

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

用於不對稱催化反應及金屬離子感測之醣類分子衍生物之
設計及合成
研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 100-2113-M-040-006-
執行期間：100年08月01日至101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：劉冠妙

計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理人員：林加弘
大專生-兼任助理人員：黃庭暘

公開資訊：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 101 年 10 月 29 日

中文摘要： 將整合葡萄糖胺分子，噁唑啉及苯胺結構，設計合成具有潛力作為不對稱催化反應的催化劑或配位基分子

中文關鍵詞： 葡萄糖胺，不對稱催化反應，配位基

英文摘要： The project will focus on the design and synthesis of a catalyst or a ligand based on sugar molecule and its application in asymmetric reactions. We will integrate glucosamine molecule, oxazoline structure and aniline moiety into a molecule and will apply it to asymmetric catalytic reactions.

英文關鍵詞： glucosamine, asymmetric catalytic reactions, ligand

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫 成果報告
 期中進度報告

用於不對稱催化反應及金屬離子感測之醣類分子衍生
物之設計及合成

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 100-2113-M-040-006

期間：100年8月1日至101年7月31日

計畫主持人：劉冠妙

計畫參與人員：林加弘，黃庭暘

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告 完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

- 赴國外出差或研習心得報告一份
- 赴大陸地區出差或研習心得報告一份
- 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
- 國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、

列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

執行單位：中山醫學大學應用化學系

中 華 民 國 101 年 10 月 30 日

目錄

中英文摘要.....	II
前言.....	1
研究目的.....	2
文獻探討.....	3
參考文獻.....	14
研究方法.....	16
結果與討論.....	19
附錄.....	23

中文摘要

本研究計畫中將整合葡萄糖胺分子，噁唑啉及苯胺結構，設計合成具有潛力作為不對稱催化反應的催化劑或配位基分子

關鍵字：葡萄糖胺，不對稱催化反應，配位基

Abstract

This project focuses on the design and synthesis of a catalyst or a ligand based on sugar molecule and its application in asymmetric reactions. We will integrate glucosamine molecule, oxazoline structure and aniline moiety into a molecule and will apply it to asymmetric catalytic reactions.

Key words: glucosamine, asymmetric catalytic reactions, ligand

前言：

在天然物合成及藥物化學中，製備純鏡像化合物(enantiomerically pure compounds)是必要的，有機化學及有機金屬化學領域的許多學者都致力於發展可以幫助合成純立體異構物之掌性輔助基(chiral auxiliaries)，掌性試劑(chiral reagents)或掌性催化劑(chiral catalysts)等，並且都要求要有好的效率，即好的 *ee* 值及 *de* 值。而這些合成工具中最常被使用的為以氨基酸(amino acids)，萜烯(terpenes)及生物鹼(alkaloids)為基本骨架的分子，倒是自然界含量最充沛的碳水化合物(carbohydrates)較沒有受到注意，相關的文獻報導也相對較少。

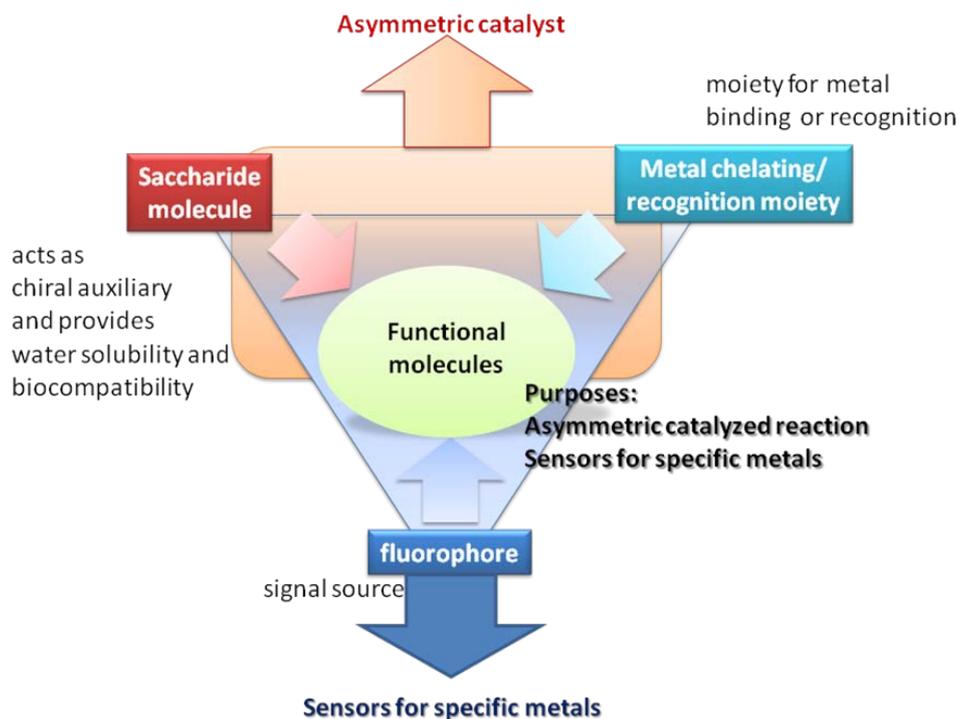
碳水化合物具有非常多種構型(如 glucose, mannose, fructose, ribose, 還有雙糖，寡糖，多糖等)，但為何發展得卻不及上述其他類分子來的蓬勃快速呢？這是因為其具有多個極性官能基，在實驗操作上不易處理，所以從以前就被認為是一個不好的前驅物，然而反方向思考，這一點也可被當作是優勢，例如，可以將這些極性官能基進一步衍生為具活性或具配位能力的官能基，進行應用；也可在這些官能基上引入體積較大的基團，對配位或鍵結的反應物種之特定面向造成空間立體障礙，利於立體選擇性的反應。另一個問題是來源的問題，碳水化合物雖具多樣性及含量豐富，但一般來說只有一種鏡像異構物容易獲得，實際上碳水化合物含量最豐富的大部分都是 D-form，而其 L-form 鏡像異構物不是很貴就是很不易得到，造成了設計反應時往往只能使用 D-form 異構物而只可能得到一種立體化合物，另外的鏡像異構物則無法得到，不過這個問題是可以透過 pseudoenantiomer 的概念得到解決的，意即雖無法拿到 L-form 起始物進行實驗，不過可以使用結構類似 L-form 的化合物來替代，利用關鍵部分結構(控制或決定反應立體位向的結構部分)是相同的立體位向，即有機會替代不易取得的 L-form 異構物而得到與 D-form 相反的鏡像選擇性。

此外，醣類分子本身具有多個性質上的特點，如(1) 醣類分子是一個天然的具多個掌性中心及具光學活性的分子，分子本身的掌性中心配合其上官能基團的選擇，具有潛力可以延伸為不對稱催化反應之催化劑或配位基，誘導具立體選擇性的化學反應；(2) 分子具經濟及綠色特色，單醣類分子是很容易可以獲取的化合物(D-form)，在經濟考量上具有很大的優勢，而其亦為環境相容性，絕大部分不會對環境造成破壞性的污染，因此發展基於醣類的功能性分子具有長遠的意義；(3) 具水溶性，醣類分子因具多個 hydroxy 官能基，因此本質上是一個高極性的分子，運用這一點將有機會發展成水溶液中反應之催化劑或探針，而在水相中進行反應對於反應成本及環境的保護亦具有正面意義，對於探針的應用也是很重要的。

因此，若能有效地利用醣類分子的優勢，相信可以找到其在很多方面的應用性，同時也對環境的傷害可以減至最少，這一點也是現今化學家不可忽視的。

研究目的：

本研究計畫中將設計合成可以作為不對稱反應的催化劑或配位基的分子，結構組成包括一個醣類分子及金屬離子辨認區塊，第二年將進而結合螢光分子及修飾螯合金屬離子基團，應用為特定金屬離子的螢光探針。所提出之結構具有擴充性，可方便加以改善或進行細部結構的調整，達到特定的需求。分子的建構可以如下圖(圖一)所示，不對稱催化劑或用於不對稱反應之配位基的構成要素主要有二，第一為提供不對稱環境的結構，在此選用的是具多個掌性中心的葡萄糖胺(glucosamine)分子，第二為可以與金屬，尤其是過渡金屬螯合的結構部分，如此即可構成具立體選擇性的催化劑或配位基



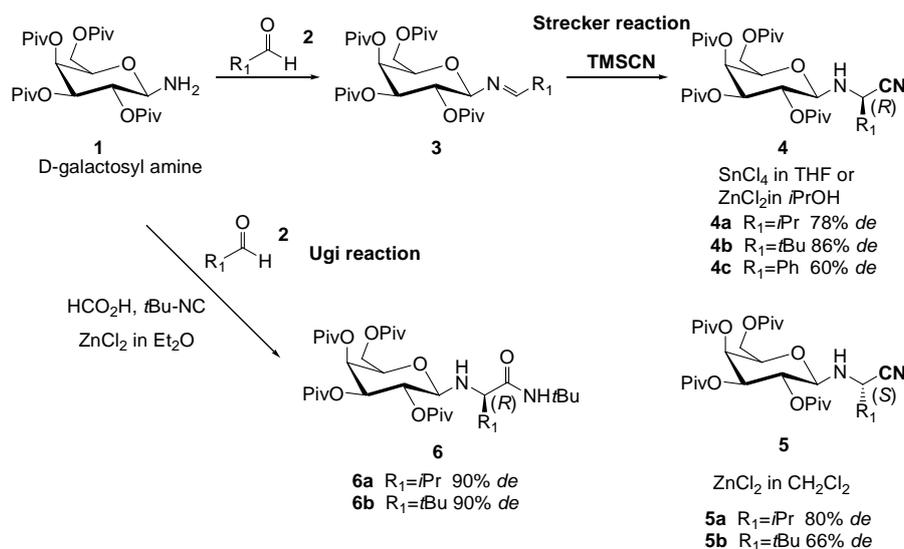
文獻探討：

底下將歸納介紹碳水化合物至今被使用在有機合成上的範疇，依應用功能性可分為四大項，即掌性輔助基(chiral auxiliaries)、掌性試劑(chiral reagents)、掌性配位基(chiral ligands)及掌性催化劑(chiral catalysts)，現分述於下。

(a) **掌性輔助基(chiral auxiliaries)**：碳水化合物當作是掌性輔助基是這四項應用中最早的，早在三十年前第一個例子就被報導，¹不過較廣泛的研究始於二十年前。在此舉兩個例子說明：

