

國立臺灣大學理學院化學系

博士論文

Department of Chemistry

College of Science

National Taiwan University

Doctoral Dissertation



以銅金屬氮異環碳烯車輪烷完成一鍋化的順序連接化學反應
N-Heterocyclic Carbene Copper(I) Rotaxanes Mediate Sequential
Click Ligations with All Reagents Premixed

蔡基佑

Chi-You Tsai

指導教授：邱勝賢 博士

Advisor: Sheng-Hsien Chiu, Ph.D.

中華民國 112 年 7 月

July, 2023

國立臺灣大學博士學位論文

口試委員會審定書

NTU Ph.D. Dissertation

Oral Defense Approval Form



(論文中文題目 Thesis Title in Chinese) 以銅金屬氮異環碳烯車輪烷完成一鍋化的順序連接化學反應

(論文英文題目 Thesis Title in English) N-Heterocyclic Carbene Copper(I) Rotaxanes Mediate

Sequential Click Ligations with All Reagents Premixed

本論文係 蔡基佑 君 (學號 F06223104) 在國立臺灣大學化學系完成之博士學位論文，於民國 112 年 7 月 13 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明。

The student Chi-You Tsai (student no. F06223104) enrolled in the Ph.D. Program of the Department of Chemistry, NTU has satisfactorily passed the oral defense on July 13, 2023 with the approval of all committee members as follows.

口試委員 (Committee Members) :

邱勝賢 (簽名 Signature)

徐錫籍 (指導教授 Advisor)

何佳安

李文山
陳平

系主任、所長

陳振中

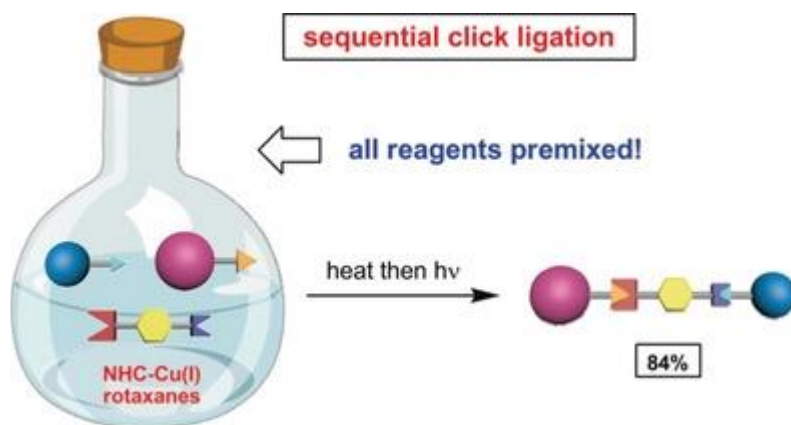
(簽章)

(Dept./Institute Chair's Signature and Seal)

中文摘要



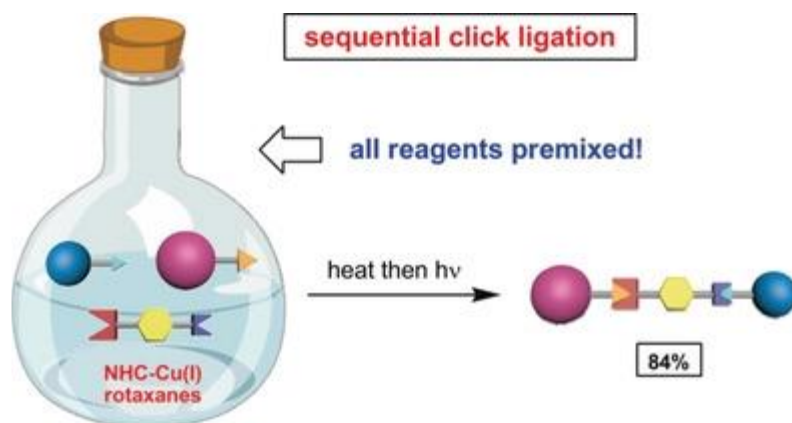
我們合成了具有車輪烷結構的 NHC-Cu^I 錯合物，並使其作為立體選擇性的催化劑，來進行銅催化的疊氮化物/炔烴環加成，完成一鍋化的順序連接化學反應。利用套在車輪烷上的大環分子，能讓金屬錯合物選擇性地對體積較小的疊氮化物/炔進行催化。之後通過照光，可以將具有光解基團的大環分子從車輪烷上移去，使啞鈴分子上的 NHC-Cu^I 金屬催化中心催化體積較大的疊氮化物/炔，進行點擊反應。透過這樣的策略，我們可以在單個密封瓶中使兩種不同的疊氮化物選擇性地和雙炔分子反應，生成主要的雙三唑產物 (84%)。



英文摘要



We synthesize NHC-Cu^I complexes with rotaxane architecture, using them as sterically sensitive catalysts for one-pot sequential ligation by copper-catalyzed azide/alkyne cycloadditions. Photolabile and sterically encumbered complexes first catalyze the ligation of less bulky azide/alkyne pairs. Through irradiation with light, the protective macrocyclic components can be removed from the rotaxane structure, and the resulting dumbbell components with NHC-Cu^I complexes catalyze the second click reaction of bulkier azide/alkyne pairs. Using this approach, we can predominantly obtain a bis-triazole product (84%) from a mixture of two sterically distinct azides and a diyne in a single sealed pot.



論文發表



1. **Tsai, C.-Y.**; Lai, C.-C.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Cheng, R. P.; Chiu, S.-H.*
“[2]Catenanes Displaying Switchable Gin-Trap-Like Motion” *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 5619–5628.
2. Hsueh, F.-C.; **Tsai, C.-Y.**; Lai, C.-C.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H.*
“Interlocking increases the persistence of N-heterocyclic carbenes in solution”
Chem. Commun. **2020**, 56, 4773–4776.
3. Hsueh, F.-C.^[+]; **Tsai, C.-Y.**^[+]; Lai, C.-C.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H.*
“N-Heterocyclic Carbene Copper(I) Rotaxanes Mediate Sequential Click Ligations with All Reagents Premixed” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 11278–11282.

[+] : These authors contributed equally to this work.

目錄



口試委員審定書	i
中文摘要	ii
英文摘要	iii
論文發表	iv
目錄	v
圖目錄	vi
第一章 導論	1
1.1 車輪烷	1
1.2 車輪烷的合成	2
1.3 銅金屬氮異環碳烯錯合物(<i>N</i> -heterocyclic carbene copper complex)	6
1.4 點擊化學 (click chemistry)	9
第二章 結果與討論	11
2.1 研究動機	11
2.2 合成具有銅金屬氮異環碳烯錯合物的車輪烷	16
2.3 選擇性測試	20
2.4 一鍋化合成	27
2.5 結論	30
第三章 實驗部份	31
第四章 參考文獻	45
第五章 附錄	49



圖目錄

圖一 [2]車輪烷的卡通圖	1
圖二 以機率統計法合成第一個車輪烷分子 ^[7]	2
圖三 以穿透後末端封鎖法合成車輪烷 ^[14]	3
圖四 以夾鎖法合成車輪烷 ^[15]	4
圖五 以滑套法合成車輪烷示意圖 ^[9]	5
圖六 以滑套法合成車輪烷 ^[16]	6
圖七 (a) Arduengo 教授團隊所合成的陽離子雙碳烯配位形式的銅金屬氮異環碳烯 錯合物 ^[20] (b) Raubenheimer 教授團隊所合成的中性的單碳烯配位形式的銅金 屬氮異環碳烯錯合物 ^[20]	7
圖八 以銅金屬與氮異環碳烯協同催化二乙基鋅與烯酮共軛加成反應 ^[20]	7
圖九 以銅金屬氮異環碳烯錯合物催化 α,β -不飽和羰基化合物的 1,4-還原反應 ^[20] ..	8
圖十 以點擊化學反應合成環糊精類似物 (cyclodextrin analog) ^[34]	9
圖十一 CuAAC 及 SPAAC 生成異環三唑類化合物 ^[35]	10
圖十二 Aucagne 和 Leigh 教授團隊所合成的三肽化合物 ^[40]	11
圖十三 Aucagne 和 Leigh 教授團隊所提出的連接化學反應策略 ^[40]	11
圖十四 Girard 教授團隊所提出的連接化學反應策略 ^[41]	12
圖十五 Beal 教授團隊所提出的連接化學反應策略 ^[42]	12
圖十六 Popik 教授團隊所提出的連接化學反應策略 ^[43]	13
圖十七 Burley 教授團隊所提出的連接化學反應策略 ^[44]	13
圖十八 Lei Zhu 教授團隊所提出的連接化學反應策略 ^[45]	14
圖十九 Lei Zhu 教授團隊以一鍋化的條件完成連接化學反應 ^[45]	14

圖二十 完成一鍋化的順序連接化學反應	15
圖二十一 具有銅金屬氮異環碳烯錯合物的車輪烷分子 1-TFPB 和 2-TFPB	16
圖二十二 車輪烷分子 2-TFPB 照光後所生成的銅金屬氮異環碳烯錯合物	16
圖二十三 咪唑鹽啞鈴型分子 4-TFPB 合成流程圖	17
圖二十四 車輪烷 8-TFPB 合成流程圖	18
圖二十五 車輪烷 1-TFPB 合成流程圖	18
圖二十六 咪唑鹽車輪烷 11-TFPB 合成流程圖	19
圖二十七 車輪烷 2-TFPB 合成流程圖	20
圖二十八 以 1-TFPB (15 mol%) 催化等當量混合的炔類分子 12 、炔類分子 13 、 疊氮分子 14 和疊氮分子 15 ，反應溫度為 323 K，並添加 C ₂ H ₂ Cl ₄ 作為內標， 經 (a) 0 小時；(b) 24 小時；(c) 48 小時反應；(d,e) 為加入 [Cu(MeCN) ₄]PF ₆ /2,6-二甲基吡啶 (15 mol%) 到 (c) 的溶液中，並於 323 K 反 應 (d) 16 小時；(e) 24 小時後的 ¹ H 核磁共振光譜 (400 MHz, THF- <i>d</i> ₈ , 298 K)。	21
圖二十九 1-TFPB 的選擇性測試。以 1-TFPB (15 mol%) 催化等當量混合的炔類 分子 12 、炔類分子 13 和疊氮分子 14 ，反應溫度為 323 K，並添加 C ₂ H ₂ Cl ₄ 作為內標。經 (a) 0 小時；(b) 24 小時；(c) 48 小時反應後的 ¹ H 核磁共振光 譜 (400 MHz, THF- <i>d</i> ₈ , 298 K)。	22
圖三十 2-TFPB 的選擇性測試。以 2-TFPB (15 mol%) 催化等當量混合的炔類分 子 12 、炔類分子 13 和疊氮分子 14 ，反應溫度為 323 K，並添加 C ₂ H ₂ Cl ₄ 作 為內標。經 (a) 0 小時；(b) 24 小時；(c) 48 小時反應後的 ¹ H 核磁共振光譜 (400 MHz, THF- <i>d</i> ₈ , 298 K)。	23

圖三十一 [Cu(MeCN)₄]PF₆ 選擇性測試。以[Cu(MeCN)₄]PF₆ (15 mol%) 催化等當量混合的炔類分子 **12**、炔類分子 **13** 和疊氮分子 **14**，反應溫度為 323 K，並添加 C₂H₂Cl₄ 作為內標。經 (a) 0 小時；(b) 5 小時反應後的 ¹H 核磁共振光譜 (400 MHz, THF-*d*₈, 298 K)。..... 24

圖三十二 NHC **20** 選擇性測試。以 NHC **20** (15 mol%) 催化等當量混合的炔類分子 **12**、炔類分子 **13** 和疊氮分子 **14**，反應溫度為 323 K，並添加 C₂H₂Cl₄ 作為內標，經 (a) 0 小時；(b) 2 天；(c) 5 天反應後的 ¹H 核磁共振光譜 (400 MHz, THF-*d*₈, 298 K)。..... 25

圖三十三 NHC **21** 選擇性測試。以 NHC **21** (15 mol%) 催化等當量混合的炔類分子 **12**、炔類分子 **13** 和疊氮分子 **14**，反應溫度為 323 K，並添加 C₂H₂Cl₄ 作為內標。經 (a) 0 小時；(b) 2 天；(c) 5 天反應後的 ¹H 核磁共振光譜 (400 MHz, THF-*d*₈, 298 K)。..... 26

圖三十四 以 **1**-TFPB (15 mol%) 催化等當量混合的疊氮分子 **14**、疊氮分子 **15** 和雙炔分子 **22**，反應溫度為 323 K，並添加 C₂H₂Cl₄ 作為內標，經 (a) 0 小時；(b) 24 小時；(c) 48 小時反應；(d) 為加入[Cu(MeCN)₄]PF₆/2,6-二甲基吡啶 (15 mol%) 到(c)的溶液中，並於 323 K 反應 24 小時後的 ¹H 核磁共振光譜 (400 MHz, THF-*d*₈, 298 K)。..... 27

圖三十五 以 **2**-TFPB (15 mol%) 催化等當量混合的疊氮分子 **14**、疊氮分子 **15** 和雙炔分子 **22**，反應溫度為 323 K，並添加 C₂H₂Cl₄ 作為內標，經 (a) 0 小時；(b) 48 小時反應；(c) 為將 (b) 溶液照射 365 nm 紫外光 5 分鐘後，並於 323 K 反應 12 小時；(d) 為將 (c) 溶液照射 365 nm 紫外光 15 分鐘後，並於 323 K 反應 12 小時；(e) 為將 (d) 溶液中產物純化後的 ¹H 核磁共振光譜 (400

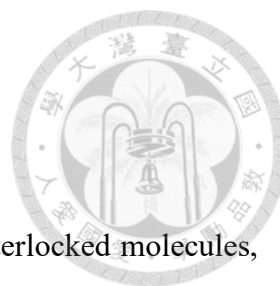
MHz, THF-*d*₈, 298 K) 。 29

圖三十六 以[Cu(MeCN)₄]PF₆/2,6-二甲基吡啶 (15 mol%) 催化等當量混合的疊氮

分子 **14**、疊氮分子 **15** 和雙炔分子 **22**，反應溫度為 323 K，並添加 C₂H₂Cl₄

作為內標，經 (a) 0 小時；(b) 5 小時；(c) 10 小時反應後的 ¹H 核磁共振光譜

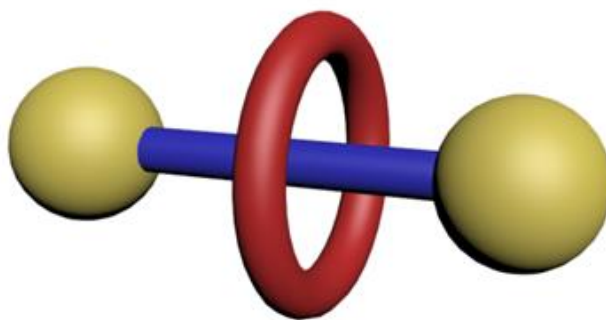
(400 MHz, THF-*d*₈, 298 K) 。 30



第一章 導論

1.1 車輪烷

車輪烷 (rotaxane) 為典型的機械內鎖分子 (mechanically interlocked molecules, MIMs) 代表^[1]，名字是由拉丁文中的 rota 與 axis 所組成，代表輪與軸的意思。其結構包含至少一個以上的大環分子 (macrocycle)，和穿隧至環內的啞鈴型分子 (dumbbell)，啞鈴型分子的兩端必須具有著足夠大的封鎖基團 (stopper)，以提供立體障礙，防止大環分子脫離。車輪烷的命名則是由組成的大環分子與啞鈴型分子之單元數的總和來命名，如：由一個大環分子和一個啞鈴型分子組成的車輪烷，就命名為[2]車輪烷 (圖一)。



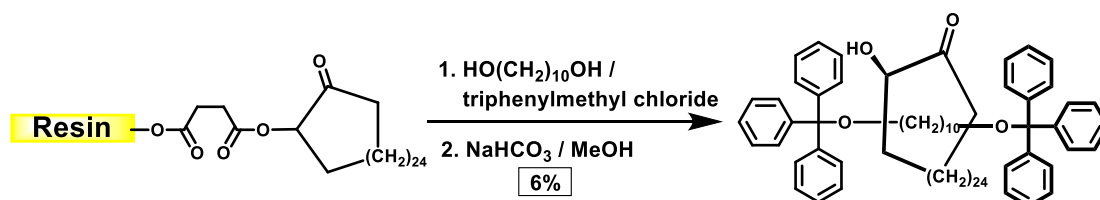
圖一 [2]車輪烷的卡通圖

在車輪烷分子的應用上，通常可以透過外部刺激，例如電流、光、或者是化學試劑，來改變互相內鎖的大環分子與啞鈴形單元上辨識站之間的作用力大小，而讓大環分子移動到啞鈴分子上的不同位置，或者是轉動而形成不同的狀態。經嚴謹及邏輯性的設計，科學家便能利用車輪烷上單元之間的相對運動，將車輪烷設計為機械般運動的奈米機器^[2]，實現如科幻小說中描寫的場景，亦或是能執行獨特任務的分子機械，應用在催化^[3]、感測^[4]、凝膠材料^[5]，和藥物釋放^[6]等不同的領域上。

就在 2016 年，諾貝爾化學獎頒給了 Jean-Pierre Sauvage、Sir J. Fraser Stoddart，和 Bernard L. Feringa 三位科學家，以表彰其在設計與合成分子機械的卓越貢獻。

1.2 車輪烷的合成

歷史上第一個報導合成出[2]車輪烷的工作，為 Harrison 教授在 1967 年發表的研究^[7]：以含有 1,10-癸二醇 (1,10-decanediol) 與三苯基甲烷 (triphenylmethyl chloride) 的溶液沖洗管柱中帶有大環分子修飾的樹脂，並反覆沖洗七十次以上，過程中 1,10-癸二醇會有極小的機率穿隧過大環分子，而其末端的羥基也有極小的機率與三苯基甲烷反應，成為封鎖大環分子的立障基團。最後，將產物從樹脂上切下，即可獲得車輪烷。此方法被稱為機率統計法 (statistical approach)^[7] (圖二)。



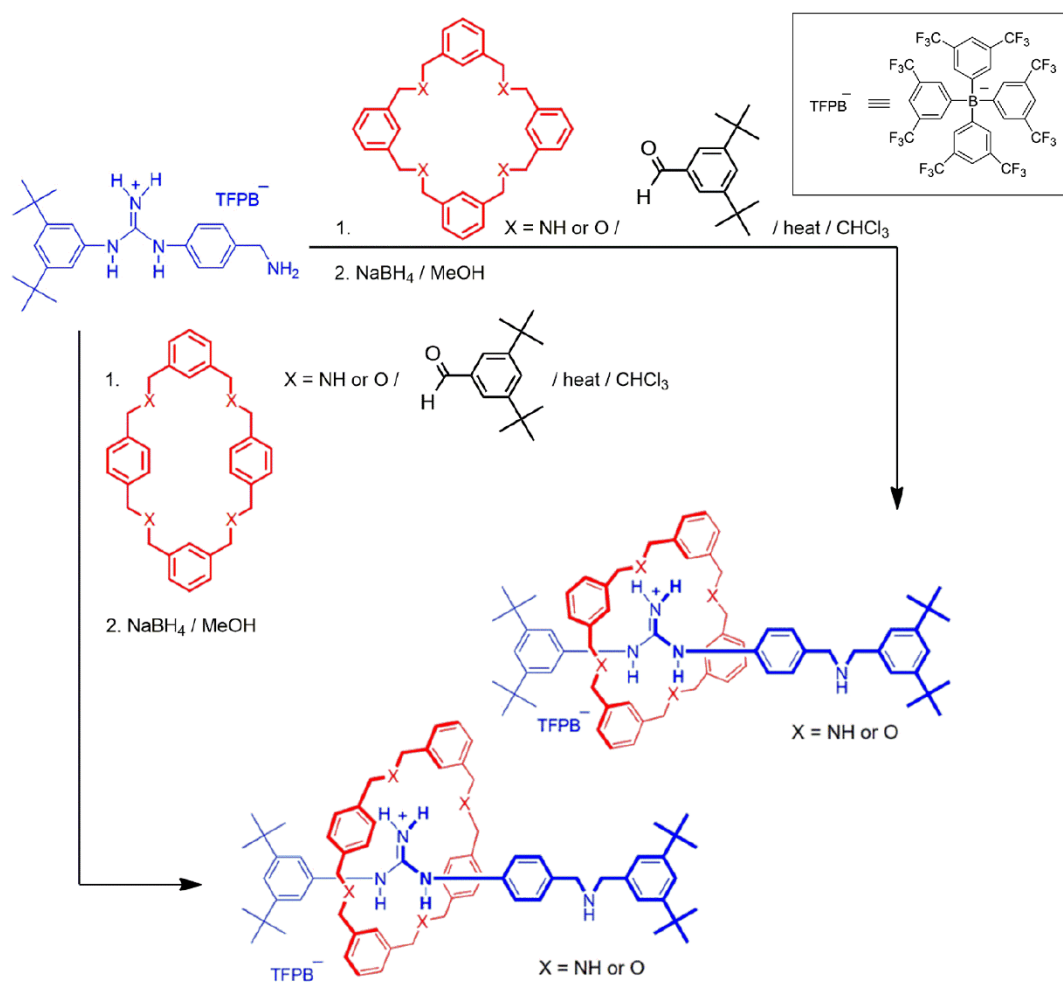
圖二 以機率統計法合成第一個車輪烷分子^[7]

為了解決以機率統計法合成車輪烷產率不良的問題，科學家們想出了「模板導引法」(template-directed synthesis)：此方法的概念是透過非共價作用力，如：氫鍵 (hydrogen bonding)^[8]、 π - π 作用力 (π - π interaction)^[9]、陽離子- π 作用力 (cation- π)^[10]、金屬-配位基 (metal-ligand)^[11] 或疏水性效應 (hydrophobic interaction)^[12] 等，讓合成車輪烷的前驅物先進行預排列 (preorganized)，形成能量相對穩定的預排列中間體，再經反應得到內鎖車輪烷，這樣的方法能讓合成的效率大幅提升。其中，近二十年來最被廣泛使用的模板導引法分別為以下三者^[13]：

1. 穿透後末端封鎖法 (threading followed by stoppering)

將一端具有封鎖基團的線狀分子與大環分子混合，透過兩者間的非共價作用力先形成準車輪烷 (pseudo-rotaxane)，接著再反應把另一端的封鎖基團接上。舉例說明：2018 年我們實驗室發表了以二苯基胍鹽 (diarylguanidinium ion) 為辨識中心的線狀分子，藉由 [N-H \cdots N] 和 [N-H \cdots O] 氫鍵，來個別與四氮環芳烴 (tetraaza-cyclophane) 和四氧環芳烴 (tetraoxo-cyclophane) 形成準車輪烷 (pseudo-rotaxane)，

再以線狀分子上末端的胺基與具足夠大立體障礙的 3,5-二叔丁基苯甲醛 (3,5-di-*tert*-butylbenzaldehyde) 形成亞胺鍵，並以硼氫化鈉 (sodium borohydride) 還原得到車輪烷^[14](圖三)。



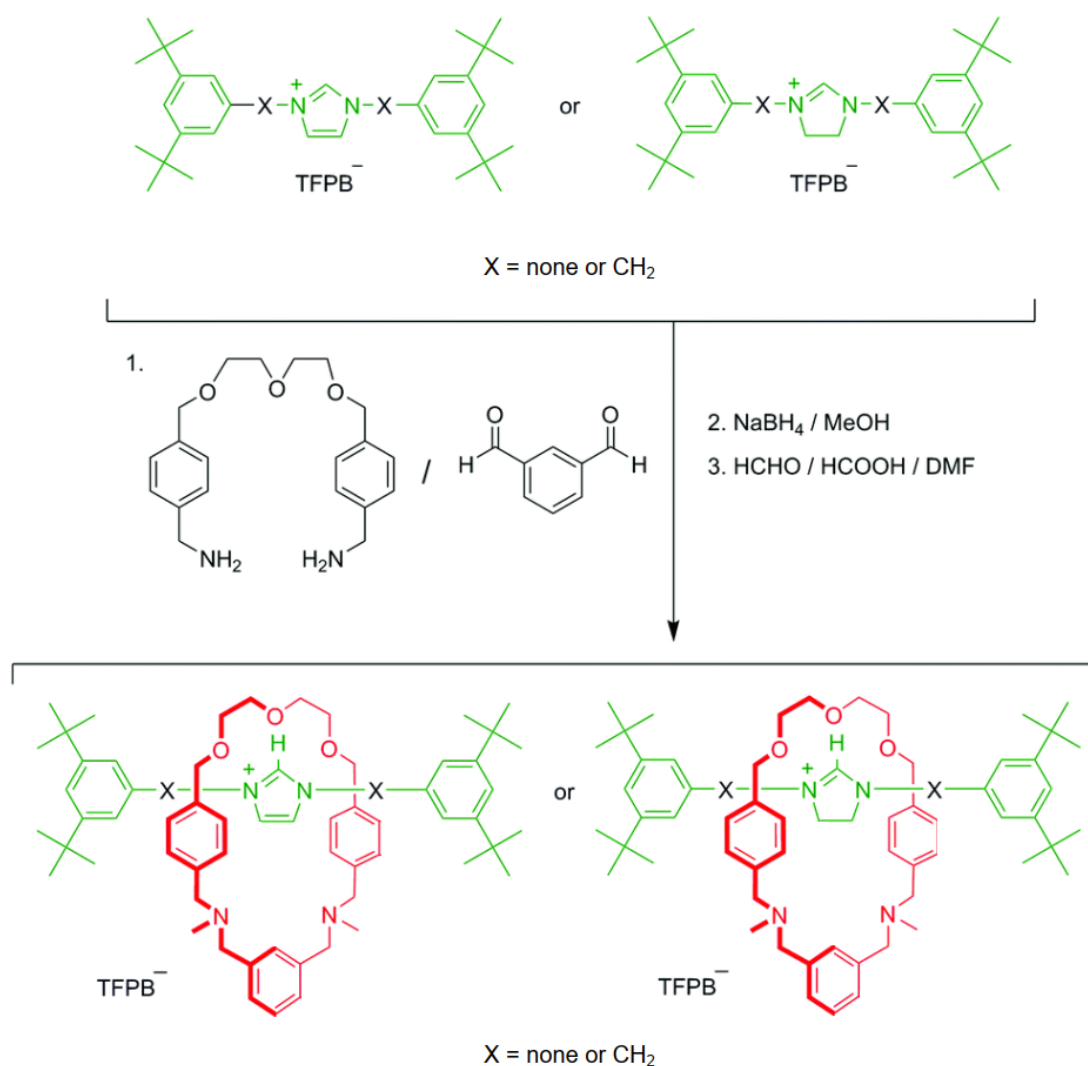
圖三 以穿透後末端封鎖法合成車輪烷^[14]

2. 夾鎖法(clipping)

將形成大環分子的前驅物與啞鈴型分子混合，透過兩者間的非共價作用力，讓

大環分子的前驅物圍繞在啞鈴型分子的辨識站周圍，接著透過合環反應，形成車輪烷。

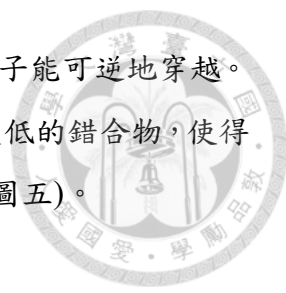
2020年我們實驗室發表了以咪唑鹽 (imidazolium ion) 為辨識中心的啞鈴分子，推測啞鈴分子 C₂ 位置的氫能與二乙二醇鏈二胺分子有好的 [C-H...O] 氫鍵作用力，形成相對穩定的中間體，接著透過與間苯二醛 (isophthalaldehyde) 反應形成亞胺鍵，並以硼氫化鈉還原和甲基化，得到車輪烷^[15](圖四)。



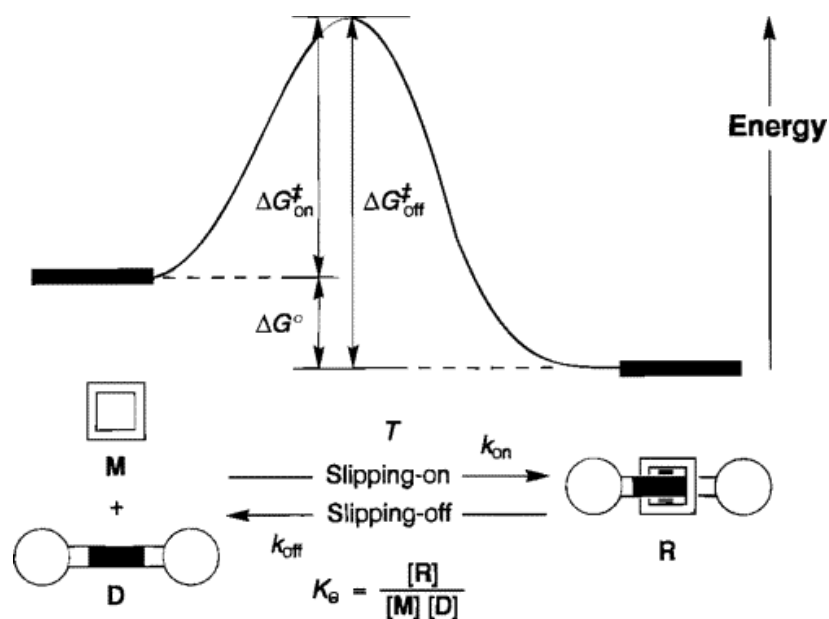
圖四 以夾鎖法合成車輪烷^[15]

3. 滑套法 (slippage)

合成的方法為混合大環分子與啞鈴型分子，透過加熱讓大環分子具有足夠的

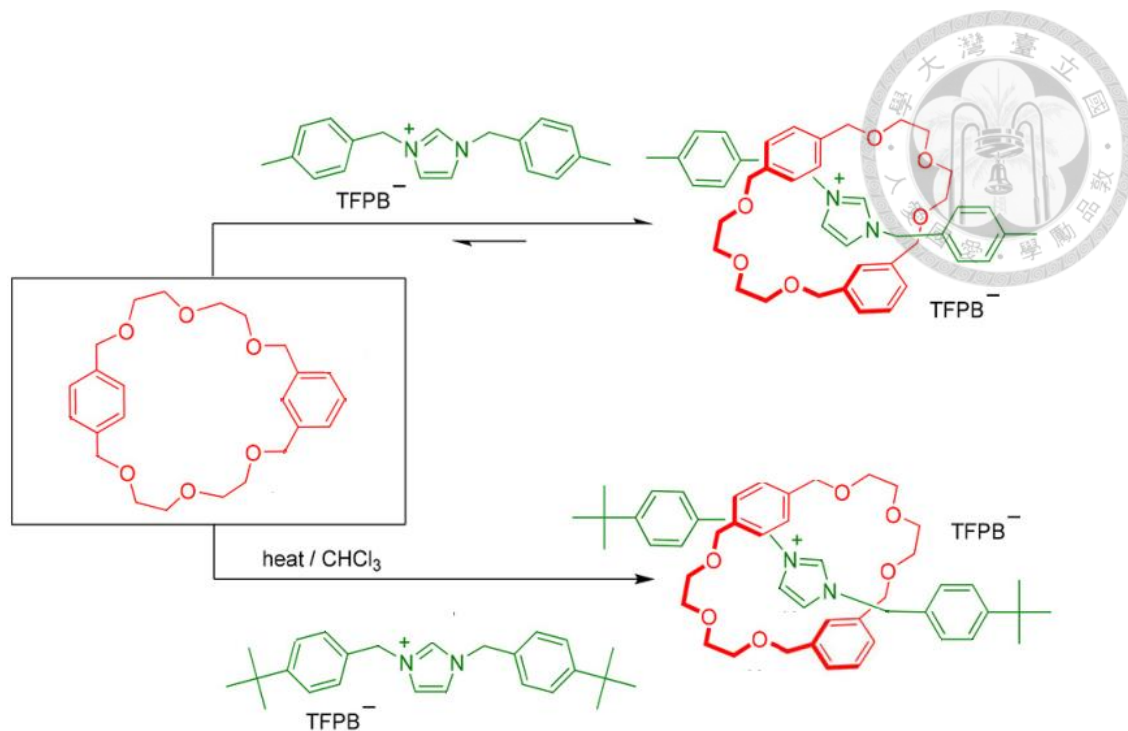


能量，來克服穿過啞鈴形分子的末端封鎖基的活化能，讓大環分子能可逆地穿越。當大環分子與啞鈴分子之間具有非共價作用力時，可形成能量更低的錯合物，使得逆反應能障高於正反應，所以能讓反應平衡傾向形成車輪烷^[9](圖五)。



圖五 以滑套法合成車輪烷示意圖^[9]

2021年我們實驗室發表了以咪唑鹽 (imidazolium ion) 為辨識中心的啞鈴分子，與具有二乙二醇鏈的二十五元環冠醚分子，在加熱的條件下，克服穿過啞鈴形分子的末端封鎖基的活化能，並利用氫鍵作用力辨識，以滑套法合成來得到車輪烷^[16](圖六)。



圖六 以滑套法合成車輪烷^[16]

1.3 銅金屬氮異環碳烯錯合物(*N*-heterocyclic carbene copper complex)

近幾年來，以氮異環碳烯 (*N*-heterocyclic carbene, NHC) 作為有機金屬化合物的配位基 (ligand)，一直是熱門的研究領域。氮異環碳烯的中心碳具有強 σ -donating 與弱 π -accepting 的特性，能跟金屬生成良好的金屬-碳鍵 (metal-carbon bond)，與傳統上常使用的磷配位基 (phosphine ligands) 相比，生成的金屬錯合物，能有更良好的安定性^[17]。此外，通過修飾含氮異環的化學結構，使細微地調整配位基的立體和電子特性變為可能，通過設計更能讓生成的氮異環碳烯金屬錯合物，在催化上具備特有的反應性及立體選擇性^[18]。

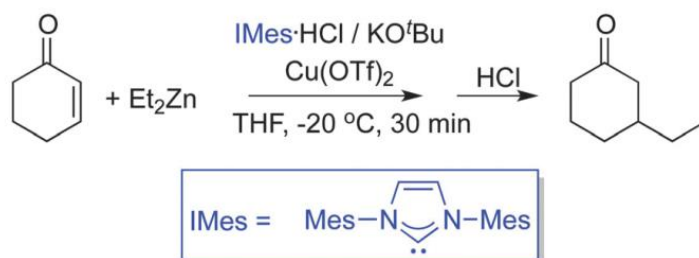
相較於其他過渡金屬，銅金屬有著容易取得且成本低廉的特性。所合成的銅金屬氮異環碳烯錯合物除了可以作為轉移試劑 (transmetallation reagent)，來合成不同金屬的碳烯錯合物以外^[19]，更可以應用在催化上。結合銅金屬與氮異環碳烯來設計出多樣的有機金屬催化劑，便是科學家這三十多年以來努力的目標^[20]。

