

上海交通大学

SHANGHAI JIAO TONG UNIVERSITY

学士学位论文

BACHELOR' S THESIS



论文题目：3-甲基吡啶酮的不对称烯丙基
化反应研究

学生姓名：李博文

学生学号：515111910134

专 业：化学

指导教师：张万斌

学院(系)：化学化工学院

3-甲基吲哚酮的不对称烯丙基化反应研究

摘要

烯丙基取代反应是一类历史悠久、被广泛研究的反应，因为其区域选择性高、对映选择性好，在构建 C—C 单键方面有着自身的优势，被广泛应用于天然产物的不对称合成。吲哚类生物碱是生物碱的重要组成部分。2-吲哚酮是许多吲哚类生物碱中的常见结构，其中很多具有药用的潜在价值。(1) 对比已有研究，本文以酸性更弱的 3-甲基吲哚酮为底物，选择使用更加常见的 Ir 催化剂和 Cu 催化剂进行反应，且 Ir 催化剂为预先制备好的固体催化剂，具有更广泛的应用价值；(2) 本文将协同催化理念应用于 3-甲基吲哚酮的不对称烯丙基化反应，开发了新的 Ir/Cu 双金属协同催化体系，该反应能够实现高反应活性、高区域选择性、非对映选择性，与传统的单催化策略相比，有着其明显优势。此外本文进行了 Ir/Cu 双金属协同催化体系在 3-甲基吲哚酮的不对称烯丙基化反应的发散性合成的相关研究，探讨了该反应发散性合成的可能性和影响因素，对立体发散性合成研究有一定借鉴作用；(3) 近年来，双金属协同催化策略已经得到了一定的重视，但是目前双金属协同催化反应尚处于初期探索阶段，本文所开发的新型 Ir/Cu 双金属协同催化体系，扩大了双金属协同催化策略的应用范围，对于构建其他双金属协同催化体系有一定的参考价值和意义。

关键词：烯丙基取代反应，协同催化策略，双金属协同催化体系，发散性合成

ASYMMETRIC ALLYLIC SUBSTITUTION OF 3-METHYL-2-OXINDOLE

ABSTRACT

The allylic substitution reaction is a long-standing and widely studied reaction because of its high regioselectivity and good enantioselectivity. It has its own advantages in the construction of carbon-carbon single bond and is widely applied in the asymmetric synthesis of natural products. Indole alkaloids are an important component of alkaloids. 2-Oxindole is a common structure in many indole alkaloids, many of which have potential medicinal properties. (1) Compared with the previous research, this paper uses the weaker 3-methyl-2-oxindole as the substrate, and chooses to use the more common Ir catalyst and copper catalyst for the reaction, and the Ir catalyst is a pre-prepared solid catalyst. So it has a wider range of application. (2) In this paper, the synergistic catalysis concept has been applied to the asymmetric allylation of 3-methyl-2-oxindole, and a new Ir/Cu bimetallic synergistic catalysis system has been developed, which can reach high reactivity, high regioselectivity and high diastereoselectivity. It has a distinct advantage over the traditional single-catalyst strategy. Additionally, the related study on the stereodivergent synthesis of the asymmetric allylation of 3-methyl-2-oxindole in the Ir/Cu bimetallic synergistic catalytic system has been carried out, and the possibility and the important factors of divergent synthesis of the reaction has been discussed. The study can be a certain reference for the study of stereo divergent synthesis. (3) In recent years, the bimetallic synergistic catalysis strategy has attracted some attention. At present, the bimetallic synergistic catalytic reaction is still in the initial stage of exploration. The new Ir/Cu bimetallic synergistic catalysis system developed in this paper expands the application of bimetal synergistic catalysis strategy, which has certain reference value and significance for the construction of other bimetallic synergistic catalytic systems.

Key words: allylic substitution, synergistic catalysis, bimetallic synergistic catalysis system, stereodivergence

目 录

第一章 绪论.....	1
1.1 不对称催化的产生和发展.....	1
1.2 烯丙基取代反应及其意义.....	2
1.3 吡啶酮类物质参与的反应.....	3
1.3.1 2,3-二酮二氢吡啶的 3 号位点发生的修饰反应.....	4
1.3.2 靛红亚胺衍生物的 3 号位点发生的修饰反应.....	7
1.3.3 3-苯基（脂肪族碳链）-2-二氢吡啶酮的 3 号位点发生的修饰反应.....	7
1.4 协同催化的发展和展望.....	9
1.4.1 协同催化策略在烯丙基取代反应中的几种常见方式.....	9
1.4.2 金属/金属协同催化体系在烯丙基取代反应中取得的成果.....	10
1.5 本章小结.....	12
第二章 实验设计与实验数据.....	14
2.1 条件优化.....	14
2.1.1 基本条件对照试验.....	14
2.1.2 碱性添加剂的筛选.....	15
2.1.3 铜催化剂配体的筛选.....	17
2.2 吡啶酮底物保护基和取代基的考察.....	18
2.2.1 吡啶酮类底物氮原子相连的保护基效应.....	18
2.2.2 吡啶酮类底物 3 号位的取代基效应.....	20
2.3 发散性合成研究分析.....	21
2.4 本章小结.....	23
第三章 实验部分.....	24
3.1 实验仪器和试剂.....	24
3.2 烯丙基底物 2a 的合成.....	24
3.3 吡啶酮底物的合成.....	25
3.3.1 Boc 基团保护的 3-甲基吡啶酮底物 1a 的合成.....	25
3.3.2 3-甲基吡啶酮底物 1b 、 1c 的合成.....	25
3.3.3 3-苯基吡啶酮底物 1d 的合成.....	26
3.4 Ir 催化剂的预制备.....	26
3.5 吡啶酮类底物的不对称烯丙基化反应.....	27
第四章 结论.....	28
参考文献.....	29
化合物图谱.....	32
谢辞.....	39

第一章 绪论

1.1 不对称催化的产生和发展

手性（英文名为 *chirality*，源自希腊文 *cheir*）是用来表达化合物分子结构不对称性的术语。自然界中手性是普遍存在的，例如人类的左右手，虽然相同但却无法重合。在生物体中，绝大多数有机分子都是手性化合物。生物体的分子识别体系往往能对同一种物质的两个不同的对映体进行区分，因此具有不同手性的化合物在生物体内的作用往往是不同的，有时甚至呈现出截然相反的性质。例如，(R)-天冬酰胺是甜味的，(S)-天冬酰胺 (Asparagine) 却是苦味的；(R)-香芹酮 (Carvone) 有留兰香香味，而 (S)-香芹酮却具有芫荽香味（如图 1-1 所示）。

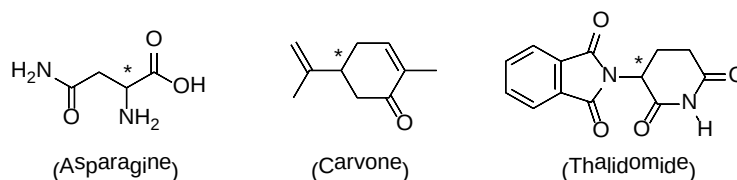


图 1-1 含有手性中心的药物活性分子

Fig.1-1 Bioactive Molecules Containing Chiral Centers

在 1815 年，人类就已经发现了手性的存在，但是直到 1961 年的“反应停”事件，手性的重要性才逐渐被科学家们重视并研究。外消旋的沙利度胺 (Thalidomide，俗称反应停) 曾经被广泛用作镇静剂和止吐药，可以用来缓解妊娠早期的孕妇的妊娠反应，然而有些服用这种药物的孕妇最后产下了畸形儿。后来，通过科学研究表明，(R)-构型的沙利度胺具有镇静作用，而 (S)-构型具有致畸作用，因此使用外消旋的沙利度胺就会存在畸形效应。近几十年，人类社会对于手性药物的需求不断增长，其市场也在不断发展壮大。仅在 1999 年，具有单一手性的药物在全球的销售额已经突破了一千亿美元，占全球药物总销量的三分之一。不仅仅是在医药健康领域，在生物、材料和环境等领域，合成具有特定手性结构的分子也具有重大的意义，同时这也对化学家们提出了挑战。

近年来，不对称合成方法学研究快速发展，大大促进了手性药物工业的迅速兴起。在获得手性化合物的方法中，不对称催化的方法成为了最具吸引力和挑战的研究方向。不对称催化包括不对称酶催化、有机小分子催化及不对称金属催化，其中不对称金属催化已成为化学研究中最热门的领域之一。在 1972 年，Monsanto 公司的 Knowles 等人将开发出 Rh/DIPAMP 催化剂成功应用于 α -脱氢氨基酸的不对称氢化反应中，用于治疗神经系统帕金森病药物-左旋多巴 (L-Dopa) 的合成（如图 1-2 所示）^[1]，这是最早实现工业化的不对称催化工艺。

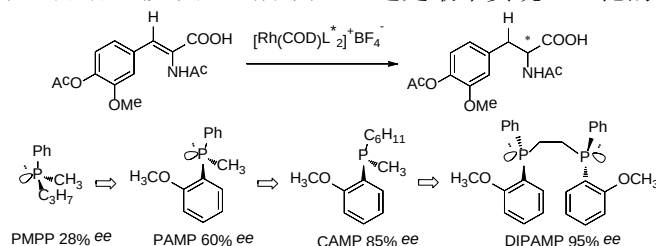


图 1-2 左旋多巴 (L-Dopa) 的工业化不对称合成

Fig.1-2 Industrial Asymmetric Synthesis of L-Dopa

2001 年，瑞典皇家科学院将诺贝尔化学奖授予了 Monsanto 公司的 Knowles 博士、名古

屋大学的 Noyori 教授、以及 Scripps 研究所的 Sharpless 教授，以表彰这三位从事不对称催化研究的化学家在不对称催化氢化和不对称催化氧化领域作出的杰出贡献(如图 1-3 所示)。这标志着不对称催化领域取得了重大的研究进展，其重要性越来越受到世界的关注。

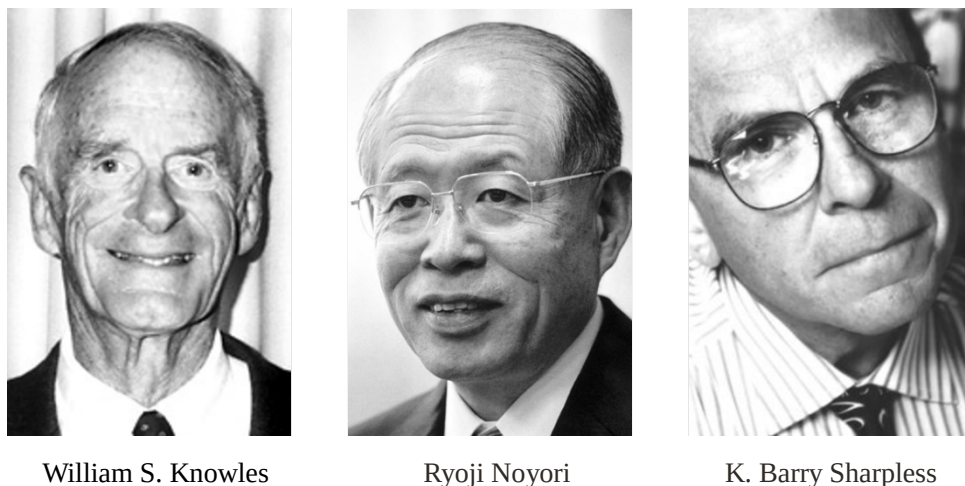


图 1-3 2001 年诺贝尔化学奖得主
Fig.1-3 2001 Nobel Prize Winners in Chemistry

1.2 烯丙基取代反应及其意义

1965 年, Tsuji 小组首次以化学计量的烯丙基钯络合物与丙二酸酯类物质反应实现了 C-C 键的形成, 这一重大发现标志着烯丙基化学的诞生(如图 1-4 所示)^[2]。在这一发现之后, 许多科学家将目光投向这一领域。Trost 小组实现了过渡金属催化的烯丙基取代反应^[3], 并一直致力于丰富烯丙基反应的实例, 在反应机理、烯丙基底物类型和新型配体等方面贡献突出, 在过渡金属催化的不对称烯丙基取代反应不断发展的过程中起到了至关重要的作用。目前, 过渡金属催化的不对称烯丙基取代反应已经成为一种可以被用来高效构建 C-C 键和 C-O 键的重要手段, 在合成天然产物和生物活性分子中有着极为重要的意义(如图 1-5 所示)^[4]。

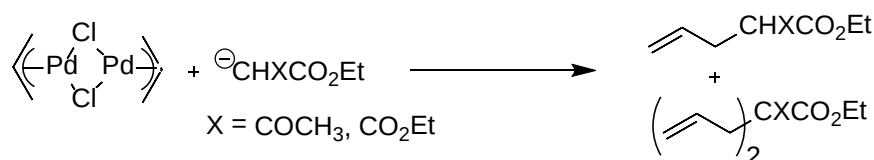


图 1-4 首例计量的烯丙基取代反应
Fig.1-4 The First Case of Allylic Substitution Reaction Reported by J. Tsuji

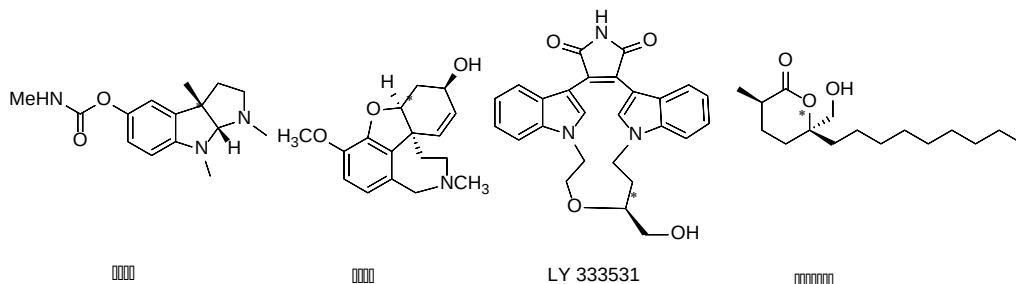


图 1-5 不对称烯丙基取代反应合成应用举例

Fig.1-5 Synthesis Application of Asymmetric Allylic Substitutions

烯丙基取代反应通常有如下几个特点: (1) 烯丙基底物通常需要有离去基团, 如烯丙

基碳酸甲酯、烯丙基醋酸酯、烯丙基卤代物。近年来，C-H 活化策略受到越来越多的关注，许多烯丙基取代反应相关研究已经开始尝试使用不含离去基团的烯丙基底物。（2）通常使用“软”亲核试剂，比如 β -二羰基化合物。它们往往从烯丙基的背面完成进攻。亲核试剂中同样存在部分“硬”亲核试剂，通常为有机金属试剂，比如格氏试剂，这些亲核试剂会和烯丙基金属络合物发生转金属化，再经还原消除，得到手性翻转的产物。过渡金属催化的烯丙基取代反应机理通常如下（如图 1-6 所示）：烯丙基底物上的双键与低价金属催化剂配位络合，通过氧化加成过程形成烯丙基-金属络合物中间体。接下来络合物中间体被亲核试剂进攻从而生成取代产物，同时还原消除得到的低价金属催化剂则重新进入催化循环。

反应过程中金属活化烯丙基底物后形成的烯丙基-金属络合物中间体的 1 号位和 3 号位均具有反应活性可以接受亲核试剂的进攻，分别可以形成直链型产物和支链型产物。络合物中间体上的过渡金属可以通过多种途径在烯丙基平面两侧进行翻转，从而影响产物的立体构型，这也使得烯丙基取代反应中的手性调控成为一个难点。也正是因为上述原因，区域选择性调控和立体选择性调控一直是过渡金属催化的烯丙基取代反应中的研究热点和重点。近二十年来，一些新兴的过渡金属催化剂（如 Ir、Rh、Ru、Ni、Cu、Mo、W 和 Fe 等）相继被应用到烯丙基取代反应的研究当中，并展现出了独特的催化性质^[5]。其中，金属 Ir 催化的烯丙基取代反应更是因为可以高效地获得支链型取代产物而引起化学家们的广泛关注，成为烯丙基取代反应中一个新的研究热点^[6]。同时，这样的特性也使得 Ir 催化剂相比于其他金属催化剂在烯丙基取代反应构建含有连续手性中心产物方面得到了更多的应用。

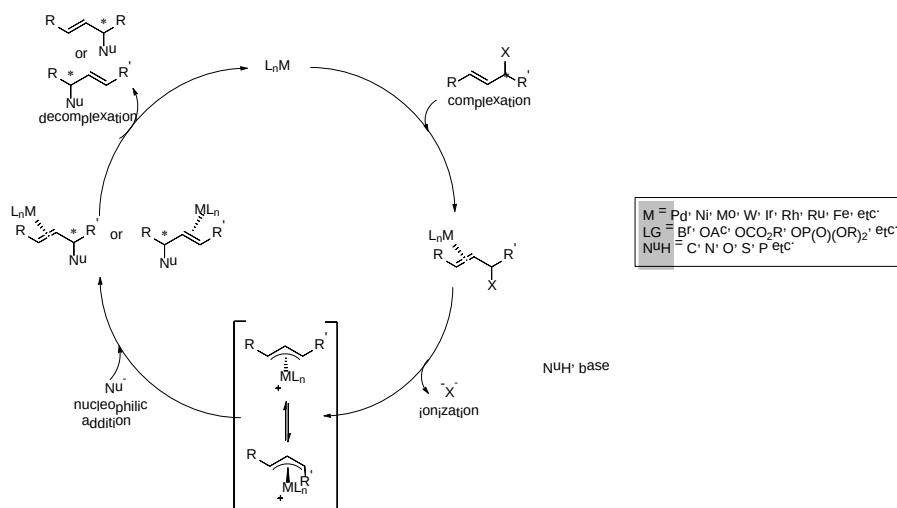


图 1-6 烯丙基取代反应的催化循环机理

Fig.1-6 The Catalytic Mechanism of Allylic Substitution Reaction

1.3 吡啶酮类物质参与的反应

生物碱是自然界中广泛存在的数量众多、活性显著、拥有各种结构的天然产物。吡啶类生物碱是生物碱的重要组成部分，从结构特点上细分，可分为单吡啶类生物碱和双吡啶类生物碱。2-吡啶酮是单吡啶类生物碱的一类重要代表，是许多天然产物（如吡啶酮生物碱 macrophyllionium）中的常见结构（如图 1-7 所示），其中很多具有药用的潜在价值。广泛分布于云南省的优势植物大叶葎富含多种吡啶酮生物碱，经研究发现，其在缓解高血压，癫痫以及头痛和头晕等相关症状方面有着重要的作用。

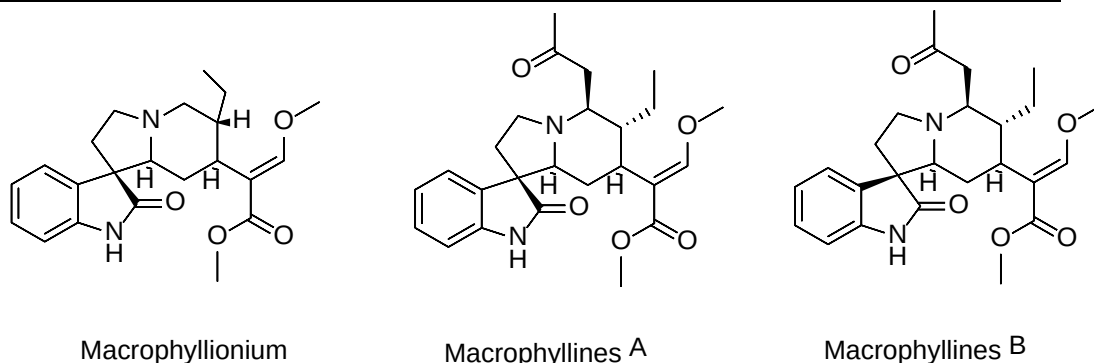


图 1-7 一些结构中带有 2-吲哚酮的生物碱

Fig.1-7 Some Alkaloids with The Structure of 2-Oxindole

在各种 2-吲哚酮类物质的修饰反应中, 3 号位上引入新的官能团是最为普遍和最为有效的策略。由于 3 号位上连接的基团不同, 3 号位的电子云密度不同, 反应活性不同, 反应的难易程度也存在差异。以 3 号位上的基团种类来划分, 大致可以划分为 3-羰基、3-亚胺、3-脂肪族碳链 (如图 1-8 所示) 等种类。

