

# 2020 年臺灣國際科學展覽會 優勝作品專輯

作品編號 030024

參展科別 化學

作品名稱 銻金屬催化劑應用於優化不對稱加成反應

得獎獎項 大會獎：三等獎

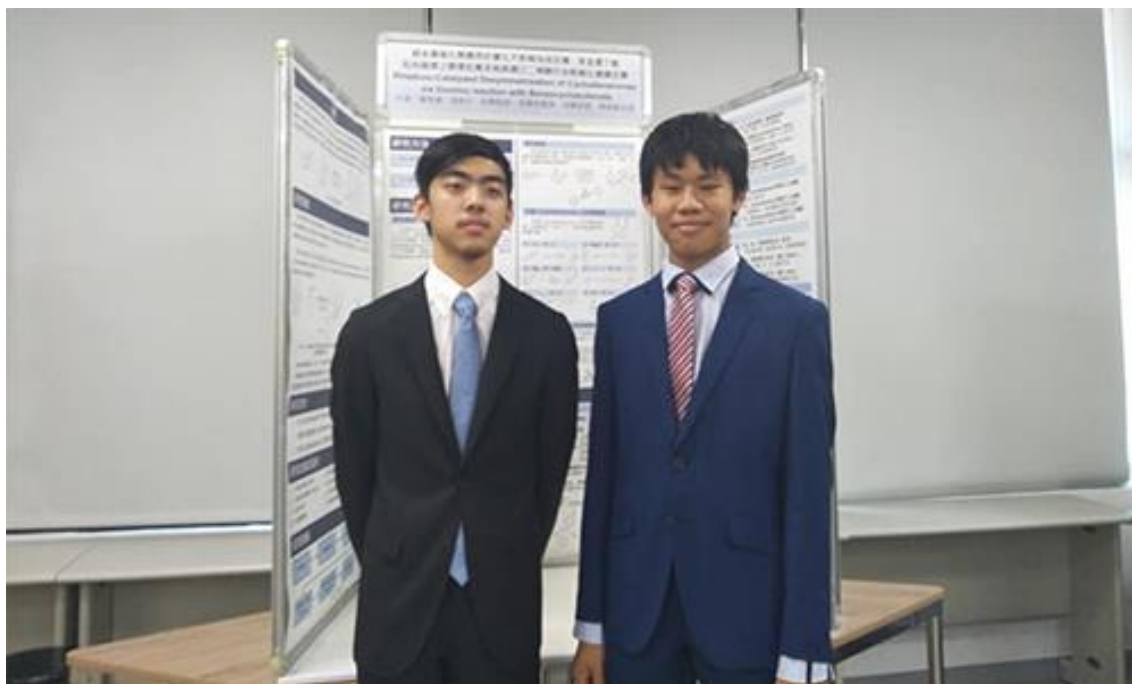
就讀學校 國立臺灣師範大學附屬高級中學

指導教師 吳學亮、陳昭錦

作者姓名 黃柏睿、施凱升

關鍵詞 金屬催化不對稱加成反應、合成、最適化

## 作者簡介



如果不對稱加成中可以看到銻金屬

那麼您將看到我們的作品

為了防止加成的方向被搞混

為了守護產物的鏡像超越值

貫徹謹慎與踏實的實驗態度

認真又不懈怠的二人組

黃柏睿

施凱升

我們是穿梭在師大附中的二人組

前進、前瞻的未來正等著我們

## 摘要

本研究是以台灣學者開發之銠金屬催化劑與 Benzocyclobutenol 和 Cyclodienone 進行不對稱加成反應作為實驗目標，利用不同的溶劑在不同溫度下進行反應，探討產物的衍生物產率和鏡像超越值的差異。

首先，尋找出一個最佳反應條件，改變濃度、溫度、比例等變因並優化反應。接著嘗試改變 Cyclodienone 上的官能基組合，觀察其對反應造成的影響並探討，及測試此銠金屬催化劑對不同官能基的容忍性，增加其官能基廣度。

實驗結果顯示，大部分反應條件產率可達60%以上，光學選擇性 e.e.超過 90%。未來希望能將此銠金屬催化反應應用於不對稱藥物合成，成為一個合成高光學選擇性和高光學活性產物的方法，達到省時、省錢及高效之目的。

## Abstract

The main research of the project is using the Rhodium catalyst produced by the procedure of coordinating Rhodium with the ligand we prepared, and try to apply it to asymmetrical addition reactions.

The reaction we've mainly researched is the reaction of Cyclodienones and Benzocyclobutenols. First, we need to find out the best condition of the reaction by changing different parameters such as temperature, concentration, ratio and the way we add the reactants. Therefore, we can use it as the best condition for the following reactions. Second, try to change the functional groups on Cyclodienone. We now have changed six different combinations of functional groups. Third, investigate the effects caused by the functional groups on the reactions in different aspects like electron density and steric effect.

The experiment result shows that most of the reactions have a high enantioselective excess more than 90% and a yield more than 60%. It is better than most of others doing similar research, proving our Rhodium catalyst is very effective. We hope our Rhodium catalyst can be applied to medical production in the future as a cost-effective and time-efficient way to produce high chiral selective and optical active product.

# 壹、前言

## 一. 研究動機

天然物及藥物在文明社會扮演重要的角色，而不同立體結構的藥物對於人體具有不一樣的作用，故合成出特定立體結構的方法在過去幾十年來逐漸獲得重視。銻金屬不對稱催化佔有舉足輕重的地位，在合成單一鏡像異構物的能力有突出的表現（Hayashi, 1998）。

學者 Lautens（2013）用銻金屬催化芳香硼酸對 Alkyne Tethered Cyclodienenones 行去對稱化（desymmetrization）加成反應，如圖 1 所示。藉由連續反應可以得到具有良好鏡像選擇性的環化產物，最高達 90% 的鏡像超越值，產率約 75%。

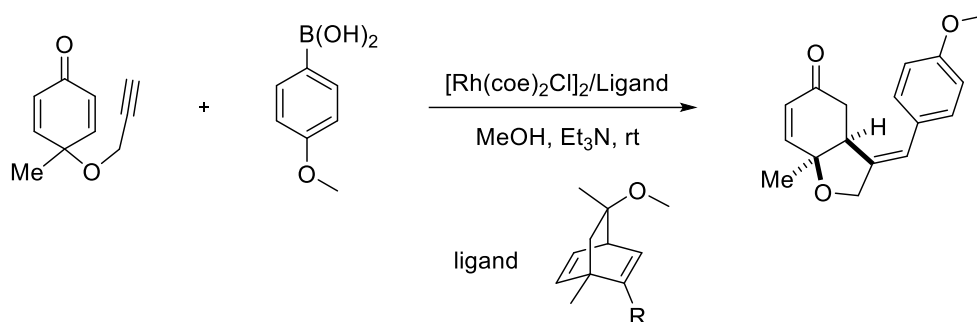


圖1： Mark Lautens 教授 alkyne tethered cyclodienenones 和芳香硼酸的反應

臺灣學者吳學亮教授等人（2011）合成出具有類似架構的配基，如圖2所示。我們嘗試以此作為新的配基（一價銻金屬/掌性雙環雙烯金屬錯合物）進行反應，結合不同的受質，與 alkyne tethered cyclodienenones 進行更複雜的不對稱催化加成反應，期望也能得到具有良好鏡像選擇性的環化產物，並能有高的鏡像超越值。



圖2： 一價銻金屬/掌性雙環雙烯金屬錯合物

此外，合成反應的最適化程序曠日費時，在這個過程中，需要利用不同的變因嘗試錯誤，導致研究時間極長。如果我們能基於 Lautens (2013) 的研究結果推測出可能的變因組合，我們就可以有效率的篩選出最適化的條件。

