上海交通大學

SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY

学士学位论文

THESIS OF BACHELOR

论文题目：镍催化的芳基硼酸对磺酰亚胺的不对称加成反应研究

学生姓名：唐　　亮

学生学号：5111109024

专　　业：应用化学

指导教师：谢芳

学院(系)：化学化工学院

镍催化的芳基硼酸对磺酰亚胺的不对称加成反应

摘要

在金属催化的不对称反应中，手性配体是决定反应效果的关键所在，因此手性配体的开发在不对称反应体系研究中非常重要。对于传统的轴安定的手性配体，具有优越的催化性能的同时也存在合成困难，需要拆分等缺点。我们课题组设计了一类轴不安定联苯膦-噁唑啉配体，该配体与金属配位过程中，因为噁唑啉环上取代基空间位阻的影响，会自发的形成单一构型的配合物，从而提高了配体利用效率，节省大量资源。

芳基硼酸具有低毒性，良好热稳定性、官能团兼容性以及对空气、水不敏感等特点，是有机化学中一个重要的的亲核试剂。目前，金属催化的芳基硼酸对磺酰亚胺的加成主要集中在 Pd 和 Ru 两种金属上，而其他金属还未得到利用。Ni 在地球上储量丰富，价格便宜，并且在有机反应中也表现出良好的催化效果，至今已经被利用在如交叉偶联反应、加成反应、环化反应等。因此，本论文将对 Ni 催化的芳基硼酸对磺酰亚胺的不对称加成反应进行研究。

本论文合成了具有了一系列不同取代基的联苯膦-噁唑啉配体，研究了该类配体与 Ni 形成的催化剂在芳基硼酸对磺酰亚胺的不对称加成反应的应用，获得了很好的催化活性（反应活性最高为 99% yield 和对映选择性最高为 97% ee)。

关键词： 轴不安定，膦-噁唑啉配体，芳基硼酸，磺酰亚胺，不对称催化，镍

Nickel-catalyzed Asymmetric Addition of Arylboronic Acids to Sulfimides

ABSTRACT

Chiral ligands are the key to determine the effect of the metal-catalyzed asymmetric reaction and play an important role in asymmetric-catalyed system. The traditional axis chiral ligands possess superior catalytic performance, but there are also disadvantages such as being difficult to synthesize and resolute. Our group designed a kind of *tropos* phosphine-oxazoline biphenyl ligand that can overcome above disadvantages to acquire a single configuration.

Arylboronic acids have a lot of advantages such as low toxicity, good thermal stability, good fuctional group tolerance and relatice stability towards air and water. Arylboronic acids are important in organic chemistry and metal-catalyzed asymmetric addition of arylboric acid to imide focused on Pd and Ru.

In this paper, a series of *tropos* phosphine-oxazoline biphenyl ligands were synthesized to form new chrial catalyst with Ni. Catalyst were applied in the asymmetric addition of arylboric acid to sulfine with high reactivities (up to 99% yield) and enantioselectivities (up to 97% ee).

Key words: tropos, phosphine-oxazoline ligand, arylboronic acid, sulfimide, asymmetric catalysis, nickel

目 录

第一章 绪论 1
1.1 手性化合物 1
1.2 不对称催化合成 1
1.3 手性配体 2
1.3.1 骨架的创新 3
1.3.2 配位官能团的创新 4
1.3.3 配位方式的创新 5
1.4 过渡金属催化的芳基硼酸对醛酮的加成 6
1.5 过渡金属催化的芳基硼酸对亚胺的加成 10
1.6 立题思路 12
第二章 轴不安定联苯膦-噁唑啉配体合成 13
2.1 引言 13
2.2 轴安定的手性配体的优势及缺陷 13
2.3 轴不安定联苯膦-噁唑啉配体的设计理念及配位性质 13
2.4 以邻苯基苯酚为原料合成轴不安定联苯膦-噁唑啉配体路线 15
2.5 以邻苯基苯酚为原料合成轴不安定联苯膦-噁唑啉配体的方案 15
2.6 本章小结 16
第三章 镍催化的芳基硼酸对磺酰亚胺的不对称加成 17
3.1 催化反应 17
3.2 镍盐的筛选 17
3.3 催化配体的筛选 18
3.2 硼酸的筛选 19
3.4 底物的拓展 20
3.4.1 底物的合成 20
3.4.2 催化底物的筛选 20
3.5 本章小结 21
第四章 实验部分 21
4.1 实验仪器和试剂 21
4.2 以邻苯基苯酚为原料合成轴不安定联苯膦-噁唑啉配体 21

4.3 环状磺酰亚胺底物的合成 25
第五章 总结与展望 28
参考文献 29
谢辞 32

第一章 绪论

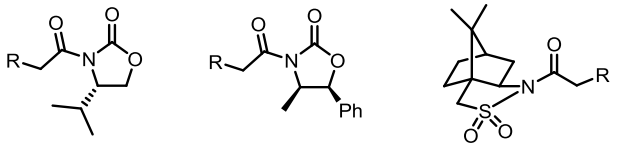
1.1 手性化合物

手性在希腊语中意为左手和右手的差异，顾名思义，是指分子像人的双手一样互为镜像关系，但在三维空间上不能重叠的现象。手性是自然界的基本属性之一，比如天然糖的成分多为 *D*-构型，再比如说氨基酸又多为 *L*-构型[1]；核酸、糖类、蛋白质以及氨基酸、激素分子等构成人体生命的基本物质都是有手性的。手性的均一性是生命中最重要的方面之一，手性均一性的生物大分子结构以及识别和处理信息的手性化合物，在生命过程中发挥着不同的独特作用，可以说没有手性地球上的生命形态就不可能存在。生命体系有极强的手性识别能力，不同构型的立体异构体往往表现出差别巨大的生理效能，一种构型可能有药用价值，而另一种构型可能没有或甚至有毒。最典型的例子就是发生在上世纪六十年代欧洲发生的悲剧事件，反应停（沙利度胺，Thalidomide），用于缓解早期的妊娠反应，其(*R*)-构型是有效的镇静剂和止吐药，而(*S*)-构型则具有强烈的致畸性[2]。生命的手性特征，使得现在的人们认识到到手性的重要性，因此与手性有关的领域的研究正在逐步发展起来，同时一门新的技术——手性技术已经兴起[3]。手性技术目前已经发展成为融生命科学、材料科学、药学等多学科于一体的交叉学科，是一门具有重大应用前景的前沿学科[4]。这门学科希望，我们在合成手性物质时，不仅仅要求能够合成出我们需要手性的物质，同时也要能够限制杂质的量，即能够有着不错的光学活性产物。

1.2 不对称催化合成

不对称合成催化的巨大进展，使得生产单一异构体成为可能，它在大大提高了合成效率的同时，还也减少了合成过程中的污染，对环境也更为友好。目前从手性源、手性辅基和手性试剂等三方面制备纯手性化合物的方法已经能够高效地得到光学纯的手性产物，比如Evans试剂 **(I-1)**[5]和Oppolzer试剂 **(I-2)**[6]等都已广泛的应用于多种化合物的合成。但是这些方法均有重大的缺陷，即需要化学计量的对映体纯化合物，因此合成较为困难；相比而言不对称催化只需要极少量的手性催化剂即可获得大量光学活性产物，实现手性倍增的目的，具有最优的经济性和环境友好性，因此更具有吸引力和挑战性。目前在生产和研究中被广泛使用的手性催化剂包括酶、过渡金属配合物以及有机小分子催化剂，其中有机金属催化的不对称反应具有催化效率高、可调控性强、选择性高、条件温和等优点，更得到有机化学家们青睐和挑战。Nozaki小组在1996年用席夫碱铜配合物第一次实现了环丙烷化反应的均相不对称催化 [7]，从此开辟了不对称金属催化的新领域。此后的40多年时间，不对称金属催化研究迅速发展，各类重要有机反应都相继开发出有效的不对称催化体系[8]，有的甚至已实现工业化生产[9]。短短的40年之间，不对称催化出现了迅猛发展，催化剂的种类也有了包括亚磷酰胺类、铜盐、铁盐等等在内的不同催化剂种类，每个课题组均在自己不同的催化剂类型中的得到了不错的收获，得到了ee值很高的催化剂，可以说，正是在不对称催化出现的这短短几十年间，有机化学得到了迅猛发展，人们开始不仅仅满足于将自己的视线放在所谓的宏观骨架结构上，对于微观手性结构的关注也日益深入，而正是因为

不对称催化学科与手性化学的日益深入，人们可以合成更加纯净的单一手性的化合物，不仅仅提高了产率，节省了原料，同时减少污染，减少损耗，更加符合新时代的绿色化学要求。在工业发展与实验研究的相辅相成之下，人们开始合成得到了对映体纯净的化合物。也正是伴随着人们对手性药物、农药、调味剂和香精等产品的需求不断增加，不对称催化领域的研究得到了长足的发展，并于2001 年获得了诺贝尔奖的肯定。在此过程中其中催化的不对称合成更是成果显著，在大量高效手性金属有机催化剂的开发中尤手性配体的设计与合成起到了关键性的作用。

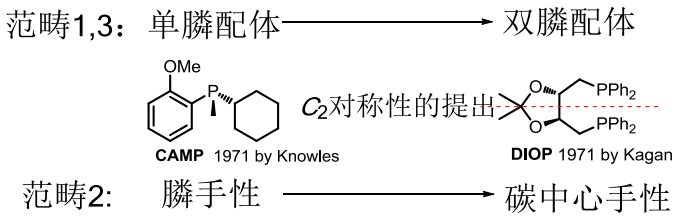


I-1 Evans reagent　　**I-2** Oppolzer reagent

图 1-2-1 手性辅基

1.3 手性配体

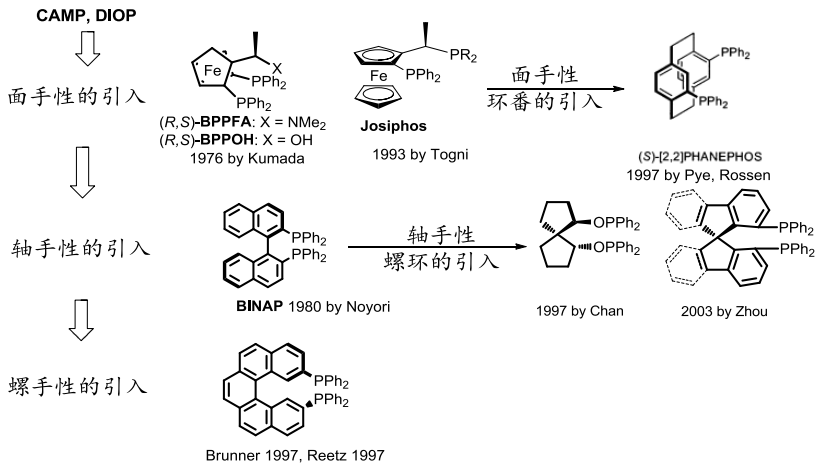
手性配体与过渡金属配合然后催化的不对称合成，效果要明显优于化学计量不对称合成：因为它仅用少量手性催化剂，即可将大量底物对映选择性地转化为手性产物。不对称催化具有原料利用率高，催化效率高，对环境污染小，成本低等优点，引起了众多有机化学家的兴趣[10]。经过近 60 年的研究，不对称催化已发展成一种最经济高效合成手性化合物的方法。迄今为止，化学家们已合成出上千种手性配体，在工业应用中的有 **BINAP** 和 **Segphos** 等配体，它们的对映选择性已接近 100%。不对称催化合成是将具有手性的金属配合物或有机小分子作为催化剂进行的催化合成，而在不对称催化中手性催化剂的发展是当代科技发展最具挑战性的一项领域 [11a-e]。近几十年来是通过使用手性配体与金属络合来制备手性金属催化剂，也就是一般要求有手性配体才能实现“不对称”催化，这便意味着手性配体是手性催化剂产生不对称诱导和控制作用的重要结构[11f]。



方案 1-3-1 从 **CAMP** 到 **DIOP** 的配体创新

化学家们对手性配体的创新主要有三种方式: 1) 骨架的创新；2) 配位官能团的创新；3) 配位方式的创新 (另一种骨架的创新)。需要指出的手性配体的创新方式并不是单一的，有时几种创新方式被结合使用才会产生一种新型手性配体的，比如从膦手性单膦配体 **CAMP** 到 C_2 对称的碳手性 **DIOP** 的发展就是这三种方式的结合 (方案 1-3-1)。

1.3.1 骨架的创新



方案 1-3-2 手性膦配体发展中的重要骨架创新

在手性配体发展过程之中，膦手性配体的发展和应用有很大部分集中在骨架的创新上。面手性的引入及轴手性的引入是两次十分重要的骨架创新，但是由于螺手性骨架配体不易得，因而没有得到足够的重视，但是在将来也许会是一个重要的骨架创新方向 (方案 1-3-2)。Kumada 和 Togni 的工作主要集中在面手性骨架创新，而二茂铁和环番是他们的重要贡献；Noyori、陈新滋、周其林课题组分别将轴手性骨架联苯和螺环而发展成为重要骨架，最近，丁奎岭小组在轴手性螺环配体的发展方面做出了重要贡献。

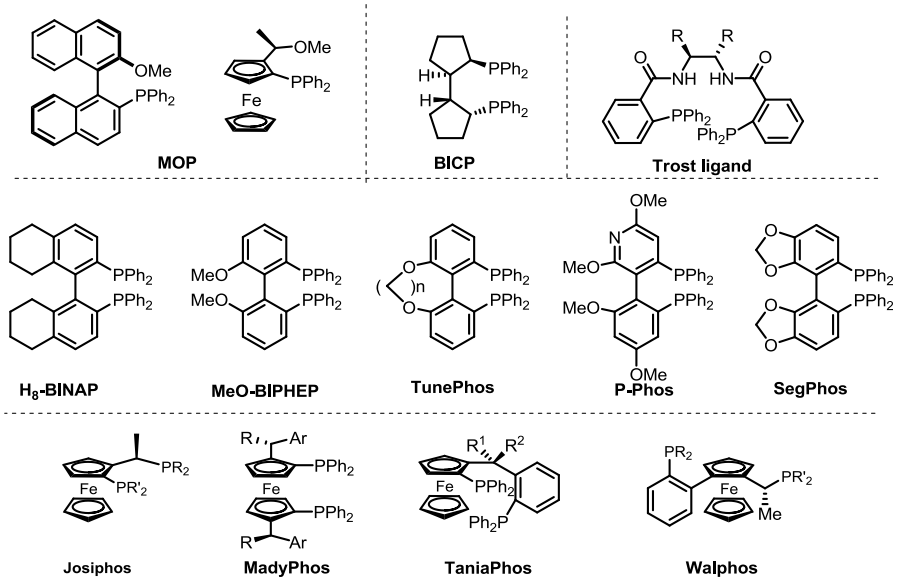


图 1-3-1 各类手性膦配体的发展

有机化学家门以上述手性配体为基础，进一步的拓展开发了了数以千计的手性配体。其中起到良好催化效果的有：从 **DIOP** 配体的衍生出来的 **BICP** 配体；Hayashi 对 **CAMP** 配体的创新发展出了 **MOP** 类配体；；而 **BINAP** 配体的衍生则更多，主要有 **MeO-BIPHEP**、**Segphos**、**P-Phos**、**TunePhos** 等； **Josiphos** 系列，**MandyPhos** 系列，**TaniaPhos** 系列及

