

行政院國家科學委員會專題研究計畫 成果報告

利用 D-(-)-quinic acid 合成  
2-(hydroxymethyl)azepan-(4,5,6)-triols 衍生物及  
(-)-stenine 架構

計畫類別：個別型計畫

計畫編號：NSC94-2113-M-032-006-

執行期間：94 年 08 月 01 日至 95 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：方怡娟 蔣呈凡 李恆毅

報告類型：精簡報告

處理方式：本計畫可公開查詢

中 華 民 國 95 年 8 月 1 日

## 前言/研究目的:

七圓環含氮之類糖分子稱為azepanes(或azasugars)<sup>1</sup>，他們與五或六環之azasugar一般可視為glycosidase之抑制劑<sup>2</sup>。而關於glycosidase抑制劑，可用於糖尿病<sup>3</sup>、病毒感染<sup>4</sup>及癌症<sup>5</sup>之治療。

除此之外，azepanes相較於其他分子對於glycosidase之抑制效果卻更勝一籌。因為，七圓環再結構上具有可變易性，故較容易嵌入之反應活性中心<sup>6</sup>。我們於九十三年度的計畫中已完成了一系列(3,4,6)-trihydroxyazepane分子，其中有一分子針對 $\alpha$ -mannosidase及 $\alpha$ -fucosidase具有良好之抑制效果。而隨後之文獻報導，對於C2位置上多了一個methylene hydroxyl group同樣具有glycosidase之抑制效果<sup>7</sup>。所以，我們在九十四年度計畫中提出了合成該類分子之構想，而如今構想已實現，一共合成四個新分子。且所有光譜皆收集完成；進一步之生物活性正在中研院測試中。

## 研究方法

我們依照曾經使用之方法由D-(-)-quinic acid製備**3** (Scheme 1)<sup>8</sup>。當由**3**製備**4**時，我們使用POCl<sub>3</sub>進行消除反應<sup>8</sup>。然而此步驟除了得到大部分所需之產物**4**之外，總是有少量的混合物無法將它分開。我們猜想應該是regioselectivity的產物。我們的結果似乎與文獻中報導所獲得之單一產物不盡吻合<sup>8</sup>。所以，我們將**4**之混合物以DIBALH還原之得到**5**，所獲得之產物依舊是無法分離之混合物。因此，我們將它benzylation後，很幸運得到單一產物**6**。於是，我們將**6**之雙建以氧化(ozonization)方式切斷。但是，效果並非如預期得到高產率dialdehyde。因此，接下來引入氮原子之步驟產率也並不理想。接著，我們嘗試以dihydroxylation (RuCl<sub>3</sub>/NaIO<sub>4</sub>)、NaIO<sub>4</sub>氧化切除方式得到dialdehyde後再引入氮原子，得到兩個環狀構形之主要產物**7**和**8**。最後，將其個別在酸性條件下進行氫化反應，得到全新分子**9**和**10**。

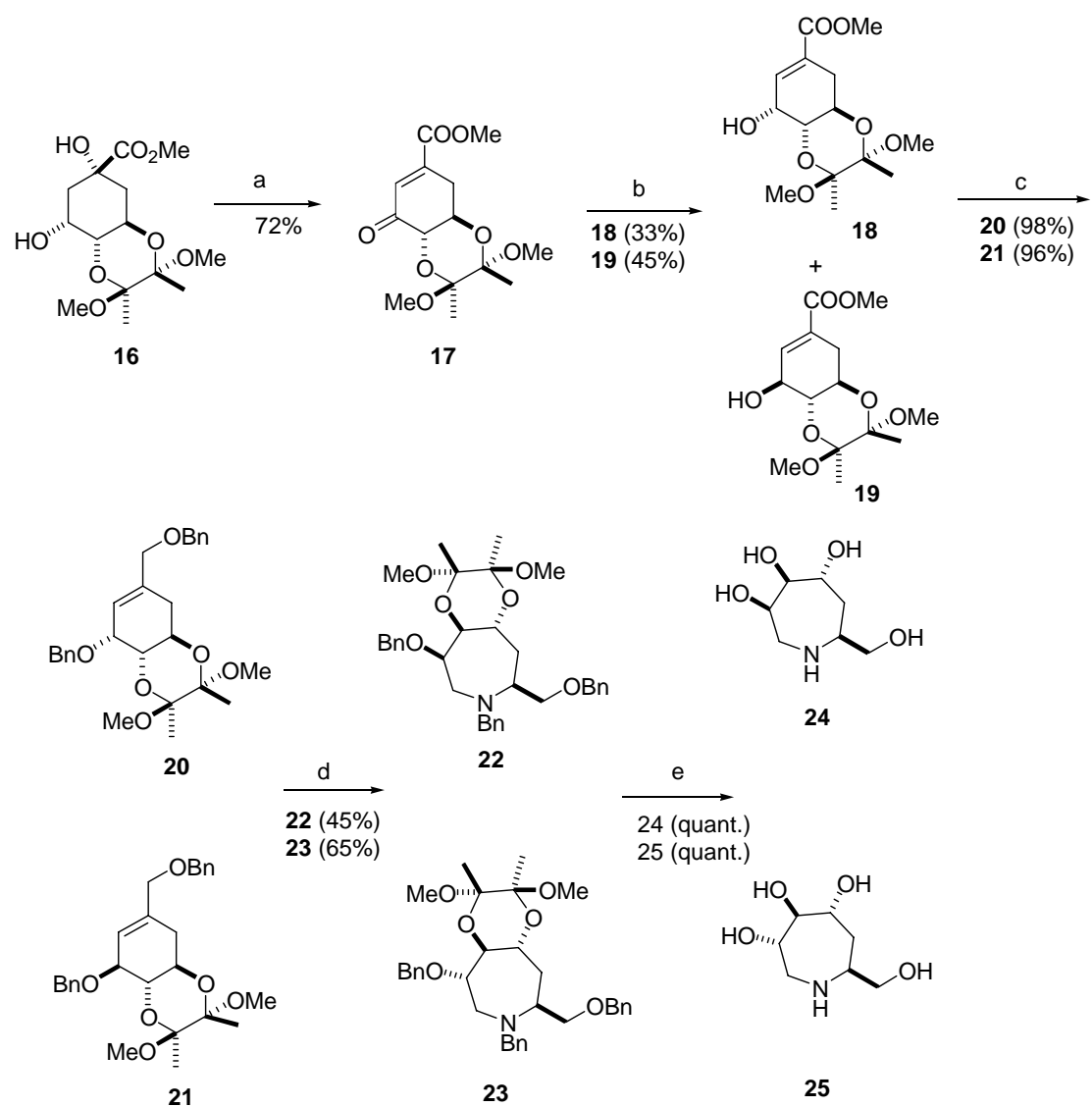
我們將化合物**2**以PCC氧化得到**11**，以DIBALH得到唯一產物**12**。接著以以上相同方式，得到最終產物**15**。

