

2025年臺灣國際科學展覽會

優勝作品專輯

作品編號 030001

參展科別 化學

作品名稱 一價銨金屬催化肉桂胺衍生物進行不對稱氫芳
基化反應

Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Hydroarylation
of Cinnamylamine Derivatives

得獎獎項 三等獎

就讀學校 臺北市立第一女子高級中學

指導教師 吳學亮

周芳妃

作者姓名 溫慧恩

關鍵詞 金屬催化、不對稱氫芳基化反應、肉桂胺衍生物

作者簡介



大家好，我是溫慧恩，很高興有機會可以參加這次國際科展。國中時，我接觸到了有機化學，從那時起我便對這些有趣的有機分子產生了興趣。很幸運我在高中的時候有機會到大學實驗室做研究，讓我可以學習更多有趣的化學知識。我想謝謝吳學亮教授、李韋賢學長、劉宛欣老師及周芳妃老師，感謝您們提供給我很多資源和指導。

2025年臺灣國際科學展覽會

研究報告

區別：

科別：化學科

作品名稱：

一價銨金屬催化肉桂胺衍生物進行不對稱氫芳基化反應

Rhodium(I)-Catalyzed Asymmetric Hydroarylation of
Cinnamylamine Derivatives

關鍵詞：金屬催化、不對稱氫芳基化反應、肉桂胺衍生物

編號：

中文摘要

一價銨金屬催化反應已經被廣泛應用於有機化學合成領域中。而本研究以具保護基之肉桂胺衍生物1與四芳基硼鈉試劑2a作為起始物進行銨金屬不對稱氫芳基化催化反應，得到具有保護基的掌性2,3-雙芳基丙胺衍生物3，並探討此反應的掌性雙烯配基對於反應的影響。本研究已完成使用Ts（對甲苯磺

醯基)保護基之肉桂胺衍生物**1a**作為起始物進行反應，並改變與銻金屬錯合的配基，發現當配基使用2,5號位為芳基取代之配基**L**(掌性雙環[2,2,1]雙烯配基)時，反應有較好的位置選擇性，其中最佳的是芳基取代為苯基之配基**L1**，其位置選擇性比例為1:0:0.09。目前將進行改變起始物**1**之氮上的保護基，以**L1**作為配基進行反應，並與**1a**比較，優化反應性及產率。

英文摘要

Rh(I) catalyst reactions have been widely used in organic synthesis. Protected N-cinnamyl-4-methylbenzenesulfonamide **1** and sodium tetraarylborane reagent **2a** as the starting materials to perform a Rh-catalyzed asymmetric hydroarylation reaction to obtain chiral 2,3-bisarylpropylamine derivative **3** with a protective group. This study carried out the reaction has good regioselectivity, by using N-cinnamyl-4-methylbenzenesulfonamide starting material **1a** with Ts (Tosyl) protecting group, and changed the ligand complexed with Rh(I). It was found that when the ligand uses 2,5 aryl-substituted chiral bicyclic [2,2,1] diene ligands **L**, the reaction has good regioselectivity. The best one is using 2,5 phenyl substituted of the chiral bicyclic [2,2,1] diene ligand **L1**, and the regioselectivity ratio is 1:0: 0.09. At present, we will change the protective group on the nitrogen of starting material **1**, use **L1** as the ligand to carry out the reaction, and compare it with **1a** to explore the optimization of reactivity and yield of the protective group.

1 研究動機

掌性胺化合物廣泛運用於藥物、自然物及一些具生物活性的化合物，如下圖(2-3)。因此，許多研究探討此類化合物的製備方法，其中最常見的是不對稱氫化反應。綜上所述，設計實驗利用一價銻金屬催化具保護基之肉桂胺進行加成反應，探討碳-碳鍵的生成方式。

2 研究目的

- 1 探討不同掌性配基對位置選擇性之影響
- 2 探討不同掌性配基對反應性之影響
- 3 探討不同保護基之起始物對位置選擇性之影響
- 4 探討不同保護基之起始物對反應性之影響

3 研究設備及器材

1 實驗設備

- (1)
- (2) 核磁共振光譜儀(NMR)
- (3) 高效能液相層析儀(HPLC)
- (4) 迴旋濃縮儀
- (5) 抽氣幫浦與真空系統
- (6) 控溫反應槽
- (7) 電磁加熱攪拌器
- (8) 電子天秤
- (9) 手套箱與UV燈

