

学校编码: 10384

分类号 \_\_\_\_\_ 密级 \_\_\_\_\_

学 号: 20520141151541

UDC \_\_\_\_\_

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

邻炔基吡啶类配体调控的钯催化选择性氧化  
Heck 反应及天然香料合成的研究

Research on 2-(phenylethynyl)Pyridines Mediated Pd-catalyzed  
Seletive Heck Reaction and Synthesis of Nature Perfume

丁 成 客

指导教师姓名: 林敏 教授级高级实验师

詹庄平 教授

专业名称: 有 机 化 学

论文提交日期: 2017 年 月

论文答辩日期: 2017 年 月

学位授予日期: 2017 年 月

答辩委员会主席: \_\_\_\_\_

评 阅 人: \_\_\_\_\_

2017 年 月

## 厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下，独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果，均在文中以适当方式明确标明，并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范（试行）》。

另外，该学位论文为（ ）课题（组）的研究成果，获得（ ）课题（组）经费或实验室的资助，在（ ）实验室完成。（请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称，未有此项声明内容的，可以不作特别声明。）

声明人（签名）：

年 月 日

## 厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

（        ） 1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，于  
年    月    日解密，解密后适用上述授权。

（        ） 2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年    月

摘要.....	I
Abstract.....	III
<b>第一章 邻炔基吡啶类配体调控的钯催化选择性氧化 Heck 反应.....</b>	<b>1</b>
<b>第一节 氧化 Heck 反应文献综述 .....</b>	<b>1</b>
1.1 无配体参与的钯催化氧化 Heck 反应.....	2
1.2 配体参与的钯催化氧化 Heck 反应.....	8
1.3 聚合物负载的钯催化氧化 Heck 反应.....	13
1.4 其他过渡金属催化的氧化 Heck 反应.....	14
<b>第二节 邻炔基吡啶类配体调控的钯催化选择性氧化 Heck 反应研究 .....</b>	<b>17</b>
2.1 研究背景（以非电性偏移烯烃为底物的氧化 Heck 反应） .....	17
2.2 本论文课题的提出 .....	21
2.3 邻炔基吡啶类配体的筛选与反应条件优化 .....	24
2.4 底物拓展 .....	29
2.5 机理研究 .....	32
<b>第三节 本章小结 .....</b>	<b>33</b>
<b>第四节 实验部分 .....</b>	<b>34</b>
4.1 仪器与试剂 .....	34
4.2 配体与底物的合成 .....	35
4.3 反应操作的一般步骤 .....	43
4.4 典型产物的核磁谱图 .....	53
<b>第五节 参考文献 .....</b>	<b>69</b>
<b>第二章 天然香料 2-甲氧基-3-异丁基吡嗪的合成.....</b>	<b>74</b>
<b>第一节 吡嗪类香料概述及其应用 .....</b>	<b>74</b>
1.1 吡嗪类香料概述 .....	74

1.2 天然香料的定义 .....	75
1.3 吡嗪类化合物的应用 .....	76
<b>第二节 吡嗪类化合物的合成路线综述 .....</b>	<b>79</b>
2.1 吡嗪环的合成 .....	79
2.2 吡嗪衍生物的合成 .....	80
2.3 2-甲氧基-3-异丁基的合成路线设计 .....	84
<b>第三节 实验结果与讨论 .....</b>	<b>85</b>
<b>第四节 实验部分 .....</b>	<b>92</b>
4.1 仪器与试剂 .....	92
4.2 具体实验步骤 .....	93
4.3 化合物的表征 .....	95
4.4 化合物的核磁谱图 .....	97
<b>第五节 参考文献 .....</b>	<b>101</b>
<b>攻读硕士期间发表的论文 .....</b>	<b>104</b>
<b>致谢.....</b>	<b>105</b>

