

中華民國第 65 屆中小學科學展覽會
作品說明書

高級中等學校組 化學科

團隊合作獎

050206

**The study toward the total synthesis of
Breitfussin B**

學校名稱：臺中市立臺中第一高級中等學校

作者： 高二 張祐愷 高二 梁宗瑋 高二 吳承霏	指導老師： 鍾順宏
---	------------------

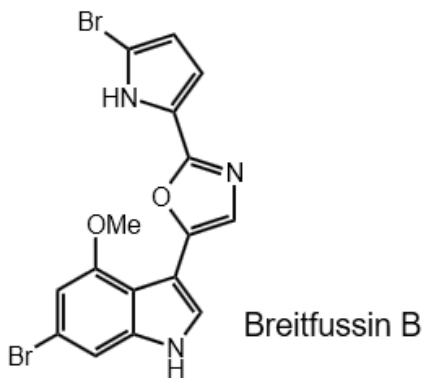
關鍵詞：全合成、吲哚、Breitfussin B

摘要

本研究旨在開發高效且符合綠色化學原則的Breitfussin B合成策略。Breitfussin B是一種極為稀少的天然產物，可自海洋苔蘚動物*Thuiaria breitfussi*中分離，分子結構包含吲哚 (Indole)、噁唑 (Oxazole) 與 吡咯 (Pyrrole) 骨架。儘管已有科學家完成其全合成，但現有方法步驟繁瑣，且涉及重金屬試劑，價格昂貴且難以回收利用。因此，本研究致力於開發更高效且環保的合成策略。

目前，我們透過一系列取代與還原反應和Sonogashira偶聯反應成功合成吲哚衍生物 6-Bromo-4-methoxyindole，此產物可作為後續關鍵合成步驟的起始材料。此外，在疊氮酮 (Azidoketone) 至酮醯胺 (Ketoamide) 的轉化中，我們系統性研究了不同反應條件對產率及區位選擇性的影響

本研究的成果不僅為Breitfussin B的合成提供關鍵技術支持，也對吲哚類化合物的全合成具有重要的應用價值。



圖一、Breitfussin B結構式 研究者本人繪製

壹、研究動機

Breitfussin B是一種來自海洋苔蘚動物*Thuiaria breitfussi*的稀有天然產物，具有吲哚、噁唑、吡咯核心骨架，並帶有多個溴與碘取代基。由於其獨特的分子結構與潛在生物活性，Breitfussin B在藥物化學 領域受到廣泛關注。初步研究顯示，該化合物可能具有抗癌、抗菌及神經保護等活性，並與其他含鹵素吲哚類天然產物具有相似的藥理特性，具備發展為新型藥物先導物 (Lead compound) 的潛力。

然而，Breitfussin B的天然產量極低，使得透過人工合成獲取其衍生物以進一步評估生物活性，成為目前研究的關鍵目標。儘管已有科學家提出其全合成路徑，但仍面臨以下挑戰：

1. 過渡金屬催化C3醯基化策略的限制：目前主流方法雖然能有效引入醯基，但受質範圍狹窄，且催化劑昂貴，不利於大規模合成。
2. 吲哚氮的保護與去保護步驟：額外的官能基保護/去保護程序增加了合成的繁瑣性，

降低了整體效率，需評估現有合成策略的優勢與限制。

3. Suzuki偶聯前驅物的製備困難：Suzuki反應雖是經典偶聯策略，但前驅物的合成較具挑戰性，限制了該步驟的廣泛應用。

在查閱相關文獻時，我們受到近期無金屬催化C3醯基化策略的啟發。該方法可在溫和條件下直接引入醯基，避免繁瑣的催化步驟。因此，本研究希望開發一種更高效且選擇性更佳的C3醯基化策略，以優化Breitfussin B的合成，並為未來藥物開發提供新的方向。

貳、研究目的

1. 探討Breitfussin B 合成中的挑戰：分析其核心結構 (吡啶、噁唑、吡咯) 及其受質適用性，評估現有合成策略的優勢與限制。
2. 設計高效且選擇性良好的合成路徑：透過逆合成分析，優化C3醯基化步驟，並減少繁瑣的保護/去保護程序，提高整體合成效率。
3. 拓展合成indole的方法，期望以模組化的方式進行較複雜結構的合成

參、研究藥品與器材

一、實驗室常用藥品

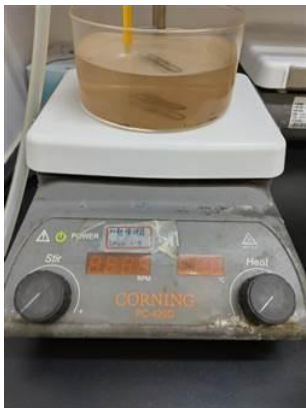



藥品名稱	化學式或學名或簡稱	用途
乙酸乙酯	EtOAc	溶劑/清洗器材/萃取
丙酮	acetone	溶劑/清洗器材/萃取
無水己烷	hexane	溶劑/清洗器材/萃取
乙醚	ether	溶劑/清洗器材/萃取
二甲基甲醯胺	DMF	溶劑/萃取
二氯甲烷	DCM	溶劑/清洗器材/萃取
甲醇	MeOH	溶劑
四氫呋喃	THF	溶劑
二甲基亞砷	DMSO	溶劑



鹽酸	HCl	溶劑/清洗器材
醋酸	HOAc	溶劑/萃取
硫酸	H ₂ SO ₄	溶劑
蒸餾水	H ₂ O	溶劑/清洗器材
硫代硫酸鈉	Na ₂ S ₂ O ₃	萃取
氫氧化鈉	NaOH	溶劑
碳酸氫鈉	NaHCO ₃	萃取
飽和鹽水	brine	萃取
無水硫酸鎂	MgSO ₄	除水
矽膠	silica gel, SiO ₂	管柱層析

二、全合成起始物與催化劑

藥品名稱	化學式或學名	藥品名稱	化學式或學名
2-胺基-3-硝基苯酚	2-amino-3-nitrophenol	碘化亞銅	CuI
硫酸二甲酯	Me ₂ SO ₄	二乙胺	Et ₂ NH
碳酸鉀	K ₂ CO ₃	疊氮化鈉	NaN ₃
二甲基甲醯胺	DMF	三甲基乙炔基矽烷	TMSA
溴	Br ₂	四正丁基氟化銨	TBAF
醋酸鈉	NaOAc	溴乙醯甲酯	Methyl 2-bromoacetate
亞硝酸鈉	NaNO ₂	碘化鈉	NaI
鐵	Fe	氯化銨	NH ₄ Cl
二氯雙(三苯基磷)鈀	PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂		

三、實驗室常見器材

下反應時常用設備			
圖二: 電磁加熱攪拌器		圖三: 電子秤	
圖四: 回流除水裝置		圖五: 氣球	
收反應時常用設備			

<p>圖六： 萃取瓶</p>		<p>圖七： 減壓迴旋濃縮儀</p>	
<p>鑑定產物設備</p>			
<p>圖八： 超導核磁共振光譜儀 (NMR)</p>			

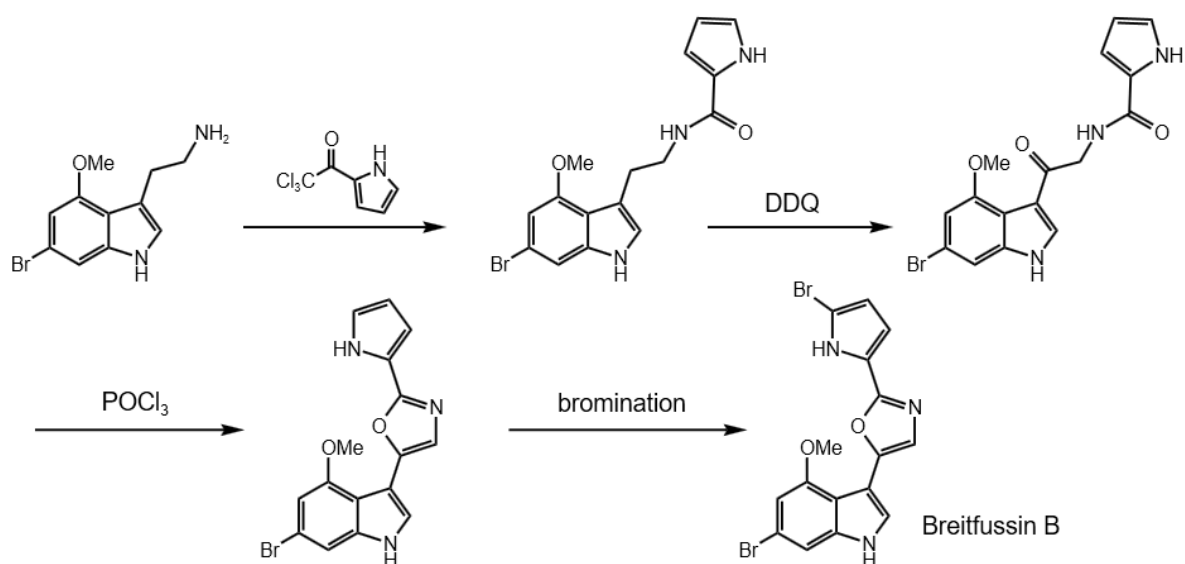
圖二~八為研究者本人拍攝實驗室內器材

肆、研究過程與方法

一、Breitfussin B全合成分析

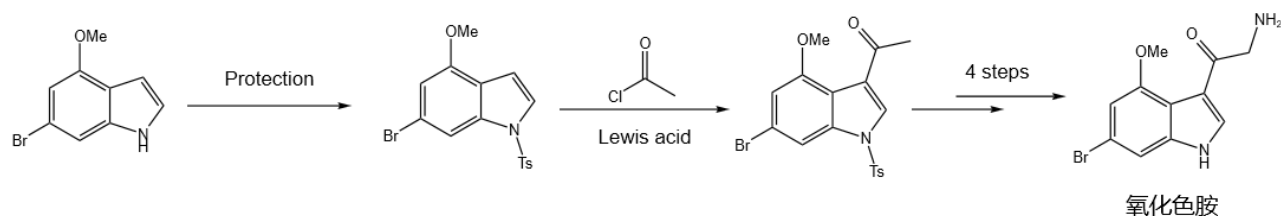
在Breitfussin B的全合成策略中，路徑1需使用較為複雜的色胺類起始物，這在實驗室製備上較具挑戰性。

路徑1：以色胺前驅物為起始材料，透過兩步驟分別引入pyrrole環與羰基，但DDQ氧化的產率較低，影響整體合成效率。



圖九:路徑1的部分合成路徑圖 研究者本人繪製

路徑2：先以Friedel – Crafts反應官能基化 indole 3號位，再經取代反應將鹵素轉換為重氮官能基，隨後還原成胺基，去保護後獲得關鍵中間體——氧化色胺。氧化色胺可作為重要的合成樞紐，向外延伸至多種天然物的全合成策略。

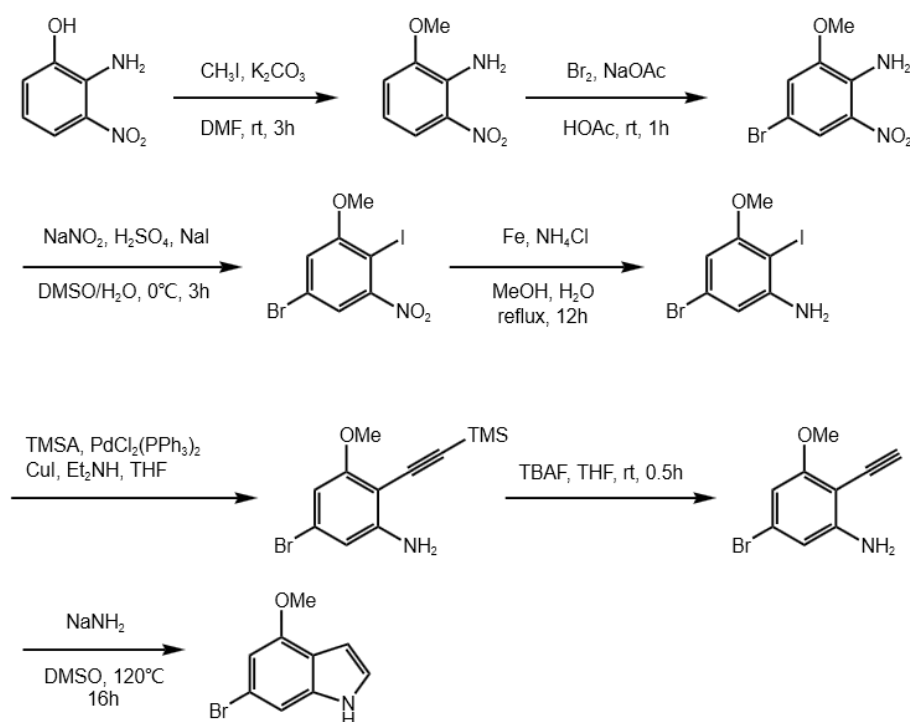


圖十:路徑2合成氧化色胺的部分合成路徑圖 研究者本人繪製

換言之，高效製備氧化色胺是實現多種天然產物合成的關鍵。因此，我們致力於尋找更高效的indole官能基化方法。傳統路徑2除需使用保護基外，還涉及多步驟進行胺基官能基化，合成成本較高。

二、官能基化 indole 的合成方式

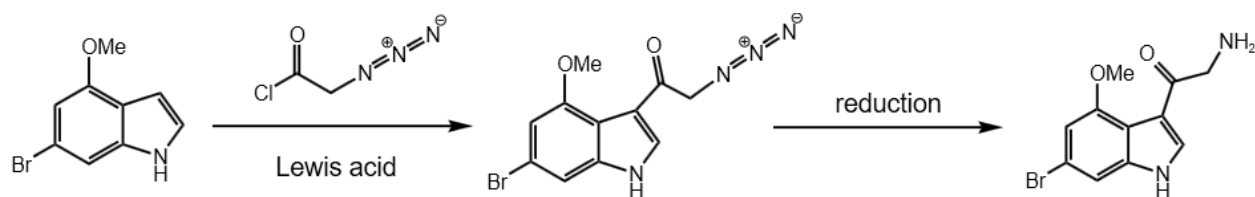
此外，由於 Breitfussin B 的 indole 芳香環結構上具有甲氧基和溴原子，因此主要合成方法如下圖所示，利用多取代基的苯環起始物經過繁複的步驟才能製得官能基化 indole。



圖十一:官能基化indole的合成路徑圖 研究者本人繪製

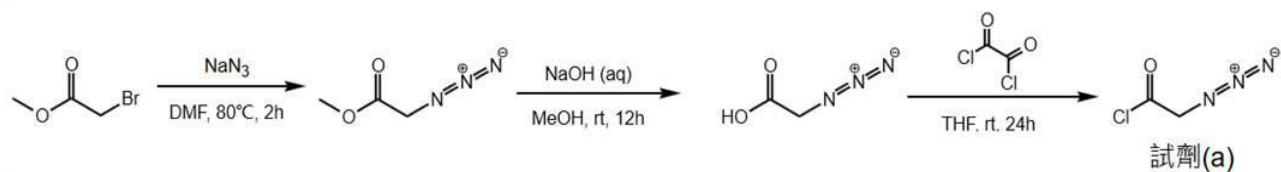
三、合成路徑優化方式1: 透過Friedel - Crafts一次性引入羰基與胺基

經過討論，我們決定優化策略，利用Friedel - Crafts反應於單一步驟直接引入同時帶有羰基與氮官能基的試劑(a)，同時探索無需保護基的合成方式，期望提高合成效率並簡化操作。



圖十二:透過 Friedel - Crafts 反應合成氧化色胺 研究者本人繪製

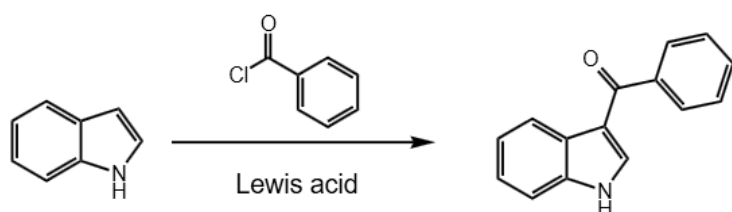
由於使用路易士酸，因此胺基必須先用疊氮基 (-N_3 group) 保護，避免和路易士酸發生副反應。為了節省合成步驟，我們也嘗試使用無保護基的合成方式直接利用 indole 先天的 3號位反應性並節省額外的保護/去保護步驟。