2 實驗器材

- (1)
- (2) 薄層層析與管柱層析
- (3) 反應瓶
- (4) 針筒
- (5) 氣球
- (6) 蛇形冷凝管
- (7) 漏斗
- (8) 萃取瓶
- (9) 滴管
- (10) 試管
- (11) 加熱槍

1

3 使用藥品

- (1)
- (1) 己烷
- (2) 乙酸乙酯
- (3) 二氯甲烷
- (4) 丙酮
- (5) 甲苯
- (6) 甲醇
- (7) 純水
- (8) 飽和食鹽水
- (9) 1 M的氫氧化鉀水溶液

4

5 研究過程或方法及進行步驟

1 文獻探討

(1) 掌性胺衍生物(圖片為作者參考文獻繪製)

掌性胺化合物廣泛運用於藥物、自然物及一些具生物活性的化合物，如下圖 (2 3

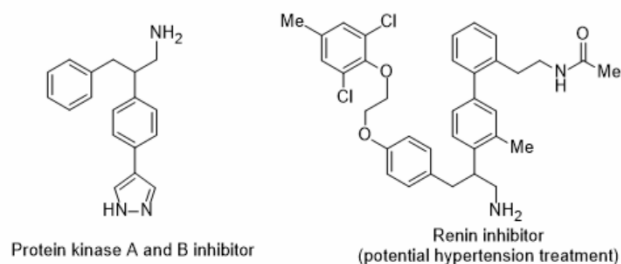


圖 (2) 掌性胺衍生物

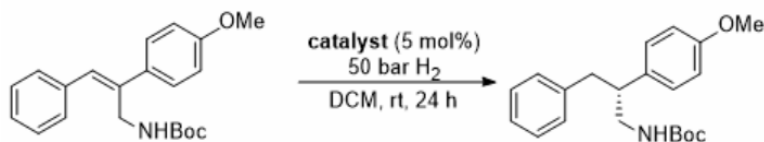


圖 (3) 掌性胺衍生物之合成

(2) 一價銠金屬進行不對稱加成反應生成具芳基取代之3-吡咯啉(圖片為作者參考文獻繪製)

於2013年，Hayashi教授發表了一篇利用3-吡咯啉與芳香基環硼氧烷作為起始物，經由一價銠金屬進行不對稱加成反應，生成具芳基取代之3-吡咯啉，如下圖 (4)，產率為80% 99%，鏡像超越值為85% 96%。反應機構如圖 (5

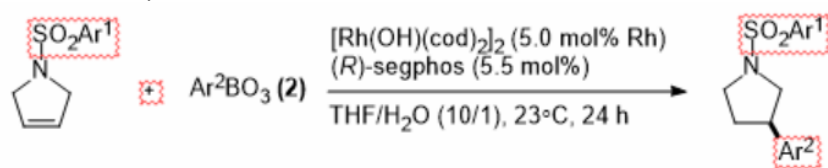


圖 (4 一價銠金屬進行不對稱加成反應生成具芳基取代之3-吡咯啉

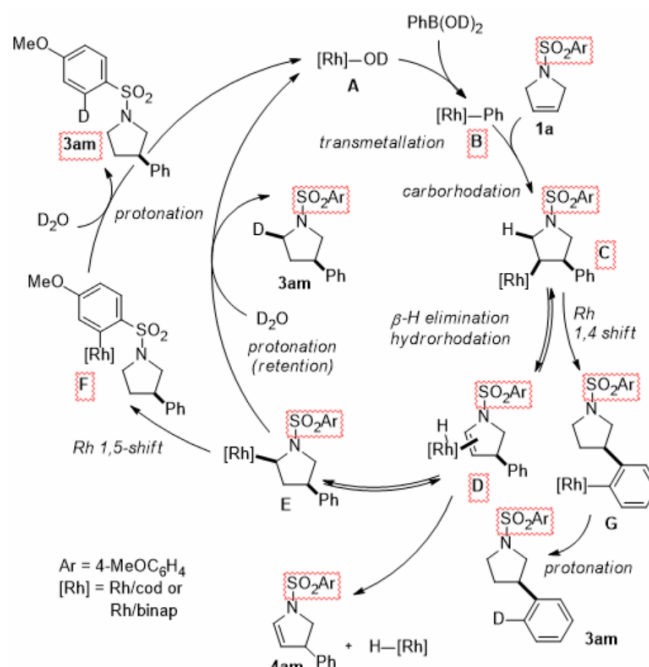


圖 (5) 生成具芳基取代之3-吡咯啉之反應機構

(3) 一價銠金屬進行不對稱加成反應生成具芳基取代之1,2-二氫喹啉衍生物(圖片為作者參考文獻繪製)

