

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

有效合成 pyrrolizidine 類化合物骨架及其衍生物的方法

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC93-2113-M-040-001-

執行期間：93年08月01日至94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

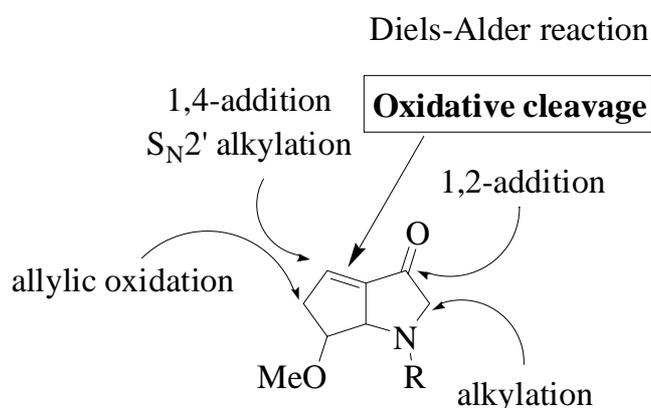
計畫參與人員：劉冠妙趙啟民廖豪偉林忠霖蔡啟輝許瑜芳

報告類型：精簡報告

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 94 年 10 月 31 日

多氫吡咯酮為一具有多官能基轉換能力的中間體，在其官能基四周可進行的反應包括：在酮基的 α -位置進行烷基化(alkylation)、丙烯基位置上進行氧化反應(allylic oxidation reaction)，而特殊的烯酮系統除可進行 1,2-加成(1,2-addition)和 1,4-加成反應(1,4-addition reaction)外，若將其轉變為烯醇，進一步轉換為離去基，則可以進行 S_N2 或 S_N2' 取代反應。此外烯酮系統還可進行 Diels-Alder 反應及氧化斷鍵反應，而在此我們將利用它作為天然物的重要合成中間體。



圖一 多氫吡咯酮可進行的反應

既然多氫吡咯酮是一個在合成上極具潛力的化合物，故其合成自然值得我們研究。本實驗室計劃利用陰離子環化反應(anionic cyclization reaction)，將碘烯酯 4 在正丁基鋰(BuLi)的作用下進行金屬-鹵素交換反應(metal-halogen exchange)，預期所生成的烯鋰化合物將會進行分子內環化反應而得到預期的多氫吡咯酮化合物。因此我們必須先完成前驅物碘烯酯 4 的製備。

我們選擇環戊烯酮 6(cyclopentenone)作為起始物，經由羥基的引進，Johnson 碘化及 Luche 還原反應來製備碘烯醇 5，然後引進碳鏈製備陰離子環化反應前驅物碘烯酯 4，再經由陰離子環化得到多氫吡咯酮。只要再將其轉變為烯醇 3，進一步進行氧化斷鍵反應，再經由數步的官能基轉換後，及進行環化反應就可以順利完成天然物 1 的合成。