圖十三:試劑(a)的合成方法 研究者本人繪製

對於試劑(a)的合成，我們利用2-溴乙酸甲酯作為起始物，透過與疊氮化鈉的 S_N2 反應、酯類水解成羧酸後酰氯化進行製備。

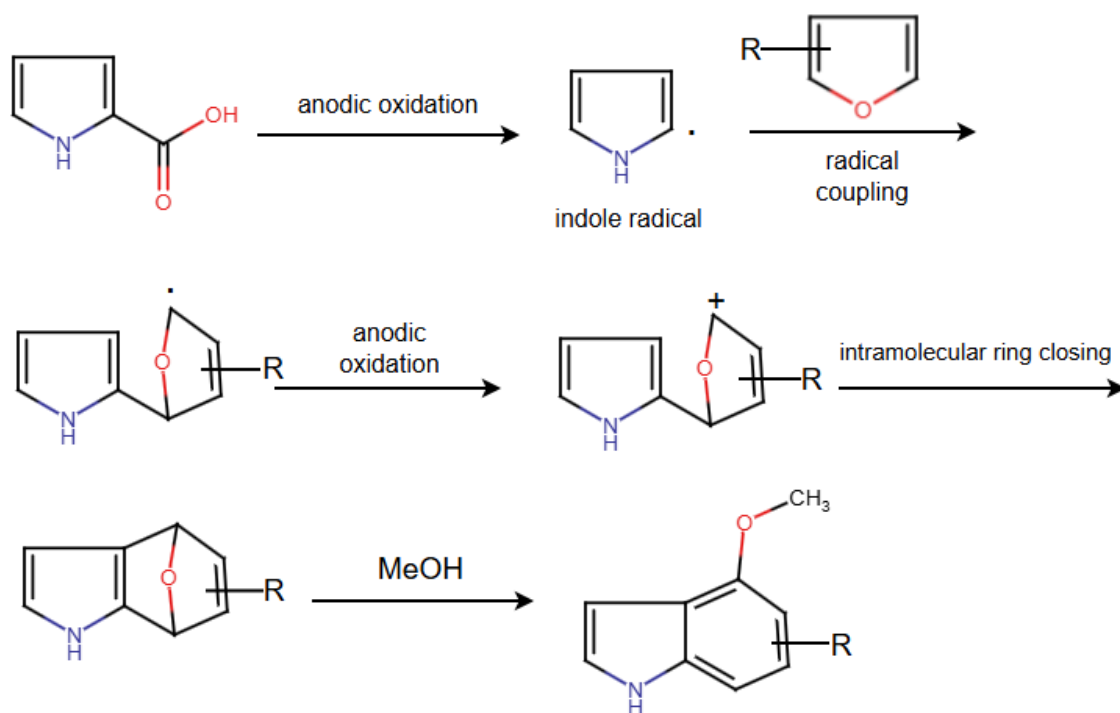
為了測試反應條件的可行性，我們先以 indole 作為起始物和苯甲酰氯進行Friedel - Crafts反應，作為應用於 Breitfussin B 全合成前的模型反應。



圖十四:Friedel - Crafts 模型反應的構想 研究者本人繪製

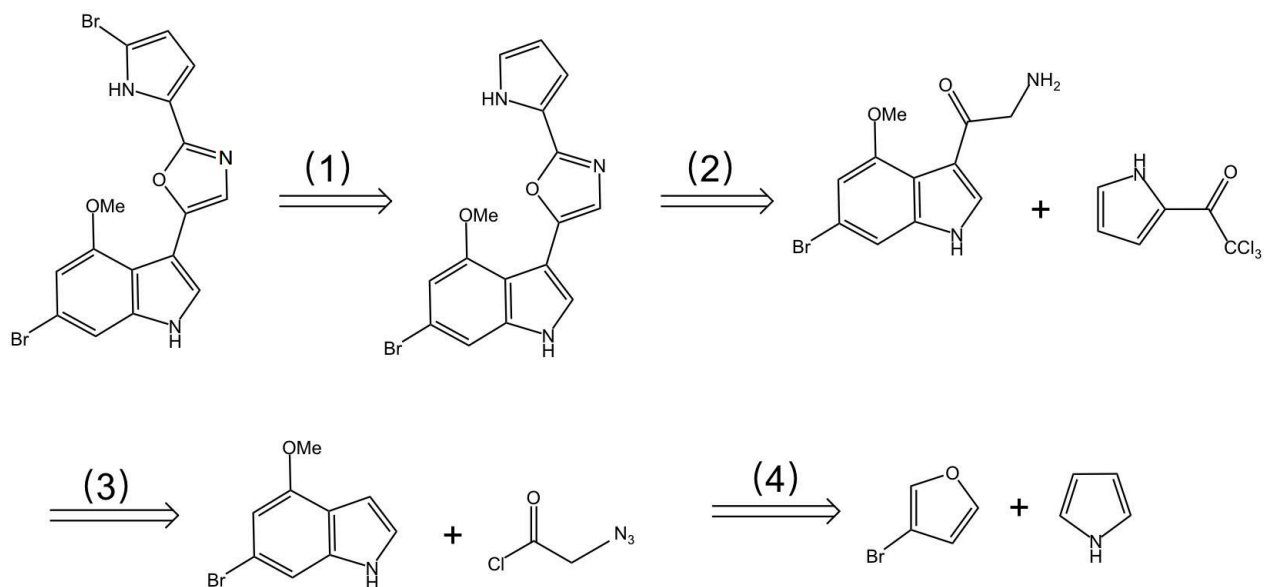
四、合成路徑優化方式2: 優化官能基化 indole 的合成方法

由於 indole 芳香環上進行官能基化不容易控制區域選擇性，因此我們嘗試提出嶄新的官能基化 indole 合成方法。近期電化學在有機化學領域的發展蓬勃引起了我們對於電化學氧化(anodic oxidation)的興趣。我們設想透過電化學方法產生 pyrrole 的自由基並且和 furan 進行偶連反應，並進行芳香化得到 indole 結構。此方法的優點不只大幅縮短官能基化 indole 的合成路徑，且 furan 上的鹵素位置也可以事前修飾，實現將 pyrrole 結構進行後修飾成 indole 的方法



圖十五:模組化合成官能基化indole的構想 研究者本人繪製

五、逆合成分析圖:



圖十六:Breitfussin B的逆合成分析(優化版) 研究者本人繪製

- (1) late stage bromination (2) 透過 Vilsmeier-Haack reaction 合成噁唑環
 (3) 透過 Friedel - Crafts 醯化反應加上羰基與胺基 (4) 電化學氧化/環化合成官能基化 indole

六、產物的純化與分析

I. 薄層層析法 (Thin Layer Chromatography, TLC)

(一) 原理：

TLC 利用待分離化合物對固定相與流動相的親和力差異，使混合物中的各成分在TLC片上分離。

(二) 操作方法：

1. 在TLC片底部約1 cm處以鉛筆畫一條起始線，並標示S (起始物)、M (起始物+產物) 和 R (產物)。
2. 配製展開液 (正己烷/乙酸乙酯，體積比依起始物與產物性質調整)。
3. 使用毛細管點樣，將起始物點於S和M處，確認UV燈下螢光訊號。若濃度過高，應以乙酸乙酯稀釋後重點；濃度過低，則多次點樣增強訊號。
4. 清洗毛細管後，以相同方式將產物點於R和M處 (避免交叉污染，應先點R再點M)。
5. 使用鑷子將TLC片置於裝有展開液的瓶內，待展開液至頂端後取出。
6. 以UV燈觀察分離結果，並以鉛筆標記螢光點位置，以確認反應是否完全。
7. 若無螢光訊號，可利用染片法 (如浸入磷鉬酸/碘蒸氣) 顯現特定官能基。

II. 液-液萃取 (Liquid-Liquid Extraction)

(一) 原理：

基於不同物質在不同溶劑中的溶解度差異，透過分液漏斗進行分層分離。

(二) 操作方法：

1. 準備分液漏斗，並配置接收水層與有機層的錐形瓶。
2. 將混合物加入分液漏斗，加入適量乙酸乙酯 (或乙醚) 及蒸餾水。
3. 確保下方活栓關閉，蓋上漏斗塞，輕輕搖晃並間歇放氣 (2-3次)。
4. 靜置分液漏斗，待溶液分層後，依密度分離有機層或水層。
5. 重複步驟2-4三次以提高純度。
6. 最後可加入飽和食鹽水進行終步萃取，進一步去除水分。

III. 除水 (Dehydration)

(一) 原理：

利用無水硫酸鎂去除有機層中殘留水分，並透過矽藻土進一步除雜。

(二) 操作方法：

1. 在濾器內塞入棉花，填充適量矽藻土及無水硫酸鎂。
2. 於濾器下方安裝圓底瓶，並連接減壓過濾裝置。
3. 將產物溶解於乙酸乙酯，倒入裝置進行過濾。
4. 濾液收集於圓底瓶後，減壓濃縮，獲得乾燥產物。

IV. 管柱層析法 (Column Chromatography)

(一) 原理：

依物質在固定相與流動相間的分配差異，透過管柱分離化合物。

(二) 操作方法：

1. 以廣用夾固定管柱於鐵架上，準備接收沖提液的試管。
2. 於管柱底部放置棉花，裝填矽膠，並以乙酸乙酯/正己烷混合溶劑預溼固定相。
3. 輕敲管柱，確保矽膠密實無氣泡。
4. 將產物溶於二氯甲烷，以滴管加入管柱。
5. 倒入沖提液，開啟管柱下方閥門，收集流出液。
6. 以 TLC 監測各級分，選擇合適部分進行後續純化。
7. 目標產物經濃縮後，可透過核磁共振確認其結構。

V. 減壓濃縮 (Vacuum Concentration)

(一) 原理：

透過降低壓力，使溶劑在較低溫度下蒸發，提高濃縮效率。

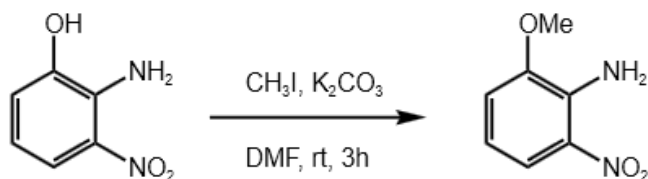
(二) 操作方法：

1. 以乙酸乙酯清洗減壓濃縮機的玻璃管，確保無污染。
2. 將裝有產物的圓底瓶固定於減壓濃縮機。
3. 關閉開口，啟動減壓裝置，並調整旋鈕使圓底瓶均勻旋轉加熱。
4. 當濃縮管內不再出現液滴時，移除圓底瓶，完成濃縮。

伍、實驗步驟

有機合成反應步驟與純化方法

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



原理：

酚基在鹼性條件下具有親核性，易干擾後續反應。因此，選擇立體障礙最小的保護基，以防止酚基參與不必要的反應。

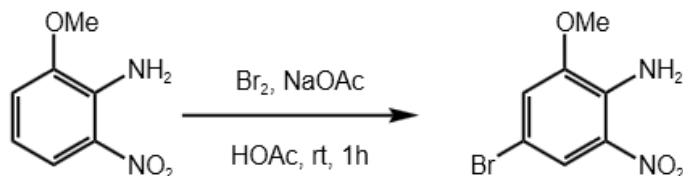
合成步驟：

1. 在100 mL圓底瓶中加入磁石與起始物1，使用DMF溶解至完全透明。
2. 加入 Me_2SO_4 及 K_2CO_3 ，確保均勻混合。
3. 室溫攪拌反應12小時，以TLC監測反應進度，確認起始物完全消耗。

純化與濃縮：

1. 於反應瓶中加入0 °C冰蒸餾水，輕微搖晃，待橘黃色固體析出。
2. 使用布氏漏斗與濾紙進行抽氣過濾，收集產物。
3. 以乙酸乙酯沖洗濾餅，將產物轉移至錐形瓶。
4. 以矽藻土及無水硫酸鎂進行抽氣過濾，去除水分與雜質。
5. 旋轉蒸發濃縮後，進一步使用真空乾燥，即得產物。

(二) 溴取代反應 (Bromo Substitution Reaction)



原理：

在 NaOAc/HOAc 緩衝溶液中，苯環與溴發生親電芳香取代反應 (electrophilic aromatic substitution reaction)，形成溴取代產物。

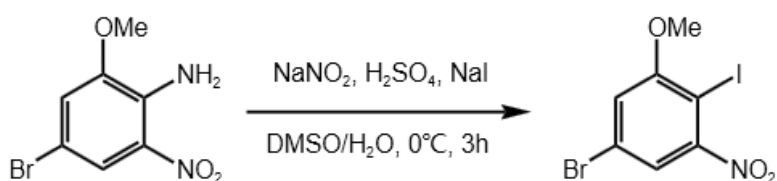
合成步驟：

1. 在100 mL圓底瓶中加入磁石與反應物2，以HOAc溶解，並加入NaOAc，攪拌10分鐘確保完全溶解。
2. 置於冰浴降溫後，緩慢滴加溴與HOAc溶液。
3. 室溫攪拌1.5小時，以TLC監測反應進度。

純化與濃縮：

同(一) 酚基保護反應，最終獲得純化產物。

(三) 桑德邁爾反應 (Sandmeyer Reaction)



原理：

在酸性條件下， NaNO_2 與反應物3進行重氮化反應，生成重氮鹽，再以 NaI 進行取代反應，獲得碘取代產物。

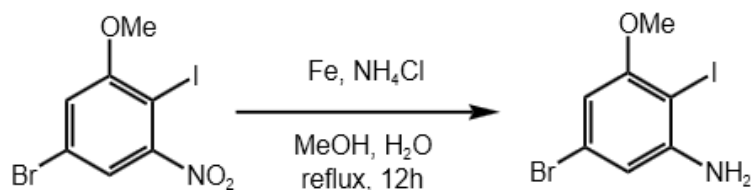
合成步驟：

1. 在100 mL圓底瓶中加入磁石與反應物3，使用 $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) 溶解。
2. 加入 NaNO_2 ，維持 0°C 反應2小時。
3. 加入 NaI 與水，攪拌至反應完成 (TLC監測)。

純化與濃縮：

1. 依序使用乙醚、乙酸乙酯萃取。
2. 以矽藻土及無水硫酸鎂抽氣過濾。
3. 旋轉蒸發濃縮，並以真空乾燥獲得純化產物。

(四) 還原反應 (Reduction Reaction)



原理：

使用鐵粉將硝基 (-NO₂) 還原為胺基 (-NH₂)，形成苯胺衍生物。

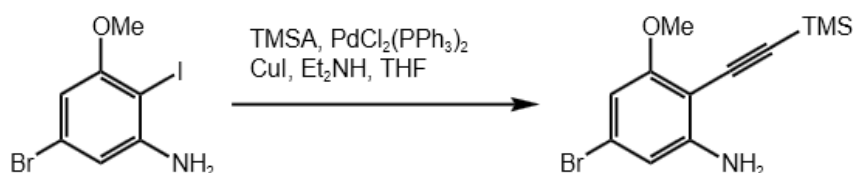
合成步驟：

1. 在100 mL圓底瓶中加入磁石與反應物4，使用 MeOH/H₂O (1:1) 溶解。
2. 加入NH₄Cl，攪拌均勻後，加入鐵粉。
3. 裝設回流裝置，加熱至100 °C反應5小時。
4. TLC監測確認反應完成。

純化與濃縮：

1. 乙酸乙酯萃取三次。
2. 以矽藻土及無水硫酸鎂抽氣過濾。
3. 旋轉蒸發濃縮，並以真空乾燥獲得產物。

(五) 蘭頭偶合反應 (Sonogashira Reaction)



