

学校编码：10384

分类号____密级____

学号：20520140153911

UDC_____

厦 门 大 学

博 士 学 位 论 文

P-C(sp²)键构建新方法及遗传密码子起源研究

Study on the New Methodology for the Formation of

P-C(sp²) Bonds and the Origin of the Genetic Code

胡高波

指导教师姓名： 赵玉芬 教 授

专 业 名 称： 有 机 化 学

论文提交日期： 2017 年 月

论文答辩时间： 2017 年 月

学位授予日期： 2017 年 月

答辩委员会主席：_____

评 阅 人：_____

2017 年 5 月



**Study on the New Methodology for the Formation of
P-C(sp²) Bonds and the Origin of the Genetic Code**

Dissertation Submitted to **Xiamen University**

in partial fulfillment of the requirement

for the degree of

Doctor of Natural Science

By

Gaobo Hu

(Organic Chemistry)

Dissertation Supervisor: **Prof. Yufen Zhao**

Department of Chemistry, Xiamen University

May, 2017

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(赵玉芬)课题(组)的研究成果,获得(赵玉芬)课题(组)经费或实验室的资助,在(赵玉芬)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 日

摘要

有机磷化学在元素有机化学中占有较大比重，随着有机磷化学的不断发展产生了很多有用的有机磷化合物，其中一些作为有机磷试剂在有机合成中发挥着非常重要的作用。此外，含P-C键的有机磷化合物在生物医药，光电材料和阻燃剂等领域同样具有广泛的应用。因此，长期以来发展更绿色、更高效的方法来合成有机磷化合物一直是有机磷化学家们的研究兴趣。而P-C键的成键反应是合成有机磷化合物的最主要的方法之一，例如经典的Arbuzov反应。近年来，随着金属有机化学的不断发展，金属辅助下，简洁高效地构建P-C键成了有机磷化学新的合成研究方向。本文致力于开展通过P(O)H化合物与不同类型底物的偶联反应构建P-C(sp²)键的新方法研究，主要包括四个部分：

1. 发展了合成芳基氧化膦及其衍生物的新方法。该反应以廉价易得的NiBr₂作为催化剂，二芳(烷)基氧化膦等与芳基硼酸反应得到芳基氧化膦化合物。该方法实现了以芳基硼酸作为芳基化试剂与二芳基氧化膦构建三芳基氧化膦化合物，并且具有较好的官能团适用性。

2. 实现了1-烯基氧化膦化合物合成新方法的开发。该反应以CuCl为催化剂，以*N,N*-二甲基甲酰胺为溶剂，无需添加碱或者配体，P(O)H化合物可以与芳(烷)基丙炔酸发生脱羧加成反应得到立体选择性单一的反式1-烯基氧化膦产物。实验表明，该方法具有条件温和、操作简单、底物适用性好及可放大实验等优点。

3. 开发了合成膦酰化联烯的新方法。反应以三氟甲烷磺酸铜作为催化剂，1,2-二氯乙烷为溶剂，P(O)H化合物可以与丙炔醇类化合物发生脱水反应制备膦酰化联烯化合物。在此最优条件下，我们研究了官能团的适用性，实验表明该方法具有良好的底物普适性。

4. 发展了合成2-膦酰化苯并磷杂环戊二烯的新方法。反应最优条件是：以AgOAc为引发剂，P(O)H化合物可以与芳基丙炔酸发生脱羧偶联及自由基加成环化串联反应得到2-膦酰化苯并磷杂环戊二烯化合物。实验表明，该方法不仅具有很好官能团适应性，而且可以在一步反应中实现两个新的P-C(sp²)键。

遗传密码子的起源问题是一个世界性科学问题，一直受到整个科学界的关注

和探索。从遗传密码子表中分析得出的三联体遗传密码子中，氨基酸的编码与遗传密码三联体中间的核苷有直接关系。本文第五部分着重讨论磷试剂辅助下氨基酸成肽与核苷关系来研究遗传密码子的起源，其中具体包括：水相化学模型(氨基酸、核苷和三偏磷酸钠 P_3m)；有机相化学模型(硅烷化氨基酸、硅烷化核苷和三氯氧磷)；核磁跟踪鉴定无核苷条件下成肽反应中的关键五配位磷中间体，并且提出了可能的反应机理。

