

2025年臺灣國際科學展覽會

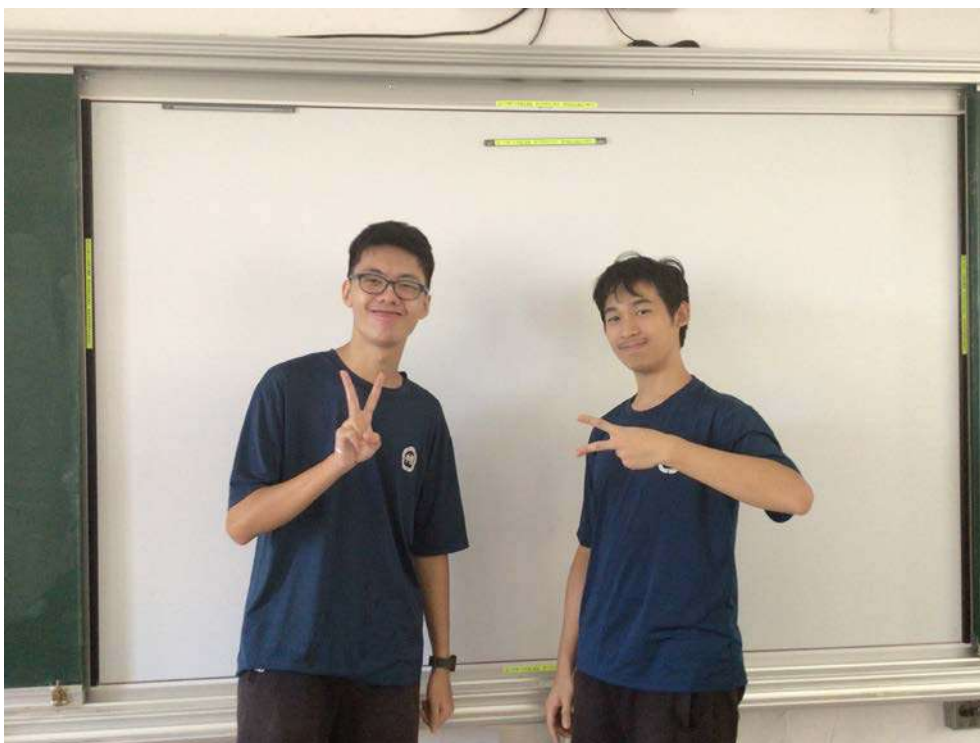
優勝作品專輯

作品編號	030027
參展科別	化學
作品名稱	探討手性有機硒催化劑合成與性質
得獎獎項	三等獎 瑞士國際人才論壇 ISTF

就讀學校	國立臺灣師範大學附屬高級中學
指導教師	陳榮傑 陳建廷
作者姓名	鄭宥璿 周睿宸

關鍵詞	<u>手性有機硒催化劑、不對稱催化、Johnson-Corey-Chaykovsky反應</u>
-----	--

作者簡介



大家好，我們是師大附中1587科學班的鄭宥璿和周睿宸。我們對於化學有機合成有著濃厚的興趣，利用專研的機會，至中研院進行專題研究，除了學習合成的方法，更探討手性有機催化劑的性質。感謝陳榮傑教授、陳建廷老師的指導及給予我們許多實驗上的建議，同時也感謝一路上陪伴我們進行實驗的學長姐，讓我們能站上國際科展的舞台！

研究報告封面

2025 年臺灣國際科學展覽會

研究報告

區別：北區

科別：化學科

作品名稱：探討手性有機硒催化劑合成與性質

關鍵詞：手性有機硒催化劑、不對稱催化、
Johnson-Corey-Chaykovsky 反應

編號：

（編號由國立臺灣科學教育館統一填列）

中文摘要

研究指出手性有機硫催化劑能催化反應合成出高立體選擇性的產物，並有相關的研究指出以同族的硒取代而成的催化劑也有類似的性質，我們好奇兩者之間催化能力的差異處。本研究探討手性有機硒催化劑 THSeOBn 的合成，並將其應用催化形成氮環丙烷化物及環氧化物以探討其性質。本研究發現相較手性有機硫催化劑 THTOBn 催化，其催化形成氮環丙烷反應的 dr 值及反應速率皆有顯著的上升，但其催化形成環氧化物的反應儘管反應速率有上升，但是 dr 值卻下降。最後本研究提出了關於 THSeOBn 催化形成氮環丙烷及環氧化物的反應機構。

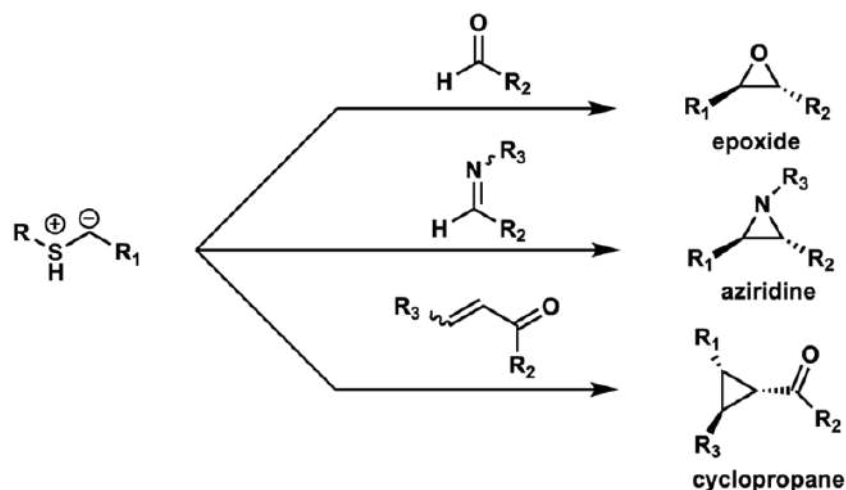
Abstract

Research has shown that chiral sulfide organocatalysts can catalyze asymmetric reactions to produce products with high stereoselectivity. Other studies suggest that chiral selenium organocatalysts have similar abilities. We are interested in comparing their catalytic abilities. This research focuses on the synthesis of chiral selenium organocatalysts THSeOBn and testing its properties in catalyzing the formation of aziridines and epoxides asymmetrically. Our findings show that, compared to the chiral sulfide organocatalysts THTOBn, THSeOBn significantly improves both the diastereomeric ratio(dr) and reaction rate in aziridination. However, the reaction rate of epoxidation also increases, the dr value decreases. Lastly, we suggest a possible reaction mechanism for aziridination and epoxidation using THSeOBn as a chiral selenium organocatalyst.

壹、前言

一、研究動機

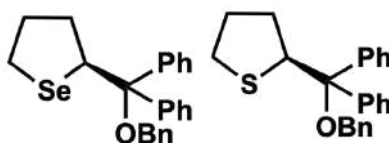
Johnson-Corey-Chaykovsky 使用手性有機硫催化劑合成出環氧化物(epoxide)、氮環丙烷(aziridine)和環丙烷(cyclopropane)等結構(圖一)，此外還具有高度的反式立體選擇性，常用於有機全合成和藥物化學當中，其應用例如消炎藥 CDP-840 的合成[1]及紫杉醇支鍊的全合成 [2]。



圖一、Johnson-Corey-Chaykovsky 反應

圖源：作者參閱文獻再繪

由於硫和硒為同一族的元素，在物性及化性上有相似及相異處，我們好奇手性有機硒催化劑(圖二)是否也具有高度的反式立體選擇性，故本研究著重於探討手性有機硒催化劑的合成方法與性質，也驅動我們了解有機方法學和不對稱催化反應，並對藥物學和有機合成方法學盡一份心力。



圖二、(左)為本研究採用之手性有機硒催化劑

(S)-2-((benzyloxy)diphenylmethyl)tetrahydroselenophene (THSeOBn)

(右)為實驗室先前採用之手性有機硫催化劑

(S)-2-((benzyloxy)diphenylmethyl)tetrahydrothiophene (THTOBn)

圖源：作者親繪

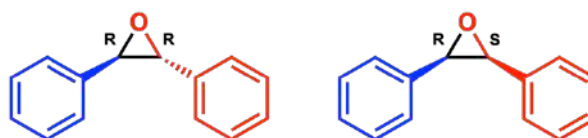
二、研究目的

- (一)合成不對稱催化劑 THSeOBn
- (二)合成氮環丙烷化反應的起始物
- (三)尋找合成氮環丙烷化物的反應條件
- (四)尋找合成環氧化物的反應條件
- (五)反應機構探討

三、文獻回顧

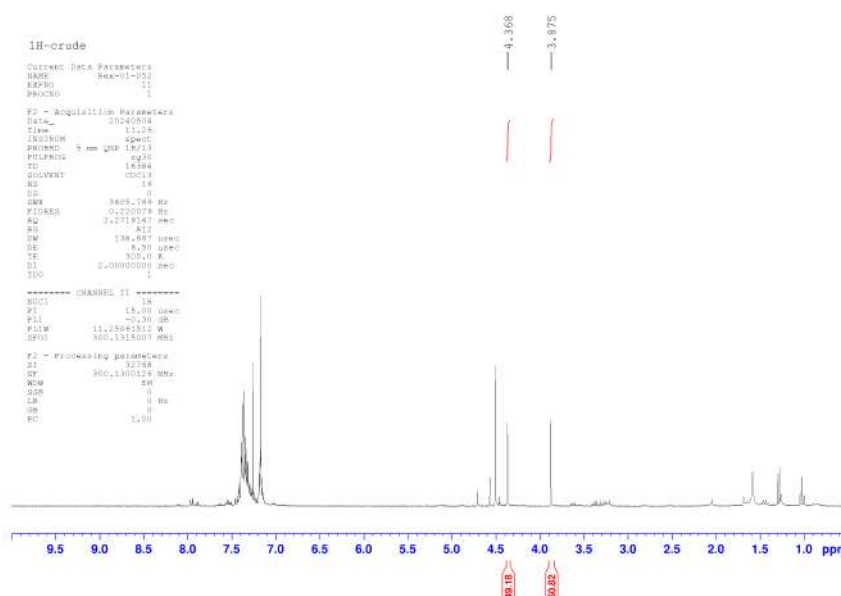
- (一)本研究相關專有名詞 (後續將以簡寫代表)

1. *dr* 值(非鏡像異構物比例, diastereomeric ratio): 反式比順式產物的比例。以下為本研究中的其中一個例子(圖三), 以 NMR 掃描合成出的粗產物, 可以得知其順式與反式產物的比例, 從圖中積分值可知其 *dr* 值為 51:49(圖四)。



圖三、(左)為反式產物, 其特性峰為 3.875 ppm 的單峰
(右)為順式產物其特性峰為 4.368 ppm 的單峰

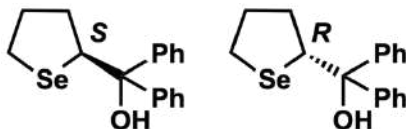
圖源: 作者親繪



圖四、雙苯環環氧化物 ¹H NMR 圖譜

圖源: 作者親測

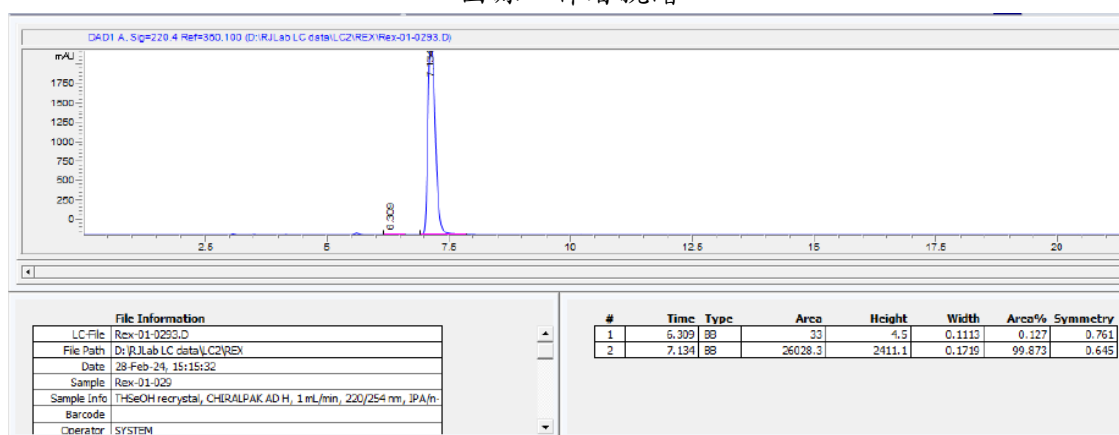
2.e.e.值(鏡像異構物超越值, enantiomeric excess)：具有手性的化合物其主要產物比例減去次要產物比例，以下為本研究中的其中一個例子(圖五)，本研究透過不對稱催化得到高 e.e. 值 *S* form 的產物，以 HPLC 掃描純化後的產物，透過面積值相減後可以得知其 e.e.值為 >99%(圖六)。



