

学校编码：10384

分类号_____密级_____

学 号：20520131151673

UDC_____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

八面体铑手性配合物在协同催化中的应用研究

Study on Synergistic Catalysis with Octahedral
Chiral-at-Rhodium Complexes

宋 亮 亮

指导教师姓名： Eric Meggers 教授
龚磊 副教授

专业名称： 化 学 生 物 学

论文提交日期： 2016 年 月

论文答辩时间： 2016 年 月

学位授予日期： 2016 年 月

答辩委员会主席： _____

评 阅 人： _____

2016 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
第一章 绪论	1
1.1 协同催化简介	1
1.2 协同催化研究进展	3
1.2.1 有机小分子/过渡金属催化剂协同催化.....	3
1.2.2 双过渡金属催化剂协同催化.....	10
1.2.3 有机小分子/可见光催化剂协同催化.....	12
1.3 本章小结	16
1.4 参考文献	17
第二章 八面体铑手性配合物参与的协同催化：在 Michael-Stork 反 应中的应用	24
2.1 课题背景	24
2.2 课题思路	27
2.3 课题进展	28
2.3.1 胺/八面体铑手性催化剂的协同催化.....	28
2.3.1.1 八面体铑手性催化剂的合成.....	28
2.3.1.2 反应条件的优化.....	29
2.3.1.3 底物的拓展.....	36
2.3.1.4 机理探索.....	37
2.3.2 铑手性单分子预催化剂的协同催化.....	37
2.3.2.1 催化剂 $\Delta_{\text{Rh}}\text{-S}_{\text{C}}\text{-Rh1}$ 的设计.....	37
2.3.2.2 催化剂 $\Delta_{\text{Rh}}\text{-S}_{\text{C}}\text{-Rh1}$ 的合成.....	39
2.3.2.3 反应条件的优化.....	40
2.3.2.4 底物的拓展.....	44

2.3.2.5 产物转化.....	46
2.3.2.6 机理探索.....	48
2.4 本章小结	49
2.5 实验部分	50
2.6 参考文献	115
第三章 八面体铑手性配合物参与的协同催化：在烯丙基化反应中的 应用.....	118
3.1 课题背景	118
3.2 课题思路	119
3.3 课题进展	120
3.3.1 反应条件的优化.....	120
3.3.2 机理探索.....	125
3.4 本章小结	126
3.5 实验部分	127
3.6 参考文献	132
第四章 总结与展望	134
4.1 工作总结	134
4.2 工作展望	136
附录一：硕士期间发表的论文	138
致谢.....	139

Content

Abstract in Chinese	i
Abstract in English	iii
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Brief Introduction of Synergistic Catalysis	1
1.2 Development of Synergistic Catalysis	3
1.2.1 Combination of Transition Metal Catalysts and Organocatalysts.....	3
1.2.2 Combination of two Transition Metal Catalysts	10
1.2.3 Combination of Organocatalysts and Photocatalysts.....	12
1.3 Conclusion	16
1.4 References	17
Chapter 2 Application of Octahedral Chiral-at-Rhodium Complex in Michael-Stork Addition through Synergistic Catalysis	24
2.1 Background of Project	24
2.2 Thought of Project	27
2.3 Progress of Project	28
2.3.1 Synergistic Catalysis between Amine Catalyst and Chiral-at-Rhodium Complex	28
2.3.1.1 Synthesis of the Chiral-at-Rhodium Complex	28
2.3.1.2 Optimization of Reaction Conditions	29
2.3.1.3 Expansion of Substrates Scope	36
2.3.1.4 Mechanistic Investigation	37
2.3.2 Synergistic Catalysis Via Fragmentation of Rhodium Complex	37
2.3.2.1 Design of Catalyst $\Delta_{\text{Rh}}\text{-S}_{\text{C}}\text{-Rh1}$	37
2.3.2.2 Synthesis of Catalyst of $\Delta_{\text{Rh}}\text{-S}_{\text{C}}\text{-Rh1}$	39
2.3.2.3 Optimization of Reaction Conditions	40

