

國家科學及技術委員會補助專題研究計畫報告

雙酸性離子液體合成與其在催化點擊反應研究(II)

報告類別：成果報告

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：MOST 111-2221-E-041-001-

執行期間：111年08月01日至112年07月31日

執行單位：嘉藥學校財團法人嘉南藥理大學化粧品應用與管理系(含化粧品科技碩士班)

計畫主持人：何文岳

計畫參與人員：大專生-兼任助理：徐梓欣

本研究具有政策應用參考價值：☒否 ☐是，建議提供機關
(勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關)
本研究具影響公共利益之重大發現：☐否 ☐是

中 華 民 國 112 年 09 月 26 日

中文摘要：點擊反應具產率高、位置專一性佳與產物純化簡易等特色，目前廣泛的應用在材料科學、組合化學、化學生物學及藥物化學等領域，其中以銅(I)催化疊氮-炔基環加成反應最具代表性。不過此反應過程中常需藉由加入特殊的添加劑、使用毒性較高的有機溶劑來加速反應進行、或是反應後催化劑不易回收等問題。本計畫以實驗室所開發具有布忍司特-路易士雙酸性的離子液體為催化劑，探討其在催化疊氮-炔基環加成反應的影響。由實驗結果顯示：以催化劑 3f，於溫度室溫下、反應3小時，合成1-苄基-4-苯基-1,2,3-三唑(1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole)產率可達98%。且催化劑 3f對水與空氣穩定，經四重複使用試驗，仍可維持良好的催化活性。

中文關鍵詞：離子液體、點擊反應、銅(I)催化疊氮-炔基環加成反應

英文摘要：Click reaction has the characteristics of high yield, good regioselectivity and easy product purification. It is widely used in vary fields such as materials science, combinatorial chemistry, chemical biology and medicinal chemistry, and copper(I) catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction (CuAAC) is a classical reaction thereof. However, CuAAC reaction has drawbacks such as necessary to add special additives, use highly toxic organic solvents to speed the reaction, or the catalyst is not easy to recover after the reaction. This research uses the Brønsted-Lewis diacidic ionic liquids 3a-3l which have developed in our previous work as the catalyst for the azide-alkyne cycloaddition reaction. It reveals the yield of 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3- triazole over 3f reached 98% in 3 hr at room temperature. Catalytic 3f is stable in water and air, and the highest catalytic activity could still be maintained after 4 cycles.

英文關鍵詞：Ionic liquid, Click reaction, Copper(I) catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction

國家科學及技術委員會補助專題研究計畫報告

雙酸性離子液體合成與其在催化點擊反應研究(II)

報告類別：☐進度報告

☒成果報告：☒完整報告/☐精簡報告

計畫類別：☒個別型計畫 ☐整合型計畫

計畫編號：NSTC 111-2221-E-041-001-

執行期間：111 年 8 月 1 日至 112 年 7 月 31 日

執行機構及系所：嘉南藥理大學/化粧品應用與管理系

計畫主持人：何文岳

共同主持人：

計畫參與人員：羅順原、楊于萱、徐梓欣

本計畫除繳交成果報告外，另含下列出國報告，共 ____ 份：

☐執行國際合作與移地研究心得報告

☐出席國際學術會議心得報告

☐出國參訪及考察心得報告

本研究具有政策應用參考價值：☒否 ☐是，建議提供機關_____

(勾選「是」者，請列舉建議可提供施政參考之業務主管機關)

本研究具影響公共利益之重大發現：☒否 ☐是

中 華 民 國 112 年 9 月 26 日

目錄

目錄.....	I
中英文摘要及關鍵詞.....	II
報告內容.....	1
參考文獻.....	11

中、英文摘要及關鍵詞

中文摘要

點擊反應具產率高、位置專一性佳與產物純化簡易等特色，目前廣泛的應用在材料科學、組合化學、化學生物學及藥物化學等領域，其中以銅(I)催化疊氮-炔基環加成反應最具代表性。不過此反應過程中常需藉由加入特殊的添加劑、使用毒性較高的有機溶劑來加速反應進行、或是反應後催化劑不易回收等問題。本計畫以實驗室所開發具有布忍司特-路易士雙酸性的離子液體為催化劑，探討其在催化疊氮-炔基環加成反應的影響。由實驗結果顯示：以催化劑 **3f**，於溫度室溫下、反應 3 小時，合成 1-苄基-4-苯基-1,2,3-三唑(1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole)產率可達 98%。且催化劑 **3f** 對水與空氣穩定，經四重複使用試驗，仍可維持良好的催化活性。

關鍵詞：離子液體、點擊反應、銅(I)催化疊氮-炔基環加成反應

Abstract

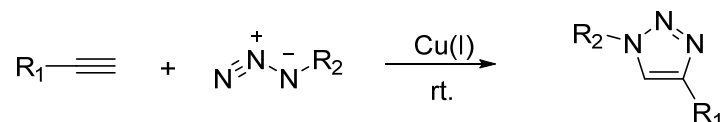
Click reaction has the characteristics of high yield, good regiospecificity and easy product purification. It is widely used in vary fields such as materials science, combinatorial chemistry, chemical biology and medicinal chemistry, and copper(I) catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction (CuAAC) is a classical reaction thereof. However, CuAAC reaction has drawbacks such as necessary to add special additives, use highly toxic organic solvents to speed the reaction, or the catalyst is not easy to recover after the reaction. This research uses the Brønsted-Lewis diacidic ionic liquids **3a-3l** which have developed in our previous work as the catalyst for the azide-alkyne cycloaddition reaction. It reveals the yield of 1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole over **3f** reached 98% in 3 hr at room temperature. Catalytic **3f** is stable in water and air, and the highest catalytic activity could still be maintained after 4 cycles.

