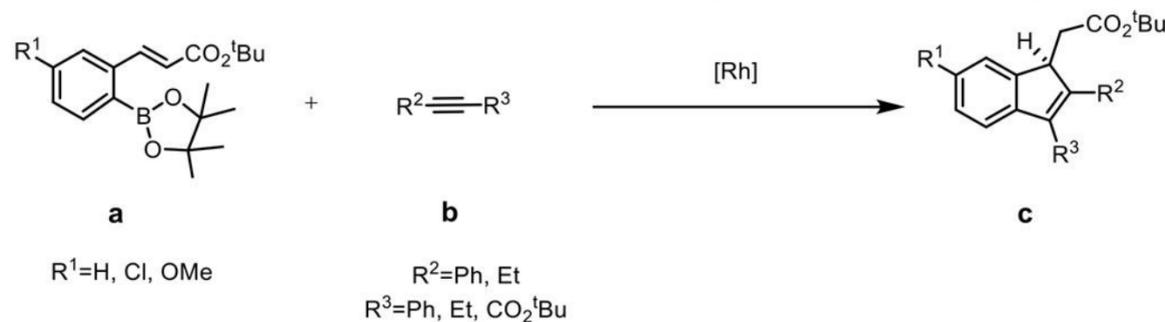
作品海報

一價銦金屬催化芳香基硼酯與炔類化合物
進行不對稱串聯合環反應

摘要

本實驗我們使用芳香基硼酯a與炔類化合物b作為起始物，以銦金屬錯合物作為催化劑，碳酸鈉作為鹼性添加劑，且使用二噁烷與水為溶劑，在80 °C下進行不對稱合環反應後，分析產物的產率及光學選擇性，以探討芳香基硼酯、炔類化合物上的取代基以及銦金屬錯合物上的配基等變因對反應的影響。

實驗發現，當使用氯取代的芳香基硼酯與二苯基乙炔為起始物時，催化反應有最佳的產率(93.3%)，且使用掌性配基與銦金屬形成的錯合物進行催化時，所得之產物具有光學選擇性。



壹、前言

一、研究動機

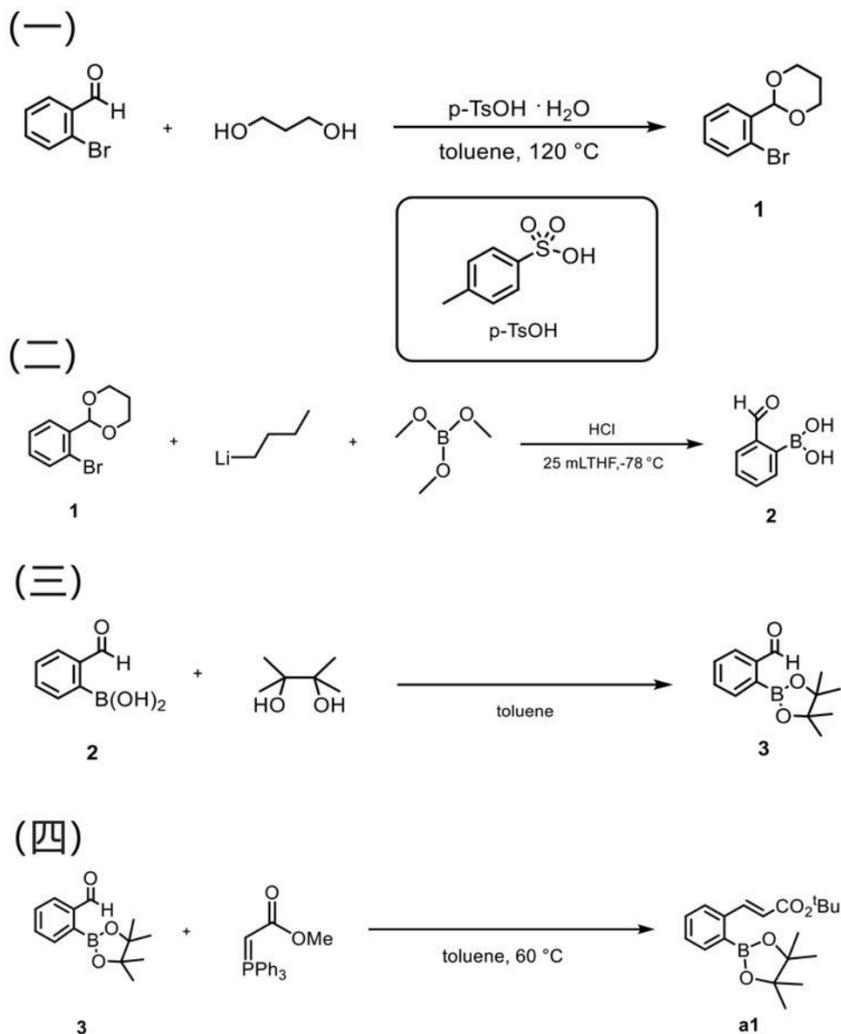
在國、高中我們就知道催化劑在反應中扮演著重要的角色，使許多合成更有效率。經由文獻探討，我們得知有些化學反應可以特定掌性的催化劑進行催化，並得到具有光學選擇性的產物。在閱讀相關文獻時，我們發現金屬催化偶聯反應已被廣泛運用於有機合成中，並於2010年得到諾貝爾化學獎。例如在鈴木章教授的研究中使用鈰金屬錯合物作為催化劑，將芳香基硼酸、烯類化合物等難以互相反應的有機分子偶合，提升了有機化學合成的效率。因此我們希望嘗試類似結構的芳香基硼酯與炔類化合物作為起始物，使用同為過渡金屬的「銦」之錯合物為催化劑，搭配掌性與非掌性的配基，探討其對產率、光學選擇性的影響。

