

國立交通大學

應用化學系所

碩士論文

(1) 固有掌性芳杯螢光感測器之合成與光學純化及其掌性分子辨識

(2) 下緣鄰位蒽三唑及酯基取代芳杯螢光感測器之合成及其

金屬離子辨識



(1) Syntheses and Optical Resolution of Inherently Chiral Fluorescent Calix[4]arenes and Their Chiral Recognition

(2) Syntheses of Calix[4]arenes with Lower-rim Anthryl-triazole and Ester Groups for Metal Ions Sensing Studies

研究生：楊富名

指導教授：鍾文聖 博士

中華民國 九十九 年 七 月

(1) 固有掌性芳杯螢光感測器之合成與光學純化及其掌性分子辨識

(2) 下緣鄰位蒽三唑及酯基取代芳杯螢光感測器之合成及其金屬離

子辨識

(1) Syntheses and Optical Resolution of Inherently Chiral Fluorescent
Calix[4]arenes and Their Chiral Recognition

(2) Syntheses of Calix[4]arenes with Lower-rim Anthryl-
triazole and Ester Groups for Metal Ions Sensing Studies

研究生：楊富名

Student: Fu-Ming Yang

指導教授：鍾文聖 博士

Adviser: Dr. Wen-Sheng Chung



國立交通大學

應用化學系所

碩士論文

A Thesis Submitted to the Department of Applied Chemistry

College of Science National Chiao Tung University

In Partial Fulfillment of the Requirements

For the Degree of Master of Science In Applied Chemistry

July 2010

Hsinchu, Taiwan, Republic of China

中華民國 九十九 年 七 月

- (1) 固有掌性芳杯螢光感測器之合成與光學純化及其掌性分子辨識
- (2) 下緣鄰位蔥三唑及酯基取代芳杯螢光感測器之合成及其金屬離子辨識

學生：楊富名

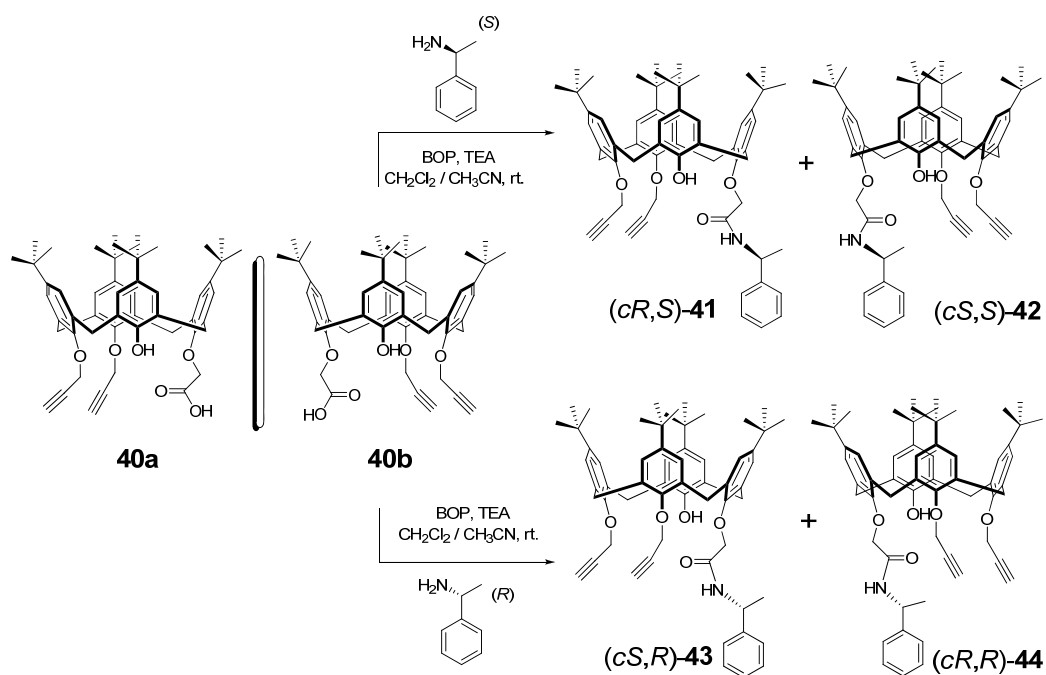
指導教授：鍾文聖 博士

國立交通大學應用化學系所

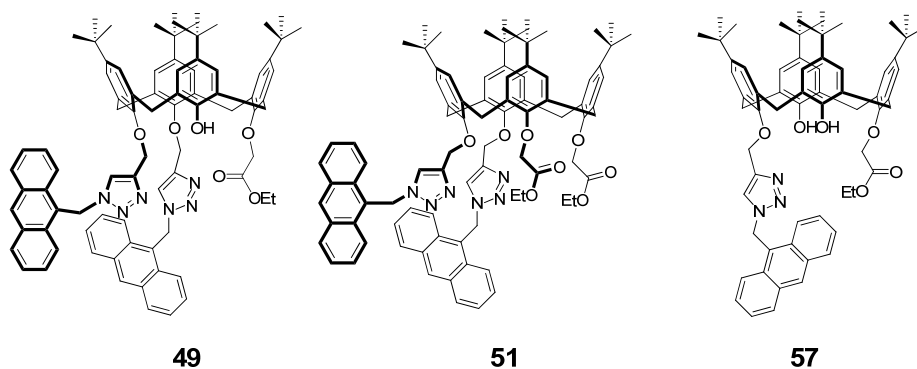
中文摘要

本論文主要分為兩個研究主題，分別探討螢光固有掌性芳杯化合物的合成與光學純化，與其對掌性分子的辨識能力；以及探討下緣含鄰位蔥三唑及酯基取代芳杯衍生物對於金屬離子的錯合能力。

第一部分中，我們設計合成了芳杯下緣 AABH 取代模式的固有掌性芳杯化合物 **40**，並成功的找到了 1-苯基乙基胺(*R*-form 與 *S*-form) 當作掌性輔助試劑，利用化學法將外消旋化合物 **40a** 與 **40b** 進行拆分，得到光學純的固有掌性芳杯化合物 **41-44**。並且，我們藉由化合物 **41** 的晶體結構，判定一系列固有掌性芳杯化合物之絕對組態。另外，我們結合即合化學，將螢光基團引入結構中作為訊號傳遞的感應端，利用光學純的螢光固有掌性芳杯來對掌性分子作辨識。



第二部分中，我們合成了一系列下緣不同數目的蔥三唑五員雜環與酯基的芳杯衍生物 **49** 與 **51**，初步研究結果顯示，在溶劑系統為甲醇比氯仿 99:1 的環境下，對金屬離子 Ag^+ 與 Hg^{2+} 有好的辨識能力。經由與化合物 **57** 相互比較，證實了當蔥三唑與酯基取代的數量增加時，能夠有效的提升主體分子對金屬離子的錯合能力，錯合常數介於 10^3 至 $10^{10} (\text{M}^{-1})$ 。



(1) **Syntheses and Optical Resolution of Inherently Chiral
Fluorescent Calix[4]arenes and Their Chiral Recognition**
(2) **Syntheses of Calix[4]arenes with Lower-rim Anthryl-
triazole and Ester Group for Metal Ions Sensing Studies**

Student : Fu-Ming Yang

Adviser : Dr. Wen-Sheng Chung

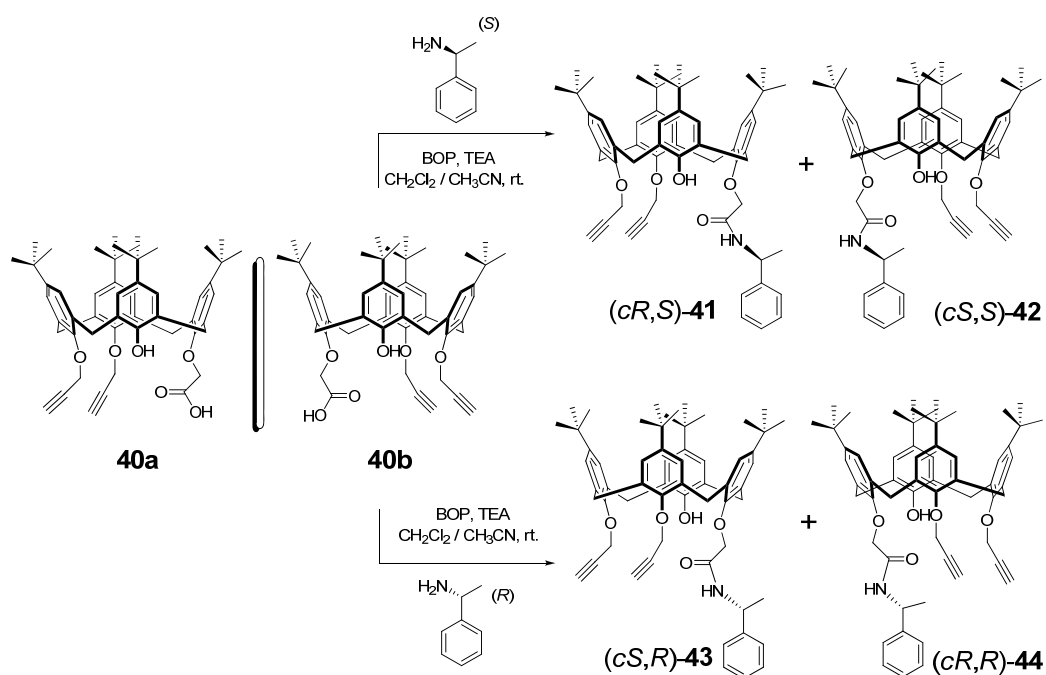
The Department of Applied Chemistry
National Chiao Tung University

Abstract

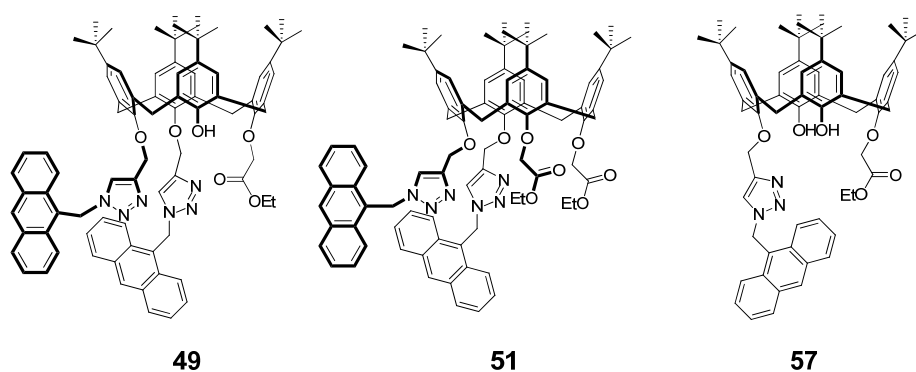
In this thesis, my research is focused on two topics. The first part is the synthesis and optical recognition of fluorescent inherently chiral calix[4]arenes and their chiral recognition. The second part is the synthesis of calix[4]arenes with lower-rim triazole and ester groups as cationic binding site and anthracene as the fluorophores.

In part one, we synthesized novel calix[4]arene of AABH-type with inherent chirality through the reaction of racemic calix[4]arene derivatives **40a** and **40b** with 1-phenylethylamine (both *R*-form and *S*-form), follow by the separation of the diastereomers by column chromatography. Compounds **41-44** are optically pure inherently chiral calix[4]arenes. Based on the X-ray structure of **41**, we could determine the absolute configurations of all three chiral calix[4]arenes. We farther modified the lower-rim propargyl groups by Click Chemistry to add an anthracene groups as the fluorophores. The optically pure inherently

chiral calyx[4]arenes were used for chiral recognition studies.



In second part, we synthesized a series of calix[4]arenes with lower-rim triazole and ester groups as the cationic binding sites, and anthracene as the fluorophores. When a cosolvent of methanol and chloroform ($v/v = 99:1$), both compound **49** and **51** have good selectivity toward Ag^+ and Hg^{2+} . Compared with **57**, we confirmed that when the number of triazole and ester groups increased, their binding ability toward metal ions increased. The binding construct about $10^3 \sim 10^{10} (\text{M}^{-1})$.



謝誌

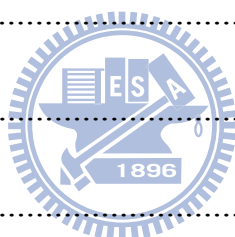
一轉眼，碩班兩年生活就這樣過去了，能夠順利的完成了我的碩士學業，並將研究內容編輯成冊，其中最感謝的是我的指導教授鍾文聖老師，無論是在研究方面，或是老師處理事情時的態度，都讓我從您的身上得到許多收穫。此外也感謝我的家人，對於我的支持與信任，是我之所以能夠全心全意的專注在我的學業最大的原因。

感謝吳安台老師，在大學期間指導我的專題研究，並在百忙之中前來擔任我的口試委員；感謝吳淑祿老師撥空幫我口試，對於我的論文給予指導與建議，使我的論文能夠更加完整；感謝李耀坤老師與孫仲銘老師的幫助，使我論文得已順利完成。

感謝實驗室怡婷學姊、乃珍學姊、Lilly 姊、永育學長、雨筠學姊和佳蓁學姊，已畢業的豪志學長和俞臻學姊，以及回到家鄉的師兄羅鈞學長，這段期間給予我的指導與幫助，尤其是師兄和佳蓁學姊。師兄一路帶著我做研究，教我實驗的技巧，給我研究的方向與想法，還一起打桌球，是一個超級厲害的大師兄；佳蓁學姊，無論在實驗上或是私底下都給予我很大的幫助，真的是非常感謝她。還有同屆的小花兒、冗新和冠西，碩一的學弟妹映蓉、材材、孟榆、信良和斯羽，你們實在是太北七了，也因為有你們，使我的碩班生活能夠充滿歡笑，感謝你們。希望我認識的每一個人都能夠平安快樂的度過每一天。

目錄

中文摘要.....	i
英文摘要.....	iii
謝誌.....	v
目錄.....	vi
圖目錄.....	x
式圖目錄.....	xvii
表目錄.....	xix
附圖目錄.....	xx
附錄目錄.....	xxiv
化合物對照表.....	xxv
第一章 緒論.....	1
1.1 超分子化學簡介.....	1
1.2 芳杯簡介.....	1
1.2.1 芳杯之命名原則.....	3
1.2.2 芳杯的構形.....	4
1.3 芳杯在主客化學上的應用.....	6
1.3.1 陽離子之偵測.....	7
1.3.2 陰離子之偵測.....	10



1.3.3 掌性分子之偵測.....	13
1.4 固有掌性芳杯(Inherently Chiral Calixarene)	18
1.4.1 固有掌性芳杯的應用.....	27
1.4.2 固有掌性芳杯之組態判別.....	32
第二章 研究動機.....	34
第三章 結果與討論.....	36
3.1 研究概略.....	36
3.2 合成策略.....	37
3.2.1 下緣鄰位雙丙炔芳杯化合物 38 之合成.....	40
3.2.2 下緣鄰位雙丙炔-單酯芳杯化合物 39 之合成.....	41
3.2.3 下緣鄰位雙丙炔-單羧酸芳杯化合物 40 之合成.....	42
3.2.4 下緣鄰位雙丙炔-(<i>S</i>)-單醯胺芳杯化合物 41 與 42 之合 成.....	43
3.2.4.1 固有掌性芳杯化合物 41 之絕對組態探討.....	46
3.2.5 下緣鄰位雙丙炔-(<i>R</i>)-單醯胺芳杯化合物 43 與 44 之合 成.....	48
3.2.5.1 化合物 41-43 間的關聯與絕對組態之討論.....	48
3.2.6 疊氮甲基蔥 53 之合成.....	51
3.2.7 鄰位雙蔥三唑-單醯胺基芳杯化合物 45-48 之合成.....	51

3.2.7.1 即合化學(click chemistry)	53
3.3 含蔥三唑-酯基芳杯螢光感測器合成及其金屬離子辨識.....	55
3.3.1 鄰位雙蔥三唑-單酯芳杯化合物 49 之合成.....	55
3.3.2 鄰位雙丙炔-雙酯芳杯化合物 50 之合成.....	56
3.3.3 鄰位雙蔥三唑-雙酯芳杯化合物 51 之合成.....	57
3.4 化合物的 ^1H NMR 光譜與結構鑑定.....	57
3.4.1 化合物 41-44 間的關聯性與其 ^1H NMR 光譜討論.....	65
3.4.2 化合物 45-48 間的關聯性與其 ^1H NMR 光譜討論.....	68
3.5 固有掌性蔥三唑芳杯化合物對掌性分子感測之研究.....	70
3.5.1 固有掌性蔥三唑芳杯化合物 45 對掌性分子 Phenylglycolic acid (PGA)感測之研究.....	72
3.5.2 固有掌性蔥三唑芳杯化合物 46 對掌性分子 Phenylalaninol (PheOH)感測之研究.....	75
3.6 含蔥三唑-酯基芳杯螢光感測器對金屬離子感測之研究.....	78
3.6.1 含蔥三唑-酯基芳杯化合物 49 、 51 和 57 對 Ag^+ 與 Hg^{2+} 的 UV-vis/螢光滴定實驗結果及其錯合常數之計算.....	84
3.6.2 化合物 51 與 Ag^+ 的 ^1H NMR 滴定光譜.....	90
第四章 結論.....	95
第五章 實驗部分.....	96

第六章 參考文獻.....	119
第七章 附圖.....	124
第八章 附錄.....	169



圖目錄

圖一、芳杯之立體結構圖。.....	4
圖二、芳杯的四種構形。.....	4
圖三、芳杯亞甲基架橋之氫與碳核磁共振光譜。.....	5
圖四、化合物 3 與 K^+ 及 Pb^{2+} 的錯合模型。.....	9
圖五、雙丙烯基取代偶氮芳杯 4a-c 及 4a 與 Hg^{2+} 可能錯合模式。.....	10
圖六、化合物 8 加入 F^- 、 Cl^- 、 Br^- 、 I^- 、 $CH_3CO_2^-$ 、 HSO_4^- 與 $H_2PO_4^-$ 的 (a) 紫外/可見光光譜 (b) 螢光光譜。(溶劑為乙腈).....	12
圖七、化合物 8 與氟離子錯合生成之途徑。.....	13
圖八、化合物 14a 與外消旋化合物的客體分子錯合之氫核磁共振光譜(10 mM)：(a) 15 和 16 (扁桃酸和 dibenzoyltartaric acid)；(b) 14a ；(c) 14b ；(d) 14a 分別加入(<i>RS</i>)- 15 和(<i>DL</i>)- 16 ；(e) 14b 分別加入(<i>RS</i>)- 15 和(<i>DL</i>)- 16 。.....	16
圖九、(a) 化合物 17 加入(<i>DL</i>)-phenylglycinol 或(<i>DL</i>)-phenylalaninol (b) 化合物 18 加入(<i>DL</i>)-phenylglycinol 或(<i>DL</i>)-phenyl-alaninol 的螢光強度變化圖。(二者溶劑皆為 DMSO).....	17
圖十、鏡像異構物 25a (實線)和 25b (虛線)之圓二色偏光光譜。(溶劑為二氯甲烷，25°C).....	24

圖十一、雙橋聯雙芳杯反應中可能產生的產物。.....	26
圖十二、鏡像異構物 31a (實線)和 30b (虛線)之圓二色偏光光譜。(溶劑為二氯甲烷，25°C).....	28
圖十三、化合物 31a 與 31b 加入亮氨酸後的 Stern-Volmer plot。(濃度為 10^{-5} M，溶劑為二氯甲烷，25°C).....	29
圖十四、固有掌性芳杯冠醚化合物與掌性胺基醇可能的錯合模型。.....	29
圖十五、鏡像異構物(+)- 33a (虛線)和(-)- 33b (實線)之圓二色偏光光譜。.....	30
圖十六、扁桃酸之外消旋化合物(racemic mandelic acid)加入(+)- 33a 後的氫核磁共振光譜。(溶劑為氘氣仿，27°C).....	30
圖十七、鏡像異構物 34 之圓二色偏光光譜。(溶劑為氣仿).....	31
圖十八、因結構的彎曲使得其轉變為掌性分子。.....	31
圖十九、固有掌性芳杯化合物之組態判定。.....	33
圖二十、螢光固有掌性芳杯化合物 45-48 。.....	36
圖二十一、下緣含蔥三唑-酯基芳杯螢光金屬感測器 49 、 51 。.....	37
圖二十二、AABH 取代模式的固有掌性芳杯化合物合成之原理。.....	42
圖二十三、利用化學法拆分固有掌性芳杯化合物之方法。(此處假設 B	

取代的優先順序大於 A 取代).....	44
圖二十四、化合物 41 的 X 光繞射單晶結構圖。.....	46
圖二十五、化合物 41 之絕對組態判定。.....	47
圖二十六、固有掌性芳杯 41-44 間的關係示意圖。.....	49
圖二十七、固有掌性芳杯 41-44 之絕對組態關聯性。.....	50
圖二十八、固有掌性芳杯 45-48 之絕對組態關聯性。.....	53
圖二十九、亞銅催化之環加成反應。.....	54
圖三十、亞銅催化之環加成反應的理論計算位能圖。.....	54
圖三十一、化合物 49 的 X 光繞射單晶結構圖。.....	56
圖三十二、固有掌性化合物 39 與起始物 38 的 ^1H NMR 對照光譜。.....	58
圖三十三、固有掌性化合物 39 與起始物 38 的 ^1H NMR 對照光譜。.....	59
圖三十四、光學純的固有掌性芳杯 41 、 42 與起始物 40 的 ^1H NMR 對照光譜。.....	60
圖三十五、光學純的固有掌性芳杯 43 、 44 與起始物 40 的 ^1H NMR 對照光譜。.....	61
圖三十六、螢光固有掌性芳杯 45-48 與起始物 41-44 的 ^1H NMR 對照光譜。.....	62

圖三十七、化合物 49 與起始物 39 的 ^1H NMR 對照光譜。.....	63
圖三十八、化合物 50 與起始物 38 的 ^1H NMR 對照光譜。.....	64
圖三十九、化合物 51 與起始物 50 的 ^1H NMR 對照光譜。.....	64
圖四十、兩組非鏡像異構物：(a) 41 和 (b) 42 以及 (c) 43 和 (d) 44 之 ^1H NMR 光譜。(溶劑為氘氣仿，NMR 為 300 MHz).....	66
圖四十一、兩組鏡像異構物：(a) 41 和 (b) 43 以及 (c) 42 和 (d) 44 之 ^1H NMR 光譜。(溶劑為氘氣仿，NMR 為 300 MHz).....	66
圖四十二、兩組鏡像異構物 (a) 41 和 43 (b) 42 和 44 之圓二色偏光光譜。(溶劑為氣仿，濃度為 1×10^{-4} M，溫度為 25°C).....	67
圖四十三、兩組非鏡像異構物：(a) 45 和 (b) 46 以及 (c) 47 和 (d) 48 之 ^1H NMR 光譜。(溶劑為氘氣仿，NMR 為 300 MHz).....	68
圖四十四、兩組鏡像異構物：(a) 45 和 (b) 47 以及 (c) 46 和 (d) 48 之 ^1H NMR 光譜。(溶劑為氘氣仿，NMR 為 300 MHz).....	69
圖四十五、兩組鏡像異構物 (a) 45 和 47 以及 (b) 46 和 48 之圓二色偏光光譜。(溶劑為氣仿，濃度為 1×10^{-3} M，溫度為 25°C).....	69
圖四十六、主體分子(a) 45 (b) 46 加入不同客體分子後的螢光強度變化。(溶劑為氣仿，激發波長為 368 nm， 25°C).....	71
圖四十七、主體分子(a) 45 (b) 46 加入不同客體分子後的螢光強度變化。(溶劑為乙腈，激發波長為 368 nm， 25°C).....	72

圖四十八、化合物 45 (40 μM) 加入不同當量(<i>R</i>)-PGA 後的 (a) 螢光光譜變化及 (b) 在 $\lambda_{\text{max}} = 416 \text{ nm}$ 的 Hill Plot。	73
圖四十九、化合物 45 (40 μM)加入不同當量(<i>S</i>)-PGA 後的 (a) 螢光光譜變化及 (b) 在 $\lambda_{\text{max}} = 416 \text{ nm}$ 的 Hill Plot。	74
圖五十、化合物 45 對(<i>R</i>)-PGA 和(<i>S</i>)-PGA 在 $\lambda_{\text{max}} = 416 \text{ nm}$ 的 Hill Plot。	75
圖五十一、化合物 46 (10 μM) 加入不同當量(<i>R</i>)-PheOH 後的 (a) 螢光光譜變化及(b)在 $\lambda_{\text{max}} = 415 \text{ nm}$ 的 Stern-Volmer plot。	76
圖五十二、化合物 46 (10 μM) 加入不同當量(<i>S</i>)-PheOH 後的 (a) 螢光光譜變化及(b) 在 $\lambda_{\text{max}} = 415 \text{ nm}$ 的 Stern-Volmer plot。	76
圖五十三、化合物 46 對 (<i>R</i>)-PheOH 和 (<i>S</i>)-PheOH 在 $\lambda_{\text{max}} = 415 \text{ nm}$ 的 Stern-Volmer plot。	77
圖五十四、一系列含蔥三唑芳杯螢光金屬感測器。	79
圖五十五、化合物 49 (20 μM)在乙腈中加入 10 當量的 15 種金屬離子之螢光放射變化改變圖及螢光強度變化效率圖。(激發波長為 368nm, 25°C)。	80
圖五十六、化合物 51 (20 μM)在乙腈中加入 10 當量的 15 種金屬離子之螢光放射變化改變圖及螢光強度變化效率圖。(激發波長為 368nm, 25°C)。	80

圖五十七、化合物 57 (20 μ M)加入 10 當量的 15 種金屬離子之螢光放射變化改變圖及螢光強度變化效率圖。(溶劑為 MeOH/CH ₃ Cl = 99:1，激發波長為 368 nm，25°C).....	82
圖五十八、化合物 49 (20 μ M)加入 10 當量的 15 種金屬離子之螢光放射變化改變圖及螢光強度變化效率圖。(溶劑為 MeOH/CH ₃ Cl = 99:1，激發波長為 368 nm，25°C).....	83
圖五十九、化合物 51 (20 μ M)加入 10 當量的 15 種金屬離子之螢光放射變化改變圖及螢光強度變化效率圖。(溶劑為 MeOH/CHCl ₃ = 99:1，激發波長為 368 nm，25°C).....	83
圖六十、化合物 49 (20 μ M)加入 0.2~100 當量的 Ag ⁺ (a) 螢光滴定光譜 (b) 螢光變化量對 Ag ⁺ 當量數的作圖 (c) Hill plot (d) Job plot ($\lambda = 418$ nm)。(溶劑為 MeOH/CHCl ₃ = 99:1，激發波長為 368nm，25°C).....	85
圖六十一、化合物 51 (20 μ M)加入 0.4~30 當量的 Ag ⁺ (a) 螢光滴定光譜 (b) 螢光變化量對 Ag ⁺ 當量數的作圖 (c) Hill plot (d) Job plot ($\lambda = 416$ nm)。(溶劑為 MeOH/CHCl ₃ = 99:1，激發波長為 368nm，25°C).....	85
圖六十二、化合物 57 (10 μ M)加入 0.2~100 當量的 Hg ²⁺ (a) 螢光滴定光譜 (b) 螢光變化量對 Hg ²⁺ 當量數的作圖 (c) Nonlinear fitting (d)	

Job plot ($\lambda = 418 \text{ nm}$)。 (溶劑為 MeOH/CH₃Cl = 99:1， 激發波長為 367 nm， 25°C).....87

圖六十三、化合物 **49** (20 μM)加入 0.2~2.4 當量的 Hg²⁺ (a) 螢光滴定光譜 (b) 螢光變化量對 Hg²⁺ 當量數的作圖 (c) Nonlinear fitting (d)

Job plot ($\lambda = 418 \text{ nm}$)。 (溶劑為 MeOH/CHCl₃ = 99:1， 激發波長為 368 nm， 25°C).....88

圖六十四、化合物 **51** (20 μM)加入 0.2~2.0 當量的 Hg²⁺ (a) 螢光滴定光譜 (b) 螢光變化量對 Ag⁺ 當量數的作圖 (c) Nonlinear fitting (d) Job

plot ($\lambda = 418 \text{ nm}$)。 (溶劑為 MeOH/CH₃Cl = 99:1， 激發波長為 368 nm， 25°C).....89



圖六十五、化合物 **51** 的分子模擬圖。.....91

圖六十六、化合物 **51** (5 mM)對 Ag⁺離子(0~3 當量)的 ¹H NMR 滴定光譜(δ 9.5 ppm~ δ 6.5 ppm)； 溶劑為 CD₃OD/CDCl₃ = 3:1。92

圖六十七、化合物 **51** (5 mM)對 Ag⁺離子(0~3 當量)的 ¹H NMR 滴定光譜(δ 9.5 ppm~ δ 6.5 ppm)； 溶劑為 CD₃OD/CDCl₃ = 3:1。93

圖六十八、化合物 **51** 對 Ag⁺離子滴定之氫譜訊號位移變化曲線， $\Delta\delta = \delta_{\text{complex}} - \delta_{\text{free}}$ 。94

式圖目錄

式圖一、對-第三丁基酚與甲醛在鹼的催化下所反應而得的產物。.....	3
式圖二、偶氮酚與醌-苯胺的互變異構化。.....	10
式圖三、芳杯下緣 AABH 取代模式的固有掌性芳杯之合成。.....	21
式圖四、合成一系列 cone 構形固有掌性芳杯化合物之方法。.....	22
式圖五、芳杯下緣 AABH 取代模式的螢光固有掌性芳杯。.....	22
式圖六、固有掌性芳杯冠醚化合物 25 之合成與拆分。.....	23
式圖七、下緣三取代 ABCH 模式的固有掌性芳杯合成與拆分。.....	25
式圖八、合成固有掌性雙芳杯之概念。.....	26
式圖九、固有掌性芳杯冠醚化合物之合成與拆分。.....	28
式圖十、化合物 37-48 的合成總流程。.....	38
式圖十一、化合物 49-51 的合成總流程。.....	39
式圖十二、下緣鄰位雙丙炔芳杯化合物之合成。.....	40
式圖十三、下緣鄰位雙丙炔-單酯芳杯化合物之合成。.....	41
式圖十四、下緣鄰位雙丙炔-單羧酸芳杯化合物之合成。.....	42
式圖十五、下緣鄰位雙丙炔-(<i>S</i>)-單醯胺芳杯化合物之合成。.....	43
式圖十六、羧酸化合物與 DCC、DMAP 反應之反應機構。.....	45
式圖十七、羧酸化合物與三乙胺、BOP 反應之反應機構。.....	46

式圖十八、下緣鄰位雙丙炔-(<i>R</i>)-單醯胺芳杯化合物之合成。.....	48
式圖十九、疊氮甲基蔥 53 之合成。.....	51
式圖二十、鄰位雙蔥三唑-單醯胺基芳杯化合物之合成。.....	51
式圖二十一、鄰位雙蔥三唑-單酯基芳杯化合物之合成。.....	55
式圖二十二、鄰位雙丙炔-雙酯芳杯化合物之合成。.....	56
式圖二十三、鄰位雙蔥三唑-雙酯芳杯化合物之合成。.....	57



表目錄

表一、 <i>p-tert</i> -Butylcalix[4]arene 與溴乙酸乙酯反應產物構形分布。6	6
表二、芳杯與二氧化鈾等離子的結合常數 ($\log K_{\text{assoc}}$)。8	8
表三、芳杯與鏡像分子之結合常數。15	15
表四、下緣四取代時所有可能的產物。19	19
表五、下緣三取代時所有可能的產物。19	19
表六、下緣雙取代時所有可能的產物。20	20
表七、(+)- 34 催化不對稱反應的進行。31	31
表八、欲篩選客體分子之結構與其代號。71	71
表九、掌性芳杯與鏡像分子之結合常數及其鏡像選擇性。78	78
表十、利用螢光儀偵測化合物 49 、 51 和 54-58 與金屬離子錯合能力之比較。(溶劑為乙腈).....81	81
表十一、化合物 49 、 51 和 57 對 Ag^+ 與 Hg^{2+} 的錯合常數比較。 ...90	90

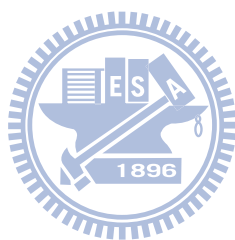
附圖目錄

附圖一、化合物 38 之 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	124
附圖二、化合物 38 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	125
附圖三、化合物 38 之 FAB 質譜圖.....	126
附圖四、化合物 39 之 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	127
附圖五、化合物 39 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	128
附圖六、化合物 39 之 FAB 質譜圖.....	129
附圖七、化合物 40 之 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	130
附圖八、化合物 40 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	131
附圖九、化合物 40 之 FAB 質譜圖.....	132
附圖十、化合物 41 之 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	133
附圖十一、化合物 41 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	134
附圖十二、化合物 41 之 FAB 質譜圖.....	135
附圖十三、化合物 42 之 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	136
附圖十四、化合物 42 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	137

圖.....	137
附圖十五、化合物 42 之 FAB 質譜圖.....	138
附圖十六、化合物 43 之 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	139
附圖十七、化合物 43 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	140
附圖十八、化合物 43 之 FAB 質譜圖.....	141
附圖十九、化合物 44 之 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	142
附圖二十、化合物 44 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	143
附圖二十一、化合物 44 之 FAB 質譜圖.....	144
附圖二十二、化合物 45 之 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	145
附圖二十三、化合物 45 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	146
附圖二十四、化合物 45 之 FAB 質譜圖.....	147
附圖二十五、化合物 46 之 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	148
附圖二十六、化合物 46 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	149

附圖二十七、化合物 46 之 FAB 質譜圖.....	150
附圖二十八、化合物 47 之 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 光譜圖...151	
附圖二十九、化合物 47 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	152
附圖三十、化合物 47 之 FAB 質譜圖.....	153
附圖三十一、化合物 48 之 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	154
附圖三十二、化合物 48 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	155
附圖三十三、化合物 48 之 FAB 質譜圖.....	156
附圖三十四、化合物 49 之 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 光譜圖...157	
附圖三十五、化合物 49 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	158
附圖三十六、化合物 49 之 FAB 質譜圖.....	159
附圖三十七、化合物 50 之 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 光譜圖...160	
附圖三十八、化合物 50 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	161
附圖三十九、化合物 50 之 FAB 質譜圖.....	162
附圖四十、 化合物 51 之 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 光譜圖...163	

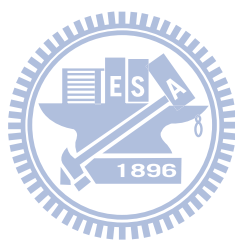
附圖四十一、化合物 51 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖.....	164
附圖四十二、化合物 51 之 FAB 質譜圖.....	165
附圖四十三、化合物 49 與 Ag^+ 錯合的 FAB 質譜.....	166
附圖四十四、化合物 49 與 Hg^{2+} 錯合的 FAB 質譜.....	167
附圖四十五、化合物 51 與 Ag^+ 錯合的 FAB 質譜.....	168



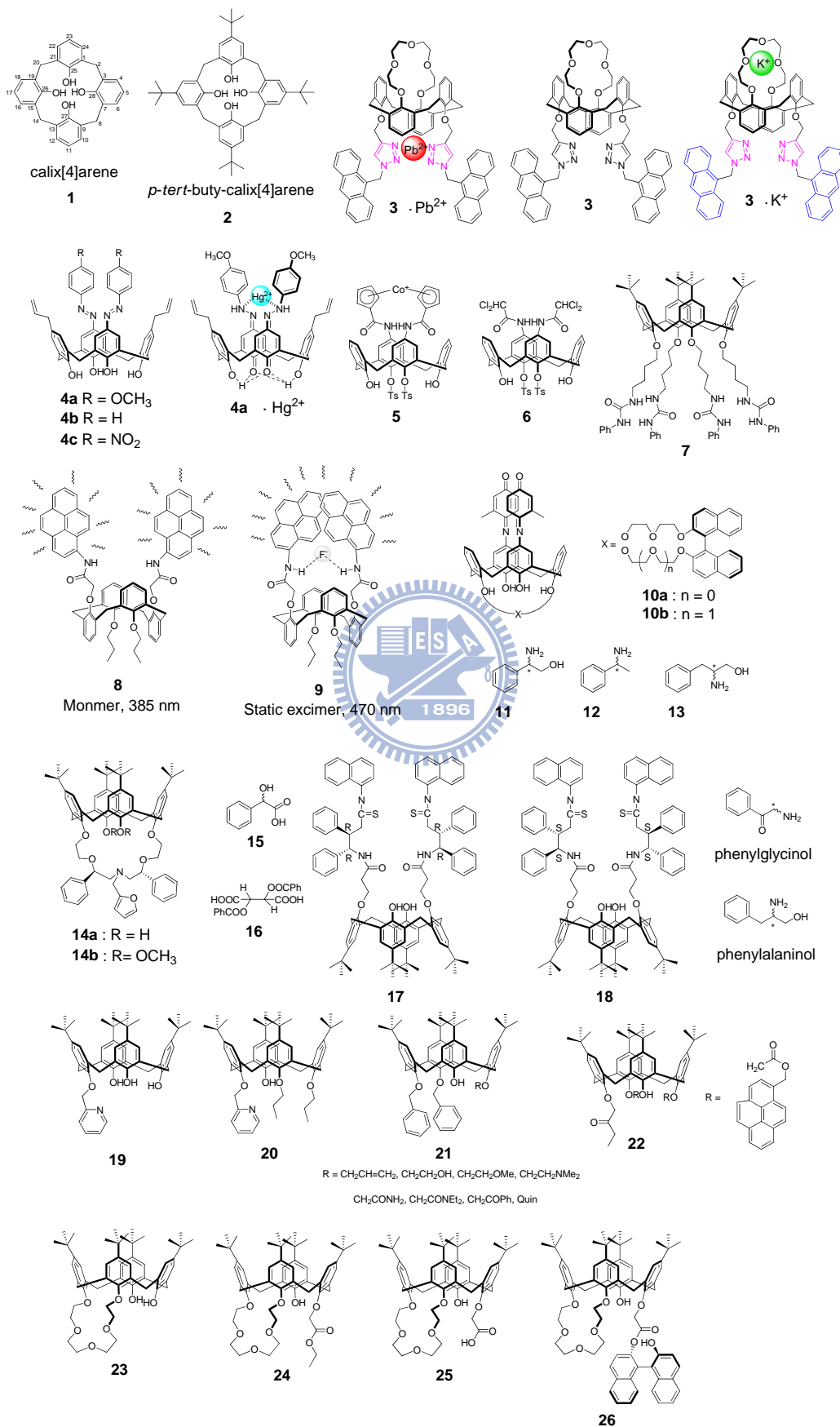
附錄目錄

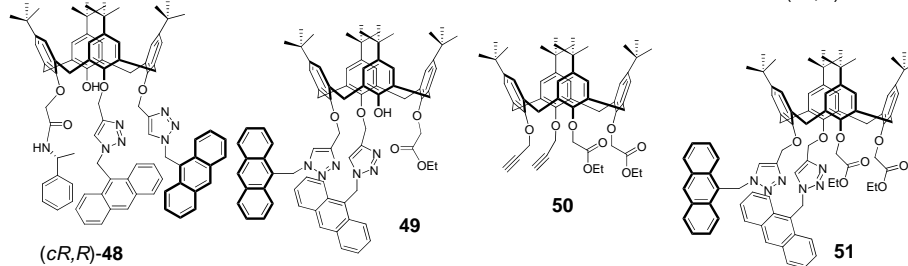
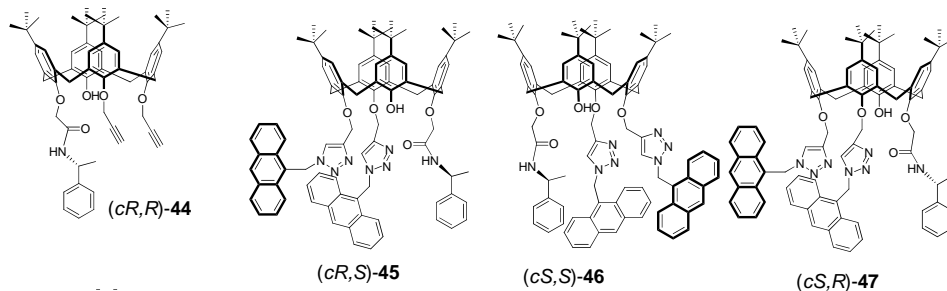
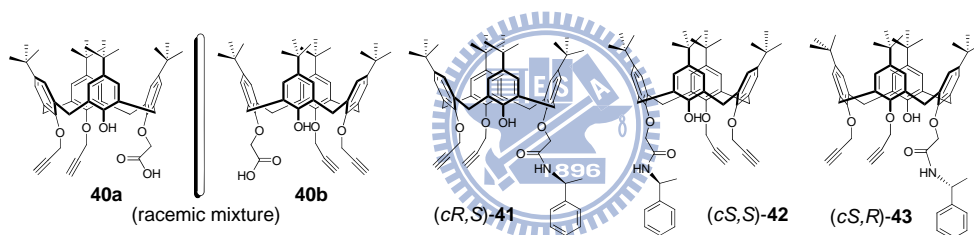
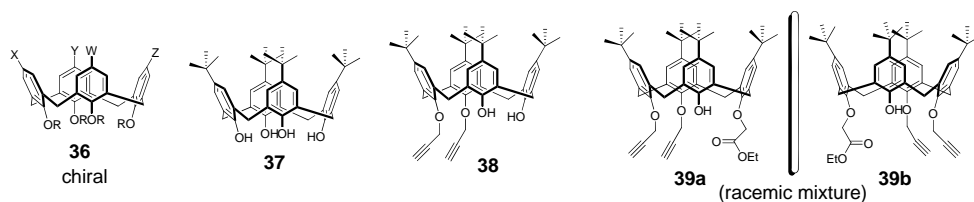
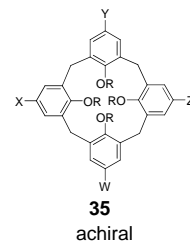
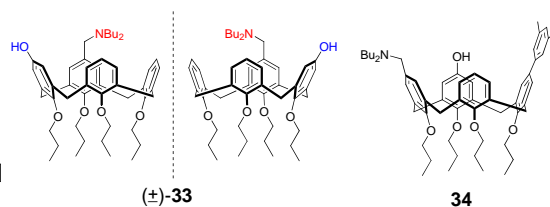
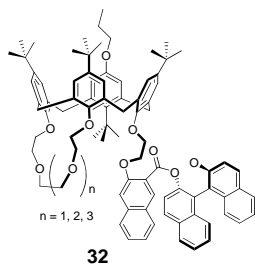
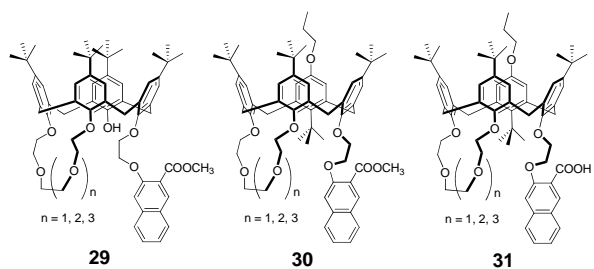
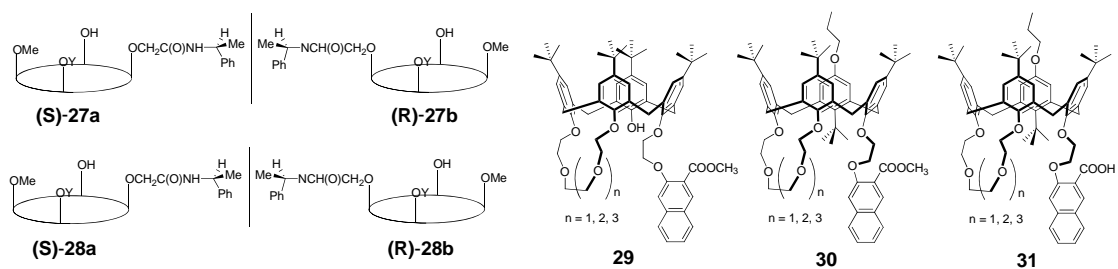
附錄一、化合物 41 之 X 光繞射光譜.....169

附錄二、化合物 49 之 X 光繞射光譜.....171



化合物對照表





第一章 緒論

1.1 超分子化學簡介

超分子化學研究是由兩種以上的化學物質(分子、離子等)藉由分子間的作用力(氫鍵、靜電力和凡得瓦力等)形成的超分子個體，如果說分子化學是共價鍵的化學，那麼超分子化學則是分子非價鍵的化學。1987年諾貝爾化學獎得主 Pedersen¹、Lehn²以及 Cram³ 他們的研究開啟了超分子化學的發展。其中 Lehn 將超分子化學定義為“超出分子的化學”(Chemistry beyond the molecule)，也就是分子組合與分子間鍵結的化學。

如今，超分子化學已作為化學的一個獨立的分支，並且得到普遍的認同。它是涉及無機與配位化學、有機化學、高分子化學、生物化學和物理化學的一門跨領域之科學，由於能夠模仿許多自然界物質的特殊功能，因此它也成為奈米技術、材料科學與生命科學的重要組成部分。除了冠醚(crown ether)⁴外，環糊精(cyclodextrin)⁵、芳杯(calixarene)⁶、環聯體(catenane)⁷、車輪烷(rotaxane)⁸等新的超分子個體皆引起廣大的關注。

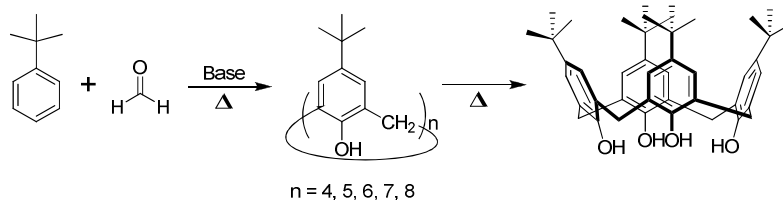
1.2 芳杯簡介

酚與甲醛水溶液在鹼性的環境下進行聚合反應時，會產生一種堅硬的交聯聚合物，進一步研究中發現，在此條件下進行聚合反應時，

產生鏈狀及環狀聚合物兩種，較令人感興趣的是其中環狀的聚合物，稱之為“芳杯”(calixarenes)。此環狀聚合分子內部具有杯狀的中空結構，因此，某些小型的有機分子、特定的金屬離子或陰離子能夠進入分子內中空的部分形成主客化合物(Host-Guest complexes)。針對這類主客化合物的特性進行更深入的研究，不但可以在體外(*in vitro*)進行酵素模擬的催化情形，也有助於設計非蛋白質的人工酵素，稱之為“主客化學”(Host-Guest chemistry)。

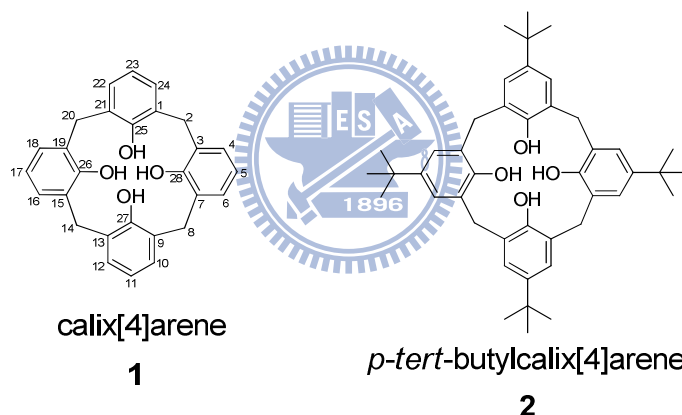
芳杯的發展可以追溯到西元 1872 年，A. Baeyer 在文獻上提出，當酚與甲醛水溶液在鹼性下加熱反應，可產生一種堅硬的產物，但當時所具備的知識與儀器並不足以對此化合物之構造實行進一步鑑定。直到西元 1905-1909 年間，Baekeland 利用相同的甲醛與酚的聚合反應，製造出一種堅韌的人工合成樹脂(俗稱電木，Bakelite)並且引起極大的迴響。西元 1940-1950 年間，Zinke⁹ 團隊利用了數種 *p*-alkylphenols 與甲醛水溶液，在氫氧化鈉的催化下聚合，並由其中一個分子衍生物的分子量之資訊，與當時已發表的文獻，推論這些高熔點、低溶解度的化合物是一種環狀的四聚體(cyclotetramer)。後來，Kammerer 和 Munch 發現這些環狀化合物皆能夠在室溫下進行結構上的轉換。最後，在 Gutsche 團隊研究下，明確的指出 *p*-*tert*-butylphenol 和甲醛在鹼的催化反應下，會產生多種不同大小的環狀聚合物，其中

包括了環狀四聚體、六聚體、八聚體以及少量的五聚體和七聚體，如式圖一所示。



式圖一、對-第三丁基酚與甲醛在鹼的催化下所反應而得的產物。⁶

1.2.1 芳杯之命名原則

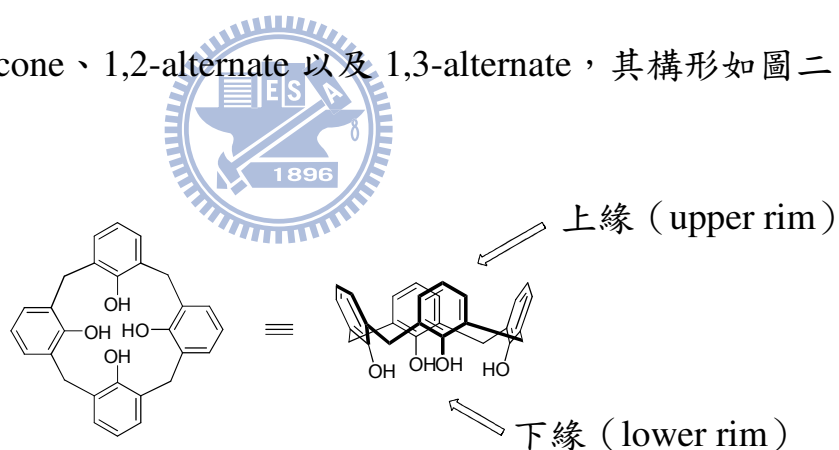


在 IUPAC 的正式命名中，結構 1 的環狀四聚體應命名為 tetracyclo[19.3.1.1^{3.7}1^{9.13}1^{15.19}]octacos-1(25),3,5,7(28),9,11,13(27),15,-17,19(26),21,23-dodecaene-25,26,27,28-tetraol，而 Gutsche 將這種由酚及甲醛反應所生成的環狀聚合物命名為 calixarene (calix 在希臘文中為酒杯的意思，而 arene 表示是由芳香環排列而成的巨環結構)，而在 calix 和 arene 中插入一個數字，代表是芳香環的數目。例如結構 1 的環狀四聚體可以命名為 25,26,27,28-tetrahydroxycalix[4]arene，通常一

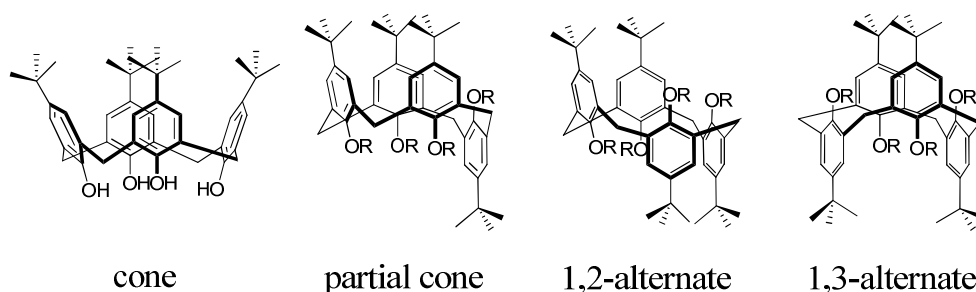
般都將此化合物簡稱為 calix[4]arene。因此，結構 2 可以命名為 5,11,17,23-tetra-*tert*-buty-25,26,27,28-tetrahydroxylcalix[4]arene，簡稱 *p-tert*-butylcalix[4]arene。若有其他官能基的修飾，則依照官能基取代的位置加以編號，亦可以英文字母表示官能基取代的苯環位置。

1.2.2 芳杯的構形

若將芳杯分成兩部分來看，下緣部分(lower rim)為酚的羥基，而上緣(upper rim)部分則是羥基的對位部分，如圖一所示。而芳杯因為其亞甲基架橋的可旋轉性，使得芳杯具有四種可能存在的構形，分別為 cone、partial cone、1,2-alternate 以及 1,3-alternate，其構形如圖二所示。¹⁰

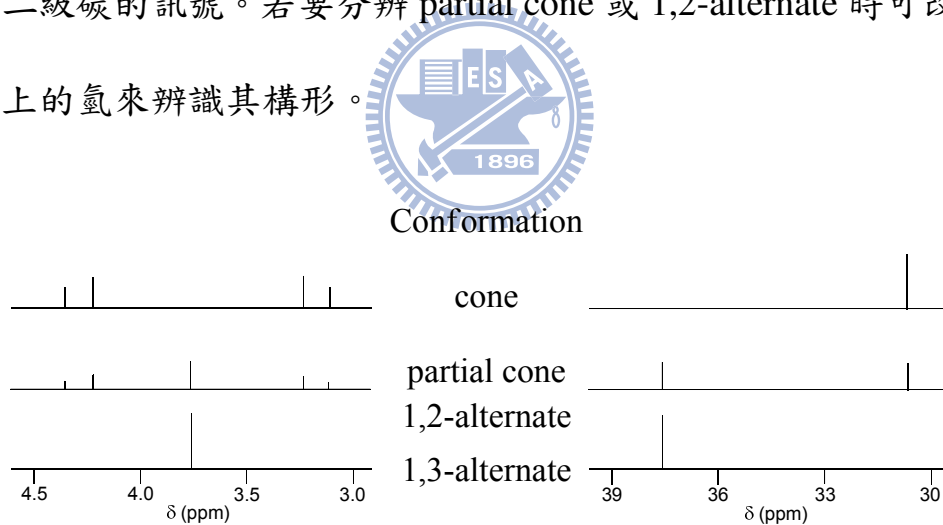


圖一、芳杯之立體結構圖。



圖二、芳杯的四種構形。¹⁰

而判定芳杯的構形主要可以依據亞甲基架橋在氫核磁共振光譜及碳核磁共振光譜中耦合的情形來進行推測，如圖三所示。¹⁰ 舉例來說，假設芳杯為 cone 構形時，在氫核磁共振光譜中亞甲基架橋呈現兩組雙重峰，在其碳核磁共振光譜中在 31 ppm 附近有一個二級碳的訊號；若構形為 partial cone 或 1,2-alternate 時，在氫核磁共振光譜中則是一組雙重峰和一個單峰，在碳核磁共振光譜中會同時具備 31 ppm 與 37 ppm 的二級碳訊號；而構形為 1,3-alternate 時，在氫核磁共振光譜中僅僅只有一個單峰訊號，在碳核磁共振光譜中在 37 ppm 附近有一個二級碳的訊號。若要分辨 partial cone 或 1,2-alternate 時可改利用苯環上的氫來辨識其構形。



圖三、芳杯亞甲基架橋之氫與碳核磁共振光譜。¹⁰

而當芳杯進行醚化或酯化時，決定構形及產率的因素有：取代基的大小、鹼的共軛金屬離子大小、鹼的強弱、溶劑的極性等。¹¹ 利用 *p-tert-butylcalix[4]arene* 與溴乙酸乙酯反應所得產物構形分布，如表一所示，¹² 稱之為金屬模板效應(metal template effect)。以鈉離子為金屬

模板時，多半會形成 cone 構形，而改用銻離子則會產生 partial cone 構形為主。此外，選用不同強度、不同當量的鹼，亦會得到下緣不同取代數目的產物。

表一、 *p*-*tert*-Butylcalix[4]arene 與溴乙酸乙酯反應產物構形分布。¹²

鹼 (當量數)	溶劑	溫度 (°C)	時間 (小時)	產率 (%)	產物構形 (%)	
					Cone	Partial cone
氫化鈉 (16)	THF	67	1	96	100	0
碳酸鋰 (20)	DMF	70	45	22	100	0
碳酸鈉 (20)	DMF	70	6	100	88	12
碳酸鉀 (20)	DMF	70	8	100	84	16
碳酸銻 (20)	DMF	70	3	100	27	73
碳酸鋰 (20)	丙酮	56	45	0	0	0
碳酸鈉 (20)	丙酮	56	22	59	100	0
碳酸鉀 (20)	丙酮	56	22	99	96	3
碳酸銻 (20)	丙酮	56	1	100	0	100

1.3 芳杯在主客化學上的應用

芳杯(calixarene)是繼冠醚和環糊精之後的第三代超分子化學的主體分子，因為其具有獨特三維的立體孔洞結構。經過多年針對其合成與衍生化方法的研究後，最近幾年逐漸發展具有特定功能的超分子系統。例如用以辨識陽離子、陰離子和一些有機小分子為基礎的化學感

測器、或是以芳杯為基本構造的人工仿酵素體系以及分子組裝等。其中最被廣為討論及應用的特性為其抓取客體分子的種類選擇性，即所謂“分子辨識”。分子辨識是為超分子化學中重要的一環，在超分子的主客體系中，主體分子能夠有選擇性的辨識客體分子，並和客體分子產生配位形成化合物。而影響到主體是否能夠有效的辨別各種客體分子的因素可分為幾種：主體分子本身孔洞的大小、孔洞的形狀、配位數等。因此可以列出下列幾種可能的關係：

- 一、主體分子的孔洞大小與客體分子大小相當，此時能夠產生較強作用力，而有良好的辨識效果。
- 二、主體分子的孔洞小於客體分子，此時，對於該客體分子的作用力可能較差，導致辨識效果不佳。
- 三、主體分子的孔洞大小大於客體分子，如此一來一個主體分子有可能鍵結一個以上的客體，而產生一對多的錯合物。

因此，主體的立體結構以及所衍生的官能基團皆會對客體辨識產生影響。其中，最常見的客體分子主要有陽離子、陰離子以及中性分子。

1.3.1 陽離子之偵測

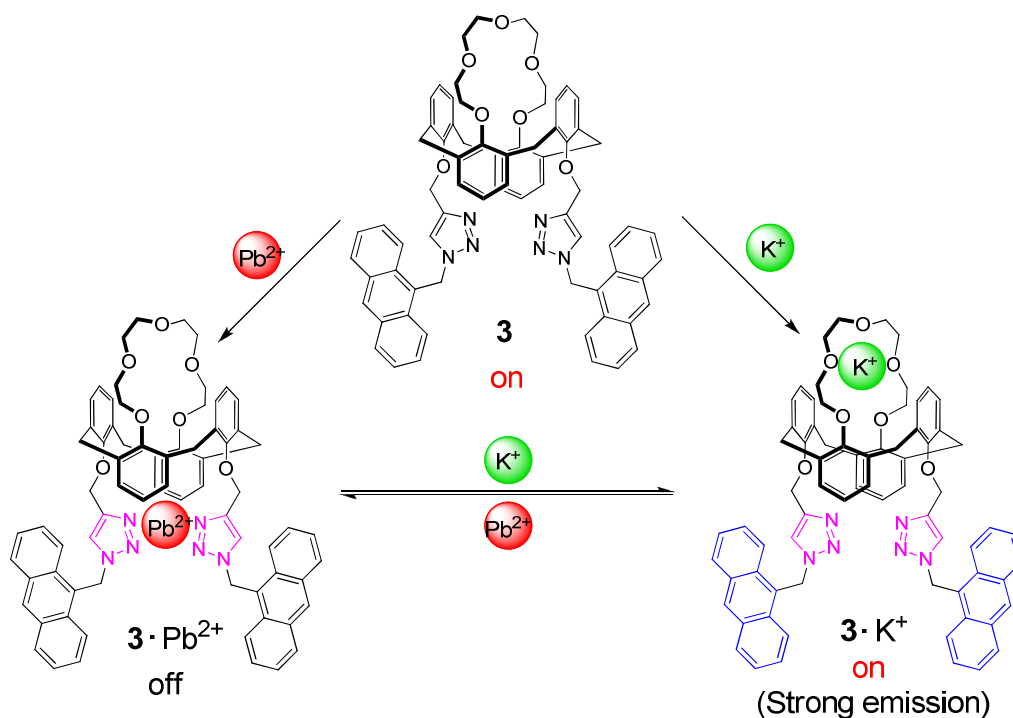
芳杯對於金屬陽離子的偵測與篩選性，最直接的用途即為金屬離子的分離，最早的一篇相關專利發表在 1984 年，以對位第三丁基取代之 calix[8]arene 來分離核廢料中的鈾離子；此後，亦有諸多文獻探

討利用芳杯分離核廢料中的鈾或鈾離子。Shinkai¹³以水溶性的 *p*-sulfonatocalix[5]arene 和 *p*-sulfonatocalix[6]arene 作一系列的探討發現就算存在其他干擾離子時(如：鎳、鋅、銅離子)，仍可以選擇性的與二氧化鈾離子產錯合，如表二所示。

表二、芳杯與二氧化鈾等離子的結合常數($\log K_{\text{assoc}}$)¹³

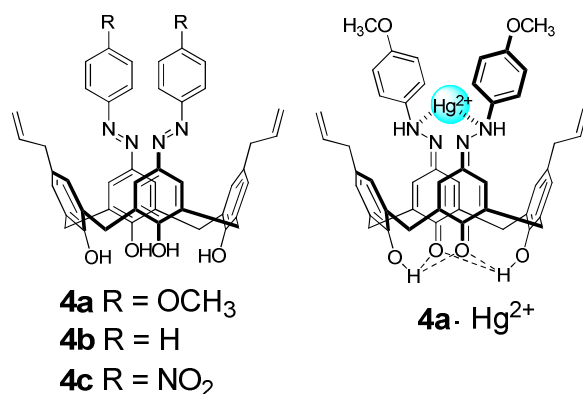
R	n	UO ₂ ²⁺	Mg ²⁺	Ni ²⁺	Zn ²⁺	Cu ²⁺
H	4	3.2	-	-	-	-
CH ₂ CO ₂ H	4	3.1	-	-	-	-
H	5	18.9 ± 0.6	-	-	-	-
CH ₂ CO ₂ H	5	18.4 ± 0.1	-	-	-	-
H	6	19.2 ± 0.1	small	2.2	5.5	8.6
CH ₂ CO ₂ H	6	18.7 ± 0.1	small	3.2	5.6	6.7
Me	6	3.2 ± 0.2	-	-	-	-