Key words: Ionic liquid, Click reaction, Copper(I) catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction

報告內容

一 前言、文獻探討與研究目的

在以往進行疊氮-炔基的 Huisgen 1,3-偶極環加成反應(1,3-dipolar cycloaddition)時，需長的反應時間與高的反應溫度，且反應同時會生成 1,4-和 1,5-二取代的三氮唑混合物。Sharpless 發現利用 Cu(I)催化的疊氮-炔基環加成反應(copper-catalyzed azide-alkyne cycloadditions, 簡稱為 CuAAC)，在室溫下反應數小時即可獲得高產率與位置專一性(regiospecificity)的 1,4-二取代的 1,2,3-三氮唑產物。化學反應的進行就如同點擊滑鼠一般，具有簡單、快速與高效的特性。¹



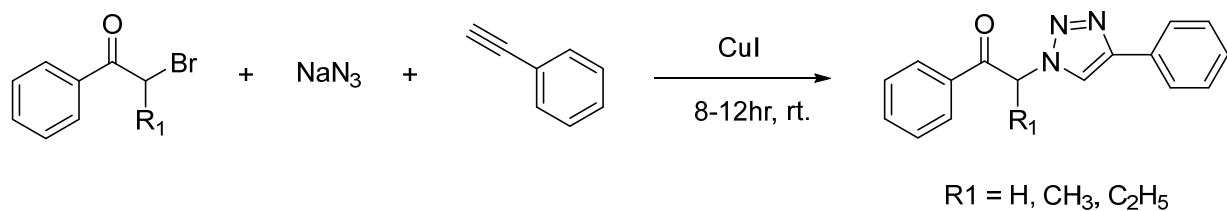
圖一 疊氮-炔基環加成點擊反應

點擊化學反應通常具有良好的熱力學驅動力，並具有下列的特點：^{2,3}

1. 反應試劑容易取得。
2. 反應過程對氧氣和水並不敏感。
3. 產率高、位置專一性佳。
4. 產物純化操作簡易、無須管柱層析。

目前點擊反應主要有：(1)環加成反應、(2)親核開環反應、(3)碳-碳多重鍵加成反應、及(4)保護基反應等四種類型，^{2,3} 其中 Cu(I)催化的疊氮-炔基環加成反應，反應條件溫和、產率高、位置專一性佳且應用範圍廣，因此有點擊化學的“cream of the crop”稱呼。相關 Cu(I)催化的疊氮-炔基環加成反應文獻探討例舉如下：

Pallapothula 混合 α -溴基酮、疊氮化鈉與苯乙炔(phenylacetylene)在碘化銅(I)的催化下進行反應(圖二)，點擊化學所需的 β -羰基疊氮化合物(β -ketoazides)，可於反應中利用 α -溴基酮、疊氮化鈉原位(*in-situ*)合成，可避免在合成有機疊氮化合物時可能造成的風險。實驗所獲得之 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑產物(1,4-disubstituted-1,2,3-triazoles)對 A549 肺癌細胞株、HT-29 結腸癌細胞株、及 HeLa 子宮頸癌細胞株均顯示良好的細胞毒性。⁴



圖二 Pallapothula 合成 1,4-二取代-1,2,3-三唑反應方程式

Reaction scheme showing the synthesis of a poly(1,2,3-triazole) using CuI@A-21 as a catalyst.

Reactants:

- 4,4'-bis(2-ethynylethoxy)biphenyl
- 4,4'-bis(4-azidobutoxy)-2,2-bis(4-ethoxyphenyl)propane

Reaction conditions:

- CuI@A-21
- THF, 60°C
- 12h

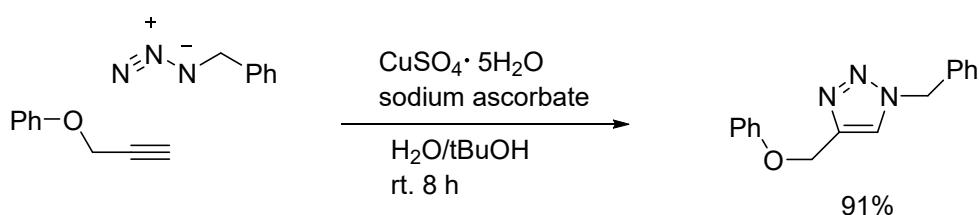
Product:

A poly(1,2,3-triazole) with the repeating unit structure shown in the brackets, where n is the degree of polymerization.