## Contents

<b>Abstract(Chinese)</b> .....	I
<b>Abstract(English)</b> .....	III
<b>Chaper 1 2-(phenylethynyl)pyridines-type Ligands Mediated Pd-catalyzed Seletive Heck Reaction</b> .....	1
<b>1.1 Review of Oxidative Heck Reactions</b> .....	1
1.1.1 Ligand-Free Oxidative Heck Reactions with Pd(II) Catalysts .....	2
1.1.2 Ligand Based Oxidative Heck Reactions with Pd(II) Catalysts.....	8
1.1.3 Oxidative Heck Reactions with Polymer-Supported Pd(II) Catalysts	13
1.1.4 Oxidative Heck Reactions with Other Transition-Metal Catalysts .....	14
<b>1.2 2-(phenylethynyl)pyridines-type Ligands Mediated Pd-catalyzed Seletive Heck Reaction</b> .....	17
1.2.1 Background (Oxidative Heck Reactions with Electronically Unbiased alkenes).....	17
1.2.2 Research Project .....	24
1.2.2 2-(phenylethynyl)pyridines Screening and Condition Optimization...	24
1.2.3 Substrate Scope.....	29
1.2.4 Mechanism.....	32
<b>1.3 Conclusion</b> .....	33
<b>1.4 Experimentation</b> .....	34
1.4.1 Equipment and Reagents .....	34
1.4.2 Synthesis of Ligands.....	35
1.4.3 General Steps of Reaction Opeartion .....	43
1.4.4 NMR Spectra .....	53
<b>1.5 References</b> .....	69
<b>Chapter 2 Synthesis of Natural Perfume 2-isobutyl-3-methoxypyrazine</b> .....	74

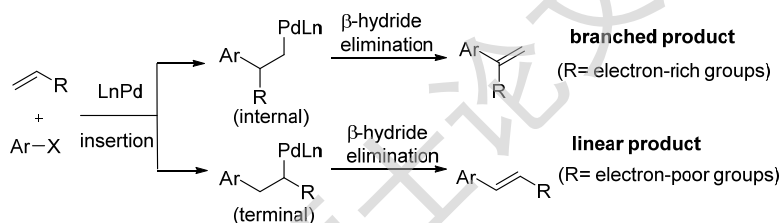
---

<b>2.1 Introduction and Application of Pyrazines</b> .....	74
2.1.1 Introduction .....	74
2.1.2 Definition of Natural Spices .....	74
2.2.3 Application .....	75
<b>2.2 Synthesis of Pyrazines</b> .....	78
2.2.1 Synthesis of Pyrazine .....	78
2.2.2 Synthesis of Pyrazine derivants .....	80
2.2.3 Synthetic Route Design .....	83
<b>2.3 Results and discussions</b> .....	85
<b>2.4 Experimental Section</b> .....	91
2.4.1 Equipment and Reagents .....	91
2.4.2 General Steps of Reaction Opeartion .....	92
2.4.3 NMR Date .....	94
2.4.4 NMR Spectra .....	97
<b>2.5 References</b> .....	100
<b>Publications</b> .....	104
<b>Acknowledgements</b> .....	105

## 摘要

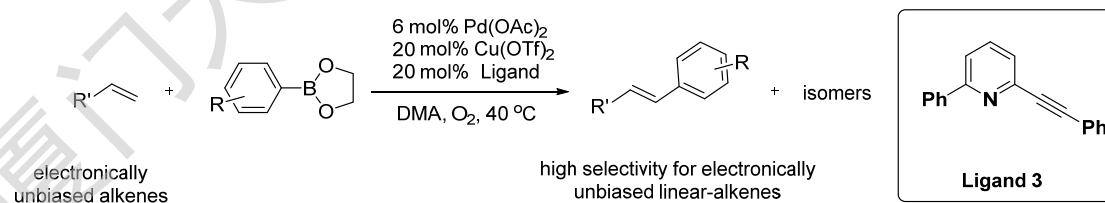
本论文分为两个部分：一是邻炔基吡啶类配体调控的钯催化选择性氧化 Heck 反应的研究；二是天然香料 2-甲氧基-3-异丁基吡嗪的合成。

第一章：Heck-Mizoroki 反应是构建 C-C 键最有力的转化方式之一，具有广阔的合成应用潜力，但如何控制芳基插入烯烃的位置是个极具有挑战性的难题。对于电性偏移烯烃，很容易的取得良好的选择性。对于富电子的电性偏移烯烃，芳基则插入到双键内侧，得到支链的产物；贫电子的电性偏移烯烃，芳基插入到双键的末端，得到直链的产物。对于电性非偏移烯烃，芳基插入后往往得到是直链、支链与其他异构体混合物，对此，如何控制芳基插入的位置进而选择性得到直链产物仍是一个极具挑战性的课题。



