

中華民國第 63 屆中小學科學展覽會 作品說明書

高中組 化學科

第一名

050211

常見藥物之共同前驅物—色胺合成策略分析

學校名稱：臺中市立臺中第一高級中等學校

作者： 高二 游鎔瑋 高二 陳愷鈞	指導老師： 蘇泳霖
---------------------------------	------------------

關鍵詞：Aspidostomide G 、苯環上含取代基的色胺

得獎感言

常見藥物之共同前驅物—色胺合成策略分析

轉瞬間，我們為期一年多的科展研究終於開出了成果的花朵。在最一開始時，我們猶如無頭蒼蠅般，不知道要選擇什麼樣的主題。後來，在不勝枚舉的化學領域中，選擇了我們最感興趣的有機化學。在這趟研究旅途中，我們也遭受許多挫折和困境，也一度想過要中斷放棄，但最終，我們秉持對化學的熱愛及研究精神，一路繼續走下去。

起初，面對錯綜複雜的主題及艱深的有機知識，我們感到迷茫不安，不知自己是否有能力去完成這項研究。但隨著一步步踏實地試錯及實驗，翻閱有機資料以及書籍。我們開始完整理解主題，並總是想辦法用更好的有機反應提高產率，並逐漸樂在其中，並抱著持之以恆的實驗精神享受研究。

在比賽前夕，我們努力的重複早已練過無數次的報告，只求能夠在教授面前大聲且自信的講述研究主題。比賽時，面對教授的提問，我們想起準備模擬問題時，冷靜說出我們的構想與回答。而第一天無法回覆的問題，也在晚上的資料查詢中找到解答，並在第二天報告出來。雖然我們已經盡全力了，但在看過其他嶄新又有創意的化學組別後，我們始終不認為能夠走上講台，得名獲獎。

典禮上，隨著國小、中組念過去，心臟彷彿要跳出來似的，隨二三名唸過後，雖然抱著能拿佳作就好的心情，但眼睛仍盯著螢幕，呼吸也逐漸喘不過氣。

第一名，我們呆呆的望著講台，來不及反應就上講台頒獎，喜悅及興奮洋溢於心中。這一刻，彷彿在述說，我們這一年來的辛苦研究，終於得到回報了！

經過這次的科展後，我們不僅加深肯定了對科展的興趣，更會在研究這條路上繼續走下去，也謝謝師長與教授對我們的提點與指導。



全國賽前與教授討論化學知識
感謝林正坤教授的指導！



全國科展與指導老師合照
感謝蘇泳霖老師的指導！

摘要

本實驗以探討 *Aspidostomide G* 的前驅物—色胺的合成策略為研究目的。我們選用 2-胺基-3-硝基苯酚作為起始物，經酚基保護、溴化、重氮化、碘基取代及 *Sonogashira reaction* 得到吲哚的前驅物—2-乙炔基-3-甲氧基-5-溴-苯胺。接著進行吲哚閉環、醛基化及 *Henry reaction*，最後再經還原反應得到 *Aspidostomide G* 的色胺前驅物。其中，我們在進行 *Sonogashira reaction* 及吲哚溴化反應時，遇到複雜產物無法分離的難題。為改善此情形，我們嘗試改變反應溫度、反應試劑及反應時長等……。經實驗發現，以 *TMSA*(2.5 e.q.)及 *CuI*(0.1 e.q.)作為反應試劑時，可使 *Sonogashira reaction* 得最高產物比率 94.11%；在室溫下以 *NBS*(1 e.q.)及 *DCM*(0.5 M) 進行溴化反應 3 小時後，可得最高產率 76.92 %。本實驗結果不僅可以為腎臟疾病藥物 *Aspidostomide G* 提供一條有效的合成路徑，更可以增加學界對 *Aspidostomide G* 的重視和研究意願。

壹、研究動機

色胺是一種常見於真菌、植物和動物的天然生物鹼，在體內扮演神經傳遞物質的角色，影響人類的情緒、睡眠和記憶等。色胺不僅在生物體內扮演重要的角色，也常用於合成色胺相關衍生物，在有機合成與藥物學中佔有舉足輕重的地位。這些重要的應用價值也引起我們對色胺研究的好奇心。

在查詢包含色胺分子藥物全合成的過程中我們發現：雖然許多重要藥物分子都以色胺為主架構，如：*Sumatriptan*、*Rizatriptan* 等，但這類在吲哚的苯環上含取代基的化合物之合成方法都不以色胺分子為前驅物，而是透過已經含取代基的苯環合成吲哚骨架，這不禁讓我們好奇為何會有如此的合成規則呢？

此研究以苯環上含取代基的色胺為研究對象，透過逆合成分析與有機合成嘗試找出天然生物鹼，*Aspidostomide G*，的有效合成路徑，試圖在研究的過程中解決我們對有機合成的疑惑，並實際合成出苯環上有取代基的色胺。

貳、研究目的

- 一、 討論苯環上含取代基的吡啶合成規則原因
- 二、 對 **Aspidostomide G** 進行逆合成分析並設計 **Aspidostomide G** 的有效合成路徑
- 三、 以實驗驗證並改良 **Aspidostomide G** 的合成路徑
- 四、 吡啶的合成策略及延伸應用

參、研究藥品與器材

一、實驗藥品

藥品名稱	化學式(或英文簡稱)	藥品名稱	化學式(或英文簡稱)
2-氨基-3-硝基苯酚	2-amino-3-nitrophenol	鐵粉	Fe
碘甲烷	MeI	氯化銨	NH ₄ Cl
碳酸鉀	K ₂ CO ₃	甲醇	MeOH
二甲基甲醯胺	DMF	三甲基乙炔基矽烷	TMSA
溴水	Br ₂	二氯雙(三苯基膦)鈀	PdCl ₂ (PH ₃ P) ₂
N-溴代丁二醯亞胺	NBS	碘化亞銅	CuI
二氯甲烷	DCM	乙二胺	Et ₂ NH
四正丁基氯化銨	TBAF	氫化鋁鋰	LiAlH ₄
亞硝酸鈉	NaNO ₂	四(三苯基膦)鈀	Pd(PPh ₃) ₄
碘化鈉	NaI	胺基鈉	NaNH ₂
三氯氧磷	POCl ₃	硝基甲烷	MeNO ₂
乙酸銨	NH ₄ OAc	硼氫化鈉	NaBH ₄
四氫呋喃	THF	硫酸	H ₂ SO ₄
二甲基亞砜	DMSO	蒸餾水	H ₂ O
甲醇	MeOH	醋酸緩衝溶液	NaOAc/HOAc
乙腈	MeCN	乙酸乙酯	EA

表一：實驗藥品列表

二. 設備與器材

反應設備		鑑定設備	
電磁加熱攪拌器		超導核磁共振光譜儀 (Nuclear magnetic resonance, NMR) 500 MHz	
處理設備			
迴旋減壓濃縮儀		真空抽氣機	
電子秤		熱風乾燥機	

表二：實驗設備與器材

肆、產物純化方法

一、萃取(Extraction):

(一)原理：利用不同溶劑對不同物質的溶解度差異將混合物分離。

(二)實驗步驟

- (1)架置萃取裝置，並準備儲放有機層及水層之錐形瓶。
- (2)將欲分離的混合物加入分液漏斗中，並加入適量的 EA 及蒸餾水作為萃取液。
- (3)關緊下方單孔活栓，蓋上瓶塞。倒置分液漏斗搖晃數次並放氣，重複此步驟 2-3 次。
- (4)靜置分液漏斗並移除瓶塞。若溶液分層不明顯或是含有乳化層，則加入食鹽水 (brine)以去除乳化層，並重複步驟三。
- (5)利用物質對不同溶劑有不同溶解度的性質，取出溶有產物的有機層或水層。
- (6)重複上述步驟二到步驟五三次以得到較純的產物。

二、薄層層析法 (Thin layer chromatography) :

(一)原理：利用物質與固定項吸附力和流動項溶解度的不同將物質分離。

(二)實驗步驟

- (1)取一張 TLC 片，以鉛筆輕輕在 TLC 片上的上下 1cm 處分別畫記起始線和終點線，並在起始線上標示起始物(S)、起始物加產物(M)、產物(R)三個點。
- (2)依據不同起始物和產物配置最佳比例的展開液(正己烷和乙酸乙酯)。
- (3)以毛細管輕點含有起始物之溶液中，並在起始點(S 及 M)輕點數次。
- (4)以毛細管輕點含有反應物之溶液中，並在起始點(M 及 R)輕點數次。
- (5)以鑷子將 TLC 片置入展開槽中，並待展開液至終止線為止，以鑷子夾出 TLC 片。
- (6)以紫外光照射 TLC 片，用鉛筆圈出紫外燈下顯示的位置，並計算 R_f 值以確認反應物是否已經完全耗盡。

三、管柱層析法 (Column chromatography) :

(一)原理：利用物質在固定項和流動項之間的分布差異將不同將物質分離。

(二)實驗步驟

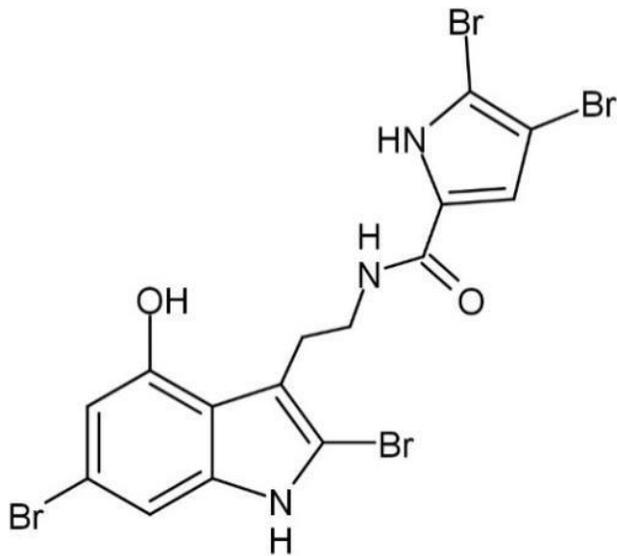
- (1)以廣用夾固定管柱於鐵架上，並準備適量試管以接取沖提劑。
- (2)以些許棉花塞在管底，並以玻璃棒慢慢加入 DCM 作為提取液。
- (3)加入適當份量的 silica gel 於管柱中作為固相填充層，並輕拍管柱，使其壓密緊實。
- (4)確認管柱中沒有氣泡後，回收多餘的 DCM 提取液。
- (5)蓋上管蓋以避免固相填充層因乾燥而裂開。
- (6)根據不同產物配置最佳比例的正己烷和 EA 之混合液作為展開液。
- (7)打開管柱上方開口，並將欲分離的產物以漏斗加入於層析管柱之中。
- (8)將配置好的展開液輕輕倒入層析管柱中，並待其留至底部。
- (9)打開層析管下方開口，並以試管接取展開液，過程中適時替換試管及填充展開液。
- (10)以薄層層析法將不同 R_f 值的物質分離，各進行純化後以核磁共振光譜分辨產物。

