

國立臺灣大學理學院化學研究所

碩士論文

Department of Chemistry

College of Science

National Taiwan University

Master Thesis

以穿透後縮環方法合成車輪烷之研究

A “Threading-Followed-by-Shrinking” Strategy for  
Rotaxane Synthesis



黃胤凱

Yin-Kai Huang

指導教授：邱勝賢 博士

Advisor: Sheng-Hsien Chiu, Ph.D.

中華民國 101 年 7 月

July 2012

# 謝誌

兩年的碩士時光過的非常快，想起當初的懵懂無知好像是昨天的事情一樣，如今能夠順利畢業，首先要感謝我的指導教授邱勝賢老師，老師每天都會進實驗室關心大家的實驗，並且適時的跟我們討論實驗、提出建議，因此使我不僅更加了解超分子化學這個以前沒有接觸過的學問，在實驗的技巧方面也更加的精進。接著要感謝擔任我的口試委員的李文山老師、徐秀福老師、陳平老師以及賴建成老師，在口試的過程幫助我釐清了許多觀念，並且提出了許多實驗上以及論文內容上的建議，使得這個論文能夠更加地完整。除此之外，還要感謝賴建成老師在質譜上面的幫助，讓我在實驗方面能夠更加順利地完成。

接著我要感謝實驗室的大家，首先我要謝謝小黑學長介紹我進入這個大家庭，他總是有許多有趣的點子，以及樂天的個性，在忙碌的實驗室注入了愉快的氣氛。坐在我隔壁的明哲學長總是能夠在我實驗有困難的時候幫助我，並且在實驗之於和我聊東聊西，讓我不管是學識還是知識都受益良多。愛慢跑的小倩學長總會揪我一起去運動，讓我在做實驗之外還是能保持身體的健康。休息室坐在我旁邊的JUJU學姊，只要是有有趣的東西或是好聽的音樂，都會推薦給我，讓我在忙碌之於能夠找到一些娛樂。厲害的雞哥學長，不僅實驗上的問題可以找他，關於電腦方面他也是瞭若指掌，真的很「神」！除此之外，我還要感謝雞哥學長在我實驗作太晚回不了家的時候，載我回家。熱心又愛乾淨的毛毛學長，總是幫大家合成很多必要的 compound，也常常把許多雜事攬著，讓大家「衣食無虞」！負責管帳的家峰學長，把實驗室的開銷妥善的分配，讓大家不用擔心錢的事，是實驗室不可或缺的學長。愛遊山玩水的BOBO學姊，幫大家從台灣各地帶來伴手禮，坐在休息室就可以有品嚐到很多好吃的點心。身為實驗室安全官的培儂學長，對修繕非常的在行，常常能夠把大家以為壞掉不能用的東西修好，化腐朽為神奇。精打細算的啟豪學長，雖然只有跟他認識短短一年，但是還特地打電話來恭喜我口試通過，謝謝他的關心。從同學變成學長的賴打，對於音樂非常的在行，而且是個冷面笑匠，和他聊天非常愉快。同樣從同學變成學長的光舜，每次在看棒球比賽都很激動，為大家帶來開心的氣氛。人肉大聲公的yoyo雅，聲音雖然大聲了點，但是也為實驗室帶來的活力，她好聊的個性，每次跟她抬槓時都很愉快，祝她未來一路順風。鬼鬼、小明、二寶和大寶學弟，還有從專題生直升博班的阿德，他們做實驗都非常的認真，未來一定有好的成果。

最後我要感謝我的父母細心地栽培，並且努力地讓我能夠衣食無虞地過生活，每天雖然到家的時候已經很晚了，但是能夠回到溫暖的家，一天的疲勞也一掃而空。大學就一起勉勵的董哥以及明義，如今也要從台大畢業，祝他們以後能夠順利。還有許許多多我沒提到的人、默默幫助我的人，謝謝他們，我能夠有今日的成果，他們都是不可或缺的。

# 中文摘要

## 第一部分：

合成車輪烷有許多策略可運用，如滑套法、夾鎖法、穿透後末端膨脹法、穿透後末端封鎖法以及穿透後縮環法。我們希望套用穿透後縮環法的合成概念：先以兩個啞鈴型分子穿透一個大環，在金屬離子引導之下縮環，形成無論是以有別於以往之合成方法或其別緻有趣含有兩個小環之造型[3]車輪烷。

## 第二部分：

當在溶劑中存在能互相辨識鍵結之主客分子時，其互相錯合生成的準車輪烷的比例受到幾個因素影響：如對應離子的鍵結強度、溶劑極性以及濃度的高低影響。若主客分子彼此的鍵結作用力弱，則須克服許多不利的因素，排除各種干擾鍵結的來源方能合成出車輪烷，研究弱鍵結生成的車輪烷之結構，並以此來探討其可能之應用。



# 英文摘要

## Part I :

Strategies for rotaxane synthesis such as “slippage”, “clipping”, “threading-followed-by-swelling”, “threading-followed-by-stoppering” and “threading-followed-by-shrinking” are reported. We hope to demonstrate that the “threading-followed-by-shrinking“ can also be achieved by metal-ion assisted through tandem reaction.

## Part II :

The complexation of host and guest are influenced by the environment such as ion strength of counter-ion, polarity of solvent *etc.* We hoped to find suitable reaction to synthesize rotaxane in a weak hydrogen-bond system. A mild reaction was applied to interlock the macrocycle with the thread-like guest in the weak hydrogen-bond system to avoid possible interference accompanied by the reaction. Having this unique rotaxane in hand, we could study the bonding of the structure and discuss the application of the rotaxane.

# 目錄

目錄 .....	iv
圖目錄 .....	vi
表目錄 .....	ix
流程目錄 .....	x
第一部分 以穿透後縮環方法合成車輪烷之研究 .....	1
壹、導論 .....	2
1.1 超分子化學簡介 .....	2
1.2 內鎖型分子 .....	3
1.3 冠醚與二級銨離子之辨識系統 .....	5
1.4 合成車輪烷的策略 .....	8
1.5 較複雜之車輪烷系統 .....	11
貳、結果與討論 .....	20
2.1 研究動機 .....	20
2.2 大環分子的設計與合成 .....	21
2.3 大環分子與啞鈴型分子鍵結測試 .....	25
2.4 銀離子引導環合反應 .....	27
2.5 利用金屬離子模版進行縮環反應 .....	30
參、結論 .....	32
肆、實驗部分 .....	33
伍、參考文獻 .....	39
第二部分 弱鍵結系統之車輪烷合成方法與其研究 .....	43
壹、導論 .....	44

1.1 二苄基銨離子與冠醚組成之車輪烷系統.....	44
1.2 弱鍵結系統的車輪烷合成策略.....	47
1.3 分子開關.....	51
貳、結果與討論.....	56
2.1 研究動機.....	56
2.2 桿狀分子的設計與合成.....	59
2.3 尋找適當的末端封鎖反應.....	61
2.4 利用外在添加物達成分子開關的目的.....	64
參、結論.....	75
肆、實驗部分.....	76
伍、參考文獻.....	86
附錄.....	89



# 圖目錄

圖 一 各種非共價作用力 .....	3
圖 二 (a)[2]環連體與(b)[2]車輪烷.....	4
圖 三 (a)三葉結與(b)博羅梅安環.....	5
圖 四 dibenzo[18]crown-6 的結構 .....	5
圖 五 [2,2,2]cryptand 之結構 .....	6
圖 六 spherand 之結構.....	6
圖 七 二苄基銨離子與 DB24C8 錯合物之單晶繞射 <sup>18</sup> .....	7
圖 八 內鎖三個大環之[4]車輪烷 .....	11
圖 九 一個大環與內鎖兩個啞鈴型分子的[3]車輪烷 .....	12
圖 十 BPP34C10 之結構 .....	12
圖 十一 兩個啞鈴型分子穿透一個大環錯合形成之準車輪烷(a)模擬圖(b)結構 圖 .....	12
圖 十二 第一個包含兩個啞鈴型分子之[3]車輪烷(a)結構圖(b)模擬圖 <sup>23</sup> .....	13
圖 十三 利用金屬離子作為模版合成[3]車輪烷 <sup>24</sup> .....	13
圖 十四 [3]車輪烷之 X-ray 單晶結構 .....	14
圖 十五 手銜型[3]車輪烷 .....	15
圖 十六 利用金屬離子配位並催化合成之車輪烷結構 .....	19
圖 十七 大環分子 <b>1</b> 的結構設計 .....	22
圖 十八 預期之目標車輪烷分子 .....	25
圖 十九 大環分子 <b>1</b> 與啞鈴型分子 <b>8-H·TFPB</b> 混合之部分 <sup>1</sup> H NMR 光譜圖[400 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> , 298 K]依序為(a)大環分子 <b>1</b> (b)與 2 當量 <b>8-H·TFPB</b> 混合(c) 與 4 當量 <b>8-H·TFPB</b> 混合(d) 啞鈴型分子 <b>8-H·TFPB</b> .....	26

圖 二十 大環分子 <b>1</b> 與 1.8 當量 AgTFPB 混合之 $^1\text{H}$ NMR 光譜圖(a)混合當天(b)經過 4 天(c)經過 8 天.....	28
圖 二十一 部分 $^1\text{H}$ NMR 光譜圖[400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ , 298 K]依序為(a)大環分子 <b>1</b> (b)與 4 當量 <b>8-H</b> ·TFPB 混合(c)再加入 3.6 當量 AgTFPB .....	29
圖 二十二 陽離子間斥力推測圖 .....	30
圖 二十三 部分 $^1\text{H}$ NMR 光譜圖[400 MHz, $\text{C}_6\text{D}_6$ , 298 K]依序為(a)大環分子 <b>1</b> (b)與 4 當量 NaTFPB 混合(c)再加入 1.8 當量 AgTFPB.....	31
圖 二十四 (a)TFPB 陰離子 (b) $\text{PF}_6$ 陰離子 .....	45
圖 二十五 大環分子 <b>9</b> 與我們先前發展之大環的差異 .....	57
圖 二十六 大環與二苄基銨離子錯合示意圖 .....	57
圖 二十七 目標車輪烷分子 .....	59
圖 二十八 桿狀分子結構之修正 .....	59
圖 二十九 車輪烷 <b>15-H</b> · $\text{PF}_6$ 之 $^1\text{H}$ NMR 光譜圖[400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K] .....	65
圖 三十 部分 $^1\text{H}$ NMR 光譜圖[400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K]依序為(a)啞鈴型分子 <b>16-H</b> · $\text{PF}_6$ (b)車輪烷分子 <b>15-H</b> · $\text{PF}_6$ .....	65
圖 三十一 化學位移示意圖 .....	66
圖 三十二 車輪烷 <b>15-H</b> · $\text{PF}_6$ 之 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ NOESY 光譜圖[400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K] ..	67
圖 三十三 車輪烷 <b>14-H</b> · $\text{PF}_6$ 加入 $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ 之部分 $^1\text{H}$ NMR 光譜圖[400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K] (a)車輪烷 <b>15-H</b> · $\text{PF}_6$ (b)將車輪烷 <b>15-H</b> · $\text{PF}_6$ 與 1 當量 $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ 混合(c) 將車輪烷 <b>15-H</b> · $\text{PF}_6$ 與 2 當量 $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ 混合 .....	69
圖 三十四 車輪烷 <b>15-H</b> · $\text{PF}_6$ 加入 $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 之部分 $^1\text{H}$ NMR 光譜圖[400 MHz, $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K] (a)車輪烷 <b>15-H</b> · $\text{PF}_6$ (b)將車輪烷 <b>15-H</b> · $\text{PF}_6$ 與 1 當量 $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 混合(c) 將車輪烷 <b>15-H</b> · $\text{PF}_6$ 與 2 當量	



Zn(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·6H <sub>2</sub> O 混合 .....	70
圖 三十五 車輪烷 <b>15</b> -H·PF <sub>6</sub> 加入 TfOH 之部分 <sup>1</sup> H NMR 光譜圖 [400 MHz, CD <sub>3</sub> CN, 298 K] (a) 車輪烷 <b>15</b> -H·PF <sub>6</sub> (b) 將車輪烷 <b>15</b> -H·PF <sub>6</sub> 與 1 當量 TfOH 混合 (c) 將車輪烷 <b>15</b> -H·PF <sub>6</sub> 與 2 當量 TfOH 混合 (d) 將車輪烷 <b>15</b> -H·PF <sub>6</sub> 與 4 當量 TfOH 混合 .....	71
圖 三十六 部分 <sup>1</sup> H NMR 光譜圖 [400 MHz, CD <sub>3</sub> CN, 298 K] (a) 車輪烷 <b>15</b> -H·PF <sub>6</sub> (b) 車輪烷 <b>15</b> -H·PF <sub>6</sub> 混合過量 <sup>t</sup> BuOK (c) 中性啞鈴型分子 <b>16</b> (d) 啞鈴型分子 <b>16</b> -H·PF <sub>6</sub> .....	73
圖 三十七 車輪烷 <b>15</b> -H·PF <sub>6</sub> 混合過量 <sup>t</sup> BuOK 之 <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H NOESY 光譜圖 [400 MHz, CD <sub>3</sub> CN, 298 K] .....	74



# 表目錄

表格 一 冠醚尺寸與其適合之離子 .....	6
表格 二 溶劑對於 DB24C8 與 DBA 結合常數 $K_a$ 之影響 <sup>18</sup> .....	8
表格 三 溶劑對 DB24C8 與 DBA 結合常數之影響 .....	46
表格 四 陰離子驅使大環分子 <b>9</b> 發生脫出速率之反應動力學常數 .....	58



# 流程目錄

流程 一 利用統計法合成環連體 <sup>5a</sup> .....	8
流程 二 利用統計法合成車輪烷 <sup>5a</sup> .....	9
流程 三 模板引導法之合成策略 .....	10
流程 四 Stoddart 教授合成之[n]車輪烷 .....	11
流程 五 利用金屬離子配位並催化形成[3]車輪烷 .....	14
流程 六 Vögtle 教授將兩個[2]車輪烷利用特定長度之長鏈分子聯結合成[3]車輪 烷 .....	16
流程 七 Sauvage 教授利用金屬配位穿透後末端封鎖法合成手銜型車輪烷 .....	17
流程 八 利用夾鎖法合成手銜型[3]車輪烷 .....	18
流程 九 利用金屬離子配位並催化連接桿狀分子合成[3]車輪烷 .....	19
流程 十 Asakawa 教授利用金屬離子配位改變大環構形達成縮環 .....	20
流程 十一 利用減少大環原子數目縮環 .....	21
流程 十二 銀(I)離子引導縮環 .....	21
流程 十三 利用啞鈴型分子作為模版再利用銀離子引導縮環重排合成車輪烷 .....	22
流程 十四 大環分子 <b>1</b> 片段之合成 .....	23
流程 十五 大環分子 <b>1</b> 之合成 .....	23
流程 十六 大環分子 <b>1</b> 合環之嘗試 .....	24
流程 十七 大環分子 <b>1</b> 之合環反應路徑修正 .....	24
流程 十八 大環分子 <b>1</b> 與二苄基銨離子 <b>8-H</b> ·TFPB 錯合示意圖 .....	25
流程 十九 將準車輪烷加入銀(I)離子引導縮環合程車輪烷 .....	27
流程 二十 利用金屬離子模版進行縮環反應 .....	30
流程 二十一 Staudinger reaction followed Arbuzov-type dealkylation .....	47

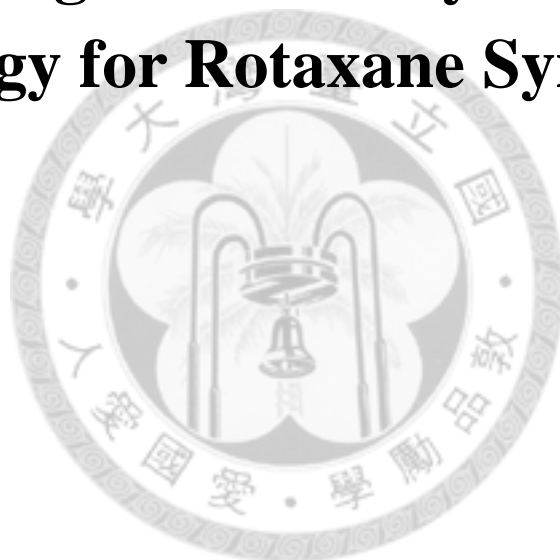
流程 二十二	利用亞磷酸三乙酯與疊氮基反應合成車輪烷	47
流程 二十三	Takata 教授利用 1,3-dipolar 反應合成車輪烷	48
流程 二十四	固相反應合成車輪烷	49
流程 二十五	固相的 Diels-Alder 反應合成車輪烷	49
流程 二十六	固相 Diels-Alder 反應合成[3]車輪烷	50
流程 二十七	分子開關示意圖	51
流程 二十八	Stoddart 教授之酸鹼控制分子開關 <sup>15</sup>	52
流程 二十九	Leigh 教授之酸鹼控制分子開關	53
流程 三十	Leigh 教授利用金屬配位控制之分子開關	54
流程 三十一	Leigh 教授利用金屬配位控制之多狀態分子開關	55
流程 三十二	4-Me-DA24C8 與 DFA·PF <sub>6</sub> 或 DFA·TFPB 錯合之示意圖	56
流程 三十三	以 PF <sub>6</sub> 或 TFPB 作為陰離子合成車輪烷分子之產率比較	57
流程 三十四	以大環分子 <b>9</b> 使用穿透後末端膨脹法合成車輪烷分子	58
流程 三十五	使用陰離子驅使大環分子 <b>9</b> 脫出啞鈴型分子	58
流程 三十六	桿狀分子的合成	60
流程 三十七	利用銅(I)離子催化之末端封鎖反應	61
流程 三十八	無催化劑之末端封鎖反應	62
流程 三十九	環辛炔 <b>14</b> 的合成	63
流程 四十	利用環張力釋放達成之末端封鎖反應	63
流程 四十一	分子開關之示意圖	64
流程 四十二	車輪烷之離子交換	64
流程 四十三	利用過渡金屬引導大環移動	68
流程 四十四	利用酸試劑引導大環移動	71
流程 四十五	利用鹼試劑引導大環移動	72

# 第一部分

以穿透後縮環方法合成車輪烷之研究

A

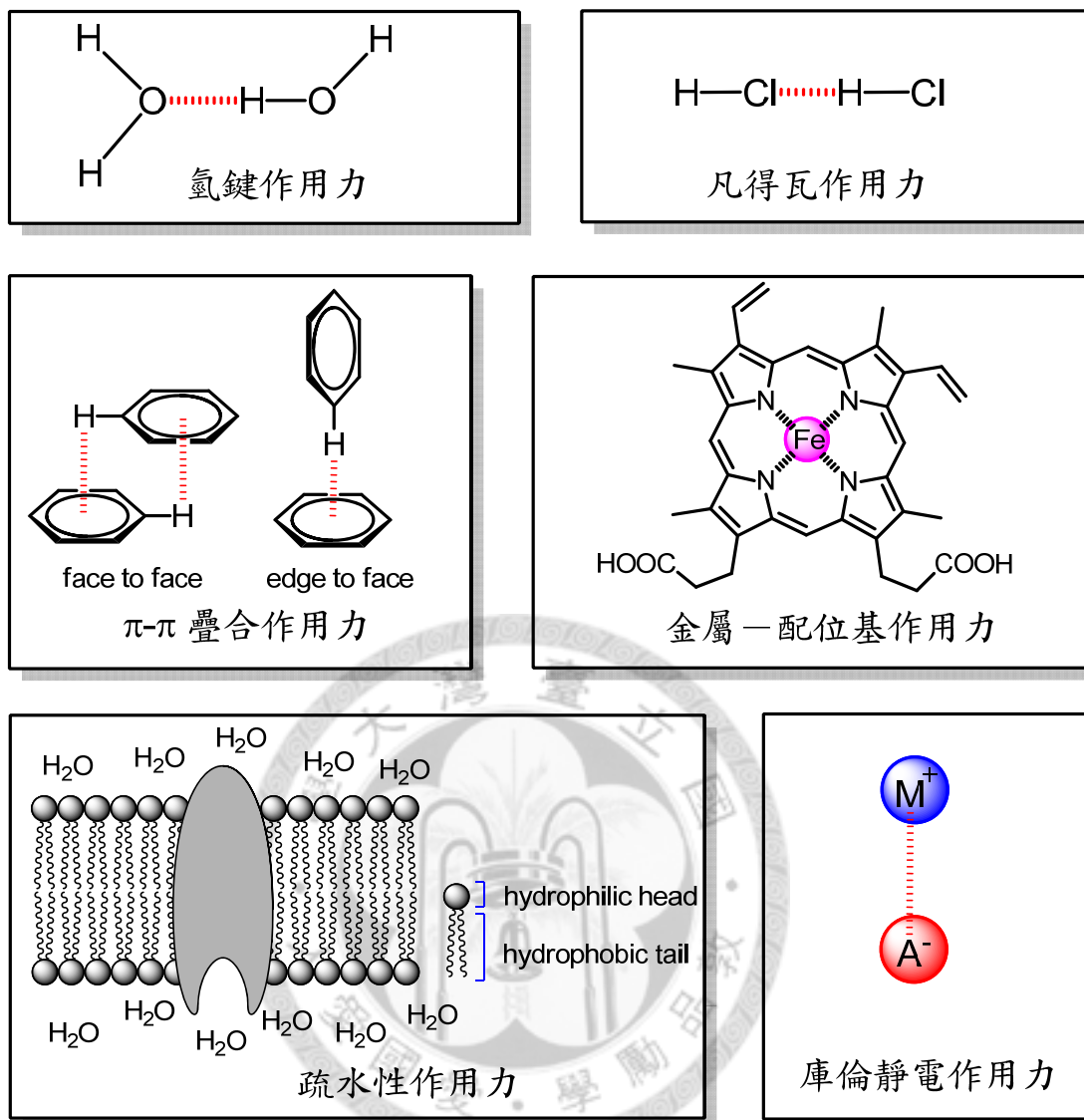
**“Threading-Followed-by-Shrinking”  
Strategy for Rotaxane Synthesis**



# 壹、導論

## 1.1 超分子化學簡介

超分子化學(supramolecular chemistry)－近五十年發展的新興化學領域，是一門「超越分子的化學」<sup>1</sup>。有別於一般的分子化學－探討原子與原子之間的共價鍵結力，超分子化學探討的是分子與分子之間的「非」共價作用力。從早期探討的是金屬離子與大環分子的鍵結，近年分子結構逐漸多樣且複雜化，使得這門領域有爆炸性的發展，從而細分出許多小領域，如主客化學(host-guest chemistry)<sup>2</sup>、分子辨識(molecular recognition)<sup>3</sup>、自組裝(self-assembly)<sup>4</sup>、內鎖分子(interlocked molecule)<sup>5</sup>、動態組合化學(dynamic combinatorial chemistry)<sup>6</sup>。縱然發展出如此多樣化的領域，其應用或變化還是奠基於對非共價作用力的探討與研究，如氫鍵(hydrogen bonding)<sup>7</sup>、陽離子- $\pi$ 相互作用力(cation- $\pi$  interaction)<sup>8</sup>、金屬配位(metal coordination)<sup>9</sup>、疏水性效應(hydrophobic effect)<sup>10</sup>、凡得瓦力(van der Waal interaction)<sup>11</sup>、 $\pi$ - $\pi$ 相互作用力( $\pi$ - $\pi$  interaction)<sup>12</sup>與靜電作用力(electrostatic force)<sup>13</sup>等。

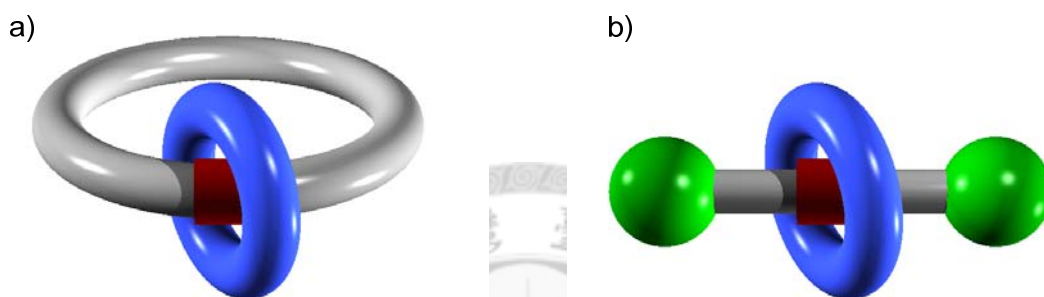


圖一 各種非共價作用力

## 1.2 內鎖型分子

內鎖型分子(interlocked molecules)通常是兩個以上之分子單元以非共價作用力(如氫鍵、 $\pi$ - $\pi$ 相互作用力或金屬配位等)作結合，之後再以各種方法將其包含的單元內鎖形成，車輪烷(rotaxanes)與環連體(catenanes)皆為常見的內鎖分子結構。車輪烷是以大環與啞鈴型分子的辨識端作結合並內鎖，形成穩定的化合物，若要

將大環與啞鈴型分子分離，必須以破壞共價鍵的方式。環連體則是由二至數個大環相互辨識、結合、內鎖，以致形成的分子，同樣地，若要將環連體的大環單元分離，也必須將共價鍵破壞。其中車輪烷與環連體常用[n]車輪烷([n]rotaxane)、[n]環連體([n]catenane)表示，其中的n為大於2的正整數，表示內鎖分子的單元數，如[2]環連體就是由兩個環形結構組成，而[3]車輪烷是由兩個大環分子與一個啞鈴型分子組成。



圖二 (a)[2]環連體與(b)[2]車輪烷

除了車輪烷和環連體，結構較特殊的內鎖分子還有分子結(molecular knots)<sup>14</sup>與博羅梅安環(Borromean rings)<sup>15</sup>。分子結是利用單一線型分子扭曲並交叉環繞，爾後將其兩末端作連接形成，三葉結(trefoil knots)就是一種常見分子結，若要將分子結解開，破壞共價鍵一樣是無法避免的。博羅梅安環為三個大環分子構成，其中兩兩大環互相穿透並內鎖，形成造型獨特的內鎖分子。



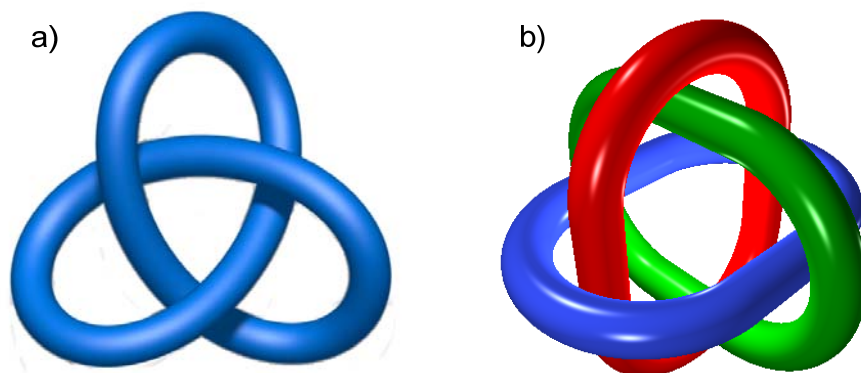


圖 三 (a)三葉結與(b)博羅梅安環

### 1.3 冠醚與二級銨離子之辨識系統

#### 1.3.1 冠醚、穴窩體與球形體

1967 年 Pederson 教授首次發現名為二苯並 - 18 - 冠醚 - 6 (dibenzo[18]crown-6, DB18C6)分子<sup>2a</sup>。此種「醚」類分子在與離子錯合並圍繞著離子時，如同一個皇「冠」戴在離子的頭上，因此取名為「冠醚」(crown ether)。冠醚之所以與金屬陽離子的好結合能力，除了結構含有多個氧原子之外，環狀結構也是一個很重要的因素。除了 DB18C6 之外，藉由調整結構中的氧原子數目，發展出不同尺寸大小的冠醚，以適合各種不同大小的陽離子(表格 一)。

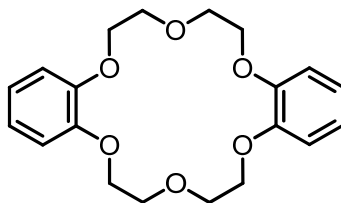


圖 四 dibenzo[18]crown-6 的結構

冠醚種類(空腔尺寸)	適合離子(尺寸)
12-crown-4(1.2 - 1.4Å)	Li <sup>+</sup> (1.39Å)
15-crown-5(1.7 - 2.2Å)	Na <sup>+</sup> (1.94Å)
18-crown-6(2.6 - 3.2Å)	K <sup>+</sup> (2.66Å)

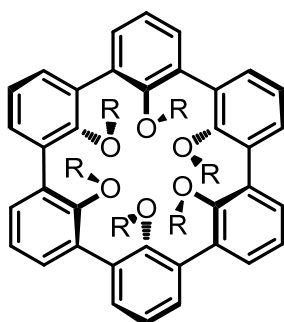
表格一 冠醚尺寸與其適合之離子

Lehn 教授將冠醚分子中的乙二醇鏈其中兩個氧原子置換為氮原子，並再接上一條乙二醇鏈形成三維籠狀結構，相較於平面結構的冠醚分子，對於陽離子具有更好的錯合能力以及選擇性。由於被此類型分子錯合的陽離子有如進入墓穴中難以解離，因此命名為穴窩體 (cryptand，其中 crypt 為墓穴的意思)<sup>16</sup>。



圖五 [2,2,2]cryptand 之結構

有鑒於冠醚與穴窩體的軟性(flexible)結構，在與陽離子錯合時需要損失熵以達成構形的轉換，Cram 教授發展出以酚類基團構成之結構剛硬的球形體(spherand)<sup>17</sup>。由於所有的氧原子皆固定位，在與陽離子錯合時毋須損失多餘的熵，且剛硬的結構使得空腔的尺寸較為固定，對於特定尺寸之陽離子有更好的鍵結力與選擇性。



圖六 spherand 之結構

由於 Pederson、Lehn 與 Cram 三位教授在超分子化學領域的極大貢獻，於 1987

年一起榮獲諾貝爾化學獎之桂冠。

### 1.3.2 冠醚與二級銨離子

1995 年 Stoddart 教授發現到二烷基銨離子可以穿透二苯並-24-冠醚-8 (dibenzo-24-crown-8, DB24C8)，錯合並形成準車輪烷(pseudorotaxane)錯合物，並藉由 X-ray 單晶繞射觀察到，其鍵結的力量主要是由數個氫鍵來構成<sup>18</sup>。其一為冠醚的氧原子和二烷基銨離子上面銨基之氫原子形成[N-H...O]氫鍵，此外，二烷基銨離子之銨基旁邊的亞甲基亦會與冠醚的氧原子形成[N-C-H...O]氫鍵。若是此種二級銨離子的兩個取代基置換成苄基，形成二苄基銨離子(dibenzylammonium ion，簡稱 DBA)，除了上述的氫鍵作用力之外，尚會有缺乏電子的苄基苯環與富含電子的冠醚苯環的 $\pi$ - $\pi$ 疊合作用力存在。

