中華民國第 65 屆中小學科學展覽會

作品說明書

高級中等學校組　化學科

050213

Boc_2O 的功能性研究及惡嗪酮的合成方法學

學校名稱： 臺中市立臺中第一高級中等學校

作者：	指導老師：
高二 王書楷 高二 陳聖淳 高二 馬義宸	鍾順宏

關鍵詞： 惡嗪酮、TBAB、方法學

摘要

惡嗪酮(Oxazinanone)為一個含氮與氧的六元雜環，現今以其製成的藥品仍為少數，但其骨架依然具備運用於未來藥品的使用之潛能。 已有高產率合成惡嗪酮之方式，然鑒於其嚴苛的反應條件，為使此反應得以廣泛應用，我們嘗試於研究中使用焦碳酸二叔丁酯(Boc_2O)合成惡嗪酮。研究發現，我們預期的方法確實能在產率合理下以溫和的條件合成惡嗪酮骨架，其中以 2,3-二甲基取代基為起始物之產率尤為優異，但由於 TBAB 殘留問題，無法得到精確產率，期盼未來研究可著手改善此問題，而讓這條全合成路徑更經濟實用。而透過改變催化劑亦提供我們推測其反應機構，但仍期盼未來能以立體化學得到更多證據證明反應機構。

壹、研究動機

噁唑烷酮 (Oxazolidone) 為一種含氮與氧的五元雜環，其藥理活性使其成為眾多藥物的核心骨架。根據文獻記載，該類化合物廣泛應用於醫藥領域，例如抗生素 Linezolid (圖 1) 可透過抑制細菌蛋白質合成來治療由需氧革蘭氏陽性菌引起的感染；此外，Toloxatone (圖 2) 亦是一種以噁唑烷酮為骨架的抗憂鬱藥物。然而，傳統合成噁唑烷酮的方法通常依賴高污染性且昂貴的催化劑，或存在產率偏低的問題。

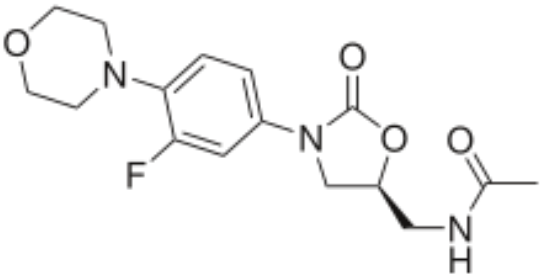


圖 1：Linezolid

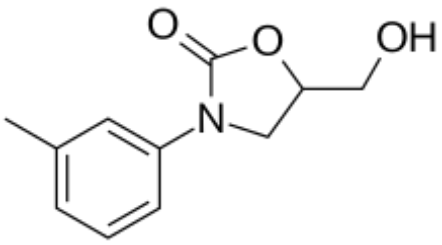


圖 2:Toloxatone

2021 年，Toda 與 Suga 教授發表了一種高效合成噁唑烷酮的方法，該方法利用二氧化碳 (CO_2) 及鹼來調控反應條件，不僅可獲得高產率的噁唑烷酮，還能透過改變鹼與溶劑的種類來選擇性生成六元雜環的惡嗪酮 (Oxazinanone) (圖 3)。然而，此方法需要嚴格控制二氧化碳的壓力與反應條件，使其在實際應用上受到限制。因此，我們注意到焦碳酸二叔丁酯 (Boc_2O) 可能提供一種替代策略，並進一步研究其在噁唑烷酮合成中的可行性。

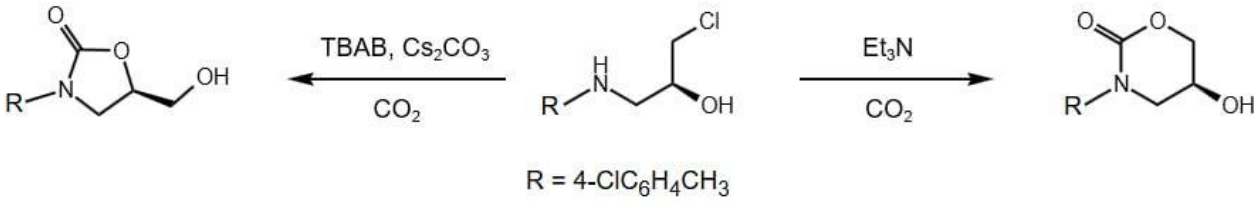


圖 3:Toda 及 Suga 教授實驗結果

在實驗過程中，我們在測試不同試劑時，還意外發現了另一產物——惡嗪酮 (TLC 顯示於圖 4)。此結果激發了我們對於惡嗪酮合成的好奇心。而神奇的是這項結果與 Toda 與 Suga 教授的研究相似，但與其發現相反的是，我們的研究顯示當使用三乙胺 (Et_3N) 作為鹼時，噁唑烷酮的產率較高，而當使用四丁基溴化銨 (TBAB) 時，則主要生成惡嗪酮。

惡嗪酮是一種含氮與氧的六元雜環，其藥理潛力目前尚未廣泛應用於市售藥物中。根據文獻記載，少數類似結構的化合物已展現出潛在的藥用價值，例如圖 5 所示的一種已知 11β-羥基類固醇脫氫酶 1 型 (11β-HSD1) 抑制劑。11β-HSD1 在皮質醇及糖皮質激素的調控中扮演關鍵角色，因此其抑制劑被視為治療糖尿病的潛在藥物。儘管目前市售藥品中以惡嗪酮為骨架的化合物仍屬少數，但其結構特性顯示出未來在藥物開發中的潛力。

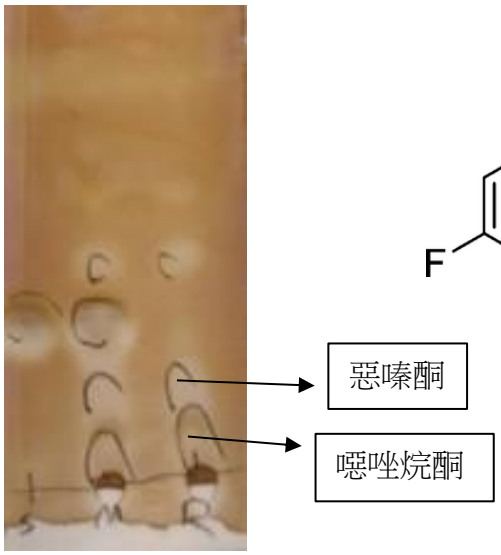


圖 4：TLC 結果（於實驗室拍攝）

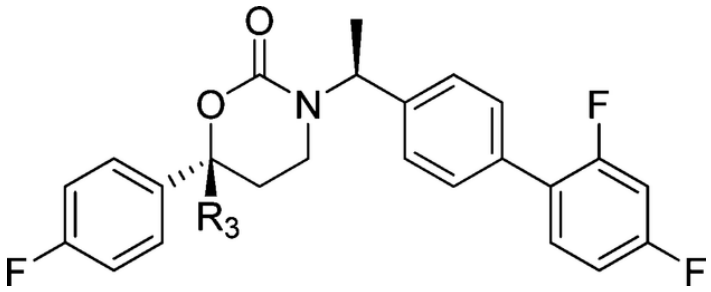


圖 5

貳、研究目的

一、探討以焦碳酸二叔丁酯為關鍵試劑，合成六元雜環惡嗪酮，並評估其合成效率與選擇性。

二、研究不同官能基對反應結果的影響，以了解取代基效應在產物選擇性與產率上的關鍵作用。

三、基於實驗結果與文獻資料，推測可能的反應機構，並探討其關鍵中間體與機理特徵，以建立更完整的化學反應模型。

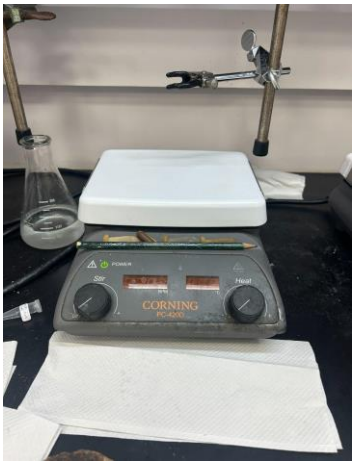
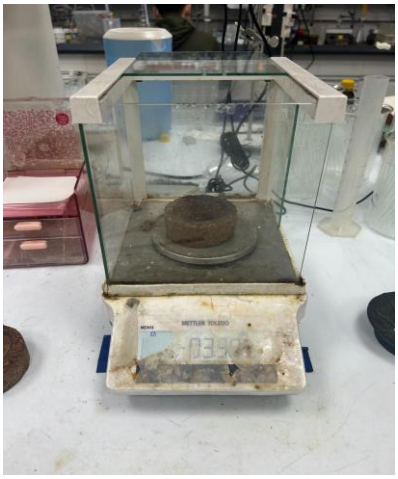
參、研究藥品與器材

一、實驗室常用藥品

藥品名稱	化學式或學名或簡稱	用途	藥品名稱	化學式或學名或簡稱	用途
苯胺	$C_6H_5NH_2$	反應起始物	環氧氯丙烷	C_3H_5OCl	提供後續合成環氧物
1,3-二硝基苯	$C_6H_4N_2O_2$	反應起始物	甲醇	MeOH	溶劑
3-甲基苯胺	$C_7H_7NH_2$	反應起始物	乙醇	EtOH	溶劑
4-乙基苯胺	$C_8H_9NH_2$	反應起始物	四正丁基溴化胺	TBAB	提供溴離子來源
3-氟基苯胺	$C_6H_4NH_2F$	反應起始物	焦碳酸二叔丁酯	Boc_2O	提供碳源
2-氯基苯胺	$C_6H_4NH_2Cl$	反應起始物	氫氧化鈉	NaOH	鹼
2-氟基苯胺	$C_6H_4NH_2F$	反應起始物	乙酸乙酯	EtOAc	展開液

2-氰基苯胺	$C_7H_4N_2H_2$	反應起始物	正己烷	Hexane	展開液
4-氯基苯胺	$C_6H_4NH_2Cl$	反應起始物	二氯甲烷	DCM	溶劑
4-氟基苯胺	$C_6H_4NH_2F$	反應起始物	三乙胺	$(C_2H_5)_3N$	催化劑
3,5-二甲基苯胺	$C_8H_9NH_2$	反應起始物	蒸餾水	H_2O	萃取
2,3-二甲基苯胺	$C_8H_9NH_2$	反應起始物	四正丁基碘化胺	TBAI	催化劑
2-甲基-4 溴基苯胺	$C_7H_6NH_2Br$	反應起始物	三氟化硼-乙醚絡合物	BF3-Et2O	催化劑

二、設備與器材

 電磁加熱攪拌器	 精密天秤

真空抽氣機

迴旋減壓濃縮機

管柱層析裝置

超導核磁共振光譜儀

圖片皆由作者於實驗室拍攝

肆、研究過程及方法

一、產物純化方法

本研究採用三種純化方法——薄層層析 (TLC)、管柱層析 (Column Chromatography) 及萃取 (Extraction)，透過不同化合物在固相與流動相中的吸附性及溶解度差異，實現有效的產物分離與純化。

（一）薄層層析 (Thin Layer Chromatography, TLC)

1. 原理

薄層層析利用化合物在固定相 (如矽膠) 上的吸附能力，以及與流動相的親和性差異，來分離混合物並監測反應進度，以確定反應是否完成。

2. 操作步驟

(1)取一片 TLC 板，在距離底部及頂部分別標記起始線與終點線。

(2)在起始線上標記三個點，分別代表：

- S (起始物, Starting Material)
- M (起始物與產物的混合物, Mixture)
- R (產物, Reaction Product)