1993 年 Arduengo 教授團隊在四氫呋喃溶液中，混合了一比二當量比的三氟甲
 烷磺酸銅與氮異環碳烯，合成出第一個陽離子雙碳烯配位形式的銅金屬氮異環碳
 烯錯合物^[21](圖七 a)。而在此隔年，Raubenheimer 教授團隊，則報導了一種中性的
 單碳烯配位形式的銅金屬氮異環碳烯錯合物^[22](圖七 b)：方法為利用丁基鋰試劑拔
 除咪唑鹽 C-2 位置的氫來形成碳烯，再經與銅離子化合物錯合並烷基化反應而得。



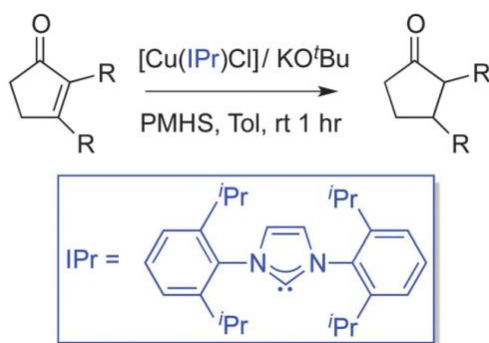
圖七 (a) Arduengo 教授團隊所合成的陽離子雙碳烯配位形式的銅金屬氮異環碳烯
 錯合物^[20] (b) Raubenheimer 教授團隊所合成的中性的單碳烯配位形式的銅金屬氮
 異環碳烯錯合物^[20]

到了 2001 年，Woodward 教授團隊發表了第一個使用銅金屬與氮異環碳烯協
 同催化的工作，有效地催化了二乙基鋅與烯酮共軛加成反應^[23](圖八)。



圖八 以銅金屬與氮異環碳烯協同催化二乙基鋅與烯酮共軛加成反應^[20]

2003 年 Buchwald 和 Sadighi 教授團隊則發表了第一個定義上為銅金屬氮異環碳烯錯合物的催化工作，他們使用了銅金屬氮異環碳烯錯合物與叔丁醇鈉 (sodium *tert*-butoxide) 作為催化劑，聚甲基矽氧烷 [poly(methylhydrosiloxane), PMHS] 為還原劑，來催化 α,β -不飽和羰基化合物的 1,4-還原反應^[24] (圖九)。

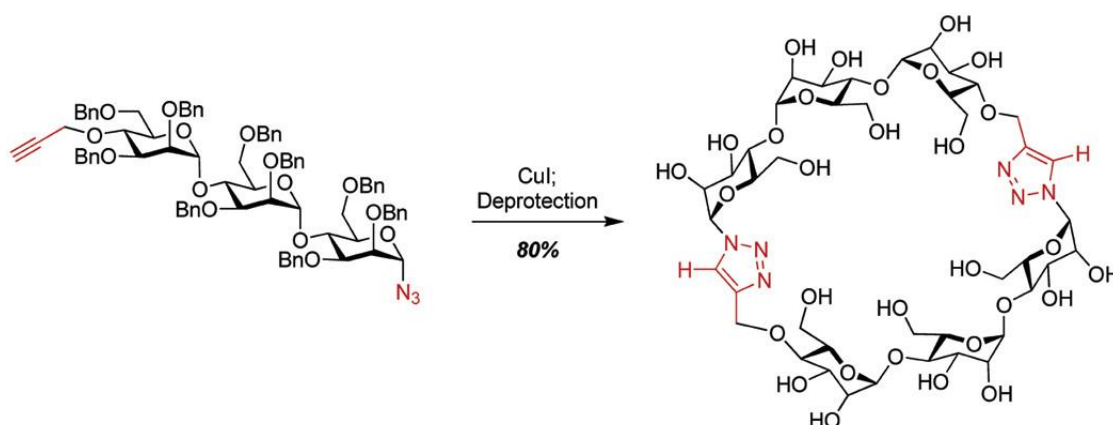


圖九 以銅金屬氮異環碳烯錯合物催化 α,β -不飽和羰基化合物的 1,4-還原反應^[20]

除了上述反應外，銅金屬氮異環碳烯錯合物更被應用在矽氫化 (hydrosilylation reaction)^[25]、烯丙位取代反應 (allylic substitutions)^[26]、羧化反應 (carboxylation)^[27]、菌頭耦合反應 (Sonogashira reaction)^[28]、烏爾曼反應 (Ullmann reaction)^[29]、烯烴合成反應 (olefination)^[30] 以及疊氮化物和末端炔 [3+2] 環化加成反應 ([3+2] cycloaddition of azides and alkynes)^[31]。近三十年來科學家們的努力，讓銅金屬氮異環碳烯錯合物成為有機金屬催化劑變為現實，設計出更獨特的銅催化劑相信也將是科學家們未來努力的目標。

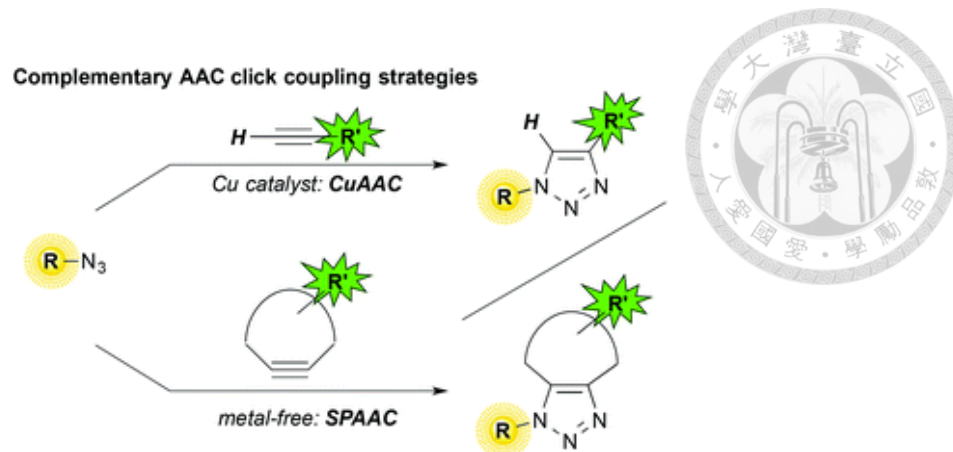
1.4 點擊化學 (click chemistry)

2001 的諾貝爾化學獎得主 Sharpless 教授提出點擊化學 (click chemistry) 這個名詞，來形容化學反應能像點擊一下滑鼠一般，快速且有效地完成。也有人將點擊化學這個名詞翻譯作連結化學，用來描述這一類的化學反應是透過高產率形成的鍵結來連接一塊一塊的小單元模組塊，且過程中不太生成干擾的副產物，甚至不必透過複雜的純化程序就能獲得高產率的最終產物^[32]。這類的反應常廣泛地被應用為連接化學反應 (chemical ligation reaction)：讓分子片段透過共價鍵連結，來合成大分子^[33]，例如：環糊精類似物 (圖十)。



圖十 以點擊化學反應合成環糊精類似物 (cyclodextrin analog)^[34]

點擊化學中最被為人所知的便是疊氮化物和炔烴的 [3+2] 環加成反應，其中又可以分為：利用一價銅離子催化疊氮化合物 (azide) 和末端炔 (alkyne) 生成異環三唑類化合物的化學反應的 copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC)，以及利用環炔本身的環張力特性，讓疊氮化合物無須銅離子的參與，便能在溫和反應條件中與環炔生成三唑類化合物的 strain-promoted azide-alkyne cycloaddition (SPAAC)^[35] (圖十一)。由於疊氮化物和炔烴結構在天然產物中非常罕見，反應生成三唑化合物時具有著生物正交性^[36]，並且產物十分安定，所以這兩類反應常廣泛地被應用在藥物開發^[37]和分子生物學^[38]的領域。



圖十一 CuAAC 及 SPAAC 生成異環三唑類化合物^[35]

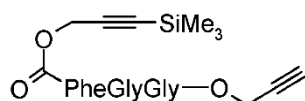
此外，有別於 Huisgen 環加成反應 (Huisgen cycloaddition) 所生成的產物是兩種置異構物 (regioisomer)：1,4-置異構物 (1,4-regioisomer) 與 1,5-置異構物 (1,5-regioisomer) 的混合^[39]。以銅離子進行催化的炔基與疊氮環加成反應能選擇性只生成 1,4-置異構物 (1,4-regioisomer)。



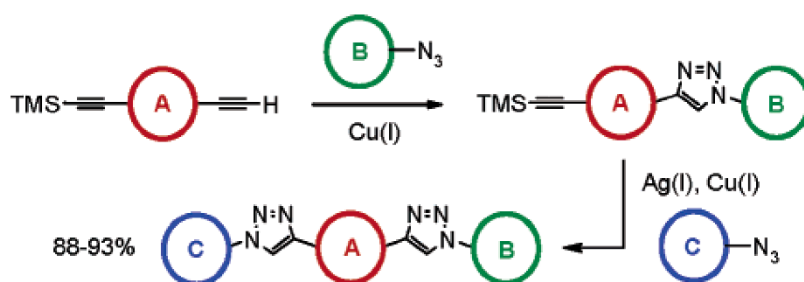
第二章 結果與討論

2.1 研究動機

為了讓連接化學反應 (chemical ligation reaction) 在生化界與材料合成上更方便地應用，科學家陸續合成出了一系列的雙官能分子 (bifunctional molecules)，以提供不同的策略來完成選擇性的順序連接化學反應 (sequential ligation)。在 2006 年 Aucagne 和 Leigh 教授團隊合成出了一端官能基為三甲基乙炔基矽烷 (trimethylsilylacetylene)，另一端為末端炔的三肽化合物^[40] (圖十二)。首先利用銅離子來催化，讓末端炔與第一種加入的疊氮化物形成三唑，再加入銀離子去除三肽化合物上的三甲基矽基，就可讓第二種加入的疊氮化物與去保護後形成的末端炔反應，最終生成雙三唑產物^[40] (圖十三)。

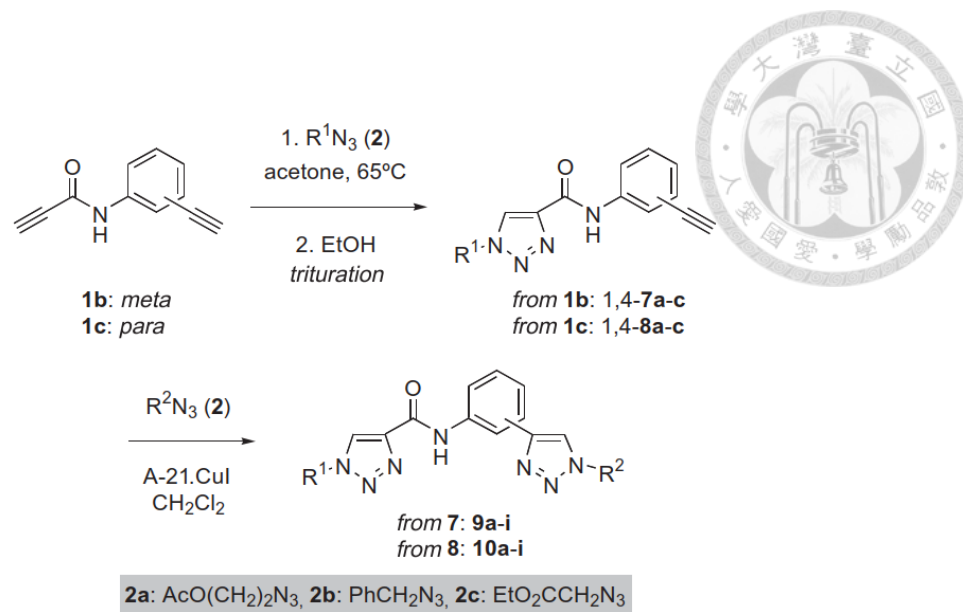


圖十二 Aucagne 和 Leigh 教授團隊所合成的三肽化合物^[40]



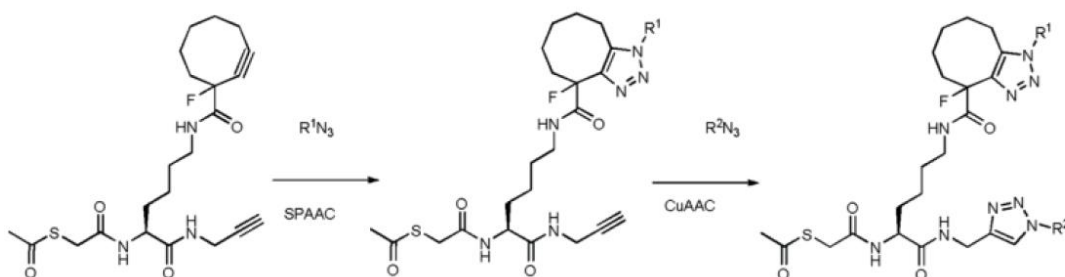
圖十三 Aucagne 和 Leigh 教授團隊所提出的連接化學反應策略^[40]

2010 年 Girard 教授的策略依靠具有不同反應性的雙炔分子：利用近醯胺反應性強的末端炔，與第一種加入的疊氮化物在加熱條件下進行 Huisgen 環加成反應 (Huisgen cycloaddition)，當反應完成後，再加入銅離子讓第二種加入的疊氮化物與苯乙炔反應，來完成順序連接化學反應^[41] (圖十四)。



圖十四 Girard 教授團隊所提出的連接化學反應策略^[41]

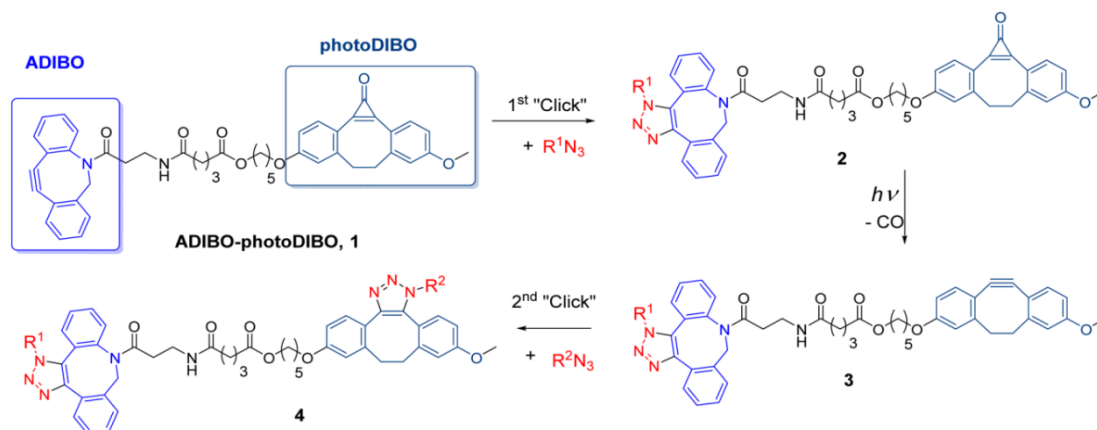
Beal 教授則是在 2012 年提出結合 SPAAC 與 CuAAC 來達成順序連接化學反應。環辛炔 (cyclooctyne) 與第一種加入的疊氮化物進行 SPAAC，當反應完成後再加入銅離子讓第二種加入的疊氮化物進行 CuAAC^[42] (圖十五)。



圖十五 Beal 教授團隊所提出的連接化學反應策略^[42]

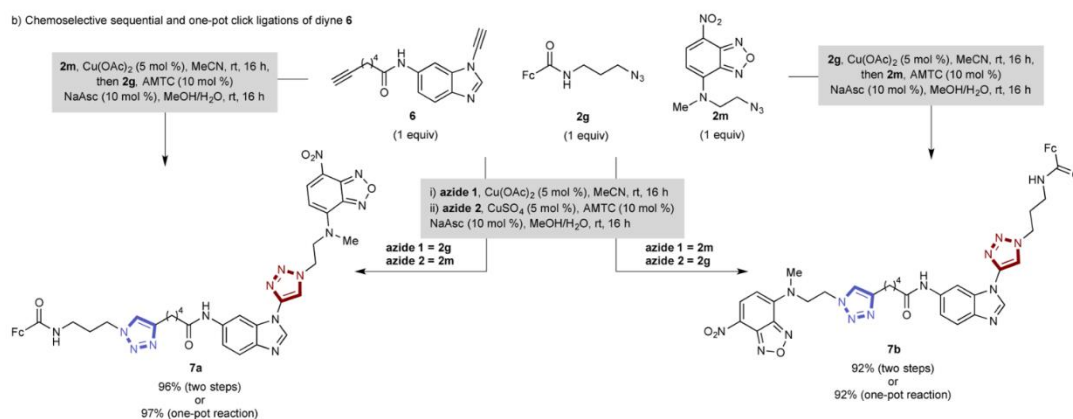
2014 年，Popik 教授使用具可光解的環丙烯酮保護基的二苯環辛炔 (cyclopropanone-masked dibenzocyclooctyne)，讓雙炔基團進行 SPAAC 時有了先後

順序。環辛炔 (cyclooctyne) 會與第一種加入的疊氮化物先進行 SPAAC，當反應完成後，照 350 nm 紫外光以除去光解基團，讓新生成的二苯環辛炔與第二種加入的疊氮化物進行 SPAAC^[43] (圖十六)。



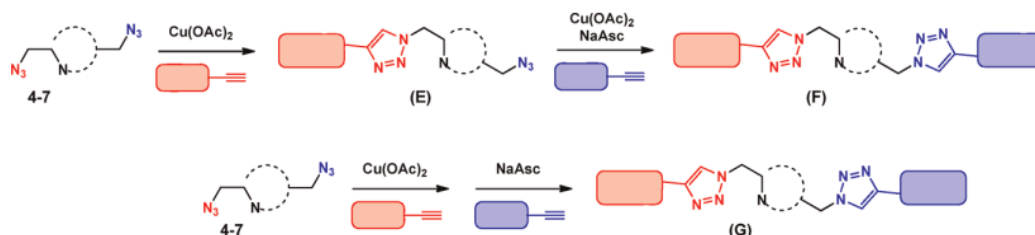
圖十六 Popik 教授團隊所提出的連接化學反應策略^[43]

2016 年 Burley 教授同樣是依靠具有不同反應性的雙炔分子：分別是反應性強的芳香族炔胺 (aromatic ynamines) 與第一種加入的疊氮化物，及脂肪族炔基與第二種加入的疊氮化物，依序進行 copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC)，除了完成順序連接化學反應外，由於都是使用銅離子來催化 [3+2] 環加成反應，可以避免因Huisgen環加成反應，產生立體異構物的問題^[44] (圖十七)。



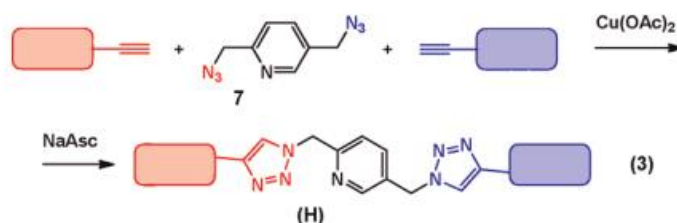
圖十七 Burley 教授團隊所提出的連接化學反應策略^[44]

除了雙炔化合物之外，Lei Zhu 教授團隊也在 2012 年以雙疊氮分子，來實現順序連接化學反應。在這些不對稱的雙疊氮分子上，其中的一端疊氮能與一旁的含氮異環共同螯合二價銅，提高疊氮的反應性，來選擇性地與第一種加入的炔類分子進行 [3+2] 環加成反應；不具有螯合能力的疊氮則可待第一階段的反應完成後，加入抗壞血酸鈉 (sodium ascorbate)，將二價銅還原為一價銅，來催化與第二種加入的炔類分子進行 [3+2] 環加成反應^[45] (圖十八)。



圖十八 Lei Zhu 教授團隊所提出的連接化學反應策略^[45]

更進一步，在搭配具有不同反應性的炔類分子過後：如反應性相對強的芳香族炔 (aromatic alkynes) 和相對弱的脂肪族炔 (aliphatic alkynes)，則可讓所有的反應物混合，然後在不同反應階段加入二價銅，與抗壞血酸鈉，完成一鍋化的順序連接化學反應^[45] (圖十九)。

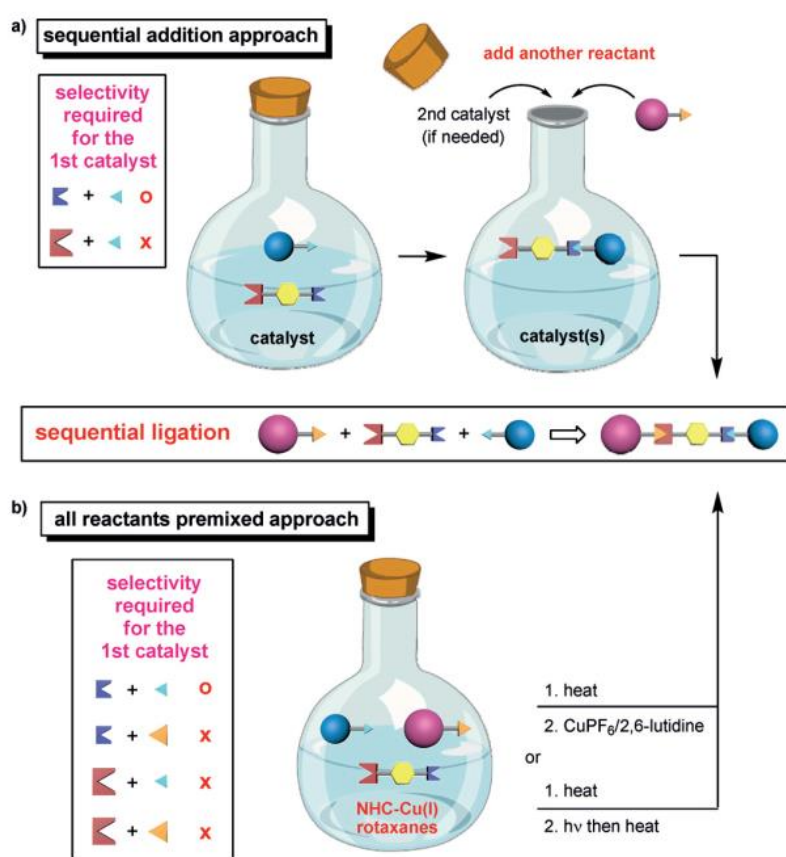


entry	bistriazole (H)	yield of H ^b
1	 TT7	70%
2	 TT9	98%
3	 TT10	74% ^c

圖十九 Lei Zhu 教授團隊以一鍋化的條件完成連接化學反應^[45]

綜合以上研究，我們可以知道選擇性的順序連接化學反應大致可分為兩種策略：一、雙官能分子的其中一端具有較強反應性，或能以催化劑來選擇性地提高雙官能分子的其中一端時，我們可以透過依序加入反應物的方法，完成不同階段的反應。二、當催化劑能選擇性地催化雙官能分子的一端，使其與特定反應物先反應時，我們就可以在一鍋化的條件中將所有反應物混合，當第一階段的反應結束時，再加入反應劑或催化劑到反應瓶中，來開始第二階段的反應。

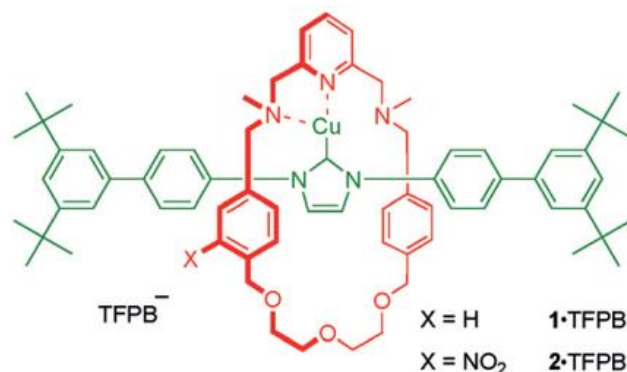
而在本研究中，我們也想透過實驗室自己所合成的具有銅金屬氮異環碳烯錯合物的車輪烷，利用其能立體選擇性地催化疊氮化物和炔煙的 [3+2] 環加成反應的特性，來完成先將所有反應物混合的一鍋化順序連接化學反應。除了會以額外添加的催化劑來開始第二階段的反應外，還有以照光來開始，實現完全不開瓶的一鍋化的順序連接化學反應（圖二十）。



圖二十 完成一鍋化的順序連接化學反應

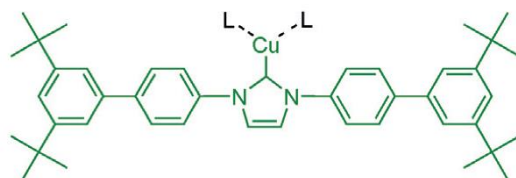
2.2 合成具有銅金屬氮異環碳烯錯合物的車輪烷

以實驗室之前的研究為基礎，我的同學薛方喆與我分別合成了具有銅金屬氮異環碳烯錯合物的車輪烷 **1-TFPB** 與 **2-TFPB** (圖二十一)。希望能利用套在車輪烷上金屬催化中心外的大環分子，選擇性地篩選較為“non-bulky”的疊氮分子與炔類分子，來進行 copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) 反應。



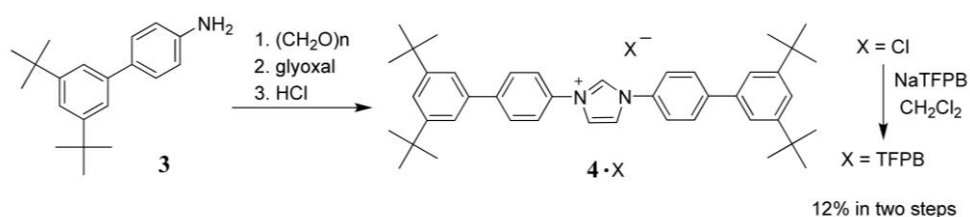
圖二十一 具有銅金屬氮異環碳烯錯合物的車輪烷分子 **1-TFPB** 和 **2-TFPB**

我所合成的 **2-TFPB**，在大環分子的結構上多增加 NO_2 的光解基團，希望大環分子能在照光後斷裂，從車輪烷上脫去^[5e](圖二十二)，使車輪烷上金屬催化中心不受原大環分子篩選，亦能催化較為“bulky”的疊氮分子與炔類分子，開始第二階段的一鍋化的順序連接化學反應。



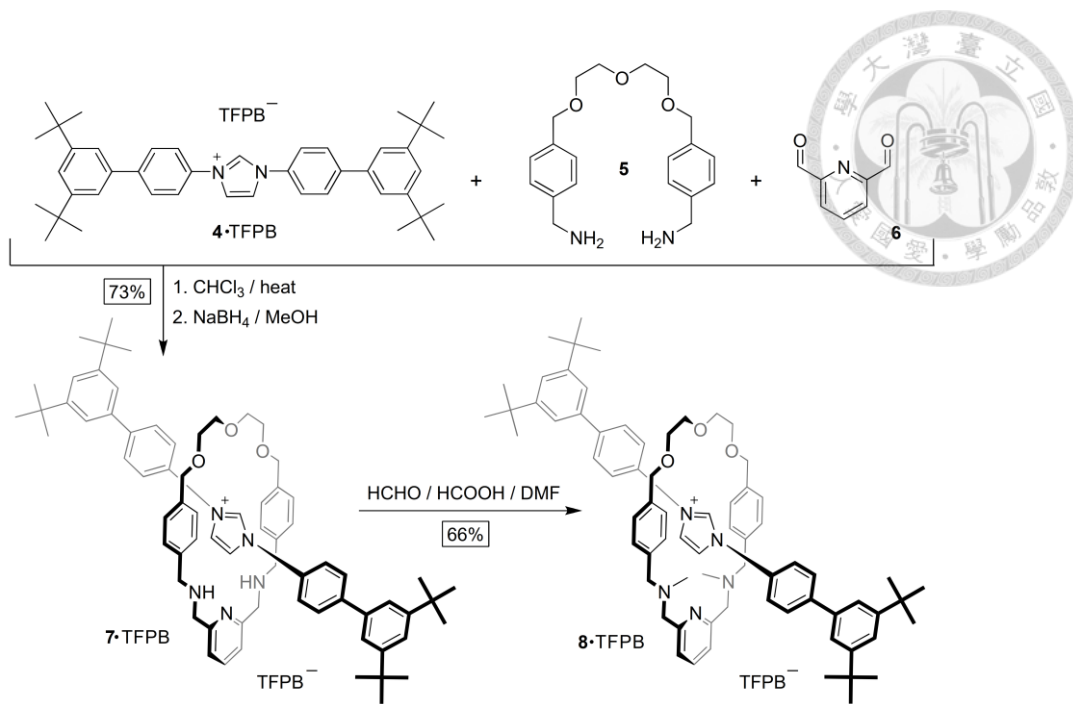
圖二十二 車輪烷分子 **2-TFPB** 照光後所生成的銅金屬氮異環碳烯錯合物

具有銅金屬氮異環碳烯錯合物的車輪烷合成方法如下：首先，將苯胺分子 **3** 溶於甲苯 (toluene)，並按照順序加入多聚甲醛 (paraformaldehyde)、乙二醛 (glyoxal) 與 1,4-二噁烷 (1,4-dioxane) 之鹽酸溶液，經縮合反應得到化合物 **4-Cl**，接著將化合物 **4-Cl** 以二氯甲烷 (dichloromethane) 溶解，並加 NaTFPB {(sodium tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate)} 進行陰離子交換，純化後得到咪唑鹽啞鈴型分子 **4-TFPB** (圖二十三)。



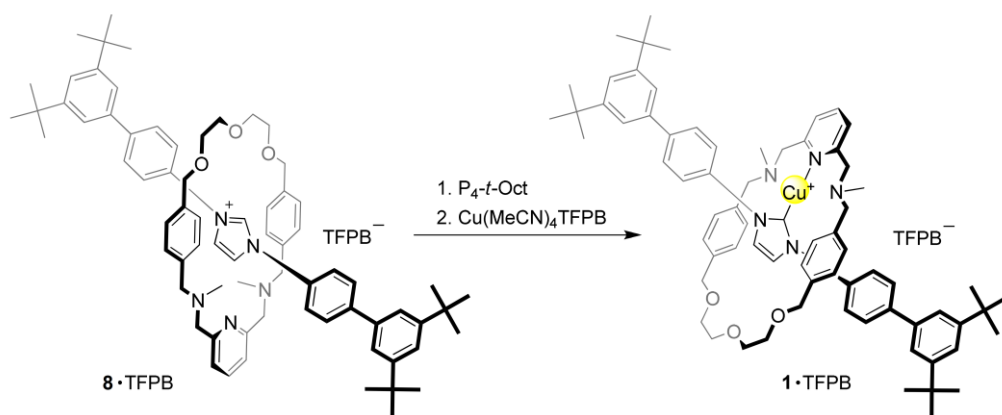
圖二十三 咪唑鹽啞鈴型分子 **4-TFPB** 合成流程圖

將咪唑鹽啞鈴型分子 **4-TFPB**、二乙二醇鏈二胺分子 **5** 與二醛分子 **6** 以等當量溶於氯仿，以 323 K 進行反應 16 小時，最後利用硼氫化鈉 (NaBH_4) 將亞胺還原，純化後得到車輪烷分子 **7-TFPB**。之後，再以多聚甲醛 (paraformaldehyde) 與甲酸 (formic acid) 於二甲基甲醯胺 (dimethylformamide) 溶液中進行甲基化反應，經管柱層析純化可得到車輪烷分子 **8-TFPB** (圖二十四)。



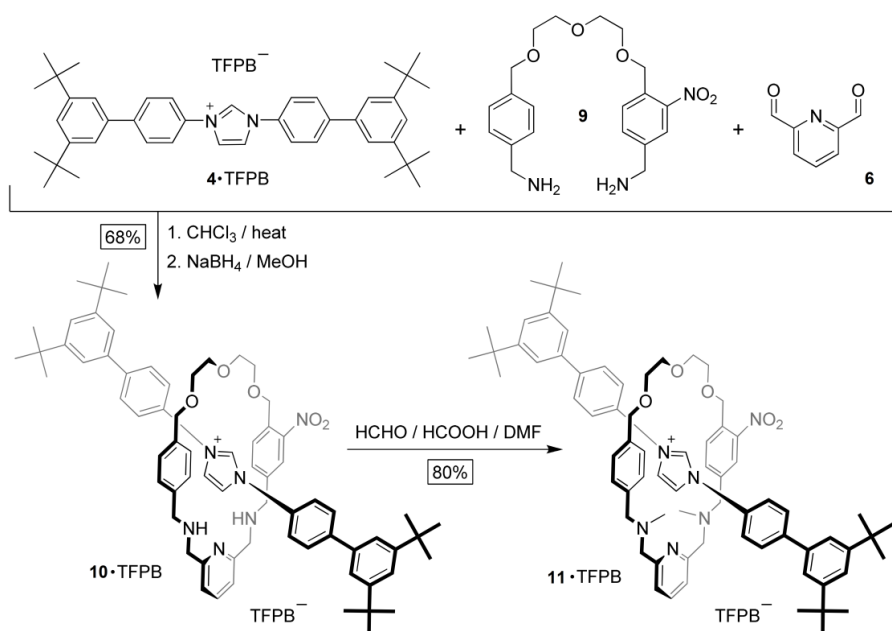
圖二十四 車輪烷 **8-TFPB** 合成流程圖

最後，將車輪烷分子 **8-TFPB** 溶於甲苯 (toluene) 溶液，加入磷腈配體 P_4 -叔辛基 (phosphazene base, P_4 -*t*-Oct)，經咪唑鹽脫質子化產生自由碳烯^[15]後，再與 $Cu(MeCN)_4TFPB$ {Copper(I) tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate} 混合反應，最後經管柱層析純化可得到車輪烷分子 **1-TFPB** (圖二十五)。