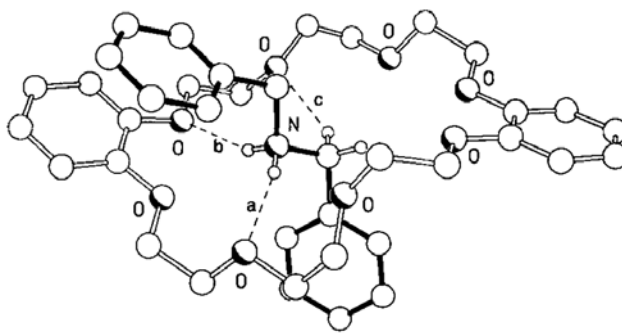


圖 七 二苄基銨離子與 DB24C8 錯合物之單晶繞射<sup>18</sup>

由於氫鍵的強度對於溶劑極性的改變甚為敏感，慎選溶劑對於此類鍵結系統之車輪烷成為一個重要的課題。文獻指出，低極性且無明顯氫鍵作用力之溶劑(如二氯甲烷(dichloromethane)、氯仿(chloroform))，二級銨離子與冠醚之間的作用力較不易受到干擾，錯合程度較強，相對如果在相同的系統選用極性較高、氫鍵干擾能力較強之溶劑(如乙腈(acetonitrile，簡稱 MeCN)、丙酮(acetone)、二甲基亞砜(dimethyl sulfoxide，簡稱 DMSO))，二級銨離子與冠醚的錯合會被干擾而減弱，在二甲基亞砜的情況下甚至無法觀察到兩者之錯合。

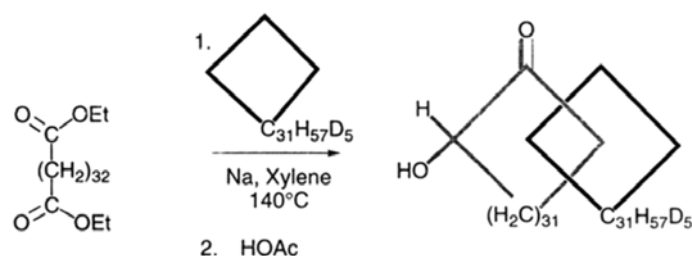
溶劑種類	結合常數 $K_a(M^{-1})$
$CD_3SOCD_3$	0
$CD_3COCD_3$	360
$CD_3CN$	420
$CDCl_3/CD_3CN(1:1)$	1700
$CDCl_3$	27000

表格 二 溶劑對於 DB24C8 與 DBA 結合常數  $K_a$  之影響<sup>18</sup>

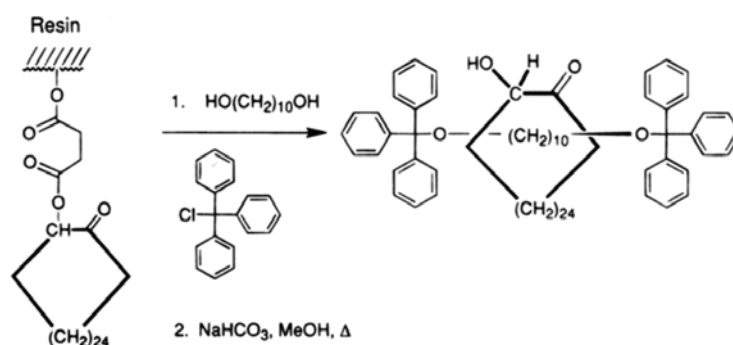
## 1.4 合成車輪烷的策略

### 1.4.1 機率統計法(statistical approach)

Wasserman 在 1960 年首次利用機率統計法合成環連體<sup>19</sup>，首次發現並證實內鎖分子的存在，雖然產率小於 1%，卻是內鎖分子的濫觴。繼 Wasserman 的環連體，到了 1967 年 Harrison 也首次合成車輪烷<sup>20</sup>，其合成是利用大環分子的羧基連接在樹脂上，並將其充填於管柱，以 1,10-癸二醇(1,10-decanediol)和三苯基氯甲烷(Triphenylmethyl chloride)沖洗管柱達七十次，之後把樹脂萃取獲得的產物加入碳酸氫鈉在甲醇溶液加熱迴流，最後經由管柱層析法獲得產率 6%的[2]車輪烷，也是歷史上第一個車輪烷型內鎖分子。



流程 一 利用統計法合成環連體<sup>5a</sup>

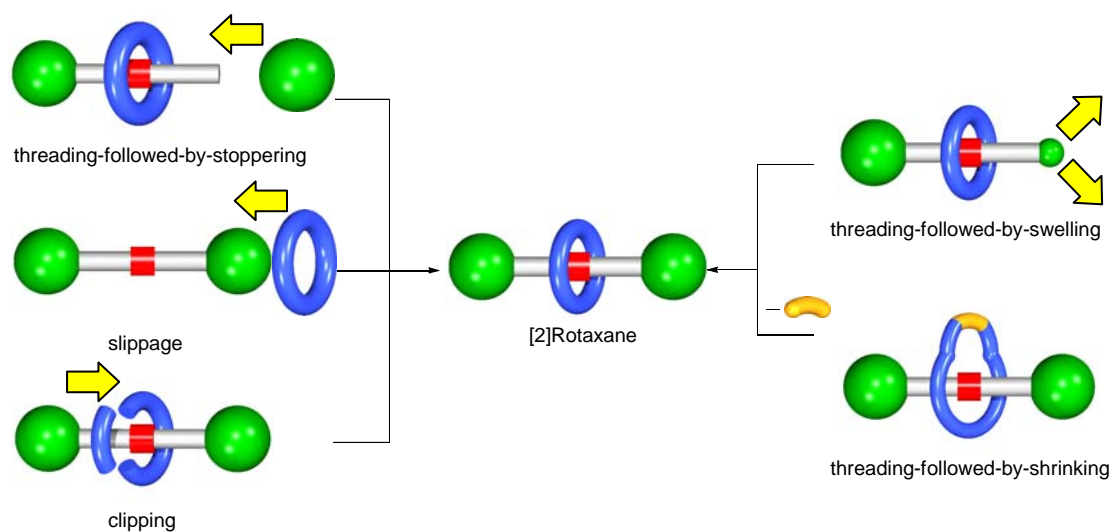


流程二 利用統計法合成車輪烷<sup>5a</sup>

利用機率統計法合成車輪烷分子，憑藉分子在溶液中亂數地機率碰撞達成合成的目標，但是產率相對地極差。

#### 1.4.2 模版引導法(template-directed synthesis)

近年發展出模板引導法(template-directed synthesis)，藉由分子間的非共價作用力將目標分子的各個單元引導到適當的位置，爾後進行反應達成內鎖的目標。使用此方法合成的產率遠比機率統計法佳，於是在近年已取代機率統計法成為合成內鎖分子的主流方法。常見如穿透後末端封鎖法(threading-followed-by-stoppering)、滑套法(slippage)、夾鎖法(clipping)，以及本實驗室發展穿透後末端膨脹法(threading-followed-by-swelling)、穿透後縮環法(threading-followed-by-shrinking)。



流程 三 模板引導法之合成策略

1. 以穿透後末端封鎖法合成車輪烷：

將大環分子與桿狀分子混合後，桿狀分子利用非共價作用力鍵結並穿透大環形成準車輪烷，此時利用巨大的官能基團與桿狀分子的末端反應，可將大環分子封鎖於啞鈴型分子中形成車輪烷。

2. 以滑套法合成車輪烷：

將大環和啞鈴型分子混合，利用加熱的方式使大環獲得足夠的能量，以越過啞鈴型分子末端封鎖基與辨識端作結合，形成能量較穩定的錯合物。再來將其溫度下降，已經錯合的大環由於失去了足夠能量，無法越過末端封鎖基，形成穩定的車輪烷分子。

3. 以夾鎖法合成車輪烷：

以大環分子的前驅物以非共價作用力圍繞在啞鈴型分子的辨識端，錯合之後作合環反應，新形成的大環將會內鎖於啞鈴型分子形成車輪烷。

4. 以穿透後末端膨脹法合成車輪烷：

大環穿透桿狀分子並錯合於辨識端，爾後桿狀分子尺寸較小的末端基團，在不外加任何原子或分子的情況下，作分子骨架的轉換，形成尺寸較大並足以封鎖

大環的基團，進而形成車輪烷。

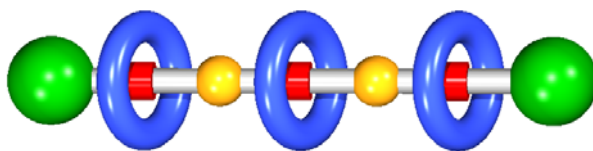
#### 5. 以穿透後縮環法合成車輪烷：

大環分子先與啞鈴型分子結合，之後改變大環的構形，或者利用適當的反應，將大環的尺寸縮小，使桿狀分子的末端封鎖基足以將大環內鎖，形成車輪烷。

### 1.5 較複雜之車輪輪烷系統

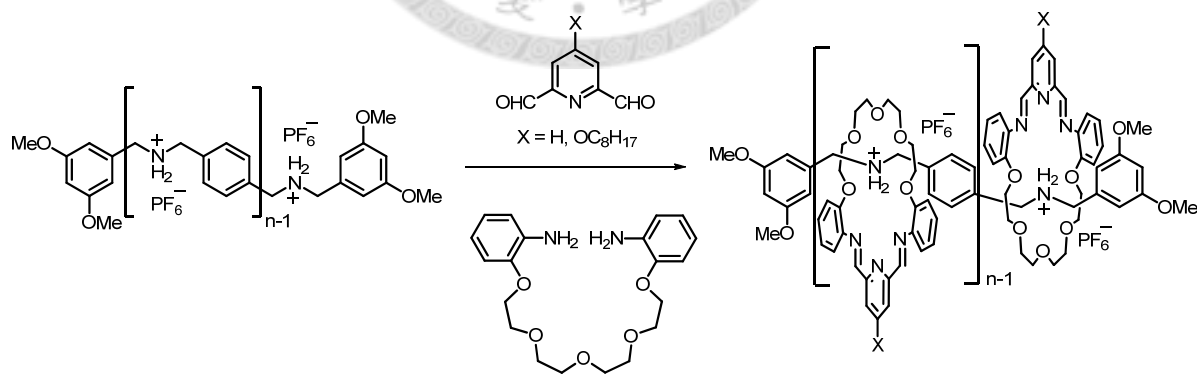
從發現車輪烷型的內鎖分子至今，超分子化學家發展出許多種更複雜的系統：

#### 1. 兩個以上大環的車輪烷：



圖八 內鎖三個大環之[4]車輪烷

將數個相同的辨識中心集中在一個啞鈴型分子，並且利用特定距離的官能基隔開，之後便引入數個可與啞鈴型分子的辨識中心結合的大環，進而形成含有數個大環的車輪烷。Stoddart 教授合成含有數個二苳基銨離子的啞鈴型分子，引入數個大環前驅物，之後利用夾鎖法合成內鎖數個大環的車輪烷<sup>21</sup>。



流程四 Stoddart 教授合成之[n]車輪烷

2. 一個大環包含數個啞鈴型分子：

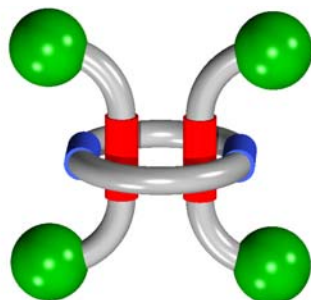


圖 九 一個大環與內鎖兩個啞鈴型分子的[3]車輪烷

常見的[2]車輪烷系統，大環分子的孔徑正好適合一個桿狀分子穿透並內鎖，但若是選擇孔徑較大的大環分子或是將其與桿狀分子辨識端結合的片段(如乙二醇鏈)用特定尺寸的官能基間隔適當距離，此時再以將二至數個桿狀分子穿透大環，造型特殊的車輪烷便得以合成。Stoddart 教授發現利用 BPP34C10 這個孔徑較大的大環分子，可同時以兩個二苄基銨離子穿透並鍵結，並且由 X-ray 單晶繞射觀察到，二苄基銨離子只須與 BPP34C10 其中一條乙二醇鏈作鍵結形成準車輪烷<sup>22</sup>。

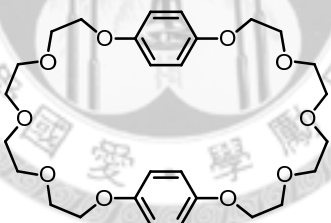


圖 十 BPP34C10 之結構

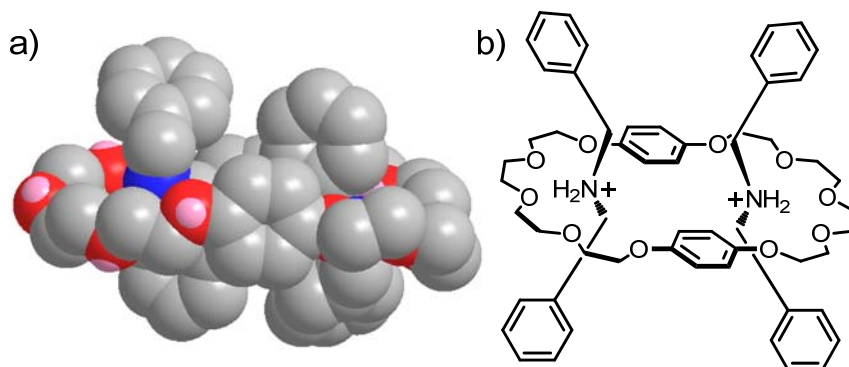


圖 十一 兩個啞鈴型分子穿透一個大環錯合形成之準車輪烷(a)模擬圖(b)結構圖



繼 Stoddart 教授的準車輪烷，Anderson 教授於 2006 年合成以兩個啞鈴型分子穿透一個  $\gamma$ -環糊精( $\gamma$ -cyclodextrin)的車輪烷分子，也是第一個以兩個啞鈴型分子內鎖一個大環[3]車輪烷被成功合成<sup>23</sup>。

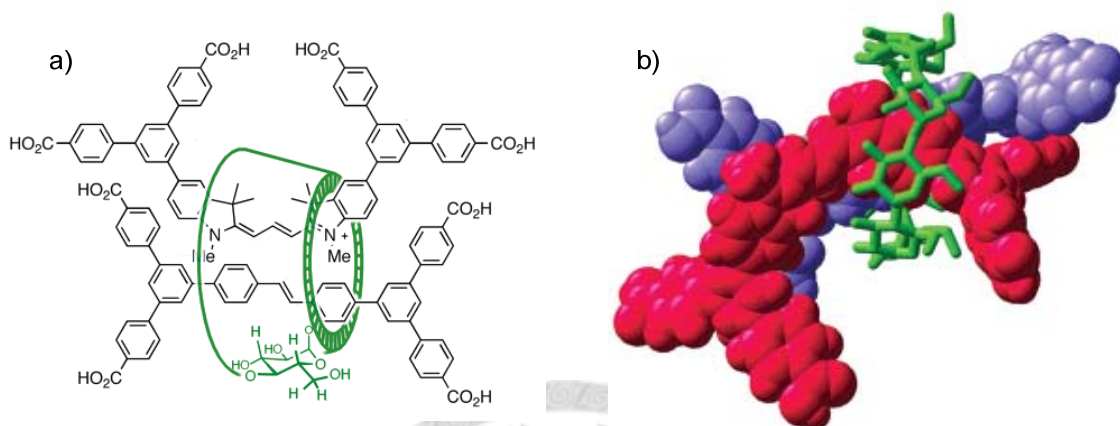


圖 十二 第一個包含兩個啞鈴型分子之[3]車輪烷(a)結構圖(b)模擬圖<sup>23</sup>

之後 Sauvage 教授利用含有 2,2'-聯吡啶(2,2'-bipyridine)的大環、桿狀分子，利用鈷(III)離子作為模版，以兩個桿狀分子穿透大環並與其配位，之後內鎖形成[3]車輪烷<sup>24</sup>。

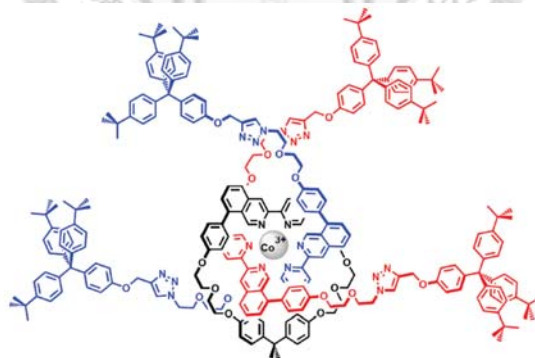
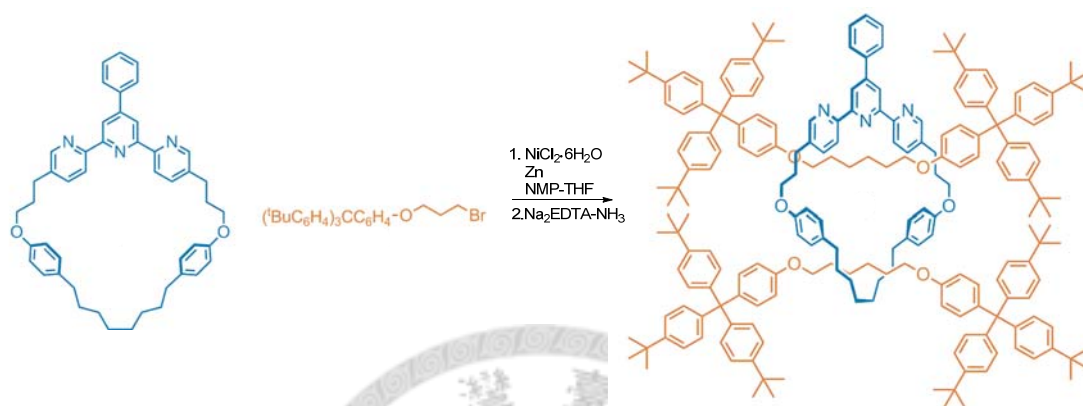


圖 十三 利用金屬離子作為模版合成[3]車輪烷<sup>24</sup>

最近的例子是 Leigh 教授使用金屬配位作為模板，並且同時催化反應的方法合成[3]車輪烷，首先將鎳(II)離子與含有 2,2':6',2''-三吡啶(2,2':6',2''-terpyridine)的大環分子作配位，之後引入末端為溴的啞鈴型分子的前驅物，最後催化形成啞鈴型分子內鎖大環形成[3]車輪烷<sup>25</sup>。



流程 五 利用金屬離子配位並催化形成[3]車輪烷

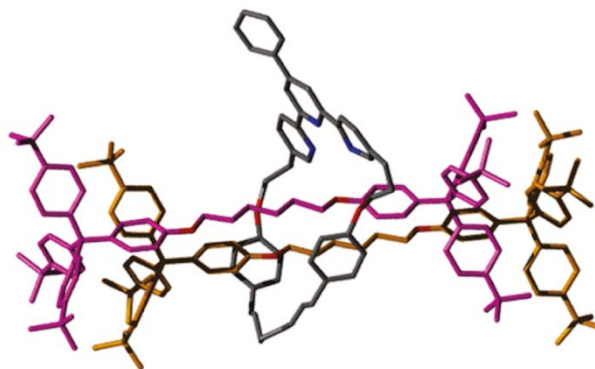


圖 十四 [3]車輪烷之 X-ray 單晶結構

3. 含有二個大環單元的手銬型大環分子：

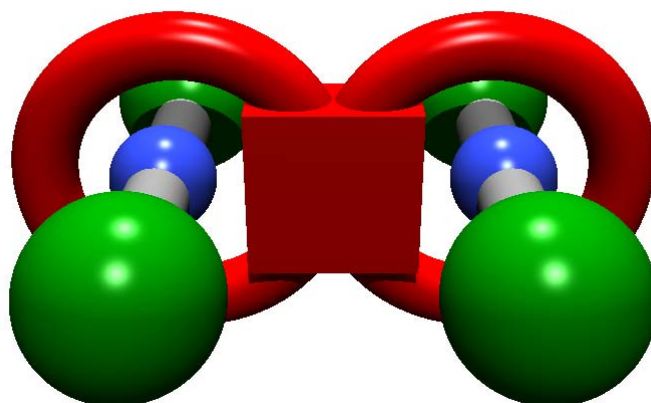
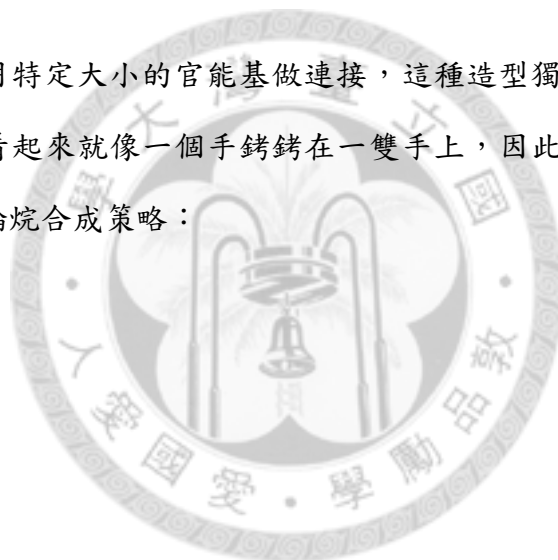
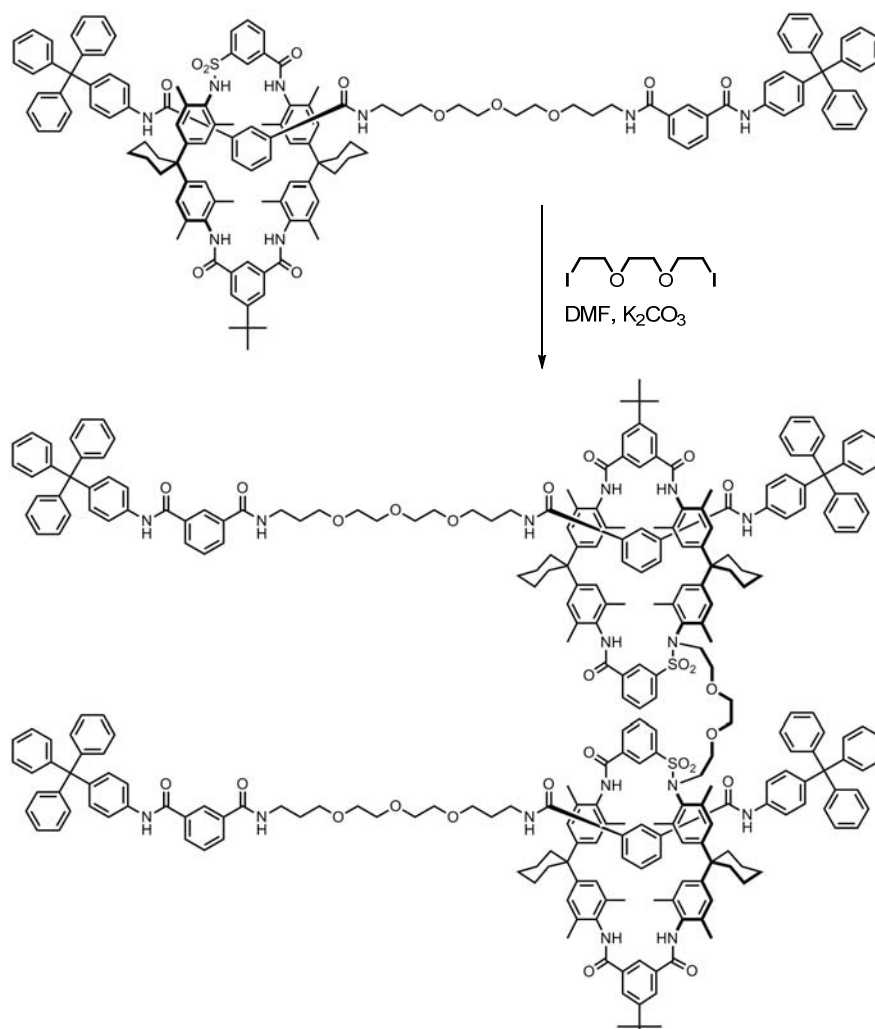


圖 十五 手銬型[3]車輪烷

將兩個大環利用特定大小的官能基做連接，這種造型獨特大環在桿狀分子穿透後形成車輪烷，看起來就像一個手銬銬在一隻手上，因此被稱為手銬形大環分子。此種獨特之車輪烷合成策略：

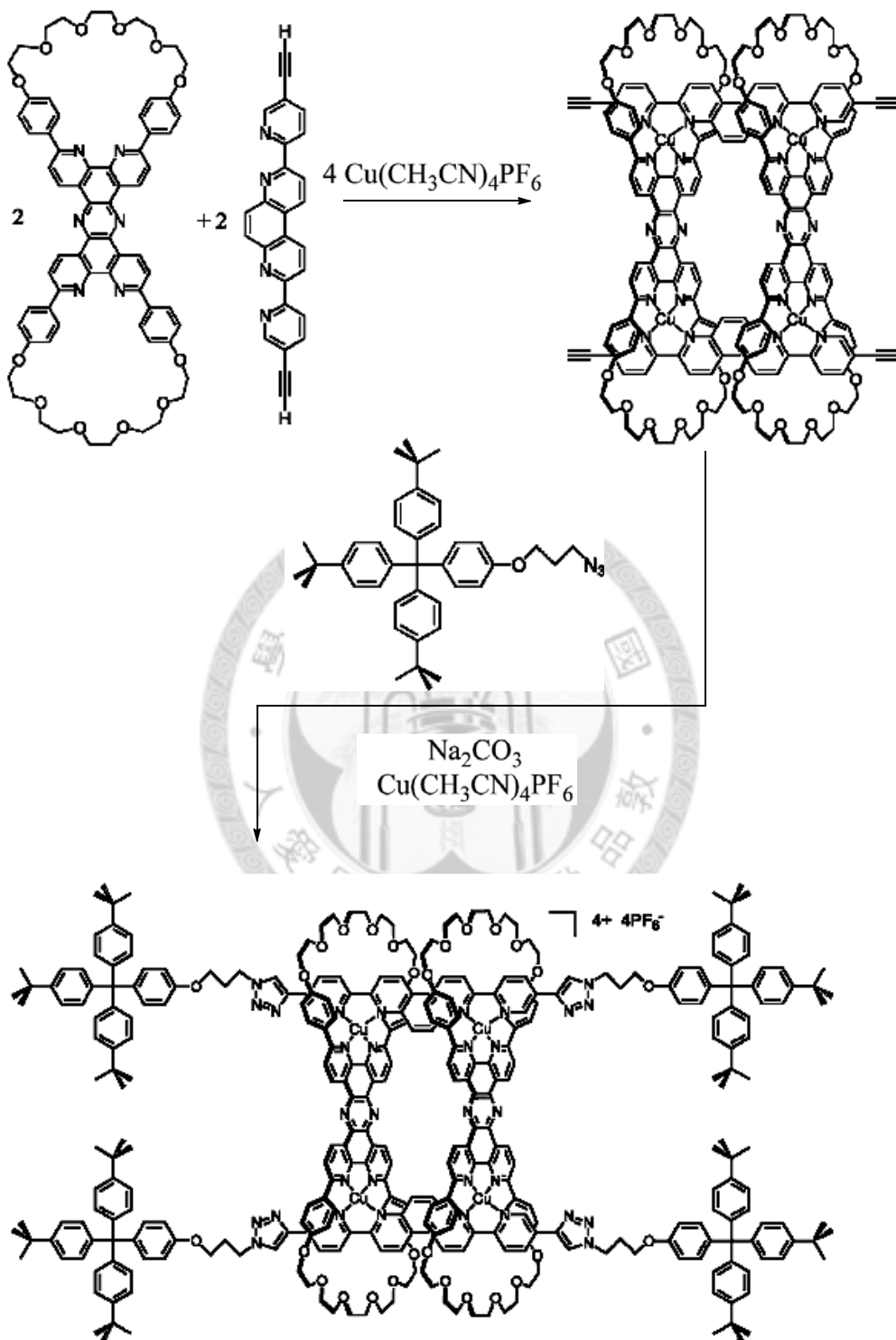


1) 先將兩個[2]車輪烷合成，利用大環上面的官能基與特定長度的長鏈分子做反應並連接<sup>26</sup>。



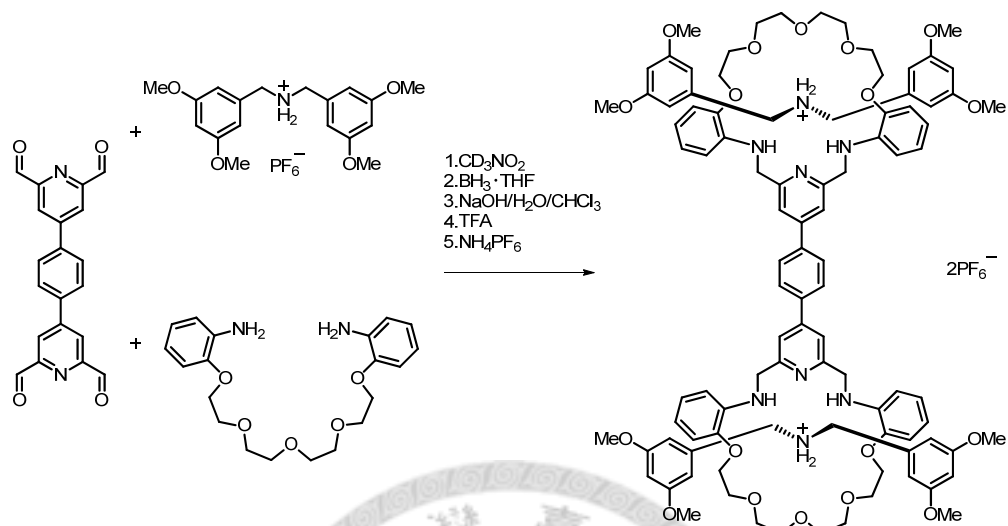
流程 六 Vögtle 教授將兩個[2]車輪烷利用特定長度之長鏈分子聯結合成[3]車輪烷