(3)配製展開液，常用者為乙酸乙酯與正己烷的混合液，具體比例依產物極性調整。

(4)用毛細管取適量稀釋後的起始物溶液，點於 S、M 兩點上。

(5)用毛細管取適量稀釋後的產物溶液，點於 R、M 兩點上。

(6)將 TLC 板置於展開槽內，使展開液滲入，待展開液上升至終點線後取出。

(7)在紫外光燈下觀察，標記各個化合物的移動位置，根據其 R_f 值 (遷移距離比) 來判斷反應是否完成。

（二）管柱層析 (Column Chromatography)

1. 原理

管柱層析與 TLC 基本原理相同，皆是依據不同化合物對固定相 (如矽膠) 的吸附能力不同，利用流動相將化合物依極性逐步洗脫，達到純化目的。

2. 操作步驟

(1)根據欲純化的混合物量，選擇適當直徑的管柱 (通常與圓底燒瓶的內徑相近)。

(2)在管柱底部放置適量棉花，確保固定相不流失。

(3)加入適量矽膠 (可使用球形或標準矽膠)，約填充管柱的一半高度。

(4)配製適當比例的展開液，將矽膠與展開液充分混合，並攪拌均勻。

(5)將混合後的矽膠倒入管柱中，並加壓去除多餘溶劑，使矽膠層緊密填充，避免氣泡影響分離效果。

(6)使展開液液面貼近矽膠表面，但避免氣泡進入矽膠層。

(7)使用滴管將待純化的混合物沿管壁緩慢加入，同時確保不破壞矽膠層。

(8)以展開液沖洗圓底燒瓶內殘留的混合物，再將其加入管柱。

(9)小心沿管壁加入展開液，直到管柱內維持適當的流動相高度。

(10)打開管柱活栓，使展開液開始流動，並用試管逐步收集不同成分。

(11)使用 TLC 監測各試管中收集的化合物，確認欲收集的產物後，合併相同組成的成分。

（三）萃取 (Liquid-Liquid Extraction)

