

# 2022 年臺灣國際科學展覽會 優勝作品專輯

作品編號 030011

參展科別 化學

作品名稱 透過相轉移催化劑合成 Chromeno[4,3-b]  
pyrrolidine 之衍生物

得獎獎項

就讀學校 國立臺灣師範大學附屬高級中學

指導教師 林文偉、陳昭錦

作者姓名 方嘉麟、江承祐

關鍵詞 相轉移催化劑、Chromeno[4,3-b]pyrrolidine、  
(3+2)環加成反應

## 作者簡介



我們是目前就讀師大附中高三科學班的方嘉麟（左）和江承祐（右），我們兩個因為科學有極大興趣而進入了科學班，也透過科學班給予的資源，獲得前往師大化學系進行研究的機會，儘管在受到疫情以及學測壓力的兩面包夾之下，仍然奮力地完成本次的研究，也在這段期間得到很多成長。

## 摘要

本研究之反應產物 Chromeno[4,3-*b*]pyrrolidine 之衍生物含有吡咯烷及二氫苯并哌喃的骨架，而此二者存在於許多藥物及天然物中，例如：尼古丁及蛋白質中的脯胺酸皆為吡咯烷的衍生物，含有二氫苯并哌喃骨架的藥物則通常被應用於消炎藥物中。本研究主要反應是以對甲基苯醌衍生物與亞胺葉立德前驅物在相轉移催化劑及無機鹼的催化下進行(3+2)環加成反應與 oxa-1,6-加成反應，合成出 Chromeno[4,3-*b*]pyrrolidine 之衍生物。利用改變不同的相轉移催化劑、溶劑和無機鹼的種類及各反應物的當量數，篩選出進行本反應的最佳反應條件。在此優化條件下，進一步使用不同的掌性相轉移催化劑，以探討本反應之光學活性。並利用無機鹼的篩選，以排除背景反應發生的可能性。希望最後能於起始物上替換不同種類的取代基，以探討本反應之反應活性，並增加其未來應用的多樣性。

## Abstract

The products in our research, chromeno[4,3-*b*]pyrrolidine derivatives, consist of pyrrolidine and dihydrobenzopyran skeletons which existing in the structure of natural products and medicines. For instance, nicotine and some proteins are derivatives of pyrrolidine, and the medicine containing dihydrobenzopyran skeleton are used commonly as antiphlogistics. In this study, vinyl para-quinone methides and azomethine ylide precursors were used as the starting materials to synthesize derivatives of chromeno[4,3-*b*]pyrrolidine via (3+2) cycloaddition and the following oxa-1,6-addition under phase transfer catalysis (PTC) assisted by inorganic base. By changing different kinds of phase transfer catalyst, solvent, and inorganic base as well as altering the equivalent of starting materials, finally we found the optimal conditions for this methodology. Moreover, chiral PTC were applied under the optimal conditions to explore the stereoselectivity control in the current method. Additional inorganic base screening was adopted to preclude the happening of background reaction. We expect to alter the substituents on the reactants for their reactivity study, and expand the diversity of products future utilities as well.

# 壹、前言

## 一、研究動機

因為最近的新冠病毒疫情，我們意識到了對抗病毒的藥物的重要性。本反應之產物含有具有生物活性的吡咯烷及二氫苯并哌喃，因此我們期待未來能在此架構下合成出具有對抗疾病潛力的生物活性分子。另外，目前僅少數研究文獻曾使用相轉移催化劑進行此類反應的立體選擇性控制，有進一步發展的潛力，因此我們決定以在相轉移催化劑催化下合成 Chromeno[4,3-*b*]pyrrolidine 之衍生物作為我們的研究主題。

## 二、研究目的

- (一) 探討此反應在使用不同相轉移催化劑、溶劑、無機鹼及當量數下的結果
- (二) 探討此反應在使用不同掌性相轉移催化劑下的結果
- (三) 利用篩選無機鹼以排除空白反應之影響
- (四) 利用改變起始物取代基以探討本反應之反應活性

# 貳、研究方法或過程

一、實驗器材與儀器：圓底瓶 (50 mL, 150 mL, 250mL)、樣品瓶(7 mL)、血清塞、刮勺、磁攪拌子、針筒、滴管、分液漏斗、濾板漏斗、漏斗、濾紙、玻璃管柱、加壓裝置、減壓過濾裝置、水浴鍋、NMR 試管、核磁共振儀 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz)、液相層析儀 (HPLC)、電子天秤、迴旋濃縮儀、電磁加熱攪拌器、抽風櫥

## 二、實驗藥品

### (一) 起始物製備

1. 2-溴苯甲醛 (2-Bromobenzaldehyde) CAS: 6630-33-7
2. 3,5-二叔丁基-4-羥基苯甲醛 (3,5-Ditert-butyl-4-hydroxybenzaldehyde) CAS:1620-98-0
3. 三乙胺 (Triethylamine, 簡寫：Et<sub>3</sub>N) CAS: 121-44-8
4. 乙醇 (Ethanol, 簡寫：EtOH) CAS: 64-17-5
5. 二氯甲烷 (Dichloromethane, 簡稱：DCM) CAS: 75-09-2
6. 己烷 (Hexane) CAS: 110-54-3
7. 氨基丙二酸二乙酯鹽酸鹽 (Diethyl aminomalonate hydrochloride) CAS: 13433-00-6
8. 甲基磺醯氯 (Methanesulfonyl chloride, 簡稱：MsCl) CAS: 124-63-0

9. 甲醇 (Methanol, 簡寫 : MeOH) CAS: 67-56-1
10. 硫酸 (化學式 :  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) CAS: 7664-93-9
11. 硫酸鎂 (化學式 :  $\text{MgSO}_4$ ) CAS: 7487-88-9
12. 硼氫化鈉 (化學式 :  $\text{NaBH}_4$ ) CAS: 16940-66-2
13. 碳酸氫鈉 (化學式 :  $\text{NaHCO}_3$ ) CAS: 144-55-8
14. 苯乙酮 (Acetophenone) CAS: 98-86-2

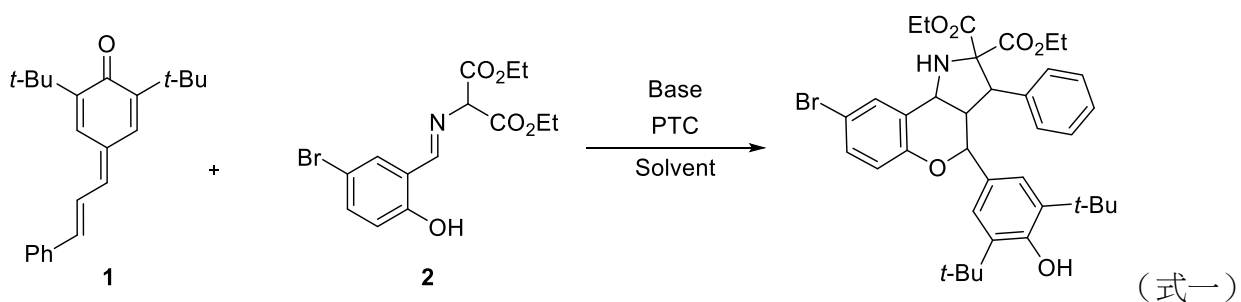
(二) 相轉移催化劑、無機鹼、溶劑及內標

1. 奎寧 (Quinine, 簡稱 : QN) CAS: 130-95-0
2. 奎尼丁 (Quinidine, 簡稱 : QD) CAS: 56-54-2
3. 辛可寧 (Cinchonine, 簡稱 : CN) CAS: 118-10-5
4. 辛可寧丁 (Cinchonidine, 簡稱 : CD) CAS: 485-71-2
5. 四丁基碘化銨 (Tetrabutylammonium iodide, 簡稱 : TBAI) CAS: 311-28-4
6. 四丁基氯化銨 (Tetrabutylammonium chloride, 簡稱 : TBAC) CAS: 1112-67-0
7. 四丁基溴化銨 (Tetrabutylammonium bromide, 簡稱 : TBAB) CAS: 1643-19-2
8. 四丁基氟化銨 (Tetrabutylammonium fluoride, 簡稱 : TBAF) CAS: 22206-57-1
9. 四甲基氯化銨 (Tetramethylammonium chloride, 簡稱 : TMAC) CAS: 75-57-0
10. 四正辛基溴化銨 (Tetraoctylammonium bromide, 簡稱 : TOAB) CAS: 14866-33-2
11. 二氯甲烷 (Dichloromethane, 簡稱 : DCM) CAS: 75-09-2
12. 1,2-二氯乙烷 (Dichloroethane, 簡稱 : DCE) CAS: 107-06-2
13. 氯仿 (化學式 :  $\text{CHCl}_3$ ) CAS: 67-66-3
14. 乙酸乙酯 (Ethyl acetate, 簡寫 : EtOAc) CAS: 141-78-6
15. 甲苯 (Toluene) CAS: 108-88-3
16. 四氫呋喃 (Tetrahydrofuran, 簡稱 : THF) CAS: 109-99-9
17. 二甲基亞砷 (Dimethyl sulfoxide, 簡稱 : DMSO) CAS: 67-68-5
18. 乙腈 (Acetonitrile, 簡寫 : MeCN) CAS: 75-05-8
19. 甲醇 (Methanol, 簡寫 : MeOH) CAS: 67-56-1

