

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

有機矽有機錫與有機硫化物再有機合成上的運用

計畫編號：NSC 90-2113-M-002-033

執行期限：90年8月1日至91年7月31日

主持人：蔡蘊明 執行機構及單位名稱：台灣大學化學系

一、中文摘要

本研究運用自由基的環化策略，搭配了有機矽有機錫的化學，我們合成了三個比咯叻咭啞生物鹼(+)-Heliotridine, (-)-Retronecine, 與 7a-*epi*-Uspallatinecine。

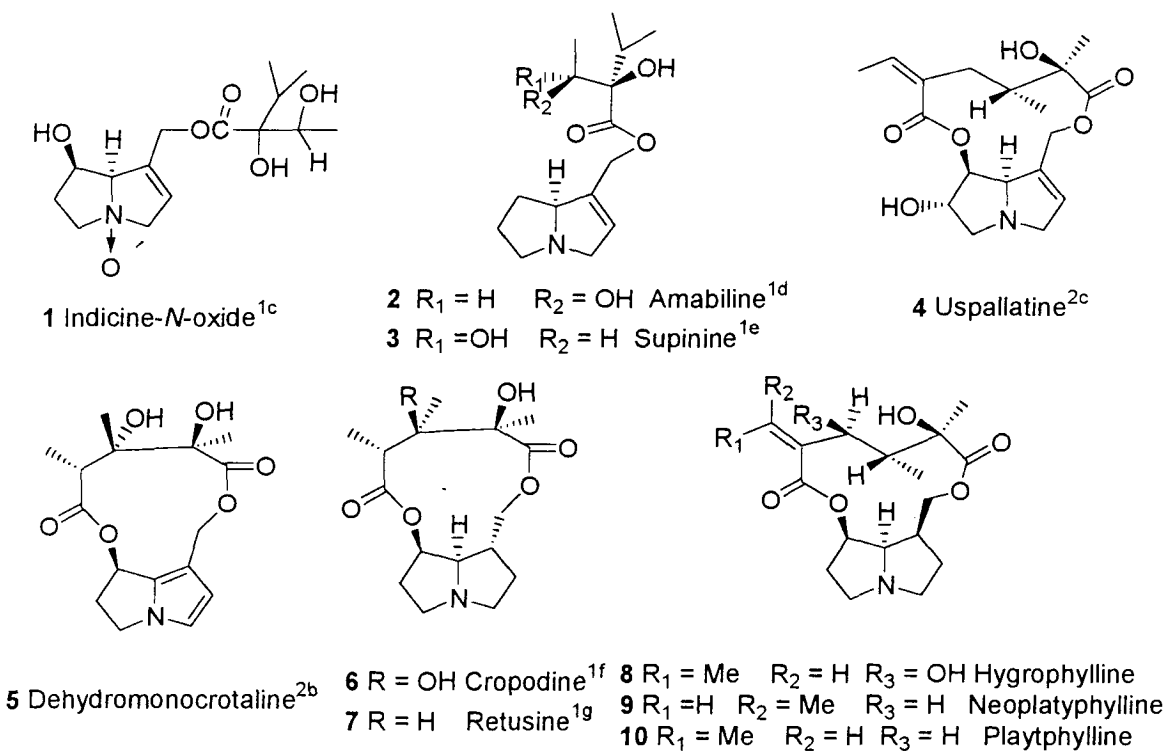
關鍵詞：自由基、生物鹼、全合成

Abstract

This research involved the development of a radical cyclization strategy in the synthesis of three pyrrolizidine alkaloids, namely, (+)-Heliotridine, (-)-Retronecine, and 7a-*epi*-Uspallatinecine