原理：

在Pd(II)/CuI催化下，進行炔基化反應，以TMSA取代碘基。

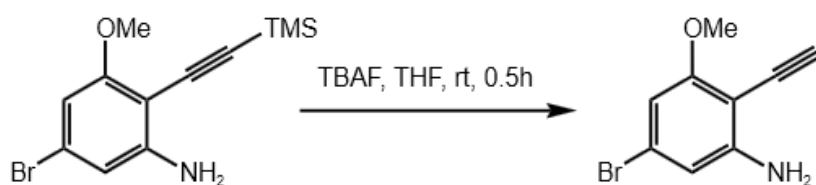
合成步驟：

1. 在100 mL雙頸瓶中加入磁石與反應物5，並依序加入PdCl₂(Ph₃P)₂及CuI。
2. 真空抽氣30分鐘，隨後加入Et₃NH/THF (1:1)，攪拌10分鐘並通入N₂氣體。
3. 加入TMSA，通入N₂/H₂ (4:1)，室溫反應16小時。
4. TLC監測反應完成。

純化與濃縮：

5. 以矽藻土與矽膠過濾去除雜質。
6. 旋轉蒸發濃縮後，以管柱層析法純化產物。

(六) 去保護反應 (Deprotection Reaction)



原理：

使用TBAF移除矽保護基，獲得產物。

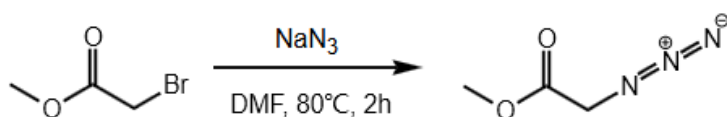
合成步驟：

1. 在100 mL圓底瓶中加入磁石與反應物5，使用 DMF/TBAF溶解。
2. 室溫攪拌30分鐘，以TLC監測反應完成。

純化與濃縮：

1. 以矽藻土與矽膠過濾去除雜質。
2. 旋轉蒸發濃縮後，以管柱層析法純化產物。

(七) 重氮取代反應 (Diazo Substitution Reaction) (溶劑為DMF)



原理：

利用NaN₃進行重氮化取代反應，獲得重氮產物。

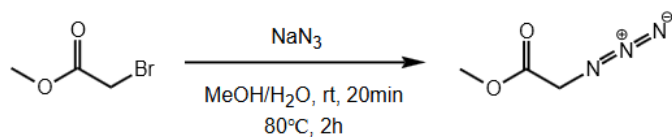
合成步驟：

1. 在100 mL圓底瓶中加入磁石與起始物7，以DMF溶解。
2. 裝設回流裝置，加熱至80 °C反應2小時。

純化與濃縮：

3. 乙醚萃取三次。
4. 旋轉蒸發濃縮，並以真空乾燥獲得產物。

(八) 重氮取代反應 (Diazo Substitution Reaction) (溶劑為MeOH/H₂O)



原理：

利用 NaN_3 進行重氮化取代反應，獲得重氮產物。

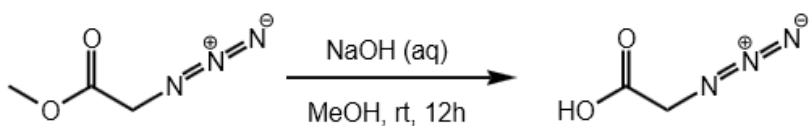
合成步驟：

1. 將秤量好的 NaN_3 加入小燒杯並加入蒸餾水中攪拌均配置成水溶液。
2. 在100 mL圓底瓶中加入磁石與起始物7，以 MeOH 溶解。
3. 將 NaN_3 的水溶液緩慢倒入圓底瓶中。
4. 套上氮氣球並在室溫下攪拌20分鐘。
5. 接上回流裝置並在 80°C 下反應2小時。

純化與濃縮：

6. 用濃縮機將 MeOH 濃縮掉
7. 用乙醚萃取三次
8. 除水並濃縮

(九) 酯水解反應 (Ester Hydrolysis Reaction)



原理：

在鹼性條件下，進行酯基水解，生成羧酸產物。

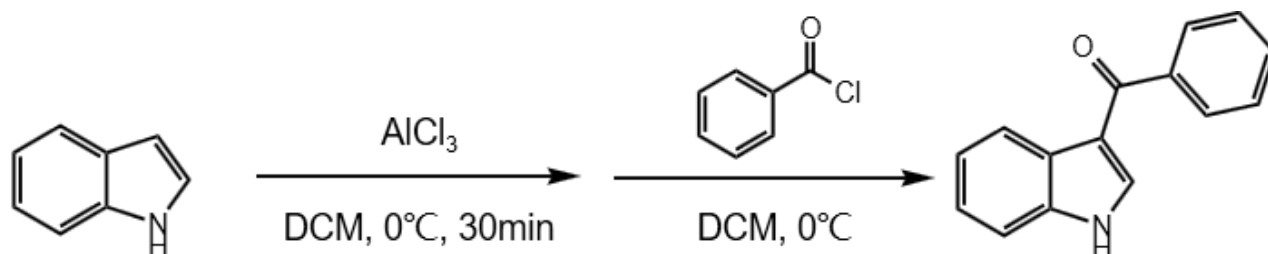
合成步驟：

1. 在100 mL圓底瓶中加入磁石與反應物，使用2N NaOH 溶解。
2. 緩慢加入 MeOH ，室溫攪拌12小時。
3. 調整 pH 至1.0，進行酸化。

純化與濃縮：

依照標準萃取與過濾程序，最終獲得純化產物。

(十) indole 和苯甲酰氯的 Friedel - Crafts反應 (溶劑皆為DCM)



原理：

以 AlCl_3 作為路易斯酸催化酰氯與 indole 的 Friedel - Crafts反應

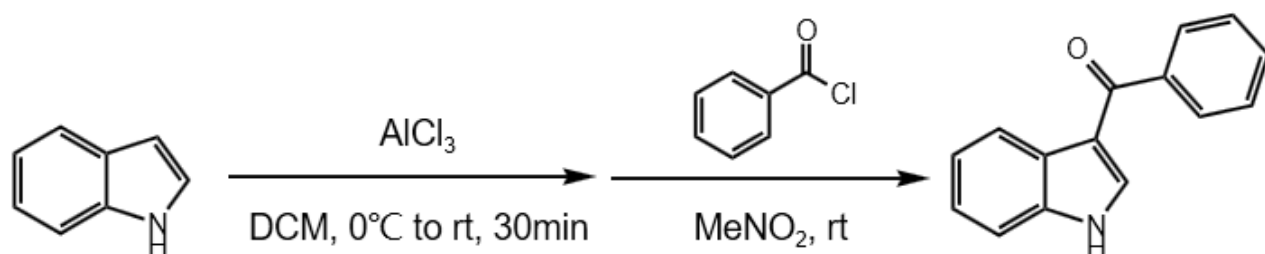
合成步驟：

- 1.在10 mL圓底瓶中加入磁石與indole的DCM溶液。
- 2.在冰浴下緩慢加入磨成細粉的 AlCl_3 ，加上氮氣球並在冰浴下攪拌30分鐘。
- 3.緩慢加入苯甲酰氯的DCM溶液，在冰浴下攪拌4小時。

純化與濃縮：

用冰蒸餾水 quench 反應後，依照標準萃取與過濾程序，最終獲得產物

(十一) indole 和苯甲酰氯的 Friedel - Crafts反應 (添加硝基甲烷 MeNO_2)



原理：

以 AlCl_3 作為路易斯酸催化酰氯與 indole 的 Friedel - Crafts反應

合成步驟：

- 1.在10 mL圓底瓶中加入磁石與indole的DCM溶液。

2.在冰浴下緩慢加入磨成細粉的 AlCl_3 ，加上氮氣球並在室溫下攪拌30分鐘。

3.緩慢加入苯甲醯氯並加入 MeNO_2 溶液，在室溫下攪拌4~24小時。

純化與濃縮：

用冰蒸餾水 quench 反應後，依照標準萃取與過濾程序，最終獲得產物

陸、實驗結果討論

一、實驗數據

(一) 酚基保護反應

因為酚基在鹼性條件下具親核性，因此透過甲基作為保護基降低其反應性

反應物	反應物總毫克數 (mg) 或體積 (mL)	分子量(g/mol)	毫莫耳數 (mmol)	當量 (eq.)
SM	154 mg	154.12	1	1
Me_2SO_4	0.142 mL	126.13	1	1
K_2CO_3	276 mg	138.21	2	2
DMF	2 mL		1	
產率 (%)		65		

(二) 溴取代反應

苯與溴在緩衝溶液 NaOAc/HOAc 中進行親電芳香取代反應，形成單溴取代的產物

反應物	反應物總毫克數 (mg) 或體積 (mL)	分子量 (g/mol)	毫莫耳數 (mmol)	當量 (eq.)
SM	168.1 mg	168.15	1	1

Br ₂	0.0512 mL	159.81	1	1
NaOAc	169 mg	136.08	2	2
HOAc	2 mL	60.05		
產率 (%)		72		

(三) 桑德邁爾反應 (Sandmeyer reaction)

在酸性條件下NaNO₂與反應物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。

反應物	反應物總毫克數 (mg) 或體積 (mL)	分子量 (g/mol)	毫莫耳數 (mmol)	當量 (eq.)
SM	247 mg	247.05	1	1
NaNO ₂	207 mg	68.99	3	3
NaI	450 mg	149.89	3	3
H ₂ SO ₄	1.60 mL	98.08		
DMSO	2 mL	78.13		
H ₂ O	0.5 mL	18.01		
產率 (%)		68		

(四) 還原胺化反應

藉由鐵粉將苯環上的硝基還原成胺基。

反應物	反應物總毫克數 (mg) 或體積 (mL)	分子量 (g/mol)	毫莫耳數 (mmol)	當量 (eq.)
SM	220 mg	357.93	0.68	1

Fe	190 mg	55.85	3.4	5
NH ₄ Cl	182 mg	53.49	3.4	5
MeOH	0.68 mL			
H ₂ O	0.68 mL			
產率 (%)		82		

(五) 蘭頭偶合反應

藉由 Selective Sonogashira reaction 以三甲基乙炔基矽基取代碘基。

反應物	反應物總毫克數 (mg) 或體積 (mL)	分子量 (g/mol)	毫莫耳數 (mmol)	當量 (eq.)
SM	187 mg	327.95	0.57	1
PdCl ₂ (Ph ₃ P) ₂	28 mg	701.90	0.0393	0.069
CuI	15 mg	190.45	0.0798	0.14
Et ₂ NH	0.66 mL			
THF	0.66 mL			
TMSA	0.098 mL	98.22	0.684	1.2
產率 (%)		78		

(六) 去保護反應

加入TBAF除矽保護基而得到乙炔基化合物。

反應物	反應物總毫克數 (mg) 或體積 (mL)	分子量 (g/mol)	毫莫耳數 (mmol)	當量 (eq.)
SM	65.91 mg	298.26	0.221	1

TBAF	0.065 mL	261.46	0.221	1
THF	0.442 mL			
產率 (%)		60		

(七) 重氮取代反應 (溶劑為DMF)

加入NaN₃和起始物進行S_N2親核取代反應

反應物	反應物總毫克數 mg 或體積 mL	分子量 (g/mol)	毫莫耳數 (mmol)	當量 (eq.)
SM	0.478 mL	152.97	5	1
NaN ₃	390 mg	65.01	6	1.2
DMF	5 mL			
產率 (%)		38		

(八) 重氮取代反應 (溶劑為MeOH/H₂O)

加入NaN₃和起始物進行S_N2親核取代反應

反應物	反應物總毫克數 mg) 或體積 mL	分子量 (g/mol)	毫莫耳數 (mmol)	當量 (eq.)
SM	2.575 mL	152.97	26.4	1
NaN ₃	2.115g	65.01	32.45	1.23
MeOH	4.3 mL			
H ₂ O	2ml			
產率 (%)		93		

(九) 酯水解

透過鹼性環境將酯基水解

反應物	反應物總毫克數 (mg) 或體積 (mL)	分子量 (g/mol)	毫莫耳數 (mmol)	當量 (eq.)
SM	217 mg	115.09	1.89	1
NaOH (2N)	1.89 mL	40.00	3.78	2
MeOH	1.89 mL			
產率 (%)		89		

(十) indole 和苯甲醯氯的 Friedel - Crafts反應 (溶劑皆為DCM)

以AlCl₃作為路易士酸催化醯氯與 indole 的 Friedel - Crafts反應

反應物	反應物總毫克數 (mg) 或體積 (mL)	分子量 (g/mol)	毫莫耳數 (mmol)	當量 (eq.)
SM	0.058g	117.15	0.5	1
AlCl ₃	0.080g	133.34	0.6	1.2
苯甲醯氯	0.058mL	140.57	0.5	1
DCM	2mL (1ml for each portion))			
產率 (%)		N/A		

(十一) indole 和苯甲醯氯的 Friedel - Crafts反應 (添加硝基甲烷 MeNO₂)

以 AlCl_3 作為路易斯酸催化醯氯與 indole 的 Friedel - Crafts反應

反應物	反應物總毫克數 (mg) 或體積 (mL)	分子量 (g/mol)	毫莫耳數 (mmol)	當量 (eq.)
SM	0.058g	117.15	0.5	1
AlCl_3	0.080g	133.34	0.6	1.2
苯甲醯氯	0.058mL	140.57	0.5	1
DCM	2mL			
MeNO_2	0.75mL			
產率 (%)		N/A		

