

秋水仙素與甲硫秋水仙素光化學反應的研究

孫崇文¹， 陳順基^{2*}， 方泰山^{1*}

¹ 國立臺灣師範大學化學系

² 明志科技大學化工系

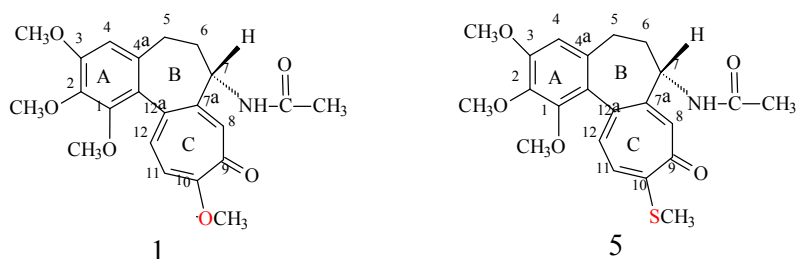
摘要

本論文研究秋水仙素與甲硫秋水仙素的光化學反應性質。秋水仙素(1)與甲硫秋水仙素(5)的差異，為化學結構上之環庚三烯酚酮(tropolone)的羥基(-OH)分別被甲氧基(-OCH₃)及甲硫基(-SCH₃)取代，因其結構相近使得物理與化學性質相似，為一種有效治療痛風之藥物。然而，其結構上環庚三烯酚酮(tropone)的構造很容易因照光而進行環合反應，使得藥物耐光性較差而容易變質。秋水仙素(1)照光得到 β-lumicolchicine(2)、γ-lumicolchicine(3)，將 β-lumicolchicine(2)繼續照光，可以得到 α-lumicolchicine(4)。甲硫秋水仙素(5)照光得到 β-lumithiocolchicine(6)、γ-lumithiocolchicine(7)。秋水仙素(1)與甲硫秋水仙素(5)二者在化學動力學的研究，測量其在不同溶劑極性下及不同照光時間下之產物 β/γ 比值，並比較其光化學反應速率，結果顯示化合物(1)與化合物(5)皆進行 Woodward-Hoffmann 的電環反應，化合物(1)因其環庚三烯酚酮 (tropone) 環上甲氧基(-OCH₃)有較高的光化學反應性及產物立體選擇性；化合物(5)則因甲硫基(-SCH₃) 有較低的反應性及立體選擇性。

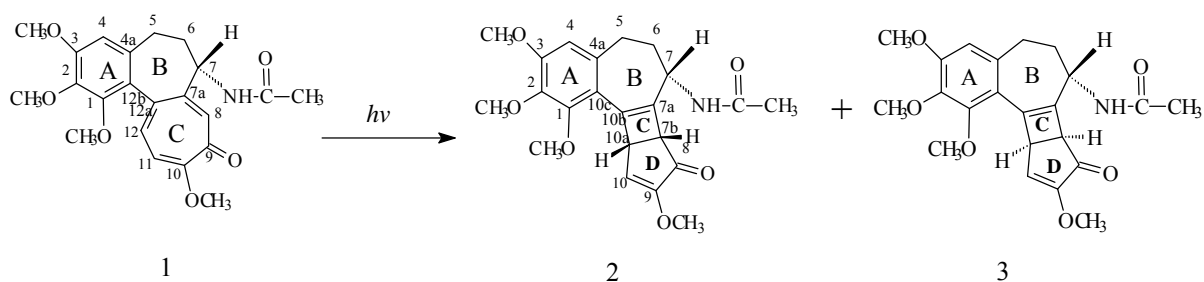
關鍵詞：秋水仙素； 環合反應； 立體選擇性

一、緒論

百合科植物秋水仙球莖(*colchicum autumnale*)中之環庚三烯酚酮(tropolone)衍生物，在十八世紀時就被發現有治療痛風的效果[1]。由於近年來大家生活水準提高，飲食過好，痛風病人也有逐漸增加的趨勢。它致病的原因是因為攝取過多的蛋白質，導致尿酸結晶積存於關節所形成。後來化學家們才在秋水仙的球根中找到對治療痛風病有效之成份，並將之命名為秋水仙素(colchicine; N-[(7S)-1,2,3,10-tetramethoxy-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydrobenzo[*a*]heptalen-7-yl]acetamide 化合物(1))，它是一種淡黃色針狀結晶的生物鹼。秋水仙素具有抗炎性(antiinflammatories)，抑制細胞的有絲分裂(mitotic poisons)，抑制癌瘤生長的作用(inhibitors of tumor growth)，因此也作為抗癌藥使用，直到至今，不斷有學者以它作為藥理上的研究，發表它全合成的方法[2]。至於甲硫秋水仙素(thiocolchicine; N-[(7S)-1,2,3-trimethoxy-10-(methylthio)-9-oxo-5,6,7,9-tetrahydrobenzo[*a*]heptalen-7-yl]acetamide 化合物(5))，係化合物(1)C-10 上的氧被硫所取代，其結構如下所示。