Keywords: radical cyclization, pyrrolizidine alkaloids, total synthesis

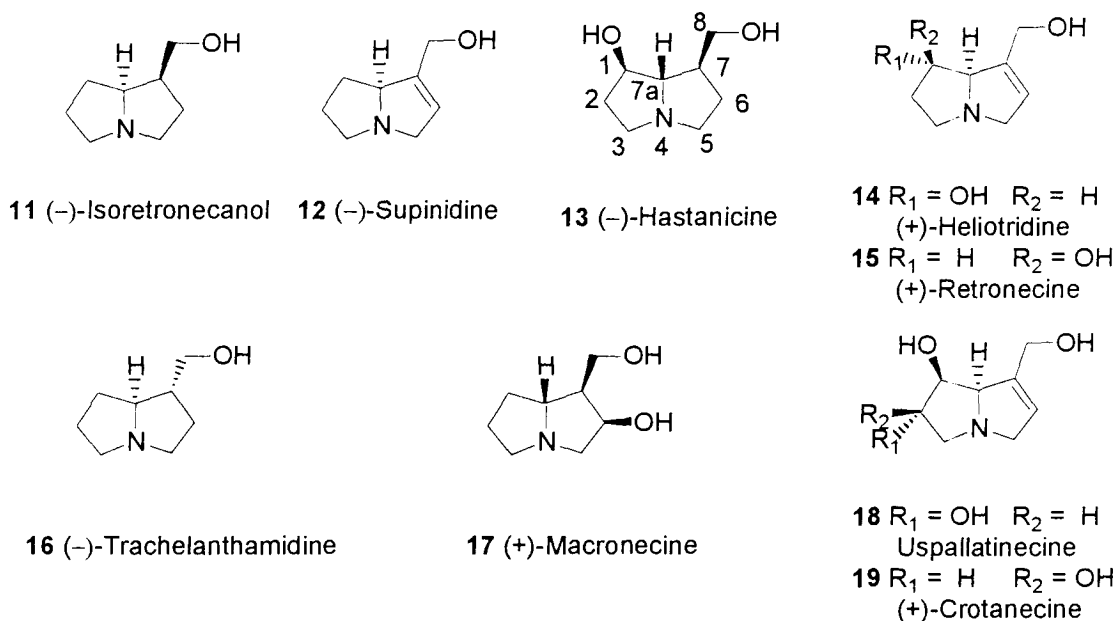
二、緣由與目的



圖一：一些常見的比咯叻咭啞生物鹼

比咯叻咭啞生物鹼 (Pyrrolizidine Alkaloid; 本文以下簡稱 PA)¹ 這一類化合物，在很多的植物中都可發現，且如圖一所示，大多以酯類的型式存在，如將 PA 加以水解，所得之酸稱為 Necine Acid，而另一具胺醇結構之部分稱為 Necine Base。

咯叻咭啞生物鹼的化學結構和藥理性質是很有趣的¹，以 Necine Base 來說，這一類的化合物都具有含氮雙五環系統以及一個環外的碳，而且在 C-(1)，C-(2)，C-(8)的位置上 (圖二，編號以化合物 13 為例)，還有可能存在一個或多個羟基。大部份不飽和的 PA 都具有肝毒性 (hepatotoxic)，細胞毒性 (cytotoxic)，抗有絲分裂 (antimitotic) 等性質，對人體是有害的，不過在文獻上也指出^{2a}，有一些 N-oxide 化合物，如化合物 1，就具有抗癌的效果，且其毒性是比較小的。最近更有人報導^{2b}，dehydromonocrotaline 5 可以用在 DNA 的交聯上 (cross-linking)。



