

2023 年臺灣國際科學展覽會 優勝作品專輯

作品編號 030024

參展科別 化學

作品名稱 以 Tosyl-indoly 為起始物合成具有軸手性的 2-Aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 及 2-Aryl-4-(indol-3-yl)-tetrahydroquinoline 骨架衍生物

得獎獎項

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 林上永

關鍵詞 合成、軸手性、Tosyl-indoly

作者簡介



我是師大附中科學班高三的林上永。在國中就已經對科學非常有興趣，而上高中後發覺其中最有趣的就是化學，因為化學是一門實驗的科學，所以我投注了大量心力在科學研究上，除了專題研究時間，我會利用假日去實驗室做專題研究，並且我也喜歡嘗試新方法，多方挑戰，我選擇一個對高中生來說，有點難度的有機合成題目，能做出產物，很有成就感。

摘要

tosyl-indoly 起始物是一種良好的兩性起始物，可以與雙鍵行環化反應，故本研究先使用 tosyl-indoly 起始物和 chalcone 起始物藉由鹼合成 2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 骨架的產物，再改變 tosyl-indoly 起始物的親核基團，合成 2-aryl-4-(indol-3-yl)-tetrahydroquinoline 骨架的產物，並藉由改變取代基、溶劑、鹼和催化劑等變因，使 2-aryl-4-(indol-3-yl)-tetrahydroquinoline 的產率達到了 97.5%，最後嘗試藉由脫去反應消除其中的掌性中心，使其具有軸手性。

產物具有三種生物活性結構：indole, chromane 與 quinoline，其中 indole 出現於生長激素與褪黑激素中，chromane 出現於維生素 E 與兒茶素中，而 quinoline 出現於奎寧和塔克寧中，並且產物具有兩端基團巨大，無法自由旋轉的單鍵，使產物具有軸手性，故推測產物可以運用在醫學或不對稱催化中。

Abstract

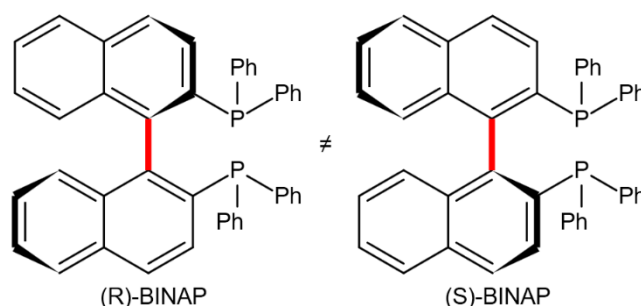
The tosyl-indoly starting material is nucleophilic as well as electrophilic and it can cyclize with a double bond. The skeletal resultant of 2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane is synthesized with tosyl-indoly and chalcone starting materials in a basic condition. Then the nucleophilic functional group of tosyl-indoly is changed into an amide and form the skeletal resultant of 2-aryl-4-(indol-3-yl)-tetrahydroquinoline with it. Next the yield of 2-aryl-4-(indol-3-yl)-tetrahydroquinoline is optimized to 97.5% by changing substituent, solvent, base, or catalyst. Finally the stereocenters of the resultants are eliminated by elimination reactions and make the resultants be axial chiral.

There are three kinds of biologically active structures in the resultants: indole, chromane and quinoline. Indole is the sub structure of IAA and melatonin, chromane is the sub structure of catechin and vitamin E, and quinoline is the sub structure of quinine and tacrine. Also, there is a single bond attached with two enormous substituent which make the single bond disable to rotate, and make the resultants be axial chiral. according to the above-mentioned, I speculate the resultants can be used in both medical and asymmetric synthesis specialization.

壹、前言

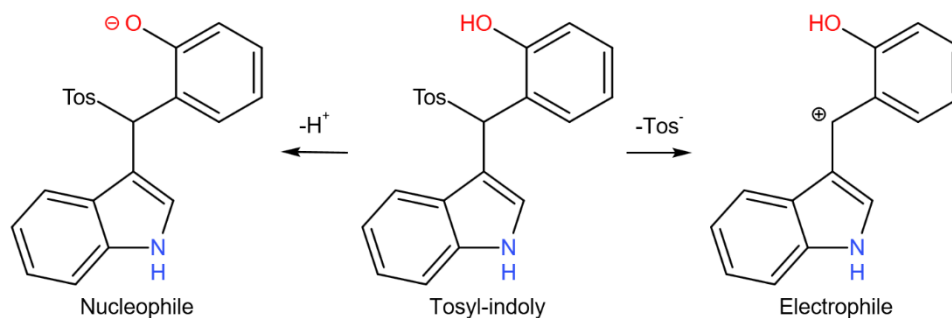
一、研究動機

(一)、在 2001 年的諾貝爾化學獎，日本學者野依良治合成具有軸手性(axial chirality)的 BINAP(2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl)，BINAP 的兩個光學異構物，如圖一所示，圖一中紅色的鍵結為軸手性的軸。軸手性是一種手性的特殊狀況，通常發生於單鍵兩端基團過大時，旋轉能障太大，導致單鍵無法自由旋轉，就會出現如圖一的 R form 與 S form，BINAP 與 Ru(II)配位的催化劑，可用於合成抗生素，並有極高的 e.e.值。

