

2012 年臺灣國際科學展覽會 優勝作品專輯

編號：030008

作品名稱

利用路易士酸催化合成含氧螺旋化合物

得獎獎項

大會獎：三等獎

作者姓名：陳盈安、劉啟凡

就讀學校：臺北市立第一女子高級中學

指導教師：葉名倉、張釗哲

關鍵字：螺旋環狀化合物、路易斯酸、分子內合環

作者簡介



我們是陳盈安和劉啟凡，就讀北一女中二年級，以前都沒有接觸過科展這條路。憑著對數理的喜愛讓我們在數理資優班相遇，也參加過一些有關化學或是數理的科學趣味競賽，動手玩科學對我們而言是種享受，也增進彼此之間的默契。學校的專題課程開啟了我們邁向科展的這條路，當初毫不猶豫選了化學科且選了彼此當夥伴，並在老師介紹下進到師大做實驗，從此和有機結下緣分，有機對當時還是高一的我們是陌生的名詞，就這樣誤打誤撞進到實驗室開始做實驗，從懵懵懂懂到逐漸知道我們在做什麼，從心驚膽顫的操作著儀器到熟練，從每個禮拜一次到越來越常跑實驗室，從怯於站在台上到能夠講解自己的作品，做實驗固然辛苦，要經歷很多的失敗和挫折，但每多投注一份時間和心力，就擁有更多的成果和心血，而隨著對有機的認識越深，就越喜愛自己正在做的事情，什麼都是從零到有，但獲得的卻比想像更多。

摘要

利用路易士酸催化環狀 2,3-環氧化-6-炔-1-醇進行分子內合環反應，合成出螺旋環狀化合物結構。當使用溶劑為二氯甲烷，催化劑使用六水合三氯化鐵時，可以得到合環反應的最佳結果。此反應是藉由三氯化鐵催化促使起始物中環氧環狀結構開環：接著參鍵上的 π 電子攻打三級碳陽離子以及進行 [1,5] 氫陰離子轉移後，建構出螺旋 [4,5] 癸烷的羰基衍生物；利用更進一步的氘化實驗可以証實此反應機構。利用核磁共振研究以及 X-ray 繞射分析可證明此螺旋環狀化合物的結構。我們現在的實驗方法使用無毒、較為經濟的藥品，相對於大部分文獻中所找到的方法而言具有很大的優勢；而此方法將會應用於合成現在已知具有生物活性的螺旋化合物結構。

Abstract

Spirocarbocycles were synthesized via Lewis acid-promoted intramolecular cyclization of cyclic 2,3-epoxy-6-yn-1-ols. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ gives the best result when reaction was conducted in dichloromethane. The reaction started with iron chloride-promoted ring opening of the epoxide followed by attack of the pendant alkyne to the tertiary carbocation and a [1.5]-hydride shift to furnish a spiro[4.5]decanone derivatives. This reaction path is further proved by a deuterium labeling experiment. The structure elucidation of spirocarbocycles was accomplished by NMR studies and X-ray diffraction analysis. The present method employing the non-toxic and economical reagent has great advantage over most methods found in the literature. This method will be applied to synthesis of related biological active spirocarbocycles.

壹、前言

一、研究動機

我們在文獻探討時看到前人成功利用路易士酸催化，合成出有機化合物中較困難得到之螺旋化合物結構¹。我們希望藉由不同的起始物，使用幾種較常見的路易士酸當催化劑，並進一步得到不同的螺旋化合物結構。

二、研究目的

利用路易士酸催化生成螺旋化合物的反應中，尋找其他化學反應的途徑，研究是否會有更好的途徑或方法，並將其應用在天然物的合成中。

貳、研究過程與方法

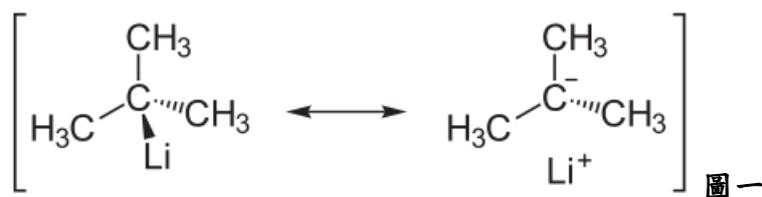
一、研究藥品及器材

(一)、UV 燈、加熱板、迴旋濃縮機

(二)、研究所需藥品：

1. **Pd(PPh₃)₄**：四（三苯基膦）鈀（0）。亦稱催化劑 B；催化劑 2 號。英文名稱：Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0)，分子量: 1155.56，性狀：綠，結晶，溶於苯、甲苯，不溶於醚和醇，對空氣中敏感，避光冷藏保存。
2. **CuI**：碘化亞銅，即碘化銅(I)。白色或無色反磁性粉末，不純時常為棕色。室溫下為閃鋅礦結構，應用很廣。難溶於水和酸，因形成配合物而易溶於氨水、碘化鉀和氰化鉀溶液中。自然界中以碘銅礦形式存在。
3. **NEt₃**：三乙胺（分子式：N(CH₂CH₃)₃），是一種胺類有機化合物。三乙胺是無色至淡黃色的透明液體，有強烈的氨臭，在空氣中微發煙。微溶於水，能溶於乙醇、乙醚。水溶液呈鹼性。易燃，其蒸氣能與空氣形成爆炸性混合物。具強刺激性。
4. **DCM**：二氯甲烷 Dichloromethane（分子式：CH₂Cl₂）。是不可燃低沸點溶劑，廣泛用於醫藥、塑料及膠片等工業。溶劑是二氯甲烷的最主要用途。二氯甲烷具有好的溶解力、低沸點以及相對而言最低的毒性和相對而言最好的反應惰性，使其成為有機合成中使用頻率位居第一的有機溶劑。作為溶劑其地位幾乎跟無機鹽化學中水相當。
5. **NaI**:碘化鈉是一種白色晶體。具潮解性。