於2019年，Nishimura教授發表了一篇利用1,2-二氫喹啉衍生物與芳基硼酸作為起始物，經由一價銠金屬進行不對稱加成反應，生成具芳基取代之1,2-二氫喹啉衍生物，如圖 (6)，產率為76%，鏡像超越值97%。反應機構圖 (7)

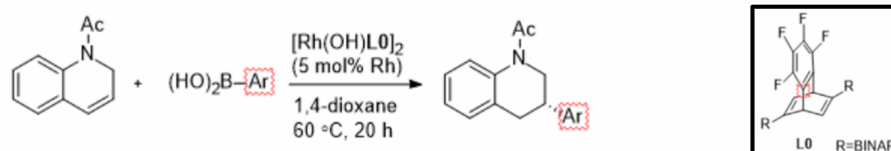


圖 (6) 一價銠金屬進行不對稱加成反應生成具芳基取代之1,2-二氫喹啉衍生物

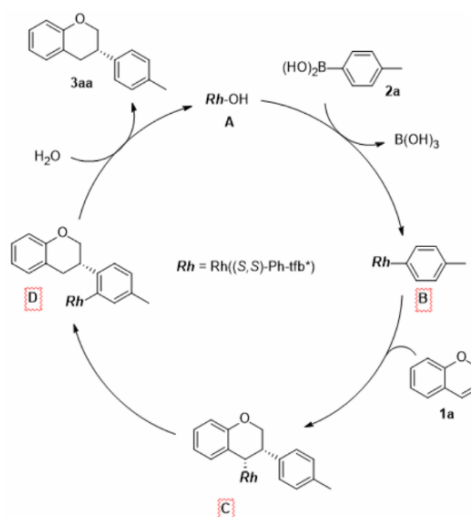
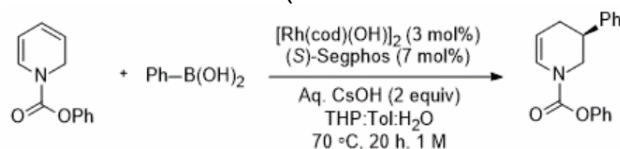


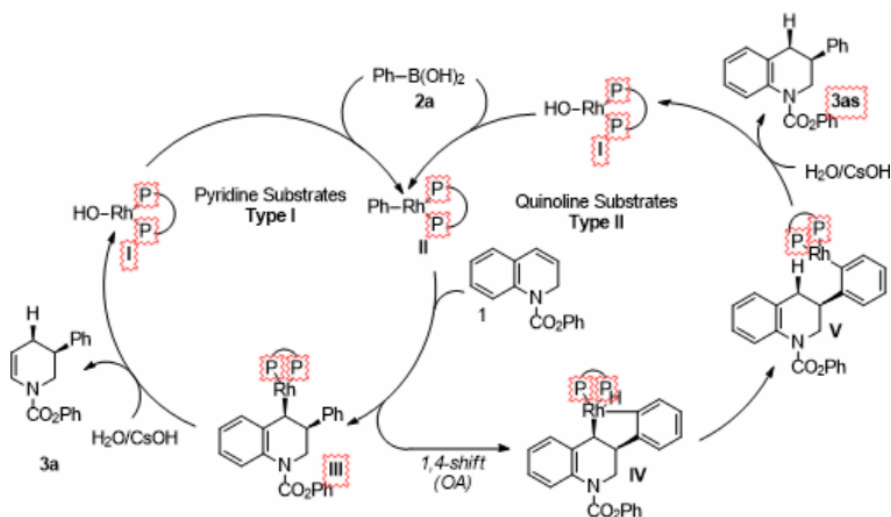
圖 (7) 生成具芳基取代之1,2-二氫喹啉衍生物之反應機構

(4) 一價銨金屬進行不對稱加成反應生成具芳基取代之二氫吡啶衍生物
(圖片為作者參考文獻繪製)

於2023年，Fletcher教授發表了一篇利用二氫吡啶衍生物與苯硼酸作為起始物，經由一價銨金屬進行不對稱加成反應，生成具芳基取代之二氫吡啶衍生物，如下圖（8），產率為25%–81%，鏡像超越值為86%–99%。反應機構如圖（9）