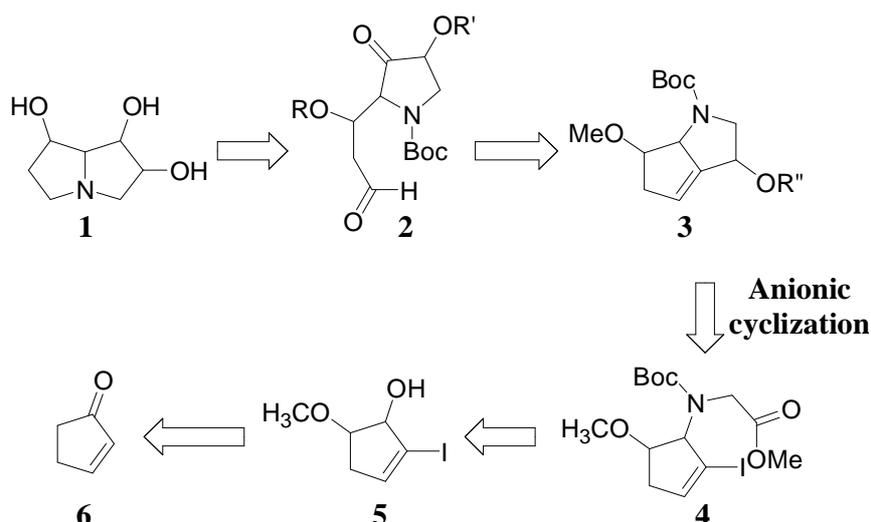


圖 二 天然物 1 之逆合成分析

首先我們以環戊烯酮 **6**(cyclopentenone)為起始物經 LDA 去質子化，進一步以 *m*CPBA 氧化，經酸化過程可以獲得 α -羥基環戊烯酮 **7**。在實驗的過程中，初期我們以 1.2 當量 LDA 進行去質子化後再以 TMSOTf 捕捉烯醇陰離子，發現反應物無法完全反應而約有 15%起始物回收。所以我們嘗試將 LDA 提高至 1.5 當量，發現所有的起始物均順利轉換成醇陰離子。再以 *m*CPBA 將烯醇陰離子氧化成 α -羥基環戊烯酮 **7**，在過程中我們發現反應的溫度必須控制在 -5°C 以下，以免溫度升高將烯醇陰離子破壞掉，然而溫度若過低反應的狀況也差，所以反應溫度以 -5°C 為最佳。兩個步驟產率合計約達 72%。

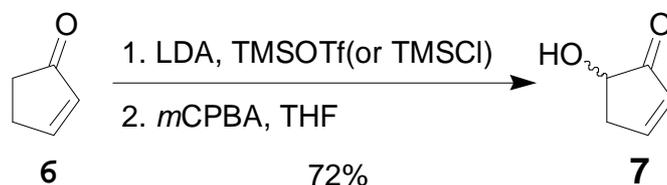


圖 三 α -羥基環戊烯酮之製備

緊接著我們將羥基作甲基化的保護，一開始我們以 Pyridine 為鹼，在甲基碘及選擇二氯甲烷當溶劑進行反應，結果只完全回收起始物。在參考文獻後，改以 imidazole 進行去質子化，反應結果依舊是起始物的回收，最後再改以 NaH 去質

子化，再和甲基碘反應，成功的獲得化合物 8，產率約 88%。



condition	Prod.	S.M.
1. Pyr., MeI, CH ₂ Cl ₂	0%	100%
2. Imidazole, MeI, CH ₂ Cl ₂	0%	100%
3. NaH, MeI, CH₂Cl₂	88%	0%

圖 四 羥基的保護

化合物 8 參照 Jahnsen 的條件進行 α -碘化，緊接著 0°C 下以甲醇當溶劑 CeCl₃ 和 NaBH₄ 為試劑進行 Luche 還原反應得烯醇 5。再以三溴化磷將羥基轉換成溴化物，為了延伸碳鏈，故將溴化物及 NH₂CH₂CO₂Me 在 CH₃CN 下進行 S_N2 取代反應，同時以 *tert*-butoxy 保護氨基可得碘烯酯化合物 4，五步總產率合計約 35%。