6. **4-Iodoanisole**：4-碘苯甲醚，對碘苯甲醚（分子式： C_7H_7IO ）。分子量：234.04。
7. **NH_4Cl** ：氯化銨（化學式： NH_4Cl ）。無色立方晶體或白色結晶，其味鹹涼有微苦。易溶於水和液氮，並微溶於醇；但不溶於丙酮和乙醚。水溶液呈弱酸性，加熱時酸性增強。
8. **$p-TsCl$** ：對甲苯磺醯氯（化學式為 $p-CH_3-C_6H_4-SO_2-$ ）。對甲苯磺醯基（Tosyl，簡寫為 Ts 或 Tos）的是一個由對甲苯磺酸衍生出的取代基。它是一個吸電子基，常用作醇羥基的保護基。
9. **I_2** ：碘是一種鹵族化學元素（化學符號：I）。它的原子序數是 53。碘在常溫下是紫色的固體，並會釋放出紫色的氣體。
10. **MeOH**：甲醇（分子式： CH_3OH ）。是一種有機化合物，是最簡單的醇類。甲醇很輕、揮發度高、無色、易燃及有毒。通常用作溶劑、防凍劑、燃料或中和劑。甲醇可以在空氣中完全燃燒，並釋出二氧化碳及水。
11. **$t-BuLi$** ：*tert*-Butyllithium。為有機鋰試劑。（如圖一）



圖一

12. **Ether**：乙醚也稱 Ether、乙氧基乙烷，分子式 $(C_2H_5)_2O$ 或簡寫為 Et_2O ，是一種用途非常廣泛的有機溶劑，與空氣隔絕時相當穩定。乙醚是一種吸入性麻醉劑且乙醚是一種無色、易燃的液體，由於乙醚的沸點只有 34.5 攝氏度，極易揮發。乙醚蒸氣能與空氣形成爆炸性混合物。時也因靜電而起火。乙醚是極性溶劑，溫度升高時，乙醚極易揮發。

13. **mCPBA**：間氯過氧苯甲酸，縮寫為 *mCPBA*，是一個有機過氧酸。白色晶體，有臭味。*mCPBA* 純品不安定，容易爆炸。環氧化：往烯烴上加一個氧生成環氧化合物，優先往高取代的雙鍵上加。
14. **CeCl₃·7H₂O**：七水合三氯化銻。無色易潮解塊狀結晶或粉末。露置於潮濕空氣中時，迅速吸收水分生成組成不定的水合物。易溶於水，可溶於酸和丙酮。水合物直接在空氣中加熱時會發生少量水解。若在真空中加熱七水合物數小時逐漸至 140°C，則可得到無水三氯化銻。可與有機鋰試劑進行有機合成。
15. **FeCl₃、FeCl₃·6H₂O**：三氯化鐵 (FeCl₃) 又稱氯化鐵，是三價鐵的氯化物。它易潮解，在潮濕的空氣會水解，溶於水時會釋放大量熱，並產生一個啡色的酸性溶液。這個溶液可蝕刻銅製的金屬，甚至不鏽鋼。無水的三氯化鐵是很強的路易斯酸，可用作有機合成的催化劑。啡黃色的六水物是三氯化鐵常見的商業製品，其結構為 [FeCl₂(H₂O)₄]Cl·2H₂O。三氯化鐵是頗強的路易斯酸，跟路易斯鹼，例如氧化三苯基磷，可組成穩定的 FeCl₃(OP-Ph₃)₂ (Ph = 苯基)。
16. **TfOH**：(Trifluoromethanesulfonic acid) 三氟甲磺酸 (分子式 CF₃SO₃H)。也被稱為 triflic 酸，TFMS，TFSA，HOTf 或 TfOH，是一種磺酸，它是最強的胺基酸之一。Triflic 酸的研究主要是用來作為催化劑進行酯化反應。
17. **TMSCl**：三甲基氯矽烷 (分子式：(CH₃)₃SiCl)，也稱氯化三甲基矽烷、氯代三甲基矽烷、三甲基一氯矽烷，室溫下為無色液體，是鹵代矽烷的一種，在有機合成中有很多用途。它在無水情況下穩定，但遇水即分解，生成六甲基二矽氧烷 (Hexamethyldisiloxane) 和鹽酸。

18. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$: 三氟化硼是化學式為 BF_3 的無機化合物，室溫下為無色氣體，在潮濕空氣中發煙。它是很常用的路易斯酸，也常用於製取其它硼化合物。三氟化硼是很常用的路易斯酸，可與氟化物和醚之類的路易斯鹼形成加合。
19. $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$: 硝酸鐵、硝酸鐵(III)是鐵(III)的硝酸鹽。它是無色至暗紫色的潮解性晶體，可通過鐵或氧化鐵與硝酸反應製備。與硝酸銅類似，承載到粘土上的硝酸鐵是有機合成中有用的氧化劑，可氧化醇為醛，硫醇至二硫化物。
20. TiCl_4 : 四氯化鈦是無色密度大的液體，樣品不純時常為黃或紅棕色。與四氯化鈮類似，它屬於少數在室溫時為液態的過渡金屬氯化物之一，其熔沸點之低與弱的分子間作用力有關。大多數金屬氯化物都為聚合物，含有氯橋連接的金屬原子，而四氯化鈦分子間作用力卻主要為弱的范德華力，因此熔沸點不高。

二、文獻探討

(一)、路易斯酸 (Lewis Acid, LA)

指電子接受體，可看作形成配位鍵的中心體。親電試劑或電子受體都是路易斯酸。路易斯酸通常含低能量 LUMO (最低未占軌道)，會與路易斯鹼的 HOMO (最高佔有軌道) 反應。它與布朗斯特-勞里酸不同的是，路易斯酸並不一定需要有質子 (H^+) 的轉移，對路易斯酸理論來說，所有親電試劑都可以叫做路易斯酸 (包括 H^+)。雖然所有布朗斯特-勞里酸都屬於路易斯酸，但實際上路易斯酸這個名詞多指那些不屬於布朗斯特-勞里酸的路易斯酸。路易斯酸的化學反應活性可以用軟硬酸鹼理論來判斷。現時科學家仍沒有知道路

