

新合成策略及技術發展之應用

清華大學化學系 胡紀如

胡紀如教授所建立之“有機矽暨合成實驗室”，目前正在執行下列各項研究：

1. 有機矽試劑之發明與應用；
2. 有機矽官能基之性質探討；
3. 新有機矽化學反應之發展；
4. 有機矽化學反應機構之研究；
5. 有機矽聚合物之合成；
6. 新合成法之發展與理論探討；
7. 新合成策略與技術之應用；
8. 合成天然物及具生物活性之化合物；
9. “反撲試劑”之觀念建立、發展與應用；
10. 電腦分子模擬與分子設計；
11. 新核苷酸、 β -內醯胺類抗生素及抗癌新藥物之合成；
12. 新型基因切割技術之開發。

本實驗室致力於發展具創新性並具應用價值之基礎科學研究，主要包含生物科技、基因工程、藥物開發、化學合成、矽化學及分解性高分子製備等領域，共發表逾 120 篇以上之科技論文於美、英、德、日等國之國際知名期刊中，並擁有多項專利，包括美、英、日、德、法及瑞士等國專利十四件，中華民國專利六件。在生物科技方面，成功發展出 DNA 切割試劑，其可選擇特定序列之 DNA 進行切割，可應用於基因工程與疾病治療上；另在藥物開發方面，則已成功地利用藥物設計之原理，發展出數種抗愛滋、抗腫瘤、抗病毒與抗菌之新藥，其中數種藥物已進行人體試驗。

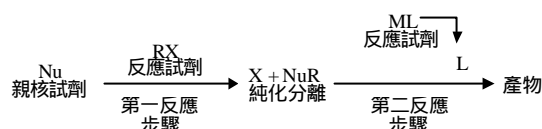
於本篇報導中我們列舉出兩篇具重要應用性之基礎科學之研究成果，其中包含「反撲試劑」觀念之建立與發展[1]，該觀念並成功地應用在 β -內醯胺類抗生素新藥物之合成[2]。另發展出有效、快速且具有選擇性之去保護試劑[3]，其可使 nucleosides 或 nucleotides 上之保護基脫離，可應用於核苷類藥物之合成。

合成化學家總是想盡辦法，希望能有效地利用較少的合成步驟，將起始物轉變為標的物，因此巧妙地設計反撲試劑，其可將二步驟甚或更多步驟之化學轉換過程簡化。反撲試劑之觀念已被廣泛地應用在發展各類型之化學轉

換反應，利用反撲試劑可將複雜之化學轉換過程於一個反應瓶內完成，無需分離出中間體化合物，利用較少之反應與操作即可完成，進而可有效地提昇反應之產率。

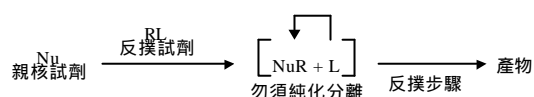
按照傳統二步驟之有機合成方法，必需分別進行二次單獨之反應才可完成，以圖形表示如下：

方法一：傳統方式



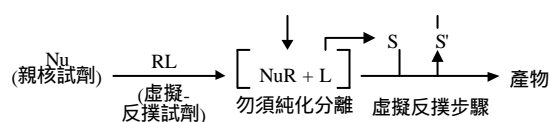
於方法一中，親核試劑 Nu 與反應試劑 RX 在進行第一步驟反應後，形成中間產物(X + NuR)，經由分離純化出中間物 NuR 後，才能與親核試劑 L 反應(其來自另外之反應物 ML)，接著再將由第二步驟反應後，使能獲得所需之最終產物。

方法二：反撲方式 (counterattack method)

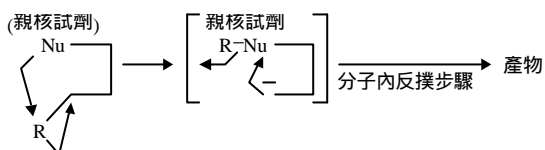


我們改善上述傳統有機合成方法，利用「反撲試劑」之策略，可將方法一中之二步驟合併為一步驟 見方法二。我們必需精心設計出適當之反撲試劑 RL，首先親核試劑 Nu 會與 RL 作用，生成中間體 NuR 與 L；此時形成之離去基 L，會進一步回頭攻擊中間體化合物 NuR，故在同一反應中即可獲得所需之最終產物。在此反撲過程中，RL 為「反撲試劑」，NR 與 L 反應步驟即為「反撲步驟」。

方法三：虛擬-反撲方式 (pseudo-counterattack method)