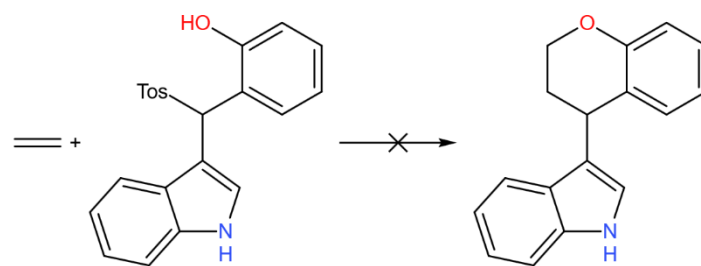


圖一 BINAP 的兩種異構物

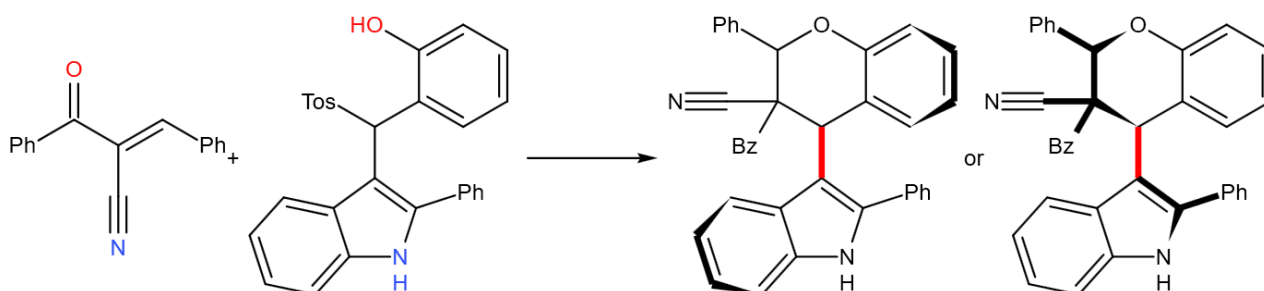
(二)、Tosyl-indoly 可以藉由脫去 tosyl 基變成親電子基，也可以藉由脫去質子變成親核基，如圖二所示。若想用 tosyl-indoly 與雙鍵進行成環反應，如圖三所示，其中產物上的 indole 與 chromane 立體障礙不夠大，且成環反應中，乙烯雙鍵兩端極性不明顯，導致無法反應。因此本研究的構想是使用 α -cyanochalcone 與有苯基的 tosyl-inoly 藉由 Michael Addition 進行成環反應，得到具有大型取代基的產物，如圖四所示。



圖二 Tosyl-indoly 如何轉變為親核基或親電子基

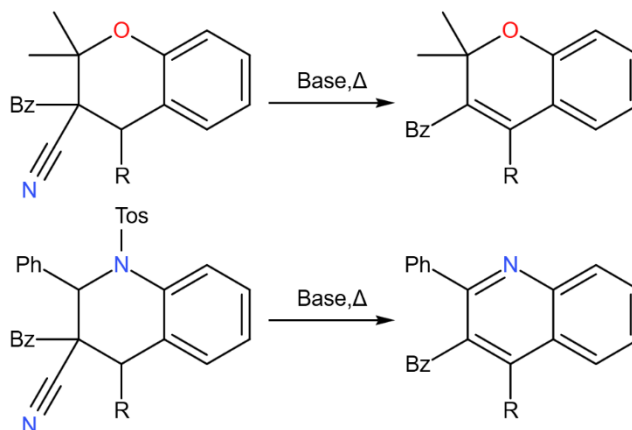


圖三 Tosyl-indoly 與雙鍵進行成環反應



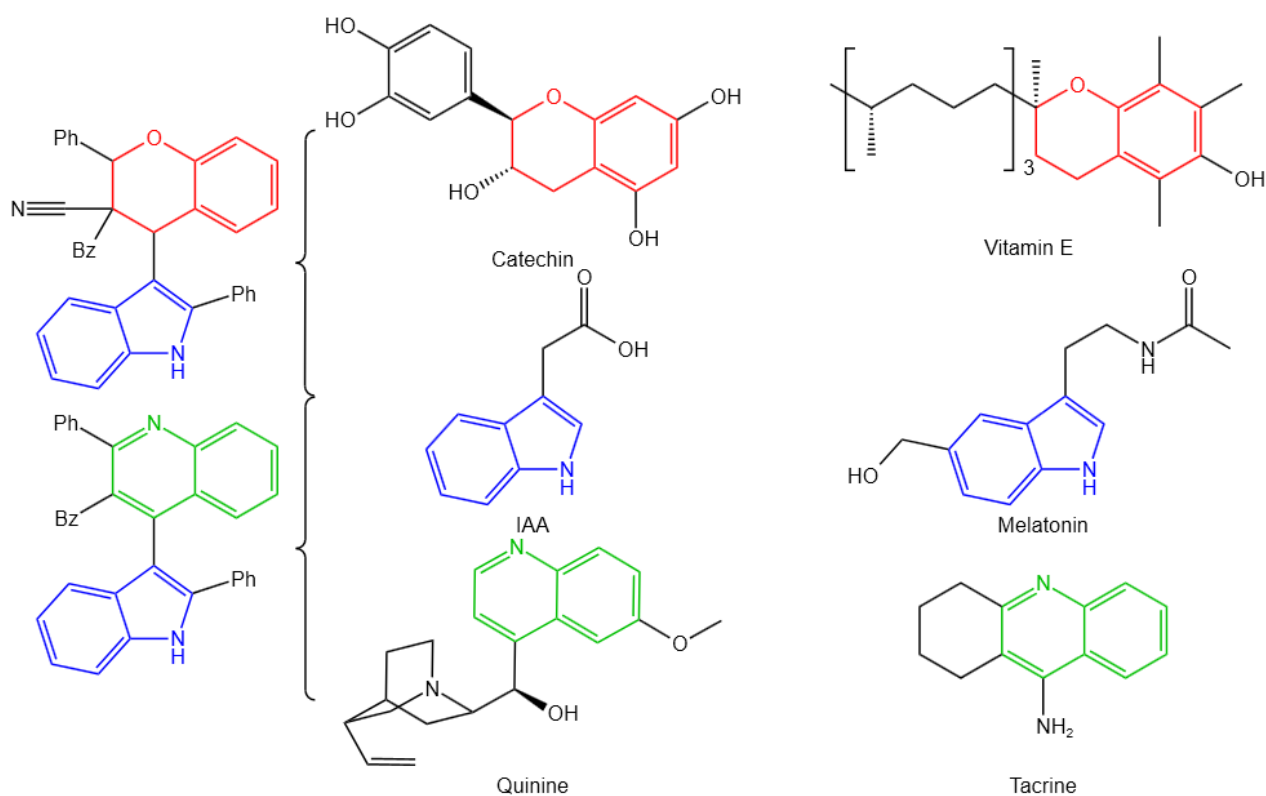
圖四 α -cyanochalcone 與有苯基的 tosyl-indoly 反應