Walphos 系列是重要的面手性配体。另外，Trost 还发展了用于不对称烯丙位取代反应的一类大配位角双膦配体 (图 1-3-1)。

其它配位原子和配体也有类似的一些骨架创新，如噁唑啉类配体，亚胺类配体，硫手性配体等，在此不一一举例。

1.3.2 配位官能团的创新

对于发展新型配体应用于新型不对称催化反应这一领域来说，配位官能团的创新有着十分重要的意义。因为不同的配位官能团具有不同的立体空间结构和电性，特别是电性的作用往往决定一个催化反应能否发生。

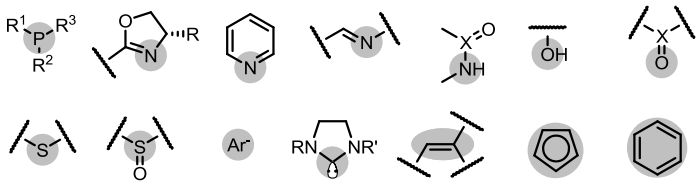
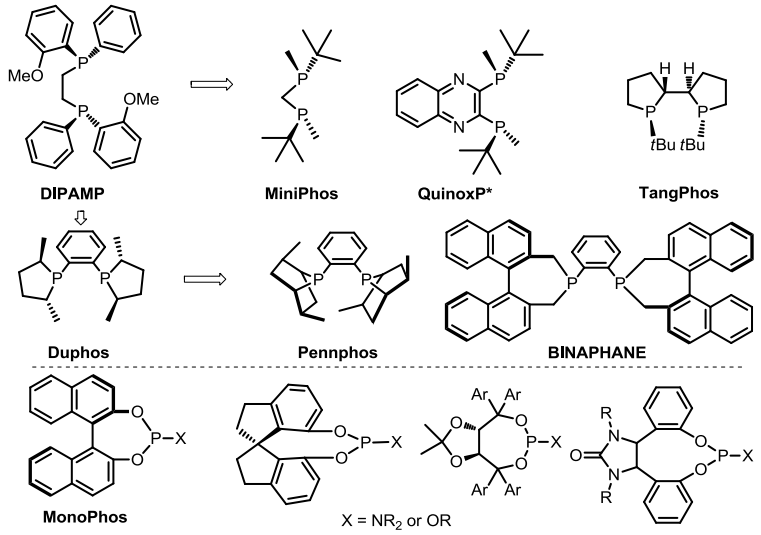


图 1-3-2 手性配体中使用的配位原子或官能团

目前合成的手性配体所使用的配位原子或官能团通常有三价磷、芳基碳负离子、羟基氧、酰胺、亚胺、羰基氧、噁唑啉、二价和四价硫原子、吡啶、卡宾、以及碳碳双键、茂基、芳环等 (图 1-3-2)。通过这些官能团为可以衍生出大量的有效的配位官能团。



方案 1-3-3 膦官能团的变化

从 **DIPAMP** 发展而出的 **Miniphos**、**QuinoxP***及 **Tangphos** 是膦官能团变化的重要实例，而 Burk 独自发展的 **Duphos** 及张绪穆小组的 **Pennphos**、**BINAPANE** 同样也来源于此。Pringle 小组，Reetz 小组，Feinga 小组各自独立发展的亚磷酸酯和亚磷酰胺配体是手性膦配体的另一个重要的新发展方向(方案 1-3-3)。

Fu 发展的面手性双氮配体在氮原子配体的发展中独树一帜，而且在一些反应中表现出了特殊的性质 (图 1-3-3)。氧原子类配体的创新比较难，而 Shibasaki 小组及冯小明课题组在这方面做出了突出贡献。

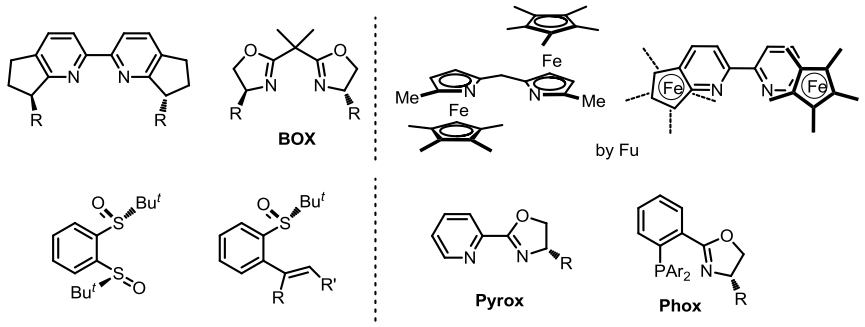


图 1-3-3 氮硫类配体的代表

硫类手性配体是最近才得到有机化学家们重视的。他们在加成反应、氢化反应、烯丙位取代等反应中表现出了许多优越的性质 (图 1-3-3)。

Phox 类配体是将这些配位官能团相互组合而也涌现出了的优秀配体(图 1-3-3)。

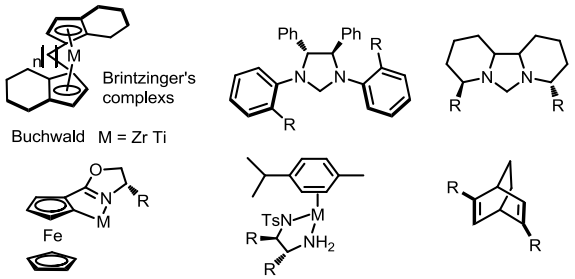


图 1-3-4 碳类手性配体的代表

碳类手性配体相对发展较少，但是卡宾类和双烯类配体最近发展较快，表现出了其它类配体无法超越的性质。

1.3.3 配位方式的创新

不同配位数和金属上配位点的创新即是配位方式的创新，这也往往能够对催化剂的选择性和活性产生重要的影响。

这种创新方式同样产生了一些很重要的配体，从 **Pyrox** 和 **Phox** 到 Pincer 类配体即是从单膦配体到双膦配体的创新(图 1-3-5)。Jacobsen 独立发展的席夫碱-酚类四配位是多齿配体的重要成员，而 Yamamoto，Shibasaki，Noyori，冯小明等小组开发的相应多齿配体也表现出很好的催化性质(图 1-3-6)。

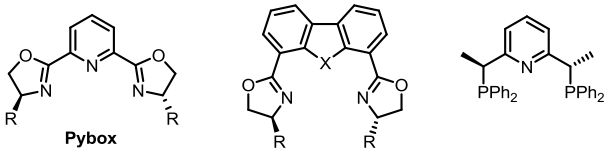


图 1-3-5 Pincer 手性配体

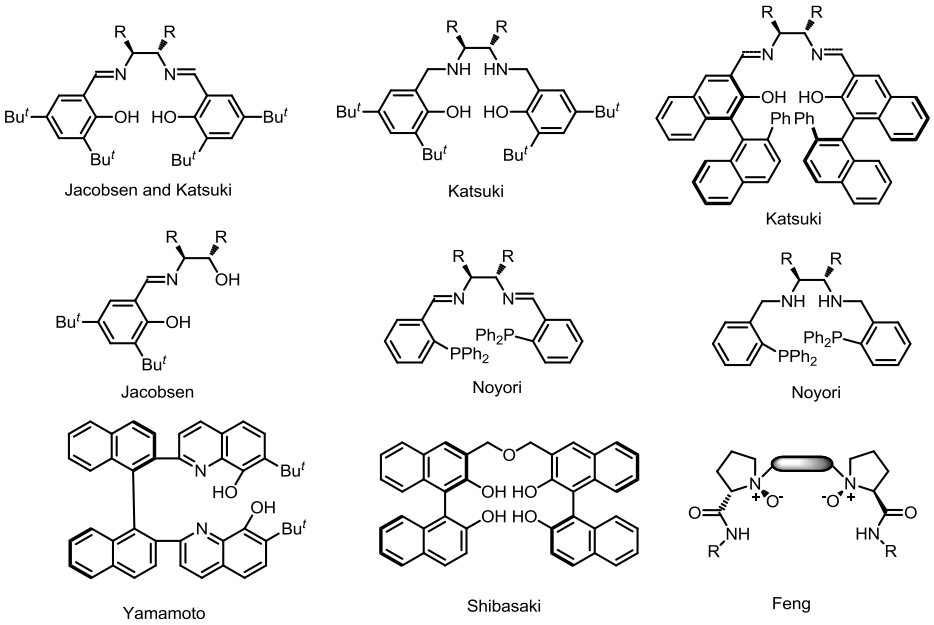


图 1-3-6 多齿手性配体

1.4 过渡金属催化的芳基硼酸对醛酮的加成

芳基金属化合物对芳香醛的加成是合成手性叔醇的重要方法之一。芳基锂试剂、芳基格氏试剂对醛酮的加成是普遍传统的方法，但是这些方法具有明显的劣势：芳基锂试剂与芳基格氏试剂对水和空气等十分敏感，因此制备较为繁琐，同时反应条件的要求也十分严格；同时，由于芳基锂试剂与芳基格氏试剂相对于其他的金属试剂反应活性很高，因此在反应中对于官能团的兼容性不好，无法顺利构建复杂有机分子的结构。为了解决以上这些问题，随后又不断发展了有机硅试剂[12]、有机锡试剂[13]、有机钛试剂[14]等等。然而，这些方法也有自身的问题：有机硅试剂、有机钛试剂等也有制备繁琐，反应活性较高导致官能团兼容性低的缺点；有机锡试剂虽然反应温和，但是其自身毒性太大，限制了其在分子合成中的应用。芳基硼酸具有容易制备、毒性低、稳定性高、官能团兼容性好等特点，因此在有机合成中广受欢迎，但同时芳基硼酸的反应活性也较低，因此，利用活性高的催化剂催化芳基硼酸反应十分重要。芳基硼酸被广泛应用在 Suzuki 反应，对炔烃、烯烃的加成反应中[15-16]。而 Miyaura 和 Hayashi 在二十世纪初报道了芳基硼酸对 α，β 不饱和化合物及其类似物的共轭加成，开辟了这一领域的新窗口[17]。

Miyaura 小组于 1998 年即报道了在水相体系下，Rh 催化的芳基硼酸对醛的羰基加成[18]。在 2000 年他继续报道了 Rh 催化的芳基硼酸对不饱和醛的加成，并通过更改配体，实现了 α，β 不饱和醛的 1,4 加成与 1,2 加成的区域选择性控制[19]（图 1-4-1）。

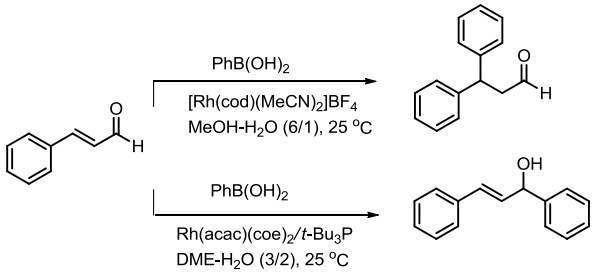


图 1-4-1 Rh 催化的芳基硼酸对醛的羰基

同时，他们也对反应机理进行了推测。他认为首先是芳基硼酸和 Rh 催化剂进行了芳基转移，然后在与底物醛进行加成，在水作用下脱除金属 Rh（图 1-4-2）。

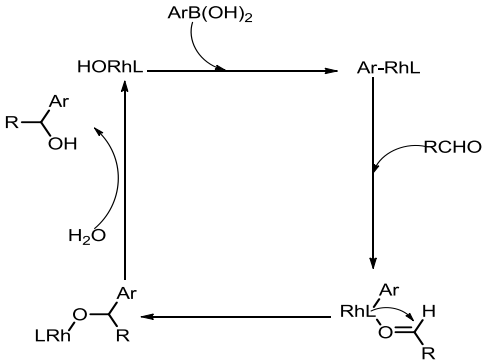


图 1-4-2 反应机理推测

在 Miyaura 小组之后，Krause 小组也对 Rh 催化的芳基硼酸对醛的加成进一步进行了研究，提高了产率，并拓展了各类芳基硼酸底物，优化了反应条件，使得反应的实用性得 到了加强[20]。

而在 2007 年，Pedro 等人进一步报道了新配体参与的 Rh 催化的芳基硼酸对醛的加成，在反应中他们使用了咪唑类卡宾配体，以高效的催化产率得到了羰基加成产物[21]（图 1-4-3）。

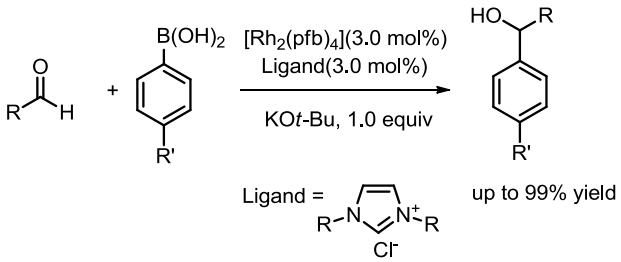


图 1-4-3

几乎在同时，Ryuichi 小组也报道了咪唑类卡宾配体参与的 Rh 催化的芳基硼酸对醛的加成，同样也获得了良好的效果[22]（图 1-4-4）

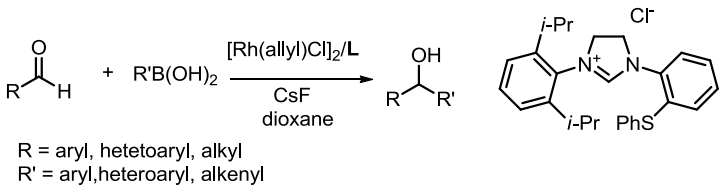


图 1-4-4

同样，Rh 催化的芳基硼酸对醛的不对称加成也取得了进展。例如，2006 年，周其林院士采用手性 Rh 单齿螺烷膦配体催化体系，实现了芳基硼酸对醛的不对称加成，获得了较高的产率和 ee 值[23]（图 1-4-5）。

