

國立交通大學

理學院應用科技學程

碩士論文

KT6587 的合成研究

Synthetic Studies of KT6587

研究生：葉育芳

指導教授：莊祚敏 教授

汪炳鈞 教授

中華民國九十八年一月

KT6587 的合成研究
Synthetic Studies of KT6587

研究生：葉育芳 Student：Yu-Fang Yeh
指導教授：莊祚敏 教授 Advisor：Dr. Tsuo-Min Juang
汪炳鈞 教授 Dr. Biing-Jiun Uang

國立交通大學
理學院應用科技學程
碩士論文



Submitted to Degree Program of Applied Science and Technology
College of Science

National Chiao Tung University

in partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of

Master

in

Degree Program of Applied Science and Technology

June 2009

Hsinchu, Taiwan, Republic of China

中華民國九十八年一月

KT6587 的合成研究

學生：葉育芳

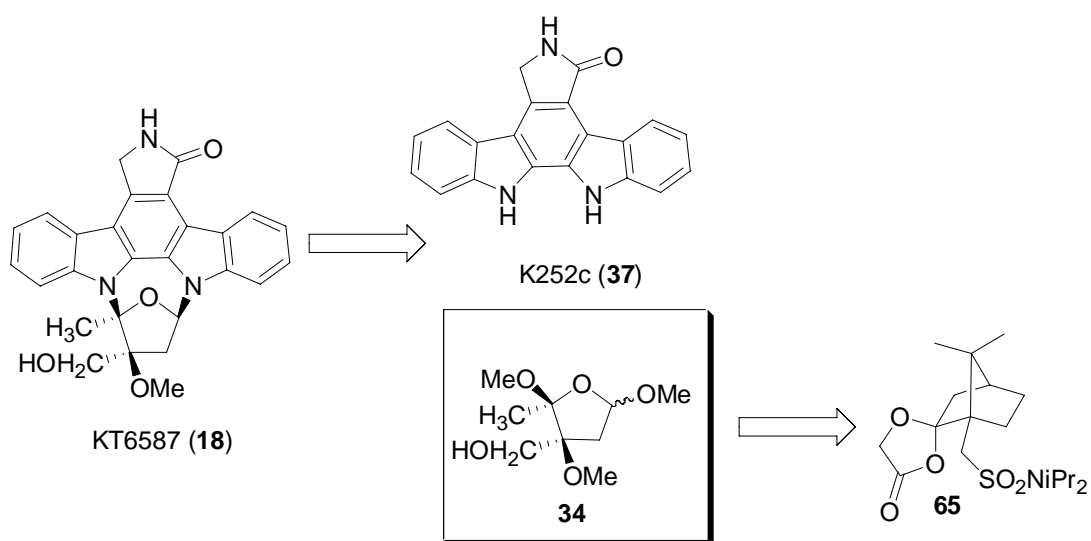
指導教授：莊祚敏
汪炳鈞

國立交通大學理學院應用科技學程

(研究所) 碩士班

摘 要

本論文主要在討論 KT6587(**18**)天然物的合成研究，KT6587(**18**)可拆解成兩個片段：上半部為 K252c (**37**)；下半部為呔喃 **34**。本論文為研究合成呔喃的討論結果，首先利用實驗室發展的樟腦衍生物，1,3-二呔環戊-4-酮化合物 **65** 為起始物，經過烷化及官能基修飾，來獲得 KT6587 的呔喃 **34**。



Synthetic studies of KT6587

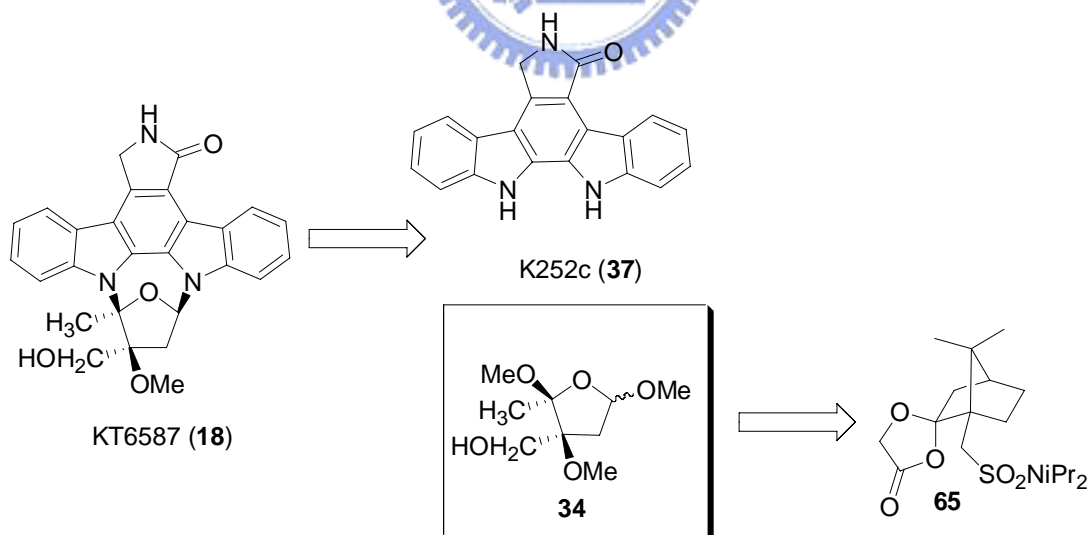
student : Yu-Fang Yeh

Advisors : Dr. Tsuo-Min Juang
Dr. Biing-Jiun Uang

Department (Institute) of Applied Science and Technology
National Chiao Tung University

ABSTRACT

A procedure is the studies of synthesis of KT6587. It has been reported that KT6587 (**18**) was achieved by combining K252c (**37**) and furanose **34**. This paper will report the synthesis of furanose **34** and is currently under investigation.



誌 謝

本論文得以順利完成，首先感謝指導教授莊祚敏博士及汪炳鈞博士多年來在課業與生活上的悉心教導和照顧，感謝陳永富教授在論文上的指導，使得本論文更臻完善。這些年來的研究生活，終於在最後的洗禮後，昇華成美麗的果實，回頭想想過去剛進實驗室對一切懵懂無知的樣子，現在似乎已經蛻變另一個我。

感謝實驗室的眾多熱心師兄弟姐妹，由於你們的協助、鼓勵與陪伴，使我度過許多研究的瓶頸以及增添了我的精彩生活，感謝俐妘、鶴軒、彥谷、鈺惠、邵政、曉桓、張榮、財源、怡滿、信安、高樹、湛柔、傑文…等多位好友，總是能適時的給予我鼓勵與打氣，和我一起努力，才能造就這本論文及現在的我。感謝貴儀中心彭菊蘭小姐在實驗上的大力幫忙，讓我的研究能夠順利的完成。



在我背後一直支持我的家人是我最大的後盾，使我在學習研究同時，得到最有力的支持，謝謝你們！

～僅將此論文獻給我最摯愛的家人及好友們～

目 錄

中文摘要	i
英文摘要	ii
誌謝	iii
目錄	iv
圖目錄	v
縮寫對照表	vi
第一章	緒論.....	1
§ 1.1	前言.....	1
§ 1.2	樟腦為掌性輔助基在不對稱合成上的應用.....	3
第二章	KT6578 的合成研究.....	12
§ 2.1	KT6578 的發現背景.....	12
§ 2.2	合成文獻回顧.....	15
§ 2.3	KT6578 的合成研究與討論.....	21
2.3.1	逆合成分析.....	21
2.3.2	實驗結果與討論.....	23
§ 2.4	結論.....	28
第三章	實驗部份.....	29
§ 3.1	一般實驗方法.....	29
§ 3.2	實驗步驟.....	31
參考文獻	47
附錄	光譜資料.....	49

圖目錄

圖一、互為鏡像異構物之生理活性.....	2
圖二、樟腦 5 及其衍生物的立體位阻效應.....	3
圖三、本實驗室利用樟腦 5 在不對稱合成上的應用.....	4
圖四、極性逆轉(umpolung)反應.....	6
圖五、本實驗室葉家宗先生之研究結果.....	7
圖六、本實驗室林怡秀小姐的研究結果.....	8
圖七、張家文先生製備內酯縮酮化合物 25a 的方法.....	9
圖八、利用實驗室方法應用於合成 KT6587 片段.....	11
圖九、staurosporine(AM-2282)的立體結構.....	12
圖十、Kase 鑑定出的化合物.....	13
圖十一、K252a 及其衍生物 KT6587.....	14
圖十二、(+)-K252a (35)的結構.....	15
圖十三、K252a 的吡啶啉 43 合成流程.....	16
圖十四、K252a 咪喃 40 片段的合成.....	16
圖十五、K252a 的合環.....	17
圖十六、Fukuyama 教授合成 K252a 的路徑.....	18
圖十七、Kinugawa 教授合成 KT6587 的路徑.....	19
圖十八、Kinugawa 改善合成 KT6587 路徑.....	20
圖十九、KT6587 的合成成分上下兩部分.....	21
圖二十、合成咪喃 34 推測圖.....	22
圖二十一、咪喃 34 之逆合成分析.....	22
圖二十二、化合物 65 進行烷化反應的結果.....	23
圖二十三、化合物 62 的合成.....	24
圖二十四、形成化合物 74 推測的機構.....	26

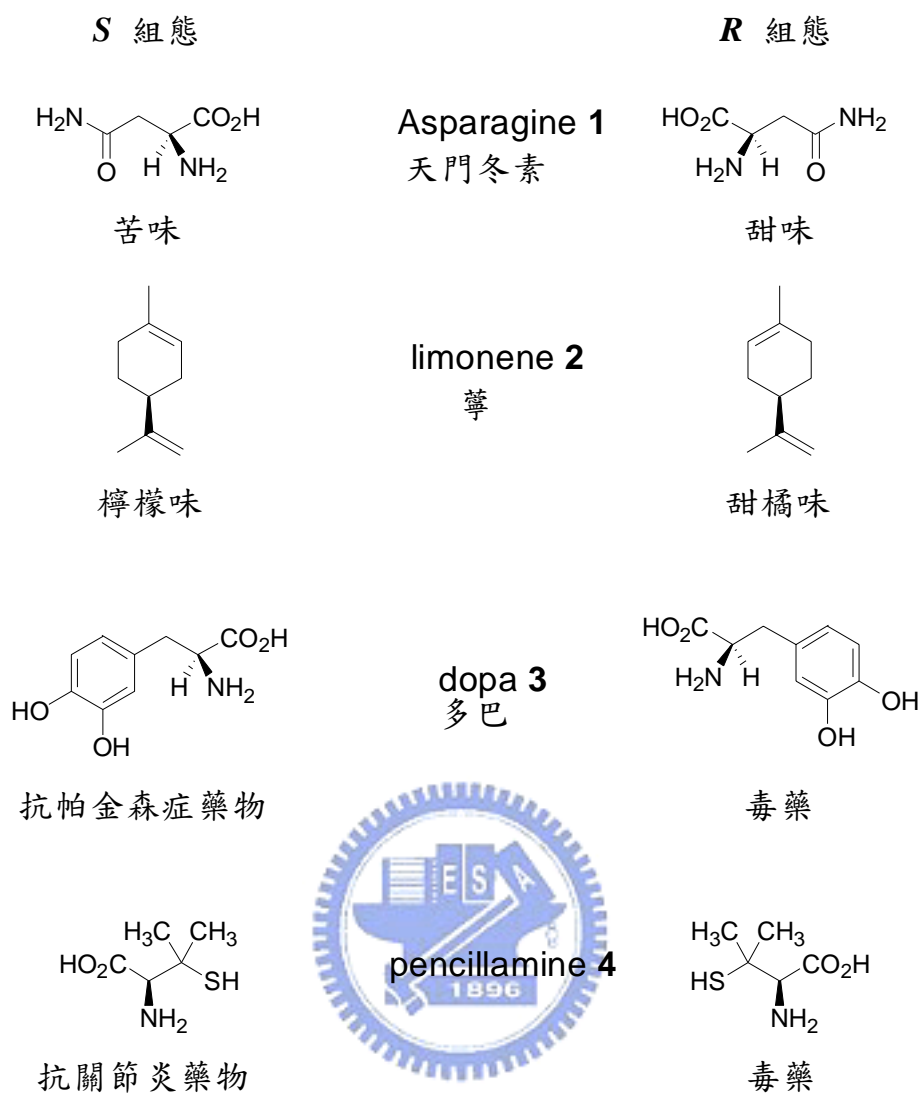
縮寫對照表

Ac	acetyl	乙醯基
Ar	aryl	芳香基
Bu	butyl	丁基
CSA	camphorsulfonic acid	樟腦磺酸
Cy	cyclohexyl	環己烷基
DMB	dimethoxybenzyl	二甲氧苄基
DMS	dimethyl sulfide	二甲基硫
DMSO	dimethylsulfoxide	二甲亞
Et	ethyl	乙基
HMPA	hexamethylphosphoramide	六甲基磷醯胺
LDA	lithium diisopropylamide	二異丙胺化鋰
Me	methyl	甲基
Mes	mesityl	2,4,6-三甲苯基
MsCl	MesyI chloride	甲磺醯氯
Ph	phenyl	苯基
PTSA	<i>p</i> -toluenesulfonic acid	對甲苯磺酸
PMB	<i>p</i> -methoxybenzyl	對甲氧基苄基
THF	tetrahydrofuran	四氫呋喃
TMS	trimethylsilyl	三甲矽基
TMSCl	trimethylsilyl chloride	氯化三甲基矽
Tf	trifluoromethanesulfonyl	三氟甲烷磺醯基
Tol	<i>p</i> -toluoyl	對甲苯甲醯基
Ts	<i>p</i> -toluenesulfonyl	對甲苯磺醯基

第一章 緒論

§ 1.1 前言

天然物作為藥物的應用已有長遠的歷史，而這些天然物大多具備特定的立體結構，往往其生理活性也會有所不同。如 *S* 組態的天門冬素 **1** (asparagine) 嚐起來是苦的，而 *R* 組態吃起來是甜的；像 *S* 組態的萜 **2** (limonene) 有檸檬味道，而 *R* 組態則具柑橘味道。比如在食物方面，*D* 式葡萄糖具甜味，愛食的人常因攝取過量導致發胖，並會導致心肌梗塞或動脈血管硬化，而 *L* 式葡萄糖具相等甜味，食用後卻不為人體吸收，可排出體外，但自然界的產量卻不多。在藥理上，*S* 組態的多巴 **3**¹ (dopa) 是治療帕金森氏症的藥物，*R* 組態多巴卻是導致骨髓疏鬆的毒藥。又如 penicillamine **4**²，*S* 組態具有抗關節炎藥效，而 *R* 組態卻毒到足以致命 (圖一)；由此可見，許多藥劑只有其中一鏡像異構物是具有藥效，而另一鏡像異構物全然無藥效，或是具有危害生命的毒性。為了避免危害生命的悲劇一再重演，也為了增進全人類的生活和生活品質，如何有效的合成具有 100% 立體選擇性的單一產物是有機合成化學家一項非常重要的挑戰。

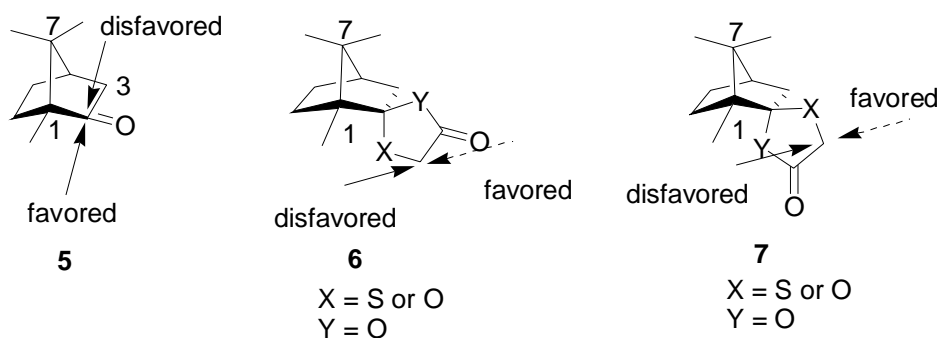


圖一、互為鏡像異構物之生理活性

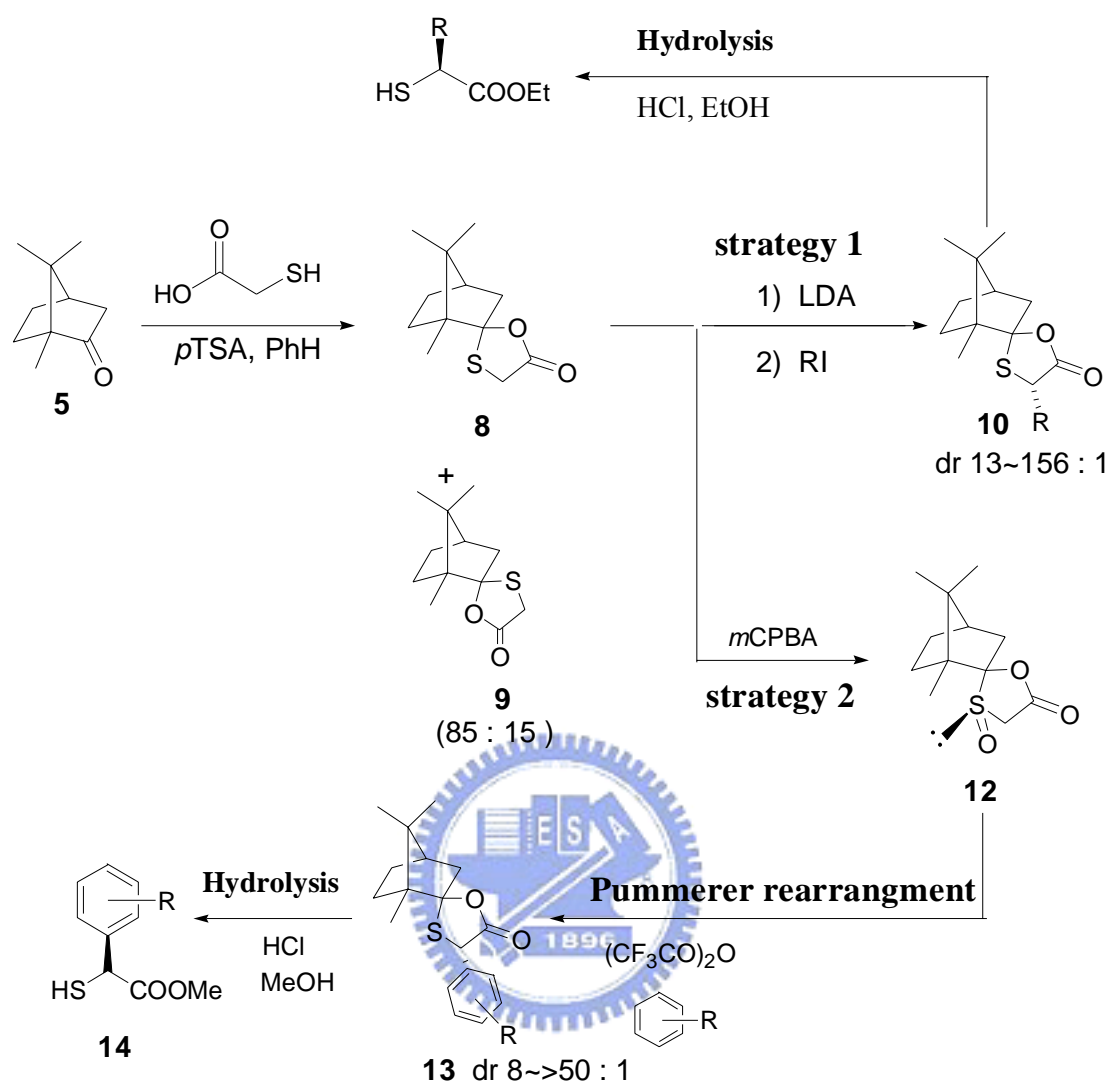
不對稱合成是適用性最廣也最具有發展潛力來獲得對掌純物質的技術。一般而言，不對稱合成可分為下列三種：(1) 不對稱輔助基：由不對稱輔助基與對稱性物質進行反應，以獲得不對稱化合物，如實驗室發展的樟腦掌性輔助基。(2) 不對稱試劑：由不對稱分子形成反應試劑進行反應。(3) 不對稱催化劑：由少量的不對稱分子與其他試劑形成活性中間體，而這種化性活潑的中間體以催化方式生成不對稱產物。

§ 1.2 樟腦為掌性輔助基在不對稱合成上的應用

樟腦在過去是台灣產量豐富具光學活性的天然物，價格便宜、氣味可驅除蚊蟲，並且其立體結構在不對稱合成上有特殊的用處。由於其具有[2.2.1]雙環的立體結構，在C₇上有兩個甲基，因此羰基的外向（exo）和內向（endo）立體障礙不同，當進行加成反應時，會從立障較小之面進行，造成立體上的選擇（圖二）。同樣地，經縮酮反應得到的產物**6**與**7**，C₁為四級碳，而C₃為二級碳，所以在進行官能基化反應時，預測也會得到較多由立障較小之面進行的產物，使得反應具有不錯的選擇性。因此，過去本實驗室一直選擇天然樟腦作為掌性輔助基，來進行不對稱合成的研究。



圖二、樟腦**5**及其衍生物的立體位阻效應



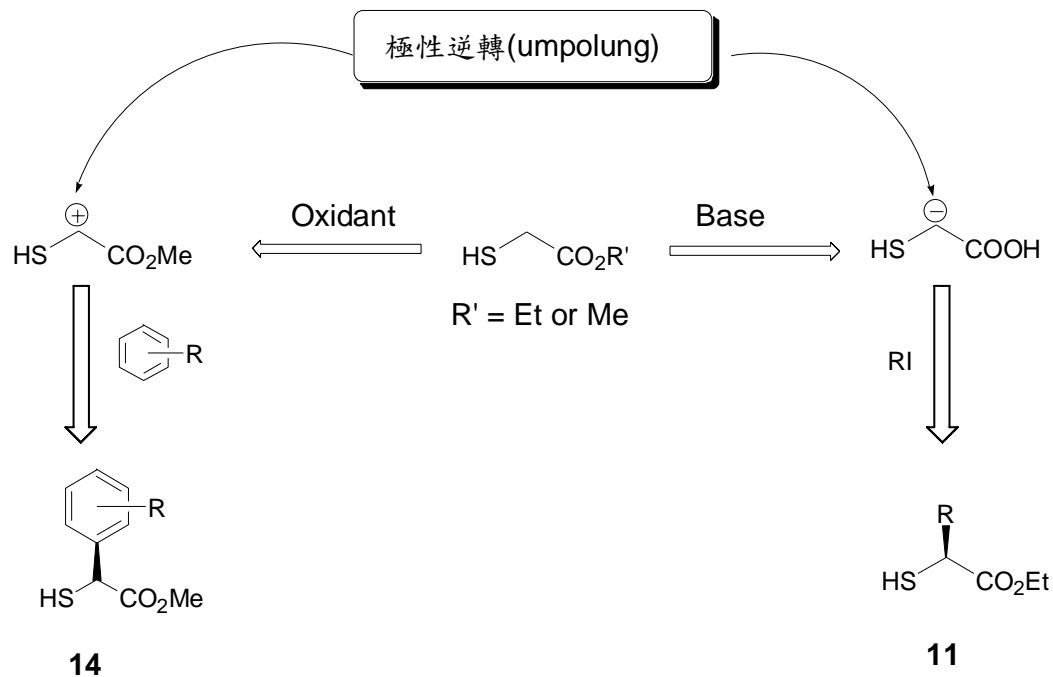
圖三、本實驗室利用樟腦 5 在不對稱合成上的應用

實驗室劉宏信³先生，在 1987 年合成硫醇乙酸衍生物時，選用 (*R*)-樟腦 5 作為掌性輔助基，在 *pTSA* 催化下與硫醇乙酸進行縮酮反應，得到了 1,3-噻唑-5-酮的縮酮化合物 8 和 9，主要產物是從立體障礙較小的內向加成，而次要產物 9 則是從立體位阻較大的外向加成，選擇性比例為 85 : 15，可了解到樟腦羰基的上、下面環境不同，而使得縮酮反應有選擇性；接著在強鹼下，將縮酮的主要產物 8 去質子形成烯