易斯酸「強度」的通用定義，這是因為路易斯酸的強度與其特有的路易斯鹼的反應特性有關。

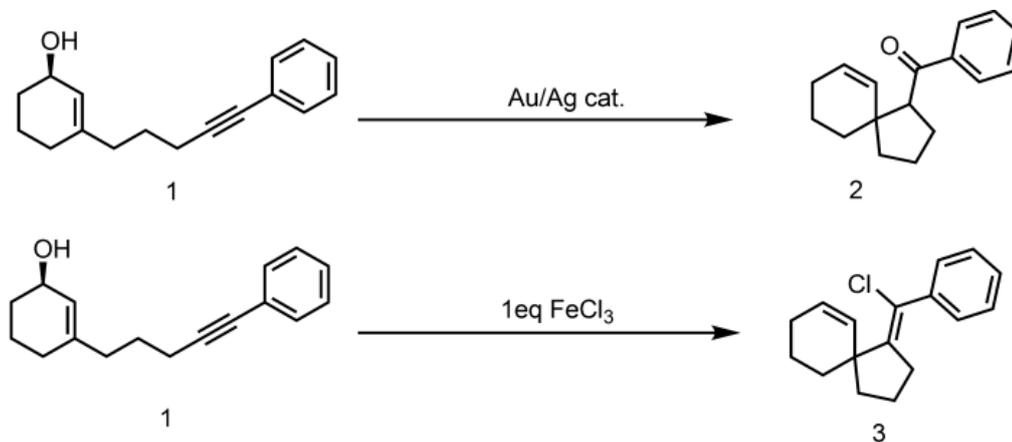
(二)、軟硬酸鹼理論

簡稱 **HSAB** (Hard-Soft-Acid-Base) 理論，是一種嘗試解釋酸鹼反應及其性質的現代理論。其中最重要的莫過於對配合物穩定性的判別和其反應機理的解釋。軟硬酸鹼理論的基礎是酸鹼電子論，即以電子對得失作為判定酸、鹼的標準。

在軟硬酸鹼理論中，酸、鹼被分別歸為「硬」、「軟」兩種。「硬」是指那些具有較高電荷密度、較小半徑的粒子（離子、原子、分子），即電荷密度與粒子半徑的比值較大。「軟」是指那些具有較低電荷密度和較大半徑的粒子。「硬」粒子的極化性較低，但極性較大；「軟」粒子的極化性較高，但極性較小。

此理論的中心主旨是，在所有其他因素相同時，「軟」的酸與「軟」的鹼反應較快速，形成較強鍵結；而「硬」的酸與「硬」的鹼反應較快速，形成較強鍵結。大體上來說，「硬親硬，軟親軟」生成的化合物較穩定。

(三)、由於先前已經分別利用金／銀及路易斯酸催化合成出螺旋化合物，而其中由實驗結果可知，這兩者得到的產物不同，而產率又以路易斯酸(FeCl_3)催化後的結果較好。(圖二)

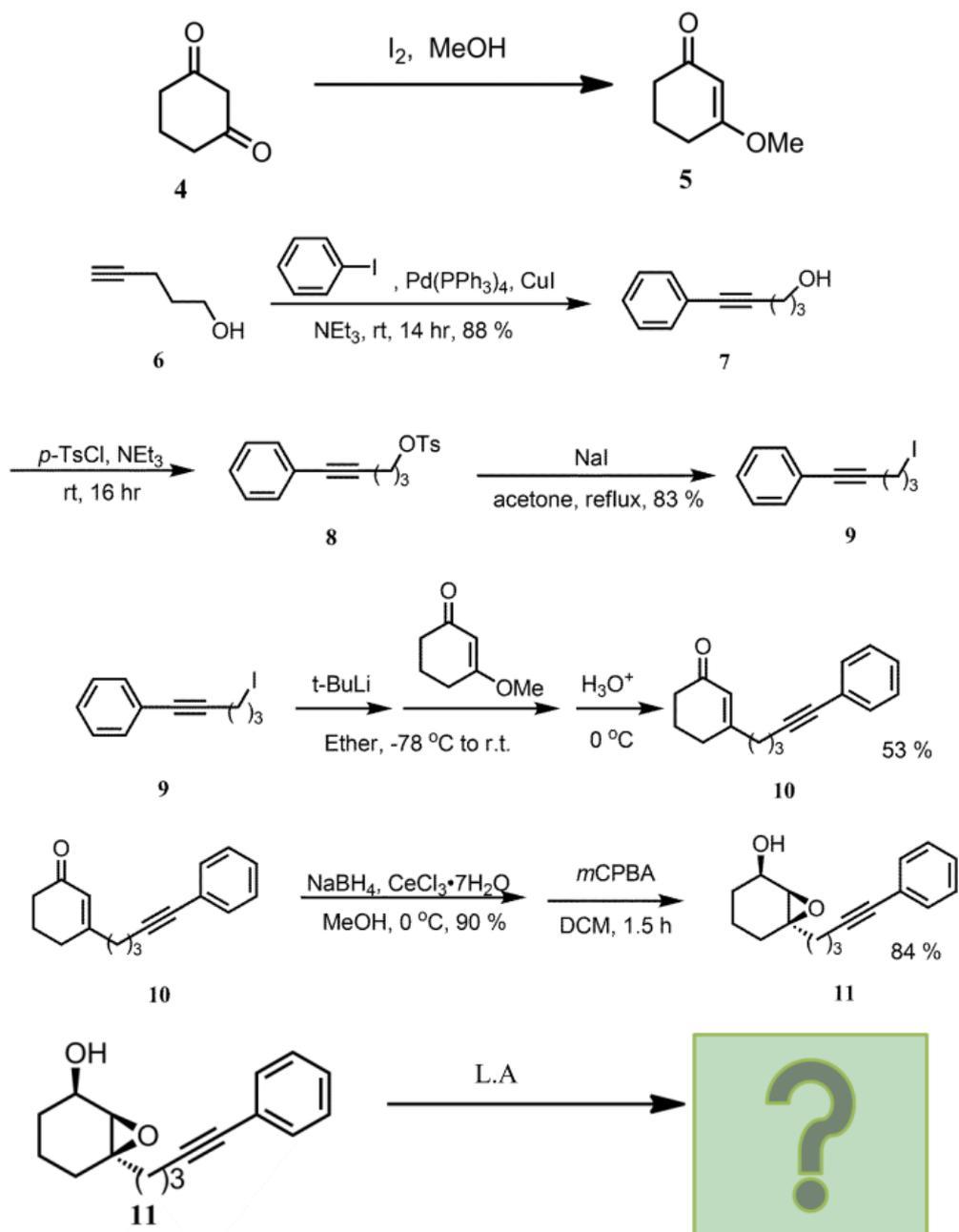


圖二、利用金／銀及路易斯酸催化的研究結果

圖二中兩個反應分別有各自的反應機構，非同樣的反應，但是皆能合成出我們想要的螺旋結構，但是考慮到成本的差異（金的價格為三氯化鐵的好幾倍），加上結果產率是三氯化鐵催化後的比較好，因此接下來的實驗中我們優先考慮三氯化鐵作為催化劑，以及同樣是路易斯酸的其他幾種催化劑。

