

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

開發 pyrrolizidine, indolizidine, quinolizidine 及其
衍生物的有效合成途徑及 manzamine 的部份骨架合成研究
研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型

計畫編號：NSC 96-2113-M-040-003-

執行期間：96年08月01日至97年07月31日

執行單位：中山醫學大學應用化學系(所)

計畫主持人：劉冠妙

計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理人員：黃祈斌

碩士班研究生-兼任助理人員：林政逸

大專生-兼任助理人員：邱柏翰

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 97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 96-2113-M-040-003-

執行期間： 96 年 8 月 1 日至 97 年 7 月 31 日

計畫主持人：劉冠妙

共同主持人：趙啟民

計畫參與人員：林政逸 黃祈斌 邱柏翰

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

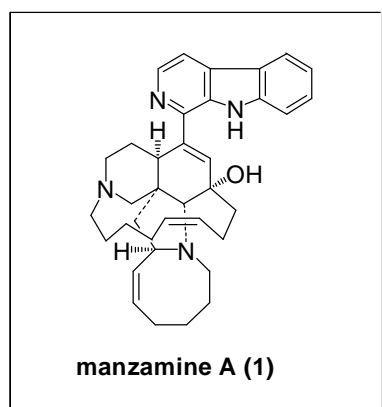
中 華 民 國 97 年 7 月 31 日

目 錄

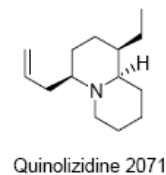
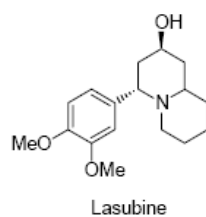
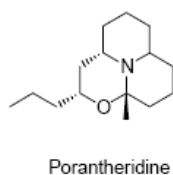
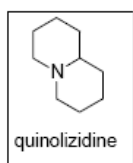
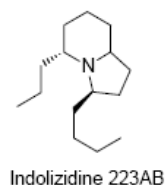
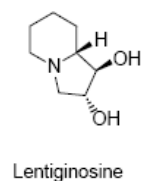
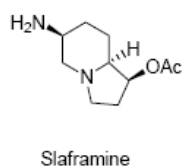
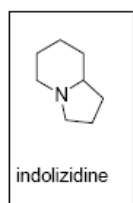
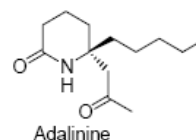
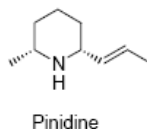
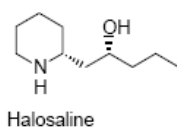
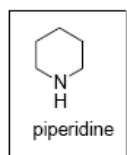
目錄	2
前言	3
研究目的	4
文獻探討	4
研究方法	5
結果與討論	6
參考文獻	9
結果自評	10

一、前言

生物鹼(alkaloids)存在於許多植物的組織部分及真菌以及雙子葉植物中較多且通常以在種子的濃度最高，如豆科、茄科、防己科、罌粟科、毛茛科常見。而從海綿*Haliclona sp.*中所單離出來的具有很好的抗癌及抗菌等生物活性的生物鹼manzamine A (1)也是隸屬於其中一種。



在許多天然物經常可發現含氮的六元雜環的生物鹼；例如：Halosaline、Pinidine、Adalinine、Slaframine、Lentiginosine等。



二、研究目的

本計劃旨在發展一共通性、有效率的合成策略，可以由類似的起始物經由相似的反應途徑，建立重要的生物鹼骨架及衍生物的合成，並初步進行衍生物之體外細胞生理活性之測試，希望找到具有與天然物相同藥效潛力之 drug leads，應用於抗腫瘤或其他疾病治療藥物上。