1. 原理

萃取利用化合物在水層與有機層的溶解度差異，實現產物的分離與提取。

2. 操作步驟

(1)取一乾淨的分液漏斗，加入適量水與乙酸乙酯作為萃取溶劑。

(2)將待分離的混合物加入分液漏斗，確保上下方活栓及瓶塞密封後，輕柔搖晃，使混合物充分接觸並進行分配。

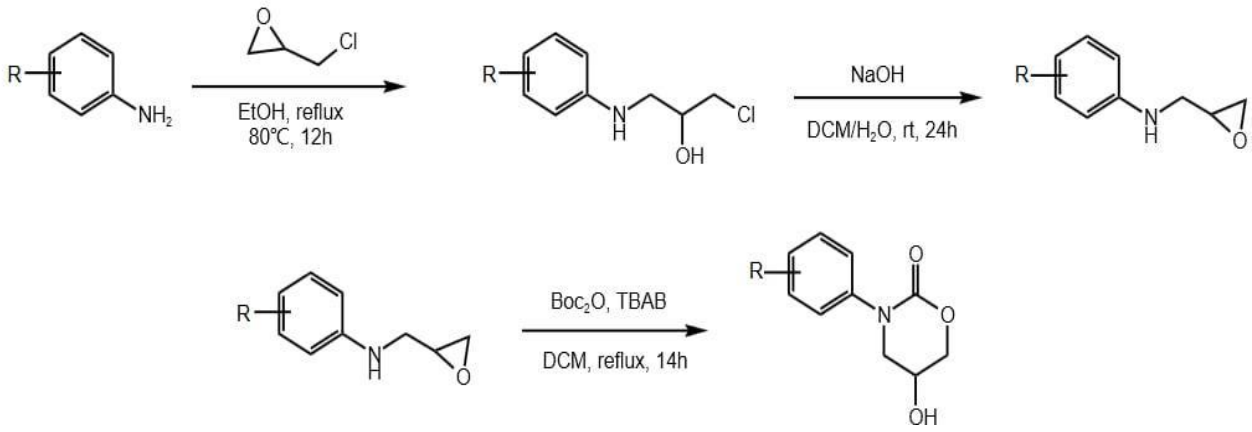
・注意：需定期打開瓶塞放氣，以避免內部蒸氣壓力過大，導致漏斗破裂。

(3)靜置數分鐘，待水層與有機層完全分離。

(4)打開活栓，將水層收集於錐形瓶內，並保留有機層以進一步純化。

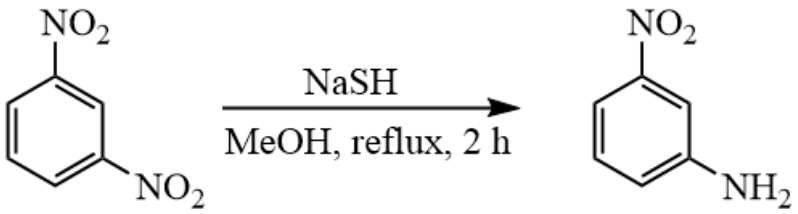
(5)可對水層進行多次重複萃取，以提高產物回收率。

二、全合成總覽



三、實驗步驟

（一）1,3-二硝基苯的轉化反應



1. 合成步驟

(1)取 50 mL 圓底燒瓶。

(2)將秤好的 1,3-二硝基苯 和 NaSH(70%) (2 當量) 分別溶於甲醇 (用量為 5:7)。

(3)將起始物與反應物混合，並加入磁石攪拌子。

(4)接上迴流冷凝管 及 氮氣氣球，在 60℃ 下攪拌迴流 2 小時。

(5)以 TLC (薄層層析法) 監測反應是否完全。

2. 產物純化

(1)反應完成後，加入冰水促使橘紅色固體析出。

(2)加入適量乙酸乙酯 (EA)使固體完全溶解，以便後續萃取。

(3)使用 EA 萃取 3－5 次，合併有機層，置於 250 mL 圓底燒瓶。

(4)使用迴旋減壓濃縮機(Rotary Evaporator) 濃縮溶劑，移除溶劑乙酸乙酯。

(5)將濃縮後的產物轉移至 50 mL 圓底燒瓶。

(6)加入少許 DCM 以溶解所有橘紅色固體。

(7)進行管柱層析純化產物。

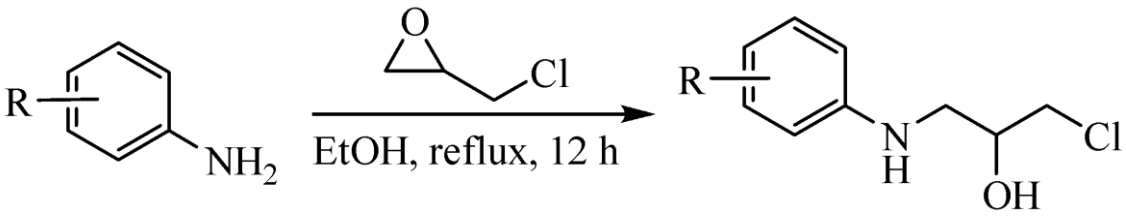
(8)使用迴旋減壓濃縮機除去溶劑，轉移至已秤重的 50 mL 圓底燒瓶。

(9)置於真空抽氣機下乾燥，直至得到黃色固體，並待後續核磁共振 (NMR) 測試。

備註：

- 其中 3-硝基苯胺需由 1,3-二硝基苯轉化而得，其他試劑可直接使用起始物。

（二）環氧氯丙烷衍生化反應



1. 合成步驟

(1)取 50 mL 圓底燒瓶，加入磁石攪拌子。

(2)秤取適量的起始物加入燒瓶。

(3)加入適量乙醇溶解起始物。

(4)加入環氧氯丙烷 (1.1 eq 或 2 eq)。

(5)接上迴流冷凝管及氮氣氣球，於 80℃ 下迴流 12 小時。

(6)以 TLC 監測反應進度。

2. 產物純化

(1)使用迴旋減壓濃縮機去除溶劑。

(2)若有固體析出，加入少量 DCM 使其完全溶解。

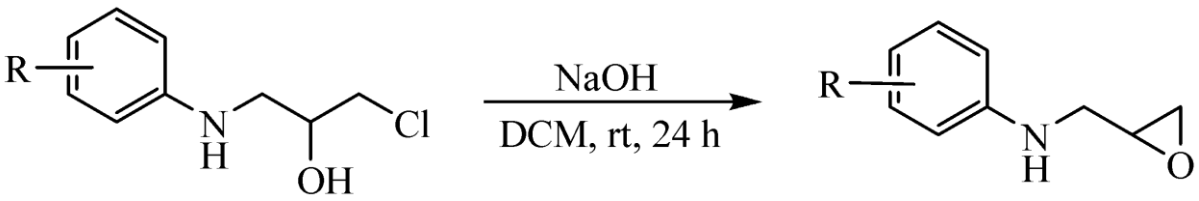
(3)進行管柱層析純化產物。

(4)收集產物後，使用迴旋減壓濃縮機除去溶劑。

(5)轉移至已秤重的 50 mL 圓底燒瓶。

(6)真空乾燥，待後續 NMR 測試。

（三）NaOH 促進的反應



1. 合成步驟

(1)取 50 mL 圓底燒瓶，加入磁石攪拌子。

(2)秤取適量的起始物加入燒瓶。

(3)加入適量 DCM 使其溶解。

(4)加入適量 NaOH。

(5)在 室溫下攪拌反應瓶 24 小時。

(6)以 TLC 監測反應進度。

2. 產物純化

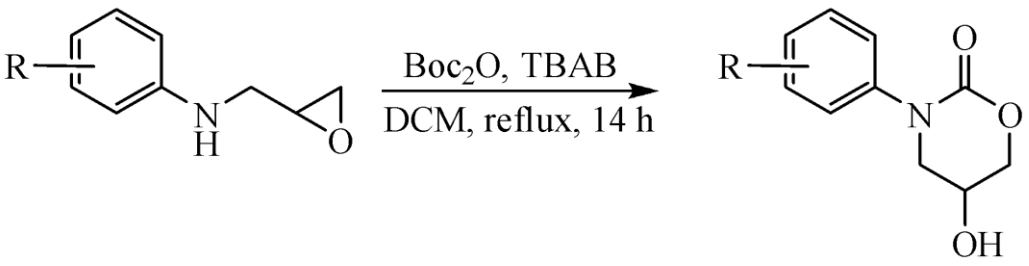
(1)產物以 DCM 溶解並取出。

(2)進行 3－5 次萃取，合併有機層並轉移至圓底燒瓶。

(3)使用迴旋減壓濃縮機去除溶劑。

(4)高真空乾燥，待後續 NMR 測試。

（四）Boc_2O / TBAB 促進的反應



1. 合成步驟

(1)取 50 mL 圓底燒瓶，加入 磁石攪拌子。

(2)秤取適量的 起始物 加入燒瓶。

(3)加入適量 DCM 使其溶解。

(4)加入 Boc_2O (1.3 eq)。

(5)加入 TBAB (3 eq)。

(6)接上迴流冷凝管，於 55˚C 下反應 14 小時。

(7)以 TLC 監測反應進度。

2. 產物純化

(1)產物加入少量蒸餾水並以 EA 萃取 3 - 5 次，合併有機層並轉移至圓底燒瓶

(2)使用迴旋減壓濃縮機去除溶劑。

(3)若有固體析出，加入少量 DCM 使其完全溶解。

(4)進行管柱層析純化產物。

(5)收集產物後，使用迴旋減壓濃縮機除去溶劑。

(6)轉移至 已秤重的 50 mL 圓底燒瓶。

(7)真空乾燥，待後續 NMR 測試。

（五）反應機構探討

1. TBAI 替代 TBAB

(1)取 50 mL 圓底燒瓶，加入 磁石攪拌子。

(2)秤取適量的 起始物(間甲基) 加入燒瓶。

(3)加入適量 DCM 使其溶解。

(4)加入 Boc_2O (1.3 eq)。

(5)加入 TBAI (3 eq)。

(6)接上迴流冷凝管，於 55°C 下反應 14 小時。

(7)以 TLC 監測反應進度。

(8)產物加入少量蒸餾水並以 EA 萃取 3 - 5 次，合併有機層並轉移至圓底燒瓶

(9)使用迴旋減壓濃縮機去除溶劑。

(10)若有固體析出，加入少量 DCM 使其完全溶解。

(11)進行管柱層析純化產物。

(12)收集產物後，使用迴旋減壓濃縮機除去溶劑。

(13)轉移至 已秤重的 50 mL 圓底燒瓶。

(14)真空乾燥，待後續 NMR 測試。

2.BF_3-Et_2O 替代 TBAB

(1)取 50 mL 圓底燒瓶，加入 磁石攪拌子。

(2)秤取適量的 起始物(間硝基) 加入燒瓶。

(3)加入適量 DCM 使其溶解。

(4)加入 Boc_2O (1.3 eq)。

(5)加入 BF_3-Et_2O (1 eq)。

(6)接上迴流冷凝管，於 55˚C 下反應 14 小時。

(7)以 TLC 監測反應進度。

(8)產物加入少量蒸餾水並以 DCM 萃取 3 - 5 次，合併有機層並轉移至圓底燒瓶

(9)使用迴旋減壓濃縮機去除溶劑。

(10)若有固體析出，加入少量 DCM 使其完全溶解。

(11)進行管柱層析純化產物。

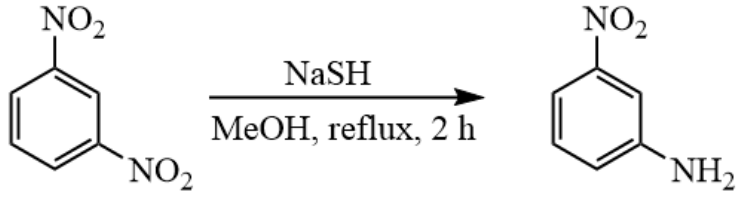
(12)收集產物後，使用迴旋減壓濃縮機除去溶劑。

(13)轉移至 已秤重的 50 mL 圓底燒瓶。

(14)真空乾燥，待後續 NMR 測試。

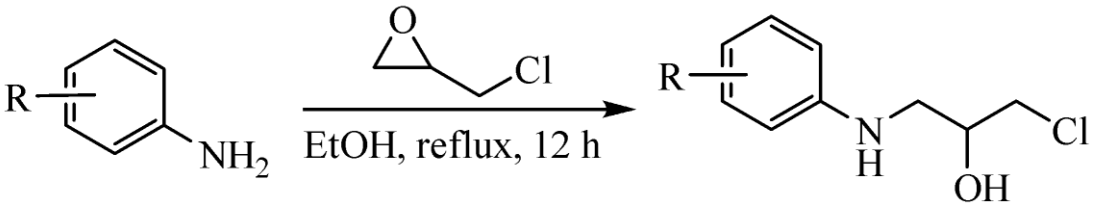
伍、研究結果

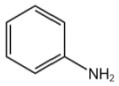
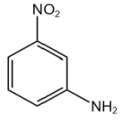
一、1,3-二硝基苯的轉化反應

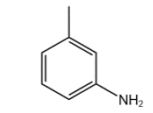
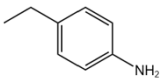
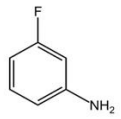
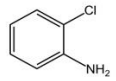
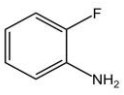
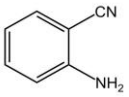
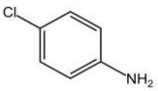
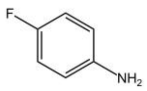
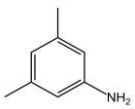
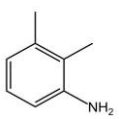


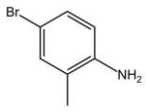
SM	SM(g;mmol)	NaSH(70%)(g;mmol)	甲醇(mL;M)	isolated yield(%)
1,3 二硝基苯	0.84;5	0.8;10	24;0.2	81

二、環氧氯丙烷衍生化反應



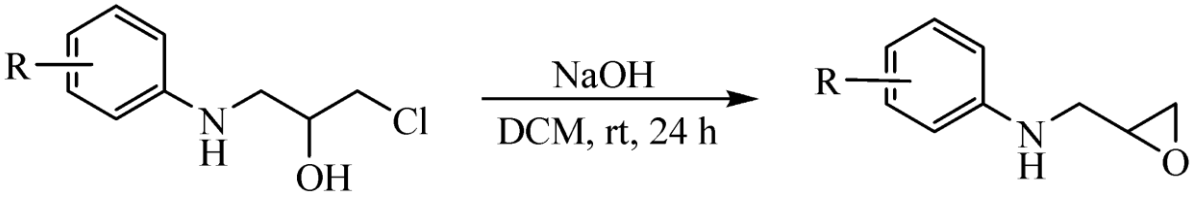
SM	SM(g;mmol)	環氧氯丙烷(1.181g/cm3)(mL;mmol)	乙醇(mL;M)	isolated yield(%)
	0.931;10	0.783;10	20;0.5	64
	0.414;3	0.235;3	6;0.5	36

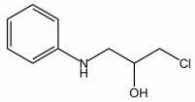
	1.072;10	0.783;10	20;0.5	64
	1.212;10	0.783;10	20;0.5	61
	1.332;12	0.940;12	20;0.5	52
	1.524;12	0.940;12	20;0.5	20
	1.332;12	0.940;12	20;0.5	56
	1.416;12	0.940;12	20;0.5	25
	1.524;12	0.940;12	20;0.5	83
	1.332;12	0.940;12	20;0.5	57
	1.452;12	0.940;12	20;0.5	56
	1.452;12	0.940;12	20;0.5	61

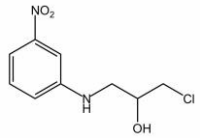
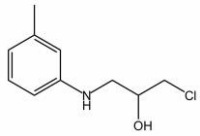
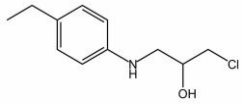
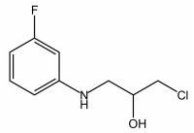
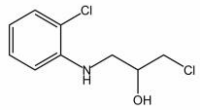
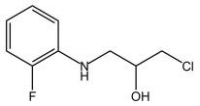
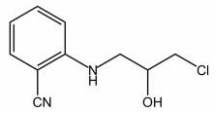
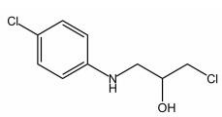
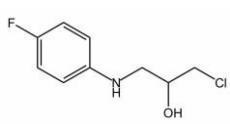
	2.220;12	0.940;12	20;0.5	19

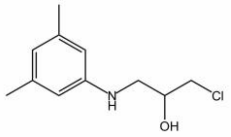
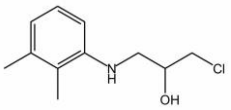
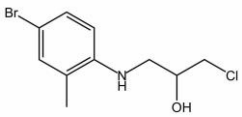
實驗結果闡釋：此合成步驟中，苯胺及其衍生物作為親核基攻擊環氧氯丙烷，因此若是苯胺衍生物胺基處的電子密度減少，立體阻礙增大，應可以預期反應的效果與產率下降。根據上表可見，在間位與對位有烷基取代的苯胺相較無取代的苯胺產率相差不大，推測應是其無論電子效應或立體效應皆對反應影響甚微。而在鄰位或對位有拉電子基(electron withdrawing group)的苯胺衍生物則因共振作用致使其親和能力被大幅減弱，應是 2-氰基苯胺行此反應產率不彰的主因；而硝基無論在引導效應(inductive effect)或共振效應上拉引電子密度的能力皆強，因此縱使在 3-硝基苯胺中硝基處於間位，但純粹的引導效應仍足以使 3-硝基苯胺進行這個反應的產率顯著下降。立體效應亦同等重要，尤其是位處鄰位的取代基距活性位點最近，因此影響也最巨。例如在鄰位有鹵素取代的苯胺：鹵素對芳香環上電子密度的淨效應較其他取代基略小，因此立體效應佔據主導，若鄰位取代的鹵素為巨大的氯，則相較尺寸小許多的氟，其降低反應產率的效果相當顯著。

三、NaOH 促進的反應

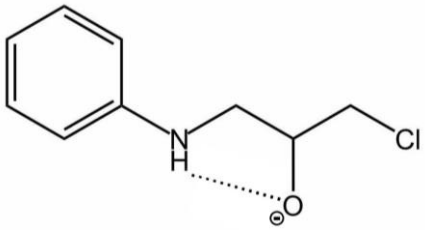


SM	SM(g;mmol)	氫氧化鈉 (mL;M)	DCM(mL;M)	isolated yield(%)
	0.093;0.5	3;0.15	1.5;0.3	94

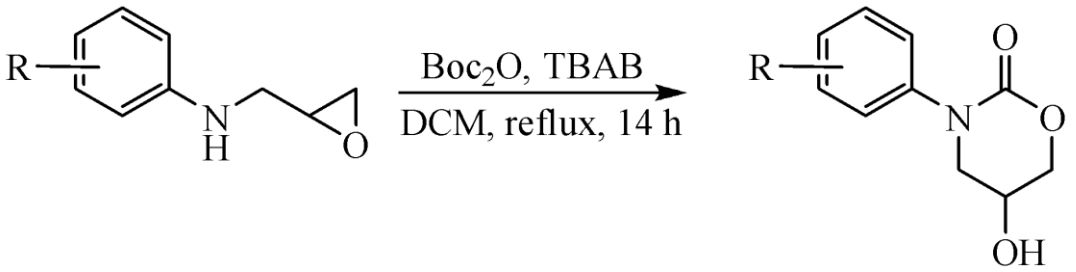
	0.248;1.08	6;0.15	3;0.3	93
	0.083;0.5	3;0.15	1.5;0.3	94
	0.115;0.5	3;0.15	1.5;0.3	95
	0.203;1	3;0.15	20;0.5	90
	0.219;1	3;0.15	20;0.5	74
	0.203;1	3;0.15	20;0.5	82
	0.210;1	3;0.15	20;0.5	94
	0.219;1	3;0.15	20;0.5	77
	0.203;1	3;0.15	20;0.5	99

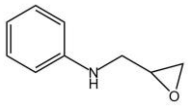
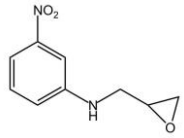
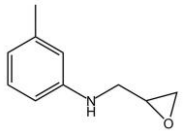
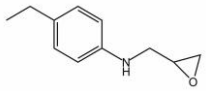
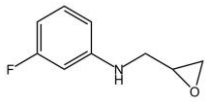
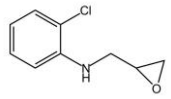
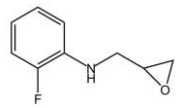
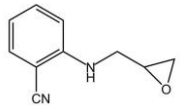
	0.213;1	3;0.15	20;0.5	87
	0.213;1	3;0.15	20;0.5	85
	0.277;1	3;0.15	20;0.5	78

