

上海交通大学

SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY

学士学位论文

BACHELOR'S THESIS



论文题目: 手性 γ -内酯的不对称催化合成

学生姓名: 胡凌云

学生学号: 5131719022

专业: 药学

指导教师: 刘德龙

学院(系): 药学院

手性 γ -内酯的不对称催化合成

摘要

手性 γ -内酯是广泛存在于药物或天然产物的骨架之中，占据了自然界中天然化合物总量的 10% 左右。从结构上看， γ -内酯环上有多个取代位点，一个取代位点可以有一到两个取代基。因此针对不同取代类型的 γ -内酯存在着众多的合成方法。这些方法包括过渡金属催化合成、非金属配体介导的多手性中心不对称合成、根据空间位阻等因素构建合适的骨架不对称合成相应的产物以及动态力学拆分等。

在本研究中，我们以本实验室开发的 C_2 -对称面手性茂金属钌-噁唑啉-钌络合物 RuPHOX-Ru 为手性催化剂，通过不对称催化氢化的方法合成该类化合物。具体工作如下：首先以 4-苯基-4-氧代丁酸为标准底物，在初步的反应探索阶段就得到了超过 90% ee 的选择性。然后，我们对实验条件，如溶剂、碱以及氢气的压强等进行了优化，得到了最佳的反应条件。最后，我们设计并合成了十五种不同取代的 4-苯基-4-氧代丁酸，为后续的实验进展作好准备。实验结果显示，本课题组开发的 RuPHOX-Ru 催化剂在 γ -内酯的不对称氢化合成显示较好的催化效果，研究工作为该类化合物的合成提供了一种简便高效的方法。

关键词：手性 γ -内酯，不对称催化氢化，RuPHOX-Ru，4-氧代丁酸，药物

STUDY ON THE ASYMMETRIC CATALYTIC SYNTHESIS OF CHIRAL Γ -LACTONE

ABSTRACT

Chiral γ -lactone is one of the most abundant substances in nature, which accounts for 10% of total amount of nature compounds. It has multiple substitution sites, each of which has capability of owning one or two substitutional groups. Thus, many methods are designed for the synthesis of different kinds of γ -lactones according to their patterns of substitution, which contain oxidation by transition metal, asymmetrical synthesis of multi-chiral-center γ -lactone via non-metal ligand, and utilization of stereo-hindrance effect of substrates to form asymmetric product. Besides, there is also a physical way of separating racemic product through dynamic kinetic resolution. In our research, we utilized self-made RuPHOX-Ru ligand to conduct hydrogenation by using 4-phenyl-4-oxobutanoic acid as substrate to synthesize chiral γ -lactone and got extraordinary result of over 90% enantiomeric excess. In the following stage of our research, we testified factors like solvent, alkali and pressure of hydrogen to screen the optical reaction condition. Meanwhile, we synthesized 15 4-substituted-4-oxo-butanoic acids which is similar to 4-phenyl-4-oxobutanoic acid in structure for further studies. In short, we've proven theoretically through this research that our ligand has gigantic potential to be applied in industrial field.

Key words: chiral γ -lactone, asymmetric hydrogenation, RuPHOX-Ru, 4-oxo-butanoic acid, durg

目录

摘要	i
ABSTRACT	ii
第一章 绪论	1
1.1 手性药物	1
1.2 自然界中的 γ -内酯	1
1.3 γ -内酯的人工合成	2
1.3.1 非手性合成方法	2
1.3.1.1 末端烯烃与酸酐[3+2]氧化环化	3
1.3.1.2 γ -酮酸(酯)的还原环化	3
1.3.1.3 其他	4
1.3.2 手性合成	5
1.3.2.1 过渡金属催化还原	5
1.3.2.2 非金属小分子催化	6
1.3.2.3 生物工程技术合成	7
1.4 RuPHOX-Ru 配体与立题思路	8
第二章 底物的设计与合成	10
2.1 底物的设计原则	10
2.2 底物合成方法	10
2.2.1 傅-克酰基化反应	11
2.2.1.1 简介	11
2.2.1.2 傅-克酰基化反应的中间体	11
2.2.1.3 傅-克酰基化反应的影响因素	12
2.2.2 格氏反应	12
2.2.2.1 简介	12
2.2.2.2 反应机理	12
2.2.2.3 影响格氏反应的主要因素	13
2.3 底物设计思路	14
2.3.1 取代基电子效应	14
2.3.2 卤素	15
2.3.3 芳环衍生物	15
2.3.4 脂肪族化合物	15
2.4 底物合成结果	15
2.4.1 甲基/甲氧基取代苯类底物	16
2.4.2 三氟甲基取代苯类底物	16
2.4.3 卤代苯类底物	17
2.4.4 芳环衍生物类底物	17
2.4.5 其他	17
2.5 小结	17
第三章 氢化条件的筛选	18
3.1 溶剂种类	18
3.2 碱的种类	19

3.3	氢气的压强.....	20
3.4	小结.....	20
第四章	总结.....	21
第五章	实验部分.....	22
5.1	实验通则.....	22
5.2	底物合成.....	22
5.2.1	通过傅-克反应合成的底物.....	22
5.2.2	通过格氏反应合成的底物.....	24
5.3	底物的氢化.....	26
	参考文献.....	27

第一章 绪论

1.1 手性药物

手性（Chirality）是用来表达分子立体结构不对称性的术语。当一个碳原子连接的四个基团互不相同时，根据连接方式的不同就可以产生两个互为镜像的化合物。两者虽然镜面对称，但是并不能重合，因此是两个不同的化合物，就像人的左手和右手一样。因此，手性这一术语用来表达这种化合物之间的关系显得既科学又形象。

药物都是化合物，因此大多数药物也都是具有手性的。药物的药理作用是通过药物分子与体内相应的受体结合而实现的，其匹配要求之严格使得药物的手性成为了一个较为重要的影响因素。在许多情况下，药物的一对对映体在生物体内的药理活性、代谢过程、代谢速率及毒性等存在显著的差异。按药效方面的简单划分，可分为四种：1、只有一种对映体有药理活性，另一种没有。比如多巴。左旋多巴可用于治疗帕金森病，而在体内真正起作用的是L-多巴胺。左旋多巴是为了能够顺利通过血脑屏障的前药。其对映体右旋多巴则没有药理活性。如果服用了消旋体药物，则只有左旋多巴在作用部位被分解为L-多巴胺并起到作用，而右旋药物则因无法分解而在脑内堆积，产生危害。2、一对对映体的两个化合物药理活性等同，如普罗帕酮。在这种情况下就没有必要对药物的消旋体作进一步的拆分。3、两种对映体具有不同的药理学活性。有些药物的另一种对映体对人体有毒副作用，比如沙利度胺，而有些药物的对映体则有着完全不同的疗效。对于苯丙胺来说，左旋体是一种精神兴奋剂，而右旋体则为减肥药。4、对映体的药理活性相同，但不相等。比如(S)-布洛芬的抗炎作用比(R)-型强28倍^[1]。综上实例可知，药物的手性对其药理作用、毒副作用等影响巨大。因此，不对称合成的方法在药物的生产中占据着非常重要的地位。

1.2 自然界中的 γ -内酯

γ -内酯是自然界中广泛存在的一大类化合物，其化合物总量占据了自然界中天然化合物中的10%^[2]。如此广泛存在的结构单元使得这类化合物拥有着众多不同的生物学活性。从苍耳子（Xanthium strumarium）树叶中提取出来的叶黄制菌素（Xanthatin）被证实有着良好的抑制布氏锥虫生长的活性，同时叶黄制菌素对PGE2和5-脂氧化酶不同程度的抑制作用使其有着优良的抗炎作用^[3]。从地衣中提取出来的四氢-5-侧氧-3-呋喃甲酸衍生物有着抗肿瘤以及抗菌活性^[4]。从扁果菊属植物中提取出来的Encelin以及抗霉素A的代谢产物(+)-Blastmycinone则是一类真菌生长抑制剂。从亮绿蒿（Artemisia glabella）中提取出来的Argabin通过抑制法尼基转移酶而有着抗癌的活性^[5]。

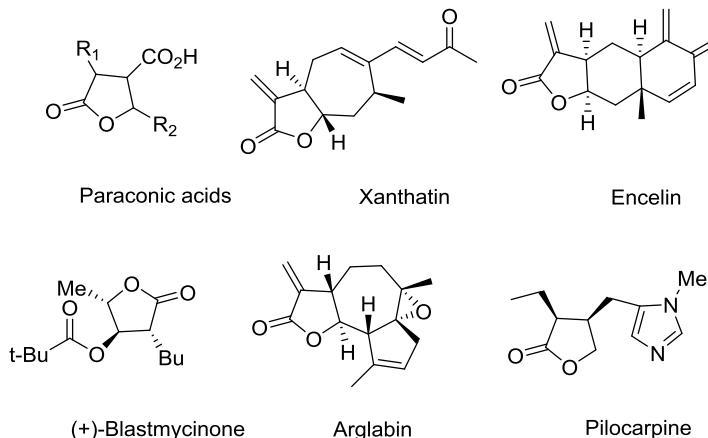


图 1-1 代表性的 γ -内酯化合物

γ -内酯除了上述医学应用外，还被广泛用于食品和香料工业。简单结构的 γ -内酯富含奶香、果香，具有留香时间长，香气圆润等特点^[6]。此外， γ -内酯也可充当合成中间体，用以合成一些更复杂的产物，比如毛果芸香碱的合成^[7]。综上所述， γ -内酯作为自然界中广泛存在的物质，在众多不同的领域发挥着优秀的作用。

1.3 γ -内酯的人工合成

γ -内酯环上有多个取代位点，并且一个取代位点可以有一个或者两个取代基。因此针对不同取代类型的 γ -内酯存在着众多的合成方法。这些方法中既有过渡金属催化^[8]，也有非金属配体介导的多手性中心不对称合成^{[9], [10], [11]}，还有根据空间位阻等因素构建合适的骨架不对称合成相应的产物^[12]，同时还有动态动力学拆分的方法^[13]。由于 γ -内酯涉及到的结构众多，限于篇幅，在此仅对 5-取代的 γ -内酯进行有关合成的详细的介绍。涉及这类结构合成的研究众多，大体上分为非手性合成和手性合成两大类。在医药领域中，化合物的手性对其生理活性的影响较大，因此非手性合成的方法并不适用于生物活性物质的合成，但是非手性合成所拥有的成本上的优势让它在其他对化合物手性要求不大的领域得以发挥作用，在此仅供参考，为之后的手性合成提供基础和思路。

1.3.1 非手性合成方法

取代 γ -内酯通常都有一个以上的手心中心，因此运用一般的合成方法会生成多种对映异构体的混合物，在本文之前的介绍中，绝大多数具有生物活性的 γ -内酯都有着特定的立体构型，因此非手性的合成方法并不适用于上述化合物的合成。对此类合成方法进行研究的原因有两个。第一，产物中的两个对映异构体均为所需要的产物。如果某一类 γ -内酯的 R 和 S 构型均为合成所需，则可以直接生成该产物的外消旋体，并进一步通过对映体拆分的方法将两个对映体分离，达到同时生成两个产物的目的。第二，产物的手性对其应用影响不大。比如 Li Deng 等人^[14]使用三水合三氯化钌作催化剂，三苯基膦作添加剂，在吡啶环境下将生物来源的乙酰丙酸直接还原成非手性的 γ -戊内酯。此篇文章的目的是为了新型能源的合成提供思路，因此作为可再生燃料， γ -戊内酯的手性对其应用并没有影响。

在 γ -内酯非手性合成领域中，应用最广泛的便是通过过渡金属催化剂进行催化合成，除此之外还有电解还原等较为新颖的方法。在此以底物为分类依据，分别对这些方法进行介绍。

1.3.1.1 末端烯烃与酸酐[3+2]氧化环化

Liangbin Huang 等人^[15]选用二价铜的三氟甲磺酸盐作为催化剂，以较高的产率得到了非手性的 4-取代 γ -内酯（图 1-2）。根据底物的取代基不同，该反应产率最高达到了 93%。所用到的底物大部分为芳环取代，不过该实验组也用到了 1-辛烯作为脂肪烃的代表，并且同样取得了较高的收率，证明了该反应的普适性。不过当底物变为非末端烯烃时，该反应无法得到产物，这说明末端烯烃是一个必要的条件。总体而言，该反应由于原料方便易得，条件简单，且部分底物有着不俗的产率，在不要求产物手性时是一个较优的方法。与此方法类似，Lihuan Wu 等人^[16]用二氧化锰代替铜盐，同时往体系中添加了醋酸钠（图 1-3）。相比上一个实验条件，该反应免去了氧气的供应。从其反应机理来看，二氧化锰在反应中先后得到两个电子，形成二价锰，起到氧化剂的作用。此外，该反应将反应时间从 12 小时缩短到了 3 个小时，大大的提高了反应效率。