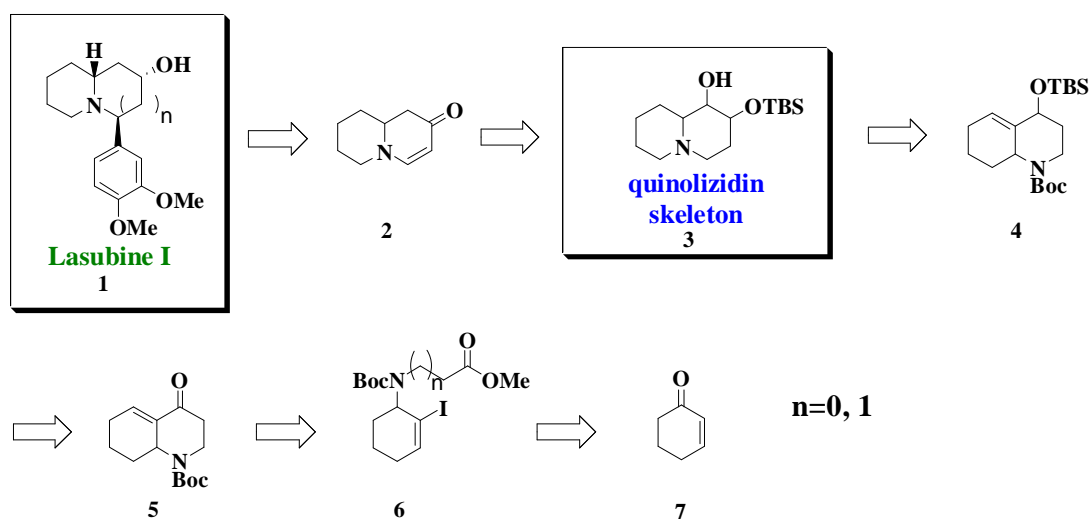
三、文獻探討

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 $NaBH_4$ 還原、Swern 條件氧化，緊接著以溶解金屬法 (Li/NH_3) 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 $TiCl_4$ 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氫化合物，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 $CeCl_3$ 的活化再以格林納試劑引進旁邊碳鏈之後去掉 TIPS 保護，即完成(-)-Lasubine I 之全合成。

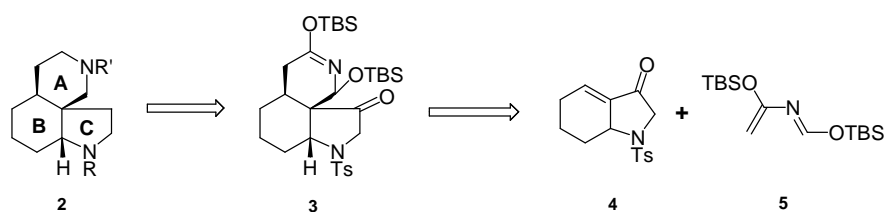
Hart 等人於 1989 年首度發表了 manzamine A 中心三環骨架的合成研究。他以苯甲酸 (benzoic acid) 經 reductive alkylation 所得到的化合物為起始物，經三步官能基轉換後得到胺化合物，其在氫化三丁基錫 (Bu_3SnH) 及 AIBN 的作用下會進行自由基環化反應得到順式駢環化合物，之後在原本的支鏈上引入一氨基得化合物，在碘及碳酸鉀的作用下其會進行合環反應得到三環含碘化合物，之後在鹼性條件下脫除一分子的碘化氫即可得作者之目標產物。

肆、研究方法

我們以碘化的環己烯酮衍生物為起始物，經分子內陰離子環化策略，再建立 quinolizidine 骨架後續經氧化及格林納試劑之加成完成 Lasubine I 或 Lasubine II 的骨架合成。利用 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 天然物骨架。



利用陰離子環化反應所得之perhydroindolone 之烯酮系統為一親雙烯基來和2-azadiene 進行Diels-Alder環化加成反應，可建立第三個含氮的六員環，如下所示：

