

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

單萜類生物鹼(-)-oxerine 的不對稱合成 研究成果報告(精簡版)

計畫類別：個別型

計畫編號：NSC 95-2113-M-468-001-

執行期間：95年08月01日至96年07月31日

執行單位：亞洲大學生物科技學系

計畫主持人：張清堯

計畫參與人員：碩士班研究生-兼任助理：邵韋銘、吳佳展、鄭群燁

處理方式：本計畫可公開查詢

中華民國 96年10月04日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫 成果報告
 期中進度報告

(計畫名稱)

單萜類生物鹼(-)-oxerine 的不對稱合成

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 95-2113-M-468-001-

執行期間：95年08月01日至96年07月31日

計畫主持人：張清堯

共同主持人：

計畫參與人員：邵韋銘、吳佳展、鄭群燁

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

本成果報告包括以下應繳交之附件：

- 赴國外出差或研習心得報告一份
- 赴大陸地區出差或研習心得報告一份
- 出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份
- 國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、
列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

執行單位：亞洲大學生物科技學系

中華民國 96 年 10 月 03 日

目錄

一、中、英文摘要-----	1
二、報告內容-----	2
三、參考文獻-----	10
四、計畫成果自評-----	11

一、中、英文摘要

(一) 中文摘要。

關鍵字：單萜生物鹼；不對稱合成；掌性中心；生理活性。

(-)-Oxerine 是由 *Oxera morieri* 的氣根部分所單離出來的單萜生物鹼，並且藉由以 harpagide 為起始物進行衍生化來確認其立體結構，而此類單萜類的生物鹼經常具有相當程度抗菌的作用。

(-)-Oxerine 具有與(-)-actinidine 類似的分子結構，但到目前為止，關於(-)-oxerine 的合成報導並不多，我們設計了兩個不同的合成途徑，希望利用以胺基酸衍生物為掌性配體來進行不對稱催化還原或不對稱催化加成的方法，以建立(-)-oxerine 的掌性中心，以能有效地合成具高度光學純度的(-)-oxerine，並希望對(-)-oxerine 及其相關衍生物在藥理活性方面的表現，做更進一步的篩選研究。

(二) 英文摘要。

Key words : monoterpene alkaloids; (-)-oxerine ; *Oxera morieri* ; biological activity ; asymmetric reduction.

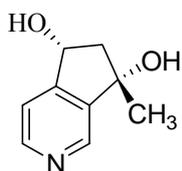
A number of monoterpene alkaloids containing the cyclopenta[*c*]pyridine ring system have been isolated and synthesized over the last several decades. (-)-Oxerine was isolated from the aerial parts of *Oxera morieri* and proposed its absolute stereochemistry to be (5*R*, 7*S*) on the basis of the chemical correction with harpagide, whose absolute configuration is known.

Up to date, although some publishes were reported for the total synthesis of (-)-oxerine, but the exact stereochemistry is not confirmed by synthetic processes. With the biological activity, we are not only interested in the synthesis of (-)-oxerine by asymmetric reduction or asymmetric addition methods to produce the stereocenter of (-)-oxerine from catalysis of amino acid derivatives, but also can develop the derivatives of (-)-oxerine in future.

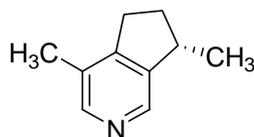
二、報告內容

(一) 前言

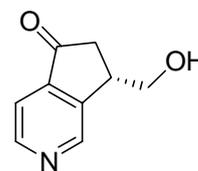
許多單萜類的生物鹼(monoterpene alkaloids)都含有 cyclopenta [c]pyridine 的架構，且經常具有特定的生理活性。例如(-)-actinidine 對於大豆中的 *Macrophomina phaseolina* 具有抗菌的作用，同時也是一些昆蟲體內的費洛蒙成分。¹ 在 2006 年本實驗室利用 2-chloro-4-cyanopyridine 為起始物合成的 Louisianin A² 以及 louisianin C 則分別具有抑制 SC 115 細胞及血管內皮樣細胞生長的作用。³ (-)-Oxerine 是 Benkrief 在 1991 年由 *Oxera morieri* 的氣根部分所單離出來的單萜類生物鹼，並且藉由以 harpagide 為起始物進行衍生化來確認其立體結構。⁴