二、研究目的

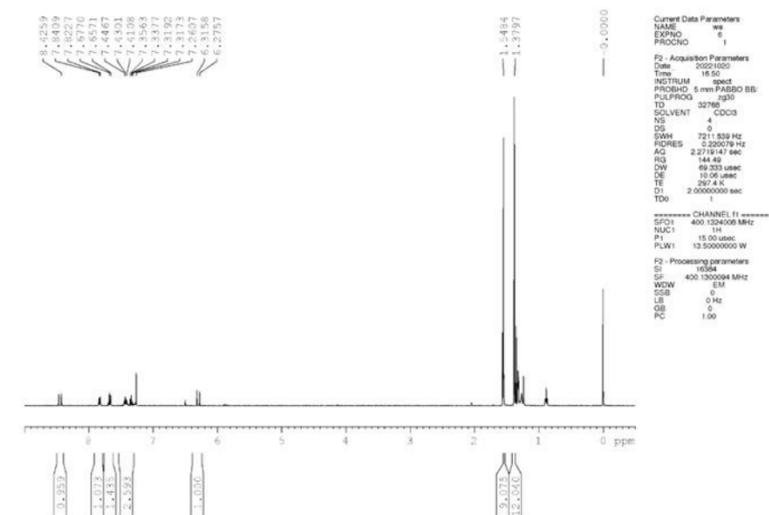
- (一) 以銦金屬錯合物催化芳香基硼酯(a)和炔類化合物(b)進行不對稱合環反應，得到產物(c)
- (二) 探討改變芳香基硼酯和炔類化合物上的取代基對產物(c)的產率和光學選擇性的影響。
- (三) 探討改變銦金屬催化物上的配基對產物(c)的產率和光學選擇性的影響。