此外，本實驗室也曾發表多篇以 calix[4]arene 為基底並針對金屬陽離子偵測之文獻，像是 2007 年所發表的 1,3-alternate 的化合物 **3**，¹⁴ 在芳杯一端及另一端分別修飾上了冠醚與蔥三唑官能基團，並發現此化合物對鉛離子產生螢光淬息效果，而且更進一步的討論鉀離子與鉛離子在此結構中所產生的變構性效應(allotopic effect)，這也是首例在芳杯下緣修飾蔥三唑取代基來當作螢光發色基團的金屬感測研究，如圖四所示。

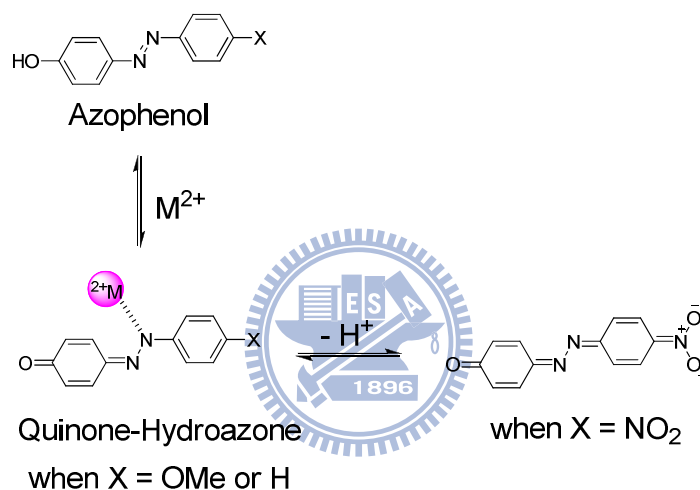


圖四、化合物 3 與 K^{+} 及 Pb^{2+} 的錯合模型。¹⁴

而在 2005 年發表的文獻中¹⁵，合成了一系列偶氮芳杯 **4a-c**，修飾上的偶氮官能基除了可以當作發色基團之外，在此也被利用來當作與金屬錯合的官能基。研究結果發現對位甲氧基取代偶氮芳杯 **4a** 對汞二價離子有很好的錯合能力，並提出了其可能的錯合模型，如圖五所示。文章中也探討了偶氮酚與醌-苯胺的互變異構化，如式圖二所示。



圖五、雙丙烯基取代偶氮芳杯 **4a-c** 及 **4a** 與 Hg²⁺ 可能錯合模式。¹⁵



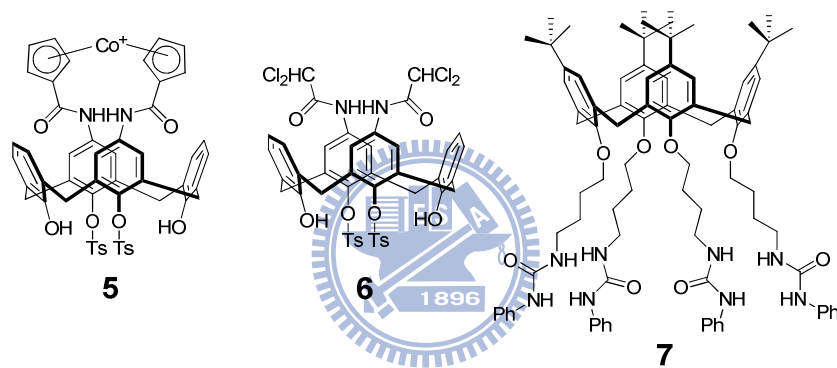
式圖二、偶氮酚與醌-苯肼的互變異構化。¹⁵

1.3.2 陰離子之偵測

文獻中也有關於探討陰離子感測器的芳杯合成，用以研究自然界中負電荷在生物系統的作用。然而陰離子的篩選比起陽離子的篩選困難許多，其原因主要有：陰離子通常大於金屬陽離子，陰離子在結構上的多變性(球形結構的鹵素離子 X⁻、線形結構的疊氮離子 N₃⁻ 與 OCN⁻、平面結構的 NO₃⁻ 與羧酸根離子 RCOO⁻、正四面體結構的 SO₄²⁻，

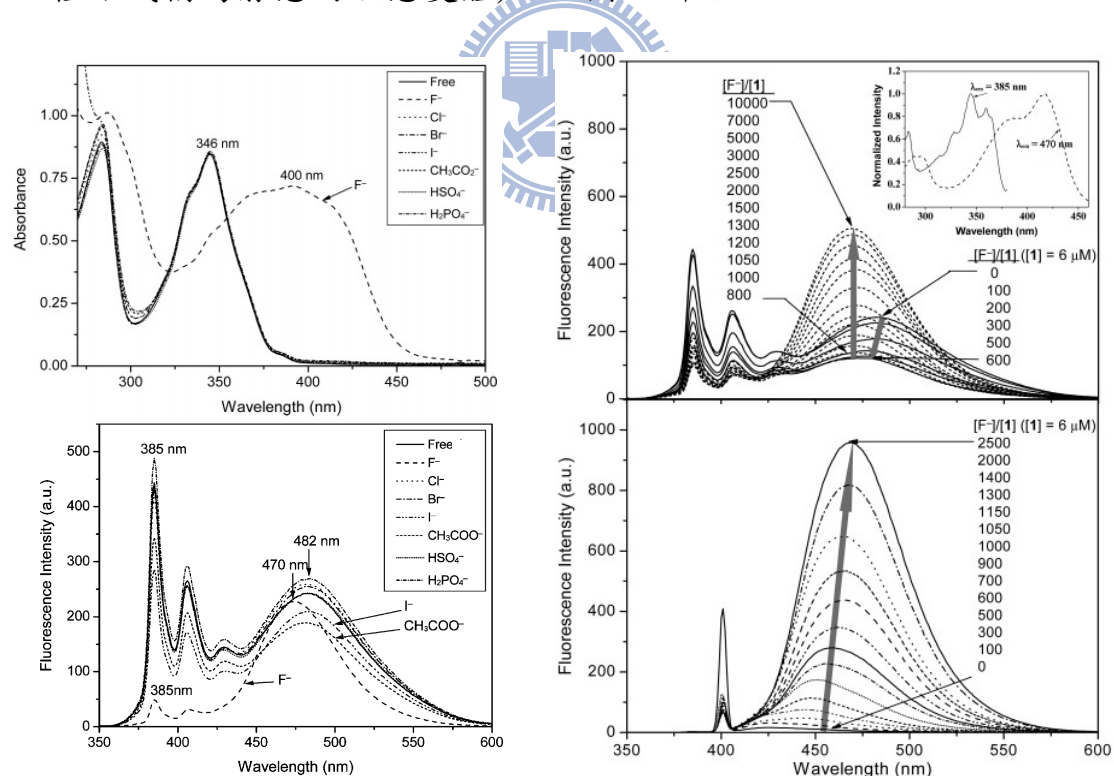
ClO_4^- 及 PO_4^{2-} 與正八面體結構的 $\text{M}(\text{CN})_6^{n-}$ ，較大的溶劑溶合自由能 (free energies of solvation)，且錯合情形受到酸鹼值的影響極大。¹⁶

最早開始研究陰離子偵測的 Beer，利用了上緣有鈷錯合物修飾的芳杯 **5** 來辨識氯、溴、鄰酸根等陰離子。¹⁷ 而後期的陰離子偵測研究則著重於使用醯胺基修飾的芳杯 **6**，主要是因為其能藉由氫鍵作用來穩定錯合物生成。此外，也含尿素或硫脲(thiourea)類似結構的芳杯 **7**，對於陰離子也有不錯的偵測效果。¹⁸



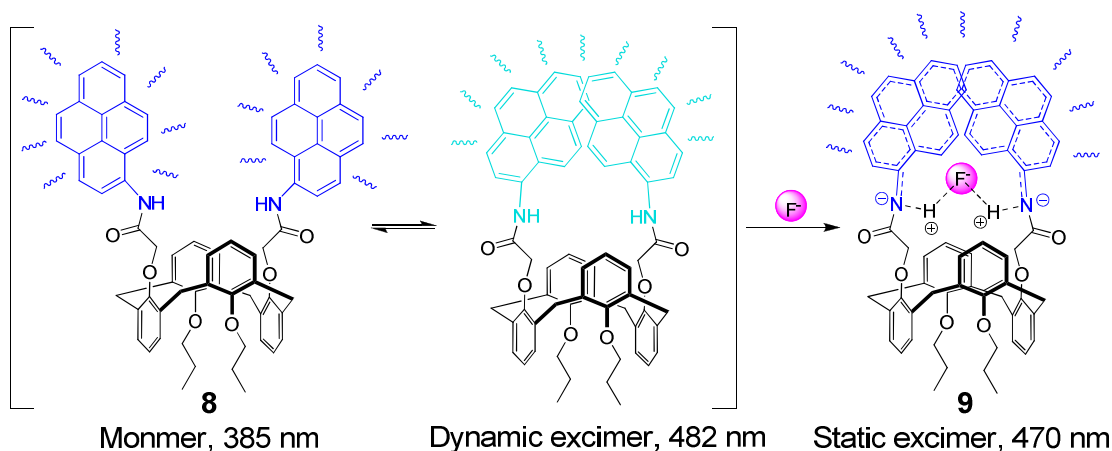
2007 年，Kim 等合成 1,3-alternate 構形且含有醯胺結構的螢光芳杯化合物 **8**，¹⁹此化合物加入氟離子後，在紫外/可見光光譜有紅位移的現象產生 (λ_{max} 由 346 nm 變成 400 nm); 在螢光光譜中，化合物 **8** 具有兩個放光波帶，分別是 385 nm 的單體放光(monomer)與 482 nm 的動態激態雙體放光(dynamic excimer: 單一個芘在光的激發下，由基態躍遷至激發態，由於分子間的作用力，激發的芘會吸引另一個基態的芘，當一對芘的 π 軌域重疊而產生激態雙體，此種方式稱為動態的激態雙體)，如圖六所示。初期加入了氟離子後，單體所放出的螢光

大量的淬息，激態雙體的放光產生藍位移。加入超過 600 當量的氟離子後，單體與激態雙體的放光都淬息，而在 470 nm 產生一個新的放光，並且隨著加入的氟離子越多放光越強。經過拉曼光譜的證實後，這是因為結構中芘(pyrene)與氟離子發生光誘導電荷轉移作用(photoinduced charge transfer)，而產生了靜態激態雙體 9 (static excimer)：一對芘在基態時靠近而成為具有物理作用的二聚體(dimer)，在光的激發下，直接躍遷形成此二聚體的激發態，此時激態雙體能階較高，因此會進行結構重組而轉變成能階較低的激態雙體，此種方式稱為靜態的激態雙體)，如圖七所示。



圖六、化合物 8 加入 F⁻、Cl⁻、Br⁻、I⁻、CH₃CO₂⁻、HSO₄⁻與 H₂PO₄⁻ 的 (a) 紫外/可見光光譜 (b) 螢光光譜 (c) 化合物 8 對加入不同

當量的 F 後的螢光變化光譜。(溶劑為乙腈)¹⁹



圖七、化合物 8 與氟離子錯合生成之途徑。¹⁹

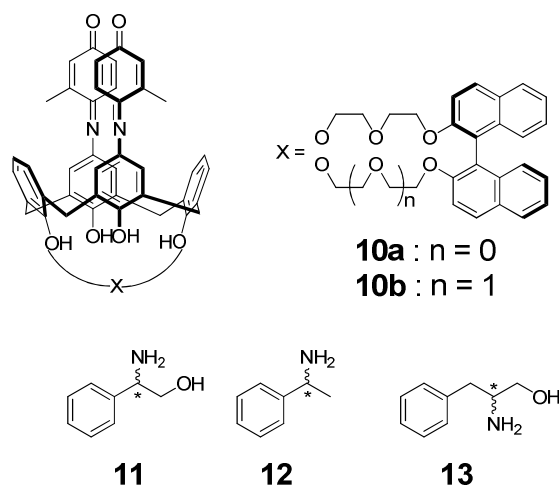
1.3.3 掌性分子之偵測

自然界中，在分子與超分子層次上都充分的利用掌性來發展出多種不同結構的酵素，並與生物體內受體的辨識與催化作用來達到各種不同的生命功能，而天然的酵素能夠利用其化學選擇性與立體選擇性的不同，來展現各式各樣的功能。因此，要使芳杯扮演良好的人工酵素，不單是需要合適的官能基來展現其化學選擇性，還要使芳杯具有掌性，以達到高度的立體選擇性。所以，研究掌性芳杯是芳杯化學及超分子化學發展的重要階段與目標，對於生物化學和藥物化學領域也會產生影響。

因此，設計具有掌性的芳杯(chiral calixarene)來辨識掌性分子是很重要的發展趨勢。而設計合成掌性芳杯主要有兩種方法：一是芳杯上

直接利用共價鍵來連接掌性分子，是最簡單且快速地得到光學純的掌性芳杯的方法，其主要特色有幾點：就掌性而言，並沒有利用到芳杯分子本身所具有的非平面孔洞結構；原則上可以利用所有的掌性基團與芳杯作共價鍵連結，因此可合成多種芳杯衍生物；不需要經過拆分就可以得到光學純的掌性芳杯。另一種則是利用改變芳杯本身對稱性，以達到使芳杯本身具有掌性性質。

前者，直接利用共價鍵連結掌性分子到芳杯上的方法是目前為止較多人使用的方法。早在 1979 年 Gutshe²⁰ 就曾利用具有掌性的樟腦衍生物在芳杯上進行酯化修飾，使得芳杯分子具有掌性。而後在 1996 年，Kubo²¹ 利用具有掌性的發色團(BINOL)合成芳杯 **10**，藉由錯合前後顏色的變化來辨識鏡像分子，其錯合常數整理於表三，由表三可以得知，化合物 **10** 只和(*R*)-**11**、(*S*)-**11** 有效應，且產生錯合之後，由原來的紅色轉變為藍紫色，可以很容易的藉由肉眼觀察得知產生錯合與否。



表三、芳杯與鏡像分子之結合常數^{a, 21}

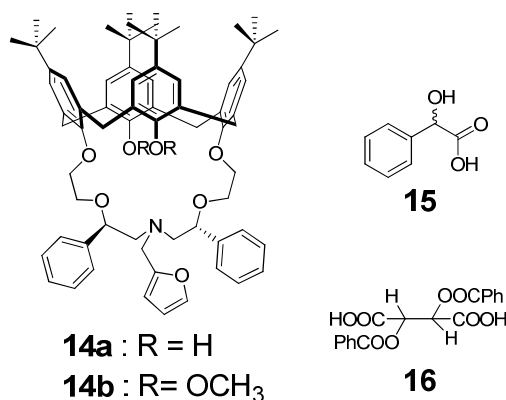
主體	客體	K_{assoc} (M^{-1}) (<i>R</i>)-isomer	K_{assoc} (M^{-1}) (<i>S</i>)-isomer
10a	11	66 ± 8.8^b	ND
10b	11	17 ± 12	ND
10a	12	ND ^c	ND
10a	13	159 ± 16	ND

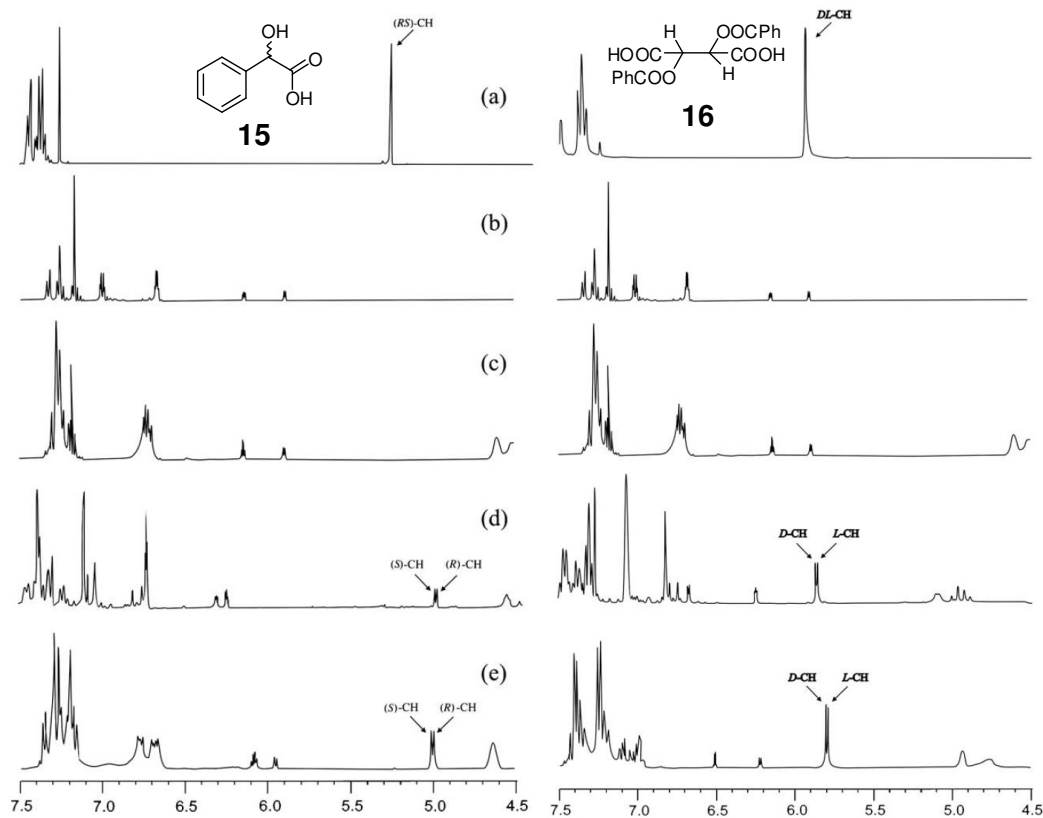
a: 採用 Benesi-Hildebrand plot 作圖求出，最大吸收波長設定在 540nm

b: 由 FAB-MS 證實為 1:1 的錯合

c: 表示無明顯的錯合效應

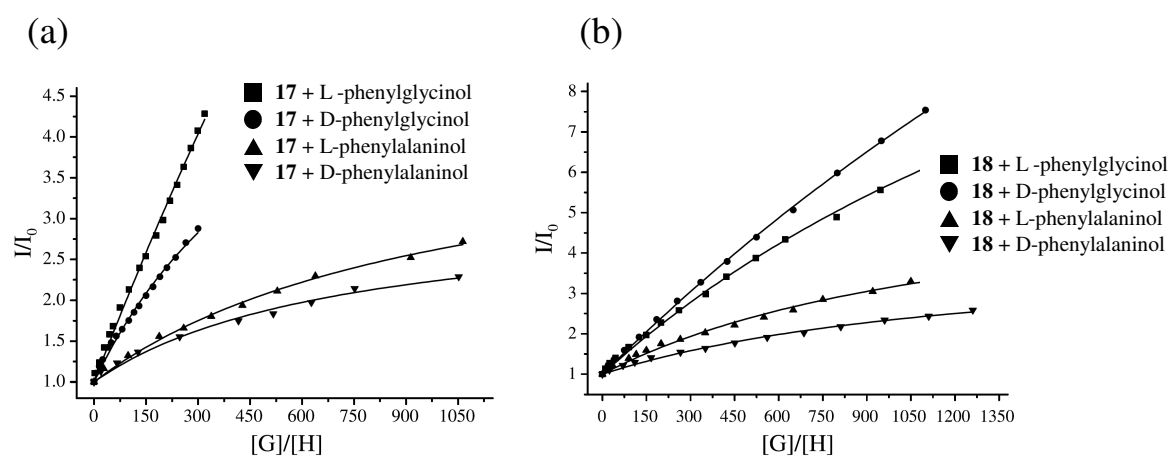
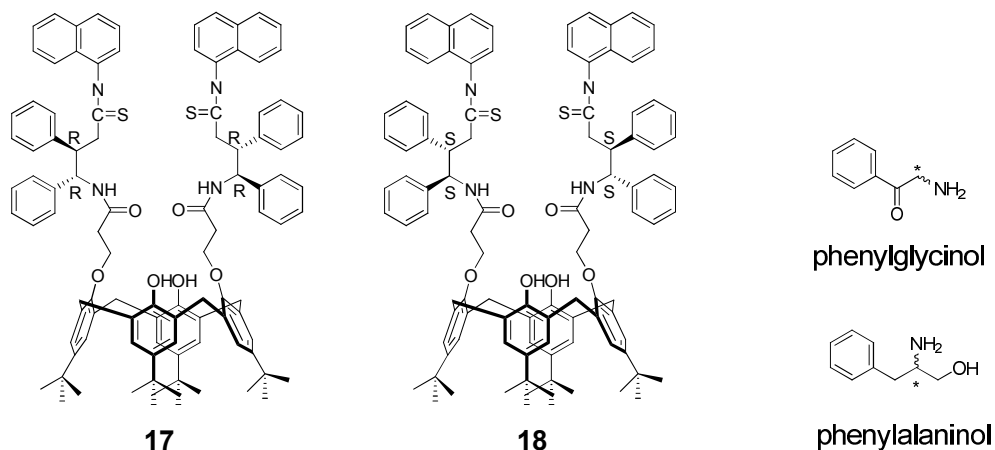
此外，將不對稱冠醚類修飾在芳杯下緣或上緣，造成芳杯分子的不對稱，也是很常見的掌性芳杯合成方式。例如 2008 年 Demirtas²² 所合成之化合物 **14**，由於分子的不對稱性，對掌性分子 **15** 和 **16**，可以在氫核磁共振光譜中，能夠有效的辨識外消旋化合物(racemic compounds)的 *R*-form 與 *S*-form，如圖八所示。





圖八、化合物 **14a** 與外消旋化合物的客體分子錯合之氫核磁共振光譜(10 mM)：(a) **15** 和 **16** (扁桃酸和 dibenzoyltartaric acid)；(b) **14a**；(c) **14b**；(d) **14a** 分別加入(*RS*)-**15** 和(*DL*)-**16**；(e) **14b** 分別加入(*RS*)-**15** 和(*DL*)-**16**。²²

另一個掌性分子篩選的例子，是在芳杯下緣修飾上含有萘的掌性多官能基取代 **17** 和 **18**，²³其中主要是以二苯乙二胺基(Diphenylethylenediamine)來當作錯合輔助基，藉由萘基良好的螢光性質，作為偵測錯合情形的指標，篩選掌性的胺基醇類，結果如圖九所示。



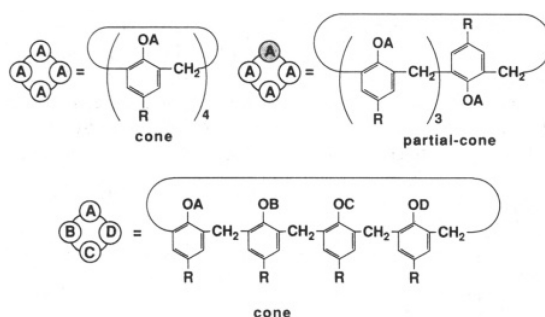
圖九、(a) 化合物 **17** 加入(DL)-phenylglycinol 或(DL)-phenylalaninol
(b) 化合物 **18** 加入(DL)-phenylglycinol 或(DL)-phenylalaninol 的螢光
強度變化圖。(二者溶劑皆為 DMSO)²³

而另一種合成掌性芳杯的方法是目前較為新穎且難度較高的技術，即是利用破壞芳杯本身原有的對稱性，使得芳杯本身具有掌性性質，也就是所謂的“固有掌性”(inherent chirality)，這也是本論文主要研究的方向。

1.4 固有掌性芳杯(inherently chiral calixarene)

所謂的固有掌性芳杯，是指在芳杯的三維結構上，引入多個非掌性的官能基，使原有的對稱面被破壞，分子本身不再具有對稱面或是反轉中心，而呈現出整體掌性。²⁴固有掌性不同於一般的中心掌性(具有掌性碳中心)、軸掌性(只有 $C_n(n>2)$ 對稱軸)、螺旋掌性(具有螺旋軸)，是一種特殊的平面掌性(由破壞分子對稱面所引起)，因此無論從立體化學角度，還是掌性辨識或不對稱催化的觀點來說，都極令人感興趣。不過固有掌性芳杯的合成通常需要經過多步反應，更關鍵的是，不容易找到合適的拆分方法來獲得光學純的對掌異構物，故此方面的研究例子較少。

1993 年，Shinkai 等人²⁵曾對於芳杯下緣修飾上四取代、三取代以及雙取代的一系列芳杯衍生物，進一步的探討歸納出在不同構形、不同排列以及不同類型取代基下，該化合物是否具備掌性性質。表四中，當芳杯下緣若為四個取代基時，可能合成的衍生物共有 43 種，其中就有包括了 23 種芳杯衍生物具有掌性，又以 paritcal cone 的對稱性最低(10 種)。



表四、下緣四取代時所有可能的產物。(*表示化合物為掌性分子)²⁵

number of different substituents	cone	partial cone	1,2-alternate	1,3-alternate
1 AAAA				
2	AAAB			
	ABAB			
	AABB			
3	AABC			
	ABAC			
4 ABCD				

而在芳杯下緣衍生三個取代基時，可以看到可能合成的化合物共有 28 種不同的芳杯衍生物存在，其中有 19 種具有掌性，如表五所示。

表五、下緣三取代時所有可能的產物。(*表示化合物為掌性分子)²⁵

number of different substituents	cone	partial cone	1,2-alternate	1,3-alternate
1 AAAH				
2	AABH			
	ABAH			
3 ABCH				

而當芳杯下緣衍生雙個取代基時，可以看到共有 25 種不同的芳杯衍生物存在，其中有 14 種具有掌性，如表六所示。

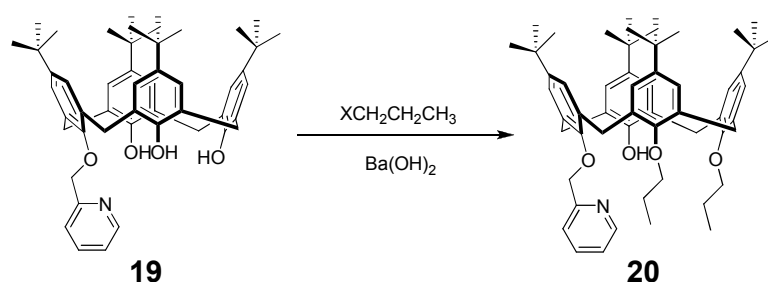
表六、下緣雙取代時所有可能的產物。(*表示化合物為掌性分子)²⁵

number of different substituents	cone	partial cone	1,2-alternate	1,3-alternate	
1	AHAH				
	AAHH				
2	ABHH				
	AHBH				

由表四至表六的討論中，發現當芳杯為 cone 構形時，其中 AABC、ABCD、AABH、ABCH 及 ABHH 這五種組合方式所形成的芳杯具有掌性，因此許多文獻皆比照此幾種模式來對芳杯上緣、下緣、上下緣、間位等來，合成出不對稱的芳杯衍生物，並探討其外消旋化合物的拆分與對掌性芳杯的應用作深入研究。而本實驗室也曾在 1999 年，針對芳杯下緣取代作一系列的探討，²⁶ 討論了如何使用不同的鹼催化來進行官能基的衍生。例如：芳杯下緣丙烯基的單取代合成大多利用甲醇鈉(NaOCH₃)為鹼、雙取代利用碳酸鉀(K₂CO₃)、三取代利用氧化鋇(BaO)、四取代則可利用氫化鈉(NaH)。²⁶

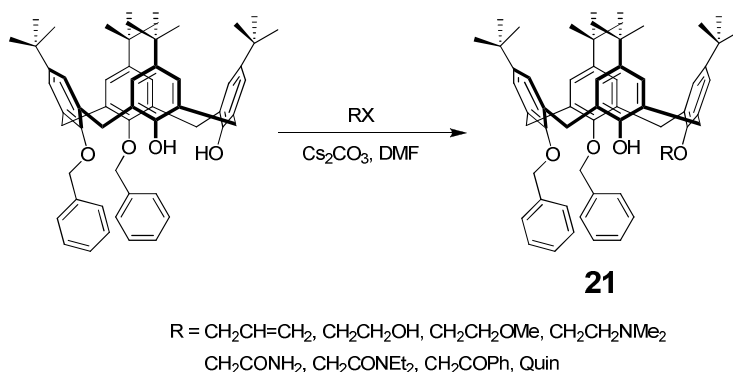
1990 年，Shinkai 等人²⁷ 提出了首例下緣 AABH 取代的固有掌性

芳杯的合成。將對-第三丁基取代芳杯利用 2-氯甲基吡啶單醚化得到化合物 **19**，再利用氫氧化鋇($\text{Ba}(\text{OH})_2$)為鹼，與鹵丙烷反應得到三醚化產物 **20**，並利用了 HPLC (Sumipax OA-2000)將其外消旋體成功分離，得到兩個光學純的固有掌性芳杯。



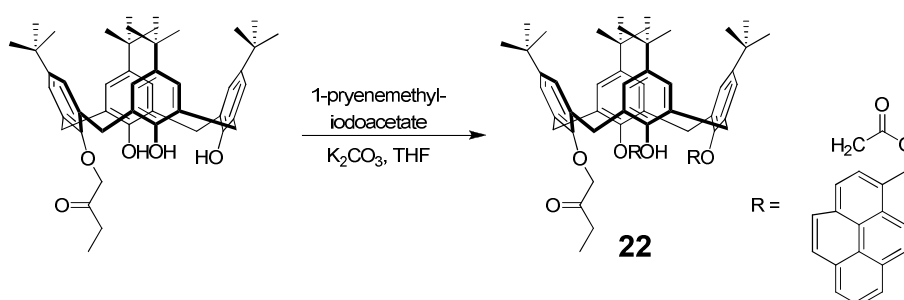
式圖三、芳杯下緣 AABH 取代模式的固有掌性芳杯之合成。²⁷

而 Pappalardo 等²⁸，發現了芳杯下緣 1,2-雙[2-吡啶甲基]芳杯，是一個利於合成固有掌性芳杯所使用的前驅物。使用一當量的親電試劑和一當量的碳酸鈾(Cs_2CO_3)當鹼，將芳杯下緣醚化得到高產率 cone 構形的三取代產物 **21**，且此反應具有通用性，可適用在許多不同類型的官能基團。根據研究顯示，在此產物的構形並不是由金屬模板效應所決定，因為 cone 構形的酚氧離子中間體間的氫鍵間穩定作用而決定的。而外消旋化合物 **21** 大多數可以利用掌性的 HPLC 進行拆分。值得一提的是，為了大量製備光學純的鏡像物，將著重在合成固有掌性芳杯鏡像物與合適的光學活性衍生試劑反應，使其轉變為非鏡像異構物的化學拆分方法。



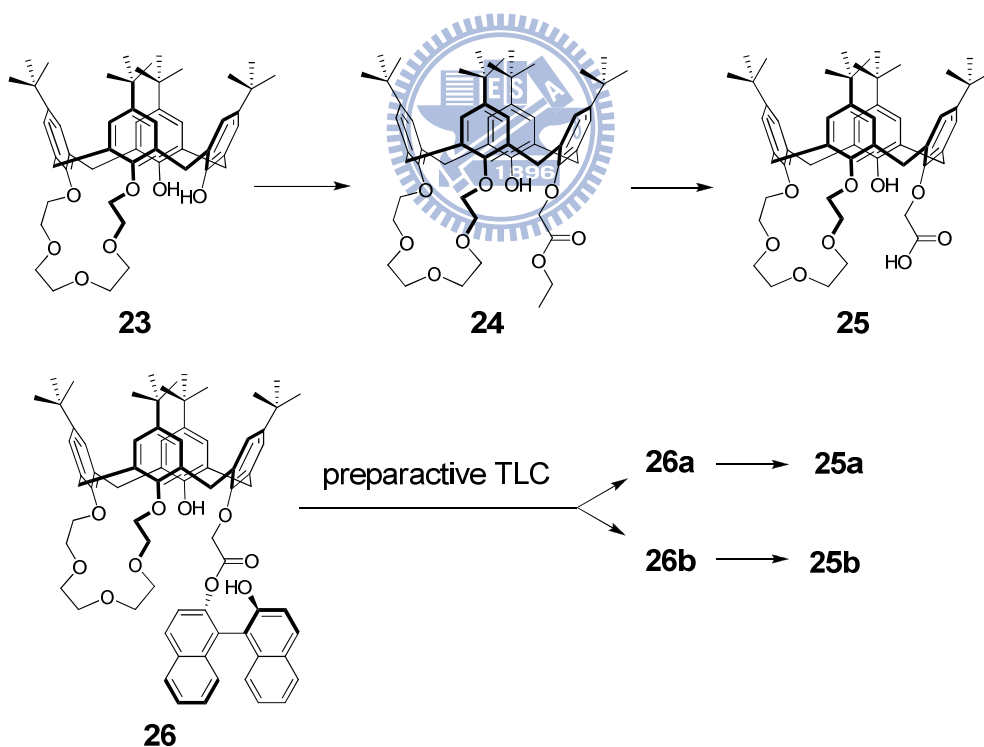
式圖四、合成一系列 cone 構形固有掌性芳杯化合物 **21** 之方法。²⁸

1998 年，出現了首例芳杯下緣 AABH 取代模式的螢光固有掌性芳杯 **22**，²⁹如式圖五所示。而且可以利用 HPLC(Chiracel OD, Daicel) 來進行拆分。由於此分子中具有螢光基團，因此可以簡單的利用螢光光譜來測定對客體分子的辨識與否。研究結果顯示，在 Na⁺存在的情況下加入 20 當量的客體分子(L-苯丙胺酸甲酯、L-丙胺酸甲酯或 L-苯甘醇)後，其螢光強度增強，表現出一定的辨識作用。但鏡像選擇性(enantiomeric selection)則因為螢光強度差別太小而無法評估。

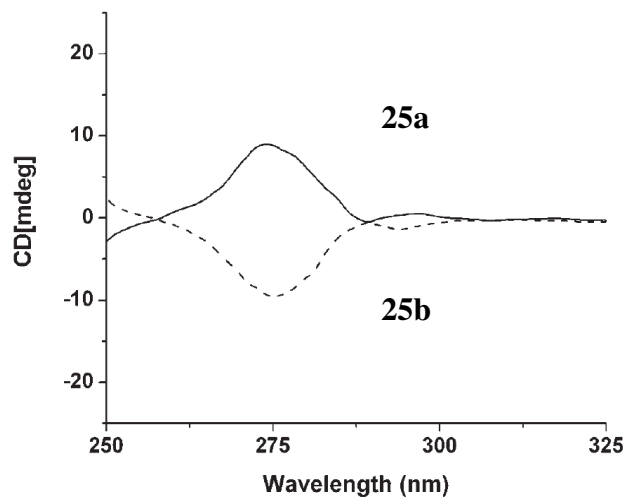


式圖五、芳杯下緣 AABH 取代模式的螢光固有掌性芳杯 **22**。²⁹

而後，黃志鏜工作團隊³⁰發表了一系列芳杯下緣 AABH 和 AABC 取代模式的固有掌性芳杯冠醚化合物，討論其合成與光學拆分，以及結構對拆分效果的影響。將 1,2-芳杯冠醚化合物 **23** 進行衍生得到芳杯冠醚羧酸衍生物 **25**，引入掌性輔助試劑 (*S*)-BINOL 得到非鏡像異構物 **26a** 與 **26b**，利用一般的管柱層析方法將其分離，再經水解，便輕易的將掌性輔助試劑移除，得到一對光學純且互為鏡像的固有掌性芳杯 **25a** 與 **25b**，並利用圓二色偏光光譜(Circular Dichroism spectra)得到證實，如式圖六及圖十所示。

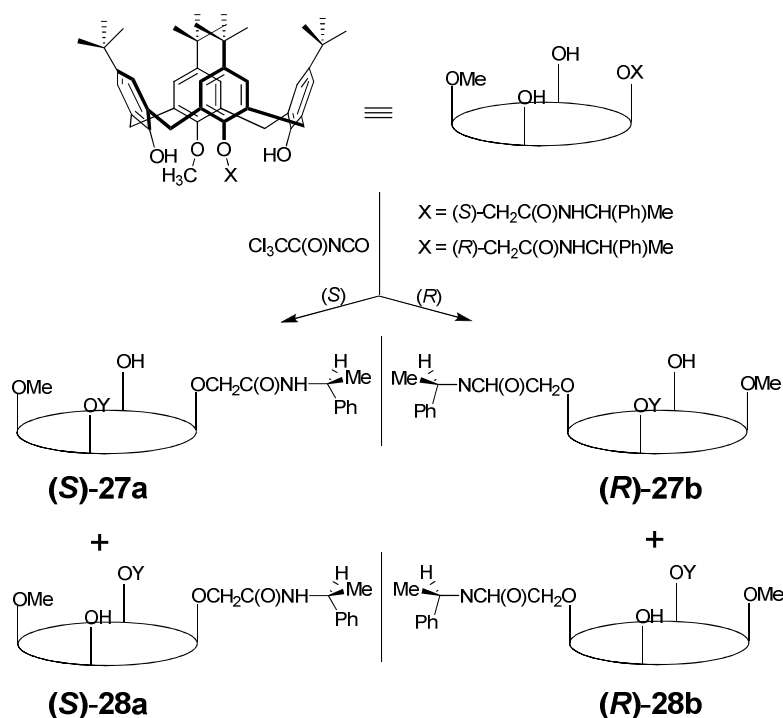


式圖六、固有掌性芳杯冠醚化合物 **25** 之合成與拆分。³⁰



圖十、鏡像異構物 **25a** (實線)和 **25b** (虛線)之圓二色偏光光譜。(溶劑為二氯甲烷，25°C)³⁰

此外，常被拿來當作分離固有掌性芳杯的掌性輔助試劑共有以下幾種： α -phenylethylamine、amino acid ester、BINOL 等，上述的化合物 **25** 即是利用了 BINOL 當作掌性輔助試劑，進而達到拆分的效果。而 Kalchenko 等人³¹，合成了下緣 ABCH 組合模式的固有掌性芳杯衍生物，利用了 *R*-form 與 *S*-form 的 α -phenylethylamine 來當作掌性輔助試劑，進行外消旋化合物的拆分得到 **27** 與 **28**，如式圖七所示。

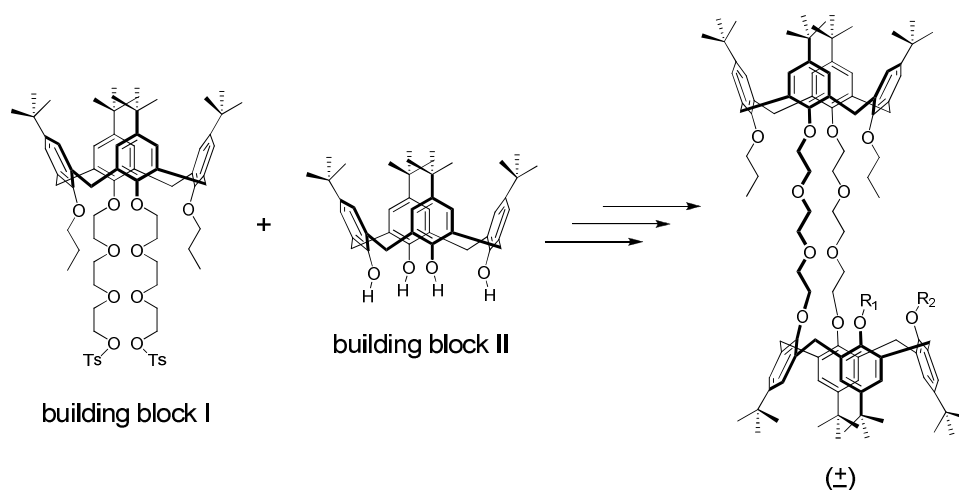


式圖七、下緣三取代 ABCH 模式的固有掌性芳杯合成與拆分。³¹

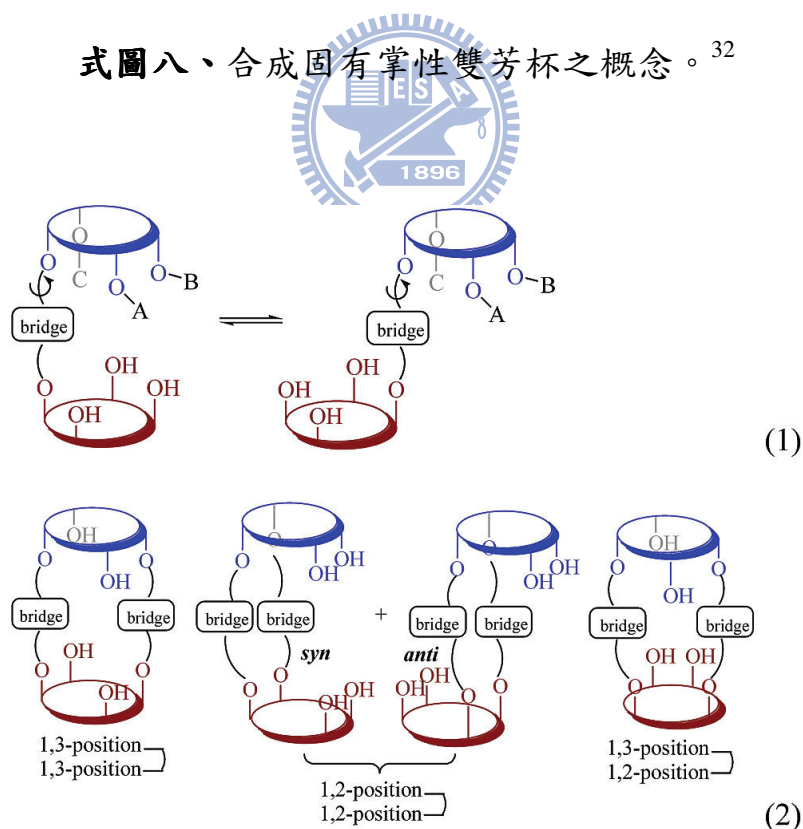
由以上所介紹關於固有掌性芳杯合成與拆分的文獻後，可以發現固有掌性芳杯在合成上較為困難與複雜，而且最終必須找到一個合適的掌性輔助試劑，以進行光學拆分得到光學純的對掌異構物。

最近，本實驗室更將固有掌性的觀念推展到雙芳杯上，³²以冠醚為橋聯基，連接兩個芳杯的 1,2 位置與 1,3 位置，再將剩餘的羥基進行不同的衍生化，藉此破壞雙芳杯的內部對稱性，得到新穎的固有掌性雙芳杯，如式圖八所示，最後再利用掌性 HPLC 將其拆分。過程看似簡單，但在合成固有掌芳杯化合物的過程中，利用氫核磁共振光譜來判定其結構是極具困難與複雜的，而且在合成雙橋聯雙芳杯的時，所可能形成產物的種類眾多：有單橋聯雙芳杯化合物(具順反異構

物)、連接 1,3 位置與 1,3 位置雙橋聯雙芳杯化合物、或連接 1,2 位置與 1,2 位置的雙橋聯雙芳杯化合物，如圖十所示，因此更凸顯了此反應的困難度與新穎性。



式圖八、合成固有掌性雙芳杯之概念。³²

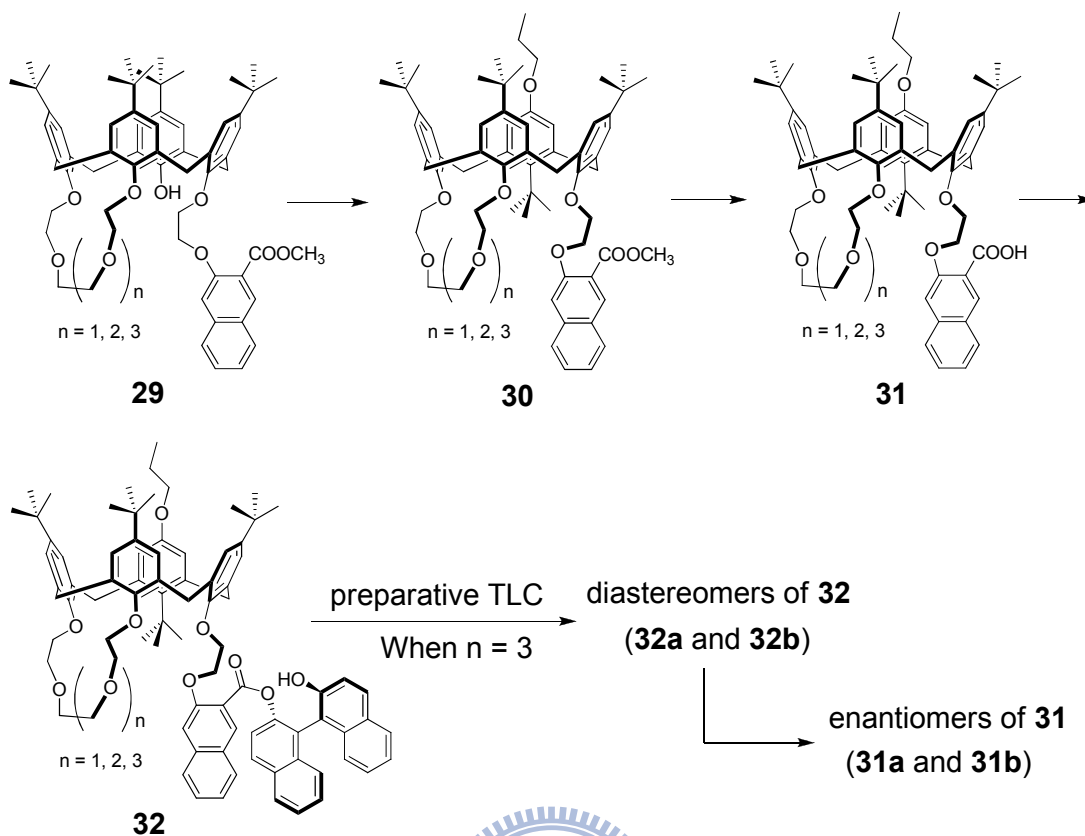


圖十一、雙橋聯雙芳杯反應中可能產生的產物。³²

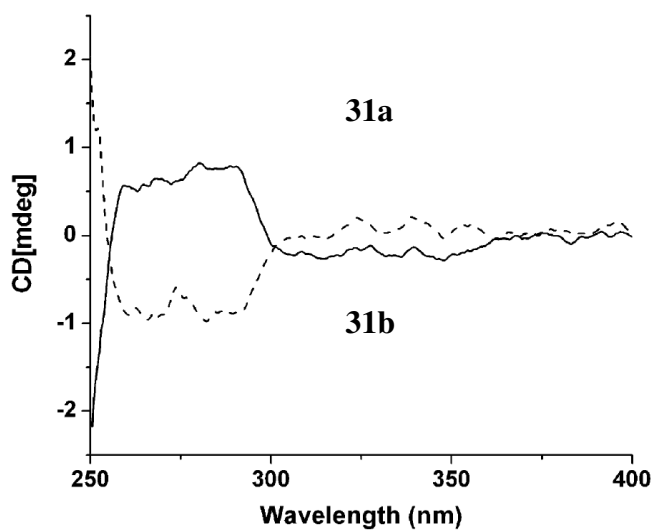
1.4.1 固有掌性芳杯的應用

近年來，越來越多的固有掌性芳杯化合物被合成出來，並分離得到光學純的固有掌性芳杯衍生物，其中大多都被應用在不對稱催化以及鏡像分子辨識上。

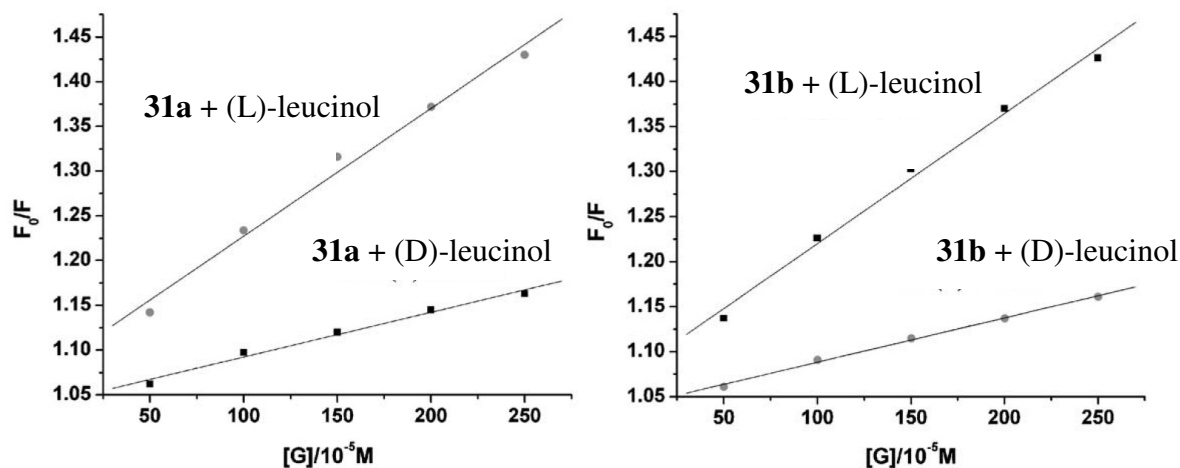
黃志鏜、陳傳峰等人，³³合成了一系列 cone 構形和 partial cone 構形的固有掌性芳杯冠醚化合物 **29-32**，經由與 (*S*)-BINOL 的縮合反應，將 **31** 轉變為非鏡像異構物 **32a** 與 **32b**，而通過管柱層析成功分離，再將其水解得到光學純的固有掌性芳杯衍生物 **31a** 與 **31b**，如式圖九所示。**31a** 與 **31b** 間的鏡像關係可由圓二色偏光光譜可得到證實，如圖十二所示。研究發現，化合物 **31** 對於掌性的亮胺酸具有相當好的辨識能力，且推測了該主體分子與客體分子間可能的錯合模型，如圖十三與圖十四所示。



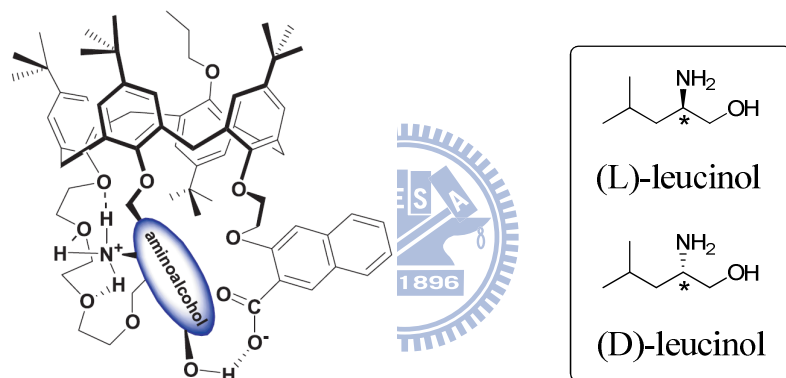
式圖九、固有掌性芳杯冠醚化合物之合成與拆分。³³



圖十二、鏡像異構物 **31a** (實線)和 **31b** (虛線)之圓二色偏光光譜。(溶劑為二氯甲烷，25°C)³³

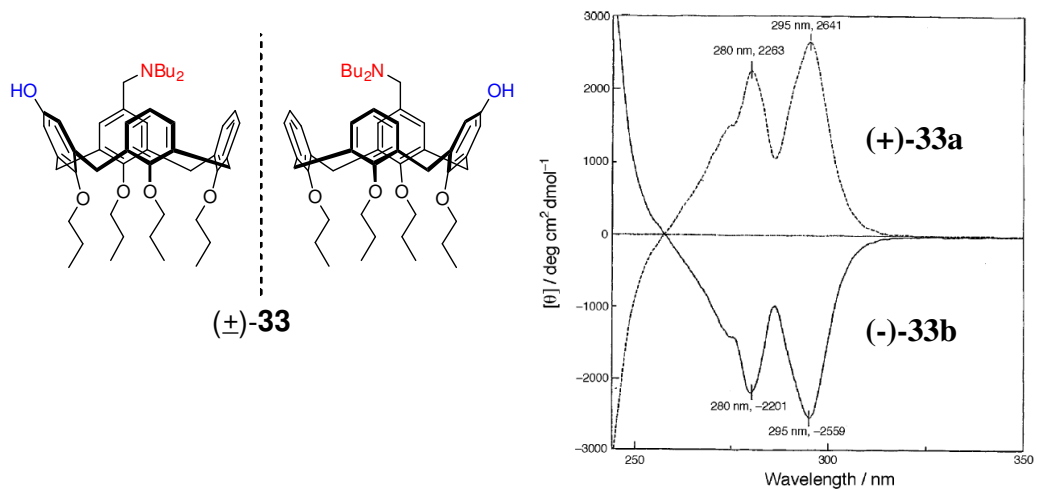


圖十三、化合物 **31a** 與 **31b** 加入亮胺酸後的 Stern-Volmer plot。(濃度為 $10^{-5} M$ ，溶劑為二氯甲烷， $25^{\circ}C$)³³

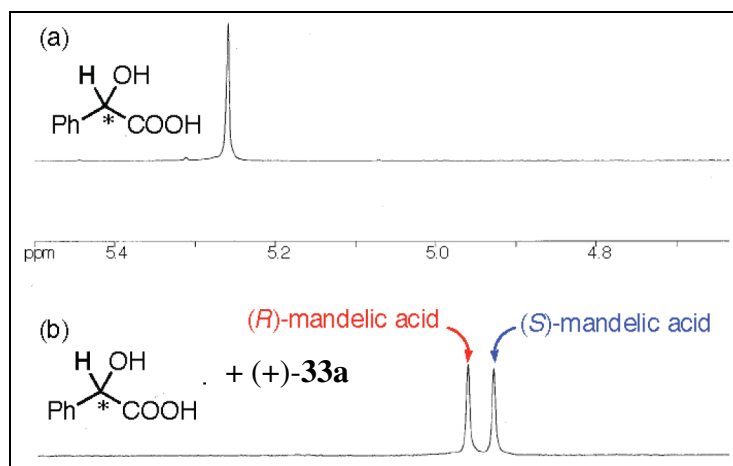


圖十四、固有掌性芳杯冠醚化合物與掌性胺基醇可能的錯合模型。³³

2007 年，Shimizu 等人³⁴，在芳杯上緣修飾了 ABHH 取代模式的固有掌性芳杯 **33**，分別加入 (*R*)-扁桃酸與 (*S*)-扁桃酸，利用再結晶的方式得到 (+)-**33a** 與 (-)-**33-b**，可由圓二色偏光光譜得到證實，如圖十五所示。其中，(+)-**33a** 對掌性的外消旋之扁桃酸具有辨識效果，在氫核磁共振光譜中可以看到當 (+)-**33a** 加入後，(*R*)-扁桃酸與 (*S*)-扁桃酸的化學位移訊號明顯有所差異，如圖十六所示。



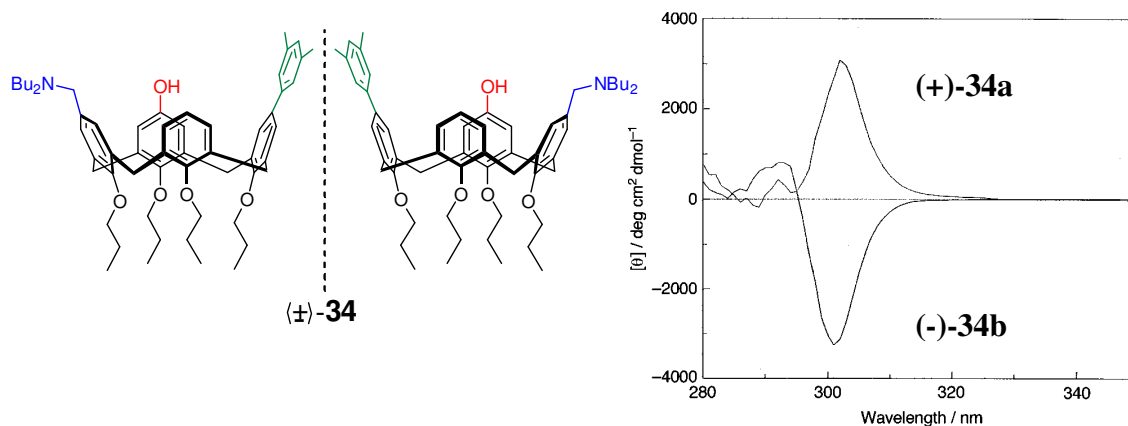
圖十五、鏡像異構物(+)-33a (虛線)和(-)-33b (實線)之圓二色偏光光譜。³⁴



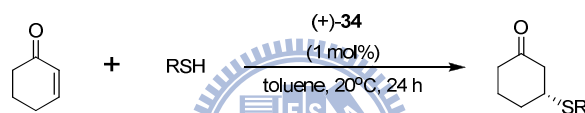
圖十六、扁桃酸之外消旋化合物(racemic mandelic acid)加入(+)-33a 後的氫核磁共振光譜。(溶劑為氘氯仿，27°C)³⁴

而後，繼續將化合物 33 衍生合成 ABCH 取代模式的固有掌性芳杯衍生物 34，³⁵利用 HPLC 將其外消旋化合物進行拆分，得到光學純的固有掌性芳杯(+)-34 與(-)-34，利用圓二色偏光光譜可以得到證實，如圖十七所示。其中化合物(+)-34 可以在 Michael Addition 的反

應過程中被當作不對稱催化劑來使用，以增加該反應的立體選擇性，
如表七所示。



圖十七、鏡像異構物 **34** 之圓二色偏光光譜。(溶劑為氯仿)³⁵

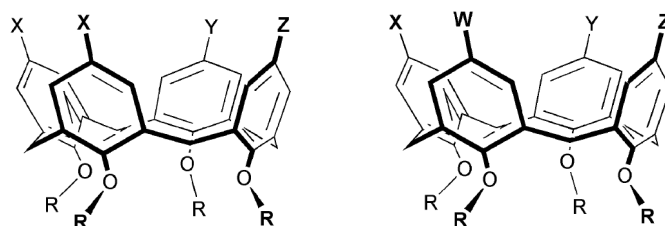


表七、(+)-**34** 催化不對稱反應的進行。³⁵

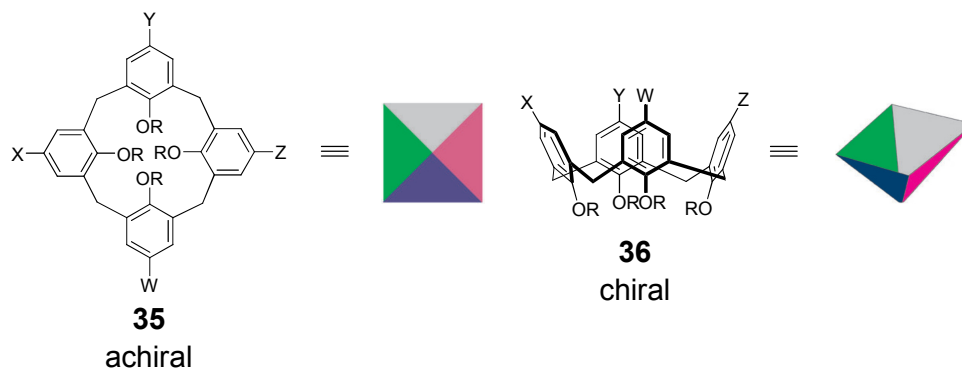
entry	R	% yield ^a	% ee ^b (config) ^c
1	Ph	>99	31(<i>R</i>)
2	2-naphthyl	97	22(<i>R</i>)
3	4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄	97	25(<i>R</i>)
4	4-MeOC ₆ H ₄	96	24(<i>R</i>)
5	4-ClC ₆ H ₄	>99	16(<i>R</i>)
6	PhCH ₂	18	~0

^a Isolated yield. ^b Determined by HPLC. ^c Determined by comparison with the literature values of optical rotations.¹⁰

1.4.2 固有掌性芳杯之組態判別

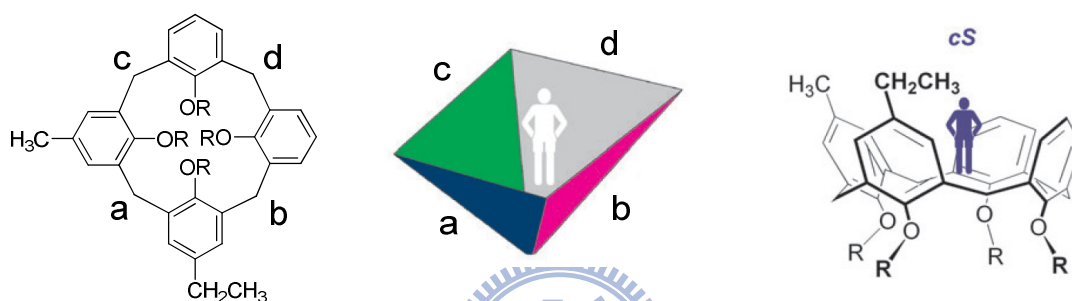


固有掌性(inherent chirality)這個說法第一次出現是 Bohmer 在討論芳杯上緣 $XXYZ$ 或 $WXYZ$ 取代模式時所提及的，³⁶這一類的芳杯衍生物在分子群論裡屬於 C_1 群組，皆為掌性分子，既然為掌性分子就勢必需要有表示其組態的方法。以結構 **35** 來說，若在二維的環境，此結構因為不具有對稱軸，所以是為一掌性分子；但是若就三維的環境來討論，結構 **35** 就為非掌性分子，因為在三維的環境，結構 **35** 還留有一個分子本身的對稱面，故非掌性分子。而芳杯情形亦是如此，因為芳杯本身就是一個立體的杯狀物，如結構 **36**，並沒有分子本身的對稱面存在，因此這一系列的芳杯是為固有掌性的外消旋化合物，如圖十八所示。



圖十八、因結構的彎曲使得其轉變為掌性分子。³⁷

固有掌性芳杯化合物的組態判定是由架橋來判斷，遵照優先次序 (sequence rules)³⁸，可以將四個架橋的亞甲基依序標記 a、b、c、d，然後將人至於凹面當中，背對著 d 且依序觀察 a、b、c 的順序，若為順時鐘則該化合物標記為 *cR*；若為逆時鐘則標記為 *cS* (此處的 *c* 為 curvature 的縮寫)，如圖十九所示。