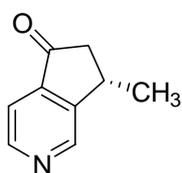
(-)-oxerine



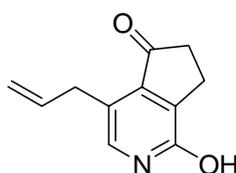
(-)-actinidine



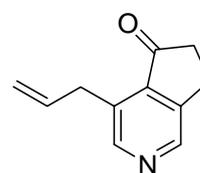
aucubinine A



aucubinine B



louisianin A



louisianin C

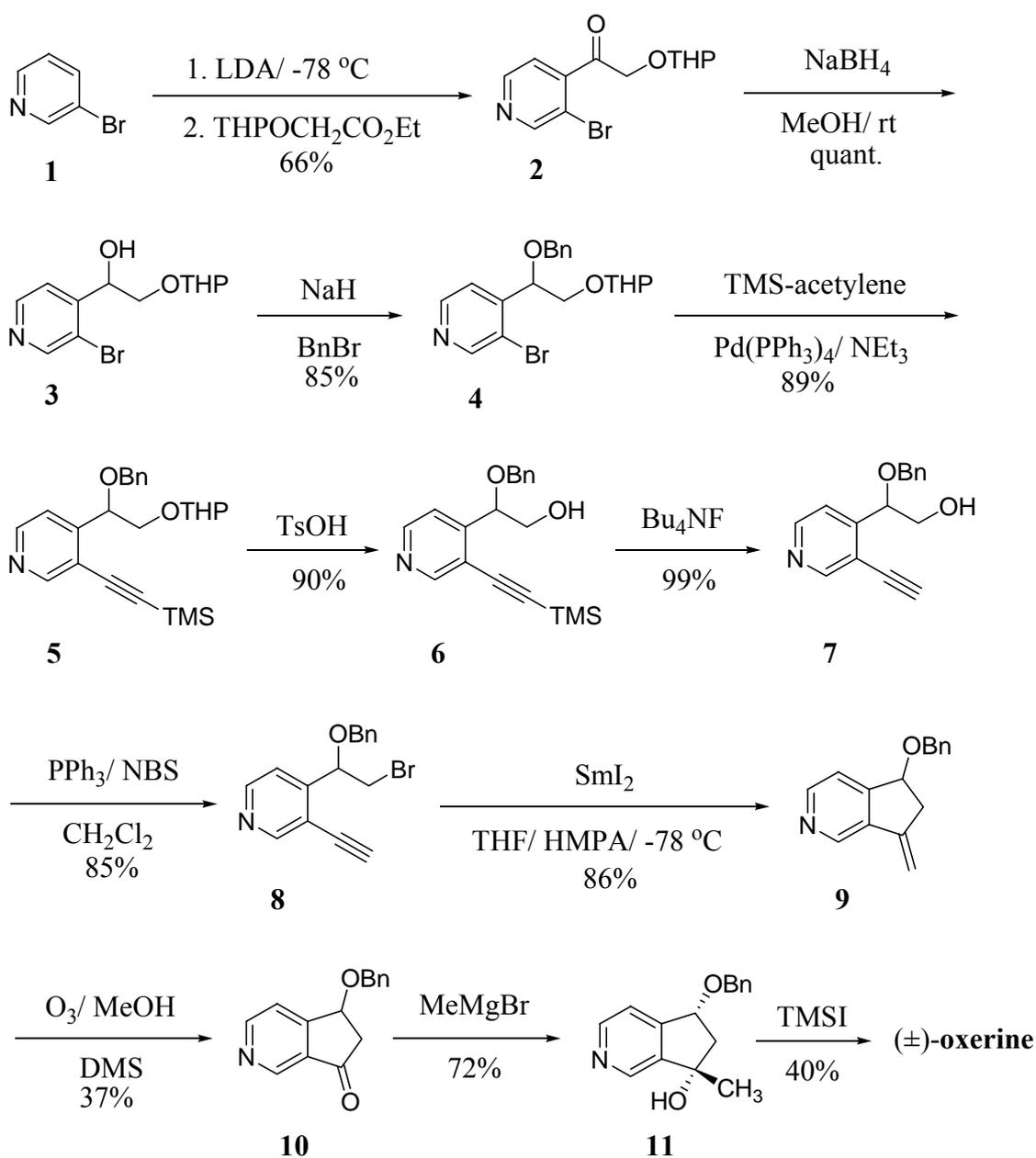
(二) 研究目的

(-)-Oxerine 具有與(-)-actinidine 類似的分子結構，但到目前為止，關於(-)-oxerine 的合成報導並不多，且並未對其生理活性做更進一步的探討，我們希望利用不對稱的催化還原或加成的方法來建立(-)-oxerine 的掌性中心，以能有效地合成具高度光學純度的(-)-oxerine。

