

## 中文摘要

於本實驗室，一系列之 3,6-取代-9-苄基置換咪唑衍生物已被合成，並發現其衍生物對人類白血球細胞顯現出明顯的毒殺性。

延續此研究結果，著者合成了一系列 3,6-取代-9-吡啶甲基咪唑類衍生物。首先，將 carbazole 及 4-hydroxycarbazole 與適當之 pyridylmethyl chlorides 反應生成 9-pyridylmethylcarbazole 產物(2-6)，4-pyridylmethoxyl carbazole 產物(7-10)及 4-pyridylmethoxyl-9-pyridylmethylcarbazole 產物(12)。接著將化合物 1-4 以 POCl<sub>3</sub>/ DMF 進行 Vielsmeier formylation 以得到相對應之 carbaldehydes (1a-4a)。化合物 1a, 2a 及 6a 以 NaBH<sub>4</sub> 進行還原反應得到相對應之 carbinols (1d, 2d 及 6d)。並將化合物 6a 縮合成 oxime 類化合物(6f)。

此外，將化合物 1-6 以三氯化鋁及醋酸酐進行乙醯化反應，以得到單乙醯化產物(2b-6b)及雙乙醯化產物(1c-6c)。

這些所合成之化合物進行各種活性試驗。其中，化合物 2b, 3b 及 4b 對發炎現象表現出強效性；化合物 6f 對 HL-60 cells 最有活性；化合物 9 對 HA22T cells 最有活性最有活性。我們也發現化合物 4a 對 NCI-H226 有非常明顯的活性。

## Abstract

In our laboratory, a series of 3,6-substituted 9-benzyl carbazole derivatives were synthesized, and we found that some of these carbazole derivatives showed significant cytotoxic effect against human leukemia cells.

Following the previous results, we synthesized a series of 3,6-substituted 9-pyridylmethylcarbazole derivatives. Initially, reaction of carbazole and 4-hydroxycarbazole with appropriate pyridylmethyl chlorides yielded the corresponding 9-pyridinylmethylcarbazoles (**2-6**), 4-pyridylmethoxycarbazoles (**7-10**) and 4-pyridylmethoxyl-9-pyridylmethylcarbazoles (**12**). Subsequently, compounds **1-4** underwent Vielsmeier formylation by treating with POCl<sub>3</sub>/DMF to give corresponding carbaldehydes (**1a-4a**).

These carbaldehydes (**1a**, **2a** and **6a**) underwent reduction by treating with NaBH<sub>4</sub> to give corresponding carbinols (**1d**, **2d**, **6d**) and compounds **1-4** afforded the corresponding monoacetyl products (**2b-4b**) and diacetyl products (**1c-4c**).

These synthesized compounds were evaluated for their biological activity. Among these compounds, **2b**, **3b** and **4b** showed potential effective against inflammation ; **6f** showed the most potential effect on HL-60 cells and **9** showed the most potential effect on HA22T cells. Furthermore, we also found that compounds **4a** have significant effect on NCI-H226 .

# 第一章 緒論

本論文主要的內容是一系列咔唑(carbazole)類衍生物之化學合成及其抗血小板、抗炎、抗過敏和抗癌等活性的探討，因此，首先將 carbazole 類化合物之研究概況、血小板生理功能及與炎症、過敏相關的嗜中性白血球、肥胖細胞、巨噬細胞乃至於小神經膠質細胞的生理功能分述如下，作為本研究的背景資料。

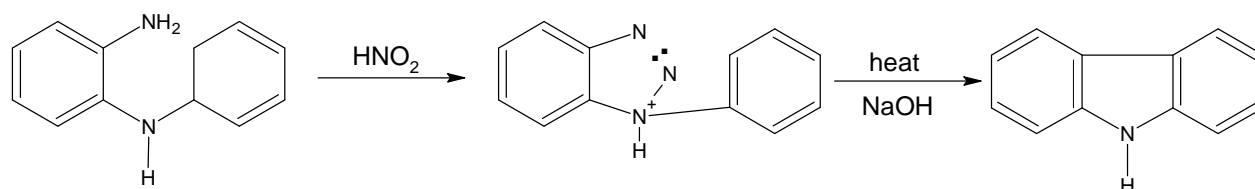
## 第一節 Carbazole 類化合物之研究概況

### 壹、Carbazole 類化合物之合成方法

Carbazole 類化合物早在 1872 年就從煤油及焦油中被分離出來，運用於染料工業及高分子聚合物等化學工業上，當時即有 carbazole 類化合物之合成報告<sup>1-2</sup>，1964 年 Chakraborty 等從芸香料植物 *Murraya Koenigii* (九里香) 分離出 girinimbine 後，迄今已有數以百計的 carbazole alkaloids 被發現<sup>3-4</sup>，也因此 carbazole 類化合物之合成方法陸續出現於文獻中。在此僅將主要的合成方法列述如下。

#### 一、Graebe-Ullmann 合成方法<sup>5</sup>

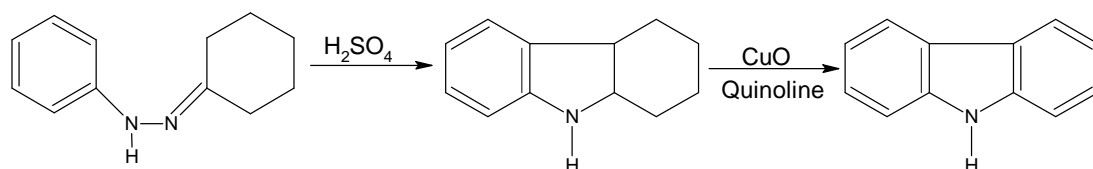
如 Scheme 1 所示，以 *o*-aminodiphenylamine 為起始物，經 diazotization 後形成 benzotriazole 中間體，進而加熱進行 rearrangement，即形成 carbazole。



Scheme 1

## 二、Borsche 合成法<sup>6</sup>

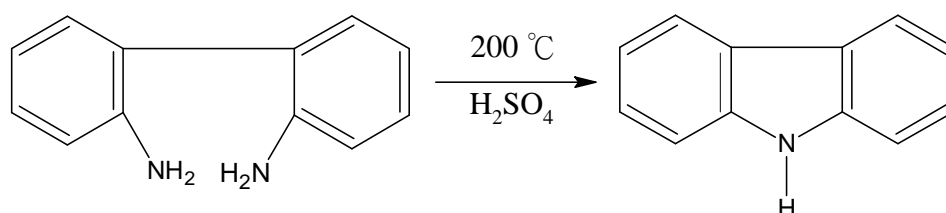
如 Scheme 2 所示，cyclohexanone phenylhydrazone 與  $\text{H}_2\text{SO}_4$  反應形成 tetra-hydrocarbazole 後，再於 quinoline 中以  $\text{CuO}$  做為催化劑，加熱即可進行 dehydrogenation 形成 carbazole。



Scheme 2

## 三、Tauber 合成法<sup>7</sup>

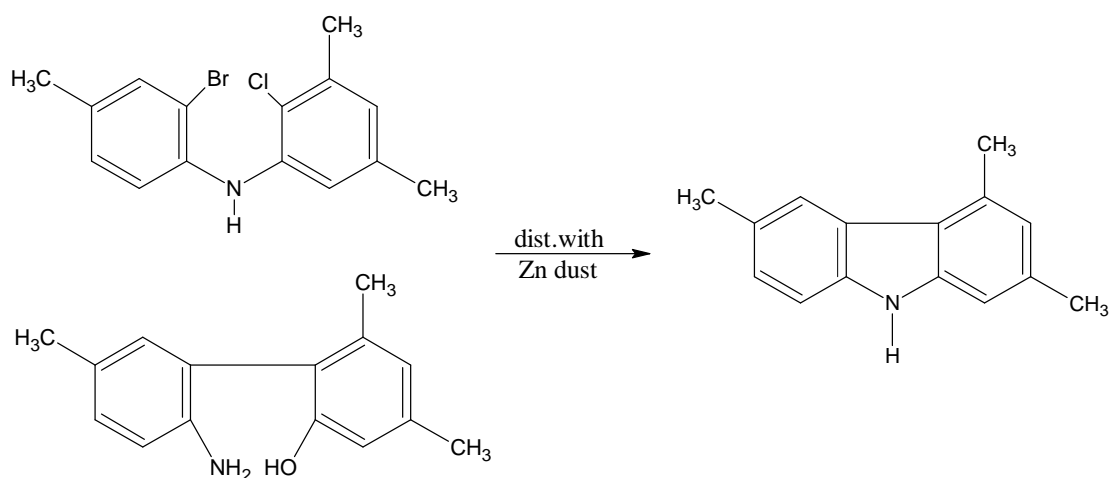
如 Scheme 3 所示，2,2'-diaminodiphenyl 在  $\text{H}_2\text{SO}_4$  存在下，於  $200^\circ\text{C}$  進行加壓反應，即可得到 carbazole。



Scheme 3

## 四、Fries 合成法<sup>8</sup>

如 Scheme 4 所示，diphenylamine 之 2,2'-dihalogen derivatives 或 2-amino-2'-hydroxydiphenyl 在 Zn dust 中加熱蒸餾，即可得到相對應之 carbazole。