醇鹽 (enolate) 後，化合物後進行烷基化反應，同樣受到樟腦骨架所造成的立阻影響，反應會從立體阻礙較小一面進行反應而得到烷化產物 **10**，選擇性最高可達 156:1，進一步在酸性條件下水解，可得具光學活性硫醇乙酸衍生物 **11** (圖三，strategy 1)。

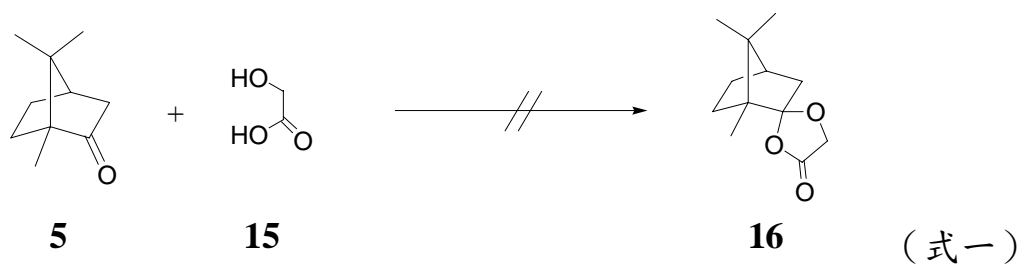
有別於劉宏信先生是利用硫醇乙酸衍生物在強鹼下得到一 α 碳陰離子後再進行不對稱烷基化反應，本實驗室卜詩堯⁴先生在合成硫醇乙酸芳香族衍生物時，採取相反的合成策略，利用樟腦和硫醇乙酸縮酮的主要產物 **8**，使用 *m*CPBA 將硫醚氧化成亞砜 (sulfoxide) 化合物 **12** 後，再與三氟醋酸酐進行 Pummerer 重排反應，得到一 α 碳陽離子，接著帶負電荷之芳香族化合物會從立體阻礙較小的一面對其進行親核性加成反應得到化合物 **13**，選擇性比例最佳可達 >50:1，經水解可得到具光學活性硫醇乙酸芳香族衍生物 **14**。(圖三，strategy 2)

在劉宏信先生所做的反應，就如同是硫醇乙酸衍生物在 α 位置得到的一碳陰離子後，進行不對稱烷基化反應；而卜詩堯先生所做的反應，卻是在硫醇乙酸衍生物在 α 位置得到的一碳陽離子，再進行親核性反應。這兩個極性逆轉 (umpolung) 反應在不對稱合成上的應用是相當廣泛，以上這兩個例子充分利用了樟腦的結構來進行不對稱合成應用。(圖四)



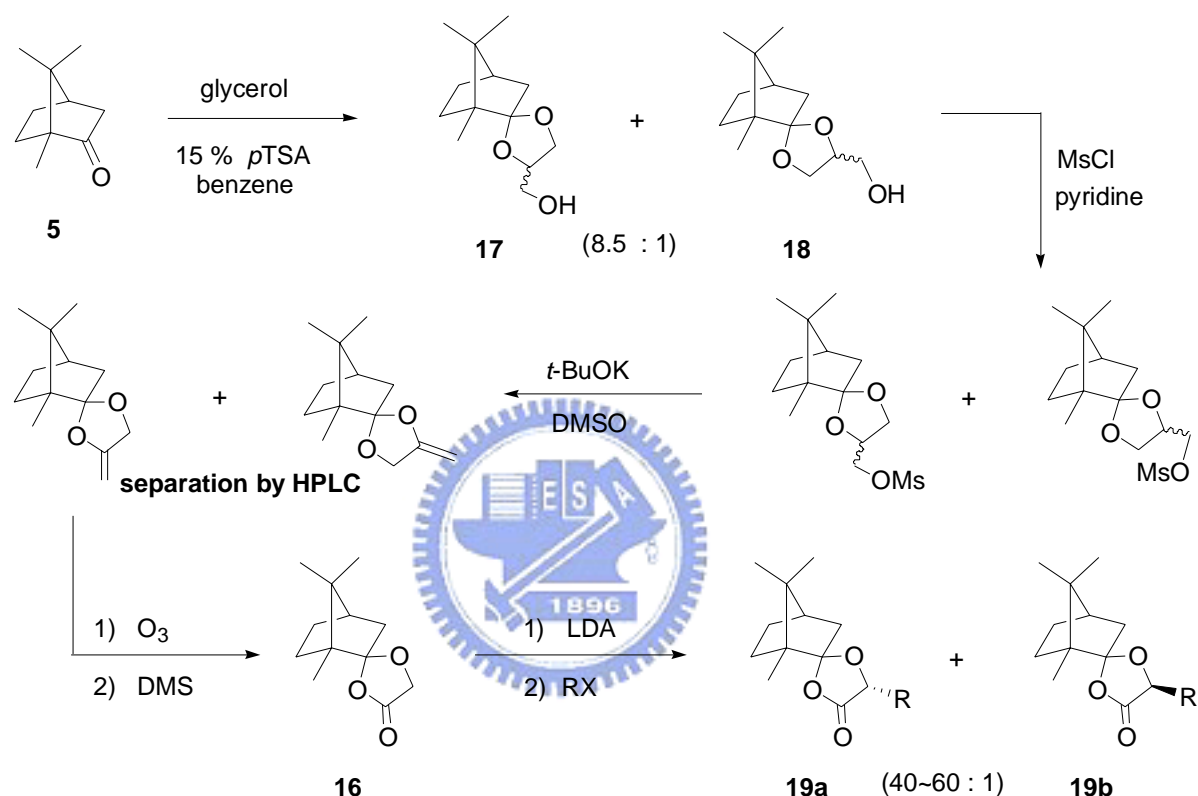
圖四、極性逆轉 (umpolung) 反應

由於劉宏信先生在樟腦與硫醇乙酸進行縮酮反應上得到不錯的結果，因此本實驗室葉家宗先生利用同樣的構想，將樟腦與羧乙酸進行縮酮反應⁵可惜並未得到預期產物 **16**。(式一)



之後改以甘油 (glycerol) 與樟腦 **5** 進行縮酮反應得到 1,3-二噁環戊烷 (1,3-dioxolane) 混合物 **17** 與 **18**，比例為 8.5:1。混合物經脫水反應和氧化反應可得 1,3-二噁環戊-4-酮化合物 **16**。化合物 **16** 經烷基化所得產物之選擇性，如預期得到高選擇性烷基化合物 **19a**、**19b**，

比例為 40~60:1 (圖五)。只可惜在一開始縮酮產物 **17** 與 **18** 到氧化斷鍵所得到的 1,3-二噁環戊-4-酮兩個非鏡像異構物化合物，皆必須利用高效能管柱層析儀分離。由於無法找到方便有效率的分離條件，使得此方法的應用受到限制。

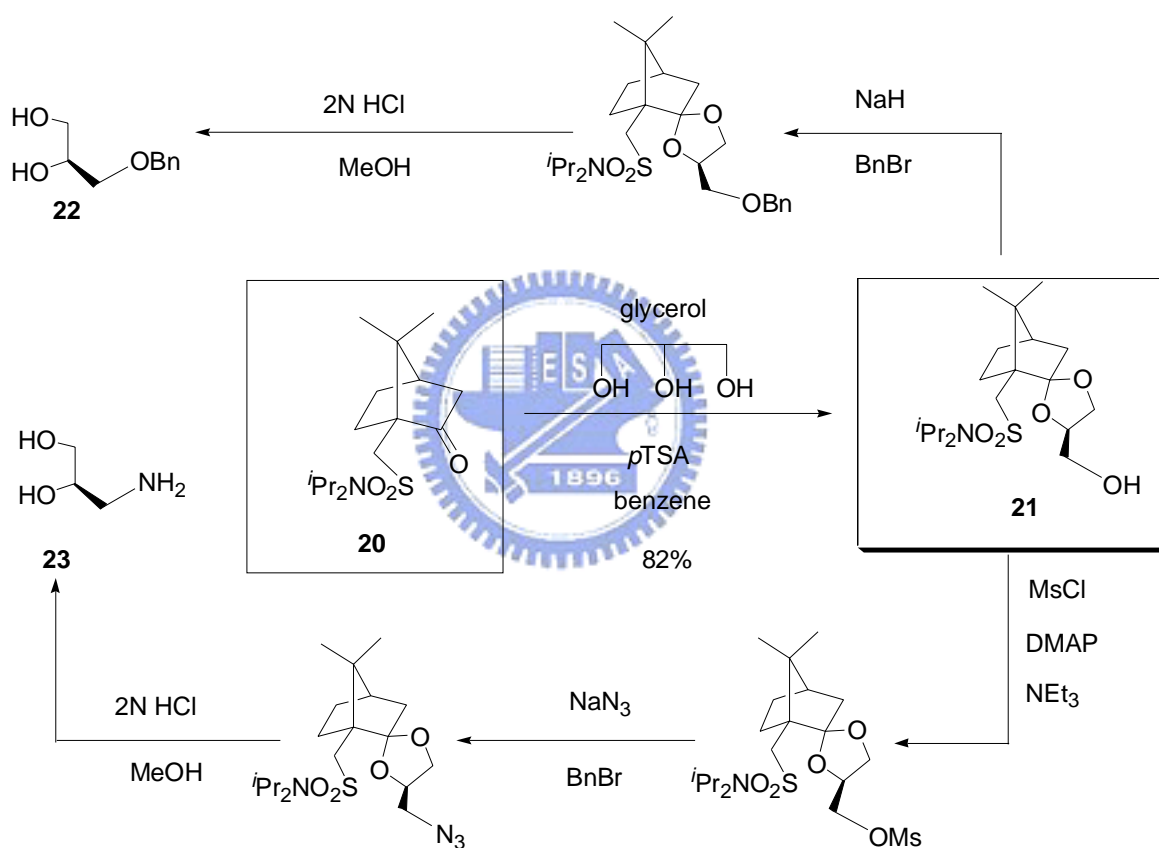


圖五、本實驗室葉家宗先生之研究結果

為了解決樟腦衍生之 1,3-二噁環戊-4-酮化合物 **16** 在分離上的問題，本實驗室林怡秀小姐改以 *N,N*-二異丙基-10-樟腦磺醯胺 **20** 作為掌性輔助基⁶，由於樟腦磺醯胺 **20** 的極性較高，預期所衍生之化合物在分離上，並不需要使用高效能管柱層析儀，另一方面樟腦磺醯胺所衍生化合物可能是固體，甚至不需使用管柱層析法，利用再結晶方法

即可分離其非鏡像異構物。

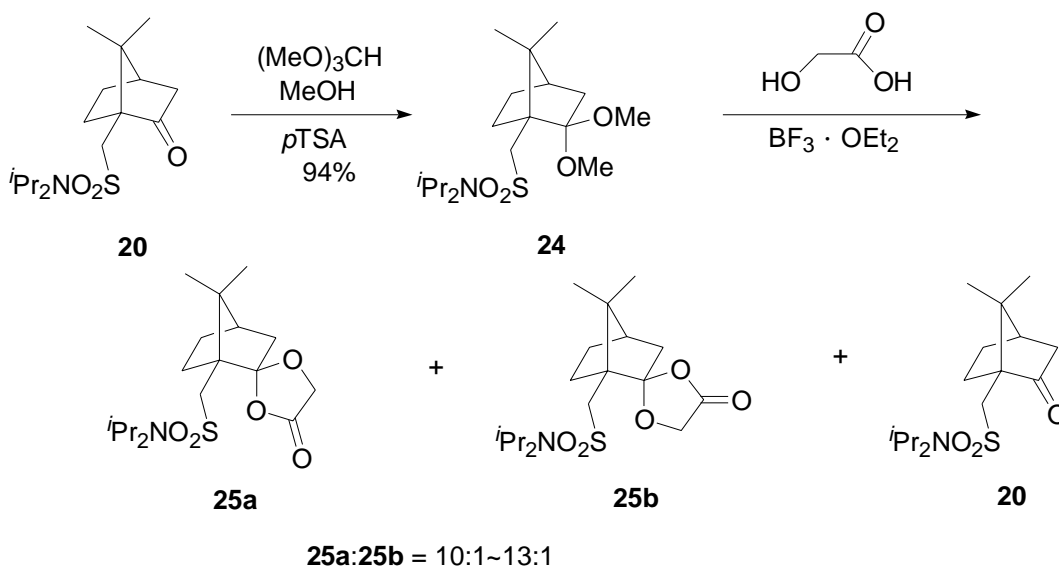
當林怡秀小姐利用樟腦磺醯胺 **20** 與甘油進行縮酮反應，結果僅得到單一產物 **21**，推測可能是磺醯胺基與甘油之間的氫鍵引導，使得與甘油進行縮酮反應有良好選擇性；將此縮酮產物 **21** 經官能基轉換與水解，可分別得到雙醇化合物 **22** 與胺醇化合物 **23**。(圖六)



圖六、本實驗室林怡秀小姐的研究結果

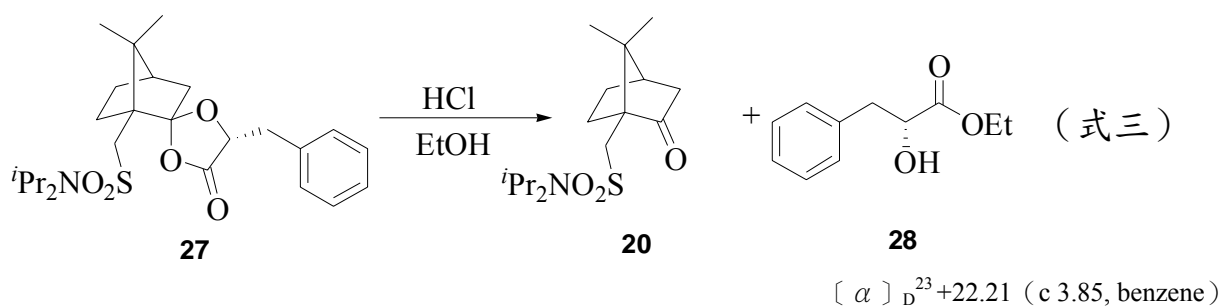
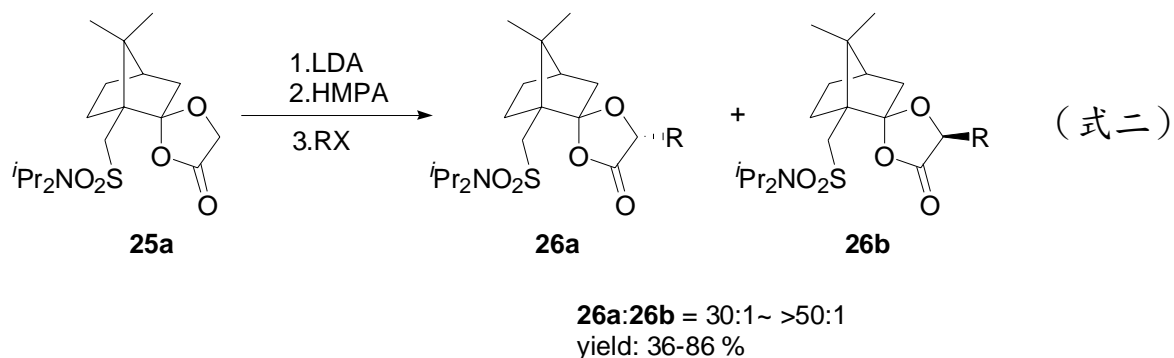
本實驗室張家文先生在合成 α -羧基酸衍生物時⁷，也選用立體位阻效應較大之樟腦衍生物 **20** 為掌性輔助基，先將樟腦衍生物 **20** 結構上的酮基轉換成雙甲基縮酮 **24** 後，在 BF₃·OEt₂ 催化下與乙醇酸 (glycolic acid) 進行縮合反應，得到主要產物 **25a** 和次要產物

25b，兩化合物的選擇性可達 10~13：1，總產率為 76%（圖七）。

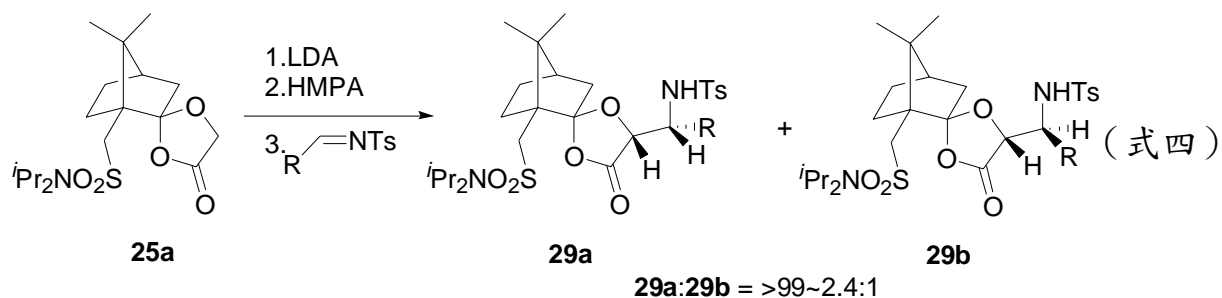


圖七、張家文先生製備內酯縮酮化合物 **25a** 的方法

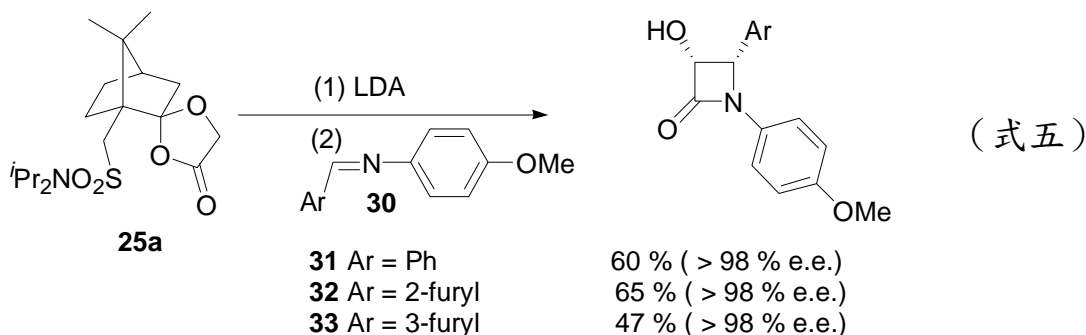
張家文先生接著將主要產物 **25a**，經 LDA 去質子並在 HMPA 存在下，與鹵烷類進行烷基化反應，得到選擇性很好的結果(式二)，再經酸催化的醇解反應，即得鏡像選擇性大於 98% 的 α -羥基酯化合物，並回收 91% 掌性輔助基。(式三)



本實驗室方曉萍小姐在合成亞胺醯醇縮合產物時⁸，利用張家文先生發展出的 1,3-二噁環戊-4-酮化合物 **25a** 為起始物，經 LDA 去質子並在 HMPA 存在下，與 *N*-甲苯磺醯基亞胺進行醯醇縮合反應，得到不錯的立體選擇。(式四)

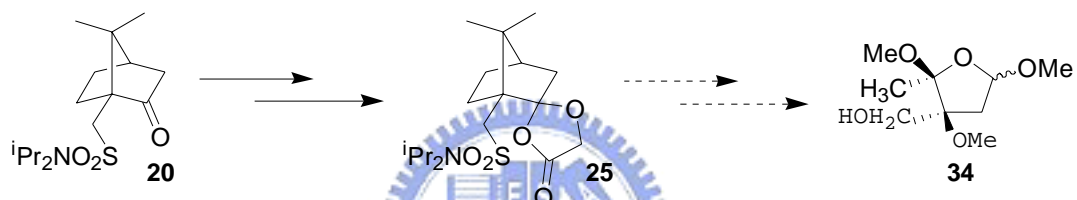


張家文先生參考 Ojima 教授在 1992 年的報導⁹，利用對甲氧基苯環保護的亞胺 **30** 與內酯縮酮 **25a** 衍生之烯醇鹽，進行加成反應，結果成功得到異絲胺酸前驅物 β-內醯胺化合物 **31~33** 分別為單一產物，鏡像超越值大於 98%。(式五)



由實驗室過去結果的分析，以樟腦作為掌性輔助基是相當好的選擇，若將樟腦衍生之 1,3-二噁環戊-4-酮化合物 **16** 改成樟腦磺醯胺衍生之 1,3-二噁環戊-4-酮化合物 **25a**，預期會有下列優點：(1) 在第一步的縮酮反應，有磺醯胺基的引導可能會有較佳的選擇性；(2) 由於

樟腦磺醯胺在 C₁₀ 上的磺醯胺基比樟腦的甲基大，預期在進行官能基化反應時，選擇性應會比樟腦衍生之化合物好；(3) 由於分子極性較大，非鏡像異構物的分離，預期也會比較容易。所以本論文的研究構想，便是延續此一方法，以 *N,N*-二異丙基-10-樟腦磺醯胺 **20** 為掌性輔助基所衍生之 1,3-二噁環戊-4-酮化合物 **25a** 為起始物，經過官能基轉換後，水解後可得到想要的掌性中心，並且嘗試應用於合成 KT6587 片段。(圖七)



圖七、利用實驗室方法應用於合成 KT6587 片段

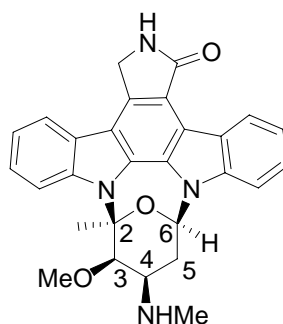
第二章 KT6587 的合成研究

§ 2.1 KT6587 的發現背景

鏈黴菌屬 (*Streptomyces*) 為放線菌門最大的一屬，常分佈於土壤及腐爛植物中。由於鏈黴菌屬於代謝過程中生成的二次代謝物具有抗生素的活性，因此鏈黴菌為研究新型抗生素熱門的菌種。

