

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

建立有效合成 Quinolizidine 類化合物骨架及其衍生物之 平台 研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型
計畫編號：NSC 95-2113-M-040-001-
執行期間：95年08月01日至96年07月31日
執行單位：中山醫學大學應用化學系

計畫主持人：劉冠妙

計畫參與人員：大學生-兼任助理：曹銘修、薛任育、李紹淮

處理方式：本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

中華民國 96年10月31日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫

成果報告精簡版

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 95-2113-M-040-001-

執行期間： 95 年 8 月 1 日至 96 年 7 月 31 日

計畫主持人：劉冠妙

共同主持人：

計畫參與人員：李紹淮 曹銘修 薛任育

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告 完整報告

執行單位：中山醫學大學應用化學系

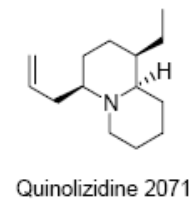
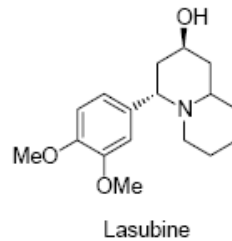
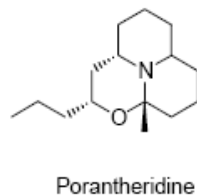
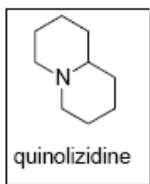
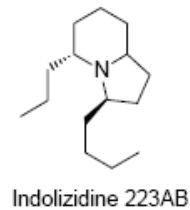
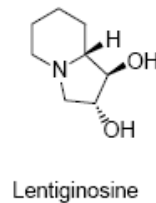
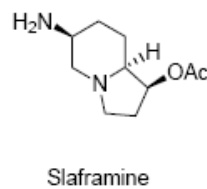
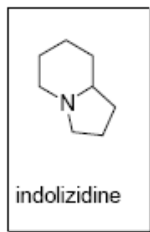
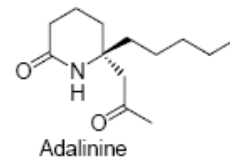
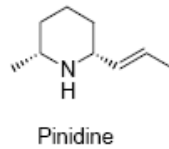
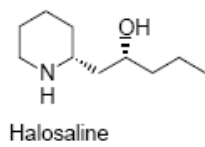
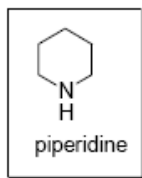
中 華 民 國 96 年 7 月 31 日

目錄

目錄	2
前言	3
研究目的	4
文獻探討	4
研究方法	6
結果與討	6
實驗步驟	16
參考文獻	16
結果自評	17

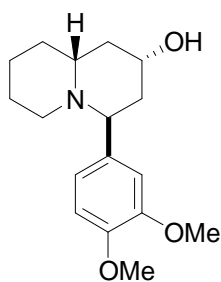
一、前言

生物鹼(alkaloids)是許多含氮化合物的通稱，常具有的生理活性，存在於許多植物的組織部分，但通常以種子的濃度最高，在真菌以及雙子葉植物中較多，如豆科、茄科、防己科、罌粟科、毛茛科常見。許多天然物相關的研究文獻報導中經常可發現含有此類的含氮的六原雜環的生物鹼，例如：Halosaline、Pinidine、Adalinine、Slaframine、Lentiginosine 等皆屬於生物鹼。常見的生物鹼如下：

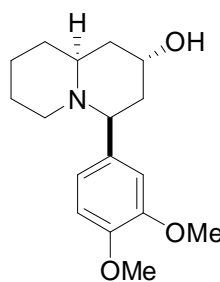


二、研究目的

含氮類生物鹼常具有各種不同的生理活性，並且可經由不同官能基來影響酵素催化反應的進行。自 1981 年 Golebiewski 等人由九芎（*Lagerstroemia subcostata*）植物中單離出 lythraceae 生物鹼 Lasubine，其天然物骨架為六六駢環，近年此類天然物陸續被合成，且再進一步的研究發現，這類天然物具有特殊的生理活性，如可治瘡疾、敷治蛇傷等功效。



Lasubine I (1)



Lasubine II (2)

