

東海大學應用化學研究所碩士論文

指導教授：楊定亞 博士

片螺素衍生物和類似物的合成研究

**Synthetic studies of lamellarin derivatives and their
analogues**



研究生：張家偉 撰

中華民國一零七年七月

目錄

中文摘要.....	II
英文摘要.....	III
目錄.....	VI
圖表目錄.....	IX
圖譜目錄.....	XI
第一章、 緒論	1
<u>1.1 片螺素 (LAMELLARIN) 及其衍生物</u>	1
<u>1.2 片螺素 D 的特性</u>	3
<u>1.3 片螺素 D 的合成方式</u>	6
<u>1.4 片螺素 D 衍生物的活性</u>	10
1.5 醌類化合物的介紹.....	12
第二章、 研究動機	14
2.1 設計合成片螺素衍生物和類似物的.....	14
第三章、 結果與討論	17
3.1 設計3-硝基香豆素衍生物之合成.....	19
3.2 設計異喹啉衍生物之合成.....	20
3.3 設計片螺素D衍生物之合成.....	21
3.4 設計萘醌二甲基醚衍生物之合成.....	22

3.5 設計萘珉三甲基醚之合成.....	25
3.6 片螺素 D 三甲基醚之選擇性去保護研究.....	30
3.7 萘珉三甲基醚衍生物之選擇性去保護研究.....	35
第四章、 結論.....	37
第五章、 實驗部分.....	38
5.1 儀器部份及試藥來源.....	38
5.2 化合物的合成.....	40
第六章、 參考文獻.....	52
第七章、 圖譜資料.....	54

摘要

第一部分含有片螺素骨架之化合物是目前已被廣泛研究的一種生物活性的系列芳香族吡咯 (Pyrrole) 生物鹼，例如：抗增殖、多重抗藥性之逆向活性、細胞毒性或 HIV-1 整合酶的抑制作用。本研究利用帶有多種藥學性質之香豆素與異喹啉進行稠合，合成得 3-硝基香豆素的 Grob 型偶聯苯基取代的香豆素-吡咯-異喹啉-稠合的五環片螺素骨架之衍生物。第二部份合成片螺素 D 三甲基醚及其類似物(萘珉三甲基醚衍生物)，通過使用控制當量的 BBr_3 進行選擇性去甲基化之研究，確認片螺素 D 三甲基醚是有選擇性，片螺素 D 三甲基醚類似物(萘珉三甲基醚衍生物)並無選擇性。

英文摘要

The thesis comprises two parts, in which the first part describes the background of the present investigation. Lamellarins and their derivatives share a common, yet unique coumarin-fused molecular framework. These marine alkaloids profoundly exhibit Lamellarin and their derivatives possess biological activities like anti-proliferation, multi-drug resistance, cytotoxicity or HIV-1 integrase inhibitors. Because of their immense biological activities, our attempt to prepare many other lamellarin derivatives with a unique and sustainable approach is investigated.

The second part of the thesis deals with the study, of the Grob reaction to prepared a fused phenyl-substituted coumarin-pyrrole-isoquinoline-fused by condensing 3-nitrocoumarin with isoquinoline under sealed tube conditions. Utilizing this methodology, many derivative of the lamellarin skeleton have prepared along with the lamellarin D trimethyl ether analogue. These derivatives were later subject to controlled demethylation. The results of these controlled demethylation using BBr_3 is discussed in the present thesis

第一章、緒論

1.1 片螺素 (Lamellarin, Lam) 及其衍生物

32年前，人類已從海洋生物中分離得到一系列海洋活性物質-片螺素及其生物鹼衍生物。1985年，Faulkner¹等人首次從前腮亞綱軟體動物 (prosobranch molluscs Lamellaria) 中發現四種結構新穎且具有生物活性的芳香族吡咯 (pyrrole) 系列生物鹼，此類化合物被命名為片螺素A~D，至今已發現50餘種衍生物²。片螺素為多環海洋性吡咯生物鹼，其對哺乳類動物細胞或病毒會有顯著的生物性作用³⁻⁹，例如：抗增殖、多重抗藥性之逆向活性、細胞毒性或HIV-1整合酶的抑制作用。以分子骨架為基礎可區分成三種類型¹⁰⁻¹⁴，6*H*-Chromeno[4',3':4,5]pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolin-6-one的五圓環結構可分為部份飽和的Type I與完全不飽和的Type II片螺素以及較不豐富、結構較簡單且包含未連接3,4-diarylpyrrole核心的Type III片螺素 (圖 1.1)。

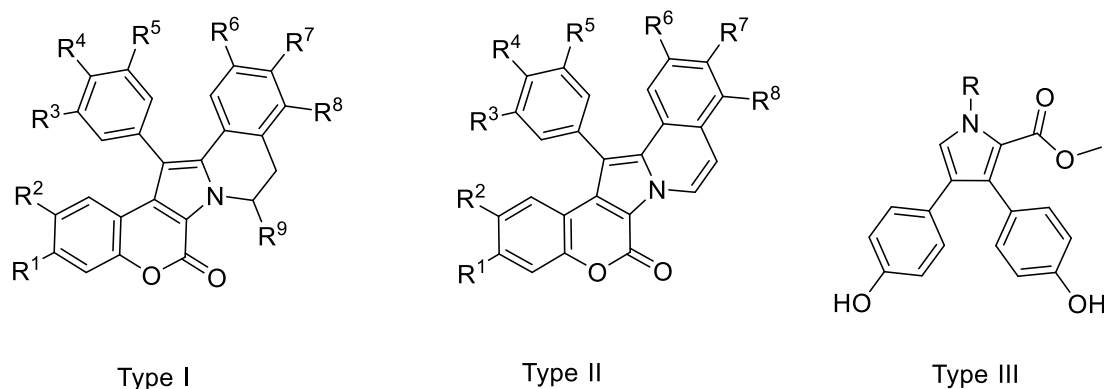


圖 1.1、片螺素的三種基本骨架類型

由異喹啉和香豆素連接五員環而形成的天然物片螺素生物鹼屬於 Type II，如片螺素 D(Lamellarin D, Lam D)、片螺素 H、片螺素 M、片螺素 N 和片螺素 α -20-硫酸鹽 (圖 1.2)。此系列生物鹼具有多種生物活性，例如：片螺素 D 不僅有能夠抑制腫瘤細胞的細胞活性^{15,16}，亦能夠有效地作為拓樸異構酶 I (topoisomerase I, Top I) 的抑制劑^{17,18,19}；片螺素 H 可作為抵制傳染性軟疣病毒的抗病毒劑²⁰；片螺素 N 能有效抑制蛋白激酶活性⁷；片螺素 α -20-硫酸鹽是有效的 HIV 整合酶抑制劑^{5,20,21}。

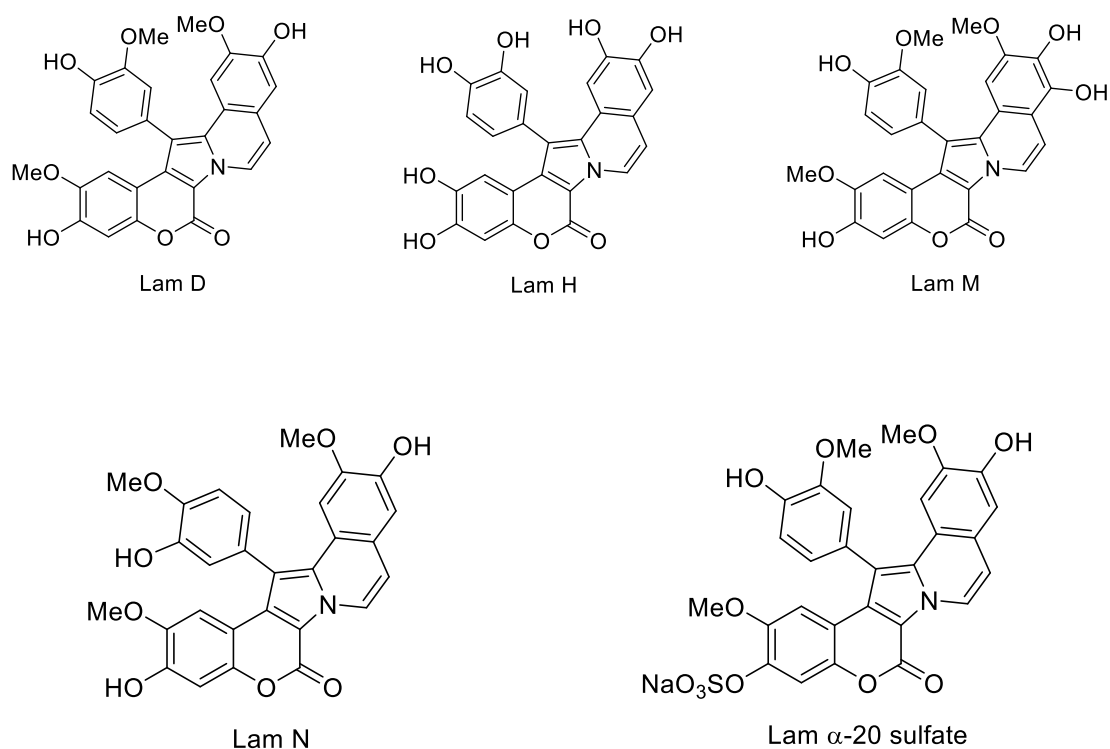
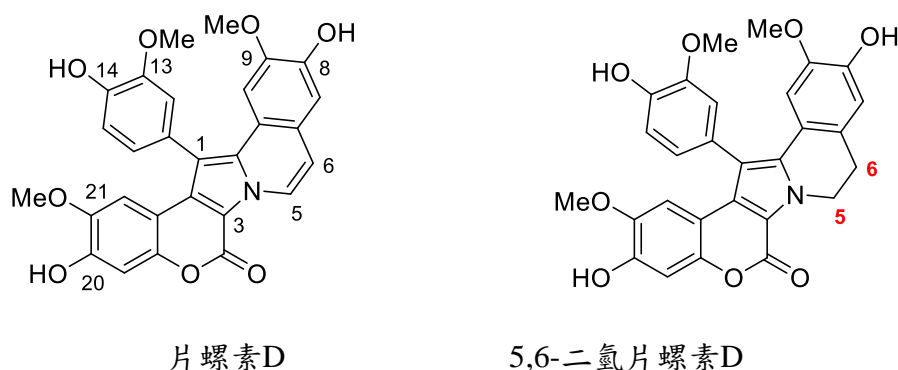


圖1.2、Type II的片螺素衍生物

1.2 片螺素D的特性

在目前已發現的片螺素系列中，生物活性最顯著的就屬片螺素D，是繼喜樹鹼 (camptothecin) 之後一種新型拓撲異構酶I的抑制劑，具有強烈的抑制效果，因此近年來廣受生物醫學和化學研究領域的關注。片螺素D為淡黃色固體粉末，分子式為 $C_{28}H_{21}NO_8$ ，其五環骨架為平面結構，而C(5)=C(6)被還原的5,6-二氫片螺素D為非平面結構¹⁷ (圖1.3)。



2003 年 Facompre^{17,22} 和 Bailly²³ 通過吸收光譜法、螢光滴定法和線性二色光譜法測定 DNA 的結合實驗顯示，片螺素 D 在鹼基對和雙螺旋之間是弱的 DNA 鍵合，片螺素 D 透過穩定細胞中 Top I-DNA 的共價鍵，形成 Top I-DNA-Drug 共價複合物，促進 DNA 分裂，並抑制拓撲異構酶 I 不與 DNA 鍵合，進而確定片螺素 D 為拓撲異構酶 I 的抑制劑，片螺素 D 能夠在拓撲異構酶 I 的存在下促使超螺旋 DNA 轉為帶切口的 DNA。如同喜樹鹼，片螺素 D 能夠穩定拓撲異構酶 I 與 DNA 的複合物並誘導 DNA 斷裂，P388CPT5 鼠類白血病細胞對拓撲異構酶 I 抑制劑-喜樹鹼和片螺素 D 皆有交叉抗性，而喜樹鹼與片螺素 D 的相對抗性指數²⁴ (Relative Resistance Index, RRI) 則分別為 103 以及 21，證明片螺素 D 的 RRI 值明顯較低。

Facompre¹⁷ 團隊用 12 種人類腫瘤細胞株以測定片螺素 D，研究發現片螺素 D 對前列腺腫瘤細胞株 LNCaP 和 DU-145 特別有效，其 GI₅₀ 值 (Drug Concentration Causing 50% Growth Inhibition) 在 10~20 nM。而 Vanhuysse^{18,22} 等人探討對喜樹鹼有抗性的白血病細胞株和片螺素 D 的細胞毒性研究，並比較喜樹鹼在相同條件下之 IC₅₀ 值 (Half Maximal Inhibitory Concentration) 和 RRI，可證實拓撲異構酶 I 也參與片螺素 D 的細胞毒性。由以上結果可知片螺素 D 對人類腫瘤細胞 (CEM、CEM/C2) 和白血病細胞 (P388、P388CPT5) 具細胞毒性。

Kluza¹⁵ 團隊通過細胞螢光分析，證明片螺素 D 作用於細胞粒線體而誘導細胞凋亡，片螺素 D 在自由細胞系統中會引發 P388 白血病細胞株的內層粒腺體透膜的早期分裂而誘導細胞凋亡。Vanhuysea²² 等人通過螢光標記血球計數試驗表明片螺素 D 在 P388 母細胞中通過活化粒腺體進而誘導細胞凋亡。片螺素 D 會作用於細胞粒腺體並影響細胞週期和誘導細胞凋亡。

片螺素 D 會活化兩個互補的單一路徑：一個是透過拓樸異構酶 I 抑制劑的細胞核路徑，另一個是直接作用於粒線體的路徑，此兩條路徑會同時發生並造成細胞凋亡。在拓樸異構酶 I 中，對於喜樹鹼具有抗藥性的突變細胞 P388CPT5，片螺素 D 的敏感性遠勝於喜樹鹼且抑制效果較好，達到使細胞凋亡的目的（圖 1.4）。

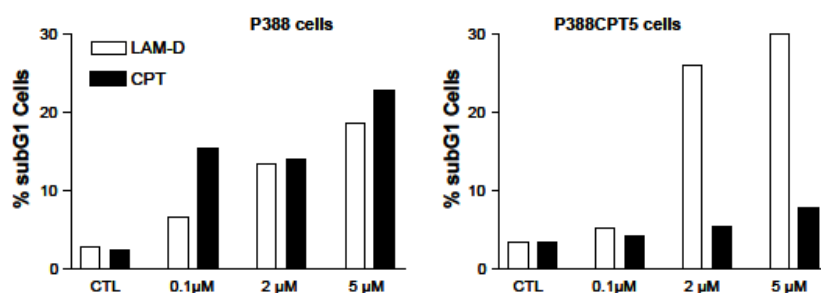


圖 1.4、片螺素 D 與喜樹鹼對 P388CPT5 細胞的抑制比較

1.3 片螺素D的合成方式

以往片螺素D的合成方法主要有兩種，一種是由四周向中心合成的建構法，此方法在最後的合成步驟才會產生中心吡咯環；另一種是由中心向四周合成的途徑，此方法以吡咯環為中心，引入官能基團並形成吡咯異喹啉主體骨架。近年出現第三種合成方式，將異喹啉(isoquinoline)與香豆素(coumarin)經由Groeb Coupling Reaction^{25,26}產生片螺素五圓環核心，此方法不需要上保護基且較具原子經濟效益。過去與近年的方法相異在於得到香豆素結構的時機點，以往的方式是在合成途徑中建構出香豆素的骨架，而近年則是設計將香豆素作為起始物進行片螺素D的合成。

此第三種合成方式以逆合成分析為基礎，預期得到化合物 A 的結構，往回推溯先合成出五環骨架的化合物 B，而化合物 B 的結構可拆成兩個部分，即為異喹啉 C 和香豆素 D。本研究將個別合成出異喹啉 C 和香豆素 D 的結構，再經過 Groeb reaction^{25,26} 縮合得到化合物 B，最後以 Suzuki coupling reaction 接上苯環得到目標化合物 A(圖 1.5)。

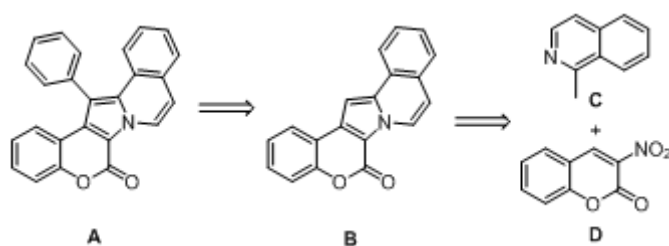


圖 1.5、化合物 A 的逆合成分析

本實驗室利用第三種方法，在 AlCl_3 和 甲苯 的條件下將 1-benzylisoquinoline 和 3-nitrocoumarin 耦合並反應 12 小時，順利合成片螺素核心結構，產率為 32%。而使用此條件將罌粟鹼 (papaverine) 和 3-nitrocoumarin 耦合，可惜產率不理想，所以測試各種不同的條件，最後發現在 $150\sim 160^\circ\text{C}$ 下，使用碳酸氫鈉、二甲苯和 sealed Tube 的情況為最佳合成條件，並更進一步合成出各種片螺素衍生物 (圖 1.7)。

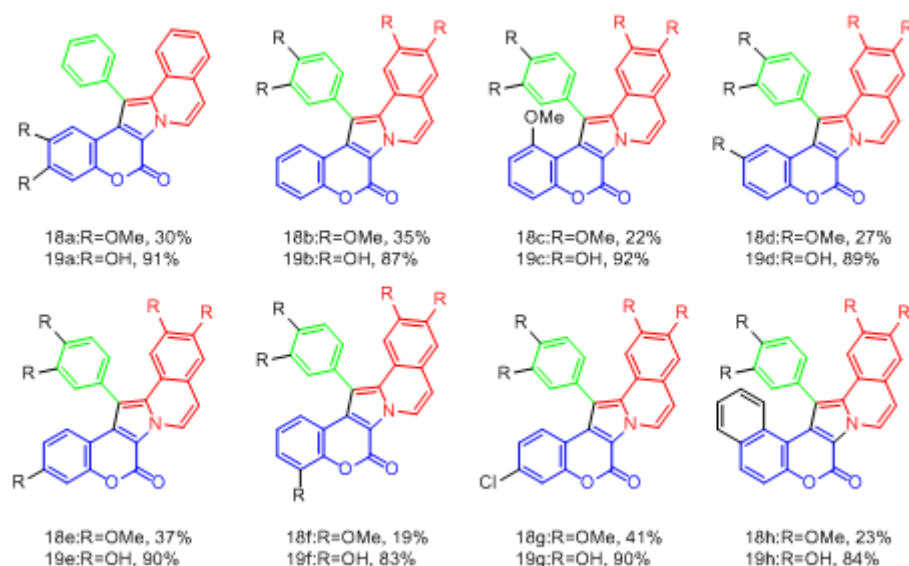


圖 1.7、片螺素衍生物的合成

除了合成片螺素衍生物外，本實驗室也用此方法合成片螺素 H 及片螺素 D。其中片螺素 D 可由兩種路徑獲得，一種是由 3-nitrocoumarin 與 1-methylisoquinoline 經 GrobCoupling Reaction 得到；而另一種是由 3-nitrocoumarin 與含取代基的 benzylisoquinoline 耦合製得。

化合物**3a**的製備共有兩個步驟，首先將醛類化合物**1**的C-4位置上之羥基選擇性苯基化形成化合物**2**，再將化合物**2**與ethyl nitroacetate進行縮和反應得到化合物**3a**。而化合物**8**的製備過程總共四步，化合物**4**與甲醇鈉反應使 β 位置甲氧基化得到化合物**5**，再經由氫化反應形成胺類化合物**6**，接著與乙酸酐反應得到醯胺化合物**7**，最後經Bischler-Napieralski Reaction得到化合物**8**（圖1.8）。

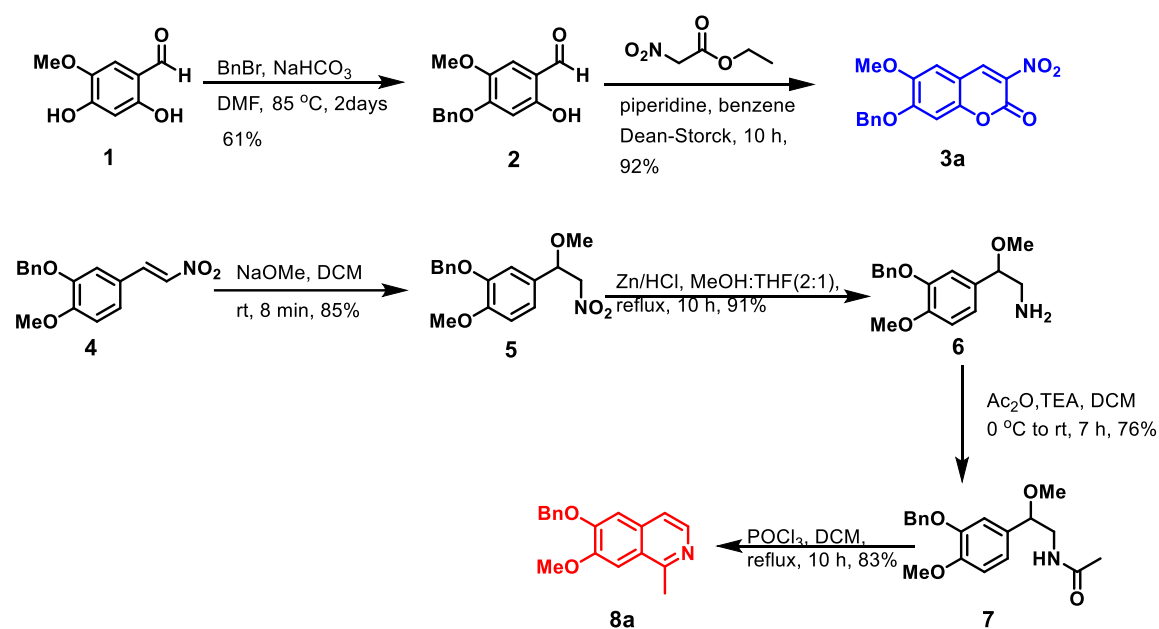


圖1.8、化合物**3a**和化合物**8a**的合成步驟

將化合物**3**與化合物**8a**進行耦合後形成化合物**9**，再將化合物**9**經由溴化反應²⁷及Suzuki Coupling²⁸得到化合物**12**，氫化後可得Lam D (圖1.9)。

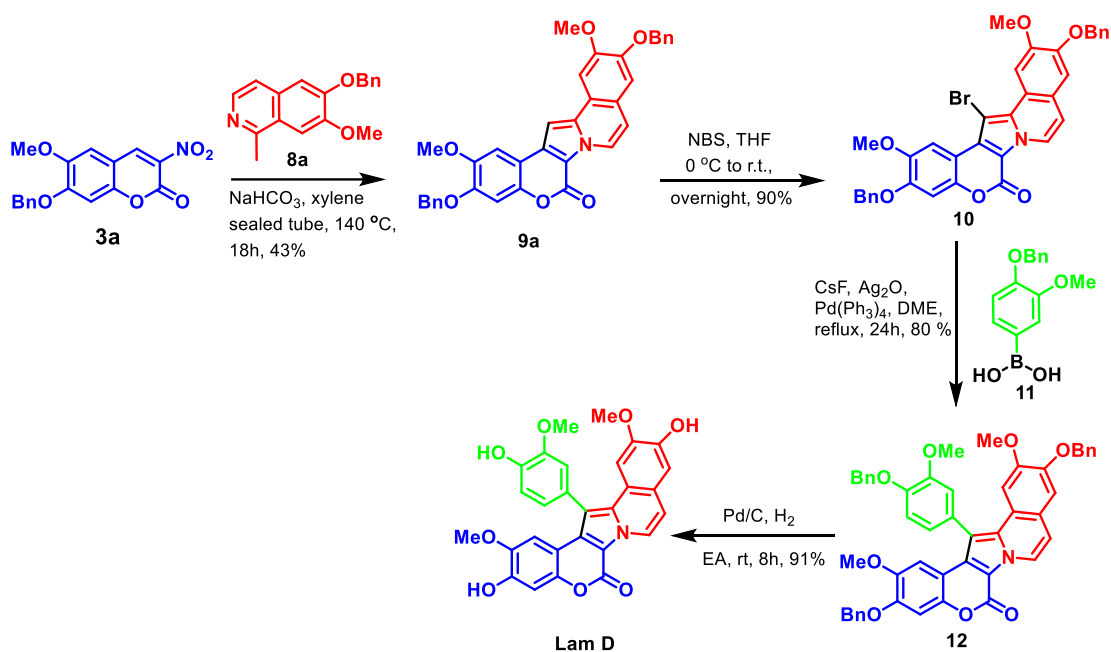


圖1.9、片螺素D的合成方法I

另一種途徑是將化合物**3**與化合物**13**直接耦合得到化合物**12**²⁹，經 $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 的催化還原下獲得目標物Lam D (圖1.10)。