2.3.2.4 Expansion of Substrates Scope	44
2.3.2.5 Transformation of the Products.....	46
2.3.2.6 Mechanistic Investigation	48
2.4 Conclusion	49
2.5 Experimental Section.....	50
2.6 References	115
Chapter 3 Application of Octahedral Chiral-at-Rhodium Complexes in Allylic Alkylation through Synergistic Catalysis	118
3.1 Background of Project.....	118
3.2 Thought of Project	119
3.3 Progress of Project	120
3.3.1 Optimization of Reaction Conditions.....	120
3.3.2 Mechanistic Investigation	125
3.4 Conclusion	126
3.5 Experimental Section.....	127
3.6 References	132
Chapter 4 Summary and Outlook	134
4.1 Summary.....	134
4.2 Outlook.....	136
Appendix: List of Publication	138
Acknowledgements	139

摘要

协同催化是近年来快速发展起来的一种新型、高效的合成策略，通常以两种或两种以上的催化剂共同作用，分别对不同的反应底物进行活化，充分降低反应能垒，实现有机合成中的一些困难问题。特别是在不对称催化中，不同手性催化剂的结合，有利于实现对多手性中心的立体化学控制，在不对称合成中具有重要的应用。然而，目前协同催化仍然存在着一些亟待解决的问题，如由于不同催化剂间相容性造成的催化剂、反应原理、条件选择的局限性及适用的催化反应类型、底物通常较有限等。因此，发展具有稳定结构和构型、且具有特殊底物活化或手性传递方式从而与其它类型催化剂具有更高相容性的催化剂，构建新型高效协同催化体系，是在理论和实际中有着重要研究意义的方向。

在本论文中，首先，我们将结构新颖、性能优良的铈手性 Lewis 酸催化剂与 *N*-甲基苄胺结合，应用于 α , β -不饱和酰基咪唑和支链醛的不对称 Michael-Stork 加成反应，获得了具有高转化率（90-99%）、优异对映体选择性（61-99%）和中等非对映体选择性（1.3:1-7.2:1）的加成产物。证明了铈手性 Lewis 酸催化剂以其特殊的手性传递方式和非手性胺催化剂具有较高的兼容性，可用于构建新型高效的协同催化体系。

其次，鉴于手性辅助剂介导合成的铈手性单分子预催化剂在反应过程中可以裂解为铈手性 Lewis 酸催化剂和手性胺催化剂，我们将其直接用于 α , β -不饱和酰基咪唑和支链醛的不对称 Michael-Stork 加成反应，获得了具有高收率（66-99%）、优异对映体选择性（89-99.4%）和中等非对映体选择性（1.8:1-5.8:1）的加成产物。该方法不仅简化了催化剂合成路线，使得催化剂的储存方式更加方便，还对两个催化剂均进行了一定程度的预活化。且揭示了铈手性 Lewis 酸催化剂以其特殊的底物活化方式和手性胺催化剂具有较高的兼容性，可用于构建新型高效的协同催化体系。

最后，为了将铈手性 Lewis 酸催化剂上升为一种通用的协同催化剂设计理念，我们将其拓展到其他协同体系。通过将铈手性 Lewis 酸催化剂和钨催化剂结合，应用于 2-酰基吡啶和烯丙基化合物的不对称 α -烯丙基化反应，获得了具有高转

化率（89%）和优异对映体选择性（92%）的目标产物。证明了铈手性 Lewis 酸催化剂以其特殊的手性传递方式和钼催化剂具有较高的兼容性，可用于构建新型高效的协同催化体系。

综上所述，本工作不仅验证了铈手性 Lewis 酸催化剂在高效协同催化剂设计中的潜力，而且还为新型双功能催化剂及两种过渡金属催化剂用于不对称协同催化反应提供了新的设计思路。

关键词： 不对称催化；协同催化；烯丙基化；

Abstract

Synergistic catalysis is a highly efficient synthesis strategy and has achieved rapid development in recent years. Under combination of two or more catalysts, the concomitant activation of more than one reaction partner, such as electrophile and nucleophile, lowers the energetic barrier and allows access to many difficult or unattainable transformations. In particular, cooperation of different chiral catalysts is more conducive to realize the stereoselective control of chiral centers and has important applications in asymmetric synthesis. However, there are some perceived challenges surrounding synergistic catalysis, such as limited catalysts, activation mechanisms, reaction conditions caused by poor compatibility of co-catalysts. Therefore, developing new co-catalysts and improving their compatibility are still significant directions.