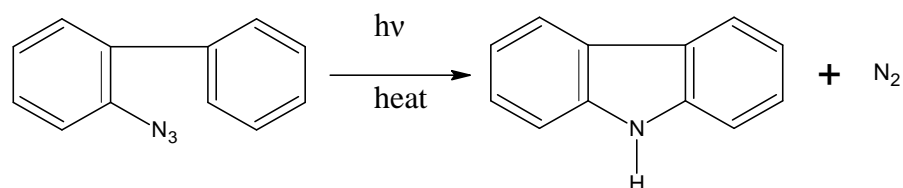


Scheme 4



### 五、Smith-Brown 合成法<sup>9</sup>

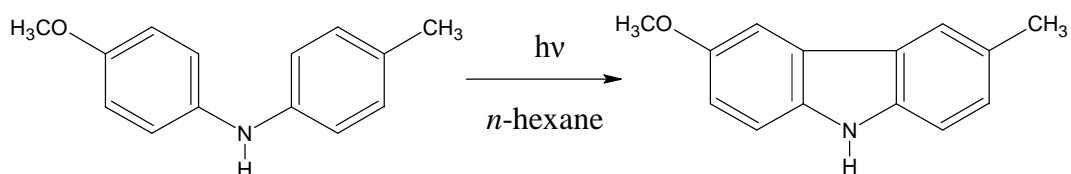
如 Scheme 5 所示，化合物在 UV 光照射下加熱，即可得到 carbazole。



**Scheme 5**

### 六、Carruthers 合成法<sup>10</sup>

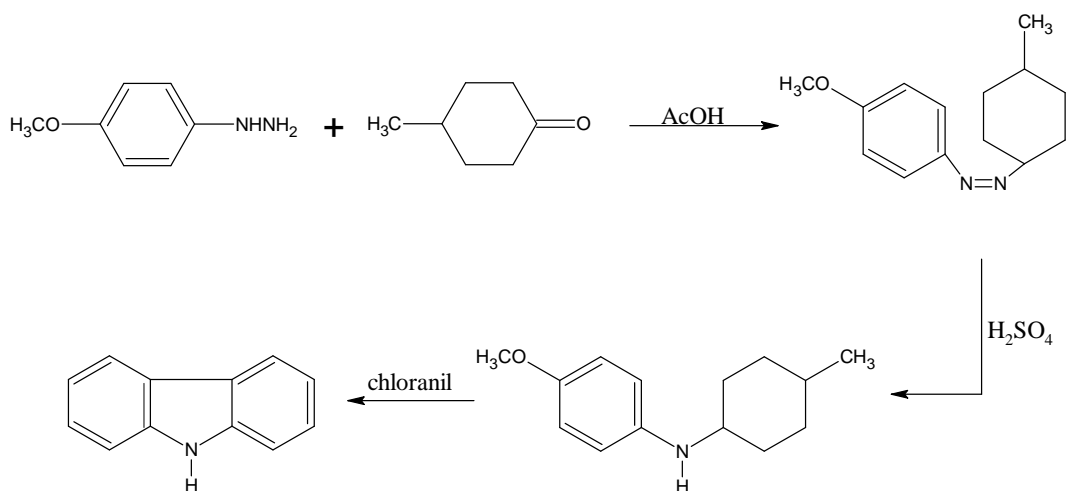
如 Scheme 6 所示，將 4-methoxy-4'-methyl-diphenylamine 利用光化學合成法，可得到 carbazole 類化合物。



**Scheme 6**

### 七、Chakraborty 合成法<sup>11</sup>

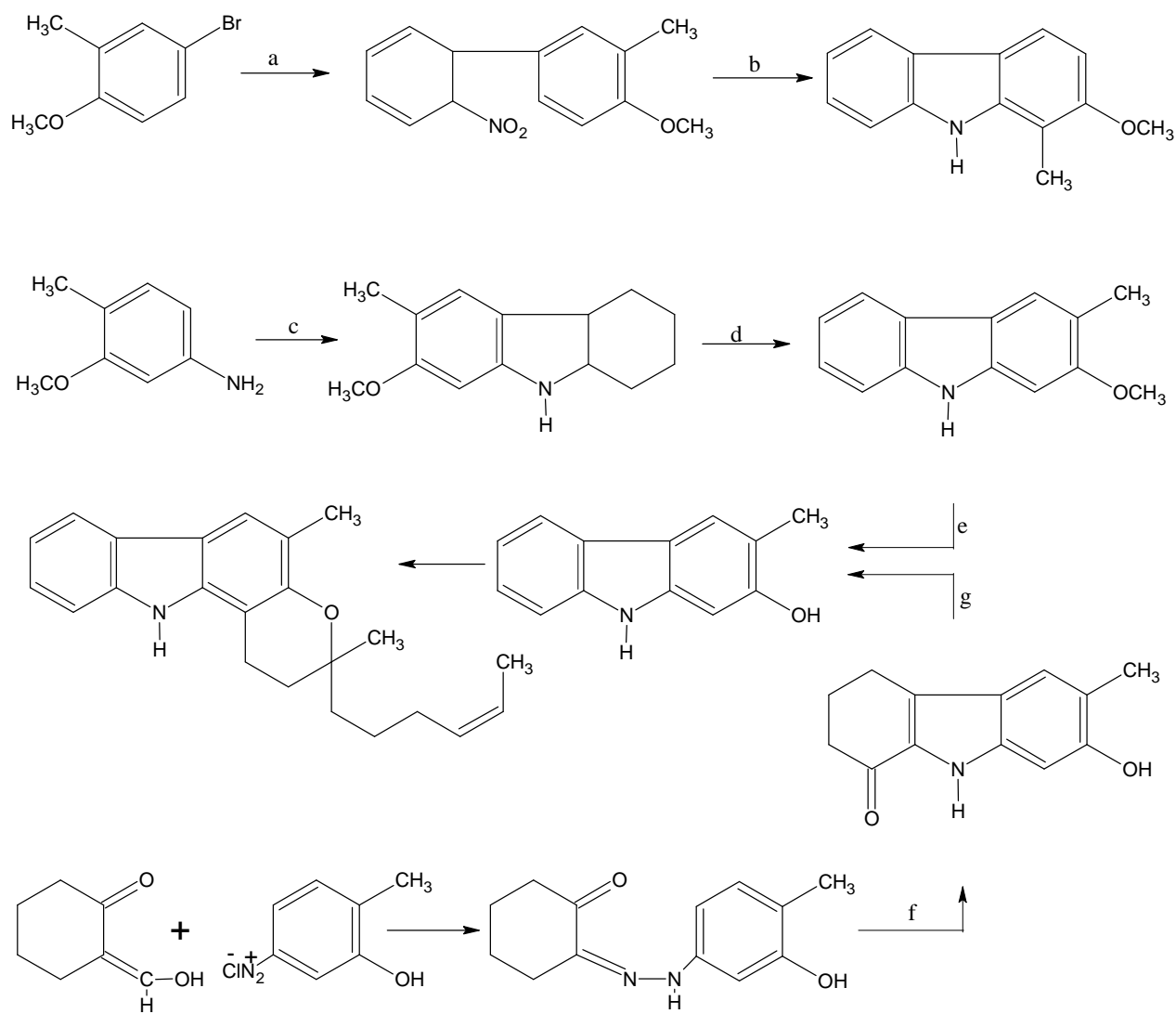
如 Scheme 7 所示，此合成與 Borsche 方法類似，先形成 tetrahydrocarbazole 衍生物，只是使用原料與試藥不同，此法之產率比 Borsche 方法較高。



**Scheme 7**

## 八、Kureel 及 Chakraborty 等之合成法<sup>12-13</sup>

如 Scheme 8 所示，Kureel、Chakraborty 等學者分別以不同合成途徑合成 2-hydroxy-3-methylcarbazole 之生物鹼。

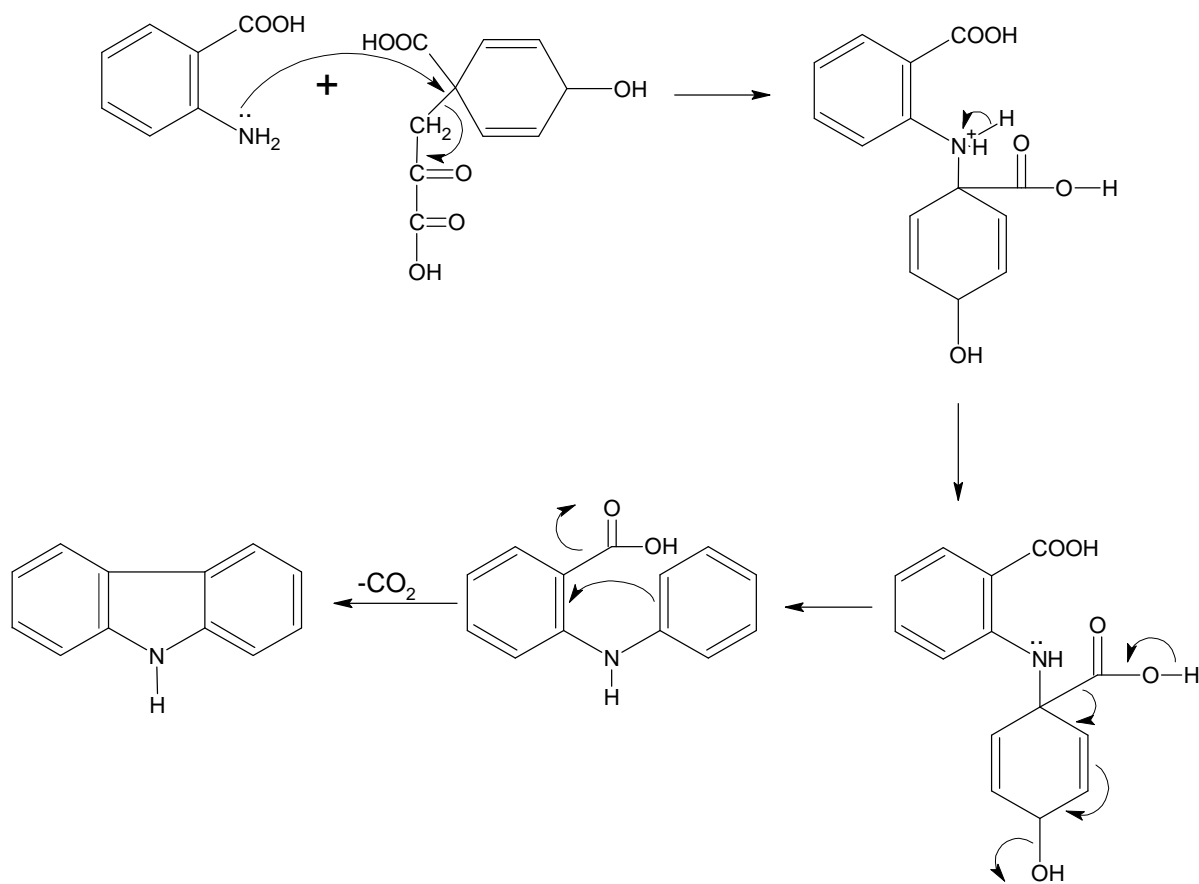


a: 2-Nitrobromobezene    b: Triethyl phosphite    c: 2-Hydroxycyclohexaone    d: Pd/ C  
 e: HBr/ AcOH    f: HCl/ AcOH    g: Hung-Minlon Dehydrogenation