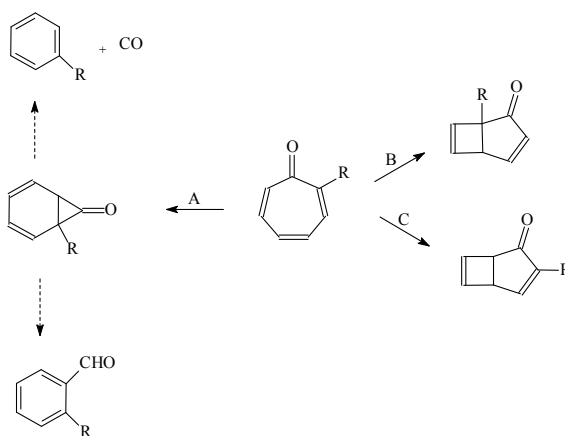


Shiau[3]曾製備了化合物(5)，並發現其抗炎性及抑制細胞有絲分裂的能力與化合物(1)幾近相同。Dustin[4]採用對細胞有絲分裂的抑制作用為基準，作了以下簡要的結論：秋水仙素(colchicine)及其衍生物要有活性需具備三個條件(1)A 環至少須有一個甲氧基(methoxy group)；(2)C 環必須為七環；(3)C 環上的甲氧基可為其他的基團所取代。然而，其結構上環庚三烯酚酮(tropolone)的構造很容易因照光而進行環合反應，使得藥物耐光性較差而容易變質。Cohen[5]探討秋水仙素暴露於陽光下易進行光化學反應，為一光敏感性極高的物質，Grewel[6]利用部分結晶的方法，分離出三種光照產物，分別為 β -lumicolchicine(2)、 γ -lumicolchicine(3)及 α -lumicolchicine(4)。Forbes、Gardner 及 Chapman [7-9]認為秋水仙素(colchicine; 1)經照光後產生 C-D 環之順、反異構物： β -lumicolchicine(2)、 γ -lumicolchicine(3)(如 Scheme 1)，其最主要原因乃在於化合物(1)C 環上為一環庚三烯酚酮(tropolone)的構造，光照下易進行環合反應所致。



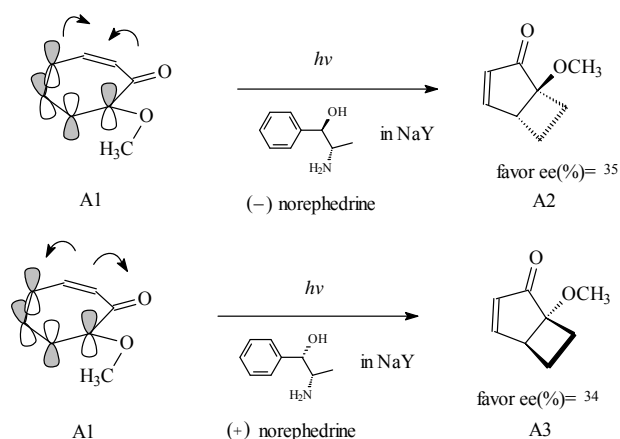
Scheme 1

環庚三烯酮(tropone)在光化學與光物理為一重要的發色團(chromophore)，有關“tropone photochemistry”領域的研究很多，Chapman[10]在環庚三烯酮(tropone)上第 2 個碳上有一取代基之化合物經照光後，推測反應情形可能之途徑，如 Scheme 2 所示。



Scheme 2

Joy [11]於其 tropolone methyl ether(A1)在沸石(zeolite)光照反應所發表論文中，可以得知 Woodward-Hoffmann 的反向旋轉電環反應容易受立體選擇性影響，而反應的中間體或產物是否與溶劑或另一溶質形成氫鍵，往往影響產物的立體選擇性，Joy 就是因 Woodward-Hoffmann 反應有較大立體選擇性，利用 zeolite 吸附及加入 norephedrine (chiral inductor)形成氫鍵的特性，來增加其化合物(A2)或(A3)對掌過量的值，如 Scheme 3 所示。

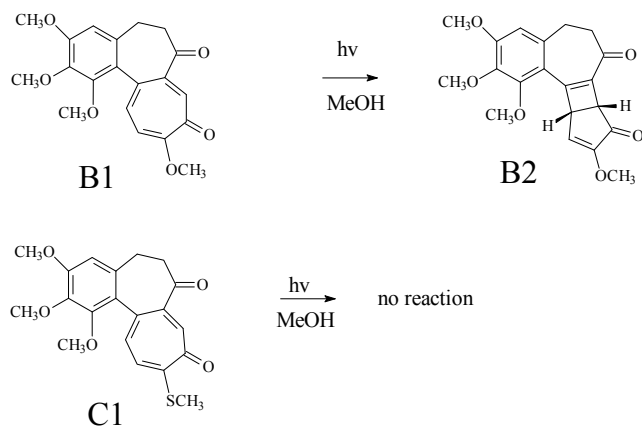


Scheme 3

二、研究動機

不論是秋水仙素(1)或者是甲硫秋水仙素(5)，其結構上的差別乃在於環庚三烯酮(tropone) C-10 位置上的取代基的不同；化合物(1)為 OCH_3 ，化合物(5)為 SCH_3 ，它們有一共同特點即光照反應之後，其 tropone 環會進行“七環→四環并五環”的環合反應，秋水仙素(1)照光得到 β -lumicolchicine(2)、 γ -lumicolchicine(3)，將 β -lumicolchicine(2)繼續照光，可以得到 α -lumicolchicine(4)。甲硫秋水仙素(5)照光得到 β -lumithiocolchicine(6)、 γ -lumithiocolchicine(7)。

