

2016 年臺灣國際科學展覽會 優勝作品專輯

作品編號 030006

參展科別 化學

作品名稱 Rhodium-Catalyzed Enantioselective
1,2-Addition of Arylboronic Reagents to
 α -Ketoesters using Chiral Diene Ligands

得獎獎項 大會獎：四等獎

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 劉皓文、唐麒鈞、蘇強升

關鍵字 金屬催化不對稱加成反應、立體阻礙、產率

作者簡介



唐麒鈞 / 劉皓文 / 蘇強升

來自師大附中

對有機化學充滿熱情的三人組
正向2016年國際科展的目標邁進

每天在實驗室奮鬥著

曾創下實驗到23:20的紀錄

學長姊都驚嘆不已

不管易壞的酯類

還是在純化過程中，極易疊點的分子

都將被我們一一克服

廢寢忘食的實驗

只為了看到那黃澄澄的產物

在圓底瓶中閃耀著！

摘要

本研究是以「*tert*-butyl 2-oxo-2-phenylacetate 進行 1,2-不對稱加成製備成 *tert*-butyl 2-hydroxy-2,2-diphenylacetate 之最適化實驗」做為實驗目標，在起始物的苯環上添加不同的取代基進行反應，以探討不同的 *tert*-butyl 2-oxo-2-phenylacetate 衍生物產率及鏡像超越值的差異。研究結果顯示，在以取代基位置為操作變因的實驗中，間位、對位擁有 48% 及 43% 的產率，鄰位產率則僅有 12% ，但鏡像超越值皆能達 >90% ee。由此可推論鄰位因有較大的立體阻礙，使得反應不易發生；間位雖比對位有較高的立體阻礙，但因與反應處相距較遠，故影響較小；而鏡像選擇性不受立體阻礙影響。為了使間位和對位反應的差異更為明顯，故決定在間位及對位以不同電子效應的基團做為取代基進行反應。研究結果也顯示，當間位具有一個拉電子特性的 CF₃ 取代基，能使 α - ketoester 之加成產物產率>99%。未來若能進一步以更多不同的推拉電子基做為取代基，則可望使立體阻礙大小與推拉電子效應被量化，進而預測產率，協助進行最適化製備的研究過程中，更有效率的找到最適化條件。

Abstract

This study was based on "the optimized response of *tert*-butyl 2-oxo-2-phenylacetate prepared by 1,2-asymmetric addition to *tert*-butyl 2-hydroxy-2,2-diphenylacetate " as the reaction conditions. Using different aromatic group on the ketoester as the starting material, in order to explore the differences between yield and enantioselective of *tert*-butyl 2-oxo-2-phenylacetate derivatives. The results showed that meta- and para-bit had a yield of 48% and 43%, but ortho-bit only got 12% yield, In the experiment of substituent positions changing. And the ee% of all the molecules can get >90% ee above.

This infers that ortho-bit due to larger hinder effect, makes the reaction hardly occurs. As for meta bit, although its hinder was larger than para-bit, but the position where the reaction occurs was too far, weaken its effect; and the enantioselective was not affected.

To widen the differences between meta- and para-bit, we decided to use substituents with electrons withdrew / donor group effect. The α -ketoester with CF₃ substituent at the meta-bit can get >99% yield. This research is expected to prepare more substituents with varying degrees of electrons withdrew / donor effect in the future. To quantify the hinder and electrons withdrew / donor effects. Last, use the result to predict the yield of α -ketoester derivatives.

Assist future research process optimizing preparation, finding the optimizing conditions in efficient ways.

壹、前言

一、研究動機

在實驗室中翻閱歷屆研究生們的論文，發現大家都在最適化(Optimization)以酮酯類化合物(ketoesters)與掌性雙烯配體(chiral diene ligands)進行 1,2-不對稱加成反應。最適化任何一個反應，都需一位研究生全職進行一兩年的時間，不斷的利用各種變項嘗試錯誤，才能夠使結果趨近「最適化」，而在此過程中，每一個變項又需找數十種的物質嘗試，導致研究時間極長。

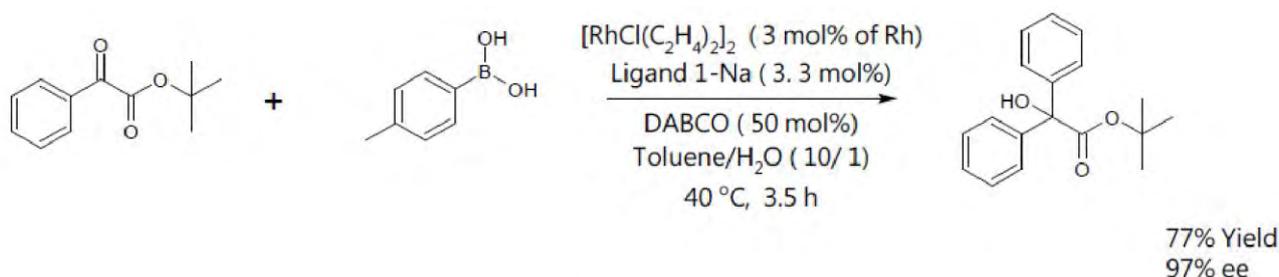
如果我們能夠推測最適化的結果，就能有效的加速最適化條件的尋找。但是此種推測，需要由其他類似起始物的最適化製備推得，於是我們希望能從某個已知的最適化製備條件去找尋此條件之概化適用範圍，以縮減未來相關研究之時間。

二、研究目的

- (一) 在固定的反應條件下，將 α - Ketoester 的苯環加上不同的取代基，觀察對產率以及鏡像超越值的影響。
- (二) 推測影響產率以及鏡像超越值的原因，並量化與解釋結果，用於預測其他在 α - Ketoester 的苯環上進行 1,2-不對稱加成反應之產率與鏡像超越值。

三、研究構想

首先我們必須決定一條最適化反應，再將其反應之起始物，增加各種可能製備出來的取代基，觀察取代基的不同，對於產率與鏡像選擇性有無影響。經過一番討論後，我們決定選取以下方程式 A 做為本實驗探討之反應：



反應方程式 A

選取此反應的原因：

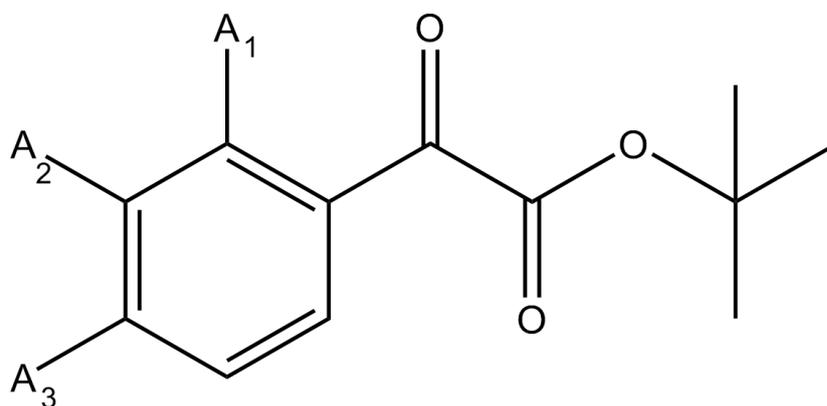
- (一) 起始物較單純，並無其他取代基修飾，誤差較小。
- (二) 起始物為酯類，在空氣中易水解，因此採取以第三丁基作為取代基，使水解不易發

生。

(三) 對於相似衍生物可從苯環上不同位置進行探討，且因苯環為平面結構，將以整個平面進行翻轉，不會扭曲，對於化合物之立體結構，較好預測。

選定此反應後，必須選擇其起始物之衍生物，根據 α - Ketoester 的結構，苯環與酮酯官能基為此反應的核心，故只能對右邊的第三丁基或左邊的苯環上進行修飾。但因第三丁基的作用為減少水解的產生，使產率誤差降低，且因反應本身和第三丁基的基團關係不大，因此，我們決定使用苯環進行修飾。

苯環能提供五個位置的取代基進行修飾，但我們希望避免取代基團間的互相影響，防止影響產率的變因過多。因此本實驗分成三個可進行修飾的位置—A₁, —A₂, —A₃ 也就是鄰位、間位、對位上的基團（如圖一）。



圖一

四、研究問題

在不同 *tert*-butyl 2-oxo-2-phenylacetate 的衍生物根據「反應方程式 A」進行 1,2-不對稱加成反應後，其產率與鏡像選擇性和衍生物結構之間的關係為何？

貳、研究設備及器材

一、研究設備

- (一) 核磁共振儀 NMR (400 MHz)
- (二) 高效液相層析儀 HPLC
- (三) 紫外光燈

- (四) 迴旋濃縮儀
- (五) 減壓抽濾裝置
- (六) 真空系統
- (七) 低溫反應槽
- (八) 水幫浦
- (九) 電磁加熱攪拌器
- (十) 空氣加壓器
- (十一) 注射機
- (十二) 烘箱
- (十三) 加熱槍
- (十四) 電子天平