圖五、(左)為本研究欲得到的 *S* form 的產物，其 HPLC 的特性峰為 7.134 分鐘

(右) 為 *R* form 的副產物，其 HPLC 的特性峰為 6.309 分鐘

圖源：作者親繪



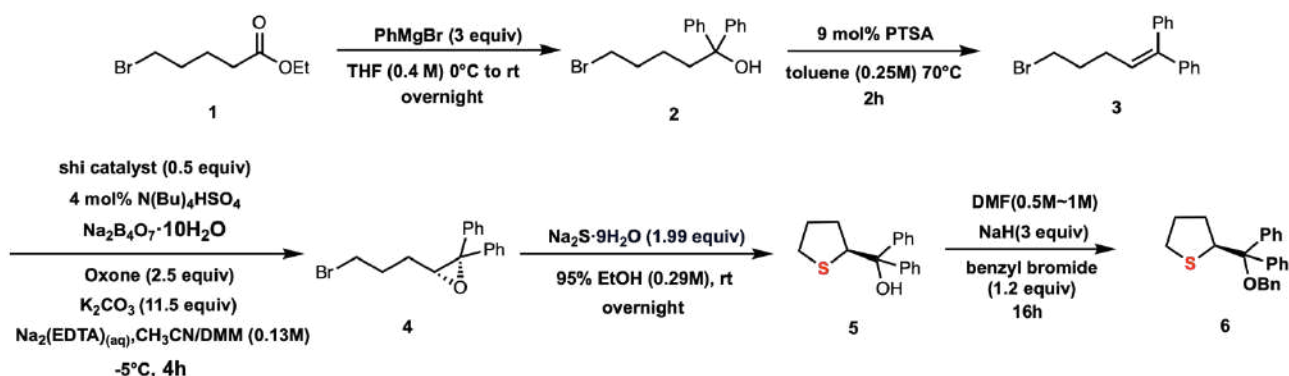
圖六、THSeOH HPLC 圖譜

圖源：作者親測

(二)前人相關研究

1. THTOBn 的合成

在過往的研究中，由於合成(S)-diphenyl(tetrahydrothiophen-2-yl)methanol (**5**, THTOH) 的反應需要使用昂貴且具高毒性的藥劑，該作者嘗試用不同的方式合成，先進行三步反應合成出具有高 e.e. 值的 *R* form 環氧化物，再利用硫進行雙取代反應形成含硫的五元環，合成出高 e.e. 值、*S* form 的 THTOH。由於 THTOH 在催化環氧反應的產物為外消旋混和物，所以作者嘗試把 THTOH 醇基上的氫換成不同的取代基，以增加立體阻礙達成不對稱催化的目的，最後發現取代基為苄基的 **6**, THTOBn 具有產率高、立體選擇性高且催化劑用量少的特性，所以將 THTOBn 作為催化劑進行後續研究。 [3]

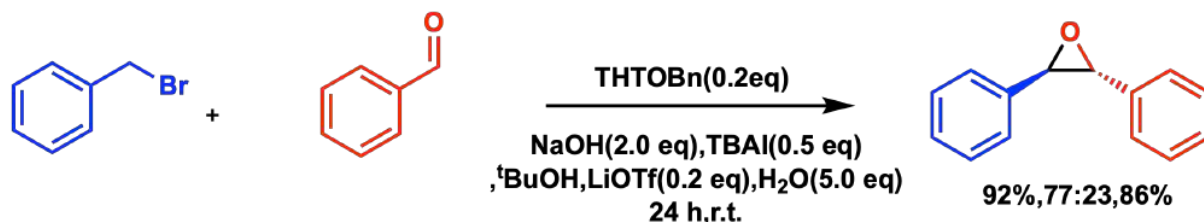


圖七、THTOBn 合成的流程圖

圖源：作者參閱文獻再繪

2. 以 THTOBn 催化環氧反應的反應條件

作者在確定以 THTOBn 作為催化劑後，用氫氧化鈉(NaOH)作為鹼，四丁基碘化銨(TBAI)作為助催化劑，並更改不同溶劑進行環氧反應，發現使用質子溶劑時有高 e.e. 值但低 *dr* 值，而非質子溶劑則是有高 *dr* 值但低 e.e. 值，最後作者選擇用高對映選擇性且產率較高的第三丁醇(*t*-BuOH)做為溶劑。而作者為了提升產率，又加入了助催化劑三氟甲磺酸鋰(LiOTf)和少量的水，發現 LiOTf 可以在不影響立體選擇性的條件下提升產率。此反應有高產率(92%)和不錯 e.e. 值(86%)，但其 *dr* 值並不是非常高(77/23)。 [3]



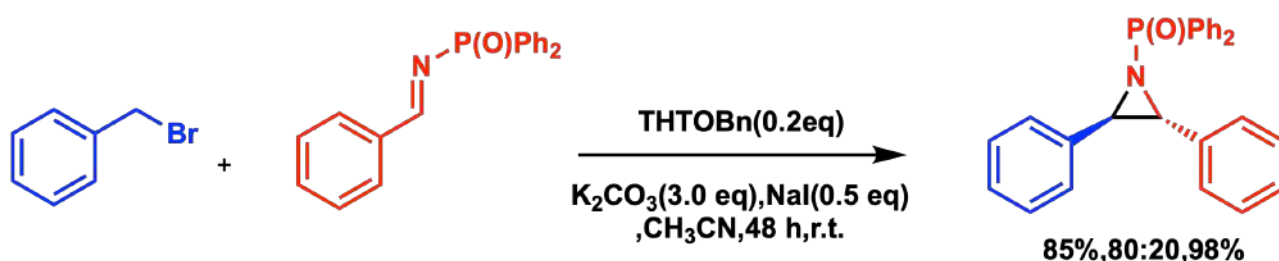
圖八、催化形成雙苯環的環氧化合物

圖源：作者參閱文獻再繪

3.以 THTOBn 催化氮環丙烷反應的反應條件

後續另有相關研究指出，THTOBn 也能作為催化氮環丙烷反應的催化劑，該作者以 K_2CO_3 作為鹼，並更改不同溶劑進行氮環丙烷反應，發現以乙腈(CH_3CN)作為溶劑時有最好的反應結果。而為了要縮短反應時長，作者又分別加入了三氟甲磺酸鋰($LiOTf$)、碘化鈉(NaI)作為助催化劑，發現 $LiOTf$ 降低了反應速度，而 NaI 則在沒有顯著影響立體選擇性的情況下成功縮短了反應時長。此反應亦有不錯的產率(85%)和 e.e.值(98%)，雖然其 dr 值並不是非常高(80/20)。

[4]

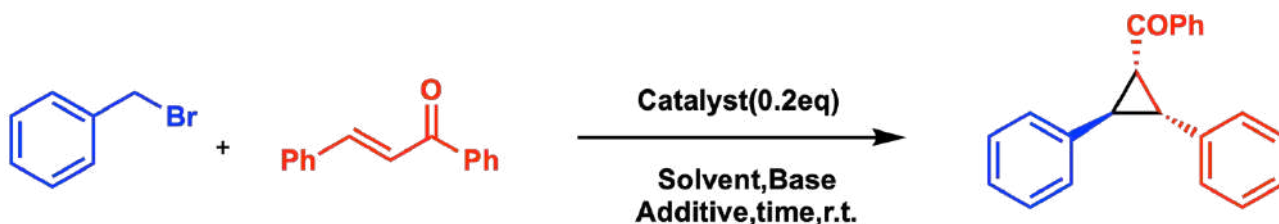


圖九、催化形成雙苯環的氮環丙烷化合物

圖源：作者參閱文獻再繪

4.THSeOBn 的合成與應用

同時另有一份研究，該作者用 THTOBn 催化同樣也是 Johnson-Corey-Chaykovsky 反應的環丙烷化反應，發現其雖然產率(85%)和 e.e.值(86%)不錯，但 dr 值(48/52)並不理想。因此，作者用合成 THTOH 的前三個步驟合成出相同的環氧化物，再以硒進行雙取代反應形成 THSeOH，並改變不同的取代基後發現含苄基的 THSeOBn 反應結果最好，使反應的的產率(91%)、 dr 值(81/19)和 e.e.值(94%)都有顯著提升。[5]



圖十、催化形成雙苯環的環丙烷化合物

圖源：作者參閱文獻再繪

由本篇研究我們得知 THSeOBn 在 dr 值的影響上，或許存在著不錯的淺力，所以激發我們去嘗試將 THSeOBn 應用於催化形成環氧、氮環丙烷的反應上。

貳、研究設備及器材

一、實驗設備

加熱攪拌器	電子天秤
低溫冷卻槽	微量注射器
旋轉濃縮儀	真空抽氣裝置
NMR 超導核磁共振光譜儀	HPLC 高解析液像層析儀
手套箱	

二、實驗器材

圓底瓶	雙頸瓶
回流管	玻璃滴管
減壓漏斗	NMR 管
萃取瓶	層析管
TLC 片	攪拌子
雞心瓶	舒倫克瓶
加熱塊	溫度計
血清塞	針筒與針
噴槍	漏斗
矽膠	矽藻土
中性氧化鋁	

三、藥品

(一)合成 Shi Catalyst

藥品名稱	化學式或英文簡稱	藥品名稱	化學式或英文簡稱
果糖	D-Fructose	2,2-二甲氧基丙烷	DMP
過氯酸	HClO ₄	丙酮	acetone
氨水	NH ₄ OH	3Å 分子篩	3Å molecular sieve
吡啶氯鉻酸鹽	PCC	二氯甲烷	CH ₂ Cl ₂

(二)合成 5-溴-1,1-二苯基-1-戊醇

藥品名稱	化學式或英文簡稱	藥品名稱	化學式或英文簡稱
1-溴苯	bromobenzene	5-溴戊酸乙酯	ethyl 5-bromovalerate
碘	I ₂	鎂	Mg
四氫呋喃	THF	氯化銨	NH ₄ Cl

(三)合成 5-溴-1,1-二苯基-1-戊烯

藥品名稱	化學式或英文簡稱	藥品名稱	化學式或英文簡稱
4-磺酸甲苯	PTSA	甲苯	toluene

(四)合成 (R)-3-3-溴丙基-2,2-二苯基環氧化物

藥品名稱	化學式或英文簡稱	藥品名稱	化學式或英文簡稱
4-丁基硫酸氫銨	N(Bu) ₄ HSO ₄	四硼酸鈉	Na ₂ B ₄ O ₇ ·10H ₂ O
過硫酸氫鉀	Oxone	碳酸鉀	K ₂ CO ₃
乙二胺四乙酸二鈉	Na ₂ (EDTA) _(aq)	乙腈	CH ₃ CN
二甲氧基甲烷	DMM	去離子水	DI water

(五)合成 THSeOH

藥品名稱	化學式或英文簡稱	藥品名稱	化學式或英文簡稱
硒	Se	硼氫化鈉	NaBH ₄
乙醇	EtOH		

(六)將 THSeOH 取代成 THSeOBn

藥品名稱	化學式或英文簡稱	藥品名稱	化學式或英文簡稱
二甲基甲醯胺	DMF	氫化鈉	NaH
溴化苄	BnBr		

(七)合成雜氮環丙烷反應起始物

藥品名稱	化學式或英文簡稱	藥品名稱	化學式或英文簡稱
苯甲醛	benzaldehyde	鹽酸羥胺	NH ₂ OH·HCl
乙酸鈉	NaOAc	去離子水	DI water
二苯基氯化磷	Ph ₂ PCl	三乙胺	Et ₃ N
二氯甲烷	CH ₂ Cl ₂	己烷	hexane

(八)尋找合成氮環丙烷化物的反應條件

藥品名稱	化學式或英文簡稱	藥品名稱	化學式或英文簡稱
溴化苄	BnBr	碳酸鉀	K ₂ CO ₃
氫氧化鈉	NaOH	碘化鈉	NaI
3Å 分子篩	3Å molecular sieve	乙腈	MeCN
二氯甲烷	CH ₂ Cl ₂	四氫呋喃	THF
甲苯	toluene		

(九)尋找合成環氧化物的反應條件

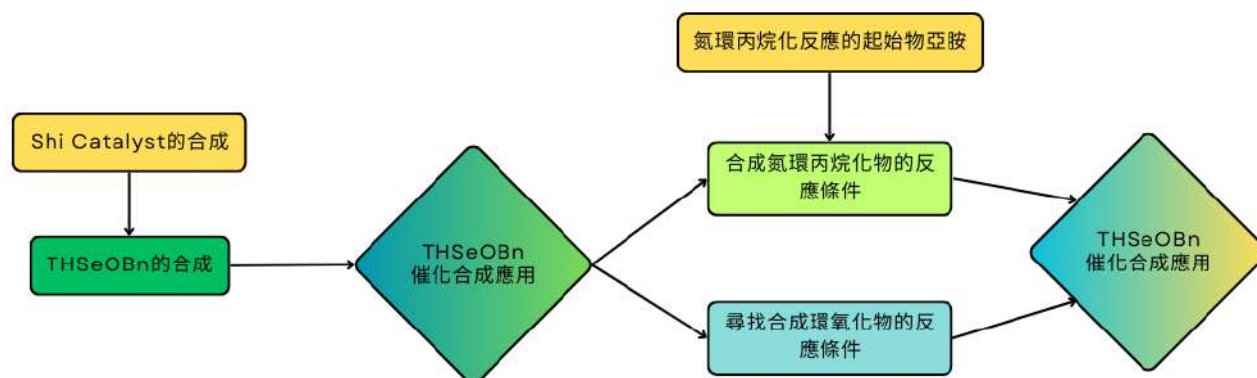
藥品名稱	化學式或英文簡稱	藥品名稱	化學式或英文簡稱
溴化苄	BnBr	苯甲醛	benzaldehyde
三氟甲磺酸鋰	LiOTf	四丁基碘化銨	TBAI
碘化鈉	NaI	去離子水	DI water
甲苯	toluene	乙醇	EtOH
二氯甲烷	CH ₂ Cl ₂	四氫呋喃	THF
第三丁醇	<i>t</i> -BuOH	二氯乙烷	DCE

(十)其他常用藥品

藥品名稱	化學式或英文簡稱	藥品名稱	化學式或英文簡稱
硫酸鈉	NaSO ₄	氘代氯仿	d-chloroform
乙酸乙酯	EA	己烷	hexane
乙醚	Ether	二氯甲烷	CH ₂ Cl ₂