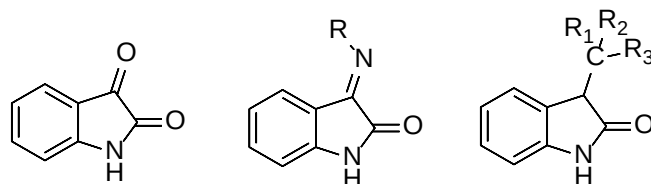


图 1-8 2-吲哚酮类物质修饰反应的几种常见底物

Fig.1-8 Several Common Substrates of The Reactions with 2-Oxindole

1. 3.1 2, 3-二酮二氢吲哚的 3 号位点发生的修饰反应

3-取代的-3-羟基-2-吲哚酮不仅具有潜在的生物活性, 同时还是很多生物活性分子和药物的关键结构片段。在不对称合成 3-取代的-3-羟基-2-吲哚酮的众多方法中, 2,3-二酮二氢吲哚 (又名靛红) 是一类有效的反应物质。许多的科研团队围绕着 2,3-二酮二氢吲哚对不对称合成 3-取代的-3-羟基-2-吲哚酮进行了众多研究工作。

2009 年, Krische 团队通过异丙醇介导的转移氢化首次实现了对 2,3-二酮二氢吲哚的立体选择性巴豆基化 (如图 1-9 所示), 但反应仅局限于 α -甲基烯丙基乙酸酯作为巴豆基供体, 反应底物适用范围比较窄。^[7]

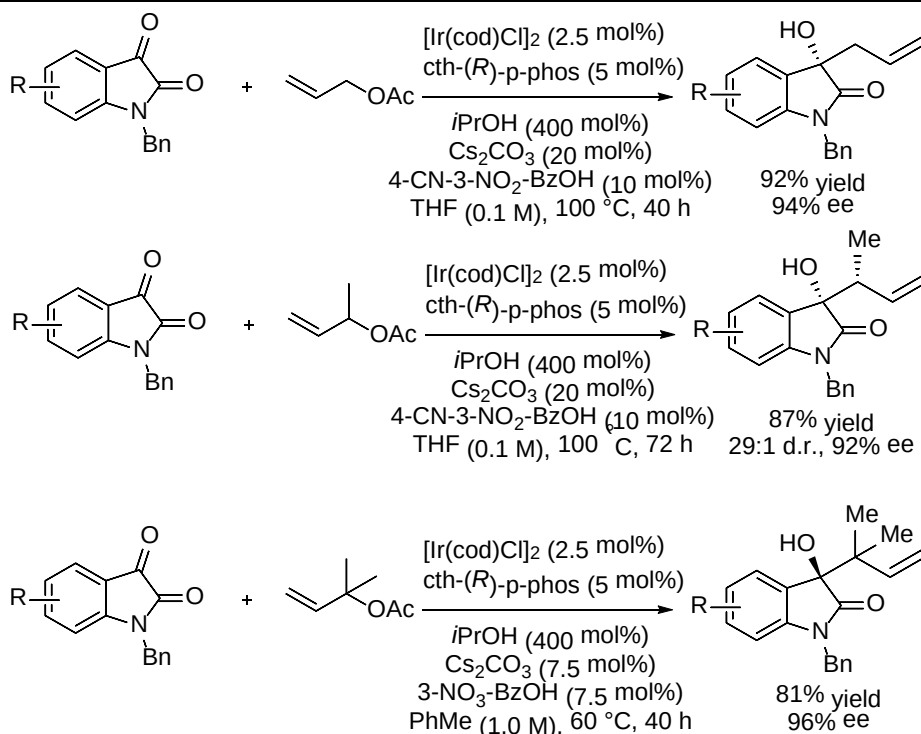


图 1-9 以 2,3-二酮二氢吲哚为底物构建含有连续手性中心的 3-烯丙基-3-羟基-2-吲哚酮类化合物

Fig.1-9 Utilizing Isatins to Synthesize 3-Allyl-3-Hydroxyoxindoles Containing Vicinal Stereocenters

2010 年, Oestreich 团队利用 2,3-二酮二氢吲哚和 *R*-手性烯丙基锡试剂成功实现了烯丙基化反应。该反应有着高度立体选择性, 但是对于 2,3-二酮二氢吲哚的取代基有着较为严苛的要求。同时, 反应需要添加当量的手性试剂, 这对实际应用增加了很多的限制条件。^[8]

2012 年, Jian Wang 小组以胺类小分子作为催化剂利用脱羧加成的方式以氰基醋酸为反应物对 2,3-二酮二氢吲哚的 3 号位进行修饰 (如图 1-10 所示), 得到了较高的对映选择性, 但是同样, 氰基醋酸限制了反应底物的适用范围。^[9]

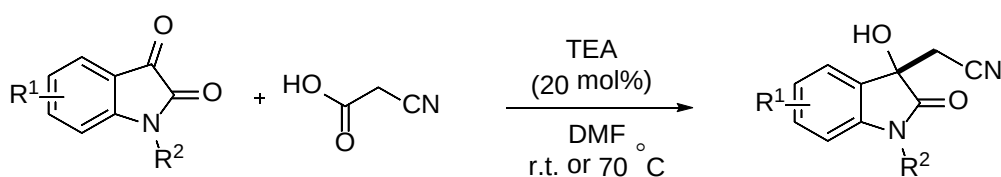


图 1-10 使用脱羧加成策略对 2,3-二酮二氢吲哚进行修饰

Fig.1-10 The Modification of Isatins via a Catalytic Decarboxylative [1,2]-Addition Strategy

2013 年, Yoda 小组利用烯丙基锡试剂实现了铜催化的 2,3-二酮二氢吲哚的高对映选择性的烯丙基化反应 (如下图 1-11 所示)。该反应有着高产率 (100%)、高选择性 (99% ee) 的特点。该反应的优势在于在烯丙基锡的 β 位点上可以连有羰基或酰胺等基团, 一定程度上扩大了反应的适用范围, 为后续的一些衍生反应提供了条件。^[10]

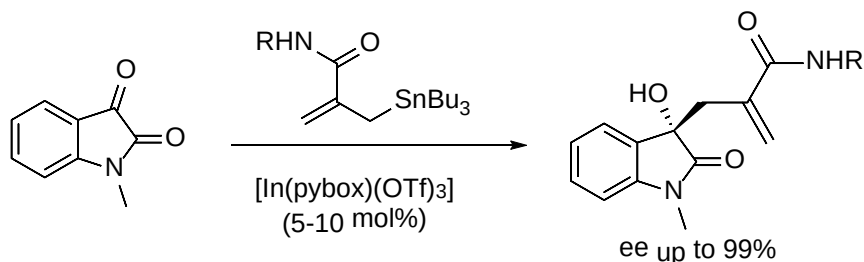


图 1-11 铟催化的 2,3-二酮二氢吲哚的烯丙基化反应

Fig.1-11 The Indium-Catalyzed Amide Allylation of N-Methylisatin

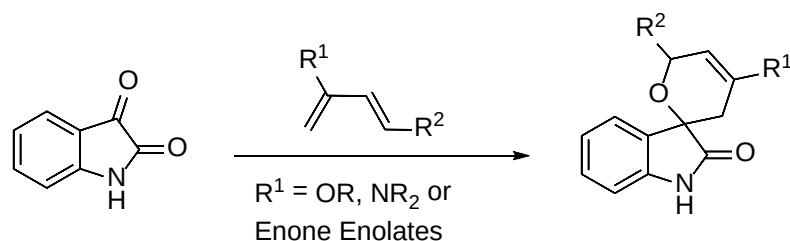
虽然不对称合成 3-取代的-3-羟基-2-吲哚酮是一类重要反应,但对 2,3-二酮二氢吲哚的 3 号位进行修饰的反应不仅仅只局限于此。很多科研团队希望能够在 3 号位上构建一个含杂原子特别是含氧的五元环或六元环,得到一个螺环吲哚酮结构,进而继续发生衍生反应,得到一些生物活性分子。

2013 年,施敏小组通过乙烯基环丙烷和 2,3-二酮二氢吲哚的铈催化的不对称[3+2]环加成反应成功在吲哚骨架的 3 号位引入了一个四氢呋喃结构。该反应实现高产率、高对映选择性、高非对映选择性,并且利用乙烯基环丙烷在四氢呋喃的 5 号位引入一个端位烯烃,有效地增加了后续的衍生反应的种类。^[11]

2014 年,Changsheng Yao 小组利用氮杂环卡宾和路易斯酸连续催化的策略,以 α -溴- α,β -不饱和酮和 2,3-二酮二氢吲哚为底物,不对称合成了螺环吲哚酮结构,在吲哚酮的 3 号位上引入一个 6 元环内酯。该反应的催化条件较为严格,适用范围较窄。^[12]

2017 年, Krische 小组在之前的研究 Diels-Alder 反应形成 2-吲哚酮螺内酯的基础上,将反应底物从 1,3-共轭二烯扩展成了苯并环丁烯酮,为产物增加了一个苯环结构,扩大了反应的适用范围。^[13] (如图 1-12 所示)

Prior Work:



This Work:

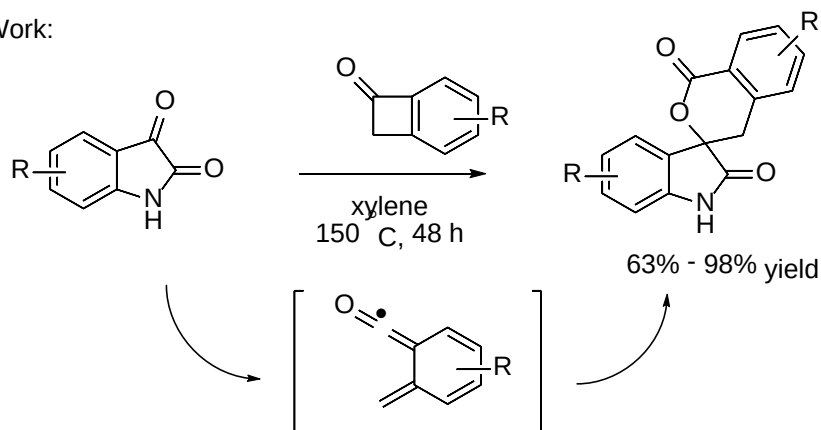


图 1-12 2,3-二酮二氢吲哚的狄尔斯-阿尔德环加成反应

Fig.1-12 Hetero-Diels-Alder Cycloadditions of Isatins.

1.3.2 靛红亚胺衍生物的 3 号位点发生的修饰反应

与 2,3-二酮二氢吲哚具有能够在吲哚骨架的 3 号位引入了一个四氢呋喃结构的特点不同的是,靛红亚胺衍生物可以在 3 号位点引入一个五元氮杂环的螺环结构,该结构在不对称合成多种生物活性分子方面具有很大的潜力,因此,近年来受到了很多科研团队的关注和开发。

2013 年, Hong Liu 小组使用有机催化剂和金催化剂共催化的方式,以 4,4-二氰基-1-丁炔和靛红亚胺衍生物为底物,发生 Mannich 反应和氢胺化反应得到了螺环吲哚酮吡咯烷骨架的衍生物(如图 1-13 所示)。该反应的优势在于一锅法制备,操作简单。但是两个氰基的存在限制了反应的底物适用范围。^[14]

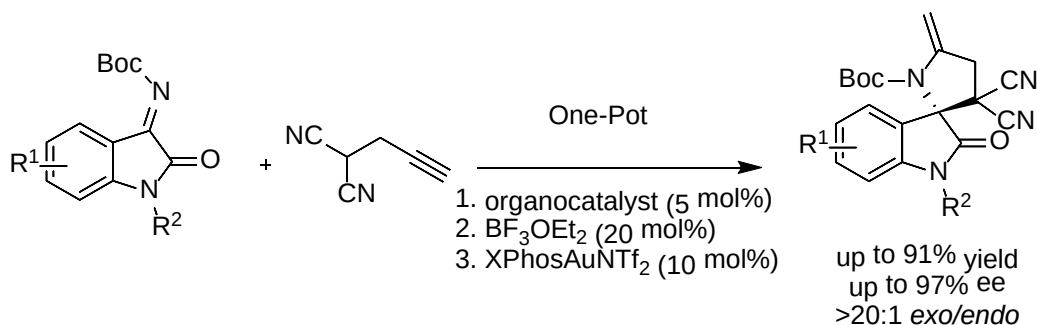


图 1-13 一锅法制备螺环吲哚酮吡咯烷骨架的衍生物

Fig.1-13 The Synthesis of Spiro[pyrrolidin-3,20-oxindole] Derivatives via One-Pot Reaction

2016 年, Liu 小组以 $\text{N,N}'$ -环状偶氮甲碱亚胺和靛红亚胺衍生物为底物,通过 1,3-偶极环加成反应实现螺环吲哚酮吡咯烷骨架的制备。该方法对 28 个不同的底物都能够达到较好的反应效果。^[15]

2018 年, Haye Min Ko 小组同样利用了 1,3-偶极环加成反应,以 1-三氟甲磺酰基-2-三甲基硅基-苯作为苯炔前驱体在 F^- 离子的作用下和靛红亚胺衍生物反应,不对称合成了螺环吲哚酮吡咯烷结构。该反应对以往的炔基底物进行了新的扩展,但是反应温度较高、带有取代基的苯炔前驱体参与的反应产率较低等问题限制了反应的应用。^[16]

2019 年, Budynina 小组以连有两个吸电子基、一个供电子基的环丙烷和靛红亚胺衍生物为底物通过 [3+2] 反应不对称合成了螺环吲哚酮吡咯烷结构。该反应的环丙烷底物上的吸电子基种类一定程度上扩大了底物范围,但是环丙烷结构本身的特异性是这个反应的限制条件之一。^[17]

1.3.3 3-苯基(脂肪族碳链)-2-二氢吲哚酮的 3 号位点发生的修饰反应

与 2,3-二酮二氢吲哚、3-亚胺-2-二氢吲哚酮不同,当 2-二氢吲哚酮在 3 号位上连有芳香族基团或饱和脂肪族基团时,由于取代基的性质不同,并不能通过环加成反应形成螺环结构,但是吲哚酮结构的 3 号位点同样可以发生加成反应或取代反应来实现对底物的修饰。

2009 年, Barbas 小组利用已经商业化的生物碱(DHQ)2PHAL 催化剂,以苄基或者 Boc 基团保护的 3-甲基-2-二氢吲哚酮和偶氮二甲酸二乙酯为底物发生加成反应,成功实现了 3 号位的胺化反应(如图 1-14 所示)。该反应对于 3 号位上的基团要求较低,甲基或烯丙基或苄基取代的 3-取代基-2-二氢吲哚酮在该反应中都有较高的活性,能够得到较高的产率和较高的对映选择性。^[18]

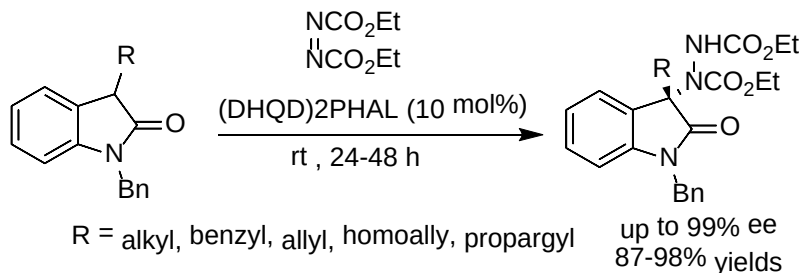


图 1-14 生物碱催化制备 3-氨基-2-吲哚酮衍生物

Fig.1-14 Alkaloid-Catalyzed Approach to 3-Amino-2-oxindole Derivatives

2018 年, 周剑小组在 2-吲哚酮的三号位引入了一个环丙基, 并以该物质、醛/酮以及氨基醇为底物发生三组分反应对 2-吲哚酮的三号位进行了修饰。根据该小组以前的文章, 需要将醛/酮和氨基醇提前反应得到亚胺, 再加入到反应体系中。这次研究对于反应底物的制备完成了突破, 可以实现一锅法反应。^[19]

在众多对于 2-吲哚酮的三号位的修饰反应中, 烯丙基取代反应因为历史研究悠久, 经验丰富, 反应稳定性高, 能够引入一个碳碳双键等优点被很多科研团队尝试进行研究, 并已经取得了一些成果。由于烯丙基取代反应, 会产生缺电子的烯丙基金属中间体, 所以该反应对于 2-吲哚酮的 3 号位的氢原子的活性有要求。考虑到这一因素, 当 3-取代基-2-吲哚酮的 3 号位点的取代基由吸电子的羰基等取代基变成芳香族基团或者甲基等脂肪族碳链时, 3 号位的氢原子活性大大降低, 不易变成氢离子离去, 因此, 3-甲基-2-吲哚酮的烯丙基取代反应存在一定的难度, 得到了很多的关注。

2007 年, Trost 小组利用钼催化剂, 成功实现了 3-芳基-2-吲哚酮的不对称烯丙基化反应 (如图 1-15 所示)。该反应实现了两个连续手性中心的构建, 有着较高的化学选择性、高对映选择性、高非对映选择性的优点。^[20] 随后, Trost 小组利用同样的反应条件, 探究了吲哚酮的 N 原子连接的保护基对于反应的影响, 反应结果表明, 当保护基是甲基、醋酸酯、碳酸甲酯、碳酸乙酯、碳酸叔丁酯等基团时, 反应都具有很高的活性和对映选择性, 但是反应的非对映选择性会受到不同的影响。^[21]

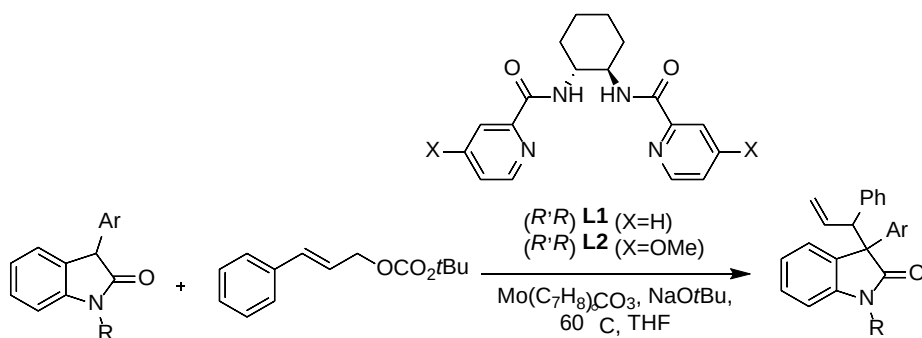


图 1-15 钼催化的 3-芳基-2-吲哚酮的不对称烯丙基化反应

Fig.1-15 Mo-Catalyzed Enantioselective Allylic Alkylation of 3-Aryloxindole

2016 年, 肖文精小组利用有机/金属钯催化剂协同催化的策略, 实现了 3-芳基-2-吲哚酮的不对称烯丙基化反应。该反应利用有机胺类小分子中氮原子上的氢原子和吲哚酮的氧原子之间的氢键作用, 增强了吲哚酮失去氢离子之后形成的烯醇式结构的稳定性, 从而将反应的产率由之前研究得到的 60%提升到了 80%, 也得到了更高的对映选择性。^[22]

2017 年, 杨团队以碳氢活化的方式活化烯丙基底物和 3-芳基-2-吲哚酮反应实现了 3-芳基-2-吲哚酮的不对称烯丙基化反应 (如图 1-16 所示)。该反应选用了新的配体和钯催化剂结