三、起始物的製備及改變路易斯酸

在我們合成出另一種新的起始物(3號位有側鏈的環氧化起始物→化合物 11)後，我們參考之前研究的結果，想利用不同種類的路易士酸催化合成出螺旋化合物結構。(圖三)



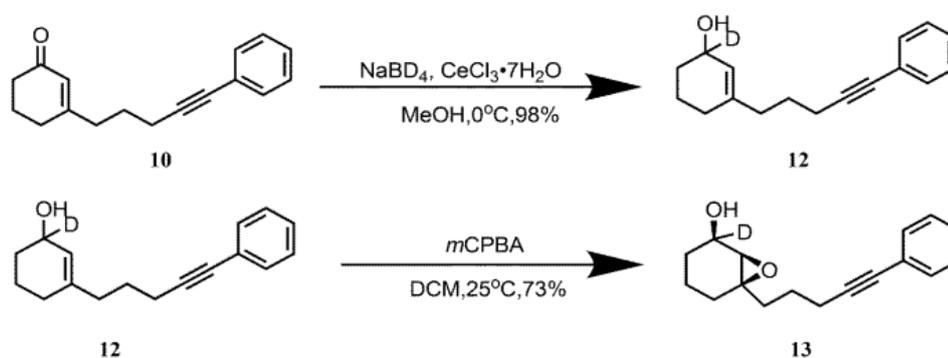
圖三、合成螺旋化合物的起始物製備過程

四、改變不同溶劑或催化量

成功得到螺旋化合物後，再進一步嘗試改變條件，如：不同的溶劑或者是路易士酸催化量，讓合環條件最佳化，提高產率。

五、用氘取代氫

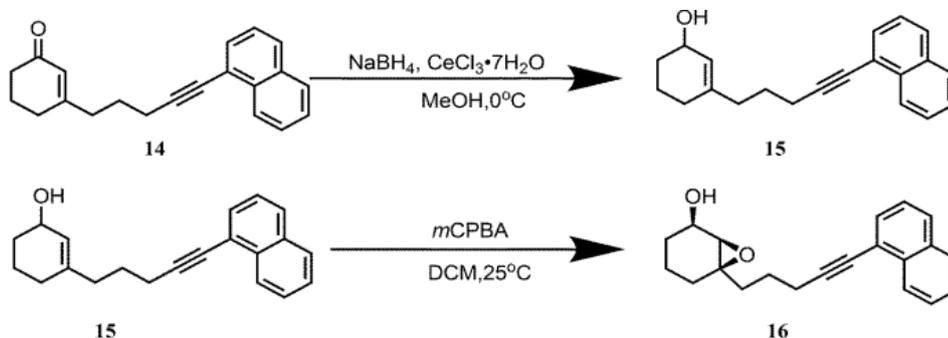
改用另一種起始物〈化合物 13〉，在氧化還原步驟加入 NaBD₄，將碳上面的氫改為氘，看看是否也成功得到螺旋化合物結構。〈圖三〉



圖四、將氘接上化合物 10 的氧化還原步驟

六、用萘環取代苯環

改用另一種起始物（化合物 16），將起始物的苯環用萘環置換，其餘步驟皆相同，製備方法也一樣，是將化合物 6 到化合物 7 反應中的碘苯換成萘環，嘗試改變不同的取代基，是否也能夠成功合成出螺旋化合物結構，因此變因只有取代基的部分。（圖五）

