

行政院國家科學委員會專題研究計劃成果報告

選擇性毒蕈素受體拮抗劑之合成研究

計畫編號：NCS 90-2320-B-038-034

執行期限：90年8月1日至91年7月31日

主持人：陳繼明 台北醫學大學藥學系

參與人員：蕭怡芳 台北醫學大學藥學系

中文摘要

Liriodenine (1) 屬 7-oxoaporphine 生物鹼且有選擇對支氣管及迴腸平滑肌鬆弛作用，對毒蕈素 M₃ 亞型受體具有選擇拮抗作用。為提昇受體選擇性並改善其化學性狀，本計劃係研究 liriodenine (1) 簡易化學合成方法。Liriodenine (1) 以 piperonal 為起始物經 Pomeranz-Fritsch 反應製成 6,7-methylenedioxyisoquinoline 後，再製成 isoquinoline Reissert compound (2)。與各種鄰位碘及溴取代之苯醛類縮合成 benzyloisoquinolines 醇類與酮類衍生物，最後經由光化學、tributyltin hydride 及 Psychorr 等反應而分子內環化形成 liriodenine (1)。

關鍵字：

liriodenine; 毒蕈素 M₃ 亞型受體; 化學合成。

Abstract

Liriodenine (1) was found to relax tracheal and ileum of guinea-pig and demonstrated a selective muscarinic M₃ subtype receptor antagonist. Structural modification of liriodenine is essential for enhancement of the selectivity on receptor subtype. We like to report a new and facile synthesis of liriodenine (1). 6,7-methylenedioxyisoquinoline is prepared by Pomeranz-Fritsch reaction and then was converted to isoquinoline Reissert compound (2). Compound 2 was condensed with o-bromo- or o-iodobenzaldehydes to form ketones (7; 8). Finally, intramolecular cyclization either by photo irradiation or tributyltin hydride or Psychorr reaction to finish the total synthesis of liriodenine (1).

Keywords :

Liriodenine; muscarinic M₃ subtype receptor antagonist; total chemical synthesis.

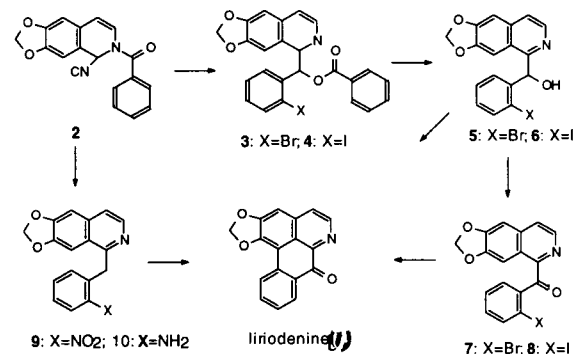
一、前言

liriodenine (1) 為植物分佈之微量生物鹼，化學上屬於 7-oxoaporphine 衍生物，為黃色平面構造之弱鹼性化合物。文獻報告具有抗菌、抗微¹⁾、抗原蟲²⁾、抗癌³⁾基因突變⁴⁾及細胞毒⁵⁾作用。近年來發現對 carbachol 引起天竺鼠支氣管及迴腸平滑肌之收縮具有鬆弛作用，但對天竺鼠心

房肌肉有強心及抗心律不整作用⁶⁾，但只有氣管平滑肌鬆弛作用的 1/10 而已，表示對毒蕈素 M₃ 亞型受體具有選擇拮抗作用。Liriodenine 與 M₃ 亞型受體拮抗物如 4-DAMP 具不同結構特殊性；本身鹼性極弱與其鹽類水溶性甚低會影響藥效測試。為提升 liriodenine 對 M₃ 亞型受體拮抗強度及加強選擇性並改善化學性狀。化學構造修飾及製備 liriodenine 類似物是有效方法。文獻 liriodenine 化學合成一般產率不佳且步驟複雜。本計劃針對 liriodenine (1) 化學合成方法檢討，以期研發簡易且高產率製備方法，若運用簡易合成方法，不僅進行 liriodenine (1) 化學結構與作用關係探討，而且可提供設計高選擇性 M₃ 亞型受體拮抗劑之重要依據，作為支氣管擴張劑前導藥物之研發。