但因為 2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 骨架的產物除了有軸，還有三個手性中心，故要消除它們才能稱為軸手性產物，而我們想出了兩種方法：讓 chromane 進行脫去反應，產生 chromene，並使 2 號碳的兩個基團相同；或是將氧改成氮，產生 tetrahydroquinoline，再進行兩次脫去反應，產生 quinoline，如圖五所示。



圖五 消除手性中心的方法

(三)、2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 與 2-aryl-4-(indol-3-yl)-quinoline 骨架的產物具有三個生物活性骨架：indole、chromane 與 quinoline，例如：生長激素與褪黑激素具有 indole 的結構，維生素 E 與兒茶素具有 chromane 的結構，而奎寧和塔克寧具有 quinoline 的結構，如圖六所示，故推測我們合成出來的產物的結構應該具有生物活性。且 chromane 與 quinoline 的苯環上可接不同取代基，應該有更廣的應用性。



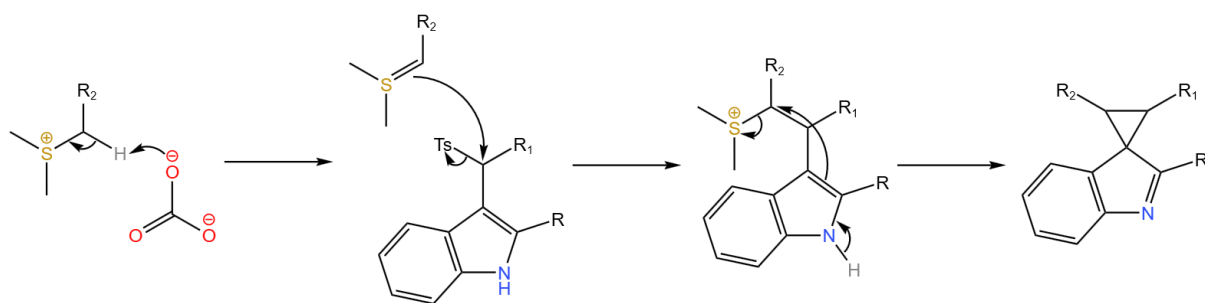
圖六 2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 與
2-aryl-4-(indol-3-yl)-quinoline 骨架的產物之生物活性骨架

二、研究目的

- (一)、合成兩種 tosyl-indoly 起始物與 α -cyanochalcone。
- (二)、合成出具有軸手性的 2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 與 2-aryl-4-(indol-3-yl)-quinoline 骨架，並推導出反應機構。
- (三)、更改溶劑、催化劑、時間與當量以提高產率、非對映異構物比例與鏡像超越值。
- (四)、改變起始物上的取代基以獲得衍生物，並探討產率。
- (五)、藉由脫去反應消除手性中心，使產物產生軸手性。

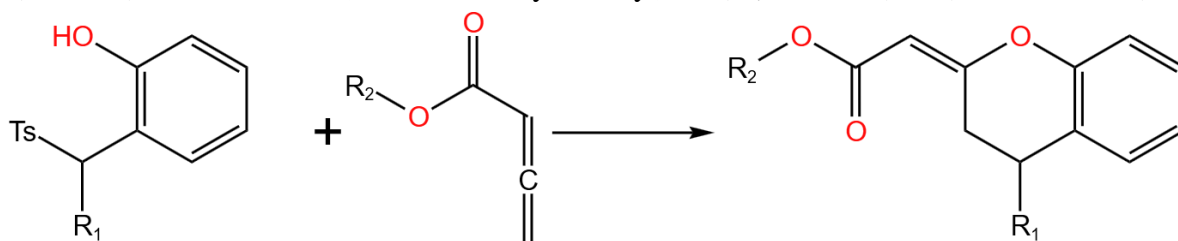
三、文獻回顧

(一)、Luo 等人(2014)用 Tosyl-indoly 與 sulfur-ylide 合成 Spiro-Cyclopropane 產物，反應機構如圖七所示，我們由這個反應發現了 Tosyl-indoly 是一個很好的親電子基，並思考加上親核基團使其行成環反應的可能性。



圖七 反應機構

(二)、Zielke 等人(2018)用 *o*-Quinone Methides 與 Allenates 行環化反應，反應如圖七所示，我們由這個反應更加確定了 Tosyl-indoly 加上親核基團有行環化反應的可能性。



圖八 反應機構

貳、研究方法與過程

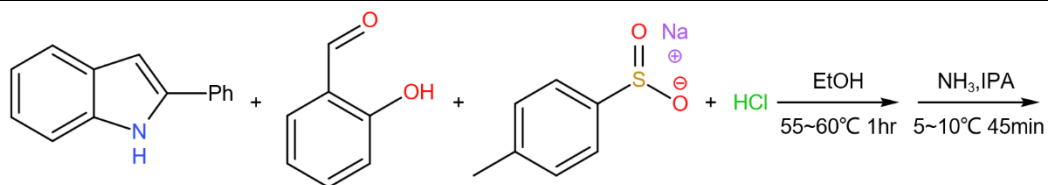
一、經基 tosyl-indoly 起始物的製備

(一)、實驗藥品與反應條件

實驗藥品如表一所示，而實驗條件如圖七所示。

表一 實驗藥品

name	2-phenyl indole	Salicyl aldehyde	sodium p-toluene sulfinate	Hydrochloric acid(12M)	ethanol
equivalent	1	1.66	3.59		
mmol	3	5	10.77		
molar mass	193.268	122.04	178.18		
amount	0.58 g	0.522 mL	1.92 g	1 mL	7 mL