Structure of CuI@A-21 (shown in a green box):

A copper(I) ion (CuI) coordinated by two N,N-dimethyl-4-phenylbenzylamine ligands (A-21) and an orange spherical support particle.

由於 Cu(I) 在空氣與水中不穩定，易發生氧化或水解反應，進而影響了催化活性。因此在進行 CuAAC 反應過程中，Sharpless 藉由硫酸銅與抗壞血酸鈉(sodium ascorbate)進行氧化還原反應，於進行反應時，利用抗壞血酸鈉將穩定且便宜的 Cu(II) 還原，直接來生成 Cu(I)。於室溫下反應 8 小時，即可獲得高產率以及位置專一性的 1,4-二取代的三氮唑產物(圖四)。¹



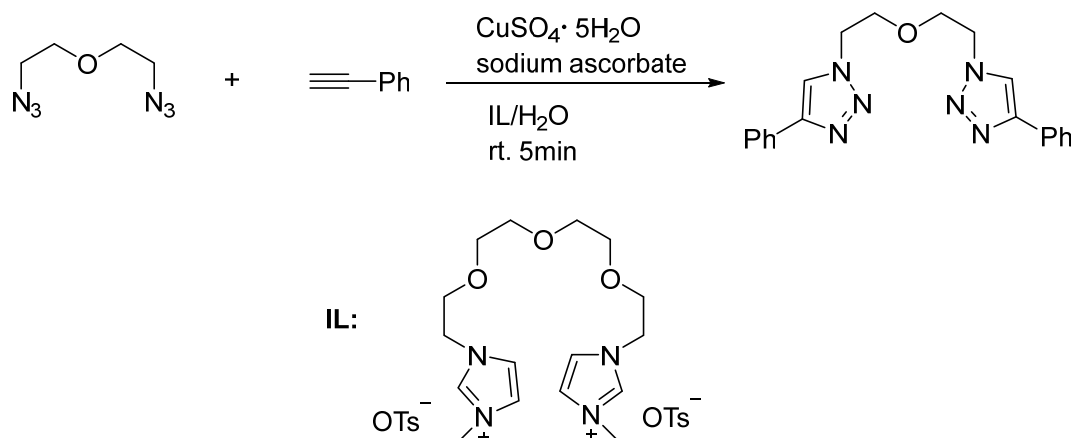
Uozumi藉由高分子poly(*N*-isopropylacrylamide-co-*N*-vinylimidazole)的咪唑官能基團與CuSO₄進行配位反應過程中，自組裝形成奈米球狀之高分子銅錯合物(polymeric copper complex) (圖五)。利用此高分子銅錯合物催化疊氮-炔基環加成反應，催化劑的轉換數(turnover number, TON)及轉換率(turnover frequency)分別可達到209000及6740 h⁻¹。⁶



圖五 高分子銅錯合物結構與合成

許多點綴方法選擇水與二甲基甲醯胺、乙腈、二甲基亞砷、或氯仿等毒性較高的揮發性有機溶劑為共溶劑，或是添加特殊的添加劑與提高反應溫度，來促進增加有機反應試劑的溶解與加速反應的進行。Ghaemi合成雙咪唑陽離子萸醚(podand)結構離子液體，再添加不同比例的水，作為點綴反應的共溶劑。於室溫，在硫酸銅與抗壞血酸鈉的催化系統下進行反應，所生成之三氮唑化合物產率最佳可達89%(表一)。⁷