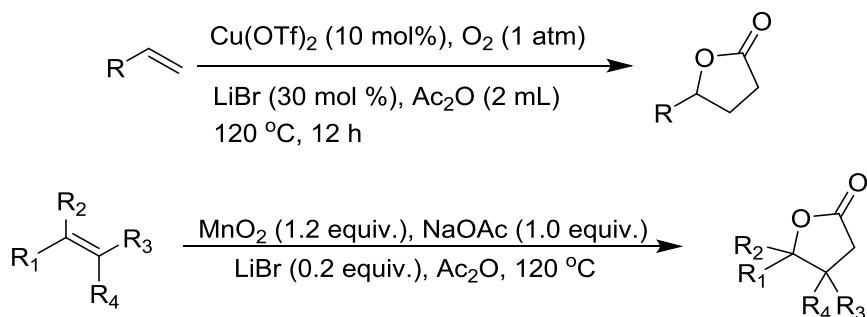


图 1-3

1.3.1.2 γ -酮酸（酯）的还原环化

过渡金属中有众多的元素都具有优异的还原性能，最常见的 Pd/C 就是一种用途十分广泛的氢化反应的催化剂，用于各种不饱和键的还原。Angelo Clerici 等人^[17]就发现了这种广泛的催化体系：水溶液中的三氯化钛/氨体系。在 pH=10-11 下，该催化体系能将醛和酮羰基还原为无手性的醇羟基。当底物为 γ -酮酸时，还原产物进一步环化，形成 γ -内酯。在此项研究中，由于 γ -酮酸的底物只有一个（苯甲酰丙酸），该催化体系对底物的普适性还无法确定，但是该研究中苯甲酰丙酸生成 4-苯基- γ -丁内酯的产率超过 95%，显示出该催化剂优秀的催化能力。与此相似，Duo Wei 等人^[18]制得了十分新颖的有机铼催化剂（图 1-4）。在该催化剂的存在下，加入叔丁基醇钾，在甲苯溶剂中经加热使底物直接和氢气反应，并最终将醛酮羰基还原为羟基。在 γ -酮酸酯的还原方面，该课题组分别用了苯甲酰丙酸甲酯和乙酰丙酸甲酯充当底物。从结果上来看，具有芳香环的底物产率更高。不过和 Angelo Clerici 一样，由于此催化剂重点不在 γ -内酯的合成，有关这方面的底物就没有做到那么多了。

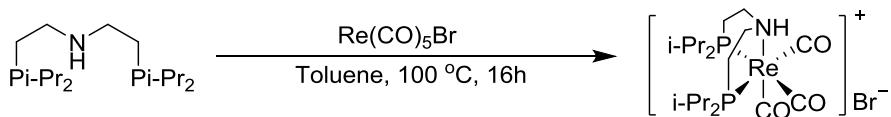


图 1-4 有机铼催化剂的制备过程

Norio Sakai 等人^[19]专门对 γ -酮酸的还原环化进行研究。在本次研究中，他们使用三氯

化镓作为催化剂，苯基硅烷作为还原剂，以苯作为溶剂，在 60°C 下反应 24 小时得到外消旋的 γ -内酯产物（图 1-5）。对于催化剂的普适性方面，他们使用了一系列的芳香环取代底物进行验证。从产率上来看，该催化剂的效果并不稳定。当 γ -位的取代芳环位阻较大或者芳环中有吸电子取代基时，产率通常只有 60-80%，而当苯环上无取代或者有一个给电子取代基比如甲基时，其产率则会达到 90% 以上，模板底物苯甲酰丙酸的产率更是达到了 99%。除了产率的波动外，一部分底物的产物也不符合反应规律。比如对位甲氧基的苯取代 γ -酮酸经此步骤反应后并不会产生相应的 γ -内酯，而是以较低的产率（21%）生成对甲氧基苯丁酸。因此有关该催化剂反应的机理仍需深入探索。不过总体而言，该催化剂适用于一部分的 γ -酮酸，并且能得到优良的结果，因此具有一定的应用价值。

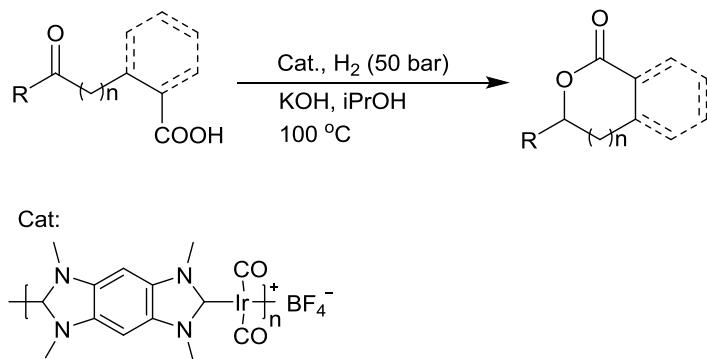


图 1-6

1.3.1.3 其他

Toshifumi Dohi 等人^[21]为 γ -内酯的合成提供了一个全新的思路。该反应为自由基机理。以高价碘化合物作为自由基引发剂，在溴化钾粉末的存在下，使苯丁酸脱去一个氢原子变为苄基自由基，随后环合为无手性的 γ -内酯（图 1-7）。自由基反应的一大缺点就是自由基之间的特异性较低，副反应多且杂，最终所得到的目标产物产率不会太高。从该课题组利用一系列底物反应的结果来看，苯环上不同取代基的底物产率参差不齐，而且不同的底物所用到的反应条件也不同，没有可比性。不过他们的研究还是为 γ -内酯的合成提供了自由基反应的可能性。

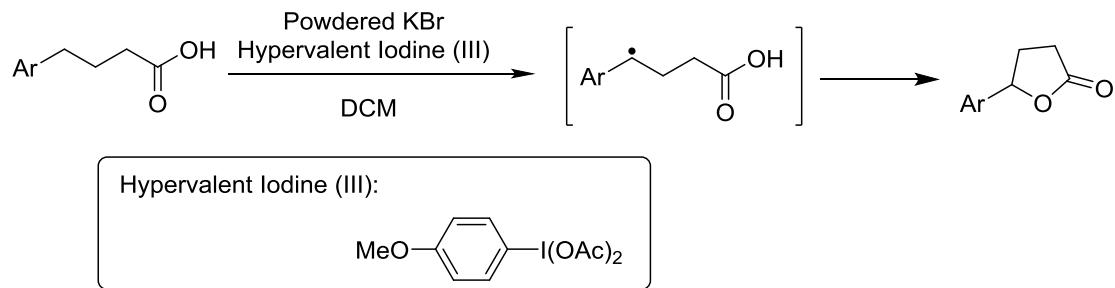


图 1-7

另一方面，Naoki Kise 等人^[22]通过通电还原的方式使醛/酮和 α , β -不饱和酯/腈发生加成反应，并随后环化，形成多取代的 γ -内酯。若将醛酮的碳氧双键替换为碳氮双键，反应仍可进行，并且能够生成 γ -内酰胺。与前面介绍的方法相比，此方法的优点是内酯环上的三个

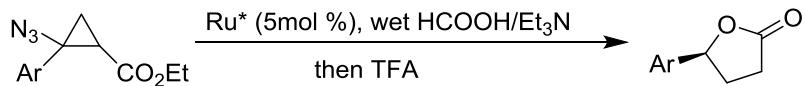
碳原子均可以进行取代。极大地拓宽了该反应的应用范围。但同时环上多取代意味着产物中有着多种对映体与非对映体，在对产物立体结构十分严格的领域，立体构型的拆分将变得十分困难。

1.3.2 手性合成

正如前文所说，药物的手性在多数情况下对其药理活性有着重要的作用，单纯的外消旋体给药会造成药效的降低，甚至产生额外的毒副作用。在自然界中，多数活性物质也是有着多个手性中心，并且通常只有特定空间构型的物质才能完成各种生物反应。因此在药物合成以及生物领域，手性合成需求是远远大于非手性合成的。戊内酯环上有三个碳原子可供取代基取代，理论上可以产生三个手性中心，八个空间异构体。因此 γ -内酯的不对称合成在药物合成领域显得十分重要。有关 γ -内酯的合成思路总体来说如下几点：1、外消旋体的拆分。拆分方式为化学衍生拆分、生物拆分以及色谱直接拆分^[6]。2、前手性化合物的不对称还原。在 γ -内酯的合成中，通常用到的前手性化合物为 γ -羧基酸/酯。通过不对称还原的方式得到特定构型的 γ -羟基化合物，并进一步通过环化得到目标产物。3、运用生物工程技术实现不对称合成。比如利用酵母发酵的方法生成手性 γ -内酯，或者通过筛选得到具有理想活性的酶，用以合成目标产物等等。接下来分别对这些方法进行简要介绍。

1.3.2.1 过渡金属催化还原

R. Noyori 在 1990 年率先使用 BINAP-Ru(II) 复合物对 γ -酮酸酯进行不对称还原催化，并得到了最高 99.5% 的 ee 值^[23]。后续的研究者们便对钌系催化剂进一步研究，并拓宽了次反应的底物范围。Stephen K. Murphy 和 Vy M. Dong^[24]对钌催化剂进行了拓展，以 γ -芳基- γ -羧基醇作为底物，通过不对称氢转移的方式得到了手性 γ -内酯。相较 Noyori 的研究成果，他们在反应的底物上对芳基底物进行了尝试，拓展了此类反应的应用范围。美中不足的是它们的产率和 ee 值最高分别为 90% 和 93%，与前人相比稍微差了一些。Eugenia V. Starodubtseva 等人^[25]使用了另一套体系：RuCl₃-BINAP-HCl 催化系统。从手性上来看，此催化剂的不对称选择性十分高，但是产率较之 Vy M. Dong 的研究成果来看低了很多。Yan Su 等人^[26]将目光瞄向了一类不同的底物： β -叠氮基环丙基甲酸酯类化合物。在 Ru-TsDPEN 复合物的催化下，原本为外消旋体的底物生成了具有手性的 γ -内酯（图 1-8）。从反应机理上来看，不对称氢化的核心步骤是反应中简体 γ -羧基酯经还原后生成不对称羟基。从此来看，其机理与上述方法相类似。从产率和 ee 值来看，此方法得到的产物 ee 值最高为 94%，表现良好，但是整体的产率较低。尽管如此，由于底物实在是比较特殊，在合成中如果需要将这种底物不对称还原，还是得用这种方法。



Cat.:

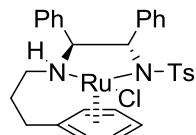
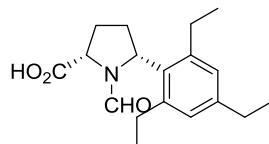


图 1-8

除了金属钌，铜化合物也可以充当手性合成的催化剂。Bruce H. Lipshutz 等人^[27]将煤炭和硝酸铜混合，通过加水、超声、蒸馏除水、共沸干燥四步，得到了铜/碳催化剂。作为固相催化剂，它有着易于分离、重复利用、低污染等优点，同时铜的廉价也使得这种催化剂的成本更为低廉。在该项研究中，铜/碳催化剂在 γ -内酯的合成中只实验了苯甲酰丙酸甲酯一种底物，得到了 89% 的产率和 94% 的 ee 值。从结果上来看，该催化剂表现良好。如果能够进一步拓展底物种类，并且普适性良好的话，铜/碳催化剂将成为大规模生产的最有力的催化剂之一。

1.3.2.2 非金属小分子催化

有关这类催化方式和上述钌催化剂类似，多数反应的关键步骤为碳氧双键的不对称加氢。比如一种名为 β -Chlorodiisopinocampheylborane 的催化剂^[28]（如右图），可将多种不同类型的羰基化合物不对称氢化为对应的醇。其中，以 γ -酮酸或 γ -酮酸酯为底物，通过该催化剂即可得到相应的不对称醇，再通过环化的步骤得到目标产物 γ -内酯。对于 γ -酮酸酯类化合物，苯甲酰丙酸酯衍生物有着较高的产率和出色的 ee 值，而直链脂肪类底物虽然有着较高的产率，但是 ee 值很低。但对于 γ -酮酸类化合物，无论是芳香类还是脂肪类底物，均有着很好的产率和 ee 值。与上述类似，Yoshihiro Matsumura 等人^[29]使用了结构十分简单的三氯硅烷作为催化剂对不同的羰基化合物进行催化氢化。为了实现手性，他们添加了如右图所示化合物进行活化。在 γ -内酯方面，他们只试验了一个模式底物——苯甲酰甲酸甲酯，取得了 93% 的产率和 97% 的 ee 值。Anil V. Karnik 等人^[30]为手性合成提供了一个有意思的思路。他们将 γ -酮酸的羧基与一个手性苯乙胺酰胺化，形成一个具有手性的酰胺。再经过一般的还原环化，得到具有手性的 γ -内酯（图 1-9）。该课题组在苯甲酰基的苯环的 3, 4 位进行不同的取代，得到五个底物用以该反应。结果显示产率和 ee 值差强人意，分别为 56-65% 和 67-73%。但其优点在于，相比 BINAP-Ru 和 diisopinocampheylborane（与上述 β -氯取代化合物类似），它的条件更为简单，并且成本更低。