In this study, we combine chiral-at-rhodium Lewis acid and *N*-methyl benzylamine and treat them as the co-catalyst for asymmetric Michael-Stork addition reaction between α , β -unsaturated acyl imidazoles and branched aldehydes, and obtain addition products with high conversion (90-99%), excellent enantioselectivities (61-99%) and good diastereoselectivities (1.3:1-7.2:1). As revealed by the results, chiral-at-rhodium catalyst has high compatibility with non-chiral amine.

In addition, we introduce an unusual example of synergistic catalysis by the complexation between a transition metal catalyst and an organocatalyst. The precatalyst can turn into an advantage by providing a convenient handle for the synthesis and storing. The coordinated combination is then later activated in situ into a chiral-at-rhodium Lewis acid and a chiral amine catalyst for a diastereoselective and enantioselective Michael-Stork addition with the construction of vicinal quaternary/ternary stereocenters. We obtain addition products with high yields (66-99%), excellent enantioselectivities (89-99.4%) and good diastereoselectivities (1.8:1-5.8:1). We can conclude that chiral-at-rhodium catalyst has high compatibility with chiral amine.

Finally, we combine chiral-at-rhodium Lewis acid and Pd⁰ catalyst and treat them as the co-catalyst for asymmetric α -allylation reaction of 2-acyl pyridine, and obtain target product with high conversion (89%) and excellent enantioselectivity (92%). It proves that chiral-at-rhodium catalyst has high compatibility with Pd⁰ catalyst

In summary, this study not only verifies the potential of chiral-at-rhodium Lewis acid to build highly efficient synergistic system, but also provides ideas for novel bifunctional catalysts and two transition metal catalysts used in asymmetric synergistic catalysis.

Key word: asymmetric catalysis; synergistic catalysis; allylic alkylation;

第一章 绪论

1.1 协同催化简介

简单地说，协同催化就是催化剂同时活化亲电试剂和亲核试剂，产生两个活性物种，相比反应底物而言，其中一个具有更高 HOMO，另一个具有更低的 LUMO，由于两者间的反应能垒很低，因此会快速发生反应 (Figure 1.1)。协同催化在过去的十几年中取得了飞速发展，不同类型催化剂共同活化多个底物的方式为许多无法实现的转化提供了新的解决方案^[1]。

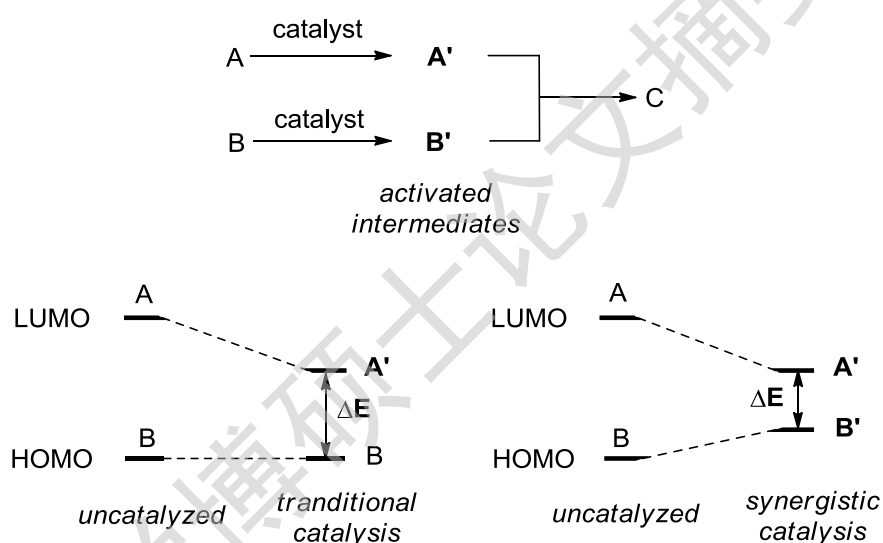


图 1.1 协同催化概念

Figure 1.1 The concept of synergistic catalysis

事实上，在自然界中协同催化普遍存在，例如生物体内的酶就是其中最典型的例子^[2]。如 Figure 1.2 所示，辅酶二氢叶酸还原酶可以通过其结构中的多个活性位点，与二氢叶酸形成多重氢键对其进行活化，与此同时，氢受到辅酶 NADP^+ 的活化，产生 NADPH ，这个辅因子通过和酶成键来释放氢，形成四氢叶酸和 NADP^+ (Figure 1.3) ^[3-4]。