圖九 反應條件

(二)、實驗步驟

1.在圓底瓶中將 3 mmol indole、5 mmol salicylaldehyde、10.77 mmol

sodium p-toluenesulfinate 溶於 7 mL EtOH。

2.加入 1 mL 1 M HCl，在 55~60 °C 攪拌 1 hr。

3.冷卻後加 5 mL EtOH、30 mL H₂O、20 g ice。

4.抽濾，用 H₂O 清洗之後在錐形瓶中將產物溶於 6 mL IPA。

5.加入 2 滴氨水，在 5~10 °C 攪拌 45 min。

6.抽濾，用 IPA 清洗之後裝進樣品瓶並抽真空。

(三)、變因

1.改變 salicylaldehyde 的取代基。

2.用 benzothiophene 取代 indole。

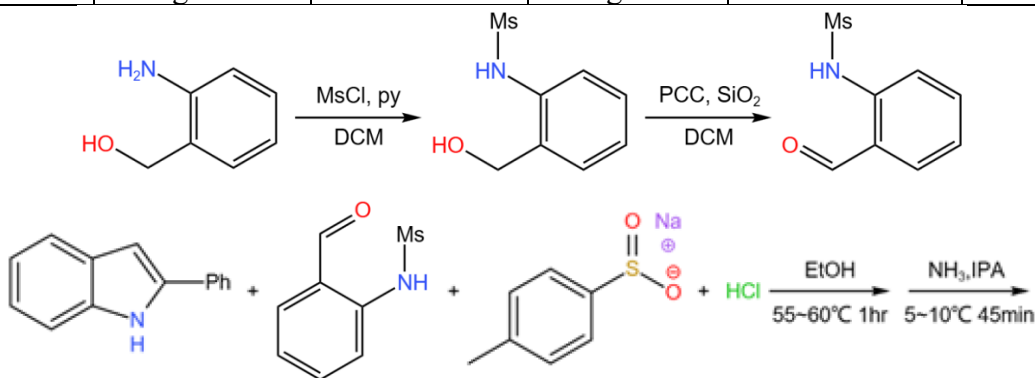
二、胺基 tosyl-indoly 起始物的製備

(一)、實驗藥品與反應條件

實驗藥品如表二所示，而實驗條件如圖八所示。

表二 實驗藥品

name	2-phenyl indole	o-amino benzaldehyde	sodium p-toluene sulfinate	Hydrochloric acid(12 M)	ethanol
equivalent	1	1.66	3.59		
mmol	3	5	10.77		
molar mass	193.268	199.22	178.18		
amount	0.58 g	1.00 mL	1.92 g	1 mL	7 mL



圖十 反應條件

(二)、實驗步驟

1.在圓底瓶中將 o-hydroxymethylaniline、MsCl、py 溶於 DCM 反應。

2.用 HCl,H₂O/DCM 將 py 萃取掉後除水並迴旋濃縮。

3.將濃縮後的產物加入 PCC、SiO₂ 溶於 DCM 反應。

- 迴旋濃縮後管柱層析，取得較純的 o-aminobenzaldehyde。
- 在圓底瓶中將 3 mmol indole、5 mmol o-aminobenzaldehyde、10.77 mmol sodium p-toluenesulfinate 溶於 7 mL EtOH。
- 加入 1 mL 1 M HCl，在 55~60 °C 攪拌 1 hr。
- 冷卻後加 5 mL EtOH、30 mL H₂O、20 g ice。
- 抽濾，用 IPA 清洗並抽真空。

(三)、變因

- 改變 o-aminobenzaldehyde 的取代基。
- 用 benzothiophene 取代 indole。

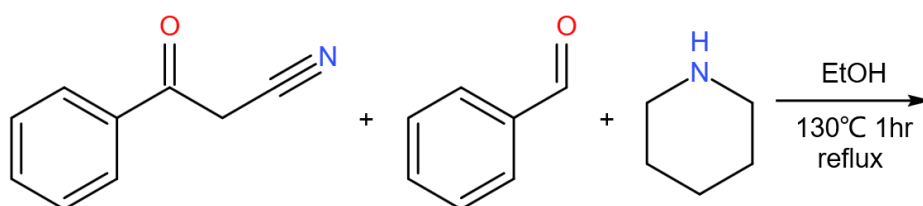
三、 α -cyanochalcone 起始物的製備

(一)、實驗藥品與反應條件

實驗藥品如表三所示，而實驗條件如圖九所示。

表三實驗藥品

name	benzoyl acetonitrile	benzaldehyde	piperidine	ethanol
equivalent	1	1.1	0.04	
mmol	10	11	0.4	
molar mass	145.161	106.124	85.149	
amount	1.4516 g	1.1149 mL	0.04007 mL	15 mL



圖十一 反應條件

(二)、實驗步驟

- 在圓底瓶中將 10 mmol benzoylacetonitrile、11 mmol benzaldehyde、0.4 mmol piperidine 溶於 15 mL EtOH。
- 在 130 °C 回流 12 hr。
- 冷卻後用 HCl, H₂O/DCM 萃取。
- 迴旋濃縮。
- 管柱層析。

6.迴旋濃縮並抽真空。

(三)、變因

- 1.改變 benzoylacetonitrile 的取代基。
- 2.改變 benzaldehyde 的取代基。
- 3.用 benzoylnitromethane 取代 benzoylacetonitrile。
- 4.用 acetone 取代 benzaldehyde。

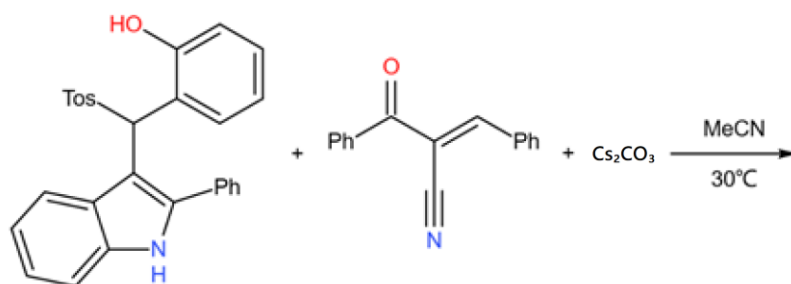
四、2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 產物的製備