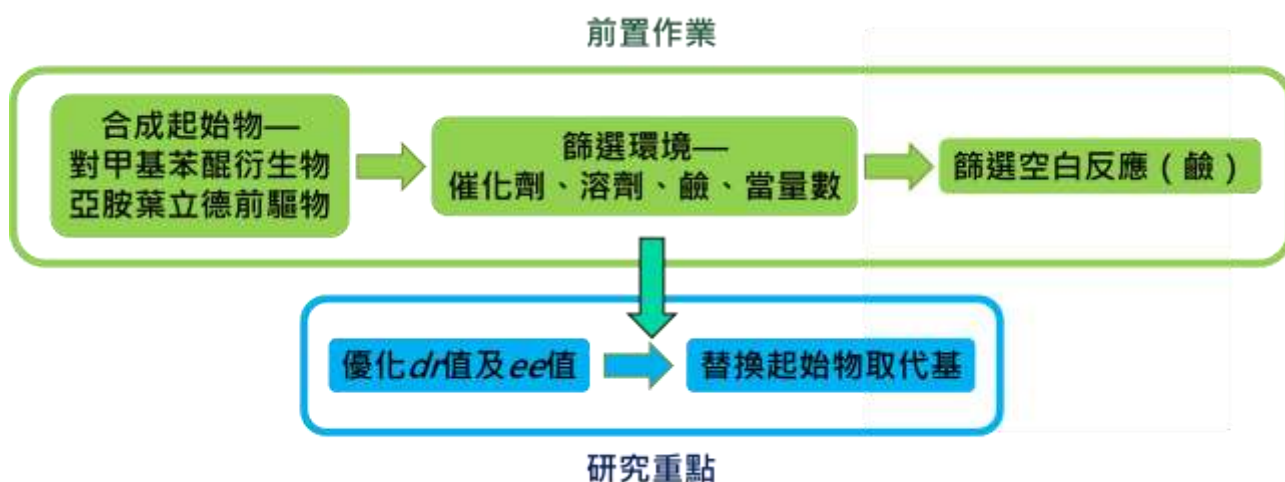
20. 碳酸鉀 (化學式：K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) CAS: 584-08-7
21. 氫氧化鉀 (化學式：KOH) CAS: 1310-58-3
22. 磷酸鉀 (化學式：K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) CAS: 7778-53-2
23. 碳酸鋰 (化學式：Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) CAS: 554-13-2
24. 碳酸鈉 (化學式：Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) CAS: 497-19-8
25. 碳酸銫 (化學式：Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) CAS: 534-17-8
26. 碳酸銨 (化學式：(NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) CAS: 506-87-6
27. 三苯甲烷 (Triphenylmethane, 簡寫：CHPh<sub>3</sub>) CAS: 519-73-3

### 三、研究架構

#### (一) 目標反應總反應式



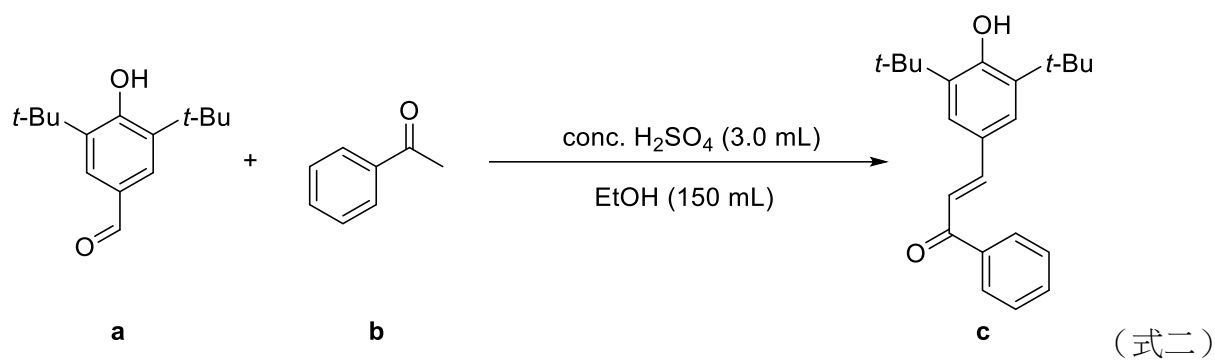
#### (二) 研究架構圖



圖一、研究架構圖

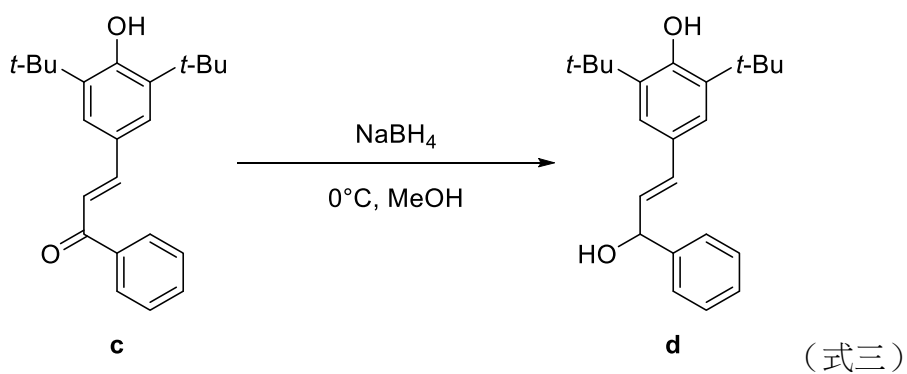
#### (三) 起始物製備

1. 製備起始物 1



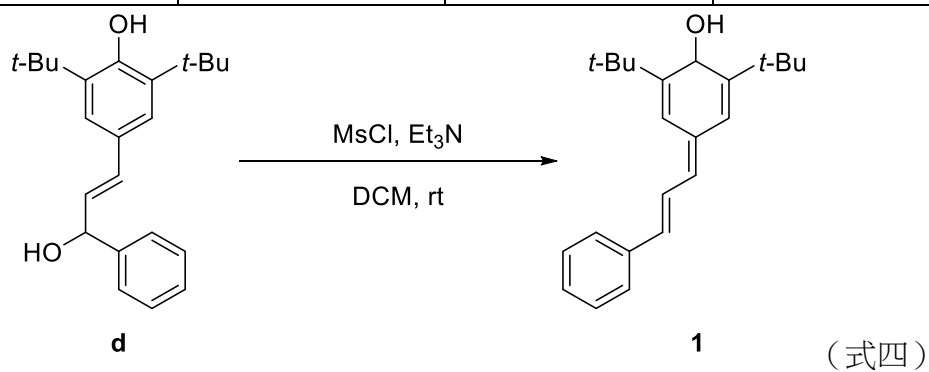
表一、c 的製備

	a	b	濃硫酸	乙醇
當量數	1.0 (10 mmol)	1.1		
分子量	234.16	120.06		
實驗所需	2.35 g	1.321 g	3.0 mL	150 mL