表一 添加不同比例雙咪唑陽離子萸醚結構離子液體對產率影響

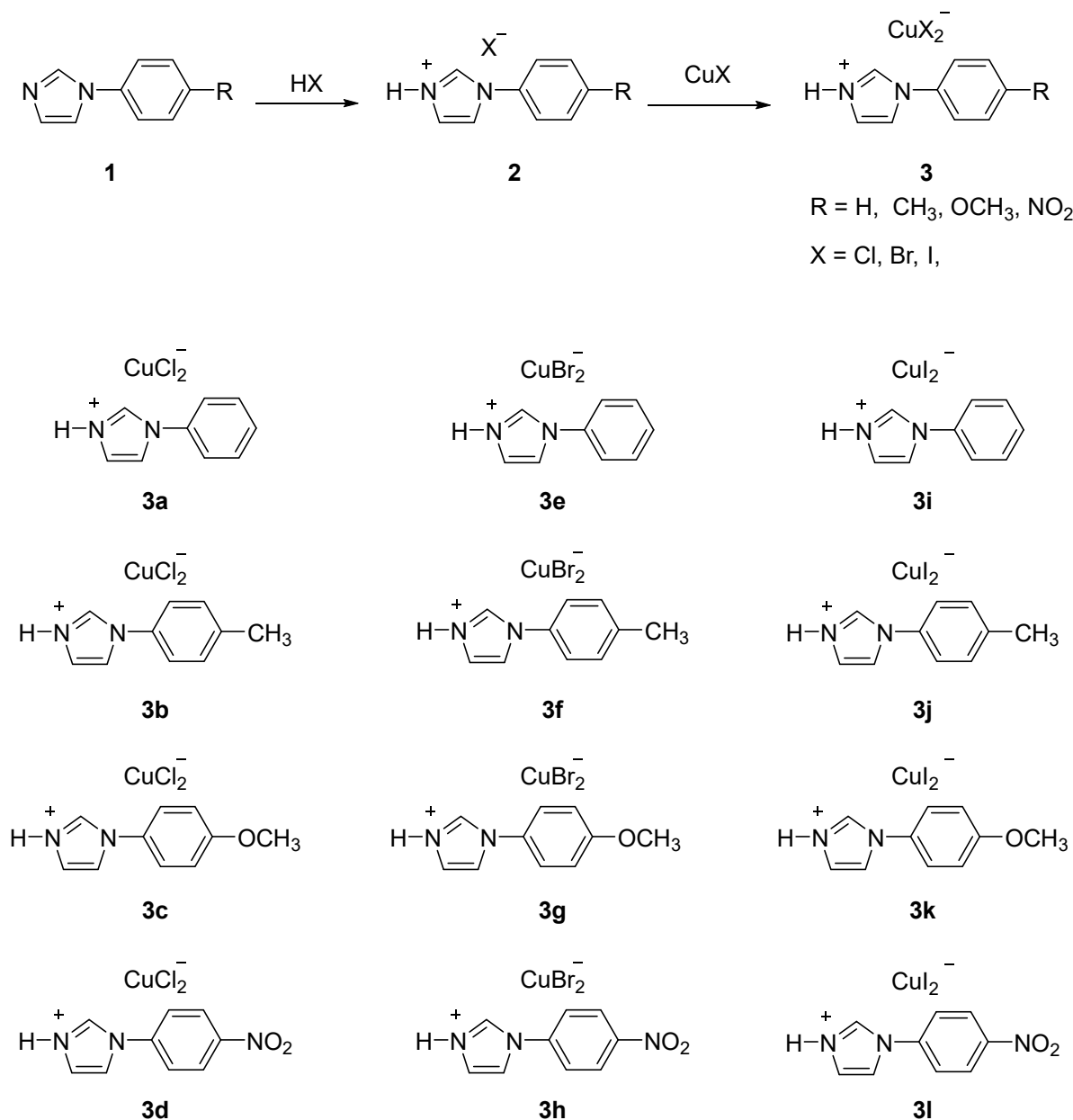


Entry	solvent	Ratio IL/H ₂ O	Yield (%)
1	IL/H ₂ O	1 : 1	89
2	IL/H ₂ O	2 : 1	80
3	IL/H ₂ O	1 : 2	58

Darwatkar利用1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate ([BMIm][BF₄])離子液體附載的奈米銅，催化疊氮-炔基1,3偶極環加成反應。反應於室溫下反應20-30分鐘，生成之三氮唑化合物產率最佳可達95%，且催化劑在空氣中穩定、不易被氧化、可再重複使用。⁸

離子液體具有無可燃性、無著火點、與低蒸汽壓的特性，因此有綠色溶劑的稱呼，⁹⁻¹¹於我們先前的研究中發現具Brønsted-Lewis雙酸性離子液體，對Friedel-Crafts烷化反應及醯化反應均具有良好的催化活性。¹²⁻¹⁴以此為基礎，在110年研究計畫中，我們以具有不同拉、推電子取代基的苯基咪唑化合

物 **1** 為起始物，分別與鹽酸、氫溴酸或氫碘酸進行酸鹼反應，於離子液體 **2** 結構中引入不同的布忍司特酸後，接著再與氯化銅(I)、溴化銅(I)或碘化銅(I)等路易斯酸進行結合反應(combination reaction)，開發出 12 種兼具布忍司特-路易斯雙酸性的新穎型離子液體 **3a-3l**(圖六)，除相關物化性質測定外，並參考 Yuan Kou 提出的方法，¹⁵ 利用吡啶為探針分子，以紅外線光譜法來測定離子液體 **3a-3l** 的布忍司特-及路易斯酸性。本年度研究計畫以實驗室所開發之新穎型布忍司特-路易斯雙酸性離子液體 **3a-3l** 為催化劑，探討其在催化疊氮-炔基環加成反應的應用研究。



圖六 具 Brønsted-Lewis 雙酸性的新穎型離子液體 **3a-3l** 合成

二、研究方法

2.1. 主要儀器設備

2.1.1 核磁共振光譜儀(Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer, NMR)：

使用儀器型號為 Agilent MR-400 核磁共振光譜儀。化學位移用 δ 表示，其單位為 ppm。偶合常數(coupling constant)以 J 表示，單位為 Hz。吸收峰分裂(splitting patterns)方式：s 表單峰(singlet)、d 表雙峰(doublet)、t 表三重峰(triplet)、q 表四重峰(quartet)、m 表多重峰(multiplet)。

