

2022 年臺灣國際科學展覽會 優勝作品專輯

作品編號 030017

參展科別 化學

作品名稱 定義酚基反應性：芳香環醣基受體之醣基化反應
立體選擇性的預測及探討

得獎獎項 三等獎

就讀學校 臺北市立成功高級中學

指導教師 王正中、廖千瑋

作者姓名 李秉諾、高宗璘、陳瑞晨

關鍵詞 酚、醣基化反應、立體選擇性

作者簡介



大家好，我們是成功高中數理資優班的李秉諾、高宗璘、陳瑞晨，今年高二。因為對於實驗的熱愛，投入了專題的研究，過程中學習到了很多不曾接觸過的知識，也累積了很多實驗操作的經驗，雖然有挫折和爭吵的時候，但這些都化為了我們進步的養分。感謝辛苦的指導教授、老師和學長姐，在各種時候給予我們幫助，讓我們有機會可以挑戰國際科展這個高層級的比賽。

摘要

酚與苄基醇在許多領域中，被廣泛地運用以及探討，其中一重要的應用是與醣苷結合後可做為人們所服用的抗生素。儘管如此科學家卻尚未能將醇類結構中羥基的反應性量化來進行分析，因為缺乏準確的芳醇反應性數值，造成芳醇的研究與應用較難以掌握。因此本篇主要在進行芳醇反應性的量化。兩醇以競爭的方式進行反應後，再經動力學的計算，得到其相對反應性數值。進而再透過改變芳香環上的取代基來探討共振效應、誘導效應和立體效應對芳醇反應性之影響，並且將醇類之反應性數值與大數據分析結合應用於醣化學中，以探討並解決醣基化反應中立體選擇性控制之問題。

Abstract

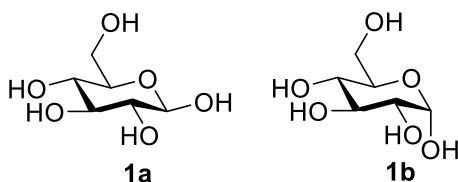
Phenols and benzyl alcohols are widely utilized and discussed in many different fields. One of their most important applications is antibiotics composed of glycans and aromatic alcohols, which are broadly administered to humans. However, currently, there is still no index to quantify their reactivities, and the lack of precise assessment to these types of hydroxyl groups has made their studies and application difficult. Therefore, our research is to quantify the reactivity of various phenols and benzyl alcohols. After analyzing the competition between two different alcohols, we can acquire their relative reactivity value via the kinetic results. We were subsequently focused on the inductive effect, steric effect, and resonance effect to various phenols and benzyl alcohols with different substituents. In addition, we combined the reactivity values of alcohols with the big data analysis and applied them to glycochemistry to study and solve the problems of stereoselectivity control in glycosylation reactions.

前言

一、研究動機

芳醇 (aromatic alcohol) 具備了許多性質並且可參與許多複雜的反應，因此在各式各樣的領域中被廣泛地運用。其中酚類存在於許多天然物的結構中，例如：丁香油酚 (eugenol)、鞣酸 (gallic acid)、辣椒素 (capsaicin)、酪胺酸 (tyrosine)。而有些酚基化合物在人體中亦可作為神經傳導或是調控激素的物質，例如：血清素 (serotonin)、雌二醇 (estradiol)、多巴胺 (dopamine)、腎上腺素 (epinephrine)¹。因天然物中存在著大量的酚基化合物且常被應用於各種領域當中，因此了解其反應性對於研究及發展是相當重要的課題。並且被人們作為抗生素來服用了化合物中，經常包含芳醇與糖苷結合之產物，例如：蔥醌抗生素糖苷 (chromomycin) 和萬古黴素 (vancomycin)；另外也常在植物體中發現此類物質的存在，如：單寧酸 (tannic acid)、熊果素 (arbutin)、番瀉苷 (sennoside)²。即使芳醇在我們生活中扮演著如此重要的角色，但科學家目前為止仍無法以客觀的數字去描述芳醇上羥基的反應性，大多時候僅能透過簡單的文字或是經驗上的判斷來描述芳醇上羥基的反應性³。若能以數據化的方式來探討反應性，將有助於分析以及預測各種芳醇的反應。

酚類參與了許多的糖基化反應 (glycosylation) 且天然物多為此結構⁴，然而科學家們對於酚類糖基化的功能與機制還並不清楚。為了研究此現象，合成出酚類化合物變得相當重要，若我們能更多的了解酚類與其糖基化反應，將有助於科學家能夠更高效的研究酚類糖基化的功能與機制。而化學合成糖並非一件容易的事情⁵，在進行糖基化反應時，將糖分子與糖苷配體之間鍵結在一起的糖苷鍵 (glycosidic bond) 具有兩種立體組態 (α and β configurations)。在進行糖基化反應時，立體選擇性受到許多因素的影響使的在預測結果上變的相當困難，而難以預測的立體選擇性便是化學合成糖的一大阻礙。以合成抗生素為例，糖苷與芳醇間的糖苷鍵具有十分專一的立體位向，若無法有效的控制此糖基化反應的立體選擇性，便會造成在合成的過程中合成效率降低、副產物多且難以分析等等…的結果，因此糖化學家會透過許多方法嘗試去控制糖基化反應的立體選擇性⁶，其中改變糖基受體或糖基予體的反應性是一種十分有效的方法，本實驗室首度提出量化糖基受體反應性的方法^{7,8}，因此本篇打算要討論芳醇的反應性並且應用於糖基化反應立體選擇性之控制的相關研究。



圖一、左圖為 β -glucose；右圖為 α -glucose

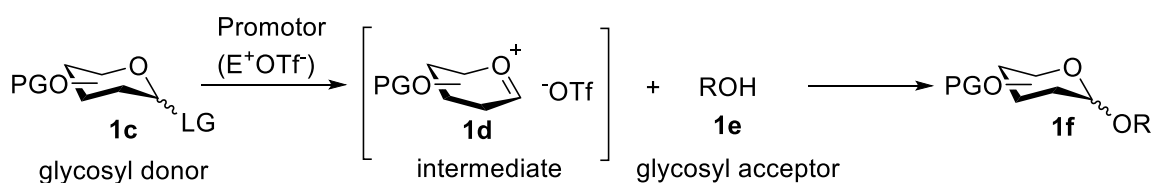
二、研究目的與問題

在過去的研究中，醣化學家透過鄰近基效應 (neighbouring group participation) 高效率的建構 1,2-反式醣苷鍵 (1,2 trans-glycosidic bond)⁹，且在大部分的系統環境下，皆能透過鄰近基效應去建構 1,2-反式醣苷鍵¹⁰。相較之下 1,2-順式醣苷鍵 (1,2 cis-glycosidic bond) 是較不容易被建構的，即便有許多的研究結果都能成功的建構 1,2-順式醣苷鍵¹¹⁻¹³，但沒有一個通則能夠像建構 1,2-反式醣苷鍵一樣以鄰近基效應解決絕大部分的例子¹⁴，合成策略運用的範圍也十分受到侷限，因此建構 1,2-順式醣苷鍵仍然十分困難，至今難以解決。目前在學界中，酚類與醇類反應性缺乏有效的指標，量化芳醇化合物之反應性為本篇研究工作之一。因此本研究試圖將芳醇反應性透過大數據的演算，來處理分析及預測芳醇醣基化反應的立體選擇性，透過此方式來達成高度控制醣基化反應的立體選擇性，且高效率的建構 1,2-順式醣苷鍵。因此本研究主旨在為學界定義並量化眾多芳醇的反應性指標且探討其背後反應性強弱的原因與機制。

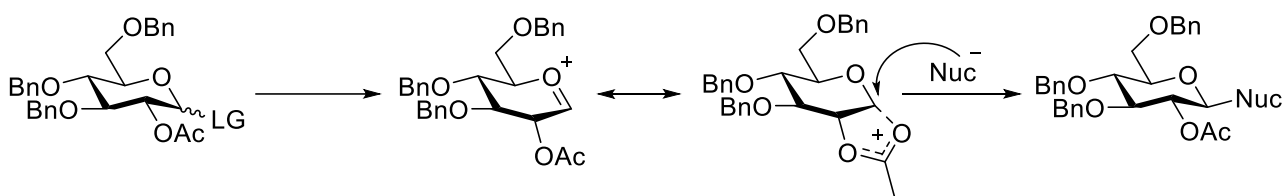
大數據是一個用於計算和處理資料的方式，顧名思義，是一個非常巨大且複雜的資料庫，藉由收集大量的數據，將資料庫變得完整後，大數據便可以透過統計推算出某個跡象高概率會發生的相應結果，快速的讓電腦對一件事情進行預測。以日常生活為例，瀏覽器透過使用者的使用紀錄進行大數據分析後，推測使用者可能感興趣的內容並推薦其相關網站；氣象預報也是透過各個測站搜集而得的龐大數據，進行分析並推測未來的天氣狀況。

若套用大數據分析或機器學習在分子化學—醣化學上，讓電腦去預測結果，將可望更好的控制醣鏈結反應的立體選擇性，從而避免做出一些與我們所期待相差甚遠的實驗。所謂醣鏈結反應，如圖二所示，是將一分子的醣基予體與一分子的醣基受體相結合的反應，用於建構多醣或醣基化合物。但因其反應途徑包含立體中心，因此會產生 α 與 β 兩種組態。此兩種

組態互為立體異構物，因此難以分離、鑑定，且難以控制目標組態，因而大幅造成目標分子的產率下降並增加合成難度與成本。因此本實驗室開始透過醣予體及醣受體反應性的量化指標，著手於透過機器學習、人工智慧以及大數據分析探討醣的反應¹⁵，並在 2019 年的研究文獻中利用大數據討論予體反應性與立體選擇性和產率的關係，且在研究中得知予體的反應性越高， α 組態所佔的比例就越高⁸。並在 2021 年發現受體反應性與立體選擇性和產率的關係，得知了受體的反應性越高， β 組態所佔的比例就越高⁷。這種性質在醣基受體及予體的反應性趨於極端值的時候，能夠很容易地去判斷反應的立體選擇性。但事實上，醣的反應性並非皆處在極低與極高值之間，造成我們無法確切的判斷醣基化反應的立體選擇性，而文獻中則是透過電腦大數據分析，去推測反應產物的許多資訊⁷。這樣突破性的技術，更是大幅的改善了傳統的方式，減少執行結果與我們預期相差甚遠的實驗，不但能夠提高不少化學合成醣的效率還能減少實驗產生的廢棄物，進而達成綠色與永續化學的目標。



圖二、醣基化反應



圖三、乙醯基之鄰近基效應

因此本研究計畫將芳醇反應性量化並且與大數據分析結合應用於醣化學中。以本篇中測定出來之芳醇反應性數值做更仔細的探討，透過改變環上的取代基，討論其結構上的誘導效應、立體效應、級數等等…的因素對於反應性的影響，以助於面對新的結構之芳醇時，能有初步的預測。並且將反應性量化亦等同於將結構數字化，不必深入探討每個因素對於反應性的影響便能夠進行分析，以大數據預測醣基化反應的立體選擇性之結果。

壹、研究設備及器材

一、 實驗儀器

1. 高效能液相層析儀 (HPLC)
2. 迴旋濃縮儀
3. NMR 核磁共振儀
4. MASS 質譜儀
5. TLC plate, silica gel, aluminum sheets
6. Pipette (100-1000 μL)
7. Pipette (10-100 μL)
8. Pipette (0.5-10 μL)

二、 實驗藥品

1. 3,4-dihydro-2*H*-pyran
2. Trifluoromethanesulfonic acid
3. 4-Chlorobenzyl alcohol
4. 4-Fluorobenzyl alcohol
5. 4-Methylbenzyl alcohol
6. 3-Nitrobenzyl alcohol
7. 4-Nitrophenol
8. 2,4,6-Tri-tert-butylphenol
9. 4-Methoxyl phenol
10. p-cresol
11. 4-Ethylphenol
12. 3-Fluorophenol
13. 3-Chlorophenol
14. 3-Bromophenol
15. 4-Bromophenol

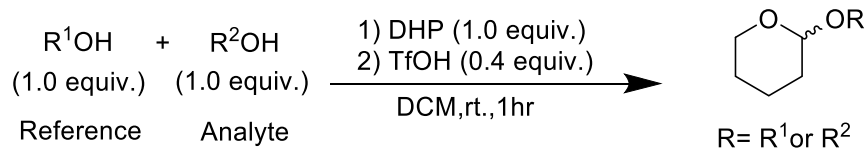
16. 4-Cyanophenol
17. 2-tert-Butylphenol
18. 4-Cyanobenzyl alcohol
19. 3-Chlorobenzyl alcohol
20. 3-Bromobenzyl alcohol
21. 3-Fluorobenzyl alcohol
22. 4-Nitrobenzyl alcohol
23. Mesitol
24. 4-Ethylbenzyl alcohol
25. 2,4,6-Trimethylbenzyl alcohol
26. 4-tert-Butylbenzyl alcohol
27. β -D-Glucose Pentaacetate
28. D-Galactose Pentaacetate
29. 4-Methylbenzenethiol
30. Boron trifluoride etherate
31. Sodium methoxide
32. Sodium hydride
33. Benzyl bromide
34. Magnesium sulfate
35. Silica gel
36. Dichloromethane
37. Methanol
38. Tetrahydrofuran
39. Dimethylformamide
40. Sodium bicarbonate
41. H⁺-ion exchange resin

42. 2-Naphthalenemethanol
43. benzyl-(5-hydroxy-pentyl)-carbamic acid benzyl ester
44. 3-Phenylpropenol
45. 6-Bromo-naphthalen-2-ol
46. Ethyl acetate
47. Hexane
48. Phosphomolybdic acid
49. Ceric ammonium molybdate
50. N-Iodosuccinimide
51. 3Å Molecular Sieve
52. Triethylamine

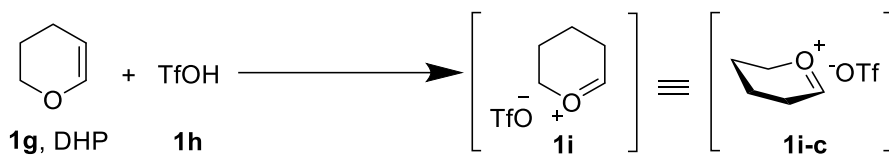
貳、研究過程與方法

一、 測定芳香環醣基受體之 Aka 值

我們採用本實驗室的方法 — Aka (acceptor reactivity constant)，作為統計分析醇類反應性的方式⁷。受體在進行醣基化反應時扮演了親核基的角色，去攻擊予體上的一號碳使其離去基離去，為一取代反應，故 Aka 又稱受體親核常數。而在反應中 **1g** 則是扮演與醣基予體相同的角色—親電子基，此方法是將兩受體與 **1g** 進行反應，而 **1g** 在受到 **1h** 的活化後，會形成具有碳氧鎗離子的中間產物 **1i-c**，此結構與醣基化反應的中間產物 **1d** 十分相似。因此 **1g** 便作為模擬醣基化反應中的醣基予體，並且在這樣的模擬當中，透過計算反應的量來推估兩受體之間反應性的數值比。



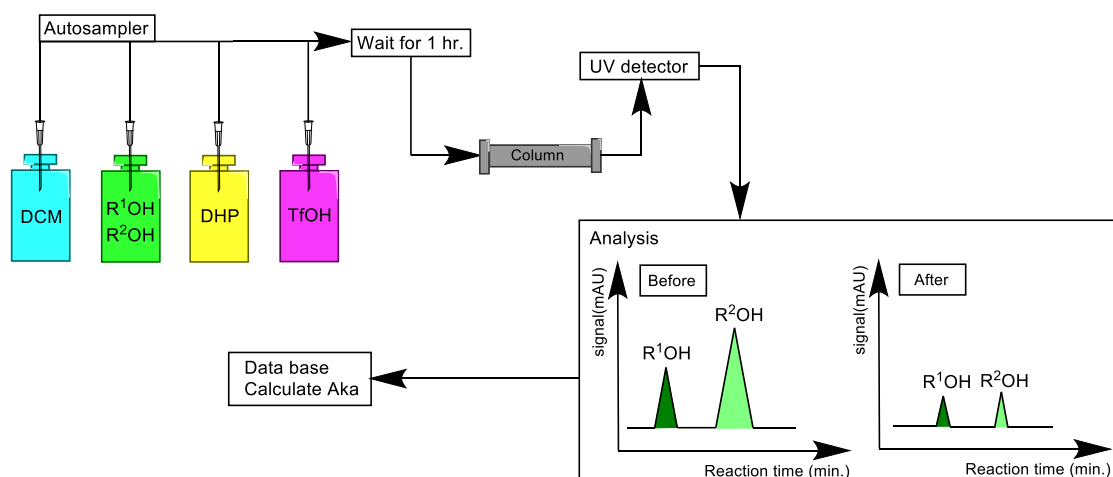
圖四、Aka 測定之反應式



圖五、triflic acid 活化機制

將反應物配置完成並分裝於 HPLC 的 vial bottles 中，以自動進樣器將反應物送入 HPLC 中，以自動化設備減少人為操作的誤差並節省操作的時間。進行四重複實驗組以及一組只含 ROH 的對照組。各溶液在 HPLC 中反應一個小時後，液體會經管線流入儀器中 column 的部分後進行分離，再透過管線到達 UV detector 中進行分析。最後將實驗得到反應前後的濃度帶入一級動力學公式中，得到兩受體之反應速率常數比，則此數值也被定義為 Aka 比^{7, 16}:

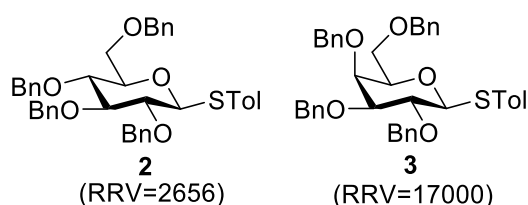
$$\frac{Aka_a}{Aka_{ref}} = \frac{k_a}{k_{ref}} = \frac{\ln[A_a]_t - \ln[A_a]_0}{\ln[A_{ref}]_t - \ln[A_{ref}]_0}$$



圖六、測定 Aka 之流程圖

二、 醣基予體 *p*-tolyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- β -D-glucopyranoside, *p*-tolyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- β -D-galactopyranoside 之製備

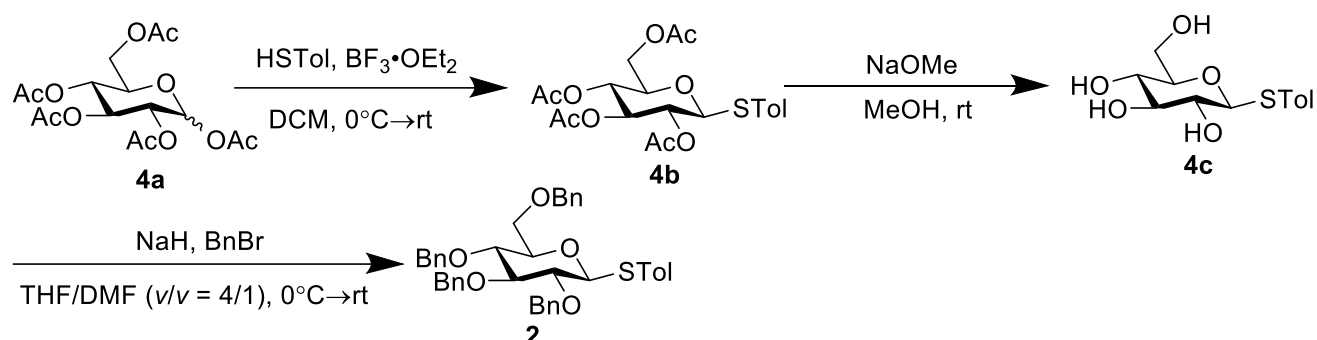
我們選擇相對反應數值[Relative Reactivity Value (RRV)]已被測定過且常見的兩種醣作為我們醣基化予體，*p*-tolyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- β -D-glucopyranoside 和 *p*-tolyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- β -D-galactopyranoside¹⁶。



圖七、醣基予體

(一) *p*-tolyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio- β -D-glucopyranoside (**2**)

一般予體合成步驟(以 **2** 為例):



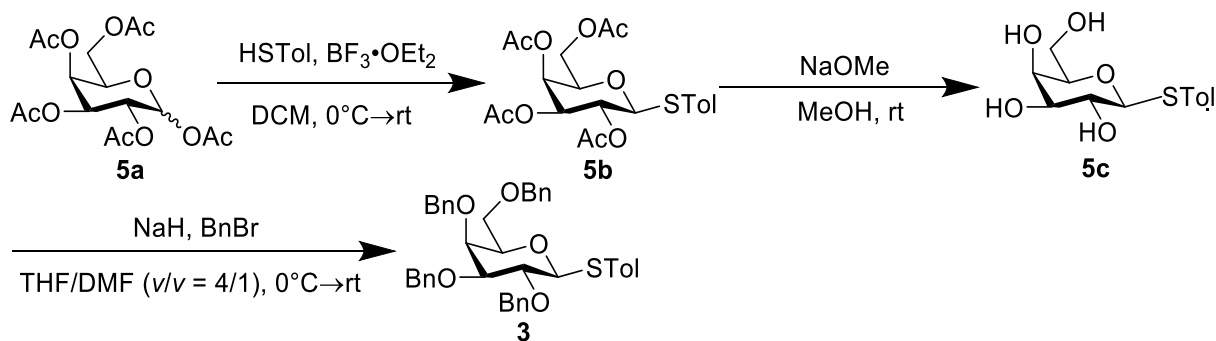
圖八、化合物 **2** 合成途徑

將 **4a** (5.32 g, 13.6mmol) 置於反應瓶中，以二氯甲烷溶解後加入 HSTol (2.68 g, 20.7mmol)。將反應瓶置於 0°C 的冰浴後加入 BF₃·OEt₂ (2.6 mL, 20.7 mmol)，於氮氣環境反應 19 小時。在 0°C 的冰浴中加入飽和碳酸氫鈉水溶液，以二氯甲烷進行萃取，回收有機層後進行濃縮，以管柱層析法將 (benzyl 2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-thio- β -D-glucopyranoside, 5.6302 g, 91%) 分離出來。取 **4b** (4.2087 g, 9.26 mmol) 以甲醇溶解後加入 NaOMe (109.8 mg, 2.03 mmol) 於氮氣環境及室溫下反應 40 分鐘。加入陽離子交換樹脂直到 pH 值為 7，將其過濾後進行濃縮，得到結晶 **4c**。以 THF/DMF (v/v = 4/1, 100 mL) 溶解 **4c**，加入 60% 的氫化鈉 (2.5802 g, 64.5 mmol) 並將反應瓶置於 0°C 的

冰浴後加入苄基溴 (8 mL, 67.3 mmole) 於氮氣環境反應 17 小時。在 0°C 的冰浴中加入甲醇直到反應瓶中不再冒煙冒泡後濃縮，以水和乙酸乙酯(約 20:1)進行萃取，回收有機層後進行濃縮，以管柱層析法將產物 **2** (4.4129 g, 74%) 分離出來。

¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar-H), 7.41-7.24 (m, 18H, Ph-H), 7.21 (dd, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ar-H), 4.89, 4.84 (ABq, *J* = 11.0 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.89, 4.64 (ABq, *J* = 10.5 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.82, 4.59 (ABq, *J* = 10.2 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.63 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-1), 4.59, 4.53 (ABq, *J* = 11.9 Hz, 2H, CH₂Ph), 3.77 (dd, *J* = 10.8, 1.9 Hz, 1H, H-6a), 4.72 (dd, *J* = 10.8, 5.7 Hz, 1H, H-6b), 3.68 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-3), 3.61 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H, H-4), 3.48 (ddd, *J* = 9.8, 5.7, 1.9 Hz, 1H, H-5), 3.46 (dd, *J* = 9.8, 5.7 Hz, 1H, H-2), 2.32 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ 139.1 (C), 138.83 (C), 138.79 (C), 138.76 (C), 138.1 (C), 132.5 (CH), 130.5 (C), 130.0 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.3 (CH), 128.12 (CH), 128.10 (CH), 128.0 (CH), 127.91 (CH), 127.89 (CH), 88.1 (CH), 87.0 (CH), 81.3 (CH), 79.3 (CH), 78.2 (CH), 75.9 (CH₂), 75.5 (CH₂), 75.2 (CH₂), 73.7 (CH₂), 69.5 (CH₂), 21.2 (CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₄₁H₄₂O₅NaS [M + Na]⁺ 669.2651, found 669.2648⁷.

(二) *p*-tolyl 2,3,4,6-tetra-*O*-benzyl-1-thio-β-D-galactopyranoside (**3**)



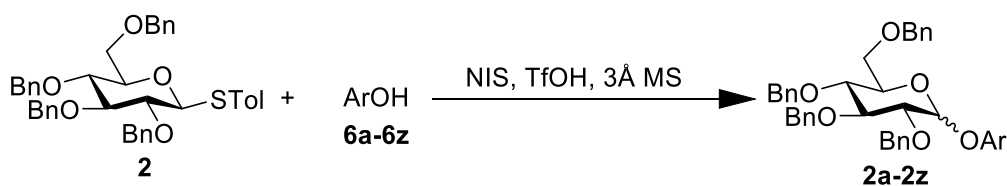
圖九、化合物 **3** 合成途徑

將化合物 **5a** (10.6525 g, 27.23 mmol)，依一般予體合成步驟，得化合物 **3** (4.2467 mg, 55%)。 ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂) δ 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.38-7.27 (m, 24H, Ph-H), 7.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ar-H), 4.94, 4.57 (ABq, *J* = 11.2 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.77, 4.74 (ABq, *J* = 10.3 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.76, 4.71 (ABq, *J* = 11.5 Hz, 2H, CH₂Ph), 4.59 (d, *J* = 9.6

Hz, 1H, H-1), 4.49, 4.44 (ABq, $J = 11.7$ Hz, 2H, CH₂Ph), 3.98 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, H-4), 3.81 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H-2), 3.65-3.59 (m, 4H, H-6a, H-6b, H-5, H-3); ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂) δ 139.3 (C), 139.1 (C), 138.9 (C), 138.6 (C), 137.7 (C), 132.3 (CH), 130.8 (C), 129.9 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 128.02 (CH), 127.96 (CH), 127.92 (CH), 127.86 (CH), 88.3 (CH), 84.5 (CH), 77.9 (CH), 77.6 (CH), 75.8 (CH₂), 75.0 (CH₂), 74.4 (CH), 73.8 (CH₂), 73.0 (CH₂), 69.4 (CH₂), 21.2 (CH₃); HRMS (ESI) calcd for C₄₁H₄₂O₅NaS [M + Na]⁺ 669.2651, found 669.2656⁷.

三、 糖基化反應之操作步驟

許多糖化學家在進行氧-糖基化反應(O-glycosylation)時，常選用硫苷(thioglycoside)作為反應之糖基予體¹⁷。因此我們亦選定硫苷 tolyl thioglycoside 作為反應的糖基予體，並且使用與其相對應的系統 NIS/TfOH 作為此研究中糖基化反應之促進劑¹⁸。在反應結束後，透過儀器的分析確認產物的結構後，推算反應的立體選擇性。



圖十、以 2 為例之糖基化反應

一般糖基化反應步驟：

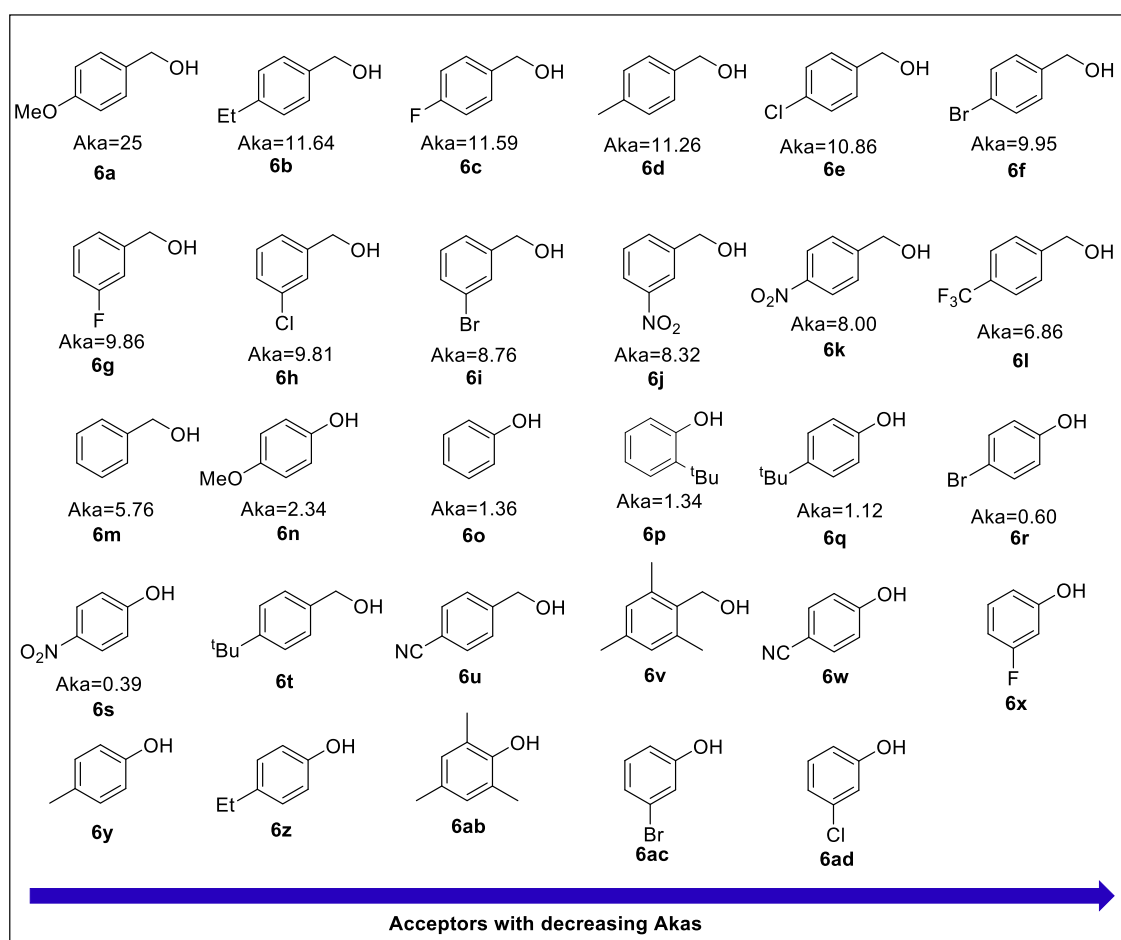
將 2-3 (100 mg)、分子篩(3Å, 200 mg) 與 6-a~6-z (1.0 equiv.) 裝入 5 mL 反應瓶中，在 CH₂Cl₂ (1 mL)、-40°C 和氮氣的環境下預攪拌 1 小時。在 -40°C 下加入 NIS (1.0 equiv.) 和 TfOH (0.4 equiv.) 反應 1-2 小時。以 TLC (n-hexane/EtOAc 5:1) 確認反應結束後，在 -40°C 下加入 TEA 直到變色且不再冒煙後，通過矽藻土(celite)進行減壓過濾後濃縮，並以管柱層析法將產物分離出來。

參、研究結果與討論

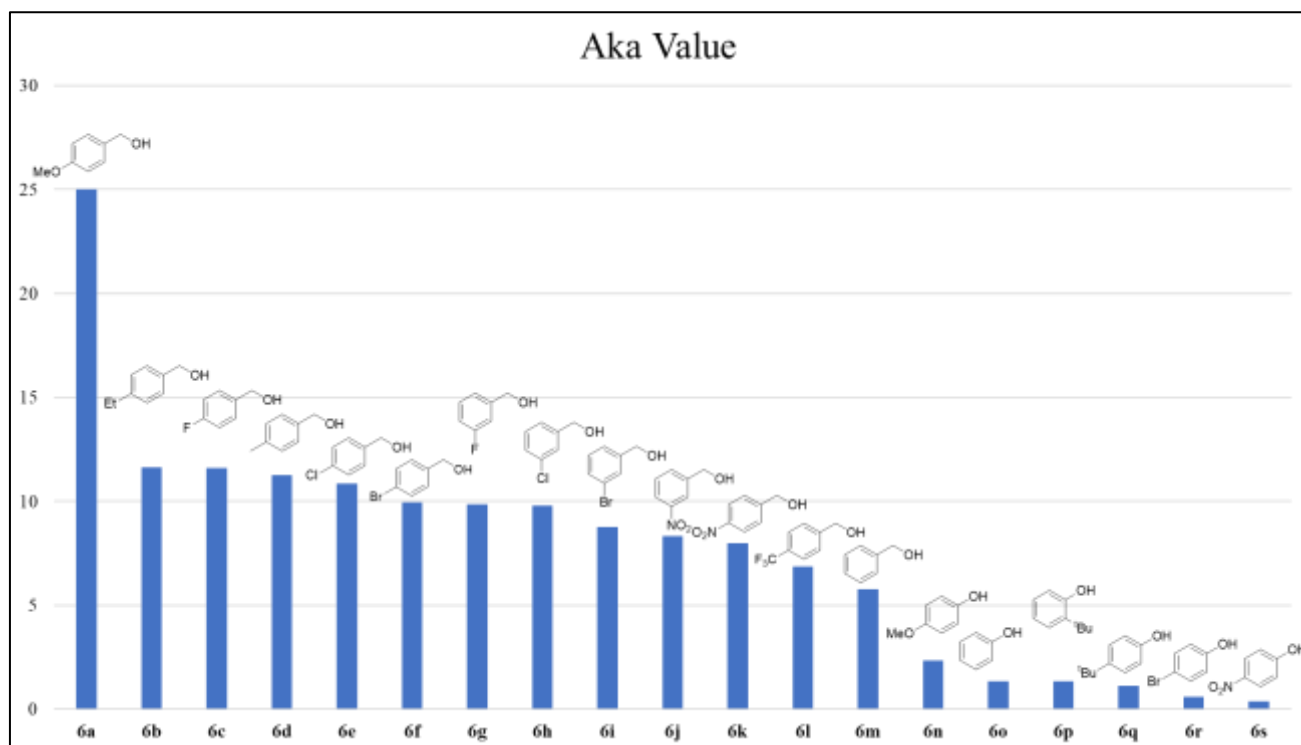
一、 芳香環醣基受體 Aka 數據結果分析

在本研究中，主要以苄基醇以及酚為主要的骨架，去延伸討論各種取代基對於 Aka 數值的影響，上圖中化合物為本研究著重討論的芳醇之 Aka 數值。

我們能很明顯的看出以苄基醇為骨架的芳香環 Aka 數值皆高於以酚作為骨架的芳香環。由於苄基醇屬於一級醇且氧上的孤對電子並無參與到苯環上的共振，而酚屬於烯醇類且氧上的孤對電子會因參與苯環上的共振而降低電荷密度進而影響到 Aka 的數值。