Scheme 1

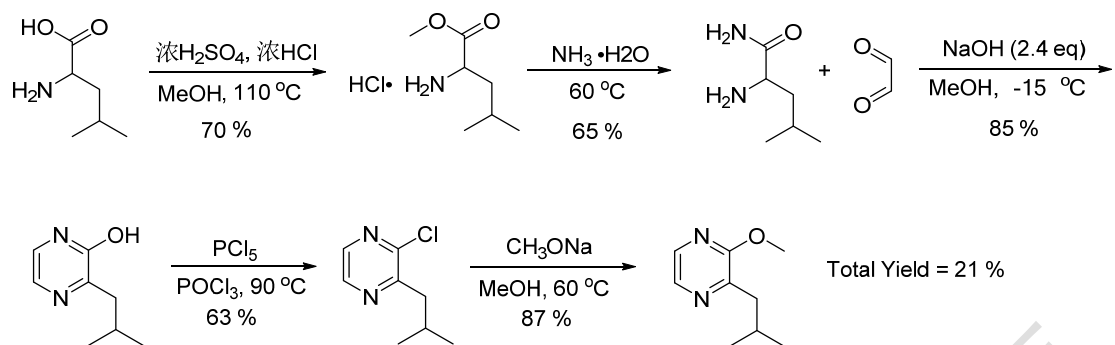
双齿的氮配体与钯的配位作用已应用在 Heck 反应上，我们设想钯与 N 和炔键的同时配位可以调节钯的电性中心，进而设计了系列带有炔键的吡啶类配体并应用在以电性非偏移烯烃为底物的选择性氧化 Heck 反应上，其中 L3 取得良好的收率和选择性。



Scheme 2

第二章：我们从天然亮氨酸出发，首先通过与甲醇酯化得到亮氨酸甲酯，随后与氨水作用发生氨解反应得到亮氨酸酰胺，然后与乙二醛水溶液发生缩合反应得到 2-羟基-3-异丁基吡嗪，再与五氯化磷作用发生取代反应得到 2-氯-3-异丁基吡嗪，最后经过甲氧基取代得到 2-甲氧基-3-异丁基吡嗪，总产率为 21%，该路线原料简单，反应条件温和，为实现工业化奠定了一定的基础。



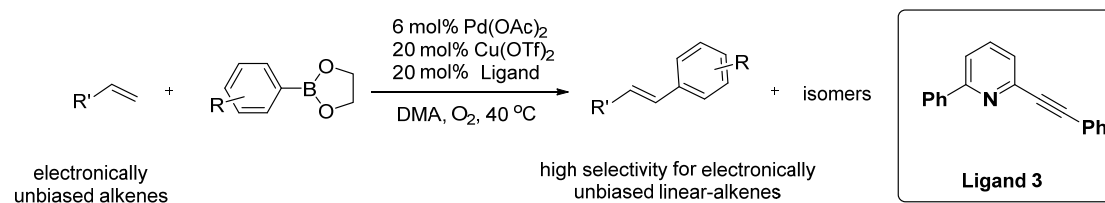


Scheme 3

关键词：钯催化；邻炔基吡啶类配体；氧化 Heck 反应；电性非偏移烯烃；亮氨酸；2-甲氧基-3-异丁基吡啶

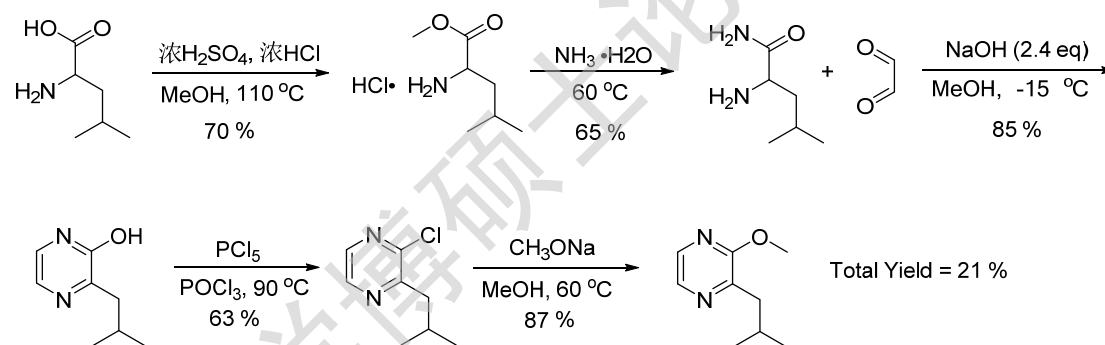


selectivity and moderate regioisomeric ratio.