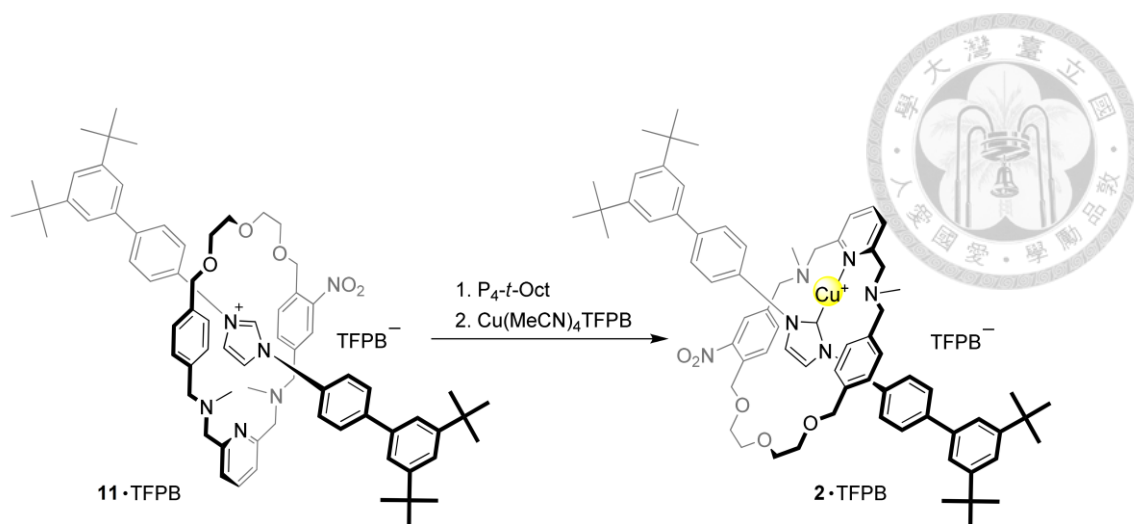
圖二十五 車輪烷 **1-TFPB** 合成流程圖

利用同樣的方法，將咪唑鹽啞鈴型分子 **4**-TFPB、含有 NO₂ 光解基團的二乙二醇鏈二胺分子 **9** 與二醛分子 **6** 以等當量溶於氯仿，以 323 K 進行反應 16 小時，最後利用硼氫化鈉 (NaBH₄) 將亞胺還原，純化後得到車輪烷分子 **10**-TFPB。之後，再以多聚甲醛 (paraformaldehyde) 與甲酸 (formic acid) 於二甲基甲醯胺 (dimethylformamide) 溶液中進行甲基化反應，經管柱層析純化可得到車輪烷分子 **11**-TFPB (圖二十六)。



圖二十六 咪唑鹽車輪烷 **11**-TFPB 合成流程圖

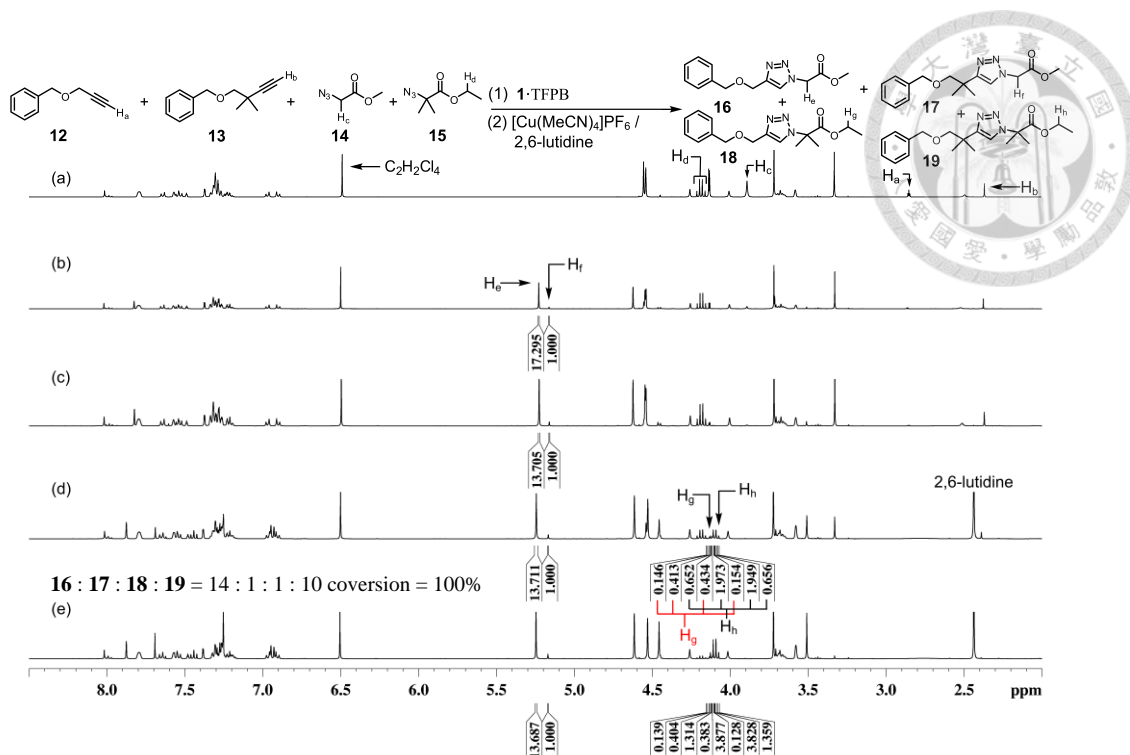
最後，將車輪烷分子 **11**-TFPB 溶於四氫呋喃 (tetrahydrofuran) 溶液，並將反應溫度降至 195 K，依序加入磷腈配體 P₄-叔辛基(phosphazene base, P₄-*t*-Oct)，經咪唑鹽脫質子化，產生自由碳烯^[15]，再與 Cu(MeCN)₄TFPB {Copper(I) tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate}，經管柱層析純化可得到車輪烷分子 **2**-TFPB (圖二十七)。



圖二十七 車輪烷 2-TFPB 合成流程圖

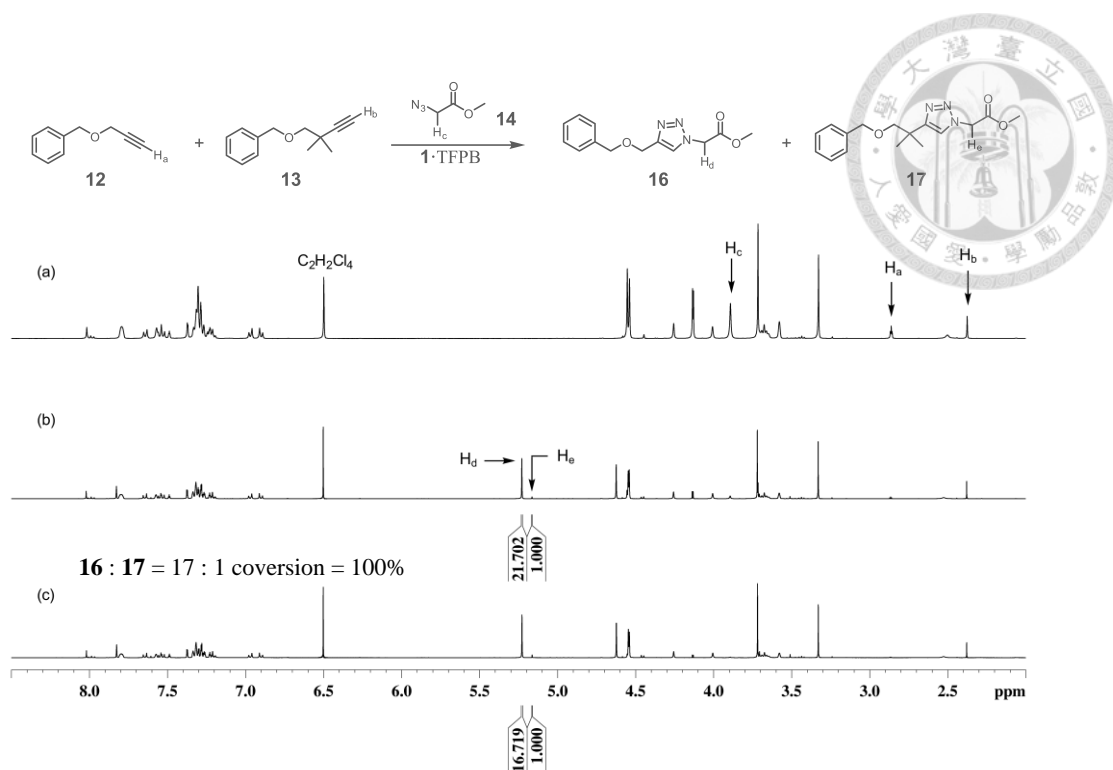
2.3 選擇性測試

為了驗證我們的想法，我們首先利用了合成出來的銅金屬氮異環碳烯錯合物的車輪烷 1-TFPB 來作為 copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition 反應的催化劑。將車輪烷 1-TFPB 以 15 mol% 的當量加入到以 100 mM 等當量混合的苄基丙炔基醚 12、4-苄氧基-3,3-二甲基-1-丁炔 13、2-疊氮基乙酸甲酯 14 和 2-疊氮基-2-甲基丙酸乙酯 15 的四氫呋喃溶液。從核磁共振光譜可發現，在反應溫度為 323 K，經 48 小時反應後，生成對應的三唑產物 16、17、18 與 19 比例為 14 : 1 : 0 : 0，之後再加入 $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ 與 2,6-二甲基吡啶，並繼續於 323 K 反應 24 h，最終生成對應的三唑產物 16、17、18 與 19 比例為 14 : 1 : 1 : 10 (圖二十八)。由此可知，有著內鎖結構的銅金屬氮異環碳烯錯合物的車輪烷 1-TFPB 能選擇性的催化較為“non-bulky”疊氮分子與較為“non-bulky”炔類分子間的 CuAAC 反應，且在此條件下，以車輪烷 1-TFPB 催化，不會生成以 2-疊氮基-2-甲基丙酸乙酯 15 衍生的三唑產物。

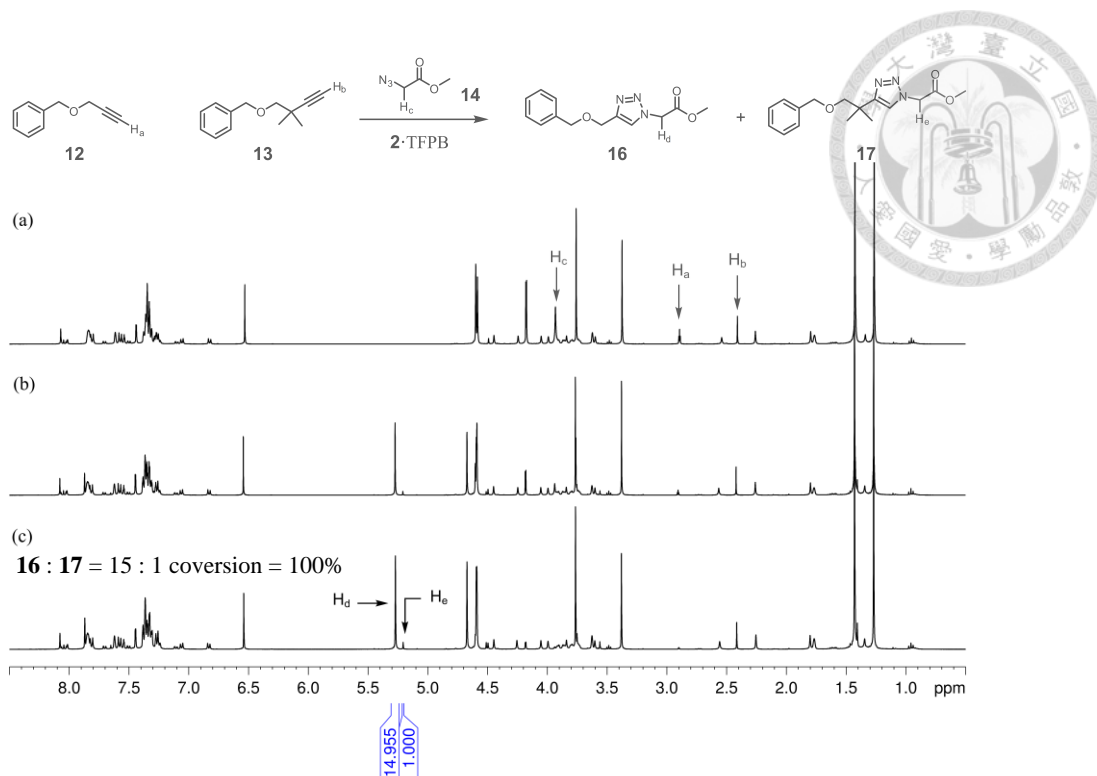


圖二十八 以 **1-TFPB** (15 mol%) 催化等當量混合的炔類分子 **12**、炔類分子 **13**、疊氮分子 **14** 和疊氮分子 **15**，反應溫度為 323 K，並添加 $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ 作為內標，經 (a) 0 小時；(b) 24 小時；(c) 48 小時反應；(d,e) 為加入 $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ /2,6-二甲基吡啶 (15 mol%) 到 (c) 的溶液中，並於 323 K 反應 (d) 16 小時；(e) 24 小時後的 ^1H 核磁共振光譜 (400 MHz, $\text{THF}-d_8$, 298 K)。

為了更單純比較銅金屬氮異環碳烯錯合物 **1-TFPB** 與 **2-TFPB** 作為 copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition 反應催化劑時，對於炔類分子選擇性，我們分別利用這兩種車輪烷 **1-TFPB** 與 **2-TFPB**，來催化苄基丙炔基醚 **12**、4-苄氧基-3,3-二甲基-1-丁炔 **13** 與“non-bulky”的 2-疊氮基乙酸甲酯 **14**。從核磁共振光譜可發現，在反應溫度為 323 K，經 48 小時反應後，2-疊氮基乙酸甲酯 **14** 在這兩組的實驗中，皆可完全使用完畢，生成的三唑產物 **16** 與 **17** 比例分別為 17:1 (圖二十九) 與 15:1 (圖三十)。

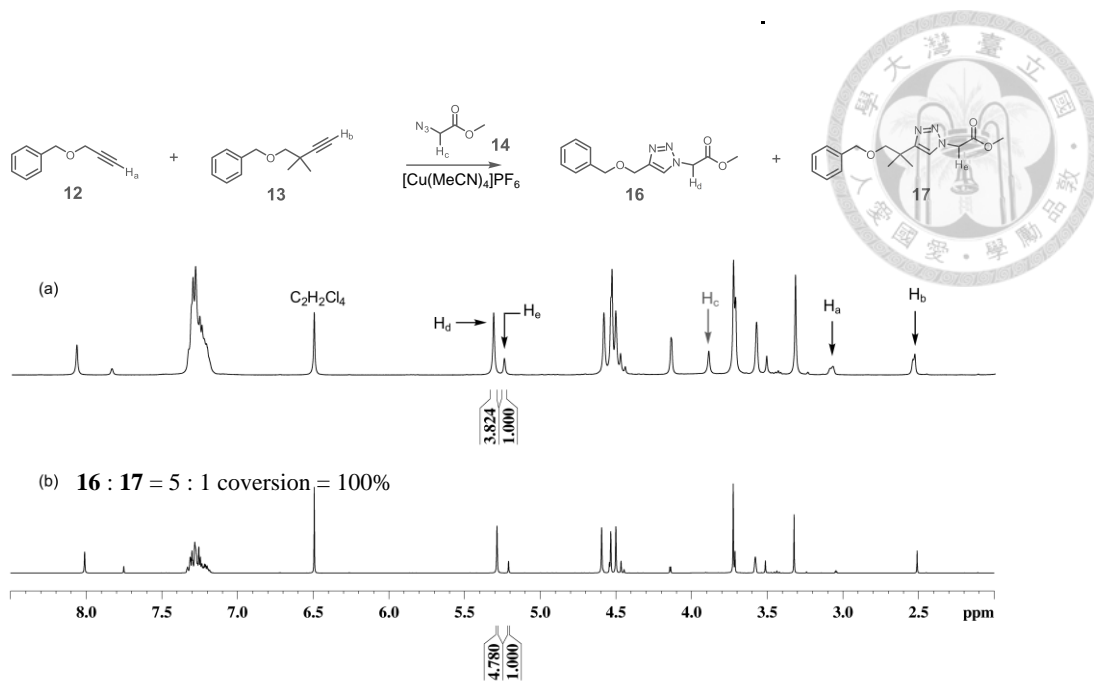


圖二十九 1-TFPB 的選擇性測試。以 1-TFPB (15 mol%) 催化等當量混合的炔類分子 **12**、炔類分子 **13** 和疊氮分子 **14**，反應溫度為 323 K，並添加 $C_2H_2Cl_4$ 作為內標。經 (a) 0 小時；(b) 24 小時；(c) 48 小時反應後的 1H 核磁共振光譜 (400 MHz, $THF-d_8$, 298 K)。

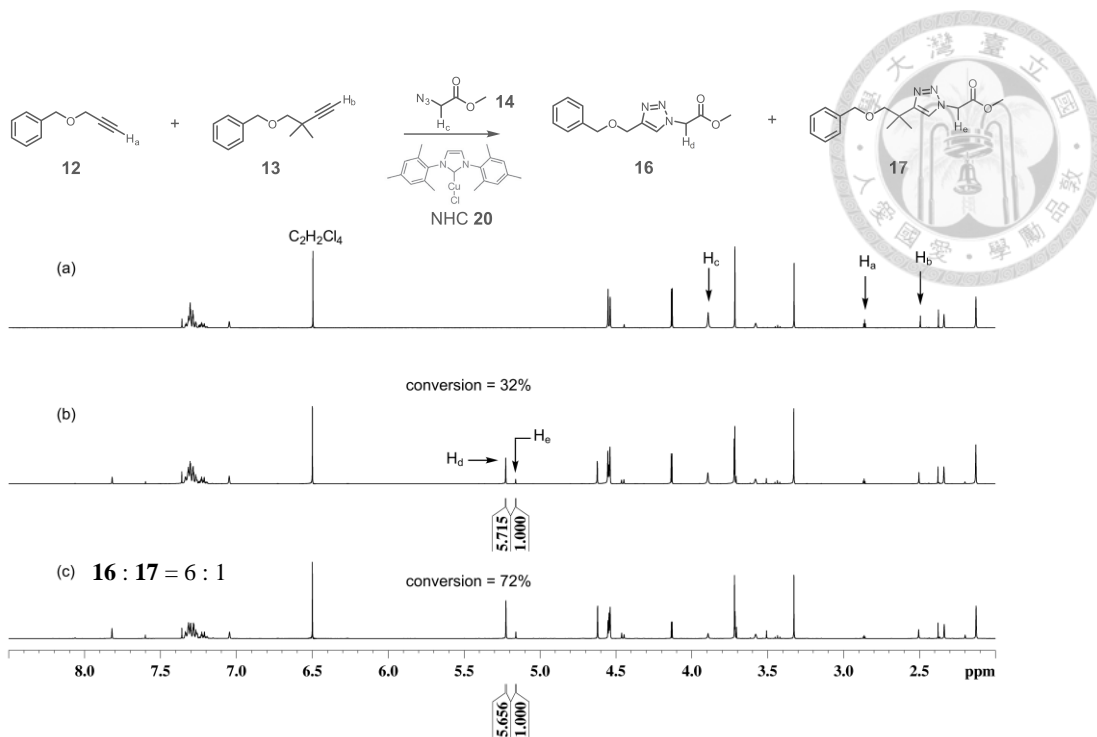


圖三十 2-TFPB 的選擇性測試。以 2-TFPB (15 mol%) 催化等當量混合的炔類分子 **12**、炔類分子 **13** 和疊氮分子 **14**，反應溫度為 323 K，並添加 $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ 作為內標。經 (a) 0 小時；(b) 24 小時；(c) 48 小時反應後的 ^1H 核磁共振光譜 (400 MHz, $\text{THF}-d_8$, 298 K)。

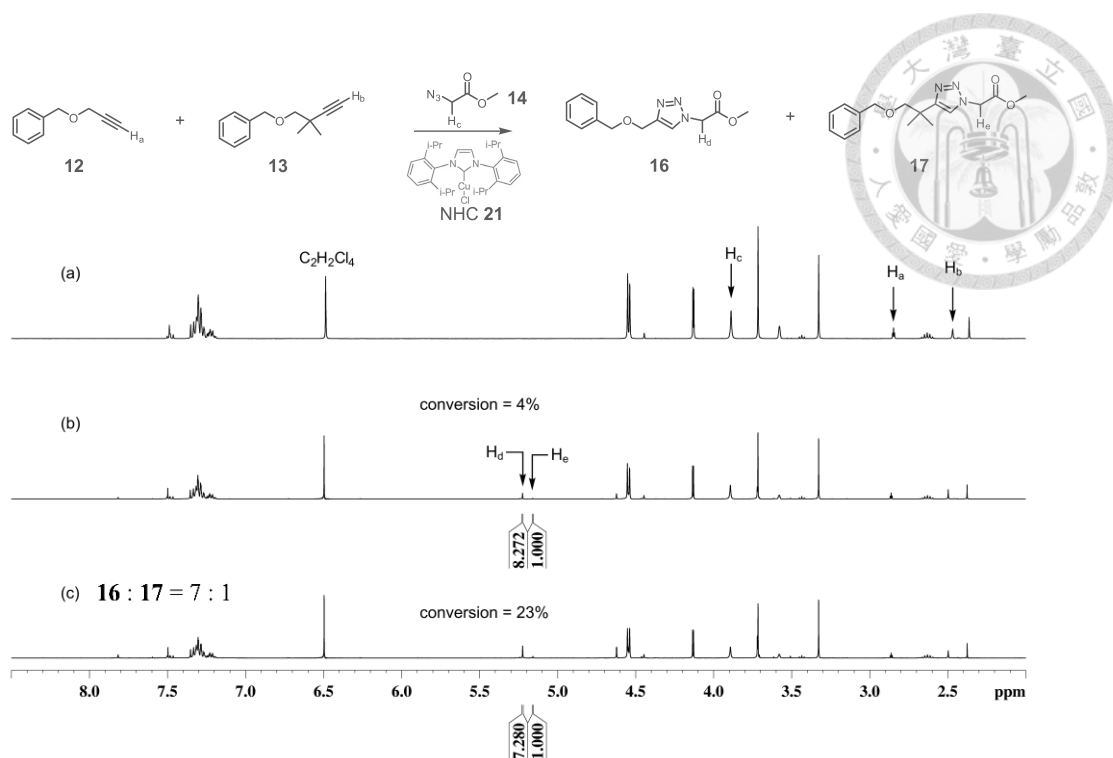
此外，我們以此方法測試了 $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ (圖三十一) 與其他市售的銅金屬氮異環碳烯錯合物 **20** (圖三十二) 和 **21** (圖三十三) 作為 copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition 反應催化劑時，對於炔類分子選擇性。從實驗結果可以發現，以 $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ (15 mol%) 在相同的條件下催化相同的反應，起始物在 5 小時後就能反應完畢，但催化選擇性最差，所得三唑產物 **16** 和 **17** 的摩爾比為 5:1。以兩種市售的 NHC-Cu^I 錯合物 **20** 和 **21** 來催化，在 323 K 加熱 5 天後分別僅達到 72% 和 23% 的轉化率，催化選擇性在這些催化劑中介於中等 (^1H NMR；**20** 為 6:1；**21** 為 7:1)。



圖三十一 $[Cu(MeCN)_4]PF_6$ 選擇性測試。以 $[Cu(MeCN)_4]PF_6$ (15 mol%) 催化等當量混合的炔類分子 **12**、炔類分子 **13** 和疊氮分子 **14**，反應溫度為 323 K，並添加 $C_2H_2Cl_4$ 作為內標。經 (a) 0 小時；(b) 5 小時反應後的 1H 核磁共振光譜 (400 MHz, THF- d_8 , 298 K)。



圖三十二 NHC **20** 選擇性測試。以 NHC **20** (15 mol%) 催化等當量混合的炔類分子 **12**、炔類分子 **13** 和疊氮分子 **14**，反應溫度為 323 K，並添加 $C_2H_2Cl_4$ 作為內標，經 (a) 0 小時；(b) 2 天；(c) 5 天反應後的 1H 核磁共振光譜 (400 MHz, THF- d_8 , 298 K)。



圖三十三 NHC **21** 選擇性測試。以 NHC **21** (15 mol%) 催化等當量混合的炔類分子 **12**、炔類分子 **13** 和疊氮分子 **14**，反應溫度為 323 K，並添加 $C_2H_2Cl_4$ 作為內標。經 (a) 0 小時；(b) 2 天；(c) 5 天反應後的 1H 核磁共振光譜 (400 MHz, $THF-d_8$, 298 K)。

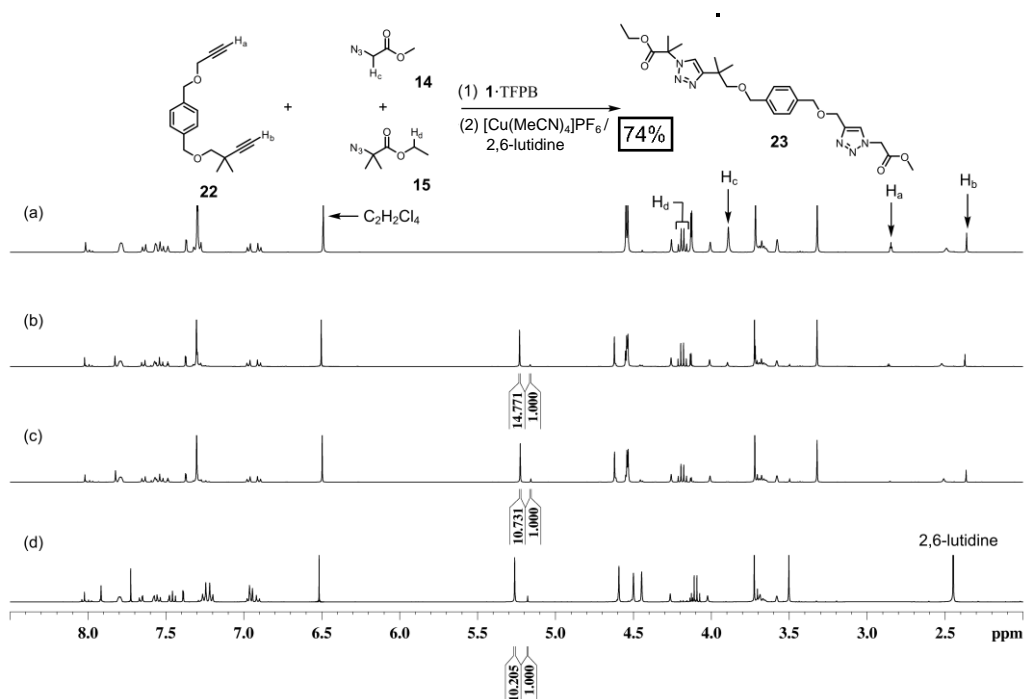
總而言之，有著內鎖結構的銅金屬氮異環碳烯錯合物的車輪烷 **1**-TFPB 與 **2**-TFPB，能在 CuAAC 反應中，有著良好的催化選擇性與催化活性，並在其間取得良好的平衡。



2.4 一鍋化合成

在瞭解了所合成的銅金屬氮異環碳烯錯合物車輪烷 **1-TFPB** 與 **2-TFPB**，在 CuAAC 催化反應中表現的選擇性後，接著我們就想要來挑戰將所有反應物混合的一鍋化順序連接化學反應 (sequential ligation)。

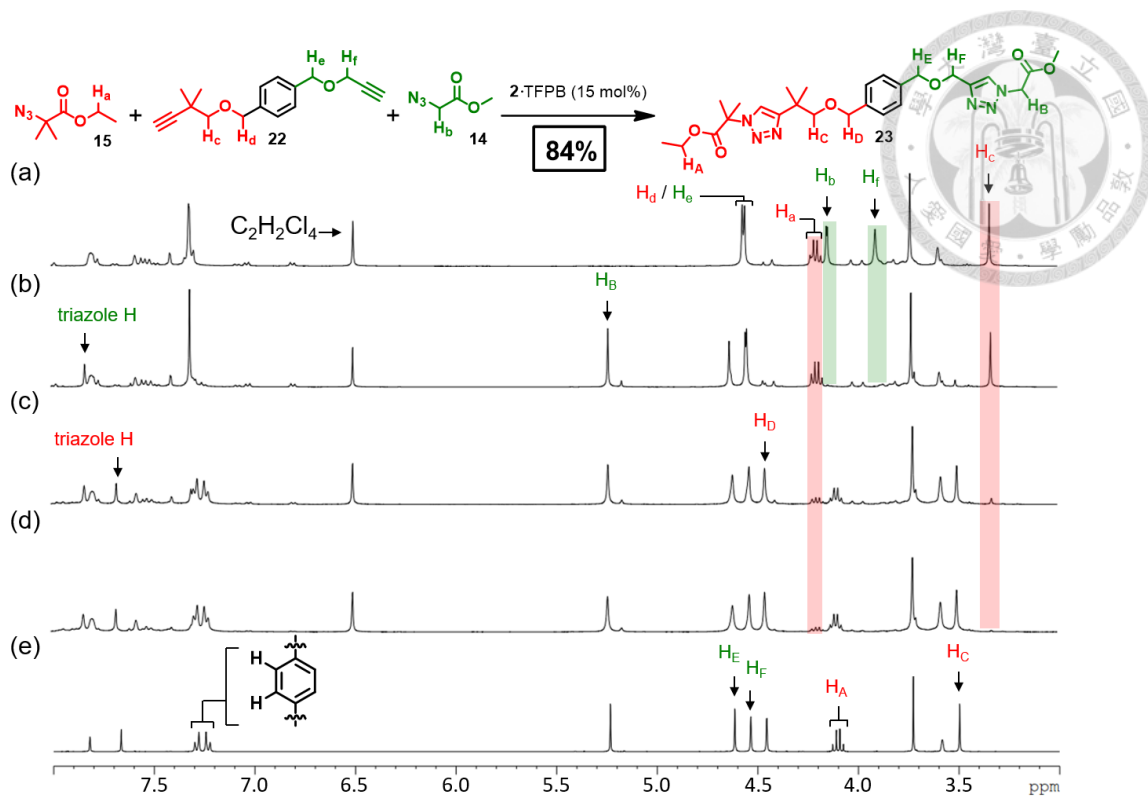
所合成銅金屬氮異環碳烯錯合物的車輪烷 **1-TFPB**，能在一鍋化的條件下讓“non-bulky”的疊氮分子 **14** 與雙炔分子 **22** 上較為“non-bulky”的一端進行 copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition 反應，之後再加入 $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6/2,6$ -二甲基吡啶後，即可完成“bulky”的疊氮分子 **15** 和雙炔分子 **22** 上較為“bulky”的一端進行 CuAAC 反應，來合成出雙三唑分子 **23**，產率為 74% (圖三十四)。



圖三十四 以 **1-TFPB** (15 mol%) 催化等當量混合的疊氮分子 **14**、疊氮分子 **15** 和雙炔分子 **22**，反應溫度為 323 K，並添加 $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ 作為內標，經 (a) 0 小時；(b) 24 小時；(c) 48 小時反應；(d) 為加入 $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6/2,6$ -二甲基吡啶 (15 mol%) 到(c)的溶液中，並於 323 K 反應 24 小時後的 ^1H 核磁共振光譜 (400 MHz, THF-d_8 , 298 K)。

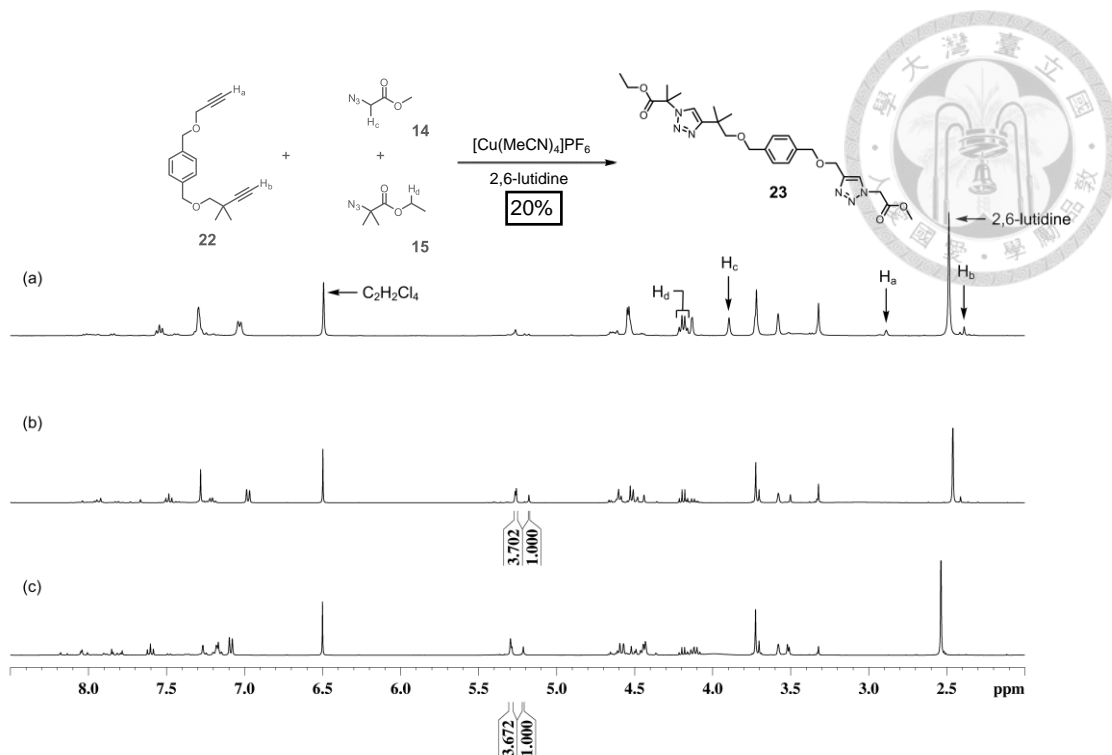
在確認過我所合成的車輪烷 **2**-TFPB，在內鎖狀態下有著與車輪烷 **1**-TFPB 相近的立體選擇性，能選擇性催化較為“non-bulky”的疊氮分子與炔類分子，我們想要運用同樣的邏輯，讓銅金屬氮異環碳烯錯合物的車輪烷 **2**-TFPB 在一鍋化的條件中先催化“non-bulky”的疊氮分子 **14** 的與雙炔分子 **22** 上較為“non-bulky”的一端，之後照光，希望有 NO₂ 光解基團的大環分子上能在照光後斷裂，從車輪烷上脫去，讓所生成的非內鎖銅金屬氮異環碳烯錯合物完成“bulky”的疊氮分子 **15** 和雙炔分子 **22** 上較為“bulky”一端的 CuAAC 反應，合成出雙三唑分子 **23**，實現完全不開瓶的一鍋化的順序連接化學反應。

實驗的操作上，首先在氫代四氫呋喃中，以 **2**-TFPB (15 mol%) 催化等當量混合的疊氮分子 **14**、疊氮分子 **15** 和雙炔分子 **22** (100 mM)，並在避光的條件下於 323 K 反應 48 小時，從 ¹H NMR 中可以發現較為“non-bulky”的炔類 (H_f) 和疊氮化物 (H_b) 的光譜訊號消失，而較為“bulky”的炔煙和疊氮化物的光譜訊號仍然存在 (分別為 H_c 和 H_a; 圖三十五 a, b)，顯示出 **2**-TFPB 對“non-bulky”炔煙和疊氮化物的良好催化選擇性。之後，用紫外光 350 nm，照射生成的混合物 5 分鐘後，會有一半的催化劑，其上的大環分子會裂解，繼續反應所得的混合物 (323 K, 12 小時) 會使較“bulky”的炔煙/疊氮化物開始反應，¹H NMR (即 H_c 和 H_a) 的訊號強度呈顯著降低，且產生對應的三唑產物信號 (即 H_C 和 H_A; 圖三十五 c)。繼續重複上述步驟，將所得的混合物照射紫外光 350 nm (15 分鐘)，繼續反應所得的混合物 (323 K, 12 小時)，來讓反應完成 (圖三十五 d)。經管柱層析純化後，可得到一鍋化順序連接化學反應的 **23**，產率為 84%。



