

## Anomoline 及 Annonelliptine 生物鹼化學全合成之研究

### Studies on the chemical total syntheses of anomoline and annonelliptine

#### 中文摘要

基異喹啉生物鹼普遍分佈於植物中，1991年，楊教授等自臺灣產冷子蕃荔枝分離出新型生物鹼 - Anomoline (9)，初步決定其構造為 1-(4'-hydroxybenzyl)-5,6-

dimethoxy-7-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline，另 Annonelliptine (10

) 為 Anomoline 之三級胺構造，亦曾於同屬植物中分離得到，這些構造之確定，只單靠光譜分析的資料，今欲確認其化學結構，唯有依賴化學全合成的方法來驗證，因此製備生物鹼 Anomoline (9), Annonelliptine (10) 為其首要目的，另為進一

步研究 Isoquinoline 生物鹼化學構造及藥效作用關係，更合成其相關類似化合物六種，例如 1-(4'-hydroxybenzyl)-5-hydroxy-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (11), Thalmeline (12), 1-(4'-hydroxybenzyl)-5,6,7-trimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (13), Thalifendlerine (14), 1-(4'-hydroxybenzyl)-5,7-dimethoxy-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (15), 1-(4'-hydroxybenzyl)-2-methyl-5,7-dimethoxy-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (16)。

化學合成方法係以 trisubstituted benzaldehydes (20,21 及 22) 為起始物，經生

成  $\beta$ -nitrostyrene 後，以 LiAlH<sub>4</sub> 反應成為相關之 phenylethylamines (29,30 及

31)，然後與 4-benzyloxyphenylacetyl chloride 縮合成醯胺類衍生物 (35,36 及

37)，再以 POCl<sub>3</sub> 進行 Bischler-Napieralski 環化反應及經 NaBH<sub>4</sub> 還原後得 tetrahydroisoquinolines (41,42 及 43)，然後以 formalin 及 NaBH<sub>4</sub> 可得 N-methyltetrahydroisoquinoline (44,45 及 46)，最後以氫化反應去除保護基得化合物 (9,10,11,12,13 及 14)，而化合物 13 及 14 以鹽酸進行選擇性去除 C-1-OCH<sub>3</sub> 生成

C<sup>13</sup>-OH 之化合物 15 及 16。

— —

所製備之化合物 9 及 10 與天然物 Anomoline 及 Annonelliptine 之光譜資料互相對照

— —

完全一致，證實上述以光譜所建立之化學結構，化合物 9 以 COLOC 分析，更確定

—

A ring 取代為 C<sup>13</sup>-OCH<sub>3</sub>, C<sup>13</sup>-OCH<sub>2</sub> 及 C<sup>13</sup>-OH，而化合物 11,12,15 及 16 以 NOE 分

— — — —

析，證實 OCH<sub>3</sub> 之位置亦完全符合預期結構。9 及 10 為首次以化學合成製備，而化

— —

合物 11,13 及 15 為天然物未曾被分離，此次係以化學方法製備之。此八種目的化合

— — —

物，將更進一步測試其藥理作用，對其化學結構與活性關係作更完整之研究。