伍、研究過程與方法

一、Aspidostomide G 之簡介

為了探討具有取代基的色胺合成方法，我們選擇市面較少有全合成研究的天然生物鹼，Aspidostomide G，作為這次研究的目標產物。Aspidostomide G 為一種天然生物鹼，是從巴塔哥尼亞苔癬蟲中萃取純化出來的 Aspidostomide A 到 F 中的其中一個物質，此類生物鹼化合物的組成以色胺當作骨架，並接上相異官能基以表現不同特性，而研究發現 Aspidostomide E 到 G 對腎母細胞瘤(Nephroblastoma) 中的 786-O 細胞具有抑制癌細胞活性的特性。

本研究目標為成功設計出 Aspidostomide G 的有效合成路徑。因為從生物巴塔哥尼亞苔癬蟲體內取得 Aspidostomide G 並不容易，我們希望藉此研究提供另一個 Aspidostomide G 的取得方式，不僅可以增加學界對 Aspidostomide G 的重視和研究意願，也對未來 Aspidostomide G 成為腎臟疾病藥物後量產提供一條有效的合成路徑。

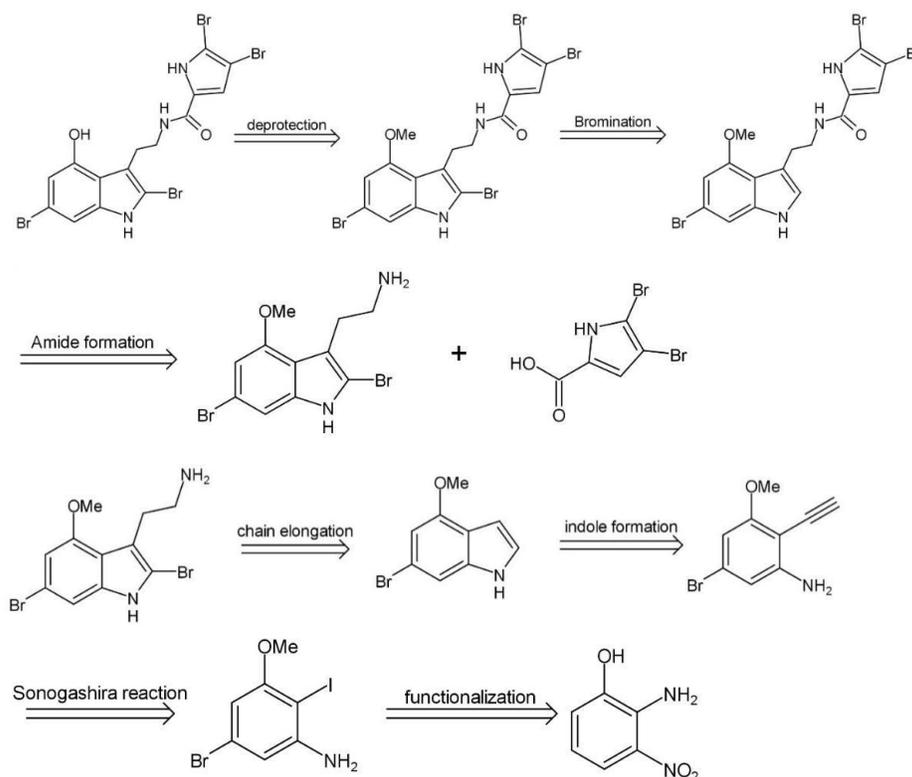


圖一：實驗目標產物——Aspidostomide G

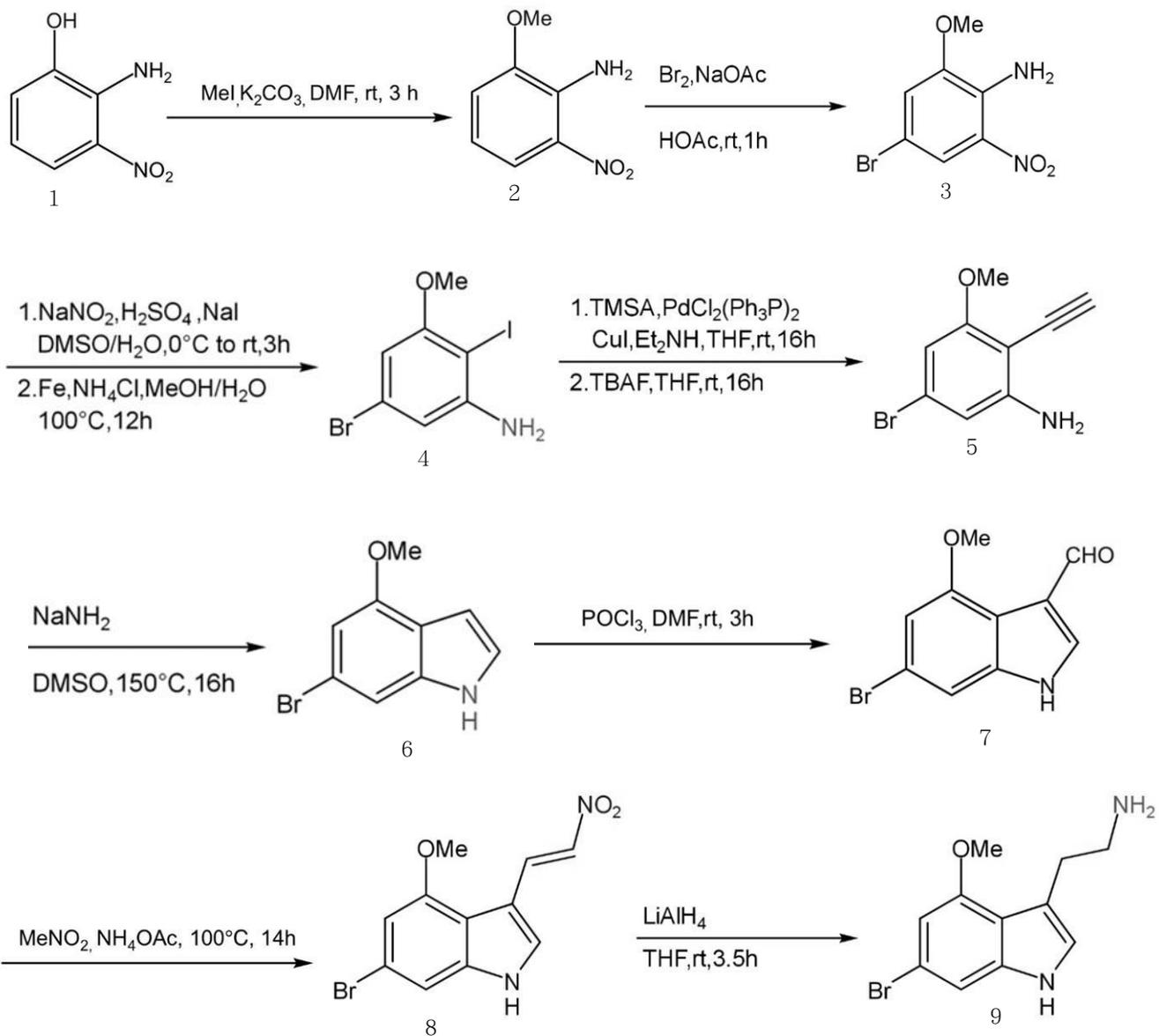
二、Aspidostomide G 之逆合成分析

在逆合成分析的過程中我們發現：因為吲哚的反應主要發生在 2 號和 3 號碳上，若以吲哚甚至是色胺為起始物，我們無法順利在吲哚 4 號碳和 6 號碳上引入官能基。故我們選擇以苯環為起始物，先將取代基引入苯環上，再透過閉環合成含取代基的吲哚。以下是我們對 Aspidostomide G 的逆合成分析：

- (一) Aspidostomide G：由 2,6-二溴-4-羥基-色胺和 4,5-二溴-2-羧酸吡咯醯胺化合成。
- (二) 2,6-二溴-4-羥基-色胺：由 2,6-二溴-4-羥基-吲哚在 3 號碳上進行 Vilsmeier-Haack reaction 形成醛基，再透過 Henry reaction 和還原反應合成。
- (三) 2,6-二溴-4-羥基-吲哚：由 2-乙炔基-3-甲氧基-4-溴-苯胺上鄰位的炔基和胺基在鹼性條件下合成吲哚的吡咯環。
- (四) 2-乙炔基-3-甲氧基-5-溴-苯胺：由 Sonogashira reaction 和去除矽醚保護基將 2-碘-3-甲氧基-5-溴-苯胺的 2 號碳上的碘基轉變為乙炔基。
- (五) 2-碘-3-甲氧基-5-溴-苯胺：由起始物 2-胺基-3-硝基苯酚進行親電芳香取代反應和 diazotization 合成。



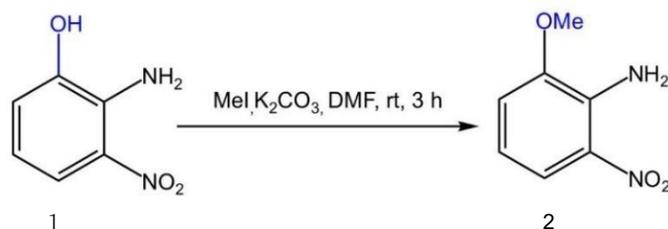
三、Aspidostomide G 全合成總覽



四、實驗步驟

(一) 酚基保護反應(Phenol Protecting Reaction)：

因為酚基在鹼性條件下具親核性，為了不讓酚基干擾後續反應，我們決定選用立體障礙最小的保護基保護酚基，確保酚基不參與後續反應。



1. 合成步驟：

- (1) 準備一個 50-mL 的圓底瓶，並加入適當大小的磁石於圓底瓶中。
- (2) 加入起始物 1 與 DMF 於反應瓶中。
- (3) 加入反應物 K₂CO₃ 與 MeI 於反應瓶中。
- (4) 放置室溫下反應 20 小時。

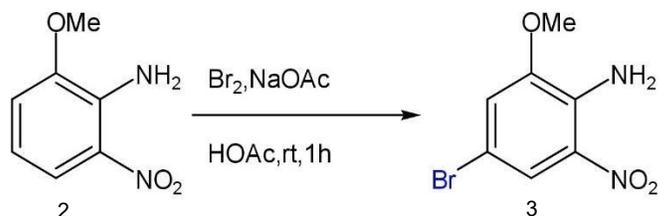
2. 以薄層層析法追蹤產物，並確認反應物已完全消耗。

3. 濃縮純化：

- (1) 將反應瓶置於超音波震盪器中，並震落殘附於杯壁之固體。
- (2) 加冰蒸餾水於反應瓶中，並適度搖晃，待其生成橘黃色固體。
- (3) 加入 EA 於反應瓶中，並適度搖晃置黃色固體完全溶解為止。
- (4) 以 EA 萃取兩次。若萃取過程中含有乳化層，應以食鹽水除去乳化層。
- (5) 以抽氣過濾法取得殘留在濾紙上的固體，並以 EA 沖洗固體至錐形瓶中。
- (6) 以 celite 及硫酸鎂透過抽氣過濾法去除殘餘於產物的水分及雜質。
- (7) 將過濾完的固體置入迴旋減壓濃縮儀中進行濃縮，並置入真空抽氣機中以得到最終產物。

