

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

運用化學酵素法製備 N-Boc-D-allylglycine 並用於其合成
4S-及 4R-fluoro-D-ornithine 之起始物(2/2)

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC91-2113-M-032-001-

執行期間：91年08月01日至92年07月31日

執行單位：淡江大學化學系

計畫主持人：施增廉

計畫參與人員：林雅玲 郭威伸

報告類型：完整報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 92 年 10 月 28 日

行政院國家科學委員會補助專題研究計畫

成果報告
期中進度報告

運用化學酵素法製備 *N*-Boc-*D*-allylglycine 並用於其合成 4*S*-
及 4*R*-fluoro-*D*-ornithine 之起始物

計畫類別： 個別型計畫 整合型計畫

計畫編號：NSC 91 - 2113 - M - 032 - 001 -

執行期間： 91 年 08 月 01 日至 92 年 07 月 31 日

計畫主持人：施增廉

共同主持人：

計畫參與人員：林雅玲 郭威伸

成果報告類型(依經費核定清單規定繳交)： 精簡報告 完整報告

本成果報告包括以下應繳交之附件：

赴國外出差或研習心得報告一份

赴大陸地區出差或研習心得報告一份

出席國際學術會議心得報告及發表之論文各一份

國際合作研究計畫國外研究報告書一份

處理方式：除產學合作研究計畫、提升產業技術及人才培育研究計畫、
列管計畫及下列情形者外，得立即公開查詢

涉及專利或其他智慧財產權， 一年 二年後可公開查詢

執行單位：淡江大學

中 華 民 國 92 年 10 月 31 日

前言:

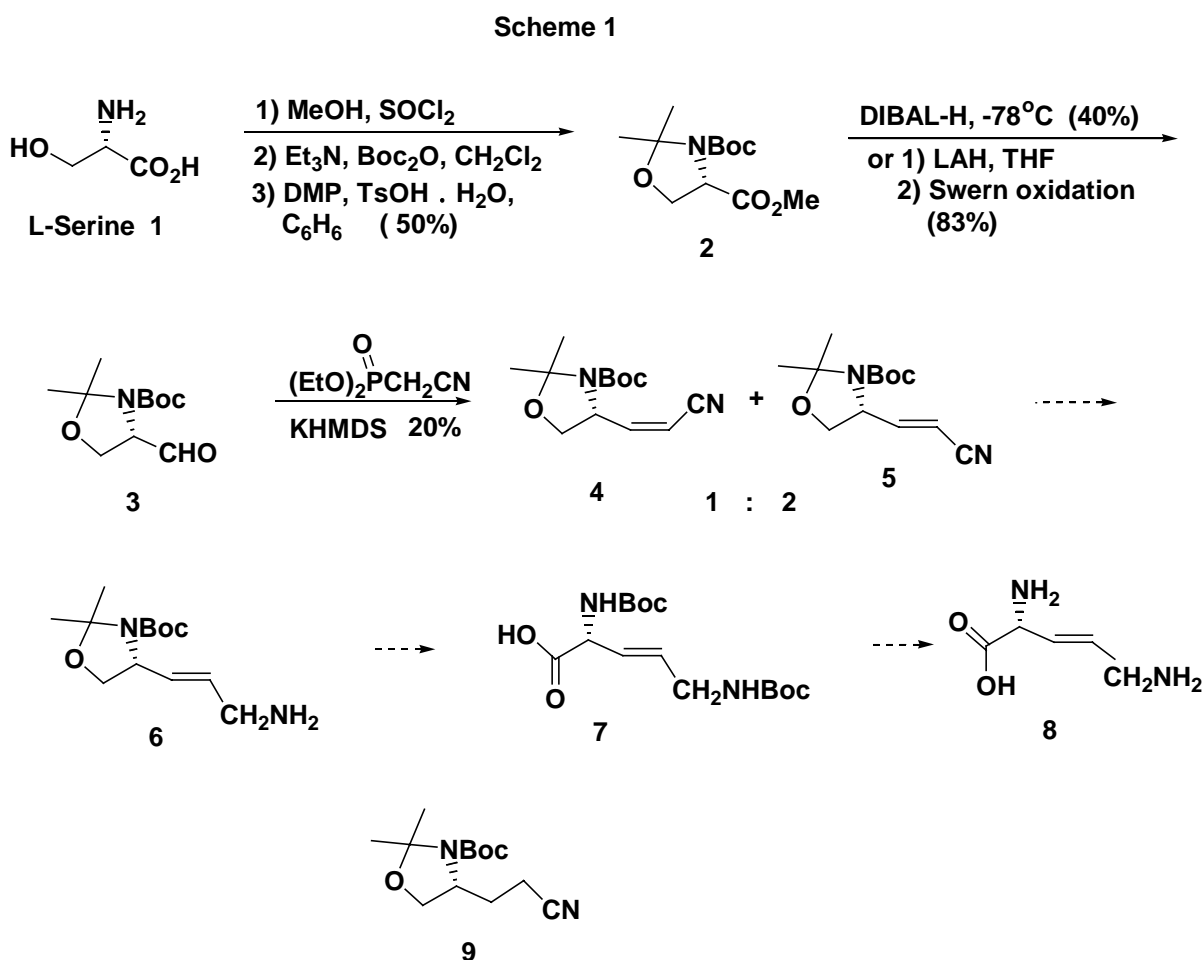
輔酵素B12需求型的酵素在自然界存在有四大種類，分別是1) ribonucleotide reductases 2) dehydratases和deaminases 3) aminomutases以及4) carbon-skeleton mutases，其中aminomutases人們對其所知甚少。D-ornithine aminomutase能夠可逆的將D-ornithine經過1,2-自由基重排反應轉換成2,4-diaminopetanoic acid。