三、文獻探討

回顧合成 pyrrolizidine 及 quinolizidine 骨架之相關研究文獻努力研究的成果有：在 2001 年 Ma 教授等人，利用具掌性之 β -amino ester 和 iodide 化合物以 acetonitrile 當溶劑在碳酸鉀 (K_2CO_3) 的條件下，可得到(-)-Lasubine II 骨架及 quinolizidinone；利用碳酸鉀 (K_2CO_3)

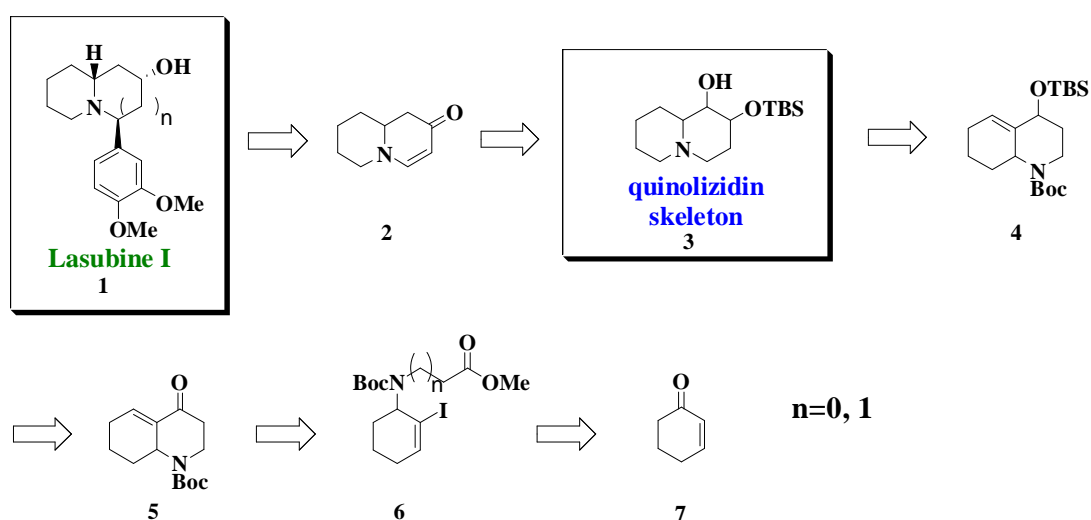
為鹼進行 decarboxylation，Pd/C 在氫氣的條件下氫化 (hydrogenation) 得醇化合物，再以 Mitsunobu 反應翻轉羥基，即完成(-)-Lasubine II 之全合成。Back 教授等人於 2002 年也提出(-)-Lasubine II 之全合成報告；他們選用 *S* 形式的起使物 amino ester 和新鮮製備的 acetylenic sulfone 在迴流條件下反應時，不經純化直接以 LDA 進行 intramolecular acylation 可得到 quinolizidinone 架構。再以 NaBH₄ 還原、Swern 條件氧化，緊接著以溶解金屬法 (Li/NH₃) 去掉 Ts 保護，最後再以 L-Selectride 將酮基還原為羥基，即完成(-)-Lasubine II 之全合成。2003 年由 Davis 教授等人發表了(-)-Lasubine I 之全合成；選用具掌性的 Weinreb amide 最為起始物，以新鮮製備的 (4-chlorobutyl)magnesium bromide 延伸碳鏈，再以 2N 的鹽酸移掉 sulfinyl 保護，緊接著在 28% 的氨水下進行 piperidine 骨架的建立，然後以 hydroxy-directed reduction 環化，即完成(-)-Lasubine I 之全合成。同一年由 Aube 教授等人也發表了(-)-Lasubine II 之合成；以 TIPS-protected 4-(*S*)-(-)-hydroxyl-2-cyclopentenone 為起使物，經 Karstedt's 催化劑下還原酮基同時以 TES 進行保護，然後在 TiCl₄ 催化條件下延長碳鏈。經由催化性的氫化反應得醇化合物，再以 Mitsunobu 的條件將醇化合物轉成氮化合物，在氫化的條件下合環再以照光的條件進行擴環即可得到 quinolizidinone 架構，經由 CeCl₃ 的活化再以格

