

CNPH-88-08

嘉南藥理學院教師專題研究計畫成果報告

計畫名稱：Carbazoles Alkaloid 骨架的分子間環化反應研究

計畫編號：

執行期間： 88 年 9 月 1 日至 89 年 6 月 30 日

計畫類別：個別型計畫

整合型計畫

主持人：王四切

計畫總主持人：

協同研究：

協同研究：

摘要：

過山香 (*C. lunulata* Hayata) 屬於芸香科，黃皮屬 (*Clausena*) 植物，本屬植物含多種 carbazoles alkaloid 及香豆素成份，而從其莖皮中可分離得到 carbazoles alkaloid 類的新化合物為 clausine-A ~ clausine-K，將其進行抗血小板凝集及血管鬆弛試驗發現多種化合物皆具有活性。其中，屬 13 個碳骨架之 clausine-E (3) 及 clausine-I (4) 於 $5 \mu\text{g/ml} \sim 2 \mu\text{g/ml}$ 之濃度以下，及屬 18 個碳骨架之 clausine-D (1) 及 clausine-F (2) 於 $2 \mu\text{g/ml}$ 之低濃度下，對 AA 所引起之血小板凝集具有完全抑制之效果。且由其構造上發現第 3 位上為具 aldehyde group or ester group 之取代，及 A 環上不具有或在 C-6 位上具 methoxyl group 取代，C 環上 C-4 具 prenyl group 取代及在 C-1 位上具 hydroxyl group 取代等，這些在構造上之共同點是否與抗血小板凝集作用之構造與活性間有關，仍需再作進一步的探討。

由於從天然植物抽取分離而得的供給量極有限，故需利用化學合成方法來解決其供給量的不足。

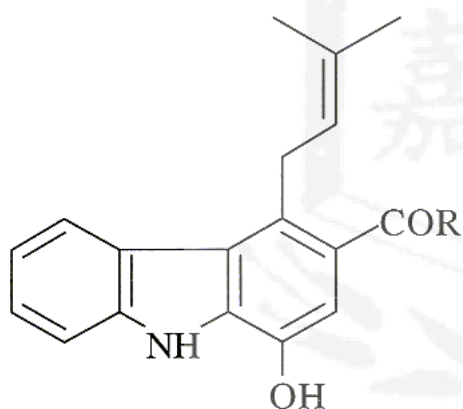
關鍵字：過山香 (*C. lunulata* Hayata)，carbazoles alkaloid，clausine-A，clausine-D，clausine-E，clausine-F，clausine-I，clausine-K，prenyl group。

前言：

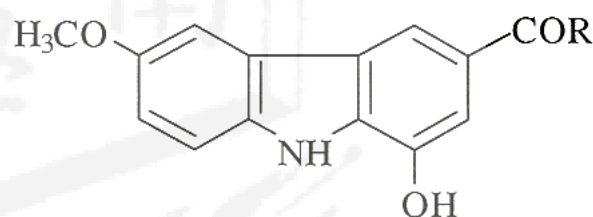
近年來，由於生活水準提高，高血壓、腦中風等心血管系統疾病，有逐年增加的趨勢，而在許多病理病變上都有血小板的參與，甚至常伴隨著血管血栓之病變，所以安全且有效之抗血栓或抗血小板凝集藥物的開發與研究是相當重要的。

過山香(*C. lunulata* Hayata)屬於芸香科，黃皮屬(*Clausena*)植物，本屬植物含多種 carbazoles alkaloid 及香豆素成份，而從其莖皮中可分離得到 carbazoles alkaloid 類的新化合物為 clausine-A ~ clausine -K，將其進行抗血小板凝集^{11,12}及血管鬆弛試驗^{13,14}發現多種化合物皆具有活性。¹其中，屬 13 個碳骨架之 clausine-E (3)及 clausine-I (4)於 $5\mu\text{g/ml} \sim 2\mu\text{g/ml}$ 之濃度以下、及屬 18 個碳骨架 clausine-D(1)及 clausine-F(2)於 $2\mu\text{g/ml}$ 之低濃度下、對 AA(Arachidonic Acid)所引起之血小板凝集具有完全抑制之效果。且由其構造上發現 3 位上為具 aldehyde group or ester group 之取代，及 A 環上不具有或在 C-6 位上具 methoxyl group 取代，C 環上 C-4 具 prenyl group 取代及在 C-1 位上具 hydroxyl group 取代等，這些在構造上之共同點是否與抗血小板凝集作用之構造與活性間有關，仍需再作進一步的探討。