表二、d 的製備

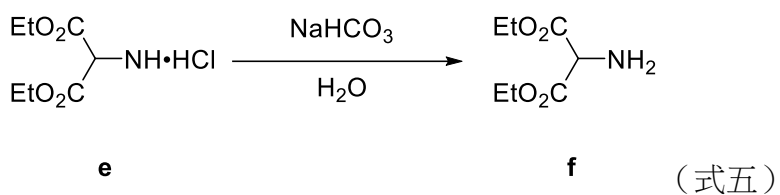
	c	硼氫化鈉	甲醇
當量數	1.0 (10 mmol)	4.0	
分子量	336.21	38.03	
實驗所需	3.362 g	1.521 g	50 mL



表三、起始物 1 的製備

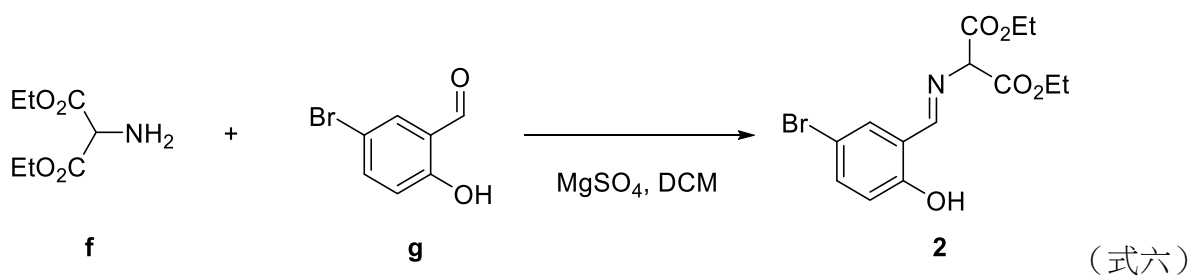
	<b>d</b>	甲基磺醯氯	三乙胺	二氯甲烷
當量數	1.0 (10 mmol)	1.0	1.5	
分子量	338.22	113.95	101.12	
實驗所需	3.382 g	1.140 g	1.517 g	50.0 mL

2. 製備起始物 2



表四、f 的製備

	<b>e</b>	碳酸氫鈉
當量數	1.0 (14.2 mmol)	1.1
分子量	210.05	83.98
實驗所需	3.000 g	1.310 g



表五、起始物 2 的製備

	<b>f</b>	<b>g</b>	硫酸鎂	二氯甲烷
當量數	1.1 (13.1 mmol)	1.0	5.5	
分子量	175.08	199.95	119.94	
實驗所需	2.294 g	2.380 g	7.856 g	30 mL



#### (四) 優化反應

##### 1. 檢驗不同種類的相轉移催化劑對反應速率和產率的影響

在除了相轉移催化劑種類外的變因都相同的情況下，加入不同種類的相轉移催化劑，如表六，並以 NMR 檢測其對反應速率和產率的影響。

表六、優化相轉移催化劑實驗的反應條件

	1	2	相轉移催化劑	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	內標 (CHPh <sub>3</sub> )
當量數	1.0 (0.1 mmol)	1.1	0.2	3.0		1.0
分子量	320.476	358.188	M <sub>PTC</sub>	138.205		244.34
實驗所需	32.0 mg	39.4 mg	M <sub>PTC</sub> *0.02 mg	42.0 mg	0.5 mL	24.5 mg

##### 2. 檢驗不同種類的溶劑對反應速率和產率的影響

在除了溶劑種類外的變因都相同的情況下，加入不同種類的溶劑，如表七，並以 NMR 檢測其對反應速率和產率的影響。

表七、優化溶劑實驗的反應條件

	1	2	TBAC	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	溶劑	內標 (CHPh <sub>3</sub> )
當量數	1.0 (0.1 mmol)	1.1	0.2	3.0		1.0
分子量	320.476	358.188	277.921	138.205		244.34
實驗所需	32.0 mg	39.4 mg	5.6 mg	42 mg	0.5 mL	24.5 mg

### 3. 檢驗不同種類的無機鹼對反應速率和產率的影響

在除了無機鹼種類外的變因都相同的情況下，加入不同種類的無機鹼，如表八，並以 NMR 檢測其對反應速率和產率的影響。

表八、優化無機鹼實驗的反應條件

	1	2	TBAC	無機鹼	DCM	內標 (CHPh <sub>3</sub> )
當量數	1.0 (0.1 mmol)	1.1	0.2	3.0		1.0
分子量	320.476	358.188	277.921	M <sub>Base</sub>		244.34
實驗所需	32.0 mg	39.4 mg	5.6 mg	M <sub>Base</sub> *0.3 mg	0.5 mL	24.5 mg

### 4. 檢驗不同種類的當量數對反應速率和產率的影響

在除了當量數以外的變因都相同的情況下，分別改變起始物、相轉移催化劑或溶劑不同的當量數，如表九，並以 NMR 檢測其對反應速率和產率的影響。

(在三次實驗中分別改變  $\alpha:\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ , 改變其中一者時，其餘皆為控制變因)

表九、優化當量數實驗的反應條件

	1	2	TBAC	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	內標 (CHPh <sub>3</sub> )
當量數	$\alpha:\beta$ (其一為 1.0)		$\gamma$	3.0		1.0
分子量	320.476	358.188	277.921	138.205		244.34
實驗所需	32.0* $\alpha$ mg	35.8* $\beta$ mg	27.8* $\gamma$ mg	42.0 mg	$\delta$ mL	24.5 mg

## 5. 探討此反應在使用不同掌性相轉移催化劑下的結果

在除了相轉移催化劑種類外的變因都相同的情況下，加入不同種類的掌性相轉移催化劑，如表十，並以 NMR 檢測其對反應速率、產率和  $ee$  值的影響。（圖中的當量數為在檢驗不同起始物當量數中所得出的最佳結果）

表十、篩選掌性相轉移催化劑實驗的反應條件

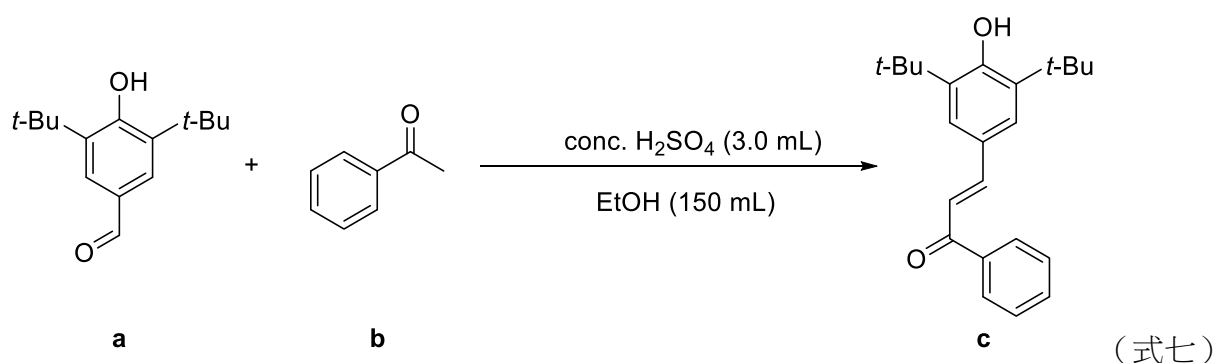
	1	2	掌性 PTC	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	內標 (CHPh <sub>3</sub> )
當量數	1.0 (0.2 mmol)	1.3	0.4	3.0		1.0
分子量	320.476	358.188	M <sub>PTC</sub>	138.205		244.34
實驗所需	64.0 mg	93.1 mg	M <sub>PTC</sub> *0.08 mg	82.9 mg	0.5 mL	488.7 mg