(三) 文獻探討

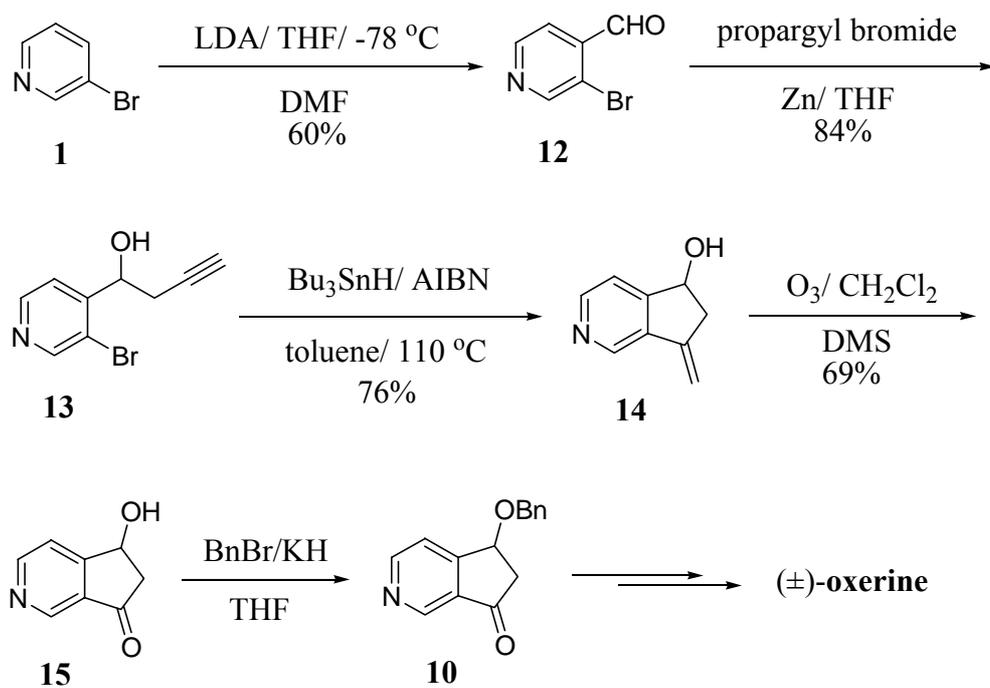
1994 年 Ohta 在 *Tetrahedron* 首次發表(±)-oxerine 的合成。Ohta 以 3-bromopyridine **1** 為起始物，利用 SmI₂ 進行分子內的合環反應，成功地合成(±)-oxerine，如 Scheme 1 所示。⁵

Scheme 1



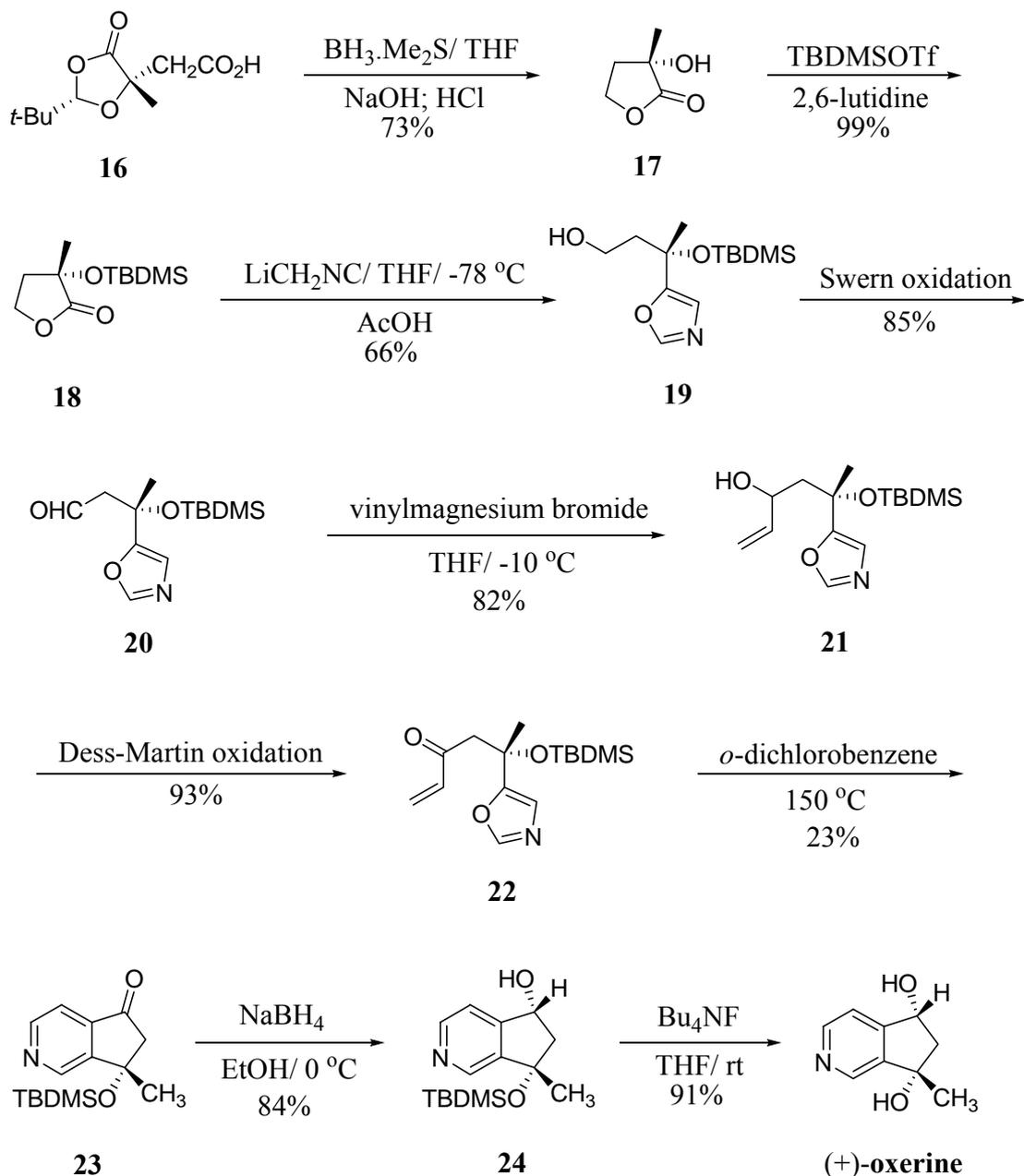
另外，Jones 分別在 1996 及 2000 年所發表的文獻中，利用吡啶自由基合環反應的方式來合成(±)-oxerine，Jones 的合成步驟較 Ohta 的路徑簡短，可惜其最終產物仍然為鏡像異構物，如 Scheme 2 所示。⁶