二、結果與討論

Liriodenine (1) 之化學合成步驟以下列化學方程式表示之。



以 Reissert compound (2) 為中間體起始物。由各種方法所得之產物與天然 liriodenine (1) 符合，不論融點、光譜數據 (UV; IR; NMR, MS) 均與構造相符。關鍵反應為分子內苯環與苯環形成 C-C 鍵結共有三種方式。(a) 傳統 Psychorr 反應環化化合物 10 經重氮化可得產率 20% 之 liriodenine (1)。(b) 光化學環化：O-halobenzylisoquinoline alcohols (5, 6) 及 ketones (7, 8) (halogen = iodo or bromo) 經 UV 光照射可得 liriodenine (1)；產率前者為 78%, 54%；後者為 33%, 42%。(c) tributyltin hydride 環化法：化合物 5 及 6 經 tributyltin hydride 催化進行自由基分子內環化可得 liriodenine (1)，其產率各為 72% 及 65%。本研究結果發現 Psychorr 反應產率仍低，光化學雖產率雖可接受，將來擴量可能有困難。

其中以 tributyltin hydride 反應產率最佳，可進一步應用 liriodenine 類似物之製備。

三、化學合成實驗

1-Cyano-2-benzoyl-6,7-methylenedioxy-1,2-dihydroisoquinoline (2)

取 6,7-dimethoxyisoquinoline (0.5g, 2.88mmole) 溶 trimethylsilyl cyanide (0.44ml, 3.17mmole), Aluminum chloride anhydrous 一小匙於二氯甲烷(7ml)共置於 50ml 梨形瓶。另取 benzoyl chloride (0.44g, 3.17mmole) 溶於二氯甲烷(8ml)在冰浴下緩緩滴加。室溫下攪拌 1 小時後倒入水並以二氯甲烷充分萃取，依序用 10% 鹽酸溶液 1N 氫氧化鈉沖洗，最後再以水充分萃取，合併二氯甲烷層，加無水硫酸鎂脫水，過濾後減壓濃縮，得黃色油狀物溶於二氯甲烷(2ml)，加入 silica gel (1g) 過濾後減壓濃縮，得到淡黃色油狀物，加甲醇及少量水則有沈澱析出，以甲醇作再結晶得白色結晶 2，(0.4g, 70%); m.p.: 130.2 °C (Lit.⁷: 134~135 °C); IR (KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 2906 (O-CH₂-O), 2232 (C≡N), 1738 (amide-I), 1635 (amide-II); ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 5.93 (1H, d, J=7.25, H-1), 6.01 (2H, d, J=5.4, O-CH₂-O), 6.44 (1H, bs, H-4), 6.50 (1H, bs, H-8), 6.67 (1H, s, H-5), 6.82 (1H, bs, H-3), 7.43~7.46 (2H, m, H-3' and H-5'), 7.52~7.58 (3H, m, H-2', H-4' and H-6'); EIMS m/z (rel. int.)(%): 304 [M⁺] (2), 173 (71), 105 (100)。

2'-Bromophenyl-1-(6',7'-methylenedioxyisoquinolyl)methyl benzoate (3)

稱取化合物 2(1.22g; 4mmole), 2-bromobenzaldehyde (1.11g, 6mmole) 及 triethylbenzylammonium chloride (50mg) 溶於氯甲烷(3ml)中，置於機械攪拌機及超音波下滴加 50% 氫氧化鈉溶液(2.3ml)，反應 10 分鐘後，即得白色沈澱，以水抽濾，即得白色化合物 31 (1.63g, 88%); m.p.: 207.1 °C; IR (KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 1912 (O-CH₂-O), 1722(O-C=O); ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 6.27~6.29 (2H, d, J=12.1, O-CH₂-O), 7.26 (1H, s, H- α), 7.28 (1H, s, H-5), 7.44~7.48 (3H, m, H-4', H-5' and H-6'), 7.56~7.62 (2H, m, H-3'' and H-5''), 7.89~7.91 (1H, m, H-3'), 8.02 (1H, s, H-8), 8.16 (1H, d, J=5, H-4), 8.20 (1H, s, H-4''), 8.43 (2H, d, J=7.6, H-2'' and H-6''), 8.80 (1H, s, H-7); ¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ : 70.9 (C- α), 201.5 (O-C-O), 103.7 (C-8), 103.9 (C-5), 123.1 (C-2'), 127.8 (C-8a), 128.6 (C-4', C-6', C-2'' and C-6''), 129.2 (C-1), 131.2 (C-3''), 131.5 (C-5''), 131.7 (C-1''), 132.7 (C-3'), 133.5 (C-4a), 133.6 (C-4''), 134.1 (C-3), 139.7 (C-1'), 150.1 (C-7), 151.9 (C-6), 155.8 (C-1), 156.6 (O-C=O); EIMS m/z (rel. int.)(%): 463 [M] (3), 382 (68), 77 (100)。