## 四、實驗步驟

### (一) 合成起始物

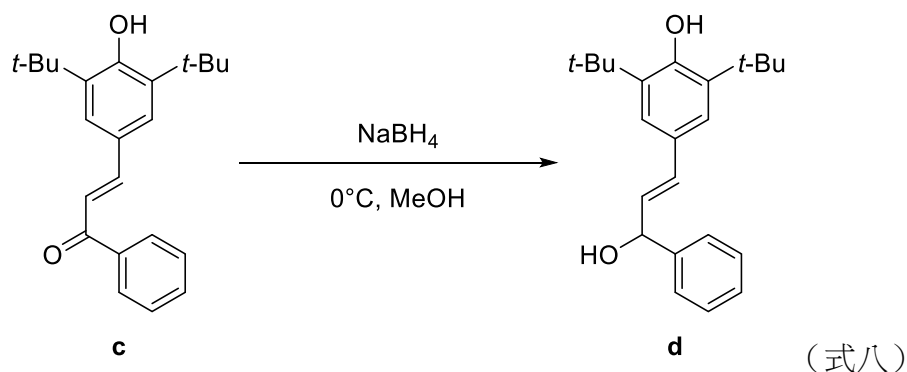
#### 1. 製備起始物 1

- (1) 將 **a** (2.35 g, 10 mmol)、**b** (1.1 equiv.)、磁攪拌子與乙醇(150 mL)置於 150 mL 圓底瓶中後緩緩滴入濃硫酸 (3 mL)，蓋上血清塞。(若溶解度不好則可加熱至全溶)攪拌 48 小時後固體析出，加水至固體不再析出後，過濾後所得固體即為 **a** 與 **c** 的混合物。

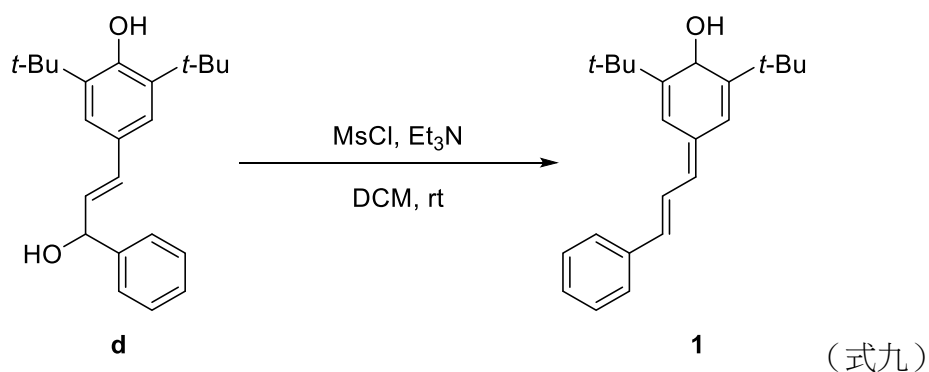


- (2) 將 **c** (1.0 equiv., 10 mmol) 與磁攪拌子置於 250 mL 圓底瓶，加入甲醇(50 mL) 攪拌至全溶後置於 0 °C 冰水浴中，若溶解度不好則可加入少許二氯甲烷至全溶。

- (3) 分三次加入硼氫化鈉(4.0 equiv.)，點 TLC 片確認反應完成後，取出磁攪拌子並迴旋濃縮以去除溶劑，再以水和乙酸乙酯(3×50 mL) 萃取，收取上層有機層，經無水硫酸鎂除水且重力過濾後，濾液迴旋濃縮去除溶劑得 **d**。

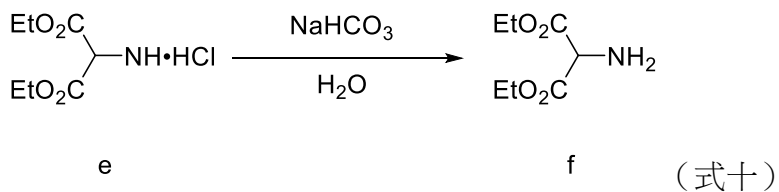


- (4) 將 **d** (10 mmol, 1.0 equiv.) 以 50 mL 二氯甲烷溶解後放入磁攪拌子攪拌，加入甲基磺醯氯(1.0 equiv.) 與三乙胺(1.5 equiv.) (此步驟會產生氯化氫氣體，必須在於抽風櫥中操作)，點 TLC 片確認反應完成後，以水(2×50 mL)、飽和食鹽水(1×50 mL) 與反應液萃取，收取下層有機層，經硫酸鎂除水重力過濾後，濾液迴旋濃縮去除溶劑得粗產物 **1**，經管柱層析純化分離產物後，以二氯甲烷及己烷再結晶進一步純化。

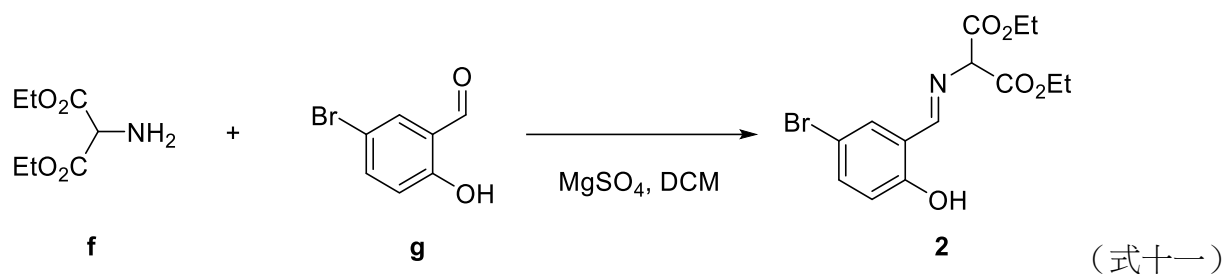


## 2. 製備起始物 2

- (1) 將 **e** (3.000 g, 14.2 mmol)、水 (30 mL)和碳酸氫鈉 (1.1 equiv., 15.6 mmol)置於 50 mL 圓底瓶
- (2) 攪拌 15 分鐘後用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取，收取上層有機層，以無水硫酸鎂除水後，重力過濾掉固體，將濾液迴旋濃縮得淡黃色液體 **f**。



- (3) 將 **g** (1.0 equiv., 11.9 mmol) 加入裝有 **f** (1.1 equiv., 13.1 mmol)、5 分鐘後用乙酸乙酯(3×50 mL)萃取，收取上層有機層，以無水硫酸鎂 (5.5 equiv., 65.5 mmol) 與二氯甲烷 (30 mL) 的 50mL 圓底瓶。
- (4) 攪拌 48 小時後重力過濾固體並迴旋濃縮，若得到固體則以二氯甲烷及己烷再結晶；若為液體則點 TLC 片確認起始物 **g** 含量。
- (5) 若濃度高則將液體倒入濾板漏斗抽氣過濾，並以二氯甲烷沖洗，迴旋濃縮去除溶劑。
- (6) 利用管柱純化，以己烷將二氯甲烷沖提出，再配置乙酸乙酯：己烷=1:100 之溶液將 **e** 沖提出後，再以乙酸乙酯：己烷 = 1:10 的溶液，收取產物，迴旋濃縮後以 NMR 確認純度。



## (二) 優化反應條件（相轉移催化劑、溶劑、鹼、當量數）及後續實驗

### 1. 合成產物

- (1) 將磁攪拌子、起始物、鹼、內標、相轉移催化劑置於 7mL 樣品瓶中
- (2) 利用針筒吸取溶劑並注入樣品瓶中
- (3) 將樣品瓶置於 30°C 水浴鍋中並用磁攪拌子攪拌，每隔約一小時觀測一次反應進行狀況

### 2. 追蹤反應

- (1) 利用滴管尖端吸取少許樣品瓶內溶液，並將取出之溶液置於 NMR 管中
- (2) 將 NMR 管置於核磁共振儀中，並利用氫譜圖與內標含量比較以得知當前反應產率