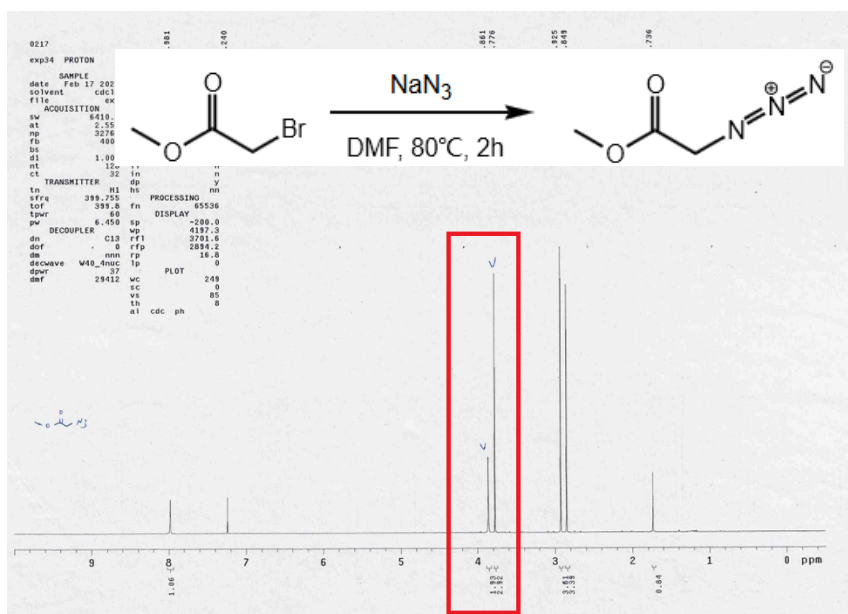
柒、實驗結論與未來應用

一、問題與討論

1.重氮取代反應的溶劑選擇

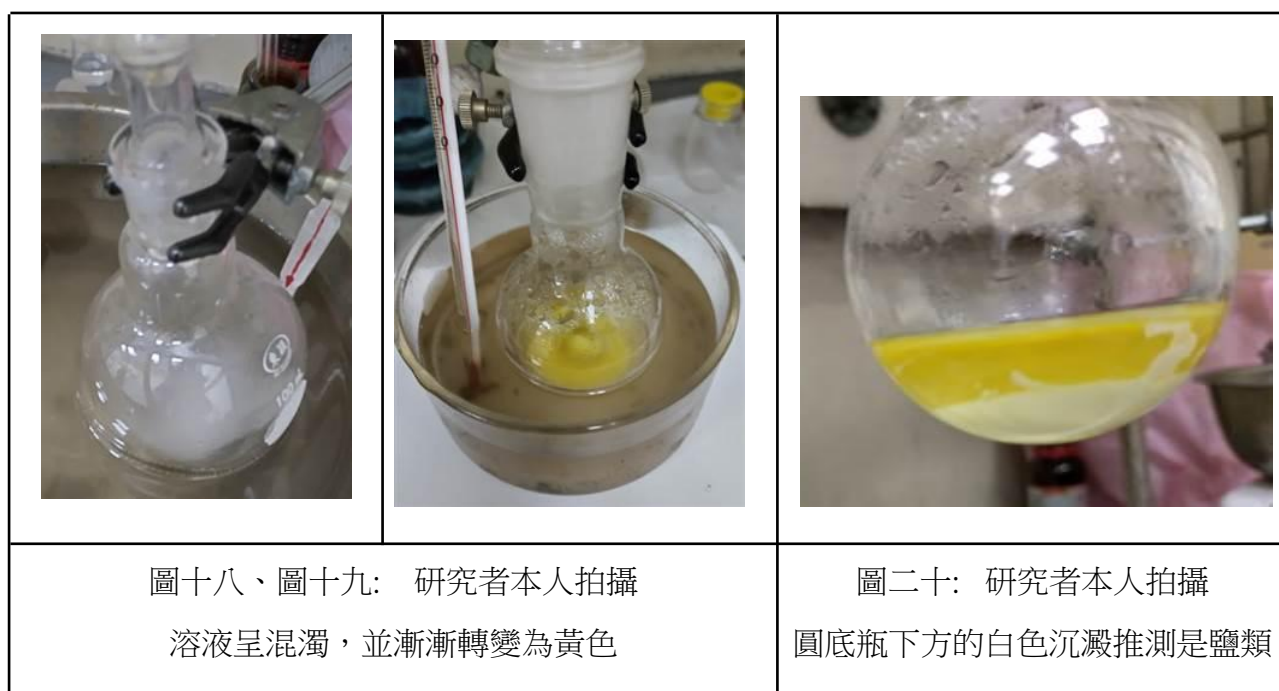
I. 溶劑為DMF

起初我們嘗試使用DMF作為溶劑，雖然 NaN_3 難以溶解，但攪拌許久後溶液顏色會逐漸混濁，並漸漸轉變為黃色，推測為取代反應重氮官能基的顏色



圖十七:以DMF為溶劑的產物光譜數據 (紅色框框為目標產物的訊號) 研究者本人拍攝

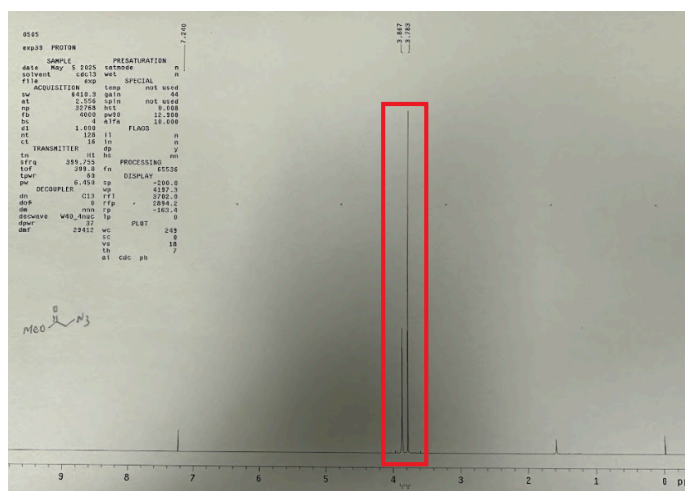
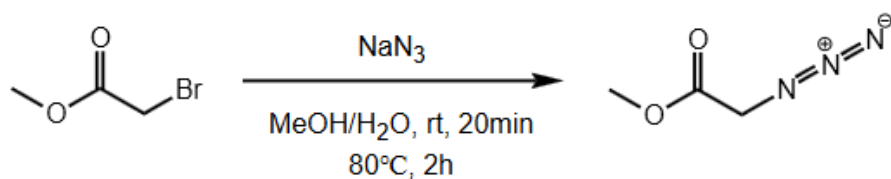
在收重氮取代反應時，我們還發現溶底瓶底部有白色沉澱物且易溶於水，推測為鹽類。由於取代反應的副產物為NaBr，會從DMF溶劑中沉澱出來，並且驅動反應平衡向右



II. 重氮取代反應產物的純化

本反應在純化時應用萃取的方式將DMF移除，但透過乙醚萃取後產物的光譜仍然顯示具有DMF(溶劑)殘留的訊號。於是我們藉由添加NaHCO₃改變萃取時水層的極性提高水層對DMF的溶解度。在這樣的條件下，雖然光譜數據顯示DMF的含量減少了(由積分訊號得知)，但後續測得產率僅有38%，就一典型S_N2取代反應條件來說產率偏低。推測萃取時流失大量產物，因此我們嘗試尋找更適合進行反應、純化的溶劑

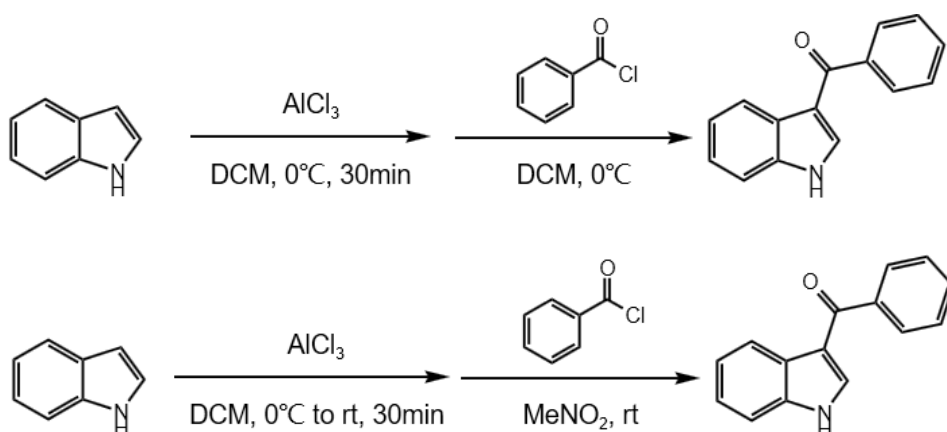
III. 溶劑為MeOH/H₂O

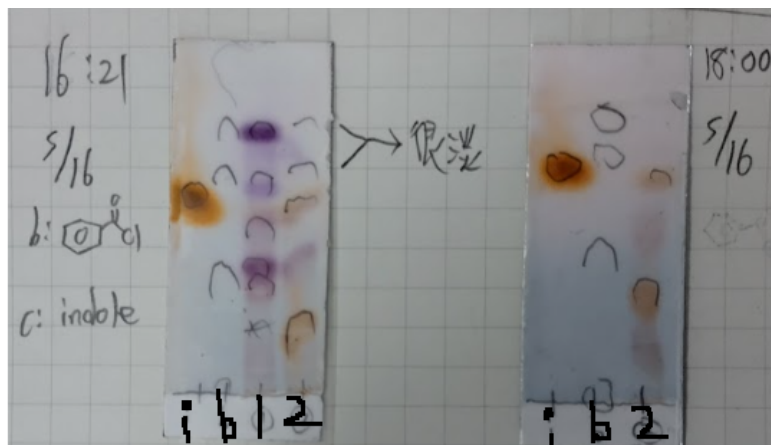


圖二十一:以MeOH/H₂O為溶劑的產物光譜數據 (紅色框框為目標產物的訊號) 研究者本人拍攝

後來我們嘗試以MeOH/H₂O作為S_N2取代反應的溶劑，結果十分有效，萃取後可以得到相當純的目標產物，而且MeOH/H₂O溶劑毒性較DMF低；操作較容易且維持高產率。

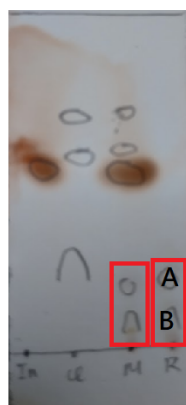
2.indole 和苯甲醯氯的 Friedel - Crafts反應條件的選擇





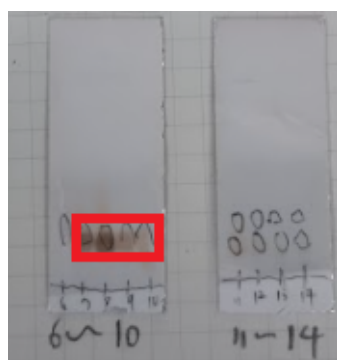
圖二十二:反應四小時後的TLC片 研究者本人拍攝

反應4小時後的TLC片(有染色，染劑為anisaldehyde，可染色胺基辨識 indole 產物)。1號只有DCM溶劑，2號有添加MeNO₂，i和b分別為 indole 和 苯甲醯氯，可以看到1號產物很多、雜亂。2號則明顯看出尚未反應完畢



圖二十三:反應24小時後的TLC片 研究者本人拍攝

接著將2號持續反應24小時後，indole 基本上消耗完畢，產物有兩個螢光點且染色皆呈橘黃色，代表可能都是 indole 的衍生物



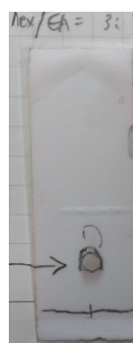
圖二十四:管柱層析結果 研究者本人拍攝

反應結束後，我們透過管柱層析欲對A、B點進行分離，根據TLC片染色和Rf值判斷取7~10號試管的產物，其NMR圖譜如下圖所示:



圖二十五:7~10號試管收集產物的NMR圖譜，紅色框框為目標產物的其中一根訊號，綠色圈圈為芳香環區) 研究者本人拍攝

可以看到在12ppm附近有一根明顯的單峰，這與目標產物的訊號吻合。但芳香環區的訊號很混亂無法分辨出目標產物的譜線。推測實際上7~10號試管收集到的仍是混合物，為了應證猜想，我們將7~10號試管收集到的產物重新點了一次TLC片發現有兩個Rf值接近的螢光點，證實該NMR光譜芳香區混亂的譜線來自目標產物和另一化合物的芳香環區重疊



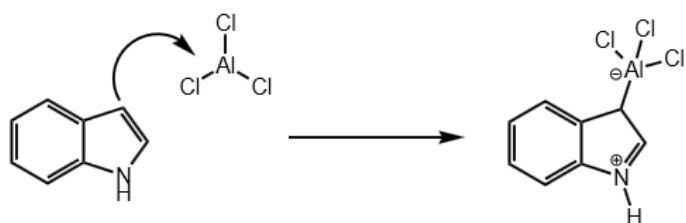
圖二十六:回點結果，顯示仍有雜質存在 研究者本人拍攝

Rf值較小的螢光點與染劑作用顯色，可以確認是目標產物。反之Rf值較大的點沒有被染色，代表它不是 indole 衍生物，推測可能是苯甲醯氯的雜質造成。

結論

1. 製備試劑(a)的第一步重氮取代反應使用 MeOH/H₂O 作為溶劑較 DMF 作為溶劑效果更佳 (產率較高，且溶劑毒性較低)，且使用MeOH/H₂O 作為溶劑與下一步的酯類水解反應條件相似，純化不需過於繁瑣即可進行下一步反應。

2. 添加MeNO₂溶液有助於Friedel – Crafts反應產生目標產物，推測原因是 MeNO₂的極性可以促進苯甲醯氯和 indole 形成的活潑中間體順利反應。儘管添加MeNO₂可以產生目標產物，但反應耗時需24小時且仍有副產物存在。目前來說還不夠完善可應用在全合成上，未來應測試其他極性溶劑能否改善副產物的問題。



圖二十七:indole和AlCl₃形成活潑中間體 研究者本人繪製

未來實驗規劃

1. 透過 Friedel – Crafts reaction 的反應條件將試劑 (a) 引入 indole 的 3 號位，完成高效製備氧化色胺。並且研究最佳化的反應條件和測試接有不同取代基的 indole 的反應性，最後應用於優化Breitfussin B 的全合成。

2. 測試透過物理/化學氧化方法模塊化合成官能基化 indole 方法的可行性，期望可以成為一種全新的 indole 合成方法，並且可以用於複雜結構的後修飾。
3. 完成 Breitfussin B 的全合成，並證實我們的合成策略有助於提升合成 Breitfussin B 的效率，增加科學家對其進行生物活性研究的機會。

八、參考文獻資料

1. Chai, T.-J.; Chiou, X.-S.; Lin, N.-X.; Kuo, Y.-T.; Lin, C.-K. In situ generation of acyloxyphosphoniums for mild and efficient synthesis of thioesters. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 7541 – 7545.
2. Wu, B.-Y.; Shih, F.-Y.; Tsai, Y.-T.; Chu, C.-Y.; Lin, C.-K. Total Synthesis of Aspidostomide G from a Brominated Tryptamine. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 4601 – 4605.
3. Wu, B.-Y.; Lin, C.-K. Total Synthesis of Alternatamides B and D. *Asian J. Org. Chem.* **2024**, *13*, e202400074.
4. Pandey, S. K.; Guttormsen, Y.; Haug, B. E.; Hedberg, C.; Bayer, A. A Concise Total Synthesis of Breitfussin A and B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 122 – 125.
5. Khan, A. H.; Chen, J. S. Synthesis of Breitfussin B by Late-Stage Bromination. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3718–3721.
6. (a) Roy, S.; Haque, S.; Gribble, G. W. Synthesis of Novel Oxazolyl-indoles. *Synthesis* **2006**, 3948 – 3954. (b) Deng, W.-P.; Nam, G.; Fan, J.; Kirk, K. L. Syntheses of β,β -Difluorotryptamines. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2798 – 2802. (c) Pedras, M. S. C.; Abdoli, A. Metabolism of the phytoalexins camalexins, their bioisosteres and analogues in the plant pathogenic fungus *Alternaria brassicicola*. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4541 – 4549.
7. (a) Wasserman, H. H.; Vinick, F. J. The Mechanism of the Robinson-Gabriel Synthesis of Oxazoles. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2407 – 2408. (b) Koyama, Y.; Yokose, K.; Dolby, L. J. Isolation, Characterization and Synthesis of Pimprinine, Pimprinethine and Pimprinaphine, Metabolites of *Streptoverticillium olivoreticuli*. *Agric. Biol. Chem.* **1981**, *45*, 1285 – 1287.
8. C4-H alkoxylation of 6-bromoindole and its application to the synthesis of breitfussin B
Ardalan A. Nabi, Jessica Liyu, Ashley C. Lindsay, Jonathan Sperry *Tetrahedron* Volume 74, Issue 12, 22 March 2018, Pages 1199-1202

9. Acylation of Indole under Friedel–Crafts Conditions: An Improved Method To Obtain 3-Acylindoles Regioselectively
Olívia Ottoni, Amarílis de V. F. Neder, Ana K. B. Dias, Rosimeire P. A. Cruz, Lígia B. Aquino *Organic Letters* March 9, **2001**

10. A General Method for Acylation of Indoles at the 3-Position with Acyl Chlorides in the Presence of Dialkylaluminum Chloride
Tatsuo Okauchi, Masaaki Itonaga, Toru Minami, Takashi Owa, Kyosuke Kitoh, Hiroshi Yoshino *Organic Letters* April 27, **2000**

11. Telescoped Flow Synthesis of Azacyclic Scaffolds Exploiting the Chromoselective Photolysis of Vinyl Azides and Azirines
Ruairi Crawford, Marcus Baumann
Chemistry – A European Journal 08 May **2024**

12. A Survival Guide for the “Electro-curious”

Published as part of the Accounts of Chemical Research special issue “Electrifying Synthesis” .