(二) 溴基取代反應(Bromo substitution reaction)：

在 NaOAc/HOAc 緩衝溶液中苯與溴水進行親電芳香取代反應，形成溴取代的產物 3。



1. 合成步驟：

- (1) 準備一個 50-mL 的圓底瓶，並加入適當大小的磁石於圓底瓶中。
- (2) 加入反應物 2 與 NaOAc/HOAc 緩衝溶液於反應瓶中。
- (3) 加入溴水(1 e.q.)於反應瓶中。
- (4) 放置室溫下反應 1 小時。

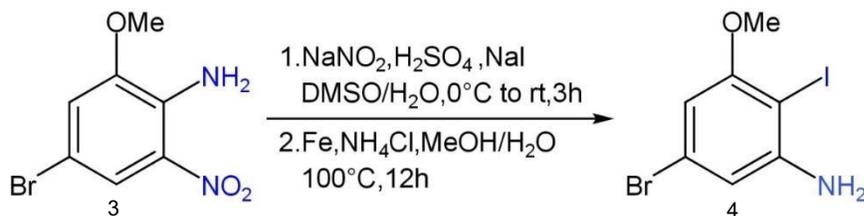
2. 以薄層層析法追蹤產物，並確認反應物已完全消耗。

3. 濃縮純化

- (1) 將反應瓶置於超音波震盪器中，並震落殘附於杯壁之固體。
- (2) 加冰蒸餾水於反應瓶中，並適度搖晃，待其生成紅棕色固體。
- (3) 以抽氣過濾法取得殘留在濾紙上的固體，並以 EA 沖洗固體至錐形瓶中。
- (4) 以硫酸鎂透過抽氣過濾法去除殘餘於產物的水分及雜質。
- (5) 將過濾完的固體放入迴旋減壓濃縮儀中進行濃縮，並放入真空抽氣機中以得到最終產物。

(三) 桑德邁爾反應 (Sandmeyer reaction)及還原反應(Reduction reaction)：

第一步為在酸性條件下 NaNO_2 與反應物 3 進行重氮化反應以形成重氮鹽，再以碘陰離子進行取代反應。第二步為藉由鐵粉將苯環上的硝基還原成氨基。



1. 合成步驟：

(1) 步驟一：

- 準備一個 50-mL 的圓底瓶，並加入適當大小的磁石於圓底瓶中。
- 加入反應物 3、溶劑 $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) 及催化劑 H_2SO_4 於反應瓶中。
- 加入反應試劑 NaNO_2 (3 e.q.) 於反應瓶中，置於 100°C 反應 12 小時。

(2) 步驟二：

- 加入溶劑 $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) 及反應試劑 NH_4Cl (5 e.q) 於步驟一的圓底瓶中。
- 加入反應試劑 Fe (5 e.q) 於反應瓶中，於室溫下反應 1.5 小時。
- 加入反應試劑 NaI (3 e.q) 於反應瓶中，於室溫下反應 1.5 小時。

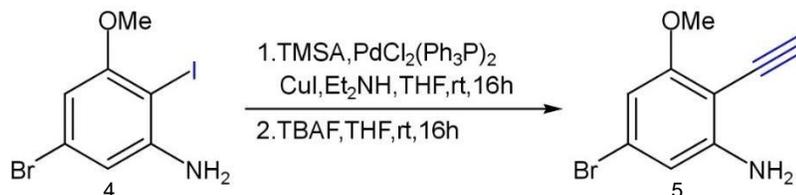
2. 以薄層層析法追蹤產物，並確認反應物已完全消耗。

3. 濃縮純化：

- 將反應瓶置於超音波震盪器中，並震落殘附於杯壁之固體。
- 加入蒸餾水並輕晃至產物固體溶解。
- 以 H_2O 及 EA 萃取兩次，並取有機層於錐形瓶中。若萃取過程中含有乳化層，應以食鹽水除去乳化層。
- 以硫酸鎂透過抽氣過濾法去除殘餘於產物的水分及雜質。
- 將過濾完的固體放入迴旋減壓濃縮儀中進行濃縮，並放入真空抽氣機中以得到最終產物。

(四) 菌頭偶合反應 (Sonogashira reaction) :

藉由 **Selective Sonogashira reaction** 以三甲基乙炔基矽基取代碘基，再加入 **TBAF** 除去矽而得到乙炔基化合物 **5**。



1. 合成步驟：

(1) 步驟一：

- 準備一個 50-mL 的圓底瓶，並加入適當大小的磁石於圓底瓶中。
- 加入反應物 **4** 及溶劑 Et₂NH/THF(1:1)於反應瓶中。
- 加入反應試劑 PdCl₂(Ph₃P)₂ (0.14 e.q.)及反應物 CuI(s)於反應瓶中。
- 加入反應試劑 TMSA (0.069 e.q.)。
- 置於室溫反應 16 小時。

(2) 步驟二：

- 加入溶劑 THF 於步驟一的圓底瓶中。
- 加入反應試劑 TBAF(1 e.q.)於反應瓶中。
- 置於室溫反應 0.5 小時。

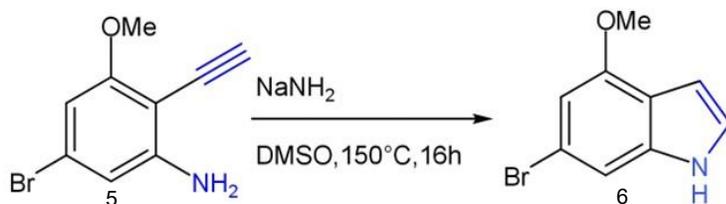
2. 以薄層層析法追蹤產物，並確認反應物已完全消耗。

3. 濃縮純化：

- 以 celite 及硫酸鎂透過抽氣過濾法去除殘附於產物的水分及雜質。
- 以管柱層析法分離混合物，分別進行純化後以核磁共振光譜分辨並得到產物。
- 將產物放入迴旋減壓濃縮儀中進行濃縮，並放入真空抽氣機中以得到最終產物。

(五) 吲哚形成反應 (Indole synthesis reaction) :

以 NaNH_2 作為布忍斯特鹼，使苯胺去質子而形成吲哚環。



1. 合成步驟：

- (1) 準備一個 50-mL 的圓底瓶，並加入適當大小的磁石於圓底瓶中。
- (2) 加入反應物 5 及溶劑 DMSO 於反應瓶中。
- (3) 加入反應試劑 NaNH_2 (5 e.q.)於反應瓶中。
- (4) 置於 150°C 反應 16 小時。

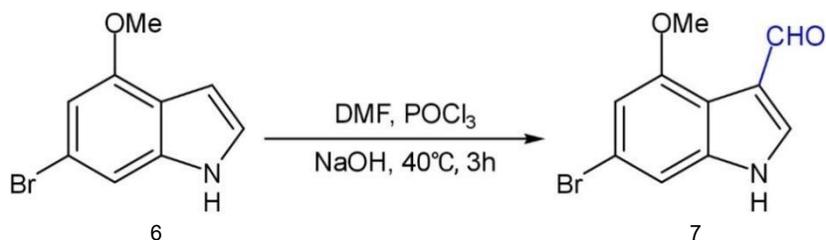
2. 以薄層層析法追蹤產物，並確認反應物已完全消耗。

3. 濃縮純化：

- (1) 以 celite 及硫酸鎂透過抽氣過濾法去除殘餘於產物的水分及雜質。
- (2) 以管柱層析法分離混合物，分別進行純化後以核磁共振光譜分辨並得到產物。
- (3) 將產物放入迴旋減壓濃縮儀中進行濃縮，並放入真空抽氣機中以得到最終產物。

(六) 維爾斯邁爾－哈克反應 (Vilsmeier-Haack reaction) :

藉 POCl_3 在吲哚骨架的 3 號碳上進行 Vilsmeier-Haack reaction，產生 3 號碳醛基取代的產物。



1. 合成步驟：

- (1) 準備一個 50-mL 的圓底瓶，並加入適當大小的磁石於圓底瓶中。
- (2) 加入反應物 6 及溶劑 DMF 於反應瓶中。
- (3) 加入反應試劑 POCl_3 (1.3 e.q.)於反應瓶中反應 30 分鐘。
- (4) 置於 0°C (冰浴)反應 30 分鐘。
- (5) 加熱至 40°C 並反應 1 小時，並加入 NaOH，反應物由紫紅色變至橘黃色。
- (6) 於 40°C 反應 1 小時。

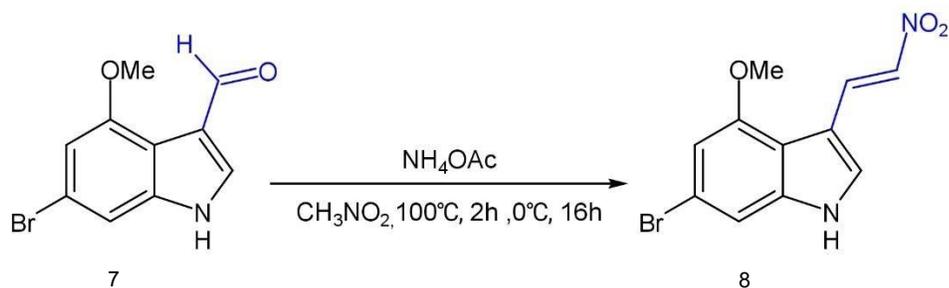
2. 以薄層層析法追蹤產物，並確認反應物已完全消耗。

3. 濃縮純化：

- (1) 以 celite 及硫酸鎂透過抽氣過濾法去除殘餘於產物的水分及雜質。
- (2) 以管柱層析法分離混合物，分別進行純化後以核磁共振光譜分辨並得到產物。
- (3) 將產物放入迴旋減壓濃縮儀中進行濃縮，並放入真空抽氣機中以得到最終產物。

(七) 亨利反應(Henry Reaction)：

由 MeNO_2 在鹼性條件下以烯醇鹽的形式進行 Henry Reaction 產生 β -硝基醇，再經脫水後得到化合物 8。



1. 合成步驟：

- (1) 準備一個 50-mL 的圓底瓶，並加入適當大小的磁石於圓底瓶中。
- (2) 加入反應物 7 及溶劑 MeNO_2 於反應瓶中。
- (3) 加入反應試劑 NH_4OAc (1 e.q.) 於反應瓶中反應 30 分鐘。
- (4) 加熱於 100°C 並反應 2 小時。
- (5) 冷卻至 0°C 並反應 1 小時。

