

球薑酮衍生物之合成研究

研究生：江秉潔

指導教授：莊祚敏博士

國立交通大學應用化學所碩士班

摘要



薑科 (Zingiberaceae) 植物常被用為調味及藥用²。1961 年由一種野生薑 *Zingiber zerumber smith* (球薑) 之精油中提煉出主成分 zurumbone (球薑酮)⁵，結構如下圖 1 所示⁹。係單環倍半帖類化合物，為分布在熱帶亞洲之植物。在當地被認為其根莖有祛風解毒、行血止痛之效³²。因此化學家對於成分結構與生理活性有否具關聯性引起強烈的研究動機。1997 年又發現其與抗癌藥物紫杉醇有結構的相關性¹⁶。因此，我們針對球薑酮結構之改變合成各種衍生物，以期待能開發出新的抗癌及抗炎藥物。本論文的實驗部分分為三個部分，第一部分為球薑酮的全合成反應，由另一個天然物 α -humulene^{34,35} 為起始物經六個

步驟可得到產物球薑酮⁷，第二部份我們除利用第一部分humulene全合成zerumbone步驟中的中間產物來做為我們所要合成衍生物之前驅化合物以外，還有利用天然物萃取^{4,32}，經由氧化反應、還原反應、Shapless epoxidations、1,2-addition、1,4-addition等各種反應來合成出各種不同的zerumbone 衍生物。第三部分則是衍生物之生物活性測試，為抗癌細胞毒殺測試，細胞毒性測試由台北醫學大學王靜瓊教授實驗室幫忙測試，所使用之癌症細胞株包括有直腸癌細胞株 HT-29；子宮頸癌細胞株 HeLa；胃癌細胞株 AGS，希望藉此可以得知球薑酮衍生物與癌症細胞活性之間的關係。由我們所化學修飾出的化合物共 35 個其中有兩大類化合物所具有的抗癌效果相當不錯，其中CPD之IC₅₀ 約只有 1 μ M 左右並已經預計進入動物實驗，所以若之後想繼續研究此種抗癌藥物可將這類衍生物當作為前導藥物，希望可以帶來更好的發展。

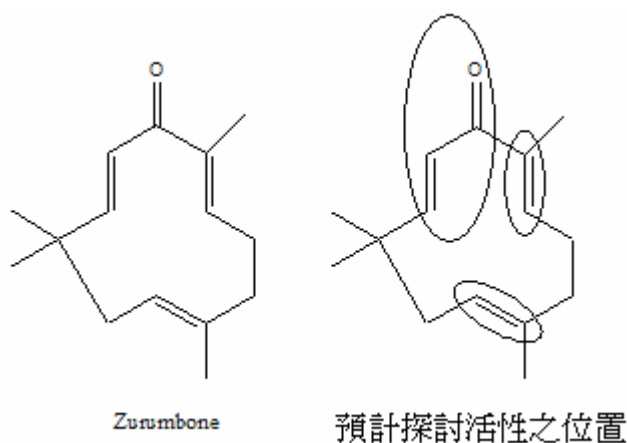


圖 1、球薑酮結構與活性探討位置

Study on the synthesis of the derivatives of zerumbone

Student: Ping-Chieh Chiang

Advisor: Dr. Tzuoh-Miin Juang

Institute of Applied Chemistry

National Chiao Tung University



Abstract

Several species of Zingiberaceae plants are used as ethnomedicines and spice. Zerumbone is found as the main component of the essential oil of a wild ginger, *Zingiber zerumber smith*. It was first isolated in 1960; it is a cyclic sesquiterpene that is widespread in Southeast Asia. It has analgesic effect and treatment of food intoxication. We use the oxidation, reduction, Sharpless epoxidations, 1,2-addition, 1,4-addition to produce the derivatives of zerumbone. We produced 35 derivatives to do the MTT assay and discovered two kinds of derivatives: those are II humulenol and VI oxime have anticancer effect. The CPD39 IC_{50} is only $1\mu M$. If we want to keep developing this study, we can use this kind of compounds as the lead compound.