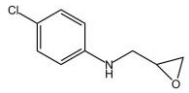
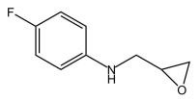
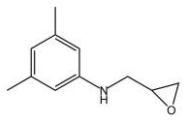
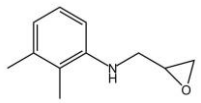
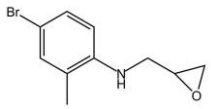
實驗結果闡釋：此反應為分子內 SN2 反應，離去基為離去效果不錯的氯陰離子，因此一如預期，反應的產率普遍不錯，皆高於 70%。但值得注意的是，當芳香環上的取代基(尤其是與胺基位處鄰位的基團)越巨大，則產率通常下降。這和直覺推論不太相符：據邏輯，芳香環所攜帶的立體阻礙越大，會迫使被去質子化的氧負離子更迫近一旁的親電子位點，而使反應效果上升，但實驗所得的結果卻恰巧相反。我們推測是起始物的共軛鹼因氫鍵而穩定(如下圖)，但當芳香環的立體阻礙增大，將使氫鍵的形成更加不易(氫鍵的形成伴隨碳鏈向芳香環處蜷曲)，共軛鹼穩定性下降，因此更難形成，反應產率也隨之下降。



四、Boc2O/TBAB 促進的反應

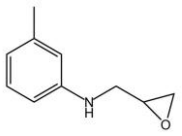
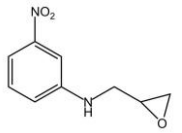


SM	SM(g;mmol)	Boc_2O(0.95 g/cm3)(mL; mmol)	TBAB(g;mmol)	DCM(mL;M)	isolated yield(%)
	0.070;0.47	0.150;0.65	0.484;1.5	1;0.5	73
	0.194;1	0.299;1.3	0.967;3	2;0.5	57
	0.077;0.47	0.150;0.65	0.484;1.5	1;0.5	19
	0.085;0.48	0.150;0.65	0.484;1.5	1;0.5	63
	0.084;0.5	0.150;0.65	0.484;0.5	1/0.5	17
	0.092;0.5	0.150;0.65	0.484;0.5	1/0.5	63
	0.084;0.5	0.150;0.65	0.484;0.5	1/0.5	38
	0.087;0.5	0.150;0.65	0.484;0.5	1/0.5	17

	0.092;0.5	0.150;0.65	0.484;0.5	1/0.5	30
	0.084;0.5	0.150;0.65	0.484;0.5	1/0.5	34
	0.089;0.5	0.150;0.65	0.484;0.5	1/0.5	43
	0.089;0.5	0.150;0.65	0.484;0.5	1/0.5	89
	0.121;0.5	0.150;0.65	0.484;0.5	1/0.5	78

實驗結果闡釋：在此實驗中，產率與取代基間性質的關聯較無規律，推測可能是因產物無法被完全純化，導致產率也不完全正確。原本嘗試利用管柱層析純化後的產物 NMR 光譜確認其中含有 TBAB 殘留，然而因為在化學位移(chemical shift)3.5 處原本是 TBAB 明顯的特徵峰之一，卻也是產物六員環上四個質子對應的峰通常坐落的位置，因此我們無法透過 NMR 來確認其中 TBAB 殘留的情形。因此雖然已去除大部分 TBAB，但仍存有少量殘留，所以可能使產率與取代基間的關係不明顯。

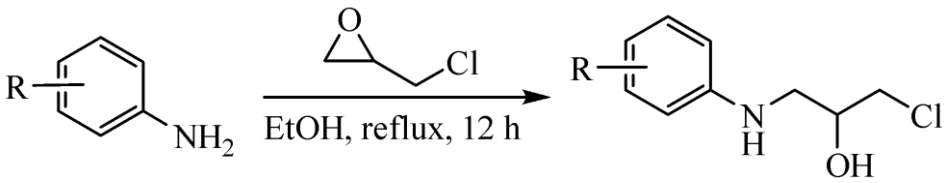
五、反應機構探討

實驗	SM	SM(g;mmol)	Boc2O(0.95g/cm3)(ml;mmol)	催化劑(g;mmol) or (ml;mmol)	DCM(ml;M)
1		0.082;0.5	0.150;0.65	TBAI(0.554g;1.5mmol)	1;0.5
2		0.049;0.25	0.075;0.33	BF_3-Et_2O(0.031ml;0.25mmol)	1;0.5

陸、討論

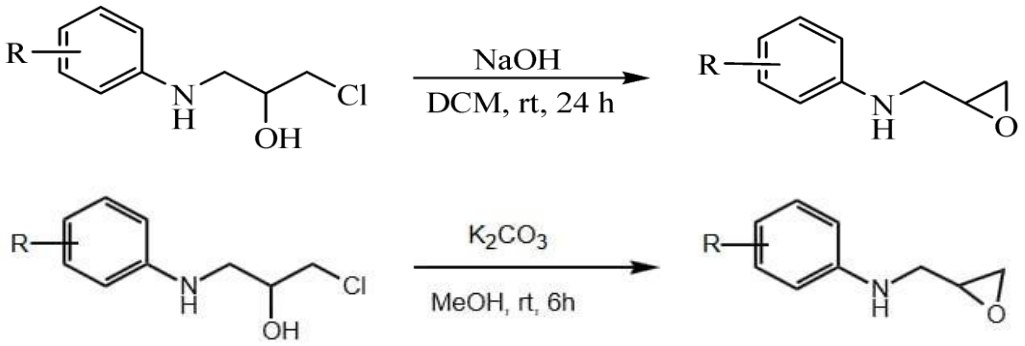
一、環氧氯丙烷衍生化反應

此反應無論是以什麼為取代基皆只能有最多不超過 70%的產率，而且此反應並無大量副產物(由 TLC 可知)，主要都是存在大量未反應起始物。推測其可能原因為苯胺上的胺基因為共振，故其親核性不夠強，導致其未能成功高效與環氧氯丙烷反應。同時鄰位上的巨大取代基(例如氯)也會顯著使產率下降。未來若能加上其他鹼則其親核性更強，同時又能避免產生過多的副產物，或者以其他路徑合成。



二、環氧基的不穩定性

在經過 NaOH 的促進反應後，將會產生具有環氧的產物，而無論取代基為何此反應皆具極高的產率，但其缺點為環氧基因其具有極大的環張力容易被其他東西攻擊而導致開環反應，因此無法穩定保存，使得下一步 Boc_2O 與 TBAB 的促進反應需於接續進行，而 NaOH 的促進反應本身又需反應 24 小時，過程中生成的環氧化合物是否會進行其他副反應較難控制，此特性將會使整套合成方法多了風險。因此考慮使用較溫和 K_2CO_3 為鹼來進行此反應，經實驗發現此反應僅需 6 小時即可完成，但仍然無法改變環氧基本身的不穩定性。



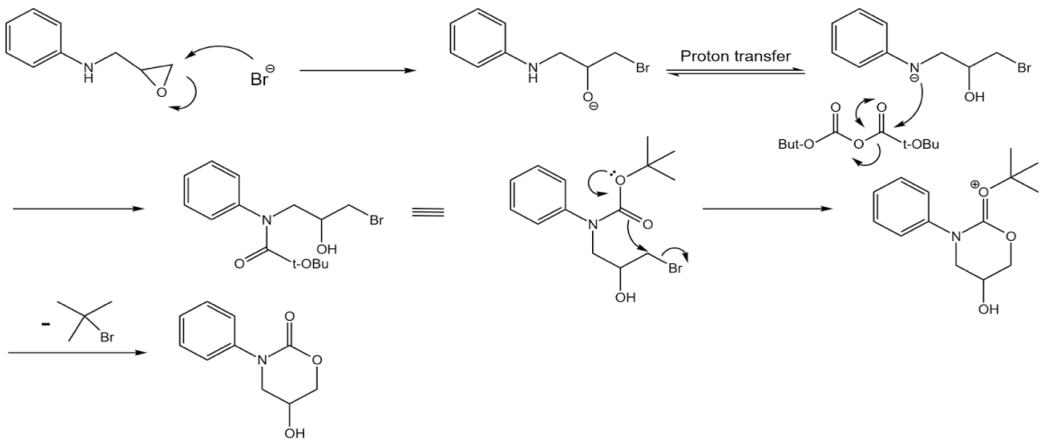
三、Boc_2O/TBAB 促進反應

此反應將原本立體阻礙極大多半作為保護基的 Boc_2O，且平常當作相轉移催化劑使用的 TBAB，相互作用下將原先的起始物反應成了六元雜環惡嗪酮。因此此步驟的機構值得我們深入去討論。

（一）推測一：

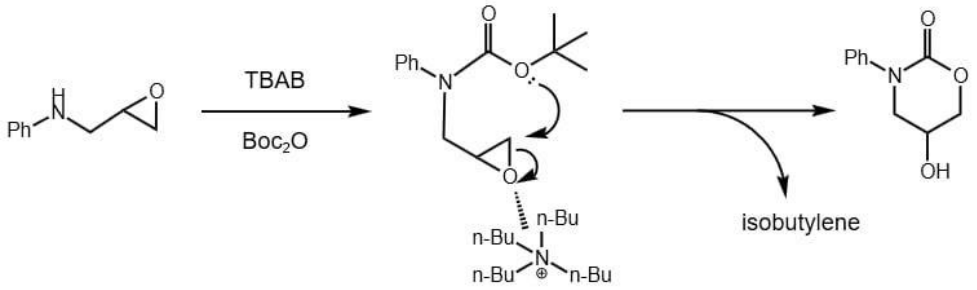
推測的第一種反應機構，如下圖。我們推測由於 TBAB 亦含有大量溴離子，因此在此反應的用途並非當作相轉移催化劑使用，反而是當作溴離子的來源，提供溴離子攻擊環氧基驅動反應的進行，相比直接攻擊 Boc_2O 此機構也較合理。而在經過質子轉換後，異構成了具有更強親核性的氮負離子，並攻擊 Boc_2O 離去 ^-OBoc，接著羰基則扮演親核基進行 S_N2 取代使溴離子離去。NBu_4^+可能作為路易斯酸活化環氧化物，但溴離子是否親核性足夠強能作為驅動點仍存疑。

由此我們就已經得到我們需要的六元環，只是在帶正電的氧上面還有 Boc 遺留下來的三級丁基。但氧的正電亦可以由巨大的三級丁基的推電子特性來穩定，如此也支持了此機構的正確性。而由於 TBAB 提供了大量的溴離子，因此可以輕易地將三級丁基帶走，最後就得到我們實驗結果中的六元雜環惡嗪酮。



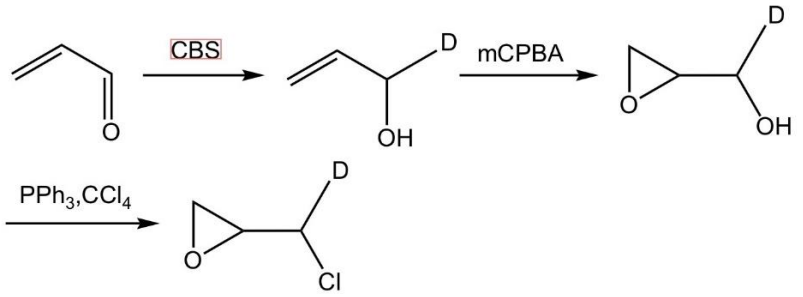
（二）推測二：

推測的第二種反應機構，如下圖。我們推測 TBAB 可能僅以 NBu_4^+作為以正電荷拉引電子密度的物種活化環氧基，而相比於推測一以溴離子為驅動，在此也有可能在未開環的情況下，直接與 Boc_2O 進行反應，然後由 Boc 上氧攻擊環氧基閉環。最後的步驟則跟推測一相同，三級丁基陽離子離去，就得到實驗結果的六元雜環惡嗪酮。