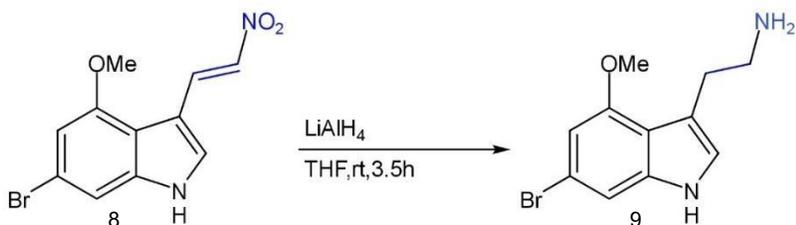
2. 以薄層層析法追蹤產物，並確認反應物已完全消耗。

3. 濃縮純化：

- (1) 以抽氣過濾法取得殘留在濾紙上的固體，並以 EA 沖洗固體至錐形瓶中。
- (2) 以硫酸鎂透過抽氣過濾法去除殘餘於產物的水分及雜質。
- (3) 將過濾完的固體置入迴旋減壓濃縮儀中進行濃縮，並置入真空抽氣機中以得到最終產物。

(八)氫化還原 (Hydrogenation reduction):

藉由強還原劑 LiAlH_4 將硝基烯烴還原成氨基烯烴



1. 合成步驟：

- (1) 準備一個 50-mL 的圓底瓶，並加入適當大小的磁石於圓底瓶中。
- (2) 加入反應物 8 及溶劑 THF 於反應瓶中。
- (3) 加入反應試劑 LAH (6 e.q.)於反應瓶中並置於 0°C 。
- (4) 待其反應不劇烈時，在 70°C 下 進行回流。

2. 以薄層層析法追蹤產物，並確認反應物已完全消耗。

3. 濃縮純化：

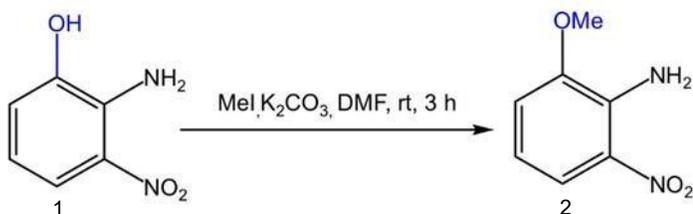
- (1) 用 $\text{H}_2\text{O}:\text{KOH} = 1:2$ 驟冷終止反應(Quench)，得到中間產物。
- (2) 以硫酸鎂透過抽氣過濾法去除殘餘於產物的水分及雜質。
- (3) 將過濾完的固體置入迴旋減壓濃縮儀中進行濃縮，並置入真空抽氣機中以得到最終產物。

陸、實驗結果討論

一、實驗數據

(一) 酚基保護反應(Phenol Protecting Reaction) :

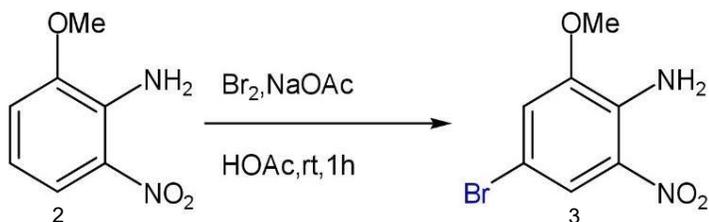
因為酚基在鹼性條件下具親核性，為了不讓酚基干擾後續反應，我們決定選用立體障礙最小的保護基保護酚基，以確保酚基不參與後續反應。



反應物	分子量(g/mol)	總克數(g)	毫莫爾數(mmol)	當量(e.q.)
SM	154	7.70	50.00	1
K ₂ CO ₃	138.21	13.82	100.00	2
MeI	149.89	9.46	75.00	1.5
DMF	73.09	3.65	50.00	
Isolated yield (%)			87.63	
Conversion (%)			91.23	

(二) 溴基取代 (Bromo substitution reaction) :

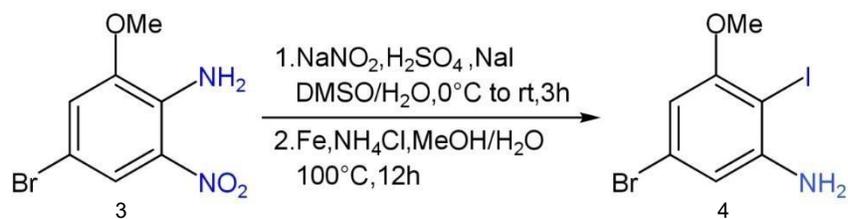
在 NaOAc/HOAc 緩衝溶液中苯與溴水進行親電芳香取代反應，形成溴取代的產物 3。



反應物	分子量(g/mol)	總克數(g)	毫莫爾數(mmol)	當量(e.q.)
SM	168.15	7.29	43.36	1
Br ₂	159.81	8.31	52.03	1.2
NaOAc	136.08	11.8	86.72	2
HOAc	60.05	2.60	43.36	1
Isolated yield (%)			90.46	
Conversion (%)			93.32	

(三) 桑德邁爾反應 (Sandmeyer reaction) 及還原反應 (Reduction reaction) :

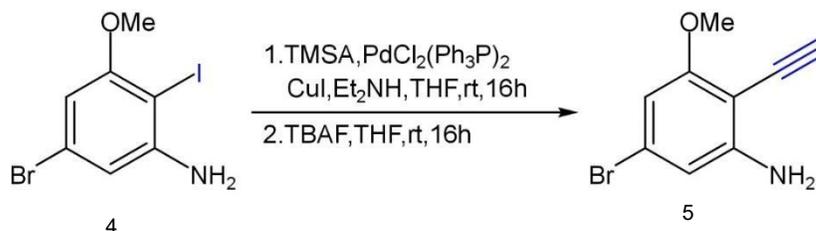
第一步為在酸性條件下 NaNO_2 與反應物 3 進行重氮化反應以形成重氮鹽，再以碘陰離子進行取代反應。第二步為藉由鐵粉將苯環上的硝基還原成氨基。



反應物	分子量(g/mol)	總克數(g)	毫莫爾數(mmol)	當量(e.q.)
SM	247.05	9.69	39.22	1
NaNO_2	68.99	8.12	117.66	3
H_2SO_4	98.08	32.68	19.61	0.5
NaI	149.89	17.63	117.66	3
DMSO	78.13	30.64	39.22	1
Fe	55.84	10.95	196.10	5
NH_4Cl	53.49	10.49	196.10	5
MeOH	32.04	1.88	58.83	1.5
H_2O	18.01	1.06	58.83	1.5
Isolated yield (%)		61.57		
Conversion (%)		75.08		

(四) 菌頭偶合反應 (Sonogashira reaction) :

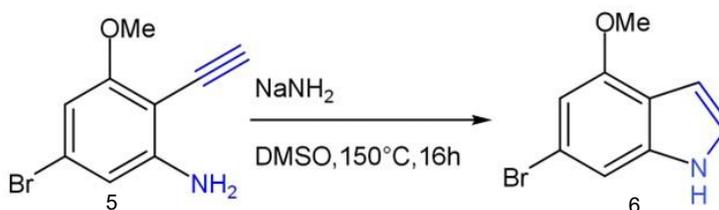
藉由 Selective Sonogashira reaction 以三甲基乙炔基矽基取代碘基，再加入 TBAF 除去矽而得到乙炔基化合物 5。



反應物	分子量(g/mol)	總克數(g)	毫莫爾數(mmol)	當量(e.q.)
SM	327.95	7.91	24.15	1
TMSA	98.22	2.85	28.98	1.2
PdCl ₂ (PH ₃ P) ₂	703.90	11.72	1.67	0.069
CuI	190.45	4.44	3.381	0.14
Et ₂ NH	73.24	10.60	144.79	6.00
THF	72.11	13.33	184.85	7.65
TBAF	261.46	6.31	24.15	1
Isolated yield (%)			83.74	
Conversion (%)			87.23	

(五) 吲哚形成反應 (Indole synthesis reaction) :

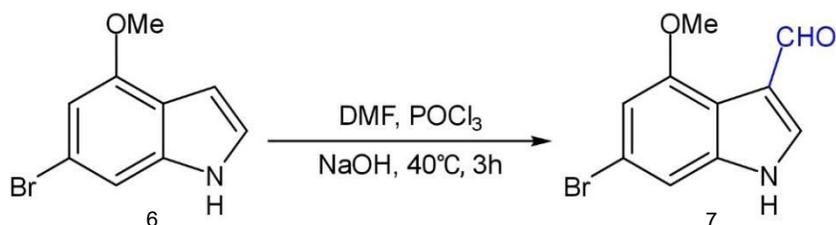
以 NaNH₂ 作為布忍斯特鹼，使苯胺去質子而形成吲哚環。



反應物	分子量(g/mol)	總克數(g)	毫莫爾數(mmol)	當量(e.q.)
SM	226.07	4.57	20.22	1
NaNH ₂	37.01	3.74	101.10	5
DMSO	78.13	1.579	20.22	1
Isolated yield (%)			86.28	
Conversion (%)			91.79	

(六)維爾斯邁爾－哈克反應 (Vilsmeier-Haack reaction) :

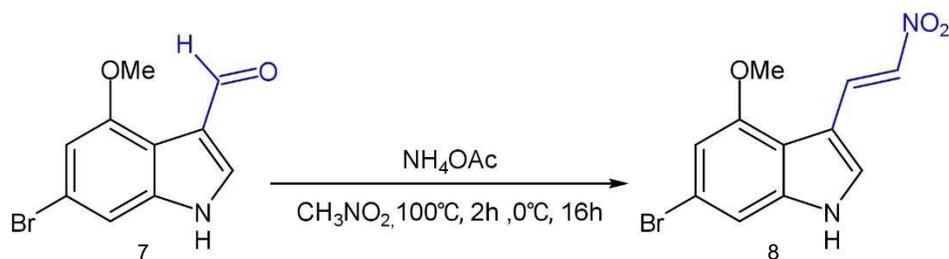
藉 POCl_3 在吲哚骨架的 2 號碳上進行 Vilsmeier-Haack reaction，產生 2 號碳醛基取代的產物。



反應物	分子量(g/mol)	總克數(g)	毫莫爾數(mmol)	當量(e.q.)
SM	226.07	3.94	17.44	1
DMF	73.09	1.50	20.52	1.18
POCl_3	153.33	3.48	22.67	1.3
NaOH	39.98	0.69	17.44	1
Isolated yield (%)			74.34	
Conversion (%)			80.81	

(七)亨利反應(Henry Reaction) :

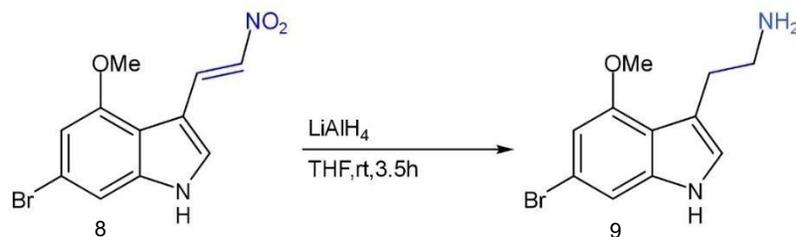
由 MeNO_2 在鹼性條件下以烯醇鹽的形式進行 Henry Reaction 產生 β -硝基醇，再經過脫水後得到化合物 8。