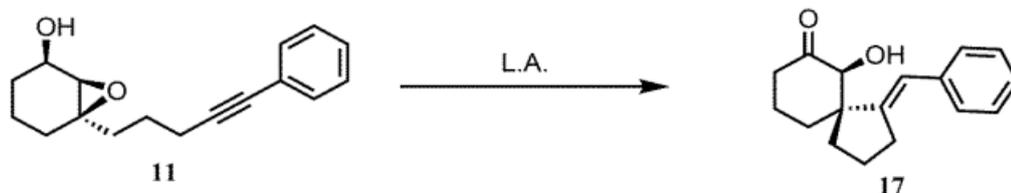


圖五、萘環起始物製備過程

參、研究結果及結論

一、改變不同路易斯酸

(一)、表一為我們利用不同的路易斯酸催化而得到的結果。

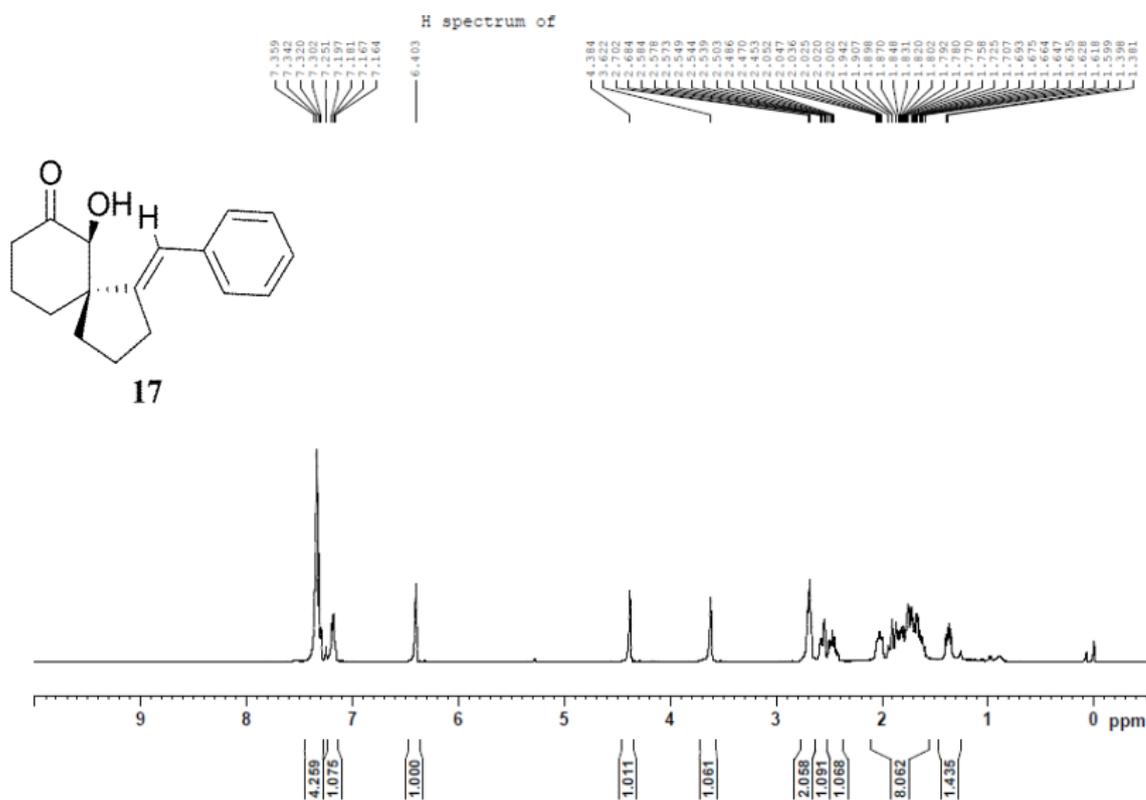


Lewis acid	mol %	solvent	temp (°C)	Time(hr)	yield (%)
FeCl ₃ ·6H ₂ O	10	DCM	rt	3.5	50
FeCl ₃	30	DCM	rt	0.5	37
FeCl ₃	10	DCM	rt	3	31
TfOH	10	DCM	-78	3	decomposed
TMSCl	30	DCM	rt	2	10
BF ₃ ·OEt ₂	30	DCM	-78	10 min	34
Fe(NO ₃) ₃ ·9H ₂ O	30	DCM	rt	0.5	N. R.
TiCl ₄	10	DCM	rt	1	13
Au/Ag ⁺	10	DCM	rt	3min	8

表一

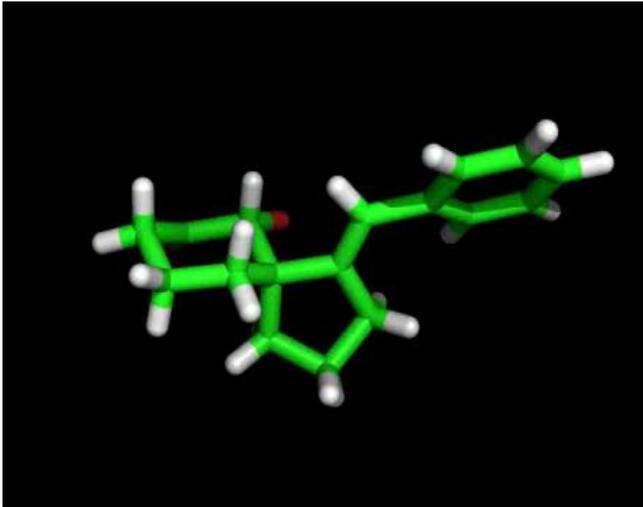
由表一中，可以發現強的路易士酸(例如 TfOH)並不會得到最好的結果，在我們嘗試多種路易斯酸想找到最佳產率時，當我們改成以含六個結晶水的三氯化鐵 (FeCl₃·6H₂O) 作為催化劑，產率可以提升到 50%，為得到最佳的產率。因此我們就以含六個結晶水的三氯化鐵做為催化劑，嘗試改變不同的條件，如不同的溶劑，讓合環條件最佳化。

