

嘉南藥理科技大學專題研究計畫成果報告

利用 Fischer Indole Synthesis 探討 Carbazole ring 的閉環研究

計畫類別：個別型計畫

整合型計畫

計畫編號：90-PH-05

執行期間：90 年 1 月 1 日至 90 年 12 月 31 日

計畫主持人：王四切

共同主持人：

計畫參與人員：

執行單位：藥學系

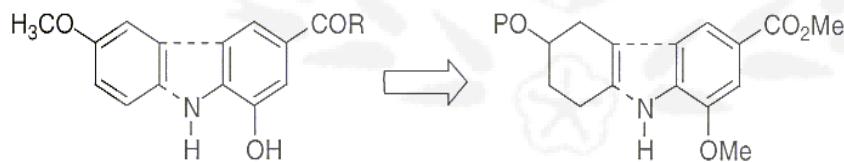
一、摘要

由過山香莖皮中可分離出 Carbazoles alkaloid 類的新化合物為 clausine-A~K，其中 clausine-D、E、F、I，具有非常好的抗血小板凝集及血管鬆弛活性；為了經濟考量，及有效取得這幾種化合物，決定由簡單及便宜的芳香族化合物，經一連串合成反應來得到，所以本實驗將針對合成方法、合成條件、產率、及鑑定等方面來研究。

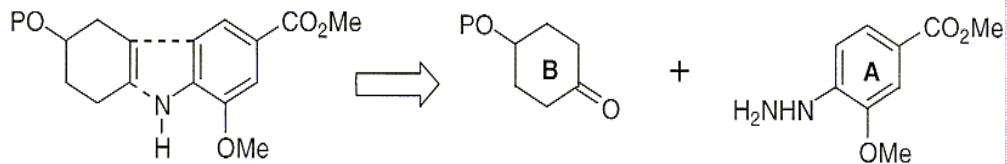
由於此類化合物具有 Carbazole 之結構，所以本實驗將使用 Hydrazine (2) 與 Cyclohexanone (1) 在酸性條件下，進行 Fischer Indole Synthesis 閉環反應條件之探討。

合成計劃逆反應如下：

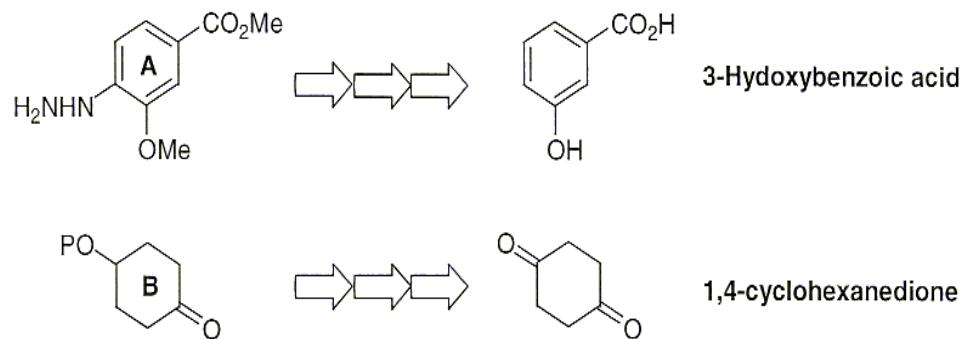
C:



B: Fischer Indole Synthesis

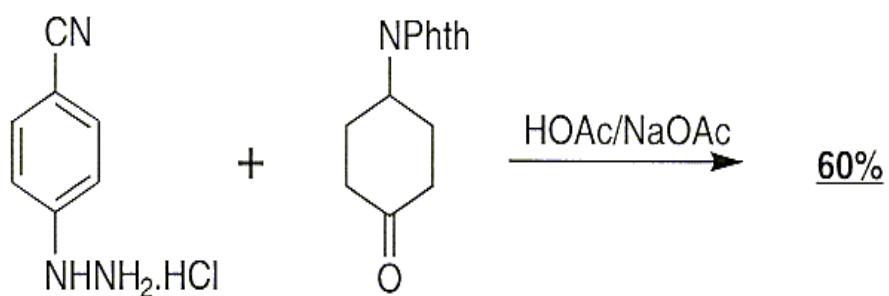
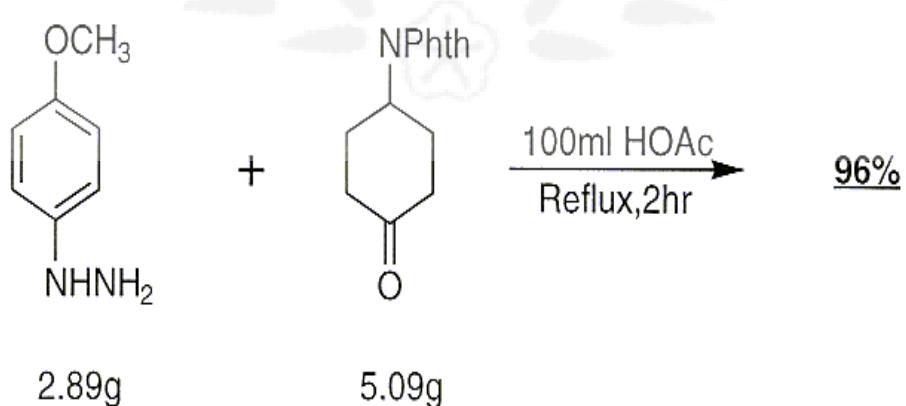
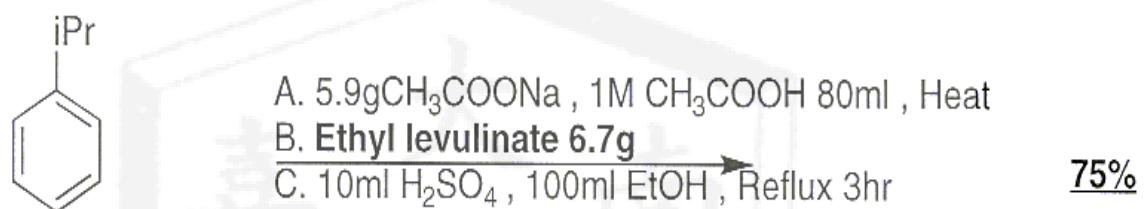
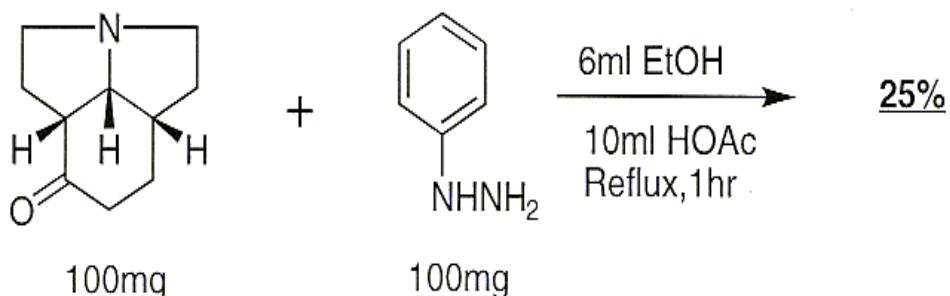


A:

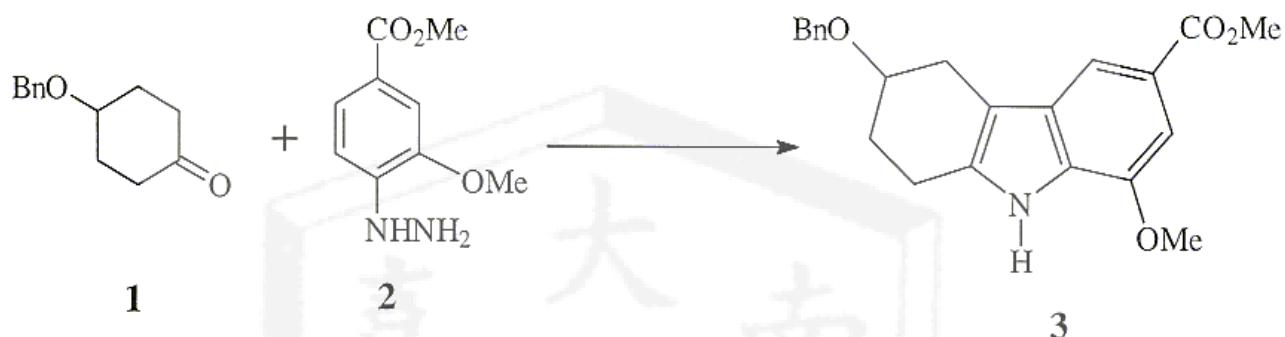


二、研究步驟

Model study:



此研究利用 Crum and Sprague's methodologies² 來進行 carbazole 類天然物之分子間環化反應作為應用之目標，故而選定 hydrazine (2) 誘導體和 cyclohexanone (1) 誘導體在酸的存在下進行 Fischer Indole Synthesis 閉環反應。



此反應之條件如下表：

Cyclohexanone (1)	Hydrazine (2)	反應條件	產率
1.1 eq.	0.1120g	Glacial acetic acid 12 mL HCl 2 mL ; reflux 1hour	NR.
1.1 eq.	0.1120g	Acetic acid 6 eq. reflux 1hour	51%
1.1 eq.	0.1120g	in water heat to 90~95 °C 3hour	85~95%
1.1 eq.	0.1120g	Glacial acetic acid 10 mL in water bath heat to 80 °C , 30 min.	
1.1 eq.	0.1120g	Sulfuric acid solution 10 mL in water bath , 80 °C , 30 min. (solution = 10, 20, 40, 60, 80 wt% 之 H₂SO₄ in EtOH)	
1.1 eq.	0.1120g	Diethylene glycol 200 °C 10 hours	

三、參考文獻：

1. 黃秀琴"文旦莖皮和過山香莖皮、葉的化學與生物活性之相關研究"、私立靜宜女子大學應用化學研究所、博士論文、中華民國 82 年 7 月。
2. Crum, J. D.; Sprague, P. W. *Chem. Commun.*, **1966**, 417.
3. Chakraborty, D. P.; Chowdhury, B. K. *J.Org.Chem.*, **1968**, 33, 1265.
4. Oikawa, Y.; Yonemitsu, O. *ibid.*, **1976**, 41, 1118.
5. Noland, W. E.; Wann, S. R. *ibid.*, **1979**, 44, 4402.
6. Roy, S.; Bhattacharyya, L.; Chakraborty, D. P. *J.Indian Chem.Soc.*, **1982**, 59, 1369.
7. Bhattacharyya, P.; Chakraborty, A.; Chowdhury, B. K. *Indian J.Chem.*, **1984**, 23B, 849.
8. Bergman, J.; Pelzman, B. *Tetrahedron Letters*, **1985**, 6389.
9. Differding, E.; Ghosez, L. *ibid.*, **1985**, 1647.
10. Meth-Cohn, O.; Tarnowski, B. *Adv. Het. Chem.*, **1982**, 31, 207.
11. Teng, C. M.; Chen, W. Y.; Ko, W. C.; Ouyang, C. *Biochem. Biophys. Acta*, **1987**, 924, 375.
12. O'Brien, J. R. *J. Chin. Path.*, **1962**, 15, 452.
13. Fleckenstein, A. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1977**, 17, 149.
14. Itoh, T.; Satoh, S.; Ishimatsu, T.; Fujiwara, T.; Kanmura, Y. *Cir. Res.*, **1987**, 61, 446.
15. Gribble, G. W. ; Saulnier, M. G. ; *Heterocycles*. **1985**. 23. 1277.
16. Hughes, D. L. ; Zhao, D. ; *J. Org. Chem.* **1993**. 58. 228.
17. Illy, H. ; Funderburk, L. ; *J. Org. Chem.* **1968**. 33. 4283.
18. Miller, F. M. ; Schinske, W. N. ; *J. Org. Chem.* **1978**. 43. 3384.
19. Posvic, H. ; Dombro, R. ; Ito, H. ; Telinski, T. ; *J. Org. Chem.* **1974**. 39.2575.
20. TL Gilchrist ; *Heterocyclic chemistry*. 225.