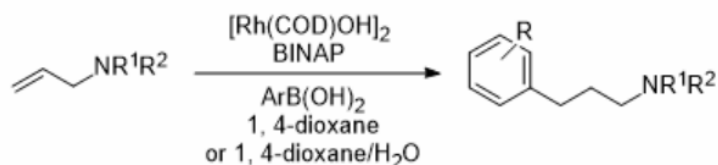
圖（8）一價銨金屬進行不對稱加成反應生成具芳基取代之二氫吡啶衍生物



圖（9）生成具芳基取代之二氫吡啶衍生物之反應機構

(5) 一價銨金屬進行不對稱加成反應生成具芳基取代之1-芳基炳胺化合物
(圖片為作者參考文獻繪製)

於2010年，Lautens教授發表了一篇利用烯丙胺衍生物作為起始物，經由一價銨金屬進行不對稱加成反應，生成1-芳基炳胺化合物，如下圖（10），產率為30%–84%。反應機構如圖（11）



圖（10）一價銨金屬進行不對稱加成反應生成具芳基取代之1-芳基炳胺化合物

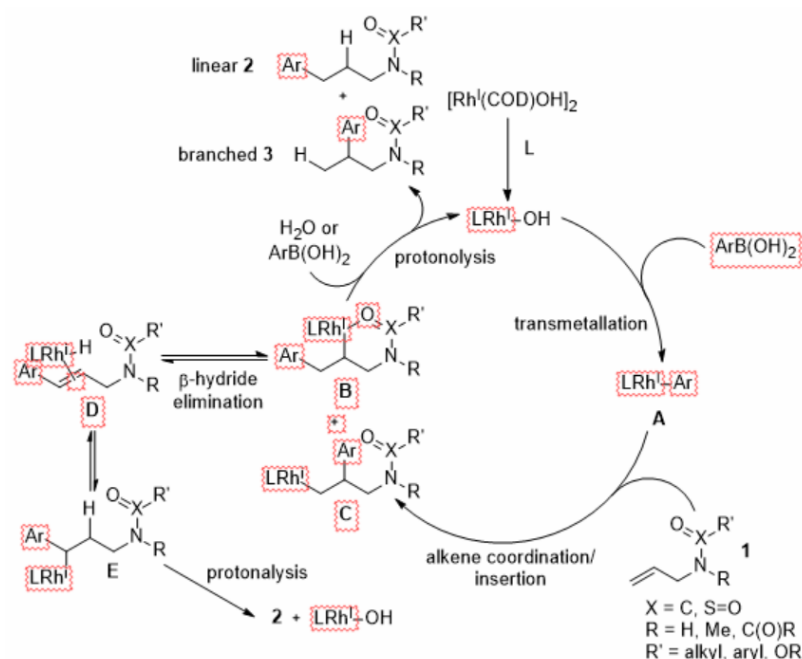


圖 (11 生成具芳基取代之1-芳基炳胺化合物之反應機構

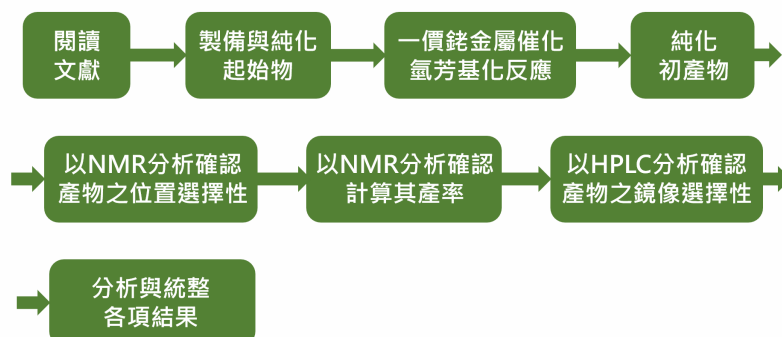
(6) 一價銠金屬進行不對稱加成反應之總結

前三篇文獻中使用的起始物屬於環狀結構，最後一篇文獻使用的是鏈狀的起始物。綜合以上文獻，本研究選擇肉桂胺衍生物1作為起始物，在一價銠金屬的催化下，期望得到產物3，如圖 (12) 所示，探討其反應性與位置選擇性，並比較其與Lautens教授使用的烯丙胺衍生物有何差異。



圖 (12 本研究之實驗設計，在一價銠金屬的催化下，期望得到產物3 (作者自繪)