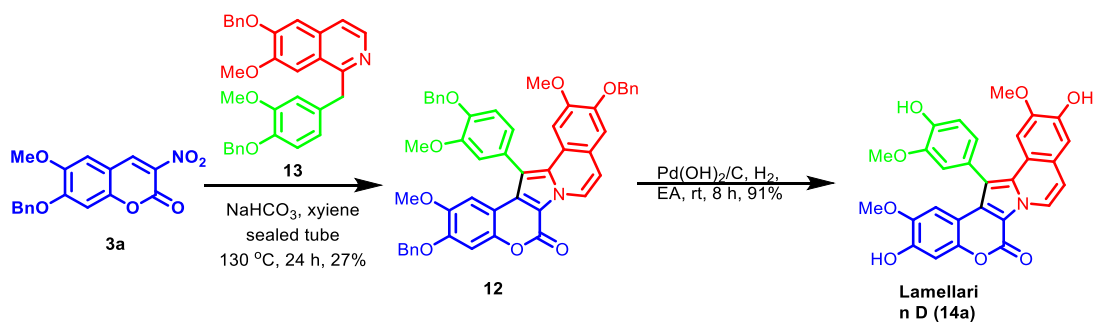


圖 1.10、片螺素 D 的合成方法 II

1.4 片螺素D衍生物的活性

為了探討片螺素 D 及其衍生物對腫瘤細胞之細胞毒性的活性，可利用改變取代基來得知其差異性，若將 C-20 和 C-21 除去取代、C-8 和 C-14 以甲氧基取代後得到 Lam 1， IC_{50} 為 $5.7 \mu M$ ，失去細胞毒性（圖 1.11）³⁰。

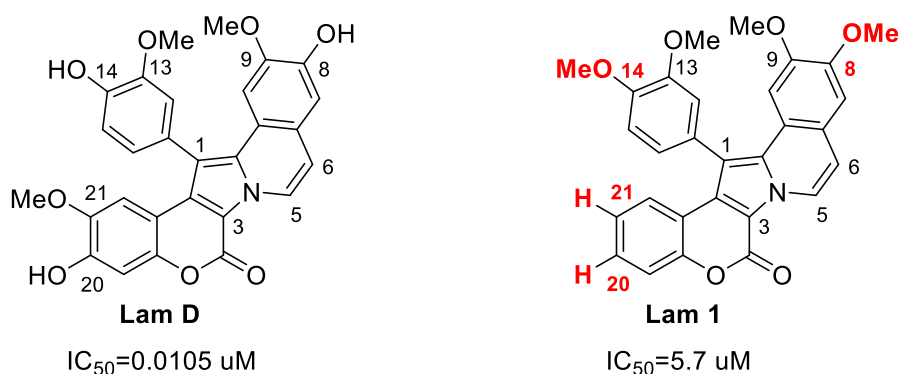


圖1.11、Lam D與其衍生物對腫瘤細胞之細胞毒性

分別將Lam D上C-21、C-13、C-14除去取代，Lam 2、Lam 3、Lam 4， IC_{50} 並沒有顯著改變，由此可知C-21、C-13、C-14對活性影響不大（圖1.12）³⁰。

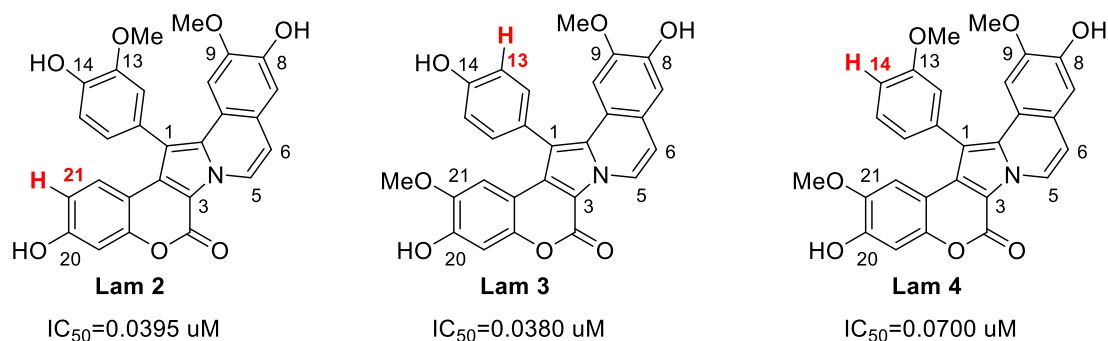


圖1.12、Lam D與其衍生物對腫瘤細胞之細胞毒性的活性

C-20以氫取代的Lam 5， IC_{50} 為0.8500 μ M，與Lam D相差81倍。

在Lam 6中，C-8、C-14同時以甲氧基取代時， IC_{50} 為2.5 μ M，則相差238倍，另外根據前述結果可知C-14取代對活性影響不大，相較之下C-8取代對活性較具影響。而Lam 7是將Lam D的C-20、C-21與C-14同時被取代時， IC_{50} 大於100 μ M。由圖1.12可知C-14、C-21對活性影響不大，而C-20取代會影響活性³⁰。

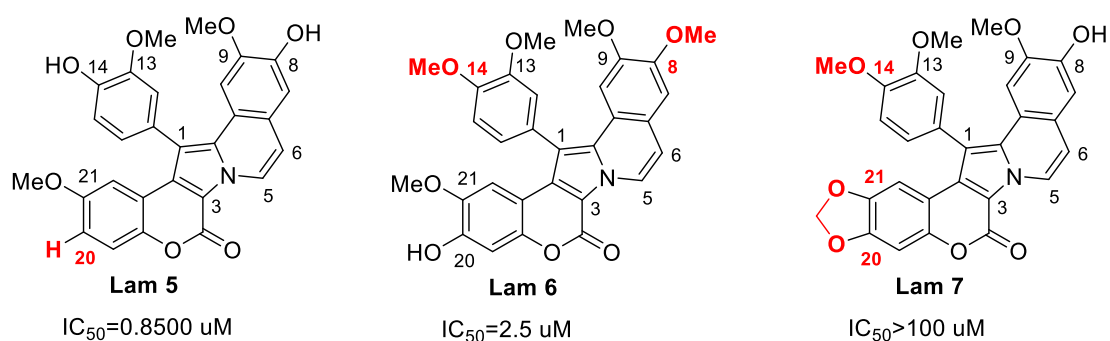


圖1.13、Lam D與其衍生物對腫瘤細胞之細胞毒性的活性

第二章、研究動機

由於 Lam D 在片螺素系列中突出的生物活性，近年受到各界廣泛地關注，根據相關研究發現，C-8 以及 C-20 的羥基有重要的活性，而 C-14 的羥基和 C-13 與 C-21 的甲氧基團對活性的影響較小³¹。

Lam D 的 IC_{50} 為 $0.0105 \mu\text{M}$ ，當 C-8 和 C-14 的羥基被取代為甲氧基團時 IC_{50} 為 $2.5 \mu\text{M}$ ，差了 238 倍，而當只有 C-14 的羥基被取代成氫基時 IC_{50} 為 $0.07 \mu\text{M}$ ，只差 6 倍，證明 C-8 的羥基對 Lam D 的活性扮演了舉足輕重的角色³⁰（圖 2.1）。

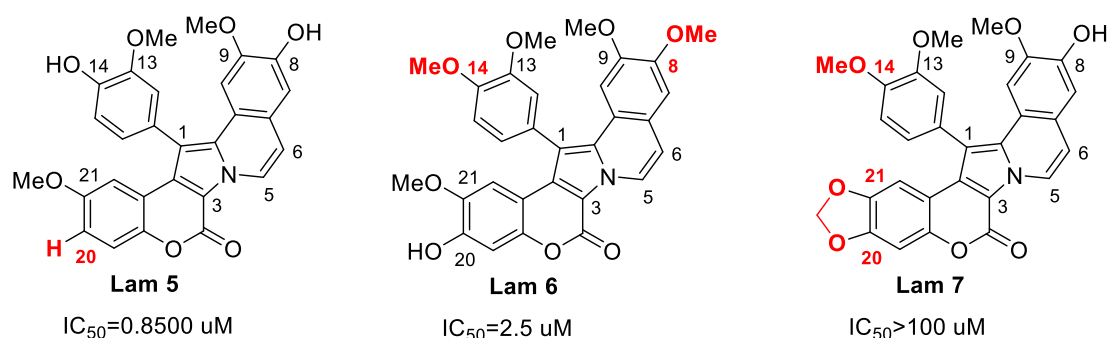


圖 2.1、Lam D、Lam 6 及 Lam 4 的結構

在 Lam 5 中，C-20 的羥基被氫取代，其 IC_{50} 為 $0.85 \mu M$ ，與 Lam D 相差 81 倍，由此可知 C-20 的羥基對 Lam D 的活性具有相當程度的影響³⁰（圖 2.2）。

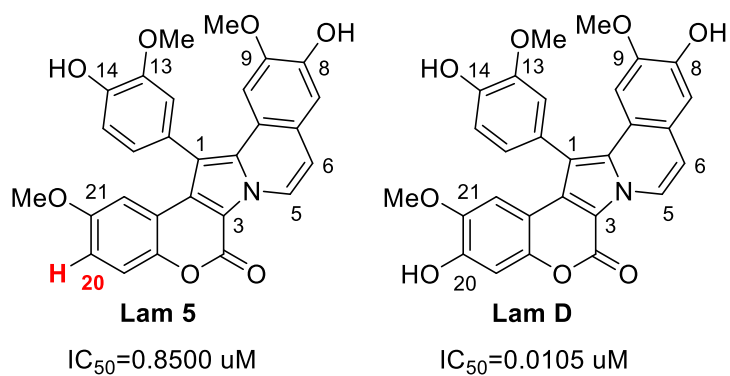


圖 2.2、Lam 5、Lam D 的結構

誠如文獻結果所述，在片螺素骨架中 C-8 以及 C-20 的羥基對活性影響很大，所以本研究期望合成具有 C-8、C-20 的羥基，並將 C-9、C-13、C-21 的甲氧基團同時移除的三去甲氧基片螺素 D，並探討其取代基對於活性的影響。此外，一直以來合成片螺素 D 的步驟繁複且產率不盡理想，而本實驗室已成功開發出合成片螺素 D 的方法且更具原子經濟效益，因此想藉由本實驗室的合成步驟得到目標產物並將產率提高。根據本實驗室得合成方法可藉著全合成的方式合成片螺素 D：

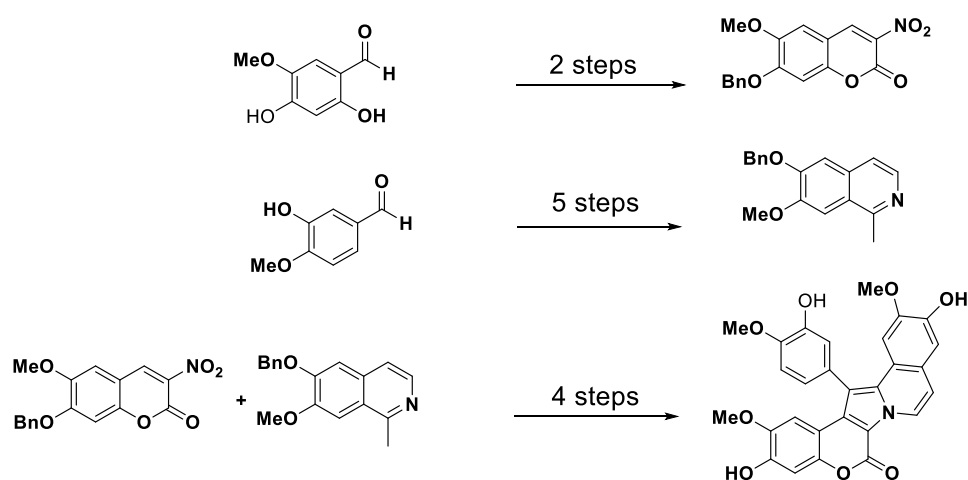


圖 2.3、Lamellarin D 之合成途徑

本實驗室設計出三去甲氧基片螺素D，藉由將9、13、21號位置的甲氧基將其變成未有取代基對於生物活性之研究

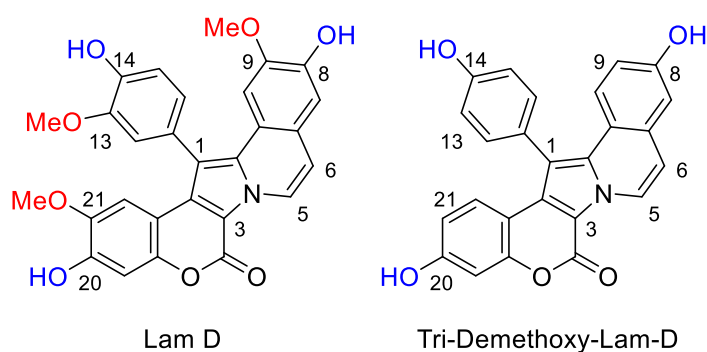


圖2.4、片螺素D以及去三甲氧基片螺素D的結構

片螺素 D (Lamellarin D, Lam D)具有高度抗癌活性，但其合成步驟冗長，於此次研究中期望能夠提升片螺素 D 的合成效率，因此我們嘗試利用片螺素 D 三甲基醚作為起始物，以氧甲基的去保護試劑控制當量數來進行選擇性去保護以此來獲得片螺素 D。

此外，由於片螺素D中雙氧為鄰位而萘醌衍生物之雙氧為對位，所以我們嘗試合成片螺素D三甲基醚的類似物(萘醌三甲基醚衍生物)欲探討其與片螺素D的選擇性及藥性是否類似。

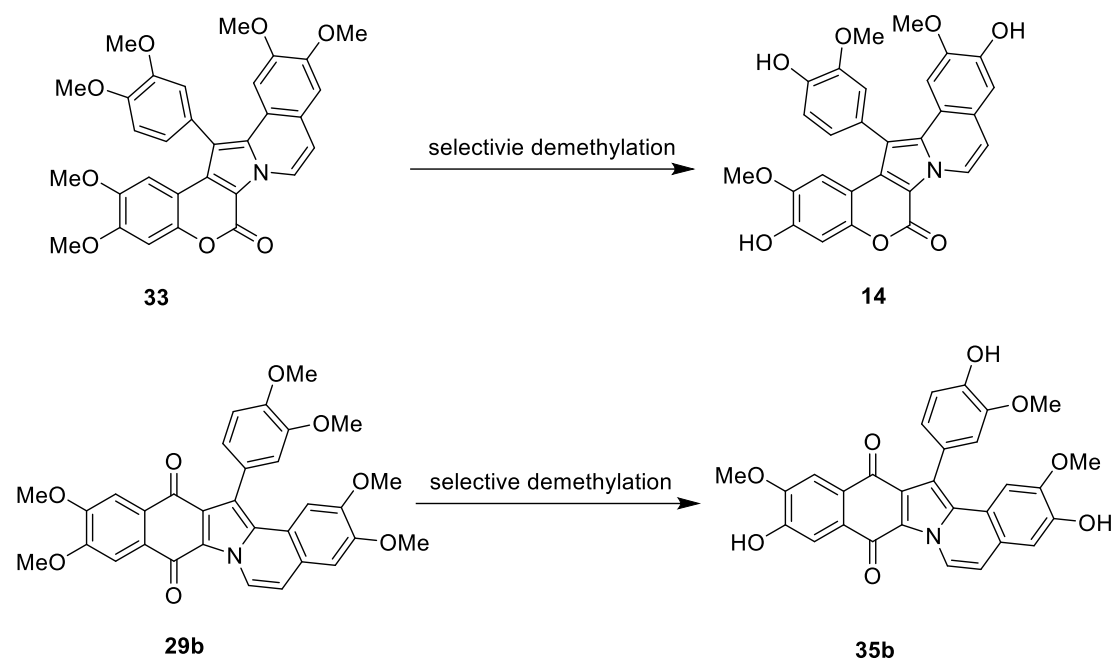


圖2.5、片螺素D三甲氧基以及其類似物

第三章、結果與討論

本實驗以合成香豆素及異喹啉稠合之片螺素為主要目的，使用不同之催化劑去尋找合成最佳條件並進而探討反應機構，可利用回推反應途徑，首先各別合成出香豆素化合物**E**和甲氧基異喹啉化合物**D**。接著，甲氧基取代基之香豆素化合物**A**和甲氧基異喹啉化合物**B**進行耦合而得化合物**9b**，再進行溴化反應的到化合物**19**。接著進行suzuki coupling得到化合物**21**最後經由 BBr_3 進行去甲基化得到最終產物化合物**22**

本實驗以合成三去甲氧基片螺素**D**為主要目的，使用上述合成方法為基礎來合成，全合成方法如下：

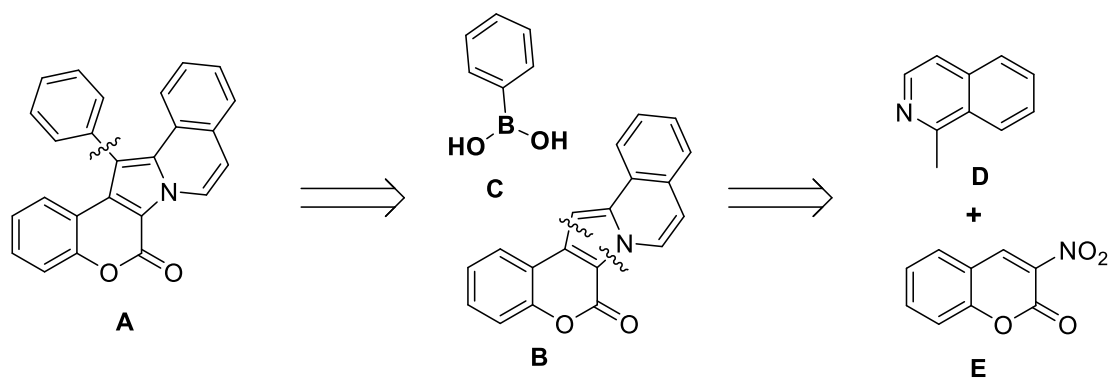


圖3.3、化合物**A** 之逆合成分析

3.1 設計3-硝基香豆素衍生物之合成

首先使用市售的2-羥基-4-甲氧基苯甲醛 (**14**) 溶於苯並加入硝基乙酸乙酯(ethyl nitroacetate)，攪拌5分鐘後加入哌啶(piperidine)使用 Dean-Stark 裝置進行，迴流反應10小時環化形成7-甲氧基-3-硝基香豆素(**3b**)。

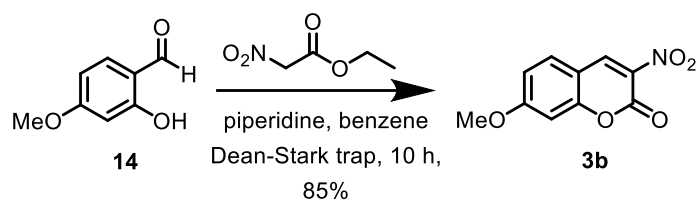


圖 3.3、7-甲氧基-3-硝基香豆素(**3b**)之合成

3.2 設計異喹啉衍生物之合成

7-甲氧基-3-硝基香豆素(化合物7)為三去甲氧基片螺素D耦合反應的其中一個起始物，其合成步驟如圖3.4所示：

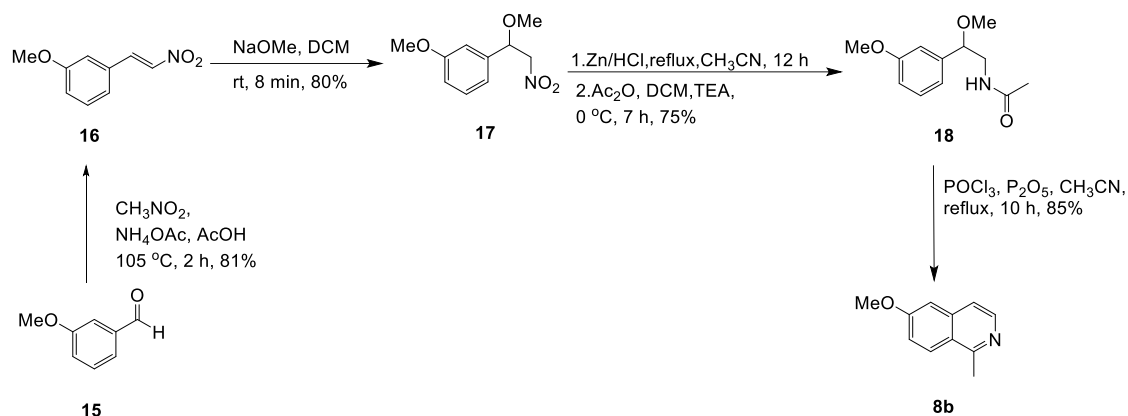


圖3.4、7-甲氧基-3-硝基香豆素(化合物8b)

首先將3-甲氧基苯甲醛(化合物15)與醋酸銨溶於醋酸後，再滴入硝基甲烷，加熱至 100°C 反應2小時，進行Henry reaction可獲得3-methoxy- β -nitrostyrene(化合物16)。第二步是進行加成反應，將化合物16溶在二氯甲烷中再滴入新鮮的甲醇鈉溶液在室溫下反應8分鐘，使用醋酸中和來終止反應可得到化合物17，第三步是將化合物17溶於乙腈中利用鋅催化進行還原反應，可取得還原中間物，再將中間物溶於二氯甲烷於冰浴下滴入三乙氨和醋酸酐迴流反應13個小時，可得到化合物18，最後將化合物18溶於乙腈中加入三氯氧磷進行Bischler-Napieralski環化反應可以獲得6-甲氧基-1-甲基異喹啉(化合物8b)64.3%，如果在反應中添加五氧化二磷可將產率提升至94%。

3.3 設計片螺素 D 衍生物之合成

設計潛在抗癌藥物片螺素D衍生物-三去甲氧基片螺素D種合成路徑

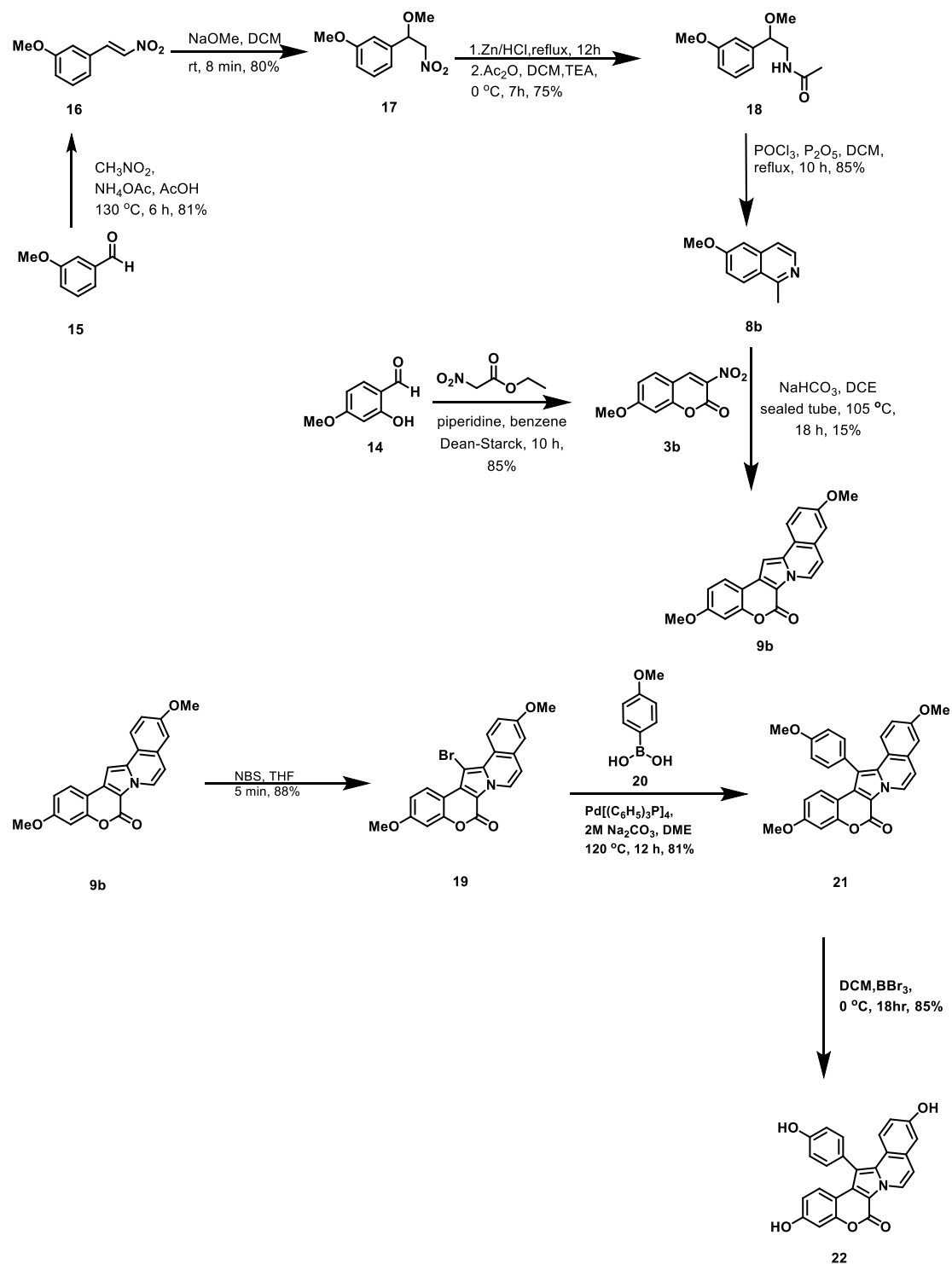


圖3.5 、三去甲氧基片螺素D(化合物22)之合成途徑

首先將6-甲氧基異喹啉(化合物**8b**)、7-甲氧基-3-硝基香豆素(化合物**3b**)和碳酸氫鈉溶於DCE置入密封管，於105 °C反應12小時進行耦合，並根據氫譜推測為化合物**9b**。第二步將化合物**9b**經溴化反應得到化合物**19**，接著透過Suzuki Coupling得到化合物**21**，最後經由 BBr_3 脫去保護基預期可以得到去三甲氧基片螺素D(化合物**22**)。其中關鍵步驟-Grob Coupling Reaction的產率較低，且在嘗試各種條件後，產率達到23%。經過多次嘗試之後得知此反應不適合大量進行，進行大量的反應會使產率下降。