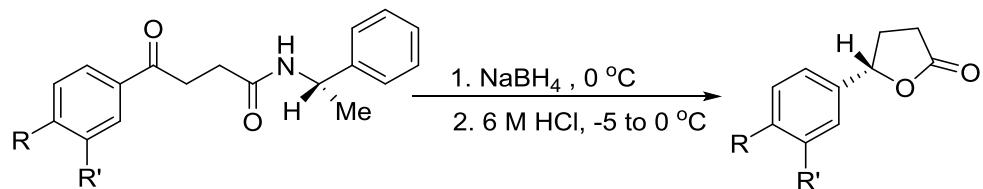


图 1-9

1.3.2.3 生物工程技术合成

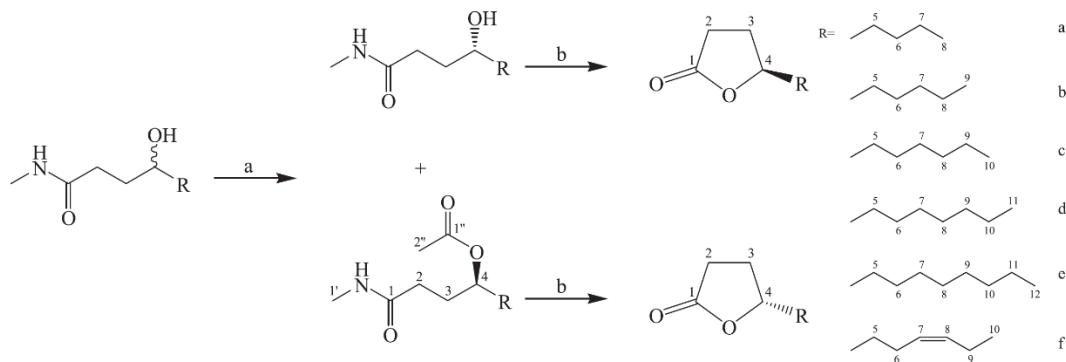
运用自然界中已有的资源进行特定化合物的合成在该领域中算是一类崭新的手法。与传统的无机催化剂不同，天然催化剂，也就是酶，具有极高的催化活性和立体选择性，有着极其优越的应用前景。在本类化合物的合成中，生物技术合成具有两种不同的方式：1、寻找某种特定的酶将前手性化合物还原成目标产物。2、将消旋体通过酶法拆分，得到两种不同的空间异构体。以下分别对这两种方式进行介绍。

酵母菌是人类历史上最重要的微生物之一。早在 1987 年，Ada Manzocchi 等人^[31]就发现了烘培酵母具有将不同类型的羧基羧酸酯类化合物还原为具有手性的羟基酯的能力。在对乙酰丙酸酯类的化合物还原的研究中，他们发现此酵母可以将底物还原为具有手性的 γ -羟基化合物，该产物便可以进一步的环化形成相应的 γ -内酯。不过运用酵母还原的方法缺点很明显：底物的转化率相当低，并且反应体系很杂，后续的纯化相对困难。虽然难以运用到实际生产中，但是他们的成果为后续的研究奠定了基础。N.O.Mahmoodi 和 R.Yousefi-Malekroudi^[32]在之后将另一种酵母 *Saccharomyces cervisiae* 应用到了 γ -内酯的合成中。该课题组选用了 5 种苯甲酰丙酸类化合物作为底物，当使用模式底物苯甲酰丙酸时，该反应得到了 98.4% 的 ee 值，然而收率相当地，只有 15%。当用苯甲酰丙酸乙酯作底物时，产率上升到了 33%，并且 ee 值也提升到了 >99%。在该方法中，酵母和底物混合均匀后需要在 30°C 下搅拌 192 小时，即便是用去了那么长的反应时间，产率依然上不去，从此结果上来看，运用酵母菌进行 β -内酯的合成在立体选择性上问题不大，主要阻碍还是收率方面的问题。酵母菌上唯一起作用的是其自身参与底物反应的酶。其他部分对反应并无帮助，甚至可能在某些方面阻碍反应的进行。如果将酶分离出来参与反应的话，对产率的提升应该有很大的帮助。

消旋体的拆分是获得异构体的一种直接的方法。共分为三类：1、化学衍生拆分，即在手性试剂、手性催化剂或手性溶剂作用下，与外消旋体形成非对映异构体衍生物，利用非对映异构体在理化性质上的差异进行分离，再将衍生物还原为纯对映体，从而实现外消旋体的拆分。2、生物拆分，即利用酶对光学活性异构体有选择地进行催化反应，使外消旋体中一种光学异构体反应较快，另一种反应较慢或者不发生反应，并在适当条件下进行分离。3、色谱直接拆分，可利用手性流动相或者手性固定相进行，而报道较多的是手性固定相色谱拆分。手性固定相主要可以分以下几类：蛋白质手性固定相、Pirkle 型手性固定相、环糊精手性固定相、多糖类手性固定相和大环糖肽类手性固定相。其中，多糖类手性固定相在超临界流体色谱拆分中最为常用^[6]。

Yasutaka Shimotori 等人^{[33],[34]}运用一种脂酶 Novozym 435 催化消旋体 γ -羟基酰胺与乙酰化试剂反应，只有 S 构型的底物才能发生反应，羟基氢被乙酰基取代生成酯。因此 R 型的底物和 S 型的乙酰化产物可以通过色谱柱发生分离，两种化合物可以经过相同的步骤生成具有手性的 γ -内酯（图 1-10）。从结果上来看，分离得到的两种 γ -内酯均具有优秀的 ee 值，且产率也都在 45% 以上。但问题也是出在产率上。通过拆分得到的对映体，产率无法

高于 50%。如果只是想要某一个特定构型的产物，通过合成消旋体再拆分的方法无疑有些浪费原材料，经济性方面不如上述手性合成的方法。但是如果对两种对映体均有合成要求的话，消旋体的拆分就是一种最优的选择。在生产过程中，很多时候无法通过合适的手性合成的方法得到想要的对映体，因此消旋体拆分在这种情况下成为了一种不得不选择的方法。



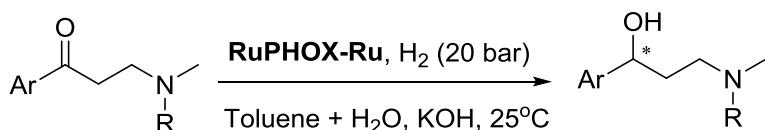
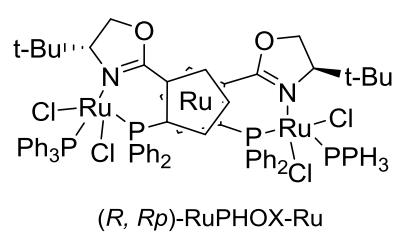
(a)vinyl acetate, Novozym 435, diethyl ether (b)1)NaOH, CH₃OH 2)HCl aq.

图 1-10

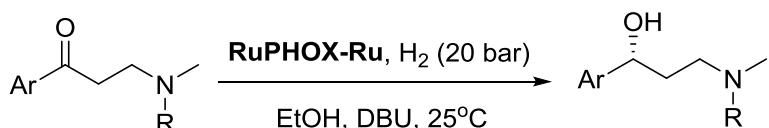
1.4 RuPHOX-Ru 配体与立题思路

如前文所述，钌配体在羰基的不对称氢化中占有举足轻重的地位。不过值得一提的是，涉及到的大多数配体均为以 Noyori 为首的 BINAP 衍生物，除此以外还有少量的双氮配体。虽然它们均有着出色的对应选择性，但是缺点十分明显：氢化时所用到的压力太大，较难应用到实际生产中。Noyori 等人虽然使用 BINAP-Ru (II) 配体实现了大于 99.5% 的 ee 值，但是氢化时的压强超过 100 个大气压；Eugenia V. Starodubtseva 等人的 RuCl₃-BINAP-HCl 催化系统在氢化时也必须使氢气保持 60 个大气压。因此在不改变收率和对应选择性的前提下降低反应条件成为了钌系配体在不对称氢化中的主要目标。

本课题组致力于二茂钌类配体的研发，并成功的合成了不同取代基的四类二茂钌配体^{[35],[36],[37]}。其中，RuPHOX-Ru 催化剂属于双磷双氮配体（如右图），在催化氢化简单的酮类化合物、 β -氨基酮类化合物以及 α -取代丙烯酸化合物等的反应中都有着不俗的表现，底物完全转化，产物 ee 值高达 99.9%（图 1-11），并且能够用水做反应溶剂。最重要的是，相比于上述的钌系配体，该配体在催化上述底物氢化时所需要的氢气压仅有 10 或者 20 个大气压，在一些底物中所需的气压可以更低。这充分地体现出 RuPHOX 催化剂在反应条件上的优越性。



14 examples, 100% conversion, up to 99.9% ee, S/C = 2000



20 examples, 99% yield, up to 99% ee, S/C = 2000

图 1-11

本课题以 4-苯基-4-氧代丁酸作为模板底物，将 RuPHOX-Ru 催化剂应用于手性 γ -内酯的不对称氢化研究，同时对底物进行一系列拓展，得到不同种类的 γ -酮酸类化合物用以探究该催化剂的性能，以期取得高效的不对称催化效果，为一些药物以及它们关键中间体的不对称合成提供新的高效合成方法。针对此催化剂的研究不仅可以为该类化合物不对称合成提供新的催化剂选择，还可以拓宽此类反应的底物范围以及实验条件，使得此类反应在一些条件下更为高效，意义重大。

基于上述背景，本论文将围绕手性 γ -内酯的合成开展如下的工作：

- (1) 设计底物合成路线，合成出一系列的氢化底物；
- (2) 以模板底物进行不对称氢化条件筛选（配体、溶剂、温度、添加剂及氢气压力等）；
- (3) 进行不同底物的拓展，以考察催化体系的普适性。

第二章 底物的设计与合成

2.1 底物的设计原则

从本课题中选用的模式底物 3-苯甲酰丙酸的结构上来看，合成 γ -内酯所必须的四个碳原子骨架不可改变，羰基和羧基的官能团也是氢化反应必然涉及到的地方因而不能改动。因此在底物拓展中，下图 2-1 所示的 R 基团可以进行改变。所以底物设计思路主要从羰基邻位考虑，从脂肪族到芳香族，吸电子的基团和供电子的基团等等。

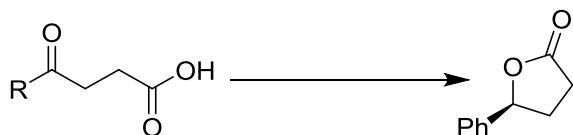


图 2-1

2.2 底物合成方法

本研究的底物从结构上来看分为两个部分：R 基团和四碳链。因此合成时可以通过将这两部分连接起来的方式得到目标底物。对于碳碳键的连接，最常用的方法就是傅克反应以及格氏反应，它们通过和丁二酸酐发生加成反应，得到-苯甲酰丙酸类化合物（图 2-2）。其中傅克反应有着简便的实验方法以及很高的产率，但是对于某些芳香烃来说反应位点不唯一，可能得到不同的产物；而格氏反应则避免了产物不唯一的问题，但是格氏试剂制备困难，反应条件较难达到，且产率也较低。因此在不同底物的合成中，会根据底物的性质选择最优的方法。

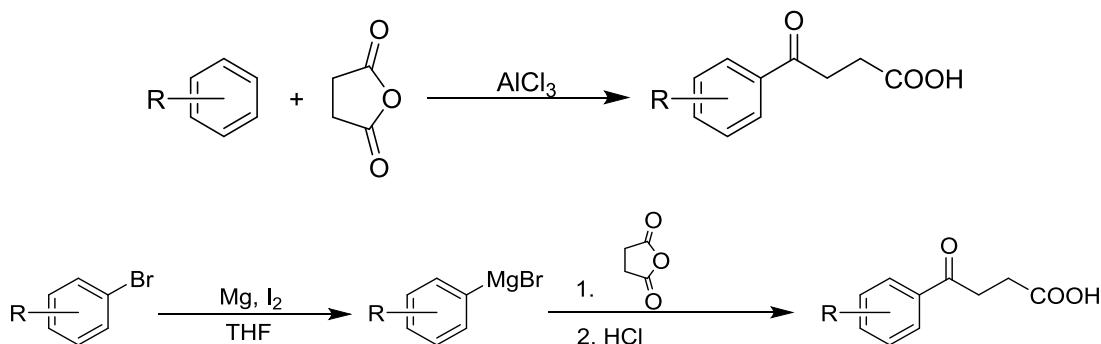


图 2-2

2.2.1 傅-克酰基化反应

2.2.1.1 简介

傅克酰基化反应是化学史上一个比较古老的反应，但直到现在这个反应仍旧活跃在各种化合物的合成中。

1877 年，Friedel 和 Crafts 以苯作溶剂，在铝粉和碘单质的存在下欲将 1,1,1-三氯乙烷转化为 1,1,1-三碘乙烷（Gustavson 反应）^{[38],[39]}时，反应并未按照预期进行，而是出乎意料地得到了 Zincke 反应的产物。以此为契机，经过反复的实验及验证，他们并提出了以下两点猜测：铝粉在生成三碘化铝之前就已经催化了 Zincke 反应；或者铝根本不是 Zincke 反应的催化剂，真正的催化剂是三碘化铝。在经过多次物料实验，他们证实了 Zincke 提出的各种金属确实不是此类反应的催化剂，它们的卤代物才是真正意义上的催化剂。至此傅克反应被正式提出，包括傅克烷基化反应和傅克酰基化反应。

鉴于傅克反应是构成 C-C 键最为方便有效的方法之一，可用于制备各种芳基酮，杂环芳烃酮，所以这种反应在所以它在医药、农药、染料、香料等工业生产中具有非常广泛的应用

2.2.1.2 傅-克酰基化反应的中间体

傅克酰基化反应一经提出，便吸引了众多科学家的目光。然而十分可惜的是，傅克酰基化反应的机理并未如同其反应本身那样被十分深入地研究。过去一百年间，科学家们提出了多种傅克酰基化反应的中间体结构。

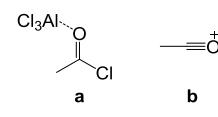
20 世纪 40 年代，Seel 最早进行了该反应中间体的研究，他们在低温条件下将乙酰氟和三氟化硼按物质的量 1:1 混合得到固态化合物，通过测量其电导率常数等基本化学性质，证明此中间体为酰基正离子配合物($\text{CH}_3\text{CO}^+ + \text{BF}_4^-$)。^[40]