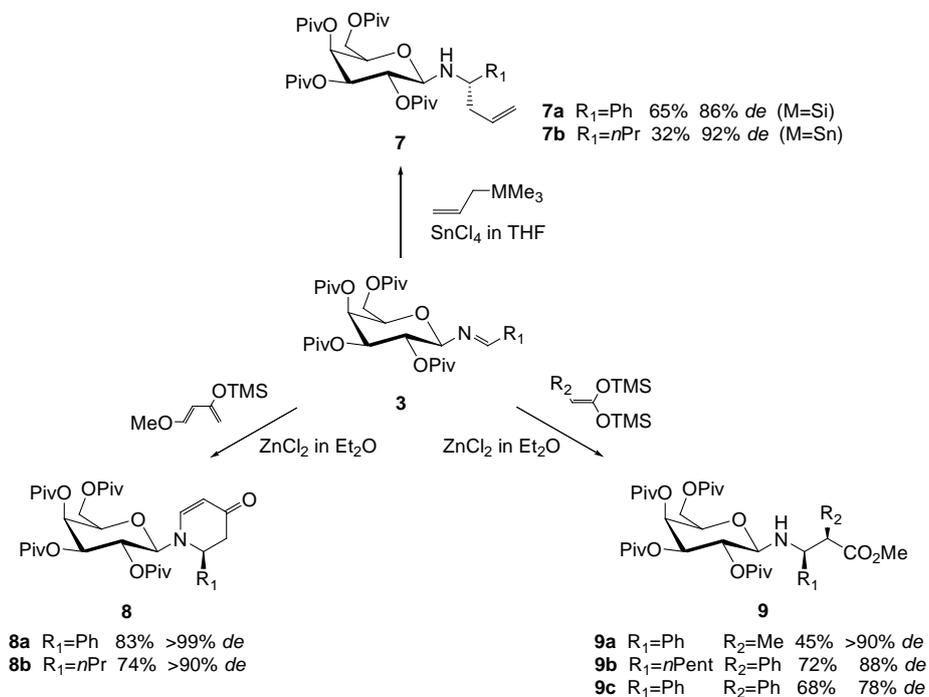
1. 在 α -氨基酸衍生物(α -amino acid derivatives)的合成上，如 Scheme 1 所示，Kunz 教授利用了 pivalyl 保護的 D-galactosyl amine **1** 來和各種醛進行縮合反應得到 galactosyl aldimine **3**，其會在路易斯酸的存在下與 trimethylsilyl cyanide(TMSCN)進行 Strecker reaction，此反應具有很高的非立體選擇性，不過作者發現所使用的路易士酸/溶劑搭配會對選擇性有很大的影響，當使用 SnCl_4/THF 或 $\text{ZnCl}_2/i\text{PrOH}$ 會得到(*R*) 組態，若使用 $\text{ZnCl}_2/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 則得到相反組態，之後在稀酸中水解即可得到 α -amino nitrile 及回收掌性輔助基， α -amino nitrile 可以進一步轉變成 α -amino acid。²

利用 Ugi 反應也可得到 α -氨基酸衍生物，Ugi 反應是罕見的四分子反應，Kunz 教授亦利用 galactose 衍生物當作是反應物之一的 amine，在 ZnCl_2 下進行反應，得到化合物 **6** 並有不錯的 *de* 值。³



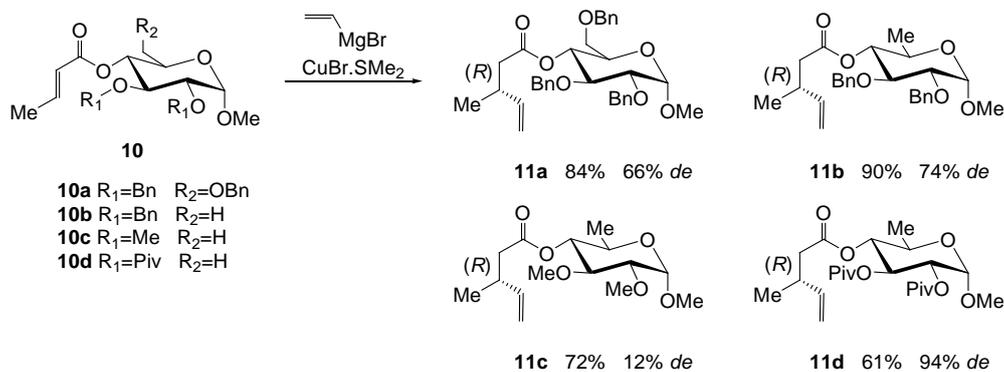
Scheme 1

而 galactosyl aldimine **3** 是一個很有用的具掌性誘導輔助基的親電子基，利用它與不同的親核性試劑反應可以合成 homoallyl amine， α -amino ester 及 2-substituted dehydropiperidin-4-ones，且都具有不錯的立體選擇性。⁴ (Scheme 2)



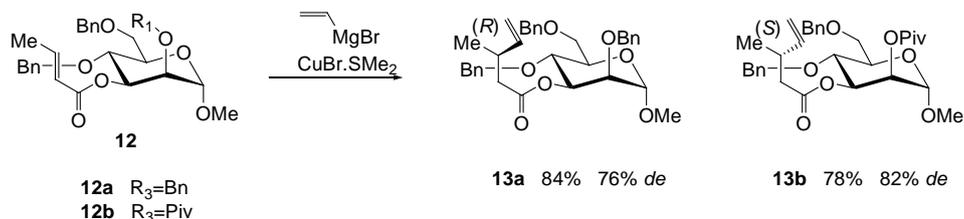
Scheme 2

2. Tadano 教授廣泛地研究當 crotonate 被綁在各種不同碳水化合物骨架上時，cuprate 對其進行 1,4-加成的立體選擇性。當 crotonate 被綁在 *D*-gluco 輔助基 **10** 的 4 號氧上時，3 號氧上的取代基對加成的立體選擇性有最大的效應，cuprate 會選擇立體障礙小的面來加成到 crotonate，亦即當 3 號氧上的取代基體積很大時，cuprate 從另一面攻擊的選擇性就越好(**11d** 之 *de* 值最高)；當然，作者亦發現 6 號氧上的取代基亦會對此反應的選擇性有影響，但效應不及 3 號氧上的取代基來的大(**11a** vs. **11b**)。(Scheme 3)



Scheme 3

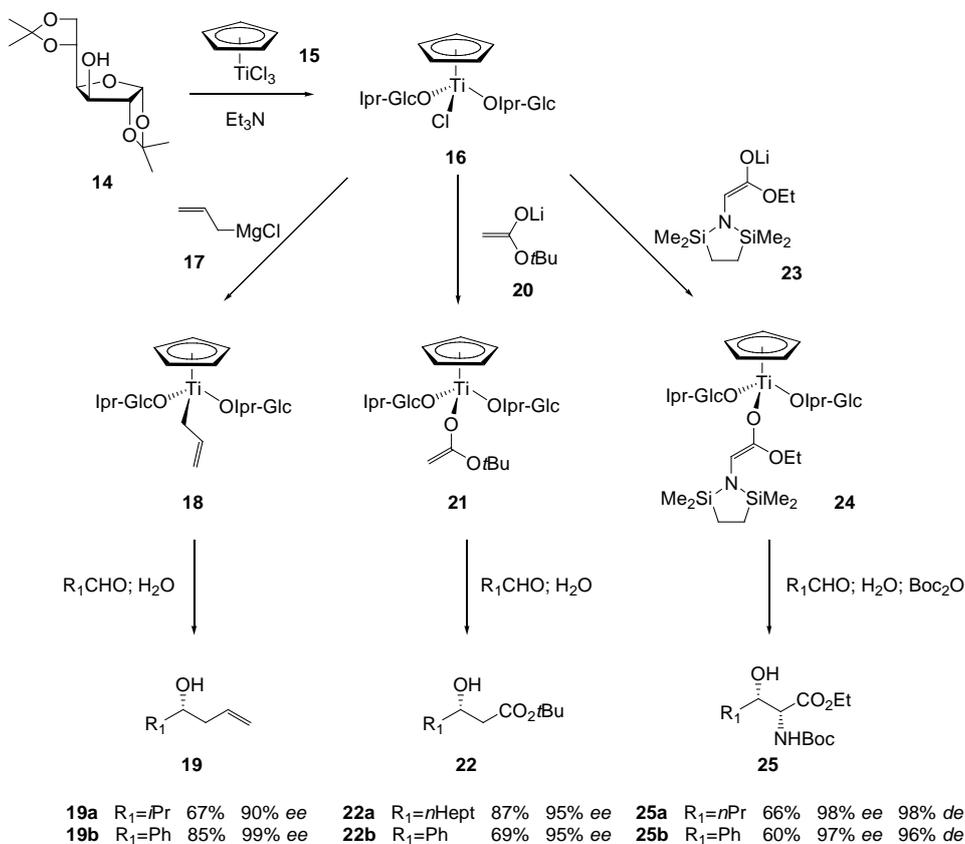
當 crotonate 被綁在 *D*-manno 輔助基 **12** 的 3 號氧上時，此時加成的立體選擇性由 2 號軸上的氧上的取代基來控制；若將 2 及 4 號的氧都做上 benzyl 基團，此輔助基將誘導 cuprate 由與 4 號基團反面的位向進行反應(**13a**)；若 2 號換成較大的 pivalyl 基團，則此基團會造成此面的立障變大，cuprate 會由另一面加成，得到不同的立體選擇性(**13b**)。⁵ (Scheme 4)



Scheme 4

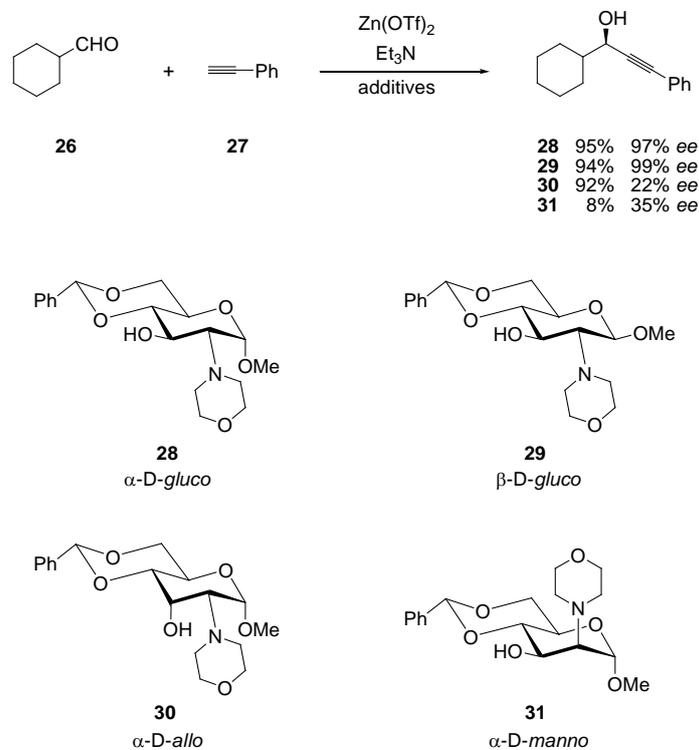
(b) 掌性試劑(chiral reagents)：碳水化合物亦可當作是掌性試劑，例如：