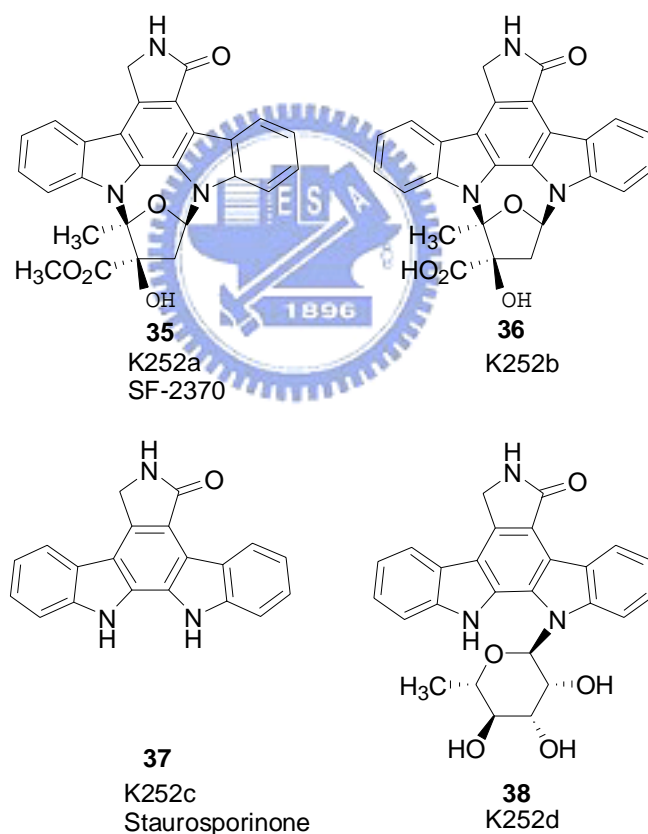
1977 年，Omura 由土壤中分離出一種鏈霉菌 (*Streptomyces staurosporeus*) 其二次代謝物為一種新的生物鹼，並具有抗生素的作用，將之命名為 AM-2282¹⁰。

1978 年，Furusaki 利用 X-ray 繞射確定了 AM-2282 的立體結構，且正式改名為 staurosporine；它的結構可分為上下兩部分（如圖九）：上部份為一吲哚卡唑單體（indolocarbazole）下半部為一六圓環，環上 C2 與 C6 與上半部吲哚的氮相連¹¹，於 C2、C3 及 C4 位置分別有甲基、甲氧基及甲胺基等取代基。



圖九、staurosporine (AM-2282) 的立體結構。

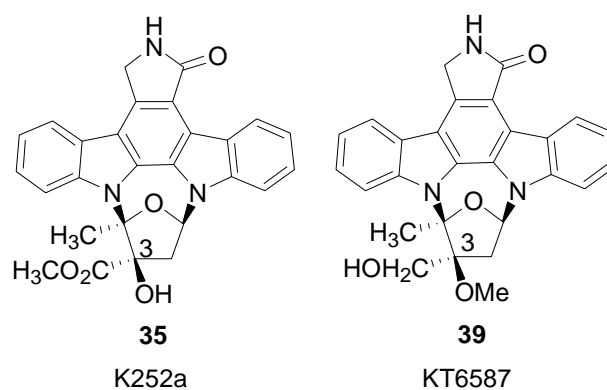
之後，許多含有吲哚咔唑結構的生物鹼陸續被分離鑑定出來。在1985年，Sezaki單離出一具呋喃環連接吲哚咔唑的結構（如圖九），將其命名為SF-2370即目前所知的K252a；一年後，Kase分離出了一些含有吲哚咔唑結構的化合物（如圖十）¹²，也包含K252a，並且發現此類化合物是很好的蛋白質激酶 C 抑制劑（protein kinase C，PKC），可阻斷細胞外界和細胞核之間的訊號傳遞，其中以K252a的效果最好， $IC_{50} = 32nM$ 。



圖十、Kase鑑定出的化合物

隨後科學家發現，含有吲哚咔唑結構的化合物具有許多生物活性可用來治療如：治療阿茲罕莫症¹³、癌症¹⁴及神經失序等疾病¹⁵。

最近發現K252a也具有抑制trk tyrosine kinase的活性，但是K252a在生物體內 (in vivo) 的實驗發現缺乏抗癌的活性，所以我們將目標放在目前已經進入臨床實驗階段第一期 (Phase I)¹⁶的KT6587 (圖十)，K252a的衍生物，它具有治療甲狀腺癌的療效。



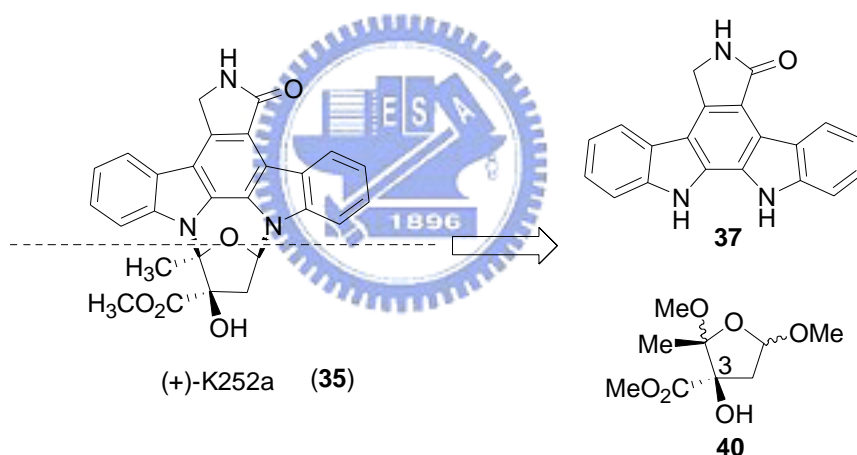
圖十一、K252a 及其衍生物 KT6587

由於此類化合物並不是皆可由自然界中大量的取得，需要仰賴不對稱合成的方法來獲得，在本論文中，針對 KT6587 合成來做研究。

§ 2.2 合成文獻回顧

由於 KT6587 為 K252a 的衍生物，其結構的差異僅在於呋喃上 C3 位置的取代基不同，所以可將合成 K252a 的方法應用於合成 KT6587，以下是有關 K252a 全合成的文獻回顧：

1997年，Wood報導¹⁷了(+)-K252a及(-)-K252a的全合成。其合成策略是將(+)-K252a (**35**)分成上下兩部分，即吲哚咔唑**37**與呋喃**40**，各別進行合成，最後再將兩個片段結合在完成(+)-K252a (**35**)的合成。(圖十一)

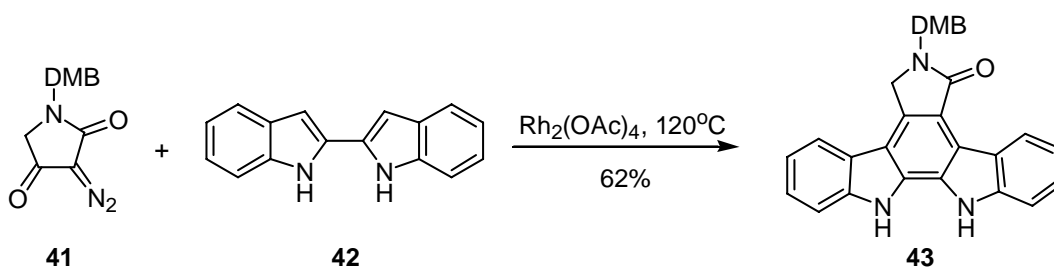


圖十二、(+)-K252a (**35**)的結構

以下分成三部份介紹Wood教授合成K252a的方法：

I. 吲哚咔唑**37**的合成：

使用疊氮內醯胺**41**為起始物，與二吲哚**42**並以Rh₂(OAc)₄為催化劑，於封管120°C條件下反應，可得到產率62%的吲哚咔唑化合物。(圖十三)

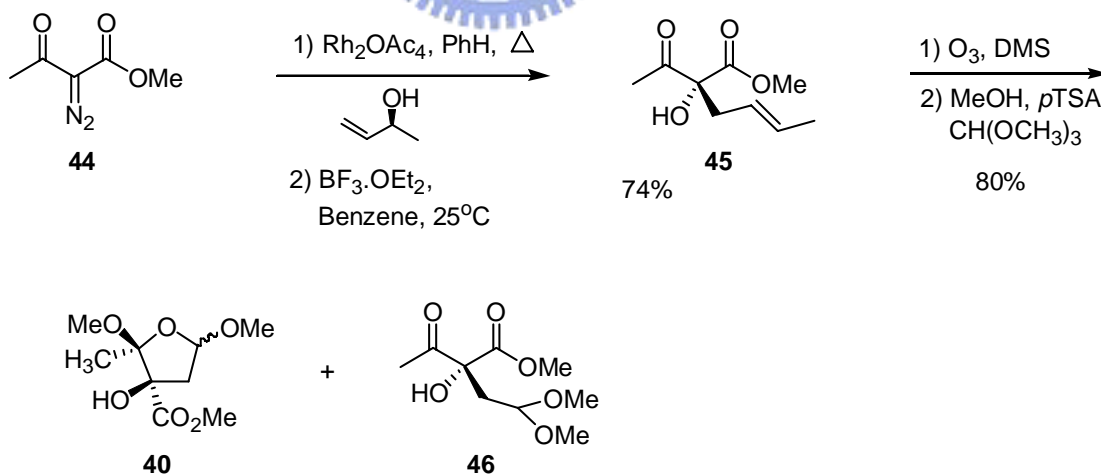


圖十三、K252a的吡啶啉**43**合成流程

II. 吡喃**40**片段的合成：

以疊氮酯為起始物，在 $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ 的催化下與 α -烷醇反應，得到醇酯化合物，接著進行臭氧反應，雙鍵與臭氧形成五環中間體，加入DMS得到醛基化合物，不需純化，繼續於 $p\text{TSA}$ 酸的催化下，進行醛酮的合環反應，可得到乙縮醛化合物**40**、與未合環化合物**46**。(圖十四)

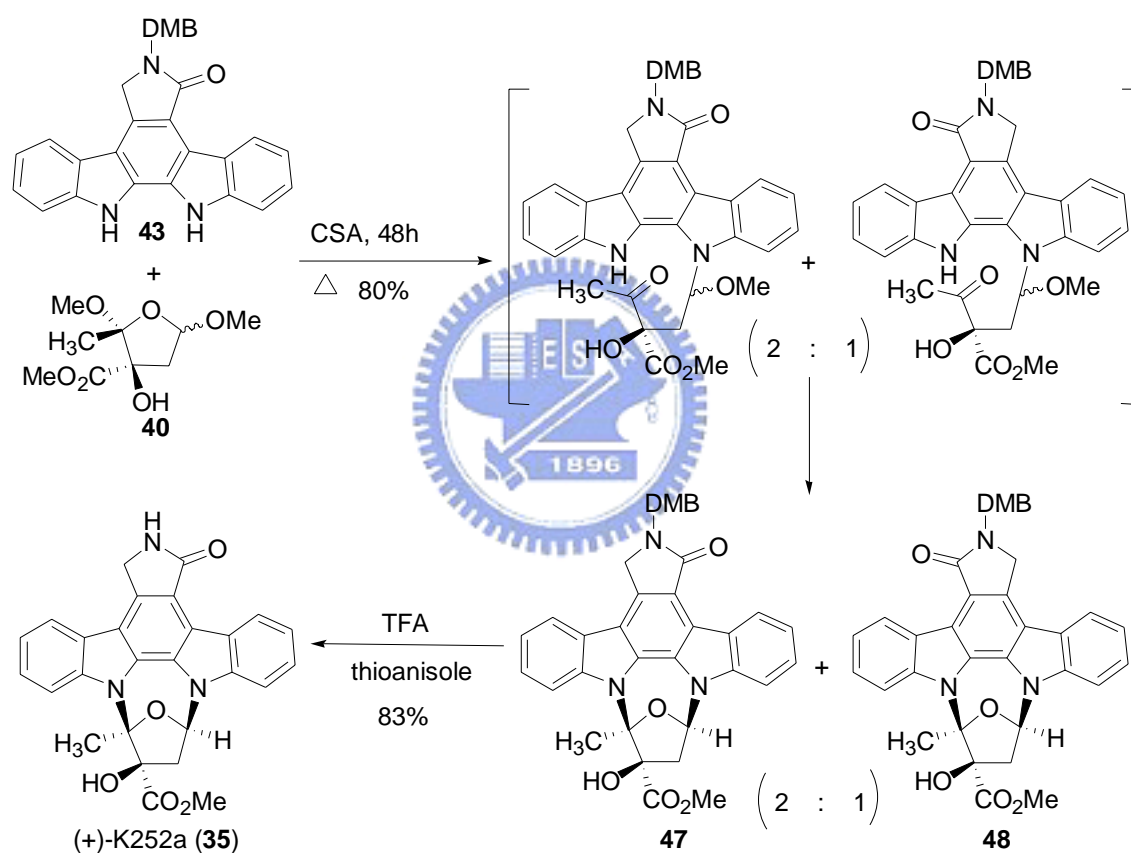
四)



圖十四、K252a吡喃**40**片段的合成

III. K252a的合成：

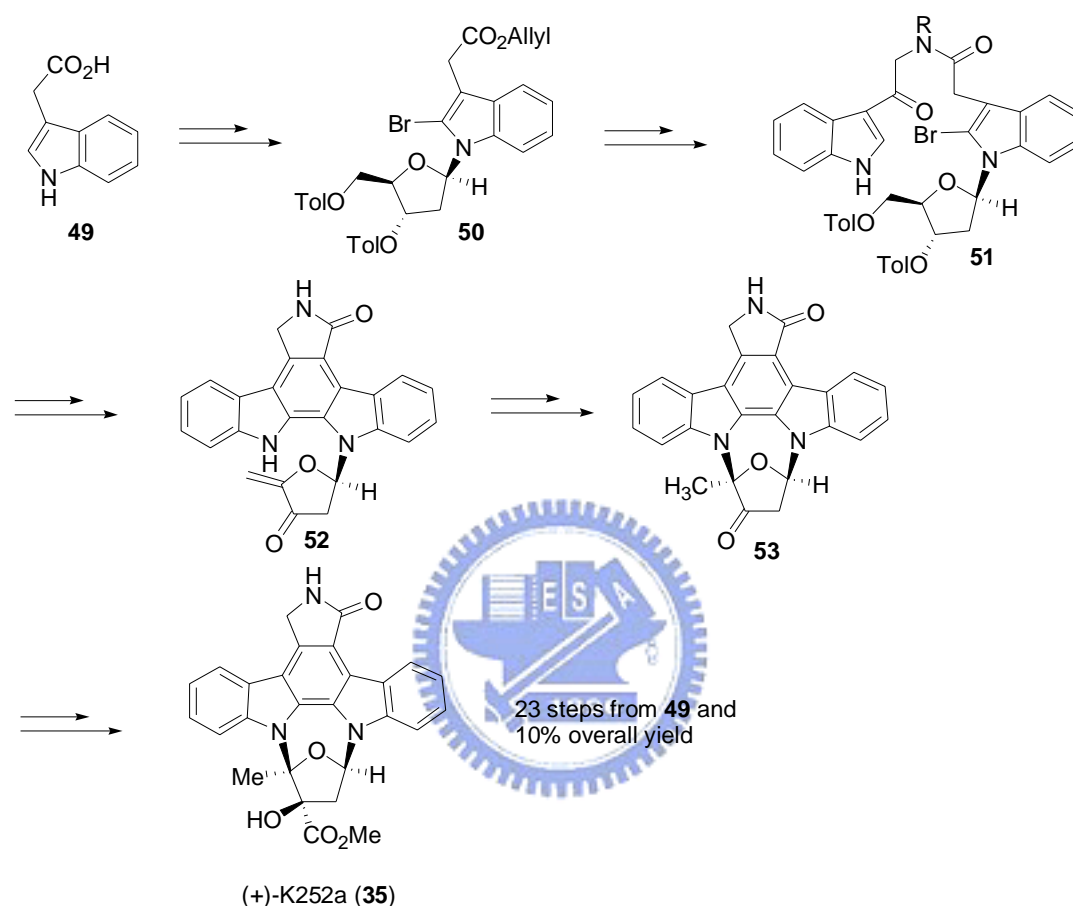
成功建立吲哚咔唑**43**與呋喃**40**後，將呋喃**40**慢慢滴加入含有吲哚
咔唑**43**的二氯乙烷溶液中，在酸的催化下反應即可得合環產物，其異
構物比率為2:1，將主要產物在於硫鎂酸鹽與TFA的條件下，去除DMB
保護得到化合物K252a，總產率為21%。（圖十五）



圖十五、K252a的合環

為了改善合環立體選擇性不佳這問題，1999年，Fukuyama¹⁸發表
另一個合成方法。由化合物**49**為起始物先將呋喃的前驅物接上得到化

化合物**50**，接著才建構吲哚咪唑結構得到化合物**52**，最後合環得到化合物**53**，再經一系列官能基轉換後即完成(+)-K252a的全合成，共二十三步，總產率10%。(圖十六)

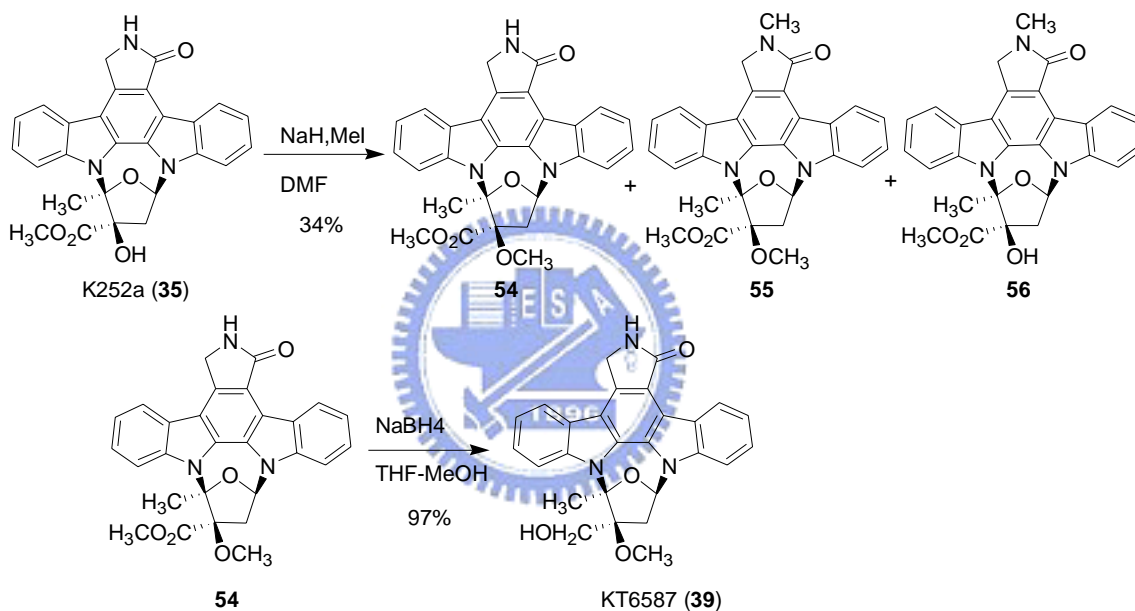


圖十六、Fukuyama 教授合成 K252a 的路徑

比較兩個合成方法，雖然 Fukuyama 教授利用了立體選擇性極佳的合環方法成功的成了 K252a，但卻用了較冗長的合成步驟，以致總產率效率不高，但提供了一個新的 K252a 的合成方法。

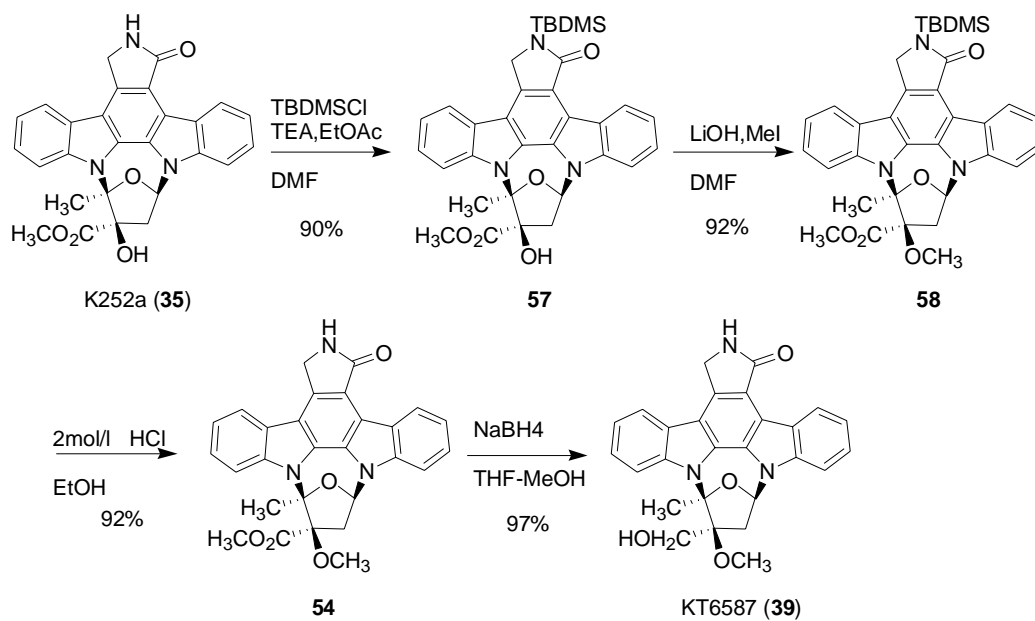
在 1999 年 Kinugawa¹⁹ 報導了 KT6587 的合成方法，以 K252a 為起始物，經過幾次官能基的轉換即可合成 KT6587。

首先利用氫化鈉與甲基碘將 K252a 中咪喃 C3 上的三級醇做甲基化，可以順利得到化產物 **54**，但也伴隨了其它副產物 **55**、**56**，導致產率只有 34%；純化後利用 NaBH₄ 將 C3 上的酯還原成為醇，即得到 KT6587，但兩步產率只有 33%。(圖十七)



圖十七、Kinugawa 教授合成 KT6587 的路徑

為了避開副產物的形成，作者改變了合成的路徑：首先將 K25a 在鹼性條件下做氮的保護基，得到了化合物，接著再進行甲基化反應，得到化合物，接下來進行酸的去保護，之後以同樣的條件做還原反應，雖然多了兩步，總產率可提升到 69%。(圖十八)