（三）立體化學

若能得到惡嗪酮的立體化學將對於研究反應機構有極大的幫助，可以藉由測接氫氧基的碳的手性結構，若能得到與此反應起始物相同的立體化學，則可佐證本研究所推測的反應機構。或是藉由於環氧基外側多增加一個不會影響反應進行但能使外側碳擁有立體化學，如下圖，藉由加上氘提供該碳立體中心，若能偵測出其組態反轉，將完美支持本研究所推論之反應機構。但有鑑於本研究皆使用消旋的環氧氯丙烷，故無法透過旋光儀偵測惡嗪酮中的手性結構。希望未來能以非消旋之環氧氯丙烷進行此反應，以便測其立體化學。



（四）機構驗證實驗討論

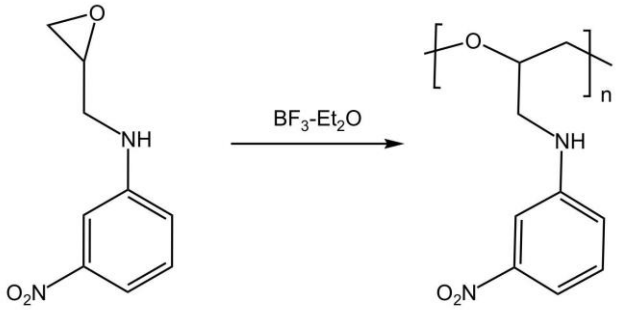
1.TBAI 替代 TBAB 實驗

此反應成功得到了我們所期望的六元環惡嗪酮，在粗產物的 NMR 光譜存在惡嗪酮的特徵譜線，證實在無溴離子而存在碘離子的情況下能夠合成出惡嗪酮，但在管柱層析後卻並無找到分離出惡嗪酮，推測可能因惡嗪酮的量過少的原因而無法分離。故推測此反應機構可能偏向推測二，因為若機構為推測一的話，理論上碘離子所提供的

親核力將會大於溴離子而使反應性更強，而產率更高。但仍無法肯定碘離子的出現是否會影響我們所推論的反應機構的其他步驟，因此仍需其他的證據來證實其機構。

2.BF_3-Et_2O 替代 TBAB 實驗

此反應經過 NMR 檢測後，並無得到我們所欲得到的六元環惡嗪酮，而譜線也較為雜亂。但在經過文獻探討後，發現其應為在 BF3-Et2O 的作用下環氧聚合，如下圖。



此反應中，由於 BF_3-Et_2O 為極強的路易斯酸，因此使環氧基不單單只是簡單的活化反應而已，BF_3-Et_2O 使環氧基的帶正電且反應性強到去攻擊其他的環氧基並不停聚合，即陰離子加成聚合反應。因此使用 BF_3-Et_2O 無法作為替代 TBAB 產生惡嗪酮的催化劑，亦無法幫助驗證機構。

柒、結論

一、我們成功以 Boc_2O 並加入 TBAB 合成出六元雜環的惡嗪酮 (Oxazinanone)。

二、我們透過改變起始物取代基，得出不同官能基對其產率的影響，其中以 2,3-二甲基有最好的效果，但由於 TBAB 殘留問題，因此仍無法確認不同官能基對惡嗪酮產率的影響。

三、我們透過改變催化劑類型來推測合成惡嗪酮的機構，其中以 TBAI 作為替代催化劑，推論其機構更接近於推論一，但仍需更多的機構驗證實驗來佐證機構。

四、本研究透過 Boc_2O 合成出惡嗪酮，提供一種無需嚴密壓力及溫度控制亦無重金屬催化且低成本，較為簡單方便的替代策略來合成惡嗪酮。除此之外，亦能藉由僅改變試劑通過 Boc_2O 達到於惡嗪酮及噁唑烷酮間自由轉換的反應，期許未來能應用於藥物合成上。

捌、未來與展望

一、希望未來能透過加鹼來改善環氧氯丙烷衍生化反應，以有效改善此步驟的產率。或者經過較遠的路徑來合成所需的氯丙醇。

二、希望未來能藉由哈米特方程 **Hammett relation(ρ value)**來驗證芳香環上取代基電子效應對反應速率的影響，以進一步佐證反應機構。

三、希望能藉由試著加入其他種能跟 TBAB 有相同效果的催化劑以及改變其比例，並嘗試能更高效地以 Boc_2O 合成惡嗪酮。

四、希望未來能藉由設計實驗，找出其立體化學或中間產物，並得到更多證據證明其反應機構，以更了解 Boc_2O 是如何合成出惡嗪酮，並透過其機制用於其他的反應上。

五、希望未來能將惡嗪酮用於後續反應，並修飾出更大更具有藥物活性的有機分子，來實驗其在後續的反應活性及限制。

六、在現今的有機領域中，以惡嗪酮為骨架的藥品雖然仍並未很多，但其仍然極具潛力。希望能藉有此新的方法學激發更多的藥品以惡嗪酮為骨架，並且能推廣以本研究污染性較低的方法又不具有過高成本，且在簡單方便的前提下，來廣泛的發展不同的藥物，不會受到太多設備限制，能夠在各個實驗室普遍地被使用，希望能使藥物科學得到進一步的發展及啟發。

玖、參考文獻資料

一、Yasunori Toda,Minoru Shishido,Tatsuya Aoki,Kimiya Sukegawa and Hiroyuki. Suga(2021):Switchable synthesis of cyclic carbamates by carbon dioxide fixation at atmospheric pressure(Royal Society of Chemistry p6672~p6675)

二、Teemu Niemi,Israel Ferna´ndez,Bethany Steadman,Jere K.Mannisto and Timo Repo(2018):Carbon. dioxide-based facile synthesis of cyclic carbamates from amino alcohols (Royal Society of Chemistry p3166~3169)

三、Haito Zhu,Pinhong Chen and Guosheng Liu(2014):Pd-Catalyzed Intramolecular. Aminohydroxylation of Alkenes with Hydrogen Peroxide as Oxidant and Water as Nucleophile

四、Zhenrong Xu,Colin M.Tice,Wei Zhao,Salvacion Cacatian,Yuan-Jie Ye,Suresh B.Singh,Peter. Lindblom,Brian M.McKeever,Paula M.Krosky,Jennifer Berbaum,Richard K.Harrison,Judith A.Johnson,Yuri Bukhtiyarov,Reshma Panemangalore,Boyd B.Scott,Yi Zhao,Joseph G.Bruno,Jennifer Togias,Joan Guo,Rong Guo,Patrick J.Carroll,Gerard M.McGeehan,Linghang

Zhuang,Wei He,David A.Claremon(2011):Structure-Based Design and Synthesis of 1,3-Oxazinan-2-one Inhibitors of 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1

五、P Lemoine et al. Psychopharmacology(Berl).(1992):A double-blind comparison of moclobemide. and toloxatone in out-patients presenting a major depressive disorder

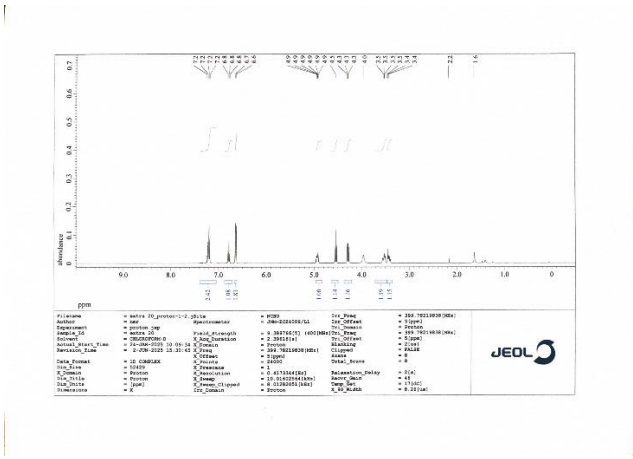
六、Seyed Mohammad Reza Hashemian,Tayebeh Farhadi,Mojdeh Ganjparvar(2018):Linezolid: a review of its properties,function,and ues in critical care

七、E.Zaleckas,R.Zostautiene,D.Tavgeniene,J.V.Grazulevicious,L.Liu,B.Zhang,Z.Xie,S.Grigalevicious (2014):Electro-active polymers containing eletronically isolated N-phenyl-N-naphtylamine fragments(Synthetic Metals p52-56)

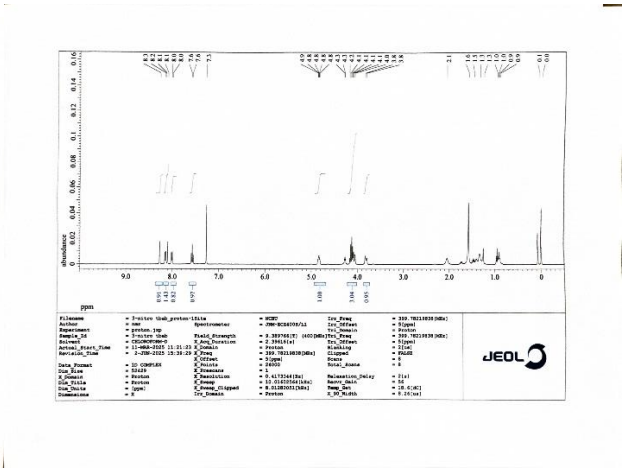
附錄(核磁共振光譜)

圖譜均來自實驗室核磁共振光譜儀

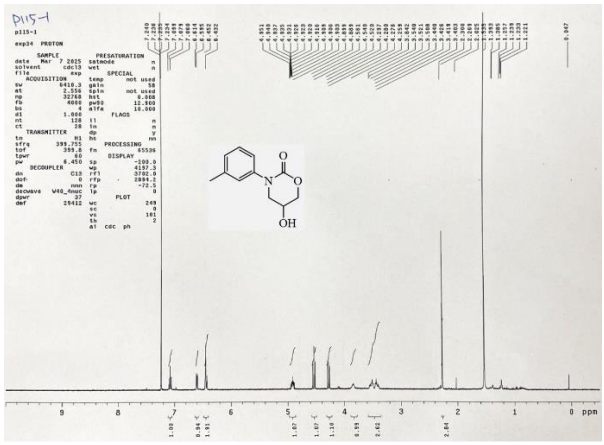
一、惡嗪酮(苯胺)



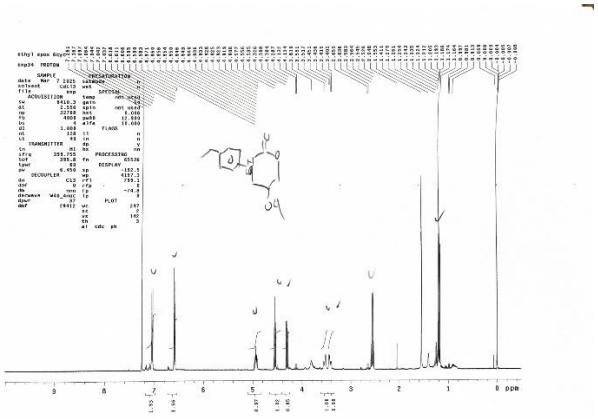
二、惡嗪酮(3-硝基苯胺)



