

2015 年臺灣國際科學展覽會 優勝作品專輯

作品編號 030001

參展科別 化學

作品名稱 經由有機催化之成環加成反應合成四氫吡
喃系列衍生物

得獎獎項 大會獎：四等獎

就讀學校 國立臺灣師範大學附屬高級中學

指導教師 林文偉、陳昭錦

作者姓名 許羿笙、潘憶煊

關鍵字 鏡像異構物、有機不對稱催化、成環加成反應

作者簡介



許昇笙 / 潘憶煊

深信研究要佐以美食服用方可體會箇中意趣

利用專研時間吃遍公館商圈美食

熟稔到看到有人在公館的打卡可以立馬說出店名地址價位

只要有加飯加湯加麵的機會決不放過

曾經創下一餐吃十八盤小菜之紀錄

目前積極橫向發展中！

摘要

在過去的研究中曾經發現含有四氫吡喃衍生物結構的化合物可抑制腫瘤細胞的增殖或擴散，但其合成方法複雜且僅產生無取代基的衍生物。本研究對前述文獻做延伸，選用 γ -Substituted Butenolides 對 (E)-2-Benzoyl-3-(Aryl)Acrylonitrile 進行連續成環加成反應，並在二氯甲烷中使用三級胺催化反應。我們由分析主產物之立體位向推測此反應機構可能為 [4+2] Diels-Alder reaction 或 double Michael addition，但分析副產物的立體位向使我們確定機構為 double Michael addition。綜言之，此合成方式可得到良好的產率（最高 60.6%）及 dr 值（最高 6.7）。

Abstract

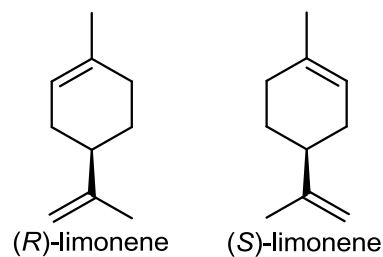
Previous researches suggested that tetrahydropyran derivatives (THPs) might restrain the growth of tumors. Nevertheless, those synthetic ways given by previous researches were complicated and limited in simple disubstituted THPs. Herein, a protocol using direct cycloaddition of γ -substituted Butenolides to (E)-2-Benzoyl-3-(Aryl)Acrylonitrile with Et_3N as catalyst in CH_2Cl_2 is developed.

We predict that either [4+2] Diels-Alder reaction or double Michael addition mechanism might lead to our product. However, by analyzing the relative configuration of both our major and minor diastereomer with X-Ray analysis, we figure out that both mechanisms are possible. In conclusion, our strategy can afford tetrahydropyran derivatives with good yield (up to 60.6%) and good dr (up to 6.7:1).

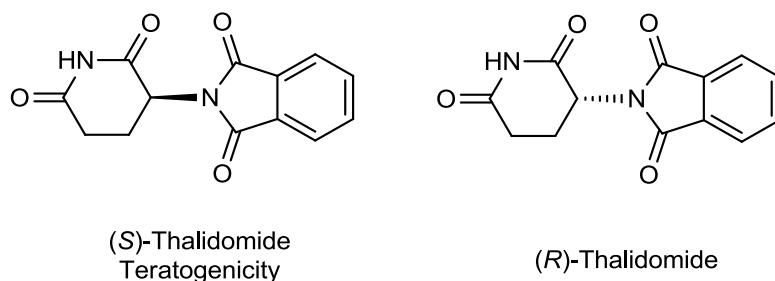
壹、前言

一、研究動機

在有機化學領域有關鏡像異構物 (enantiomer) 的研究日益受到重視，在課堂中首次聽到老師介紹不同的鏡像異構物在生物體中會呈現不同的生物活性，讓我們感到不可思議。例如：檸檬精油中的成分檸檬烯 (limonene) 為手性分子 (chiral molecule) (圖一)，其中 (S)-limonene 帶有檸檬味，而另一鏡像異構物 (R)-limonene 聞起來則是橘子味道。在藥物方面，著名的沙利竇邁 (thalidomide) 事件，化合物結構如圖二所示。其中 (R) 型沙利竇邁具有鎮靜作用，但 (S) 型沙利竇邁卻具有導致基因突變性質 (teratogenicity) (參考資料一)。進一步了解鏡像異構物的性質，發現它們有相同的沸點、熔點、密度及折射率，化學性質也幾乎相同，不同之處為旋光性以及與其他手性分子的交互作用。



圖一 檸檬烯的鏡像異構物

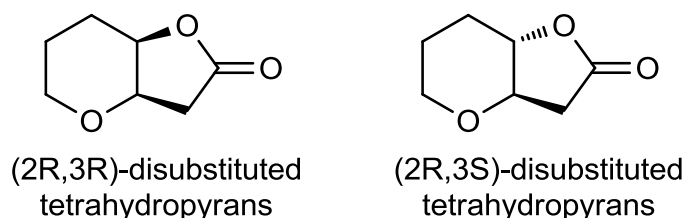


圖二 沙利竇邁的鏡像異構物

如果運用一般的非手性催化劑合成這類型分子，兩種鏡像異構產物都會出現，需要複雜的分離步驟才能獲得單一手性物質，不僅提高成本且不符合經濟效益。近年來，許多科學家致力於不對稱催化劑的研究，希望能合成單一的鏡像異構分子。然而反應過程中的立體選擇與反應後異構物的分離都具有相當的難度，這使我們想嘗試在實驗室中選擇可能具有藥性官能基的手性化合物，探討其合成方法及反應條件。

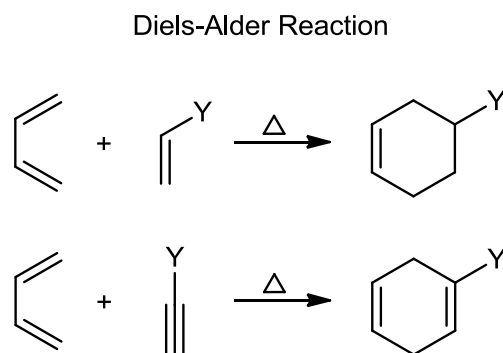
二、研究目的

根據文獻記載，含有四氫吡喃之化合物具有多樣之生物活性。以 (2R,3R)-disubstituted tetrahydropyrans (圖三左) 和 (2R,3S)-disubstituted tetrahydropyrans (圖三右) 為例，兩者皆含有抑制癌細胞增生之功能 (參考資料二)。Carrillo (2006) 提出的合成方法步驟較複雜，且不易推廣至含有多取代基的類似結構化合物之合成。