圖三十五 以 2-TFPB (15 mol%) 催化等當量混合的疊氮分子 **14**、疊氮分子 **15** 和雙炔分子 **22**，反應溫度為 323 K，並添加 $C_2H_2Cl_4$ 作為內標，經 (a) 0 小時；(b) 48 小時反應；(c) 為將 (b) 溶液照射 365 nm 紫外光 5 分鐘後，並於 323 K 反應 12 小時；(d) 為將 (c) 溶液照射 365 nm 紫外光 15 分鐘後，並於 323 K 反應 12 小時；(e) 為將 (d) 溶液中產物純化後的 1H 核磁共振光譜 (400 MHz, THF- d_8 , 298 K)。

為了對比，我們也做了以 $[Cu(MeCN)_4]PF_6/2,6$ -二甲基吡啶 (15 mol%)，來催化等當量混合的疊氮分子 **14**、疊氮分子 **15** 和雙炔分子 **22**，所生成的三唑化合物 **23** 產率僅為 20% (圖三十六)。




圖三十六 以 $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ /2,6-二甲基吡啶 (15 mol%) 催化等當量混合的疊氮分子 14、疊氮分子 15 和雙炔分子 22，反應溫度為 323 K，並添加 $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ 作為內標，經 (a) 0 小時；(b) 5 小時；(c) 10 小時反應後的 ^1H 核磁共振光譜 (400 MHz, $\text{THF-}d_8$, 298 K)。

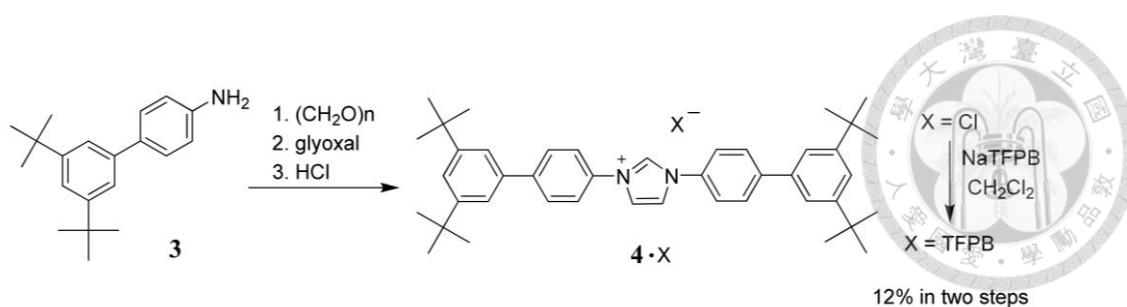
2.5 結論

我們成功合成出具有銅金屬氮異環碳烯錯合物的車輪烷，並且證明內鎖結構的 NHC-Cu^{I} 錯合物能作為 copper(I)-catalyzed azide-alkyne cycloaddition 反應的催化劑，更能選擇性地催化較為 “non-bulky” 的疊氮分子與雙炔分子。利用其能立體選擇性地催化疊氮化物和炔烴的 [3+2] 環加成反應的特性，我們成功地以具有銅金屬氮異環碳烯錯合物的車輪烷，完成了先將所有反應物混合的一鍋化順序連接化學反應。更重要的，除了額外添加的催化劑來開始第二階段的反應外，還有成功地以照光來開始，實現過程中完全不開瓶的一鍋化的順序連接化學反應 (sequential ligation)。

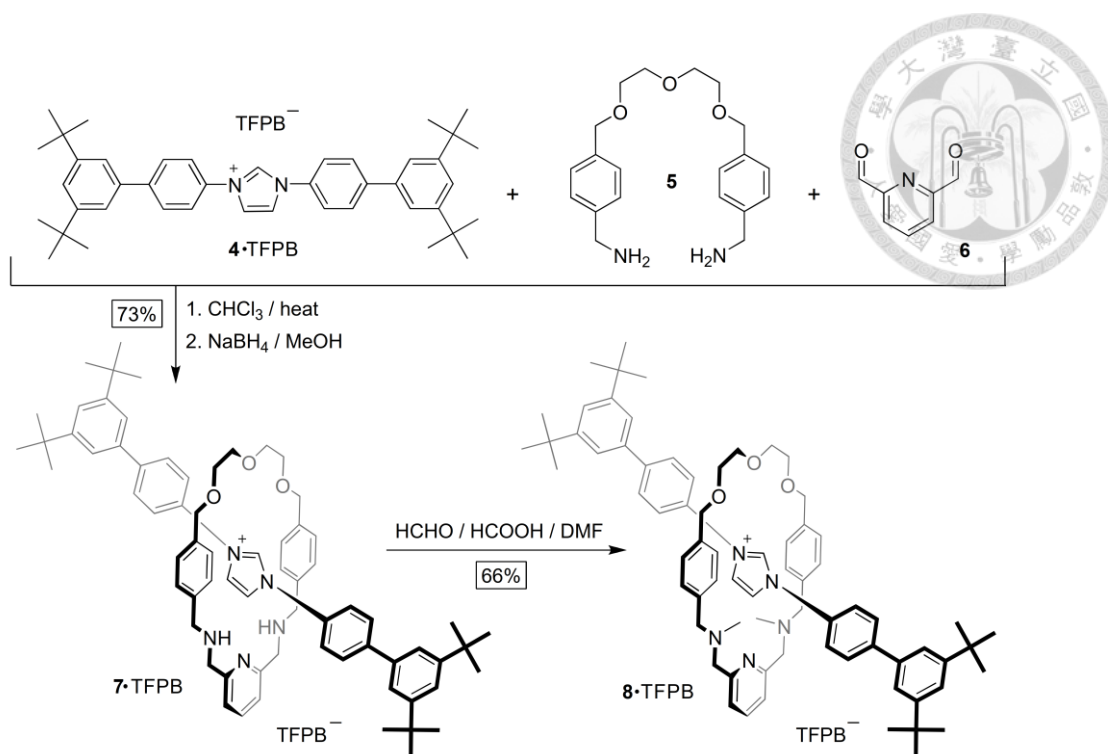
第三章 實驗部份



碳、氫以及二維核磁共振光譜 (^{13}C NMR, ^1H NMR, 2D NMR) 是使用 Varian Mercury Plus 400 MHz NMR、Bruker Avance III 400 MHz NMR 及 Bruker Avance DMX 500 MHz NMR 核磁共振光譜儀，化學位移 (chemical shift) 單位為 ppm，以氘代氯仿 (CDCl_3 , CHCl_3 : $\delta = 7.24$)、氘代二氯甲烷 (CD_2Cl_2 , CH_2Cl_2 : $\delta = 5.30$)、氘代四氫呋喃 ($\text{C}_4\text{D}_8\text{O}$, $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}$: $\delta = 3.58$) 為溶劑測得，吸收峰分裂方式 (splitting pattern): s 表示單峰 (singlet), d 表示雙峰 (doublet), t 表示三重峰 (triplet), q 表示四重峰 (quartet), m 表示 (multiplet), br 表示寬峰 (broad), 偶合常數以 J 表示, 單位為 Hz。ESI 質譜由科技部台大貴儀中心代測。熔點 Fargo MP-2D 熔點測定儀所測得。薄片層析 (TLC) 採用 Merck Art. 5715 0.25 mm precoated sheet。管柱層析是採用矽膠 60 (Merck, 230-400 mesh)。手套箱是使用 Mbraun Labstar。液態反應皆是使用磁攪拌器及氮氣或氬氣環境下操作，開放式反應若需無水條件，則是先將玻璃器皿在抽真空下加熱乾燥，待冷卻後置入氮氣或氬氣才開始後續操作。光反應於 Rayonet RPR-200 光化學反應器(24 W, 14 支燈管, 350 nm) 進行。反應用甲苯、二氯甲烷及四氫呋喃由 LC Technology Solution Inc. SPBT-1 櫃體式溶劑純化系統乾燥後使用。氯仿直接使用購自 Merck 的 HPLC 級溶劑。合成所需藥品購自 Aldrich、Acros、Merck、TCI 等藥廠所生產之試藥。

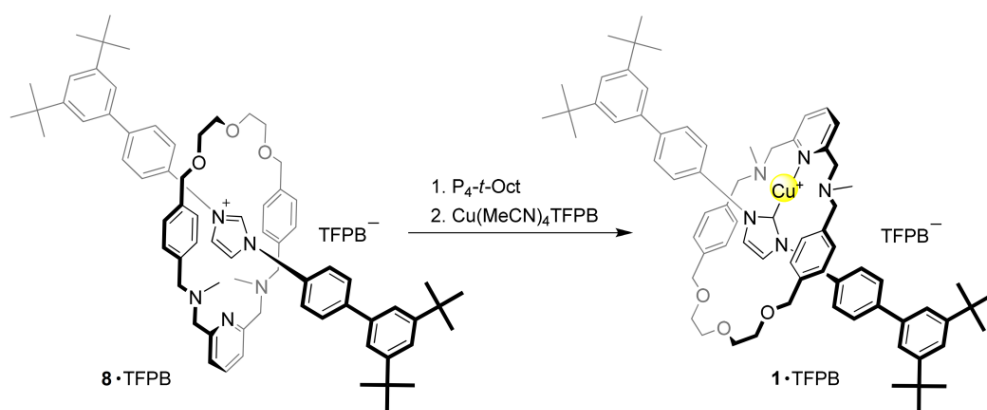


Imidazolium 4·TFPB: Paraformaldehyde (161 mg, 5.19 mmol) was added to a solution of 3,5-di-tert-butylaniline **3** (3.00 g, 10.7 mmol) in toluene (59.0 mL) and then the mixture was stirred at 100 °C for 1.5 h. After cooling to 40 °C, a solution of HCl in dioxane (3 N, 1.77 mL, 5.31 mmol) was added and then the mixture was stirred for 5 min. Glyoxal (612 μ l, 5.34 mmol) was added and then the mixture was stirred for another 5 min before heating at 100 °C for 14 h. After cooling to room temperature, the organic solvent was evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between DI water (30 mL) and CH₂Cl₂ (2 \times 30 mL). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was purified chromatographically (SiO₂; MeOH/CH₂Cl₂, 5:95) to afford **4·Cl** as a brown solid (658 mg, 1.04 mmol). NaTFPB (944 mg, 1.07 mmol) was added to a solution of **4·Cl** (658 mg, 1.04 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) and then the mixture was stirred at room temperature for 10 min before being partitioned between DI water (10 mL) and CH₂Cl₂ (2 \times 10 mL). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was purified chromatographically (SiO₂; CH₂Cl₂/hexane, 2:3) to afford **4·TFPB** as a brown solid (907 mg, 12%). M.p. = 96–97 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (s, 36H), 7.41 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 7.42–7.44 (m, 6H), 7.48 (s, 4H), 7.54 (t, J = 1.7 Hz, 2H), 7.69 (s, 8H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 8.70 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 31.4, 35.0, 117.5, 121.6, 122.4, 123.0, 123.3, 124.5 (q, ¹ J_{CF} = 273 Hz), 128.6–129.4 (m), 130.0, 130.7, 131.9, 134.8, 137.6, 146.9, 152.0, 161.7 (q, ¹ J_{CB} = 50 Hz); HR-MS (ESI): calcd for [M]⁺ C₄₃H₅₃N₂⁺: m/z 597.4203; found 597.4207.



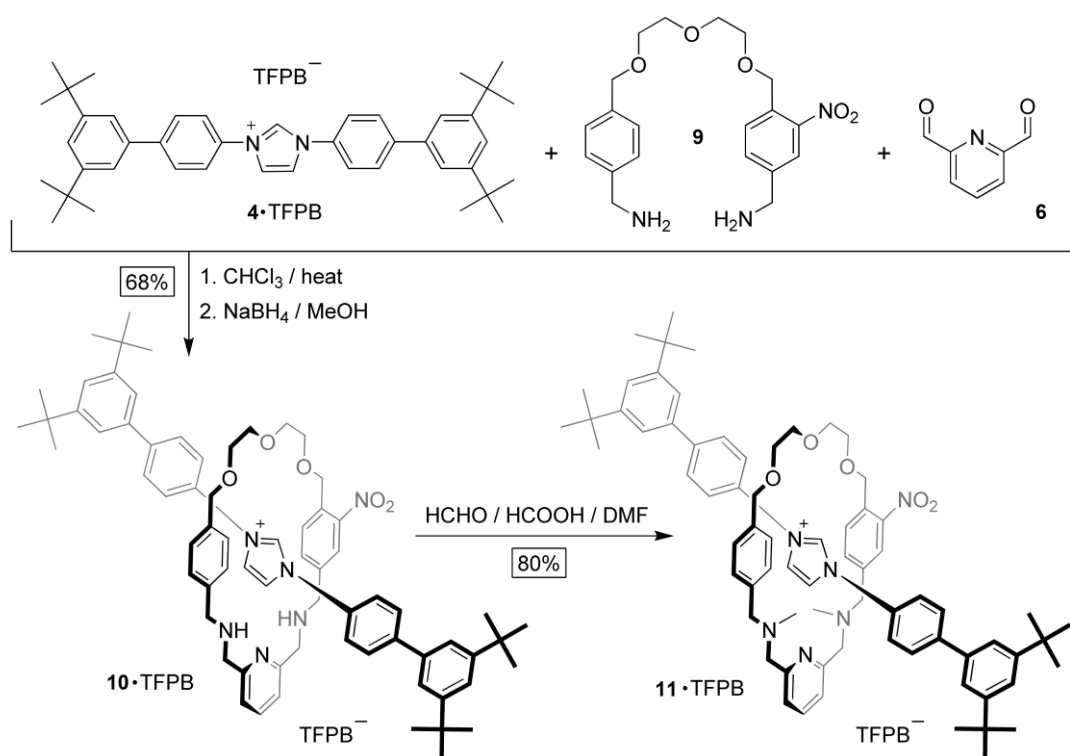
[2]Rotaxane 7·TFPB: A solution of the imidazolium salt **4·TFPB** (605 mg, 0.418 mmol), the diamine **5** (144 mg, 0.418 mmol), and the dialdehyde **6** (56.6 mg, 0.419 mmol) in CHCl_3 (21.0 mL) was stirred at 50 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the mixture was slowly added to a suspension of NaBH_4 (477 mg, 12.6 mmol) in MeOH (63.0 mL). Saturated aqueous NH_4Cl (15 mL) was added to the mixture to adjust the pH to neutral. The organic solvents were evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between DI water (20 mL) and CH_2Cl_2 (2×20 mL). The combined organic phases were dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified chromatographically (SiO_2 ; MeOH/ CH_2Cl_2 , 2:98) to afford **7·TFPB** as a white solid (584 mg, 73%). M.p. 100–101 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.42 (s, 36H), 3.65 (s, 8H), 3.70 (s, 4H), 3.85 (s, 4H), 4.04 (s, 4H), 6.67 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 6.89 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 7.25 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.28 (s, 2H), 7.50 (d, J = 1.7 Hz, 8H), 7.54–7.56 (m, 6H), 7.67–7.71 (m, 9H), 7.81 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 9.71 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 31.4, 35.0, 53.4, 54.4, 70.3, 70.7, 73.4, 117.5, 120.0, 121.1, 121.2, 121.4, 123.0, 124.6 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 273 Hz), 127.7, 128.3, 128.6, 128.8–129.4 (m), 132.8, 134.2, 134.9, 135.7, 137.5, 138.0, 139.4, 144.5, 151.9, 158.8, 161.8 (q, $^1J_{\text{CB}}$ = 50 Hz); HR-MS (ESI): calcd for $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{70}\text{H}_{86}\text{N}_5\text{O}_3^+$: m/z 1044.6725; found 1044.6725.

[2]Rotaxane 8·TFPB: A solution of the [2]rotaxane 7·TFPB (584 mg, 0.306 mmol), paraformaldehyde (477 mg, 15.4 mmol), and formic acid (578 μL , 15.3 mmol) in DMF (15.5 mL) was stirred at 70 $^{\circ}\text{C}$ for 16 h. The organic solvent was evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between $\text{NaOH}_{(\text{aq})}$ (10%, 20 mL) and CH_2Cl_2 (2×20 mL). The combined organic phases were dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified chromatographically (SiO_2 ; $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 2:98) to afford 8·TFPB as a white solid (389 mg, 66%). M.p. 96–97 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.45 (s, 36H), 2.30 (s, 6H), 3.48 (s, 4H), 3.54 (s, 4H), 3.61–3.62 (m, 4H), 3.65–3.66 (m, 4H), 4.07 (s, 4H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 6.92 (s, 2H), 6.98 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.41 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 4H), 7.52 (d, J = 1.6 Hz, 4H), 7.56 (s, 4H), 7.60 (s, 2H), 7.77–7.82 (m, 13H), 9.95 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 31.4, 35.1, 43.3, 61.4, 62.4, 70.4, 70.7, 70.3, 73.4, 117.5, 119.9, 121.2, 121.4, 121.7, 123.0, 124.6 (q, $^1J_{\text{CF}}$ = 273 Hz), 127.4, 128.5–129.4 (m), 128.6, 129.1, 132.8, 134.4, 134.8, 135.8, 137.5, 137.9, 144.6, 152.0, 159.2, 161.7 (q, $^1J_{\text{CB}}$ = 50 Hz); HR-MS (ESI): calcd for $[\text{M}]^+$ $\text{C}_{72}\text{H}_{90}\text{N}_5\text{O}_3^+$: m/z 1072.7038; found 1072.7019.



[2]Rotaxane 1·TFPB: $\text{P}_4\text{-}t\text{-Oct}$ (1.0 M in hexane, 51.6 μL , 0.0520 mmol) was added to a solution of the [2]rotaxane 8·TFPB (100 mg, 0.0520 mmol) in toluene (500 μL) and then the mixture was stirred at room temperature for 5 min. The supernatant was separated from the bottom dark liquid and treated with $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{TFPB}$ (69.7 mg, 0.0640 mmol); this mixture was stirred at room temperature for 5 min. The organic solvent was

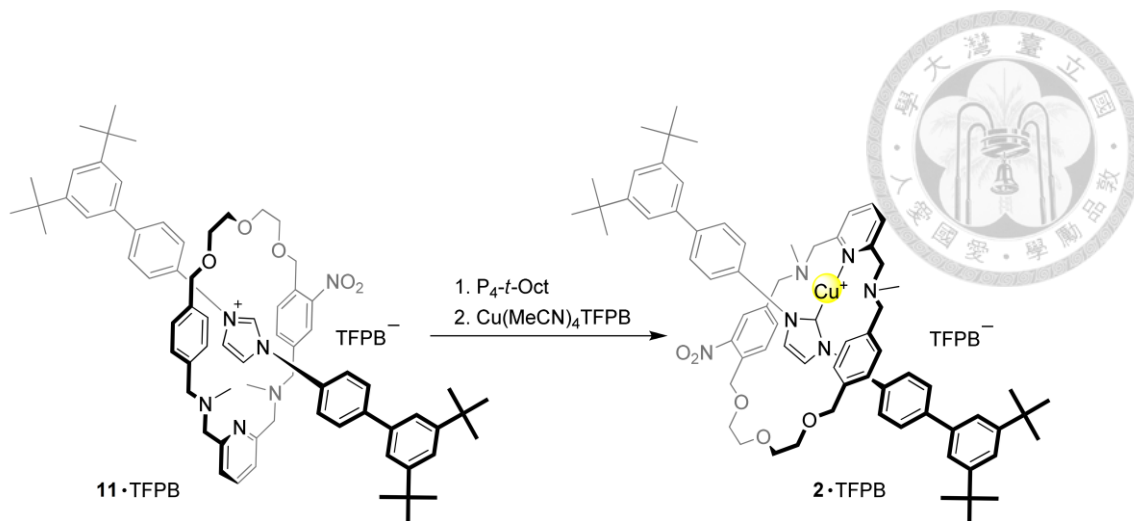
evaporated under reduced pressure. The residue was purified chromatographically (2% Et₃N/SiO₂; CH₂Cl₂/hexane, 1:1) to afford **1**·TFPB as a yellow solid (72.1 mg, 70%). M.p. 104–105 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.38 (s, 36H), 1.87 (s, 6H), 3.63–3.65 (m, 8H), 3.67–3.68 (m, 4H), 3.90 (s, 4H), 4.26 (s, 4H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 4H), 7.37 (d, *J* = 1.8 Hz, 4H), 7.45 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.48–7.52 (m, 10H), 7.56 (s, 4H), 7.73 (s, 8H), 7.86 (s, 2H), 7.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H); ¹³C NMR (125 MHz, CD₂Cl₂): δ = 31.6, 35.3, 41.6, 64.2, 64.3, 70.9, 71.5, 73.6, 117.9, 121.6, 122.5, 122.6, 123.4, 124.1, 125.0 (q, ¹*J*_{CF} = 272 Hz), 127.9, 128.2, 128.9–129.7 (m), 130.6, 134.4, 135.2, 137.9, 139.4, 139.6, 140.4, 142.1, 152.1, 158.6, 162.2 (q, ¹*J*_{CB} = 50 Hz), 176.8; HR-MS (ESI): calcd for [M]⁺ C₇₂H₈₉CuN₅O₃⁺: *m/z* 1134.6256; found 1134.6287.



[2]Rotaxane 10·TFPB: A solution of the imidazolium salt **4**·TFPB (901 mg, 0.617 mmol), the diamine **9** (240 mg, 0.617 mmol), and the dialdehyde **6** (83.3 mg, 0.617 mmol) in CHCl₃ (30.8 mL) was stirred at 50 °C for 16 h. After cooling to room temperature, the mixture was slowly added to a suspension of NaBH₄ (690 mg, 18.5 mmol) in MeOH (92.5 mL). Saturated aqueous NH₄Cl (60 mL) was added to the mixture to adjust the pH to neutral. The organic solvents were evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between DI water (90 mL) and CH₂Cl₂ (2 × 90 mL). The combined organic

phases were dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was purified chromatographically (SiO₂; MeOH/CH₂Cl₂, 1:99) to afford the rotaxane **10**·TFPB as a yellow solid (817.3 mg, 68%). M.p. 90–91 °C; ¹H NMR (400 MHz, CD₂Cl₂): δ = 1.42 (s, 36H), 3.67 (s, 2H), 3.72–3.79 (m, 10H), 3.84 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 6.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.28–7.35 (m, 2H), 7.49–7.59 (m, 16H), 7.69–7.75 (m, 9H), 7.75–7.80 (m, 5H), 9.85 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CD₂Cl₂): δ = 31.9, 35.6, 53.0, 55.0, 55.3, 70.0, 71.2, 71.3, 71.4, 71.5, 74.3, 118.2, 121.6, 121.7, 122.0, 122.2, 123.5, 124.9, 125.3 (q, ¹*J*_{CF} = 272 Hz), 128.8, 128.9, 129.1–130.0 (m), 129.4, 132.4, 133.2, 133.5, 134.2, 135.5, 136.3, 138.3, 138.8, 140.3, 142.0, 145.2, 148.0, 152.6, 159.5, 159.9, 162.5 (q, ¹*J*_{CB} = 50 Hz) (3 signals are missing, possibly because of signal overlap); HR-MS (ESI): calcd for [M]⁺ C₇₀H₈₅N₆O₅⁺, *m/z* 1089.6576; found, 1089.6547.

[2]Rotaxane 11·TFPB: A solution of the [2]rotaxane **10**·TFPB (486 mg, 0.249 mmol), paraformaldehyde (386 mg, 12.5 mmol), and formic acid (573 μL, 470 mmol) in DMF (12.5 mL) was stirred at 70 °C for 16 h. The organic solvent was evaporated under reduced pressure and the residue partitioned between NaOH_(aq.) (10%, 20 mL) and CH₂Cl₂ (2 × 20 mL). The combined organic phases were dried (MgSO₄) and concentrated. The residue was purified chromatographically (SiO₂; MeOH/CH₂Cl₂, 2:1) to afford **11**·TFPB as a white solid (396 mg, 80%). M.p. 96–97 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (s, 36H), 2.14 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 3.39 (s, 2H), 3.42–3.49 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.60–3.72 (m, 8H), 4.13 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.82–6.90 (m, 3H), 7.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.36–7.41 (m, 5H), 7.44 (s, 4H), 7.49 (s, 4H), 7.55 (s, 2H), 7.66–7.71 (m, 12H), 7.71–7.77 (m, 2H), 10.00 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 31.4, 35.0, 42.9, 43.5, 61.4, 61.6, 62.5, 69.3, 70.4, 70.6, 70.7, 73.6, 117.4, 120.4, 120.9, 121.4, 122.0, 122.3, 123.0, 124.5 (q, ¹*J*_{CF} = 271 Hz), 125.0, 127.7, 128.2, 128.4–129.3 (m), 128.7, 129.1, 132.0, 132.4, 133.5, 133.7, 134.8, 135.6, 137.5, 137.7, 137.9, 139.5, 144.9, 147.1, 151.9, 158.4, 159.1, 161.7 (q, ¹*J*_{CB} = 50 Hz) (2 signals are missing, possibly because of signal overlap); HR-MS (ESI): calcd for [M]⁺ C₇₂H₈₉N₆O₅⁺, *m/z* 1117.6889; found, 1117.6874.

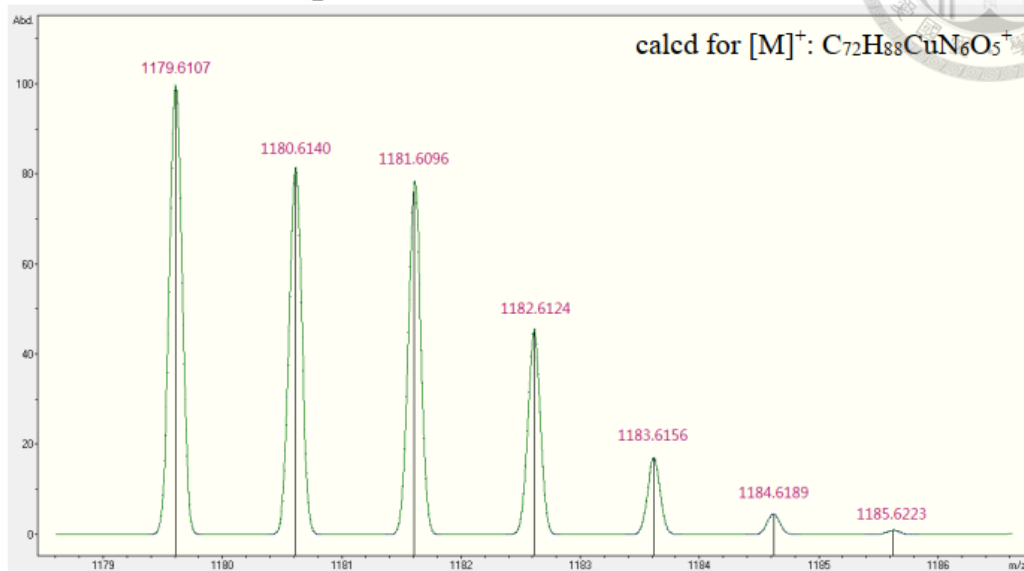


[2]Rotaxane 2·TFPB: $\text{P}_4\text{-}t\text{-Oct}$ (1.0 M in hexane, 56.5 μL) and $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{TFPB}$ [67.3 mg in THF (100 μL), 0.0616 mmol] were added sequentially to a solution of the [2]rotaxane **11**·TFPB (102 mg, 51.4 μmol) in THF (1.00 mL) at -78°C . After stirring at room temperature for 5 min, the organic solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified chromatographically (SiO_2 ; 2% Et_3N in CH_2Cl_2 /hexane, 4:6) to afford **2**·TFPB as a yellow solid (30.9 mg, 29%). M.p. $91\text{--}92^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 1.38$ (s, 36H), 1.69 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.65–3.66 (m, 2H), 3.73–3.75 (m, 4H), 3.78–3.80 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.85–3.86 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 6.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.96–6.99 (m, 3H), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.30–7.32 (m, 1H), 7.38 (d, $J = 1.80$ Hz, 4H), 7.47–7.49 (m, 6H), 7.55–7.57 (m, 5H), 7.63 (d, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.71 (s, 8H), 7.84 (s, 2H), 7.88–7.90 (m, 2H); ^{13}C NMR (125 MHz, CD_2Cl_2): $\delta = 31.8, 35.5, 42.5, 42.8, 63.6, 63.9, 64.9, 69.4, 71.2, 71.3, 71.4, 71.4, 74.1, 118.0, 121.8, 122.7, 122.9, 123.9, 125.2$ (q, $^1J_{\text{CF}} = 271$ Hz), 126.3, 126.3, 128.1, 128.4, 128.6, 129.0–129.9 (m), 130.7, 134.6, 135.2, 135.4, 135.8, 136.2, 138.0, 139.3, 139.5, 140.7, 142.4, 146.8, 152.3, 158.5, 158.7, 162.3 (q, $^1J_{\text{CB}} = 50$ Hz), 175.9 (2 signals are missing, possibly because of signal overlap); HR-MS (ESI): calcd for $[\text{M}]^+ \text{C}_{72}\text{H}_{88}\text{CuN}_6\text{O}_5^+$, m/z 1179.6107; found, 1117.6138.

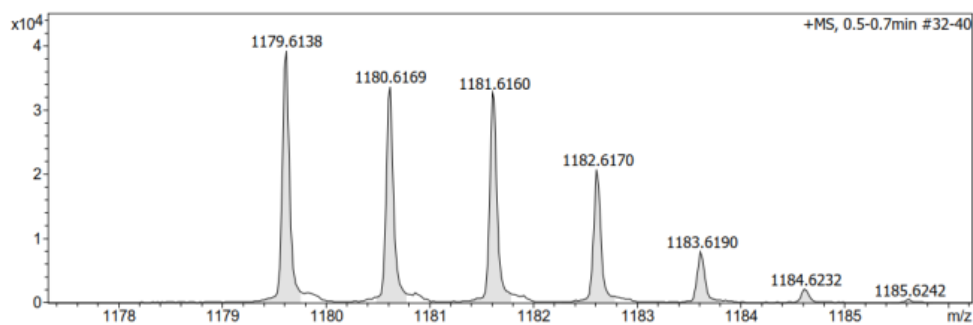
Electrospray Ionization Mass Spectra of 2 · TFPB

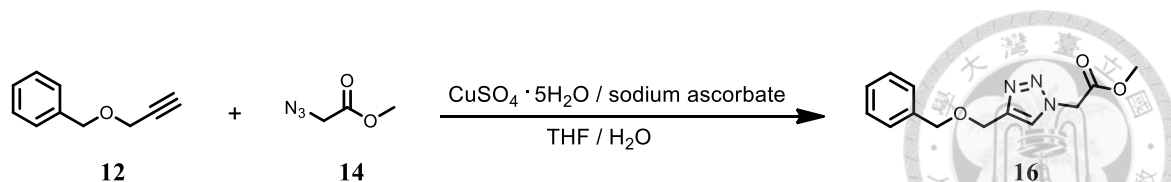


Theoretical Isotope Pattern

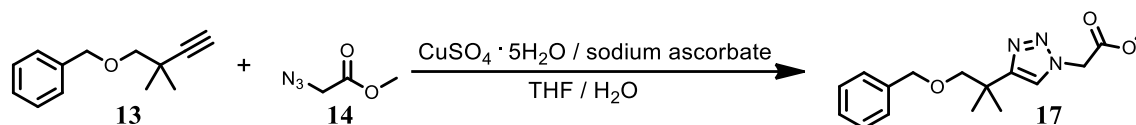


Experimental Isotope Pattern

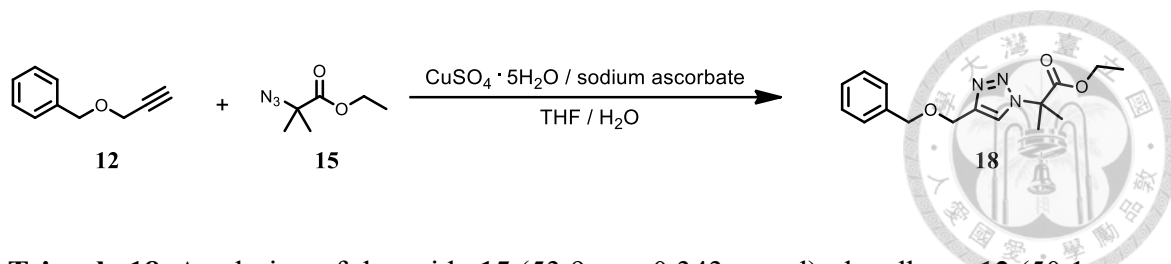




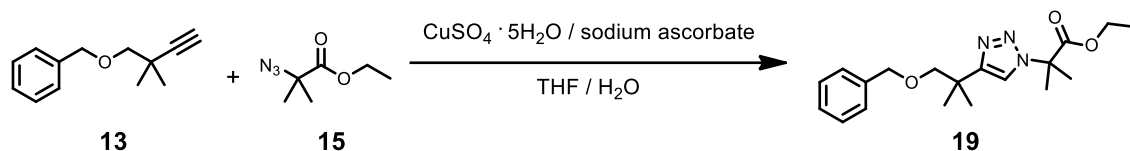
Triazole 16: A solution of the azide **14** (43.4 mg, 0.377 mmol), the alkyne **12** (50.0 mg, 0.342 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (29.3 mg, 0.184 mmol), and sodium ascorbate (68.4 mg, 0.345 mmol) in H_2O (3.42 mL) and THF (3.42 mL) was stirred at room temperature for 16 h and then the organic solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between $\text{Na}_2\text{EDTA}_{(\text{aq})}$ (1.0 M, 10 mL) and CH_2Cl_2 (2×10 mL). The combined organic phases were dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified chromatographically (SiO_2 ; EtOAc/hexane, 3:7) to afford **16** as a colorless oil (67.3 mg, 80%). ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8): δ = 3.70 (s, 3H), 4.55 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.20–7.34 (m, 5H), 7.83 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8): δ = 50.8, 52.5, 64.2, 72.4, 124.8, 127.9, 128.2, 128.7, 139.5, 145.8, 167.9; HR-MS (ESI): calcd for $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3^+$: m/z 262.1186; found 262.1193.