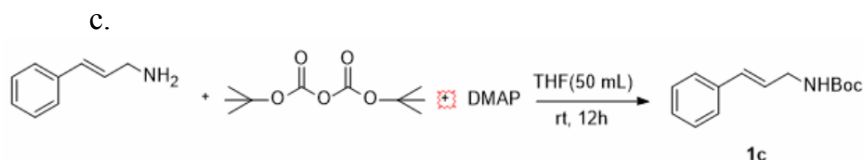
2 實驗流程



(作者自繪)

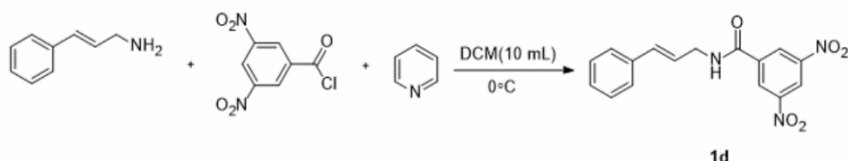
3 實驗步驟(圖片皆為作者自繪)

- (3)用DCM萃取水層，用氫氧化鉀溶液(1 M,100 mL)萃取有機層
- (4)用硫酸鈉將有機層除水，濃縮後抽真空



- (1)在圓底瓶中加入第一項反應物(胺類)和THF(20 mL)
- (2)在圓底瓶中加入第二項反應物(酸酐)和DMAP和THF(30 mL)
- (3)經管柱層析純化後濃縮

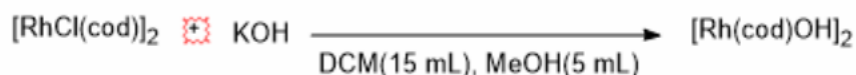
4.起始物1d製備



- (1)在圓底瓶中加入第一、三項反應物(胺類)和DCM(10 mL)
- (2)在圓底瓶中加入第二項反應物(酰氯)
- (3)於0°C下攪拌12 h
- (4)經管柱層析後濃縮

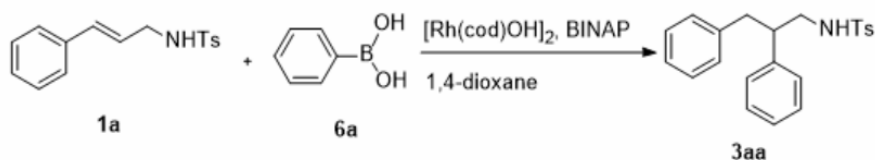
(2) 參照Lautens教授的研究的條件進行銨金屬不對稱氫芳基化催化反應

1.銨金屬錯合物[Rh(cod)OH]₂製備



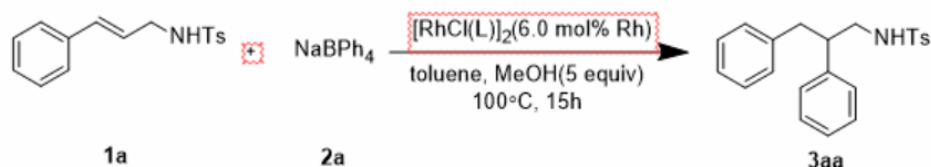
- (1)在圓底瓶中加入[RhCl(cod)]₂和DCM(15 mL)
- (2)在圓底瓶中加入用MeOH(5 mL)溶解之KOH
- (3)於室溫下攪拌30分鐘
- (4)濃縮後用MeOH(10 mL)溶解，加入H₂O(15 mL)將產物析出
- (5)過濾得到黃色固體產物

2.產物3aa的製備



- (1)在圓底瓶加入[Rh(cod)OH]₂和BINAP
- (2)灌入Ar，在圓底瓶加入1,4-dioxane(1 mL)
- (3)在50°C下攪拌10分鐘直到溶液變成橙紅色
- (4)在圓底瓶加入1a溶於1,4-dioxane(1.5 mL)之和苯硼酸
- (5)於80°C下攪拌12 h
- (6)濃縮並以管柱層析純化產物，測NMR光譜

(3) 利用不同雙烯配基進行銨金屬氫芳基化催化反應



1. 利用掌性雙環[2,2,1]雙烯配基L1進行反應

- (1) 在小瓶中加入 $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (2.4 mg) 和配基L1 (4.1 mg)
- (2) 在小瓶中加入toluene (0.1 mL)，攪5分鐘
- (3) 在小瓶中加入1a和 NaBPh_4
- (4) 在小瓶中加入MeOH (40 μL) 和toluene (0.9 mL)
- (5) 於100°C下攪拌15 h
- (6) 濃縮後經管柱層析純化得到產物38 mg，產率為52%