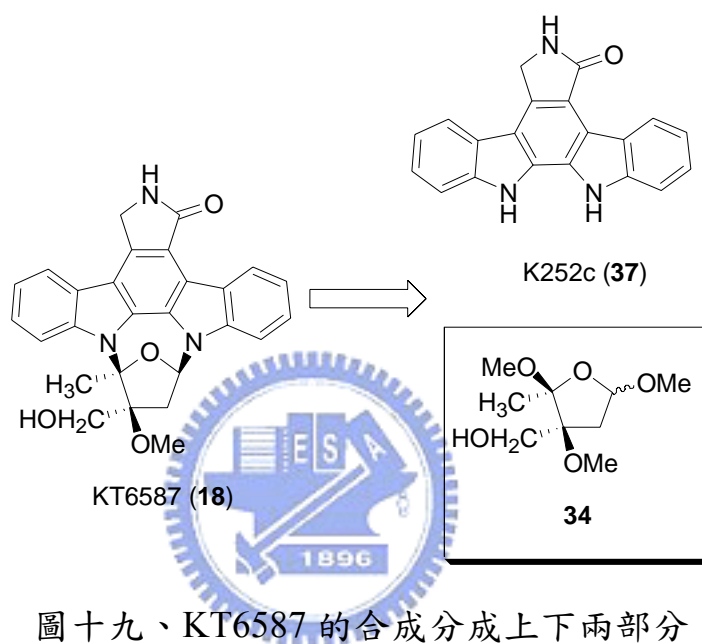
圖十八、Kinugawa 改善合成 KT6587 路徑



§ 2.3 KT6587 的合成研究與討論

2.3.1 逆合成分析

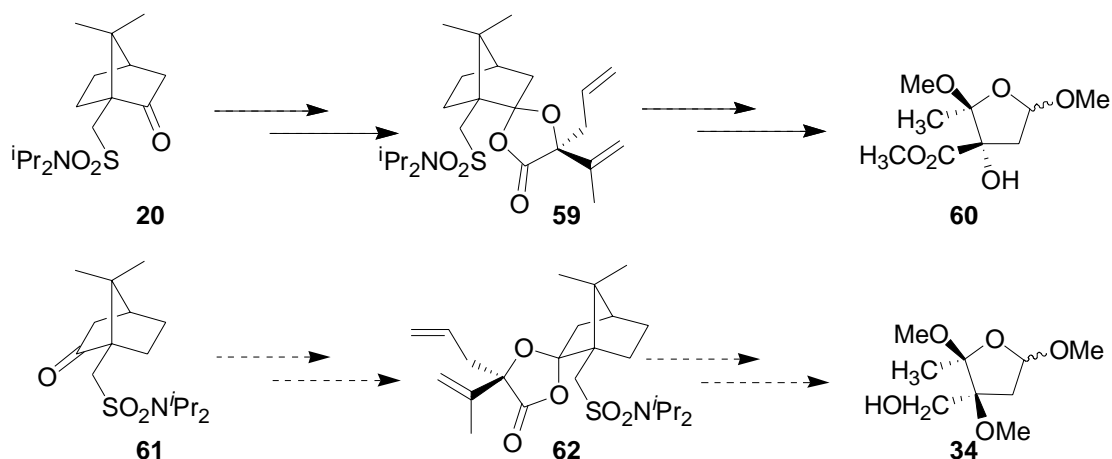
參考 Wood 合成 K252a 的策略，將 KT6587 的合成分成上下兩部分。上半部為 K252c (**37**)；下半部為呔喃 **34**。(圖十九)



圖十九、KT6587 的合成分成上下兩部分

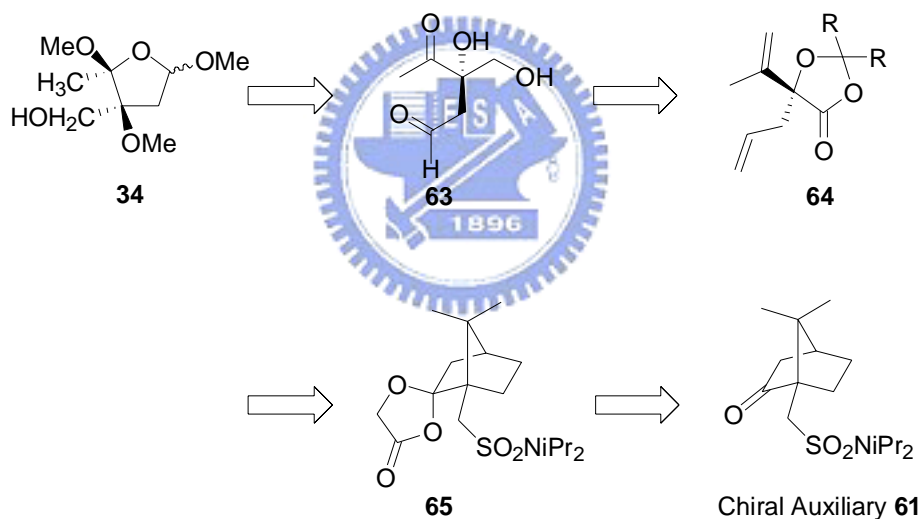
由於 K252c (**37**)結構已有多篇論文發表可參考，所以本論文內容為研究呔喃 **34** 的合成。

本實驗室詹德品博士，曾經利用(*R*)-樟腦輔助基 **20** 合成 K252a 的片段(圖二十)，但卻得到相反的立體位相，所以我們選用(*S*)-樟腦輔助基 **61** 為起始物應可得到如正確位相的中間體 **62**，接著繼續進行官能基轉換後，進而合成 KT6587 的片段呔喃 **34**。(圖二十)



圖二十、合成呋喃 **34** 推測圖

構思了以下的合成策略：

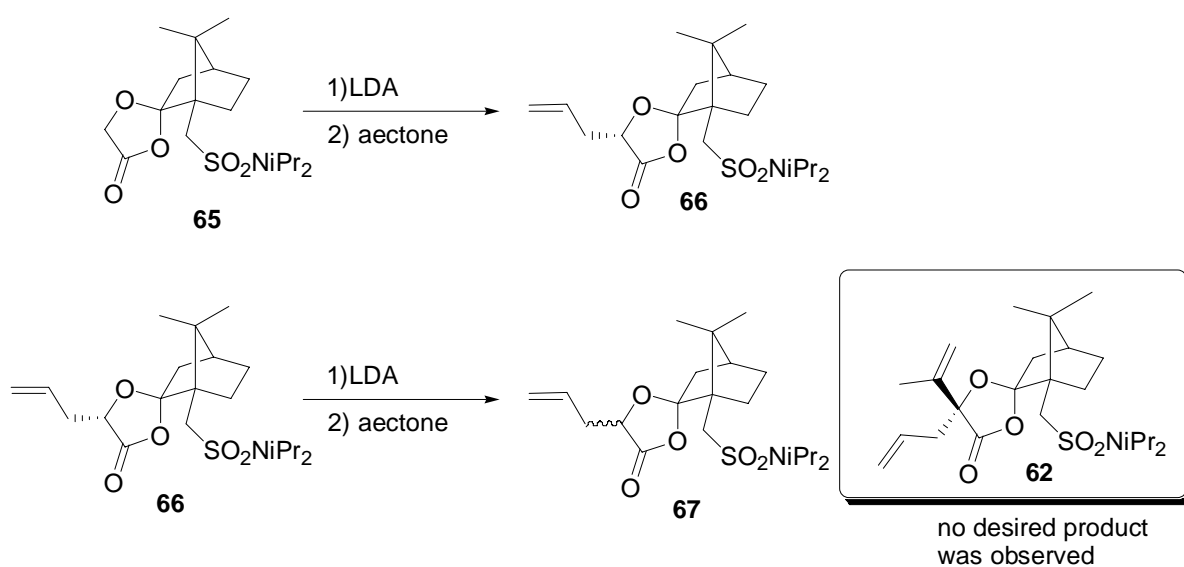


圖二十一、呋喃 **34** 之逆合成分析

我們可利用實驗室發展的樟腦輔助基 **61** 衍伸而成的內酯縮酮化合物 **65** 為起始物，進行兩次烷化反應，可得到中間體 **64**，然後經由還原過程應可得到三級醇 **63**，最後經由酮醛分子內的反應建立呋喃 **34** 的骨架。(圖二十一)

2.3.2 實驗結果與討論

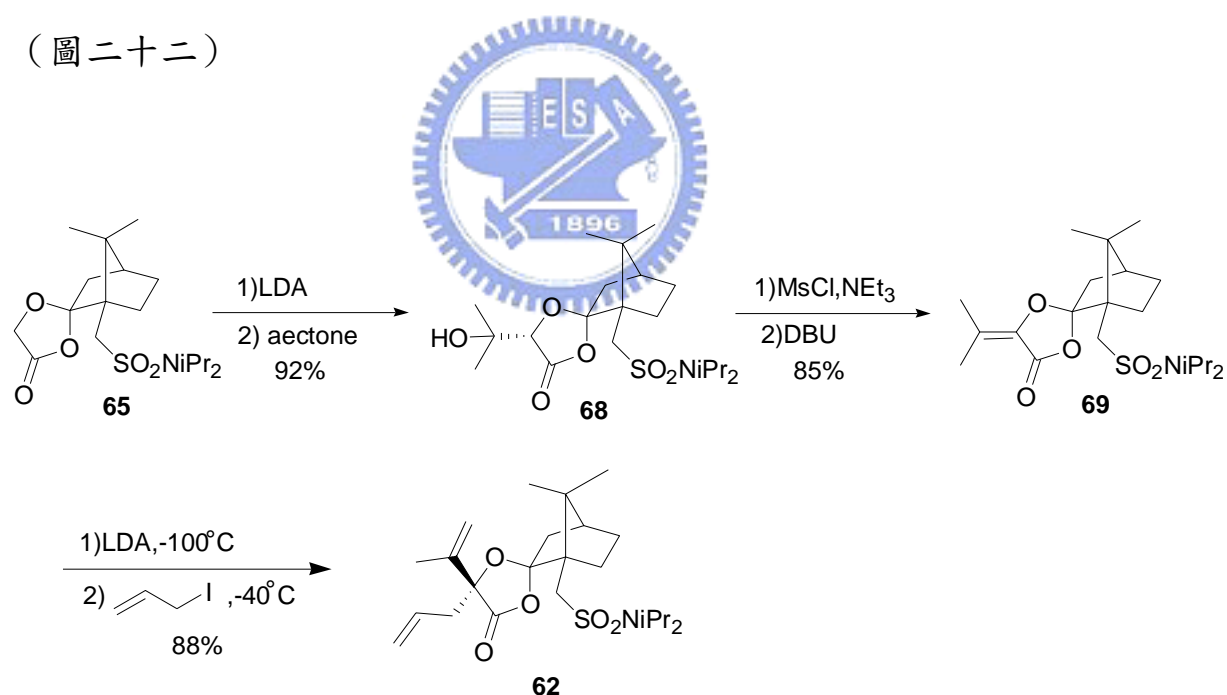
依照本實驗室詹德品博士的實驗結果發現，使用(*R*)-樟腦輔助基會得到與天然物結構相反的立體化學，所以我們的合成策略，一開始選用(*S*)-樟腦輔助基為起始物，合成內酯縮酮化合物 **65** 後，與 2-烯丙基碘進行烷化反應，之後再與丙酮進行第二次烷化反應，推測能夠得到所欲建立的掌性中心。以 1,3-二噁環戊-4-酮化合物 **65** 為起始物，在-100 °C 下，以 LDA 抓掉 α 位置的質子，形成烯醇化物，再加入 2-烯丙基碘進行反應，回溫至-78 °C 攪拌一小時後，可得到 98% 高產率的單一產物 **66**。接著將化合物 **66** 以同樣的方法，以 LDA 再次抓掉 α 位置的質子，再加入丙酮進行反應，但是並沒有發生預期的結果。(圖二十一)



圖二十二、化合物 **65** 進行烷化反應的結果

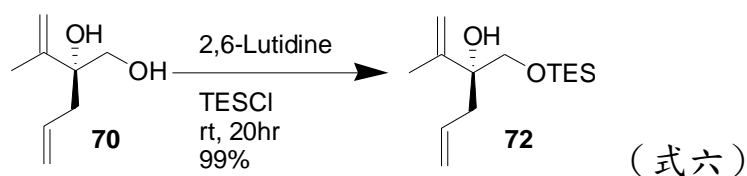
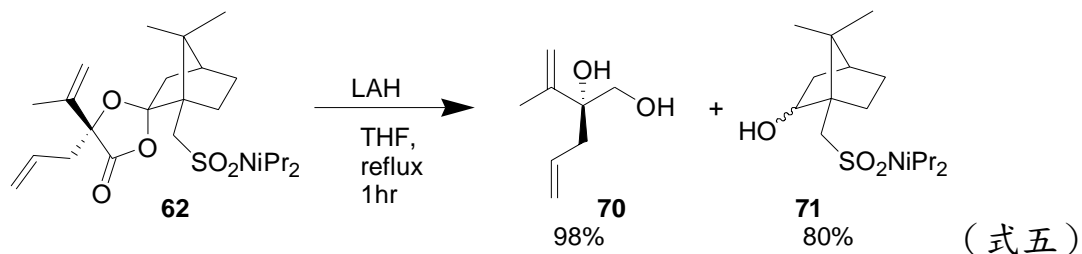
由於無法經由兩次烷化反應即得到想要的立體組態，參考本實驗室詹德品先生的方法，利用 1,3-二噁環戊-4-酮化合物 **65** 為起始物，在 $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下，以 LDA 去質子化後，再加入丙酮進行醇醛反應，回溫至 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 攪拌一小時後，可得到 92% 高產率的單一產物 **68**。接著將所得到的羥基以三乙胺為鹼的條件下，接上甲磺醯基，再以 DBU 進行進行 β 消去反應，順利得到環外雙鍵產物 **69**，化合物 **69** 接著在 $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下以 LDA 去質子化後，加入 2-烯丙基碘進行烷化反應，回溫至 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 攪拌一小時，得到 α -烷化產物 **62**，建立出所需要的四級碳中心。

(圖二十二)

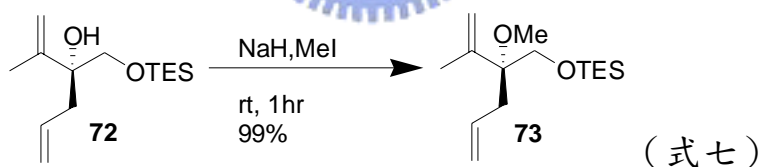


圖二十三、化合物 **62** 的合成

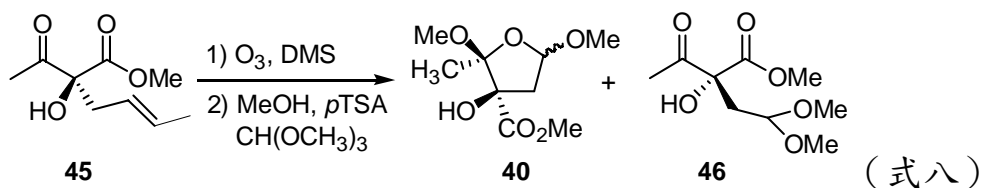
化合物 **62** 經由氫化鋁鋰還原後，可得到二醇 **70** (式五) 繼續將二醇 **70** 經由 2,6-二甲基吡啶鹼性條件下，將化合物上的一級醇與三乙基矽烷做選擇性保護。(式六)



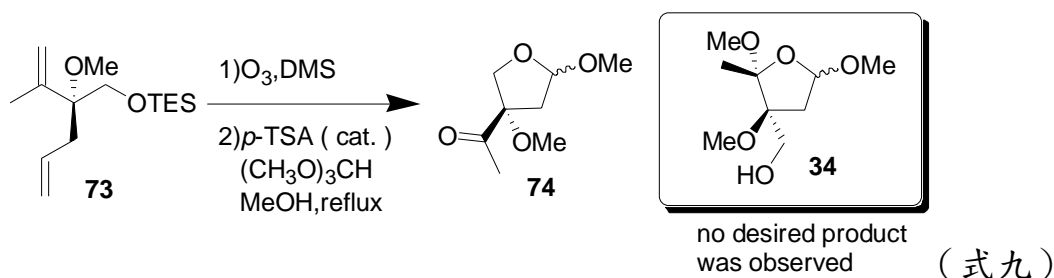
觀察化合物 **72** 結構，下一步為進行三級醇的甲基化，我們使用氫化鈉的條件下，加入甲基碘後反應一小時，可以得到高產產率的化合物 **73**。(式七)



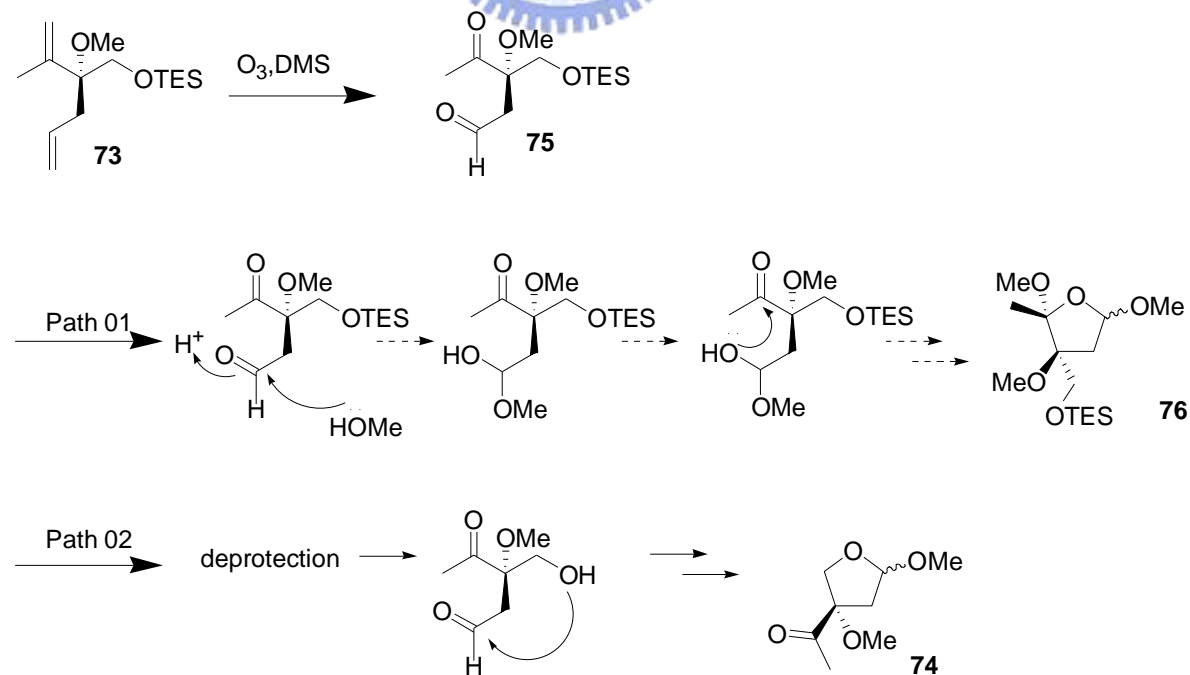
依照 Wood 教授合成 K252a 的文獻: 化合物 **45** 先進行臭氧化得到酮醛中間體後，移去溶劑不做純化，在酸的催化下繼續進行合環的反應，可得到乙縮醛化合物 **40** 與 **46**。(式八)



依照文獻的條件及步驟，我們也將化合物 73 進行臭氧化反應後，濃縮之後隨即以甲醇為溶劑與原甲酸三甲酯進行反應溶劑與及及原甲酸三甲酯進行反應迴沒有得到我們預期的產物得到。(式九)



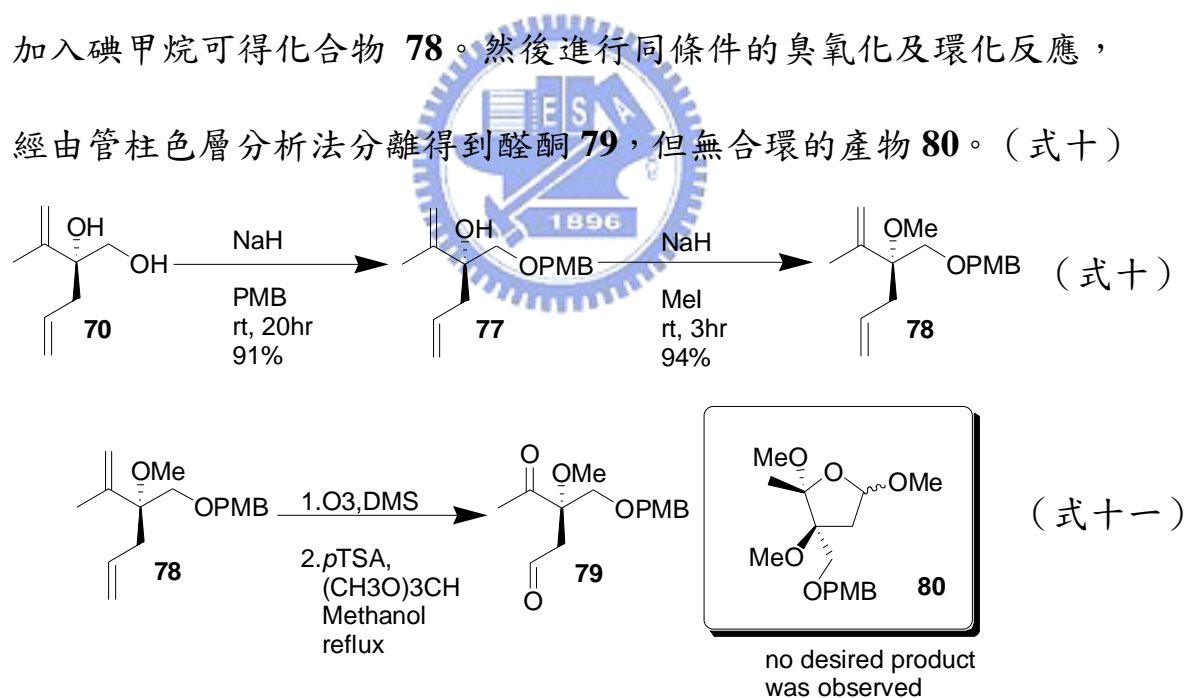
由產物結果推論，猜測此條件下的反應機構可能有兩種路徑，第一種路徑可能是親核劑先攻擊醛基，使醛基帶電已繼續攻擊酮基，形成乙縮醛化合物 76，此路徑為我們所希望進行的反應；第二種路徑可能是在酸的條件下，酸先去掉了三乙基矽烷的保護得到醇，醇接著攻擊醛因而得到產物 74。(圖二十四)



圖二十四、形成化合物 74 推測的機構

由於結果為推測的第二種路徑，所以應是環化反應條件太激烈，我們試著將環化條件降低，依照控制變因法，我們將化合物在相同酸性條件的催化下，在室溫進行反應，結果仍是得到非預期的產物。依照以上的實驗結果，三乙基矽烷的保護基在酸性條件下會進行推測的第二種路徑，所以我們嘗試使用在酸性條件下較穩定的保護基（對甲氧基苄基，PMB）。

將二醇 **70** 於氫化鈉的鹼性條件，加入溴甲基對甲氧基苄基（PMBBr）可得化合物 **77**。接著使用一樣的鹼性條件（氫化鈉），加入碘甲烷可得化合物 **78**。然後進行同條件的臭氧化及環化反應，經由管柱色層分析法分離得到醛酮 **79**，但無合環的產物 **80**。（式十）