貳、研究過程及方法

一、合成芳香基硼酯a1

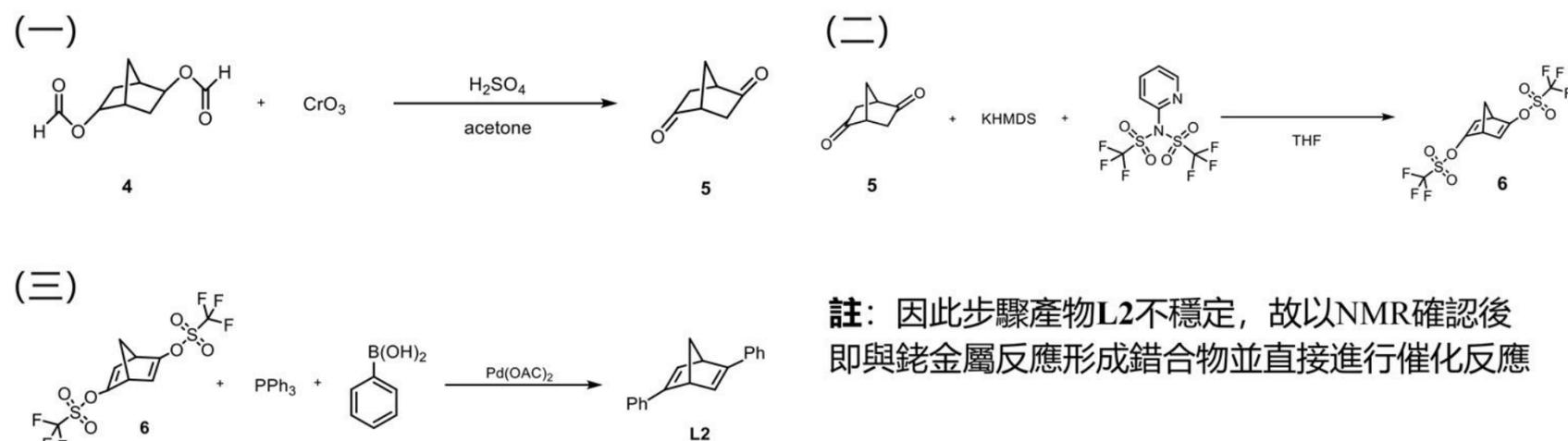


^1H NMR光譜 of a1



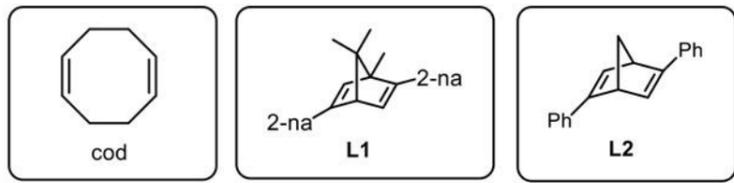
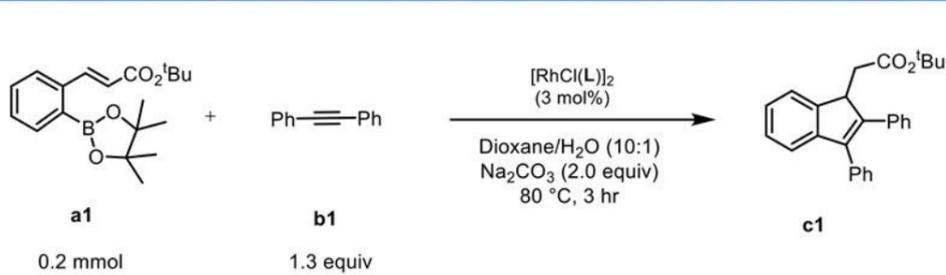
(圖一) a1的 ^1H NMR光譜

二、配基 (L2) 合成



註：因此步驟產物L2不穩定，故以NMR確認後即與銦金屬反應形成錯合物並直接進行催化反應

三、不同芳香基硼酯與不同炔類化合物進行不對稱串聯合環反應



cod、配基(L2)
 加入0.003 mmol 銦金屬與配基的錯合物

配基(L1)
 加入0.2 mL二噁烷、0.003 mmol $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]$ 、0.0072 mmol配基L1攪拌1分鐘

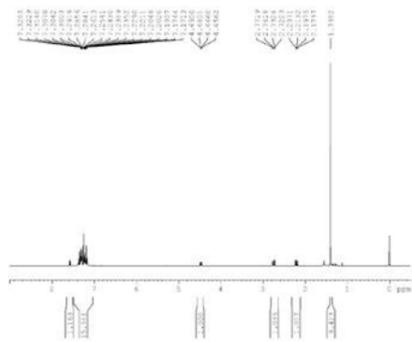
再加入0.2 mmol芳香基硼酯a1、1.3當量二苯基乙炔(b1)、總量1 mL的二噁烷、0.1 mL水、2當量碳酸鈉

在80 °C下攪拌，以TLC片追蹤反應，測NMR光譜確認產物

濃縮抽乾，以管柱層析純化產物，NMR光譜測定產物結構

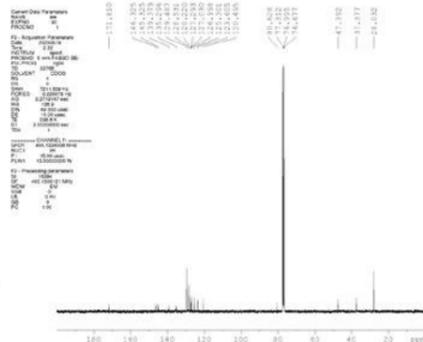
以HPLC測定產物之異構物過量值enantiomeric excess(e.e.)