Bussotti[12]在其秋水仙素衍生物 colchicone(B1)、甲硫秋水仙素衍生物 thiocolchicone(C1)光化學行為之研究中，發現化合物(B1)於甲醇中照光可以反應產生化合物(B2)，而化合物(C1)卻不能反應，表示其兩者之間存在著光化學性質的差異。Bussotti 用 Woodward-Hoffmann 的電環反應來解釋化合物(B1)的化學反應機制，卻無法用同樣機制解釋化合物(C1)，並且 Bussotti 認為化合物(C1)於甲醇中照光無法反應 (如 Scheme 4)。



Scheme 4

Nery[13]曾探討化合物(1)在不同溶劑極性對此光照產物“ β -form 化合物(2)： γ -form 化合物(3)”比率的影響，並探討光轉換機制是否牽涉到叁態能階能量轉移，“ β -form/ γ -form”比值大小與溶劑是否形成氫鍵有關。因此，它們各別的光化學及光物理性質為如何？SCH₃在化合物(5)tropone 上光量子效應會與化合物(1)的OCH₃在 tropone 上光量子效應會有所不同嗎？tropone 在秋水仙素與甲硫秋水仙素化學反應機制所扮演的角色為何？因此希望能從光量子效應的觀點來整理出甲硫秋水仙素化學反應機制是否與秋水仙素相同亦或另有一截然不同的化學反應機制？利用高效能液相層析儀(HPLC)進行化學動力學的分析，以化合物(1)或化合物(5)在不同極性溶劑光量子效應的比較，嘗試瞭解其光化學反應機制，以期對 tropone 光化學研究有進一步之瞭解。

三、實驗

(一) 化合物(2)~(4)的合成

秋水仙素(colchicine)(1)可以購買取得(SIGMA)，以乙酸乙酯(ethyl acetate)再結晶，並經真空昇華，可得光譜級純度。取 0.5 克化合物(1)溶於 600 mL 甲醇，置於照光玻璃儀器內，以 Hanovia 450W 中壓汞燈內照光反應進行，溶液由淡黃漸成棕色，30 分鐘後，收集溶液濃縮後以 TLC 片分離(乙酸乙酯當沖提液)，刮取 Rf=0.69 及 Rf=0.49 處之矽膠，萃取濃縮後可得淡黃色晶體(化合物(2), Rf=0.69)約 0.325 克(產率 65%)及乳白色晶體(化合物(3), Rf=0.49)約 0.033 克(產率 7%)，分別將化合物(1)、(2)、(3)以乙酸乙酯再結晶，經真空昇華，反覆數次後即可得光譜級之純度，以核磁共振光譜儀(NMR)、紅外線光譜儀(IR)、質譜儀(MS)光譜鑑定之。將 0.2 克的化合物(2)溶於 5 mL 甲醇於石英試管中，以 450W 中壓汞燈照射約 2 小時，可得白色沉澱即化合物(4)，約 0.020 克(產率 10%)，過濾再結晶之，同上述純化步驟後，以 NMR、IR、MS 光譜鑑定之，各光譜數據如下：

1. 化合物(1)

¹H-NMR: 7.80(s, 1H, N-H), 7.66(s, 1H, H-8), 7.39(d, 1H, J=12Hz, H-11), 6.92(d, 1H, J=12Hz, H-12), 6.53(s, 1H, H-4), 4.67(m, 1H, H-7), 4.01(s, 3H, OCH₃ of C-2), 3.93(s, 3H, OCH₃ of C-3), 3.91(s, 3H, OCH₃ of C-1), 3.60(s, 3H, OCH₃ of C-10), 2.50(m, 4H, H-5 and H-6), 1.98(s, 3H, CH₃); IR(cm⁻¹): 3360, 2923, 2852, 1959, 1633, 1558, 1467, 1253, 1137, 1094, 1019; SIMS m/z: 399

[M]。

2. 化合物(2)

$^1\text{H-NMR}$: 6.66(d, 1H, J=8Hz, H-7b), 6.47(s, 1H, H-4), 6.02(d, 1H, J=8Hz, H-10a), 4.80(s, 1H, H-7), 3.95(s, 3H, OCH₃ of C-9), 3.85(s, 3H, OCH₃ of C-2), 3.84(s, 3H, OCH₃ of C-3), 3.69(s, 3H, OCH₃ of C-1), 3.61(d, 1H, H of C-10), 2.70(m, 4H, H-5 and H-6), 2.00(s, 3H, CH₃); IR(cm⁻¹): 3359, 2923, 2852, 1959, 1710, 1659, 1467, 1134; SIMS m/z 399 [M]。

3. 化合物(3)

$^1\text{H-NMR}$: 6.66(d, 1H, J=8Hz, H-7b), 6.47(s, 1H, H-4), 6.02(d, 1H, J=8Hz, H-10a), 4.68(s, 1H, H-7), 4.12(s, 3H, OCH₃ of C-2), 3.92(s, 3H, OCH₃ of C-3), 3.89(s, 3H, OCH₃ of C-1), 3.72(s, 3H, OCH₃ of C-9), 3.48(d, 1H, H of C-10), 2.70(m, 4H, H-5 and H-6), 2.00(s, 3H, CH₃); IR(cm⁻¹): 3311, 2921, 2850, 1703, 1632, 1606, 1450, 1401, 1127, 1037, 999, 983; SIMS m/z 399 [M]。