二、研究器材

- (一) TLC 片
- (二) 層析管柱
- (三) 反應瓶
- (四) 分液漏斗

三、藥品

- (一) 溶劑
 1. 1,2-二氯乙烷 1,2-Dichloroethane
 2. 乙酸乙酯 Ethyl acetate
 3. 乙醚 Diethyl ether
 4. 二氯甲烷 Dichloromethane
 5. 四氫呋喃 Tetrahydrofuran
 6. 正己烷 Hexane
 7. 甲苯 Methylbenzene
- (二) 反應藥品
 1. $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$
 2. $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$
 3. 1-bromo-3-(trifluoromethyl)benzene

4. 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene
5. 1-bromo-3-methoxybenzene
6. 1-bromo-4-methoxybenzene
7. 1,1'-((1R,4R)-1,7,7-trimethylbicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene-2,5-diyl)dinaphthalene
8. 1,4-二氮雜二環〔2.2.2〕辛烷 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO)
9. 2-甲基-2-丙醇 2-methylpropan-2-ol
10. 2-溴甲苯 1-bromo-2-methylbenzene
11. 3-溴甲苯 1-bromo-3-methylbenzene
12. N,N-二甲基甲醯胺 N,N-dimethylformamide (DMF)
13. 乙二醯氯 oxalyl dichloride
14. 乙基乙二醯氯 ethyl 2-chloro-2-oxoacetate
15. 吡啶 pyridine
16. 苯基硼酸 phenylboronic acid
17. 氫氧化鈉 sodium hydroxide (2.5 M)
18. 氯化鋁 aluminium chloride
19. 碘 iodine
20. 碘化銅(I) copper(I) iodine
21. 鎂粉 (未活化) magnesium
22. 鹽酸 hydrochloric acid solution (1 M)

(三) 萃取，純化

1. 矽膠 silica gel
2. 矽藻土 Celite[®] 545
3. 硫酸鈉 sodium sulfate

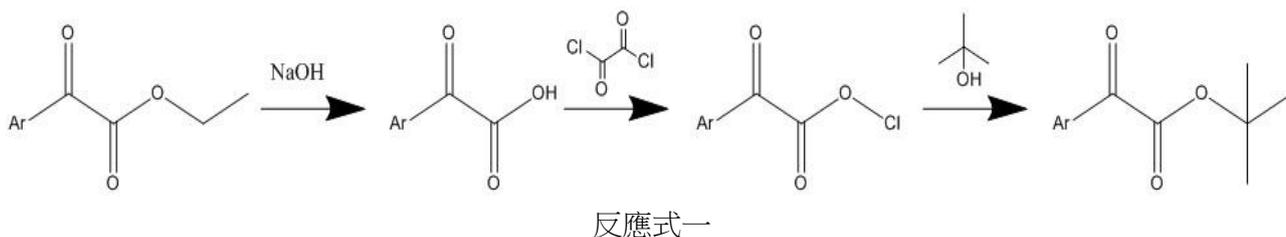
(四) 其他

1. 丙酮 acetone
2. 矽油 silicone oil
3. 氬氣 argon
4. 氯化鈉 sodium chloride

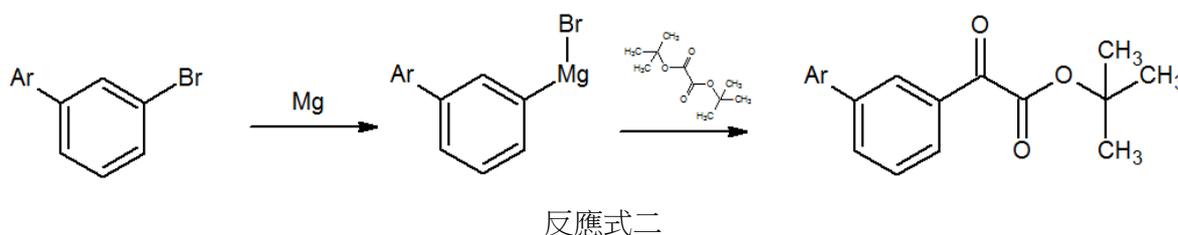
參、研究方法或過程

一、研究設計

我們決定在 α -Ketoester 之苯環上的鄰位、間位、對位，做取代基修飾，並進行 1,2-不對稱加成反應，探討取代基連接位置不同，對產率與鏡像超越值的影響。經過文獻探討，卻發現先前的研究都只以「乙基」作為 α -Ketoester 的酯基。因此，藉由酯類會水解的性質，將乙基水解、酸化、鹵化後，再以有機鹼進行脫鹵反應，將醇酸縮和，並使用第三丁基醇反應即產生以「第三丁基」做為酯基的 α -Ketoester（如反應式一）。



本研究選擇甲基，做為取代基連接位置對產率及鏡像選擇性的影響之研究探討。並選用 OMe 和 CF₃ 取代基進行推拉電子效應的研究，其製備方式，則使用格林納試劑混合 di-*tert*-butyl oxalate（如反應式二）。



二、研究過程及進行步驟

（一）起始物之製備

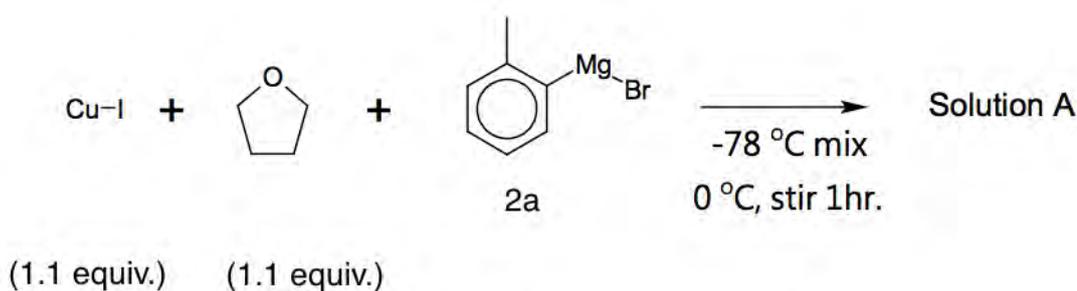
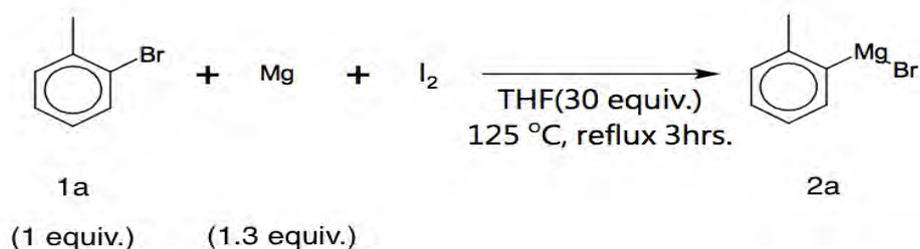
鄰位與間位：*tert*-butyl 2-oxo-2-(*o*-tolyl)acetate

tert-butyl 2-oxo-2-(*m*-tolyl)acetate

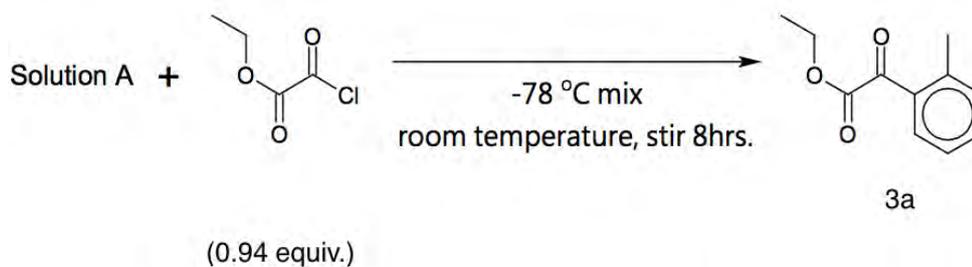


1. 鄰位

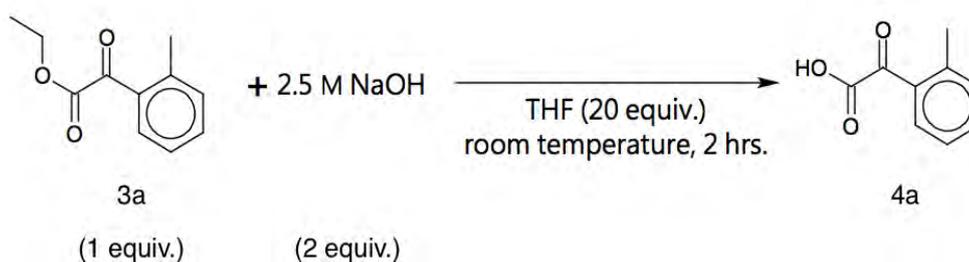
(1) 取 1a、鎂、無水 THF、碘，以 125 °C 迴流 3 小時。將 2a 溶液降溫至 -78 °C，加入碘化銅、無水 THF，待反應穩定後，置於 0 °C 冰水浴中，攪拌 1 小時。