3.4 設計萘醌二甲基醚衍生物之合成

原先我們所設計的合成方法是根據Kumary在2017³³所發表的文獻所設計，使用化合物**27a**和化合物**28**進行反應，推測其可能的反應機構有兩種：(1)使用鹼先將C-13號位置碳上的氫(最酸的氫)進行去質子化或是(2)以路易斯酸形成enamine，再與化合物**27a**上進行親核基加成或取代，接著進行環化反應並脫去氯離子，得到目標產物萘醌衍生物， **29a**。

按照設計的反应條件，嘗試使用 K_2CO_3 、 $NaHCO_3$ 、 CS_2CO_3 、 NaH 、TEA等有機鹼或無機鹼在開放系統下都無反應，我們亦嘗試使用 p -TsOH、 $AlCl_3$ 、 $SnCl_2$ 等Lewis acid，結果仍無反應(圖3.5)。

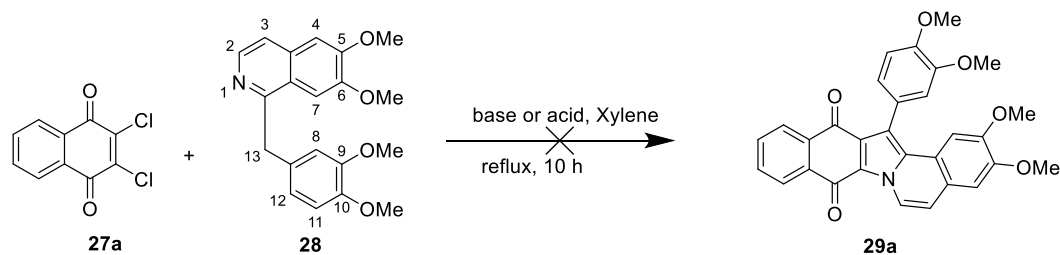


圖3.6、萘醌二甲基醚衍生物(化合物**29a**)之合成

由於在開放系統中反應皆無進行，而部分文獻指出在於密閉系統，利用壓力促使反應順利進行，所以嘗試使用密閉系統進行反應，將化合物**27a**與化合物**28**於鹼性條件下，以二甲苯為溶劑於密閉管中加熱進行反應18小時，進行反應的確認，得到萘醌二甲基醚衍生物**29a**，另外先前有文獻³²報導化合物於反應中會進行重排使得對位雙酮經過重排變為鄰位雙酮(圖3.7)。

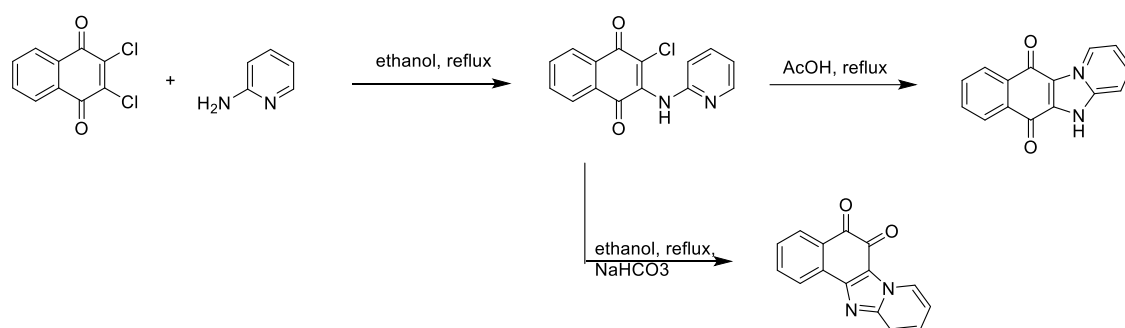


圖3.7、文獻中萘醌衍生物重排之反應

除了¹H NMR之外利用X-ray晶體繞射確認化合物**29a**之結構。

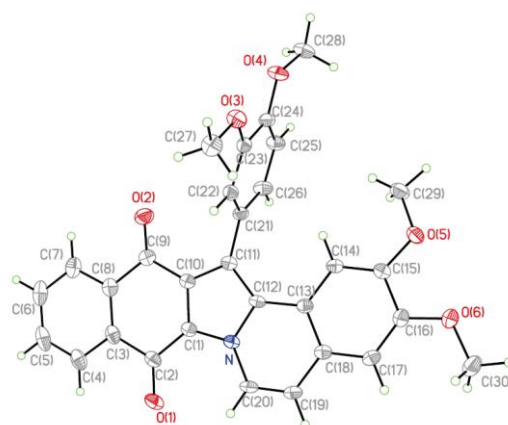


圖3.8、化合物**29a** X-ray 晶體繞射結構圖

化合物**27a**與化合物**28**反應的產率極低，推測是因為化合物**27a**與罌粟鹼(**28**)的立體阻礙太大，影響其親核基加成及環化反應(圖3.9)。

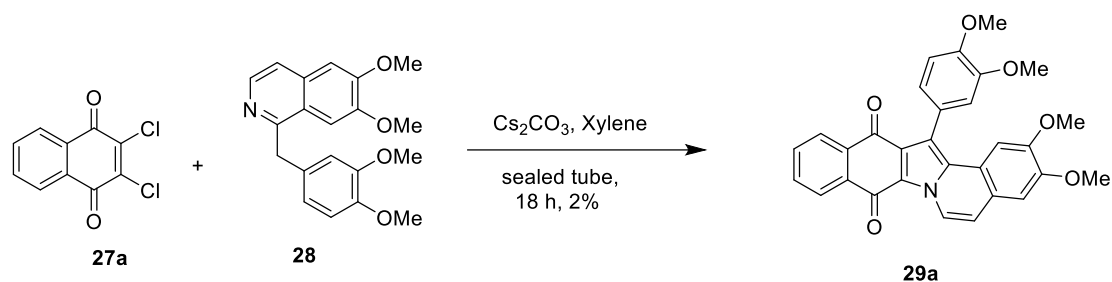


圖3.9、化合物**29a**合成途徑

因此將化合物**27a**改成立體障礙較小的1,4-萘醌(**27b**)與罌粟鹼及 Cs_2CO_3 溶於對二甲苯放入密閉管中進行反應，得到萘醌二甲醚衍生物**29a**，產率從2%提升至15%(圖3.10)。

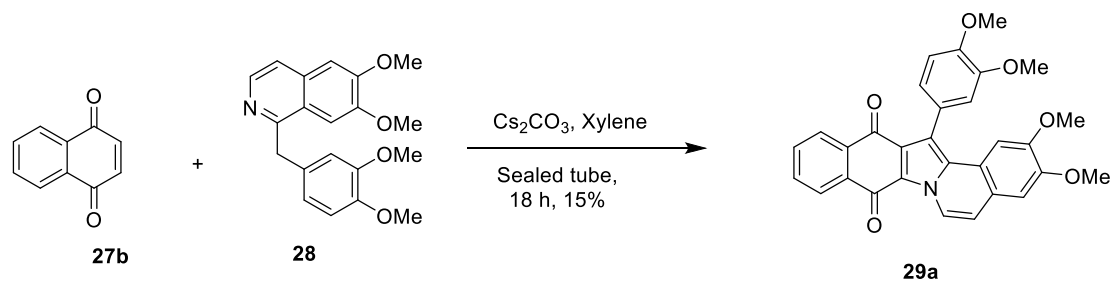


圖3.10、化合物**29a**合成途徑

3.5 設計萘醌三甲基醚之合成

依照上述的合成，可以獲得含有四個甲氧基的萘醌衍生物化合物**29a**，但是為了嘗試合成片螺素D類似物需要含有六個氧甲基的萘醌三甲基醚衍生物，所以根據以下的方法合成6,7-二甲氧基萘醌(**27c**)。

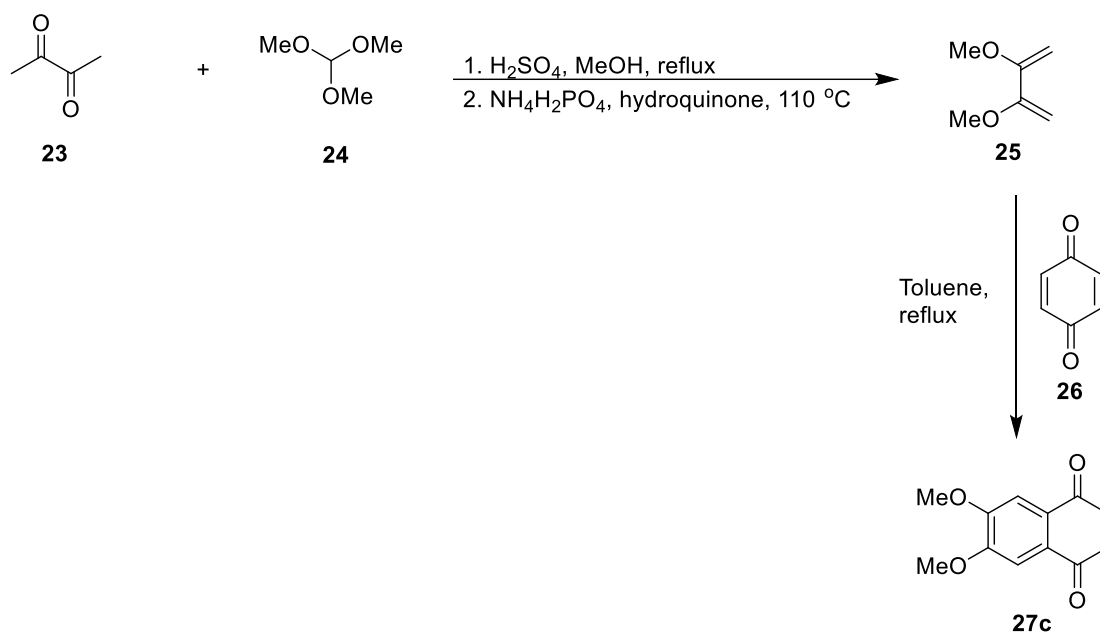


圖3.11、6,7-二甲氧基萘醌(**27c**)合成途徑

將丁烷-2,3-二酮(**23**)與原甲酸三甲酯(**24**)溶於無水甲醇加入硫酸，迴流反應18小時，進行蒸餾可獲得中間物，再將蒸餾得到的中間物接著加入 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ 和氫醌，再進行減壓蒸餾可得到2,3-二甲基-1,3-二烯(**25**)。將苯醌溶於無水甲苯加入2,3-二甲氧基丁-1,3-二烯(**26**)，

並將混合物在氮氣下迴流反應40小時進行Diels-Alder反應，可得6,7-二甲氧基萘醌(化合物**27c**)，將其與罌粟鹼(**28**)溶於二甲苯並於密閉系統中進行反應，所得結果可以獲得**29b**產率為3%，經過許多測試後，得知此反應在於鹼性條件下反應性不佳。

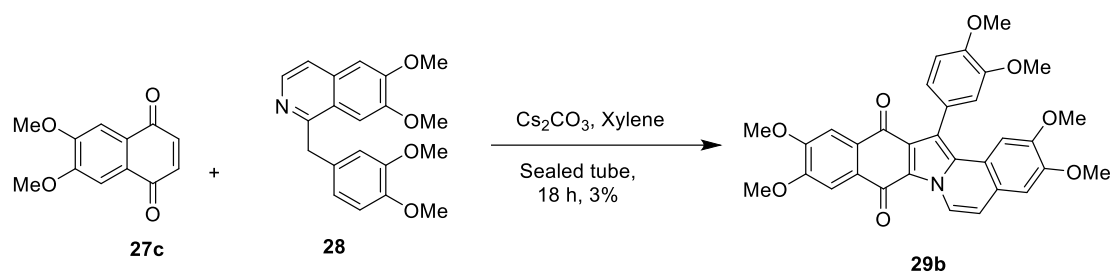


圖3.12、化合物**29b**於鹼性條件下之反應

所以嘗試與Lewis acid進行反應，進行一系列Lewis acid溶的測試進而挑選出對於此反應適合的Lewis acid，由於6,7-二甲氧基萘醌(**27c**)合成不易，所以優先採用1,4-萘醌(**27b**)進行反應條件的優化。

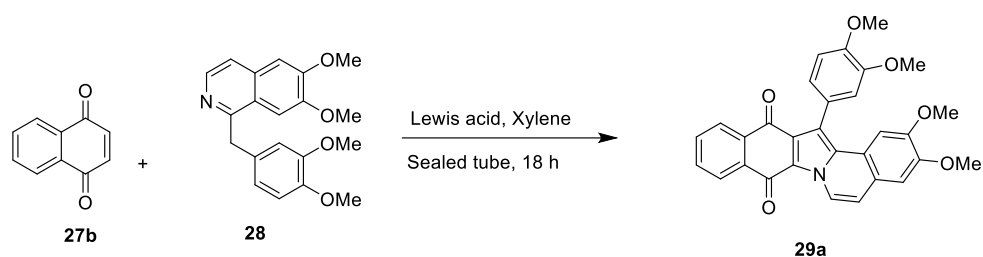


圖3.13、化合物**29a**於酸性條件下之反應

接著嘗試許多路易士酸欲挑選出相對適合此反應的催化劑，嘗試一系列的路易士酸，可從**Table3.1**得知ZnCl₂和*p*-TsOH是相對適合此反應的催化劑。

Table3.1、催化劑之反應最佳化測試

entry	catalyst	eq.	yield (%)
1	ZnCl ₂	0.2	42
2	SnCl ₂	0.2	30
3	<i>p</i> -TsOH	0.2	40
4	AlCl ₃	0.2	18

將ZnCl₂、*p*-TsOH作為催化劑於密閉管中進行6,7-二甲氧基萘醌(化合物**27c**)與罌粟鹼(化合物**28**)的反應，純化後產率分別為31.2%以及20.4%。在1,4-萘醌(化合物**27b**)和6,7-二甲氧基萘醌(化合物**27c**)的催化劑測試後，得知ZnCl₂與*p*-TsOH在1,4-萘醌的反應結果無差別，但是在6,7-二甲氧基萘醌反應結果得知ZnCl₂擁有較好的產率，之後統一使用0.2當量的ZnCl₂進行反應的催化。

接著使用ZnCl₂進行不同溶劑的測試 (Table 3.2)，經過測試後發現DCE和Xylene對於此反應有相對好的產率，最終選擇使用DCE作為溶劑是因為Xylene沸點高不易除去。

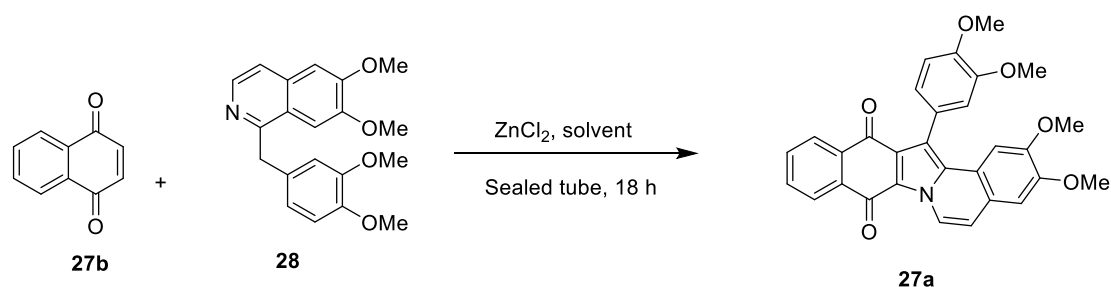


圖3.14 化合物**29a**合成途徑-溶劑條件測試

Table3.2、溶劑之反應最佳化測試

entry	Reaction condition	yield (%)
1	Toluene/Sealed tube	10
2	Xylene/Sealed tube	40
3	1,4-dioxane/Sealed tube	34
4	DCE Sealed tube	42

先前使用2,3-雙氯-1,4-萘醌(化合物**27a**)與罌粟鹼(化合物**28**)進行反應，發現由於立體障礙太大導致反應產率過低，所以使用密閉管來進行反應，後來將2,3-雙氯-1,4-萘醌改為1,4-萘醌後克服立體障礙的問題，猜測是否不需要使用密閉管這種相對劇烈的反應條件，因此以化合物**27b**迴流以及密閉管之反應條件比較，得到化合物**29a**的產率分別為38%及42%。最終選擇的反應條件是催化劑為ZnCl₂、溶劑為DCE、迴流，之後根據此反應條件進行化合物**29b**的合成，所得產率為31%。

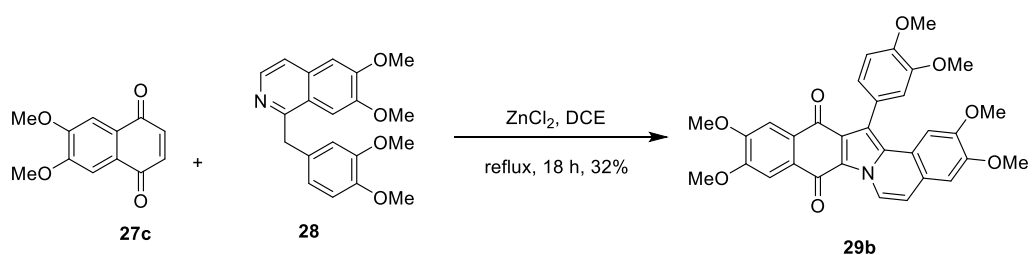


圖3.15 化合物**29b**合成途徑

3.6 片螺素 D 三甲基醚之選擇性去保護研究

Lamellarin D Trimehtylether的合成方法如下：

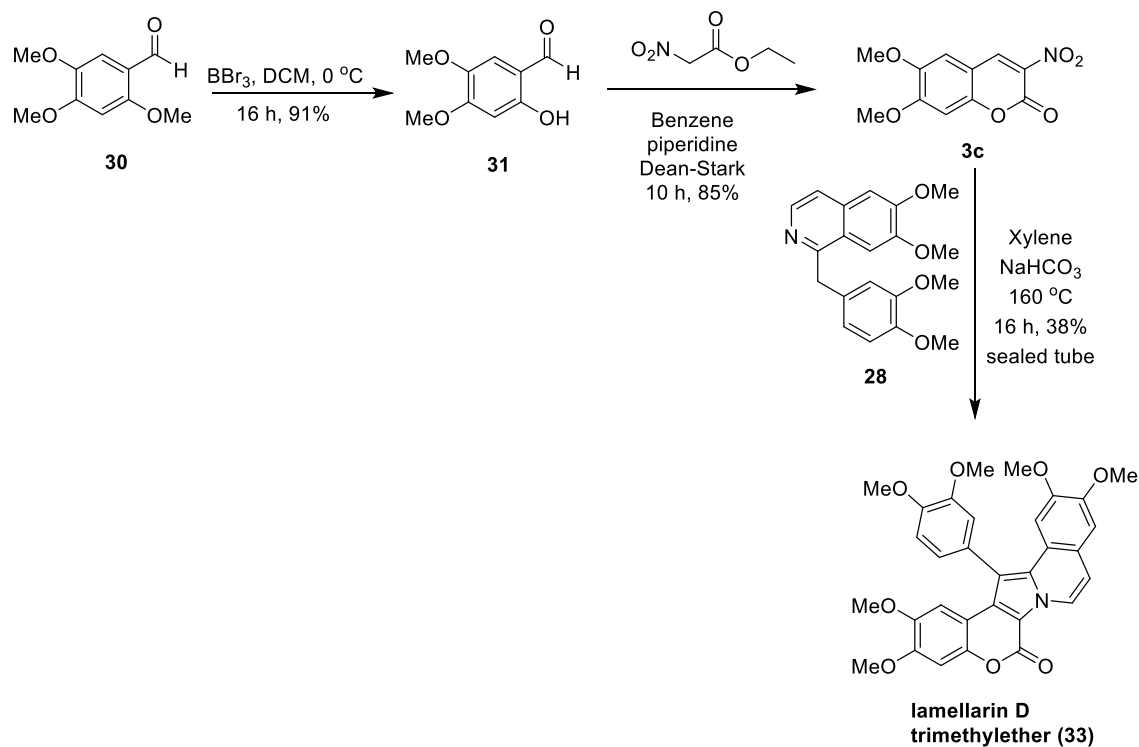


圖3.16、lamellarin D trimethylether之合成

2,4,5-三甲氧基苯甲醛(化合物30)溶於二氯甲烷中充入氮氣置於 0°C 下，加入 BBr_3 (1.0M的二氯甲烷溶液)，深色混合物在室溫下攪拌18小時。即可得化合物31，接著將其溶於苯中並加入2-硝基乙酸乙酯以及哌啶使用Dean-Stark 裝置進行反應，迴流反應10小時環化形成6,7-甲氧基-3-硝基香豆素(化合物3c)，接著在鹼性條件下與罌粟鹼(化合物28)進行耦合反應，混合物經過分離純化之後可得Lamellarin D Trimehtylether。

設計的方法是希望利用片螺素D三甲基醚進行選擇性去保護，使用對於氧甲基去甲基化試劑 AlCl_3 與 BBr_3 ，希望通過試劑的當量數來控制選擇性去甲基化。

首先我們先嘗試使用 AlCl_3 ，原因是因為 AlCl_3 為固體可以精準控制加入的當量數以避免產生誤差。

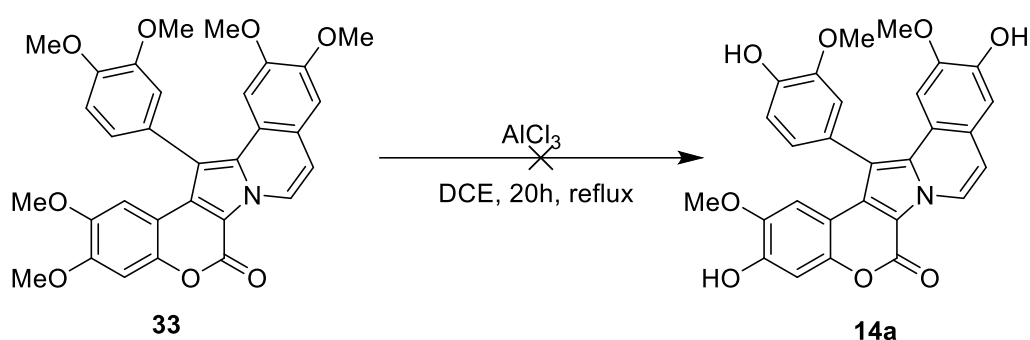
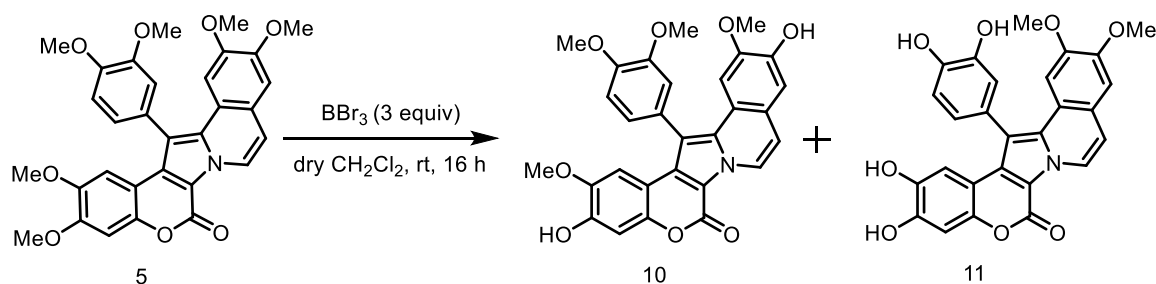


圖3.17、使用 AlCl_3 進行片螺素D三氧甲基的選擇性去甲基化

以 AlCl_3 作為選擇性去甲基化的試劑，並將 AlCl_3 的當量數控制在1-10 當量，由於實驗室中已經利用全合成的方法，得到片螺素D，所以每個測試反應的混合物皆可利用TLC來確認是否得到與片螺素D標準物相同極性的化合物，由 AlCl_3 當量數的測試結果得知，起始物皆無法完全皆被消耗且於反應後，獲得三個產物接著進行光譜分析結果得知是混合物性由此可知 AlCl_3 並非具有選擇性去甲基化的試劑

接著我們嘗試使用另外一種試劑， BBr_3 ，進行一連串控制當量數的實驗，由於遭遇起始物片螺素D三甲基醚製備不易，及 BBr_3 取樣不易(易揮發)等問題，將起始物的量控制在20-30mg，並固定 BBr_3 的量於0.2 mL，利用起始物變成變因來控制當量數。我們將 BBr_3 控制在1-5當量進行測試，當反應在1-2當量時，起始物並未消耗完，可以從TLC得知，獲得的兩個產物，根據標準物的比較下，我們可以知道並非目標產物片螺素D。

接著我們嘗試使用3-5當量的 BBr_3 ，當以3當量 BBr_3 進行反應可獲得一個主要的產物且與一個，純化後，由 ^1H NMR可知道此主要產物具有四個甲氧基，判斷其為兩個氧甲基去甲基化的產物，但光以 ^1H NMR卻無法推測出進行反應的位置，我們試著將產物結晶，很可惜的是尚未成功。