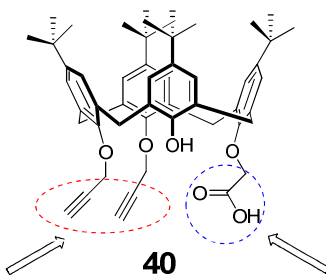


圖十九、固有掌性芳杯化合物之組態判定。³⁷

第二章 研究動機

由文獻報導可以得知，芳杯在主角化學的研究上備受矚目，其中能夠辨識鏡像異構物之研究更是未來研究的發展重點，而固有掌性芳杯分子的設計，充分的利用了芳杯本身所具有的三維結構，因此可以合成出種類繁多的掌性芳杯衍生物。而早期拆分固有掌性芳杯的方法大多使用 HPLC 法，雖然很多情況下有效，卻也限制了大規模製備光學純的鏡像異構物；因此，利用掌性輔助試劑的化學拆分方法成為趨勢，且已有許多例子證實此法的可行性，也使得大規模的製備固有掌性芳杯成為可能。

因此，我們設計合成芳杯下緣三取代 AABH 模式的固有掌性芳杯化合物 **40**，結構中留有羧酸根以用來引入適當的掌性輔助試劑來將其外消旋化合物進行拆分，得到光學純的固有掌性芳杯化合物，再結合本實驗室熟悉的 1,3-偶極環化加成反應，將螢光基團引入，期許能夠對掌性分子有所辨識效果，而且可以簡單的利用螢光光譜的變化來觀察錯合情形。



利用即合化學引入螢光發色基團

引入掌性輔助試劑進行拆分，亦可進行不同的官能基變換

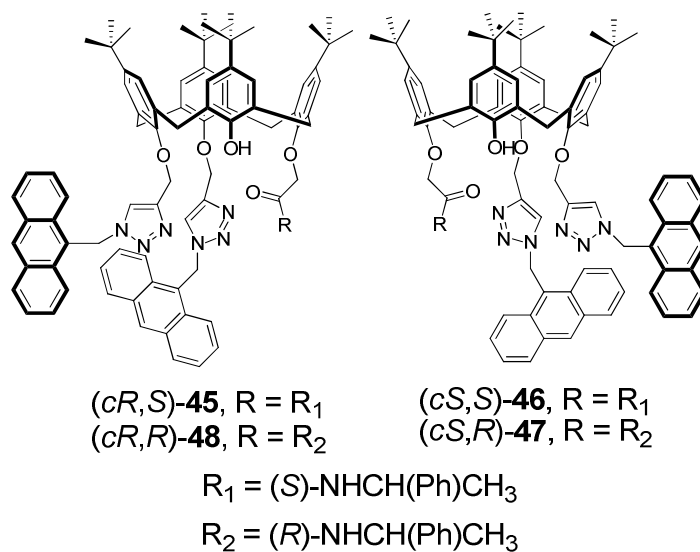
第二部分中，本實驗室在 2007、2009 年^{14,39}，曾發表芳杯下緣雙
蔥三唑官能基取代，對部分的金屬離子具有很好的辨識效果，而緊連
在五員三唑雜環旁的蔥，更是扮演了很好的訊號傳遞端角色，可藉由
螢光光譜的變化得知錯合與否。因此，我們除了修飾上蔥三唑官能基
之外，再衍生酯基取代，並變化兩者的數量與方位，期許對金屬離子
能夠有好的辨識效果。



第三章 結果與討論

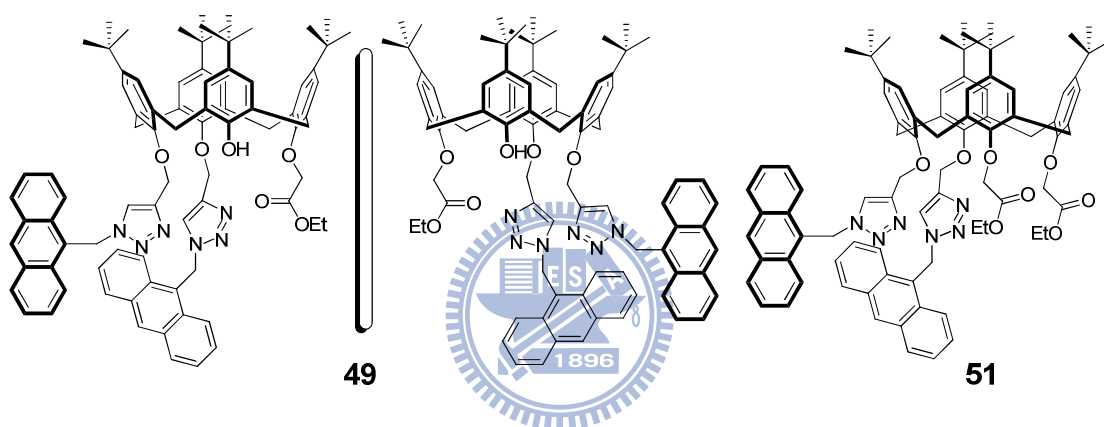
3.1 研究概略

本論文分為兩部分來進行討論。第一部分將合成芳杯下緣含有鄰位雙蔥三唑-酯基的螢光固有掌性芳杯化合物 **45-48**。芳杯下緣引入數個不具有旋光性的官能基團，對不同位置上的羥基進行衍生，藉此破壞芳杯本身原有的對稱性，使得芳杯形成固有掌性，再引入一掌性分子，使得一組外消旋化合物轉變成兩個非鏡像異構物 (diastereomer)，進而利用管柱層析來進行分離，得到光學純的固有掌性芳杯衍生物 **41-44**。最後，再將化合物 **41-44** 利用即合化學的方法反應得到五員三唑雜環 (five-membered triazole)，並藉此引入螢光基團-蔥作為訊號傳遞的感應端，期望對掌性分子有辨識性，如圖二十所示。



圖二十、螢光固有掌性芳杯化合物 **45-48**。

第二部分將延續實驗室王雨筠學姊的研究，設計合成芳杯下緣含五員三唑雜環以及酯基的化合物 **49**、**51**，分別對十五種金屬過氯酸鹽(Ag^+ , Ba^{2+} , Ca^{2+} , Cd^{2+} 、 Cr^{3+} , Cu^{2+} , Hg^{2+} , K^+ , Li^+ , Mg^{2+} , Mn^{2+} , Na^+ , Ni^{2+} , Pb^{2+} and Zn^{2+})進行檢測，藉由增加此兩種金屬螯合基的數目，以期望達到更良好的離子辨識效果，並同時探討當螯合基團數目不同時，對於各種金屬離子是否會有不同的效果，如圖二十一所示。



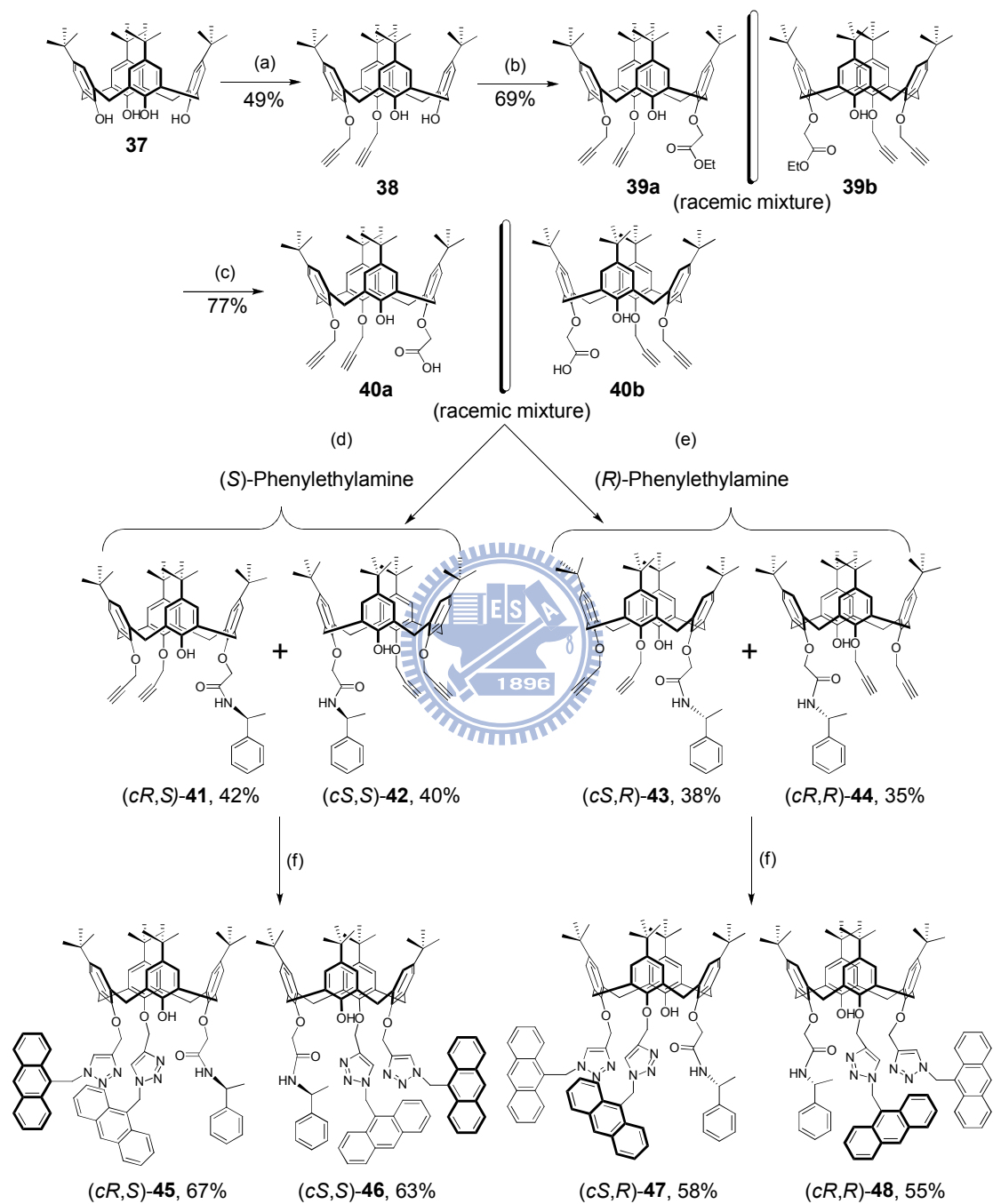
圖二十一、下緣含蔥三唑-酯基芳杯螢光金屬感測器 **49**、**51**。

3.2 合成策略

我們的合成策略總流程圖如式圖十與式圖十一所示。首先，目的是合成出上緣具有第三丁基修飾的鄰位雙丙炔芳杯 **38**，再分別合成單酯基化合物 **39** 與雙酯基化合物 **50**，開始了兩部分的研究。

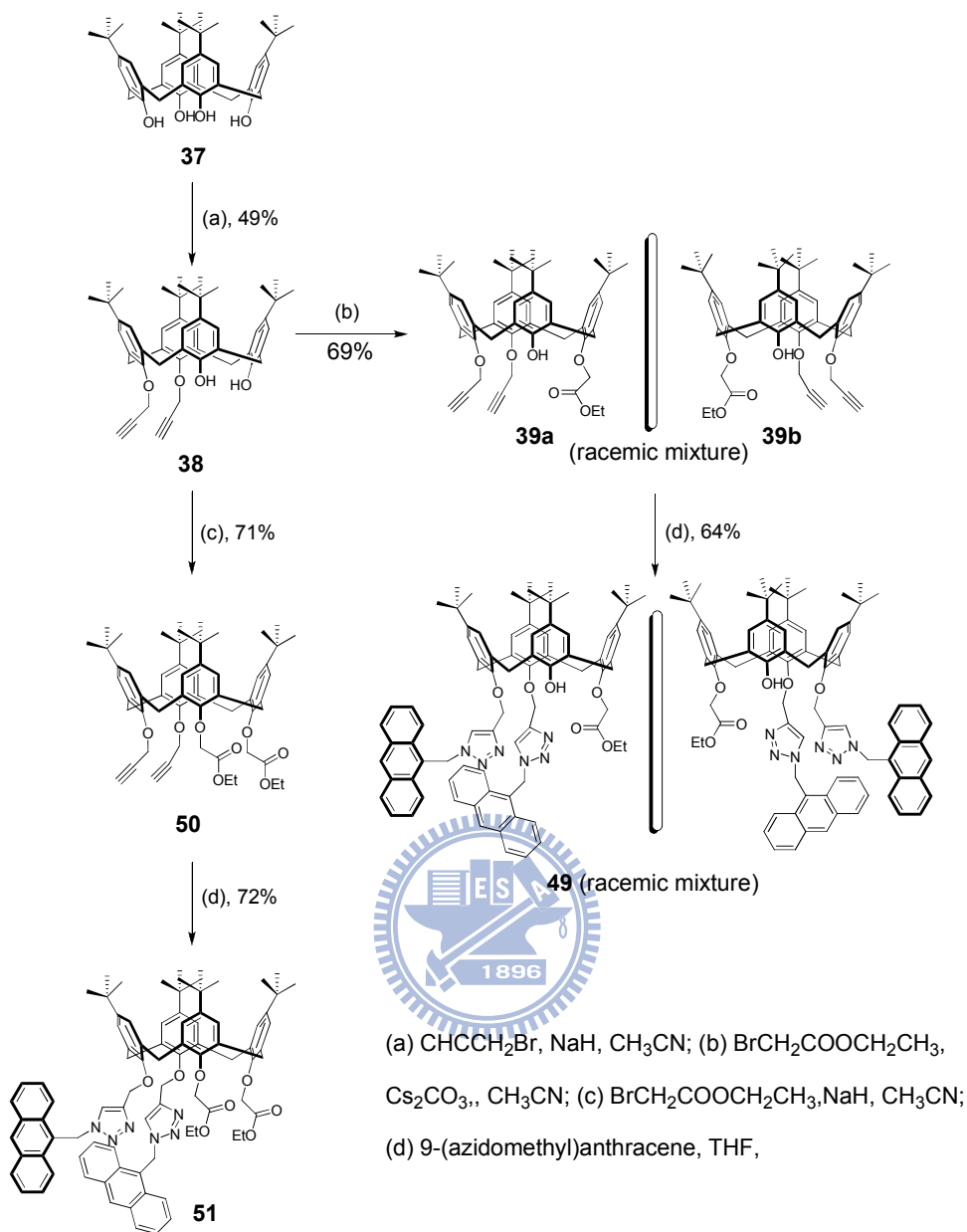
第一部分，將鄰位雙丙炔基-單酯化合物 **39** 進行官能基轉換，即可得到羧酸基化合物 **40**，再分別引入 *R*-form 與 *S*-form 的氨基小分子，得到四個兩兩互為鏡像異構物的醯胺基化合物 **41**、**42**、**43** 以及

44。最後與疊氮甲基萘進行即合化學反應，即可得到我們預期的最終產物 45-48，如式圖十所示。



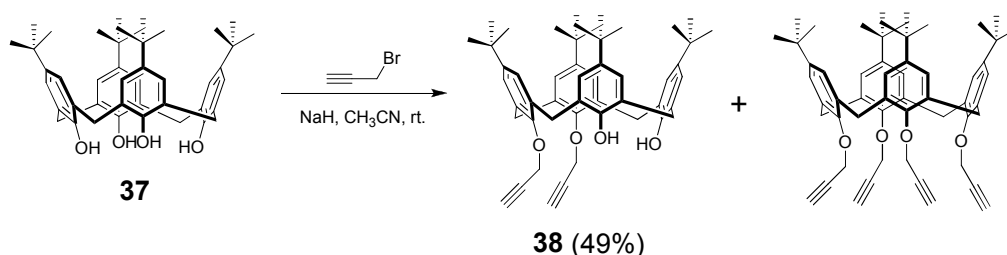
(a) CHCCH_2Br , NaH, CH_3CN ; (b) $\text{BrCH}_2\text{COOCH}_2\text{CH}_3$, Cs_2CO_3 , CH_3CN ; (c) NaOH, THF;
(d) (S)-Phenylethylamine, BOP, TEA, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$; (e) (R)-Phenylethylamine, BOP, TEA, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$; (f) 9-(azidomethyl)anthracene, THF.

式圖十、化合物 37-48 的合成總流程。



式圖十一、化合物 49-51 的合成總流程。

3.2.1 下緣鄰位雙丙炔芳杯化合物 38 之合成

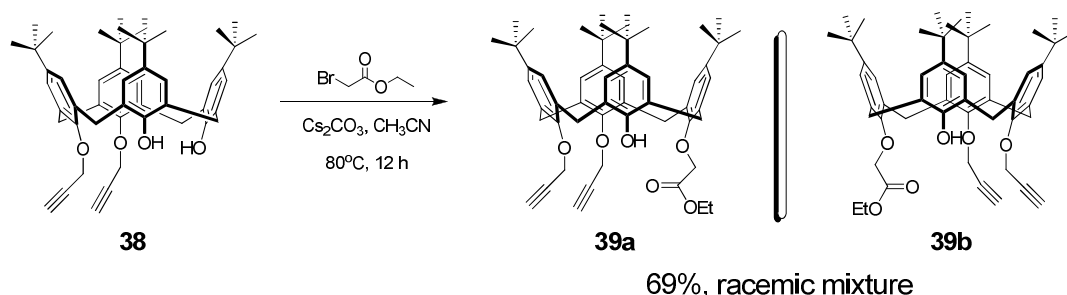


式圖十二、下緣鄰位雙丙炔芳杯化合物之合成。

取化合物 **37**⁴⁰、氫化鈉和溴丙炔，以當量比為 1:5:2.3，使用乙腈當作反應溶劑，⁴¹先加入氫化鈉與化合物 **37** 反應 1 小時(室溫約為 28°C，溶液顏色呈現白色並有固體懸浮)，再快速加入溴丙炔持續反應 1.5 小時，當加入溴丙炔時，溶液顏色會由白色快速轉成棕色，反應 1.5 小時後點 TLC 片確認化合物 **38** 為主點時，加入 1.2 N 鹽酸水溶液中中和停止反應。將溶液抽乾後加入少量的氯仿(choloform)溶解大部分的化合物 **38**，再使用矽藻土過濾，利用化合物 **38** 與化合物 **37** 對於氯仿的溶解度差異來初步的去除掉未反應的起始物，純化後可得到白色固體，產率約為 40~50%。

因為鄰位雙取代的化合物 **38** 是為反應的中間產物，因此若反應時間過久，會形成四取代炔基之產物為主，但若反應時間過短，則以單取代產物較多。因此反應時間也會受到溶劑當時的溫度影響，溫度較低時就必須增長反應時間來得到我們所預期的產物。

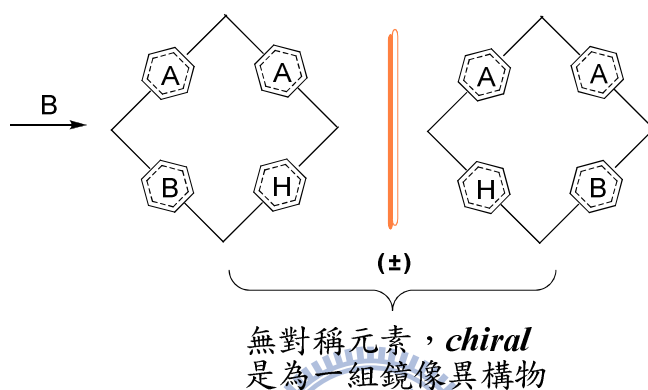
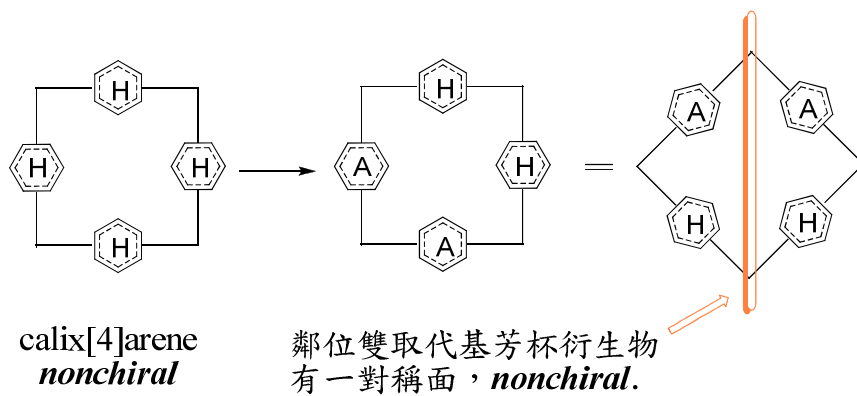
3.2.2 下緣鄰位雙丙炔-單酯芳杯化合物 39 之合成



式圖十三、下緣鄰位雙丙炔-單酯芳杯化合物之合成。

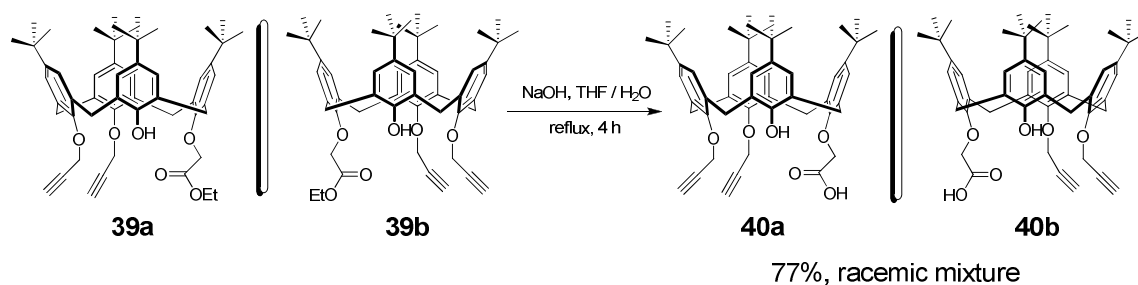
將化合物 **38** 溶於乙腈當中，控制加入約 1.1 當量的溴乙酸乙酯 (ethyl bromoacetate)，使用碳酸鈯當鹼(1.1 當量)，溫度 80°C 下反應 8~12 小時，⁴²可以得到對位修飾上單一個乙酯基的化合物 **39**，產率約為 69%。

值得注意的一點是，化合物 **39** 是以外消旋化合物的方式存在(其標示分別為 **39a** 和 **39b**)，因為在化合物 **38** 上留有兩個羥基位置可以產生反應，而兩個羥基的化學環境相同，參與反應的機率為 50:50，因此會得 AABH 取代模式的固有掌性芳杯，且是以外消旋化合物形式存在，如圖二十二所示。



圖二十二、AABH 取代模式的固有掌性芳杯化合物合成之原理。

3.2.3 下緣鄰位雙丙炔-單羧酸芳杯化合物 40 之合成

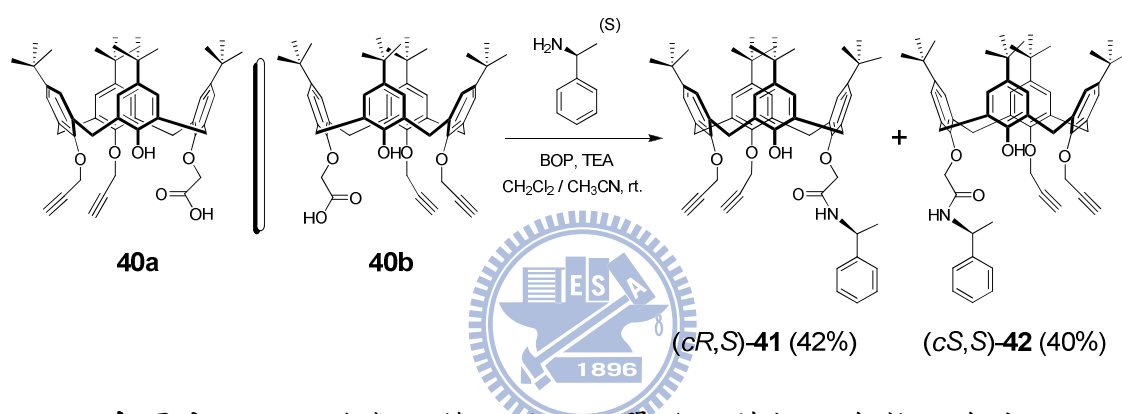


式圖十四、下緣鄰位雙丙炔-單羧酸芳杯化合物之合成。

分別將鄰位雙丙炔-單酯芳杯 **39** 在四氫呋喃與去離子水的混合溶液下(THF/H₂O = 1:1)加入 10 當量的氫氧化鈉，加熱迴流約 4 小

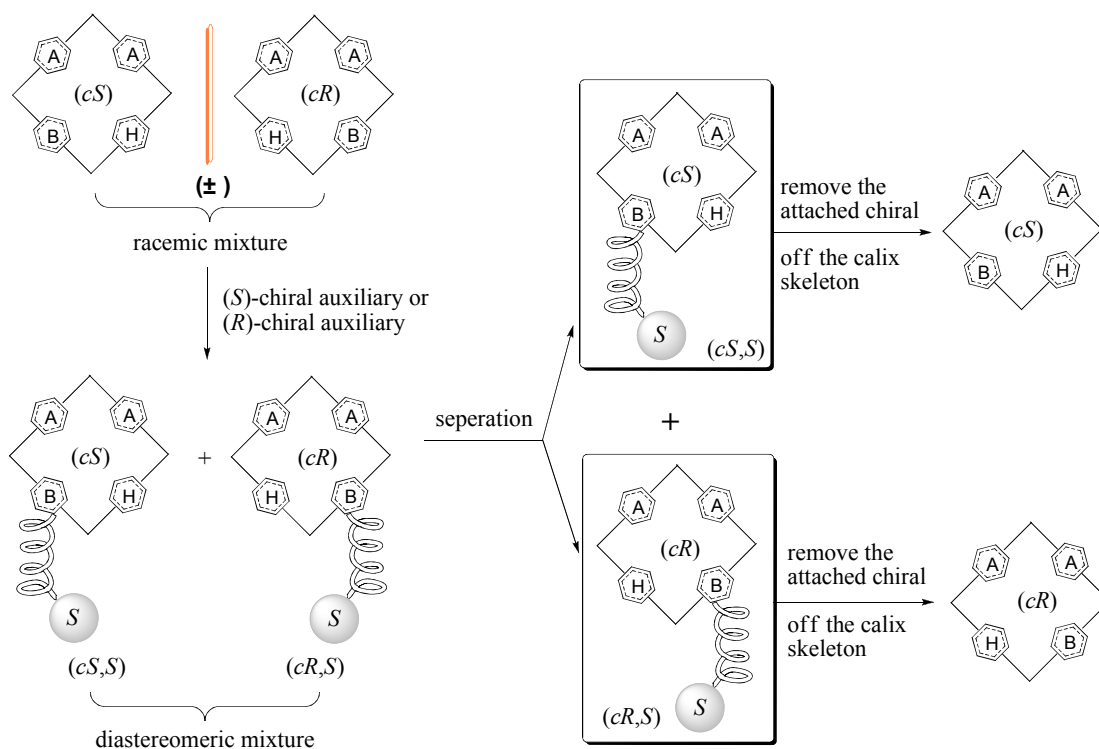
時，使酯基水解成羧酸基，反應過程中會有白色固體逐漸產生，即是我們所要的羧酸取代的化合物 **40**，待反應完成之後，加入 2 N 的鹽酸水溶液來中和鹼，抽氣過濾後蒐集固體以大量的去離子水沖洗，得到白色固體 **40**，產率約為 77%。

3.2.4 下緣鄰位雙丙炔-(S)-單醯胺芳杯化合物 **41** 與 **42** 之合成



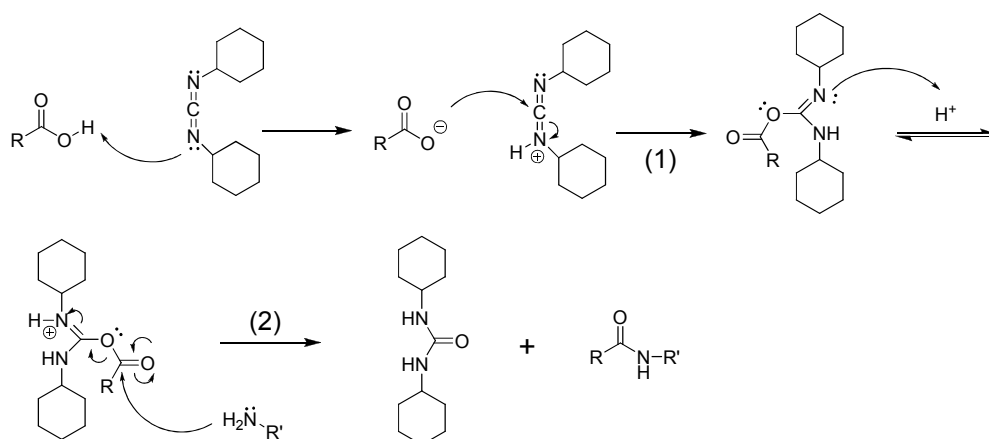
式圖十五、下緣鄰位雙丙炔-(S)-單醯胺芳杯化合物之合成。

在此步驟我們將利用引入一掌性輔助試劑將互為鏡像異構物的 **40a** 與 **40b** 轉變成化合物 **41** 與 **42**，且 **41** 與 **42** 互為非鏡像異構物，即可用管柱層析來達到拆分的效果。爾後，如果將引入的掌性輔助試劑藉由反應去除的話，理論上將會得到光學純的固有掌性芳杯化合物 **40a** 與化合物 **40b**，如圖二十三所示。(此處假設 B 取代的優先順序大於 A 取代)



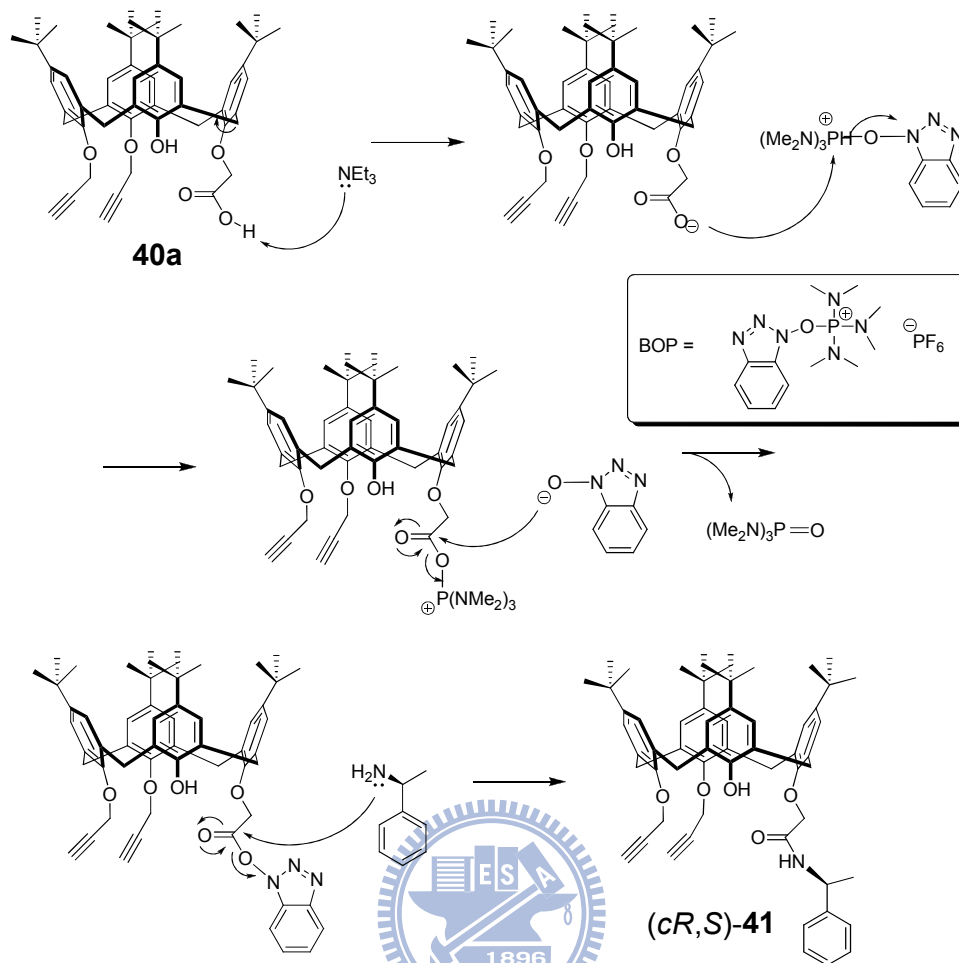
圖二十三、利用化學法拆分固有掌性芳杯化合物之方法。(此處假設 B 取代的優先順序大於 A 取代)

此步反應初期我們參考文獻的方法⁴³，將羧酸化合物 **40** 與 1.5 當量的 DDC、0.5 當量的 DMAP，以二氯甲烷為溶劑在室溫下反應 20 小時，但是發現產率始終達不到文獻上所報導，總產率都約為 40% 左右我們合理的懷疑在進行第一次親核反應後(1)，並非全部都再進行第二次的親核反應(2)而得到我們所預期的產物，才使得總產率始終只有 40% 左右，反應機制如式圖十六所示。



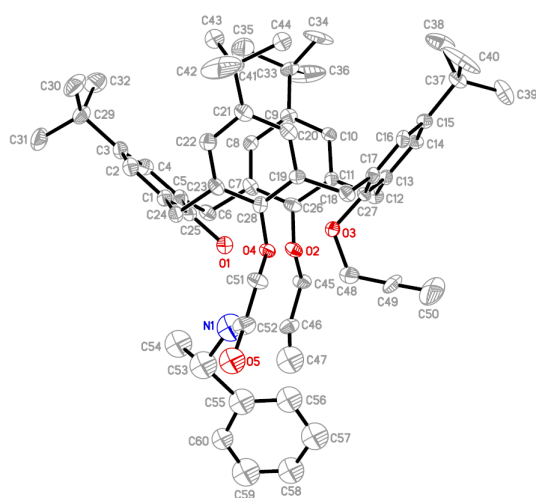
式圖十六、羧酸化合物與 DCC、DMAP 反應之反應機構。⁴³

之後，我們參考了以前學長姐的論文以及其他文獻⁴⁴，選用了 BOP 來當作活化試劑，首先將羧酸化合物 **40** 與 1.5 當量的三乙胺 (triethylamine) 以及 1.5 當量的 BOP 溶於乙腈與二氯甲烷的混合溶劑中，讓此混合物於室溫下攪拌約 10 分鐘，此目的在於先讓 BOP 活化劑充分與羧酸根(carboxylate)進行反應，最後將過量的(*S*)-phenylethylamine 加入混合液中繼續攪拌至隔夜，即可獲得產物 **41** 與 **42**，產率分別為 42% 與 40%。其反應機構如式圖十七所示。



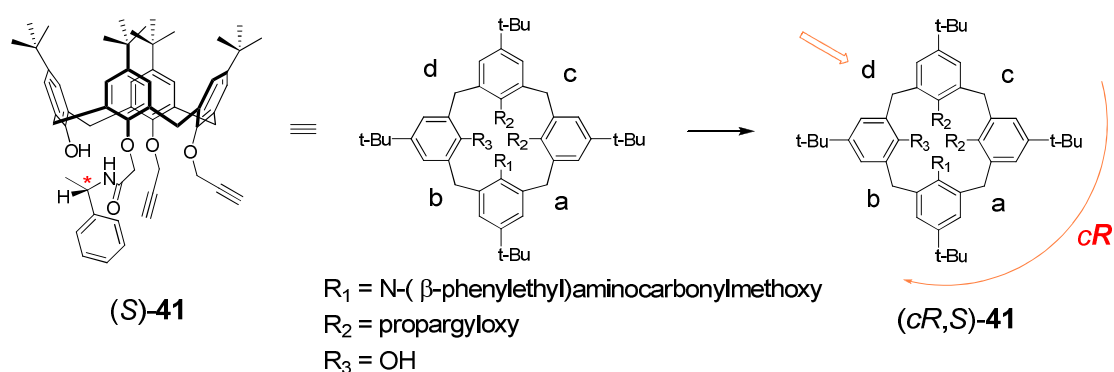
式圖十七、羧酸化合物與三乙胺、BOP 反應之反應機構。⁴⁴

3.2.4.1 固有掌性芳杯化合物 41 之絕對組態探討⁴⁵



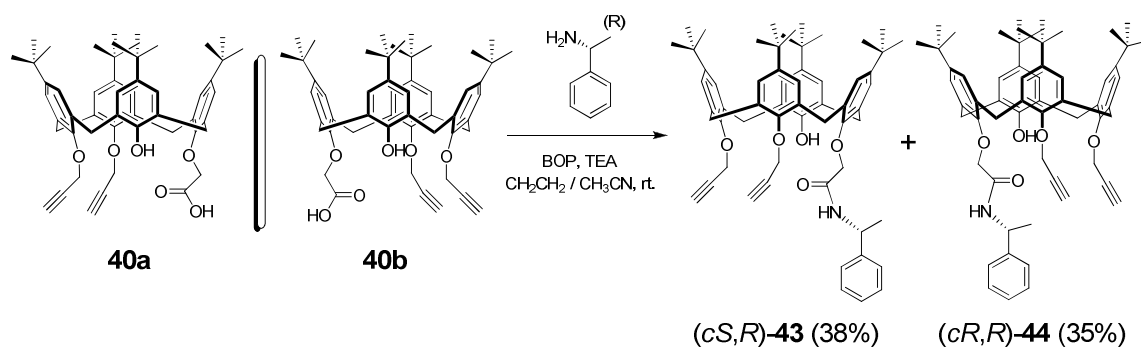
圖二十四、化合物 41 的 X 光繞射單晶結構圖。

我們成功的在二氯甲烷與正丁烷為溶劑系統下，利用擴散法結晶，得到光學純的固有掌性芳杯化合物 **41** 之晶體，並解析出化合物 **41** 的晶體結構，將利用化合物 **41** 的晶體結構來判定一系列固有掌性芳杯化合物的“絕對組態”(absolute configurations)。判斷固有掌性芳杯的組態前，必須先引入一具有掌性中心(chiral center)的分子，將芳杯的組態鎖定，再依照圖十九的方法，可由此晶體結構判定出化合物 **41** 的絕對組態。首先藉由優先次序將芳杯下緣四個不同取代基依序排列，分別以 R_1 、 R_2 和 R_3 來表示，然而芳杯的組態判斷是由架橋為基準點來觀察，取代基 R_1 與 R_2 之間的架橋 CH_2 標示為 a，取代基 R_1 與 R_3 之間的架橋標示為 b，取代基 R_2 與 R_3 之間的架橋標示為 c，取代基 R_2 與 R_3 之間的架橋標示為 d。從架橋 d 的角度依序看 a \rightarrow b \rightarrow c，若為順時鐘方向是為 cR ，如圖二十五所示。



圖二十五、化合物 **41** 之絕對組態判定。⁴⁵

3.2.5 下緣鄰位雙丙炔-(*R*)-單醯胺芳杯化合物 43 與 44 之合成



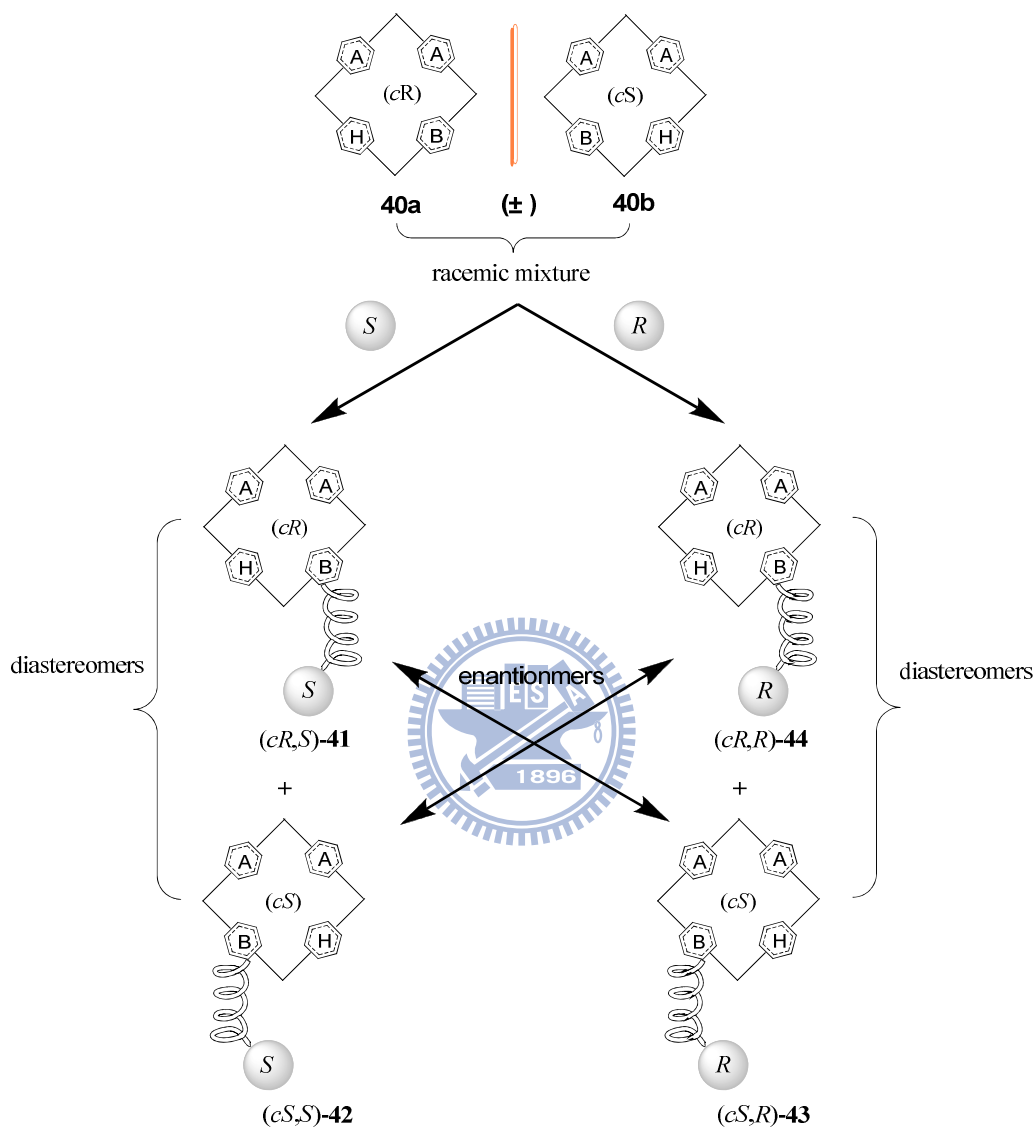
式圖十八、下緣鄰位雙丙炔-(*R*)-單醯胺芳杯化合物之合成。

此步驟的合成方法與上述合成化合物 **41**、**42** 相同，使用 BOP、TEA 各 1.5 當量與羧酸化合物溶於乙腈與二氯甲烷的混合溶劑中，不同的是，最後加入的是(*R*)-phenylethylamine，此步是使用(*R*)-form 來當作掌性輔助試劑，也成功的將 **40a** 與 **40b** 反應所得的產物 **43** 與 **44** 分離，產率分別為 38% 與 35%。

3.2.5.1 化合物 41-43 間的關聯與絕對組態之討論

在我們的合成策略中，使用了兩種掌性輔助試劑來將原本為外消旋化合物 **40a**、**40b** 進行拆分，分別為(*S*)-phenylethylamine 和(*R*)-phenylethylamine，因此分別反應得到了產物 **41**、**42**、**43** 與 **44**。在此反應中，與(*S*)-phenylethylamine 反應得到的產物 **41** 與 **42** 互為非鏡像異構物，而與(*R*)-phenylethylamine 反應得到的產物 **43** 與 **44** 也互為非鏡像異構物；然而其中的化合物 **41** 與 **43** 互為一組鏡像異

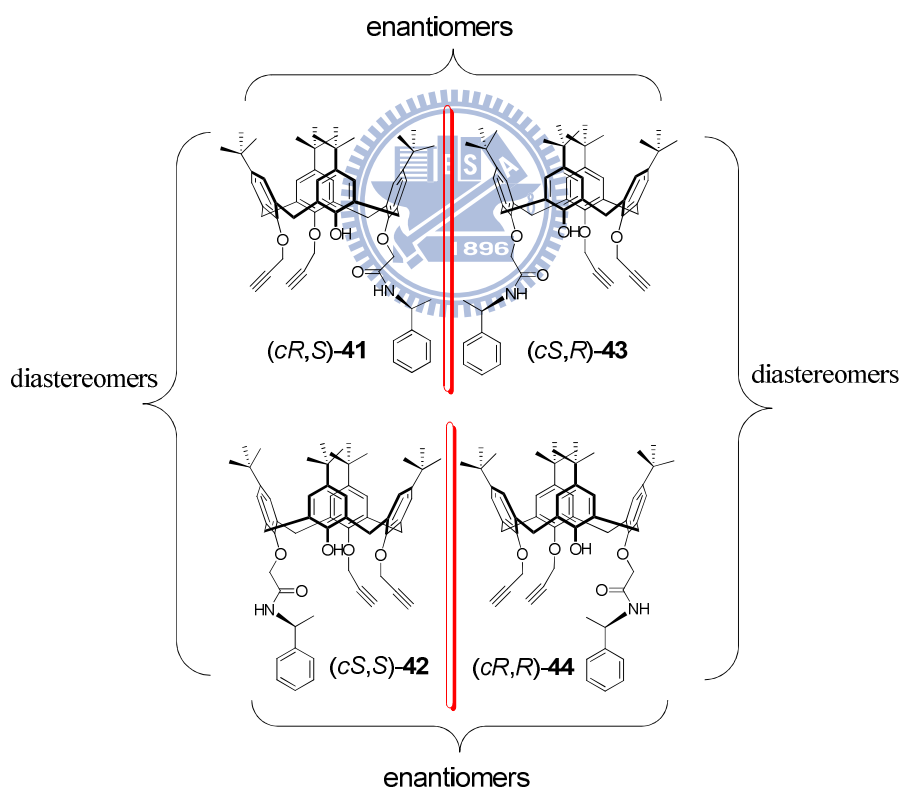
構物，而化合物 **42** 與 **44** 也互為一組鏡像異構物，關係如圖二十六所示。



圖二十六、固有掌性芳杯 **41-44** 間的關係示意圖。

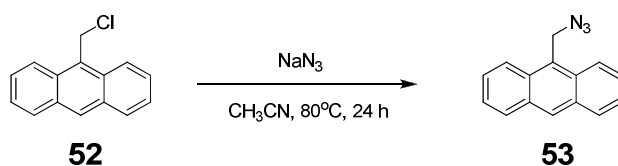
又因為成功的得到化合物 **41** 的晶體結構，而得以判斷出固有掌性芳杯 **41** 的絕對組態(圖二十五)。因此可以利用圖二十六的關係圖，推測其餘三個固有掌性芳杯 **42**、**43** 與 **44** 的絕對組態為何。由 **41** 的晶體結構得知固有掌性芳杯 **41** 的絕對組態為 *cR*，將其標記為

(*cR,S*), 然而固有掌性芳杯 **41** 與 **42** 互為非鏡像異構物, 而 **41** 與 **43** 互為鏡像異構物, 因此可以推測出 **42** 的絕對組態為 *cS*, 將其標記為(*cS,S*), **43** 的絕對組態為 *cS*, 將其標記為(*cS,R*); 而固有掌性芳杯 **44** 與 **43** 互非為鏡像異構物, 且 **44** 與 **42** 互為鏡像異構物, 因此可推測得 **44** 的絕對組態為 *cR*, 將其標記為(*cR,R*), 如圖二十七所示。爾後會再利用 ^1H MNR 光譜、圓二色偏光光譜以及測量其旋光度來加以討論證實 **41-44** 之間的關係。



圖二十七、固有掌性芳杯 **41-44** 之絕對組態關聯性。

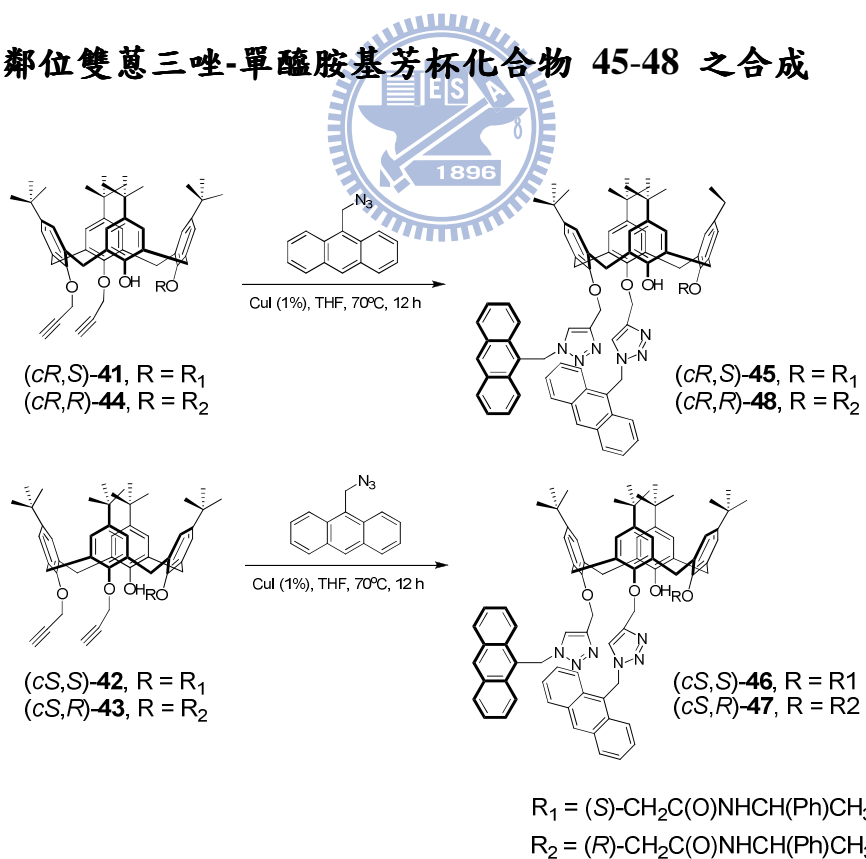
3.2.6 疊氮甲基蔥 53 之合成



式圖十九、疊氮甲基蔥 53 之合成。⁴⁶

將氯甲基蔥 52 與疊氮化鈉，以當量比 1:5 在乙腈下迴流 24 小時，確認反應結束後，利用簡單的萃取過濾的方法，即可得到疊氮甲基蔥 53，產率約 93%，如式圖十九所示。

3.2.7 鄰位雙蔥三唑-單醯胺基芳杯化合物 45-48 之合成

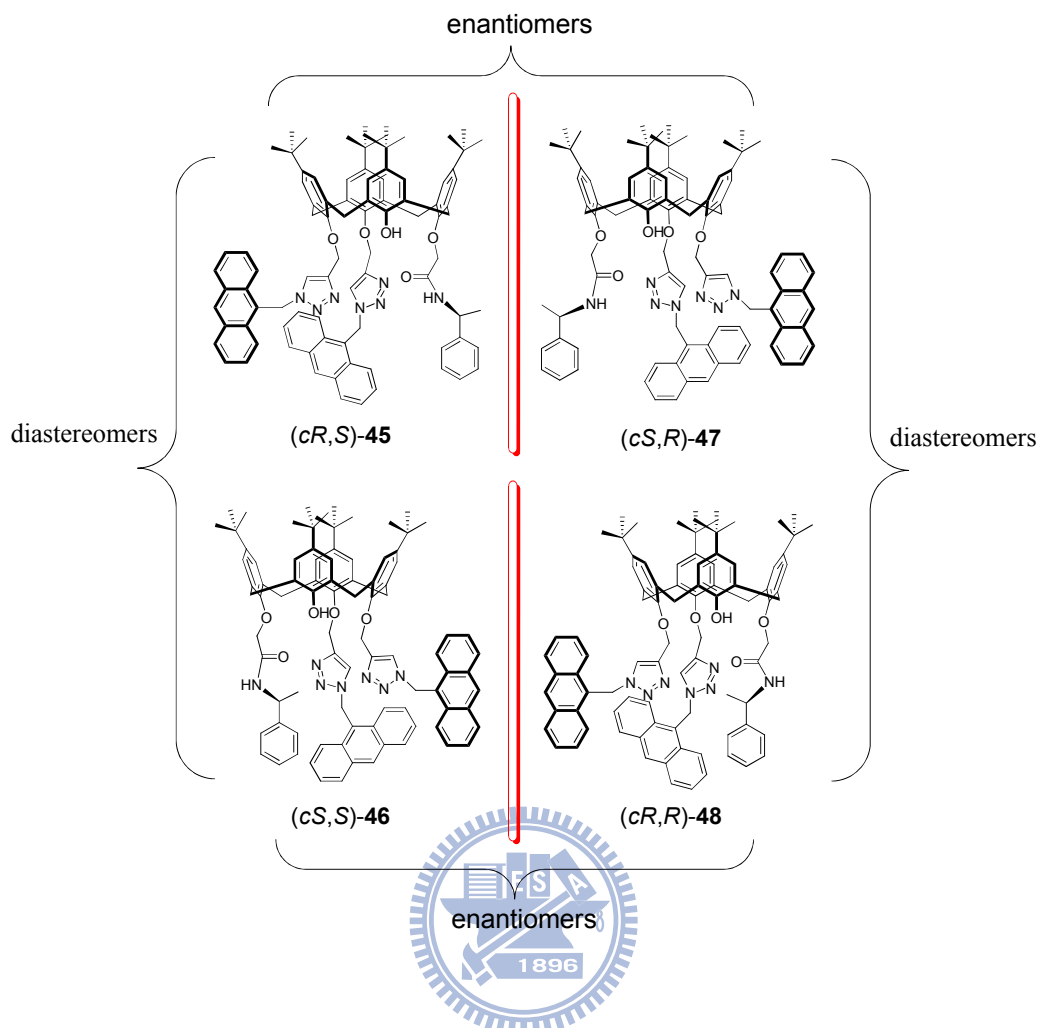


式圖二十、鄰位雙蔥三唑-單醯胺基芳杯化合物之合成。

以光學純的鄰位雙丙炔化合物 **41** 為起始物，與 2.3 當量的疊氮甲基蔥 **53** 溶於四氫呋喃，利用即合化學反應，加入催化當量的碘化亞銅迴流 12~14 小時進行 1,3 偶極環化加成反應。當成功的引入蔥三唑官能基後，整個分子具螢光性質且極性大大地增加，看似分離純化上較容易，但實際上卻也因為極性的增加使得分子在 TLC 片上拖尾的情況極為嚴重，造成純化上的困難，是此反應最大的問題所在，也是造成產率下降的主要原因。

產物經過純化後可得到淡黃色固體，是為 1,4 取代位置的固有掌性蔥三唑芳杯產物 **45**。產率為 67%。化合物 **42**、**43** 與 **44** 進行相同的 1,3 偶極環化加成反應，分別得到淡黃色固體產物 **46**、**47** 與 **48**。產率分別為 63%、58%、55%。

相同的，利用此四個光學純的固有掌性芳杯化合物 **41**、**42**、**43** 與 **44** 所衍生的化合物 **45**、**46**、**47** 與 **48**，延續了反應物的絕對組態與光學關聯性，也是為兩組鏡像異構物。固有掌性芳杯 **45** (*cR,S*)與 **46** (*cS,S*)互為非鏡像異構物，而 **45** (*cR,S*)與 **47** (*cS,R*)互為鏡像異構物；固有掌性芳杯 **47** (*cS,R*)與 **48** (*cR,R*)互為非鏡像異構物，而 **46**(*cS,S*)與 **48** (*cR,R*)互為鏡像異構物，其關係如圖二十八所示。



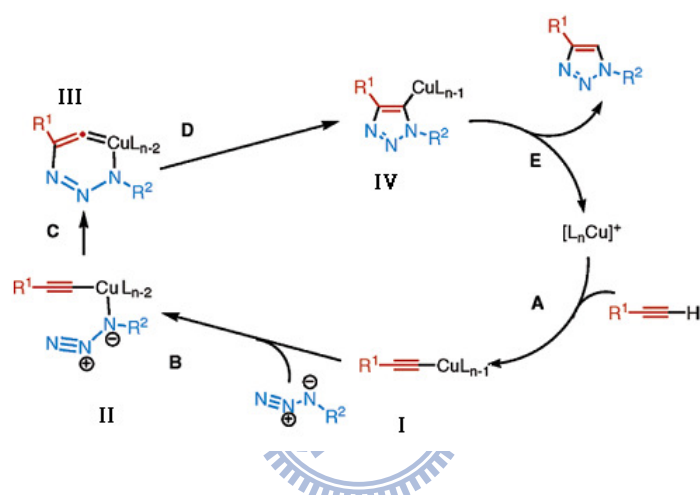
圖二十八、固有掌性芳杯 45-48 之絕對組態關聯性。

3.2.7.1 即合化學 (click chemistry) ⁴⁷

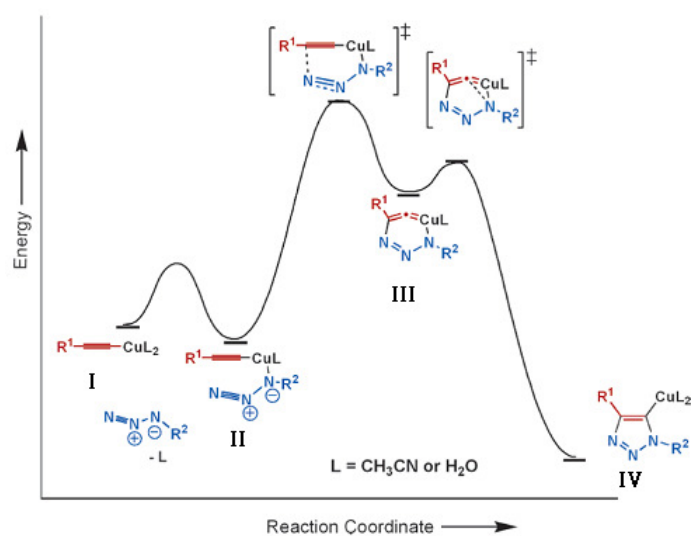
近年來由 Sharpless 及 Meldal 所發展出的即合化學 (click chemistry) 提供 1,3-偶極環化加成反應一個良好的合成途徑。研究發現，末端炔基直接與疊氮化物進行 1,3-偶極環化加成反應，產物會有 1,4 取代及 1,5 取代之立體異構物，但加入催化劑亞銅離子，則具有高度選擇性生成 1,4 取代的三唑雜環產物。

Sharpless 教授推斷可能的機制為亞銅催化反應第一步是炔基與

亞銅形成錯合物，經由理論計算發現經由協同環化加成的能量要比逐步環化加成能量高 12 ~ 15 Kcal/mol，因此推測反應會生成包含亞銅的中間產物 III，即為逐步反應機制，由此反應機構可得知此類的反應會以 1,4-取代的產物為主，圖二十八為亞銅催化之環化加成反應，圖二十九為理論計算的位能圖，顯示這類反應具有位向選擇性。



圖二十九、亞銅催化之環加成反應。^{47c}

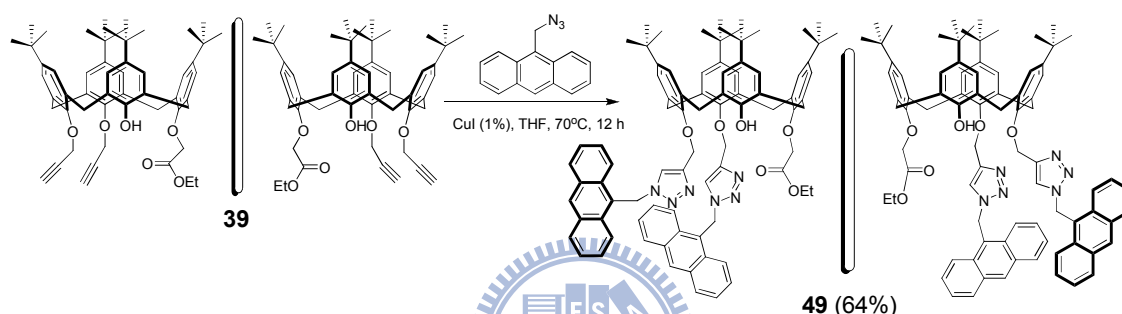


圖三十、亞銅催化之環加成反應的理論計算位能圖。^{47c}

3.3 含蔥三唑-酯基芳杯螢光感測器合成及其金屬離子辨識

本論文第二部分中，將合成下緣鄰位雙蔥三唑五員雜環-酯基芳杯衍生物，來探討當蔥三唑五員雜環與酯基取代的數量不同時對於金屬離子是否有不同的篩選能力。

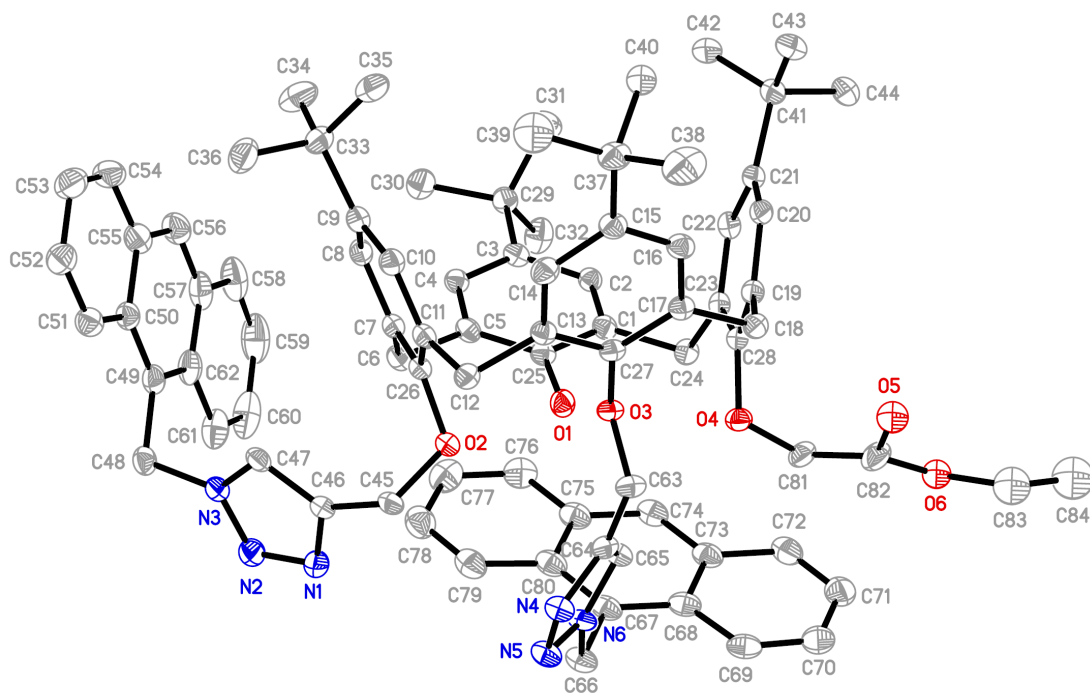
3.3.1 鄰位雙蔥三唑-單酯芳杯化合物 49 之合成



式圖二十一、鄰位雙蔥三唑-單酯基芳杯化合物之合成。

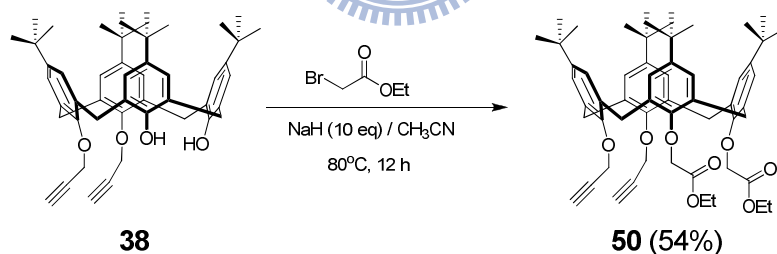
取鄰位雙丙炔-單酯化合物 **39** 為起始物，與 2.3 當量的疊氮甲基蔥 **53** 溶於四氫呋喃，利用即合化學反應，加入催化當量的碘化亞銅在迴流下反應 12~14 小時，進行 1,3 偶極環化加成反應，經過純化後可得到淡黃色固體，是為 1,4 取代位置的酯基鄰位雙蔥三唑芳杯產物 **49**，產率為 54%。