**Scheme 8**

### 九、Chakraborty 合成法<sup>14</sup>

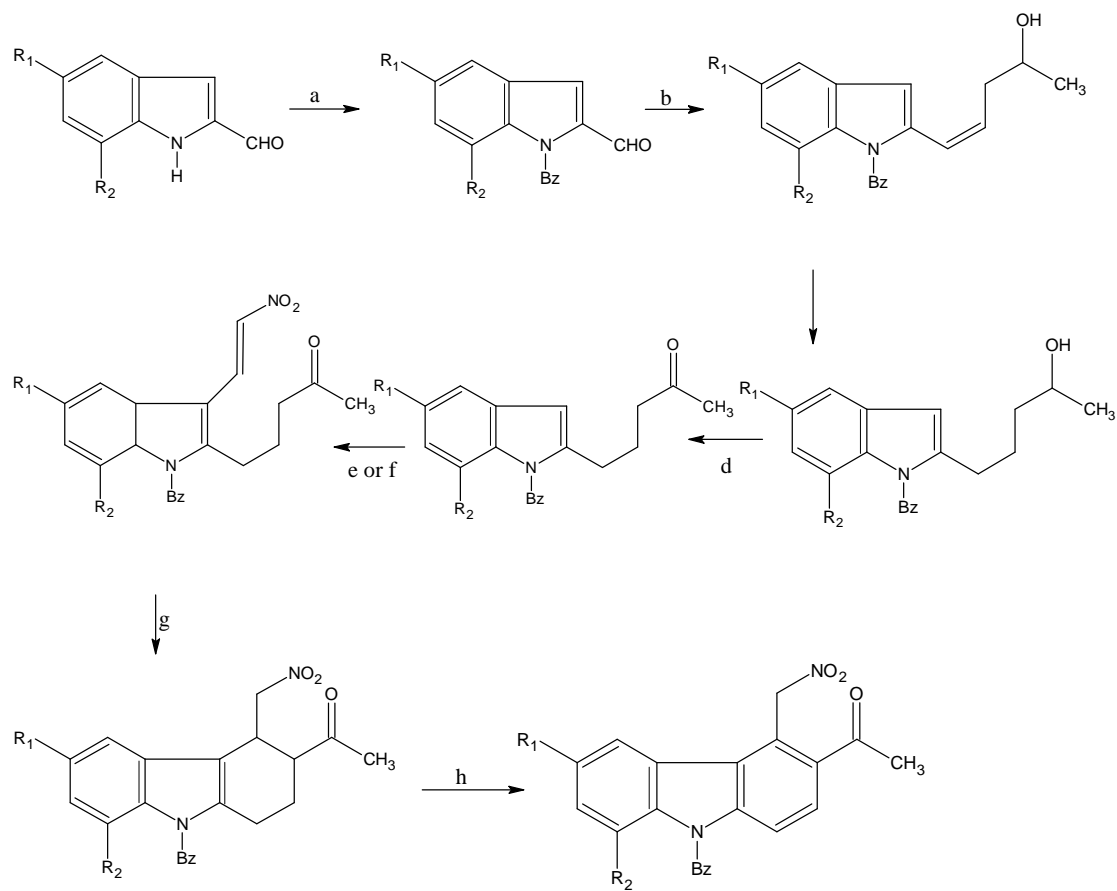
如 Scheme 9 所示，Chakraborty 等仿照生合成途徑，提出 carbazole 合成法。



Scheme 9

## 十、Mahboobi 合成法<sup>15</sup>

Mahboobi 等提出利用 intramolecular Michael addition 合成各種不同取代基之 carbazole 衍生物。



A: R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H

B: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub>

a: BzBr / Bu<sub>4</sub>NBr / NaOH

b: ClPh<sub>3</sub>P-CH<sub>2</sub>-CH(OH)-CH<sub>3</sub> / 2eq.LiHDMS / THF / 0 °C

c: Pd / C / H<sub>2</sub> / EtOH

d: (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NCH=CHNO<sub>2</sub> / TFA / 0 °C

e: (COCl)<sub>2</sub> / DMSO / TFA / -63 °C

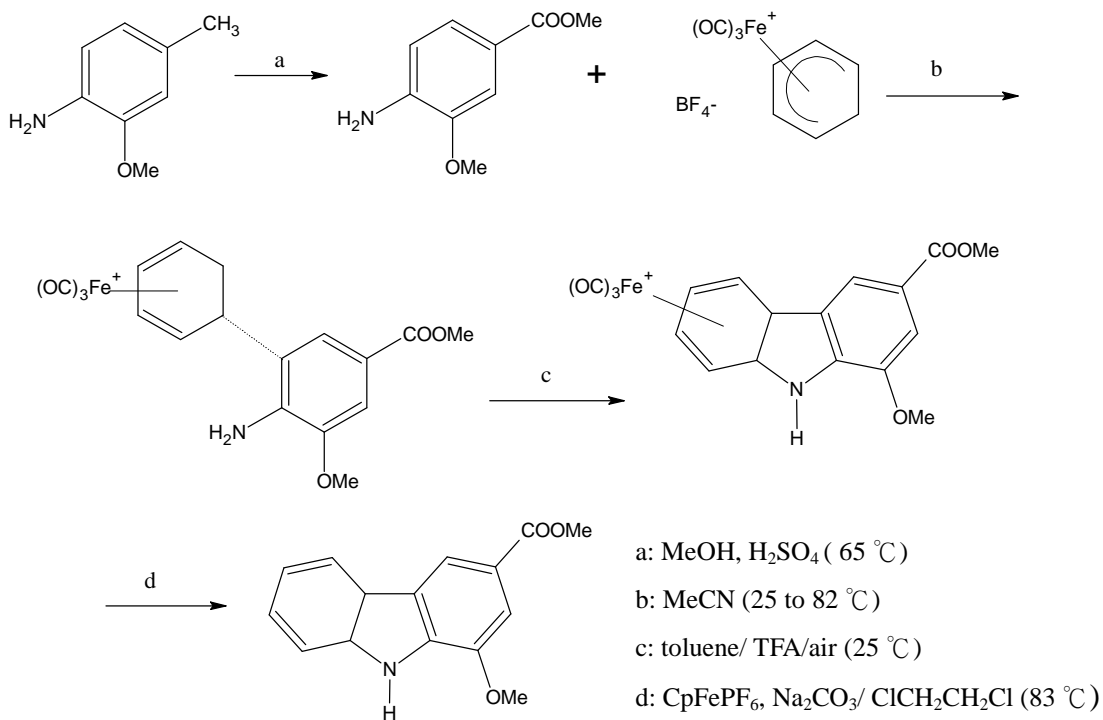
f: Pd / C / DMF / 0 °C

g: Triton B / THF

h: DDQ / dioxane or *p*-chloroanil / mesitylene

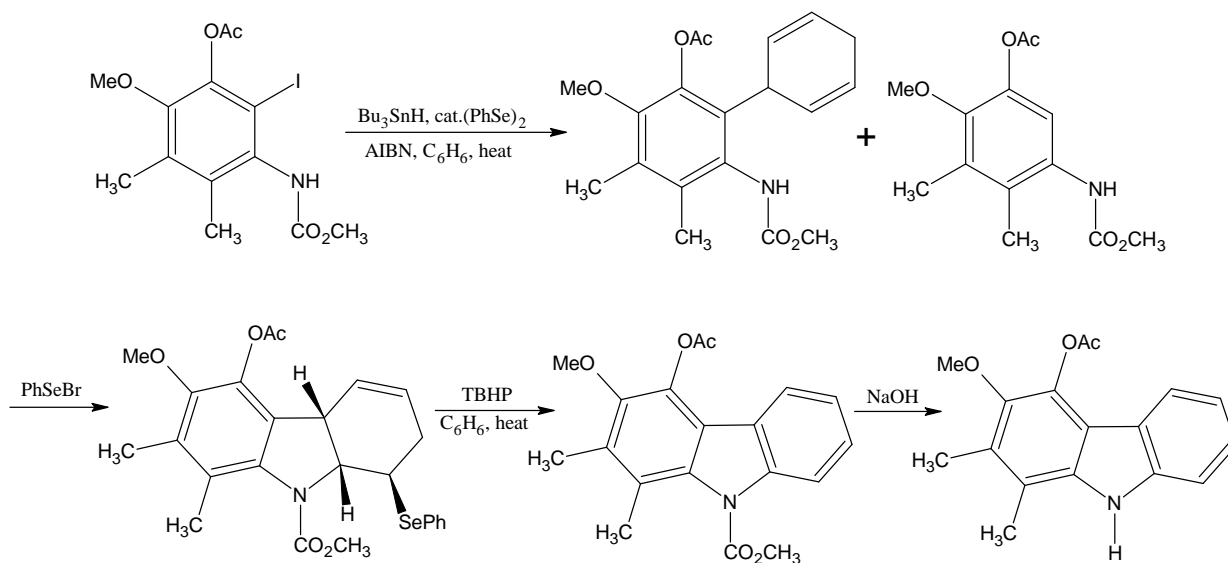
**Scheme 10**

十一、Hans-Joachim Knoülker 及 Marcus Wolpert<sup>16</sup> 利用過渡金屬錯合物的媒介形成中間產物，於空氣中行自然氧化作用而環化成帶金屬離子之中間產物，經脫除金屬錯合物後生成 carbazole。