Cian Kingston, Maximilian D. Palkowitz, Yusuke Takahira, Julien C. Vantourout, Byron K. Peters, Yu Kawamata, and Phil S. Baran* *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 72–83

13. Radical Retrosynthesis

Joel M. Smith, Stephen J. Harwood, and Phil S. Baran* *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1807–1817

【評語】 050206

透過一系列取代與還原反應和 Sonogashira 偶聯反應合成吲哚衍生物 6-Bromo-4-methoxyindole，作為後續關鍵合成步驟的起始材料。此外，在疊氮酮 (Azidoketone) 至酮醯胺 (Ketoamide) 的轉化中，系統性研究了不同反應條件對產率及區位選擇性的影響並有圖譜原始數據佐證。雖然實驗結果仍有改進空間，研究精神非常值得鼓勵：

1. 須補充相關文獻尤其與 total synthesis of Breitfussin B 相關主題，並說明本研究與文獻的異同。
2. 若主要目的是希望利用 Friedel - Crafts 反應於單一步驟直接引入同時帶有羰基與氮官能基的試劑，同時探索無需保護基的合成方式，期望提高合成效率並簡化操作。可思考限縮題目範圍，Breitfussin B 的全合成範圍太廣且相關文獻也不少。
3. 在實驗過程中切記確實記錄實驗日誌。

作品海報

The study toward the total synthesis of Breitfussin B

研究動機與目的

Breitfussin B 是一種來自海洋苔蘚動物 *Thuiaria breidfussi* 的稀有天然產物，具有吲哚、噁唑、吡咯核心骨架，並帶有多個溴與碘取代基。由於其獨特的分子結構與潛在生物活性，Breitfussin B 在藥物化學 領域受到廣泛關注。初步研究顯示，該化合物可能具有抗癌、抗菌及神經保護等活性，並與其他含鹵素吲哚類天然產物具有相似的藥理特性，具備發展為新型藥物先導物（Lead compound）的潛力。

然而，Breitfussin B 的天然產量極低，使得透過人工合成獲取其衍生物以進一步評估生物活性，成為目前研究的關鍵目標。儘管已有科學家提出其全合成路徑，仍面臨以下挑戰：

- 1.過渡金屬催化C3醯基化策略的限制：目前主流方法雖然能有效引入醯基，但受質範圍狹窄，且催化劑昂貴，不利於大規模合成。
- 2.吲哚氮的保護與去保護步驟：額外的官能基保護/去保護程序增加了合成的繁瑣性，降低了整體效率，需評估現有合成策略的優勢與限制。
- 3.Suzuki偶聯前驅物的製備困難：Suzuki反應雖是經典偶聯策略，但前驅物的合成較具挑戰性，限制了該步驟的廣泛應用。

查閱相關文獻時，我們受到近期一篇關於無金屬催化C3醯基化策略的論文啟發。該方法可在溫和條件直接引入醯基，避免繁瑣的催化步驟，並具備更佳的官能基耐受性。因此，本研究希望開發一種更高效且選擇性更佳的C3醯基化策略，以優化 Breitfussin B 的合成，並為未來藥物開發提供新方向。

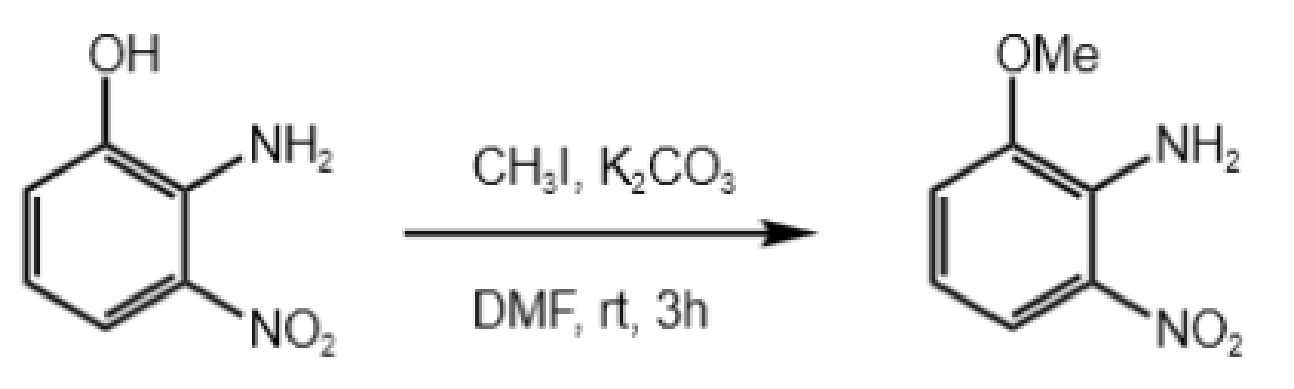
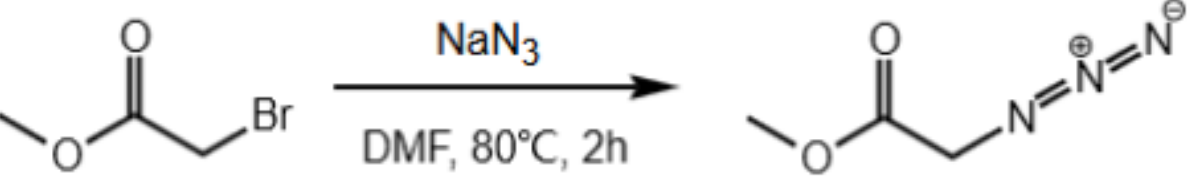
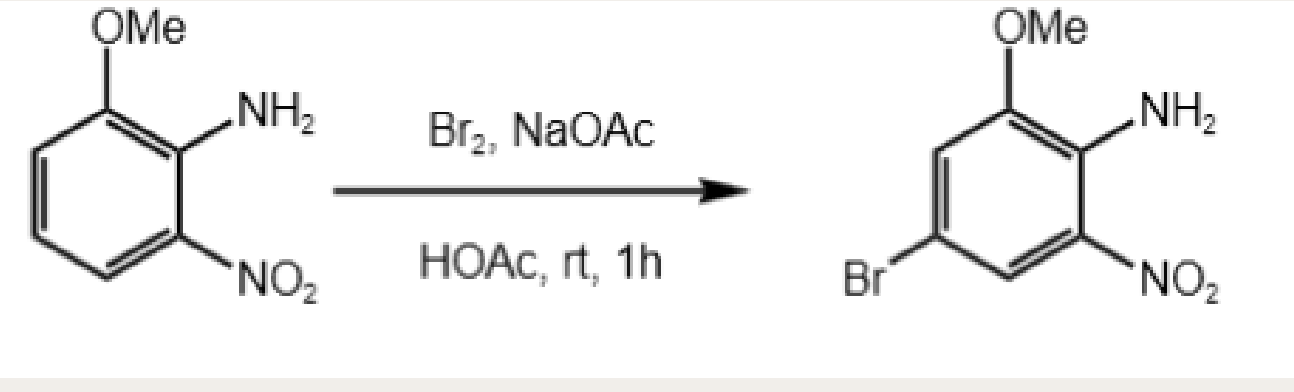
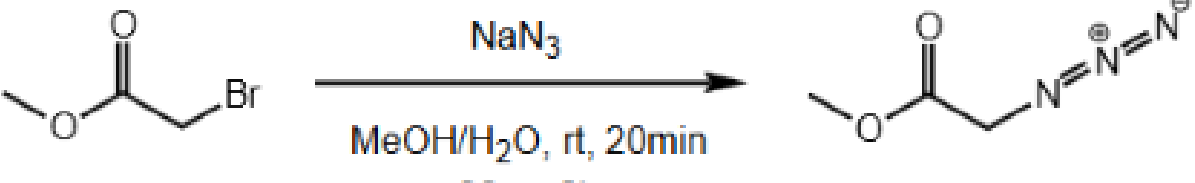
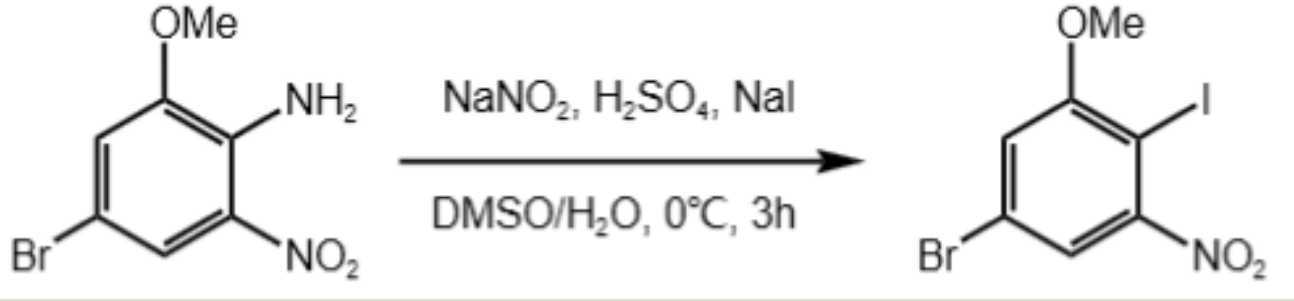
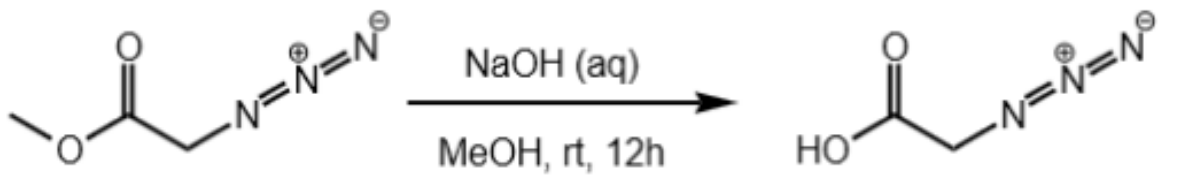
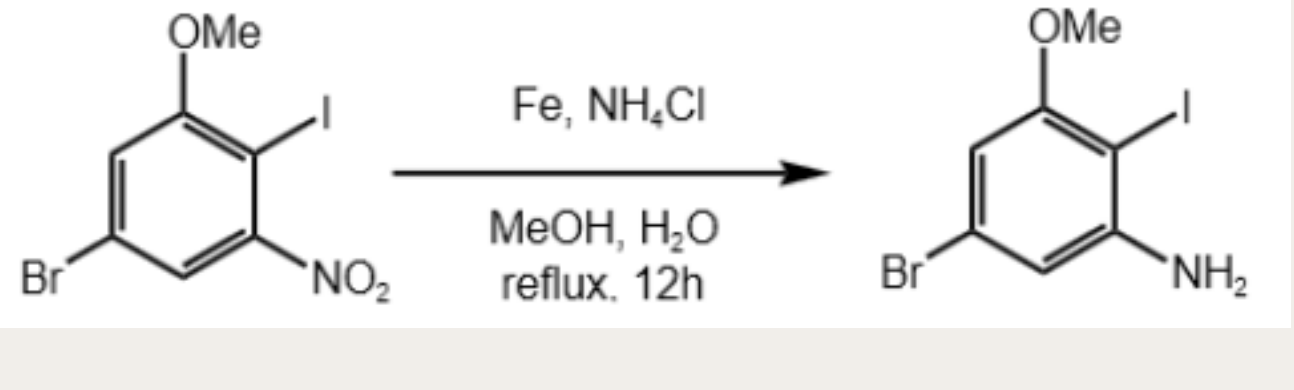
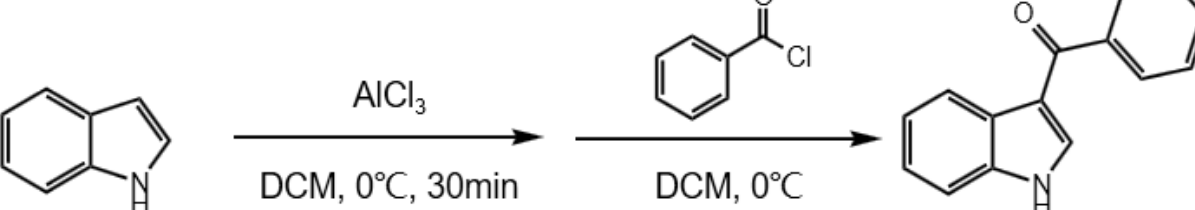
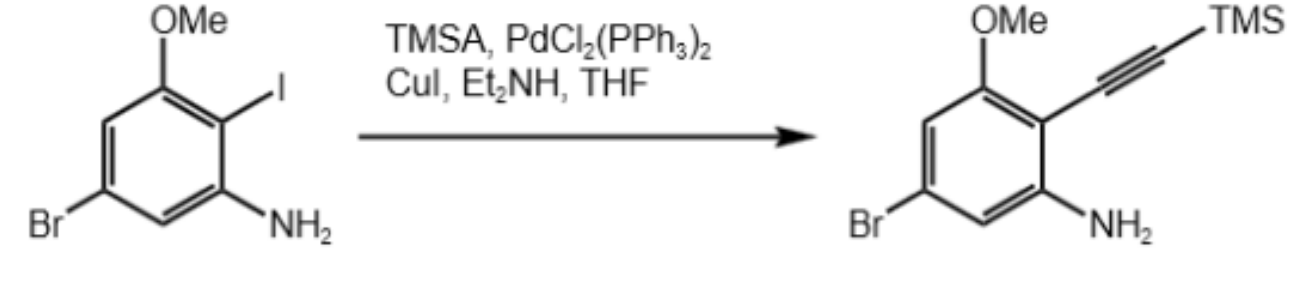
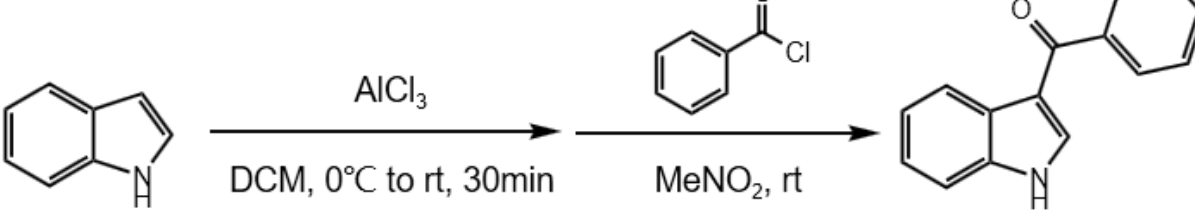
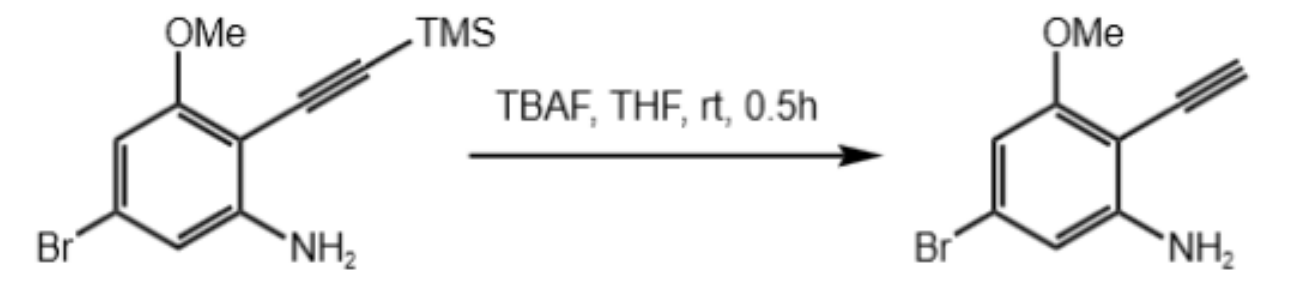
研究藥品

實驗室常見藥品			全合成起始物與催化劑		
乙酸乙酯	二氯甲烷	四氫呋喃	2-胺基-3-硝基苯酚	亞硝酸鈉	三甲基乙炔基矽烷
丙酮	甲醇	二甲基亞碲	硫酸二甲酯	鐵	四正丁基氟化銨
無水己烷	氫氧化鈉	鹽酸/硫酸	碳酸鉀	二氯雙(三苯基磷)鉀	溴乙醯甲酯
乙醚	飽和鹽水	醋酸	二甲基甲醯胺	碘化亞銅	碘化鈉
二甲基甲醯胺	矽膠	無水硫酸鎂	溴	二乙胺	氯化銨
蒸餾水	硫代硫酸鈉	碳酸氫鈉	醋酸鈉	疊氮化鈉	

研究器材

下反應時常用設備		收反應常用設備		鑑定產物時常用設備以及其他
電磁加熱攪拌器	溶劑系統	萃取瓶	減壓迴旋濃縮儀	超導核磁共振光譜儀(NMR)
回流除水裝置	回流除水裝置、氣球	過濾漏斗	布氏漏斗	超音波震盪儀
溶劑系統	電子秤	真空裝置		毛細管、跑片槽、TLC片

實驗反應以及產率簡表

反應	反應式	產率	反應	反應式	產率
酚基保護反應		65%	重氮取代反應 (DMF)		38%
溴取代反應		72%	重氮取代反應 (MeOH/H2O)		92%
桑德邁爾反應		68%	酯水解		69%
還原胺化反應		82%	Friedel-Crafts 反應 (DCM)		N/A
菌頭偶合反應		78%	Friedel-Crafts 反應 (MeNO2)		N/A
去保護反應		60%			

參考文獻資料

1.Chai, T.-J.; Chiou, X.-S.; Lin, N.-X.; Kuo, Y.-T.; Lin, C.-K. In situ generation of acyloxyphosphoniums for mild and efficient synthesis of thioesters. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 7541–7545.

2.Wu, B.-Y.; Shih, F.-Y.; Tsai, Y.-T.; Chu, C.-Y.; Lin, C.-K. Total Synthesis of Aspidostomide G from a Brominated Tryptamine. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 4601–4605.