在酶催化反应过程中，由于生物体可以提供不同的反应场所和不同方式的物质传递，因此当采用协同催化模式合成物质时，催化剂之间一般不会产生影响。但是，当我们采用协同策略合成物质时却有可能面临着一些挑战。

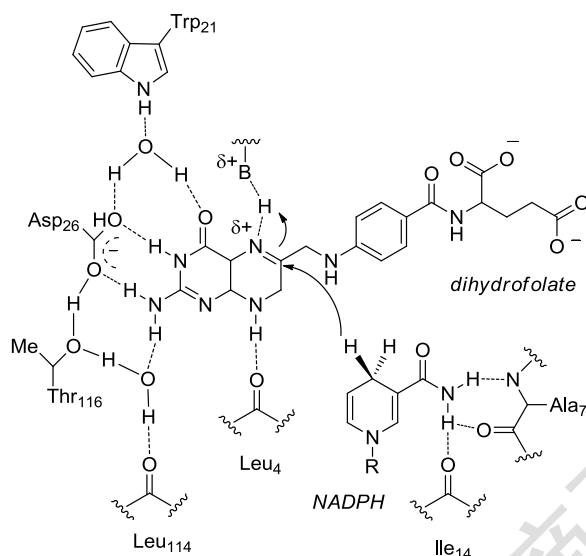


图 1.2 二氢叶酸还原酶中的协同催化

Figure 1.2 Synergistic catalysis in dihydrofolate reductase

其一，两个催化剂（或催化位点）之间会产生自淬灭，致使催化剂失活，例如 Lewis 酸/碱之间的强络合作用或者氧化还原作用。避免这种问题出现的关键是选择合适的两种催化剂（或两种催化位点）协作，例如有些 Lewis 酸/碱可以发生不稳定的络合作用，形成可逆键，这些弱的作用使得两个催化剂（或两种催化位点）仍然具有分别活化底物的功能。通常，硬 Lewis 酸和软 Lewis 碱相结合可以避免催化剂失活，且能完成特定的化学反应^[5-6]。

其二，协同催化可能面临热力学方面的问题。由速率方程可知，两个不足化学计量浓度的活性中间体间的反应是很难发生的，但是如果速率常数占主导地位的话，反应则可以顺利进行。因为两个活性中间体具有非常小的 HOMO-LUMO 能垒，这使得活化能大幅降低，继而带来速率常数的大幅增加，使反应朝着理想的方向进行，减少副反应的发生。

从反应机理上看，协同催化有两种表现形式^[7-9]，即双功能催化（bifunctional catalysis, Figure 1.3a）和双催化剂催化（dual catalysis, Figure 1.3b）。双功能催化就是通过一个催化剂的两个催化位点分别活化亲电试剂和亲核试剂，实现单一的化学转化；双催化剂催化就是通过两个催化剂分别活化亲电试剂和亲核试剂，发生单一的化学反应。由于通过改变两个催化剂的种类即可改善协同催化体系的兼容性和所适用的反应类型，因此双催化剂催化应用较为广泛。下面主要介绍有

机小分子/过渡金属催化剂协同催化、两种过渡金属催化剂协同催化、有机小分子/可见光催化剂协同催化的研究进展。

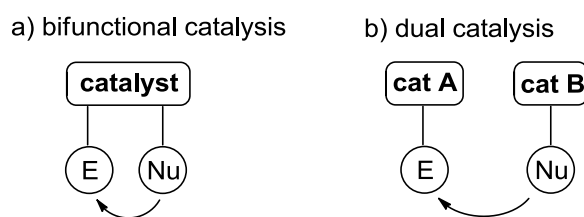


图 1.3 协同催化分类

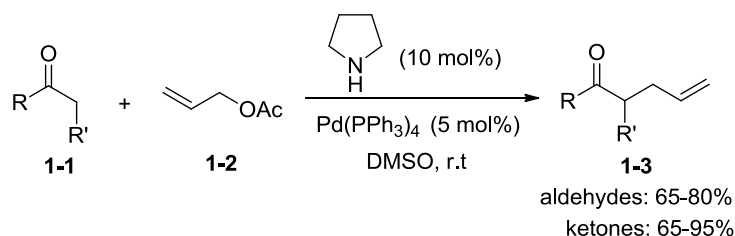
Figure 1.3 Classification of synergistic catalysis