林鈉試劑引進旁邊碳鏈之後去掉 TIPS 保護，即完成(-)-Lasubine I 之全合成。

肆、研究方法

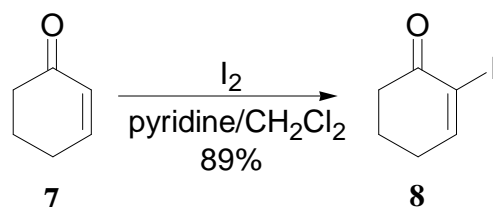
我們準備利用碘化的環己烯酮衍生物為起始物，在金屬-鹵素交換反應後以分子內陰離子環化策略，再經氧化斷鍵及合環反應先建立 quinolizidine 骨架，後續經氧化及格林納試劑之加成將可完成

Lasubine I 或 Lasubine II 的全合成。首先以 Cyclohex-2-enone 為起始物，經碘化反應及還原反應得 2-碘基醇，再藉由 Boc 保護與環化反應得到六、六駢環化合物可成功建立 quinolizidine 骨架，進而利用不同反應路徑而合成出 Lasubine 天然物，以下是我們對於 quinolizidine 骨架及 Lasubine I 逆合成設計：

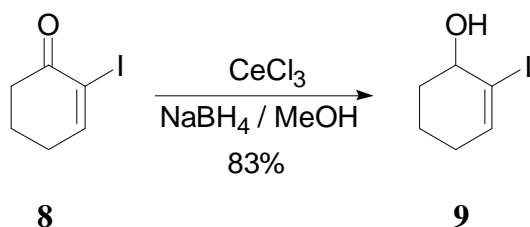


五、結果與討論

我們決定以烯酮為起始物，以加入碘 (I_2) 及吡啶 (pyridine) 形成碘烯酮，一開始產率不高，原因是在萃取過程中，乳化現象嚴重，經過多次萃取後仍有大量的碘及吡啶存在，產率僅有 74%，將萃取淬息實驗程序選擇於終止反應前先冰浴，再加入飽和硫代硫酸鈉及 10% 鹽酸水溶液，攪拌 30 分鐘，後續萃取過程中，乳化現象明顯減少，產率提高至 89%。

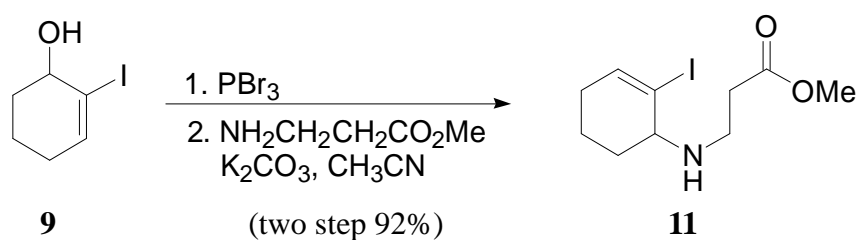
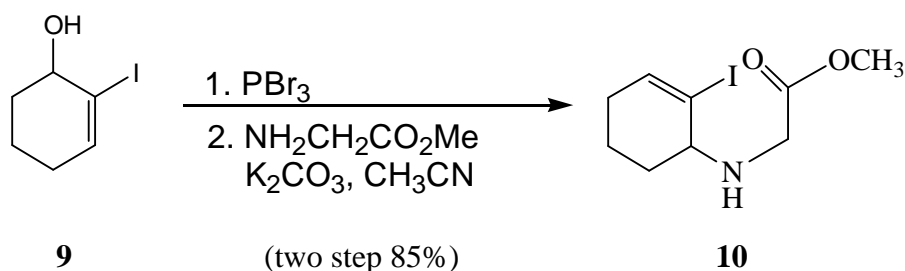


下一步利用 Luche 反應在氯化銫 ($CeCl_3$) 作用下，與四氫化硼酸鈉 ($NaBH_4$) 進行 1,2-加成反應，得到還原產物，特別注意的是由於以甲醇為溶劑，所以待反應完全後，直接濃縮，以去除甲醇，萃取時亦以鹽析法增加產率 83%。