2'-Iodophenyl-1-(6',7'-methylenedioxyisoquinolyl)methyl benzoate (4)

依 3 之實驗方法，稱取化合物 3 (1.22g, 4mmole), 2-Iodobenzaldehyde (1.39g, 6mmole), triethylbenzylammonium chloride (50mg) 溶於氯甲烷(3ml)中，滴加 50% 氫氧化鈉溶液(2.3ml)，即得白色化合物 4 (1.77g, 87%); m.p.: 201.3 °C; IR (KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 2912 (O-CH₂-O), 1722 (O-C=O); ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 6.05 (2H, s, O-CH₂-O), 7.02 (1H, td, J=1.6, J=7.7, H-4'), 7.07 (1H, s, H- α), 7.32 (1H, t, J=7.2, H-5), 7.38~7.45 (4H, m, H-3'', H-4'' and H-5''), 7.53 (2H, d, J=5, H-4 and H-6'), 7.81 (1H, s, H-8), 7.89 (1H, d, J=7.4, H-5'), 8.10 (2H, d, J=7.5, H-2'' and H-6''), 8.35 (1H, d, J=5.5, H-3); ¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ : 78.6 (C- α), 101.0 (O-C-O), 101.7 (C-2'), 103.2 (C-8), 120.7 (C-5), 124.2 (C-4), 128.3 (C-8a), 128.4 (C-5'), 129.7 (C-3'', C-5''), 129.8 (C-6'), 129.9 (C-8), 130.1 (C-2', C-6''), 133.2 (C-4a), 135.2 (C-4''), 139.6 (C-3'), 140.9 (C-3), 148.9 (C-1), 165.6 (O-C=O); EIMS m/z (rel. int.)(%): 509 [M] (3), 382 (82), 77 (87)。

2'-Bromophenyl-1-(6',7'-methylenedioxyquinolyl)methanol (5)

稱取化合物 4 (1.85g, 4mmole) 懸浮於二氯甲烷(15ml), 乙醇(8ml) 及 3N 之氫氧化鈉溶液(4ml) 中，置於機械式攪拌機及超音波下 40 分鐘，加入水(10ml)，及二氯甲烷(3×10ml) 進行萃取，合併有機層加入無水流酸鎂脫水，減壓濃縮得淡黃色固體，以甲醇進行再結晶，得化合物 5 (1.29g, 90%); m.p.: 200 °C (Lit.⁸: 171~173 °C); IR (KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3344 (OH), 2913 (O-CH₂-O); ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 5.99~6.05 (2H, s, O-CH₂-O), 6.28 (1H, d, J=5.1, H-8), 6.61 (1H, d, J=4.4, H- α), 6.78 (1H, m, H-5), 7.04~7.08 (4H, m, H-3'~6'), 7.5 (1H, d, J=5.6, H-4), 8.4 (1H, d, J=5.6, H-3); ¹³C-NMR (125MHz, CDCl₃) δ : 71.1 (C- α), 100.8 (O-C-O), 101.7 (C-5), 103.2 (C-8), 120.7 (C-4), 122.4 (C-8a), 124.3 (C-2'), 133.2 (C-3'), 139.2 (C-3), 142.2 (C-1'), 148.6 (C-6), 150.8 (C-7), 156.6 (C-1); EIMS m/z (rel. int.)(%): 357 [M] (7), 278 (100), 172 (84)。

2'-Iodophenyl-1-(6',7'-methylenedioxyquinolyl)methanol (6)

稱取化合物 4 (2.03g, 4mmole) 依 5 之實驗方法，得白色結晶之化合物 34 (1.37g, 85%); m.p.: 222.5 °C; IR (KBr) ν_{\max} cm^{-1} : 3331 (OH), 2913 (O-CH₂-O); ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 5.99~6.05 (2H, s, O-CH₂-O), 6.28 (1H,

d, J=5.1, H-8), 6.61 (1H, d, J=4.4, H- α), 6.78 (1H, m, H-5), 7.04-7.08 (4H, m, H-3'-6'), 7.5 (1H, d, J=5.6, H-4), 8.4 (1H, d, J=5.6, H-3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 71.1 (C- α), 100.8 (O-C-O), 101.7 (C-5), 103.2 (C-8), 120.7 (C-4), 122.4 (C-8a), 124.3 (C-2'), 133.2 (C-3'), 139.2 (C-3), 142.2 (C-1'), 148.6 (C-6), 150.8 (C-7), 156.6 (C-1); EIMS m/z (rel. int.) (%): 405 [M] (15), 278 (100), 172 (75)。