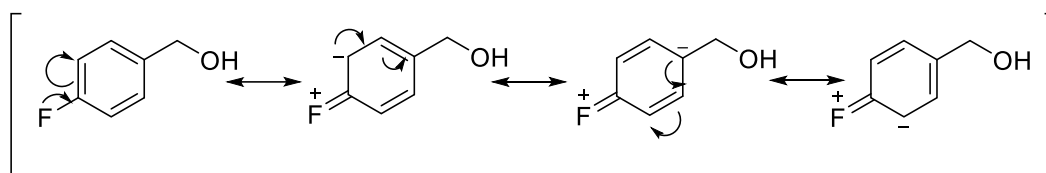
圖十一、芳香環 Aka 數值圖



圖十二、芳香環 Aka 數值表

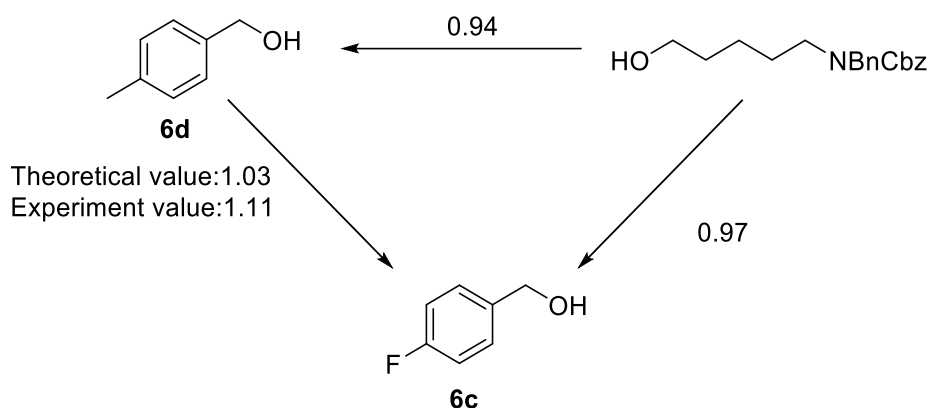
6c, 6e-6l 這些帶有拉電子基的苄基醇，Aka 數值比苄基醇 **6m** 還高。以過去的經驗而言，鹵素、硝基、腈基等基團是降低電荷密度的拉電子基¹⁹，但不同於過往的認知，拉電子基的存在提高了 Aka 數值。我們從上述圖中的數據初步推測以苄基醇為骨架的芳香環，若接上取代基，不論是拉電子基或是推電子基，皆會提高芳香環的反應性，其原因推測是因接上取代基後，使結構更容易被極化而提高了親核性。接上取代基後的苄基醇，Aka 數值之趨勢大多數仍與推拉電子基之強弱趨勢相同，接上強拉電子基—硝基之化合物 **6j**, **6k** 其 Aka 仍低於帶有推電子基的化合物 **6a, 6b, 6d**。

其中 **6c** 的 Aka 數值大於 **6d** 的 Aka 數值仍是一件值得我們探討的現象。鹵素原子具有高電負度的特性因此以誘導效應而言是普遍認為其屬於拉電子基的原因，而烷基則是因為超共軛效應，被普遍認定為推電子基²⁰。與一般結果相異的是，接上氟原子的 **6c** Aka 數值高於接上甲基的 **6d**，雖在過往的認知為氟的取代基將降低電子密度，但若考慮到氟的共振效應能給予芳香環電子，提高電荷密度，將可顛覆我們原本對於氟基的認知（圖十三）。並且我們能得知以影響程度而言，氟基的共振效應應大於誘導效應。為證實我們的推測，我們進行了 **6c** 與 **6d** 的交叉實驗，驗證了 **6c** 的 Aka 數值高於 **6d** 的事實（圖十四）。



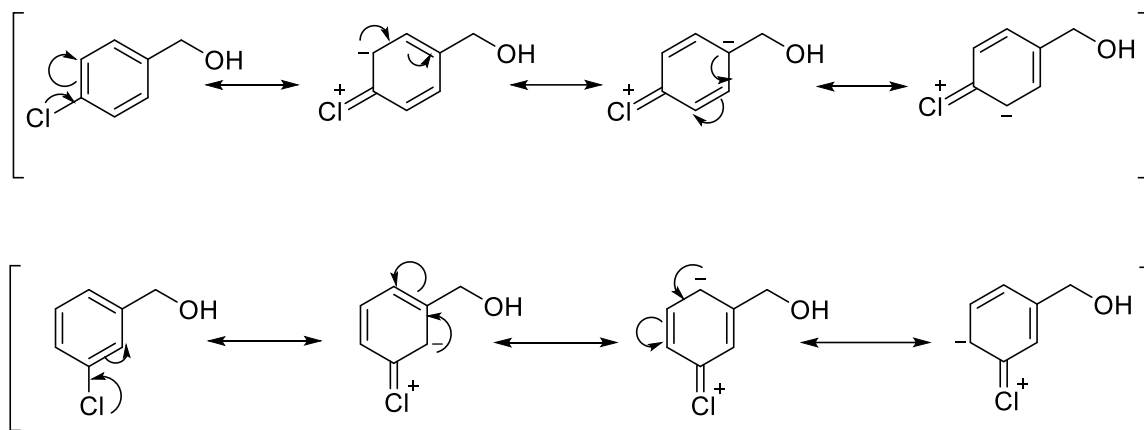
圖十三、4-fluorobenzyl alcohol resonance effect

其他以鹵素作為取代基的苄基醇 **6e-6i**，與 **6c** 相同的是皆以共振效應與誘導效應兩大因素來共同影響其 Aka 數值。但 **6e, 6f, 6h, 6i** 的鹵素原子在軌域上與碳原子較難形成穩定的雙鍵，因此共振效應的影響程度將稍弱於誘導效應的影響程度。若作為取代基的鹵素原子在週期表上位於越下方，其電負度越低，誘導效應的影響程度也隨之下降，且軌域的大小也與碳相差越大，越難形成穩定的雙鍵，因而共振效應的影響程度也亦隨之下降。這樣的趨勢造成初步判定及預測以鹵素作為取代基的苄基醇 Aka 數值上的困難。

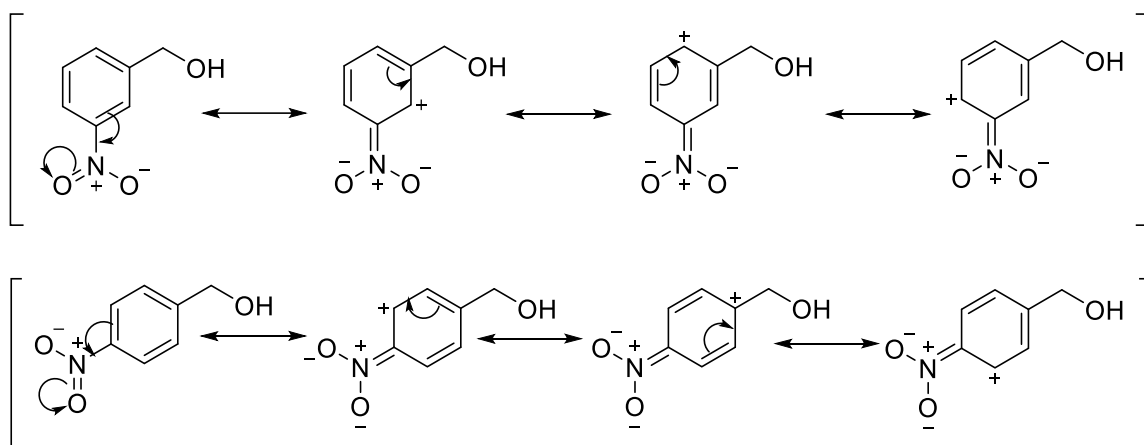


圖十四、**6c** 與 **6d** 交叉實驗結果

不同取代基分別位於間位與對位對結構之 Aka 數值之影響皆不同。以氯基為例，對位 **6e** (Aka=10.86) 之 Aka 數值高於間位 **6h** (Aka=9.81) 之數值；而以硝基而言，對位 **6k** (Aka=8.00) 之 Aka 數值反而低於間位 **6j** (Aka=8.32) 之數值。會造成這樣的結果主要是受共振因素所影響，從共振結構中我們能看出氯基的共振式會提高鄰位與對位的電子密度，因此也提高了位於對位的羥基的電子密度 (圖十五)；若是硝基的共振式，則是降低鄰位與對位的電子密度，因此也降低了位於對位的羥基的電子密度 (圖十六)。



圖十五、6e, 6h 之共振式

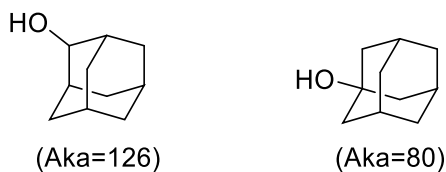


圖十六、6j, 6k 之共振式

以酚作為骨架的化合物與以苄基醇作為骨架的化合物不同之處在於接上拉電子基後酚的 Aka 數值會下降而苄基醇的 Aka 數值會上升。大多數帶有推電子基的酚 Aka 數值皆高於酚 **6o**，而帶有拉電子基的酚則皆低於酚 **6o**。因為酚的羥基是直接皆在苯環上的，且氧上的電子參與苯環的共振，所以 Aka 數值也較容易受到取代基的影響，而苄基醇接上拉電子基後 Aka 數值變大的現象還仍需做進一步的研究與探討。

在以酚作為骨架的化合物中，**6o**, **6p**, **6q** 的 Aka 數值較引人注目。**6p**, **6q** 帶有較大立體障礙的基團—第三丁基(tert-butyl)，我們可以從數據中得知 **6o**, **6p** 的 Aka 數值幾乎相同，換句話說是 **6p** 第三丁基的誘導效應的影響程度等同於立體效應的影響程度。**6q** 的 Aka 數值則是略低於 **6o**，誘導效應在對位的影響程度低於鄰位，而第三丁基除了體積龐大會阻擋羥基進行反應外，本身體積龐大也容易被溶劑拖住難以進行攻擊，因此 **6q** 第三丁基的立體效應在影響程度上略高於誘導效應的影響程度。從上述例子能得知立體效應

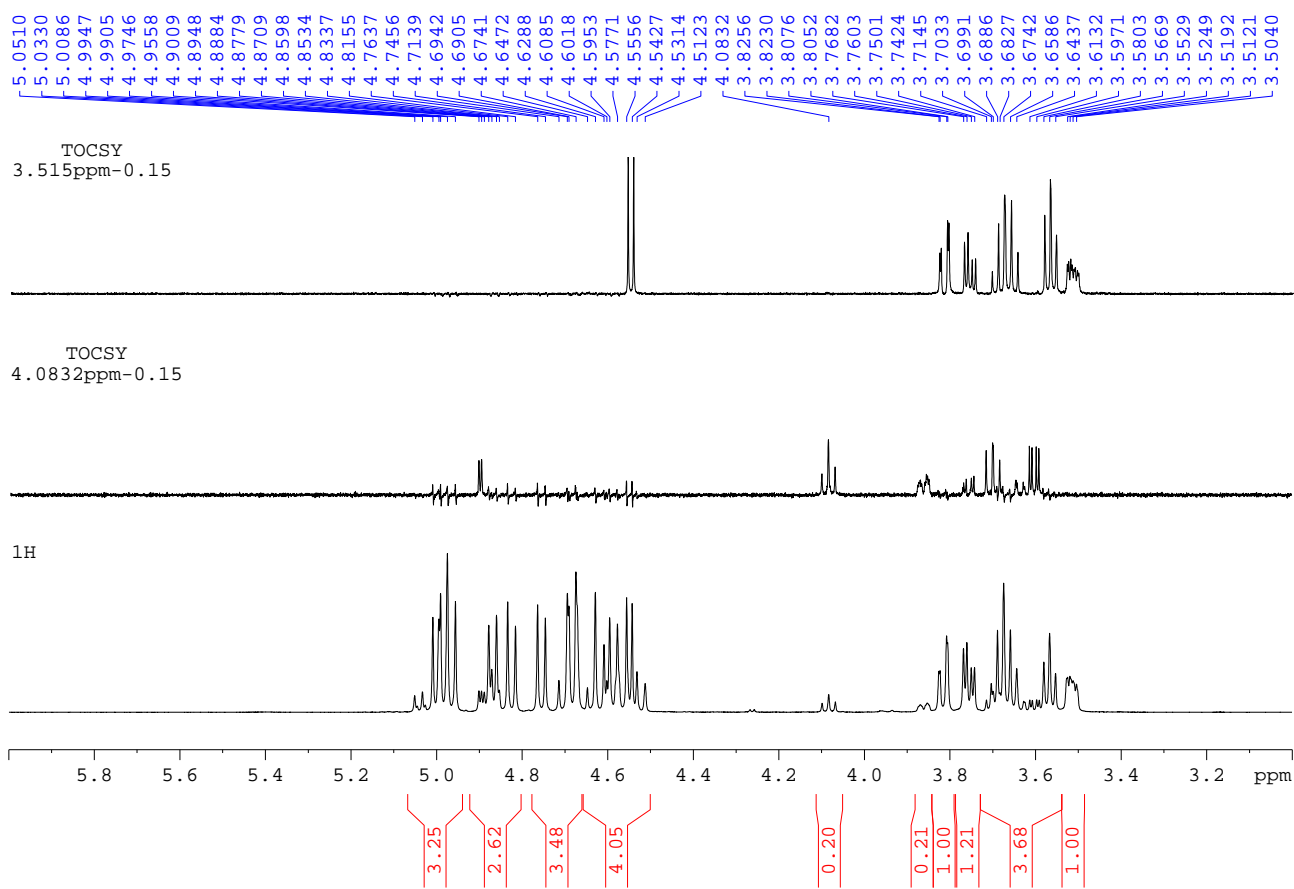
的影響其實對於 Aka 數值的影響並不大，且從文獻中亦能得到立體效應之影響並不大之現象⁷。



圖十七、金剛烷醇之 Aka 數值

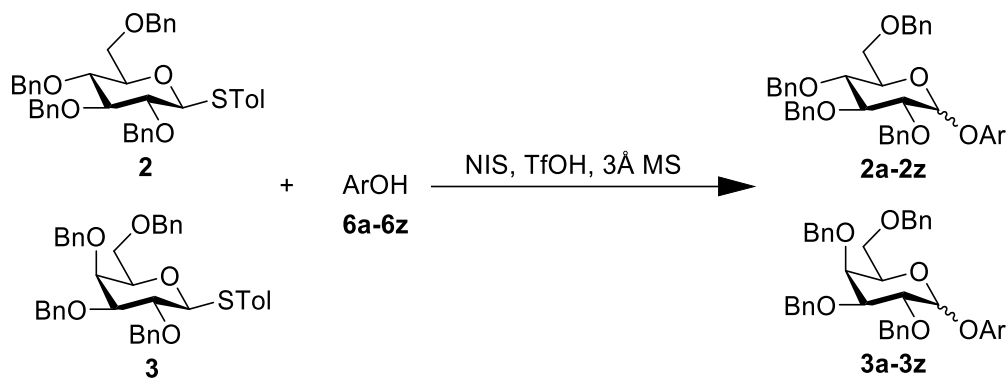
二、 糖基化反應之立體選擇性

將純化後得到之產物進行秤重，計算產率，並且將產物送測核磁共振光譜(NMR)和質譜(MASS)，確認結構以及選擇性。我們可以透過氫譜以及 NMR 的相關技術—全相關譜(TOCSY, total correlation spectroscopy)，找出兩種糖在氫譜中的特徵峰，並且透過比較糖上 1 號氫的偶和常數來確認特徵峰分辨糖的立體組態，對其分別進行積分確定 α 糖和 β 糖的比例。



