

# 行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

## 新型手性分離材料的開發與應用(第2年) 研究成果報告(完整版)

計畫類別：個別型  
計畫編號：NSC 98-2113-M-040-003-MY2  
執行期間：99年08月01日至100年07月31日  
執行單位：中山醫學大學應用化學系(所)

計畫主持人：朱智謙

計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理人員：林彥均  
大專生-兼任助理人員：蔡雅如  
大專生-兼任助理人員：蕭力嘉

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

中華民國 100 年 10 月 31 日

## 中文摘要

具有光學活性的  $\beta$ -環糊精 ( $\beta$ -cyclodextrin;  $\beta$ -CD) 雖然常被利用在對掌性分子的分離上, 但是由於  $\beta$ -CD 結構上具備  $C_7$  對稱軸且不帶有電荷, 因此分離效率不高且侷限了其應用範圍。本研究中, 我們合成出以 poly (amido amine) (PAMAM) 樹枝狀分子衍生修飾的  $\beta$ -CD 單、雙取代衍生物, 以降低其高度對稱性, 並讓其外圍帶有多重正電荷, 增加在對掌性分離與辨識上的應用性。我們先以發散途徑製備出第一代(G1)、第二代(G2)、第三代(G3)之核心帶有丙炔基, 尾端帶有多重胺基團的 PAMAM 樹枝狀分子, 接著在一價銅催化下與帶有疊氮基團的  $\beta$ -CD 進行點擊偶合反應, 而得到一系列高度水溶性且帶有多重正電荷的  $\beta$ -CD 衍生物。而為了比較取代數目不同的  $\beta$ -CD 衍生物在對掌性分子分離上的差異, 我們利用高效率的點擊反應分別合成出兩種類型的衍生物: 一是在  $\beta$ -CD 六號碳位置接上一個 G2 分子, 得到單取代衍生物; 另一種是利用位向選擇性反應先合成出在六號 A、D 碳位置上( $6^A$ 、 $6^D$ )帶有雙疊氮基團的  $\beta$ -CD 分子, 再分別接上一個 G1 分子而得到雙取代衍生物。經過透析及冷凍乾燥法得到  $\beta$ -CD 衍生物後, 我們利用酸鹼滴定法調整溶液的 pH 值並進行核磁共振光譜分析, 進一步探討樹枝狀分子骨架上三級胺和一級胺的質子化程度。當 pH 值越小 ( $\text{pH}=2$ ), 樹枝狀分子骨架上的一級胺和三級胺完全被質子化, ; 當 pH 值越大 ( $\text{pH}=11.9$ ), 骨架上一級胺和三級胺則完全呈現中性狀態; 而 pH 值接近中性時( $\text{pH}=7.9$ ), 骨架上的一級胺會被質子化而三級胺仍呈現中性狀態。藉由核磁共振光譜分析便可以定義出樹枝狀分子骨架質子化程度的差異, 也證實了調整 pH 值可以有效控制  $\beta$ -CD 衍生物的正電荷密度。我們預期單取代 G2、雙取代

G1 兩種類型的  $\beta$ -CD 衍生物在 pH 值為中性的環境下具有相同電荷數目，但由於對稱性不同，因此在對掌性分子分離與辨識上會產生不同的效果。

關鍵字: 環糊精、對掌性分子、樹枝狀高分子、點擊反應、對掌性分離與辨識、不對稱催化反應。

## Abstract

Optical active  $\beta$ -cyclodextrin ( $\beta$ -CD) often serves as the chiral selector for the separation of enantiomers. However, because of its higher  $C_7$  symmetry and non-ionic peripherals,  $\beta$ -CD only shows moderate chiral discrimination efficiency toward limited racemic pools. In the present research, mono- and bis-poly (amido amine) (PAMAM) dendrons-substituted  $\beta$ -CD derivatives were successfully synthesized to reduce the intrinsic symmetry of unmodified  $\beta$ -CD and to yield multiple positive charges on the primary face. G1 and G2  $NH_2$ -terminated PAMAM dendrons were prepared through divergent pathway using propargylamine as the focal point, and then copper(I)-catalyzed Huisgen [2 + 3] dipolar cycloaddition reaction (click reaction) successfully conjugated the azide-functionalized  $\beta$ -CD and thus-prepared PAMAM dendrons. Mono and bis-adduct were obtained by the conjugation of mono-azido-functionalized  $\beta$ -CD with the G2 PAMAM dendron and by the coupling of regioselective 6<sup>A</sup>,6<sup>D</sup>-bis(azido)-substituted  $\beta$ -CD with two G1 PAMAM dendrons via click reaction, respectively. After dialysis and lyophilization to give final highly water-soluble  $\beta$ -CD/PAMAM complexes, the protonation level of internal tertiary amines and peripheral primary amines was adjusted by pH titration. The <sup>1</sup>H NMR analysis clearly indicated that the primary amines were completely protonated but the tertiary amine remains in neutral state at neutral pH, which allows us to control the charge density of these  $\beta$ -CD derivatives by using suitable

pH buffer. We also anticipate the mono and bis-PAMAM-substituted  $\beta$ -CD derivatives, bearing lower  $C_1$  and  $C_2$  symmetry and multiple positive charges, could be the considerable chiral selectors for the separation of anionic enantiomeric pairs.

*Keywords:  $\beta$ -cyclodextrin, PAMAM dendrimers, Click reaction, Chiral separation, Capillary electrophoresis.*

中文摘要.....	i
英文摘要.....	iii
目錄.....	v
第一章 前言.....	1
1-1 前言.....	1
1-1-1 環糊精分子的衍生修飾.....	1
1-1-2 點擊化學反應.....	8
1-1-3 聚醯胺乙二胺樹枝狀高分子.....	11
1-2 研究目的.....	16
第二章 實驗方法.....	17
2-1 實驗藥品 .....	17
2-2 分析儀器.....	21
2-3 樹枝狀分子之合成.....	23
2-3-1 樹枝狀分子合成圖.....	23
2-3-2 樹枝狀分子尾端保護基之合成.....	27
2-4 單取代環糊精衍生物之合成.....	30
2-5 雙取代環糊精衍生物之合成(途徑一).....	38
2-6 雙取代環糊精衍生物之合成(途徑二).....	47
第三章 結果與討論.....	50

3-1 樹枝狀分子以及尾端保護基之合成與鑑定.....	50
3-1-1 樹枝狀分子之合成與鑑定.....	50
3-1-2 樹枝狀分子尾端保護基之合成與鑑定.....	52
3-2 單取代環糊精衍生物之合成與鑑定.....	53
3-3 雙取代環糊精衍生物之合成與鑑定.....	55
3-4 利用點擊反應合成樹枝狀分子與單、雙取代環糊精衍生物的複 合體與其鑑定.....	60
3-5 酸鹼滴定效應與核磁共振光譜分析.....	63
第四章 結論.....	68
第五章 參考文獻.....	69
第六章 附錄.....	72

# 第一章 前言

## 1-1-1 環糊精分子的衍生修飾

由於帶有電荷的環糊精分子(Cyclodextrin；CD)在不對稱合成、對掌性識別、鏡相異構物之分離技術上有許多應用，因此在近幾年來引起工業界與學術界的高度興趣。環糊精是由6至8個 $\alpha$ -glucopyranosyl(吡喃葡萄糖)所組成的環狀低聚糖，因此一般常見的環糊精如圖1-1所示，有 $\alpha$ -環糊精， $\beta$ -環糊精， $\gamma$ -環糊精三種，結構中分別具有6、7、8個吡喃葡萄糖單體。

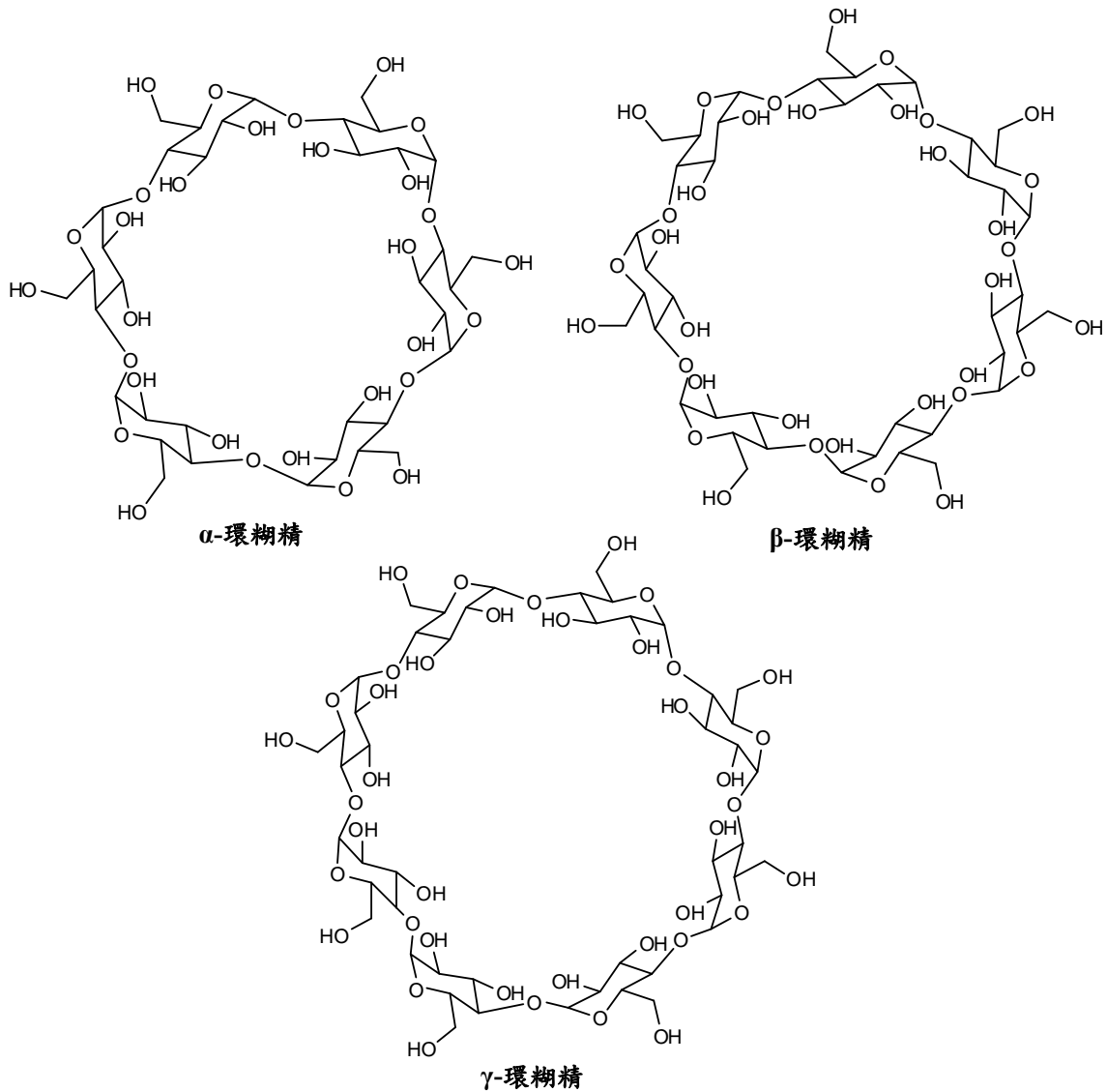


圖 1-1 環糊精常見結構



環糊精的立體結構為立體圓錐型空腔，分子內部空間大小約 $2.62 \times 10^8 \text{ pm}^3$ ，而其骨架為羥基及葡萄糖氧原子（glucosidic oxygens）所組成。如圖1-2所示，在primary face上具有一級羥基，較具親水性；而secondary face具有二級羥基，因此孔洞內部極性較小，而具有疏水性。環糊精本身的孔洞為主體（host），分析物為客體（guest），此時，因為環糊精會不同程度性地嵌入不同分析物於孔洞中，而形成主-客錯合物（host-guest complexes）。主客結合能力分別有下列七種作用力：凡得瓦爾作用力（Van der Waals interaction）、氫鍵（hydrogen bonding）、偶極—偶極作用力（dipole-dipole interaction）、離子—偶極作用力（ion-dipole interaction）、疏水性作用力（hydrophobic interaction）、釋放結構張力（release of strain energy in the macromolecular ring）、晶格緊密堆積效應（crystal close-packing effects）。利用以上七種作用力可以有效率的容納小分子，產生一種具有選擇性的“主客（host-guest）複合體”關係，例如在水溶液中，主客反應以疏水性作用力最為顯著；在氣態中，以凡得瓦爾作用力及偶極—偶極作用力較有直接影響。主體分子與客體分子之間的關係，則可以按照其主客體之間作用力的不同而分為三種：

- (1). 錯合：靜電吸引力。如離子—偶極作用力、偶極—偶極作用力等。
- (2). 穴狀：作用力較弱或無直接的作用力。如疏水性作用力
- (3). 籠狀：作用力與穴狀相當，差別在於客體是包含於數個主體分子的孔穴中。

由於此反應機制的特性，因此環糊精已被廣泛運用來作為超分子複合體，也被廣泛地應用於藥物載體及食品添加劑等。另外，環糊精本身由glucopyranose 單體所組成，其本身具有不對稱中心，故對於

對掌異構物間選擇性會有不同，而在分離對掌性異構物時，由於異構物間與環糊精的結合常數不同，可以藉此分離對掌性分子。

以 $\beta$ -環糊精來說，羥基是最容易進行衍生化的基團，如圖1-3所示，一般可分為C(2)、C(3)、C(6)三種位置，其中C(2)、C(3)上為二級羥基，C(6)上為一級羥基。最常見的修飾方式是將C(6)位置上全部的羥基基團進行衍生修飾取代反應。當分析物是以C(2)、C(3)位置的方向進入環糊精空腔中時，此時修飾C(2)、C(3)可改變環糊精與分析物間的作用力，進而影響分子進入空腔之平衡常數。另外，也可在primary face上不同的C(6)位置上進行單取代或位向選擇性多取代的反應，如圖1-4所示。針對環糊精上不同位置之羥基，利用衍生化保護基選擇衍生物試劑、溶劑的立體障礙以及控制反應當量等三種方法來進行修飾。第一種方法，衍生化保護基選擇是利用不同位置羥基的選擇性，先將反應性高的羥基保護起來形成保護基團，再選擇去保護基的適當時機，藉以完成選擇性之衍生修飾。第二種方法是衍生物試劑以及利用溶劑的立體障礙效應。環糊精本身在二級羥基位置具有空腔，此時若使用如pyridine之溶劑，會使得溶劑本身進入到空腔中，進而在C(2)、C(3)羥基位置產生立體障礙，迫使反應發生在C(6)位置；若以DMF作為溶劑，則保護基會與C(2)、C(6)羥基反應。第三種方法是控制反應當量，可針對C(6)位置上之單一羥基、多個羥基、或者所有羥基來進行衍生化修飾反應。另外在primary face上進行全取代則會造成較大的立體障礙，因此當環糊精作為一個包合物時，取代度增加，形成錯合複合體的產率會大大的降低。

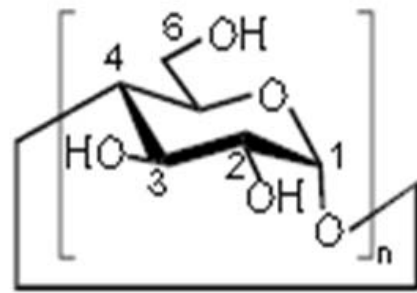
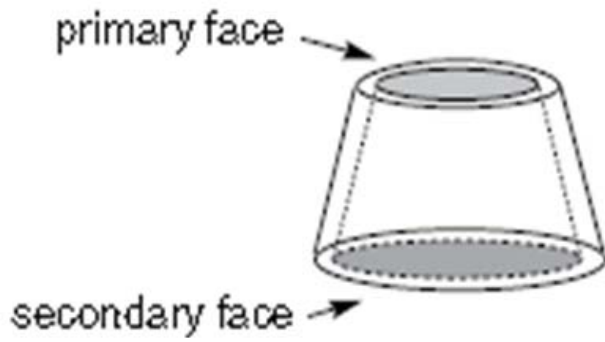


圖 1-2 環糊精立體結構<sup>[26]</sup>

圖 1-3  $\alpha$ -glucopyranosyl 結構<sup>[26]</sup>

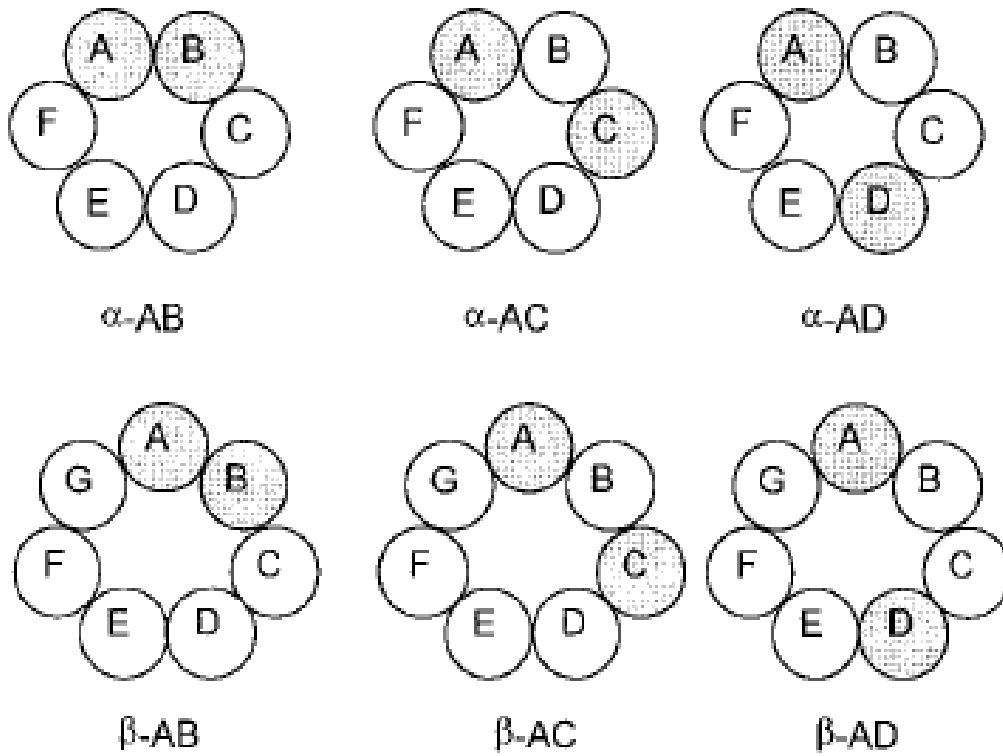


圖1-4  $\alpha$ -環糊精和 $\beta$ -環糊精在不同位相的位置圖<sup>[4]</sup>

由於β-環糊精具有C<sub>7</sub>對稱軸，雖然其空腔具有多重不對稱中心，但是對於分離鏡相異構物的能力卻受到限制。因此在Tang等人在2008年<sup>[1]</sup>，利用單取代陽離子β-環糊精分子當作對掌性選擇劑，以降低β-環糊精的對稱性，並利用毛細管電泳在低濃度下分離帶有負電荷的鏡相異構物。Liu等人在2010年<sup>[2]</sup>則合成出具有對掌性胺基基團的功能性的β-環糊精衍生物，作為對掌性選擇劑來分離不同氨基酸的鏡相異構物。

Hu等人在2010年<sup>[3]</sup>也指出，當在緩衝水溶液中，β-環糊精的primary face中每一個六號位置的碳上接上雙胺，對於不對稱性的aldol反應具有優良的選擇性，如圖1-5所示。

Khan等人在1998年<sup>[4]</sup>在β-環糊精的primary face中每一個六號位置的碳上與胺反應，經過鹵化、疊氮、還原等反應，合成出例如在primary face上承載heptaamines等β-環糊精衍生物，如圖1-6所示。

Suresh等人在2008年<sup>[5]</sup>，如圖1-7所示，利用帶有7個胺基團的β-環糊精衍生物當作配位基(Ligand)以及當鹼性催化劑，如圖1-8所示，由此透過一價銅催化N-芳基化和不對稱的nitroadol反應，使得客體分子藉由疏水以及靜電的方式塞入環糊精內部。

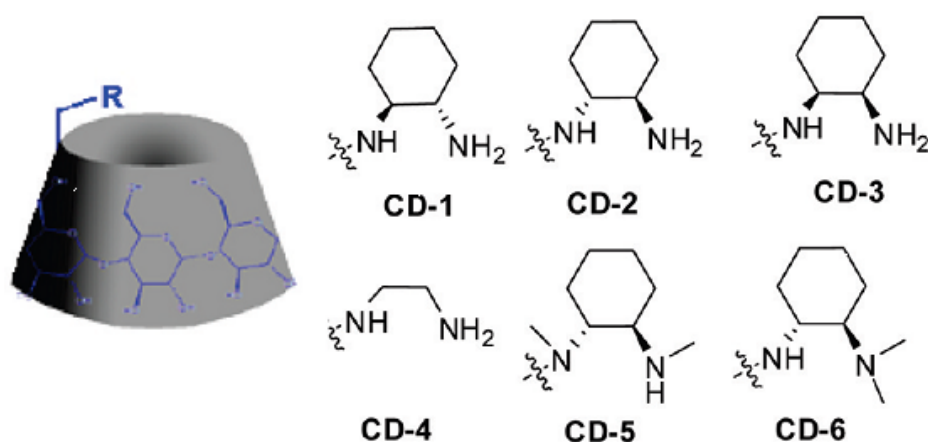


圖1-5 不同雙胺基團的β-環糊精衍生物<sup>[3]</sup>

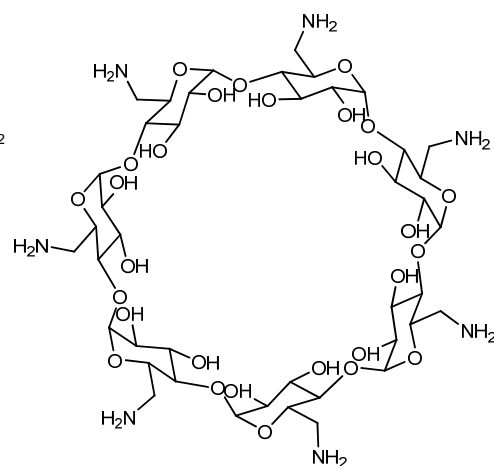
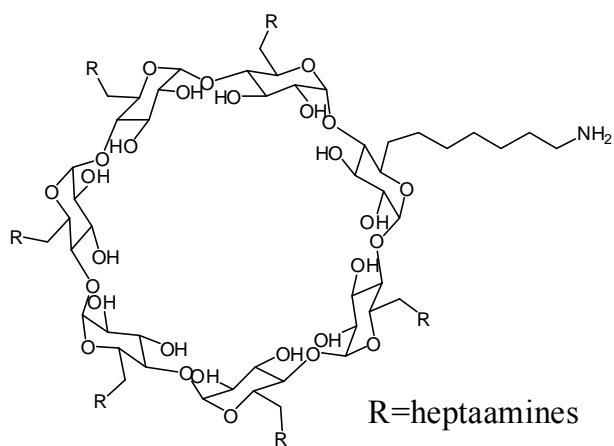


圖 1-6 heptaamines 基團之

圖 1-7 帶有 7 個胺基團之

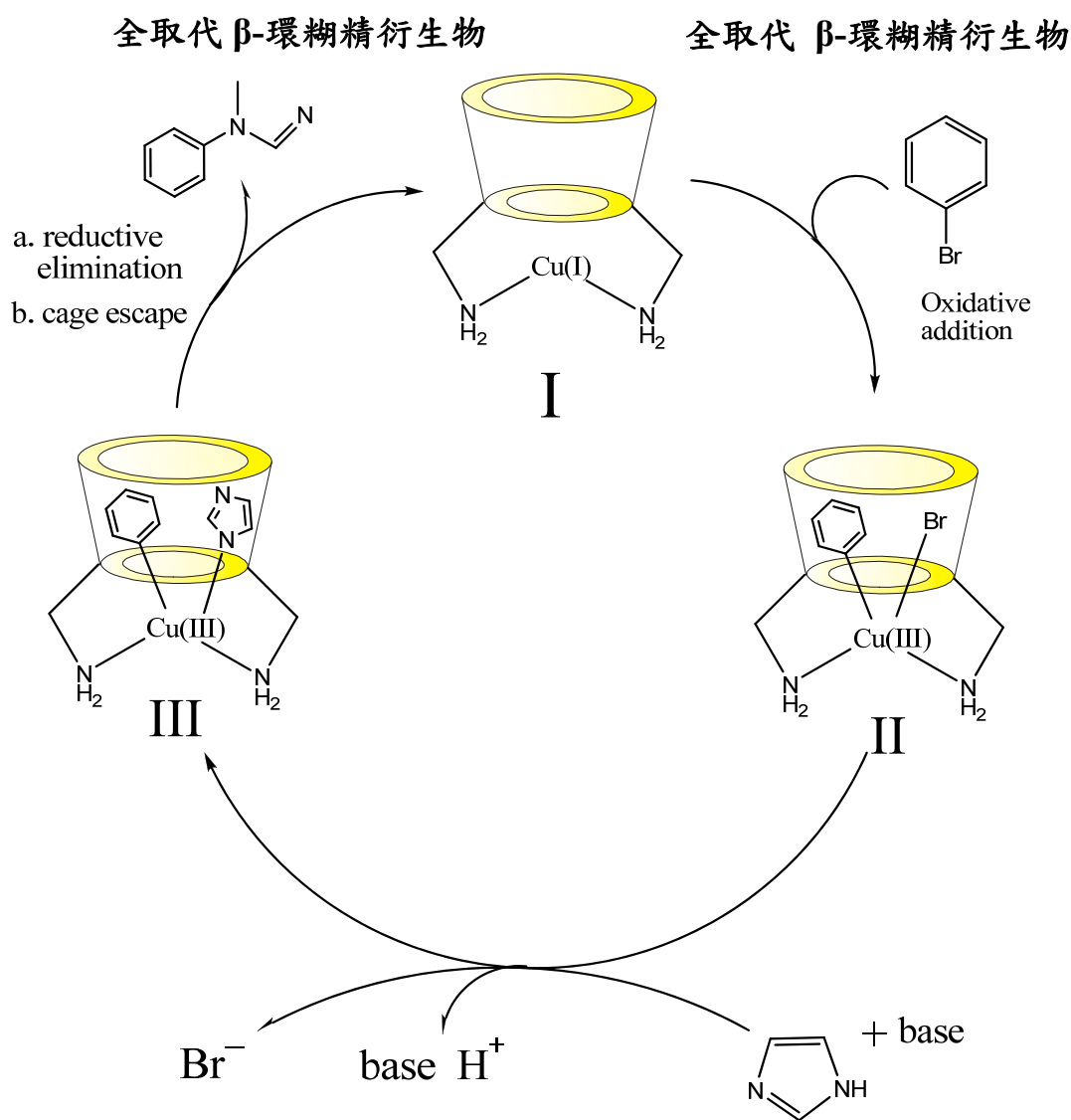


圖 1-8 利用一價銅催化 N-arylation 反應流程圖<sup>[5]</sup>

根據以上的文獻，我們發現幾乎皆以利用單一胺類分子來修飾環糊精。另外在 2008 年還有文獻顯示<sup>[6]</sup>將  $\beta$ -環糊精中 primary face 的六號碳上每一個烴基基團取代成疊氮基團之後，再與 Alkyne dendrons 透過 Huisgen [2 +3]偶極環化加成反應，形成一系列帶有多價正電陽離子的  $\beta$ -環糊精衍生物，如圖 1-9 所示。