1957 年，Susz 等^[41]对 Seel 课题组得到的固态物种行了红外扫描，并首次监测到配合物 a 的特征吸收峰，证明了配合物 a 的存在。然而当他们对乙酰氯和三氯化铝按物质的量 1:1 混合制备的固态化合物进行红外图谱测量之后，却发现同时存在配合物和氧鎓离子 b 的特征吸收峰。于是他们根据红外图谱给出结论：低温下乙酰氟和三氟化硼按物质的量 1:1 混合制得的固态混合物中氧鎓离子 b 占主要部分，只有少量的配合物。

而同一时期的 Cook 课题组则进行了类似的实验，并得到近乎相同的结果^[42]。他们在进行进一步实验探究后发现，当混合物溶解在电导率高的溶剂中时，两种中间体同时存在；而溶解在电导率低的溶液中时，仅存在配合物，且 C-Cl 键被削弱。在进行了乙酰氯和三氯化镓按物质的量 1:1 混合物的制备并分析了红外光谱后，他们提出观点：乙酰氯和三氯化镓得到的中间体中，存在氧鎓离子与路易斯酸的配合物 c 的吸收峰，也存在离子对形式的配合物 d 或者其它存在形式。

在此如此多中间体被提出之后，许多科学家对中间体都进行过研究，并证实氧鎓离子对反应并没有很大的作用^[43]。

尽管对于傅克酰基化反应的研究非常多，但普遍的观点是反应过程中涉及的不同中间体的结构对反应结果的分析没有很大的影响，这也表明在研究傅克酰基化反应方法学的过程中，人们通常忽略实际的活性中间体，因此对有关活性物种种类的研究相对比较少。然而不管如



何,这些结果表明配合物中间体在傅克酰基化反应中具有很好的反应活性,并且具有十分重要的意义。

2.2.1.3 傅-克酰基化反应的影响因素

在研究傅克酰基化反应的过程中,人们发现温度、溶剂对此反应具有十分重要的影响。1982年,Glavincevski等在进行傅克酰基化反应中间体的研究中,发现温度对中间体的反应平衡具有影响,并进行了一系列实验^[44](图2-3)。

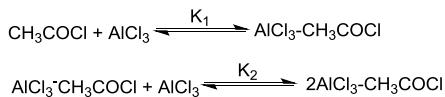


图 2-3

当温度为-54°C时, $K_2:K_1=0.5\pm0.2$;当温度为-64°C时, $K_2:K_1=0.8\pm0.2$,当温度为-44°C时, $K_2:K_1=0.2\pm0.1$ 。

随着实验条件的改善,化学家们可以进一步监测反应发生过程中的变化。2002年,Csihony等进行并监控了0°C下的傅克酰基化反应,并得出以下结论:在进行傅克酰基化反应时,为了提高原子经济性,应该尽量在低温下进行反应并且最好将酰氯滴加至反应体系中^[45]。

然而溶剂对傅克酰基化反应的影响也很大。在不同溶剂中进行反应,动力学方程完全不同。在进行反应动力学研究时,Brown等特地直接用反应物苯甲酰氯作为溶剂进行研究^[46]。

2.2 格氏反应

2.2.1 简介

格氏反应(Grignard reaction)于1899年由当时在法国里昂大学(University of Lyons)作研究生的Victor Grignard发明。1912年他和发明铂和钯金属催化氢化的法国学者Paul Sabatier共获当年的诺贝尔化学奖。格氏反应是一类有机金属化学反应,最常见的一类是将烃基卤化镁通过滴加的方式与含有羰基的底物(醛、酮等)发生反应,最终生成二级或者三级醇。与傅克反应相同,该反应是合成碳碳键的重要方法,可以和它发生化学反应的主要官能团是羰基、酯基和氰基。此外,环氧基、内酯、酸酐及硫酸和碳酸的双酯等也可以和它反应。

2.2.2 反应机理

在以乙醚或者四氢呋喃作溶剂的体系中,卤代烃和镁粉经引发剂引发后,在一定的温度下生成烃基卤化镁的醚溶液。科学家根据经验推断该反应在镁表面进行,先是通过单电子转移的形式形成碳自由基,随后又通过转移一个电子形成碳负离子,形成烃基卤化镁。在随后的反应中,格氏试剂作为亲核试剂进攻羰基中缺电子的碳原子。一般情况下,格氏试剂对羰基的加成为六元环的过渡态模式,然而当格氏试剂的烃基位阻较大时,则可能以单电子转移的形式进行(图2-4)。

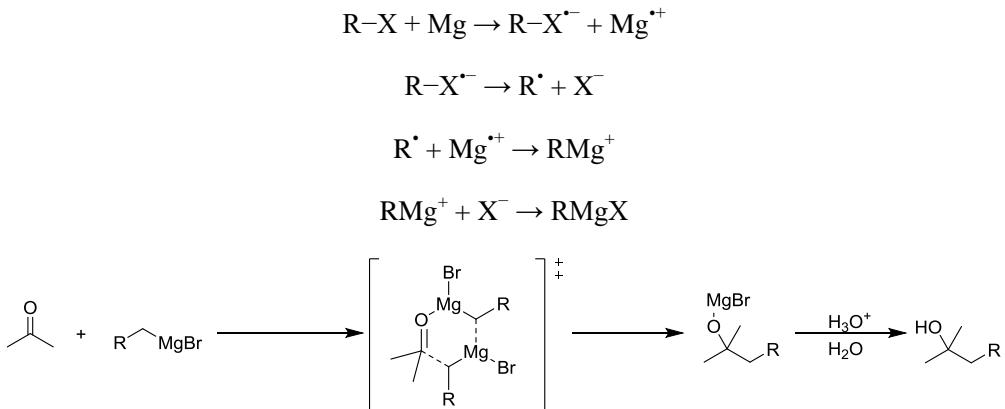


图2-4 格氏反应的反应机理

2.2.2.3 影响格氏反应的主要因素

(1) 溶剂与试剂的质量

为了起到稳定格氏试剂的作用，溶剂必须含有醚键，即具有一对未共享的电子。符合条件的溶剂只有四氢呋喃、2-甲基四氢呋喃、乙醚、叔丁基醚等等。在反应过程中，由于生成的格氏试剂非常活泼，可以和所有具有活泼氢的物质发生反应，因此反应设备需要保证严格无水，反应通常要在氮气氛围下进行。至于金属镁，可供选择的材料主要有镁卷、镁屑、镁粉等等，镁卷比表面积较大，但是置于容器中长期搅拌容易损伤容器壁；镁粉过于活泼，易氧化，不易储存。因此在本次研究中选用镁屑作为格氏反应的反应物种。

(2) 金属镁的活化

金属镁十分活泼，无论如何储藏都会在表面形成氧化膜薄层，阻碍了与卤代烃的反应。因此金属镁的活化对格氏试剂能否成功制备有着很大的影响。最早广泛应用的是加入少量的碘，其和镁反应生成二碘化镁，推动后续的反应。碘的颜色在体系中消失往往表明反应已经启动。另一种方法是在体系中加入1, 2-二溴乙烷，该物质对镁的活化能力明显高于碘，并且绝大多数的格氏试剂均能通过此种方法制备。而且二溴乙烷可以和卤代烃均匀混合，自始至终参与整个反应过程，不会中途停止反应。除了上述方法外，工业生产中还有物理摩擦法、“接种”法等用于金属镁中氧化膜的除去，从而进行活化。

(3) 反应的维持

虽然格氏反应多为放热反应，但是在引发的过程中需要适当加热，本课题中，在镁粉的活化步骤中通常用外部加热装置将体系温度加热到回流状态，直到碘的颜色褪去，再依靠反应自身放热维持反应的进行。

2.3 底物设计思路

2.3.1 取代基电子效应

取代基的性质对芳环的化学性质起到重要的影响。在芳香亲电取代反应中，原有的取代基的电子效应决定新引入基团的位置。一般来说吸电子取代基，比如三氟甲基、硝基等，会使新引入的取代基定位在间位，而给电子取代基，比如甲氧基或者氨基，会使新引入的取代基定位在临对位。而当给电子取代基位阻较大时，引入的基团通常在对位。在 Friedel-Crafts 反应中苯环上若有给电子取代基，则较易发生反应，但是当苯环上有吸电子取代基时，反应难以发生，甚至不反应，比如硝基苯就是常见的 Friedel-Crafts 反应的溶剂，就是利用了硝基苯对此反应的惰性。在芳环的氧化还原反应中，取代基的给电子吸电子效应也起到了较强的作用。通常情况下拥有给电子取代基的芳环容易被氧化，而有着吸电子取代基的芳环难以被氧化。比如 α -氨基萘被氧化后生成邻苯二甲酸，而 α -硝基萘被氧化后则生成 3-硝基邻苯二甲酸，就是因为硝基的吸电子性使得拥有硝基的芳环部分不易被氧化，因此右边部分被氧化；而对于氨基，其给电子性使得该部分易被氧化，因此得到了如下的结果。

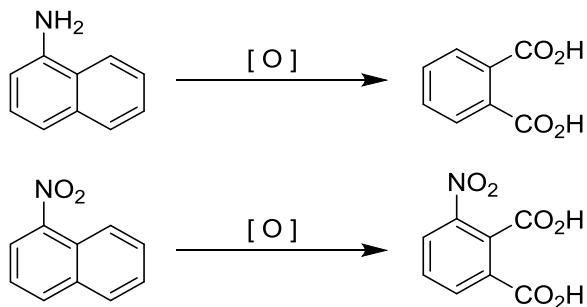


图 2-5 不同取代基对芳环氧化反应的影响

基于以上事实，在设计底物时，我们先从芳环取代基的电子效应出发，对底物的结构进行初步的确定。常见的给电子取代基为氨基、甲基、甲氧基等。为了方便合成，我们选用了甲基和甲氧基作为主要的给电子基团。在取代基个数方面，初步设计中暂定为1个，因此根据邻、间、对位不同分别有三种不同的结构。在后续的底物拓展中，我们又将甲基的数量定为两个甚至三个，得到了众多二取代甲基底物和一个均三甲基的底物。在甲氧基方面，我们也设计了2, 4-二甲氧基的底物作为多取代甲氧基底物的扩充。由于多取代底物种类繁多，将它们全部合成出来十分吃力并且低效。因此在此项底物设计中，我们还是以单取代底物为主，辅以少量的多取代底物作为补充。

在吸电子取代基方面，常见的吸电子取代基有三氟甲基、硝基、酰基等等。然而，受限于底物合成的方法，大部分吸电子取代基的底物合成较为困难，因此在此类底物中，只选用了三氟甲基作为吸电子取代基的代表，并且成功的合成出了对位和间位的三氟甲基底物。为保证底物取代基位次的完整性，邻位三氟甲基的底物也应该在后续的研究中合成出来。

2.3.2 卤素

卤素是一类比较特殊的取代基。它们电负性大，属于吸电子取代基，但是在芳香亲电取代中却属于邻对位定位基。此类取代基几乎出现在该领域所有的拓展底物中，因此本研究也将设计不同卤素取代的底物。一方面是不同的取代基，如氟、氯、溴等，另一方面是取代基位置，如邻间对位。和上述吸电子取代基特点相同，多取代的卤代苯反应活性较低，底物合成较为困难，因此在本研究中并没有设计合成。

2.3.3 芳环衍生物

此类化合物的设计从苯环的方向性入手，通过设计同样具有方向性的其他环系来研究该类结构的化合物对二茂钉配体介导的 γ -内酯的合成有什么影响。常见的单环类芳香化合物有呋喃、噻吩、吡咯、吡啶等等，稠环芳烃则有萘、蒽、菲、喹啉等。除此之外，我们还对联苯类化合物进行初步的探索，并且合成了两种该类的化合物。

2.3.4 脂肪族化合物

芳香族化合物并不是底物的全部，在底物设计中，我们把目光投向了脂肪族化合物。第一个想到的是将 R 基团定为甲基，也就是乙酰丙酸。该化合物可以直接购得，因此不必合成，另一个是环己基，它的空间位阻和苯环相近，但失去了芳香性，因此可以和模板底物有一个很好的对比。思路继续延伸，我们可以进一步合成环戊基、环丁基以及环丙基化合物。有关脂肪族底物的构建思路到此完成。

2.4 底物合成结果

到目前为止，本研究合成的底物种类如下图。其中红色的结构为本人合成的底物。在此小节中，只对本人合成的底物进行相关分析。有关这些底物的 $^1\text{H-NMR}$ 数据以及具体合成步骤会在第五章给予讲解。