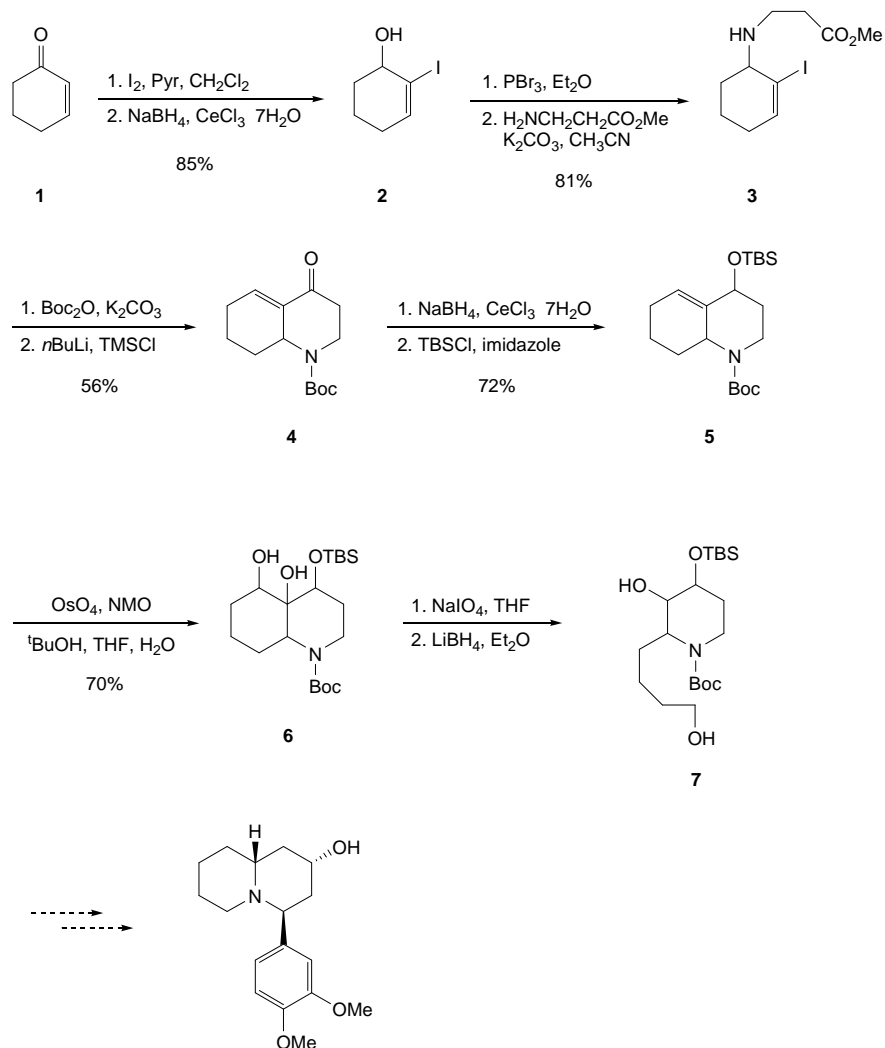


五、結果與討論

感謝國科會給予經費補助，本計畫原本申請三年計畫實際上則給予一年補助，茲就這一年來所執行的研究成果列述於下：

Part I：azabicyclic skeleton 的合成研究：

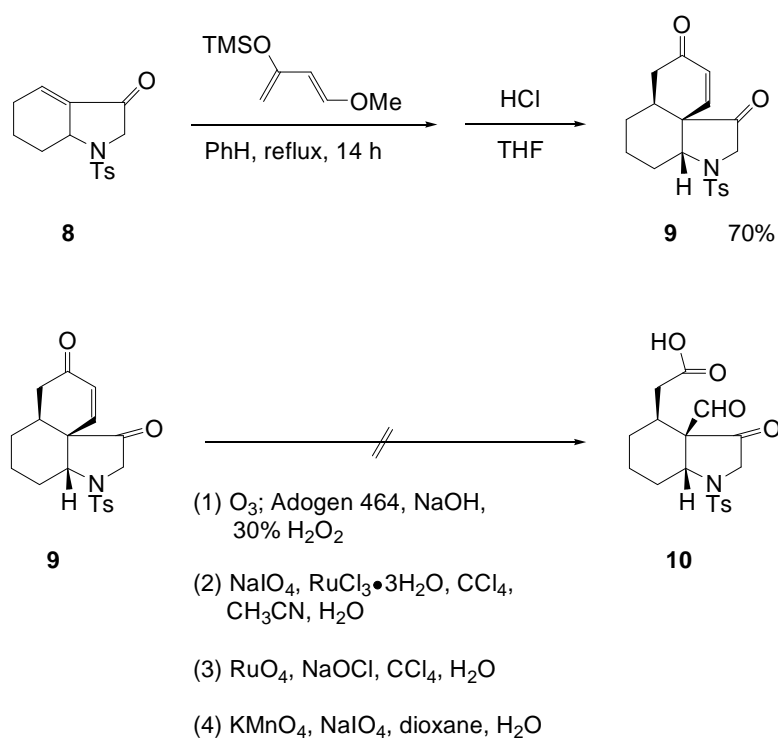
我們進行了 Lasubine 的合成研究，合成策略如下所示：



目前實驗室執行化合物骨架的合成，預計再經過幾個步驟後可以合成天然物。

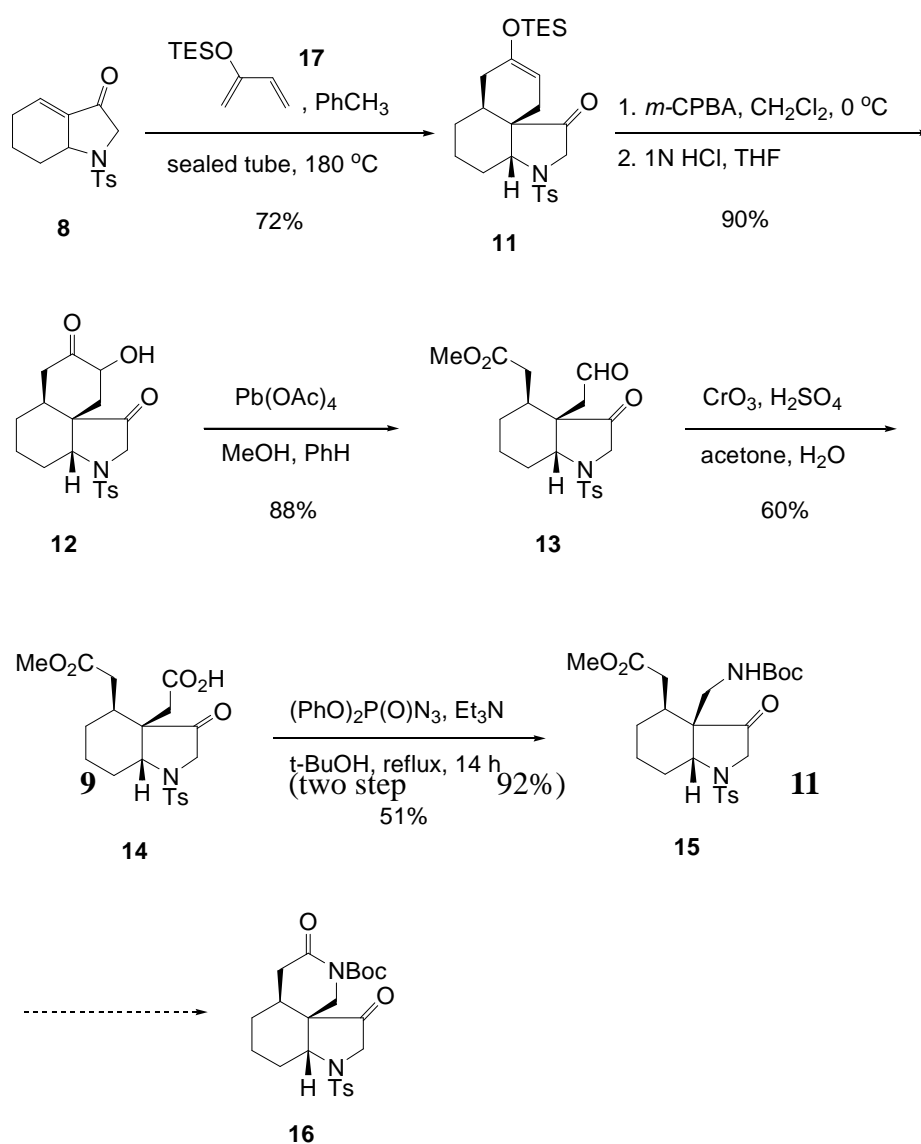
Part II : manzamine 中部分骨架的合成

此部分的研究是與趙啟民助理教授實驗室一起合作的，我們想建立 manzamine A 的中心三環骨架。以新鮮製備的 Danishefsky diene 和烯酮 **8** 於苯中加熱迴流反應十四個小時，再經酸化後得到烯酮化合物 **9**，原本想要氧化斷裂掉 enone moiety，會同時縮減一個碳，剛好是我們所需的，不過使用了 $\text{NaIO}_4/\text{RuCl}_3$ 、 $\text{RuO}_4/\text{NaOCl}$ 及 $\text{KMnO}_4/\text{NaIO}_4$ 等反應條件都無法得到開環並縮減一個碳的產物 **10**。



於是我們改變合成策略，將烯酮 **8** 與雙烯 **17** 溶於苯中，經封管後於 180°C 下反應二十四個小時可得矽烯醚 (silyl enol ether) 化合物 **11**；化合物 **11** 在 Rubottom 反應條件下可被氧化為 **12**；此化合物在四醋酸鉛及甲醇的作用下可得環斷裂產物 **13**，之後選用 Jones 氧化試劑

可將醛基氧化為酸基，得化合物 **14**，將其溶於第三丁醇 (t-BuOH) 中，加入 DPPA (Diphenylphosphonic azide, $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$) 及三乙基胺 (Et_3N)，將此混合物加熱迴流反應，十四個小時後可順利地得到進行 Curtius 重排反應的產物 **15**，將會盡快完成後續部分的研究工作。反應流程如下圖所示：



六、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

柒、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	骨架產物的合成鑑定
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

此研究已完成建立 quinolizidine 骨架的合成，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，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. 此合成研究具有學術期刊發表之價值，待合成骨架結構之光譜數據整理後將進行投稿工作，並繼續完成天然物的全合成研究。
2. 在合成過程中培養實驗室的專題生及研究生學會解決研究所遭遇的瓶頸，並針對結構分析的儀器進行教育及操作訓練，啟發學生對有機合成濃厚的興趣及培養合成技術，對於未來學生升學或投入職場均有競爭力。
3. 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。