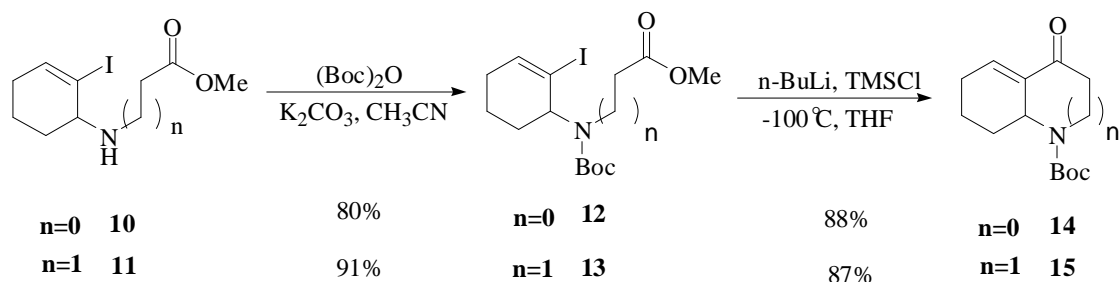
接著將化合物與三溴化磷 (PBr_3) 反應，將羥基置換成溴，形成取代後的溴化產物，為了延伸碳鏈，故將溴化物及 $NH_2CH_2CO_2Me$

在 CH_3CN 下進行 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代反應，但因化合物照光後容易裂解，因此不經純化過程而直接往下進行反應，將兩鍋溴化的產物分別加入自行合成不同的支鏈化合物 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ 、 $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ ，以進行側鏈取代反應，可得到中間產物其產率分別為 85% 與 92%。

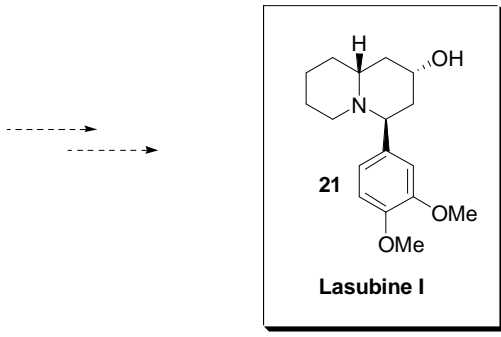
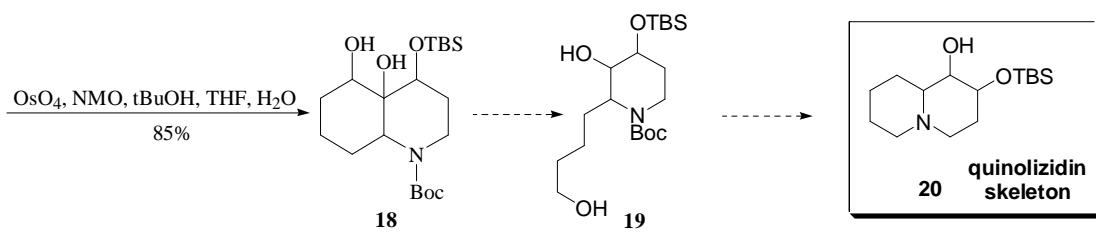
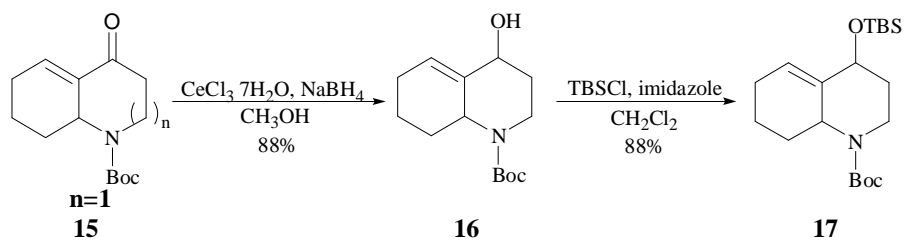


同時以 *tert*-butoxy 保護氨基可得碘烯酯化合物，分別將 10, 11 化合物上的氮以 $(\text{Boc})_2\text{O}$ 保護後產率分別為 80%、91%，接著繼續陰離子環化反應，在 -100°C 下，緩慢加入正丁基鋰 ($n\text{-BuLi}$)，並加入氯化三甲基矽烷 (TMSCl) 捕捉烯醇陰離子 (enolate)，形成三甲基矽醇，水解後形成化合物，在合成過程加入試劑時發現，加入正丁基鋰 ($n\text{-BuLi}$) 必須緩慢加入，以避免因濃度差異而造成環化產率受到影響，正丁基鋰的選擇的當量濃度試驗結果如下表：