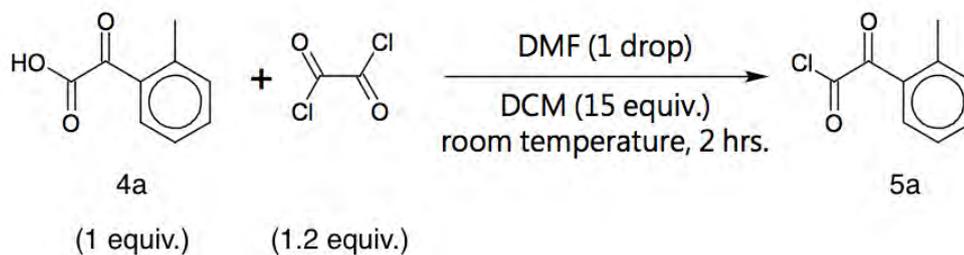
(2) 將製備好的 Solution A 降溫至 -78 °C，慢慢加入乙基乙二醯氯，攪拌 30 分鐘後，於室溫反應 8 小時。以 Toluene 和蒸餾水結束反應並抽濾，除水濃縮與純化。



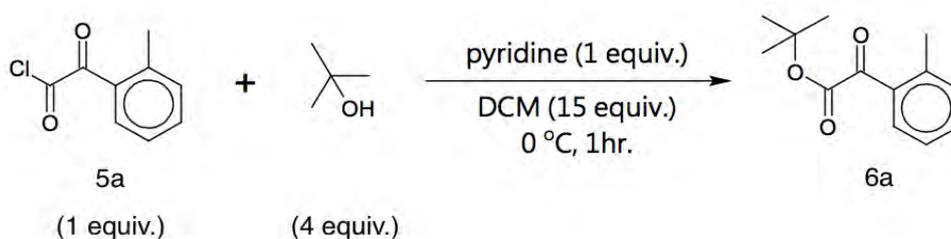
(3) 將 2 equiv. 2.5 M 的氫氧化鈉溶液及 THF，加入 3a 溶液，於室溫反應 2 小時。以 1 M 鹽酸結束反應，加至溶液 pH≤3。以乙醚分液，除水濃縮。



(4) 混合 4a 溶液、DMF、DCM、乙二醯氯。於室溫反應兩小時並濃縮。



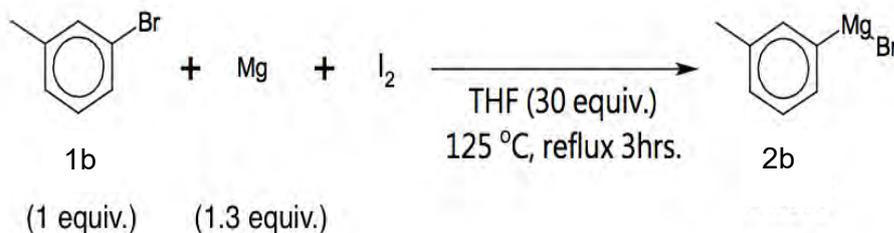
(5) 將 2-甲基-2-丙醇、DCM、吡啶加入 5a 溶液中，置於 0 °C 冰水浴，反應 1 小時。以蒸餾水與 DCM 分液、除水濃縮並純化，即得實驗所需的起始物 6a。

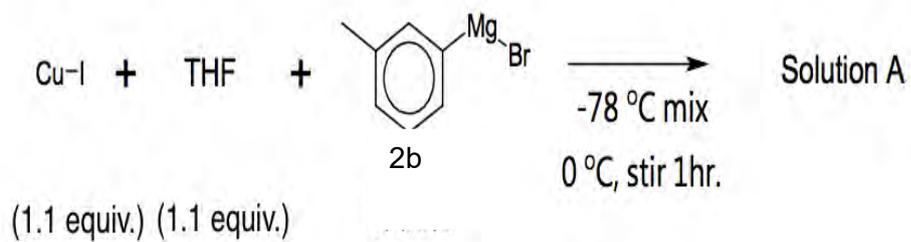


2. 間位甲基：tert-butyl 2-oxo-2-(*m*-tolyl)acetate

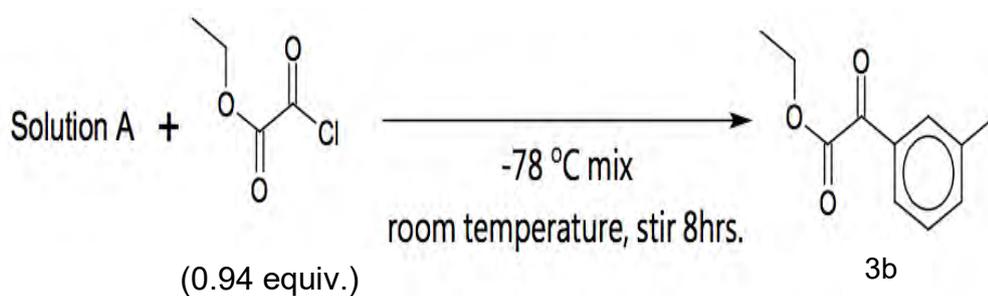
和起始物 6a 的製備方式完全相同，僅反應所需藥品不同，鄰位甲基取代(6a)使用二溴甲苯，間位甲基取代(6b)則為三溴甲苯。

(1)

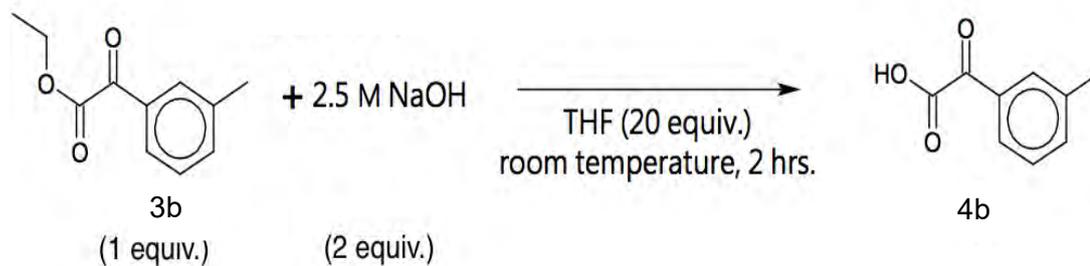




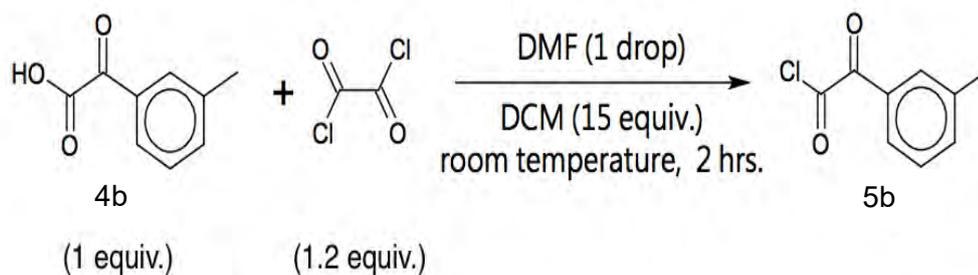
(2)



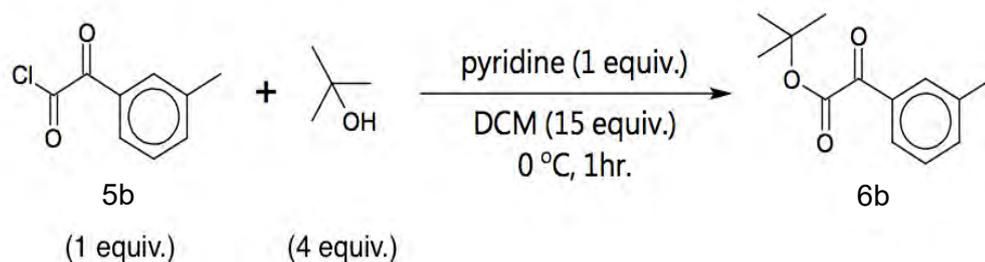
(3)



(4)



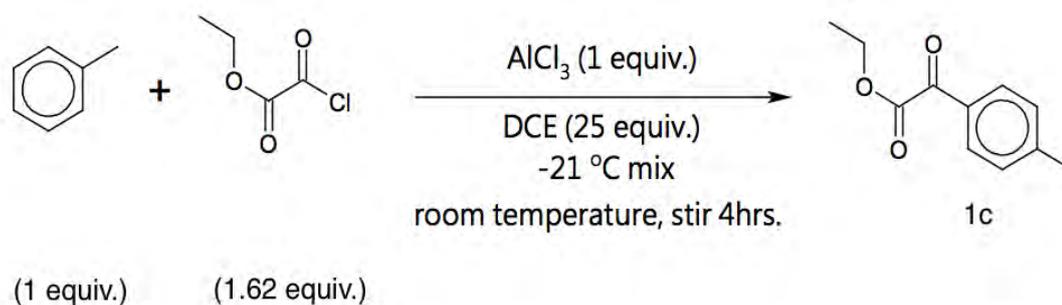
(5)