化合物**16**也是由D-(-)-quinic acid為起始物 (Scheme 2)<sup>9</sup>。不同的是是以TMB (tetramethoxy butane)為保護基，TMB保護基為保護反是diol為主。以PCC氧化後可得到**17**。將**17**以DIBALH還原後得到兩個化合物**18**和**19**<sup>9</sup>。由C3-C4的偶合常數可分辨之再分別將它們benzylation得到**20**及**21**。接著以Scheme 1相同方式得到**24**和**25**。

## 結果與討論

過去一年，我們利用了D-(-)-quinic acid，以約十個合成步驟合成了數種不同樣式之azasugar，而且產率也不差。我們已經建立了將氮引入之方法，因為環上有雙鍵所以有不同形式之七圓環。化合物**10**之初步生化活性為: [S]=0.64 mM, IC<sub>50</sub>~80  $\mu$ M ( $\alpha$ -mannosidase)。化合物**25**之初步生化活性為: [S]=0.64 mM, IC<sub>50</sub>~14  $\mu$ M





Scheme 2. Reagents and conditions: a. PCC, 4Å MS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> then POCl<sub>3</sub>, Pyr.; b. DIBALH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C; c. BnBr, TBAI, NaH, DMF; d. (i) RuCl<sub>3</sub>, NaIO<sub>4</sub>; (ii) NaIO<sub>4</sub>, MeOH; (iii) BnNH<sub>2</sub>, NaBH(OAc)<sub>3</sub>, AcOH; e. H<sub>2</sub>, Pd/C, 2N HCl, MeOH.

對於 $\alpha$ -mannosidase 有很好之抑制效果。除此之外，也對 $\alpha$ -及 $\beta$ -glucosidase 也具有抑制效果。而其餘之 azasugars 之生化活性正在進行中。

### 參考資料

- (a) Paulsen, H.; Todt, K. *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 512-520. (b) Poitout, L.; Merrer, Y. L.; Depeyay, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3293-3296. (c) Lohray, B. B.; Jayamma, Y.; Chatterjee, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5958-5960.
- (a) Paulsen, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 495-510. (b) Simmott, M. L.

- Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1171-1202. (c) Winchester, B.; Fleet, G. W. J. *Glycobiology* **1992**, *2*, 199-210. (d) Look, G. C.; Fotsch, C. H.; Wong, C.-H. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26*, 182-190. (d) Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 340-347. (e) Hudlicky, T.; Entwistle, D. A.; Pitzer, K. K.; Thorpe, A. J. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1195-1220. (f) Heightman, T. D.; Vasella, A. T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 750-770. (g) Bols, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 1-8. (h) Sears, P.; Wong, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 2301-2324. (i) Stütz, A. E. *Iminosugars as Glycosidase Inhibitors: Nojirimycin and Beyond*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 1999. (h) Lillelund, V. H.; Jensen, H. H.; Liang, X.; Bols, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 515-554.
3. (a) Barbier, P.; Stadlwieser, J.; Taylor, S. *Science* **1998**, *280*, 1369-1370. (b) Reitz, A. B. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 181-201.
  4. (a) Cai, J.; Davison, B. E.; Ganellin, C. R.; Thaisrivongs, S.; Wibley, K. S. *Carbohydr. Res.* **1997**, *300*, 109-117. (b) Greimel, P.; Spreitz, J.; Stütz, A. E.; Wrodnigg, T. M. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 513-523. (c) Li, H.; Blériot, Y.; Chantereau, C.; Mallet, J.-M.; Sollogoub, M.; Zhang, Y.; Rodríguez-García, E.; Vogel, P.; Jiménez-Barbero, J.; Sinaÿ, P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1492-1499. and references cited therein.
  5. (a) Sazak, V. V. *Biochem. J.* **1985**, *232*, 759. (b) Woynaroska, B.; Wilkiel, H.; Sharma, M.; Carpenter, N.; Fleet, G. W.; Bernacki, R. J. *Anticancer Res.* **1992**, *12*, 161
  6. Johnson, H. A.; Thomas, N. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 237-241.
  7. (a) Qian, X.-H.; Moris-Varas, F.; Wong, C.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 1117-1122. (b) Moris-Varas, F.; Qian, X.-H.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7647-7652.
  8. Ulibarri, G.; Nadler, W.; Skrydstrup, T.; Audrain, H.; Chiaroni, A.; Riche, C.; Grierson, D. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2753-2761.
  9. Alves, C.; Barros, M. T.; Maycock, C. D.; Ventura, M. R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8443-8456.