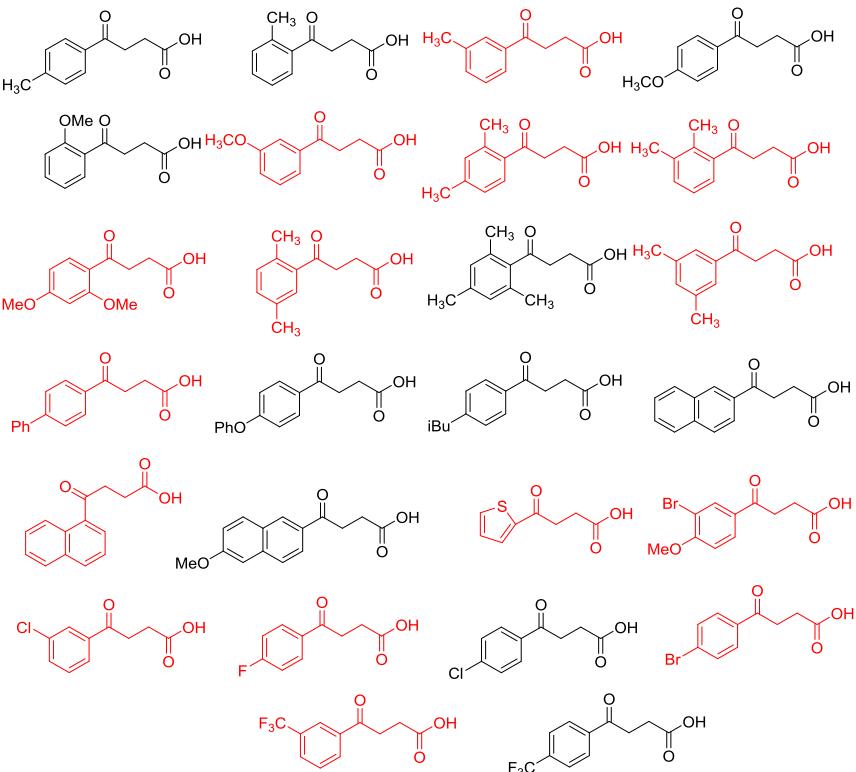


图 2-6 底物一览

2.4.1 甲基/甲氧基取代苯类底物

该类底物由于苯环电子云密度大，若通过傅克反应合成的话会得到众多不同取代位点的产物，因此除了 2, 4-二甲氧基底物以及 2, 4-二甲基底物之外（该类结构得到的傅克反应产物单一），所有的此类底物均使用格氏反应进行合成。如前文所说，格氏试剂合成时对外界环境敏感，如果未做到严格的无水，产率会大大下降。同时，若卤代烃滴加速度过快，来不及和镁屑反应的卤代烃会直接和烃基卤化镁发生偶联反应。这两个因素均会使最后的产率受到影响。除此之外，由于氢化合成 γ -内酯对底物的纯度要求很高，拿到的粗产物均需要通过硅胶柱进行初步的纯化，并最后通过重结晶的方法得到较纯的产物。这两个步骤，尤其是重结晶，对产率的影响极大。因此通过格氏反应得到的产物产率通常只有 50% 左右，如果制备格氏试剂时操作不当，产率会更低。不过底物合成的目的只是为了后续氢化时有足够的反应物，只要制备的量足够多即可，合成时对产率没有太大的要求，因此也就没有对实验方法进行后续的优化。

对于 2, 4-二甲基以及 2, 4-二甲基苯基的底物，则采用了傅克反应进行合成。由于粗产物纯度较高，在纯化时没有过硅胶柱，直接通过重结晶进行纯化。产率也比上述格氏反应高了很多，达到了 90% 以上。

2.4.2 三氟甲基取代苯类底物

三氟甲基是一个吸电子取代基，若直接发生傅克反应，则会生成间位产物。虽然如此，由于实验室有现成的间三氟甲基溴苯，为了精确的生成所需的间位底物，在实际反应中还是通过格氏反应得到产物。邻位三氟甲基的底物由于缺乏相应的原料（邻三氟甲基溴苯），到

目前为止并未合成，不过合成方法和间位或对位底物相同，如果后续需要，可以再进行合成。

2.4.3 卤代苯类底物

卤素虽然是吸电子基，但却是邻对位定位基。并且当参与反应的酸酐位阻很大时，只会在苯环的对位发生反应。因此对位的卤代苯类底物均是采用了傅克反应合成。本人参与了4-氟苯基和4-溴苯基的合成。其中4-氟苯基底物参考了前人的合成经验1，因此产率比4-溴苯基底物要高很多。由于傅克反应无法得到间位卤苯基底物，在合成间氯苯基底物时采用了格氏反应。由于氯原子和溴原子均为卤素，在格氏试剂的制备过程中或多或少收到影响，因此产率不高。此外，本次实验还选用了邻氯溴苯充当合成底物的原料，然而并未得到对应的产物。推测原因，可能是两个卤素相聚太近，两分子的格氏试剂直接发生偶联，生成了二联苯。因此邻氯苯基类底物可能需要用其他的方法合成。

2.4.4 芳环衍生物类底物

主要分为联苯类和芳杂环/稠环类底物。前者可以看作是取代苯。由于苯基是供电子基，且空间位阻较大，因此可以通过傅克反应得到单一的对位产物。

在本次研究中，由于原料有限，且受限于合成难度，我们只合成了一种杂环类底物。此合成方法参照了别人的合成路径2，也是通过傅克反应的方式得到目标产物。不过由于噻吩环比苯环活泼，该反应的副反应较多，最终的反应体系呈现出粘稠的半固体状，这使得后续的纯化变得十分困难。经过了两次重结晶的操作，终于得到了较为纯净的产物。相应的，产率变得相当低。

本次研究合成的稠环芳烃类底物只有萘一类。由于萘环上反应位点众多，傅克反应明显不行，因此以 α -溴萘和 β -溴萘为原料，通过格氏反应得到底物。

2.4.5 其他

邻甲氧基溴苯除了被用作合成邻甲氧基苯基底物外，在本次研究中也被拿来与丁二酸酐直接发生傅克反应，由于两个取代基的电子效应以及所在位置，发生傅克反应后只会得到一种产物。该产物较特殊，既不溶于水，也不容于石油醚，同时也不容于乙酸乙酯以及二氯甲烷。只有在以二甲基亚砜作溶剂时才有少量的溶解。由于其难溶的特性，反应后的提纯步骤也变得十分简单：使用不同的溶剂清洗后过滤干燥即可得到十分纯净的产物。

本次研究还曾尝试过制作苄基和萘甲基底物，但是均未成功。其中苄基的底物合成里既有尝试苄溴自制格氏试剂，也曾尝试过使用现成的格氏试剂商品，但两者与酸酐反应后均未得到目标产物，通过查阅文献得知3该类化合物的合成不是那么简单，然而它提供的合成方法又过于复杂，合成时需要投入大量的精力，因此这类底物暂时放弃合成。

2.5 小结

在本次研究中，本人通过傅克反应和格氏反应，合成并纯化了15种不同结构的底物，加上先前成员们合成的那部分，一共有26中不同的底物供后续研究使用。其涉及到的结构范围已经十分广阔，这为接下来底物的拓展提供了良好的基础。

第三章 氢化条件的筛选

如图 3-1 所示， γ -酮酸在适当比例的催化剂和氢气的存在下，在碱性环境中生成具有手性的 γ -内酯。在这个过程中，催化剂的用量、氢气的压力、反应温度、反应时间、添加剂的含量、碱的用量以及种类、溶剂的种类等多种因素对该反应的产率以及对应选择性有着重要的影响。因此本次研究的一大目的就是为了从众多因素中筛选出一个最优的反应条件，使产率和 ee 值均能达到最大值。在本次实验中，我们主要针对反应中氢气的压强、碱的种类以及溶剂的种类对该反应进行优化。

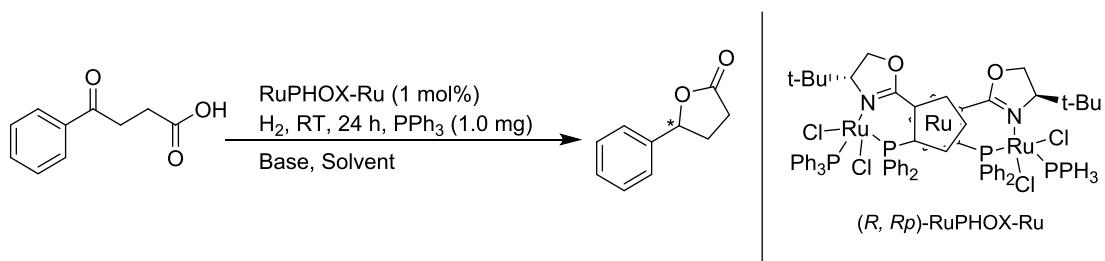


图 3-1

3.1 溶剂种类

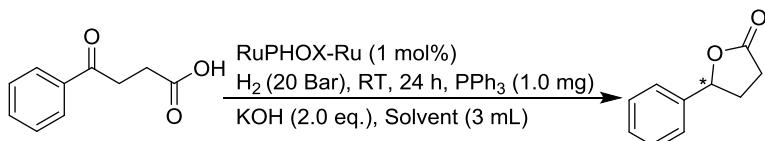


表 3-1 反应溶剂的种类

序号	溶剂种类	转化率/%	ee 值/%
1	甲醇	13	94.3
2	乙醇	90	95.6
3	正丙醇	96	94.0
4	异丙醇	>99	93.8
5	正丁醇	89	91.9

我们从本项目开始前的预实验出发，先将尚未优化的实验因素用预实验时的实验条件代替，以控制变量法的原则逐一筛选各个实验条件。因此在有关溶剂种类的筛选中，氢气的压强、碱的种类和用量均不作改变。至于此次实验的变量，我们选用了五种醇作为此次反应的备选溶剂。从整体趋势上来看，当醇的碳链逐渐延长时，转化率先是迅速升高，然后呈现了下降的趋势。这表明溶剂的极性不能太大，并且也不能过小。当碳链为三个的时候转化率最

佳。从对映体过量上来看，随着碳链的延长，ee 值逐渐上升，但是，产率有所下降，从对映体过量考虑，乙醇有着最高的对应选择性，但是转化率不够高。在转化率上，最高的是异丙醇，并且以异丙醇作溶剂，得到的产物的 ee 值也不低，因此综合考虑，以异丙醇作为溶剂有着最好的效果。

3.2 碱的种类

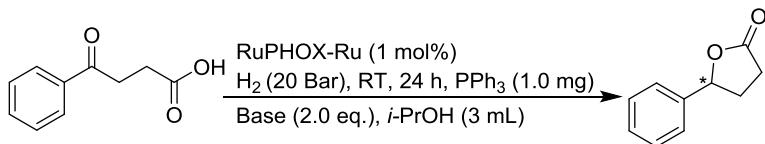


表 3-2 碱的种类与用量

序号	碱	转化率/%	ee 值/%
1	LiOH H ₂ O	50	89.9
2	NaOH	96	90.8
3	KOH	>99	93.8
4	<i>t</i> BuOK	>99	91.9
5	Et ₃ N	NR	-
6	DBU	NR	-
7	DIPEA	NR	-
8	DABCO	NR	-
9 ^a	KOH	43	91.9
10 ^b	KOH	>99	92.4

注：a：碱为 1.0 当量；b：碱为 3.0 当量；DBU：1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯；DIPEA：N-乙基二异丙胺；DABCO：1, 4-二氮杂二环【2, 2, 2】辛烷

我们进一步对该反应中涉及到的碱的种类以及用量作一个筛选。从上述表格来看，Bronsted 碱的存在均可以使反应顺利进行，然而当我们把碱的种类换成 Lewis 碱时，反应无法进行。一方面可能是因为上述 Bronsted 碱的碱性强于 Lewis 碱，另一方面 Lewis 碱的空间位阻可能对该反应起到了阻碍的作用。在有效的四种碱中，氢氧化钾与叔丁醇钾均有着优秀的转化率，不过氢氧化钾由于有着更高的 ee 值而优于叔丁醇钾。在碱的用量方面，我们又额外的设计了 1 倍当量与 3 倍当量的实验组进行对照，实验结果表明当碱含量过低时，转化率收到了很大的影响，并且 ee 值有所降低；而当碱含量较大时，转化率没什么变化，但是 ee 值有了轻微的降低。这说明在其他条件相同的情况下，选用两倍当量的氢氧化钾充当反应的碱具有最好的收率和对应选择性。

3.3 氢气的压强

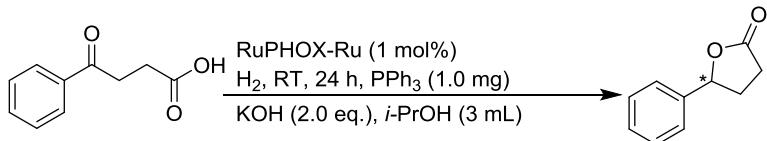


表 3-3 氢气的压强

序号	压强/Bar	转化率/%	ee 值/%
1	50	> 99	93.4
2	20	> 99	93.8
3	10	> 99	95.3
4	6	> 99	95.9
5	2	45	59.5

我们最后考察了此反应中最重要的参数：氢气压强对该反应的影响。结果显示氢气的压强并不是越高越好。当氢气的压强从 50 Bar 逐渐降低到 6 Bar 时，转化率并未下降，但是 ee 值有了一个稳定的提升。最终达到了接近 96% 的最好结果。但当我们进一步降低压强到 2 Bar 时，转化率明显下降，并且连 ee 值也受到了极大的影响。通过这次试验，我们将氢化的压强定在了 6 个大气压，这个数值远远低于同类的其他反应条件，如此温和的实验条件也为其实验应用提供了巨大的优势。

3.4 小结

在本次研究中，我们对影响实验结果较大的三个因素进行了一系列筛选，分别确定了最佳的溶剂、碱的种类以及用量以及氢气的压强。为之后的进一步研究提供了基础，同时也确定了后续的底物扩展中最合适的反应条件。遗憾的是由于时间原因，仍然有一部分实验因素没有经过验证，比如催化剂的用量、反应时间等等。这部分内容只能通过后续的实验者的努力来完成。