4. 化合物(4)

$^1\text{H-NMR}$: 6.66(d, 2H, J=8Hz, H-7b), 6.47(s, 2H, H-4), 6.02(d, 2H, J=8Hz, H-8c), 4.68(s, 2H, H-7), 3.85(s, 6H, OCH₃ of C-2), 3.84(s, 6H, OCH₃ of C-3), 3.69(s, 6H, OCH₃ of C-1), 2.7(m, 8H, H-5 and H-6), 3.95(s, 6H, OCH₃ of C-8a), 2.00(s, 6H, CH₃), 1.25(d, 2H, H of C-8b); IR(cm⁻¹): 3358, 2921, 2850, 1734, 1633, 1369, 1316, 1129; SIMS m/z 399。

(二) 化合物(5)的合成

取化合物(1)1克以 15 mL 甲醇在溫水浴中溶解，待其冷卻至室溫後，緩緩加入 15% 甲基硫醇鈉(CH₃SNa)水溶液 6 mL，於室溫下攪拌 6 小時，反應混合液於 40°C 減壓濃縮至約 15mL，濃縮液以氯仿萃取(25 mL×5)，氯仿萃取液經水洗、乾燥(無水硫酸鎂)及過濾後，濾液於 45°C 減壓蒸乾，殘餘物(residue)經製備型管柱分離(沖提液「乙醇：乙酸乙酯=1：4」)，即可得約 0.6 克的甲硫秋水仙素(thiocolchicine)(5)產物(產率 60%)，以乙酸乙酯再結晶，真空昇華反覆數次後即可得光譜級之純度，以 NMR、IR、MS 光譜鑑定之，其光譜數據如下：

1. 化合物(5)

$^1\text{H-NMR}$: 7.41(s, 1H, H-8), 7.33(d, 1H, J=12Hz, H-11), 7.1(d, 1H, J=4Hz, H-12), 6.53(s, 1H, H-4), 4.67(m, 1H, H-7), 3.94(s, 3H, OCH₃ of C-2), 3.90(s, 3H,

OCH₃ of C-3), 3.66(s, 3H, OCH₃ of C-1), 2.50(m, 4H, H-5 and H-6), 2.40(s, 3H, SCH₃ of C-10), 1.99(s, 3H, CH₃); IR(cm⁻¹): 3359, 2923, 2852, 1659, 1632, 1540, 1467, 1195, 1136, 1023, 786; SIMS m/z 415 [M]。

(三) 化合物(6)~(7)的合成

取 0.5 克化合物(5)溶於 600 mL 甲醇，置於照光玻璃儀器內，以 Hanovia 450W 中壓汞燈內照光反應進行，溶液由淡黃漸成棕色，8 小時後，每隔 2 小時以高效能液相層析儀追蹤，當化合物(5)減為原來 1/4 量以下即可停止照光，收集溶液濃縮後以 TLC 片分離(乙酸乙酯當沖提液)，刮取 R_f=0.55 矽膠，萃取濃縮後可得淡黃色固體(化合物(6)、化合物(7))之混合物。使用製備型 HPLC 管柱，沖提液「乙醇：乙酸乙酯=1：5」，可得化合物(6)約 0.050 克(產率 10%)，化合物(7)約 0.017 克(產率 3.4%)，以乙酸乙酯再結晶，真空昇華，反覆數次後即可得光譜級之純度，以 NMR、IR、MS 光譜鑑定之，各光譜數據如下：

1. 化合物(6)

¹H-NMR : 7.87(d, 1H, J=8Hz, H-7b), 7.48(d, 1H, J=8Hz, H-10a), 6.34(s, 1H, H-4), 4.62(s, 1H, H-7), 3.90(s, 3H, OCH₃ of C-2), 3.70(s, 3H, OCH₃ of C-3), 3.63(s, 3H, OCH₃ of C-1), 3.61(d, 1H, H of C-10), 2.91(s, 3H, SCH₃ of C-9), 2.50(m, 4H, H-5 and H-6), 2.00(s, 3H, CH₃); IR(cm⁻¹): 3360, 3004, 2924, 2852, 1659, 1632, 1551, 1467, 1410, 1135, 1094, 786, 763; SIMS m/z 415 [M]。

2. 化合物(7)

¹H-NMR : 7.95(d, 1H, J=8Hz, H-7b), 7.51(d, 1H, J=8Hz, H-10a), 6.53(s, 1H, H-4), 4.60(s, 1H, H-7), 3.97(s, 3H, OCH₃ of C-2), 3.94(s, 3H, OCH₃ of C-3), 3.73(d, 1H, H of C-10), 3.65(s, 3H, OCH₃ of C-1), 2.91(s, 3H, SCH₃ of C-9), 2.50(m, 4H, H-5 and H-6), 2.0(s, 3H, CH₃); IR(cm⁻¹): 3359, 2922, 2851, 1659, 1632, 1468, 1410, 1135, 701; SIMS m/z 415 [M]。