### Scheme 2

Chapter 2: Natural perfume 2-isobutyl-3-methoxypyrazine is synthesized from natural Leucine. Leucine undergoes esterification, ammonolysis, condensation and substitution reaction to produce 2-isobutyl-3-methoxypyrazine. Cheap raw materials, simple operation and mild conditions make the synthetic route useful in industrialized synthesis.



### Scheme 3

Keyword: Palladium catalysis; 2-(phenylethynyl)pyridines-type ligand; Electronically unbiased olefins; Oxidative Heck reaction; Leucine; 2-isobutyl-3-methoxypyrazine.

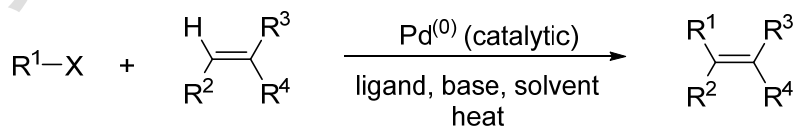
# 第一章 邻炔基吡啶类配体调控的钯催化选择性氧化 Heck 反应

## 第一节 氧化 Heck 反应文献综述

“有机化学又称为碳化合物的化学，研究有机化合物的结构、性质、制备的学科，是化学中极为重要的一个分支”。随着化学的发展，有机化学与无机化学的相互交叉渗透产生了金属有机化学，而配位、催化化学等的发展则进一步促进了金属有机化学的蓬勃发展，使其在近百年来成为化学学科的最前沿之一，成为现代化学的重要组成部分<sup>[1]</sup>。

在有机合成中，过渡金属催化的有机反应已经取得了举世瞩目的成就。钯催化的交叉偶联反应对有机合成化学的发展做出了突出的贡献，以及在诸多领域的广泛应用，使其成为了构建碳碳键和碳杂键最为有效的手段之一。2010 年，E. Negishi, A. Suzuki 和 R. F. Heck 三位科学家因在钯催化领域的杰出工作而获得了诺贝尔化学奖<sup>[2-5]</sup>。

芳基烯烃广泛存在于药物分子，天然产物活性分子及应用在光电材料等领域。通过烯基化反应构建来含有碳碳双键的化合物，过渡金属催化的偶联反应提供了很好的解决方法。20 世纪中后期出现一系列新型的过渡金属催化的偶联反应来构建 C-C 键，在这样的背景下美日化学家 Moritani, Fujiwara 和 Heck 分别实现了钯催化的烯烃的芳基化和烯基化来构建碳碳键<sup>[6-13]</sup>。随后 Heck 和 Mizoroki 将这个当量的反应成功的实现为催化量的偶联反应，然后应用到烯烃卤代物、芳基的烯基化反应中，并被命名为 Heck 或 Mizoroki-Heck 反应 (Scheme 1)。



$R^1$  = aryl, benzyl, vinyl(alkenyl), alkyl(no  $\beta$  hydrogen);

$R^2, R^3, R^4$  = alkyl, aryl, alkenyl;

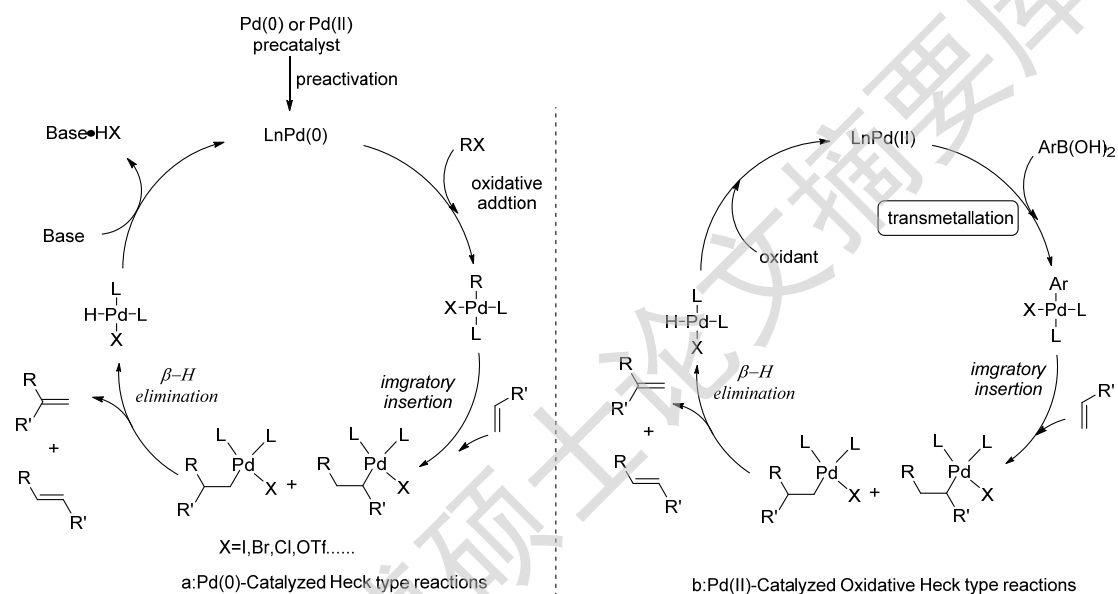
ligand = trialkylphosphines, triarylphosphines, chiral phosphines

