

國立臺灣大學醫學院

藥學研究所博士論文

指導教授：程正禹博士

1. 旋環[苯駢呔喃-3(2H),4'-六氫吡啶]化合物之合成及其構形與阿片活性關係之研究

Synthesis and Opioid Activity of Spiro[benzofuran-3(2H),4'-piperidines]: A Conformation-Activity Study

2. 新穎的 Isonocotine 的合成：一個形式上的嗎啡全合成

Novel Synthesis of Isonocotine: A Formal Total Synthesis of Morphine



研究生：劉景平

中華民國八十九年六月

臺北醫學大學圖書館



C0175105

中文摘要.....x

英文摘要.....xiv

1. 旋環[苯駢呔喃-3(2H),4'-六氫吡啶]化合物之合成及其構形與阿片活性關係之研究

1.1 背景及研究目的

1.1.1 嗎啡部份構造化合物.....2

1.1.2 嗎啡 ANO 環部份構造化合物之合成.....4

1.1.3 研究動機及方法.....7

1.2 結果與討論

1.2.1 以自由基反應合成具嗎啡 ANO 環部份構造化合物.....9

1.2.2 嗎啡 ANO 環部份構造化合物 Spiro[7-hydroxybenzofuran-3(2H),4'-1'-methylpiperidines]之構形分析與其阿片活性之研究

1.2.2.1 背景及研究動機.....12

1.2.2.2 目標化合物的設計及構形分析.....13

1.2.2.3 化學合成.....16

1.2.2.4 藥理：阿片受器親和力測試.....25

1.3 結論.....27

2. 新穎的 Istoneopine 的合成：一個形式上的嗎啡全合成

2.1 背景及研究目的

|   |    |
|---|----|
| 2.1.1 嗎啡全合成的歷史  | 28 |
| 2.1.1.1 嗎啡 C13 四級碳原子的架構                                   | 28 |
| 2.1.1.2 嗎啡合成中 B 環的合成方式                                    | 33 |
| 2.1.2 研究方法  | 46 |
| 2.2 結果與討論   |    |
| 2.2.1 嗎啡 ACNO 環部份構造的合成                                    |    |
| 2.2.1.1 以自由基環合反應來合成嗎啡 ACNO 環部份構造                          | 48 |
| 2.2.1.2 以 Heck 反應合成嗎啡 ACNO 環部份構造                          | 55 |
| 2.2.2 架構嗎啡全骨架 ABCNO 五環結構的新穎方法：(±)-<br>Desoxycodine-D 的全合成 |    |
| 2.2.2.1 背景及思考方向   | 60 |
| 2.2.2.2 結果與討論   | 61 |
| 2.2.3 (±)-Isonopine 的全合成：一個形式上的嗎啡全合成                      |    |
| 2.2.3.1 背景及合成策略   | 76 |
| 2.2.3.2 結果與討論   | 77 |
| 2.3 結論  | 89 |
| 3. 實驗部份   |    |
| 3.1 溶劑及藥品來源   | 94 |

|               |     |
|---------------|-----|
| 3.2 一般儀器及方法   | 95  |
| 3.3 合成步驟      | 96  |
| 3.4 構形能量計算    | 145 |
| 3.5 阿片受器親和力測試 | 145 |
| 4. 參考文獻       | 146 |
| 5. 附錄：        |     |
| 嗎啡合成路徑之整理     | 158 |
| 6. 附圖         | 186 |

- 路徑 1：文獻中第一個具備嗎啡 ANO 環系統化合物的合成……………4
- 路徑 2：H. Rapoport 所發表具多官能基的 ANO 環系統化合物之合成……………6
- 路徑 3：K. A. Parker 利用聯繼性自由基環化反應之嗎啡合成……………8
- 路徑 4：化合物 **1** 的逆合成分析……………9
- 路徑 5：6-bromoguaiacol (**10**) 的合成……………10
- 路徑 6：目標化合物 **15** 的合成……………11
- 路徑 7：化合物 **14** 分子內自由基環合反應機轉……………12
- 路徑 8：6-Iodoguaiacol (**33**) 的合成……………17
- 路徑 9：目標化合物(±)**20** 的合成……………17
- 路徑 10：目標化合物(±)-**21** 的合成……………18
- 路徑 11：文獻上以二價汞氧化第三胺類化合物的例子……………19
- 路徑 12：碘胺鹽 **12** 用 NaOH/K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub> 等反應條件的反應情形……………19
- 路徑 13：以 2-chloroisonicotinic acid 為起始物之化合物(±)-**22** 及(±)-**23** 合成  
……………21
- 路徑 14：以 3,4-lutidine 為起始物的化合物(±)-**22** 和(±)-**23** 合成……………23
- 路徑 15：本實驗室利用自由基環化反應來合成嗎啡 ACNO 部份構造的初步結果  
……………49
- 路徑 16：嚐試以化合物 **55** 來改善自由基環合反應在嗎啡 ACNO 部份構造的合  
成……………51
- 路徑 17：形成化合物 **56** 的可能機轉……………52
- 路徑 18：比較中間體 **43** 與 **55** 進行自由基反應時，所產生差異之可能機轉  
……………53