2) 先將手銜型大環合成，在利用桿狀分子穿透並做末端封鎖<sup>27</sup>。



流程 七 Sauvage 教授利用金屬配位穿透後末端封鎖法合成手銜型車輪烷

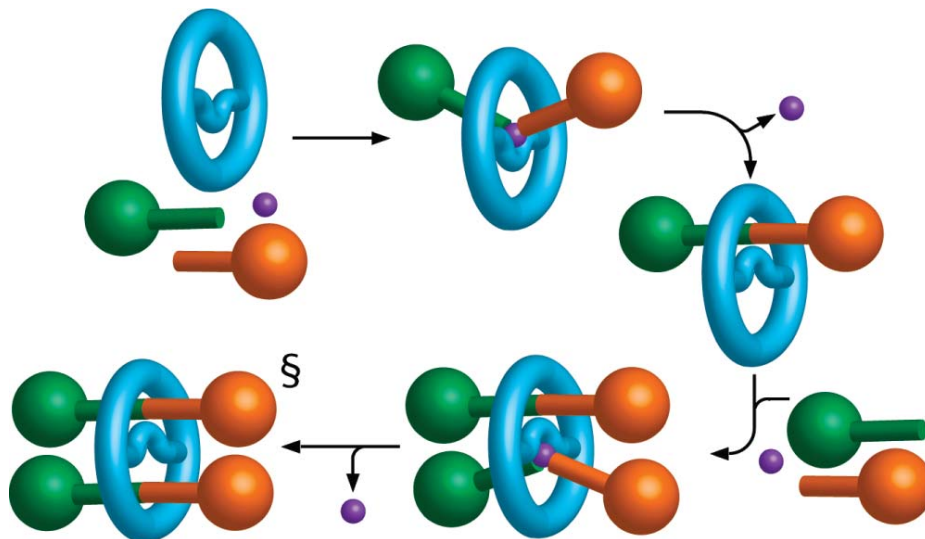
3) 利用夾鎖法，也就是將大環前驅物圍繞的兩個桿狀分子上，之後加入用特定長度的官能基連接的兩個大環片段進行合環反應<sup>28</sup>。



流程 八 利用夾鎖法合成手銜型[3]車輪烷



4) 利用金屬配位作為模板，與手銜型大環和啞鈴型分子的前驅物混合，之後金屬催化反應合成手銜型車輪烷<sup>29</sup>。



流程 九 利用金屬離子配位並催化連接桿狀分子合成[3]車輪烷

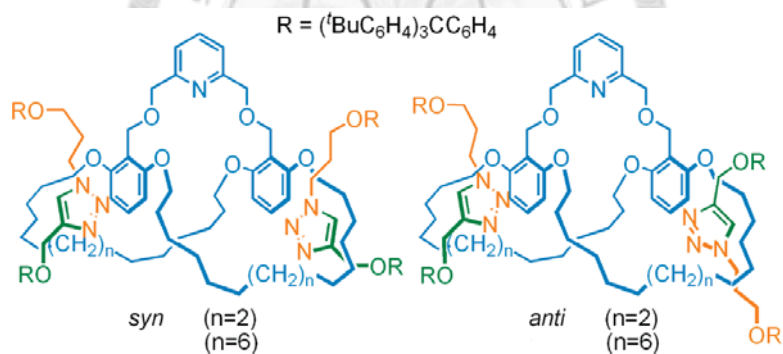


圖 十六 利用金屬離子配位並催化合成之車輪烷結構

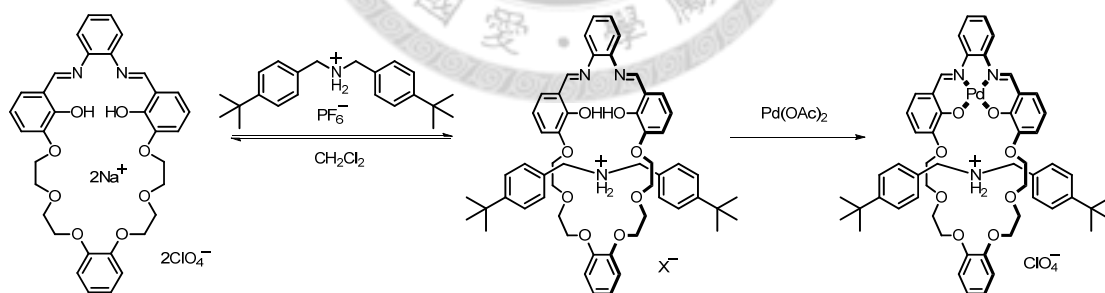
# 貳、結果與討論

## 2.1 研究動機

許多分子辨識系統之相對應車輪烷的合成，多採取穿透後末端封鎖 (threading-followed-by-stoppering)、滑套法 (slippage) 以及夾鎖法 (clipping) 的方式，但是在使用穿透後縮環法 (threading-followed-by-shrinking)，由於在尋找合適的縮環反應 (如尺寸、反應條件) 並不容易，因此被報導的例子並不多。在此我們試圖尋找新穎縮環反應，以適用於車輪烷的合成當中。

### 2.1.1 穿透後縮環法 (threading-followed-by-shrinking)

穿透後縮環法 (threading-followed-by-shrinking) 可說是傳統的夾鎖法 (clipping) 變形，兩者相同之處都是要預先選擇含有適當大小末端封鎖基的啞鈴型分子，與大環的前驅物作鍵結，之後進行反應形成可以被內鎖的大環。不同的是，夾鎖法的大環前驅物僅是含有可與啞鈴型分子的辨識端結合的片段，爾後進行合環反應而形成車輪烷分子，而穿透後縮環法已經先將大環合成，之後再把大環尺寸縮小達成內鎖。

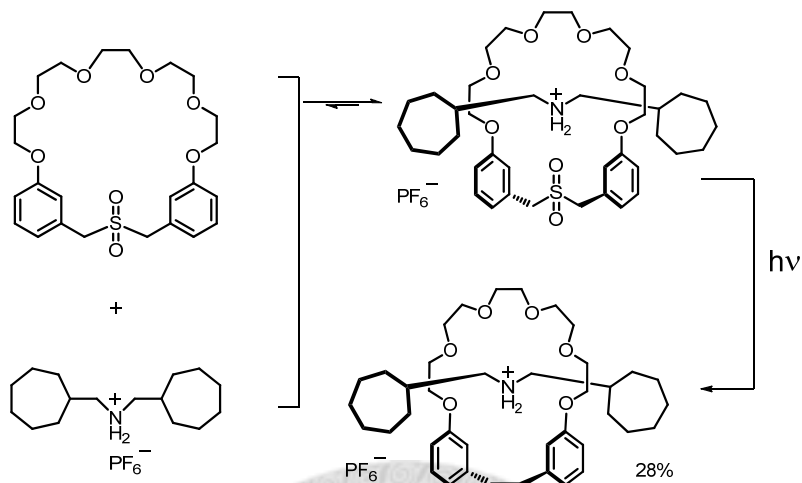


流程十 Asakawa 教授利用金屬離子配位改變大環構形達成縮環

Asakawa 教授在 2004 年首先提出穿透後縮環 (threading-followed-by-shrinking) 的概念<sup>30</sup>，是利用大環和啞鈴型分子形成準車輪烷，之後加入過渡金屬離子與環上的配位基結合使環空間上縮小，進而形成車輪烷。相對地，我們報導了含有 arylmethyl sulfone 的大環在與啞鈴型分子錯合之後，照光進行重排反應，釋放二氧



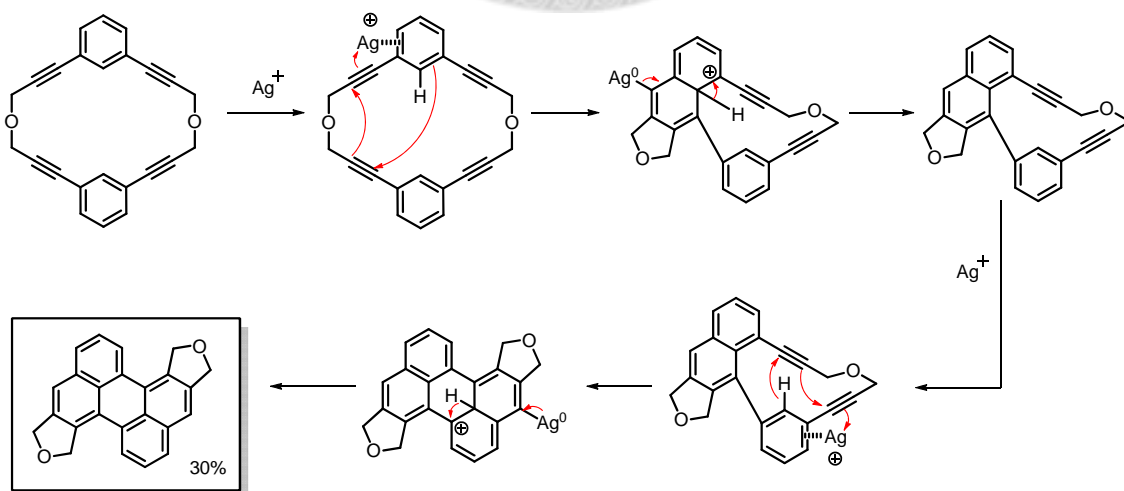
化硫使環尺寸縮小，達成合成車輪烷的目標<sup>31</sup>。不同的是不需加入金屬改變大環的構形，而是直接減少大環的原子數目，達成縮環的目的。



流程 十一 利用減少大環原子數目縮環

## 2.2 大環分子的設計與合成

文獻中曾經報導<sup>32</sup>：含有兩個以氧原子連接 1,3-二丙炔基苯 (1,3-dialkynylbenzene) 的大環分子，溶解於苯之後，加入銀(I)離子在室溫的條件下，藉由芳構化(aromatization)以及連續的 proto-demetalation 反應最終可以縮環重排形成含有芘(perylene)基的分子。



流程 十二 銀(I)離子引導縮環

根據上述反應概念，我們欲利用上述銀(I)離子引導的重排反應來達成縮環，進而合成車輪烷。我們設計了大環分子 **1**，同樣地具有兩個 1,3-二丙炔基苯單元，不過將氧原子替換為乙二醇鏈，其主要的目的是為了與二級銨離子辨識端作鍵結。由於這種銀(I)離子引導環合反應需要兩個 1,3-二丙炔基苯單元夠靠近才會發生，所以我們希望二級銨離子除了作為客體分子之外，還可以進而發揮模版的功能，維持有利於縮環重排反應發生的大環構形。

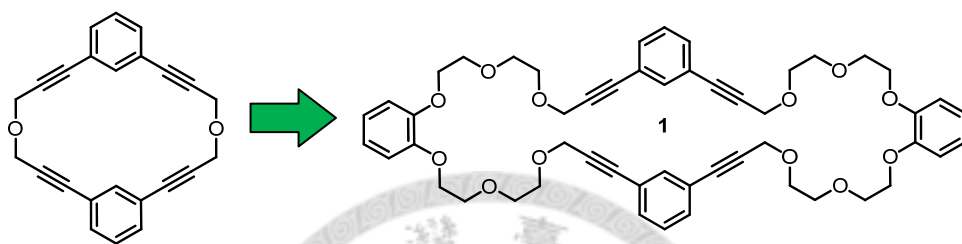
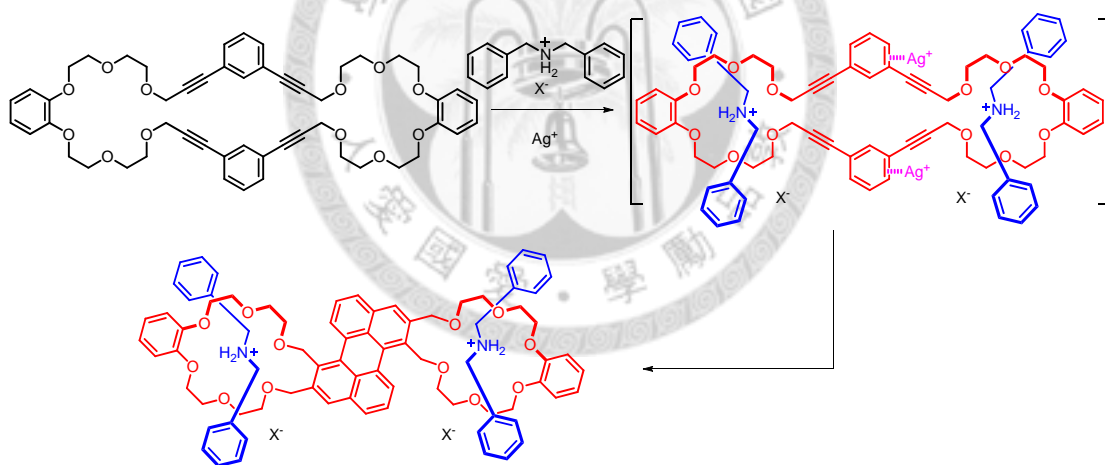
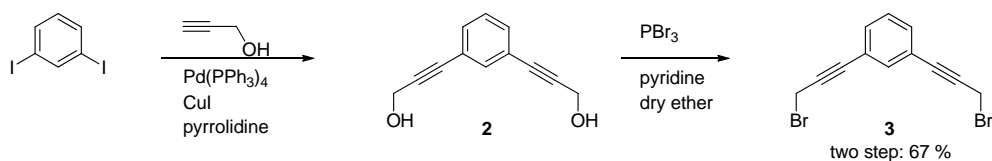


圖 十七 大環分子 **1** 的結構設計

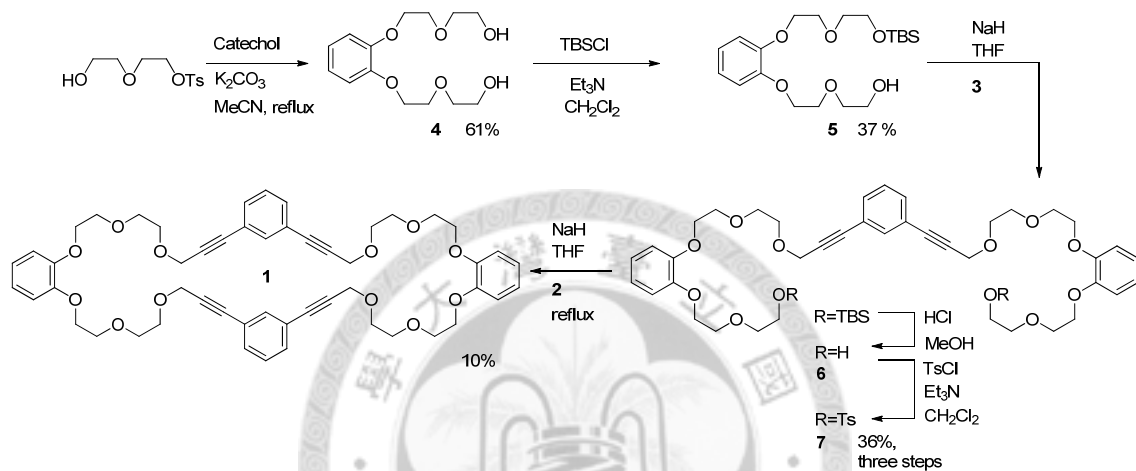


流程 十三 利用啞鈴型分子作為模版再利用銀離子引導縮環重排合成車輪烷



#### 流程 十四 大環分子 1 片段之合成

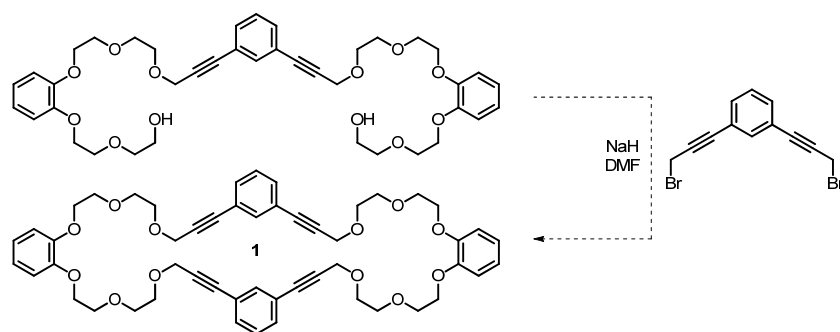
大環分子 **1** 的合成分成兩個部分，其一為二溴化物 **3** 的合成<sup>32</sup>，報導的產率為 93%，而我們合成的產率為 67%。



#### 流程 十五 大環分子 1 之合成

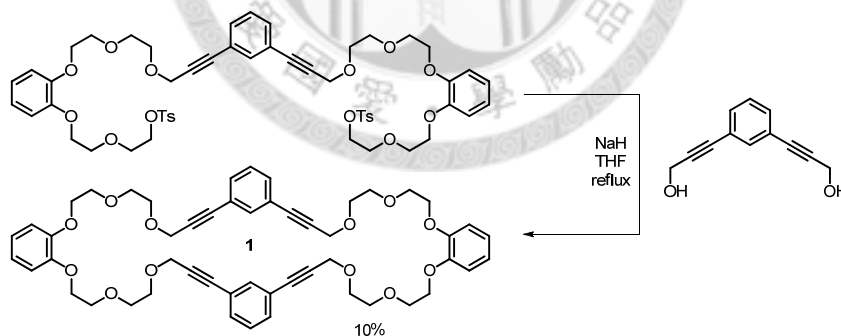
其二為含有兩個二甘醇(diethylene glycol)的苯環片段的合成，首先在二甘醇的其中一端的羥基作對甲苯磺酸酯化(tosylation)反應，之後在乙腈中利用碳酸鉀將鄰苯二酚(catechol)去質子化，再與二甘醇的對甲苯磺酸酯衍生物進行烷基化反應(alkylation)形成二醇化物 **4**。此時我們欲將兩當量二醇化物 **4** 與一當量二溴化物 **3** 作烷基化反應形成二醇化物 **4**，但由於二醇化物 **4** 含有兩個羥基，在烷基化反應的過程中 1+1 的合環反應會形成大環副產物，所以我們選擇叔丁基二甲基氯矽烷(*tert*-Butyldimethylsilyl chloride, 簡稱為 TBSCl)在二醇化物 **4** 的其中一個羥基上 TBS 保護基，將二醇化物 **4** 溶於二氯甲烷並加入三乙胺(triethylamine)，之後在冰浴下加入 TBSCl，合成單邊保護之醇化物 **5**；將單邊保護之醇化物 **5** 溶於四氫呋喃

並加入氫化鈉反應半小時以去質子，之後在冰浴下加入二溴化物 **3** 以避免保護基脫落，之後將溶劑去除後加入甲醇溶解，再加入 6N 的鹽酸水溶液去除 TBS 保護基，得到二醇化物 **6**。



流程 十六 大環分子 **1** 合環之嘗試

我們嘗試以二醇化物 **6** 與二溴化物 **3** 作 1+1 的合環反應合成大環分子 **1**，將二醇化物 **6** 與二溴化物 **3** 以 1:1 當量混合並溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)，再以針筒幫浦(syringe pump)慢慢滴入氫化鈉的 *N,N*-二甲基甲醯胺溶液中，反應經過一周，以 TLC 追蹤仍有起始物存在，因此將其加熱並以 TLC 追蹤，但是沒有太大的變化，最後利用層析法分離純化，並未得到大環分子 **1**。



流程 十七 大環分子 **1** 之合環反應路徑修正

因此我們改變合成路徑，將二醇化物 **6** 的兩個氫氧基作甲苯磺酸酯化(tosylation)，形成具有兩個離去基的化合物 **7**，與 **3** 的溴化前驅物二醇化物 **2** 作 1+1 合環反應。同樣將化合物 **7** 與二醇化物 **2** 以 1:1 當量混合並溶於四氫呋喃，再利用針筒幫浦(syringe pump)慢慢滴入氫化鈉的四氫呋喃溶液中，之後加熱並迴流，最

後可以成功得到大環分子 **1**。

### 2.3 大環分子與啞鈴型分子鍵結測試

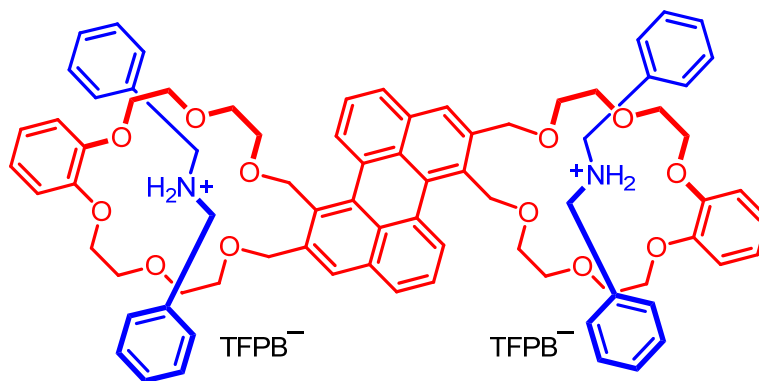
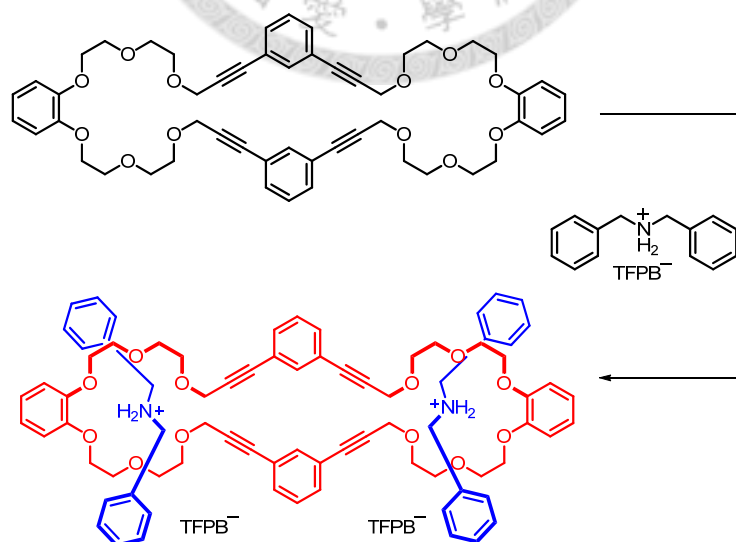


圖 十八 預期之目標車輪烷分子

文獻中報導二十一員環恰可以被苯環穿透<sup>33</sup>，因此我們選擇末端為苯環的啞鈴型分子 **8** 穿透大環，之後進行縮環反應所形成的兩個二十員環的大環，應該可以二苄基銨離子啞鈴型分子內鎖形成車輪烷。文獻中進行銀(I)離子引導的環合反應需要在苯為溶劑下進行，因此不僅大環分子要能溶於苯，同時啞鈴型分子也要能在苯有相當的溶解度，所以我們選擇對苯有良好溶解度的二苄基銨離子 **8-H**·TFPB 作為客體分子。



流程 十八 大環分子 **1** 與二苄基銨離子 **8-H**·TFPB 錯合示意圖

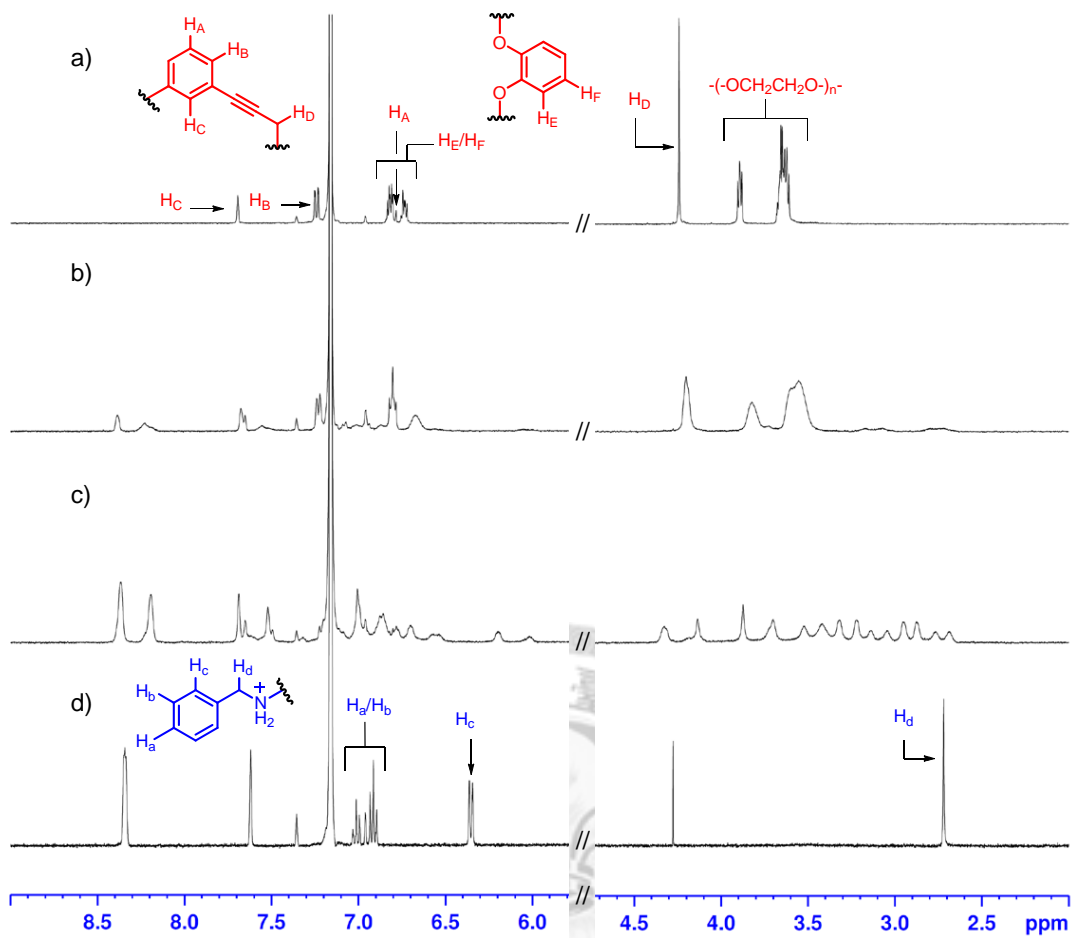


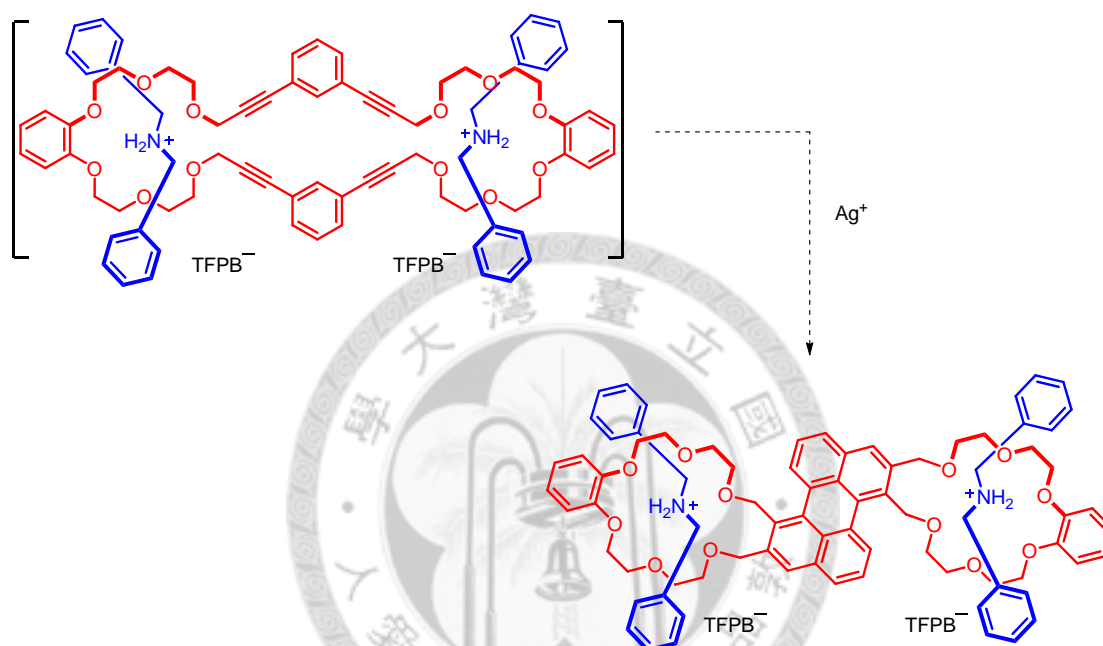
圖 十九 大環分子 **1** 與啞鈴型分子 **8-H·TFPB** 混合之部分  $^1\text{H}$  NMR 光譜圖 [400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 298 K] 依序為 (a) 大環分子 **1** (b) 與 2 當量 **8-H·TFPB** 混合 (c) 與 4 當量 **8-H·TFPB** 混合 (d) 啞鈴型分子 **8-H·TFPB**

我們將二苄基銨離子 **8-H·TFPB** 利用滴定 (titration) 的方式加入大環分子 **1** 中，穿透後形成準車輪烷：從大環分子 **1** 的結構上，每個大環最多應該可以與兩個桿狀分子鍵結，形成準車輪烷，於是加入兩當量的二苄基銨離子 **8-H·TFPB** 到大環分子 **1** 中，首先在  $^1\text{H}$  NMR 光譜觀察到最明顯的變化是大環分子 **1** 二甘醇鏈氫原子訊號的位移。由於啞鈴型分子與大環錯合形成準車輪烷的過程是平衡反應，於是將啞鈴型分子加到過量，可以迫使平衡反應趨向形成準車輪烷，於是我們再把 **8-H·TFPB** 加到四當量，大環分子 **1** 之二甘醇鏈氫原子訊號變得更加複雜，推測啞鈴型分子與大環分子的鍵結方式可能不只一種，而實際上是以什麼形式錯合，在

此我們並無進一步探討。

## 2.4 銀離子引導環合反應

大環分子 **1** 若是成功的被兩個二苄基銨離子  $8\text{-H}\cdot\text{TFPB}$  穿透並形成準車輪烷，也許產生的構型改變可以符合縮環重排反應的要求，此時再加入銀(I)離子可能可以進行反應形成手銜型[3]車輪烷。