2.1.2 高解析質譜儀 (High Resolution Mass Spectrometer, HRMS)：

使用儀器型號為 JEOL/ JMS-700 型質譜儀。

2.1.3 熔點測定儀

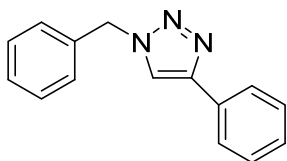
使用儀器型號為 Electrothermal 1101D Mel-Temp Digital Melting Point Apparatus

2.2. 疊氮-炔基環加成反應研究

2.2.1 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑化合物合成反應：

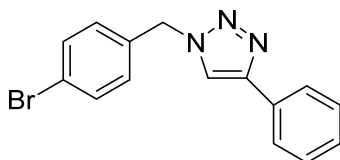
於反應瓶中選擇加入疊氮化合物 **4a-4f** (0.75 mmole)、苯乙炔(0.71 mmole)、水(2mL)與布忍司特-路易士雙酸性離子液體催化劑 **3a-3l** (0.02mmole)，加完後於室溫下反應3小時。反應結束後，在反應瓶中加入乙酸乙酯萃取，有機層經水洗、濃縮後，粗產物以矽膠快速管柱色層分析法純化，可獲得1,4-二取代-1,2,3-三氮唑化合物 **6a-6f**，產率如表二及圖七所示。

1-benzyl-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**6a**)



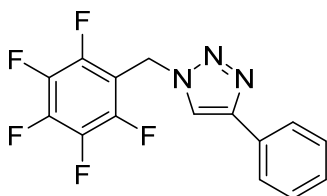
取疊氮化合物 **4a** 進行反應，得固體產物 **6a**，熔點：125-130 °C。光譜資料： ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.45 – 7.24 (m, 8H), 5.58 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 148.2, 134.6, 130.5, 129.1, 128.8, 128.1, 128.0, 125.6, 119.5, 94.1, 54.2. ESI-MS $[\text{M}]^+$ m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3$: 235.11090, found: 235.10090.

1-(4-bromobenzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**6b**)



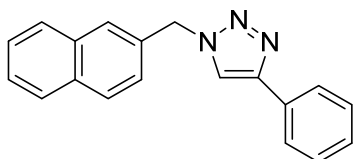
取疊氮化合物 **4b** 進行反應，得固體產物 **6b**，熔點：151-155 °C。光譜資料：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.81 – 7.75 (m, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.42 – 7.35 (m, 2H), 7.31 (ddd, *J* = 8.6, 4.3, 1.1 Hz, 1H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 5.51 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 133.5, 132.3, 130.1, 129.7, 128.8, 128.4, 128.1, 125.7, 123.0, 119.5, 53.6.

1-((perfluorophenyl)methyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**6c**)



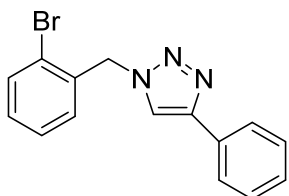
取疊氮化合物 **4c** 進行反應，得固體產物 **6c**，熔點：161-166 °C。光譜資料：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.85 – 7.76 (m, 3H), 7.41 (tt, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 5.67 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.4, 130.0, 128.8 (2C), 128.4 (2C), 125.8 (2C), 119.6, 94.0, 40.9.

1-(naphthalen-2-ylmethyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**6d**)



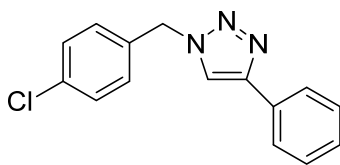
取疊氮化合物 **4d** 進行反應，得固體產物 **6d**，熔點：133-137 °C。光譜資料：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 – 7.77 (m, 4H), 7.70 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.53 (ddd, *J* = 6.0, 3.4, 1.6 Hz, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 2H), 7.35 – 7.28 (m, 1H), 5.74 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 133.2, 129.2, 128.8 (2C), 128.3, 127.9 (2C), 127.8 (2C), 127.4, 126.8 (2C), 125.7 (2C), 125.3, 119.7, 54.6.

1-(2-bromobenzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (**6e**)



取疊氮化合物 **4e** 進行反應，得固體產物 **6e**，熔點：141-146 °C。光譜資料：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.38 (dt, *J* = 16.4, 7.3 Hz, 5H), 7.28 (s, 1H), 5.57 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.2, 134.8, 133.1, 130.2 (2C), 129.3, 129.3, 128.8, 128.3 (2C), 125.7, 119.5, 53.5.

1-(4-chlorobenzyl)-4-phenyl-1H-1,2,3-triazole (6f)



取疊氮化合物**4f**進行反應，得固體產物**6f**，熔點：133-137 °C。光譜資料：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.43 – 7.28 (m, 5H), 7.22 (s, 1H), 5.53 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 148.2, 134.9, 133.0, 130.1, 129.4 (2C), 128.8, 128.4, 125.8, 119.54, 53.6.