Scheme 11

十二、David Crich 及 Sochanchingwung Rumthao<sup>17</sup> 利用芳香自由基(aryl radical)將苯環(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)芳香化後再逐步形成 carbazole 衍生物。



Scheme 12

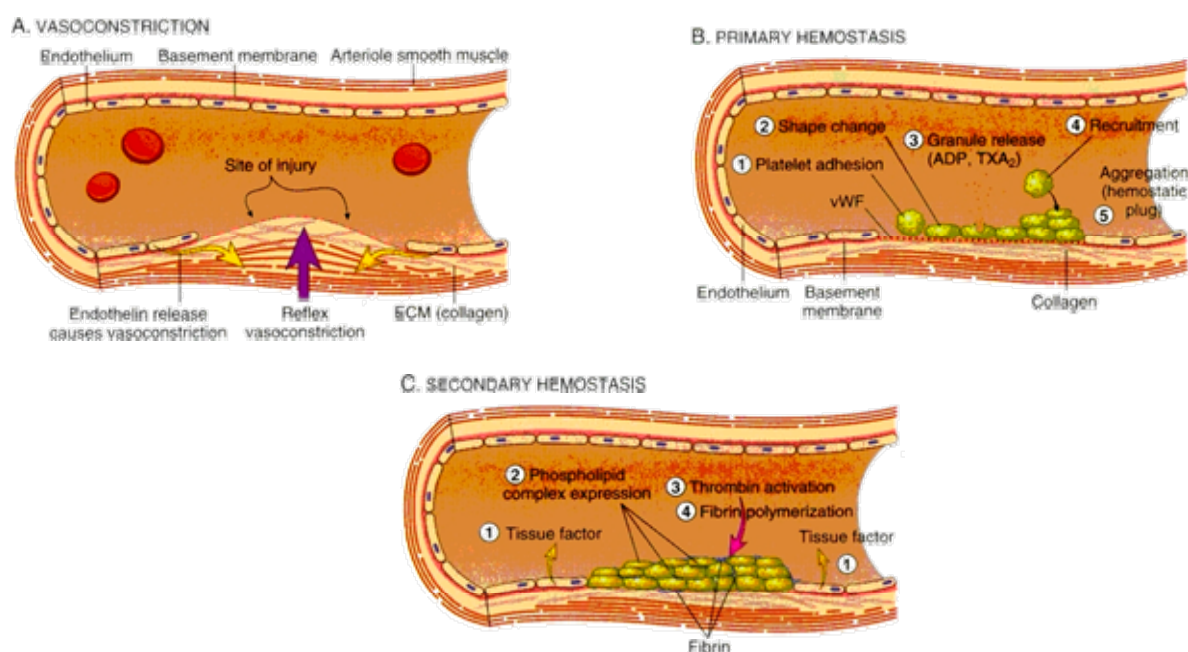
上述文獻記載的 carbazole 之合成方法，主要的重點是在於 carbazole 環的合成及生物鹼的合成，本研究的化合物之合成，所利用的起始原料已有市售品，所以未直接利用文獻所記載的方法。將來若要延續本研究，合成 carbazole 環有各種不同取代基的衍生物時，就可以應用上述文獻方法，合成 carbazole 環上有各種取代基的化合物作為起始原料。

## 貳、Carbazole 類化合物之生理活性

已知的 carbazole 生物鹼以及被合成的 carbazole 衍生物相當多，其生物活性的探討主要是集中於抗癌活性方面<sup>18-19</sup>，其中有些化合物活性甚佳，所以也有一些作用機轉探討之報告<sup>20</sup>。其他也有關於 carbazole 類化合物具有 anti-HIV<sup>21</sup>、anti-oxidant<sup>22</sup>、anti-fungus<sup>23</sup>、anti-bacteria<sup>24</sup> 以及 anti-platelet<sup>25</sup> 等活性之相關報導，但是關於抗炎及抗過敏活性之探討於文獻中少見。

## 第二節 血小板之生理功能

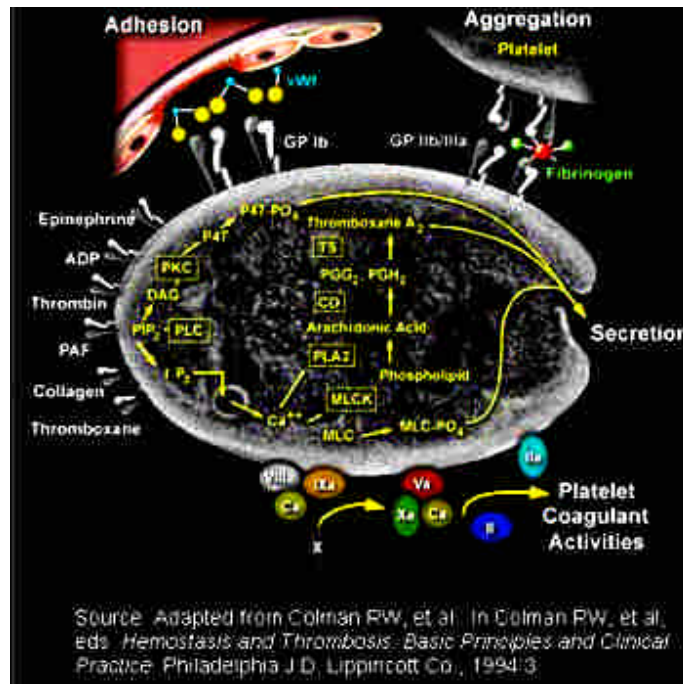
血小板是血球細胞中最小的細胞，由巨核細胞的細胞質分裂而成，不具有細胞核及大部份蛋白質的生成能力，通常生命約十天左右。在止血生理機能方面，血小板扮演著非常重要的角色，當內皮細胞受損或血管破裂受傷時，局部性的分泌出 neurohumoral factor (如 endothelin) 會使血管收縮，而血小板會經由 Willebrand factor (vWF) 黏附於暴露出的細胞外基質 (ECM) 且被活化，血小板被活化促使血小板改變形狀，以便附著於受損部位進而釋出 granule (ADP,  $\text{TXA}_2$ ) 促使血小板聚集。而內皮細胞釋放出的 tissue factor 及血小板的磷脂質，會局部性活化血液凝集造成纖維蛋白 (fibrin) 聚合，將血小板膠合 (cementing) 成一止血塊 (圖一)<sup>26</sup>。



圖一、血小板凝血機轉

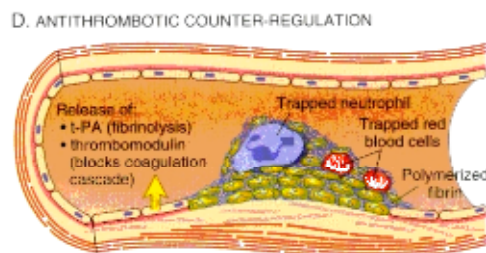
血小板的活化劑如 epinephrine、ADP、thrombin、platelet-activating factor (PAF)、collagen、thromboxane  $\text{A}_2$  ( $\text{TXA}_2$ ) 及 serotonin 與血小板細胞膜上的接受體結合後，經由細胞內訊息傳遞者如 G protein (GTP binding protein)，引發 phospholipase C (PLC)、phospholipid  $\text{A}_2$  ( $\text{PLA}_2$ ) 及 cyclooxygenase 等活化與釋出。例如 phospholipid 先受到  $\text{PLA}_2$  作用轉變成 arachidonic acid (AA)，而 AA 再被 cyclooxygenase 轉變成 prostaglandin endoperoxides ( $\text{PGG}_2$ 、 $\text{PGH}_2$ )，其中  $\text{PGH}_2$  於血小板中經過 thromboxane  $\text{A}_2$  synthetase 的作用，產生  $\text{TXA}_2$ ，引發血小板凝集作用。 $\text{PGH}_2$  於血小板

中若經由 prostacyclin I<sub>2</sub> synthetase 的作用，產生 prostacyclin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>)，而 PGI<sub>2</sub> 則具有抑制血小板凝集作用<sup>27</sup>(圖二)。



圖二、血小板活化機轉

血小板止血栓(thrombus)能在受損組織產生止血作用，但也很容易在體內造成栓塞(embolism)，因此在血液凝集末期時，纖維蛋白溶解系統(fibrinolytic system)會轉運，溶解由血栓脫落下來之小凝血塊，避免阻塞體內的小血管，同時抑制血小板凝集之物質也會開始增加，阻止血小板繼續凝集。其中如 plasminogen 受到 tissue plasminogen activator (t-PA) 的活化與 fibrin 結合成 fibrin-PA-plasminogen 之錯合物再轉變成 fibrin-plasmin，進而將 fibrin 分解使血栓溶解(lysis of thrombus) (圖三)<sup>28</sup>。