- Duthaler 實驗室利用半三明治(half-sandwich)構型的鈦(titanium)化合物 **15** 與 diisopropylidene glucose(Ipr-GlcOH)反應形成鈦錯合物 **16**，其即可視為一個醣分子掌性試劑，當其與格林納試劑(Grignard reagent) **17** 反應會形成化合物 **18**，之後 allyl group 會轉移至醛分子上，亦即對醛進行加成反應，由於醣分子試劑的構型使得 allyl group 的加成是具有立體選擇性的，因此有不錯的 *ee* 值。而醣分子掌性試劑 **16** 對於醛醇反應(aldol reaction)亦具有相當好的立體誘導性，當 acetate enolate **20** 與醣分子掌性試劑 **16** 反應會得到 titanium enolate **21**，同樣地此錯合物上的 enolate 會對醛反應物進行立體選擇性的加成反應；若使用 glycine ester enolate 試劑 **23** 亦可以得到高 *ee* 及 *de* 值的 *syn*-組態的 -hydroxy- -amino acids **25**。作者曾經欲利用其他的醣類分子來製作 pseudo-enantiomeric titanium 試劑，不過反應結果很差，並不能很如意地得到另一組鏡像異構物或非鏡像異構物。⁶ (Scheme 5)



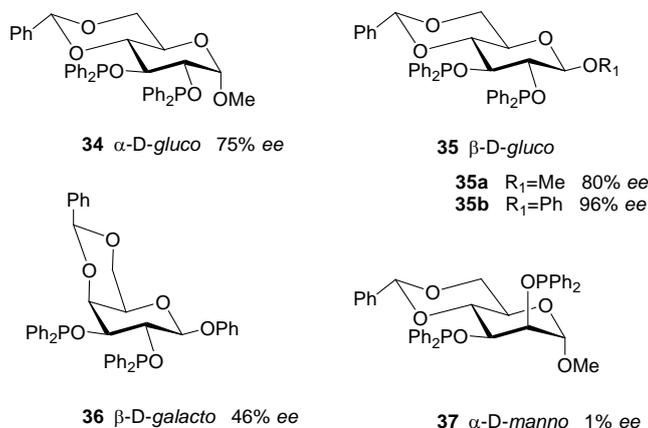
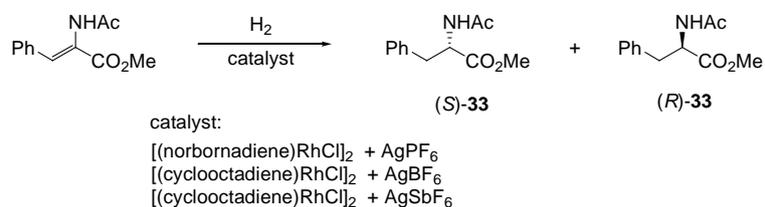
Scheme 5

2. Davis 實驗室利用一系列的糖分子衍生氨基醇(carbohydrate-derived amino alcohols)當作是掌性添加劑來研究炔化合物(alkyne)對醛(aldehyde)的不對稱加成(alkynylation)，實驗發現，以 *gluco* 組態的化合物 **28** 及 **29** 為添加劑時可以得到相當好的產率及 *ee* 值，作者研究了數個炔化合物對脂肪族及芳香族醛的加成反應，都得到相當好的立體選擇性，而這個結果也是目前為止文獻報導中最好的；而若以 *allo* 組態及 *manno* 組態的添加劑 **30** 及 **31** 時，結果則很差。⁷ (Scheme 6)



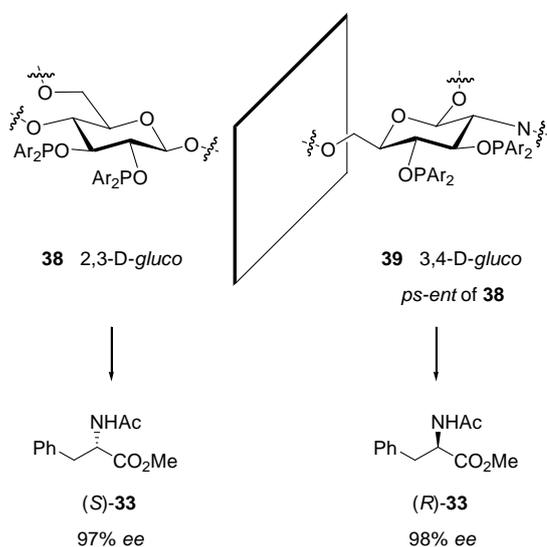
Scheme 6

- (c) **掌性配位基(chiral ligands)**: 碳水化合物衍生物亦可被當作是催化反應中的與金屬搭配的配位基使用，因分子本身具有多個掌性中心，故催化反應往往具有立體選擇性，亦即碳水化合物衍生物是可當作不對稱催化反應中的“掌性”配位基來使用的。舉例如下：
1. 第一個碳水化合物配位基(carbohydrate ligand)由 Cullen, Thompson, Selke 及 Descotes 獨立發表，他們利用由 D-glucose 所製備的 diphosphinite 當作是 rhodium 催化 (*Z*)-*N*-acetamido-cinnamic acid 進行氫化反應(hydrogenation)的掌性配位基，可以選擇性得到 L-phenylalanine (*S*)-**33**。Selke 實驗室合成了 α -及 β -D-gluco-, D-galacto-及 D-manno-組態的 diphosphinite 配位基，並檢視這些糖分子結構對立體選擇性的影響，作者發現利用這些配位基進行反應的產率都很不錯，不過選擇性的優劣跟配位基之選擇就有相當大的關係， α -*gluco* 配位基 **35a** 及 **35b**(其取代基皆位於軸(equatorial)位置)所得到的結果最好，有相當好的 *ee* 值， β -*gluco* 配位基 **34**，*galacto* 及 *manno* 配位基 (**36** 及 **37**)的效果則很差，甚至無 *ee* 值；此研究顯示出，分子中兩個相鄰的配位位置(即分子中兩個 phosphinite 官能基)的相對方向對反應結果有最大的效應，不過其他位置似乎對反應的選擇性也有令人不可思議的影響。⁸ (Scheme 7)



Scheme 7

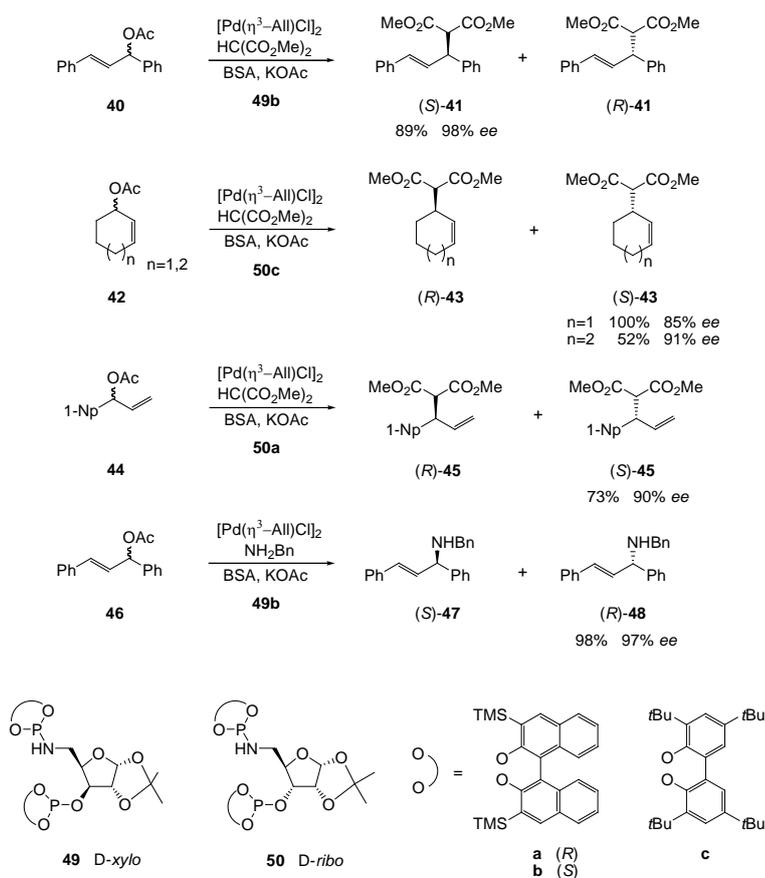
2. RajanBabu 實驗室對於上述的實驗亦做了研究，其利用 D-glucosamine 製備 2,3-diphosphinite-*D-gluco* 配位基的 pseudo-enantiomer，即 3,4-phosphinite-*D-gluco* 配位基 **38**，並將其用於反應中，可以得到高 *ee* 值的(*R*)-form 產物 **33**；作者發現分子結構中兩個 phosphinite 的苯環上若有推電子基對於此反應的選擇性有正面的效應；若 phosphinite 的苯環上是拉電子基取代基時則 *ee* 值相當低，不過在 vinylarene 及 diene 的 hydrocyanation 反應中卻表現得相當好。⁹ (Scheme 8)



Scheme 8

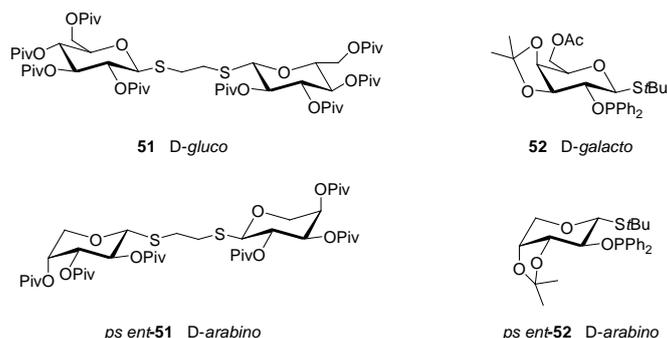
3. Palladium 催化不對稱 allylic 取代反應是一個常見的反應，醣分子衍生物也被應用於此類反應上，當作配位基使用。Dieguez 及 Pamies 合成 3-phosphite-5-phosphoramidite 配位基並將其使用於此類反應中，此配位基的特色是 *D-xylo* 及 *D-ribo* 配位基 **49** 及 **50** 的 P-donor 位置接有(*R*)-BINOL 或(*S*)-BINOL 當作是額外的掌性元素或是接有具有龐大取代基的 biphenyl 基團。*(S)*-BINOL 取代的 *D-xylo* 配位基 **49b** 非常適用於對稱化合物

40 的 allylic 取代反應上，而(*R*)-BINOL 取代的 *ribo* 配位基 **50b** 在不對稱化合物 **44** 的反應上有相當高的 *ee* 值；配位基 **50c** 對於環狀化合物則有相當好的鏡像選擇性，這些數據都是目前為止所報導的最佳結果。¹⁰ (Scheme 9)