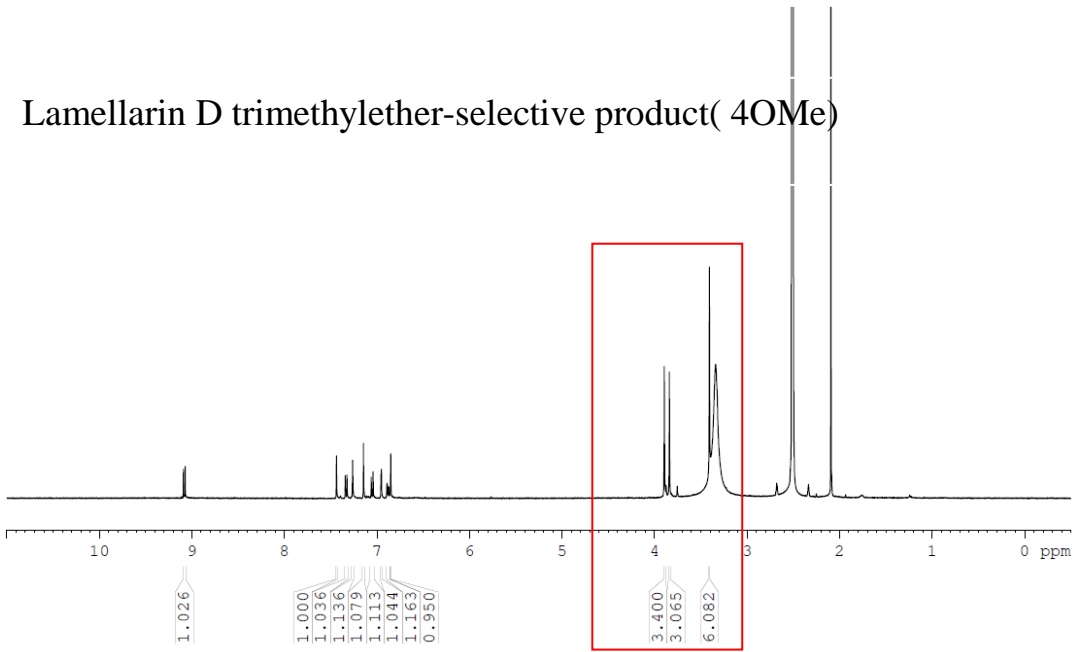
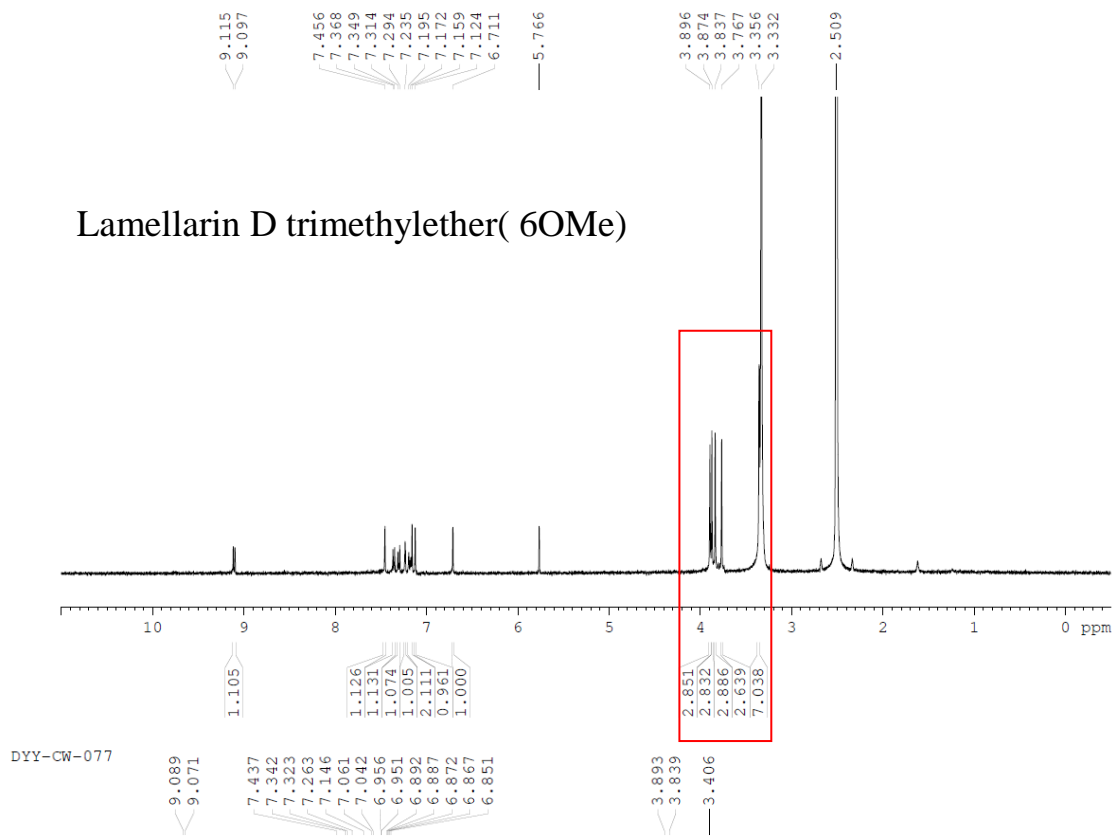


圖3.18、3當量 BBr_3 選擇性去甲基化之結果

最初推測是最外側兩個位置進行反應，而從文獻中得知化合物**34**可溶於二氯甲烷，而我們所得到的產物無法溶於二氯甲烷，所以並非外側的位置(化合物**14b**)。

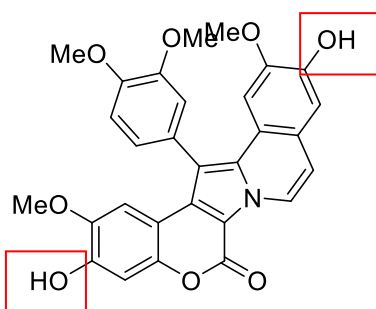


圖3.20 文獻中化合物**14b**之結構

次要產物經由¹H NMR鑑定結果得知為四個去甲氧基之產物。

圖3.19、使用BBr₃進行片螺素D三甲基醚的選擇性去甲基化

3.7 萘醌三甲基醚衍生物之選擇性去保護研究

根據片螺素D三甲基醚之選擇性去保護研究結果得知使用 BBr_3 是具有選擇性的效果, 接著嘗試使用萘醌二甲基醚衍生物與萘醌三甲基醚衍生物利用3當量的 BBr_3 進行選擇性去甲基化, 實驗結果得知無法分離。

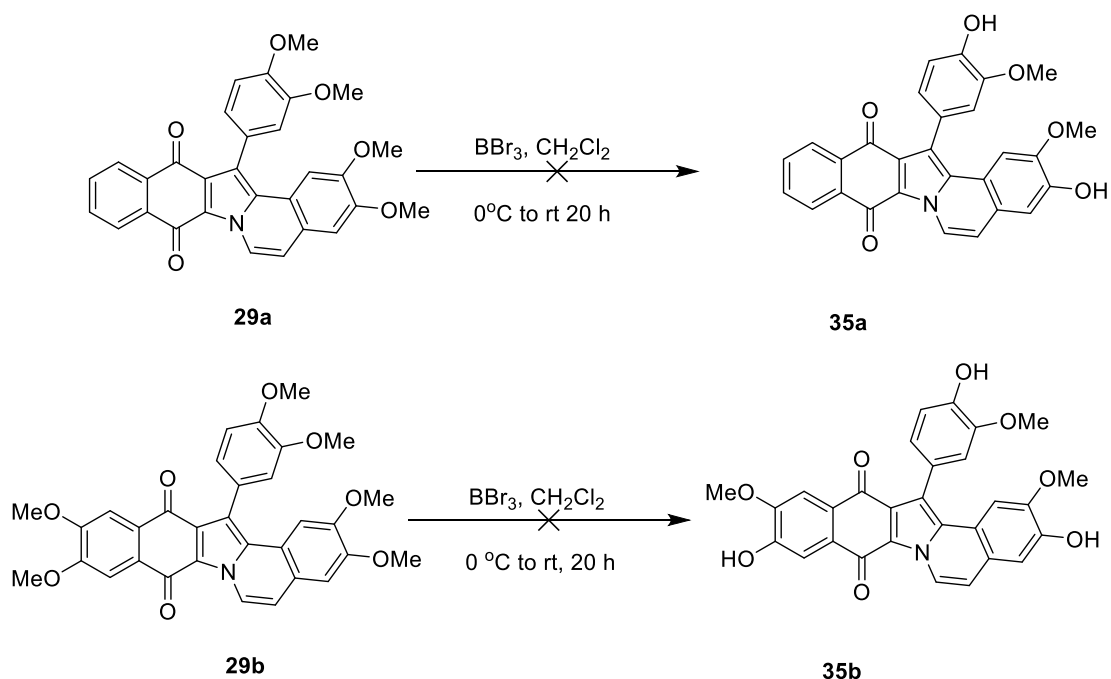


圖3.21、化合物26和化合物27進行選擇性去甲基化

接著使用18當量(過量)BBr₃進行完整的去甲基化，順利地得到完全去甲基化的化合物**35c**和化合物**35d**。

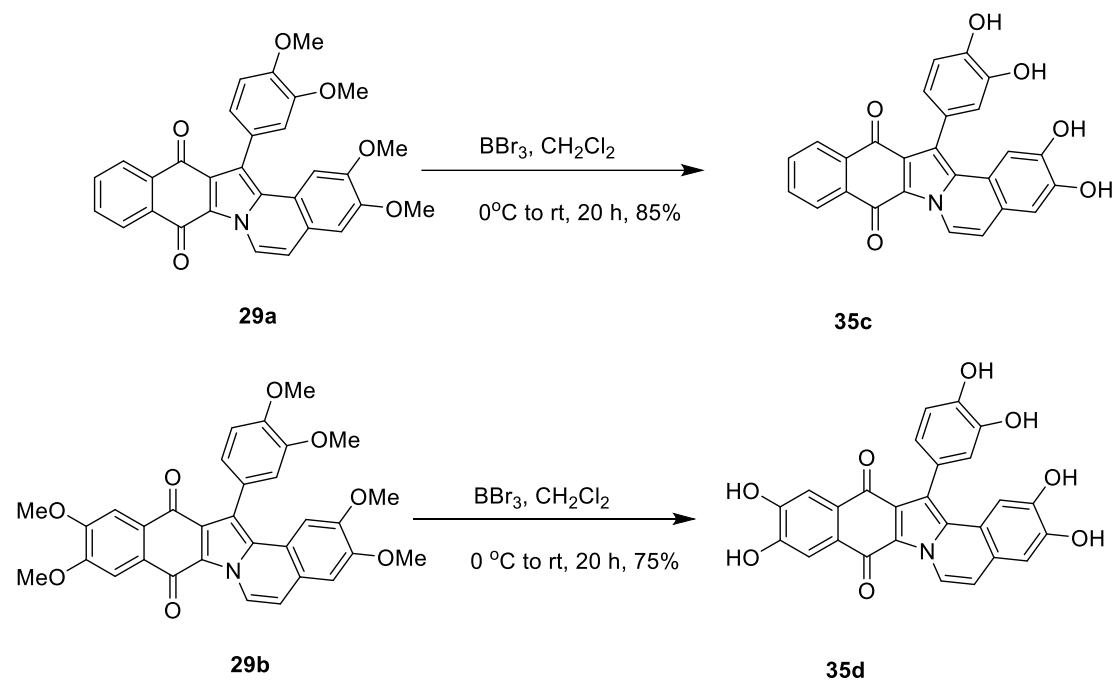


圖3.22、化合物**29a**和化合物**29b**進行完整去甲基化

第四章、結論

通過合成片螺素D三甲基醚與萘珉三甲基醚衍生物過程可以知道，雖然兩者的立體結構類似，通過反應條件中可以了解到兩個分子的特性還是有所區別的，片螺素D三甲基醚在於鹼性條件下有較高產率，萘醌三甲基醚在於酸性條件下有較佳的產率。已經證明片螺素D的去甲基化三甲基醚是通過使用控制 BBr_3 的當量數來進行選擇性去甲基化的控制，經過一連串的測試證明是具有選擇性但是尚未將確定結構為何。我們也使用相同的反應條件去進行萘醌三甲基醚衍生物。但結果證明萘醌三甲基醚衍生物不具有選擇性去甲基化的性質。

第五章、實驗部分

5.1 儀器設備及試藥來源

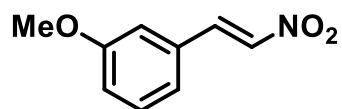
1. 氫核磁共振光譜使用 Bruker Ascend 400 (400MHzSolars System)，
碳核磁共振光譜使用 Bruker Ascend 400 (100 MHzSolars System)
核磁共振光譜儀測定。測試樣品用氘氯仿 (CDCl_3) 為溶劑，以
四甲基矽烷 (Tetramethylsilane) 為內部基準 (Internal Standard)。
化學位移以 ppm 為單位，J 代表偶和常數 (Coupling Constant)，
單位為 Hz。分裂形式 (Splitting Pattern) 定義如下：s 表單峰
(Singlet)；d 表雙重峰 (Doublet)；t 表三重峰 (Triplet)；q 表四
重峰 (Quartet)；Quintet 表五重峰；m 表多重峰 (Multiplet)。
2. 色層管柱分離 (Column Chromatography) 使用德國默克藥廠
(E.Merck) Silica gel 60 (230-400 Mesh) 型矽膠。
3. 薄層色層分離 (Thin Layer Chromatography) 使用德國默克藥廠
Silica gel 60 F254 型薄層色層分離片。利用紫外光燈 (UV Light)
直接觀察。
4. 減壓濃縮使用 Buchi R114 迴旋蒸發儀和 SIBATA WJ-20 循環水流
抽氣儀，室溫下真空度約為 25mmHg。
5. 有機合成所使用的一般試藥均購自日本東京化成工業株式會社
(TCI)、英國 Lancaster、美國 Fisher、Alderich 及 Janssen 藥廠。

反應、萃取及沖提使用溶劑如正己烷、乙酸乙酯、二氯甲烷均為層析級，購自美國 Tedia 藥廠。試劑及溶劑除經特別註明外，均購入後直接使用。

6. 熔點測定使用 MEL-TEMP II 熔點測定儀，溫度未經校正。

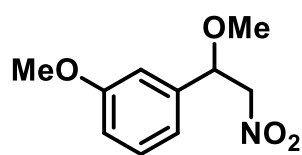
5.2化合物的合成

(*E*)-1-methoxy-3-(2-nitrovinyl)benzene (16)



將化合物**15**(1 g, 7.34 mmol)與醋酸鉍(622.78 mg, 8.08 mmol)抽真空15分鐘並回填氮氣後，將其溶於醋酸(36 mL)溶解，並滴加硝基甲烷(1.12 g, 18.36 mmol)攪拌均勻，加熱至105 °C反應1.5小時，反應結束後，加水使固體沉澱，經抽氣過濾即可得到產物為米色固體；產率 81%。R_f = 0.7 (30% EtOAc/hexane)；mp 91-92 °C；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.97 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 2H), 3.85 (s, 3H)；¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 160.1, 139.1, 137.3, 131.3, 130.4, 121.8, 118.0, 114.0, 55.4.

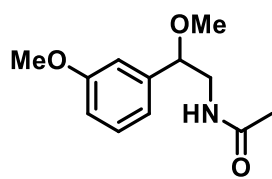
1-methoxy-3-(1-methoxy-2-nitroethyl)benzene(17)



將化合物**16**(1.0 g, 5.58 mmol)抽真空15分鐘並充氮氣後，溶於除水的二氯甲烷25 mL，並加入飽和的甲醇鈉(2 mL)攪拌反應8分鐘，再加入的醋酸3 mL終止反應並攪拌10分鐘，接著用萃取的方式移除水層雜質，濃縮有機層並用管柱層析法純化，產物為淡黃色液體；產率 80%。R_f = 0.6 (20% EtOAc/hexane)；¹H NMR (CDCl₃,

400 MHz) δ 7.34-7.30 (m, 1H), 6.94 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 6.91-6.89 (m, 2H), 4.92 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H), 4.59 (dd, $J = 12.8, 10.4$ Hz, 1H), 4.39 (dd, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.28 (s, 3H) ^{13}C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 160.2, 137.6, 130.2, 119.0, 114.6, 112.1, 80.4, 80.0, 57.2, 55.3.

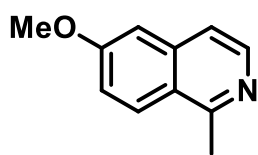
N-(2-methoxy-2-(3-methoxyphenyl)ethyl)acetamide(18)



將化合物17(500 mg, 2.37 mmol)溶於的乙腈20 mL後，加入磨碎的鋅粉(1.0 g)攪拌10分鐘，在冰浴下加入鹽酸1.5 mL將溶解鋅粉，加熱至100 °C反應16小時。反應結束冷卻後，使用抽氣過濾移除反應時產生的固體，再將濾液濃縮後用二氯甲烷溶解再加入水，加入少許的鹽酸使pH值為1，萃取移除有機層的雜質並保留水層，再將水層用20%氫氧化鈉水溶液校正pH值為7，萃取保留有機層，濃縮後其中間物(500 mg, 2.76 mmol)抽真空並上氮氣，使用乾燥的二氯甲烷25 mL將其溶解，將溫度控制於-5 °C時，加入三乙胺(1.4 mL, 6.34 mmol)和乙酸酐(0.75 mL, 3.31 mmol)，待溫度回到室溫後，加熱至60 °C反應17小時，待反應結束冷卻後，使用萃取方式移除三乙胺，濃縮有機層，產物為黃色稠狀物，產率 75%。 $R_f = 0.5$ (100% EtOAc); ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.24 (td, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.83-6.80 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 4.20 (dd, $J = 8.8, 4.0$ Hz,

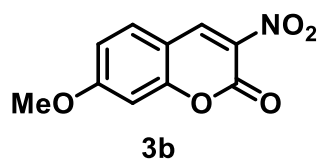
1H), 3.78 (s, 3H), 3.66 (ddd, $J = 14.0, 7.6, 4.0$ Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.15 (ddd, $J = 14.0, 8.8, 4.0$ Hz, 1H), 1.96 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 170.2, 159.8, 140.8, 129.7, 119.0, 113.6, 112.0, 82.2, 56.8, 55.2, 45.7, 23.3.

6-methoxy-1-methylisoquinoline(8b)



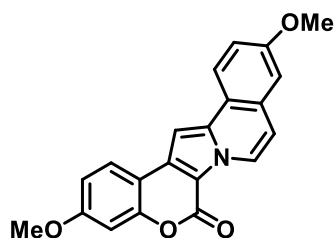
將化合物**18**(600 mg, 2.69 mmol)溶於25 mL的乙腈，滴加入三氯氧磷(1 mL, 10.75mmol)確定無放熱後，再加入五氧化二磷(2.3g, 16.12mmol)，加熱至迴流反應21小時後，用冰水中止五氧化二磷反應並以EA萃取(將不純物移除)取水層，將其在冰浴下加入20%NaOH水溶液，將pH調整至12，利用二氯甲烷萃取，有機層濃縮後透過管柱層析法純化，形成產物為咖啡色液體，產率 85%。 $R_f = 0.4$ (50% EtOAc/hexane); $R_f = 0.4$ (100% EtOAc); ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.30 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.19 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.89 (s, 3H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ 160.5, 157.8, 142.4, 137.9, 127.4, 123.1, 119.6, 118.7, 104.7, 55.4, 22.3.

7-methoxy-3-nitrocoumarin(3b)



將化合物**14**(1.0 g, 6.57 mmol)與硝基乙酸乙酯(1g, 7.23 mmol)溶於苯25 mL，再加入3滴的吡啶，使用Dean-Stark 裝置進行反應反應溫度開至迴流12小時，冷卻靜置後固體析出，透過抽氣過濾分離固體及液體，並用正己烷重複刷洗，得到黃色固體，產率 85 %。R_f = 0.7 (50% EtOAc/hexane)；mp 148-150 °C；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.78 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H)

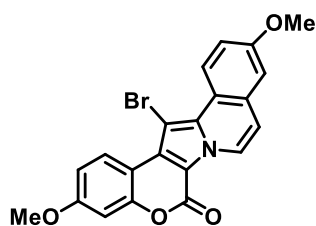
3,11-bis(benzyloxy)-6*H*-chromeno[4',3':4,5]pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolin-6-one(9b)



將化合物**3b**(180.80 mg, 0.817 mmol)與化合物**9b**(118 mg, 0.681 mmol)溶於8 mL的DCE並置於密閉管，再加入碳酸氫鈉(114.46 mg, 1.36 mmol)，注入氮氣5分鐘後，用止瀉帶封住密閉管的管口，放置於鐵盆的油浴鍋，加溫至120 °C反應12小時，反應結束後直接濃縮，並利用管柱層析法純化得到淡黃色固體，產率 30%。R_f = 0.5 (20% EtOAc/hexane). mp; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.14 (d,

$J = 7.6$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H).

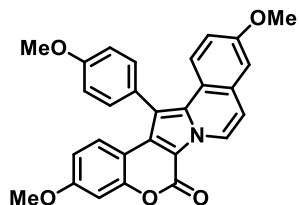
14-bromo-3,11-dimethoxy-6H-chromeno[4',3':4,5]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-6-one(19)



將化合物**9b**(80 mg, 0.231 mmol)溶於THF

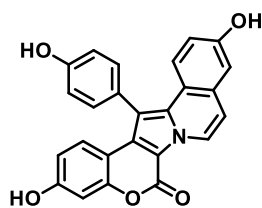
(10 mL)中，在冰浴中(0 °C)攪拌5分鐘，加入NBS(43.35 mg, 0.25 mmol)後在該溫度下反應1小時後，靜置後固體析出，透過抽氣過濾分離固體及液體，再使用少許的Hexane洗滌固體化合物，進行真空乾燥，得黃色固體，產率 90%。 $R_f = 0.5$ (20% EtOAc/hexane); mp ; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.38 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 9.31 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.86 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.24 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.97(s, 1H), 3.92 (s, 1H).

**3,11-dimethoxy-14-(4-methoxyphenyl)-6H-chromeno[4',3':4,5]pyrrolo
o[2,1-a]isoquinolin-6-one(21)**



將化合物**19**(100 mg, 0.235 mmol) 溶在DME(10 mL)中並加入Pd[(C₆H₅)₃P]₄(27.23 mg, 0.023 mmol)和化合物**20**(39.4 mg, 0.259 mmol)放入密閉管中攪拌5分鐘後加入2M Na₂CO₃(3 mL)注入氮氣5分鐘用止瀉帶封住密閉管的管口，放置於鐵盆的油浴鍋，加溫至120 °C反應12小時，反應結束後，使用二氯甲烷萃取移除水層雜質，濃縮有機層並用管柱層析法純化，得到白色固體，產率 84% R_f = 0.5 (20% EtOAc/hexane). mp ; ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.98 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.91(dd, *J* = 9.2 Hz, 2.4Hz, 1H), 6.65(dd, *J* = 8.8 Hz, 2.8Hz, 1H), 4.01(s, 3H) , 3.91(s, 3H) , 3.85(s, 3H)

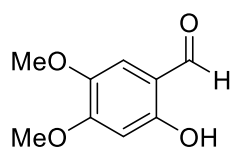
**3,11-dihydroxy-14-(4-hydroxyphenyl)-6H-chromeno[4',3':4,5]pyrrolo
[2,1-a]isoquinolin-6-one(22)**



將化合物**21**(80 mg, 0.177 mmol)溶於二氯甲烷中放置氮氣在於鹽浴中攪拌10分鐘後，使用針筒取BBr₃ (1M solution in

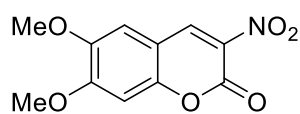
DCM, 0.885 mmol), 攪拌18小時, 加入甲醇和水淬火停止反應, 冷卻靜置後固體析出, 透過抽氣過濾分離固體及液體, 並用正己烷重複洗滌, 可得產物。

2-hydroxy-4,5-dimethoxybenzaldehyde (31)



將化合物**30**(1 g, 5.1mmol)溶於二氯甲烷中放置氮氣在於鹽浴中攪拌10分鐘後, 使用針筒取 BBr_3 (1M solution in DCM, 5.1 mmol), 攪拌18小時, 加入水淬火停止反應, 利用二氯甲烷萃取, 取得有機層加入無水硫酸美乾燥以迴旋濃縮去除溶劑, 經管柱層析純化得白色固體, 產率 92%; mp 168–169 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 11.43 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.85 (s, 3H);

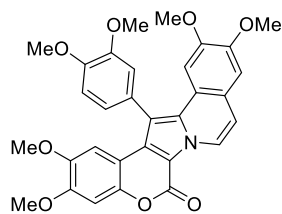
6,7-dimethoxy-3-nitro-2H-chromen-2-one(3c)



將化合物**31**(1.0 g, 5.49 mmol)與硝基乙酸乙酯(876.76 mg, 6.59 mmol)溶於25 mL的苯, 再加入3滴的哌啶, 使用Dean-Stark 裝置進行反應反應溫度開至迴流12小時, 冷卻靜置後固體析出, 透過抽氣過濾分離固體及液體, 並用正己烷重複刷洗, 可得黃色固體, 產率 86%; mp 268–270 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.81

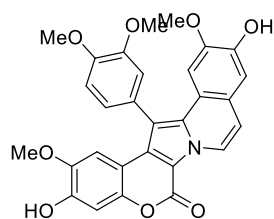
(s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.99 (s, 3H).

14-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,11,12-tetramethoxy-6H-chromeno[4',3':4,5]pyrrolo[2,1-a]isoquinolin-6-one(33)



將化合物7(200.0 mg, 0.796 mmol)與罌粟鹼(297.24 mg, 0.875 mmol)溶於10 mL的DCE並置於密閉管，再加入碳酸氫鈉(133.77 mg, 1.59 mmol)，注入氮氣5分鐘後，用止瀉帶封住密閉管的管口，放置於鐵盆的油浴鍋，加溫至120 °C反應18小時，反應結束後直接濃縮，並利用管柱層析法純化，產率 30 %；mp 298–300 °C ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.11(d, *J* = 7.2Hz, 1H), 7.46(s,1H), 7.36 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.30(d, *J* = 8Hz, 1H) ,7.24(d, *J* = 2Hz,1H), 7.18(dd, *J*=8.0 2.0Hz, 1H), 7.16(s, 1H),7.13(s, 1H), 6.71(s,1H), 3.90(s, 1H), 3.87(s, 3H), 3.84(s, 3H) 3.77(s, 3H), 3.36(s, 6H).