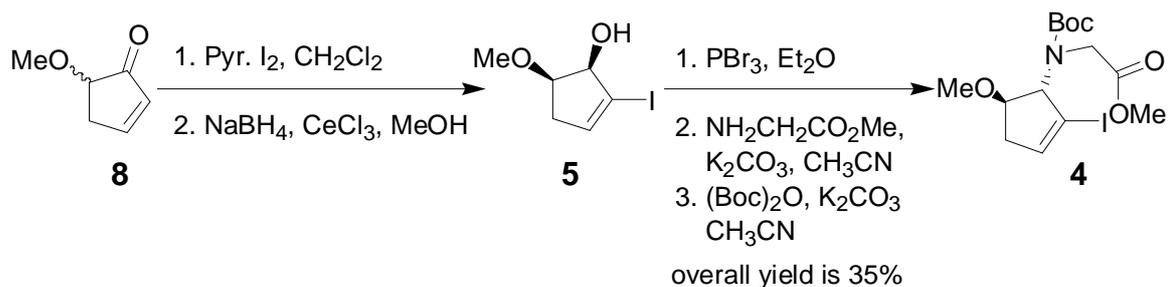


圖 五 碘烯酯之製備

至此我們已經完成陰離子環化前驅物 4 的準備工作，接下來只要進行陰離子

環化反應，應該可以獲得重要的多氫吡咯化合物 9。

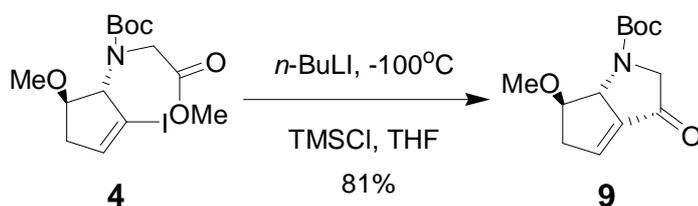


圖 六 碘烯酯陰離子環化反應

一開始在 -100°C 下將化合物與正丁基鋰進行鹵素-金屬交換反應 (metal - halogen exchange)，同時進行陰離子環化的步驟，持續以 TLC 片追蹤反應，發現不論如何延長反應時間皆有起始物留下。經多次實驗後，我們發現反應條件必須明顯改變，一個能夠活化酮基之物質，在此我們選用 TMSCl，是必須的，而反應於 -100°C 下維持 2 個小時，反應將達到最好的成效其產率提升至 81%，再將烯酮 9 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 10。

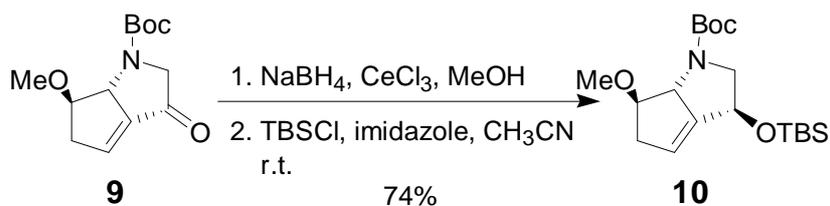
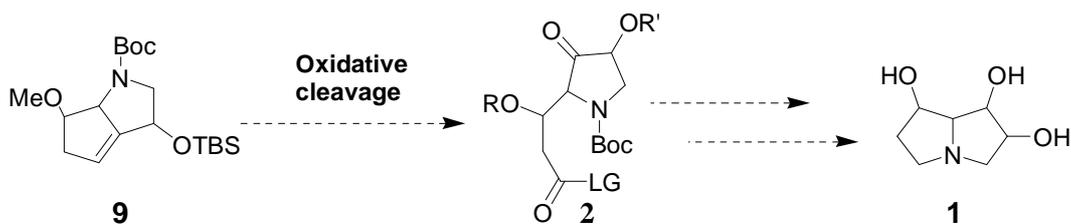


圖 七 烯化合物 10 之製備

我們只要將雙鍵進行氧化斷鍵，然後經由分子內合環反應建構所需要的 pyrrolizidine 環，再進行官能基的修飾應可順利的合成具有 pyrrolizidine 結構之天然物。



在烯化合物 10 的氧化斷鍵上，一開始我們嘗試以四氧化鐵先氧化為雙醇，再進一步以過碘酸鈉斷鍵為醛化合物 11。因為醛化合物 11 不易保存，所以直接將醛化合物以 LiBH_4 還原為雙醇化合物 12。此外因為四氧化鐵氧化的反應時間過長，所以我們嘗試改以臭氧替代進行氧化斷鍵，成功地將反應時間縮短為 22 小時，同時產率由 80% 提升至 92%，同樣再以 LiBH_4 還原為雙醇化合物 12。得到雙醇化合物之後，我們的想法是先將一級的羥基轉化為離去基，之後去除氮上的保護基 Boc