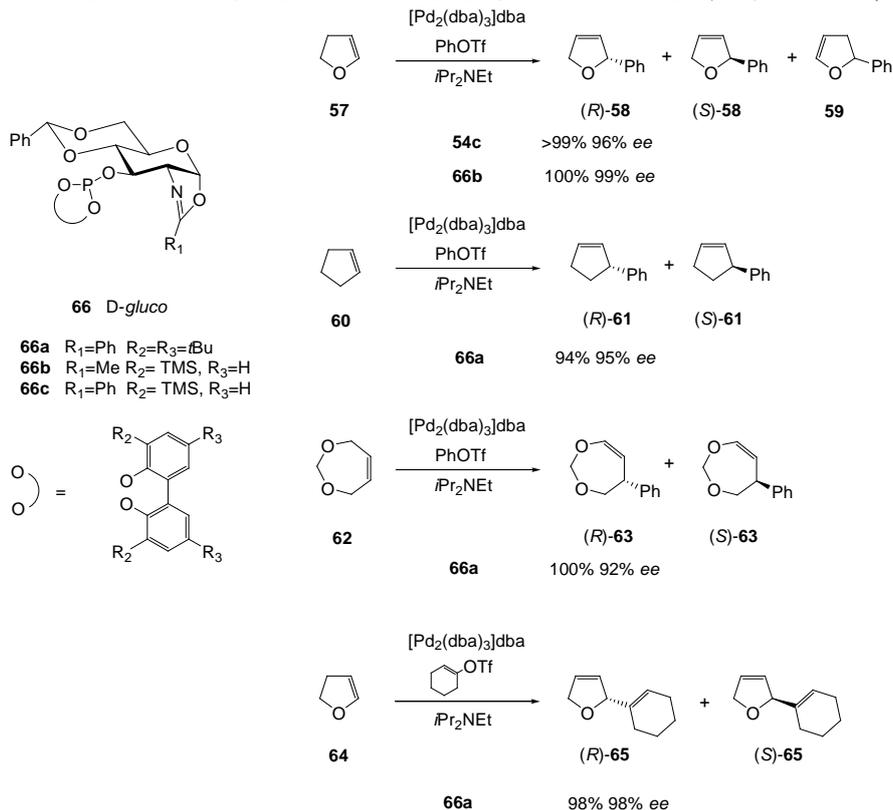
Scheme 9

4. Khair 實驗室分別由 ethanedithiol 及 D-arabinose 合成具 C_2 對稱性結構的含有雙硫的分子 bis(thioglycoside) **51** 及它的 pseudo enantiomer *ps ent*-**51**，此二分子皆具有供給電子能力的硫原子，因此，當與金屬螯合時，硫即會呈現類似掌性中心的樣子，故即使是純的鏡像異構物配位基，當與金屬螯合時都有機會變成非鏡像異構物錯合物，倘若其中之每一個非鏡像異構物錯合物都具催化活性，那可想而知反應將不具選擇性；出乎意外的，即使配位基 **51** 的結構乍看下應該不是很剛硬的結構，不過它與金屬作用只產生一個錯合物；另外 Khair 教授亦合成 2-phosphinite-thioglycoside **52** 及它的 pseudo 鏡像配位基 *ps ent*-**52**，這些配位基在化合物 **40** 的 allylic 取代反應中都得到極佳的結果。¹¹ (Scheme 10)



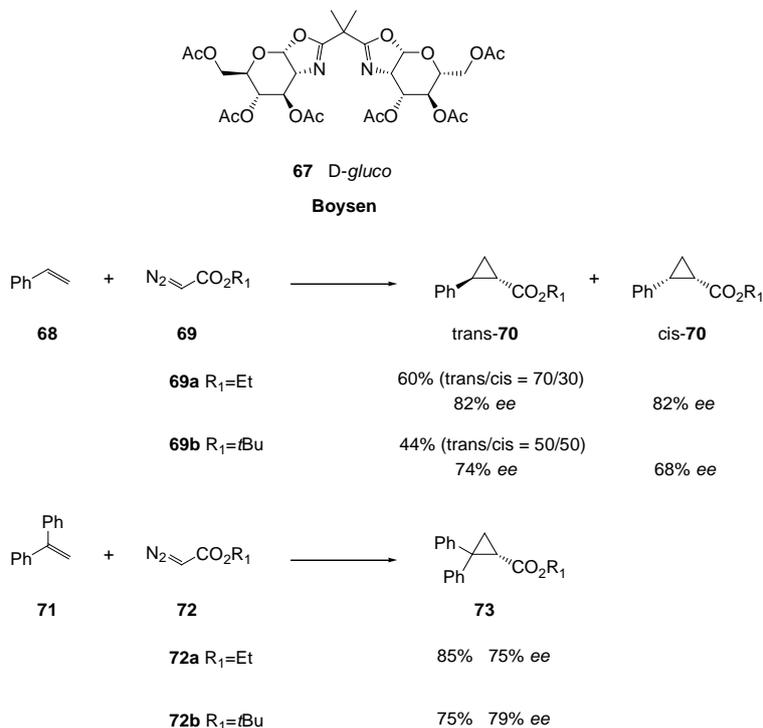
Scheme 10

上，實驗結果發現當化合物 57 進行 Heck 反應時，鏡像選擇性及產物/副產物之比取決於 oxazoline 上取代基的大小及雙苯基上取代基的立體效應及數目，此反應中最好的結果是使用配位基 66b，而其它的 Heck 反應則以 66a 配位基最優。^{12b, 13} (Scheme 12)



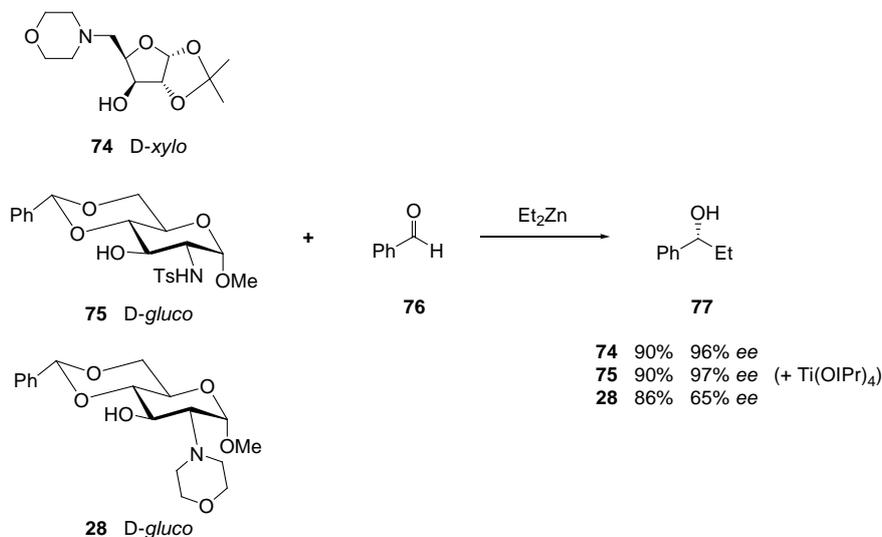
Scheme 12

7. Boysen 實驗室由 D-glucosamine 合成具 C₂ 對稱的 bis(oxazoline)(簡稱 box)配位基 **67**，並將它當作是 copper 催化 styrene 進行 cyclopropanation 的掌性催化劑，**69a** 進行反應時可以得到較高的選擇性，而體積龐大的 *tert*-butyl diazoester **69b** 則得到不好的產率及不佳的選擇性。¹⁴ (Scheme 13)



Scheme 13

8. 以碳水化合物為基本骨架的氨基醇(amino alcohol)被用來當作是雙乙基鋅試劑(diethyl zinc)對醛化合物加成的配位基，Cho 實驗室利用 D-xylo 組態的配位基 **74**，Bauer 實驗室利用 D-glucosamine 為基本骨架的 **75** 配位基搭配 $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ ，此二配位基在 diethyl zinc 對醛的不對稱加成反應中的鏡像選擇性皆有不錯的效應。¹⁵ (Scheme 14)

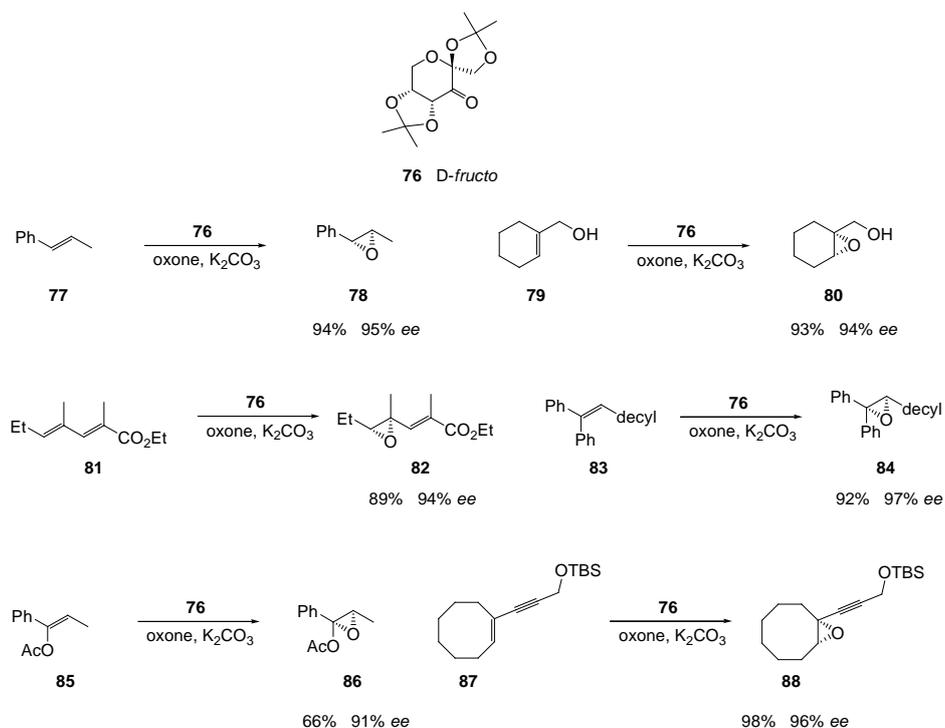


Scheme 14

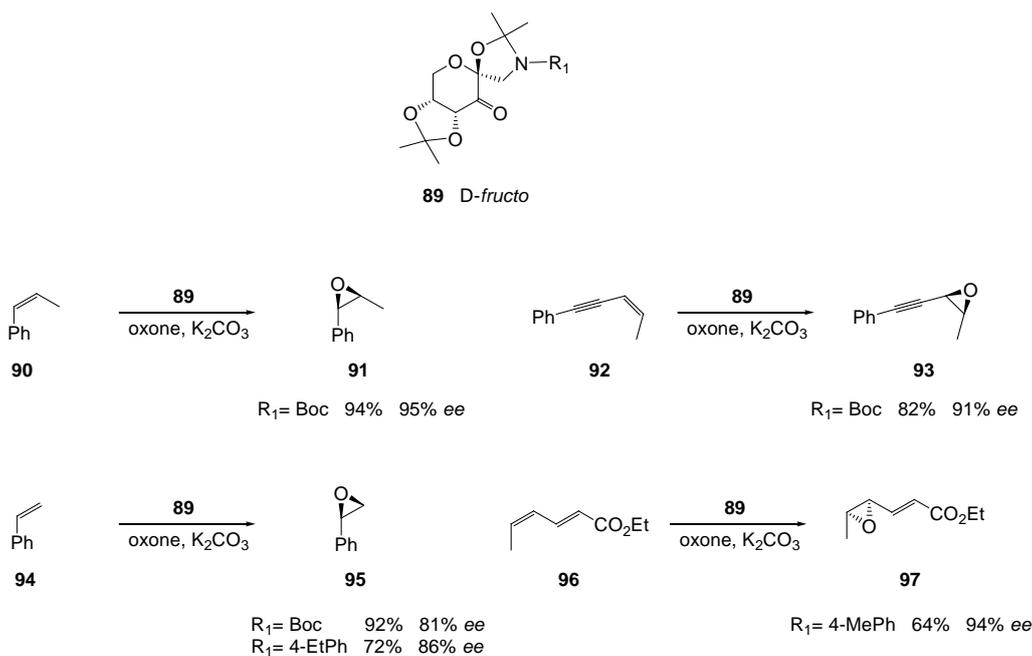
綜觀文獻報導，碳水化合物當做是掌性配位基的發展雖然沒有掌性輔助基來的早，不過卻是近期相當受到重視的一塊研究領域，而且可發現這些掌性配位基基本的結構特色都至少有一個 phosphorus donor site，而 phosphinite, phosphite 及 phosphoramidite 是最常見的型式，原因是它們易於由 hydroxy 或 amino 官能基所製備。