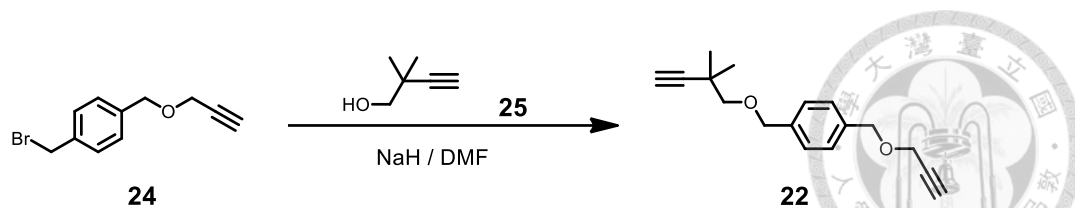
Triazole 17: A solution of the azide **14** (31.8 mg, 0.276 mmol), the alkyne **13** (51.2 mg, 0.272 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (14.6 mg, 0.149 mmol), and sodium ascorbate (54.1 mg, 0.273 mmol) in H_2O (2.70 mL) and THF (2.70 mL) was stirred at room temperature for 16 h and then the organic solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between $\text{Na}_2\text{EDTA}_{(\text{aq})}$ (1.0 M, 10 mL) and CH_2Cl_2 (2×10 mL). The combined organic phases were dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified chromatographically (SiO_2 ; EtOAc/hexane, 2:8) to afford **17** as a colorless oil (51.1 mg, 61%). ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8): δ = 1.36 (s, 6H), 3.52 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.47 (s, 2H), 7.17–7.27 (m, 5H), 7.62 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8): δ = 25.4, 36.1, 50.6, 52.4, 73.7, 79.7, 122.2, 127.7, 127.8, 128.7, 139.9, 154.5, 168.0; HR-MS (ESI): calcd for $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3^+$: m/z 304.1656; found 304.1660.



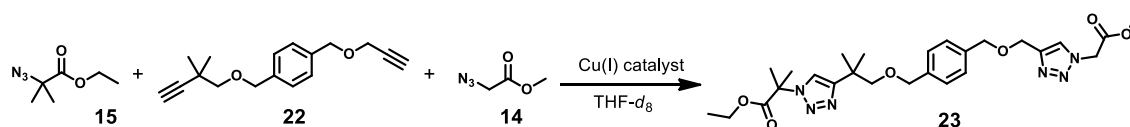
Triazole 18: A solution of the azide **15** (53.9 mg, 0.343 mmol), the alkyne **12** (50.1 mg, 0.343 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (28.1 mg, 0.177 mmol), and sodium ascorbate (67.8 mg, 0.342 mmol) in H_2O (3.42 mL) and THF (3.42 mL) was stirred at room temperature for 16 h and then the organic solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between $\text{Na}_2\text{EDTA}_{(\text{aq})}$ (1.0 M, 10 mL) and CH_2Cl_2 (2×10 mL). The combined organic phases were dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified chromatographically (SiO_2 ; EtOAc/hexane, 1:9) to afford **18** as a colorless oil (91.9 mg, 88%). ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8): δ = 1.15 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.88 (s, 6H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.63 (s, 2H), 7.20–7.34 (m, 5H), 7.95 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8): δ = 14.0, 25.7, 62.3, 64.4, 64.7, 72.5, 122.2, 127.9, 128.2, 128.7, 139.5, 145.1, 171.7; HR-MS (ESI): calcd for $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3^+$: m/z 304.1656; found 304.1665.



Triazole 19: A solution of the azide **15** (25.6 mg, 0.163 mmol), the alkyne **13** (29.5 mg, 0.157 mmol), $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (12.8 mg, 0.080 mmol), and sodium ascorbate (31.5 mg, 0.159 mmol) in H_2O (1.60 mL) and THF (5.00 mL) was stirred at room temperature for 16 h and then the organic solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was partitioned between $\text{Na}_2\text{EDTA}_{(\text{aq})}$ (1.0 M, 5 mL) and CH_2Cl_2 (2×5 mL). The combined organic phases were dried (MgSO_4) and concentrated. The residue was purified chromatographically (SiO_2 ; EtOAc/hexane, 5:95) to afford **19** as a colorless oil (39.7 mg, 73%). ^1H NMR (400 MHz, THF- d_8): δ = 1.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.36 (s, 6H), 1.85 (s, 6H), 3.51 (s, 2H), 4.10 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 7.17–7.27 (m, 5H), 7.67 (s, 1H); ^{13}C NMR (100 MHz, THF- d_8): δ = 14.0, 25.4, 25.7, 36.1, 62.1, 64.4, 73.7, 79.8, 119.4, 127.7, 127.9, 128.7, 139.9, 154.0, 171.8; HR-MS (ESI): calcd for $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3^+$: m/z 346.2125; found 346.2129.



Diyne 22: NaH (149 mg, 3.73 mmol) was added to a solution of the bromide **24** (519 mg, 2.17 mmol) and **25** (277 mg, 2.82 mmol) in DMF (20.0 mL) and then the mixture was stirred at room temperature for 16 h. The mixture was filtered through Celite and then the filtrate was concentrated under reduced pressure. The residue was purified chromatographically (SiO₂; EtOAc/hexane, 1:99) to afford **22** as a light-yellow oil (173 mg, 31%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (s, 6H), 2.11 (s, 1H), 2.45 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 2H), 4.16 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 4.59 (s, 4H), 7.32 (s, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 26.0, 32.3, 57.0, 68.2, 71.3, 73.1, 74.6, 78.1, 79.6, 90.2, 127.6, 128.2, 136.5, 138.2; HR-MS (ESI): calcd for [M + Na]⁺ C₁₇H₂₀NaO₂⁺: *m/z* 279.1356; found 279.1350.



Preparing triazole 23 through sequential click ligation catalyzed by 1·TFPB: A solution of the diyne **22** (30.0 mg, 0.117 mmol), the azide **14** (13.5 mg, 0.117 mmol), the azide **15** (18.4 mg, 0.117 mmol), and **1·TFPB** (35.1 mg, 0.018 mmol) in THF (1.17 mL) was stirred at 50 °C for 2 days. 2,6-Lutidine [12.5 mg in THF (30 μL), 0.117 mmol] and Cu(MeCN)₄PF₆ (6.62 mg, 0.018 mmol) were added and then the mixture and stirred at 50 °C for 24 h. The organic solvent was evaporated under reduced pressure and the residue purified chromatographically (SiO₂; EtOAc/hexane, 1:1) to afford **23** as a colorless oil (45.8 mg, 74%). (See Fig. 34 for the ¹H NMR spectra recorded with time)

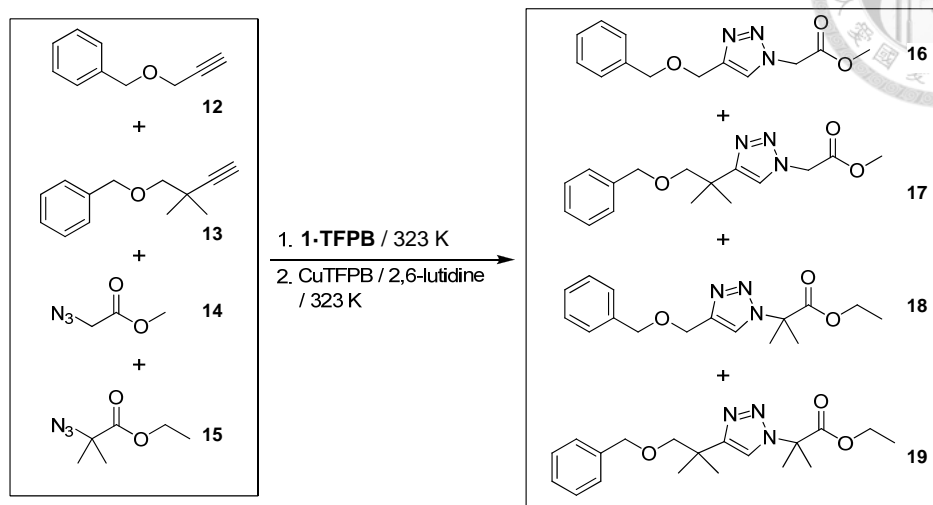
Preparing triazole 23 through sequential click ligation catalyzed by 2·TFPB: A solution of the diyne **22** (23.0 mg, 89.7 μmol), the azide **14** (10.3 mg, 89.7 μmol), the azide **15** (14.1 mg, 89.7 μmol), and **2·TFPB** (27.5 mg, 13.5 μmol) in THF (0.897 mL) was stirred at 50 °C for 2 days. After irradiation in a photoreactor (350 nm) for 5 min, the mixture was stirred at 50 °C for 12 h. The mixture was irradiated again (15 min) and then stirred at 50 °C for another 12 h. The organic solvent was evaporated under reduced pressure and

the residue purified chromatographically (SiO₂; EtOAc/hexane, 4:6) to afford **23** as a colorless oil (39.9 mg, 84%). (See Fig. 35 for the ¹H NMR spectra recorded with time)

Preparing triazole 23 through sequential click ligation catalyzed by Cu(MeCN)₄PF₆/2,6-lutidine: A solution of the diyne **22** (31.2 mg, 0.122 mmol), the azide **14** (14.1 mg, 0.122 mmol), the azide **15** (19.2 mg, 0.122 mmol), Cu(MeCN)₄PF₆ (6.82 mg, 0.0180 mmol), and 2,6-lutidine (13.0 mg, 0.121 mmol) in THF (1.22 mL) was stirred at 50 °C for 12 h. The organic solvent was evaporated under reduced pressure and the residue purified chromatographically (SiO₂; EtOAc/hexane, 1:1) to afford **23** as a colorless oil (12.6 mg, 20%). (See Fig. 36 for the ¹H NMR spectra recorded with time)

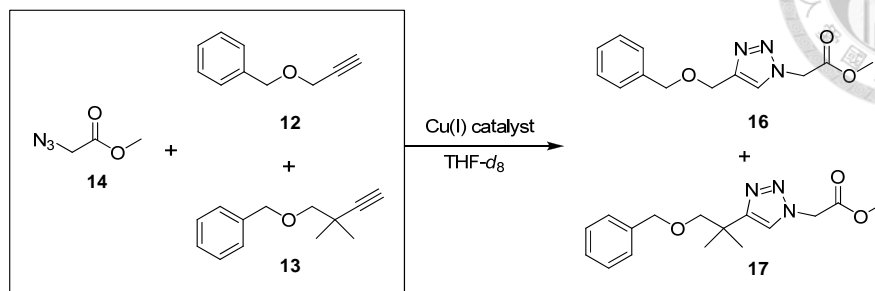
Data for triazole **23**. ¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₈): δ = 1.13 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.34 (s, 6H), 1.85 (s, 6H), 3.49 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.10 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.61 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.82 (s, 1H); ¹³C NMR (100 MHz, THF-*d*₈): δ = 14.0, 25.4, 25.7, 36.1, 50.7, 52.5, 62.2, 64.2, 64.4, 72.2, 73.5, 79.7, 119.5, 124.7, 127.8, 128.1, 138.5, 139.0, 145.8, 153.9, 167.9, 171.8; HR-MS (ESI): calcd for [M + H]⁺ C₂₆H₃₇N₆O₆⁺: *m/z* 529.2769; found 529.2790.

Click ligation under conditions of premixing all alkynes and azides



Click ligation under conditions of all alkynes and azides premixed: The alkyne **12** (5.82 mg, 40 μmol), the alkyne **13** (7.52mg, 40 μmol), the azide **14** (4.60 mg, 40 μmol), the azide **15** (6.28 mg, 40 μmol), $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ (as an internal standard, 2.50 μL) and 1-TFPB (12.0 mg, 6 μmol) were mixed in $\text{THF-}d_8$ (400 μL). The progress of the reaction was monitored using ^1H NMR spectroscopy. After the disappearance of the characteristic signal of the azide **14** 2,6-lutidine [40 μmol in $\text{THF-}d_8$ (10 μL)] and $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (6 μmol) were added and then the mixture was heated at 50 $^\circ\text{C}$ until the completion of the reaction. The molar ratio of the products **16:17:18:19** was 14:1:1:10 (see Figure 28).

Chemoselectivity of various Cu(I) catalysts toward equimolar mixtures of azide **14 and alkynes **12** and **13****



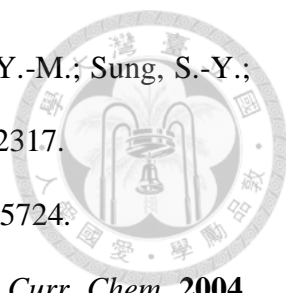
Representative procedure for examining the chemoselectivity of various Cu(I) catalysts in the reactions of the azide **14 to the alkynes **12** and **13**:** A solution of the Cu(I) catalyst (6.00 μmol), the alkyne **12** (5.83 mg, 40.0 μmol), the alkyne **13** (7.50 mg, 40.0 μmol), the azide **14** (4.63 mg, 40.0 μmol), and $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_4$ (as internal standard, 2.50 μL) in THF-*d*₈ (400 μL) was heated at 50 $^\circ\text{C}$. The progress of the reaction was monitored using ^1H NMR spectroscopy. The molar ratio of the generated triazoles **16** and **17** was estimated based on integration of their characteristic ^1H NMR spectral signals.

1. **Using NHC-Cu(I) rotaxane **1**·TFPB as the catalyst:** The reaction mixture above, with **1**·TFPB (12.0 mg, 6.00 μmol) as the catalyst, was heated at 50 $^\circ\text{C}$ for 48 h (the molar ratio of **16**:**17** was 17:1; see Figure 29).
2. **Using NHC-Cu(I) rotaxane **2**·TFPB as the catalyst:** The reaction mixture above, with **2**·TFPB (12.3 mg, 6.00 μmol) as the catalyst, was heated at 50 $^\circ\text{C}$ for 48 h (the molar ratio of **16**:**17** was 15:1; see Figure 30).
3. **Using $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ as the catalyst:** The reaction mixture above, with $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ (2.42 mg, 6.00 μmol) as the catalyst, was heated at 50 $^\circ\text{C}$ for 5 h (the molar ratio of **16**:**17** was 5:1; see Figure 31).
4. **Using NHC **20** as the catalyst:** The reaction mixture above, with NHC **20** (2.45 mg, 6.00 μmol) as the catalyst, was heated at 50 $^\circ\text{C}$ for 5 days (72% conversion; the molar ratio of **16**:**17** was 6:1; see Figure 32).
5. **Using NHC **21** as the catalyst:** The reaction mixture above, with NHC **21** (2.91 mg, 6.00 μmol) as the catalyst, was heated at 50 $^\circ\text{C}$ for 5 days (23% conversion; the molar ratio of **16**:**17** was 7:1; see Figure 33).


第四章 參考文獻



1. Stoddart, J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11094–11125.
2. Coskun, A.; Banaszak, M.; Astumian, R. D.; Stoddart, J. F.; Grzybowski, B. A., *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 19–30.
3. (a) Leigh, D. A.; Marcos, V.; Wilson, M. R., *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4490–4497; (b) Kwan, C.-S.; Chan, A. S. C.; Leung, K. C.-F., *Org. Lett.* **2016**, *18*, 976–979; (c) Eichstaedt, K.; Jaramillo-Garcia, J.; Leigh, D. A.; Marcos, V.; Pisano, S.; Singleton, T. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9376–9381; (d) Dommaschk, M.; Echavarren, J.; Leigh, D. A.; Marcos, V.; Singleton, T. A., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 14955–14958.
4. (a) Ma, X.; Tian, H., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 70–80; (b) Langton, M. J.; Beer, P. D., *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1935–1949; (c) Denis, M.; Pancholi, J.; Jobe, K.; Watkinson, M.; Goldup, S. M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 5310–5314; (d) Lim, J. Y. C.; Marques, I.; Felix, V.; Beer, P. D., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 584–588.
5. (a) Zhao, Y.-L.; Aprahamian, I.; Trabolsi, A.; Erina, N.; Stoddart, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6348–6350; (b) Hsueh, S.-Y.; Kuo, C.-T.; Lu, T.-W.; Lai, C.-C.; Liu, Y.-H.; Hsu, H.-F.; Peng, S.-M.; Chen, C.-H.; Chiu, S.-H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9170–9173; (c) Iwaso, K.; Takashima, Y.; Harada, A., *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 625–632; (d) Goujon, A.; Mariani, G.; Lang, T.; Moulin, E.; Rawiso, M.; Buhler, E.; Giuseppone, N., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 4923–4928; (e) Tung, S.-T.; Cheng, H.-T.; Inthasot, A.; Hsueh, F.-C.; Gu, T.-J.; Yan, P.-C.; Lai, C.-C.; Chiu, S.-H., *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 1522–1527.
6. (a) Barat, R.; Legigan, T.; Tranoy-Opalinski, I.; Renoux, B.; Peraudeau, E.; Clarhaut, J.; Poinot, P.; Fernandes, A. E.; Aucagne, V.; Leigh, D. A.; Papot, S., *Chem. Sci.*

- 
- 2015, 6, 2608–2613; (b) Gayam, S. R.; Venkatesan, P.; Sung, Y.-M.; Sung, S.-Y.; Hu, S.-H.; Hsu, H.-Y.; Wu, S.-P., *Nanoscale*, **2016**, 8, 12307–12317.
- Harrison, I. T.; Harrison, S., *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5723–5724.
 - Schalley, C. A.; Weilandt, T.; Brüggemann, J.; Vögtle, F. *Top. Curr. Chem.* **2004**, 248, 141–200.
 - Asakawa, M.; Ashton, P. R.; Ballardini, R.; Balzani, V.; Bělohradský, M.; Gandolfi, M. T.; Kocian, O.; Prodi, L.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F.; Venturi, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 302–310.
 - Wu, K.-D.; Lin, Y.-H.; Lai, C.-C.; Chiu, S.-H., *Org. Lett.* **2014**, 16, 1068–1071.
 - Chambron, J.-C.; Heitz, V.; Sauvage, J.-P., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12378–12384.
 - Nepogodiev, S. A.; Stoddart, J. F., *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1959–1976.
 - Xue, M.; Yang, Y.; Chi, X.; Yan, X.; Huang, F., *Chem. Rev.* **2015**, 115, 7398–7501.
 - Chang, Y.-H.; Lee, Y.-J.; Lai, C.-C.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H., *Org. Lett.* **2018**, 20, 2416–2419.
 - Hsueh, F.-C.; Tsai, C.-Y.; Lai, C.-C.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H., *Chem. Commun.* **2020**, 56, 4773–4776.
 - Chiang, T.-H.; Tsou, C.-Y.; Chang, Y.-H.; Lai, C.-C.; Cheng, R. P.; Chiu, S.-H., *Org. Lett.* **2021**, 23, 5787–5792.
 - Herrmann, W. A.; Köcher, C., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 2162–2187.
 - Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F., *Nature* **2014**, 510, 485–496.
 - Nahra, F.; Gómez-Herrera, A.; Cazin, C. S. J., *Dalton Trans.* **2017**, 46, 628–631.
 - (a) Egbert, J. D.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P., *Catal. Sci. Technol.* **2013**, 3, 912–916;
(b) Lazreg, F.; Nahra, F.; Cazin, C. S. J., *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 293–294, 48–79.

- 
21. Arduengo, A. J.; Dias, H. V. R.; Calabrese, J. C.; Davidson, F., *Organometallics* **1993**, *12*, 3405–3409.
22. Raubenheimer, H. G.; Cronje, S.; Olivier, P. J.; Toerien, J. G.; van Rooyen, P. H., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 672–673.
23. Fraser, P. K.; Woodward, S., *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2747–2749.
24. Jurkauskas, V.; Sadighi, J. P.; Buchwald, S. L., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417–2420.
25. Díez-González, S.; Nolan, S. P., *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 349–358.
26. Van Veldhuizen, J. J.; Campbell, J. E.; Giudici, R. E.; Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6877–6882.
27. Boogaerts, I. I. F.; Fortman, G. C.; Furst, M. R. L.; Cazin, C. S. J.; Nolan, S. P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8674–8677.
28. Biffis, A.; Tubaro, C.; Scattolin, E.; Basato, M.; Papini, G.; Santini, C.; Alvarez, E.; Conejero, S., *Dalton Trans.* **2009**, 7223–7229.
29. Tubaro, C.; Biffis, A.; Scattolin, E.; Basato, M., *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4187–4195.
30. Lebel, H.; Davi, M.; Díez-González, S.; Nolan, S. P., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144–149.
31. Díez-González, S.; Nolan, S. P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8881–8884.
32. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.
33. Meldal, M.; Tornøe, C. W., *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952–3015.
34. Bodine, K. D.; Gin, D. Y.; Gin, M. S., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1638–1639.
35. Ramsubhag, R. R.; Dudley, G. B., *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5028–5031.
36. Sletten, E. M.; Bertozzi, C. R., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6974–6998.
37. Mamidyala, S. K.; Finn, M. G., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1252–1261.
38. Thirumurugan, P.; Matosiuk, D.; Jozwiak, K., *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4905–4979.

- 
39. Breugst, M.; Reissig, H.-U., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12293–12307.
40. Aucagne, V.; Leigh, D. A., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4505–4507.
41. Elamari, H.; Meganem, F.; Herscovici, J.; Girard, C., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 658–660.
42. Beal, D. M.; Albrow, V. E.; Burslem, G.; Hitchen, L.; Fernandes, C.; Laphorn, C.; Roberts, L. R.; Selby, M. D.; Jones, L. H., *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 548–554.
43. Arumugam, S.; Popik, V. V., *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2702–2708.
44. Hatit, M. Z. C.; Sadler, J. C.; McLean, L. A.; Whitehurst, B. C.; Seath, C. P.; Humphreys, L. D.; Young, R. J.; Watson, A. J. B.; Burley, G. A., *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1694–1697.
45. Yuan, Z.; Kuang, G.-C.; Clark, R. J.; Zhu, L., *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2590–2593.

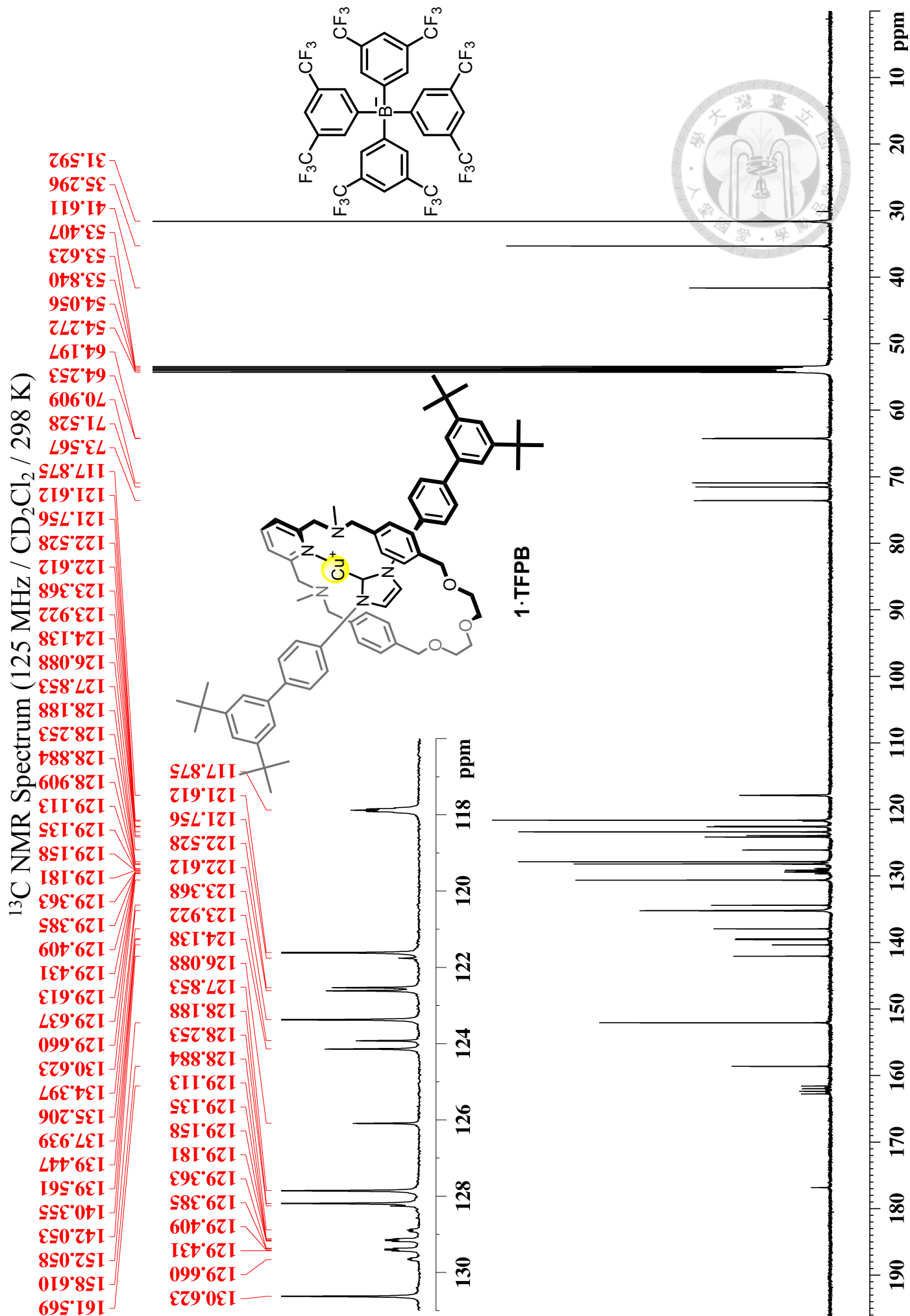
第五章 附錄



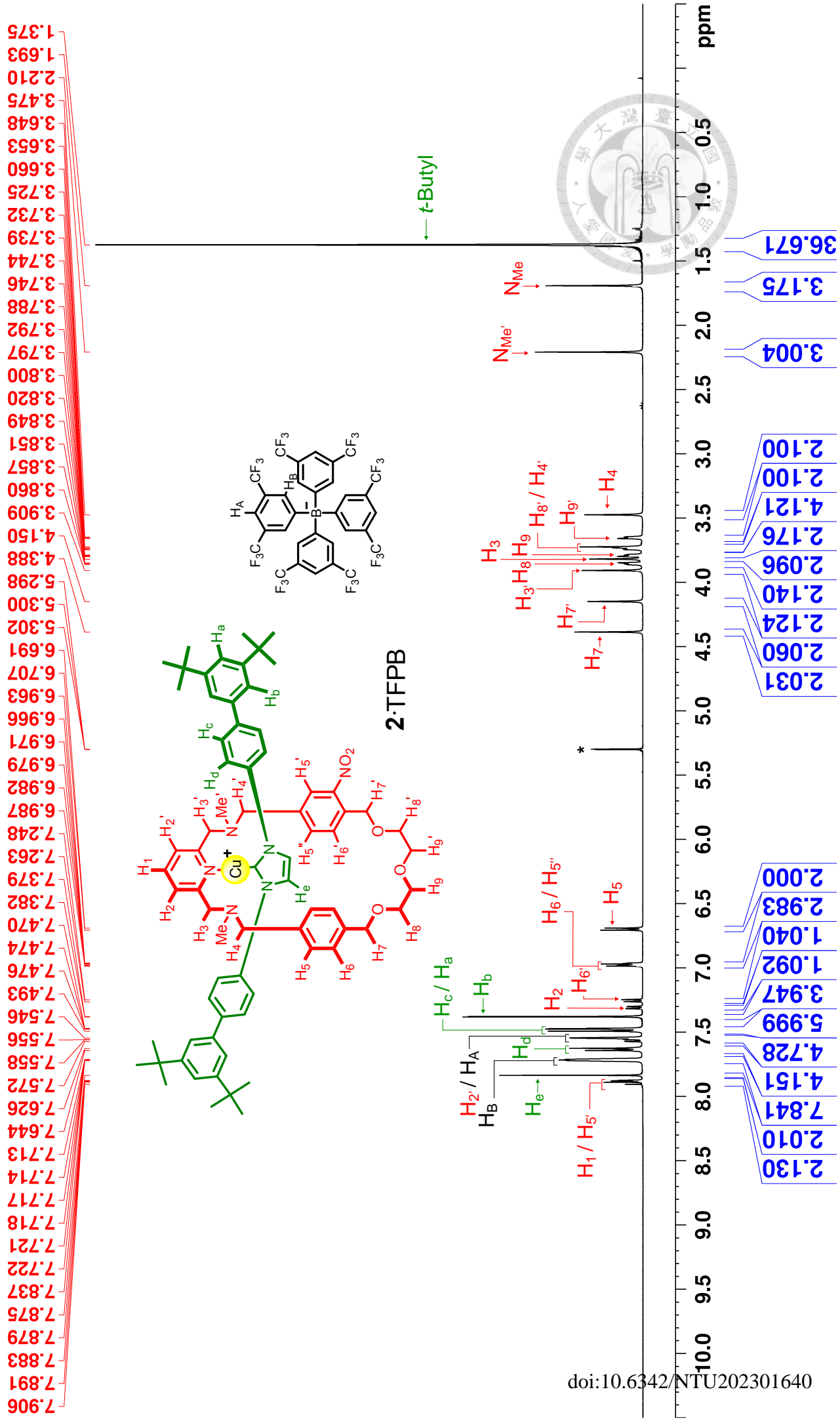
^1H 與 ^{13}C 核磁共振光譜

2D NMR 核磁共振光譜

¹³C NMR Spectrum (125 MHz / CD₂Cl₂ / 298 K)

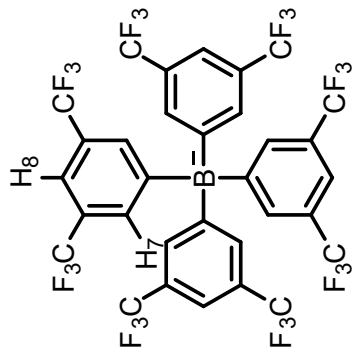


¹H NMR Spectrum (500 MHz / CD₂Cl₂ / 298 K)

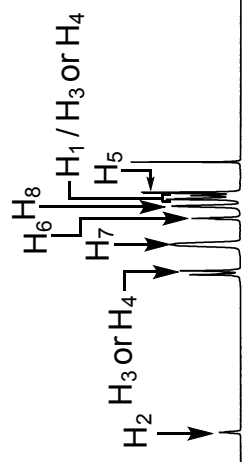
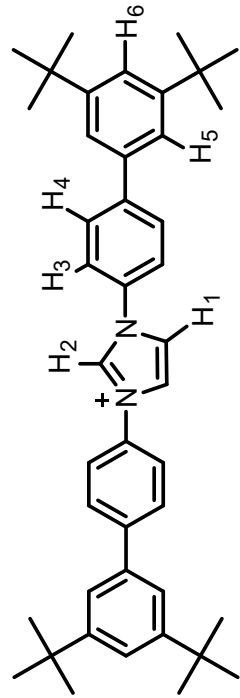


¹H NMR Spectrum (400 MHz / CDCl₃ / 298 K)

8.700
7.848
7.826
7.686
7.549
7.545
7.540
7.478
7.442
7.438
7.421
7.408
7.404
7.240



4·TFPB



35.890

0.950

3.870

5.778

4.321

1.951

8.466

4.000

8.700

7.848

7.826

7.686

7.549

7.545

7.540

7.478

7.442

7.438

7.421

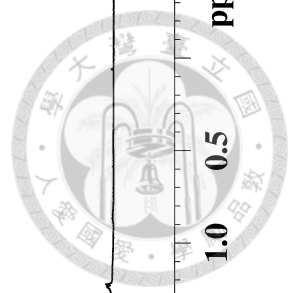
7.408

7.404

7.240

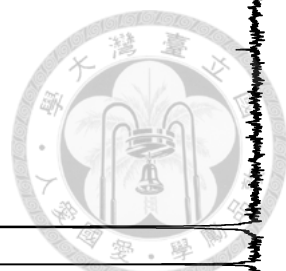
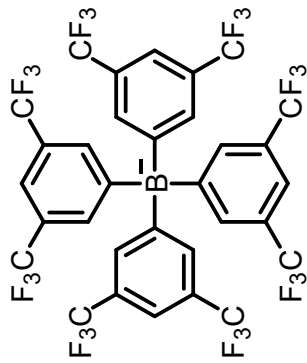
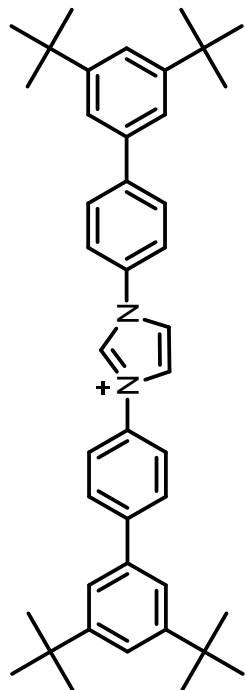
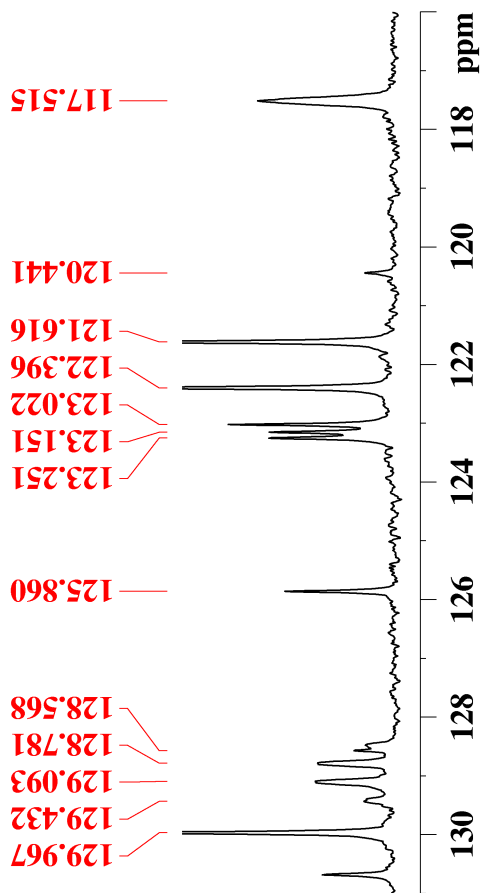
1.382

t-Bu

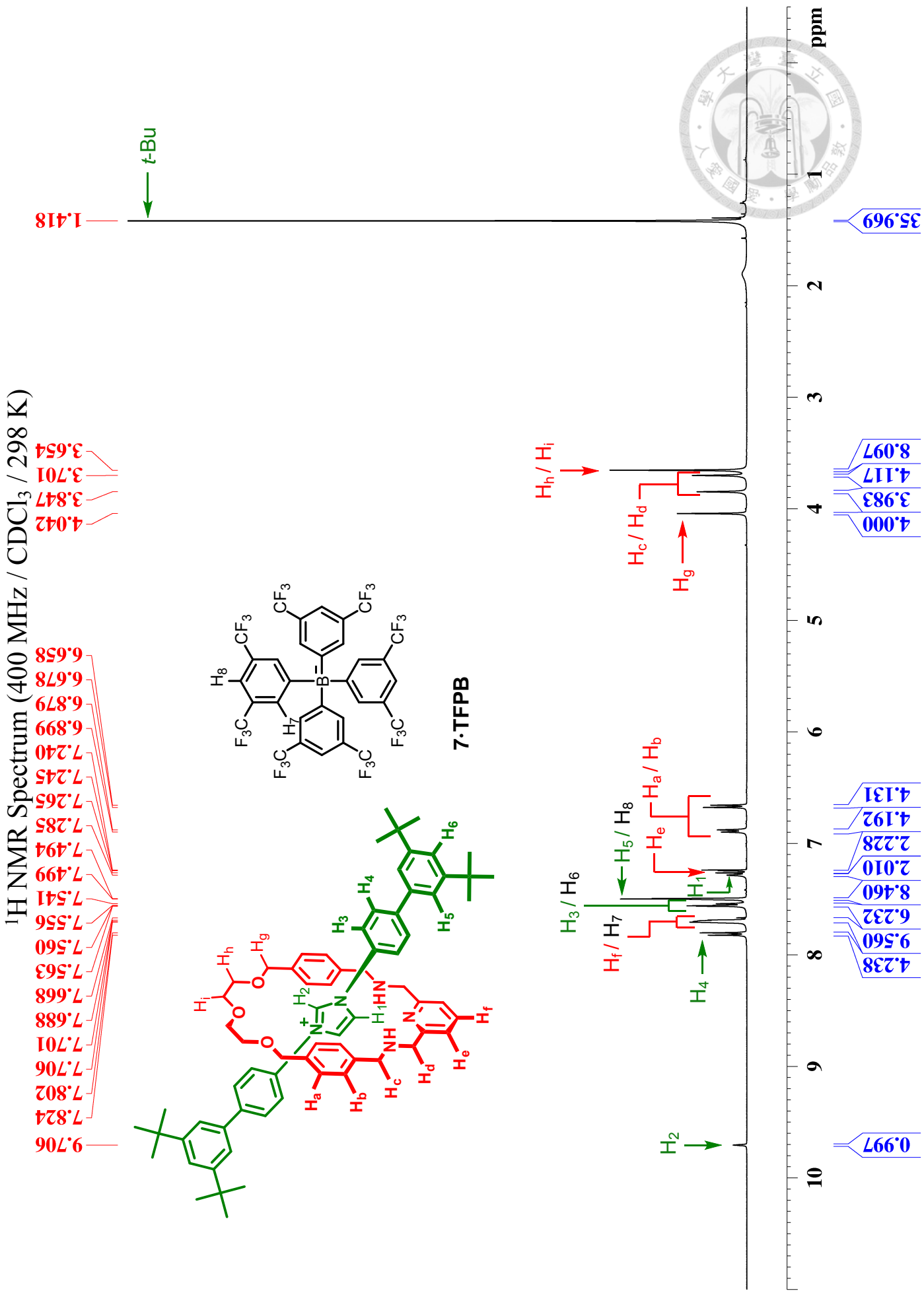


¹³C NMR Spectrum (100 MHz / CDCl₃ / 298 K)