## 二. 研究目的

(一) 找出 Cyclodienenone 和 Benzocyclobutenol 在銠金屬催化下的最佳反應條件

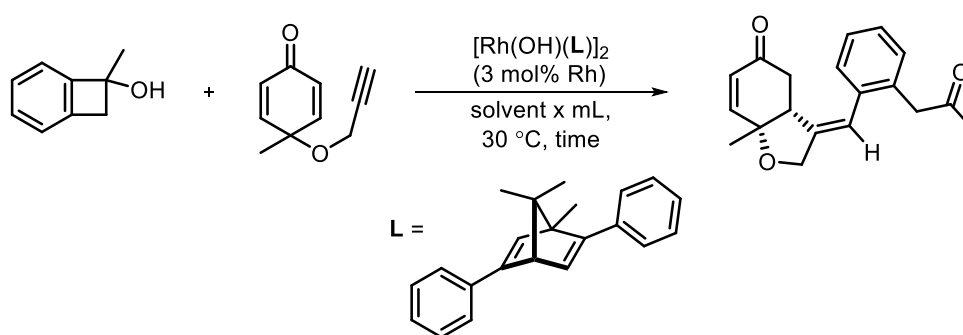


圖3： Cyclodienenone 和 Benzocyclobutenol 的反應

(二) 製備不同官能基的 Cyclodienenone

(三) 探討 Cyclodienenone 上的官能基對反應的影響

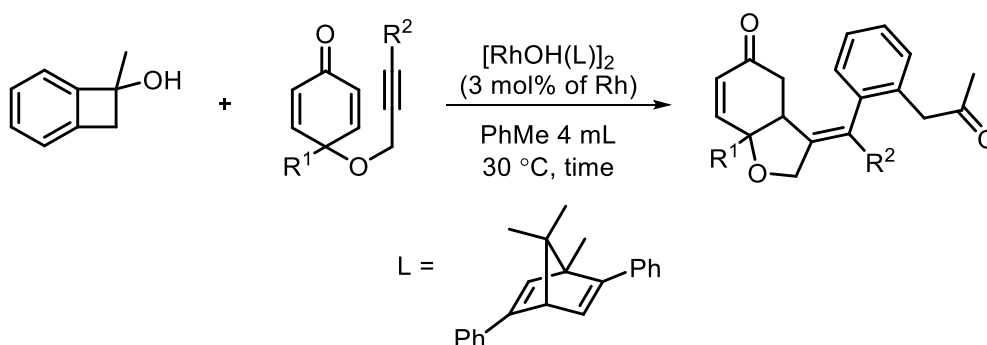


圖4： 改變官能基後的 cyclodienenone 和苯並環丁醇反應

## 貳、 研究方法或過程

### 一、 研究設備

(一) 核磁共振儀 NMR (400 MHz)

(二) 高效液相層析儀 HPLC



圖5： HPLC

(三) 紫外光燈

(四) 迴旋濃縮儀



圖6： 迴旋濃縮儀

(五) 減壓抽濾裝置

(六) 真空系統



圖7： 真空系統

(七) 低溫反應槽



圖8： 低溫反應槽

(八) 水幫浦

(九) 電磁加熱攪拌器



圖9： 電磁加熱攪拌器

(十) 空氣加壓器

(十一) 加熱槍

(十二) 電子天平



圖10： 電子天平

### (十三) 手套箱



圖11： 手套箱

## 二、 研究器材

### (一) TLC 片



圖12： TLC 片

### (二) 層析管柱

### (三) 反應瓶

### (四) 分液漏斗

### (五) 針筒

### (六) 氣球

## 三. 研究過程

### (一) 研究架構

本研究基礎架構如圖12所示。

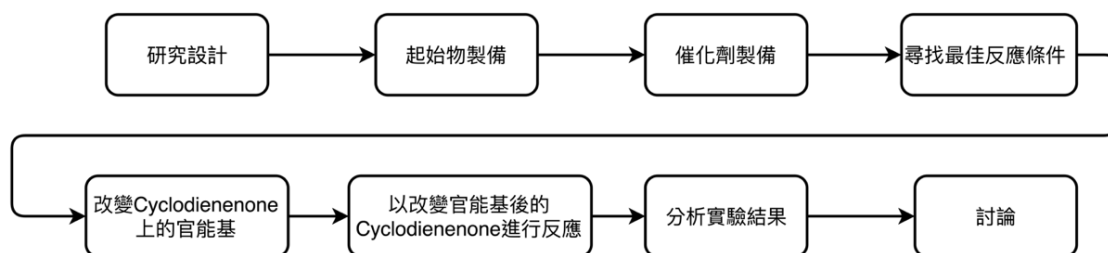


圖13： 研究流程



## (二) 研究設計

本研究主要反應如圖13所示，其反應機構如圖14所示，銦金屬先與 Benzocyclobutenol 反應得到中上方的中間體，在進行 beta 碳消去得右上方中間體，在與 Cyclohexenone 進行碳銦金屬化加成反應得到右下方中間體，接著分子內 1, 4 加成得左下方中間體，最後 protonation 得到產物及還原金屬催化劑。

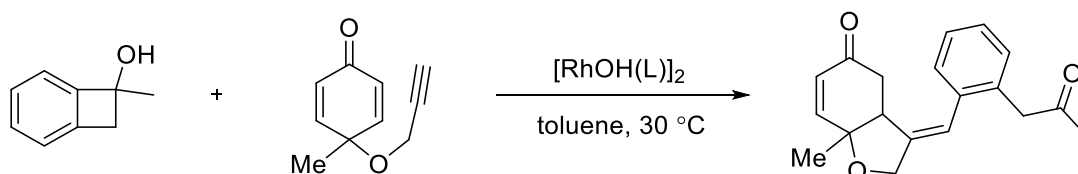


圖14： 本次實驗主要反應

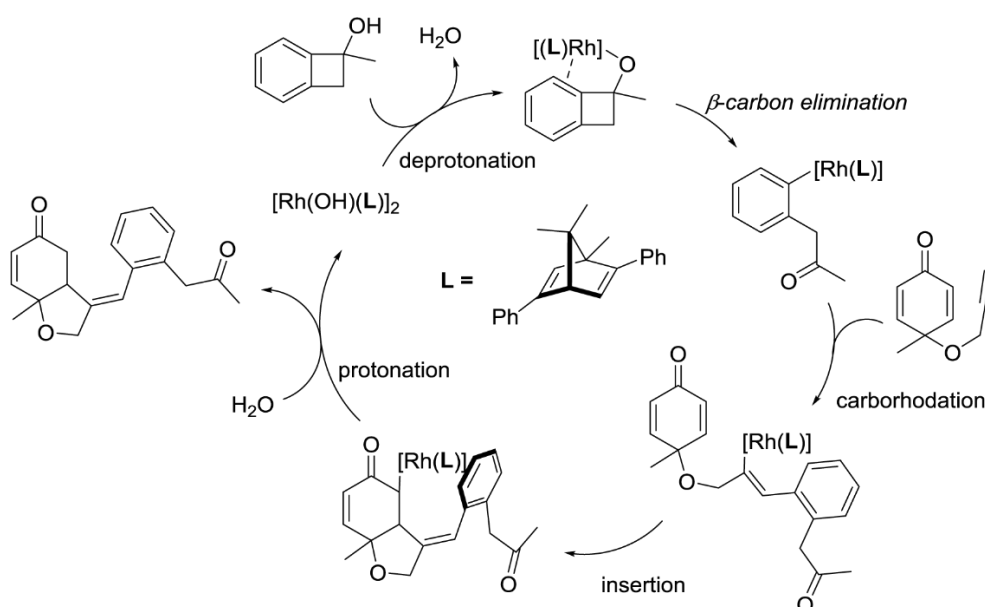


圖15： 反應機構

## (三) 研究過程

### 1. 起始物製備

一開始先由正丁基鋰加入 THF 裡攪拌十六小時後，在依序加入 phenyl bromide 及 LTMP 來得到不含取代基的苯並環丁醇

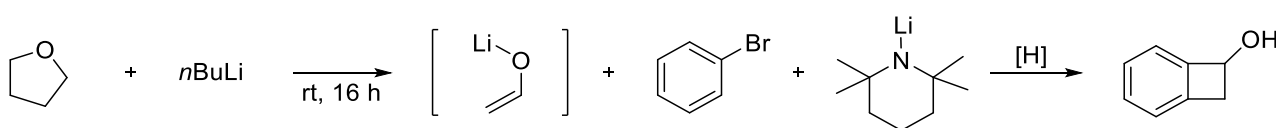


圖16： 合成不含取代基的苯並環丁醇

接著以斯文氧化反應對苯並環丁醇進行氧化反應，得到苯並環丁酮，之後進行以格林納試劑進行加成反應得具有甲基的苯並環丁醇。

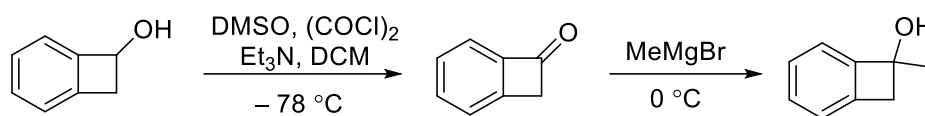


圖17： 合成具甲基的取代基的苯並環丁醇

再來是製備高價碘氧化試劑 PIDA，將 phenyl iodide 與 sodium perborate 一起加入醋酸中，在50°C下攪拌三小時，經過萃取後得到白色固體 PIDA。下一步將 p-cresol 加入 propargyl alcohol，使其溶解後，冰浴至0°C的環境，在攪拌下加入 PIDA，發現溶液會逐漸變黑，反應一小時後，經由萃取、濃縮、除水後，得到深褐色的粗產物，再使用管柱層析，單離出想要的產物 Cyclohexadienenone。