研究目的及方法:

就因為對這種絕對厭氧菌*Clostridium sticklandii*分離出之D-ornithine aminomutase了解有限，又因為酵素能利用自由基催化一些特殊反應，所以我們的重點在於了解此1,2-自由基重排反應中，當在第四個碳位置上的氫被酵素抓取的過程當中，在第五個碳上之氮分子遷移到第四個碳時，到底是經由順向(retention)或反向(inversion)的方式。因而讓我們對酵素催化策略有一約略的了解。所以，我們欲合成具有絕對構形之4S-及4R-fluoro-D-ornithine以作為研究此反應機構的基礎。

結果與討論:

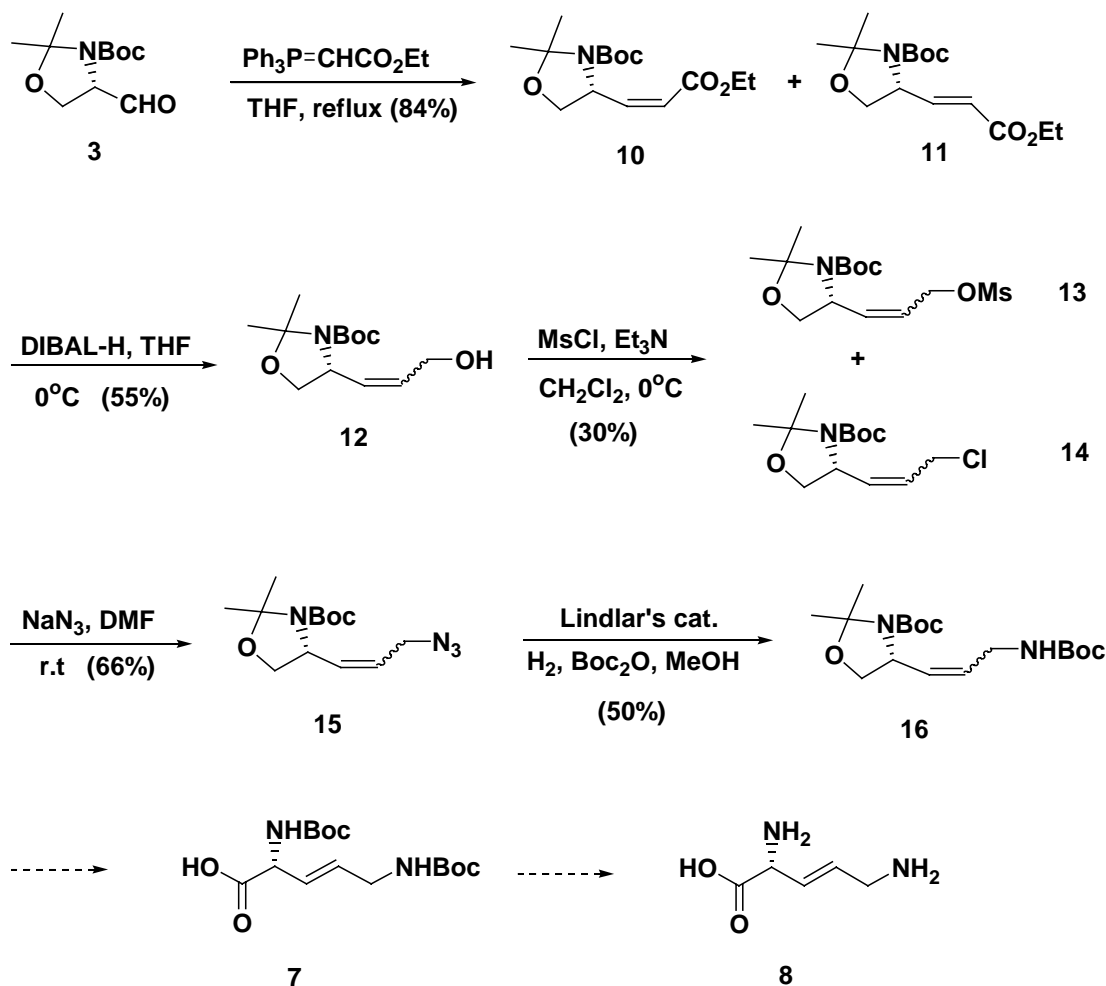
我們利用幾個月的時間希望能透過 Scheme 1 所示的合成方法合成出具有掌性中心及不同構形(E、Z)的化合物 8。然而當我們利用化合物 4 跟 5 進行還原反應時，卻一直未能得到預期中的產物 6，而是得到 9。在嘗試過相當多不同的試劑後，我們仍然無法找出僅還原亞硝酸基成為胺基，並避免對碳碳雙鍵進行還原的方法。而且在文獻上亦無類似此反應的相關記錄。



因此我們改變合成策略來合成化合物 8，設計的合成方法如 Scheme 2 所示。透過 Wittig 反應將化合物 3 轉換成化合物 10 跟 11 兩種構形¹。接著，透過 DIBAL-H 進行還原反應得