圖二：一些常見的 Necine Base

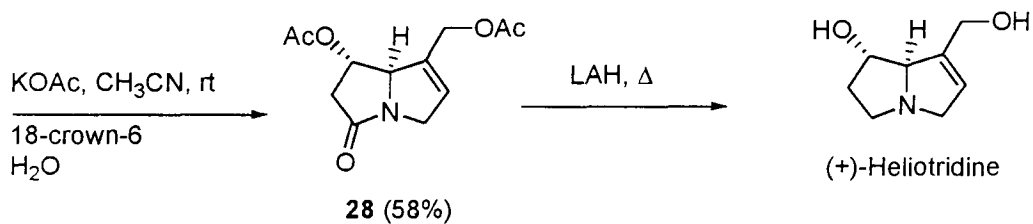
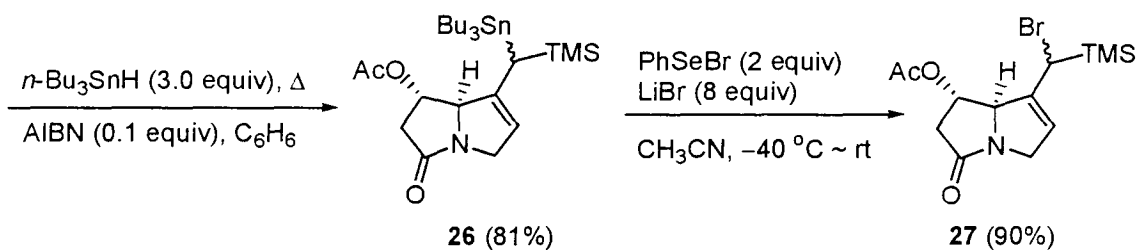
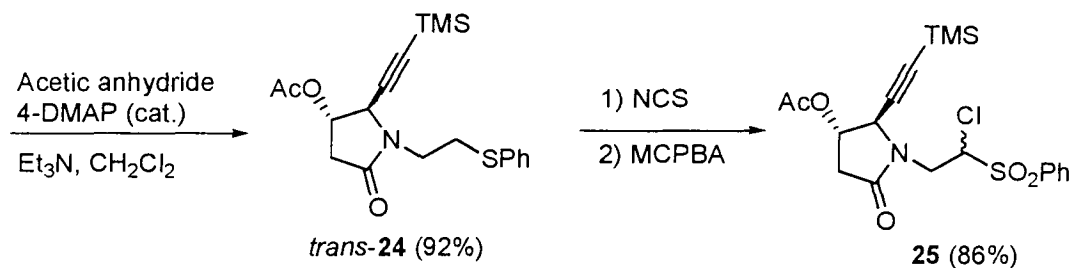
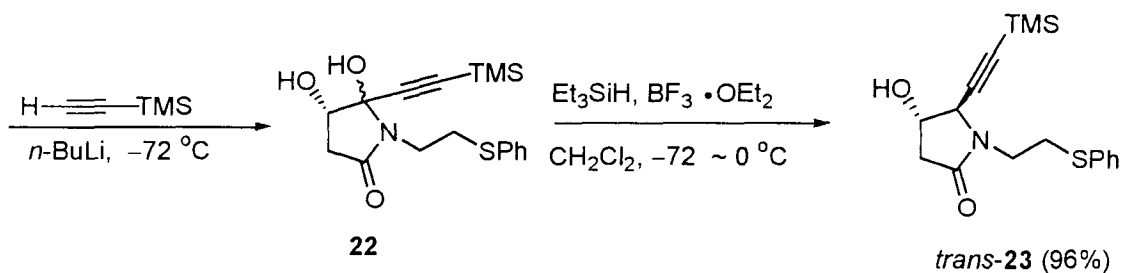
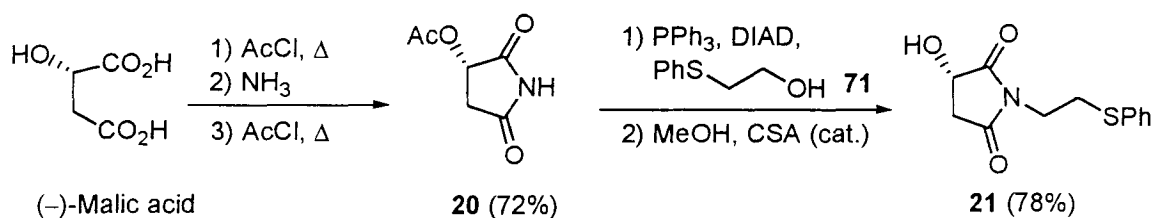
過去這幾十年來，合成 Necine Base 的策略^{3,4,5}，主要有 1,3-雙極性環合反應 (1,3-dipolar cycloaddition)⁴，和離子性反應^{3,5a,5b}，以及近年來逐年漸受到重視的自由基分子內環合反應⁵ⁿ。