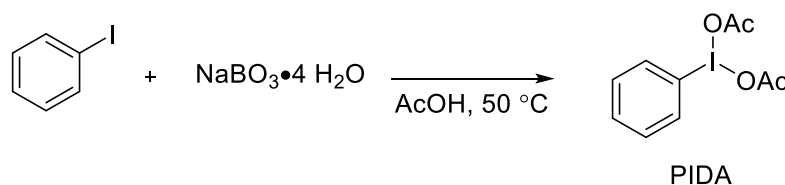


圖18： 合成 PIDA

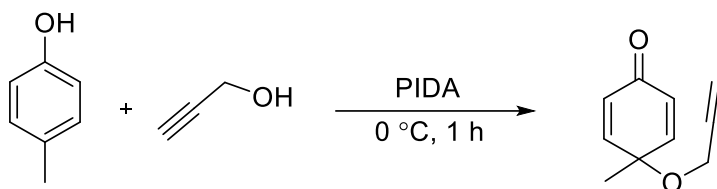


圖19： 合成 Cyclohexadienenone

## 2. 催化劑製備

先將銠金屬和我們的配位基放進 DCM 裡反應一整天，得到銠金屬和配位基的錯合物，再和 KOH 在1,4-二噁烷內反應24hr，即得到我們所需的一價銠金屬催化劑。

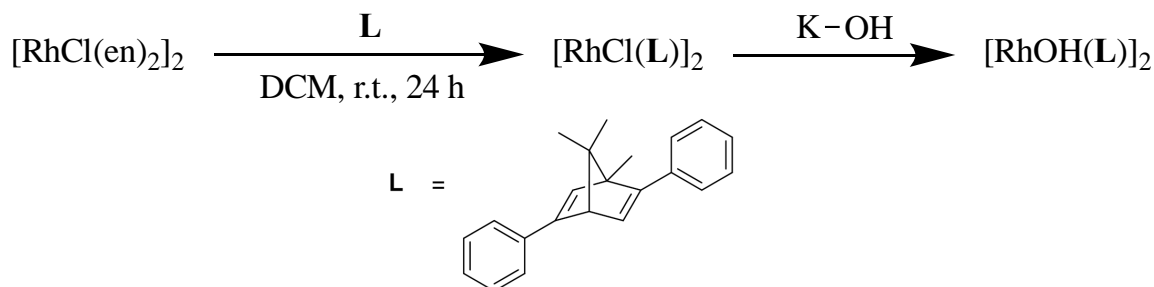


圖20： 合成一價銠金屬催化劑

### 3. 尋找最佳反應條件

將反應物和催化劑拿進手套箱下反應，而手套箱是充滿氮氣的環境，使得怕氧怕水的藥品存活時間大大提升，並使要進行的實驗容器充滿氮氣，確保反應不會受到環境的干擾，提高數據的可信度。

先從不同的濃度著手，觀察溶劑的量是否會影響反應性。接著用不同的加入方式：滴加、混合和補加。再來透過當量數調整比例。最後觀察溫度造成的影響。

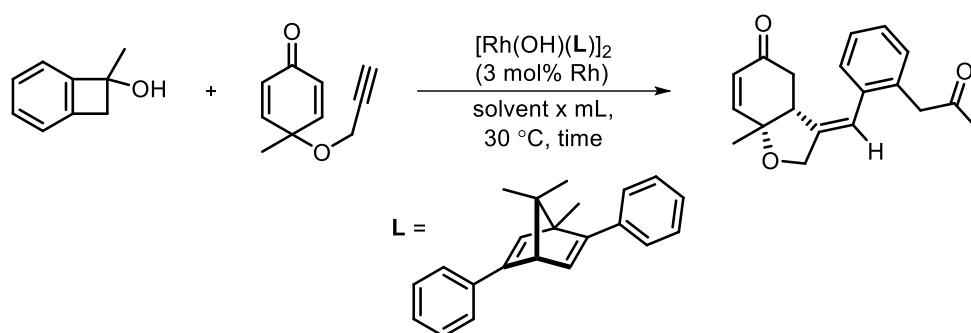


圖21： 尋找最佳反應條件

### 4. 改變 Cyclodienone 上的官能基

查詢文獻或自行嘗試改變 Cyclodienone 上的兩個官能基（定義為  $R^1$  和  $R^2$ ），研究官能基如何影響反應。

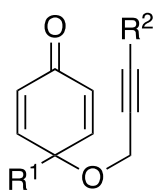


圖22： 在 cyclodienone 上  $R^1$  和  $R^2$  的示意圖

(1)  $R^1 = Ph$ 、 $R^2 = H$

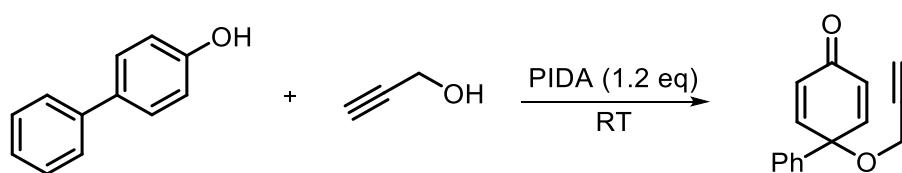


圖23： 合成  $R^1 = Ph$ 、 $R^2 = H$  的 cyclodienone

(2)  $R^1 = \text{MeO}$ 、 $R^2 = \text{H}$

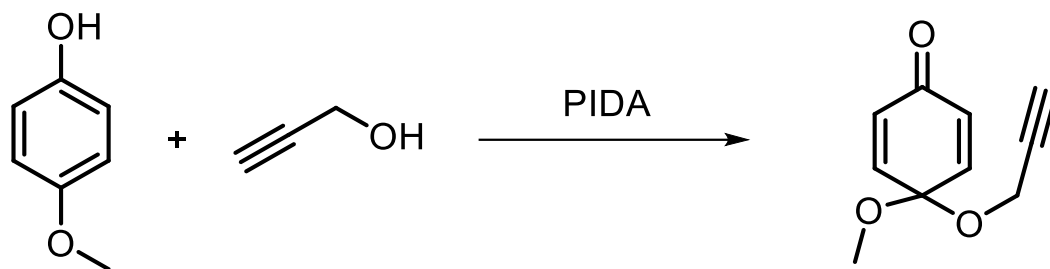


圖24：合成  $R^1 = \text{MeO}$ 、 $R^2 = \text{H}$  的 cyclodienone

(3)  $R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{OBn}$

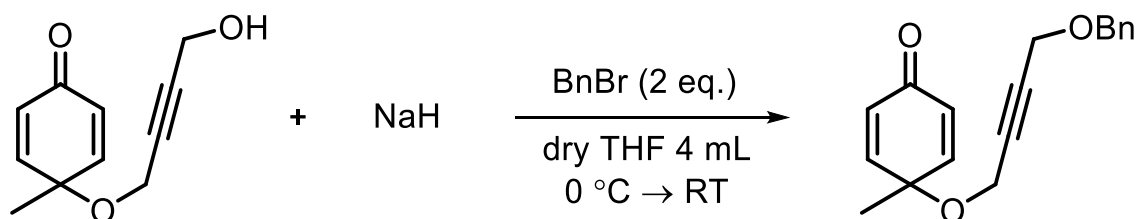


圖25：合成  $R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{OBn}$  的 cyclodienone