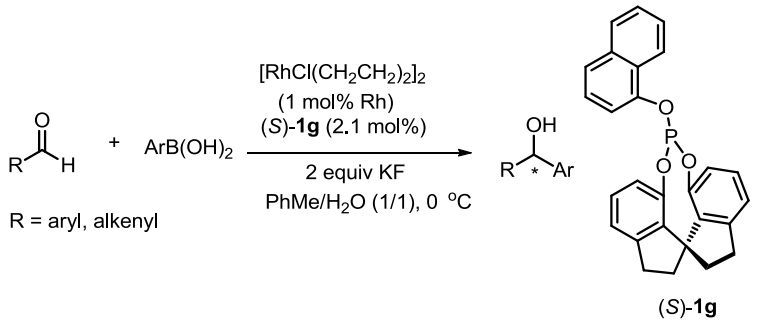


图 1-4-5

Miyaura 小组也报道了利用手性 **Me-bipam** 配体参与的 Rh 催化的芳基硼酸对醛的不对称加成，获得了高选择性结果 [24]。（图 1-4-6）。

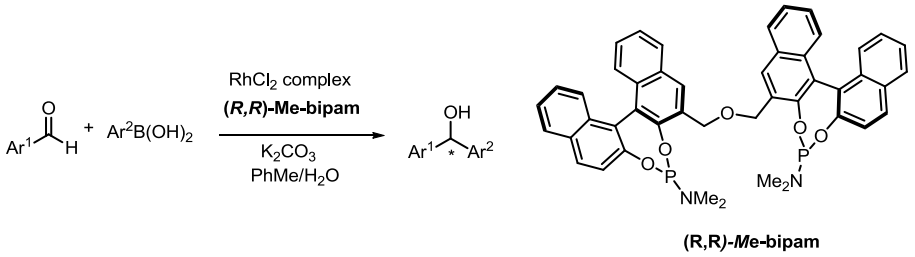


图 1-4-6

Rh 催化的芳基硼酸对烷基取代酮类化合物的加成报道的很少，这可能是因为酮的活性比醛要弱，因此反应能力更低。但是，Rh 催化的对于靛红类化合物 3 号位羰基的加成报道却已经有了好几例。Hayashi 小组于 2006 年报道了使用 Rh 催化的芳基硼酸对靛红 3 号位羰基的加成反应，得到了很高的产率（98%）和 ee 值（93%）。在反应中，Hayashi 使用了联奈类轴手性单 P 配体，反应底物的普适性较好[25]（图 1-4-7）。

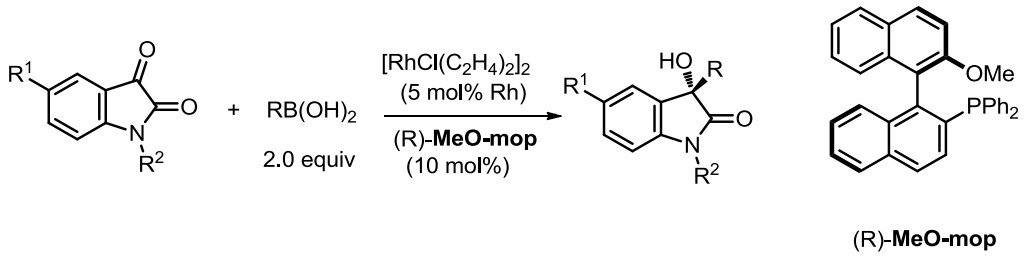


图 1-4-7

2008 年，周其林院士使用螺烷单膦配体与 Rh 配位催化了芳基硼酸对酮酯类化合物酮羰基的加成，以 93%的 ee 值得到高光学活性产物[26]（图 1-4-8）。

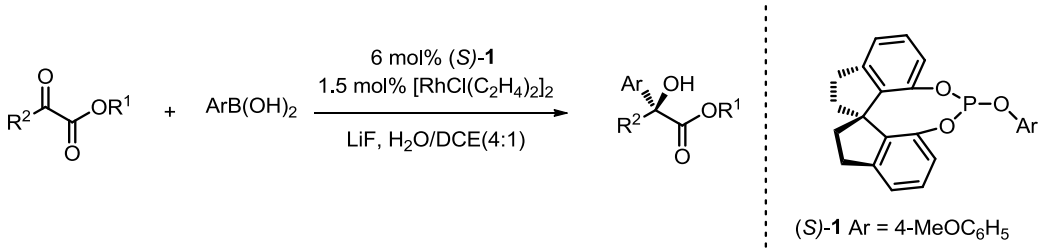


图 1-4-8

因为 Pd 的电负性比 Rh 大，因此芳基 Pd 物种比芳基 Rh 物种的亲核能力较弱，因此对醛酮羰基的加成能力较弱，这导致了 Pd 催化的芳基硼酸对醛的加成报道的比 Rh 催化的芳基硼酸对醛的加成要少很多。2005 年，Ohta 小组报道了 Pd 催化的芳基硼酸对芳香醛的加成，在反应体系中加入了氯仿，获得了不错的效果，官能团兼容性与反应普适性都较好[27]（图 1-4-9）。

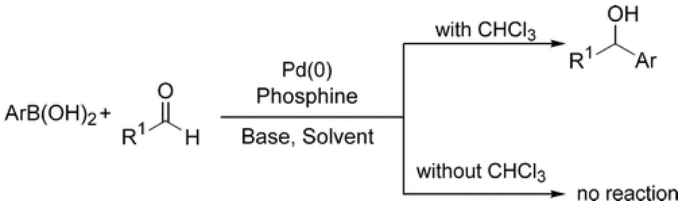


图 1-4-9

在这之后，Aoyaman 小组对 Ohta 小组的实验进行了改进，去掉了毒性较大的氯仿，而加入了叔丁醇钾作为添加剂，使得反应的安全性增加[28]。

在 2006 年，陆熙炎小组报道采用阳离子 Pd 物种与手性 BINAP 配体配位，然后去高效催化分子内的芳基硼酸对酮羰基的加成，获得了 91%-98%的 ee 值。在反应过程中，陆熙炎教授认为阳离子 Pd 物种的产生是催化反应的关键[29]。

继 Hayashi 与周其林课题组使用 Rh 催化芳基硼酸对靛红类底物 3 号位羰基的加成之后，秦勇课题组采用了手性 P,N 类双齿配体与 Pd 配位然后催化芳基硼酸对羰基的加成，得到了中等的 ee 值[30]。

而 Li Guigeng 同样使用 Pd 作为配位金属与卡宾类配体结合，以 LiOH 作为添加剂，催化了芳基硼酸对羰基的加成，得到了最高 94%的 ee 值。而 Li 课题组在机理推测中，认为也是形成了阳离子 Pd 物种参与催化了反应[31]（图 1-4-10）。

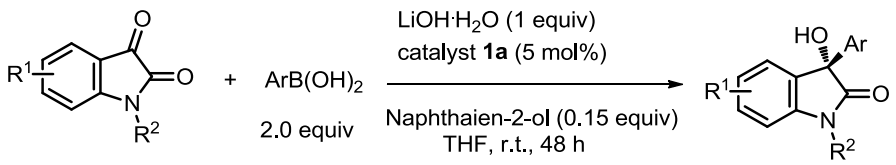


图 1-4-10

除了 Pd，Rh 等贵金属以外，其他金属催化的芳基硼酸对醛酮的加成也有报道。如，吴华悦课题组报道了 Cu 催化的芳基硼酸对芳香醛的加成[32]，并且，由于有机铜物种的低活性，可以选择性对一个醛基进行加成；李金恒课题组也报道了 Fe 催化的芳基硼酸对吸电子芳香醛的加成[33]，并提出了一些机理解释。

1.5 过渡金属催化的芳基硼酸对亚胺的加成

C=N 双键在有机化学中是十分重要的官能团，通过 C=N 双键可以构建许多有用的结构。而有机金属试剂，如有机锂试剂，有机格式试剂对 C=N 双键的亲核加成是一类形成伯胺、仲胺、叔胺的经典而又十分有用的反应，在最近几十年来越来越受到人们的重视。但是，由于 C=N 双键上 C 原子的亲电性较弱，因此反应活性不高；同时，同时由于亚胺及其衍生物易于形成烯胺式，也大大限制了 C=N 双键的加成反应。

近年来，人们发现，手性二芳基甲醇及其衍生物广泛存在于天然产物和许多生理活性药物中，因此，合成此类化合物越来越受到重视。在 Ru 和 Pd 催化的芳基硼酸对醛酮的加成研究之后，人们将开始研究碳杂不饱和键的加成。而芳基硼酸由于具有一系列有点，因此很快被应用于碳杂不饱和键的加成之中。

Miyaura 小组 2000 年报道了 Rh 催化的芳基硼酸对磺酰亚胺的加成反应，在这之前他们曾经尝试过有机 Sn 试剂，带由于毒性较大，使得利用受到限制[34]。

而在 2004 年，Hayashi 小组报道了 C_2-轴手性双烯配体和 Rh 配位催化的芳基硼酸内酯对磺酰亚胺的不对称加成，以 95-99%的 ee 值得到了高立体选择性产物。反应取代基主要为芳基及其衍生物，供电子基和吸电子基都能取得良好效果。但取代基主要集中在芳基，限制了底物的普适性[35]（图 1-5-1）。

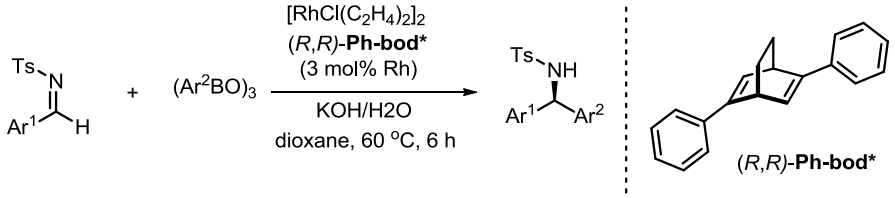


图 1-5-1

不久，Norihito 等开发了芳基硼酸内酯对氯磺酰基亚胺的加成反应，得到了高产率化合物，并且由于取代基容易离去，因此是一种很好的合成二苯芳基甲胺及其衍生物的方法[36]。

2006 年，Hayashi 课题组继续对手性双烯催化剂进行改进，制备了催化剂 [RhCl(diene)$_2$]，在芳基硼酸对对甲苯磺酰亚胺的不对称加成中有良好的效果。

林国强院士 2007 年使用新开发的五元并环手性双烯作为配体与 Rh 配位的催化剂在催化芳基硼酸对对甲苯黄酰亚胺的不对称加成中得到了很高光学活性的产物（98-99% ee 值）。新的手性双烯配体的开发拓展了反应的范围[37]（图 1-5-2）。

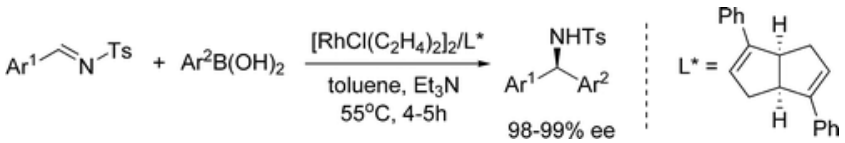


图 1-5-2

在 2010 年，林国强院士又报道了新开发的一类手性双烯配体参与的 Rh 催化的芳基硼酸对对甲苯黄酰亚胺的不对称加成，同样得到了很好的 ee 值[38]（图 1-5-3）。

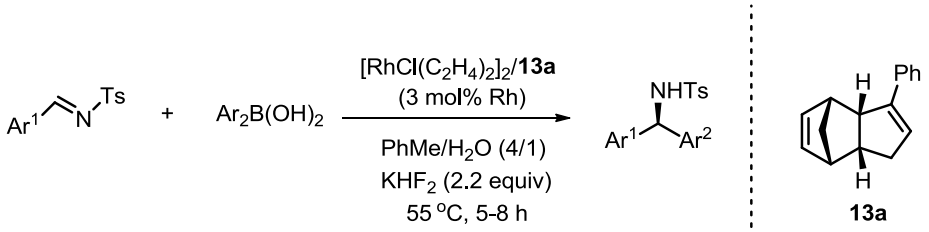


图 1-5-3

2011 年，Takashi 课题组报道了 Rh 催化的芳基硼酸对磺酰亚胺的加成，同样得到了很好的效果。

以上一些反应都是亲核试剂对醛亚胺的加成，从结果来看，已经能够较容易地高效地得到高光学纯的产物，但不对称催化合成手性 α-叔胺一直是一个很大的挑战。虽然目前已经有一些报道实现了高对映选择性的该类催化，但对于合成化学家来讲仍需要更多的可供选择的方法。Shibasaki、Hayashi 和其它化学家们对不对称催化合成手性 α-叔胺作出了重要的贡献，其中就有过渡金属催化的芳基硼酸对酮亚胺的加成反应。

2010 年，Hayashi 率先报道了铑不对称催化的芳在硼酸试剂对酮亚胺的加成反应，最高达 99.5% ee 值[39]（图 1-5-4）。

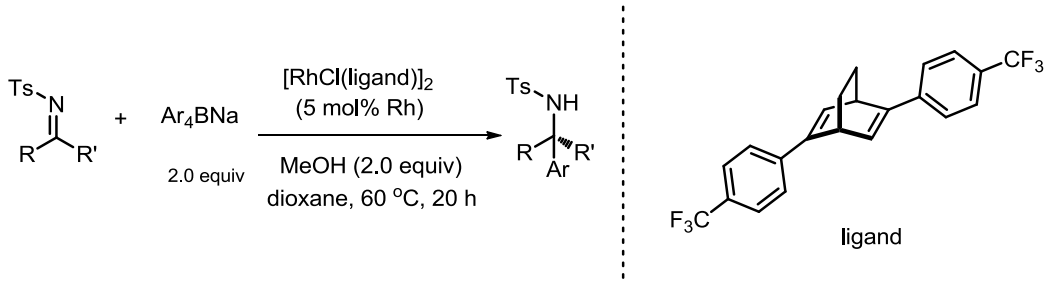


图 1-5-4

而在 2012 年，Hayashi 课题组又报道了构筑手性 α-三芳基取代胺的芳基硼酸对环状胺加成的高效不对称催化过程，取得了很好的效果[40]（图 1-5-5）。