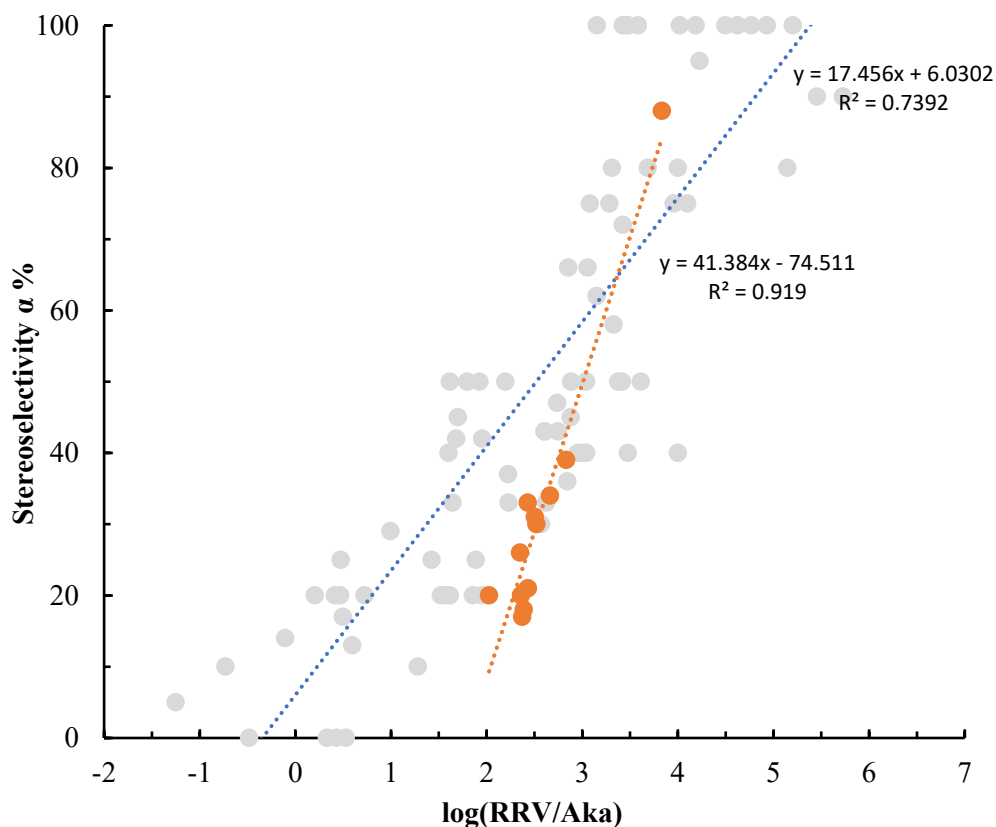
圖十八、以 **2d** 之 ¹H NMR and TOCSY

並且我們可以透過不同激發強度的 TOCSY 圖譜，以及 NMR 的其他相關技術，例如：近程碳氫相關 (HSQC) 和遠程碳氫相關 (HMBC) 等等的二維圖譜，來更加佐證合成產物之正確性。



Entry	ArOH	Product	Yield (%)	α %	log (RRV/Aka)
1	6d	2d	92	17	2.37
2	6k	2k	99	30	2.52
3	6m	2m	84	34	2.66
4	6c	2c	50	20	2.36
5	6j	2j	96	31	2.50
6	6e	2e	92	18	2.39
7	6g	2g	100	33	2.43
8	6s	2s	54	88	3.83
9	6i	2i	100	26	2.35
10	6h	2h	91	21	2.43
11	6a	2a	79	20	2.03
12	6a	3a	52	39	2.83

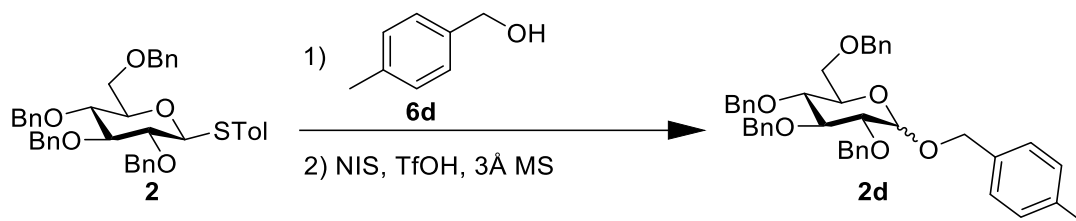
圖十九、醣基化反應之數據圖



圖二十、醣基化反應之分析圖

圖二十中灰色之數據是從過去的研究中，所建構之龐大的數據庫。雖數據之資料十分雜亂，但可明顯的看出一致的趨勢，並且以此趨勢線進行預測仍可達到十分高度的立體選擇性控制。而圖中橘色之數據為本篇研究中測得之芳醇醣基化反應的數據，我們可以得知芳醇之數據點仍符合大數據之趨勢，但目前芳醇的數據趨勢線的斜率與大數據有些許的差異，且以目前趨勢可推測，芳醇的醣基化反應之立體選擇性較敏感於醣受體之 Aka 數值。若我們能夠增加芳醇醣基化反應的數據，便能夠更加有效的預測以及控制芳醇醣基化反應之選擇性。

三、以 **2d** 為例混合 $\alpha\beta$ 糖之氫譜解讀



將化合物 **2** (102.8 mg, 0.16 mmol)，依一般糖基化反應步驟，得化合物 **2c** (94.6 mg, 92%)。

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ 7.42-7.27 (m, 23.6H, Ph-H), 7.25-7.23 (d, $J = 8.15$ Hz, 0.2H, Ph-H), 7.23-7.16 (m, 5H, Ph-H), 5.06-4.94 (m, 3.2H, CH_2Ph), 4.91-4.80 (m, 2.6H, CH_2Ph , H-1- α), 4.78-4.66 (m, 3.4H, CH_2Ph), 4.66-4.50 (m, 4H, CH_2Ph , H-1- β), 4.11-4.05 (t, $J = 9.25$ Hz, 0.2H, H- α), 3.88-3.84 (br-d, 0.2H, H- α), 3.84-3.79 (dd, $J = 11.04$, 1.51 Hz, 1H, H-6- β), 3.79-3.73 (dd, $J = 10.73$, 4.76 Hz, 1.2H, H-6- α , H-6- β), 3.73-3.54 (m, 3.6H, H- α , H- β , H-6- α , H- α , H- β , H- β), 3.54-3.49 (m, 1H, H- β), 2.42-2.37 (m, 3.6H, CH_3); ^{13}C NMR (150MHz, CDCl_3) δ 144.5(C), 142.7(C), 142.0(C), 141.6(C), 140.4(C), 138.8(C), 138.6(CH), 138.4(CH), 138.3(CH), 138.2(C), 138.15(CH), 138.1(CH), 137.9(C), 137.5(C), 137.4(CH), 136.5(CH), 134.3(CH), 134.0(C), 132.7(CH), 132.4(C), 130.8(CH), 130.1(CH), 129.7(CH), 129.6(CH), 129.3(CH), 129.2(CH), 129.0(CH), 128.98(CH), 128.9(CH), 128.8(CH), 128.7(CH), 128.69(CH), 128.6(CH), 128.5(CH), 128.33(CH), 128.32(CH), 128.27(CH), 128.2(CH), 128.1(CH), 128.0(CH), 127.9(CH), 127.84(CH), 127.83(CH), 127.7(CH), 127.69(CH), 127.62(CH), 127.57(CH), 127.56(CH), 127.55(CH), 127.50(CH), 125.3(CH), 124.6(C), 102.4(CH), 95.3(CH), 84.7(CH), 82.2(CH), 82.1(CH), 79.8(CH), 77.8(CH), 77.76(CH), 77.68(CH), 75.6(CH_2), 75.0(CH_2), 74.9(CH_2), 74.8(CH), 74.79(CH_2), 73.44(CH_2), 73.41(CH_2), 72.9(CH_2), 71.0(CH_2), 70.3(CH), 68.9(CH_2), 68.4(CH_2), 65.6(CH_2), 29.7(CH_2), 21.2(CH_3); HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Na}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ 667.3036, found 667.3028.

肆、結論與應用

我們由芳醇反應性測定之數據可以得知，以苜基醇為骨架的芳香環 Aka 數值皆高於以酚作為骨架的芳香環。且接上拉電子基與推電子基後，苜基醇與酚的 Aka 數值趨勢不盡相同。與過往認知不同的是，帶有拉電子基的苜基醇，Aka 數值比苜基醇還高，甚至出現帶有拉電子基 **6c** 的 Aka 數值大於帶有推電子基 **6d** 的 Aka 數值。我們也嘗試透過改變各種取代基以及取代基放置之位置來尋找各種因素對於 Aka 數值之影響，以鹵素作為取代基因共振效應與誘導效應在趨勢上有不同的影響，造成判定及預測其 Aka 數值上的困難。另外我們還可以透過以硝基和氣基取代的苜基醇來探討不同取代位置帶來不同共振效應的影響，以此來判斷及預測 Aka 數值。最後我們探討了一組具有立體效應的例子，並且引用過去文獻中之數據，來推測立體效應對於 Aka 數值的影響並不大，主要仍取決於誘導效應。

完成芳醇的反應性測定之後，我們將其數據應用於進行醯基化反應之立體選擇性的分析及預測。從數據中我們得知芳醇之數據目前符合大數據之趨勢，但若能夠增加數據量便能夠繪製出一條更完整的檢量線，可用於高度的預測及分析芳醇醯基化反應之立體選擇性。

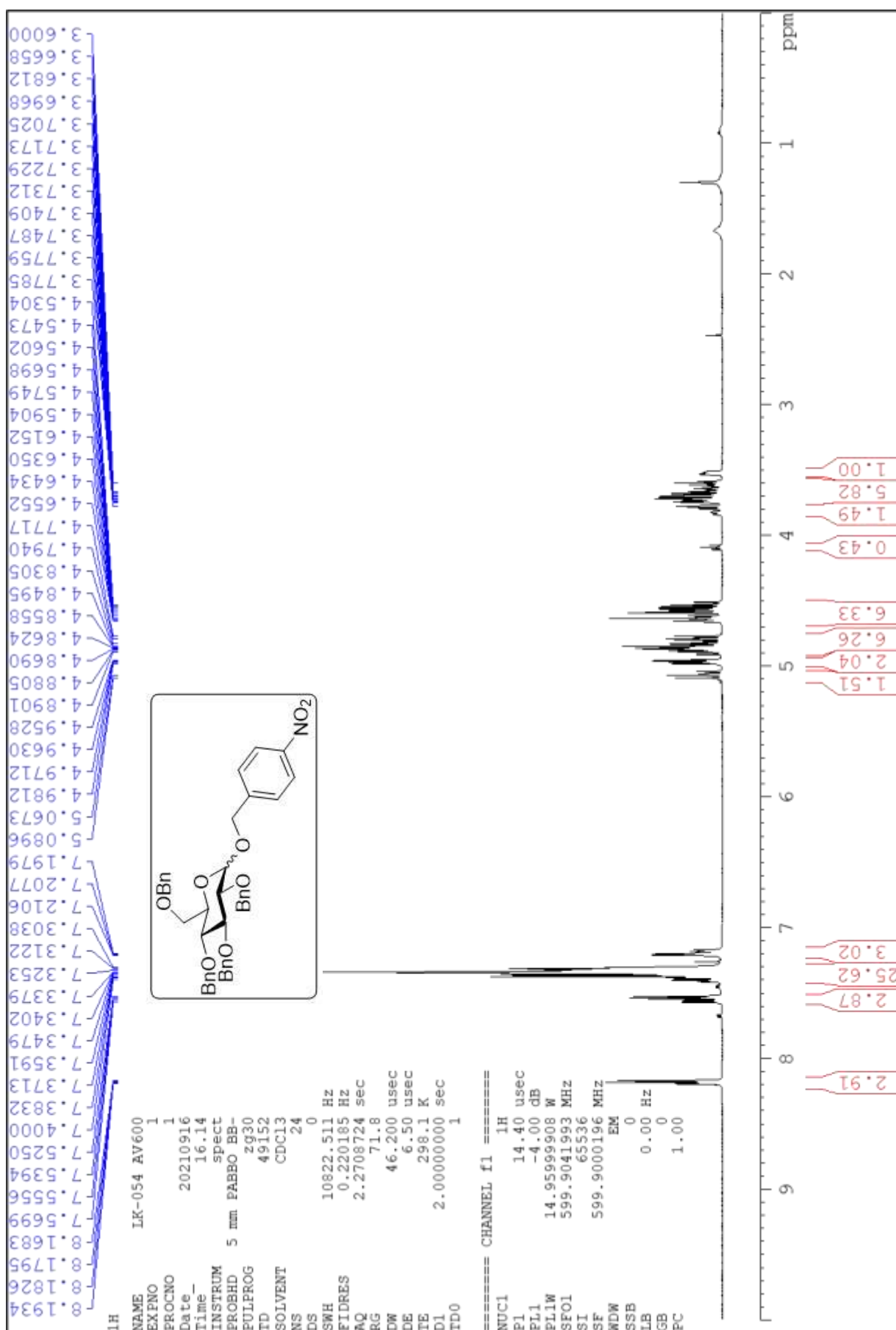
為使芳醇醯基化反應之立體選擇性的預測更加完整且精準，希望未來能夠測定更多芳醇反應性的數據，透過各種不同的取代基以及放置之位置，來更多的討論各種因素在共同影響下之結果(圖十一之 **6t-6ad**)。若有更為完整的芳醇 Aka 數值，在進行醯基化反應後，便能增加預測立體選擇性之準確度。並且醯基予體的 RRV 數值相較於芳醇的 Aka 數值有更大的數值變動，可以將 $\log(\text{RRV}/\text{Aka})$ 數值更廣泛的去討論，所以透過更換不同的醯基予體來改變 $\log(\text{RRV}/\text{Aka})$ 數值，將是未來研究發展的方向。

伍、參考文獻

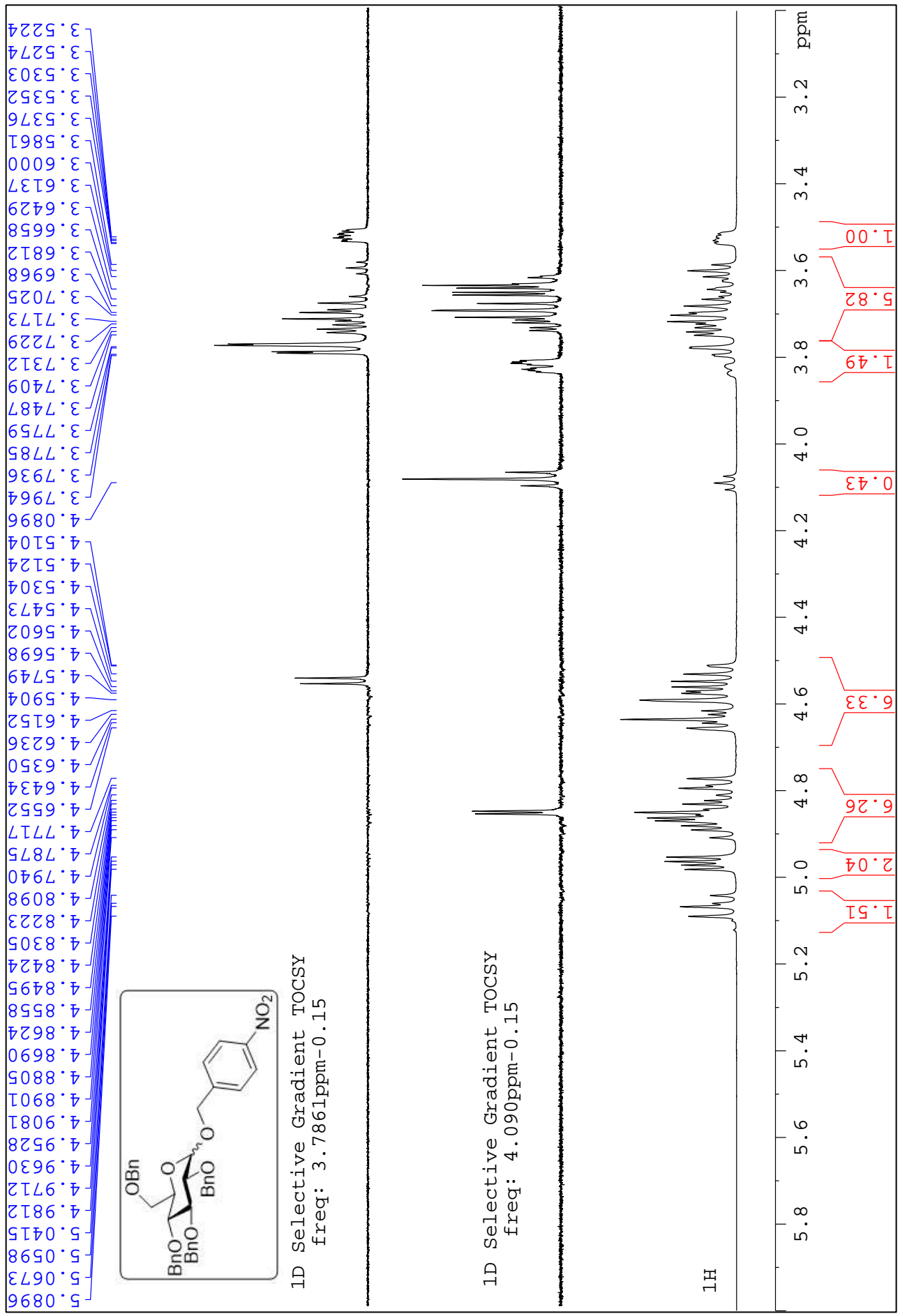
1. Szwajgier, D.; Borowiec, K.; Pustelniak, K., The Neuroprotective Effects of Phenolic Acids: Molecular Mechanism of Action. *Nutrients* **2017**, *9*, 477.
2. Jacobsson, M.; Malmberg, J.; Ellervik, U., Aromatic O-glycosylation. *Carbohydr. Res.* **2006**, *341*, 1266-81.
3. van der Vorm, S.; van Hengst, J. M. A.; Bakker, M.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C., Mapping the Relationship between Glycosyl Acceptor Reactivity and Glycosylation Stereoselectivity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8240-8244.
4. Wadzinski, T. J.; Steinauer, A.; Hie, L.; Pelletier, G.; Schepartz, A.; Miller, S. J., Rapid phenolic O-glycosylation of small molecules and complex unprotected peptides in aqueous solvent. *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 644-652.
5. Ling, J.; Bennett, C. S., Recent Developments in Stereoselective Chemical Glycosylation. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 802-813.
6. Nielsen, M. M.; Holmstrøm, T.; Pedersen, C. M., Stereoselective O-Glycosylations by Pyrylium Salt Organocatalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 2-10.
7. Chang, C.-W.; Lin, M.-H.; Chan, C.-K.; Su, K.-Y.; Wu, C.-H.; Lo, W.-C.; Lam, S.; Cheng, Y.-T.; Liao, P.-H.; Wong, C.-H.; Wang, C.-C., Automated Quantification of Hydroxyl Reactivities: Prediction of Glycosylation Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 12413-12423.
8. Chang, C.-W.; Wu, C.-H.; Lin, M.-H.; Liao, P.-H.; Chang, C.-C.; Chuang, H.-H.; Lin, S.-C.; Lam, S.; Verma, V. P.; Hsu, C.-P.; Wang, C.-C., Establishment of Guidelines for the Control of Glycosylation Reactions and Intermediates by Quantitative Assessment of Reactivity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 16775-16779.
9. Hansen, T.; Elferink, H.; van Hengst, J. M. A.; Houthuijs, K. J.; Remmerswaal, W. A.; Kromm, A.; Berden, G.; van der Vorm, S.; Rijs, A. M.; Overkleeft, H. S.; Filippov, D. V.; Rutjes, F. P. J. T.; van der Marel, G. A.; Martens, J.; Oomens, J.; Codée, J. D. C.; Boltje, T. J., Characterization of glycosyl dioxolenium ions and their role in glycosylation reactions. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2664.