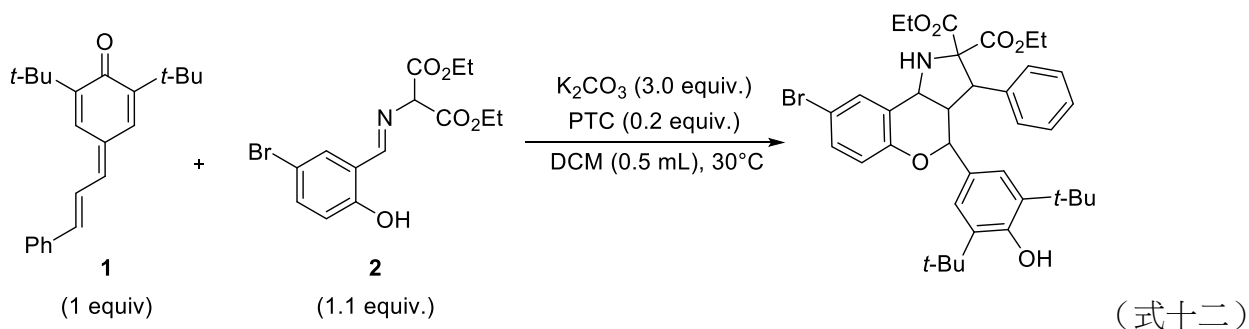
## 參、研究結果與討論

一、探討此反應在使用不同相轉移催化劑、溶劑、無機鹼及當量數下的結果

### 【研究結果】

(一) 探討此反應在使用不同相轉移催化劑下的結果

如表十一所示，我們嘗試了六種不同的相轉移催化劑對反應的影響，並以 NMR 測出產物隨時間的產率。其中實驗 2 及實驗 6 之產率相同且較其他催化劑佳，但因 TBAC 較 TOAB 方便取得，因此爾後實驗皆是使用 TBAC 作為相轉移催化劑。

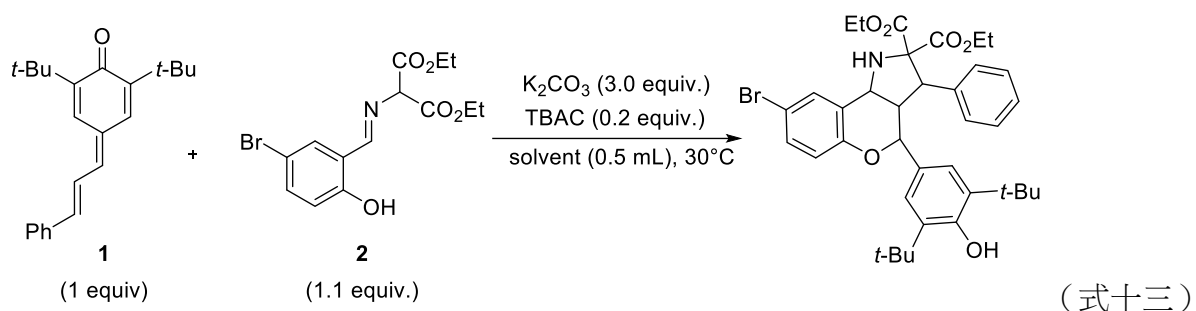


表十一、不同相轉移催化劑下的反應速率及產率

實驗	相轉移催化劑	時間 (小時)	產率 (%)
1	TBAI	5	45
2	TBAC	2	70
3	TBAB	6	58
4	TBAF	2	34
5	TMAC	2	26
6	TOAB	2	70

(二) 探討此反應在使用不同溶劑下的結果

如表十二所示，我們嘗試了九種不同的有機溶劑，並且以 NMR 之結果作為比較產率之依據。其中實驗 1 之產率較其他佳，故以二氯甲烷作為之後反應的溶劑。

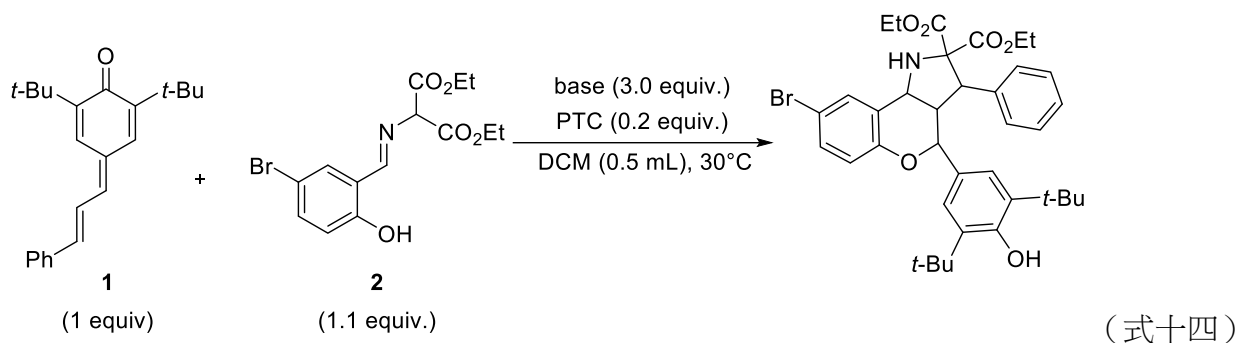


表十二、不同溶劑下的反應速率及產率

實驗	溶劑	時間 (小時)	產率 (%)
1	DCM	1	70
2	DCE	2	25
3	CHCl <sub>3</sub>	2	63
4	EtOAc	1	62
5	Toluene	3	60
6	THF	1	54
7	DMSO	1	16
8	MeCN	1	68
9	MeOH	24	n.r

(三) 探討此反應在使用不同無機鹼下的結果

如表十三所示，我們先嘗試了三種不同的含鉀無機鹼，並比較其對反應的影響。其中使用碳酸鉀以及磷酸鉀的產率皆有 70%。而在碳酸鉀與磷酸鉀的比較中，由於在本實驗室中，磷酸鉀與磷酸鹽類的取得較不容易，因此選用碳酸鹽類作為後續實驗所篩選的對象。



表十三、不同無機鹼（含鉀化合物）下的反應速率及產率

實驗	無機鹼	時間 (小時)	產率 (%)
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	70
2	KOH	1	15
3	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	1	72

如表十四所示，我們嘗試了五種不同的碳酸鹽類作為無機鹼，藉由 NMR，我們發現儘管在使用碳酸鈉時的產率較使用碳酸鉀佳，但因碳酸鈉所需的反應時間較碳酸鉀短，因此選擇碳酸鉀作為後續實驗的鹼使用。

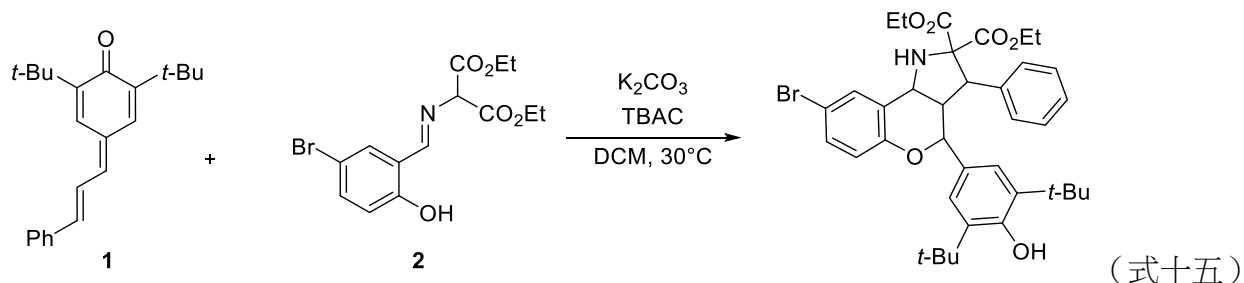
表十四、不同無機鹼（碳酸鹽類）下的反應速率及產率

實驗	無機鹼	時間 (小時)	產率 (%)
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	70
2	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	24	僅中間體產率 73%
3	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	3	71
4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	22
5	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	24	61



(四) 探討此反應在使用不同當量數下的結果

如表十五所示，我們嘗試了四種不同當量數的起始物 1 和起始物 2，我們發現實驗 2 的產率最高，因此我們選擇以起始物 1 和起始物 2 當量數分別為 1.0 和 1.3 作為後續篩選和實驗所用。



表十五、不同起始物當量數下的反應速率及產率

實驗	1 之當量	2 之當量	時間 (小時)	產率 (%)
1	1.0 (0.1 mmol)	1.1	1	70
2	1.0 (0.1 mmol)	1.3	2	75
3	1.1	1.0 (0.1 mmol)	1	61
4	1.3	1.0 (0.1 mmol)	1	48

如表十六所示，我們嘗試了三種 TBAC 的當量數，其中實驗 3 的產率最高，且反應所需時間最短，故我們選擇以 TBAC 之當量數為 0.4 作為後續篩選和實驗所用。