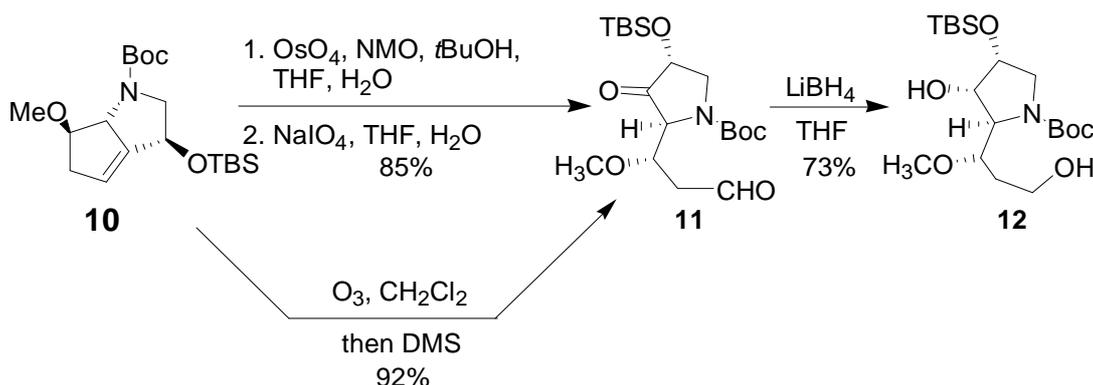


圖 八 分子內環化反應前驅物之製備

保護基再進行合環反應，故選擇性的只反應一級羥基是當前之課題。化合物 12 在 TsCl 及 Pyridine 的作用下，可將一級羥基置換為離去基，由粗產物光譜中發現反應非常乾淨，但在純化的過程去會分解。接著在冰浴下，以 BBr_3 去除氮上之保護，同時進行合環再反應過程中，我們發現若將反應時間延長至 38 小時，不僅起始物完全進行合環反應，同時也可去掉二級羥基上之 CH_3 之保護基，而得到我們所需的天然物 1，兩步產率 73%。

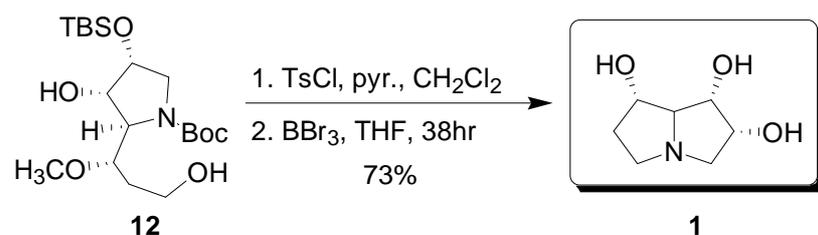


圖 九 分子內環化反應

至此我們已經完成天然物 1 之全合成，總共經過 13 步，總產率 3.7%。而此種合成方法未來可應用於迅速建立許多具有 pyrrolizidine 骨架的天然物。而且若考慮將起始物的碳數增加或同時增加支鏈的碳數，相信亦可用來合成多取代之六、五元環或 quinolizidine 結構之天然物。

關鍵詞： pyrrolizidine，陰離子環化反應，金屬-鹵素交換反應

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

此研究已完成一可快速並有效建立 pyrrolizidine 骨架的合成平台，目前已嘗試改變起始物上的官能基及使用不同的側鏈再進行其他類似天然物之骨架或全合成之研究，亦正在進行養晶及光學離析，進行大量合成類似結構的化合物，達成先前計劃目標值約為 90%，將再針對其進行結構與生理活性的相關研究。

(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。

實驗步驟

5-Hydroxy-2-cyclopenten-1-one (7)