1.2 协同催化研究进展

1.2.1 有机小分子/过渡金属催化剂协同催化

在协同催化体系中，有机小分子/过渡金属催化剂协同催化是一种比较常见的组合，由于过渡金属催化剂有着自己特殊的底物活化及手性传递方式，在反应原理上与有机小分子催化剂的底物活化方式互不干扰，因此二者具有相对良好的相容性，为困难或者复杂体系的实现提供了有效途径。

2006年，Córdova 课题组报道了 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 和四氢吡咯协同催化醛酮的 α -烯丙基化反应 (Scheme 1.1)，高产率地获得了外消旋产物 **1-3**。该催化循环起始于四氢吡咯和醛形成烯胺，及 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 和乙酸烯丙酯 **1-2** 形成 π 络合物，紧接着，烯胺和 π 络合物发生反应，形成亚胺离子 **1-4**，水解后释放出产物 **1-3**，并且胺催化剂和钯催化剂又重新产生 (Figure 1.4)。值得一提的是，当用手性胺催化剂代替四氢吡咯时，产物 **1-3** 的对映体选择性高达 74%，但是产率大幅降低^[10]。



式 1.1 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 和四氢吡咯协同催化醛酮的 α -烯丙基化反应

Scheme 1.1 α -Allylation of aldehydes and ketones by synergistic catalysis between $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ and pyrrolidine