Monomethoxy lamellarin D

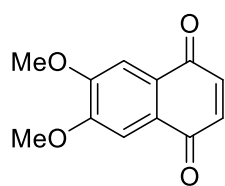


14b

?

將化合物33(20mg,0.036mmol)溶於二氯甲烷中放置氮氣在於鹽浴中攪拌10分鐘後，使用針筒取 BBr_3 (27.76 mg, 0.110mmol) in hexane，攪拌18小時，反應完成水淬火停止反應，使用 NaHCO_3 水溶液進行酸鹼中和，進行萃取後取有機層取得有機層加入無水硫酸美乾燥以迴旋濃縮去除溶劑，經管柱層析純化得白色固體產率 25 %；mp >300 °C $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.08(d, $J = 7.2\text{Hz}$, 1H), 7.44(s,1H), 7.33 (d, $J = 7.6\text{Hz}$, 1H), 7.26(s, 1H), 7.15(s, 1H), 7.05(d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J = 2\text{ Hz}$, 1H),6.88(dd, $J = 8.0, 2.0\text{ Hz}$, 1H), 6.85(s,1H), 3.89(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.41(s, 6H).

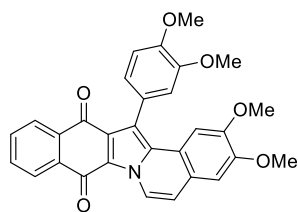
6,7-dimethoxynaphthalene-1,4-dione(27c)



丁烷-2,3-二酮(39 mL, 0.44 mol)，原甲酸三甲酯(148 mL, 1.35 mol)溶於無水甲醇加入硫酸，回流反應18小時。進行蒸餾可獲得中間物，再將蒸餾得到的中間物加入， $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ (56 mg)和氫醌(70 mg)，進行減壓蒸餾可得到2,3-二甲基-1,3-二烯14.4 g (29%)，將苯醌(33.1 g, 0.31 mol)溶於無水甲苯(42 mL)加入2,3-二甲氧基丁

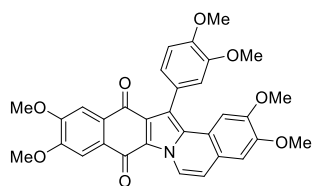
-1,3-二烯，並將混合物在氮氣下迴流反應40小時進行Diels-Alder反應，可得6,7-二甲氧基萘醌，純化得到淡黃色固體的產物；mp 242 °C；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ7.52(s, 2H), 6.90(s, 2H), 4.05(s, 6H).

14-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3-dimethoxybenzo[5,6]indolo[2,1-a]isoquinoline-8,13-dione(29a)



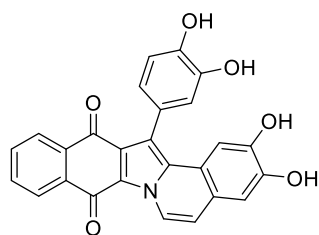
將化合物**27b**(200 mg, 1.26 mmol)與罌粟鹼(515.02 mg, 1.52mmol)溶於10 mL的DCE並置於100mL圓底瓶，再加入ZnCl₂(34.47 mg, 0.252 mmol)，回流反應10小時，反應結束後利用二氯甲烷進行萃取，取得有機層加入無水硫酸鎂乾燥以迴旋濃縮去除溶劑，經管柱層析純化，可得紅色固體，產率 41%；mp 244–246 °C ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.55 (d, *J* = 7.4Hz, 1H), 8.25 (dd, *J* = 7.6Hz, 1H), 8.10 (dd, *J* = 7.6Hz, 1H) 7.70 (td, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.63 (td, *J* = 7.4Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.4Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.4Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 1.6Hz, 1H), 4.00(s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.49 (s, 3H)

14-(3,4-dimethoxyphenyl)-2,3,10,11-tetramethoxybenzo[5,6]indolo[2,1-a]isoquinoline-8,13-dione(29b)



將化合物**27c**(200.0 mg, 0.916 mmol)與罌粟鹼(373.29 mg, 1.10 mmol)溶於10 mL的DCE並置於100mL圓底瓶，再加入ZnCl₂(24.8 mg, 0.183 mmol)，回流反應10小時，反應結束後進行萃取，取得有機層加入無水硫酸美乾燥以迴旋濃縮去除溶劑，並利用管柱層析法純化，可得紅色固體，產率 31 %；mp 288–289 °C；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 9.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (1H, s), 7.17-7.15 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.09 (1H, s), 7.04 (1H, s), 4.08 (3H, s), 4.00 (6H, s), 3.94 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.49(3H, s)

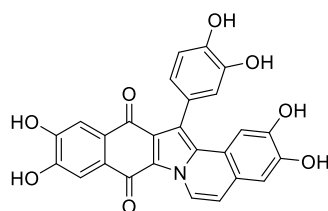
14-(3,4-dihydroxyphenyl)-2,3-dihydroxybenzo[5,6]indolo[2,1-a]isoquinoline-8,13-dione(35c)



將化合物**27a**(50mg, 0.101 mmol) 溶於二氯甲烷中放置氮氣在於鹽浴中攪拌10分鐘後，使用針筒取 BBr₃ in hexane(1.82mmol)，攪拌18小時，加入甲醇和水淬火停止反應，冷卻靜置後固體析出，透過抽氣過濾分離固體及液體，並用正己烷重複洗

滌，可得紅色固體為產物；mp 294–296°C；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ10.13 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.34 (dd, *J* = 7.2, 1.6Hz, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.78 (t, *J* = 7.2Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.2Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.6Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.2Hz, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.2Hz, 1H).

14-(3,4-dihydroxyphenyl)-2,3,10,11-tetrahydrobenzo[5,6]indolo[2,1-a]isoquinoline-8,13-dione(35d)



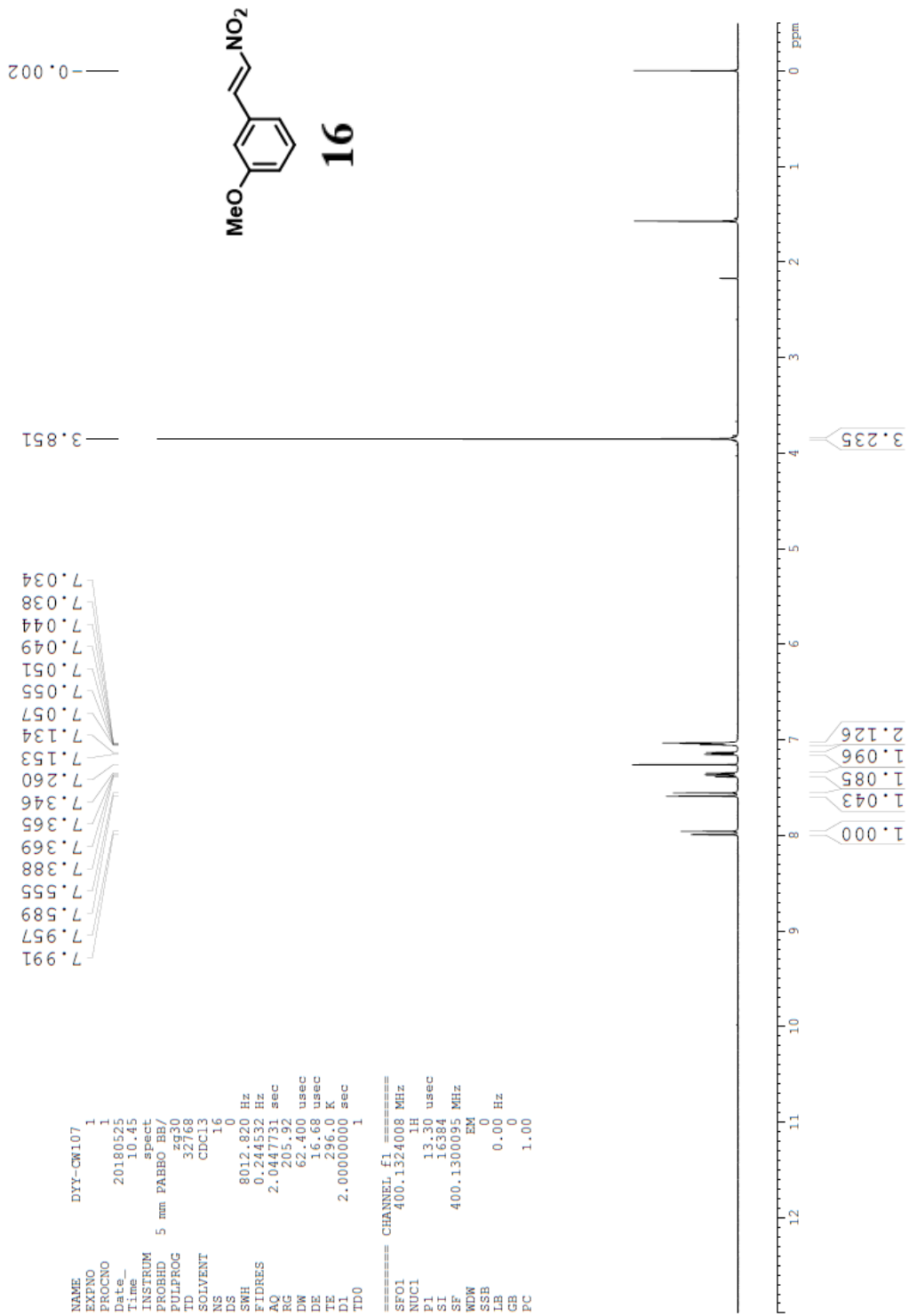
將化合物**27b** (50 mg, 0.09 mmol)溶於二氯甲烷中放置氮氣在於冰浴中攪拌10分鐘後，使用針筒取 BBr₃ in hexane(1.63mmol)，攪拌18小時，加入甲醇和水淬滅停止反應，冷卻靜置後固體析出，透過抽氣過濾分離固體及液體，並用正己烷重複洗滌，可得紅色固體為產物；mp 300 °C; δ 10.22 (br, 4H), 9.55 (br, 2H), 9.30 (d, *J* = 7.2Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.2Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.86 (1H,d, *J* = 8Hz), 6.75 (d, *J* = 1.2Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8, 1.2Hz, 1H).

第六章、參考文獻

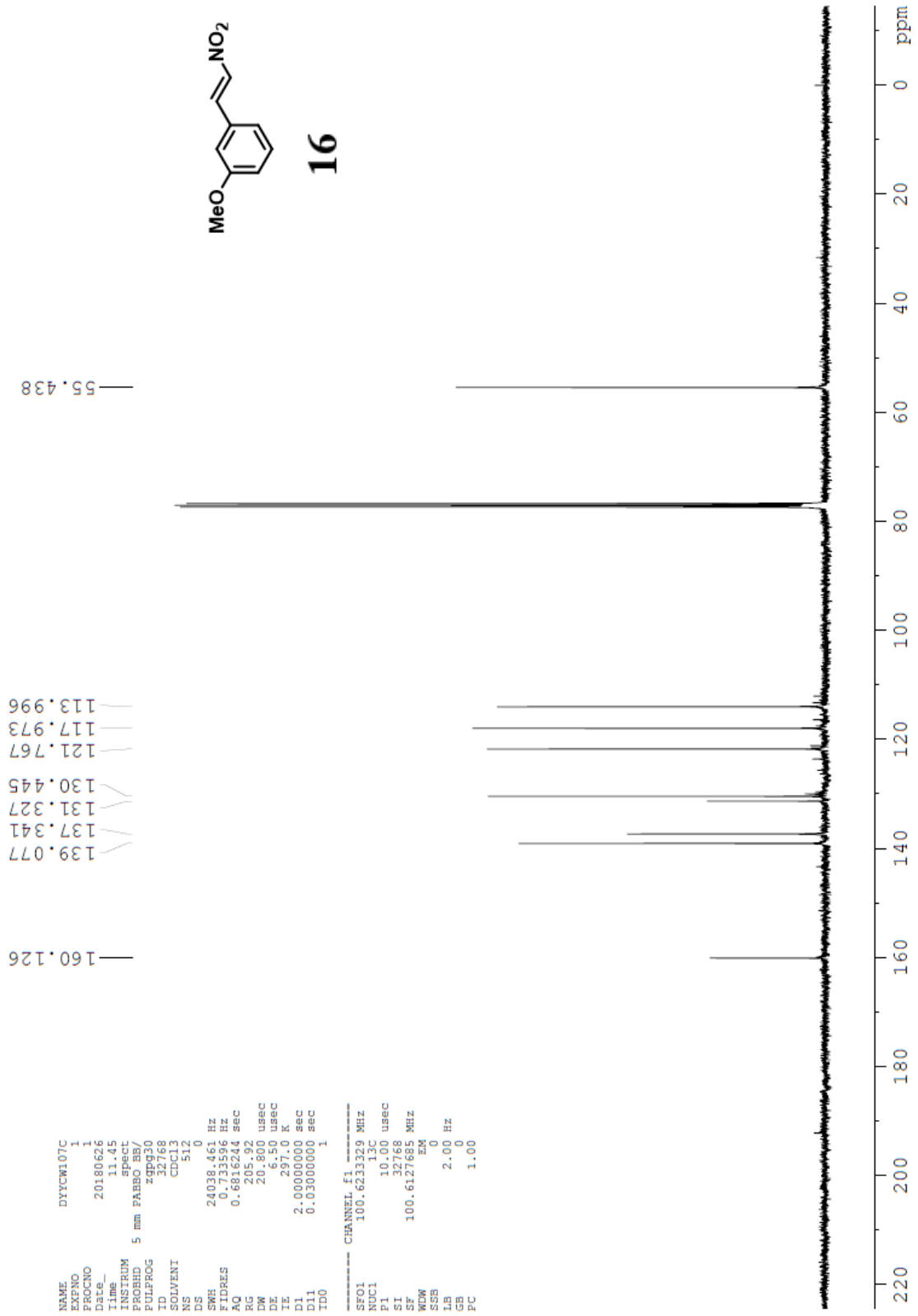
1. Andersen, R. J.; Faulkner, D. J.; He, C.H.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5492-5495.
2. Reddy, S. M.; Srinivasulu, M.; Satyanarayana, N.; Kondapib, A. K.; Venkateswarlu, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9242-9247.
3. Quesada, A. R.; Gravalos, M. D. G.; Puentes, J. L. F. *Br. J. Cancer* **1996**, *74*, 677-682.
4. Burnham, B. S.; Gupton, J. T.; Krumpe, K.; Webb, T.; Shuford, J.; Bowers, B.; Warren, A. E.; Barnes, C.; Hall, I. H. *Arch. Pharm.* **1998**, *331*, 337-341.
5. Reddy, M. V. R.; Rao, M. R.; Rhodes, D.; Hansen, M. S. T.; Rubins, K.; Bushman, F. D.; Venkateswarlu, Y.; Faulkner, D. J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1901-1907.
6. Liu, R.; Liu, Y.; Zhou, Y. D.; Nagle, D. G. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1741-1745.
7. Baunbaek, D.; Trinkler, N.; Ferandin, Y.; Lozach, O.; Ploypradith, P.; Rucirawat, S.; Ishibashi, F.; Iwao, M.; Meijer, L. *Mar. Drugs* **2008**, *6*, 514-527.
8. Gallego, M. A.; Ballot, C.; Kluza, J.; Hajji, N.; Martoriati, A.; Castera, L.; Cuevas, C.; Formstecher, P.; Joseph, B.; Kroemer, G. *Oncogene* **2008**, *27*, 1981-1992.
9. Huang, X. C.; Xiao, X.; Salim, A. A.; Capon, R. J.; Zhang, Y. K.; Talele, T. T.; Chen, Z. S. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 3818-3837.
10. Bailly, C. *Curr. Med. Chem.* **2004**, *4*, 363-378.
11. Fan, H.; Peng, J.; Hamann, M. T.; Hu, J. F. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 264-287.
12. Pla, D.; Albericio, F.; Alvarez, M. *Med Chem Comm* **2011**, *2*, 689-697.
13. Handy, S. T.; Zhang, Y. *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, *37*, 411-445.
14. Pla, D.; Albericio, F.; Alvarez, M. *Med. Chem.* **2008**, *8*, 746-760.
15. Kluza, J.; Gallego, M. A.; Loyens, A.; Beauvillain, J. C.; Sousa-Faro, J. M. F.; Cuevas, C.; Marchetti, P.; Bailly, C. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 3177-3187.
16. Ballot, C.; Kluza, J.; Lancel, S.; Martoriati, A.; Hassoun, S. M.; Mortier, L.; Vienne, J. C.; Briand, G.; Formstecher, P.; Bailly, C.; Nevière, R.; Marchetti, P. *Apoptosis* **2010**, *15*, 769-781.

17. Facompré, M.; Tardy, C.; Bal-Mahieu, C.; Colson, P.; Perez, C.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Bailly, C. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 7392-7399.
18. Marco, E.; Laine, W.; Tardy, C.; Lansiaux, A.; Iwao, M.; Ishibashi, F.; Bailly, C.; Gago, F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3796-3807.
19. Khiati, S.; Seol, Y.; Agama, K.; Rosa, I. D.; Agrawal, S.; Fesen, K.; Zhang, H.; Neuman, K. C.; Pommier, Y. *Mol. Pharmacol.* **2014**, *86*, 193-199.
20. Ridley, C. P.; Reddy, M. V. R.; Rocha, G.; Bushman, F. D.; Faulkner, D. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3285-3290.
21. Yamaguchi, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3755-3757.
22. Tardy, C.; Facompre, M.; Laine, W.; Baldeyrou, B.; García-Gravalos, D.; Francesch, A.; Mateo, C.; Pastor, A.; Jiménez, J.; Manzanares, I.; Cuevasb, C.; Bailly, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1697-1712.
23. Bailly, C. *Methods Enzymol.* **2001**, *340*, 610-623.
24. Vanhuysse, M.; Kluza, J.; Tardy, C.; Otero, G.; Cuevas, C.; Bailly, C.; Lansiaux, A. *Cancer Lett.* **2005**, *221*, 165-175.
25. Grob, C. A.; Camenisch, K. *Helv.Chim. Acta* **1953**, *36*, 49-58.
26. Grob, C. A.; Schad, H. P. *Helv.Chim. Acta* **1955**, *38*, 1121-1127.
27. Yoshida, K.; Itoyama, R.; Yamahira, M.; Tanaka, J.; Loaec, N.; Lozach, O.; Durieu, E.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Meijer, L.; Iwao, M. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7289-7301.
28. Ohta, T.; Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8143-8153.
29. Ishibashi, F.; Miyazaki, Y.; Iwao, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 5951-5962.
30. Ishibashi, F. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 500-504.

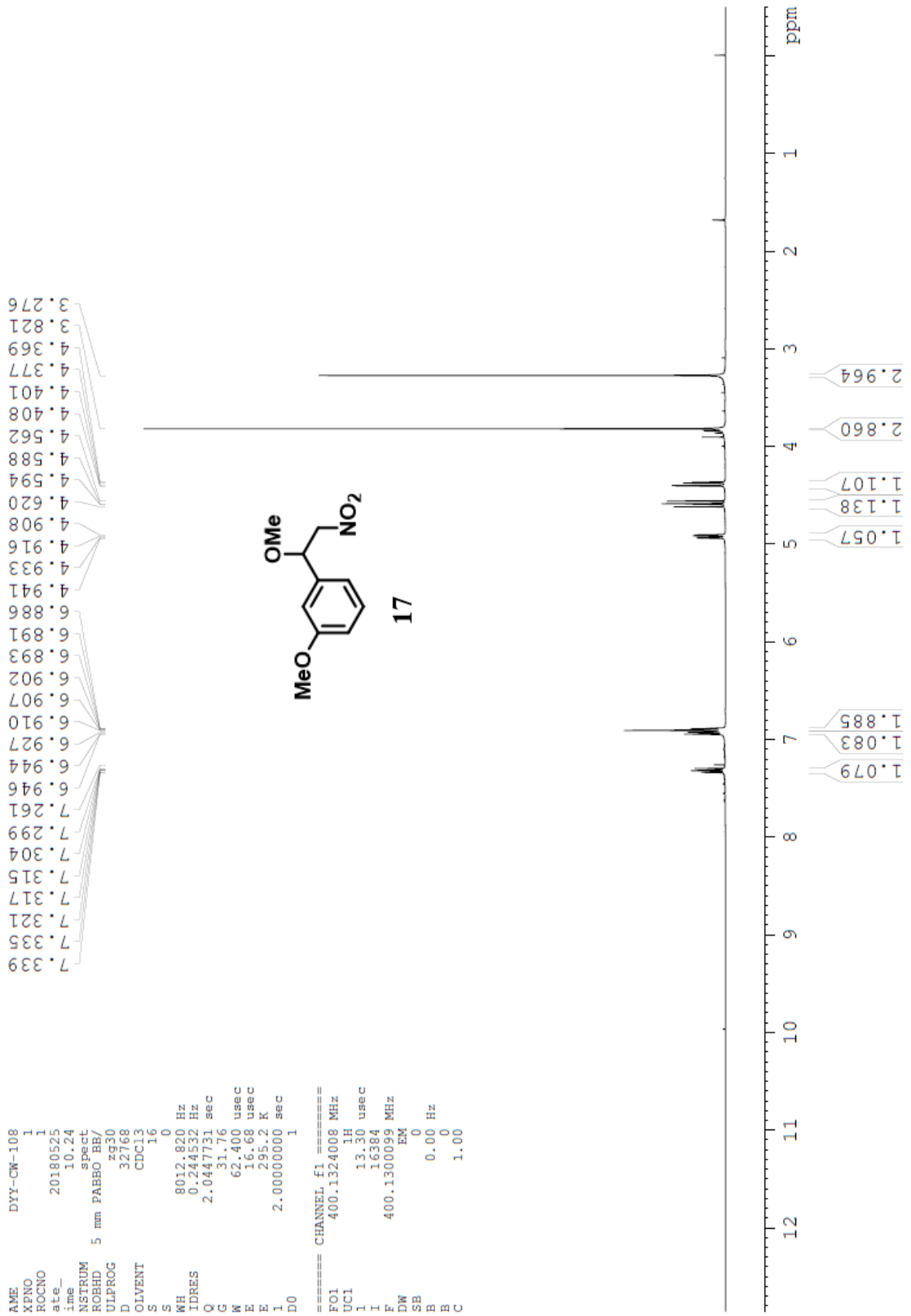
化合物 16 氫核磁共振光譜



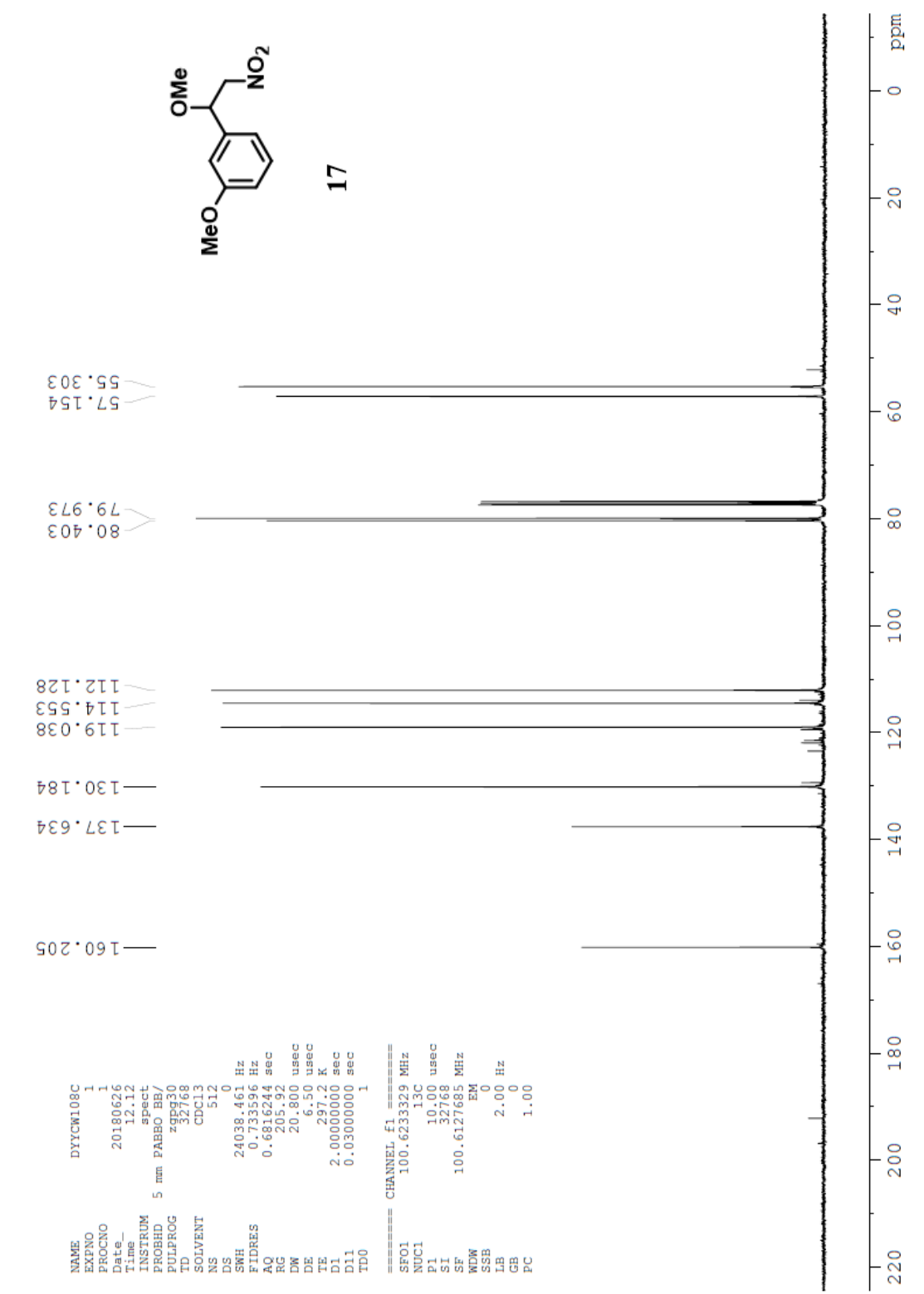
化合物 16 碳核磁共振光譜



化合物 17 氫核磁共振光譜



化合物 17 碳核磁共振光谱



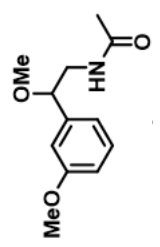
化合物 18 氫核磁共振光譜

7.269
 7.264
 7.250
 7.247
 7.228
 7.228
 6.870
 6.851
 6.831
 6.829
 6.813
 6.807
 6.067
 4.229
 4.219
 4.207
 4.197
 3.783
 3.694
 3.684
 3.675
 3.665
 3.659
 3.649
 3.630
 3.231
 3.185
 3.175
 3.163
 3.152
 3.140
 3.128
 3.118
 2.015
 1.966