第四章 总结

在本次研究中，我们以 RuPHOX-Ru 作为 γ -酮酸氢化的催化剂，以极高的产率与对映体过量比例合成了具有光学活性的 γ -内酯类化合物。为了达到最好的反应效果，我们就反应条件通过控制单一变量的方法筛选出了各种条件的最优值，为后续的底物拓展提供了合适的反应条件。为了验证该反应用于不同底物的普适性，我们根据底物的化学结构设计了众多结构类似的化合物，用于后续的氢化中。由于此次研究时间较为紧凑，截至目前我们只做了上述底物中的一两种，无法汇集成数据，这部分的结果只能交给之后的实验者来完成。尽管如此，在实验条件筛选阶段，我们实验室的催化剂表现出了优秀的催化能力以及温和的实验条件，相比于同类的其他催化剂显示出了无可比拟的优越性。

第五章 实验部分

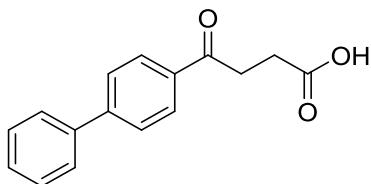
5.1 实验通则

所有反应都在氮气氛下进行，各种原料及溶剂均以标准方法处理。 ^1H NMR (400 MHz) 和在 Varian MERCURY 400 型核磁共振仪上测定。对映体过量由 HPLC 上用手性 Daicel Chiralcel AS-H 柱测定。

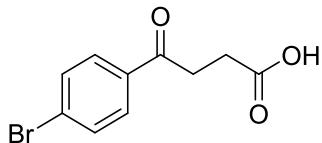
5.2 底物合成

5.2.1 通过傅-克反应合成的底物

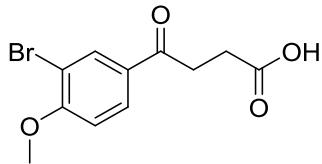
取二氯甲烷于干燥装置中回流除水。取一 250 mL 三颈烧瓶，一个滴液漏斗，三个橡胶塞。先将三个塞子塞瓶口，再称取丁二酸酐 (5.0 g, 50 mmol) 和无水三氯化铝 (13.3 g, 100 mmol)，置于三颈烧瓶中，并往其中放置一枚磁子。随后称取 (吸取) 待反应的各类芳香烃或芳香化合物 (50 mmol)，用注射器注入滴液漏斗中 (若为固体，则先用二氯甲烷溶解后再注入)。将装置搭好后，在一个空闲的口处插上一个氮气球保持氮气氛围。然后用注射器吸取约 40 mL 二氯甲烷于三颈烧瓶中，打开磁力搅拌，将整个装置置于冰浴并充分搅拌。待整个装置温度稳定时，开启滴液漏斗，缓慢滴加，直至滴加完毕。通过点硅胶板的方式确定反应是否完成。若反应完成，则停止搅拌，并用冰淬灭反应。待体系反应不再剧烈时，加少量 6 M HCl 使体系 $\text{pH} \approx 1$ ，之后使用有机溶剂如乙酸乙酯或二氯甲烷萃取。经过无水硫酸镁干燥后旋干，得到粗产物。粗产物视情况决定是否通过硅胶柱进行初步的纯化 (通常傅-克反应得到的产物较纯，不需要这一步骤，但是有些反应杂质很多，旋干时甚至呈油状，这些粗产物需要通过硅胶柱纯化)。随后使用石油醚/乙酸乙酯重结晶。



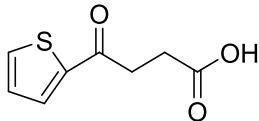
4-((1,1'-联苯基)-4-基)-4-氧代丁酸。白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 2.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).



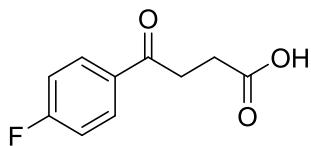
4-(4-溴苯基)-4-氧化丁酸。白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.28 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).



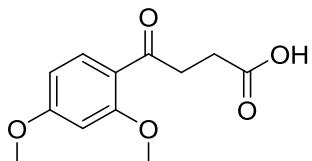
4-(3-溴-4-甲氧基苯基)-4-氧化丁酸。白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.16 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).



4-氧化-4-(噻吩-2-基)-丁酸。白色固体。此底物合成时参照前人的合成方法^[47]。具体步骤如下：将无水三氯化铝（13.3 g, 100 mmol）与丁二酸酐（5.0 g, 50 mmol）加入到 60 mL 经过干燥的二氯甲烷中，室温搅拌半个小时。接着将噻吩（4.0 mL, 50 mmol）缓慢滴加到反应体系中，滴加时间不超过一个小时。滴加完毕后在室温下搅拌 3 个小时。反应完毕后用 0.2 M HCl 淬灭，期间继续搅拌 1 h。混合物通过旋转蒸发除去二氯甲烷，并放置在 0°C 环境下过夜。过滤，收集固体，将粗产物用氢氧化钠（1 M, 3 × 200 mL）溶解，过滤后再用浓盐酸酸化。过滤，固体用水重结晶。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (dd, $J = 4.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 4.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.27 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).



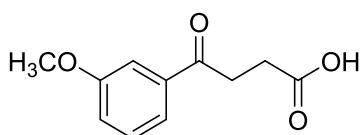
4-(4-氟苯基)-4-氧化丁酸。白色固体。此底物合成时参照前人的合成方法^[48]。步骤如下：将氟苯（2.5 mL, 26.5 mmol）和丁二酸酐（2.5 g, 25 mmol）置于三颈烧瓶中，加入 50 mL 干燥的二氯甲烷，放入一磁子并搅拌。在空闲的一口插入一个氮气球保持内部氮气氛围。之后分批次加入无水氯化铝（7.8 g, 58.5 mmol），加入完毕后搅拌 4 个小时，反应完毕后将反应体系倒入冰中淬灭，并缓慢加入适量浓盐酸，同时保持搅拌 30 分钟。过滤得到固体，经过石油醚洗涤三次后烘干。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).



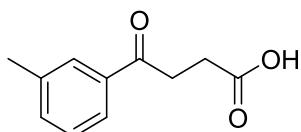
4-(2,4-二甲氧基苯基)-4-氧化丁酸。白色固体。此底物合成时参照前人的合成方法^[49]。步骤如下：将 2,4-二甲氧基苯（3.27 mL, 25 mmol）和丁二酸酐（2.5 g, 25 mmol）置入三颈烧瓶中，加入 50 mL 干燥的二氯甲烷，搅拌，冰浴。分批次加入无水氯化铝（3.33g, 25 mmol），加入完毕后插上氮气球，室温反应 15 小时。反应结束后加 30 mL 冰水淬灭反应，通过旋蒸除去体系中的二氯甲烷，之后用四氢呋喃/乙酸乙酯（40/20 mL）萃取。有机相分别用水和饱和食盐水洗涤，之后用无水硫酸镁干燥，有机相旋干。最后用乙酸乙酯和石油醚重结晶。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.31 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

5.2.2 通过格氏反应合成的底物

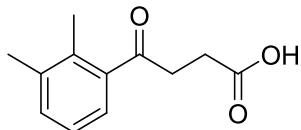
实验前制取干燥四氢呋喃约 100 mL。取一三颈烧瓶，称取镁屑（0.73 g, 30 mmol）和 3-5 粒碘，最后加入一磁子，将装置置于磁力搅拌器上。其中一口插入冷凝管，插入前需在接口处涂高真空硅脂，上口与双排管氮气口相连，剩余两口用橡胶塞塞住。将蒸好的四氢呋喃（40 mL）加入三颈烧瓶中，并开启搅拌。用注射器吸取各底物对应的卤代烃（22 mmol），将针头插入三颈烧瓶内，先注入少量，用吹风机加热体系至微沸，待体系呈无色时停止加热。之后继续缓慢滴加（用时 40 min 左右），滴加完毕后待其冷却。取一三颈烧瓶，称取丁二酸酐（2.0 g, 20 mmol），并加入一个磁子，之后取一个滴液漏斗，抹上高真空硅脂后连入装置，并用橡胶塞堵住其他两口。用油泵抽空-换氮气三次，除去容器内的空气。用注射器吸取 20 mL 四氢呋喃，注入体系中，完毕后插一个氮气球保持气压稳定，并将装置置于-78°C 低温搅拌浴。用注射器将反应好的格氏试剂吸出，注入到第二个三颈烧瓶的滴液漏斗中，完毕后缓慢滴加，滴加结束后继续低温 15 min，将装置取出置于室温反应。用硅胶板点板确定反应进程，反应结束后停止搅拌。向反应体系中加入适量二氯甲烷，所得到的有机相先后用 6 M 稀盐酸、饱和碳酸氢钠以及饱和食盐水洗涤，进而用无水硫酸镁干燥，过滤后旋干。粗产物使用硅胶柱进行初步的提纯，最后用石油醚/乙酸乙酯重结晶。



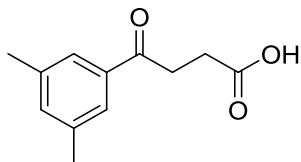
4-(3-甲氧基苯基)-4-氧化丁酸。白色固体。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).



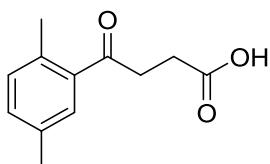
4-氧代-4-(3-甲基苯基)-丁酸。白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 3.32 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).



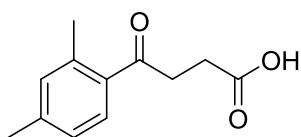
4-(2,3-二甲基苯基)-4-氧代丁酸。白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).



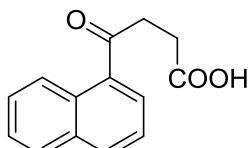
4-(3,5-二甲基苯基)-4-氧代丁酸。白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.29 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.37 (s, 6H).



4-(2,5-二甲基苯基)-4-氧代丁酸。白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.22 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

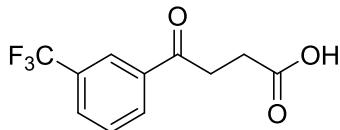


4-(2,4-二甲基苯基)-4-氧代丁酸。白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

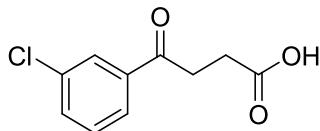


4-(萘-1-基)-4-氧代丁酸。白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99

(d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 3H), 3.37 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).



4-氧化-4-(3-三氟甲基苯基)-丁酸。白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.34 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

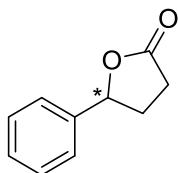


4-(3-氯苯基)-4-氧化丁酸。白色固体。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.29 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

5.3 底物的氢化

实验前取适量异丙醇，通过液氮冷冻除气后置于手套箱内备用。取小试管，放入小磁子后于精密天平处称取所需的底物、催化剂、三苯基膦和碱。称取氢氧化钾时需迅速称取完毕，防止自身潮解吸水。称取完毕后将试管置于氢化釜内，经过手套箱的真空室除空气后置于手套箱内。在手套箱内向试管内添加 3.0 mL 异丙醇，添加完毕后关闭氢化釜，拧紧螺丝后取出。随后充入一定量的氢气，完毕后置于磁力搅拌开始反应。

液相条件 大赛璐手性柱 AS-H, 流速 0.8mL/min, 25% iPrOH, 210nm, 保留时间 $t_{R1} = 12.056$ min, $t_{R2} = 13.785$ min。



5-苯基二氢呋喃-2-(3H)-酮。 ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7.40 – 7.27 (m, 5H), 5.52 – 5.46 (m, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 3H), 2.24 – 2.10 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, cdcl_3) δ 176.90, 139.36, 128.72, 128.41, 125.26, 81.21, 30.92, 28.92.

参考文献

- [1] Q. D. You, G. Q. Lin, *Chiral Drugs, Research & Application*, **2003**, 26-45.
- [2] M. Seitz, O. Reiser, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2005**, 9, 285-292.
- [3] E. Nibret, M. Youns, R. L. Krauth-Siegel, M. Wink, *Phytother. Res.*, **2011**, 25, 1883-1890.
- [4] R. Bandichhor, B. Nosse, O. Reiser, *Top Curr. Chem.*, **2005**, 243, 43-72.
- [5] T. E. Shaikenov, S. M. Adekenov, R. M. Williams, N. Prashad, F. L. Baker, T. L. Madden, R. Newman, *Oncol. Rep.*, **2001**, 8, 173-182.
- [6] J. Cheng, *Study on Chiral Separation of γ - and δ -Lactone Flavors by Supercritical Fluid Chromatography [D]*, **2009**.
- [7] S. S. Canan Koch, A. Richard Chamberlin, *Studies in Natural Products Chemistry*, **1995**, 16, 687-725.
- [8] S. Fukuzawa, K. Seki, M. Tatsuzawa, K Mutoh, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 1482-1483.
- [9] D. C. Whitehead, R. Yousefi, A. Jaganathan, B. Borhan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 3298-3300.
- [10] N. J. Peraino, S. H. Kaster, K. A. Wheeler, N. J. Kerrigan, *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 606-615.
- [11] P. Cao, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 7708-7709.
- [12] C. Guy Goodman, M. M. Walker, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 122-125.
- [13] K. M. Steward, E. C. Gentry, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 7329-7332.
- [14] L. Deng, J. Li, D. M. Lai, Y. Fu, Q. X. Guo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 6529 -6532.
- [15] L. Huang, H. Jiang, C. Qi, X. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132, 17652-17654.
- [16] L. Wu, Z. Zhang, J. Liao, J. Li, W. Wu, H. Jiang, *Chem. Commun.*, **2016**, 52, 2628-2631.
- [17] A. Clerici, N. Pastori, O. Porta, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3326-3335.
- [18] D. Wei, T. Roisnel, C. Darcel, E. Clot, J. Sortais, *ChemCatChem*, **2017**, 9, 80-83.
- [19] N. Sakai, S. Horikawa, Y. Ogiwara, *RSC Adv.*, **2016**, 6, 81763-81766.
- [20] Y. Liu, Z. Sun, C. Huang, T. Tu, *Chem. Asian J.*, **2017**, 12, 355-360.
- [21] T. Dohi, N. Takenaga, A. Goto, A. Maruyama, Y. Kita, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 3129-3132.
- [22] N. Kise, Y. Hamada, T. Sakurai, *Tetrahedron*, **2017**, 73, 1143-1156.
- [23] T. Ohkuma, M. Kitamura, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5509-5512.
- [24] S. K. Murphy, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 5553-5556.
- [25] E. V. Starodubtseva, O. V. Turova, M. G. Vinogradov, L. S. Gorshkova, V. A. Ferapontov, M.