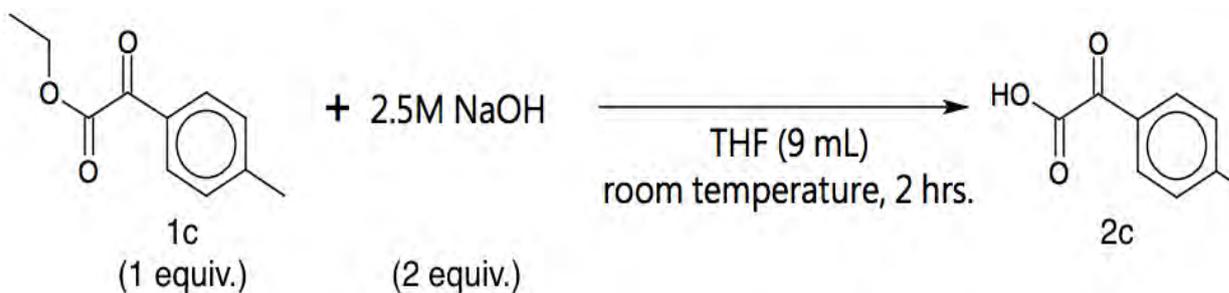
3.對位甲基：*tert*-butyl 2-oxo-2-(*p*-tolyl)acetate



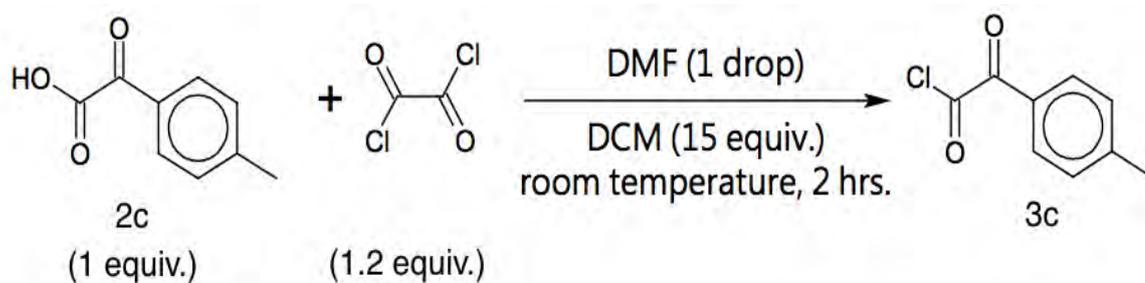
(1) 取氯化鋁、1,2-二氯乙烷置於冰鹽浴中，依序滴入乙基乙二醯氯、甲苯，待淺棕色出現後，於室溫反應 4 小時。將 1c 溶液加入冰塊後進行抽濾、萃取、除水、濃縮並進行純化。



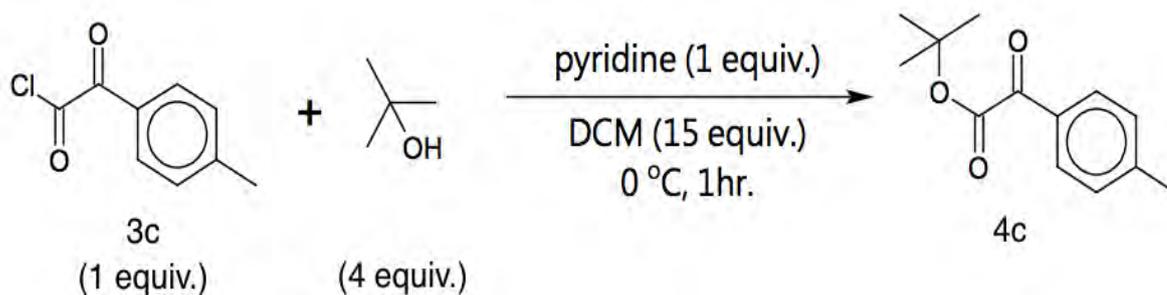
(2) 後續步驟同鄰位、間位。



(3)

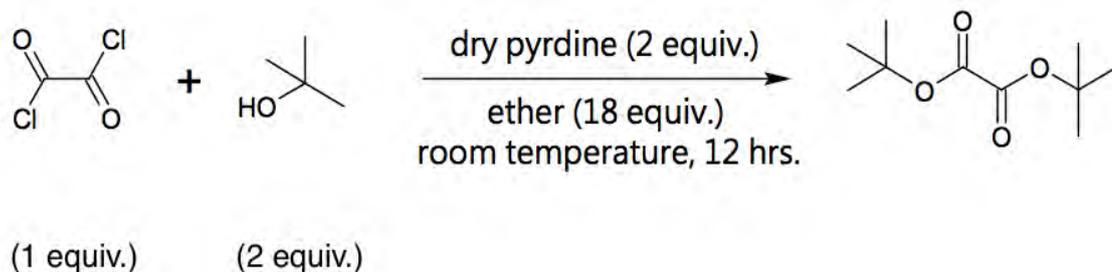


(4)



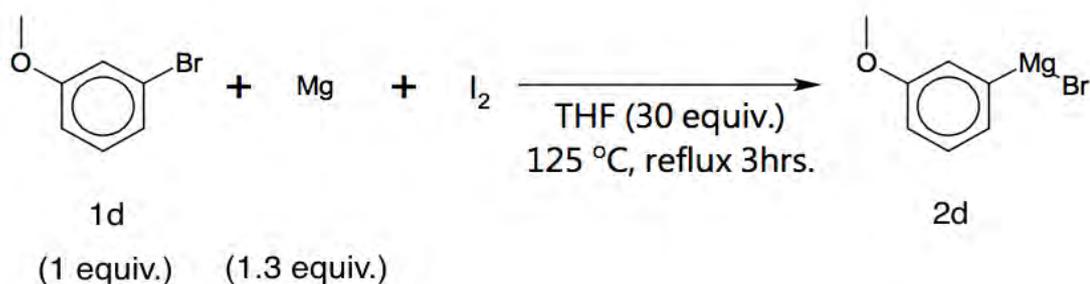
4. 製備間位 OMe、CF₃ 取代基所需之起始物：di-*tert*-butyl oxalate

混合無水乙醚、吡啶、2-甲基-2-丙醇，慢慢滴入乙二醯氯，於室溫反應 12 小時，後，依序以水、10%鹽酸、碳酸氫鈉和水萃取，除水濃縮並純化，即得 di-*tert*-butyl oxalate。

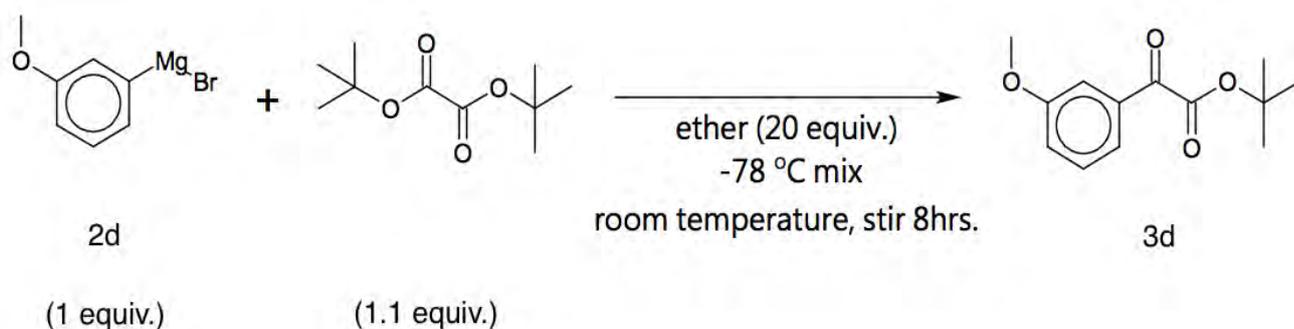


5. 間位 OMe 取代基：*tert*-butyl 2-(3-methoxyphenyl)-2-oxoacetate

(1) 取 1d、鎂、無水 THF、碘，以 125°C 迴流 3 小時，得溶液 2d。

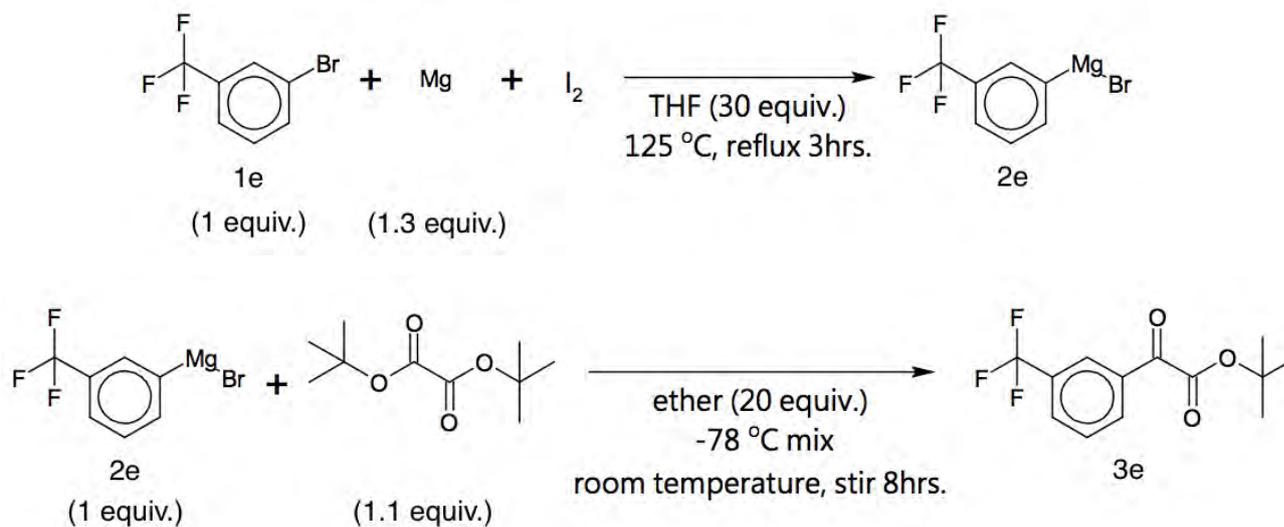


(2) 混合乙醚與 di-*tert*-butyl oxalate，置於-78°C 滴入溶液，於室溫反應 8 小時。將 3d 溶液加入 NH₄Cl 溶液，開始抽濾，加入蒸餾水進行分液，除水濃縮與純化後，即得實驗所需之起始物 3d。