三、結果與討論

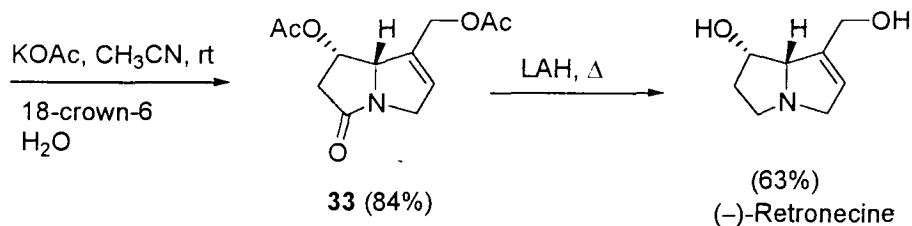
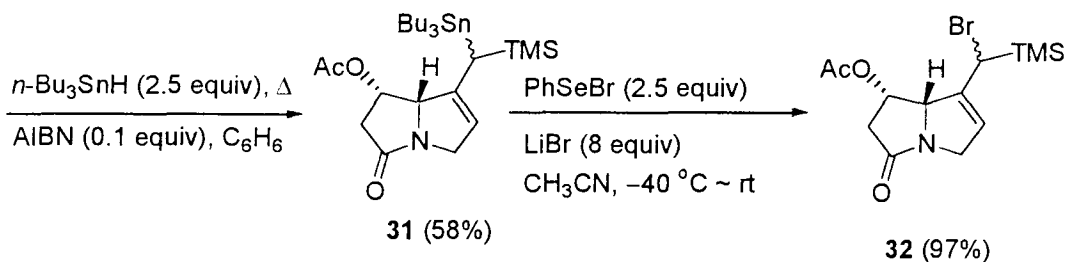
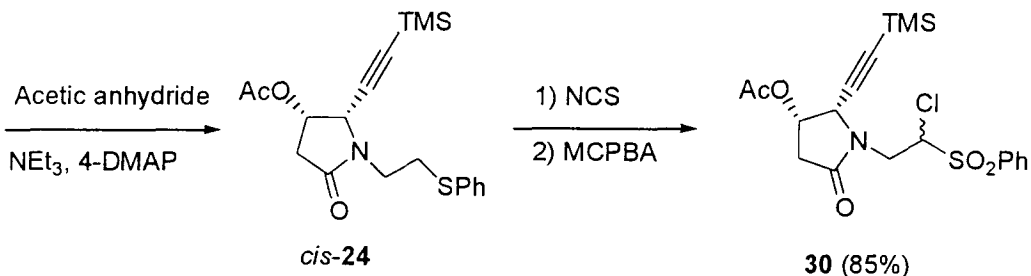
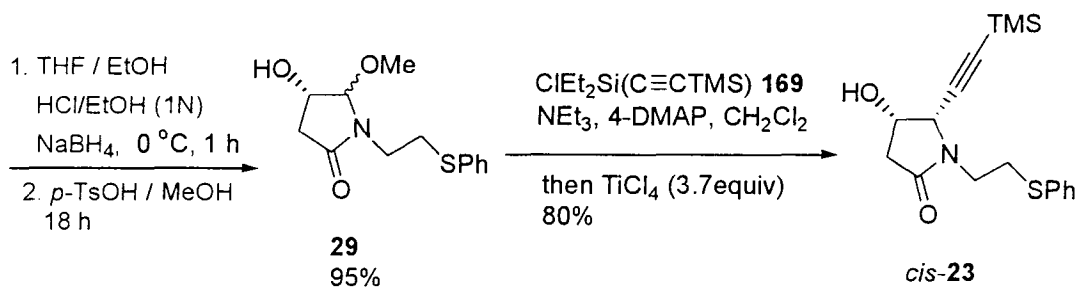
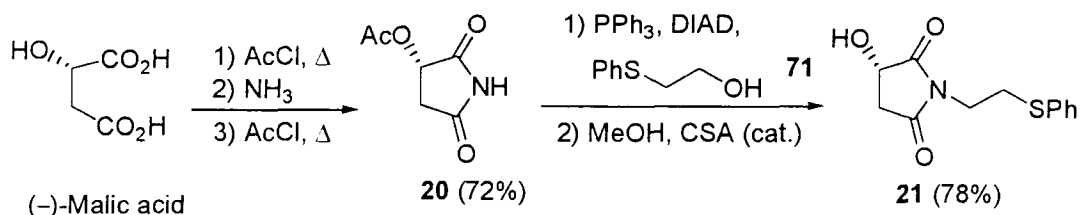
本研究承續實驗室發展合成 (-)-Supinidine 的方法，將之推廣至具有兩個光學中心的生物鹼 (+)-Heliotridine，(-)-Retronecine，與更複雜的 7a-*epi*-Uspallatinecine 上。

首先如流程一所示，由便宜且具光學活性的起始物 L-(-)-Malic acid 開始，製備得 C(4)位置具有對掌中心的醯亞胺，並透過此立體中心，採還原與分子內烷基化兩種不同的策略來建構 C(5)的兩種不同立體組態，最後經由分子內 α -楓基自由基環合，成功地建立基本的比咯叻咭啞生物鹼架構，經過三個官能基轉換分別得到 (+)-Heliotridine，以及 (-)-Retronecine 兩種不同的生物鹼。此部份若由醯亞胺開始計算起，經過修飾後，共以 11 個步驟，總產率 12% 完成 (+)-Heliotridine 的合成，而 (-)-Retronecine 方面 (流程二)，則以 12 個步驟，總產率 14% 完成。