反應物	分子量(g/mol)	總克數(g)	毫莫爾數(mmol)	當量(e.q.)
SM	252.97	3.27	12.96	1
NH_4OAc	77.08	1.00	12.96	1
MeNO_2	61.04	0.79	12.96	1
Isolated yield (%)			86.28	
Conversion (%)			91.79	

(八) 氫化還原 (Hydrogenation reduction) :

藉由強還原劑 LiAlH_4 將硝基烯烴還原成氨基烯烴

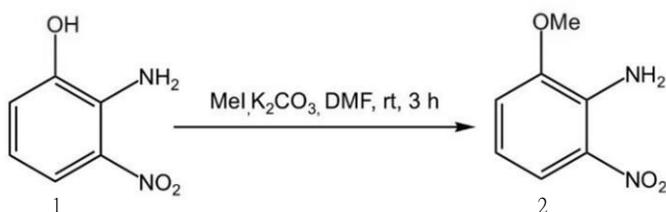


反應物	分子量(g/mol)	總克數(g)	毫莫爾數(mmol)	當量(e.q.)
SM	297.11	3.32	11.18	1
LAH	37.95	2.54	67.08	6
THF	72.11	6.95	96.48	8.63
Isolated yield (%)		quant		
Conversion (%)		quant		

三、問題討論

(一) 苯酚保護基選擇

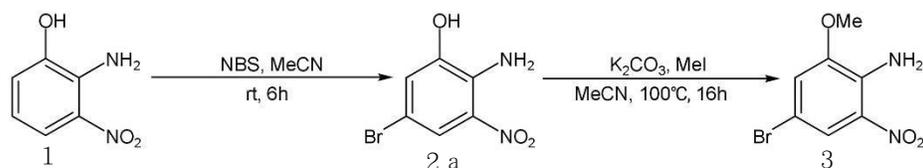
由於起始物上酚基的具有酸性的性質，在反應過程會消耗陸續反應中的鹼性試劑，產生相對應的酚負離子反應性強，容易使反應最終產生許多副產物，導致最終產物產率下降。故我們在反應的第一步驟引入酚基的保護基，希望藉此減少酚基造成的副反應。酚基的保護方式包括 **benzyl ether**、**methyloxymethyl acetal(MOM)**、**methyl ether** 和 **silyl ether** 等方法，但因為後續的 **Sonogashira reaction** 發生的位置在酚基的鄰位，我們最終選擇以立體障礙最小的甲基作為酚基的保護基，以增加反應的產率。



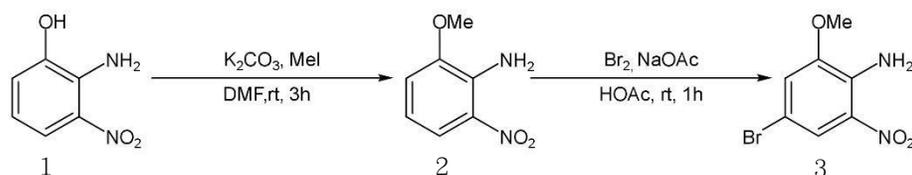
(二) 甲基與鹵素取代順序

從起始物到甲基保護的溴化物 3 的過程有兩種可能的途徑，包括路徑一（先溴化後上保護基）和路徑二（先上保護基後溴化）。經實驗得知路徑一的產率為 40%；而路徑二的產率為 79%，故我們最終選擇以路徑二合成甲基保護溴化物 3。

路徑一：

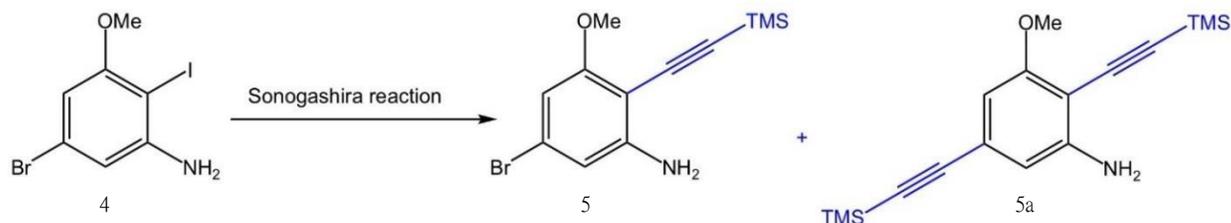


路徑二：



因為溴化反應為親電子芳香取代反應，而起始物 1 上的羥基和胺基皆為強活化基，故使溴化反應產生許多副產物，不僅使管柱層析困難分離，產率也較低。但若改用路徑二的方式先接上保護基再溴化，則會降低羥基的活性，使產物的溴都接在胺基的對位。

(三) Sonogashira reaction 的區域選擇性



在進行逆合成分析過程中我們發現：Sonogashira reaction 會使碳鹵鍵與 TMSA 進行 sp^2 和 sp^3 的偶合反應。若我們設計只希望產生單取代炔基產物 5 而非雙取代炔基產物 5a，我們需要設計 Sonogashira reaction 的區域選擇性使 TMSA 不與化合物 4 的碳溴鍵反應。因為碳碘鍵在碳鹵鍵中鍵能最低，故在設計全合成的過程中我們選擇在 2 號碳上形成碳碘鍵，讓 TMSA 傾向與 2 號碳上的碳碘鍵反應，減少雙取代炔基產物的產生。

儘管我們在先前設計了區域選擇性，進行實驗後我們仍得到 5 和 5a 兩種產物。由於兩個產物在薄層層析上的 R_f 值相近，無法以管柱層析分離。

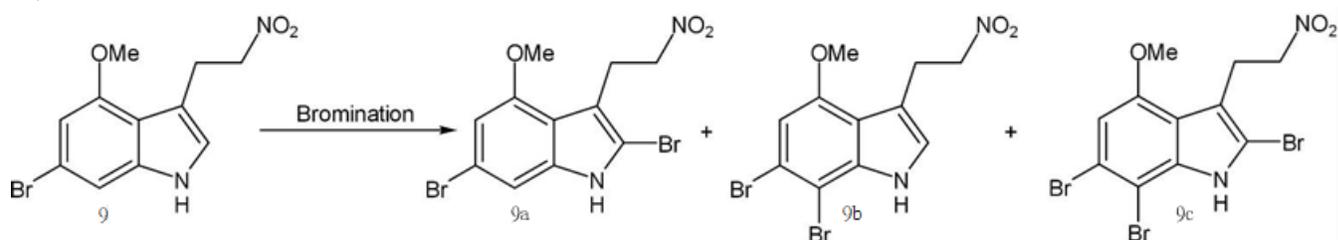
由於無法完全純化出產物 5，我們透過改變以下反應條件，嘗試增加產物 5 在總產物的比例，並且增加反應產率。

Order	Catalyst	Reagent	Conversion(%)	Selectivity(%)
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	TMSA(2.5 e.q.) CuI(0.10 e.q.)	90.03	94.11
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	TMSA(1.2 e.q.) CuI(0.10 e.q.)	89.05	90.90
3	$\text{PdCl}_2(\text{PH}_3\text{P})_2$	TMSA(1.2 e.q.) CuI(0.10 e.q.)	99.56	83.33
4	$\text{PdCl}_2(\text{PH}_3\text{P})_2$	TMSA(1.2 e.q.) CuI(0.14 e.q.)	99.48	95.00

為了增加產物 5 在總產物的比例，我們決定將 TMSA 的當量數降低，嘗試減少 5a 的比例。結果顯示 TMSA 當量數的下降反而會導致產率下降的現象。於是我們改變不同價數的鉑當作催化劑，發現產率有明顯的上升，但是產物 5 在總產物的比例卻因此下降了。最終我們將 TMSA 的當量數降低，得到最佳的反應條件為：

在 THF/ Et₂NH 溶劑中以 1 當量的碘化物 4 與 1.2 當量的 TMSA 反應，並加入 0.05 當量的 PdCl₂(PH₃P)₂ 與 0.1 當量的 CuI 作為催化劑，可以達到產物 5:產物 5a=19:1 和 99%轉換率。

(四)NBS 複雜產物



當我們嘗試對化合物 9 在 2 號碳上進行溴化反應時，發現有三種產物結果，分別是在 2 號有溴基的 9a，8 號碳上有溴基的 9b，以及 2、8 號碳上皆有溴基取代的 9c。而其中，9a 及 9b 在 TLC 片上 R_f 值幾乎相同，無法經管柱層析分離。為了提高我們所需的產物 9a 所佔的比例，我們設計了以下幾個溴化反應的合成路徑，調整溫度、溶劑及當量數，以觀察情況是否有改善。

order	reagent	temperature	reaction time	Selectivity(%)
1	NBS (1 e.q.) DCM (0.5 M)	rt	3h	76.92
2	NBS (1 e.q.) DCM (0.5 M)	0 ° C to rt	3h	50.00
3	NBS (1 eq.) MeCN (0.5 M)	55 ° C	3h	32.25

改變不同溴化試劑及溫度條件進行化合物 9 的溴化反應後，我們發現即使嘗試上述不同的反應試劑，仍無法有效提高 9a 在總產物中的比例。由於苯環上的酚醚基及吡噪上的氮皆為強活化基，故取代反應易發生在吡噪的 2 號和 8 號碳上，進而使得溴化反應有多種副產物。我們最終決定先讓化合物 8 進行還原反應得到化合物 9，期待可以在後續反應找到較適合的中間體進行溴化反應。

柒、結論與應用

一、研究結論

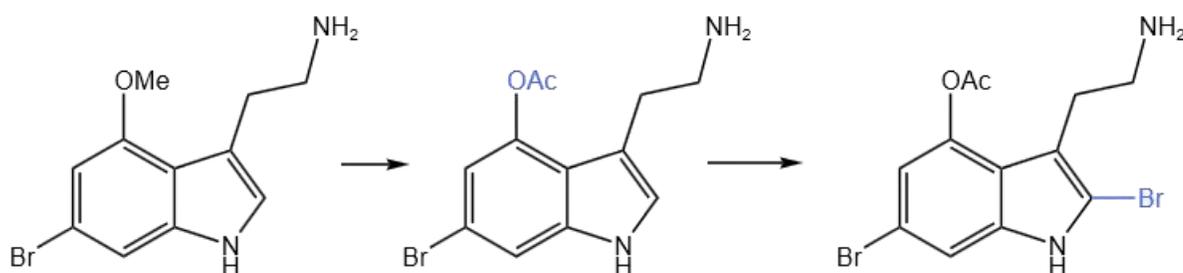
- (一) 經過逆合成分析與有機合成後，我們成功合成 **Aspidostomide G** 的色胺前驅物。
- (二) 苯環上含取代基的色胺若以色胺為前驅物進行合成，會導致無法順利在吡啶 5 號碳和 7 號碳上引入官能基。故我們選擇以含取代基的苯環為前驅物，以閉環的方式合成苯環上含取代基的色胺。
- (三) 以立體障礙最小的保護基——甲基為起始物的酚基保護基，並選擇先上保護基再進行溴化反應以合成純度且產率高的溴化物 3。
- (四) 為了進行 **Selective Sonogashira Reaction** 以合成產物 5，我們選擇以碳碘鍵為反應位置，並改變 **TMSA** 和 **CuI** 的當量數、不同 **Pd** 催化劑種類等反應條件找出最佳反應路徑以合成產物 5。
- (五) 化合物 9 的溴化反應無法完全分離出單一產物 9a，且在不同反應條件和溫度下都無法有效提升單一產物 9a 的佔總產物的比例，期待在未來研究可以找到有效的時機與試劑進行溴化反應。