(4)  $R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Ph}$

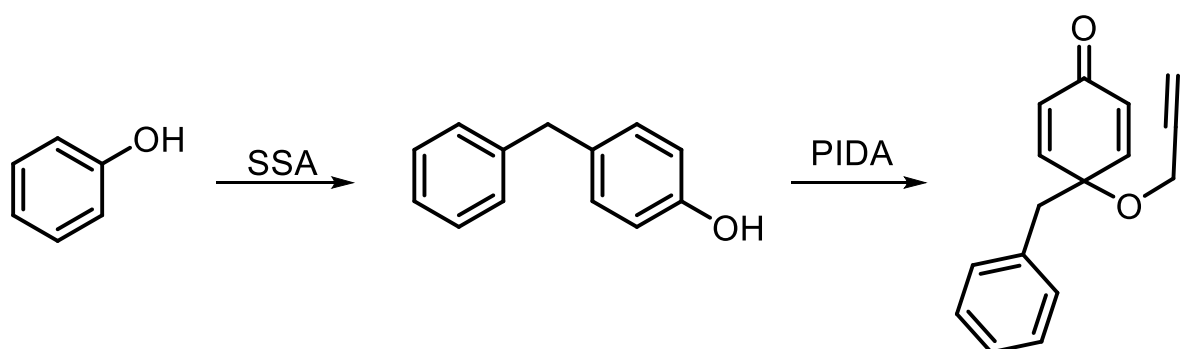


圖26：合成  $R^1 = \text{Me}$ 、 $R^2 = \text{Ph}$  的 cyclodienone

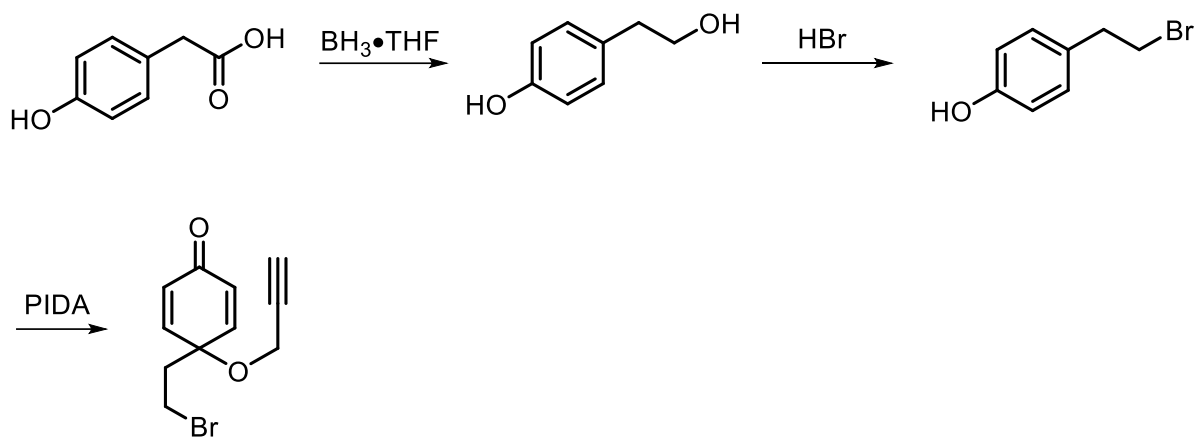
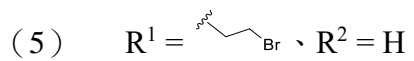


圖27：合成  $R^1 = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 、 $R^2 = \text{H}$  的 cyclodienone

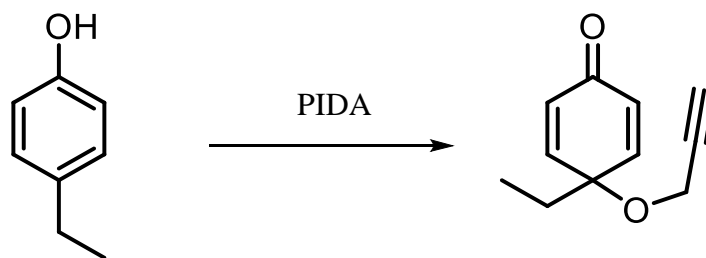
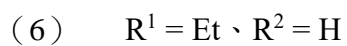


圖28：  $R^1 = \text{Et}$ 、 $R^2 = \text{H}$  的 cyclodienone

## 5. 以改變官能基後的 Cyclodienenone 進行反應

以先前的最佳反應條件作為基礎，觀察改變官能基後的 Cyclodienenone 對催化劑的催化力和反應性有何影響。

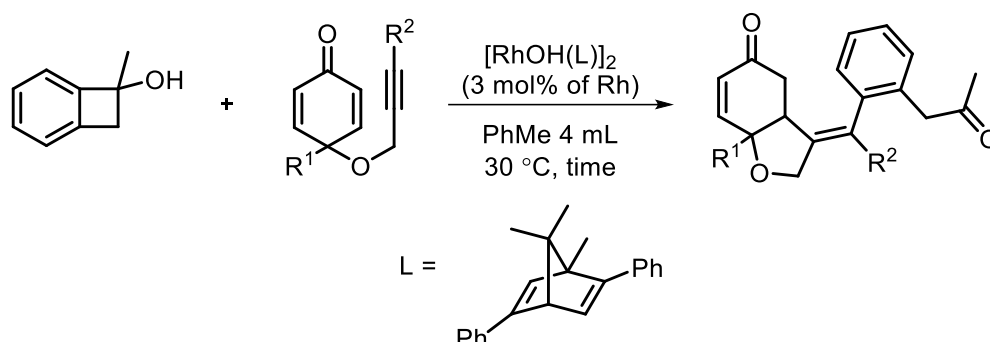


圖29： 改變官能基後的 cyclodienenone 和苯並環丁醇反應

### (四) 研究方法

進行主要反應時，每半小時以 TLC 片追蹤反應物的剩餘量以便記錄反應時間終點。反應完成後，將催化劑淬息，以迴旋濃縮機將反應溶劑移除，最後以高真空幫浦將殘餘的溶劑去除後，以氘代氯仿將粗產物進行溶解，配置樣品待測；將含有粗產物的 NMR tube 進行氫譜測定，判斷是否有主要產物的特徵訊號峰出現，若有則表示該反應有朝主要反應路徑去進行反應，並且由產物及起始物的訊號峰面積比來得知兩者的相對含量，若產物及起始物的相對比例很高，則表示有機會得到較高的化學產率，而後將粗產物進行管柱層析，純化出主要產物並秤重計算單離產率，並用分析級異丙醇將產物溶解，配置於樣品瓶內，以高效液相層析儀(HPLC)測得鏡像超越值 (enantiomeric excess; *e.e.*)。