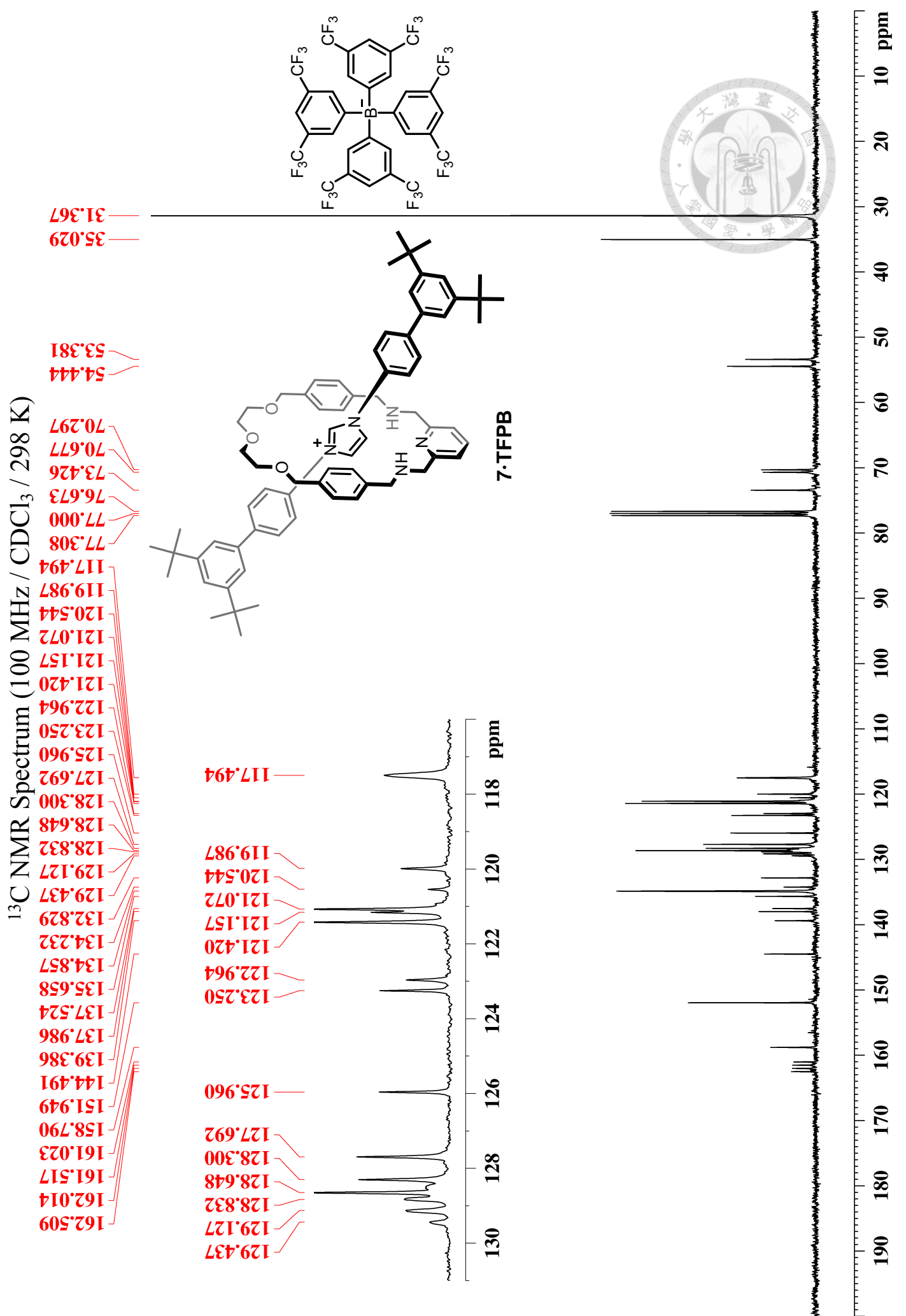
- 162.420
- 161.925
- 161.427
- 160.935
- 151.992
- 146.881
- 137.645
- 134.793
- 131.876
- 130.680
- 129.967
- 129.432
- 129.093
- 128.781
- 128.568
- 125.860
- 123.251
- 123.151
- 123.022
- 122.396
- 121.616
- 120.441
- 117.515
- 77.309
- 77.000
- 76.674
- 35.026
- 31.375



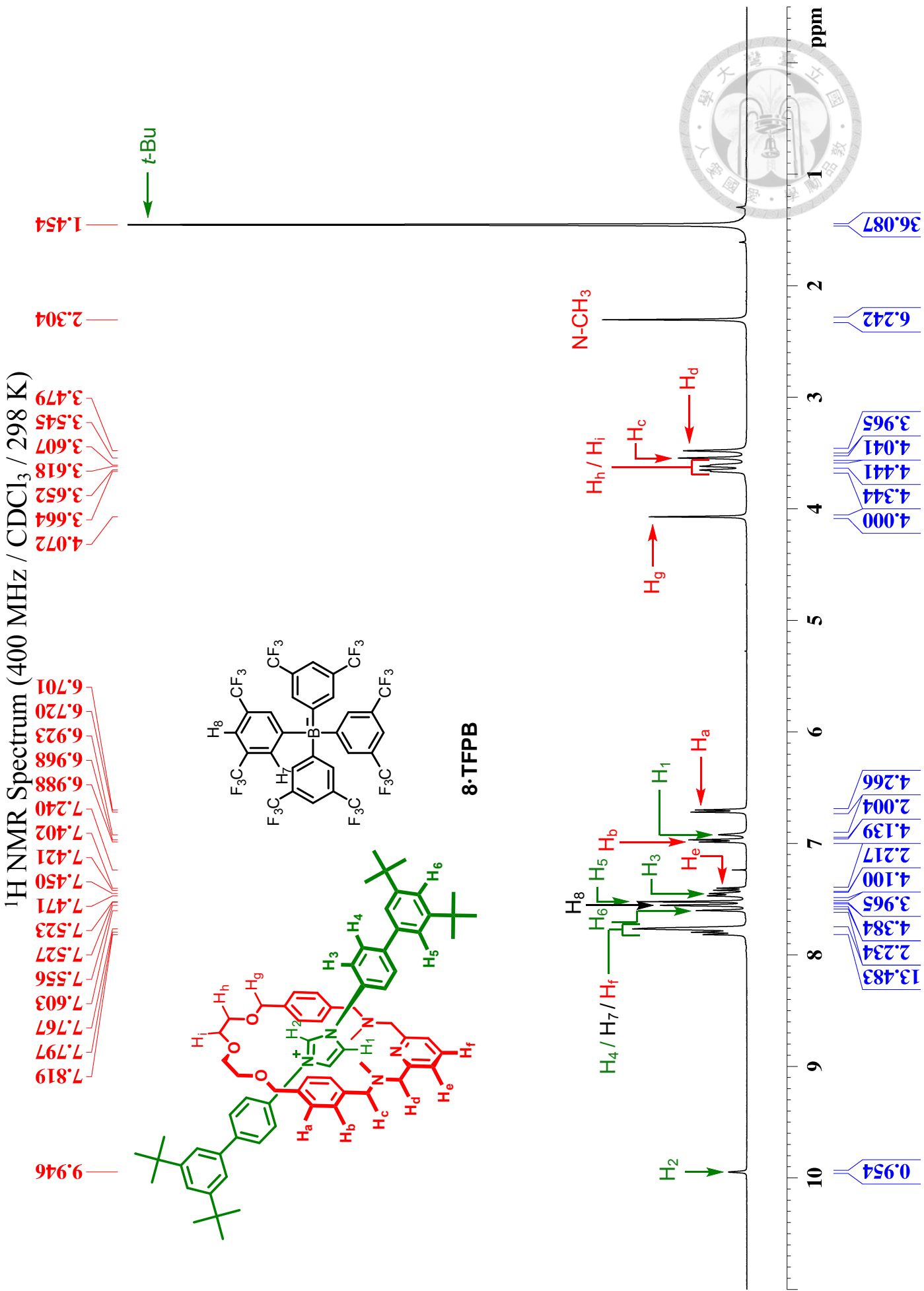
¹H NMR Spectrum (400 MHz / CDCl₃ / 298 K)



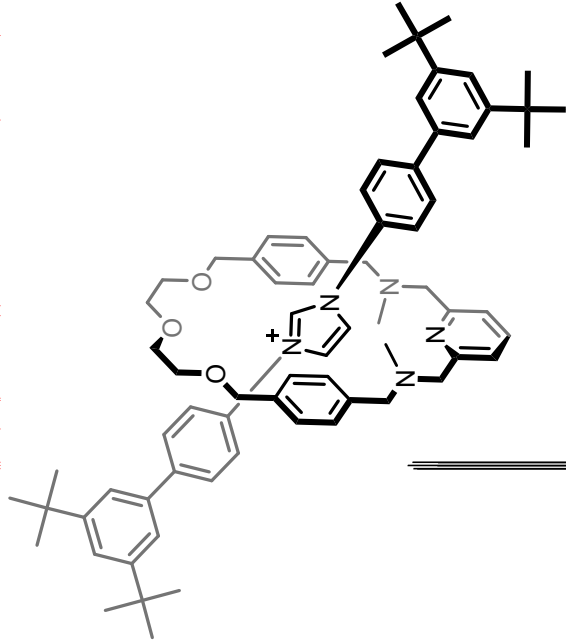
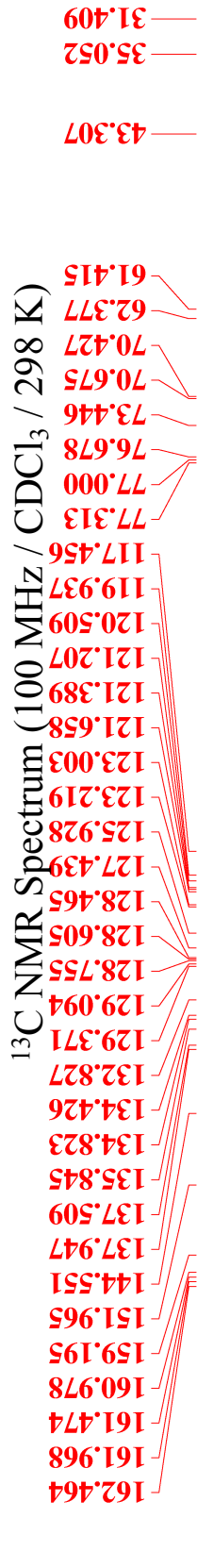
¹³C NMR Spectrum (100 MHz / CDCl₃ / 298 K)



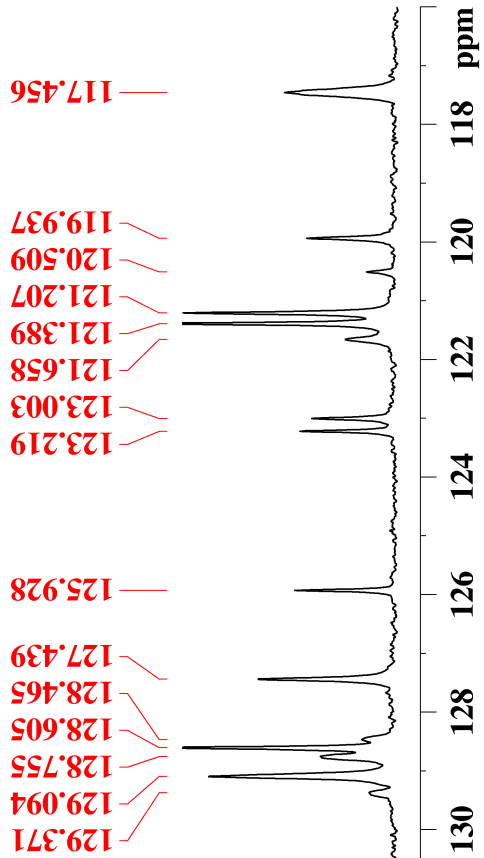
¹H NMR Spectrum (400 MHz / CDCl₃ / 298 K)



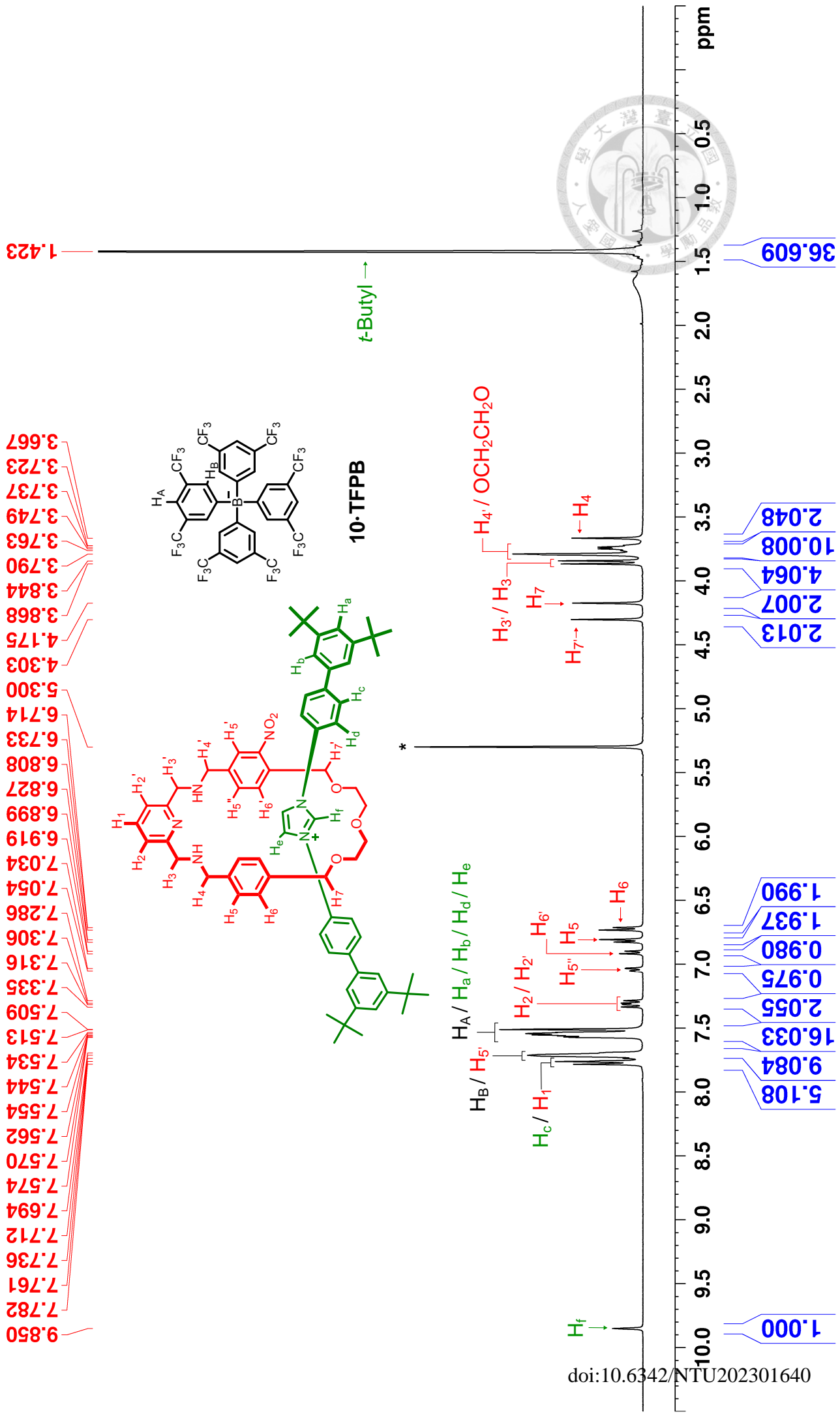
¹³C NMR Spectrum (100 MHz / CDCl₃ / 298 K)



8-TFPB



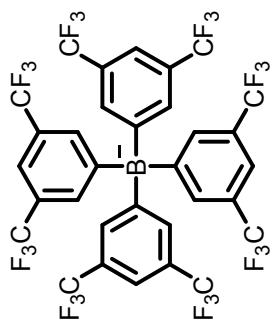
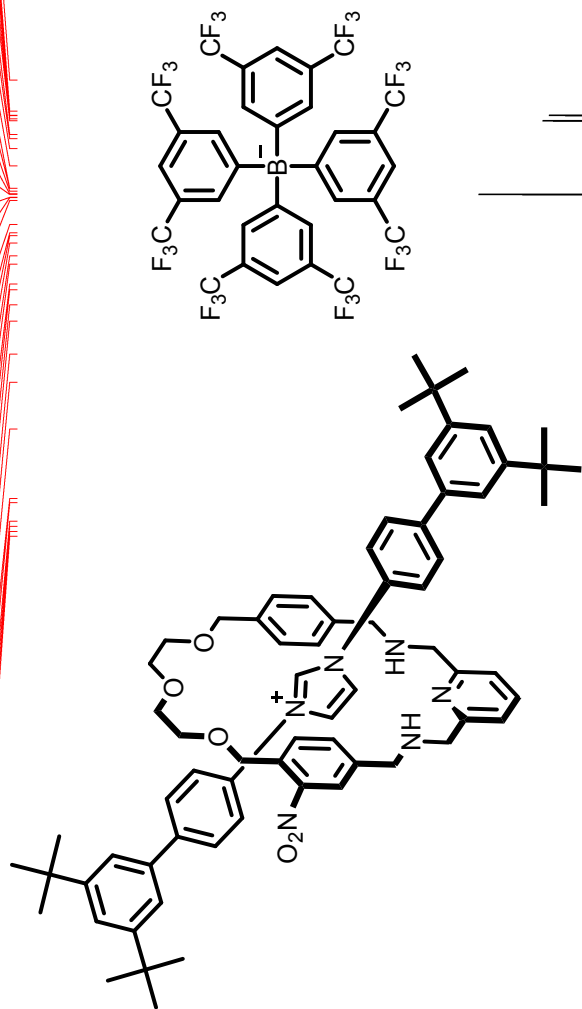
¹H NMR Spectrum (400 MHz / CD₂Cl₂ / 298 K)



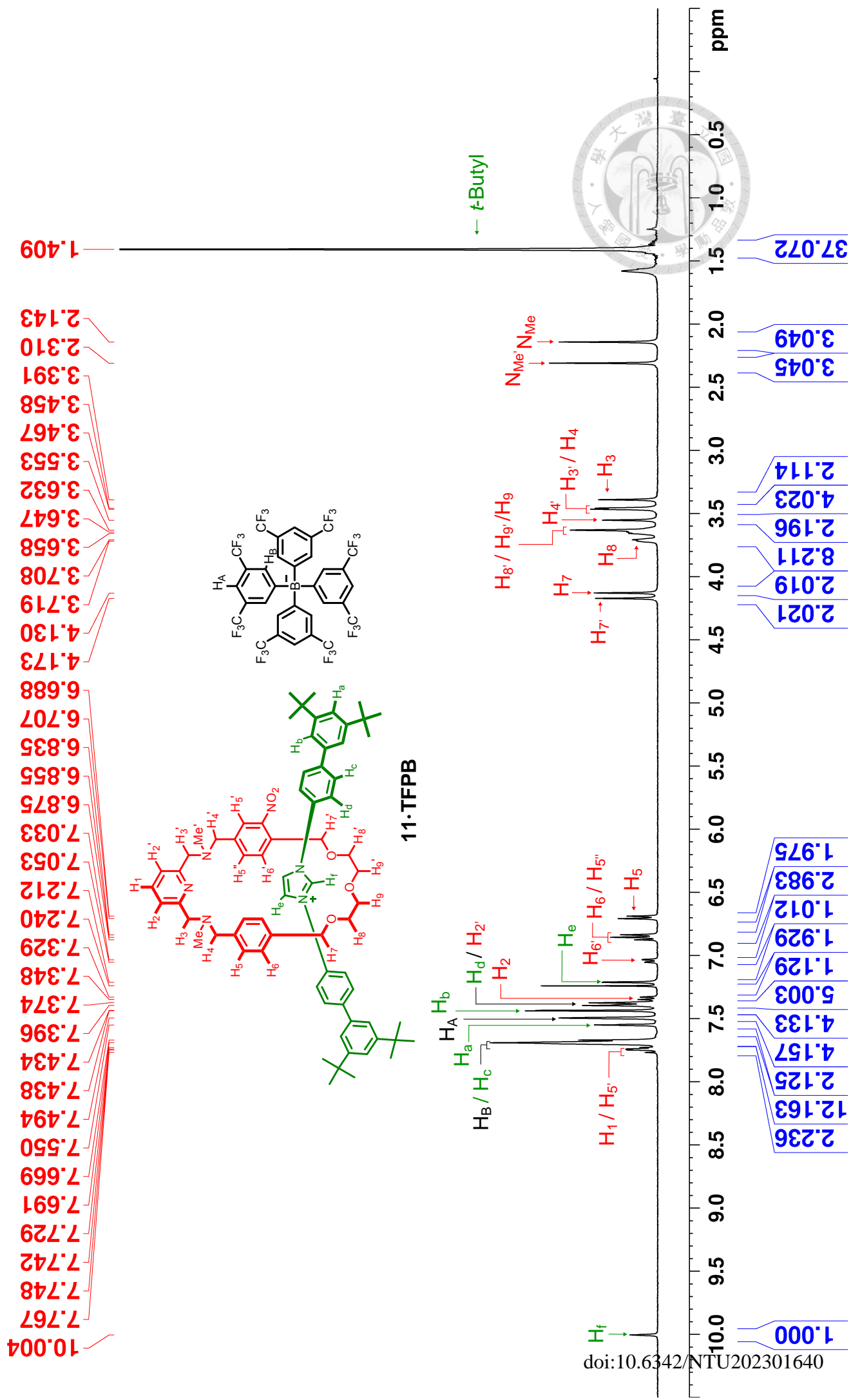


¹³C NMR Spectrum (100 MHz / CD₂Cl₂ / 298 K)

- 163.198
- 162.703
- 162.208
- 161.714
- 159.870
- 159.450
- 152.611
- 147.999
- 145.197
- 141.950
- 140.339
- 138.847
- 138.292
- 136.316
- 135.497
- 134.245
- 133.527
- 133.246
- 132.402
- 130.034
- 129.751
- 129.723
- 129.429
- 129.365
- 129.126
- 128.852
- 128.829
- 126.645
- 124.930
- 123.938
- 123.522
- 122.168
- 121.985
- 121.684
- 121.633
- 121.221
- 118.152
- 74.325
- 71.466
- 71.390
- 71.270
- 71.164
- 69.994
- 55.280
- 55.010
- 54.544
- 54.275
- 54.004
- 53.733
- 53.464
- 52.978
- 35.649
- 31.864

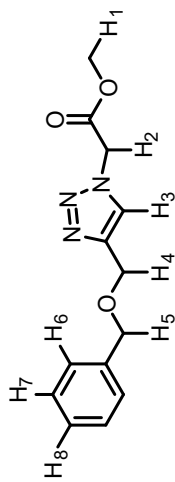


¹H NMR Spectrum (400 MHz / CDCl₃ / 298 K)

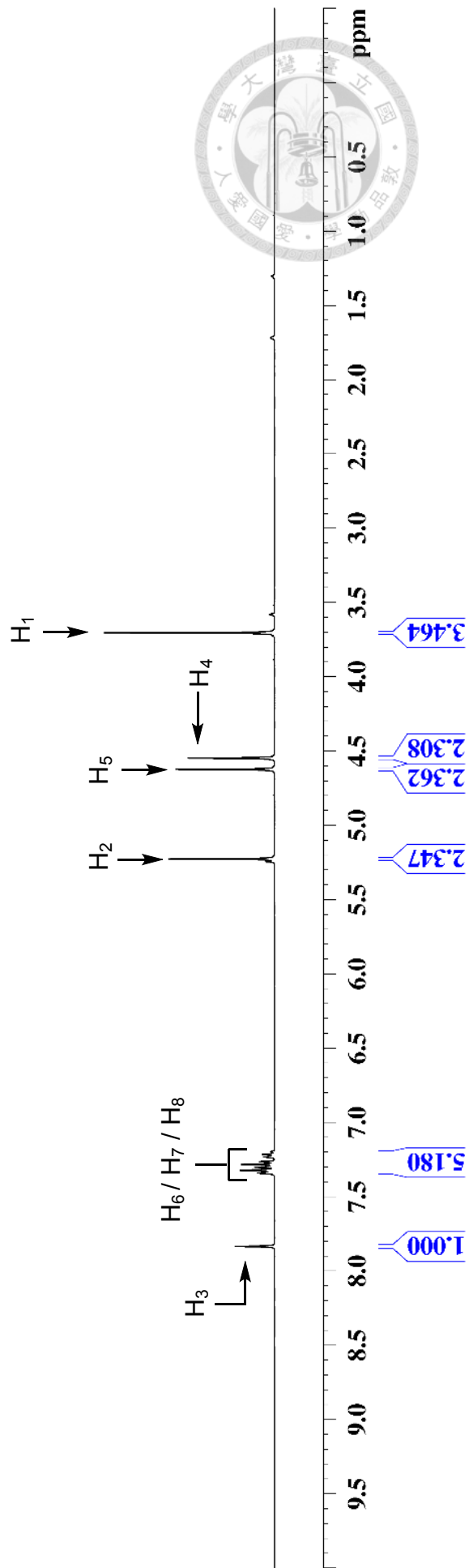


¹H NMR Spectrum (400 MHz / THF-d₈ / 298 K)

- 7.833
- 7.339
- 7.321
- 7.300
- 7.282
- 7.263
- 7.231
- 7.214
- 7.196
- 5.225
- 4.622
- 4.547
- 3.703
- 3.580
- 1.717

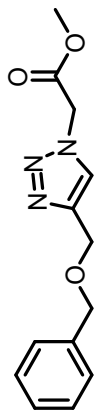


16

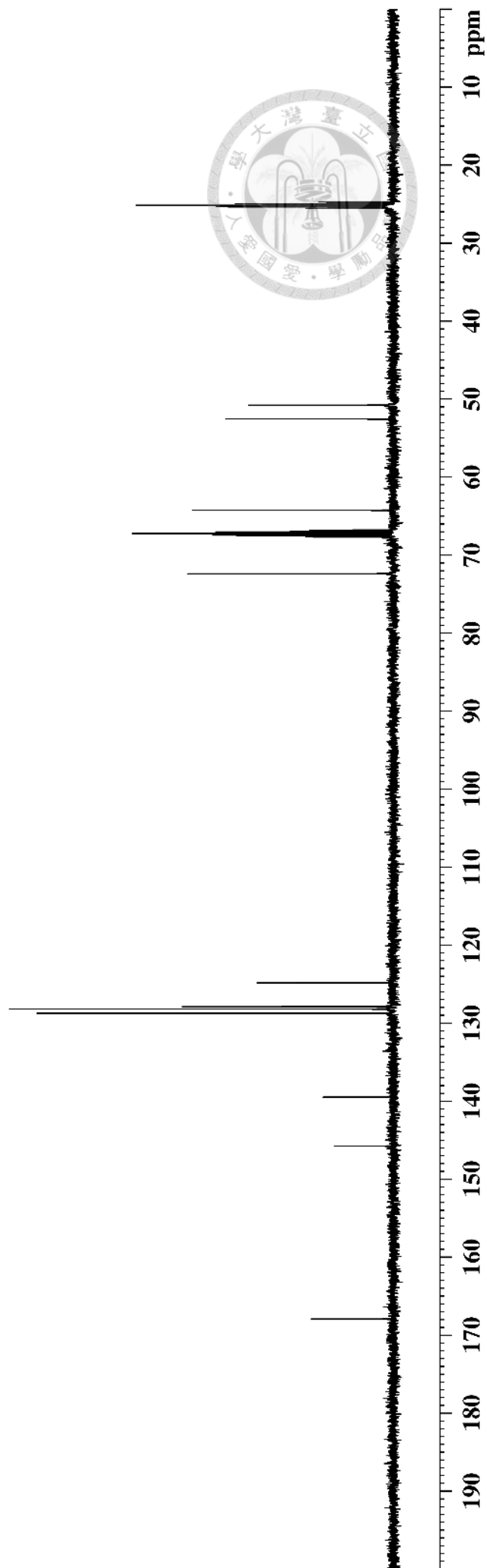


^{13}C NMR Spectrum (100 MHz / THF- d_8 / 298 K)

- 167.916
- 145.770
- 139.475
- 128.711
- 128.177
- 127.867
- 124.808
- 72.367
- 67.649
- 67.429
- 67.210
- 66.990
- 66.771
- 64.226
- 52.523
- 50.756
- 25.512
- 25.312
- 25.113
- 24.913
- 24.713

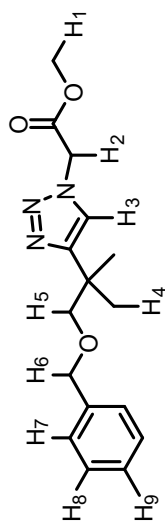


16

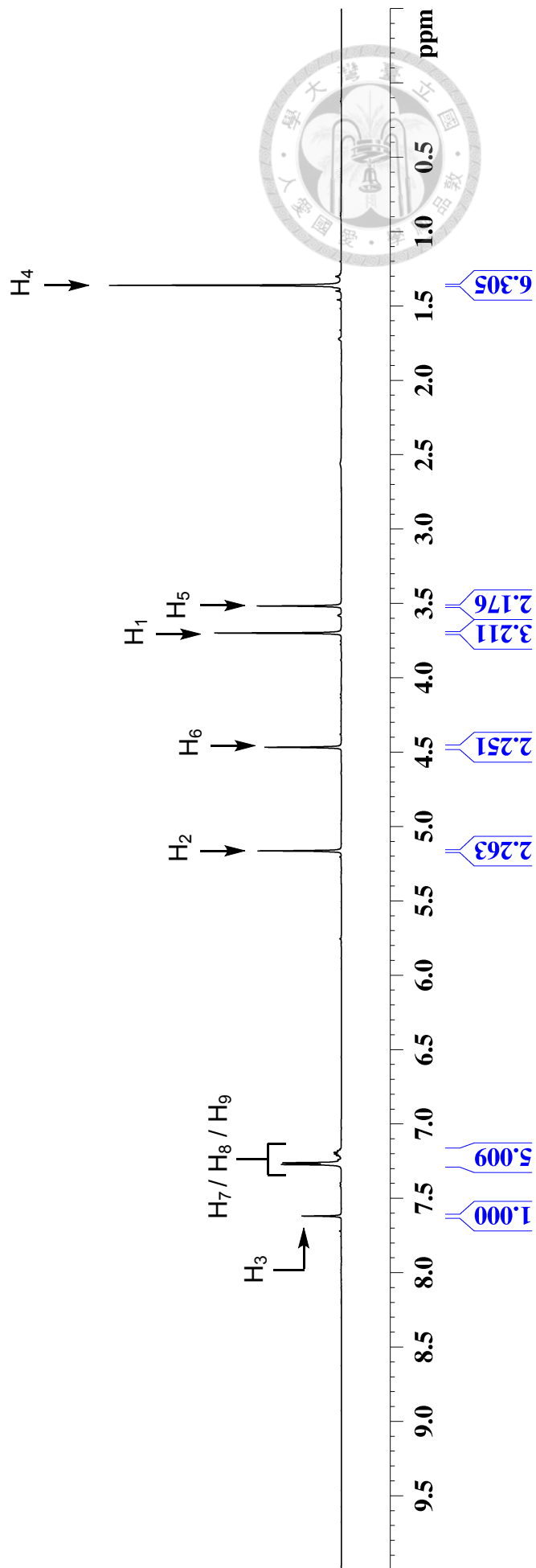


¹H NMR Spectrum (400 MHz / THF-d₈ / 298 K)

- 7.618
- 7.272
- 7.261
- 7.246
- 7.241
- 7.239
- 7.221
- 7.212
- 7.201
- 7.190
- 7.179
- 7.169
- 5.163
- 4.466
- 3.698
- 3.580
- 3.517
- 1.721
- 1.360