(二)、我們所得到的環化產物 17¹H 核磁共振光譜圖 (圖六), 確認我們有得到預期結果。

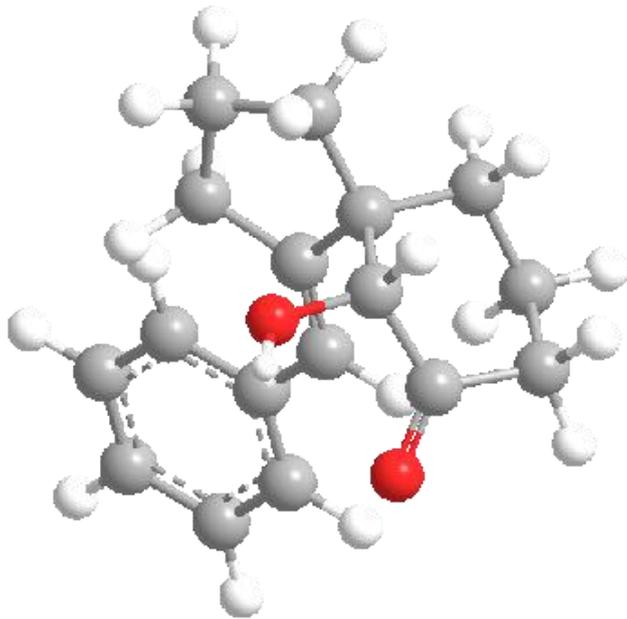


圖六、化合物 17 的 ¹H 核磁共振光譜圖

主要是由 6.4 的 peak 判斷出我們有得出我們所要的產物。此單一峰就是雙鍵上的碳上接的氫所吸收的光譜。

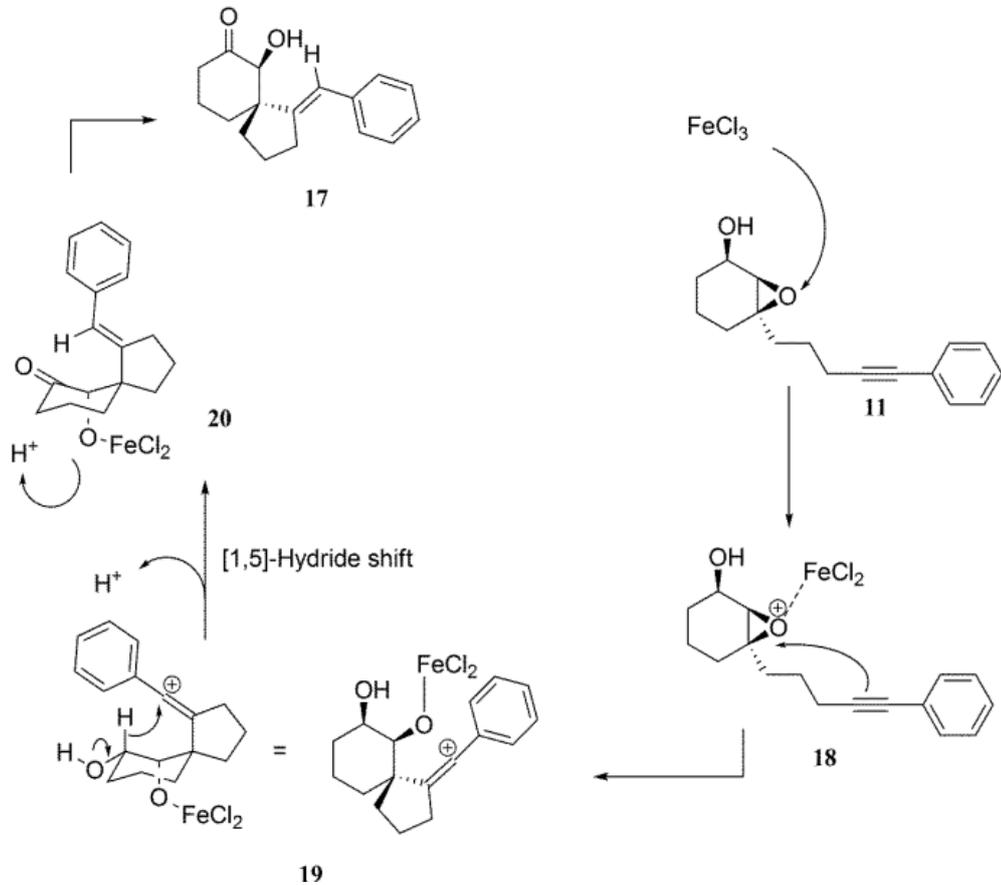


←圖七為藉由 X-ray 所得到的化合物 17 結構圖



←圖八為化合物 17 的立體結構圖

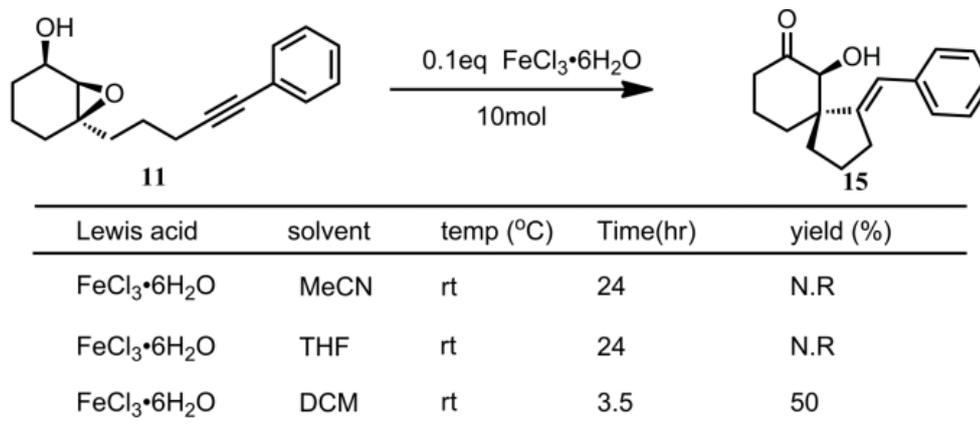
(三)、圖九為我們所推測的反應機構。



圖九、判斷螺旋化合物是如何合環成功的反應機構

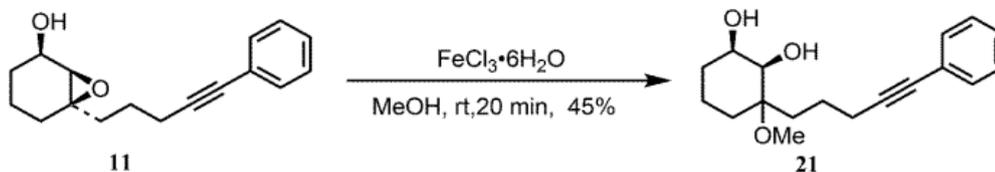
當 FeCl₃ 接近化合物 11 時，會接在極不穩定的含氧環狀結構上，使氧帶正電，斷開一邊的鍵結，而此時參鍵上的 π 電子受到正電吸引，便轉移到因被斷開鍵結而帶正電的碳上，形成了五碳環的結構，當我們利用分子模型觀察其立體結構時，發現接有羥基的碳上的氫十分接近雙鍵帶正電的碳，便轉移了過去，進一步促使羥基變成羰基，最後再將化合物 19 置於酸性環境中，便可脫去氧上的 FeCl₂，最終得到我們想要的螺旋化合物結構（化合物 17）。

(四)、表二為我們以不同溶劑催化後得到的結果。(↓表二)



由實驗結果可以知道，當溶劑使用 DCM 時，產率可以最佳，而當使用 THF 或 MeCN 時甚至不能成功合環，我們推測有可能是因為後兩者有孤對電子，而孤對電子可能會直接和反應物發生化學反應而使得反應物無法合環。

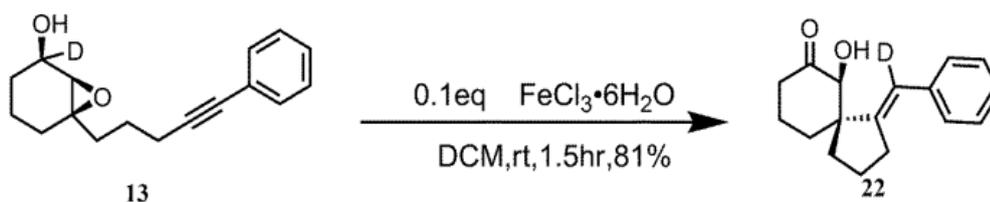
(五)、我們嘗試改變溶劑以期達成較佳產率時，我們發現若利用 MeOH 作為溶劑，並不能成功合環，而是得到產物 21 (圖十)