流 程 一

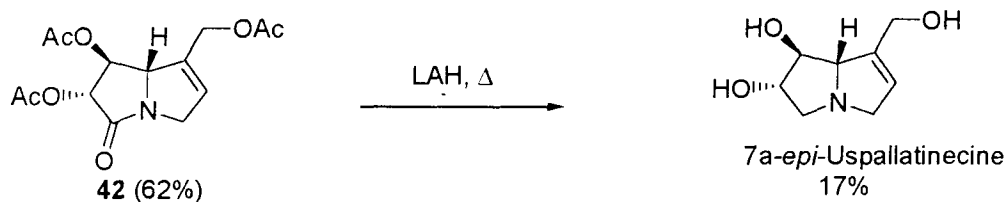
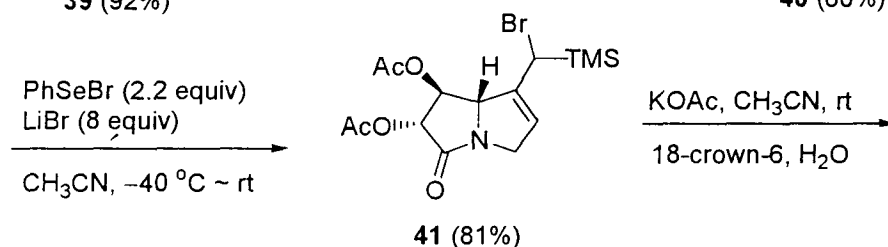
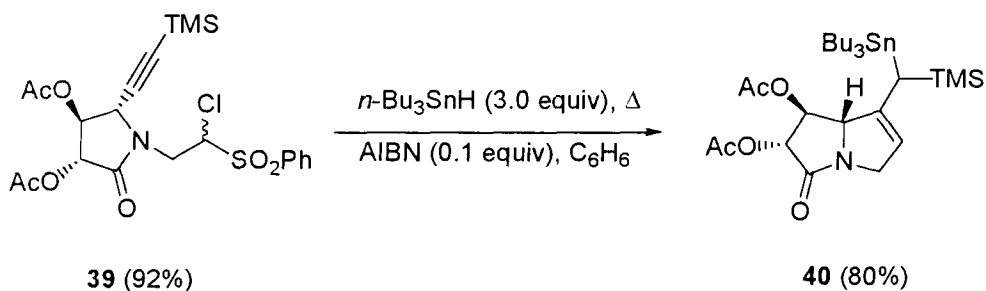
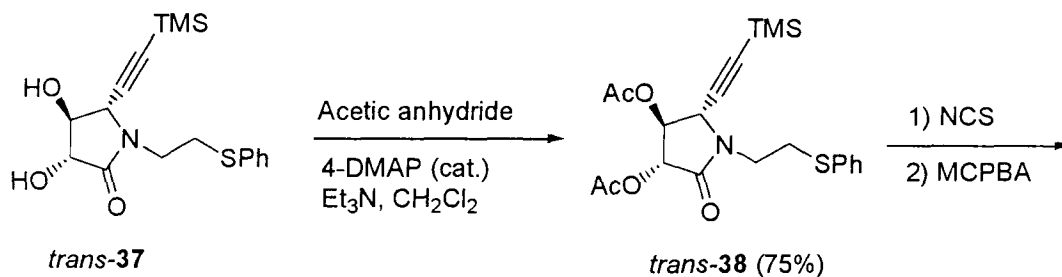
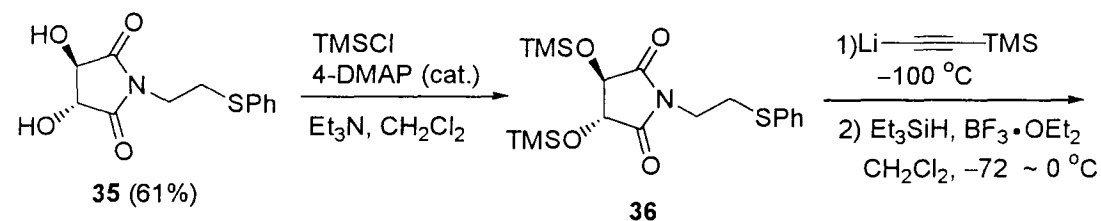
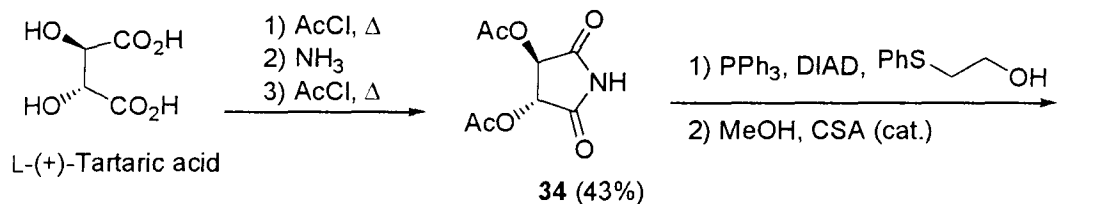