Scheme 2



直到 2000 年，Ohba 在 *Tetrahedron Lett.* 所發表的相關報導中，首先利用分子內的 oxazole-olefin Diels-Alder 反應，成功地合成單一光學純度的 oxerine，如 Scheme 3 所示。⁷

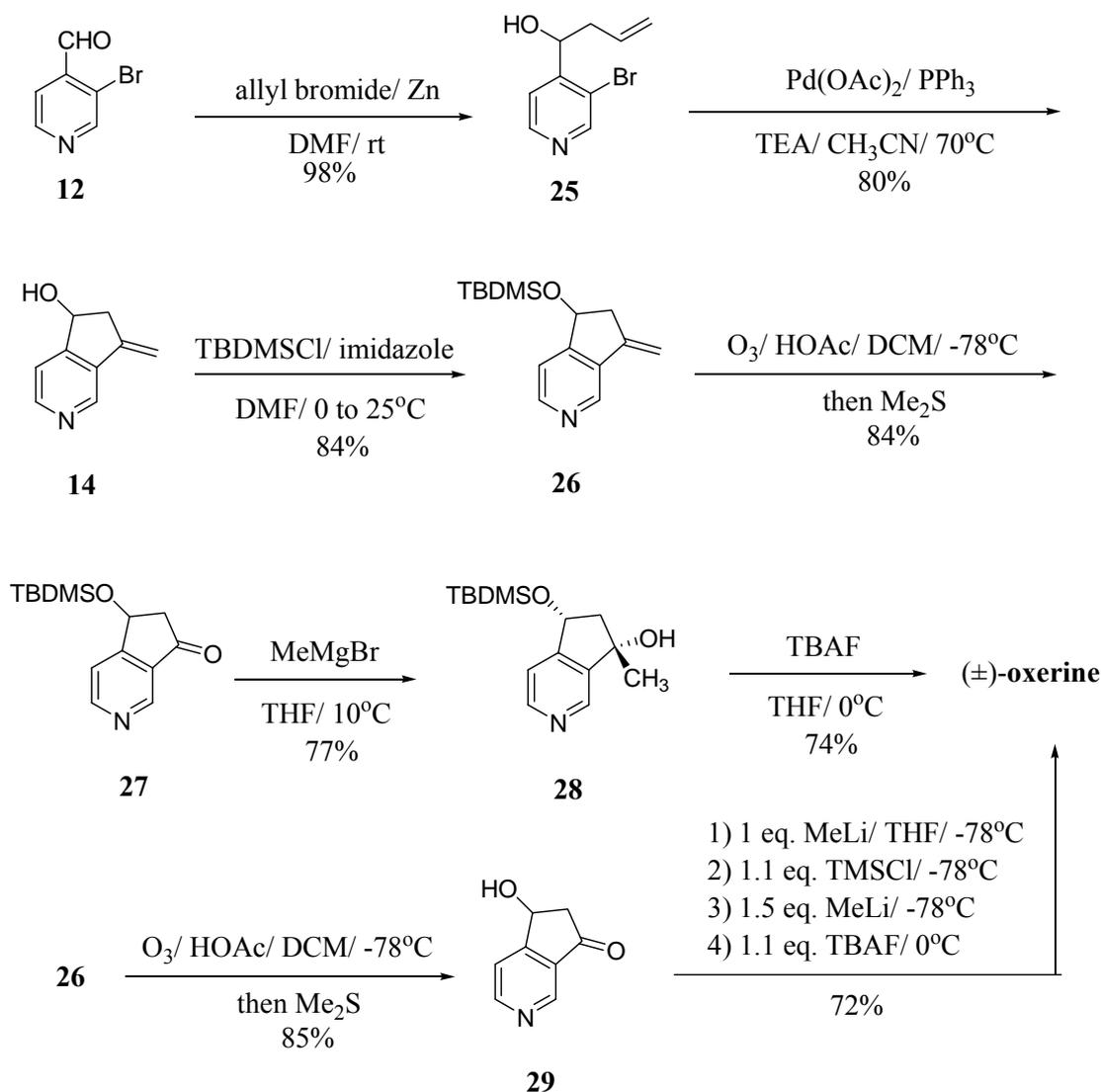
Scheme 3



然而在 Ohba 的合成結果中，雖然最終產物的 $^1\text{H NMR}$ 及質譜與天然的 oxerine 相同，但其旋光度為 $[\alpha] +10.6^\circ$ (c 0.21, MeOH) 與文獻的報導不相符合，³ 所以對於其立體結構仍尚未完全確定。

最近，在 2003 年 Zhai 利用分子內的 Heck 反應合成了 (\pm)-oxerine，Zhai 並藉由 one-pot 的反應模式大大地縮短了 (\pm)-oxerine 的合成步驟，如 scheme 4 所示。⁸

Scheme 4

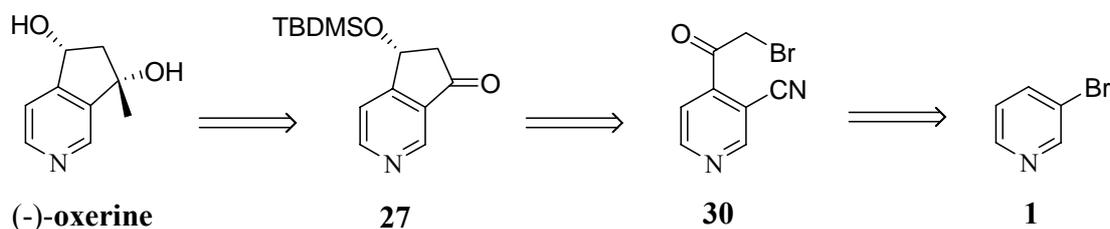


在以上的文獻報導中，除了 Ohba 所得到的為具有單一光學純度的(+)-oxerine 外，其餘的合成方法所獲的結果均為消旋的產物，對於(-)-oxerine 的合成途徑都有其不足之處，而如何有效地合成並且建立(-)-oxerine 正確的立體結構，正是我們所要研究的目標。因此，我們希望藉由不對稱還原的方法來誘導出(-)-oxerine 的掌性中心，以達到合成(-)-oxerine 的目的。