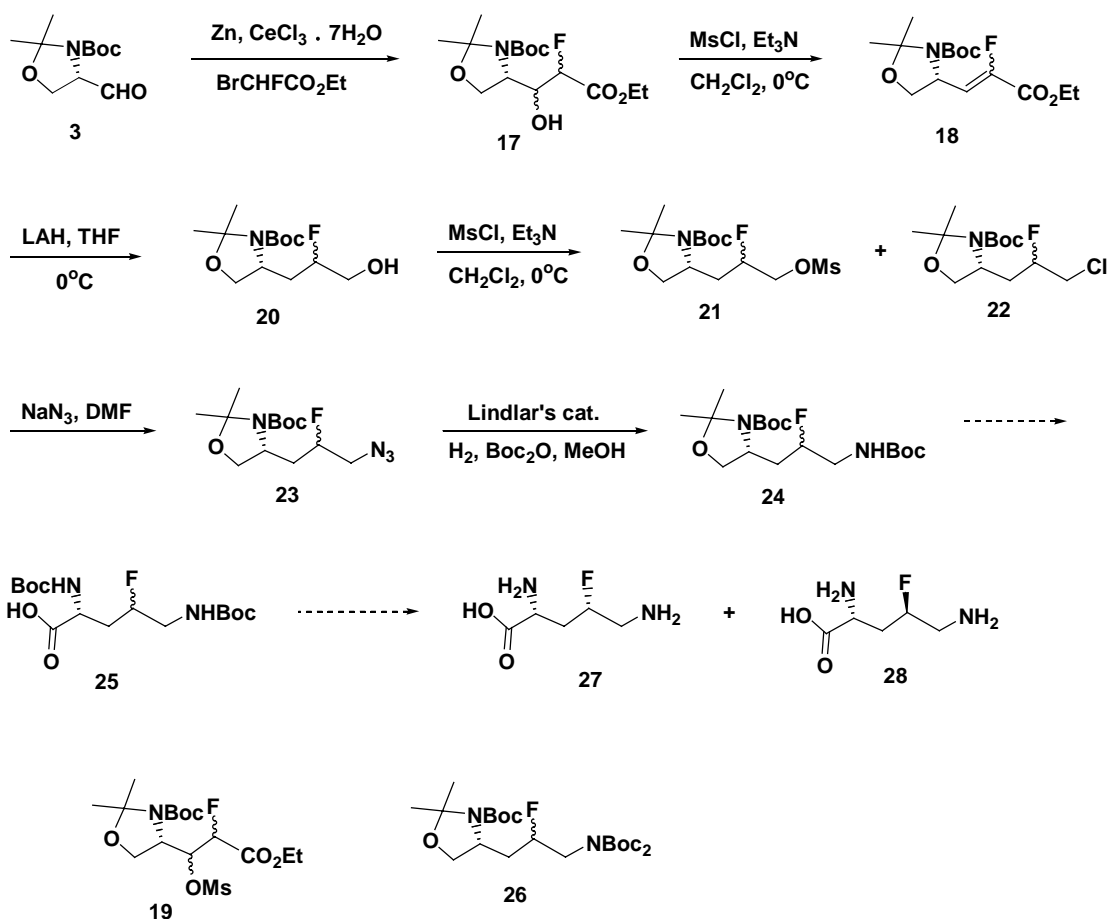
到化合物 12，此步反應的產率一直不高。再做醇基的保護反應，得到化合物 13 跟 14，行重氮化物的取代反應得到化合物 15，然後利用 Lindlar's catalyst 做氫化反應²並同時對胺基進行保護反應而得到化合物 16。然而，當我們利用化合物 16 進行 Jones's 氧化反應時³，卻未得到預期產物 7。目前，我們仍繼續嘗試利用不同濃度的 Jones's 試劑及其他條件的配合，希望能去掉保護基並將醇基氧化成為酸。

Scheme 2



我們嘗試合成具有兩個掌性中心的化合物 27、28，合成的策略如下圖 Scheme 3 所示，化合物 3 經由 Reformatsky 反應而得到化合物 17⁴，此步反應的產率很低。繼續，在鹼性的條件下進行消去作用，得到化合物 18，但是當此反應條件使用於大量的反應物時，則會形成大量的副產物 19，僅得到少量的化合物 18，導致產率降低。再利用 LAH 作還原反應獲得化合物 20，然後，對醇基作保護反應得到化合物 21 跟 22，這一步產率並不高。接著，行重氮化物的取代反應得到化合物 23。同樣的，利用 Lindlar's catalyst 做氫化反應並同時對胺基進行保護反應而得到化合物 24 或 25。同樣的，當我們希望透過 Jones's 試劑想將保護基去掉並把醇基轉換成酸基時，卻一直未能拿到預期中的目標化合物 27 及 28。我們仍繼續在嘗試解決目前所面臨到的問題，期望能成功做出預期的產物。