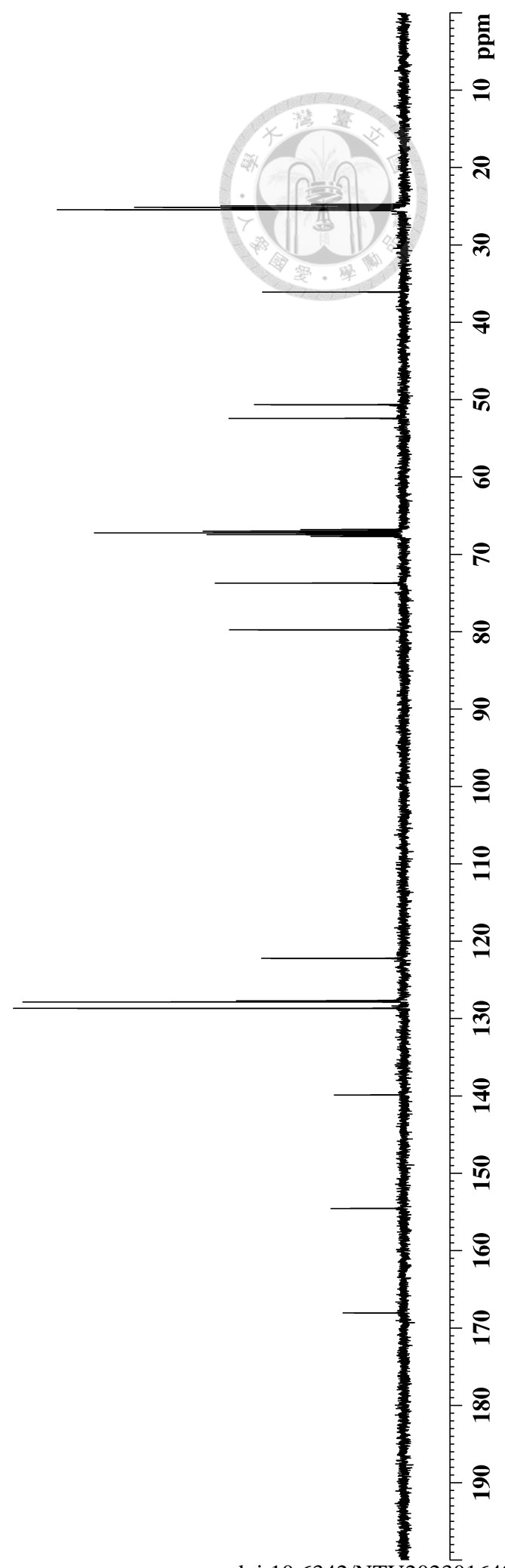
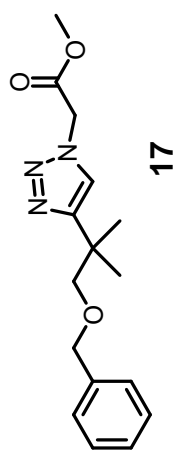


17



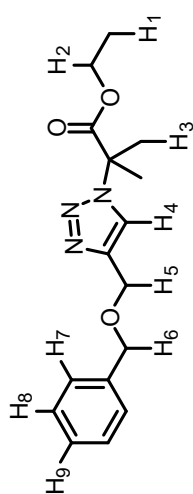
¹³C NMR Spectrum (100 MHz / THF-d₈ / 298 K)

- 168.022
- 154.538
- 139.871
- 128.681
- 127.845
- 127.696
- 122.220
- 79.742
- 73.700
- 67.649
- 67.430
- 67.210
- 66.990
- 66.771
- 52.407
- 50.640
- 36.079
- 25.522
- 25.443
- 25.323
- 25.123
- 24.923
- 24.723

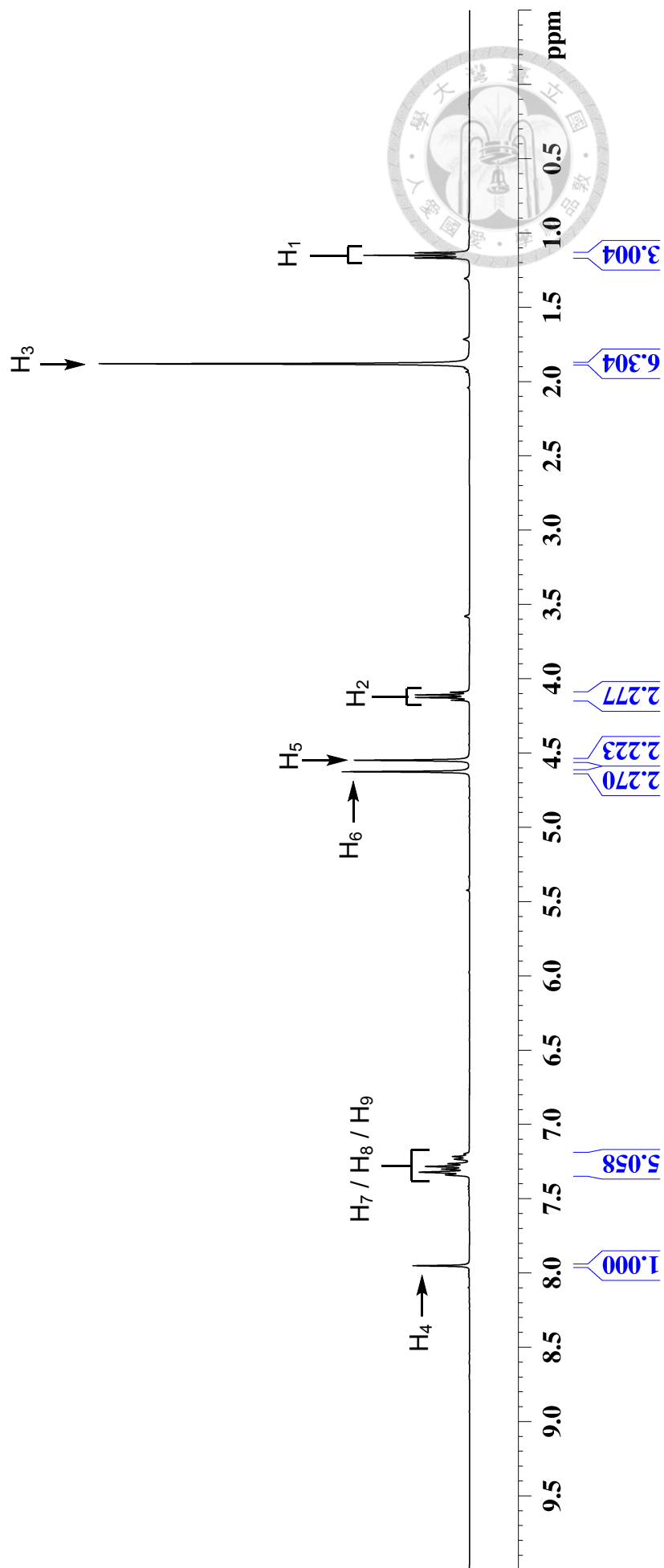


¹H NMR Spectrum (400 MHz / THF-d₈ / 298 K)

- 7.952
- 7.340
- 7.322
- 7.301
- 7.283
- 7.264
- 7.234
- 7.216
- 7.199
- 4.626
- 4.549
- 4.145
- 4.127
- 4.109
- 4.091
- 3.580
- 1.881
- 1.169
- 1.151
- 1.133



18



¹³C NMR Spectrum (100 MHz / THF-d₈ / 298 K)

171.706

139.466

145.109

122.230

127.892

128.237

128.719

72.453

67.649

67.430

67.210

66.990

66.770

64.667

64.415

62.312

25.699

25.517

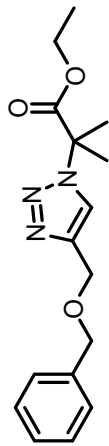
25.318

25.119

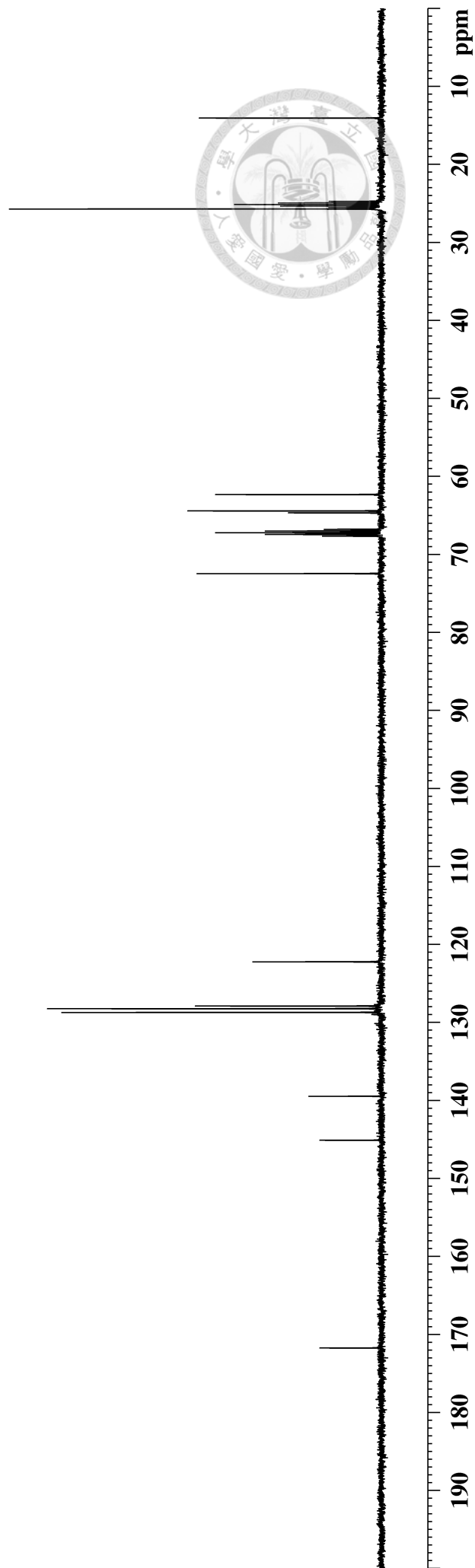
24.919

24.719

14.043

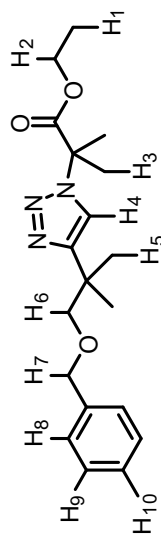


18

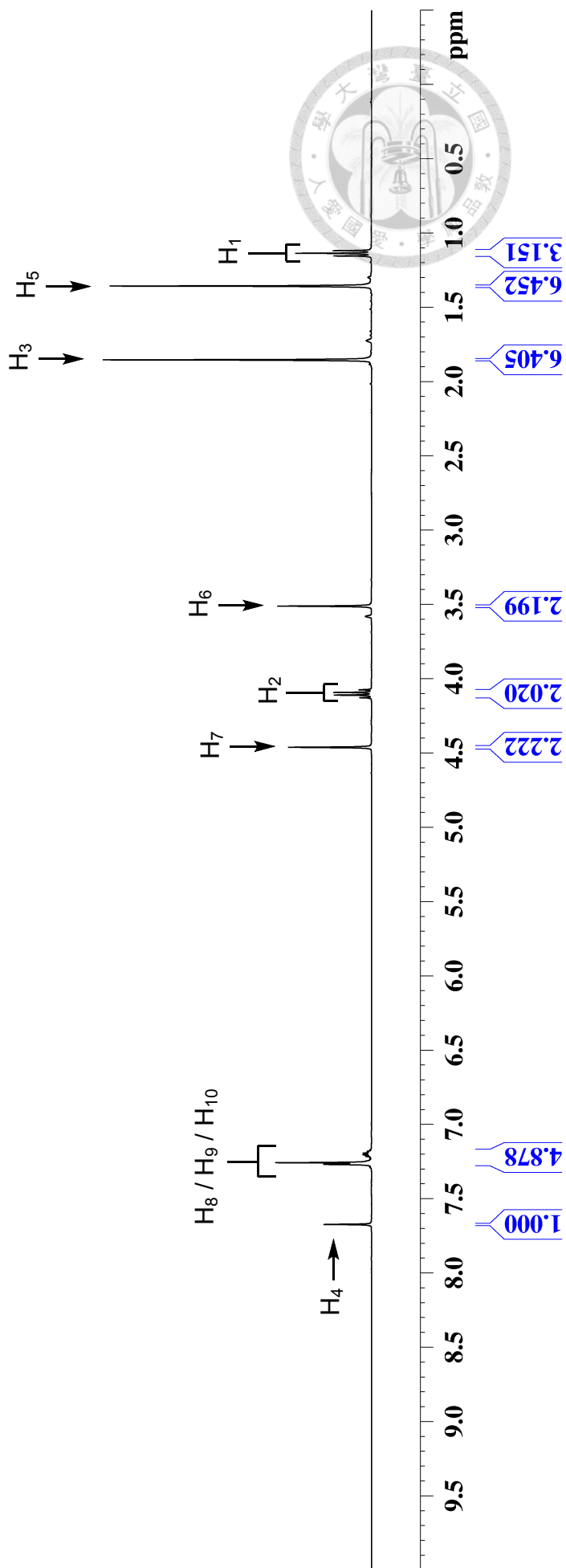


¹H NMR Spectrum (400 MHz / THF-d₈ / 298 K)

- 7.672
- 7.268
- 7.257
- 7.224
- 7.214
- 7.203
- 7.193
- 7.186
- 7.181
- 7.171
- 4.461
- 4.127
- 4.109
- 4.092
- 4.074
- 3.580
- 3.511
- 1.853
- 1.724
- 1.357
- 1.154
- 1.136
- 1.118

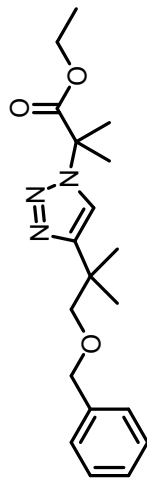


19

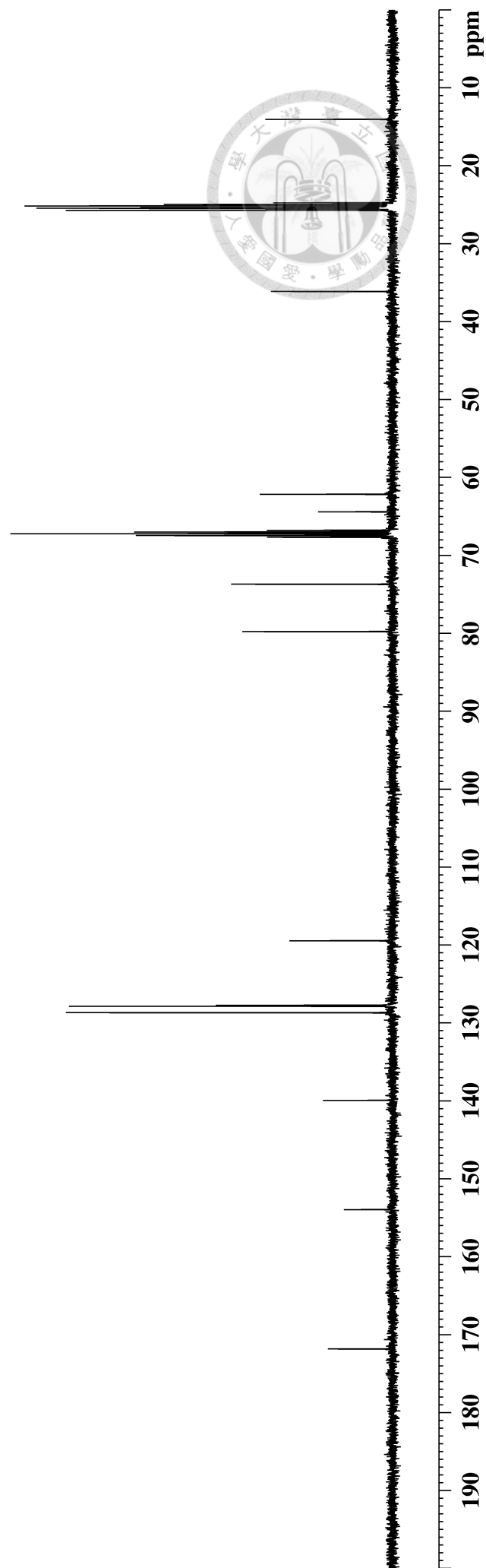


¹³C NMR Spectrum (100 MHz / THF-d₈ / 298 K)

- 171.795
- 153.951
- 139.930
- 128.679
- 127.851
- 127.714
- 119.444
- 79.769
- 73.686
- 67.648
- 67.430
- 67.210
- 66.991
- 66.772
- 64.394
- 62.143
- 36.112
- 25.701
- 25.530
- 25.436
- 25.332
- 25.132
- 24.932
- 24.732
- 14.022

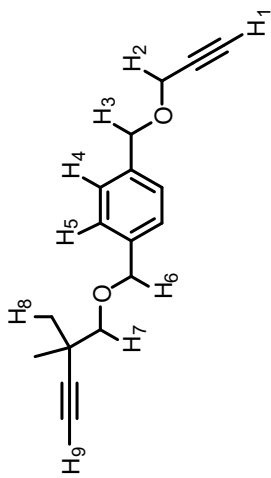


19

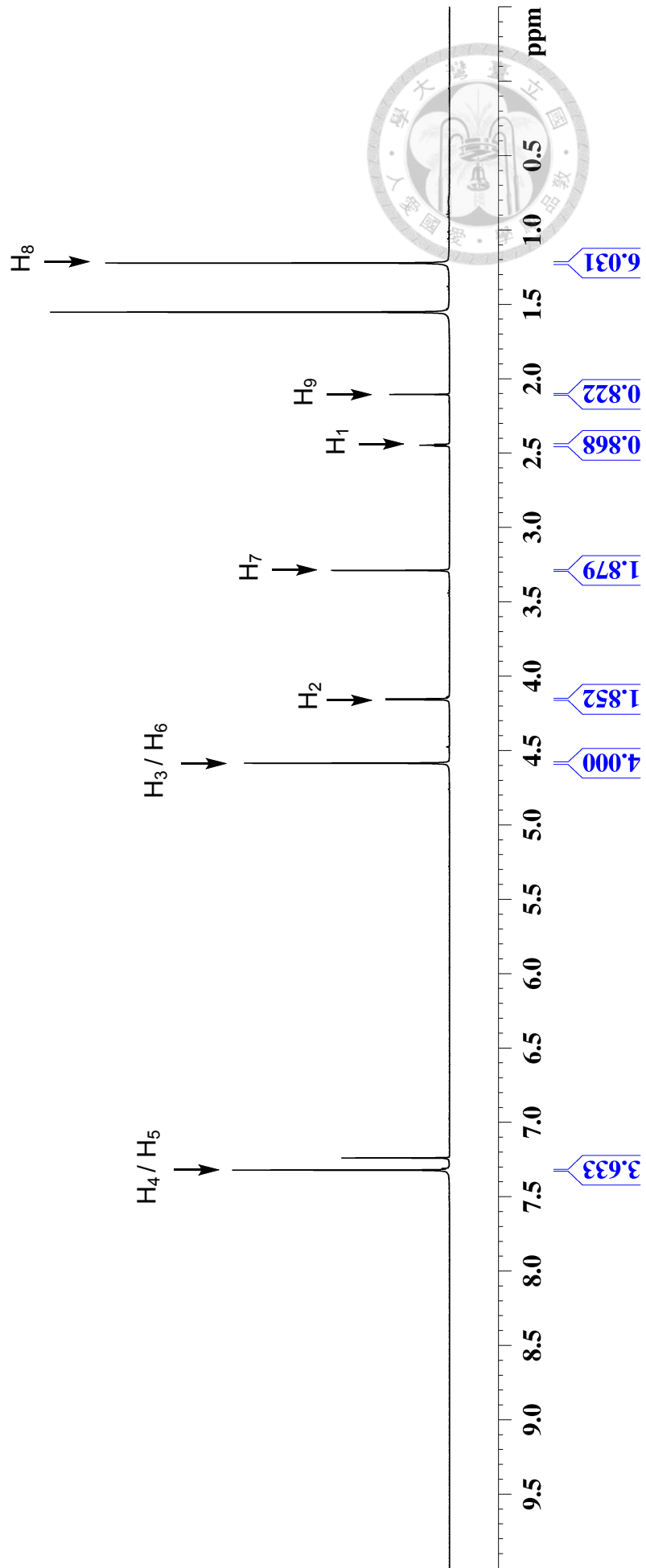


¹H NMR Spectrum (400 MHz / CDCl₃ / 298 K)

7.321, 7.240, 4.585, 4.158, 4.153, 3.289, 2.453, 2.447, 2.441, 2.105, 1.222

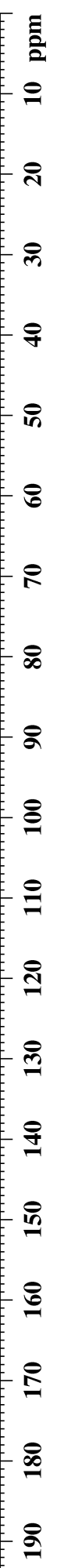
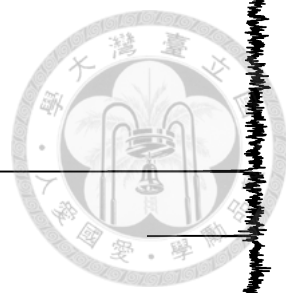
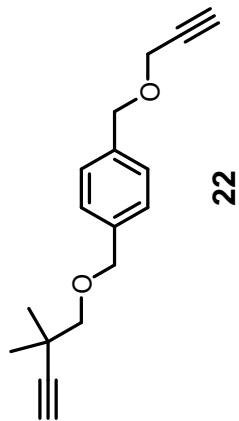


22



¹³C NMR Spectrum (100 MHz / CDCl₃ / 298 K)

- 138.202
- 136.511
- 128.150
- 127.609
- 90.247
- 79.617
- 78.114
- 77.311
- 77.000
- 76.676
- 74.597
- 73.058
- 71.305
- 68.161
- 57.048
- 32.258
- 25.966

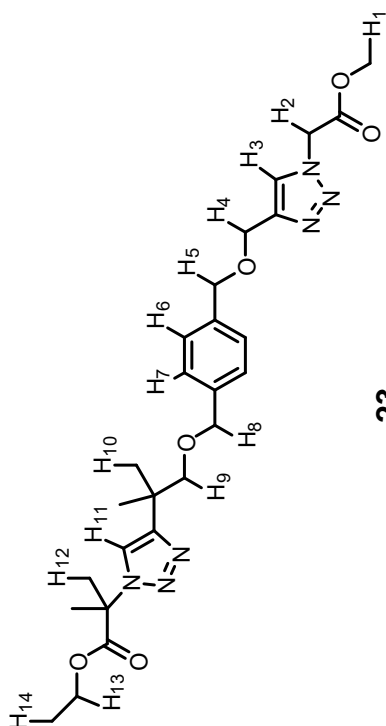


¹H NMR Spectrum (400 MHz / THF-d₈ / 298 K)

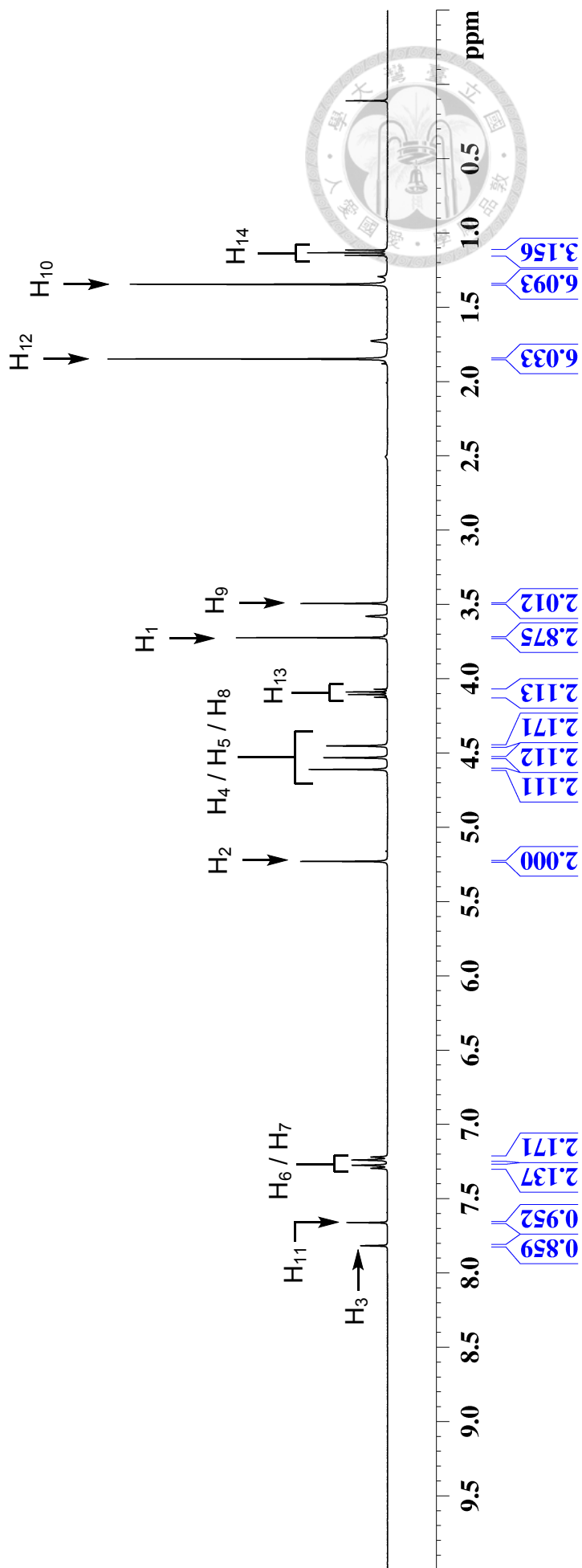
1.847
1.726
1.345
1.150
1.132
1.115

5.229
4.610
4.531
4.452
4.124
4.106
4.088
4.070
3.723
3.580
3.493

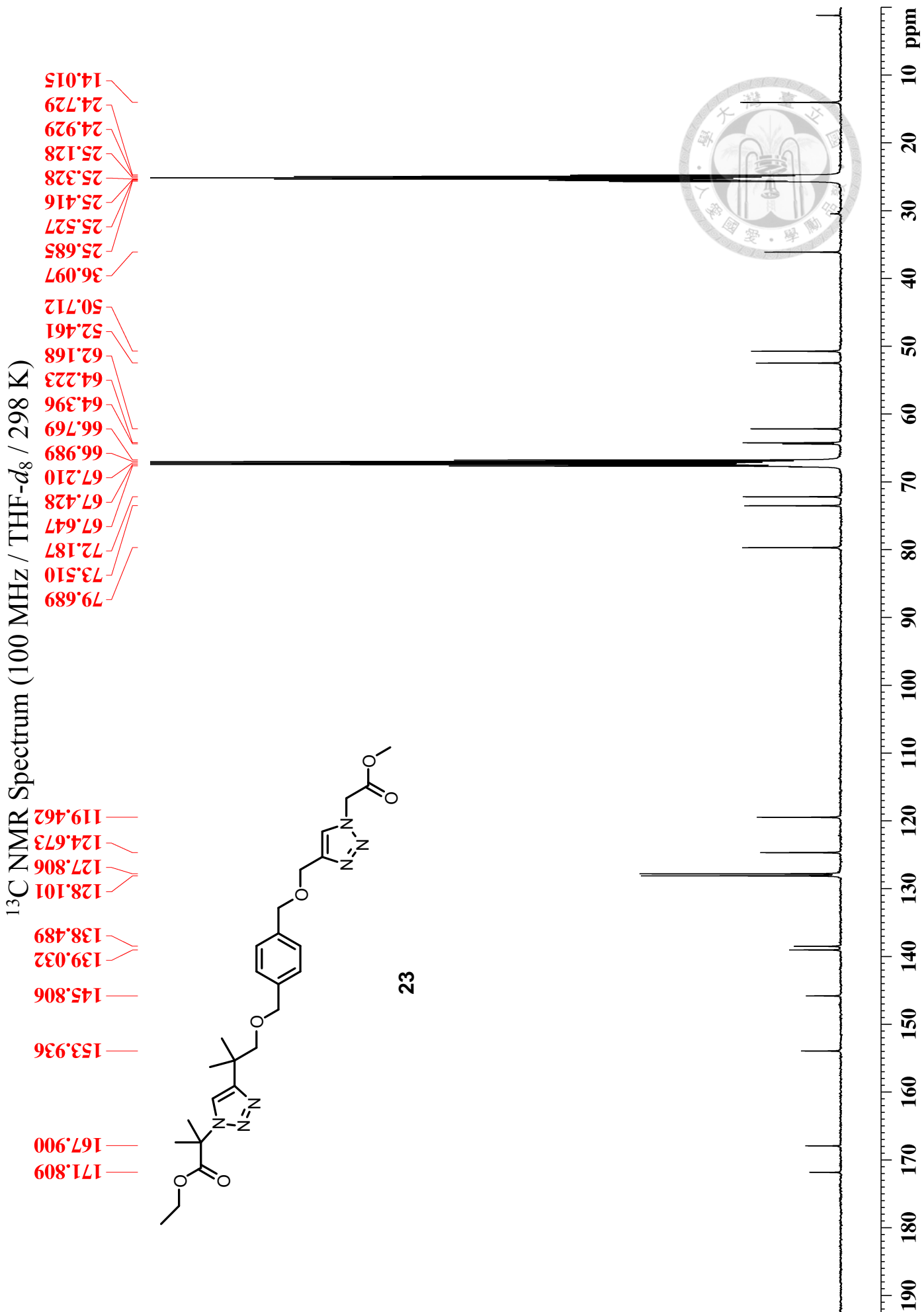
7.816
7.660
7.294
7.274
7.239
7.218



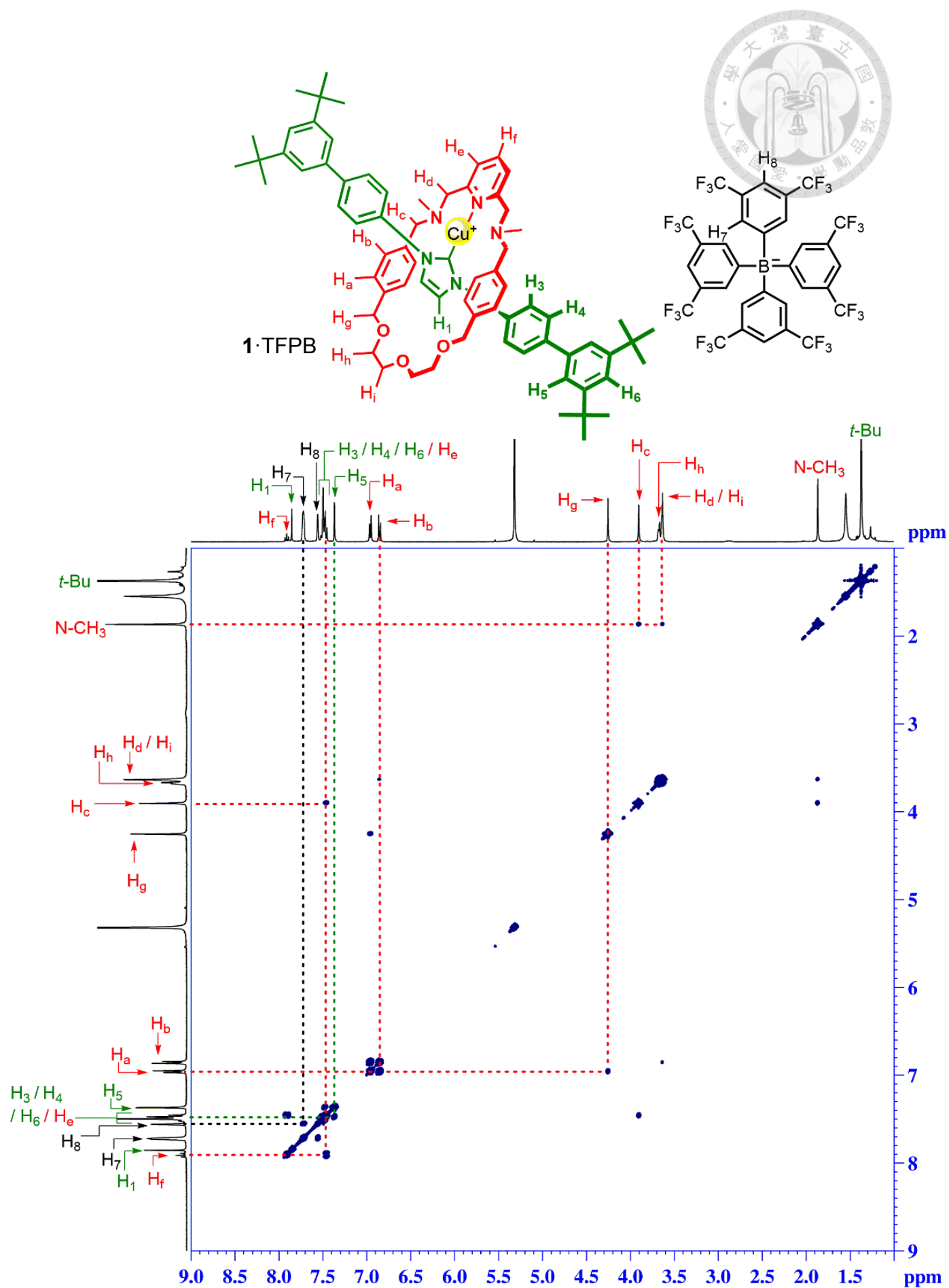
23



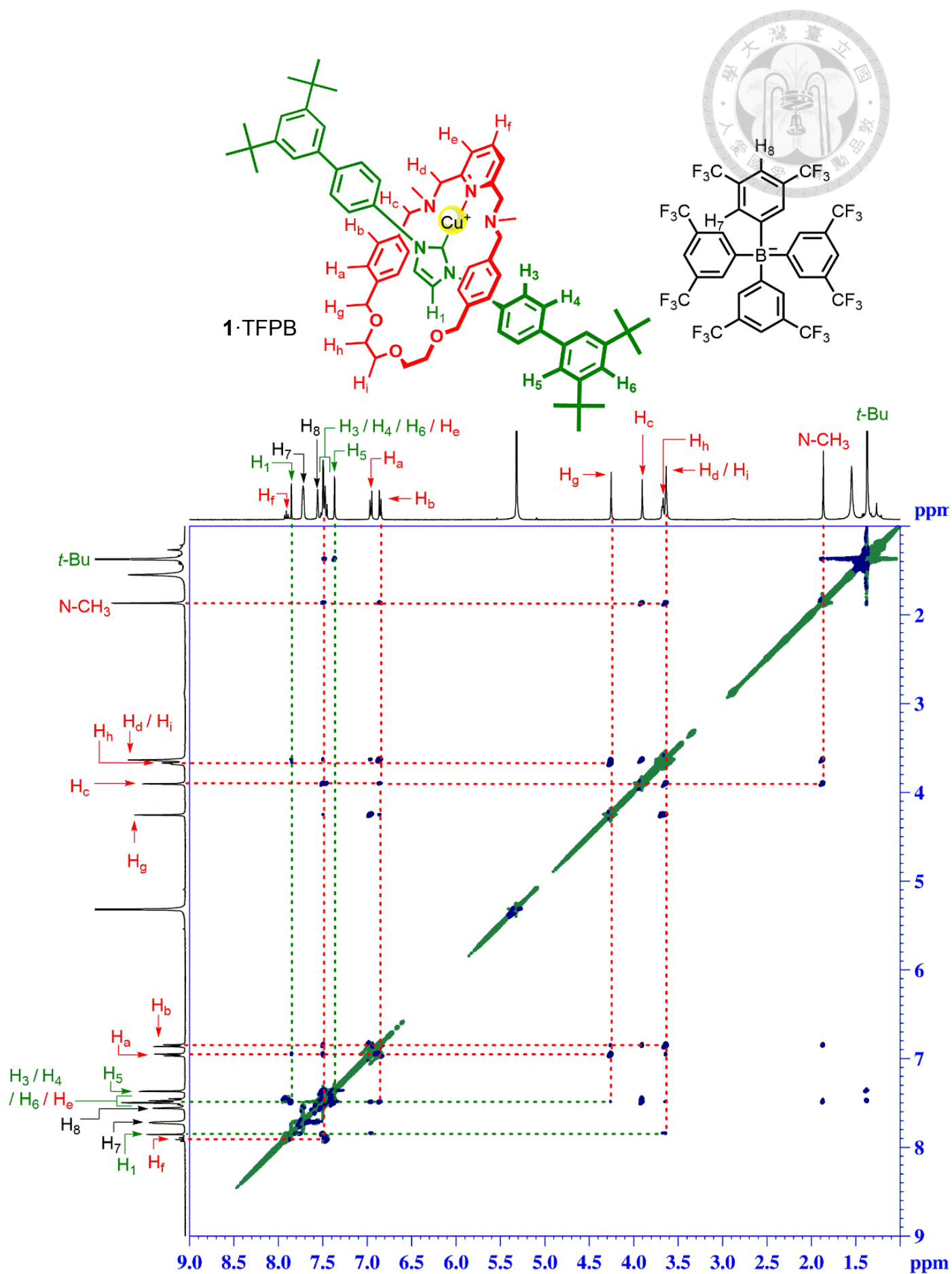
¹³C NMR Spectrum (100 MHz / THF-d₈ / 298 K)