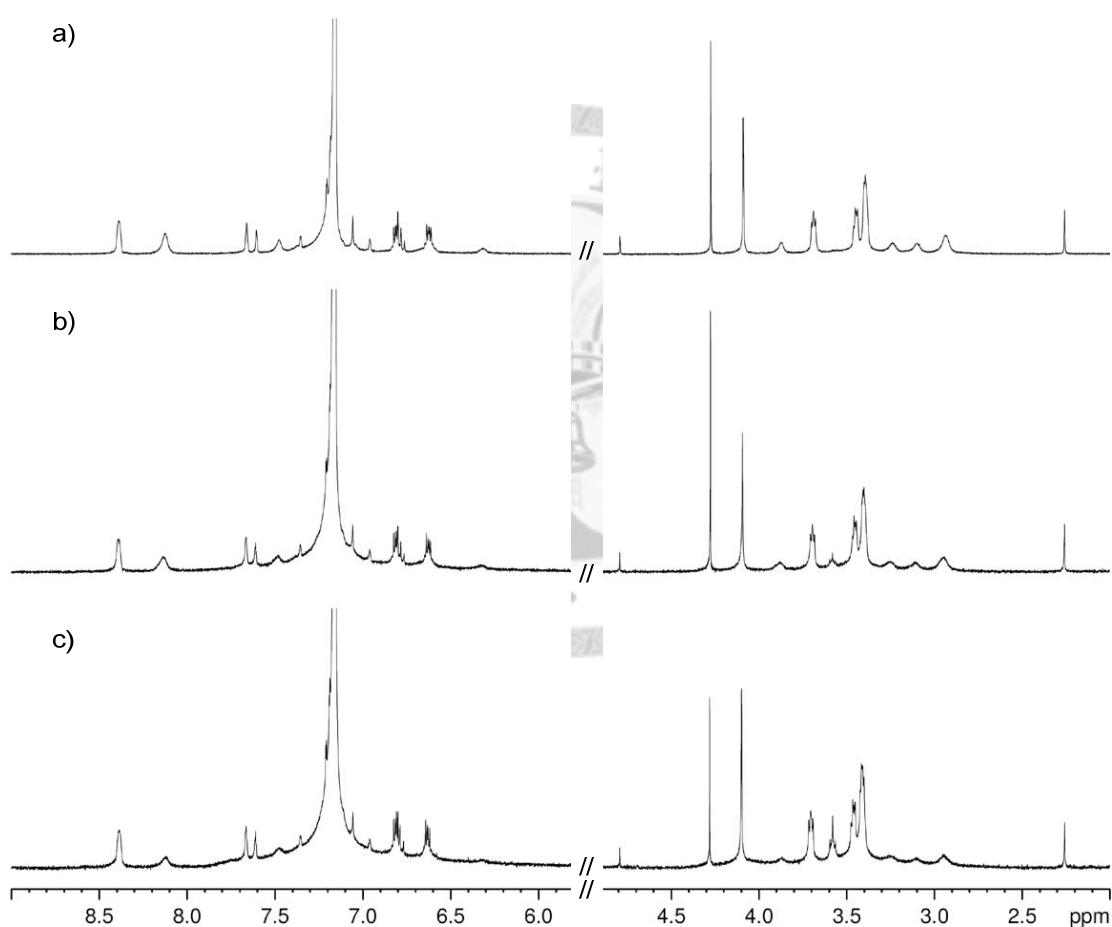


流程 十九 將準車輪烷加入銀(I)離子引導縮環合程車輪烷

在這裡我們首先面臨到陰離子的問題，在文獻中使用三氟甲磺酸銀(silver triflate，簡稱  $\text{AgOTf}$ )作為此縮環重排反應的試劑，但是如果把它運用在我們的系統中，陰離子的種類會變得複雜，有可能會影響到大環與桿狀分子的鍵結，因此在這裡我們合成與我們系統有相同陰離子的  $\text{AgTFPB}$ (silver(I) Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate)作為我們的試劑，其合成方式參照文獻<sup>34</sup>，將硝酸銀與  $\text{KTFPB}$  混和溶解於乙腈，反應五到十分鐘之後將溶劑移除，依序使用二乙醚(diethyl ether)以及四氫呋喃溶解並過濾，收集濾液並移除溶劑得到  $\text{AgTFPB}$ 。由於  $\text{AgTFPB}$  對苯的溶解度並不如預期，於是將已溶於氘苯( $\text{C}_6\text{D}_6$ )的混

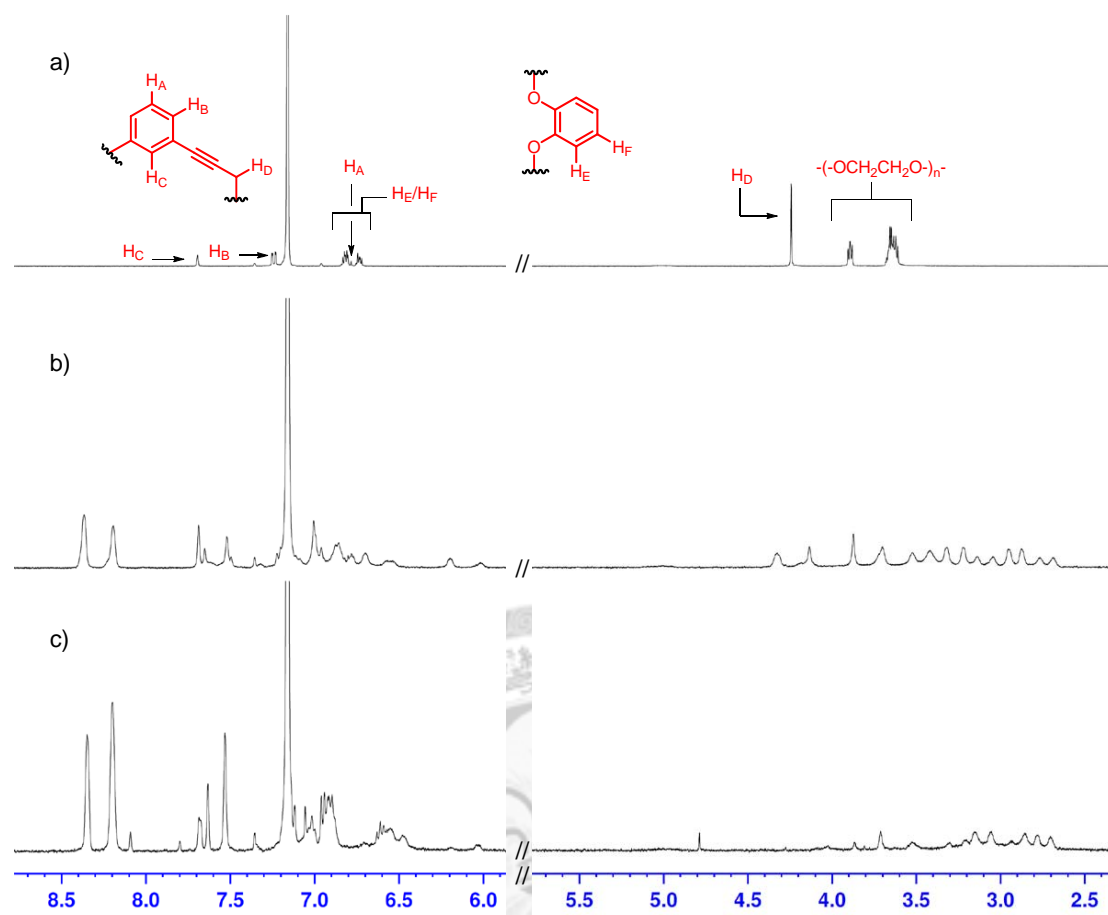
合物溶液加入 AgTFPB，經由超音波震盪，再加回 NMR 試管中並測定，且由於銀(I)離子在可見光之下會還原為銀原子<sup>35</sup>，因此 NMR 試管需要以鋁箔包覆。

為了確認大環分子 **1** 單獨存在時，加入銀(I)離子並不會發生縮環反應，在這裡，我們大環加入僅加入 AgTFPB 並溶解於氘苯中，利用 NMR 追蹤反應是否發生。經過數天的追蹤，並沒有觀察到有任何氫訊號消長的狀況發生，於是推測在沒有任何模版存在的情況下，大環分子 **1** 的兩個 1,3-二丙炔基苯的距離不夠靠近，使得在加入銀(I)離子不會產生縮環反應。



圖二十 大環分子 **1** 與 1.8 當量 AgTFPB 混合之 <sup>1</sup>H NMR 光譜圖(a)混合當天(b)經過 4 天(c)經過 8 天





圖二十一 部分 $^1\text{H}$  NMR 光譜圖[400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 298 K]依序為(a)大環分子**1**(b)與4當量**8-H·TFPB**混合(c)再加入3.6當量AgTFPB

從 NMR 圖譜中觀察到，大環分子**1**在與4當量的**8-H·TFPB**混合後再加入銀(I)離子之後，經過了幾天的 NMR 追蹤反應，並沒有觀察到 perylene 相鄰之亞甲基訊號(5.29 ppm、5.56 ppm)的產生，經過幾天的 NMR 光譜追蹤直到訊號不再變化，我們將其純化之後並無發現目標車輪烷分子。

失敗的原因可能是銀(I)離子與二級銨離子**8-H·TFPB**之間有正電荷庫倫斥力，由於太過靠近，導致二級銨離子**8-H·TFPB**脫出大環，若是沒有**8-H·TFPB**的參與，大環的構型無法轉變，銀(I)離子因此也無法讓大環分子**1**進行反應並縮環。

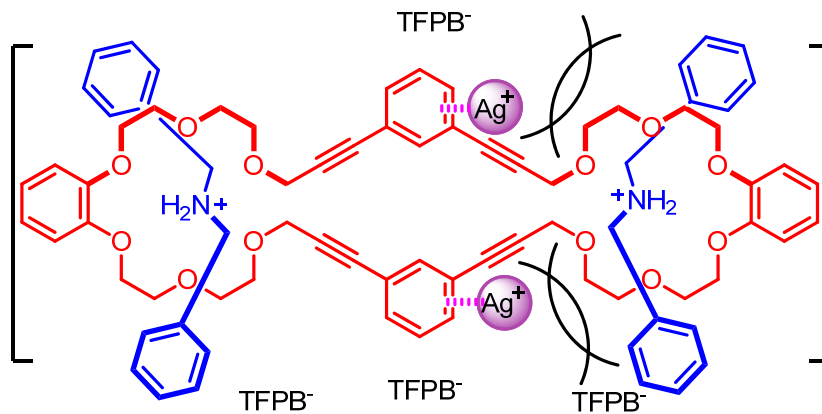
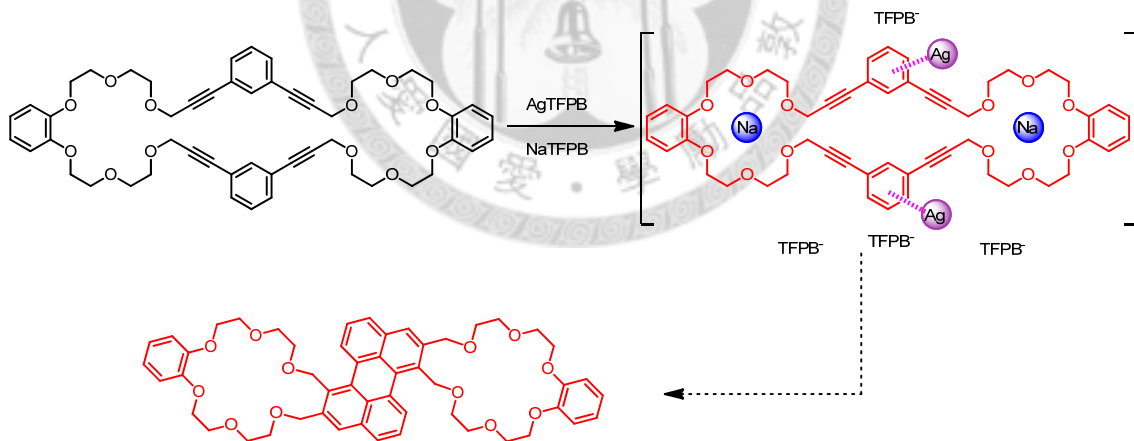


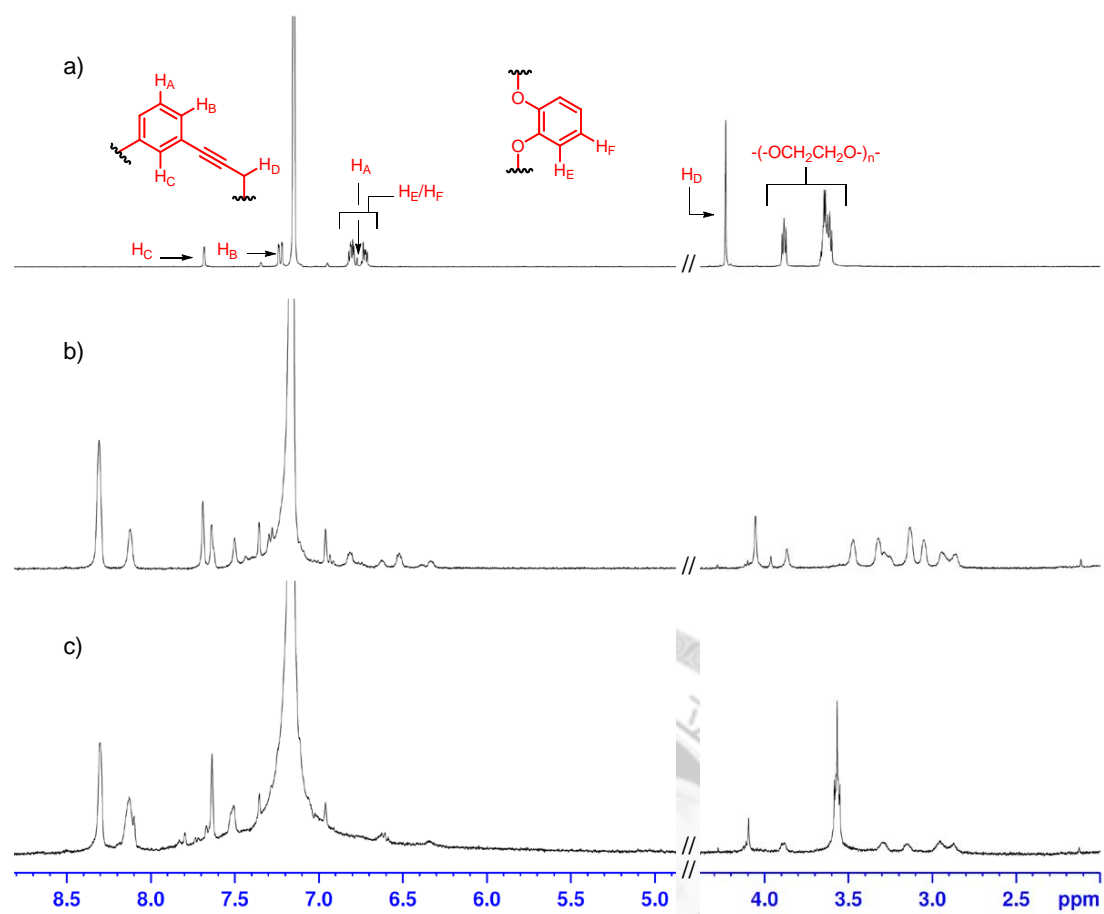
圖 二十二 陽離子間斥力推測圖

## 2.5 利用金屬離子模版進行縮環反應

由於利用二級銨離子  $8\text{-H}\cdot\text{TFPB}$  當作模版，進行銀(I)離子引導縮環反應並沒有成功，推測可能為庫倫靜電力互斥導致啞鈴型分子脫出大環，於是選擇尺寸較小，同時與冠醚同樣有不錯結合力的鈉離子作為模版，希望能夠在毋須擔心二級銨離子鍵結狀況的條件下，測試此一縮環反應。



流程 二十 利用金屬離子模版進行縮環反應



圖二十三 部分 $^1\text{H}$  NMR 光譜圖[400 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ , 298 K]依序為(a)大環分子**1**(b)與4當量 NaTFPB 混合(c)再加入 1.8 當量 AgTFPB

我們選擇 NaTFPB 作為鈉離子的來源，將 NaTFPB 加入溶於氘苯的大環分子**1**，在 NMR 光譜中觀察到大環的所有氫訊號皆有寬化並偏移的情況發生，推測鈉離子應該與大環存在著作用力。於是我們再加入 AgTFPB，發現大環的氫訊號更加的寬化，並且在追蹤了幾天之後，也沒有觀察到預期的產物訊號(如 perylene 相鄰之亞甲基氫訊號(5.29 ppm、5.56 ppm))，推測可能是鈉與銀離子間彼此互相干擾造成的結果。

## 參、結論

在本章我們成功合成大環分子 **1**，並且發現其與二苄基銨離子存在著作用力，不過在試著利用銀(I)離子引導之縮環反應進行車輪烷的合成，並沒有達成預期的目標，其原因可能是銀離子與二苄基銨離子的庫倫斥力造成的。若是改為利用鈉離子作為模板，雖然可能可以減低陽離子之間的斥力，但是多種類的離子的交互作用，導致預期的產物沒有產生。我們仍然在尋找解決的方法，以期能夠達成最終的目標。

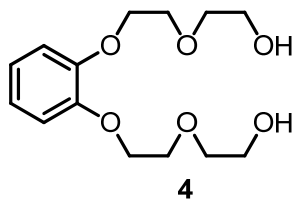


## 肆、實驗部分

碳、氫核磁共振光譜( $^{13}\text{C}$  NMR,  $^1\text{H}$  NMR)是使用 Varian Mercury Plus 400 MHz NMR 及 Bruker Avance III 400 MHz NMR, 化學位移 (chemical shift) 單位為 ppm, 以氘乙腈 ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{CD}_2\text{HCN}$ :  $\delta = 1.94$ )、氘氯仿 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ :  $\delta = 7.24$ ) 以及氘苯 ( $\text{C}_6\text{D}_6$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ :  $\delta = 7.16$ ) 為溶劑測得, 吸收峰分裂方式 (splitting patterns) 表示如下: s 表單峰, d 表雙峰, t 表三峰, q 表四峰, m 表多峰, br 表寬峰, 偶合常數以  $J$  表示, 單位為 Hz。質譜由國科會台北貴儀中心代測, 而得 ESI 質譜。熔點由 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 (70-230 mesh) 或 60 (230-400 mesh)。

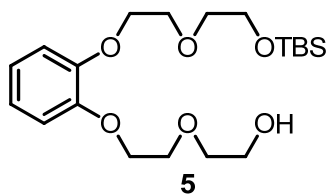
所有反應皆在磁攪拌器及氮氣下操作, 反應若需無水條件, 則玻璃器皿先在抽真空下加熱乾燥, 待冷卻後置入氮氣才開始反應。反應用二氯甲烷及乙腈皆經由 LC Technology Solutions Inc. 生產之有機溶劑純化系統乾燥純化過後使用。四氫呋喃為直接使用購買 Merck 的試藥級溶劑。合成所需藥品使用 Aldrich、Merck、Acros、TCI 或 Strem 等藥廠所生產之試藥。

#### Diol 4



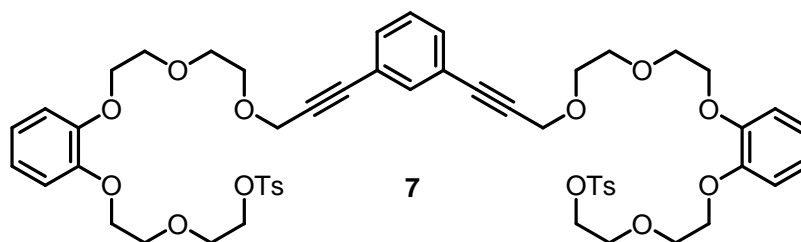
A mixture of 2-(2-hydroxyethoxy)ethyl 4-methylbenzenesulfonate (50.77 g, 195.039 mmol), catechol (8.948 g, 81.264 mmol), and  $K_2CO_3$  (67.40 g, 0.549 mol) in MeCN (407 mL) was stirred and refluxed under  $N_2$  overnight. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between  $CH_2Cl_2$  and  $H_2O$  three times. The organic layer was collected, dried by  $MgSO_4$ , and concentrated. The crude was purified by column chromatography ( $SiO_2$ ,  $CH_2Cl_2$ : MeOH = 97:3) to give the pale yellow oil (61 %, 14.08 g).  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):  $\delta$  = 3.10–3.30 (br, 2H), 3.61–3.69(m, 4H), 3.69–3.77(m, 4H), 3.88 (t,  $J$  = 4 Hz, 4H), 4.14 (t,  $J$  = 4 Hz, 4H), 6.84–6.93(m, 4H);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ , 298 K):  $\delta$  = 61.7, 68.5, 69.3, 72.8, 113.7, 121.5, 148.5; MS (ESI) :  $C_{14}H_{22}O_6Na^+$  [ $M+Na$ ] $^+$  calcd  $m/z$  309.1309; found  $m/z$  309.1145.

## Alcohol 5



Compound **4** (3.094 g, 10.806 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (54 mL) and triethylamine (4.5 mL, 32.375 mmol) was added. The solution was cooled to 0 °C and *tert*-Butyldimethylsilyl chloride (1.79 g, 11.876 mmol) was added. The mixture was stirred overnight at room temperature. The mixture was partitioned between CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O three times. The organic layer was collected, dried by MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, ethyl acetate: hexane = 1:3) to give yellow oil (1.582 g, 37 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = 0.03 (s, 6H), 0.86 (s, 9H), 2.89–3.03 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.61–3.66 (m, 2H), 3.66–3.72 (m, 2H), 3.74 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.80–3.86 (m, 4H), 3.83 (m, 4H), 4.08–4.14 (t, *J* = 4 Hz, 4H), 6.84–6.91 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ = -5.4, 18.2, 25.8, 61.6, 62.6, 68.5, 68.7, 69.4, 69.7, 72.6, 72.7, 114.3, 114.5, 121.4, 121.6, 148.6, 148.8; MS (ESI) C<sub>20</sub>H<sub>36</sub>O<sub>6</sub>SiNa<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> calcd *m/z* 423.2173; found *m/z* 423.1890.

## Ditosylate **7**



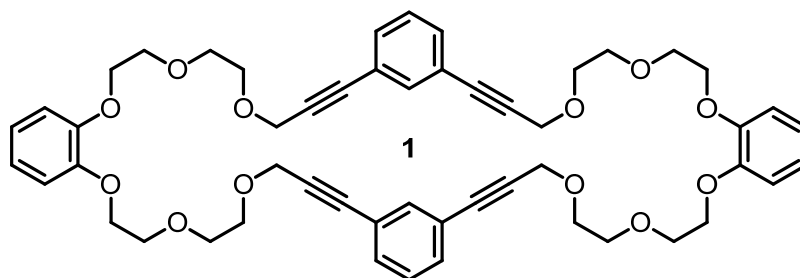
Compound **5** (1.0928 g, 2.728 mmol) was dissolved in dry THF (7 mL) and cooled to 0 °C. NaH (60 % in mineral oil, 0.1309 g, 3.273 mmol) was added to the solution and stirred for 30 minutes. Then compound **3** (0.4256 g, 1.367 mmol) was added at 0 °C. The mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in MeOH (14 mL) and HCl (6 N in water, 7 mL) was added. The mixture was stirred overnight at room temperature. The HCl was quenched by saturated NaHCO<sub>3</sub>(aq) until it was neutral. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O three times. The organic layer was collected, dried by MgSO<sub>4</sub>, and concentrated. The crude of diol **6** without further purification was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) and triethylamine (460 μL, 3.309 mmol) was added. After the mixture was cooled to 0 °C, the 4-Toluenesulfonyl chloride (0.78 g, 4.091 mmol) which was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) was added slowly by addition funnel. Then it was stirred for 2 days. The mixture was partitioned between CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O three times. The organic layer was collected, dried by MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 99:1) to give brown oil (0.3185 g, 38 %, three steps). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298 K): δ = 2.37 (s, 6H), 3.63–3.71 (m, 16H), 3.75 (t, *J* = 4 Hz, 4H), 4.01 (t, *J* = 4 Hz, 4H), 4.08 (t, *J* = 4 Hz, 4H), 4.12 (t, *J* = 4 Hz, 4H), 4.36 (s, 4H), 6.85–6.98 (m, 8H), 7.31 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.40 (d,



$J = 8 \text{ Hz}$ , 2H), 7.48(s, 1H), 7.76(d,  $J = 8 \text{ Hz}$ , 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K):  
 $\delta = 22.0, 59.7, 69.8, 69.9, 70.5, 70.8, 70.8, 71.4, 71.6, 85.9, 87.9, 115.7, 115.7, 122.8,$   
122.8, 124.3, 129.2, 130.3, 131.4, 133.0, 134.2, 135.6, 146.7, 150.1, 150.2; MS (ESI):  
 $\text{C}_{54}\text{H}_{62}\text{O}_{16}\text{S}_2\text{Na}^+ [\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd  $m/z$  1053.3371; found  $m/z$  1053.3381.



## Macrocycle **1**



The NaH (60 % in mineral oil, 0.4816 g, 12.04 mmol) was dissolved by dry THF (440 mL) in round-bottom flask. The mixture of diol **2** (0.4483 g, 2.408 mmol) and ditosylate **7** (2.4827 g, 2.408 mmol) in dry THF (40 mL) was slowly added to the heating round-bottom flask by syringe pump. The mixture was stirred and refluxed over 2 days. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between H<sub>2</sub>O and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was collected, dried by MgSO<sub>4</sub> and removed solvent. The crude was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 99:1) to give pale yellow solid (0.1972 g, 10 %). mp 79.9–82.6 °C. <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ= 3.70–3.80(m, 16H), 3.87(t, *J* = 4 Hz, 8H), 4.15(t, *J* = 4 Hz, 8H), 4.38(s, 8H), 6.88(s, 8H), 7.20(t, *J* = 8 Hz, 2H), 7.33(d, *J* = 8 Hz, 4H), 7.47(s, 2H); <sup>13</sup>C NMR(100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298 K): δ= 59.0, 69.0, 69.2, 69.8, 70.7, 85.3, 85.9, 114.7, 121.6, 122.9, 128.4, 131.6, 134.9, 149.0; MS (ESI):C<sub>52</sub>H<sub>56</sub>O<sub>12</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> calcd *m/z* 895.3664; found *m/z* 895.3636.

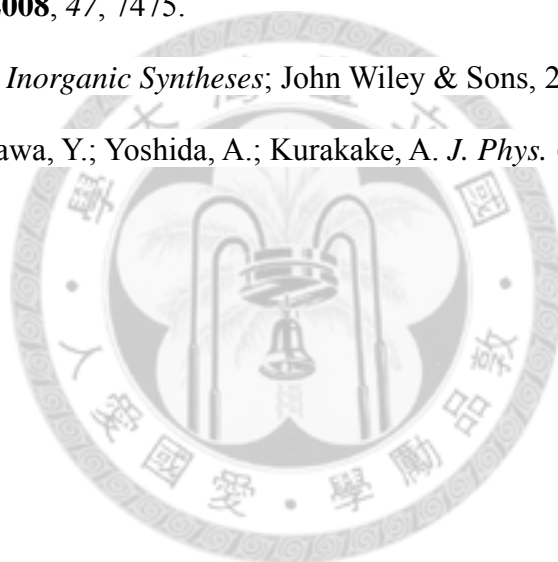
## 伍、參考文獻

1. (a)Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*; VCH, 1995;  
(b)Lehn, J.-M. *Science* **1993**, 260, 1762.
2. (a)Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 2495; (b)Vögtle, F.; Weber, E. *Host guest complex chemistry: macrocycles : synthesis, structures, applications*; Springer, 1985; (c)Gokel, G. W. *Crown Ethers and Cryptands*; Royal Society of Chemistry, 1991; (d)Cram, D. J.; Cram, J. M. *Container Molecules and Their Guests*; Royal Society of Chemistry, 1997.
3. Atwood, J. L. *Inclusion phenomena and molecular recognition*; Plenum Press, 1990.
4. (a)Whitesides, G. M.; Mathias, J. P.; Seto, C. T. *Science* **1991**, 254, 1312;  
(b)Lindoy, L. F.; Atkinson, I. M. *Self-assembly in supramolecular systems*; Springer Us/Rsc, 2000.
5. (a)Amabilino, D. B.; Stoddart, J. F. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2725; (b)Hubin, T. J.; Busch, D. H. *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200–202, 5.
6. (a)Brady, P. A.; Sanders, J. K. M. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 327; (b)Ganesan, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2828; (c)Lehn, J.-M. *Chem. –Eur. J.* **1999**, 5, 2455; (d)Lehn, J.-M.; Eliseev, A. V. *Science* **2001**, 291, 2331; (e)Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Cousins, G. R. L.; Sanders, J. K. M.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2002**, 41, 898.
7. (a)Ghadiri, M. R.; Granja, J. R.; Milligan, R. A.; Mcree, D. E.; Khazanovich, N. *Nature* **1993**, 366, 324; (b)Whitesides, G. M.; Simanek, E. E.; Mathias, J. P.; Seto, C. T.; Chin, D. N.; Mammen, M.; Gordon, D. M. *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 37; (c)Mascal, M.; Hext, N. M.; Warmuth, R.; Moore, M. H.; Turkenburg, J. P. *Angew.*

- Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2204; (d) Zimmerman, S. C.; Zeng, F. W.; Reichert, D. E. C.; Kolotuchin, S. V. *Science* **1996**, *271*, 1095; (e) Sijbesma, R. P.; Beijer, F. H.; Brunsveld, L.; Folmer, B. J. B.; Hirschberg, J. H. K. K.; Lange, R. F. M.; Lowe, J. K. L.; Meijer, E. W. *Science* **1997**, *278*, 1601; (f) Rebek, J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 278.
8. (a) Dougherty, D. A. *Science* **1996**, *271*, 163; (b) Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 1303; (c) Gokel, G. W.; De Wall, S. L.; Meadows, E. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 2967; (d) Gokel, G. W.; Barbour, L. J.; Ferdani, R.; Hu, J. X. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 878.
9. (a) Fujita, M.; Umemoto, K.; Yoshizawa, M.; Fujita, N.; Kusukawa, T.; Biradha, K. *Chem. Commun.* **2001**, 509; (b) Kim, K. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 96.
10. (a) Pratt, L. R.; Chandler, D. *J. Chem. Phys.* **1977**, *67*, 3683; (b) Chandler, D. *Nature* **2005**, *437*, 640.
11. (a) Neusser, H. J.; Krause, H. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 1829; (b) Desfrancois, C.; Carles, S.; Schermann, J. P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3943.
12. (a) Hunter, C. A.; Sanders, J. K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5525; (b) Philp, D.; Slawin, A. M. Z.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1991**, 1584; (c) Hamilton, D. G.; Davies, J. E.; Prodi, L.; Sanders, J. K. M. *Chem. –Eur. J.* **1998**, *4*, 608.
13. (a) Dykstra, C. E. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2339; (b) Naray-Szabo, G.; Ferenczy, G. G. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 829.
14. Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, *28*, 189.
15. Chichak, K. S.; Cantrill, S. J.; Pease, A. R.; Chiu, S.-H.; Cave, G. W. V.; Atwood, J.

- L.; Stoddart, J. F. *Science* **2004**, *304*, 1308.
16. Dietrich, B.; Lehn, J.-M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 1647.
17. Cram, D. J.; Kaneda, T.; Helgeson, R. C.; Lein, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6752.
18. Ashton, P. R.; Campbell, P. J.; Glink, P. T.; Philp, D.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Chrystal, E. J. T.; Menzer, S.; Williams, D. J.; Tasker, P. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1865.
19. Wasserman, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4433.
20. Harrison, I. T.; Harrison, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5723.
21. Wu, J.; Leung, K. C.-F.; Stoddart, J. F. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 17266.
22. Ashton, P. R.; Glink, P. T.; Schiavo, C.; Stoddart, J. F.; Chrystal, E. J. T.; Menzer, S.; Williams, D. J.; Tasker, P. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1869.
23. Klotz, E. J. F.; Claridge, T. D. W.; Anderson, H. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15374.
24. Prikhod'ko, A. I.; Sauvage, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6794.
25. Cheng, H. M.; Leigh, D. A.; Maffei, F.; McGonigal, P. R.; Slawin, A. M. Z.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 12298.
26. Dünwald, T.; Jäger, R.; Vögtle, F. *Chem. –Eur. J.* **1997**, *3*, 2043.
27. Collin, J.-P.; Durola, F.; Frey, J.; Heitz, V. r.; Reviriego, F.; Sauvage, J.-P.; Trolez, Y.; Rissanen, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6840.
28. Aricó, F.; Chang, T.; Cantrill, S. J.; Khan, S. I.; Stoddart, J. F. *Chem. –Eur. J.* **2005**, *11*, 4655.
29. Goldup, S. M.; Leigh, D. A.; McGonigal, P. R.; Ronaldson, V. E.; Slawin, A. M. Z.