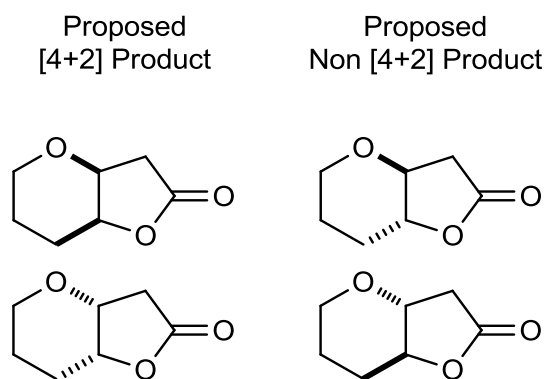


圖三 含四氫吡喃之衍生物

此外圖三左的合成，類似 Diels-Alder 反應 ([4+2]成環加成)，如圖四所示。如果不是 Diels-Alder 反應，則兩個起始物接合的位置立體位向會是反向的，參見圖五的比較。這是因為在 Diels-Alder 反應的反應機構中，過渡態形成時有位向上的限制。



圖四 Diels-Alder 反應

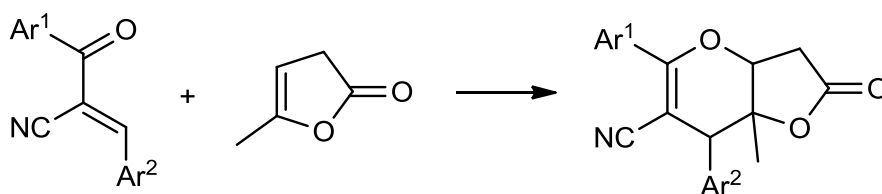


圖五 [4+2]成環反應與非[4+2]成環反應產物的比較

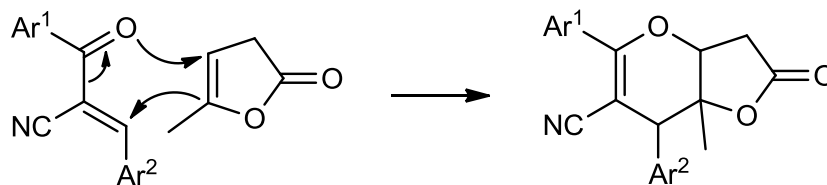
我們嘗試以四氫吡喃的結構為骨架，合成含有類似結構之化合物，希望能找到較簡便的直接合成方法，可以節省藥品用量，使純化過程更簡化，且可應用在較多樣的取代基，能有良好產率及良好化學選擇性，並能從產物的結構分析探討反應機構是否為 Diels-Alder 反應。

三、研究構想

我們的構想如圖六所示，以 (E)-2-Benzoyl-3-(Aryl)Acrylonitrile 系列的化合物為起始物與 γ -Substituted Butenolides 進行成環加成反應，可以得到我們要的產物，推測之可能反應機構如圖七所示。由於我們想要變換產物苯環上的取代基，故選擇 (E)-2-Benzoyl-3-(Aryl)Acrylonitrile 系列的化合物為起始物。此外我們的產物亦提供四個位置的取代基可進行修飾，包括 $-\text{Ar}^1$ 、 $-\text{Ar}^2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CH}_3$ ，如此將可使我們的研究結果更具應用推廣價值。



圖六 成環加成反應



圖七 推測成環加成反應之反應機構

四、研究問題

本研究的研究問題為探討 γ -Substituted Butenolides 對 (E)-2-Benzoyl-3-(Aryl)Acrylonitrile 成環加成反應 (direct cycloaddition) 合適之催化劑與反應環境，提出可行的合成方法。修飾 Ar^1 與 Ar^2 之結構，接上不同官能基以比較其反應性、產率、dr 比值並推測可能的反應機構。

貳、研究設備及器材

一、研究設備

1. 核磁共振儀 NMR
2. X-ray 單晶繞射儀
3. 紫外光燈
4. 迴旋濃縮儀
5. 減壓抽濾裝置

二、研究器材

1. TLC 片
2. 層析管柱
3. 反應瓶
4. 分液漏斗

三、藥品

1. 2-溴苯甲醛 2-Bromobenzaldehyde
2. 3-氯苯甲醛 3-Chlorobenzaldehyde
3. 4-二甲胺基吡啶 N,N-Dimethylpyridin-4-amine (DMAP)
4. 4-甲氧基苯甲醛 4-Methoxybenzaldehyde
5. 4-甲氧基苯甲醯氯 4-Methoxybenzoyl chloride
6. 4-氯苯甲醛 4-Chlorobenzaldehyde
7. 4-氯苯甲醯氯 4-Chlorobenzoyl chloride
8. 4-溴苯甲醛 4-Bromobenzaldehyde
9. L-脯胺酸 L-Proline
10. α -當歸內酯 α -Angelica lactone
11. 乙腈 Acetonitrile
12. 乙酸乙酯 Ethyl acetate
13. 乙醇 Ethanol

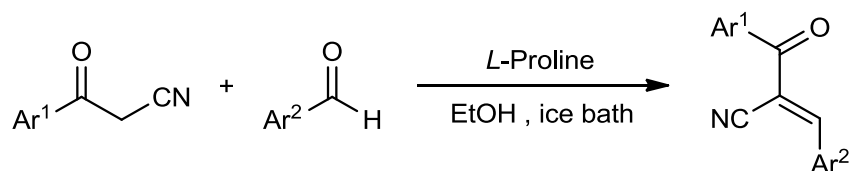
14. 乙醚 Diethyl ether
15. 二氯甲烷 Dichloromethane
16. 三乙胺 Triethylamine
17. 三苯甲烷 Triphenylmethane
18. 三級丁醇鉀 Potassium tert-butoxide (KO^tBu)
19. 四氫呋喃 Tetrahydrofuran (THF)
20. 丙酮 Acetone
21. 正己烷 n-Hexane
22. 甲苯 Toluene
23. 甲醇 Methanol
24. 氘化氯仿 CDCl_3
25. 吡咯啉 Pyrrolidine
26. 吡啶 Pyridine
27. 矽膠 Silica gel
28. 苯甲醛 Benzaldehyde
29. 苯甲醯乙腈 Benzoylacetonitrile
30. 氯化氫水溶液 $\text{HCl}_{(\text{aq})}$
31. 無水硫酸鎂 MgSO_4