表十六、不同相轉移催化劑當量數下的反應速率及產率

實驗	當量 1:2	TBAC 之當量數	時間 (小時)	產率 (%)
1	1.0 (0.1 mmol):1.3	0.1	9	77
2	1.0 (0.1 mmol):1.3	0.2	2	75
3	1.0 (0.1 mmol):1.3	0.4	1	78

如表十七所示，我們嘗試了三種在起始物和催化劑的當量數相同的情況下使用不同當量數的二氯甲烷，其中將反應濃度提高的實驗 1 的產率最高，達到了 80%，故我們選擇將溶劑以外的藥品的使用量調整為原本的兩倍，並保持 0.5 mL 的二氯甲烷用量，作為之後的優化條件。

表十七、不同溶劑使用量下的反應速率及產率

實驗	當量 1:2:TBAC	DCM 使用量 (mL)	時間 (小時)	產率 (%)
1	1.0 (0.2 mmol):1.3:0.4	0.5	1	80
2	1.0 (0.1 mmol):1.3:0.4	0.5	1	78
3	1.0 (0.1 mmol):1.3:0.4	1	2	73

### 【研究討論】

經過一系列的優化，我們篩選出了最佳反應條件的反應物種類為 TBAC（相轉移催化劑）、DCM（溶劑）、 $K_2CO_3$ （無機鹼），而反應物當量數比為起始物 1：起始物 2：相轉移催化劑：無機鹼=1.0（0.2 mmol）：1.3：0.4：3.0，且溶劑用量為 0.5 mL。

表十八、最佳反應條件

	種類	當量數	用量
起始物 1	對甲基苯醌衍生物	1.0	0.2 mmol
起始物 2	亞胺葉立德前驅物	1.3	0.26 mmol
相轉移催化劑	TBAC	0.4	0.08 mmol
無機鹼	$K_2CO_3$	3.0	0.6 mmol
溶劑	DCM		0.5 mL

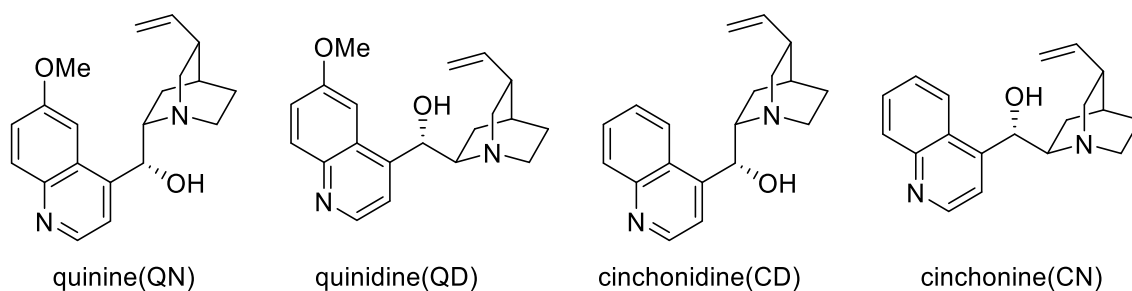
我們發現當起始物 1 與起始物 2 當量數比為 1.0：1.3 時會有最佳的反應產率，我們推測是因為起始物 2 上具有亞胺的官能基，因此可能發生水解而減少，故我們必須增加其當量數以提升產率。

另外，我們發現當我們把溶劑用量調整為 0.5 mL，且其餘反應物用量皆調整為兩倍時，會有最高的反應產率，即反應物濃度越高，產率越高。

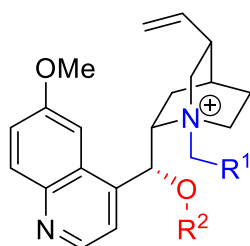
## 二、探討此反應在使用不同掌性相轉移催化劑下的結果

### 【研究結果】

篩選完非掌性相轉移催化劑後，我們開始進行掌性相轉移催化劑的篩選，以探討本反應之光學活性。在本研究中，我們主要以四種金雞納鹼衍生物作為掌性相轉移催化劑主架構使用（圖二），並在金雞納鹼上替換  $R^1$  和  $R^2$  上的取代基（圖三）以探討本反應之光學活性。



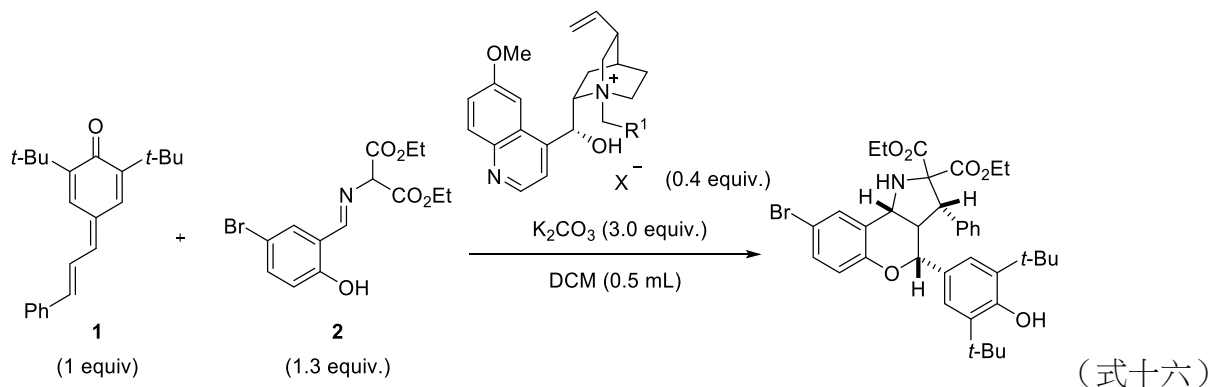
圖二、四種金雞納鹼之結構

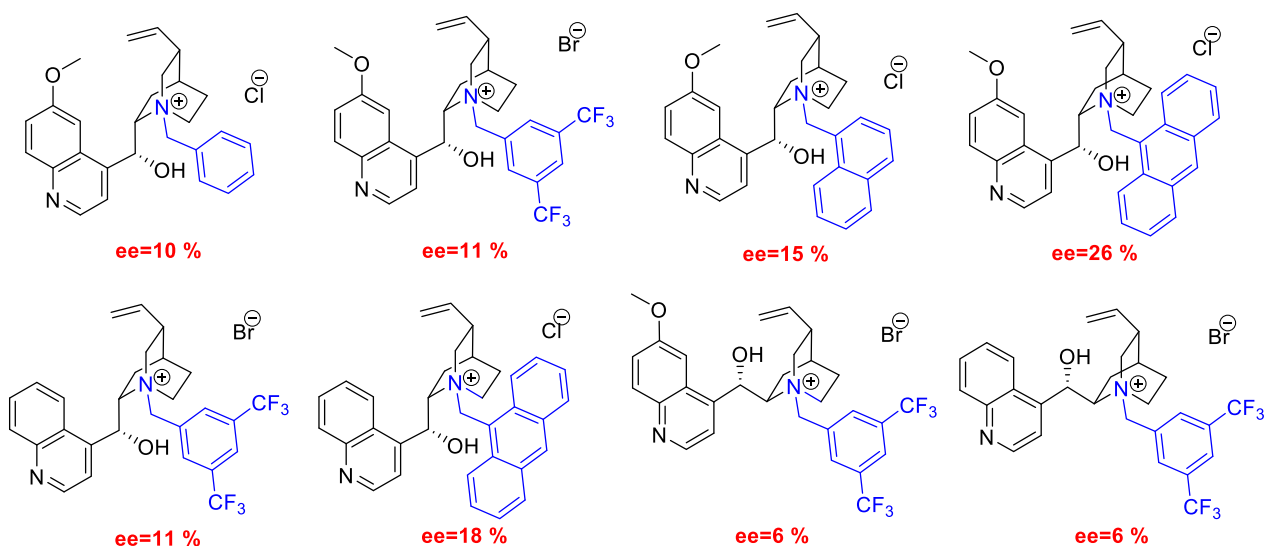


圖三、金雞納鹼上 R<sup>1</sup>和 R<sup>2</sup>取代基之位置 (以 QN 為例)