关键词：金属催化；有机磷化合物；P-C(sp^2)键；密码子起源

Abstract

Organophosphorus chemistry occupies a large proportion of elemental organic chemistry. With the continuous development of organic phosphorus chemistry, many useful organophosphorus compounds have been produced, some of which play a very important role in organic synthesis as organic phosphorus reagents. In addition, organophosphorus compounds containing P-C bonds are also widely used in the fields of biomedicine, optoelectronic materials and flame retardants. Therefore, it has long been committed to the development of greener, more efficient ways to synthesize organophosphorus compounds has been the interest of organic phosphorus chemists. The P-C bond formation is one of the most important methods for the synthesis of organophosphorus compounds, such as the classical Arbuzov reaction. In recent years, with the continuous development of metal organic chemistry, metal-assisted, simple and efficient construction of P-C bond has become a new research direction of organic phosphorus chemistry. In this paper, new methods for the construction of P-C (sp^2) bonds by the reaction of P(O)H compounds with different types of substrates were introduced, mainly consists of four parts:

The first part introduces a new method for the synthesis of aryl phosphine oxides and their derivatives. The reaction of a diaryl(alkyl) phosphine oxide with aryl boronic acid catalyzed by an inexpensive nickel dibromide could proceed smoothly, and producing aryl phosphine oxide compound efficiently. The method firstly realized the construction of triaryl phosphine oxide compounds with aryl boronic acid as arylating reagent, and performed good adaptability to most functional groups.

The second part introduces a new method for the synthesis of 1-alkenyl phosphine oxide compounds. The optimum conditions were obtained as the following conditions: using copper chloride as catalyst and N, N-dimethylformamide as solvent, without adding base or ligand, P(O)H compounds could react with aryl(alkyl) propionic acid via decarboxylation\addition to form 1-alkenyl phosphine oxide with

excellent stereoselectivity. Experiments show that the method has the advantages of mild condition, simple operation, good substrate applicability and large amount of experiment

The third part introduces a new method for the synthesis of phosphonated ene. The optimal conditions: the use of copper trifluoromethanesulfonate as the catalyst, 1,2-dichloroethane as solvent, P(O)H compounds could react with propargylic alcohols via dehydration to obtain phosphonated ene compounds. Under the optimal conditions, we have studied the applicability of functional groups. Experiments show that this method has good adaptability to most functional groups.

The fourth part introduces a new method for the synthesis of 2-phosphino benzo[*b*]phosphole. The optimum conditions were obtained by the conditional optimization. The optimum conditions were obtained as follows: the silver acetate as initiator, the P(O)H compound could react with aryl propionic acid via decarboxylation coupling and free radical addition cyclization to obtain 2-phosphino benzo[*b*]phosphole oxide. Experiments show that this method not only has good adaptability for most functional groups, but also can realize two new C (sp²)-P bonds simultaneously in one-step reaction.

The origin of the genetic code is a major worldwide scientific problem that has always been the focus of the entire scientific community. The coding of the amino acid is directly related to the second nucleoside in the triplet genetic codon analyzed from the genetic code sublist. The fifth part of this paper focuses on: the relationship between dipeptides production and nucleosides in the presence of phosphorus reagents to study the origin of genetic codes, including water phase chemical models (amino acids, nucleosides and sodium trimetaphosphate P₃m); organic phase chemical models (Silylated amino acids, silylated nucleosides and phosphorus oxychloride); nuclear magnetic tracking were used to identify the key five-coordinated phosphorus intermediates in peptide reaction under no nucleoside conditions, and a plausible reaction mechanism was proposed.

Keywords: Metal Catalyzed; Organophosphorus Compounds; C(sp²)-P Bonds; The Origin of the Genetic Code

Abbreviations

符号	英文含义	中文含义
bpy	2,2'-bipyridine	2,2'-联吡啶
BQ	1,4-benzochinon	对苯醌
CDC	Cross Dehydrogenation Coupling	交叉脱氢偶联
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene	1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一 碳-7-烯
DCE	1, 2-dichloroethane	1, 2-二氯乙烷
DCM	Dichloromethane	二氯甲烷
DCP	Dicumyl peroxide	过氧化二异丙苯
DIPEA	diisopropylethylamine	二异丙基乙基胺
DMA	Dimethylacetoneamide	<i>N, N</i> -二甲基乙酰胺
DMAP	4- <i>N, N</i> -dimethylaminopyridine	4- <i>N, N</i> -二甲氨基吡啶
DME	1, 2-dimethoxyethane	乙二醇二甲醚
DMEDA	Dimethylenediamine	二甲基乙二胺
DMF	<i>N, N</i> -dimethyl formamide	<i>N, N</i> -二甲基甲酰胺
DMSO	dimethyl sulfoxide	二甲基亚砜
dppb	1,4-Bis(diphenylphosphino)Butane	1,4-双(二苯基膦)丁烷
dppf	1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene	1,1'-双(二苯基膦)二茂铁
dppp	1,3-Bis(diphenylphosphino)Propane	1,3-双(二苯基膦)丙烷
DTBP	Di- <i>t</i> -butyl peroxide	二叔丁基过氧化物

LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital	最低未占轨道
NMP	N-methyl pyrrolidone	<i>N</i> -甲基吡咯烷酮
OLED	Organic Light-Emitting Diode	有机发光二极管
P _{3m}	Sodium trimetaphosphate	三偏磷酸钠
TBAB	tetrabutylammonium iodide	四丁基溴化铵
TBAI	tetrabutylammonium iodide	四丁基碘化铵
TBHP	tert-butyl hydroperoxide	叔丁基过氧化氢
TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidyloxy	2,2,6,6-四甲基哌啶氧化物
TFA	Trifluoroacetic acid	三氟乙酸
THF	Tetrahydrofuran	四氢呋喃
TMEDA	Tetramethylenediamine	四甲基乙二胺
ESI-MS	electrospray ionization mass spectrometry	电喷雾电离质谱
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁共振
HRMS	high resolution mass spectrometry	高分辨质谱

目 录

摘要.....	I
Abstract.....	III
Abbreviations	V
目录.....	VII
Contents	XI
第一章 绪论	1
1.1 引言	1
1.2 有机磷化合物的研究热点	1
1.2.1 含磷有机阻燃剂.....	1
1.2.2 含磷有机光电材料.....	4
1.2.3 含磷药物.....	5
1.3 过渡金属催化 P-C 键构建研究进展.....	6
1.3.1 过渡金属催化构建 P-C(sp)键	6
1.3.2 过渡金属催化构建 P-C(sp ²)键.....	7
1.3.2.1 Pd 催化	8
1.3.2.2 Cu 催化.....	12
1.3.2.3 Ni 催化.....	14
1.3.2.4 其他金属催化.....	17
1.3.3 过渡金属催化构建 P-C(sp ³)键.....	18
1.4 遗传密码子的起源与进化	21
1.5 本论文工作目的与意义	23
参考文献	25
第二章 镍催化的二芳基磷氧与芳基硼酸偶联合成三芳基氧磷.....	30
2.1 研究背景	30
2.1.1 芳基硼酸参与的偶联反应.....	30
2.2 课题设计	32
2.3 结果与讨论	32
2.3.1 反应条件优化.....	32

2.3.2 底物适用性研究.....	34
2.3.3 反应机理研究.....	37
2.4 实验部分	37
2.4.1 试剂.....	38
2.4.2 实验步骤.....	38
2.4.3 实验数据.....	39
2.5 本章小结	47
参考文献	48
第三章 铜催化的二芳基膦氧与芳(烷)基丙炔酸脱羧加成合成 1-烯基 膦氧化物	50
3.1 研究背景	50
3.1.1 1-烯基氧化膦的应用	50
3.1.2 1-烯基膦氧化物的合成	50
3.2 课题设计	51
3.3 结果与讨论	51
3.3.1 反应条件优化.....	51
3.3.2 底物适用性研究.....	53
3.3.3 反应机理研究.....	56
3.4 实验部分	58
3.4.1 试剂.....	58
3.4.2 实验步骤.....	58
3.4.3 实验数据.....	59
3.5 本章小结	69
参考文献	70
第四章 铜催化的二芳基膦氧与芳基丙炔醇脱水合成磷酰化联烯....	71
4.1 研究背景	71
4.1.1 1-联烯基氧化膦的应用	71
4.1.2 磷酰化联烯化合物的合成.....	71
4.2 课题设计	72
4.3 结果与讨论	72
4.3.1 反应条件优化.....	72
4.3.2 底物适用性研究.....	73
4.3.3 放大量反应及合成应用研究.....	78
4.3.4 反应机理研究.....	79
4.4 实验部分	80