參、研究方法與過程

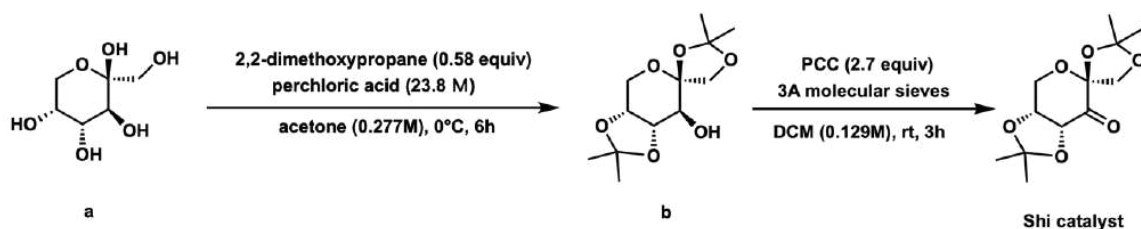
一、實驗流程圖



圖十一、本研究流程圖

圖源：作者親繪

二、合成 Shi Catalyst

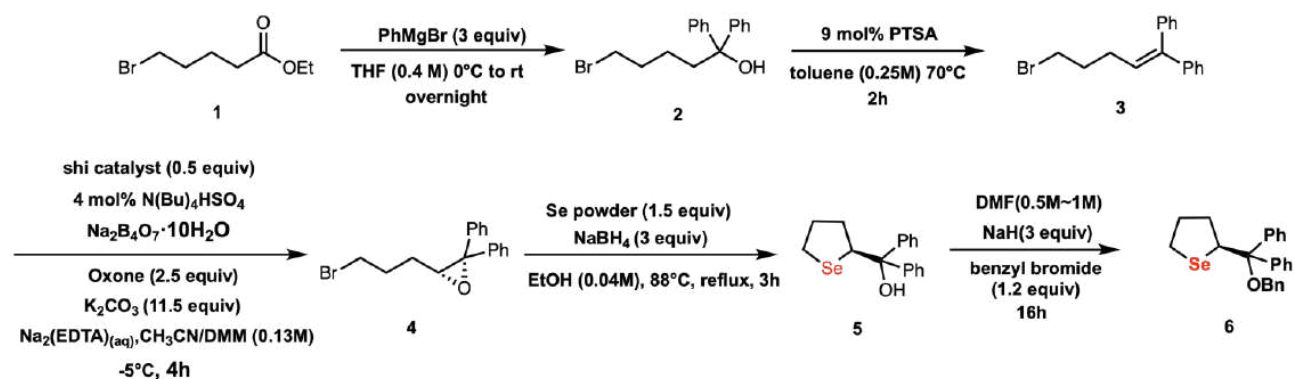


圖十二、合成 Shi Catalyst 的流程圖

圖源：作者參閱文獻再繪

首先，用 2,2-二甲氧基丙烷(DMP, 2,2-Dimethoxypropane)保護果糖上的二醇結構，避免醇基被氧化，並增加其立體阻礙以達成不對稱催化的目的，形成產物**(b)**。接著，於下一步中，使用吡啶氯鉻酸鹽(PCC, pyridinium chlorochromate)將未被保護的醇氧化成酮，形成產物 Shi catalyst。

三、合成不對稱催化劑 THSeOBn

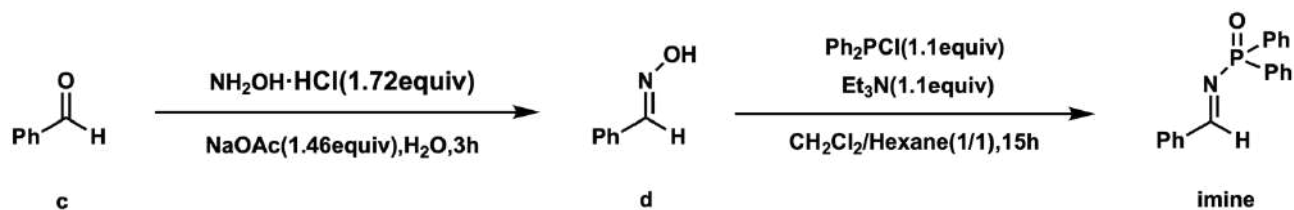


圖十三、合成 THSeOBn 的流程圖

圖源：作者參閱文獻再繪

首先，用新鮮製備的格林納試劑(PhMgBr)，與起始物(1)進行格林納反應，使酯基被親核攻擊後形成連結兩個苯環的產物(2)。第二步，將醇類經由 4-磺酸甲苯(PTSA, p-Toluenesulfonic acid)催化，脫水形成烯類產物(3)。脫水後藉由先前合成的 Shi catalyst 在鹼性低溫的環境下進行不對稱催化反應，形成高 e.e.值的環氧化合物(4)。接著，以硼氫化鈉(NaBH₄)做為還原劑使硒(Se)還原成硒二價陰離子，並作為親核基攻擊溴基和環氧上的碳，使溴離去，同時環氧開環形成醇，得到具有高光學純度的產物(5)。最後，用氫化鈉(NaH)作為布忍斯特鹼，使醇反應成醇鹽，以作為親核基和溴化苄(BnBr, benzyl bromide)反應形成醚類產物，增加其立體阻礙以達成不對稱催化的目的。

四、合成氮環丙烷化反應的起始物亞胺



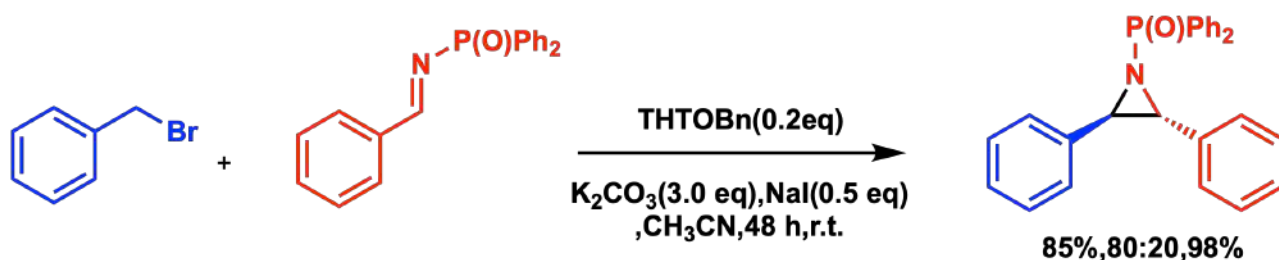
圖十四、合成 THSeOBn 的流程圖

圖源：作者參閱文獻再繪

首先，用鹽酸羥胺(NH₂OH·HCl)作為親核基，與醛基反應產生肟基化合物(d)。接著，用二苯基氯化磷(Ph₂PCl)作為保護基，與肟基化合物反應產生含有二苯基氧化磷的亞胺起始物。

五、尋找合成氮環丙烷化物的反應條件

從文獻中我們得知了 THTOBn 形成氮環丙烷化物的反應條件(圖十五)，而為了讓 THSeOBn 達到最佳的催化效果，我們首先以碳酸鉀(K_2CO_3)作為鹼，測試四氫呋喃(THF)、乙腈(MeCN)、二氯甲烷(CH_2Cl_2)等溶劑，接著以氫氧化鈉(NaOH)作為鹼，測試 THF、甲苯(toluene)、MeCN、 CH_2Cl_2 等溶劑，最後加入碘化鈉 (NaI) 作為助催化劑及 3Å 分子篩(3Å molecular sieve) 作為除水劑，並綜合比較出最佳的反應條件。[4]

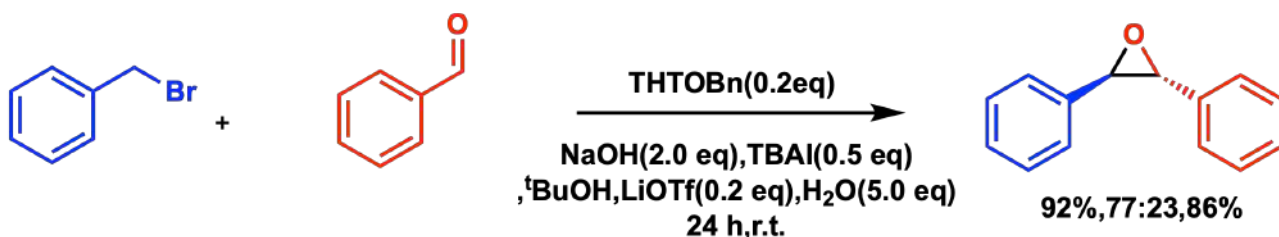


圖十五、THTOBn 形成氮環丙烷化物的反應條件

圖源：作者參閱文獻再繪

六、尋找合成環氧化物的反應條件

而 THSeOBn 催化環氧反應的部分，我們也是參考文獻當中嘗試的條件(圖十六)，首先以第三丁醇(*t*-BuOH)、乙腈(MeCN)、二氯甲烷(DCM)、1,2-二氯乙烷(DCE)、甲苯(toluene)、四氫呋喃(THF)和乙醇(EtOH)等溶劑進行反應，再來改變助催化劑的種類，並參考增加鹼的用量和調整第三丁醇和水的比例，以得出最佳的反應條件。[3]



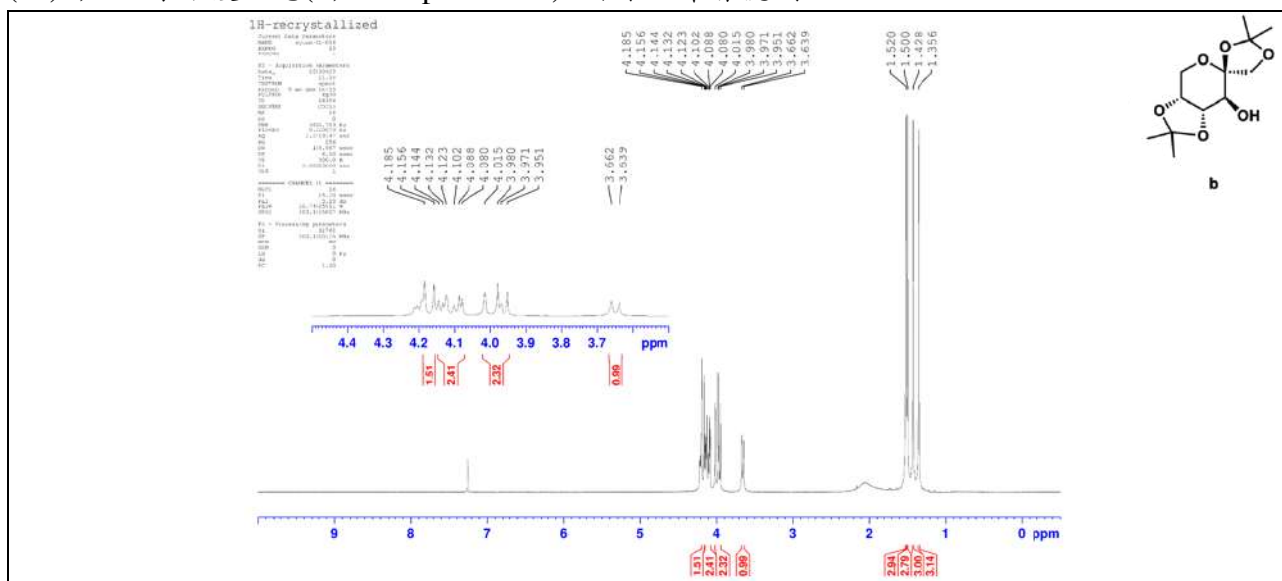
圖十六、THTOBn 形成氮環丙烷化物的反應條件

圖源：作者參閱文獻再繪

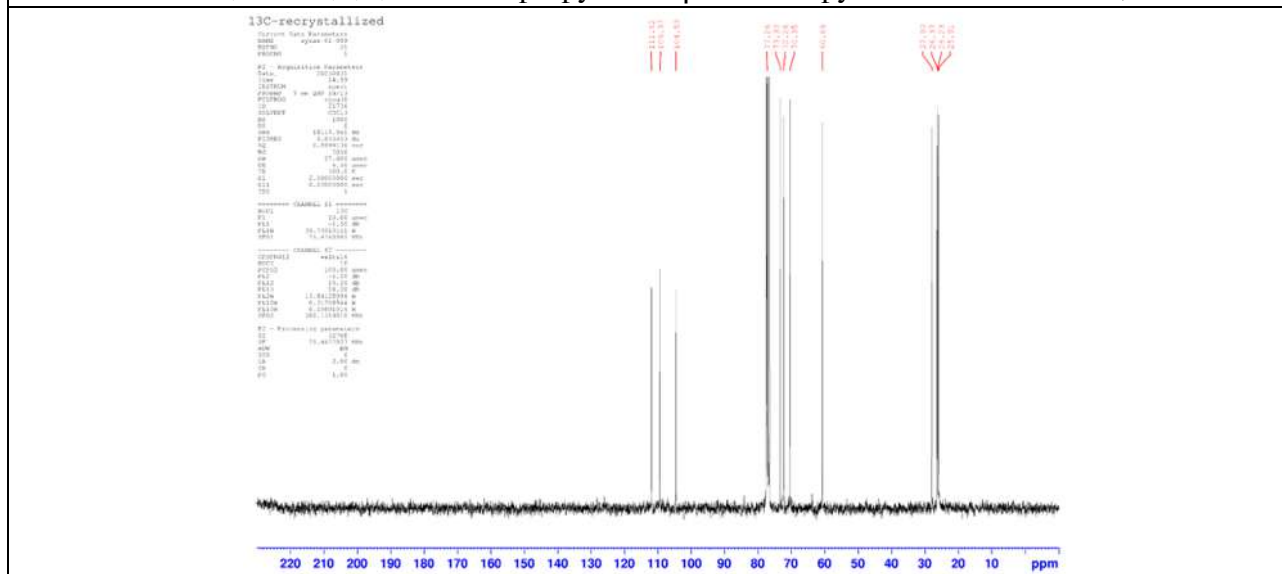
肆、研究結果

一、Shi catalyst 的合成

(一)1,2-二醇保護反應(1,2-diol protection) 圖源：作者親測



圖十七、1,2;4,5-di-O-isopropylidene-β-D-fructopyranose ¹H NMR 圖譜



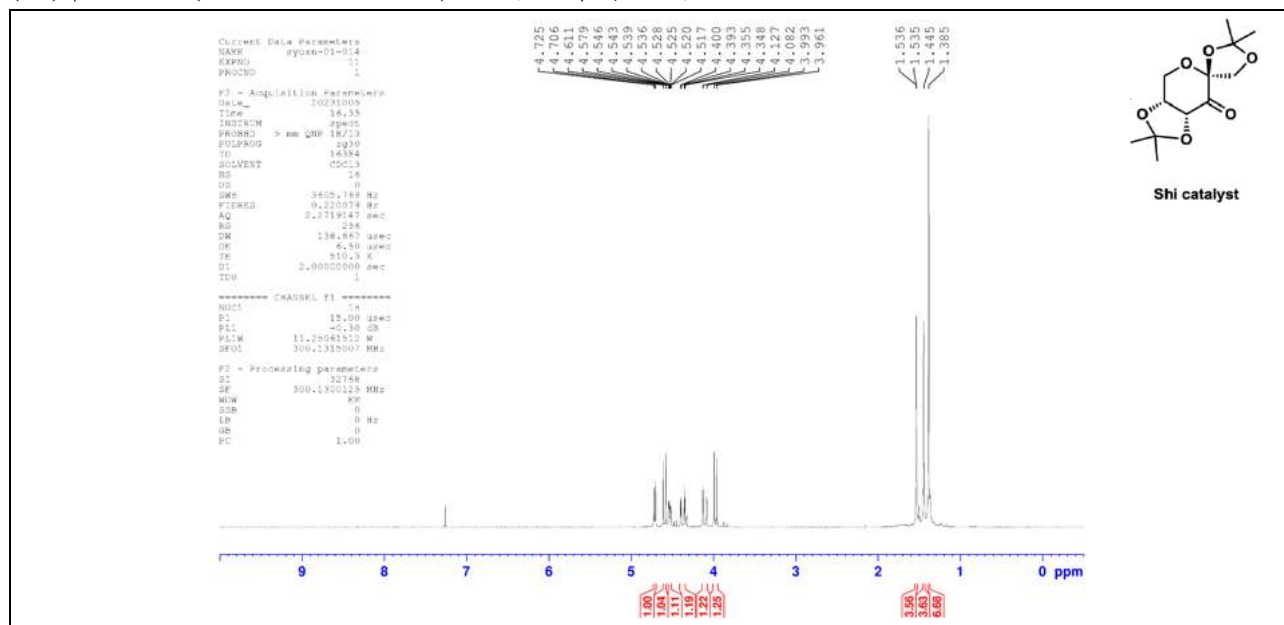
圖十八、1,2;4,5-di-O-isopropylidene-β-D-fructopyranose ¹³C NMR 圖譜