合，之后活化烯丙基底物，形成了 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-cin})(\text{IPr})\text{Cl}]$ 物种。由制备好的 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-cin})(\text{IPr})\text{Cl}]$ 物种和 3-芳基-2-吲哚酮反应，成功克服了 C-H 活化这样一个热点难点问题。^[23]

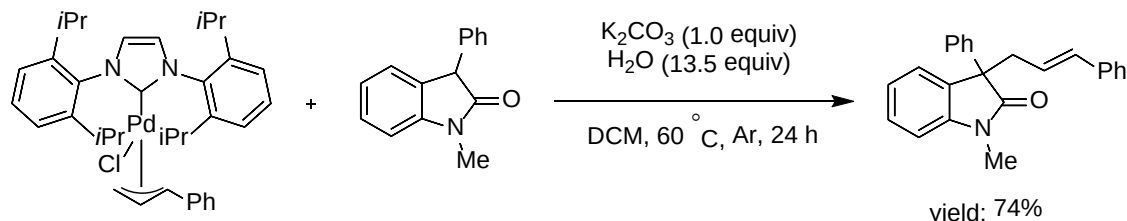


图 1-16 直接碳氢活化烯丙基底物合成 $[\text{Pd}(\eta^3\text{-cin})(\text{IPr})\text{Cl}]$ 物种并用于 2-吲哚酮的烯丙基化反应

Fig.1-16 Direct Allylic C-H Bond Activation to Synthesize $[\text{Pd}(\eta^3\text{-cin})(\text{IPr})\text{Cl}]$ Complex: Application in the Allylation of Oxindoles

1.4 协同催化的发展和展望

传统的化学合成催化方式方法通常来说依靠的是单催化策略，也就是说通常反应的发生依赖于能够与单一反应底物相互结合并发生相互作用的特异性催化剂，从而有效地降低了该反应底物与第二种反应底物所含的尚未活化的化学键之间的活化能差值。虽然这种传统的单催化策略在过去的几十年间已经被成功应用于大量新的化学反应的开发，并且取得了比较不错的成果，但是不容忽视的问题是单催化策略下的化学反应，由于反应活性等问题，仍然有许多无法实现。近年来开始被科研工作者们提出并重视的多催化概念逐渐开始让之前的一些无法轻易实现的转化得以成功发生^[24]。在众多多催化概念中，协同催化这种催化理念已经开始受到越来越多的关注和开发。协同催化策略利用两种催化剂和反应中的两种催化循环协同工作的方式，创造产生了一种新型有效的机制方法来实现之前难以实现的化学反应。协同催化概念和单催化概念对比如图 1-17 所示。协同催化涉及到两种可以同时激活反应中的亲核试剂和亲电试剂的不同催化剂，并且能够同时产生出两种活性中间体，一种与未活化相比具有较高的 HOMO 分子轨道而另一个与未活化相比具有较低的 LUMO 分子轨道，从而一定程度上增加了两个反应底物的活性。这种催化方式方法相比于单催化策略而言，能够满足反应对活性的要求，显著降低目标反应所要求的活化能，实现单催化难以实现的转化。从这一角度出发，协同催化策略无疑有着明显的优势。

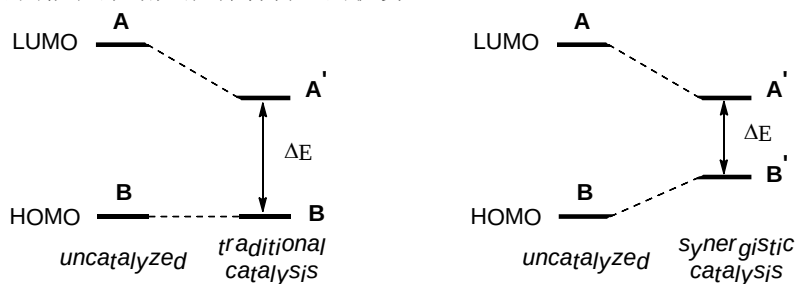


图 1-17 单催化概念和协同催化概念对比

Fig.1-17 Comparison of the Concepts of Single Catalysis and Synergistic Catalysis

1.4.1 协同催化策略在烯丙基取代反应中的几种常见方式

自 2000 年以来，有机催化快速性地成长为当前有机化学最令人兴奋的研究领域之一，有机催化剂可以通过不同的催化方式实现各种类型的有机转化^[25]。近年来，过渡金属催化剂和有机催化剂的结合已经成为一种新颖有力的催化方式应用于制定新的和有价值的反应策略中，并吸引了越来越多科学家的关注^[26]。

尽管过渡金属和有机催化在现代有机化学中有各自的位置，但将过渡金属和有机催化相

结合的概念具有以下独特的优点：(1) 它可以利用新型的催化方法和反应特性，实现具有挑战性或新颖的反应；(2) 它可以创造或改善之前立体化学控制的对映选择性。过渡金属与有机催化的结合相比于单一手性配体提供了更多的立体化学控制可能性。通过使用有机催化剂和非手性或手性过渡金属催化剂的适当组合，可以更加简便地实现反应优化；(3) 通过两种或多种催化剂的协同作用可以拓展底物的适用范围。

目前阶段，协同催化在烯丙基取代反应中研究开发应用较多，包括了金属/烯胺协同催化体系、金属/卡宾协同催化体系、金属/布朗斯特酸协同催化体系、金属/亲核性碱协同催化体系和金属/金属协同催化体系。在这些众多协同催化策略中，考虑到有机小分子在反应中往往需要当量加入以活化反应底物，反应结束后会产生当量的有机小分子废弃物的问题，金属/金属协同催化体系，即双金属协同催化体系近年来吸引了很多的关注和研究。

1.4.2 金属/金属协同催化体系在烯丙基取代反应中取得的成果

双金属协同催化体系（如图 1-18 所示）的优势主要有 (1) 已开发的可购买的丰富手性配体和金属催化剂^[27]；(2) 可涉及到各种各样的不对称金属催化反应^[28]；(3) 可针对不同的不对称催化反应选择组合不同的金属及手性配体，从而可以创建一个大量的双金属催化的配体库。此外，双金属催化体系利用两种不同的手性金属催化剂能够预测带有多个手性中心的产物的立体发散合成的路线^[29]。目前双金属的协同催化在烯丙基取代反应中已经得到了一定的开发和利用。

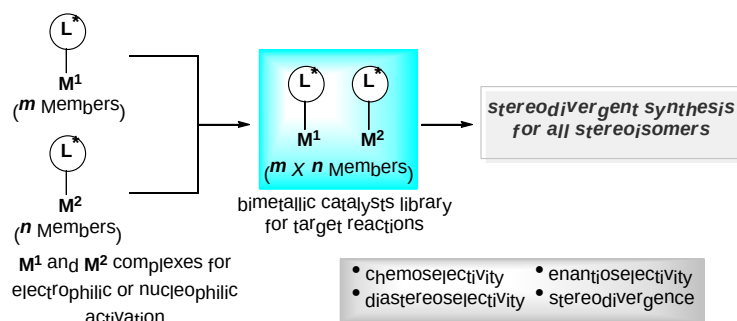


图 1-18 双金属协同催化体系

Fig.1-18 Bimetallic Synergistic Catalytic System

1996 年，Ito 小组报道了一个以两种不同金属催化剂催化反应的研究实例。Ito 小组的研究结果表明，他们设计的协同催化体系（由 Rh 和 Pd 两种金属催化剂组成）可以成功催化 α -氰基羧基化合物的不对称烯丙基化反应^[30]。该反应的主要机理过程是：Rh 和手性配体 AnisTRAP 互相结合得到所需要的手性催化剂，然后该手性催化剂和氰基之间发生配位作用形成铑烯醇化合物，与此同时烯丙基底物和手性钯催化剂相互作用产生 π -烯丙基钯中间体。两个催化循环的结合实现了亲核性的铑烯醇物种进攻亲电性的 π -烯丙基钯中间体，可以立体选择性的实现酯、酰胺和磷脂的烯丙基化反应（如图 1-18 所示）。

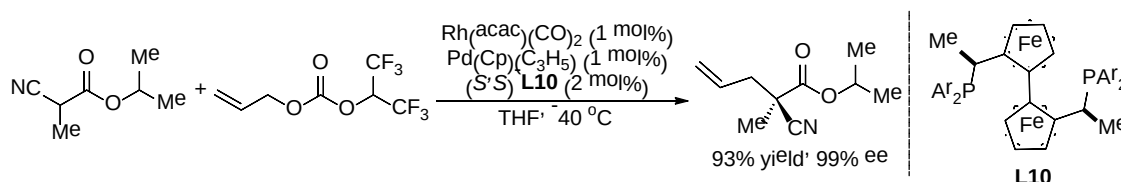


图 1-19 Rh/Pd 双金属协同催化体系

Fig.1-19 Rh/Pd Bimetallic Synergistic Catalytic System

2017 年，张万斌小组报道了用于不对称合成非天然 α,α -二烷基- α -氨基酸的 Pd/Cu 双催化剂体系^[31]。此外，该研究使用协同 Pd/Cu 催化也实现了小分子肽的很高的立体选择性的 N 末端 α -烯丙基化反应（如图 1-20 所示）。首先使用来自相应 α -氨基酸的醛亚胺 Schiff 碱进行

不对称烯丙基化，采用各种手性 Pd 金属催化剂体系和 Cu 金属催化剂体系的联合催化。利用一系列的基本条件筛选对照实验表明手性铜配合物和手性钯配合物的配合使用可以同时活化醛亚胺席夫碱和烯丙基，二者均为反应的必要条件，缺一不可。该反应对烯丙基亲电试剂的适用范围进行了研究，研究结果显示，烯丙基底物有广泛的适用范围，用带有烷基，卤素，给电子或吸电子取代基的芳烃取代的一系列烯丙基乙酸酯都得到了具有高反应性和优异选择性的相应产物。

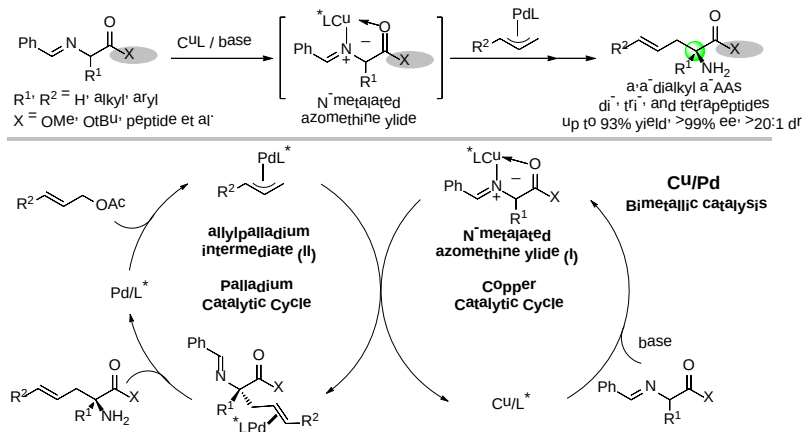


图 1-20 Pd/Cu 双金属协同催化体系催化 α -氨基酸合成

Fig.1-20 Synthesis of α -Amino Acids by Pd/Cu Bimetallic Synergistic Catalytic System

张万斌小组不仅在 Pd/Cu 协同催化体系方面取得了一定的成果，在 Ir/Zn 和 Ir/Cu 协同催化体系方面也有一定的研究。

2016 年，张万斌小组报道了首个双金属催化下的立体发散性合成，协同催化体系由手性锌金属催化剂和手性铱金属催化剂组成^[32]。未保护的 α -羟基芳基酮和烯丙基底物的对映和非对映发散合成在没有任何其他碱添加剂的温和条件下被实现。在该研究中，手性 Zn-ProPhenol 络合物和手性铱亚磷酸酰胺配体络合物的协同催化作用同时活化了 α -羟基酮和烯丙基，并能够同时控制两个连续手性中心（如图 1-21 所示）。

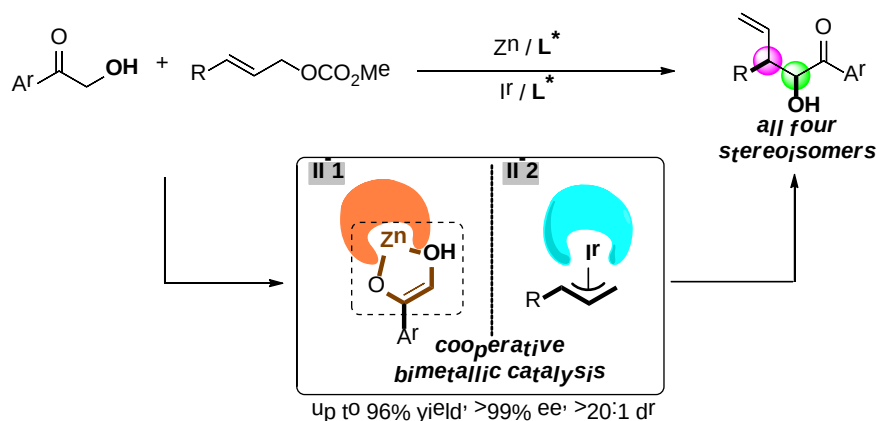


图 1-21 Ir/Zn 双金属协同催化体系

Fig.1-21 Ir/Zn Bimetallic Synergistic Catalytic System

在最优反应条件下，两种手性金属催化剂几乎可以独立地控制两种立体中心的构型。在相同的原料组和相同的反应条件下，通过选择合适的催化剂组合，以不同的配体构型组成催化体系，便可以以高产率和良好的对映选择性和非对映选择性制备所有四种立体异构体产物（如图 1-22 所示）。

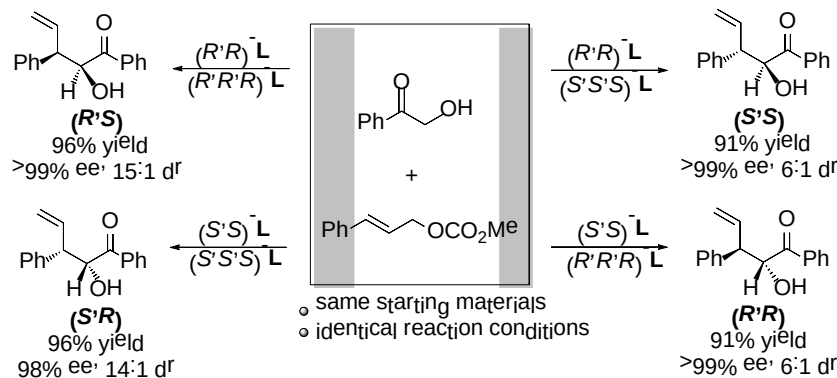


图 1-22 Ir/Zn 双金属协同催化体系下的立体发散合成

Fig.1-22 Stereodivergent Synthesis under Ir/Zn Bimetallic Synergistic Catalytic System

随后，张万斌小组利用铱催化剂催化醛亚胺的烯丙基取代反应，并成功的实现了非天然 α, α -二烷基 α -氨基酸的不对称合成^[33]。反应采用铱/亚磷酰胺和铜/膦基-恶唑啉双金属催化体系，产物的连续手性中心得到了很好的控制，并通过更换配体的构型成功实现了四种立体异构体产物的发散性合成（如图 1-23 所示）。

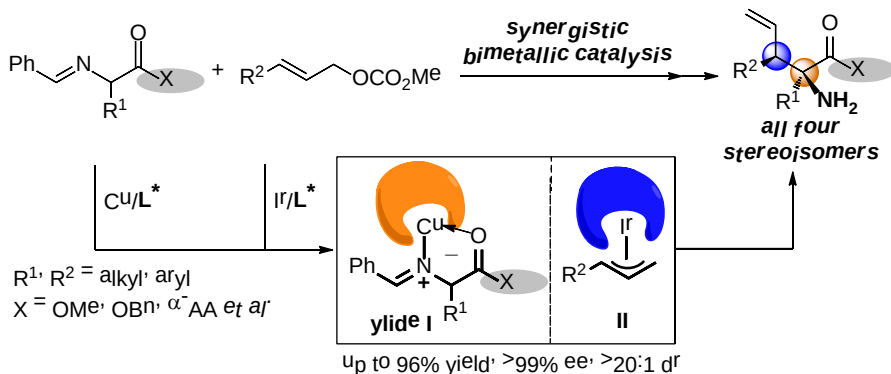


图 1-23 Ir/Cu 双金属协同催化体系下的立体发散合成

Fig.1-23 Stereodivergent Synthesis under Ir/Cu Bimetallic Synergistic Catalytic System

目前，双金属催化已经实现了几种活性较低、具有挑战性的不对称催化反应，并改善了各种反应的区域、对映、非对映选择性。更重要的是，同时使用两种不同的手性催化剂允许完全控制两个立体中心的构型，从而为立体发散性合成提供了可能性。

1.5 本章小结

本综述对有机化学领域的不对称催化的产生和发展进行了简短综述，并提出了目前不对称催化所面临的机遇和挑战—反应经济性和高效性。在这种理念的指导下，科学家们相继提出了多种多样的解决方法，其中协同催化的理念逐渐被应用到具体的催化反应中。协同催化的方法在亲核试剂的种类、反应对映选择性和非对映选择性的控制、反应活性的活化和立体发散性合成方面都有着明显的优势，得到了越来越多的关注和投入。

在协同催化理念的引导下，我们已成功开发了一系列 Pd/Cu、Ir/Zn 和 Ir/Cu 双金属协同催化体系并将其应用在了系列不对称烯丙基取代反应中。3-取代基-2-吡啶酮的烯丙基取代反应目前已经有了一定的研究，但是对于利用双金属协同催化策略对于该类底物构建连续手性中心，并实现立体发散性合成方面仍然存在问题。

在两种不同金属催化剂的选择上，本文结合相关文献中的经验规律，认真分析相关实例，考虑到实际实验条件和实验需要，最终选择两种不同的金属 Ir 和 Cu 作为两种不同催化剂的

金属元素, 原因如下: (1) 在已经发表的文章和正在进行实验的研究中, Ir 催化剂催化的烯丙基取代反应往往表现出非常优秀的支链型倾向, 即反应产物为支链型烯丙基类物质, 这一优秀性质在区域选择性方面有着非常好的优势, 有利于构建具有连续手性中心的反应产物; (2) Cu 催化剂和吡啶酮能够比较不错的络合成活性物种, 可以起到活化吡啶酮底物的效果。同时结合文献中的反应条件, 以 1,5-环辛二烯氯化铱二聚体 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 为 Ir 催化剂前体, 以 O,O,P,N 亚磷酰胺配体作为 Ir 催化剂的配体^[34], 以三氟甲磺酸铜 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 为 Cu 催化剂前体, 以单边二茂铁 P, 噁唑啉配体作为 Cu 催化剂的配体^[35-37]。

因此, 本论文的研究主要集中在以下两方面: (1) 着重开发 Ir/Cu 双金属协同催化体系下 2-吡啶酮底物三号位的烯丙基取代反应的最优反应条件; (2) 利用双金属协同催化体系的优势, 尝试进行立体发散性合成全部四种异构体, 以检验双金属协同催化体系在立体选择性方面的优势。

第二章 实验设计与实验数据

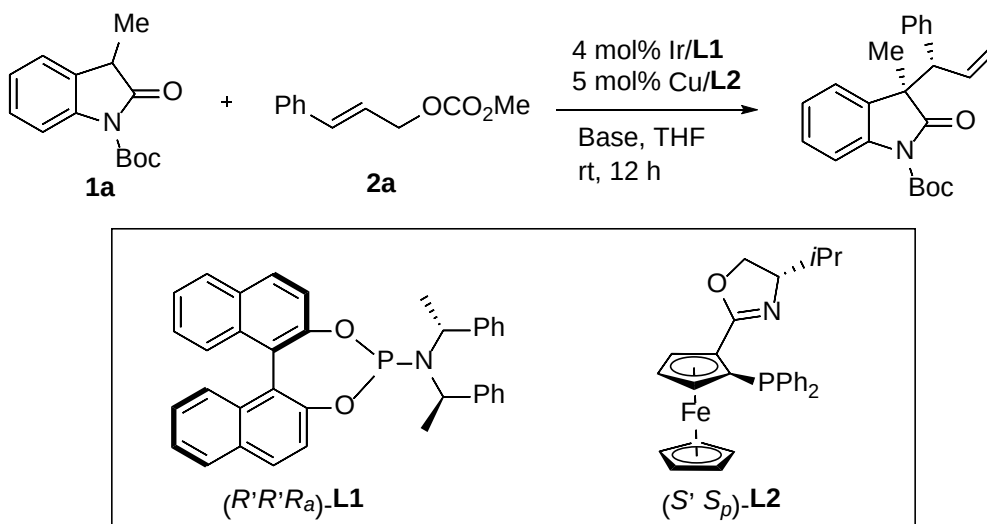
2.1 条件优化

2.1.1 基本条件对照试验

双金属协同催化体系与传统的单金属协同催化体系相比，需要两种金属和配体，催化体系更为复杂，因此确定具体催化体系的构成显得十分重要。具体原理如下：通过设置不同的反应条件进行要实验条件从而简化实验体系，特别是探究两种金属元素在反应中的必要性。本实验设置对照试验，确定必要的实验条件，去除掉不必要的对照条件如下：（1）有无 Ir 催化剂及其配体；（2）有无 Cu 催化剂及其配体；（3）有无碱。结果如表 2-1 所示。

表 2-1 对照实验

Table 2-1 Control Experiments^a



Entry	Ir(I)/L1 (mol%)	Cu(II)/L2 (mol%)	Base (equiv.)	Yield ^b (%)	Dr ^c
1	4	5	Cs ₂ CO ₃ (1.2 equiv.)	89	1.8:1
2	4	0	0	nr	--
3	4	0	Cs ₂ CO ₃ (1.2 equiv.)	87	1.2:1
4	0	5	0	nr	--
5	0	5	Cs ₂ CO ₃ (1.2 equiv.)	nr	--
6	4	0	NMM ^d (1.2 equiv.)	trace	--
7	4	5	NMM (1.2 equiv.)	93	4.1:1

^aReaction conditions: **1a** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), **2a** (0.25 mmol, 1.25 equiv.), 4.0 mol% Ir/(*R,R,R_a*)-**L1**, 5.0 mol% Cu(OTf)₂, 6.0 mol% (*S,S_p*)-**L2**, Base (1.2 equiv.), THF (2 mL), rt, 12 h.