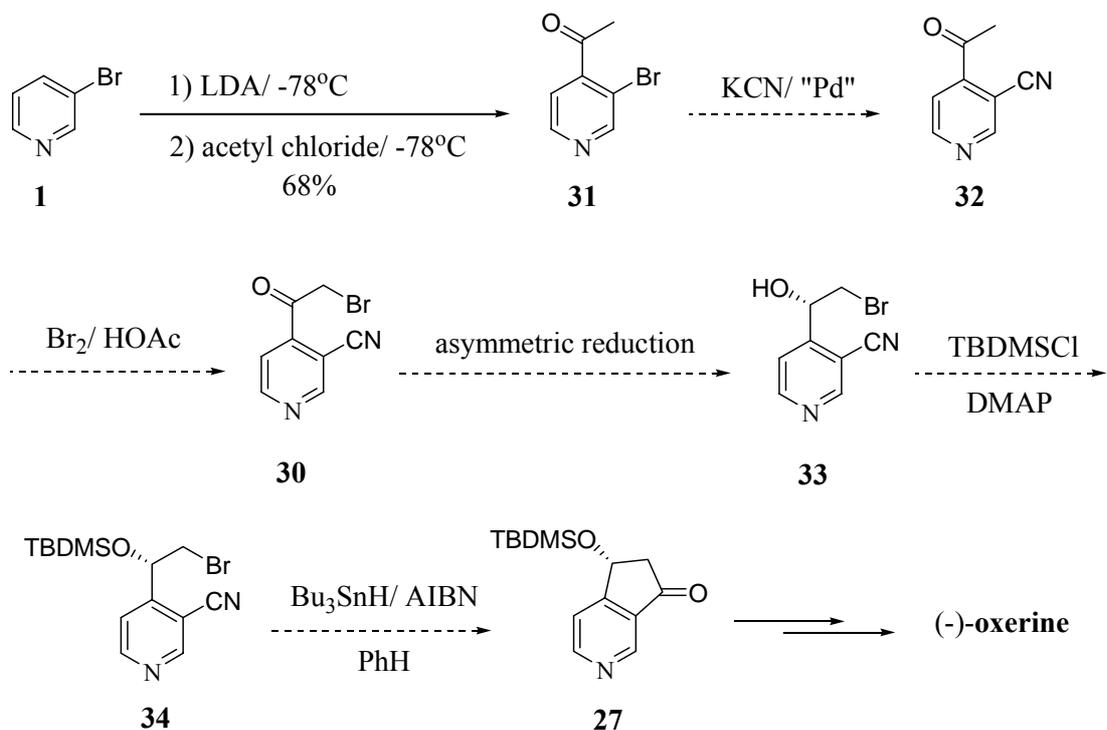
(四) 研究方法

由 (-)-oxerine 的分子架構來看，如何建立 1,3-二羥基的立體結構是我們合成的重點，因此，我們將(-)-oxerine 的合成分成二個不同的合成策略。首先，在 5 號碳上的羥基可藉由苯酮基進行不對稱還原反應來建立其掌性中心，而 7 號碳上的羥基可經由 5 號碳上羥基的誘導作用⁸，利用 Grignard 試劑進行 1,2-加成反應來產生，所以我們將(-)-oxerine 的合成方法拆解如 scheme 5~8 所示。