參、研究方法或過程

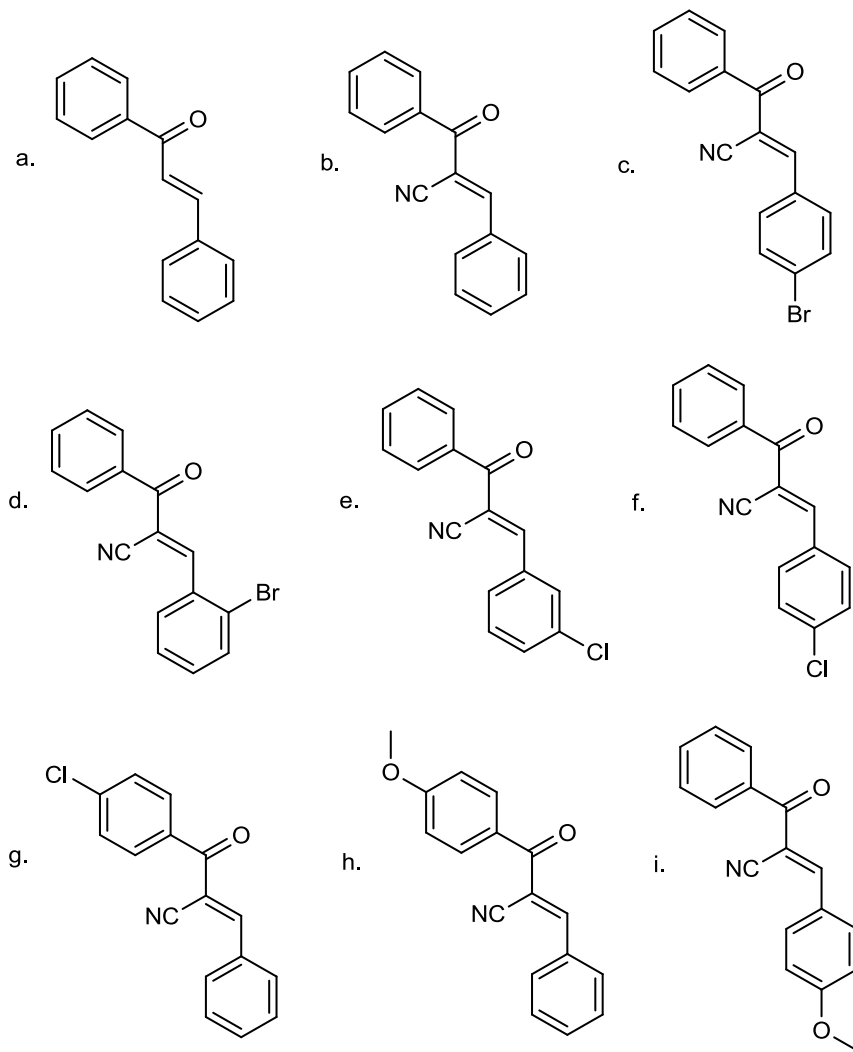
一、研究設計

(一) 起始物之合成

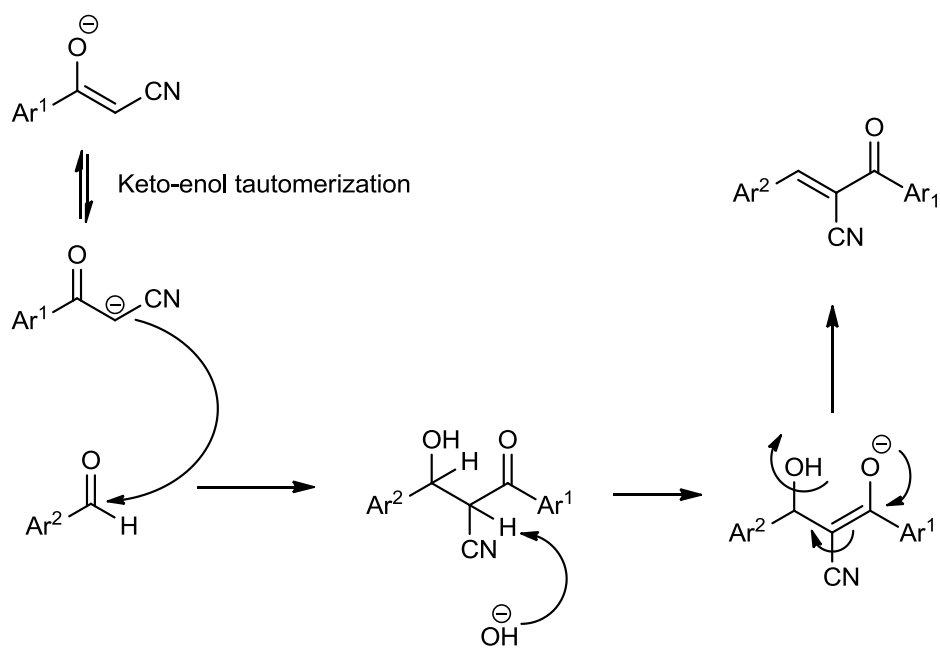
在如圖九所示之七個起始物中，我們可以針對其化學性質與反應活性做比較。此系列化合物以查爾酮 (Chalcone) (a) 作為骨架，此物屬於芳香酮及烯酮，是許多重要的生物分子的核心結構，加上一個脞的官能基組成 b~h 七個化合物。其中 b 為兩芳香環皆為苯環的化合物，其餘則在其中一芳香環上具有官能基。我們首先比較的是在 Ar^2 上接拉電子基 (c) 與推電子基 (h) 的不同；接著具有拉電子性質的鹵素分別接於鄰 (e)、間 (d)、對 (c) 位做出比較。另外針對 Ar^2 上接一個 (c、d、e) 或兩個拉電子基 (f) 進行比較，最後探討分別修飾兩個芳香環 (g) 所造成的化學活性差異。針對多種不同芳香環做探討的原因是不同的官能基可能造成合成該化合物的活化能改變，並對反應中的產率或化學選擇性有所影響。接著在成環加成反應中，我們使用 Pyrrolidine 或 Triethylamine 作為催化劑，以二氯甲烷作為溶劑，在常溫下進行合成。在此反應中，我們運用前面所合成的七種起始物與 γ -Substituted Butenolides 反應，在芳香環上不同取代基的作用下，期望可以得到具開發價值的化合物。



圖八 成環加成反應所需起始物之合成



圖九 成環加成反應所需之起始物



圖十 成環加成反應所需起始物合成之反應機構

(二) 成環加成反應

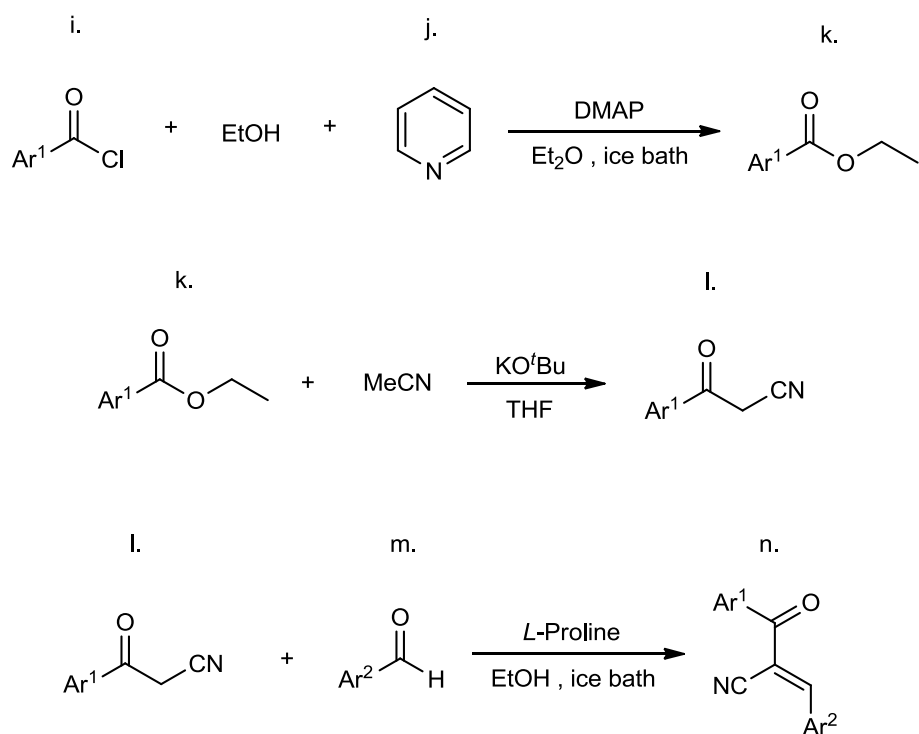
在成環加成反應中，我們使用 Pyrrolidine 或 Triethylamine 作為催化劑，在常溫下於二氯甲烷中進行合成。在此反應中，我們運用前面所合成的七種起始物與 γ -Substituted Butenolides 反應，在芳香環上不同取代基的作用下，期望可以得到具開發價值的化合物。