^bIsolated yield. nr = no reaction. ^cRatio of dr determined by ¹H NMR. ^dNMM 为 N-甲基吗啡啉。

Table 2-1 中 Entry 1 为实验组，根据以往对于烯丙基取代反应的研究，选用各篇文献比

较后各条件的最优投料比进行投料操作。Entry 2-7 为实验对照组, 与 Entry 1 的区别分别为, 缺少 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 及其配体和碱性添加剂 (Entry 2)、缺少 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 及其配体 (Entry 3)、缺少 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 及其配体和碱性添加剂 (Entry 4)、缺少 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 及其配体 (Entry 5)、缺少 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 及其配体并选用另一种 N-甲基吗啡啉 (NMM) 碱性添加剂 (Entry 6)、选用另一种 N-甲基吗啡啉 (NMM) 碱性添加剂 (Entry 7)。实验结果表明, 金属铱催化体系、金属铜催化体系、碱性添加剂都是预设反应的不可缺少的必要条件, 缺少其中任意一种, 反应都将无法发生或者反应结果大大下降。对于 Entry 3 出现的特殊情况, 在加入碳酸铯 (Cs_2CO_3)、预先制备好的金属铱催化剂、两种反应底物和适量溶剂后, 反应得到了 87% 的产率, 单独从这一实验结果来看, 铜催化剂在反应体系中的催化作用需要更多样的实验进行验证。考虑到可能是反应条件中的碱影响了反应结果, 为此, 选择使用另外一种碱性添加剂 N-甲基吗啡啉 (NMM) 进行对照实验 (Entry 6 and 7), 检验双金属协同催化体系中 Cu 催化体系的作用。实验结果证明, 当使用碱性添加剂 NMM 时, 单一金属 Ir 催化体系催化下的反应活性很低, 几乎无法得到产物。在加入铜催化体系后, 反应产率达到 93%, dr 值达到 4.1:1。将 Entry 3,6,7 进行对比分析, 可以看出铜催化剂对于反应活性、反应的非对映选择性的控制都起到了至关重要的作用。碱性添加剂 Cs_2CO_3 由于碱性足够强, 拔除吡啶酮底物的氢原子使其形成亲核性的烯醇式结构的能力较强, 所以能够得到较高的反应产率, 但是对于本研究想要进一步探究的反應的非对映选择性控制无明显影响。上述对照实验结果充分验证了 Ir/Cu 双金属协同催化体系的协同催化作用, 既证明了单一金属 Ir 或 Cu 催化体系的单活化方式无法满足预设反应对于反应活性的要求, 不能得到好的效果, 也证实了协同催化体系对比单催化体系在提高反应活性和非对映选择性等方面的优越性。

通过本次实验, 确定了 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 及其配体、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 及其配体、碱性添加剂的必要性, 并在后续实验中对于这些条件进行了最优条件筛选。

2.1.2 碱性添加剂的筛选

从反应机理出发, 当铱催化剂活化烯丙基底物形成缺电子的烯丙基铱物种后, 该反应需要利用碱作为反应的添加剂实现活化吡啶酮底物的目的。碱拔除掉吡啶酮底物三号位上氢原子, 形成亲核性的烯醇式结构。在这一反应过程中, 碱性强弱对于反应有比较重要的影响。如果碱性添加剂的碱性太弱可能导致吡啶酮底物无法被活化, 从而导致反应产率下降, 而如果碱性太强又会增加肉桂基碳酸甲酯水解成对应肉桂醇的可能, 使得烯丙基底物无法全部参与到预设反应中, 既出现反应副产物, 也会导致产率下降。本文考察了包括胺类如 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯 (DBU)、二异丙基乙基胺 (DIPEA)、4-二甲氨基吡啶 (DMAP)、三乙胺 (Et_3N) 和 N-甲基吗啡啉 (NMM), 无机碱如碳酸铯 (Cs_2CO_3) 和碳酸钾 (K_2CO_3) 等共七种常见的碱性助剂。实验结果如表 2-2 所示。

(1) 将 Entry 2-4 的数据和 Entry 1,5-7 的数据对比可知, DBU、DIPEA 和 DMAP 使得反应底物并没有完全参与反应, 得到了较低的反应产率。这一现象可能的原因是这几种胺类碱性添加剂的碱性太弱, 不能够活化吡啶酮底物, 导致反应产率较低。DBU 和 DMAP 在非对映选择性上与 DIPEA 相比表现不佳, 原因可能是 DBU 和 DMAP 自身的环状结构对于反应体系的影响。DIPEA 和 Et_3N 的链状结构对于反应的非对映选择性有一定的促进作用。

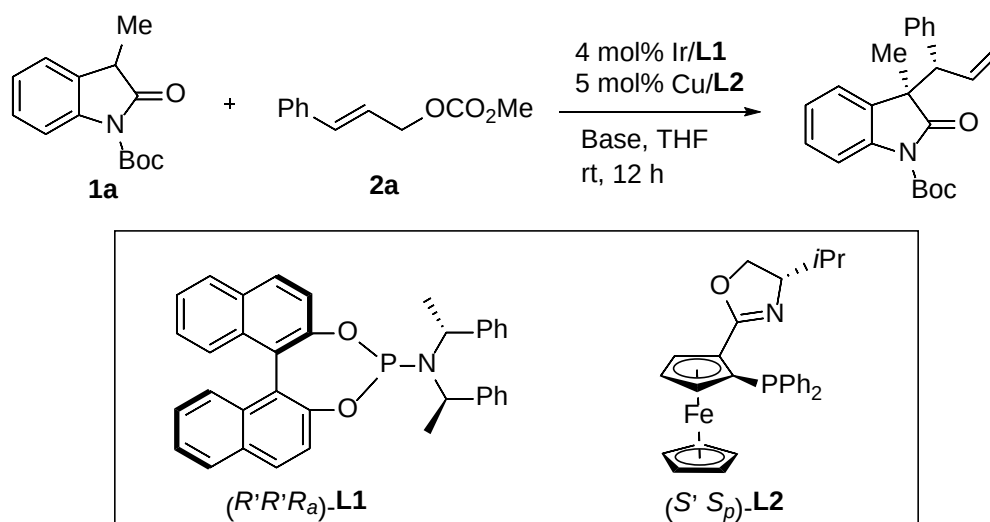
(2) 根据 Entry 1 and 5 的数据可知, Cs_2CO_3 和 K_2CO_3 在反应的非对映选择性上和其他碱性添加剂相比有一定的差距。分析原因可能是 Cu 催化剂和吡啶酮底物之间通过静电作用力相互络合, 有可能因为碱性过强, 导致络合物解离, 因此导致 Cu 催化剂失去对于吡啶酮底物的手性诱导作用, 导致了 dr 值的降低。

(3) 当选择使用 N-甲基吗啡啉 (NMM) 碱性添加剂后, 在同样的实验条件下得到了最好的 dr 值, 这可能与 NMM 的合适的碱性有关。

(4) 在筛选碱性添加剂的同时, 反应也对反应温度条件进行了筛选。由 Entry 1-7 的数据可知, 在添加 Ir/Cu 双金属协同催化体系以及碱性添加剂后, 在 50 °C 的反应温度下, 反应的活性、反应速率已经达到了不错的效果。从反应机理上分析, 两种金属分别活化后的两种反应底物能够分别从两种不同的构型相互接近并反应。当反应温度过高时, 活性低、能级更高的反应底物构型与另一底物的几率增加, 导致两种不同构型的反应产物产生概率差减小、比例降低, dr 值减小。当反应温度低时, 金属活化后的反应底物更趋向于以活性高、能级低的反应底物构型与另一底物结合, 导致两种不同构型的反应产物比例增大, dr 值增加。因此, 本研究认为当温度降低时, 反应的非对映选择性会有优势。由 Entry 1,7-9 的数据可知, 反应温度由 50 °C 降低到 rt 时, 反应的非对映选择性有明显的提高, 同时反应不需要加热减少了能源消耗, 证明该方法更有优势。

通过本实验, 本研究确定了反应中碱性添加剂为 N-甲基吗啡啉 (NMM), 后续使用碱性添加剂均为 N-甲基吗啡啉。本文实验还确定了该反应可以在室温条件下取得良好的反应效果, 后续反应温度均为室温。

表 2-2 各类碱的筛选
Table 2-2 Base Screening^a



Entry	Base	T (°C)	Yield (%) ^b	Dr ^c
1	Cs ₂ CO ₃	50	97	1.4:1
2	DBU	50	72	1.2:1
3	DIPEA	50	68	2.8:1
4	DMAP	50	76	1.7:1
5	K ₂ CO ₃	50	80	1.8:1
6	Et ₃ N	50	90	2.4:1
7	NMM	50	93	2.8:1
8	Cs ₂ CO ₃	rt	89	1.8:1
9	NMM	rt	93	4.1:1

^aReaction conditions: **1a** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), **2a** (0.25 mmol, 1.25 equiv.), 4.0 mol% Ir/(*R,R,R*_a)-**L1**, 5.0 mol% Cu(OTf)₂, 6.0 mol% (*S,S*_p)-**L2**, Base (1.2 equiv.), THF (2 mL), rt, 12 h.

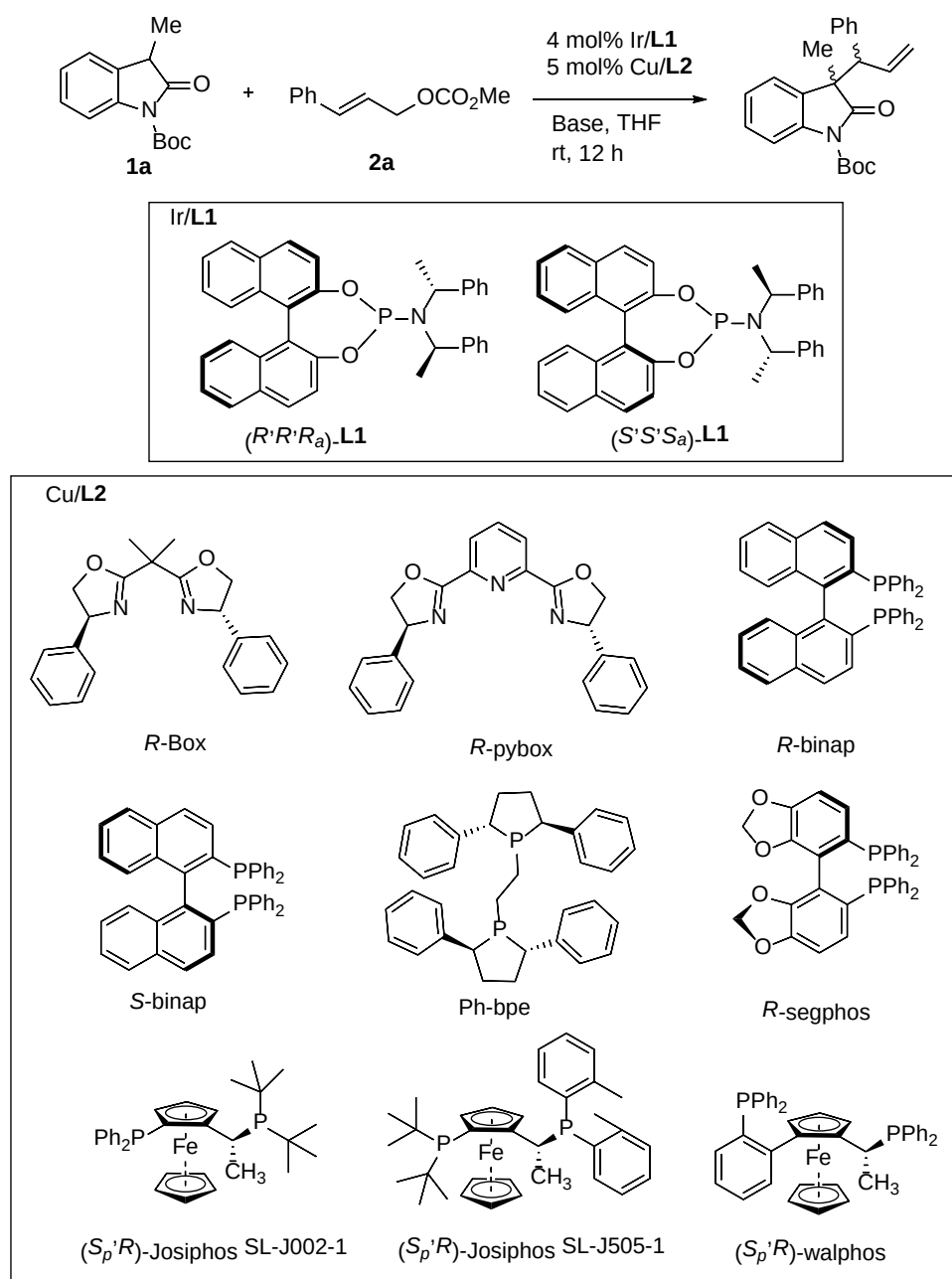
^bIsolated yield. nr = no reaction. ^cRatio of dr determined by ¹H NMR.

2.1.3 铜催化剂配体的筛选

由于 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ 与其配体的选择与用量在相关文献以及组内相关研究中进行了筛选, 本研究并未对其进行条件优化的相关实验。如 2.1.1 中所提到的, 铜催化剂对于反应活性、反应的非对映选择性的控制都起到了至关重要的作用。为了得到更好的非对映选择性, 本研究选择对铜催化剂的配体进行筛选研究。本文考察了 9 种不同的常见或不常见的铜催化剂配体, 包括 2 种双噁唑啉配体如 *R*-Box、*R*-Pybox, 7 种双膦配体如 *R*-BINAP、*S*-BINAP、Ph-bpe、*R*-segphos、(*S_p*,*R*)-Josiphos SL-J002-1、(*S_p*,*R*)-Josiphos SL-J505-1、(*S_p*,*R*)-walphos。实验结果如表 2-3 所示。

表 2-3 铜催化剂配体的筛选

Table 2-3 The Ligand of Copper Catalyst Screening^a



Entry	Ir(I)/L1	Cu(II)/L2	Yield ^d (%)	Dr ^c
1	(R,R,R _a)-L1	R-Box	27	2.5:1
2	(R,R,R _a)-L1	R-pybox	57	2.3:1
3	(R,R,R _a)-L1	R-BINAP	99	12:1
4	(R,R,R _a)-L1	S-BINAP	70	8.0:1
5	(R,R,R _a)-L1	Ph-bpe	nr	--
6	(R,R,R _a)-L1	R-segphos	9	4.0:1
7	(R,R,R _a)-L1	(S _p ,R)-Josiphos SL-J002-1	99	16:1
8	(R,R,R _a)-L1	(S _p ,R)-Josiphos SL-J505-1	90	2.0:1
9	(R,R,R _a)-L1	(S _p ,R)-walphos	83	10:1
10	(S,S,S _a)-L1	(S _p ,R)-Josiphos SL-J002-1	65	4.0:1

^aReaction conditions: **1a** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), **2a** (0.25 mmol, 1.25 equiv.), 4.0 mol% Ir/L1, 5.0 mol% Cu(OTf)₂, 6.0 mol% L2, NMM (1.2 equiv.), THF (2 mL), rt, 12 h. ^bIsolated yield. nr = no reaction. ^cRatio of dr determined by ¹H NMR.