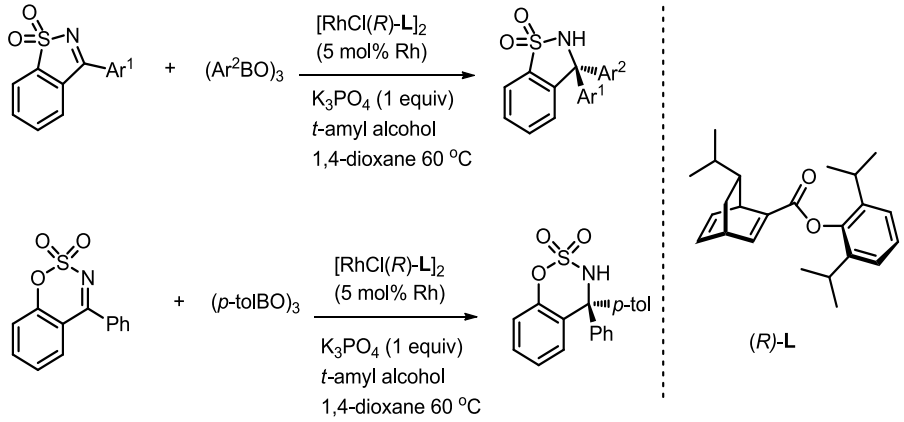


图 1-5-5

对于环状磺酰亚胺的加成，2013 年，徐明华也报道了单烯配体参与的 Rh 催化的高效芳基硼酸对六元和五元环状磺酰亚胺的加成反应，得到了高光学活性产物[41] (图 1-5-6)。

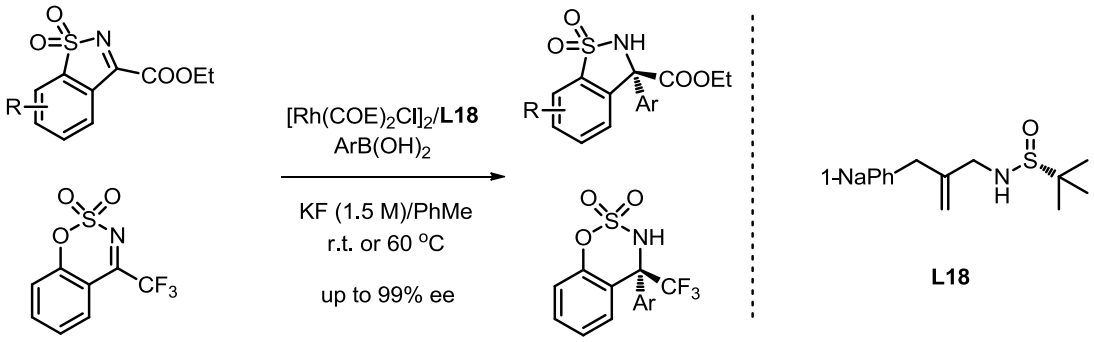


图 1-5-6

2012 年，Lam 等人报道了铑催化的酮亚胺的烯丙基化反应[42]，取得了 99%的对映选性，但底物适用范围研究较少（图 1-5-7）。

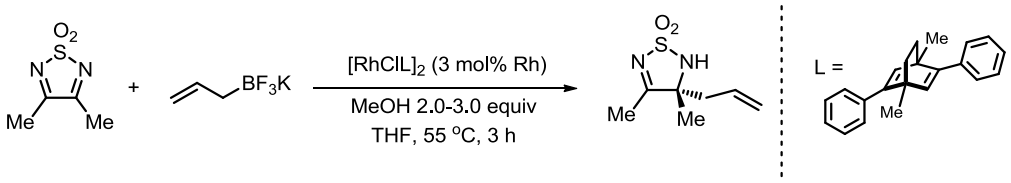


图 1-5-7

金属钯价格比铑便易很多，所以钯催化芳基硼酸对亚胺的加成反应的研究不仅有理论意义，更有实用价值。但由于钯芳基物种具有亲电性，使得钯催化芳基硼酸对亚胺的加成反应具有一定的难度，该反应最近才被陆熙炎小组开发出来[43]。其不对称催化到目前只有少数几例研究，陆熙炎小组首先报道了该反应，之后施敏小组使用独自开发的双 NHC 手性配体改进了这一反应，大大拓宽了底物适用性[44]

1.6 立题思路

通过以上介绍，我们可以发现芳基硼酸对醛酮、亚胺等的加成反应有了很大的发展与进步，开发出了许多高效、温和、兼容性良好的催化剂。但是，我们同样认识到，在这个领域仍然有许多问题亟待研究解决：比如能否将反应底物由芳香醛酮底物拓展到烷基取代醛酮；还有能否将催化金属由贵金属 Ru、Pd 等拓展到廉价金属 Ni、Cu、Fe 等。

金属镍在地下储量丰富，同时镍在有机催化中也表现出良好的活性。镍催化被广泛应用在卤代芳烃烃交叉偶联反应、Suzuki-Miyaura 偶联、Heck 偶联中。镍在烯烃、炔烃、α，β 不饱和醛酮的共轭加成等反应中也表现出良好的催化效果。Ni 原子半径比 Pd、Pt 等都要小，亲核能力也更强，但 Ni 在不对称催化反应中研究的还比较少，因此，我们设想将 Ni 应用在芳基硼酸对磺酰亚胺的不对称加成之中。

因此，本论文将进行以下两个方面的工作：

一是按照已有文献方法合成轴不安定联苯膦-噁唑啉配体，并将其应用在催化反应中。

二是开展金属 Ni 催化的芳基硼酸对磺酰亚胺的不对称加成反应研究，对反应条件进行筛选，并拓展反应底物，以期获得良好的催化效果。

第二章 轴不安定联苯膦-噁唑啉配体合成

2.1 引言

手性分为很多种类，比如中心手性、面手性、轴手性、螺手性等。对于具有轴手性的分子来说，轴安定 (*atropos*) 的手性分子指那些如果不能绕着手性“轴”自由旋转的分子，即具有安定的轴手性；轴不安定 (*tropos*) 的手性分子指那些不能够绕轴自由旋转的分子，即具有不安定的轴手性[45]。

2.2 轴安定的手性配体的优势及缺陷

对于传统的轴手性配体来说，其都具有安定的轴手性，即由于手性“轴”附近的位阻作用等，使其轴不能自由旋转而形成的。该类配体由于其优越的催化性能一直得到了广泛的关注和极大的发展[46] (如图 2-1)。

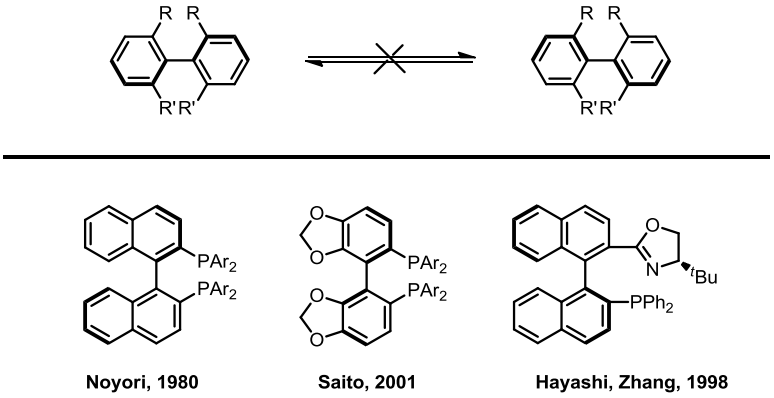


图 2-1 传统的轴手性配体举例

然而，该类轴安定的手性配体存在以下两个缺点：一是不对称合成困难，二是拆分繁琐，手性配体仅有最高 50%的利用率，造成了大量资源的浪费，且在手性拆分过程中，需要消耗大量的溶剂、手性拆分试剂及人力资源。因此，如何能克服传统轴手性配体的缺陷，保留其优势，开发合成一类新型高效的联苯配体是一个非常挑战性的课题，吸引了许多有机化学家的注意力。

2.3 轴不安定联苯膦-噁唑啉配体的设计理念及配位性质

轴不安定手性 (*tropos*)，即指分子由于手性潜“轴”附近没有足够大的位阻等因素，在溶液中该分子的轴 a*S* 构型与轴 a*R* 构型可以自由转化，但在特定的构象中具有轴手性的现象。如果由于位阻等作用，阻碍了分子的轴 a*S* 构型与轴 a*R* 构型之间的自由转化，而被“固定”在特定的构象中时，该类分子就称为轴安定 (*atropos*) 的手性分子。假设，不安定的轴手

性分子可以在与金属配位等过程中，自发的选择性的形成单一的轴安定的手性化合物，那么，我们就可以利用这种转化得到所需的手性催化剂，而且省去了手性拆分的麻烦，并且可以将几乎全部的合成配体转化为我们所需的轴安定的手性催化剂，从而节省了大量的资源，更加简便与原子经济。

1997 年，张万斌、Ikeda 课题组[47]首先报道了这种概念的轴不安定 (*tropos*) 配体 (如图 2-2)。**BiphdiOX** 配体在与金属铜配位时，由于联苯配体噁唑啉上手性取代基团的诱导作用，更优形成一种轴手性催化剂，并应用于环丙烷化反应中，取得最高 92%的 ee 值。除了对称型联苯配体（即两个苯环都连有噁唑啉环）外，Ikeda 等[48]也研究了不对称配体，即在联苯一侧连接噁唑啉环、另一侧连接杂原子的，并于 1999 年报道了具有不安定轴手性的噁唑啉-巯基配体 **BiphSOX**。对于双膦轴不安定配体，1999 年 Mikami 课题组[49]首次报道了具有不安定轴手性的配体与金属配位后，可以通过改变温度外加手性配体的诱导调节非对映异构体的比例，使其中一方为主要甚至为唯一的产物。

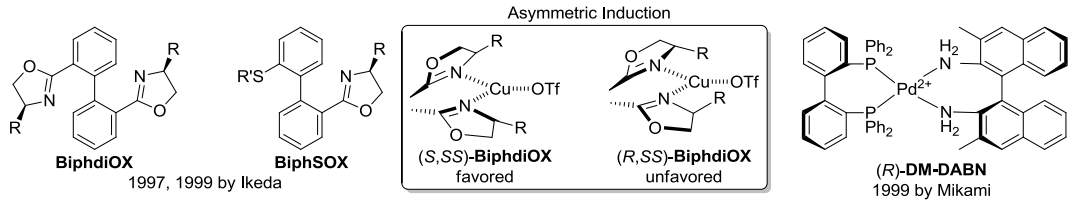


图 2-3-1 轴不安定联苯手性配体及催化剂举例

本课题组设计合成了一类轴不安定联苯膦-噁唑啉配体，该类配体在溶液中，轴 a*S* 构型及轴 a*R* 构型处于快速转化的平衡中 (如图 2-3)。但当该配体与金属钯或铱配位的过程中，由于在该配体轴 a*R* 构型中，其噁唑啉环上的手性取代基与配位金属之间存在较大的位阻作用，使其在形成配合物时选择性的生成一种轴 a*S* 的催化剂，而且该安定的轴手性一旦生成即稳定存在，在氯仿中 60 °C 加热 5 小时后，该催化剂仍稳定纯净，没有消旋迹象。配体与铱形成的轴 a*S* 催化剂 [(a*S*)-Ir/**BiphPHOX**] 的结构，已经过单晶 X 衍射分析确认。该催化剂 [(a*S*)-Ir/**BiphPHOX**] 在催化氢化α,β–不饱和环状羰基化合物的反应中已经表现出了良好的催化活性[51]。

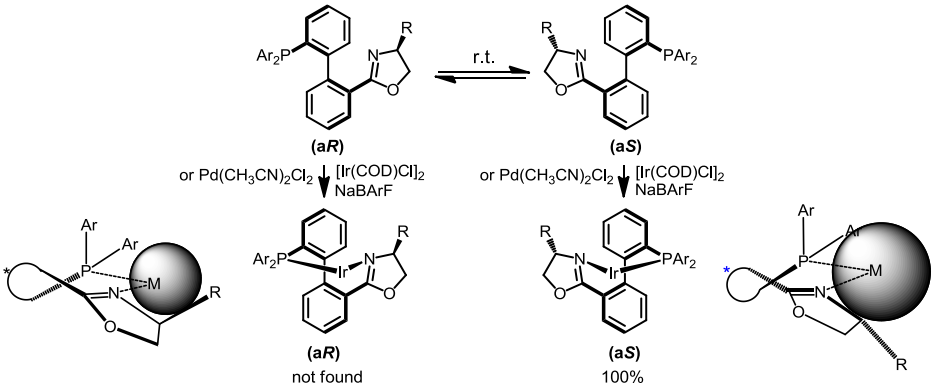


图 2-3-2 轴不安定联苯膦–噁唑啉配体的配位性质

2.4 以邻苯基苯酚为原料合成轴不安定联苯膦-噁唑啉配体路线

通过查阅文献，我们知道可以通过傅克反应构筑碳磷键，然后再与格氏试剂反应后用双氧水氧化，即可得到不同基团修饰的中间体。对于如何将二芳基膦酰基连接在苯环上，由于羟基与三氯化磷反应要比与苯环上的碳容易的多，同时形成苯并的六元膦酰环相对稳定，所以首先将邻苯基苯酚 **II-13**，与新精制三氯化磷反应成酯键，再在氯化锌催化下，发生傅克反应，达到磷原子连接在苯环上的目的。

对于膦上取代基的修饰，可通过格氏反应方便实现。傅克反应产物 **II-12** 中，磷原子分别与氧原子和氯原子连接。与格氏试剂发生反应时，分子中断裂酰氯键和酯键，反应活性高，较易进行。对于不同的取代基，可直接将其制成格氏试剂与 **II-12** 反应，不需要另外制备，简洁方便。然后，我们可以利用反应产物 **II-20** 在钯催化下插羰形成中间体 **II-22**。接下来进进行关环反应形成噁唑啉环，从而完成配体合成。综上，该类轴不安定联苯膦-噁唑啉配体 (**BiphPHOX**) 的合成路线设计如方案 2-1 所示（图 2-4-1）。