3.Wu, B.-Y.; Lin, C.-K. Total Synthesis of Alternatamides B and D. *Asian J. Org. Chem.* **2024**, *13*, e202400074.

4.Pandey, S. K.; Guttormsen, Y.; Haug, B. E.; Hedberg, C.; Bayer, A. A Concise Total Synthesis of Breitfussin A and B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 122–125.

5.Khan, A. H.; Chen, J. S. Synthesis of Breitfussin B by Late-Stage Bromination. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3718–3721.

6.(a) Roy, S.; Ilaque, S.; Gribble, G. W. Synthesis of Novel Oxazolyl-indoles. *Synthesis* **2006**, 3948–3954. (b) Deng, W.-P.; Nam, G.; Fan, J.; Kirk, K. L. Syntheses of β , β -Difluorotryptamines. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2798–2802. (c) Pedras, M. S. C.; Abdoli, A. Metabolism of the phytoalexins camalexins, their bioisosteres and analogues in the plant pathogenic fungus *Alternaria brassicicola*. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4541–4549.

7.(a) Wasserman, H. H.; Vinick, F. J. The Mechanism of the Robinson-Gabriel Synthesis of Oxazoles. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2407–2408. (b) Koyama, Y.; Yokose, K.; Dolby, L. J. Isolation, Characterization and Synthesis of Pimprinine, Pimprinthine and Pimprinaphine, Metabolites of *Streptoverticillium olivoreticuli*. *Agric. Biol. Chem.* **1981**, *45*, 1285–1287.

8.C4-H alkylation of 6-bromoindole and its application to the synthesis of breitfussin B Ardalan A. Nabi, Jessica Liyu, Ashley C. Lindsay, Jonathan Sperry *Tetrahedron Volume 74, Issue 12, 22 March 2018, Pages 1199-1202*

9.Acylation of Indole under Friedel–Crafts ConditionsAn Improved Method To Obtain 3-Acylindoles Regioselectively Olivia OttoniAmarilis de V. F. NederAna K. B. DiasRosimeire P. A. CruzLigia B. Aquino *Organic Letters March 9, 2001*

10.A General Method for Acylation of Indoles at the 3-Position with Acyl Chlorides in the Presence of Dialkylaluminum Chloride Tatsuo OkauchiMasaaki ItonagaToru MinamiTakashi OwaKyosuke KitohHiroshi Yoshino *Organic Letters April 27, 2000*

11.Telescoped Flow Synthesis of Azacyclic Scaffolds Exploiting the Chromoselective Photolysis of Vinyl Azides and Azirines Ruairi Crawford, Marcus Baumann Chemistry – A European Journal 08 May **2024**

12.A Survival Guide for the “Electro-curious” Published as part of the Accounts of Chemical Research special issue “Electrifying Synthesis”.Cian Kingston, Maximilian D. Palkowitz, Yusuke Takahira, Julien C. Vantourout, Byron K. Peters, Yu Kawamata, and Phil S. Baran* *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 72–83

13.Radical Retrosynthesis Joel M. Smith, Stephen J. Harwood, and Phil S. Baran* *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1807–1817

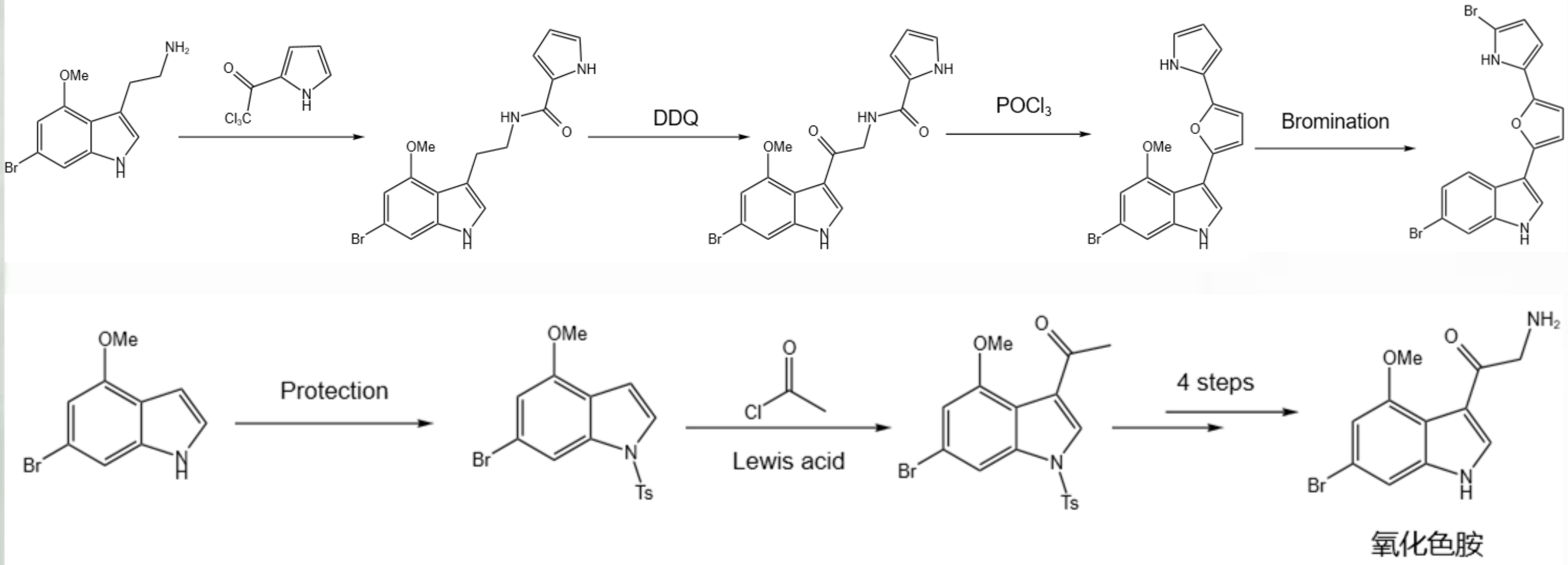
摘要

本研究旨在開發高效且符合綠色化學原則的合成策略以合成**Breitfussin B**。這是種稀有的化合物，大多從海洋苔蘚動物分離，其分子結構包含**吲哚**、**噁唑**與**吡咯**。儘管已有科學家成功全合成，但現有方法步驟繁瑣且涉及重金屬試劑，限制了其應用。因此本研究將開發**更高效且環保**的合成策略。目前我們透過一系列取代、氧還和菌頭耦合反應**成功合成吲哚衍生物6-溴-4-甲氧基吲哚**，此產物可作為後續關鍵合成步驟的起始材料。此外在**疊氮酮至酮醯胺**的轉化中，我們系統性研究了不同反應條件對產率及**區位選擇性**的影響。本研究的成果不僅為Breitfussin B的合成提供關鍵技術支持，也對吲哚類化合物的全合成 具有重要的應用價值。

研究過程與方法

一、Breitfussin B全合成路徑選擇

在Breitfussin B的全合成策略中，路徑1需使用較為複雜的色胺類起始物，這在實驗室製備上較具挑戰性。

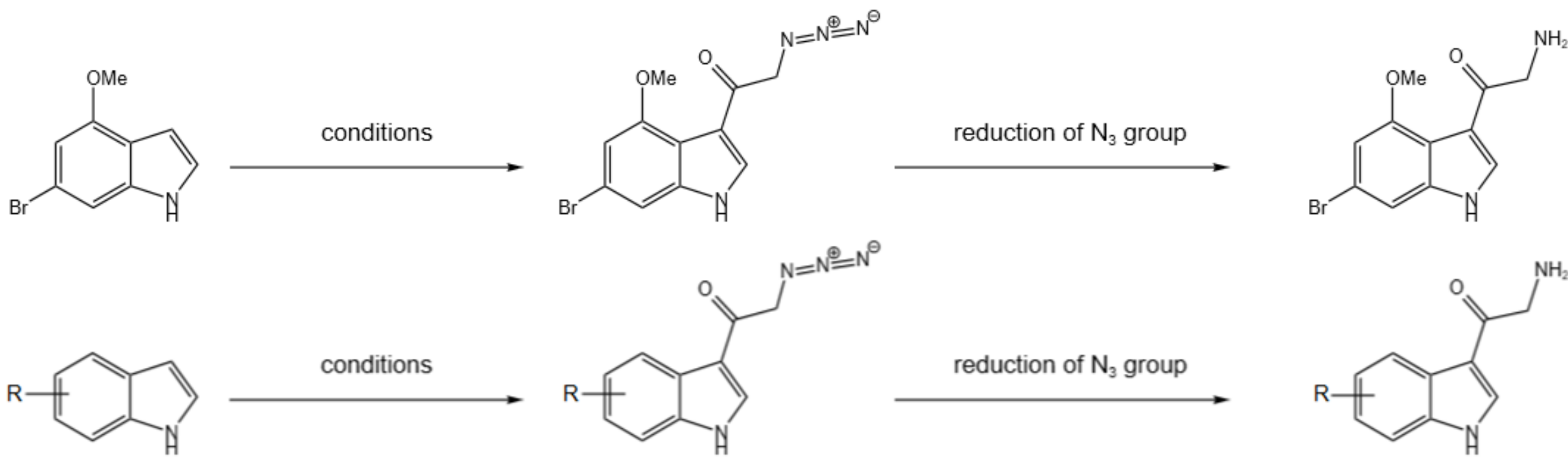


路徑1：以色胺前驅物為起始材料，透過兩步驟分別引入pyrrole環與羰基，但DDQ氧化的產率較低，影響整體合成效率

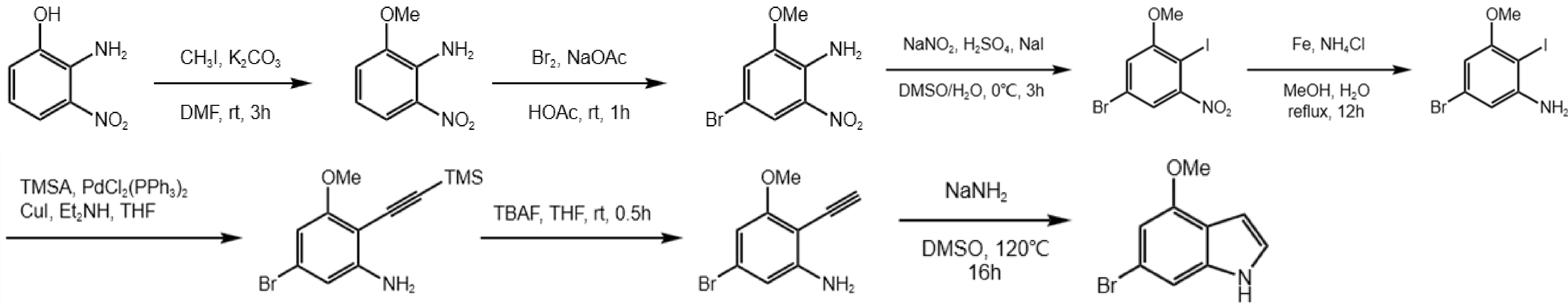
路徑2：先以Friedel–Crafts反應官能基化 indole 3號位，再經取代反應將鹵素轉換為重氮官能基，隨後還原成胺基，去保護後獲得關鍵中間體—氧化色胺。氧化色胺可作為重要的合成樞紐，向外延伸至多種天然物的全合成策略。

換言之，高效製備氧化色胺是實現多種天然產物合成的關鍵。因此，我們致力於尋找更高效的indole官能基化方法。傳統路徑2除需使用保護基外，還涉及多步驟進行胺基官能基化，合成成本較高。

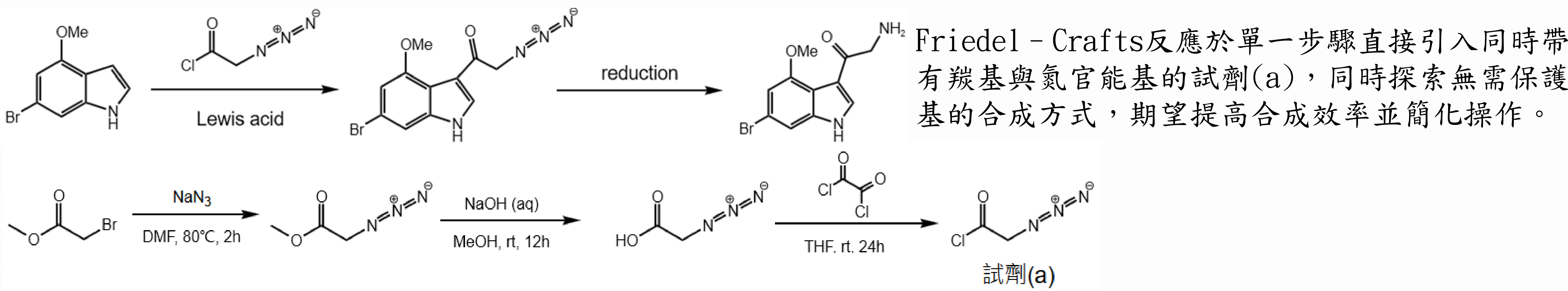
經過討論，我們決定優化策略，利用Friedel–Crafts反應於單一步驟直接引入羰基與氮官能基，同時探索無需保護基的合成方式，期望提高合成效率並簡化操作。