2.2.2 催化劑的重複性試驗：

於反應瓶中選擇加入苄基疊氮(3.76 mmole)、苯乙炔(3.85 mmole)、水(10mL)與離子液體催化劑**3f**(0.72 mmole)，加完後於室溫下反應 3 小時。反應結束後將水移除，再與 2.2.1 節進行 1,4-二取代-1,2,3-三氮唑化合物合成反應相同的純化步驟，進行產物的分離純化、並回收離子液體催化劑再使用。

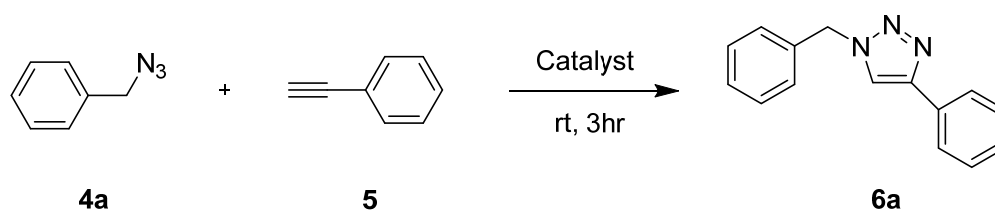
三、結果與討論

本研究結果主要可區分為：(1)具有布忍司特-路易士雙酸性離子液體在催化疊氮-炔基環加成反應研究。(2)催化劑重複試驗研究等部分。

3.1 具有布忍司特-路易士雙酸性離子液體在催化疊氮-炔基環加成反應研究

雖然 CuAAC 反應所具有許多優點，並已廣泛的應用在藥物化學、臨床醫學、組合化學、材料化學、及生物化學等領域，^{16,17} 不過反應過程常需藉由添加特殊的添加劑、使用毒性較高的有機溶劑、或是提升反應溫度來加速反應的進行。由於離子液體對無機或有機化合物具有良好的溶解性、可再回收使用的優點。據此，我們先利用布忍司特-路易士雙酸性離子液體 **3a-3l** 為催化劑，探討其在催化苄基疊氮與苯乙炔的疊氮-炔基環加成反應。反應以水為溶劑，在使用 0.02 當量催化劑，於室溫下反應 3 小時，生成 1-苄基-4-苯基-1,2,3-三氮唑(**6a**)產率為 12%-98%(表二)。

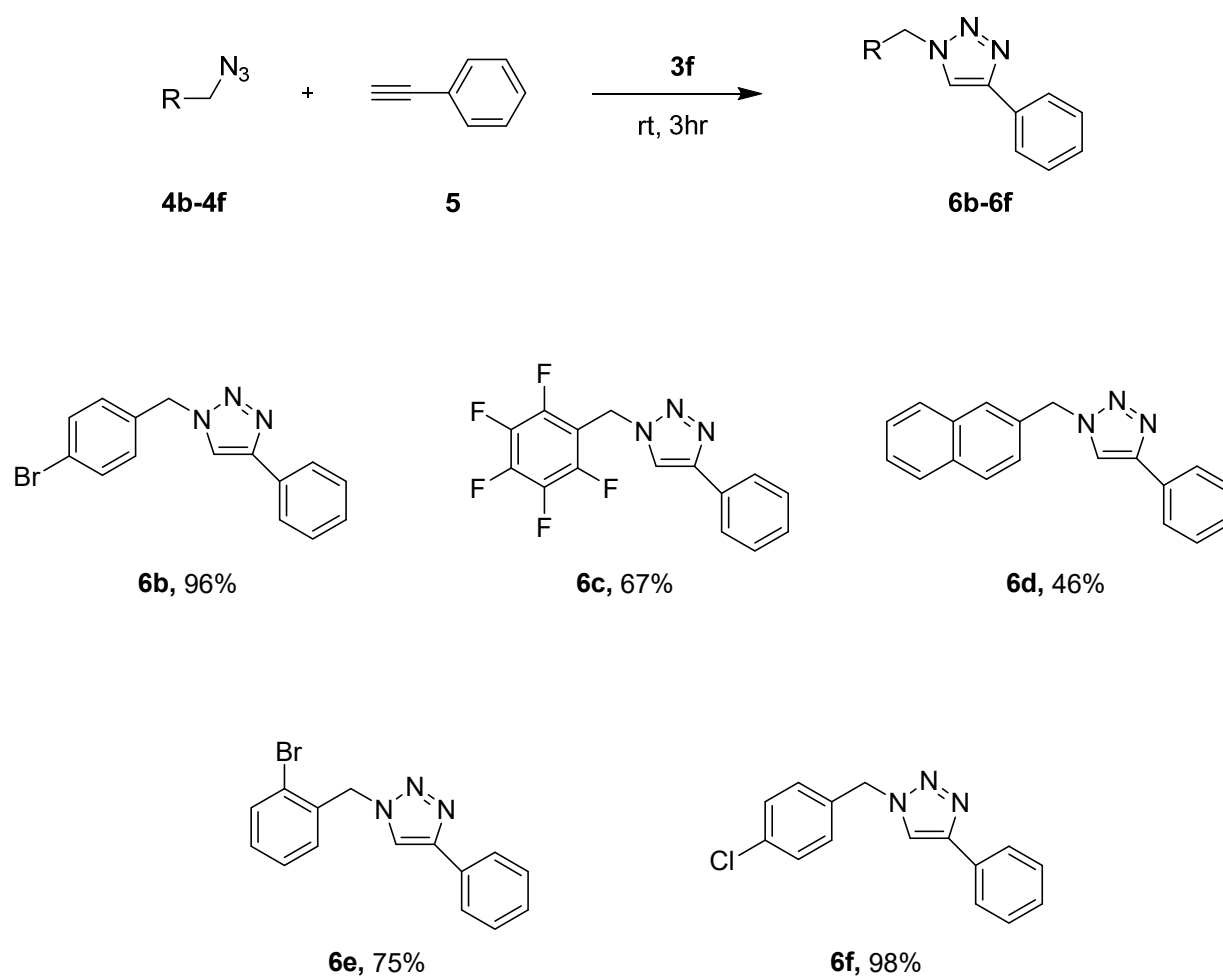
表二 雙酸性離子液體 **3a-3l** 在催化苄基疊氮(**4a**)與苯乙炔(**5**)進行 CuAAC 反應試驗