1-(2'-Bromobenzoyl)-6,7-dimethylenedioxyisoquinoline (7)
稱取氧化鉻(III) (2.67g) 溶於濃硫酸 (2.3ml) 中，冰浴下加水至 10ml 成為 Jones's 試劑；取化合物 5 (0.3g, 0.84mmole) 溶於丙酮 (20ml) 中，逐滴加 Jones's reagent 至橘紅色維持 10 分鐘，減壓濃縮後倒入水 (10ml) 及二氯甲烷 (3 \times 10ml) 進行萃取，合併有機層，加入無水流酸鎂脫水，減壓濃縮，得白色結晶，以乙醇作再結晶，得化合物 7 (0.27g, 90%)，m.p.: 176.5°C，IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 2908 (O-CH₂-O), 1680 (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 6.13 (1H, s, O-CH₂-O), 7.12 (1H, s, H-5), 7.35 (1H, td, J=1.6, 7.7, H-3'), 7.45 (1H, t, J=7.7, H-6'), 7.55-7.6 (2H, m, H-4', H-5'), 7.61 (1H, d, J=5.5, H-4) 8.19 (1H, s, H-8), 8.36 (1H, d, J=5.5, H-3); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 101.9 (O-C-O), 102.6 (C-8), 102.7 (C-5), 120.4 (C-8a), 123.5 (C-2'), 124.7 (C-4), 127.3 (C-5'), 130.6 (C-4a), 131.7 (C-6'), 133.0 (C-3'), 135.9 (C-4'), 140.7 (C-1'), 141.7 (C-3), 150.3 (C-6), 151.0 (C-1), 151.5 (C-7), 197.3 (C- α); EIMS m/z (rel. int.) (%): 356 [M] (1), 276 (100)。

1-(2'-Iodobenzoyl)-6,7-dioxymethylenedioxyisoquinoline (8)
依 7 之製備方法，取化合物 6 (0.34g, 0.84mmole) 並以乙醇再結晶，得化合物 8 (0.3g, 89%)，m.p.: 180.9°C; IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 1674 (C=O); $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 6.31 (2H, s, O-CH₂-O), 7.32-7.37 (2H, m, H-5, H-4'), 7.62 (1H, t, J=7.5, H-6'), 7.76-7.82 (2H, m, H-3', H-5'), 7.93 (1H, d, J=5.8, H-4), 8.1 (1H, d, J=6, H-3), 8.51 (1H, d, J=6.14, H-8); $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 94.0 (O-C-O), 103.3 (C-8), 103.6 (C-2'), 103.8 (C-5), 125.1 (C-8a), 125.3 (C-4), 129.3 (C-5'), 131.6 (C-4a), 133.9 (C-6'), 135.2 (C-4'), 140.2 (C-3'), 140.5 (C-1'), 141.0 (C-3), 144.8 (C-6), 152.9 (C-1), 155.8 (C-7), 190.3 (C- α); EIMS m/z (rel. int.) (%): 402 [M] (1), 276 (100)。

1-(1'-Nitrobenzyl)-6,7-methylenedioxyisoquinoline (9)
稱取化合物 2 (0.3g, 1mmole), 2-nitrobenzyl chloride (0.27g, 1.6mmole), 及 triethylbenzylammonium chloride (10mg), 懸浮於苯 (3ml) 及 50% 氫氧化鈉溶液 (2.3ml)

中，室溫下攪拌 2 小時，減壓濃縮，得黃色固體，將之

懸浮於乙醇 (30ml) 及 3N 氫氧化鈉溶液 (0.5ml) 中，加熱迴流 2 小時，減壓濃縮後以甲醇再結晶，即得化合物 9 (0.27g, 86%)，m.p.: 205°C，IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 1515, 1339 (NO₂); $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 5.19 (2H, s, H- α), 6.17 (2H, s, O-CH₂-O), 7.17-7.20 (2H, t, J=7.6, H-5, H-8), 7.4-7.43 (2H, t, J=7.8, H-4', H-6'), 7.45 (1H, t, J=7.4, H-5'), 7.69 (1H, d, J=5.4, H-4), 8.05 (1H, d, J=8.1, H-3'), 8.33 (1H, d, J=5.8, H-3); EIMS m/z (rel. int.) (%): 308 [M] (6), 262 (100)。