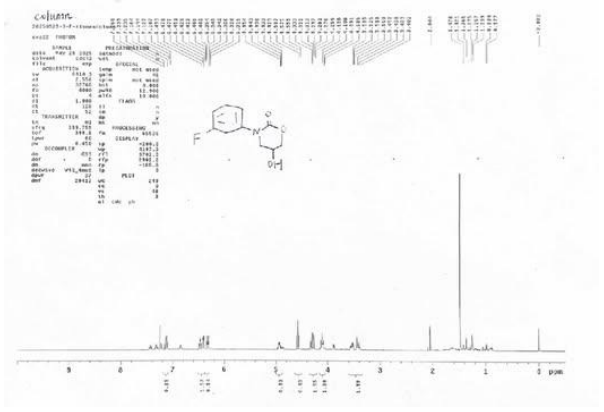
三、惡嗪酮(3-甲基苯胺)



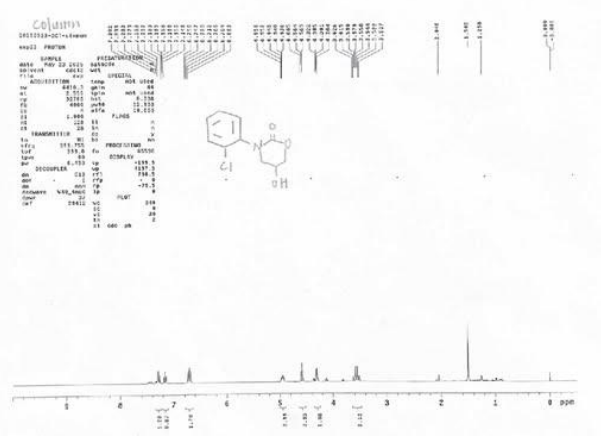
四、惡嗪酮(4-乙基苯胺)



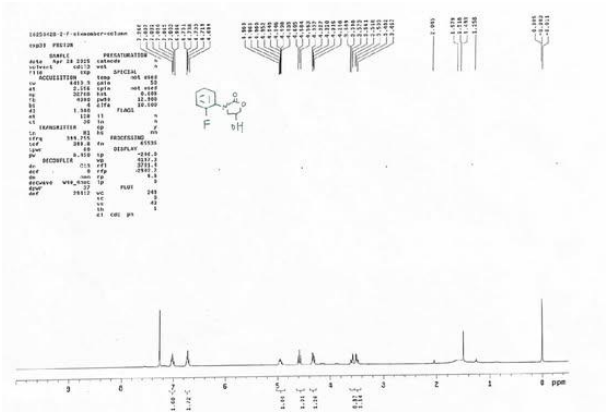
五、惡嗪酮(3-氟基苯胺)



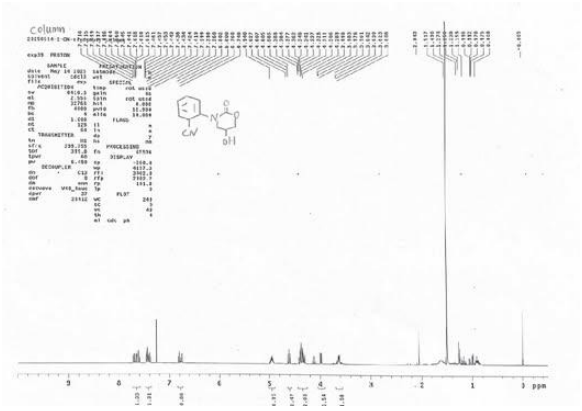
六、惡嗪酮(2-氯基苯胺)



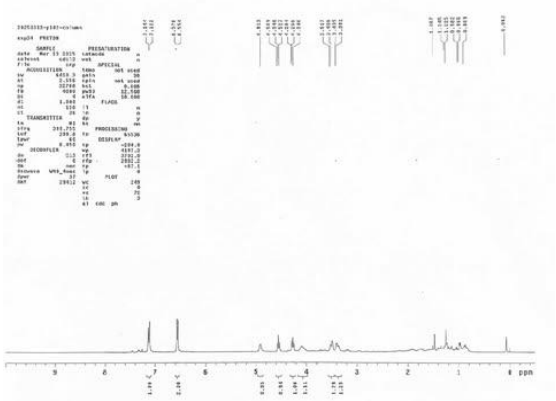
七、惡嗪酮(2-氟基苯胺)



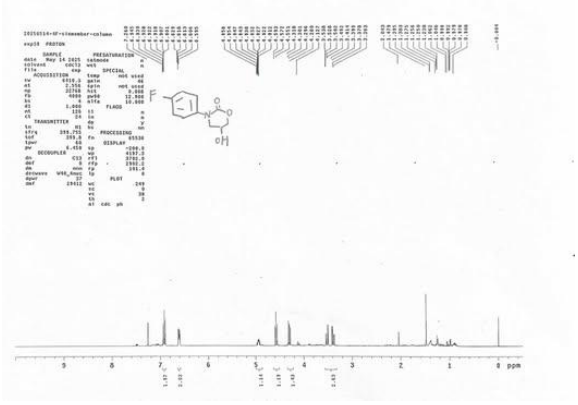
八、惡嗪酮(2-氰基苯胺)



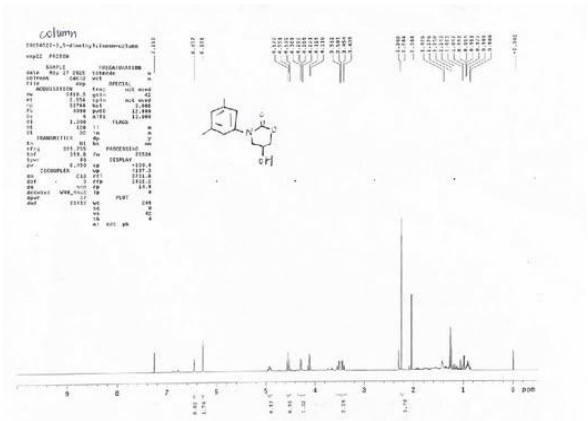
九、惡嗪酮(4-氯基苯胺)



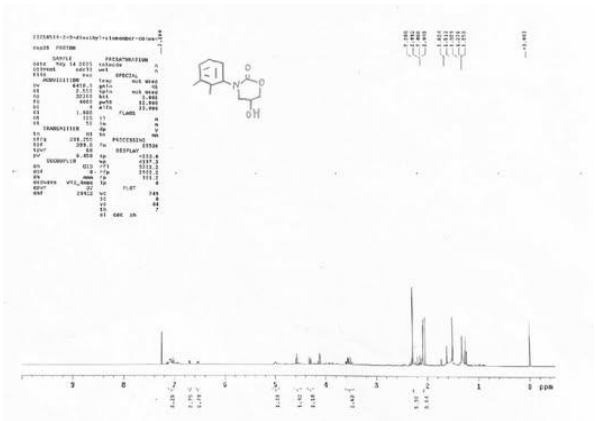
十、惡嗪酮(4-氟基苯胺)



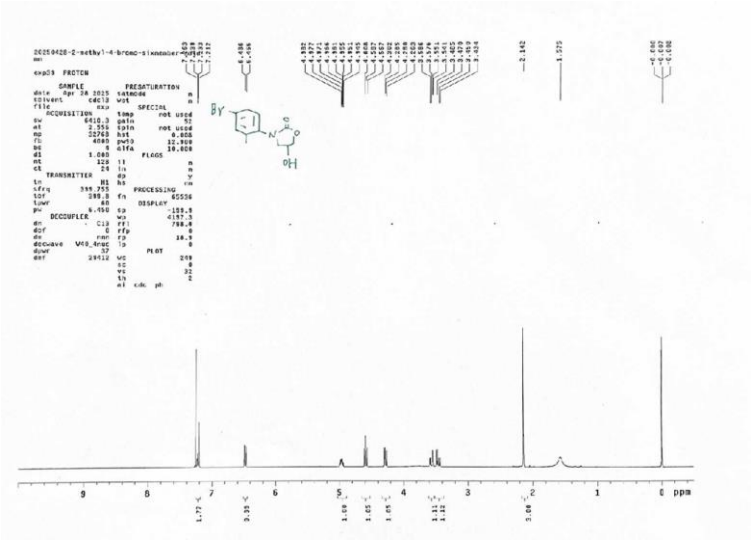
十一、惡嗪酮(3,5－二甲基苯胺)



十二、惡嗪酮(2,3-二甲基苯胺)



十三、惡嗪酮(2-甲基-4 溴基苯胺)



【評語】050213

使用焦碳酸二叔丁酯(Boc_2O) 並加入四丁基溴化銨(TBAB)提供一種無需嚴密壓力及溫度控制亦無重金屬催化且低成本,較為簡單方便的替代策略來合成六元雜環惡嗪酮(Oxazinanone)。研究發現，預期的方法確實能在產率合理下以溫和的條件合成惡嗪酮骨架,但由於 (TBAB)殘留問題,產物 NMR 光譜無法確認得到精確產率。系統性研究了不同 TBAB 取代試劑對產率的影響並有圖譜原始數據佐證,原創性高具教育意義，值得鼓勵。

1. 可強化圖 13 惡嗪酮 NMR 的解析度，並解釋此圖譜有六元雜環惡嗪酮的存在及 TBAB 的影響。

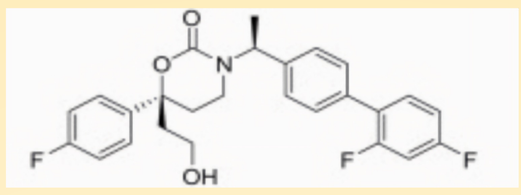
2. 加入新的合成法與既有 CO_2 合成方法的優缺點比較。

作品海報

Boc_2O的功能性研究及惡嗪酮的合成方法學

壹、研究動機

噁唑烷酮(Oxazolidone)為一種含氮與氧的五元雜環，其藥理活性使其成為眾多藥物的核心骨架，其傳統合成卻通常依賴高污染性且昂貴的催化劑，或存在產率偏低的問題。2021年，Toda與Suga教授發表了一種高效合成噁唑烷酮的方法，該方法利用二氧化碳(CO_2)及鹼來調控反應條件，不僅可獲得高產率的惡唑烷酮，還能透過改變鹼與溶劑的種類來選擇性生成六元雜環的惡嗪酮(Oxazinanone)。然而，此方法需嚴格控制二氧化碳的壓力與反應條件，使其在實際應用上受到限制。因此，我們嘗試利用焦碳酸二叔丁酯(Boc_2O)發展替代策略，並進一步研究其在噁唑烷酮合成中的可行性。在實驗測試時，我們意外發現透過改變反應試劑，可以選擇合成惡嗪酮而非噁唑烷酮 。惡嗪酮，和噁唑烷酮一樣為環狀的氨基甲酯，是一種含氮與氧的六元雜環，少數含此骨架的化合物已展現潛在藥用價值。因此，找尋對環境低汙染又高產率的途徑與條件以合成此兩種雜環，以供此類化合物未來商業生產的前景。