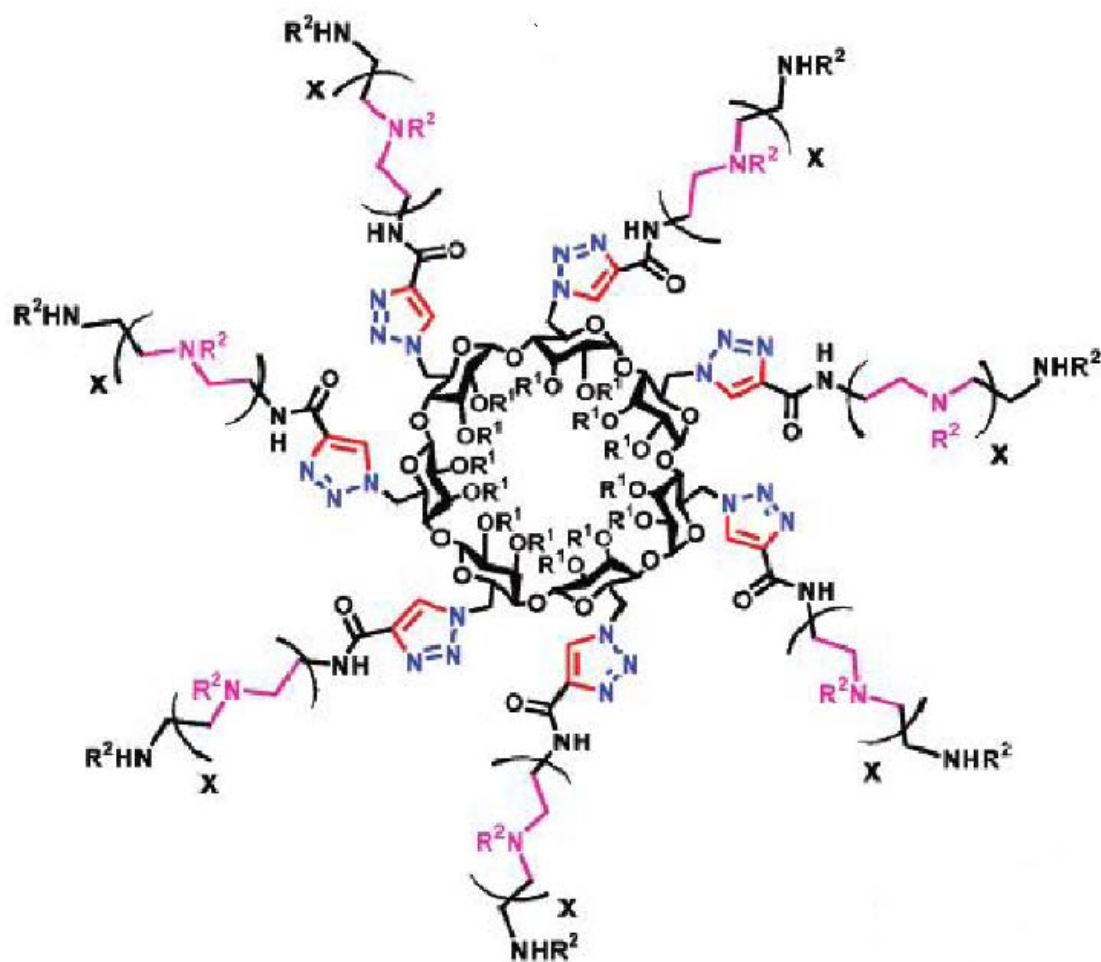


圖 1-9 利用一價銅催化成 Huisgen [2 +3]偶極環化加成反應形成  $\beta$ -環糊精衍生物<sup>[6]</sup>

## 1-1-2 點擊化學反應

本研究當中也利用了點擊化學反應(click reaction)，而點擊化學的概念最早來源於對天然產物和生物合成途徑的觀察。模仿自然界能夠通過拼接上千萬個這一類型的單元（胺基酸、單糖），僅僅憑藉二十餘種胺基酸和十餘種初級代謝產物來合成非常複雜的生物分子（蛋白質和多糖）開發一系列可靠、高效、具選擇性的點擊反應。

而理想 click 反應的特色如下：

- 反應應用「組合」的概念，應用範圍廣，產率高以及副產物無害
- 反應有很強的立體選擇性和位相選擇性
- 反應條件簡單、合成反應快速
- 不使用溶劑或良性溶劑中進行，故最好是水相，因此產物對氧氣和水不敏感
- 產物易通過結晶和蒸餾分離，無需層析柱分離

三唑環(triazoles)是由2個碳原子和3個氮原子組成一個五雜環有機化合物。因環內兩個氮原子之間的相對位置不同，而造成三唑環匯具有兩種同分異構物，這兩種異構物分別為 1,2,3 - triazoles 以及 1,2,4 - triazoles，如圖 1-10 所示。一般以疊氮與三鍵透過加熱直接進行 Huisgen [2+3]偶極環化加成反應會形成 1,4 取代 triazole 和 1,5 取代 triazole 的產物(產率為 1:1)，如圖 1-11 所示。

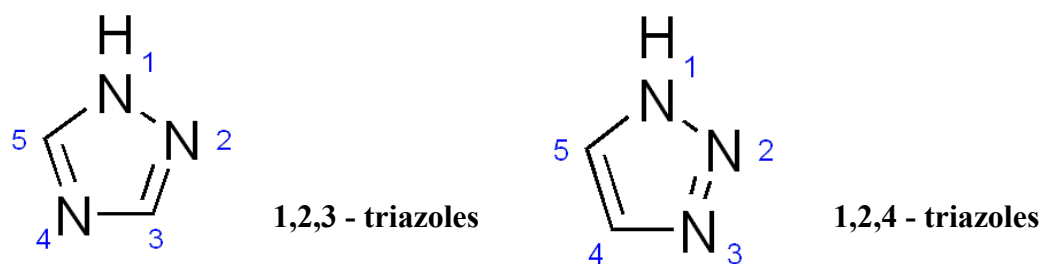


圖 1-10 1,2,3 - triazoles 以及 1,2,4 - triazoles 結構

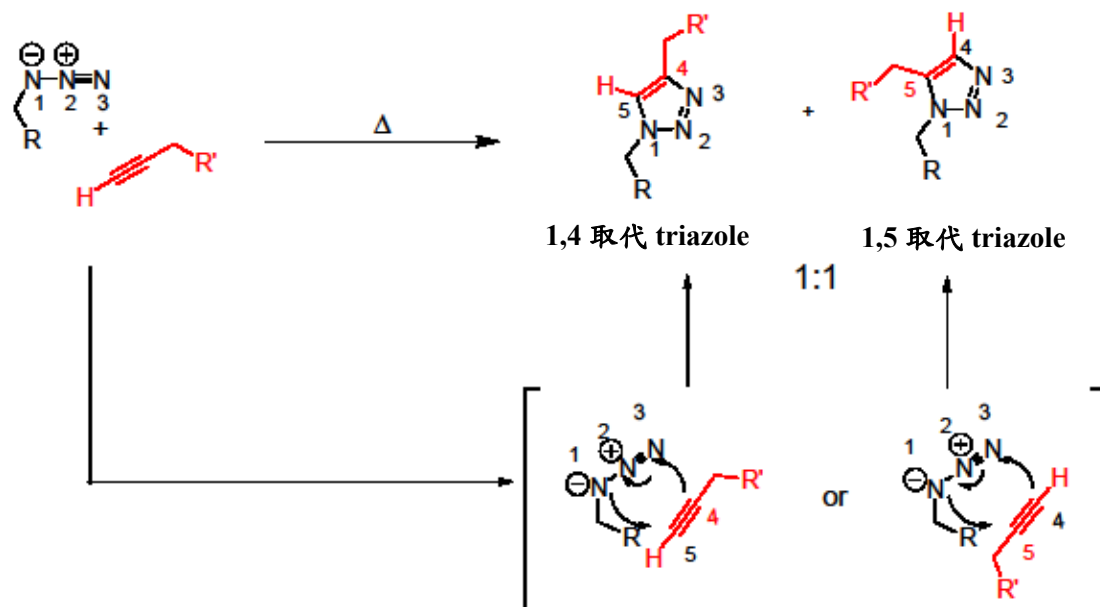


圖 1-11 以加熱為條件形成 click 反應之反應機構

而 Sharpless 的點擊反應則利用一價銅催化環化加成反應，並且只會形成 1,4 取代 triazole 產物，並不會形成 1,5 取代 triazole 產物。反應機構如圖 1-12 所示<sup>[7]</sup>，在反應中，銅參與乙炔進行催化反應時需要兩個金屬中心(5)，這會使得一或兩個乙炔配位基以及其他不穩定的配位基和疊氮作結合。在 8 顯示，隨著一個疊氮配位基位移到另一邊的銅以及銅乙炔的形成，進一步產生出乙炔和疊氮的錯合物(9)。此時被活化的疊氮被當成親核基去攻擊 C(4)，生成環化金屬錯合物，而目前為止反應機構和實驗結果顯示出，拉電子的乙炔基會加速一價銅催化乙炔-疊氮的耦合(8)。此時環化金屬錯合物會將疊氮綁住，隨後產生出疊氮上 N(1)的孤對電子會和 C(5)-銅的軌道作一個跨環反應機制造成環縮合，形成三唑環，而此過程反應非常迅速。隨著三唑環一銅的質子化會讓產物分解，會將反應中止並且再生催化劑。



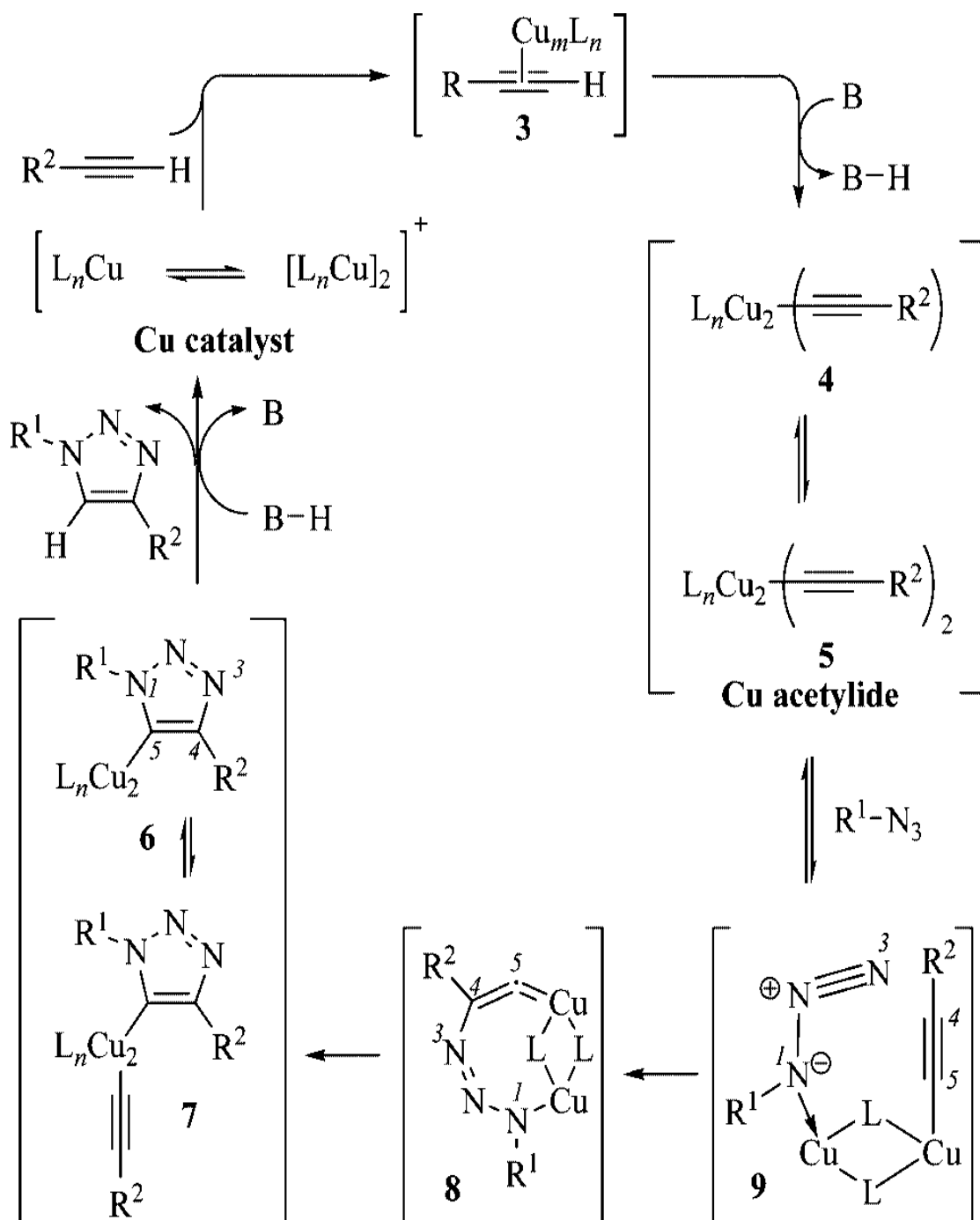


圖 1-12 以一價銅催化環化加成反應之機構示意圖<sup>[7]</sup>

### 1-1-3 聚醯胺乙二胺樹枝狀高分子

Dendrimer 又稱為 dendritic polymer，而 dendra，即樹木的意思，這個名詞源自於希臘字，因此 dendrimer 也稱之為樹枝狀高分子<sup>[8]</sup>。早在 1943 年，Flory 提出“network cell”此名詞，定義為在一網狀分子結構中最基本的單位<sup>[9]</sup>，之後由後人延伸作出系統化解釋，開始對樹枝狀結構展開了研究。到了 1984 年，Tomalia 等人合成出高度樹枝狀分枝的高分子，正式將此類高分子命名為 dendrimer<sup>[10]</sup>，樹枝狀高分子才被廣泛的重視，對於 dendrimer 的研究逐漸增加，早期多半集中其在合成與物性化性研究，因此有許多具有不同構造的 dendrimer 發展出來，但礙於合成繁複及純化上的難度，目前市面上所量產的 dendrimer 並不多，而最具代表性之一，是由 Tomalia 所發明的聚醯胺樹枝狀高分子 poly(amido amine) (PAMAM) 系列<sup>[10]</sup>，已在工業界開始量產。因此這幾年有關 dendrimer 的研究，已從高分子性質轉變成著重在各項應用，並且在材料等領域上有不少文獻發表，這也間接證明 dendrimer 在應用上具有無窮的發展潛力。

由於樹狀高分子可能擁有內部架構與表層官能基團不同的化學結構，因此能同時展現總體的與奈米界面的特性。與傳統的線性高分子作比較，樹狀高分子具有較精確控制的結構，呈圓球狀或半圓球狀；同時更重要的是樹狀高分子有許許多多具有反應性的分子鏈末端，位於球型或半圓球狀分子的表面。

Dendrimer 是種具有高度分枝及高反應性的三維立體巨分子，其化學鍵由中心的核向外發散，形成樹枝狀的結構，當高分子達到一定尺寸時，會傾向於形成球體的形狀<sup>[11]</sup>。典型的 dendrimer 包括了三部分的主要構成要素：多功能的中心核(multifunctional core)、分枝的重複

單元(branched units)、表面官能基(surface group)。在dendrimer 樹枝狀一層層向外延伸的結構，每個完整分枝的循環稱之為一個代數(generation)，通常以G<sub>n</sub> 來表示，其中n 為數字，來代表高分子的代數，其計算方式是由中心的核到表面官能基之間的分枝次數，如G<sub>3</sub>表示第三代的樹枝狀高分子，也就是其結構具有三次的分枝。

而主要 dendrimer 合成都是靠擴散的策略，例如：PPI、PAMAM。而建立 dendrimer 有基本 2 個操作 (1) 具有耦合性的單體 (2) 脫或改造單體的尾端基以創建一個新的反應表面功能，創造一個新的單體耦合，例如：固相合成肽或寡核苷酸。以 poly (propyleneimine) dendrimers 例子來說，它的基本骨架是聚烷基胺，其中每一個氮原子作為一個分支點，利用丙烯腈的 Michael 加成反應，讓尾端基接有烷基鏈的結構，再利用雙烷基胺反應提供下一次的分支。另外 Dendrimer 合成可分為 2 種：Divergent approach 和 Convergent approach

#### 一、發散法合成(divergent approach)

如圖1-13所示<sup>[10][12]</sup>，此方法合成架構是由中心的核作為起始，接上單體作為第一層樹枝狀結構，活化外層官能基後再接上相同單體作為第二層結構，如此重複反應使高分子的結構不斷向外分枝，是種由內而外逐步增層的合成方法。發散式的方法適合大量生產，但其缺點在於合成時需要加入過量單體，以得到結構完整的樹枝狀高分子，若反應不完全，所合成出來的樹枝狀高分子將會有結構上的缺陷。

#### 二、收斂法合成(convergent approach)

如圖1-14所示<sup>[13]</sup>，此法與發散式的合成法方向相反，它是由最外層鏈尾之官能基接上作為重複單元的單體，重複反應後可形成更高代的樹枝狀結構(dendron)，最後再與作為核的分子結合成為dendrimer，

是由外而內逐步增層的合成方法。收斂式的方法可較準確的合成出完整的樹枝狀結構，對dendrimer的架構有較好的控制，亦即較不易產生結構上的缺陷，然而，由收斂式合成法所得到的dendrimer，其外層官能機大多反應性較弱，較不易進行改質。

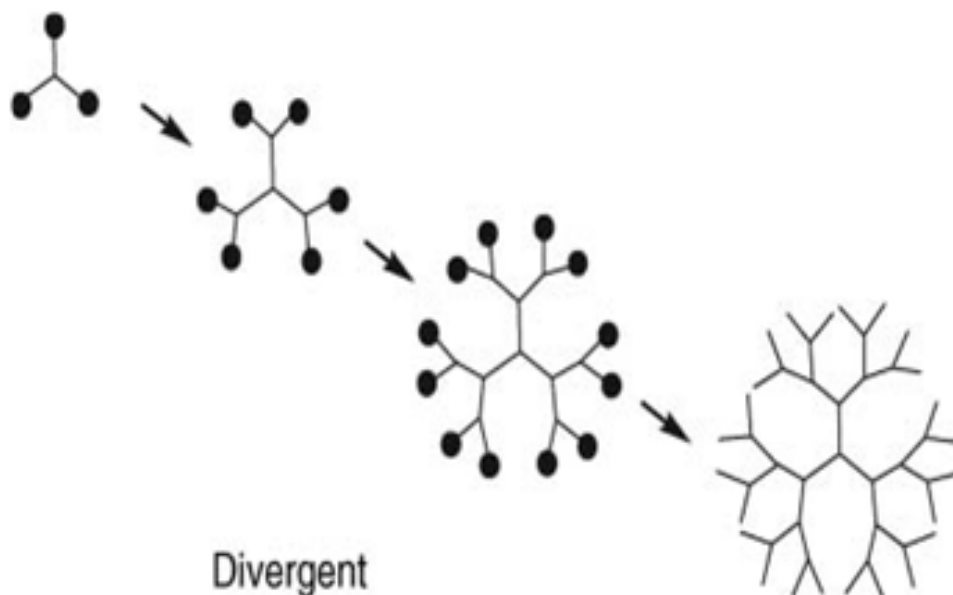


圖1-13 發散法合成圖示(divergent approach)<sup>[10]</sup>

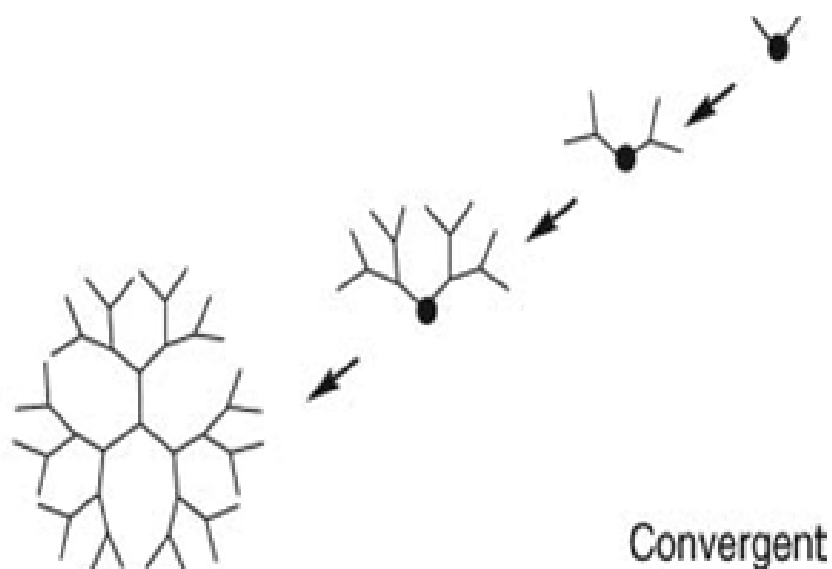


圖1-14 收斂法合成圖示(convergent approach)<sup>[10]</sup>

而在dendrimer應用方面，Dendrimer 特殊的結構與性質引起了科學家們的興趣，近十幾年來，對於此類高分子應用方面的研究開始蓬勃發展，主要的方向分為<sup>[14]</sup>

#### 一、 醫藥上的應用(medicinal applications)：

由於dendrimer 具有高密度且分離的活性官能基，對藥物化學而言，這樣的結構能夠增強受質的結合(substrate binding)，此外，dendrimer 也被應用在核磁造影及藥物輸送等方向。

#### 二、 主客體化學(host-guest chemistry)的應用：

由於 dendrimer 樹枝狀的分佈，造成高分子內部有許多孔洞，可以用來包覆(encapsulation)小分子，其方法可以是物理性的包覆，純粹由結構上的特性來使小分子陷入<sup>[15]</sup>；也可以利用非共價鍵的化學方式，如dendrimer 與客體分子間的氫鍵來封住小分子<sup>[16]</sup>；另一種方式也是最容易執行的，就是利用具有兩性(amphiphilic)結構的dendrimer，其性質就如同是單分子組成的微胞(unimolecularmicelles)，有疏水的內核及親水的支鏈末端，可用來包覆疏水性的物質，同時增加疏水性物質在水溶液中的溶解性<sup>[17]</sup>。主客體的應用相當廣泛，可以包覆藥物、奈米金屬等小分子，在生醫、光電等方面都有廣泛的利用。

#### 三、 樹枝狀觸媒(dendritic catalysts)的應用

勻相觸媒(homogeneous catalysts)與活化位置的反應性較佳，但缺點是較難從反應中分離，非勻相觸媒(heterogeneous catalysts)容易從反應中分離但其反應的動力學被質量傳遞所限制著，藉由有著高度表面積及高溶解度的dendrimer，可以結合勻相及非勻相觸媒的優點，是相當有用的奈米觸媒<sup>[18]</sup>。

Dendrimer 發展至今，在許多領域方面的應用都在逐步的發展

中，如能量傳遞、光收集(light harvesting)、奈米觸媒、化學感應器(chemical sensors)、單分子微胞、基因及藥物傳遞、模擬酵素(enzymemimics)、包覆小分子等等<sup>[19]</sup>，在生醫材料、光學材料、液晶材料各領域都有許多文獻發表。但由於dendrimer 製作過程較為繁複且造價昂貴，目前仍在學術研究階段，並未普遍運用在業界，以當下的研究趨勢看來，在生醫領域方面的應用是較受到注目的。