謝誌

我的碩士論文是由交通大學應用化學所與工業研究院生醫中心與台北醫學大學王靜瓊教授合作，所以當然除了首要感謝莊教授的指導與實驗室另外兩位同學阿廖跟建邦的幫忙與容忍之外，還要感謝的是工研院生醫中心的李連滋組長與黃崇雄經理在這論文方面除了提供實驗場所與儀器藥品還在實驗方面給予相當大的指導。而除了兩位長官以外還有感謝在工研院的同仁：美華學姊、岩芳學姊、陳志宏大哥、孟昀大姐、還有可愛的秘書舒蓉等人感謝他們對於我的協助與幫忙。另外還必須感謝的台北醫學大學的王靜瓊教授與簡廷易學長，基本上如果沒有他們的活性測試這本論文的價值性將會大打折扣所以在此由衷的感謝他們！我需要要感謝的人實在太多了當然免不了還是要感謝我的家人給於我支持與鼓勵，在這裡再次謝謝大家喔！

英文縮寫對照表

Ac ; acetyl ; 乙醯基

AGS ; Gastric epithelial cells ; 胃癌細胞株

CL ; 人類正常肝細胞

COX-2 ; cyclooxygenase

COLO205 cells ; colorectal cancer ; 結腸腺癌細胞

DMAP ; 4,N,N-Dimethylaminopyridine

DCM ; dichloromethane ; 二氯甲烷

Et ; ethyl ; 乙基

EA ; ethyl acetate ; 乙酸乙酯

Ether ; 乙醚

EBV ; Epatein-Barr Virus ; EV病毒

EI-MS ; Electron impact mass spectroscopy ; 電子衝擊質譜

FT-IR ; Fourier transform infrared ; 傅力葉紅外光譜

FAB-MS ; Fast-atom bombardment mass spectroscopy ; 高速原子撞擊

質譜

GC 氣相層析儀

GC-MASS 氣相層析質譜儀

HeLa ; Human cervical epithelial carcinoma ; 人類子宮頸(上皮)癌

HT-39 ; human colon cancer cells ; 結腸癌

Hum ; hummlene

I.R. ; inhibition rate ; 抑制率

IC₅₀ ; inhibition concentration 50% ; 抑制濃度

I κ B ; inhibitor of NF- κ B

LDA ; lithium diisopropylamide

1L-1 β ; interleukin-1 β ; 細胞激素

MCF-7 ; human breast cancer cells ; 乳癌

MeOH ; methanol ; 甲醇

MCPBA ; m-Chloroperbenzoic acid

MTT ; 3- [4, 5-dimethylthiazol-2-yl] -2,5-diphenyltetrazolium bromide

Me ; Methyl ; 甲基

iNOS ; inducible isoform of nitric oxide synthase

PGE2 ; Prostaglandin E2 ; 前列腺素E2

PDC ; pyridinium dichromate

Ph ; Phenyl ; 苯基

R ; alkyl ; 烷基

RAW 264.7 cells ; mouse macrophage cell ; 老鼠巨噬細胞

TPA ; 12- *o* -tetradecanoylphorbol 13-acetate ; 腫瘤驅化物

TNF- α ; tumor necrosis factor- α

THF ; tetrahydrofuran

TBHP ; tert-Butyl hydroperoxide

Zer ; zerumbone ; 球薑酮



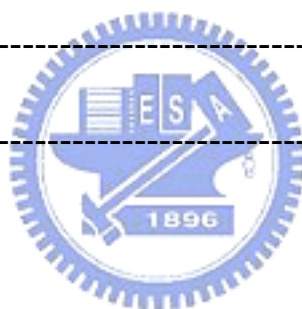
目 錄

	頁數
中文摘要-----	I
英文摘要-----	III
謝誌-----	IV
縮寫及中英文對照-----	V
目錄-----	VIII
表目錄-----	X
圖目錄-----	XI
第一章、緒論-----	1
1-1 前言-----	1
1-2 球薑酮-----	2
1-3 球薑酮之文獻回顧-----	4
1-3-1 球薑酮之藥理活性-----	4
1-3-2 chemistry of zerumbone -----	8
第二章、研究背景與動機-----	14
第三章、合成策略-----	16
第四章、實驗方法與藥品材料-----	22
4-1 藥品材料-----	22
4-1-1 實驗用藥品與試-----	22

4-1-2 實驗儀器-----	22
4-2 實驗方法-----	23
4-2-1 球薑酮合成-----	23
4-2-2 球薑酮衍生物合成-----	27
第五章、生物活性測試結-----	40
5-1 細胞毒性實驗流程-----	40
5-2 細胞毒性結果-----	41
5-2-1 細胞毒性結果 humulene epoxide-----	42
5-2-2 細胞毒性結果 humulenol-----	44
5-2-3 細胞毒性結果 epoxide alcohol -----	44
5-2-4 細胞毒性結果 zerumbone epoxide -----	45
5-2-5 細胞毒性結果 1,4-addition -----	47
5-2-6 細胞毒性結果 oxime-----	48
5-2-7 細胞毒性結果 合成過程中之副產物-----	50
第六章、結果與結論-----	52
第七章、光譜資料-----	60
參考文獻-----	75
附錄一-----	80