此反應之挑戰在於我們希望能找出一步完成的反應條件，也就是在我們加入起始物與催化劑並給予反應環境後，經過純化後可收得產物。相較於前人的實驗方法，如此可以省去多步驟反應時純化產物的時間，亦可提高產率。

二、研究過程及進行步驟

(一) 製備成環加成反應所需之起始物

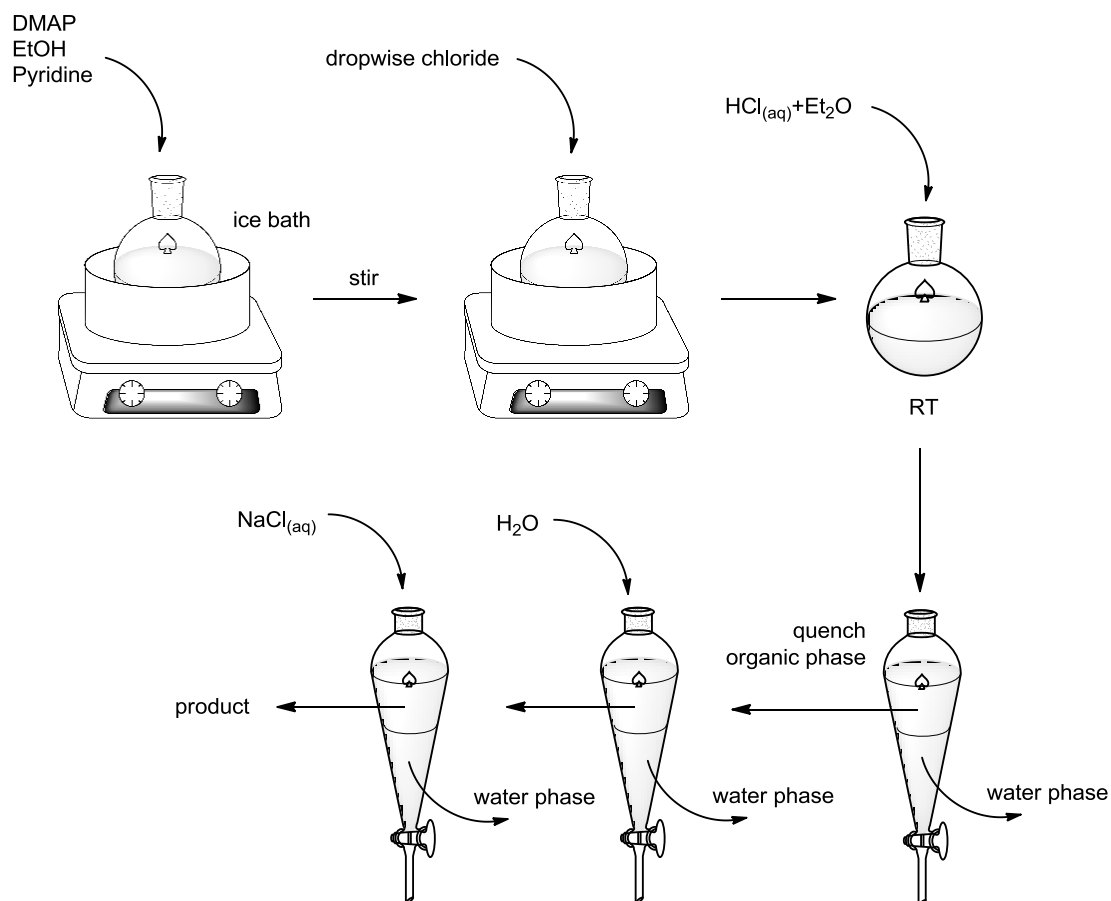
成環加成反應所需之起始物之合成步驟如圖十一所示。



圖十一 成環加成反應所需之起始物之合成步驟

(1) Ar¹ 上有接官能基之 k 合成

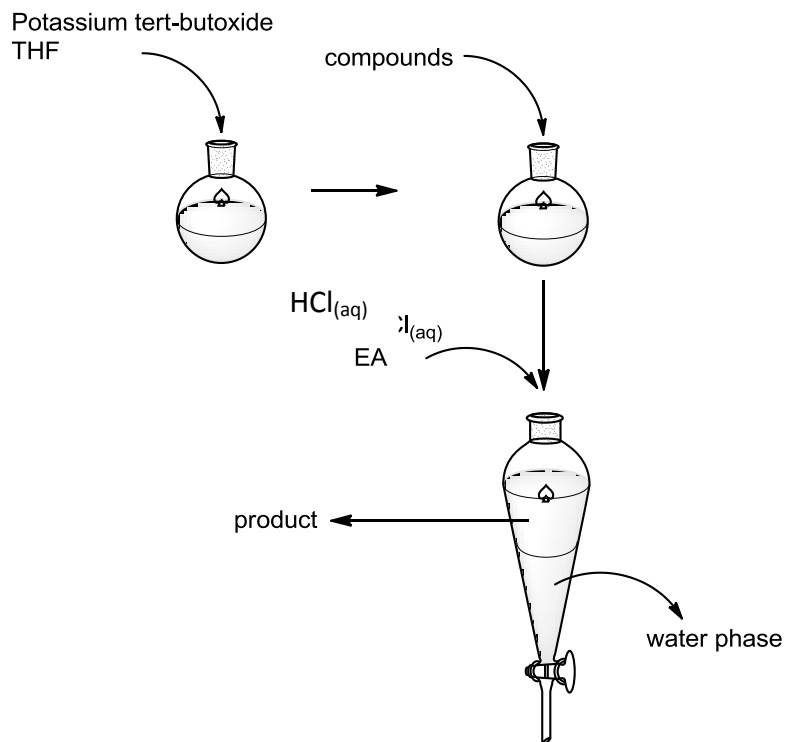
將反應瓶降溫至 0°C，依序加入 DMAP、無水 EtOH、j，攪拌五分鐘後，緩慢滴入經 Et₂O 稀釋過之 i (i:Et₂O ≐ 3:1)，反應會在數分鐘內結束。結束後將反應瓶回溫，先使用稀 HCl_(aq):Et₂O = 1:1 之混合液洗至分液漏斗中，萃取並除水後，重力過濾後所得之有機層減壓濃縮後即為 k。