(一) 替換金雞納鹼上的 R<sup>1</sup>取代基以作為掌性相轉移催化劑使用

我們在不同的金雞納鹼上替換 R<sup>1</sup>取代基作為掌性相轉移催化劑，如圖四，檢驗其在表十八中的條件下對產物的產率及鏡像超越值之影響，如表十九。我們發現以 QN 作為主體的掌性相轉移催化劑所得的產物之鏡像超越值皆較高，因此後續的實驗我們主要以 QN 為主體之金雞納鹼衍生物作為掌性相轉移催化劑使用。





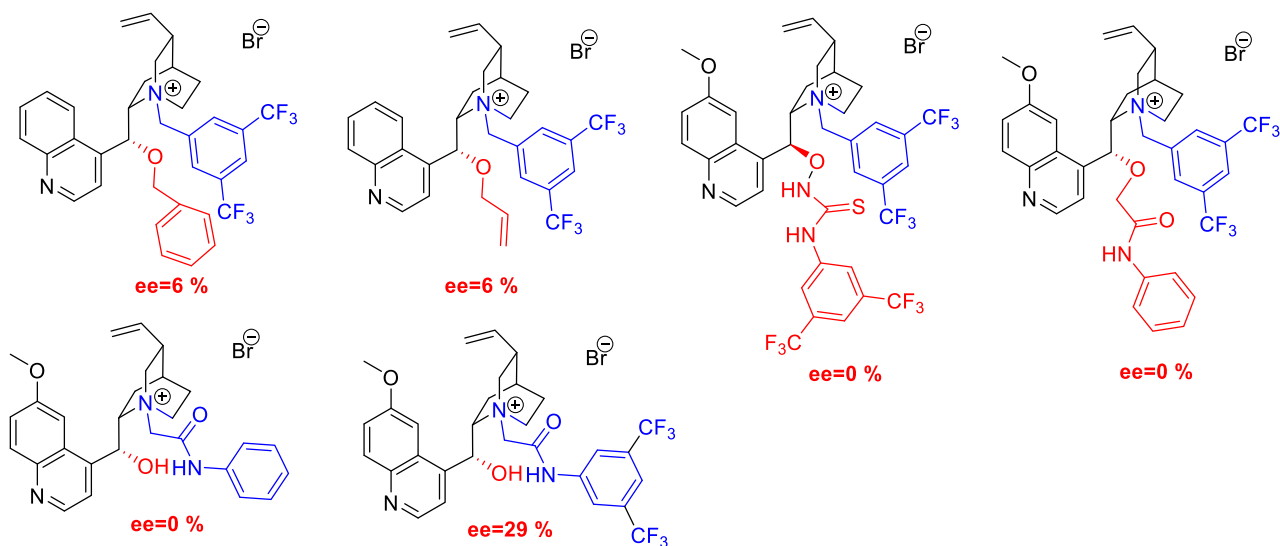
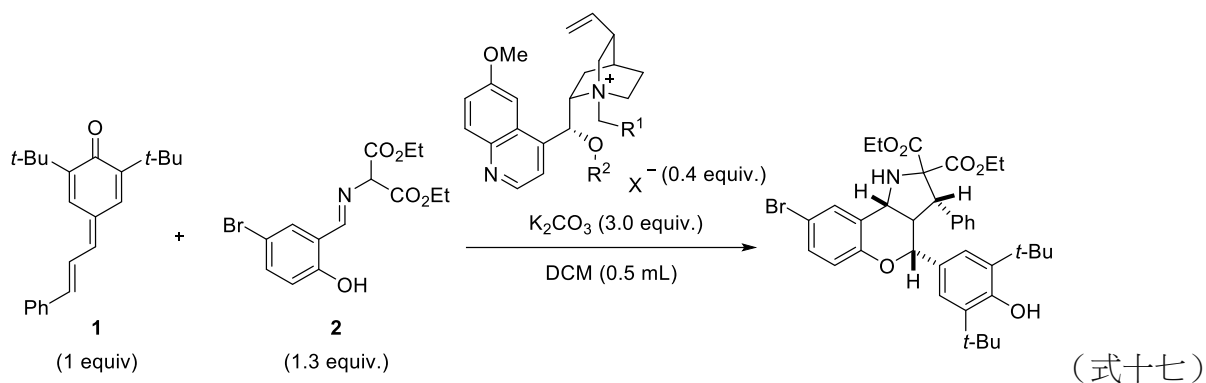
圖四、不同 R<sup>1</sup> 取代基的金雞納鹼之結構與對應之鏡像超越值

表十九、使用不同 R<sup>1</sup> 取代基的金雞納鹼下之反應速率、產率和鏡像超越值

實驗	金雞納鹼	R <sup>1</sup>	X	時間 (小時)	產率 (%)	ee 值 (%)
1	QN	Ph	Cl	3	66	10
2	QN	3,5-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Br	18	56	11
3	QN	Naphthalene	Cl	1	54	15
4	QN	Anthracene	Cl	24	79	26
5	CD	3,5-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Br	24	68	11
6	CD	Anthracene	Cl	24	48	18
7	QD	3,5-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Br	48	75	6
8	CN	3,5-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Br	48	66	6

(二) 替換 QN 上的 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 取代基以作為掌性相轉移催化劑使用

我們在 QN 上替換 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 取代基作為掌性相轉移催化劑，如圖五，檢驗其在式十七條件下對產物的產率及 ee 值之影響，如表二十。



圖五、不同 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 取代基的金雞納鹼之結構與對應之鏡像超越值

表二十、使用不同 R<sup>1</sup> 和 R<sup>2</sup> 取代基的 QN 下之反應速率、產率和鏡像超越值

實驗	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	時間 (小時)	產率 (%)	中間體 產率 (%)	ee 值 (%)
1	3,5-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Bn	3	26	52	6
2	3,5-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	丙烯基	24	74	0	6
3	3,5-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	硫脲衍生物	3	41	0	0
4	3,5-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	Amide-Ph	18	28	52	0
5	Amide-Ph	H	18	46	14	0
6	Amide- 3,5-CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	18	46	12	29

### 【研究討論】

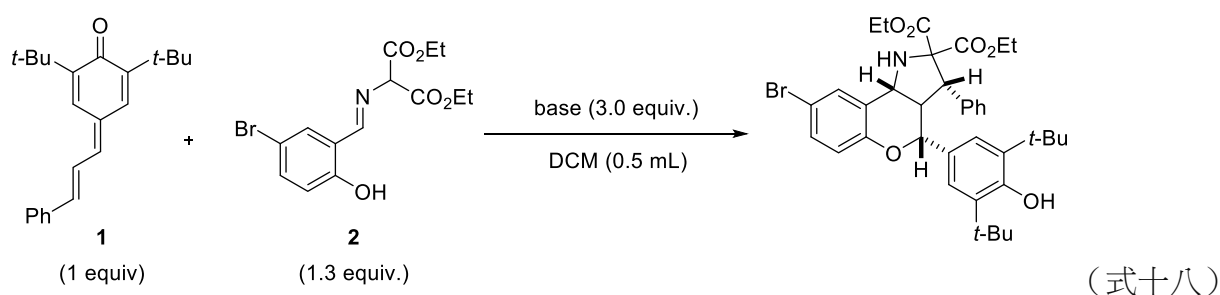
我們使用了四種金雞納鹼做為掌性相轉移催化劑的主體，並在  $R^1$  和  $R^2$  上替換了不同的取代基。我們發現以 QN 作為掌性相轉移催化劑主體，且  $R^1 = \text{Amide-3,5-}\text{CF}_3\text{C}_6\text{H}_3$ ， $R^2 = \text{H}$  時會有最高的  $ee$  值 29，但仍遠不如預期。我們推測可能和無機鹼的強度有關，若無機鹼能在無相轉移催化劑的情況下即催化反應，則代表掌性相轉移催化劑無法有效控制產物之立體結構，因此我們希望在無相轉移催化劑的情況下篩選不同種類的無機鹼，以排除空白反應的影響。