该路线的明显优势在于：苯环上实现碳磷键的构筑，以及磷原子上取代基的修饰都相对容易，而且分离方便，不需要用硅胶柱层析。同时反应步骤缩短，总产率提高。

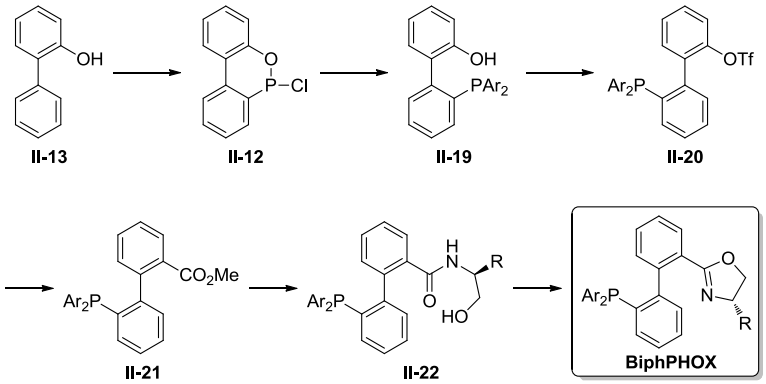


图 2-4-1 方案 2-1 轴不安定联苯膦-噁唑啉配体路线

2.5 以邻苯基苯酚为原料合成轴不安定联苯膦-噁唑啉配体的方案

根据以上路线设计，以邻苯基苯酚为原料，合成一系列不同取代的目标配体 **BiphPHOX**。首先，我们使用邻苯基苯酚与 PCl_3 在 140 ^{O}C 反应下与形成酯，再在 $ZnCl_2$ 催化下 220℃发生傅克反应，可以 55%的收率得到中间体 **II-12**[51]。然后，我们用溴苯制苯基格氏试剂，中间体 **II-12** 与苯基格氏试剂有很好的反应活性，可以以 91%的产率得到产物。在第一步反应中，催化剂 $ZnCl_2$ 的量可以多加，我们尝试过将 $ZnCl_2$ 当量由提高为原来两倍是时，反应产率会得到明显的提高，我们猜测可能是在因为 $ZnCl_2$ 放置过程中有一部分在空气中水解导致含量降低。

与芳基格氏试剂反应后，将与反应后的体系，直接用 30%的双氧水氧化可以得到化合物 **II-11**。在双氧水氧化步骤之前，要控制溶剂的量以便较好的观察反应现象，同时在氧化过程中会放出大量气泡，需要注意滴加的速度。

和期望中的一样，化合物 **II-11** 可以顺利的与三氟甲磺酸酐反应，以 45%的总产率得到化合物 **II-3**，而且膦上芳基越贫电子，所得的收率越高。但是，因为 **II-29** 羟基周围位阻太大，因此与三氟甲磺酸酐反应效果不好，无法完全反应，每次反应都要回收大约 30%左右的底物。我们曾尝试过其他方法上三氟甲磺酸基团，如 NaH 等，但均未得到更好的效果。

而且在与三氟甲磺酸酐反应中，反应液最后会因为产生大量的黄白色固体而变得搅拌困难，因此需要注意控制搅拌速度。

查阅文献我们知道在 Pd 催化下，化合物 **II-3** 与手性氨基醇下在 CO 气氛中可以一锅法插羧，直接生成酰胺 **II-5**，不需要经过甲酯 **II-4**，可以得到 80%左右的产率得。接下来在甲基磺酰氯存在下，关环成噁唑啉 **II-6**，值得注意的是，在关环过程中，要注意碱三乙胺和溶剂二氯甲烷都需要精致，否则反应会不成功。最后，我们通过 $HSiCl_3$ 还原磷氧双键，得到我们需要的目标配体 **BiphPHOX**，在反应过程中需要注意滴加速度，控制反应温度，最终可以得到中等产率。

该方法操作简便，易于修饰目标配体，对于不同电性及位阻的取代基都可以较为容易的实现。最终该路线经六步反应以 20%的总收率合成了一系列不同取代基的轴不安定联苯膦-噁唑啉配体，为该配体进一步在催化反应中的应用提供了有力的前提条件。

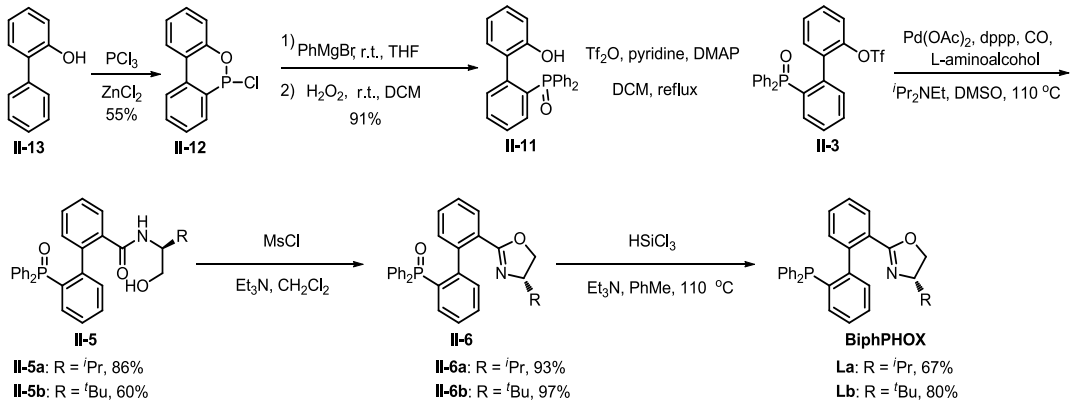


图 2-5-1 轴不安定联苯膦-噁唑啉配体合成方案

2.6 本章小结

本章中我们合成了一系列具有不用取代基德尔轴不安定联苯膦-噁唑啉配体，并优化了其中的一些条件，提出了操作过程中的一些注意事项。

第三章 镍催化的芳基硼酸对磺酰亚胺的不对称加成

Rh 和 Pd 都能够催化芳基硼酸对醛酮及亚胺的不对称加成，但是金属 Rh 催化的芳基硼酸对醛酮及亚胺加成多是使用手性双烯类配体，其他手性配体报道的较少，从而限制了反应的应用；而 Pd 作为亲电物种，在亲核加成中的反应活性较低，目前只能催化芳基硼酸的加成，也导致反应范围较窄。因此，我们便考虑使用其他金属来研究芳基硼酸对醛酮及亚胺的加成。镍作为一种较为廉价的金属，其售价通常是 Pd 和 Ru 等贵金属的千分之一，镍有较大的储量，同时也具有较好的反应活性，目前，已经报道了很多镍催化的反应。例如，现在现在已在工业上得到广泛应用的兰尼镍，即是利用 Ni 的多孔结构进行催化氢化。而在有机化学领域，镍也有了很多的催化应用，相比较 Pd 和 Pt 等金属而言，Ni 的原子半径更小，也具有更强的亲核性，因此在许多反应中表现出良好的催化效果。Ni 在交叉偶联反应中有很好的催化效果，能够催化 Suzuki-Miyaura 偶联，也能够对卤代烯烃等进行类 Heck 偶联。Ni 也能催化烯烃、炔烃加成以及 α，β 不饱和醛酮的共轭加成等，最近， Ni 催化的对取代环氧乙烷和取代三元氮杂环的加成也有了报道。Ni 在环化反应中同样表现出良好的活性，已经报道了多例[3+2]、 [4+2]类型的环化反应。从以上我们可以看出，Ni 在有机催化中已经表现出良好的催化效果，但在不对称催化反应体系中 Ni 还研究的很少，目前报道的案例也不是很多，因此我们考虑研究开发金属 Ni 催化的催化芳基硼酸对磺酰亚胺的加成。

3.1 催化反应

我们首先尝试了 $Ni(ClO_4)_2{\cdot}6H_2O$ 催化的芳基硼酸对苯环上无取代基的环状苯磺酰亚的加成，结果发现没有催化活性，于是我们接下来便尝试将手性配体与 $Ni(ClO_4)_2{\cdot}6H_2O$ 配位以提高催化活性和选择性。

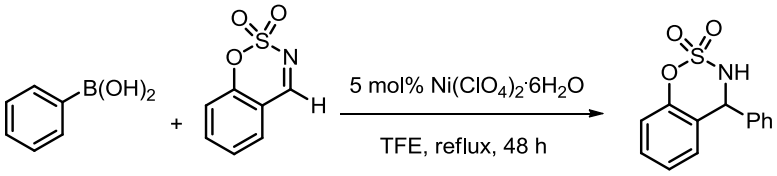


图 3-1-2

3.2 催化配体的影响

我们以 $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ 作为 Ni 盐，以苯硼酸和苯环上无取代基的苯磺酰亚胺作为底物，研究了一系列配体对催化反应的影响。首先我们研究了了双氮类配体，结果发现双氮类配体普遍没有催化活性。接下来，我们使用了磷氮类配体 **PhOX**，结果发现磷氮类配体具有非常高的对映选择性与中等的产率。因此，我们继续对使用磷氮类配体进行研究，发现二茂

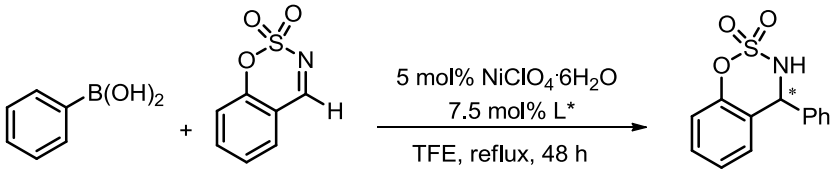


图 3-2-1

铁单边噁唑啉配体也有非常高的对映选择性，但是产率却比较低。最后，我们使用本组的轴不安定联苯膦-噁唑啉配体，通过调节噁唑啉环上的取代基，发现当取代基为异丙基时有最好的催化效果。因此，我们使用轴不安定联苯膦-噁唑啉配体 **L6a** 作为催化配体，来进行下一步的研究。同时，我们研究了温度对反应的影响，发现在 60 °C 反应效果最好（图 3-2-1）（图 3-2-2）（表 3-2-1）。

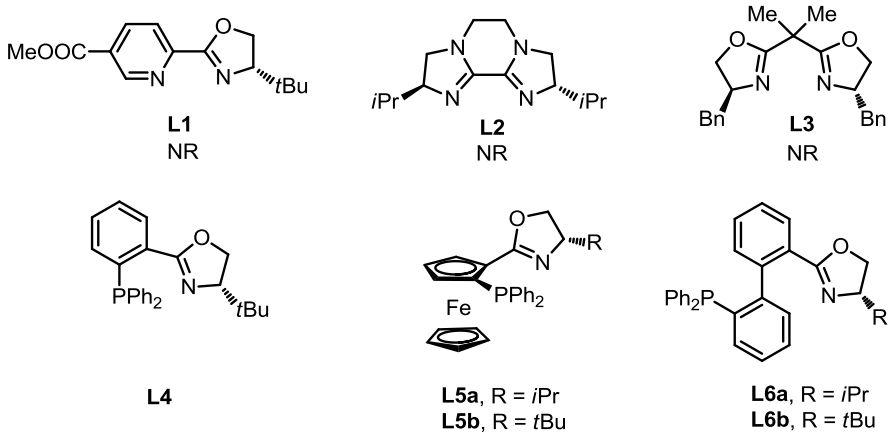


图 3-2-2

Entry	L*	Yield (%)	ee (%)
1	**L1**	--	--
2	**L2**	--	--
3	**L3**	--	--
4	**L4**	66	97
5	**L5a**	37	99
6	**L5b**	17	96
7	**L6a**	96	96
8	**L6b**	83	98
9*	**L6a**	94	97

表 3-2-1

* 反应温度为 60 °C

3.3 镍盐对催化反应的影响

我们以轴不安定联苯膦-噁唑啉配体 **L6a** 为配体，以苯硼酸为亲核试剂，以苯环上无取代基的磺酰亚胺作为底物，研究了镍盐对催化反应的影响。通过，实验我们发现不同的镍盐确实对反应活性有较大的影响，综合考虑产率和对映选择性，我们选取 $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ 作为催化金属。

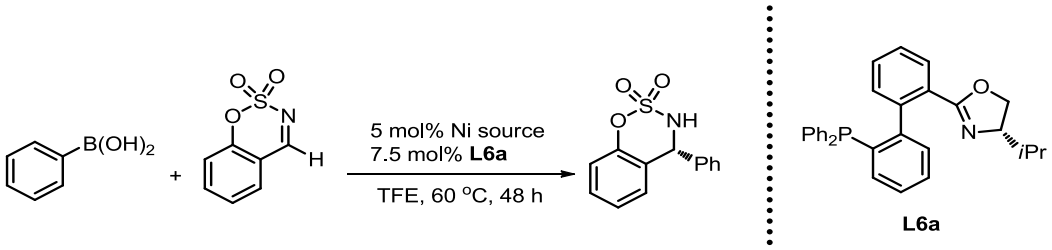


图 3-3-1

Entry	Yield (%)	ee (%)
$NiCl_2 \cdot 6H_2O$	90	94
$Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$	54	97
$NiBr_2$	72	96
$Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$	74	96

表 3-3-1

3.4 硼酸对催化反应的影响

在筛选了配体与催化金属后，我们继续对亲核试剂硼酸进行筛选。我们对各种取代基硼酸都进行了筛选，得到的结果如下表。而对于底物磺酰亚胺，我们择选了苯环上没有取代基的环状磺酰亚胺（图 3-3-1）（表 3-3-1）。

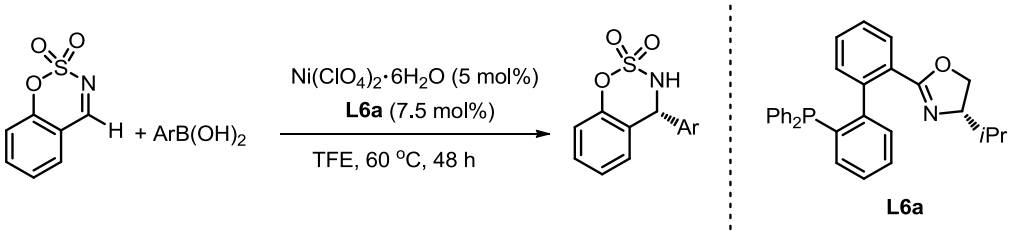
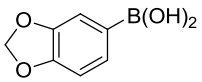


图 3-4-1

Entry	Ar	Yield (%)	ee (%)
1	Ph	94	96
2	2-$MeOC_6H_4$	99	91
3	4-$MeOC_6$H4	96	96
4	3-MeC_6H_4	87	96
5	4-PhC_6H_4	89	95
6	4-FC_6H_4	93	95
7	2-ClC_6H_4	87	82
8	3-BrC_6H_4	91	96
9	3-$CF_3C_6H_4$	82	95
10	2-naphthyl	82	88
11	3-thirnyl	77	94
12		85	87

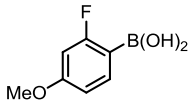
13		83	89

表 3-4-1

从表 3-2-1 中我们可以看出，取代芳基硼酸普遍都表现出良好的反应活性和高效的选择性。稠环和多环取代的芳基硼酸普遍要差一些，这可能是因为稠环和多环取代的芳基硼酸空间位阻较大，在对磺酰亚胺进行加成时会更加困难，同时也影响了立体选择性。

3.5 反应底物对催化反应的影响

3.5.1 反应底物的合成

再对硼酸进行筛选之后，我们拟考察底物结构对于该反应的影响。首先，按照文献方式进行环状磺酰亚胺底物的合成。即利用氯磺酰异氰酸酯与甲酸原位生成氯磺酰胺，然后再 DMA 条件下 0 °C 进行合成反应。然而，我们却发现无法得到所需要的产物。于是便改变反应条件，逐渐将温度从 0 °C 上升到 95 °C，得到了我们所想要的底物（图 3-4-1）。