圖十二 合成 k 之實驗過程示意圖

(2) Ar¹ 上有接官能基之 1 之合成

在反應瓶中加入 KOtBu，以 THF 溶解之，接著依序加入 k 與乙腈。反應大約會在五小時內結束。欲純化反應所得的 1，在反應後先將粗產物洗至萃取瓶中，加入飽和食鹽水對乙酸乙酯做萃取，位於上方之有機層即為 1。

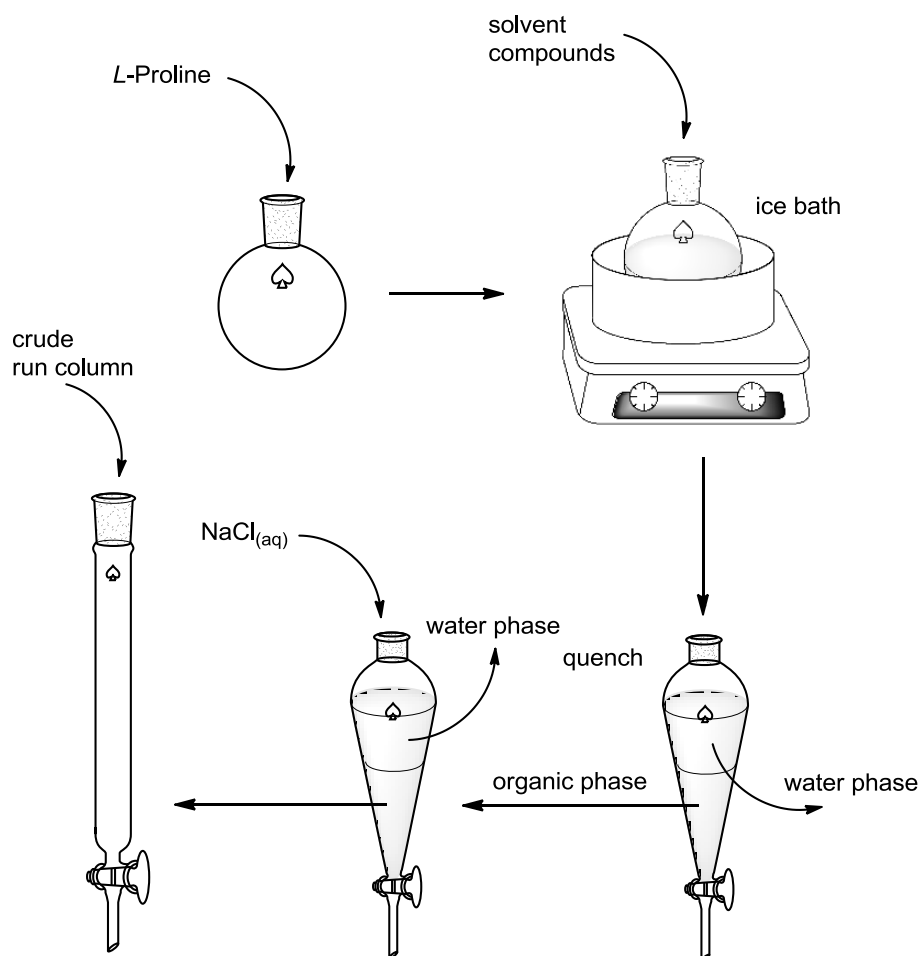


圖十三 合成 1 之實驗過程示意圖

(3) n 之合成

將 *L*-Proline 加入反應瓶中，以乙醇溶解之，將反應瓶置入冰浴鍋中降溫。降至 0°C 後，依序加入 l 與 m。反應會在三至四小時內結束，結束時間依 Ar¹ 與 Ar² 的不同有落差，測定反應是否結束可使用 EA:Hexane = 1:3 之展層液點 TLC 片檢驗，若只有兩點則作為限量試劑之 m 已消耗完畢。加入稀鹽酸溶液破壞 *L*-Proline 之活性以終止反應，接著將粗產物洗至分液漏斗中，萃取後減壓濃縮後可得到 n 與 l 之混合物。

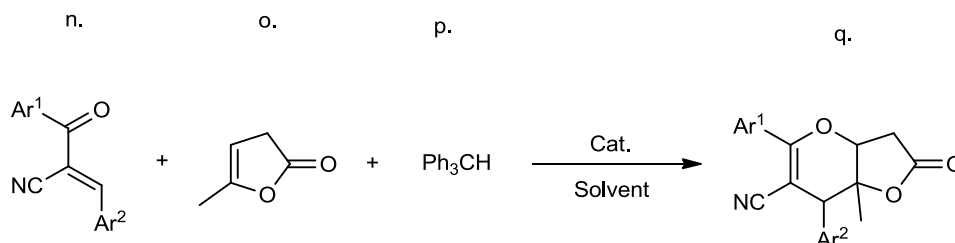
欲純化 n，可使用 DCM / Hexane 系統之沖提液進行管柱層析，所需沖提液的極性會因 Ar¹ 與 Ar² 的不同而有所差異。層析完成後可得到純的 n。



圖十四 合成 n 之實驗過程示意圖

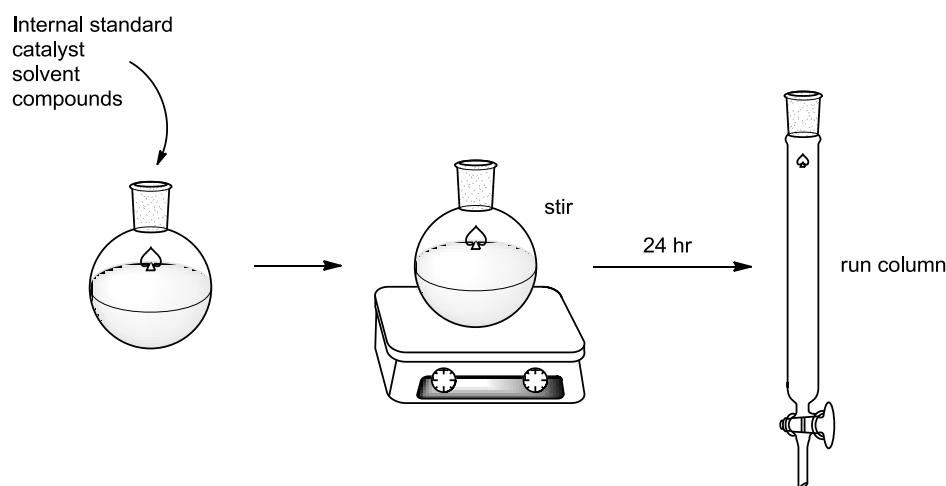
(二) 有機催化成環加成反應

成環加成反應之合成步驟如圖十五所示。



圖十五 成環加成反應之合成步驟

將內標準品 (internal standard) **p** 加入反應瓶，接著加入前面合成的 **n**，以溶劑溶解之後依序加入催化劑與 **o**。反應時間約需 24 小時。反應後不需萃取，可直接以管柱層析之方法純化。使用 EA/Hexane 系統之沖提液，極性因 Ar^1 與 Ar^2 的不同而有所差異。純化後可得到 **q**。