	ⁿ BuLi(1.92M)				
當量數	1.5eq	1.6eq	1.7eq	1.77eq	1.8eq
n=1 合環產率	36%	48%	58%	85%	90%



為活化酮基之物質將烯酮 **15** 經 Luche 還原，進一步在 TBSCl 及 imidazole 的條件下進行羥基保護，可得到化合物 **17**。我們希望藉由雙鍵進行氧化斷鍵後，然後經由分子內合環反應來建構所需要的 quinolizidine 骨架。在烯化合物 **17** 的氧化斷鍵上，因為無臭氧製造機器，故一開始我們嘗試以四氧化銻先氧化為雙醇中間產物 **18** 產率為 85%，但過程中發現四氧化銻氧化的反應時間過長，計劃未來再以過碘酸鈉可先斷鍵得到醛化合物。因為醛化合物不易保存，所以直接將醛化合物以 LiBH_4 還原為雙醇化合物，再經由官能基的轉換、修飾的反應途徑應可順利的合成具有六六駢環結構的天然物 Lasubine。



六、實驗步驟

2-Iodo-cyclohex-2-enone(8)

氮氣系統下，加入碘（26.40g, 0.104mol），上真空抽，接著加入二氯甲烷（50mL），攪拌 5 分鐘後加入起始物，攪拌 10 分鐘，之後加入吡啶（50.4mL, 0.624mol），反應 16 小時，加入硫代硫酸鈉（30mL）終止反應，以二氯甲烷萃取（40mL×3），再以 10% 鹽酸（30mL）萃取，合併有機層用飽和食鹽水清洗、硫酸鎂乾燥、過濾、濃縮，管柱層析純化（乙酸乙酯/正己烷=1/30），得到淡黃色液體產物 **8**(89%)。

2-Iodo-cyclohex-2-enol(9)

氮氣系統下加入甲醇（80mL）及起始物（8.50g, 38.3mmol），冰浴至 0°C 後加入氯化鉍（14.7g, 38.3mmol）攪拌 10 分鐘，接著緩慢加入四氫化硼酸鈉（2.05g, 54.45mmol），攪拌 19 小時，直接濃縮，將剩餘物加入乙醚（25mL），接著冰浴至 0°C，緩慢加入 10% 鹽酸（20mL），以乙醚萃取（30mL×3），鹽析，合併有機層用飽和食鹽水清洗，硫酸鎂乾燥、過濾、濃縮，管柱層析純化（乙酸乙酯/正己烷=1/30），得到淡黃色液體產物 **9**（83%）。

(2-Iodo-cyclohex-2-enylamino)-propionic acid methyl ester(10)

氮氣系統、0°C下將起始物 **9** (3.0 g)與無水乙醚(14 mL)混合，緩慢加入三溴化磷(9.1mL)，攪拌 1 小時，同溫下加水 (20mL) 終止反應，直到無劇烈冒泡為止，以乙醚萃取 (40mL×4)，收集有機層用飽和食鹽水萃取、硫酸鎂乾燥、過濾、濃縮，將剩餘物於氮氣系統、0°C下溶於 CH₃CN(25mL)，接著加入碳酸鉀(5.0g)、NH₂CH₂CO₂Me(2.15g)，回至室溫攪拌 20 小時，加水 (50mL) 終止反應，以乙醚萃取 (40mL×4)，合併有機層用飽和食鹽水清洗，再以硫酸鎂乾燥、過濾、濃縮，產物經管柱層析純化 (乙酸乙酯/正己烷=1/8)，得淡黃色液體化合物 **10** (85%)。

3-(2-Iodo-cyclohex-2-enylamino)-propionic acid methyl ester(11)

氮氣系統、0°C下將起始物 **10**(2.50 g)與無水乙醚(11.2mL)混合，緩慢加入三溴化磷(7.51mL)，攪拌 1 小時，同溫下加水 (18mL) 終止反應，直到無劇烈冒泡為止，以乙醚萃取 (40mL×4)，收集有機層用飽和食鹽水萃取，硫酸鎂乾燥，過濾，濃縮，將剩餘物於氮氣系統、0°C下溶於 CH₃CN(23mL)，接著加入碳酸鉀 (4.17g)、NH₂CH₂CH₂CO₂Me(2.02g)，回至室溫攪拌 20 小時，加水 (50mL) 終止反應，以乙醚萃取 (40mL×4)，合併有機層用飽和食鹽水清洗，硫