10. Karak, M.; Joh, Y.; Suenaga, M.; Oishi, T.; Torikai, K., 1,2-trans Glycosylation via Neighboring Group Participation of 2-O-Alkoxyethyl Groups: Application to One-Pot Oligosaccharide Synthesis. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1221-1225.
11. Kim, J.-H.; Yang, H.; Boons, G.-J., Stereoselective Glycosylation Reactions with Chiral Auxiliaries. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 947-949.
12. Elferink, H.; Mensink, R. A.; White, P. B.; Boltje, T. J., Stereoselective β -Mannosylation by Neighboring-Group Participation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11217-11220.
13. Wang, L.; Overkleeft, H. S.; van der Marel, G. A.; Codée, J. D. C., Reagent Controlled Stereoselective Synthesis of α -Glucans. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4632-4638.
14. Mensink, R. A.; Boltje, T. J., Advances in Stereoselective 1,2-cis Glycosylation using C-2 Auxiliaries. *Chem. - Eur. J.* **2017**, *23*, 17637-17653.
15. Chang, C.-W.; Lin, M.-H.; Wang, C.-C., Statistical Analysis of Glycosylation Reactions. *Chem. - Eur. J.* **2021**, *27*, 2556-2568.
16. Zhang, Z.; Ollmann, I. R.; Ye, X.-S.; Wischnat, R.; Baasov, T.; Wong, C.-H., Programmable One-Pot Oligosaccharide Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 734-753.
17. Yang, Y.; Zhang, X.; Yu, B., O-Glycosylation Methods in the Total Synthesis of Complex Natural Glycosides. *Nat. Prod. Rep.* **2015**, *32*, 1331-1355.
18. Chang, C.-W.; Lin, M.-H.; Wu, C.-H.; Chiang, T.-Y.; Wang, C.-C., Mapping Mechanisms in Glycosylation Reactions with Donor Reactivity: Avoiding Generation of Side Products. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 15945-15963.
19. Kuzmina, E. A.; Dubinina, T. V.; Tomilova, L. G., Recent advances in chemistry of phthalocyanines bearing electron-withdrawing halogen, nitro and N-substituted imide functional groups and prospects for their practical application. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 9314-9327.
20. Liu, S., Where does the electron go? The nature of ortho/para and meta group directing in electrophilic aromatic substitution. *J. Chem. Phys.* **2014**, *141*, 194109.

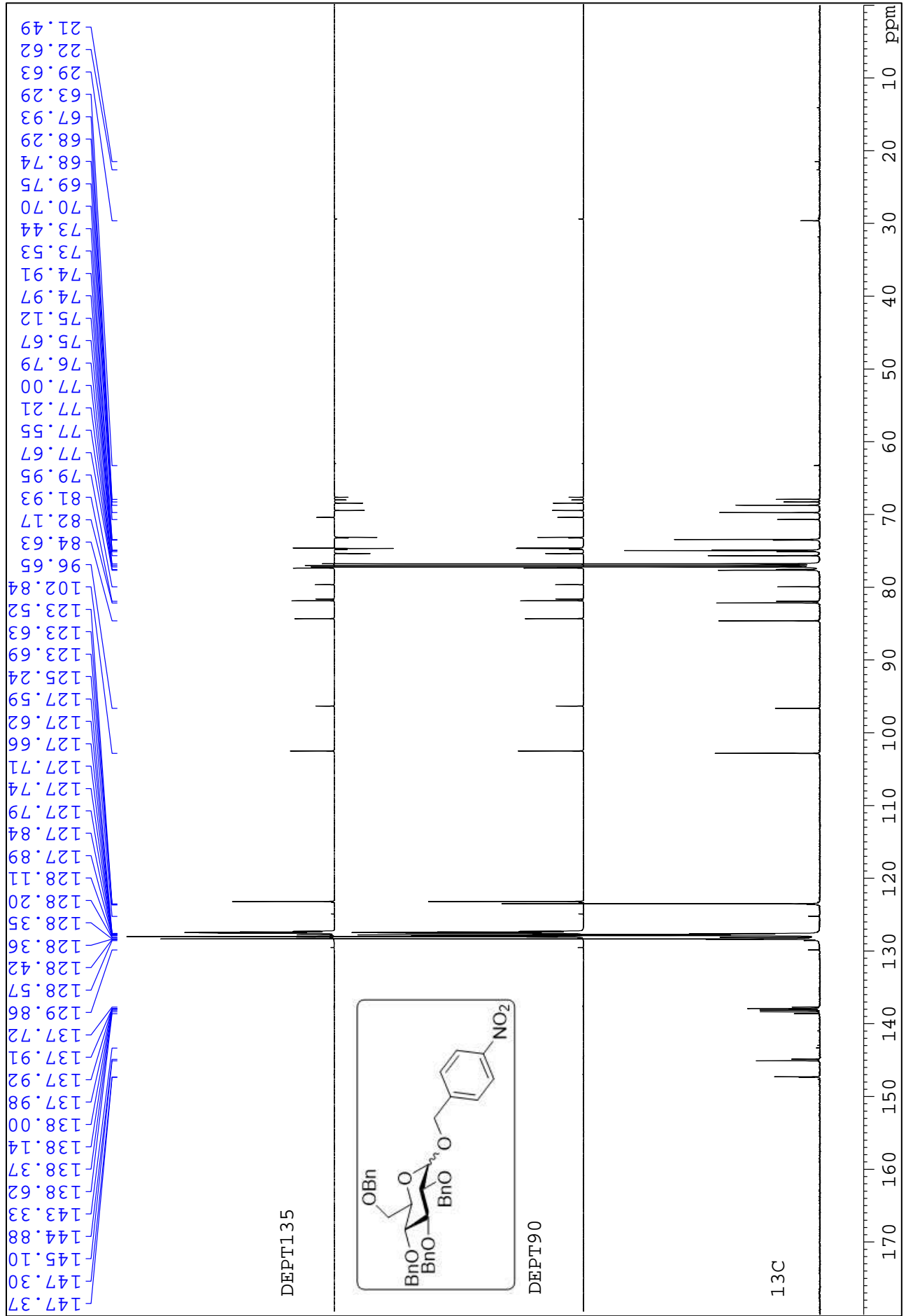
附錄



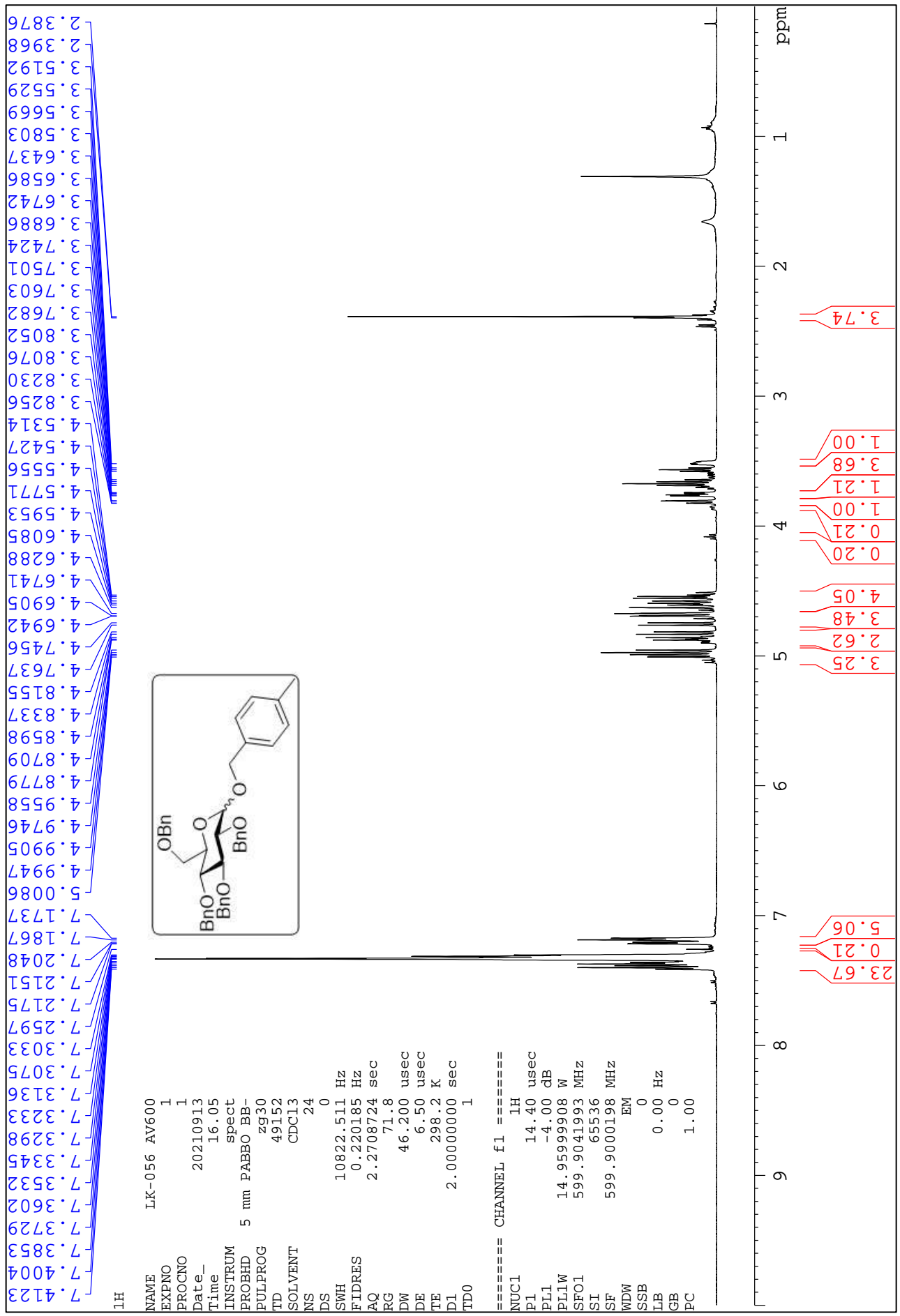
The ¹H Spectrum in CDCl₃ of Compound 2k.



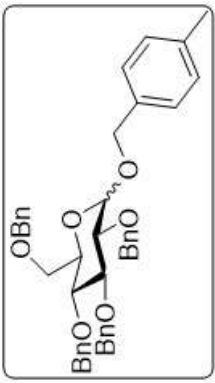
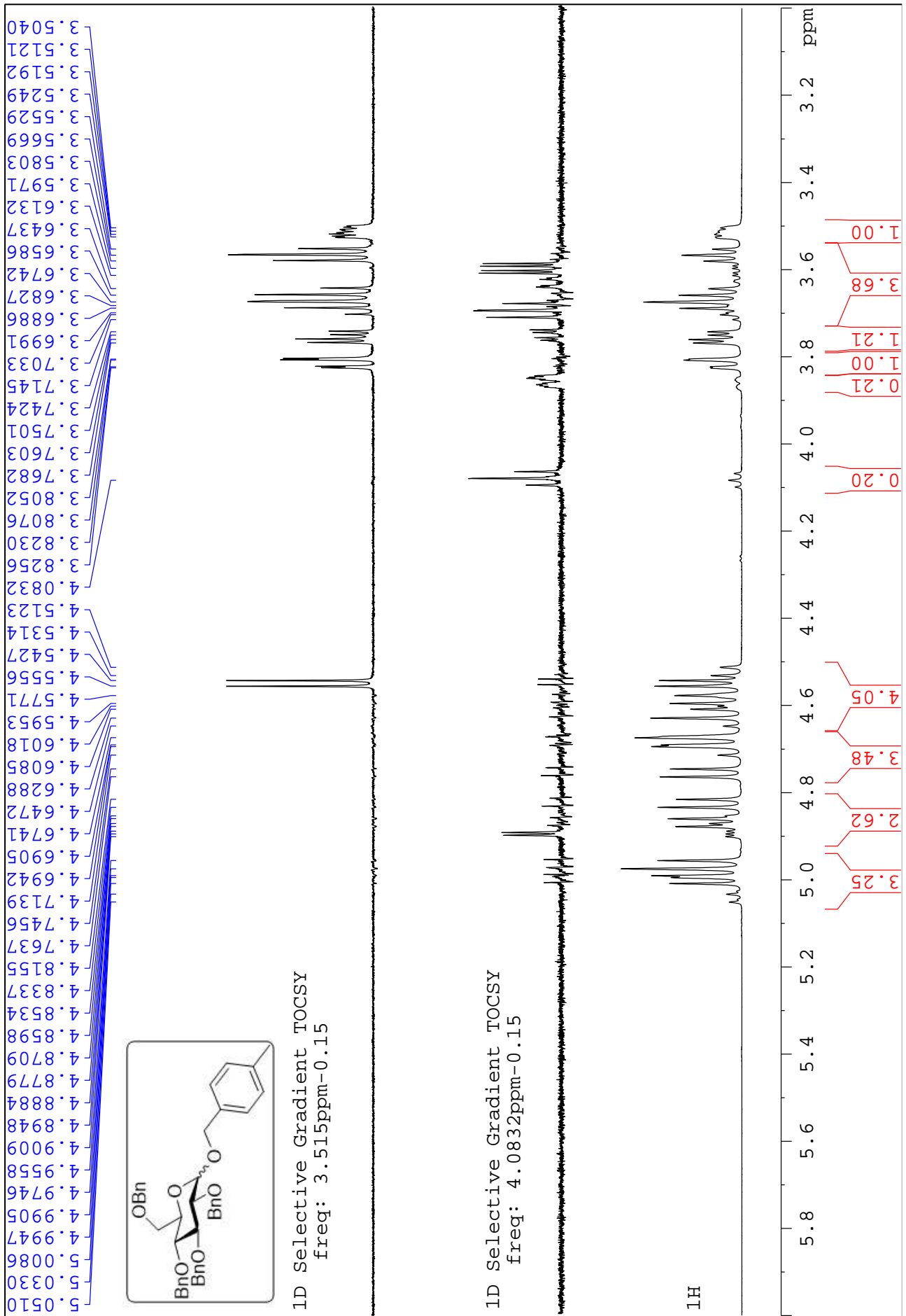
The 1D-TOCSY Spectrum in CDCl₃ of Compound 2k.