(一)、實驗藥品與反應條件

實驗藥品如表四所示，而實驗條件如圖十所示。

表四 實驗藥品

name	tosyl-indoly	α -cyanochalcone	caesium carbonate	acetonitrile
equivalent	1	1.1	1.5	
mmol	0.1	0.11	0.15	
molar mass	453.56	233.27	325.82	
amount	45.36 mg	25.66 mg	48.87 mg	0.5 mL



圖十二 反應條件

(二)、實驗步驟

- 1.在樣品瓶中將 0.2 mmol tosylindoly 起始物，0.22 mmol chalcone 起始物和 0.3 mmol CsCO_3 溶於 1 mL MeCN。
- 2.反應完成加 1 M HCl。
- 3.用 HCl, H_2O /DCM 萃取。
- 4.測 NMR 產率。
- 5.迴旋濃縮。
- 6.管柱層析。
- 7.迴旋濃縮並抽真空。
- 8.測分離產率。

(三)、變因

- 1.使用各種 tosyl-indoly 起始物的衍生物。
- 2.使用各種 chalcone 起始物的衍生物。
- 3.改變溶劑的種類。
- 5.改變鹼的種類。
- 6.改變鹼的當量。
- 7.改變起始物的當量。

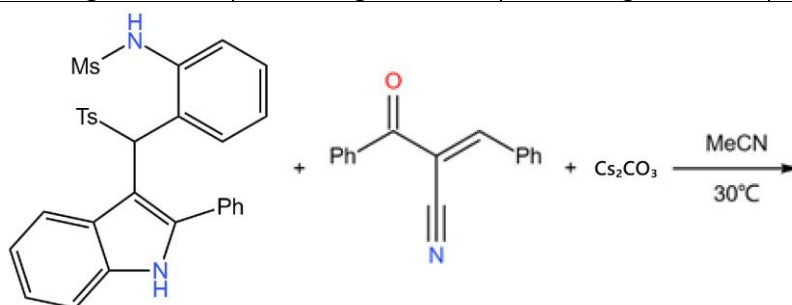
五、2-aryl-4-(indol-3-yl)-tetrahydroquinoline 產物的製備

(一)、實驗藥品與反應條件

實驗藥品如表五所示，而實驗條件如圖十一所示。

表五 實驗藥品

name	tosyl-indoly	α -cyanochalcone	caesium carbonate	acetonitrile
equivalent	1	1.1	1.5	
mmol	0.1	0.11	0.15	
molar mass	530.66	233.27	325.82	
amount	53.07 mg	25.66 mg	48.87 mg	0.5 mL



圖十三 反應條件

(二)、實驗步驟

- 1.在樣品瓶中將 0.2 mmol tosylindoly 起始物，0.22 mmol chalcone 起始物和 0.3 mmol CsCO₃ 溶於 1 mL MeCN。
- 2.反應完成加 1 M HCl。
- 3.用 HCl,H₂O/DCM 萃取。
- 4.測 NMR 產率。
- 5.迴旋濃縮。
- 6.管柱層析。
- 7.迴旋濃縮並抽真空。

8.測分離產率。

(三)、變因

- 1.使用各種 tosyl-indoly 起始物的衍生物。
- 2.使用各種 chalcone 起始物的衍生物。
- 3.改變溶劑的種類。
- 5.改變鹼的種類。
- 6.改變鹼的當量。
- 7.改變起始物的當量。

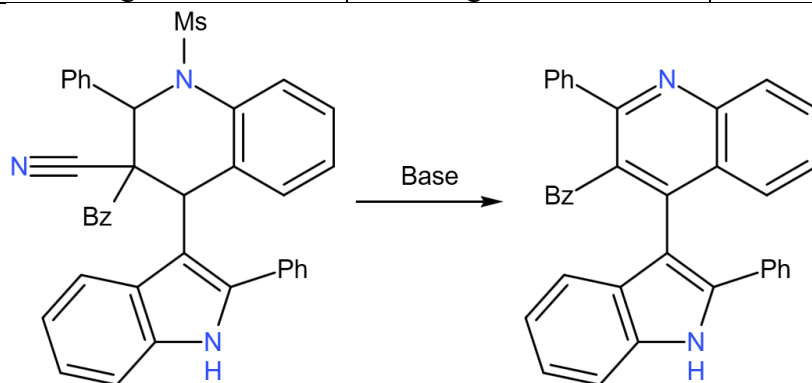
六、產生 quinoline 消除手性中心

(一)、實驗藥品與反應條件

實驗藥品如表六所示，而實驗條件如圖十二所示。

表六 實驗藥品

name	2-aryl-4-(indol-3-yl)-tetrahydroquinoline	sodium hydroxide	acetonitrile
equivalent	1	2	
mmol	0.2	0.4	
molar mass	607.73	39.9971	
amount	121.55 mg	16.00 mg	1 mL