由於以上的實驗發現，醛酮 **79** 可以穩定存在，所以我們將化合物經由臭氧化後，隨即純化，希望得到單一的醛酮後，再做進一步的合環反應，減少合環反應所產生的變因。

§ 2.4 結論

自然界有許多天然物分子是具有某種療效，但由於天然物分子產量低，常難以大量分離提純，且常來自非再生資源，甚至得從稀有物種身上萃取，為了大量取得天然物分子，又不大量濫砍濫殺生物，所以，需要仰賴不對稱合成的方法來獲得。

本論文的研究構想，利用實驗室的樟腦輔助基，可以有效率的建立立體中心：以 1,3-二噁環戊-4-酮化合物 **65** 為起始物，經過兩次的烷化反應，可以建立正確立體結構，經由還原反應得到中間體 **70**，再做官能基轉換後，依照文獻結果，應可以在酸性條件下進行合環得到呋喃 **80**。

雖然目前未成功的得到合環產物 **80**，但是我們知道醛酮 **79** 可以穩定存在，對我們來說是很重要的，之後我們做完臭氧化後，即可通過管柱色層分析法得到醛酮 **79**，以減少下一步合環產生的變因，應可以合成 KT6587 的片段，進而完成 KT6587 的全合成。

第三章 實驗部份

§ 3.1 一般實驗方法

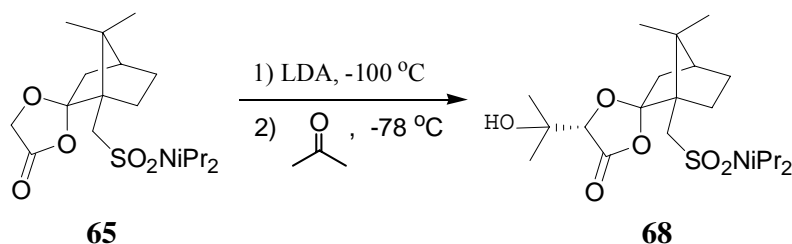
1. 氫核磁共振光譜 (^1H NMR) 測定係使用 Varian Unity-400 型 (400 MHz); 碳核磁共振光譜 (^{13}C NMR) 測定係使用 Varian Unity-400 型 (100 MHz)。所用之溶劑為氯仿- d_1 ，氫光譜化學位移係以四甲基矽烷 $\delta = 0.00\text{ppm}$ 為內基準或氯仿 (CDCl_3) $\delta = 7.24\text{ppm}$ 為內基準，碳光譜化學位移係以四甲基矽烷 $\delta = 0.00\text{ppm}$ 為內基準或氯仿 (CDCl_3) $\delta = 77.0\text{ppm}$ 為內基準，其多重性 (multiplicity) 係使用 DEPT (distortionless enhancement by polarization transfer)，脈衝次序的技巧測定之。光譜單位(δ)為 ppm，耦合常數(J)單位為 Hz。s 表單峰(singlet); d 表雙重峰(doublet); t 表三重峰(triplet); q 表四重峰(quartet); quintet 表五重峰; septet 表七重峰; m 表多重峰(multiplet); br 表寬波峰(broaden band)。
2. 質譜測定係使用 Jeol D100 型質譜儀或氣相層析質譜儀 GC-MS INCOS-50 型，僅列出強度大及重要解離峰線，相對於基峰(base peak)之百分比在括弧內，電子撞擊式(EI)離子化電壓為 32eV，FAB 表快速原子撞擊游離源；高解析度質譜(HRMS)係使用 JEOL TMS HX100 高解析度質譜儀。

3. 紅外線光譜(IR)測定係使用 Bomem MB 100FT 型紅外線光譜儀測定之。
4. 比旋值 $[\alpha]_D$ 之測定係使用 JASCO DIP-1000 型旋光儀，以鈉光為光源、Horiba SEPA-300 型旋光儀，以鈉光為光源。
5. 減壓濃縮係使用 Büchi Rotavapor R111 型旋轉濃縮機。
6. 管柱色層分析(column chromatography)係使用 Merck Art. No. 7734 或 9385 型矽膠。
7. 沖提液(eluent)、展開液(development solvent)和萃取用之溶劑皆為蒸餾過工業級溶劑。



§ 3.2 實驗步驟

(1*R*,2*S*,5'*S*)-*N,N*-Diisopropyl{2-spiro-2'-[5'-(1''-hydroxy-1''-methylethyl)-1',3'-dioxolan-4'-one]-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-1-yl}methanesulfonamide (**68**) 的合成



氫氣下，將二異丙胺 (0.22 毫升, 1.69 毫莫耳) 溶於四氫呋喃 (0.6 毫升) 中，於 0°C 下將 2.5M 的正丁鋰 (2.60 毫升, 6.50 毫莫耳) 逐滴加入，混合物在 0°C 下攪拌三十分鐘後，將反應瓶移入至含正己烷和液氮的冷卻浴中，待冷卻浴溫度調整至 -100°C 左右，將化合物 **65** (2.01 克, 5.38 毫莫耳) 溶於四氫呋喃 (8 毫升) 逐滴慢慢加入反應瓶中 (約 20 至 30 分鐘)，在 -100°C 下攪拌 30 分鐘後，將反應瓶改以丙酮和乾冰冷卻浴回溫至 -78°C 後，將丙酮 (0.6 毫升, 8.01 毫莫耳) 逐滴加入反應瓶中，攪拌一小時後，加入 2% 草酸水溶液 (6 毫升)，並回溫至 0°C，以 2% 草酸水溶液中中和至 PH=6~7 間。以乙酸乙酯萃取 (40 毫升/三次)，有機層經飽和食鹽水清洗後，以無水硫酸鈉乾燥除水，經過濾和濃縮，粗產物利用管柱色層分析法 (以乙酸乙酯：正己烷=1：3 為沖提液) 純化分離，得到化合物 **68** (2.13 克, 92%)。

化合物 **68** 的光譜資料：

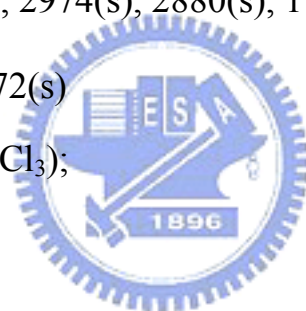
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 4.34(s, 1H), 3.70(Septet, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.29(d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.59(d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.40(s, 1H), 2.37-2.27(m, 2H), 1.95-1.88(m, 1H), 1.82-1.79(m, 3H), 1.35(s, 4H), 1.30-1.28(m, 14H), 1.01(s, 3H), 0.88(s, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 171.2 (C), 117.8 (C), 82.1 (CH), 71.2(C), 55.0 (C), 52.3 (CH_2), 51.0 (C), 48.2 (CH), 47.1 (CH_2), 43.6 (CH), 6.4 (CH_2), 25.6 (CH_2), 25.2(CH_3), 25.0 (CH_3), 22.4 (CH_3), 21.9 (CH_3), 20.4 (CH_3), 20.0 (CH_3);

IR cm^{-1} (neat) 3514(w), 2974(s), 2880(s), 1794(s), 1458(s), 1372(s),

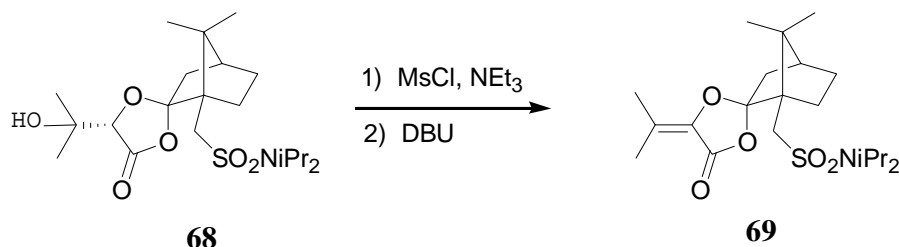
1137(s), 980(s), 756(s), 572(s)

$[\alpha]_{\text{D}}^{25.7} +14.40$ (c 3.0, CHCl_3);



(1*R*,2*S*)-*N,N*-Diisopropyl[2-spiro-2'-(5'-isopropylidene- 1',3'-dioxolan-4'-one)-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-1-yl]

methanesulfonamide (**69**) 的合成



將化合物 **68** (1.16 克, 2.69 毫莫耳) 溶於二氯甲烷 (12 毫升) 中, 反應瓶移至冰浴, 於 0°C 下加入三乙基胺 (3.7 毫升, 26.90 毫莫耳), 攪拌 5 分鐘後, 加入甲磺醯氯 (1.0 毫升, 13.45 毫莫耳), 回至室溫, 攪拌 20 小時後, 加入水 (20 毫升) 並以乙酸乙酯萃取 (20 毫升/三次), 有機層經飽和食鹽水清洗後, 以無水硫酸鈉乾燥除水, 經過濾和濃縮, 得到淡黃色粗產物, 將其溶於二氯甲烷 (6 毫升) 中, 加入 DBU (0.8 毫升, 5.38 毫莫耳), 攪拌 6 小時後, 加入水 (10 毫升) 並以乙酸乙酯萃取 (20 毫升/三次), 有機層經飽和食鹽水清洗後, 以無水硫酸鈉乾燥除水, 經過濾和濃縮, 粗產物利用管柱色層分析法 (以乙酸乙酯: 正己烷= 1:4 為沖提液) 純化分離, 得到化合物 **69** (0.91 克, 85%)。

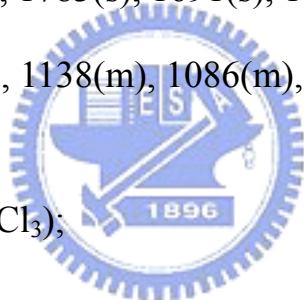
化合物 **69** 的光譜資料：

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 3.62(septet, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.13(d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.62(d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.33-2.21(m, 2H), 2.06(s, 3H), 1.83-1.81(m, 2H), 1.76(s, 3H), 1.40-1.30(m, 2H), 1.25-1.22(m, 2H), 1.04(s, 3H), 0.93(s, 3H);

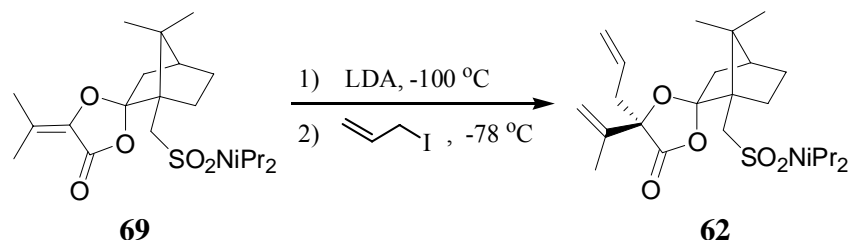
¹³C NMR (100MHz,CDCl₃) δ161.6(C), 133.9(C), 118.5(C), 115.2(C), 54.5(C), 51.5(CH₂), 50.8(C), 47.9(CH), 45.4(CH₂), 43.5(CH), 26.3(CH₂), 24.2(CH₂), 22.0(CH₃), 21.8(CH₃), 20.4(CH₃), 19.6(CH₃), 18.8(CH₃), 16.0(CH₃);

IR cm⁻¹ (neat) 2971(s), 1783(s), 1691(s), 1457(m), 1396(m), 1373(m), 1285(m), 1235(s), 1171(s), 1138(m), 1086(m), 1026(s), 978(s), 755(s), 573(s);

[α]_D^{17.4} +56.35 (c 1.0, CHCl₃);



(1*R*,2*R*,5'*R*)-*N,N*-Diisopropyl[2-spiro-2'-(5'-allyl-5'-isopropenyl-1',3'-dioxolan-4'-one)-7,7-dimethylbicyclo[2.2.1]hept-1-yl]methanesulfonamide (**62**) 的合成



氫氣下，將二異丙胺(0.31 毫升，2.39 毫莫耳)溶於四氫呋喃(1.5 毫升)中，於 0°C 下將 2.5M 的正丁鋰(0.88 毫升，2.21 毫莫耳)逐滴加入，混合物在 0°C 下攪拌三十分鐘後，將反應瓶移入至含正己烷和液氮的冷卻浴中，待冷卻浴溫度調整至 -100°C 左右，將化合物 **69** (0.76g, 1.84 毫莫耳) 溶於四氫呋喃(5 毫升)逐滴慢慢加入反應瓶中(約 20 至 30 分鐘)，在 -100°C 下攪拌 30 分鐘後，再逐滴加入含 2-丙烯基碘(0.25 毫升，2.76 毫莫耳)之四氫呋喃(0.5 毫升)溶液，將反應瓶改以丙酮和乾冰冷卻浴回溫至 -78°C 並攪拌一小時，然後加入 2% 草酸水溶液(2 毫升)，並回溫至 0°C，以 2% 草酸水溶液中中和至 PH= 6~7 間。以乙酸乙酯萃取(20 毫升/三次)，有機層經飽和食鹽水清洗後，以無水硫酸鈉乾燥除水，經過濾和濃縮，粗產物利用管柱色層分析法(以乙酸乙酯：正己烷= 1：6 為沖提液)純化分離，得到白色固體化合物 **62** (0.73, 88%)。

化合物 **62** 的光譜資料：

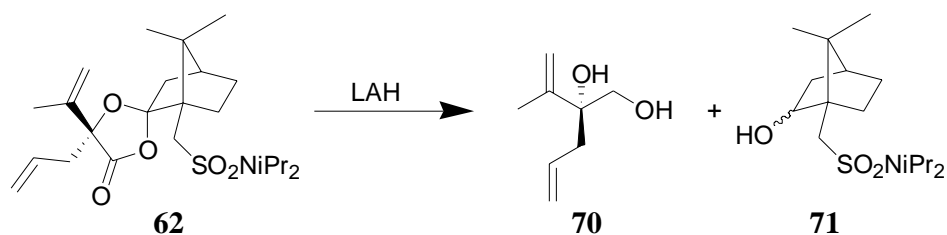
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ5.71-5.61(m, 1H), 5.14-5.06(m, 3H), 4.91(t, *J* = 1.2 Hz, 1H), 3.63(septet, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.16(d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.59(d, *J* = 14 Hz, 1H), 2.56-2.44(m, 2H), 2.31(dt, *J* = 14, 3.6 Hz, 1H), 2.17-2.12(m, 2H), 1.89(d, *J* = 0.4 Hz, 3H), 1.79-1.74(m, 3H), 1.30-1.25(m, 1H), 1.22(d, *J* = 5.2 Hz, 6H), 1.20(d, *J* = 5.2 Hz, 6H), 1.03(s, 3H), 0.93(s, 3H);

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ171.0(C), 141.8(C), 130.9(CH), 119.5(CH₂), 116.6(C), 112.6(CH₂), 83.8(C), 54.6(C), 51.9(CH₂), 50.1(C), 47.9(CH), 46.8(C), 44.4(CH₃), 41.9(CH₂), 26.5(CH₂), 25.2(CH₂), 23.0(CH₃), 21.5(CH₃), 20.9(CH₃), 20.0(CH₃), 18.5(CH₃);

IR cm⁻¹ (neat) 3077(s), 2964(m), 1786(s), 1642(s), 1455(m), 1412(s), 1392(s), 1371(s), 1334(s), 1121(m), 981(s), 776(s), 663(s), 576(s);

[α]_D^{22.9} +19.04 (*c* 1.0, CHCl₃);

(*R*)-2-Isopropenyl-pent-4-ene-1,2-diol (**70**)的合成



將化合物 **62** (0.91 克，2.01 毫莫耳) 置於雙頸瓶中，並加入無水四氫呋喃溶液 (12 毫升)，在 -78°C 下將 1M 氫化鋁鋰 (3 毫升，3 毫莫耳) 逐滴加入，反應二十分鐘，再回溫至室溫；將反應瓶移至油浴中並加熱迴流，反應 2 小時，再回至室溫。在 0°C 之下滴加飽和氯化銨水溶液 (100 毫升) 終止反應，以二氯甲烷萃取 (100 毫升×3)，收集有機層，再以飽和食鹽水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥、過濾和濃縮。粗產物以管柱色層分析法分離 (以甲醇 : 二氯甲烷 = 1:10 為沖提液)，得淡黃色液體 **70** (0.28 克，98%) 和白色固體 **71** (0.48 克，80%)。

化合物 **70** 的光譜資料：

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 5.78-5.67(m, 1H), 5.15-5.00 (m, 4H),

3.63-3.47 (m, 2H), 2.43-2.28 (m, 3H), 1.87 (br, 1H), 1.75(m, 3H);

$^{13}\text{C NMR}$ (100MHz, CDCl_3) δ 145.7(C), 132.7(CH), 117.9(CH_2),

112.2(CH_2), 77.2(C), 67.0(CH_2), 39.6(CH_2), 19.2(CH_3);

IR cm^{-1} (neat) 3401(w), 3078(s), 2927(m), 1642(s), 1444(w), 1277(m),

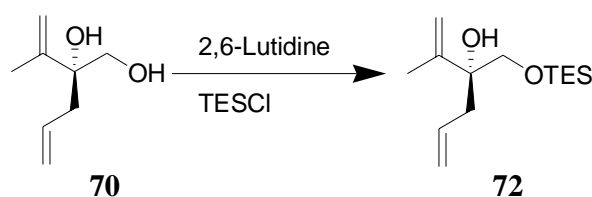
1064(m), 995(m), 908(m), 752(m), 572(m);

$[\alpha]_{\text{D}}^{26.4}$ +18.57 (c 4.0, CHCl_3);



(*R*)-Triethyl-(2-isopropenyl-2-methoxy-pent-4-enyloxy)-silane (**72**)

的合成



於室溫及氬氣系統下，將化合物 **70** (0.28 克，1.97 毫莫耳) 與二氯甲烷 (4 毫升) 攪拌均勻後，依序加入 2,6-lutidine (1.57 毫升，4.93 毫莫耳) 及 TESCl (0.50 毫升，3 毫莫耳)，反應 30 分鐘後，將反應瓶移至室溫，反應 20 小時後，在 0°C 之下，以蒸餾水 (5 毫升) 終止反應，用二氯甲烷萃取 (20 毫升×3)，收集有機層，再以飽和食鹽水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥、過濾和濃縮。粗產物以管柱色層分析法分離 (以乙醚：正己烷 = 1 : 10 為沖提液)，得淡黃色液體 **72** (0.50 克，99%)。

化合物 **72** 的光譜資料：

^1H NMR(**400MHz,CDCl₃**) δ 5.82-5.72 (m, 1H), 5.07-5.00 (m, 3H), 4.90 (quintet, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.50 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 2.66 (s, 1H), 2.32 (m, 2H), 1.72 (s, 3H), 0.94 (t, $J = 8$ Hz, 9H), 0.59 (q, $J = 8$ Hz, 6H);

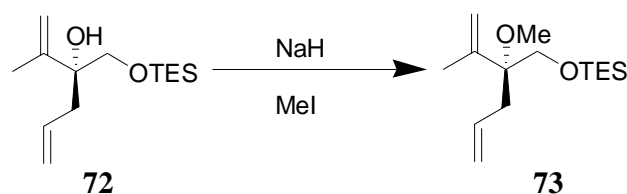
^{13}C NMR (**100MHz,CDCl₃**) δ 146.4(C), 133.7(CH), 117.3(CH₂), 111.8(CH₂), 76.6(C), 687.9(CH₂), 40.3(CH₂), 19.5(CH₃), 6.7(CH₃), 4.3(CH₂);

IR cm⁻¹ (**neat**) 3564(w), 3077(s), 2956(m), 2914(m), 2877(m), 1642(s), 1458(m), 1415(m), 1241(s), 1094(w), 1005(m), 909(s), 815(s), 742(s);

$[\alpha]_{\text{D}}^{26.7}$ +1.21 (c 2.1, CHCl₃);



(*R*)-Triethyl-(2-isopropenyl-2-methoxy-pent-4-enyloxy)-silane (**73**)



於室溫及氬氣系統下，將氫化鈉(90 毫克，2.3 毫莫耳，60% w/w)置於已除水之乾燥雙頸瓶中，並加入無水四氫呋喃溶液(4 毫升)攪拌均勻；於冰浴下依序將事先已溶於無水四氫呋喃溶液(1 毫升)的化合物 **72** (0.12 克，0.5 毫莫耳)及碘甲烷(0.63 毫升，10 毫莫耳)緩慢滴入反應溶液中，反應於室溫下攪拌 1 小時；在冰浴下，以蒸餾水(10 毫升)終止反應，以二氯甲烷萃取(20 毫升×3)，收集有機層，再以飽和食鹽水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥、過濾和濃縮。粗產物以管柱色層分析法分離(以乙醚：正己烷= 1：20 為沖提液)，得淡黃色液體 **73** (0.13 克，99%)。

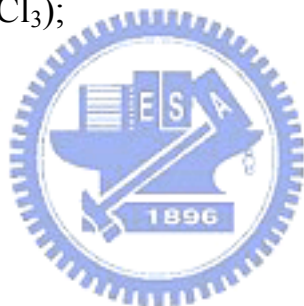
化合物 **73** 的光譜資料：

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 5.77-5.67 (m, 1H), 5.11-5.04 (m, 3H), 4.83 (s, 1H), 3.63 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.53-2.41 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 0.92 (t, $J = 8$ Hz, 9H), 0.56 (q, $J = 8$ Hz, 6H);

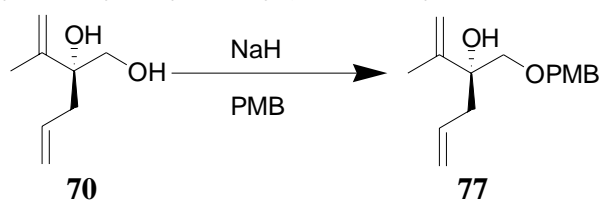
^{13}C NMR (100MHz, CDCl_3) δ 144.7(C), 133.7(CH), 117.0(CH_2), 114.1(CH_2), 80.8(C), 62.9(CH_2), 49.5(CH_3), 35.2(CH_2), 18.6(CH_3), 6.5(CH_3), 4.2(CH_2);

IR cm^{-1} (neat) 3077(s), 2877(m), 2825(s), 1642(s), 1458(m), 1414(s), 1239(s), 1004(m), 901(m), 815(m), 742(m), 637(s);

$[\alpha]_{\text{D}}^{27.5}$ +10.08 (c 6.3, CHCl_3);



(*R*)-3-(4-Methoxy-benzyloxymethyl)-2-methyl-hexa-1,5-dien-3-ol (**77**)