(1) 由 Entry 1 and 2 的数据可知, 双噁唑啉配体在很多单金属铜催化的反应中曾经起到过非常好的效果, 但是在本研究中 R-Box 和 R-pybox 参与的反应底物都未能反应完全。原因可能是 Cu 和 R-Box 或 R-pybox 形成的催化剂活化吡啶酮底物形成的物种, 在和 Ir 催化剂活化烯丙基底物形成的烯丙基铈物种相接近时, 双噁唑啉配体无法与另一配体空间相匹配。

(2) 由 Entry 3 and 4 的数据可知, 当使用最简单的双膦配体 BINAP, 特别是 R-BINAP 时, 已经可以得到比较好的反应结果 (产率 99%, dr 值 12:1)。使用 S-BINAP 得到的实验数据, 也证明了该反应在合成两种对映异构体方面存在比较大的开发潜力。

(3) 由 Entry 5,6,8,9 的数据可知, 这几种双膦配体由于自身结构原因形成的催化剂和另一种催化剂的空间结构并不匹配, 两种催化剂并不能发生很好的协同催化作用, 无法得到好的实验结果。

通过这一组铜催化剂配体的筛选实验, 确定了最适合的铜催化剂的配体为 (S_p,R)-Josiphos SL-J002-1。该配体在提高反应活性、反应的对映选择性方面都具有非常出色的效果, 同时也确定了第二优异的配体 BINAP。BINAP 由于其商业化程度高, 价格便宜, 且该反应中使用 R-BINAP 和 S-BINAP 都能够起到不错的反应效果, 同样具有重要的研究价值。

最终通过本小节的条件优化实验, 得到了最优的反应条件为 4.0 mol% Ir/(R,R,R_a)-L1, 5.0 mol% Cu(OTf)₂, 6.0 mol% (S_p,R)-Josiphos SL-J002-1, NMM (1.2 equiv.), THF (2 mL), rt, 反应时间 12 h。

2.2 吡啶酮底物保护基和取代基的考察

本文实验通过一系列的条件筛选实验, 完成条件优化, 并得到了最优反应条件。但是值得注意的是, 在尝试改变配体构型时, 反应产物的核磁共振氢谱中非对映异构体的峰的比例并没有发生从 n:1 到 1:n 的转变, 即并没有实现立体发散性合成。通过对于底物结构的分析, 认为吡啶酮底物氮原子相连的保护基、3 号位的取代基对于反应底物的构型翻转存在影响。

2.2.1 吡啶酮类底物氮原子相连的保护基效应

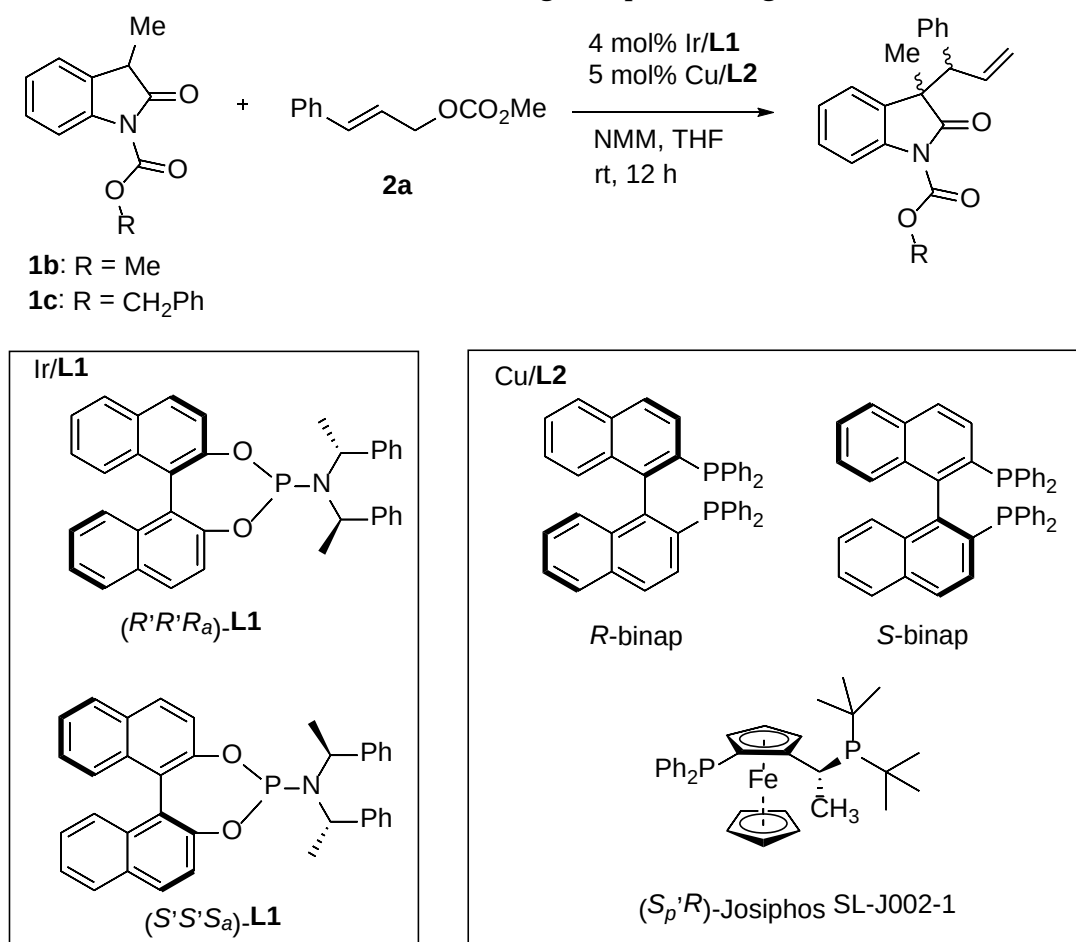
通过文献调研, 保护基以及吡啶酮 2 号位的羰基会和铜催化剂进行配位作用, 因此不同取代基会影响底物和催化剂的结合。本文利用已有文献方法合成了两种不同保护基的吡啶酮

类底物，并将其应用于反应中，如表 2-4 所示。

根据 Entry 1-8 的数据，可以发现，无论是吲哚酮底物 **1a**、**1b**、**1c**，都可以满足双金属协同催化体系下该吲哚酮的烯丙基取代反应对于活性的要求，但是在使用不同配体构型的组合时，反应产物的核磁共振氢谱中非对映异构体的峰依旧没有发生改变，因此保护基团并不是影响立体发散性合成的原因。

表 2-4 保护基的筛选

Table 2-4 Protecting Groups Screening^a



Entry	吲哚酮底物	Ir(I)/L1	Cu(II)/L2	Yield (%) ^b	Dr ^c
1	1b	<i>(R,R,R_a)-L1</i>	<i>R-BINAP</i>	99	5.0:1
2	1b	<i>(R,R,R_a)-L1</i>	<i>S-BINAP</i>	70	7.0:1
3	1b	<i>(R,R,R_a)-L1</i>	<i>(S_p,R)-Josiphos SL-J002-1</i>	99	>20:1 ^d
4	1b	<i>(S,S,S_a)-L1</i>	<i>(S_p,R)-Josiphos SL-J002-1</i>	89	4.0:1
5	1c	<i>(R,R,R_a)-L1</i>	<i>R-BINAP</i>	99	5.0:1
6	1c	<i>(R,R,R_a)-L1</i>	<i>S-BINAP</i>	99	3.0:1
7	1c	<i>(R,R,R_a)-L1</i>	<i>(S_p,R)-Josiphos SL-J002-1</i>	99	20:1
8	1c	<i>(S,S,S_a)-L1</i>	<i>(S_p,R)-Josiphos SL-J002-1</i>	89	4.0:1

^aReaction conditions: **1a** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), **2a** (0.25 mmol, 1.25 equiv.), 4.0 mol% Ir/L1, 5.0 mol% Cu(OTf)₂, 6.0 mol% L2, NMM (1.2 equiv.), THF (2 mL), rt, 12 h. ^bIsolated yield. nr = no reaction. ^cRatio of dr determined by ¹H NMR. ^dee > 98%.

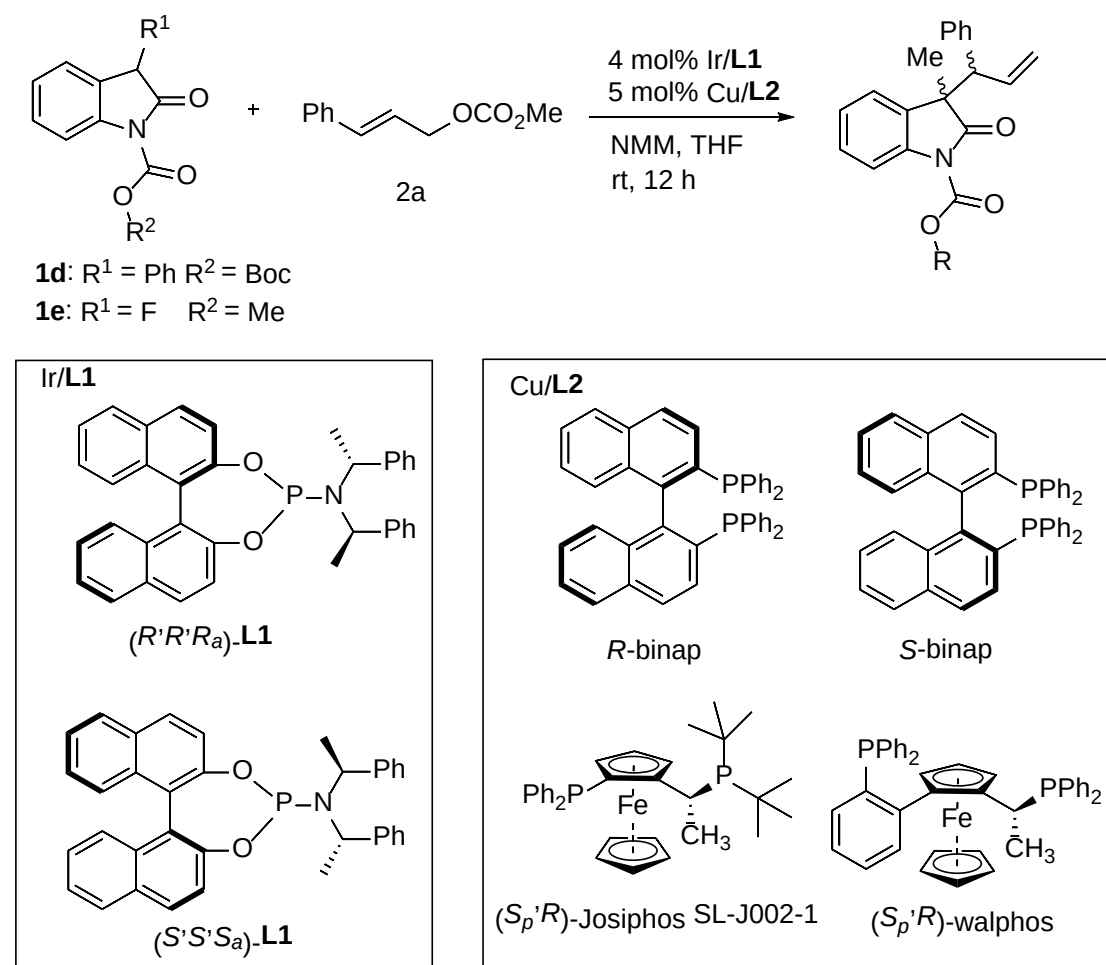
2.2.2 吲哚酮类底物 3 号位的取代基效应

3 号位取代基因为紧邻着吲哚酮底物的反应位点, 不同取代基的空间位阻和吸电子能力会影响底物优势构型和劣势构型的翻转以及反应活性。因此不同取代基会影响反应效果。本文利用已有文献方法合成了两种不同 3 号位取代基的吲哚酮类底物, 并将其应用于反应中, 如表 2-5 所示。

(1) 根据 Entry 1 的数据可知, 3-苯基吲哚酮底物在 Ir/Cu 双金属协同催化体系下并不能发生反应。可能的原因是由于苯基的供电子诱导作用强于吸电子共轭效应, 3 号位的氢原子酸性减弱, 缺乏被弱碱 NMM 拔氢的能力, 无法形成烯醇式结构, 不能参与反应。苯基自身的空间位阻效应, 也影响了反应效果。

(2) 由 Entry 2-5 的数据可知, 3-氟代吲哚酮底物在其他条件不变, 仅改变铜催化剂配体种类的反应中均能取得较高的反应产率, 这与 F 原子较强的吸电子能力相符合。F 原子的吸电子能力增强了 3 号位氢原子的酸性, 增强反应底物的活性, 加快反应速率, 使得反应物完全反应。但是 F 原子本身结构小, 对于反应底物在和催化剂结合后的构型翻转无帮助, 均无法得到较好的 dr 值。

表 2-5 3 号位取代基的筛选
Table 2-5 3-Substituents Screening^a



Entry	吡啶酮底物	Ir(I)/L1	Cu(II)/L2	Yield ^d (%)	Dr ^c
1	1d	(<i>R,R,R_a</i>)- L1	(<i>S_p</i> , <i>R</i>)-Josiphos SL-J002-1	nr	--
2	1e	(<i>R,R,R_a</i>)- L1	(<i>S_p</i> , <i>R</i>)-Josiphos SL-J002-1	70	2.4:1
3	1e	(<i>R,R,R_a</i>)- L1	<i>R</i> -BINAP	99	2.6:1
4	1e	(<i>S,S,S_a</i>)- L1	<i>S</i> -BINAP	89	2.7:1
5	1e	(<i>R,R,R_a</i>)- L1	(<i>S_p</i> , <i>R</i>)-walphos	99	2.4:1

^aReaction conditions: **1a** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), **2a** (0.25 mmol, 1.25 equiv.), 4.0 mol% Ir/**L1**, 5.0 mol% Cu(OTf)₂, 6.0 mol% **L2**, NMM (1.2 equiv.), THF (2 mL), rt, 12 h. ^bIsolated yield. ^cRatio of dr determined by ¹H NMR.

本小节研究对于吡啶酮底物的 N 原子上的保护基以及 3 号位的取代基进行了筛选, 并确定了甲基保护基和 Boc 保护基都能够取得优秀的反应结果, 甲基取代基为反应效果最优秀的取代基。

2.3 发散性合成研究分析

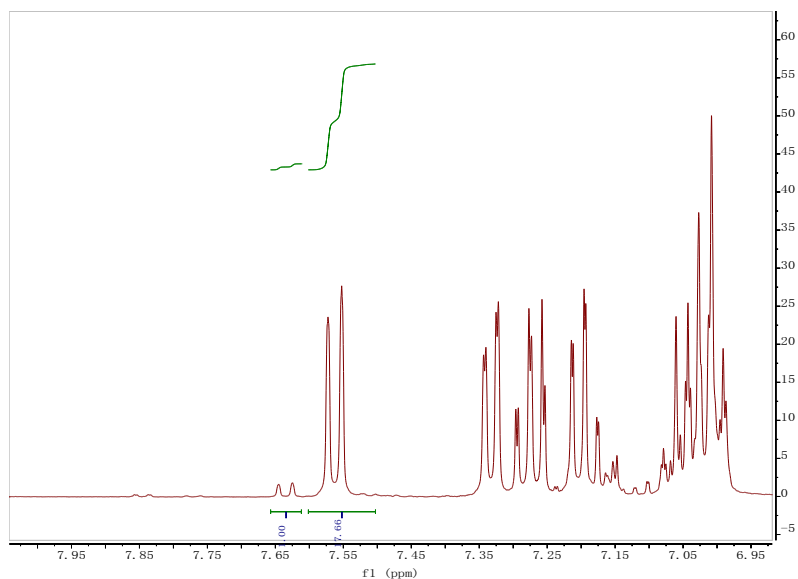
从反应产物的核磁共振氢谱(如表 2-6 所示)分析, 化学位移 $\delta = 7.58$ 的氢的特征峰面积积分和化学位移 $\delta = 7.64$ 的氢的特征峰面积积分比例为 18:1, 这一数据反映在反应产物的两种不同构型的比例, 为了方便叙述, 将化学位移 $\delta = 7.58$ 的氢归属于 (*R,S*) 构型产物, 将化学位移 $\delta = 7.64$ 的氢归属于 (*R,R*) 构型产物。为了探索 Ir/Cu 双金属协同催化体系在吡啶酮烯丙基取代反应中的发散性合成的能力, 本研究将 Ir 催化剂的两种相反构型的配体和 Cu 催化剂的两种相反构型的配体自由结合, 实验结果如表 2-7 所示。

根据文献调研和本实验室以往的研究经历, Ir 催化剂在烯丙基取代反应方面有着良好的手性控制能力。如表 2-6 所示, (*R,S*) 和 (*R,R*) 为一组非对映异构体, (*R,S*) 为优势构型, (*R,R*) 为劣势构型, 假设 Cu 催化剂在本反应中能够良好地实现单一手性碳原子的手性控制, Cu 催化剂在配体构型不变的情况下更倾向于使 Cu 控制的手性碳原子形成 *S* 构型的手性碳原子。根据这一经验, 当不改变 Cu 催化剂配体构型时, 在改变 Ir 催化剂的配体构型的情况下, 即(*R,R,R_a*)-**L1** 变为(*S,S,S_a*)-**L1**, 理论上产物两种构型 (*R,S*) 和 (*R,R*) 会转变成 (*S,S*) 和 (*S,R*), 考虑到 Cu 催化剂的手性控制趋势, (*S,S*) 会成为这一反应条件下更为优势的构型, (*S,R*) 会成为更劣势的构型。(*R,R*) 和 (*S,S*) 为一对对映异构体, 在核磁共振氢谱上归属于同一氢的特征峰; (*R,S*) 和 (*S,R*) 为一对对映异构体, 在核磁共振氢谱上归属于同一氢的特征峰。所以, 理论上两种氢特征峰面积积分的比值会从大于 1 变成小于 1。

然而, 实验结果表明, 使用两种金属相反构型配体的不同组合, 并没有使得反应产物发生构型翻转, 即化学位移 $\delta = 7.58$ 的氢的特征峰面积积分仍然大于化学位移 $\delta = 7.64$ 的氢的特征峰面积积分。因此, 本文开发的 Ir/Cu 双金属协同催化体系应用于吡啶酮烯丙基取代反应尚未实现发散性合成, 对于连续两个手性中心的反应产物的 4 种不同构型, 该催化体系只能得到一对非对映异构体。具体原因为现有的 Cu 催化剂和铱催化剂的配体空间下, Cu 催化剂难以实现吡啶酮烯丙基取代反应的手性控制。

表 2-7 反应产物核磁共振氢谱部分特征峰面积

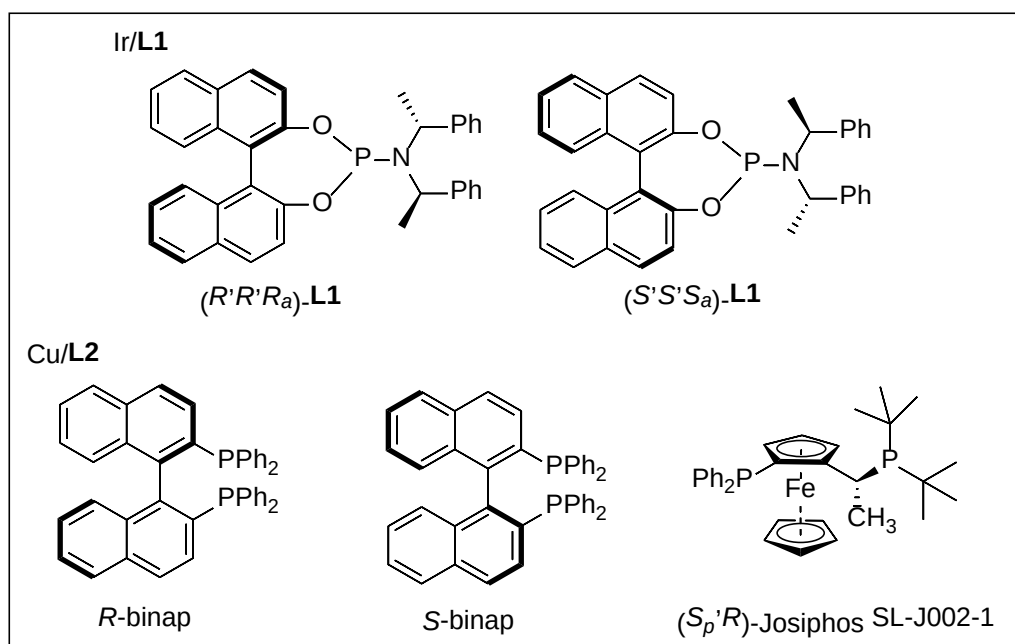
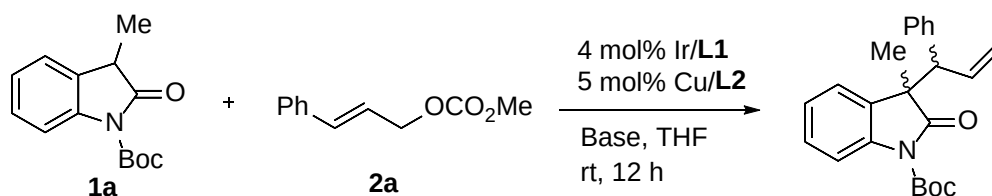
Table 2-7 The Area of Several Characteristic Peaks of ^1H NMR



Entry	化学位移	归一化	绝对值
1	7.58	17.66	1602.61
2	7.64	1.00	90.74

表 2-7 两种金属相反构型配体的组合

Table 2-7 The Combination of Different Ligands of Two Metal^a



Entry	Ir(I)/ L1	Cu(II)/ L2	Yield (%) ^b	Dr ^c
1	(<i>R,R,R_a</i>)- L1	<i>R</i> -BINAP	99	12:1
2	(<i>R,R,R_a</i>)- L1	<i>S</i> -BINAP	70	8.0:1
3	(<i>R,R,R_a</i>)- L1	(<i>S_p,R</i>)-Josiphos SL-J002-1	99	16:1
4	(<i>S,S,S_a</i>)- L1	(<i>S_p,R</i>)-Josiphos SL-J002-1	65	4.0:1

^aReaction conditions: **1a** (0.2 mmol, 1.0 equiv.), **2a** (0.25 mmol, 1.25 equiv.), 4.0 mol% Ir/**L1**, 5.0 mol% Cu(OTf)₂, 6.0 mol% **L2**, NMM (1.2 equiv.), THF (2 mL), rt, 12 h. ^bIsolated yield. nr = no reaction. ^cRatio of dr determined by ¹H NMR.