- 路徑 19：形成化合物 **57** 可能機轉……………54
- 路徑 20：Heck 反應的可能機轉……………55
- 路徑 21：L. E. Overman：利用聯繼性 Heck 反應之嗎啡骨架合成……………56
- 路徑 22：lactam 化合物 **60** 的合成……………57
- 路徑 23：enamine 化合物 **62** 的合成……………58
- 路徑 24：T. Hudlicky 利用 Heck 反應來架構 C13 四級碳……………58
- 路徑 25：文獻中苯甲基鹵化物進行分子內鈀金屬催化環合反應的例子……………61
- 路徑 26：Desoxycodine-D (**93**)的逆合成分析……………61
- 路徑 27：化合物 **65** 的合成……………62
- 路徑 28：中間體 **70** 的合成……………63
- 路徑 29：苯甲基氯化物 **72** 的合成……………64
- 路徑 30：化合物 **73** 的發現與合成……………65
- 路徑 31：化合物 **82** 的合成以及經由鈀金屬催化環合反應生成化合物  
**73**……………66
- 路徑 32：形成化合物 **73** 的可能反應機轉……………68
- 路徑 33：形成化合物 **74** 的可能反應機轉……………69
- 路徑 34：嚐試以分子內 ene 環化反應來合成嗎啡 B 環結構……………70
- 路徑 35：Sommelet-Hauser 重排反應……………71
- 路徑 36：Stevens 重排反應……………71
- 路徑 37：Hofmann elimination 反應……………72
- 路徑 38：化合物 **73** 經由四級胺鹽 **89** 合成化合物 **93** 的可能合成機轉……………73
- 路徑 39：總結(±)-Desoxycodine-D (**93**)的合成……………75
- 路徑 40：以 Desoxycodine-D (**93**)為起點，來將 C6-羥基導入的合成策略

- .....76
- 路徑 41：以化合物 **51** 為基礎，利用環氧化反應(epoxydation)或是 $\alpha$ -碳上氧化反應( $\alpha$ -hydroxylation)來將 C6-羥基放入的合成策略.....77
- 路徑 42：以化合物 **93** 為基礎，嚐試進行 C6-羥基導入的反應情形.....78
- 路徑 43：異喹啉化合物 **51** 的脫水反應.....79
- 路徑 44：利用異喹啉化合物 **97**，進行 $\alpha$ -碳上氧化的反應情況.....80
- 路徑 45：化合物 **100** 的合成.....80
- 路徑 46：文獻中三價醋酸錳和四價醋酸鉛的可能反應機轉.....81
- 路徑 47：化合物 **102** 的合成.....82
- 路徑 48：文獻中利用三氯化鈾( $\text{CeCl}_3$ )誘導還原反應的例子.....82
- 路徑 49：利用三氯化鈾( $\text{CeCl}_3$ )誘導化合物 **40** 進行氫硼化鈉還原反應.....83
- 路徑 50：( $\pm$ )-Isonopine (**111**)的合成.....84
- 路徑 51：文獻中從( $\pm$ )-Isonopine 到( $\pm$ )-Morphine 的合成.....87
- 路徑 52：總結( $\pm$ )-Isonopine (**111**)的合成.....88
- 路徑 53：利用 Chiral  $\alpha$ -hydroxylation 或是 Chiral epoxidation 來架構 C6 立體化學，進而完成天然嗎啡的可能反應方式.....91
- 路徑 54：利用 Chiral reduction 來架構 C5 立體化學，進而達到天然嗎啡的可能合成方式.....92