## 1-2 研究目的

具有光學活性的  $\beta$ -環糊精( $\beta$ -cyclodextrin,  $\beta$ -CD)雖然常被利用在對掌性分子的分離工作上,但是由於  $\beta$ -CD 結構上具備  $C_7$  對稱軸且不帶有電荷,因此分離效率不高且侷限了其應用範圍。若將  $\beta$ -CD 之 primary face 的每一個六號碳位置上的羥基全部進行衍生修飾,並不會改變  $\beta$ -CD 本身的對稱性,而選擇性的取代反應預期可以降低  $\beta$ -CD 的對稱性,同時若能夠將其 primary face 衍生出多重電荷,便能夠增加在對掌性分離與辨識上的應用性。我們的研究目的為利用尾端帶有多重胺基基團的 poly(amido amine) (PAMAM)樹枝狀分子作為多重正電荷的來源,透過高效率之一價銅催化點擊化學反應與  $\beta$ -CD 結合在一起,得到具有水溶性且帶有多重正電荷的  $\beta$ -CD 衍生物。另外。透過單取代與選擇性雙取代的衍生修飾反應,我們可以分別合成出具有  $C_1$  與  $C_2$  對稱軸的  $\beta$ -CD 衍生物,預期這兩種帶有正電荷的衍生物將可以做為毛細管電泳分離的偽靜相,而因為具備不同的對稱性,對於對掌性分子會有不同的分離效率與辨識能力。

## 第二章 實驗

### 2-1 實驗藥品

#### 1. Propargylamine

分子式： $C_3H_5N$ ；分子量：55.04

純度：99%；廠商：ACROS

#### 2. Methyl acrylate (MA)

分子式： $C_4H_6O_2$ ；分子量：86.04

純度：99%；廠商：ACROS

#### 3. Ethylenediamine (EDA)

分子式： $C_2H_8N_2$ ；分子量：60.10

純度：99%；廠商：ACROS

純化步驟：加熱迴流之下蒸餾出來

#### 4. Di-tert-butyl pyrocarbonate ((Boc)<sub>2</sub>O)

分子式： $C_{10}H_{18}O_5$ ；分子量：218.25

純度：99%；廠商：TCI

#### 5. $\beta$ -Cyclodextrin ( $\beta$ -CD)

分子式： $C_{42}H_{70}O_{35}$ ；分子量：1134.98

純度：99%；廠商：ACROS

#### 6. 1-(*p*-Toluenesulfonyl)imidazole

分子式： $C_{10}H_{10}N_2O_2S$ ；分子量：222.26

純度：99%；廠商：ACROS

#### 7. 23.8%NaOH 溶液

#### 8. $NH_4Cl$

分子量：53.50



純度：98.5%；廠商：島久藥品

9.1,1,2,2 Tetrachloroethane

分子式：C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>；分子量：167.85

純度：99%；廠商：ACROS

10.Silica gel (矽膠)

11.Sodium hydride (NaH)

分子式：NaH；分子量：24

純度：60%；廠商：ACROS

12.Benzyl chloride

分子式：C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>Cl；分子量：126.59

純度：99.5%；廠商：ACROS

13.Diisobutylaluminium hydride (DIBAL-H)

分子式：C<sub>8</sub>H<sub>19</sub>Al；分子量：142.22

純度：20%(wt%) in Toluene (1.2M)；廠商：ALDRICH

14.矽藻土

15.Methanesulfonyl chloride(MsCl)

分子式：CH<sub>3</sub>ClO<sub>2</sub>S；分子量：114.55

純度：99.5%；廠商：ACROS

16.4-Dimethyl-aminopyridine(DMAP)

分子式：C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>；分子量：122.17

純度：99%；廠商：ACROS

17.Palladium hydroxide on active carbon (Pd(OH)<sub>2</sub>/C)

分子式：PdH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>；分子量：140.43

廠商：ACROS

18. Sodium azide ( $\text{NaN}_3$ )

分子式： $\text{NaN}_3$ ；分子量：65.01

純度：99.5%；廠商：SIGMA

19. Anhydrous methanol(無水甲醇)

分子式： $\text{CH}_3\text{OH}$ ；分子量：32.04

純度：99.9%；廠商：ACROS

20. Dichloroethane (DCE，二氯乙烷)

分子式： $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ ；分子量：98

純度：95%；廠商：ECHO

21. 二次水

22. 飽和食鹽水

23. Acetone (丙酮)

分子式： $\text{C}_3\text{H}_6\text{O}$ ；分子量：58 g/mol

純度：98%；廠商：ACROS

24. Anhydrous pyridine (無水吡啶)

分子式： $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$ ；分子量：79 g/mol

純度：99%；廠商：ACROS

純化過程：以  $\text{CaH}_2$  除水後加熱迴流之下蒸餾出來

25. Acetic anhydride (醋酸酐)

分子式： $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_3$ ；分子量：102 g/mol

純度：98%；廠商：ACROS

26. 1M 鹽酸溶液

27. 10% Sodium bicarbonate ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ) 溶液

28. Methanol (甲醇)

分子式：CH<sub>3</sub>OH；分子量：32 g/mol

純度：99.7%；廠商：ECHO

29. Toluene(甲苯)

分子式：；分子量：92.14 g/mol

純度：99.97%；廠商：ECHO

30. Tetrahydrofuran (THF，四氫呋喃)

分子式：C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O；分子量：72 g/mol

純度：99%；廠商：ECHO

31. Copper bromide (CuBr，溴化銅)：

分子式：C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>OBr<sub>2</sub>；分子量：143 g/mol

純度：98%；廠商：ACROS

32. 1M 氨水

33. Sodium methoxide(NaOMe)

分子式：CH<sub>3</sub>NaO；純度：30% in Methanol；廠商：ACROS

34. 乙酸乙酯(Ethyl acetate, EA)

分子式：C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>；分子量：88.11 g/mol

純度：99.5%；廠商：ECHO

35. 正己烷(Hexane)

分子式：C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>；分子量：86.18

純度：99%；廠商：ACROS

純化分法：使用工業級溶劑在氫化鈣(Calcium hydride)及氮氣下加熱迴流，乾燥蒸出後立即使用

36. 1M NaHCO<sub>3</sub> 溶液

37. Anhydrous dimethylformamide(無水 DMF)

分子式： $C_3H_7NO$ ；純度：水含量低於 50 ppm；廠商：ACROS

38. 無水硫酸鎂

分子式： $MgSO_4$ ；純度：99%；廠商：ACROS

39. Chloroform-d ( $CDCl_3$ )

純度：99.8% 廠商：ALDRICH

40. Methyl sulfoxide- $d_6$  (DMSO)

純度：99% 廠商：ACROS

41. Deuterium oxide ( $D_2O$ )

純度：99.9% 廠商：ALDRICH

## 2-2 分析儀器

1. 旋轉濃縮機

廠商：EYELA

型號：NVC-2100

2. 超音波震盪器

廠商：大邁儀器

型號：ULTRASONIC CLEANER D20H

3. 真空乾燥機

廠商：ULVAC

型號：G50DA DOV30

4. 真空幫浦

廠商：ULVAC

型號：G-100D

5. 透析膜

廠商：Spectrum

型號：Biotech CE(MWCO：100-500D)

6. 冷凍乾燥機

廠商：PANCHVM

型號：Freeze Dryer FD-Series

7. 高壓反應器

廠商：PARR INSTRUMENT COMPANY

8. 離心機

廠商：HITACHI

型號：CENTRIFUGE O5P-21

9. 核磁共振光譜儀(Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer  
, NMR)

廠商：VARIAN

型號：OXFORD AS400

溶劑：CDCl<sub>3</sub>，DMSO，D<sub>2</sub>O

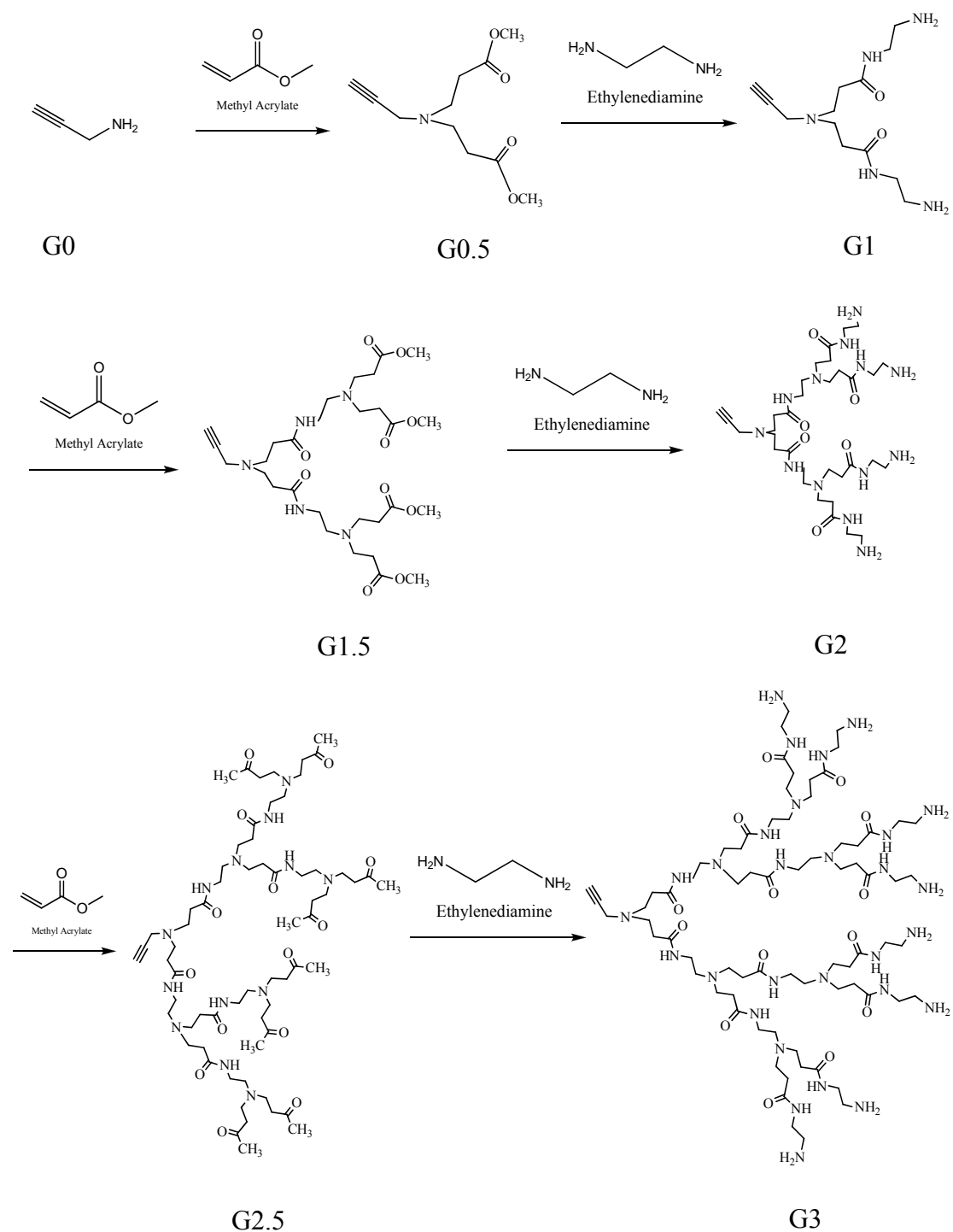
10. 傅立葉轉換紅外線光譜儀 (Fourier Transform Infrared  
Spectromter, FT-IR)

廠商：JASCO

型號：FT-IR 480 Plus

## 2-3 樹枝狀分子之合成

### 2-3-1 樹枝狀分子合成圖



### 1.(G0 到 G0.5)之合成步驟

將 G0 (6.0033 g, 0.1809 mol)溶於無水甲醇(370 mL)(濃度約 300 mM),再將 methyl acrylate(28.125 g,0.3267 mol)溶於無水甲醇(110 mL)(濃度約 3000 mM),於-10°C之下由 G0 緩慢加入 methyl acrylate 中攪拌三十分鐘後,回到室溫攪拌,反應約三天之後,以旋轉濃縮機濃縮,即得產物,產率 98%,而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$  光譜,如附錄圖 6-1。

### 2.(G0.5 到 G1)之合成步驟

將 G0.5 (6.2525 g, 0.0275 mol)溶於無水甲醇(92 mL)(濃度約 300 mM),再將 ethylenediamine (66.14 g, 1.1 mol)溶於無水甲醇(367 mL)(濃度約 3000 mM),於-10°C之下由 G0.5 緩慢加入 ethylenediamine (EDA)中攪拌三十分鐘後,回到室溫攪拌,反應約三天之後反應終止,再利用 EDA 和甲苯共沸原理,加入甲苯和甲醇 (9:1)的混合液 (100 mL $\times$ 5),以旋轉濃縮機濃縮,先將 EDA 抽離,再加入甲醇(300 mL),再將甲苯抽離,即得產物,產率 97%,而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$  光譜,如附錄圖 6-2、附錄圖 6-3。

### 3.(G1 到 G1.5)之合成步驟

將 G1 (3.44 g, 0.012 mol)溶於無水甲醇(40 mL)(濃度約 300 mM)，再將 methyl acrylate(6.27 g, 0.072 mol)溶於無水甲醇(25 mL) (濃度約 3000 mM)，於-10°C之下由 G1 緩慢加入 methyl acrylate 中攪拌三十分鐘後，回到室溫攪拌，反應約三天之後，以旋轉濃縮機濃縮，即得產物，產率 98%，而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$  光譜，如附錄圖 6-4。

### 4.(G1.5 到 G2)之合成步驟

將 G1.5 (6.395 g, 0.01018 mol)溶於無水甲醇(34 mL)(濃度約 300 mM)，再將 ethylenediamine (48.98 g, 0.8144 mol)溶於無水甲醇(275 mL) (濃度約 3000 mM)，於-10°C之下由 G1.5 緩慢加入 ethylenediamine 中攪拌三十分鐘後，回到室溫攪拌，反應約三天之後反應終止，再利用 EDA 和甲苯共沸原理，加入甲苯和甲醇 (9：1)的混合液(100 mL $\times$  5)，以旋轉濃縮機濃縮，先將 EDA 抽離，再加入甲醇(300 mL)，再將甲苯抽離，即得產物，產率 97%，而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$  光譜，如附錄圖 6-5。



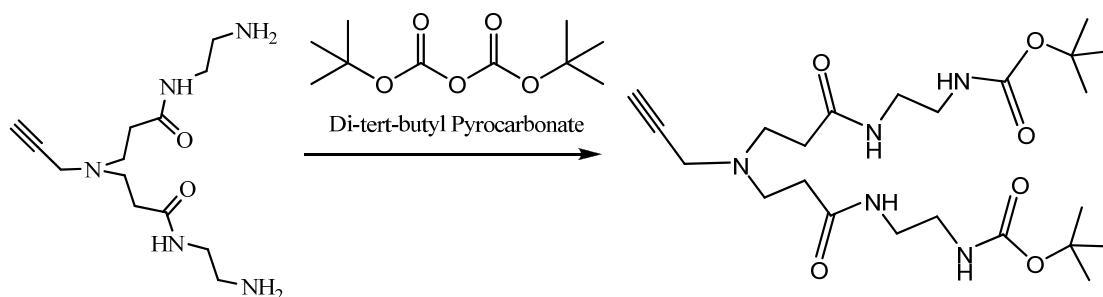
#### 5.(G2 到 G2.5)之合成步驟

將 G2 (1.24 g, 1.68 mmol)溶於無水甲醇(6 mL)(濃度約 300 mM)，再將 methyl acrylate(2.31 g, 26.88 mmol)溶於無水甲醇(9 mL) (濃度約 3000 mM)，於-10°C 之下由 G2 緩慢加入 methyl acrylate 中攪拌三十分鐘後，回到室溫攪拌，反應約三天之後，以旋轉濃縮機濃縮，即得產物，產率 98%，而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$  光譜，如附錄圖 6-6。

#### 6.(G2.5 到 G3)之合成步驟

將 G2.5 (2.31 g, 1.75 mmol)溶於無水甲醇(6 mL)(濃度約 300 mM)，再將 ethylenediamine (16.82 g, 280 mmol)溶於無水甲醇(275 mL) (濃度約 3000 mM)，於-10°C 之下由 G2.5 緩慢加入 ethylenediamine 中攪拌三十分鐘後，回到室溫攪拌，反應約三天之後反應終止，再利用 EDA 和甲苯共沸原理，加入甲苯和甲醇 (9:1)的混合液(100 mL $\times$ 5)，以旋轉濃縮機濃縮，先將 EDA 抽離，再加入甲醇(300 mL)，再將甲苯抽離，即得產物，產率 97%，而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$  光譜。

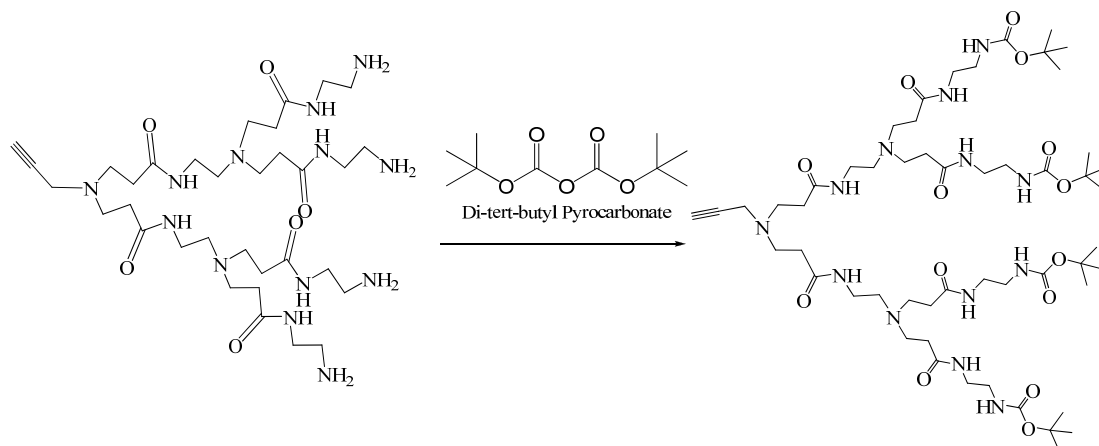
## 2-3-2 樹枝狀分子尾端保護基之合成



### Dendrimer 保護基(G1-Boc)合成圖

#### 1.(G1-Boc)之合成步驟

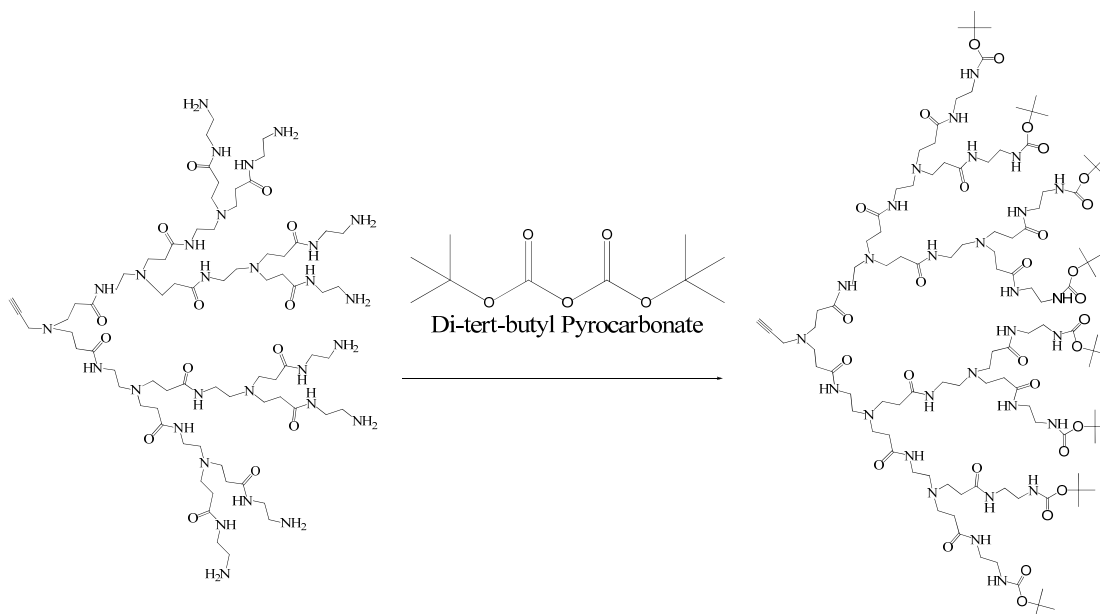
將 G1 (3.9429 g, 0.0139 mol) 溶於無水甲醇(20 mL)中，再將 di-tert-butyl Pyrocarbonate ( (Boc)<sub>2</sub>O)(6.682 g, 0.03058 mol) 溶於無水甲醇(20 mL)，於-10°C 之下由 G1 緩慢加入 ethylenediamine 中攪拌三十分鐘後，回到室溫攪拌，反應四小時後加入二次水(4 mL)終止反應，以二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取，合併成有機層後再以飽和食鹽水(30 mL)清洗，以無水 MgSO<sub>4</sub> 除水乾燥，經過過濾以及利用旋轉濃縮機濃縮，再利用沉澱法方式溶於 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 後滴入 400 mL 正己烷攪拌，沉澱後即得產物，產率 95%，而鑑定部分也使用 <sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR 光譜，如附錄圖 6-7、附錄圖 6-8。



**Dendrimer 保護基(G2-Boc)合成圖**

## 2.(G2-Boc)之合成步驟

將 G2 (1.9274 g, 2.6 mmol) 溶於無水甲醇(10 mL)中，再將 di-tert-butyl Pyrocarbonate ( (Boc)<sub>2</sub>O)(2.5 g, 11.44 mmol) 溶於無水甲醇(10 mL)，於 -10°C 之下由 G2 緩慢加入 ethylenediamine 中攪拌三十分鐘後，回到室溫攪拌，反應四小時後加入二次水(8 mL)終止反應，以二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取，合併成有機層後再以飽和食鹽水(30 mL)清洗，以無水 MgSO<sub>4</sub> 除水乾燥，經過過濾以及利用旋轉濃縮機濃縮，再利用沉澱法方式溶於 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 後滴入 400 mL 正己烷攪拌，沉澱後即得產物，產率 95 %，而鑑定部分也使用 <sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR 光譜，如附錄圖 6-9、附錄圖 6-10。



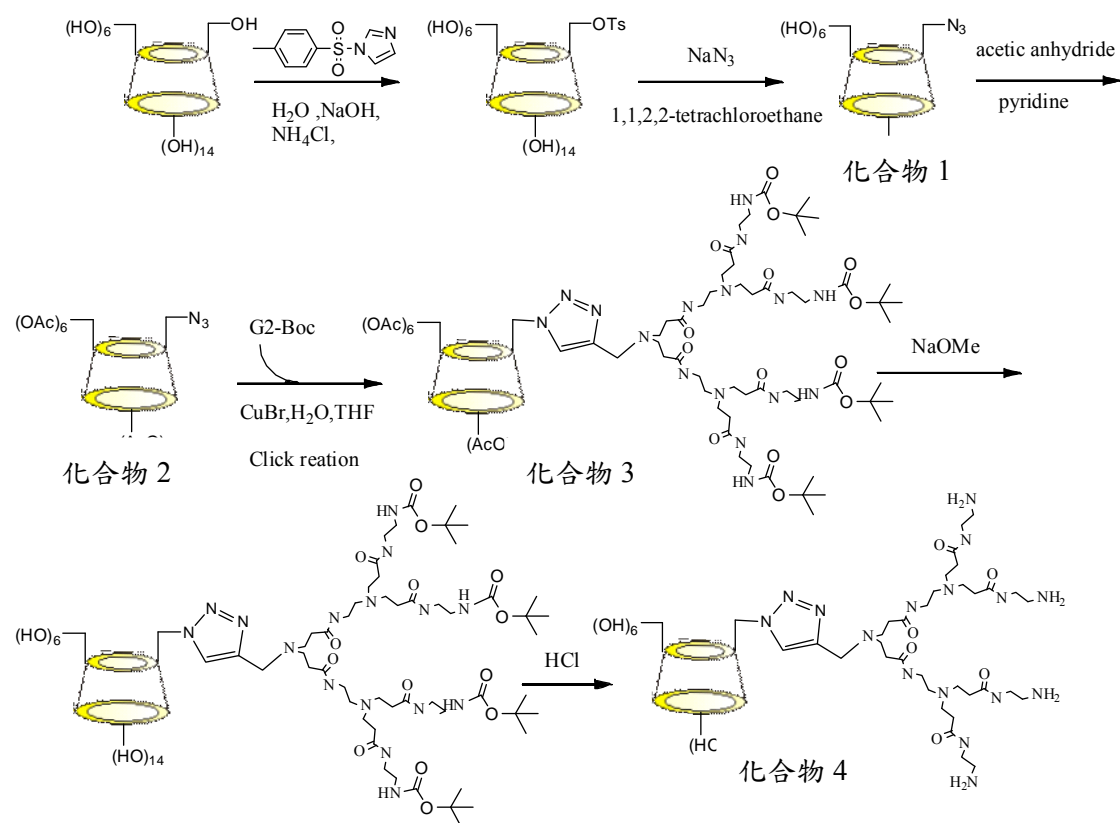
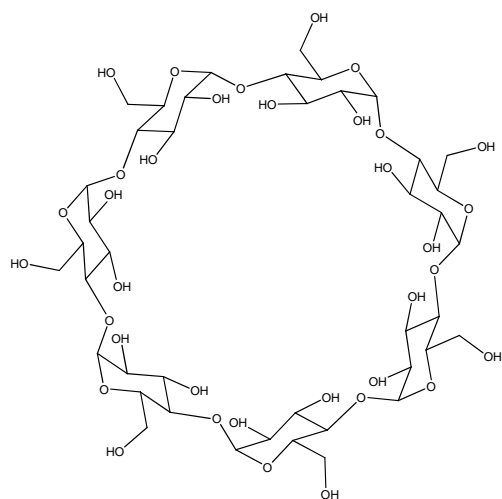
### Dendrimer 保護基(G3-Boc)合成圖