我們利用二氯甲烷與正丁烷為溶劑系統下，利用擴散法結晶出化合物 **49** 的晶體，並得到其 X-ray 單晶結構，如圖三十一所示。



圖三十一、化合物 49 的 X 光繞射單晶結構圖。

3.3.2 鄰位雙丙炔-雙酯芳杯化合物 50 之合成



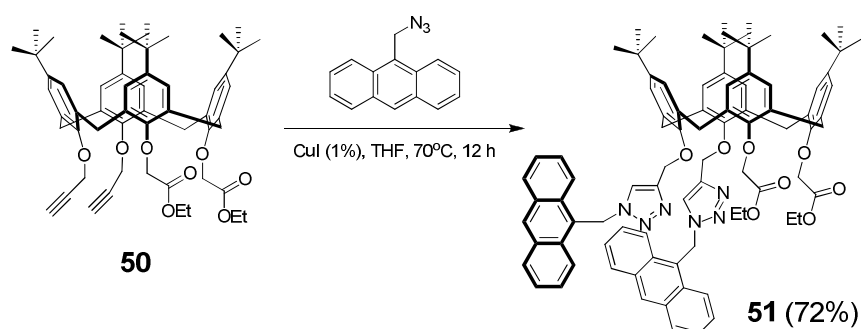
式圖二十二、鄰位雙丙炔-雙酯芳杯化合物之合成。

取化合物 38 溶於乙腈溶液中，以氫化鈉為鹼在室溫下反應攪拌 1 小時，再加入 5 當量的溴乙酸乙酯，並且加熱至 70°C 反應 10~12 小時，⁴⁸經過純化之後即可得到產物 50，產率為 54%。

此步驟在中止反應時，不使用加入稀鹽酸萃取的方式，而是直接

將溶劑利用減壓濃縮去除即可，因為預計的產物 **50** 的結構中具有兩個酯基官能基，若是利用酸萃取的方式有可能使得結構中的酯基被水解成羧酸基，使得產率下降。

3.3.3 鄰位雙蔥三唑-雙酯芳杯化合物 **51** 之合成



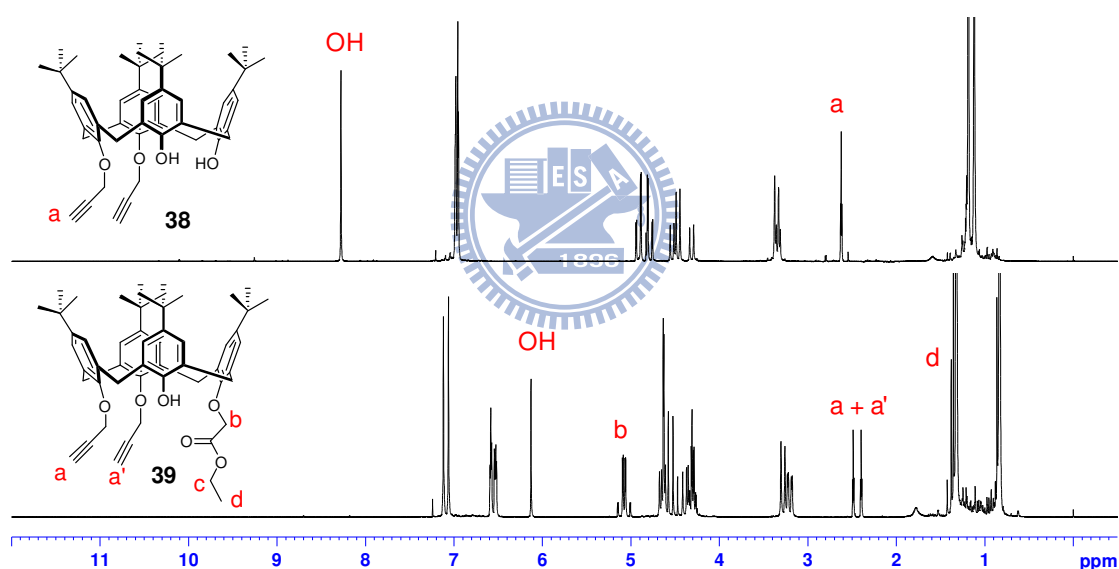
式圖二十三、鄰位雙蔥三唑-雙酯芳杯化合物之合成。

合成方法與化合物 **49** 的相同，使用化合物 **50** 為起始物，與 2.3 當量的疊氮甲基蔥 **53** 溶於四氫呋喃，利用即合化學反應，加入催化當量的碘化亞銅在迴流下反應 12~14 小時，進行 1,3 偶極環化加成反應，經過純化後可得到淡黃色固體，是為 1,4 取代位置的酯基鄰位雙蔥三唑芳杯產物 **51**，產率為 72%。

3.4 化合物的 $^1\text{H NMR}$ 光譜與結構鑑定

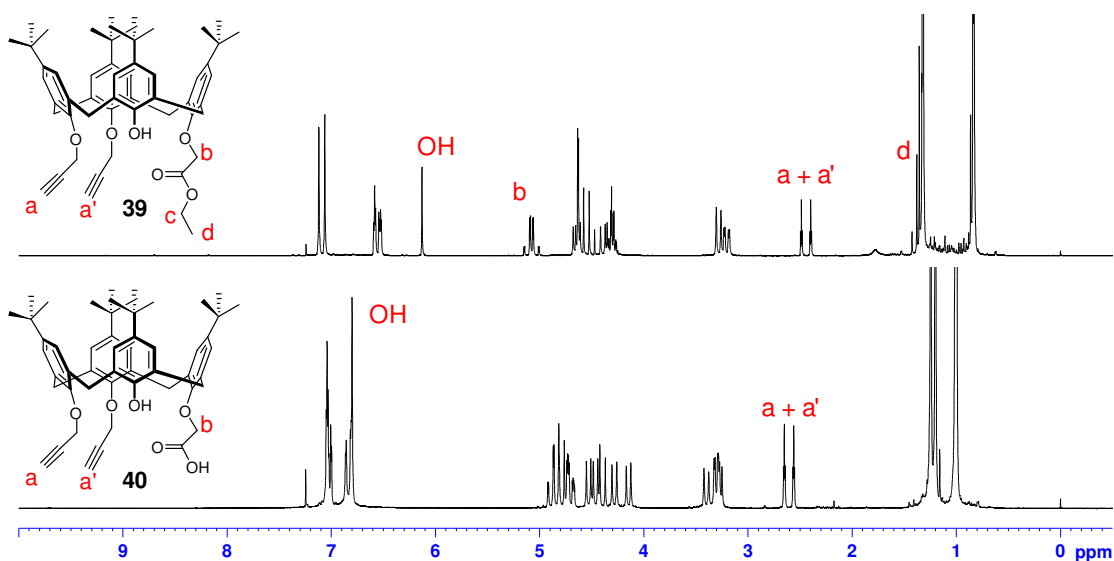
本論文中除了化合物 **38** 之外皆為未發表過的化合物，再加上本論文中的化合物大多屬於不對稱芳杯結構，其 $^1\text{H NMR}$ 光譜較一般的光譜複雜，因此我們必須一步一步去解析反應物與產物之間的差別。

由化合物 **39** 開始，芳杯的內部對稱面因為接上第三個取代基的緣故而被破壞，呈現了不對稱芳杯的結構，實踐了芳杯的固有掌性性質，因此其結構上每個氫原子的化學環境皆不相同，造成每個氫原子在 ^1H NMR 光譜上化學位移不同。引入酯基後，由於芳杯分子的不對稱結構，炔基上的 CH 由一個訊號分開成兩個訊號，證實其化學環境有所差異。並且化合物 **39** 是以外消旋化合物存在(**39a** 與 **39b**)，如圖三十二所示。



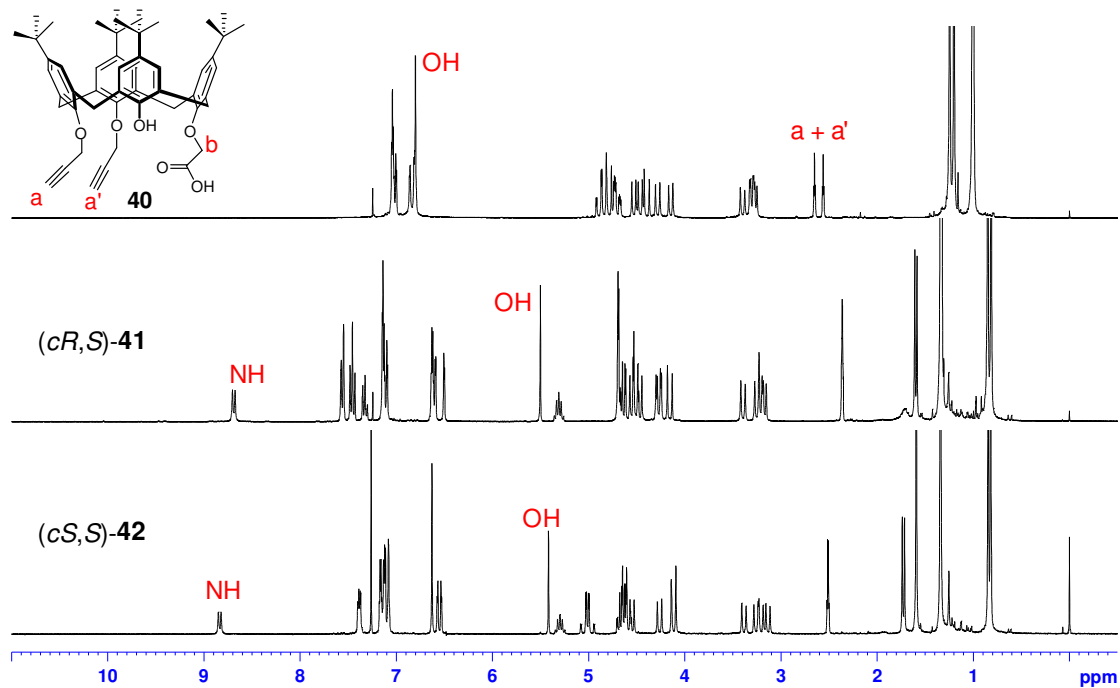
圖三十二、固有掌性化合物 **39** 與起始物 **38** 的 ^1H NMR 光譜。

觀察化合物 **40** 上酯基的訊號存在與否，以及羧酸基的訊號來判斷反應是否成功的將酯基轉換成羧酸基(此處看不到羧酸基訊號)，如圖三十三所示。



圖三十三、固有掌性化合物 40 與起始物 39 的 ^1H NMR 光譜。

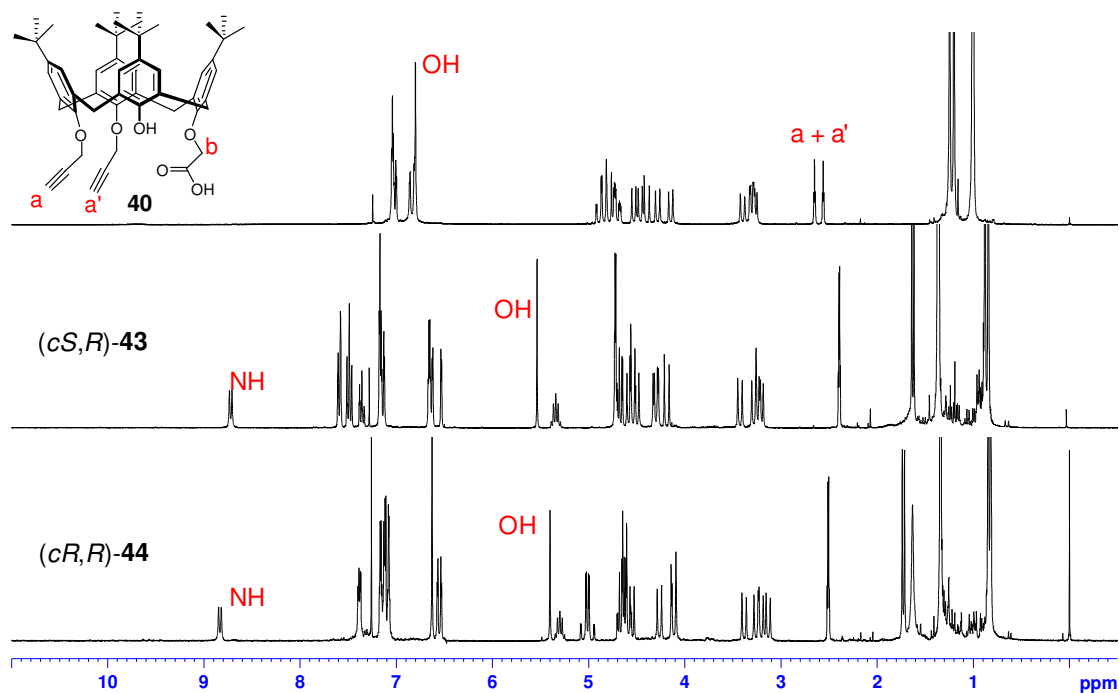
此步驟為整個合成計畫的核心部分，將利用(*S*)-form 的苯甲基氦當作掌性輔助試劑，將原本互為鏡像異構物的 40a 與 40b 轉變成非鏡像異構物，進而利用管柱層析達到拆分。由 ^1H NMR 光譜，結構類似的非鏡像異構物 41 與 42 在光譜上仍有所差異，並且可以簡單的觀察醯胺基上的氫來判別產物是否生成，如圖三十四所示。



圖三十四、光學純的固有掌性芳杯 **41**、**42** 與起始物 **40** 的 ^1H NMR 光譜圖。

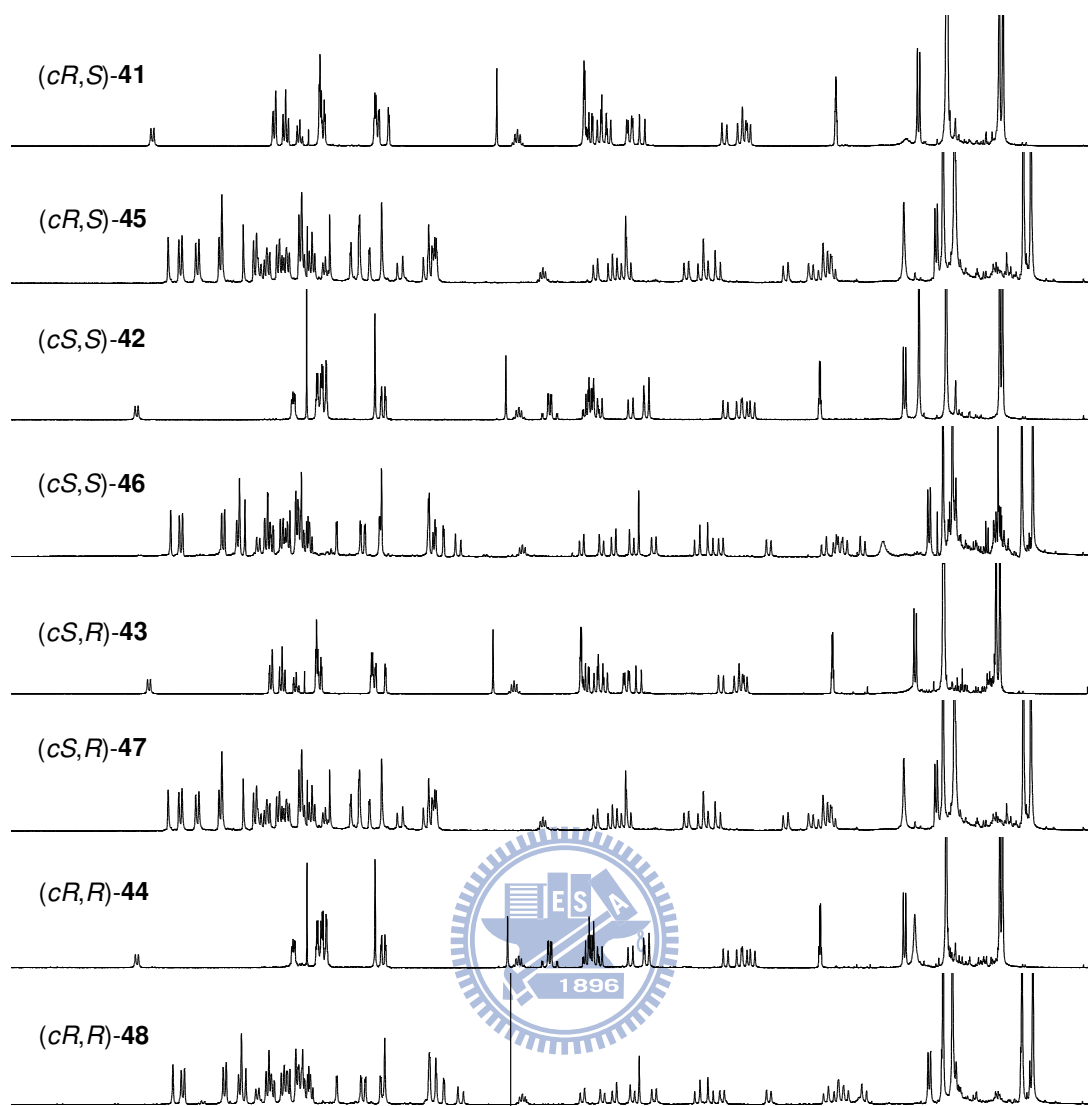


接著改用了(*R*)-form 的苯甲基胺當作掌性輔助試劑，一樣成功的將鏡像異構物 **40a** 與 **40b** 轉變成非鏡像異構物，進而利用管柱層析達到拆分之效果，如圖三十五所示。



圖三十五、光學純的固有掌性芳杯 43、44 與起始物 40 的 ^1H NMR 光譜圖。

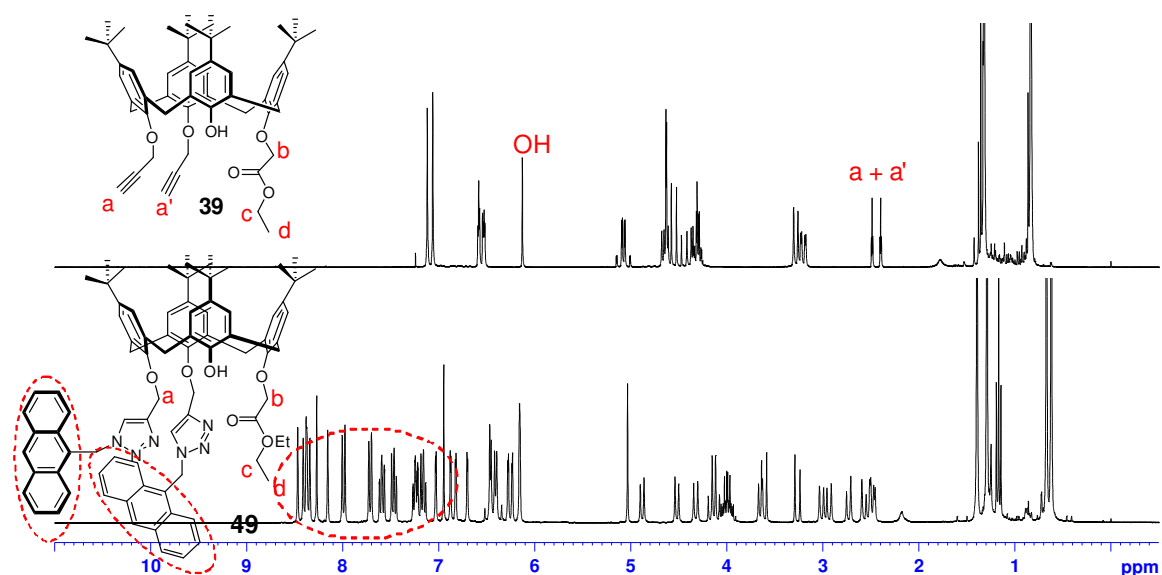
通過起始物與疊氮甲基蔥的反應，我們可以簡單快速的將一螢光發色基團引入結構當中，爾後在篩選上就可以利用螢光光譜變化來觀察我們的化合物是否與客體分子產生錯合作用，在此步得到的產物因為為掌性分子，因此其氫核磁共振光譜將會變得非常複雜，不過還是可以看到蔥螢光基團的訊號有出現，表示反應成功，如圖三十六所示。質譜也證實了有得到該產物。



圖三十六、螢光固有掌性芳杯 **45-48** 與起始物 **41-44** 的 ^1H NMR 對照光譜圖。

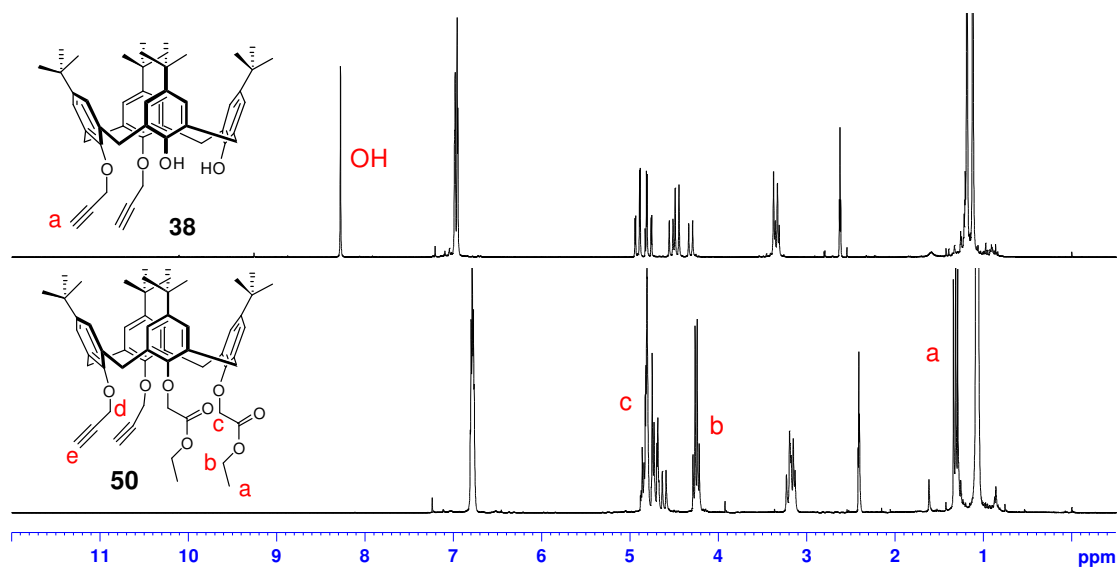
本論文中第二個主題，討論三唑取代基與酯基取代基的數量與金屬離子的錯合能力的關係。因此我們將化合物 **39** 利用即合化學反應，合成出雙蔥三唑-單酯芳杯化合物 **49**。因 **49** 仍是固有掌性芳杯化合物且以外消旋化合物型式存在，所以其氫核磁共振光譜依然很複雜，不過可以看到起始物的尾端炔的訊號已消失，且產物光譜中螢光

基團-蔥的訊號是很明確的在 δ 7~8.5 ppm 之間，如圖三十七所示。



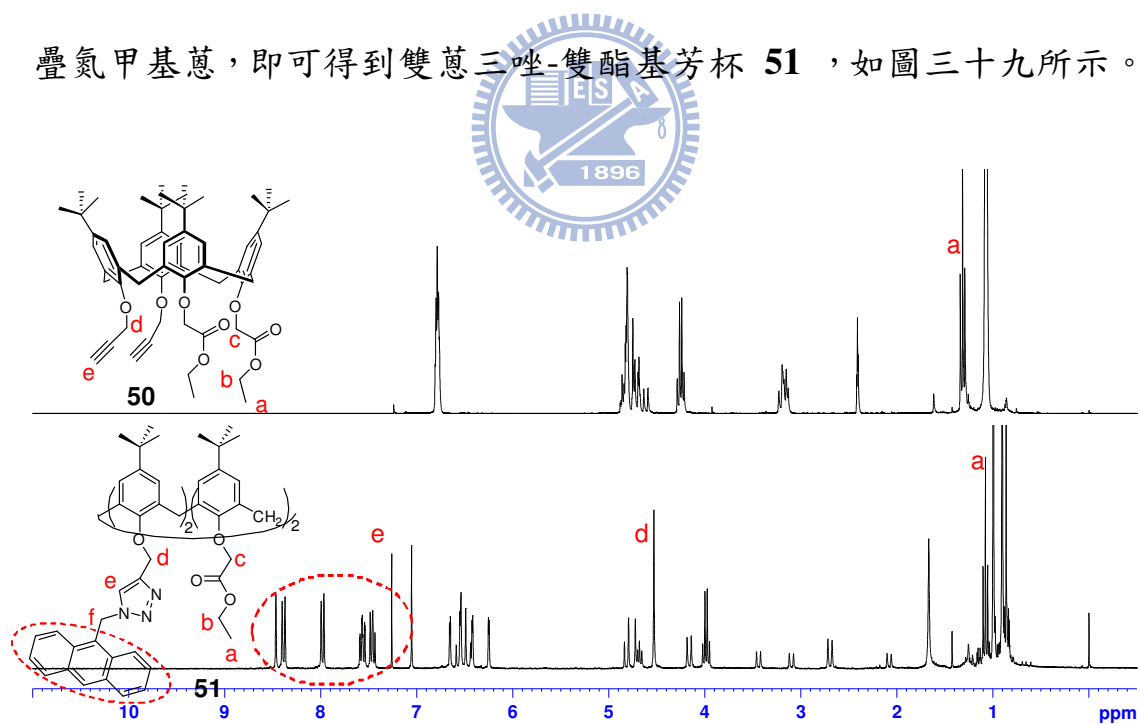
圖三十七、化合物 49 與起始物 39 的 ^1H NMR 對照光譜。

為了討論當酯基取代基數量改變時是否影響離子錯合能力，因此我們將鄰位雙丙炔取代芳杯 38 與過量的溴乙酸乙酯反應得到雙酯基化合物 50，當作雙蔥三唑-雙酯芳杯的前驅物。此化合物是為一對稱結構芳杯，因此其 ^1H NMR 光譜訊號就較容易釐清，可以藉由起始物上羥基訊號的消失，以及酯基訊號的產生來證實反應之進行，如圖三十八所示。



圖三十八、化合物 50 與起始物 38 的 ^1H NMR 對照光譜。

利用下緣雙丙炔-雙酯芳杯 50 為起始物，一樣利用即合化學引入疊氮甲基蔥，即可得到雙蔥三唑-雙酯基芳杯 51，如圖三十九所示。

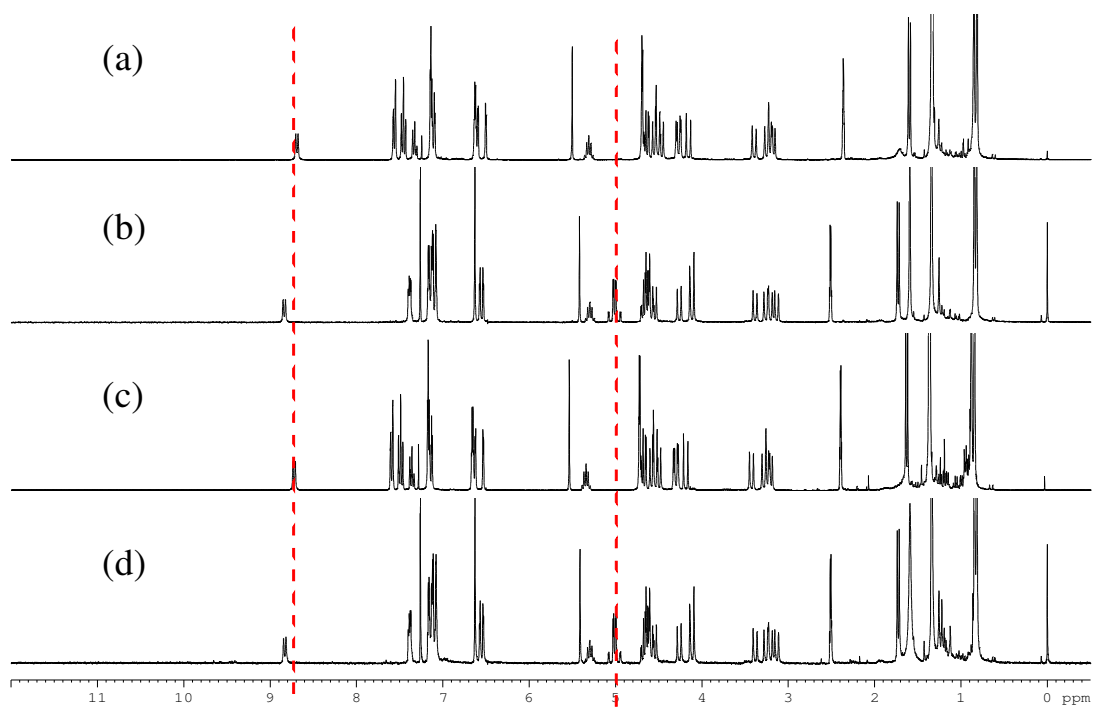


圖三十九、化合物 51 與起始物 50 的 ^1H NMR 對照光譜。

3.4.1 化合物 41-44 間的關聯性與其 ^1H NMR 光譜討論

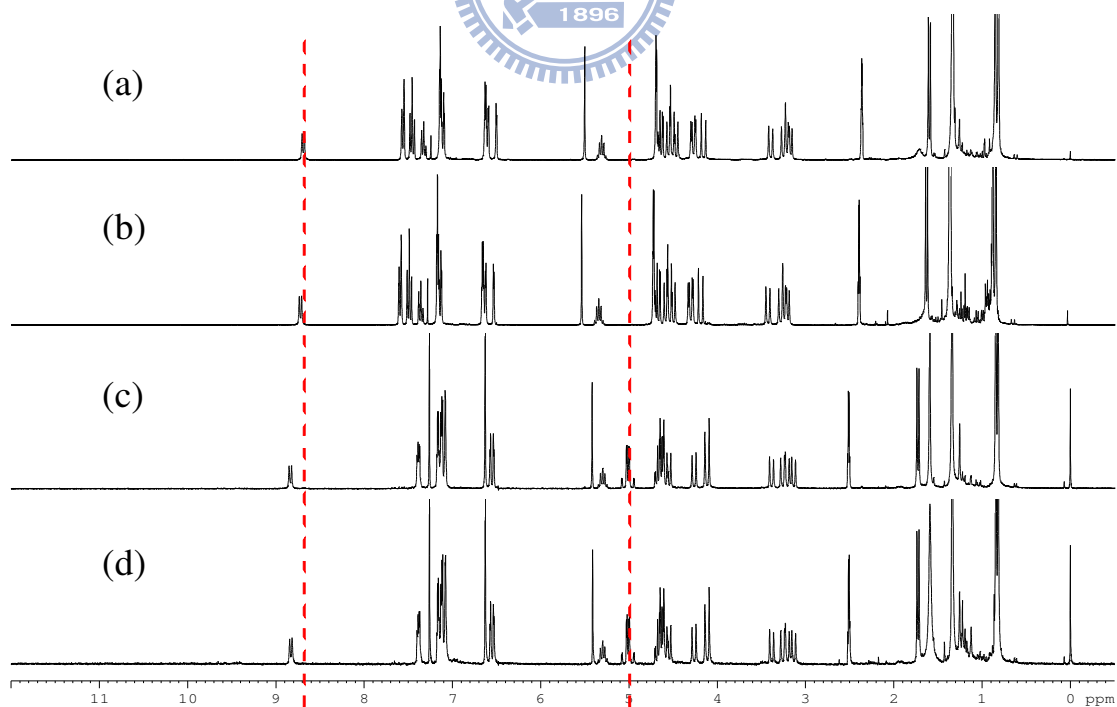
我們在本論文中的 3.2.5.1 小節中曾討論到固有掌性芳杯 **41**、**42**、**43** 與 **44** 之間的關聯性(圖二十六)，並且由 **41** 的晶體結構來判斷得知其絕對組態，再藉由 **41-44** 之間的關聯性，推得 **41**、**42** 與 **43** 個別的絕對組態。在此將利用 ^1H NMR 光譜以及圓二色偏光光譜來做更進一步的證實。

化合物 **40a**、**40b** 與 (*S*)-phenylethylamine 反應得到的化合物 **41** 與 **42**，與 (*R*)-phenylethylamine 反應得到的化合物 **43** 與 **44**，兩兩互為非鏡像異構物，我們可以看到即使結構上極為相似，但由光譜中仍可以觀察到仍有些許的不同，如圖四十所示。然而其中 **41** 與 **43** 是互為一組鏡像異構物，而 **42** 與 **44** 也互為一組鏡像異構物，可以看到其 ^1H NMR 光譜訊號是一模一樣的，也藉此證明了它們互為鏡像異構物的關係，如圖四十一所示。



圖四十、兩組非鏡像異構物：(a) **41** 和 (b) **42** 以及 (c) **43** 和 (d) **44**

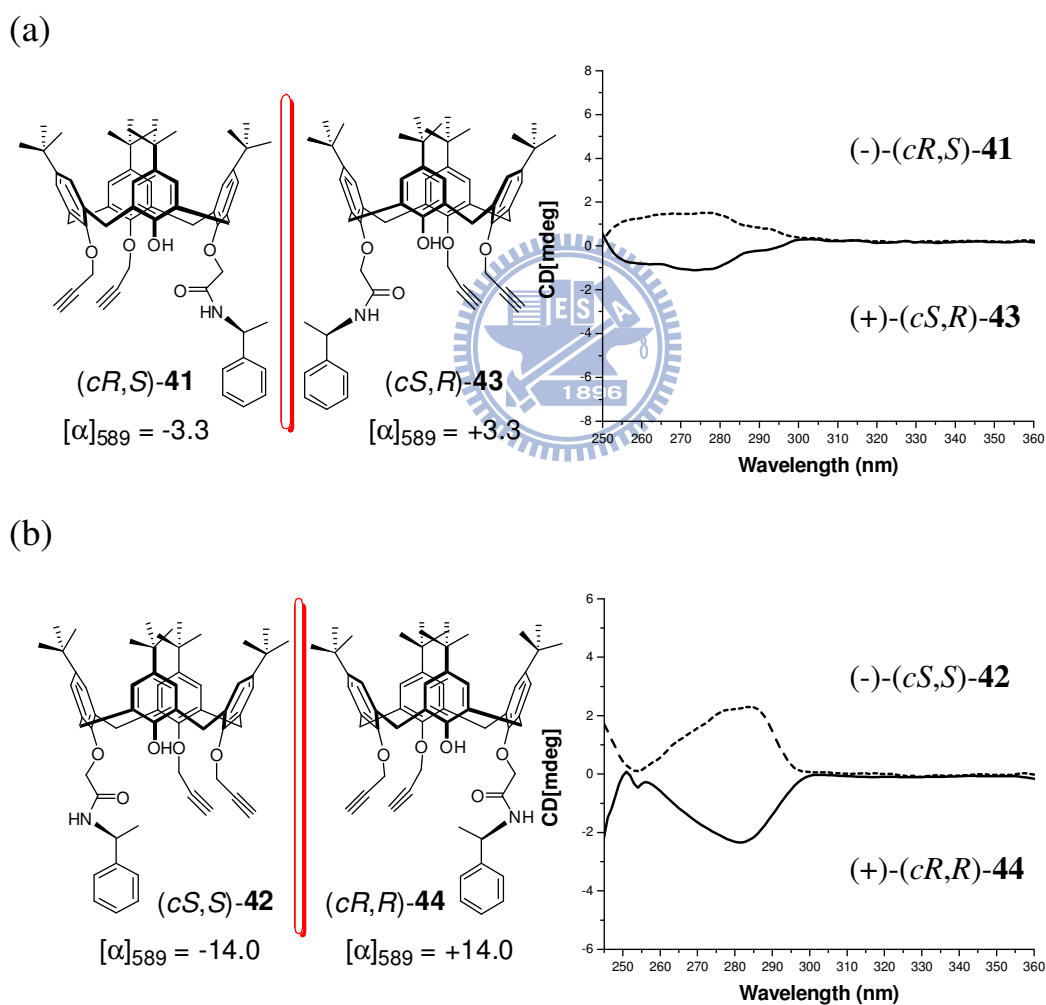
之 ^1H NMR 光譜。(溶劑為氘氣仿，NMR 為 300 MHz)



圖四十一、兩組鏡像異構物：(a) **41** 和 (b) **43** 以及 (c) **42** 和 (d) **44**

之 ^1H NMR 光譜。(溶劑為氘氣仿，NMR 為 300 MHz)

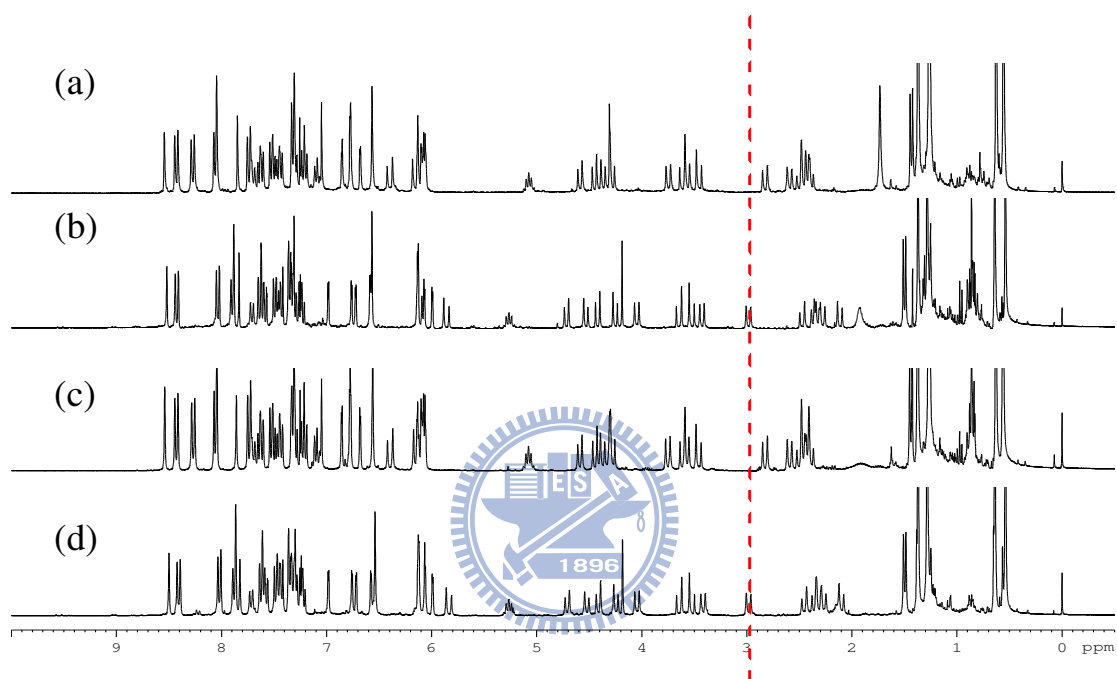
此外圓二色偏光光譜(Circular Dichroism spectra)與旋光度(optical rotation)也是我們另一個依據的關鍵，在圓二色偏光光譜中若兩化合物為鏡像異構物時，將會得到波形相同方向相反的光譜，我們利用簡單的疊圖就可以觀察到 **41** 和 **43** 以及 **42** 和 **44** 分別呈現對稱圖形，且測得的旋光度也證明了它們互為鏡像異構物的關係，如圖四十二所示。



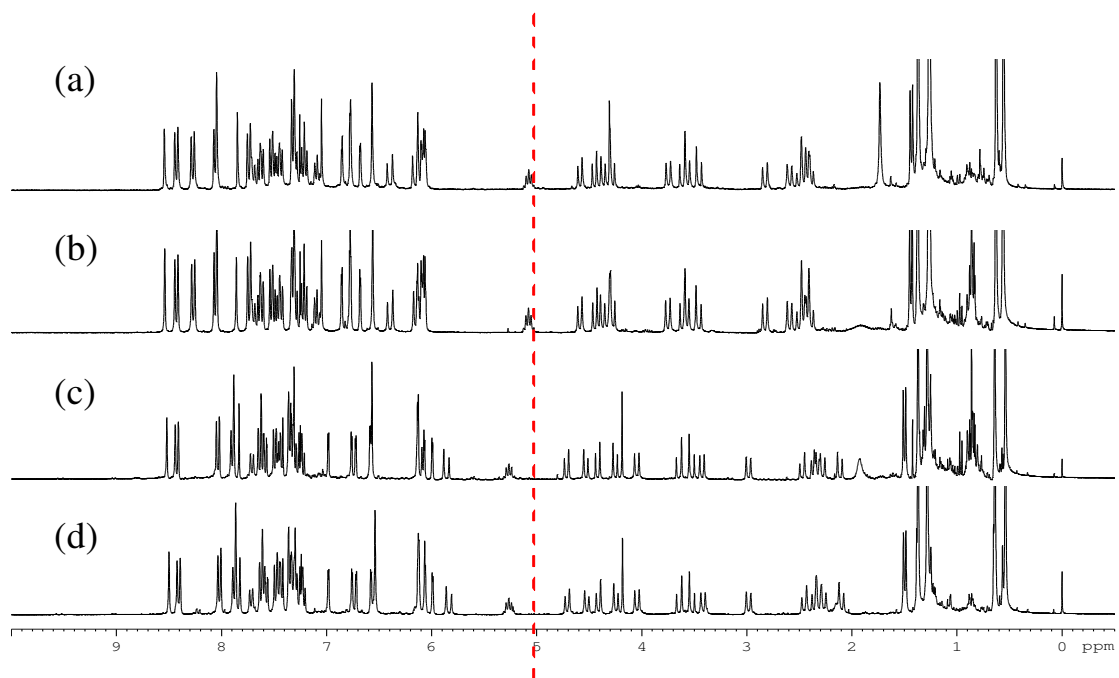
圖四十二、兩組鏡像異構物 (a) **41** 和 **43** (b) **42** 和 **44** 之圓二色偏光光譜。(溶劑為氯仿，濃度為 1×10^{-4} M，溫度為 25°C)

3.4.2 化合物 45-48 間的關聯性與其 ^1H NMR 光譜討論

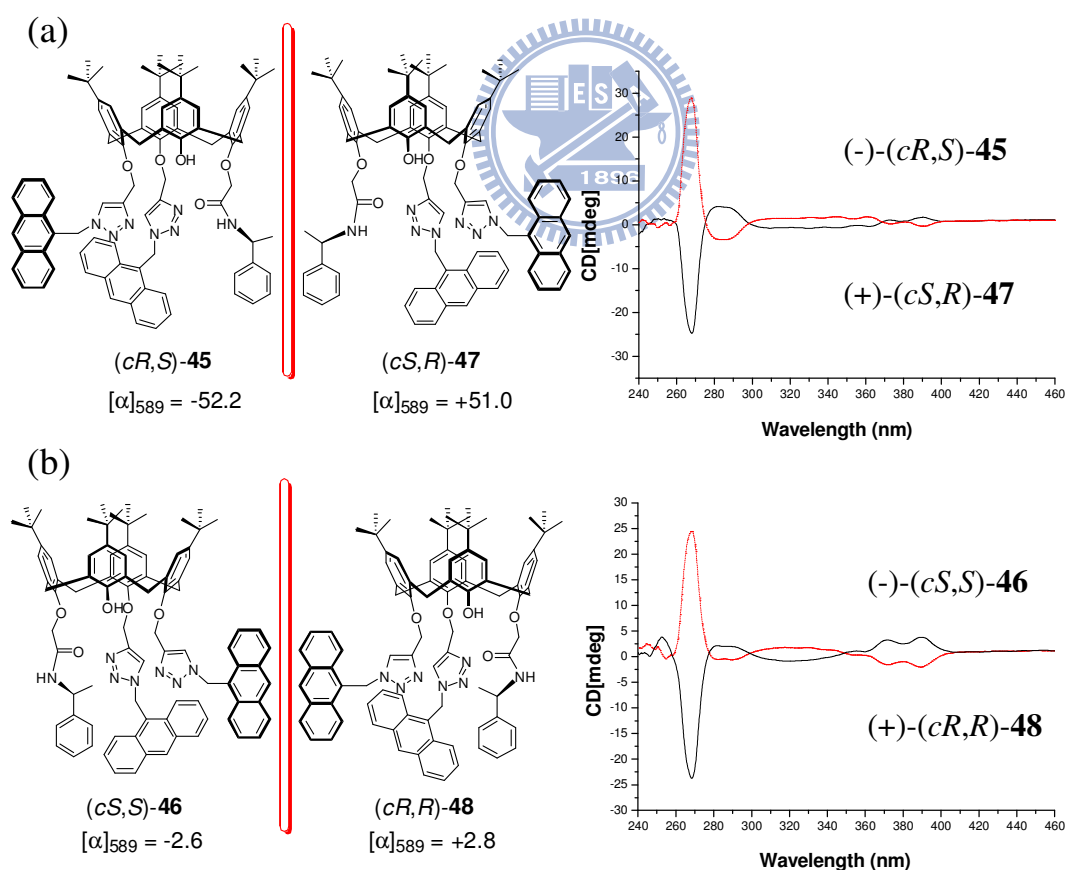
相同的，固有掌性芳杯化合物 45、46、47 與 48 延續了反應物 41-44 的光學關聯性，因此我們一樣可以利用 ^1H NMR 光譜與圓二色偏光光譜以及其旋光度來得到證實，如圖四十三至圖四十五所示。



圖四十三、兩組非鏡像異構物：(a) 45 和 (b) 46 以及 (c) 47 和 (d) 48 之 ^1H NMR 光譜。(溶劑為氘氯仿，NMR 為 300 MHz)



圖四十四、兩組鏡像異構物：(a) 45 和 (b) 47 以及 (c) 46 和 (d) 48 之 ^1H NMR 光譜。(溶劑為氘氣仿，NMR 為 300 MHz)

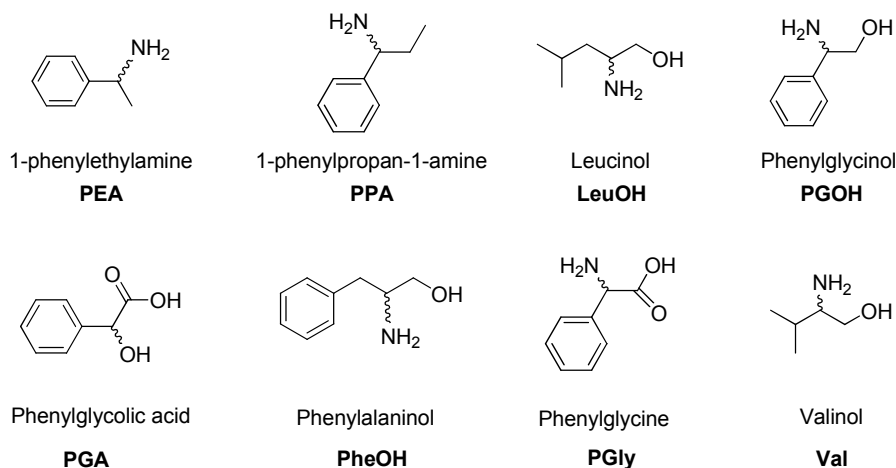


圖四十五、兩組鏡像異構物 (a) 45 和 47 以及 (b) 46 和 48 之圓二色偏光光譜。(溶劑為氯仿，濃度為 1×10^{-3} M，溫度為 25°C)

由以上的 $^1\text{H NMR}$ 光譜與圓二色偏光光譜以及旋光度可證實固有掌性芳杯化合物 **41** 與 **43** 為一組鏡像異構物；化合物 **42** 與 **44** 也為另一組鏡像異構物。固有掌性芳杯化合物 **45** 與 **47** 為一組鏡像異構物；化合物 **46** 與 **48** 也為另一組鏡像異構物。

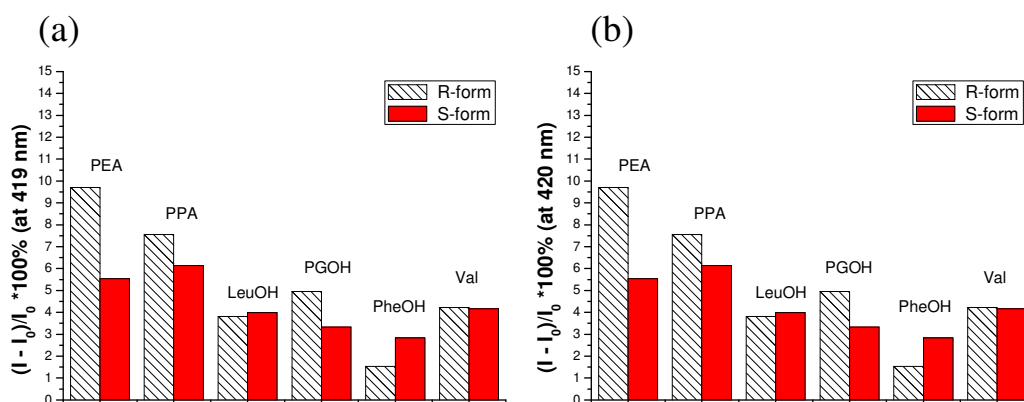
3.5 固有掌性蔥三唑芳杯化合物對掌性分子感測之研究

根據本論文 3.4 小節所討論的結果，已成功的合成出光學純的固有掌性蔥三唑芳杯 **45-48**，並利用了多種光譜實驗來得到證實。因此將利用此光學純的固有掌性芳杯化合物對掌性分子進行篩選。一系列化合物結構中保留有一羥基與醯胺基以及兩個三唑官能基，文獻中也有許多已報導的化合物亦是利用羥基與醯胺基來當作錯合基團來對掌性分子進行辨識。⁴⁹此處我們選用了一系列的胺基醇(amino alcohols)來當作篩選的客體分子，選用胺基醇最主要的原因是因為掌性 β -胺基醇(chiral β -amino alcohols)在生物體內扮演許多重要的角色，而且其結構也是許多天然藥物的重要組成部分，也是合成掌性藥物的重要組成物。如表八所示。



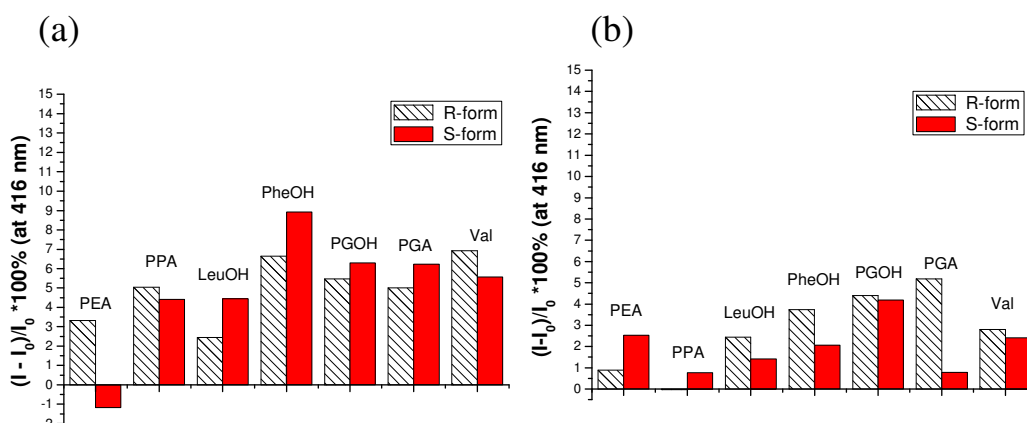
表八、欲篩選客體分子之結構與其代號。

首先，嘗試了在不同的溶劑環境下觀察對於客體分子的辨識效果。分別選用了氯仿、乙腈以及乙腈加入 0.5%三乙胺的混合溶劑，結果我們發現當溶劑為氯仿和乙腈的時候，主體分子對於一系列 *R*-form 與 *S*-form 客體分子的辨識差異度並不理想，如圖四十六與圖四十七所示，但當溶劑系統為乙腈與 0.5%三乙胺的混合溶劑時，發現對於 **PGA** 與 **PheOH** 有較佳的辨識效果，因此將對後二者做進一步的探討。



圖四十六、主體分子(a) 45 (b) 46 加入不同客體分子後的螢光強度變

化。(溶劑為氯仿，激發波長為 368 nm，25°C)



圖四十七、主體分子 (a) 45 (b) 46 加入不同客體分子後的螢光強度變化。(溶劑為乙腈，激發波長為 368 nm，25°C)

3.5.1 固有掌性蔥三唑芳杯化合物 45 對掌性分子 Phenylglycolic acid (PGA) 感測之研究

我們發現當溶劑系統為乙腈與 0.5% 三乙胺混合溶劑時，固有掌性蔥三唑芳杯 45 對於 Phenylglycolic acid (PGA) 有不錯的辨識效果。於是變化加入客體分子的當量數，觀察其螢光變化趨勢。由 20 當量逐漸增加到 400 當量，加入的 (R)-PGA 與 (S)-PGA 當量數增加時，觀察到化合物 45 的螢光強度，隨著加入的量變多而緩慢的增強，如圖四十八與圖四十九所示。由 Hill plot 公式⁵⁰可以得到其錯合常數分別為 13 M⁻¹ 和 52 M⁻¹，對 PGA 的鏡像選擇性： $K_{\text{ass}(S\text{-PGA})}/K_{\text{ass}(R\text{-PGA})} = 4.0$ 。

Hill Plot 公式：

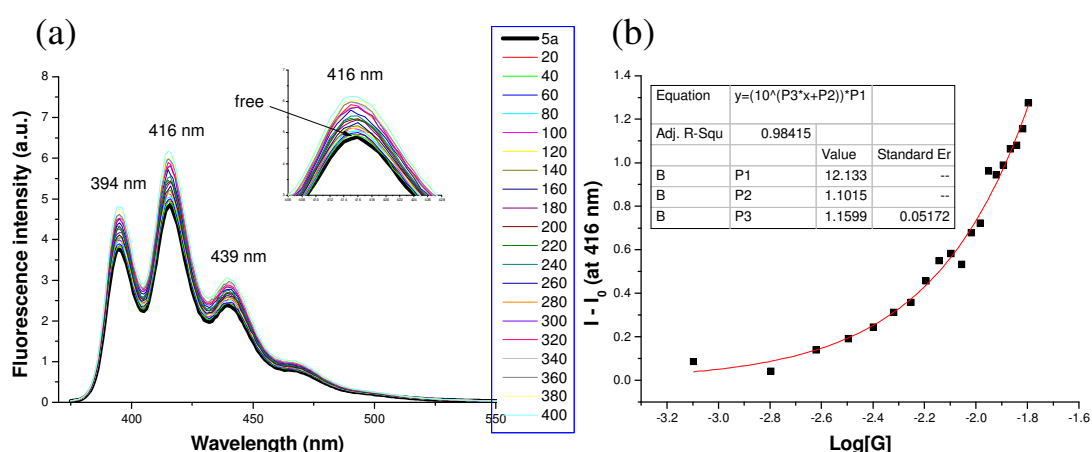
$$\log[(I - I_0)/(I_{\text{max}} - I)] = n \log[M] - \log K_d \quad (\text{式一})$$

式中， $[M]$ 是金屬離子的濃度， n 為錯合物中金屬離子與感測器的莫耳數比， I 是最大放射波長的強度， I_0 是離子濃度為0時最大放射波長的強度， I_{\max} 是離子濃度達飽和時最大放射波長的強度， K_d 為化合物與離子的解離常數。我們分別令 $(I_{\max} - I)$ 、 $-\log K_d$ 、 n 為參數P1、P2、P3，而將 $(I - I_0)$ 設為Y軸， $\log[G]$ 設為X軸，因此可以將式子改寫成式二。

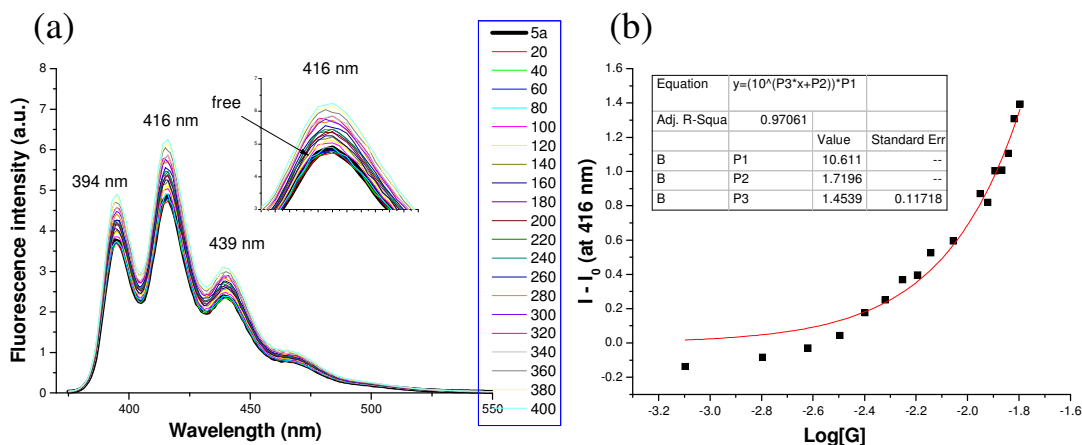
Hill Plot 公式改寫：

$$y = [10^{(P3 \cdot X + P2)}] \cdot P1 \quad (\text{式二})$$

我們以 $\log[G]$ 的數值為橫軸、 $(I - I_0)$ 的數值為縱軸作非線性迴歸曲線，獲得的P3就是 n ，P2為 $-\log K_d$ ，將 K_d 換算成倒數即為結合常數 K_a (化合物與離子的結合常數)，就能得到錯合物中金屬離子與感測器錯合常數。

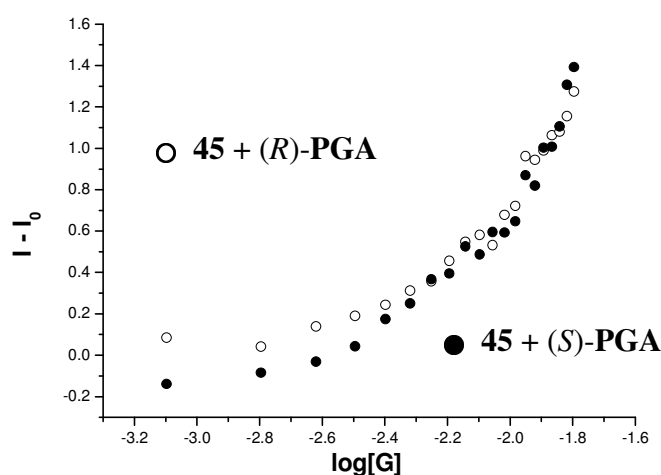


圖四十八、化合物 45 (40 μM)加入不同當量(R)-PGA 後的 (a) 螢光光譜變化及 (b) 在 $\lambda_{\max} = 416 \text{ nm}$ 的 Hill Plot。



圖四十九、化合物 45 (40 μM)加入不同當量(S)-PGA 後的 (a) 螢光光譜變化及 (b) 在 $\lambda_{\text{max}} = 416 \text{ nm}$ 的 Hill Plot。

辨識掌性分子較不同於一般感測陽離子或陰離子，除了主體分子對客體分子的錯合常數(association constant)之外，在掌性辨識上鏡像選擇性(enantioselectivities)也是很很重要的一環。所謂的鏡像選擇性是指同個主體分子對於(R)-form 和(S)-form 的客體分子在辨識能力上具有差異度，常以錯合常數的比值來判斷該主體分子的鏡像選擇性的好壞($K_{\text{ass}(S)}/K_{\text{ass}(R)}$)，如圖五十所示。



圖五十、化合物 45 對(R)-PGA 和(S)-PGA 在 $\lambda_{\max} = 415 \text{ nm}$ 的 Hill Plot。

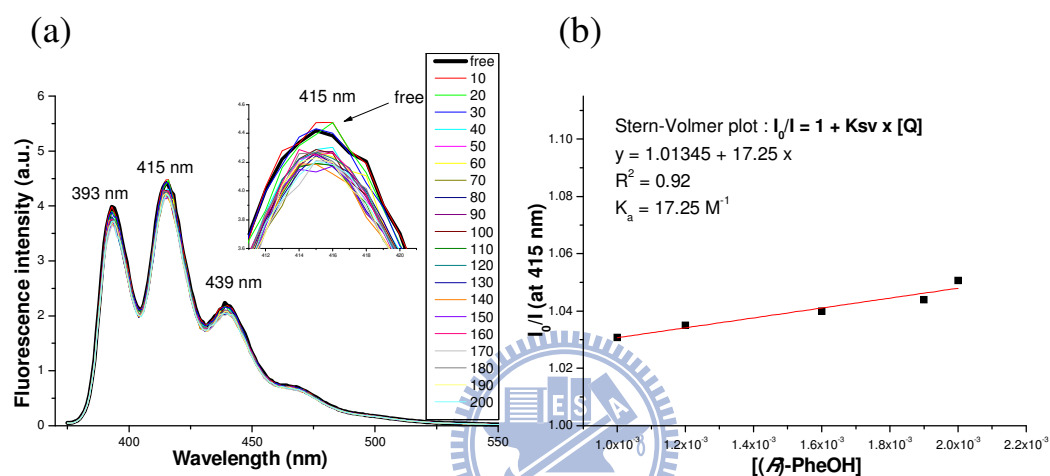
3.5.2 固有掌性蔥三唑芳杯化合物 46 對掌性分子 Phenylalaninol (PheOH)感測之研究