2. 利用掌性雙環[2,2,1]雙烯配基L2進行反應

- (1) 在小瓶中加入 $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (2.4 mg) 和配基L2 (5.4 mg)
- (2) 在小瓶中加入toluene (0.1 mL)，攪5分鐘
- (3) 在小瓶中加入1a和 NaBPh_4
- (4) 在小瓶中加入MeOH (40 μL) 和toluene (0.9 mL)
- (5) 於100°C下攪拌15 h
- (6) 濃縮後經管柱層析純化得到產物40 mg，產率為55%

3. 利用掌性雙環[2,2,1]雙烯配基L3進行反應

- (1) 在小瓶中加入 $[\text{RhCl}(\text{C}_2\text{H}_4)_2]_2$ (2.4 mg) 和配基L3 (5.6 mg)
- (2) 在小瓶中加入toluene (0.1 mL)，攪5分鐘
- (3) 在小瓶中加入1a和 NaBPh_4
- (4) 在小瓶中加入MeOH (40 μL) 和toluene (0.9 mL)
- (5) 於100°C下攪拌15 h
- (6) 濃縮後經管柱層析純化得到產物32.8 mg，產率為45%

4. 利用掌性雙環[2,2,2]雙烯配基L4進行反應

- (1) 在小瓶中加入 $[\text{RhCl}(\text{L4})]_2$ (8.8 mg)
- (2) 在小瓶中加入1a和 NaBPh_4
- (3) 在小瓶中加入MeOH (40 μL) 和toluene (1 mL)
- (4) 於100°C下攪拌15 h
- (5) 濃縮後經管柱層析純化得到產物37 mg，產率為51%

5. 利用掌性雙環[2,2,1]雙烯配基L5進行反應

- (1) 在小瓶中加入 $[\text{RhCl}(\text{L5})]_2$ (5.4 mg)
- (2) 在小瓶中加入1a和 NaBPh_4
- (3) 在小瓶中加入MeOH (40 μL) 和toluene (1 mL)
- (4) 於100°C下攪拌15 h

(5)濃縮後經管柱層析純化得到產物15 mg，產率為21%

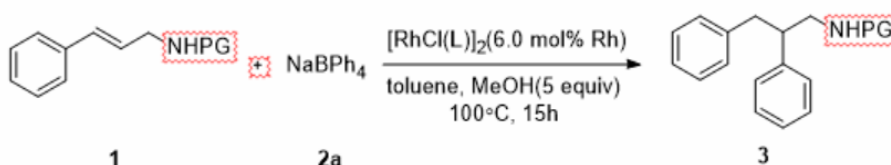
6.利用掌性雙環[2,2,2]雙烯配基L6進行反應

- (1)在小瓶中加入[RhCl(C₂H₄)₂]₂(2.4 mg)和配基L6(3.7 mg)
- (2)在小瓶中加入toluene(0.1 mL)，攪5分鐘
- (3)在小瓶中加入1a和NaBPh₄
- (4)在小瓶中加入MeOH(40 μL)和toluene(0.9 mL)
- (5)於100°C下攪拌15 h
- (6)濃縮後經管柱層析純化得到產物33 mg，產率為46%

7.利用雙烯配基L7進行反應

- (1)在小瓶中加入[RhCl(L7)]₂(3 mg)
- (2)在小瓶中加入1a和NaBPh₄
- (3)在小瓶中加入MeOH(40 μL)和toluene(1 mL)
- (4)於100°C下攪拌15 h
- (5)濃縮後經管柱層析純化得到產物49 mg，產率為68%

(4) 利用具不同保護基之肉桂胺衍生物作為起始物進行反應



1.利用起始物1b與配基L1進行反應

- (1)在小瓶中加入[RhCl(C₂H₄)₂]₂(2.4 mg) 和配基L1(4.1 mg)
- (2)在小瓶中加入toluene(0.1 mL)，攪5分鐘
- (3)在小瓶中加入1b和NaBPh₄
- (4)在小瓶中加入MeOH(40 μL)和toluene(0.9 mL)
- (5)於100°C下攪拌15 h
- (6)濃縮後經管柱層析純化得到產物，產率小於5%