由於從天然植物抽取分離而得的供給量極有限、故需利用化學合成方法來解決其供給量的不足。



Clausine-D (1) R = H
Clausine-F (2) R = OCH₃



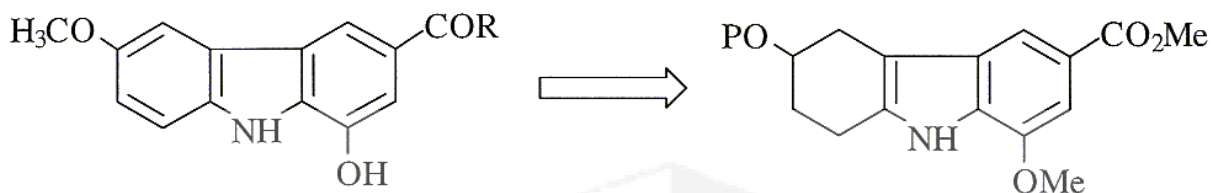
Clausine-E (3) R = OCH₃
Clausine-I (4) R = H

本文：

到目前為止，有 Crum、Chakraborty、Oikawa、Noland、Roy、Bhattacharyya、Bergman 及 Differding 以各種不同方法合成具有 carbazoles alkaloid 骨架的各種不同化合物。²⁻⁹

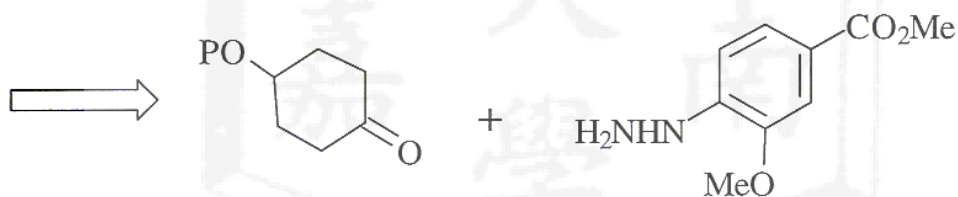
此研究利用 Crum and Sprague's methodologies² 來進行 carbazole 類天然物之分子間環化反應作為應用之目標，故而選定 hydrazine (7) 誘導體和 cyclohexanone (6) 誘導體在酸的存在下進行縮合反應，而後運用幾步化學反應來合成 clausine-E (3) 及 clausine-I (4)。我們逆合成計劃的路徑如 Scheme I。

Scheme I



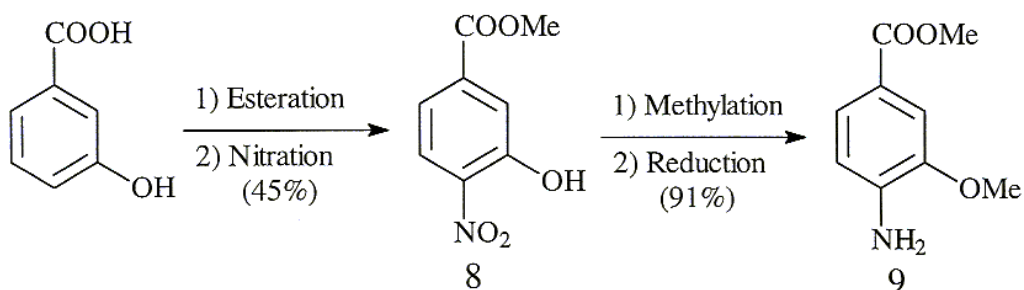
Clausine-E (1) R = OCH₃

Clausine-I (2) R = H



最初以 3-Hydroxybenzoic acid 為出發原料，予以進行甲酯化、而後再進行 nitration 可得三種產物 (*o*-化合物、*p*-化合物及化合物)，再以 column chromatography 進行分離即可得化合物 1。此化合物的 C-4-NO₂ group 與 C-3-OH group 會產生分子內氫鍵，故其 ¹H NMR 光譜在最高磁場 δ 10.5 處出現氫鍵的質子訊號，以此與 *p*-化合物做判別。化合物 (8) 的 -OH group 進行 methylation 予以保護、然後對 -NO₂ group 進行還原反應可得 amine 誘導體 (9)。如 Scheme II。