二、未來實驗規劃

(一)合成策略改良

由於後續步驟的中間體也無法有效合成純度高或是易於分離的 2 號碳溴取代色胺前驅物，我們必須在後續研究改變 **Aspidostomide G** 色胺前驅物的合成策略。再經過討論後，我們認為溴化反應有複雜產物的原因是 5 號碳上的強活化基使對位易與 2 號碳競爭溴水，於是我們設計以下改良方法：

化合物 9 上將甲基保護基轉換成-OAc，使得 8 號碳上不易產生溴基取代，這樣就可以有效避免溴化反應的複雜產物問題。



(二)未來展望

現今有機研究領域中，全合成策略相關研究過程不僅繁瑣且耗費人力，但是類似結構的化合物合成研究步驟與方法其實是非常相似的。若能從含有類似結構或官能基的化合物歸納出一條通用的合成路徑，不僅可以以機器代替人類進行合成與研究，還可以加速有機化學的發展速度與進程。以生肽合成為例，雖然各種生肽合成所使用的單體與連接方式不盡相同，但由於合成過程的步驟與方法非常相似，現在大多以機器代替人類進行合成。

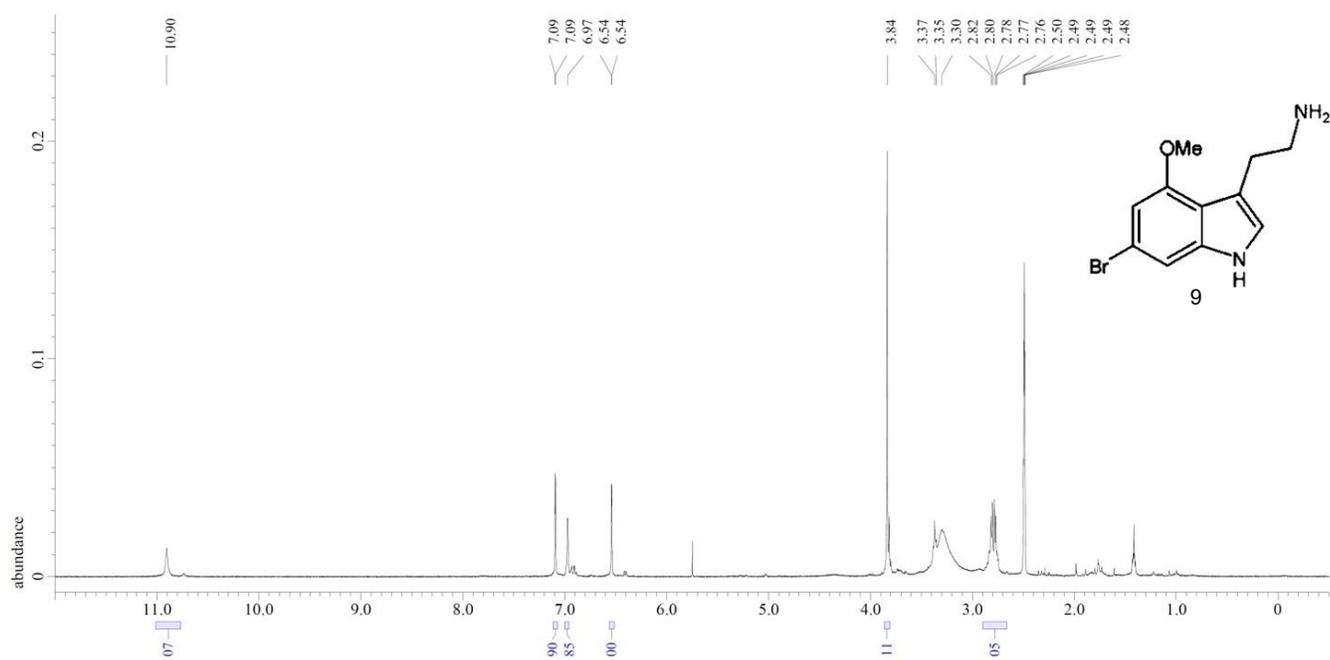
本研究以苯環上含取代基的色胺為研究對象，在查詢資料的中發現許多重要天然物和藥物皆含有特定官能基取代的吲哚結構，但卻因為沒有一個統一的合成策略導致每種特定的天然物和藥物都需要依靠人力長時間研究才能了解有效的合成策略。期望未來可以設計出一套苯環上含取代基的色胺合成通用路徑，以低成本生產大量苯環上含取代基的色胺了！

捌、參考文獻資料

- 一、 Galen P. Miley, Jennifer C. Rote, Richard B. Silverman, Neil L. Kelleher and Regan J.Thomson(2018) : Synthesis of Tambromycin Enabled by Indole C–H Functionalization
- 二、 Mulla Althafh Hussain, Faiz Ahmed Khan (2019) : Total synthesis of (\pm) aspidostomide B, C, regioisomeric N -methyl aspidostomide D and their derivatives
- 三、 Laura P. Patiño C, Claudia Muniain, Maria Elena Knott, Lydia Puricelli, and Jorge A. Palermo(2014) : Bromopyrrole alkaloids isolated from the Patagonian bryozoan *Aspidostoma giganteum*
- 四、 克萊因 著／師明睿 譯（2007）。有機化學天堂祕笈I。
- 五、 克萊因 著／鄭偉杰、龔嘉惠 譯（2010）。有機化學天堂祕笈II。
- 六、 Jornathan Clayden, Nick Greeves Start Warren (2012) : Organic chemistry
- 七、 Laszlo Kurti, Barbara Czako (2005) : Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis
- 八、 Jie Jack Li(2009) : Name Reactions

附錄(核磁共振光譜)

一、產物 9 NMR 光譜



【評語】 050211

本研究探討 Aspidostomide G 的前驅物—色胺的合成策略為研究目的。選用 2-胺基-3-硝基苯酚作為起始物，經酚基保護、溴化、重氮化、碘基取代及 Sonogashira reaction 得到吲哚的前驅物—2-乙炔基-3-甲氧基-5-溴-苯胺。接著進行吲哚閉環、醛基化及 Henry reaction，最後再經還原反應得到 Aspidostomide G 的色胺前驅物。以高中生而言，有機全合成的題目具有挑戰性，研究完成度不錯。反應的機制和研究的驅動方法需要更深入的理解及學習。

作品海報

壹、摘要

本實驗以探討Aspidostomide G的前驅物—色胺的合成策略為研究目的。我們選用2-胺基-3-硝基苯酚作為起始物，經酚基保護、溴化、重氮化、碘基取代及Sonogashira reaction得到吲哚的前驅物—2-乙炔基-3-甲氧基-4-溴-苯胺。接著進行醛基化及Henry reaction，最後再經還原反應得到Aspidostomide G的前驅物—色胺。其中，我們在吲哚溴化及進行Sonogashira reaction時，遇到複雜產物無法分離的難題。為改善此情形，我們嘗試改變反應溫度、反應試劑及反應時長等……。經實驗發現，在溴化反應時以 NBS(1 e.q.)及DCM(0.5 M) 作為反應試劑在室溫下反應3小時，可得最高產率76.92 %；在Sonogashira reaction時以TMSA(2.5 e.q)及CuI(0.1 e.q)作為反應試劑時，可得最高產物比率94.11%。本實驗結果不僅可以為腎臟疾病藥物Aspidostomide G提供一條有效的合成路徑，更可以增加學界對Aspidostomide G的重視和研究意願。

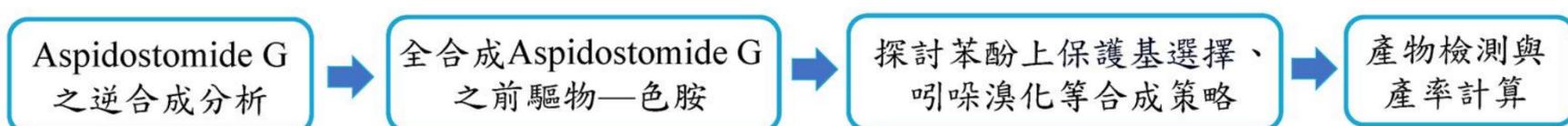
貳、研究動機

色胺是一種常見於動物、植物、真菌的天然鹼，並且在人類體內擔任神經遞質的角色，間接影響情緒、睡眠、記憶等。此外，色胺相關衍生物更在有機合成及藥學中佔舉足輕重的地位，而其重要的應用價值引起我們對此類藥物的好奇。我們在探詢有關色胺分子藥物全合成的過程中發現：雖然許多重要藥物分子都以色胺為主要骨架，如：Sumatriptan、Rizatriptan...等，但這些吲哚苯環上含取代基的分子藥物皆不以色胺作為前驅物進行合成。為了探討此合成規則，我們以苯環上含取代基的色胺作為研究對象，藉由逆合成分析及合成較少研究的天然生物鹼：Aspidostomide G，試圖解決我們在有機合成中遇到的問題，以實際合成出苯環上含取代基的色胺，期待對未來Aspidostomide G成為腎臟疾病藥物後量產提供一條有效的合成路徑。

參、研究目的

- 一、討論苯環上含取代基的吲哚合成規則原因
- 二、對Aspidostomide G進行逆合成分析並設計Aspidostomide G的有效合成路徑
- 三、以實驗驗證並改良Aspidostomide G的合成路徑
- 四、吲哚的合成策略及延伸應用

