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 M_3 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 benzylisoquinolines 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 M_3 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 M_3 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 Pschorr reaction to finish the total synthesis of liriodenine (**1**)。.

Keywords :

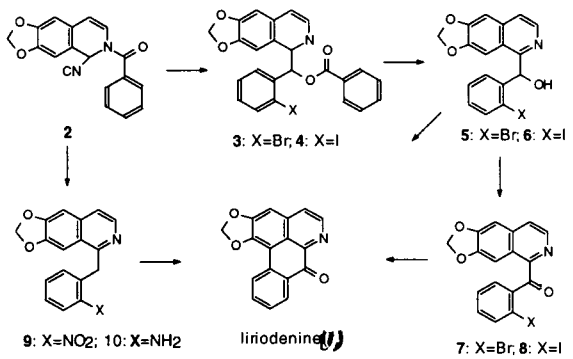
Liriodenine; muscarinic M_3 subtype receptor antagonist ; total chemical synthesis。

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、抗黴[1]、抗原虫[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 M_3 亞型受體具有選擇拮抗作用。Liriodenine 與 M_3 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 M_3 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 M_3 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 Reissrt 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) νmax cm^{-1}: 2906 (O-CH_2-O) , 2232 (C≡N), 1738 (amide-I), 1635 (amide-II); ^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：5.93 (1H, d, J=7.25, H-1), 6.01 (2H, d, J=5.4, O-CH_2-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'-Bromopheny-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) νmax cm^{-1}: 1912 (O-CH_2-O)，1722(O-C=O); ^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：6.27~6.29 (2H, d , J=12.1, O-CH_2-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); ^{13}C-NMR (125MHz，$CDCl_3$) 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'-Iodopheny-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) νmax cm^{-1}: 2912 (O-CH_2-O)，1722 (O-C=O); ^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：6.05 (2H, s, O-CH_2-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) ; ^{13}C-NMR (125MHz，$CDCl_3$) 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'-methylendioxyquinolyl)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) νmax cm^{-1}: 3344 (OH)，2913 (O-CH_2-O); ^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：5.99~6.05 (2H, s , O-CH_2-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}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.) (%): 357 [M] (7), 278 (100), 172 (84)。

2'-Iodophenyl-1-(6'7'-methylendioxyquinolyl)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) νmax cm^{-1} : 3331 (OH)，2913 (O-CH_2-O); ^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ:5.99~6.05 (2H, s , O-CH_2-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}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 Jone's 試劑；取化合物 **5** (0.3g，0.84mmole) 溶於丙酮 (20ml)中，逐滴加 Jone'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 (3×10ml) 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) νmax cm^{-1} : 2908 ($O-CH_2-O$)，1680 (C=O); ^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：6.13 (1H, s, $O-CH_2-O$), 7.12 (IH, 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}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) νmax cm^{-1} : 1674 (C=O); ^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：6.31 (2H, s, $O-CH_2-O$), 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 (IH, d, J=5.8, H-4), 8.1 (1H, d, J=6, H-3), 8.51 (1H, d, J=6.14 ,H-8); ^{13}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-methylenedioxylisoquinoline(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) νmax cm^{-1} : 1515, 1339 (NO_2); ^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：5.19 (2H, s, H-α), 6.17 (2H, s, $O-CH_2-O$), 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-methylenedioxylisoquinoline (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 (3×10ml) 進行萃取，取水層溶液加入 10%氫氧化鈉鹼化，以二氯甲烷 (3×10ml) 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) νmax cm^{-1} : 3427~3219 (Ar-NH_2) ，2910 ($O-CH_2-O$); ^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：4.52 (2H, s, H-α), 6.09 (2H, s, $O-CH_2-O$), 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 $NaNO_2$ (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) νmax cm^{-1}: 2923 ($O-CH_2-O$)，1657 (Ar-C=O-Ar)； ^{1}H-NMR (500MHz，$CDCl_3$) δ：6.35 (2H, s, $O-CH_2-O$), 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}C-NMR (125MHz，$CDCl_3$) δ：102.4 (O-C-O), 103.2 (C-

NMR (125MHz，$CDCl_3$) 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.