### 三、利用篩選無機鹼以排除空白反應之影響

#### 【研究結果】

當我們在進行掌性相轉移催化劑的篩選時，我們發現使用的幾種掌性相轉移催化劑，其產物的  $ee$  值皆很低。我們認為可能是因為我們所選擇的無機鹼，即碳酸鉀，其可在無相轉移催化劑的情況下催化本反應，導致掌性相轉移催化劑無法有效進行立體選擇控制。因此我們決定重新篩選出「在無催化劑時幾乎無法催化反應；而有催化劑時能有效催化反應」的無機鹼。

我們嘗試使用七種無機鹼在無相轉移催化劑的情況下，如式十八，並檢測其合成出中間體的產率隨時間的變化，如表二十一。我們發現氫氧化鉀、磷酸鉀、碳酸鈉和碳酸銨前幾個小時的產率都很低，故我們可選擇此四種無機鹼作為後續研究之無機鹼使用。



表二十一、無相轉移催化劑下使用不同無機鹼催化反應之中間體產率隨時間變化

實驗	無機鹼	1 小時	2 小時	3 小時	24 小時
1	KOH	18	28	30	84
2	NaOH	48	18	19	22
3	K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	0	0	7	50
4	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	0	0	0
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	27	49	57	80
6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	71	82	ND	84
7	(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0	0	0	0

### 【研究討論】

我們發現有些無機鹼在無相轉移催化劑可催化反應產生中間體，但皆無法合成出產物。我們推測是因為起始物 2 和中間體皆具有-OH 官能基，但中間體本身的分子量較大，因此親水性較起始物 2 低。又因為無機鹼主要作用範圍在無機相，因此可能直接催化反應合成中間體，但無法催化中間體合成產物。

篩選完空白反應後，我們使用其中幾種較好的無機鹼來進行反應的催化，但目前的 *ee* 值依舊無法有效提高，我們推測是因為起始物 1 的結構較平面，又因起始物 2 有-OH 官能基，較易被無機鹼脫氫，反應性較大，所以本反應產物之立體結構較難控制。因此我們接下來會嘗試利用以下三種方式，希望能提升本反應之光學活性：

- (一) 在起始物 2 的-OH 上加上保護基，希望能降低無機鹼直接催化反應的能力，同時增加掌性相轉移催化劑對反應的影響力，以探討起始物 2 的親水性和反應之產率及 *ee* 值的關係。
- (二) 改變掌性相轉移催化劑上的 R<sup>1</sup> 為不同的拉電子基（如：亞磺、C=O 等），使其四級銨鹽更容易控制反應的進行，並篩選出最佳的取代基
- (三) 在起始物 1 和起始物 2 上分別改變不同的取代基，並探討不同取代基對本反應產率與 *ee* 值的影響。

## 肆、結論與應用

### 一、研究結論

#### (一) 相轉移催化劑的篩選

我們共檢驗了六種相轉移催化劑對反應產率的影響，其中 TBAC 和 TOAB 的產率最高，皆達到了 70%。因 TBAC 較 TOAB 方便取得，故我們選擇以 TBAC 作為後續實驗的相轉移催化劑。

#### (二) 溶劑的篩選

我們共檢驗了九種溶劑對反應產率的影響，其中二氯甲烷的產率最高，又其最方便取得，故我們選擇以二氯甲烷作為後續實驗的溶劑。

#### (三) 鹼的篩選

我們先檢驗了三種含鉀的無機鹼對反應產率的影響，其中碳酸鉀和磷酸鉀的產率較高，皆達到了 70%。但由於在本實驗室中，磷酸鉀與磷酸鹽類的取得較不容易，因此我們選擇以碳酸鹽類作為後續實驗所篩選的對象。

後來，我們檢驗了五種碳酸鹽類作為鹼對反應產率的影響，其中碳酸鉀和碳酸鈉的產率較高，皆達到了 70%，但因碳酸鉀的反應時間(1 小時)較碳酸鈉(3 小時)短，故我們選擇以碳酸鉀作為後續實驗的鹼。

#### (四) 當量數的篩選

首先，我們檢驗了四種不同當量數的兩種起始物對反應產率的影響，當起始物 1 和起始物 2 的當量數分別為 1.0 和 1.3 時的產率最高，達到了 75%，故我們選擇以此作為後續實驗的起始物當量數。

隨後，我們檢驗了三種不同當量數的相轉移催化劑 TBAC 對反應產率的影響，其中以當量數為 0.4 時的產率最高，達到了 78%，故我們選擇以此作為後續實驗的 TBAC 當量數。

最後，我們檢驗了三種不同當量數的二氯甲烷對反應產率的影響，其中以將溶劑外的其他藥品用量調整為兩倍，使用 0.5 mL 的二氯甲烷時的產率最高，達到了 80%，故我們選擇以此作為後續實驗的二氯甲烷當量數。

#### (五) 使用不同具立體選擇性的相轉移催化劑

首先，我們先以四種金雞納鹼作為相轉移催化劑的主體，並替換幾種取代基，一共篩選了八種掌性相轉移催化劑。我們發現以 QN 作為主體的相轉移催化劑之 *ee* 值普遍較高，因此我們決定以 QN 作為接下來篩選的相轉移催化劑主體使用。



接下來，我們在 QN 上替換  $R^1$  和  $R^2$  的取代基共六種組合方式，我們發現在  $R^1 = \text{Amide-3,5-CF}_3\text{C}_6\text{H}_3$ ， $R^2 = \text{H}$  時會有最高的  $ee$  值 29，但仍遠不如預期。

#### (六) 篩選無機鹼以排除空白反應之影響

我們檢驗了七種不同的無機鹼在無相轉移催化劑的情況下，進行反應的催化。其中氫氧化鉀、磷酸鉀、碳酸鈉和碳酸銨前幾個小時的中間體產率都很低，因此我們將會嘗試使用這幾種無機鹼以提升產物  $ee$  值。

## 二、研究應用

現今，疫情導致許多實驗室無法正常運作，而與新冠病毒相關的無論是特效藥或是疫苗都需要有專業人員的研發與製作，因此我們希望本實驗可以在未來於合成之骨架上加成不同取代基，以獲得更具有明顯藥物效用的化合物。

本研究在未來將會改變起始物上方之取代基，並探討其是否適合本實驗所優化出的實驗環境，可藉此知道本實驗應用的廣泛性與實用性。另外，也可藉未來的實驗了解不同推拉電子基或是立體障礙會對實驗的反應速率及產率產生多大的影響。

又因本實驗是一鍋化，且是發生在  $30^\circ\text{C}$  的溫和條件下，因此在實驗的前置準備上是較簡易的，再者，本實驗所需要的反應時間僅需 1 至 3 小時便可以達到 70% 以上之產率，合成效率高且容易進行，且利用相轉移催化劑進行有機合環的實驗在現今是較少見的，因此本研究有機會開闢一條嶄新的道路。

## 伍、參考文獻

一、陳偉民、葉名倉 (2009)。消旋混合物 (Racemic Mixture)。

<http://highscope.ch.ntu.edu.tw/wordpress/?p=3421>

二、維基百科。吡咯烷。

<https://zh.wikipedia.org/wiki/%E5%90%A1%E5%92%AF%E7%83%B7>

三、Organic Chemistry Portal。Michael Addition。

<https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/michael-addition.shtm>

四、Xin Liu, Dongming Lu, Jia-Hong Wu, Jian-Ping Tan, Chunhui Jiang, Guowei Gao, Tianli Wang (2020)。Stereoselective Synthesis of  $\text{CF}_3$ -Containing Spirooxindoles via 1,3-Dipolar Cycloaddition by Di-peptide-Based Phosphonium Salt Catalysis.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/adsc.202000001>

## 【評語】 030011

本研究利用金雞納鹼催化劑合成具光學活性的有機化合物，合成具單一光學活性的化合物是一大挑戰。初步實驗合成出多個金雞納鹼，並做催化反應的探討。提供以下幾點建議供作者作參考：

1. 合成起始物 1 和 2 的產率是多少？
2. 本計畫的最大重點是合成單一鏡像產物，然而初步實驗顯示產物的光學活性選擇性不甚理想(ee 值最高為 29%)。應合成單一旋光性的催化劑應來改善產物的 ee 值。
3. 合成反應在單一有機溶劑下進行，看不出使用相轉移催化劑 (PTC)的動機，應加強說明。使用有機鹼而非無機鹼，此類反應是否不需相轉移催化劑。