(d) **掌性催化劑(chiral catalysts)**：碳水化合物衍生物也被當作是掌性催化劑使用，而且有不錯的結果，例如：

- 在此領域中必須要提的例子即是酮化合物 **76**，其是由 Shi 實驗室利用 D-fructose 所合成，應用於不對稱環氧化(asymmetric epoxidation)反應中，化合物 **76** 會與 Oxone 生成 dioxirane，此 dioxirane 位於非對稱的環境中，因此對於反應受質，如 1,2-反式-雙及三取代烯類(1,2-*trans* di-及 tri-substituted alkene)、氫氧基烯類(hydroxyalkene)、烯炔(enyne)、烯醇酯(enol ester)及雙烯(diene)，產生不對稱的反應，得到相當高的 *ee* 值；若要得到相反組態之產物可以使用 L-sorbose 來製備掌性催化劑，不需要使用價格昂貴的 L-fructose；不過化合物 **76** 並不適用於末端及 1,2-同式烯類(terminal, 1,2-cis alkene)，因此作者又發展了另一個掌性催化劑，即化合物 **89**，結構特色是將 **76** 之 spiro ketal 換成 spiro oxazolidinone，實驗結果發現可以改善化合物 **76** 所面臨的問題。截至目前為止，此二化合物(**76** 及 **89**)是不對稱環氧化有機催化劑中效果最好的。¹⁶ (Scheme 15, Scheme 16)

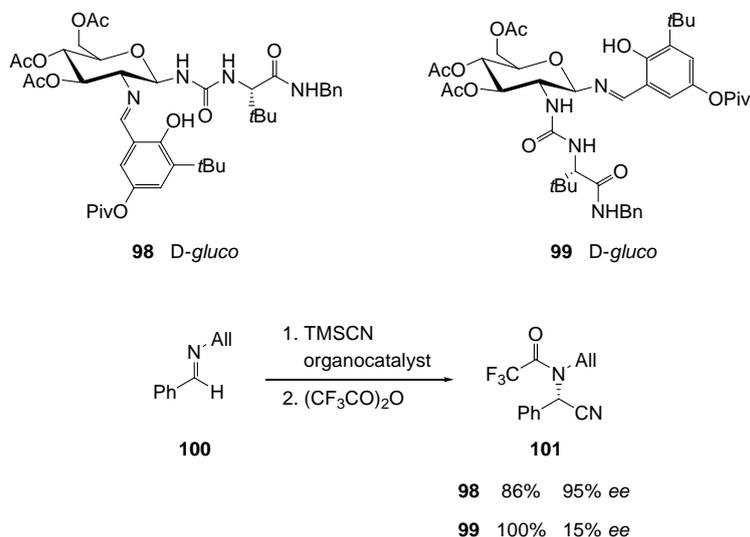


Scheme 15



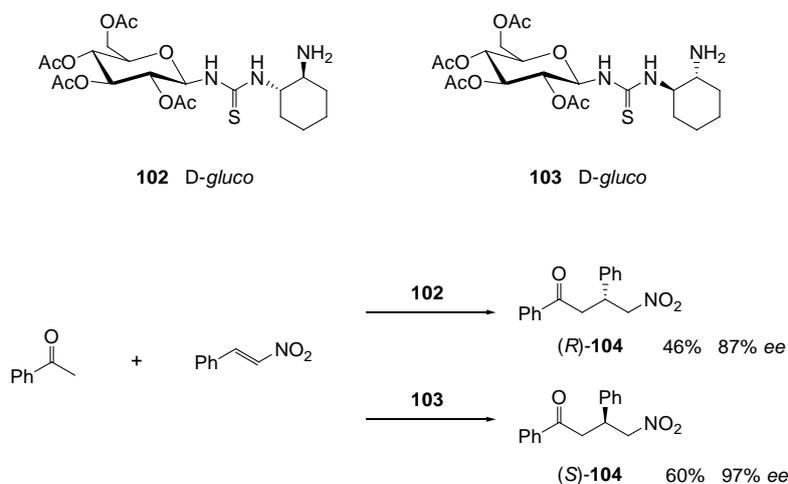
Scheme 16

2. Kunz 實驗室報導了第一個基於碳水化合物的 urea 及 thiourea 化合物當作有機催化劑的例子，化合物 **98** 衍生自 D-glucosamine，其結構特色為 urea 結構部分接於 anomeric 碳上，而 Schiff base 則接在 2 號位置的氨基上。將化合物 **98** 應用於 aldimine **100** 與 TMSCN 的 Strecker 反應上可以得到相當好的鏡像選擇性(95% ee)，但對於其他的 aromatic aldimine 選擇性則沒有如上述來的好；將 **98** 的結構加以改變，將 Schiff base 接在 1 號位置，將 urea 放在 2 號位置，可以得到化合物 **99**，不過其使用於上述的反應時所得到之選擇性並不好(15% ee)。¹⁷ (Scheme 17)



Scheme 17

Ma 實驗室利用 1,2-diamine 的一組鏡像異構物與糖分子反應，合成出互為非鏡像異構物之化合物 **102** 及 **103**，此二化合物皆被用於 acetophenone 對 *-trans*-nitrostyrene 的共軛加成的催化反應上，結果顯示，這兩個掌性催化劑對於此反應具有相反的立體誘導性，**102** 會得到(*R*)-**104** 而 **103** 得到(*S*)-**104**，且 *ee* 值都很高；來自於雙糖分子如 maltose 及 lactose 的 thiourea 配位基亦被合成出並用於催化研究上，但是選擇性非常不理想。¹⁸ (Scheme 18)



Scheme 18

以上是關於目前為止碳水化合物被使用在有機合成上的應用，可以發現來自於全世界越來越多的努力投入，而國內研究方面，搜尋文獻目前並無相關資料呈現有國內學者利用申請者所提之概念來進行不對稱催化反應的探討。

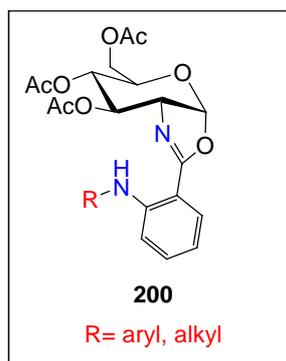
參考文獻:

1. Vasella, A. *Helvetica Chimica Acta* **1977**, *60*, 1273-1295.
2. (a) Kunz, H.; Sager, W. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1987**, *26*, 557-559. (b) Kunz, H.; Sager, W.; Schanzenbach, D.; Decker, M. *Liebigs Annalen der Chemie* **1991**, *1991*, 649-654. (c) Kunz, H.; Sager, W.; Pfrengle, W.; Schanzenbach, D. *Tetrahedron Letters* **1988**, *29*, 4397-4400.
3. (a) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110*, 651-652. (b) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5487-5494.
4. (a) Laschat, S.; Kunz, H. *Synlett* **1990**, 51-52. (b) Laschat, S.; Kunz, H. *The Journal of Organic Chemistry* **1991**, *56*, 5883-5889. (c) Kunz, H.; Schanzenbach, D. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1989**, *28*, 1068-1069. (d) Kunz, H.; Burgard, A.; Schanzenbach, D. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1997**, *36*, 386-387. (e) Kunz, H.; Pfrengle, W. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1989**, *28*, 1067-1068.
5. (a) Totani, K.; Nagatsuka, T.; Takao, K.-i.; Ohba, S.; Tadano, K.-i. *Organic Letters* **1999**, *1*, 1447. (b) Totani, K.; Nagatsuka, T.; Yamaguchi, S.; Takao, K.-i.; Ohba, S.; Tadano, K.-i. *The Journal of Organic Chemistry* **2001**, *66*, 5965.
6. (a) Duthaler, R. O.; Hafner, A. *Chemical Reviews* **1992**, *92*, 807. (b) Riediker, M.; Duthaler, R. O. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1989**, *28*, 494. (c) Duthaler, R. O.; Herold, P.; Lottenbach, W.; Oertle, K.; Riediker, M. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1989**, *28*, 495. (d) Bold, G.; Duthaler, R. O.; Riediker, M. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1989**, *28*, 497. (e) Hafner, A.; Duthaler, R. O.; Marti, R.; Rihs, G.; Rothe-Streit, P.; Schwarzenbach, F. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 2321.
7. (a) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Accounts of Chemical Research* **2000**, *33*, 373. (b) Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P.; Davis, B. G. *Organic Letters* **2005**, *8*, 207.
8. (a) Cullen, W. R.; Sugi, Y. *Tetrahedron Letters* **1978**, *19*, 1635. (b) Jackson, R.; Thompson, D. J. *Journal of Organometallic Chemistry* **1978**, *159*, C29. (c) Selke, R. *Reaction Kinetics and Catalysis Letters* **1979**, *10*, 135. (d) Sinou, D.; Descotes, G. *Reaction Kinetics and Catalysis Letters* **1980**, *14*, 463.
9. (a) RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Casalnuovo, A. L. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 4101. (b) RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Halliday, G. A.; You, K. K.; Calabrese, J. C. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 6012. (c) RajanBabu, T. V.; Casalnuovo, A. L. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 6265. (d) Casalnuovo, A. L.; RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Warren, T. H. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116*, 9869. (e) Saha, B.; RajanBabu, T. V. *Organic Letters* **2006**, *8*, 4657.
10. (a) Raluy, E.; Claver, C.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Organic Letters* **2006**, *9*, 49. (b) Raluy, E.; Diéguez, M.; Pàmies, O. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72*, 2842.
11. (a) Khiar, N.; Araújo, C. S.; Alvarez, E.; Fernández, I. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 3401. (b) Khiar, N.; Fernández, I.; Araújo, C. S.; Suárez, B.; Álvarez, E. *Phosphorus, Sulfur, and*