	分子量	毫莫耳數	質量
D-果糖	180.16	5.551	1.0000 g
1,2;4,5-di-O-isopropylidene-β-D-fructopyranose	260.29	2.562	666.8 mg

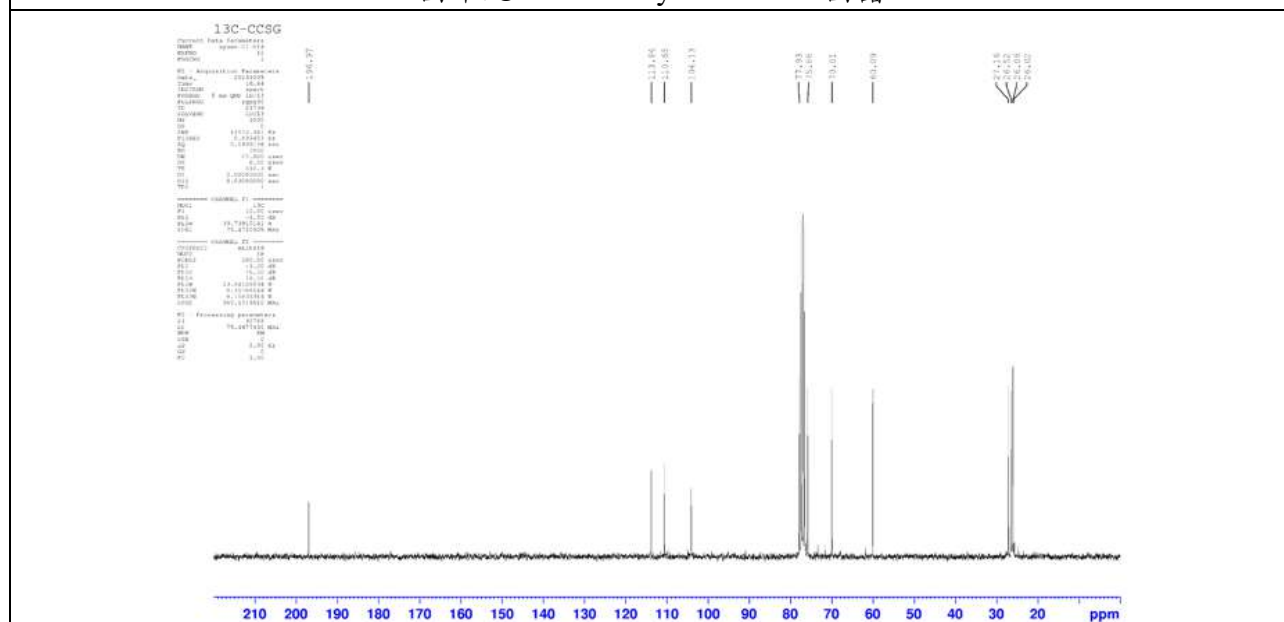
從圖十七中可知，1~2 ppm 有出現保護基的特性峰，代表有成功上保護基。

產率：46 % (文獻產率：40 %)

(二)氧化反應(Oxidation reaction) 圖源：作者親測



圖十九、Shi catalyst ^1H NMR 圖譜



圖二十、Shi catalyst ^{13}C NMR 圖譜

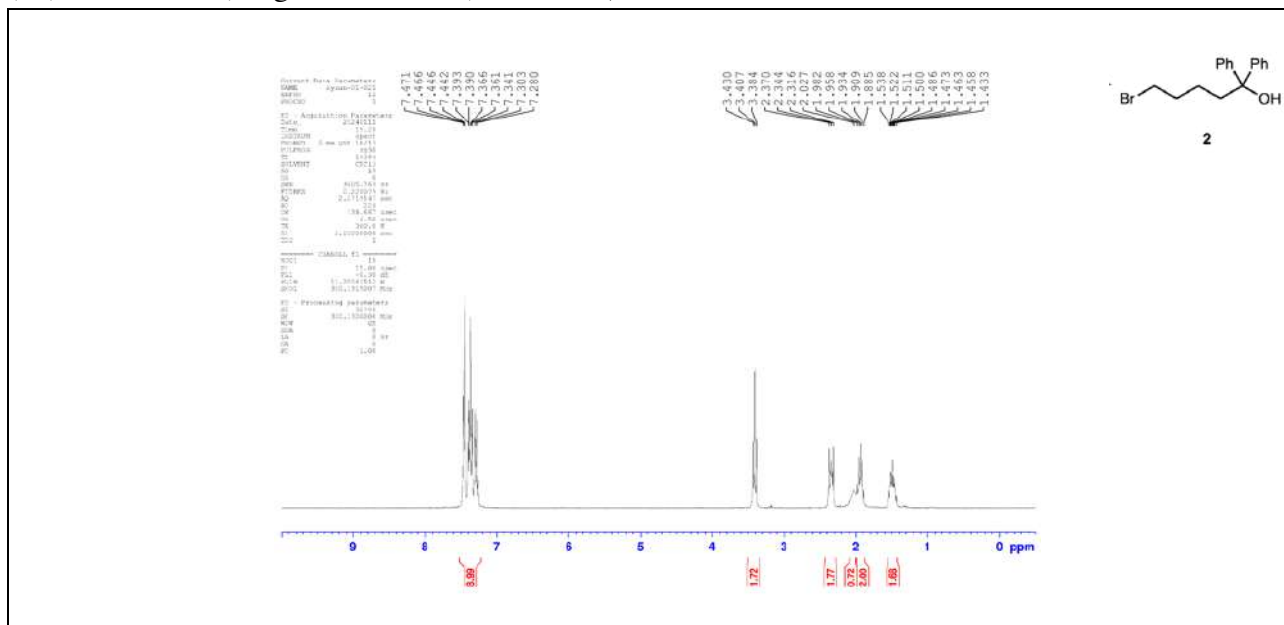
	分子量	毫莫耳數	質量
1,2;4,5-di-O-isopropylidene-β-D-fructopyranose	260.29	1.920	500.0 mg
Shi catalyst	258.27	0.620	482.6 mg

從圖十九、二十中可知，原本位於 2 ppm 的羥基特性峰消失，代表有成功將醇氧化成酮。

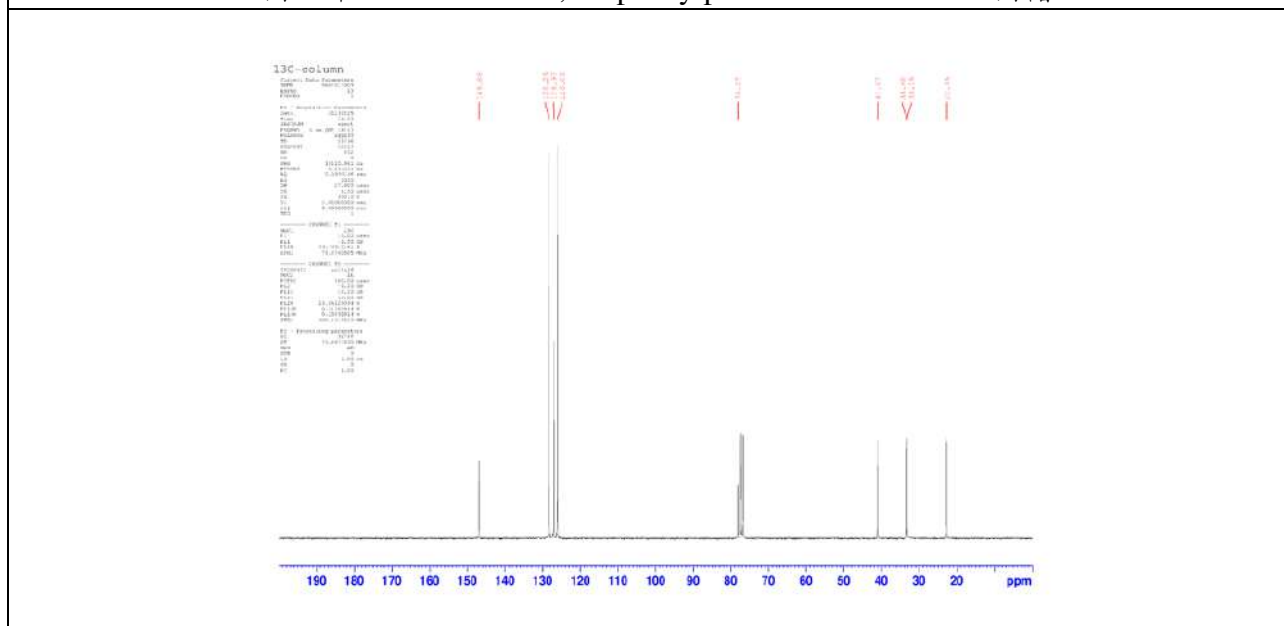
産率：97%(文献産率：97%)

二、THSeOBn 合成原理及步驟

(一)格林納反應(Grignard Reaction) 圖源：作者親測



圖二十一、5-bromo-1,1-diphenylpentan-1-ol ¹H NMR 圖譜



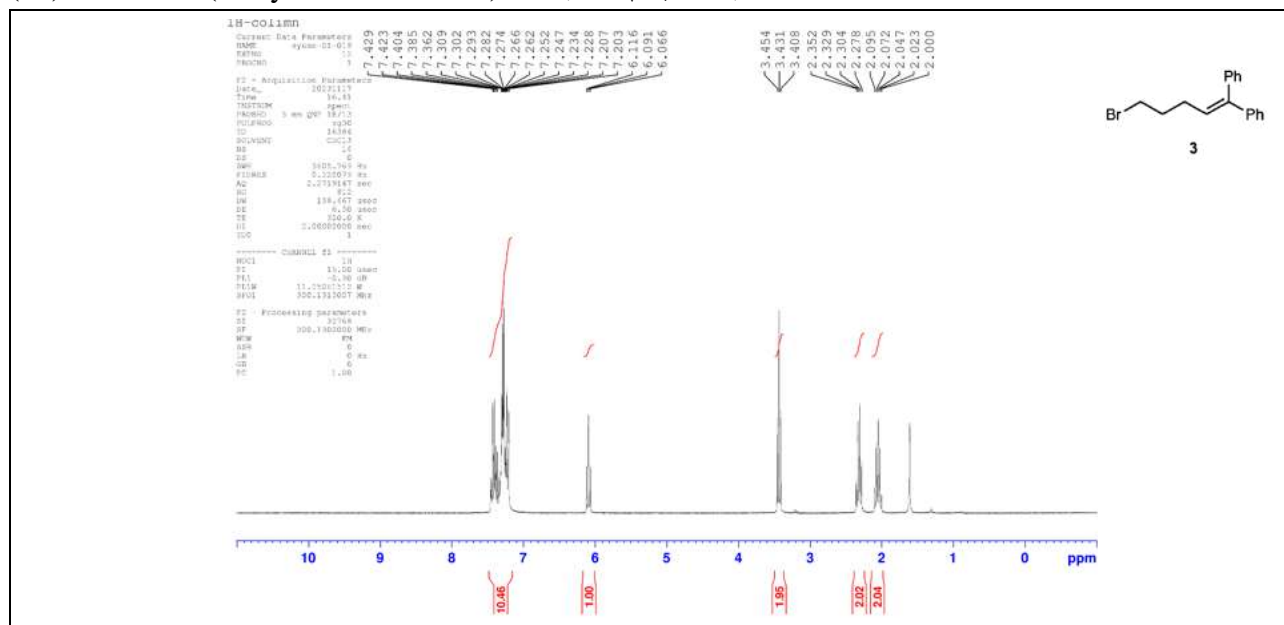
圖二十二、5-bromo-1,1-diphenylpentan-1-ol ¹³C NMR 圖譜

	分子量	毫莫耳數	質量
ethyl 5-bromovalerate	209.08	4.783	1.0000 g
5-bromo-1,1-diphenylpentan-1-ol	319.24	4.307	1.3751 g