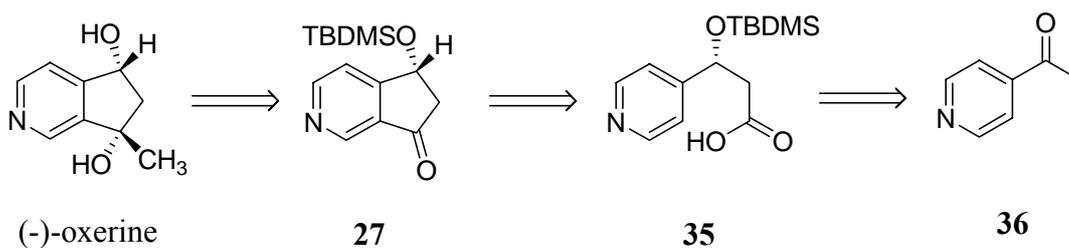
scheme 5



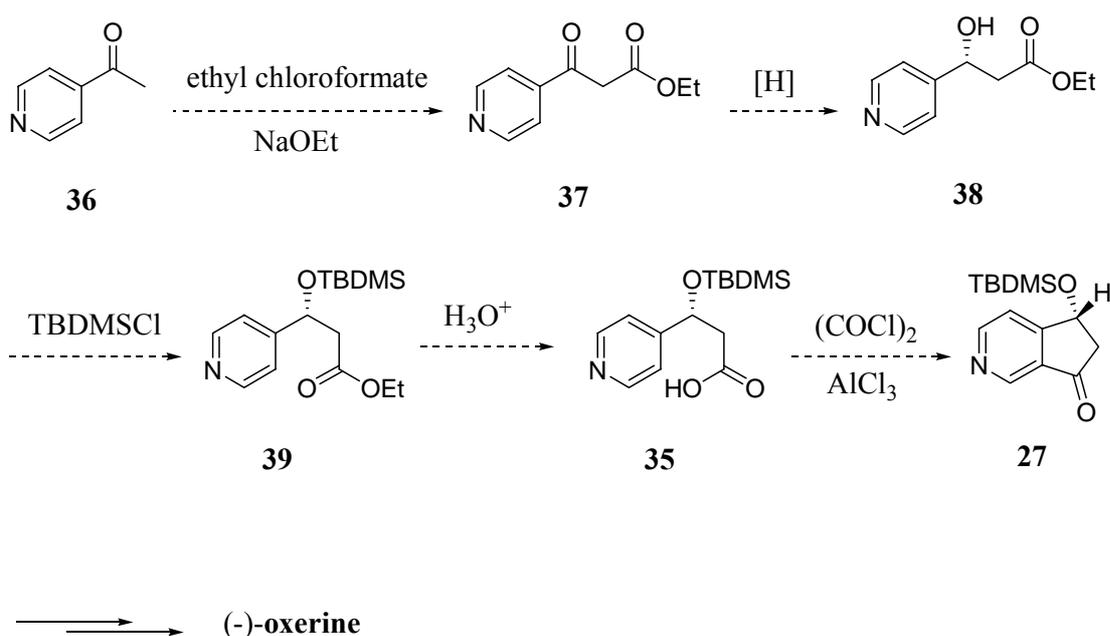
scheme 6



Scheme 7



Scheme 8

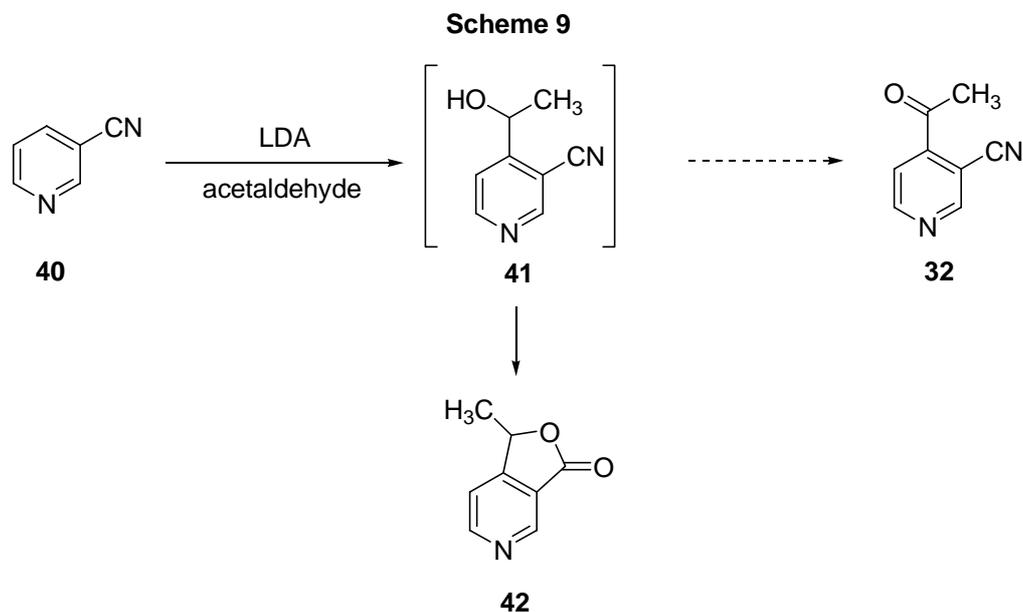


在我們所設計的合成策略中，如何在 5 號碳上建立正確的立體關係是整個合成步驟最

重要的步驟。

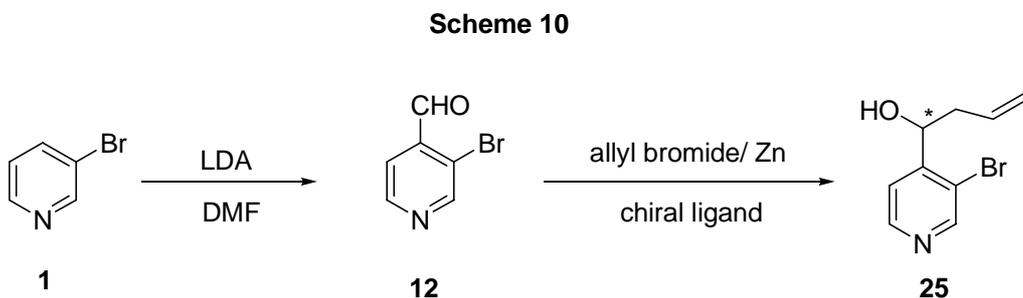