base = 2° or 3° amine, KOAc, NaOAc, NaHCO<sub>3</sub>

The Typical Heck Reaction

Scheme 1

在过去近半个世纪的发展中, Mizoroki-Heck 反应 (Scheme 2a) 已经成为烯炔芳基化最重要的手段之一<sup>[14-17]</sup>。从反应的机理上看, Heck 反应与氧化 Heck 反应的主要区别在于: 前者是过渡金属对碳卤键的氧化加成, 而后者则是转金属化作用。在氧化 Heck 反应中, 条件较为温和, 原料芳基硼试剂在空气中较为稳定, 无毒, 容易获得, 因此发展高价过渡金属催化即二价钯催化的氧化 Heck 反应 (Scheme 2b) 对于拓展 Heck 反应的领域具有重要的意义<sup>[18]</sup>。其反应机理如下:



Scheme 2

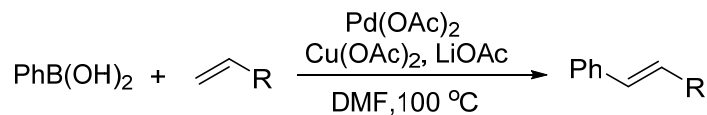
本节主要介绍氧化 Heck 反应及其发展现状。

### 1.1 无配体参与的钯催化氧化 Heck 反应

在钯催化的 Heck 反应发展的起始阶段, 有机醋酸汞<sup>[19]</sup> (Scheme 3a)、有机硼酸<sup>[20]</sup> (Scheme 3b) 和氟代有机硅<sup>[21]</sup> (Scheme 3c) 取代芳基卤代物应用于烯炔交叉偶联反应上, 为发展氧化 Heck 反应开辟了道路。



2001 年, Mori 等<sup>[25]</sup>用醋酸钯做催化剂, 醋酸铜作为氧化剂, 醋酸锂作为添加剂, 在 DMF 溶剂中实现了苯硼酸与烯烃的氧化 Heck 反应。在该体系中, 除了丙烯腈外, 都得到 E 式构型选择性, 中等到优秀的产率 (Scheme 6)。

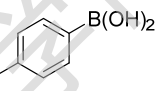
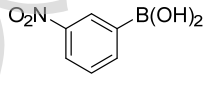
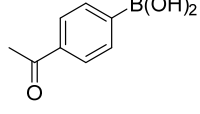
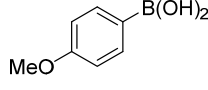
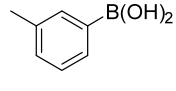
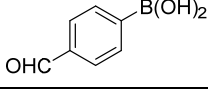


Entry	R	Yield(%)
1	CO <sub>2</sub> <sup>n</sup> Bu	84
2	COMe	82
3	CN (E:Z=3:1)	58
4	Ph	82

Scheme 6

2003 年, Larhed 等<sup>[26]</sup>首次实现了在微波条件下钯催化的氧化 Heck 反应。该条件下使用醋酸钯作为催化剂, 醋酸铜作为氧化剂, 醋酸锂作为添加剂, DMF 作为溶剂, 5-25 分钟完成芳基硼酸与烯烃的偶联。此反应拓展了反应底物, 具有较高的 Z/E 选择性, 中等到优秀的产率 (Scheme 7)。