2.4 本章小结

通过上述实验, (1)得到了 3-甲基吡啶酮底物不对称烯丙基化反应的最优反应条件; (2)探究并扩大了 Ir/Cu 双金属协同催化体系的适用范围, 该双金属协同催化体系对烯丙基底物有很好的反应活性, 对于不同 3 号位取代基 (甲基、F 原子)、不同保护基 (Boc 基团、甲氧基羰基基团、苄基羰基基团) 的吡啶酮底物的不对称烯丙基化反应都适用; (3)探究了 Ir/Cu 双金属协同催化体系对于连续手性中心产物的构型控制能力, 发现 3-甲基吡啶酮的不对称烯丙基化反应的发散性合成因为 Cu 催化剂的原因尚未实现。

第三章 实验部分

3.1 实验仪器和试剂

(1) 核磁共振仪 (NMR): 生产厂家为 Varian, 所使用仪器的型号为 400 MHz 的 MERCURY plus-400。利用该型号的核磁共振仪分别测定 ^1H NMR 谱 (400 MHz), ^{13}C NMR 谱 (101 MHz) 和 ^{19}F NMR 谱 (376 MHz)。 ^1H NMR 谱的内标是 TMS (δ , 0.0 ppm), ^{13}C NMR 谱的内标是 CDCl_3 (δ , 77.2 ppm), ^{19}F NMR 谱的内标是 CFCl_3 (δ , 0.0 ppm)。除了利用核磁共振仪定性表征所分离纯化过的反应产物外, 还利用该仪器计算测量反应产物的 dr 值数据。通过利用 MestReNova 软件对 ^1H -NMR 图谱进行处理, 特征峰的位置可以区分两对非对映异构体, 并通过积分各特征峰面积的操作计算两者的比例, 即 dr 值。

(2) 高效液相色谱仪 (HPLC): 生产公司为岛津, 型号为 LC-20A。对映体过量百分数 (ee%) 在高效液相色谱测量 (Daicel Chiralcel OJ-H; Chiralpak IC, or IE column) 测定。

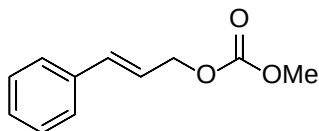
(3) 溶剂: 除特别注明外, 溶剂均以溶剂标准处理手册中记录的标准纯化和干燥方法处理, 所有反应都在氮气条件下进行。本实验中所使用的主要溶剂四氢呋喃 (THF), 经过金属钠 (Na) 的干燥, 以二苯甲酮为指示剂, 回流精制。

3.2 烯丙基底物 2a 的合成

将肉桂醛 (5.0 g) 溶于提前置于 0°C 冰浴的甲醇 (30 mL) 中, 在冰浴条件下向其中分批适量缓慢加入 NaBH_4 (1.2 equiv.)。反应 1 h 后, 向反应体系中加入热水用以淬灭反应体系中多余的 NaBH_4 。用旋转蒸发器除去溶剂甲醇, 得到乳浊液。用二氯甲烷 (30 mL) 萃取所得乳浊液。剩余水相再以二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3), 合并有机相, 以无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 利用旋转蒸发器减压蒸除溶剂得到纯净的肉桂醇。

将肉桂醇的 DCM 溶液 (0.2 M) 加入充满氮气并置于冰水浴环境的三颈烧瓶中, 加入吡啶 (1.3 equiv.), 逐滴滴加氯甲酸甲酯 (1.3 equiv.), 升温至室温搅拌过夜, TLC 点板监测。将反应混合物用 DCM 溶解后, 转移至分液漏斗中, 分别用水, 5% NaOH 溶液, 1M HCl 和饱和食盐水洗, 有机相用无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 使用柱层析方法分离得到纯净烯丙基碳酸甲酯底物 2a。

实验过程中的注意事项: NaBH_4 是活泼的还原性试剂, 在投料时需要分批少量投入, 由于反应过程中 NaBH_4 会与溶剂甲醇生成少量氢气, 所以反应体系需要是敞口体系, 并在通风橱内进行。反应结束后, 体系内仍有剩余的 NaBH_4 没有参与反应, 需要加水淬灭, 可以选择加热水加快反应速率。

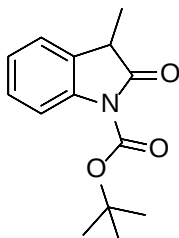


Cinnamyl methyl carbonate (2a): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.42 - 7.40 (m, 2H, ArH), 7.36 - 7.32 (m, 2H, ArH), 7.30 - 7.26 (m, 1H, ArH), 6.69 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CH=), 6.30 (dt, J = 16.0, 1.2 Hz, 1H, CH=), 4.74 (dd, J = 6.4, 1.2 Hz, 2H, CH_2), 1.52 (s, 3H, CH_3);

3.3 吲哚酮底物的合成

3.3.1 Boc 基团保护的 3-甲基吲哚酮底物 1a 的合成

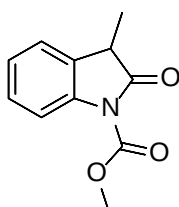
在氮气保护的三颈烧瓶中加入烷基吲哚酮 (1.5 mmol, 1 equiv.)、精制的 THF (10 mL)、 Na_2CO_3 (13.5 mmol, 9 equiv.)、Boc 酸酐 (3.8 mmol, 2.5 equiv.)，加热至 70 °C，使用 TLC 监测反应进度。反应完全后，过滤沉淀物，使用旋转蒸发仪减压蒸除溶剂，使用柱层析方法分离得到最终产物 **1a**。



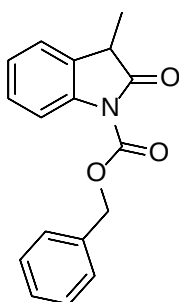
Tert-Butyl 3-methyl-2-oxoindoline-1-carboxylate (1a): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H), 7.17 (td, J = 7.2 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 3.58 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 1.67 (s, 9H), 1.54 (d, J = 7.6 Hz, 3H);

3.3.2 3-甲基吲哚酮底物 1b、1c 的合成

通用步骤: 在氮气保护的三颈烧瓶中加入咪唑 (8.55g, 100mmol)、精制的 THF (120 mL), 0 °C 下加入酰氯 (55 mmol)，搅拌 3 h。过滤，使用旋转蒸发仪减压蒸除溶剂，得到 N-取代咪唑。在氮气保护的施兰克烧瓶中加入未保护的 3-甲基吲哚酮 (3 mmol, 1 equiv.) 的 THF 溶液 (22 mL)。降温至 -20 °C，逐滴加入 NaHMDS (3.3 mmol, 1.1 equiv.) 的 THF 溶液 (7.5 mL) 并机器搅拌。将 N-取代咪唑 (3.3 mmol, 1.1 equiv.) 溶解于 11 mL 精制的 THF 中，逐滴加入到反应体系中。反应体系可逐渐升至室温，搅拌 3 h。加入溶解于 3 mL THF 中的 0.75 mL AcOH 淬灭，再加入 30 mL 水。用 EtOAc (30 mL×3) 萃取产物，有机相用饱和食盐水洗，以无水 MgSO_4 干燥，过滤，使用柱层析方法分离得到最终产物。



Methyl 3-methyl-2-oxoindoline-1-carboxylate (1b): 使用通用方法制备，酰氯为氯甲酸甲酯 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.32 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.62 (q, J = 7.6 Hz, 1H), δ 1.53 (d, J = 7.6 Hz, 3H);



Benzyl 3-methyl-2-oxoindoline-1-carboxylate (1c): 使用通用方法制备，酰氯为氯甲酸苄酯

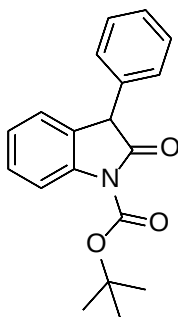
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.52 – 7.24 (m, 5H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.45 (s, 2H), 3.61 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 7.6 Hz, 3H);

3.3.3 3-苯基吲哚酮底物 **1d** 的合成

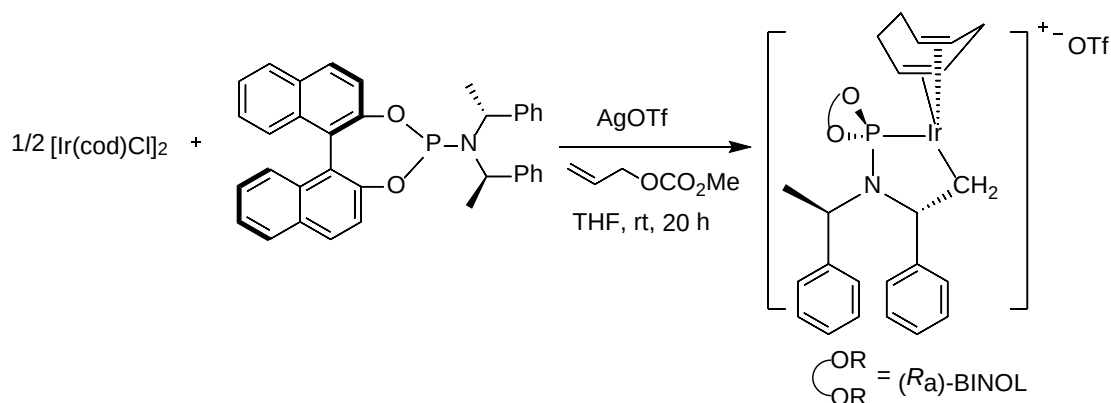
在氮气保护的三颈烧瓶中加入靛红 (1.0 g, 6.8 mmol)、精制的 THF (30 mL), $-40\text{ }^\circ\text{C}$ 下加入 PhMgBr 的 THF 溶液 (1.0 M, 13.6 mL), 反应体系逐渐升至室温, 使用 TLC 监测反应进度, 至靛红完全反应。用乙醚稀释反应混合物, 在冰浴的条件下加入 1M HCl 淬灭格氏试剂。用乙醚萃取混合物, 然后有机相用水、饱和食盐水洗, 以无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 使用柱层析方法分离得到 3-羟基-3-苯基-1H-2-吲哚酮。

将 3-羟基-3-苯基-1H-2-吲哚酮 (1.125 g, 5 mmol) 溶解于 DCM (50 mL), 在室温下向溶液中加入 DMAP (61 mg, 0.5 mmol) 和 Boc 酸酐 (1.25 g, 5.80 mmol), 混合物搅拌 3 小时。用乙酸乙酯稀释反应混合物, 用饱和氯化铵溶液淬灭。用乙酸乙酯萃取混合物, 然后有机相用水、饱和食盐水洗, 以无水 MgSO_4 干燥, 过滤, 使用柱层析方法分离得到中间产物。

将上一步得到的产物 (421 mg, 1.16 mmol) 溶解到甲醇 (20 mL) 中, 加入钯/碳 (200 mg), 在氢气球条件下室温搅拌 3 h。除去钯/碳, 乙醚洗涤反应混合物, 使用柱层析方法分离得到最终产物 **1d**。

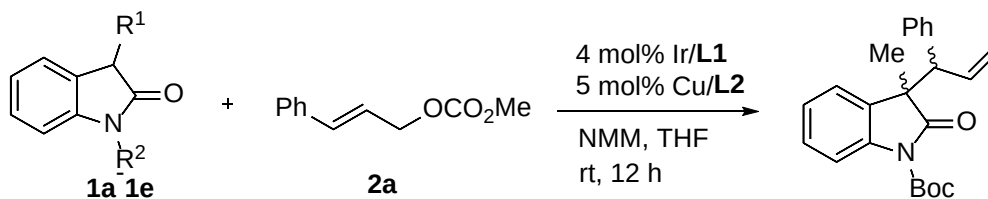


3.4 Ir 催化剂的预制备



向充满氮气的三颈烧瓶中加入 $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ (335.5 mg, 0.5 mmol) 和 O,O,P,N 配体 (464.1 mg, 1.0 mmol), 加入 THF (10 mL), 室温下搅拌 30 min。加入 AgOTf (258.2 mg, 1.0 mmol), 然后再迅速加入烯丙基碳酸酯 (220.5 mg, 3.8 mmol), 搅拌过夜, 待反应完全后, 过滤, 将滤液用旋转蒸发仪减压蒸除溶剂, 用乙醚洗涤 (3 mL $\times$ 3), 得到最终淡黄色固体产物铱催化剂。

3.5 吲哚酮类底物的不对称烯丙基化反应



在两个经过烘干，氮气保护下冷却的 10 mL 茄型反应瓶中分别加入 (a) $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, (S_p,R)-Josiphos SL-J002-1; (b) 吲哚酮底物 (**1a**), 烯丙基底物 (**2a**), 提前配置好的 Ir 催化剂, N-甲基吗啡啉。抽真空, 换氮气, 重复三次。在反应瓶 (a) 中加入 1 mL THF, 室温下搅拌 1 小时, 将反应瓶 (a) 中的溶液注入反应瓶 (b), TLC 监测反应。反应结束后, 直接利用薄板层析进行分离, 将得到的对应的色带从硅胶板上刮下后, 用 EA 浸泡使产物萃取至有机相, 过滤, 减压蒸除溶剂后得到最终产物。

由于反应对空气比较敏感, 实验过程尤其注意避免向实验体系中引入空气, 例如溶剂前需经过规定的干燥程序, 以及在惰性气氛中进行反应。同时在转移催化剂的过程中, 需要动作迅速, 避免在溶解过程中时催化剂受到空气的影响, 此外在转移的过程中全部的针头和针筒也进行了换气和润洗操作, 保证了实验的顺利进行。

第四章 结论

通过上述一系列实验研究, 本文在多个方面取得了比较不错的结果: (1) 得到了 3-甲基吡啶酮底物不对称烯丙基化反应的最优反应条件; (2) 考察了 Ir/Cu 双金属协同催化体系的底物适用范围, 研究证明, 该体系对于 3-甲基-2-吡啶酮底物能够起到很好的活化作用, 但不适用于 3-苯基-2-吡啶酮底物, 对于 N 原子上带有不同的保护基 (Boc 基团, 甲氧基羰基, 苄基羰基) 的吡啶酮底物都适用, 且都得到了不错的反应效果; (3) 探究了 Ir/Cu 双金属协同催化体系对于具有连续两个手性中心产物的手性控制能力, 考察其对于该反应的立体发散性合成的能力。反应得到了大于 20:1 的 dr 值, 但是只能得到一对非对映异构体, 尚未得到构型翻转的产物, 尚未实现立体发散性合成。综上, 本文开发出了一套新型 Ir/Cu 双金属协同催化体系, 具有高区域选择性、非对映选择性地合成带有连续双手性中心吡啶酮类物质的一种异构体的能力, 并且对于带有不同 N 原子保护基的吡啶酮底物都能够保持高效的区域选择性和非对映选择性, 揭示了其优秀的底物适应性。

本文开发的 Ir/Cu 双金属协同催化体系反应机理如下: (1) Ir 金属催化剂能够活化烯丙基底物, 形成烯丙基铱亲电物种, 拥有较高的反应活性, 以及 Ir 催化的烯丙基取代反应在区域选择性方面存在形成支链取代的烯丙基产物的强烈倾向; (2) Cu 金属催化剂和吡啶酮底物的羰基的氧原子以及保护基的氧原子存在络合作用, 该络合作用会活化 3 号位氢原子, 使得原本不易被弱碱 NMM 拔除 3 号位的氢原子的吡啶酮底物活性变得更高, 拔氢后形成烯醇式结构, 从而实现了两种不同的金属的双活化, 最终通过协同催化循环, 得到了高产率和高立体选择性的连续双手性中心产物。

在实验过程中, 同样也存在一些不足之处。(1) 在最优条件筛选过程中, 某些条件筛选的数量不够多, 例如, 不同温度的数量、无机碱的数量。因此, 可能会遗漏掉更优秀的反应条件。(2) 配体空间吻合程度是决定反应效果的重要因素, 反应尚未能实现立体发散性合成这一问题说明了该双金属协同催化体系仍然存在一些问题, 需要后续相关研究工作进行解决。这既对后续研究提出了问题, 也为其他双金属协同催化体系的构建研究工作提供了一定的借鉴和参考价值。

参考文献

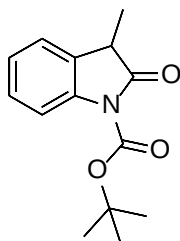
- [1] Vineyard B D, Knowles W S, Sabacky M J, et al. Asymmetric hydrogenation. Rhodium chiral biphosphine catalyst[J]. Journal of the American Chemical Society, 1977, 99(18): 5946-5952.
- [2] Tsuji J, Takahashi H, Morikawa M. Organic syntheses by means of noble metal compounds XVII. Reaction of π -allylpalladium chloride with nucleophiles[J]. Tetrahedron Letters, 1965, 6(49):4387-4388.
- [3] Trost B M, Strege P E. Asymmetric induction in catalytic allylic alkylation[J]. Journal of the American Chemical Society, 1977, 99(5):1649-1651.
- [4] (a) Trost B M, Toste F D. Enantioselective Total Synthesis of (-)-Galanthamine[J]. Journal of the American Chemical Society, 2000, 122(45):11262-11263. (b) Trost B M, Tang W. An enantioselective strategy to macrocyclic bisindolylmaleimides. An efficient formal synthesis of LY 333531[J]. Cheminform, 2002, 33(9):3409-11. (c) Trost B M, Tang W. An enantioselective strategy to macrocyclic bisindolylmaleimides. An efficient formal synthesis of LY 333531[J]. Cheminform, 2002, 33(9):3409-11. (d) Trost B M, Toste F D. Asymmetric O- and C-Alkylation of Phenols[J]. Journal of the American Chemical Society, 1998, 120(4):815-816.
- [5] Kazmaier, Uli. [Topics in Organometallic Chemistry] Transition Metal Catalyzed Enantioselective Allylic Substitution in Organic Synthesis Volume 38 || [J]. Topics in Organometallic Chemistry, 2012, 10.1007/978-3-642-22749-3.
- [6] Cheng Q, Tu H-F, Zheng C, et al. Iridium-Catalyzed Asymmetric Allylic Substitution Reactions[J]. Chemical Reviews, 2019, 119(3): 1855-1969.
- [7] Itoh J, Han S B, Krische M J. Enantioselective Allylation, Crotylation, and Reverse Prenylation of Substituted Isatins: Iridium-Catalyzed C-C Bond-Forming Transfer Hydrogenation[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2009, 48(34): 6313-6316.
- [8] Vyas D J, Fröhlich R, Oestreich M. Stereochemical Surprises in the Lewis Acid-Mediated Allylation of Isatins[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2010, 75(19): 6720-6723.
- [9] Ren Q, Huang J, Wang L, et al. Highly Efficient Assembly of 3-Hydroxy Oxindole Scaffold via a Catalytic Decarboxylative [1,2]-Addition Strategy[J]. ACS Catalysis, 2012, 2(12): 2622-2625.
- [10] Murata Y, Takahashi M, Yagishita F, et al. Construction of Spiro-Fused 2-Oxindole/ α -Methylene- γ -Butyrolactone Systems with Extremely High Enantioselectivity via Indium-Catalyzed Amide Allylation of N-Methyl Isatin[J]. Organic Letters, 2013, 15(24): 6182-6185.
- [11] Mei L-Y, Wei Y, Xu Q, et al. Diastereo- and Enantioselective Construction of Oxindole-Fused Spirotetrahydrofuran Scaffolds through Palladium-Catalyzed Asymmetric [3+2] Cycloaddition of Vinyl Cyclopropanes and Isatins[J]. Organometallics, 2013, 32(12): 3544-3556.
- [12] Xiao Z, Yu C, Li T, et al. N-Heterocyclic Carbene/Lewis Acid Strategy for the Stereoselective Synthesis of Spirocyclic Oxindole-Dihydropyranones[J]. Organic Letters, 2014, 16(14):

3632-3635.