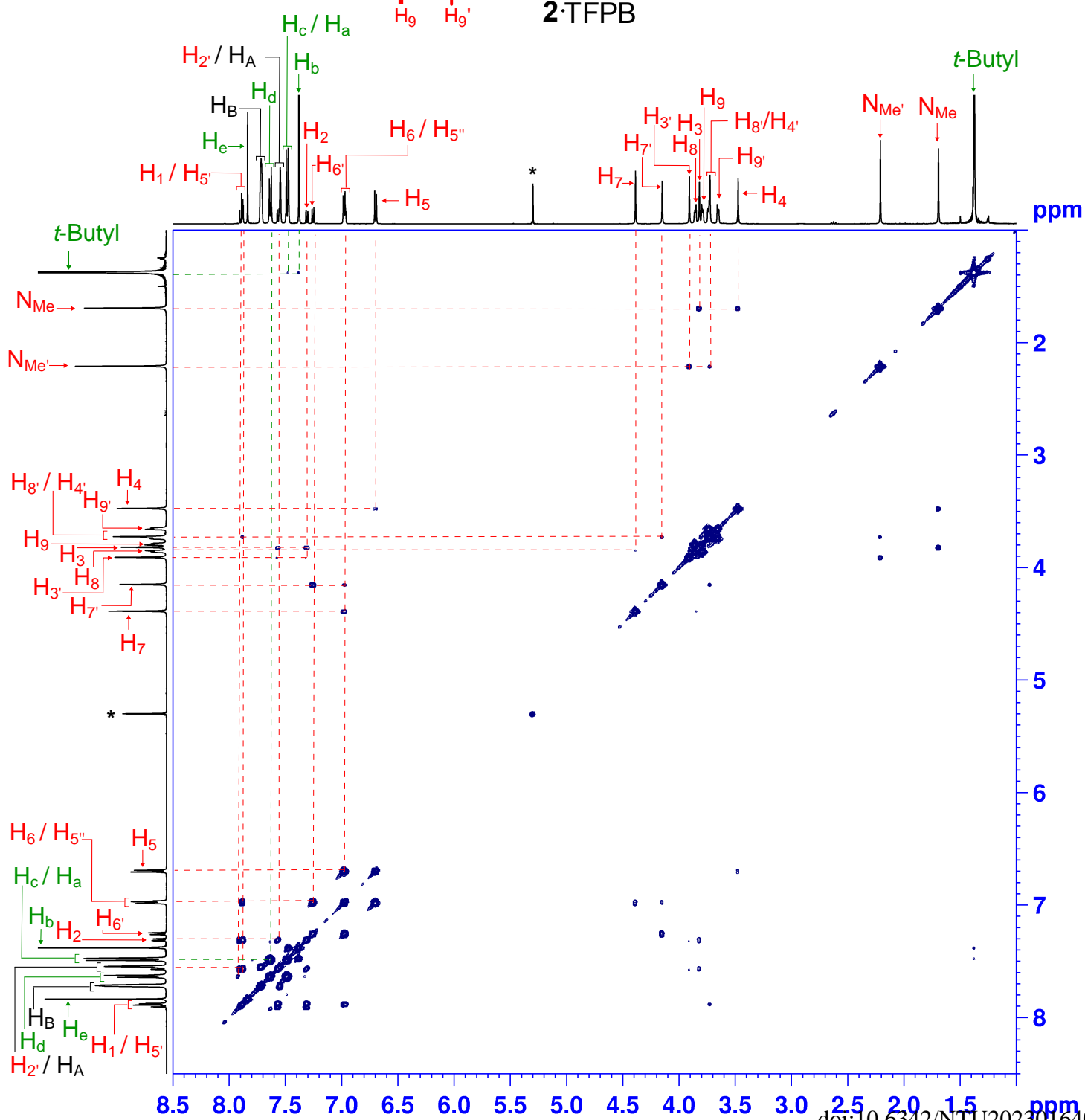
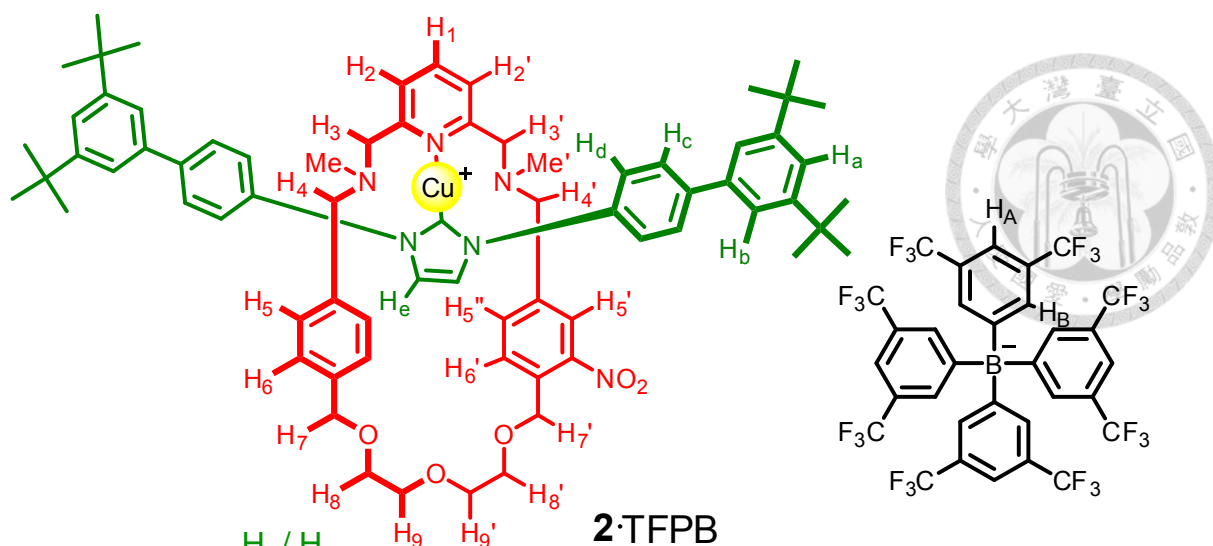
COSY Spectrum (400 MHz / CD₂Cl₂ / 298 K)



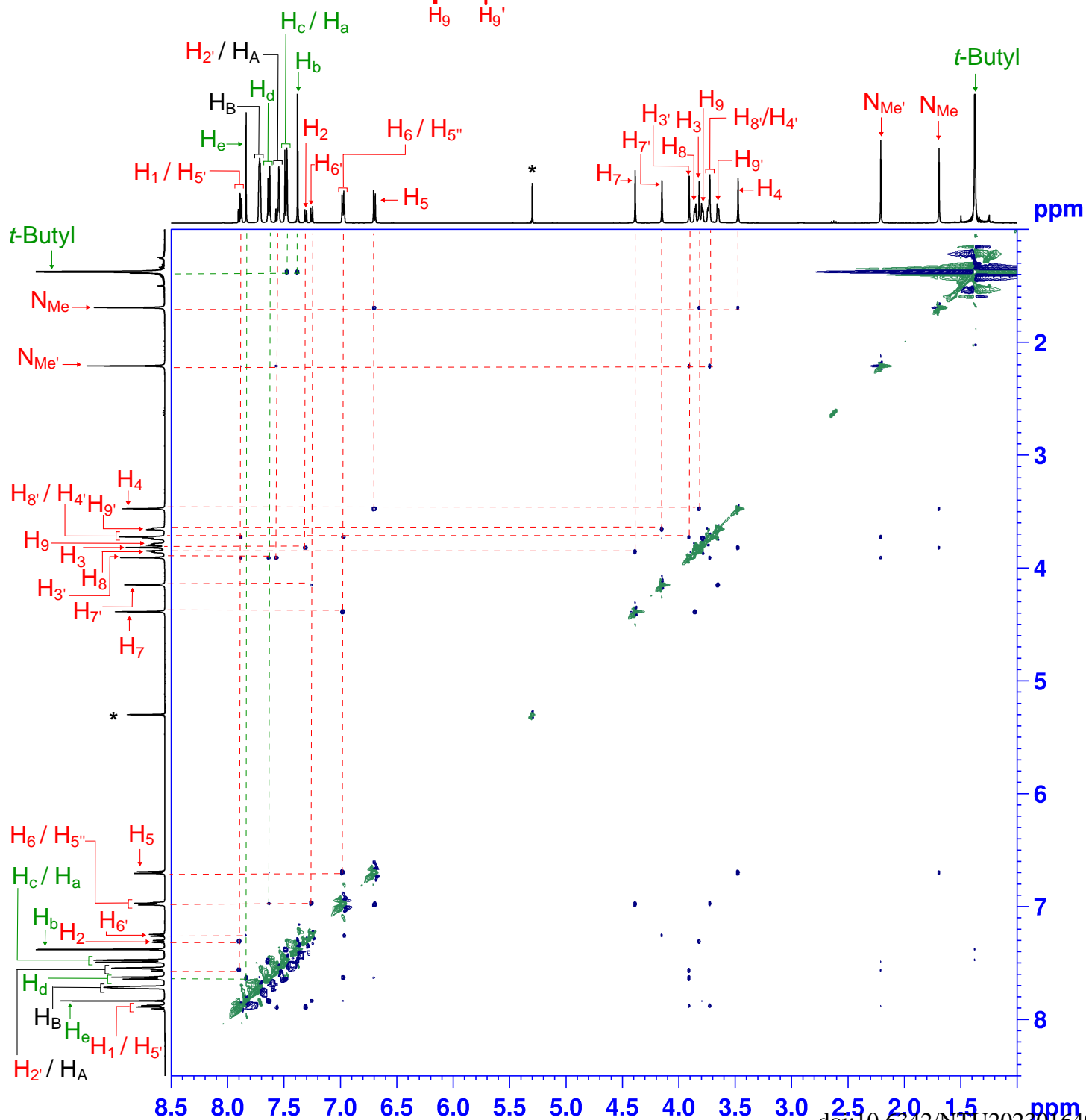
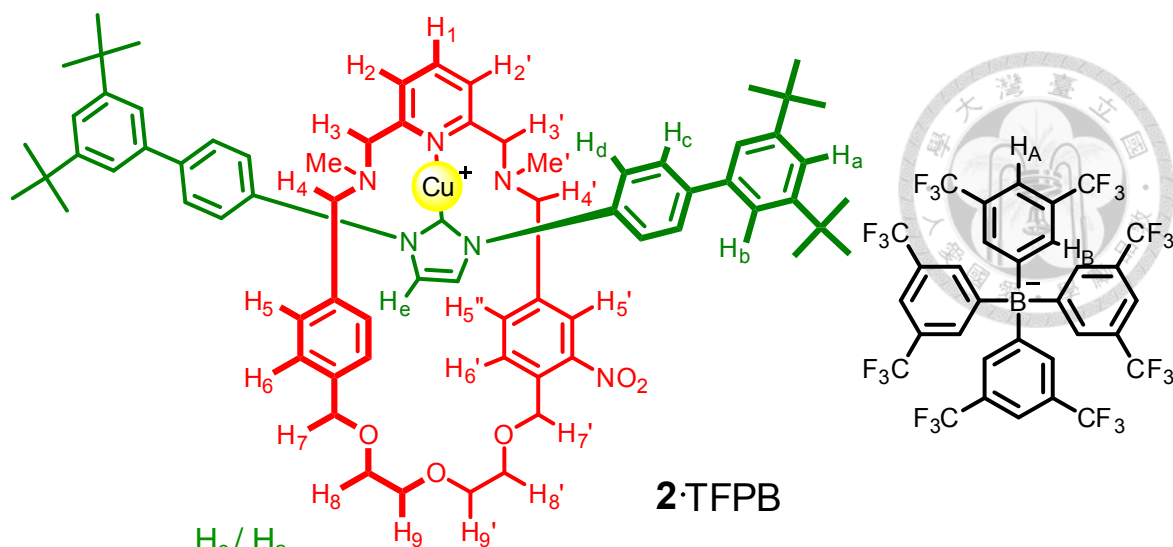
ROESY Spectrum (400 MHz / CD₂Cl₂ / 298 K)



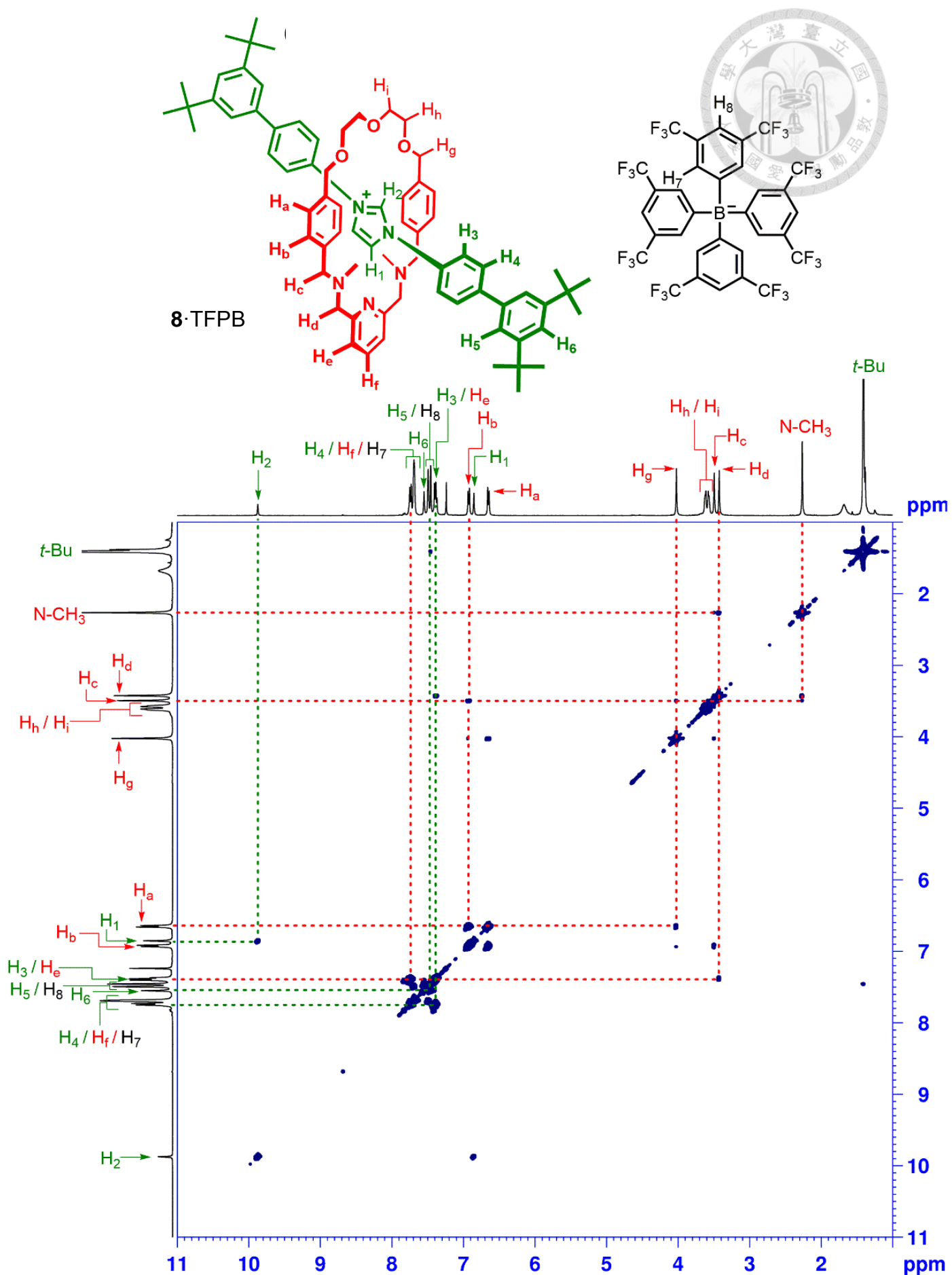
COSY Spectrum (500 MHz / CD₂Cl₂ / 298 K)



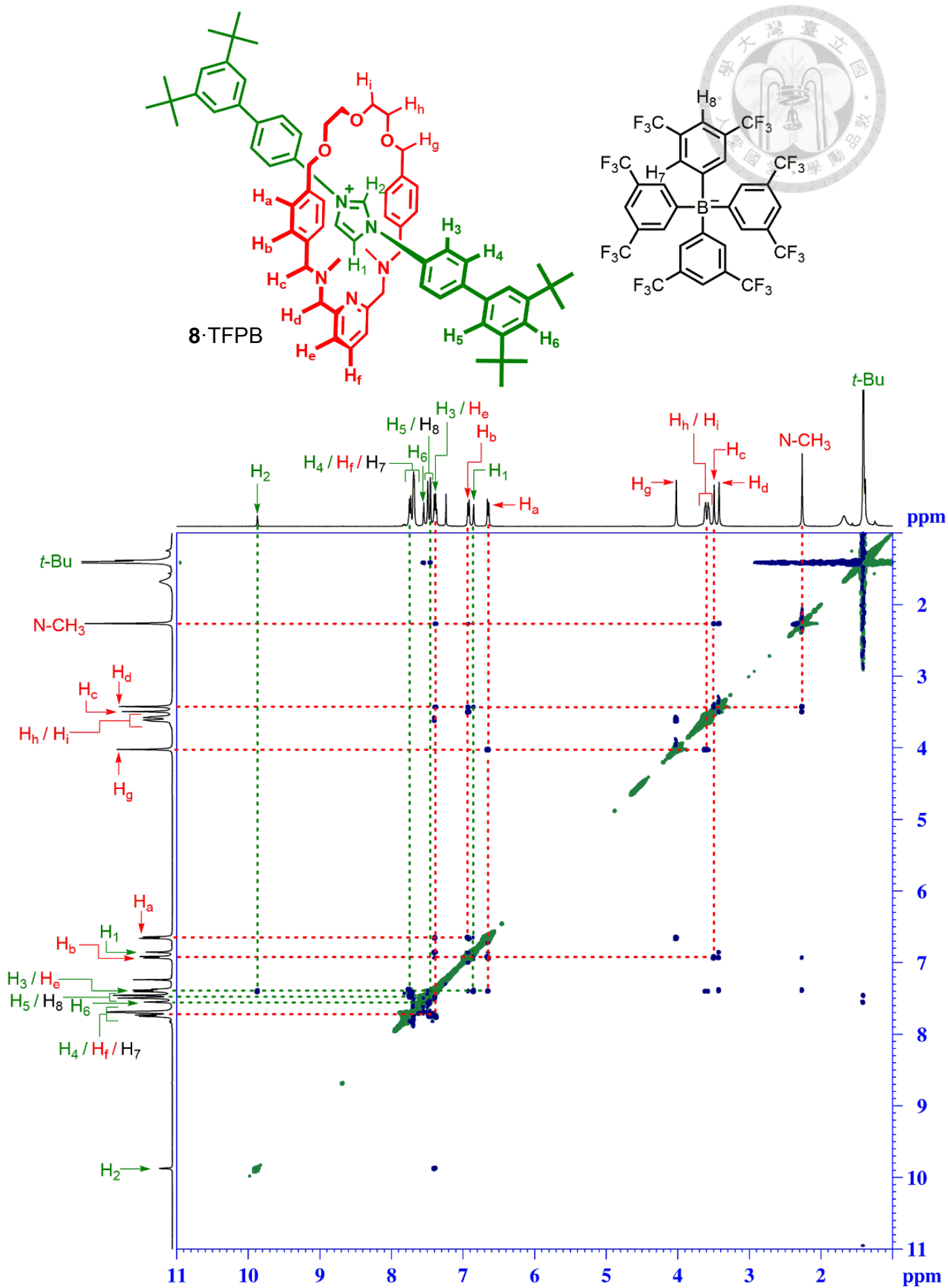
ROESY Spectrum (500 MHz / CD₂Cl₂ / 298 K)



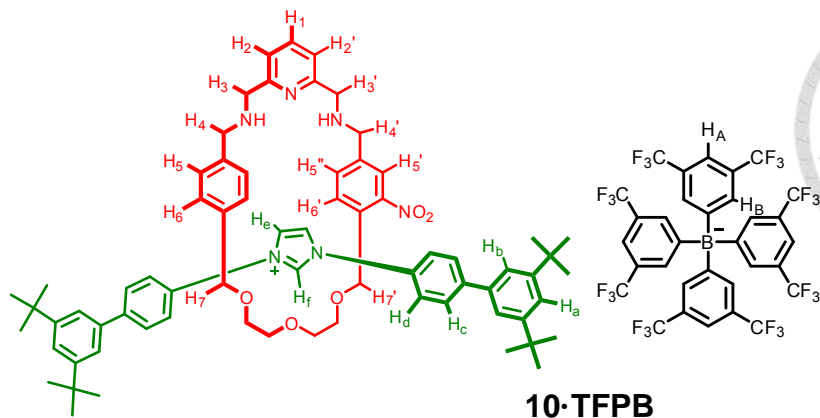
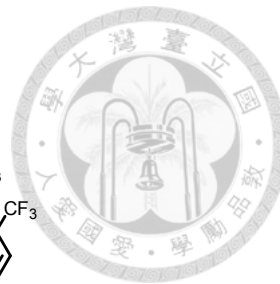
COSY Spectrum (400 MHz / CDCl₃ / 298 K)



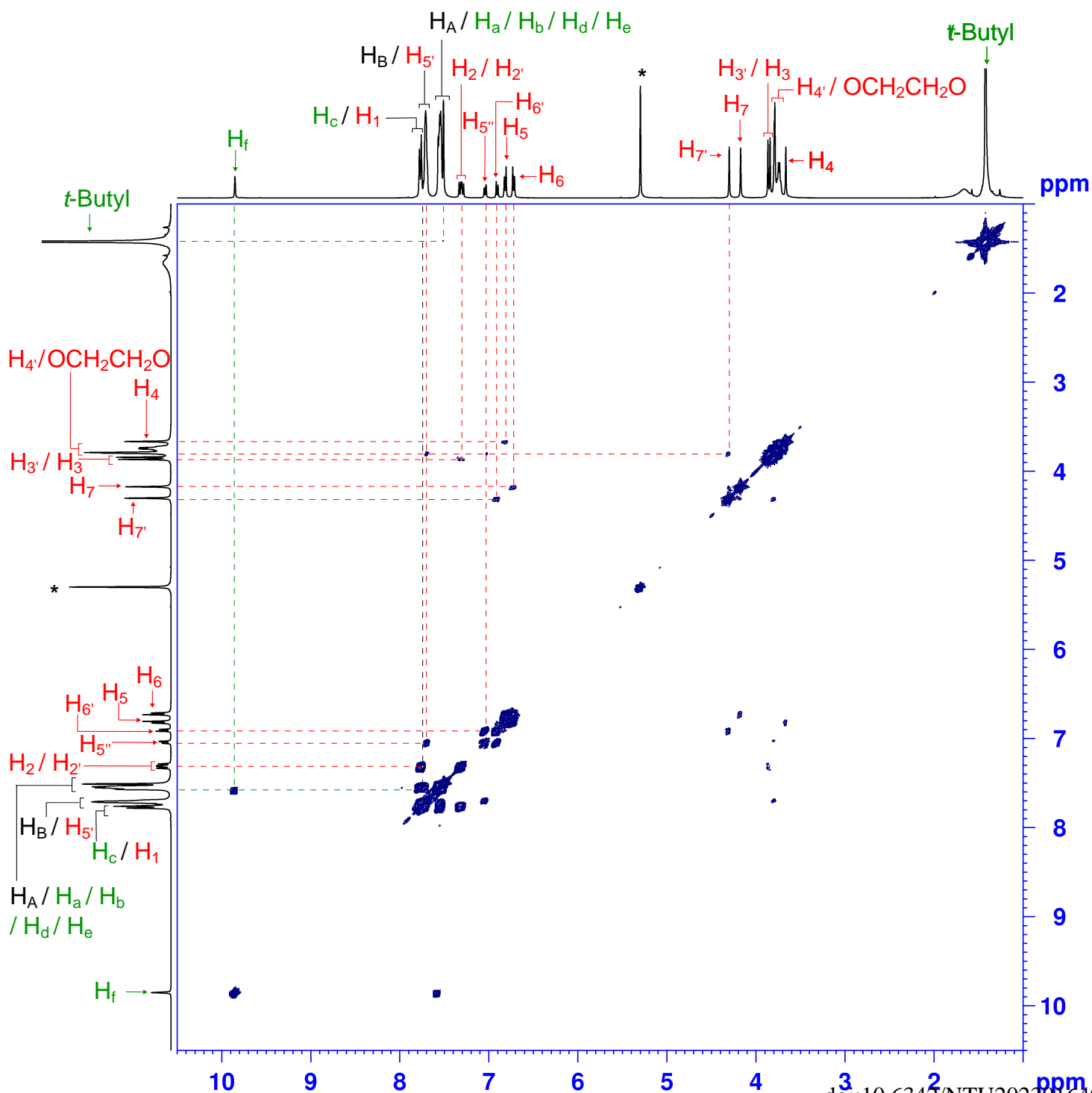
ROESY Spectrum (400 MHz / CDCl₃ / 298 K)



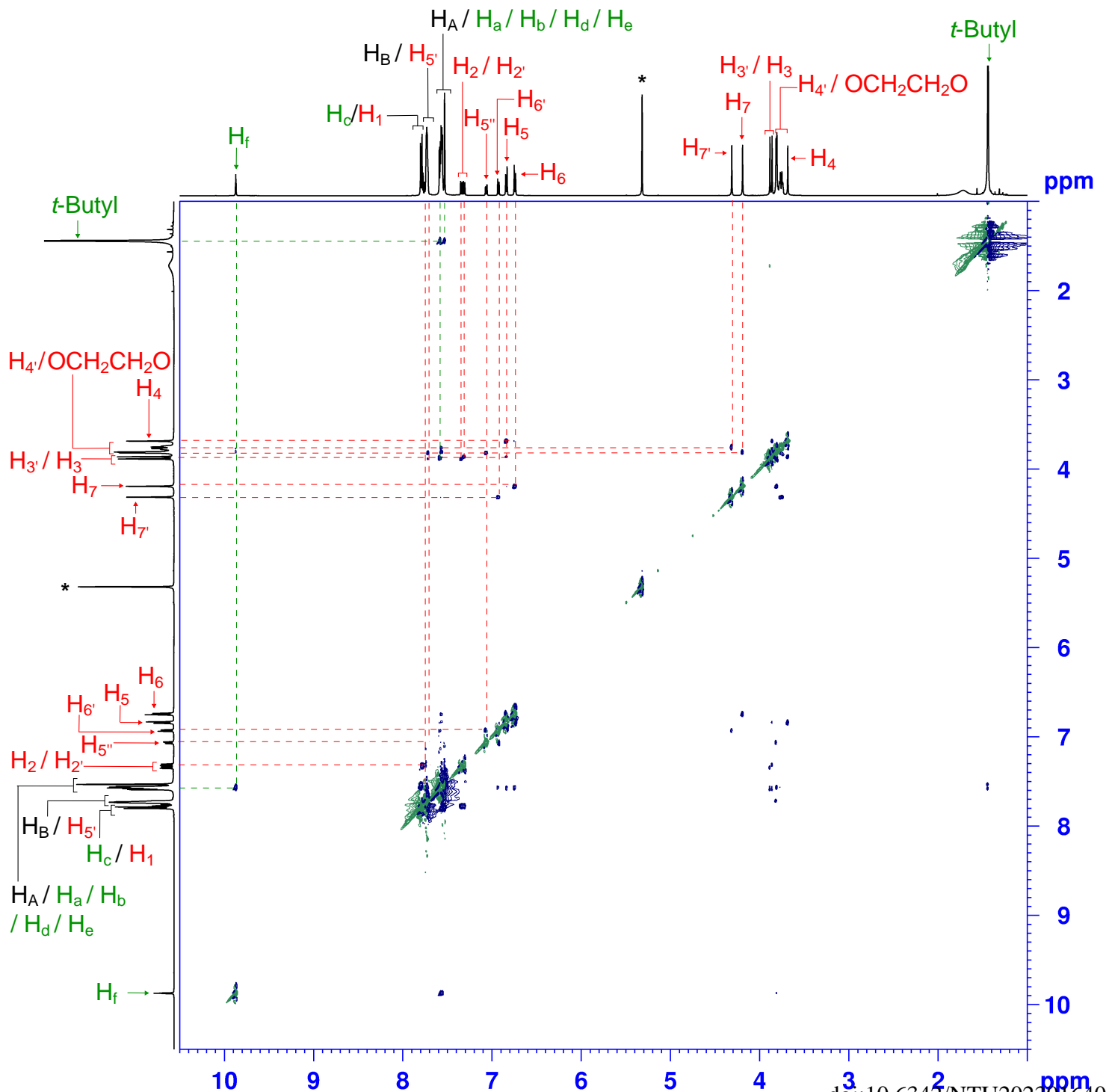
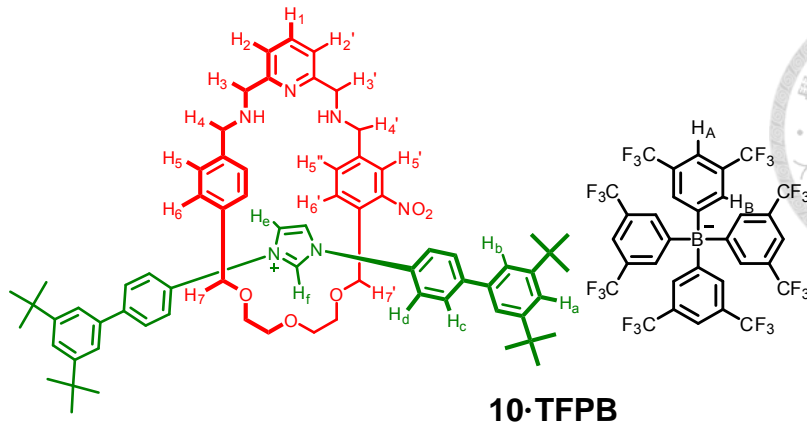
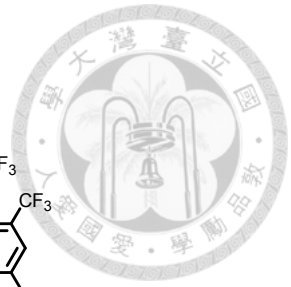
COSY Spectrum (400 MHz / CD₂Cl₂ / 298 K)



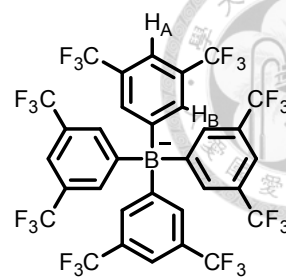
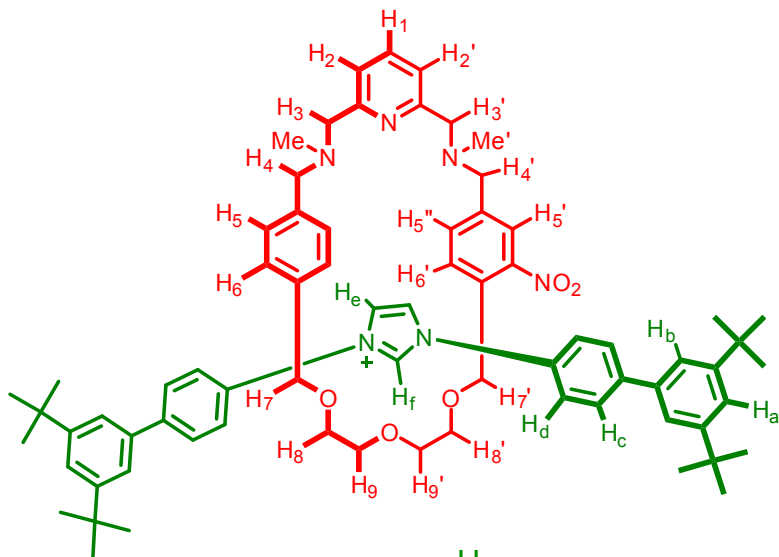
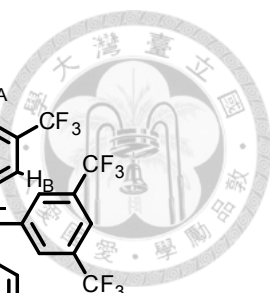
10·TFPB



ROESY Spectrum (500 MHz / CD₂Cl₂ / 298 K)



COSY Spectrum (400 MHz / CDCl₃ / 298 K)



11·TFPB