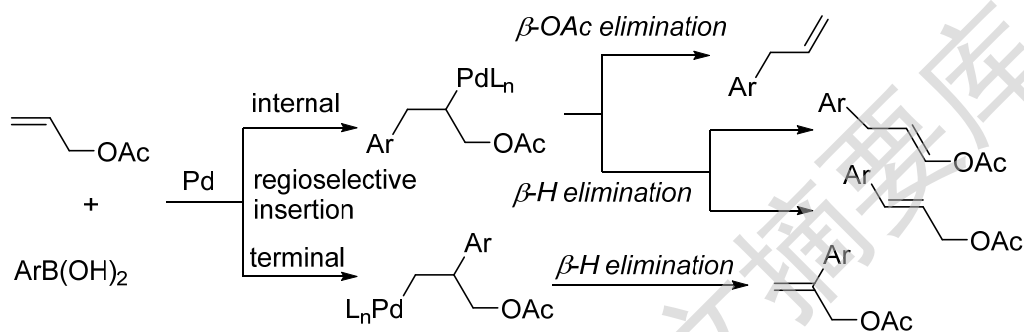


Entry	ArB(OH) <sub>2</sub>	Temp (°C)	Time (min)	Yield (%)
1		130	5	73
2		100	15	65
3		100	25	56
4		125	15	71
5		125	15	62
6		125	15	58

Scheme 7

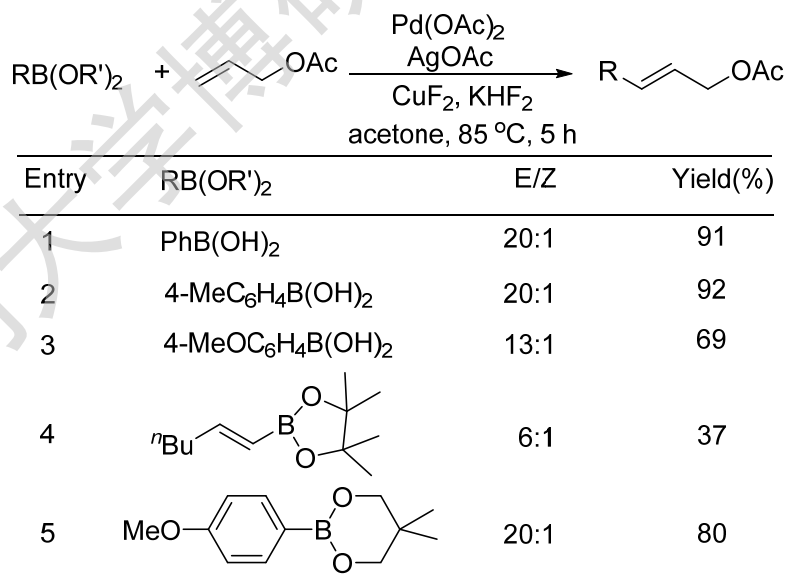
2009 年, 焦宁课题组<sup>[27]</sup>实现了苯硼酸与烯丙基酯的氧化 Heck 反应, 取得了良好的化学和区域选择性。

当以富电子烯烃比如烯丙基酯作为氧化 Heck 反应的底物时, 通常情况下很难控制芳基化的选择性 (Scheme 8)。在氧化 Heck 体系中,  $\text{Ag}^+$  作为氧化剂可以加强芳基化的选择性, 另外可以控制芳基插入到双键的位置<sup>[28-30]</sup>。



Scheme 8

在此工作中, 5 mol % 醋酸钯, 2.0 当量的醋酸银作为氧化剂, 氟化铜和二氟化氢钾做添加剂, 丙酮作溶剂, 反应 5 小时, 以较高的产率取得了良好 Z/E 选择性, 具有广阔的底物适用性 (Scheme 9)。



Scheme 9

2002 年, Jung 等<sup>[31]</sup>报道了芳基锡试剂与丙烯酸酯的氧化 Heck 反应 (Scheme 10)。在当使用二价铜盐尤其是氯化铜作为氧化剂时, 室温的条件下该反应就可以得到 96 % 的收率。但是由于有机锡的高毒性及反应所需当量的金属盐作为氧



Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to [etd@xmu.edu.cn](mailto:etd@xmu.edu.cn) for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库