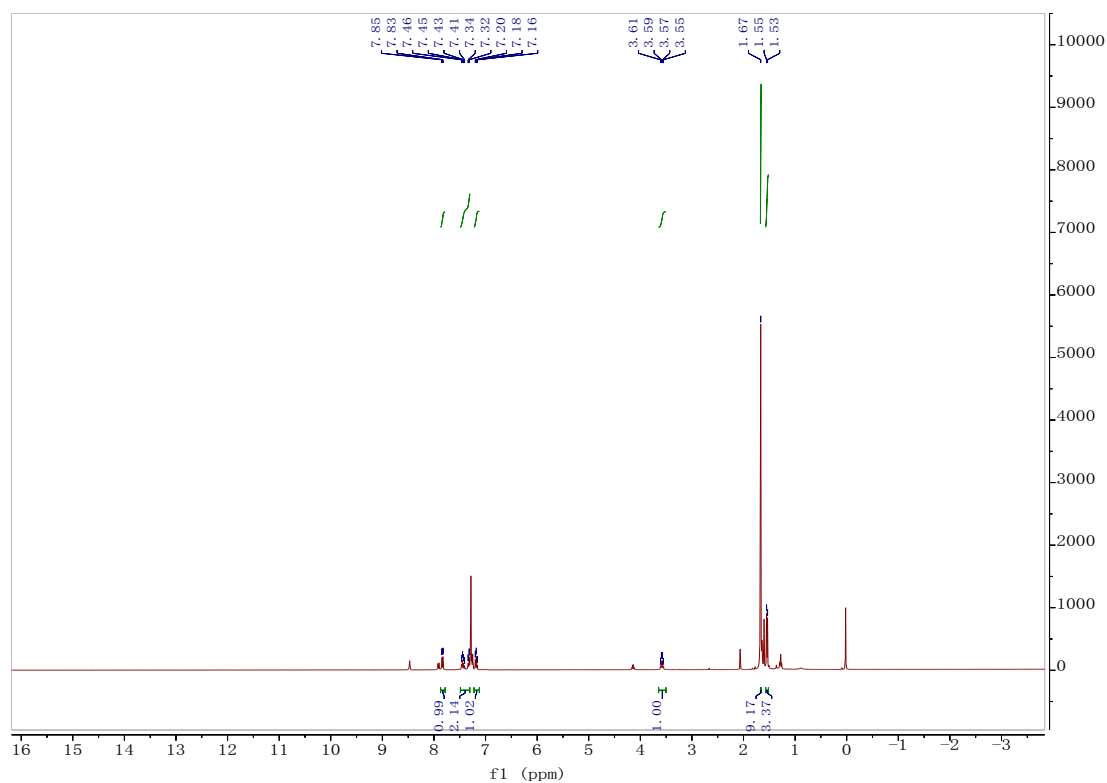
- [13] Wurm T, Turnbull B W H, Ambler B R, et al. Thermal Hetero-Diels–Alder Reaction of Benzocyclobutenones with Isatins To Form 2-Oxindole Spirolactones[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2017, 82(24): 13751-13755.
- [14] Chen X, Chen H, Ji X, et al. Asymmetric One-Pot Sequential Mannich/Hydroamination Reaction by Organo- and Gold Catalysts: Synthesis of Spiro[pyrrolidin-3,2'-oxindole] Derivatives[J]. Organic Letters, 2013, 15(8): 1846-1849.
- [15] Zhao H-W, Li B, Pang H-L, et al. Diastereoselective 1,3-Dipolar Cycloadditions of N,N'-Cyclic Azomethine Imines with Iminooxindoles for Access to Oxindole Spiro-N,N-bicyclic Heterocycles[J]. Organic Letters, 2016, 18(4): 848-851.
- [16] Ryu H, Seo J, Ko H M. Synthesis of Spiro[oxindole-3,2'-pyrrolidine] Derivatives from Benzynes and Azomethine Ylides through 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2018, 83(22): 14102-14109.
- [17] Akaev A A, Bezzubov S I, Desyatkin V G, et al. Stereocontrolled [3+2] Cycloaddition of Donor–Acceptor Cyclopropanes to Iminooxindoles: Access to Spiro[oxindole-3,2'-pyrrolidines][J]. The Journal of Organic Chemistry, 2019, 84(6): 3340-3356.
- [18] Bui T, Borregan M, Barbas C F. Expanding the Scope of Cinchona Alkaloid-Catalyzed Enantioselective α -Aminations of Oxindoles: A Versatile Approach to Optically Active 3-Amino-2-oxindole Derivatives[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2009, 74(23): 8935-8938.
- [19] Xu P-W, Chen C, Liu J-K, et al. One-Pot Sequential [3 + 3] Dipolar Cycloaddition of Aldehyde or Ketone and Hydroxylamine with Spirocyclopropyl Oxindole[J]. The Journal of Organic Chemistry, 2018, 83(20): 12763-12774.
- [20] Trost B M, Zhang Y. Mo-Catalyzed Regio-, Diastereo-, and Enantioselective Allylic Alkylation of 3-Aryloxindoles[J]. Journal of the American Chemical Society, 2007, 129(47): 14548-14549.
- [21] Trost B M, Zhang Y. Catalytic Double Stereinduction in Asymmetric Allylic Alkylation of Oxindoles[J]. Chemistry – A European Journal, 2010, 16(1): 296-303.
- [22] Boucherif A, Duan S-W, Yuan Z-G, et al. Catalytic Asymmetric Allylation of 3-Aryloxindoles by Merging Palladium Catalysis and Asymmetric H-Bonding Catalysis[J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2016, 358(16): 2594-2598.
- [23] Hu R-B, Wang C-H, Ren W, et al. Direct Allylic C–H Bond Activation To Synthesize [Pd(η^3 -cin)(IPr)Cl] Complex: Application in the Allylation of Oxindoles[J]. ACS Catalysis, 2017, 7(11): 7400-7404.
- [24] Du Z, Shao Z. Combining transition metal catalysis and organocatalysis – an update[J]. Chemical Society Reviews, 2013, 42(3): 1337-1378.
- [25] [1] Zhang Z, Schreiner P R. (Thio)urea organocatalysis—What can be learnt from anion recognition?[J]. Chemical Society Reviews, 2009, 38(4): 1187-1198.
- [26] Shao Z, Zhang H. Combining transition metal catalysis and organocatalysis: a broad new concept for catalysis[J]. Chemical Society Reviews, 2009, 38(9): 2745-2755.
- [27] Knight Julian G. Comprehensive Asymmetric Catalysis I-III[J]. Advanced Synthesis & Catalysis, 2001, 343(1): 141-141.
- [28] (a) Ojima I. Catalytic Asymmetric Synthesis, Second Edition[J]. Molecules, 2001, 6(12). (b)

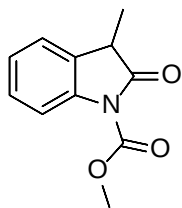
- [1] Straub B F. Organotransition Metal Chemistry. From Bonding to Catalysis. Edited by John F. Hartwig[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2010, 49(42): 7622-7622.
- [29] Krautwald S, Carreira E M. Stereodivergence in Asymmetric Catalysis[J]. Journal of the American Chemical Society, 2017, 139(16): 5627-5639.
- [30] Sawamura M, Sudoh M, Ito Y. An Enantioselective Two-Component Catalyst System: Rh-Pd-Catalyzed Allylic Alkylation of Activated Nitriles[J]. Journal of the American Chemical Society, 1996, 118(13): 3309-3310.
- [31] Huo X, He R, Fu J, et al. Stereoselective and Site-Specific Allylic Alkylation of Amino Acids and Small Peptides via a Pd/Cu Dual Catalysis[J]. Journal of the American Chemical Society, 2017, 139(29): 9819-9822.
- [32] Huo X, He R, Zhang X, et al. An Ir/Zn Dual Catalysis for Enantio- and Diastereodivergent α -Allylation of α -Hydroxyketones[J]. Journal of the American Chemical Society, 2016, 138(35): 11093-11096.
- [33] Huo X, Zhang J, Fu J, et al. Ir/Cu Dual Catalysis: Enantio- and Diastereodivergent Access to α,α -Disubstituted α -Amino Acids Bearing Vicinal Stereocenters[J]. Journal of the American Chemical Society, 2018, 140(6): 2080-2084.
- [34].Teichert J F, Feringa B L. Phosphoramidites: Privileged Ligands in Asymmetric Catalysis[J]. Angewandte Chemie International Edition, 2010, 49(14): 2486-2528.
- [35].王明. 新型手性氮氧配体的设计合成及其在催化不对称反应中的应用[D]. 华东理工大学, 2011.
- [36].李清华. 催化不对称 1, 3-偶极环加成反应合成含氮杂环[D]. 武汉大学, 2014.
- [37].Yang W-L, Tang F-F, He F-S, etc. Asymmetric Construction of Spirocyclic Pyrrolidine-thia(oxa)zolidinediones via N,O-Ligand/Cu(I) Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides with 5-Alkylidene Thia(oxa)zolidine-2,4-diones[J]. Organic Letters, 2015, 17(19): 4822-4825.

化合物图谱

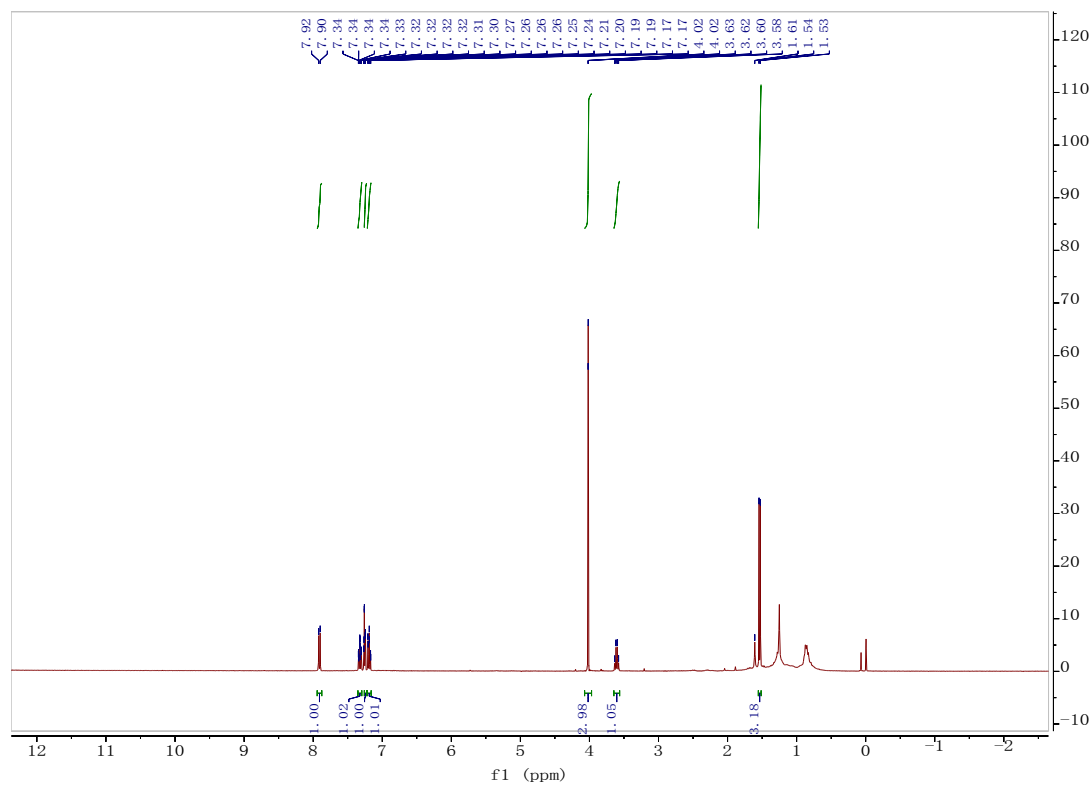


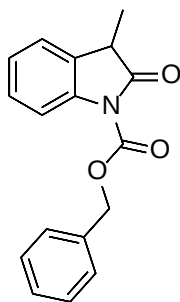
Tert-Butyl 3-methyl-2-oxindoline-1-carboxylate (1a)



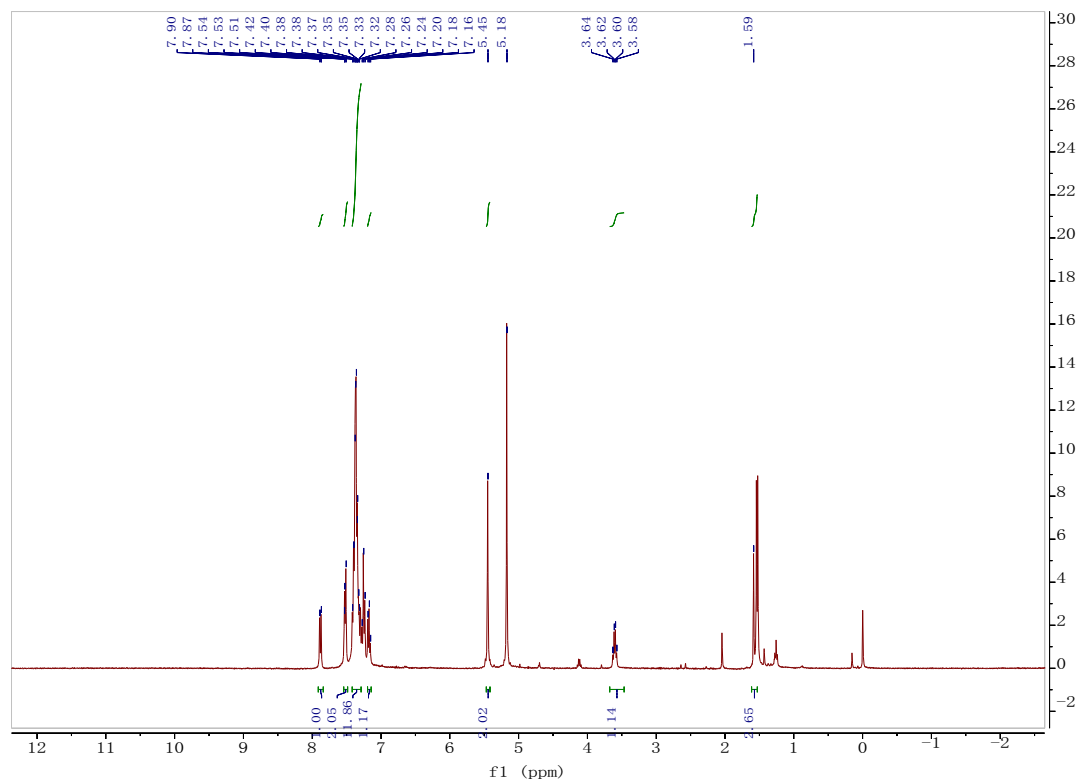


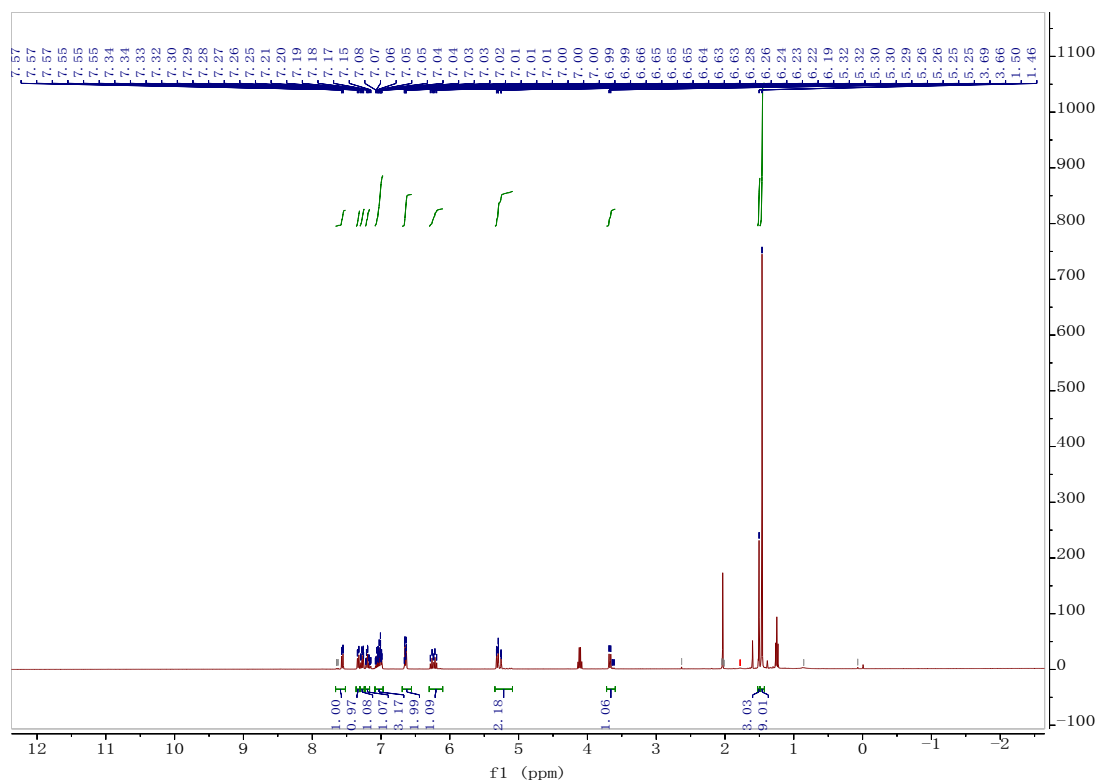
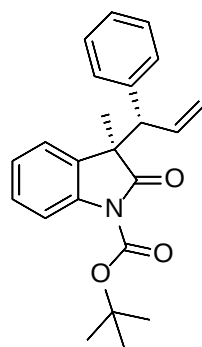
Methyl 3-methyl-2-oxoindoline-1-carboxylate (1b)