(一) ^1H NMR 光譜



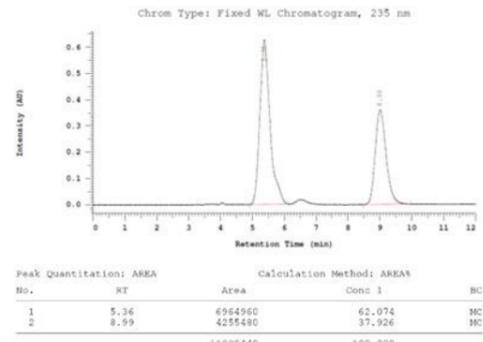
(圖二) c1的 ^1H NMR光譜

(二) ^{13}C NMR 光譜



(圖三) c1的 ^{13}C NMR光譜

(三)HPLC 圖譜 Entry 2 (L1 為配基)



(圖四) c1的HPLC的圖譜

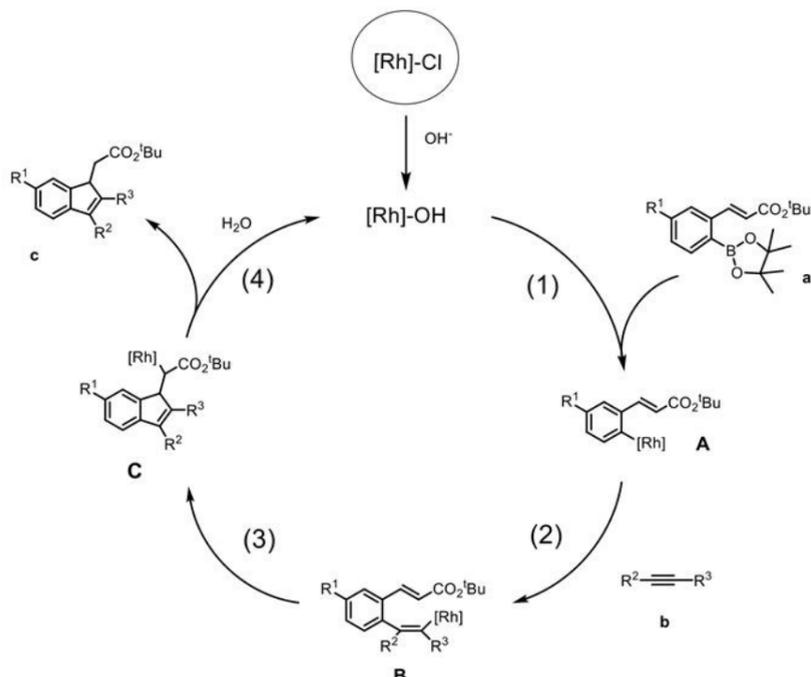
參、研究結果

c	結構	R ¹	R ²	R ³	L	yield	ee
c1		H	Ph	Ph	L1	90.0%	24%
					L2	85.0%	0%
c2		Cl	Ph	Ph	L1	93.3%	12%
					L2	54.0%	0%
c3		OMe	Ph	Ph	L1	54.3%	33%
					L2	21.2%	0%
c4		H	Et	Et	L1	91.8%	68%
					L2	75.6%	0%
c5		H	Ph	Et	L1	57.1%	-*
					L2	51.6%	-*
c6		H	Et	Ph	L1	12.1%	-*
					L2	6.6%	-*

*c5、c6之產率為混合產率，可藉由 ^1H NMR光譜之積分值得知其莫耳數比例並計算其產率；但無法僅由此得知其各自的ee值，僅可得知以L1為配基之錯合物進行催化時，混合物之ee值為85%，另以L2為配基之錯合物進行催化時，混合物之ee值為8%，應為實驗誤差。