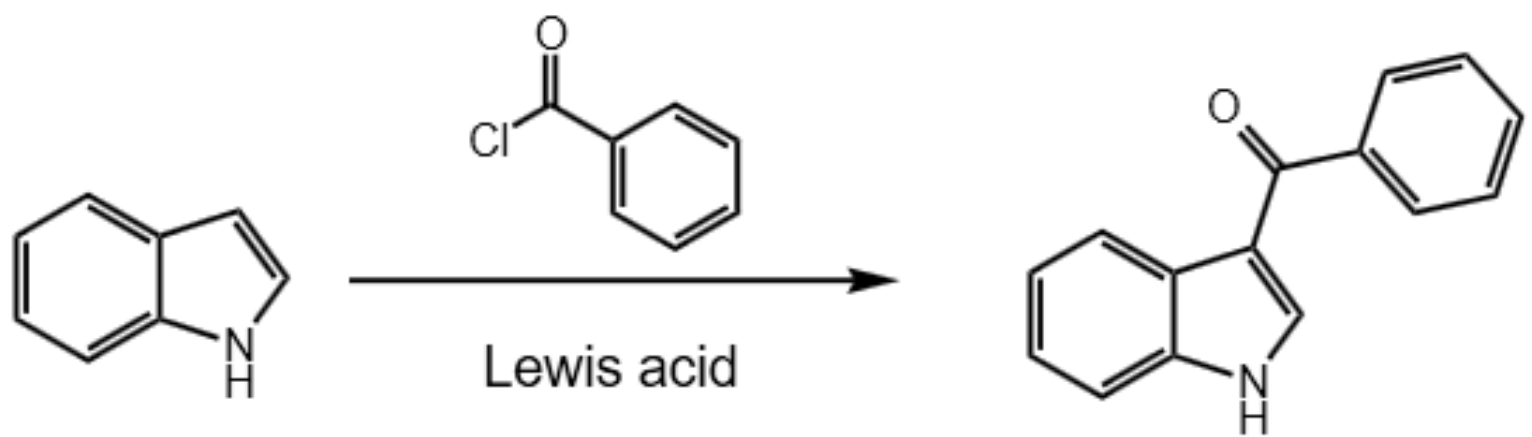
二、官能基化indole (b)的合成方式



三、合成路徑優化方式1：透過 Friedel – Crafts 一次性引入羰基與胺基

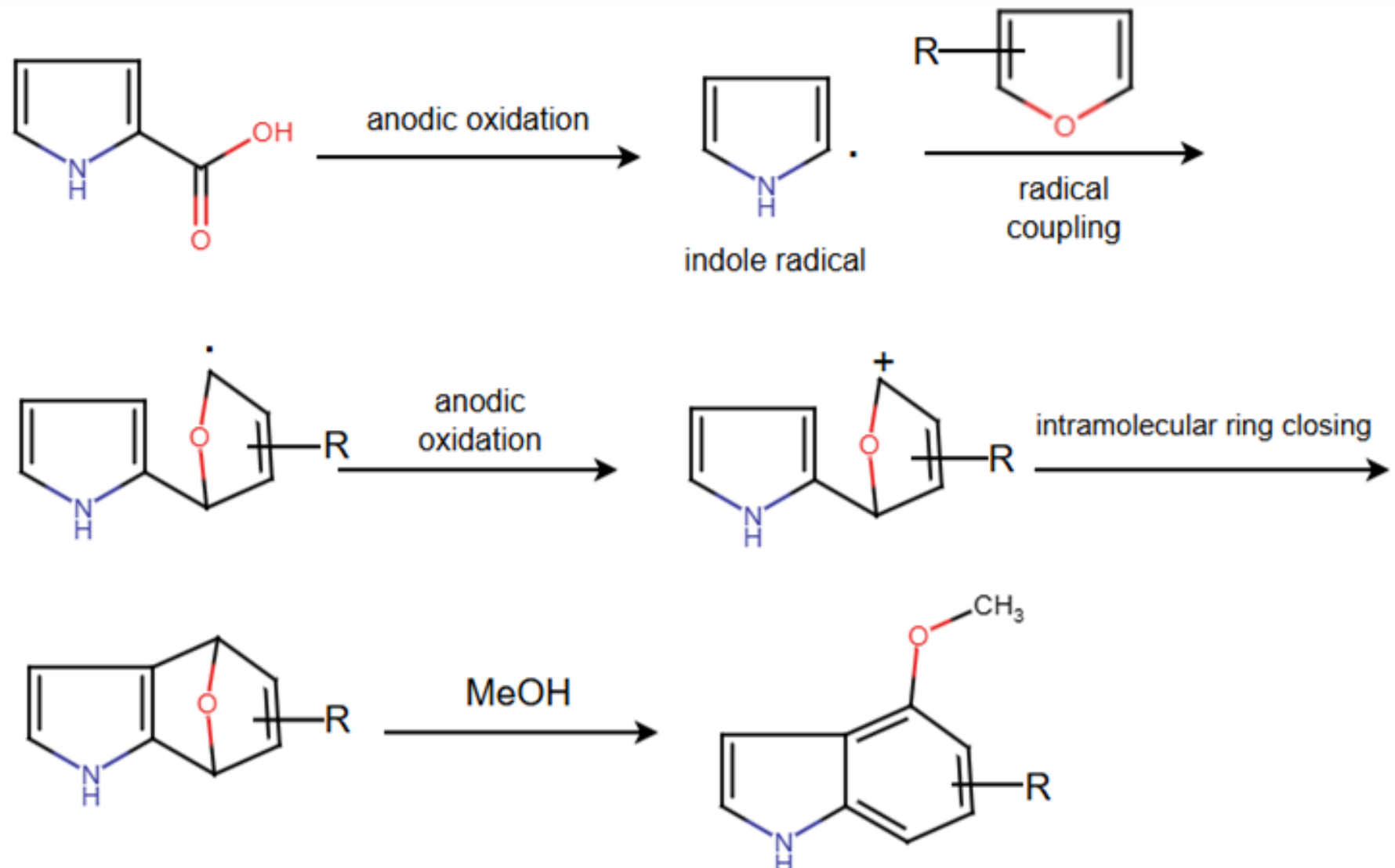


由於使用路易斯酸，因此胺基必須先用**疊氮基**（-N3 group）保護，避免和路易斯酸發生副反應。為了節省合成步驟，我們也嘗試使用無保護基的合成方式直接利用 indole 先天的 3號 位反應性並節省額外的保護/去保護步驟。



為了測試反應條件的可行性，我們先以 indole 作為起始物和苯甲醯氯進行 Friedel – Crafts 反應，作為應用於 Breitfussin B 全合成前的模型反應。

四、合成路徑優化方式2：優化官能基化 indole 的合成方法



由於 indole 芳香環上進行官能基化不容易控制區域選擇性，因此我們嘗試提出嶄新的官能基化 indole 合成方法。近期電化學在有機化學領域的發展蓬勃引起了我們對於電化學氧化(anodic oxidation)的興趣。我們設想透過電化學方法產生 pyrrole 的自由基並且和 furan 進行偶連反應，並進行芳香化得到 indole 結構。此方法的優點不只大幅縮短官能基化 indole 的合成路徑，且 furan 上的鹵素位置也可以事前修飾，實現將 pyrrole 結構進行後修飾成 indole 的方法。

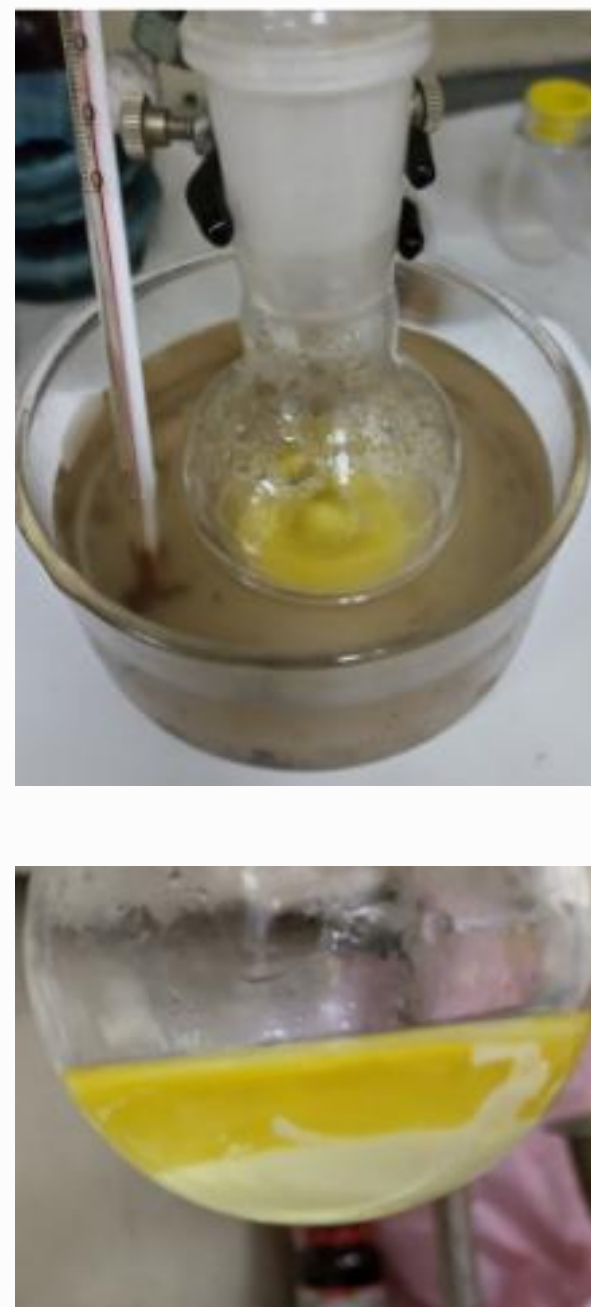
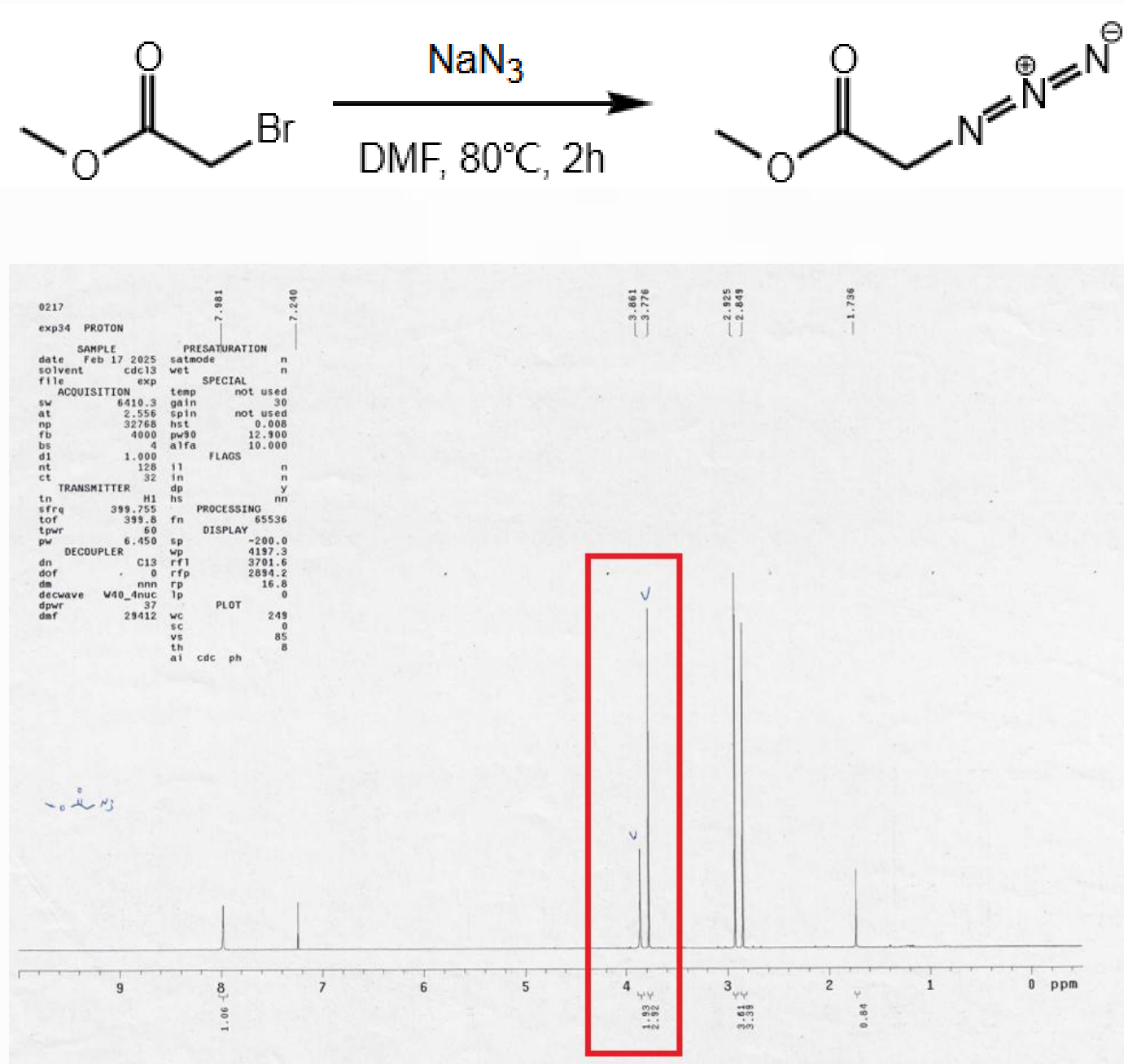
問題與討論

1. 重氮取代反應的溶劑選擇

I. 重氮取代反應的溶劑選擇

起初我們嘗試使用DMF作為溶劑，雖然NaN₃難以溶解，但攪拌許久後溶液顏色會逐漸混濁，並漸漸轉變為黃色，推測為取代反應重氮官能基的顏色。

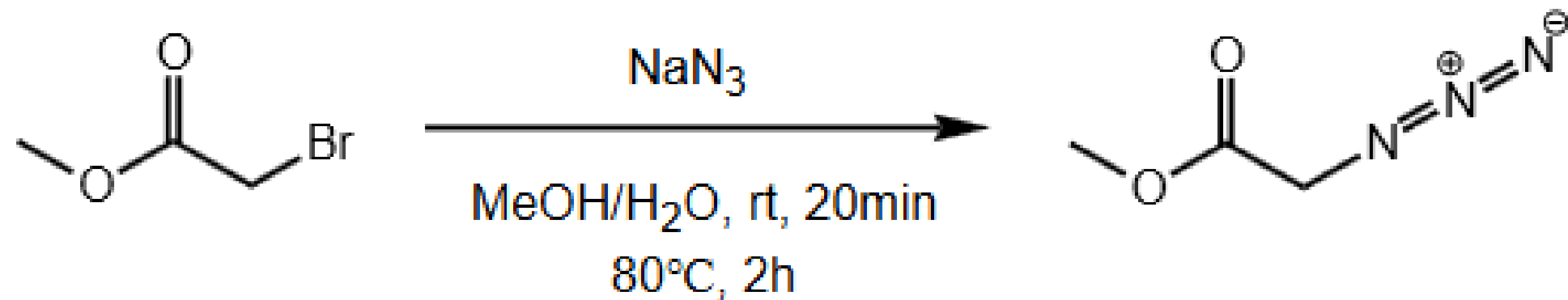
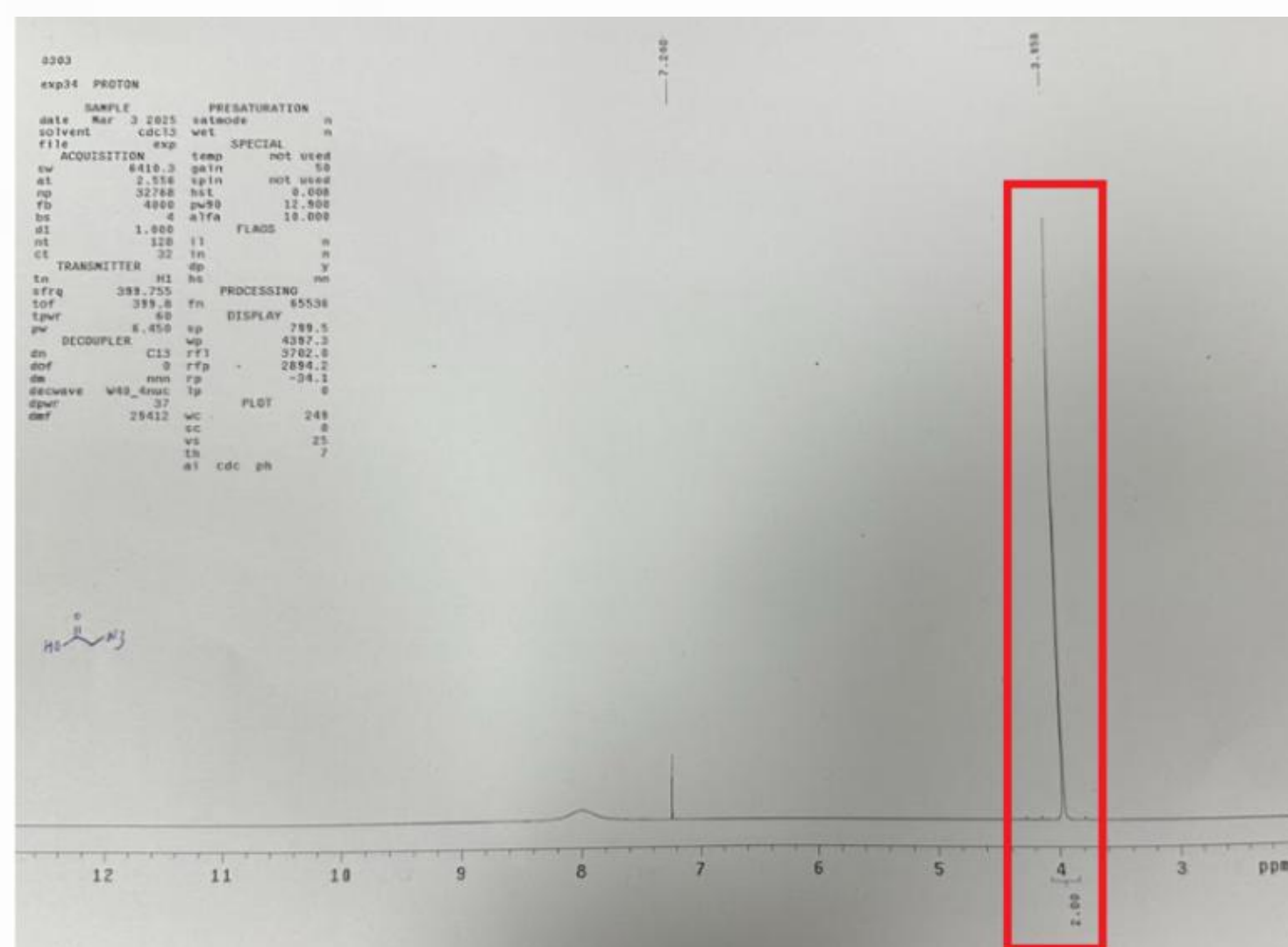
收重氮取代反應時，我們發現溶底瓶底部有白色沉澱物且易溶於水，推測為鹽類。由於副產物為NaBr，會從DMF溶劑中沉澱出來，並且驅動反應平衡向右。(右圖為以DMF為溶劑的光譜，紅框為DMF訊號)