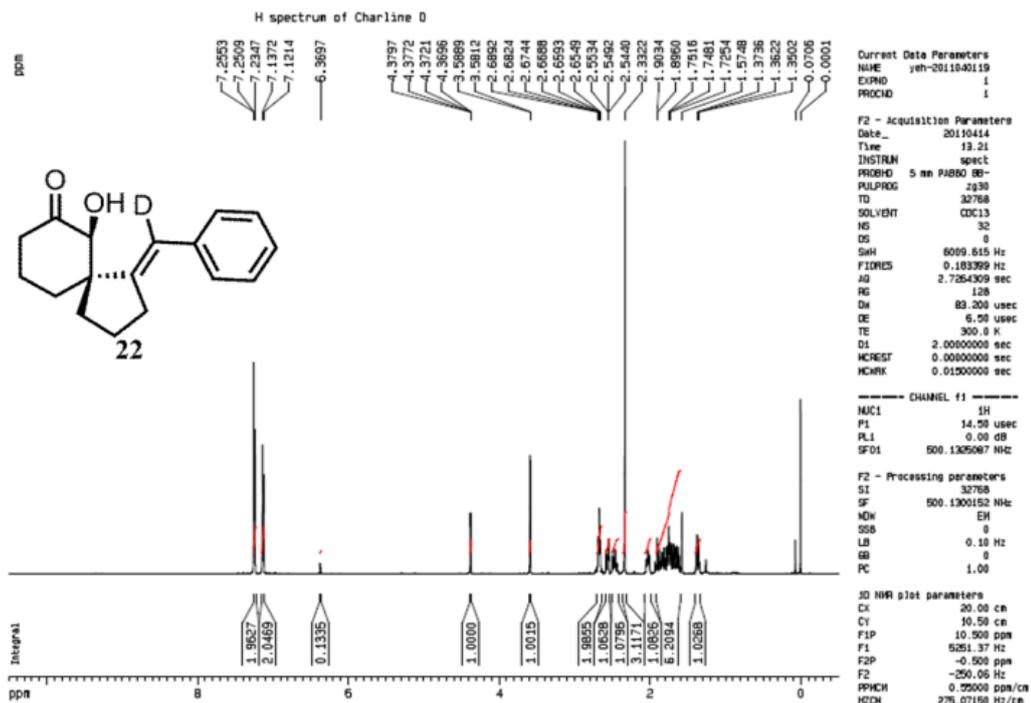
圖十、以 MeOH 作為溶劑時的反應

我們推測當 MeOH 遇反應物時，就直接改變反應物的結構而接上去了，因此不能成功合環。

(六)、我們改變起始物使其帶有氘，也成功利用路易士酸催化得到螺旋化合物結構。(圖十一)

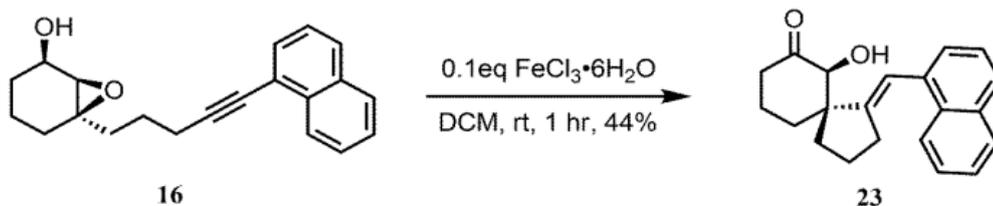


圖十一、帶氘的的起始物成功合環形成螺旋化合物 22

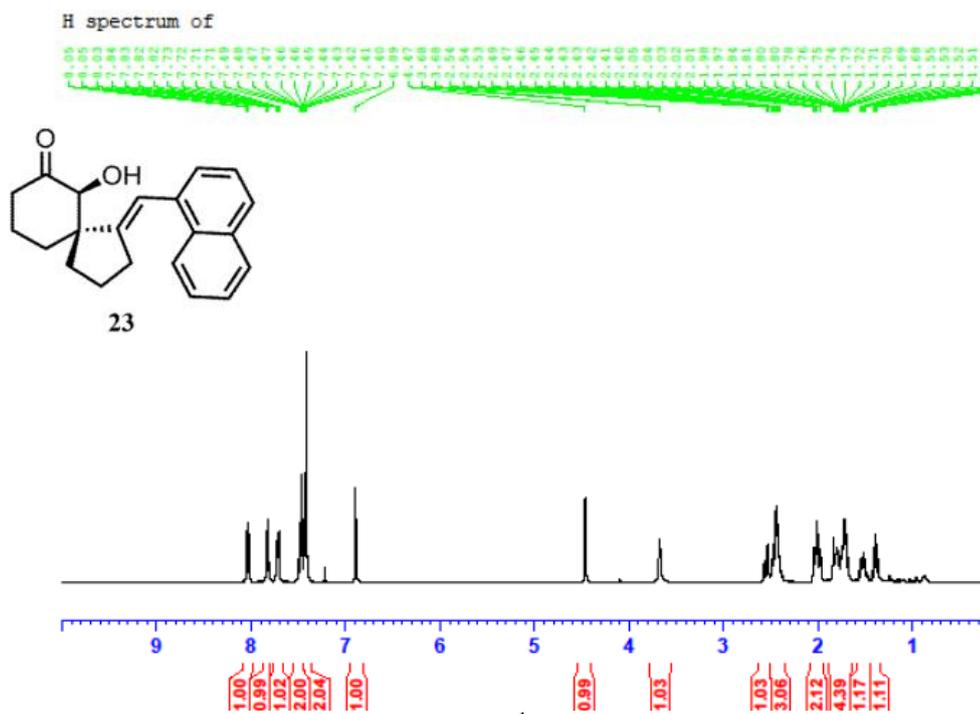


圖十二、將氬接上起始物後得到之螺旋化合物 22 的光譜圖

(七)、另一方面，當我們改變起始物的取代基（苯環換為萘環）後，依然可以利用路易斯酸合成出螺旋化合物結構，因此證實我們的實驗方法是可以被應用在不同結構中的。圖十二為我們成功利用路易斯酸合成出含萘環的含氧螺旋化合物。