- Silicon and the Related Elements* **2005**, 180, 1507. (c) Khlar, N.; Araujo, C. S.; Suarez, B.; Alvarez, E.; Fernandez, I. *Chemical Communications* **2004**, 714.
12. (a) Gläser, B.; Kunz, H. *Synlett* **1998**, 1998, 53. (b) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chemical Communications* **1999**, 415. (c) Yonehara, K.; Hashizume, T.; Mori, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *The Journal of Organic Chemistry* **1999**, 64, 9374. (d) Hashizume, T.; Yonehara, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, 65, 5197. (e) Yonehara, K.; Mori, K.; Hashizume, T.; Chung, K.-G.; Ohe, K.; Uemura, S. *Journal of Organometallic Chemistry* **2000**, 603, 40.
13. (a) Ozawa, F.; Kubo, A.; Hayashi, T. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, 113, 1417. Loiseleur, O.; Meier, P.; Pfaltz, A. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1996**, 35, 200. (b) Mata, Y.; Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2005**, 347, 1943. (c) Mata, Y.; Diéguez, M.; Pàmies, O.; Claver, C. *Organic Letters* **2005**, 7, 5597. Mata, Y.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chemistry – A European Journal* **2007**, 13, 3296.
14. Irmak, M.; Groschner, A.; Boysen, M. M. K. *Chemical Communications* **2007**, 177.
15. (a) Cho, B. T.; Kim, N. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1996**, 2901. (b) Bauer, T.; Tarasiuk, J.; Pasniczek, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 77.
16. (a) Shi, Y. *Accounts of Chemical Research* **2004**, 37, 488. Frohn, M.; Shi, Y. *Synthesis* **2000**, 2000, 1979. (b) Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, 118, 9806. (c) Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Shi, Y. *The Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62, 2328. (d) Wang, Z.-X.; Tu, Y.; Frohn, M.; Zhang, J.-R.; Shi, Y. *Journal of the American Chemical Society* **1997**, 119, 11224. (e) Zhao, M.-X.; Shi, Y. *The Journal of Organic Chemistry* **2006**, 71, 5377. (f) Tian, H.; She, X.; Yu, H.; Shu, L.; Shi, Y. *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, 67, 2435. (g) Burke, C. P.; Shi, Y. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, 45, 4475. (h) Burke, C. P.; Shi, Y. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, 72, 4093.
17. (a) Becker, C.; Hoben, C.; Kunz, H. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, 349, 417. (b) Tsogoeva, S. B.; Wei, S. *Chemical Communications* **2006**, 1451. (c) Huang, H.; Jacobsen, E. N. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, 128, 7170.
18. Liu, K.; Cui, H.-F.; Nie, J.; Dong, K.-Y.; Li, X.-J.; Ma, J.-A. *Organic Letters* **2007**, 9, 923.

研究方法：

本研究計畫將建構如下的結構，當做掌性配位基，用於不對稱催化反應或芳香環偶合反應。

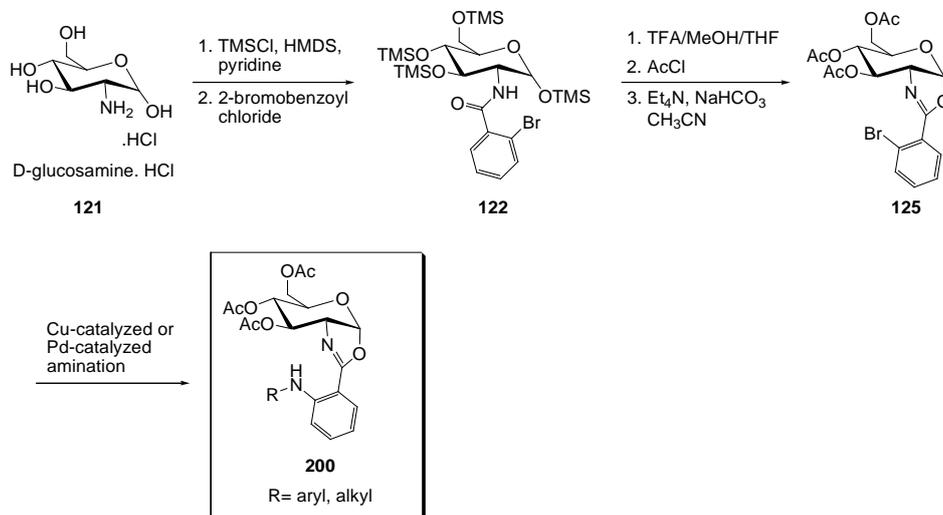


我們可以選擇 D-glucosamine 當作是整體結構的一部分，除考量此分子具有多個掌性中心，可以提供反應立體選擇性誘導的來源外，其 2 號位置上之氨基也將扮演螯合金屬的其中一支鉗，另外透過 oxazoline 骨架的形成而引入一個類似 aniline 的結構，其上的氨基也將提供另一支螯合金屬的鉗，故整體即成一個可以螯合金屬又可以提供不對稱環境的分子，很有機會形成一個具掌性誘導之掌性配位基。當進行反應時，其中一反應物會先鍵結到金屬上，而週圍環境因 glucosamine 的存在造成不對稱性，故另一反應物應該會由適合的面向對已配位到金屬之反應物進行反應，而造成反應具立體選擇性。

申請者依據反應特性及欲達成之目標，規劃了幾個合成流程來建造基本骨架為 **200** 但取代基有異之分子，設計的合成流程將如下所示。

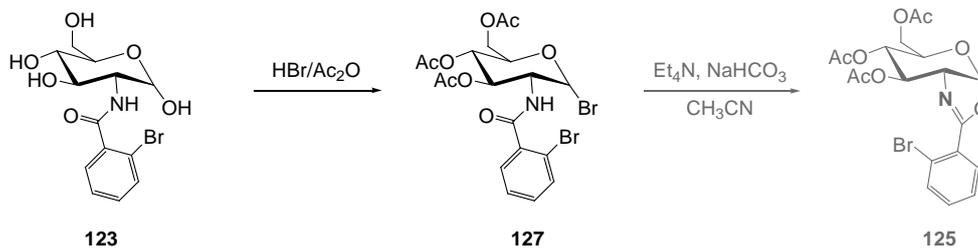
(一) 策略一：

為了選擇性進行 N-acylation，所以先選擇性將 glucosamine 上的 hydroxy 官能基做成 TMS 保護，然後以 acyl chloride 進行 N-acylation，去掉 hydroxy 上的 TMS 保護後，利用 acetyl chloride 將 anomeric 碳上的基團轉換成 chloro group，此時剩下的 hydroxy 官能基也都會變成 acetyl 保護，緊接著在適當的反應條件下進行分子內的合環反應，得到 oxazoline 分子骨架 **123**；接下來進行 C-N coupling 反應，可以利用銅或鈀試劑進行催化而將不同的芳香族或脂肪族 amine 引入到結構，得到具螯合金屬能力之掌性配位基。(Scheme 19)



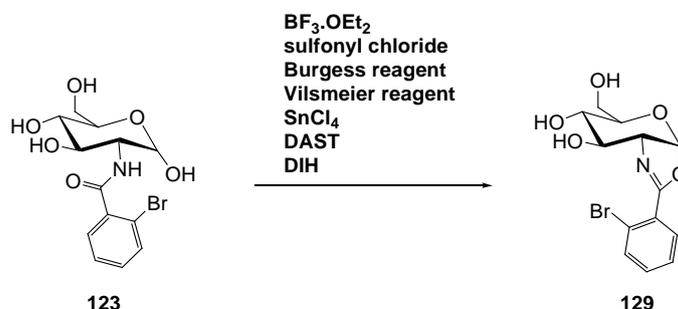
Scheme 19

根據我們以往的經驗，amide **122** 轉變為 oxazoline **125** 過程中所經過的中間體 **123** 可以 HBr/Ac₂O 試劑組合轉變為環化前趨物 **127**，這種方式可以在 AcCl 效果不彰或使用量須很大時使用。(Scheme 20)



Scheme 20

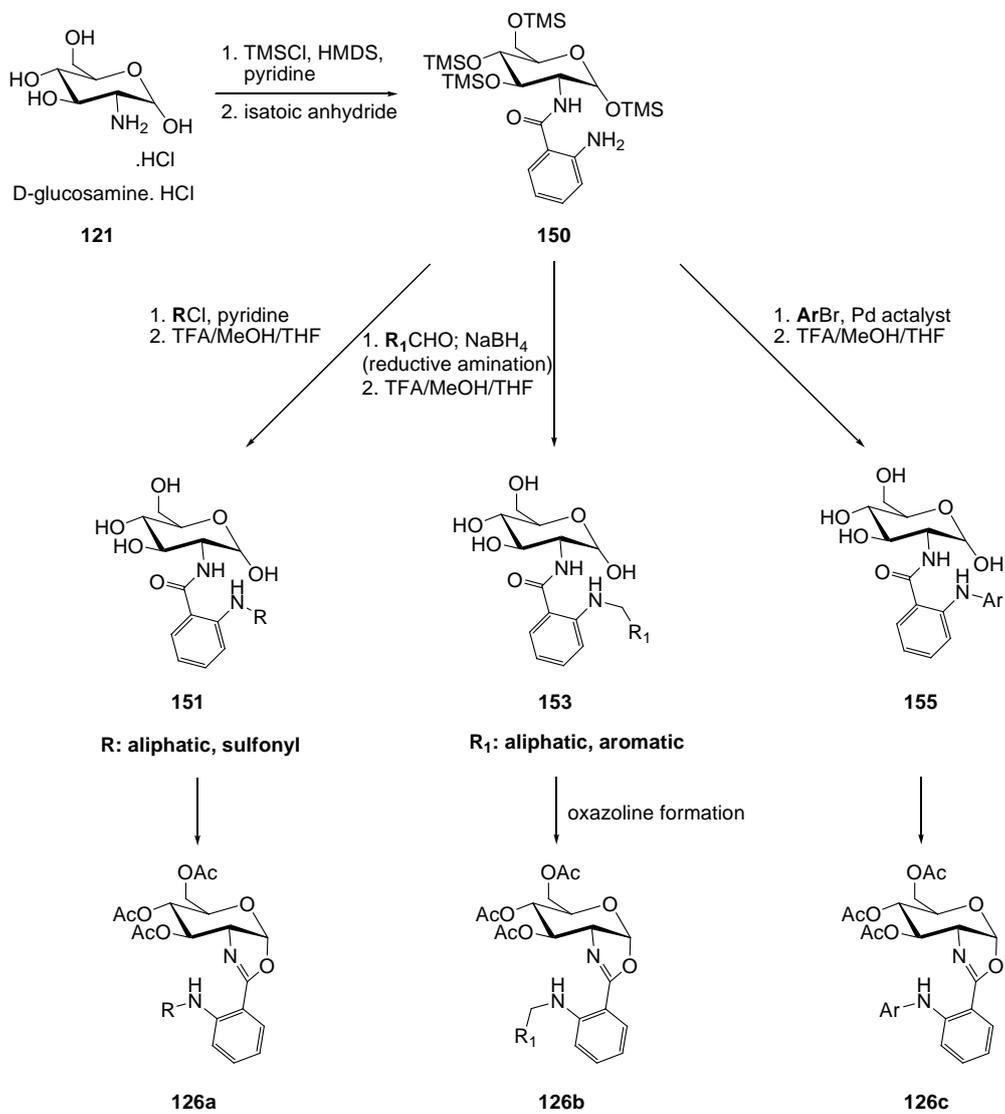
除此之外，亦可嘗試由化合物 **123** 直接進行分子內合環反應，可以使用 sulfonyl chloride、Burgess reagent、Vilsmeier reagent、BF₃.OEt₂、SnCl₄、DAST 或 DIH 等試劑來進行測試。