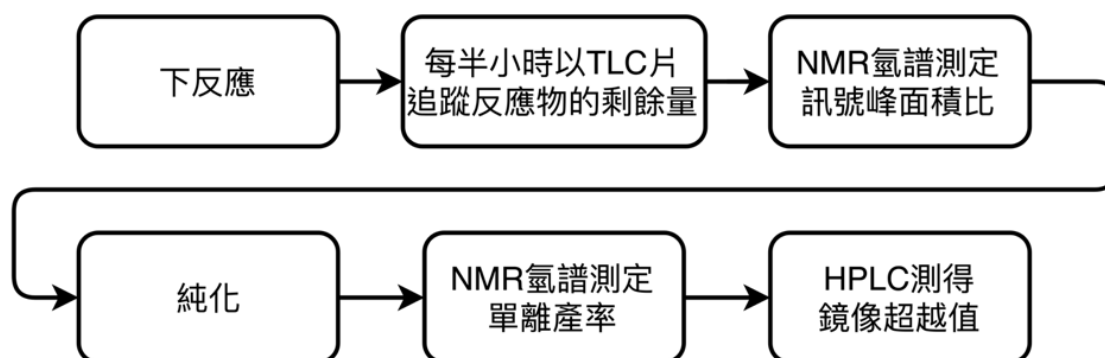


圖30： 研究方法

## 參、研究結果與討論

### 一. 研究結果

#### (一) 尋找最佳反應條件

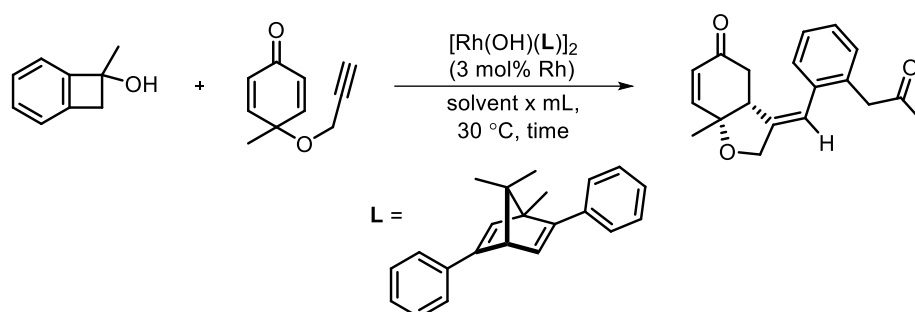


圖31：尋找最佳反應條件之反應

(表一) 尋找最佳反應條件數據 - 溶劑篩選

Benzocyclobtenol	Cyclodienenone	溶劑	溫度	時間	產率	<i>e.e.</i> (%)
0.2 mmol	1 eq	甲苯 1 mL	30 °C	5 h	39%	95
0.2 mmol	1 eq	DCM 1 mL	30 °C	4 h	40%	85
0.2 mmol	1 eq	dioxane 1 mL	30 °C	5 h	35%	95
0.2 mmol	1 eq	THF 1 mL	30 °C	2.5 h	混合物	無法測得
0.2 mmol	1 eq	MTBE 1 mL	30 °C	24 h	無	無法測得
0.2 mmol	1 eq	MeOH 1 mL	30 °C	24 h	混合物	無法測得
0.2 mmol	1 eq	DMF 1 mL	30 °C	3 h	混合物	無法測得
0.2 mmol	1 eq	ACN 1 mL	30 °C	24 h	混合物	無法測得

經過改變不同溶劑特性（極性、質子性等）後，我們決定以甲苯作為反應溶劑。

(表二) 尋找最佳反應條件數據 - 濃度

編號	Benzocyclobtenol	Cyclodienenone	溶劑	溫度	時間	產率	NMR 訊號峰面積比	<i>e.e.</i> (%)	
1a	0.2 mmol	1 eq	甲苯	1 mL	30 °C	5 h	39%	未測	95
2a	0.2 mmol	1 eq		4 mL	30 °C	6 h	69%	3.51	97
3a	0.2 mmol	1 eq		4 mL	30 °C	6 h	67%	3.56	97
4a	0.2 mmol	1 eq		8 mL	30 °C	12 h	49%	1.74	97

在一開始我們先使用等當量的 Benzocyclobtenol 及 Cyclodienenone，將其溶於 1 mL 的甲

苯之中，並將溫度控制在30°C下，去進行實驗的追蹤，發現 Cyclodienone 會消耗地比較快，導致還殘留著大量的 Benzocyclobtenol，使得最後只能單離出39%的產率，但有著不錯的鏡像超越值(編號**1a**)，其結果根據 Mark Lautens 教授的文獻結果猜測應該是出現二次加成的二聚體產物，才讓 Cyclodienone 消耗比較多但 Benzocyclobtenol 卻仍大量殘留在溶劑裡面，其結果可能要歸因於其反應機構；在進行的一次加成後，所產生的中間體仍具有相對較高的活性，會根據環境的不同而選擇進行分子內的反應以及/或是分子間的反應，如若進行分子間的反應則會得到二聚體產物，使得情況更加複雜化，那麼為了降低分子間的反應路徑，必須提高溶劑的此用量，使其濃度下降，所以後來試著將甲苯的用量提高到4 mL 去探討其反應結果，發現當濃度下降後，雖然反應時間延長了一小時，但是產率卻有明顯地提升到69%，而鏡像超越值為97% (編號**2a, 3a**)，顯然濃度因素對其反應性有著關鍵的影響，隨後我們試著將濃度再次下降，將甲苯使用量提升8 mL，試著看看能否再對產率有更一步的改善，但其結果卻不如預期到；其反應時間不僅提高到2倍，產率卻下降至49%(編號**4a**)，可見濃度下降不僅會影響到副反應的速率，也會影響到主要反應的速率。

(表三) 尋找最佳反應條件數據 – 加入方式

編號	Benzocyclobtenol	Cyclodienone	溶劑	溫度	時間	產率	NMR 訊號峰面積比	<i>e.e.</i> (%)	
<b>5a</b>	0.2 mmol	1 eq	甲苯	4 mL	30 °C	<b>22 h</b>	65%	3.32	96
<b>6a</b>	0.2 mmol	1 eq		4 mL	30 °C	<b>22 h</b>	35%	0.93	94
<b>7a</b>	0.2 mmol	1 eq		4 mL	30 °C	<b>24 h</b>	62%	1.95	95
<b>8a</b>	0.2 mmol	1 eq		4 mL	30 °C	<b>10 h</b>	56%	2.29	97

後來決定將濃度維持在4 mL 的甲苯使用量，繼續對實驗進行觀察，而若維持原條件，但刻意將反應時間拉長至22小時，發現產率先前的結果差不多，表示反應時間在6小時後已經變得極度緩慢(編號**5a**)。後來，我們預期也許能以改變加料的方式來改善產率，使用針筒並控制滴加時間為30分鐘，在這段時間將 Cyclodienone 加入反應瓶裡，這樣一來，Cyclodienone 則成為了限量試劑，理論上產率應該要有所提升，但結果卻超乎預期，不僅產率沒有提升反而大幅下降，鏡像超越值也有略微減少(編號**6a**)。接著，我們嘗試將兩個起始物先進行預混合後，再將其加入含有銨金屬催化劑的反應瓶內，發現產率比起編號**6a** 上升很多 (編號**7a**)，但仍是沒有比編號**2a** 要來得更好；而將時間控制在九分鐘則是觀察到產率又略微下降至56%，儘管其反應時間較短(編號**8a**)。



(表四) 尋找最佳反應條件數據 – 比例

編號	Benzocyclobtenol	Cyclodienenone	溶劑	溫度	時間	產率	NMR 訊號峰面積比	e.e.(%)	
<b>9a</b>	0.2 mmol	1.2 eq	甲苯	4 mL	30 °C	5 h	64%	3.29	98
<b>10a</b>	0.2 mmol	1.5 eq		4 mL	30 °C	29 h	16 mg 混合物	0.47	未測
<b>11a</b>	0.3 mmol (1.5 eq)	1 eq		4 mL	30 °C	<b>2.5 h</b>	69%	1.59	98

再來，我們試著變化一下 Cyclodienenone 的當量數，發現若將其當量數提高至1.2當量時，比起編號**2a**，產率有小幅下降；將當量數提高至1.5當量時，會使得反應更加複雜化，無法單離出乾淨的產物，顯示出直接增加 Cyclodienenone 的當量數，不僅會使得副反應加劇，更會讓催化劑的反應力下降，導致主要反應速率下降(編號**9a**、**10a**)；如果是將 Benzocyclobtenol 的當量數提高至1.5當量，則觀察到單離產率有69%，而鏡像超越值具有98%，且反應時間縮短至2.5小時(編號**11a**)，但還是未能將產率再繼續往上面突破。

(表五) 尋找最佳反應條件數據 – 溫度

編號	Benzocyclobtenol	Cyclodienenone	溶劑	溫度	時間	產率	NMR 訊號峰面積比	e.e.(%)	
<b>12a</b>	0.2 mmol	1 eq	甲苯	4 mL	40 °C	5 h	64%	3.15	96
<b>13a</b>	0.2 mmol	1 eq		4 mL	50 °C	1 h	59%	4.07	97
<b>14a</b>	0.2 mmol	1 eq		4 mL	50 °C	1.5 h	66%	4.36	94
<b>15a</b>	0.2 mmol	1 eq		4 mL	50 °C	<b>8 h</b>	52%	1.32	96
<b>16a</b>	0.2 mmol	1 eq + 0.5 eq		4 mL	30 °C	<b>27 h</b>	74%	<b>5.95</b>	96

而考量到溫度可能對其反應性有所影響，因此加入了溫度上的變化來探討實驗反應結果，在陸續將溫度從40°C 提高至50°C(編號**12a**、**13a**)，且不選用滴加的方式直接進行反應，發現反應時間縮短至5小時及1小時，但是產率卻逐漸下降至59%，而後將溫度固定在50°C 下，改選擇用滴加的方式並將滴加速率控制在30分鐘進行實驗，發現產率比起編號**13a** 有所提升，但是鏡像超越值卻下降至94%(編號**14a**)，而若將滴加速率控制在5分鐘，則產率會下降的情況，且反應時間延長至8小時(編號**15a**)。最後，試著用補加的方法來改善產率，發現起始物沒有明顯地消耗後，再額外補加0.5當量的 Cyclodienenone，會使得單離產率上升至74%，鏡像超越值為96%(編號**16a**)，所以我們以甲苯4 mL、30°C、補加的方式作為最佳反應條件進行後續實驗。

## (二) 以改變官能基後的 Cyclodienenone 進行反應

(表五) 改變官能基後的 cyclodienenone 和苯並環丁醇反應之後的實驗數據

Reaction scheme showing the reaction of benzocyclobutenol with a substituted dienone (R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>) using [RhOH(L)]<sub>2</sub> (3 mol% of Rh) in PhMe (4 mL) at 30 °C for a certain time. The ligand L is a chiral ferrocene derivative with two phenyl groups.