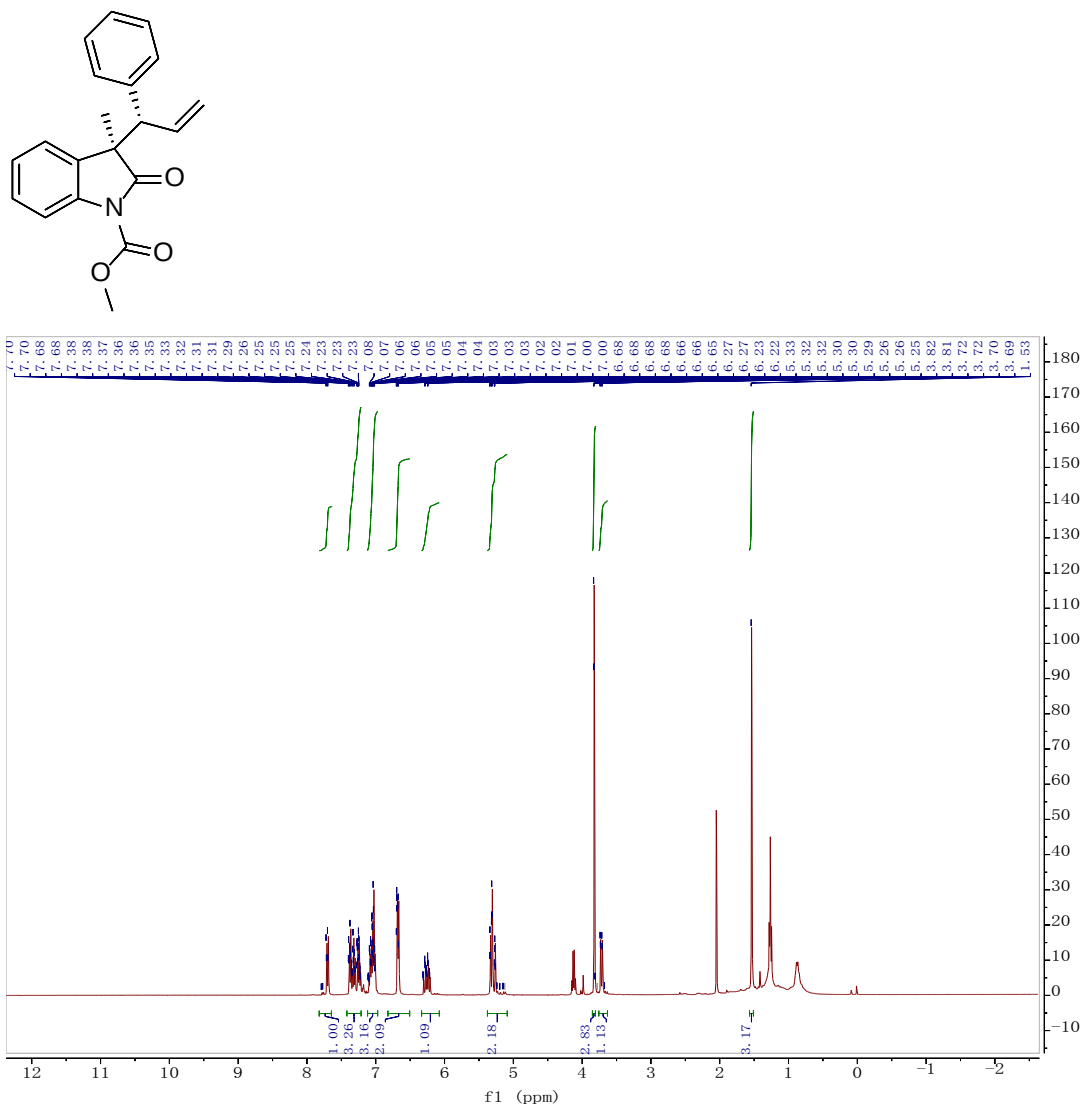


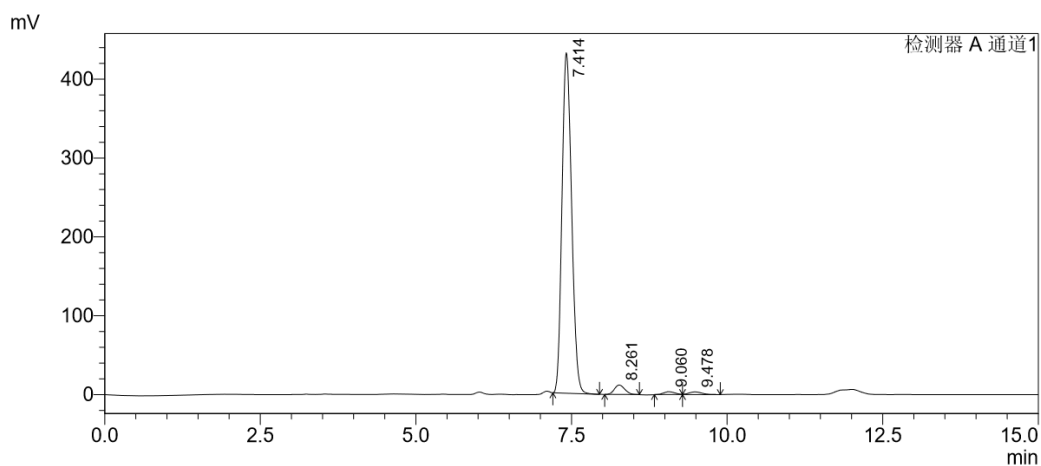
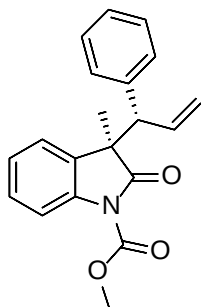


Benzyl 3-methyl-2-oxoindoline-1-carboxylate (1c)







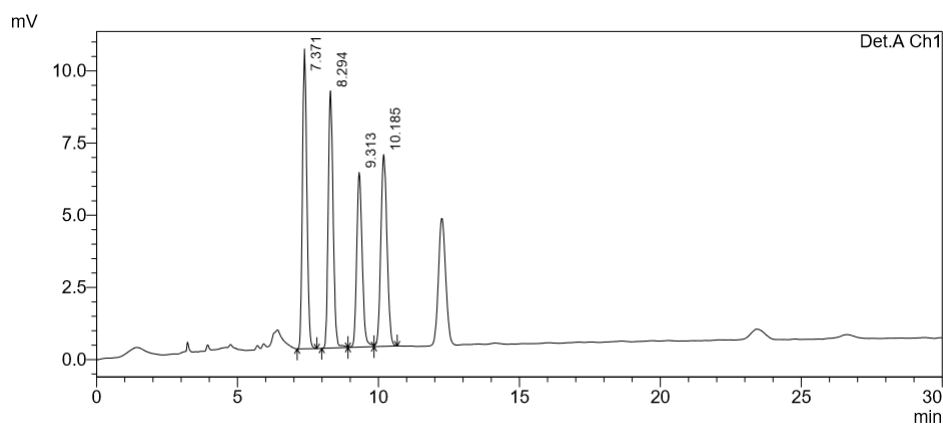


1 检测器 A 通道1/254nm

峰表

检测器 A Ch1 254nm

峰#	保留时间	面积	高度	面积 %	高度 %
1	7.414	4632431	431923	95.203	95.732
2	8.261	138940	12034	2.855	2.667
3	9.060	46141	3744	0.948	0.830
4	9.478	48357	3480	0.994	0.771
总计		4865868	451182	100.000	100.000

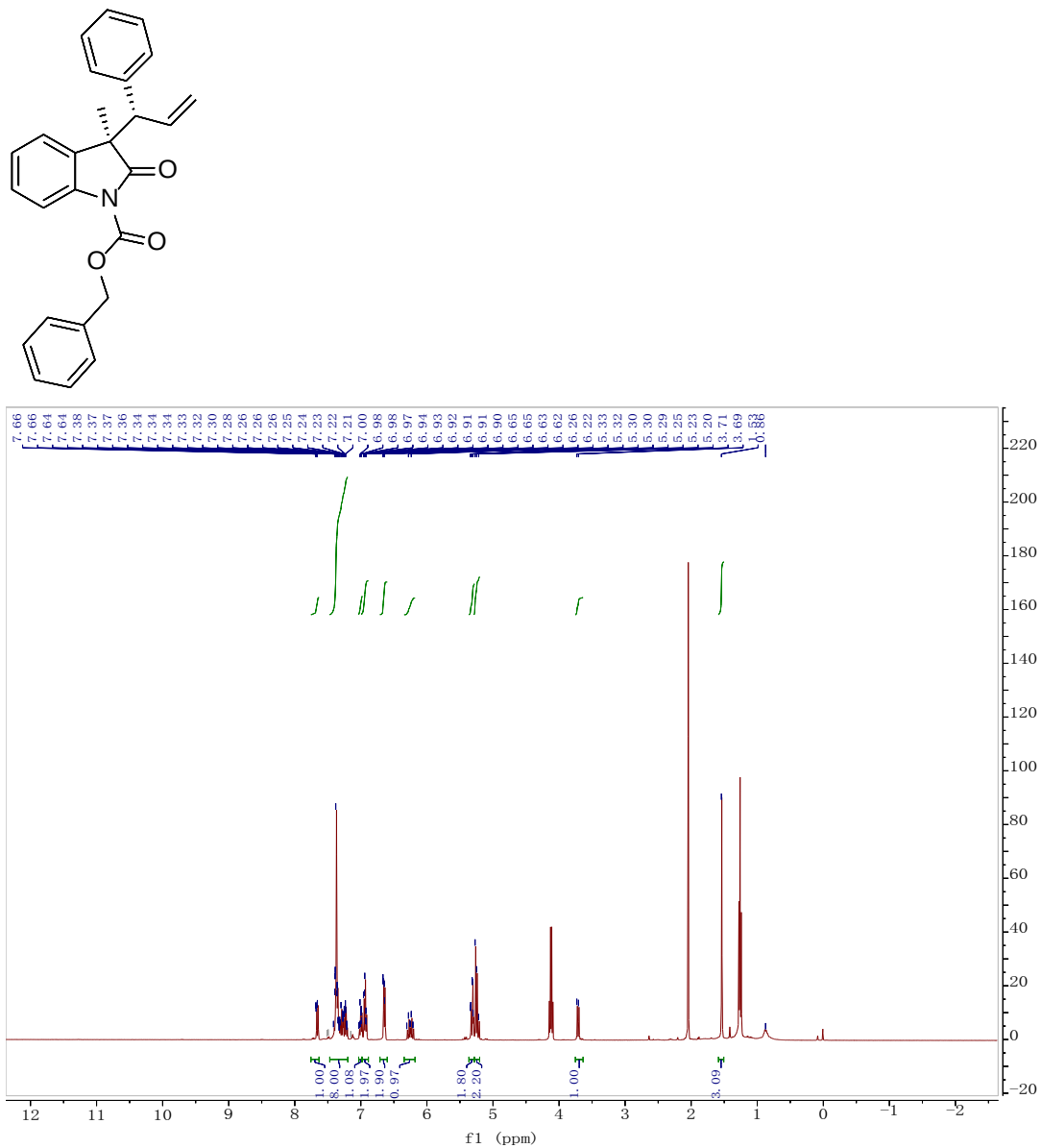


1 Det.A Ch1/254nm

PeakTable

检测器 A Ch1 254nm

Peak#	Ret. Time	Area	Height	Area %	Height %
1	7.371	113626	10388	28.093	32.464
2	8.294	107452	8915	26.567	27.862
3	9.313	81878	6056	20.244	18.926
4	10.185	101508	6639	25.097	20.748
Total		404463	31998	100.000	100.000



谢辞

时光荏苒，转眼间大学四年本科生活即将结束。回顾四年化院学习生活，有太多太多值得回忆和感谢的人，数不清的帮助和感动伴随我度过四年时光。

首先，我要感谢我的本科毕业设计导师张万斌教授。感谢您为我提供了在课题组里学习成长的机会。大一时聆听您的课程，我感受到的是您渊博的学识和和蔼可亲的态度。随后加入到课题组这样一个温馨友爱、互帮互助的大家庭后，我又能从种种细节中感受到您严谨的工作态度，无私的关怀。您既是我的师长，也像是我的长辈，是伫立在远方的一道高大身影，是我学习的榜样和方向。借此，谨向张老师致以真诚的谢意。

感谢课题组的谢芳、刘德龙、张振锋、吴正兴、申杰峰、陈建中六位老师，感谢各位老师 老师在课题组组会上为我提出的种种建议，在实验遇到困难时帮助我思考解决方法，在日常生活中给予我关心和爱护。

我要衷心地感谢课题组的霍小红老师。在我进入建工楼 529 实验室起，霍师兄就成为了我科研和生活的引导者。在科研方面，霍师兄一有闲暇时间，就会选择阅读文献，不断充实科研知识。这种永不停止学习的精神时常令我汗颜，也不断激励着我努力向师兄看齐。在生活方面，霍师兄经常和我探讨我的人生规划，分享一些他关于人生的思考，帮助我从多种不同角度思考问题。霍师兄，对我而言，就像一位兄长，带领着我，鼓励着我，不断前进。在我即将毕业之际，霍师兄的身份也由博士后转变为老师。祝愿霍师兄能够做出更加优异的成绩，教学科研节节高。

感谢 529 实验室的何睿师兄、刘鹏林师兄、张嘉诚师兄、王天虹师兄、赵铃师姐。是你们在我实验受挫时鼓励我不放弃，努力思考解决方案。是你们让我感受到实验室就像家一样，每天呆在实验室，都能够让人精神振奋，努力奋斗。

还要感谢本科四年生活中给予我许多帮助的化学化工学院的诸位老师，感谢钱雪峰院长、马荔教授、陈先阳教授、张川教授、庄小东教授、崔勇教授、李新昊教授、王开学教授、张兆国教授、张勇健教授、董朝青教授、韩莉教授、魏霄教授、舒谋海教授、谢芳教授、谢小敏教授、张卫教授、蔺丽老师、谢少艾老师。诸位老师在我的本科学习生活中给予了诸多帮助、指导和教诲，我将铭记在心。

最后，我要感谢我的父母，他们在始终无条件地支持我，是我坚强的后盾。我会继续努力，不辜负大家对我的期望和帮助。

ASYMMETRIC ALLYLIC SUBSTITUTION OF 3-METHYL-2-OXINDOLE

In recent years, the asymmetric metal catalyzed synthesis method has been deeply studied and developed rapidly, and it has become challenging and the most attractive research field. After decades of research, the transition metal-catalyzed asymmetric synthesis reaction has made great breakthroughs, especially through the asymmetric hydrogenation and coupling reaction catalyzed by transition metals, which not only shines in the academic field, but also in the industrial field. In 1965, the Tsuji group first realized the construction of carbon-carbon bond by the reaction of allyl palladium complexes with malonate nucleophiles, which marked the birth of allyl chemistry. Subsequently, the Trost group firstly realized the transition metal catalyzed allylic substitution reaction and has long been committed to the development of new reactions in this field. The Trost group has made outstanding contributions to the expansion of allyl substrates and nucleophiles, the development of new catalysts, and the investigation of reaction mechanisms, and has promoted the rapid development of asymmetric metal-substituted asymmetric allyl substitution reactions. After more than half a century of research conducted by many chemists, the transition metal-catalyzed asymmetric allylic substitution reaction has become a highly efficient means of constructing Carbon-Carbon bonds and Carbon-Oxygen bonds, and is widely used in the synthesis of bioactive molecules and in the synthesis of natural products. Alkaloids are a large number of natural products that are widely found in nature and have significant activity and various structures. Indole alkaloids are important components of alkaloids and can be divided into mono-indole alkaloids and double-indole alkaloids. 2-oxindole is a class of important representatives of mono-indole alkaloids and is a common structure in many natural products such as macrophyllionium, many of which have potential medicinal properties. In the modification of various 2-oxindole substances, the introduction of new functional groups at the 3 position is the most common and most effective strategy.

The synergistic catalytic strategy uses a combination of two catalysts and two catalytic cycles in the reaction to create a new and effective mechanism to achieve previously difficult chemical reactions. Synergistic catalysis involves two different catalysts that can simultaneously activate the nucleophile and electrophile in the reaction, and can simultaneously produce two reactive intermediates, one having a higher HOMO molecular orbital compared to the unactivated substances and the other one having a lower LUMO molecular orbital compared to the unactivated substances, thereby it can increase the activity of the two reaction substrates to some extent. Compared with the single catalytic strategy, this catalytic method can meet the requirements of the reaction on the activity, significantly reduce the activation energy required for the target reaction, and achieve the conversion which is difficult to achieve by single catalysis. From this perspective, the synergistic catalytic strategy undoubtedly has obvious advantages.

At present, synergistic catalysis has been studied and applied in allylic substitution reactions, including metal/organic synergistic catalyzed activation of allylic alcohol substrate, metal/organic

synergistic catalyzed activation of allylic ether substrate and allylic amine substrate and metal/metal synergistic catalyzed allylic substitution reaction. In these numerous synergistic catalysis strategies, it is considered that organic small molecules often require an equivalent addition to activate the reaction substrate in the reaction, and an equivalent amount of organic small molecule waste is generated after the reaction is completed. Considering the drawback of metal/organic synergistic catalysis, the metal/metal synergistic catalytic system has attracted a lot of attention and research in recent years.

The advantages of the bimetallic synergistic catalysis system are mainly as followed. (1) there are abundant commercially available chiral ligands and metal catalysts; (2) the system can be applied into a wide range of asymmetric metal catalytic reactions; (3) Targeted for different asymmetric metal-catalytic reaction, it can choose to combine different metals and chiral ligands, so it will create a large library of bimetallic catalyzed ligands. In addition, the bimetallic catalytic system utilizes two different chiral metal catalysts to provide a complete uniform and predictable route for stereodivergent synthesis of products with multiple stereocenters. At present, bimetallic catalysis has achieved several challenging asymmetric transformations and improved the activity and selectivity of various reactions. More importantly, the simultaneous use of two different chiral catalysts allows for complete control of the configuration of the two stereocenters, thus providing the possibility of developing new reactions with high stereoselectivity.

Guided by the synergistic catalytic concept, we have successfully developed a series of Pd/Cu, Ir/Zn and Ir/Cu bimetallic synergistic catalytic systems and applied them in a series of asymmetric allyl substitution reactions. The allylic substitution of 3-substituted-2-oxindole has been studied to some extent, but for the use of bimetallic synergistic catalysis strategy to the construction of continuous chiral centers of such substrates, and to achieve stereodivergent synthesis, there are still many problems. Therefore, the research of this thesis mainly focuses on the following two aspects: (1) Focus on the optimal reaction conditions for the allylic substitution reaction of the 2-oxindole substrate catalyzed by the Ir/Cu bimetallic synergistic catalytic system; (2) Using the advantages of the bimetallic synergistic catalytic system, attempt to synthesize all four isomers by stereodivergent synthesis to test the advantages of the bimetallic synergistic catalytic system in stereoselectivity.

The reaction mechanism of the Ir/Cu bimetallic synergistic catalytic system developed in this paper is as follows: (1) Ir metal catalyst can activate allyl substrate to form allylic-Iridium electrophilic species possessing high reactivity, and Ir-catalyzed allylic substitution reaction has a strong tendency to form a branched-substituted allyl product in terms of regioselectivity; (2) the Cu metal catalyst, the oxygen atom of the carbonyl group of the oxindole substrate and the oxygen atom of the protecting group can be combined together. This complexation activates the hydrogen atom at the 3 position of oxindole substrates, so that the activity of the oxindole substrate which is not easily removed by the weak base NMM becomes higher. So the enolate structure is formed after hydrogen extraction. Thereby, it can realize the double activation of two different substrates catalyzed by two different metals. Through a synergistic catalytic cycle, the reaction can ultimately get the product of consecutive stereocenters with high yield and high stereoselectivity.

Through a series of experimental studies, the paper has achieved good results in many aspects: (1) we found the optimal reaction conditions for the asymmetric allylic substitution of 3-methyl-2-oxindole substrate; (2) we investigated the application range of the Ir/Cu bimetallic synergistic catalytic system. The research proves that the system can activate the

3-methyl-2-oxindole substrate and the 3-fluorine-2-oxindole substrate well, but it is not suitable for 3-phenyl-2-oxindole substrate. The reaction can get good result with the substrate which has different protecting group (Boc group, methoxycarbonyl group and benzylcarbonyl group) on the N atom. (3) The chiral control ability of the Ir/Cu bimetallic synergistic catalytic system for the products of two consecutive stereocenters was investigated. The ability to achieve the stereodivergent synthesis was also investigated. The reaction yielded a dr value greater than 20:1, but only a pair of diastereoisomers were obtained, and the product of the configuration flipping could not be obtained, and stereodivergent synthesis could not be achieved. In summary, this paper developed a new type of Ir/Cu bimetallic synergistic catalytic system which can synthesize an isomer of 2-oxindole products of two consecutive stereocenters with high regioselectivity and diastereoselectivity. The ability to maintain efficient regioselectivity and diastereoselectivity for the reaction of 2-oxindole substrates with different N atom protecting groups reveals excellent substrate suitability.

There are also some shortcomings in the experiment. (1) In the optimal condition screening process, the number of certain conditions is not enough, for example, the number of different temperatures and the number of inorganic bases. Therefore, better reaction conditions may be missed. (2) The problem that the reaction cannot achieve stereodivergent synthesis indicates that there are still some problems in this Ir/Cu bimetallic synergistic catalytic system, which needs to be solved by subsequent related research work. This not only raises questions for subsequent research, but also provides some reference value for the construction of other bimetallic synergistic catalytic systems.