圖三、纖維蛋白溶解系統



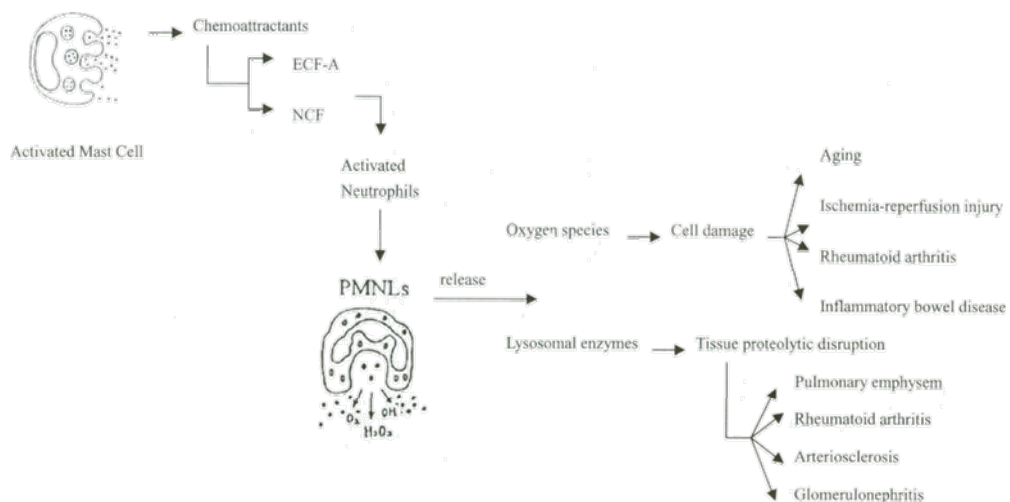
在正常生理狀態下為了維持血小板不被活化，血管內皮細胞 (endothelium cell) 可釋出 PGI<sub>2</sub>、endothelium-derived relaxing factor (EDRF) 及 nitric oxide (NO) 等物質，能活化血小板的 adenylyl cyclase 與 soluble guanylate cyclase (sGC)。EDRF 是一種 cAMP 的促進劑；則能直接刺激 sGC 活化，sGC 能催化 GTP 轉變成 cGMP 以及抑制 cGMP；phosphodiesterase 將 cGMP 裂解成 5'-GMP 之作用此兩種作用機轉都能使 cGMP 增加。另外 NO 也會間接活化內皮細胞的 cyclooxygenase 促使 PGI<sub>2</sub> 產生，PGI<sub>2</sub> 能使 cAMP 含量增加。當血小板之 cAMP 及 cGMP 含量上升時，血小板的凝集作用會被抑制，血小板的止血功能正常就不會引起血栓或栓塞，而造成多重性血管性疾病<sup>29</sup>。

本論文之實驗應用上述之原理，分別以 thrombin、collagen 及 PAF 引發血小板之凝集，測試化合物抑制其凝集的活性。

### 第三節 嗜中性白血球與肥胖細胞之生理功能

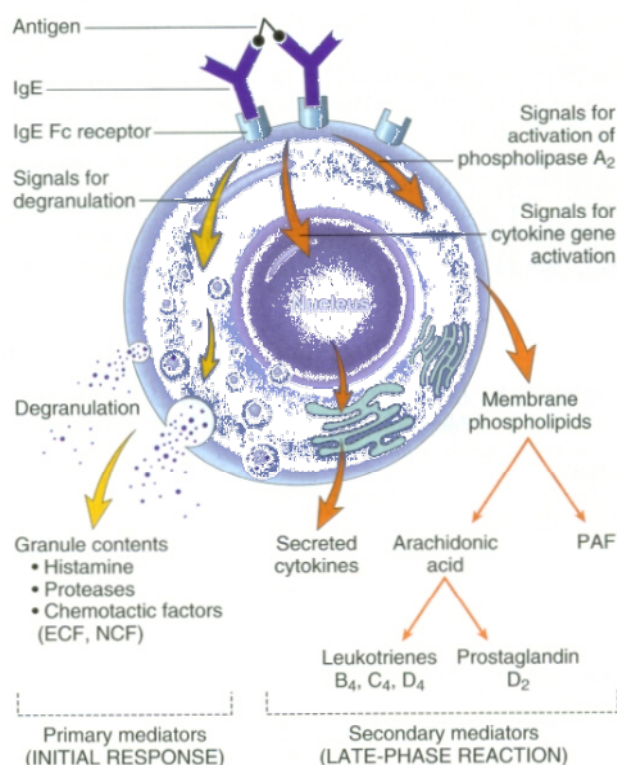
嗜中性白血球(neutrophils)為一種有高度運動性具吞噬作用之顆粒性白血球(granulocytes)，血液中之正常濃度為  $3-5 \times 10^6/\text{ml}$ 。當身體組織受傷(tissue damage)或遭感染(infection)時會急速增加，並由血液移到受損組織中，經活化作用後，釋出 neutral proteases、acid hydrolases、phospholipase、myeloperoxidase 及 cationic protein 等物質以分解吞食細菌<sup>30</sup>。

如圖四所示，嗜中性白血球的活化途徑需由多重訊息傳遞，其中可經由化學誘引劑(chemoattractants)如 ECF-A 及 NCF 這些化學媒介物而活化的嗜中性白血球，會產生高反應性之過氧自由基(superoxide anion;  $\text{O}_2^-$ )、羥基自由基(hydroxyl radical;  $\text{OH}^\cdot$ )及過氧化氫(hydrogen peroxide;  $\text{H}_2\text{O}_2$ )等具有細胞毒性的 oxygen species，引起如老化(aging)，缺血性再灌注時引起損傷(ischemia reperfusion)，類風溼性關節炎(rheumatoid arthritis)，感染性腸炎(inflammatory bowel disease)等細胞損傷；同時活化的過程中會釋出 lysozymal enzyme 造成肺氣腫(pulmonary emphysem)，類風溼性關節炎，動脈粥狀硬化(arteriosclerosis)，腎小球腎炎(glomerulonephritis)等，因組織蛋白分解(tissue proteolytic disruption)而引起之疾病(圖四)<sup>31</sup>。另外活化途徑由 fMLP、 $\text{LTB}_4$  等化學誘引劑誘導嗜中性白血球細胞膜上的接受體與 G protein 結合會活化抑制性的  $\text{G}_i$  protein，降低細胞內 adenyl cyclase 量<sup>32</sup>。



圖四、嗜中性白血球與肥胖細胞之活化與作用

如圖五所示，肥胖細胞(mast cell)在即時型過敏(anaphylaxis)反應中扮演著重要角色，當肥胖細胞受到物理或化學性刺激時，被活化而引發釋放反應，多種媒介物(mediator)即被釋放出來，如 vasoactive mediators (histamine, kininogenase, PAF)、spasmogens (PGD<sub>2</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>)及化學誘引劑(ECF-A, NCF)等<sup>33</sup>，這些物質會導致血管擴張、通透性增加或引發支氣管平滑肌收縮，增加粘膜水腫及分泌增加，造成過敏及氣喘發生。因此藥物若能抑制肥胖細胞的活性，對過敏及氣喘症狀的預防與治療將會有改善作用。



圖五、肥胖細胞

本論文之抗發炎實驗是以 fMLP (*N*-formylmethionyl-leucyl-phenyl-alanine)引起嗜中性白血球釋放  $\beta$ -glucuronidase 及 lysozyme 後，篩選出具有抑制作用之化合物，另外也測試化合物對於因 fMLP 及 PMA (phorbol-12-myristate-13-acetate)引起嗜中性白血球釋放過氧自由基形成之抑制作用。篩選抗過敏化合物之實驗，以 compound 48/80 (a polymer of *N*-(*p*-methoxyphenylethyl)methylamine with formaldehyde)誘發肥胖細胞釋放  $\beta$ -glucuronidase 及 histamine 反應之抑制活性。

## 第四節 巨噬細胞與小神經膠質細胞之生理功能

巨噬細胞(macrophages)是免疫細胞之一種，參與身體之免疫作用。當免疫系統被病原菌(microbial pathogen)引發後，巨噬細胞會受到細菌性內毒素(lipopolysaccharides；LPS)活化，產生一氧化氮(nitric oxide；NO)、腫瘤壞死因子(tumor necrosis；TNF)及前列腺素(prostaglandins；PG<sub>S</sub>)等發炎物質。

一氧化氮能引發身體內巨噬細胞誘導毒性(macrophage-induced cytotoxicity)，過量時會引起敗血性休克(septic shock)，而腫瘤壞死因子與致死性休克(lethal shock)、組織損傷、急性慢性發炎及惡病質(cachexia)等病症有關。PGE<sub>2</sub>和血管擴張、紅腫等發炎現象有關<sup>34-35</sup>。