圖十六 成環加成反應之實驗過程示意圖

(三) 成環加成反應產物之結構分析

(1) 測 NMR 光譜

取少量待測之產物以氘化氯仿溶解後，打入 NMR tube 中直到適當高度，即可測得光譜圖。測光譜過程需由專門人員操作。測得光譜圖後，可由 $n+1$ rule 推算光譜圖中氫的分裂峰與預期之結構是否吻合。測光譜之樣品可取出後抽乾溶劑回收再使用。

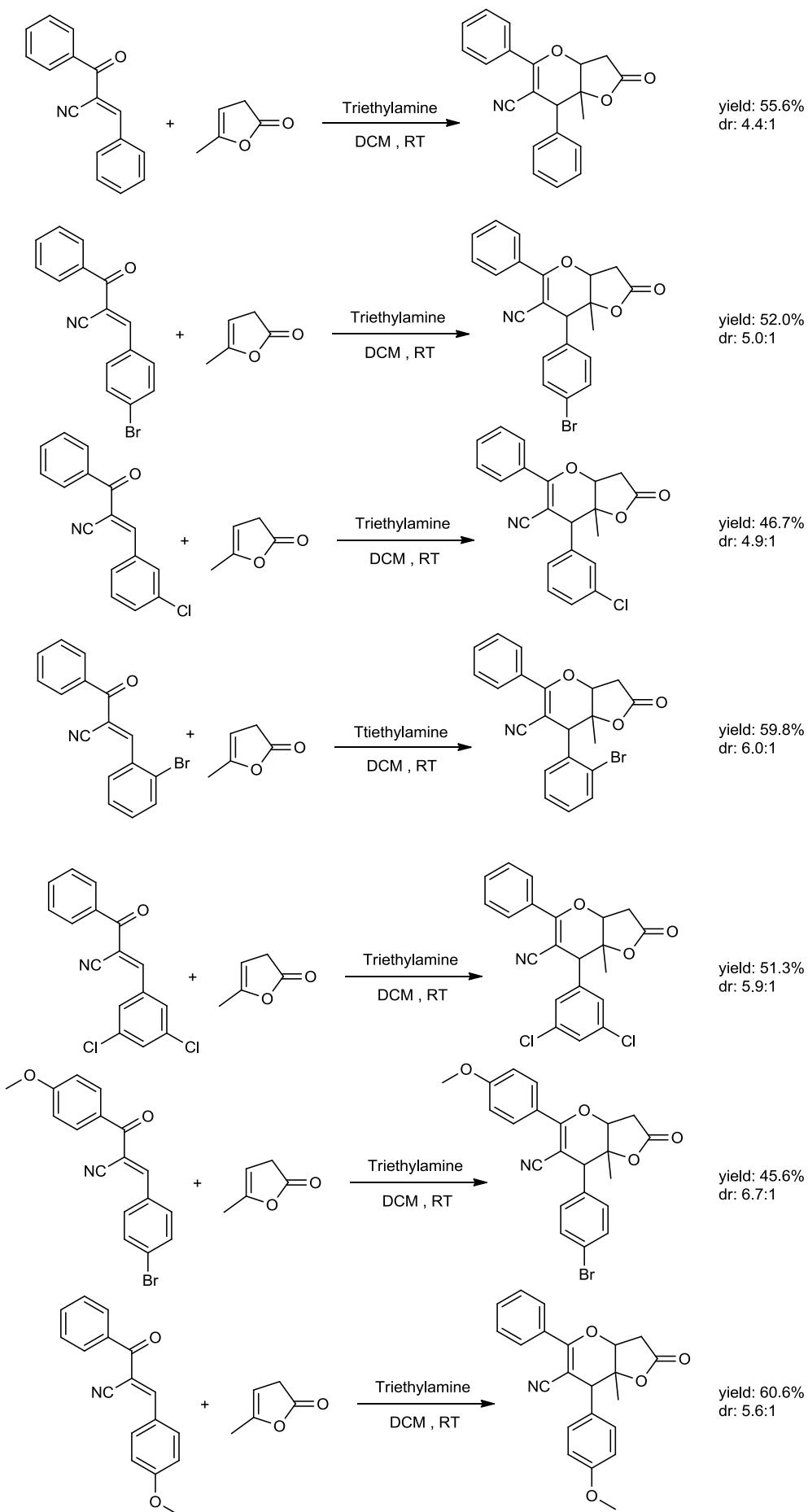
(2) 測 X-ray 單晶繞射光譜

將產物結晶後，測 X-ray 單晶繞射光譜。

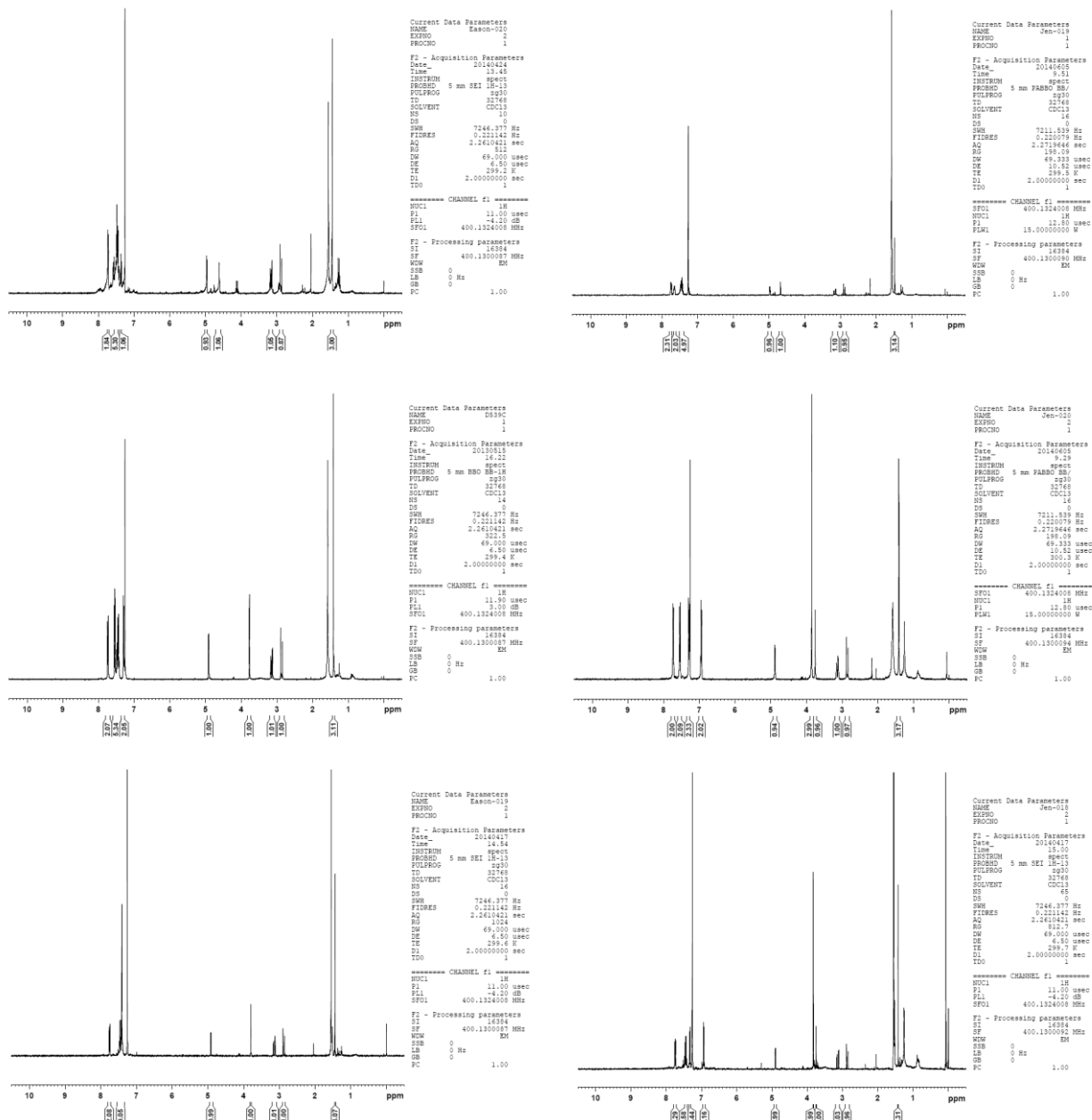
肆、研究結果與討論

一、實驗結果

我們合成了圖九中 b~h 的起始物，並分別完成每個化合物的有機催化成環加成反應（圖十七）。測得之 NMR 光譜如圖十八所示。我們設計的反应條件與催化劑的使用使得反應的產率最高可達 60.6%，dr 比值最高為 6.7:1。整體而言，我們完成的反應之產率皆落在 45.6%-60.6% 之區間，而 dr 比值皆落於 4.4:1 至 6.7:1 之區間，因此推拉電子基與反應活性之間的關聯並不明顯。



圖十七 已完成之成環加成反應