當溶劑系統為乙腈與 0.5%三乙胺混合溶劑時，固有掌性蔥三唑芳杯 46 對於 Phenylalaninol (PheOH)有不錯的辨識效果。當客體分子由 10 當量逐漸增加到 200 當量時，加入的 (R)-PheOH 與 (S)-PheOH 濃度增加時，可以觀察到化合物 46 的螢光強度隨著加入的量變多而緩慢的變弱，如圖五十一與圖五十二所示。經由 Stern-Volmer plot 公式⁵¹可以得到其結合常數分別為 17 M^{-1} 和 64 M^{-1} ，對 PheOH 的鏡像選擇性： $K_{\text{ass}(s)}/K_{\text{ass}(R)} = 3.8$ ，如圖五十三所示。

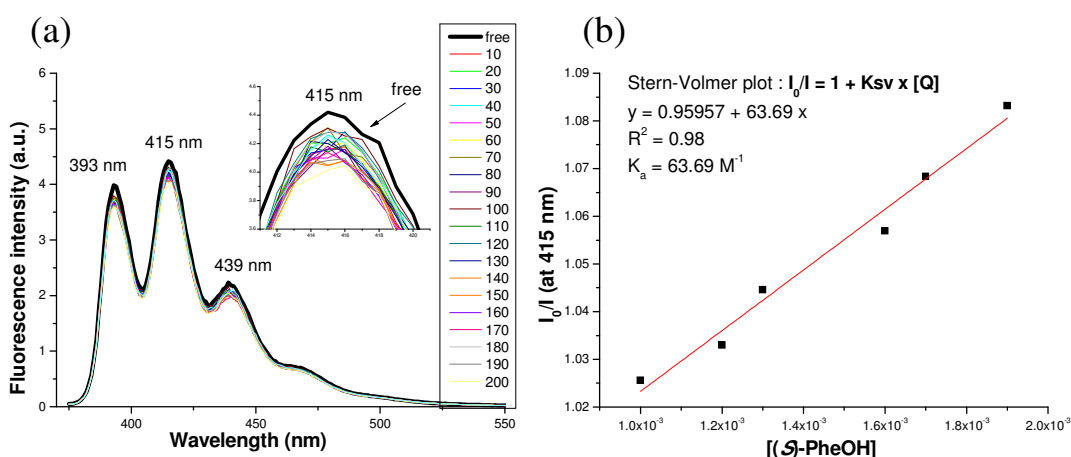
Stern-Volmer plot 公式

$$I_0/I = 1 + K_{sv} \times [Q] \quad (\text{式三})$$

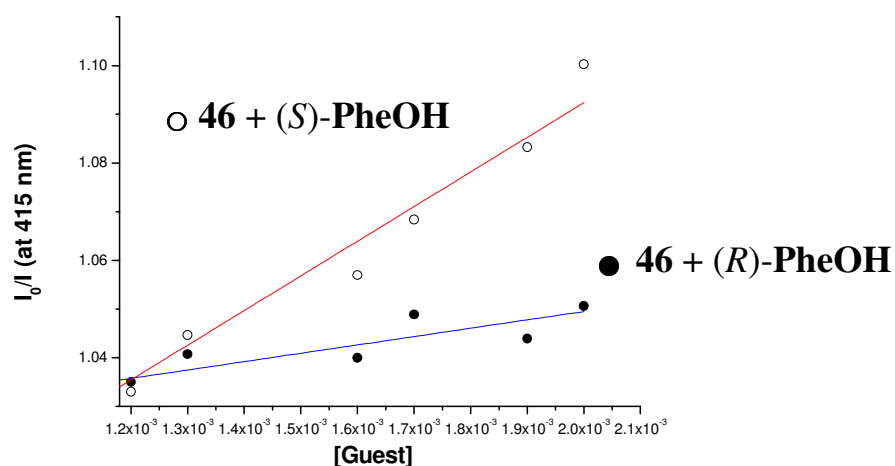
以螢光強度的變化量對離子濃度作圖，所求得之線性關係式的斜率，即為錯合常數 K_{sv} ，其中 I_0 為金屬離子濃度為 0 的螢光強度； I 為化合物加入金屬離子後的螢光強度； $[Q]$ 為加入金屬離子的濃度。



圖五十一、化合物 46 (10 μM) 加入不同當量(R)-PheOH 後的 (a) 螢光光譜變化及 (b) 在 $\lambda_{\text{max}} = 415 \text{ nm}$ 的 Stern-Volmer plot。

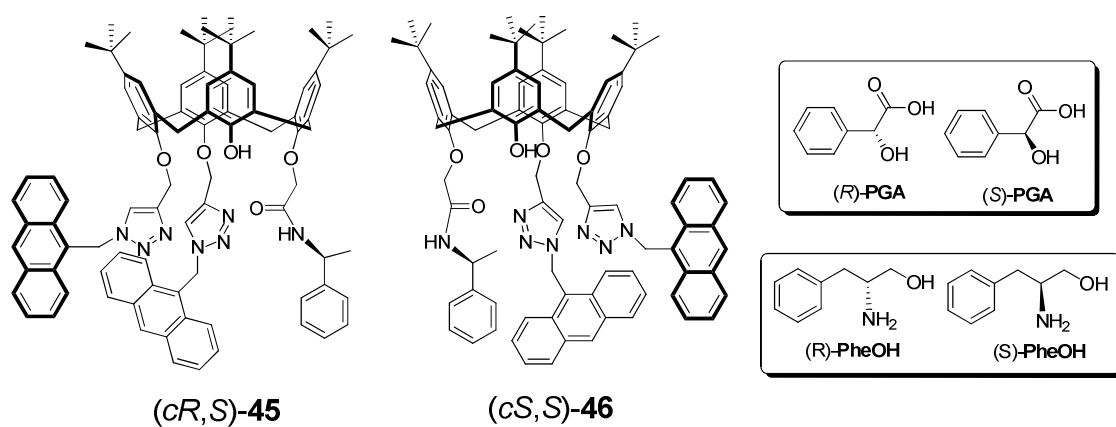


圖五十二、化合物 46 (10 μM) 加入不同當量(S)-PheOH 後的 (a) 螢光光譜變化及 (b) 在 $\lambda_{\text{max}} = 415 \text{ nm}$ 的 Stern-Volmer plot。



圖五十三、化合物 **46** 對 (*R*)-PheOH 和 (*S*)-PheOH 在 $\lambda_{\max} = 415 \text{ nm}$ 的 Stern-Volmer plot。

由表九比較中得知，我們所合成出螢光固有掌性芳杯 **45** 對掌性的 Phenylglycolic acid 具有不錯的鏡像選擇性 ($K_{\text{assoc}(S)}/K_{\text{assoc}(R)} = 4.0$)；而另一個螢光固有掌性芳杯 **46** 則對掌性 Phenylalaninol 也有不錯的鏡像選擇性 ($K_{\text{assoc}(S)}/K_{\text{assoc}(R)} = 3.8$)。



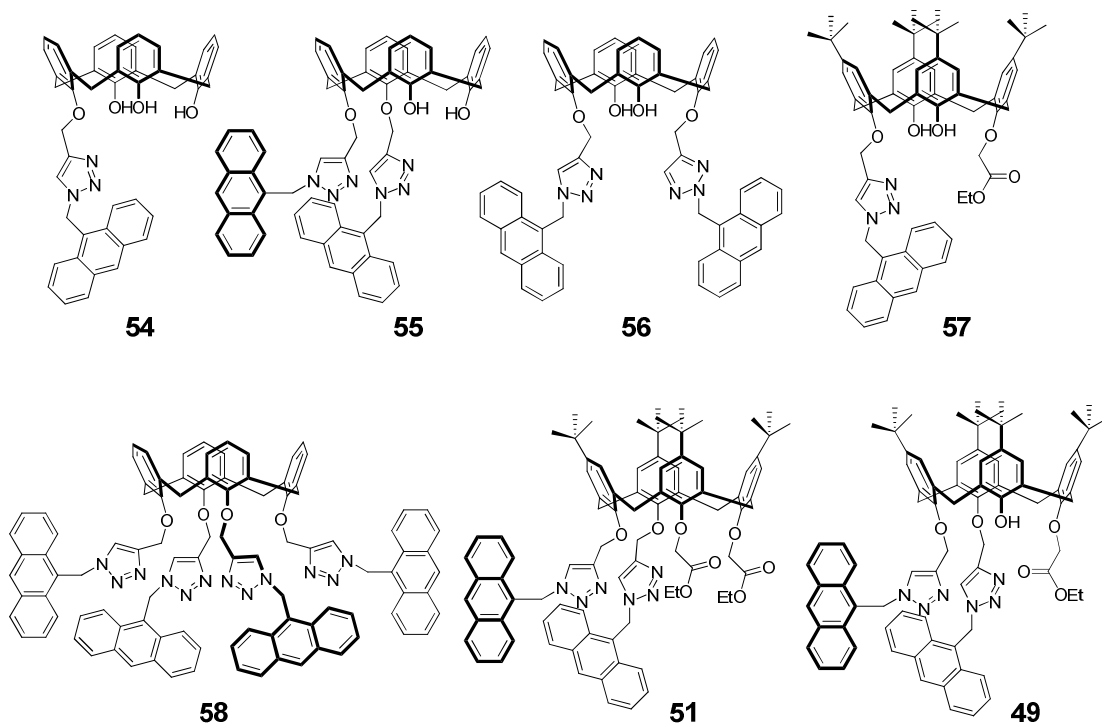
表九、掌性芳杯與鏡像分子之結合常數及其鏡像選擇性。

主體	客體	$K_{\text{assoc}} (\text{M}^{-1})$ (<i>R</i>)-isomer	$K_{\text{assoc}} (\text{M}^{-1})$ (<i>S</i>)-isomer	$K_{\text{assoc}(\text{S})}/$ $K_{\text{assoc}(\text{R})}$
17 ²³	phenylalaninol ^c	15	21	1.4
18 ²³	phenylalaninol ^c	17	14	0.8
31a ³³	leucinol ^b	50	143	2.9
45	Phenylglycolic acid ^a	13	52	4.0
46	Phenylalaninol ^b	17	64	3.8

^a 其結合常數由 Hill plot 計算而來，^b 其結合常數由 Stern-Volmer 計算而來，^c 其結合常數由 nonlinear curve fitting 計算而來

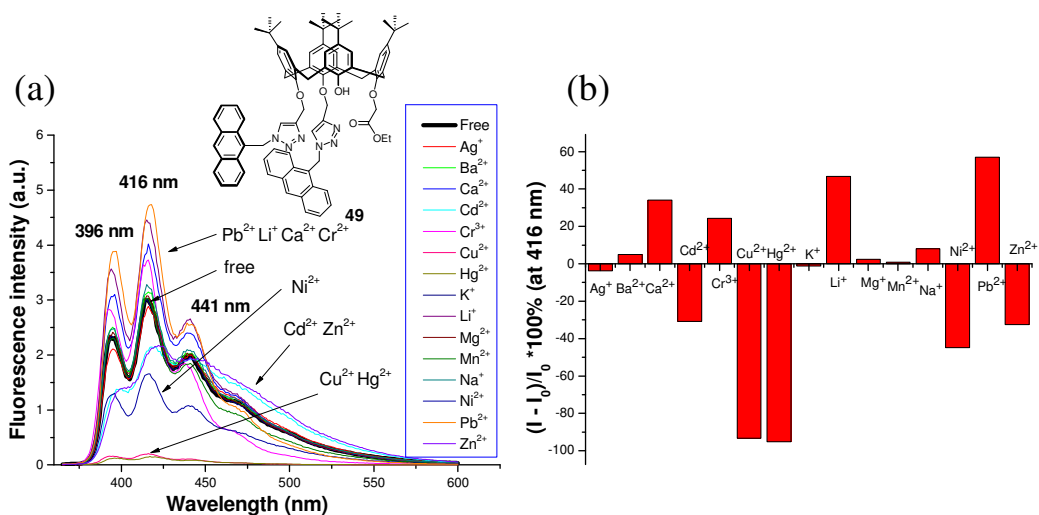
3.6 含蔥三唑-酯基芳杯螢光感測器對金屬離子感測之研究

本實驗室曾在 2007 年發表關於在芳杯下緣連接蔥三唑(Triazole anthracene)來當作金屬離子的錯合基團之文獻¹⁴，而後蘇盈豪學長合成出一系列芳杯下緣蔥三唑取代化合物 **54**、**55** 和 **56**，並在乙腈為溶劑下討論對各種金屬離子的篩選能力⁵²；王雨筠學姊則是在芳杯下緣連接蔥三唑與酯基(**57**)來探討官能基變化對金屬離子的篩選能力是否影響。⁵³ 此部分研究將延續幾位學長姐，合成出芳杯下緣鄰位雙蔥三唑-酯基化合物 **49**、**51**，比較化合物 **49**、**51** 與 **57**，當五員三唑雜環的數目以及酯基的數目不同時，是否對篩選金屬離子的能力有所影響，如圖五十四所示。

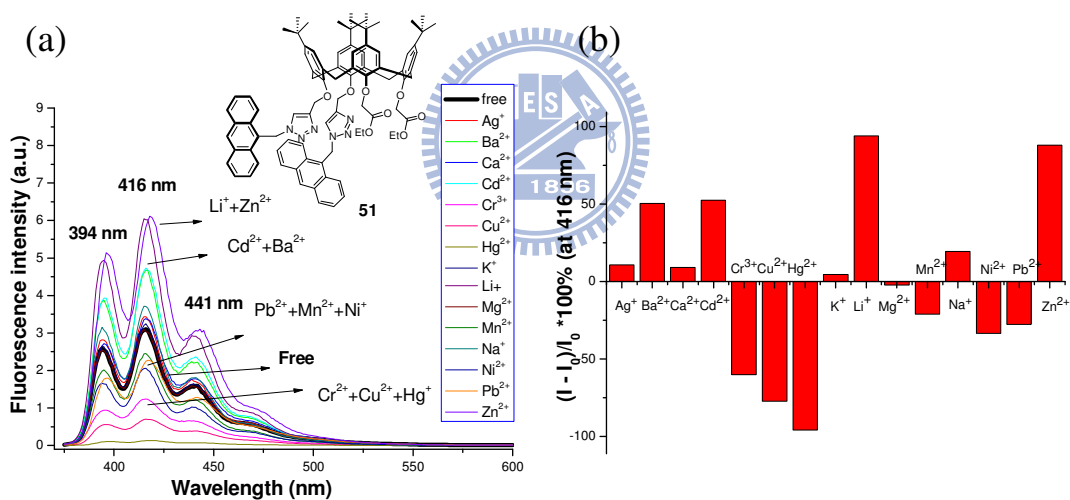


圖五十四、一系列含蔥三唑芳杯螢光金屬感測器。

首先，利用合成出的雙三唑芳杯分別對鹼金屬(Li^+ 、 Na^+ 和 K^+)、鹼土金屬(Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 和 Ba^{2+})及過渡金屬 (Ag^+ 、 Cr^{3+} 、 Cd^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Hg^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Pb^{2+} 和 Zn^{2+})等十五個過氯酸鹽金屬離子進行初步篩選，溶劑體系為乙腈，進行螢光光譜的量測。觀察化合物 **49** 和 **51** 加入過量的金屬離子後，藉由螢光光譜的強度變化可以發現化合物 **49** 加入 Pb^{2+} 、 Li^+ 、 Ca^{2+} 、 Cr^{2+} 造成螢光強度增強，加入 Hg^{2+} 、 Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 則是淬息螢光，當加入 Cd^{2+} 、 Zn^{2+} 時則產生了些許的紅位移，如圖五十五所示。化合物 **51** 加入 Li^+ 、 Zn^{2+} 、 Ba^{2+} 與 Cd^{2+} 造成螢光強度增強；而加入 Hg^{2+} 、 Cu^{2+} 與 Cr^{3+} 則是淬息螢光，如圖五十六所示。



圖五十五、化合物 49 (20 μM)在乙腈中加入 10 當量的 15 種金屬離子之螢光放射變化改變圖及螢光強度變化效率圖。(激發波長為 368 nm，25°C)



圖五十六、化合物 51 (20 μM)在乙腈中加入 10 當量的 15 種金屬離子之螢光放射變化改變圖及螢光強度變化效率圖。(激發波長為 368 nm，25°C)

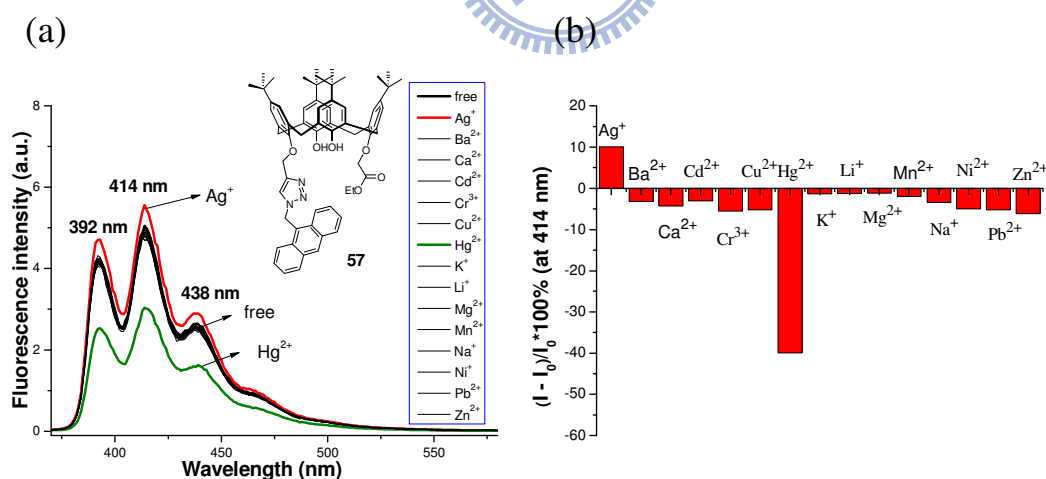
將一系列下緣修飾蔥三唑芳杯在乙腈溶劑下對金屬離子錯合能力做一整理表，如表十所示。一旦修飾上蔥三唑官能基就會對 Cu²⁺、

Hg²⁺和Cr³⁺產生螢光淬息現象，而隨著蔥三唑取代基數量增加，產生效應金屬離子種類也逐漸增加。當衍生酯基時，比較化合物 **54** 和 **57** 可得知，酯基能有效提高蔥三唑芳杯對於金屬離子的錯合能力，但也發現這一系列的蔥三唑杯芳化合物在乙腈溶劑下的選擇性並不佳。

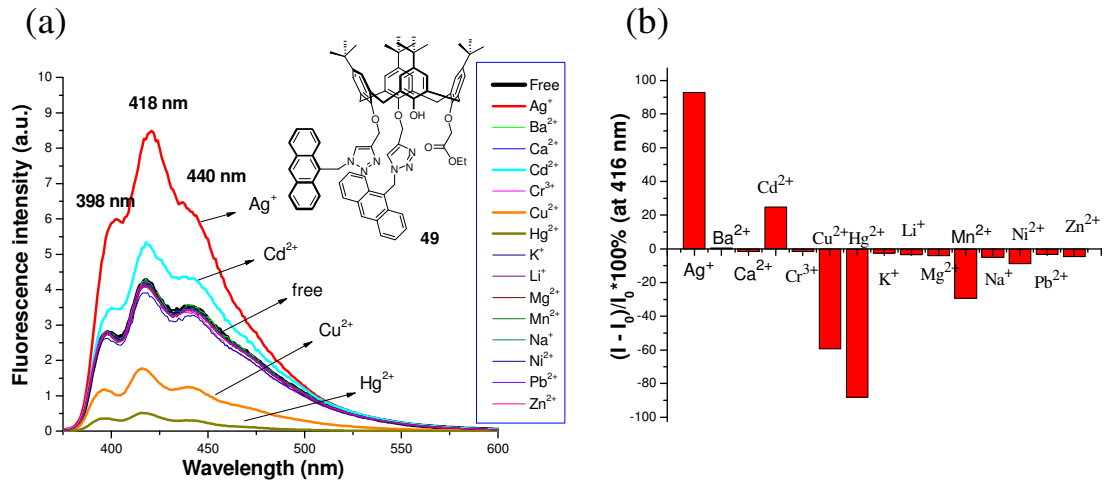
表十、利用螢光儀偵測化合物 **49**、**51** 和 **54-58** 與金屬離子錯合能力之比較。(溶劑為乙腈)

	螢光減弱	螢光增強
54	Cu ²⁺ 、Hg ²⁺ 、Cr ³⁺	-
55	Cu ²⁺ 、Hg ²⁺ 、Cr ³⁺	Zn ²⁺ 、Cd ²⁺
56	Cu ²⁺ 、Hg ²⁺ 、Cr ³⁺	Cd ²⁺ (未對作 Zn ²⁺ 測試)
57	Cu ²⁺ 、Hg ²⁺ 、Cr ³⁺ 、 Mg ²⁺ 、Ni ⁺	Zn ²⁺ 、Cd ²⁺ 、Ca ²⁺ 、 Pb ²⁺ 、Li ⁺ 、Ag ⁺ 、
58	Cu ²⁺ 、Hg ²⁺ 、Cr ³⁺	Mn ²⁺
49	Cu ²⁺ 、Hg ²⁺ 、Ni ⁺ 、Cd ²⁺ 、Zn ²⁺	Ca ²⁺ 、Cr ³⁺ 、Li ⁺ 、Pb ²⁺
51	Cu ²⁺ 、Hg ²⁺ 、Cr ³⁺ 、 Ni ²⁺ 、Pb ²⁺ 、Mn ²⁺	Ba ²⁺ 、Ca ²⁺ 、Li ⁺ 、Zn ²⁺

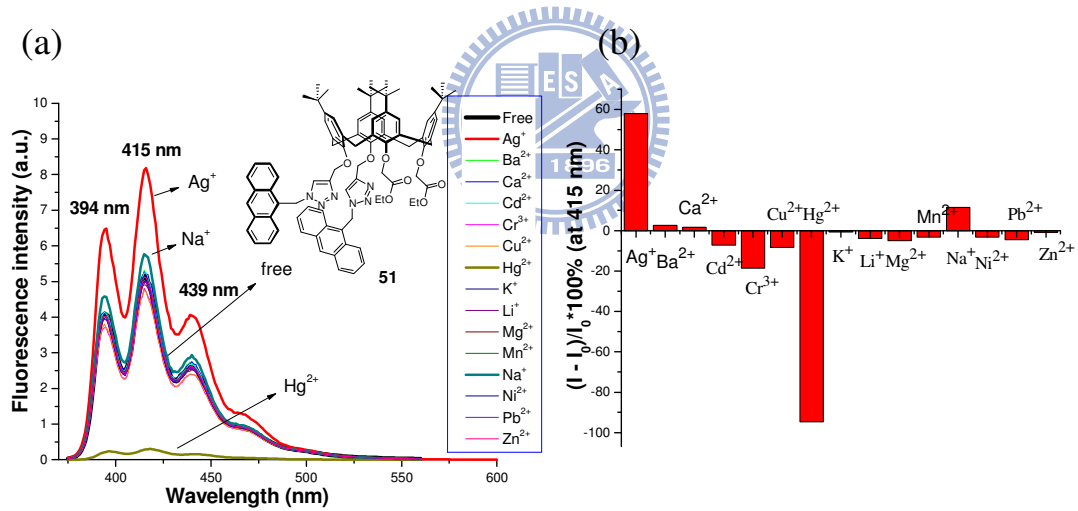
本實驗室於近年發現具有蔥三唑五員雜環官能基的化合物在甲醇環境下對於金屬離子(Hg^{2+})具有高度的選擇性。³⁹ 我們便嘗試將化合物 **49**、**51** 和 **57** 在氯仿和甲醇體積比為 1:99 的混合溶劑下，對十五種金屬離子做篩選，發現在此溶劑系統下對於金屬離子確實具有高度的選擇性。只有 Hg^{2+} 造成化合物 **57** 螢光淬息，如圖五十七所示； Cu^{2+} 、 Hg^{2+} 對化合物 **49** 有螢光淬息作用，而 Ag^+ 造成螢光強度增強，如圖五十八所示；化合物 **51** 也有類似的效應，對於 Hg^{2+} 有螢光淬息作用、 Ag^+ 則使螢光強度增強，如圖五十九所示。因此我們將在氯仿和甲醇體積比為 1:99 的混合溶劑系統下對 Ag^+ 和 Hg^{2+} 進行更進一步的探討。



圖五十七、化合物 **57** (20 μM) 加入 10 當量的 15 種金屬離子之螢光放射變化改變圖及螢光強度變化效率圖。(溶劑為 $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 99:1$ ，激發波長為 368 nm，25 $^\circ\text{C}$)⁵³



圖五十八、化合物 49 (20 μM)加入 10 當量的 15 種金屬離子之螢光放射變化改變圖及螢光強度變化效率圖。(溶劑為 $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 99:1$ ，激發波長為 368 nm， 25°C)



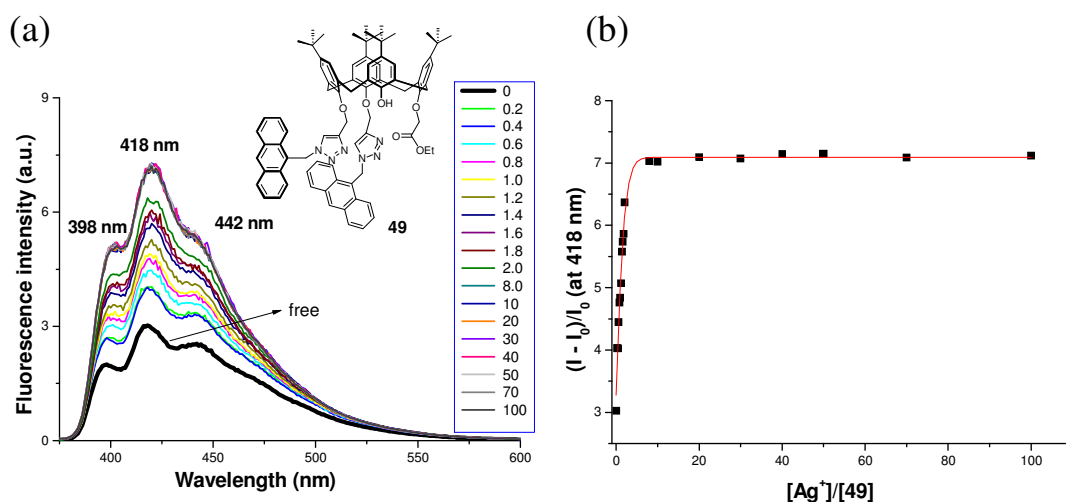
圖五十九、化合物 51 (20 μM)加入 10 當量的 15 種金屬離子之螢光放射變化改變圖及螢光強度變化效率圖。(溶劑為 $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 99:1$ ，激發波長為 368 nm， 25°C)

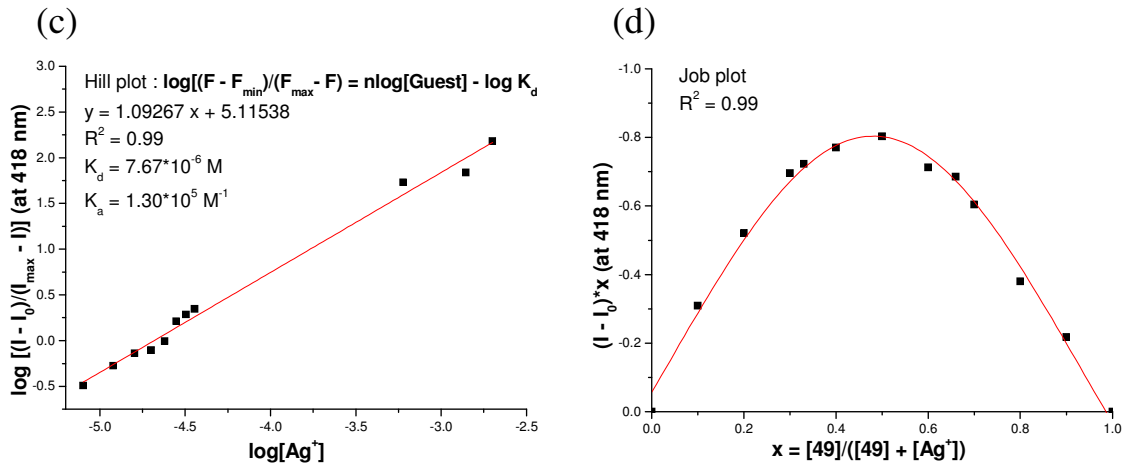
3.6.1 含蔥三唑-酯基芳杯化合物 49、51 和 57 對 Ag^+ 與 Hg^{2+} 的

UV-vis/螢光滴定實驗結果及其錯合常數之計算

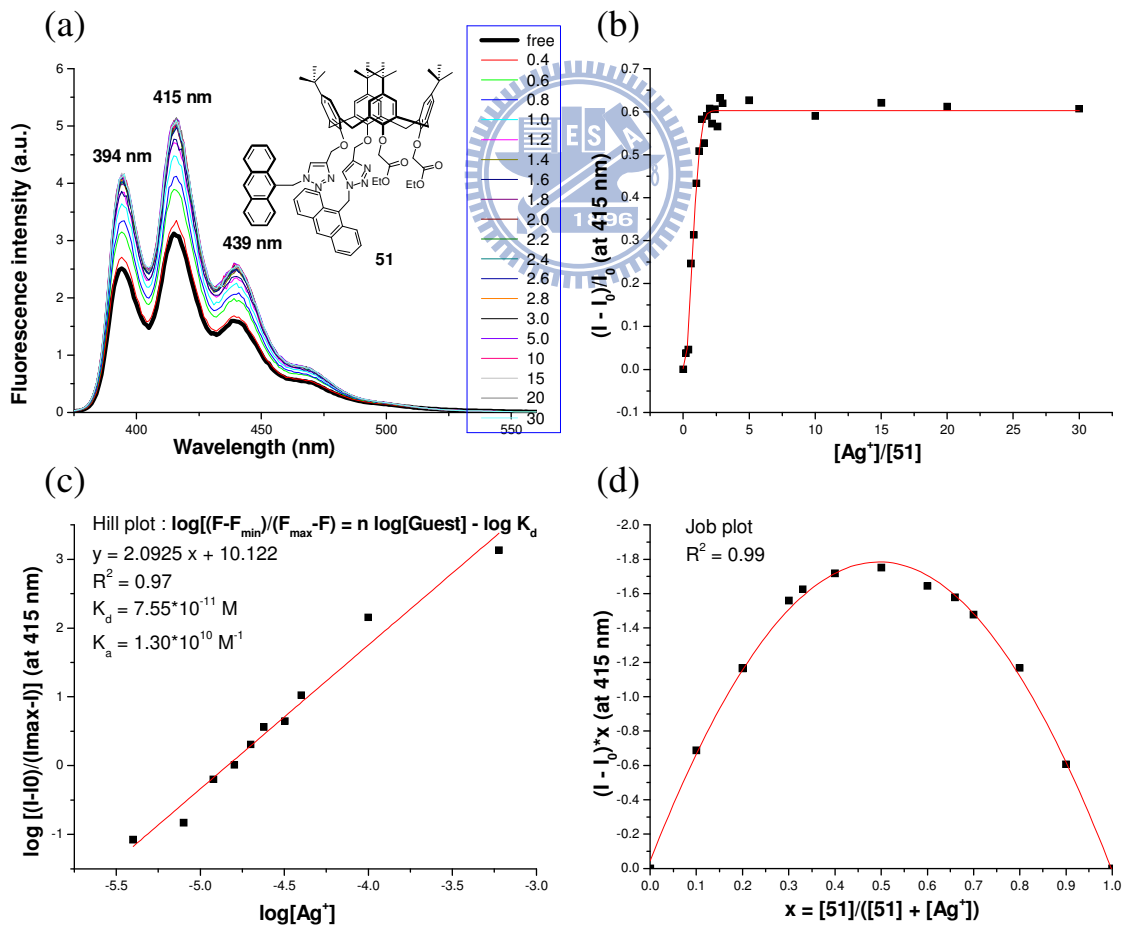
從初步的篩選的螢光光譜中可發現，**49**、**51** 和 **57** 分別對 Ag^+ 與 Hg^{2+} 有很高的選擇性。因此將利用螢光細節滴定光譜，觀察當加入不同金屬離子濃度時的螢光變化，藉此計算出這些化合物與 Ag^+ 與 Hg^{2+} 的錯合常數。

化合物 **49** 和 **51** 與濃度漸增的 Ag^+ 混合後，其螢光強度會隨著濃度的增加，而呈現逐漸增強的情形，我們利用 Hill plot (式一) 作線性迴歸可以得到 **49** 和 **51** 與過氯酸銀的錯合常數為 $1.3 \times 10^5 \text{ M}^{-1}$ 及 $1.3 \times 10^{10} \text{ M}^{-2}$ ，且由 Job plot 實驗得知化合物 **49** 與 Ag^+ 錯合比例是為 1:1，如圖六十所示，並且在質譜上也觀察到與金屬離子 1:1 錯合的訊號，如附圖四十三所示。但由 Hill plot 公式中，化合物 **51** 與 Ag^+ 的錯合比例為 1:2，與 Job plot 實驗以及質譜所得的資訊有所差異，因此我們將更進一步的嘗試利用 $^1\text{H NMR}$ 來得確定其錯合比例為何。





圖六十、化合物 49 (20 μM)加入 0.2~100 當量的 Ag^+ (a) 螢光滴定光譜 (b) 螢光變化量對 Ag^+ 當量數的作圖 (c) Hill plot (d) Job plot ($\lambda = 418 \text{ nm}$)。(溶劑為 $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 99:1$ ，激發波長為 368 nm ， 25°C)



圖六十一、化合物 51 (20 μM)加入 0.4~30 當量的 Ag^+ (a) 螢光滴定光譜 (b) 螢光變化量對 Ag^+ 當量數的作圖 (c) Hill plot (d) Job plot ($\lambda =$

416 nm)。(溶劑為 MeOH/CHCl₃ = 99:1，激發波長為 368 nm，25°C)

化合物 **49**、**51** 和 **57** 與濃度逐漸增加的 Hg²⁺ 混合後，螢光強度會隨著金屬離子的濃度的增加而產生淬息的情形，起初我們嘗試利用 Stern-Vomer plot 來計算出與汞離子的錯合常數，但得到的結果可信度很低(計算出的截距不為 1)，因此改用 nonlinear curve fitting 公式⁵⁴ 計算出 **49**、**51** 與 **57** 與過氯酸汞的錯合常數各為 3.7 x 10⁷ M⁻¹、4.4 x 10⁴ M⁻¹ 及 1.9 x 10³ M⁻¹，且由 Job plot 實驗得知錯合比例是為 1:1，如圖六十二至圖六十四所示。

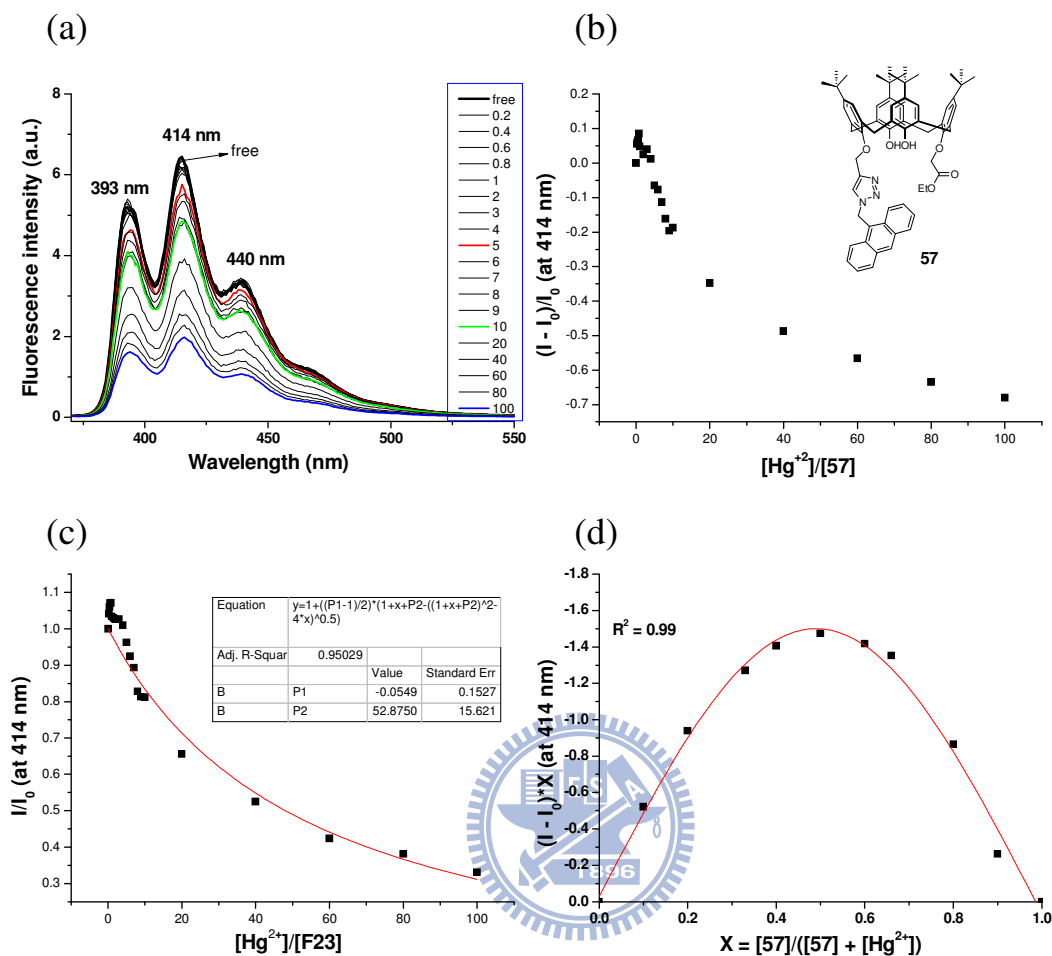
Nonlinear curve fitting 公式



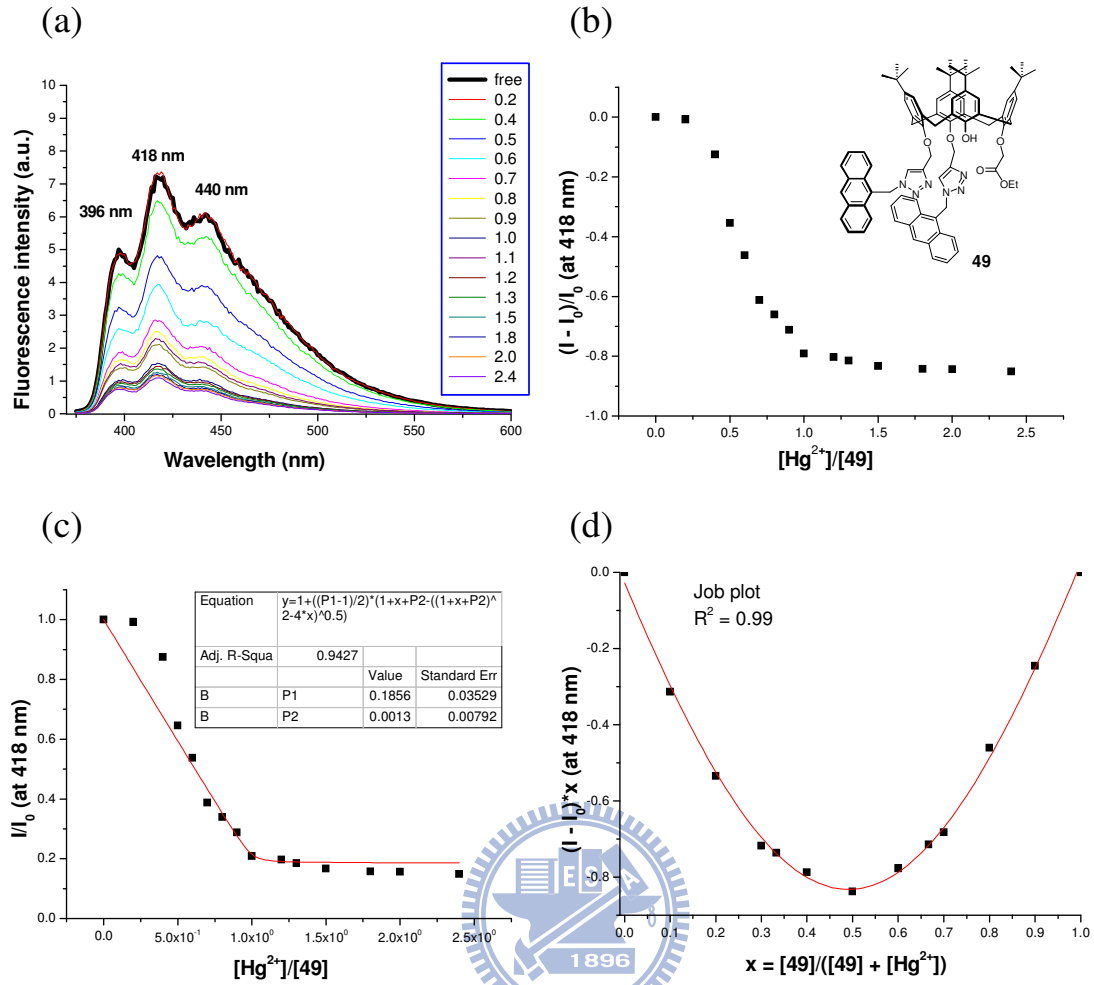
$$\frac{I}{I_0} = 1 + \frac{(I_{lim}/I_0) - 1}{2} \left\{ 1 + \frac{C_A}{C_H} + \frac{1}{K_S C_H} - \left[\left(1 + \frac{C_A}{C_H} + \frac{1}{K_S C_H} \right)^2 - 4 \frac{C_A}{C_H} \right] \right\}$$

式中，C_A 是金屬離子的濃度，C_H 是主體分子的濃度，I_{lim} 是最大放射波長的強度，I₀ 是離子濃度為 0 時最大放射波長的強度，K_S 為化合物與離子的錯合常數。我們設置 [(I_{lim}/I₀) - 1]/2 與 1/(K_SC_H) 分別為參數 P1、P2，以 I/I₀ 的數值為縱軸、C_A/C_H 的數值為橫軸作圖，可得到參數 P2，再帶入已知的主體分子濃度即可計算出化合物對離子的錯合常數。此公式在使用上有一前提，就是主體分子與客體分子必須是

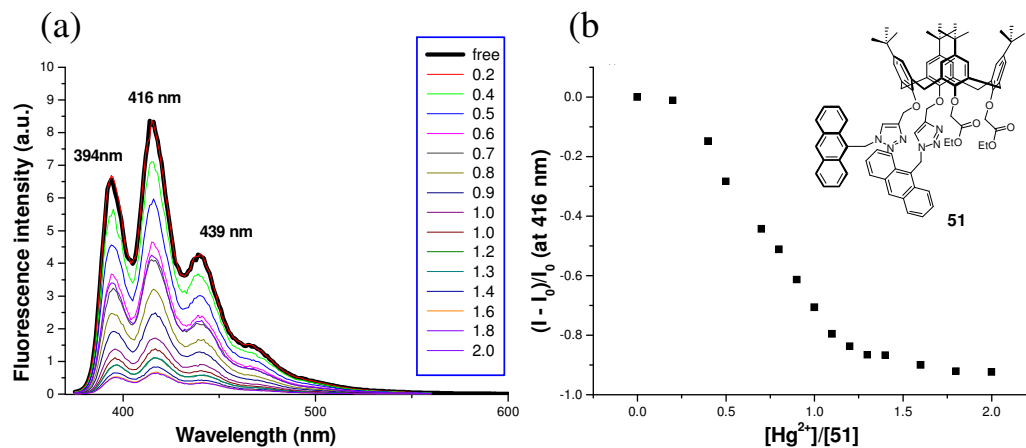
以 1:1 的比例產生錯合，由 Job plot 可以肯定在這裡此公式是可行的。

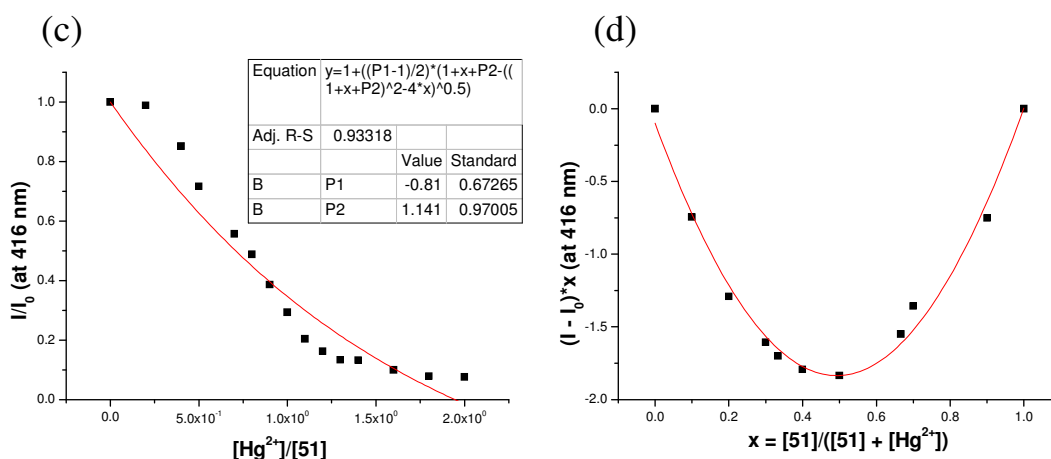


圖六十二、化合物 57 (10 μ M)加入 0.2~100 當量的 Hg^{2+} (a) 螢光滴定光譜 (b) 螢光變化量對 Hg^{2+} 當量數的作圖 (c) Nonlinear fitting (d) Job plot ($\lambda = 418$ nm)。 (溶劑為 $MeOH/CHCl_3 = 99:1$ ，激發波長為 367 nm，25 $^{\circ}C$)



圖六十三、化合物 49 (20 μM) 加入 0.2~2.4 當量的 Hg^{2+} (a) 螢光滴定光譜 (b) 螢光變化量對 Hg^{2+} 當量數的作圖 (c) Nonlinear fitting (d) Job plot ($\lambda = 418 \text{ nm}$)。 (溶劑為 $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3 = 99:1$ ，激發波長為 368 nm， 25°C)

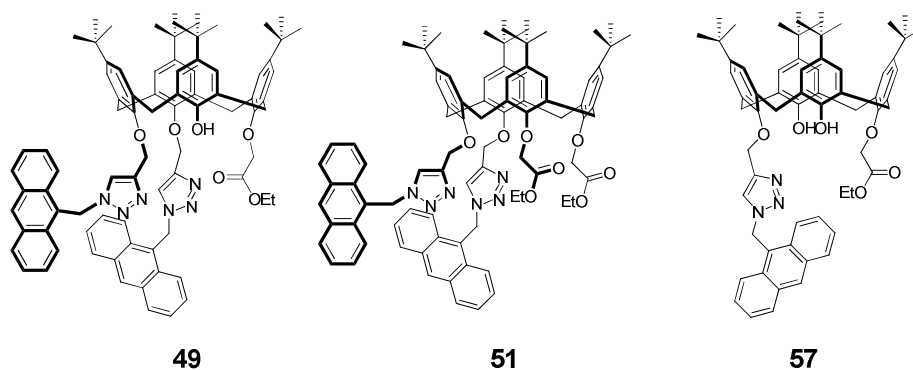




圖六十四、化合物 **51** (20 μ M)加入 0.2~2.0 當量的 Hg^{2+} (a) 螢光滴定光譜 (b) 螢光變化量對 Ag^+ 當量數的作圖 (c) Nonlinear fitting (d) Job plot ($\lambda = 418$ nm)。(溶劑為 MeOH/ $CHCl_3 = 99:1$ ，激發波長為 368 nm，25 $^{\circ}$ C)



以氯仿與甲醇體積例為 1:99 的混合溶液下，將化合物 **49**、**51** 和 **57** 對 Ag^+ 與 Hg^{2+} 的錯合常數作一個比較，如表十一所示。文獻已知五員三唑雜環對於 Hg^{2+} 具有很好的錯合能力，因此當蔥三唑五員雜環取代基由一個增加為兩個的時候(**57** v.s **49**)增強了對 Hg^{2+} 的錯合能力，因此後者(**49**)對 Hg^{2+} 的錯合常數大於前者(**57**)；然而引入酯基取代時反而使得對於 Hg^{2+} 的錯合常數下降，猜測有可能是因為當芳杯下緣衍生四個取代基之後，在空間上變得較為擁擠(**49** v.s **51**)，由於立體阻礙的關係，導致與原子半徑較大的 Hg^{2+} 之間的錯合能力下降。



表十一、化合物 49、51 和 57 對 Ag^+ 與 Hg^{2+} 的錯合常數比較。

	49	51	57
K_{ass} for Ag^+	1.3×10^5 (1:1) ^a	1.3×10^{10} (1:1 or 1:2) ^a	-
K_{ass} for Hg^{2+}	3.7×10^7 (1:1) ^b	4.4×10^4 (1:1) ^b	1.9×10^3 (1:1) ^b

^a 錯合比例 Hill plot 與 Job plot 實驗而來 ^b 錯合比例由 Job plot 實驗而來

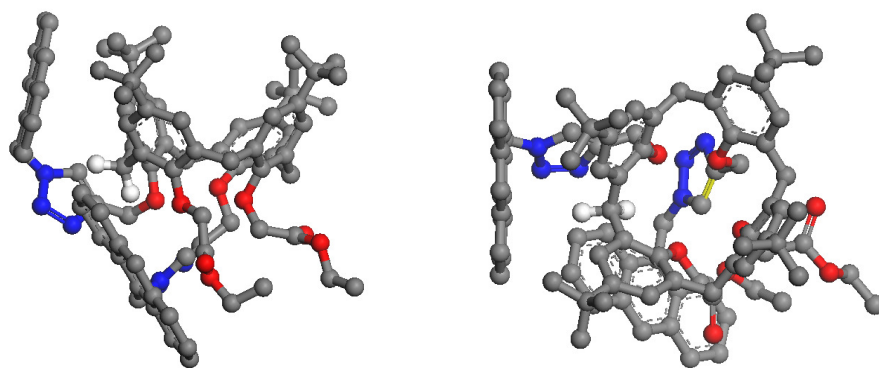


3.6.2 化合物 51 與 Ag^+ 的 ^1H NMR 滴定光譜

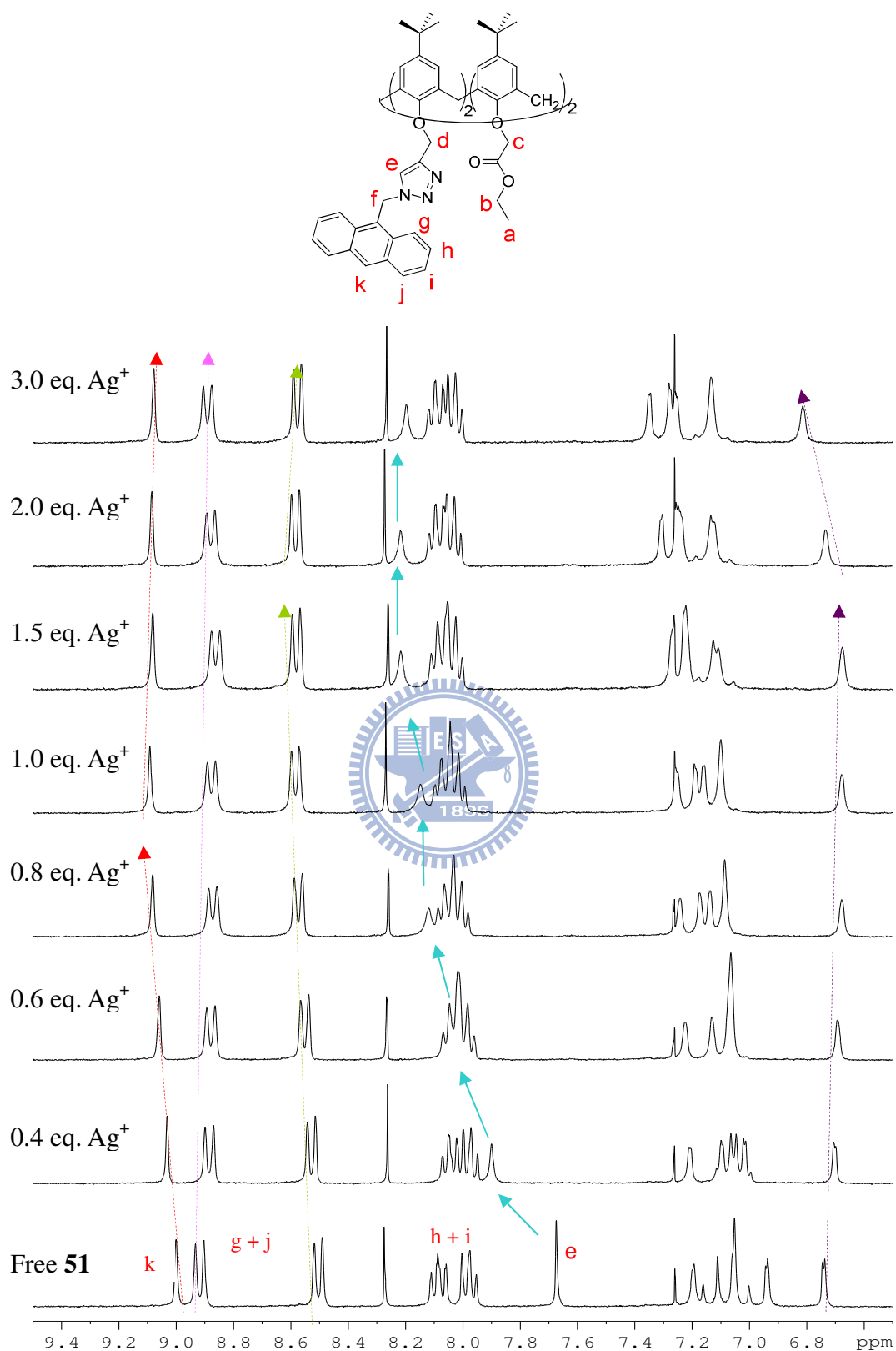
我們使用氘氣仿/氘甲醇($\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$)體積比為 1:3 的混溶劑溶解化合物 51，濃度為 5 mM，分別配置到一系列含有 0~3 當量 Ag^+ 與 Hg^{2+} 的 NMR 試管，並放置含有氘氣仿與四甲基矽烷(TMS)的外加標準(external standard)的毛細管放入試管內，再依序偵測每個樣品的 ^1H NMR 光譜，最後再依序從低當量到高當量的方式將其疊圖，藉此來觀測 51 與金屬離子錯合後氫原子訊號變化的趨勢。

在低磁場部分，如圖六十六所示，位移最為大的是三唑上的氫(H_e)的訊號，由 δ 7.67 ppm 往低磁場(downfield)位移至 δ 8.11 ppm，而連

接三唑與蔥的亞甲基的氫(H_f)由 δ 7.08 ppm 逐漸往低磁場位移至 δ 7.13 ppm，而蔥上的氫(H_{g-k})也有些許的往低磁場位移。而在高磁場部分，如圖六十七所示，連接芳杯與三唑的亞甲基(H_d)由 δ 4.95 ppm 逐漸的往高磁場位移，且逐漸由四重峰變成單重峰，而連接芳杯與酯基的亞甲基(H_c)由 δ 5.11 ppm 逐漸往低磁場位移，酯基上的乙基(H_b 和 H_a)也因加入 Ag^+ 而逐漸往低磁場位移。其中值得一提的是，其中有一個芳杯架橋亞甲基上的氫，隨著加入的 Ag^+ 濃度增加後卻逐漸的往高磁場位移，與金屬離子會造成結構中電子密度的降低的理論不符。另外，由圖六十七可知，幾乎每個架橋亞甲基上的氫皆有所變動，研判有可能在與 Ag^+ 進形錯合的過程中，芳杯的構形有所改變，而其中一個架橋上附近的氫，甚至進入了蔥的遮蔽區，造成往高磁場位移的現象。並且由分子模擬中發現，確實有一架橋亞甲基位於蔥的遮蔽區附近，如圖六十五所示。

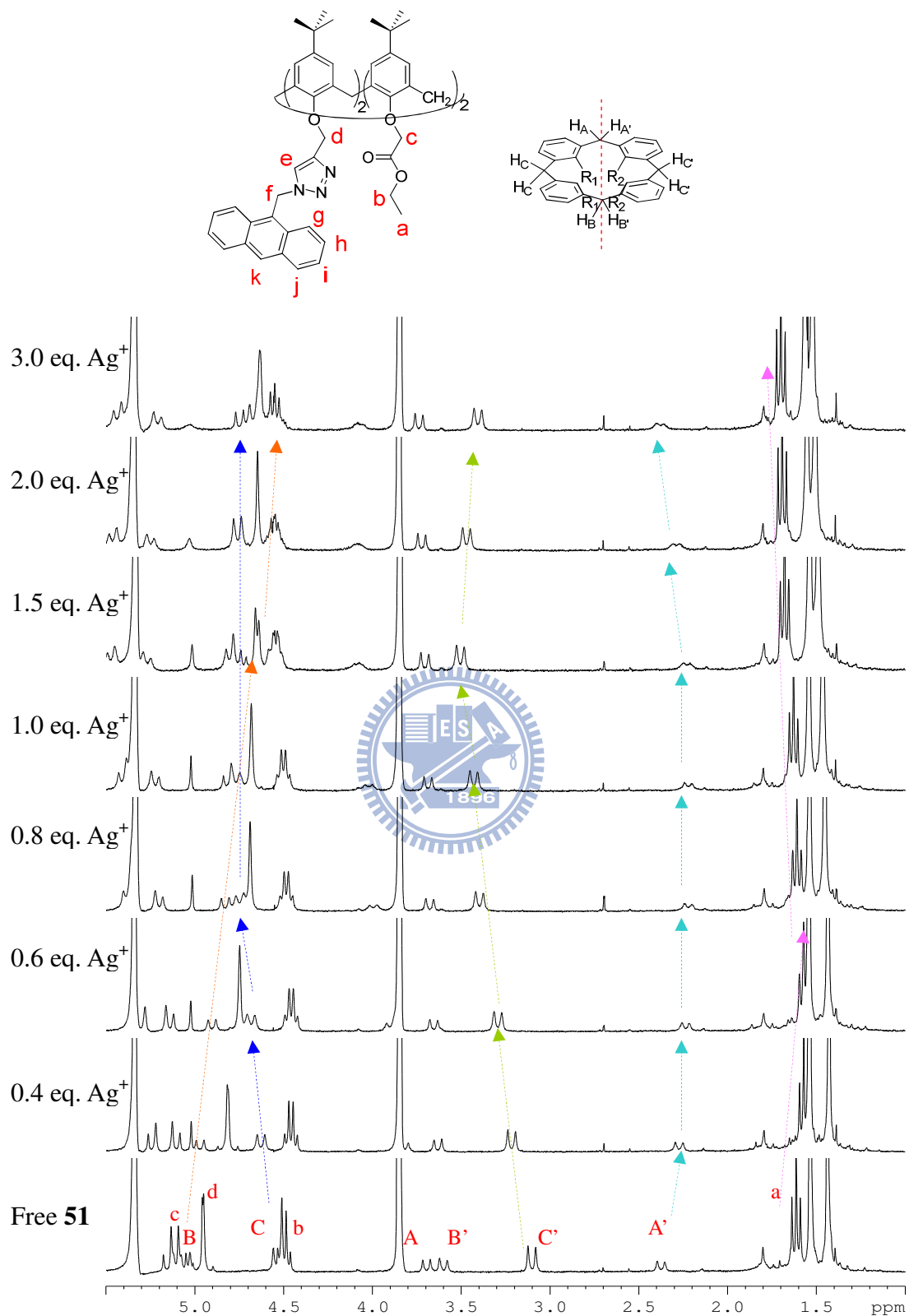


圖六十五、化合物 51 的分子模擬圖。



圖六十六、化合物 **51** (5 mM)對 Ag^+ 離子(0~3 當量)的 ^1H NMR 滴定

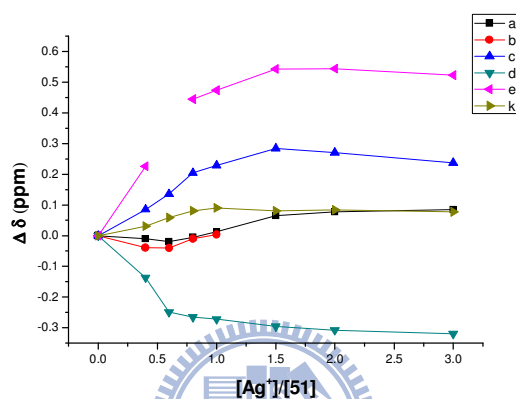
光譜(δ 9.5 ppm~ δ 6.5 ppm)； 溶劑為 $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 3:1$ 。



圖六十七、化合物 **51** (5 mM)對 Ag^+ 離子(0~3 當量)的 ^1H NMR 滴定

光譜(δ 9.5 ppm~ δ 6.5 ppm)； 溶劑為 $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3 = 3:1$ 。

將 ^1H NMR 滴定光譜中，各個氫原子的化學位移變化作一個整理，如圖六十八。由圖中發現，隨著加入的 Ag^+ 濃度增加， H_e 與 H_d 的變化最為明顯，因此推測化合物 **51** 可能主要以三唑官能基來對金屬離子產生錯合，而芳杯下緣的醚基、羥基與酯基也都有協助對 Ag^+ 的錯合。



圖六十八、化合物 **51** 對 Ag^+ 離子滴定之氫譜訊號位移變化曲線， $\Delta\delta$

$$= \delta_{\text{complex}} - \delta_{\text{free}} \circ$$

第四章 結論

1. 利用多種不具有掌性的官能基，在芳杯下緣以不對稱修飾的方式，進而合成化合物 **40**，得到具有固有掌性的芳杯。
2. 成功的利用 1-苯基乙基胺(1-phenylethylamine)，作為拆分固有掌性芳杯化合物時所需的掌性輔助試劑，進而將外消旋化合物轉變為非鏡像異構物，並利用一般的管柱層析方法達到拆分的效果。此處，*R*-form 與 *S*-form 的 1-苯基乙基胺皆可以用來當作有效的掌性輔助試劑，得到四個化合物 **41-44**，且兩兩互為鏡像異構物(**41** v.s **43** 和 **42** v.s **44**)。
3. 沿用了實驗室發展已久的 1,3-偶極環化加成的合成研究，分別將化合物 **41-44** 引入了螢光基團，藉由引入的蔥基來當作訊號傳遞的感應端，並且分別對掌性分子 Phenylalaninol 與 Phenylglycolic acid 有所辨識效果，並展現了不錯的鏡像選擇性($K_S/K_R \sim 4.0$)。
4. 合成一系列下緣修飾蔥三唑與酯基取代的芳杯化合物，並發現當溶劑系統為甲醇和氯仿 99:1 時，化合物 **49** 與 **51** 對於 Ag^+ 與 Hg^{2+} 的辨識效果極佳。且經過化合物 **49**、**51** 和 **57** 相互比較下，發現當修飾上的蔥三唑取代或酯基取代增加，皆可提高主體分子對於金屬離子的錯合能力。

第五章 實驗部份

5.1 試藥及測試方法

1. 核磁共振光譜分析法

- (1) $^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$ 、DEPT 光譜使用交通大學與 Bruker DRX-300 型核磁共振光譜儀，HMQC 與 HMBC 光譜使用 Varian Unity 500 型核磁共振光譜儀。
- (2) 氫核磁共振光譜以四甲基矽 (tetramethyl silane, 簡稱為 TMS) 化學位移為 0 ppm、氘-氯仿 (CDCl_3) 化學位移 7.26 ppm、或以氘-甲醇 (d_4 -Methanol) 化學位移 3.31 ppm。碳核磁共振光譜以氘-氯仿 (CDCl_3) 化學位移 77.0 ppm。化學位移單位為 ppm，耦合常數單位為 Hz。
- (3) $^1\text{H-NMR}$ 光譜分析：s 表示單峰 (singlet)、d 表示二重峰 (doublet)、t 表示三重峰 (triplet)、q 表示四重峰 (quartet)、m 表示多重峰 (multiplet)、br 表示寬峰 (broad peak)、ABq 表示四重峰 (AB quartet) 中的一組。
- (4) $^{13}\text{C-NMR}$ 光譜 (BB-decoupling) 以 DEPT (90) 和 DEPT (135) 區分碳的級數， CH_3 表示一級碳、 CH_2 表示二級碳、CH 表示三級碳、Cq 表示四級碳。

2. 質譜分析法

- (1) 低解析 EI、FAB 質譜使用中央大學 JMS-700 型高解析質譜儀，及中興大學 Finnigan/Thermo Quest MAT 型高解析質譜儀。
- (2) 高解析 FAB 質譜使用中央大學 JMS-700 型高解析質譜儀，及中興大學 Finnigan/Thermo Quest MAT 型高解析質譜儀。

3. 色層分析法

(1) 薄層分析法 (Thin-Layer Chromatography, 簡稱 TLC) 使用 Merck Art. 10554 PSC-Fertigplatten Kieselgel 60 F₂₅₄ 矽膠片。

(2) 重力式管柱色層分析係使用 Merck Art. 9358 Kieselgel₆₀ (230-400 mesh ASTM) 及 Merck Art. 7734 Kieselgel₆₀ (60-230 mesh ASTM) 型矽膠當吸附劑。

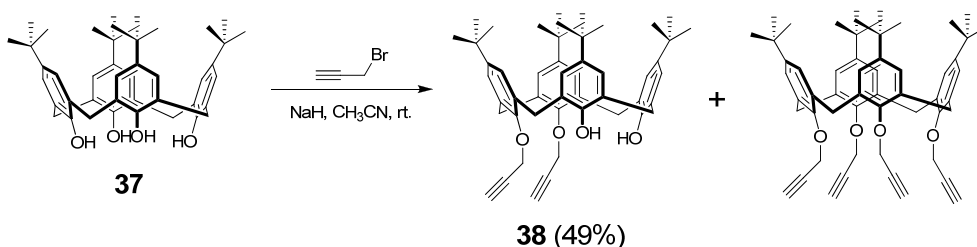
4. 使用試藥為 Merck、Aldrich、Fluca、Lancaster、TCI、聯工公司出品，通常未經其他純化或處理。

5. 反應用溶劑為 Merck、Tedia 出品；反應用水為去離子水；沖提液、展開液及萃取液為景明公司出品工業級溶劑，經蒸餾後使用。

6. 紫外光光譜儀係使用惠普公司所生產之 HP-8453 型 (解析度為 1 nm)。



5,11,17,23-tetra(*t*-butyl)-25,26-dipropargyloxy-27,28-dihydroxycalix[4]-arene, **38.**



A mixture of tetra-*t*-butylcalix[4]arene (1.00 g, 1.54 mmol), sodium hydride (0.31 g, 12.92 mmol) in 100 mL acetonitrile was stirred vigorously under room temperature for 1 h, propargyl bromide (0.70 g, 5.88 mmol) added under room temperature and stirred vigorously for 1.5 h. Then add 10 mL 3% HCl (aq) to cease the reaction. The solvent was removed under reduced pressure, and extracted thrice with chloroform, 3% HCl (aq). The chloroform layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to give a dark yellow solid. The residue obtained was purified over silica gel column eluting with *n*-Hexane/dichloromethane (v/v = 2:1) to give 0.59 g (53%) of **38**.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) : (附圖一)

δ 8.28 (s, 2H), 6.98-6.95 (m, 8H), 4.92 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.76 (dd, $J = 15.0$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.53 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.35 (d, $J = 13.5$ Hz, 3H), 3.33 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.62 (t, $J = 2.4$ Hz, 2H), 1.19 (s, 18H), 1.12 (s, 18H).