2.利用起始物1c與配基L1進行反應

- (1)在小瓶中加入[RhCl(C₂H₄)₂]₂(2.4 mg)和配基L1(4.1 mg)
- (2)在小瓶中加入toluene(0.1 mL)，攪5分鐘
- (3)在小瓶中加入1c和NaBPh₄
- (4)在小瓶中加入MeOH(40 μL)和toluene(0.9 mL)
- (5)於100°C下攪拌15 h
- (6)濃縮後經管柱層析純化得到產物，產率為42%

3.利用起始物1c與配基L7進行反應

- (1)在小瓶中加入[RhCl(L7)]₂(3 mg)
- (2)在小瓶中加入1c和NaBPh₄
- (3)在小瓶中加入MeOH(40 μL)和toluene(1 mL)

- (4)於100°C下攪拌15 h
- (5)濃縮後經管柱層析純化得到產物，產率為0%

4. 利用起始物1d與配基L1進行反應

- (1)在小瓶中加入[RhCl(C₂H₄)₂]₂(2.4 mg)和配基L1(4.1 mg)
- (2)在小瓶中加入toluene(0.1 mL)，攪5分鐘
- (3)在小瓶中加入1d和NaBPh₄
- (4)在小瓶中加入MeOH(40 µL)和toluene(0.9 mL)
- (5)於100°C下攪拌15 h
- (6)濃縮後經管柱層析純化得到產物，產率為19%

5. 利用起始物1d與配基L7進行反應

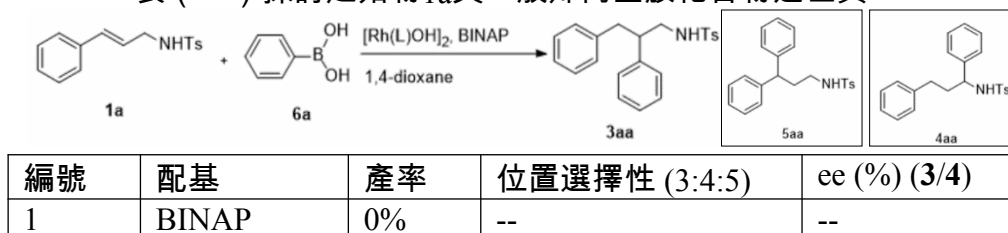
- (1)在小瓶中加入[RhCl(L7)]₂(3 mg)
- (2)在小瓶中加入1d和NaBPh₄
- (3)在小瓶中加入MeOH(40 µL)和toluene(1 mL)
- (4)於100°C下攪拌15 h
- (5)濃縮後經管柱層析純化得到產物，產率為5%

6 討論(圖片皆為作者自繪)

1 探討起始物1a與一般烯丙基胺化合物的不同

首先，我比較起始物1a與一般烯丙基胺化合物有何不同，因此參照Lautens教授的研究的條件進行測試。我利用1a與苯硼酸作為起始物，在銨金屬與BINAP所形成之錯合物作為催化基的條件下進行反應，但此反應並未得到所期望的產物3aa，並只殘留起始物1a，得到表(一)的結果。故接下來的實驗嘗試其他反應條件。

表(一) 探討起始物1a與一般烯丙基胺化合物之差異



2 探討不同掌性配基對位置選擇性與反應性之影響

利用起始物1a與NaBPh₄作為起始物，在銨金屬與不同雙烯配基形成之錯合物作為催化劑，並使用甲醇作為質子來源，甲苯作為溶劑，在攝氏100度的條件下進行反應，生成預期的產物3aa與兩個副產物4aa與5aa，結果如表(二)所示。根據表(二)的結果，我發現在利用cod為配基的條件下，可得到68%的混合產率，其3aa 4aa與5aa的比例為1:0.59:0.17。但若使用2,5號位為芳基取代之掌性雙環[2,2,1]雙烯配基L1 L3作為配基，可觀察到反應的位置選擇性明顯上升，其比例為1:0.54:0.35 1:0:0.09，混合產率為45% 55%，而其3aa與4aa的鏡像超越值皆非常優異，分別為97% 98%和91% 93%。若更改芳基取代為苄基取代之L5，所得到之位置選擇性明顯不同，以4aa為主要產物，其比例