酸鎂乾燥、過濾、濃縮，產物為透明液體管柱層析純化（乙酸乙酯/正己烷=1/8），得淡黃色液體化合物 **11**（92%）。

[tert-Butoxycarbonyl-(2-iodo-cyclohex-2-enyl)-amino]-propionic acid methyl ester(12)

烤瓶、取碳酸鉀(2.60g)，抽真空 30 分鐘，於氮氣系統下加入 CH₃CN(22mL)，攪拌 5 分鐘後加入起始物 **10**(2.78g)，攪拌 10 分鐘，再加入(Boc)₂O(3mL)，攪拌 42 小時，加水（20mL）終止反應，以二氯甲烷萃取（35mL×3），合併有機層用飽和食鹽水清洗 2 次，無水硫酸鎂乾燥、過濾、濃縮，經管柱層析純化（乙酸乙酯/正己烷=1/7），產物為白色固體 **12**（80%）。

3-[tert-Butoxycarbonyl-(2-iodo-cyclohex-2-enyl)-amino]-propionic acid methyl ester(13)

烤瓶、取碳酸鉀(2.68g)，抽真空 30 分鐘，於氮氣系統下加入 CH₃CN(36mL)，攪拌 5 分鐘後加入起始物 **11**(3.03g)，攪拌 10 分鐘，再加入(Boc)₂O(3.1mL)，攪拌 42 小時，加水（20mL）終止反應，以二氯甲烷萃取（35mL×3），合併有機層用飽和食鹽水清洗 2 次，無水硫酸鎂乾燥、過濾、濃縮，經管柱層析純化（乙酸乙酯/正己烷=1/7），為白色固體產物 **13**（91%）。

3-Oxo-2, 3, 5, 6, 7, 7a-hexahydro-indole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester(14)

氮氣系統下，將起始物 **12**(1.12g)溶於乾燥四氫口夫喃(6mL)，降至-100°C後加入 TMSCl(0.64mL)，攪拌 10 分鐘，緩慢加入正丁基鋰(4.2mL)，攪拌 30 分鐘，同溫下加入氯化銨水溶液 (15mL)，乙醚 (16mL)，10%鹽酸 (18mL)，回至室溫攪拌 15 小時，以乙醚萃取 (40mL×3)，合併有機層用飽和食鹽水萃取，無水硫酸鎂乾燥、過濾、濃縮，管柱層析純化 (乙酸乙酯/正己烷=1/7)，得到透明稠狀液體產物 **14**(88%)。

4-Oxo-3,4,6,7,8,8a-hexahydro-2*H*-quinoline-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester(15)

氮氣系統下，將起始物 **13**(0.37g)溶於乾燥四氫口夫喃(2 mL)，降至-100°C後加入 TMSCl(0.23mL)，攪拌 10 分鐘，緩慢加入正丁基鋰(0.86mL)，攪拌 30 分鐘，同溫下加入氯化銨水溶液 (5mL)，乙醚 (6mL)，10%鹽酸(8mL)，回至室溫攪拌 15 小時，以乙醚萃取(30mL×3)，合併有機層用飽和食鹽水萃取，硫酸鎂乾燥、過濾、濃縮，管柱層析純化 (乙酸乙酯/正己烷=1/7)，為透明液體產物 **15**(87%)。

***tert*-butyl 3, 4, 6, 7, 8, 8a-hexahydro-4-hydroxyquinoline-1(2H)-carboxylate(16)**

氮氣系統下，將起始物 **15**(0.28g)溶於甲醇(2.2 mL)，0°C後加入 CeCl₃(0.42g)，攪拌 10 分鐘，緩慢加入 NaBH₄(0.06g)，室溫攪拌 18 小時直接濃縮，加入乙醚(1mL)，產生白色沉澱物，再以乙醚萃取(30mL x3)，合併有機層，加入飽和食鹽水萃取，無水硫酸鎂乾燥、過濾、濃縮，管柱層析純化(乙酸乙酯/正己烷=1/7)，為透明液體產物 **16**(88%)。