圖十四 反應條件

(二)、實驗步驟

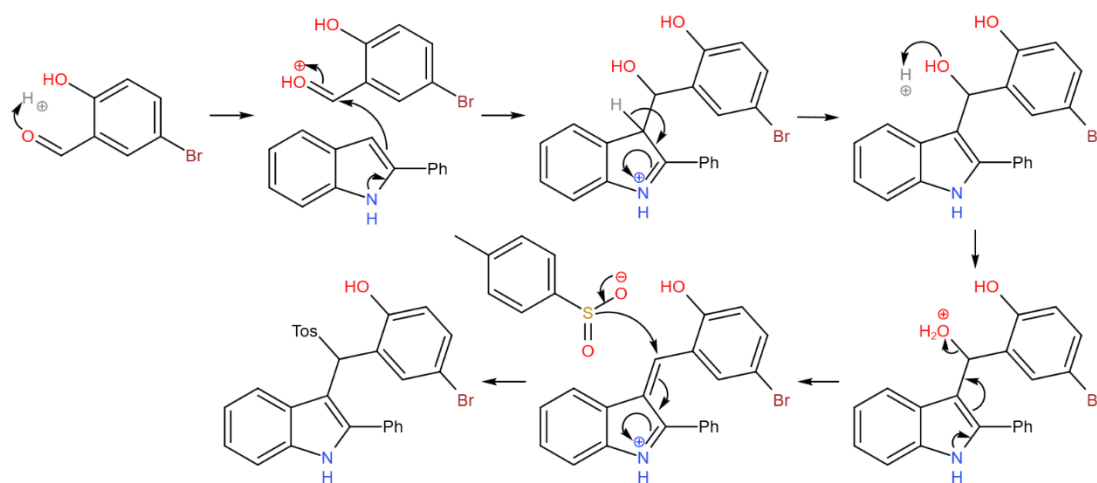
- 1.將 0.2 mmol 用 2-aryl-4-(indol-3-yl)-tetrahydroquinoline 骨架的產物與 0.4 mmol sodium hydroxide 溶於 MeCN。
- 2.在 140 °C 攪拌 12 hr。
- 3.冷卻後用 HCl,H₂O/DCM 萃取。
- 4.測 NMR 產率。
- 5.迴旋濃縮。

- 6.管柱層析。
- 7.迴旋濃縮並抽真空。
- 8.測分離產率。

參、研究結果與討論

一、tosyl-indoly 起始物的製備

用我們的方法可以製備出 tosyl-indoly 起始物，反應機構如圖十三所示，各取代基的產率如表七所示。



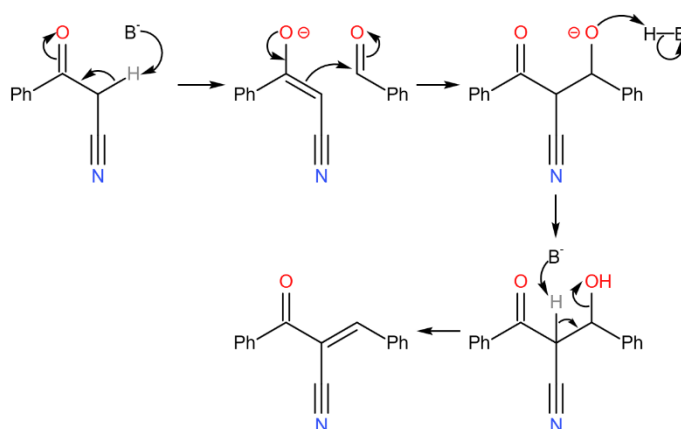
圖十五 製備 tosyl-indoly 起始物的反應機構

表七 取代基與產率的關係

取代基	產率
none	75%
4-bromo	76%
4-methyl	83%

二、 α -cyanochalcone 起始物的製備

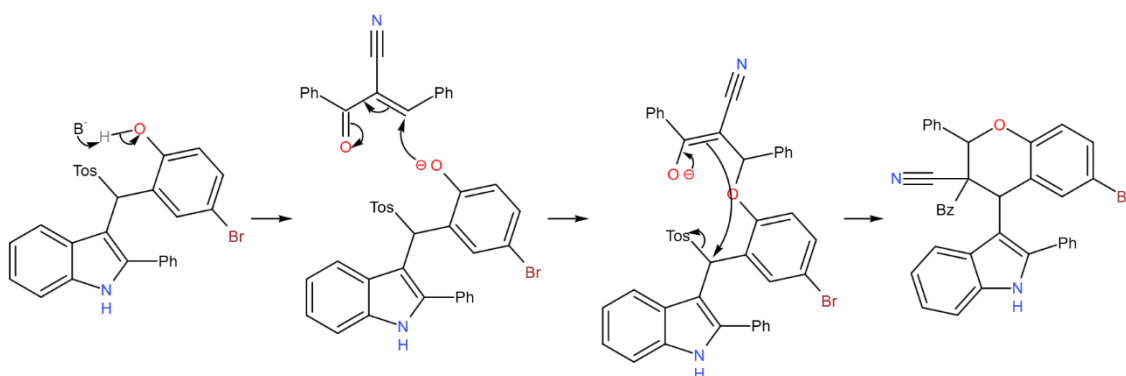
用我們的方法可以製備出 α -cyanochalcone 起始物，推測反應機構如圖十四所示，產率 80%。



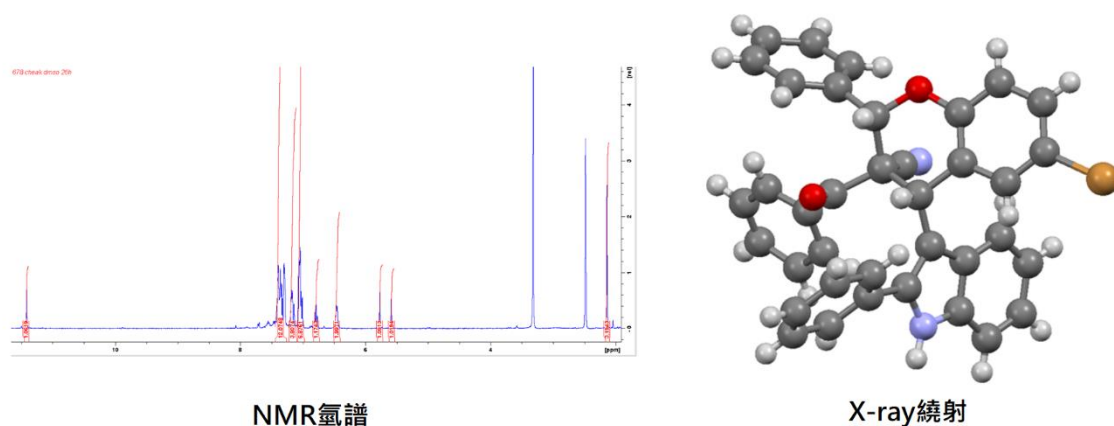
圖十六 製備 α -cyanochalcone 起始物的反應機構

三、2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 產物的製備

用我們的方法可以製備出預期的 2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 產物，推測反應機構如圖十五所示，而鑑定結果如圖十六所示，產率 24.6%。