流 程 二



進一步地推廣到多羥基系統時(流程三)，可以選用具有兩個光學中心的 L-(+)-Tartaric acid 起始物，透過已知的反應得到相對應的醯亞胺，再利用其 C(4)位置的不對稱中心，和前述的兩種策略分別建立 C(5)的兩個不同立體組態，如此經過分子內 α -楓基自由基環合反應得到 7a-*epi*-Uspallatinecine 等相似的生物鹼，若由已知的醯亞胺計算起，以 12 個步驟，總產率約 3% 完成 7a-*epi*-Uspallatinecines 的合成。

流 程 三



五、參考文獻

- (a) Bull, L. B.; Culevenor, C. C. J.; Dick, A. T. *The Pyrrolizidine Alkaloids*; North Holland Publishing Co. : Amsterdam, 1968. (b) Mattock, A. R. *Chemistry And Toxicology Of Pyrrolizidine Alkaloids.*; Academic Press, New York, 1986. (c) Mattocks, A. R. *J. Chem.*

- Soc. C.* **1967**, 329. (d) Culvenor, C. C. J.; Smith, L. W. *Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 2499. (e) Telezhenetskaya, M. V.; Markarimov, A. D.; Khadzhibekov, S. N.; Yunusov, S. Y. *Chem. Nat. Compd.* **1987**, *23*, 389. (f) Haksar, C. N.; Suri, O. P.; Jamwal, R. S.; Atal, C. K. *Indian J. Chem. Set. B* **1982**, *21*, 492. (g) Culvenor, C. C. J.; Smith, L. W. *Aust. J. Chem.* **1957**, *10*, 464.
2. (a) Kugelman, M.; Liu, W. C.; Axelrod, M.; McBride, J. J.; Bao, K. V. *J. Nat. Prod. Rep.* **1976**, *39*, 125. (b) Williams, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3501. (c) Pestchanker, M. J. *Phytochemistry* **1985**, *24*, 1622. (d) Drewes, S. E.; Antonowitz, I.; Kaye, P. T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1981**, 287. (e) Niwa, H.; Miyachi, Y.; Okamoto, O.; Uosaki, Y.; Kuroda, A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 393.
3. (a) Robins, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **1986**, *3*, 297. (b) Green, D. L. C.; Thompson, C. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5051. (c) Mulzer, J. L.; Scharp, M. *Synthesis* **1993**, 615. (d) Mulzer, J.; Shanyoor, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6545.
4. (a) Zecchi, G.; Broggini, G. *Synthesis*, **1999**, 905. (b) Tufariello, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 373. (c) Vedejs, E.; Martinez, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7993. (d) Bennett, R. B.; Cha, J. K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5437. (e) Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5672. (f) Denmark, S. E.; Thorarensen, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 125.
5. (a) Chamberlin, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3653. (b) Ikeda, M.; Sato, T.; Ishibashi, H. *Heterocycles* **1988**, *27*, 1465. (c) Robins, D. *J. Chem. Soc. Rev.* **1989**, *18*, 375. (d) Hudirky, T. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4683. (e) Nichimura, Y.; Knodo, S.; Umezawa, H. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5210. (f) Adams; van Duuren *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6379. (g) Crowley; Culvenor *Aust. J. Chem.* **1959**, *12*, 694. (h) Hagan, D. B.; Robins, D. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1165. (i) Gruszecka-Kowalik, E.; Zalkow, L. H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3398. (j) Culvenor, C. C. *J. Aust. J. Chem.* **1954**, *7*, 287. (k) Menschikoff *Chem. Ber.* **1932**, 974. (l) Kano, S.; Yuasa, Y.; Shibuya, S. *Heterocycles* **1988**, *27*, 253. (m) Tsuda; Marion *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1919. (n) Hart, D. J. in *Radicals in Organic Synthesis* (Eds : Renaud, P.; Sibi, M. P.), Weinheim, Cambridge, Wiley-VCH, **2001**, *2*, 279.