#### 3.(G3-Boc)之合成步驟

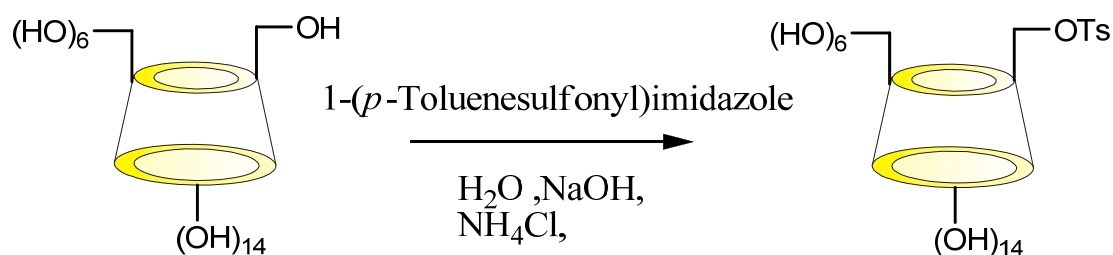
將 G3(2.31 g, 1.40 mmol)溶於無水甲醇(10 mL)中，再將 di-tert-butyl Pyrocarbonate ( (Boc)<sub>2</sub>O)(2.70 g, 12.40 mmol)溶於無水甲醇(10 mL)，於-10°C之下由 G3 緩慢加入 ethylenediamine 中攪拌三十分鐘後，回到室溫攪拌，反應四小時後加入二次水(8 mL)終止反應，以二氯甲烷 (50 mL×3) 萃取，合併成有機層後再以飽和食鹽水(30 mL)清洗，以無水 MgSO<sub>4</sub> 除水乾燥，經過過濾以及利用旋轉濃縮機濃縮，再利用沉澱法方式溶於 2 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 後滴入 400 mL 正己烷攪拌，沉澱後即得產物，產率 95 %，而鑑定部分也使用 <sup>13</sup>C-NMR 光譜，如附錄圖 6-11。

## 2-4 單取代環糊精衍生物之合成

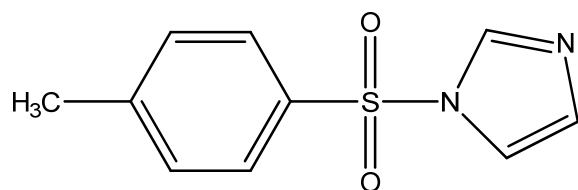
$\beta$ -CD( $\beta$ -cyclodextrin)結構:



單取代流程圖

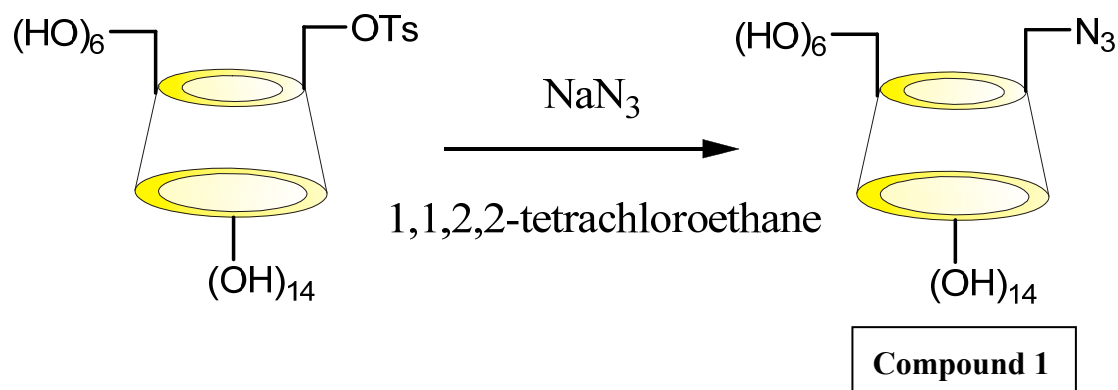


註: 1- (*p*-Toluenesulfonyl) imidazole 結構為



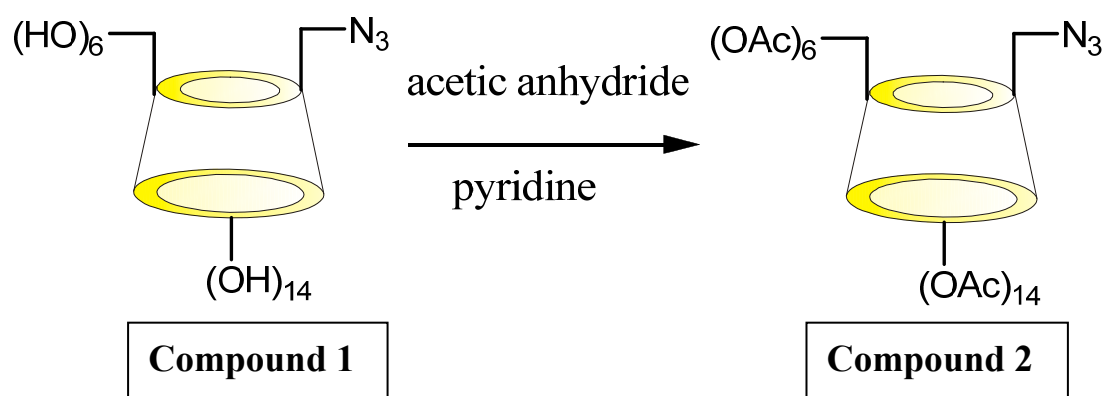
步驟

將  $\beta$ -CD (1.75 g,  $1.54 \times 10^{-3}$  mol) 和 1-(*p*-Toluenesulfonyl)imidazole (0.44 g,  $1.97 \times 10^{-3}$  mol) 混合(比例為 1:1.27), 溶於二次水(20 mL), 以超音波震盪機震盪 15 分鐘幫助溶解後室溫下攪拌, 反應 4 小時後加入 3mL 氫氧化鈉溶液(23.8 % wt/vol) 終止反應, 此時會產生些許沉澱, 以重力過濾法過濾沉澱物, 收集澄清溶液部分, 再加入  $\text{NH}_4\text{Cl}$ (2.58 g、0.0239 mol) 使溶液 pH 值調至 7, 以抽氣過濾法過濾結晶並且利用冰二次水以及冰丙酮洗滌幫助過濾, 收集結晶體之後, 以真空乾燥機加熱  $60^\circ\text{C}$  乾燥, 即得  $\beta$ -CD-(OTs), 產率 40 %, 而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$  光譜, 如附錄圖 6-13。



步驟

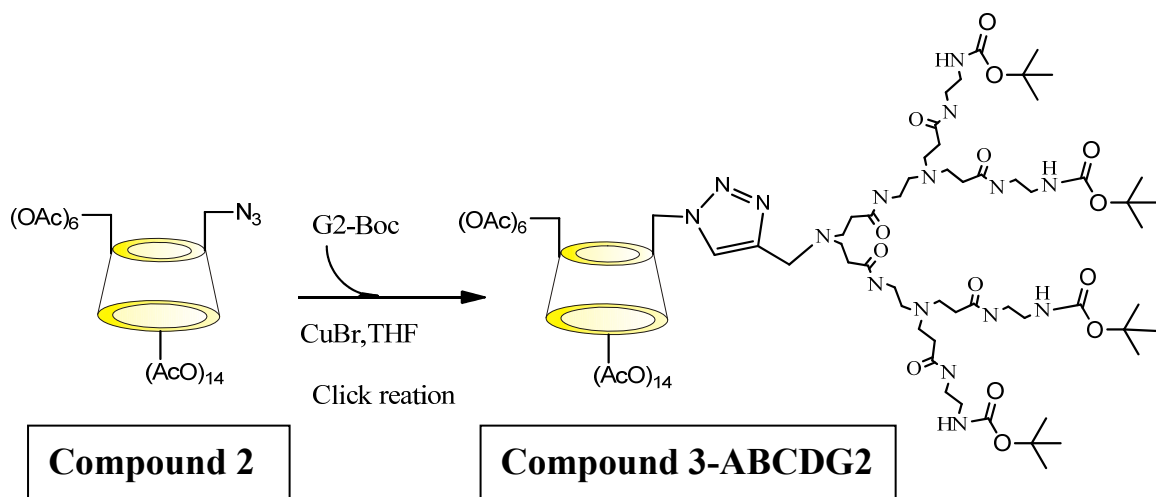
將  $\beta$ -CD-(OTs) (3.20 g,  $2.45 \times 10^{-3}$  mol) 和  $NaN_3$  (0.44 g, 0.0487 mol) 溶於二次水 (50 mL)，以超音波震盪機震盪 15 分鐘幫助溶解後，以  $100^\circ C$  加熱迴流法攪拌，反應 24 小時後，以旋轉濃縮機將二次水抽乾至 10 mL 之後再加入 1,1,2,2 Tetrachloroethane (5 mL) 攪拌 10 分鐘，再利用離心機分離，此時會分三層，上層為水層、中層為 Compound 1 層、下層為 1,1,2,2 Tetrachloroethane 層，然後把水層倒掉之後，再加入冰丙酮把殘餘的二次水以及 1,1,2,2 Tetrachloroethane 利用振盪器溶解，利用離心機分離，此時會分兩層，上層為水、冰丙酮以及 1,1,2,2 Tetrachloroethane，下層為 Compound 1，收集下層後，以真空乾燥機加熱至  $60^\circ C$  並且抽真空，即得 Compound 1，產率 80 %，而鑑定部分也使用  $^1H$ -NMR 光譜，如附錄圖 6-14。



### 步驟

將 dry pyridine(3 mL)加入 Compound 1 作(1.16 g, 0.0869 mmol)為溶液，再加入 acetic anhydride(3 mL)之後加熱 50 °C 攪拌，反應十二小時之後，以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL×3) 萃取，合併成有機層後再以 1M 鹽酸(20 mL)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (20 mL)以及飽和食鹽水(30 mL)清洗，以無水  $\text{MgSO}_4$  除水乾燥，經過過濾以及利用旋轉濃縮機濃縮，得粗產物以矽膠管柱色層分析法純化(甲醇：甲苯=1：9~2：8)， $R_f$  值約 0.5，再利用沉澱法方式溶於 1 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  後滴入 400 mL 正己烷攪拌，沉澱後得 Compound 2，產率約 60%，而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、GCOSY、HSQC、HMBC 光譜，如附錄圖 6-15(b)、附錄圖 6-15(c)、附錄圖 6-15(d)、附錄圖 6-15(e)、附錄圖 6-15(f)。





### 步驟

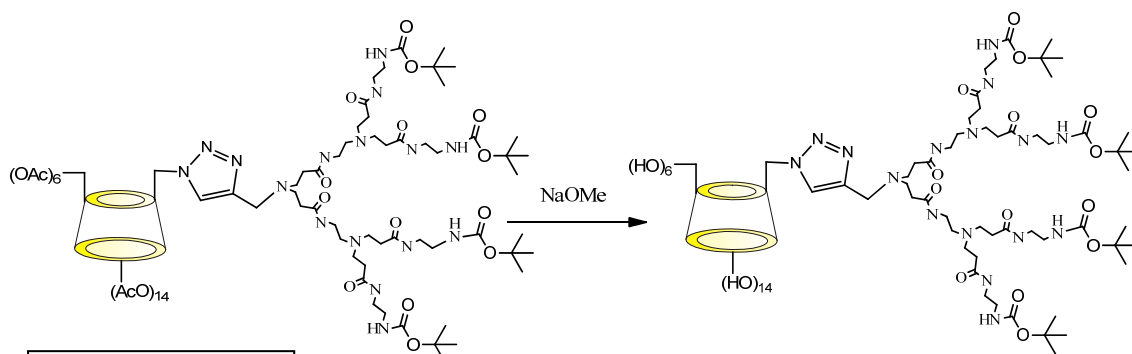
將 Compound 2 (145 mg, 0.0725 mmol) 溶於 THF (2 mL)，依序加入 G1-Boc (40 mg, 0.0761 mmol) 以及 CuBr (2.184 mg, 0.0152 mmol) 攪拌，反應十二小時後，以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL $\times$ 3) 萃取，合併成有機層後再以氨水 (40 mL) 和飽和食鹽水 (30 mL) 清洗，以無水  $\text{MgSO}_4$  除水乾燥，經過過濾以及利用旋轉濃縮機濃縮，得粗產物以矽膠管柱色層分析法純化 (甲醇：甲苯 = 1：9~2：8)， $R_f$  值約 0.5 左右，再利用沉澱法方式溶於 1 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  後滴入 400 mL 正己烷攪拌，沉澱後即得產物 ABCDG1，產率 62%，而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$  光譜，如附圖 6-29(b)。

### 步驟

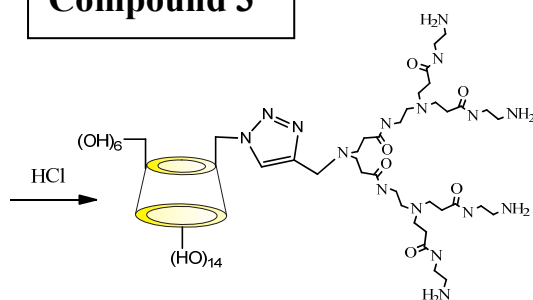
將 Compound 2 (100.1 mg, 0.05 mmol) 溶於 THF(2 mL)，依序加入 G2-Boc (67 mg, 0.0575 mmol) 以及 CuBr (3 mg, 0.0115 mmol) 攪拌，反應十二小時後，以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL×3) 萃取，合併成有機層後再以氨水(40 mL)和飽和食鹽水(30 mL)清洗，以無水 MgSO<sub>4</sub> 除水乾燥，經過過濾以及利用旋轉濃縮機濃縮，得粗產物以矽膠管柱色層分析法純化(甲醇：甲苯=1：9~2：8)，Rf 值約 0.5 左右，再利用沉澱法方式溶於 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 後滴入 400 mL 正己烷攪拌，沉澱後即得 compound 3 (ABCDG2)，產率 65 %，而鑑定部分也使用 <sup>1</sup>H-NMR 光譜，如附錄圖 6-16 (b)

### 步驟

將 Compound 2 (100 mg, 0.05 mmol) 溶於 THF(2 mL)，依序加入 G3-Boc (130 mg, 0.0575 mmol) 以及 CuBr (3 mg, 0.0115 mmol) 攪拌，反應十二小時後，以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL×3) 萃取，合併成有機層後再以氨水(40 mL)和飽和食鹽水(30 mL)清洗，以無水 MgSO<sub>4</sub> 除水乾燥，經過過濾以及利用旋轉濃縮機濃縮，得粗產物以矽膠管柱色層分析法純化(甲醇：甲苯=1：9~2：8)，Rf 值約 0.5 左右，再利用沉澱法方式溶於 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 後滴入 400 mL 正己烷攪拌，沉澱後即得產物 ABCDG3 產率 60 %，而鑑定部分也使用 <sup>1</sup>H-NMR 光譜。



**Compound 3**



**Compound 4-CDG2H**

### 步驟

將 Compound 3 (38.7 mg, 0.0131 mmol) 溶於甲醇(3 mL)，加入 NaOMe (67 mg, 0.3733 mmol) 於室溫攪拌，反應十二小時之後，即得粗產物 Compound 6，再滴入 1M 鹽酸至使溶液呈現酸性(低於 pH 值 2 以下)，以 100°C 迴流法攪拌，反應十二小時後終止反應，加入二次水使 pH 值調整到 2~9 之間，以 Biotech Dialysis Membranes Cellulose Ester 透析法在大量二次水中室溫攪拌純化，反應二十四小時後，再以冷凍乾燥機除水乾燥，即得最終產物 CDG1H，產率 25 %，而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$  光譜。

### 步驟

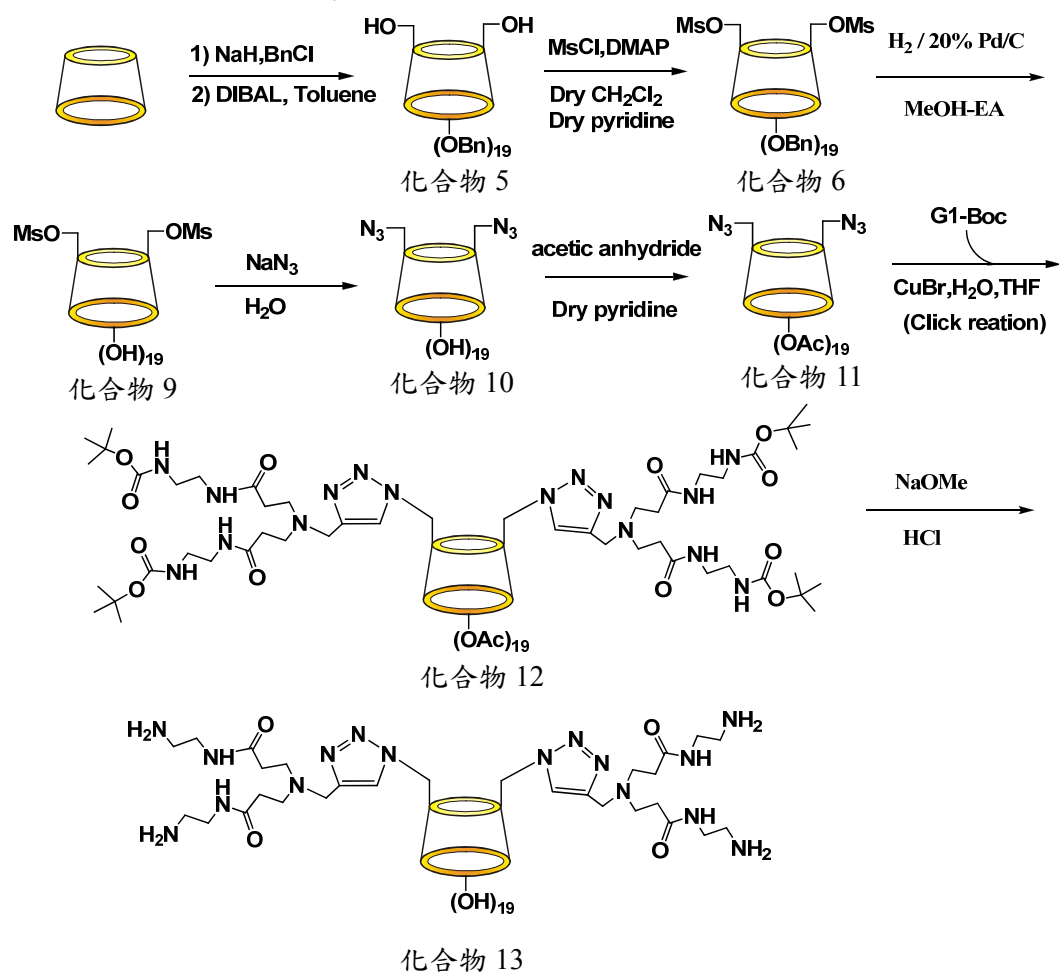
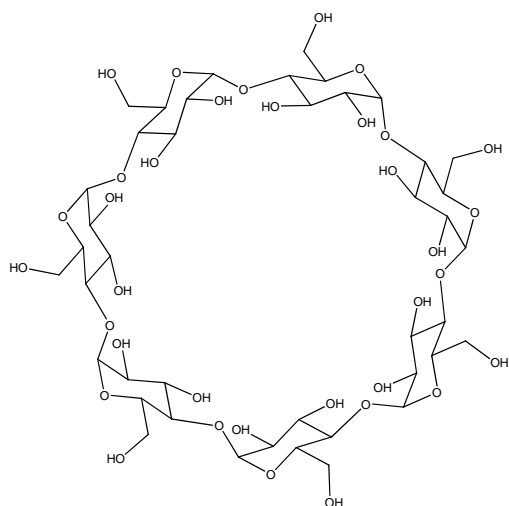
將 Compound 3 (38.7 mg, 0.0131 mmol) 溶於甲醇(3 mL)，加入 NaOMe (67 mg, 0.3733 mmol) 於室溫攪拌，反應十二小時之後，即得粗產物，再滴入 1M 鹽酸至使溶液呈現酸性(低於 pH 值 2 以下)，以 100°C 迴流法攪拌，反應十二小時後終止反應，加入二次水使 pH 值調整到 2~9 之間，以 Biotech Dialysis Membranes Cellulose Ester 透析法在大量二次水中室溫攪拌純化，反應二十四小時後，再以冷凍乾燥機除水乾燥，即得最終產物 Compound 4(CDG2H)，產率約 25 %，而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$  光譜，如附錄圖 6-27 (b)。

### 步驟

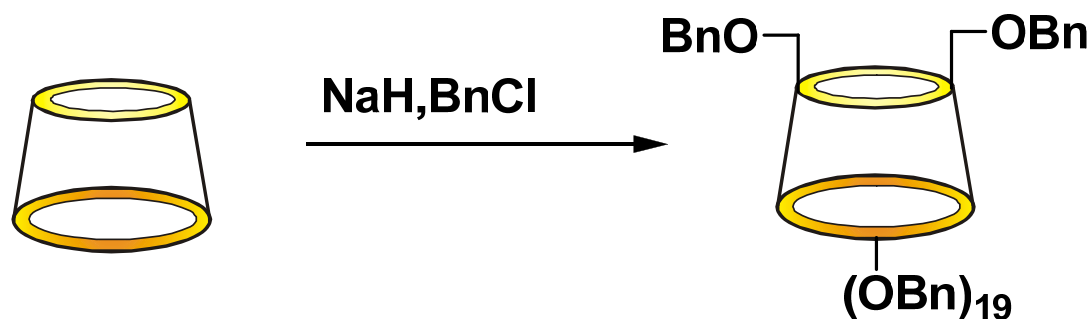
將 Compound 3 (38.7 mg, 0.0131 mmol) 溶於甲醇(3 mL)，加入 NaOMe (67 mg, 0.3733 mmol) 於室溫攪拌，反應十二小時之後，即得粗產物 Compound 6，再滴入 1M 鹽酸至使溶液呈現酸性(低於 pH 值 2 以下)，以 100°C 迴流法攪拌，反應十二小時後終止反應，加入二次水使 pH 值調整到 2~9 之間，以 Biotech Dialysis Membranes Cellulose Ester 透析法在大量二次水中室溫攪拌純化，反應二十四小時後，再以冷凍乾燥機除水乾燥，即得最終產物 CDG3H，產率約 25 %，而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$  光譜，如附錄圖 6-28 (b)。

## 2-5 雙取代環糊精衍生物之合成(途徑一)

$\beta$ -CD( $\beta$ -cyclodextrin)結構:

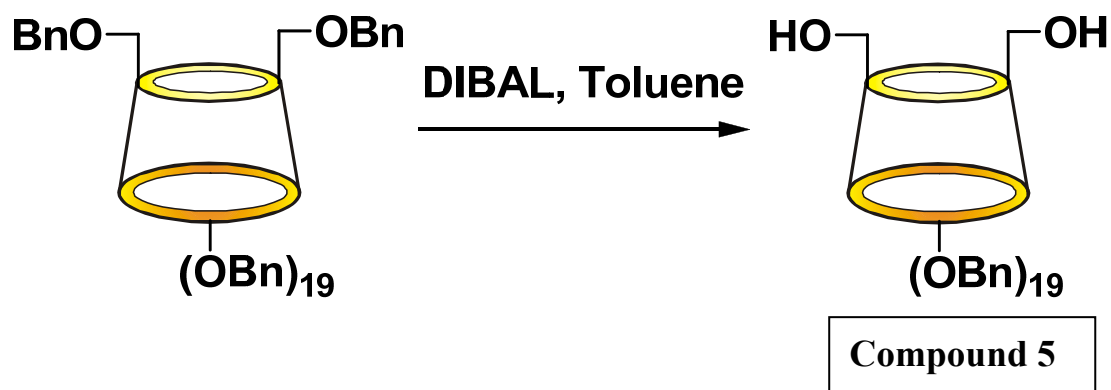


## 雙取代 G1 流程圖



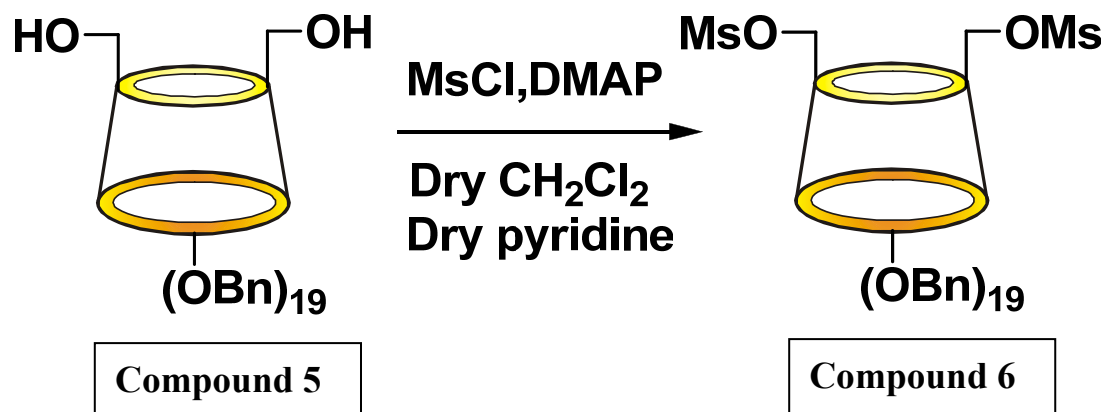
### 步驟

$\beta$ -CD為(1.88 g ,1.655 mmol) in DMSO(50 ml) 在 $N_2$ 之下加入NaH為(2.75 g , 55%,62.5 mmol)，再攪拌30min之後，在 $0^\circ C$ 之下，緩緩加入benzyl chloride為(9.35 g ,73.85 mmol)，加完之後再回到室溫攪拌，反應十二小時之後，慢慢滴入二次水(100 ml)終止反應以加入大量的二次水作沉澱法以及乙酸乙酯(5×50 ml)萃取，合併成有機層後再以飽和食鹽水(30 mL)清洗，以無水硫酸鎂除水乾燥，經過過濾以及利用旋轉濃縮機濃縮，得粗產物以矽膠管柱色層分析法純化(乙酸乙酯：正己烷 =3：7)，此時Rf值約為0.5，產率89%，而鑑定部分也使用 $^1H$ -NMR、 $^{13}C$ -NMR 光譜，如附錄圖6-17 (b)、附錄圖6-17 (c)。