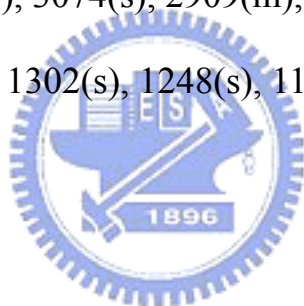
於室溫及氬氣系統下，將氫化鈉(60 毫克, 1.50 毫莫耳, 60% w/w) 置於已除水之乾燥雙頸瓶中，並加入無水四氫呋喃溶液(4 毫升)攪拌均勻；在 0°C 之下，依序將事先已溶於無水四氫呋喃溶液(1 毫升)的化合物 **70** (85 毫克, 0.60 毫莫耳) 及 PMBBBr (0.11 毫升, 0.72 毫莫耳) 緩慢滴加入反應溶液中，反應於室溫下攪拌 20 小時；在 0°C 之下，以蒸餾水(10 毫升)終止反應，以二氯甲烷萃取(20 毫升×3)，收集有機層，再以飽和食鹽水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥、過濾和濃縮。粗產物以管柱色層分析法分離(以乙醚：正己烷 = 1 : 20 為沖提液)，得淡黃色液體 **77** (144 毫克, 91%)。

化合物 **77** 的光譜資料：

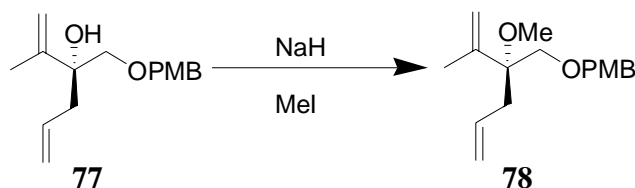
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.86(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.79-5.68 (m, 1H), 5.07 (s, 1H), 5.04 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.50 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.45(d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.35(d, 9.2 Hz, 1H), 2.49 (s, 1H), 2.37-2.27(m, 2H), 1.70 (s, 3H) ;

¹³C NMR (100MHz, CDCl₃) δ159.2(C), 146.5(C), 133.2(CH), 129.9(C), 129.2(CH), 117.7(CH₂), 113.7(CH), 111.9(CH₂), 76.4(C), 74.7(CH₂), 73.1(CH₂), 55.1(CH₃), 40.5(CH₂), 19.4(CH₃);

IR cm⁻¹ (neat) 3354(w), 3074(s), 2909(m), 2860(m), 1640(s), 1612(s), 1586(s), 1513(s), 1442(s), 1302(s), 1248(s), 1173(s), 1092(s), 1035(s), 996(s), 907(s), 820(s);



(*R*)-1-(2-Isopropenyl-2-methoxy-pent-4-enyloxymethyl)-
4-methoxy-benzene (**78**)



於室溫及氬氣系統下，將氫化鈉（78 毫克，1.95 毫莫耳，60% w/w）置於已除水之乾燥雙頸瓶中，並加入無水無水四氫呋喃溶液（3 毫升）攪拌均勻；在 0°C 下，依序將事先已溶於無水無水四氫呋喃溶液（1 毫升）的化合物 **77**（0.1 克，0.39 毫莫耳）及碘甲烷（0.49 毫升，7.80 毫莫耳）緩慢滴加入反應溶液中，反應於室溫下攪拌 3 小時；在 0°C 之下，以蒸餾水（10 毫升）終止反應，以二氯甲烷萃取（20 毫升×3），收集有機層，再以飽和食鹽水溶液洗滌，無水硫酸鈉乾燥、過濾和濃縮。粗產物以管柱色層分析法分離（以乙酸乙酯：正己烷 = 1：6 為沖提液），得淡黃色液體 **78**（0.1 克，94%）。

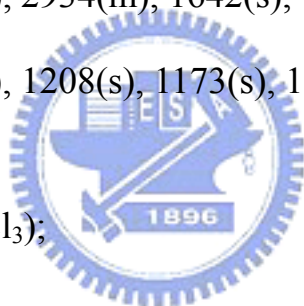
化合物 **78** 的光譜資料：

¹H NMR (400MHz,CDCl₃) δ 7.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.68-5.58 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.99(s, 1H), 4.83 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.46 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.52 (dd, *J* = 7.2, 1H), 2.40 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.67 (s, 3H);

¹³C NMR(100MHz,CDCl₃) δ159.1(C), 144.3(C), 133.6(CH), 130.3(C), 129.3(CH), 117.5(CH₂), 114.3(CH), 113.6(CH), 80.3(C), 72.9(CH₂), 69.1(CH₂), 55.2(CH₃), 49.8(CH₃), 36.7(CH₂), 18.7(CH₃);

IR cm⁻¹ (neat) 3076(s), 2934(m), 1642(s), 1613(s), 1587(s), 1514(s), 1455(m), 1362(s), 1302(s), 1208(s), 1173(s), 1101(s), 1037(s), 996(s), 909(s), 820(s);

[α]_D^{27.2} +7.71 (c 1.3, CHCl₃);



參考文獻

1. Calne, D. B.; Sandlar, M. *Nature* **1970**, 226, 21.
2. "Reagents, Catalysts and Building Blocks for Enantioselective Synthesis Resolving Agent" Merck's Chiralica.
3. 劉宏信，清華大學七十五學年度碩士論文。
4. 卜詩堯，清華大學八十學年度博士論文。
5. 葉家宗，清華大學七十七學年度碩士論文。
6. (a) 林怡秀，清華大學七十九學年度碩士論文。(b) Uang, B.-J.; Lin, Y.-S.; Hsu, C.-Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, 1, 219.
7. 張家文，清華大學博士論文，1999。
8. 方曉萍，清華大學碩士論文，2001。
9. Eohao, M.; Briguard, T.; Sun, C. M.; Park, Y. H.; Ojima, I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5737.
10. Omura S, Iwai Y, Hirano A, Nakagawa A, Awaya J, Tsuchiya H, Takahashi Y, Masuma R (1977). *J. Antibiot.* 30 (4): 275–282
11. Funato N, Takayanagi H, Konda Y, Toda Y, Harigaya Y, Omura S (). *Tetrahedron Lett.* **1994**. **35** (8): 1251-1254
12. (a) Kase, H.; Iwahashi, K.; Matsuda, Y. *J. Antibiot.* **1986**, 39, 1059.
(b) Nakanishi, S.; Matsuda, Y.; Iwahashi, K.; Kase, H. *J. Antibiot.* **1986**, 39, 1066.

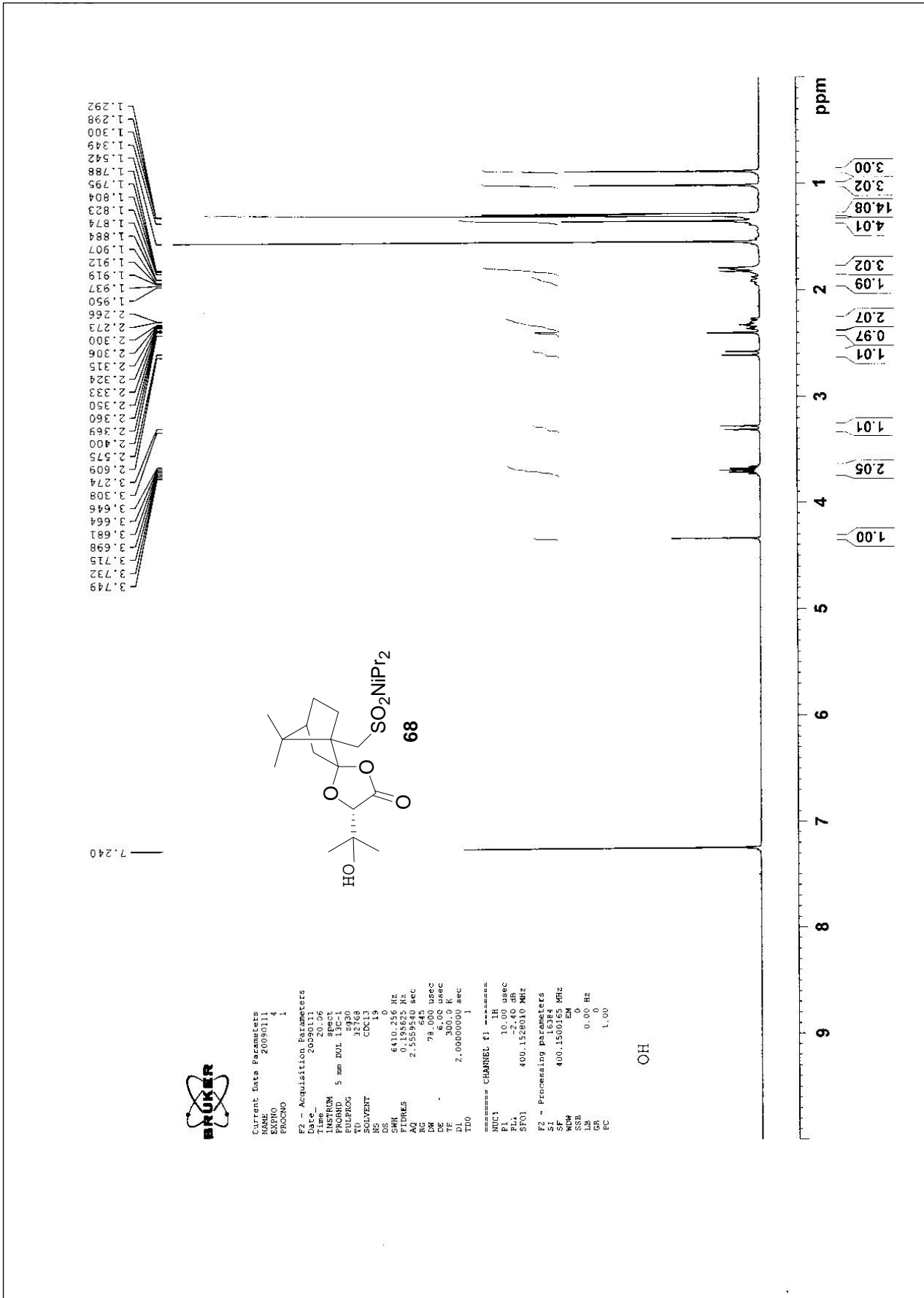
- (c) Yasuzawa, T.; Iida, T.; Yoshida, M.; Hirayama, N.; Takahashi, M.; Shirahata, K.; Sano, H. *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 1072.
13. (a) Masliah, E.; Cole, G. M.; Hansen, L. A.; Mallory, M.; Albright, T.; Terry, R. D.; Saitoh, T. *J. Neurosci.* **1991**, *11*, 2759.
- (b) Gandy, S.; Czernik, A. J.; Greengard, P. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1988**, *85*, 6218.
14. Omura, S.; Sasaki, Y.; Iwai, Y.; Takeshima, H. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 535.
15. Knußel, B.; Hefti, F. *J. Neurochem.* **1992**, *59*, 1987.
16. Sheila J. Miknyoczki, Hong Chang, Andres Klein-Szanto, Craig A. Dionne and Bruce A. Ruggeri, *Clinical Cancer Research.* **1999**, *Vol. 5*, 2205.
17. Wood, J. L.; Stoltz, B. M.; Dietrich, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10413.
18. Kobayashi, Y.; Fujimoto, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6501.
19. Kinugawa, M.; Mimura, Y.; Masuda, Y.; Murakata, C.; Ogasa, T.; Kasai, M. *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3(2)*; 131.

附錄

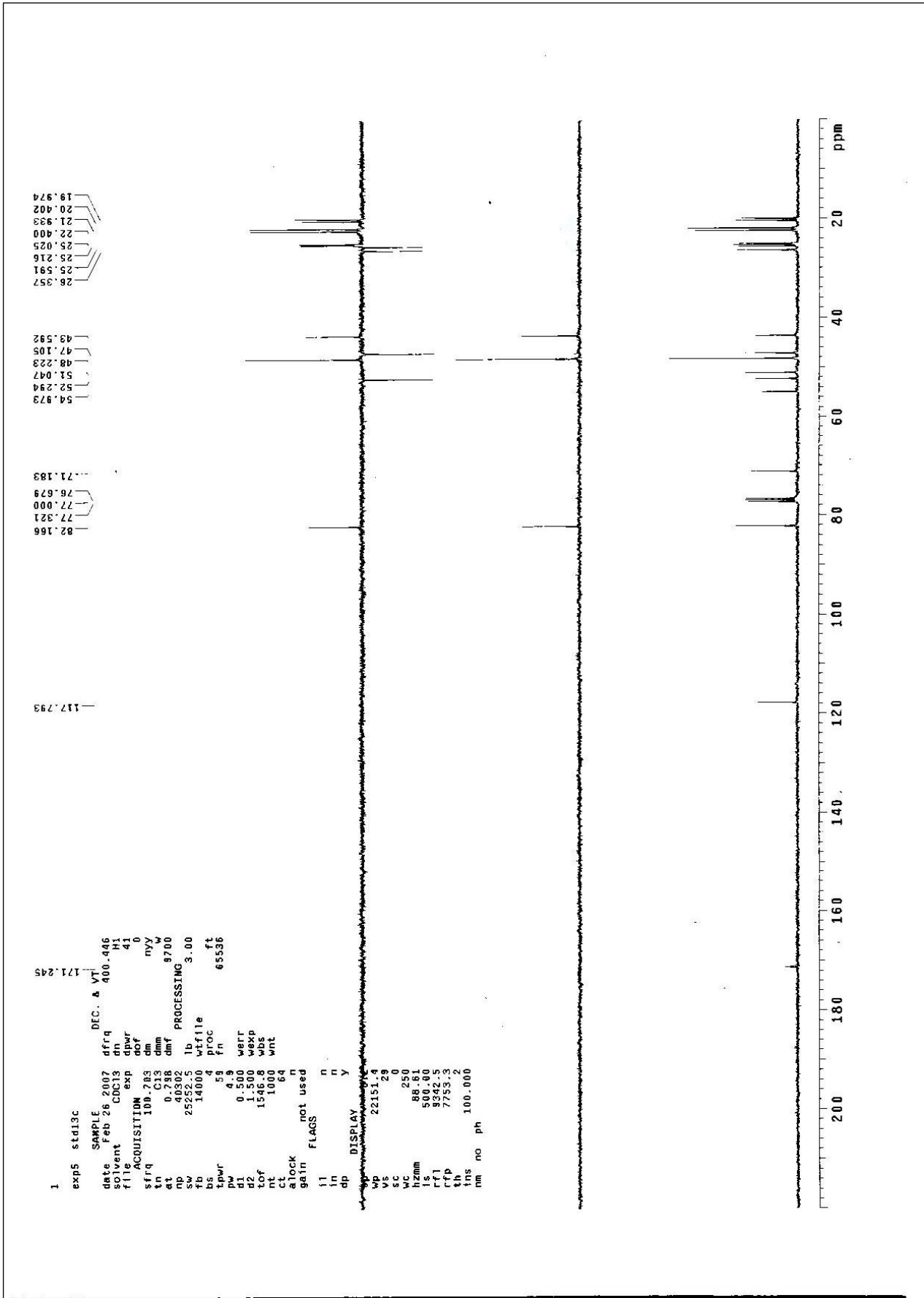
^1H 核磁共振光譜圖

^{13}C 核磁共振光譜圖





化合物 68¹H 核磁共振光譜圖

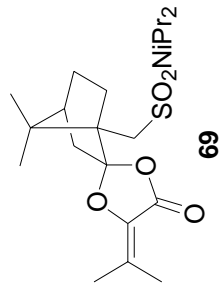


化合物 68¹³C 核磁共振光譜圖

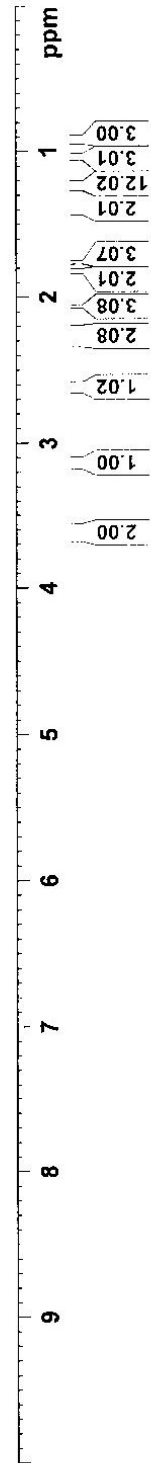


Client Data Parameters
NAME 20090111
EXTNO 5
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date 20090111
Time 20.16
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm DGL 13C-1
TOUPROG zgpg30
SOLVENT CDCl3
NS 41
DS 0
AQ 647.0 sec
SI 0.795625 Hz
STIDRES 2.5559540 sec
RG 322
DM 78.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
TD0 1
----- CHANNEL F1 -----
NUC1 1H
P1 10.00 usec
PL1 -2.40 dB
SFO1 400.1528010 MHz
F2 - Processing parameters
SI 16384
SF 400.1500159 MHz
AQ 647.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
D0 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00

double bond



3.672
3.655
3.638
3.621
3.603
3.586
3.569
3.152
3.117
2.638
2.603
2.325
2.315
2.299
2.289
2.280
2.273
2.264
2.239
2.233
2.215
2.206
2.064
1.828
1.820
1.812
1.776
1.767
1.403
1.392
1.375
1.363
1.357
1.351
1.340
1.330
1.313
1.298



化合物 69 的 ^1H 核磁共振光谱图



Current: Data Parameters
NAME 20090111
EXPNO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters

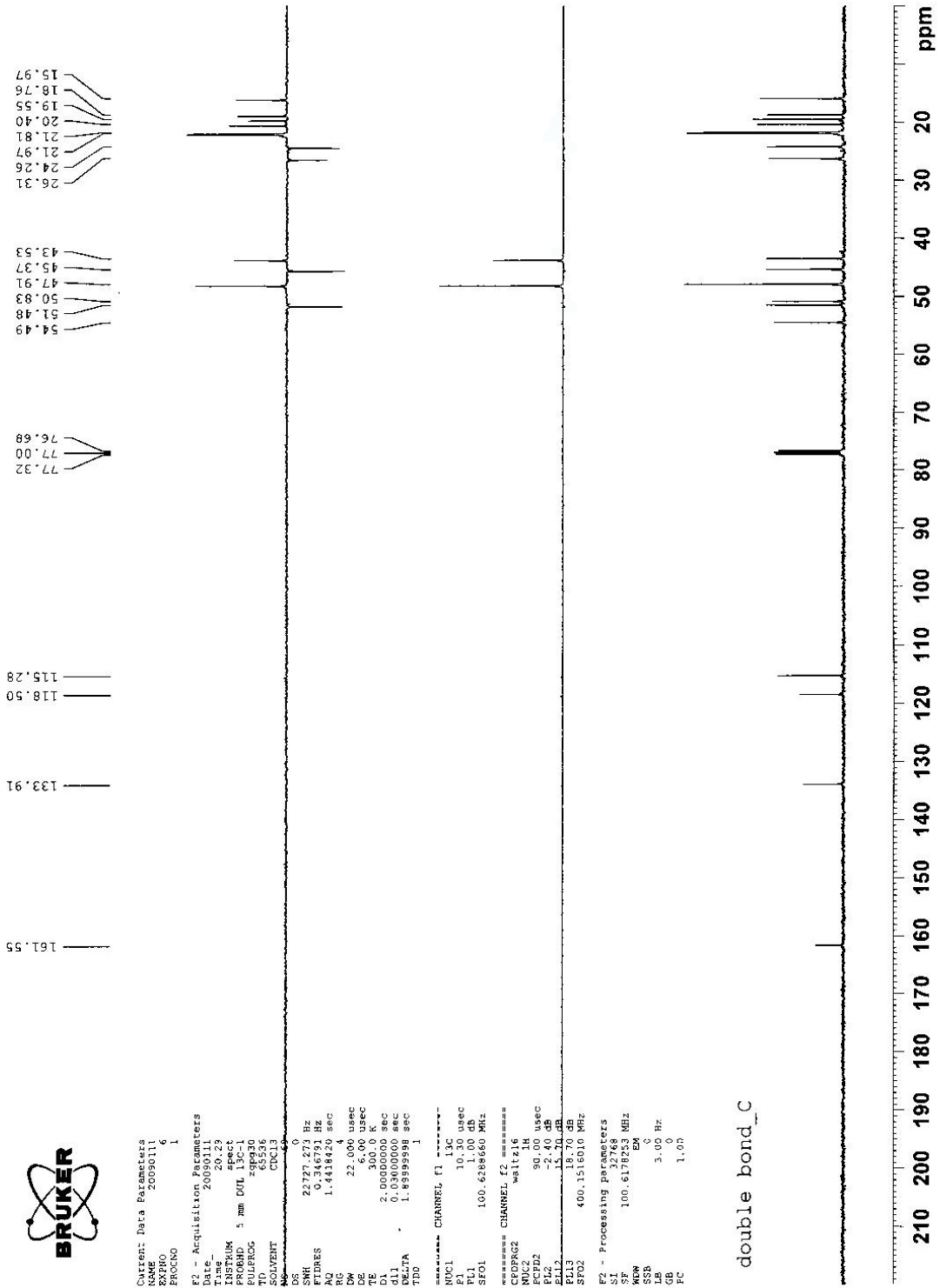
Date_ 20090111
Time 20.29
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
DS 0
SWH 22727.273 Hz
FIDRES 0.346791 Hz
AQ 1.4418420 sec
RG 22.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
ZG 0.000000 sec
d11 0.000000 sec
DELTA 1.8595998 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----

NUC1 13C
P1 10.10 usec
PL1 1.00 dB
SFO1 100.6288660 MHz
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PL2 19.00 dB
PL12 15.70 dB
PL13 18.70 dB
SFO2 400.1516010 MHz

F2 - Processing parameters

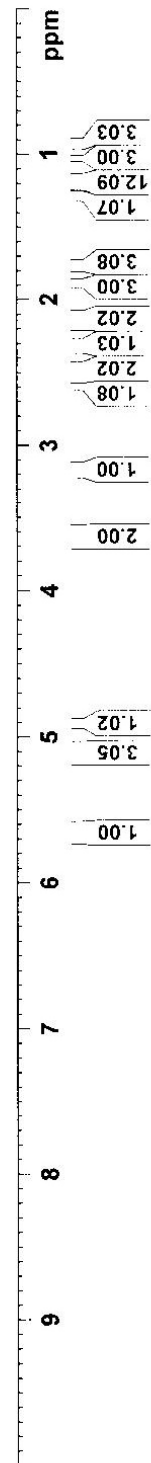
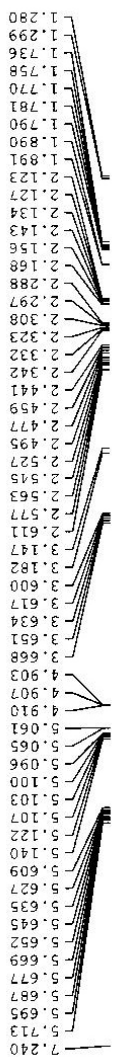
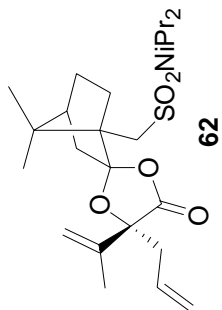
SI 32768
SF 100.6178253 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 0
PC 1.00



化合物 69 ¹³C 核磁共振光譜圖



Current Data Parameters
NAME Jy1156
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20091002
Time 15:34
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm BBL 13C-1
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 8
DS 0
AQ 6410.26 Hz
FIDRES 0.156625 Hz
AQ 2.5559540 sec
RG 36
DW 78.000 usec
DE 3.000 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
TD0 1
----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 10.00 usec
PL1 -2.40 dB
SE1 400.1528010 MHz
F2 - Processing parameters
SI 16384
SF 400.1500166 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00