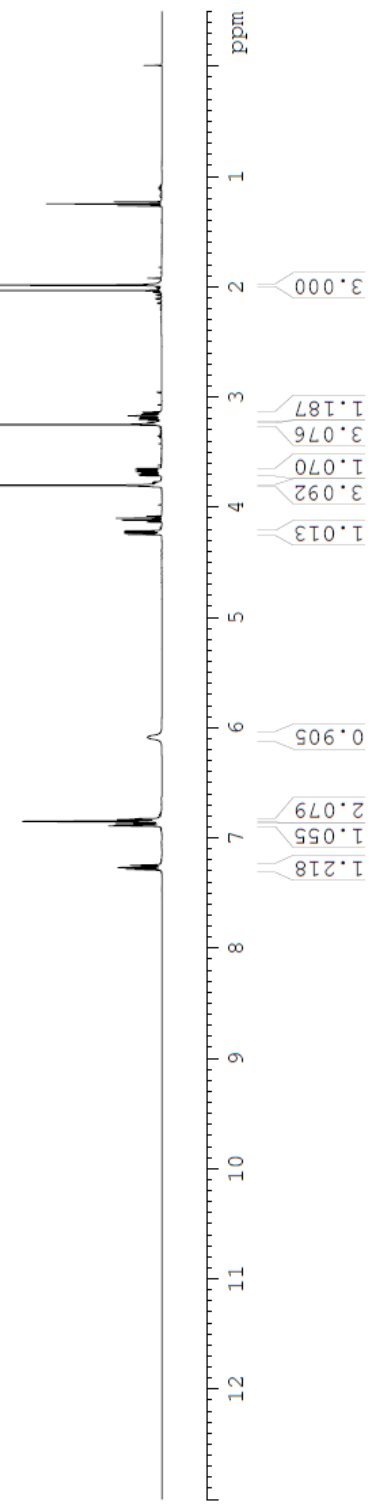
```

NAME          DYICW109
EXPNO         1
PROCNO        1
PROCNO        20180622
Date_         11.04
Time          11.04
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm PABBO BB/
PULPROG       zg30
ID            32769
SOLVENT       CDCl3
NS            16
DS            0
SWH           8012.820 Hz
FIDRES       0.244532 Hz
AQ           2.0447731 sec
RG           31.76
NG           62.400 usec
JM           16.68 usec
JE           285.5 K
TE           2.00000000 sec
D1            1
ID0           1

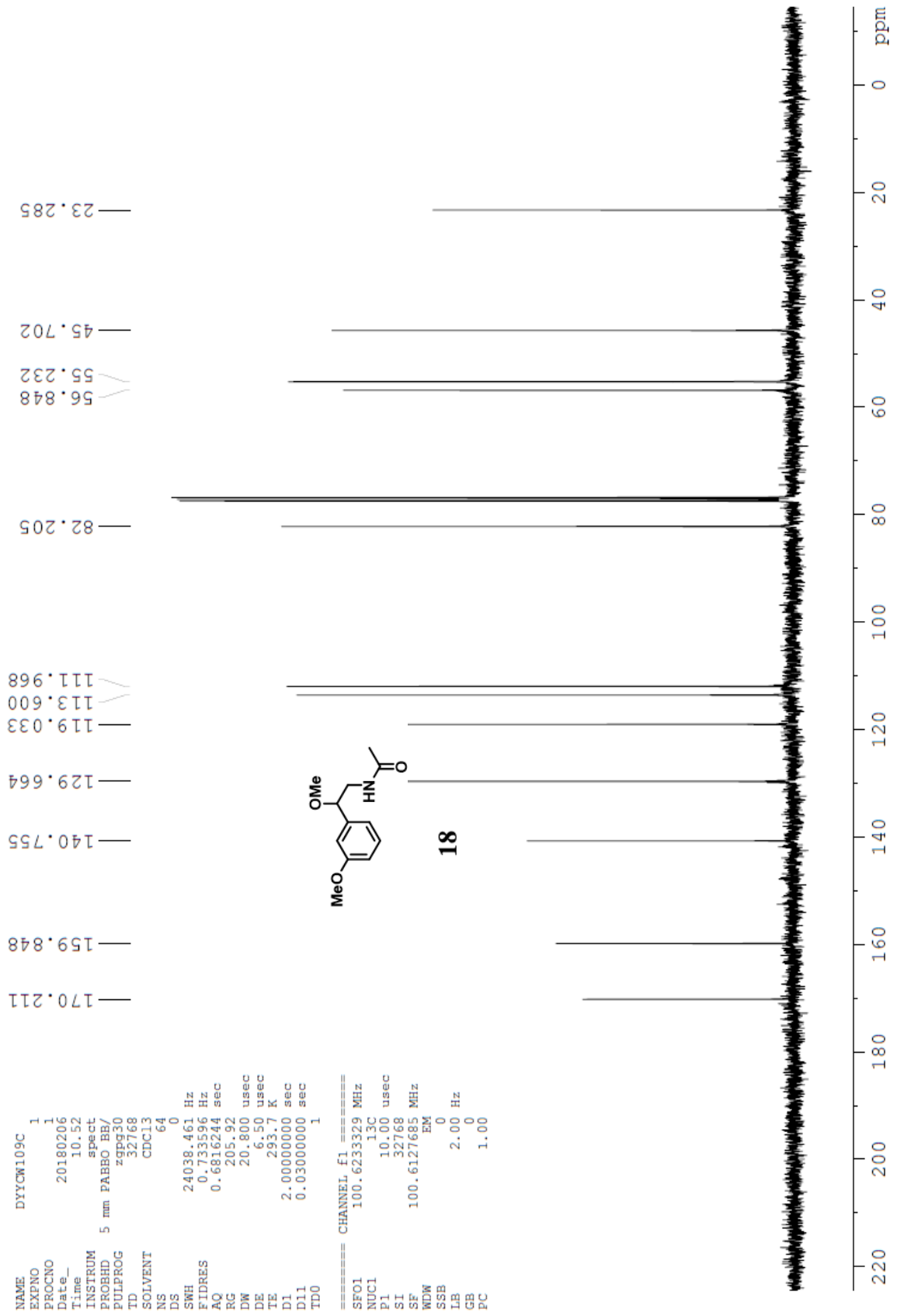
===== CHANNEL f1 =====
SFO1         400.132408 MHz
NUC1         1H
P1           12.30 usec
SI           16384
SF           400.1300000 MHz
EM          EM
ADW          0
SFB          0.00 Hz
LB           0
GB           0
PC           1.00
  