6. 間位 CF₃ 取代基： *tert*-butyl 2-oxo-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)acetate

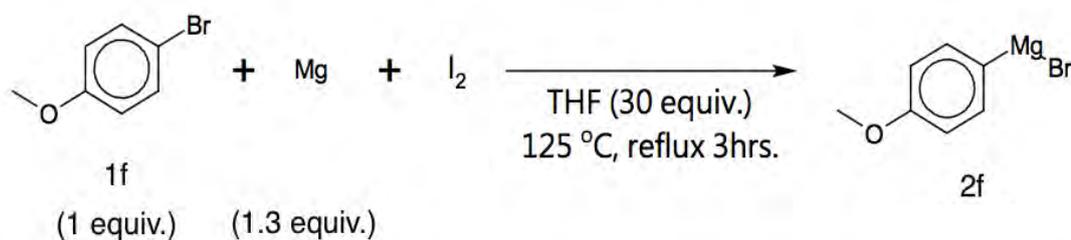
和起始物 3d 的製備方式相同，僅反應所需藥品不同，間位 OMe 取代(3d)使用 1-bromo-3-methoxybenzene，間位 CF₃ 取代(3e)則為 1-bromo-3-(trifluoromethyl)benzene。



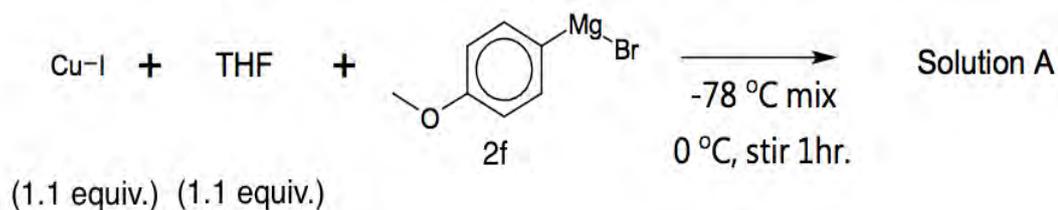
7. 對位 OMe 取代基： *tert*-butyl 2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoacetate

和起始物 6a、6b 製備方式相同，僅反應藥品需使用 1-bromo-4-methoxybenzene。

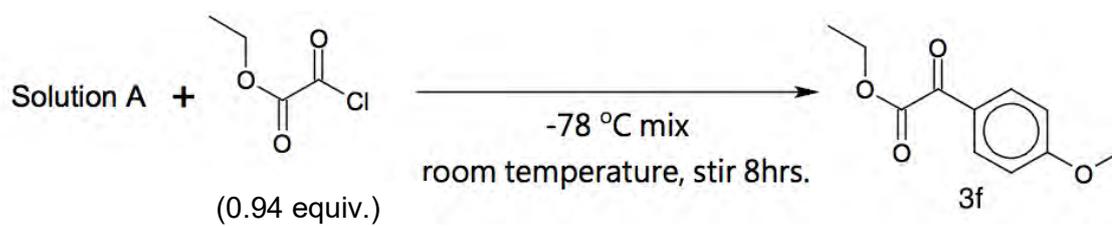
(1)



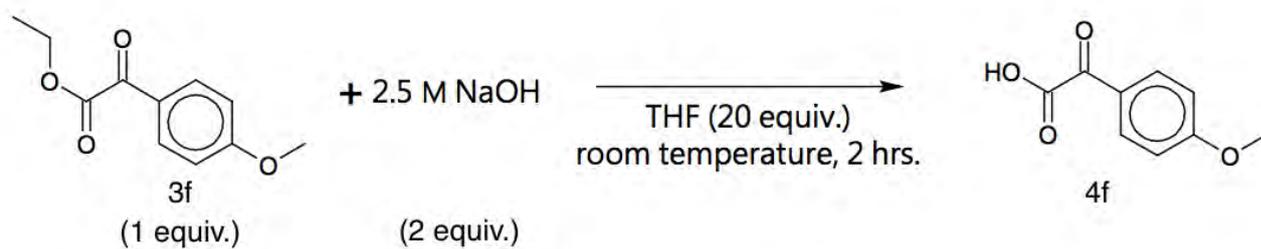
(2)



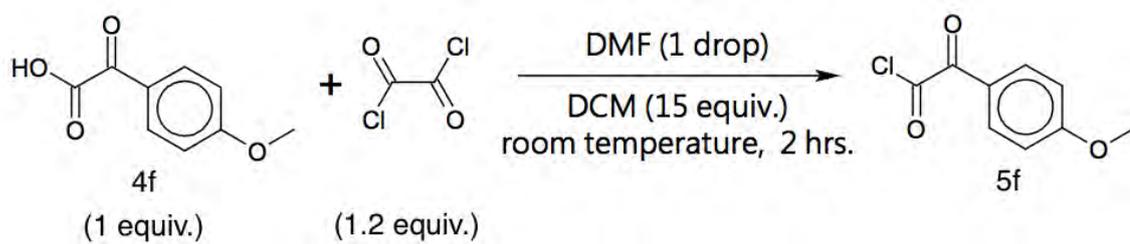
(3)



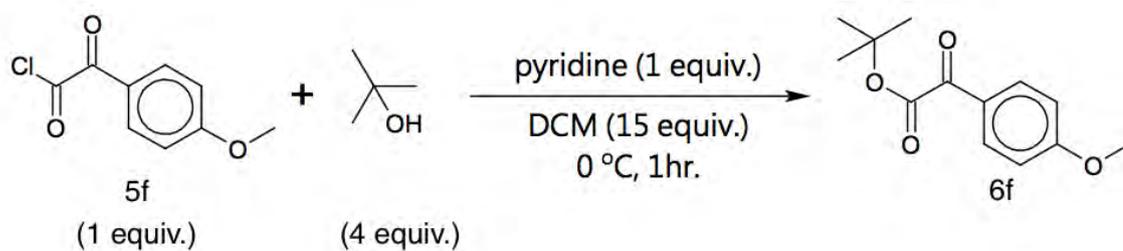
(4)



(5)



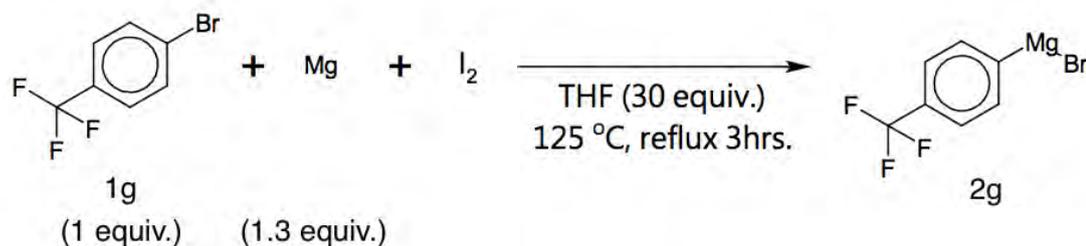
(6)



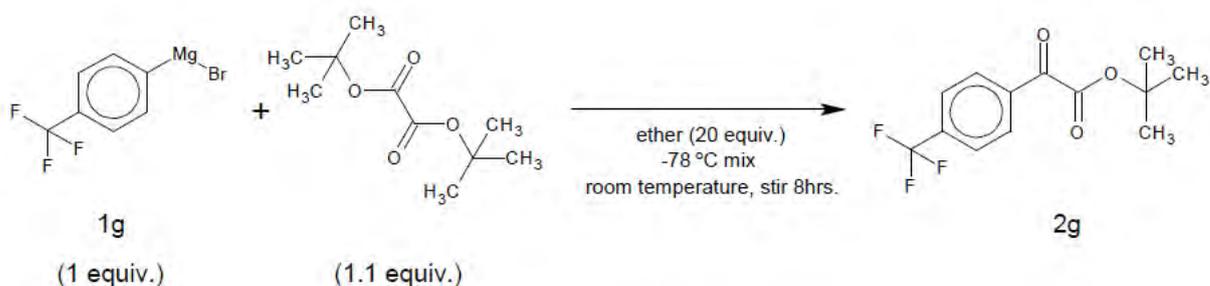
8.對位 CF₃ 取代基： *tert*-butyl 2-oxo-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetate

和起始物 3d、3e 製備方式完全相同，僅反應藥品需使用 1-bromo-4-(trifluoromethyl)benzene。

(1)