編號	Benzocyclobutenol	Dienone	R <sup>1</sup> =	R <sup>2</sup> =	溶劑	時間	溫度	產率	e.e.(%)
<b>1b</b>	0.2 mmol	1 eq + 0.5 eq	Ph	H	PhMe (4 mL, 0.05 M)	(7+21) h	30 °C	53%	99
<b>2b</b>	0.2 mmol	1 eq + 0.5 eq	MeO	H		(5+22) h	30 °C	35%	90
<b>3b</b>	0.2 mmol	1 eq	Me			12 h	30 °C	40%	90
<b>4b</b>	0.2 mmol (1 + 0.5eq)	1 eq	Me	Ph		(5+22) h	30 °C	43%	75
<b>5b</b>	0.2 mmol	1 eq		H		34 h	30 °C	58%	97
<b>6b</b>	0.2 mmol	1 eq		H		12 h	30 °C	60%	99
<b>7b</b>	0.2 mmol	1 eq	Et	H		5 h	30 °C	未測	未測

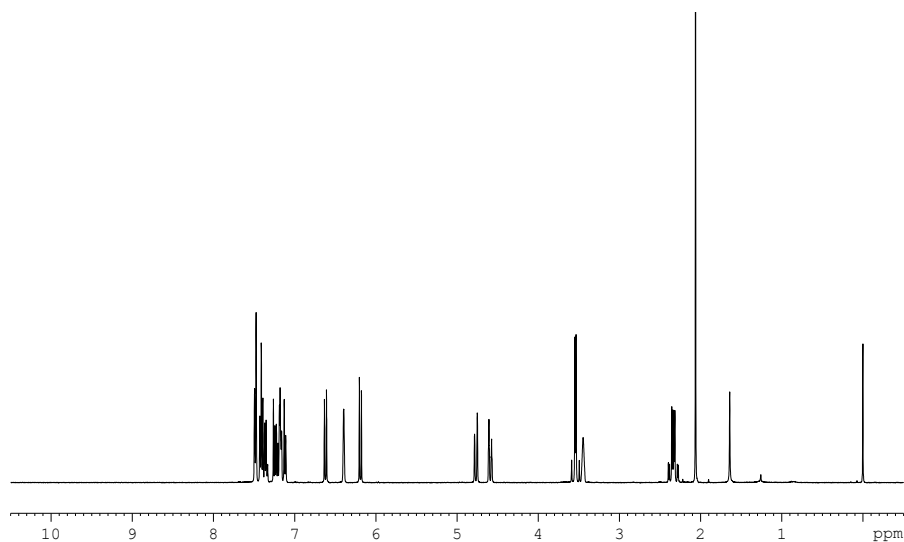
可發現改變不同官能基後，還是有不錯的產率和光學選擇性，可見我們的銨金屬催化劑對不同官能基的容忍度還不錯，都有不錯的催化性，官能基造成的影響稍後會討論。（產物光譜圖在參考資料及其他，如圖 32 至 38）

註：4b 產物特別難分離，導致鏡像超越值偏低，無法測出精確值。

## 二. NMR 光譜圖

### (一) 1b 氫譜:

20180918 W-IV-034-1-1r column pdt



```
Current Data Parameters
NAME 20180913 W-IV-034
EXPNO 5
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180918
Time 10.25
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 4
DS 0
SWH 7211.539 Hz
FIDRES 0.220079 Hz
AQ 2.2719147 sec
RG 73.51
DW 69.333 usec
DE 10.50 usec
TE 299.1 K
D1 2.0000000 sec
TD0 1

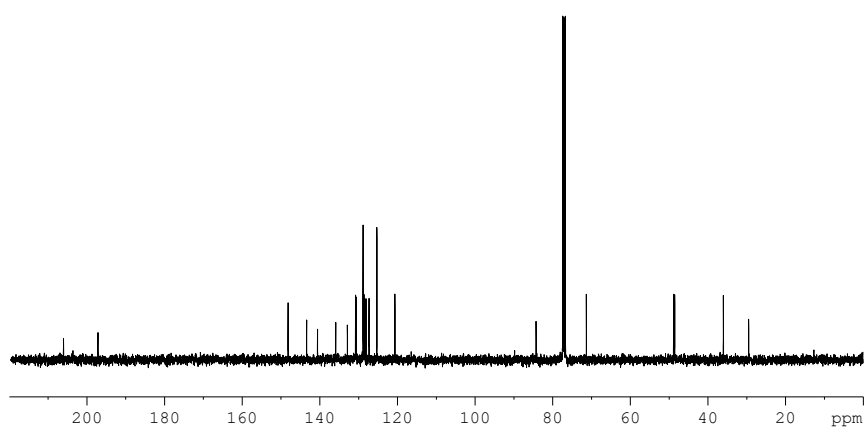
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.1324008 MHz
NUC1 1H
P1 12.90 usec
PLW1 15.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 16384
SF 400.1300094 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00
```

圖32： 1b 氫譜

### (二) 1b 碳譜:

20180918 W-IV-034-1-1r column pdt



```
Current Data Parameters
NAME 20180913 W-IV-034
EXPNO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180918
Time 10.28
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 50
DS 0
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.733596 Hz
AQ 0.6815744 sec
RG 198.09
DW 20.800 usec
DE 6.50 usec
TE 299.1 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 100.6228298 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 47.50000000 W

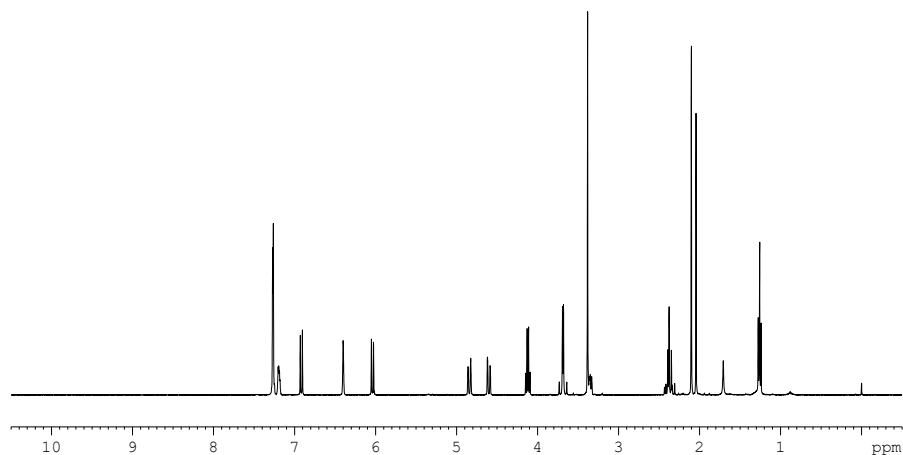
===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.1316005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz16
PCPD2 90.00 usec
PLW2 15.00000000 W
PLW12 0.33750001 W
PLW13 0.27338001 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6127685 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 2.00 Hz
GB 0
PC 1.00
```

圖33： 1b 碳譜

(三) 2b 氫譜:

20180915 W-IV-036-2-1 column racemic



```
Current Data Parameters
NAME 20180915 W-IV-036
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20180915
Time 14.43
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 1
DS 0
SWH 7211.539 Hz
FIDRES 0.220079 Hz
AQ 2.2719147 sec
RG 71.42
DW 69.333 usec
DE 10.50 usec
TE 297.8 K
D1 2.00000000 sec
TD0 1

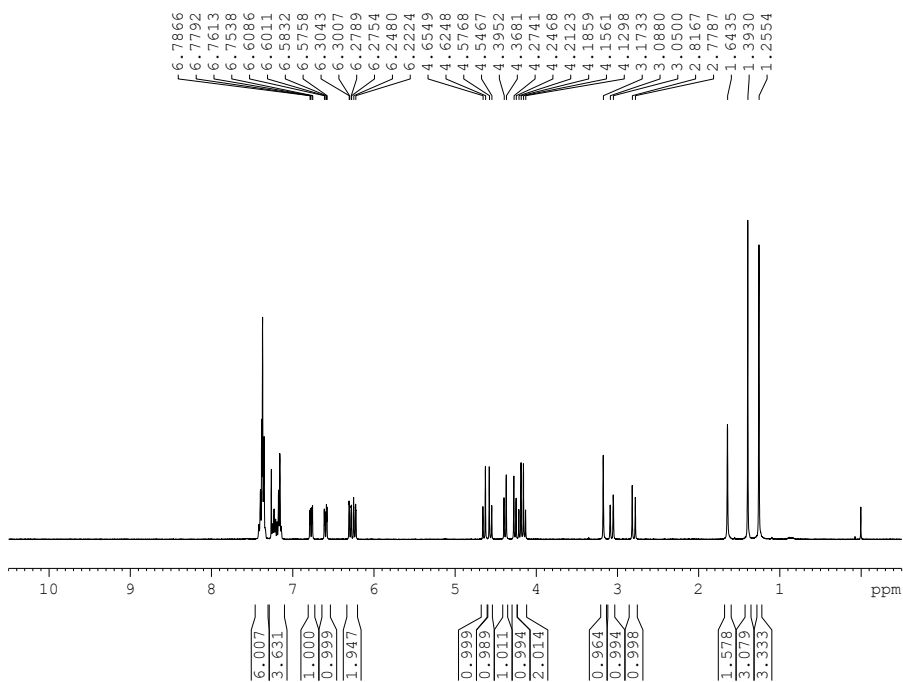
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.1324008 MHz
NUC1 1H
P1 12.90 usec
PLW1 15.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 16384
SF 400.1300050 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00
```

圖34： 2b 氫譜

(四) 3b 氫譜:

20181102 W-IV-060-3 column desired



```
Current Data Parameters
NAME 20181102 W-IV-060
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20181102
Time 19.52
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBO BB/
PULPROG zg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 4
DS 0
SWH 7211.539 Hz
FIDRES 0.220079 Hz
AQ 2.2719147 sec
RG 144.49
DW 69.333 usec
DE 10.50 usec
TE 297.6 K
D1 2.00000000 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.1324008 MHz
NUC1 1H
P1 12.90 usec
PLW1 15.00000000 W

F2 - Processing parameters
SI 16384
SF 400.1300092 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0 Hz
GB 0
PC 1.00
```

圖35： 3b 氫譜

(五) 4b 氫譜:

20181128 W-IV-051-3 pTLC column

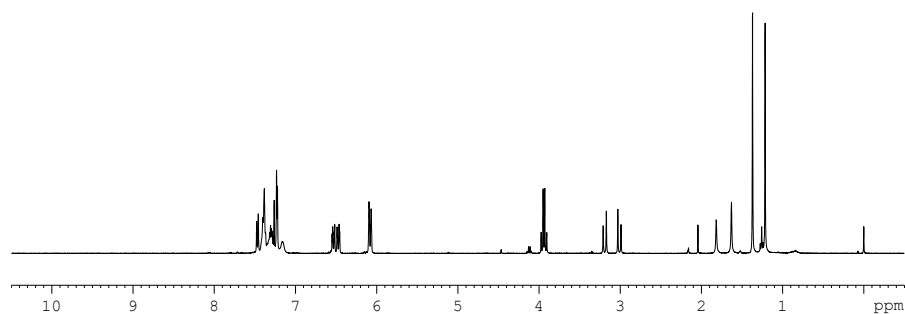


圖36： 4b 氫譜

Current Data Parameters  
 NAME 20181011 W-IV-051  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20181128  
 Time 15.04  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 5  
 DS 0  
 SWH 7211.539 Hz  
 FIDRES 0.220079 Hz  
 AQ 2.2719147 sec  
 RG 89.08  
 DW 69.333 usec  
 DE 10.50 usec  
 TE 297.3 K  
 D1 2.00000000 sec  
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 400.1324008 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 12.90 usec  
 PLW1 15.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 400.1300094 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

(六) 5b 氫譜:

20190105 W-IV-100-3 column

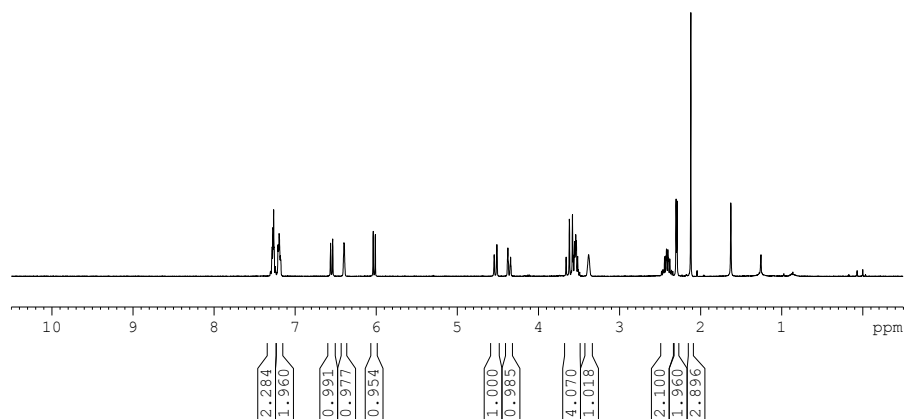


圖37： 5b 氫譜

Current Data Parameters  
 NAME 20190102 W-IV-100  
 EXPNO 3  
 PROCNO 1

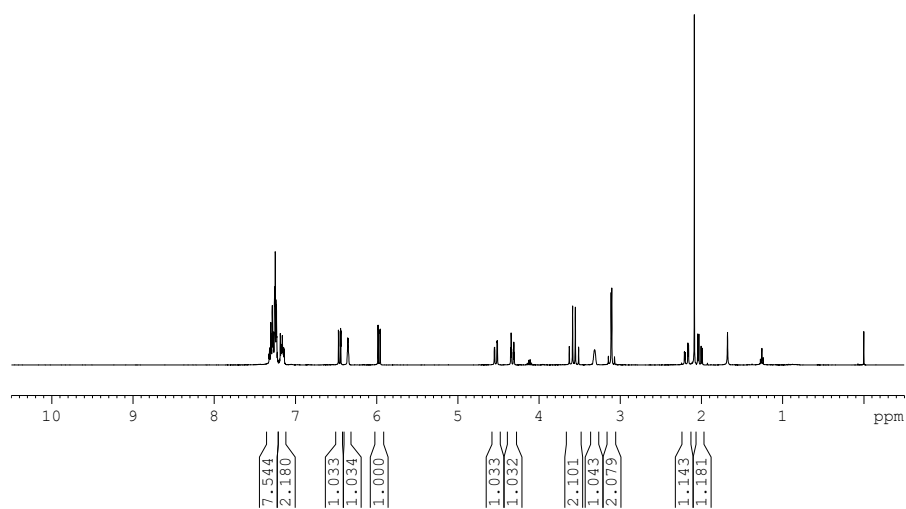
F2 - Acquisition Parameters  
 Date\_ 20190105  
 Time 10.33  
 INSTRUM spect  
 PROBHD 5 mm PABBO BB/  
 PULPROG zg30  
 TD 32768  
 SOLVENT CDCl3  
 NS 4  
 DS 0  
 SWH 7211.539 Hz  
 FIDRES 0.220079 Hz  
 AQ 2.2719147 sec  
 RG 99.72  
 DW 69.333 usec  
 DE 10.50 usec  
 TE 297.6 K  
 D1 2.00000000 sec  
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====  
 SFO1 400.1324008 MHz  
 NUC1 1H  
 P1 12.90 usec  
 PLW1 15.00000000 W