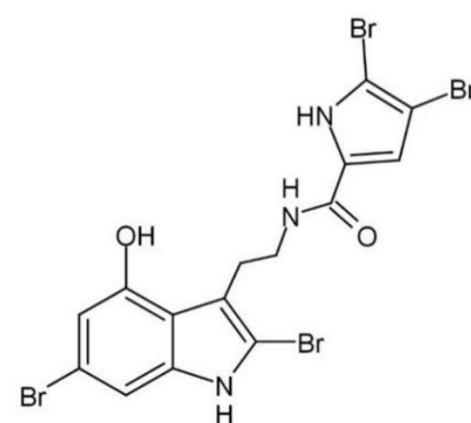
肆、研究過程及方法



一、Aspidostomide G之簡介

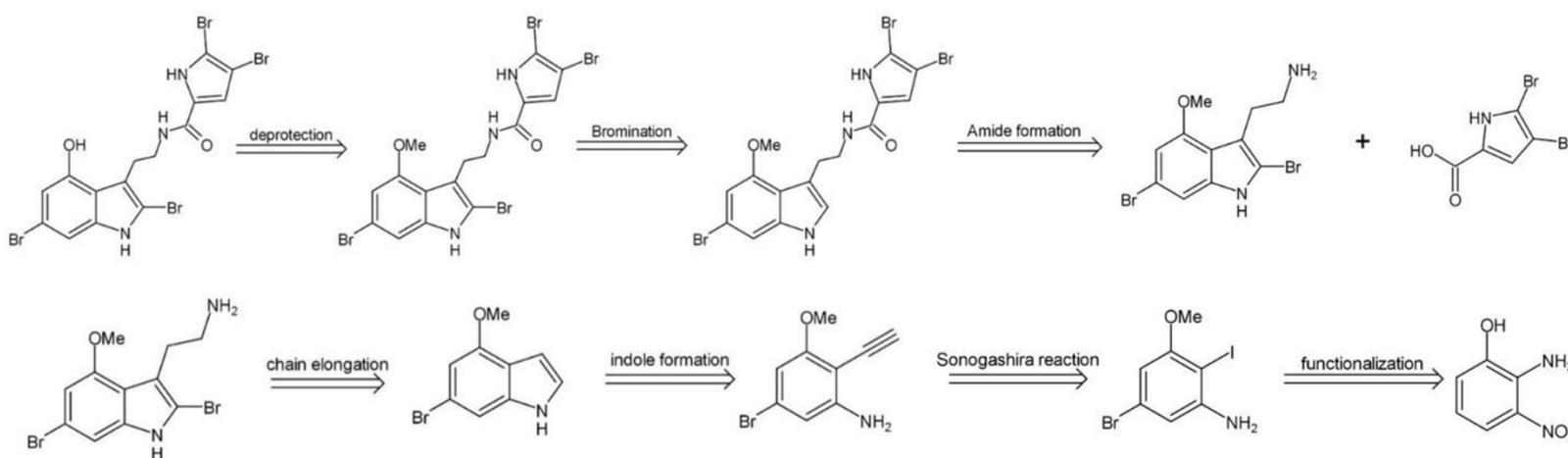
為了探討具有取代基的色胺合成方法，我們選擇市面較少全合成研究的天然生物鹼，Aspidostomide G，作為這次研究的目標產物。Aspidostomide G為一種天然生物鹼，是從巴塔哥尼亞苔癬蟲中萃取純化出來的Aspidostomide A到F中的其中一個物質，此類生物鹼化合物的組成以色胺當作骨架，並接上相異官能基以表現不同特性，而研究發現Aspidostomide E到G則對腎母細胞瘤(Nephroblastoma)中的786-0細胞具有抑制癌細胞活性的特性。

本研究目標為成功設計出Aspidostomide G的有效合成路徑。因為從生物巴塔哥尼亞苔癬蟲體內取得Aspidostomide G並不容易，我們希望藉此研究提供另一個Aspidostomide G的取得方式，不僅可以增加學界對Aspidostomide G的重視和研究意願，也對未來Aspidostomide G成為腎臟疾病藥物後量產提供一條有效的合成路徑。

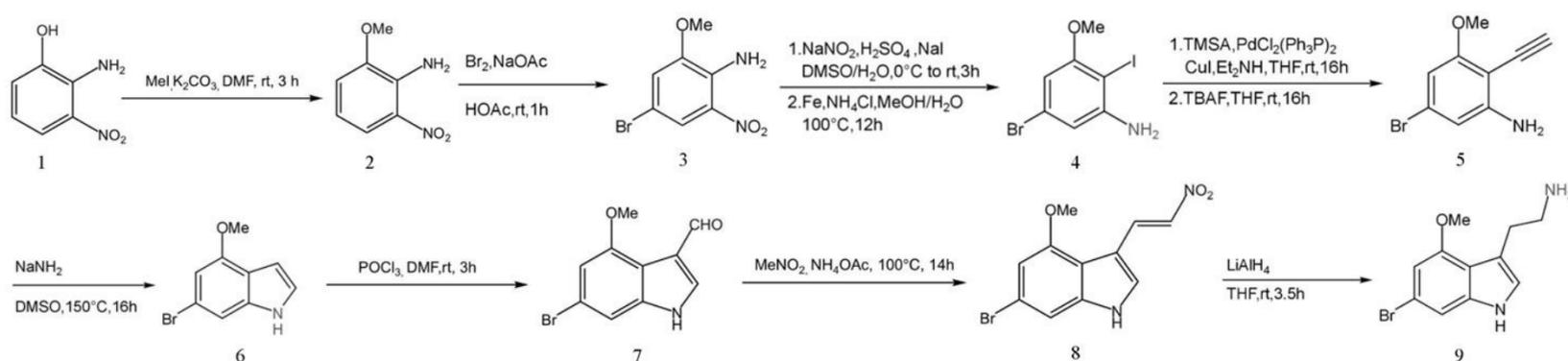


圖一：實驗目標產物—Aspidostomide G

二、Aspidostomide G之逆合成分析：



三、全合成Aspidostomide G之前驅物—色胺：



伍、研究結果及討論

一、實驗數據

(一) 中間產物之產率分析：

1. 酚基保護反應(Phenol Protecting Reaction)：

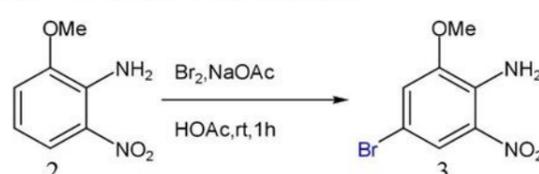
選用立體障礙最小的保護基保護酚基，確保酚基不參與後續反應。



起始物(g)	產物(g)	產率(%)	轉換率(%)
7.7	7.29	87.63	91.23

2. 溴基取代反應(Bromo substitution reaction)：

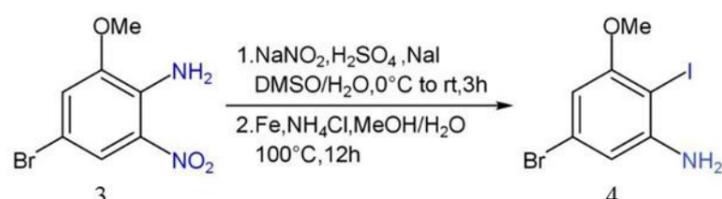
在NaOAc/HOAc緩衝溶液中苯與溴水進行親電芳香取代反應，形成溴取代的產物3。



起始物(g)	產物(g)	產率(%)	轉換率(%)
7.29	6.59	90.46	93.32

3. 桑德邁爾反應(Sandmeyer reaction)：

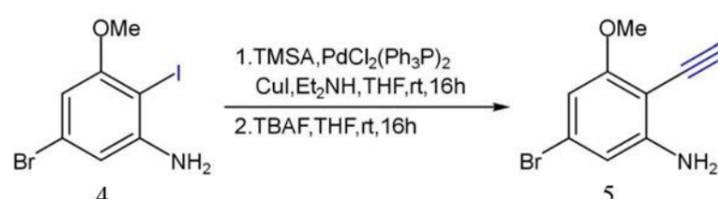
在酸性條件下NaNO₂與反應物3進行重氮化反應、碘陰離子取代反應、鐵粉還原反應獲得產物4。



起始物(g)	產物(g)	產率(%)	轉換率(%)
9.69	5.97	61.57	75.08

4. 菌頭偶合反應(Sonogashira reaction)：

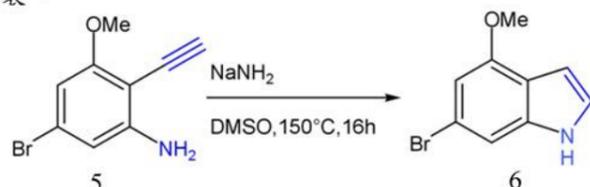
藉由Selective Sonogashira reaction以三甲基乙炔基矽基取代碘基，再加入TBAF除去矽而得到乙炔基化合物5。



起始物(g)	產物(g)	產率(%)	轉換率(%)
7.91	6.62	83.74	87.23

5. 吲哚形成反應(Indole synthesis reaction)：

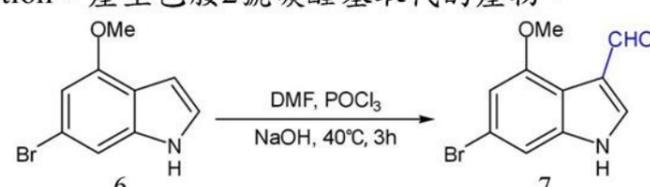
以NaNH₂作為布忍斯特鹼，使苯胺去質子而形成吲哚環。



起始物(g)	產物(g)	產率(%)	轉換率(%)
4.57	3.94	86.21	89.65

6. 維爾斯邁爾-哈克反應(Vilsmeier-Haack reaction)：

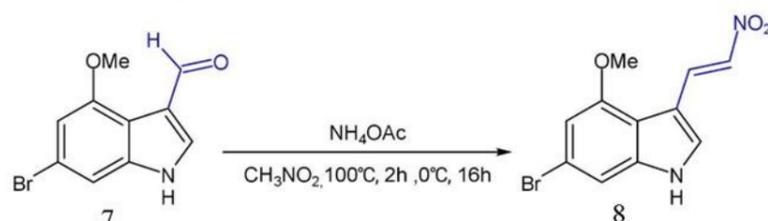
藉POCl₃在吲哚骨架的2號碳上進行Vilsmeier-Haack reaction，產生色胺2號碳醛基取代的產物。



起始物(g)	產物(g)	產率(%)	轉換率(%)
3.94	2.93	74.34	80.81

7. 亨利反應(Henry Reaction)：

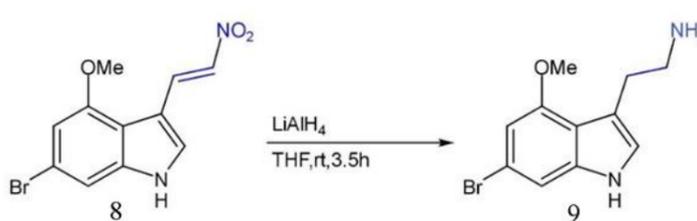
由CH₃NO₂在鹼性條件下以醛醇縮合的形式進行Henry Reaction產生β-硝基醇，再經過脫水後得到化合物8。