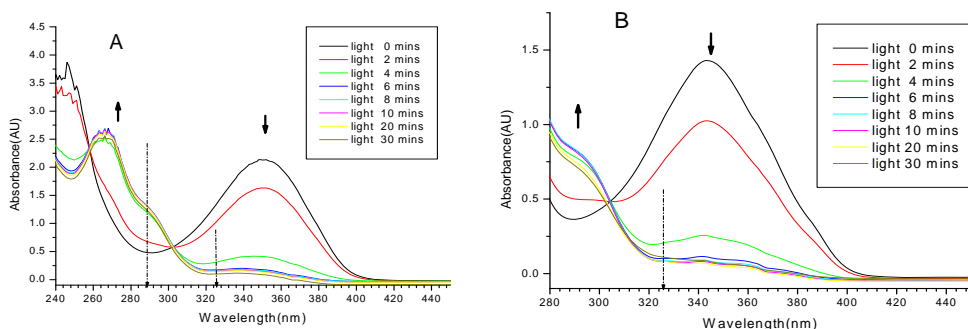
(四) 照光反應動力學

將化合物(1)與化合物(5)濃度各配成約 1×10⁻⁴M 的甲醇與苯溶液，固定體積(6 mL)至每一支 Pyrex 試管，每隔固定照光時間，分別於可見-紫外光光譜儀偵測其吸收光譜，及以高效能液相層析儀 HPLC(254nm)追蹤產物變化，如此可以得知光化學反應物與產物彼此之間互相消長的情形。

三、結果與討論

(一) 秋水仙素(colchicine)系列化合物

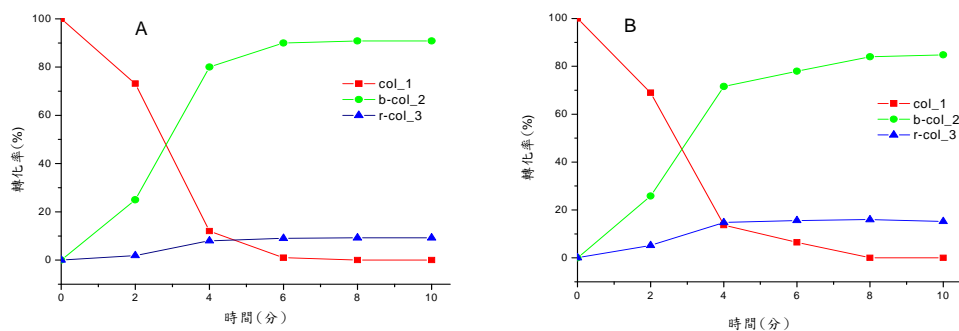
化合物(1)的光照反應，本論文選定二種不同極性溶劑，探討溶劑極性對化合物(1)在照光過程中化學反應的情形。以不同溶劑分別標示清楚，每隔固定照光時間分別拿掉甲醇與苯溶液 Pyrex 試管，最後再將每一支試管分別於可見-紫外光光譜儀偵測其吸收光譜，如圖一所示。



圖一、 10^{-4} M 化合物(1)隨著照光時間 UV-Vis 吸收值變化的情形(A)甲醇、(B)苯

由光譜圖可發現，不管在極性或非極性溶劑中，化合物(1)的光化學反應皆相當迅速；在照光 10 分鐘內即很有效率的反應完成(大於 95% 的轉換率)，以 HPLC 追蹤其產物則幾乎完全形成化合物(2)及化合物(3)產物，顯現秋水仙素在照光下極容易進行環合反應，生成 β -lumicolchicine(2)及 γ -lumicolchicine(3)。

由反應物及生成物消長比較(如圖二所示)，化合物(1)的光照產物，主產物為化合物(2)並伴隨少量的化合物(3)，在甲醇溶劑中，化合物(3)產率約 9%，在苯溶劑中，化合物(3)產率有相對提高至約 15%，使得化合物(2)對化合物(3)的比值(β/γ)，在此 2 種溶劑中有顯著差異，其差異約 2 倍如表一所示，顯現不管在極性或非極性溶劑中， β -form 之化合物(2)仍然為主要產物，而在非極性溶劑中， γ -form 之化合物(3)產率增加，導致 β/γ 比值顯著降低。



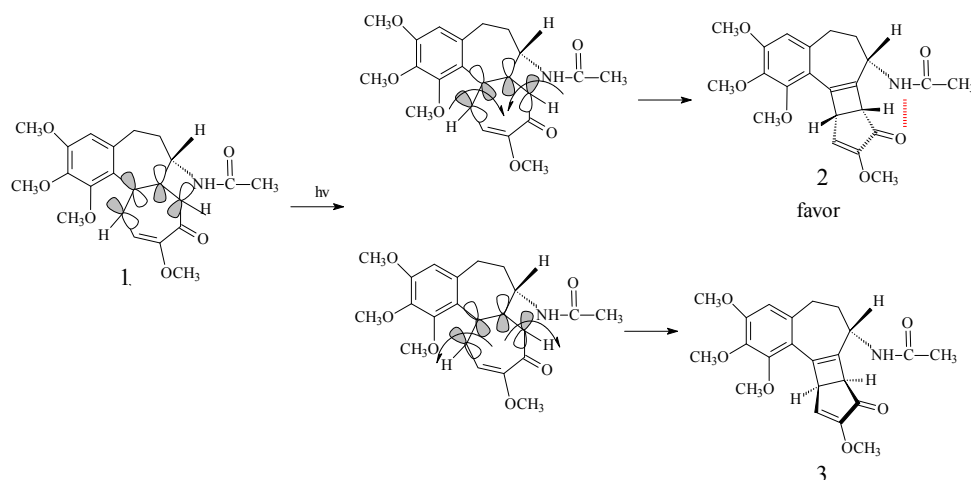
圖二、 10^{-4} M 化合物(1)照光 10 分鐘的反應物與產物消長情形：(A)甲醇、(B)苯