F2 - Processing parameters  
 SI 16384  
 SF 400.1300076 MHz  
 WDW EM  
 SSB 0  
 LB 0 Hz  
 GB 0  
 PC 1.00

(七) 6b 氫譜:

20190115 W-IV-112-2 column f13-18



Current Data Parameters  
NAME 20190115 W-IV-112  
EXPNO 4  
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters  
Date\_ 20190115  
Time 20.07  
INSTRUM spect  
PROBHD 5 mm PABBO BB/  
PULPROG zg30  
TD 32768  
SOLVENT CDCl3  
NS 4  
DS 0  
SWH 7211.539 Hz  
FIDRES 0.220079 Hz  
AQ 2.2719147 sec  
RG 63.58  
DW 69.333 usec  
DE 10.50 usec  
TE 297.3 K  
D1 2.00000000 sec  
TDO 1

==== CHANNEL f1 =====  
SFO1 400.1324008 MHz  
NUC1 1H  
P1 12.90 usec  
PLW1 15.00000000 W

F2 - Processing parameters  
SI 16384  
SF 400.1300103 MHz  
WDW EM  
SSB 0  
LB 0 Hz  
GB 0  
PC 1.00

圖38： 6b 氫譜

### 三. 討論

#### (一) 鏡像選擇性如何受影響？

根據實驗結果，溫度和溶劑的量不影響 e.e.值，我們推斷和反應物和催化劑的性質有關。但在改變官能基的實驗中可發現當 R<sup>1</sup>是比較大型的官能基時(如：1b, 5b, 6b)，光學選擇性明顯比較小型的官能基時好(如：2b, 3b, 4b)，推測是因為 R<sup>1</sup>較大會造成立體空間上的阻礙，使其偏向其中一種光學異構物，R<sup>2</sup>在空間上較不易造成阻礙，對鏡像選擇性影響較小。

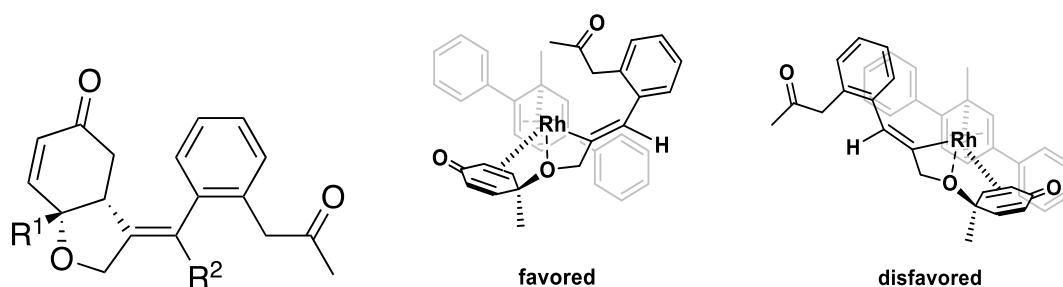


圖39：立體障礙示意圖

#### (三) 反應速率和產率如何受影響？

以下從幾個方面探討：

##### 1. 溫度

如果溫度變高，理論上反應速率會變快，產率不變。但實際上溫度提升會造成本反應的產率降低，推測是因高溫加劇一些預期外的副反應，使產率下降，降低反應性。

##### 2. 溶劑

溶劑大致上可分為極性和非極性、質子性與非質子性溶劑。經過測試，本反應在非極性及非質子性溶劑中反應較佳，所以我們選擇甲苯作為溶劑。濃度方面，若溶劑過多，會使濃度降低，導致降低反應速率；反之若溶劑過少，會無法溶解，導致產率下降。實驗過程中也發現若濃度過高，會使副反應太激烈，生成二聚體產物，造成起始物大量殘留。所以我們需要在這兩者之間拿捏，才能使時間和產率達到最佳的情況。

### 3. 電子密度

可發現當  $R^2$  為推電子的官能基時(3b, 4b)，增加 Cyclodienone 三鍵上（如圖31）的電子密度，使銻金屬化合物更容易加成到碳碳三鍵，增加反應速率，但  $R^1$  的改變並無觀察到明顯差異，未來可在更換更多官能基觀察其影響。

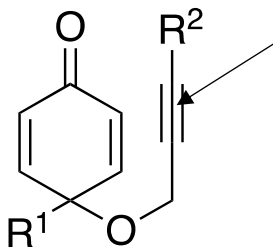


圖40：Cyclodienone 三鍵圖示

## 肆、 結論與應用

### 一. 結論

由實驗結果可發現我們的銻金屬催化劑在以 Cyclodienone 和 Benzocyclobutenol 1 : 1 的比例再補加的方式在 30 °C、甲苯 4 mL 中反應可以得到不錯鏡像選擇性(e.e. > 90%)和產率 (60%)，有達到優於 Lautens 教授的結果 (e.e. > 90%)。

我們也成功合成出六種具有不同官能基組合的 Cyclodienone，改變 Cyclodienone 上兩個位置的不同官能基後，還是有不錯的反應結果，可證明此銻金屬催化劑在此反應有高官能基的忍受度，不易因官能基的改變而導致產率及鏡像超越值下降。

綜合以上結果，可發現更換以吳學亮教授合成出的掌性雙烯配基銻金屬催化劑進行反應，有良好的光學選擇性和產率及不錯的基質廣度，並以便宜易合成的雙烯配基達到優於 Lautens 教授的結果，達到省時、省錢、高效的目的。希望以此銻金屬催化劑能夠在不對稱合成和藥物骨架的合成上有所貢獻。



## 二. 未來之進一步研究

- (一) 改變更多 **Cyclodienone** 的官能基來進行反應
- (二) 改變 **Benzocyclobutenol** 的官能基來進行反應
- (三) 以 **X-Ray** 進行單晶繞射鑑定出立體結構
- (四) 探討 **Cyclodienones** 和 **Benzocyclobutenols** 的官能基對反應機構的影響

## 三. 未來應用

- (一) 期許銻金屬催化劑能在製備藥物的各階段投入開發，縮短藥物製備時間，降低販售成本。
- (二) 本實驗以銻金屬對 **Cyclodienones** 行去對稱化合成，期望能發展並提升不同官能基廣度，求未來合成藥物前驅物能快速得到具有光學活性的產物，符合對於藥物開發的必要條件。
- (三) 提升不同官能基廣度，合成出具有藥效的產物，並投入開發。

## 伍、 參考文獻

- 一. Adam A. Friedman, Jane Panteleev, Jennifer Tsoung, Vaizanne Huynh, and Mark Lautens *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9755-9758
- 二. Dr. Charles C.J. Loh, Matthias Schmid, Dr. Robert Webster, Andy Yen, Shabnam K. Yazdi, Dr. Patrick T. Franke, Prof. Dr. Mark Lautens *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10074-10078. DOI: 10.1002/anie.201604937.
- 三. Juliane Keilitz , Stephen G. Newman , and Mark Lautens *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1148-1151. DOI: 10.1021/ol400363f .
- 四. Young Jin Jang, Egor M. Larin and Prof. Dr. Mark Lautens *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11927-11930. DOI: 10.1002/anie.201704922 . *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6307-6311. DOI: 10.1002/anie.201700632.
- 五. Wei, W. , Yeh, J. , Kuo, T. and Wu, H. (2011), Highly Enantioselective Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition Reactions of Arylboronic Acids to Acyclic  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Compounds: The Formal Synthesis of (-)-Indatraline. *Chem. Eur. J.*, *17*: 11405-11409. doi:10.1002/chem.201102073
- 六. Yasuhiro Uozumi, Kazuhiko Kato, Tamio Hayashi (1998), Asymmetric aza-Claisen rearrangement of allyl imidates catalyzed by homochiral cationic palladium(II) complexes, *Tetrahedron: Asymmetry*, Volume 9, Issue 6, 1065-1072, [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(98\)00059-7](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(98)00059-7).

## 【評語】 030024

利用金屬催化不對稱合成反應一直是有機化學中很重要的一環，在這個研究中，同學利用銻金屬和具光學活性的配基來使 benzocyclobutenol 和 cyclodienenone 進行不對稱加成反應，研究本身紮實，並且優化了許多反應條件。同時，同學能對有機反應的研究價值能有更深的認識，是一個美好的經驗。