```



18

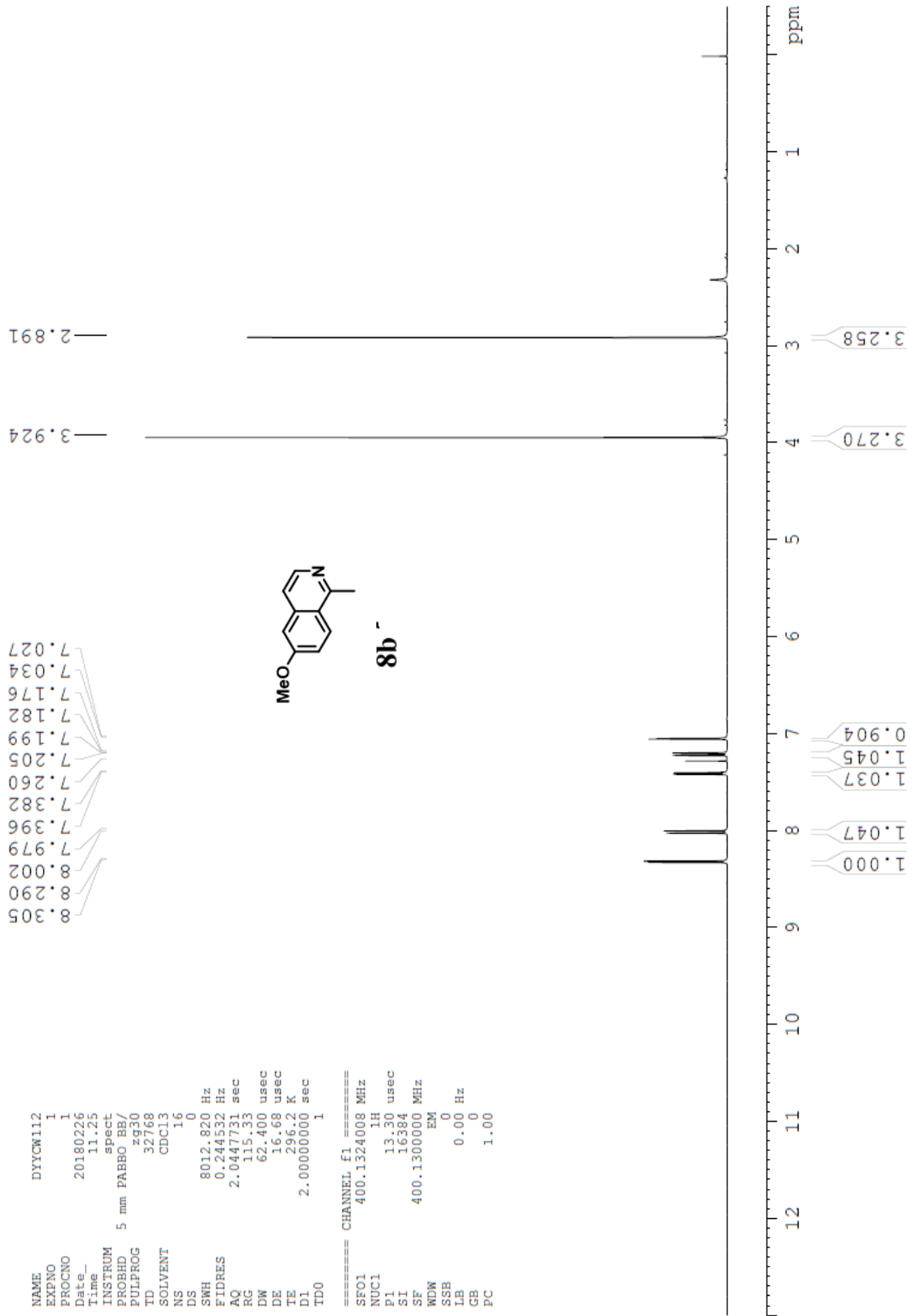


化合物 18 碳核磁共振光谱

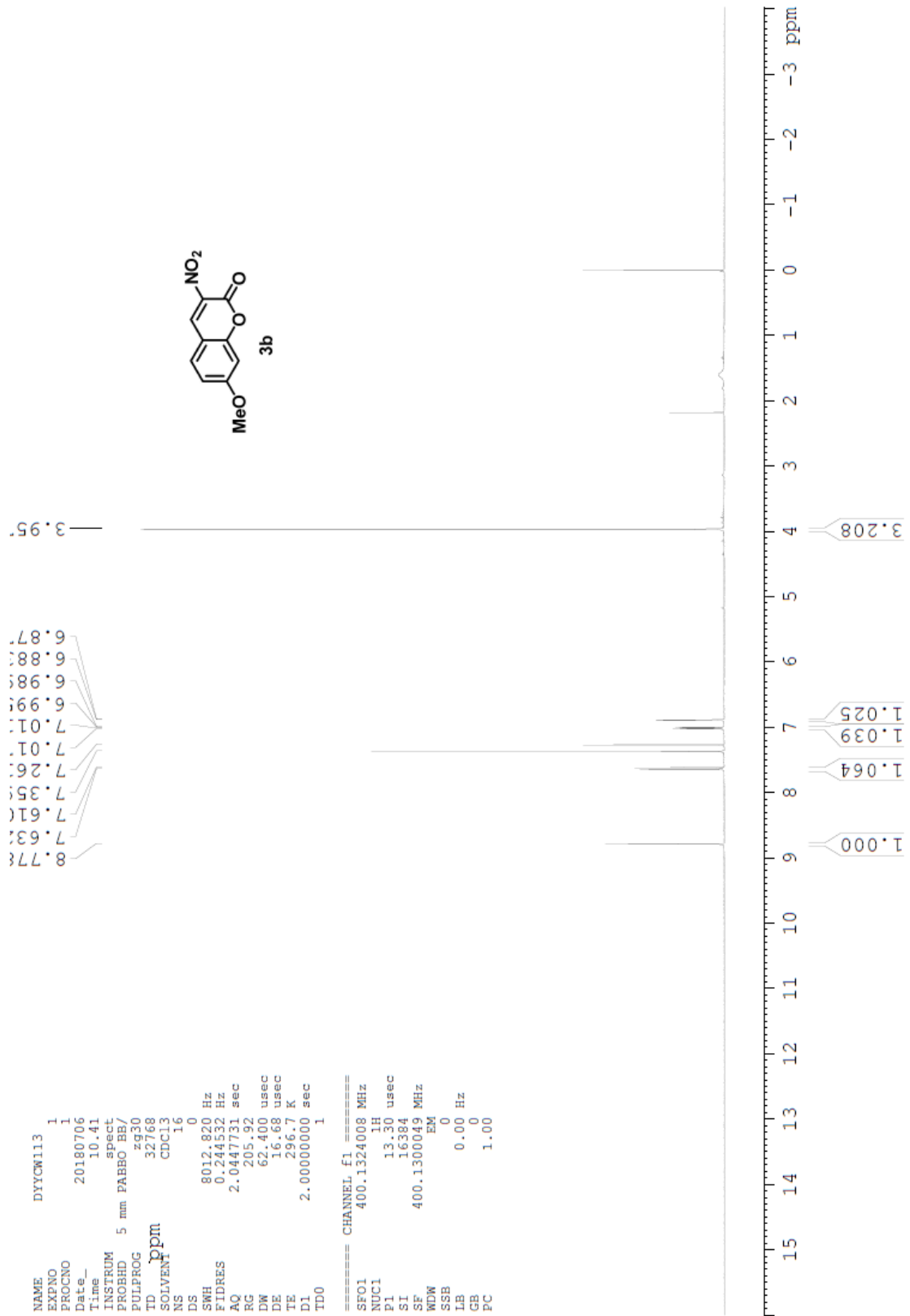


化合物 **8b** 氫核磁共振光譜

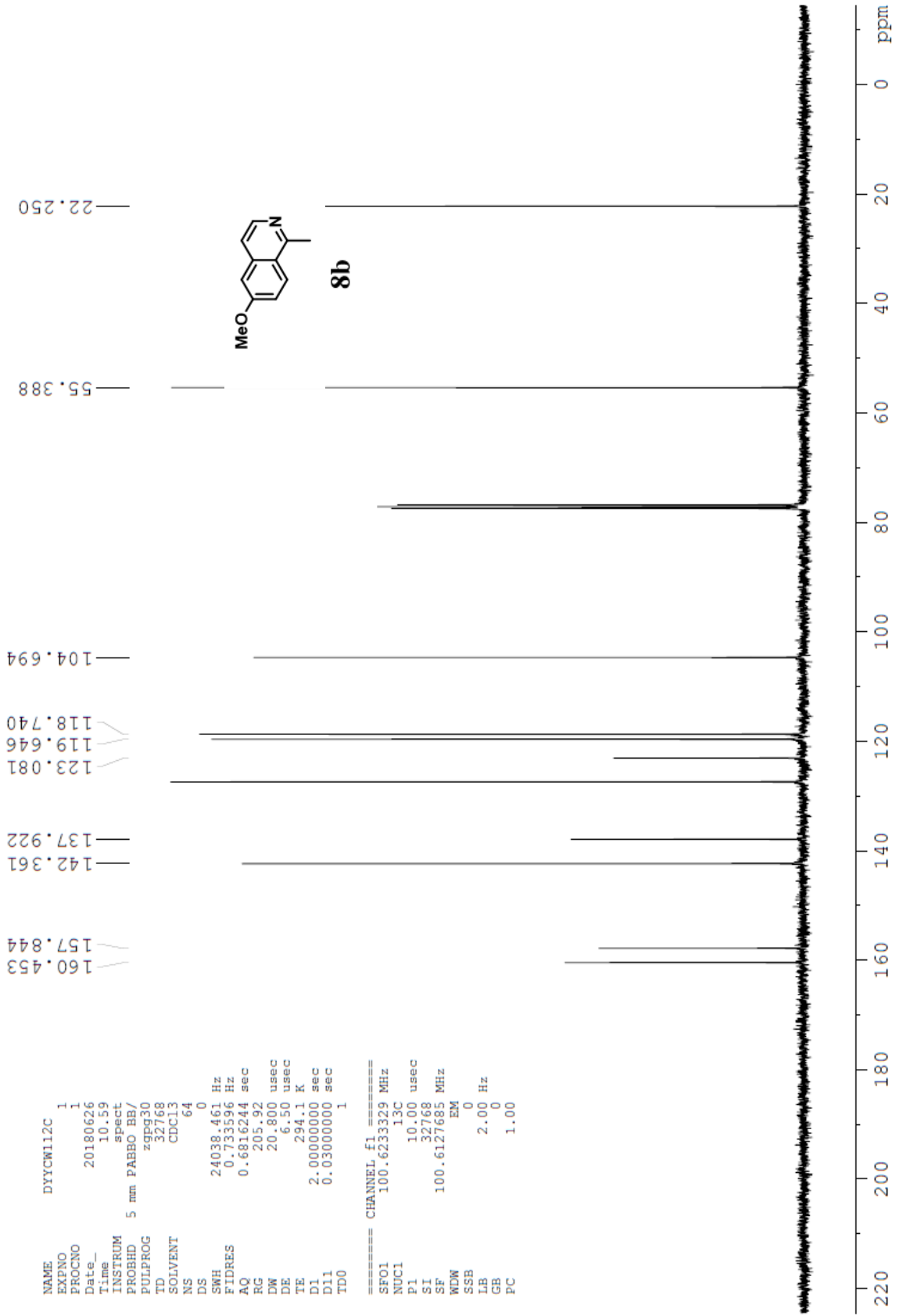
化合物 **8b** 氫核磁共振光譜



化合物 3b 氫核磁共振光譜

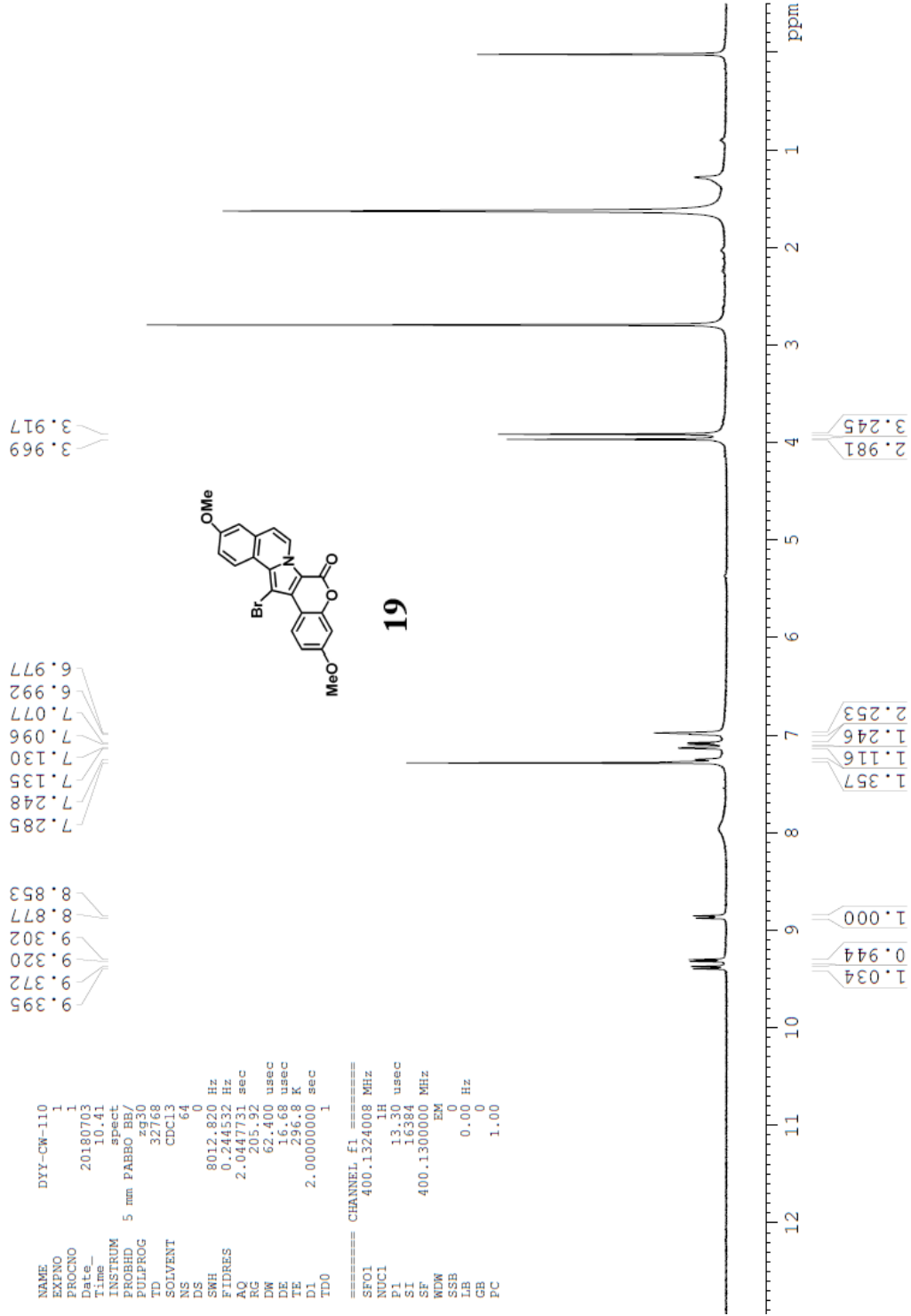


化合物 **8b** 碳核磁共振光譜

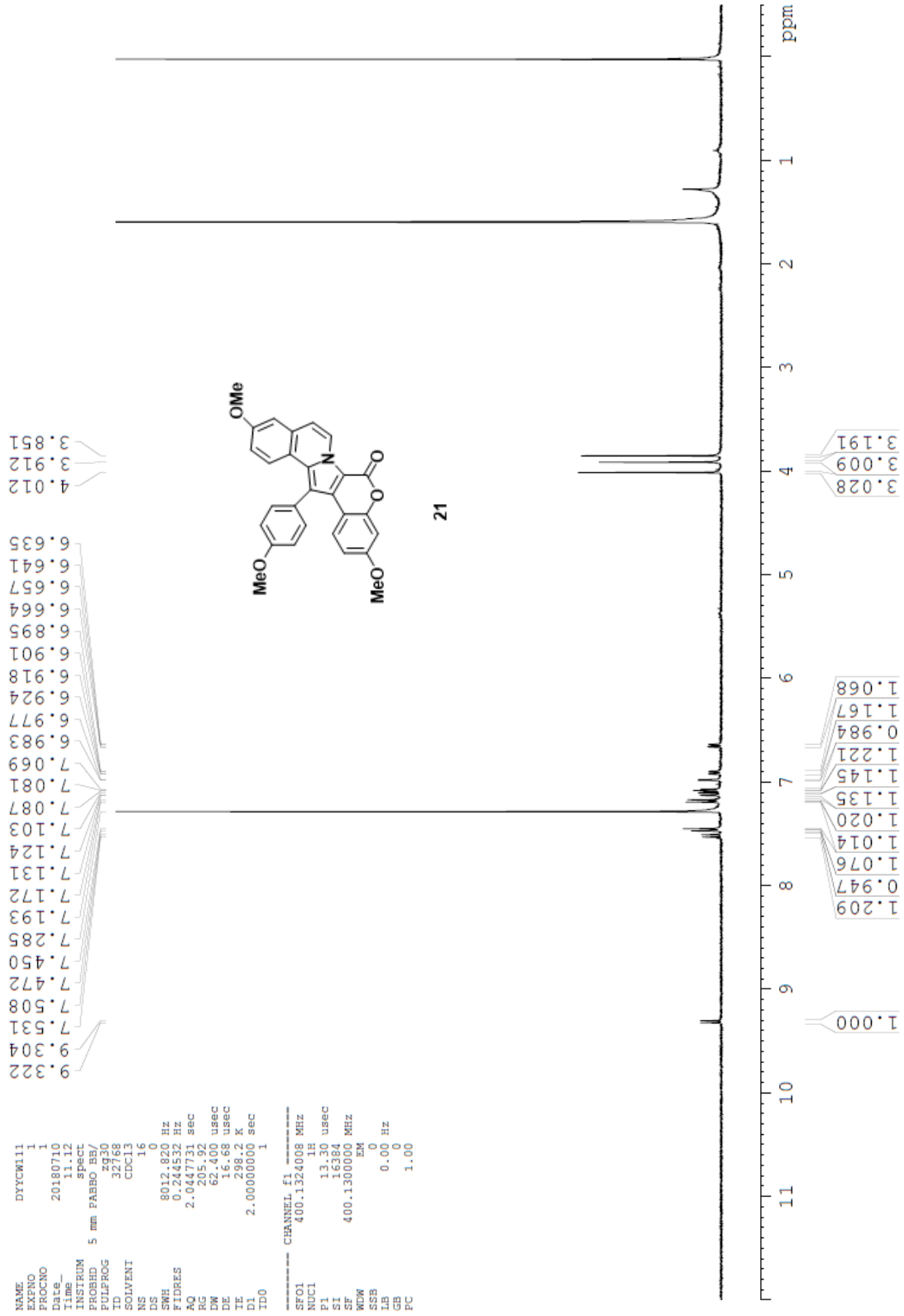


化合物 **9b** 氫核磁共振光譜

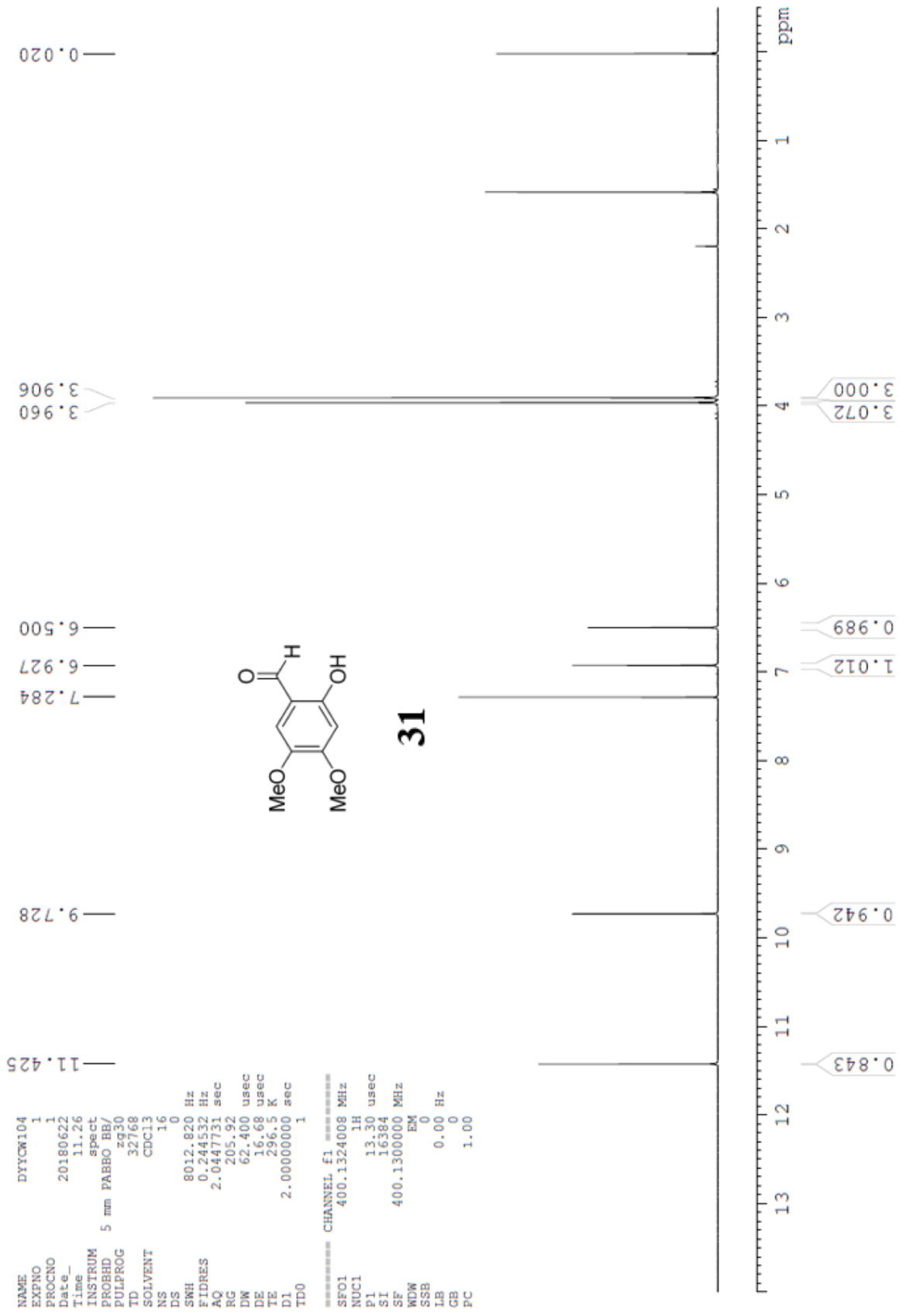
化合物 19 氫核磁共振光譜



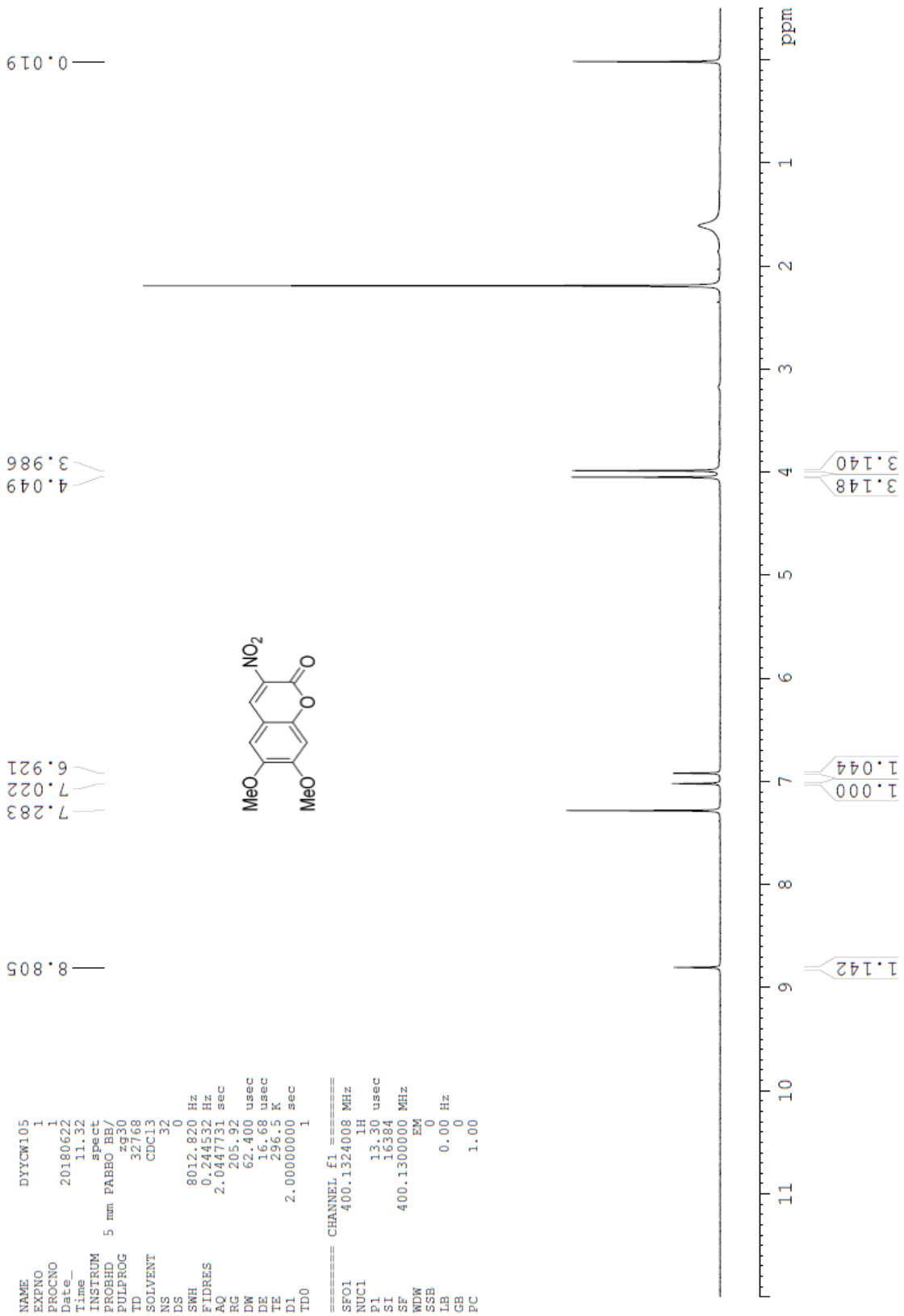
化合物 19 氫核磁共振光譜



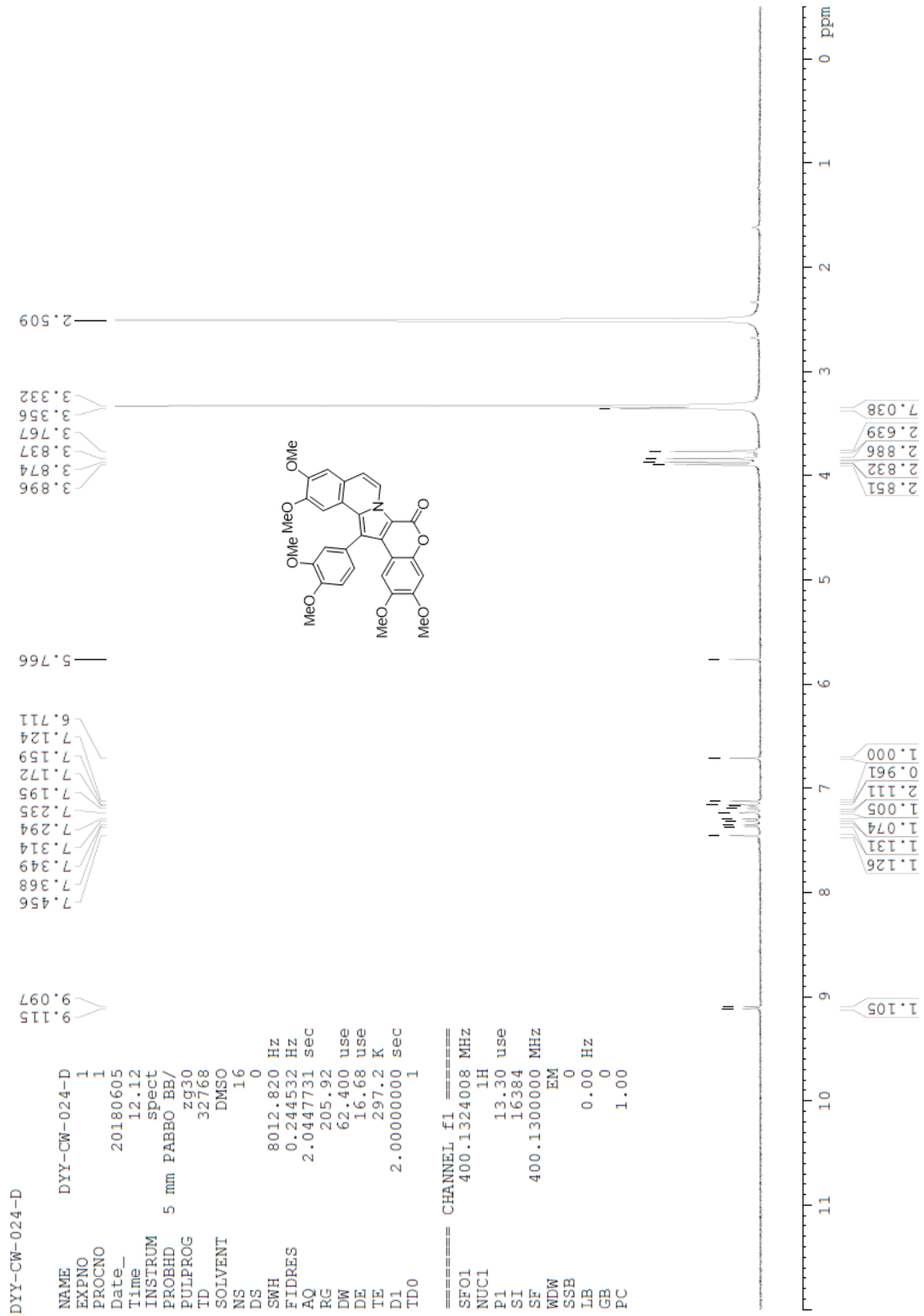
化合物 31 氫核磁共振光譜



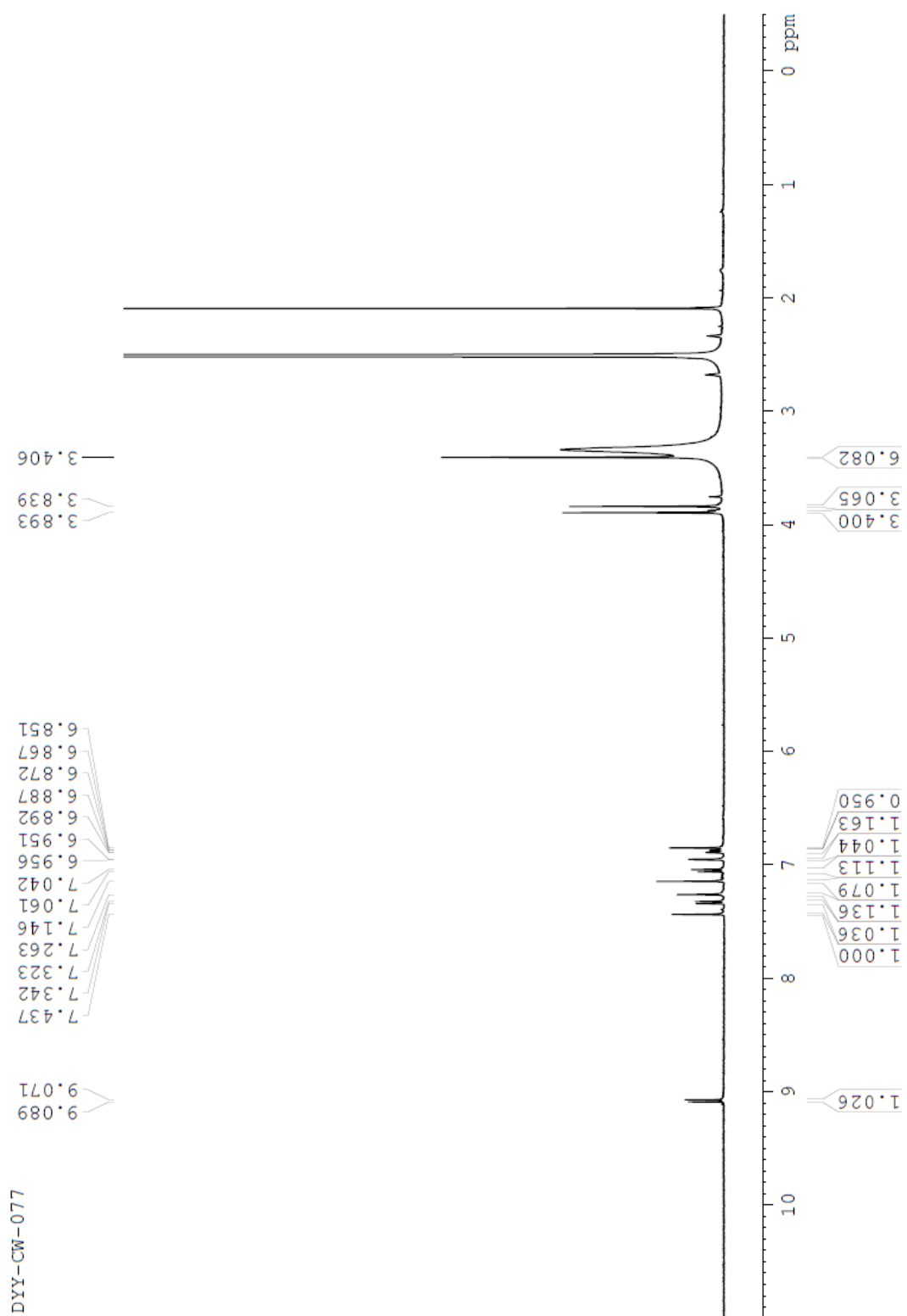
化合物 3c 氫核磁共振光譜



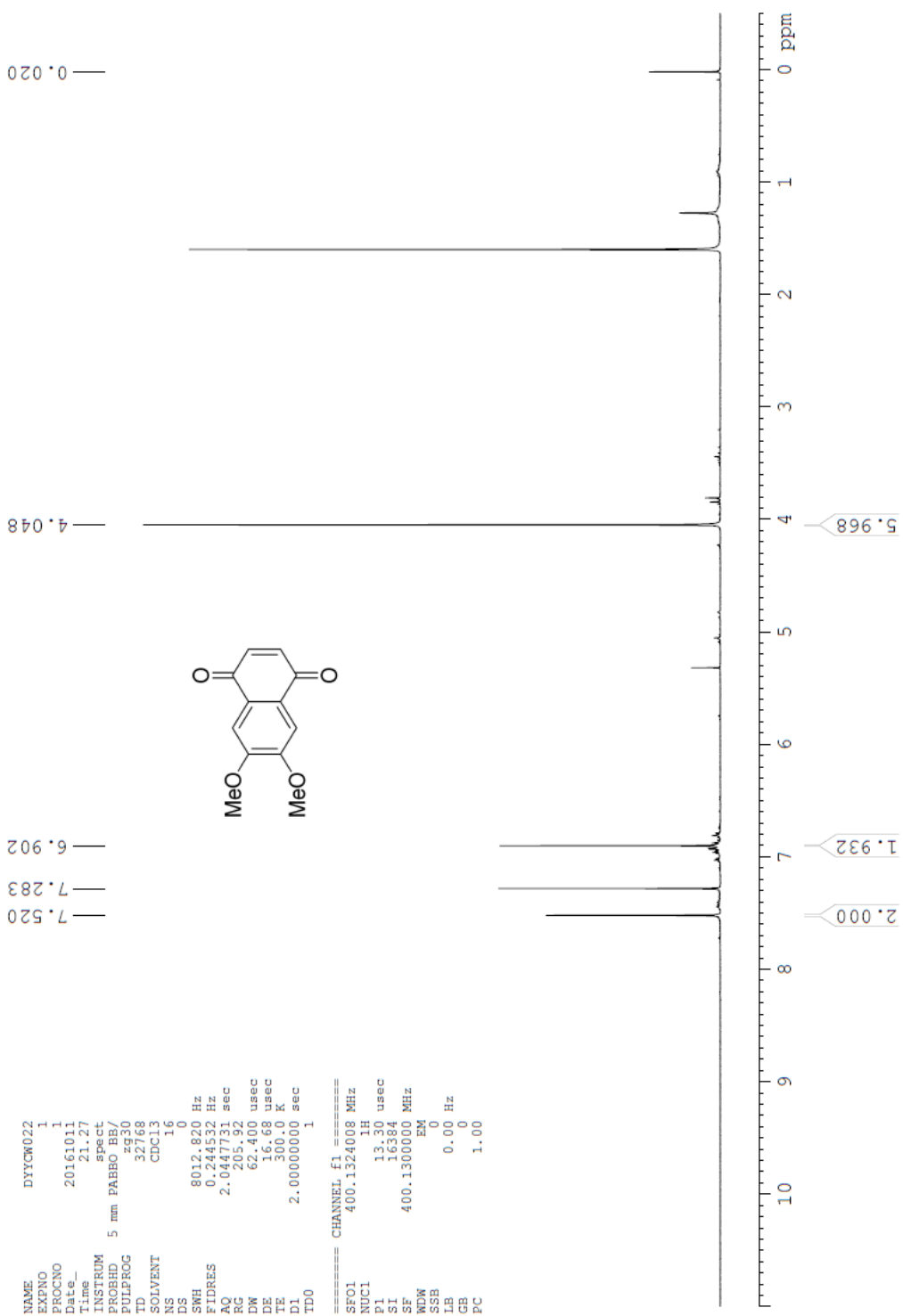
化合物 33 氫核磁共振光譜



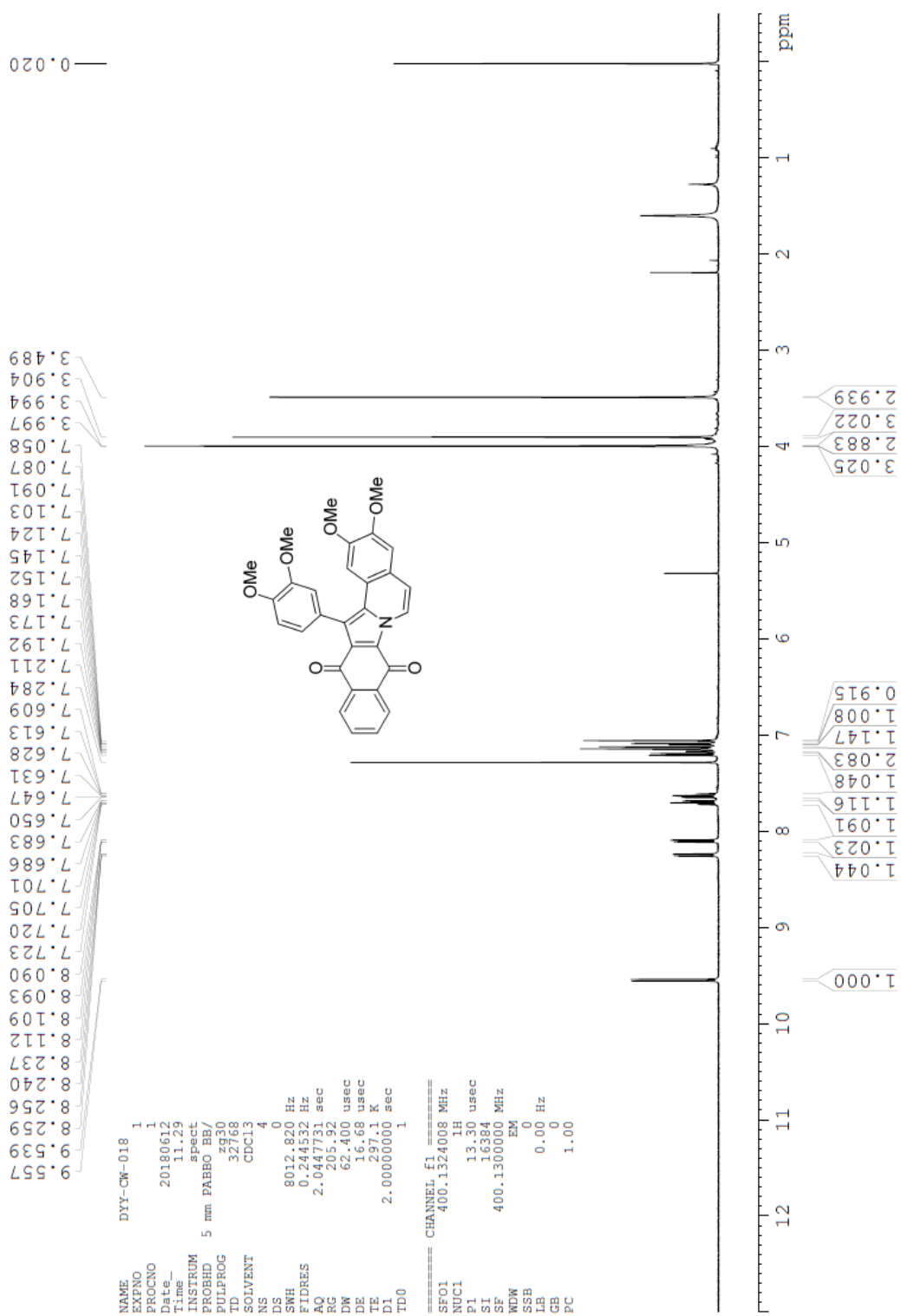
化合物 14b 氫核磁共振光譜



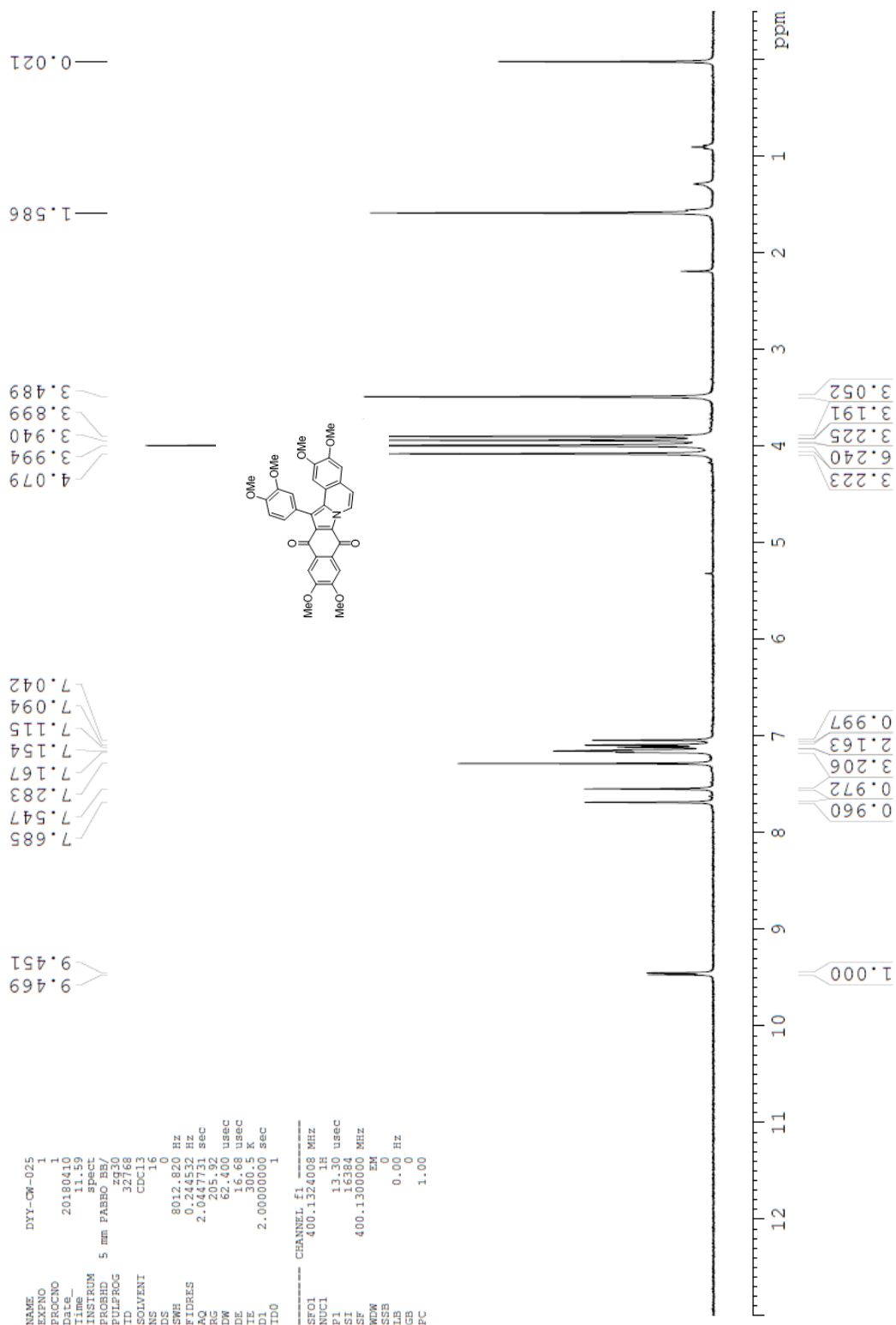
化合物 27c 氫核磁共振光譜



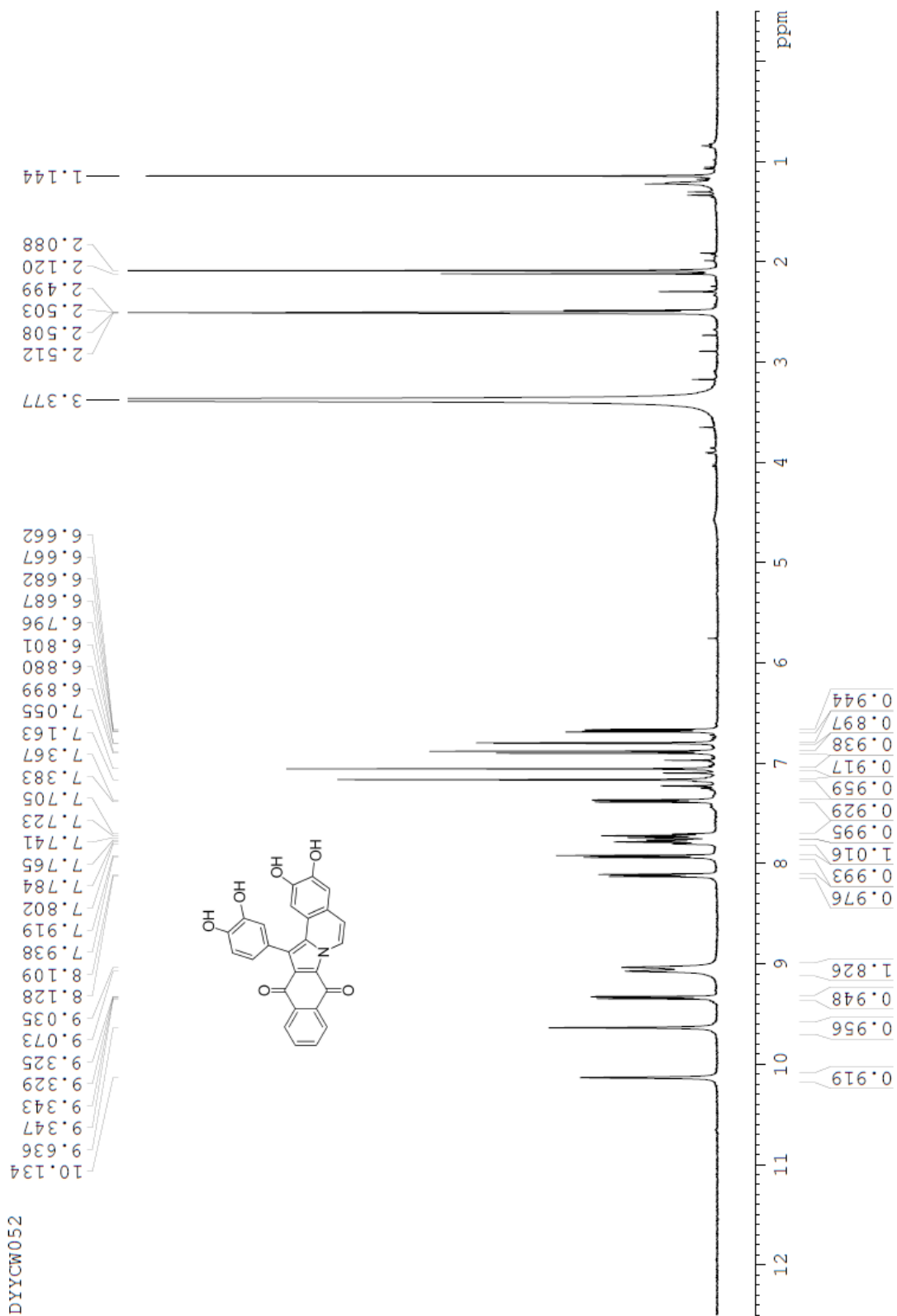
化合物 29a 碳核磁共振光譜



化合物 29b 氫核磁共振光譜

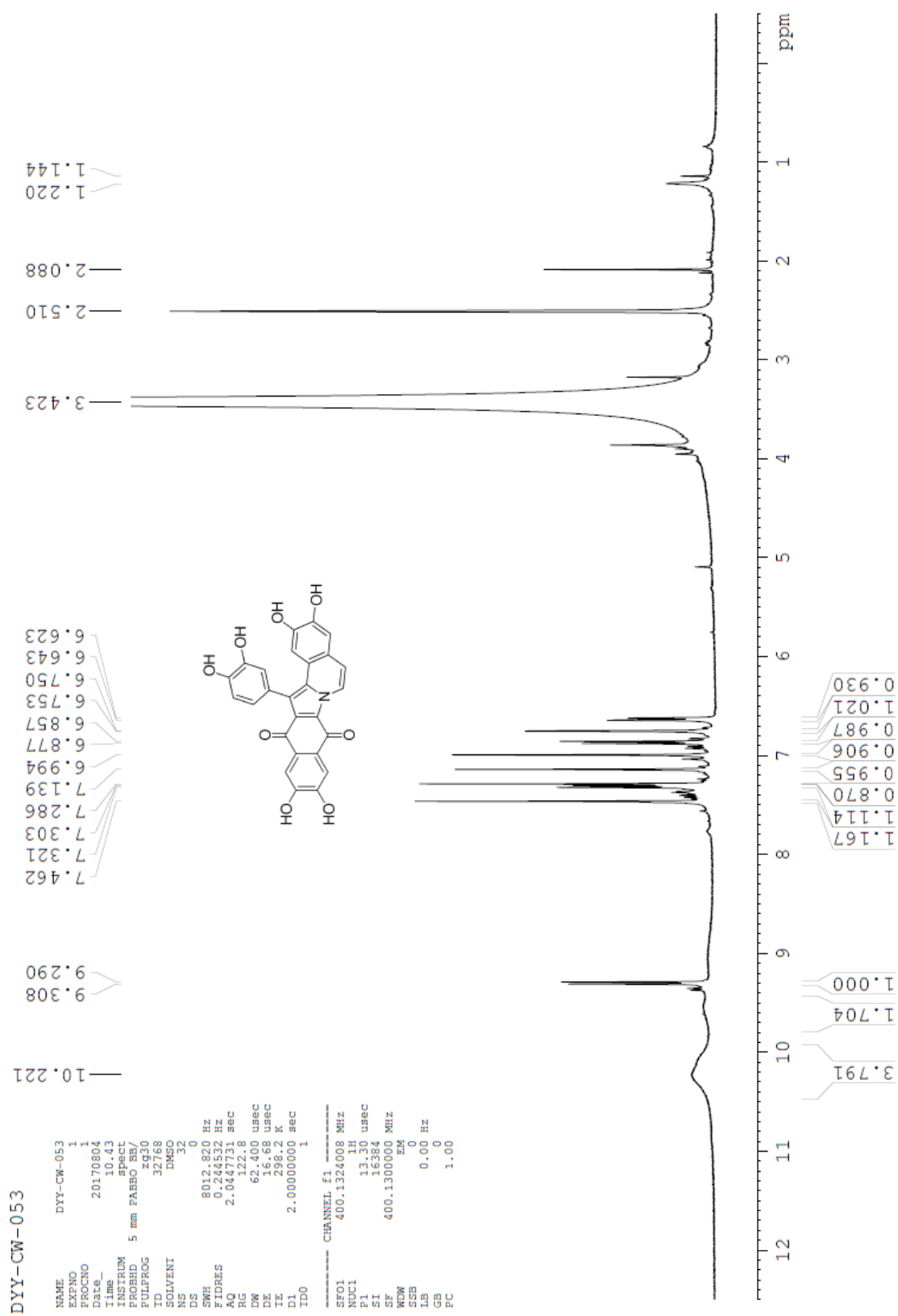


化合物 35c 氫核磁共振光譜



DYYCW052

化合物 35d 氫核磁共振光譜



X-Ray 單晶繞射數據-化合物27a

Table 1. Crystal data and structure refinement for cw018.

Identification code	cw018	
Empirical formula	C ₃₀ H ₂₃ N O ₆	
Formula weight	493.49	
Temperature	150(2) K	
Wavelength	0.71073 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 ₁ /n	
Unit cell dimensions	a = 13.6947(7) Å	a = 90°.
	b = 12.0009(7) Å	b = 109.2604(19)°.
	c = 14.9686(8) Å	g = 90°.
Volume	2322.4(2) Å ³	
Z	4	
Density (calculated)	1.411 Mg/m ³	
Absorption coefficient	0.099 mm ⁻¹	
F(000)	1032	
Crystal size	0.400 x 0.320 x 0.220 mm ³	
Theta range for data collection	2.990 to 27.139°.	
Index ranges	-16<=h<=17, -15<=k<=15, -19<=l<=18	
Reflections collected	47799	
Independent reflections	5129 [R(int) = 0.0395]	
Completeness to theta = 25.242°	99.9 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.9281 and 0.8734	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²	
Data / restraints / parameters	5129 / 0 / 334	
Goodness-of-fit on F ²	1.016	
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.0426, wR2 = 0.1030	
R indices (all data)	R1 = 0.0577, wR2 = 0.1131	
Extinction coefficient	n/a	
Largest diff. peak and hole	0.288 and -0.254 e.Å ⁻³	

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$)

for cw018. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

	x	y	z	$U(\text{eq})$
O(1)	4366(1)	-2697(1)	4570(1)	31(1)
O(2)	6385(1)	-235(1)	2664(1)	32(1)
O(3)	3827(1)	2700(1)	221(1)	25(1)
O(4)	5161(1)	4265(1)	944(1)	26(1)
O(5)	2510(1)	4562(1)	3375(1)	28(1)
O(6)	1046(1)	3967(1)	3980(1)	31(1)
N	3841(1)	-319(1)	4049(1)	19(1)
C(1)	4599(1)	-973(1)	3893(1)	20(1)
C(2)	4831(1)	-2121(1)	4159(1)	23(1)
C(3)	5717(1)	-2586(1)	3892(1)	24(1)
C(4)	6046(1)	-3671(1)	4166(1)	29(1)
C(5)	6871(1)	-4121(1)	3944(1)	36(1)
C(6)	7372(1)	-3514(2)	3438(1)	36(1)
C(7)	7048(1)	-2430(2)	3160(1)	30(1)
C(8)	6232(1)	-1957(1)	3388(1)	24(1)
C(9)	5939(1)	-772(1)	3105(1)	23(1)
C(10)	5099(1)	-317(1)	3402(1)	20(1)
C(11)	4651(1)	746(1)	3258(1)	19(1)
C(12)	3872(1)	740(1)	3675(1)	18(1)
C(13)	3148(1)	1567(1)	3763(1)	19(1)
C(14)	3186(1)	2682(1)	3469(1)	20(1)
C(15)	2492(1)	3453(1)	3571(1)	22(1)
C(16)	1698(1)	3128(1)	3936(1)	24(1)
C(17)	1662(1)	2051(1)	4237(1)	23(1)
C(18)	2394(1)	1256(1)	4169(1)	20(1)
C(19)	2400(1)	138(1)	4515(1)	23(1)
C(20)	3108(1)	-616(1)	4465(1)	23(1)
C(21)	4854(1)	1669(1)	2681(1)	20(1)
C(22)	4275(1)	1703(1)	1722(1)	20(1)
C(23)	4381(1)	2585(1)	1161(1)	19(1)
C(24)	5095(1)	3441(1)	1557(1)	20(1)
C(25)	5665(1)	3406(1)	2510(1)	23(1)

C(26)	5545(1)	2523(1)	3073(1)	24(1)
C(27)	3096(1)	1844(1)	-188(1)	28(1)
C(28)	5803(1)	5201(1)	1347(1)	28(1)
C(29)	3385(1)	4956(1)	3149(1)	30(1)
C(30)	214(1)	3679(2)	4310(1)	34(1)

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for cw018.

O(1)-C(2)	1.2334(18)
O(2)-C(9)	1.2217(19)
O(3)-C(23)	1.3678(17)
O(3)-C(27)	1.4243(18)
O(4)-C(24)	1.3712(17)
O(4)-C(28)	1.4309(18)
O(5)-C(15)	1.3650(18)
O(5)-C(29)	1.4287(19)
O(6)-C(16)	1.3617(18)
O(6)-C(30)	1.4255(19)
N-C(1)	1.3814(19)
N-C(12)	1.3955(18)
N-C(20)	1.3911(18)
C(1)-C(10)	1.400(2)
C(1)-C(2)	1.439(2)
C(2)-C(3)	1.504(2)
C(3)-C(4)	1.395(2)
C(3)-C(8)	1.409(2)
C(4)-C(5)	1.389(3)
C(4)-H(4A)	0.9500
C(5)-C(6)	1.385(3)
C(5)-H(5A)	0.9500
C(6)-C(7)	1.392(2)
C(6)-H(6A)	0.9500
C(7)-C(8)	1.394(2)
C(7)-H(7A)	0.9500
C(8)-C(9)	1.500(2)
C(9)-C(10)	1.468(2)
C(10)-C(11)	1.402(2)

C(11)-C(12)	1.4037(19)
C(11)-C(21)	1.4860(19)
C(12)-C(13)	1.438(2)
C(13)-C(18)	1.4105(19)
C(13)-C(14)	1.415(2)
C(14)-C(15)	1.370(2)
C(14)-H(14A)	0.9500
C(15)-C(16)	1.423(2)
C(16)-C(17)	1.374(2)
C(17)-C(18)	1.412(2)
C(17)-H(17A)	0.9500
C(18)-C(19)	1.437(2)
C(19)-C(20)	1.347(2)
C(19)-H(19A)	0.9500
C(20)-H(20A)	0.9500
C(21)-C(26)	1.387(2)
C(21)-C(22)	1.393(2)
C(22)-C(23)	1.388(2)
C(22)-H(22A)	0.9500
C(23)-C(24)	1.408(2)
C(24)-C(25)	1.383(2)
C(25)-C(26)	1.397(2)
C(25)-H(25A)	0.9500
C(26)-H(26A)	0.9500
C(27)-H(27A)	0.9800
C(27)-H(27B)	0.9800
C(27)-H(27C)	0.9800
C(28)-H(28A)	0.9800
C(28)-H(28B)	0.9800
C(28)-H(28C)	0.9800
C(29)-H(29A)	0.9800
C(29)-H(29B)	0.9800
C(29)-H(29C)	0.9800
C(30)-H(30A)	0.9800
C(30)-H(30B)	0.9800
C(30)-H(30C)	0.9800
C(23)-O(3)-C(27)	116.18(12)

C(24)-O(4)-C(28)	116.78(11)
C(15)-O(5)-C(29)	116.69(12)
C(16)-O(6)-C(30)	116.71(13)
C(1)-N-C(12)	109.07(11)