由反應物及生成物消長比較(如圖二所示)，化合物(1)的光照產物，主產物為化合物(2)並伴隨少量的化合物(3)，在甲醇溶劑中，化合物(3)產率約 9%，在苯溶劑中，化合物(3)產率有相對提高至約 15%，使得化合物(2)對化合物(3)的比值(β/γ)，在此 2 種溶劑中有顯著差異，其差異約 2 倍如表一所示，顯現不管在極性或非極性溶劑中， β -form 之化合物(2)仍然為主要產物，而在非極性溶劑中， γ -form 之化合物(3)產率增加，導致 β/γ 比值顯著降低。

表一：化合物(2)/化合物(3)隨著照光時間間隔所顯示的比值(β/γ)

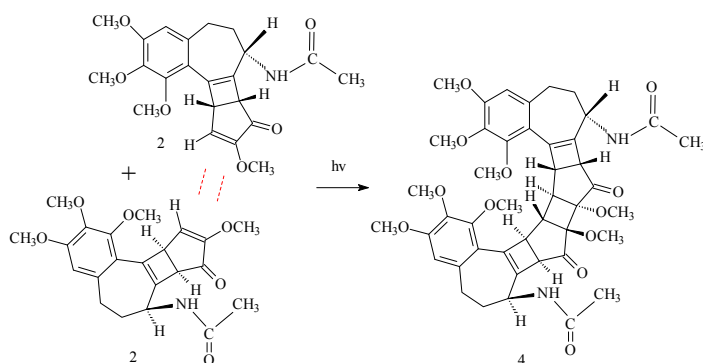
照光時間(分)	2	4	6	8	10
β/γ (甲醇)	13.1	9.9	10.0	9.9	9.8
β/γ (苯)	5.0	4.8	5.0	5.2	5.6

推測化合物(1)的光照化學反應，是因為化合物(1)上 tropone 環之兩對 π 電子進行 Woodward-Hoffmann 的反向旋轉電環反應(disrotatory electrocyclic ring closure reaction)，可以解釋最後的光照產物只有兩種異構化的型式，其反應機制為類似 1,3-丁二烯之光化學環化反應，為以反向旋轉運行模式導致鍵結的協同反應(concerted reaction)，其中 π 電子往環內旋轉鍵結形成化合物(2)，往環外旋轉鍵結則形成化合物(3)，如 Scheme 5 所示。因為所形成之 β -isomer 會有分子內氫鍵(紅色虛線)，有利於化合物(2)形成，此乃因為 π 電子往環內旋轉鍵結使第 7b、10a 位置上的氫同時朝上，導致第 7b、10a 位置上的氫與第 7 位置氮上的氫在 C 環同一側，第 7 位置上的氮上的氫與 D 環會在 C 環的另一側，造成 D 環羰基上的氧與氮上的氫有分子內氫鍵形成，產生較安定的化合物(2)，而化合物(3)無分子內氫鍵而產率相對比較少，造成如此立體上明顯有選擇性差異的結果。



Scheme 5

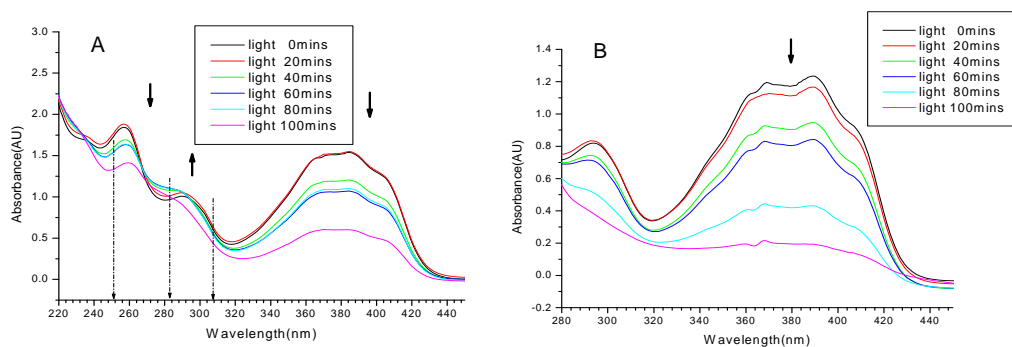
化合物(4)的合成是由化合物(2)進行光照化學反應得到，由化合物(4)的結構判斷，其反應機制為化合物(2)上之 D 環上進行分子間〔2+2〕環化加成(cycloaddition)之頭對頭二聚物(head-to-head dimer)，如 Scheme 6 所示。