(2)

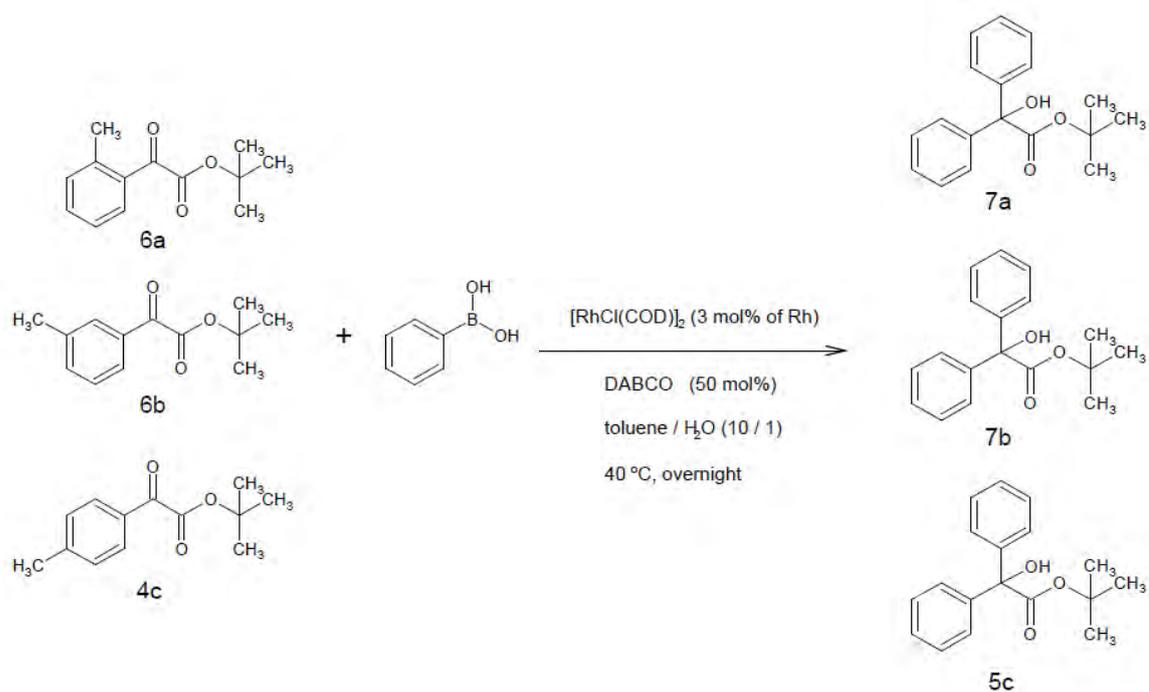


(二) α - Ketoesters 進行 1,2-不對稱加成反應之產物製備

1. 6a、6b、4c 進行 1,2-不對稱加成，消旋產物的製備

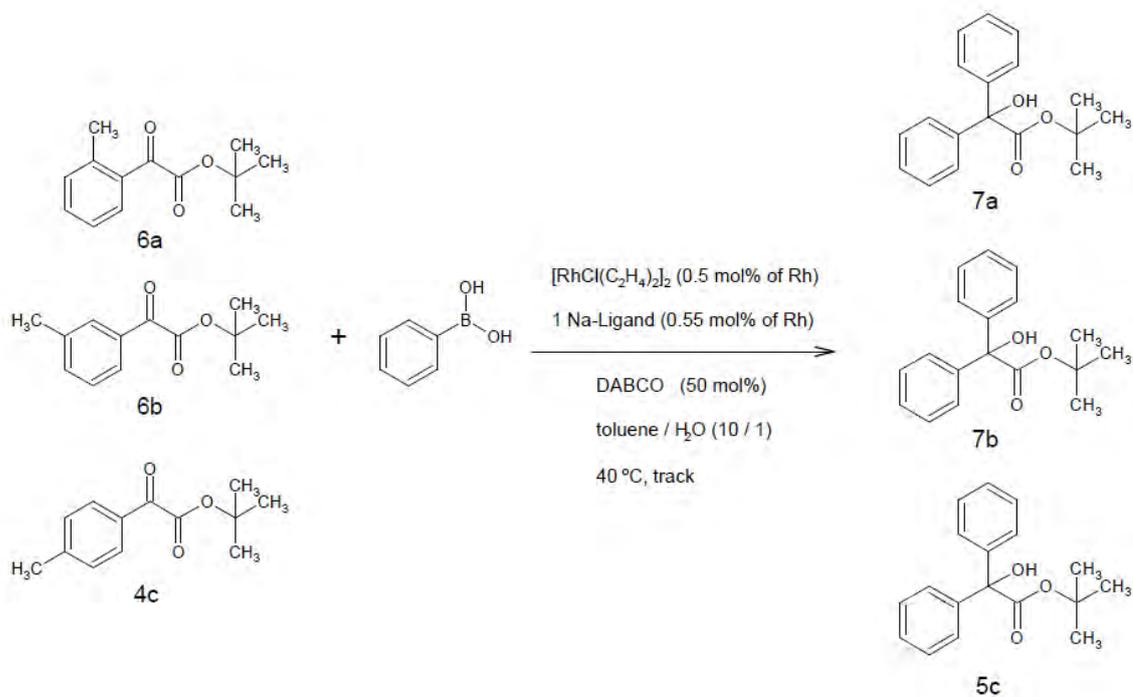
此實驗條件與最佳化實驗條件相同，起始物：苯基硼酸 = 1 : 1.5 equiv.

分別加入起始物 a、b、c、d、e、f、[RhCl(COD)]₂(消旋) / [RhCl(C₂H₄)₂]₂、1-Na Ligand (製備消旋產物則不使用)、苯基硼酸、甲苯與 DABCO，追蹤直至反應結束。純化並測產率及鏡像超越值。



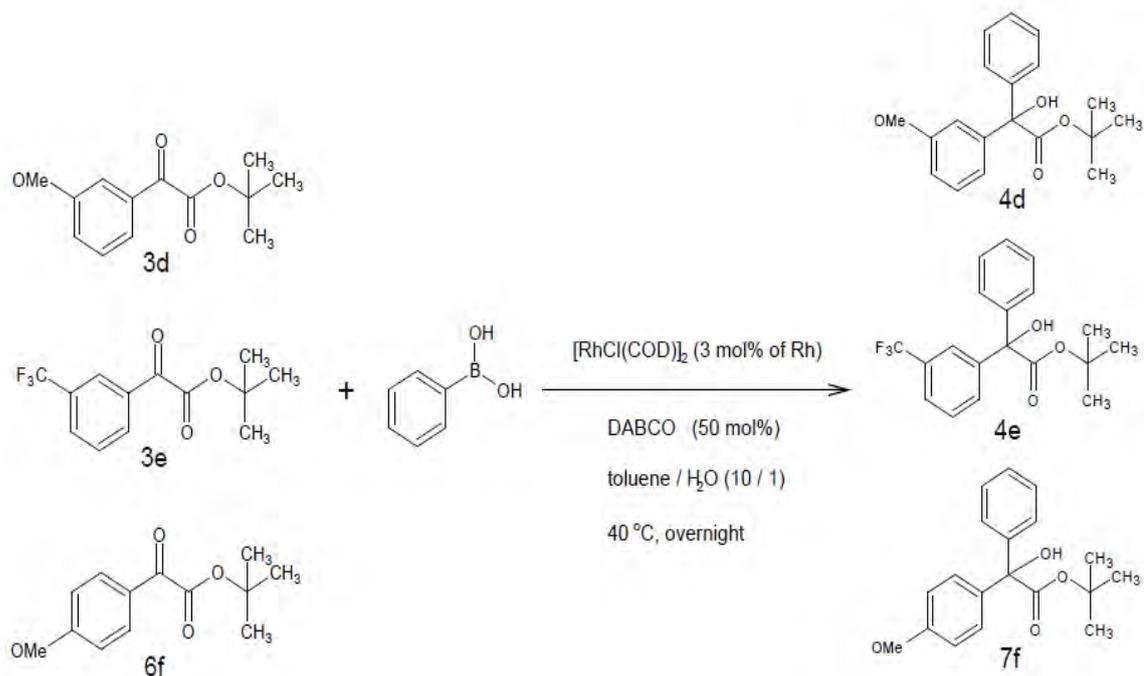
2. 6a、6b、4c 進行 1,2-不對稱加成，具鏡像選擇性產物的製備

此實驗條件與最佳化實驗條件相同，起始物：苯基硼酸 = 1 : 1.5 equiv.