- J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *132*, 315.
30. Yoon, I.; Narita, M.; Shimizu, T.; Asakawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16740.
31. Hsueh, S.-Y.; Ko, J.-L.; Lai, C.-C.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 6643.
32. Yamaguchi, Y.; Kobayashi, S.; Wakamiya, T.; Matsubara, Y.; Yoshida, Z.-i. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7404.
33. Hsu, C.-C.; Chen, N.-C.; Lai, C.-C.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7475.
34. Coucouvanis, D. *Inorganic Syntheses*; John Wiley & Sons, 2002.
35. Hada, H.; Yonezawa, Y.; Yoshida, A.; Kurakake, A. *J. Phys. Chem.* **1976**, *80*, 2728.



## 第二部分

# 弱鍵結系統之車輪烷合成方法與其研究

## The Strategy of Rotaxane Synthesis for Weakly Binding System



# 壹、導論

## 1.1 二苄基銨離子與冠醚組成之車輪烷系統

自 1995 年 Stoddart 教授發現二級銨離子穿透冠醚並形成錯合物迄今<sup>1</sup>，此類型辨識系統已被超分子化學家廣泛應用，其中又以二苄基銨離子與含有苯環的冠醚最為常見。此種系統中的桿狀分子為帶正電的銨離子，與帶負電的相反離子。由於庫倫引力，冠醚與陰離子對銨離子而言形成競爭的關係，銨離子與冠醚鍵結的程度會因陰離子不同而影響<sup>2</sup>。有鑑於此，我們習慣使用六氟磷酸(hexafluorophosphate, 簡稱  $\text{PF}_6^-$ )陰離子作為二苄基銨離子的相反離子，因為  $\text{PF}_6^-$  被證實與陽離子僅有非常微弱的鍵結能力，所以冠醚與二苄基銨離子作鍵結時較不易受到干擾。

### 1.1.1 二級銨離子之相反離子

二級銨離子與冠醚的系統常會使用到的陰離子，又被稱為”弱配位陰離子”<sup>3</sup>，如四氟硼酸(tetrafluoroborate, 簡稱  $\text{BF}_4^-$ )、六氟磷酸(hexafluorophosphate, 簡稱  $\text{PF}_6^-$ )、四 [3,5- 雙 (三氟甲基) 苯基] 硼酸陰離子 (Tetrakis[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]borate, 簡稱 TFPB<sup>-</sup>)，這些陰離子的共同點就是擁有許多強拉電子基(如-F,  $-\text{CF}_3$ )，且具有夠大的尺寸能夠分散電荷，降低與銨離子的配位鍵結力。除此之外這幾種陰離子唯一可能與二級銨離子作配位鍵結的氟，要能夠比冠醚上的氧原子之於二級銨離子弱。綜合以上特點，二級銨離子較不易在穿透冠醚時受到陰離子干擾而影響鍵結。其中以  $\text{PF}_6^-$  作為陰離子最為常見， $\text{PF}_6^-$  陰離子除了它的弱配位特性之外，以其作為相反離子合成之車輪烷在結晶的產生也較容易。

Kobayashi 教授在 1984 年報導關於 TFPB 陰離子的相關文獻<sup>4</sup>，這種陰離子具有良好的化學穩定性，以其作為相反離子的化合物易溶於低極性的有機溶劑。由



於尺寸極大，電荷比起  $\text{PF}_6$  陰離子更為平均地分散，也在文獻中被證實有比  $\text{PF}_6$  更弱的配位鍵結能力。結合上述兩項優勢，TFPB 比  $\text{PF}_6$  更不易干擾二級銨離子穿透冠醚，且對低極性溶劑具有較好的溶解度。因此若是使用 TFPB 作為陰離子，也許可以發現到那些因鍵結力太弱而被忽略的超分子系統<sup>5</sup>。

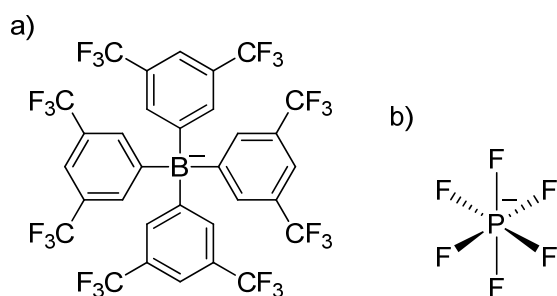


圖 二十四 (a)TFPB 陰離子 (b) $\text{PF}_6$  陰離子

### 1.1.2 溶劑的極性對鍵結之影響

在二級銨離子與冠醚組成的超分子系統，兩者間的非共價鍵結力是以氫鍵為主，因此若存在著兩者之外的氫鍵予體或受體，鍵結勢必會受到干擾。在不使用任何外在添加物的情況下，只有溶劑極性是影響鍵結的主要因素。Stoddart 教授發現到在二級銨離子與冠醚的系統，若是使用二甲基亞砜(dimethylsulfoxide，簡稱 DMSO)這種高極性溶劑，鍵結幾乎無法被觀察到，相對的若是選擇氯仿(chloroform，簡稱  $\text{CHCl}_3$ )這種低極性溶劑，觀察到其之間的鍵結有大幅度的增強<sup>1</sup>。所以在鍵結的觀察或是車輪烷的合成，盡量使用氯仿、二氯甲烷等低極性溶劑，增強兩者之間的鍵結力，使得準車輪烷能以較高濃度穩定存在，進一步內鎖形成車輪烷。若遭遇溶解度的問題，才會考慮在其中摻入對氫鍵有較弱干擾的極性溶劑(如乙腈(acetonitrile))。

溶劑種類	結合常數 $K_a(M^{-1})$
$CD_3SOCD_3$	0
$CD_3COCD_3$	360
$CD_3CN$	420
$CDCl_3/CD_3CN(1:1)$	1700
$CDCl_3$	27000

表格 三 溶劑對 DB24C8 與 DBA 結合常數之影響

### 1.1.3 濃度對於鍵結的影響

桿狀分子穿透大環形成準車輪烷的過程，以  $H + G \rightleftharpoons HG$  化學平衡式表示，H 為大環、G 為桿狀分子、HG 為準車輪烷錯合物，假設結合常數  $K_a$  為定值，濃度若是提高的話，根據勒沙特列原理，平衡應是趨向形成準車輪烷 HG。但是濃度的提升勢必會遇到溶解度的問題，因此發展出由固相反應合成車輪烷的概念<sup>6</sup>。

## 1.2 弱鍵結系統的車輪烷合成策略

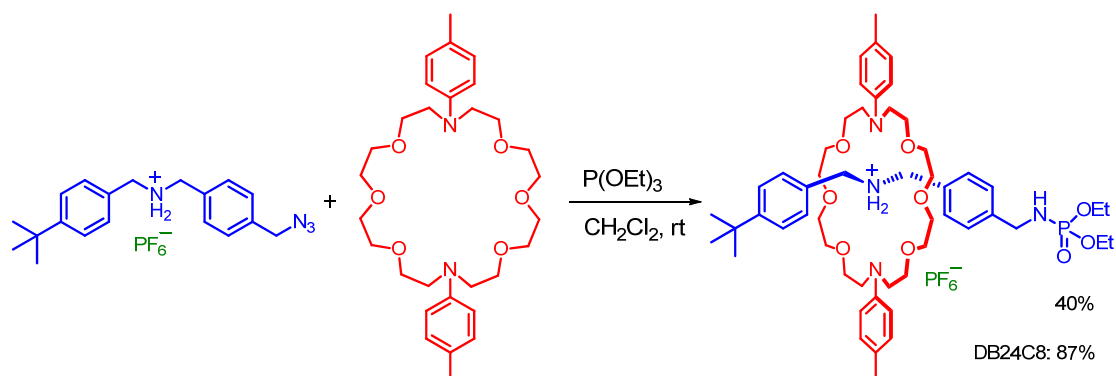
### 1.2.1 液相反應

弱鍵結系統對於陰離子的配位強弱以及溶劑的極性大小相當敏感，因此在使用鍵結力較弱的系統合成車輪烷時，盡量使用極性低、不破壞氫鍵作用力的純二氯甲烷或氯仿作為反應溶劑。由於使用親核取代反應(S<sub>N</sub>2)進行”穿透後末端封鎖法”合成車輪烷，會產生相反陰離子的離去基(如 Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>等)，比起 PF<sub>6</sub><sup>-</sup>和 TFPB<sup>-</sup>的配位能力還要強，會干擾桿狀分子與大環的鍵結，而影響合成車輪烷的產率。因此不會產生離去基，且可以在純的二氯甲烷或氯仿進行穿透後末端封鎖的方法可以改善並提升合成車輪烷的效率。

由我們實驗室所發展，利用末端含有疊氮官能基的桿狀分子和 DB24C8 在二氯甲烷中形成錯合物，再加入亞磷酸三乙酯與疊氮反應(Staudinger reaction followed Arbuzov-type dealkylation)，進而合成末端為亞磷醯胺封鎖基的[2]車輪烷<sup>7</sup>。值得一提的是，若是利用與二級銨離子錯合能力微弱(K<sub>a</sub>=38 M<sup>-1</sup>)的大環分子 DPT24C8 於此種車輪烷合成方法，仍可得到產率 40%的[2]車輪烷。

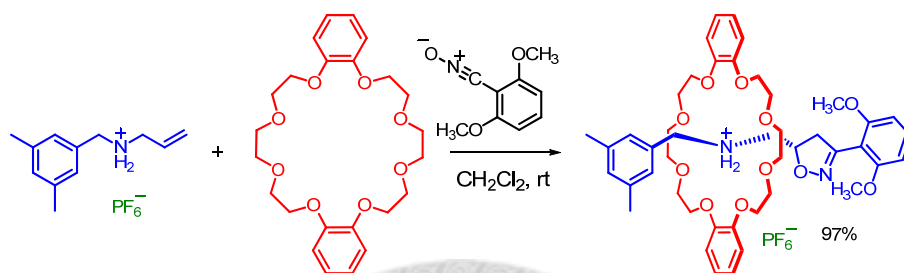


流程 二十一 Staudinger reaction followed Arbuzov-type dealkylation



流程 二十二 利用亞磷酸三乙酯與疊氮基反應合成車輪烷

Takata 教授利用末端含有烯烴、炔烴或腈官能基的二級銨離子在二氯甲烷穿透 DB24C8 形成準車輪烷錯合物，之後加入氰氧化物 (nitrile *N*-oxide) 與這些官能基作 1,3-dipolar 的環合加成反應，形成車輪烷<sup>8</sup>。值得一提的是，其中烯烴的反應毋須加熱，對冠醚與銨離子之間的非共價作用力破壞最少，且只需兩小時就可以反應完全，產率達 97%。

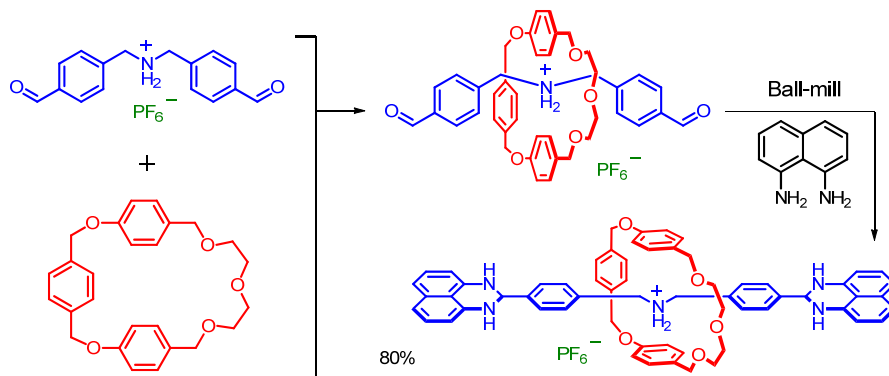


流程 二十三 Takata 教授利用 1,3-dipolar 反應合成車輪烷

## 1.2.2 固相反應

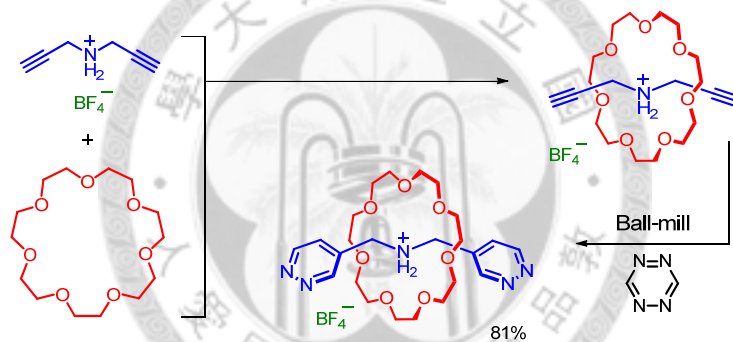
除了上述的液相反應之外，由前述的討論得知固相可以使大環與桿狀分子鍵結大為增強，因此固相反應也許也是一種克服弱鍵結系統合成車輪烷的方法之一。其作法是將大環 H 和桿狀分子 G 預先溶解於溶劑中，之後將溶劑完全移除，理論上濃度可以趨於無窮大，使得準車輪烷 HG 的量相較於溶液相中有大幅度的提升。此時選擇合適的不會產生副產物干擾末端封鎖反應<sup>9</sup>，利用球磨進行反應形成車輪烷，在產率的表現上應該可以有一定幅度的提升。

我們實驗室曾經發展，利用僅含有一條二甘醇鏈(diethylene glycol chain)的大環與兩個末端皆為苯甲醛的二級銨離子溶於乙腈中，移除溶劑後在固相形成準車輪烷，之後加入 1,8-二氨基萘(1,8-diaminonaphthalene)與末端的醛基利用球磨進行反應，形成產率 80%含有類似縮醛(acetal)的末端封鎖基的車輪烷分子<sup>10</sup>。



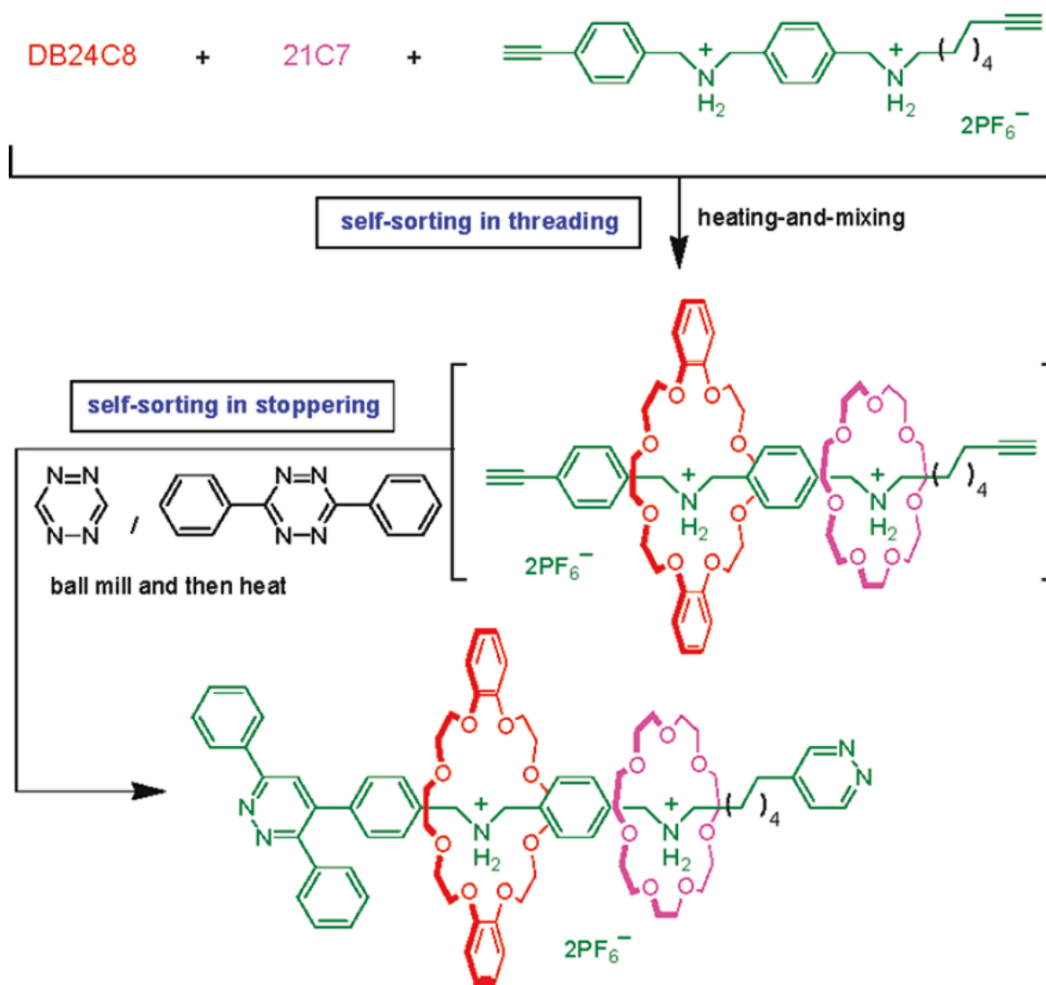
流程 二十四 固相反應合成車輪烷

我們還利用 21C7 與兩端皆為炔烴的二級銨離子同樣的溶於乙腈，再將溶劑移除形成準車輪烷，之後加入鄰二氮雜苯(pyridazine)與炔烴在室溫球磨下作 Diels-Alder 反應，形成 81% 的車輪烷<sup>11</sup>。



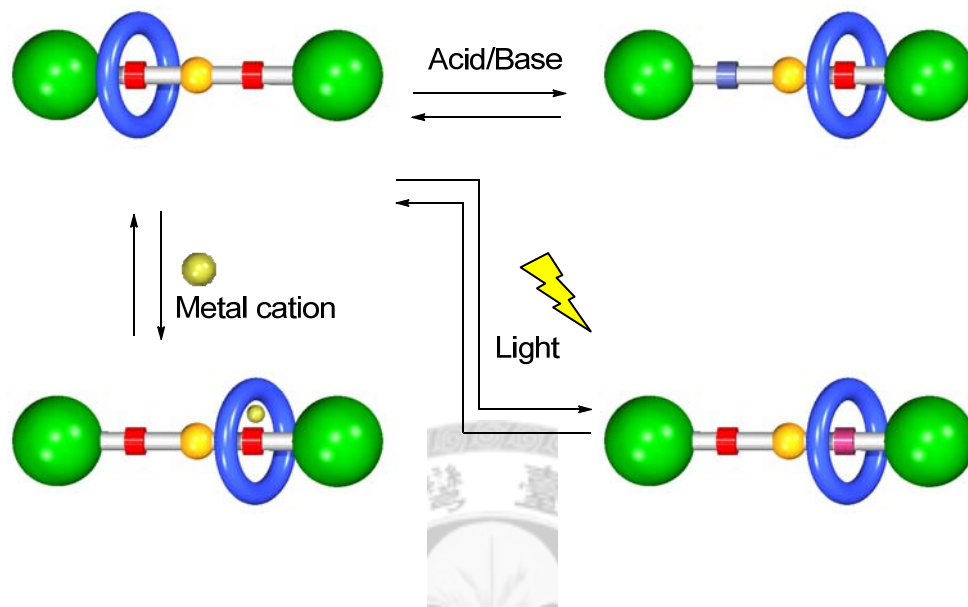
流程 二十五 固相的 Diels-Alder 反應合成車輪烷

由於前面提到的 Diels-Alder 反應形成的末端封鎖基尺寸不大，在未來的應用上會有許多限制，因此我們使用鄰二氮雜苯(pyridazine)接上兩個苯基增加尺寸，同樣利用球磨進行 Diels-Alder 反應，成功將較大尺寸的 DB24C8 內鎖<sup>12</sup>。



流程 二十六 固相 Diels-Alder 反應合成[3]車輪烷

### 1.3 分子開關



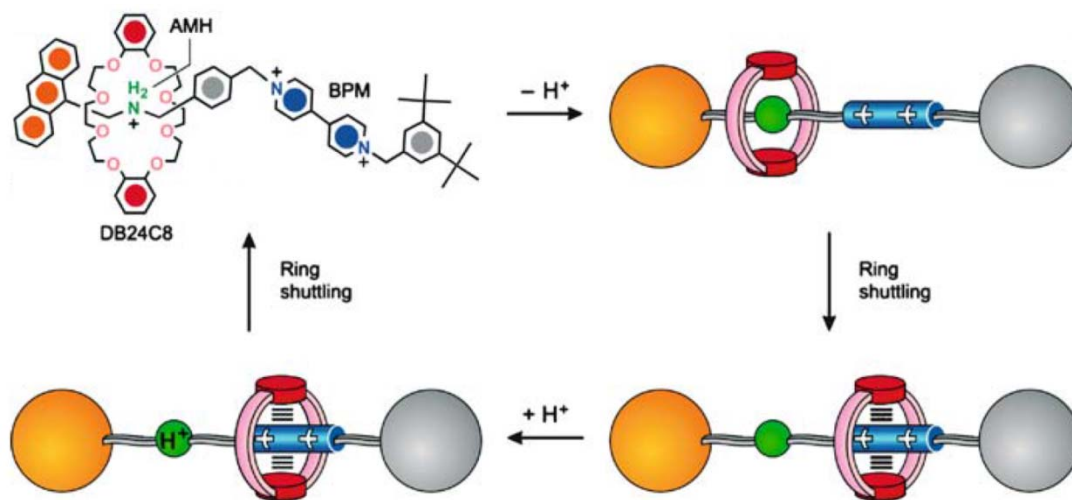
流程 二十七 分子開關示意圖

分子開關(molecular switch)<sup>13</sup>—一種透過適當的設計的車輪烷分子，配備有二至數個不同的分子辨識中心，大環會選擇性的停靠在作用力較強的辨識中心上。利用外在環境刺激削弱或移除其作用力，可以促使大環移動至另一個辨識中心上，我們將其中一種狀態定義為”開”，而另一種狀態定義為”關”。藉由光化學、電化學、酸鹼或金屬離子等手段，可以使大環在這兩種狀態重複的轉換，並且在經由不斷的轉換當中，不會使車輪烷分子產生結構的破壞，產生不可逆的結果。

#### 1.3.1 以酸鹼作控制之車輪烷型分子開關

Stoddart 教授在發現二級銨離子(secondary ammonium ion)，可與二苯並[24]冠-8-醚(dibenzo-24-crown-8，簡稱 DB24C8)，利用氫鍵為主的作用力結合，並以這種錯合系統合成可利用酸鹼控制，具有良好選擇性並且轉換效率佳的分子開關<sup>14</sup>。此一有開關功能的分子梭之啞鈴型組成單元含有兩個辨識端，其一為提供氫鍵的二級銨離子(ammonium, AMH)，另一個則是作為電子受體的聯吡啶陽離子

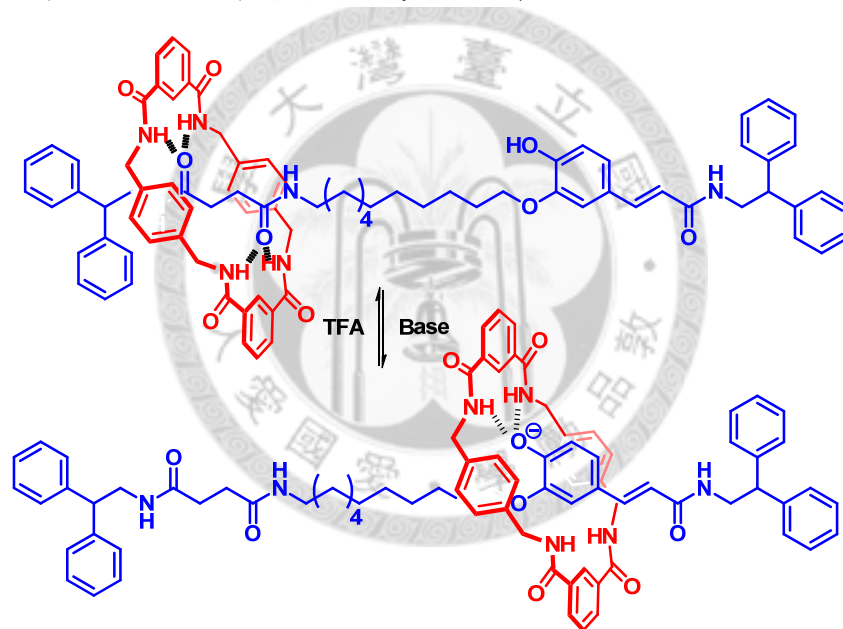
(bipyridinium, BPM), DB24C8 大環分子利用氫鍵以及電荷轉移(charge transfer)的作用力與這兩個辨識端作結合。由於氫鍵作用力強於電荷轉移作用力，在起始狀態時 DB24C8 是完全停留於二級銨離子辨識端。此時若是加入適當的鹼，拔除二級銨離子的氫使其去質子化，DB24C8 與其的氫鍵作用力將會被削弱，使 DB24C8 完全轉移到聯吡啶陽離子辨識端。再加入適當的酸，重新將二級胺質子化，DB24C8 再度移動並回到二級銨離子辨識端，如此達成一個完整的循環。



流程 二十八 Stoddart 教授之酸鹼控制分子開關<sup>15</sup>



Leigh 教授合成含有丁二酸醯胺(succinamide)與修飾上酚基(phenol)的肉桂醯胺(Cinnamic amide)的啞鈴型分子，其中丁二酸醯胺被證實與其先前發展之苄基醯胺(benzylamide)大環有很好的氫鍵結合力，因此使用間苯二甲醯氯(isophthaloyl dichloride)與對二甲苯二胺(para-xylenediamine)進行 2+2 的合環反應，在啞鈴型分子上的丁二酸醯胺引導之下，利用夾鎖法合成車輪烷分子<sup>16</sup>。在中性的情況下大環分子與丁二酸醯胺基辨識端有較強的氫鍵作用力而停留於此站，此時加入適當的鹼試劑，將酚基去質子化，酚離子(phenolate ion)便會與丁二酸醯胺競爭大環，使大環移動到肉桂醯胺的辨識端。再加入適當的酸試劑，將酚離子質子化成為酚，大環又會回到丁二酸醯胺辨識端，形成一個循環。

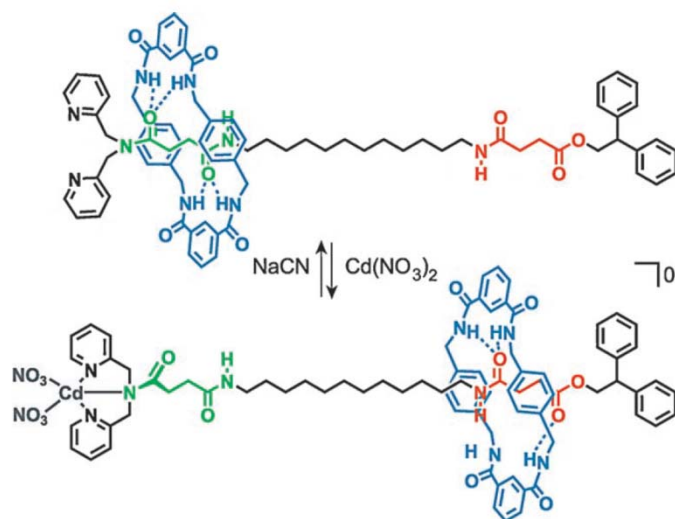


流程 二十九 Leigh 教授之酸鹼控制分子開關

### 1.3.2 以過渡金屬離子作控制之車輪烷型分子開關

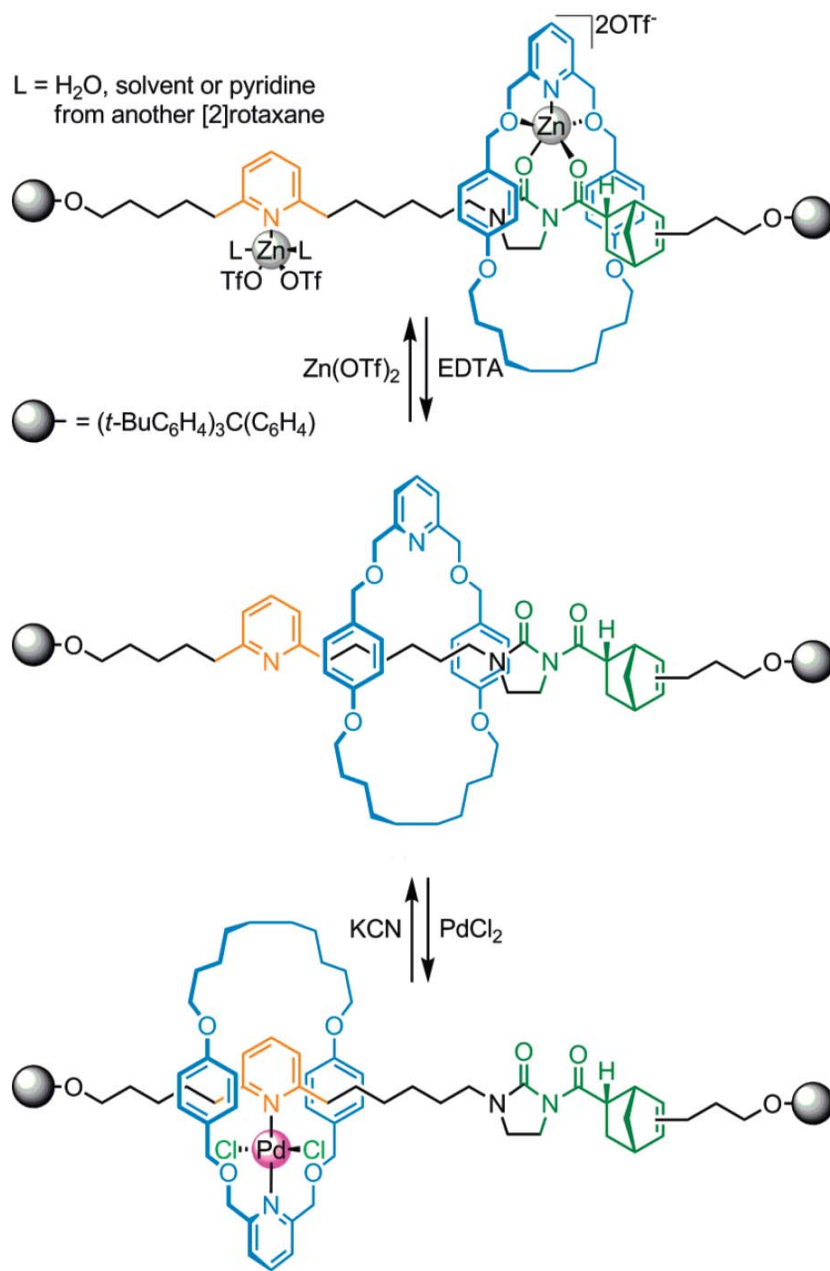
Leigh 教授合成具有丁二酸醯胺(succinamide)與丁二酸醯胺酯(succinic amide ester)基的啞鈴型分子，並且在兩側的末端使用不同的封鎖基，後者為兩個苯基，前者為兩個可以與過渡金屬作鍵結的吡啶基(pyridine)，利用夾鎖法將苄基醯胺大環內鎖形成車輪烷<sup>17</sup>。此時大環停留於丁二酸醯胺基辨識端，若是加入鎘(II)離子，