C(1)-N-C(20)	128.58(13)
C(12)-N-C(20)	122.29(12)
N-C(1)-C(10)	107.10(12)
N-C(1)-C(2)	127.31(13)
C(10)-C(1)-C(2)	125.58(14)
O(1)-C(2)-C(1)	124.85(14)
O(1)-C(2)-C(3)	121.29(14)
C(1)-C(2)-C(3)	113.86(13)
C(4)-C(3)-C(8)	119.19(15)
C(4)-C(3)-C(2)	118.55(15)
C(8)-C(3)-C(2)	122.25(14)
C(5)-C(4)-C(3)	120.11(17)
C(5)-C(4)-H(4A)	119.9
C(3)-C(4)-H(4A)	119.9
C(4)-C(5)-C(6)	121.01(16)
C(4)-C(5)-H(5A)	119.5
C(6)-C(5)-H(5A)	119.5
C(7)-C(6)-C(5)	119.30(16)
C(7)-C(6)-H(6A)	120.3
C(5)-C(6)-H(6A)	120.3
C(6)-C(7)-C(8)	120.60(17)
C(6)-C(7)-H(7A)	119.7
C(8)-C(7)-H(7A)	119.7
C(7)-C(8)-C(3)	119.78(15)
C(7)-C(8)-C(9)	118.60(14)
C(3)-C(8)-C(9)	121.61(14)
O(2)-C(9)-C(10)	123.32(14)
O(2)-C(9)-C(8)	121.18(14)
C(10)-C(9)-C(8)	115.49(13)
C(1)-C(10)-C(11)	109.15(13)
C(1)-C(10)-C(9)	121.15(13)
C(11)-C(10)-C(9)	129.70(13)
C(12)-C(11)-C(10)	106.57(12)
C(12)-C(11)-C(21)	125.34(13)

C(10)-C(11)-C(21)	127.71(13)
N-C(12)-C(11)	108.10(12)
N-C(12)-C(13)	118.66(12)
C(11)-C(12)-C(13)	133.23(13)
C(18)-C(13)-C(14)	119.44(13)
C(18)-C(13)-C(12)	118.75(13)
C(14)-C(13)-C(12)	121.80(12)
C(15)-C(14)-C(13)	120.38(13)
C(15)-C(14)-H(14A)	119.8
C(13)-C(14)-H(14A)	119.8
O(5)-C(15)-C(14)	124.89(13)
O(5)-C(15)-C(16)	114.81(13)
C(14)-C(15)-C(16)	120.27(14)
O(6)-C(16)-C(17)	125.77(14)
O(6)-C(16)-C(15)	114.36(13)
C(17)-C(16)-C(15)	119.83(14)
C(16)-C(17)-C(18)	120.62(13)
C(16)-C(17)-H(17A)	119.7
C(18)-C(17)-H(17A)	119.7
C(17)-C(18)-C(13)	119.33(13)
C(17)-C(18)-C(19)	121.67(13)
C(13)-C(18)-C(19)	119.00(13)
C(20)-C(19)-C(18)	121.72(13)
C(20)-C(19)-H(19A)	119.1
C(18)-C(19)-H(19A)	119.1
C(19)-C(20)-N	119.49(13)
C(19)-C(20)-H(20A)	120.3
N-C(20)-H(20A)	120.3
C(26)-C(21)-C(22)	119.45(13)
C(26)-C(21)-C(11)	122.49(13)
C(22)-C(21)-C(11)	117.94(13)
C(23)-C(22)-C(21)	120.51(13)
C(23)-C(22)-H(22A)	119.7
C(21)-C(22)-H(22A)	119.7
O(3)-C(23)-C(22)	124.49(13)
O(3)-C(23)-C(24)	115.58(12)
C(22)-C(23)-C(24)	119.92(13)
O(4)-C(24)-C(25)	124.90(13)

O(4)-C(24)-C(23)	115.78(12)
C(25)-C(24)-C(23)	119.32(13)
C(24)-C(25)-C(26)	120.43(14)
C(24)-C(25)-H(25A)	119.8
C(26)-C(25)-H(25A)	119.8
C(21)-C(26)-C(25)	120.34(14)
C(21)-C(26)-H(26A)	119.8
C(25)-C(26)-H(26A)	119.8
O(3)-C(27)-H(27A)	109.5
O(3)-C(27)-H(27B)	109.5
H(27A)-C(27)-H(27B)	109.5
O(3)-C(27)-H(27C)	109.5
H(27A)-C(27)-H(27C)	109.5
H(27B)-C(27)-H(27C)	109.5
O(4)-C(28)-H(28A)	109.5
O(4)-C(28)-H(28B)	109.5
H(28A)-C(28)-H(28B)	109.5
O(4)-C(28)-H(28C)	109.5
H(28A)-C(28)-H(28C)	109.5
H(28B)-C(28)-H(28C)	109.5
O(5)-C(29)-H(29A)	109.5
O(5)-C(29)-H(29B)	109.5
H(29A)-C(29)-H(29B)	109.5
O(5)-C(29)-H(29C)	109.5
H(29A)-C(29)-H(29C)	109.5
H(29B)-C(29)-H(29C)	109.5
O(6)-C(30)-H(30A)	109.5
O(6)-C(30)-H(30B)	109.5
H(30A)-C(30)-H(30B)	109.5
O(6)-C(30)-H(30C)	109.5
H(30A)-C(30)-H(30C)	109.5
H(30B)-C(30)-H(30C)	109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for cw018. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2p^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

	U ¹¹	U ²²	U ³³	U ²³	U ¹³	U ¹²
O(1)	39(1)	20(1)	34(1)	6(1)	14(1)	-2(1)
O(2)	30(1)	33(1)	40(1)	6(1)	20(1)	3(1)
O(3)	28(1)	24(1)	19(1)	-1(1)	3(1)	-4(1)
O(4)	31(1)	23(1)	21(1)	6(1)	5(1)	-8(1)
O(5)	29(1)	18(1)	40(1)	5(1)	15(1)	2(1)
O(6)	29(1)	28(1)	43(1)	3(1)	20(1)	7(1)
N	21(1)	18(1)	21(1)	3(1)	7(1)	-2(1)
C(1)	21(1)	19(1)	20(1)	2(1)	6(1)	-1(1)
C(2)	26(1)	19(1)	20(1)	1(1)	4(1)	-2(1)
C(3)	26(1)	21(1)	20(1)	-3(1)	1(1)	2(1)
C(4)	34(1)	21(1)	25(1)	-2(1)	-1(1)	2(1)
C(5)	40(1)	23(1)	32(1)	-6(1)	-4(1)	10(1)
C(6)	32(1)	37(1)	33(1)	-12(1)	2(1)	12(1)
C(7)	28(1)	33(1)	28(1)	-7(1)	6(1)	4(1)
C(8)	23(1)	25(1)	21(1)	-2(1)	3(1)	2(1)
C(9)	21(1)	26(1)	21(1)	0(1)	6(1)	-1(1)
C(10)	21(1)	19(1)	19(1)	2(1)	6(1)	-2(1)
C(11)	18(1)	20(1)	19(1)	2(1)	5(1)	-2(1)
C(12)	19(1)	18(1)	18(1)	3(1)	6(1)	-4(1)
C(13)	19(1)	21(1)	17(1)	1(1)	5(1)	-2(1)
C(14)	20(1)	21(1)	21(1)	2(1)	8(1)	-3(1)
C(15)	22(1)	20(1)	22(1)	2(1)	6(1)	-1(1)
C(16)	22(1)	25(1)	25(1)	-1(1)	9(1)	2(1)
C(17)	19(1)	28(1)	24(1)	0(1)	10(1)	-3(1)
C(18)	20(1)	22(1)	19(1)	1(1)	6(1)	-4(1)
C(19)	24(1)	25(1)	24(1)	3(1)	12(1)	-6(1)
C(20)	26(1)	22(1)	23(1)	5(1)	11(1)	-6(1)
C(21)	18(1)	20(1)	23(1)	4(1)	10(1)	1(1)
C(22)	19(1)	18(1)	23(1)	-1(1)	7(1)	-1(1)
C(23)	18(1)	20(1)	19(1)	0(1)	7(1)	1(1)
C(24)	19(1)	20(1)	21(1)	4(1)	8(1)	0(1)
C(25)	21(1)	24(1)	23(1)	1(1)	4(1)	-7(1)
C(26)	21(1)	29(1)	18(1)	4(1)	3(1)	-4(1)
C(27)	24(1)	32(1)	24(1)	-4(1)	2(1)	-3(1)
C(28)	32(1)	24(1)	27(1)	6(1)	6(1)	-8(1)
C(29)	31(1)	22(1)	38(1)	5(1)	13(1)	-3(1)

C(30) 28(1) 39(1) 40(1) 1(1) 19(1) 5(1)

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^{-3}$) for cw018.

	x	y	z	U(eq)
H(4A)	5704	-4103	4506	35
H(5A)	7095	-4857	4141	43
H(6A)	7930	-3832	3283	43
H(7A)	7387	-2010	2811	36
H(14A)	3695	2898	3199	25
H(17A)	1140	1840	4492	28
H(19A)	1891	-75	4787	28
H(20A)	3106	-1346	4711	27
H(22A)	3804	1117	1450	24
H(25A)	6141	3987	2784	28
H(26A)	5939	2507	3727	28
H(27A)	2744	2008	-859	42
H(27B)	3455	1127	-127	42
H(27C)	2585	1807	142	42
H(28A)	5790	5731	846	43
H(28B)	5544	5565	1811	43
H(28C)	6514	4947	1662	43
H(29A)	3314	5758	3023	45
H(29B)	4017	4814	3684	45
H(29C)	3424	4565	2587	45
H(30A)	-201	4345	4312	51
H(30B)	-222	3115	3892	51
H(30C)	492	3381	4954	51