II. 重氮取代反應產物的純化

本反應在純化時應用萃取的方式將DMF移除，但透過乙醚萃取後產物的光譜仍然顯示具有DMF(溶劑)殘留的訊號。於是我們藉由添加NaHCO₃改變萃取時水層的極性提高水層對DMF的溶解度。在這樣的條件下，雖然光譜數據顯示DMF的含量減少了(由積分訊號得知)，但後續測得產率僅有38%，就一典型SN₂取代反應條件來說產率偏低。推測萃取時流失大量產物，因此我們嘗試尋找更適合進行反應、純化的溶劑。

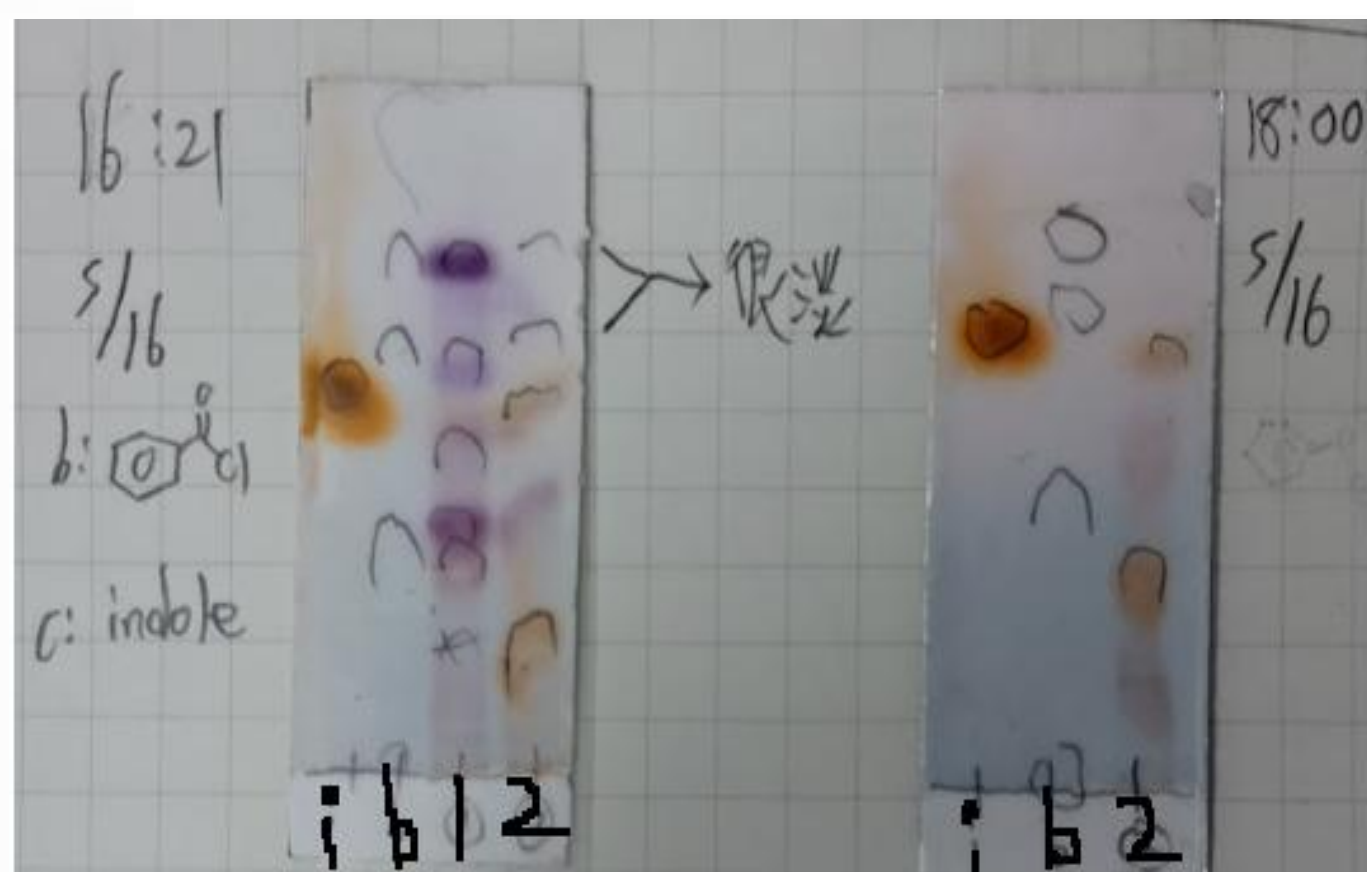
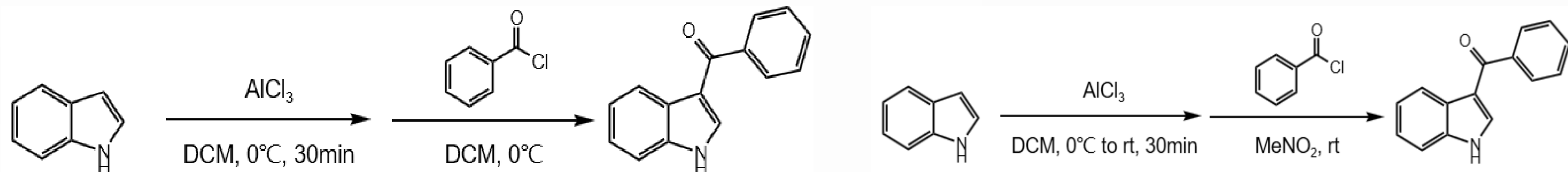
III. 溶劑為MeOH/H₂O



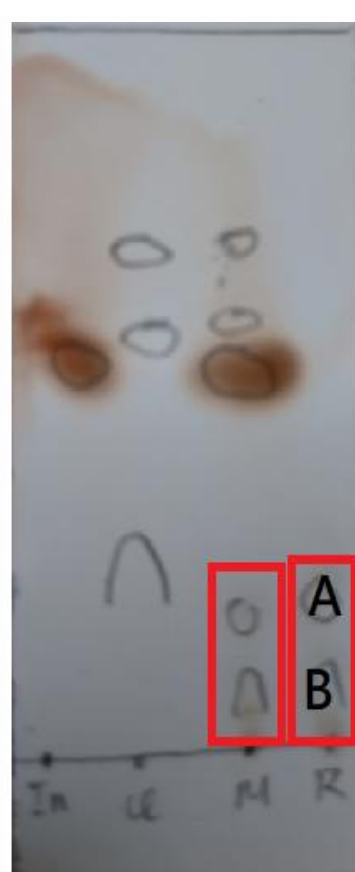
左圖為以MeOH/H₂O為溶劑的產物光譜數據(紅色框框為目標產物的訊號)

後來我們嘗試以MeOH/H₂O作為SN₂取代反應的溶劑，結果十分有效，萃取後可以得到相當純的目標產物，而且MeOH/H₂O溶劑毒性較DMF低；操作較容易且維持高產率。

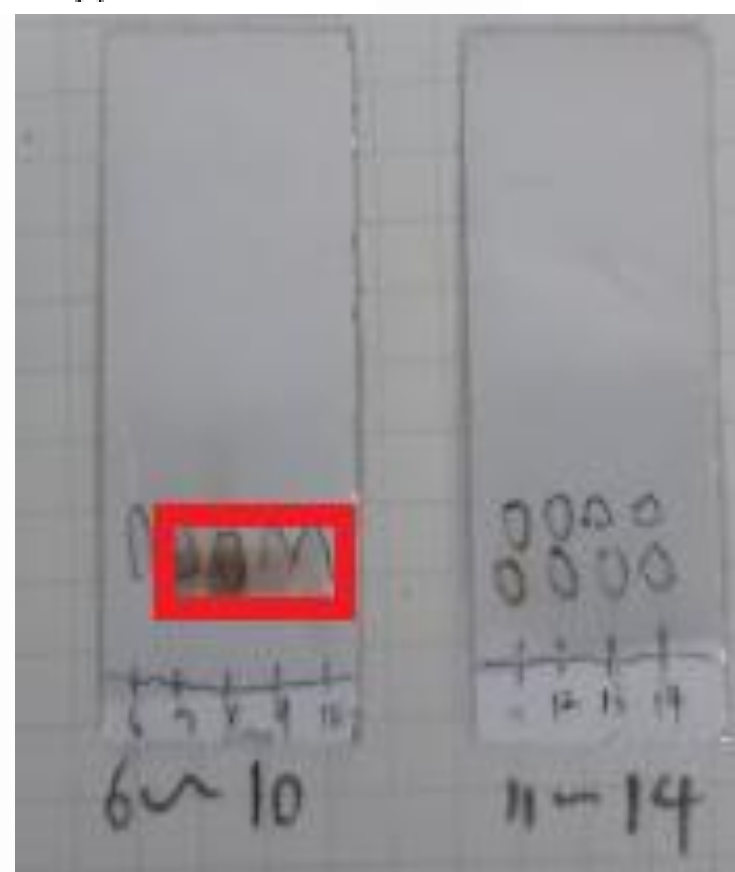
2. indole 和 苯甲醯氯的 Friedel - Crafts反應條件的選擇



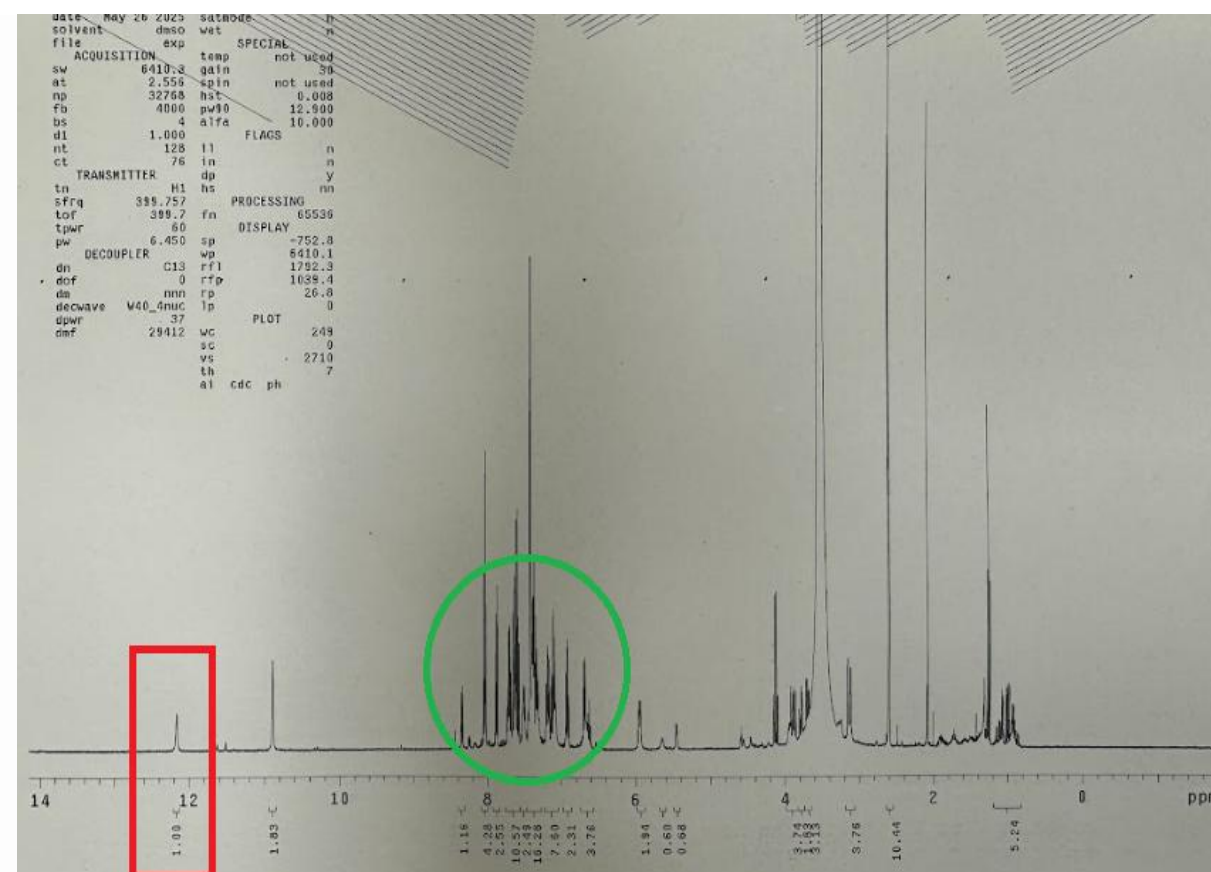
圖一



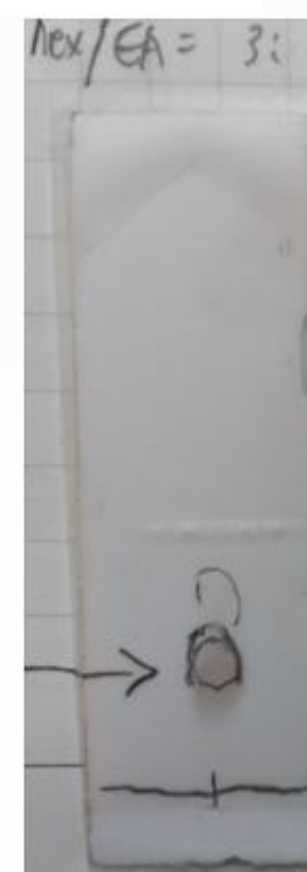
圖二



圖三



圖四



圖五

圖一：反應4小時TLC片，1號只有DCM溶劑，2號有添加MeNO₂，i和b分別為 indole 和 苯甲醯氯，1號產物很多、雜亂；2號則明顯看出尚未反應完畢。

圖二：2號持續反應24小時，indole 基本上消耗完畢，產物有兩個螢光點且染色皆呈橘黃色，代表可能都是 indole 的衍生物。

圖三：透過管柱層析欲對A、B點進行分離，根據TLC片染色和R_f值判斷取7~10號試管的產物。

圖四：7~10號試管收集產物的NMR圖譜，紅框為目標產物的其中一根訊號，綠圈為芳香環區。12ppm附近有一根明顯的單峰，這與目標產物的訊號吻合。但芳香環區的訊號很混亂無法分辨出目標產物的譜線。

圖五：推測實際上7~10號試管收集到的仍是混合物，為了應證猜想，我們將7~10號試管收集到的產物重新點了一次TLC片發現有兩個R_f值接近的螢光點，證實該NMR光譜芳香區混亂的譜線來自目標產物和另一化合物的芳香環區重疊。R_f值較小的螢光點與染劑作用顯色，可以確認是目標產物。反之R_f值較大的點沒有被染色，代表它不是 indole 衍生物，推測可能是苯甲醯氯的雜質造成。

結論

1. 製備試劑(a)的第一步重氮取代反應使用 MeOH/H₂O 作為溶劑較 DMF 作為溶劑效果更佳(產率較高，且溶劑毒性較低)，且使用 MeOH/H₂O 作為溶劑與下一步的酯類水解反應條件相似，純化不需過於繁瑣即可進行下一步反應。

2. 添加 MeNO₂ 溶液有助於 Friedel - Crafts 反應產生目標產物，推測原因是 MeNO₂ 的極性可以促進苯甲醯氯和 indole 形成的活潑中間體順利反應。儘管添加 MeNO₂ 可以產生目標產物，但反應耗時需24 小時且仍有副產物存在，目前來說還不夠完善。可應用在全合成上，未來應測試其他極性溶劑能否改善副產物的問題。

未來實驗規劃

1. 透過 Friedel - Crafts reaction 的反應條件將試劑(a)引入 indole 的 3 號位，完成高效製備氧化色胺。並且研究最佳化的反應條件和測試接有不同取代基的 indole 的反應性，最後應用於優化 Breitfussin B 的全合成。

2. 測試透過物理/化學氧化方法模塊化合成官能基化 indole 方法的可行性，期望可以成為一種全新的 indole 合成方法，並且可以用於複雜結構的後修飾。

3. 完成 Breitfussin B 的全合成，並證實我們的合成策略有助於提升合成 Breitfussin B 的效率，增加科學家對其進行生物活性研究的機會。