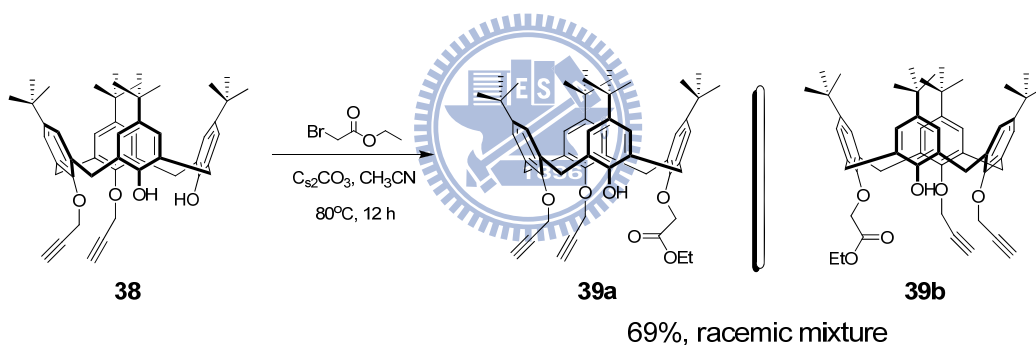
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) : (附圖二)

δ 150.8 (C_q), 148.9 (C_q), 147.3 (C_q), 142.6 (C_q), 133.9 (C_q), 133.7 (C_q), 128.7 (C_q), 128.5 (C_q), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 125.3 (CH), 125.0 (CH), 79.5 (C_q), 76.0 (C_q), 62.5 (CH_2), 34.1 (C_q), 33.8 (C_q), 32.6 (CH_2), 32.3 (CH_2), 31.5 (CH_3), 31.2 (CH_3).

Mp = 115.8-116.5°C ; **R_f** = 0.35 (*n*-Hexane/dichloromethane = 1:1);

FAB-MS m/z 725 (M^+ , 13), 726 ($\text{M} + \text{H}^+$, 15) : (附圖三)

5,11,17,23-tetra(*t*-butyl)-25,26-dipropargyloxy-27-ethoxycarbonyl-methoxy28-hydroxycalix[4]arene, 39.



The compound **38** (1.00 g, 1.38 mmol) was dissolved in acetonitrile, then, added cesium carbonate (1.1 equiv) and ethyl bromoacetate (1.1 equiv), stirred and refluxed for 12 h. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in CH_2Cl_2 , and extracted with 3% $\text{HCl}(\text{aq})$. The CH_2Cl_2 layer was dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The residue obtained was purified over silica gel column eluting with *n*-Hexane/ EtOAc (v/v = 10:1) to give 0.77 g (69%) of **39**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : (附圖四)

δ 7.12 (s, 2H), 7.06 (s, 2H), 6.59-6.57 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.14 (dd, *J* = 16.6 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, *J* = 16.6 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.68-4.58 (m, 5H), 4.50 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.28 (dd, *J* = 7.14 Hz, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.28 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.21 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.20 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.49 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 2.40 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H), 1.32 (s, 9H), 0.84 (s, 9H), 0.83 (s, 9H).

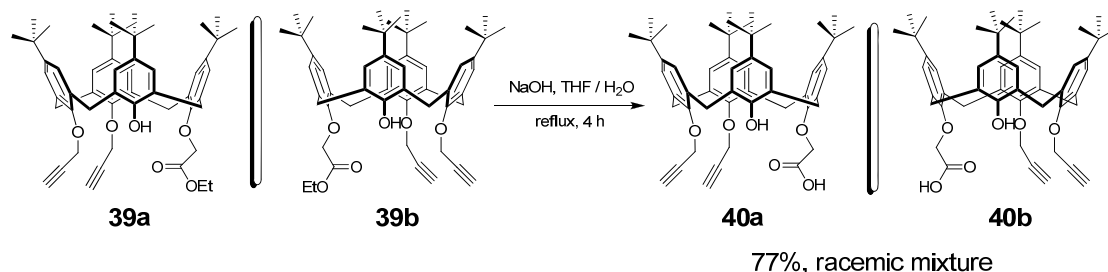
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) : (附圖五)

δ 169.4 (C_q), 152.1 (C_q), 151.3 (C_q), 150.8 (C_q), 150.5 (C_q), 146.3 (C_q), 146.1 (C_q), 146.9 (C_q), 141.3 (C_q), 136.2 (C_q), 136.1 (C_q), 132.6 (C_q), 132.3 (C_q), 132.0 (C_q), 131.8 (C_q), 128.8 (C_q), 128.5 (C_q), 125.6 (CH), 125.1 (CH), 125.0 (CH), 124.9 (CH), 124.9 (CH), 81.9 (C_q), 79.6 (C_q), 75.2 (C_q), 74.2 (C_q), 72.2 (CH₂), 62.5 (CH₂), 61.1 (CH₂), 59.8 (CH₂), 34.1 (C_q), 33.8 (C_q), 33.6 (C_q), 32.6 (CH₂), 32.3 (CH₂), 31.8 (CH₂), 31.7 (CH₃), 31.6 (CH₃), 31.5 (CH₂), 30.9 (CH₃), 14.2 (CH₃).

Mp = 99.7-100.5°C ; **R_f** = 0.33 (*n*-Hexane/ EtOAc = 10:1);

FAB-MS *m/z* 811 (M⁺, 63) : (附圖六)

5,11,17,23-tetra(*t*-butyl)-25,26-dipropargyloxy-27-hydroxycarbonyl-methoxy-28-hydroxycalix[4]arene, **40.**



The racemic mixture of **39** (1.30 g, 1.6 mmol) and potassium hydroxide (15 equiv) in 40 mL solvent with water/tetrahydrofuran (v/v = 1:1) refluxed for 2-4 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was filtrated and washed with 3% HCl (aq) and water to afford 0.94 g (1.2 mmol, 77%) of **40**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : (附圖七)

δ 7.05-7.00 (m, 5H), 6.86-6.80 (m, 5H), 4.92-4.66 (m, 4H), 4.79 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.15 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.40 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 3.30 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.29 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.27 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 2.65 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 2.56 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 1.00 (s, 9H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) : (附圖八)

δ 171.0 (C_q), 151.4 (C_q), 150.3 (C_q), 150.0 (C_q), 147.6 (C_q), 147.0 (C_q), 146.8 (C_q), 142.8 (C_q), 135.1 (C_q), 134.4 (C_q), 133.6 (C_q), 133.4 (C_q), 132.5 (C_q), 132.2 (C_q), 129.2 (C_q), 128.2 (C_q), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 125.8 (CH),

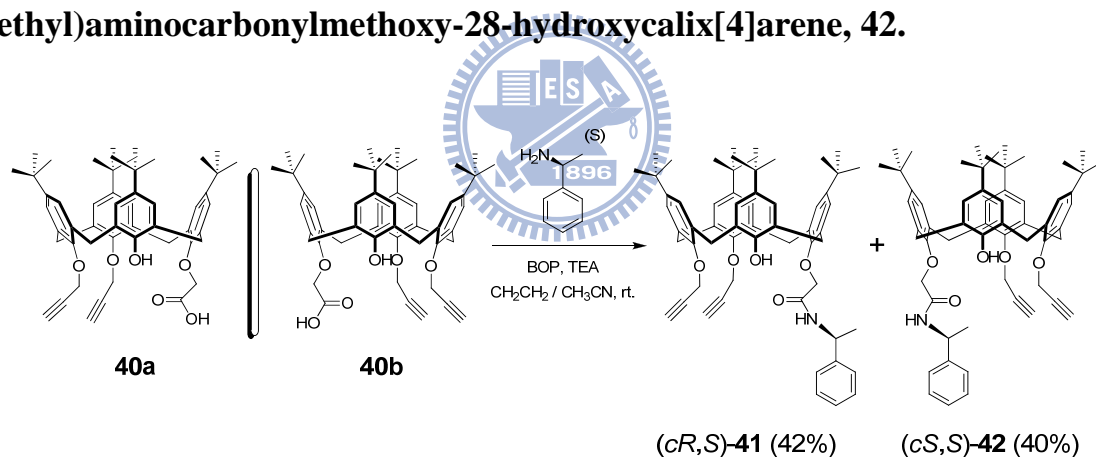
125.7 (CH), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 125.1 (CH), 125.0 (CH), 80.3 (C_q), 78.4 (C_q), 76.8 (C_q), 75.3 (C_q), 71.5 (CH₂), 63.1 (CH₂), 61.3 (CH₂), 34.1 (C_q), 34.0 (C_q), 33.9 (C_q), 33.8 (C_q), 32.4 (CH₂), 32.3 (CH₂), 32.1 (CH₂), 32.0 (CH₂), 31.5 (CH₃), 31.3 (CH₃), 31.0 (CH₃).

Mp = 143.5-144.4°C ; **R_f** = 0.20 (*n*-Hexane/EtOAc = 8:1);

FAB-MS *m/z* 783 (M⁺, 35), 806 (M + Na⁺, 40), 821 (M + K⁺, 7) : (附圖九)

(*cR,S*)-5,11,17,23-tetra(*t*-butyl)-25,26-dipropargyloxy-27-N-(β-phenylethyl)aminocarbonylmethoxy-28-hydroxycalix[4]arene, 41.

(*cS,S*)-5,11,17,23-tetra(*t*-butyl)-25,26-dipropargyloxy-27-N-(β-phenylethyl)aminocarbonylmethoxy-28-hydroxycalix[4]arene, 42.



A mixture of **40** (0.30 g, 0.38 mmol), BOP (0.24 g, 0.57 mmol) and triethylamine (0.08 mL, 0.57 mmol) in a 50 mL round bottom flask was added 30 mL of a 1:1 mixture of CH₂Cl₂ and CH₃CN. The reaction mixture was added (*S*)-1-phenylethylamine (0.07 mL, 5.74 mmol) and stirred at room temperature for 12 hours. After solvent was evaporated, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (*n*-Hexane/EtOAc = 8:1) yielding white product of **41** (0.14 g, 43%), **42**

(0.15 g, 45%).

41 : $[\alpha]_{\text{D}} = -3.3$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : (附圖十)

δ 8.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 4H), 6.64-6.59 (m, 3H), 6.50 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 5.39 -5.29 (m, 1H), 4.69-4.45 (m, 7H), 4.28 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.15 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.39 (d, $J = 13.7$ Hz, 1H), 3.25 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.37 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.36 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.33 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.81 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) : (附圖十一)

δ 169.1 (C_q), 151.9 (C_q), 150.8 (C_q), 149.8 (C_q), 149.3 (C_q), 147.2 (C_q), 146.9 (C_q), 145.8 (C_q), 143.4 (C_q), 142.9 (C_q), 136.4 (C_q), 135.7 (C_q), 132.8 (C_q), 132.4 (C_q), 131.6 (C_q), 131.5 (C_q), 130.4 (C_q), 128.0 (C_q), 128.6 (CH), 127.1 (CH), 126.6 (CH), 125.8 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 125.0 (CH), 124.7 (CH), 124.5 (CH), 80.9 (C_q), 78.9 (C_q), 76.2 (C_q), 74.8 (C_q), 73.6 (CH_2), 63.2 (CH_2), 60.1 (CH_2), 48.5 (CH), 34.2 (C_q), 33.9 (C_q), 33.8 (C_q), 33.6 (C_q), 32.4 (CH_2), 32.1 (CH_2), 31.7 (CH_2), 31.6 (CH_3), 31.5 (CH_3), 30.9 (CH_3), 30.8 (CH_3), 21.4 (CH_3).

Mp = 107.6-108.1 $^{\circ}\text{C}$; **R_f** = 0.35 (*n*-Hexane/EtOAc = 3:1);

FAB-MS m/z 886 (M^+ , 27) : (附圖十二)

42 : $[\alpha]_{\text{D}} = -14.0$

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : (附圖十三)

δ 8.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 7H), 6.63 (s, 2H), 6.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 5.35-5.25 (m, 1H), 5.05 (dd, $J = 16.3$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 16.3$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.71-4.53 (m, 5H), 4.26 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 14.6$ Hz, 2H), 3.39 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.51 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.50 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.34 (s, 18H), 0.85 (s, 9H), 0.82 (s, 9H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) : (附圖十四)

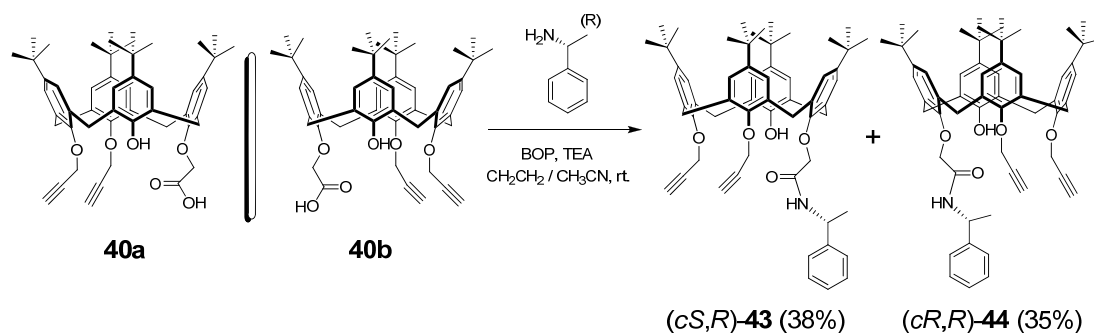
δ 168.9 (C_q), 152.2 (C_q), 150.2 (C_q), 149.8 (C_q), 149.5 (C_q), 147.3 (C_q), 147.0 (C_q), 145.9 (C_q), 143.7 (C_q), 143.0 (C_q), 136.5 (C_q), 135.6 (C_q), 132.8 (C_q), 132.5 (C_q), 131.7 (C_q), 130.5 (C_q), 129.1 (C_q), 128.4 (CH), 126.8 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 125.3 (CH), 124.6 (CH), 124.5 (CH), 81.0 (C_q), 78.9 (C_q), 75.8 (C_q), 75.1 (C_q), 73.6 (CH₂), 63.2 (CH₂), 60.4 (CH₂), 48.6 (CH), 34.2 (C_q), 33.9 (C_q), 33.8 (C_q), 33.7 (C_q C_q), 32.4 (CH₂), 32.2 (CH₂), 31.9 (CH₂), 31.7 (CH₃), 31.6 (CH₃), 30.9 (CH₃), 30.8 (CH₃), 22.8 (CH₃).

Mp = 111.3-111.9°C; **R_f** = 0.28 (*n*-Hexane/EtOAc = 3:1);

FAB-MS m/z 886 (M⁺, 27), 887 (M + H⁺, 25) : (附圖十五)

(*cS,R*)-5,11,17,23-tetra(*t*-butyl)-25,26-dipropargyloxy-27-N-(β -phenylethyl)aminocarbonylmethoxy-28-hydroxycalix[4]arene, **43.**

(*cR,R*)-5,11,17,23-tetra(*t*-butyl)-25,26-dipropargyloxy-27-N-(β -phenylethyl)aminocarbonylmethoxy-28-hydroxycalix[4]arene, **44.**



A mixture of **40** (0.30 g, 0.38 mmol), BOP (0.24 g, 0.57 mmol) and triethylamine (0.08 mL, 0.57 mmol) in a 50 mL round bottom flask was added 30 mL of a 1:1 mixture of CH₂Cl₂ and CH₃CN. The reaction mixture was added (*R*)-1-phenylethanamine (0.07 mL, 5.74 mmol) and stirred at room temperature for 12 hours. After solvent was evaporated, the crude product was purified by column chromatography on silica gel (n-Hexane/EtOAc = 8:1) yielding white product of **43** (0.12 g, 36%), **44** (0.09 g, 32%).

43 : $[\alpha]_D = +3.3$

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : (附圖十六)

δ 8.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.51-7.46 (m, 2H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 4H), 6.67-6.62 (m, 3H), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 5.39-5.29 (m, 1H), 4.73-4.48 (m, 7H), 4.31 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 13.9$

Hz, 1H), 3.28 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.24 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.40 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 2.39 (t, $J = 2.3$ Hz, 1H), 1.65 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.36 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 0.84 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) : (附圖十七)

δ 169.6 (C_q), 152.4 (C_q), 151.3 (C_q), 150.4 (C_q), 149.8 (C_q), 147.7 (C_q), 147.4 (C_q), 146.3 (C_q), 143.9 (C_q), 143.4 (C_q), 136.9 (C_q), 136.2 (C_q), 133.3 (C_q), 132.9 (C_q), 132.1 (C_q), 132.0 (C_q), 130.9 (C_q), 129.4 (C_q), 129.1 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 125.6 (CH), 125.2 (CH), 125.0 (CH), 81.3 (C_q), 79.3 (C_q), 76.7 (C_q), 75.3 (C_q), 74.1 (CH_2), 63.7 (CH_2), 60.6 (CH_2), 49.0 (CH), 34.7 (C_q), 34.4 (C_q), 34.3 (C_q), 34.1 (C_q), 32.9 (CH_2), 32.6 (CH_2), 32.2 (CH_2), 32.1 (CH_3), 32.0 (CH_3), 31.4 (CH_3), 31.3 (CH_3), 22.3 (CH_3).

Mp = 110.5-111.0°C; **R_f** = 0.35 (*n*-Hexane/EtOAc = 3:1);

FAB-MS m/z 886 (M^+ , 75), 887 ($\text{M} + \text{H}^+$, 68) : (附圖十八)

44 : $[\alpha]_{\text{D}} = +14.0$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : (附圖十九)

δ 8.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.17-7.07 (m, 7H), 6.63 (s, 2H), 6.57 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.53 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.35-5.25 (m, 1H), 5.05 (dd, $J = 16.3$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.97 (dd, $J = 16.3$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.71-4.53 (m, 5H), 4.26 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.11 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 3.26 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.21 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.13 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.51 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 2.50 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.34 (s,

18H), 0.84 (s, 9H), 0.82 (s, 9H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) : (附圖二十)

δ 168.9 (C_q), 152.2 (C_q), 150.5 (C_q), 149.8 (C_q), 148.5 (C_q), 147.3 (C_q), 147.0 (C_q), 145.9 (C_q), 143.7 (C_q), 143.0 (C_q), 136.5 (C_q), 135.6 (C_q), 132.8 (C_q), 132.5 (C_q), 131.6 (C_q), 130.4 (C_q), 129.1 (C_q), 128.4 (CH), 126.8 (CH), 126.2 (CH), 125.9 (CH), 125.6 (CH), 125.6 (CH), 125.4 (CH), 125.3 (CH), 124.6 (CH), 124.5 (CH), 80.9 (C_q), 78.9 (C_q), 75.8 (C_q), 75.1 (C_q), 73.6 (CH₂), 63.2 (CH₂), 60.4 (CH₂), 48.6 (CH), 34.2 (C_q), 33.9 (C_q), 33.8 (C_q), 33.6 (C_q), 32.4 (CH₂), 32.4 (CH₂), 31.9 (CH₂), 31.7 (CH₃), 31.6 (CH₃), 30.9 (CH₃), 30.8 (CH₃), 22.8 (CH₃).

Mp = 110.9-111.6°C; R_f = 0.28 (*n*-Hexane/EtOAc = 3:1);

FAB-MS m/z 886 (M⁺, 21), 887 (M + H⁺, 12) : (附圖二十一)

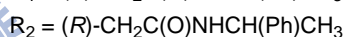
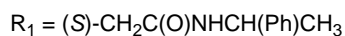
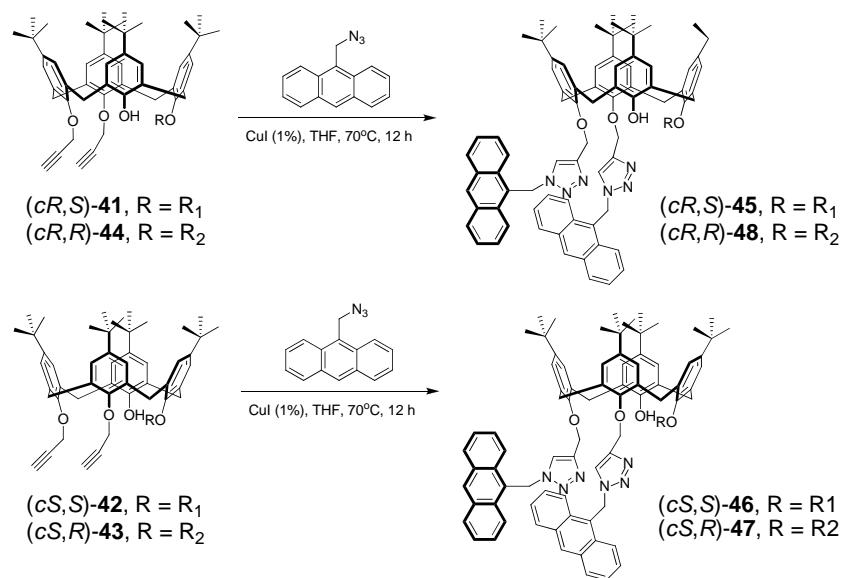
(*cR,S*)-5,11,17,23-tetra(*t*-butyl)-25, 26-[1-((anthracen-10-yl)methyl)]-1*H*-1,2,3-triazole-27-N-(β-phenylethyl)aminocarbonylmethoxy-28-hydroxy-calix[4]arene, 45.

(*cS,S*)-5,11,17,23-tetra(*t*-butyl)-25, 26-[1-((anthracen-10-yl)methyl)]-1*H*-1,2,3-triazole-27-N-(β-phenylethyl)aminocarbonylmethoxy-28-hydroxy-calix[4]arene, 46.

(*cS,R*)-5,11,17,23-tetra(*t*-butyl)-25, 26-[1-((anthracen-10-yl)methyl)]-1*H*-1,2,3-triazole-27-N-(β-phenylethyl)aminocarbonylmethoxy-28-hydroxy-calix[4]arene, 47.

(*cR,R*)-5,11,17,23-tetra(*t*-butyl)-25,26-[1-((anthracen-10-yl)methyl)]-1*H*-1,2,3-triazole-27-N-(β-phenylethyl)aminocarbonylmethoxy-28-hydroxy-

calix[4]arene, 48.



The optical pure compound of **41** (0.10 g, 0.11 mmol), 9-(azidomethyl)-anthracene (0.06 g, 0.25 mmol) and CuI (about 2 mg) in THF was heated to reflux for 12 h. The mixture was extracted thrice with chloroform (15 mL \times 3). The chloroform layer was dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The residue obtained was purified over silica gel column eluting with *n*-Hexane/EtOAc (v/v = 3:1) to give 0.11 g (0.08 mmol, 69%) of **45**. Similar method was used to receive compounds **46** (63%), **47** (58%), and **48** (55%).

45 : $[\alpha]_D = -52.2$

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : (附圖二十二)

δ 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 8.06 (d, $J =$

7.7 Hz, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.75-7.60 (m, 5H), 7.54-7.52 (m, 5H), 7.33-7.28 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 3H), 6.85 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.40 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 6.16 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 6.13-6.06 (m, 4H), 5.12-5.03 (m, 1H), 4.59 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 3.75 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.83 (d, 13.6 Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.52-2.37 (m, 4H), 1.43 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 0.63 (s, 9H), 0.56 (s, 9H).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) : (附圖二十三)

δ 168.1 (C_q), 152.1 (C_q), 151.3 (C_q), 149.3 (C_q), 148.9 (C_q), 146.2 (C_q), 145.8 (C_q), 145.0 (C_q), 144.5 (C_q), 143.3 (C_q), 142.9 (C_q), 141.0 (C_q), 135.7 (C_q), 135.2 (C_q), 132.0 (C_q), 131.3 (C_q), 131.1 (C_q), 130.8 (C_q), 130.7 (C_q), 130.5 (C_q), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (C_q), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 125.8 (CH), 125.4 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 124.9 (CH), 124.6 (CH), 124.6 (CH), 124.4 (CH), 124.3 (CH), 124.2 (CH), 124.1 (CH), 123.6 (CH), 123.1 (CH), 122.9 (CH), 74.6 (CH_2), 68.0 (CH_2), 67.0 (CH_2), 48.4 (CH), 46.3 (CH_2), 46.2 (CH_2), 34.0 (C_q), 33.8 (C_q), 33.4 (C_q), 33.3 (C_q), 31.9 (CH_3), 31.6 (CH_3), 30.8 (CH_2), 30.7 (CH_3), 30.7 (CH_3), 30.6 (CH_2), 29.7 (CH_2), 21.2 (CH_3).

Mp = 144.9-145.7°C ; **R_f** = 0.23 (*n*-Hexane/Acetone = 3:1);

FAB-MS m/z 1353 ($\text{M} + \text{H}^+$, 100) : (附圖二十四)

46 : $[\alpha]_D = -2.6$

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : (附圖二十五)

δ 8.52 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.65-7.57 (m, 4H), 7.51-7.42 (m, 4H), 7.36-7.29 (m, 6H), 7.29-7.21 (m, 2H), 6.98 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.57 (s, 2H), 6.13-6.09 (m, 2H), 6.07 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.86 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 5.31-5.22 (m, 1H), 4.72 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 4.53 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 3.65 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 14.7$ Hz, 1H), 3.42 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.47 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.39-2.26 (m, 3H), 2.12 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 1.50 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 0.64 (s, 9H), 0.54 (s, 9H).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) : (附圖二十六)

δ 168.2 (C_q), 152.2 (C_q), 151.3 (C_q), 149.1 (C_q), 148.6 (C_q), 146.3 (C_q), 145.8 (C_q), 145.0 (C_q), 144.4 (C_q), 143.4 (C_q), 143.3 (C_q), 140.7 (C_q), 135.5 (C_q), 135.4 (C_q), 132.0 (C_q), 131.4 (C_q), 131.2 (C_q), 131.0 (C_q), 130.9 (C_q), 130.7 (C_q), 130.6 (C_q), 130.3 (C_q), 129.8 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (CH), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (C_q), 127.7 (CH), 127.4 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (C_q), 126.6 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 124.7 (CH), 124.6 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (CH), 124.3 (CH), 124.2 (C_q), 124.1 (CH), 124.0 (CH), 123.7 (CH), 123.1 (CH), 123.0 (CH), 122.7 (CH), 74.5 (CH_2), 68.0 (CH_2), 67.4 (CH_2), 48.0 (CH), 46.3 (CH_2), 46.2 (CH_2), 34.1 (C_q), 33.7

(C_q), 33.4 (C_q), 33.3 (C_q), 31.9 (CH₃), 31.6 (CH₃), 30.8 (CH₂), 30.7 (CH₃), 30.7 (CH₃), 30.4 (CH₂), 21.0 (CH₃).

Mp = 145.0-145.8°C ; **R_f** = 0.20 (*n*-Hexane/Acetone = 3:1);

FAB-MS *m/z* 1353 (M + H⁺, 29) : (附圖二十七)

47 : [α]_D = +51.0

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : (附圖二十八)

δ 8.54 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.75-7.60 (m, 5H), 7.54-7.52 (m, 4H), 7.33-7.28 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.0 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.39 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 6.14-6.06 (m, 4H), 5.13-5.03 (m, 1H), 4.59 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.31-4.26 (m, 2H), 3.75 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 2.83 (d, 13.5 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.52-2.37 (m, 4H), 1.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 0.63 (s, 9H), 0.56 (s, 9H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) : (附圖二十九)

δ 168.1 (C_q), 152.0 (C_q), 151.3 (C_q), 149.2 (C_q), 148.9 (C_q), 146.2 (C_q), 145.8 (C_q), 145.0 (C_q), 144.5 (C_q), 143.3 (C_q), 142.9 (C_q), 141.0 (C_q), 135.6 (C_q), 135.2 (C_q), 132.0 (C_q), 131.3 (C_q), 131.1 (C_q), 131.1 (C_q), 130.8 (C_q), 130.6 (C_q), 130.4 (C_q), 129.8 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (CH), 129.5 (CH), 128.5 (CH), 128.5 (C_q), 127.7 (CH), 127.6 (C_q), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (C_q), 126.6 (CH), 125.8 (CH), 125.4 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH),

124.9 (CH), 124.6 (CH), 124.5 (CH), 124.3 (CH), 124.2 (CH), 124.1 (CH),
123.6 (CH), 123.0 (CH), 122.9 (CH), 74.5 (CH₂), 67.9 (CH₂), 66.9 (CH₂),
48.4 (CH), 46.3 (CH₂), 46.2 (CH₂), 34.0 (C_q), 33.8 (C_q), 33.4 (C_q), 33.3 (C_q),
31.9 (CH₃), 31.6 (CH₃), 30.8 (CH₂), 30.7 (CH₃), 30.7 (CH₃), 30.7 (CH₃),
30.6 (CH₂), 29.6 (CH₂), 21.1 (CH₃).

Mp = 144.8-145.6°C ; **R_f** = 0.23 (*n*-Hexane/Acetone = 3:1);

FAB-MS *m/z* 1353 (M + H⁺, 100), 1376 (M+1 + Na⁺, 11) : (附圖三十)

48 : [α]_D = +2.8

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : (附圖三十一)

δ 8.50 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.61-7.56 (m, 4H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.36-7.25 (m, 6H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.58 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.54 (s, 2H), 6.16-6.06 (m, 3H), 5.99 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.31-5.22 (m, 1H), 4.71 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.04 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.64 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.52 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.98 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.45 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 2.36 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.27 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 2.10 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.28 (s, 9H), 0.64 (s, 9H), 0.54 (s, 9H).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) : (附圖三十二)

δ 168.1 (C_q), 152.1 (C_q), 149.0 (C_q), 148.5 (C_q), 146.3 (C_q), 145.7 (C_q),

chloroform layer was dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The residue obtained was purified over silica gel column eluting with *n*-Hexane/acetone (v/v = 1:4) to give 0.30 g (0.24 mmol, 64%) of **49**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : (附圖三十四)

δ 8.47 (s, 2H), 8.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.60-7.54 (m, 4H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.05 (s, 2H), 6.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 6.59-6.54 (m, 4H), 6.46 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.82 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.70 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.68 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.53 (s, 4H), 4.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 4.16 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 13.1$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H), 1.00 (s, 18H), 0.90 (s, 18H).

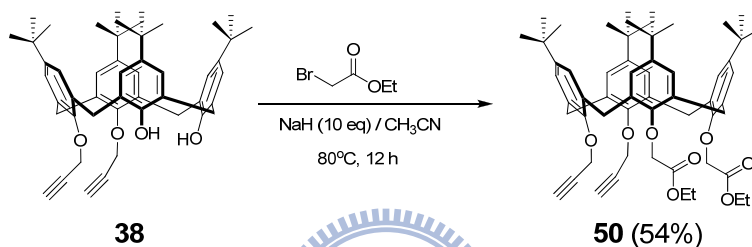
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 75.5 MHz) : (附圖三十五)

δ 169.0 (C_q), 152.8 (C_q), 151.2 (C_q), 149.7 (C_q), 148.9 (C_q), 146.0 (C_q), 145.5 (C_q), 145.4 (C_q), 145.0 (C_q), 143.3 (C_q), 140.4 (C_q), 135.8 (C_q), 135.4 (C_q), 132.0 (C_q), 131.4 (C_q), 131.3 (C_q), 131.2 (C_q), 131.1 (C_q), 130.8 (C_q), 130.6 (C_q), 129.5 (CH), 129.2 (CH), 129.1 (CH), 128.9 (CH), 128.0 (C_q), 127.5 (CH), 127.1 (C_q), 127.0 (CH), 125.5 (CH), 125.3 (CH), 125.0 (CH), 124.9 (CH), 124.8 (CH), 124.6 (CH), 124.4 (CH), 124.4 (CH), 124.3 (CH), 124.1 (CH), 123.2 (CH), 123.1 (CH), 123.0 (CH), 70.9 (CH_2), 68.4 (CH_2), 67.5 (CH_2), 60.4 (CH_2), 46.3 (CH_2), 46.2 (CH_2), 34.0 (C_q), 33.7 (C_q), 33.4 (C_q), 33.3 (C_q), 31.9 (CH_3), 31.5 (CH_3), 31.1 (CH_2), 30.9 (CH_2), 30.7 (CH_3), 14.0 (CH_3).

Mp = 156.4-156.0°C ; **R_f** = 0.33 (*n*-Hexane/Acetone = 3:1);

FAB-MS *m/z* 1277 (**M**⁺, 97), 1278 (**M** + **H**⁺, 100), 1300 (**M** + **Na**⁺, 6) : (附圖三十六)

5,11,17,23-tetra(*t*-butyl)-25, 26--dipropargyloxy-27, 28- ethoxycarbonyl-methoxycalix[4]arene, 50.



The compound **38** (0.20 g, 0.25 mmol) was dissolved in acetonitrile, then, added sodium hydride (10.0 equiv) stirred 1 h, and added ethyl bromoacetate (10.0 equiv) stirred for 12 h at 70°C. The solvent was removed under reduced pressure. Then added few mL of CH₂Cl₂ and filter by kieselguhr. The solvent was removed under reduced pressure. The residue obtained was purified over silica gel column eluting with *n*-Hexane/EtOAc (v/v = 10:1) to give 0.12 g (51%) of **50**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : (附圖三十七)

δ 6.81 (m, 8H), 4.88-4.59 (m, 12H), 4.27 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.23-3.13 (m, 4H), 2.41 (t, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.08 (s, 18H), 1.06 (s, 18H).

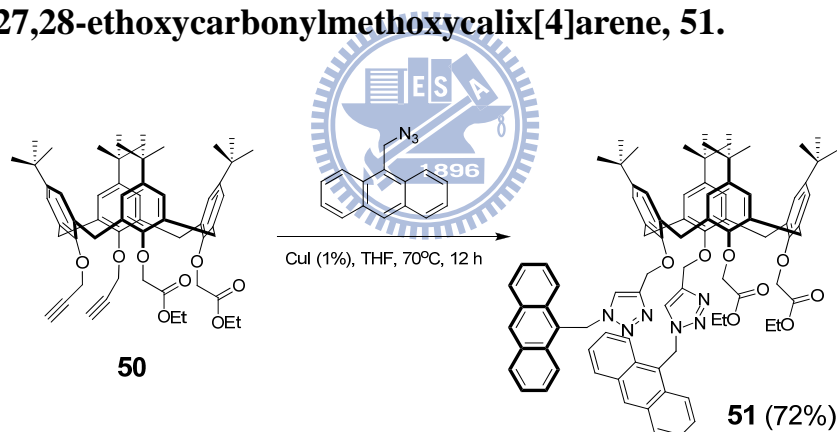
^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.5 MHz) : (附圖三十八)

δ 170.4 (C_q), 152.9 (C_q), 152.1 (C_q), 145.4 (C_q), 145.1 (C_q), 134.4 (C_q), 134.2 (C_q), 133.5 (C_q), 133.2 (C_q), 125.2 (CH), 124.9 (CH), 81.2 (C_q), 74.2 (C_q), 71.5 (CH_2), 60.8 (CH_2), 60.5 (CH_2), 33.8 (C_q), 33.7 (C_q), 32.5 (CH_2), 32.0 (CH_2), 31.5 (CH_2), 31.3 (CH), 14.2 (CH_3).

Mp = 139.8-140.5°C ; **R_f** = 0.30 (*n*-Hexane/EtOAc = 4:1);

FAB-MS m/z 897 (M^+ , 12) : (附圖三十九)

5,11,17,23-tetra(*t*-butyl)-25, 26-[1-((anthracen-10-yl)methyl)]-1*H*-1,2,3-triazole-27,28-ethoxycarbonylmethoxycalix[4]arene, **51.**



The mixture of **51** (0.30 g, 0.37 mmol), 9-(azidomethyl)anthracene (0.20 g, 0.85 mmol) and CuI (about 5 mg) in THF was heated to reflux for 12 h. The mixture was extracted thrice with chloroform (30 mL \times 3). The chloroform layer was dried over MgSO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. The residue obtained was purified over silica gel column eluting with *n*-Hexane/acetone (v/v = 1/4) to give 0.30 g (0.24 mmol, 64%) of **51**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : (附圖四十)

δ 8.47 (s, 2H), 8.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 4H), 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.59-7.54 (m, 4H), 7.48-7.43 (m, 4H), 7.05 (s, 2H), 6.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 6.59-6.54 (m, 4H), 6.46 (d, $J = 15.1$ Hz, 2H), 6.42 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 6.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 4.82 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.70 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.68 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 4.53 (s, 4H), 4.16 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.44 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 3.10 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.70 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 2.08 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 1.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.00 (s, 18H), 0.90 (s, 18H).

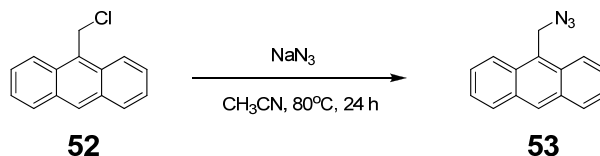
¹³C NMR (CDCl₃, 75.5 MHz) : (附圖四十一)

δ 170.4 (C_q), 152.8 (C_q), 152.7 (C_q), 144.8 (C_q), 144.6 (C_q), 144.5 (C_q), 133.9 (C_q), 133.5 (C_q), 133.3 (C_q), 133.2 (C_q), 131.3 (C_q), 130.7 (C_q), 129.5 (CH), 129.3 (CH), 127.5 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 124.6 (CH), 124.5 (CH), 124.4 (C_q), 123.3 (CH), 123.2 (CH), 71.1 (CH₂), 66.2 (CH₂), 60.3 (CH₂), 46.2 (CH₂), 33.7 (C_q), 33.6 (C_q), 31.8 (CH₂), 31.7 (CH₂), 31.3 (CH₃), 31.2 (CH₃), 14.0 (CH₃), 0.0 (C_q).

Mp = 129.3-130.0°C ; **R_f** = 0.25 (*n*-Hexane/Acetone = 2:1);

FAB-MS *m/z* 1364 (M⁺, 34), 1386 (M + Na⁺, 30) : (附圖四十二)

9-(Azidomethyl)-anthracene, **53**



A mixture of 9-(chloromethyl)anthracene (5.00 g, 22.06 mmol) and sodium azide (7.17 g, 110.28 mmol) in 400 mL MeCN was refluxed for 1 day. After completion of the reaction, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was dissolved in CH₂Cl₂, washed with water, and dried over MgSO₄. After evaporation of the solvent, 5.09 g of **53** (96%) was obtained. yellow solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) :

δ 8.52 (s, 1H), 8.32-8.28 (m, 2H), 8.07-8.05 (m, 2H), 7.63-4.49 (m, 4H), 5.34 (s, 2H).

Mp = 80-82°C ; **R_f** = 0.66 (*n*-Hexane/EtOAc = 2:1).

第六章 參考文獻

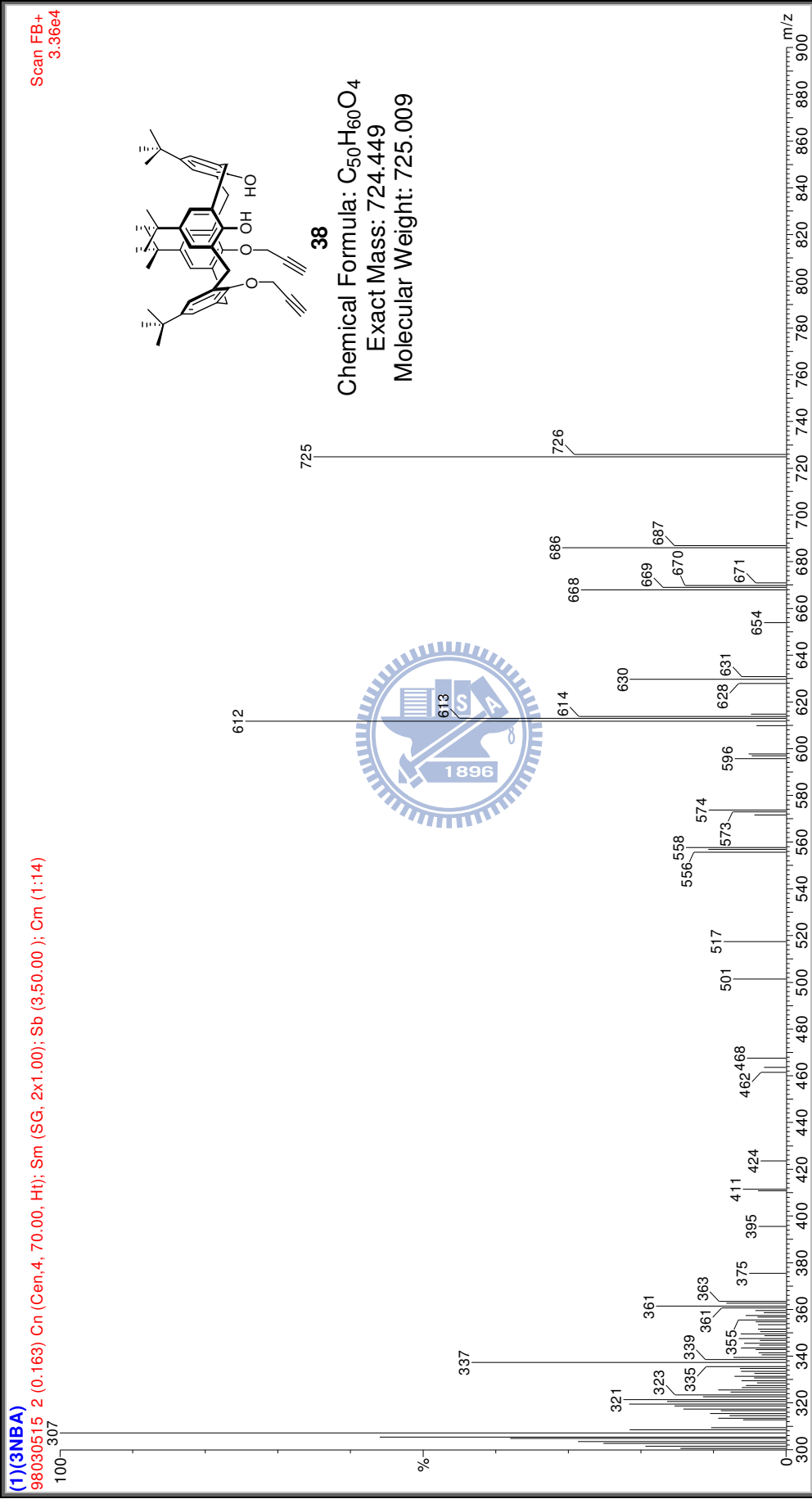
1. Pedersen, C. J. *Angew Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 1021
2. Lehn, J.-M. *Angew Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 89.
3. Cram, D. J. *Angew Chem. Int. Ed.* **1988**, 27, 1009.
4. (a) Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 7017-7036 (b) Down, J. L.; Lewis, J.; Moore, B.; Wilkinson, G. W. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3767.
5. Szejtli, *J. Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1743.
6. (a) Gutsche, C. D. *Calixarenes*; The Royal Society of Chemistry Cambridge, 1992. (b) Gutsche, C. D. *Calixarenes Revisited*; The Royal Society of Chemistry: Cambridge, 1998.
7. Liu, Y.; Vignon, S. A.; Zhang, X.; Bonvallet, P. A.; Khan, S. I.; Houk, K. N.; Stoddart, J. F. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9334.
8. (a) Bravo, J. A.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 11, 2565. (b) Harrison, I. T.; Harrison, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, 89, 5723. (c) Aricó, F. J.; Badjic, D.; Cantrill, S. J.; Flood, A. H.; Leung, K. C.-F.; Liu, Y.; Stoddart, J. F. *Topics in Current Chemistry* 249: **2005**, 203.
9. Zinke, A.; Ziegler, E. *Ber.* **1944**, 77, 264.
10. (a) Mandolini, L.; Ungaro, R. *Calixarenes in Action*; Imperial College Press: London; 2000. (b) Jaime, C.; de Mendoza, J.; Pardos, P.; Nieto, P. M.; Sanchez, C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 3372.
11. Shinkai, S.; Arkai, K.; Iwamoto, K. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4955.
12. Shinkai, S.; Iwamoto, K.; Fujimoto, K.; Matsuda, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 7169.
13. (a) Shinkai, S.; Koreishi, H.; Ueda, K.; Manabe, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 233. (b) Shinkai, S.; Koreishi, H.; Ueda, K.;

- Arimura, T.; Manabe, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6371.
14. Chang, K.-C.; Su, I.-H.; Senthilvelan, A.; Chung, W.-S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 17.
15. Kao, T.-L.; Wang, C.-C.; Pan, Y.-T.; Shiao, Y.-J.; Yen, J.-Y.; Shu, C.-M.; Lee, G.-H.; Peng, S.-M.; Chung, W.-S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2912.
16. Shokova, E. A.; Kovalev, V. V. *R. J. of Org. Chem.* **2009**, *45*, 9.
17. (a) Beer, P. D.; Drew, M. G. B.; Heseck, D.; Nam, K. C. *Chem. Commun.* **1997**, 107. (b) Beer, P. D.; Gale, P. A.; Heseck, D. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 767. (c) Beer, P. D.; Drew, M. G. B.; Heseck, D.; Shade, M.; Szemes, F. *Chem. Commun.* **1996**, 2161. (d) Beer, P. D. *Chem. Commun.* **1996**, 689. (e) Cameron, B. R.; Loeb, S. *J. Chem. Commun.* **1997**, 573.
18. (a) Scheerder, J.; Fochi, M.; Engbersen, J. F. J.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7815. (b) Scheerder, J.; Engbersen, J. F. J.; Casnati, A.; Ungaro, R.; Reinhoudt, D. N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6448. (c) Pelizzi, N.; Casnati, A.; Friggeri, A.; Ungaro, R. *Chem. Commun.* **1998**, 1307. (d) Nam, K. Ch.; Kang, S. O.; Jeong, H. S.; Jeon, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7343.
19. Kim, S. K.; Bok, J. H.; Bartsch, R. A.; Lee, J. Y.; Kim, J. S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4839.
20. Gutsche, C. D.; Muthukrishnan, R.; No, K. H. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 2213.
21. Kubo, Y.; Maeda, S.; Tokita, S.; Kubo, M. *Nature.* **1996**, *382*, 522.
22. Demirtas, H. N.; Bozkurt, S.; Durmaz, M.; Yilmaz, M.; Sirit, A.; *Tetrahedron Asym.* **2008**, *19*, 2020.
23. Qing, G.-Y.; Qin, H.-J.; He, Y.-B.; Hu, C.-G.; Wang, F.; Hu, L. *Supramolecular Chemistry*, **2008**, *20*, 265.

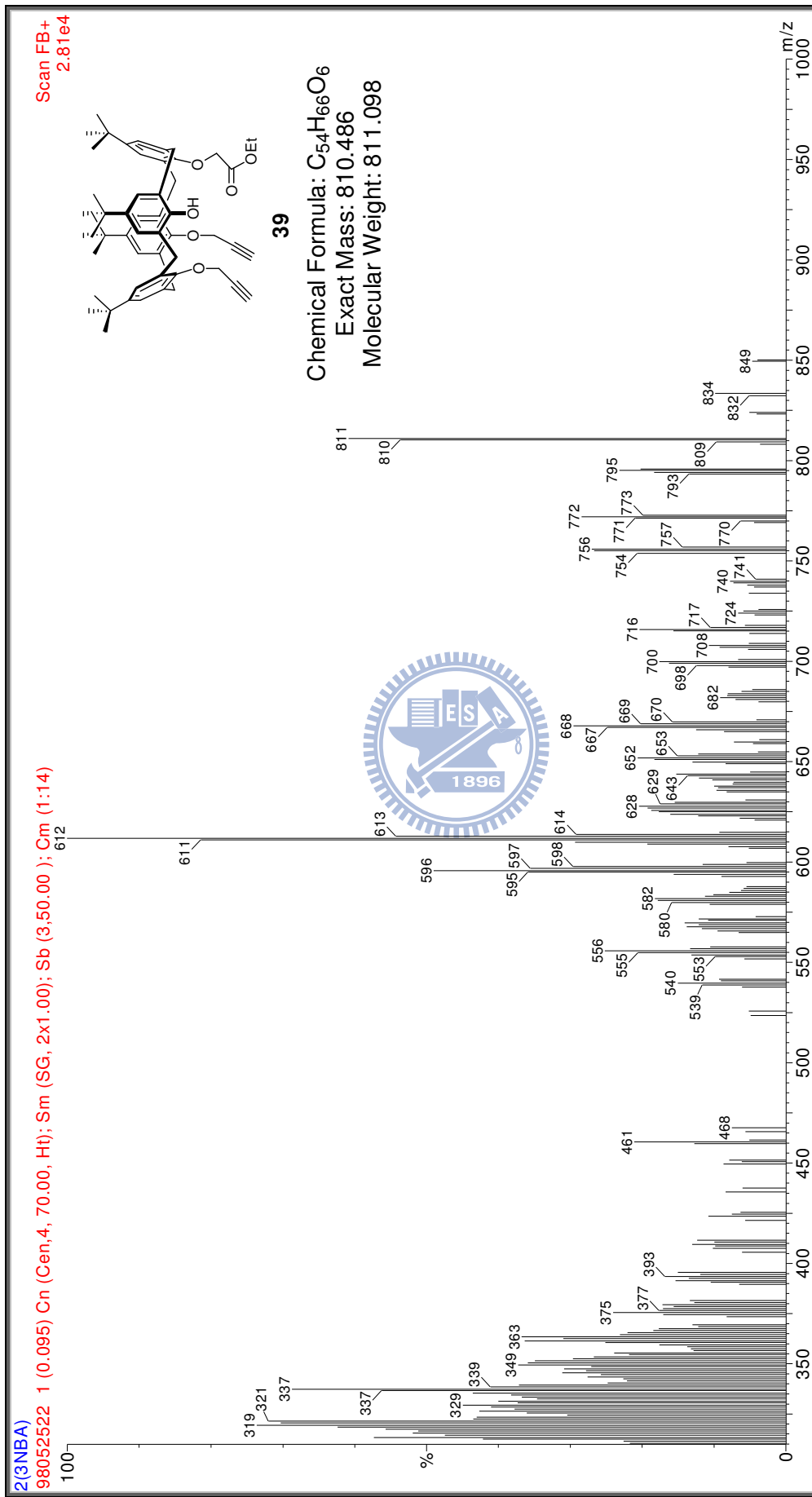
24. (a) Bohmer V.; Kraft D.; Tabatabai M. J. *Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, 17. (b) Gutsche C. D. *Calixarenes Revisited. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry.* **1998**, 135
25. Iwamoto, K.; Shimizu, H.; Araki, K.; Shinkai, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10.
26. (a) Shu, C.-M.; Chung, W.-S.; Wu, S.-H.; Ho, Z.-C.; Lin, L.-G.; *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8. (b) 許春美，國立交通大學應用化學研究所博士論文，**1999** 年。
27. Iwamoto K.; Yanagi A.; Arimura T. *Chem. Lett.* **1990**, 1901-1904.
28. Ferguson G.; Gallagher J. F.; Giunta L.; Neri, P.; Pappalardo, S.; Parisi, M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 42.
29. Jin T.; Monde K. *Chem. Commun.* **1998**, 1357.
30. (a) Can Y. D.; Luo J.; Zheng Q. Y.; Chen, C.-F.; Wang, M.-X.; Huang, Z.-T. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 206-208. (b) Luo. J.; Zheng Q. Y.; Chen C. F. Huang, Z.-T. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5917.
31. (a) Boyko, V. I.; Shivanyuk, A.; Pyrozhenko, V. V.; Zubatyuk, R. I.; Shishkinb, O. V.; Kalchenkoa, V. I. *Tetrahedron Letters.* **2006**, 47, 7775-7778 (b) Boyko, V. I.; Matvieiev, Y. I.; Klyachina, M. A.; Yesypenko, O. A.; Shishkina, S.V.; Shishkin, O.V.; Kalchenko, V. I.; *Tetrahedron* **2009**, 65, 4220.
32. Luo, J.; Shen, L.-C.; Chung, W.-S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 464.
33. Luo, J.; Zheng Q. Y.; Chen, C.-F.; Huang, Z.-T. *Tetrahedron* **2005**, 61, 8517.
34. Shirakawa, S.; Moriyama, A.; Shimizu, S. *Org. Lett.* **2007**, 9, 16.
35. Shirakawa, S.; Kimura, T.; Murata, S.-I.; Shimizu, S. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1288.
36. Böhmer, V.; Kraft, D.; Tabatabai, M.; *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, **1994**, 19, 17.

37. Cort, A. D.; Mandolini, L.; Pasquini, C.; Schiaffino, L.; *New J. Chem.*, **2004**, 28, 1198.
38. IUPAC 1968 Tentative Rules, Section E, Fundamental Stereochemistry, in *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 2849.
39. Hung, H.-C.; Cheng, C.-W.; Wang, Y.-Y.; Chen, Y.-J.; Chung, W.-S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6360.
40. Gutsche, C.D.; Iqbal, M. *Org. Synth.*, **1990**, 68, 234.
41. (a) Shu, C. -M.; Yuan, T. -S.; Ku, M. -C.; Ho, Z. -C.; Liu, W. -C.; Tang, F. -S.; Lin, L.-G. *Tetrahedron* **1996**, 52, 9805. (b) Groenen, L. C.; Ruël, B. H. M.; Casnati, A.; Timmerman, P.; Verboom, W.; Harkema, S.; Pochini, A.; Ungaro, R.; Reinhoudt, D. N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2675.
42. (a) Nicholson, G. P.; Kan, M. J.; Williams, G.; Drew, M.G.; Beer, P. D. *U.S. Pat.* 6, 342, 634, **2002**. (b) Luo J.; Zheng, Q.-Y.; Chen, C.-F.; Huang, Z.-T. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5917. (c) Cao, Y.-D.; Luo, J.; Zheng, Q.-Y.; Chen, C.-F.; Wang, M.-X.; Huang, Z.-T.; *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 206.
43. (a) Xu, Z.-X.; Zhang, C.; Yang, Y.; Chen, C.-F.; Huang, Z.-T. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3. (b) Xu, Z.-X.; Zhang, C.; Zheng, Q.-Y.; Chen, C.-F.; Huang, Z.-T. *Org. Lett.*, **2007**, 9, 22.
44. (a) 陳怡靜，國立交通大學應用化學研究所碩士論文，2008 年。 (b) Maton, L.; Taziaux, D.; Soumillion, J.-P.; Habib Jiwan, J.-L. *J. Mater. Chem.* **2005**, 15, 2928.
45. (a) Böhmer, V.; Kraft, D.; Tabatabai, M. *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1994**, 19, 17. (b) Cort, A. D.; Mandolini, L.; Pasquini, C.; Schiaffino, L. *New J. Chem.* **2004**, 28, 1198. (c) Powell, W. H.; Cozzi, F.; Moss, G. P.; Thilgen, C.; Hwu, R. J.-R.; Yerin, A. *Pure Appl. Chem.* **2002**, 74, 629.
46. 洪豪志，國立交通大學應用化學所博士實驗紀錄本，**2004** 年。

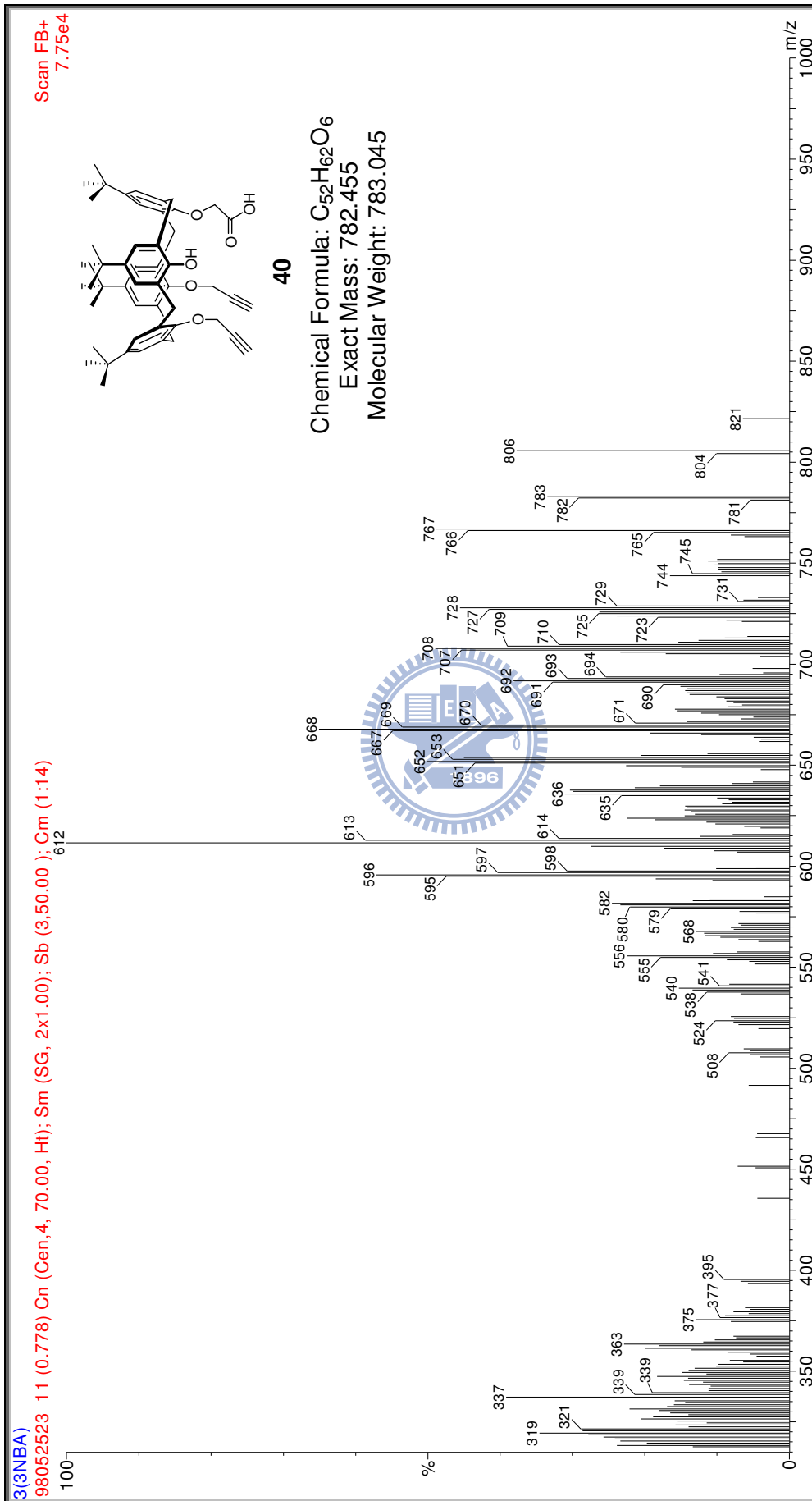
47. (a) Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004. (b) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596 (c) Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 210
48. 羅鈞，國立交通大學應化所博士後實驗紀錄本，**2007** 年。
49. (a) Qing, G.-Y.; Sun, T.-L.; He, Y.-B.; Wang, F.; Chen, Z.-H. *Tetrahedron Asym.* **2009**, *20*, 575-583. (b) Kocabas, E.; Karakucuk, A.; Sirit, A.; Yilmaz, M.; *Tetrahedron Asym.* **2006**, *17*, 1514. (c) Liu, S.-Y.; He, Y.-B.; Qing, G.-Y.; Xu, K.-X.; Qin, H.-J.; *Tetrahedron Asym.* **2005**, *16*, 1527. (d) Qing, G.-Y.; Wang, F.; He, Y.-B.; Hu, C.-G.; Yang, X. *Supramolecular Chemistry*, **2008**, *20*, 635.
50. (a) Cielen, E.; Tahri, A.; Heyen, K. V.; Hoornaert, G. J.; De Shryver, F. C.; Boens, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, *2*, 1573. (b) de Silva, A. P.; Gunaratne, H. Q. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 186.
51. Stern, O; Volmer, M. *Phys. Z.* **1919**, *20*, 183.
52. 蘇盈豪，國立交通大學應用化學研究所碩士論文，**2007** 年。
53. 王雨筠，國立交通大學應用化學研究所碩士論文，**2009** 年。
54. Fang, L.; Chan, W.-H.; He, Y.-B.; Kwong, Daniel W. J.; Lee, Albert W. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7640.