### 步驟

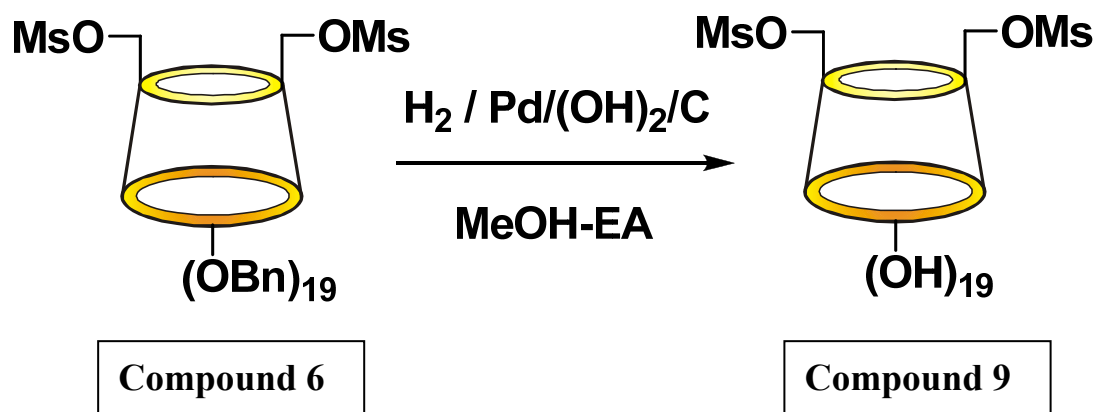
$\beta$ -CD-(OBn)<sub>21</sub> 為(1.1456 g ,0.78 mmol)溶於甲苯(40 ml)之後，在 N<sub>2</sub> 之下加入 1.2M 溶於甲苯中的 DIBAL-H 為 40 ml，攪拌 7 天之後，在 -10°C 下加入二次水(100mL)終止反應，再將其溶於乙酸乙酯(150 mL)之後以矽藻土過濾，再以乙酸乙酯(2×50 ml)萃取，合併成有機層後再以飽和食鹽水(2×50 mL)清洗，以無水硫酸鎂除水乾燥，經過過濾以及利用旋轉濃縮機濃縮，得粗產物以矽膠管柱色層分析法純化(乙酸乙酯:正己烷=3:7)，R<sub>f</sub> 值約為 0.375 左右。即得產物 Compound 5，產率約 76 %，而鑑定部分也使用 <sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR 光譜，如附錄圖 6-18 (b)、附錄圖 6-18 (c)。



### 步驟

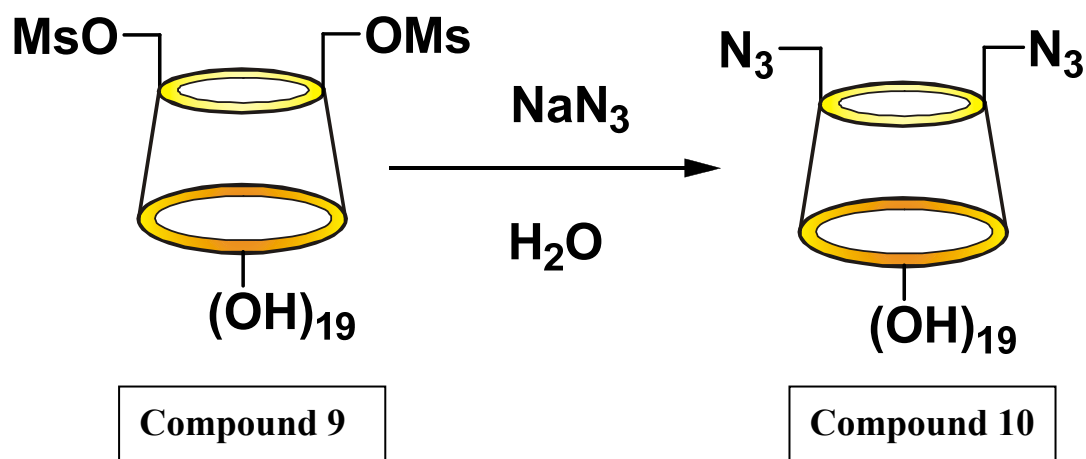
Compound 5 (1.1 g ,0.393 mmol)先加入 DMAP(38 mg ,0.314 mmol)在  $\text{N}_2(\text{g})$ ,  $0^\circ\text{C}$  下，緩緩加入 MsCl (0.25 ml ,3.147 mmol)之後，在  $0^\circ\text{C}$  下攪拌 15 分鐘後回到室溫攪拌，反應三天之後，加入  $\text{NaHCO}_3$ (5% (w/w) , 5 mL)終止反應，以二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取，合併成有機層後再以鹽酸(2×10 mL)、二次水(2×10 mL)、飽和食鹽水(2×10 mL)清洗，取有機層的部分加入無水硫酸鎂除水乾燥，經過過濾以及利用旋轉濃縮機濃縮，得粗產物以矽膠管柱色層分析法純化(乙酸乙酯 : 正己烷 =1 : 9~3 : 7)， $R_f$  值約 0.45，即得產物 Compound 6，而產率約 50 %，而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$  光譜，如附錄圖 6-19 (b)、附錄圖 6-19 (c)。





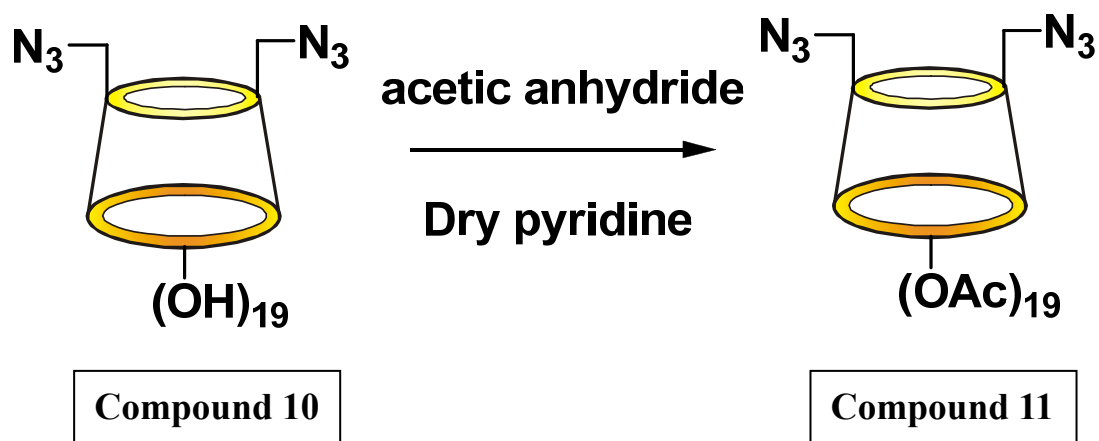
### 步驟

將 Pd/(OH)<sub>2</sub>/C(405 mg ,2.8804 mmol)加入 Compound 6 (455.3 g ,0.1516 mmol)，先加入甲醇(10 mL)之後利用震盪器溶解，再滴入數滴乙酸乙酯幫助溶解，然後利用高壓反應器加入 H<sub>2</sub>(g)至 5 bar 並攪拌約 4 天後，以重力過濾法用濾紙將 Pd/(OH)<sub>2</sub>/C 過濾以及利用旋轉濃縮機將甲醇和乙酸乙酯抽乾，即得產物 Compound 9，產率約 50 %，而鑑定部分也使用 <sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR 光譜，如附錄圖 6-20 (b)、附錄圖 6-20 (c)。



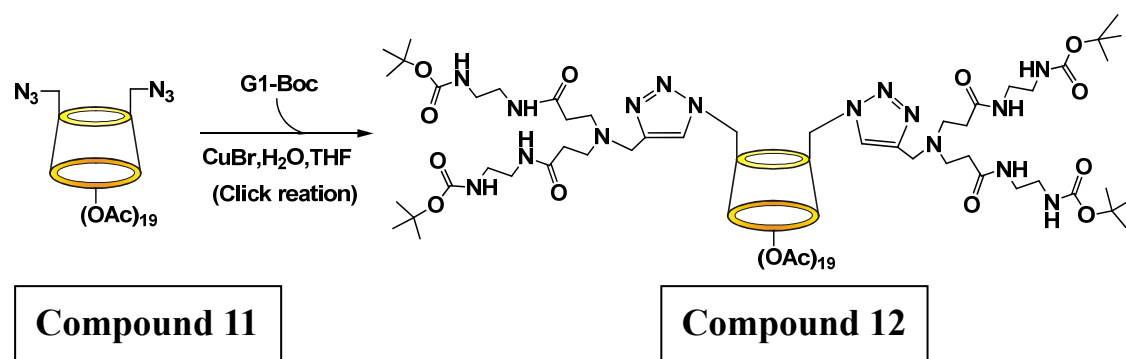
### 步驟

將  $\text{NaN}_3$  (455.3 g ,0.1516 mmol) 加入 Compound 9 (455.3 g ,0.1516 mmol)，再加入二次水 (15 mL) 之後利用震盪器加速溶解，以迴流法  $100^\circ\text{C}$  加熱攪拌，反應十二小時之後，以旋轉濃縮機將二次水抽乾至 5 mL 之後再加入 1,1,2,2 Tetrachloroethane (5 mL) 攪拌 10 分鐘，再利用離心機分離，此時會分三層，上層為水層、中層為 Compound 9 層、下層為 1,1,2,2 Tetrachloroethane 層，然後把水層倒掉之後，再加入冰丙酮把殘餘的二次水以及 1,1,2,2 Tetrachloroethane 利用振盪器溶解，利用離心機分離，此時會分兩層，上層為水、冰丙酮以及 1,1,2,2 Tetrachloroethane，下層為 Compound 9 層，然後把上層倒掉之後，把 Compound 9 利用真空乾燥機加熱至  $60^\circ\text{C}$  並且抽真空，即得產物 Compound 10，產率約 50 %，而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$  光譜，如附錄圖 6-21 (b)、附錄圖 6-21 (c)。



### 步驟

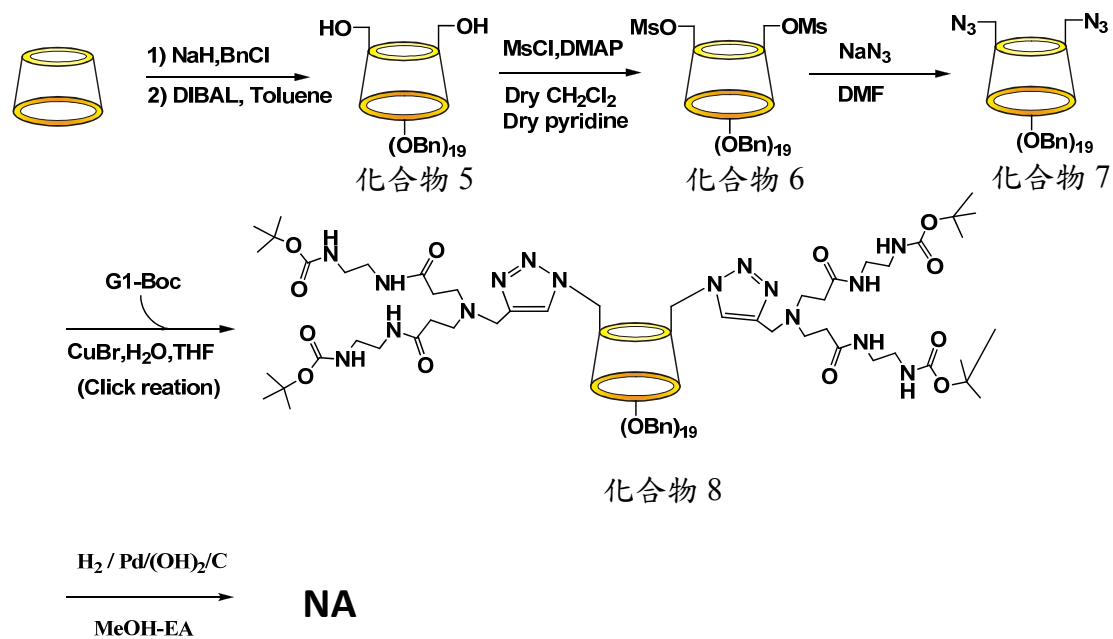
將 dry pyridine(1 mL)加入 Compound 10 作(103 mg, 0.0869 mmol)為溶液，再加入 acetic anhydride(0.5 mL)之後加熱 50 °C 攪拌，反應十二小時之後，以  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL $\times$ 3) 萃取，合併成有機層後再以鹽酸(20 mL)、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (20 mL)以及飽和食鹽水(30 mL)清洗，以無水  $\text{MgSO}_4$  除水乾燥，經過過濾以及利用旋轉濃縮機濃縮，得粗產物以矽膠管柱色層分析法純化(甲醇：甲苯=1：9~2：8)， $R_f$  值約 0.5 左右，再利用沉澱法方式溶於 1 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  後滴入 400 mL 正己烷攪拌，沉澱後即得產物 Compound 11，產率約 50 %，而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、GCOSY、HSQC、HMBC 光譜，如附錄圖 6-22(b)、附錄圖 6-22(c)、附錄圖 6-24(a)、附錄圖 6-24(b)、附錄圖 6-24(c)

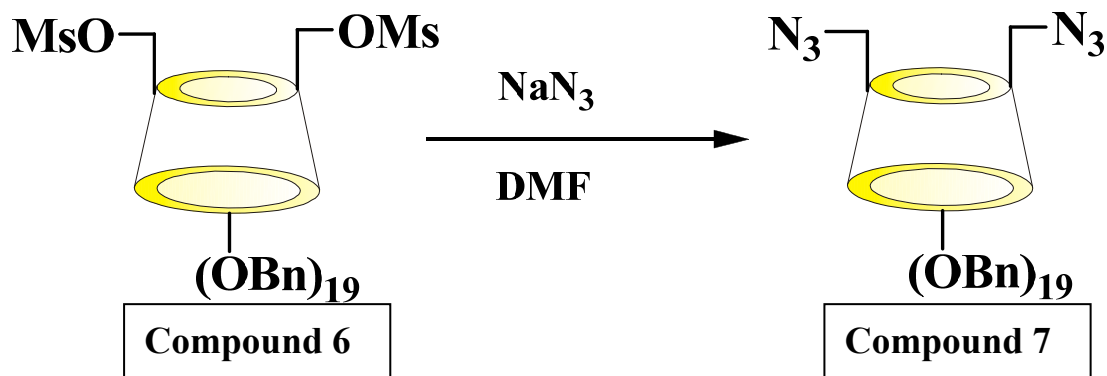


### 步驟

將 Compound 11 (42 mg, 0.0211 mmol) 溶於 THF (1 mL)，依序加入 G1-Boc (25 mg, 0.0506 mmol) 以及 CuBr (5.2 mg, 0.020 mmol) 攪拌，反應十二小時後，以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL×3) 萃取，合併成有機層後再以氨水 (40 mL) 和飽和食鹽水 (30 mL) 清洗，以無水 MgSO<sub>4</sub> 除水乾燥，經過過濾以及利用旋轉濃縮機濃縮，得粗產物以矽膠管柱色層分析法純化 (甲醇：甲苯 = 1：9~2：8)，R<sub>f</sub> 值約 0.5 左右，再利用沉澱法方式溶於 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 後滴入 400 mL 正己烷攪拌，沉澱後即得產物 Compound 12，產率約 62%，而鑑定部分也使用 <sup>1</sup>H-NMR，如附錄圖 6-22 (b)。

## 2-6 雙取代環糊精衍生物之合成 (途徑二)

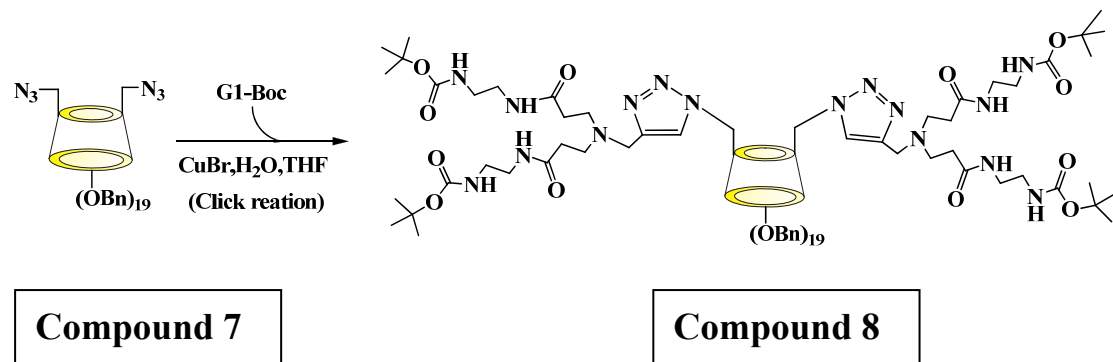




$\beta$ -CD-(OBn)<sub>19</sub>-(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 之合成圖

#### 步驟

將 NaN<sub>3</sub>(286 mg, 4.3862 mmol)加入 Compound 6 (1.131 g , 0.4386 mmol)，再加入無水 DMF(15 mL)之後利用震盪器加速溶解，以迴流法 60°C 加熱攪拌，反應十二小時之後，以旋轉濃縮機將 DMF 抽乾之後再加入 1,1,2,2 Tetrachloroethane (5 mL)攪拌 10 分鐘，再利用離心機分離，此時會分三層，上層為水層、中層為 Compound 7、下層為 1,1,2,2 Tetrachloroethane 層，然後把水層倒掉之後，再加入冰丙酮把殘餘的二次水以及 1,1,2,2 Tetrachloroethane 利用振盪器溶解，利用離心機分離，此時會分兩層，上層為水、冰丙酮以及 1,1,2,2 Tetrachloroethane，下層為 Compound 7，然後把上層倒掉之後，把 Compound 7 利用真空乾燥機加熱至 60°C 並且抽真空，即得產物 Compound 7，產率約 50%，而鑑定部分也使用 <sup>1</sup>H-NMR，如附錄圖 6-25 (b)。



### β- CD-(OBn)<sub>19</sub> -(N<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 與 G1-Boc 之 click 合成圖

#### 步驟

將 Compound 7 (96.7 mg, 0.0336 mmol) 溶於 THF(1mL)，依序加入 G1-Boc (35 mg, 0.0707 mmol) 以及 CuBr (5.2 mg, 0.020 mmol) 攪拌，反應十二小時後，以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL×3) 萃取，合併成有機層後再以氨水(40 mL)和飽和食鹽水(30 mL)清洗，以無水 MgSO<sub>4</sub> 除水乾燥，經過過濾以及利用旋轉濃縮機濃縮，得粗產物以矽膠管柱色層分析法純化(甲醇：甲苯=1：9~2：8)，R<sub>f</sub> 值約 0.5 左右，再利用沉澱法方式溶於 1 mL CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 後滴入 400 mL 正己烷攪拌，沉澱後即得產物 Compound 8，產率約 60 %，而鑑定部分也使用 <sup>1</sup>H-NMR，如附錄圖 6-26 (b)。

## 第三章 結果與討論

### 3-1 樹枝狀分子以及尾端保護基之合成與鑑定

#### 3-1-1 樹枝狀分子之合成與鑑定

在 Dendrimer 系統中，由於 Convergent dendrimer 方法可較準確的合成出完整的樹枝狀結構，對 dendrimer 的架構有較好的控制，亦即較不易產生結構上的缺陷。因此本研究利用此特色來作以帶有丙炔基的 propargylamine dendron 作為單體核心(G0)，一方面讓丙炔基以便於接下作為點擊反應的起點，另一方面可以讓胺基作為發散核心。其合成步驟是加入 methyl acrylate 產生 Michael addition 反應將尾端之官能基變成甲酯基，再加入 ethylenediamine 產生 amide 反應將尾端之官能基變成胺基，重覆上述步驟，使得其 PAMAM 重複單體往外分枝<sup>[20]</sup>。

其中需注意在反應中要在氮氣下並且進料時要在-10°C下緩慢加入進行，因為在反應中會產生放熱導致尾端的胺基會因溫度高而熱解。在濃度方面，當進行Michael addition反應時，G<sub>n</sub>和MA的濃度比例為1：10 (300 mM：3000 mM)，而進行amide反應時，G<sub>n,5</sub>和EDA的濃度比例也為1：10。另外當量方面，胺基 (-NH<sub>2</sub>)與MA的比例必須為1：1.5，而甲酯基(-OCH<sub>3</sub>)與EDA的比例必須為1：20，這是為了要讓此反應達到完全取代，不會有副產物的產生或是取代不完全的情狀發生。在鑑定方面則是使用<sup>1</sup>H-NMR來鑑定不同代數的PAMAM dendron結構，如圖4-1所示，以G2結構為例的鑑定圖譜。另外使用MALDI-TOF-MS來分析G2分子量分佈，如圖4-2所示，由結果顯示在兩種不同的基質輔助之下，可以順利得到[M+H]<sup>+</sup>、[M+Na]<sup>+</sup>、[M+K]<sup>+</sup>等質量峰，如圖4-2所示，得知G2的分子量約為739和從結構上得知分



子量相同。

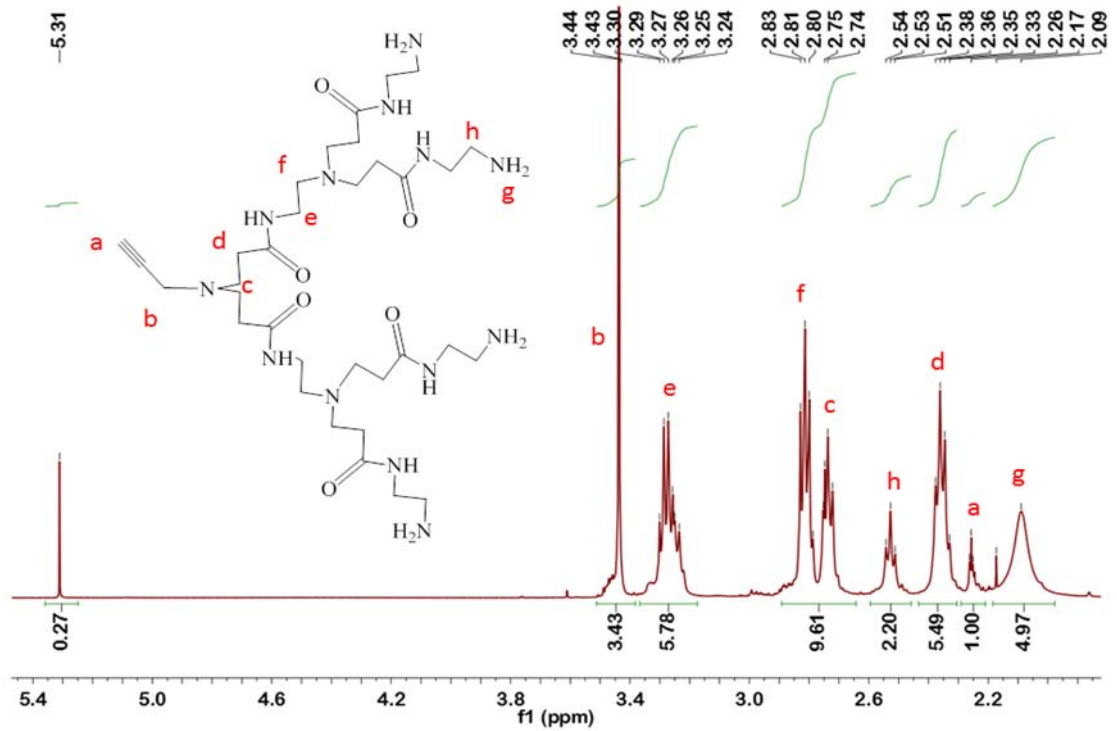


圖 3-1 第二代 PAMAM Dendron(G2)在 CD<sub>3</sub>OD 中之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜

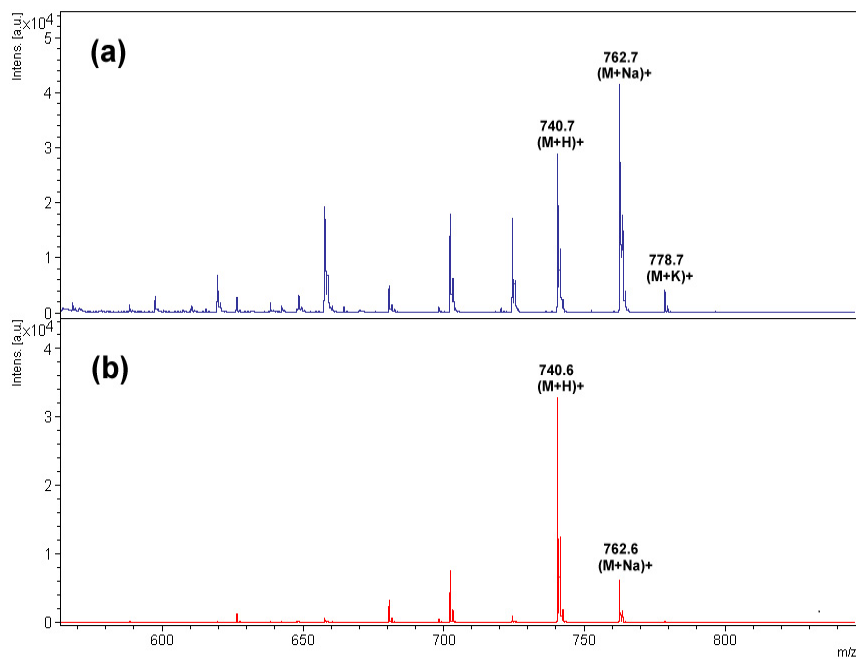


圖 3-2 兩種不同的基質輔助之下得到  $[M+H]^+$ 、 $[M+Na]^+$ 、 $[M+K]^+$  等質量峰的 G2 之 MALDI-TOF-MS 光譜圖

### 3-1-2 樹枝狀分子尾端保護基之合成與鑑定

由於本研究利用此特色來作以帶有丙炔基的 propargylamine dendron 作為而單體核心(G0)，一方面讓丙炔基以便於接下作為 Click 反應的起點，另一方面可以讓胺基作為發散核心。而為了不讓尾端基胺基受到接下來 click 反應影響，本研究利用保護基的觀念將尾端基胺基保護起來。因此，利用 di-tert-butyl pyrocarbonate ( (Boc)<sub>2</sub>O)保護基分別與 G1、G2、G3 形成為 G1-Boc、G2-Boc、G3-Boc。在鑑定方面則是使用 <sup>1</sup>H-NMR 來鑑定 G1-Boc、G2-Boc、G3-Boc。如圖 4-3 所示，以 G2-Boc 結構為例的 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜。

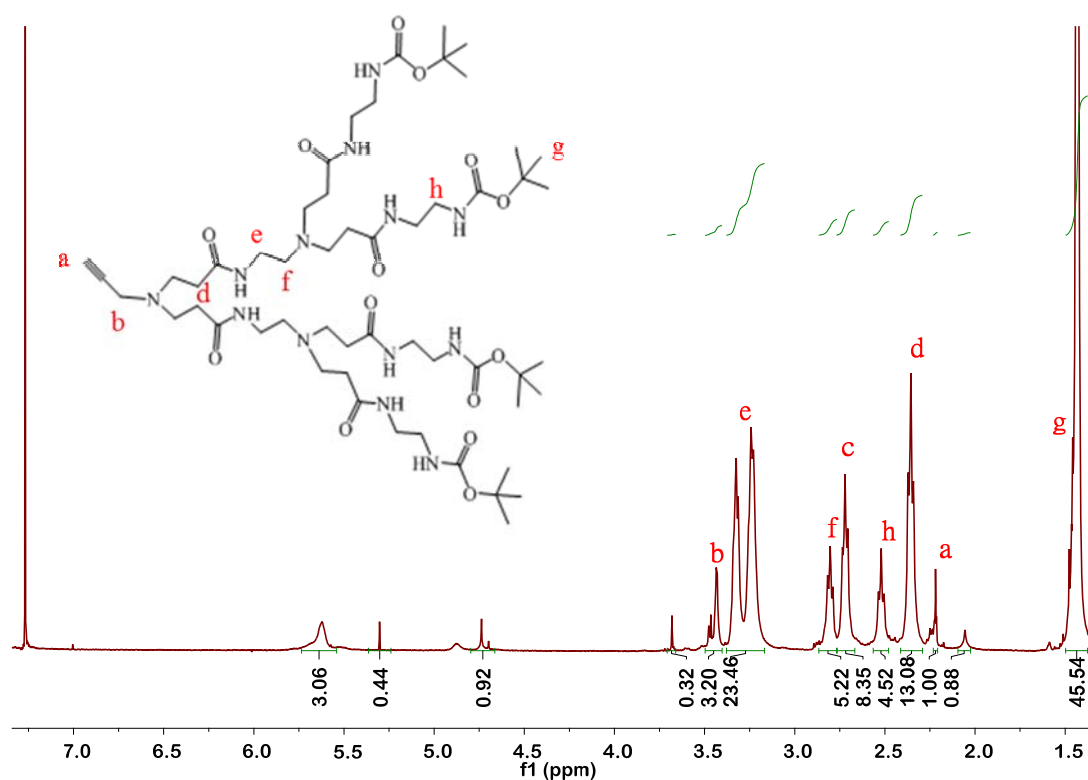


圖 3-3 第二代 PAMAM Dendron 保護基(G2-Boc) 在 CD<sub>3</sub>OD 之中

<sup>1</sup>H-NMR 光譜圖

### 3-2 單取代環糊精衍生物之合成與鑑定

在 2008 年 Srinivasachari 等人<sup>[6]</sup>將  $\beta$ -環糊精中 primary face 的六號碳上每一個羥基基團取代成疊氮基團之後，再與 Alkyne dendrons 透過 Huisgen [2 +3]偶極環加成反應，形成一系列帶有多價正電陽離子的  $\beta$ -環糊精衍生物。因此，本研究將以此為架構來設計接下來一系列的單、雙取代。

在2008年Weihua Tang等人<sup>[21]</sup>將 $\beta$ -環糊精中primary face的六號碳上其中一個羥基取代成*p*-toluenesulfonyl基團之後，再還原成疊氮基團以及胺基。因此，本研究單取代利用此文獻參考設計合成。由圖3-3(a)所示，在取代成*p*-toluenesulfonyl基團合成方面必須注意加入NaOH<sub>(aq)</sub>的量以及可利用冰水和冰丙酮幫助洗滌過濾，根據文獻指出<sup>[21]</sup>，當慢慢滴入極少量NaOH<sub>(aq)</sub>時，不可讓pH值太過鹼性，若太過鹼性，之後再加入NH<sub>4</sub>Cl時無法調回中性反而沉澱效率太差。在鑑定方面則是使用<sup>1</sup>H-NMR來鑑定mono-6-(*p*-toluenesulfonyl)-6-deoxy-cyclodextrin (CD -OTs)結構。接下來，再利用疊氮反應、acetylate反應以及利用加入1,1,2,2-tetrachloroethane來做沉澱法，沉澱出化合物3。在鑑定方面則是使用FTIR光譜來鑑定是否還原成疊氮，如圖3-3(b)所示，化合物1以及化合物2在2100 cm<sup>-1</sup>有疊氮的吸收，證明此合成都具有疊氮基團，而化合物2透過一價銅催化作Huisgen [2+3]偶極環化加成反應即得化合物3，如圖3-3(b)所示，證明疊氮基團已被完全反應結束。

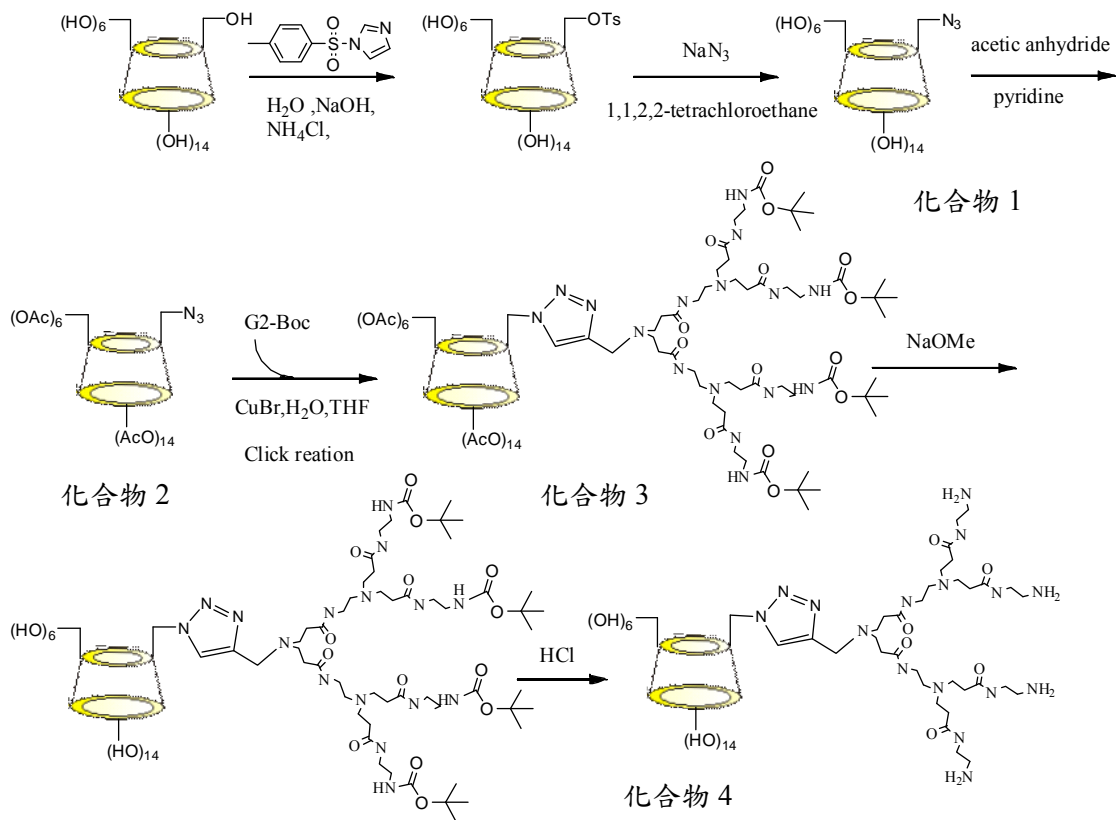


圖 3-3(a) 單取代流程圖

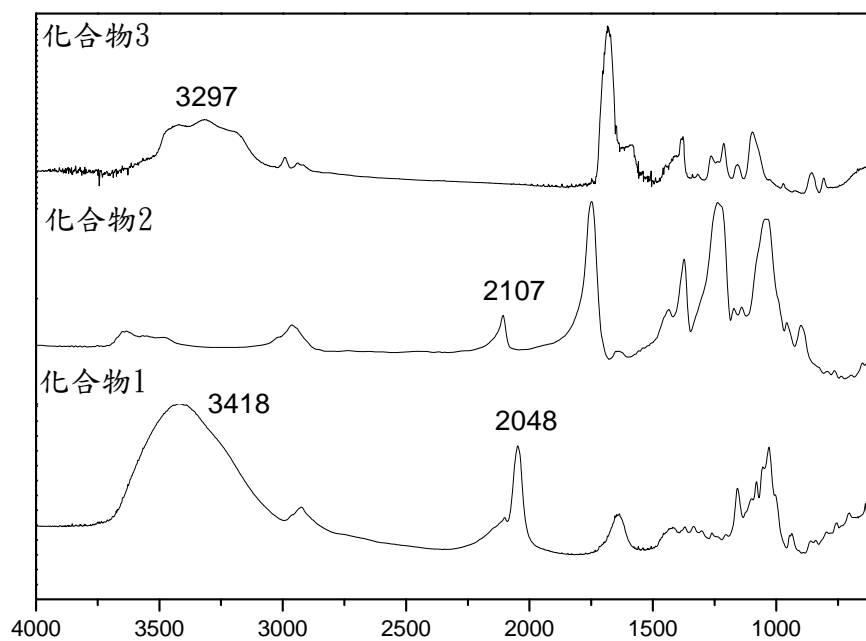


圖 3-3(b) 化合物 1、化合物 2 以及化合物 3 之 FTIR 光譜比較圖

### 3-3 雙取代環糊精衍生物之合成與鑑定

因為由於  $\beta$ -CD 共有 21 個羥基基團，而且每個羥基基團反應性十分相似，因此若是只修飾一個羥基基團，即可用當量數去控制；但若要修飾數個特定的羥基基團會因為有位相選擇性的問題是比較困難。在 2009 年 G. K. Rawal 等人<sup>[23]</sup>先將  $\alpha$ -CD 上所有的羥基基團取代成 benzyl 保護基團，再利用 DIBAL-H 會選擇性將  $\alpha$ -CD 的 primary face 中 A,D 位置的六號碳上 benzyl 基團還原成羥基基團形成雙取代。而之所以 DIBAL-H 會造成 A,D 位置的位相選擇性的推測原因是因為當六號羥基基團的氫被取代成 benzyl 時，加入 DIBAL-H 時，DIBAL-H 中的鋁離子會去攻擊 A,D 位置的六號氧，使得 O-Benzyl linkage 會被活化，由於 D 位置的六號氧上 DIBAL-H 的氫會去攻擊 A 位置的六號氧上 OBn 基團旁邊的碳，導致 A 位置的六號氧 OBn 基團脫去，接下來由於 A 位置的六號氧上 DIBAL-H 的氫也會去攻擊 D 位置的六號氧上 OBn 基團旁邊的碳，導致 D 位置的六號氧 OBn 基團脫去，最後再經過水解還原為羥基基團<sup>[22], [24]</sup>。

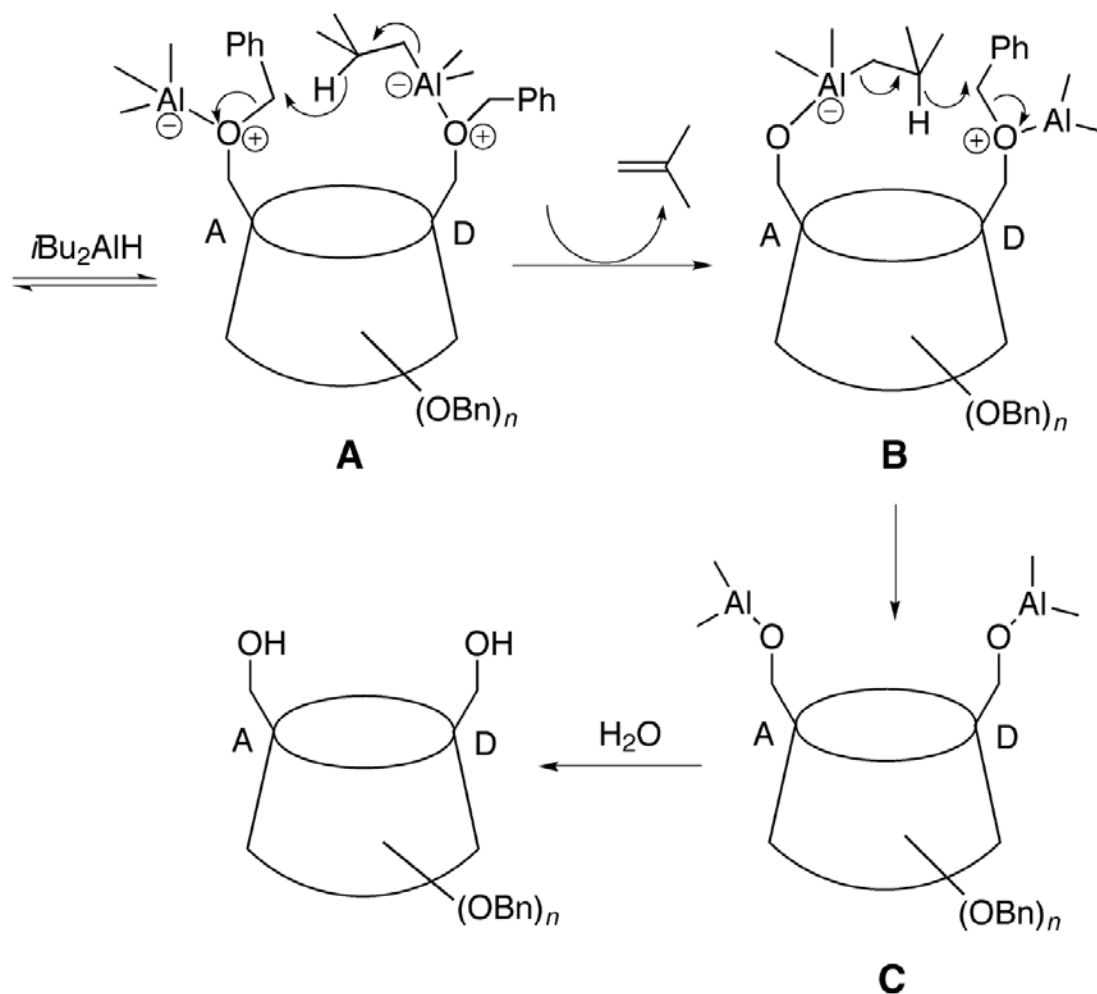


圖 3-4  $6^A$ ,  $6^D$  位置雙取代  $\beta$ -CD 衍生物之反應機構圖

其中需要注意的是當量以及反應時間，在文獻<sup>[23]</sup>產率數據顯示出，當 DIBAL-H 的當量、濃度以及反應時間相同時，則加熱至  $50^\circ\text{C}$  會比室溫下反應速率快但會造成副產物出現(單取代以及三取代)；若加熱至  $50^\circ\text{C}$ 、提高 DIBAL-H 當量以及增加反應時間時，會造成雙取代的產率降低，副產物的產率提高；由以上文獻數據推測此反應性差，若在不加熱以及提高 DIBAL-H 當量的狀態之下，增加反應時間反而更能提高主產率，因此本研究在設計反應條件時，以室溫、DIBAL-H 當量以及反應時間作為條件，當 DIBAL-H 當量為 48 時，在室溫下攪拌 4 天，透過 TLC 片得知，會有  $\beta$ -CD-(OBn)<sub>21</sub>、

(OH)- $\beta$ -CD-(OBn)<sub>20</sub> 以及(OH)<sub>2</sub>- $\beta$ -CD-(OBn)<sub>19</sub>，主產率為 50%；當 DIBAL-H 當量為 96 時，在室溫下攪拌 7 天，透過 TLC 片得知，會有(OH)- $\beta$ -CD-(OBn)<sub>20</sub> 以及(OH)<sub>2</sub>- $\beta$ -CD-(OBn)<sub>19</sub>，主產率為 76%；當 DIBAL-H 當量為 96 時，在室溫下攪拌 10 天，透過 TLC 片得知，會有(OH)<sub>2</sub>- $\beta$ -CD-(OBn)<sub>19</sub> 以及(OH)<sub>3</sub>- $\beta$ -CD-(OBn)<sub>18</sub>，主產率為 60%。由實驗和文獻的主產率可看出之前的推測是正確的。

因此，本研究將設計化合物5仿造單取代的合成方法， $\beta$ -環糊精中 primary face 的 A,D 位置中六號碳上的羥基基取代成 *p*-toluenesulfonyl 基團之後，再還原成疊氮基團。但由於實驗結果得知此反應性不佳，推測出由於 Benzyl 基團立體障礙大又加上 *p*-toluenesulfonyl 基團立體結構比較大，使得 *p*-toluenesulfonyl 基團無法順利取代。因此將此合成設計將改良用立體結構較小的 methanesulfonyl 基團，實驗結果顯示出 methanesulfonyl 基團成功取代  $\beta$ -環糊精中 primary face 的 A,D 位置中六號碳上的羥基基團。再經過疊氮反應之後，合成出化合物7，再和利用之前設計合成出帶有三鍵的 PAMAM dendron 基團作 click 反應，合成出化合物8。此時再利用氫化反應將 OBn 保護基基團脫去，但是由於實驗結果得知反應性不佳，推測出氫化反應會破壞到 PAMAM dendron 基團上胺的結構，反而造成失敗主因，因此，本研究嘗試將把氫化反應提前至化合物7，但是也是推測出如同上述一樣，由於氫化反應會破壞到疊氮基團上胺的結構，造成反應失敗。再嘗試將氫化反應再提前至化合物6，實驗結果顯示出氫化反應成功將 OBn 保護基基團脫去，合成出化合物9，而此氫化反應也不影響 methanesulfonyl 基團。因此，再利用 NaN<sub>3</sub> 來做疊氮反應之後，合成出化合物10。由於上述推測出 Benzyl 基團立體障礙

大，因此，本研究將仿造單取代的合成方法，利用acetylate反應以及利用加入1,1,2,2-tetrachloroethane來做沉澱法，沉澱出化合物11。鑑定部分使用FTIR光譜，如圖3-5所示，得知化合物7以及化合物11，由於在 $2106\text{ cm}^{-1}$ 的位置中有疊氮基團吸收，證明此合成都具有疊氮基團。另外，鑑定部分也使用 $^1\text{H-NMR}$  光譜，如圖3-6所示，化合物2、化合物7以及化合物11為 $^1\text{H-NMR}$ 光譜比較圖。此圖是 $\beta$ -環糊精訊號。