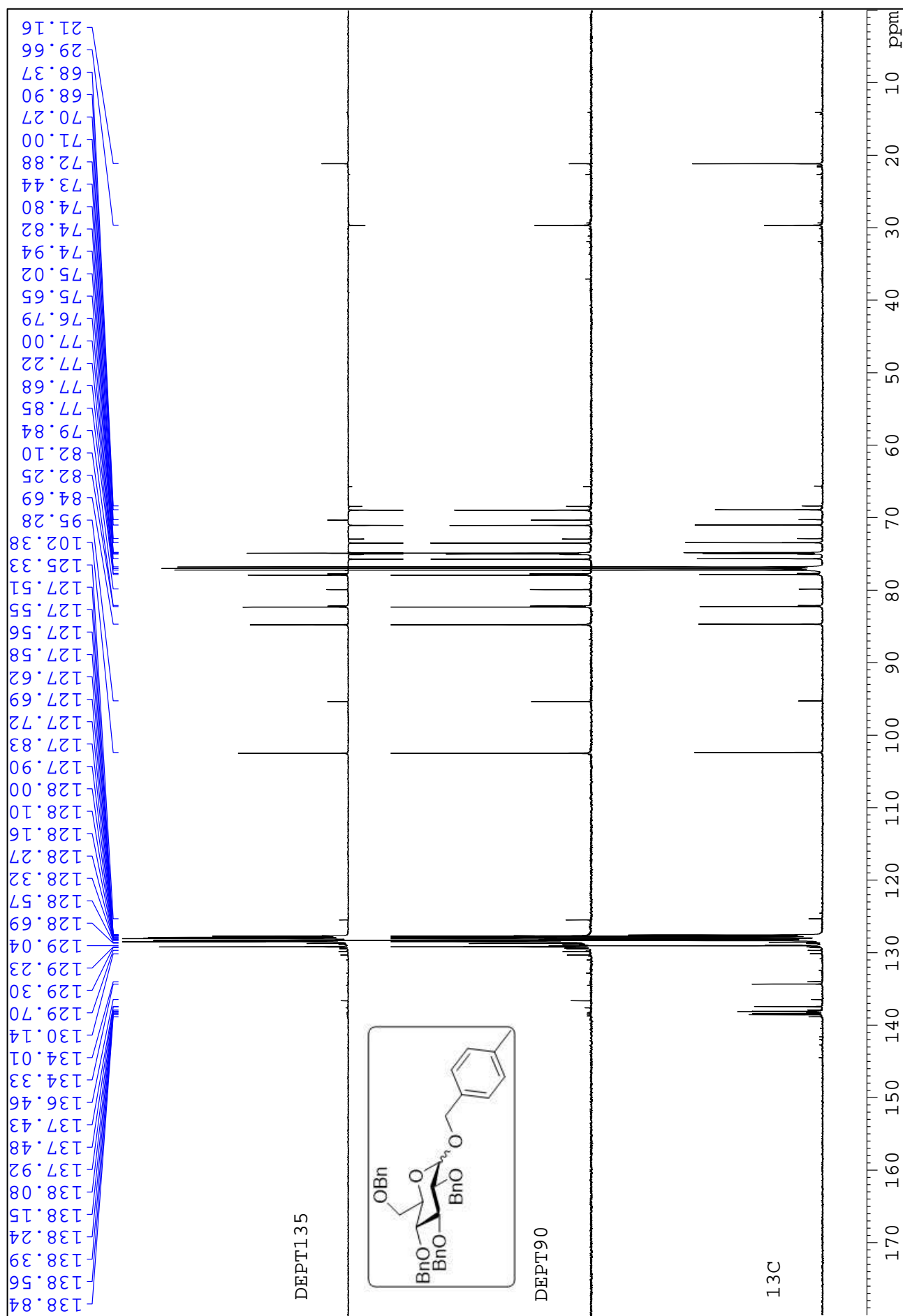
The ¹³C Spectrum in CDCl₃ of Compound 2k.



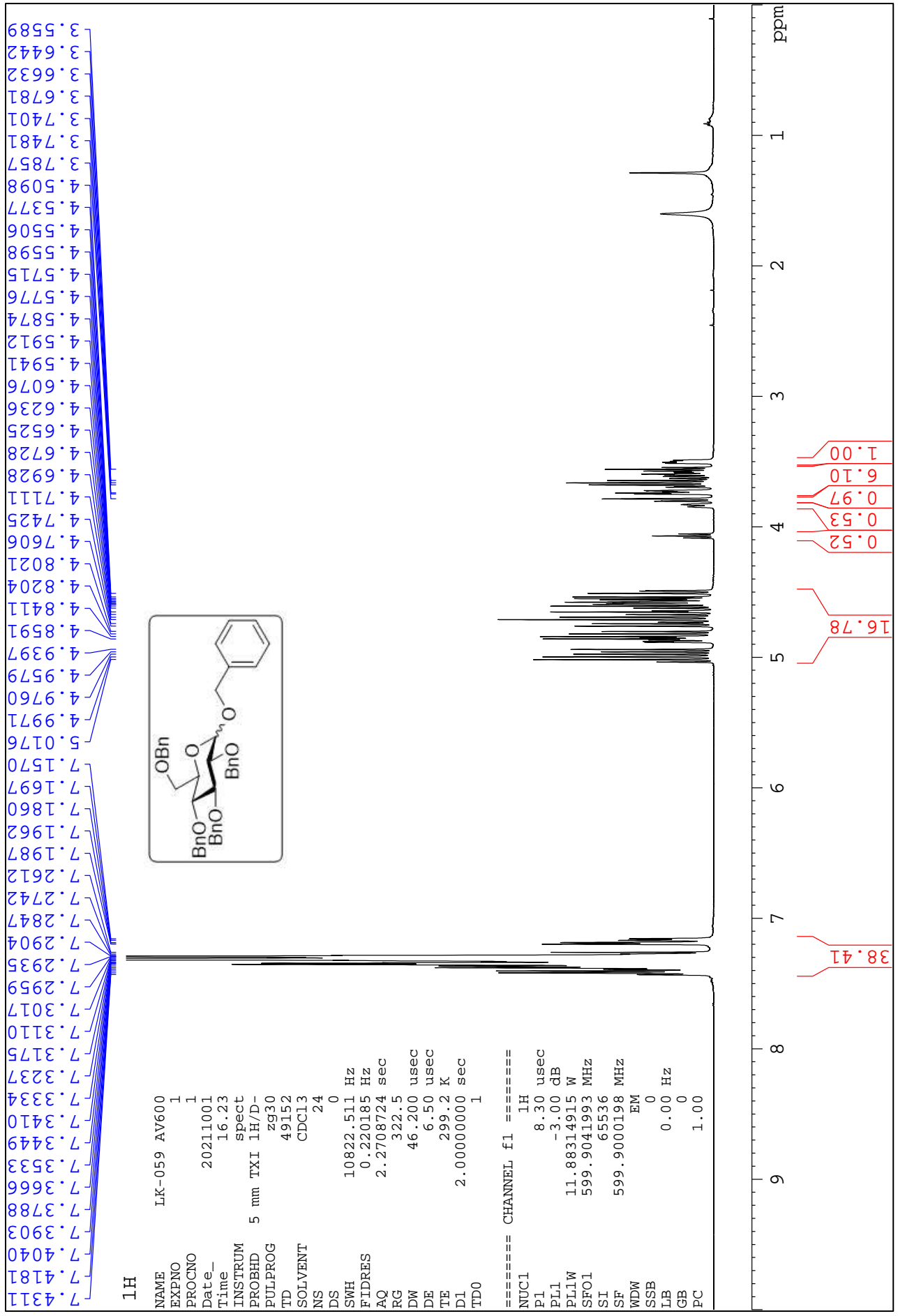
The ¹H spectrum in CDCl₃ of compound 2d.



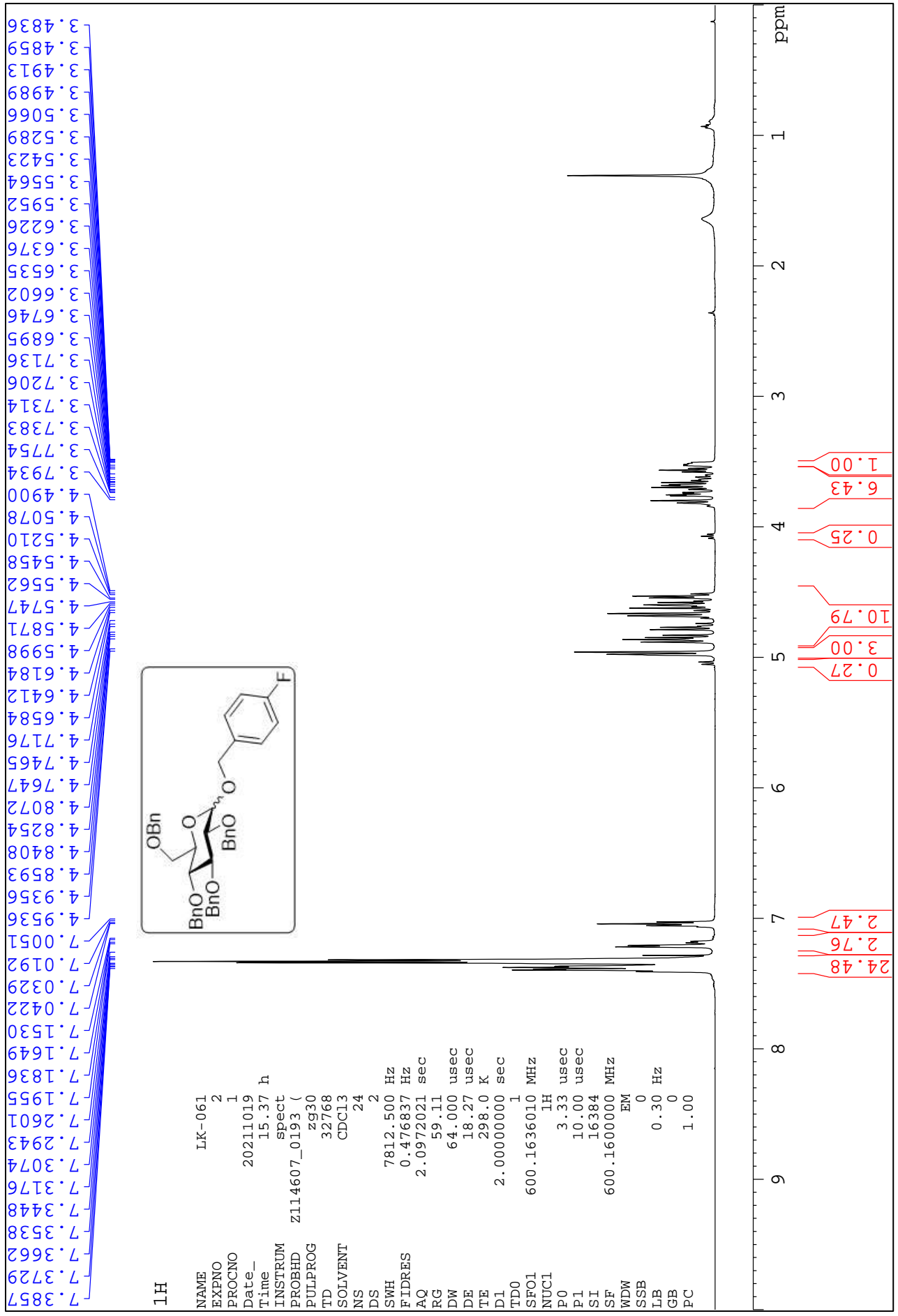
The 1D-TOCSY Spectrum in $CDCl_3$ of Compound 2d.



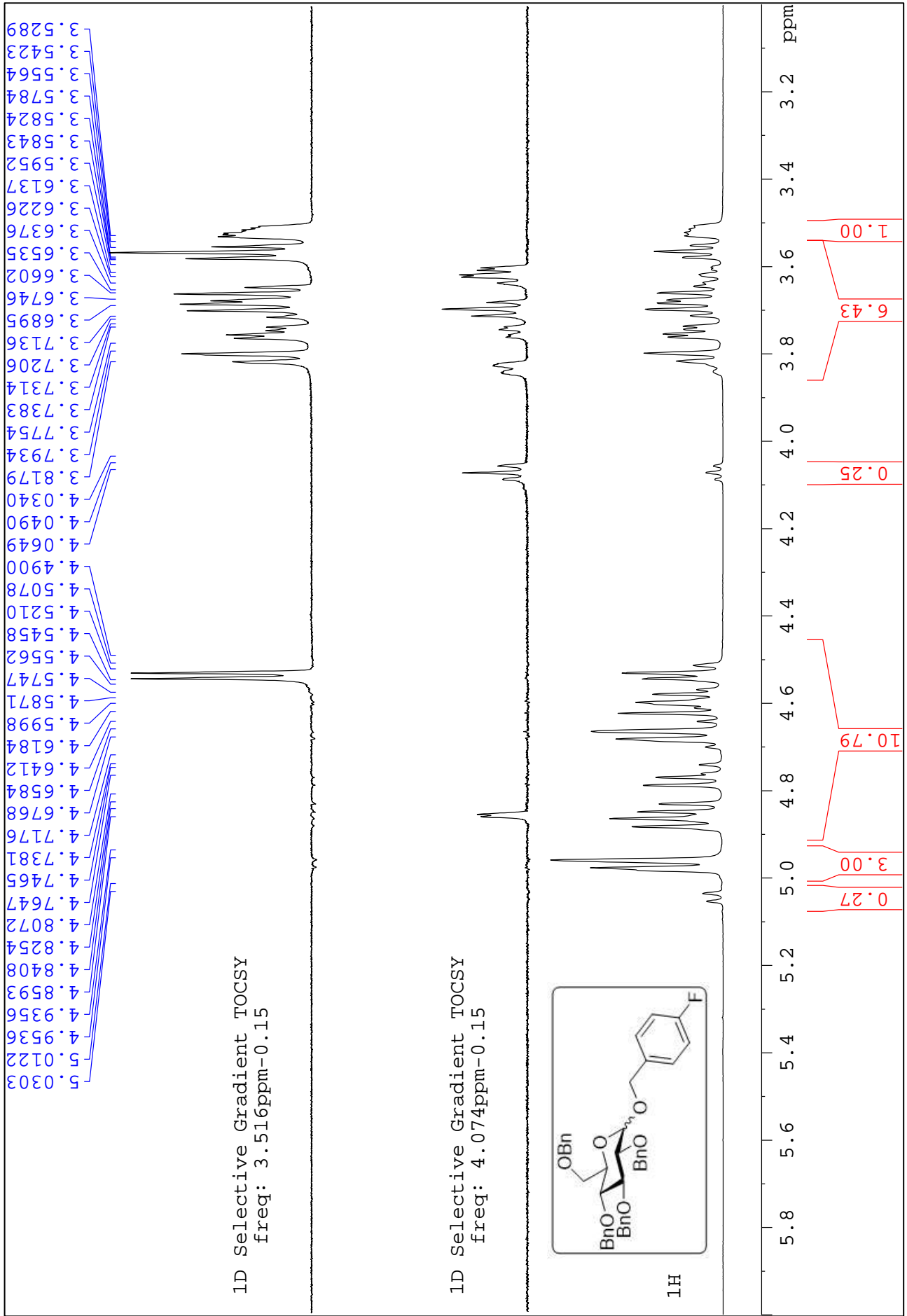
The ¹³C Spectrum in CDCl₃ of Compound 2d.