肆、討論

一、反應機制



(圖五) 反應機制之催化循環圖

(一) 反應機制說明

左圖為反應機制之催化循環圖。

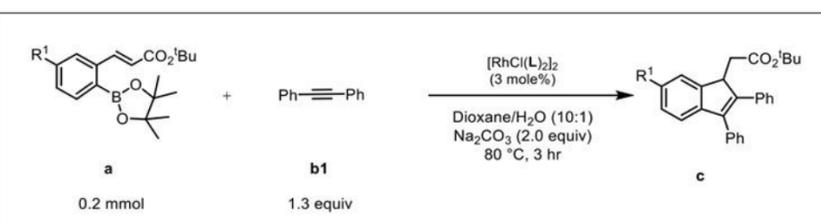
(1)金屬置換反應(transmetalation reaction)

(2)插入反應(insertion reaction)

(3)環化反應(cyclization reaction)

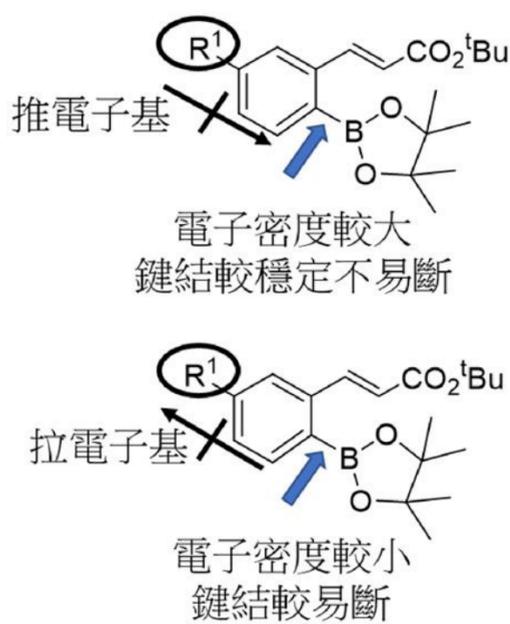
(4)水解反應(hydrolysis reaction)

二、探討芳香基硼酯上取代基對反應的影響



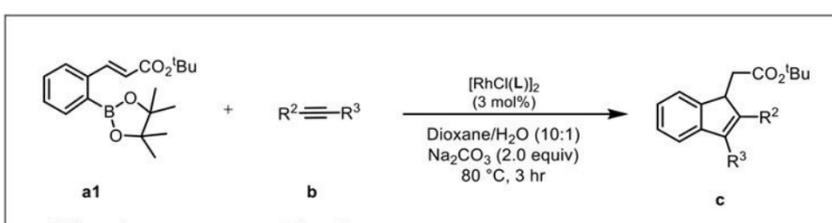
Entry	a	R ¹	L	yield	ee
2	a1	H	L1	90.0%	24%
3			L2	85.0%	0%
4	a2	Cl	L1	93.3%	12%
5			L2	54.0%	0%
6	a3	OMe	L1	54.3%	33%
7			L2	21.2%	0%

(二) 苯環上的取代基對產率影響之討論



(圖六) 推、拉電子基影響產率示意圖

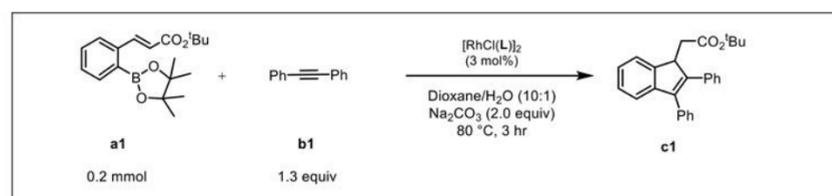
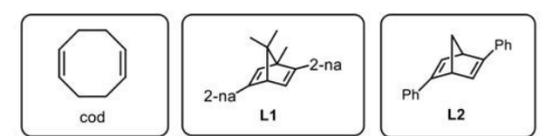
三、探討炔類化合物上取代基對反應的影響



Entry	b	R ²	R ³	L	yield	ee
2	b1	Ph	Ph	L1	90.0 %	24%
3				L2	85.0 %	0%
8	b2	Et	Et	L1	91.8%	68%
9				L2	75.6%	0%
10	b3	Ph	Et	L1	69.2%*	85%
11				L2	58.2%*	8%
12	b4	Ph	CO ₂ ^t Bu	L1	0%	0%
13				L2	0%	0%