項次	催化劑	產率(%)
1	CuCl	67
2	3a	60
3	3b	21
4	3c	56
5	3d	45
6	CuBr	15
7	3e	72
8	3f	98
9	3g	73
10	3h	87
11	CuI	37
12	3i	12
13	3j	27
14	3k	14
15	3l	15

實驗結果顯示：在雙酸性離子液體 **3a-3l** 中，不同路易斯酸、布忍司特酸以及離子液體中陽離子的拉、推電子官能基結構，對催化疊氮-炔基環加成反應有相當大的影響。在 CuAAC 反應機構中，反應物中的炔基會先與路易斯酸形成 Cu(I) acetylide 中間物後，再與疊氮化合物進行 1,3-偶極環加成反應，最後經布忍司特酸質子化反應後，形成 1,4-二取代的三氮唑產物。¹⁸ 因此適當的路易士酸以及布忍司特酸度，對反應的過程有決定性的影響。在研究探討的雙酸性離子液體 **3a-3l** 中，推測離子液體 **3f** 具有良好的路易斯酸性與最佳的布忍司特酸度，因此在催化苄基疊氮與苯乙炔進行疊氮-炔基環加成反應，產率可高達 98%。

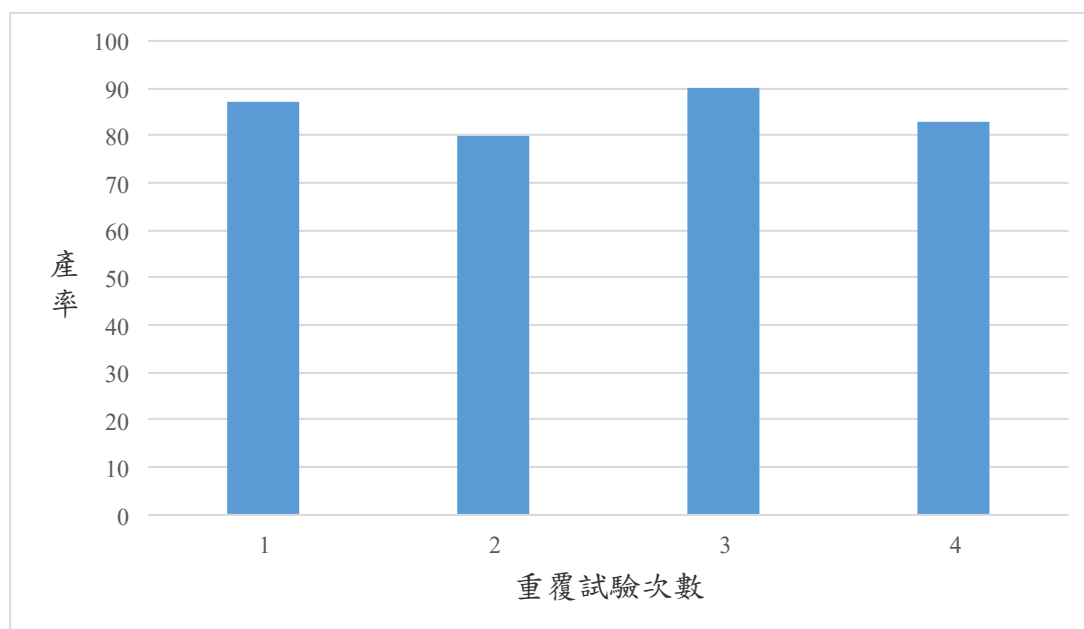
此外，我們也將離子液體 **3f** 為應用在催化多種疊氮化合物 **4b-4f** 與苯乙炔，進行疊氮-炔基環加成反應，可成功獲得多種 1,4-二取代-1,2,3-三唑產物（圖七）。