(五) 結果與討論

本實驗是在合成(-)-oxerine 的研究上首先採取 scheme 6 的合成步驟，如 scheme 9 所示，我們以 3-cyanopyridine 為起始物進行乙醯化的研究。



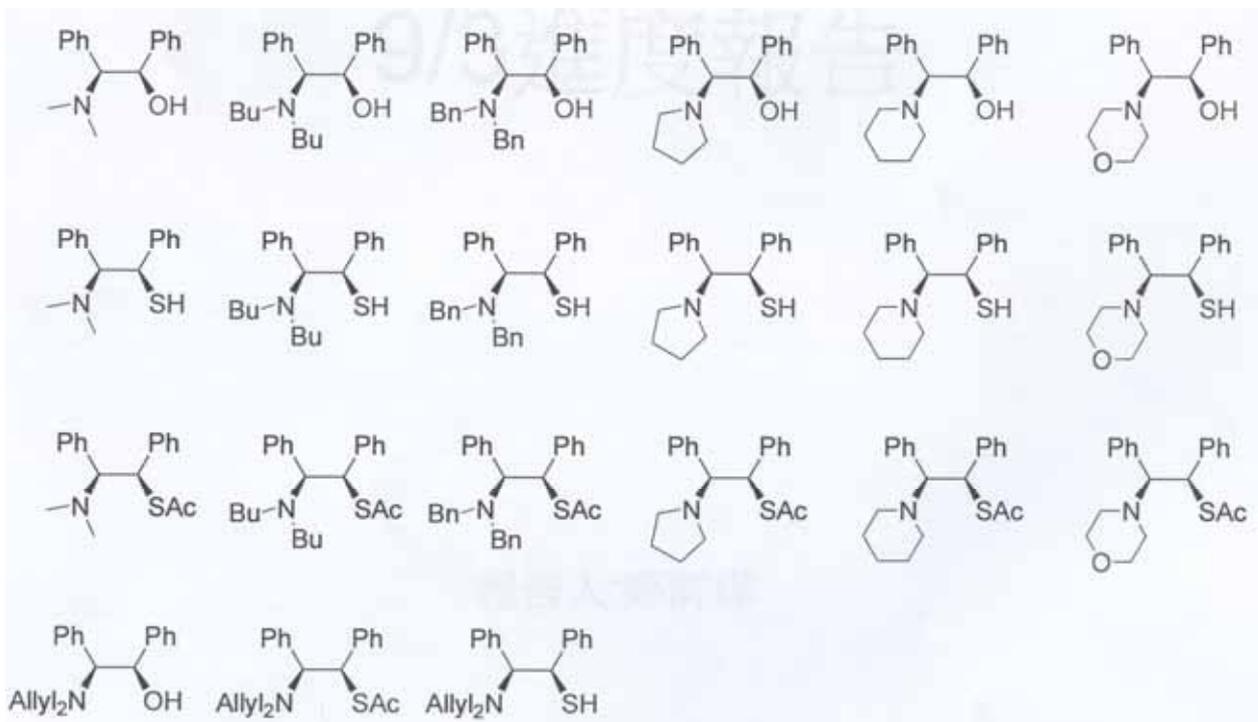
我們在化合物 41 的合成上做了相當多的研究，但因化合物 41 會進行分子內的環合反應形成化合物 42，因此使得我們必須重新設計一個新的合成方法。