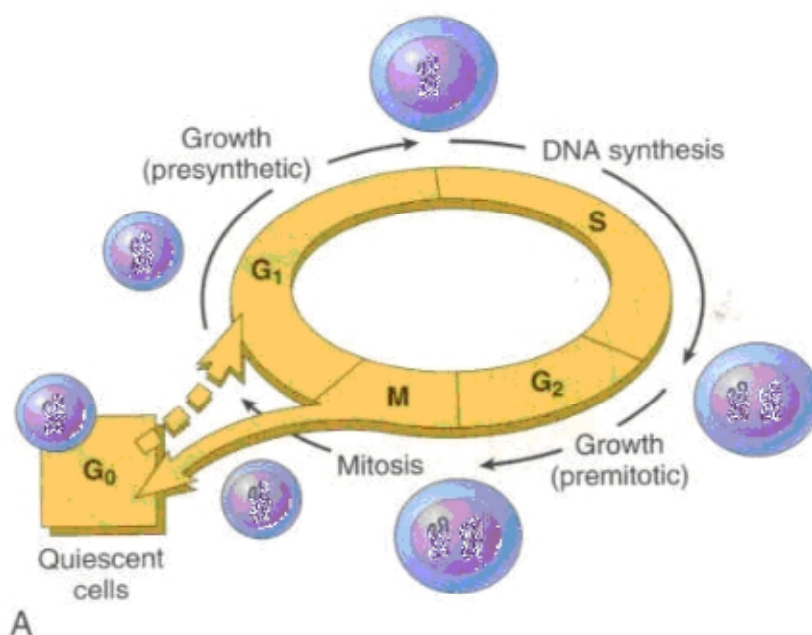
小神經膠質細胞(microglia cell)則是腦中的巨噬細胞，具有保護腦細胞之功能，和大多數的發炎、感染及中樞神經系統之退化性疾病皆有關<sup>36</sup>。當中神經元產生局部缺血及退化性疾病時，小神經膠質細胞快速活化，進行吞噬作用及促使一氧化氮、細胞激素(cytokines)、前列腺素自由基(free radical)等發炎媒介物釋出<sup>37-38</sup>。這些物質若過量產生則對細胞有害，如引起多發性硬化(multiple sclerosis)病變<sup>39</sup>，愛滋病感染(HIV infection)<sup>40</sup>和中樞神經系統退化性疾病<sup>41-42</sup>，如阿茲海默症(Alzheimer's disease)等病變。若能有效的抑制小神經膠質細胞活性，則對上述各種中樞神經系統疾病將會有效的改善。

本論文對由 LPS 誘發 RAW 264.7 (mouse macrophage-like)及 N9 (murine macrophage)細胞株之腫瘤壞死因子形成及一氧化氮蓄積作用，以合成的化合物進行抑制活性的篩選。

## 第五節 細胞週期之生命機制

如圖六所示<sup>43</sup>，細胞要維持正常大小的數目，保持增值(proliferation)與凋亡(apoptosis)間的動態平衡，需要有精確的細胞週期(cell cycle)的調控，當細胞週期失去調控時則有可能發展成為腫瘤細胞。細胞週期可分為  $G_0/G_1$ ，S， $G_2/M$  等時期，基因在合成期(S 期)完整的複製，而後在分裂期(M 期)將兩份 DNA 正確無誤地分給兩個子代細胞，如果在這一個過程中產生錯誤，又得不到修正，則導致基因組的不穩定和變異。對單細胞生物，其結果是導致細胞增殖能力下降或細胞凋亡；對多細胞生物則通常是引起腫瘤細胞。而對於抑制腫瘤細胞的生長，可經由細胞週期的停頓、誘導細胞進行凋亡或細胞分化(differentiation)而達到抑制其增殖(proliferation)作用，此為目前篩選有效抗癌藥物的重要指標。

本論文即對多種癌細胞株 HL-60、HA22T、A549、PC3、VEGFR、MCF-7、NCH460 及 SF268 等，以所合成 carbazole 衍生物處理後，觀察其細胞形狀、細胞週期的變化及增殖現象。

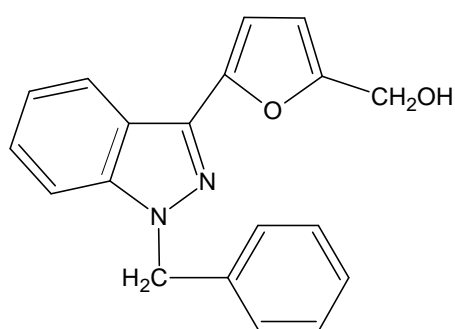


圖六、細胞週期

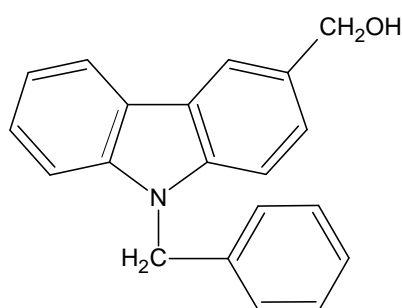
## 第六節 研究動機與目的

1994 年本研究室合成一系列 1-benzyl-3-arylindazole 衍生物並發現其代表性化合物 1-benzyl-3-(5-hydroxymethyl-2-furyl)indazole (**YC-1**)<sup>44</sup> 具有特異之抗血小板作用機轉<sup>45-46</sup>，且具有新血管疾病及癌症療效的潛力。於是，本研究室又合成了 **YC-1** 的類緣化合物 9-benzyl carbazole-3-carbinol，其中有些衍生物之抗血小板活性、抗炎活性及抗癌活性都相當明顯。

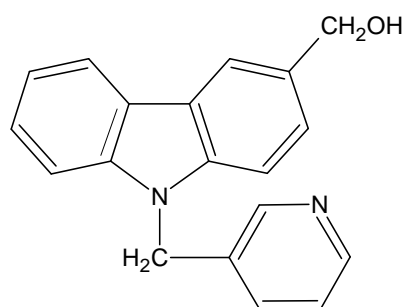
因此，著者進而以 9-benzyl carbazole-3-carbinol 為 model compound，合成一系列 [9-(pyridin-3-ylmethyl)-9*H*-carbazole-3-yl]methanol 衍生物，並探討其抗血小板、抗炎及抗癌活性等各種生物活性，期望能獲得新型生物活性物質。