在合成过程中，我们发现在同一温度下，取代基团为供电子基团的底物产率比取代基为吸电子基团的产率普遍要高，同时，如果取代基位阻过大，反应的效果也不好。据此我们推测，反应的决定步骤应该是羟基对氯磺酰亚胺的进攻，而不是一开始认为的氨基对醛基的进攻（表 3-4-1）。

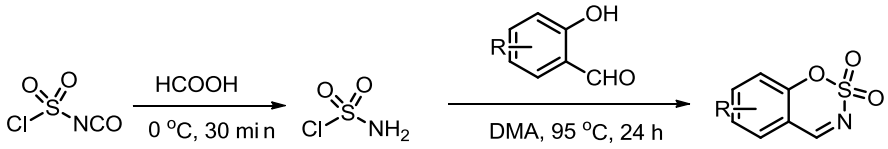


图 3-5-1

Entry	R	Yield/%
1	6-NO_2	24
2	6-Cl	53
3	6-F	51
4	6-Br	55
5	6-OMe	81
6	-H	86
7	6-Ph	55
8	6-CH_3	45
9	5-CH_3	78

表 3-4-1

3.4.2 反应底物对催化反应的影响

接下来，考察底物结构对于该反应的影响的研究工作，将在以后课程中继续探讨。

3.5 本章小结

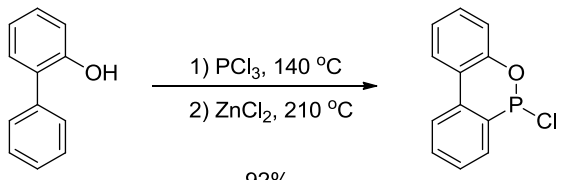
本章研究开发了金属 Ni 催化的芳基硼酸对磺酰亚胺的不对称加成反应。首先对反应条件进行了筛选优化。发现 $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ 与轴不安定的联苯膦-噁唑啉配体配位所形成的催化剂对于该反应具有最佳的催化效果；同时发现各种取代的芳基硼酸对反应均获得了较好的效果。到目前为止，该反应已获得了最高 99%的反应活性和 96%的对映选择性。最后，我们还合成了各种取代基环状磺酰亚胺底物，拟用于进一步考察底物结构对于 Ni 催化的芳基硼酸对磺酰亚胺的不对称加成反应的影响。

第四章 实验部分

4.1 实验仪器和试剂

除特别标注外，所有的反应均在氮气条件下进行，溶剂均以标准纯化和干燥方法处理过。熔点在 XT-4 双目显微熔点测定仪测定，温度计未经过校正。^{1}H NMR 谱，^{13}C NMR 谱在 MERCURY plus-400 型核磁共振仪上测定，^{1}H NMR 谱的内标为 $CDCl_3$ (δ 7.26 ppm)，^{13}C NMR 谱的内标为 $CDCl_3$ (δ 77.16 ppm)，^{31}P NMR 谱的内标为 85% H_3PO_4。高分辨质谱在上海交通大学分析测试中心测试，红外光谱在上海交通大学化学化工学院分析测试中心测试。对映选择性是在岛津高效液相色谱 (Daicel Chiralcel OD-H; Chiralpak AD-H, AS-H, or IE-H column)。比旋光值 SPSI SGW-1 型旋光仪测定。折光率在 2WJA 型阿贝尔折射仪测定。

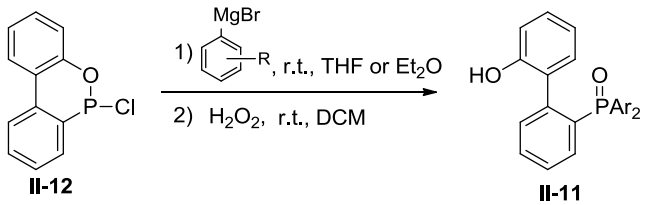
4.2 以邻苯基苯酚为原料合成轴不安定联苯膦-噁唑啉配体



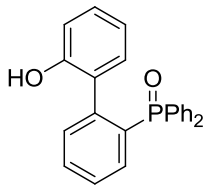
II-13 **II-12**

6-Chloro-6H-dibenzo[c,e][1,2]oxaphosphinine (II-12). 50 mL 三口圆底烧瓶，加入磁力搅拌子，加装恒压滴液漏斗及回流冷凝管，抽真空下加热枪加热干燥，之后干燥的氮气保护下冷却至室温。氮气氛围下，换装有无水 $CaCl_2$ 干燥管，并且连接尾气吸收装置，吸收液为 1 M NaOH 溶液。加入邻苯基苯酚 **II-13** (100 mmol) 30.6 g，加入新蒸馏的 PCl_3 (125 mmol) 19.8 mL，开启磁力搅拌。邻苯基苯酚溶解，有大量 HCl 气体放出。油浴加热，在 5 小时内缓慢升温到 140 °C，HCl 气体放出速度逐渐减慢。将反应液自然冷却至 50 °C 左右，然后加入已干燥抽真空的 $ZnCl_2$ (144 mmol) 0.36 g，此时又开始放出大量的 HCl，应注意控制加热温度，然后在 3 h 内缓慢升温至 210 °C，加热 2 h，然后逐渐冷却至室温，减压蒸馏 (5 mmHg) 144-156 °C 得到白色固体 **II-12**。 55% yield, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, J = 8.4 Hz,

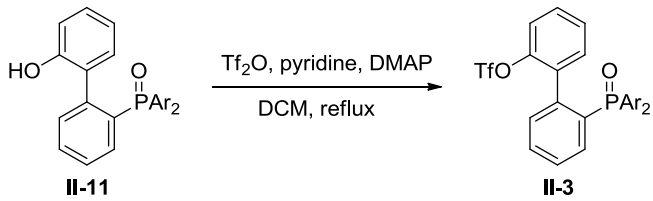
1H), 8.02 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (tdd, J = 7.6, 1.3, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.0, 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.32 (tt, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (dt, J = 8.4, 1.0 Hz, 1H); ^{31}P NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 134.3.



2′-(Diarylphosphoryl)biphenyl-2-ol (II-11). 氮气氛围下，加入 Mg 屑 (217 mmol) 5.216 g，加入 150mL 新制 THF，加入几粒碘，开启磁力搅拌，先滴加几滴溴苯，引发后，缓慢加入新制的溴代苯 (19.2 mmol)。控制温度低于 50 °C。加毕，加热回流 2 h，瓶内呈现深褐色浑浊，自然冷却至室温，备用。氮气氛围下，加入 **II-12** (54.5 mmol)，开启磁力搅拌，加入 50 mL 精制 THF 溶解，将上述制好的格氏试剂缓慢滴入瓶中，控制温度在 25-40 °C 之间。加毕，加热回流，反应 4 h。加水淬灭，有大量白黄色沉淀析出，体系呈现米黄色黏稠，放热明显。再加入 EtOAc，分液。乳化很严重，加入饱和食盐水、乙醚等也没有明显缓和，加入 2 M 稀盐酸，效果明显，迅速分层，有几层微黄色透明。合并有机相，分析纯 DCM 溶解，冰浴下，加入 30 % H_2O_2，有气泡产生，注意控制滴加速度，反应液逐渐变为白色浑浊，自然升至室温，反应 2 h。TLC 监控，反应完全。加入少量去离子水，少量 DCM 稀释，分液，DCM 萃取水层，合并有机相，无水 $MgSO_4$ 干燥，抽滤旋蒸，得到白色固体 **II-11**。

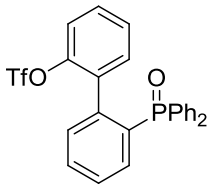


2′-(Diphenylphosphoryl)biphenyl-2-ol (II-11a). 99% yield, white foam. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 7.78–7.83 (m, 2H), 7.56–7.61 (m, 2H), 7.48–7.53 (m, 2H), 7.31–7.39 (m, 4H), 7.27–7.30 (m, 1H), 7.16–7.24 (m, 3H), 6.98–7.05 (m, 2H), 6.43–6.51 (m, 2H); ^{31}

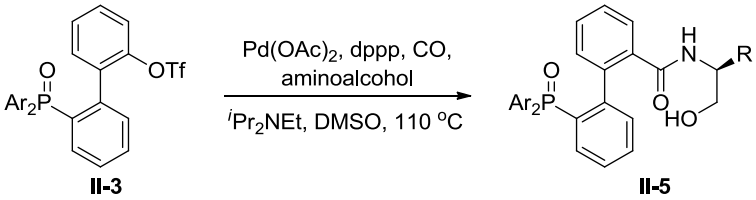


2′-(Diarylphosphoryl)biphenyl-2-yl trifluoromethanesulfonate (II-3). 氮气氛围下，加入 **II-11** (27.0 mmol) 10 g，加入精制 DCM 600 mL，溶解后，加入新蒸干燥的吡啶 (216.0 mmol) 8.8 mL，DMAP（4 mmol）1.224 g ，冰浴条件下，缓慢滴加 Tf_2O (135.0 mmol) 19.5 mL，滴加过程中，逐渐有黄白色固体产生，最后溶液呈现半固体状，此时应注意加大搅拌，冰浴反

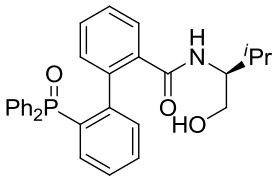
应 30 min，自然升温至室温后，加热回流反应 12-72 小时。TLC 监控反应完全后，1 M 盐酸洗，水洗，分液，用 DCM 萃取水层，合并有机相，无水 $MgSO_4$ 干燥。抽滤，旋蒸。用柱层析纯化。



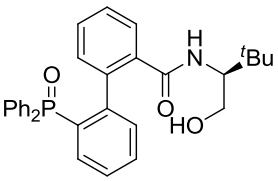
2′-(Diphenylphosphoryl)biphenyl-2-yl trifluoromethanesulfonate (II-3a). 45% yield, white foam. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65–7.71 (m, 2H), 7.58–7.64 (m, 1H), 7.37–7.56 (m, 10H), 7.28–7.32 (m, 2H), 7.23–7.26 (m, 2H), 6.90–6.93 (m, 1H); ^{31}P NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 27.2.



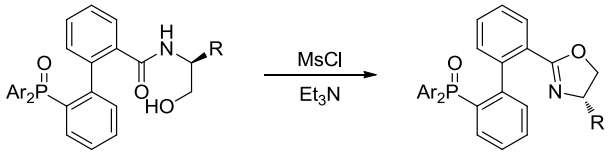
(*S*)-2′-(Diarylphosphoryl)-N-(2-hydroxy-1-substatuted)biphenyl-2-carboxamide (II-5). 氮气氛围下，加入 **II-3** (6.0 mmol) 3.01 g，dppp (0.6 mmol) 247.2 mg，用精制的 DMSO 溶解，加入干燥的二异丙基乙胺 (16.8 mmol) 2.76 mL，*S*-氨基醇 (12.0 mmol) 1.23 g，醋酸钯 (0.6 mmol) 135 mg，加毕，体系马上换成 CO 气氛 (气球)，反复换气三次。然后加热至 110 °C 反应 18 小时。TLC 监控反应完全后，自然冷却至室温，用 DCM 稀释，水洗。DCM 萃取三次，合并有机相，无水 $MgSO_4$ 干燥。抽滤，旋蒸。用柱层析纯化。



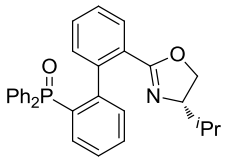
(*S*)-2′-(Diphenylphosphoryl)-N-(1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)biphenyl-2-carboxam-ide (II-5a). 86% yield, white foam. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (major/minor = 61:39 in $CDCl_3$) δ 8.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.40 (dd, J = 9.2, 0.7 Hz, 1H), 7.70–7.77 (m, 4H), 7.68 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 7.17–7.62 (m, 25H), 6.62–6.68 (m, 2H), 6.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.60–3.74 (m, 3H), 3.23–3.35 (m, 2H), 2.44 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 1.89–2.00 (m, 1H), 1.52–1.67 (m, 1H), 1.01 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.75 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.40 (d, J = 7.0 Hz, 3H); ^{31}P NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 33.4, 32.2.



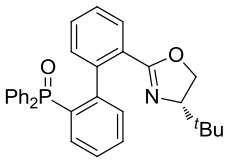
(*S*)-2′-(Diphenylphosphoryl)-N-(1-hydroxy-3,3-dimethylbutan-2-yl)biphenyl-2-carboxamide (II-5b). 60% yield, viscous oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (major/minor = 58:42 in $CDCl_3$) δ 8.44 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.18–7.81 (m, 30H), 6.68 (td, J = 1.1, 7.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 6.15 (dd, J = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 3.72–3.90 (m, 4H), 3.50–3.57 (m, 1H), 3.28–3.35 (m, 1H), 1.03 (s, 9H), 0.61 (s, 9H).



(*S*)-2-(2′-(Diarylphosphoryl)biphenyl-2-yl)-4-substituted-4,5-dihydrooxazole (II-6). 氮气氛围下，加入 **II-5** (4.4 mmol) 2.1 g，用 100mL 精制 DCM 的溶解，加入干燥的三乙胺 (150 mmol) 2 mL。冰浴条件下，加入三氟甲磺酰氯 (435 μL)，搅拌反应半小时后自然升至室温反应。TLC 监控反应完全后，用水淬灭。加 DCM 稀释，稀盐酸洗，brine 洗，无水 $MgSO_4$ 干燥。抽滤，旋蒸。用柱层析纯化。

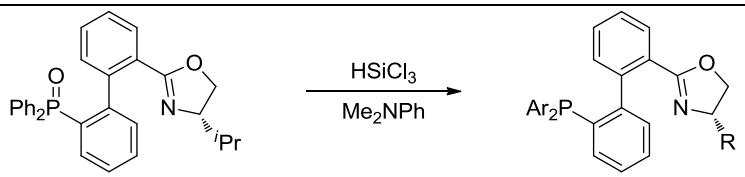


(*S*)-2-(2′-(Diphenylphosphoryl)biphenyl-2-yl)-4-*iso*propyl-4,5-dihydrooxazole (II-6a). 93% yield, viscous oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (major/minor = 52:48 in $CDCl_3$) δ 7.69–7.75 (m, 2H), 7.18–7.65 (m, 29H), 7.10–7.18 (m, 5H), 4.15 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 12.8, 11.9 Hz, 1H), 3.79–3.88 (m, 3H), 3.74 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 1.66–1.77 (m, 1H), 1.55–1.64 (m, 1H), 0.85 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 0.84 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 0.81 (d, J = 1.5 Hz, 3H); ^{31}P NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 29.3, 28.6.