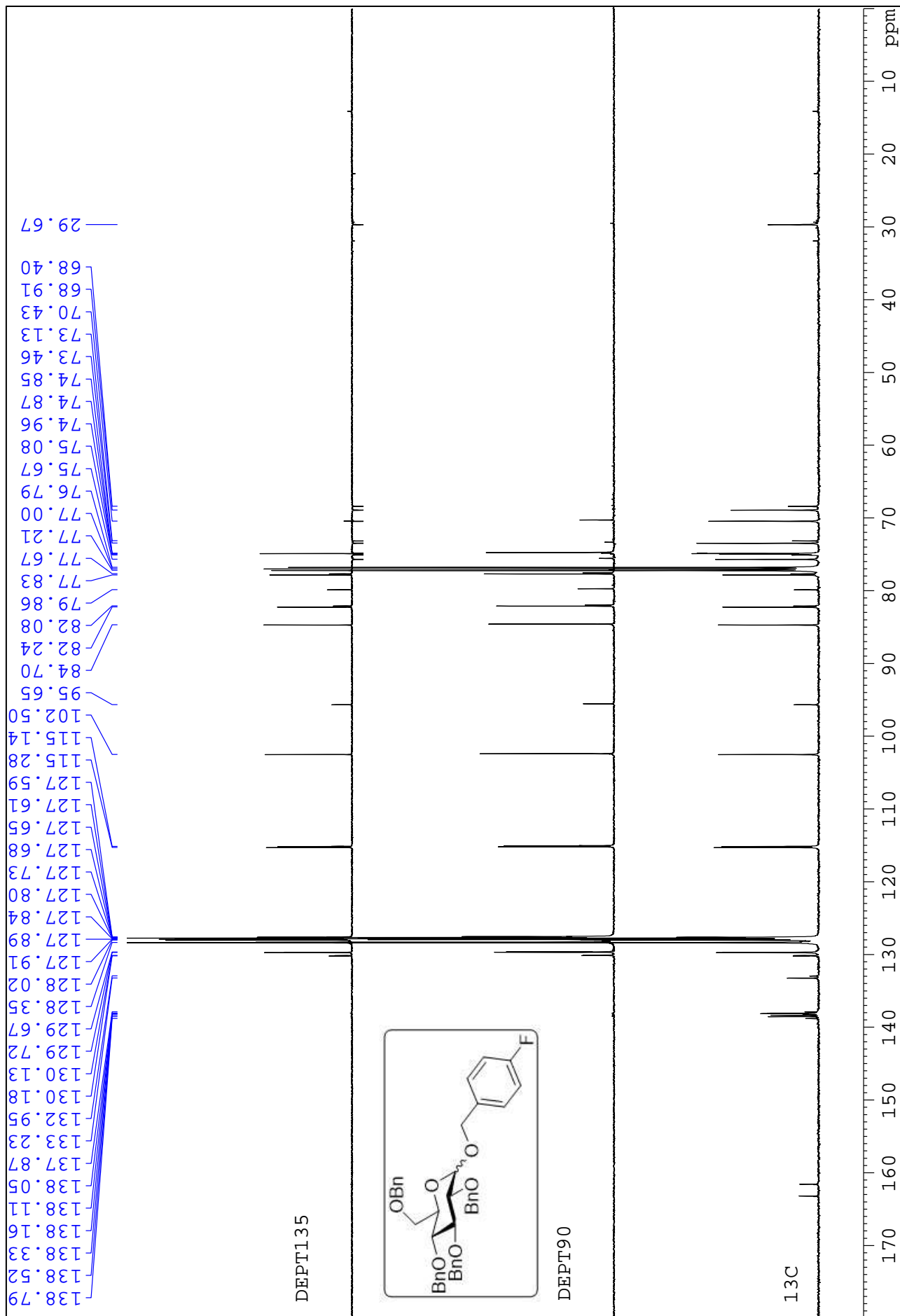


The ¹H Spectrum in CDCl₃ of Compound 2m.

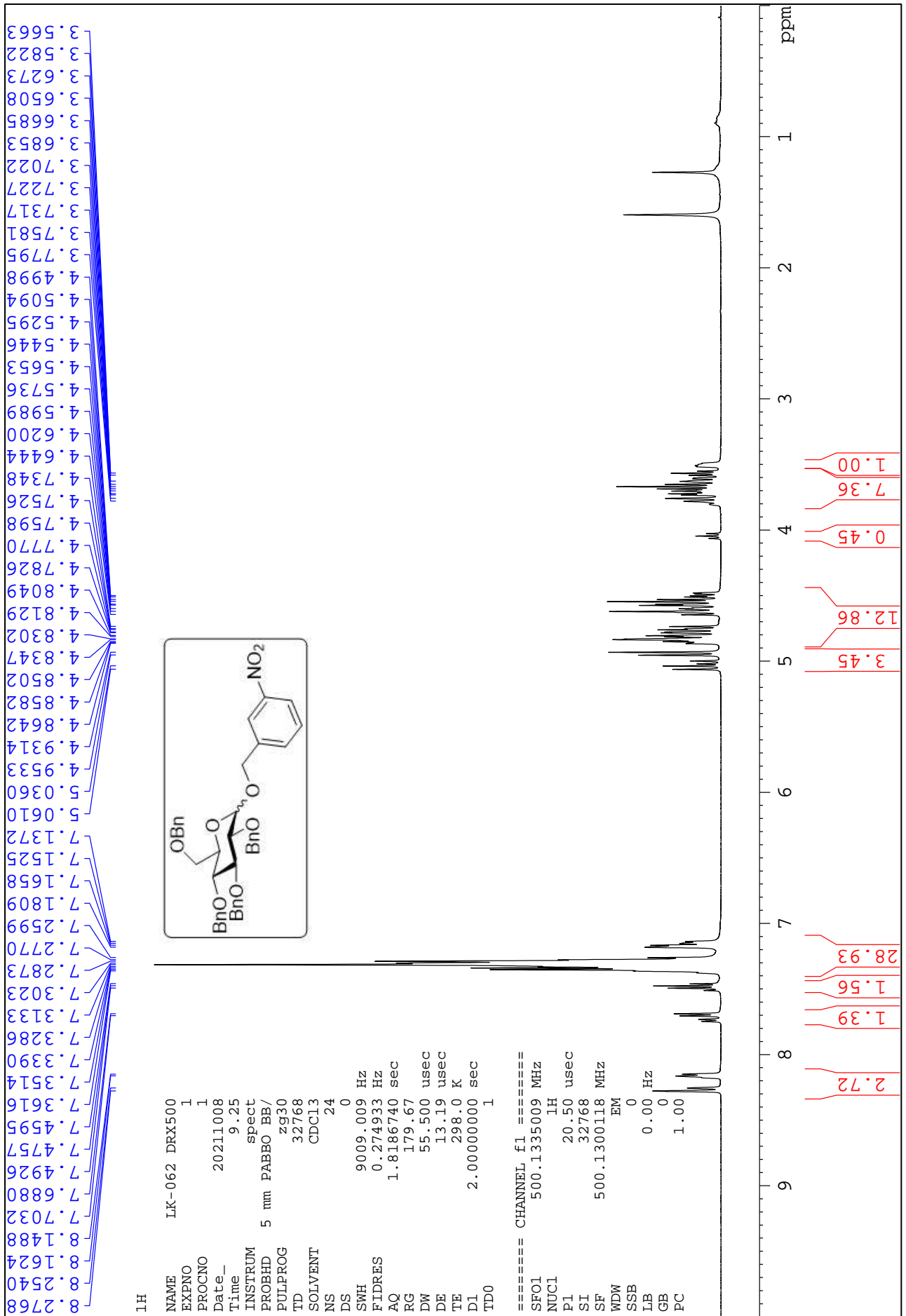


The ¹H Spectrum in CDCl₃ of Compound 2c.

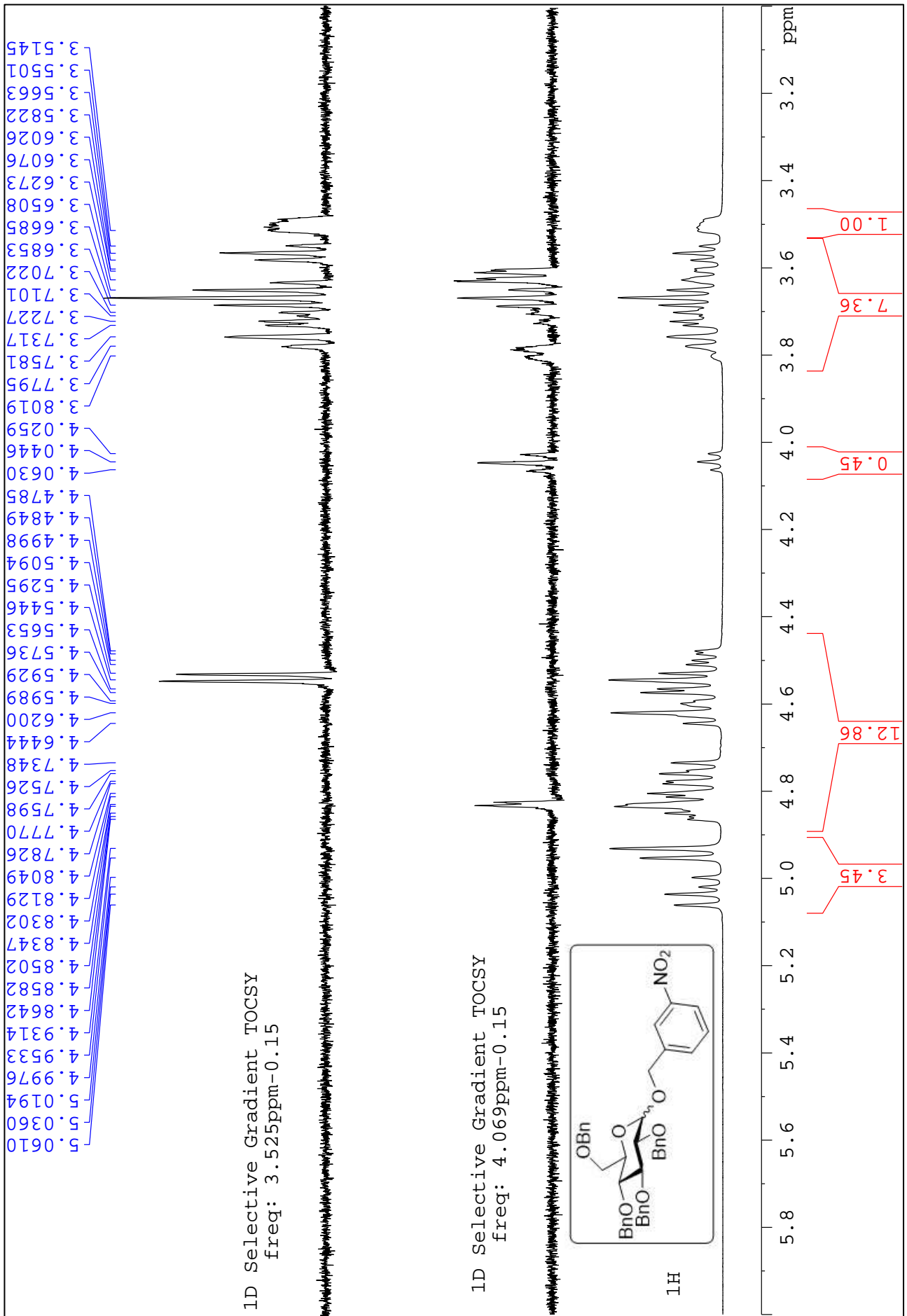


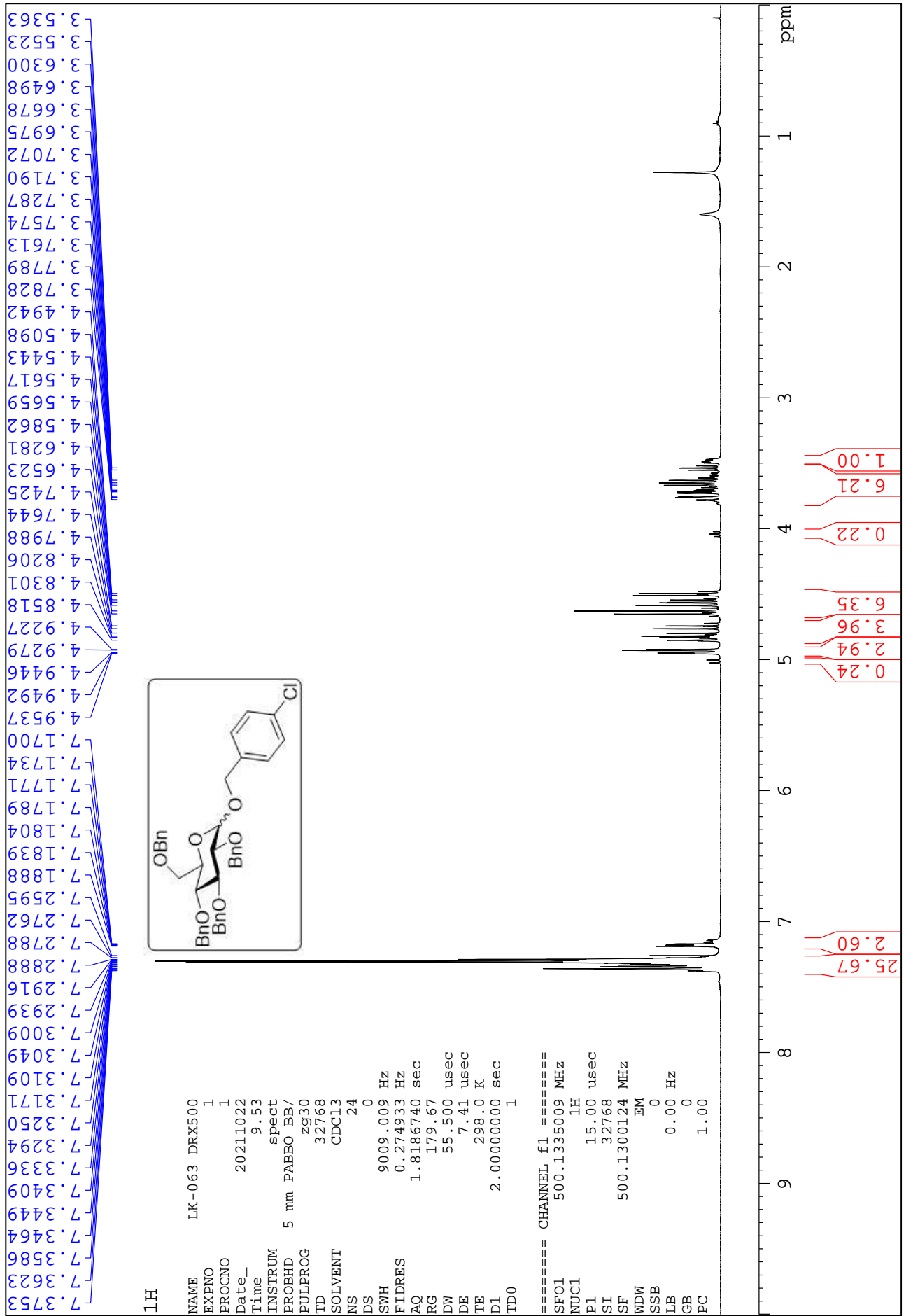


The ^{13}C Spectrum in CDCl_3 of Compound 2c.