**YC-1**



**9-benzylcarbazole-3-carbinol**  
**(9-benzyl-9*H*-carbazol-3-yl)methanol**



**[9-(pyridin-3-ylmethyl)-9*H*-carbazol-3-yl]methanol**

## 第二章 結果與討論

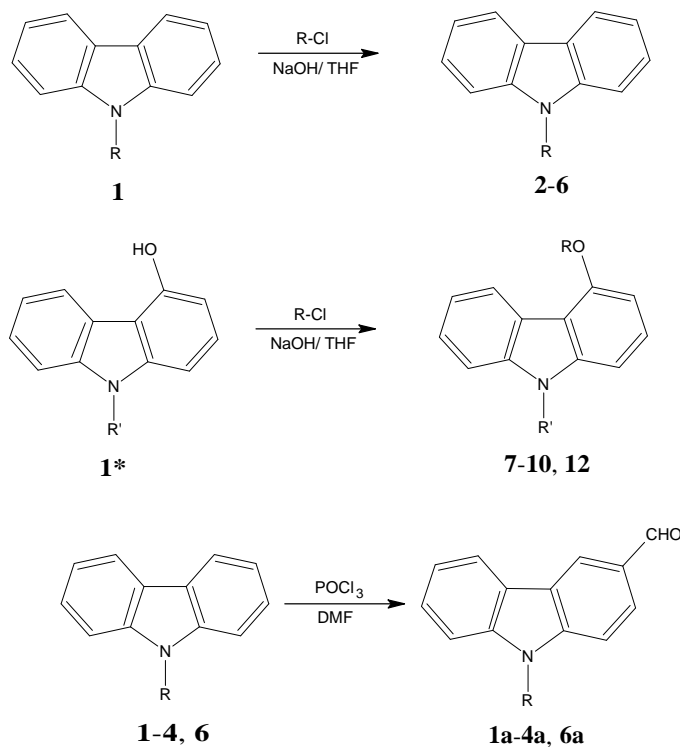
### 第一節 化學合成與結構解析

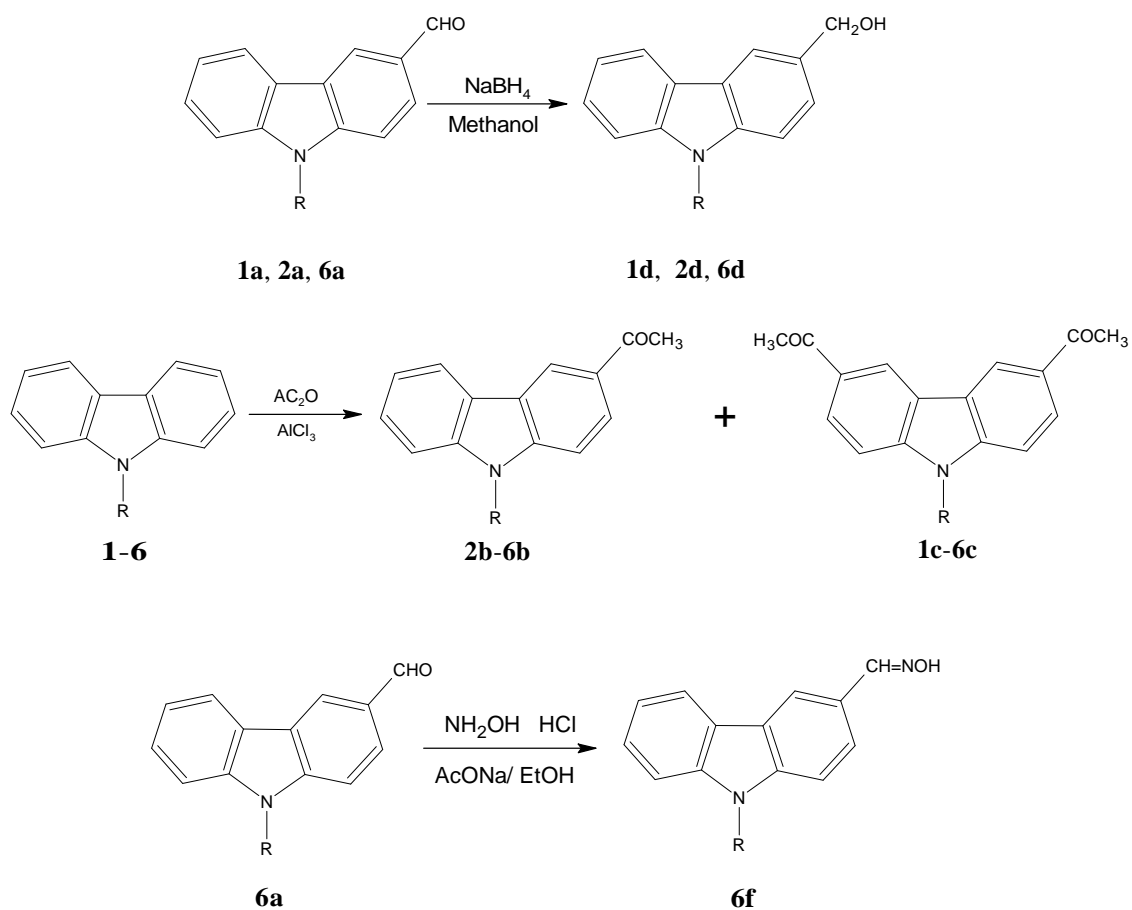
#### 壹、標的化合物的合成概述

本研究標的化合物 **2-10**, **12**, **2a-3a**, **6a**, **2b-6b**, **1c-6c**, **1d**, **2d**, **6d** 及 **6f** 之合成如 **Scheme 13** 所示，著者首先將起始原料 carbazole (**1**) 及 4-hydroxycarbazole (**1\***)，與各種不同取代基之 pyridylmethyl chlorides 進行 substitution，即可得到相對應之 substituted pyridylmethylcarbazoles (**2-10**)及(**12**)。而化合物 **1-4** 及 **6** 繼續進行 Vilsmeier-Haack reaction，即可得到相對應之 aldehydes (**1a-4a** 及 **6a**)。**1a**, **2a** 及 **6a** 以  $\text{NaBH}_4$  進行 reduction，即可得到相對應之 carbinols 化合物 (**1d**, **2d** 及 **6d**)。

另一方面將化合物 **1-6** 於醋酸酐(acetic anhydride;  $\text{Ac}_2\text{O}$ )中，以氯化鋁(aluminium chloride;  $\text{AlCl}_3$ )催化，進行 Friedel-Crafts acylation，即可得到化合物(**2b-6b**)及(**1c-6c**)兩組化合物，從 MS 及元素分析結果，得知產物 **2b-6b** 為 monoacetyl，而產物 **1c-6c** 是 diacetyl compounds，進而由 NMR 圖譜數據，證明前者 **2b-6b** 為 3-acetyl-9-pyridylmethylcarbazoles。

化合物 **6a** 與 hydroxylamine 進行縮合反應即可形成 oxime (**6f**)。





**1, 1a, 1c, 1d:** R=H    1\*: R'=H

**2, 2a, 2b, 2c, 2d:** R= , **7:** R= , R'=H

**3, 3a, 3b, 3c:** R= , **8:** R= , R'=H

**4, 4a, 4b, 4c:** R= , **9:** R= , R'=H

**5:** R= , **10:** R= , R'=H    **5b, 5c:** R=

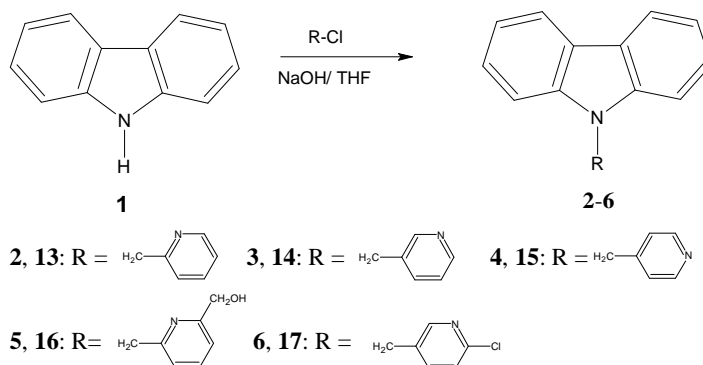
**6, 6a, 6b, 6c, 6d, 6f:** R=

**12:** R= R'=

### Scheme 13



## 一、9-Pyridylmethyl-9*H*-carbazole 類化合物(2-6)之合成



Scheme 14

如 **Scheme 14** 所示，以 carbazole (1) 為起始原料，THF 為溶媒，與 pyridylmethyl chlorides (13-17) 在 sodium hydroxide 的催化下，進行 *N*-substitution 即可得到相對應 9-pyridylmethylcarbazole (2-6)。

產物的構造決定以 9-(pyridin-4-ylmethyl)-9*H*-carbazole (4) 及 9-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-9*H*-carbazole (6) 為代表說明如下：  
化合物 4

(1) 元素分析: 由其元素分析結果及配合 EIMS (圖 4-1) 分子離子峰 ( $m/z$  258) 得知此化合物之分子式為  $C_{18}H_{14}N_2$ 。

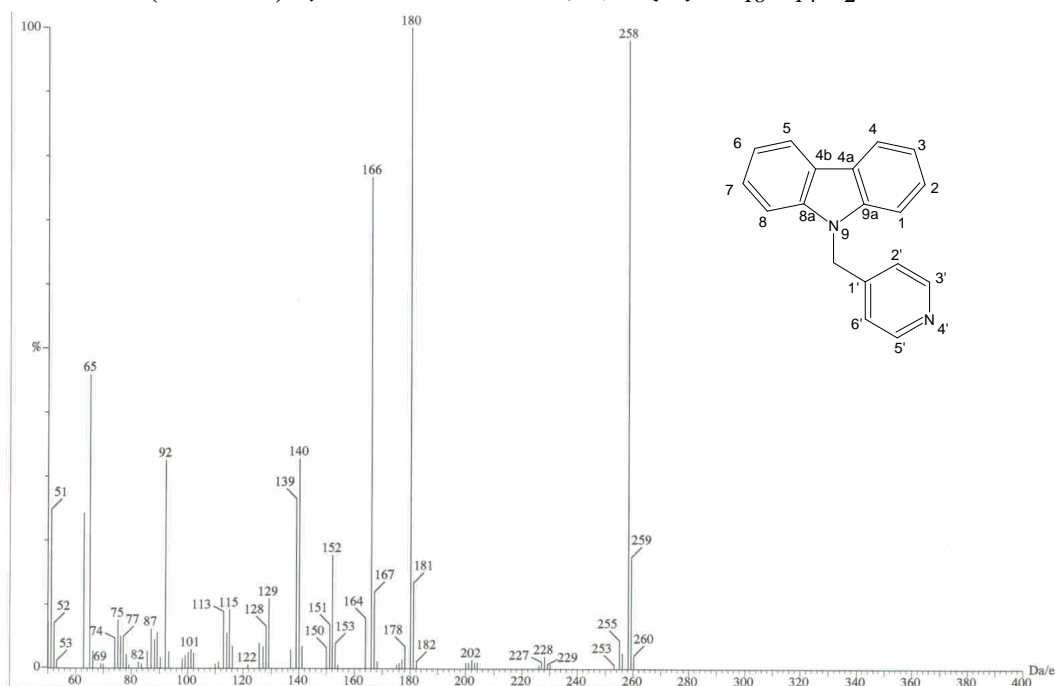


圖 4-1 化合物 4 之質譜(EIMS)圖譜

(2) UV:  $\lambda_{\max}$  nm (MeOH) ( $\log \epsilon$ ): 在 234.4 nm (4.72) 處有最大吸收。

(3) IR (KBr) 圖譜(圖 4-2):

如圖所示，於 3033 與 3050  $\text{cm}^{-1}$  處有不飽和碳氫(=C-H)之吸收峰，於 2989 與 2929  $\text{cm}^{-1}$  處有飽和碳氫(-C-H)之吸收峰。

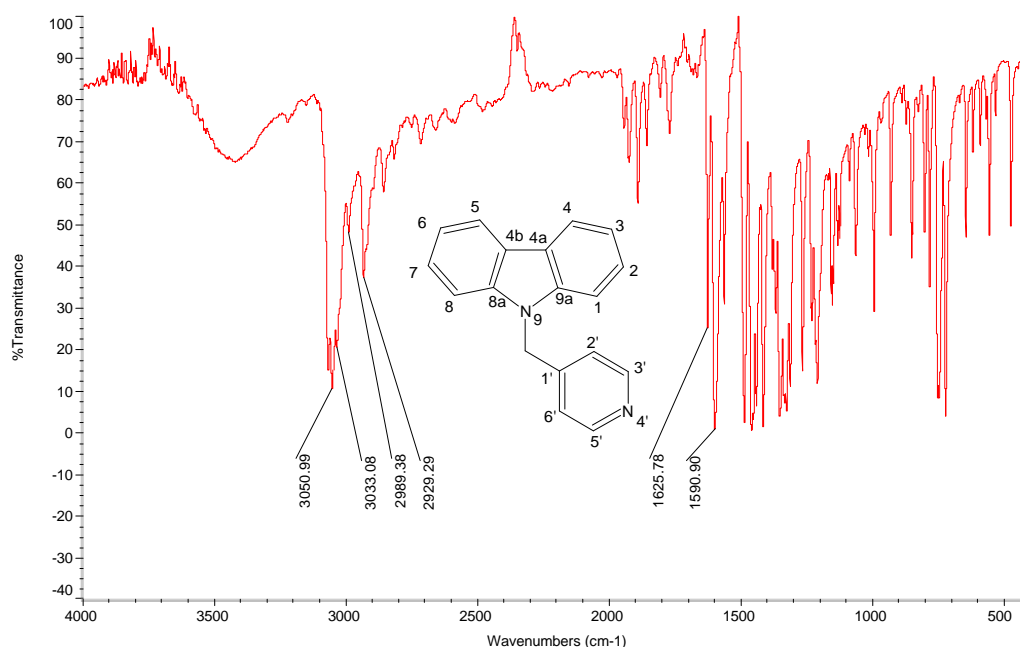


圖 4-2 化合物 4 之 IR 圖譜

(4) NMR 圖譜: 選擇 dimethyl sulfoxide- $d_6$  (DMSO) 為 NMR 溶媒。

(a)  $^1\text{H}$ -NMR 圖譜(圖 4-3):