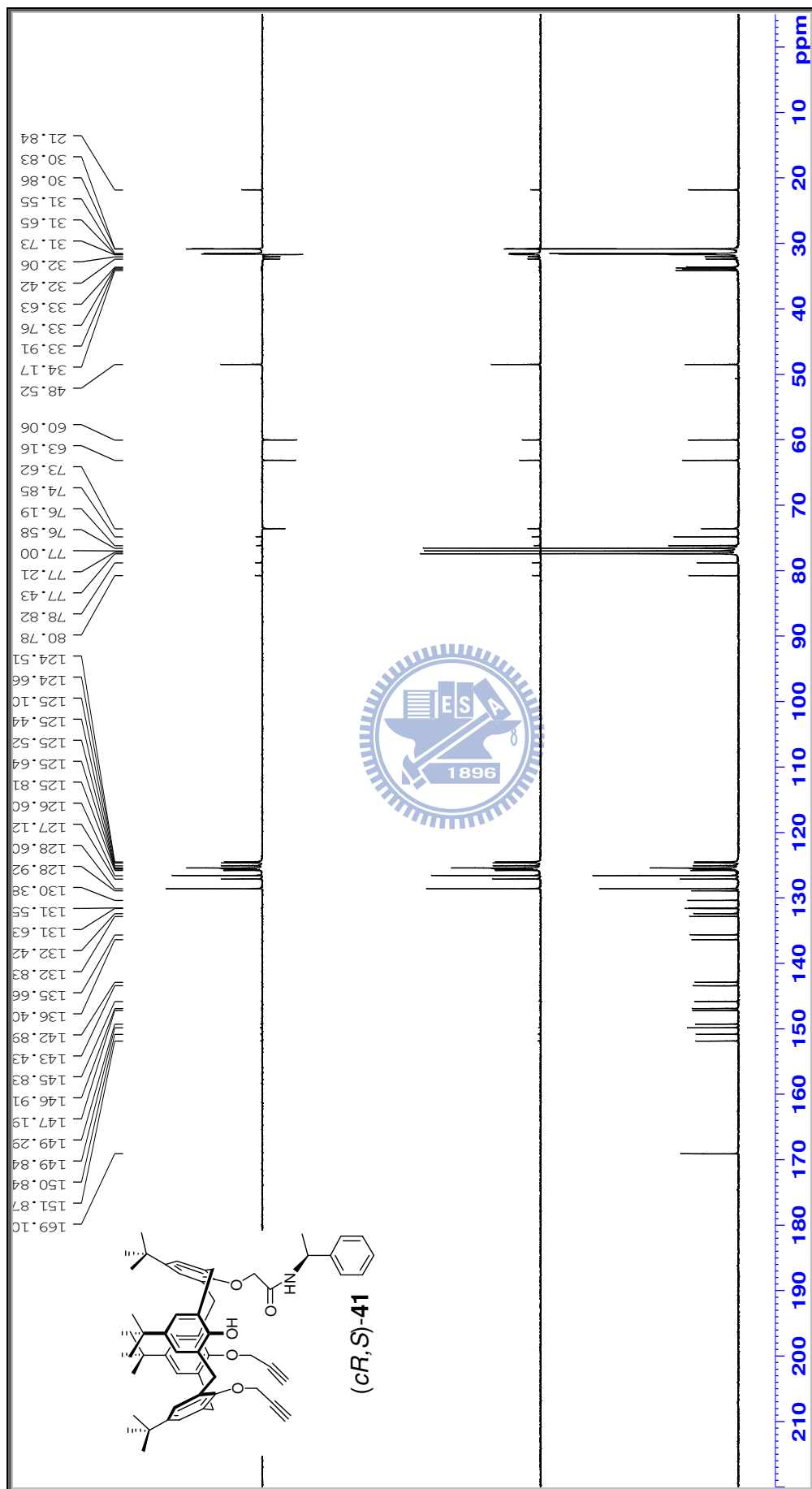
附圖三、化合物 38 之 FAB 質譜圖



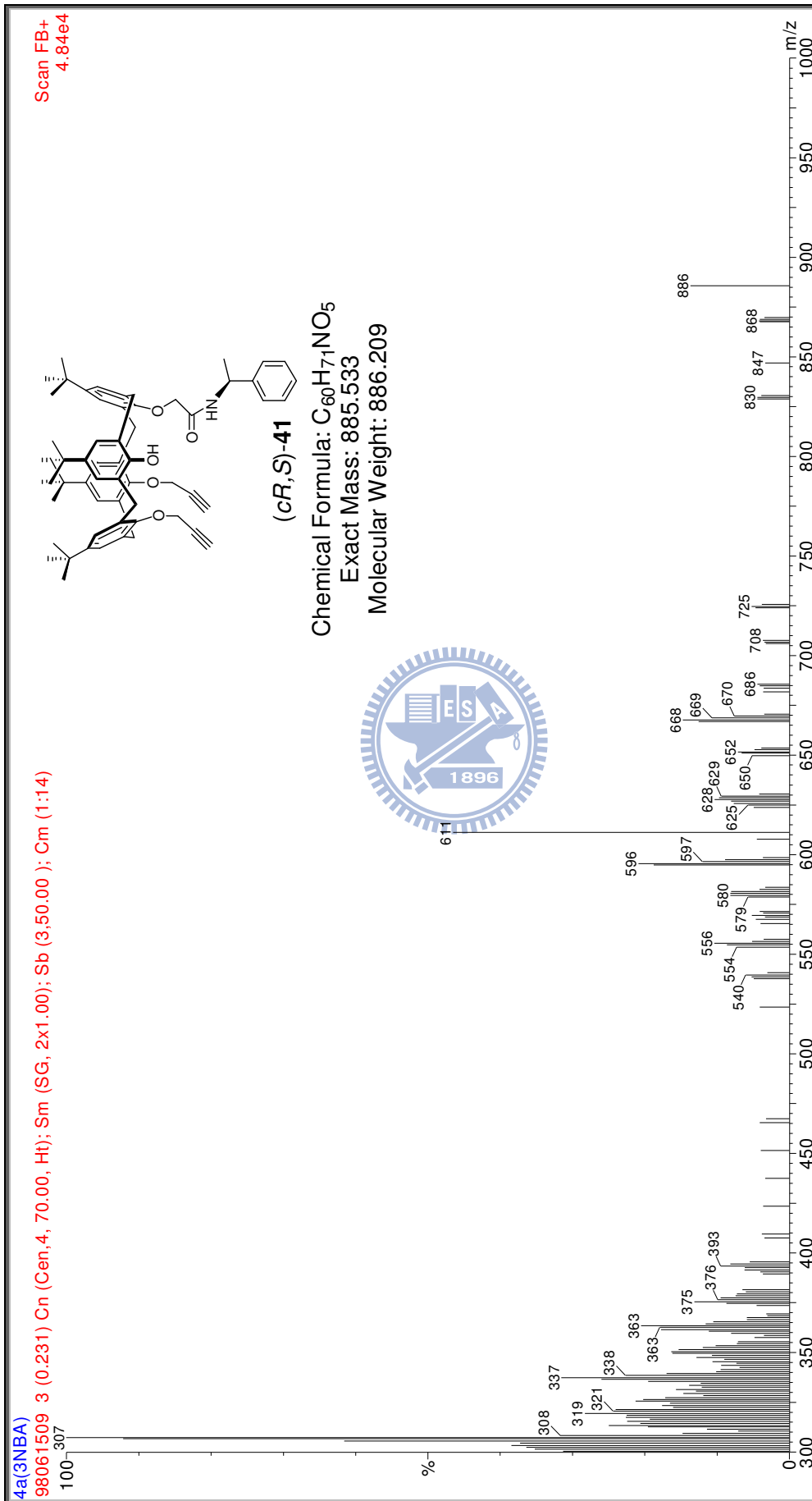
附圖六、化合物 39 之 FAB 質譜圖



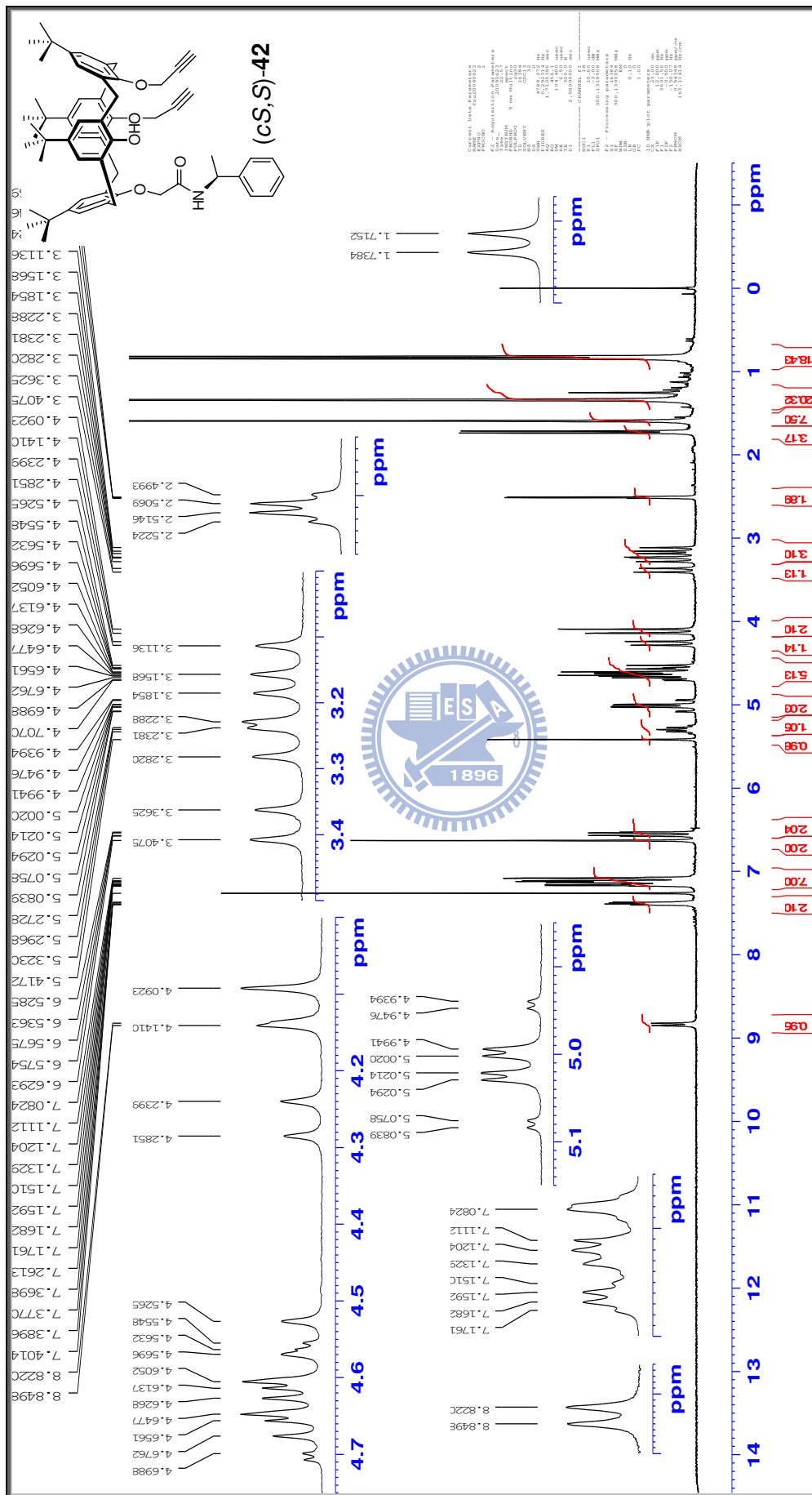
附圖九、化合物 40 之 FAB 質譜圖。



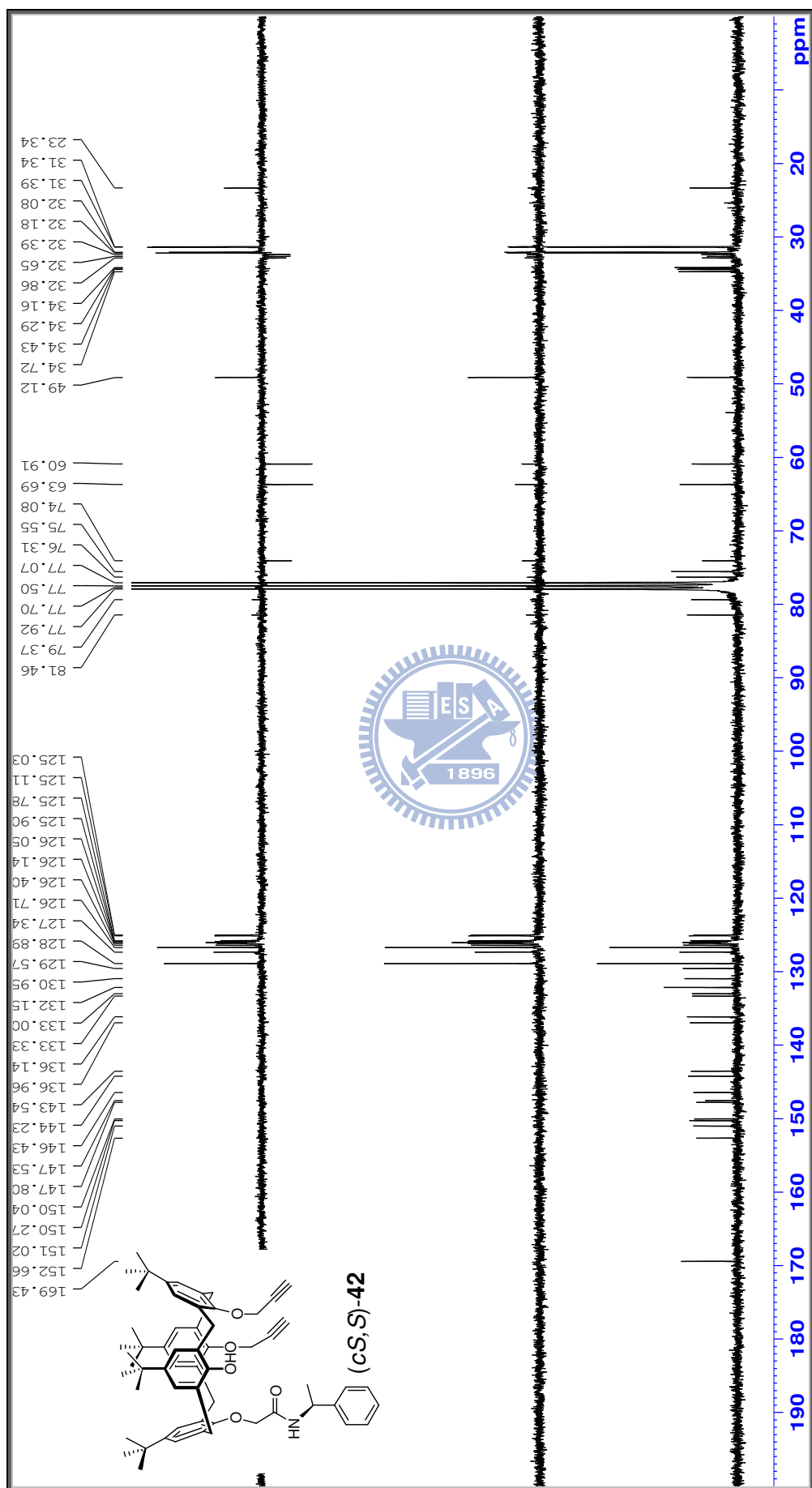
附圖十一、化合物 41 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖



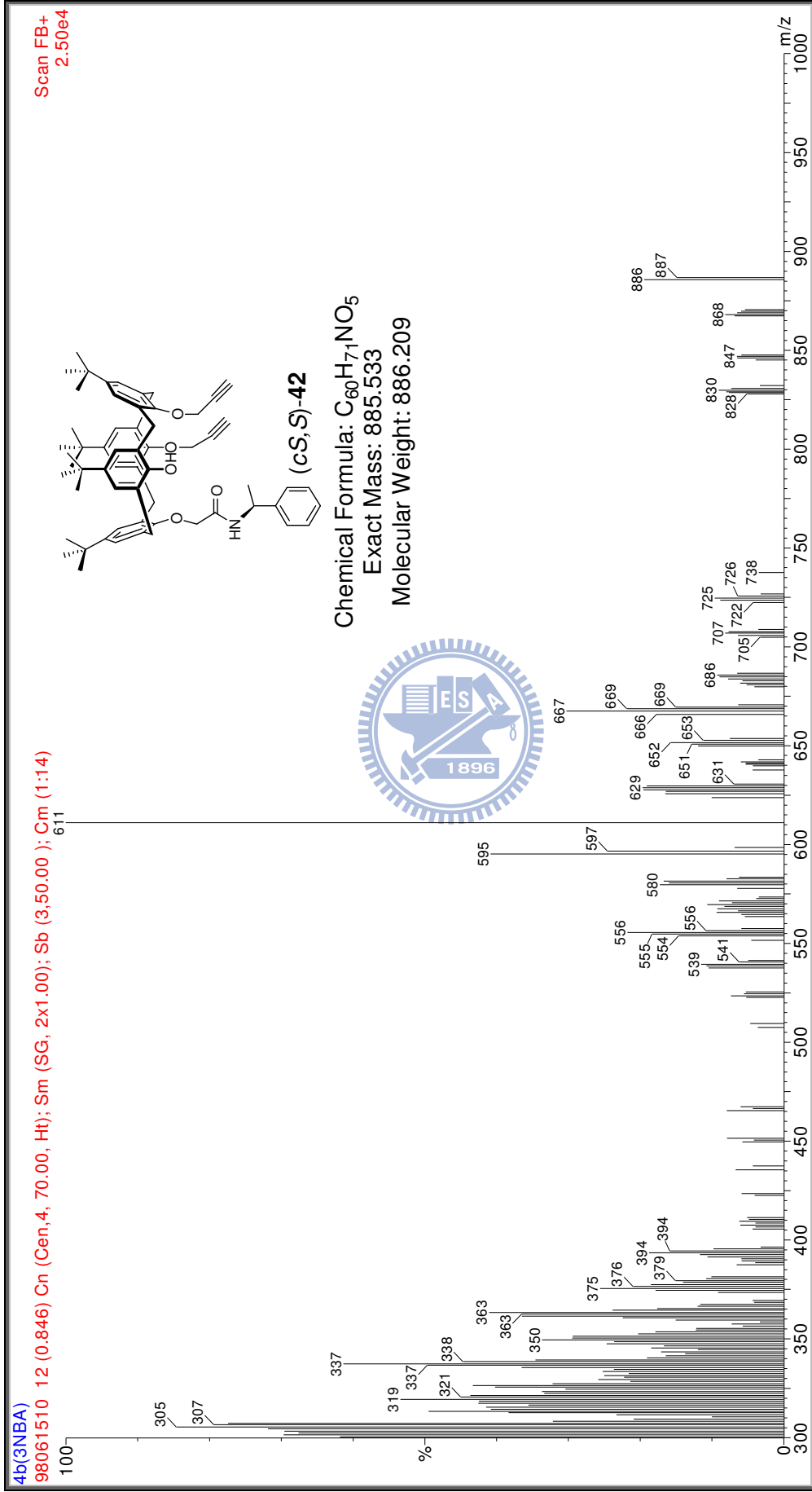
附圖十二、化合物 41 之 FAB 質譜圖



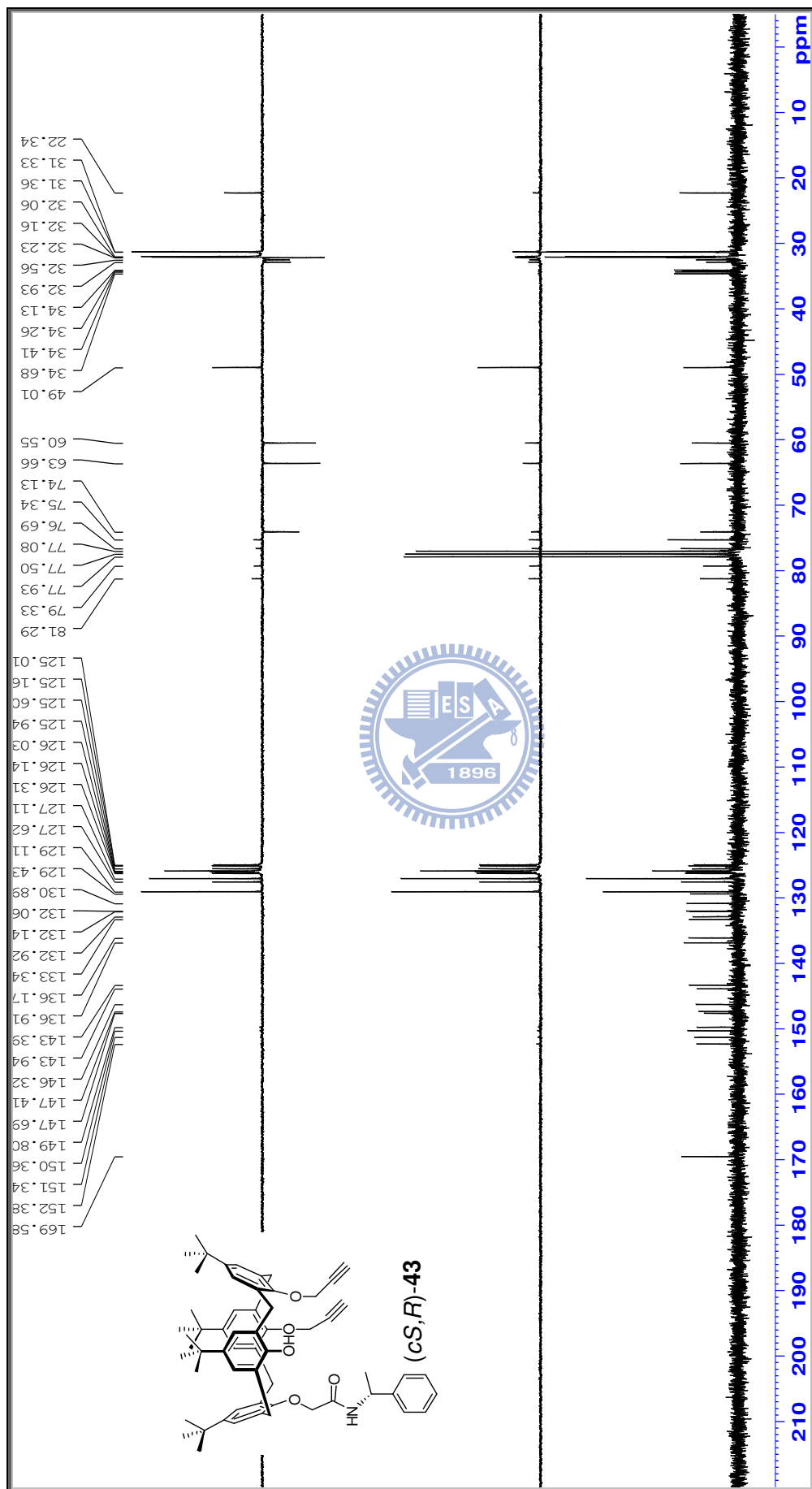
附圖十三、化合物 42 之 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 光譜圖



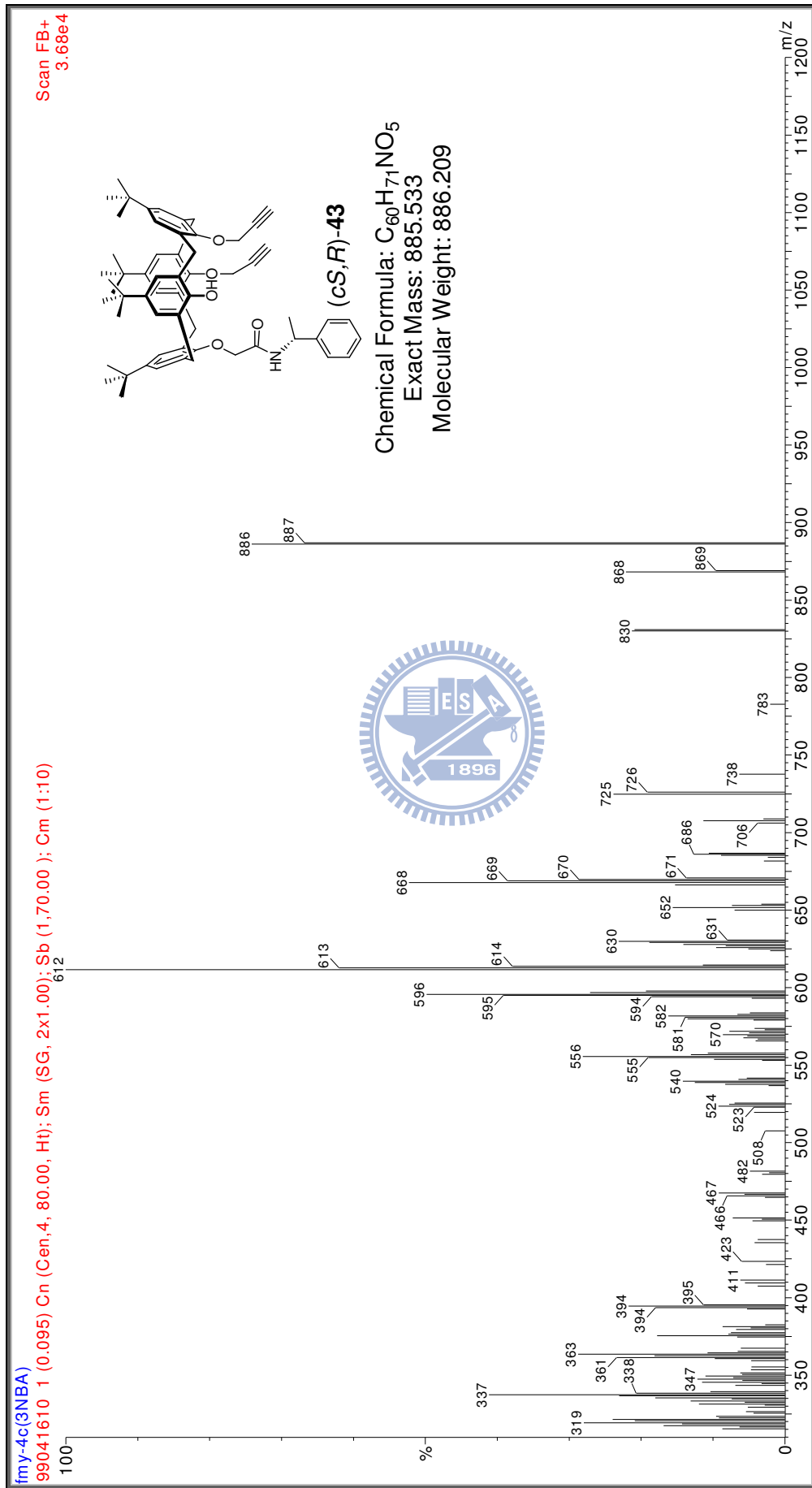
附圖十四、化合物 42 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖



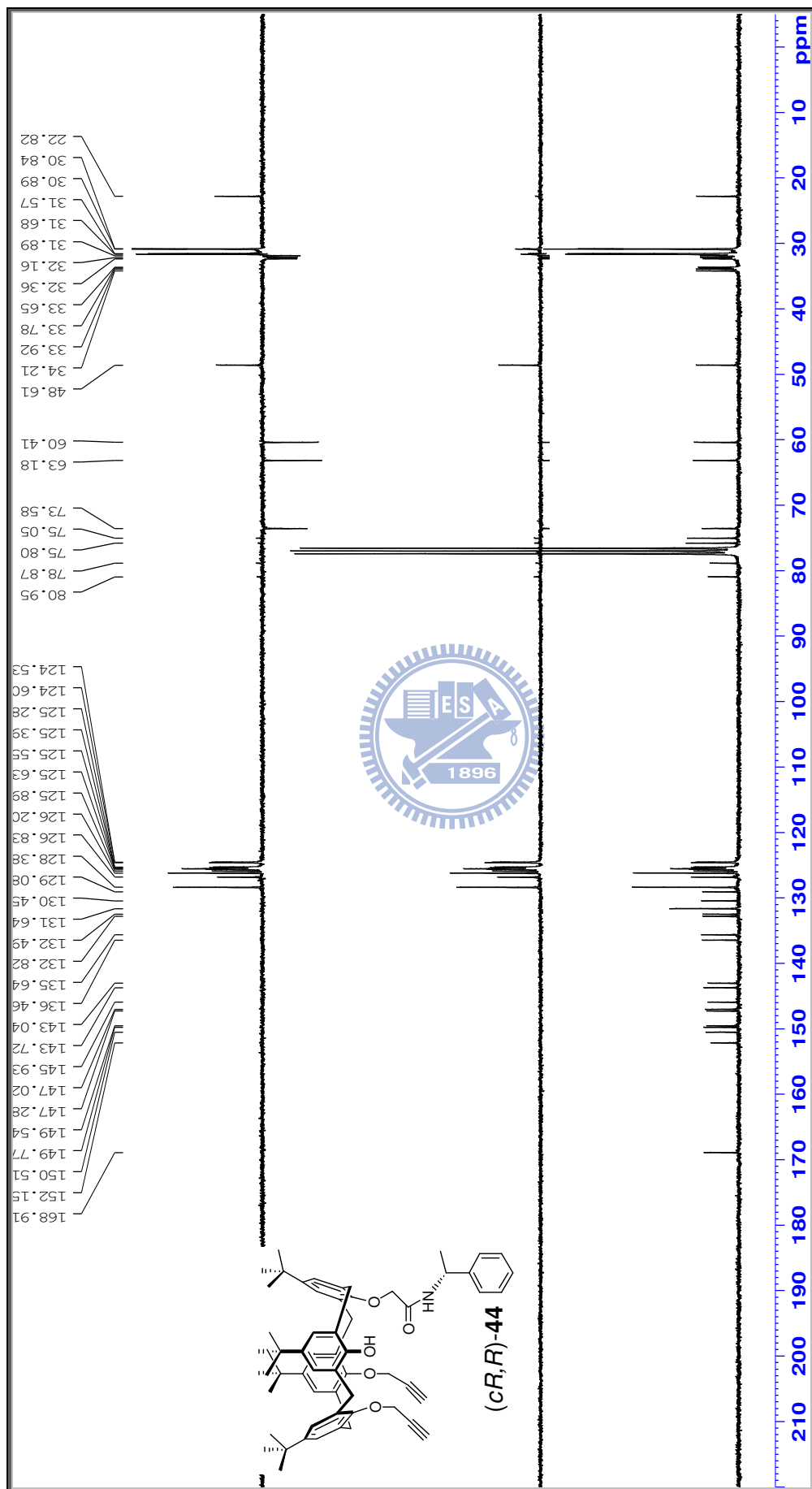
附圖十五、化合物 42 之 FAB 質譜圖



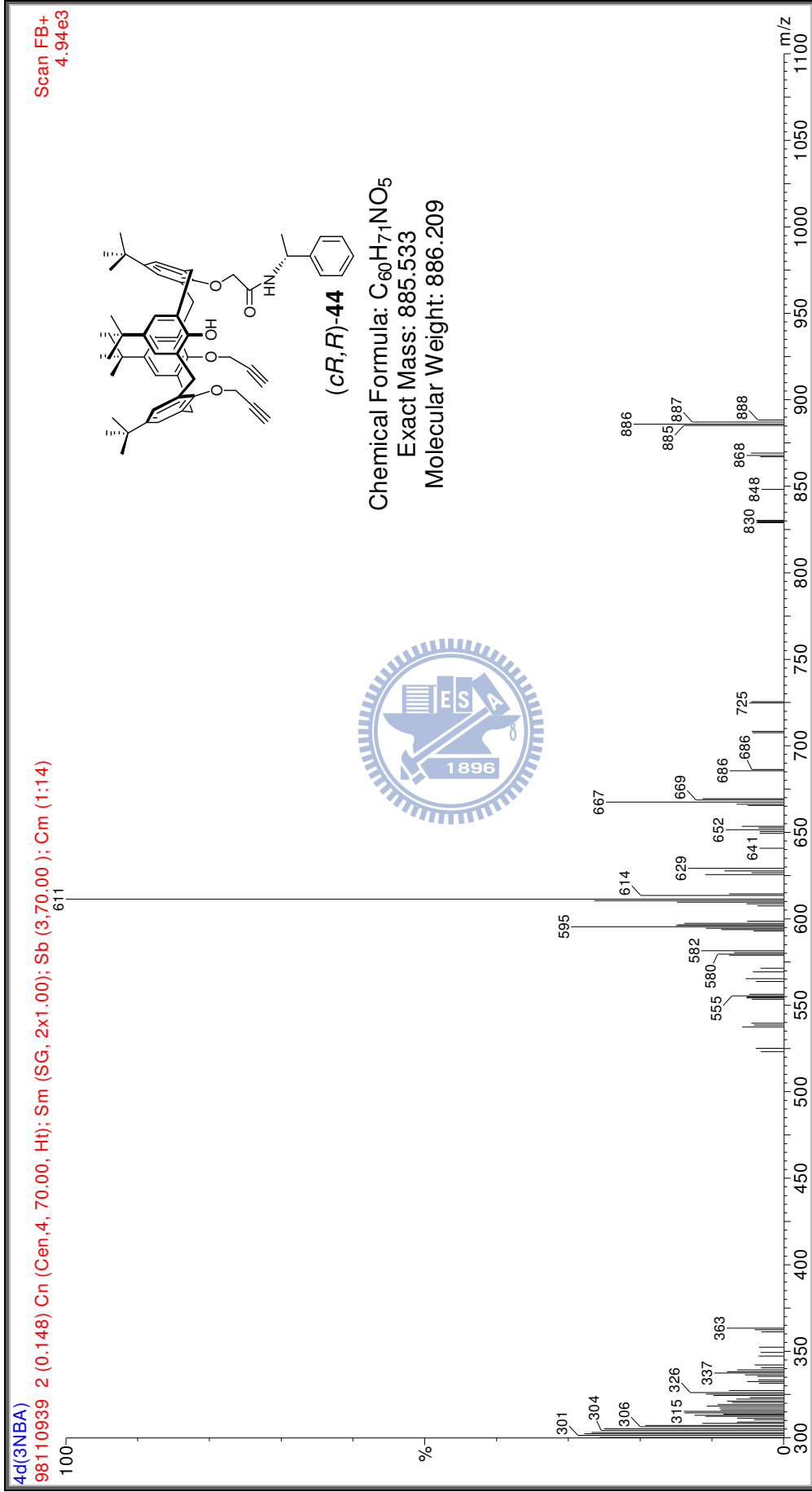
附圖十七、化合物 43 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖



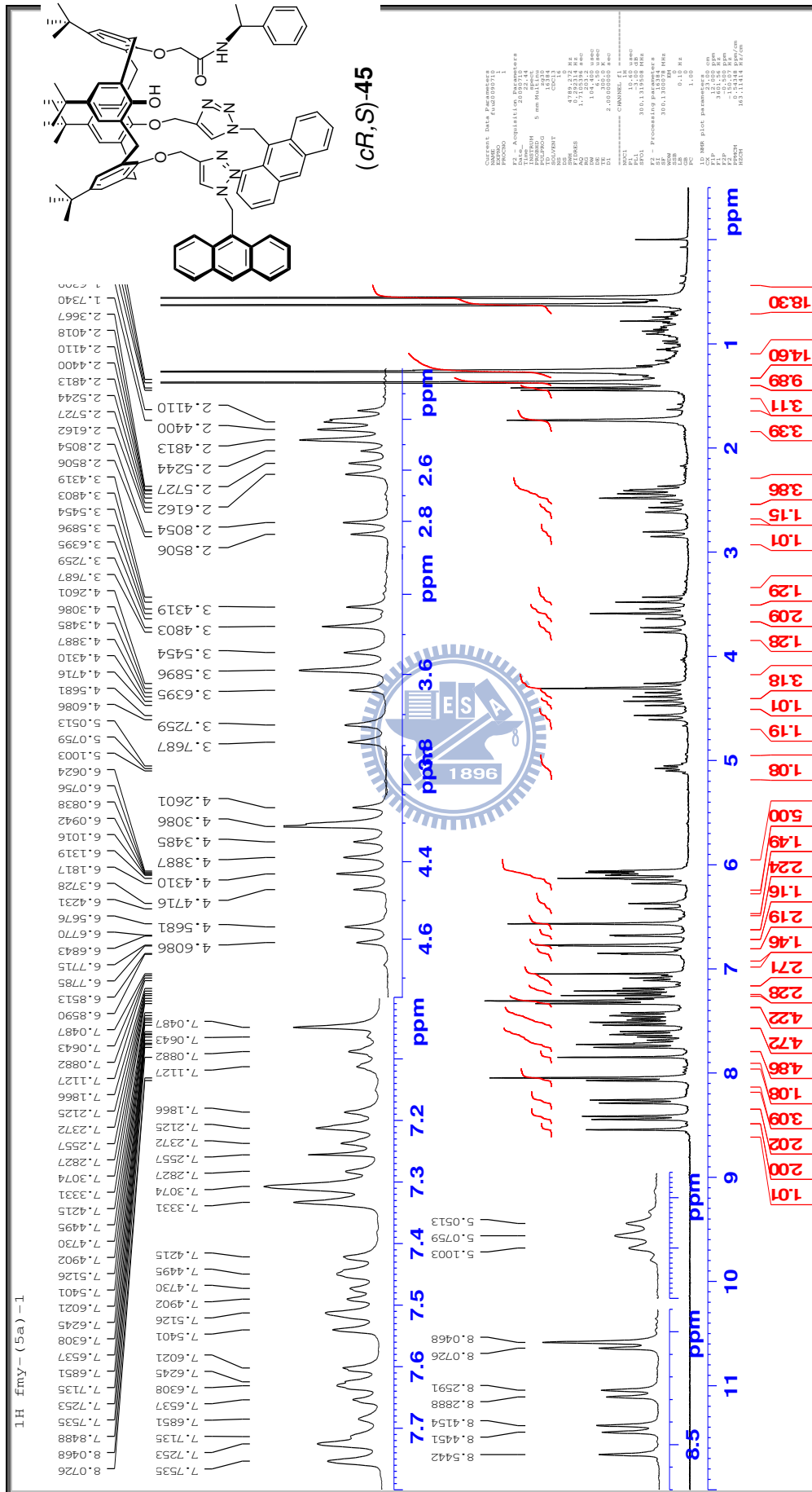
附圖十八、化合物 43 之 FAB 質譜圖



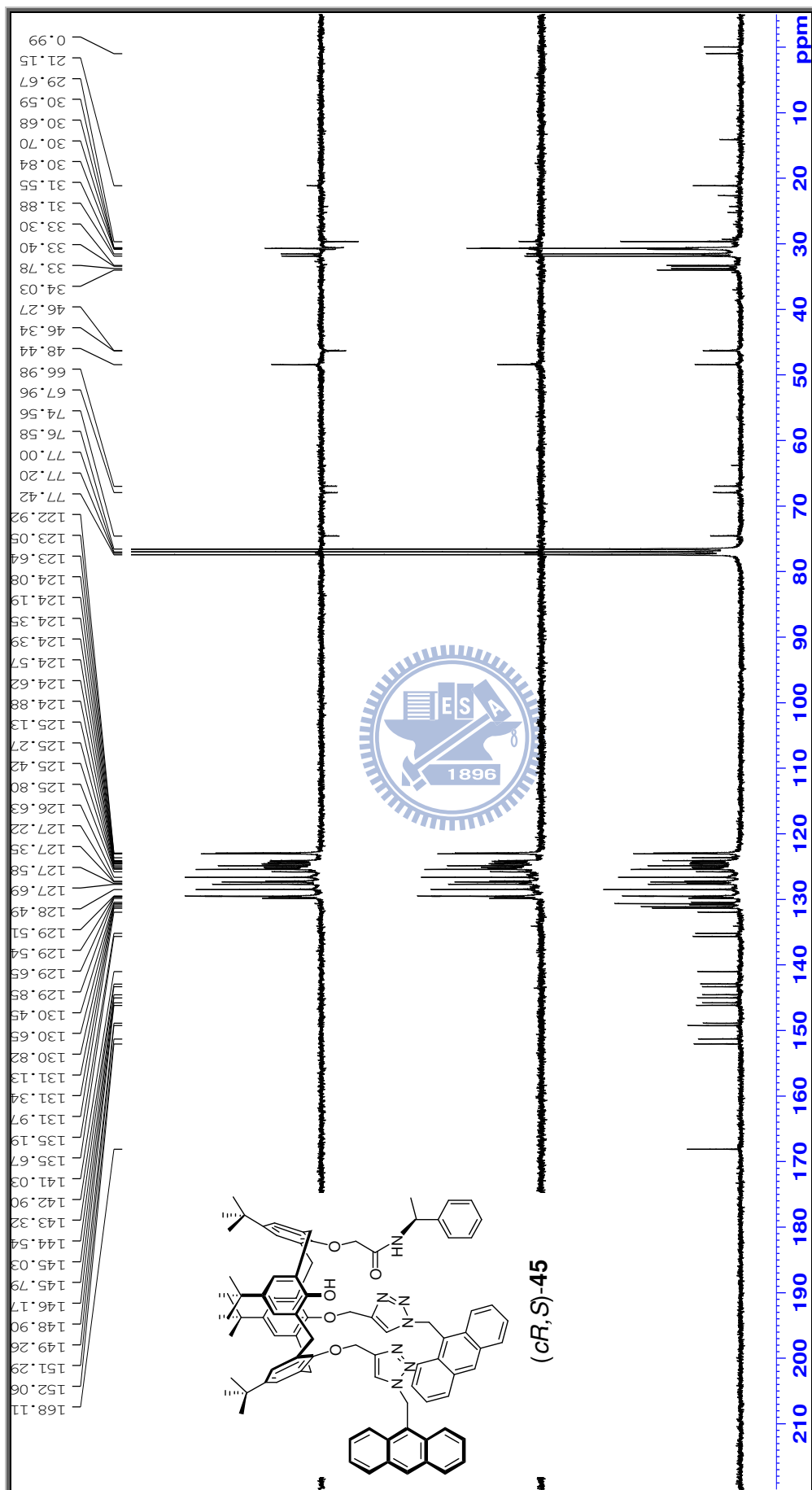
附圖二十、化合物 44 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖



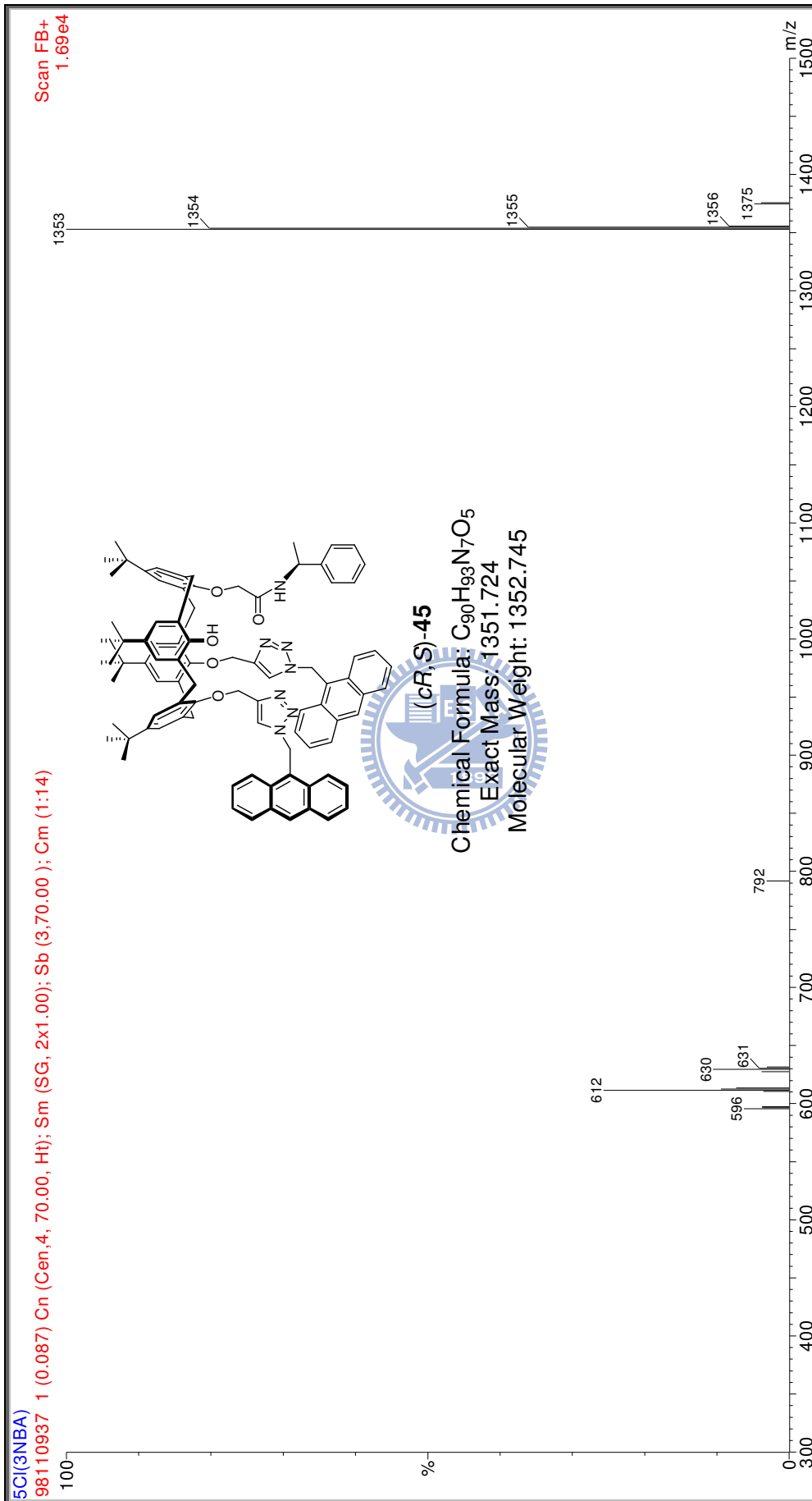
附圖二十一、化合物 44 之 FAB 質譜圖



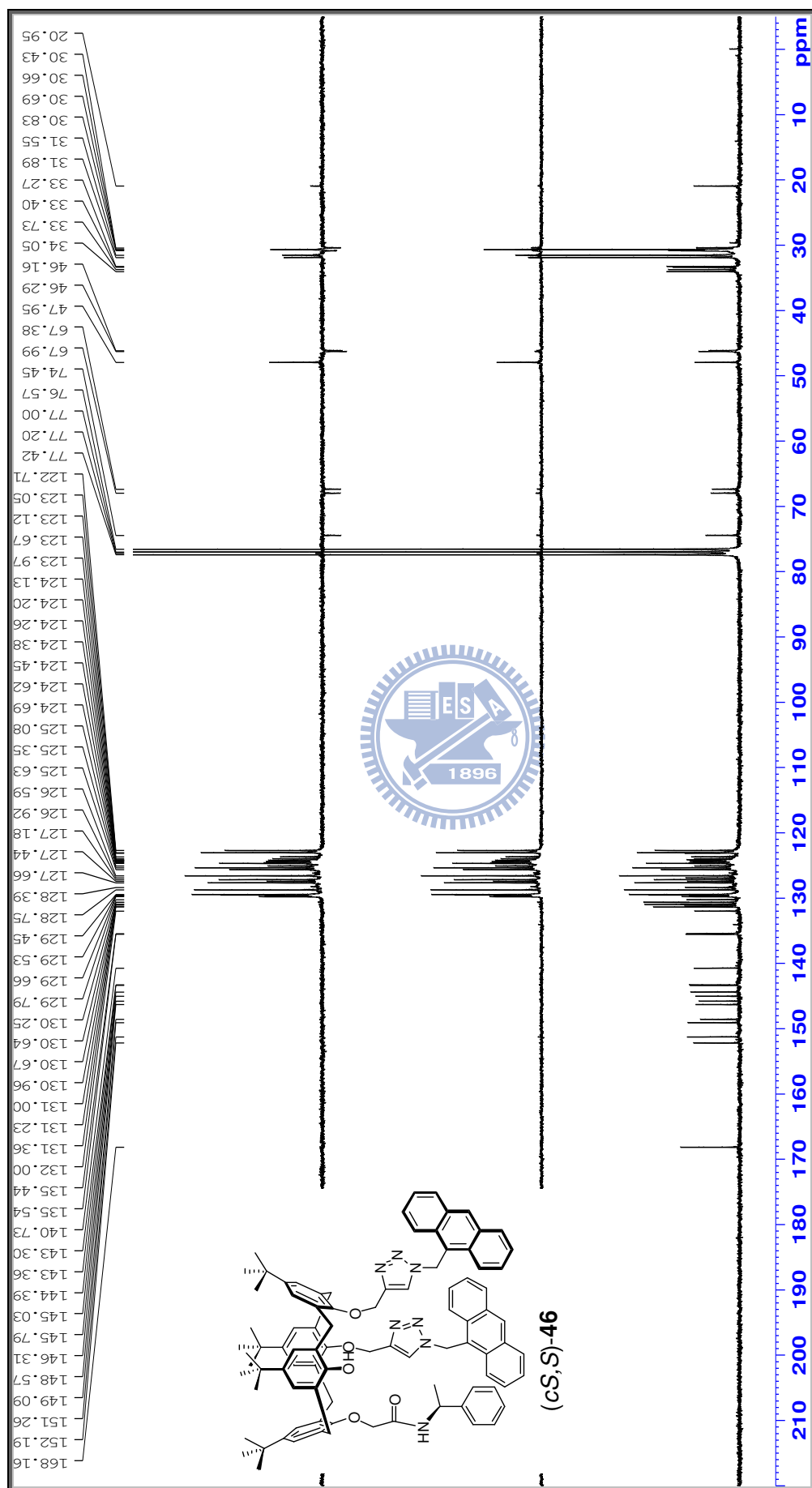
附圖二十二、化合物 45 之 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 光譜圖



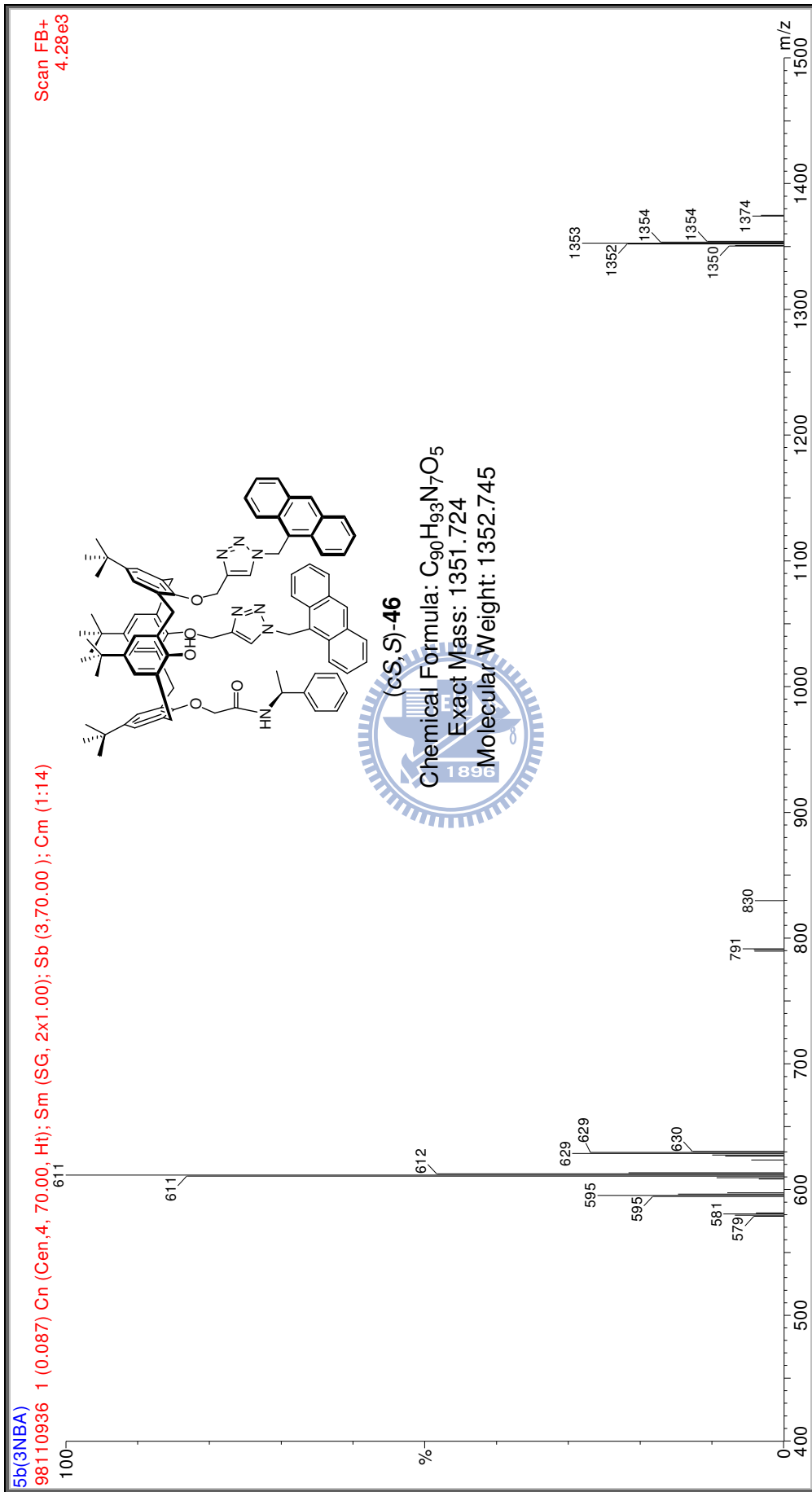
附圖二十三、化合物 45 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖



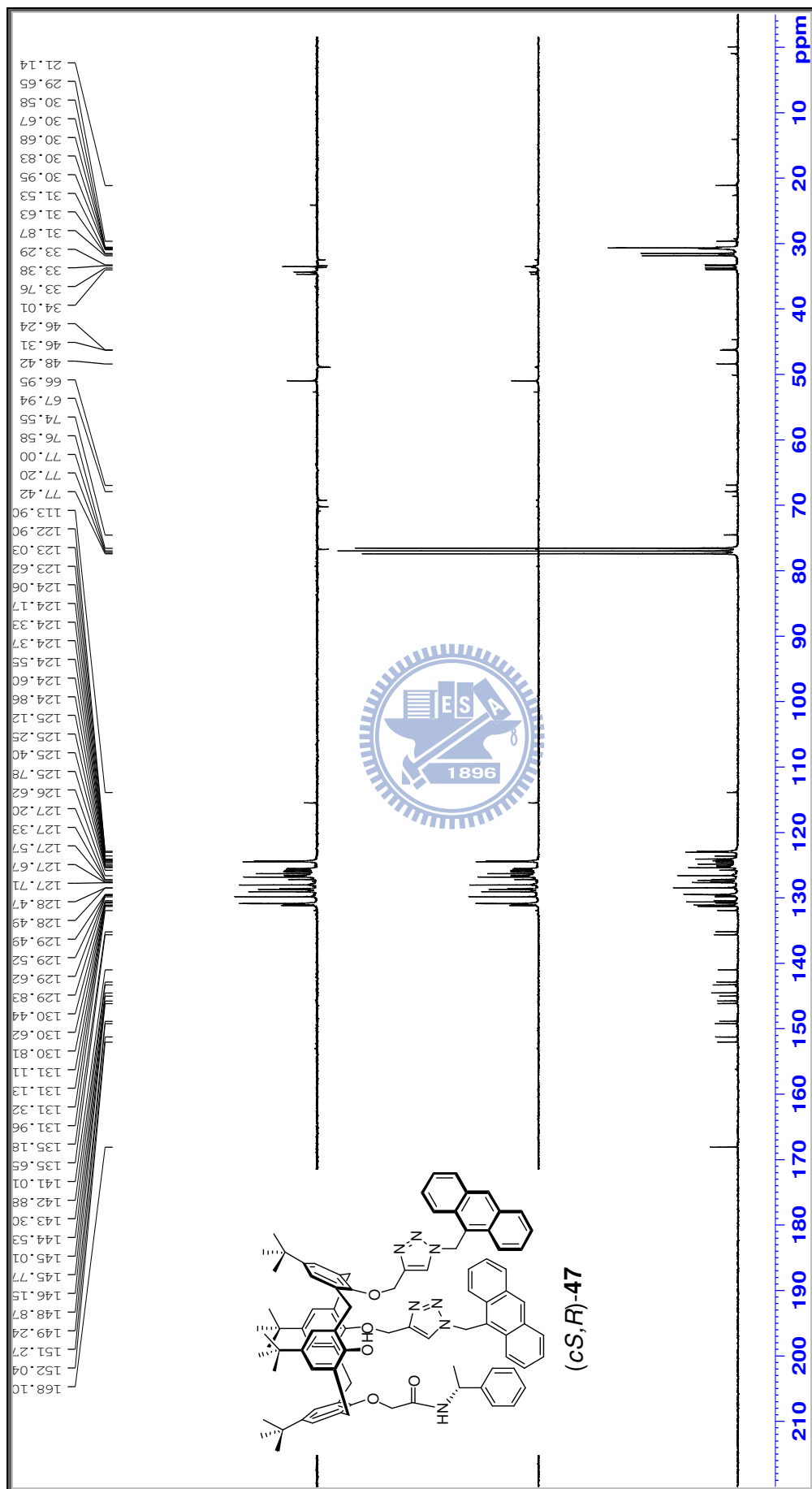
附圖二十四、化合物 45 之 FAB 質譜圖



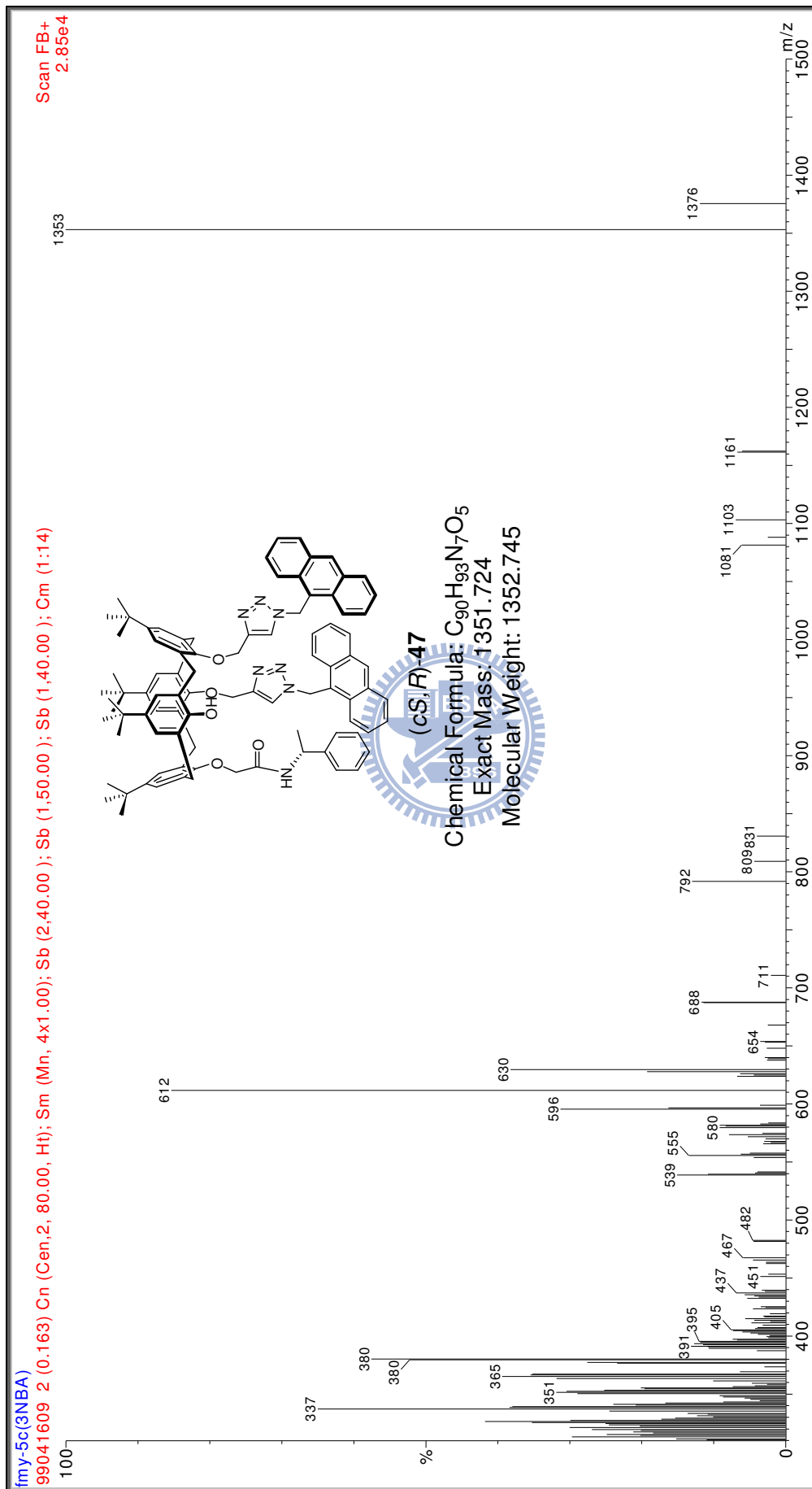
附圖二十六、化合物 46 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖



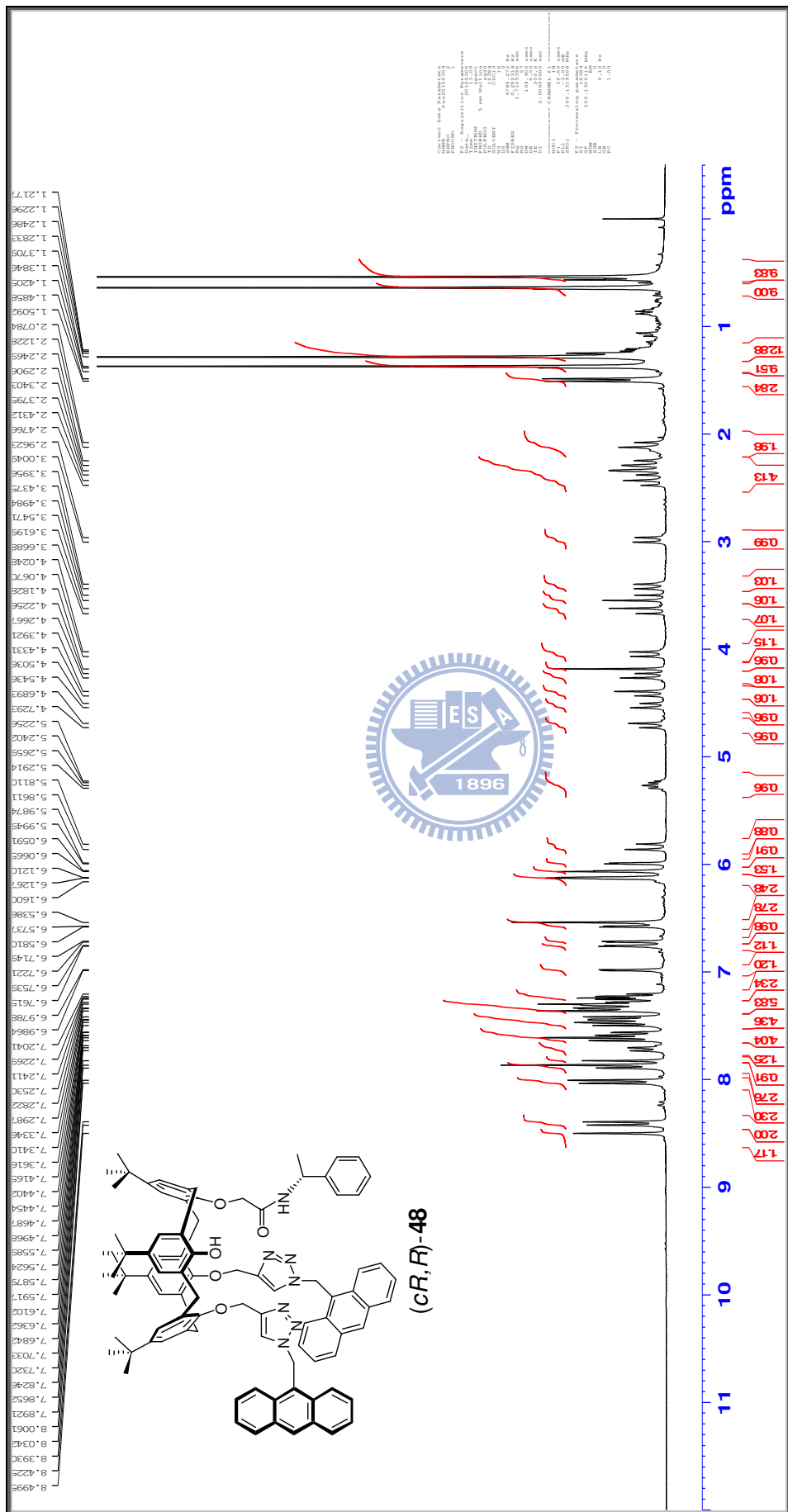
附圖二十七、化合物 46 之 FAB 質譜圖



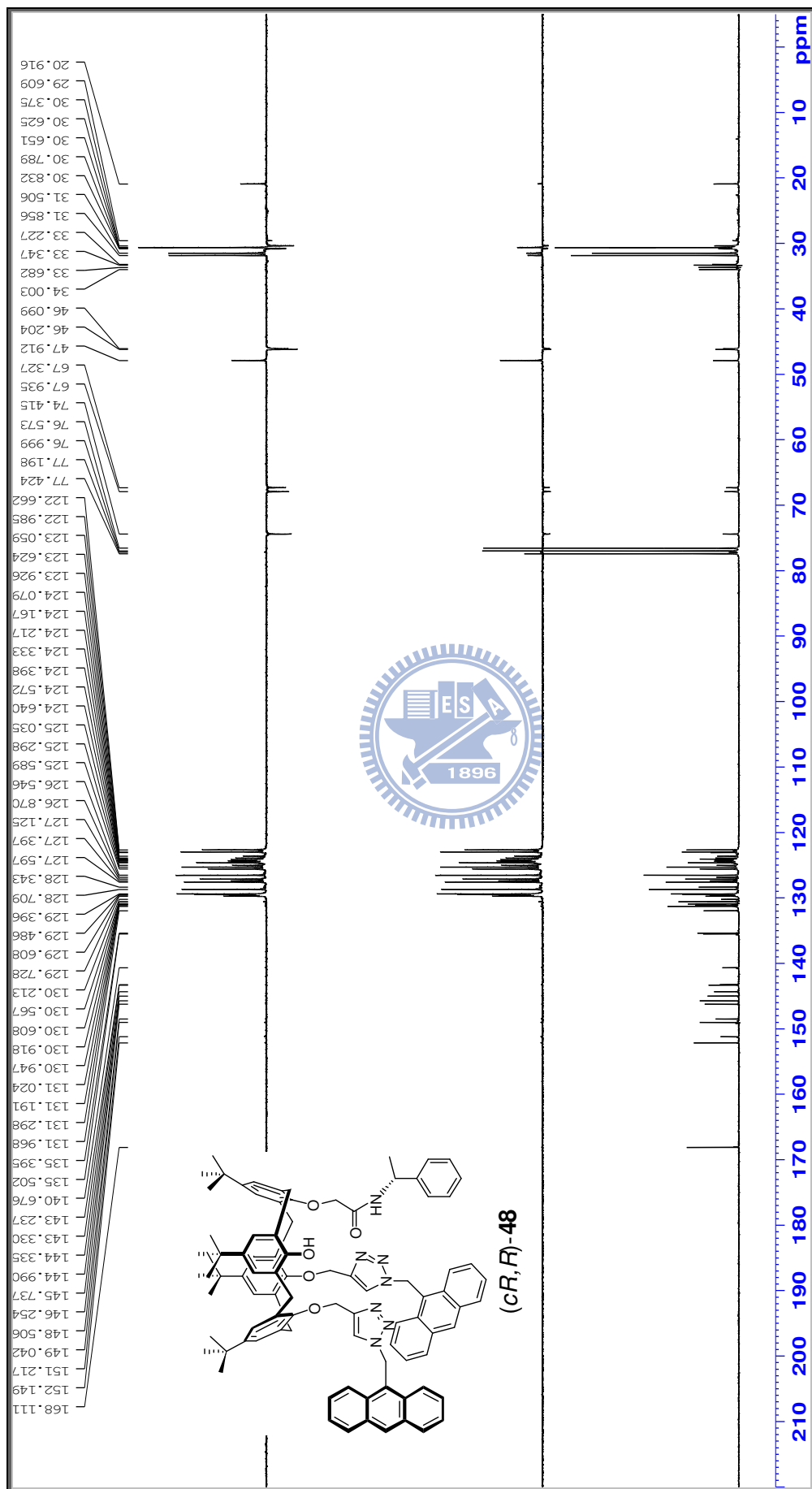
附圖二十九、化合物 47 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖



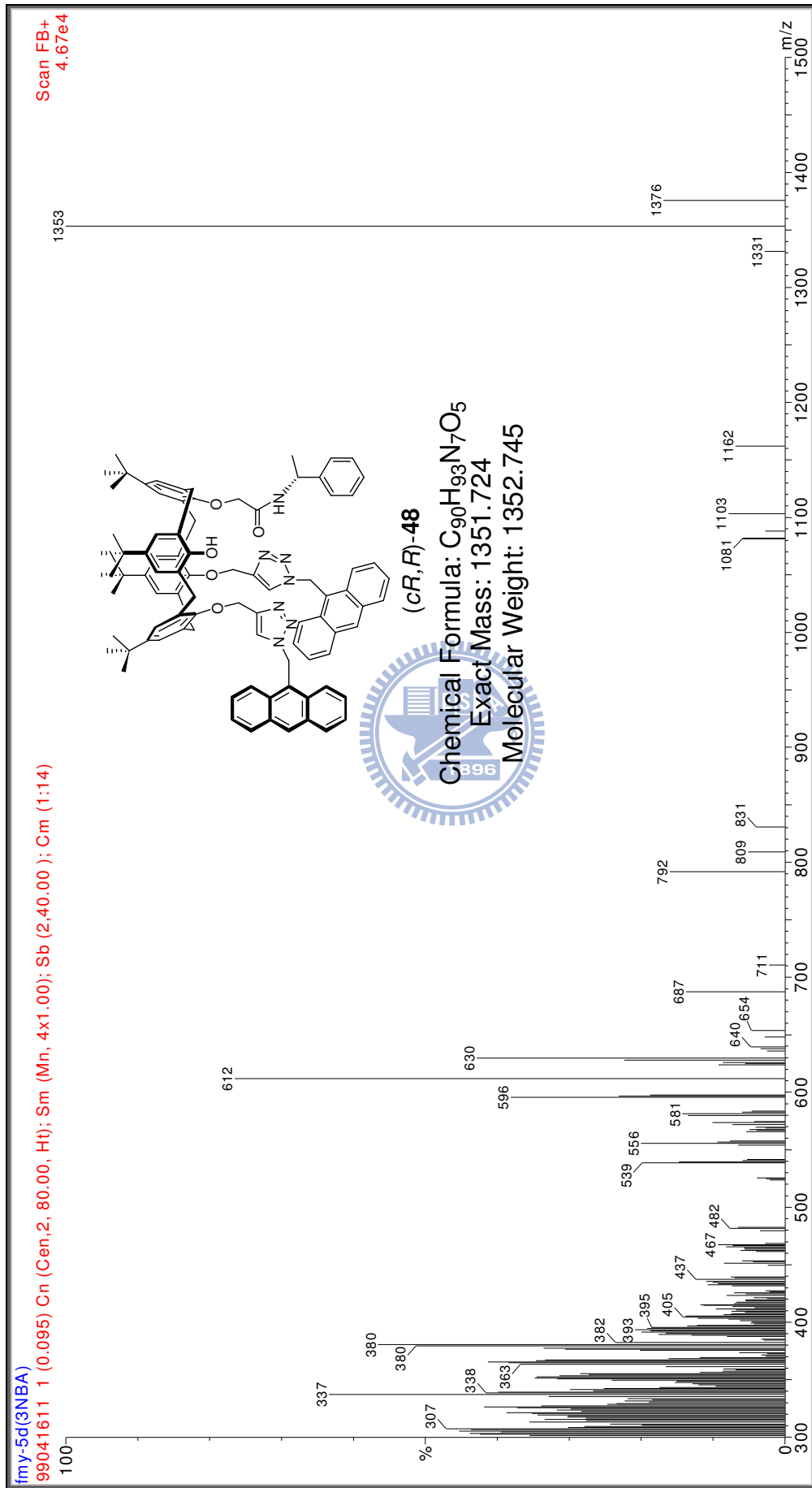
附圖三十、化合物 47 之 FAB 質譜圖



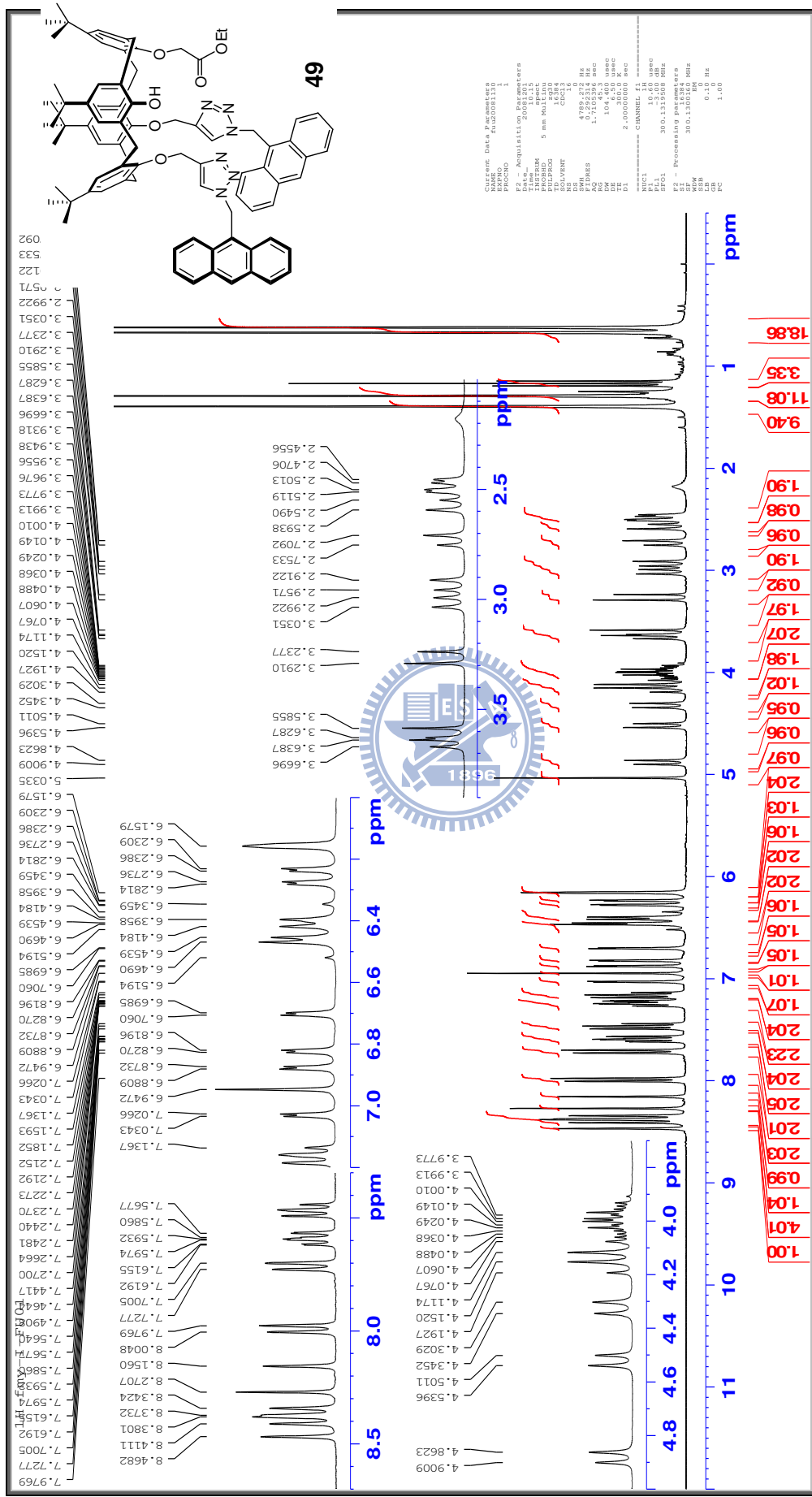
附圖三十一、化合物 48 之 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 光譜圖



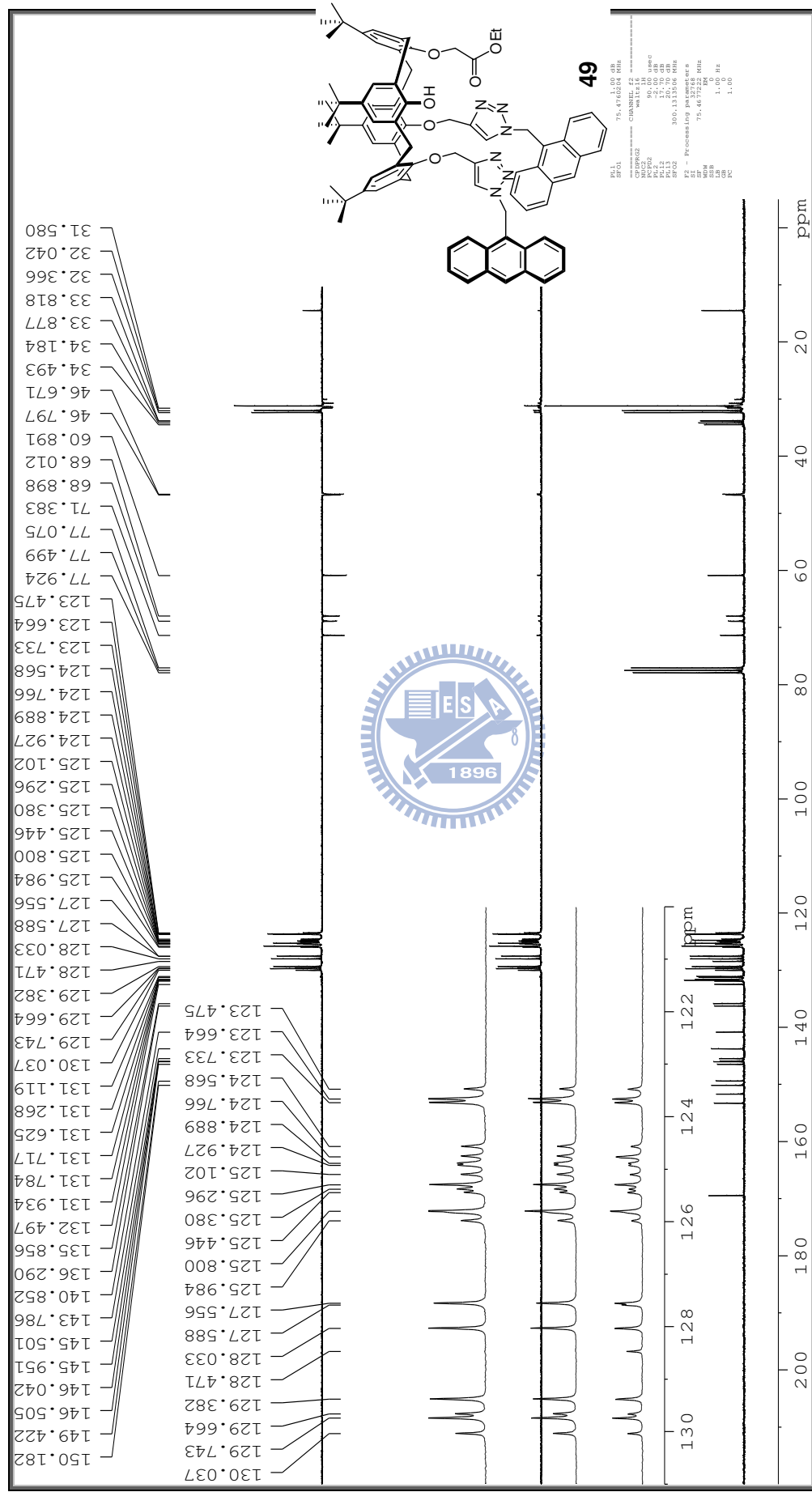
附圖三十二、化合物 48 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖



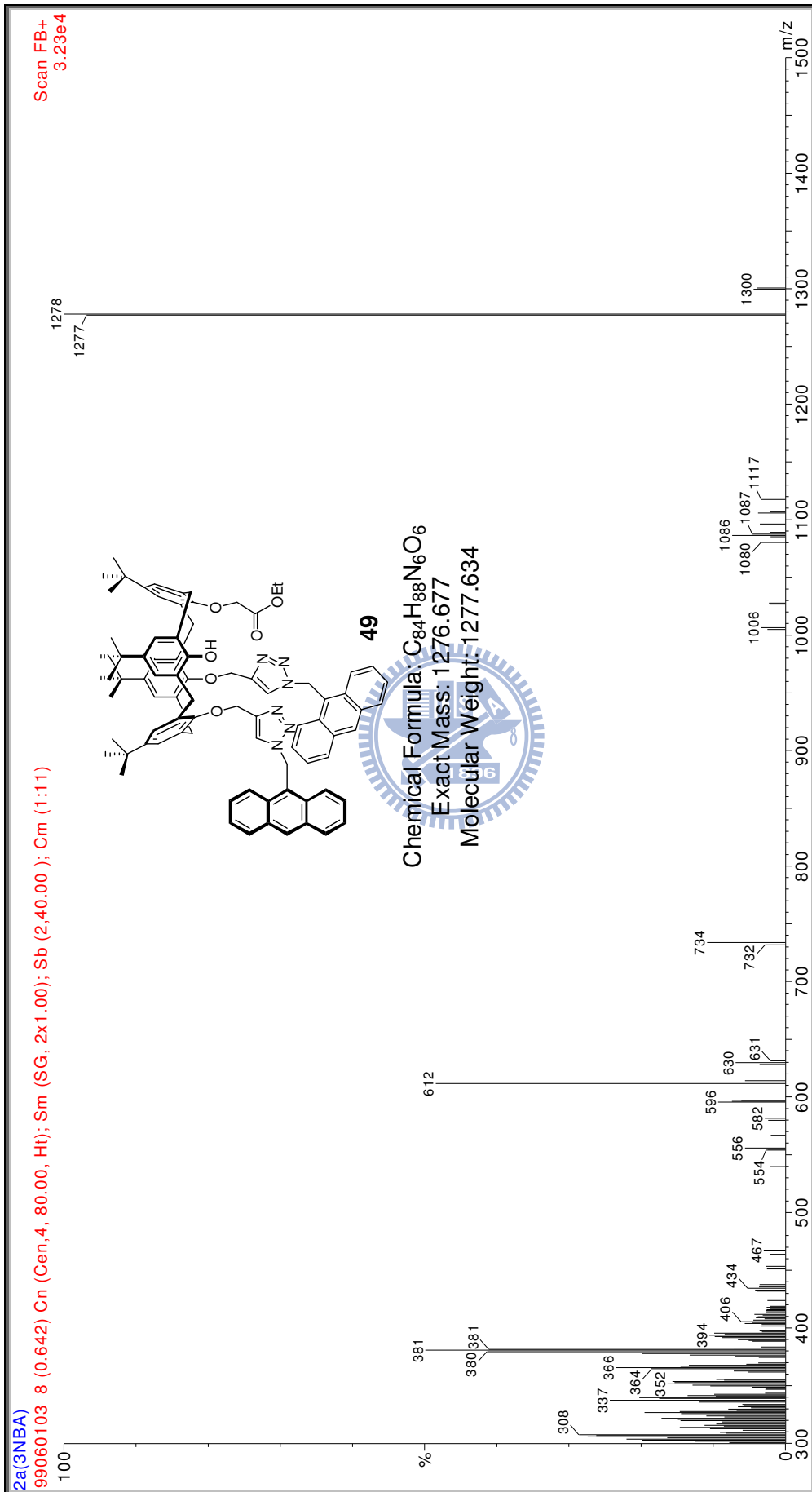
附圖三十三、化合物 48 之 FAB 質譜圖



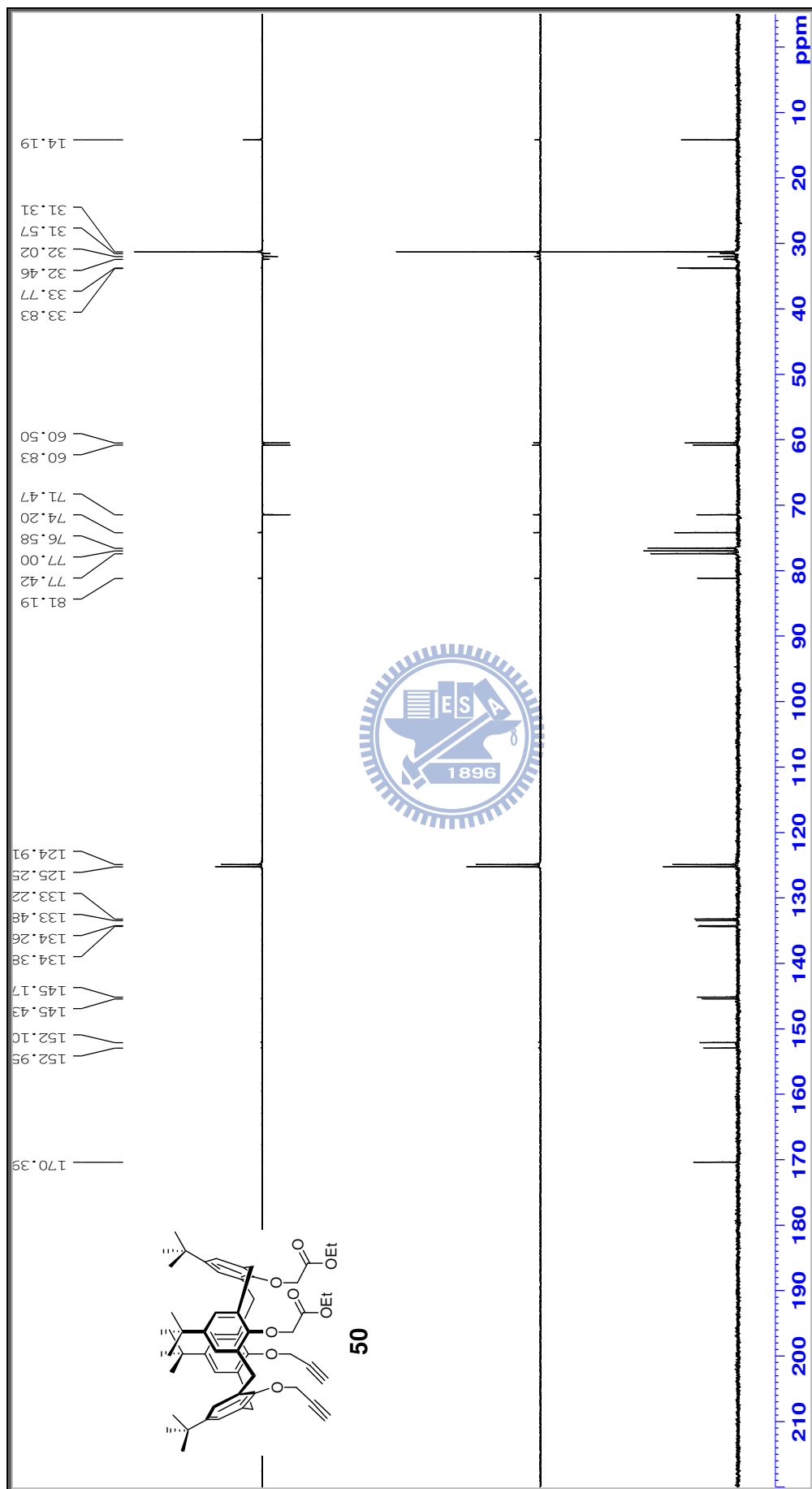
附圖三十四、化合物 49 之 ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) 光譜圖，(racemic mixture 49a and 49b)



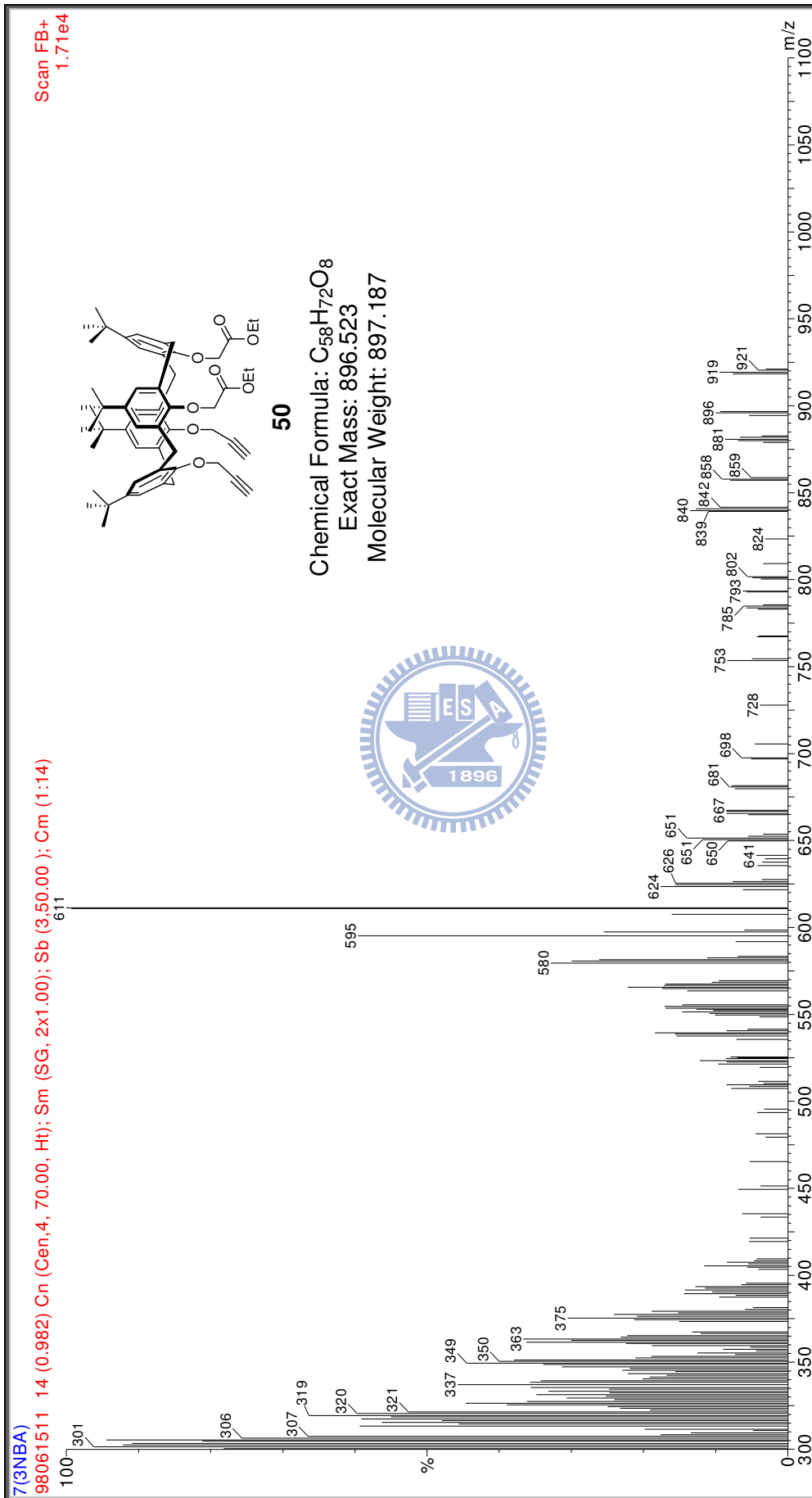
附圖三十五、化合物 49 之 ¹³C-和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl₃) 光譜圖，(racemic mixture 49a and 49b)



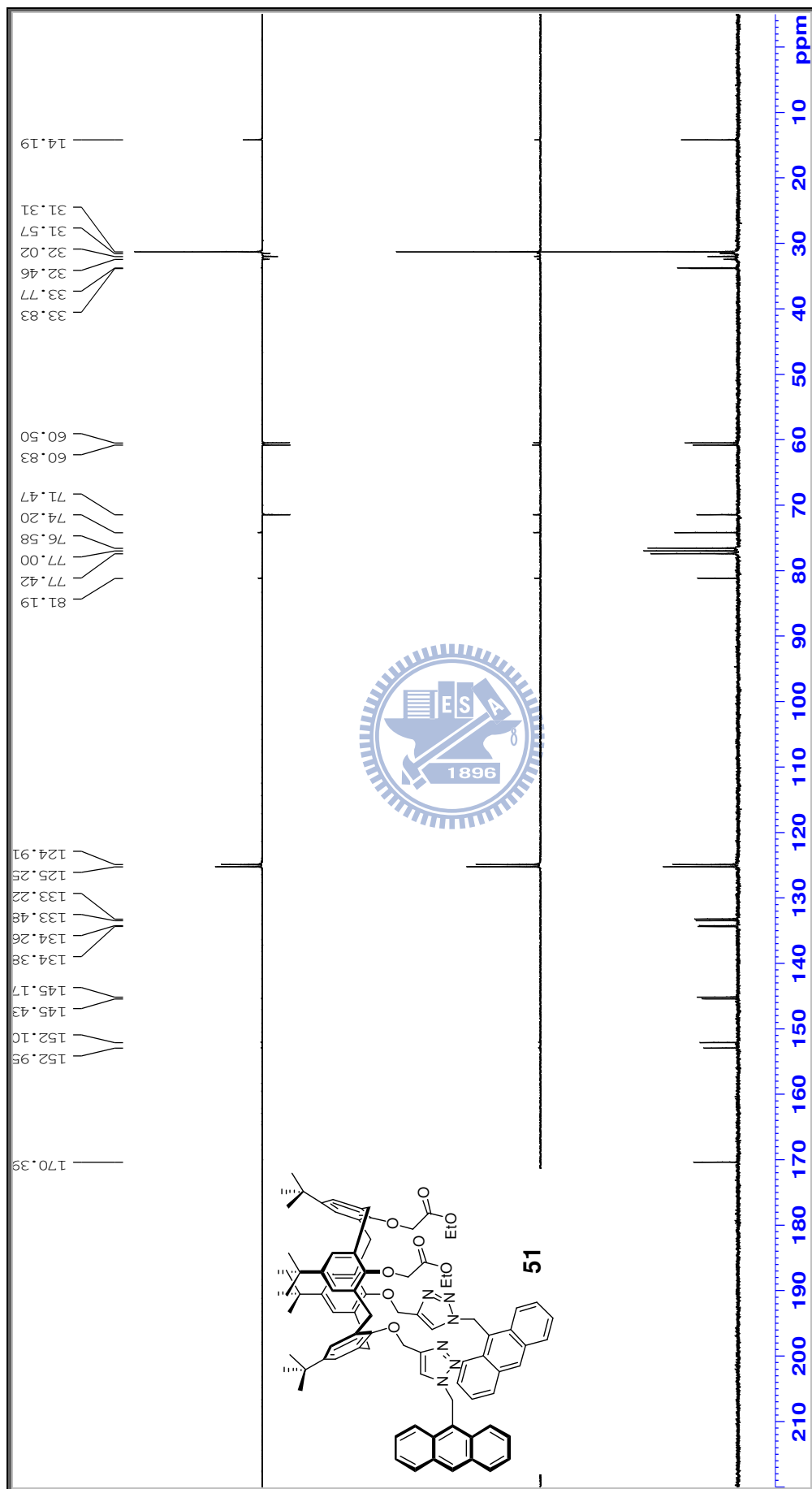
附圖三十六、化合物 49 之 FAB 質譜圖。



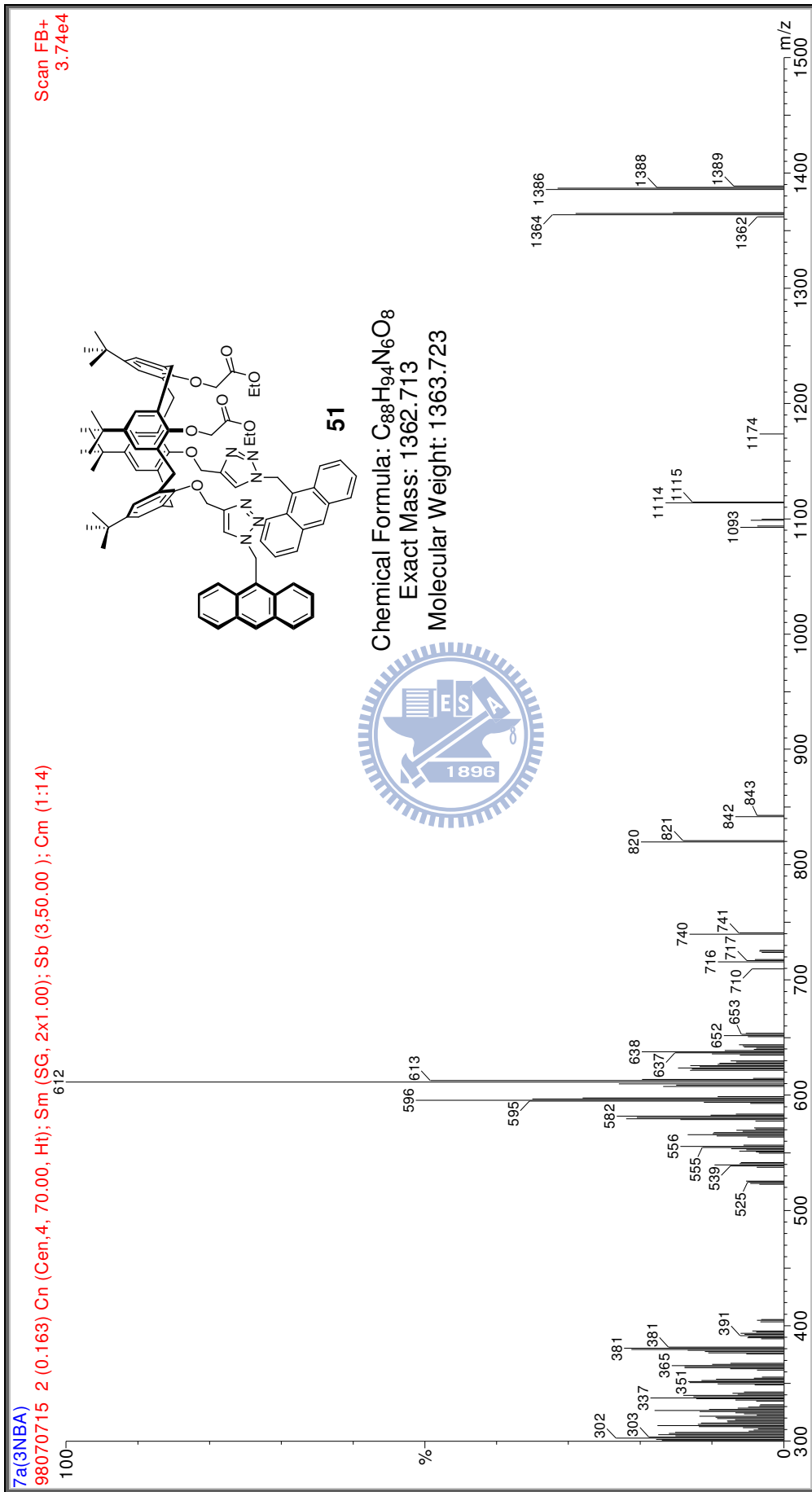
附圖三十八、化合物 50 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖



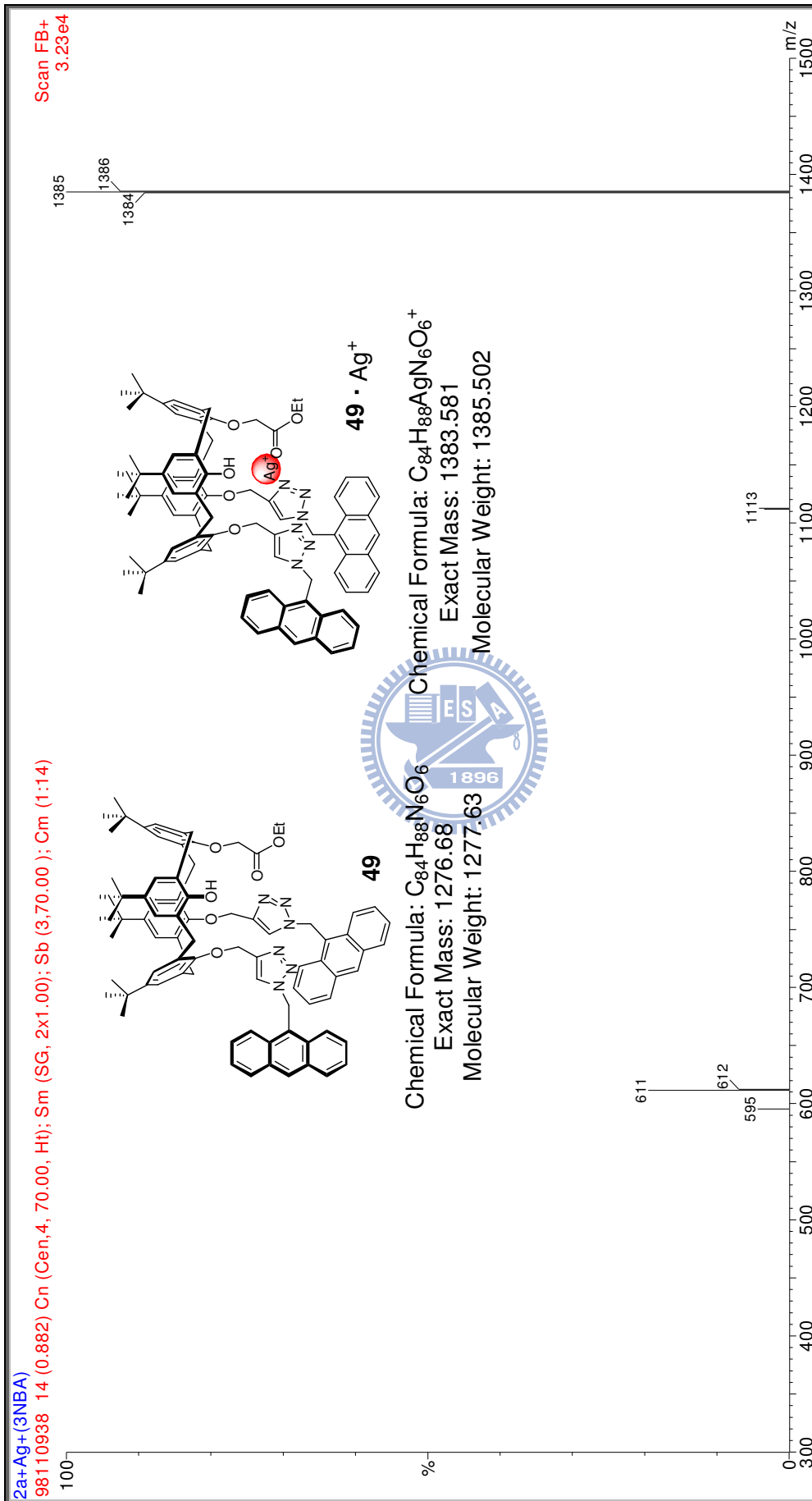
附圖三十九、化合物 50 之 FAB 質譜圖



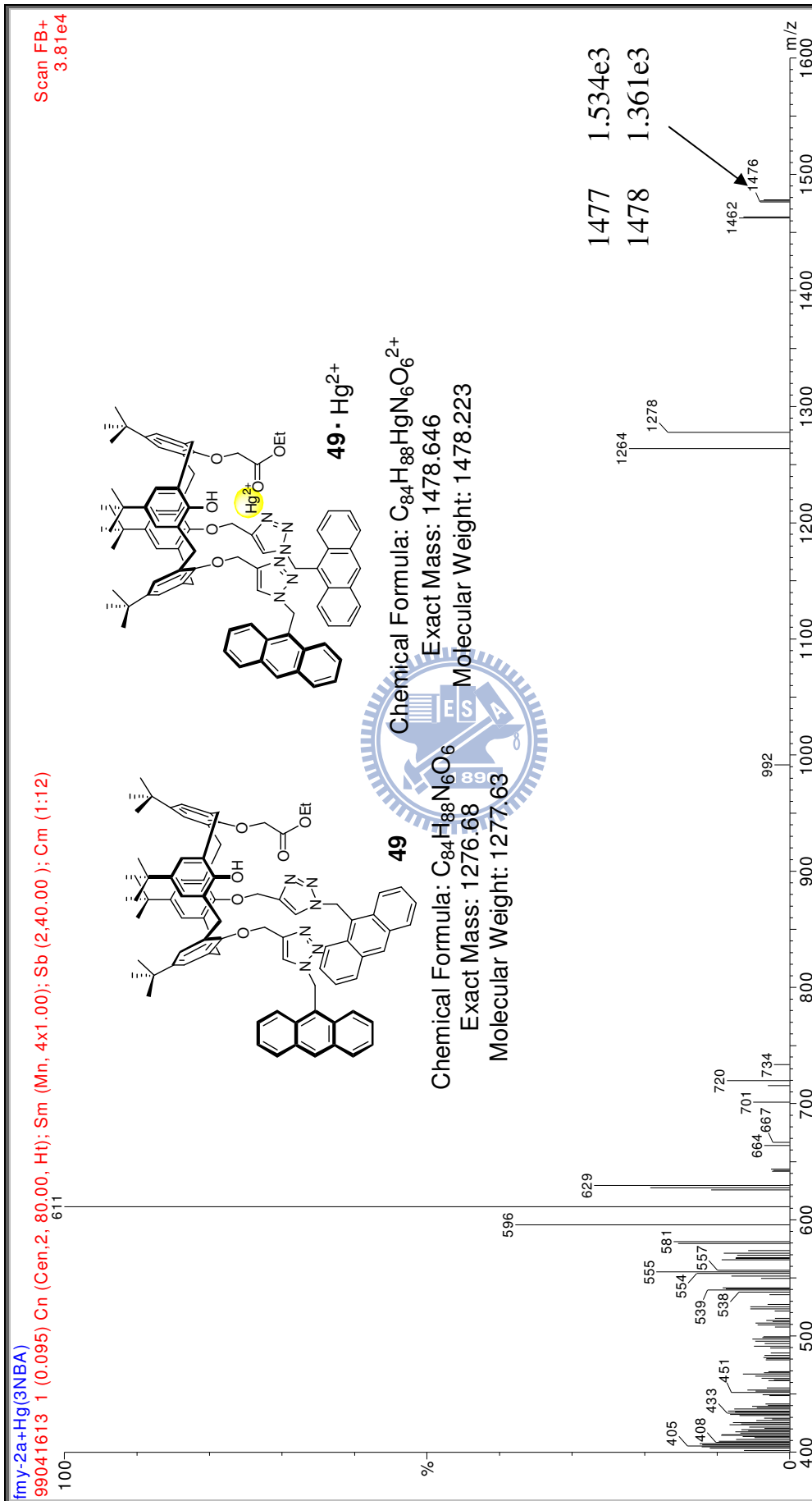
附圖四十一、化合物 51 之 ^{13}C -和 DEPT-NMR (75 MHz, CDCl_3) 光譜圖



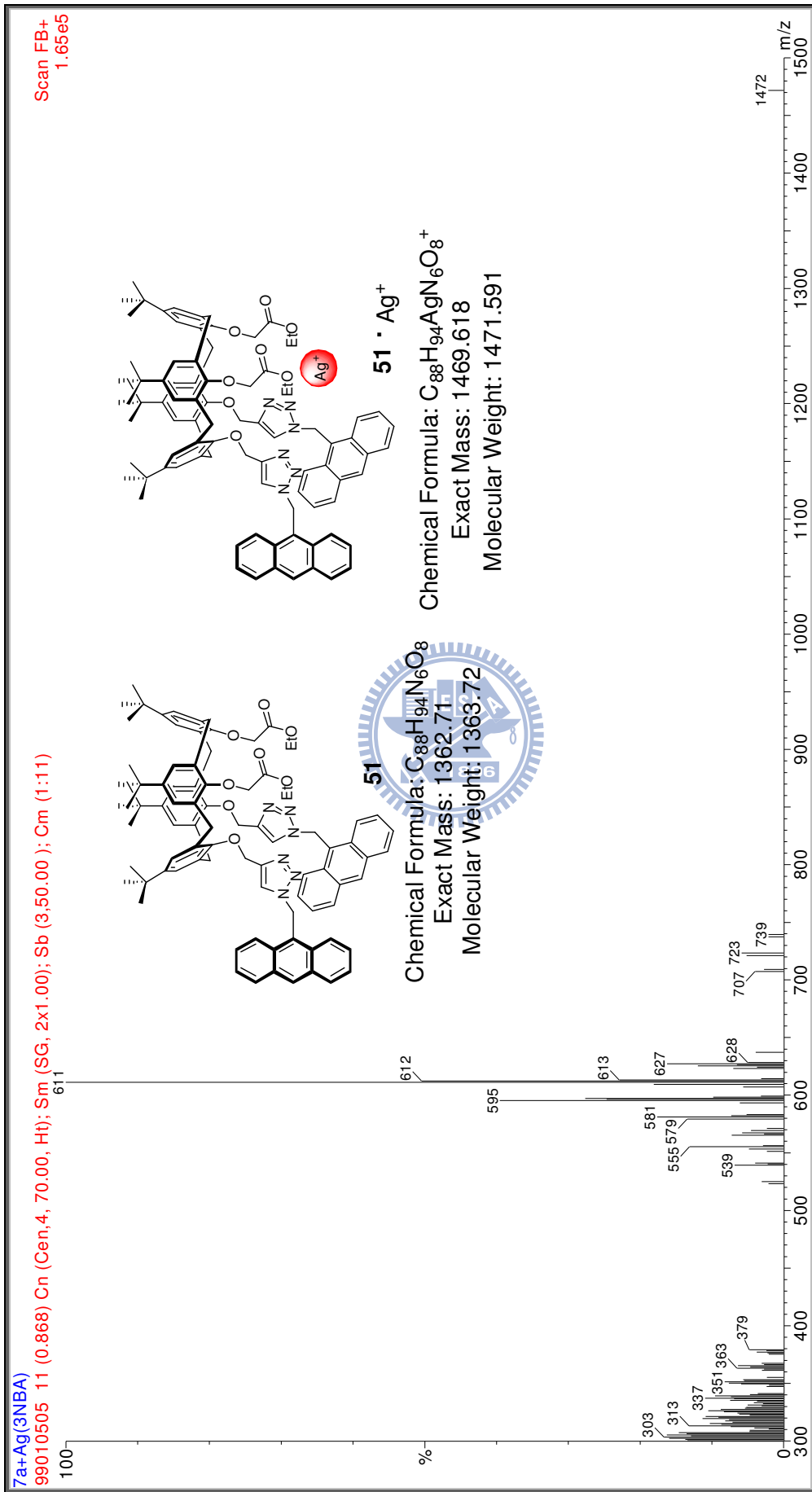
附圖四十二、化合物 51 之 FAB 質譜圖



附圖四十三、化合物 **49** 與 Ag^+ 錯合的 FAB 質譜



附圖四十四、化合物 49 與 Hg²⁺ 錯合的 FAB 質譜



附圖四十五、化合物 51 與 Ag⁺錯合的 FAB 質譜

第八章 附錄

化合物 41 與 49 之 ORTEP 圖與晶體參數



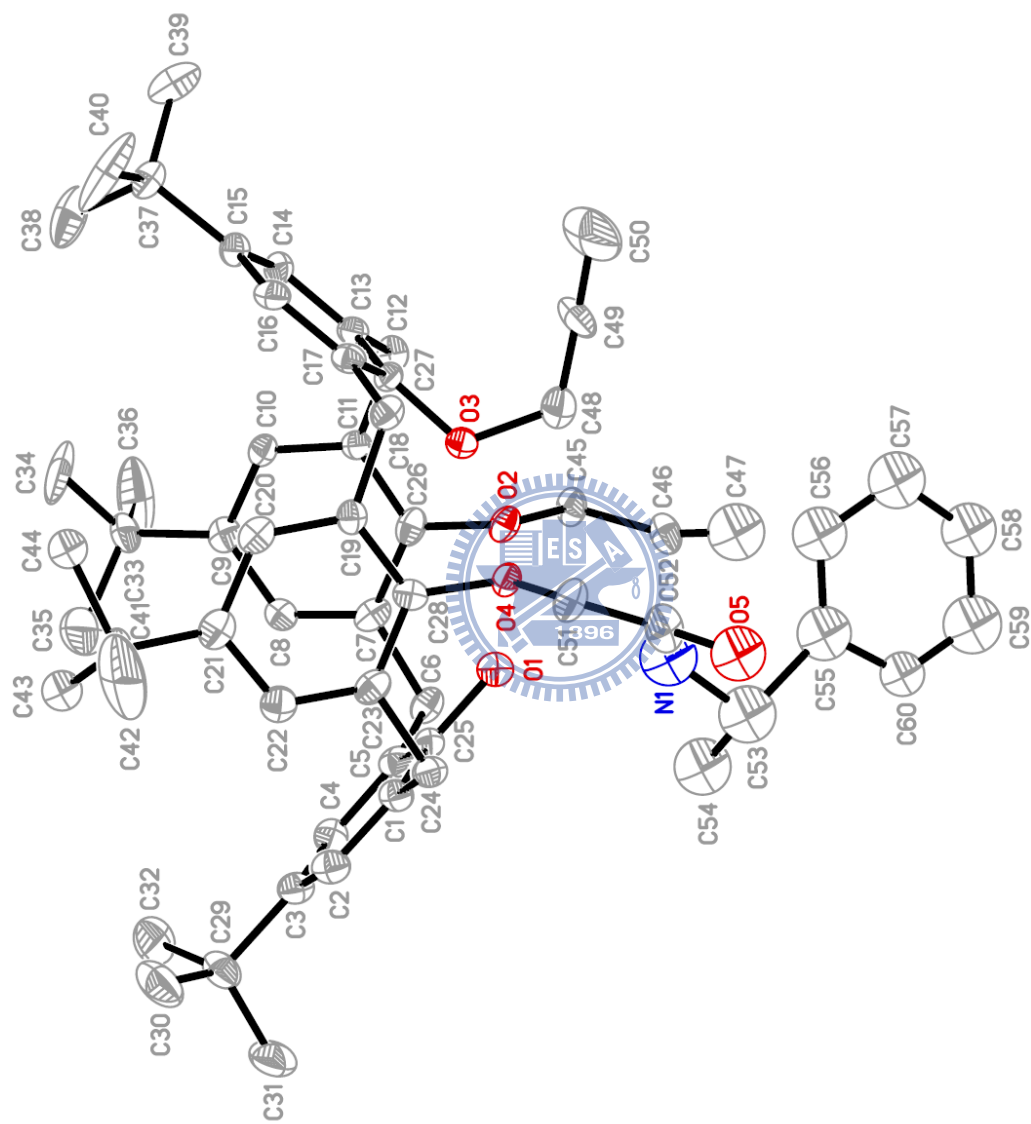
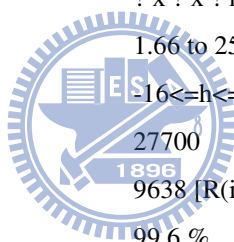


Fig. : The molecular structure of ic13836, thermal ellipsoids drawn at the 20% probability level

Table 1. Crystal data and structure refinement for ic13836.

Identification code	ic13836	
Empirical formula	C ₆₁ H ₇₀ Cl ₂ N O ₅	
Formula weight	968.08	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	?	
Space group	?	
Unit cell dimensions	a = 13.6295(11) Å	α = 89.735(6)°.
	b = 14.6281(11) Å	β = 74.935(5)°.
	c = 15.3620(12) Å	γ = 69.076(4)°.
Volume	2749.2(4) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.169 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.166 mm ⁻¹	
F(000)	1034	
Crystal size	? x ? x ? mm ³	
Theta range for data collection	1.66 to 25.00°.	
Index ranges	-16 ≤ h ≤ 16, -17 ≤ k ≤ 17, -17 ≤ l ≤ 18	
Reflections collected	27700	
Independent reflections	9638 [R(int) = 0.1680]	
Completeness to theta = 25.00°	99.6 %	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	9638 / 0 / 596	
Goodness-of-fit on F ²	1.120	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.1728, wR2 = 0.3830	
R indices (all data)	R1 = 0.3000, wR2 = 0.4397	
Extinction coefficient	0.033(3)	
Largest diff. peak and hole	1.432 and -0.655 e.Å ⁻³	



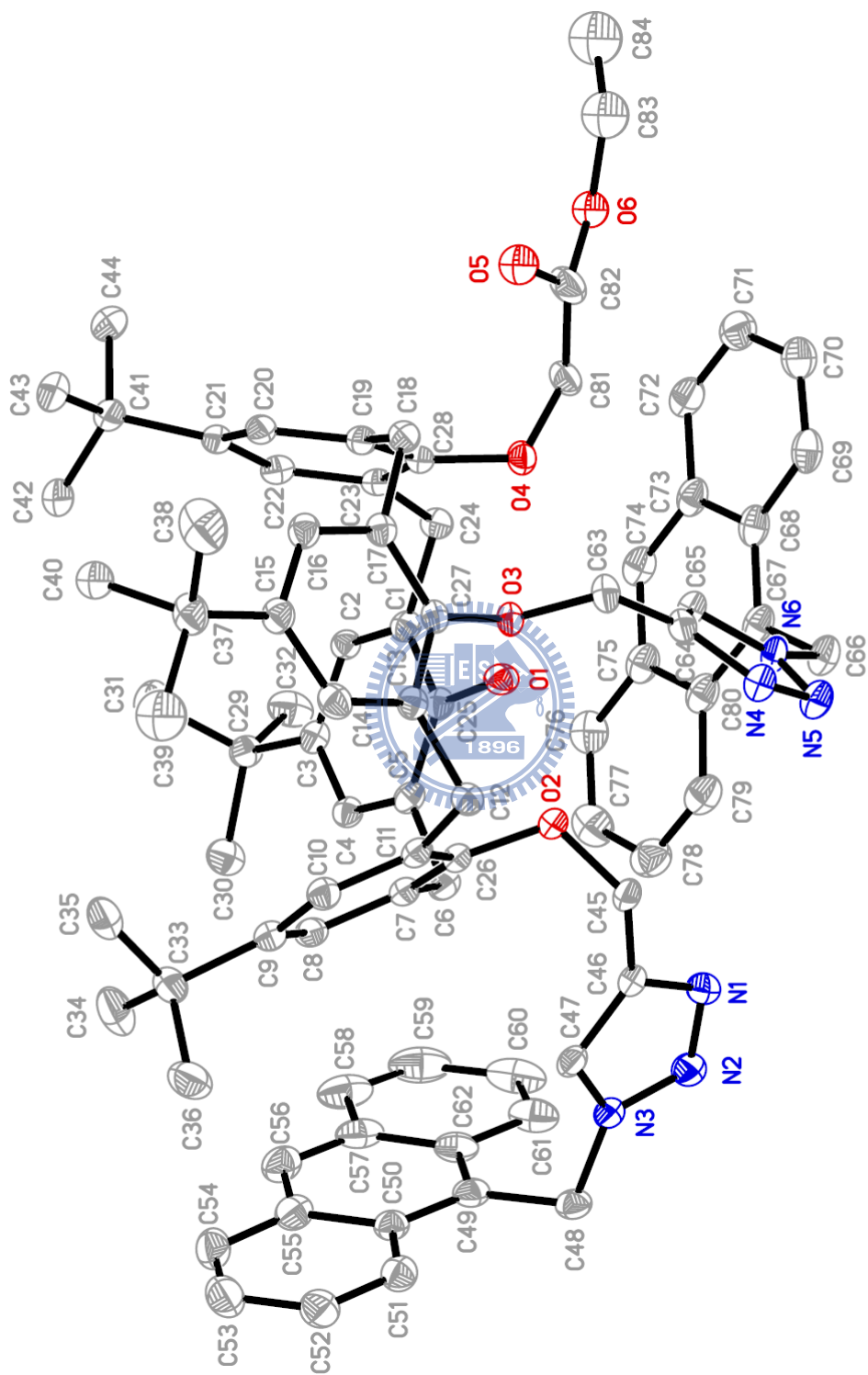
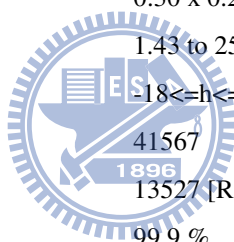


Fig. : The molecular structure of ic13837, thermal ellipsoids drawn at the 30% probability level

Table 1. Crystal data and structure refinement for ic13837.

Identification code	ic13837	
Empirical formula	C ₈₆ H ₉₂ Cl ₄ N ₆ O ₆	
Formula weight	1447.46	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Triclinic	
Space group	P-1	
Unit cell dimensions	a = 15.2151(2) Å	α = 68.9010(10)°.
	b = 16.0089(3) Å	β = 82.0403(9)°.
	c = 18.1046(3) Å	γ = 69.2304(8)°.
Volume	3846.56(11) Å ³	
Z	2	
Density (calculated)	1.250 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.212 mm ⁻¹	
F(000)	1532	
Crystal size	0.30 x 0.25 x 0.15 mm ³	
Theta range for data collection	1.43 to 25.00°.	
Index ranges	-18 ≤ h ≤ 18, -19 ≤ k ≤ 19, -21 ≤ l ≤ 21	
Reflections collected	41567	
Independent reflections	13527 [R(int) = 0.0654]	
Completeness to theta = 25.00°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.980 and 0.882	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	13527 / 6 / 924	
Goodness-of-fit on F ²	1.046	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0930, wR2 = 0.2589	
R indices (all data)	R1 = 0.1387, wR2 = 0.3024	
Extinction coefficient	0.0158(19)	
Largest diff. peak and hole	2.022 and -1.124 e.Å ⁻³	



簡歷

姓名：楊富名

生日：民國 75 年 08 月 13 日

籍貫：台灣省台北縣

學經歷：

2004 年 6 月 台北縣立海山高級中學 畢業

2008 年 6 月 國立彰化師範大學化學系 畢業

2010 年 7 月 國立交通大學應用化學所碩士班 畢業