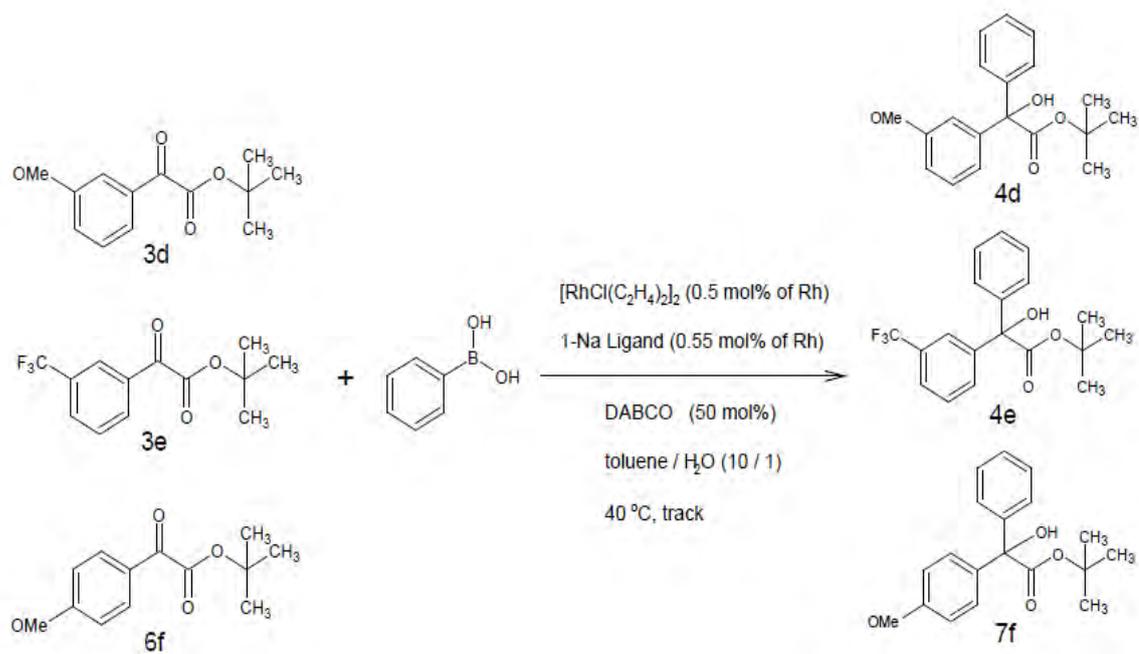
3. 3d、3e、6f 進行 1,2-不對稱加成，消旋產物的製備

與最佳化實驗條件相同，起始物：苯基硼酸 = 1 : 1.5 equiv.



4. 3d、3e、6f 進行 1,2-不對稱加成，具鏡像選擇性產物的製備

與最佳化實驗條件相同，起始物：苯基硼酸 = 1 : 1.5 equiv.



肆、研究結果與討論

一、研究結果

(一) 具鏡像選擇性之 7a、7b、5c 各項實驗結果

表一 鄰位、間位、對位甲基取代之 α - Ketoesters 加成反應結果

產物	7a	7b	5c
產物 (mg)	43.00	171.90	154.00
產物毫莫爾數 (mmol)	0.1440	0.5760	0.5160
NMR yield	12%	48%	43%
鏡像超越值 (% ee)	X (註一)	92	95
反應時間 (hrs.)	48	5.5	5.5

註一：X 表示產率過低，無法取得足量的純產物，故無法測得鏡像超越值。以下表二及表三亦同。

(二) 具鏡像選擇性之 4d、4e 各項實驗結果

表二 間位 OMe、CF₃ 取代之 α - Ketoesters 加成反應結果

產物	4d	4e
產物 (mg)	trace	≐ 434.85
產物毫莫爾數 (mmol)	trace	≐ 1.2342
NMR yield	trace	> 99%
鏡像超越值 (% ee)	X	91
反應時間 (hrs.)	48	48

(三) 具鏡像選擇性之 7f 各項實驗結果

表三 對位 OMe 取代之 α - Ketoesters 加成反應結果

數據 \ 產物	7f	4g
產物 (mg)	186.24	trace
產物毫莫爾數 (mmol)	0.5924	trace
NMR yield	48%	trace
鏡像超越值 (% ee)	92	X
反應時間 (hrs.)	36	X

二、討論

(一) 有哪些因素會影響 α -ketoesters 進行 1, 2-加成反應之產率？

此問題可分為取代基造成的立體阻礙與取代基的推拉電子效應兩部分進行討論。根據表一，比較產物 7a、7b、5c 的產率便可以發現：取代基的位置所造成的立體阻礙會大幅影響 α -ketoesters 進行 1,2-加成反應的產率表現，鄰位取代 (7a) 之產率僅有 12%，間位取代 (7b) 及對位取代 (5c) 則均有 40% 以上。由取代基與 1,2-加成反應發生處之距離來看，可知兩者距離越近，造成的立體阻礙就越大，會導致產率越低。

在推拉電子效應方面，含推電子基的 4d 產率為 trace，含拉電子基的 4e 產率 > 99%，可知拉電子基使 α -ketoesters 的 α 碳更缺電子，加成反應更容易發生，具有高產率。

(二) 苯環間位有甲基取代 (6b) 時，立體阻礙大於對位，實驗後卻發現產率不但沒有降低，甚至還更高之可能原因為何？

本次實驗的間位甲基、對位甲基取代分子，產率僅相差 5%，可知間位 (6a)、對位 (6b) 由甲基取代，其立體阻礙相差不大。在製作兩種不同的分子時，起始物的使用量只要有極微小的差異，就可能造成此種產率的差別，或是對位甲基取代之起始物 (4c) 純度較間位來得低。

(三) 取代基的推拉電子效應，是否會因和加成反應處的距離較遠，而降低效果？

根據表二及表三，含 OMe 取代基的酯類 (3d 和 6f) 應會降低加成反應之產率，但實驗結果卻顯示：含 OMe 取代基的酯類 (4d 和 7f)，產率分別為 trace 和 48%。由此得知，推拉電子效應會受到取代基位置與加成反應處之間碳數的影響，相距 5 個碳以上則影響變小，其產率與立體阻礙小、推拉電子效應小的對位甲基取代 (5c) 差不多。

伍、結論與應用

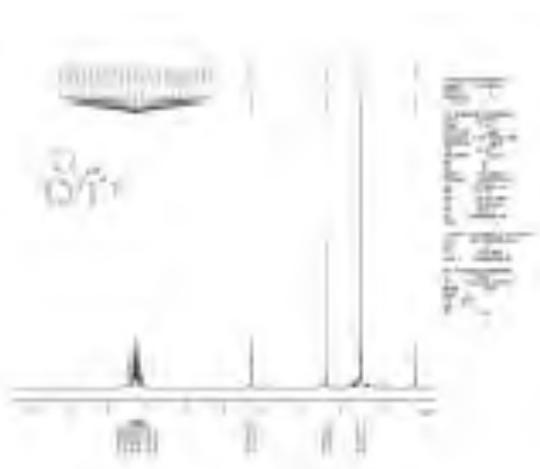
一、結論

我們合成出起始物 a. ~ g.，並分別完成 a. ~ f. 的 1,2-不對稱加成反應，得到最終產物之產率介於 12% ~ >99%，鏡像超越值皆 >90% ee。由此結果可得出以下四點結論：

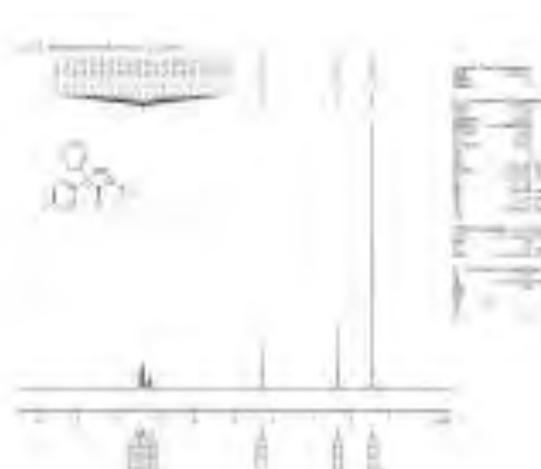
- (一) 進行 1,2-不對稱加成反應所得之產率，與取代基造成的立體阻礙大小之間具有負相關的趨勢。
- (二) α -ketoesters 上所含取代基，其拉電子效應越強，在進行 1,2-加成反應後，產率會越高。
- (三) 推拉電子效應會受到取代基位置與加成反應處之間碳數的影響，相距 5 個碳以上則影響變小。
- (四) 立體阻礙和推拉電子效應對鏡像選擇性的影響很小。

二、研究結果之應用

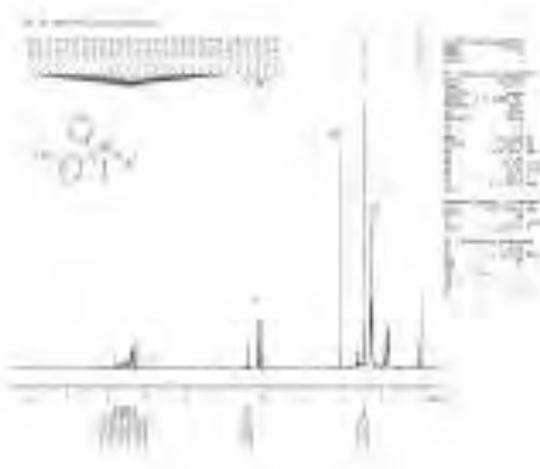
- (一) 本研究發現了「立體阻礙」、「推拉電子效應」、「產率」和「鏡像選擇性」四者的關係，能做為未來最適化 α -ketoesters 衍生物製備的參考。
- (二) 本研究發現取代基拉電子的傾向越強，產率越高；反之則產率越低。因此亦可用 α -ketoester 的結構，進行 1,2-不對稱加成反應，用其產率來衡量各個取代基推拉電子能力的強弱。



