

嘉南藥理學院專題研究計畫成果報告
天使塵(phencyclidine)衍生物 1-(2,4-Dioxobutylphenyl)-1-(1-piperidyl)-cyclohexane 的合成
計畫編號：CNPH-88-03
執行期間：87 年 9 月 1 日至 88 年 6 月 30 日
計畫類別：個別型
主持人：湯惠平
摘要： 本計畫欲合成之化合物為毒品天使塵(phencyclidine)之衍生物即天使塵結構中之苯環上接上一條四個碳的支鏈，第一位含一羰基，末端為一酸基，第本反應有四個步驟，其中有第二及第四個步驟為格林納試劑反應(grignard reagent reaction)，但本反應因為無法突破立體障礙而宣告失敗，待下一個計畫時用另一個反應路徑再作嘗試。
關鍵字： phencyclidine, grignard reaction, antibody, detecting paper, 1-(2,4-Dioxobutylphenyl)-1-(1-piperidyl)-cyclohexane
前言： 天使塵(Phencyclidine)為美國目前排名第五名的毒品，但是由於其結構過渡單純，很不容易產生抗原性，而目前所開發出來的偵測試劑由 piperidine 環的一端接上碳鏈，所得之偵測試劑專一性不好且最低偵測劑量相當大，而毒品天使塵的使用劑量非常低，只有一毫克就可產生迷幻作用，在此低劑量下目前的偵測試劑並不足以偵測其存在，所以本計畫想要製造由苯環的一端接上支鏈讓環己烷環(cyclohexane ring)的一端及 piperidine 環的一端露在抗原蛋白的外側，由於此兩種官能基為人體胺基酸中並不存在，所以暴露在外時會具有較好的選擇性及較低的有效偵測濃度，故進行本次計畫的合成，但是由於天使塵結構上缺乏官能基，所以要製造其衍生物必須要從原料開始做起。
本文： 本合成步驟之第一個步驟為一種醯胺化反應，由 p-bromobenzoic chloride 與 piperidine 反應，反應過程為先將 p-bromobenzoic chloride 加入適量的溶劑 tetrahydrofuran 中，然後置於冰浴中，再將 piperidine 緩緩滴下，直到滴完為止，然後在室溫下攪拌一天，隔日後將反應後之混合物先置於冰浴中再加入適量的氫氧化鈉水溶液進行酸鹼中和，中和以後在加入適量氫氧化鈉溶液使溶液呈鹼性，再將混合液進行減壓濃縮，去除了反應溶劑 tetrahydrofuran，然後用乙酸乙酯及水之分層液在分液漏斗內進行萃取，萃取液的下層水層中為反應的副產物 p-bromobenzoic acid 的金屬鹽形式，所以去除下層後再用水萃取兩次即可去除大部分的 p-bromobenzoic acid，然後將分液漏斗內的乙酸乙酯層加上鹽酸直到溶液呈現酸性，然後加入水，萃取三次後除掉大部分的 piperidine，剩下的乙酸乙酯層經過減壓濃縮後，用管柱色層分析法分離得到中間產物 p-bromobenzoic piperidine。 另外用 1,5-dibromopentane 為原料，與金屬鎂粉末在無水環境下及隔絕氧氣的條件下加上碘誘導劑及超音波震盪等方法處理，等反應30分鐘後雖無法判定是否已經完成試劑但也只好加入原先所得的 p-bromobenzoic piperidine，期望能將醯胺基上的羰基接上反應出的試劑兩端的MgBr 基上去，但是結果僅接上一端，另一端經過多次的條件更改後，仍然只能接一端且產率很低，顯現出格林納反應對立體障礙的要求遠比本人預期的還要高很多，故下一個計畫若繼續要完成此實驗可能要用環己酮 (cyclohexanone)為原料，先與 piperidine 反應後，再脫水成為亞胺形式(imine form)後，與 toluene 對位的格林納試劑反應可能比較容易突破立體障礙，本實驗雖無法成功但是可以給未來想做格林納試劑反應的人一個啟示，那就是格林納試劑對立體障礙的要求遠比課本上記載的來得高，設計反應時應該將立體障礙因素考慮進去，並僅量走立體障礙小的路徑。