與末端的吡啶基配位，使丁二酸醯胺基產生構形上的轉變(conformational transformation)，導致大環與其的氫鍵作用力減弱，而移動到丁二酸醯胺酯基鍵結。再加入氰離子移除鎘(II)離子，大環返回構形回復之丁二酸醯胺辨識端，達成一透過金屬離子的加入與移除之分子開關。



流程 三十 Leigh 教授利用金屬配位控制之分子開關

Leigh 教授合成含有吡啶基(pyridine)與咪唑啉酮(imidazolidone)基團的桿狀分子，利用 Diels-Alder 反應將含有吡啶基的大環內鎖形成車輪烷<sup>18</sup>，此時大環並沒有停留於特定的「站」，直到加入了鋅(II)離子之後，從氫原子核磁共振光譜發現到大環與金屬離子配位，並引導停留於咪唑啉酮，同時也發現到啞鈴型分子的吡啶基也有與鋅(II)離子配位的情形，再加入 EDTA 將鋅(II)離子移除，大環回到最初的狀態。若是加入鈹(II)離子，則大環與其配位之後會被引導至啞鈴型分子的吡啶基並停留，再加入氰化鉀(potassium cyanide)移除鈹(II)離子，大環失去金屬引導又再回到最初的狀態。完成透過不同金屬離子而達成的分子開關。



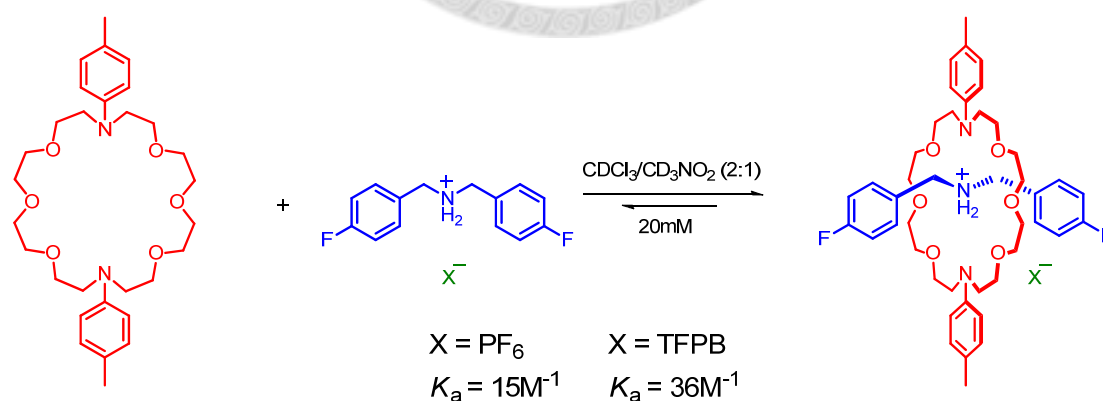
流程 三十一 Leigh 教授利用金屬配位控制之多狀態分子開關

# 貳、結果與討論

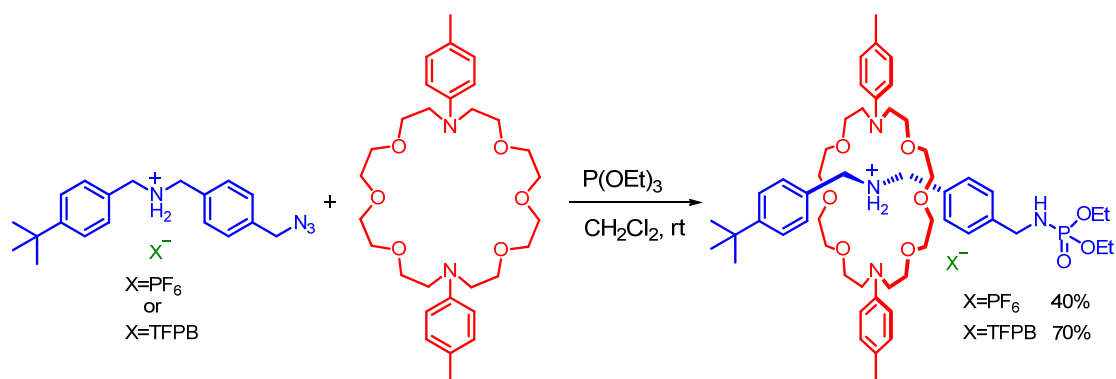
## 2.1 研究動機

氫鍵作用力主導冠醚與二苄基銨離子的鍵結，此種辨識系統對於溶劑的極性非常敏感，因此在合成車輪烷時常會選擇低極性、不破壞氫鍵的溶劑(如二氯甲烷、氯仿等)做為反應條件，以增加錯合強度。不過許多的六氟磷酸陰離子的二苄基銨離子衍生物在這種低極性溶劑的溶解度並不好，而是溶於乙腈、硝基甲烷等高極性溶劑，或是二氯甲烷、氯仿與高極性溶劑的混合液，如此一來，鍵結強度勢必會被影響。造成許多具有應用潛力弱鍵結的系統，由於在 NMR 光譜無法觀察到鍵結的訊號而被忽略。

在我們先前的研究發現<sup>5</sup>，在二苯胺[24]冠-8-醚(4-methyldianilino[24]crown-8，簡稱 4-Me-DA24C8) 這種弱鍵結大環與二(4-氟苄基)銨(bis(4-fluorobenzyl)ammonium，簡稱 DFA)的系統中，比較 TFPB 陰離子與 PF<sub>6</sub> 陰離子兩種相反離子，前者的鍵結常數比起後者能有超出一倍的增長。同時，把 4-Me-DA24C8 運用在穿透後末端封鎖法合成車輪烷分子，在使用 TFPB 陰離子作為相反離子，在產率的表現上比以 PF<sub>6</sub> 陰離子為相反離子的系統，也有明顯的提升。



流程 三十二 4-Me-DA24C8 與 DFA·PF<sub>6</sub> 或 DFA·TFPB 錯合之示意圖



流程 三十三 以  $\text{PF}_6$  或  $\text{TFPB}$  作為陰離子合成車輪烷分子之產率比較

我們近期發展大環分子 **9**<sup>5</sup>，比起先前發展的含有三個氧原子之類似結構大環分子<sup>19</sup>為更弱的氫鍵受體(hydrogen bond acceptor)，主要是因為二甘醇鏈的兩個氧原子被置換為硫原子，而硫原子作為氫鍵受體的能力相對弱，造成與二級銨離子錯合能力較弱的主因。

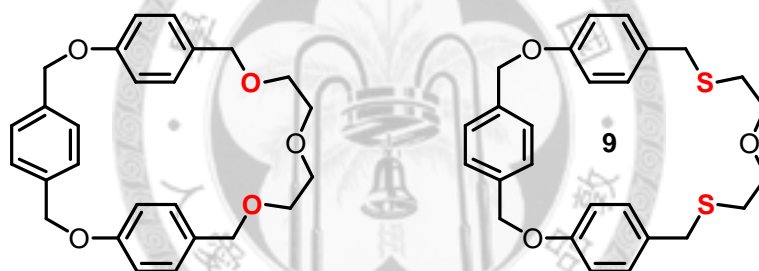


圖 二十五 大環分子 **9** 與我們先前發展之大環的差異

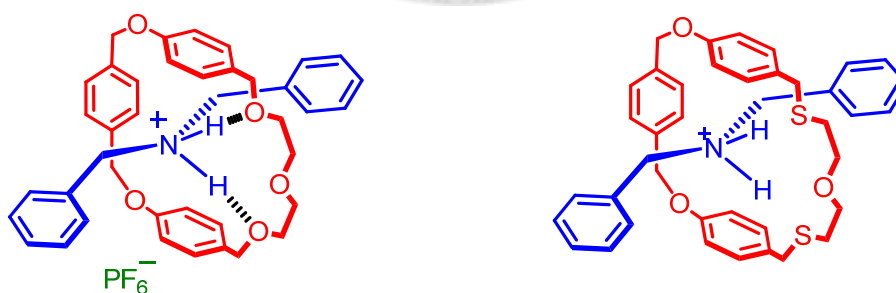
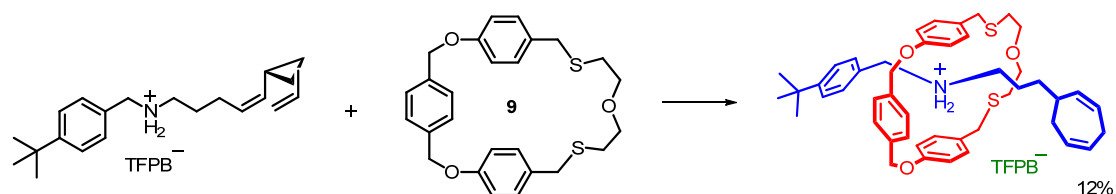


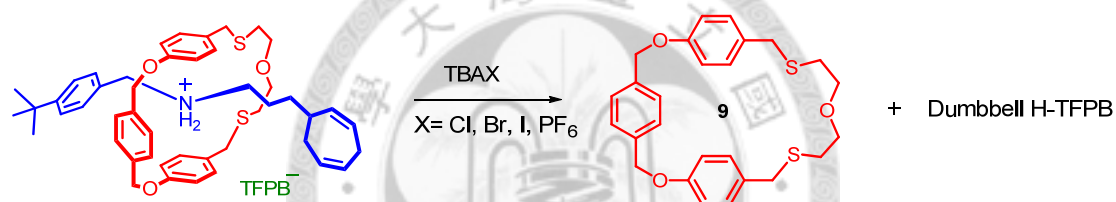
圖 二十六 大環與二苄基銨離子錯合示意圖

為了使大環分子 **9** 與二級銨離子有更強的鍵結，我們把二級銨離子的相反離子換成  $\text{TFPB}$  陰離子，由於  $\text{TFPB}$  的弱配位能力使得大環分子 **9** 與二級銨離子的鍵

結現象能夠在低極性溶劑中被觀察到，之後試著利用穿透後末端膨脹法<sup>20</sup>合成對應之車輪烷，不過並沒有如預期得到內鎖的車輪烷，只要在這個系統加入比 TFPB 配位能力強的陰離子(如  $\text{Cl}^-$ 、 $\text{Br}^-$ 、 $\text{I}^-$ 、 $\text{PF}_6^-$  等)(表格四)，在 NMR 光譜中就會觀測到未鍵結的大環分子 **9** 的訊號，推測可能是因為環庚二烯(cycloheptadiene)末端封鎖基並無法內鎖大環分子 **9**，僅形成準車輪烷而非車輪烷<sup>5</sup>。



流程 三十四 以大環分子 **9** 使用穿透後末端膨脹法合成車輪烷分子



流程 三十五 使用陰離子驅使大環分子 **9** 脫出啞鈴型分子

X	Cl	Br	I	$\text{PF}_6$
$k_d(\text{s}^{-1})$	$2.4 \times 10^{-4}$	$1.4 \times 10^{-4}$	$2.8 \times 10^{-4}$	$1.4 \times 10^{-6}$
$\Delta G^\ddagger(\text{kcal/mol})$	22.4	22.7	23.6	25.4

表格 四 陰離子驅使大環分子 **9** 發生脫出速率之反應動力學常數

在此我們欲尋找適合的反應，既不干擾大環與二級銨離子的鍵結，還能成功形成夠大的末端封鎖基內鎖大環分子 **9**，形成[2]車輪烷分子，並且探討大環分子 **9** 與二級銨離子是以何種形式的作用力維持。

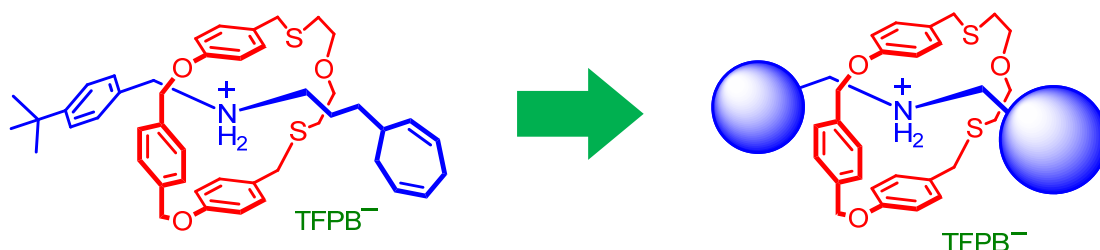


圖 二十七 目標車輪烷分子

## 2.2 桿狀分子的設計與合成

桿狀分子 **10** 的結構基本上還是仿照先前的二苄基銨離子，不同的是 4-第三丁基苄基置換成 3,5-二(第三丁基)苄基，確保大環能夠內鎖。在這裡我們選擇使用最常見穿透後末端封鎖法合成車輪烷，因此在桿狀分子另一端我們選擇疊氮基 (azide)，除了有許多運用於疊氮基的末端封鎖反應，封鎖基尺寸的調控也比末端膨脹法自由許多。

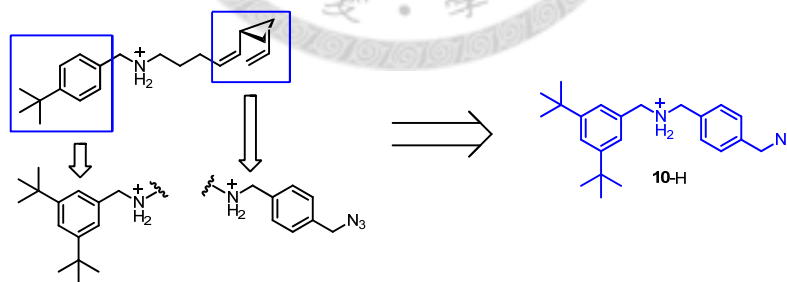
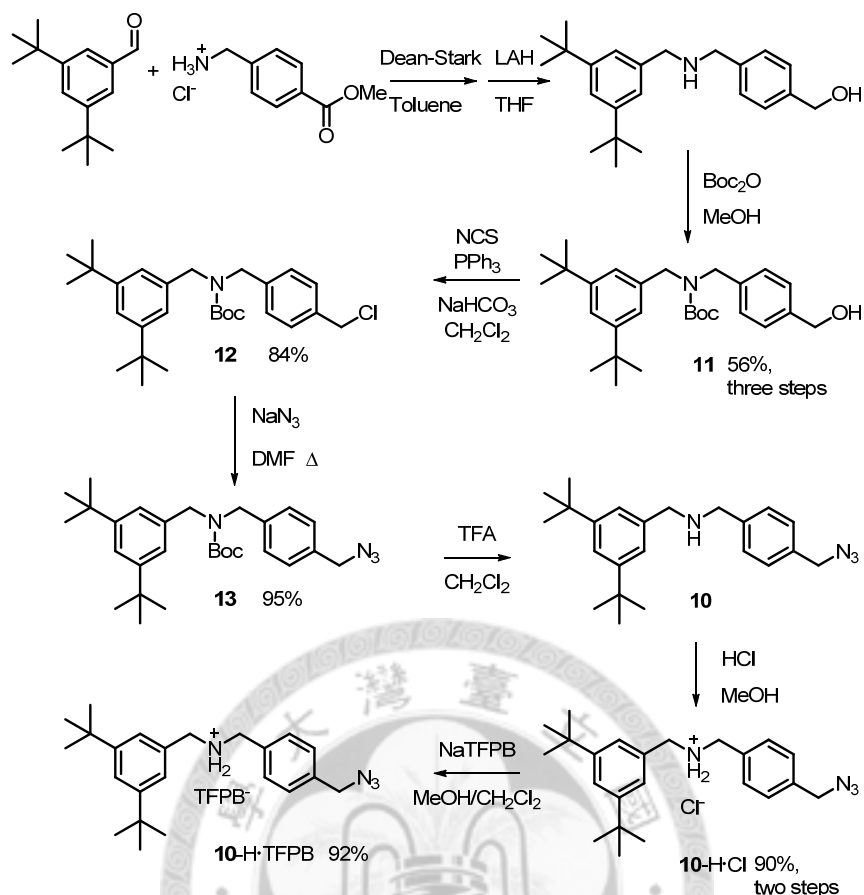


圖 二十八 桿狀分子結構之修正





流程 三十六 桿狀分子的合成

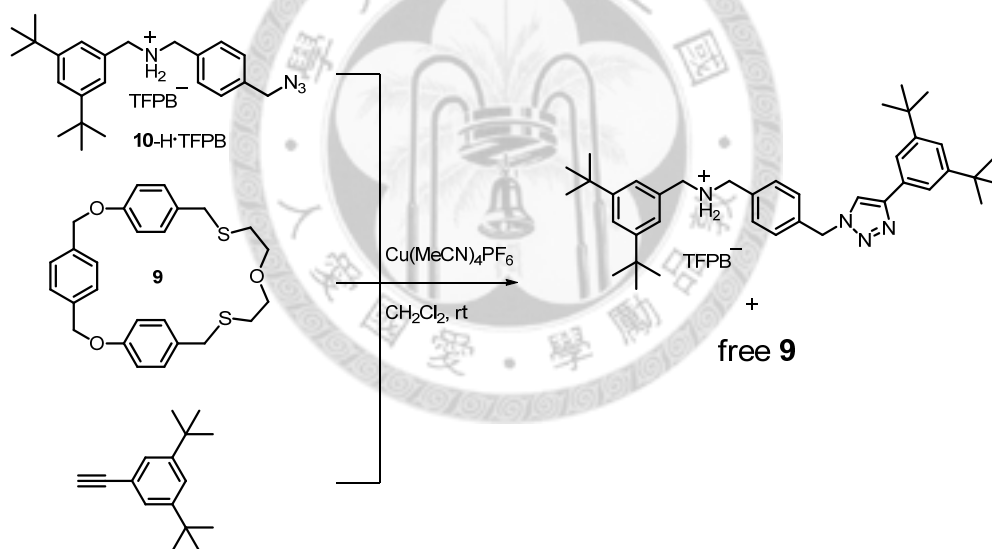
首先將 3,5-二(第三丁基)苯甲醛(3,5-di-*tert*-butylbenzaldehyde)與 4-氨基苯甲酸甲酯(methyl 4-(aminomethyl)benzoate)溶於甲苯在 Dean-Stark 裝置中反應進行迴流反應應形成亞胺分子，接著將溶劑移除後將其溶於四氫呋喃(THF)中，並在冰浴後加入氫化鋁鋰(Lithium Aluminium Hydride，簡稱 LAH)作還原反應，形成含有末端為醇基的二苄基胺的粗產物，但其極性大導致分離上的困難，因此我們直接將混合物溶於甲醇中，在冰浴時加入二碳酸二叔丁酯(Boc<sub>2</sub>O)將胺基上保護，形成的醇化物 **11** 使得分離上的難易度大大減低。將醇化物 **11** 溶於二氯甲烷並加入三苯基磷(triphenylphosphine，簡稱 PPh<sub>3</sub>)，冰浴中再加入 *N*-氯基內醯丁酸胺(*N*-chlorosuccinimide，簡稱 NCS)以及碳酸氫鈉，可得到氯化物 **12**。氯化物 **12** 與疊氮化鈉溶於 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF)中，加熱至約 100°C 行取代反應，得到疊



氮化物 **13**。將疊氮化物 **13** 溶於二氯甲烷，再加入三氟乙酸(Trifluoroacetic acid，簡稱 TFA)去除胺基的叔丁氧羰(Boc)保護基，得到中性桿狀分子 **10**。將中性桿狀分子 **10** 溶於甲醇與二氯甲烷混合溶劑，再加入鹽酸水溶液酸化胺基，形成以氯離子為陰離子的二級銨離子 **10-H·Cl**。最後將二級銨離子 **10-H·Cl** 溶於甲醇與二氯甲烷的混合溶劑中，加入等當量的 NaTFPB 作離子交換，得到陰離子為 TFPB 的二級銨離子 **10-H·TFPB**。

### 2.3 尋找適當的末端封鎖反應

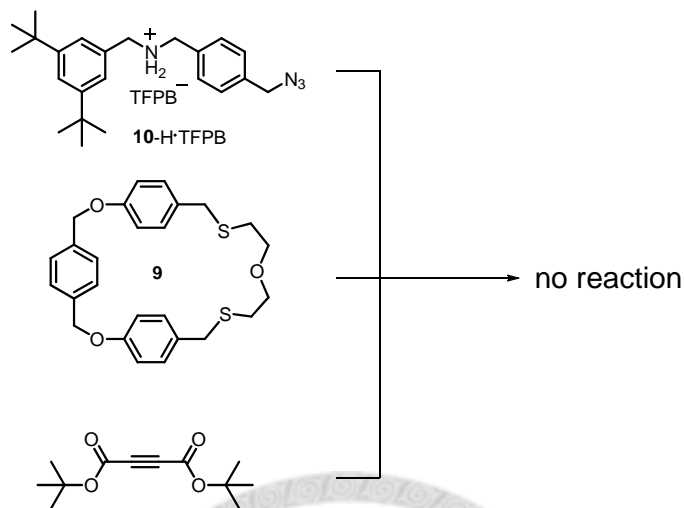
常使用在疊氮官能基的反應就屬點擊化學(click chemistry)的 1,3-dipolar 環化加成反應<sup>21</sup>，是將炔類分子與疊氮基作環化加成反應形成 1,2,3-三唑(1,2,3-triazole)的五員環，我們嘗試了幾種方法如下：



流程 三十七 利用銅(I)離子催化之末端封鎖反應

首先是最傳統的銅(I)離子催化的 1,3-dipolar 反應<sup>22</sup>，將二級銨離子 **10-H·TFPB** 與大環分子 **9** 溶解於二氯甲烷攪拌 30 分鐘使其形成準車輪烷並達成平衡，加入 1,3-二(第三丁基)-5-乙炔基苯在銅(I)離子催化劑( $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ )進行室溫 1,3-dipolar 的環化加成反應，不過得到的產物大部分皆為啞鈴形分子，原因可能是催化劑的

乙腈和 PF<sub>6</sub><sup>-</sup> 陰離子干擾了大環分子 **9** 與二級銨離子 **10-H·TFPB** 的鍵結，使其不利於錯合形成準車輪烷分子，更遑論車輪烷的合成。

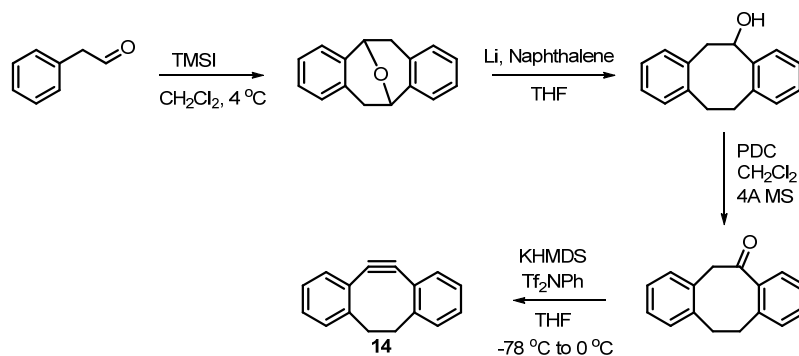


流程 三十八 無催化劑之末端封鎖反應

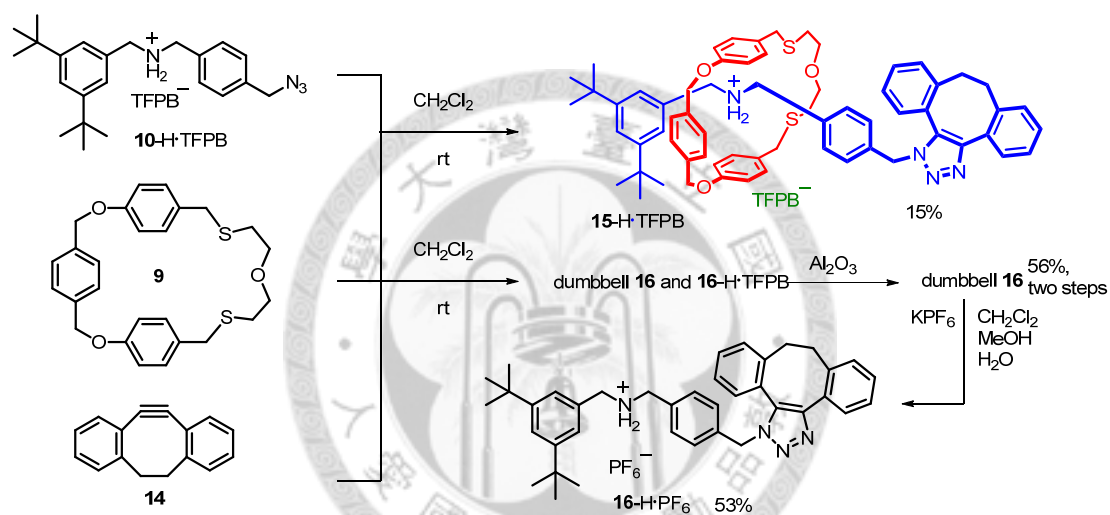
由於銅離子大多與配位能力較強的陰離子穩定存在，因此我們尋找毋須金屬離子催化就能達成的 1,3-dipolar 環化加成反應，Stoddart 教授使用丁炔二酸二第三丁酯(di-*tert*-butyl acetylenedicarboxylate)。這種缺電子的炔類分子，可以在無銅(I)離子催化並且在二氯甲烷或是氯仿等低極性溶劑下，進行末端封鎖反應得到車輪烷分子<sup>23</sup>。於是我們選擇這個反應作另一個嘗試，一樣先將大環分子 **9** 以及桿狀分子 **10-H·TFPB** 溶於二氯甲烷攪拌使其形成準車輪烷並達到平衡，之後加入丁炔二酸二第三丁酯室溫反應隔夜，發現到反應並沒有進行，可能於室溫下反應速度太慢或甚至沒有反應，因此對於我們的這個系統並不是一個合適的方法。

近年已發展出利用環張力的釋放來達成無金屬 1,3-dipolar 環化加成反應，如環辛炔(cyclooctyne)及其衍生物<sup>24</sup>，此法的優點除了能夠在低極性溶劑進行，毋須金屬離子的催化，甚至以非常快的反應速度達成反應，以上的優勢正符合我們尋找的反應要件。在這裡我們選擇它的衍生物二苯並環辛炔 **14**(dibenzocyclooctyne)作為我們的末端封鎖基團，其合成參照文獻的流程<sup>25</sup>。此封鎖基極大的尺寸應可以在進

行末端封鎖反應之後成功阻擋大環分子 **9** 的脫落，並獲得車輪烷分子。



流程 三十九 環辛炔 **14** 的合成

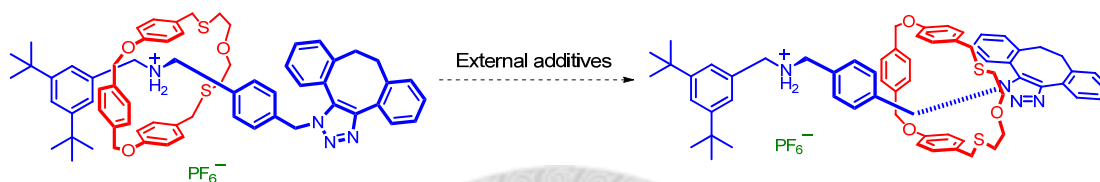


流程 四十 利用環張力釋放達成之末端封鎖反應

接著將大環 **9** 與桿狀分子 **10-H·TFPB** 溶於二氯甲烷攪拌達平衡，加入二苯並環辛炔 **14** 反應隔夜，經管柱層析法純化後，可以得到 15% 產率的 [2] 車輪烷 **15-H·TFPB** 以及被部分去質子的中性啞鈴型分子。為了獲得啞鈴型分子的實際產率，將其混合物通過氧化鋁 (aluminum oxide) 充填的管柱去質子化，得到純的產率 56% 的中性啞鈴型分子 **16**，之後將其使用鹽酸水溶液酸化，並使用六氟磷酸鉀 ( $\text{KPF}_6$ ) 作離子交換，得到啞鈴型分子 **16-H·PF<sub>6</sub>**。

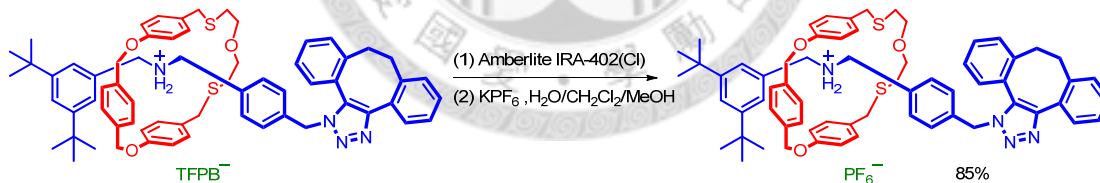
## 2.4 利用外在添加物達成分子開關的目的

由於車輪烷 **15-H**·TFPB 的陰離子為 TFPB，使得結晶的產生上有一定的難度，所以我們欲將車輪烷 **15-H**·TFPB 的 TFPB 陰離子置換為 PF<sub>6</sub> 陰離子，其一是因為以 PF<sub>6</sub> 為陰離子的分子在結晶的產生上較容易，其二是因為 PF<sub>6</sub> 陰離子比起 TFPB 陰離子的配位鍵結能力較強，也許可以使大環 **9** 與啞鈴型分子的鍵結減弱，使得大環分子 **9** 可以使用金屬離子或酸鹼等外在添加物控制其停留的位置。