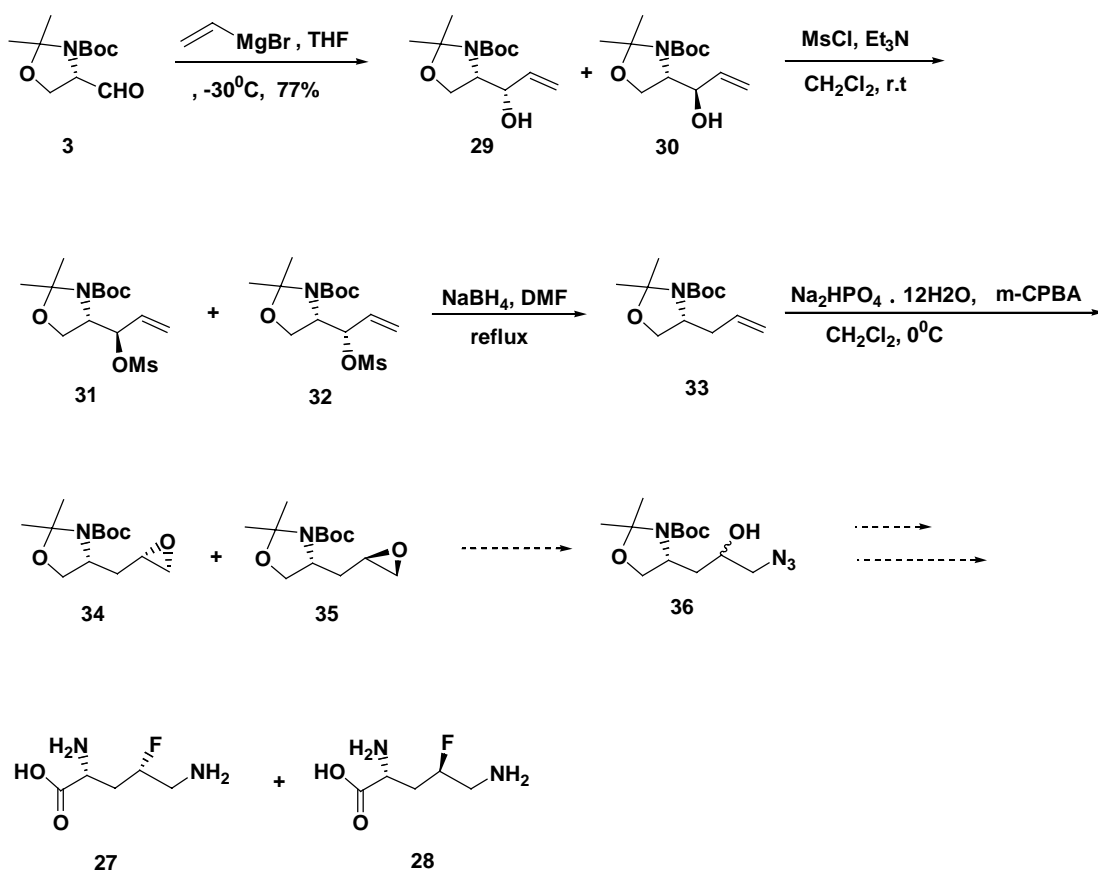
Scheme 3



我們還嘗試經由如 Scheme 4 所示的合成策略取得化合物 27、28。在低溫的條件下加入 vinylmagnesium bromide⁵ 進行反應生成化合物 29 跟 30，之後對醇基進行保護而得到化合物 31 及 32。再透過使用 NaBH₄ 於高溫的條件下去掉醇基得到化合物 33，由反應結果看來化合物 33 不僅是反應產率低且在室溫下並不穩定。接著，進行環氧反應取得化合物 34、35。然而，當我們嘗試許多種不同的試劑以及改變實驗條件卻仍無法未能得到預期中的產物 36。

雖然實驗尚在進行，未有結果且實驗過程也不如預期般的順利，我們仍期望透過不斷的改進與修正以解決目前所面臨的問題，達到我們預定的目標。

Scheme 4



參考資料

1. Devel, L.; Vidal-Cros, A.; Thellend, A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 299-301.
2. Reddy, P. G.; Pratap, T. V.; Kumer, G. D. K.; Mohanty, S. K.; Baskaran, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3740-3743.
3. Dondoni, A.; Mariotti, G.; Marra, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4475-4486.
4. Ocampo, R.; Dolbier, Jr., W. R.; Abboud, K. A.; Zuluaga, F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 72-78.
5. Ojima, I.; Vidal, E. S. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7999-8003.