圖十八 成環加成反應產物之 NMR 光譜

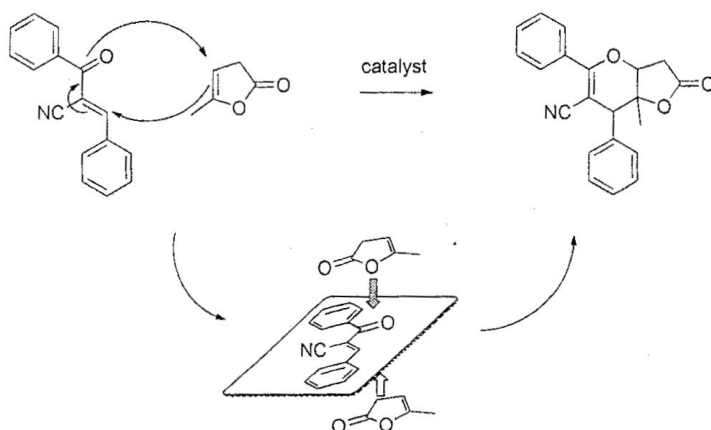
二、反應機構探討

我們分析成環加成反應可能的反應機構有兩種，分別為 [4+2] Diels-Alder Reaction (圖廿) 與 Vinylogous Double Michael Domino Cyclization (Double Michael addition) (圖廿一)。兩者皆在相同處形成兩個鍵，差異在於 Diels-Alder Reaction 的兩個鍵經由一次加成同時形成，而 Double Michael addition 的兩個鍵是兩次加成分別形成的，因此會造成產物的立體位向差異。

我們利用主產物與副產物的結構差異，藉由 X-ray 單晶繞射儀分析出主產物 (圖廿二) 與副產物 (圖廿三) 產物的立體結構，藉由兩者在圖中綠框處的立體位相差異，希望可以讓我們確認反應機構。

Mechanism Studies

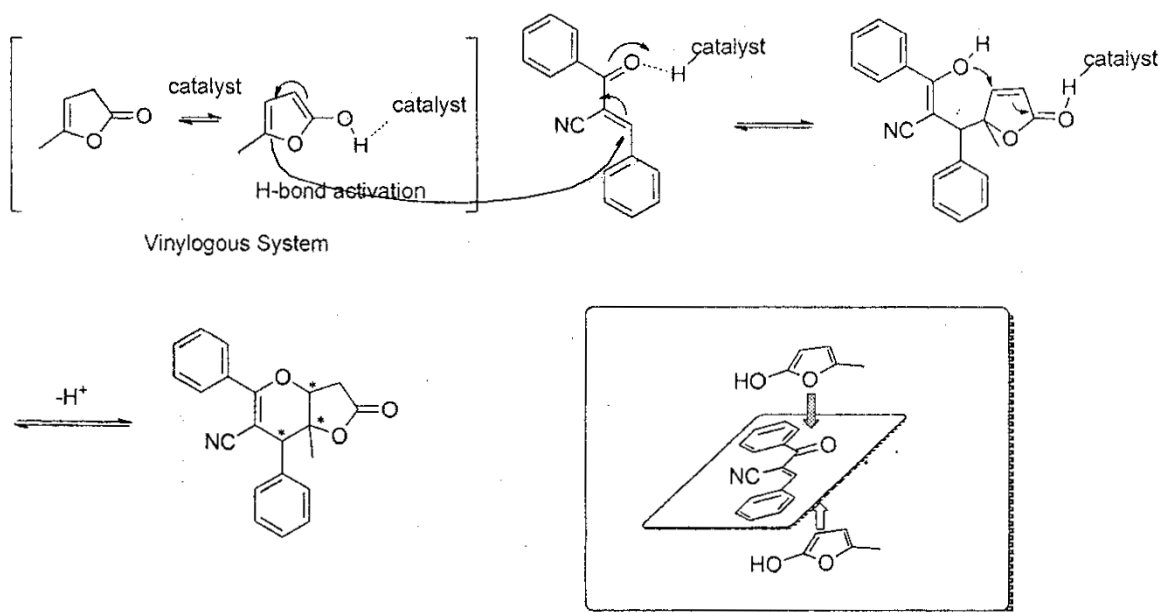
Mechanism I : [4+2] Hetero Diels-Alder reaction