1-(1'-Aminobenzyl)-6,7-methylenedioxyisoquinoline (10)
稱取化合物 9 (0.31g, 1mmole) 溶於乙醇 (20ml) 及 12N 濃鹽酸 (1ml) 中，加入 10% Palladium-charcoal (0.1g, 1.2mmole)，共置厚壁玻璃瓶充入氫氣，用 Parr Shaker 之氫化反應裝置搖振 1 小時，待反應完全後，用 Celite 過濾得黃色濾液，經減壓濃縮，及加入水 (10ml) 及二氯甲烷 (3 \times 10ml) 進行萃取，取水層溶液加入 10% 氫氧化鈉鹼化，以二氯甲烷 (3 \times 10ml) 進行萃取，合併有機層，經無水硫酸鎂脫水，減壓濃縮，得灰白色結晶，以乙醇做再結晶，即得化合物 10 (0.26g, 95%)，m.p.: 155.3°C，IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 3427-3219 (Ar-NH₂), 2910 (O-CH₂-O); $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 4.52 (2H, s, H- α), 6.09 (2H, s, O-CH₂-O), 6.63 (1H, d, J=7.6, H-3'), 6.71 (1H, t, J=7.6, H-5'), 6.98 (1H, t, J=7.4, H-6'), 7.01 (1H, s, H-4'), 7.20 (1H, d, J=7.4, H-5), 7.44 (1H, d, J=5.8, H-8), 7.62 (1H, s, H-8), 8.24 (1H, d, J=5.9, H-3); EIMS m/z (rel. int.) (%): 278 [M] (48), 262 (100)。

利用 Psychorr 反應製備 Liriodenine (1)

取化合物 10 (0.28g, 1mmole)，溶於濃硫酸 (1.5ml)，冰醋酸 (15ml) 及水中 (15ml)，置於冰浴中攪拌並逐次加入 NaNO₂ (120mg, 1.72mmole) 之水溶液中。加完再繼續攪拌 30 分鐘，且溫度維持在 5-10°C。將此溶液逐滴加到濃硫酸 (15ml) 及水混合液 (40ml) 中，之後再加入鋅粉 (1.78g)，共置於油浴鍋上加熱回流 1 小時。待冷卻後，加水稀釋，過濾，以 5% 氫氧化鈉溶液鹼化，以二氯甲烷萃取。二氯甲烷層分別以 20% 氫氧化鈉溶液，飽和食鹽水，水充分洗淨，以無水硫酸鎂脫水，過濾後減壓濃縮得棕色油狀物，進行管柱色層分析，先以二氯甲烷/正己烷=1/1，將雜質先除去，再以氯仿為沖提液，得到螢光黃結晶，以氯仿再結晶，得螢光黃化合物 1 (55mg, 20%)。mp: 281°C (Lit.⁹: 282°C); IR (KBr) ν_{max} cm^{-1} : 2923 (O-CH₂-O), 1657 (Ar-C=O-Ar); $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 6.35 (2H, s, O-CH₂-O), 7.15 (1H, s, H-3), 7.56 (1H, t, J=7.5, H-9), 7.1-7.4 (2H, m, H-10, H-11), 8.56 (1H, d, J=7.2, H-8), 8.61 (1H, d, J=8.1, H-4), 8.87 (1H, d, J=5.1, H-5), $^{13}\text{C-NMR}$ (125MHz, CDCl_3) δ : 102.4 (O-C-O), 103.2 (C-

NMR (125MHz, CDCl₃) δ: 102.4 (O-C-O), 103.2 (C-11b), 108.2 (C-3), 123.3 (C-11c), 124.2 (C-4), 127.3 (C-11), 128.6 (C-9), 128.8 (C-8), 131.3 (C-3a), 132.9 (C-10), 133.9 (C-7a), 135.7 (C-11a), 144.9 (C-5), 145.4 (C-6a), 151.7 (C-2), 182.4 (C-7); EIMS *m/z* (rel. int.) (%): 276 [M+H] (100)。