圖：一種已知11β-羥基類固醇脫氫酶1型 (11β-HSD1) 抑制劑，其結構中含有惡嗪酮骨架

貳、研究目的

一、探討以焦碳酸二叔丁酯(Boc_2O)合成六元雜環惡嗪酮之路徑，並評估其合成效率與選擇性

二、研究不同官能基對反應結果的影響

三、基於實驗結果與文獻資料，推測可能反應機構，並探討其關鍵中間體與機理特徵

參、研究藥品與器材

- 苯胺：反應起始物
- 1,3-二硝基苯：反應起始物
- 3-甲基苯胺：反應起始物
- 4-乙基苯胺：反應起始物
- 3-氟基苯胺：反應起始物
- 2-氯基苯胺：反應起始物
- 2-氟基苯胺：反應起始物
- 2-氰基苯胺：反應起始物
- 4-氯基苯胺：反應起始物
- 4-氟基苯胺：反應起始物
- 2,3-二甲基苯胺：反應起始物
- 3,5-二甲基苯胺：反應起始物
- 2-甲基-4-溴基苯胺：反應起始物
- 3,5-二甲基苯胺：反應起始物
- 環氧氯丙烷：反應試劑
- 甲醇、乙醇：溶劑
- 二氯甲烷：溶劑
- 四正丁基溴化胺：反應試劑
- 焦碳酸二叔丁酯：反應試劑
- 氫氧化鈉：反應試劑（鹼）
- 三氟化硼-乙醚絡合物：反應試劑
- 三乙（基）胺：鹼催化劑
- 乙酸乙酯：薄層層析展開液
- 正己烷：薄層層析展開液
- 電磁加熱攪拌器
- 精密天秤
- 真空抽氣機
- 迴旋減壓濃縮機
- 管柱層析裝置
- 超導核磁共振光譜儀(NMR)

肆、研究過程及方法

一、實驗設計及方法

查找文獻 → 提出研究問題 → 操作實驗及觀察 → 實驗結果討論 → 結論及未來展望

準備步驟

1.查找藥品性質及儲藏位置
2.將磁石放入圓底瓶
3.將反應物溶於相應溶劑放入圓底瓶
4.準備氮氣球或回流等所需器材

合成步驟

1.將反應架設於適當溫度及環境
2.磁石攪拌促進反應進行

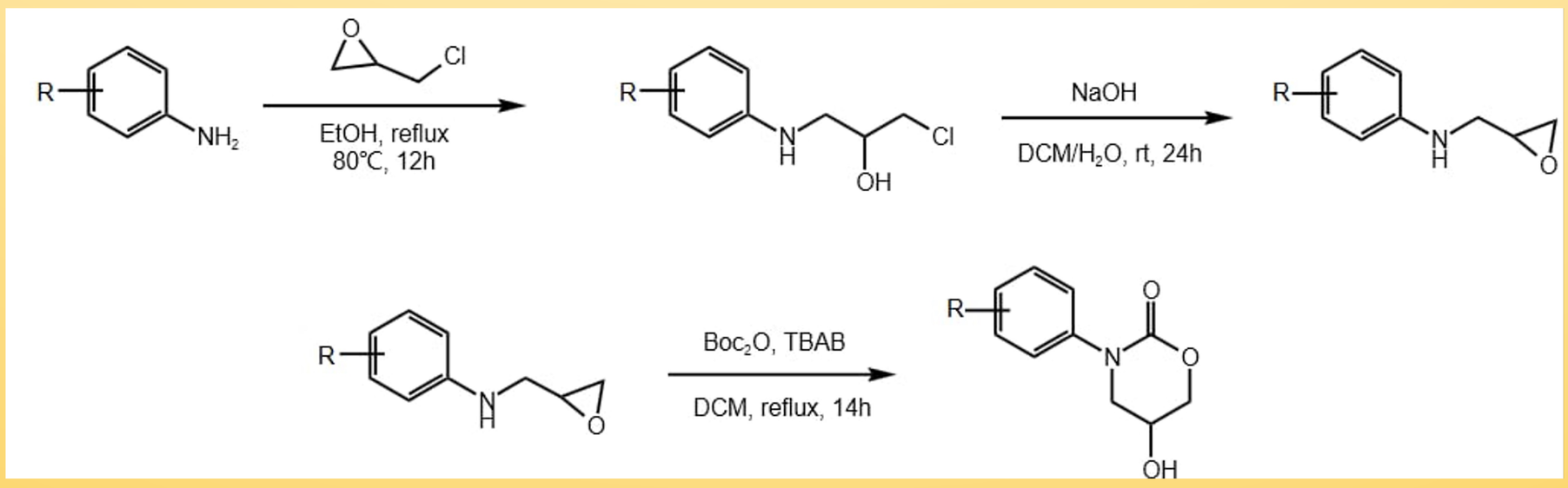
純化步驟

1.薄層層析：確認反應進行
2.萃取：將有機相與水層分離
3.旋濃：將溶劑抽離產物
4.管柱層析：將產物從混合物分別分離
5.高真空：將剩餘溶劑抽出

鑑定步驟

1.透過NMR光譜確認產物分子結構
2.秤量產物重量並計算其產率，並對反應結果進行分析

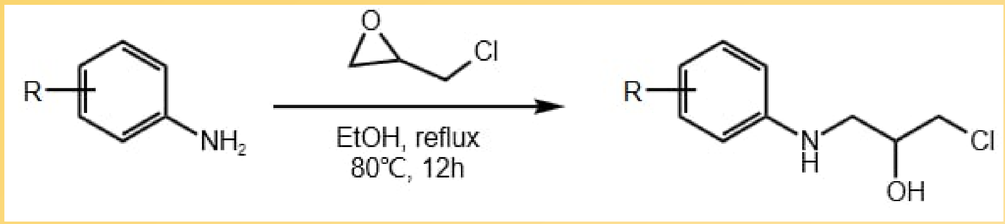
二、全合成過程總覽

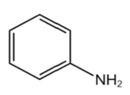
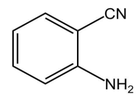
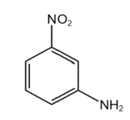
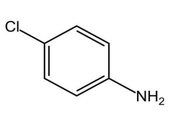
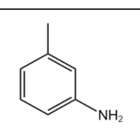
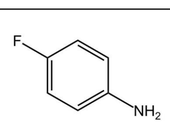
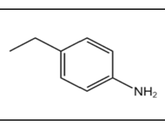
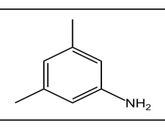
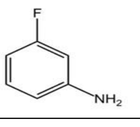
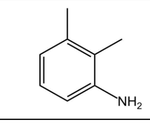
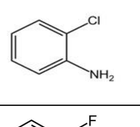
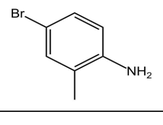
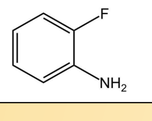


伍、研究結果與討論

一、合成惡嗪酮

(一)環氧氯丙烷衍生化反應



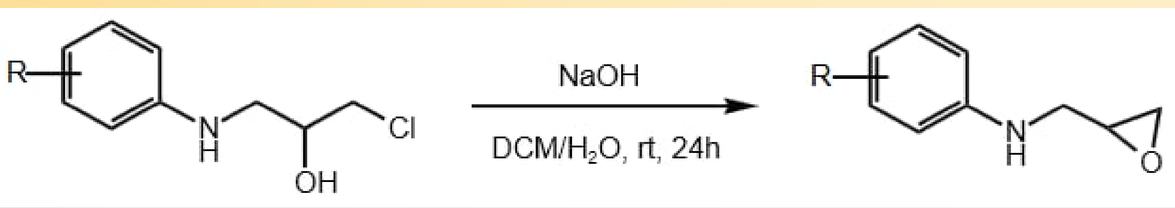
	起始物(g)	環氧氯丙烷(mL)	產率(%)		起始物(g)	環氧氯丙烷(mL)	產率(%)
	0.931	0.783	64		1.416	0.940	25
	0.414	0.235	36		1.524	0.940	83
	1.072	0.783	64		1.332	0.940	57
	1.212	0.783	61		1.452	0.940	56
	1.332	0.940	52		1.452	0.940	61
	1.524	0.940	20		2.220	0.940	19
	1.332	0.940	56				

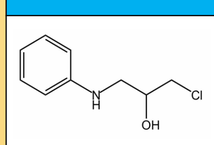
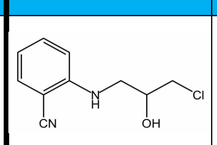
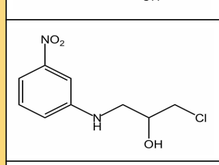
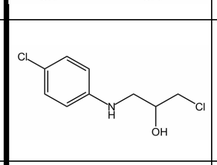
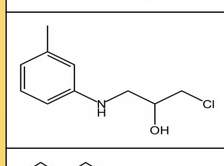
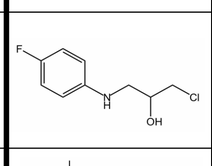
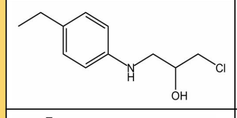
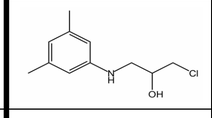
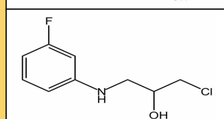
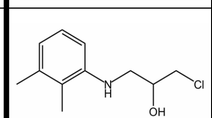
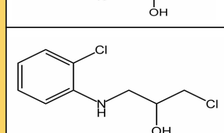
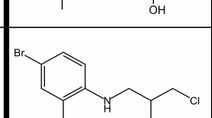
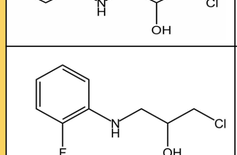
在間位與對位有烷基取代的苯胺相較無取代的苯胺產率相差不大，推測應是其無論電子效應或立體效應皆對反應影響甚微，皆約60%左右，除了硝基巨大的引導效應。

而鄰位拉電子基或立體阻礙將會使產率大幅降低至大約20%。

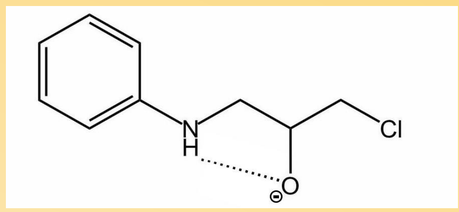
此反應無論是以什麼為取代基皆只能有最多不超過70%的產率，而且此反應並無大量副產物(由TLC可知)，主要都是存在大量未反應起始物。推測其可能原因為胺基本身的親核性不夠強，導致能夠成功取代的環氧氯丙烷不多。

(二)NaOH促進的反應

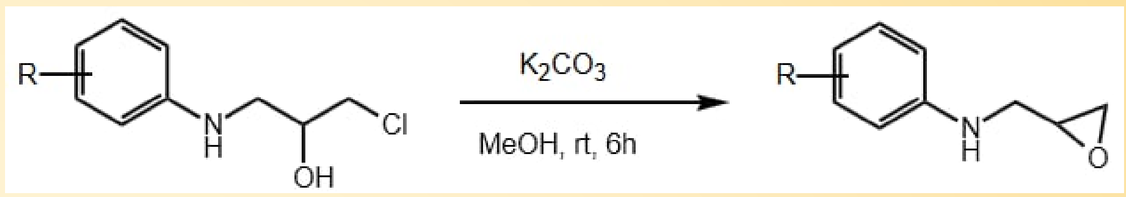


	起始物(g)	產率(%)		起始物(g)	產率(%)
	0.093	94		0.210	94
	0.248	93		0.219	77
	0.083	94		0.203	99
	0.115	95		0.213	87
	0.203	90		0.213	85
	0.219	74		0.277	78
	0.203	82			

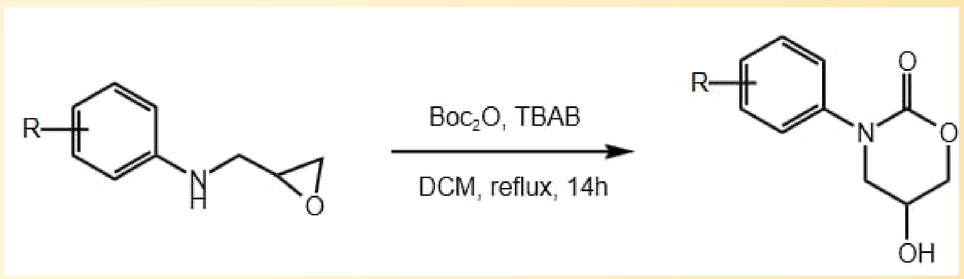
當芳香環上的取代基(尤其是與胺基位處鄰位的基團)越巨大，則產率通常下降。推測為取代基的立體阻礙會使氫鍵更不易形成，穩定性下降，而產率下降。