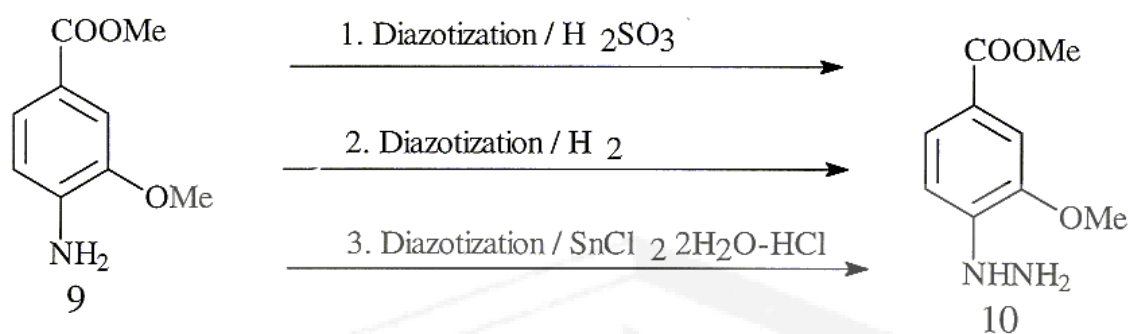
Scheme II



對 amine group 進行重氮化後，再用還原劑進行還原反應即可得 hydrazine 誘導體(**10**)。在這過程中所使用之還原劑有：

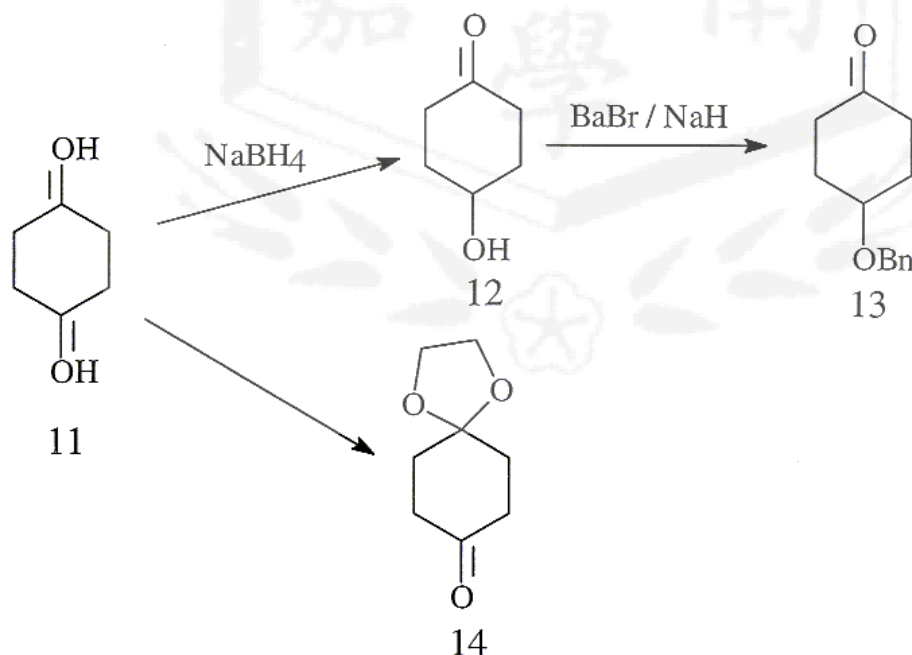
1. H_2SO_3 ：產率不高。
2. H_2/Pt ：沒反應。
3. $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O} - \text{HCl}$ ：可得較高產率，但處理過程中較麻煩。