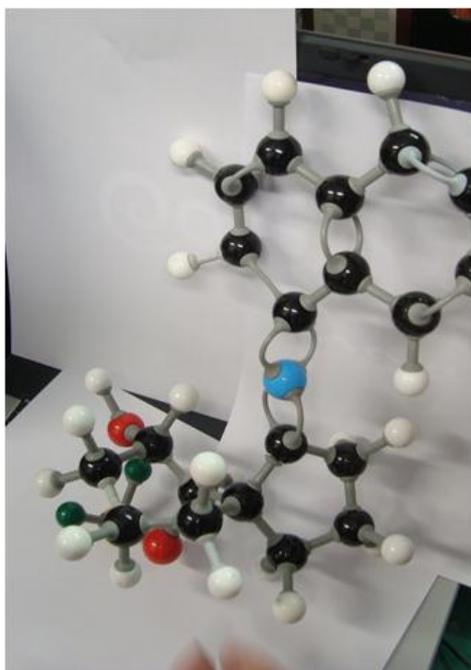


圖十三、含萘環取代基的起始物能夠成功合環形成螺旋化合物 23

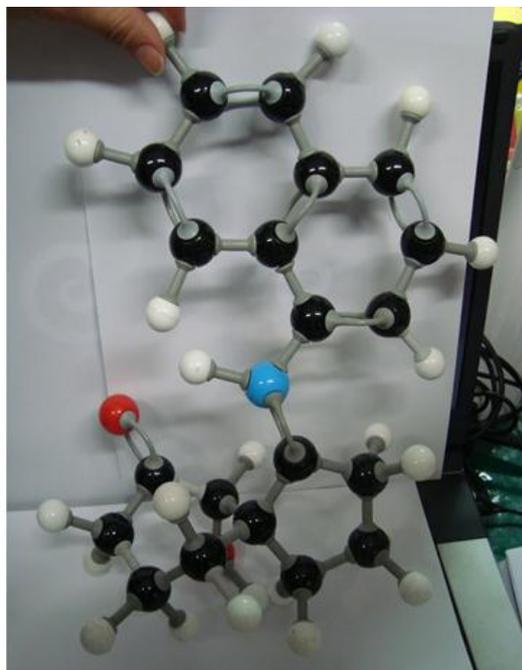


圖十四、化合物 23 的 ^1H 核磁共振光譜圖

我們繼續使用在苯環為取代基的起始物中最佳的條件來進行萘環為取代基的起始物之合環，催化劑為六水合三氯化鐵，溶劑使用 DCM，我們得到了 44% 的產率，並成功驗證了我們的實驗方法是可以應用的。



↑圖十五為以萘環為取代基的起始物中的中間體模型。



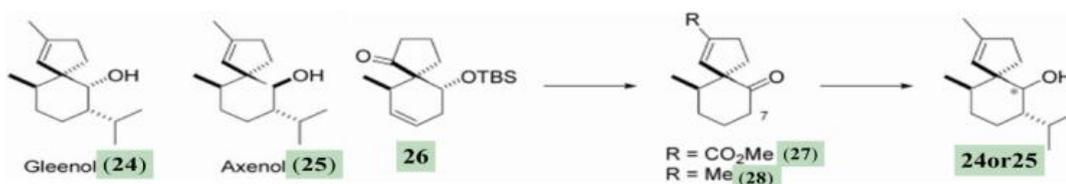
圖十六為化合物 17 改用萘環取代基後的模型

肆、結論

- 一、 當使用不同路易士酸催化時，雖然使用 FeCl_3 、 TMSCl 、 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 、 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 都可得到螺旋化合物，但含六個結晶水的三氯化鐵 ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) 作為催化劑且溶劑使用二氯甲烷 (Dichloromethane) 時產率為最佳 (50%)。
- 二、 當使用帶氫的起始物，同樣使用含六個結晶水的三氯化鐵 ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) 且溶劑使用二氯甲烷 (Dichloromethane) 也能得到螺旋化合物結構且產率不錯 (81%)。
- 三、 當使用含六個結晶水的三氯化鐵 ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) 為催化劑並改變溶劑時，產率還是以使用二氯甲烷 (Dichloromethane) 為溶劑時較佳 (50%)。
- 四、 改變起始物的取代基 (將苯環換為萘環)，使用含六個結晶水的三氯化鐵 ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) 作為催化劑且溶劑使用二氯甲烷 (Dichloromethane)，也能夠得到相同之螺旋化合物結構，證明本實驗可用於不同結構中。

伍、未來展望

- 一、天然物中有許多相似的螺旋化合物結構，本實驗可被應用於合成生活中擁有相似結構的天然物⁵。代表了此化合物可以被應用在不同的領域中，尤其是生物的領域。



圖十七、天然物的結構

- 二、由於我們的實驗結果為含六個結晶水的三氯化鐵產率最佳，但我們還想進一步探討含不同結晶水個數的三氯化鐵對產率的影響，因此未來我們將會利用含不同結晶水數目的三氯化鐵為催化劑，將其合環並找到較佳的產率。

陸、參考資料

1. 林欣慧碩士論文，國立台灣師範大學化學所，2011 年
2. Yeh, M. C. P.; Pai, H. F.; Hsiow, C. Y.; Wang, Y. R. *Organometallics*, **2010**, *29*, 160.
3. Liang, Y. M.; Shu, X. Z.; Liu, X. Y.; Ji, K. G.; Xiao, H.Q. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5285.
4. Seo, S.; Uomori, A.; Takeda, K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3823.
5. Nakazaki, A.; Era, T.; Kobayashi, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, *55*, 1606.

評語

1. 題目難度不低也有相當的實用價值。
2. 研究已有初步的成果。
3. 建議加強有機及化合物鑑定之相關知識。