圖七 離子液體 **3f** 催化疊氮-炔基環加成反應成果

3.2. 催化劑重複試驗研究

在重複試驗研究上，我們選擇雙酸性離子液體 **3f** 為催化劑，進行疊氮-炔基環加成反應試驗。在苄基疊氮、苯乙炔及催化劑 **3f** 的莫耳比分別為 1:1.02:0.2、於室溫下，反應 3 小時，經四重複試驗後，1-苄基-4-苯基-1,2,3-三氮唑(**6a**)產率仍可達到 83%，產率無明顯下降(圖八)，且催化劑對水與空氣穩定。



圖八 催化劑 **3f** 重複試驗成果

3.3 結論

本研究利用十二種具布忍司特-路易士雙酸性離子液體，探討其在催化疊氮-炔基環加成反應的影響。在離子液體陽離子苯環結構中，會因中介效應的影響而造成離子液體酸度的變化，進而影響苄基疊氮與苯乙炔進行疊氮-炔基環加成反應的結果。在雙酸性離子液體 **3f** 中的路易士酸可使炔基化合物形成 Cu(I) acetylide 中間物，此外結構的中布忍司特酸可有效進行環化中間物的質子化反應，使催化劑的轉換頻率加快，並獲得良好產率的 1,4-二取代的三氮唑產物。在疊氮-炔基環加成反應過程中，無須加入揮發性有機溶劑，所合成的三氮唑產物具有良好的產率與高選擇率。此外，本研究之雙酸性離子液體催化劑對空氣與水穩定，且經四重複試驗後，仍可維持良好的催化活性。

參考文獻

1. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596.
2. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004.
3. R. J. Pounder, M. J. Stanford, P. Brooks, S. P. Richards, A. P. Dove, *Chem. Commun.*, **2008**, 5158.
4. J. Vantikommu, S. Palle, P. S. Reddy, V. Ramanatham, M. Khagga, V. R. Pallapothula, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 5044.
5. H. Wu, H. Li, R. T. K. Kwok, E. Zhao, J. Z. Sun, A. Qin, B. Z. Tang, *Sci. Rep.*, **2014**, *4*, 5107.
6. Y. M. A. Yamada, S. M. Sarkar, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 9285.
7. M. Javaherian, F. Kazemi, M. Ghaemi, *Chin. Chem. Lett.*, **2014**, *25*, 1643.
8. D. Raut, K. Wankhede, V. Vaidya, S. Bhilare, N. Darwatkar, A. Deorukhkar, G. Trivedi, M. Salunkhe, *Catal. Commun.*, **2009**, *10*, 1240.
9. R. D. Rogers, K. R. Seddon, *Ionic Liquids: Industrial Applications to Green Chemistry*; American Chemical Society: Washington, DC, **2002**.
10. N. V. Plechkova, K. R. Seddon, *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 123.
11. A. J. Carmichael, M. J. Earle, J. D. Holbrey, P. B. McCormac, K. R. Seddon, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 997.
12. J.-C. Chang, C.-H. Yang, I.-W. Sun, W.-Y. Ho, T.-Y. Wu, *Materials*, **2018**, *11*, 2539.
13. C.-H. Yang, J.-C. Chang, T.-Y. Wu, I.-W. Sun, J.-H. Wu, W.-Y. Ho, *Appl. Sci.*, **2019**, *9*, 4743.
14. Y.-J. Lin, Y.-P. Wu, M. Thul, M.-W. Hung, S.-H. Chou, W.-T. Chen, W. Lin, M. Lin, D. M. Reddy, H.-R. Wu, W.-Y. Ho, S.-Y. Luo, *Molecules*, **2020**, *25*, 352.
15. Y.-l. Yang, Y. Kou, *Chem. Commun.*, **2004**, 226.
16. W. H. Binder, R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.*, **2008**, *29*, 952.
17. K. New, M. W. Brechbiel, *Cancer Biother. Radiopharm.*, **2009**, *24*, 289.
18. C. Shao, X. Wang, J. Xu, J. Zhao, Q. Zhang, Y. Hu, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 7002.

111年度專題研究計畫成果彙整表

計畫主持人：何文岳			計畫編號：111-2221-E-041-001-		
計畫名稱：雙酸性離子液體合成與其在催化點擊反應研究(II)					
成果項目			量化	單位	質化 (說明：各成果項目請附佐證資料或細項說明，如期刊名稱、年份、卷期、起訖頁數、證號...等)
國內	學術性論文	期刊論文	0	篇	
		研討會論文	0		
		專書	0	本	
		專書論文	0	章	
		技術報告	0	篇	
		其他	1	篇	2022年，中華民國專利，發明第I774899號。
國外	學術性論文	期刊論文	0	篇	
		研討會論文	1		2022年，美粧產學論壇暨永續發展國際研討會, A45
		專書	0	本	
		專書論文	0	章	
		技術報告	0	篇	
		其他	0	篇	
參與計畫人力	本國籍	大專生	1	人次	徐梓欣
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士級研究人員	0		
		專任人員	0		
	非本國籍	大專生	0		
		碩士生	0		
		博士生	0		
		博士級研究人員	0		
		專任人員	0		
其他成果 (無法以量化表達之成果如辦理學術活動、獲得獎項、重要國際合作、研究成果國際影響力及其他協助產業技術發展之具體效益事項等，請以文字敘述填列。)					