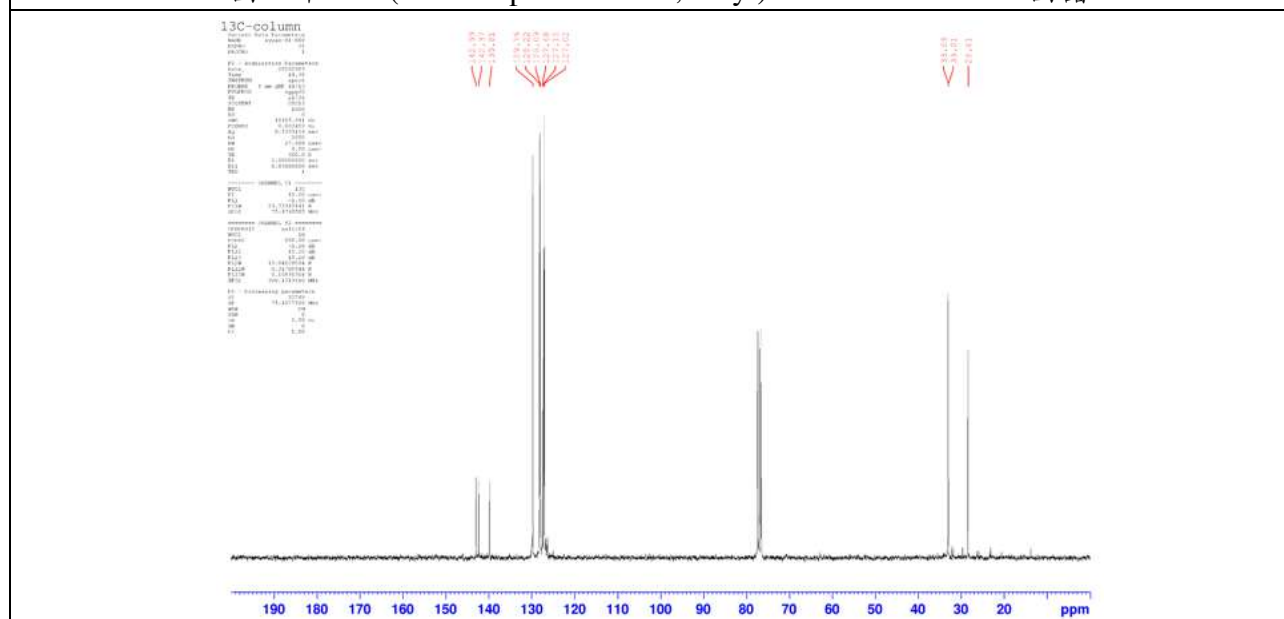
從圖二十一中可知，7~8 ppm 有出現苯環的特性峰，代表苯環有接到化合物上。

產率：90 %(文獻產率：91 %)

(二) 脫水反應(Dehydration reaction) 圖源：作者親測



圖二十三、(5-bromopent-1-ene-1,1-diyl)dibenzene ¹H NMR 圖譜



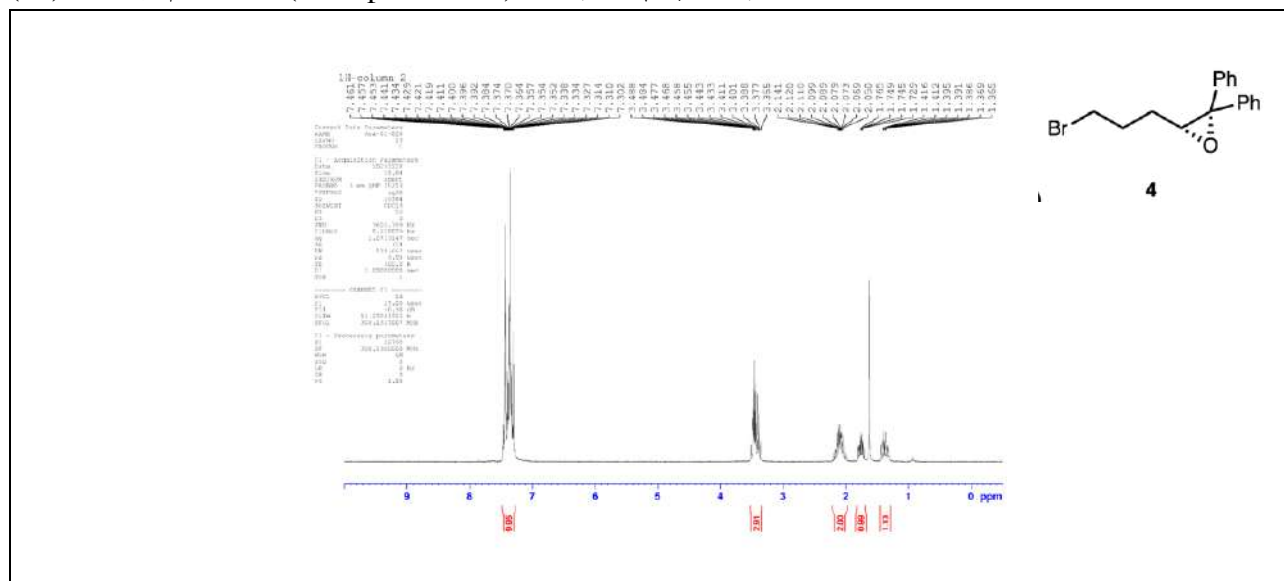
圖二十四、(5-bromopent-1-ene-1,1-diyl)dibenzene ¹³C NMR 圖譜

	分子量	毫莫耳數	質量
5-bromo-1,1-diphenylpentan-1-ol	319.24	3.132	1.0000 g
(5-bromopent-1-ene-1,1-diyl)dibenzene	301.27	2.993	947.8 mg

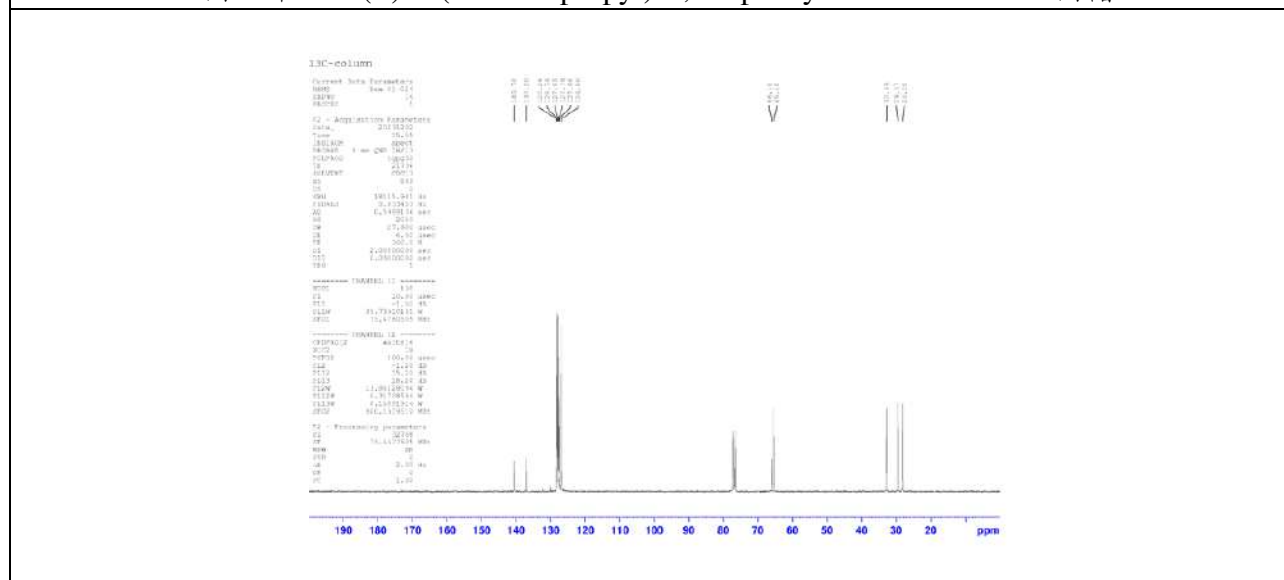
從圖二十三中可知，6 ppm 為雙鍵上氫的特性峰，代表脫水反應有成功形成雙鍵

產率：99 % (文獻產率：97 %)

(三)史氏環氧化反應(Shi Epoxidation) 圖源：作者親測



圖二十五、(R)-3-(3-bromopropyl)-2,2-diphenyloxirane ¹H NMR 圖譜



	分子量	毫莫耳數	質量
(5-bromopent-1-ene-1,1-diyl)dibenzene	301.27	3.319	1000 mg
(<i>R</i>)-3-(3-bromopropyl)-2,2-diphenyloxirane	316.05	3.234	1022.1 mg

從圖二十五中可知，6 ppm 沒有雙鍵上氫的特性峰，代表史氏環氧反應有使雙鍵反應成環氧結構，而從圖二十七得出的 e.e.值可知有成功進行不對稱催化。

產率：97 %(文獻產率：95 %) e.e.值：95 %(文獻 e.e.值：96 %)

1H-recrystallised

Current Data Parameters
 QM01 200.130119 MHz
 P1 12.00
 F1 200.130119 MHz
 P2 12.00
 F2 200.130119 MHz
 P3 12.00
 F3 200.130119 MHz
 P4 12.00
 F4 200.130119 MHz
 P5 12.00
 F5 200.130119 MHz
 P6 12.00
 F6 200.130119 MHz
 P7 12.00
 F7 200.130119 MHz
 P8 12.00
 F8 200.130119 MHz
 P9 12.00
 F9 200.130119 MHz
 P10 12.00
 F10 200.130119 MHz
 P11 12.00
 F11 200.130119 MHz
 P12 12.00
 F12 200.130119 MHz
 P13 12.00
 F13 200.130119 MHz
 P14 12.00
 F14 200.130119 MHz
 P15 12.00
 F15 200.130119 MHz
 P16 12.00
 F16 200.130119 MHz
 P17 12.00
 F17 200.130119 MHz
 P18 12.00
 F18 200.130119 MHz
 P19 12.00
 F19 200.130119 MHz
 P20 12.00
 F20 200.130119 MHz
 P21 12.00
 F21 200.130119 MHz
 P22 12.00
 F22 200.130119 MHz
 P23 12.00
 F23 200.130119 MHz
 P24 12.00
 F24 200.130119 MHz
 P25 12.00
 F25 200.130119 MHz
 P26 12.00
 F26 200.130119 MHz
 P27 12.00
 F27 200.130119 MHz
 P28 12.00
 F28 200.130119 MHz
 P29 12.00
 F29 200.130119 MHz
 P30 12.00
 F30 200.130119 MHz
 P31 12.00
 F31 200.130119 MHz
 P32 12.00
 F32 200.130119 MHz
 P33 12.00
 F33 200.130119 MHz
 P34 12.00
 F34 200.130119 MHz
 P35 12.00
 F35 200.130119 MHz
 P36 12.00
 F36 200.130119 MHz
 P37 12.00
 F37 200.130119 MHz
 P38 12.00
 F38 200.130119 MHz
 P39 12.00
 F39 200.130119 MHz
 P40 12.00
 F40 200.130119 MHz
 P41 12.00
 F41 200.130119 MHz
 P42 12.00
 F42 200.130119 MHz
 P43 12.00
 F43 200.130119 MHz
 P44 12.00
 F44 200.130119 MHz
 P45 12.00
 F45 200.130119 MHz
 P46 12.00
 F46 200.130119 MHz
 P47 12.00
 F47 200.130119 MHz
 P48 12.00
 F48 200.130119 MHz
 P49 12.00
 F49 200.130119 MHz
 P50 12.00
 F50 200.130119 MHz
 P51 12.00
 F51 200.130119 MHz
 P52 12.00
 F52 200.130119 MHz
 P53 12.00
 F53 200.130119 MHz
 P54 12.00
 F54 200.130119 MHz
 P55 12.00
 F55 200.130119 MHz
 P56 12.00
 F56 200.130119 MHz
 P57 12.00
 F57 200.130119 MHz
 P58 12.00
 F58 200.130119 MHz
 P59 12.00
 F59 200.130119 MHz
 P60 12.00
 F60 200.130119 MHz
 P61 12.00
 F61 200.130119 MHz
 P62 12.00
 F62 200.130119 MHz
 P63 12.00
 F63 200.130119 MHz
 P64 12.00
 F64 200.130119 MHz
 P65 12.00
 F65 200.130119 MHz
 P66 12.00
 F66 200.130119 MHz
 P67 12.00
 F67 200.130119 MHz
 P68 12.00
 F68 200.130119 MHz
 P69 12.00
 F69 200.130119 MHz
 P70 12.00
 F70 200.130119 MHz
 P71 12.00
 F71 200.130119 MHz
 P72 12.00
 F72 200.130119 MHz
 P73 12.00
 F73 200.130119 MHz
 P74 12.00
 F74 200.130119 MHz
 P75 12.00
 F75 200.130119 MHz
 P76 12.00
 F76 200.130119 MHz
 P77 12.00
 F77 200.130119 MHz
 P78 12.00
 F78 200.130119 MHz
 P79 12.00
 F79 200.130119 MHz
 P80 12.00
 F80 200.130119 MHz
 P81 12.00
 F81 200.130119 MHz
 P82 12.00
 F82 200.130119 MHz
 P83 12.00
 F83 200.130119 MHz
 P84 12.00
 F84 200.130119 MHz
 P85 12.00
 F85 200.130119 MHz
 P86 12.00
 F86 200.130119 MHz
 P87 12.00
 F87 200.130119 MHz
 P88 12.00
 F88 200.130119 MHz
 P89 12.00
 F89 200.130119 MHz
 P90 12.00
 F90 200.130119 MHz
 P91 12.00
 F91 200.130119 MHz
 P92 12.00
 F92 200.130119 MHz
 P93 12.00
 F93 200.130119 MHz
 P94 12.00
 F94 200.130119 MHz
 P95 12.00
 F95 200.130119 MHz
 P96 12.00
 F96 200.130119 MHz
 P97 12.00
 F97 200.130119 MHz
 P98 12.00
 F98 200.130119 MHz
 P99 12.00
 F99 200.130119 MHz
 P100 12.00
 F100 200.130119 MHz