- I. Struchkova, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 11713-11717.
- [26] Y. Su, Y. Q. Tu, P. Gu, *Org. Lett.*, **2014**, 16, 4204-4207.
- [27] B. H. Lipshutz, B. A. Frieman, A. E. Tomaso, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 1259-1264.
- [28] P. V. Ramachandran, S. Pitre, H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5315-5319.
- [29] Y. Matsumura, K. Ogura, Y. Kouchi, F. Iwasaki, O. Onomura, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3879-3972.
- [30] A. V. Karnik, S. S. Kamath, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 2992-2996.
- [31] A. Manzocchi, R. Casati, A. Fiechti, E. Santaniello, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1987**, 2753-2757.
- [32] N. O. Mahmoodi, R. Yousefi-Malekroudi, *Russ. J. Org. Chem.*, **2006**, 42, 365-368.
- [33] Y. Shimotori, M. Hoshi, K. Inoue, T. Osanai, H. Okabe, T. Miyakoshi, *Heterocycl. Commun.*, **2015**, 21, 165-174.
- [34] Y. Shimotori, Y. Nakahachi, K. Inoue, T. Miyakoshi, *Flavour Fragr. J.*, **2007**, 22, 421-429.
- [35] D. Liu, F. Xie, X. Zhao, W. Zhang, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 3561-3566.
- [36] Y. Wang, D. Liu, Q. Meng, W. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 2510-2512.
- [37] H. Guo, D. Liu, N. A. Butt, Y. Liu, W. Zhang, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 3295-3299.
- [38] C. Friedel; J. M. Crafts, *Comp. Rend.*, **1877**, 84, 1450.
- [39] C. Friedel; J. M. Crafts, *Comp. Rend.*, **1877**, 84, 1392.
- [40] F. Z. Seel, *Anorg. Allg. Chem.*, **1943**, 250, 331.
- [41] B. P. Susz; J. J. Wuhrmann, *Helv. Chim. Acta.*, **1957**, 40, 971.
- [42] D. Cook, *Can. J. Chem.*, **1959**, 37, 48.
- [43] D. Cook, *Can. J. Chem.*, **1961**, 40, 480.
- [44] B. Glavincevski; S. Brownstein, *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1005.
- [45] S. Csihony; A. Bodor; J. Rohonczy; Horvath, *Perkin Trans. 2002*, 2861.
- [46] H. C. Brown; F. R. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 2291.
- [47] Y. Fang, Y. Li, S. Wang, Y. Meng, J. Peng, B. Wang, *Synth. Metals*, **2010**, 160, 2231-2238.
- [48] C. W. Jefford, S. Kohmoto, et al, *Helv. Chim. Acta.*, **1995**, 78, 647-662.
- [49] J. K. Huang, T. L. Y. Lauderdale, K. S. Shia, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4248-4251.

STUDY ON THE ASYMMETRIC CATALYTIC SYNTHESIS OF CHIRAL Γ -LACTONE

Charity is used to describe asymmetry of a molecule's stereo structure. When the center carbon is linked with four different groups, it could form to different compound according to their ways of linkage, just like human's two hands. Thus, it's nothing more accurate and scientific for us to use charity to show this phenomenon. Most drugs own charity due to their complex molecular structure. While their pharmacological effects are achieved through interactions between drug molecules and corresponding ligand, stereo structure thus becomes an important factor. In general, enantiomers differ in pharmacological activity, metabolism process and velocity and its toxicology. For example, L-dopa can be used to treat Parkinson's disease. It's a pre-drug that can finely pass BBB where it is then converted to L-dopamine. D-dopa, on the other hand, can't be decomposed in brain tissue which results in accumulation in brain that offers hazard to human health. Some enantiomers, however, don't have significant difference, such as propafenone. In this case, it's no need to conduct further separation. In conclusion, when it comes to examples like L-dopa, separation of enantiomers or asymmetric synthesis is vital in drug production.

γ -lactone is one of the most abundant substances in nature, which accounts for 10% of total amount of nature compounds. Such as Xanthatin, which is proved to have good activity to restrain the growth of parasites. Antibiotics, like antimycin A, which owns excellent bioactivity of inhibiting the growth of fungus, is also belongs to γ -lactone. Other than biological application, γ -lactone is also applied to the field of food and perfume industry. γ -lactones with simple structure tend to have flagrant odor can keep for a long time. It can also be used as synthetic intermediates for some complex compounds. In conclusion, γ -lactone, as a kind of nature compound with abundant amount, can exert enormous potential in various fields.

The ring structure of γ -lactone has multiple substitution sites, each of which has capability of owning one or two substitutional groups. Thus, many methods are designed for the synthesis of various kinds of γ -lactones according to their patterns of substitution, which contain oxidation by transition metal, asymmetrical synthesis of multi-chiral-center γ -lactone via non-metal ligand, and utilization of stereo-hindrance effect of substrates to form asymmetric product. Besides, there is also a physical way of separating racemic product through dynamic kinetic resolution. But overall, methods of asymmetric synthesis of specific γ -lactone are still inadequate and many researches are waited to be accomplish.

When it comes to the 5-substituted γ -lactones, which are targets of our research field, there're numerous ways to synthesis in great yield in some methods, great ee value. All the methods can be roughly divided to two kinds, achiral and asymmetric synthesis. Most methods of former one utilize common transitional metal catalyst such as manganese, gallium, iridium, etc. For instance, Angelo Clerici et al. found an aqueous titanium trichloride/ammonium system that can effectively conduct reduction of a wide range of ketone derivatives to corresponding alcohols with high yield.

Duo Wei et al., on the other hand, found another type of metal to form metallocatalyst. Here, rhenium was utilized to firstly synthesize a precatalyst, the key to the success of the reaction was the use of a well-defined rhenium complex bearing a tridentate diphosphinoamino ligand as the catalyst. This catalyst was proven to be an excellent one on various hydrogenation of ketone compounds and could successfully synthesize γ -lactone when using γ -keto acid ester as substrate. Other methods, such as radical reaction by using hypervalent iodine (III), which is provided by Toshifumi Dohi et al., are also considered to be effective ways to expand the scope of substrates and result in a much more flexibility of γ -lactone synthesis. These catalysts provide excellent yield but can't be applied to the synthesis of bioactive substances whose steric configuration matter a lot in activity and some side effects. Some physical approach, such as dynamic kinetic resolution, can solve this problem but this result in very low yield of specific configuration with maximal conversion rate being 50%. So, it turns out that asymmetrical synthesis is the optical solution.

R. Noyori firstly devised mono-substituted γ -lactone by using BINAP-Ru (II) as asymmetric catalyst and got up to 99.5% of ee value. Henceforward, researchers put more and more effort on asymmetric synthesis in the field of γ -lactone. Ruthenium, the metal used by Noyori was later frequently utilized in the following research. Stephen K. Murphy and Vy M. Dong made expansion of this catalyst by using γ -aryl- γ -keto alcohol as substrate, and got asymmetric γ -lactone through asymmetric hydrogen transformation. They'd expanded range of substrate to some aryl backbone but as for enantioselectivity, they only got up to 93% of ee value which was slightly lower than their precursor. Eugenia V. Starodubtseva et al. introduced RuCl₃-BINAP-HCl catalyzing system which is capable of synthesizing γ -lactone in high stereo selectivity. Meanwhile, Yan Su et al. also made it by using Ru-TsDPEN complex. Both methods have high ee value but own low yield. Besides metals like Ruthenium, some metal-free organic compounds, like β -Chlorodiisopinocampheylborane by P. Veeraraghavan Ramachandran, et al., are also applied in relative research. In addition, bioengineering technology also plays a role in asymmetric synthesis. For instance, some researchers have used enzymes of yeast to catalyze relative substrates in order to get chiral γ -lactone. Yasutaka Shimotori et al., on the other hand, introduced Novozym 435, a kind of lipase, to select S-type of γ -hydroxyamide from racemate, which later on could be converted to corresponding γ -lactone. Even though there exist lots of methods, they inevitably have some flaws such as low yield or rigorous reaction condition. Thus, there's urgent need for a method with high enantioselectivity, high yield and mild reaction condition.

Here in our research, we utilized self-made RuPHOX-Ru ligand to conduct hydrogenation by using 4-phenyl-4-oxobutanoic acid as substrate to synthesize chiral γ -lactone and got extraordinary result of over 90% enantiomeric excess. Compared with other catalyst, it has relatively mild reaction condition and can exert its potential in aqueous environment. Most importantly, it only requires 10-20 bars of hydrogen to complete the reaction. In our previous research, RuPHOX-Ru showed great enantioselectivity and yield on hydrogenation of simple ketones, β -aminoketones and α -substituted acroleic acid. Based on the results of our previous research, we hypothesize that this complex can also perform well in synthesis of γ -lactone.

We screened basic reaction condition factors such as H₂ pressure, base and solvent in the early phase of research. We firstly tested five alcohols as solvent and found that isopropanol had the highest conversion rate and great enantioselectivity. We then chose isopropanol as standard solvent. Following same protocol as mentioned, we then selected optical H₂ pressure and found that in fact, H₂ pressure had negative influence on ee value. An increase on ee value was found

when we decrease the pressure from 50 to 6 bar, however, both conversion rate and enantioselectivity decrease severely when the pressure was too low. Following experience of screening alkali shew that Bronsted base could conduct reaction well while those Lewis base, such as Et₃N or DBU, resulted in no product synthesized. Among all the Bronsted bases tested, potassium hydroxide with 2 equiv. had the best effect with ee value being 93.8% when H₂ pressure is 20 bar. With all these factors selected, we've finally made it to acquire 95.9% of ee value using basic substrate.

The main content of this research hitherto is synthesizing various substrates that are similar with 3-benzoylpropionic acid to testify the universality of our RuPHOX-Ru complex. Synthesized by Friedel-Crafts reaction or Grignard Reaction, those substrates were roughly divided according to electronic effect of substituents on the aryl ring, stereo-hindrance, halogen substituents and types of aryl rings. With those factors in mind, we finally made 26 different substrates, 15 of which are synthesized by myself, for further studies and authenticated their structure by ¹H-NMR. With broad range of structure, these substrates provide decent understructure for our subsequent research.

In conclusion, we utilized RuPHOX-Ru as catalyst to hydrogenate γ -keto acid and acquired chiral γ -lactone with high enantioselectivity and high yield. In order to achieve the best result, we screened three factors that affect the yield and ee value by using control variate method. We've also synthesized many γ -keto acids that owns similar structure with 3-benzoylpropionic acid to further testify the universality of our catalyst. However, we can't provide the result of hydrogenation with those substrates due to the limitation of time. Anyway, based on current result of this research, the RuPHOX-Ru complex has already shown excellent result and can perform reaction in very mild condition, which indicates extreme superiority compared to other catalyst of same kind.

STUDY ON THE ASYMMETRIC CATALYTIC SYNTHESIS OF CHIRAL Γ -LACTONE

Lingyun Hu, Jing Li, Delong Liu*

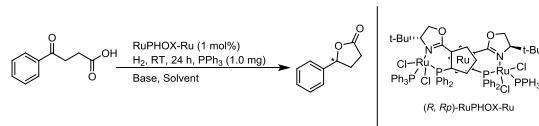
Chiral γ -lactones were synthesized via RuPHOX-Ru complex-mediated hydrogenation of 3-benzoylpropionic acid. By conducting control variate method, we screened 3 factors that affect reaction most and successfully concluded an optimal reaction condition, which later result in excellent productivity and high enantioselectivity (95.9%). Various substrates that have similar structure with standard 3-benzoylpropionic acid were synthesized by Friedel-Crafts reaction and Grignard reaction for further studies of testing the universality of RuPHOX-Ru complex.

1 Introduction

γ -lactone is one of the most abundant substances in nature, which accounts for 10% of total amount of nature compounds. Chiral lactones are compounds that have shown medicinal importance as anticancer agents, antibiotic agents, antiviral agents, and as antidepressants. γ -lactone is also applied to the field of food and perfume industry. γ -lactones with simple structure tend to have flagrant odor can keep for a long time^[1]. Thus, an effective way to synthesize γ -lactone to achieve both high yield and high enantioselectivity is needed.