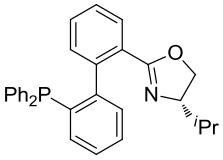
(*S*)-4-*tert*-Butyl-2-(2′-(diphenylphosphoryl)biphenyl-2-yl)-4,5-dihydrooxazole (II-6b). 97% yield, viscous oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (major/minor = 55:45 in $CDCl_3$) δ 7.73 (dd, J = 11.4, 1.1 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 11.4, 1.5 Hz, 1H), 7.05–7.64 (m, 34H), 4.11 (t, J = 13.6 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.78–3.85 (m, 3H), 0.82 (s, 9H), 0.77 (s, 9H); ^{31}P NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 28.3, 29.0.

.

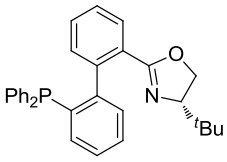


II-6 **BiphPHOX**

(*S*)-2-(2′-(Diarylphosphino)biphenyl-2-yl)-4-substituted-4,5-dihydrooxazole (BiphPHOX). 氮气氛围下，加入 **II-6** (0.73 mmol)，用 30 mL 精制甲苯的溶解，加入干燥的二甲基苯胺 (7.3 mmol) 3.12 mL 及三氯硅氢 (7.3 mmol) 1.19 μL。加热回流搅拌过夜，TLC 监控反应完全后，冷却到零度，用 4 M 的氢氧化钠水溶液淬灭。加 EtOAc 稀释，用水洗，稀盐酸洗，brine 洗，无水 $MgSO_4$ 干燥。抽滤，旋蒸。用柱层析纯化。

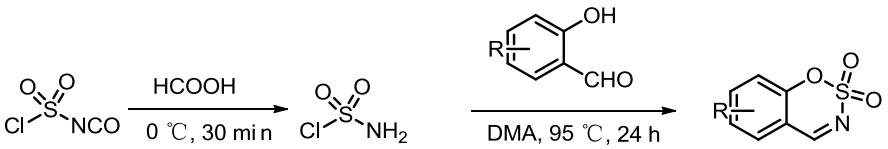


(*S*)-2-(2′-(Diphenylphosphino)biphenyl-2-yl)-4-*iso*propyl-4,5-dihydrooxazole (ⁱPr-BiphPHOX). 67% yield, viscous oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (major/minor = 52:48 in $CDCl_3$) δ 7.89 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.07–7.38 (m, 33H), 6.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.09 (dd, J = 9.5, 8.4 Hz, 1H), 4.01 (dd, J = 8.1, 6.6 Hz, 1H), 3.80–3.90 (m, 3H), 3.69 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 1.62–1.71 (m, 1H), 1.52–1.61 (m, 1H), 0.84 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 0.79 (d, J = 6.6 Hz, 3H); ^{31}P NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 14.9, 15.0.

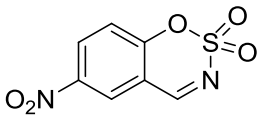


(*S*)-4-*tert*-Butyl-2-(2′-(diphenylphosphino)biphenyl-2-yl)-4,5-dihydrooxazole (ᵗBu-BiphPHOX). 80% yield, viscous oil. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (major/minor = 55:45 in $CDCl_3$) δ 7.89 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.07–7.39 (m, 32H), 6.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.93–4.06 (m, 32H), 3.75–3.89 (m, 3H), 0.81 (s, 9H), 0.73 (s, 9H); ^{31}P NMR (161 MHz, $CDCl_3$) δ 14.95, 15.02.

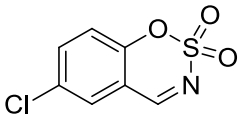
4.3 环状磺酰亚胺底物的合成



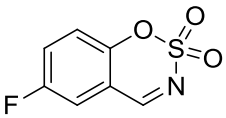
substituted -[1,2,3]-benzoxathiazine-2,2-dioxide. 在 N_2 保护下，冰浴条件下，向 100 mL 两口瓶中加入氯磺酰异氰酸酯（60 mmol）5.23 mL，然后缓慢滴加 HCOOH （60 mmol）2.26 mL，瓶中不断有气泡产生，注意滴加速度，出现白色固体，撤除冰浴，室温下搅拌 30 min，知道瓶中无液体为止。将 20 mmol 原料溶解于 40 mL DMA 中，加入两口平中，升温至 100 °C，搅拌 5 h 后加入饱和氯化钠分液，有乙酸乙酯萃取，合并有机相，层析柱分离得到产物。



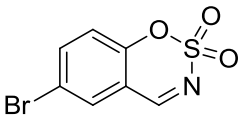
6-Nitro-[1,2,3]-benzoxathiazine-2,2-dioxide. white solid, 24%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.80 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 8.64 (s, 1H), 8.62 (dd, 1H, *J* = 7.5, 2.6 Hz), 7.51-7.48 (m, 1H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 166.1, 158.0, 145.0, 132.1, 126.5, 120.5, 115.0.



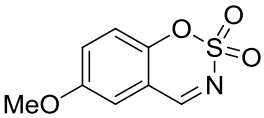
6-Chloro-[1,2,3]-benzoxathiazine-2,2-dioxide. whites solid, 53%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.64 (s,1H), 7.71 (dd, 1H, *J* = 8.7, 2.5 Hz), 7.68 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.27 (d, 1H, *J* = 8.8 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100MHz) δ 166.7, 152.8, 137.6, 131.9, 130.2, 120.4, 116.3.



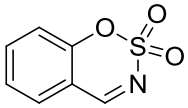
6-Fluoro -[1,2,3]-benzoxathiazine-2,2-dioxide. whites solid,51%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.65 (1H, s), 7.49 (1H, ddd, *J* = 9.1, 7.7, 3.0 Hz), 7.40 (1H, dd, *J* = 6.9, 3.0 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 9.1, 4.1 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 166.5, 159.1, 150.2, 124.8, 120.6, 116.3, 115.8.



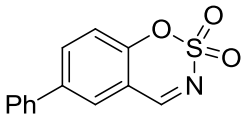
6-Bromo-[1,2,3]-benzoxathiazine-2,2-dioxide. beige solid,55%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.63 (1H, s), 7.87-7.82 (2H, m), 7.22 (1H, d, *J* = 8.6Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 166.2, 153.2, 140.2, 132.9, 120.5, 118.7, 116.5.



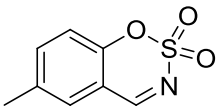
6-Methoxy-[1,2,3]-benzoxathiazine-2,2-dioxide. white solid, 81%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.62 (s,1H), 7.28 (dd, 1H, *J* = 9.1, 3.0 Hz), 7.22 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.10 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz) 3.88 (s, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 167.8, 157.4, 148.3, 124.7, 119.9, 115.9, 113.3, 56.3



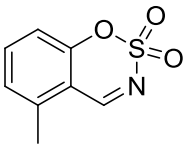
[1,2,3]-Benzoxathiazine-2,2-dioxide. White solid, 86%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.68 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H),7.70 (dd, 1H, *J* = 7.6, 1.4 Hz), 7.43 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 7.30 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 167.9, 154.4, 137.8, 131.0, 126.4, 118.8, 115.6.



6-Phenyl-[1,2,3]-benzoxathiazine-2,2-dioxide. yellow crystalline solid, 55%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ8.78 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H, *J* = 8.6, 2.3 Hz), 7.85 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.39 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 167.7, 153.4, 139.9, 137.9, 136.2, 129.3,128.8, 128.6, 127.0, 119.0, 115.5.



6-Methyl-[1,2,3]-benzoxathiazine-2,2-dioxide. yellow solid, 45%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.72 (s,1H), 7.15 (dd, 1H, *J* = 9.1, 3.0 Hz), 7.42 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.05 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz) 2.34 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 167.8, 157.4, 148.3, 124.7, 118.5, 115.9, 111.3, 21.3.



5-Methyl-[1,2,3]-benzoxathiazine-2,2-dioxide. yellow solid, 78%. ^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 8.75 (s,1H), 7.11 (dd, 1H, *J* = 9.1, 3.0 Hz), 7.32 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz), 7.08 (d, 1H, *J* = 2.9 Hz) 2.46 (s, 3H) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 167.1, 156.4, 146.3, 124.5, 116.5, 113.9, 109.3, 19.5.

第五章 总结与展望

本论文合成了一系列具有不同取代基的轴不安定联苯膦-噁唑啉配体，并对合成过程中的一些细节进行了改变，是的合成过程更为方便。

在研究镍催化芳基硼酸对环状磺酰亚胺的加成反应中，我们首先对催化剂进行了筛选，发现双氮类配体催化活性都不好，磷氮类配体和面手性类配体都有高选择性和中等反应活性，最终发现课题组的不安定联苯膦-噁唑啉配体具有最好的效果。其次，我们对催化镍盐进行了筛选，发现 $Ni(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ 具有最好的催化效果，因此，我们将它用作催化所有的镍盐。接下来，我们对所用的芳基硼酸亲核试剂进行了筛选，发现大多数芳基硼酸都有良好的效果，但空间位阻的因素的影响也会略微影响催化的效果。最后我们合成了环状磺酰亚胺底物，在合成过程中遇到了因温度不够而无法反应的情况，同时我们也发现不同取代基的水杨醛反应活性不同，据此我们推测了底物合成的机理。

接下来，我们还将对催化底物进行筛选，并尝试对催化反应机理进行研究，以全面对了解 Ni 催化的芳基硼酸对环状磺酰亚胺的不对称加成。

参考文献

[1]. 林国强，陈耀全，陈新滋，李月明 手性药物-不对称反应及其应用，科学出版社，2000.
[2]. (a) Blaschke, G.; Kraft, K. P.; Markgroof, H. Chem. Ber. 1980, 113, 2318; (b) Wintersk, W.; Frankus, E. Lancet 1992, 339, 365; (c) Eriksson, T.; Buorkman, S.; Roth, B.; Fyge, A.; Hoglund, P. Chirality 1995, 7, 44.
[3]. 戴立信，陆熙炎，朱光美. 化学通报, 1995, 6, 15.
[4]. J. Seyden-Penne. John Wiley & Sons. New York, 1995.
[5]. (a) Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. J. Am. Chem. Soc., 1981, 103, 2127. (b) Evans, D. A.; Hu, E.; Burch, J. D.; Jaeschke, G. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 5654.
[6]. (a) Oppolzer, W.; Moretti, R.; Thomi, S. Tetrahedron Lett., 1989, 30, 5603. (b) Davis, F. A.; Towson, J. C.; Weismiller, M. C.; Lal, S.; Carroll, P. J. J. Am. Chem. Soc., 1988, 110, 8477.
[7]. Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. Tetrahedron Lett., 1966, 7, 5239.
[8]. (a) Noyori, R. Wiley: New York, 1994. (b) Ojima, I. Ed. VCH Publisher: New York, 1993.
[9]. Negent, W. A.; Rajanbabn, T. V.; Burk, M. J. Science, 1993, 259, 479.
[10]. For recent reviews, see: (a) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. Chem. Rev., 2000, 100, 2159; (b) Colacot, T. J. Chem. Rev., 2003, 103, 3101; (c) Fan, QH.; Li, YM.; Chan, A. S. C. Chem. Rev., 2002, 102, 3885; (d) Trost, B. M.; Crawley, M. L. Chem. Rev., 2003, 103, 2921; (e) Tang, W.; Zhang, X. Chem. Rev., 2003, 103, 3029; (f) Walsh, P. J.; Lurain, A. E.; Balsells, J. Chem. Rev., 2003, 103, 3297; (g) Lindstrom, U. M. Chem. Rev., 2002, 102, 2751.
[11]. (a) 宓爱巧，孙健，陈新滋 等，合成化学，1995, 3, 19; (b) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Comprehensive. Asymmetric Catalysis; Springer: Berlin, Germany, 1999; Vols. 1-3; (c) Transition Metals for Organic Synthesis; Beller, M., Bolm, C., Eds.; VCH: Weinheim, Germany, 1998; (d) Noyori, R. Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis; Wiley: New York, 1994; (e) Brunner, H.; Zettlmeier, W. Handbook of Enantioselective Catalysis; VCH: Weinheim, Germany, 1993; (f) Catalytic Asymmetric Synthesis; Ojima, I., Ed.; VCH: New York, 1993 and 2000; Vols. I and II.
[12]. (a) Bolm C., Rudolph J. Catalyzed asymmetric aryl transfer reactions to aldehydes with boronic acids as aryl source. J. Am. Chem. Soc., 2002, 124, 14850. (b) Montserrat F.,

Xavier V., Lluis S., Miquel A.P., Antoni R. J.Org.Chem, 2004, 69, 2532. (c) Braga A.L.,Lüdtke D.S., Vargas F., Paxiao M.W.A. Chem. Commun, 2005, 2512.

[13]. Li C.J., Meng Y. J. Am. Chem. Soc., 2000, 122, 9538.

[14]. Tomita D., Wada R., Kanai M., Shbasaki M. J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 4138.

[15]. Weber B., Seebach D. Tetrahedron, 1994, 50, 7473.

[16]. (a) Zhou C.X., Larock R.C., Org. Lett. 2005, 7, 259. (b) Lautens M., Yoshida M. Org. Lett., 2002, 4, 123.

[17]. Takaya Y., Ogasawara M., Sakai M., Hayashi T. and Miyaura N. J. Am. Chem. Soc., 1998, 120, 5579.

[18]. Sakai M., Ueda M., Miyaura N. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1998, 37, 3279.

[19]. Ueda M., Miyaura N. J. Org. Chem., 2000, 65, 4450.

[20]. Fürstner A., Krause H., Adv. Synth. Catal., 2001, 343, 343.

[21]. Pedro M.P., Alexande F.T., Duarte M.T. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 2007, 46, 5750.

[22]. Masami K., Rumiko S., Ryuichi S. Efficient 1,2-Addition of Aryl- and Alkenylboronic Acids to Aldehydes Catalyzed by the Palladium/Thioether-Imidazolinium Chloride System J. Org. Chem., 2008, 73, 1597.

[23]. Hai-Feng Duan, Jian-Hua Xie, Wen-Jian Shi, Qi Zhang, Qi-Lin Zhou. Enantioselective Rhodium-Catalyzed Addition of Arylboronic Acids to Aldehydes Using Chiral Spiro Monophosphite Ligands. Org. Lett., 2006, 128, 13682.

[24]. Yamamoto Y., Kurihara K., Miyaura N. Angew. Chem. Int. Ed., 2009, 48, 4412.

[25]. Shintani R., Inouse M., Hayashi T. Angew. Chem. Int. Ed., 2006, 45, 3353.