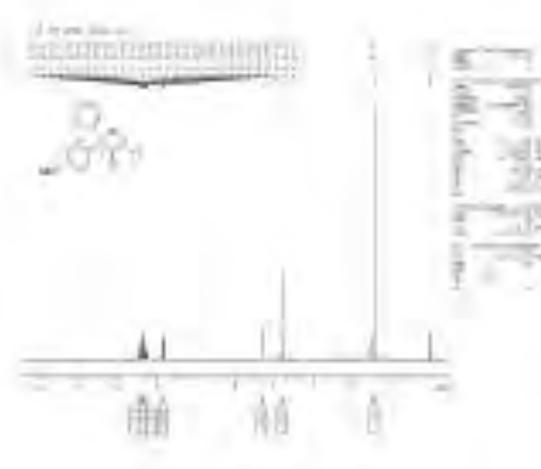
7b 之 NMR 光譜



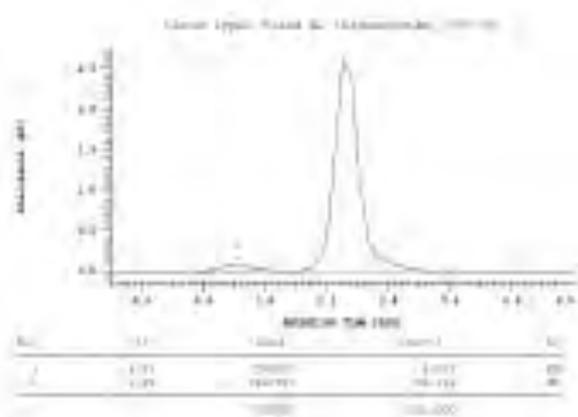
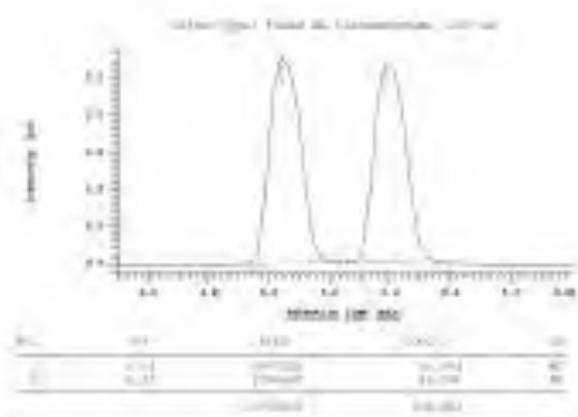
5c 之 NMR 光譜



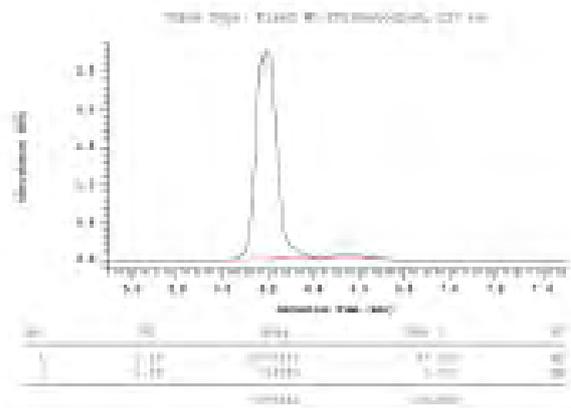
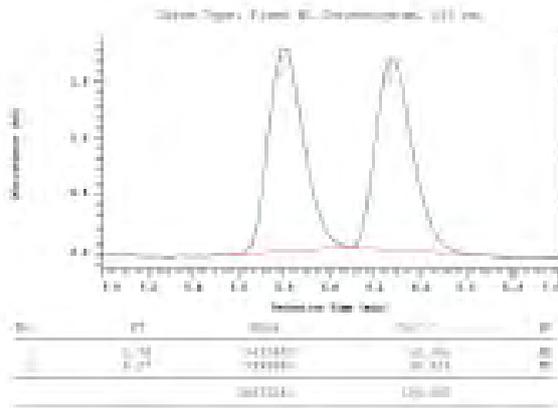
4e 之 NMR 光譜



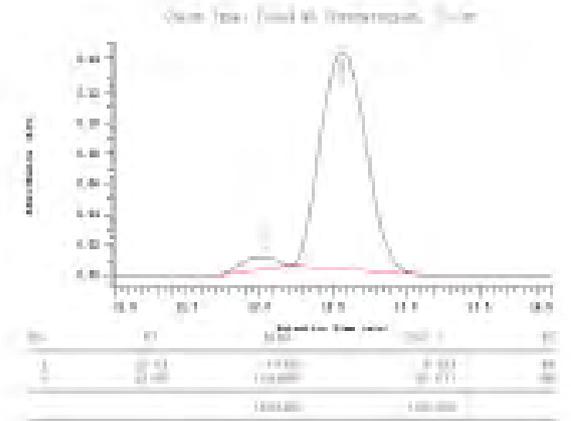
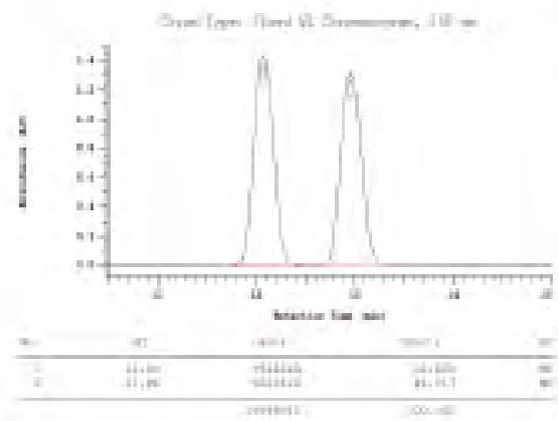
7f 之 NMR 光譜



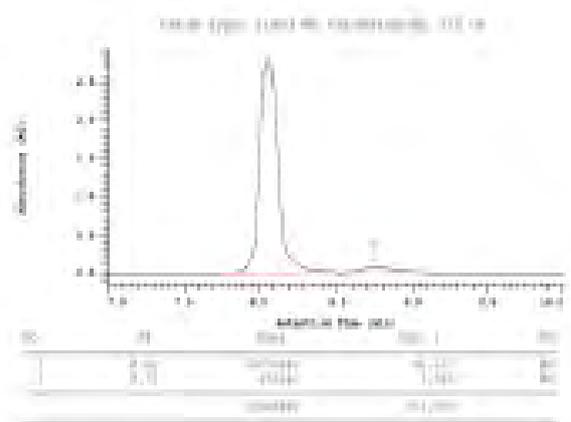
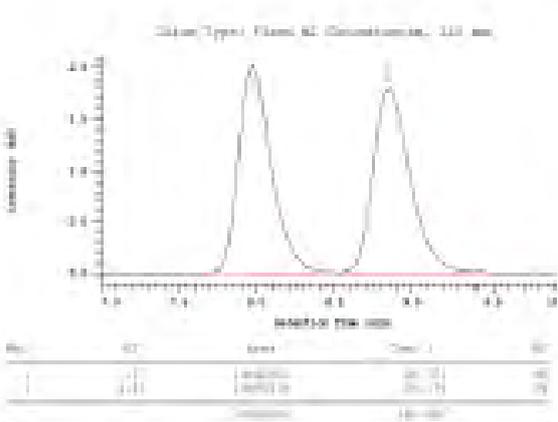
7b 之 HPLC 光譜



5c 之 HPLC 光譜



4e 之 HPLC 光譜



7f 之 HPLC 光譜

陸、參考文獻

1. Xavier Creary(1987) ◦ Reaction of organometallic reagents with ethyl trifluoroacetate and diethyl oxalate. Formation of trifluoromethyl ketones and .alpha.-keto esters via stable tetrahedral adducts , *J. Org. Chem. Vol. 52* , *No. 22* , Page 5026 ~ 5030
2. Demosthenes Fokas,* Jean E. Patterson, Gregory Slobodkin and Carmen M. Baldino (2003) ◦ Access to the noryohimban [6,5,6,5,6] ring system via an intramolecular furan Diels – Alder reaction ◦ *Tetrahedron Letters* , *Vol. 44* , *Issue 27* , Page 5137 ~ 5140
3. Yuanyuan Xie, Jiwei Liu, Yingyi Huang, Lixia Yao(2015) ◦ A novel method for synthesis of α -keto esters with phenyliodine(III) diacetate ◦ *Tetrahedron Letters* , *Vol. 56* , *Issue 24* , Page 3793 ~ 3795
4. Hiroshi Shimizu and Masahiro Murakami*(2007) ◦ Synthesis of α -keto esters by the rhodium-catalysed reaction of cyanofomate with arylboronic acids ◦ *Chem. Commun.* , *Issue 27* , Page 2855 ~ 2857

【評語】 030006

本團隊利用 Rh 催化系統，配合具掌性雙烯配基，能使苯硼酸加成到 α -酮酯上，新穎性高，工作完整，已接近可發表之程度，團隊之努力值得嘉許。