4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3, 4, 6, 7, 8, 8a-hexahydro-2H-quinoline-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (17)

氮氣系統下，將起始物 **16**(100mg)加入 DMF(0.8mL)、imidazole(54 mg)、TBSCl(120mg)，室溫下攪拌 24 小時，緩慢加入，加入水(1mL)終止反應，再以乙酸乙酯(3mLx3)萃取，合併有機層，加入飽和食鹽水洗，無水硫酸鈉乾燥、過濾、濃縮，管柱層析純化(乙酸乙酯/正己烷=1/8)，為透明液體產物 **17**(88%)。

4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)- 4a, 5-dihydroxy-octahydro-quinoline-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (18)

氮氣系統下，將起始物 **17**(0.28g)加入 NMO(0.152 g)、tBuOH

(2mL)、THF (3mL)、H₂O(0.5mL)，攪拌 10 分鐘加入 0.05M OsO₄(1.88mL)，室溫攪拌 24 小時，冰浴下加入水 (1mL) 終止反應，再以乙酸乙酯萃取 (10mL×3)，合併有機層，加入飽和食鹽水萃取，無水硫酸鎂乾燥、過濾、濃縮，管柱層析純化 (乙酸乙酯/正己烷=1/8)，為透明液體產物 **18**(85%)。

七、參考文獻

- (1) Ma, D.; Zhu, W. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3927.
- (2) Back, T. G.; Hamilton, M. D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1779.
- (3) Davis, F. A. ; Rao, A. ; Carroll, P. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3855.
- (4) Aude, J.; Gracias, V.; Zeng, Y.; Desai, P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4999.
- (5) Back, T. G.; Hamilton, M. D.; Lim, V. J. J.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 967.
- (6) Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W.; Wovkulich, P. M.; Uskokovic, M. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 917.
- (7) Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226

捌、計畫成果自評

(一)原預期完成之工作項目及成果

1	儀器及藥品購置準備
2	前驅物之合成條件找尋及量產
3	前驅物之合成條件找尋及量產
4	前驅物之合成條件找尋及量產
5	陰離子環化反應基礎研究(前驅物的製備) 反應條件及產物的鑑定
6	陰離子環化反應基礎研究(前驅物的製備) 反應條件及產物的鑑定
7	陰離子環化反應基礎研究(前驅物的製備) 反應條件及產物的鑑定
8	陰離子環化反應基礎研究(前驅物的製備) 反應條件及產物的鑑定
9	陰離子環化反應基礎研究(前驅物的製備) 反應條件及產物的鑑定
10	最終產物的合成鑑定
11	最終產物的合成鑑定及結構修飾
12	整理數據撰寫成果報告

(二)目前完成之工作項目

此研究已接近完成一可快速並有效建立 quinolizidine 骨架的合成平台，去年因為新進的研究生(成大畢業)不黯金屬試劑活性，操作溶劑純化實驗不慎引發實驗室火災，造成實驗室蒸餾相關設備故障、玻璃器材、藥品溶劑與合成中間產物毀損，後續實驗室因火場鑑定與災

後重建停擺多日，故嚴重影響此年度研究計劃的進度(詳見以下照片)，目前仍繼續改變中間產物的官能基及起始物設計預先使用不同的側鏈再進行天然物之六五駢環及六六駢環骨架與全合成之研究，亦進行實驗條件的選擇調控，達成先前計劃目標值約為 70%，後續將再針對官能基修飾轉換等反應相關研究，以有效地策略來建構天然物合成平台，並將合成的天然物進行生理活性的測試實驗。



(三)對於學術研究、國家發展及其他應用方面預期之貢獻

1. 此研究計劃預期將可以藉由新的合成策略及官能基的修飾而合成不同的化合物，再和藥物活性篩選機構針對不同的結構進行生理活性或毒性篩選希望能找出具有藥理活性的結構，並從中尋找其可應用在醫療的化合物，而能夠達到造福人類的目的。
2. 此合成之平台建立具有學術期刊發表之價值，待合成相關骨架結構整理後將此研究平台之成果進行投稿工作。