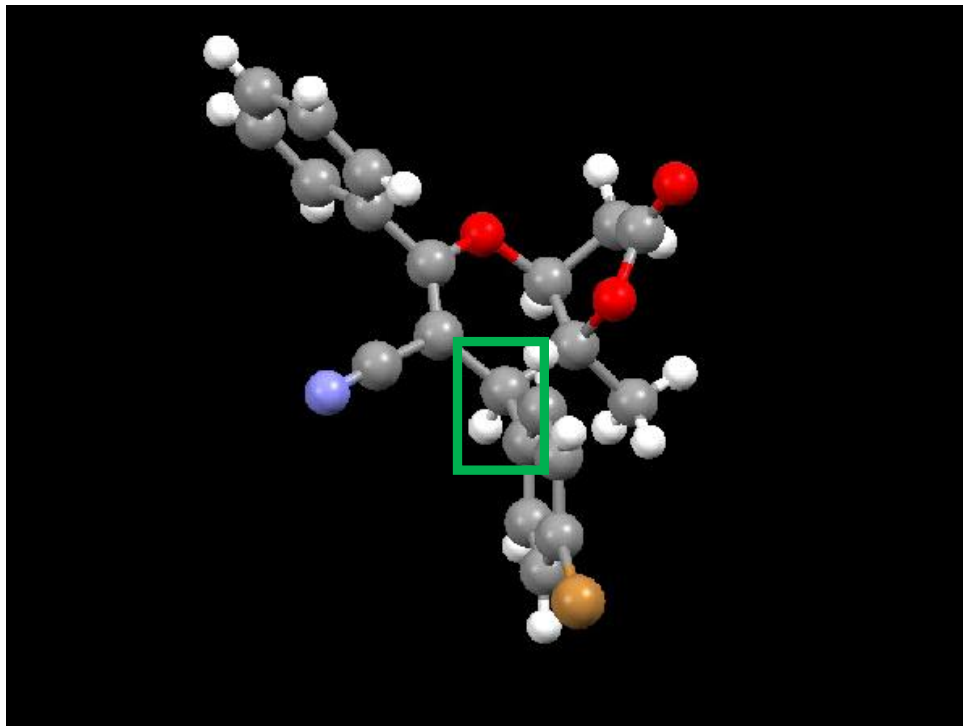
圖十九 [4+2] Diels-Alder Reaction 之反應機構

Mechanism Studies

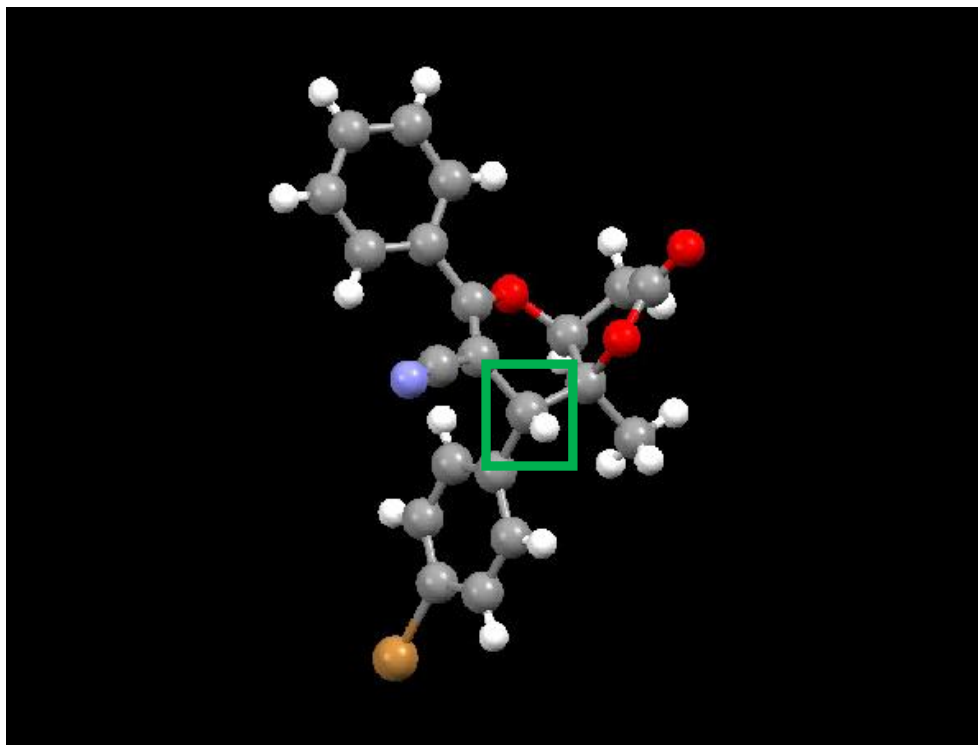
Mechanism II : Vinylogous Double Michael Domino Cyclization



圖廿 Double Michael addition 之反應機構



圖廿一 主產物之 X-ray 單晶繞射光譜



圖廿二 副產物之 X-ray 單晶繞射光譜



圖廿三 迴旋濃縮



圖廿四 點 TLC 片



圖廿五 化合物 c (見圖九) 之粗產物



圖廿六 純化後的化合物 c



圖廿七 管柱層析實驗

伍、 結論與應用

一、 透過在二氯甲烷中以三級胺作為催化劑之 γ -Substituted Butenolides 對

(E)-2-Benzoyl-3-(Aryl)Acrylonitrile 連續成環加成反應，可成功合成七種帶有不同取代基的四氫吡喃系列衍生物。

二、 經由主產物與副產物之 X-ray 單晶繞射光譜之檢測，可推論此成環加成反應之機構為 double Michael addition。

三、 可供變換的取代基與具有生物活性的 disubstituted-tetrahydropyrans 結構可供其他研究者探討相關反應或生物活性之研究與推廣。

陸、 參考文獻

1. 莊麗紋、陳藹然 (2011)。不對稱催化 (Asymmetric Catalysis) (一) — 不對稱氫化反應 (Catalytic Asymmetric Hydrogenation)。國科會高瞻自然科學教學資源平台。取自

<http://case.ntu.edu.tw/hs/wordpress/?p=19048>

2. Romen Carrillo (2006)。Synthesis and antiproliferative of (2R,3R)-disubstituted tetrahydropyrans。

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, Volume 16, Issue 23, Page 6135-6138

3. Sanjit Sanyal (2005)。Proline catalyzed aldol, mannich, and michael reactions: application of asymmetric organocatalysis。取自 http://www2.chemistry.msu.edu/courses/cem958/FS04_SS05%5CSanyal.pdf

【評語】 030001

本研究是利用環加成法合成四氫吡喃的三種衍生物實驗完整，化合物的鑑定辭盡。下列幾點可做加強：

1. 應比較新發展方法與文獻報導的產率及位間選擇性。
2. 合成的化合物應做生物活性的測試。