Scheme III



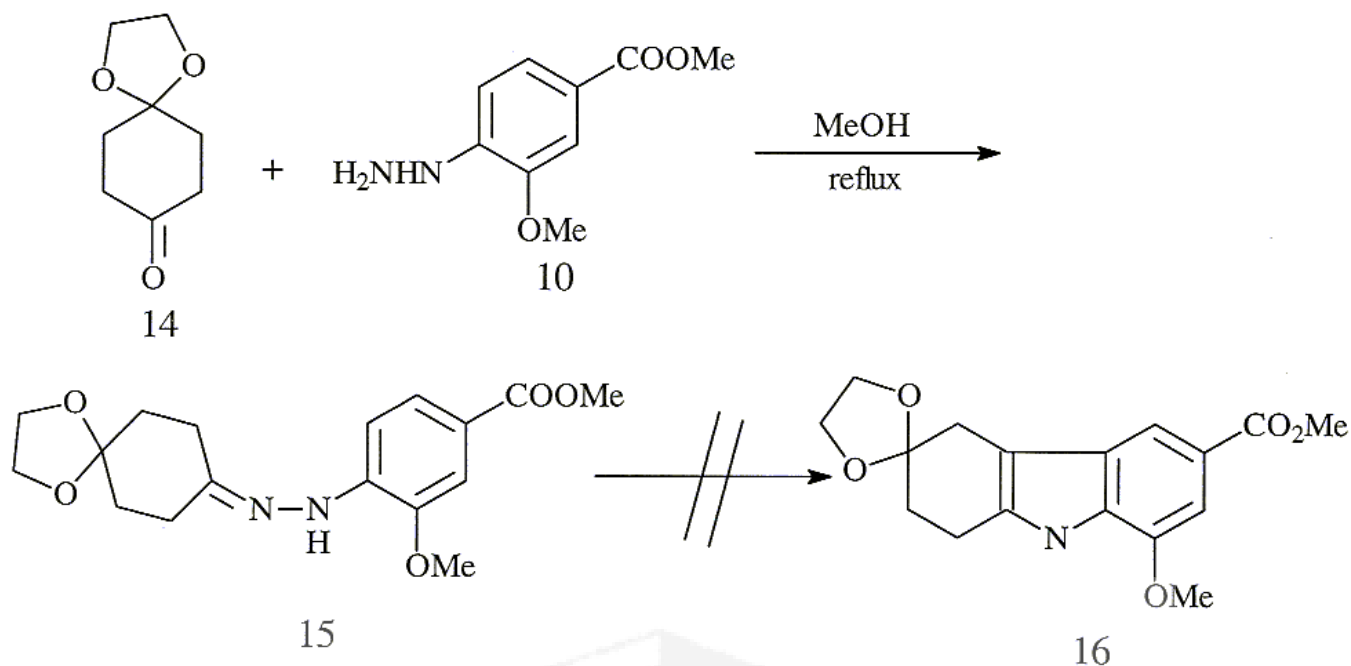
另一方面、cyclohexanone 化合物的合成步驟如 Scheme IV。

Scheme IV



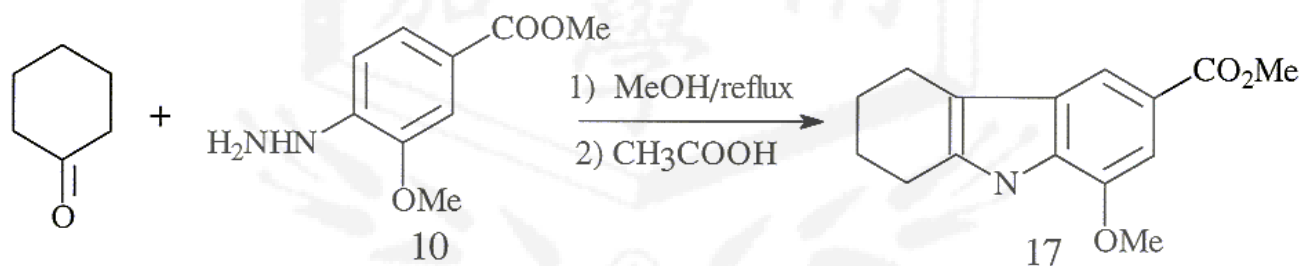
hydrazine 誘導體(**10**)與 cyclohexanone 化合物(**14**)縮合而成 hydrazone 衍生物(**15**)、在酸的環境下欲進行閉環反應得 tetrahydrocarbazole 化合物(**16**)、但是被分解掉。如 Scheme V。

Scheme V



cyclohexanone 和 hydrazine 誘導體在酸的存在之下進行縮合反應即可成功地得到 tetrahydrocarbazole 化合物(17)。如 Scheme VI。

Scheme VI



故可推斷 1,3-dioxolane 誘導體 14 在縮合反應過程中 1,3-dioxolane group 極不穩定易被加水分解。

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.; Pelcman, 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.