Scheme 21

(二) 策略二：

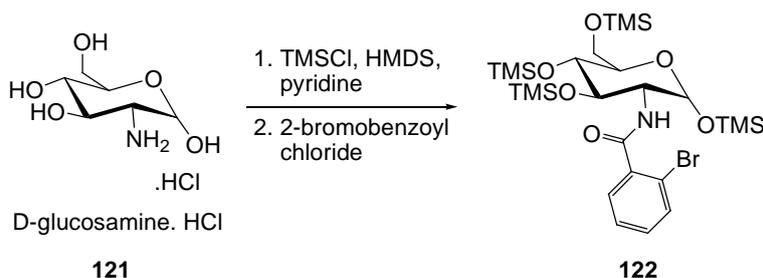
還有另一個策略可以建造 **128** 的結構，如 Scheme 22 所示，即 glucosamine 經 hydroxy 基保護後，2 號碳上之氨基與 isatoic anhydride 進行反應，可以直接得到化合物 **150**，我們可以在此化合物之氨基上進行多樣性的變化，隨意引入脂肪族或芳香族基團，例如可以對化合物 **150** 直接進行烷基化(alkylation)或 tosylation，得到 **151**，或與醛化合物進行 reductive amination，形成 **153**，亦或是與 aromatic halide 進行偶合反應，產生 **155**，最後 **151**，**153** 與 **155** 都可以再行環化反應得到具有不同取代基之化合物 **126a~c**。



Scheme 23

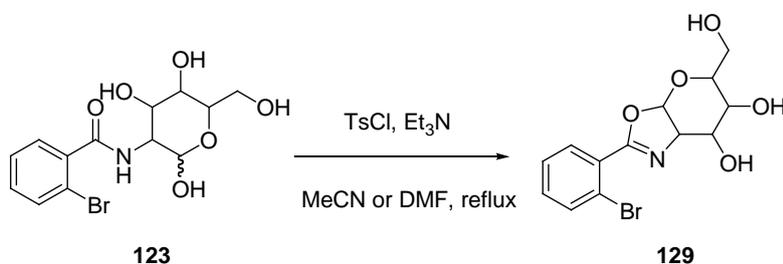
結果與討論：

首先我們將 D-glucosamine 的羥基進行保護，以避免羥基對下一步驟的影響，接著以 2-bromobenzoyl chloride 進行醯胺化反應順利得到醯胺化合物 **122**，如 Scheme 24 所示。



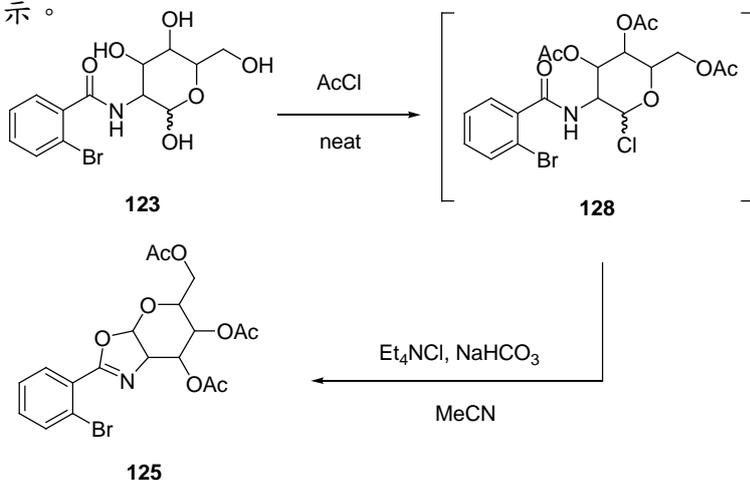
Scheme 24

化合物 **122** 經去保護後，得化合物 **123**，緊接著即為分子內合環反應的研究。我們想將化合物 **123** 的一號位置上的 hydroxyl group 轉換為 OTs，然後進行分子內的取代反應，欲得到 oxazoline 化合物 **129**，不過，嘗試了幾種反應條件皆無法順利得到產物。



Scheme 25

既然化合物 **123** 無法直接形成環化產物，我們想先將醣類的羥基進行官能基轉化以避免羥基對反應的影響及降低分子極性便於處理，我們先將羥基以乙醯氧基保護，並同時將醣類一號位置以鹵素取代形成中間體 **128**，因為化合物 **128** 不穩定無法純化所以直接抽乾做下一步的環化反應，在碳酸氫鈉及相轉移試劑 tetraethylammonium chloride(Et₄NCl)的作用下，我們順利得到了化合物 **125**，但產率只有 22 % (scheme 26)，為了提升產率，我們將易潮解之 Et₄NCl，改以加料瓶直接在氮氣下加入，但發現產率並無提升，也嘗試將相轉移試劑或鹼加倍或是改用其他相轉移試劑如 Bu₄NCl、Bu₄NBr 等，所得產率亦無增加，曾試過的條件如表一所示。

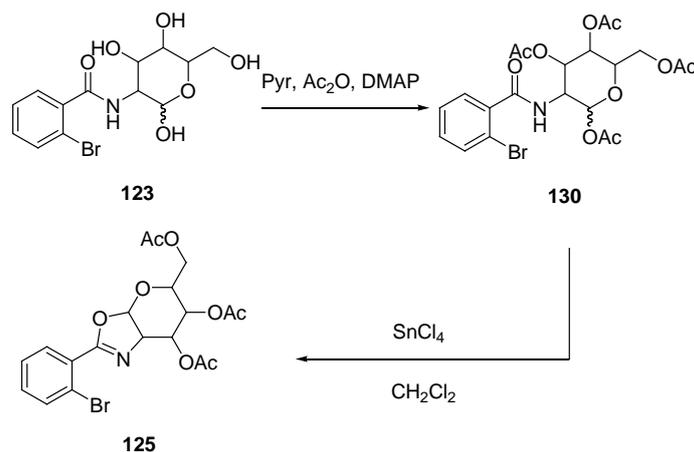


Scheme 26

表一

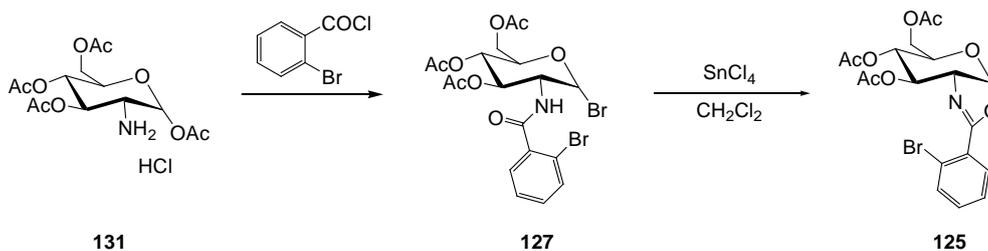
Entry	reagent	Base	Yield(%)
1	Et ₄ NCl(2.0 eq)	2.0 eq	22
2	Et ₄ NCl(2.0 eq)	4.0 eq	23
3	Et ₄ NCl(4.0 eq)	2.0 eq	21
4	Et ₄ NCl(4.0 eq)	4.0 eq	20
5	Bu ₄ NCl (4.0 eq)	4.0 eq	20
6	Bu ₄ NBr (4.0 eq)	4.0 eq	19

上述之一鍋化反應條件雖可得到化合物 **125**，但產率不高，推測原因有可能是因為在形成中間體 **127** 過程中，四個羥基要先完全轉變成乙醯氧基，一號位置的乙醯氧基才有機會被氯原子取代，所以有可能在反應過程中轉換成乙醯氧基不完全，導致中間體 **127** 產量少再加上其又不穩定，故導致環化反應不順利而產率低，而在操作此反應條件時，因為 acetyl chloride 在反應過程中易揮發以及產生具腐蝕性的氣體，會造成操作上的困難，故我們改變反應條件將化合物 **123** 以常用之乙醯氧基化方式將四個羥基完全轉成乙醯氧基 **130**，利用再結晶方式將其純化，之後再參考 Uemura 實驗室之方法利用 SnCl₄ 進行合環反應，在此可順利得到化合物 **125** 且產率提升至 65%，如 scheme 27 所示。



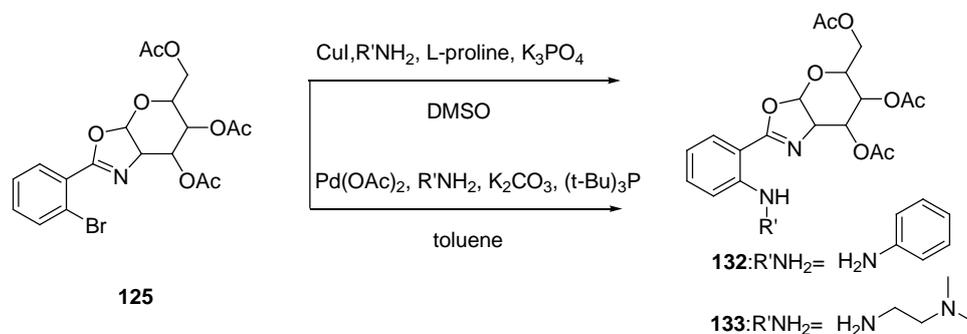
Scheme 27

另外，我們發現化合物 **131** 可以直接與 2-bromobenzoyl chloride 進行醯胺化反應得到 **127**，再利用找到的環化反應條件進行合環反應可以順利得到化合物 **125**，此操作流程將更為簡單，總產率亦較高，可以到達 39% (五步)。



Scheme 28

接下來的工作為將苯環上的溴原子置換為胺基，亦即進行碳-氮偶合反應，而其常用的實驗方式有基於一價銅離子催化的 Ullmann 反應及以鈀金屬催化的反應，首我們以碘化銅做為催化劑將起始物 **125** 與苯胺進行偶合反應，但並無法得到預期產物 **132**，我們懷疑是否是立障的問題，故改以長碳鏈的 *N,N*-dimethylethane-1,2-diamine 進行偶合，但是依然無法得到預期產物 **133**，期間我們也以微波方式來取代傳統加熱方式來進行反應，雜質反而變多；之後我們嘗試鈀金屬催化劑的反應條件，以醋酸鈀做為催化劑，將起始物 **125** 與苯胺進行偶合反應也無法得到預期產物，之後不管用長碳鏈的一級胺或是用微波加熱，亦皆無法得到預期產物，試過的條件如表二所示。