Chemical structure of **5**: c1ccccc1[C@H](O)[C@@H](c2ccccc2)C3CCCC3Se

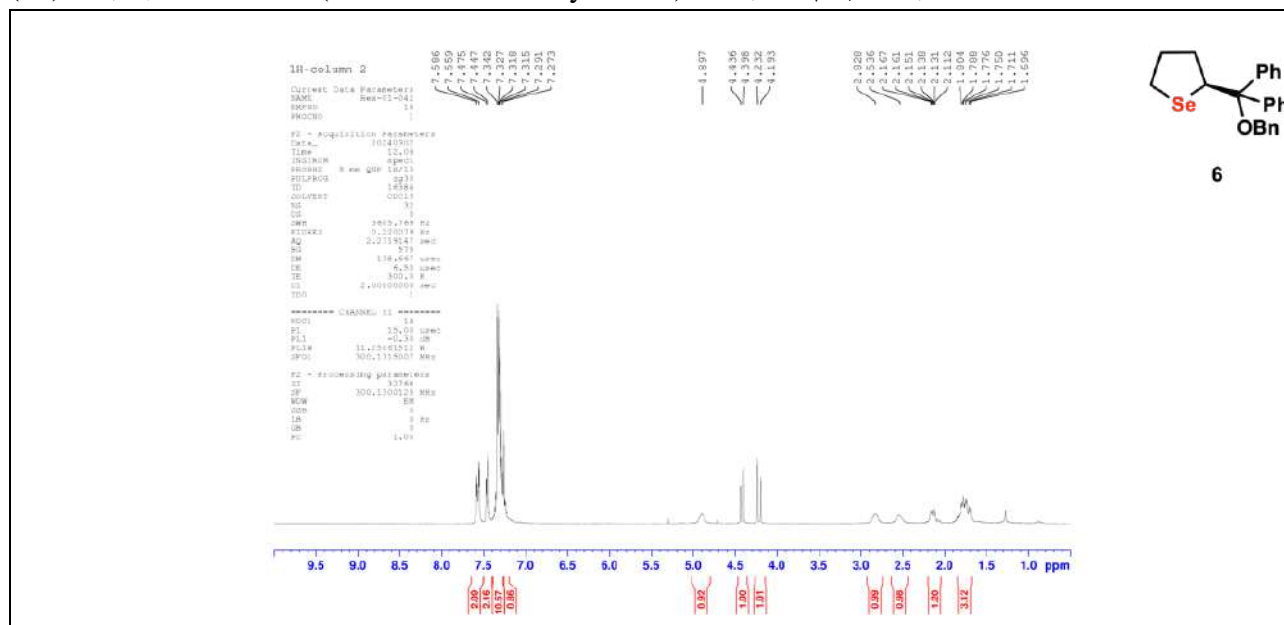
13C-recrystallised

	分子量	毫莫耳數	質量
(<i>R</i>)-3-(3-bromopropyl)-2,2-diphenyloxirane	316.05	1.582	500 mg
THSeOH	318.05	1.460	464.5 mg

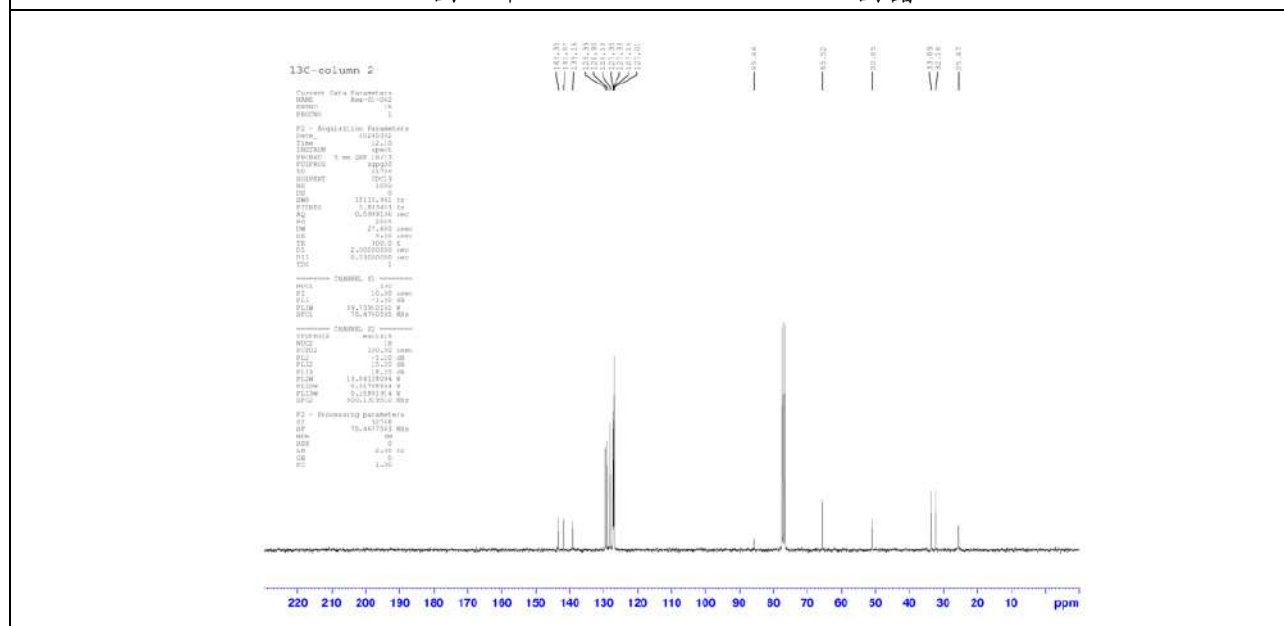
從圖二十八可知，3.5 ppm 有醇的特性峰，代表硒有進行雙取代反應形成五員環結構，使環氧開環形成醇。

產率：93 % (文獻產率：94 %) e.e.值：>99 % (文獻 e.e.值：99 %)

(五)威廉姆遜合成反應(Williamson ether synthesis) 圖源：作者親測



圖三十一、THSeOBn ^1H NMR 圖譜



圖三十二、THSeOBn ^{13}C NMR 圖譜

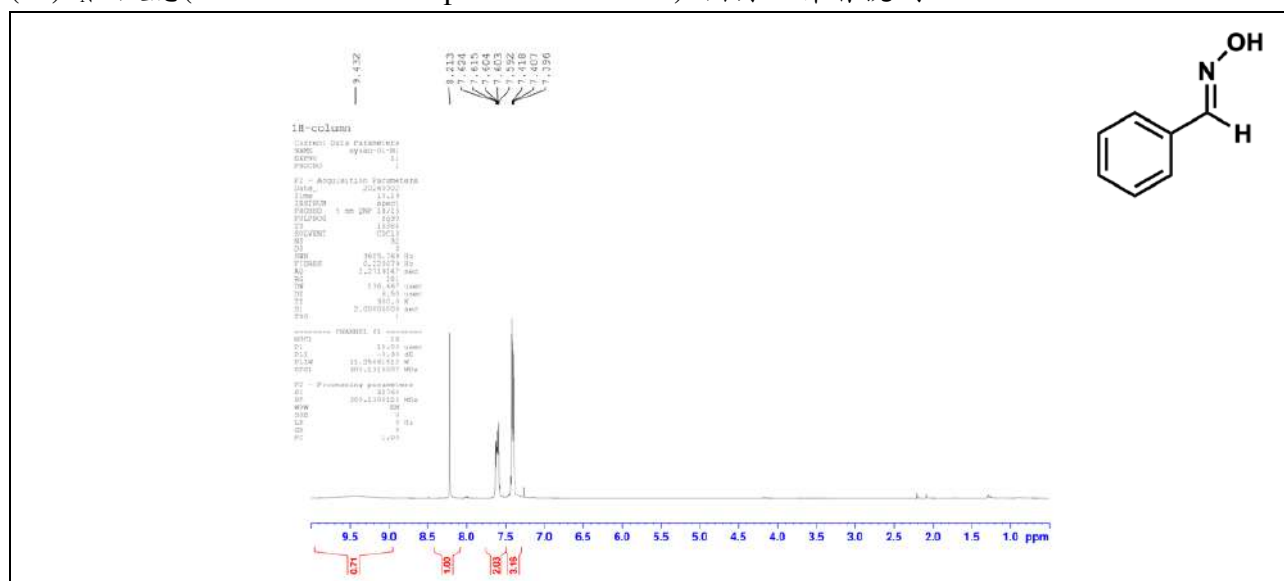
	分子量	毫莫耳數	質量
THSeOH	318.05	0.157	200mg
THSeOBn	408.10	0.079	141.7 mg

從圖三十一可知，3.5 ppm 醇的特性峰消失、4.0~4.5 ppm 有 OCH_2 的特性峰以及苯環區的積分值上升大約 5 代表苄基有接到 THSeOH 上。

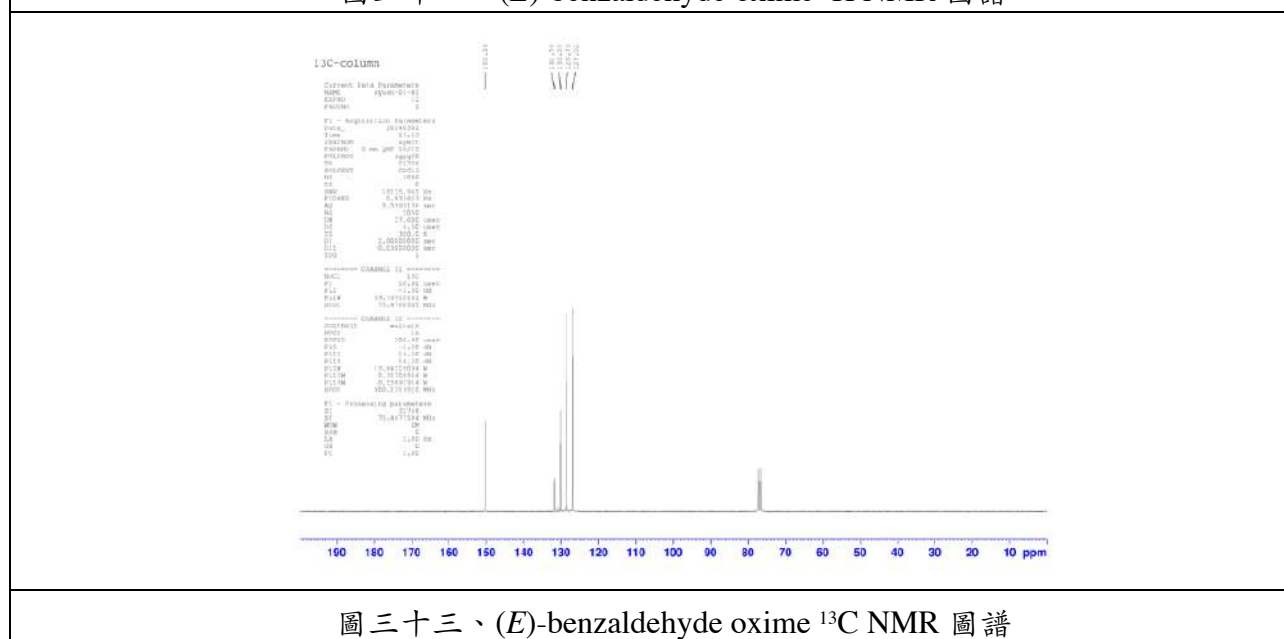
產率：55%(文獻產率：60 %)

三、氮環丙烷起始物的通用合成

(一)S_N2 反應(Bimolecular nucleophilic substitution) 圖源：作者親測



圖三十二、(E)-benzaldehyde oxime ¹H NMR 圖譜



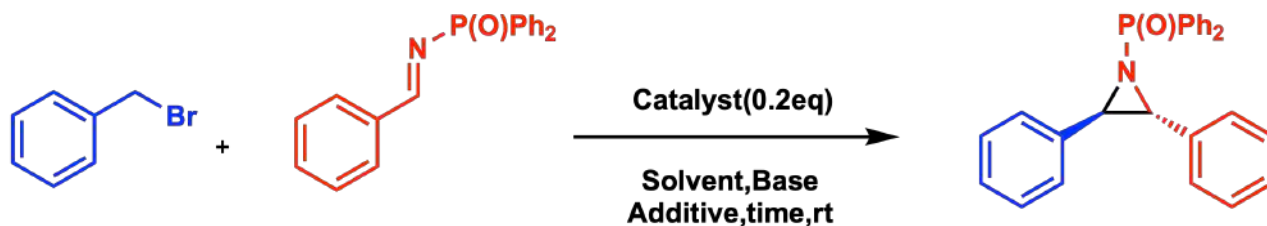
圖三十三、(E)-benzaldehyde oxime ¹³C NMR 圖譜

	分子量	毫莫耳數	質量
benzaldehyde	106.12	4.711	500.0 mg
(<i>E</i>)-benzaldehyde oxime	121.14	3.635	440.4 mg

從圖三十二中可知，9.0~10.0 ppm 有羰基的特性峰，從圖三十中可知，150ppm 上有碳氮雙鍵的特性峰，代表有成功形成脒基。

產率：77%

四、尋找合成氮環丙烷化物的反應條件

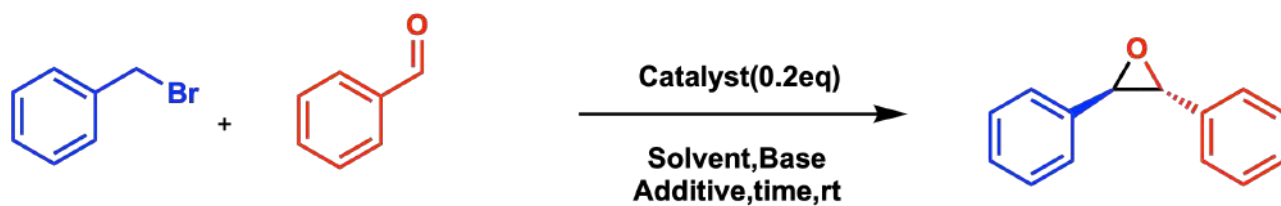


Entry	Catalyst	Solvent	Base	Additive	Time	Yield (%)	<i>dr</i>	ee (%)
lit	THTOBn	MeCN	K ₂ CO ₃ (3.0 eq)	NaI (0.5 eq)	48 h	85	80:20	98
1	THSeOBn	THF	K ₂ CO ₃ (3.0 eq)	-	48 h	N.R.	NA	NA
2	THSeOBn	DCM	K ₂ CO ₃ (3.0 eq)	-	48 h	trace	NA	NA
3	THSeOBn	MeCN	K ₂ CO ₃ (3.0 eq)	NaI (0.5 eq)	48 h	trace	NA	NA
4	THSeOBn	MeCN	K ₂ CO ₃ (3.0 eq)	-	48 h	trace	NA	NA
5	THSeOBn	THF	NaOH (2.0 eq)	-	24 h	56	85:15	98
6	THSeOBn	Toluene	NaOH (2.0 eq)	-	24 h	47	85:15	99
7	THSeOBn	MeCN	NaOH (2.0 eq)	-	24 h	25	85:15	98
8	THSeOBn	DCM	NaOH (2.0 eq)	-	24 h	13	85:15	98
9	THSeOBn	THF	NaOH (2.0 eq)	NaI (0.5 eq)	24 h	63	90:10	>99
10	THSeOBn	THF	NaOH (2.0 eq)	MS	24 h	60	93:7	98
11	THSeOBn	THF	NaOH (2.0 eq)	NaI (0.5 eq) MS	24 h	59	89:11	>99