4.4.1 试剂.....	80
4.4.2 实验步骤.....	80
4.4.2 实验数据.....	81
4.5 本章小结	100
参考文献	101
第五章 银(I)促进的二芳基磷氧与芳基丙炔酸的脱羧偶联加成环化 反应合成 2-磷酰化苯并磷杂环戊二烯.....	103
5.1 研究背景	103
5.1.1 磷杂环戊二烯的应用.....	103
5.1.2 苯并磷杂环戊二烯的一般合成方法.....	104
5.2 课题设计	108
5.3 结果与讨论	109
5.3.1 反应条件优化.....	109
5.3.2 底物适用性研究.....	110
5.3.3 放大量合成研究及衍生化反应.....	114
5.3.4 反应机理研究.....	114
5.4 实验部分	116
5.4.1 试剂.....	116
5.4.2 实验步骤.....	117
5.4.3 实验数据.....	117
5.5 本章小结	137
参考文献	138
第六章 磷试剂辅助下氨基酸成肽与核苷关系的研究.....	140
6.1 引言	140
6.2 结果与讨论	140
6.2.1 水相: P ₃ m、丙氨酸及核苷混合反应体系的 850M NMR 研究 ...	141
6.2.2 有机相: 三氯氧磷、硅烷化色氨酸(组氨酸)与硅烷化核苷两步法 反应液的 HPLC-MS 定量分析	146
6.2.3 三氯氧磷辅助下硅烷化苯丙氨酸成肽反应中的关键五配位磷中间 体的核磁跟踪鉴定及反应机理提出.....	148
6.3 本章小结	158
6.4 实验部分	159
6.4.1 仪器与试剂.....	159
6.4.2 硅醚保护的氨基酸与核苷衍生物的合成.....	159
6.4.3 水相反应体系及样品准备过程.....	160

6.4.4 有机相反应体系样品准备过程.....	160
6.4.5 Agilent 1260 HPLC 与 micrOTOF-Q II 联用分析方法的建立.....	161
6.4.6 核磁跟踪检测部分样品准备.....	163
6.4.7 化合物的数据表征.....	163
参考文献	167
论文总结	168
攻读博士期间论文发表情况	171
致 谢	172

厦门大学博硕士论文摘要库

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	III
Abbreviations	V
Chapter 1 Introduction	1
1.1 The role of organic phosphorus compounds	1
1.2 Research hotspots of organic phosphorus compounds	1
1.2.1 Phosphorus-containing organic flame retardants.....	1
1.2.2 Phosphorus-containing organic optoelectronic materials	4
1.2.3 Phosphorus-containing drugs.....	5
1.3 Research progress of transition metal catalyzed P-C bond formation	6
1.3.1 Transition metal catalyzed P-C(sp) bond formation.....	6
1.3.2 Transition metal catalyzed P-C(sp ²) bond formation.....	7
1.3.2.1 Pd catalysis.....	8
1.3.2.2 Cu catalysis	12
1.3.2.3 Ni catalysis.....	14
1.3.2.4 Other metal catalysis.....	17
1.3.3 Transition metal catalyzed P-C(sp ³) bond formation.....	18
1.4 The origin and evolution of the genetic code	21
1.5 Purpose and significance of this paper	23
References	25
Chapter 2 Nickel-catalyzed coupling of P(O)H compounds with aryl boronic acids to the synthesis of triarylphosphine oxides	30
2.1 Research background	30
2.1.1 Arrl boronic acid involved coupling reactions.....	30
2.2 Project	32
2.3 Results and Discussion	32
2.3.1 Optimization of reaction conditions.....	32

2.3.2 Study on the applicability of substrate.....	34
2.3.3 Mechanism study	37
2.4 Experiment	37
2.4.1 Reagents.....	38
2.4.2 Experimental procedure	38
2.4.3 Experimental data	39
2.5 Summary.....	47
References.....	48
Chapter 3 Copper-catalyzed decarboxylative reaction of aryl(alkyl)propionic acids with P(O)H compounds to the synthesis of 1-alkenylphosphine oxides	50
3.1 Research background	50
3.1.1 The applications of 1-alkenylphosphine oxide	50
3.1.2 The synthesis of 1-alkenylphosphine oxide.....	50
3.2 Project	51
3.3 Results and Discussion.....	51
3.3.1 Optimization of reaction conditions.....	51
3.3.2 Study on the applicability of substrate.....	53
3.3.3 Mechanism study	56
3.4 Experiment	58
3.4.1 Reagents.....	58
3.4.2 Experimental procedure	58
3.4.3 Experimental data	59
3.5 Summary.....	69
References.....	70
Chapter 4 Copper-catalyzed dehydrative reaction of aryl propargylalcohols with P(O)H compounds to the synthesis of phosphonated allene	71
4.1 Research background	71
4.1.1 The applications of 1-allenylphosphine oxide	71
4.1.2 The synthesis of 1-allenylphosphine oxide.....	71
4.2 Project	72
4.3 Results and Discussion.....	72

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 for delivery details.

厦门大学博硕士学位论文摘要库