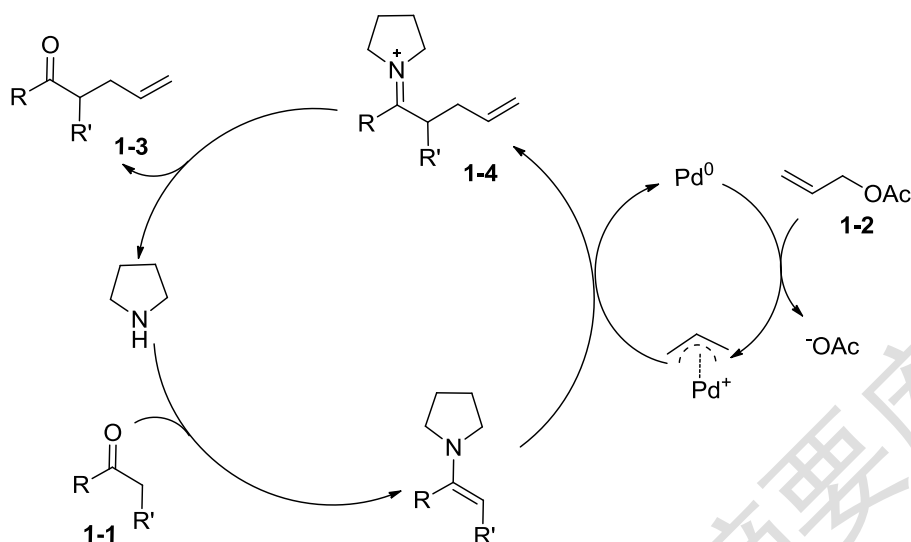
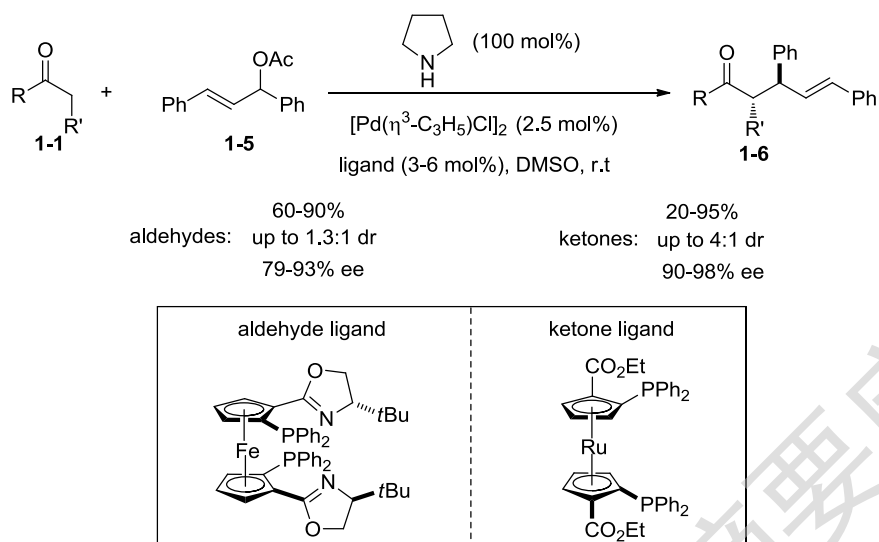
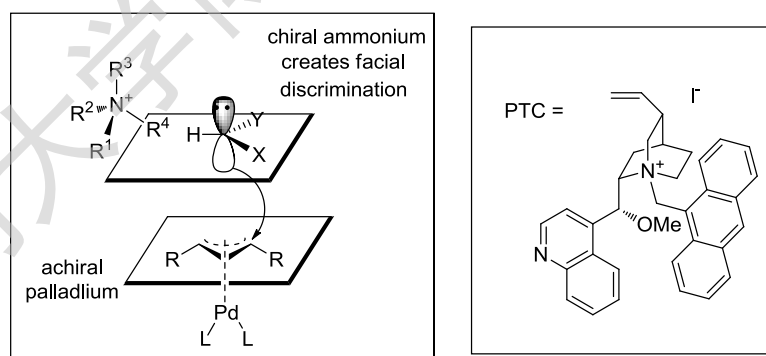
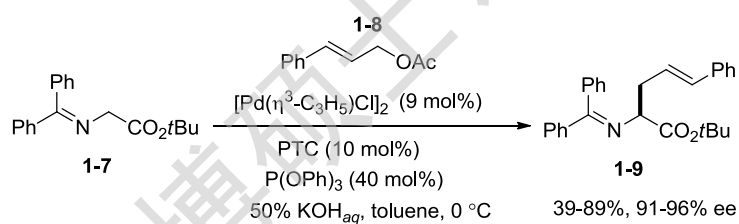


图 1.4 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 和四氢吡咯协同催化醛酮的 α -烯丙基化反应的机理

Figure 1.4 Mechanism of α -allylation of aldehydes and ketones by synergistic catalysis between $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ and pyrrolidine

2011 年，张万斌课题组用含有 C_2 对称性手性配体的钯催化剂和四氢吡咯协同催化醛酮的 α -烯丙基化反应，取得了优异的对映体选择性。该方法不足之处在于必须使用化学计量的胺催化剂（Scheme 1.2）^[11]。

2001 年，Takemoto 课题组用相转移催化剂和钯催化剂协同催化酮亚胺 **1-7** 的 α -烯丙基化反应（Scheme 1.3），获得高达 96% ee 的产物 **1-9**。机理如下（Figure 1.5）：首先碱溶液对酮亚胺 **1-7** 去质子化，形成的烯醇化合物 **1-10** 再与手性金鸡纳碱形成阴阳离子对，金鸡纳碱的手性环境使得烯醇化合物 **1-10** 能够选择性地加成到烯丙基 π 络合物上（Figure 1.5）。值得一提的是，如果只使用两个催化剂中的任意一个，此反应都不能发生^[12-14]。

式 1.2 钯催化剂和四氢吡咯协同催化醛酮的 α -烯丙基化反应Scheme 1.2 α -Allylation of aldehydes and ketones by synergistic catalysis between Pd catalyst and pyrrolidine式 1.3 相转移催化剂和钯催化剂协同催化甘氨酸亚胺酯的 α -烯丙基化
Scheme 1.3 α -Allylic alkylation of glycine imino esters via phase transfer and palladium catalysis

Degree papers are in the “[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)”.

Fulltexts 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.