利用光化學環化製備 Liriodenine (1)

方法 A: 取化合物 5 (50mg, 0.12mmole), 亞硫酸鈉 (15mg) 溶於甲醇(15ml)中, 置於 Micro Photochemical reaction assemblies 之石英管內, 以 4.5W 低壓汞弧燈 (254nm) 照射 6 小時, 直至起使物反應完, 將溶液減壓濃縮, 以二氯甲烷 / 10% 氫氧化鈉萃取, 取有機層, 以無水硫酸鎂脫水, 減壓濃縮後, 得棕色油狀物, 進行管柱色層分析, 先以二氯甲烷/正己烷=1/1, 將雜質先除去, 再以氯仿為沖提液, 得到黃色結晶, 以氯仿再結晶, 得螢光黃化合物 1 (30mg, 78%), mp 281°C。

方法 B: 取化合物 6 (50mg, 0.14mmole), 亞硫酸鈉 (15mg) 溶於甲醇(15ml)中, 依 A 法經紫外光照射 4 小時得黃色結晶 1 (21 mg, 54%), mp 281°C。

方法 C: 取化合物 7 (50mg, 0.14mmole), 氫氧化鈉 (6 mg) 溶於 90% 甲醇(15ml)置於 Micro Photochemical reaction assemblies 之石英管內, 以 4.5W 低壓汞弧燈 (254nm) 照射 4 小時, 直至起使物反應完, 將溶液減壓濃縮, 以二氯甲烷/10% 氫氧化鈉萃取, 取有機層, 以無水硫酸鎂脫水, 減壓濃縮後, 得棕色油狀物, 進行管柱色層分析, 先以二氯甲烷/正己烷=1/1, 將雜質先除去, 再以氯仿為沖提液, 得到黃色結晶, 以氯仿再結晶, 得螢光黃化合物 1 (10mg, 33%), mp 281°C。

方法 D: 取化合物 8 (50mg, 0.12mmole), 氫氧化鈉 (6mg) 溶於 90% 甲醇(15ml)中, 依 C 法經紫外光照射 4 小時得黃色結晶 1 (16mg, 42%), mp 281°C。

利用 tributyltin hydride 製備 Liriodenine (1)

方法 A: 將化合物 5 (202mg, 0.5mmole), tributyltin hydride (206mg, 1mmole), AIBN (82.1mg, 0.5mmole) 溶於苯 (35ml) 中, 置於油浴鍋中, 加熱迴流 4 小時, 待反應結束, 減壓濃縮, 得棕色油狀物, 加入正己烷 (3×10ml), 將多餘 tributyltin hydride 洗去, 加入水及二氯甲烷 (3×10ml) 充分萃取, 合併有機層以無水硫酸鎂脫水, 減壓濃縮, 得棕色油狀物, 進行管柱色層分析, 先以二氯甲烷/正己烷=1/1, 將雜質先除去, 再以氯仿為沖提液, 得到螢光黃結晶, 以氯仿再結晶, 得黃色針晶 1 (98mg, 72%)。

方法 B: 將化合物 6 (179mg, 0.5mmole), tributyltin hydride

(206mg, 1mmole), AIBN (82.1mg, 0.5mmole) 溶於苯 (35ml) 中, 依前述方法 A 反應 4 小時得黃色針晶化合物 1 (88mg, 65%)。

六、參考文獻

1. C.D. Hufford et al. J. Pharm. Sci., **1980**, *69*, 1180-1183.A
2. Fevrier et al, Planta Medica, **1999**, *65*, 47-49.
3. S.H. Woo et al, Biochem. Pharm. **1997**, *54*, 467-473.
4. T.Nozaka et al, Chem. Pharm. Bull. **1988**, *36*, 2259-2262.
5. S. Tadaki et al, J. Pharmacobio-Dynamics **1992**, *15*, 501-512.
6. C.H. Lin et al, Br. J. Pharmacol. **1994**, *113*, 1464-1470; C.H. Lin, *ibid*, **1994**, *113*, 275-281; K.C. Chang et al, *ibid*, **2001**, *133*, 29-36.
7. C.J. Estevez et al, Tetrahedron **1994**, *50*, 2107-2114.
8. S.M. Kupchan, J. Org. Chem., **1971**, *36*, 2413-2418.
9. M.A. Buchanan et al, J. Org. Chem., **1960**, *25*, 1389-1391.