0°C 下將 diisopropylamine(7.1 mL, 50.1.0 mmol)及 THF(60 mL)混合，緩慢打入 BuLi(19.8 mL, 2.35 M)，加完反應 30 分鐘，降溫至-78°C，加入環戊烯酮(3.0 mL, 35.8 mmol)，反應 30 分鐘再加入 TMSOTf(13.0 mL, 71.6 mmol)，在-78°C 下反應 1 小時，自然回至室溫，以正己烷(5 mL)終止反應並以正己烷(100 × 3 mL)萃取，飽和食鹽水洗，收集有機層，以無水硫酸鈉乾燥，經過濾濃縮。

將粗產物和 CH₂Cl₂(60 mL)混合，降至-5°C，緩慢加入 *m*CPBA(9.27 g, 53.7 mmol)和 CH₂Cl₂(120 mL)之混合液，反應 1 小時後，自然回至室溫，再反應 8 小時，以飽和碳酸鉀水溶液終止反應，CH₂Cl₂(100 × 3 mL)萃取，再以飽和碳酸鉀水溶液及飽和食鹽水洗，收集有機層，以無水硫酸鎂乾燥，經過濾濃縮，快速管柱色層分析法純化(EA/Hexane=1:10)得產物 7(2.53 g, 72 %)。

化合物 7 光譜資料

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.684 (dd, *J*=3.6, 3.2, 1H), δ 7.507 (dd, *J*=2.4, 3.2, 1H), δ 4.194 (m, 2H), δ 1.77-1.26 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 205.2 (C), δ 141.0 (CH), δ 135.2 (CH), δ 89.1 (CH), δ 32.7 (CH₂)。

2-Iodo-5-methoxy-2-cyclopenten-1-ol (5)

NaH(4.7 g, 117.6 mmol)於氮氣下，以 HPLC 級 Hexane 洗滌 3 次，以水幫浦抽乾，加入 THF(50 mL)，降溫至 0°C，緩慢打入烯醇 7(2.88 g, 29.4 mmol)及 THF(20 mL)混合液，反應 15 分鐘後，打入甲基碘(3.6 mL, 59.0 mmol)，持續以 TLC 片追蹤反應至烯醇 7 完全消耗，冰浴下加水終止反應，以乙醚(50 × 3 mL)萃取，再以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗、收集有機層，以無水硫酸鎂乾燥，經過濾濃縮得粗產物。

粗產物於 0°C 下和 CH₂Cl₂(20 mL)混合，緩慢加入碘(14.9 g, 58.8 mmol)、

CH₂Cl₂(50 mL)及 Pyridine(28.5 mL, 352.8 mmol)的 0°C 混合液中，持續反應 12 小時後，冰浴下加入飽和硫代硫酸鈉終止反應，二氯甲烷(100 × 3 mL)萃取，再以飽和硫代硫酸鈉水溶液，10%鹽酸水溶液及飽和食鹽水洗、收集有機層，並以無水硫酸鎂乾燥，經過濾濃縮得粗產物。

碘化物以甲醇(50 mL)溶解，依序加入 CeCl₃(21.9 g, 58.8 mmol)及 NaBH₄(2.2 g, 58.8 mmol)反應 2 小時，冰浴下加水終止反應，以減壓濃縮將多餘的甲醇除去，以乙醚(80 × 4 mL)萃取，再以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗，收集有機層，以無水硫酸鎂乾燥，經過濾濃縮，快速管柱色層分析法純化(EA/Hexane=1:3)得產物 **5**(4.2 g, 63.5 %)。

化合物 **5** 光譜資料

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.83 (brs, 1H), δ 4.01 (brs, 1H), δ 3.20 (m, 1H), δ 2.54 (s, 3H), δ 2.23-1.83 (m, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.2 (CH), δ 85.1 (CH), δ 85.1 (C), δ 72.4 (CH), δ 55.3 (CH), δ 31.1 (CH₂)。

Methyl-2-[(2-Iodo-5-methoxy-2-cyclopentenyl)-*tert*-butoxyamino]acetate (**4**)