Scheme 6

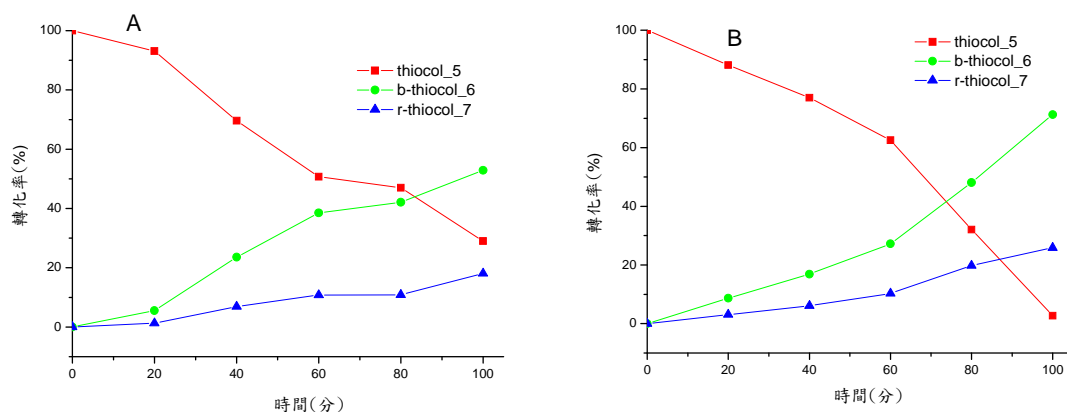
(二) 甲硫秋水仙素(thiocolchicine)系列化合物

化合物(5)的光照反應之可見-紫外光光譜圖，如圖三所示。



圖三、 $10^{-4}M$ 化合物(5)隨著照光時間 UV-Vis 吸收值變化的情形(A)甲醇、(B)苯

由光譜圖可發現，不管在極性或非極性溶劑中，化合物(5)的光化學反應速率相對於化合物(1)緩慢；在苯溶劑中照光 100 分鐘才反應完成(大於 95% 的轉換率)，以 HPLC 追蹤其產物則幾乎完全形成化合物(6)及化合物(7)產物。由於甲硫秋水仙素比秋水仙素在照光下不容易進行環合反應，顯示含甲硫基結構之甲硫秋水仙素相對於含甲氧基結構之秋水仙素具有較高耐光穩定性；此外將化合物(6)進行光照化學反應 20 小時，亦未得到相對應的 α -lumithiocolchicine，有可能是因為反應的量太少以及反應的時間不足，造成 α -lumithiocolchicine 的生成無法被偵測。而化合物(2)進行光照化學反應 2 小時即可得到 α -lumicolchicine。



圖四、 $10^{-4}M$ 化合物(5)照光 100 分鐘的反應物與產物消長情形：(A)甲醇、(B)苯

由反應物及生成物消長比較(如圖四所示)，化合物(5)的光照產物，主產物為化合物(6)及次要產物化合物(7)，在甲醇溶劑中，化合物(6)產率約 52%，化合物(7)產率約 18%。在苯溶劑中，化合物(6)產率約 71%，化合物(7)產率約 26%，使得化合物(6)對化合物(7)的比值(β/γ)，在此 2 種溶劑中並未有顯著差異，如表二所示，顯現不管在極性或非極性溶劑中， β/γ 比值並未如化合物(1)的光照產物比值變動如此明顯。

表二：化合物(6)/化合物(7)隨著照光時間間隔所顯示的比值(β/γ)

照光時間(分)	20	40	60	80	100
β/γ (甲醇)	4.3	3.4	3.6	3.9	2.9
β/γ (苯)	2.8	2.8	2.6	2.4	2.8

化合物(1)經照光後產生 β -form 化合物(2)、 γ -form 化合物(3)，及化合物(5)經照光後產生 β -form 化合物(6)、 γ -form 化合物(7)，從結構來看，主要是發生在 tropone 環由七環變成四環并五環，唯一的差別是在化合物(1)tropone 環上有一甲氧基(OCH_3)取代基，而在化合物(5)上則為甲硫基(SCH_3)，而這也影響了溶劑對化合物(1)與化合物(5)之 β/γ 比值，及造成光化學反應速率的差異。

綜合秋水仙素(1)與甲硫秋水仙素(5)分別在甲醇與苯中照光的動力學分析中可以歸納兩點觀察的結果：(一)兩者光化學反應速率不同，不管是在甲醇或苯中照光，化合物(1)皆大於化合物(5)，相差約 10 倍。(二)化合物(1)與化合物(5)之 β/γ 在不同溶劑(MeOH、Benzene)有著截然不同的表現，化合物(1)之 β/γ 比值大於化合物(5)之 β/γ 比值，顯現化合物(1)的光照產物有較高之立體選擇性。

四、結論

分析秋水仙素(1)光化學反應在甲醇(極性溶劑)與苯(非極性溶劑)中各別的 β/γ 值，分別為 $\beta/\gamma(\text{甲醇})=9.8$ ， $\beta/\gamma(\text{苯})=5.6$ ； $\beta/\gamma(\text{甲醇})$ 約為 $\beta/\gamma(\text{苯})$ 的兩倍，這可由 β -form 有分子內氫鍵，在極性溶劑中更為穩定而更有利生成，由化合物(2)繼續照光可得化合物(4)，證實是由 β -form 頭對頭組合的二聚物。甲硫秋水仙素(5)於照光時， β/γ 遠比秋水仙素(1)低，受溶劑極性的影響也是發生相同情形[$\beta/\gamma(\text{甲醇})=2.9$ ； $\beta/\gamma(\text{苯})=2.8$]，判斷甲硫秋水仙素(5)亦進行 Woodward-Hoffmann 環合反應機制，而動力學控制產物比熱力學控制來得有利。化合物(6)繼續照光 20 小時亦無法形成二聚物，可能是因為甲硫基的低反應性及較大的立體阻礙所造成。