表一、合成氮環丙烷化物的反應條件

從文獻中我們得知了 THTOBn 形成氮環丙烷化物的最佳反應條件(表一, lit), 我們根據論文首先以碳酸鉀(K₂CO₃)作為鹼, 測試四氫呋喃(THF)、乙腈(MeCN)、二氯甲烷(CH₂Cl₂)等溶劑, 發現反應 48 小時後只有微量的起始物反應甚至是完全沒有反應(entries 1-4)。於是我們嘗試將鹼換成鹼性更強的氫氧化鈉(NaOH) (entries 5-8), 並重新測試溶劑的反應性, 結果發現以 THF 作為溶劑有最好的產率、*dr* 值、e.e.值(entry 5), 於是我們以碘化鈉(NaI)作為助催劑(entry 9), 發現相較於以 THTOBn 作為催化劑催化形成氮環丙烷化物的反應, 其反應時長明顯縮短, 同時 *dr* 值有顯著的上升, 而 e.e.值也有上升, 但產率卻下降了許多, 我們推測是因為 NaOH 容易吸收環境中的水氣或是鹼性太強, 而使亞胺起始物分解成苯甲醛。為了解決吸收水氣的問題, 我們嘗試以 3Å 分子篩作為除水劑(entries 10), 結果意外發現 3Å 分子篩也有著提升 *dr* 值的功​​能, 但產率並未顯著提升, 同時透過 TLC 點片發現反應速率變得比以 NaI 作為助催劑的還要慢。於是我們同時加入碘化鈉及 3Å 分子篩(entries 11), 但產率也並未顯著提升, 所以我們認為或許是 NaOH 的鹼性太強, 造成產率下降, 最終我們認為以 THF 作為溶劑並以 NaI 作為助催劑有著最短的反應時長, 最好的產率、*dr* 值、e.e.值, 是催化合成氮環丙烷化物的最佳反應條件。

五、尋找合成環氧化物的反應條件



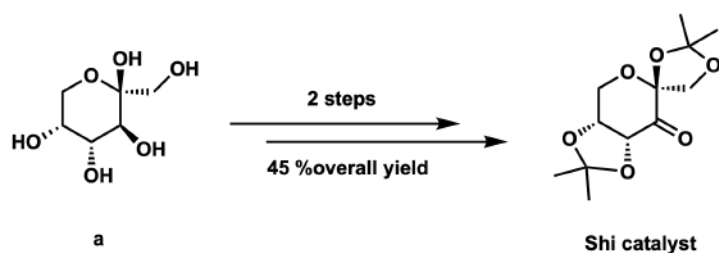
Entry	Catalyst	Solvent	Base	Additive	time	Yield (%)	<i>dr</i>	ee (%)
lit	THTOBn	<i>t</i> BuOH	NaOH (3.0 eq)	TBAI (0.5 eq) LiOTf (0.2 eq) H ₂ O (5.0 eq)	24	92	77:23	86
1	THSeOBn	<i>t</i> BuOH	NaOH (3.0 eq)	TBAI (0.5 eq) LiOTf (0.2 eq) H ₂ O (5.0 eq)	24	83	51:49	74
2	THSeOBn	MeCN	NaOH (3.0 eq)	TBAI (0.5 eq) LiOTf (0.2 eq)	24	59	48:52	70
3	THSeOBn	DCM	NaOH (3.0 eq)	TBAI (0.5 eq) LiOTf (0.2 eq)	24	40	45:55	68
4	THSeOBn	DCE	NaOH (3.0 eq)	TBAI (0.5 eq) LiOTf (0.2 eq)	24	15	45:55	67
5	THSeOBn	Toluene	NaOH (3.0 eq)	TBAI (0.5 eq) LiOTf (0.2 eq)	24	13	36:64	71
6	THSeOBn	THF	NaOH (3.0 eq)	TBAI (0.5 eq) LiOTf (0.2 eq)	24	11	44:56	72
7	THSeOBn	EtOH	NaOH (3.0 eq)	TBAI (0.5 eq) LiOTf (0.2 eq)	24	trace	NA	NA
8	THSeOBn	<i>t</i> BuOH/H ₂ O (9/1)	NaOH (3.0 eq)	TBAI (0.5 eq)	24	92	52:48	76
9	THSeOBn	<i>t</i> BuOH/H ₂ O (9/1)	NaOH (3.0 eq)	NaI (0.5 eq)	24	82	52:48	76

表二、尋找合成環氧化物的反應條件

從文獻中我們得知了 THTOBn 形成環氧化物的最佳反應條件(表二, lit)我們先用文獻中以 THTOBn 催化環氧反應的最佳反應條件進行反應(entry 1), 發現反應有進行且 e.e. 值為 74%, 但 *dr* 值只有 51:49。我們參考文獻測試的反應條件後, 決定以非質子溶劑進行反應以提升其 *dr* 值(entry 2~6), 但結果不合我們預期, 使用非質子溶劑不但沒有使反式環氧化物的比例增加, 反而降低了 e.e. 值, 因此我們改嘗試另一種質子溶劑(entry 7), 但此反應的產率極低, 無法得知其立體選擇性。在嘗試不同溶劑之後, 我們由文獻推測助催劑三氟甲磺酸鋰(LiOTf)可能影響了反應的立體選擇性, 所以我們以文獻中不加 LiOTf 的條件進行反應(entry 8), 發現產率增加, 但 *dr* 值和 e.e. 值沒有顯著提升, 最後我們參考形成氮環丙烷的反應, 以碘化鈉(NaI)作為助催劑(entry 9), 結果與 TBAI 作為助催劑相似。經過這些嘗試之後, 我們推測 THSeOBn 可以催化環氧反應, 但沒有表現出顯著的非鏡相選擇性(*dr* 值), 而且鏡相選擇性(e.e. 值)不如 THTOBn。

伍、結論

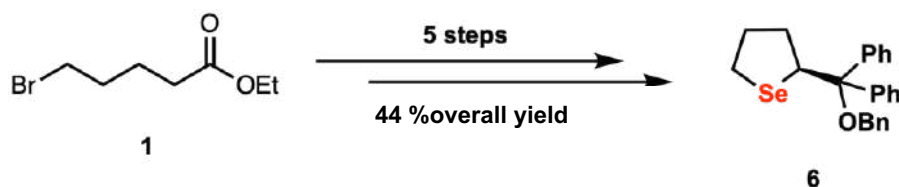
一、在 Shi catalyst 的合成反應當中，我們有成功合成出 Shi catalyst，其總產率為 45 %，比文獻中的總產率高。



圖三十六、合成 Shi Catalyst 的總產率圖

圖源：作者親繪

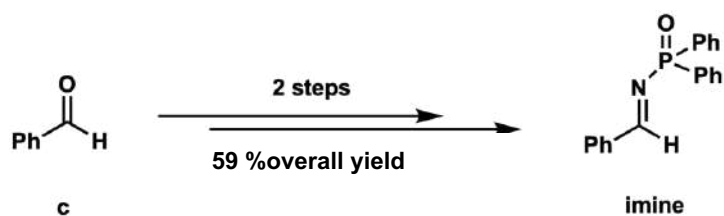
二、在 THSeOBn 的合成反應當中，我們有成功合成出 THSeOBn，其總產率為 44 %



圖三十七、合成 THSeOBn 的總產率圖

圖源：作者親繪

三、在合成氮環丙烷起始物的實驗中，我們有合成出 (*E*)-*N*-benzylidene-*P,P*-diphenylphosphinic amide 其總產率為 59 %，比文獻中的總產率高。

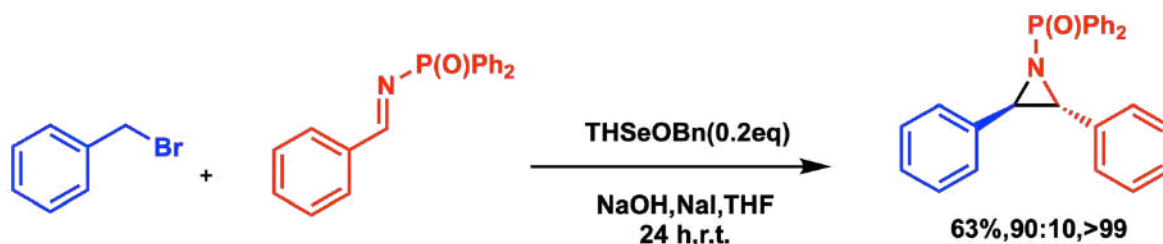


圖三十八、合成氮環丙烷起始物的總產率圖

圖源：作者親繪

四、氮環丙烷化反應的最佳條件

以氫氧化鈉(NaOH)作為鹼，且在 THF 作為溶劑有最好的產率、*dr* 值、*e.e.*值，再加入碘化鈉(NaI)作為助催劑，能進一步提升反應的 *dr* 值，同時有著最短的反應時長。



圖三十九、氮環丙烷化反應的最佳條件圖

圖源：作者親繪

五、環氧化反應的最佳條件

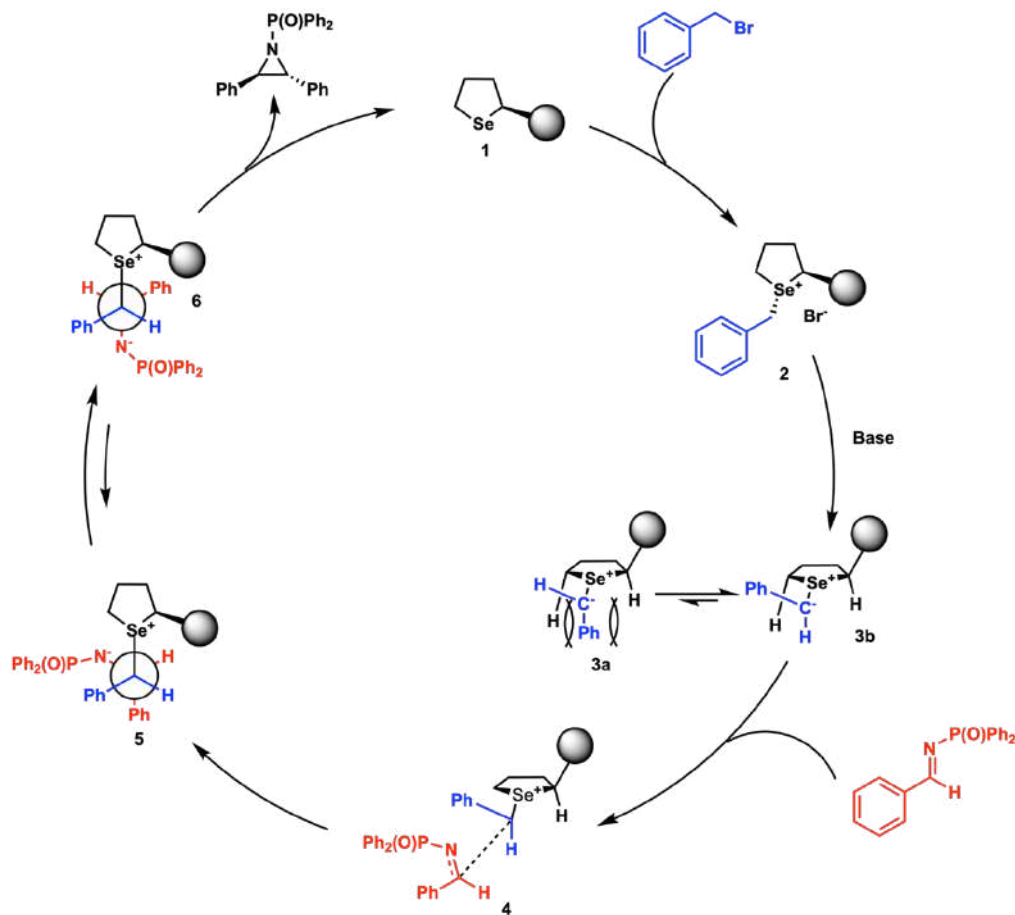
以第三丁醇(*t*BuOH)/水(H₂O)9/1 混合，以氫氧化鈉(NaOH)作為鹼並加入 LiOTf 作為助催劑，有最好的產率，但沒有表現出顯著的 *dr* 值，而且 *e.e.*值不如 THTOBn。