Here in our research, we introduce RuPHOX-Ru complex as catalyst to hydrogenate 3-benzoylpropionic acid and finally get corresponding chiral γ -lactone. Compared with other catalyst, it has relatively mild reaction condition and can exert its potential in aqueous environment. Most importantly, it only requires 10-20 bars of hydrogen to complete the reaction. In our previous research, RuPHOX-Ru showed great enantioselectivity and yield on hydrogenation of simple ketones, β -aminoketones and α -substituted

acroleic acid^[2]. Consequently, we hypothesize that this complex can also perform well in synthesis of γ -lactone.

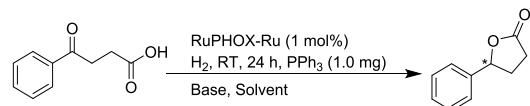


Scheme 1

Herein, we screen the factors of the reaction mentioned above first in order to find a best reaction condition for our later stage. Then we synthesized various compounds that are similar to 3-benzoylpropionic acid for hydrogenation, which has not yet been conducted due to lack of time.

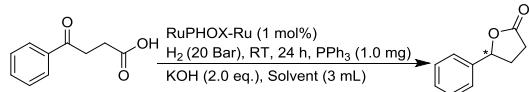
2 Results and discussion

2.1. Screening of reaction factors



In our research, γ -keto acid can be transferred to γ -lactone in 1 day by the appearance of ligand and hydrogen in base environment. During this process, the amount of catalyst, hydrogen pressure, temperature, time, amount of additive and base and the type of solvent play an important role in yield and

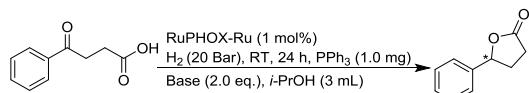
enantioselectivity. One of our main purpose is to conclude an optimal reaction condition among all these factors to achieve both high conversion rate and high ee value.



Entry	Sol.	Conv./%	ee /%
1	MeOH	13	94.3
2	EtOH	90	95.6
3	ⁿ PrOH	96	94.0
4	ⁱ PrOH	>99	93.8
5	ⁿ BuOH	89	91.9

Table 1

The effect of several solvents was examined on the reaction. As shown in Table 1, all the solvents perform well in enantioselectivity, but their conversion rate differ a lot. Alcohols with three carbons tend to have high conversion rate. However, ethanol can achieve the highest enantioselectivity, which is more than 95%. Considering both two factors, we finally chose isopropanol as solvent.



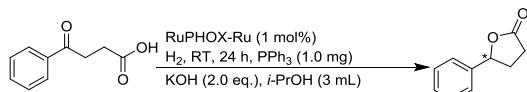
Entry	Base	Conv./%	ee/%
1	LiOH H ₂ O	50	89.9
2	NaOH	96	90.8
3	KOH	>99	93.8
4	<i>t</i> BuOK	>99	91.9
5	Et ₃ N	NR	-
6	DBU	NR	-
7	DIPEA	NR	-
8	DABCO	NR	-
9 ^a	KOH	43	91.9
10 ^b	KOH	>99	92.4

Table 2

a: 1.0 eq. b: 3.0 eq.

We then move forward to testify what

type and how much the base is needed in this reaction. Following experience of screening alkali shew that Bronsted base could conduct reaction well while those Lewis base, such as Et₃N or DBU, resulted in no product synthesized. Among all the Bronsted bases tested, potassium hydroxide with 2 equiv. had the best effect with ee value being 93.8% when H₂ pressure is 20 bar.



Entry	H ₂ /Bar	Conv./%	ee/%
1	50	>99	93.4
2	20	>99	93.8
3	10	>99	95.3
4	6	>99	95.9
5	2	45	59.5

Table 2

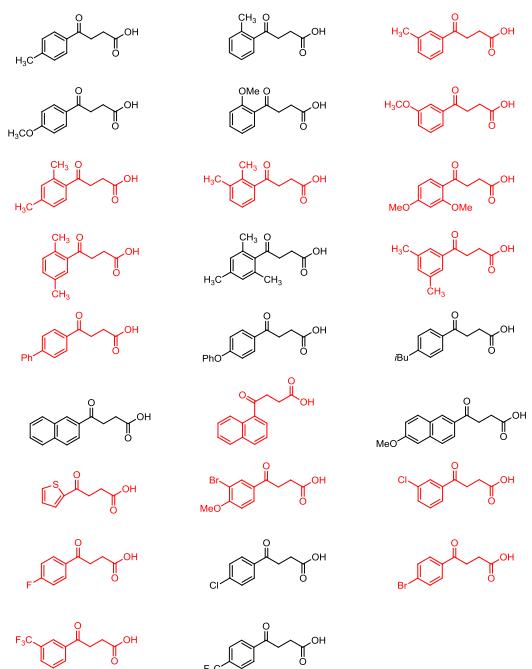
We finally selected optical H₂ pressure and found that in fact, H₂ pressure had negative influence on ee value. An increase on ee value was found when we decrease the pressure from 50 to 6 bar, however, both conversion rate and enantioselectivity decrease severely when the pressure was too low. So, it turns out there's no need to set pressure so high for this reaction.

Since the time was limited, we didn't examine all the factors that affect this reaction. But the current reaction condition has already shown excellent conversion rate and enantioselectivity. Which is enough to be applied to the later stage.

2.2. Synthesis of substrates

The main content of this research hitherto is synthesizing various substrates that are similar with 3-benzoylpropionic acid to testify the universality of RuPHOX-Ru complex.

Synthesized by Friedel-Crafts reaction or Grignard Reaction, those substrates were roughly divided according to electronic effect of substituents on the aryl ring, stereo-hindrance, halogen substituents and types of aryl rings. With those factors in mind, we finally made 26 different substrates (Scheme 2) for further studies and authenticated their structure by $^1\text{H-NMR}$. With broad range of structure, these substrates provide decent understructure for our subsequent research.



Scheme 2

3 Conclusion

To summarize, we utilized RuPHOX-Ru as catalyst to hydrogenate γ -keto acid and acquired chiral γ -lactone with high enantioselectivity and high yield. In order to achieve best result, we screened three factors that affect the yield and ee value by using control variate method. We've also synthesized many γ -keto acids that owns similar structure with 3-benzoylpropionic acid to further

testify the universality of our catalyst. However, we can't provide the result of hydrogenation with those substrates due to the lack of time. Anyway, in early phase of this research, the RuPHOX-Ru complex has already shown excellent result and can perform reaction in very mild condition, which indicates extreme superiority compared to other catalyst of same kind.

4 Experiment section

4.1 General information

Unless stated otherwise, all reactions were performed under a nitrogen atmosphere using freshly distilled solvents, and workups were carried out in air. DCM and THF were distilled over dehydrating reagents. Commercially available reagents were used without further purification. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz) and $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz) spectra were recorded using a Varian MERCURY plus-400 spectrometer with TMS as an internal standard. High performance liquid chromatography (HPLC) was performed on a Shimadzu LC-2010A liquid chromatograph using Chiralcel AS-H columns.

4.2 General method for the preparation of γ -keto acid

1. Friedel-Crafts reaction: Put succinic anhydride (5.0g, 50 mmol) and Aluminum chloride anhydrous (13.3g, 100 mmol) into a clean 250 mL three-necked flask, then put aromatic compound (50 mmol) into a dropping funnel, which is later connected to the flask. Inject 40 mL dried DCM into the three-necked flask and put in on ice-water bath with electromagnetic stirring. Add aromatic dropwise after internal temperature stabilizes. Use TLC to determine whether the reaction is over

and add some ice into the mixture if it's completed. After the mixture becomes stable, add 6 M HCl until pH \approx 1 and extract product with DCM or EA. Dry the resulting product under reduced pressure after dried by magnesium sulfate. The crude product is further purified by flash chromatography and recrystallized by PE/EA.

4-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-4-oxobutanoic acid. White crystal. ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 8.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.48 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 2.80 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.25 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).

4-(4-bromophenyl)-4-oxobutanoic acid. White crystal. ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.28 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

4-(3-bromo-4-methoxyphenyl)-4-oxobutanoic acid. White crystal. ^1H NMR (400 MHz, dmso) δ 8.08 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.16 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.51 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H).

4-oxo-4-(thiophen-2-yl)butanoic acid. White crystal. This compound is synthesized according to existed literature^[3]. ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7.77 (dd, $J = 4.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.66 (dd, $J = 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.15 (dd, $J = 4.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.27 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

4-(4-fluorophenyl)-4-oxobutanoic acid. White crystal. This compound is synthesized according to existed literature^[4]. ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 8.01 (t, , $J = 8.6$ Hz 2H), 7.14 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 3.29 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

4-(2,4-dimethoxyphenyl)-4-oxobutanoic acid. White crystal. This compound is

synthesized according to existed literature^[5]. ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.31 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

2. Grignard reaction: Put magnesium turning (0.73 g, 30 mmol) and 3-5 granules of iodine into a three-necked flask which is placed on electromagnetic stirring. Pour 40 mL dried THF into it and inject little amount of corresponding halohydrocarbon into the system by syringe first, then heat up the mixture by an air blower. When the mixture turns to colorless, stop heating and slowly inject the rest of halohydrocarbon into mixture dropwise. Wait until mixture cools down to room temperature. All the liquid was carefully transferred to a flask which contains 20 mL of THF and succinic anhydride (2.0 g, 20 mmol) via syringe and react in -78°C for about 15 min. Then take it out to react in room temperature. After the reaction is complete, add about 30 mL DCM to extract product from mixture, the organic phase is then washed by 6 M HCl, saturated sodium hydrogen carbonate and brine and finally dried by MgSO_4 . Get crude product by reduced pressure, which is further purified by flash chromatography and recrystallized by PE/EA.

4-(3-methoxyphenyl)-4-oxobutanoic acid. White crystal. ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

4-oxo-4-(m-tolyl)butanoic acid. White crystal. ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.38 (m, 2H), 3.32 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.82 (t, $J = 6.4$

Hz, 2H), 2.42 (s, 3H).

4-(2,3-dimethylphenyl)-4-oxobutanoic acid.

White crystal. ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.15 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.17 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

4-(3,5-dimethylphenyl)-4-oxobutanoic acid.

White crystal. ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7.59 (s, 2H), 7.21 (s, 1H), 3.29 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.80 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.37 (s, 6H).

4-(2,5-dimethylphenyl)-4-oxobutanoic acid.

White crystal. ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7.50 (s, 1H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.22 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.36 (s, 3H).

4-(2,4-dimethylphenyl)-4-oxobutanoic acid.

White crystal. ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

4-(naphthalen-1-yl)-4-oxobutanoic acid.

White crystal. ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 8.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 3H), 3.37 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

4-oxo-4-(3-(trifluoromethyl)phenyl)-butanoic acid.

White crystal. ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.34 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

4-(3-chlorophenyl)-4-oxobutanoic acid.

White crystal. ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7.96 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.29 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.83 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H).

4.3. General method for

hydrogenation of 3-benzoylpropionic acid

Put appropriate amount of isopropanol into anaerobic tank after removing air via liquid nitrogen. Precisely weigh substrate, ligand, triphenylphosphine and potassium hydroxide and put them into reaction tube, which is afterwards placed in hydrogenation reaction cauldron. Put 3 mL isopropanol into the tube in anaerobic tank before filling the cauldron with H_2 . After that, put reactor on electromagnetic stirring.

Condition of HPLC: Chiralcel AS-H columns, 0.8mL/min, 25% *iPrOH*, 210nm, retention time: $t_{R1} = 12.056$ min, $t_{R2} = 13.785$ min.

5-phenyldihydrofuran-2(3H)-one. ^1H NMR (400 MHz, cdcl_3) δ 7.40 – 7.27 (m, 5H), 5.52 – 5.46 (m, 1H), 2.69 – 2.59 (m, 3H), 2.24 – 2.10 (m, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, cdcl_3) δ 176.90, 139.36, 128.72, 128.41, 125.26, 81.21, 30.92, 28.92.

5 Reference

- [1] (a) M. Seitz, O. Reiser, *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2005**, 9, 285-292; (b) E. Nibret, M. Youns, R. L. Krauth-Siegel, M. Wink, *Phytother. Res.*, **2011**, 25, 1883-1890; (c) R. Bandichhor, B. Nosse, O. Reiser, *Top Curr. Chem.*, **2005**, 243, 43-72; (d) T. E. Shaikenov, S. M. Adekenov, R. M. Williams, N. Prashad, F. L. Baker, T. L. Madden, R. Newman, *Oncol. Rep.*, **2001**, 8, 173-182; (e) J. Cheng, Study on Chiral Separation of γ - and δ -Lactone Flavors by Supercritical Fluid Chromatography [D], **2009**.
- [2] (a) D. Liu, F. Xie, X. Zhao, W. Zhang, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 3561-3566; (b) Y. Wang, D. Liu, Q. Meng, W. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 2510-2512; (c) H.

Guo, D. Liu, N. A. Butt, Y. Liu, W.
Zhang, *Tetrahedron*, 2012, 68,
3295-3299.

[3] Y. Fang, Y. Li, S. Wang, Y. Meng, J.
Peng, B. Wang, *Synthetic Metals*, 2010,
160, 2231-2238.

[4] C.W. Jefford, S. Kohmoto, et al, *Helv.
Chim. Acta.*, 1995, 78, 647-662.

[5] J. K. Huang, T. L. Y. Lauderdale, K.
S. Shia, *Org. Lett.* 2015, 17, 4248-4251.