為1:2.25:0.26，且其產率明顯下降至21%。不過其鏡像超越值表現依舊不錯。若利用其他掌性雙環之雙烯配基，雖然依舊以3aa為主要產物，但其位置選擇性與L1、L3相比明顯下降，比例為1:0.79:0.22、1:0.54:0.35，混合產率依然維持在46%~51%，鏡像選擇性也維持在92%~97%。另外，根據結果可以發現產率都在50%左右，但起始物卻幾乎完全消耗完畢，可以知道有大約一半的起始物反應生成為之的副產物。從以上結果可歸納出：1.使用剛性結構強及立體阻礙大的配基為條件進行反應，反應有較好的位置選擇性。2.利用起始物1a與NaBPh₄作為進行反應，得到的鏡像選擇性皆非常優異。

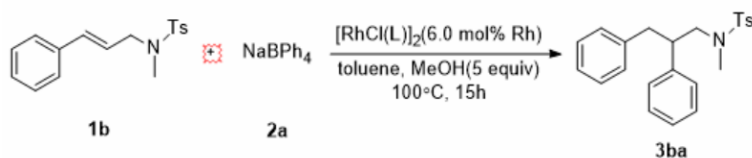
表 (二) 探討不同掌性配基對位置選擇性與反應性之影響

表 1. 各種配位子に對する選擇性交叉偶合反應				
1a	2a			(%) (3/4)
L1				
	55%	1:0.15:0.20	97%/91%	
L3				
	45%	1:0.54:0.35	98%/91%	
L4				
	51%	1:0.79:0.22	92%/97%	
L5				
	21%	1:2.25:0.26	99%/94%	
L6				
	46%	1:0.54:0.35	-97%/-94%	
L7				
	68%	1:0.59:0.17	2%/0% (視為標準品)	

3 探討肉桂胺衍生物之氮上之保護基對反應性的影響

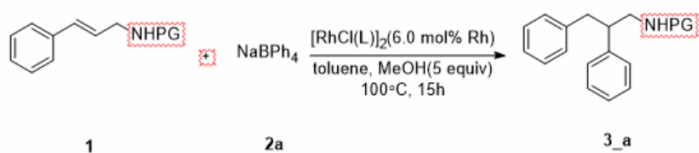
接著利用具有不同保護基之肉桂胺衍生物作為起始物，並使用配基L1進行反應，以相同的條件進行銨金屬不對稱加成催化反應，生成預期的產物3_a與副產物4_a、5_a，結果如表(三)、表(四)所示。

表(三) 探討肉桂胺衍生物**1b**之氮上之保護基對反應性的影響



編號	配基	產率	位置選擇性 (3:4:5)
	 L1	< 5%	--

表(四) 探討肉桂胺衍生物**1c** **1d**之氮上之保護基對反應性的影響



編號	起始物	配基	產率	位置選擇性(3:4:5)
10	 1c	 L1	42%	1:0:0.23
11	 1c	 L7	0%	--
12	 1d	 L1	19%	1:0:0
13	 1d	 L7	5%	1:0:0

7 結論

- 探討不同掌性配基對位置選擇性之影響：
利用起始物**1a**與配基**L1**作為反應條件進行一價銨金屬催化不對稱加成反應時有最佳的位置選擇性。推測使用的配基的剛性結構越強，且立體阻礙越大，反應的位置選擇性越佳。
- 探討不同掌性配基對反應性之影響：
由於利用起始物**1a**作為反應條件時，反應性都不錯。推測掌性配基對反應性並無太大影響。

8 參考資料

- Tsui, G.C.; Menard, F.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2010** *12* 2456-2459

2. SO, C.M.; Kume, S.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013** *135* 10990-10993
3. Umeda, M.; Sakatomo, K.; Nagai, T.; Nagamoto, M.; Ebe, Y.; Nishimura, T. *Chem. Commun.* **2019** *55* 11876-11879
4. Mishra, S.; Karabiyikoglu, S.; Fletcher, S.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2023** *145* 14221-14226
5. Rojo, P.; Molinari, M.; Cabré, A.; García-Mateos, C.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Angew. Chem. Int. Ed* **2022** *61* e202204300

【評語】 030001

探討不同掌性配基對位置選擇性之影響：利用起始物 1a 與配基 L1 作為反應條件進行一價銻金屬催化不對稱加成反應時有最佳的位置選擇性。推測使用的配基的剛性結構越強，且立體阻礙越大，反應的位置選擇性越佳。這是較深入的有機合成研究。此反應對不同掌性配基均有良好的 ee 值，但在位置選擇性上只有個別配基有其獨有的選擇，在反應機構上卻缺乏合理的解釋。參賽同學在演講上穩定清晰，海報表達及內容充分。