在 scheme 4 中，由化合物 12 合成化合物 25 是建立立體中心的一個好方法，如 scheme 10 所示。



為了有別於目前文獻所報導之研究，本實驗室將與中興大學化學系楊登貴教授實驗室合作，利用天然胺基酸為起始物來合成一系列胺基醇及胺基硫醇的掌性配體，如下表所示，藉以進行不對稱的加成反應來合成(-)-oxerine，目前已由一位碩士班的研究生繼續後續的研究工作。

雙手性胺基醇及其衍生物



三、參考文獻

1. (a) Saxena, J.; Mathela, C. S. *Applied and Environmental Microbiology* **1996**, *62*, 702. (b) Ho, H. Y.; Chow, Y. S. *J. Chem. Ecology* **1993**, *19*, 39. (c) Janssen, E.; Bestmann, H. J.; Holldobler, B.; Kern, F. *ibid.* **1995**, *21*, 1947. (d) Kanehisa, K.; Tsumuki, H.; Kawazu, K. *Applied Entomology and Zoology* **1994**, *29*, 245.
2. Chang, C. Y.; Liu, H. M.; Chow, T. J. *J. Org. Chem.* 2006, *71*, 6302-6304. (Most-Accessed Articles, Jul-Sep, 2006)
3. (a) Komiyama, K.; Takamatsu, S.; Kim, Y.-P.; Matsumoto, A.; Takahashi, Y.; Hayashi, M.; Woodruff, H. B.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 1086. (b) Takamatsu, S.; Kim, Y.-P.; Hayashi, M.; Furuhashi, K.; Takayanagi, H.; Komiyama, K.; Woodruff, H. B.; Omura, S. *ibid.* **1995**, *48*, 1090.
4. Benkrief, R.; Skaltsounis, A.-L.; Tillequin, F.; Koch, M.; Pusset, J. *Planta Med.* **1991**, *57*, 79.
5. Aoyagi, Y.; Inariyama, T.; Arai, Y.; Tsuchida, S.; Matuda, Y.; Kobayashi, H.; Ohta, A. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13575.
6. (a) Jones, K.; Fiumana, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8049. (b) Jones, K.; Fiumana, A.; Escudero-Hernandez, M. L. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 397.
7. Ohba, M.; Izuta, R.; Shimizu, E. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 10251.
8. Zhao, J.; Yang, X.; Jia, X.; Luo, S.; Zhai, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9379.

四、計畫成果自評

在我們先前的研究中，雖然並無法如我們所預期達到研究的結果，但也讓研究生達到技術上的訓練以及合成上邏輯思考的目的。在未來新的研究策略中，不但可以藉此開發新的掌性配基外，更可進而達到合成(-)-oxerine 的目的，並希望對(-)-oxerine 及其衍生物在藥理活性方面的表現，做更進一步的篩選研究。在 2005 年楊教授實驗室以此一系列胺基酸衍生物進行二乙基鋅的不對稱加成反應研究，得到相當好的鏡像超越值，因此我相信在不久的將來，必定能將此雙手性催化劑運用在丙烯基的不對稱加成反應。

可供推廣之研發成果資料表

 可申請專利 可技術移轉

日期：__年__月__日

國科會補助計畫	計畫名稱： 計畫主持人： 計畫編號： 學門領域：
技術/創作名稱	
發明人/創作人	
技術說明	中文： (100~500 字)
	英文：
可利用之產業 及 可開發之產品	
技術特點	
推廣及運用的價值	

1. 每項研發成果請填寫一式二份，一份隨成果報告送繳本會，一份送 貴單位研發成果推廣單位（如技術移轉中心）。

2. 本項研發成果若尚未申請專利，請勿揭露可申請專利之主要內容。

3. 本表若不敷使用，請自行影印使用。