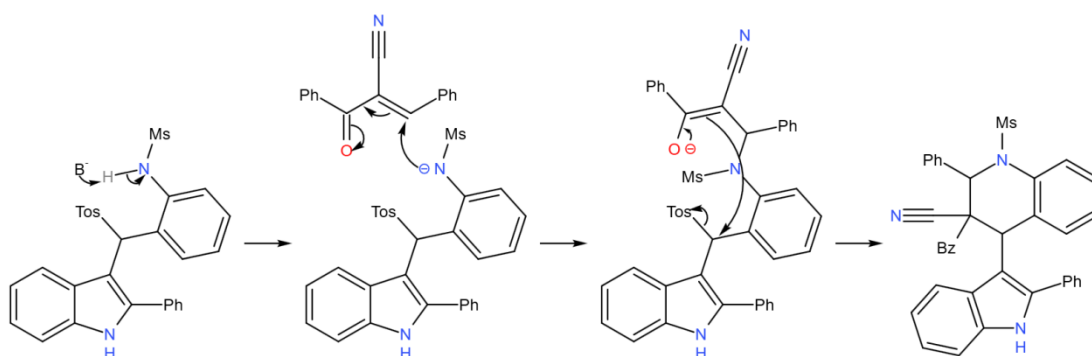
圖十七 製備 2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 產物的推測反應機構



圖十八 2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 產物的氫譜與 X-ray 繞射

四、2-aryl-4-(indol-3-yl)-tetrahydroquinoline 產物的製備

用我們的方法可以製備出預期的 2-aryl-4-(indol-3-yl)-tetrahydroquinoline 產物，推測反應機構如圖十七所示，各變因的產率如表八至十一所示，最終產率 97.5%。



圖十九 製備 2-aryl-4-(indol-3-yl)-tetrahydroquinoline 產物的推測反應機構

表八 溶劑與產率的關係

entry	solvent	Yield(%)
1	EA	74.8
2	MeCN	69.9
3	THF	83.9
4	DCM	74.5
5	Toluene	15.0
6	CHCl ₃	84.0

表九 鹼種類與產率的關係

entry	Base	Yield(%)
1	CS ₂ CO ₃	83.9
2	K ₂ CO ₃	81.02
3	Na ₂ CO ₃	1.66
4	Li ₂ CO ₃	0

表十 鹼當量與產率的關係

entry	equ	Yield(%)
1	1.0	73.40
2	1.5	81.02
3	2.0	82.73
4	2.5	87.68
5	3.0	89.86
6	3.5	87.45
7	4.0	88.94