碘烯醇 **5**(2.0 g, 8.9 mmol)以 THF(50 mL)溶解，於鹽冰浴下加入 PBr₃(4.8 g, 17.8 mmol)，加完持續以 TLC 片追蹤反應至碘烯醇 **5** 完全消耗，冰浴下加水終止反應，以乙醚(50 × 3 mL)萃取，再以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗，收集有機層，以無水硫酸鎂乾燥、經過濾濃縮，得粗產物。

粗產物溶於 CHCN₃(60 mL)中，依序加入 NH₂CH₂CO₂Me(2.6 g, 26.7 mmol)及碳酸鉀，加完於室溫下反應 15 小時，加水終止反應，以二氯甲烷(60 × 3 mL)萃取，再以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗，收集有機層，以無水硫酸鎂乾燥，經過濾濃縮得粗產物。

粗產物溶於 CHCN₃(60 mL)中，再降溫至 0°C，依序加入(Boc)₂O(2.1 g, 17.8 mmol)及碳酸鉀，加完自然回到室溫下，反應 10 小時，加水終止反應，以二氯甲烷(60 × 3 mL)萃取，再以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗，收集有機層，以

無水硫酸鎂乾燥、經過濾濃縮，快速管柱色層分析法純化得產物。

1-(*tert*-Butoxy)-6-methoxy-1, 2, 3, 5, 6, 6a-hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-3-one (9)

將化合物 4(0.5 g, 1.4 mmol)溶於乾燥的 THF(15 mL)中，降溫至-100°C，加入 TMSCl(0.303 mL, 2.4 mmol)。10 分鐘後，緩慢打入 BuLi(1.3 mL, 1.6 M)，加完於同溫下反應 1 小時，同溫下加入飽和 NH₄Cl(5 mL)，Et₂O(10 mL)及 2N 鹽酸水溶液 (5 mL)，室溫下攪拌 1 小時，以 Et₂O(50 × 3 mL)萃取，再以飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗，收集有機層，以無水硫酸鎂乾燥，經過濾濃縮，快速管柱色層分析法純化(EA/Hexane=1:15)得產物 9(0.162 g, 81 %)。

化合物 9 光譜資料

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.72 (dd, *J*=6.0, 2.4, 1H), δ 4.40 (m, 1H), δ 4.11 (AB, *J*=17.2, 1H), δ 3.52 (AB, *J*=17.2, 1H), δ 3.24 (s, 3H), δ 2.55-2.47 (m, 2H), δ 2.45-1.41 (m, 1H), 1.52 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 194.3 (C), δ 160.2 (C), δ 143.5 (C), δ 136.8 (CH), δ 76.0 (CH), δ 71.9 (C), δ 63.2 (CH₂), δ 58.3 (CH₃), δ 31.0(CH₂), δ 29.7 (CH₃)。

3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-6-methoxy-3,5,6,6a-tetrahydro-2H-cyclopenta[b]pyrrole-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester (3)

室溫下將化合物 9(0.6 mol)，TBSCl(0.18 mol)與 Pyridine((0.18 mol)混合，加入 CH₂Cl₂ (60 ml)，反應 12 小時，冰浴下加水終止反應，以 CH₂Cl₂ (50 × 3 mL)萃取，再以食鹽水洗，收集有機層，以無水硫酸鈉乾燥，經過濾濃縮得粗產物，快速管柱色層分析法純化(EA/Hexane=1:35)得產物 3 (88 %)。

4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-hydroxy-2-(3-hydroxy-1-methoxy-propyl)-pyrrolidine-1-carboxylic acid *tert*-butyl ester(10)