方法四：分子內反撲方式 (intramolecular counterattack method)



方法三則顯示另一種有效之合成方式，將複雜多重步驟之反應，簡化於一反應瓶內完成。首先與方法二中相似，生成中間體化合物 NuR 與離去基 L；此時離去基 L 會與另外一添加之化合物 S 反應，形成一活化之中間物 S'，此時，中間物 S' 會進一步回頭攻擊中間體化合物 NuR，故在同一反應瓶中即可得到我們所需之最終產物。在這總反應中，因為離去基 L 並沒有直接與中間體化合物 NuR 反應，因此我們稱 RL 為虛擬-反撲試劑 (pseudo-counterattack reagent)。此外，方法四為分子內之反撲合成方式，此方法顯示親核試劑之反應與反撲試劑之作用均在同一分子內完成。

在過去的 15 年內，本實驗室利用此反撲試劑之觀念成功地應用在各式之有機反應上。於本篇報導中，我們將概略介紹應用「分子內反撲過程」，以合成高產率且具有重要生物活性之異青黴素類化合物。

合成異青黴素類化合物應用到「分子內反撲過程」之合成策略，我們將硫酯類化合物於鹼性條件下，進行去乙酰化反應，生成硫陰離子中間體化合物，該硫陰離子會先與分子內 α 位置之氯酯官能基中之氯原子反應，形成硫-氯鍵結並生成碳陰離子。該碳陰離子會再進一步回頭攻擊中間體化合物中之硫-氯鍵結，進而形成異青黴素類化合物中重要之 thiazolidine 五圓環部份。因此，該種硫酯類化合物之作用可定義為分子內之反撲試劑。應用「分子內反撲過程」合成策略，我們可有效地合成出連接 β -內醯胺類上之異原子環類。該項重要之研究成果發表於 *Chem.-Eur. J.* **1999**, *5*, 2705.

在第二篇報導中，本實驗室利用 ceric ammonium nitrate 載於矽膠(CAN-SiO₂)上，成功發展出有效、快速且具有選擇性可去除在 nucleosides 或 nucleotides 上之 trityl (Tr)、monomethoxytrityl (MMTr) 及 dimethoxytrityl (DMTr) 保護基。該反應之效率取決於其所產生之 carbocation 之相對穩定度: DMTr⁺ > MMTr⁺ >



Tr⁺。當使用催化量之該新型固體負載試劑時，亦可有效地選擇從含有一級 hydroxy group 或是矽醚之 ribonucleoside 上移除其第三丁基二甲矽基或是三異丙矽基保護基。另外我們亦發現當使用 CAN-SiO₂ 時，其反應速率較單獨使用 CAN 時為高，此一新反應之反應機構涉及保護基上之電子轉移。該研究成果發表已於 *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 507



胡紀如教授簡介：

胡紀如教授，美國史丹佛大學博士(1978-1982)，現任國立清華大學化學系教授暨中央研究院化學所研究員(1990 年迄今)，曾任美國約翰霍浦金斯大學化學系副教授(1982-1991)、世界化學聯盟有機命名委員(1989-1997)及該聯盟會士(2000 迄今)、美國華美化學學會會長(1991-1993)及國際科學儀器訓練班國家講習及課務主任(1992-1999)、南非(1997)、法國(1998)、英國(2000)及德國(2001)等多所名校之訪問教授。胡教授長年從事研究工作，其研究成果獲國內外科技界之肯定，曾累獲本會 81、84 及 88 學年度之傑出研究獎、美國士朗獎、中華民國十大傑出青年、亞洲傑出青年化學家獎、世界十大傑出青年、第三世界科學院化學獎及第三世界科學院院士(1999 年迄今)。

參考資料：

- [1] J. R. Hwu and S.-C. Tsay, "Counterattack Reagents in Organic Synthesis: Versatility and Efficiency," invited and cover Feature Article; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 161 (1998).
- [2] J. R. Hwu, S. Hakimelahi, A. A. Moosavi-Movahedi and S.-C. Tsay, "Concept of Counterattack Reagents: Intramolecular Counterattack Strategy in the Synthesis of Biologically Active Isopenams," Cover Article; *Chem.--Eur. J.* **5**, 2705(1999).
- [3] J. R. Hwu, M. L. Jain, F.-Y. Tsai, S.-C. Tsay, A. Balakumar and G. H. Hakimelahi, 'Ceric Ammonium Nitrate on Silica Gel for Efficient and Selective Removal of Trityl and Silyl Groups," Cover Article; *J. Org. Chem.*, **65**, 5077(2000).