流程 四十一 分子開關之示意圖

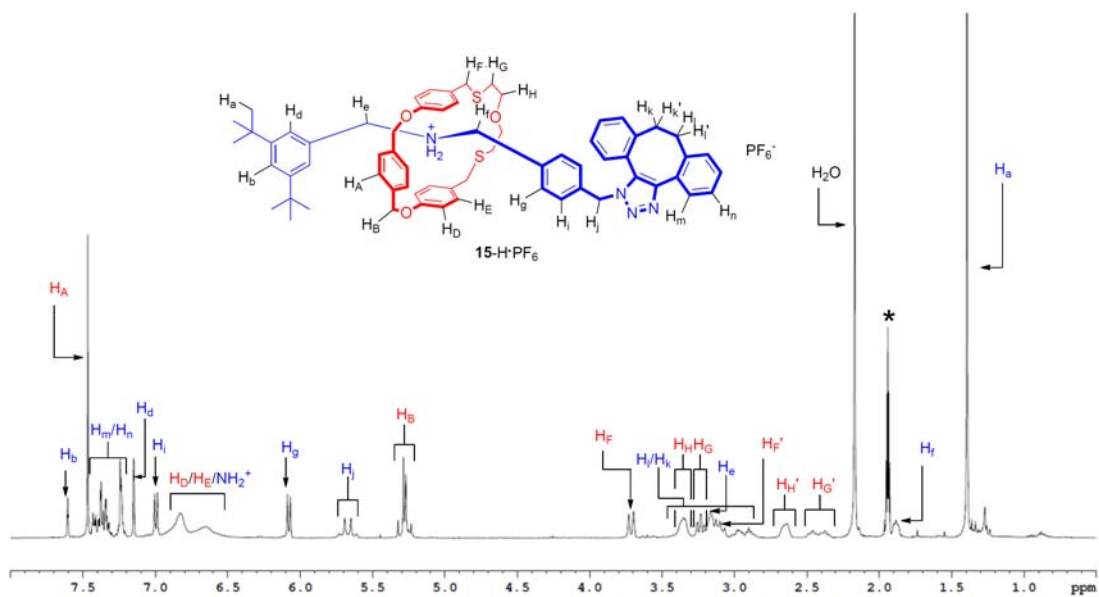
將車輪烷 **15-H**·TFPB 溶於二氯甲烷與甲醇的混合液，並加入離子交換樹脂 IRA-402(Cl<sup>-</sup>)，攪拌 5 至 10 分鐘，過濾後將溶劑移除，重複此流程十次，將 TFPB 陰離子置換為氯離子，之後加入六氟磷酸鉀(KPF<sub>6</sub>)水溶液將氯離子再置換為 PF<sub>6</sub> 陰離子，純化之後可以得到 85% 的車輪烷 **15-H**·PF<sub>6</sub>。



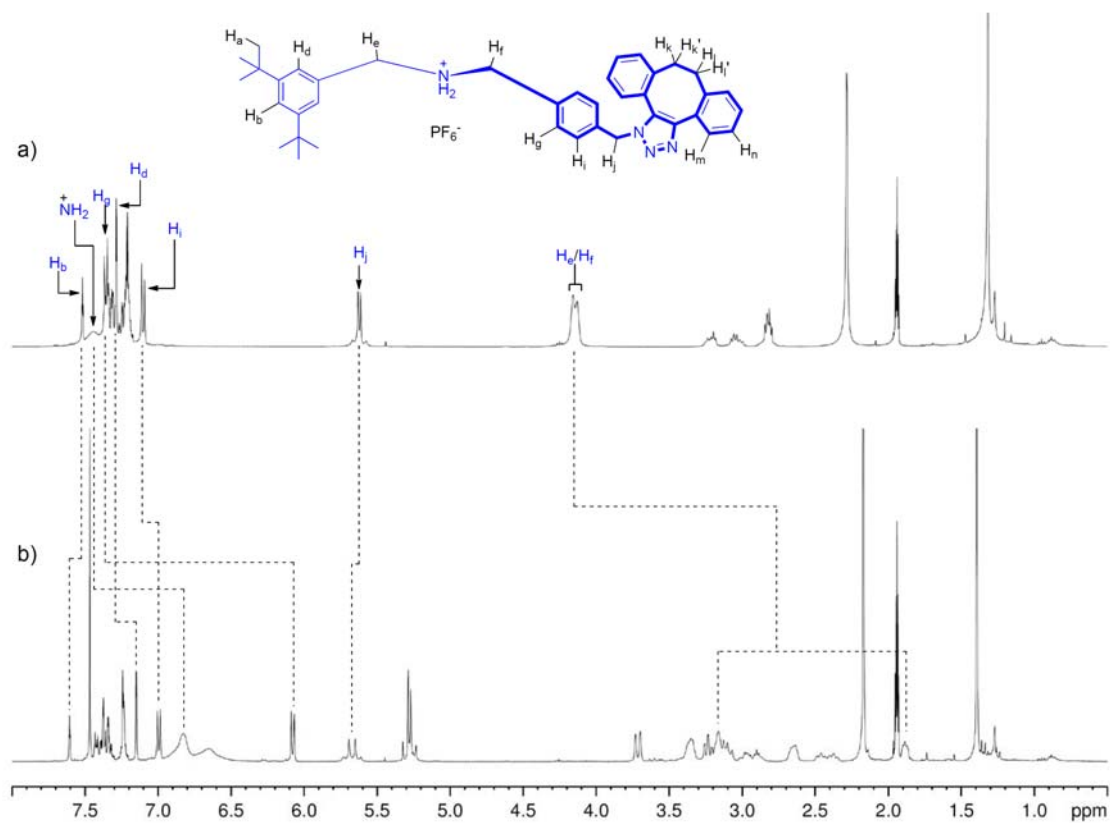
流程 四十二 車輪烷之離子交換

### 2.4.1 車輪烷結構探討

我們試圖利用氫原子 NMR 光譜來推測大環停留於啞鈴型分子的哪個位置，由於之後的測試需要對於外在添加物有較佳溶解度的溶劑，於是我們選擇氘乙腈 (CD<sub>3</sub>CN) 作為測定氫原子 NMR 光譜的溶劑。(圖 二十九)為車輪烷 **15-H**·PF<sub>6</sub> 的 NMR 光譜。



圖二十九 車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  之  $^1\text{H}$  NMR 光譜圖 [400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K]



圖三十 部分  $^1\text{H}$  NMR 光譜圖 [400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K] 依序為 (a) 啞鈴型分子  $16\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  (b) 車輪烷分子  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$

(圖三十)疊圖中我們可以發現，車輪烷分子  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$ (圖(b))中啞鈴型分子部分的氫訊號因為大環的苯環遮蔽(shielding)效應作用之下，較相對應的啞鈴型分子  $16\text{-H}\cdot\text{PF}_6$ (圖(a))之氫訊號呈現 upfield shift，其中尤其是銨基、亞甲基(methylene)的  $H_f$  和  $H_e$  以及苯環上的  $H_g$  最為明顯，其中值得注意的是亞甲基的  $H_f$  與  $H_e$  的訊號移動量並不相同， $H_f$  移動量比  $H_e$  還要多，推斷大環雖然不斷地在  $H_f$  與  $H_e$  擺盪，但是比較多的時間是停留在  $H_f$  側。造成此現象的原因可能是 3,5-二(第二丁基)苯基的立體障礙，造成大環難以靠近，產生銨離子兩側亞甲基呈現如此大的遮蔽差異。

若是假設大環苯環的遮蔽程度直接正比於化學偏移的改變量，以及在完全被遮蔽時兩個亞甲基的氫會 upfield 移動到一樣的位置。我們觀察啞鈴型分子  $16\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  的氫核磁共振光譜的  $H_e/H_f$  位置，其化學偏移約為 4.15 ppm，而在車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  的  $H_e$  約在 3.23 ppm、 $H_f$  約在 1.88 ppm，假設  $H_e$  與  $H_f$  被完全遮蔽時是 a ppm， $H_e$  的遮蔽程度為 b%， $H_f$  的遮蔽程度為(100-b)%。



圖 三十一 化學位移示意圖

計算得 b% 約為 30%， $H_e$  的遮蔽程度為 30%，而  $H_f$  為 70%，所以大環雖然是在擺動，但是停留於  $H_f$  的時間較長，計算結果也與之前的推論相符合。

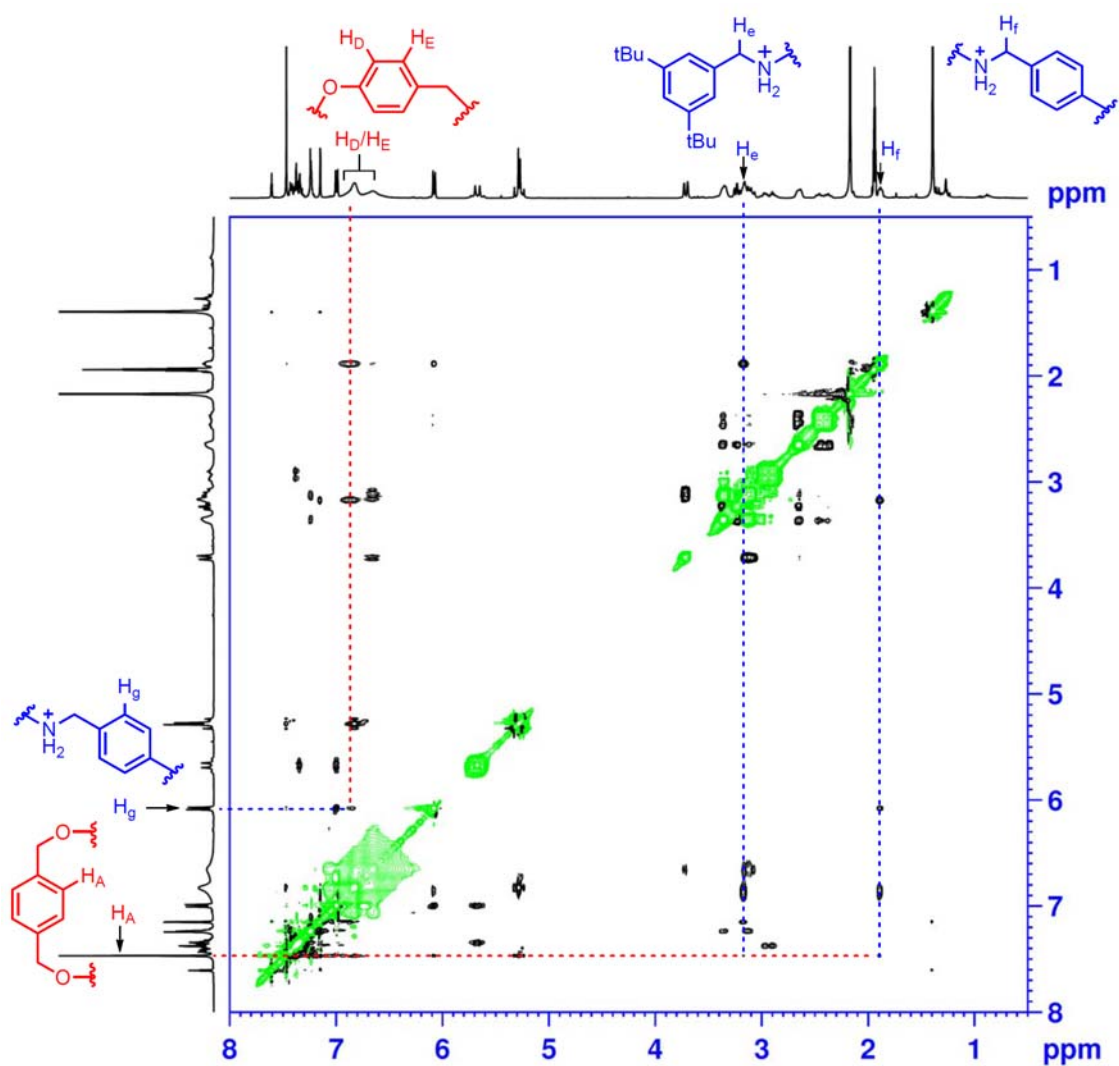
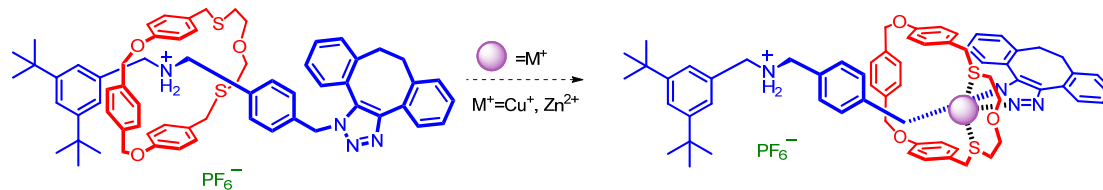


圖 三十二 車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY 光譜圖[400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K]

從二維氫原子核磁共振光譜的 NOESY，我們也觀察到大環的  $H_D/H_E$  及  $H_A$  與啞鈴型分子單元的銨基旁亞甲基之  $H_e$ 、 $H_f$  還有苯環上的  $H_g$  有 NOE 的現象，因此大環應該是在這三種氫之間作擺動，符合前面在一維氫原子 NMR 光譜得到的結論。

## 2.4.2 利用金屬離子控制



流程 四十三 利用過渡金屬引導大環移動

車輪烷 **15-H**·PF<sub>6</sub> 組成單元的大環與啞鈴型分子皆有可以提供金屬配位的雜原子，分別為大環上的硫醚基(thioether)硫原子以及啞鈴型分子末端的 1,2,3-三唑(1,2,3-triazole)上的氮原子，硫醚<sup>26</sup>與 1,2,3-三唑<sup>27</sup> 在文獻中被證實與許多後過渡金屬(late transition metal)有良好的結合力，因此我們欲利用此類金屬離子引導大環 **9** 移動到 1,2,3-三唑，我們考慮到環尺寸的大小，選擇了尺寸較小的第一列後過渡金屬的鋅(II)以及銅(I)離子作測試。



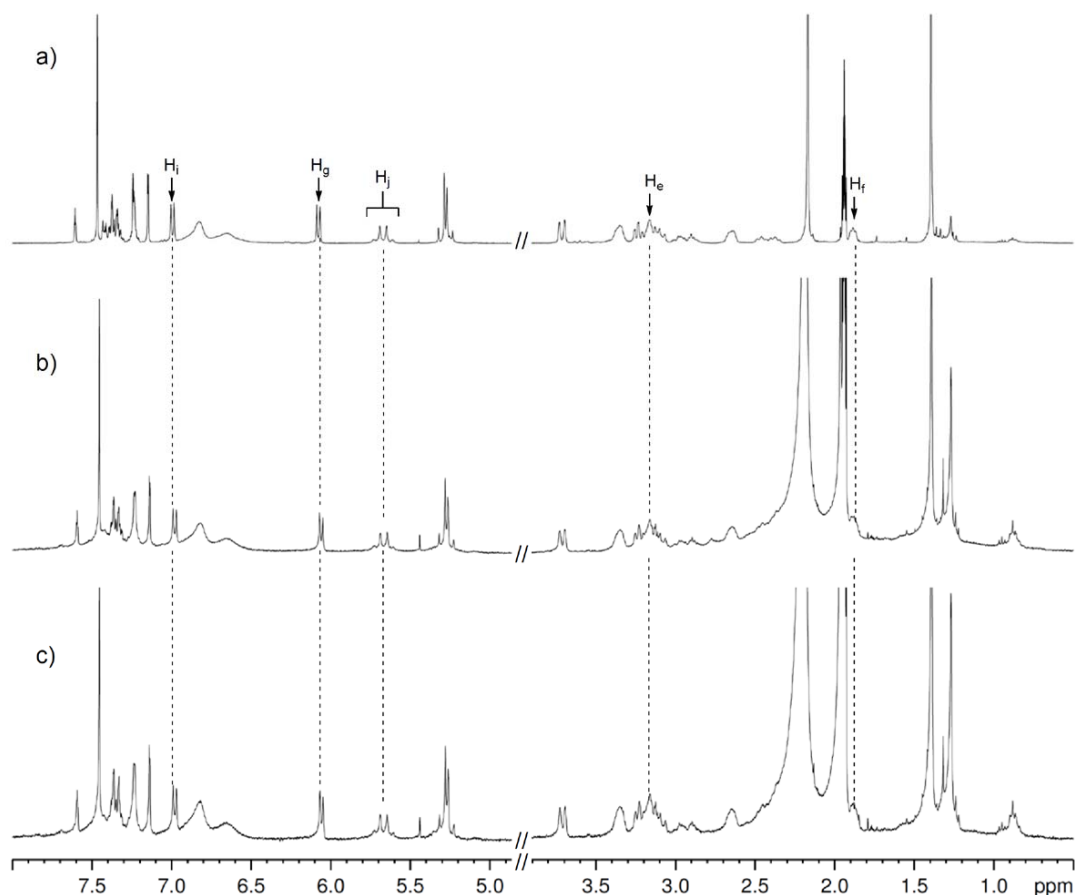
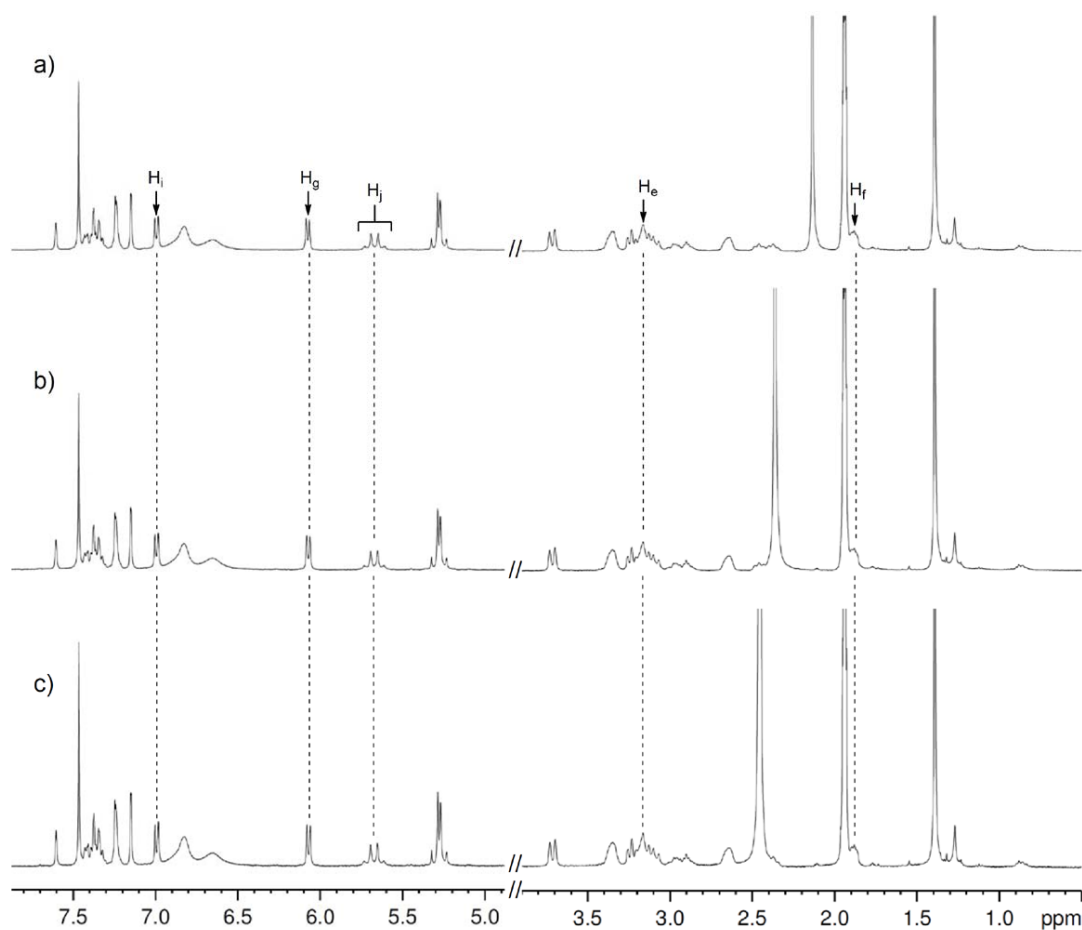


圖 三十三 車輪烷  $14\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  加入  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  之部分  $^1\text{H}$  NMR 光譜圖 [400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K] (a) 車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  (b) 將車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  與 1 當量  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  混合 (c) 將車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  與 2 當量  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$  混合

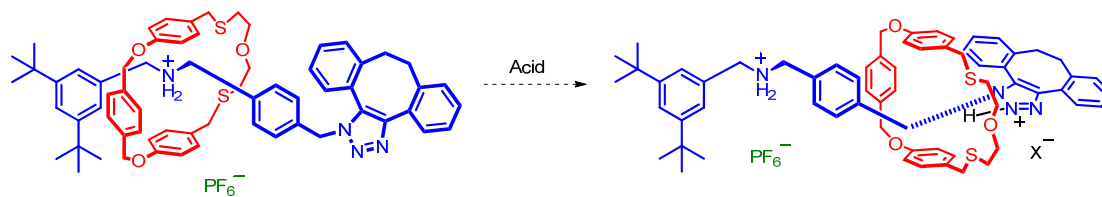
將車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  溶於氘乙腈，以滴定 (titration) 的方式加入銅(I)離子，在這裡我們選擇四(乙腈)銅(I)六氟磷酸鹽 (Tetrakis(acetonitrile)copper(I) hexafluorophosphate, 簡稱  $\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{PF}_6$ ) 作為銅(I)離子的來源，主要是考慮到系統的溶劑以及陰離子的種類。圖(b)為加入相對車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  為一當量的銅(I)離子的 NMR 圖譜，可以觀察到氫訊號相對於車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  並沒有明顯的偏移，於是再加入一當量的銅(I)離子圖(b)，其訊號的偏移量亦不明顯。從圖譜中的車輪烷的亞甲基訊號  $\text{H}_j$  並沒有被大環遮蔽造成偏移，推測銅(I)離子沒有如預期的引導大環分子 **9** 從銨離子的站移動到 1,2,3-三唑的站。



圖三十四 車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  加入  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  之部分  $^1\text{H}$  NMR 光譜圖 [400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K] (a) 車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  (b) 將車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  與 1 當量  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  混合 (c) 將車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  與 2 當量  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$  混合

將車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  溶於氘乙腈，一樣以滴定 (titration) 的方式加入鋅(II)離子，這裡我們選擇六水合過氯酸鋅 (Zinc perchlorate hexahydrate, 簡稱  $\text{Zn}(\text{ClO}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) 作為離子來源。加入相對於車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  為一當量的鋅(II)離子，在 NMR 圖譜 (b) 並沒有觀察到訊號有明顯的偏移，之後再加入一當量鋅(II)離子如圖 (c)，訊號也沒有顯著的偏移。同樣地，車輪烷分子的亞甲基訊號  $\text{H}_j$  並無因為大環遮蔽造成偏移，推測大環分子 **9** 也無法利用鋅(II)離子而引導到 1,2,3-三唑的位。

### 2.4.3 加入酸試劑作控制



流程 四十四 利用酸試劑引導大環移動

車輪烷 **15**-H·PF<sub>6</sub> 組成單元啞鈴型分子的 1,2,3-三唑(1,2,3-triazole)在文獻中報導為弱鹼性<sup>28</sup>，於是我們使用酸度夠強並且可以溶於有機溶劑的酸，質子化 1,2,3-三唑的氮原子，使得大環 **9** 可以在氫鍵作用力的引導之下，移動位置到質子化的 1,2,3-三唑的站。

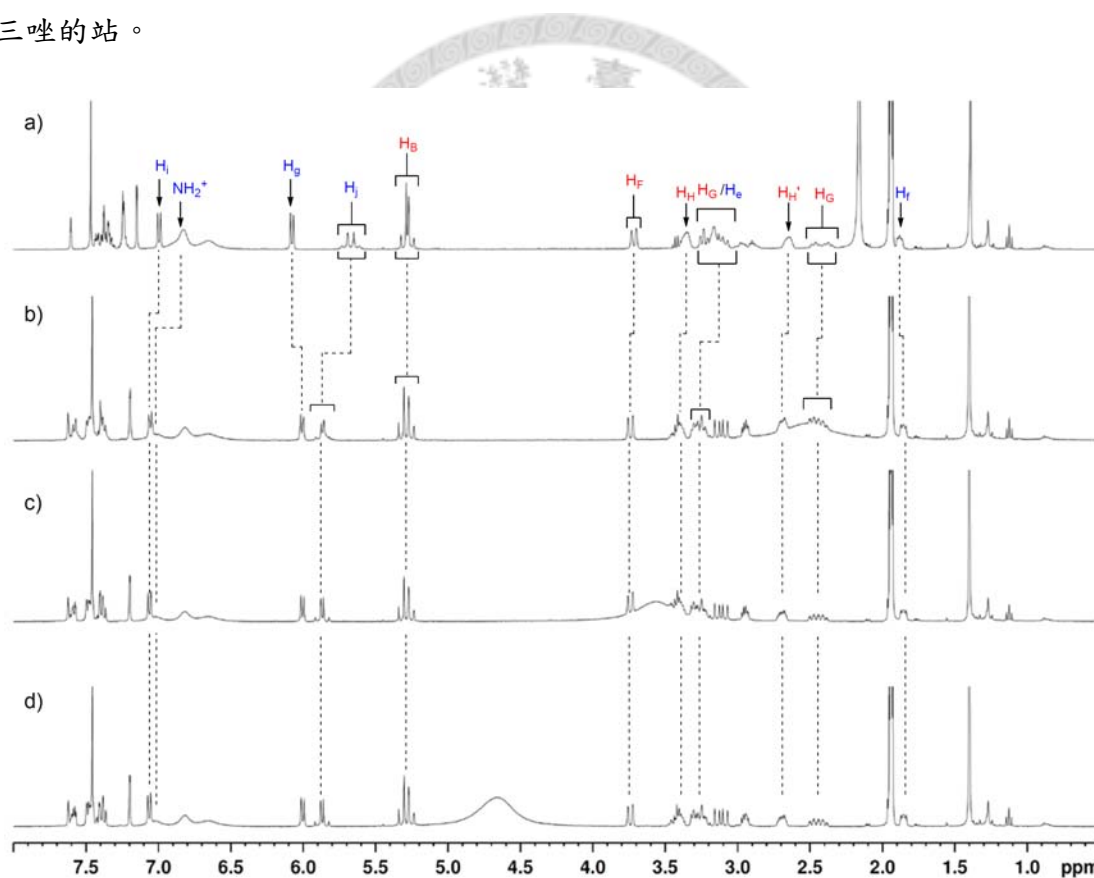
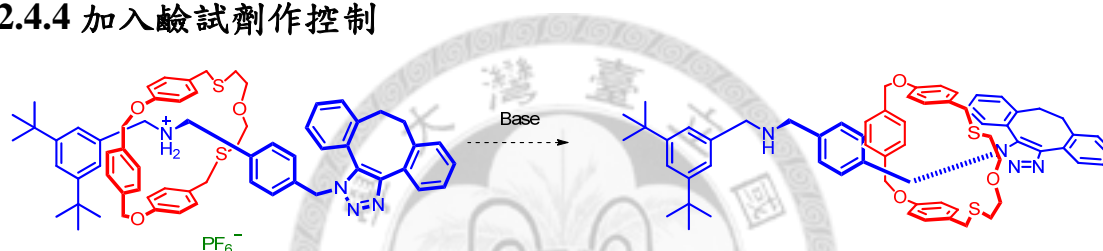


圖 三十五 車輪烷 **15**-H·PF<sub>6</sub> 加入 TfOH 之部分 <sup>1</sup>H NMR 光譜圖[400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298 K] (a)車輪烷 **15**-H·PF<sub>6</sub>(b)將車輪烷 **15**-H·PF<sub>6</sub> 與 1 當量 TfOH 混合(c) 將車輪烷 **15**-H·PF<sub>6</sub> 與 2 當量 TfOH 混合(d) 將車輪烷 **15**-H·PF<sub>6</sub> 與 4 當量 TfOH 混合

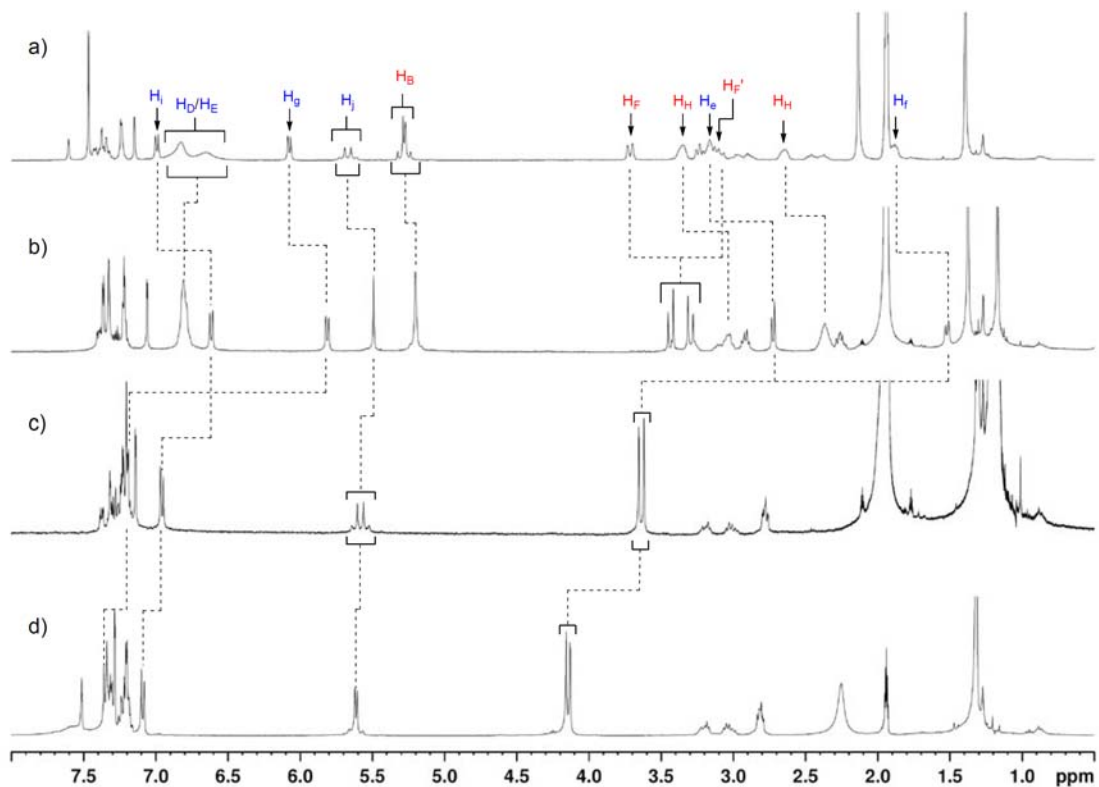
將車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  溶於氘乙腈，這裡我們選擇三氟甲磺酸 ( $\text{p}K_{\text{a}}=-15$ )(Trifluoromethanesulfonic acid, 簡稱 TfOH) 來酸化 1,2,3-三唑，並以滴定的方式加入。加入相對車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  為一當量的酸，我們在 NMR 圖譜上觀察到許多訊號都有明顯的偏移，其中酸化的證據就是：在圖(b)1,2,3-三唑旁之亞甲基的  $\text{H}_j$  訊號比起圖(a)有明顯的 downfield 偏移，1,2,3-三唑旁的二苯並環辛烯的訊號也有 downfield 偏移。但是大環分子 **9** 的訊號還是沒有顯著的偏移，從  $\text{H}_e$  與  $\text{H}_f$  訊號判斷大環應該還是停留於二級銨離子，並沒有因為酸化而有移動的現象發生。並且在加入到 4 當量的酸之後如圖(d)，啞鈴型單元的氫訊號也沒有進一步的變化。

#### 2.4.4 加入鹼試劑作控制



流程 四十五 利用鹼試劑引導大環移動

車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  中大環與啞鈴型分子上的二級銨離子和亞甲基作氫鍵鍵結，使得大環停留於此站。若是我們使用強鹼拔除銨離子的氫使其成為中性，可以預期前述的氫鍵作用力將會被削弱，讓大環不再停留於此站之後，有機會移動到 1,2,3-三唑的站。