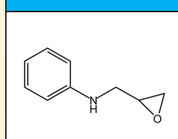
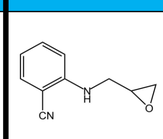
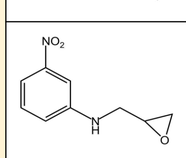
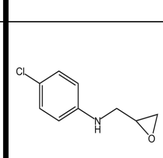
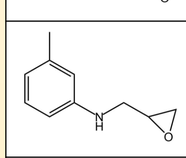
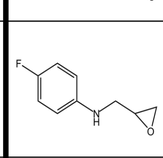
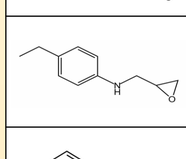
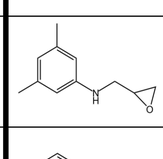
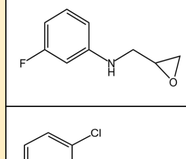
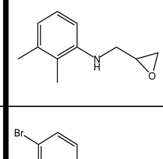
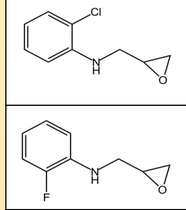
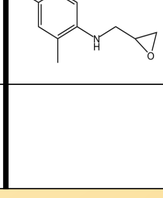
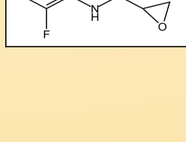


此反應無論取代基為何此反應皆具極高的產率，但其缺點為環氧基具有極大的環張力容易被其他東西攻擊而導致開環反應，因此不穩定。除此之外亦考慮使用較溫和K_2CO_3為鹼來進行此反應，經實驗發現此反應僅6小時即完成。



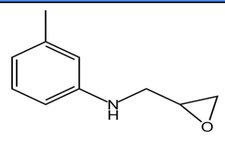
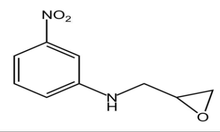
(三)Boc_2O/TBAB的促進反應



	起始物(g)	Boc_2O(mL)	TBAB(g)	產率(%)		起始物(g)	Boc_2O(mL)	TBAB(g)	產率(%)
	0.070	0.150	0.484	73		0.087	0.150	0.484	17
	0.194	0.299	0.967	57		0.092	0.150	0.484	30
	0.077	0.150	0.484	19		0.084	0.150	0.484	34
	0.085	0.150	0.484	63		0.089	0.150	0.484	43
	0.084	0.150	0.484	17		0.089	0.150	0.484	89
	0.092	0.150	0.484	63		0.121	0.150	0.484	78
	0.084	0.150	0.484	38					

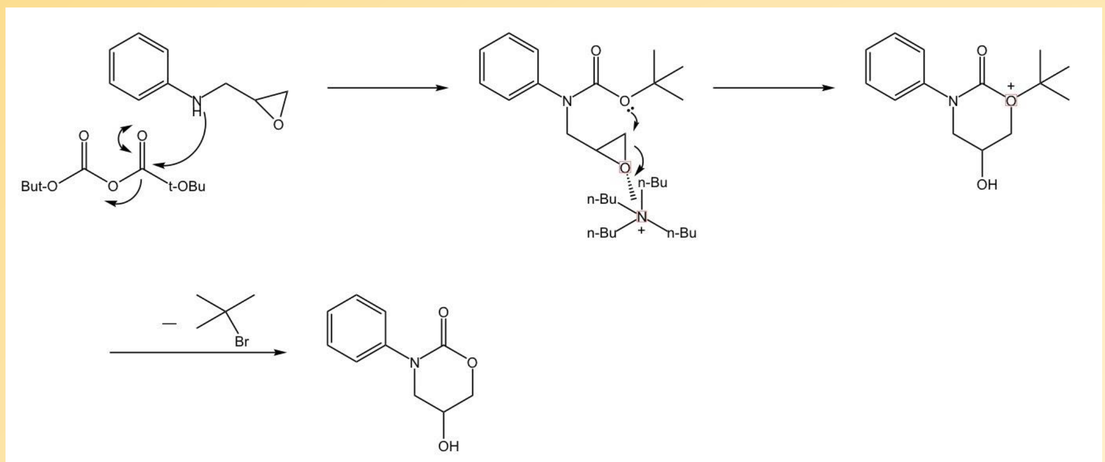
此實驗中，產率與取代基間性質的關聯較無規律，推測可能是因產物無法被完全純化，導致產率也不完全正確。然而因為在化學位移(chemical shift)3.5處原本是TBAB明顯的特徵峰之一，卻也是產物六元環上四個質子對應的峰通常坐落的位置，因此我們無法透過NMR來確認其中TBAB殘留的情形。

(四)改變催化劑實驗

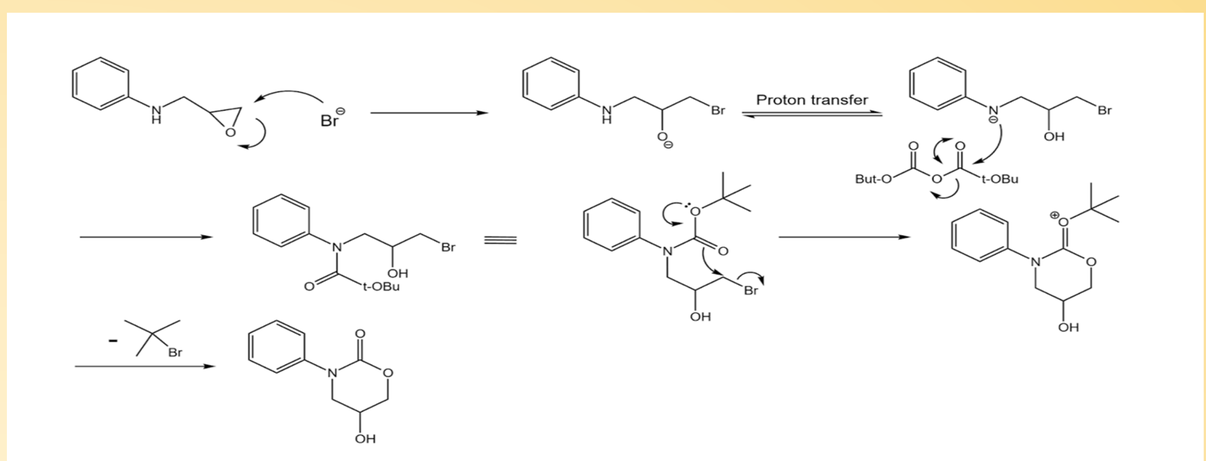
實驗	起始物	起始物(g)	Boc_2O(mL)	催化劑(g or mL)
1		0.082	0.150	TBAI 0.554g
2		0.049	0.075	BF_3-Et_2O 0.031mL

二、反應機構討論

推測一：我們推測TBAB於此反應並非當作相轉移催化劑使用，而以NBu_4^+作為路易斯酸下穩定環氧基。並藉由胺基直接攻擊Boc_2O，而後再由Boc上氧攻擊環氧基閉環，如下圖。



推測二：由於TBAB中亦含有大量溴離子，因此推測可能溴離子也有介入於機構中，並當作驅動攻擊環氧基，較直接攻擊Boc_2O合理，由於較強親核性的N-，但溴離子的親核性是否能夠作為驅動點仍存疑，如下圖。



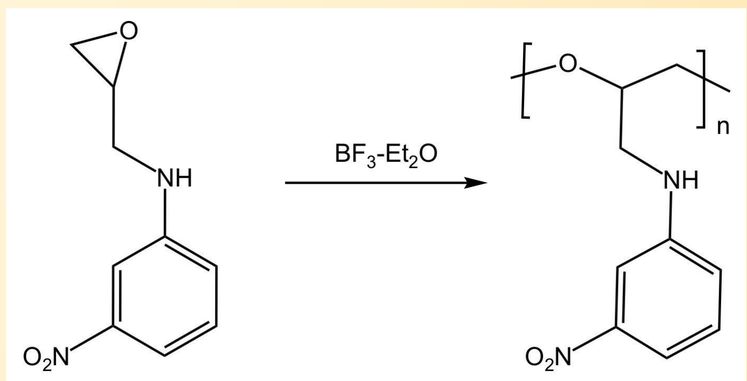
若能得到惡嗪酮的立體化學將對於研究反應機構有極大的幫助，藉由於環氧基外側多增加一個不會影響反應進行但能使外側碳擁有立體化學，如氘。希望未來能合成出具有氘的環氧氯丙烷進行此反應，並便測其立體化學。

TBAI替代TBAB實驗

此反應成功得到了我們所期望的六元環惡嗪酮，但在管柱層析後卻並無找到分離出惡嗪酮，推測可能因惡嗪酮的量過少的原因而無法分離故推測此反應機構可能偏向推測一，但仍無法肯定碘離子的出現是否會影響我們所推論的反應機構的其他步驟，因此仍需其他的證據來證實其機構。

BF_3-Et_2O替代TBAB實驗

此反應並無得到我們所期望的惡嗪酮，而經過文獻查找後，推測其反應為BF_3-Et_2O為太強的路易斯酸導致其環氧聚合，如右圖。



陸、結論

一、我們成功以Boc_2O並加入TBAB合成出六元雜環的惡嗪酮(Oxazinanone)。

二、我們透過改變起始物取代基，得出不同官能基對其產率的影響，其中以2,3-二甲基有最好的效果，但由於TBAB殘留問題，因此仍無法確認不同官能基對惡嗪酮產率的影響。

三、我們透過改變催化劑類型來推測合成惡嗪酮的機構，其中以TBAI作為替代催化劑，推論其機構更接近於推論一，但仍需更多的機構驗證實驗來佐證機構。

四、本研究透過Boc_2O合成出惡嗪酮，提供一種無需嚴密壓力及溫度控制亦無重金屬催化且低成本，較為簡單方便的替代策略來合成惡嗪酮。除此之外，亦能藉由僅改變試劑通過Boc_2O達到於惡嗪酮及噁唑烷酮間自由轉換的反應，期許未來能應用於藥物合成上。

柒、參考資料及致謝

一、Yasunori Toda,MinoruShishido,Tatsuya Aoki,KimiyaSukegawa and Hiroyuki.Suga (2021):Switchable synthesis of cyclic carbamates by carbon dioxide fixation at atmospheric pressure.

二、Teemu Niemi,Israel Fernaʹndez ,Bethany Steadman,JereK.Mannisto and Timo Repo (2018):Carbon. dioxide-based facile synthesis of cyclic carbamates from amino alcohols.

三、Haito Zhu,Pinhong Chen and Guosheng Liu (2014):Pd-Catalyzed Intramolecular. Aminohydroxylationof Alkenes with Hydrogen Peroxide as Oxidant and Water as Nucleophile.

四、E.Zaleckas,R.Zostautiene,D.Tavgeniene,J.V.Grazulevicious,L.Liu,B.Zhang,Z.Xie,S.Grigalevicious (2014):Electro-active polymers containing eletronically isolated N-phenyl-N-naphtylamine fragments.

五、特別感謝林正坤教授、李幸宜學姊及實驗室所有人的協助