將化合物 3、NMO、第三丁醇，THF 和水混合，再加入 0.05M 四氧化鐵溶液，

室溫下反應 24 小時，加入亞硫酸鈉攪拌 30 分鐘，再加入 Florisil 攪拌 30 分鐘，經過濾濃縮，可得粗產物。再將其溶於 THF，於冰浴下加入 NaIO₄ 的水溶液，自然回到室溫反應 24 小時再加入乙酸乙酯和水，以乙酸乙酯萃取後再以食鹽水清洗，收集有機層，以硫酸鈉乾燥，經過濾濃縮，得粗產物。以乾燥的 THF 溶解化合物，冰浴下加入 LiBH₄，同溫下反應 1.5 小時，冰浴下加入 1N 鹽酸終止反應，以乙醚(50×3 mL)萃取，再以飽和食鹽水洗，收集有機層，以無水硫酸鎂乾燥，經快速管柱色層分析法純化(EA/Hexane=1:3)得產物 10 (54 %)。

化合物 10 光譜資料

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 152.2 (C), δ 75.2 (C), δ 73.6 (CH), δ 66.4 (CH), δ 58.0 (CH₂), δ 56.2 (CH₃), δ 50.4 (CH), δ 35.8 (CH₂), δ 29.1 (CH₃), δ 25.7 (CH₃), δ 21.1 (CH₃), δ 18.6 (C), δ 3.1 (CH₃), δ 5.0 (CH₃)。

4-(tert-Butyl-dimethyl-silyloxy)-3-hydroxy-2-[1-methoxy-3-(toluene-4-sulfonyloxy)-propyl]-pyrrolidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester(11)

化合物 10 溶於 CH₂Cl₂，冰浴下加入 pyridine 攪拌十分鐘後再加入 TsCl，同溫下反應 5 小時，冰浴下加水終止反應，以 CH₂Cl₂ (50×3 mL)萃取，再以食鹽水洗，收集有機層，以硫酸鈉乾燥，經過濾濃縮得粗產物，快速管柱色層分析法純化(EA/Hexane=1:1)得產物 11 (71 %)。

Hexahydro-pyrrolizine-1,2,7-triol(1)

化合物 3 溶於 THF，於-78°C 下加入 BBr₃，攪拌十分鐘後再加入 TsCl，同溫下反應 2 小時，自然回到室溫，在室溫下反應 36 小時，冰浴下加水終止反應，以二氯甲烷(50×3 mL)萃取，再以食鹽水洗，收集有機層，以無水硫酸鈉乾燥，再經過濾濃縮得粗產物快速管柱色層分析法純化(EA/Hexane=3:1)得產物 1(62%)。

化合物 1 光譜資料

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.31(d, *J*=11.4, 1.6 Hz, 1H), δ 4.10 (ddd, *J* = 7.8, 4.4, 1.6

Hz, 1H), δ 4.02 (dd, $J=8.8, 4.0$ 1H), δ 2.93-2.81 (m, 3H), δ 2.33 (ddd, $J= 10.8, 10.6, 2.6$ Hz, 1H), δ 1.91-1.86 (m, 1H), δ 1.64-1.61 (m, 1H), 1.21-1.12 (m, 1H); **^{13}C NMR** (100 MHz, CDCl_3) δ 92.2 (CH), δ 75.1 (CH), δ 76.4 (CH), δ 66.6 (CH), δ 50.4(CH₂), δ 45.3 (CH₂), δ 31.1 (CH₂) °

參考文獻

1. Golebiewski, W. M.; Wrobel, J. T. In *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*; Rodrigo, R. G. A., Ed.; Academic: New York, 1981; Vol. 18, pp 263-322.
2. Iida, H.; Tanaka, M.; Kibayashi, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 1143.
3. K.; Yamazaki, S.; Ukaji, Y. *Chem. Lett.* **1985**, 1177-1178.
4. Hoffmann, R. W.; Endesfelder, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, 1823-1836.
5. Ent, H.; De Koning, H.; Speckamp, W. N. *Heterocycles* **1988**, 27, 237-243.
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.
8. Rubottom, G. M.; Gruber, J. M.; Juve, H. D., Jr. *Org. Synth.* **1985**, 64, 118.
9. Nash, R. J. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2487-2490.
10. a) Scott E. Denmark, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 4276-4284.
b) Timothy J. Donohoe, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 2003-2006.
c) Donohoe, T. J.; Sintim, H. O., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 7297-7304.