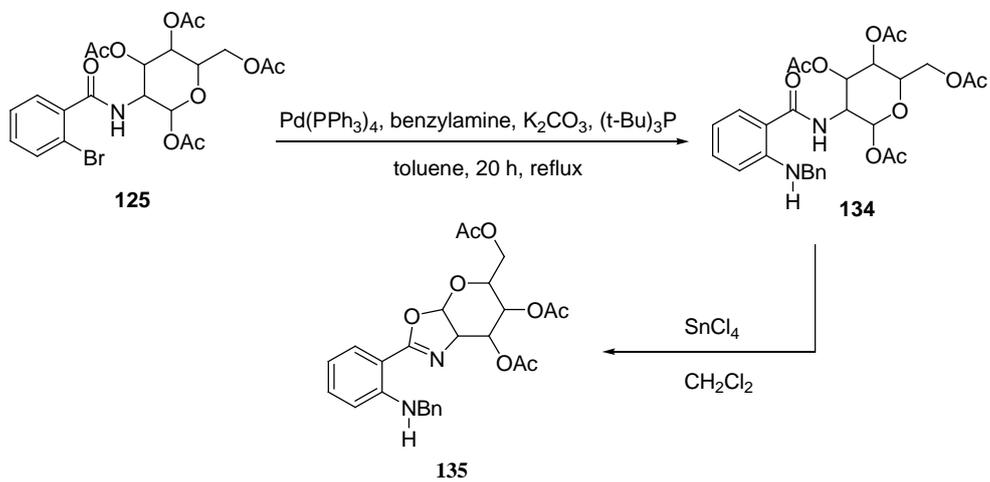


Scheme 29

表二

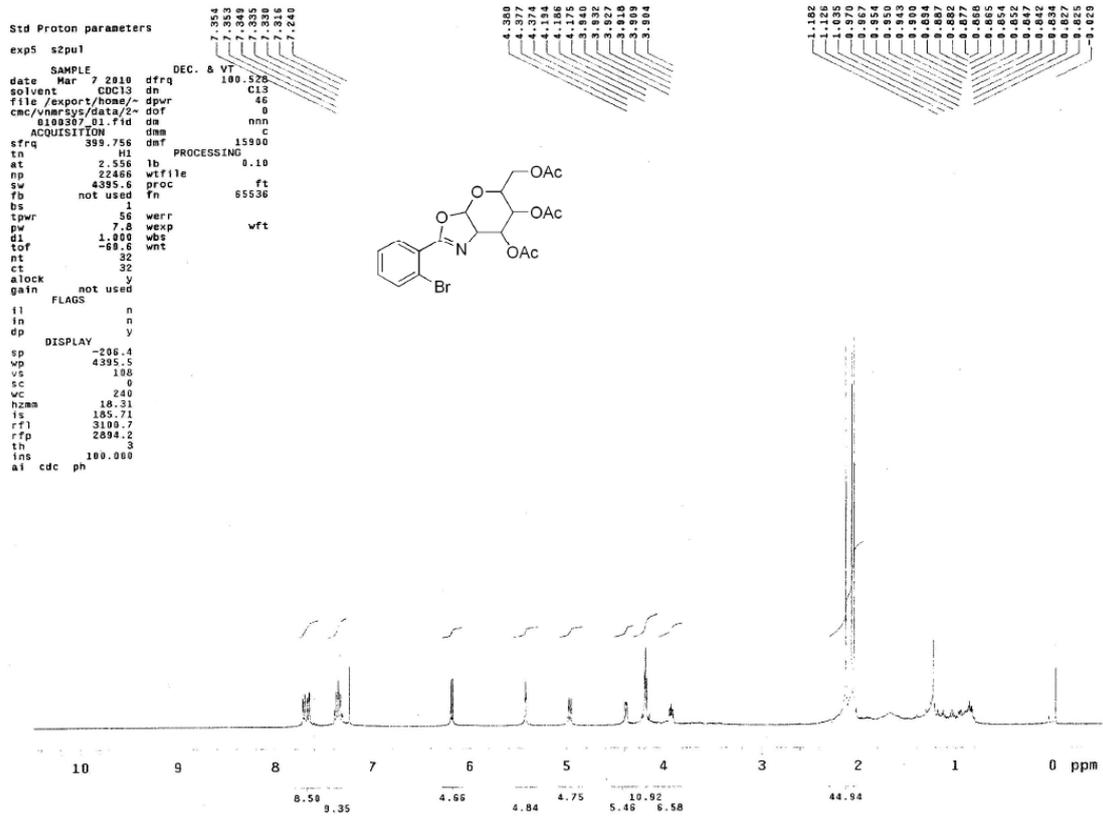
Entry	R'NH ₂	Catalyst	MW	Result
1		CuI		S.M
2		Pd(OAc) ₂		messy
3		Pd(OAc) ₂	✓	messy
4		CuI		S.M
5		Pd(OAc) ₂		messy
6		Pd(OAc) ₂	✓	messy

由於上述之反應條件無法進行偶合反應，於是我們猜測會不會是合環後的 oxazoline 會對偶合位置造成空間上的不利影響，故我們將合環前驅物，即化合物 **125** 來與苯甲胺進行偶合反應，嘗試過一價銅離子及零價和二價鈀金屬催化劑進行反應，結果只有零價鈀金屬催化劑的反應條件可以得到化合物 **134**，但產率只有 23 %，之後偶合產物 **134** 再與 SnCl₄ 作用即可得合環化合物 **135**，產率為 89 %，如所示。

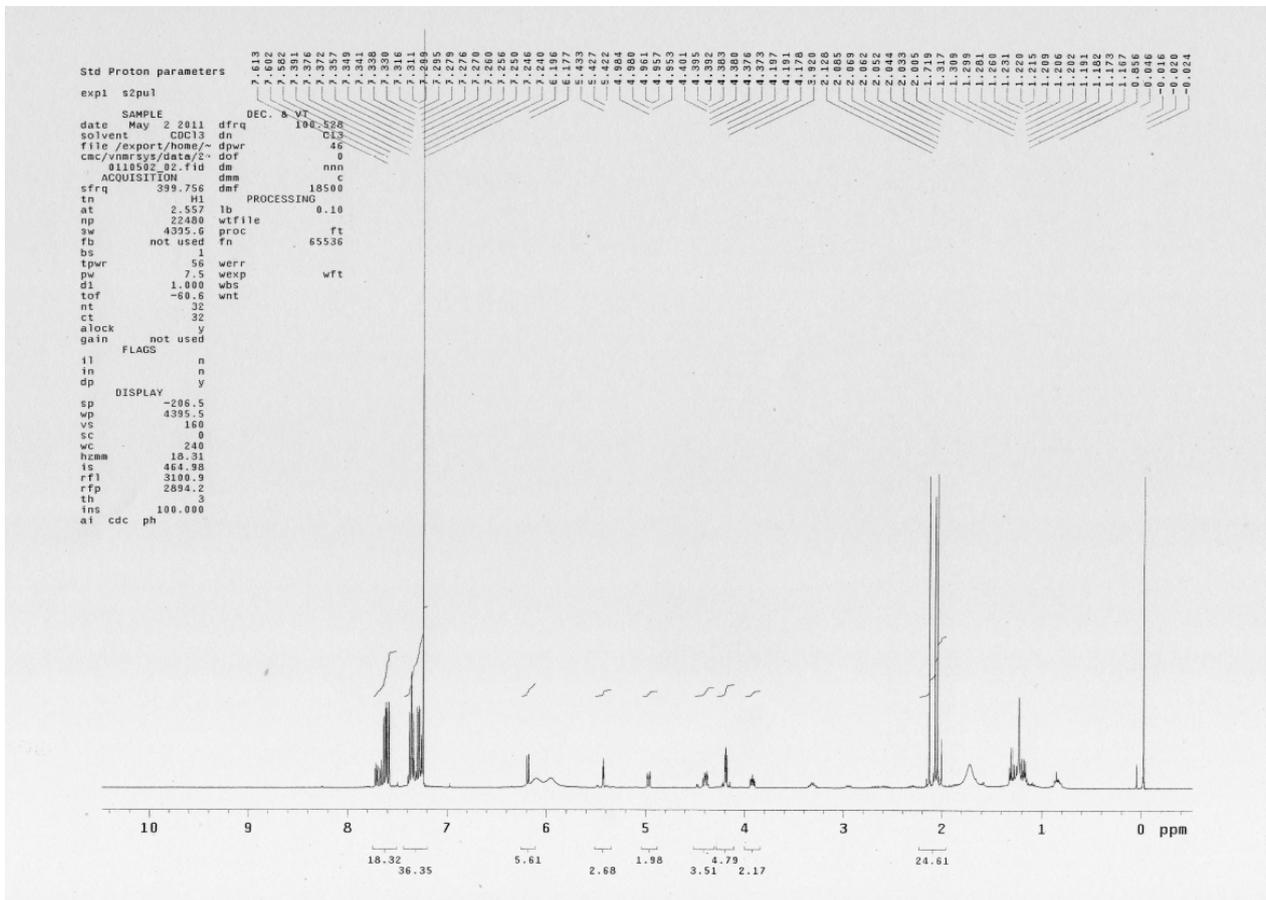


Scheme 30

我們順利合成計畫內容中的掌性配位基，接著將與金屬離子搭配用於不對稱反應的研究套討上，不過現階段化合物 **135** 的產率依然太低，我們已經在進行其他反應條件的嘗試及反應順序的調整，期能大幅提升省率。



化合物 125 之氫核磁共振光譜圖



化合物 135 之氫核磁共振光譜圖

國科會補助計畫衍生研發成果推廣資料表

日期:2012/10/28

國科會補助計畫	計畫名稱: 用於不對稱催化反應及金屬離子感測之醣類分子衍生物之設計及合成
	計畫主持人: 劉冠妙
	計畫編號: 100-2113-M-040-006- 學門領域: 有機合成
無研發成果推廣資料	

100 年度專題研究計畫研究成果彙整表

計畫主持人：劉冠妙		計畫編號：100-2113-M-040-006-					
計畫名稱：用於不對稱催化反應及金屬離子感測之醣類分子衍生物之設計及合成							
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	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	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	0	0	100%	篇	
		研究報告/技術報告	0	0	100%		
		研討會論文	0	0	100%		
		專書	0	0	100%		章/本
	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	0	0	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>其他成果 (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：

研究方向並沒有改變，惟實驗進度因碰到問題故有些落後，目前已合成計畫內容中所設計之配位基，惟產率不盡理想，目前已經在進行其他反應條件的嘗試及反應順序的調整，期能大幅提升省率，並已同時在進行此配位基與金屬離子搭配的催化反應研究探討。

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）

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）

此計畫之主要目的為開發用於不對稱催化反應之醣類分子衍生物配位基，利用醣類分子本身具多個掌性中心的特點及易於取得及綠色環保的特色，發展在合成及製藥工業化學上極重要的增進掌性合成的工具，目前研究進度稍微落後，目標配位基已順利合成，不過還需提升產率，並進行應用於不對稱催化反應的研究探討。此配位基將易衍生為具水溶性的性質，如此便有機會開發成水相催化反應中之配位基，申請者認為此研究計畫所產出之化合物及相關技術對產業及環境皆具有正面意義，是值得投入與發展的。