

嘉南藥理大學 103 年度教師專題研究計畫

Benzodiazepinedione 及其衍生物之合成、  
生物活性評估與化粧品開發  
子計畫一：Benzodiazepinedione 衍生物之合成

計畫類別：  個別型計畫       整合型計畫

執行期間：103 年 1 月 1 日至 103 年 12 月 31 日

計畫主持人：汪文忠/何文岳

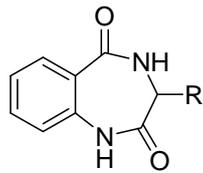
執行單位：

藥理學院

中華民國 104 年 03 月 06 日

## 一、摘要:

Benzodiazepinedione 具有苯並二氮雜七元環的結構，為 alprazolam, clonazepam, diazepam, estazolam, nitrazepam, triazolam 等藥物的重要結構單元。本研究計畫以 2-胺基苯甲酸為起始物，與二(三氯甲基)碳酸酯反應，形成 isatoic anhydride 後，再分別與甘胺酸(glycine)或脯胺酸(proline)等胺基酸反應，合成不同 benzodiazepinedione 結構衍生物，並做為子計畫二：生物活性評估、與子計畫三：化粧品開發之原料。

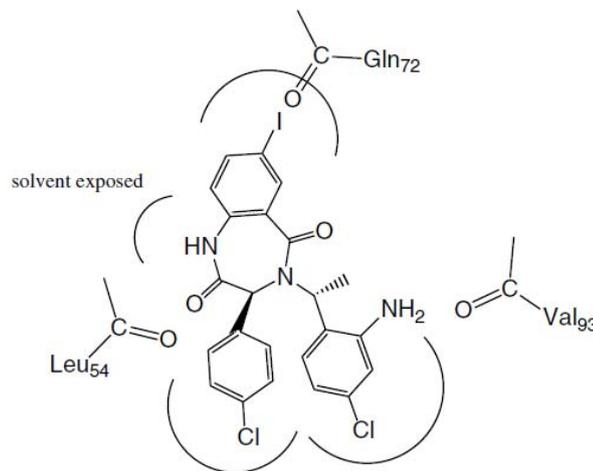


圖一 1,4-benzodiazepine-2,5-dione 結構



## 二、前言:

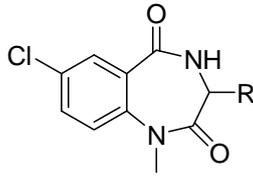
Benzodiazepinedione 具有苯並二氮雜七元環的結構，為alprazolam, clonazepam, diazepam, estazolam, nitrazepam, triazolam 等藥物的重要結構單元。Marugan合成數種1,4-benzodiazepine-2,5-diones結構衍生物，作為Hdm2蛋白(human homolog of the double minute-2 protein)的拮抗劑(antagonists)，其結合模式如圖二所示。研究發現1,4-benzodiazepine-2,5-dione結構衍生物深具藥效潛力。<sup>1</sup>



圖二 benzodiazepinedione結構衍生物之藥效團與Hdm2接合模式

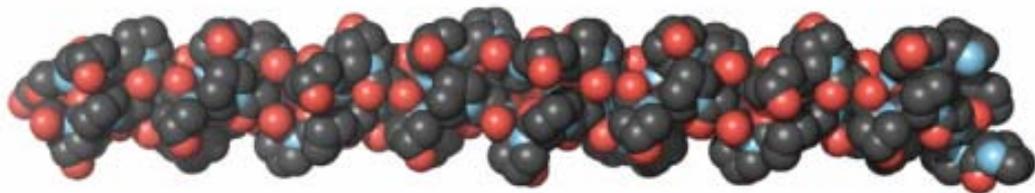
Glick在1,4-benzodiazepine-2,5-diones結構中C3位置引入一系列芳香族基團(圖三)，開發出對T細胞有選擇性的新型淋巴球毒殺試劑(lymphotoxic agents)以期做為紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus, SLE)治療藥物。<sup>2</sup>





圖三 Glick 合成的 1,4-benzodiazepine-2,5-diones 結構

膠原蛋白 (Collagen) 主要存在於結締組織中，是人體的一種重要的蛋白質。它是韌帶、肌腱和細胞外基質的主要組成成分，而膠原蛋白的老化，則使皮膚出現皺紋。在空間結構上，膠原蛋白顯示出特殊的三股螺旋纏繞的結構(圖四)，<sup>3</sup>而在其組成上，甘胺酸含量達到總胺基酸殘基的 1/3，而脯胺酸則接近 1/4。據此，我們計劃在 benzodiazepinedione 結構中引入甘胺酸(glycine)或脯胺酸(proline)，並由子計畫二與子計畫三探討其相關活性與在化粧品的應用。



圖四 膠原蛋白三股螺旋結構



### 三、材料與方法

#### 一般實驗敘述

分子結構以<sup>1</sup>H 核磁共振光譜鑑定，核磁共振光譜儀採用Bruker Avancetm DPX-200 型核磁共振光譜儀測定，化學位移單位為ppm。

#### 實驗步驟與光譜資料

##### Compound 3

於冰浴下，將二(三氯甲基)碳酸酯(**2**) (2.97g, 10.0mmole)加入2-胺基苯甲酸(**1**) (1.37g, 10.0mmole) / 四氫呋喃(10ml)的混合溶液中，接著置於室溫下反應2天。將混合溶液過濾，固體沉澱物以乙醚清洗，經真空乾燥後可獲得白色固體產物**3**(1.53g, 94%)

光譜資料：

<sup>1</sup>H-NMR (d-DMSO, 200 MHz)  $\delta$ : 7.89-7.84 (m, 1H), 7.71-7.63 (m, 1H), 7.23-7.12 (m, 2H).