化合物 62 的 ^1H 核磁共振光谱图

```

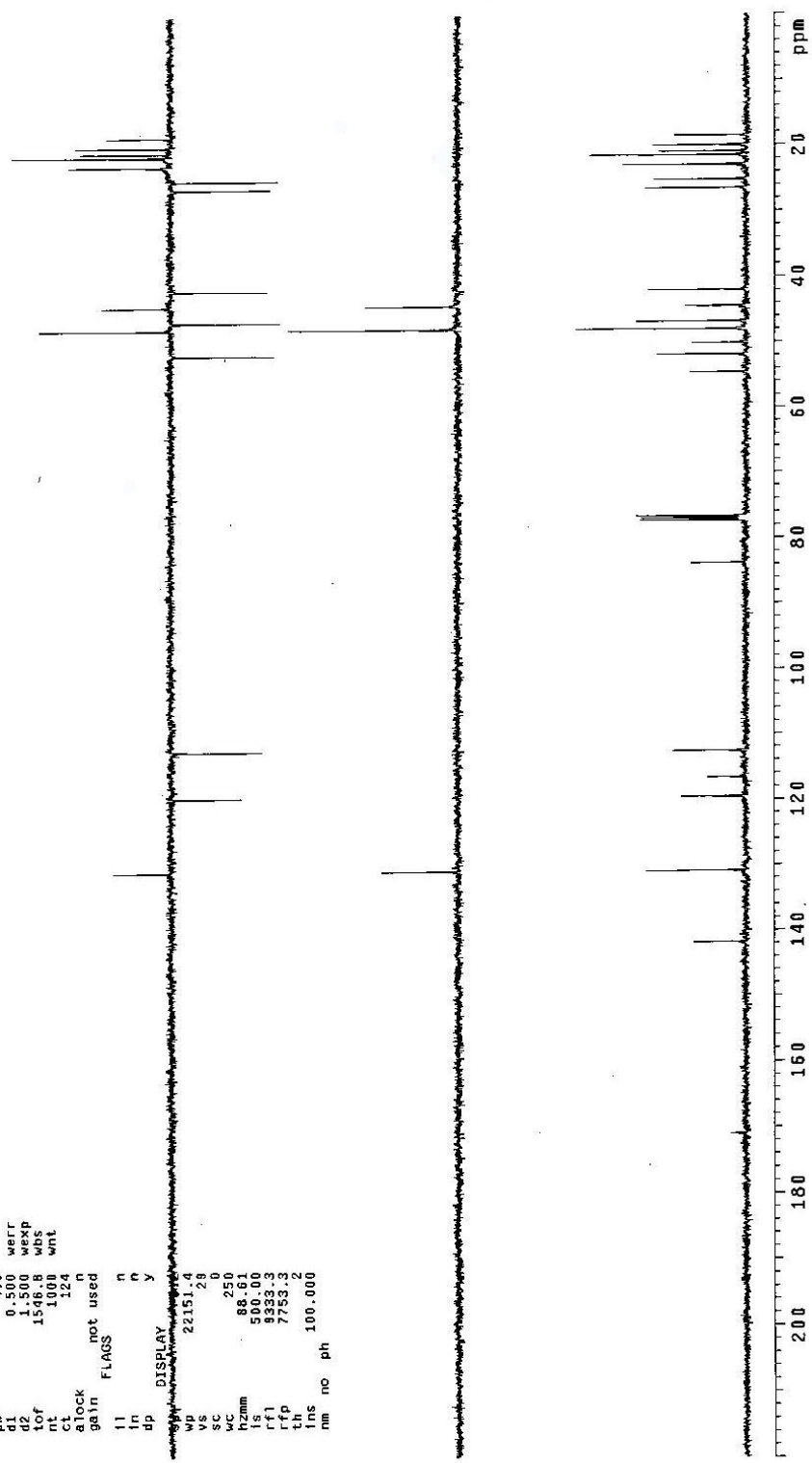
3 exp5 std13c
SAMPLE date Feb 26 2007 dfrq DEC. & VT 170.977
solvent CDC13 dn H1 400.446
file exp dpr 41
ACQUISITION 203 dof 0
$frq 100.623 dm my 9700
n 0.788 dmf 9700
pb 40302.5 lb PROCESSED 3.80
sw 25252.5 wf file
fb 14000 proc fl
bs 4 fn 65536
tpwr 4.9
pw 0.500 werr
dl 1.500 wsf
10f 1548.8 WSP
nt 1000 wnt
ct 124
alock not used
gain not used
FLAGS n
ll n
ln n
dp y
DISPLAY
wp 22151.4
vs 28
sc 0
wc 250
hzmm 88.61
ls 500.00
rfi 7753.3
tb 100.000
ins 100.000
nm no ph

```

```

141.825
130.850
119.531
116.615
112.566
83.773
77.314
72.000
76.679
54.806
51.858
50.050
47.932
46.792
44.427
41.939
26.456
25.166
22.951
21.458
20.877
19.951
18.481

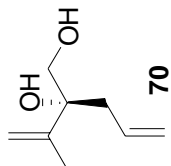
```



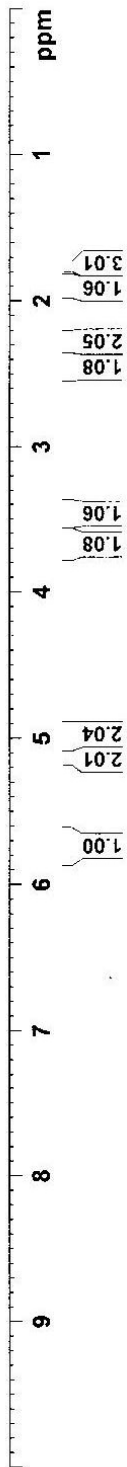
化合物 62¹³C 核磁共振光谱图



Current Data Parameters
NAME 190-d1OH
EXPNO 1
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20090102
Time 16.31
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm DUL
EQUIPRO 2290
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 30
DS 30
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.195625 Hz
AQ 2.5559340 sec
RG 655
DM 78.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 2.00000000 sec
TD0 1
***** CHANNEL f1 *****
NUC1 1H
P1 16.00 usec
PL1 0.00 dB
SFO1 400.1526010 MHz
F2 - Processing Parameters
SI 32768
SF 400.1500168 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00



7.240
5.779
5.763
5.758
5.750
5.742
5.740
5.734
5.729
5.724
5.718
5.711
5.704
5.695
5.690
5.674
5.152
5.128
5.126
5.124
5.116
5.112
5.109
5.107
5.054
5.052
5.050
5.049
5.005
5.002
4.999
3.633
3.624
3.606
3.596
3.514
3.497
3.487
3.469
2.431
2.428
2.415
2.413
2.399
2.396
2.384
2.380
2.377
2.331
2.310
2.296
2.275
1.755
1.753
1.751



化合物 70 的 ^1H 核磁共振光谱图



Current Data Parameters
NAME 20081112
EXENCO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date 20081112
Time 23.09
SUNUM 1
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg30
TD 65524

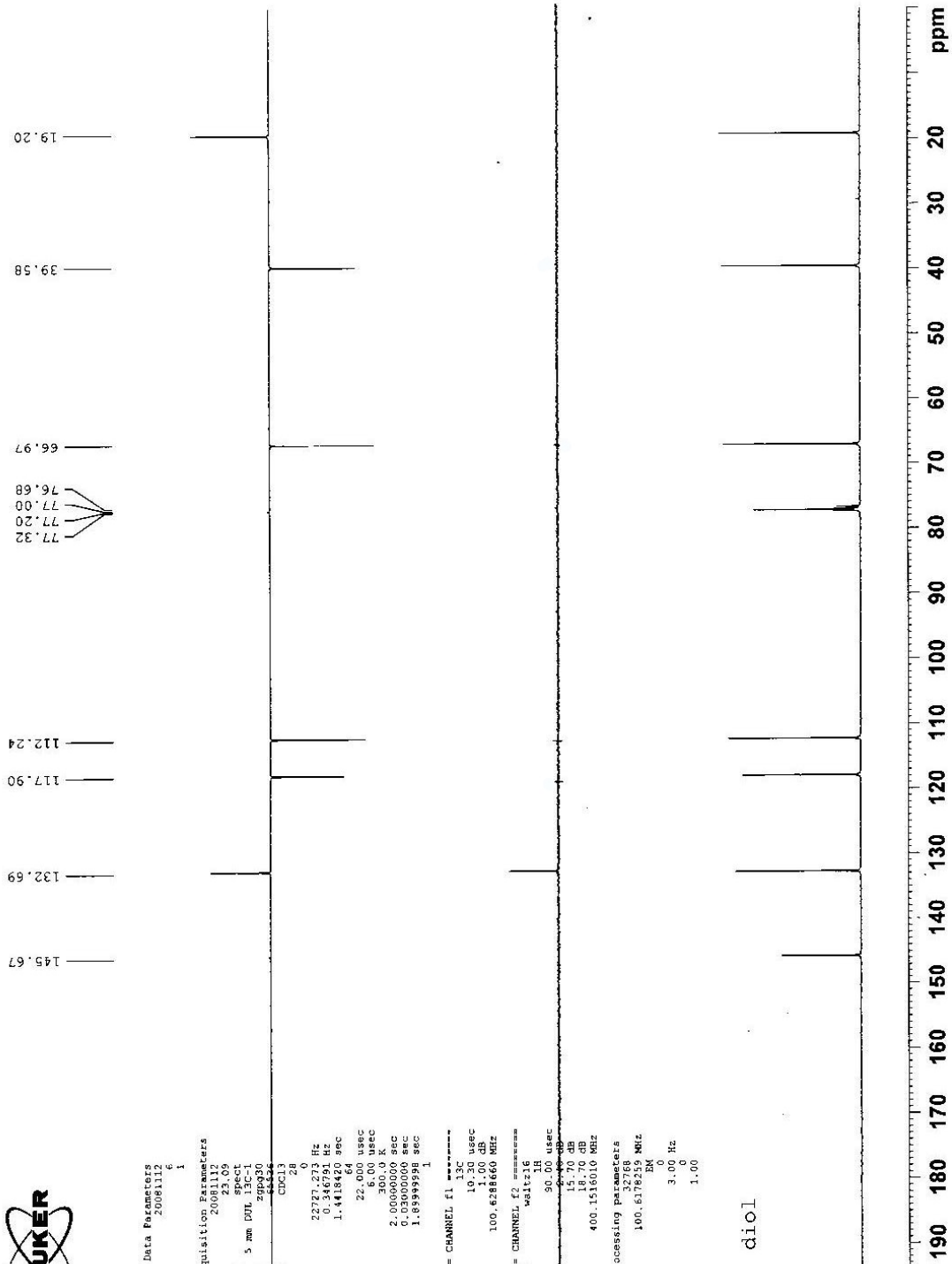
SOLVENT CDCl3
DS 20
SMH 22727.273 Hz
FIDRES 0.346791 Hz
AQ 1.4418420 sec
RG 327.680
DE 22.000 usec
TE 300.0 K
ZG 2.060000 sec
D1 0.300000 sec
DELTA 1.8888888 sec
TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 13C
P1 10.30 usec
PL1 1.00 dB
SFO1 100.6284660 MHz

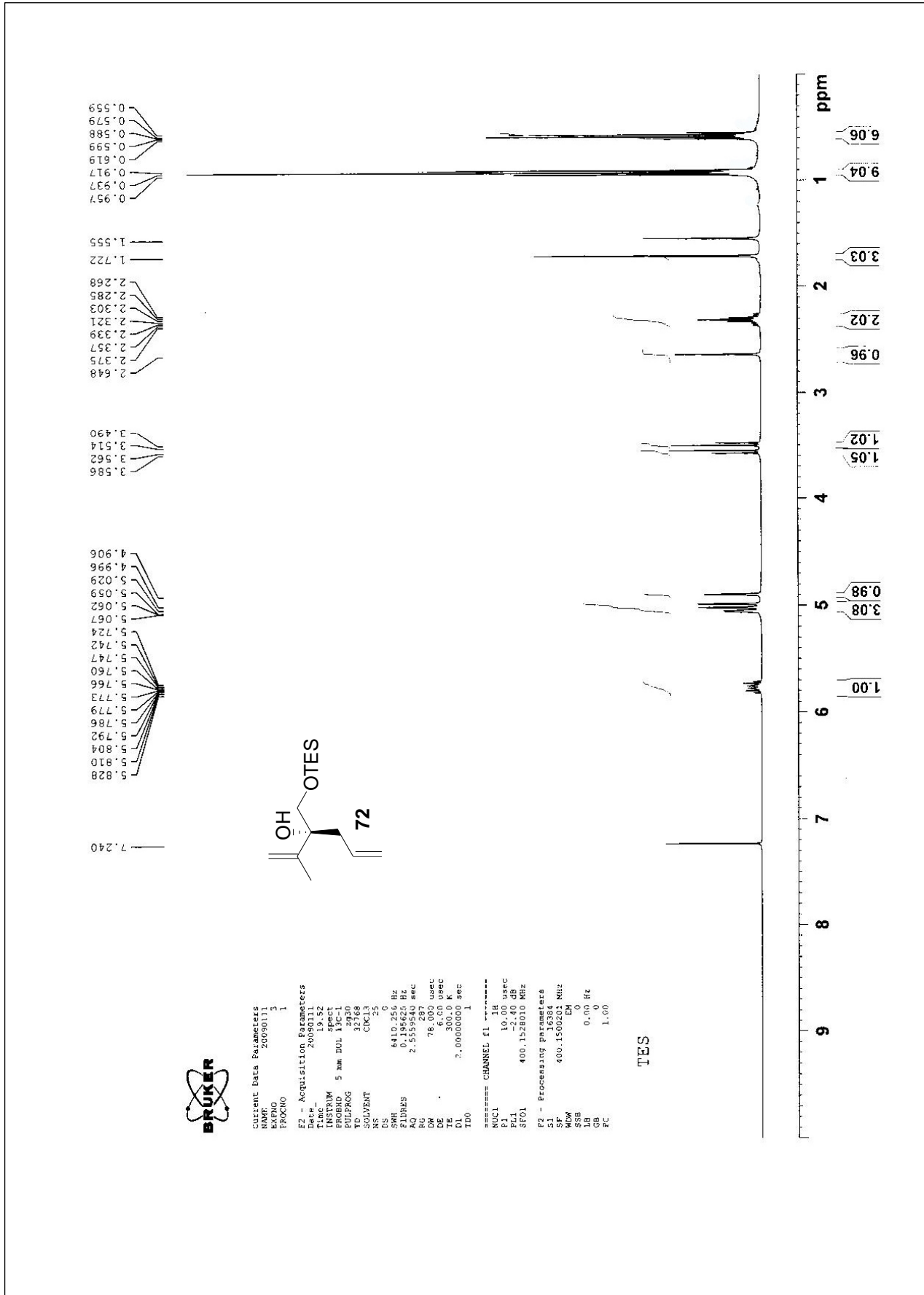
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PL2 15.70 dB
PL12 15.70 dB
PL13 18.70 dB
SFO2 400.1516010 MHz

F2 - Processing Parameters
SI 32768
SF 100.6178219 MHz
WDW EM
SSB 0
GB 3.00 Hz
PC 1.00

diol



化合物 70¹³C 核磁共振光譜圖

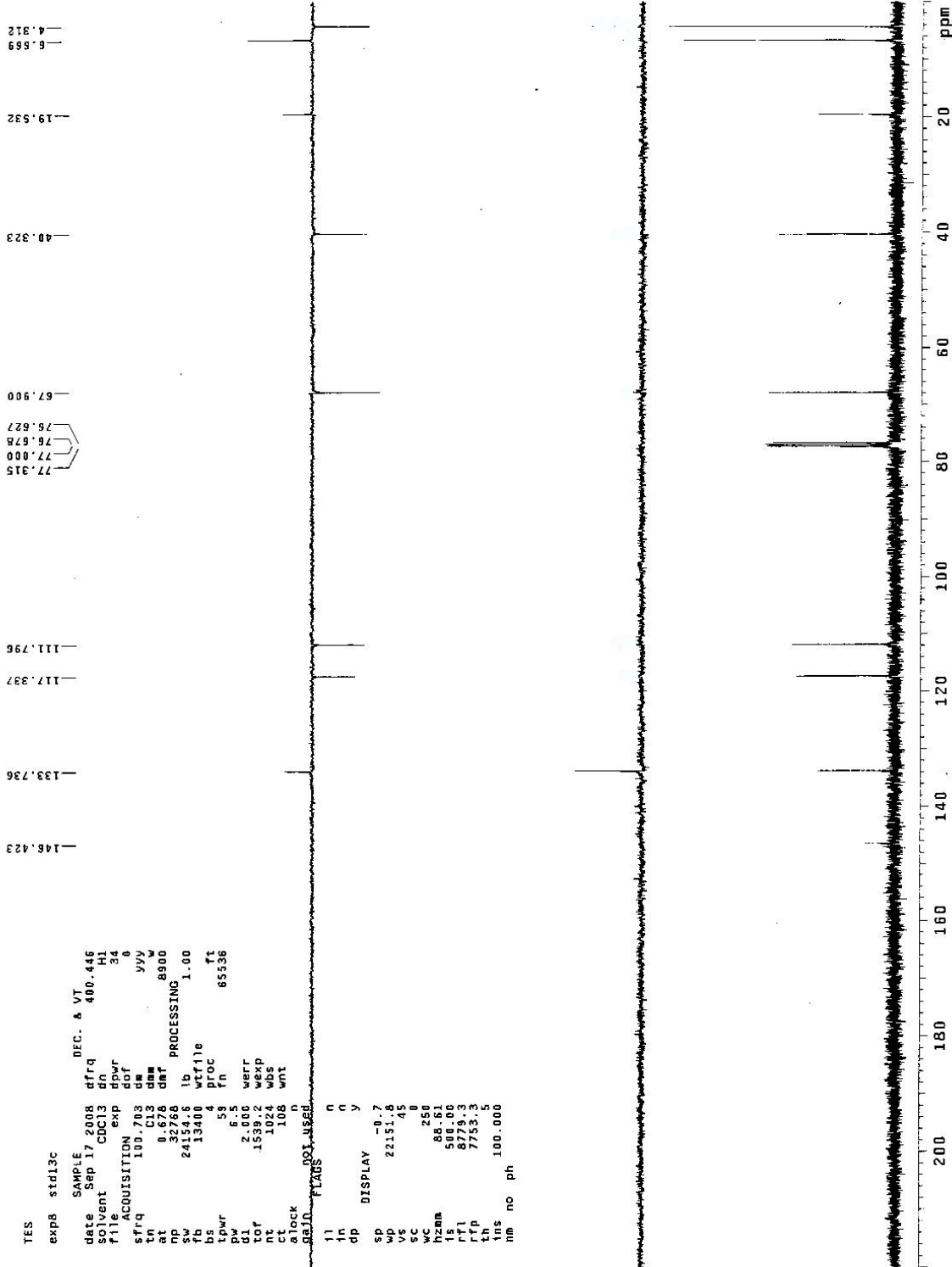


化合物 72 的 ^1H 核磁共振光譜圖

```

TES
exp8 std13c
SAMPLE Sep 17 2008 DEC. & VT 400.446
solvent CDCl3 dn H1
file ACQUISITION exp 34
sfreq 100.703 dof 8
rt 0.678 dm yyy
at 32768 dnt 8900
pp 24154.6 lb 1.00
$w fb 13400 wtfile
bs tpwr 59 fn 65536
pw 6.5 werr
tdf 15392 wexp
nt 1024 wbs
ct 108 wnt
alock n
REFID 0014558

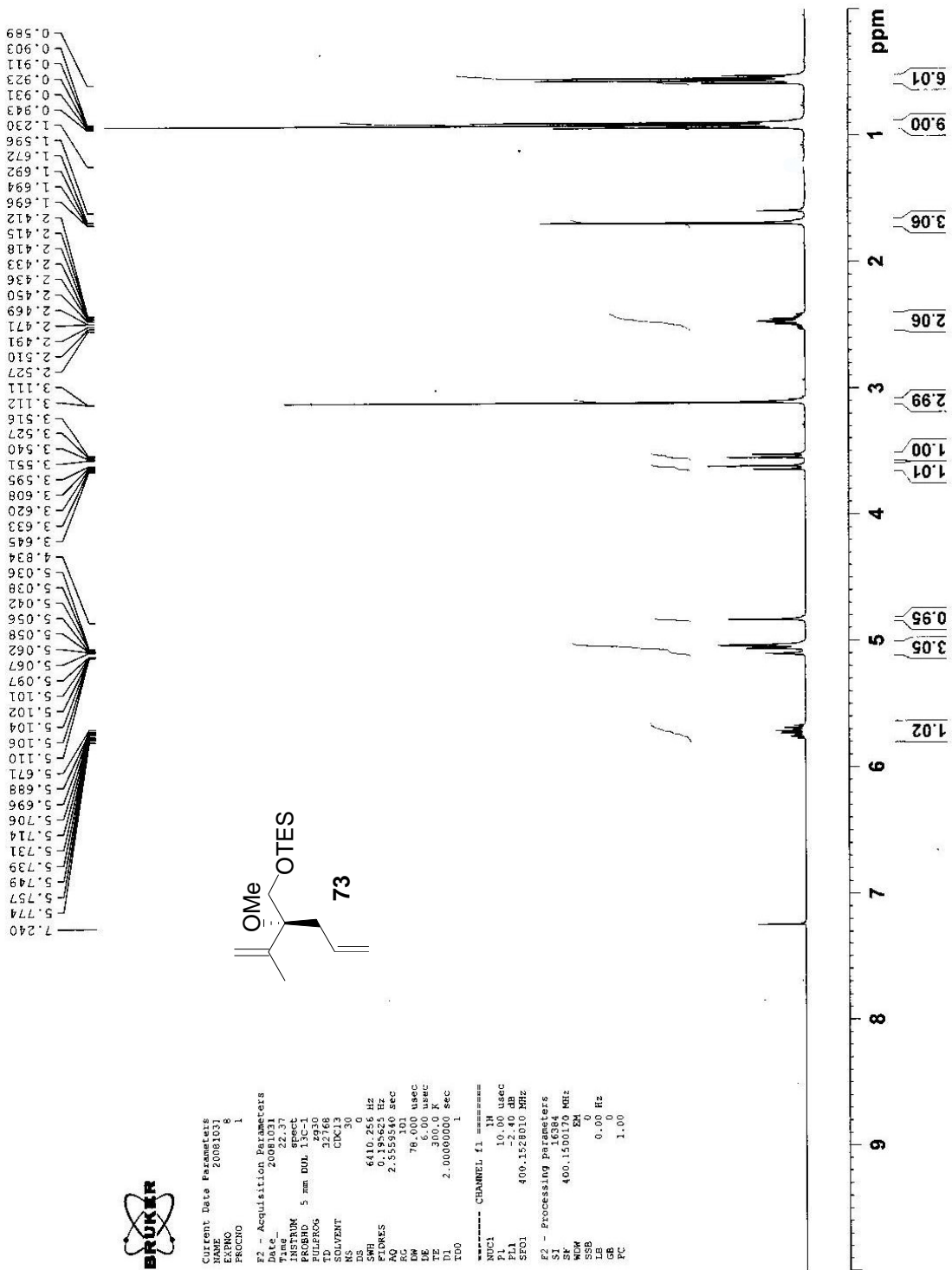
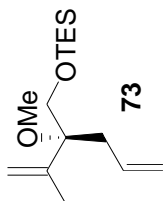
```