表十一 chalcone 當量與產率的關係

entry	equ	Yield(%)
1	1.0	97.5
2	1.1	89.8
3	1.2	90.0
4	1.3	92.0

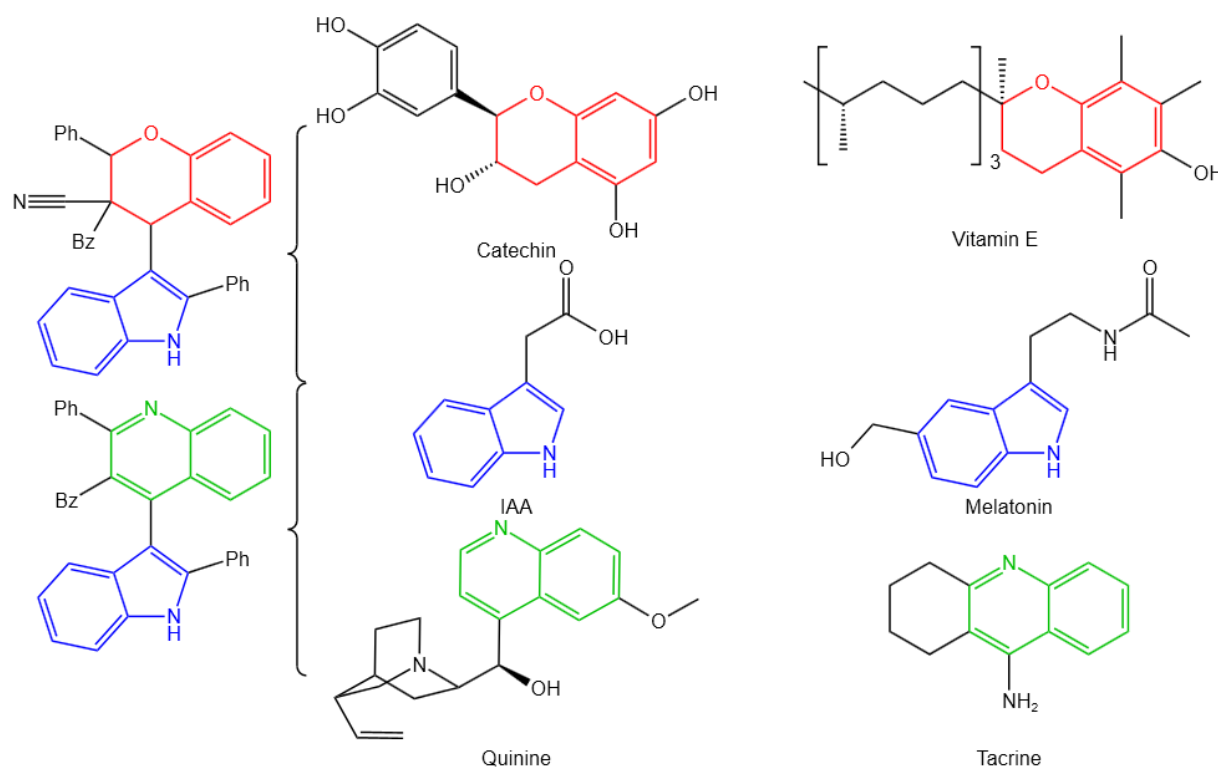
肆、結論與應用

一、結論

- (一)、成功合成兩種 tosyl-indoly 起始物與 α -cyanochalcone。
- (二)、成功合成出 2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 產物，並推出反應機構。
- (三)、成功合成出 2-aryl-4-(indol-3-yl)-tetrahydroquinoline 產物，並推出反應機構。
- (四)、優化 2-aryl-4-(indol-3-yl)-tetrahydroquinoline 合成使產率達 97.5%。

二、應用

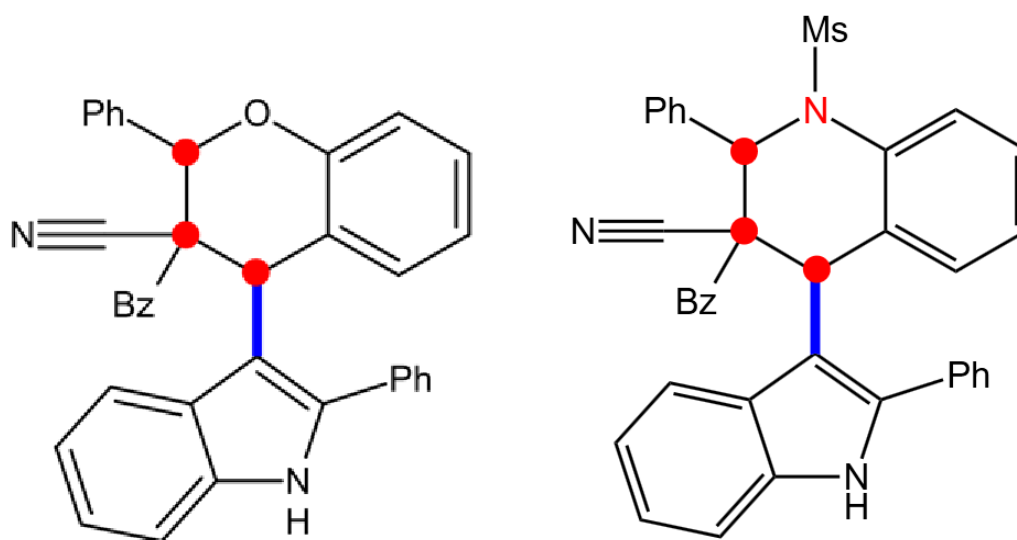
(一)、2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 與 2-aryl-4-(indol-3-yl)-quinoline 骨架的產物具有三個生物活性骨架：indole、chromane 與 quinoline，例如：生長激素與褪黑激素具有 indole 的結構，維生素 E 與兒茶素具有 chromane 的結構，而奎寧和塔克寧具有 quinoline 的結構，如圖十八所示，故推測我們合成出來的產物的結構應該具有生物活性。



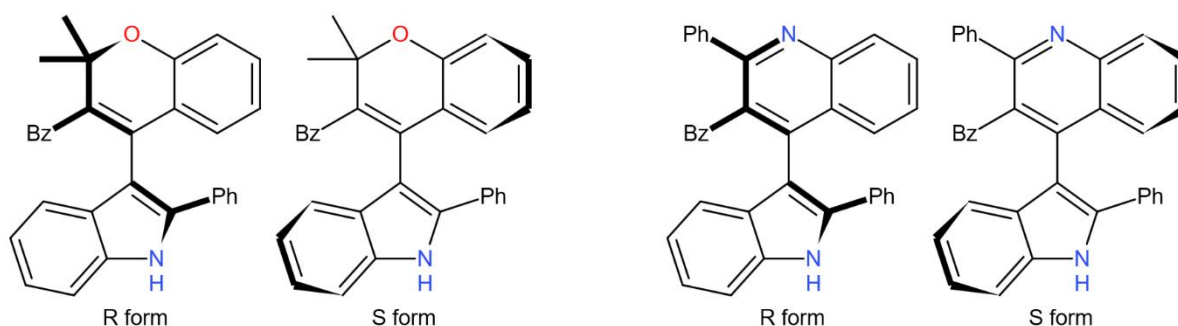
圖二十 2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 與 2-aryl-4-(indol-3-yl)-quinoline 骨架的產物之生物活性骨架

(二)、手性 2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 產物具有三個手性中心與一個手性軸，而 2-aryl-4-(indol-3-yl)-tetraquinoline 產物具有四個手性中心與一個手性軸，如圖十九所示，而在脫去反應發生後，可以獲得只有手性軸的產物，如圖二十所示。

圖二十一 2-aryl-4-(indol-3-yl)-chromane 與



2-aryl-4-(indol-3-yl)-tetraquinoline 產物的手性中心與手性軸



圖二十二 具有軸手性的產物

伍、參考資料及其他

- 一、Jing Luo, Bo Wu, Mu-Wang Chen, Guo-Fang Jiang, and Yong-Gui Zhou (2014) The Concise Synthesis of Spiro-Cyclopropane Compounds via the Dearomatization of Indole Derivatives.
- 二、Katharina Zielke, and Mario Waser (2018) Formal (4 + 1)-Addition of Allenates to o-Quinone Methides

【評語】 030024

本研究探討利用環化反應,合成具軸手性的 indolylquinoline 及 chromane。唯在最後一步 quinoline 苯環化尚未成功。在合成過程中產物之光譜分析解讀上有待加強。合成出來的產物仍為鏡像異構對,如能發展出不對稱合成,從而獲得單一鏡像異構物則更佳。