##### Compound 5a

於室溫下將脯胺酸(575mg, 5.0mmole)加入化合物**3**(815mg, 5.0mmole)的二甲基亞砷(5ml)溶液中，然後將混合溶液於140 °C下反應5.5小時。回至室溫，加水、混合溶液再以乙酸乙酯萃取。有機層經濃縮，初產物以矽膠快速管柱色層分析法純化(hexane/ethyl acetate 1:3)後可獲得白色固體產物**5a**(630mg, 58%)。



光譜資料： $^1\text{H-NMR}$  (d-DMSO, 200 MHz)  $\delta$ : 10.53(s, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 7.26-7.11 (m, 2H), 4.12(d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 3.63-3.35 (m, 2H), 2.05-1.71(m, 2H).

### Compound **5b**

以甘胺酸為反應試劑，依據**5a**之合成步驟可獲得白色固體產物**5b**，產率：25%。

光譜資料： $^1\text{H-NMR}$  (d-DMSO, 200 MHz)  $\delta$ : 10.35(s, 1H), 8.52(t,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 7.70(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.47(d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.21-7.04 (m, 2H), 3.54(d,  $J = 5.8$  Hz, 1H).

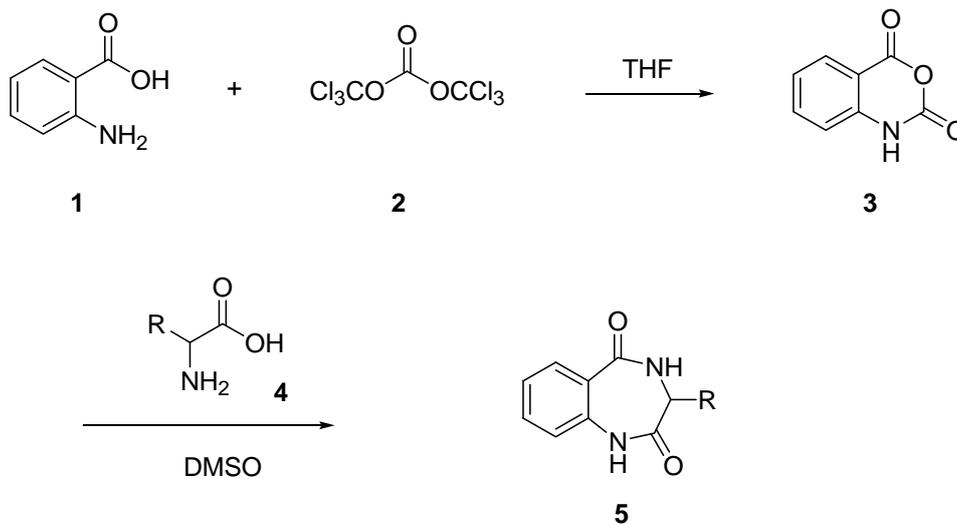
## 四、結果與討論

### Benzodiazepinedione結構衍生物合成

Benzodiazepinedione為具有苯並二氮雜七元環的結構，而相關文獻資料顯示1,4-benzodiazepine-2,5-dione結構化合物可能具有抗凝血、抗腫瘤、抗菌與抗痙攣的活性。

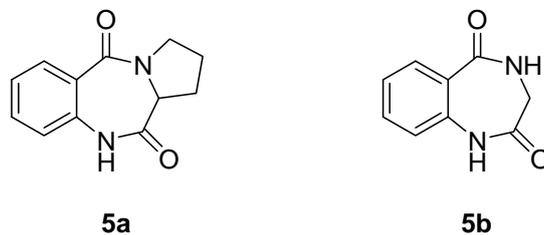
本研究計畫分別以2-氨基苯甲酸(**1**)為起始物，與triphosgene (**2**)反應，合成isatoic anhydride (**3**)後，接著將化合物**3**分別與脯胺酸或甘胺酸在 $140^\circ\text{C}$ 的二甲基亞砜(5ml)溶液中反應，即可合成benzodiazepinedione結構衍生物**5**。反應式如圖五所示：





圖五 benzodiazepinedione 結構衍生物合成流程

各式 benzodiazepinedione 衍生物結構如圖六所示：



圖六 benzodiazepinedione 衍生物結構

本研究方法經由兩個合成步驟即可合成 1,4-benzodiazepine-2,5-dione 結構化合物，合成步驟簡易，有助於未來在新穎代謝物與先導藥物的開發。



## 五、參考文獻

1. J. J. Marugan, K. Leonard, P. Raboisson, J. M. Gushue, R. Calvo, H. K. Koblish, J. Lattanze, S. Zhao, M. D. Cummings, M. R. Player, C. Schubert, A. C. Maroney, T. Lu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**; *16*, 3115.
2. T. M. Francis, T. B. Sundberg, J. Cleary, T. Groendyke, A. W. Opipari, Jr. G. D. Glicka, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 2423.
3. M. D. Shoulders, R. T. Raines, *Annu. Rev. Biochem.* **2009**, *78*, 929.