[26]. Hai-Feng Duan, Jian-Hua Xie, Xiang- Chen Qiao, Li-Xin Wang, Qi-Lin Zhou. Enantioselective Rhodium-catalyzed addition of arylboronic acids to α-ketoesters. Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47, 4351.

[27]. Yamamoto T., Ohta T., Ito Y. Palladium-catalyzed addition of arylboronic acids to aldehydes. Org. Lett., 2005, 7, 4153.

[28]. Suzuki K., Arao T., Ishii S. et al. Tetrahedron. Lett., 2006, 47, 5789.

[29]. Guixia Liu, Xiyan Lu. Cationic Palladium Complex Catalyzed Highly Enantioselective Intramolecular Addition of Arylboronic Acids to Ketones. A Convenient Synthesis of Optically Active Cycloalkanols. J. Am. Chem. Soc., 2006, 128, 16504.

[30]. Hongshan Lai, Zhiyan Huang, Qiong Wu, Yong Qin. J. Org. Chem., 2009, 74, 283.

[31]. Zhen Liu, Peng Gu, Min Shi, Patrick McDowell, Guigen LI. Org. Lett., 2011, 13, 2314.

[32]. Zheng H.M., Zhang Q., Chen J., Liu M. Cheng S. H., Ding J.C.,Wu H.Y., Su W.K. J. Org. Chem., 2009, 74, 943.

[33]. Zhou T., Pi S.S., Li J.H. $FeCl_3$-Catalyzed 1,2 addition reactions of aryl aldehydes with arylboronic acids. Org. Lett., 2009, 11, 453.

[34]. Ueda M., Miyaura N.J. Organomet. Chem, 2000, 595, 31.

[35]. Tokunaga N., Otomaru Y., Okamoto K., Ueyama K., Shintani R.., Hayashi T. J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 13584.

[36]. Otomaru Y., Tokunaga N., Shintani R.., Hayashi T. Org. Lett., 2005, 7, 307

[37]. Zhi-Qian Wang, Chen-Guo Feng, Ming-Hua Xu, Guo-Qiang Lin. Design of C_2-Symmetric Tetrahydrophentalenes as New Chirak Diene Ligands for Highly Enantioselective Rh-Catalyzed Arylation of *N*-Tosylarylimines with Arylboronic Acids. J. Am. Chem. Soc., 2007, 129, 5336.

[38]. Cheng Shao, Hong-Jir Yu, Nuo-Yi Wu, Chen-Guo Feng, Guo-Qiang Lin. Org. Lett., 2010, 12, 3830.

[39]. Shintani R., Takeda M., Tsuji T., Hayashi T. Rhodium-Catalyzed Asymmetric Arylation of N-TosylKetimines. J. Am. Chem. Soc., 2010, 132, 13168.

[40]. Nishimura T., Noishiki A., Tsui C.G., Hayashi T. Asymmetric Syntheis of (Triaryl)methylamins by Rhodium-Catalyzed Addition of Arylboroxines to Cyclic *N*-Sulfonyl Ketimines. J. Am. Chem. Soc., 2012, 134, 5056.

[41]. (a) Hui Wng, Tao Jiang, Ming-Hua Xu. J. Am. Chem. Soc., 2013, 135,971. (b) Tao Jiang, Zheng Wang, Ming-Hua Xu. Org. Lett., 2015, 17, 528.

[42]. Luo, Y.; Hepburn, H. B.; Chotsaeng, N.; Lam, H. W. Angew. Chem. Int. Ed., 2012, 51, 8309.

[43]. (a) Dai, H.; Lu, X. Org. Lett. 2007, 9, 3077; (b) He, P.; Lu, Y.; Hu, Q. S. Tetrahedron Lett., 2007, 48, 5283; (c) Zhang, Q.; Chen, J.; Wu, M.; Cheng, J.; Qin, C.; Su, W.; Ding, J. Synlett, 2008, 935; (d) Marques, C. S.; Burke, A. J. Eur. J. Org. Chem., 2010, 1639.

[44]. (a) Dai, H.; Yang, M.; Lu, X. Adv. Synth. Catal., 2008, 350, 249; (b) Dai, H.; Lu, X. Tetrahedron Lett., 2009, 50, 3478; (c) Ma, G.-N.; Zhang, T.; Shi, M. Org. Lett., 2009, 11, 875; (d) Liu, Z.; Shi, M. Tetrahedron, 2010, 66, 2619.

[45]. Kuhn, R. Molekulare asymmetrie in stereochemie Deutike: Leipzig-Wien, 1933, 803.

[46]. (a) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. Chem. Rev. 2000, 100, 2159; (b) Ojima, I. Catalytic Asymmetric Synthesis (2nd Ed.) Wiley-VCH, Weinheim: 1999; (c) Beller, M.; Bolm, C. Transition Metals for Organic Synthesis Wiley-VCH, Weinheim: 1998; (d) Noyori, R. A Symmetric Catalysis in Organic Synthesis Wiley, New York: 1994; (e) Jendralla, H.; Li, C. H.; Paulaus, E. Tetrahedron: Asymmetry 1994, 5, 1297; (f) Murata, M.; Morimoto, T. K. Synlett 1991, 827; (g) Schimid, R.; Foricher, J.; Cereghetti, M.; Schonholzer, P. Helv. Chim. Acta 1991, 74, 370; (h) Yamamoto, W.; Murata, M.; Morimoto, S.; Achiwa, K. Chem. Pharm. Bull. 1991, 39, 1085; (i) Schmid, R.; Ceregheti, M.; Heiser, B.; Schonholzer, P.; Hansan, H. J. Helv. Chim. Acta 1988, 71, 897; (j) Miyashita, A; Yasuda, A; Yakaya, H; Noyori, R. J. Am. Chem. Soc. 1980, 102, 7932.

[47]. Imai, Y.; Zhang, W.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. Tetrahedron Lett. 1997, 38, 2681.

[48]. Imai, Y.; Zhang, W.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. Synlett 1999, 1319.

[49]. (a) Aikawa, K.; Mikami, K. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5455; (b) Mikami, K.; Kataoka, S.; Aikawa, K. Org. Lett. 2002, 4, 3939; (c) Mikami, K.; Aikawa, K.; Yusa, Y. Org. Lett. 2002, 4, 95; (d) Korenaga, T.; Aikawa, K.; Terada, M.; Kawauchi, S.; Mikami, K. Adv. Synth. Catal. 2001, 343, 284; (e) Mikami, K.; Korenaga, T.; Matsumoto, Y.; Ueki, M.; Terada, M.; Matsukawa, S. Pure Appl. Chem. 2001, 73, 255; (f) Mikami, K.; Korenaga, T.; Terada, M.; Ohkuma, T.; Pham, T.; Noyori, R. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 495.

[50]. (a) Tian, F.; Yao, D.; Liu, Y.; Zhang, W. Adv. Synth. Catal. 2010, 352, 1841; (b) Tian, F.; Yao, D.; Zhang, Y. J.; Zhang, W. Tetrahedron 2009, 65, 9609; (c) Zhang, W.; Xie, F.; Yoshinaga, H.; Kida, T.; Nakatsuji, Y.; Ikeda, I. Synlett 2006, 1185.

[51]. Pastor, S. D.; Spivack, J. D.; Steinhuebel, L. P. Phosphorus Sulfur Relat. Elem. 1987, 31, 71.

谢辞

转眼间就要毕业了，在课题组做毕设的一年中，我要向所有给予我帮助的人以真挚的谢意。我得到了谢芳老师的悉心照顾，没有老师您的照顾，就不会有我今天的进步。正是在与老师的一次一次的探讨与交流，我才一点一点学到什么是科研，如何才能研究，并且在最后的论文撰写过程中，老师给了我巨大的帮助，帮我一次一次批注，提出修改意见，帮助我修改。老师您严谨的治学态度与孜孜以求的科研精神将会是我奋斗的风向标，帮助我更好的成长，老师您将会是我一生最为敬重的长者。

同时，我也要感谢张万斌老师，正是张老师的博学睿智、平易近人和其高超的教学水平与理论水平，让我对于有机化学产生了浓厚的兴趣。张老师不仅在学术上给了我指导，在人生理想等方面也给我很大的帮助

此外，衷心感谢杨国强老师在我做毕业设计期间对我的帮助。杨老师从课题的开展到最后课题的完成都非常关注，有时还亲自询问指导，解决我们的问题，让我倍感温馨、亲切。

特别感谢权茂师兄在实验上给予的帮助，让我学会了很多基本操作、应急处理的能力和思考问题的方法，正是因为权茂师兄的帮助，让我对有机化学有了更进一步的了解。同时我也要感谢实验室吴小婷师姐和凌征师兄的帮助，他们在过去一年中给了我很多指导，让我感受到了实验室的温暖。

最后，我要特别感谢我的家人和朋友，无论何时何地你们总是我最坚强的后盾！

NICKEL-CATALYZED ASYMMETRIC ADDITION OF ARYLBORONIC ACIDS TO SULFIMIDES

Chriality means the differences between the left hand and the right of human in Greek.By definition, chriality refers to moleculs possess relationship like the left and right of human but can not overlaid in the three-dimensional. Chirality is one of the basic properties of nature, for example, most of the natural sugars are the D-configuration and most of the amino-acids are L-configuration. The basic materials of human such as nucleic acids, carbohydrate, protein , amino acids, hormones molecules are all chiral. Homochirality is one of the most important aspects of life. Homochiral biological macromolecular structure and chiral compounds that recognize and process information of human play a unique role in life. It can be said that there was no life on earth without chirality. Life system has very strong chiral-recognition ability, different configurations often exhibit huge differences in the physiological efficacy, one kind of configuration may have medicinal value, while another may be toxic. The typical example happened in Europe in the 1960s, thalidomide were applied to relieve early pregnancy reaction. The (*R*)-configuration is effective sedative and antiemetic drug, but the (*S*)-configuration behave strong teratogenicity. Now, the chiral characters of life make people realize the importance of chirality, therefore research fields related to the chirality are gradually developed. And a new kind of technology—chiral technology has been rised. The chiral technology has already developed into a cross subject which includes life science, material science, pharmacy and so on. This subject hopes us synthetize the chiral compounds we wanted with high optical activity.

With enormous progress in catalytic asymmetric reaction, it is possible for organic chemists to synthetize the single configuration product.The progress greatly improved the synthetic efficiency and reduced the pollution of the process in synthesis, being more friendly to the environment. At present, organnic chemists can efficiently synthetize pure chiral products from the chiral source, chiral auxiliary groups and chiral reagent three aspects,. Evans reagent and Oppolzer reagent have been widely applied to synthetize a variety of compounds . But these methods have significant defects, because they need stoichiometric amount of enantiopure compounds, therefore, the synthesis are more difficult. Catalytic asymmetric synthesis can acquire a lot of optically active products with only small amount of chiral catalyst, is optimal economic and environment friendly. So catalytic asymmetric synthes is more attractive and challenging for organic chmeists. Now chiral catalyst including enzyme catalyst, organic catalyst, transition metal catalyst are widely used in production and research. Metal-catalyzed asymmetric reactions have advantages such as high-catalytic efficiency, strong regulation, high selectivity, mild reaction conditions and so on.

Chiral ligands are the key to determine the effect of the metal-catalyzed asymmetric reaction and play an important role in asymmetric-catalyed system. The traditional axis chiral ligands possess superior catalytic performance, but there are also disadvantages such as being difficult to synthesize and resolute. Our group designed a kind of *tropos* phosphine-oxazoline biphenyl ligand that can overcome above disadvantages to acquire a single configuration .

Arylboronic acids have a lot of advantages such as low toxicity, good thermal stability, good fuctional group tolerance and relatice stability towards air and water. Arylboronic acids are

important in organic chemistry and the field of metal-catalyzed addition of arylboric acids to aldehydes, ketones and imides have great progress and development in recent years. Hayashi and Miyaura greatly contributed to this area. A series of catalysts with high efficiency, good fuctional-groups compatibility are developed. But we also recognize that, there still many problems waite to be solved in this field.

Rh and Pd can catalyze asymmetric addition of arylboronic acids to aldehydes, ketones and imines. But Rh-catalyzed addition of arylboric acids to aldehydes, ketones and imines use chiral diene ligands, other chiral ligands are hardly applied, thus limitied the application of the reaction; As electrophilic reagent, the reactive activity of Pd is relatively lower in nucleophilic addition reactions and that leads a narrow range of Pd catalyzed-reactions . Ni is a commodity metal with a cost of roughly $1.20 per mol, whereas Pd and Pt are precious metals, which command a significantly higher price of $1,500 and $10,000 per mol, respectively.35. Thus, unless a process is viable with very low levels of Pd, or Pt can be used and recycled, or very high levels of Ni are required, a Ni-catalyzed approach would be preferred on a cost basis. Nickel is rich in underground reserves, and nickel also have good reactive activity in organic catalysis.. Nickel catalyst is widely used in arylhydrocarbon cross-coupling reactions, Suzuki-Miyaura couplings and Heck couplings. Ni also shows good catalytic effect in addtion of alkene, alkyne, α，β-unsaturated aldehydes and ketones. Ni atomic-radius is smaller than that of Pd and Pt, so Ni has realtively stronger nucleophilic ability. Ni-catalyzed asymmetric addtion reactions are still less than Pd and Ru.. Therefore, we apply Ni to catalyze asymmetric of arylboric acids to sulfimide .

In this paper, a series of *tropos* phosphine-oxazoline biphenyl ligands (**BiphPHOX**) with different substituents were synthesized. In the research of nickel-catalyzed asymmetric addition of arylboronic acids to sulflimides, firstly, catalysts were screened. The dinitrogen ligands didn't catalyze the asymmetric addition of arylboronic acids to sulflimides. Nitrogen and phosphorus ligands and planar chiral ligands had high selectivity and moderate reactivity, eventually according to the research ,the *tropos* phosphine-oxazoline biphenyl ligands (**BiphPHOX**) have the best catalytic effects. Secondly, we screened the catalytic metal nickel and found that $NiClO_4.6H_2O$ had the highest selectivity and moderate reactivity and we used $NiClO_4.6H_2O$ as the catalyst metal. Next, the nucleophilic reagents—arylboronic acids were screened and we found that most arylboronic acids had good catalytic effects, but the influences of steric hindrance will slightly affected the catalytic effecst. Finally we synthesized catalytic substrates— sulfimides. Reaction temperature was important in the synthetic process and we couldn't acquire catalytic substrates at the room temperature. At the same time, we found the differences between substrates with different substituents. The yelid of electron withdrawing substituent substrates was lower than those electron donating substituent substrates. Thus, we speculated the mechanism of the reaction.