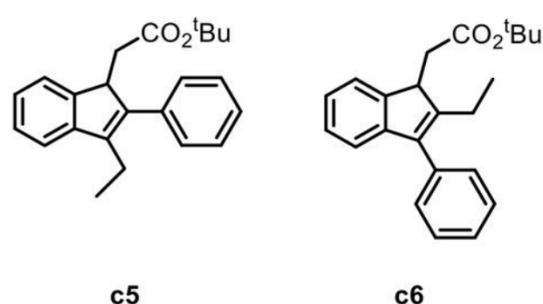
*c5、c6之產率為混合產率

四、探討配位基對銦金屬催化劑的催化效果影響

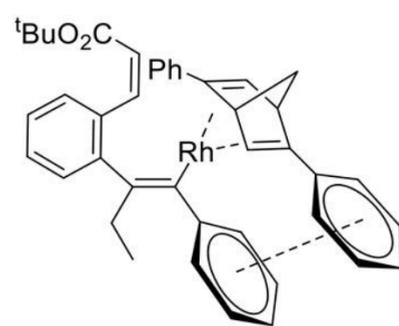



Entry	L	yield	ee
1	cod	<10.0%	0%
2	L1	90.0%	24%
3	L2	85.0%	0%

(三) 不對稱炔類之合環反應選擇性討論

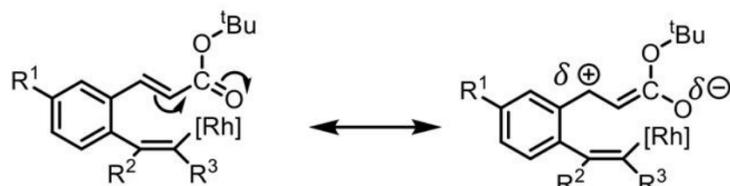


(圖七) 不對稱炔類選擇性

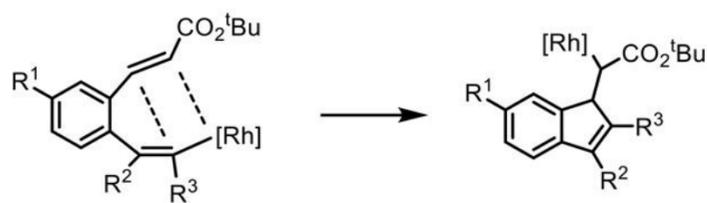


(圖八) π鍵重疊(π-π stacking)示意圖

(四) 配基的光學活性對產物的光學選擇性之影響



(圖九) 酯基的α、β位置電性說明



(圖十) 烯烴複分解反應(olefin metathesis)

伍、結論

- 一、在芳香基硼酯對位上的取代基為拉電子基時可得較高的產率；而取代基為推電子基時反應產率較低。
- 二、以對稱的炔類化合物作為起始物時產率較高。以不對稱的炔類化合物作為起始物產率則較低。且炔類化合物上具有酯基對反應有不良影響。
- 三、以銦金屬與具有[2,2,1]雙環-2,5-庚二烯（降冰片二烯）配基形成之錯合物進行催化反應能得到較高的產率。而其中以具有掌性的L1作為配基的催化反應，其產物皆具有光學選擇性。
- 四、綜合以上實驗，我們發現當使用氯取代的芳香基硼酯與二苯基乙炔為起始物時，催化反應有最佳的產率(93.3%)。

陸、參考文獻資料

- 一、Shintani, R.; Okamoto, K.; Hayashi, T, Chem. Lett. **2005**, 34, 1294.
- 二、Yang, M.; Zhang, X.; Lu, X, Org. Lett. **2007**, 9, 5131.
- 三、Gu, C.-x.; Chen, W.-W.; Xu, M.-H. J. Org. Chem. **2020**, 85, 3887.
- 四、Zhou, F.; Yang, M.; Lu, X. Org. Lett. **2009**, 11, 1405.
- 五、蔡蘊明(2010)。[2010諾貝爾化學獎]銦催化的交叉偶合反應。
取自網址：<https://teaching.ch.ntu.edu.tw/nobel/2010>