表目錄

表 1-----	42
表 2-----	43
表 3-----	45
表 4-----	46
表 5-----	48
表 6-----	49
表 7-----	51
表 8-----	56
表 9-----	59



圖目錄

圖 1	-----	III
圖 2	-----	2
圖 3	-----	3
圖 4	-----	3
圖 5-1	-----	4
圖 5-2	-----	5
圖 5-3	-----	6
圖 5-4	-----	6
圖 5-5	-----	7
圖 5-6	-----	7
圖 6	-----	40
圖 7	-----	40
圖 8-1	-----	41
圖 8-2	-----	41
圖 9-1	-----	42
圖 9-2	-----	43
圖 10-1	-----	44
圖 10-2	-----	44

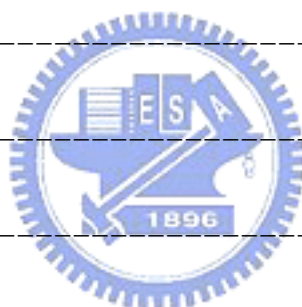


圖 11-1	-----	45
圖 11-2	-----	46
圖 12-1	-----	47
圖 12-2	-----	47
圖 13-1	-----	48
圖 13-2	-----	49
圖 14-1	-----	50
圖 14-2	-----	50
圖 15-1	-----	52
圖 15-2	-----	53
圖 15-3	-----	54
圖 15-4	-----	54
圖 15-5	-----	56
圖 15-6	-----	57
圖 16	-----	80
圖 17	-----	81
圖 18	-----	82
圖 19	-----	83
圖 20	-----	84

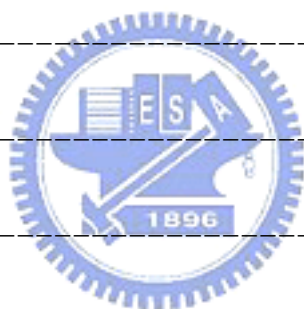


圖 21	-----	85
圖 22	-----	86
圖 23	-----	87
圖 24	-----	88
圖 25	-----	89
圖 26	-----	90
圖 27	-----	91
圖 28	-----	92
圖 29	-----	93
圖 30	-----	94
圖 31	-----	95
圖 32	-----	96
圖 33	-----	97
圖 34	-----	98
圖 35	-----	99
圖 36	-----	100
圖 37	-----	101
圖 38	-----	102
圖 39	-----	103

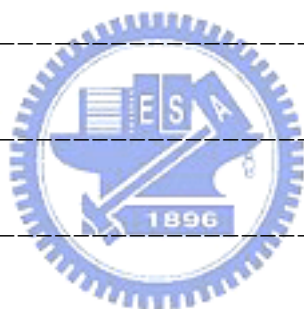


圖 40	-----	104
圖 41	-----	105
圖 42	-----	106
圖 43	-----	107
圖 44	-----	108
圖 45	-----	109
圖 46	-----	110
圖 47	-----	111
圖 48	-----	112
圖 49	-----	113
圖 50	-----	114
圖 51	-----	115
圖 52	-----	116
圖 53	-----	117
圖 54	-----	118
圖 55	-----	119
圖 56	-----	120
圖 57	-----	121
圖 58	-----	122

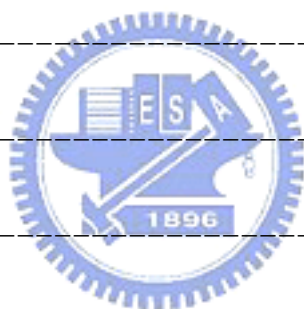


圖 59	-----	123
圖 60	-----	124
圖 61	-----	125
圖 62	-----	126
圖 63	-----	127
圖 64	-----	128
圖 65	-----	129
圖 66	-----	130
圖 67	-----	131
圖 68	-----	132
圖 69	-----	133
圖 70	-----	134
圖 71	-----	135
圖 72	-----	136
圖 73	-----	137
圖 74	-----	138
圖 75	-----	139
圖 76	-----	140