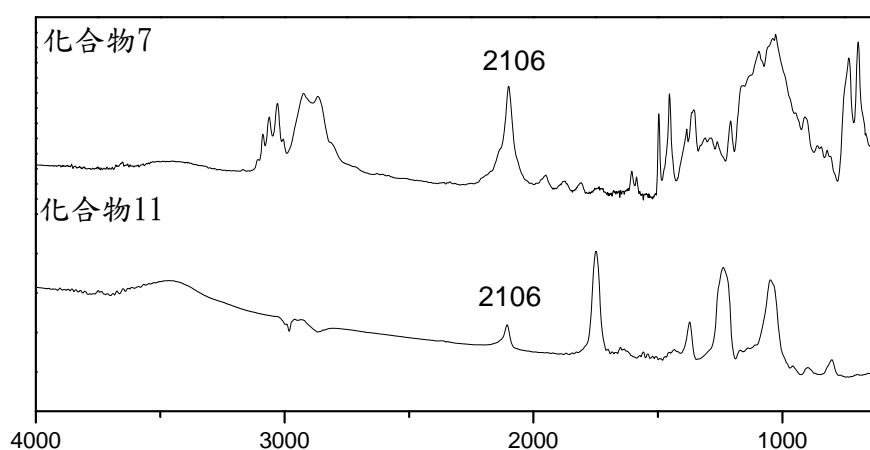


圖 3-5 化合物 7 以及化合物 11 之 FTIR 光譜比較圖



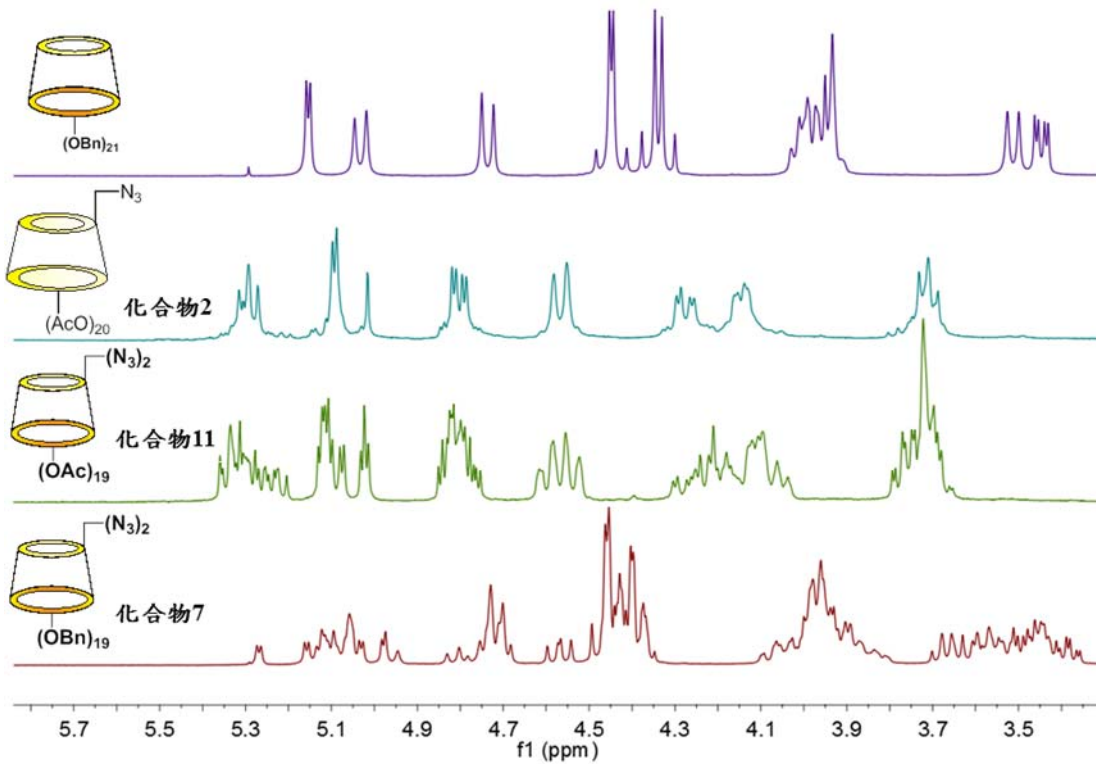


圖 3-6 單、雙以及全取代環糊精在 CD<sub>3</sub>OD 中之 <sup>1</sup>H-NMR 光譜比較圖

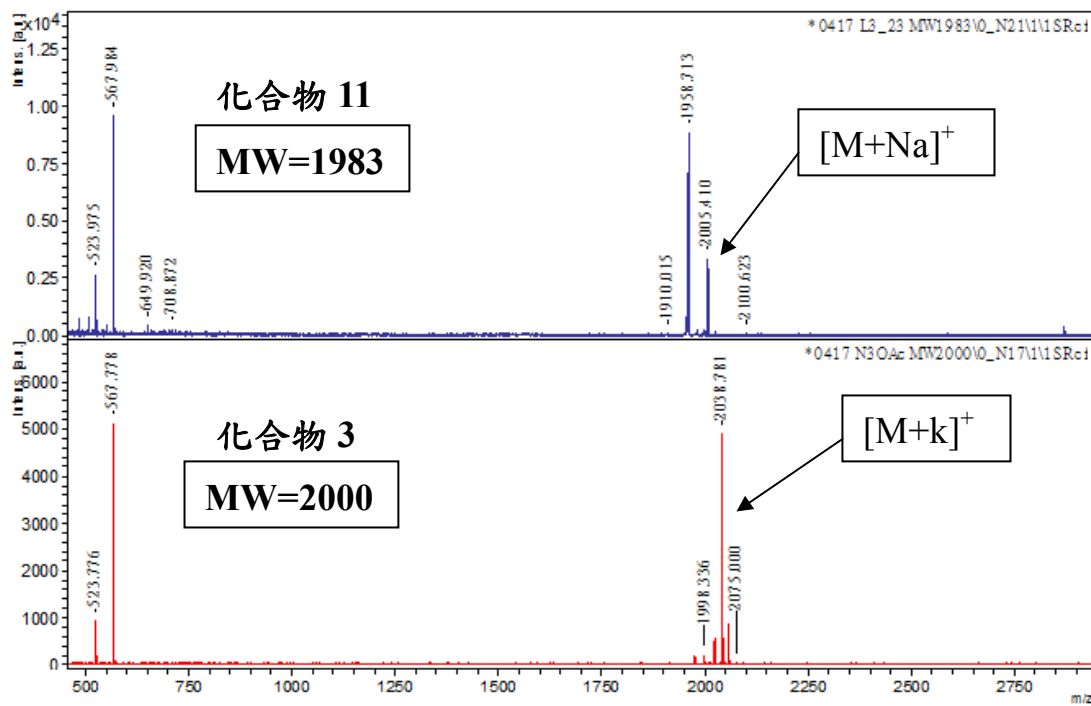


圖 3-7 化合物 3 以及化合物 11 之 MALDI-TOF-MS 光譜圖

### 3-4 利用點擊反應合成樹枝狀分子與單、雙取代環糊精衍生物的複合體與其鑑定

目前本研究設計將核心帶有丙炔基的多胺基團 PAMAM dendrons，透過一價銅催化作 click 反應分別與在  $\beta$ -環糊精中 primary face 上具有疊氮基團的單一 6 號碳上(化合物 2)以及  $6^A, 6^D$  位置(化合物 7、化合物 11)作單(化合物 3)以及雙取代(化合物 8、化合物 12)。而相對於在 primary face 的六號碳上每一個接上取代基的  $\beta$ -環糊精衍生物來說，帶有 PAMAM 基團的單取代以及  $6^A, 6^D$  位置的雙取代的兩種  $\beta$ -環糊精複合物，其中單取代以及雙取代分別為  $C_1$  對稱軸和  $C_2$  對稱軸，因此將會降低  $\beta$ -環糊精的高度對稱性，也推測出雙取代會比單取代更具有對稱性。其中需要注意的是催化劑的選擇以及當量，在許多文獻<sup>[6] [7]</sup>當中指出，click 反應藉由一價銅催化產生三唑環的結構，而一價銅的當量為催化量(約 20%)，產率約 80%~90%，但是發現 click 反應在本研究當中產率卻無法如同文獻當中所提到 80%~90%，因此在此探討不同催化劑的選擇是否對本研究 click 反應提升產率有所幫助。本研究以化合物 2 和 G2-Boc 為例，所使用過的催化劑有  $\text{CuSO}_4$ 、 $\text{CuBr}$ 、 $\text{CuI}$ 、銅線，當量的部分都以約 40%的催化量，室溫攪拌 2 天，而反應結束之後，產率都是約 50%，卻還是無法提升產率，可能是因為 PAMAM 骨架上的胺基會螯合一價銅，導致無法參與反應，使得產率下降。而在單取代的部分，將化合物 2 與 G2-Boc 透過一價銅催化作 click 反應合成出化合物 3。而在雙取代的部分，將化合物 7、化合物 11 與 2 倍當量的 G1-Boc 透過一價銅催化作 click 反應合成出化合物 8、化合物 12。而鑑定部分使用 FTIR 光譜，如圖 4-8 所示，得知在  $2100\text{ cm}^{-1}$  的位置有疊氮基團吸收，也證明化合物 2、

化合物 7 以及化合物 11 都具有疊氮基團，但是透過一價銅催化作 click 反應之後，疊氮基團會因為一價銅催化而產生三唑環的結構，疊氮基團的吸收就會消失。如圖 4-8 所示，得知當 click 反應之後，在  $2100\text{ cm}^{-1}$  的位置中疊氮基團吸收已經消失，也證明成功合成出化合物 3、化合物 8 以及化合物 12。

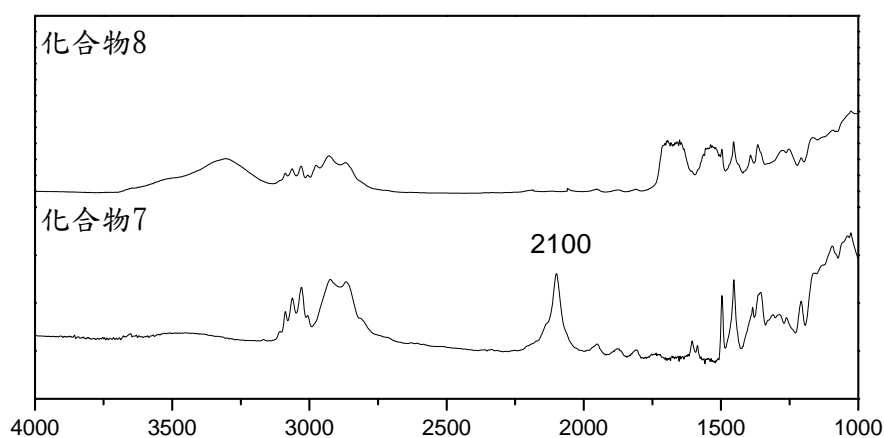


圖 3-8 化合物 7 以及化合物 8 之 FTIR 光譜比較圖

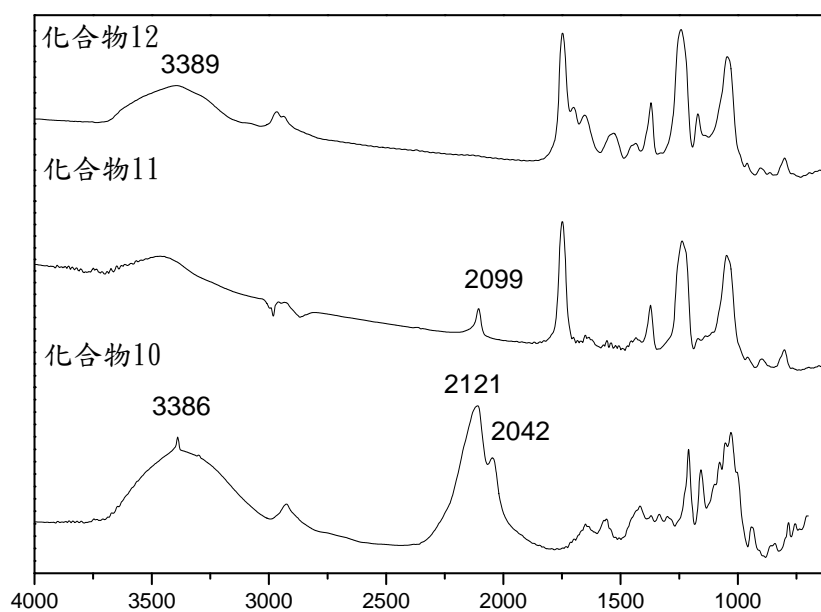


圖 3-8 化合物 10、化合物 11 以及化合物 12 之 FTIR 光譜比較圖

而鑑定部分也使用  $^1\text{H-NMR}$  光譜，如圖 3-10 所示，化合物 4、化合物 8 以及化合物 12 為  $^1\text{H-NMR}$  光譜比較圖。在  $\delta$  3.5 ppm 作為  $\beta$ -環糊精和 dendrimer 訊號為準， $\delta$  3.5 ppm 以前是 dendrimer 訊號，而  $\delta$  3.5 ppm 以後是  $\beta$ -環糊精訊號。另外，本研究推測出對稱性應為  $\beta$ -環糊精 > 雙取代 > 單取代，但由此圖卻發現在化合物 8 以及化合物 12 之  $^1\text{H-NMR}$  光譜訊號比化合物 4 之  $^1\text{H-NMR}$  光譜訊號更為複雜，反而對稱性為  $\beta$ -環糊精 > 單取代 > 雙取代。

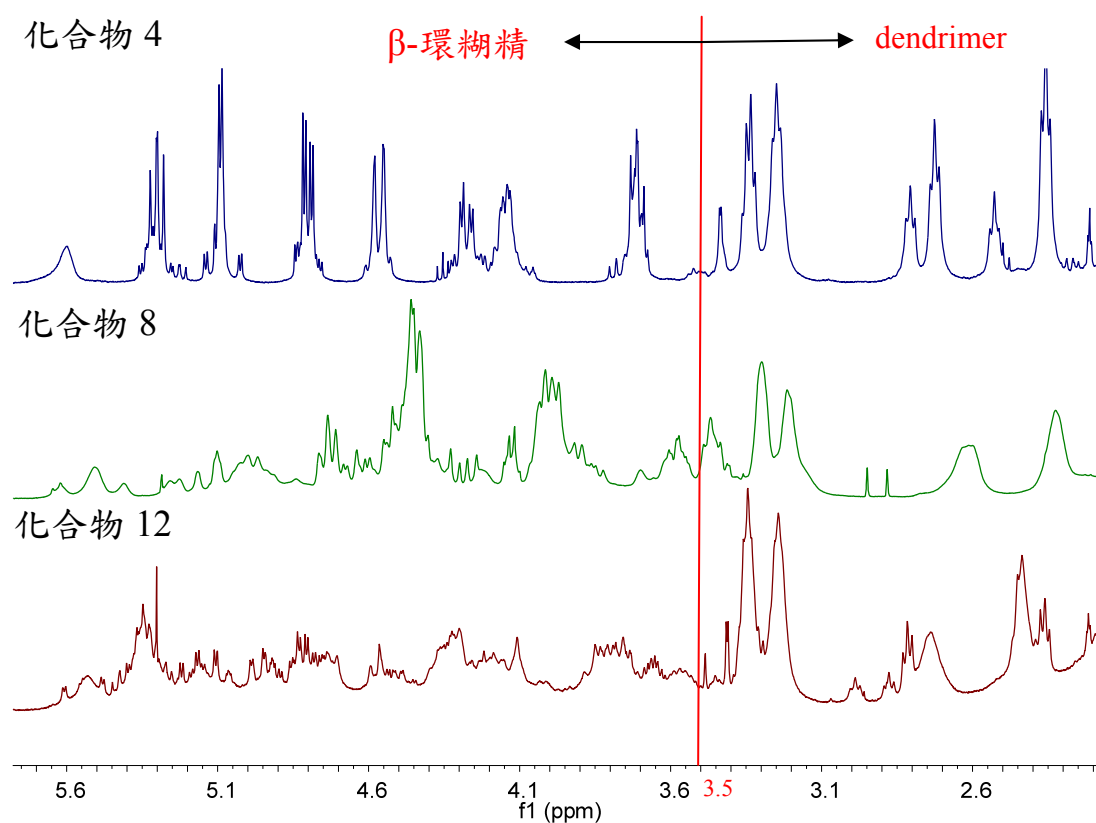


圖 3-10 化合物 4、化合物 8 以及化合物 12 在  $\text{CD}_3\text{OD}$  中之  $^1\text{H-NMR}$  光譜比較圖

### 3-5 酸鹼滴定效應與核磁共振光譜分析

本研究透過一價銅催化作 click 反應合成出化合物 3、化合物 8、化合物 12，由於本研究最終目標是具有水溶性的帶有相同多重正電荷的  $\beta$ -CD 衍生物以單、雙取代來降低對稱性。而化合物 3 以及化合物 12 由於尾端基都具有 Boc 基團保護基以及 OAc 基團保護基，本研究將利用 Boc 基團保護基怕酸以及 OAc 基團保護基怕鹼的特性進行水解，因此，本研究將用 1M 鹽酸以及 NaOMe 來作水解反應，並且利用透析膜 (MWCO: 100-500D) 放入二次水中進行純化之後，再進行冷凍乾燥，即得最終產物。由單取代化合物 4 為例，從結構得知化合物 4 的分子量為 1898.89，而本實驗使用透析膜會將分子量小於 500 的小分子以及鹽類透析於二次水中。冷凍乾燥結束後，此時化合物 4 的 pH 值為 6.5，呈現趨近於中性的狀態。因此本研究在鑑定方面則是利用滴定法控制不同 pH 值進行  $^1\text{H-NMR}$  鑑定，進而一步分析三級胺和一級胺的質子化程度。而本研究在分析物中加入 NaOD (~0.2 wt%)，讓 G2 骨架上三級胺和一級胺變酸性、中性以及鹼性的狀態，在如圖 4-11 所示，得知黑點部分代表 G2 骨架上鄰近尾端胺基的  $\text{CH}_2$  基團，進而發現 pH 值越小(pH=2.78)時，G2 骨架上一級胺和三級胺的氫訊號會往低場位移；pH 值越大(pH=11.91)時，G2 骨架上一級胺和三級胺的氫訊號會往高場位移。而 pKa 的公式定義為  $-\log\left(\frac{[\text{H}^+][\text{A}^-]}{[\text{HA}]}\right)$ ，由文獻可以得知，G2 骨架上的一級胺鹽的 pKa 值為 7，三級胺鹽的 pKa 值為 9，而當 pH 值為 2.78 時，這代表的是 G2 骨架上一級胺鹽和三級胺鹽都被質子化，會形成拉電子基的狀態，導致在氫譜訊號會往低場移動；反觀，當 pH 值為 11.91 時，這代表的是 G2 骨架上一級胺鹽和三級胺鹽都成為中性，會形成推電子基的狀態，導

致在氫譜訊號會往高場移動。另外，當 pH 值 7.9 為中性時，則維持原本低場位移的訊號，原因是由於當整體 pH 值高於 G2 骨架上的一級胺鹽的 pKa 值，導致 G2 骨架上的一級胺鹽被質子化，這說明了尾端的胺基依舊處於質子化的正電荷狀態；而整體 pH 值低於 G2 骨架上的三級胺鹽的 pKa 值，導致 G2 骨架上的三級胺鹽並沒有被質子化，因此當整體 pH 值為中性時，G2 骨架上的一級胺鹽被質子化而三級胺鹽呈現中性原子的狀態，並且反而可以很清楚的分辨出在  $\delta=3.6$  ppm 之後的  $\beta$ -CD 訊號以及  $\delta=3.6$  ppm 之前的 G2 骨架訊號。另外在圖中也發現可以在  $\delta=8.04$  ppm 的位置發現三唑環上的氫訊號<sup>[25]</sup>，這也間接證明此一價銅催化點擊反應已經成功的將化合物 2 上疊氮基團與 G2-Boc 上的三鍵形成三唑環。另外，本研究經過 MALDI-TOF-MS 來分析化合物 4 的分子量分佈。如圖 4-12 所示，由結果顯示在兩種不同的基質輔助之下，我們都可以順利得到  $[M+H]^+$ 、 $[M+Na]^+$ 、 $[M+K]^+$  等質量峰，得知化合物 4 (CDG2H) 的分子量約為 1899 Da，和從結構計算得知化合物 4 (CDG2H) 的分子量為 1898.89 Da 為相同，因此證明此化合物 4 (CDG2H) 的結構跟本研究設計的結構為相同。

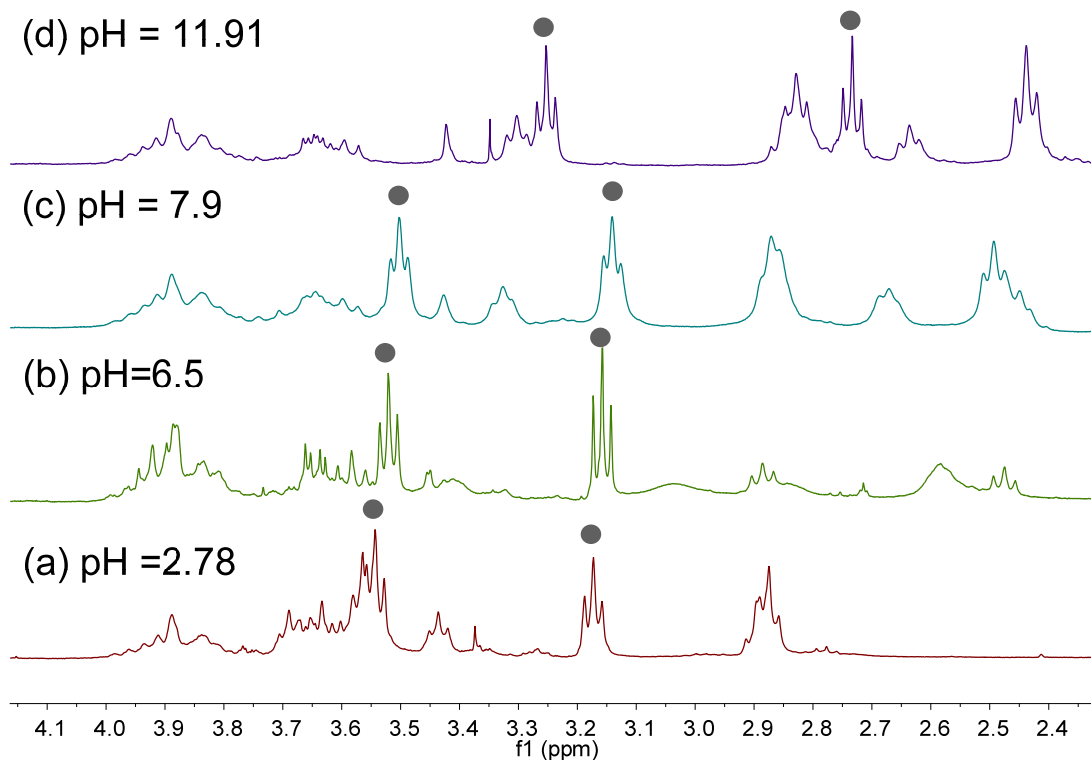


圖 3-11 不同 pH 值之下化合物 4 在  $D_2O$  中之  $^1H$ -NMR 光譜比較圖

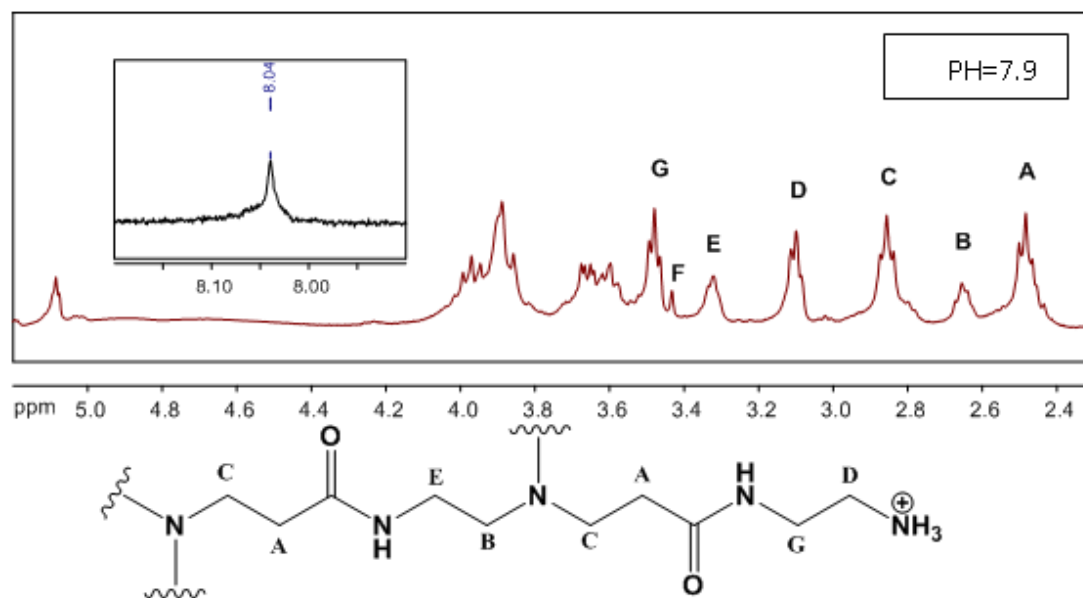


圖 3-12 pH 值為 7.9 之下化合物 4 在  $D_2O$  中之  $^1H$ -NMR 光譜以及訊號分布圖

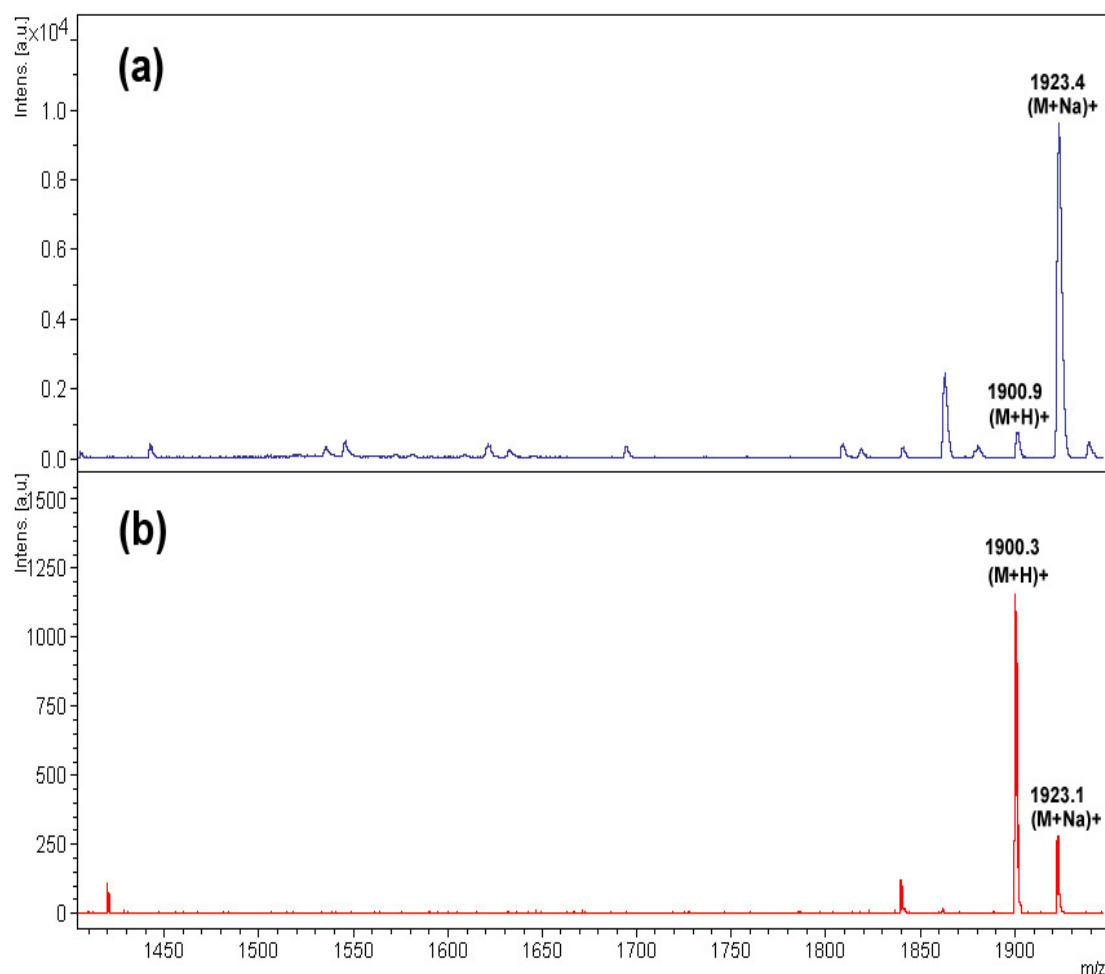


圖 3-13 在兩種不同的基質輔助之下得到 $[M+H]^+$ 、 $[M+Na]^+$ 等質量峰的化合物 13 之 MALDI-TOF-MS 光譜圖

另外在 CDG3H 的部分，也如同上述 CDG2H 一樣，在鑑定方面也是利用滴定法控制不同 pH 值進行  $^1\text{H-NMR}$  鑑定，進而一步分析三級胺鹽和一級胺鹽的質子化程度，而本研究在分析物中加入 NaOD (~0.2 wt%)，讓三級胺鹽和一級胺鹽變酸性、中性以及鹼性的狀態，如圖 4-14 所示，得知黑點部分代表 G3 骨架上鄰近尾端胺基的  $\text{CH}_2$  基團，進而發現和 CDG2H 發生相同的效應，pH 值越小(pH=6.5)時，G3 骨架中三級胺鹽和一級胺鹽會往低場位移，說明了 G3 骨架上三級胺鹽和一級胺鹽都呈現質子化的狀態，導致形成拉電子基往低場移



動；pH 值越大(pH=11.2)時，G3 骨架上三級胺鹽和一級胺鹽會往高場位移，也說明了 G3 骨架上三級胺鹽和一級胺鹽都呈現中性原子的狀態，導致形成推電子基往高場移動；而當 pH 值 8.4 為中性時，則維持原本低場位移的訊號，說明了尾端的胺基依舊處於質子化的正電荷狀態，並且 G2 骨架上的一級胺鹽被質子化而三級胺鹽呈現中性原子的狀態，可以很清楚的分辨出  $\beta$ -CD 以及 G3 骨架的訊號，其中也發現了  $\delta=8.04$  ppm 的位置發現三唑環上的氫訊號，也成功證明證明此一價銅催化點擊反應已經成功的將化合物 2 上疊氮基團與 G3-Boc 上的三鍵形成三唑環。