圖三十六 部分  $^1\text{H}$  NMR 光譜圖[400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K](a) 車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$ (b) 車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  混合過量  $t\text{BuOK}$ (c) 中性啞鈴型分子  $16$ (d) 啞鈴型分子  $16\text{-H}\cdot\text{PF}_6$

我們用叔丁醇鉀(potassium *tert*-butoxide, 簡稱  $t\text{BuOK}$ )作為鹼試劑,但是由於其在乙腈的溶解度不佳,於是皆以溶於氘乙腈的車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  加入過量的叔丁醇鉀測定。在鹼化的 NMR 光譜圖(b)我們觀察到,車輪烷分子中的胺基附近的氫訊號,比起圖(a)皆有明顯的 upfield 的偏移,對照啞鈴型分子  $16\text{-H}\cdot\text{PF}_6$ (圖(d))與被去質子化的中性啞鈴型分子  $16$  的 NMR 光譜(圖(c)),對應的氫原子訊號( $\text{H}_e$ 、 $\text{H}_f$ )upfield 偏移的幅度,與車輪烷的差異不大,於是我們推測車輪烷的啞鈴型單元應該成功的被叔丁醇鉀去質子而成為中性。再觀察到車輪烷分子中大環單元的氫訊號,相較於鹼化之前,也有很明顯的變化,推測是因為啞鈴型單元被去質子化之後,大環與胺基辨識端的作用力被削弱,導致大環鍵結的位置發生變化。因此我們使用二維核磁共振光譜的 NOESY 來確認大環在鹼化之後的位置。

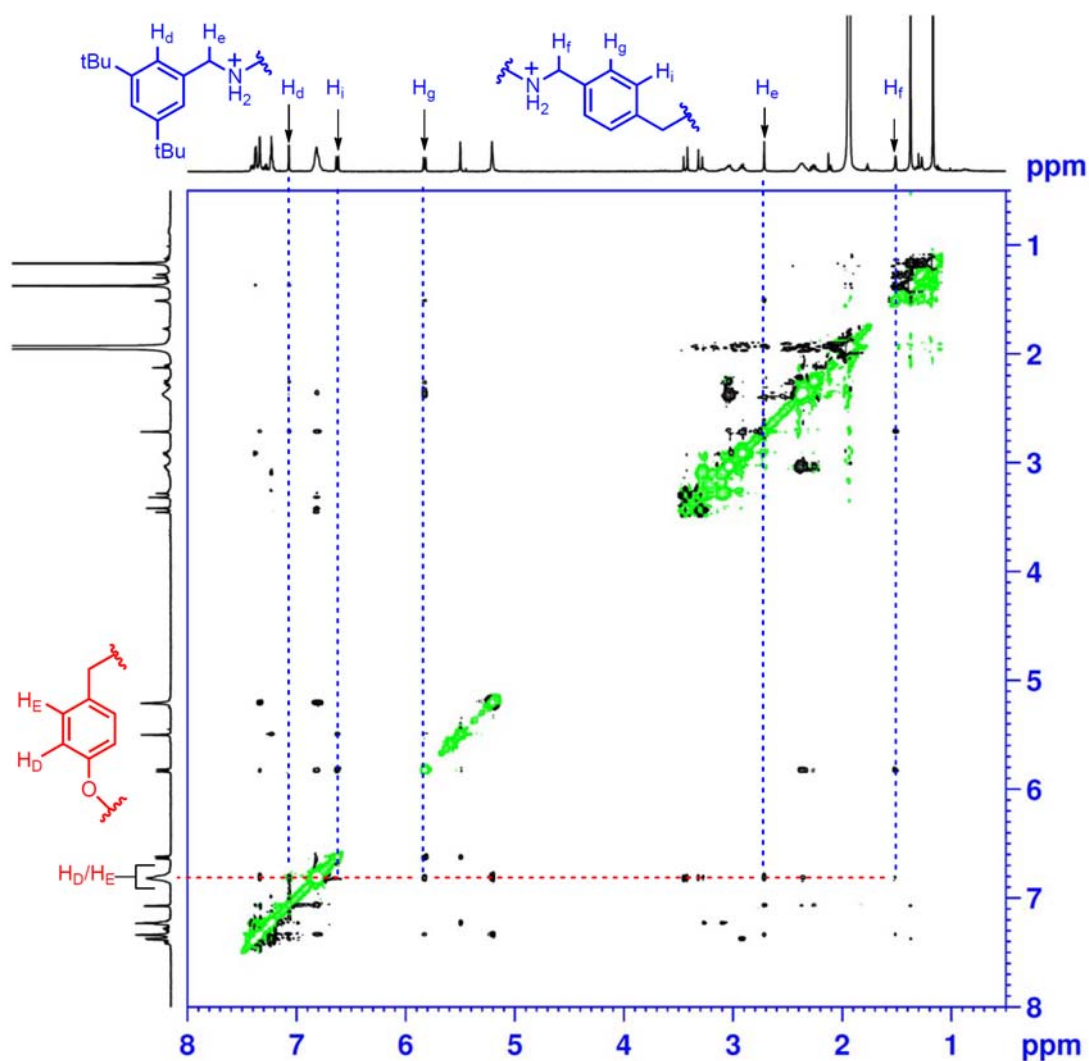


圖 三十七 車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  混合過量  $t\text{BuOK}$  之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY 光譜圖[400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K]

首先我們看到與車輪烷  $15\text{-H}\cdot\text{PF}_6$  相同的是，大環的  $\text{H}_\text{D}/\text{H}_\text{E}$  與啞鈴型單元胺基兩旁之  $\text{H}_\text{e}$  與  $\text{H}_\text{f}$  還是有 NOE 的現象，但不同的是，大環的  $\text{H}_\text{D}/\text{H}_\text{E}$  與啞鈴型單元末端的  $\text{H}_\text{d}$  以及中央苯環之  $\text{H}_\text{i}$  有 NOE 的現象，推測大環在與胺基辨識端作用力被削弱的情況，擺動的範圍變得更大，但是還是沒有如預期的移動到 1,2,3-三唑周邊。

## 參、結論

在這個章節，我們成功尋找到適合的末端封鎖反應，內鎖弱鍵結大環分子 **9** 形成[2]車輪烷 **15-H·TFPB**，並且把相反離子置換後形成 **15-H·PF<sub>6</sub>** 之後，沒有在 NMR 光譜觀察到大環分子 **9** 有從啞鈴型單元脫出的現象，這種無須催化劑、可在低極性溶劑中以及室溫下反應的末端封鎖法，也許可以應用於其他的弱鍵結系統，進而發掘出更多有應用潛力的系統。

在分子開關行為的研究中，利用酸、鹼或是金屬離子等外在添加物的刺激之下，我們並無法使車輪烷 **15-H·PF<sub>6</sub>** 發揮分子開關的功能，其原因可能為啞鈴型分子的長度太短，使得內鎖於其中的大環並沒有足夠的空間移動，因此在桿狀分子的結構上，也許可以適當延長末端的鏈，減少立體上的障礙，使得大環能夠有足夠的空間移動，進而達到分子開關的展現。





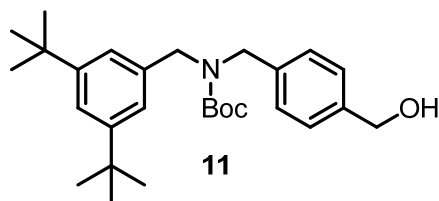
## 肆、實驗部分

碳、氫核磁共振光譜( $^{13}\text{C}$  NMR,  $^1\text{H}$  NMR)是使用 Varian Mercury Plus 400 MHz NMR 及 Bruker Avance III 400 MHz NMR, 化學位移 (chemical shift) 單位為 ppm, 以氘乙腈 ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ,  $\text{CD}_2\text{HCN}$ :  $\delta = 1.94$ ) 以及氘氯仿 ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CHCl}_3$ :  $\delta = 7.24$ ) 為溶劑測得, 吸收峰分裂方式 (splitting patterns) 表示如下: s 表單峰, d 表雙峰, t 表三峰, q 表四峰, m 表多峰, br 表寬峰, 偶合常數以  $J$  表示, 單位為 Hz。質譜由國科會台北貴儀中心代測, 而得 ESI 質譜。熔點由 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 (70-230 mesh) 或 60 (230-400 mesh) 以及氧化鋁鹼性 90 (0.063-0.200 mm)。

所有反應皆在磁攪拌器及氮氣下操作, 反應若需無水條件, 則玻璃器皿先在抽真空下加熱乾燥, 待冷卻後置入氮氣才開始反應。反應用二氯甲烷以及甲苯經由 LC Technology Solutions Inc. 生產之有機溶劑純化系統乾燥純化過後使用。二甲基甲醯胺為直接使用購買 Merck 的試藥級溶劑。合成所需藥品使用 Aldrich、Merck、Acros、TCI 或 Strem 等藥廠所生產之試藥。

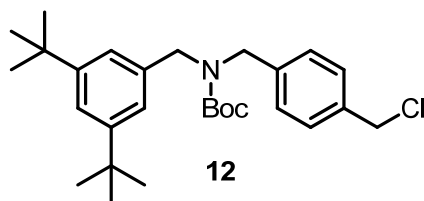


## Benzyl alcohol **11**



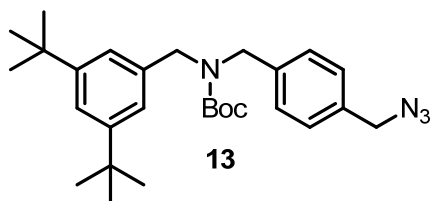
The mixture of 3,5-di-*tert*-butyl benzaldehyde(1.4614 g, 6.693 mmol) and methyl 4-aminobenzoate hydrochloride(1.35g, 6.695 mmol) was dissolved in toluene( 70 mL ). The reaction was stirred and refluxed overnight. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in THF at 0°C and LiAlH<sub>4</sub> (0.56 g, 14.755 mmol) was added by several portions. The reaction was quenched by H<sub>2</sub>O, dried by MgSO<sub>4</sub> and the solvent was evaporated by rotavapor. The crude was dissolved in MeOH(70 mL) and Di-*tert*-butyl dicarbonate ( 2.44 mL, 10.621 mmol) was added at 0°C. The mixture was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed by rotavapor. The residue was partitioned between CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O three times. The organic layer was collected, dried by MgSO<sub>4</sub> and purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, ethyl acetate: n-hexane=1:9) to give pale yellow oil (1.7889 g, 59 % three steps). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298 K): δ= 1.30 (s, 18H), 1.47 (s, 9H), 3.20–3.35 (br, 1H), 4.27–4.50 (br, 4H), 4.55 (s, 2H), 7.08 (s, 2H), 7.20 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298 K); δ= 29.2, 32.2, 35.9, 50.8/51.3, 51.3/51.8, 65.0, 80.8, 122.5, 123.2, 128.3, 129.0, 138.7, 139.2, 142.4, 152.3, 157.1; MS (ESI): C<sub>28</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> calcd *m/z* 462.2979; found *m/z* 462.2938.

## Benzyl chloride **12**



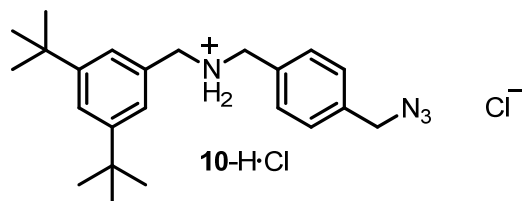
The compound **11** (1.7889 g, 4.069 mmol) and  $\text{PPh}_3$  (3.2018 g, 12.207 mmol) were dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80 mL). *N*-Chlorosuccinimide (1.6301 g, 12.207 mmol) and  $\text{NaHCO}_3$  (3.4188 g, 40.695 mmol) was added to the mixture at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was partitioned between  $\text{H}_2\text{O}$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  three times. The organic layer was collected, dried by  $\text{MgSO}_4$  and removed solvent. The residue was purified by column chromatography ( $\text{SiO}_2$ , ethyl acetate: n-hexane = 3:97) to give pale yellow oil (1.5698 g, 84 %).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K):  $\delta$  = 1.31 (s, 18H), 1.48 (s, 9H), 4.32–4.49 (br, 4H), 4.62 (s, 2H), 7.10 (s, 2H), 7.17–7.30 (br, 2H), 7.32–7.40 (m, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ , 298 K):  $\delta$  = 29.2, 32.3, 35.9, 47.4, 50.9/51.4, 51.7/52.2, 80.9, 122.5, 123.3, 129.4, 130.3, 138.1, 139.1, 140.5, 152.3, 157.1; MS (ESI):  $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{ClNO}_2\text{Na}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$   $m/z$  480.2640; found  $m/z$  480.2613.

### Benzyl azide **13**



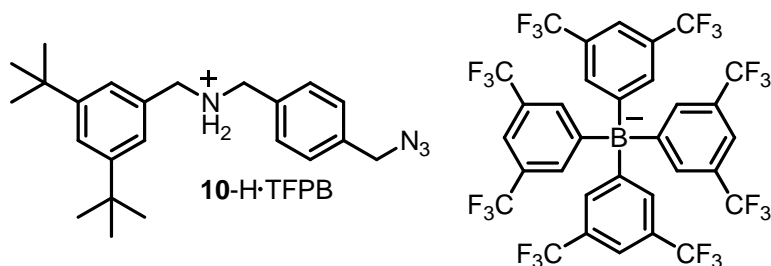
The compound **12** (1.7163 g, 3.747 mmol) and NaN<sub>3</sub> (0.61 g, 9.3831 mmol) was dissolved in DMF. The reaction was stirred and heated to 100 °C overnight. The solvent was removed and the residue was partitioned between H<sub>2</sub>O and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> three times. The organic layer was collected, dried by MgSO<sub>4</sub> and removed the solvent. The crude was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, ethyl acetate: n-hexane = 3:97) to give pale yellow oil (1.6534 g, 95 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298 K): δ= 1.30(s, 18H), 1.46(s, 9H), 4.28-4.48(several overlapping peaks, 6H), 7.09 (s, 2H), 7.20-7.33(several overlapping broad peaks, 4H), 7.36(s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298 K): δ= 29.1, 32.2, 35.9, 50.9/51.5, 51.8/52.1, 55.3, 80.9, 122.5, 123.3, 129.4, 129.9, 136.0, 139.1, 140.3, 152.3, 157.1; MS (ESI): C<sub>28</sub>H<sub>40</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Na<sup>+</sup> [M+Na]<sup>+</sup> calcd *m/z* 487.3043; found *m/z* 487.3022

Thread **10**-H·Cl



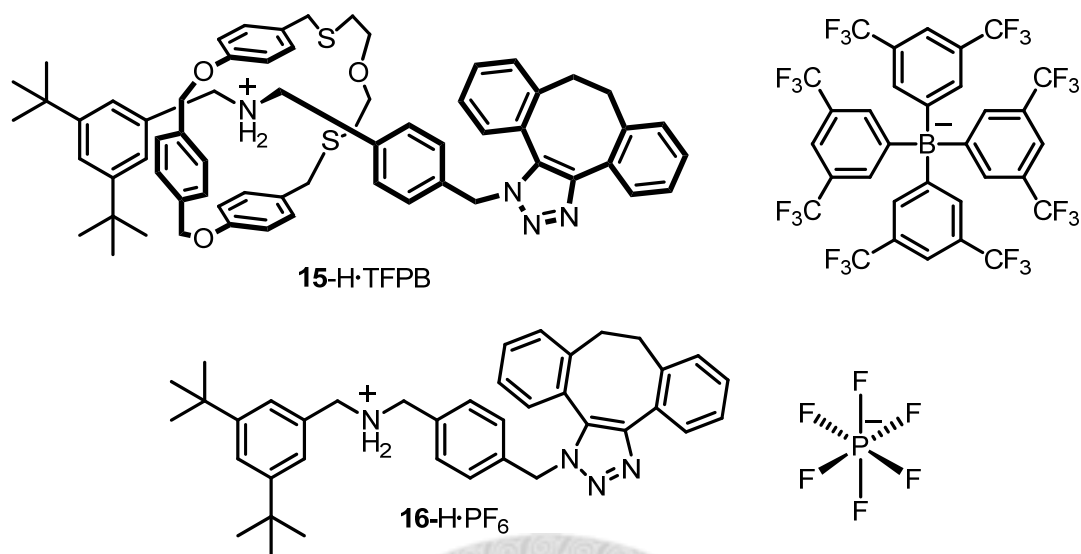
The compound **13** (1.6534 g, 3.558 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) and trifluoroacetic acid (1.32 mL, 17.804 mmol) was added to the solution. After stirred at room temperature overnight, the mixture was partitioned between saturated NaHCO<sub>3</sub> (aq) and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was collected, dried by MgSO<sub>4</sub> and removed solvent to give neutral thread **10** as pale yellow oil. Thread **10** was dissolved in MeOH (40 mL) and HCl (6 N in water, 10 mL) was added. The mixture was stirred 10 minutes at room temperature. The solvent was removed by rotavapor. The residue was partitioned between H<sub>2</sub>O and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was collected, dried by MgSO<sub>4</sub> and removed solvent to give pale yellow solid (1.28 g, 90 %). mp 137.7–138.2 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298 K): δ= 1.30 (s, 18H), 3.93 (s, 4H), 4.33 (s, 2H), 7.33 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.40–7.47 (m, 3H), 7.56 (d, *J* = 8 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298 K): δ= 32.1, 36.0, 50.3, 51.4, 55.1, 124.2, 126.1, 129.9, 132.0, 132.2, 133.1, 138.1, 152.8; MS (ESI): C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup> [**10**-H]<sup>+</sup> calcd *m/z* 365.2705; found *m/z* 365.2733.

Thread **10-H**·TFPB



Thread **10-H**·Cl (503.8 mg, 1.256 mmol) was dissolved in mixture of solvent (13 ml, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 3:10). After the NaTFPB (1.1134 g, 1.256 mmol) was added to the solution, the reaction was stirred 10 minutes at room temperature. The solvent was removed by rotavapor. The residue was partitioned between H<sub>2</sub>O and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> two times. The organic layer was collected, dried by MgSO<sub>4</sub> and removed solvent to give brown oil (1.4087 g, 92 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298 K): δ= 1.32(s, 18H), 4.21(s, 2H), 4.24(s, 2H), 4.44(s, 2H), 5.55–6.14(br, 2H), 7.32(d, *J* = 2 Hz, 2H), 7.45(d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.51(d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.54(t, *J* = 2 Hz, 1H), 7.68 (s, 4H), 7.72(s, 8H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298 K): δ= 32.0, 36.1, 52.6, 53.6, 55.2, 119.2, 125.2, 125.8, 126.0(q, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 270 Hz), 130.4, 130.5(q, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 34 Hz), 131.3, 132.0, 132.2, 136.2, 139.1, 153.4, 163.2(q, <sup>1</sup>*J*<sub>CB</sub> = 50 Hz); MS (ESI): C<sub>23</sub>H<sub>33</sub>N<sub>4</sub><sup>+</sup> [**10-H**]<sup>+</sup> calcd *m/z* 365.2705; found *m/z* 365.2725.

Rotaxane **15-H**·TFPB and dumbbell-shape molecule **16-H**·PF<sub>6</sub>

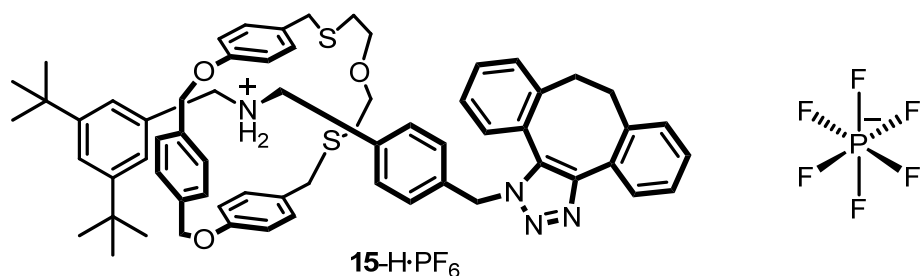


Thread **10-H**·TFPB (500 mg, 0.407 mmol) and macrocycle **9** (276.3 mg, 0.610 mmol) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. The benzocyclooctyne **14** was added to the mixture. The reaction was stirred overnight at room temperature. The solvent was removed and the residue was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) to give brown viscous solid (115.2 mg, 15 %). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298 K): δ= 1.39(s, 18H), 1.86–1.93(m, 2H), 2.33–2.54(m, 2H), 2.59–2.74(br, 2H), 2.82–3.05(m, 2H), 3.05–3.30(several overlapping broad peaks, 7H), 3.30–3.45(br, 3H), 3.67–3.77(m, 2H), 5.20–5.36(m, 4H), 5.58–5.79(m, 2H), 6.11(d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.53–6.98(several overlapping broad peaks, 10H), 7.02(d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.16(s, 2H), 7.18–7.28(m, 3H), 7.29–7.46(several overlapping multiplet peak, 5H), 7.48(s, 4H), 7.61(s, 1H), 7.67(s, 4H), 7.71(s, 8H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298 K): δ= 32.2, 34.2, 34.9, 36.3, 36.9, 37.4, 52.4, 52.9, 55.2, 69.1, 70.3, 117.4, 119.1, 125.6, 125.9(q, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 270 Hz), 126.2, 127.5, 127.8, 128.0, 128.8, 129.3, 129.7, 130.0, 130.1, 130.4, 130.4 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 31 Hz), 130.7, 130.9, 131.4, 131.6, 131.7, 132.5, 132.9, 133.1, 135.2, 136.1, 138.5, 139.3, 139.5, 142.9, 148.3, 153.4,

158.2, 163.0(q,  $^1J_{CB} = 50$  Hz); MS (ESI):  $C_{65}H_{73}N_4O_3S_2^+$  [**15-H**] $^+$  calcd  $m/z$  1021.5119; found  $m/z$  1021.5055.

The corresponding dumbbell-shape molecule **16/16-H**·TFPB mixture was isolated. The mixture was deprotonated by column chromatography ( $Al_2O_3$  active basic mix with 2.6%  $H_2O$ ,  $CH_2Cl_2$ : n-hexane =1:1) to give neutral dumbbell-shape molecule **16** (130.2 mg, 56 %). The compound **16** (130.2 mg, 0.229 mmol) was dissolved in  $CH_2Cl_2$  (2 mL). The TFA (50  $\mu$ L, 0.687 mmol) was added to the solution. The reaction was stirred 5 minutes at room temperature. The mixture was partitioned between  $H_2O$  and  $CH_2Cl_2$ . The organic layer was collected, dried by  $MgSO_4$ , removed the solvent. The residue was dissolved in  $MeOH/CH_2Cl_2$ (8 mL/2 mL) mixed solvent.  $KPF_6$  (0.12 g, 0.6519 mmol) in  $H_2O$  (2 mL) was added to the solution. The mixture was stirred for 10 minutes. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between  $H_2O$  and  $CH_2Cl_2$  three times. The organic layer was collected, dried by  $MgSO_4$  and removed solvent to give pale yellow solid (86.97 mg, 53 %). mp 203.9–204.2 °C.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CD_3CN$ , 298 K):  $\delta$ = 1.32(s, 18H), 2.76–2.87(m, 2H), 2.96–3.11(m, 1H), 3.14–3.29(m, 1H), 4.14(s, 2H), 4.16(s, 2H), 5.55–5.71(m, 2H), 7.10(d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.16–7.28(several overlapping multiplet peaks, 5H), 7.29–7.41(several overlapping multiplet peaks, 7H), 7.45–7.79(several overlapping peaks, 3H).  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CD_3CN$ , 298 K):  $\delta$ = 31.9, 34.1, 36.0, 37.0, 52.1, 52.9, 53.1, 125.0, 125.8, 127.4, 127.6, 127.9, 129.3, 129.8, 130.5, 131.1, 131.3, 131.5, 131.6, 131.7, 132.0, 132.3, 132.5, 135.7, 139.0, 139.8, 142.8, 148.1, 153.2. MS (ESI):  $C_{39}H_{45}N_4^+$  [**16-H**] $^+$  calcd  $m/z$  569.3639; found  $m/z$  569.3611.

Rotaxane **15**-H·PF<sub>6</sub>



Amberlite® IRA-402 resin (0.432 g) was added to the solution of Rotaxane **15**-H·TFPB (66.7 mg 35.373 μmol) in MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(8 mL/1 mL). The suspension was stirred at room temperature for 5 minutes and then filtered. The same resin addition/filtration process was applied to the filtrate for another nine cycles. The residue was dissolved in MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL/1 mL) and the KPF<sub>6</sub> (0.12 g, 0.6519 mmol) in H<sub>2</sub>O (2 mL) was added to the solution. The mixture was stirred for 10 minutes. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was partitioned between H<sub>2</sub>O and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> three times. The organic layer was collected, dried by MgSO<sub>4</sub> and removed solvent. The crude was purified by column chromatography (SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>: MeOH = 99:1) to give white solid(35.4 mg, 85 %). mp 151.3-151.9 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298 K): δ= 1.39(s, 18H), 1.84–1.91(m, 2H), 2.31–2.52(m, 2H), 2.58–2.71(br, 2H), 2.82–3.03(m, 2H), 3.03–3.29(several overlapping broad peaks, 7H), 3.29–3.46(m, 3H), 3.66–3.78(m, 2H), 5.17–5.35(m, 4H), 5.57–5.76(m, 2H), 6.05(d, *J* = 8 Hz, 2H), 6.43–6.94(several overlapping broad peaks, 10H), 6.98(d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.14(d, *J* = 2 Hz, 2H), 7.18–7.28(m, 3H), 7.28–7.43(m, 5H), 7.45(s, 4H), 7.59(t, *J* = 2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CD<sub>3</sub>CN, 298 K): δ= 32.2, 34.1, 34.8, 36.2, 36.9, 37.4, 52.4, 52.9, 55.1, 69.1, 70.2, 117.3, 125.6, 126.1, 127.4, 127.8, 128.0, 128.8, 129.2, 129.7, 130.0, 130.1, 130.3, 130.7, 130.9, 131.4, 131.5, 131.7, 132.5, 132.9, 133.1, 135.2, 138.5, 139.2, 139.5, 142.8, 148.3, 153.3, 158.2; MS (ESI): C<sub>65</sub>H<sub>73</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub><sup>+</sup> [**15**-H]<sup>+</sup> *m/z*. calcd 1021.5119;



found  $m/z$  1021.5151.



## 伍、參考文獻

1. Ashton, P. R.; Campbell, P. J.; Glink, P. T.; Philp, D.; Spencer, N.; Stoddart, J. F.; Chrystal, E. J. T.; Menzer, S.; Williams, D. J.; Tasker, P. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1865.
2. Jones, J. W.; Gibson, H. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7001.
3. (a)Strauss, S. H. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 927; (b)Krossing, I.; Raabe, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2066.
4. (a)Kobayashi, H. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 201; (b)Nishida, H.; Takada, N.; Yoshimura, M.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2600.
5. Chen, N.-C.; Chuang, C.-J.; Wang, L.-Y.; Lai, C.-C.; Chiu, S.-H. *Chem. –Eur. J.* **2012**, *18*, 1896.
6. Orita, A.; Okano, J.; Tawa, Y.; Jiang, L.; Otera, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3724.
7. Hung, W.-C.; Liao, K.-S.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4183.
8. Matsumura, T.; Ishiwari, F.; Koyama, Y.; Takata, T. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3828.
9. (a)Tanaka, K.; Toda, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1025; (b)Tanaka, K.; Kaupp, G. *Solvent-Free Organic Synthesis*; Wiley-VCH, 2009.
10. Hsueh, S.-Y.; Cheng, K.-W.; Lai, C.-C.; Chiu, S.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 4436.
11. Hsu, C.-C.; Chen, N.-C.; Lai, C.-C.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Chiu, S.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 7475.
12. Chen, P.-N.; Lai, C.-C.; Chiu, S.-H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4660.
13. (a)Sauvage, J.-P. *Molecular Machines and Motors*; Springer, 2001; (b)Balzani, V.;

- Venturi, M.; Credi, A. *Molecular Devices and Machines: A Journey Into the Nanoworld*; John Wiley & Sons, 2006.
14. Martínez-Díaz, M. V.; Spencer, N.; Stoddart, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1904.
  15. Balzani, V.; Credi, A.; Ferrer, B.; Silvi, S.; Venturi, M.; Kelly, T., Ed.; Springer Berlin / Heidelberg: 2005; Vol. 262, p 1.
  16. Keaveney, C. M.; Leigh, D. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1222.
  17. Marlin, D. S.; González Cabrera, D.; Leigh, D. A.; Slawin, A. M. Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1385.
  18. Crowley, J. D.; Hänni, K. D.; Leigh, D. A.; Slawin, A. M. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5309.
  19. Cheng, P.-N.; Huang, P.-Y.; Li, W.-S.; Ueng, S.-H.; Hung, W.-C.; Liu, Y.-H.; Lai, C.-C.; Wang, Y.; Peng, S.-M.; Chao, I.; Chiu, S.-H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2373.
  20. Chiu, C.-W.; Lai, C.-C.; Chiu, S.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3500.
  21. (a)Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596; (b)Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 633; (c)Huisgen, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565; (d)*Proceedings of the Chemical Society* **1961**, 357.
  22. Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.
  23. (a)Badjić, J. D.; Balzani, V.; Credi, A.; Lowe, J. N.; Silvi, S.; Stoddart, J. F. *Chem. –Eur. J.* **2004**, *10*, 1926; (b)Cao, J.; Fyfe, M. C. T.; Stoddart, J. F.; Cousins, G. R. L.; Glink, P. T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1937.
  24. Baskin, J. M.; Prescher, J. A.; Laughlin, S. T.; Agard, N. J.; Chang, P. V.; Miller, I. A.; Lo, A.; Codelli, J. A.; Bertozzi, C. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*,

16793.

25. McKay, C. S.; Moran, J.; Pezacki, J. P. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 931.
26. (a) Riordan, C. G. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 1815; (b) Masdeu-Bultó, A. M.; Diéguez, M.; Martín, E.; Gómez, M. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *242*, 159; (c) Murray, S. G.; Hartley, F. R. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 365; (d) Livingstone, S. E. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1965**, *19*, 386.
27. (a) Guha, P. M.; Phan, H.; Kinyon, J. S.; Brotherton, W. S.; Sreenath, K.; Simmons, J. T.; Wang, Z.; Clark, R. J.; Dalal, N. S.; Shatruk, M.; Zhu, L. *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 3465; (b) Bai, S.-Q.; Yong, A. M.; Hu, J. J.; Young, D. J.; Zhang, X.; Zong, Y.; Xu, J.; Zuo, J.-L.; Hor, T. S. A. *CrystEngComm* **2012**, *14*, 961; (c) Urankar, D.; Pinter, B.; Pevec, A.; De Proft, F.; Turel, I.; Košmrlj, J. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 4820; (d) Fleischel, O.; Wu, N.; Petitjean, A. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8454.
28. Gilchrist, T. L. *Heterocyclic Chemistry*; Longman Scientific & Technical, 1985.

# 附錄

## $^1\text{H}$ 與 $^{13}\text{C}$ 核磁共振光譜 COSY 與 NOESY 之二維光譜