起始物(g)	產物(g)	產率(%)	轉換率(%)
3.27	2.82	86.28	91.79

8. 氫化還原(Hydrogenation reduction)：

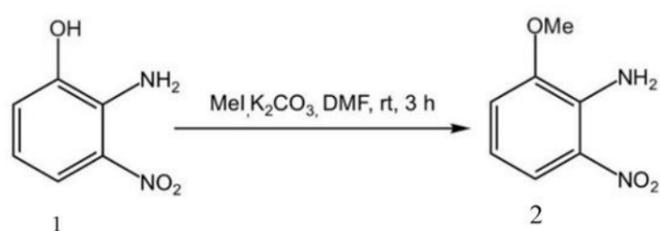
藉由強還原劑LiAlH₄將硝基烯烴還原成氨基烯烴。



起始物(g)	產物(g)	產率(%)	轉換率(%)
3.32	3.32	quant	quant

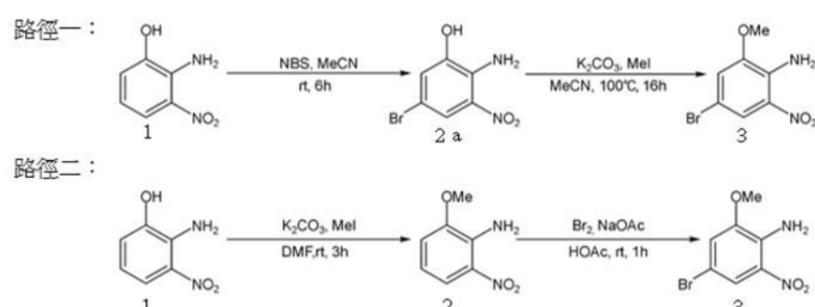
二、問題討論

(一) 苯酚保護基選擇：



由於起始物上的酚基具有酸性的性質，在反應過程會陸續消耗反應中的鹼性試劑，產生的酚負離子反應性強，容易使反應產生許多副產物，導致最終產物產率下降。因此我們在反應的第一步驟引入酚基的保護基，希望藉此減少酚基造成的副反應。酚基的保護方法包括 benzyl ether、methyloxymethyl acetal(MOM)、methyl ether 和 silyl ether 等，但因為後續的菌頭偶合反應發生的位置在酚基的鄰位，我們最終選擇以立體障礙最小的甲基作為酚基的保護基，以增加反應的產率。

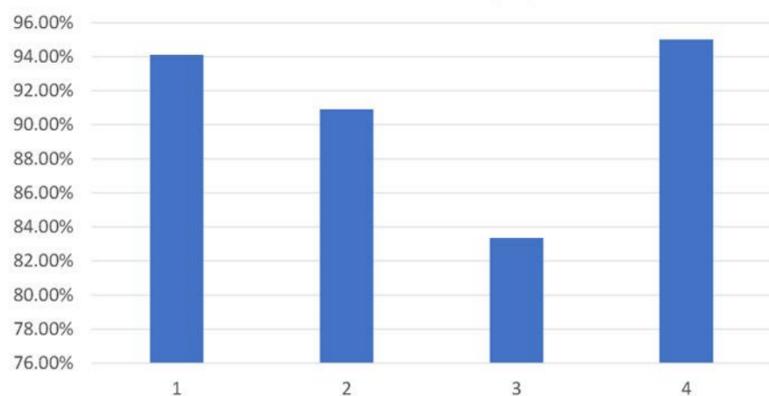
(二) 甲基與鹵素取代順序：



從起始物到甲基保護的溴化物3可分兩種可能途徑，包括路徑一（先溴化後上保護基）和路徑二（先上保護基後溴化）。經由實驗得知路徑一的產率為40%；而路徑二的產率為79%，故我們最終選擇以路徑二合成甲基保護溴化物3。

因為溴化反應為親電芳香取代反應，而起始物1上的羥基和胺基皆為強活化基，故使溴化反應產生許多副產物，不僅使管柱層析難分離，產率也較低。但若改用路徑二的方式先接上保護基再進行溴化，則會降低羥基的反應活性，使產物的溴都可以接在胺基的對位。

(三) Sonogashira reaction 的區域選擇性 化合物5的產率(%)



order	1	2	3	4
Reagent	TMSA(2.5 e.q) CuI(0.10 e.q)	TMSA(1.2 e.q) CuI(0.10 e.q)	TMSA(1.2 e.q) CuI(0.10 e.q)	TMSA(1.2 e.q) CuI(0.14 e.q)
Catalyst	Pd(PPh ₃) ₂	Pd(PPh ₃) ₂	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂
Selectivity(%)	94.11	90.90	83.33	95.00

在進行逆合成分析過程中我們發現：Sonogashira reaction 會使碳鹵鍵與 TMSA 進行偶合反應。若我們設計只希望產生單取代炔基產物 5 而非雙取代炔基產物 5a，我們需要設計區域選擇性使 TMSA 不與化合物 4 的碳溴鍵反應。我們選擇在 2 號碳上形成碳碘鍵，讓 TMSA 傾向與 2 號碳上的碳碘鍵反應，減少雙取代炔基產物的產生。

儘管我們在先前設計了區域選擇性，進行實驗後我們仍得到 5 和 5a 兩種產物。由於兩個產物在薄層分析上的 R_f 值相近，無法以管柱層析分離。由於無法完全純化出產物 5，我們透過改變以下反應條件，嘗試增加產物 5 在總產物的比例，並且增加反應產率。最終我們得到最佳反應條件為：

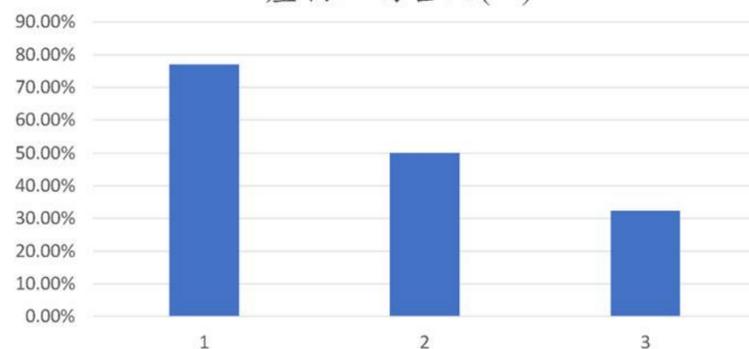
以 1 當量的碘化物 4 與 1.2 當量的 TMSA 進行反應，並加入 0.05 當量的 PdCl₂(PPh₃)₂ 與 0.14 當量的 CuI 作為催化劑。

(四) 有取代基之吲哚溴化的複雜產物及試劑選擇的探討

當我們嘗試對化合物 9 在 2 號碳上進行溴化反應時，發現有三種產物結果，分別是在 2 號有溴基的 9a，8 號碳上有溴基的 9b，以及 2、8 號碳上皆有溴基取代的 9c。其中，9a 及 9b 在 TLC 片上 R_f 值幾乎相同，無法經管柱層析分離。為了提高我們所需的產物 9a 所佔的比例，我們設計了以下幾個溴化反應的合成路徑，調整溫度、溶劑及反應物，以觀察情況是否有改善。

改變不同溴化試劑及溫度條件進行化合物 9 的溴化反應後，即使嘗試不同的反應試劑，仍無法有效提高 9a 的比例。由於苯環上的酚醚基及吲哚上的氮皆為強活化基，故取代反應易發生在吲哚的 2 號和 8 號碳上，使得溴化反應有多種副產物。我們最終決定先讓化合物 9 進行還原反應得到化合物 10，期待可以在後續反應找到較適合的中間體進行溴化反應。

產物 9a 的占比(%)



order	1	2	3
Reagent	NBS (1 eq.) DCM (0.5 M)	NBS (1 eq.) DCM (0.5 M)	NBS (1 eq.) MeCN (0.5 M)
Temperature(°C)	rt	0 °C to rt	55 °C
Selectivity(%)	76.92	50.00	32.25

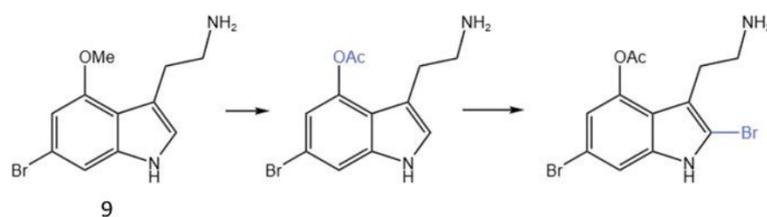
陸、結論

- (一) 經過逆合成分析及有機合成後，我們成功合成 Aspidostomide G 的前驅物—色胺。
- (二) 苯環上含取代基的色胺如果以色胺為前驅物進行合成，會導致無法順利在吲哚的 5 號碳和 7 號碳上引入官能基。因此我們選擇以含取代基的苯環為前驅物，以閉環的方式合成苯環上含取代基的色胺。
- (三) 以立體障礙最小的保護基——甲基為起始物的酚基保護基，並選擇先上保護基再進行溴化反應以合成純度且產率高的溴化物 3。
- (四) 為了進行 Selective Sonogashira Reaction 以合成純度且產率高的產物 5，我們選擇以碳碘鍵為反應位置，並改變 TMSA 和 CuI 的當量數、不同 Pd 催化劑種類等反應條件找出最佳反應路徑以合成純度且產率高的產物 5。
- (五) 化合物 9 的溴化反應無法完全分離出單一產物 10，且在不同反應條件和溫度下都無法有效提升單一產物 10 的佔總產物的比例，期待在未來研究可以找到有效的時機與試劑進行溴化反應。

柒、未來實驗規劃

(一) 合成策略改良：

溴化反應中我們無法有效合成純度高或是易於分離的 2 號碳溴取代色胺前驅物，我們認為溴化反應有複雜產物的原因是 5 號碳上的強活化基使對位易與 2 號碳競爭溴水，於是我們設計以下改良方法：化合物 9 上將甲基保護基轉換成 -OAc，使得 8 號碳上不易產生溴基取代，這樣就可以避免溴化反應的複雜產物問題。



(二) 未來展望：

本研究以苯環上含取代基的色胺為研究對象，在查詢資料的過程中，我們發現許多重要天然物和藥物皆含有特定官能基取代的吲哚結構，然而卻因為沒有一個統一的合成策略，導致每種特定藥物需要經由人力長時間研究，才能了解有效的合成策略。期許未來能夠構造出一套苯環上含取代基的色胺合成通用路徑，以低人力及時間成本並生產大量苯環上含取代基的色胺！

捌、參考文獻

- 一、 Galen P. Miley, Jennifer C. Rote, Richard B. Silverman, Neil L. Kelleher and Regan J. Thomson(2018) :
Synthesis of Tambromycin Enabled by Indole C–H Functionalization
- 二、 Mulla Althafh Hussain, Faiz Ahmed Khan (2019) : Total synthesis of (±) aspidostomide B, C, regioisomeric N-methyl aspidostomide D and their derivatives
- 三、 Laura P. Patiño C, Claudia Muniain, Maria Elena Knott, Lydia Puricelli, and Jorge A. Palermo(2014) :
Bromopyrrole alkaloids isolated from the Patagonian bryozoan Aspidostoma giganteum