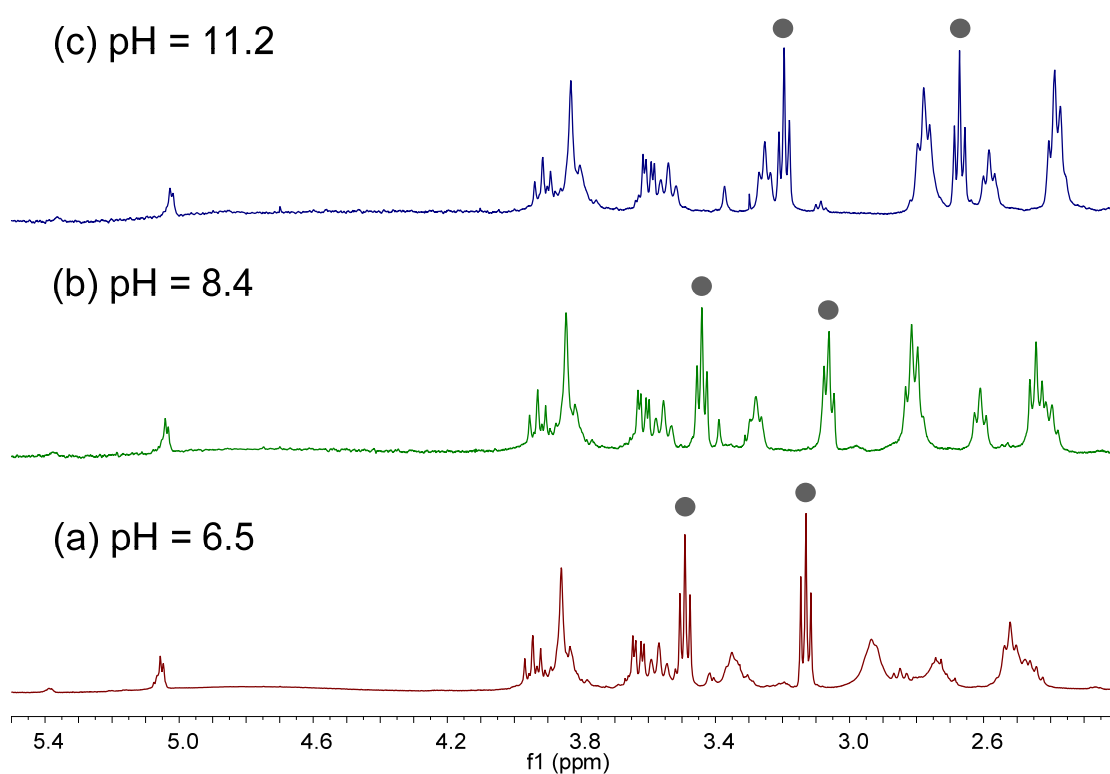


圖 3-14 不同 pH 值之下 CDG3H 在 D<sub>2</sub>O 中之 <sup>1</sup>H-NMR 光譜比較圖

## 第四章、結論

本研究成功製備出核心帶有丙炔基及尾端為多重胺基團的第一代(G1)、第二代(G2)、第三代(G3)PAMAM 樹枝狀分子，並透過一價銅催化之 Huisgen [2 +3] 偶極環化加成反應與在 primary face 上帶有疊氮基團的  $\beta$ -環糊精分子成功進行點擊化學耦合反應。我們在單一六號碳上以及選擇性在六號 A、D 碳位置上分別進行單、雙取代反應，得到單疊氮化合物 2 與雙疊氮化合物 7 及 11，之後透過點擊反應得到代有一個 G2 與帶有兩個 G1 的  $\beta$ -環糊精衍生物。經過  $^1\text{H-NMR}$  光譜發現三唑環上帶有一個氫的訊號在 8.0~8.1 之間，同時在 FTIR 光譜也發現疊氮基團  $2100\text{ cm}^{-1}$  吸收消失，因此證實銅催化點擊耦合反應是成功。接著透過酸性及鹼性水解除去保護基後，經過透析及冷凍乾燥得到一系列具有水溶性且帶有多重正電荷的  $\beta$ -環糊精衍生物。我們也利用 NMR 光譜來分析單取代衍生物 4 (CDG2H) 在不同 pH 值之下，樹枝狀分子骨架中三級胺和一級胺的質子化程度，經過光譜分析證實當 pH 值越小(pH=2.8)時，骨架上一級胺和三級胺鄰近的氫訊號會往低場位移；pH 值越大(pH=11.9)時，骨架上一級胺和三級胺鄰近的氫訊號會往高場位移；而當 pH 值為中性(pH=7.9)時，骨架上的一級胺全部被質子化而三級胺則呈現中性原子的狀態。並且也經過 MALDI-TOF 質譜分析發現 CDG2H 的分子量為 1899，與理論值相互吻合，因此證明我們成功的利用高效率點擊反應合成出 PAMAM 樹枝狀分子與  $\beta$ -環糊精的複合體。而在 pH 值中性的環境之下，單取代和雙取代環糊精衍生物外圍都帶有四個正電荷，但是卻具有不同的對稱特性，因此未來我們將利用毛細管電泳法來評估帶有單取代以及雙取代這兩種  $\beta$ -環糊精複合物作為偽靜相的能力，同時探討這兩種衍生

物在對掌性異構物的分離與辨識效率上的差異。

## 第五章 參考文獻

1. W. Tang, S. C. Ng, “ChemInform Abstract: Monosubstituted Positively Charged Cyclodextrins: Synthesis and Applications in Chiral Separation” *J. Sep. Sci.* **2008**, *31*, 3246.
2. P. Liu, W. He, X. Y. Qin, X. L. Sun, H. Chen, S. Y. Zhang, “Synthesis and Application of A Novel Single-Isomer Mono-6-deoxy-6-((2S,3S)-(+)-2,3-O-isopropylidene-1,4-tetramethyle nediamine)- $\beta$ -cyclodextrin as Chiral Selector in Capillary Electrophoresis.” *Chirality*. **2010**, *22*, 914.
3. S. Hu, J. Li, J. Xiang, J. Pan, S. Luo, J. P. Cheng, “Cyclodextrin-Supported Primary Amine Catalyzed Aldol Reaction” *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7216.
4. A. R. Khan,; P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D’Souza, “Methods for Selective Modifications of Cyclodextrins.” *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1977.
5. P. Suresh, K. J. Pitchumani, “ChemInform Abstract: Per-6-amino- $\beta$ -cyclodextrin as an Efficient Supramolecular Ligand and Host for Cu(I)-Catalyzed N-Arylation of Imidazole with Aryl Bromides.” *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9121.
6. S. Srinivasachari, K. M. Fichter,; T. M. Reineke, “A  $\beta$ -Cyclodextrin “Click Cluster” Decorated with Seven Paramagnetic Chelates Containing Two Water Exchange Sites” *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 4618.
7. J. H. V. Maarseveen. “CuI-Catalyzed Alkyne-Azide “Click”

- Cycloadditions from a Mechanistic and Synthetic Perspective” *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 51.
8. D.A. Tomalia, A.M. Naylor, W.A. Goddard III, “Starburst dendrimers: Molecular-level control of size, shape, surface chemistry, topology, and flexibility from atoms to macroscopic matter”, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 138.
  9. P.J. Flory, J. Rehner, “Statistical mechanics of cross-linked polymer networks”, *J. Chem. Phys.* **1943**, *11*, 512.
  10. D.A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, “A new class of polymers: starburst-dendritic macromolecules”, *Polym. J.* **1985**, *17*, 117.
  11. M. Liu, J.M.J. Fréchet, “Designing dendrimers for drug delivery”, *Pharm. Sci. Technol. Today* . **1999**, *2*, 393.
  12. G.R. Newkome, Z. Yao, G.R. Baker, V.K. Gupta, “Cascade molecules: a new approach to micelles”, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2003.
  13. C. J. Hawker, J. M. J. Fréchet, “Preparation of polymers with controlled molecular architecture. A new convergent approach to dendritic macromolecules”, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7638.
  14. A. W. Bosman, H. M. Jassen, E. W. Meijer, “About dendrimers: structure, physical properties, and applications”, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1665.
  15. J. F. G. A. Jansen, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, “Encapsulation of guest molecules into a dendritic

- box”, *Science* .**1994**, 266, 1226.
16. G. R. Newkome, B. D. Woosley, E. He, C. N. Moorefield, R. Güther, G. R. Baker, G. H. Escamilla, J. Merrill, H. Luftmann, “Supramolecular chemistry of flexible, dendritic-based structures employing molecular recognition”, *Chem. Commun.* **1996**, 2737.
  17. G. R. Newkome, C. N. Moorefield, G. R. Baker, M. J. Saunders, S. H. Grossman, “Unimolecular micelles”, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, 30, 1178.
  18. D. A. Tomalia, P. R. Dvornic, “What promise for dendrimers”, *Nature*.**1994**, 372, 617.
  19. B. Klajnert, and M. Bryszewska, “Dendrimers: properties and applications”, *Acta Biochim. Pol.* **2001**, 48, 199.
  20. J. W. Lee, “Convergent Synthesis of Symmetrical and Unsymmetrical PAMAM Dendrimers” *Macromolecules* **2006**, 39, 2418.
  21. W. Tang, “Facile synthesis of mono-6-amino-6-deoxy- $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -cyclodextrin hydrochlorides for molecular recognition, chiral separation and drug delivery” *NATURE PROTOCOLS* .**2008**, 3 , 691.
  22. P. Sinay. “Diisobutylaluminum-Promoted Regioselective De-O-benzoylation of Perbenzoylated Cyclodextrins: A Powerful New Strategy for the Preparation of Selectively Modified Cyclodextrins” *Angew.Chem.Int.Ed* , **2000**, 39, 3610.
  23. G. K. Rawal. “Unexpected regioselective debenzoylation leading to modification of both rims of  $\alpha$ -cyclodextrin ” *Tetrahedron*

- etters* .**2009**,*50*, 4633.
24. M. Sollogoub, P. Sinay. “ Triisobutylaluminium and Diisobutylaluminium Hydride as Molecular Scalpels: The Regioselective Stripping of Perbenzylated Sugars and Cyclodextrins” *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 2960.
25. N. Hunaid, T. Kenichi, O. Anika, K. Anzar, J. T. Raymond , R. Benjamin, B. H. Lipshutz, C. J .Hawker, “Synthesis and Characterization of Isomeric Vinyl-1,2,3-triazole Materials by Azide-Alkyne Click Chemistry” *Macromolecules*. **2009**, *42*, 6068.
26. G . Zhu, W. Yali , C. Yong , Z. Lihe, Z. Yongmin, “Novel approach for synthesis of 2:1 permethylated  $\beta$ -cyclodextrin-C<sub>60</sub> conjugate” *Tetrahedron* .**2009**,*65*, 1125.

## 第六章 附錄

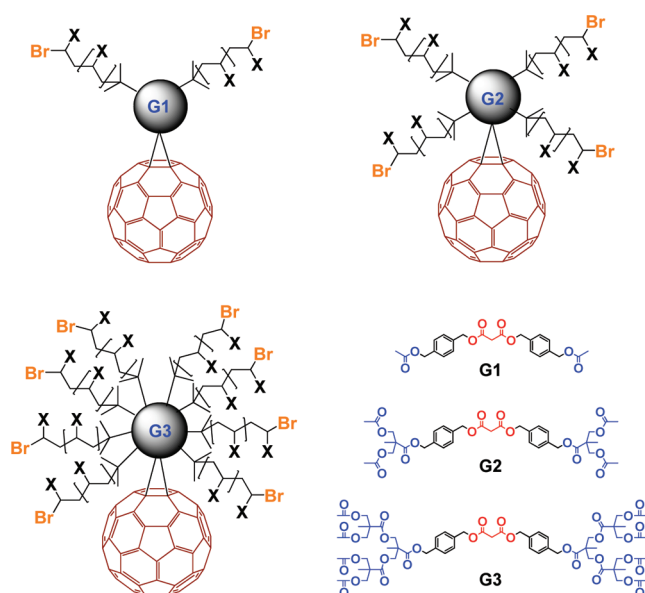


Controlled Self-Aggregation of  $C_{60}$ -Anchored Multiarmed Polyacrylic Acids and Their Cytotoxicity EvaluationChih-Chien Chu,<sup>\*,†</sup> Ya-Ju Tsai,<sup>†</sup> Li-Chia Hsiao,<sup>†</sup> and Leeyih Wang<sup>\*,‡</sup><sup>†</sup>School of Applied Chemistry, Chung Shan Medical University, Taichung 40201, Taiwan<sup>‡</sup>Center for Condensed Matter Science, National Taiwan University, Taipei 10617, Taiwan

Supporting Information

Water-dispersible fullerene ( $C_{60}$ ) derivatives have been extensively studied for versatile biological applications.<sup>1</sup> More recently,  $C_{60}$ -based materials bearing ionic substituents have also been examined as DNA transfection vectors and tested for the ability to mediate gene transfer.<sup>2</sup> Isobe et al. pioneered the potential use of cationic  $C_{60}$  derivatives as carriers for gene delivery.<sup>3</sup> They reported a library of 22 aminofullerenes and found that tetra(piperazino)fullerene epoxide showed a 4-fold increase of transfection efficiency compared to lipofectin, a widely used lipid-based transfection agent.<sup>4</sup> This remarkable efficiency is due to a stronger binding between  $C_{60}$  and DNA as well as to a suitable complex size around 100 nm in the incubation medium, allowing the  $C_{60}$  molecule to shuttle nucleic acids into the cell. It is known that pristine  $C_{60}$  is a peculiar solvophobic and water-insoluble molecule.<sup>5</sup> Accordingly, spontaneous self-aggregation of the  $C_{60}$  derivatives into large clusters usually takes place in either organic or aqueous solution because of a high affinity of  $C_{60}$  moiety toward itself. Therefore, the size control of these aggregates through molecular design is essential for dominating the complexation of  $C_{60}$  derivatives and nucleic acids.

A noteworthy drawback of  $C_{60}$  derivatives for biomedical applications is its cytotoxicity. It has been suggested that one possible reason for such observed cytotoxicity was due to the use of organic solvents such as DMF and DMSO.<sup>3</sup> In other words, polar organic solvents are still required for increasing the overall solubility of those hydrophilic  $C_{60}$  adducts toward biological purpose. Moreover, direct modification of multiple hydrophilic moieties onto the  $C_{60}$  molecule usually results in a mixture of isomers owing to the multiple reactive sites on the  $C_{60}$  surface, and consequently, tedious chromatographic separation of these isomers is inevitable.<sup>6</sup> Within this concern, it is highly expected to synthesize  $C_{60}$  derivatives with utmost water solubility and well-defined chemical structure. A family of  $C_{60}$ -containing polyelectrolytes is an alternative candidate to fulfill such requirements.<sup>7</sup> First, preparation of water-soluble polyelectrolytes with narrow distribution and specific end-group functionality (e.g., azide, aldehyde) are carried out by controlled polymerization techniques such as atom transfer radical polymerization (ATRP) and reversible addition–fragmentation chain transfer polymerization (RAFT).<sup>8</sup> A facile dipolar addition is then adopted to conjugate the well-defined polyelectrolytes and  $C_{60}$  through either a [5,6] or [6,6] junction.<sup>9</sup> Accordingly, thus-prepared  $C_{60}$ -containing polymeric architectures not only exhibit high water solubility but also have relatively defined structure because the  $C_{60}$ –polymer conjugation due to steric effect exclusively yields a monoadduct.

Scheme 1. Water-Soluble  $C_{60}$ -Anchored 2-, 4-, and 8-Armed Polymers (X = COOH)<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Dendritic G1, G2, and G3 represent the divergent cores for atom transfer radical polymerization.

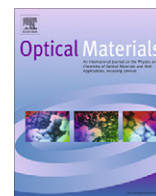
Furthermore, the primary aggregate of  $C_{60}$ -containing polyelectrolytes with nanometer size also satisfies the size requirement for efficient endocytosis.<sup>10</sup>

Our recent effort has demonstrated a novel synthesis route for the preparation of well-defined  $C_{60}$ -anchored starburst anionic poly(acrylic acid) (PAA) and found remarkable photoinduced charge transfer between cationic porphyrin and these polymers in aqueous solution.<sup>11</sup> The result clearly suggests that the bulky substituent did not obstruct the charge acceptability of  $C_{60}$  toward photoexcited porphyrins that were adsorbed onto the PAA backbone through electrostatic interaction. On the basis of this finding, the present study further examined the self-aggregated behaviors of  $C_{60}$ -anchored 2-, 4-, and 8-armed PAA in

Received: June 13, 2011

Revised: July 28, 2011

Published: August 10, 2011



# Characterization of optically switchable holographic polymer-dispersed liquid crystal transmission gratings

Y.-C. Su <sup>a</sup>, C.-C. Chu <sup>b</sup>, W.-T. Chang <sup>c</sup>, V.K.S. Hsiao <sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Applied Materials and Optoelectronic Engineering, National Chi Nan University, 54561 Nantou, Taiwan

<sup>b</sup> Department of Applied Chemistry, Chung Shan Medical University, 40201 Taichung, Taiwan

<sup>c</sup> Department of Applied Chemistry, National Chi Nan University, 54561 Nantou, Taiwan

## ARTICLE INFO

### Article history:

Received 26 May 2011

Received in revised form 28 July 2011

Accepted 18 August 2011

Available online 19 September 2011

### Keywords:

Holographic polymer-dispersed liquid crystal (H-PDLC)

Photoisomerization

All-optical switching

Diffraction grating

## ABSTRACT

This study characterizes the all-optical switching effect in holographic polymer-dispersed liquid crystal transmission gratings. The light-induced switching behaviors of these structures are due to the doped azobenzene-derived LC (azo-LC), which changes the refractive index of phase-separated LC within the polymer composite. This study also optimizes the polymer-dispersed liquid crystal formulation containing 15 wt.% azo-LC and 35 wt.% nematic LC to achieve a grating performance with a tunable diffraction efficiency of 78% and a fast switching-on time (0.5 s) with a relatively small light stimulus of 9 mW/cm<sup>2</sup>.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Switchable diffraction gratings [1–7] are one-dimensional periodic structures whose diffraction efficiency can be controlled by external stimuli. Liquid crystal (LC) is the most effective material for switchable diffraction gratings. The combination of the holographic technique and LC/polymer composite, which forms a holographic polymer-dispersed liquid crystal (H-PDLC) [8–19], is particularly useful for fabricating switchable diffraction elements. The H-PDLC technique exposes a mixture of prepolymer, LC, and photocuring agents to a laser interference pattern. This laser exposure eventually creates a photopolymerization-induced phase separation between polymer rich and LC rich regions in the high intensity (polymer) and low intensity (LC) regions. The refractive index (RI) modulation between the LC/polymer composite offers diffractive optics. An external stimulus, such as electrical and optical field, can then switch the H-PDLC gratings depending on the LC's switching properties.

Researchers have recently demonstrated all-optical switching of diffraction gratings using LC/polymer composite through the addition of azobenzene derivatives to H-PDLC [20–23]. In this switching mechanism, UV light irradiation causes the azobenzene derivatives to undergo a conformational change from a rod-like shape, which stabilizes the nematic LCs (NLCs) to a bent shape that

disrupts the NLCs. Converting the bent shape of cis-azo into the rod-like shape of trans-azo via irradiation of another light with longer wavelength or cis-to-trans thermal isomerization reaction can drive the photoinduced isotropic (PHI) state generated by the light irradiation in the reverse direction. Upon light irradiation, the disrupted NLCs within the H-PDLC gratings create an index modulation between polymer rich and LC rich regions. This in turn makes it possible to modulate the corresponding diffraction efficiency by controlling the intensity of light irradiation. Urbas et al. were the first to demonstrate optically switchable H-PDLC reflection gratings by doping H-PDLC with azobenzene-derived LCs (azo-LCs) [20]. Huang et al. fabricated an optically switchable H-PDLC transmission grating by doping H-PDLC with azobenzene derived-methyl red [22]. It is also possible to add azo-LCs and chiral dopant to H-PDLC to fabricate optically switchable, polarization-independent transmission gratings [23]. However, those methods require high-power laser irradiation to achieve the on-off switching of gratings. The diffraction efficiency and switching response time from the gratings are also comparably lower and longer.

This study characterizes and optimizes an optically switchable transmission grating made of H-PDLC with the addition of azo-LCs. It investigates how the all-optical switching efficiency and response time depends on the concentrations of NLCs and azo-LC. It also focuses on the optimization of grating performance, showing that a large tuning of diffraction efficiency (78%) and a fast switching-on time (0.5 s) under the laser light stimulus of 9 mW/cm<sup>2</sup> can be

\* Corresponding author. Tel.: +886 49 2910960; fax: +886 49 2912434.

E-mail address: [kshsiao@ncnu.edu.tw](mailto:kshsiao@ncnu.edu.tw) (V.K.S. Hsiao).

## Intrinsic Blue Luminescence from Dendrimers and Hyperbranched Polymers toward Bioimaging

**Chih-Chien Chu\***, Yen-Chun Lin and Li-Chia Hsiao

School of Applied Chemistry, Chung Shan Medical University,  
Taichung 40201, Taiwan

### ABSTRACT

In this review article, we report the unusual blue luminescence from 1 → 2 *N*-branched dendrimers and hyperbranched polymers and the applications toward bioimaging. These non-classical fluorophores lacking of conjugation backbone exhibit remarkable blue fluorescence with moderate quantum yield (52%) upon oxidative treatments. The protonation of tertiary amines within dendrimers leads to a more rigid dendritic structure due to strong charge-charge repulsion, so that the emission intensity increases as the pH value decreases. Moreover, the electro-chemiluminescence (ECL) was also observed during the potential scan between +1.9 V and -2.5 V, implying the electron-hole recombination process of the tertiary amines generates the unusual blue emission. We also found a simple triethylamine upon oxidation shows a similar emission profile with lower quantum yield (0.25%). This result suggested that when the tertiary amines were concentrated and restricted in a confined dendrimer “pocket”, the fluorescence could be enhanced due to the delocalization of electron/holes produced from amines in the excited states. Using the intrinsic fluorescence from these dendrimers toward bioimaging has its advantages: (1) it does not require the incorporation of potentially toxic organic and inorganic fluorophores; (2) the size and mobility of the dendrimers will be unaffected, and the risk of the attached optical probes dissociating before the dendrimer reaches its target is also avoided.

**Key words:** Dendrimers; Luminescence; ECL; Bioimaging; Oxidation; Nanoparticles.

---

# 國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2011/09/20

國科會補助計畫	計畫名稱: 新型手性分離材料的開發與應用
	計畫主持人: 朱智謙
	計畫編號: 98-2113-M-040-003-MY2      學門領域: 有機化學
無研發成果推廣資料	

98 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：朱智謙		計畫編號：98-2113-M-040-003-MY2					
計畫名稱：新型手性分離材料的開發與應用							
成果項目		量化			單位	備註（質化說明：如數個計畫共同成果、成果列為該期刊之封面故事...等）	
		實際已達成數（被接受或已發表）	預期總達成數（含實際已達成數）	本計畫實際貢獻百分比			
國內	論文著作	期刊論文	0	0	100%	篇	部份研究成果受邀發表在中國化學會化學季刊上。部分研究成果分別在 2010 年化學年會以及 2011 年高分子年會發表。
		研究報告/技術報告	1	1	100%		
		研討會論文	4	4	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（本國籍）	碩士生	1	1	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
博士後研究員		0	0	100%			
專任助理		0	0	100%			
國外	論文著作	期刊論文	4	5	80%	篇	部份研究成果，以口頭報告方式發表在 2010 年國際 IUPAC MACRO 會議與 2011 年國際樹枝狀高分子會議。
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	2	2	100%		
		專書	0	0	100%		
	專利	申請中件數	0	0	100%	件	
		已獲得件數	0	0	100%		
	技術移轉	件數	0	0	100%	件	
		權利金	0	0	100%	千元	
	參與計畫人力（外國籍）	碩士生	1	1	100%	人次	
		博士生	0	0	100%		
博士後研究員		0	0	100%			
專任助理		0	0	100%			

<p style="text-align: center;">其他成果</p> <p>(無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)</p>	無。
---	----

	成果項目	量化	名稱或內容性質簡述
科 教 處 計 畫 加 填 項 目	測驗工具(含質性與量性)	0	
	課程/模組	0	
	電腦及網路系統或工具	0	
	教材	0	
	舉辦之活動/競賽	0	
	研討會/工作坊	0	
	電子報、網站	0	
	計畫成果推廣之參與(閱聽)人數	0	

# 國科會補助專題研究計畫成果報告自評表

請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況、研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）、是否適合在學術期刊發表或申請專利、主要發現或其他有關價值等，作一綜合評估。

1. 請就研究內容與原計畫相符程度、達成預期目標情況作一綜合評估

達成目標

未達成目標（請說明，以 100 字為限）

實驗失敗

因故實驗中斷

其他原因

說明：

2. 研究成果在學術期刊發表或申請專利等情形：

論文： 已發表  未發表之文稿  撰寫中  無

專利： 已獲得  申請中  無

技轉： 已技轉  洽談中  無

其他：（以 100 字為限）

在國科會的補助之下，部分研究成果已陸續發表四篇 SCI 論文，另外尚有兩篇論文正在撰寫中。

3. 請依學術成就、技術創新、社會影響等方面，評估研究成果之學術或應用價值（簡要敘述成果所代表之意義、價值、影響或進一步發展之可能性）（以 500 字為限）

在國科會大力補助之下，本實驗室開發出數種樹枝狀分子材料，除了可以應用在原先設定之手性分離工作上，也可以應用在基因轉染、細胞抗氧化、生物影像技術上。後續的研究也正在進行中。