化合物 72¹³C 核磁共振光譜圖



Current Data Parameters
NAME 20081031
EXPNO 8
PROCNO 1
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20081031
Time 22:37
PULPROG zgpg30
PCPDPRG 5 mm DUB, zgpg30
PULPROG zgpg30
TD 32768
SOLVENT CDCl3
NS 30
DS 0
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 0.195825 Hz
AQ 2.5555540 sec
RG 655.5
DM 78.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 2.0000000 sec
D11 1
----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 10.00 usec
PL1 -5
SFO1 400.1528010 MHz
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1500170 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.00 Hz
GB 0
PC 1.00



化合物 73 的 ^1H 核磁共振光谱图



Current Data Parameters
NAME 20081031
EXNO 1
PROCNO 1

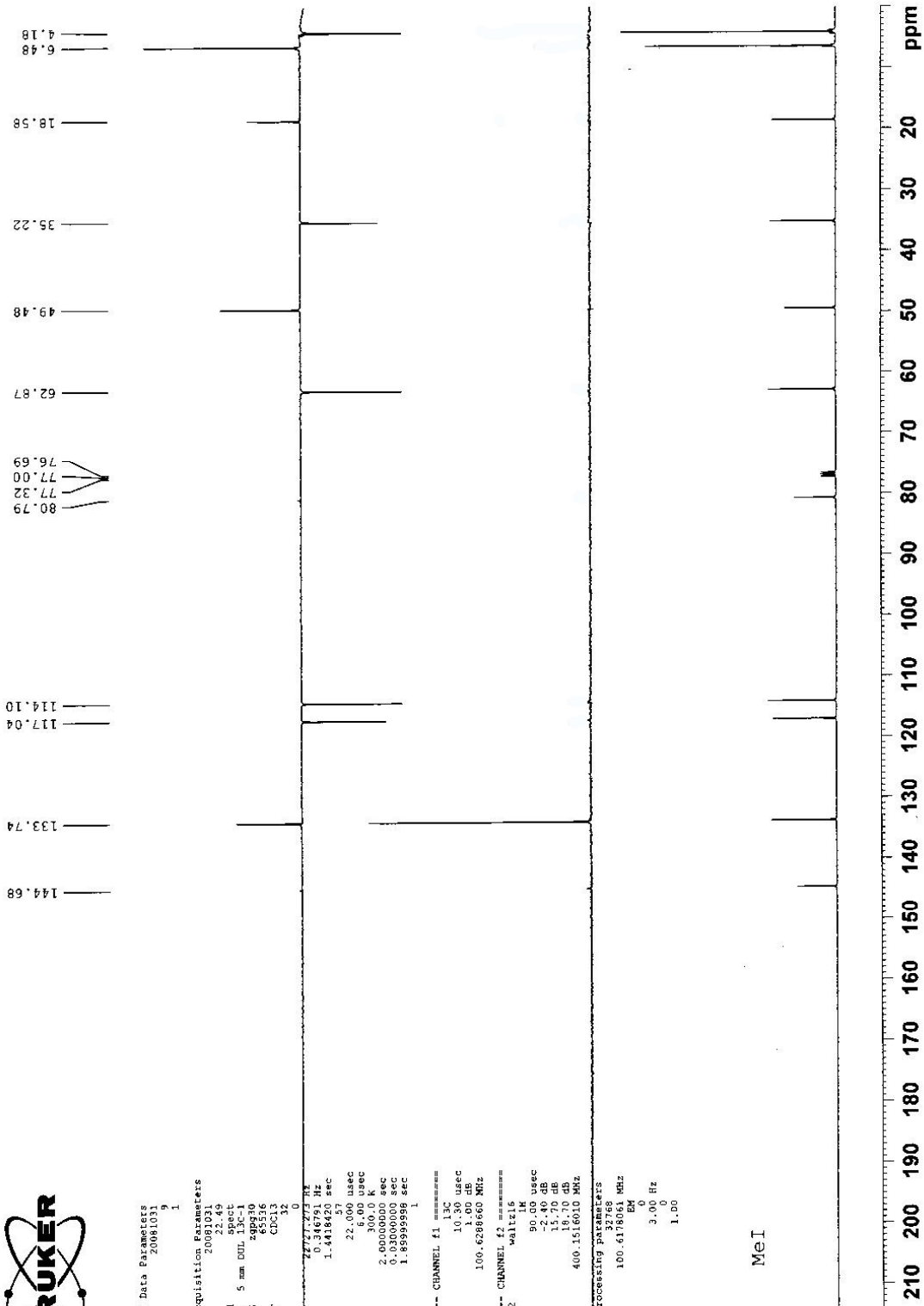
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20091021
Time 22:45
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm DUL 13C-1
PULPROG zgpg30
TD 65516
SOLVENT CDCl3
DS 0
SS 0

SWH 22727.273 Hz
FIDRES 0.346791 Hz
AQ 1.4418472 sec
RG 327.5
WM 22.000 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
TD0 0.0300000 sec
DELTA 1.8599998 sec
TDO 1

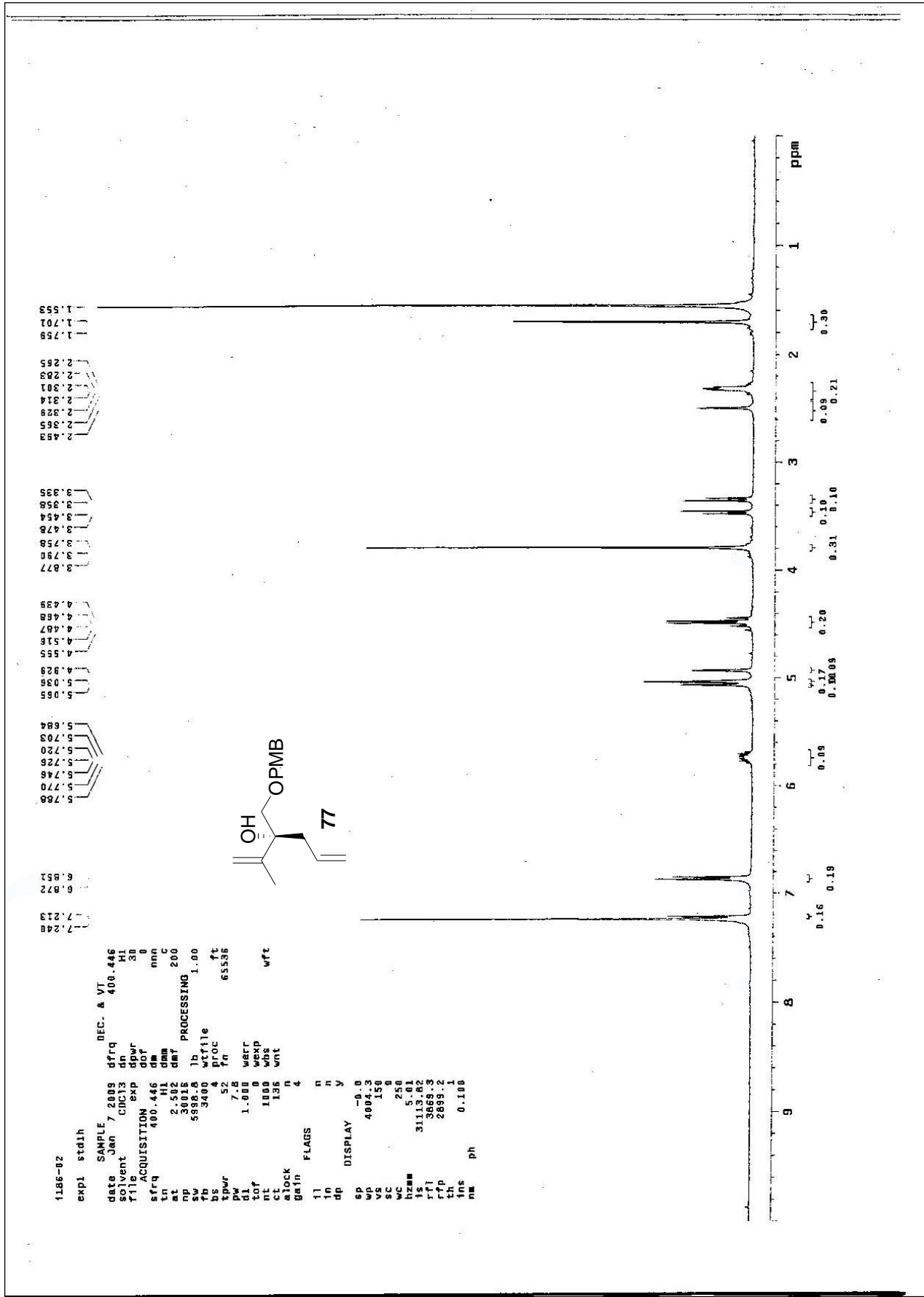
----- CHANNEL f1 -----
NUC1 13C
P1 10.30 usec
PL1 1.00 dB
SFO1 100.6288660 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPROG2 waltz16
NUC2 1H
PCPD2 90.00 usec
PL2 0.00 dB
PL12 15.70 dB
PL13 18.70 dB
SFO2 400.1516910 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6178061 MHz
WDW EM
SS 0
GB 0
PC 1.00

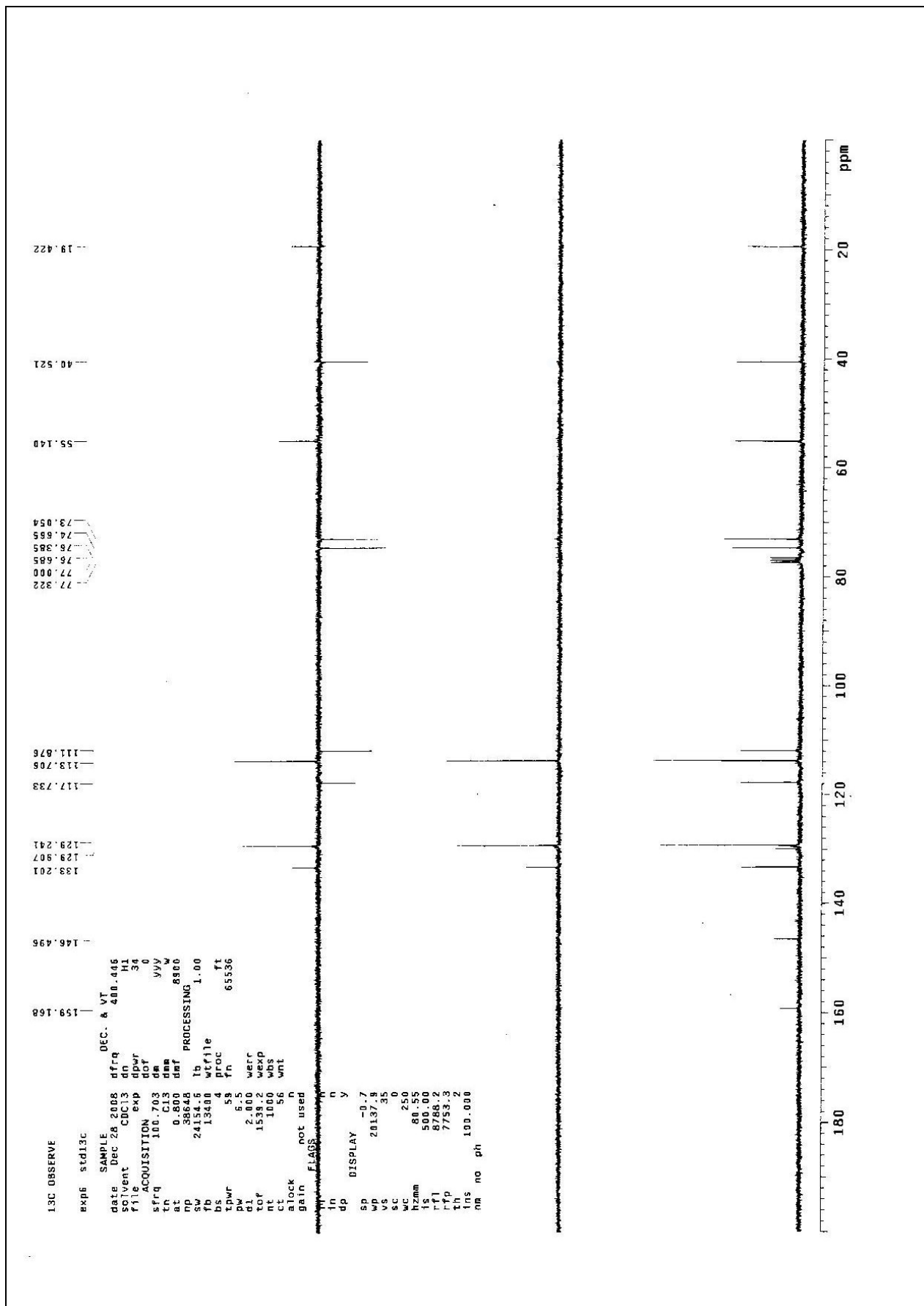


化合物 ^{73}C 核磁共振光谱图



化合物 77¹H 核磁共振光譜圖

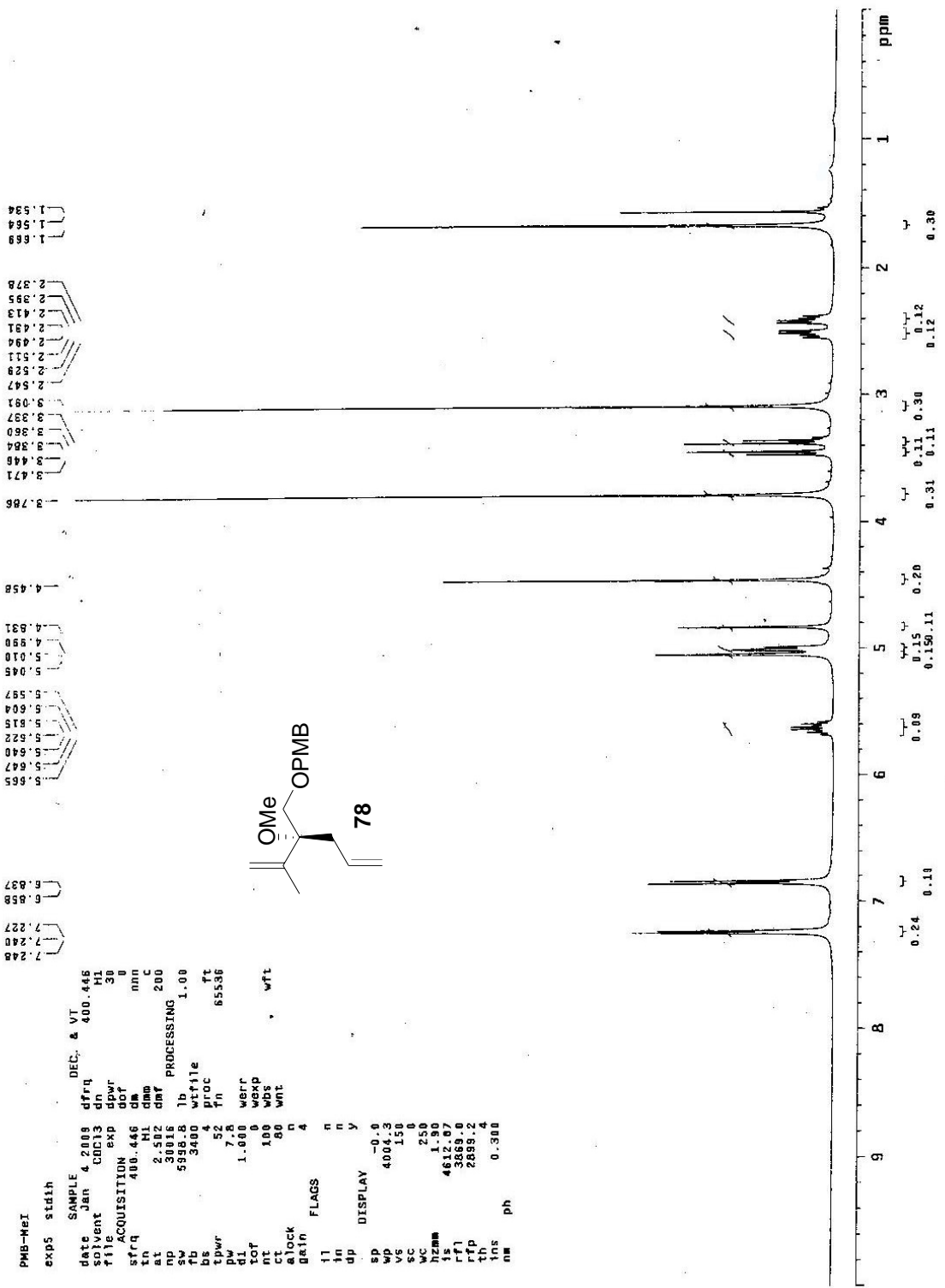
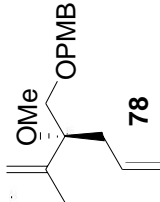
化合物 77^{13}C 核磁共振光谱图



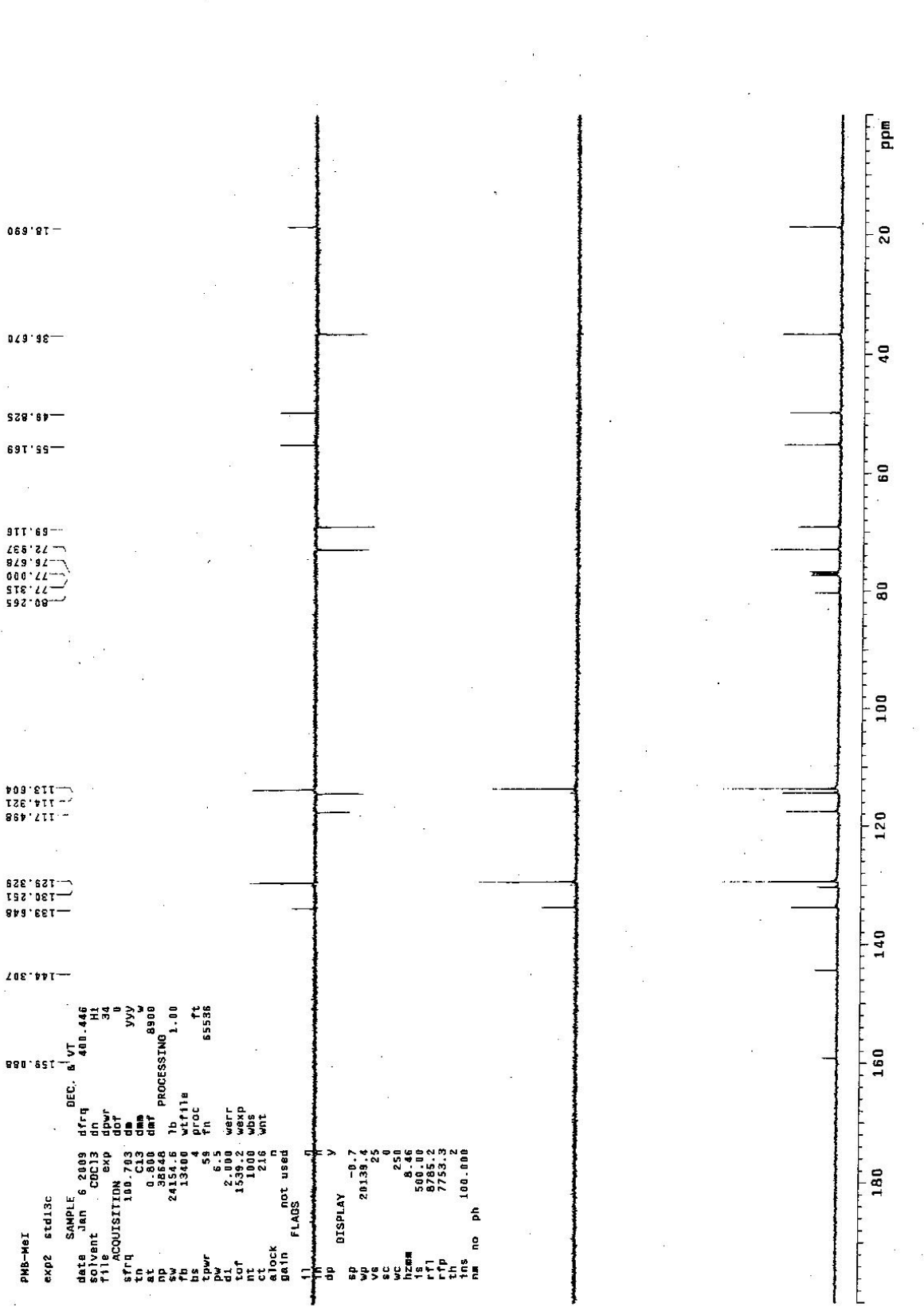
```

PMB-MeI
exp5 stath
date SAMPLE 4.2009 DEC. & VT
solvent Jan COC13 dn H1
file exp dpwr 30
strq ACQUISITION exp dor 0
in H1 dmpp nnn c
t 2.512 200
rt 5398.8 lb
sv 3490 wfile 1.00
bs 4
tpwr 52 Tt
pw 7.8 Tn 65536
di 1.600 werr
tor 180 wexp
ct 80 wds
ct 80 wnt
alock
gain 4
FLAGS
ll n
in n
dp y
SP -0.0
WD 4004.3
V5 150
SC 0
WC 250
hzmh 1.90
fs 4612.07
rf1 3689.0
tpp 2899.2
tms 0.300
nm ph

```



化合物 78 的 ¹H 核磁共振光谱图



```

PMB-MeI
exp2 std13c
data SAMPLE DEC. 8 VT
solvent Jan 6 2009 dfrq 400.446
file CDC13 dnr 34
ACQUISITION exp dnr 0
sfrq 100.703 db vvv w
td 0.800 dmf 8900
ap 36648 lb
pw 24134.8 wcp118
bs 13400 4 wloc
tdwr 59 ft 65536
pw 6.5 werr
di 2.000 wexp
tof 1539.2 wbs
nt 1000 wnt
cl 216 wnt
check
BATH not used
FLAGS
11
dp 0
sp DISPLAY -0.7
wp 20139.4
vc 25
wc 0
h2 250
hznm 8.46
fs 500.00
rf1 6785.2
rfp 7753.3
th 100.000
ms no ph

```

化合物 78¹³C 核磁共振光谱图