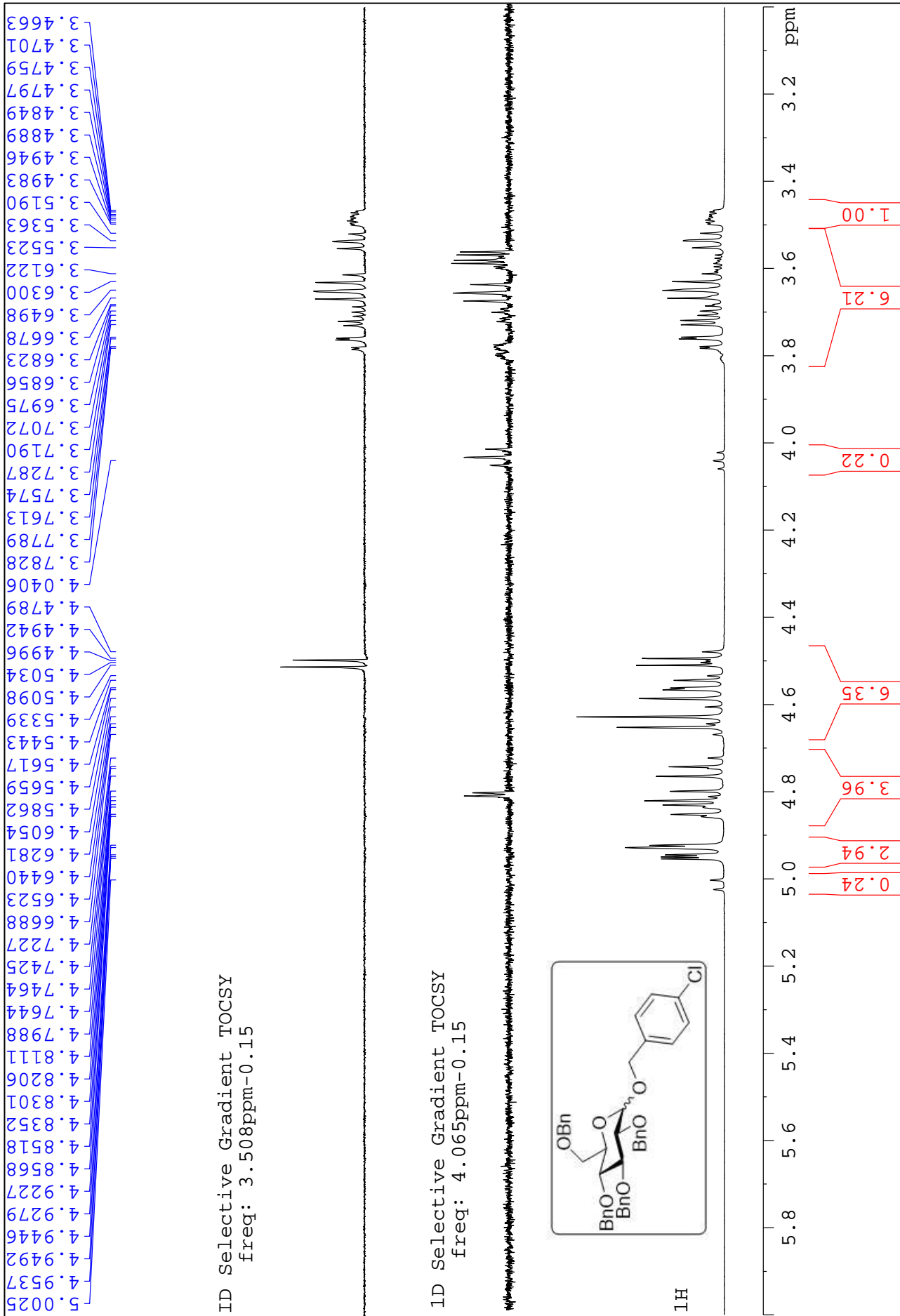


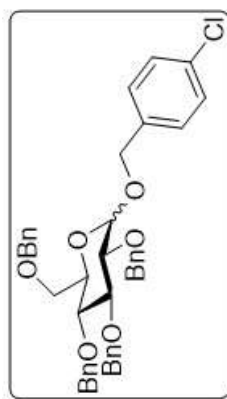
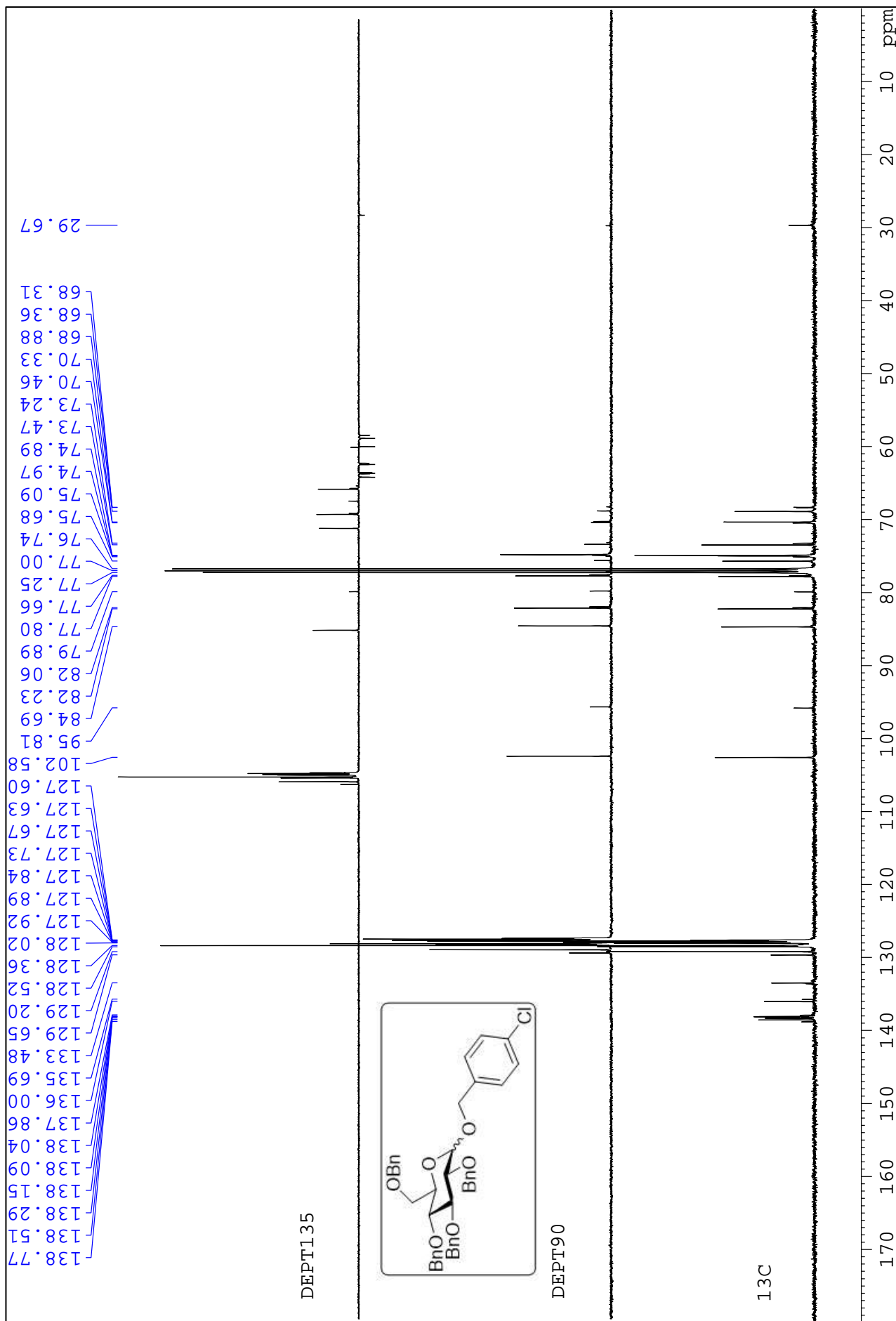
The ¹H spectrum in CDCl₃ of compound 2j.



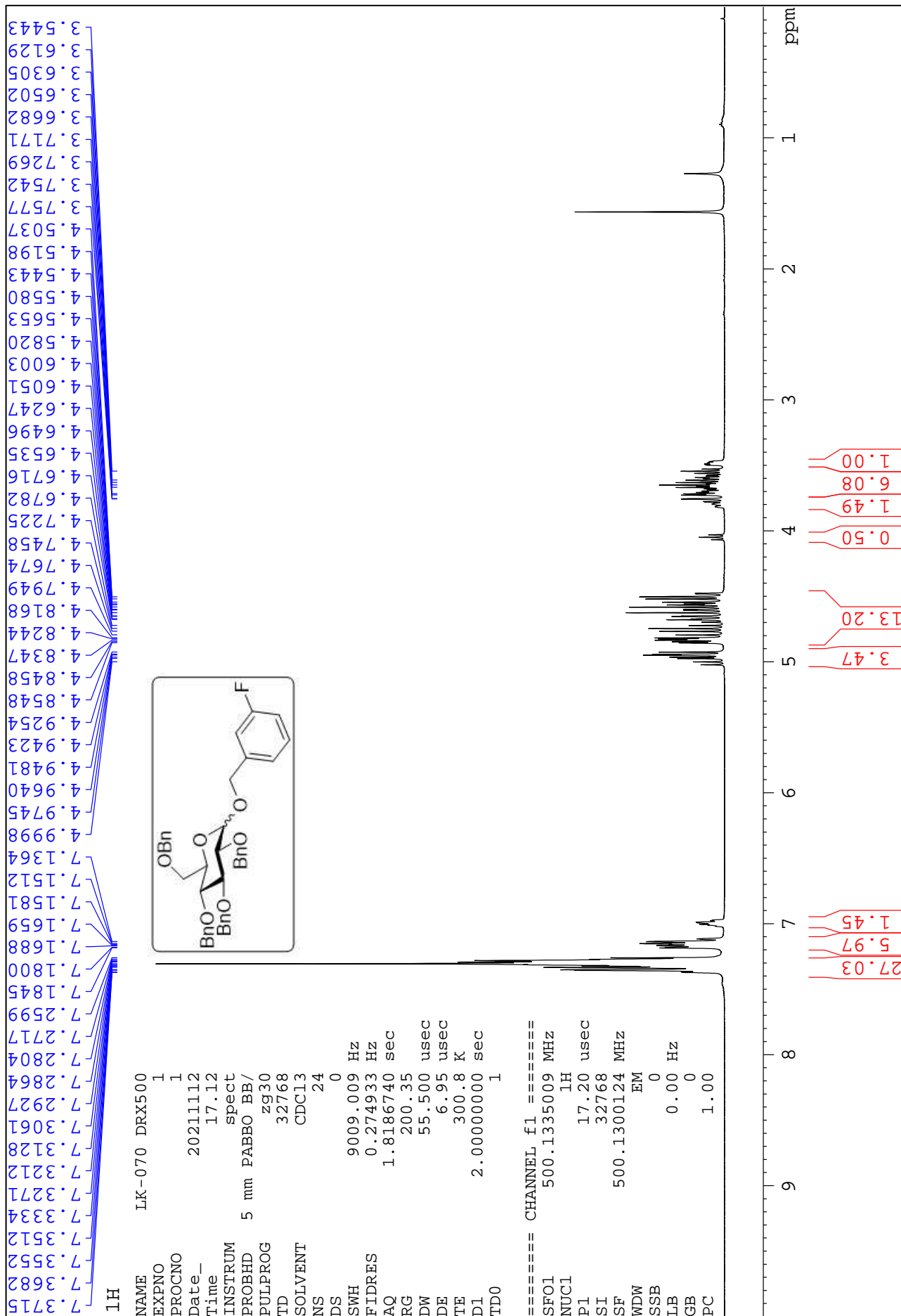


The ¹H Spectrum in CDCl₃ of Compound 2e.

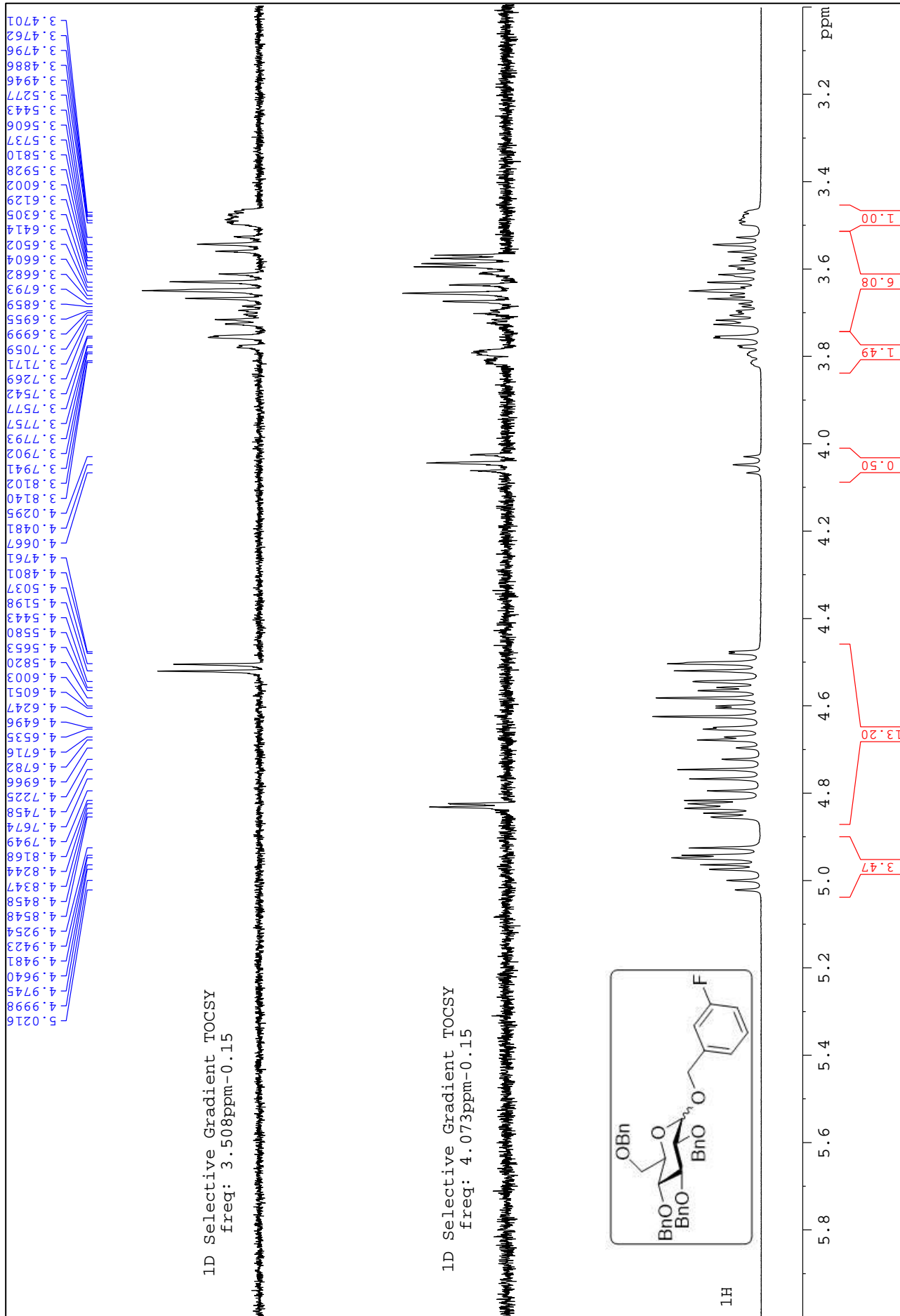




The ^{13}C Spectrum in CDCl_3 of Compound 2e.

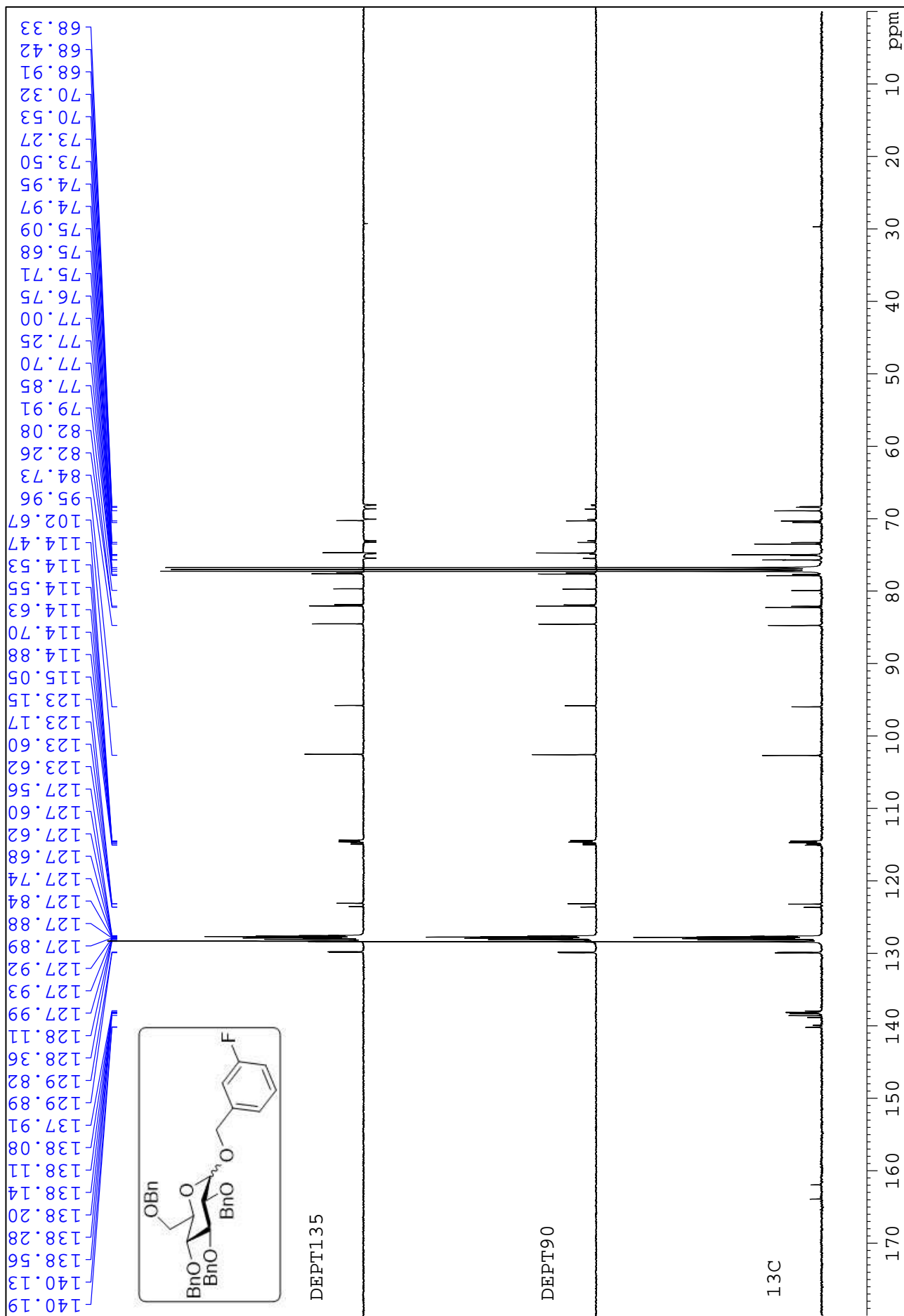


The ¹H Spectrum in CDCl₃ of Compound 2g.



The 1D-TOCSY Spectrum in CDCl₃ of Compound 2g.

The ¹³C Spectrum in CDCl₃ of Compound 2g.



【評語】 030017

在本研究中，同學利用一些新穎的數字指標來預測酚類醣基化反應的反應性和立體選擇性。研究內容豐富且具有科學上的重要性。但在研究內容的解釋及申論上，可以再更完整的說明。對於實驗的數據處理，也需再更加小心。整體來說，瑕不掩瑜。為一件優秀的作品。