參考文獻

- 1、 Peterson, J. R. & Mitchison, T. J., Small Molecules, Big Impact: A History of Chemical Inhibitors and the Cytoskeleton, *Chemistry & Biology*, 9(2002), 1275-1285.
- 2、 Lee, J. C. & Cha, J. K., Total Synthesis of (-)-Colchicine by an Oxyallyl [4+3] Cycloaddition, *Tetrahedron*, 56(2000), 10175-10184.
- 3、 Shiau, G. T. & De, K. K. & Harmon, R. E., Alkylthiocolchicines and N-Deacetyl-alkylthiocolchicine and Their Antileukemic Activity, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64(1975), 646-648.
- 4、 Dustin, P. & Jr., New Aspects of the Pharmacology of Antimitotic Agents, *Pharmacological Reviews*, 15(1963), 449-480.
- 5、 Cohen, A. & Cook, J. W. & Roe, E. M. F., Colchicine and Related Compounds. Part I Some Observations on the Structure of Colchicine, *Journal of the Chemical Society*, (1940), 194-197.
- 6、 Grewe, R. & Wulf, W., Die Umwandlung des Colchicines durch Sonnenlicht, *Chemische Berichte*, 84(1951), 621-625.
- 7、 Forbes, E. J., Colchicine and Related Compounds. Part XIV. Structure of β - and γ -Lumicolchicine, *Journal of the Chemical Society*, (1955), 3865-3870.
- 8、 Gardner, P. D. & Brandon, R. L. & Haynes, G. R., The Structure of β - and γ -Lumicolchicine Ring-D Elaboration Products, *Journal of the American Chemical Society*, 79(1957), 6334-6337.

- 9、 Chapman, O. L. & Smith, H. G. & King, R. W., The Structure of β -Lumicolchicine, *Journal of the American Chemical Society*, (1963)85, 803-806.
- 10、 Chapman, O. L. & Pasto, D. J., Photochemical Transformations of Simple Troponoid Systems I. Photo- γ -troplone Methyl Ether, *Journal of the American Chemical Society*, 82(1963), 3642-3648.
- 11、 Joy, A. & Scheffer, J. R. & Corbin, D. R. & Ramamurthy, V., Enantioselective photoelectrocyclization within zeolites: tropolone methyl ether in chirally modified NaY, *Chemical Communications*, (1998), 1379-1380.
- 12、 Bussotti, L. & D'Auria, M. & Foggi, P. & Lesma, G. & Righini, R. & Silvani, A., The Photochemical Behavior of Colchicone and Thiocolchicone, *Photochemistry and Photobiology*, 71 (2000), 29-34.
- 13、 Nery, A. L. P. & Quina, F. H. & Moreira, P. F. & Jr. & Medeiros, C. E. R. & Baader, W. J. & Shimizu, K. & Catalani, L. H. & Bechara, E. J. H., Does the Photochemical Conversion of Colchicine into Lumicolchicines Involve Triplet Transients? A Solvent Dependence Study, *Photochemistry and Photobiology*, 73 (2001), 213-218.

The study of the photochemical reaction of colchicine and thiocolchicine

Chung-Wen Sun¹, Shun-Chi Chen^{2*}, Tai-Shan Fang^{1*}

¹ Department of Chemistry, National Taiwan Normal University,

² Department of Chemical Engineering, MingChi University of Technology,

Abstract

The photochemical reactions of colchicine and thiocolchicine were studied in this thesis. The difference of structure between colchicine(1) and thiocolchicine(5) is that hydroxyl functional group(-OH) on the tropolone ring is substituted, one is methoxyl functional group(-OCH₃), and the other is methylthio functional group(-SCH₃). Because of their similar structure make the physical and chemical properties similarly, and both they are effective treatment for gout drugs. However, the poor resistance to UV light of the tropone which is easily photocyclized by irradiation makes them easy to perish. Irradiation of colchicine(1) gives mainly two photoproducts: β -lumicolchicine(2) and γ -lumicolchicine(3). Further irradiation of β -lumicolchicine(2) gives the photoproduct of α -lumicolchicine(4). Irradiation of thiocolchicine(5) gives β -lumithiocolchicine(6) and γ -lumithiocolchicine(7). The chemical kinetic of colchicine(1) and thiocolchicine(5) is studied and the ratios (β/γ) of photoproducts is analyzed under different polar solvents and irradiative times. The results show that both colchicine(1) and thiocolchicine(5) favor the Woodward-Hoffmann electrocyclic reaction. Colchicine(1) has higher photochemical reactivity and higher product stereoselectivity with the methoxyl functional group(-OCH₃) of tropone. Thiocolchicine(5) with the methylthio functional group(-SCH₃) of tropone has lower photochemical reactivity and lower product stereoselectivity.

Key Words: colchicine, cyclization, stereoselectivity