圖四十、合成環氧化物反應的最佳條件圖

圖源：作者親繪

六、反應機構探討

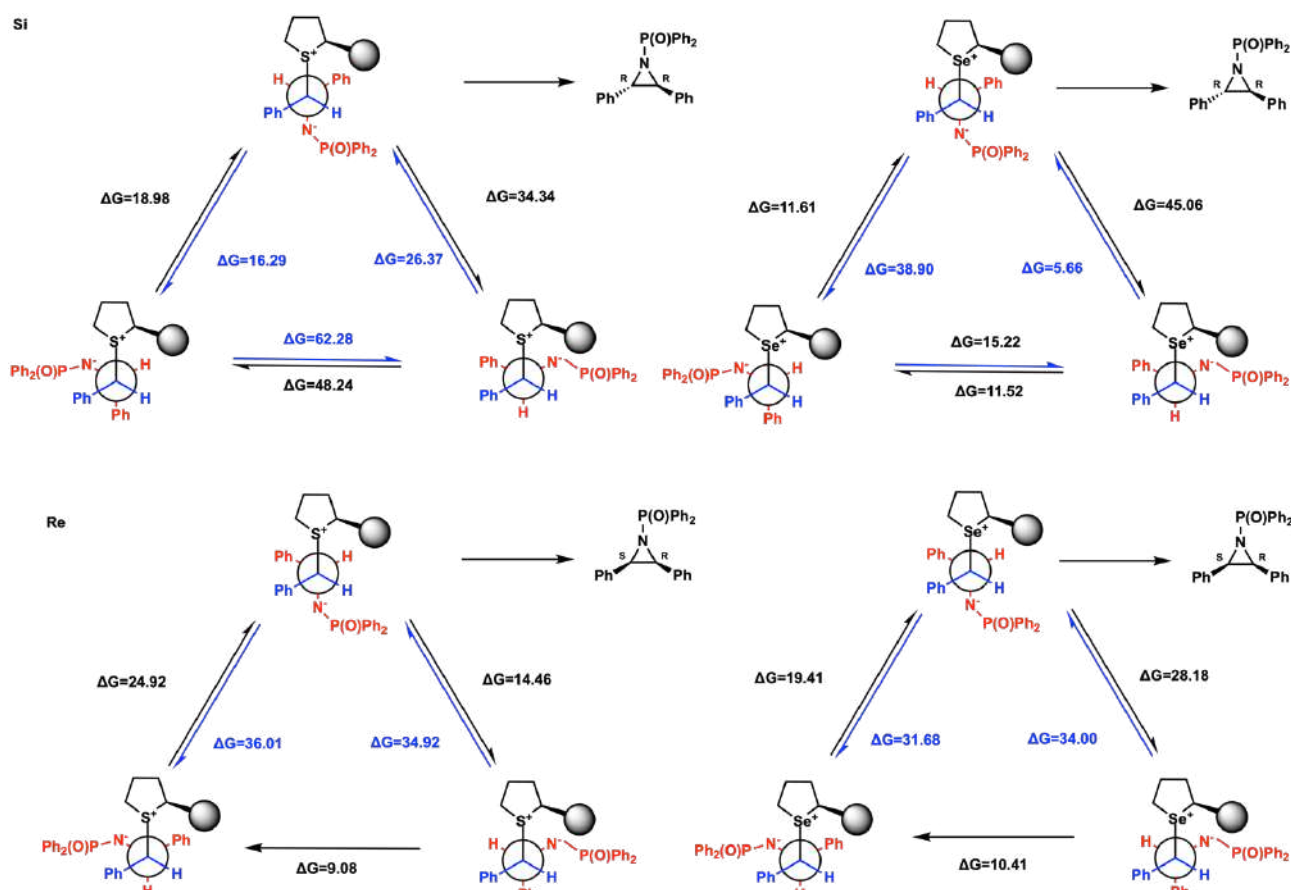


圖四十一、THSeOBn 催化形成氮環丙烷反應機構

圖源：作者親繪

手性含硒催化劑在反應初期便會和溴化苄反應轉換成硒陽離子(2)，並在鹼性環境下，形成碳陰離子(3)，此時催化劑有兩種立體異構形式(3a)、(3b)，由於(3b)中的苯環位於赤道面是較遠離催化劑中的巨大分子團(圖示中的球體)，所以會傾向於產生(3b)。因此，巨大分子團會阻擋反應從 THSeOBn 的 *Si* face 反應，迫使反應傾向從 THSeOBn 的 *Re* face 進行，而獲得 (*R,R*) form 的氮環丙烷化物，達成不對稱催化的目的。而關於 THSeOBn 催化形成環氧化物的反應機構，則是將其中的起始物(紅色)改成苯甲醛，而最終的產物則是(*R,R*) form 的環氧化物。

然而在進行了相關研究後，我們發現 THSeOBn 催化形成氮環丙烷、環氧化物有著極大的差異。THSeOBn 相較 THTOBn 催化形成氮環丙烷有著更高的 *dr* 值，而 THSeOBn 相較 THTOBn 催化形成環氧化物 *dr* 值則下降許多，但兩著的反應速率皆有提升我們推測是中間體(5)轉換成中間體(6)時能量上的差異造成此一現象，於是我們使用 Spartan 的 WWFF 計算方式進行更進一步的探討。

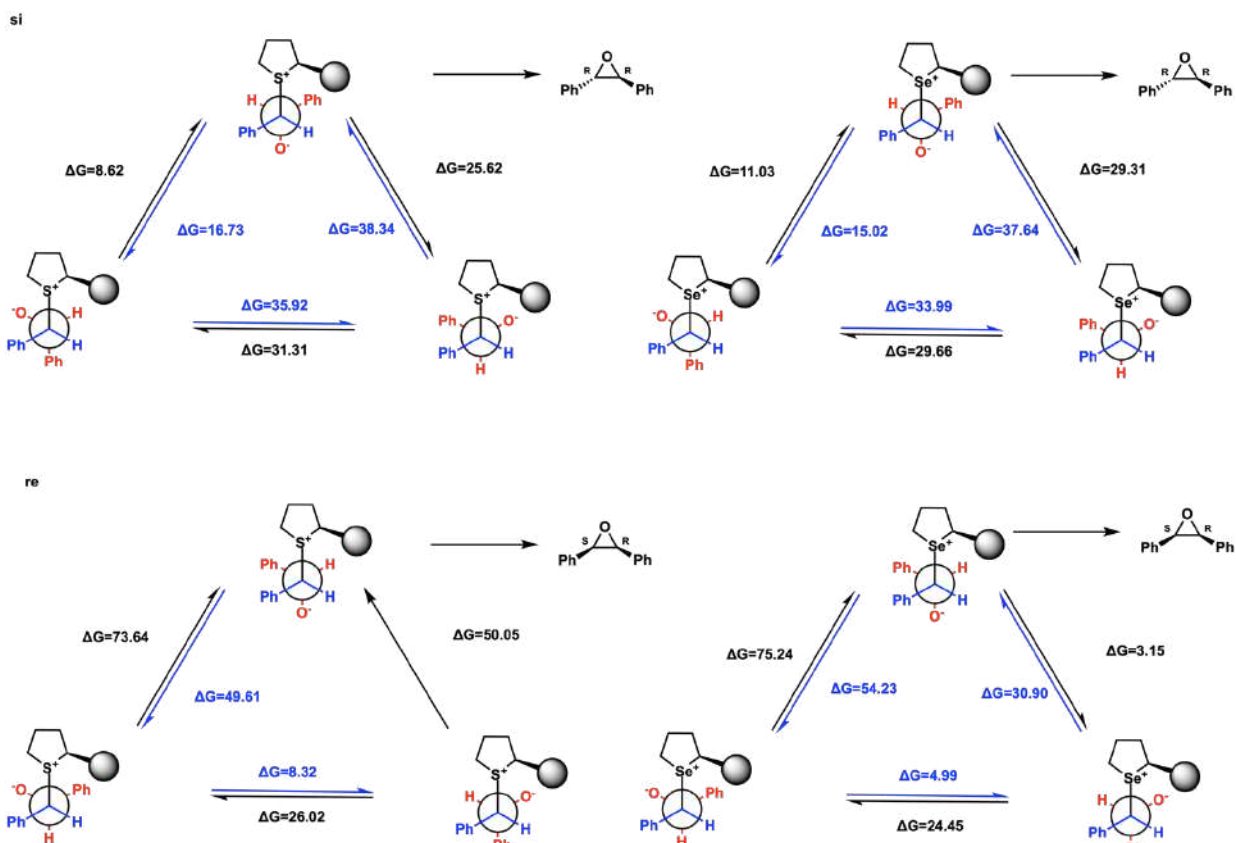


圖四十二、THTOBn 和 THSeOBn 催化氮環丙烷構型轉換活化能

註：圖中角度定義為硫陽離子、硒陽離子與 N-P(O)Ph₂ 的順時針夾角且 ΔG 單位為 kJ/mol

圖源：作者親測親繪

從文獻中我們可以知道中間體帶正電的含硫的巨大分子團會鄰近帶負電的氧，所以反應形成的中間體構型可能是 60° 或 300°，之後旋轉至 180° 後進行反式的取代反應。我們首先計算 THTOBn 與起始物的 *Si* face 反應(左上)和 THSeOBn 與起始物的 *Si* face 反應(右上)。可以發現相較於 THTOBn，THSeOBn 與起始物形成 300° 的中間體構型，反應轉換成 180° 的活化能明顯下降，同時原先 THTOBn 不易從 60° 轉換成 180° 的反應，活化能也明顯下降使得 THSeOBn 能夠更有效率的產生反式化合物，另外 180° 的中間體構型轉換回 60° 及 300° 的中間體構型活化能皆有上升，讓 180° 的中間體構型變得相對穩定。整體而言正反應的活化能下降、逆反應的活化能上升，使得 THSeOBn 更容易催化形成反式化合物，同時反應速率也能大幅提升。接著我們也探討了 THTOBn 與起始物的 *Re* face 反應(左下)和 THSeOBn 與起始物的 *Re* face 反應(右下)，發現相較於 THTOBn 形成 180° 中間體構型的活化能皆有稍微下降，但其下降幅度小於 THSeOBn 與起始物的 *Si* face 反應的活化能，所以反應仍然傾向形成反式化合物。



圖四十三、THTOBn 和 THSeOBn 催化環氧化物構型轉換活化能

註：圖中角度定義為硫陽離子、硒陽離子與 O 的順時針夾角且 ΔG 單位為 kJ/mol

圖源：作者親測親繪

從文獻中我們可以知道中間體帶正電的含硫的巨大分子團會鄰近帶負電的氧，所以反應形成的中間體構型可能是 60° 或 300° ，之後旋轉成 180° 後進行反式的取代反應。我們首先計算 THTOBn 與起始物的 *Si* face 反應(左上)和 THSeOBn 與起始物的 *Si* face 反應(右上)。我們發現催化劑從醛的 *Si* face 進行攻擊時，無論是 THTOBn 或 THSeOBn，如果中間體為 60° ，由活化能大小的比較我們可以知道此中間體會先旋轉至 300° 再轉至 180° 進行取代反應，最大活化能皆為 60° 旋轉至 300° 的活化能，而如果中間體為 300° 時，則中間體會直接旋轉至 180° 進行反應，最大活化能為 300° 旋轉至 180° 的活化能。我們發現中間體構型是 60° 或 300° 時，旋轉至 180° 的最大活化能受催化劑的影響不明顯。接著我們也計算了 THTOBn 與起始物的 *Re* face 反應(左下)和 THSeOBn 與起始物的 *Re* face 反應(右下)，無論是 THTOBn 或 THSeOBn，如果中間體構型為 300° 時，中間體會先旋轉至 60° 再轉至 180° 進行取代，而如果中間體構型為 60° 時，則中間體會直接旋轉至 180° 進行反應，兩者的最大活化能皆為 60° 旋轉至 180° 的活化能。由計算結果可知，THTOBn 的 *Re* face 攻擊其最大活化能 (50.5 kJ/mol) 高於 THSeOBn (30.9 kJ/mol)。從上述的結果我們推測用 THSeOBn 催化環氧反應 *dr* 值會下降的原因是 THSeOBn 會使 *Re* face 攻擊更容易進行，使反應速度上升但產生更多順式的環氧化物。

陸、參考資料 (文獻) 及其他

1. Varinder K. Aggarwal, Imhyuck Bae, Hee-Yoon Lee, Jeffery Richardson and David T. Williams. (2003). Sulfur-Ylide-Mediated Synthesis of Functionalized and Trisubstituted Epoxides with High Enantioselectivity; Application to the Synthesis of CDP-840. *Angewandte chemie*, 42(28), 3274-3278. <https://doi.org/10.1002/anie.200350968>
2. Varinder K. Aggarwal and Jean-Luc Vasse. (2003). Asymmetric Sulfur Ylide Mediated Aziridination: Application in the Synthesis of the Side Chain of Taxol. *Organic Letter*. 5(21), 3987-3990. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/ol035554w>
3. Hsin-Yi Wu, Chih-Wei Chang, and Rong-Jie Chein. (2013). Enantioselective Synthesis of (Thiolan-2-yl)diphenylmethanol and Its Application in Asymmetric, Catalytic Sulfur Ylide-Mediated Epoxidation. *The Journal of Organic Chemistry*, 78(11), 5788-5793. <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jo400648f>
4. Meng-Ting Huang, Hsin-Yi Wub, and Rong-Jie Chein. (2014). Enantioselective synthesis of diaryl aziridines using tetrahydrothiophene-based chiral sulfides as organocatalysts. *Chem. Commun*, 50, 1101-1103. <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2014/cc/c3cc47550f>
5. Pei-Tung Cheng, Yu-Hsun Tseng, and Rong-Jie Chein. (2021). Organoselenium-Catalyzed Asymmetric Cyclopropanations of (E)-Chalcones. *Organic Letter*. 23(30), 8104-8108. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.1c03243>
6. Rong-Jie Chein, Kuei-Wei Chiu. (2024). Exploring the Power of Sulfur, Silicon, and Organocatalysis: Innovative Strategies for Asymmetric Synthesis and Advanced Synthetic Methodology. *Synlett*, 35(12), 1375-1381. <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2099-6478>

【評語】 030027

本研究探討手性有機硒催化劑 THSeOBn 的合成，並將其應用催化形成氮環烷化物及環氧化物以探討其性質，內容充分。發現相較手性有機硫催化劑 THTOBn 催化，其催化形成氮環丙烷反應的 dr 值及反應速率皆有顯著的上升，但其催化形成環氧化物的反應儘管反應速率有上升，但是 dr 值卻下降。最後提出了關於 THSeOBn 催化形成氮環丙烷及環氧化物的反應機構。在理論計算部分，所用 Spartan 軟體較為低階，特別是對帶電荷的中間體之轉動活化能，及計算的可靠度較低，建議可透過合作，到各大學尋找較高階的計算軟體，加入溶劑效應，進行較精確的理論計算。