其積分數值顯示此化合物具有 14 個氫。依其化學位移與耦合情形，將各個質子訊號(proton signals)歸屬如下:

在最高磁場出現的  $\delta$  5.71 (2H, s) 歸屬於 N-CH<sub>2</sub> 之訊號。對照文獻<sup>47</sup>, carbazole 環上之質子 H-2, H-7 與 H-3, H-6 受 N 推電子效應會處於較高磁場,  $\delta$  7.18-7.25 (2H, m) 歸屬於 H-3, H-6;  $\delta$  7.37-7.45 (2H, m) 歸屬於 H-2, H-7;  $\delta$  7.57 (2H, d,  $J = 8.16$  Hz) 歸屬於 H-1, H-8; 8.19 (2H, d,  $J = 7.68$  Hz) 歸屬於 H-4, H-5。再者, 於 pyridine 雜環上之 H-3', H-5' 受 N 陰電性影響會出現於較低磁場  $\delta$  8.40-8.43, 而 H-2', H-6' 則出現於較高磁場  $\delta$  7.03 (2H, d,  $J = 5.92$  Hz)。

(b)  $^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜(圖 4-4):

顯示有 10 個訊號, 但由分子式得知一共有 18 個碳, 故推測有八組重疊的碳訊號。

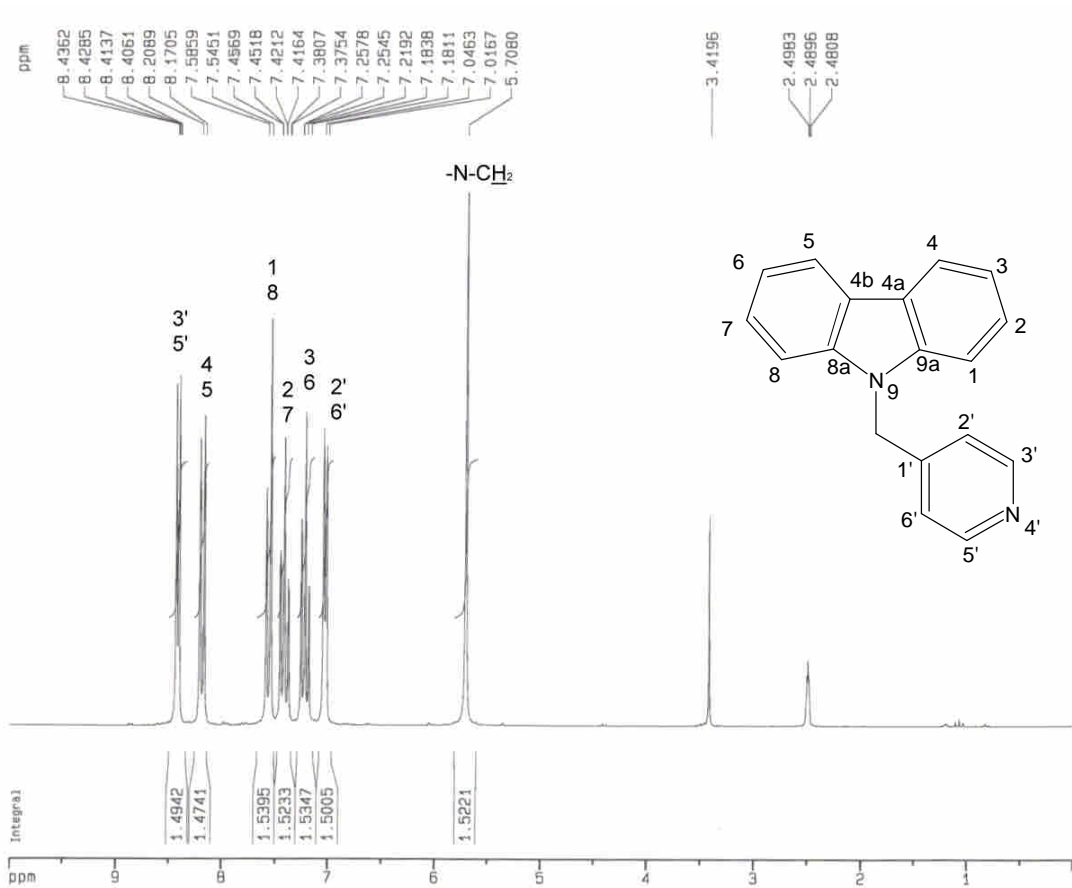


圖 4-3 化合物 4 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 Hz)

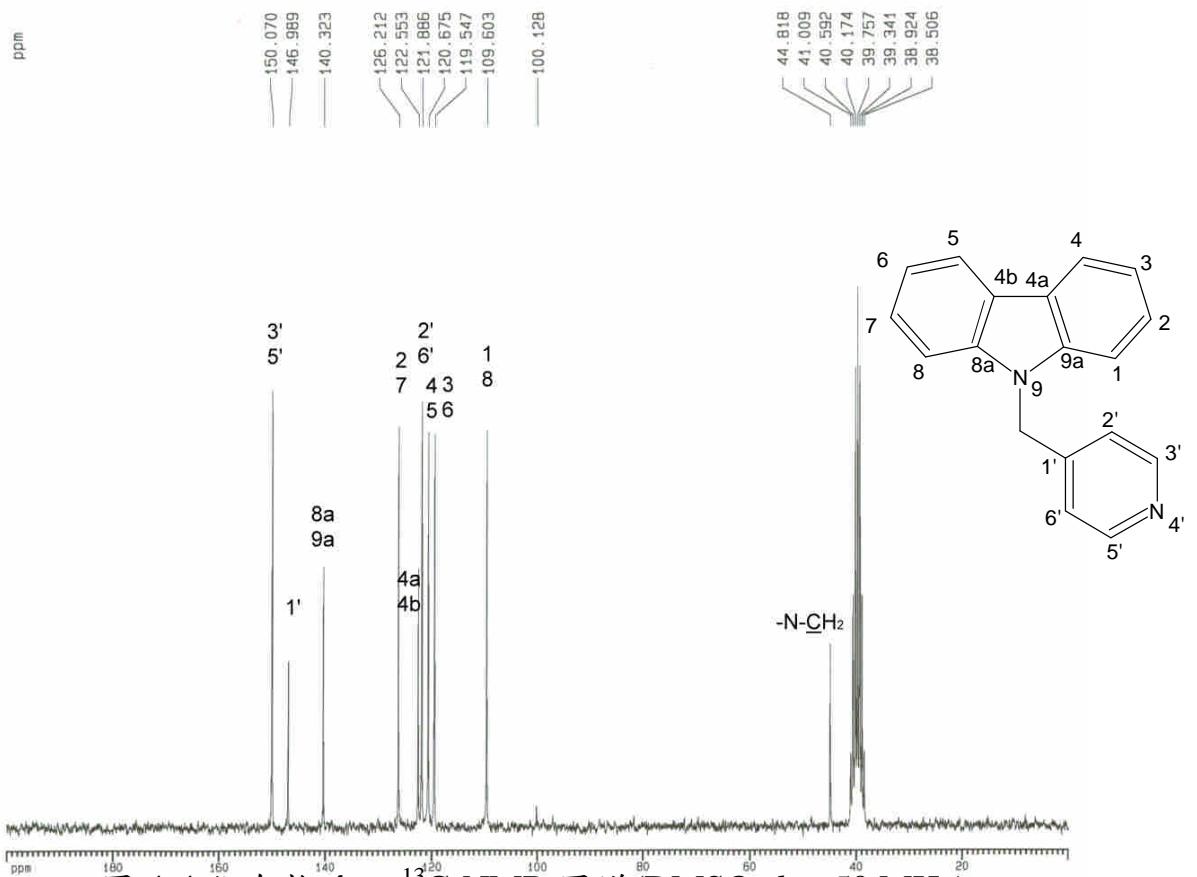


圖 4-4 化合物 4 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

(c) HMQC 圖譜(圖 4-5a, 4-5b):

依與氫譜之相關, 將  $\delta$  44.81 歸屬於 N-CH<sub>2</sub> 之訊號。並將 12 個三級碳之訊號依序歸屬如下:

$\delta$  109.60 (C-1, C-8);  $\delta$  119.54 (C-3, C-6);  $\delta$  120.67 (C-4, C-5);

$\delta$  121.88 (C-2', C-6');  $\delta$  126.21 (C-2, C-7);  $\delta$  150.07 (C-3', C-5')。

(d) 至於其它雜環上的四級碳, 則參照 HMBC 圖譜 (圖 4-6a, 4-6b) 判斷如下:

由圖中顯示與 N-CH<sub>2</sub> 有 <sup>3</sup>J 遠程耦合關係(correlation)之質子訊號  $\delta$  7.03 (2H, *d*, *J* = 5.92 Hz) 歸屬於 H-2', H-6'。

由圖中得知與 N-CH<sub>2</sub> 有 <sup>2</sup>J 或 <sup>3</sup>J correlation 之碳訊號有三個, 其中  $\delta$  146.98 因與 H-3', H-5' 有 <sup>3</sup>J correlation, 所以將其歸屬於 C-1',  $\delta$  140.32 因與 H-4, H-5 有 <sup>3</sup>J correlation, 所以將其歸屬於 C-8a, C-9a, 剩餘一個碳訊號  $\delta$  122.55 因與 H-3, H-6 有 <sup>3</sup>J correlation, 所以將其歸屬於 C-4a, C-4b。

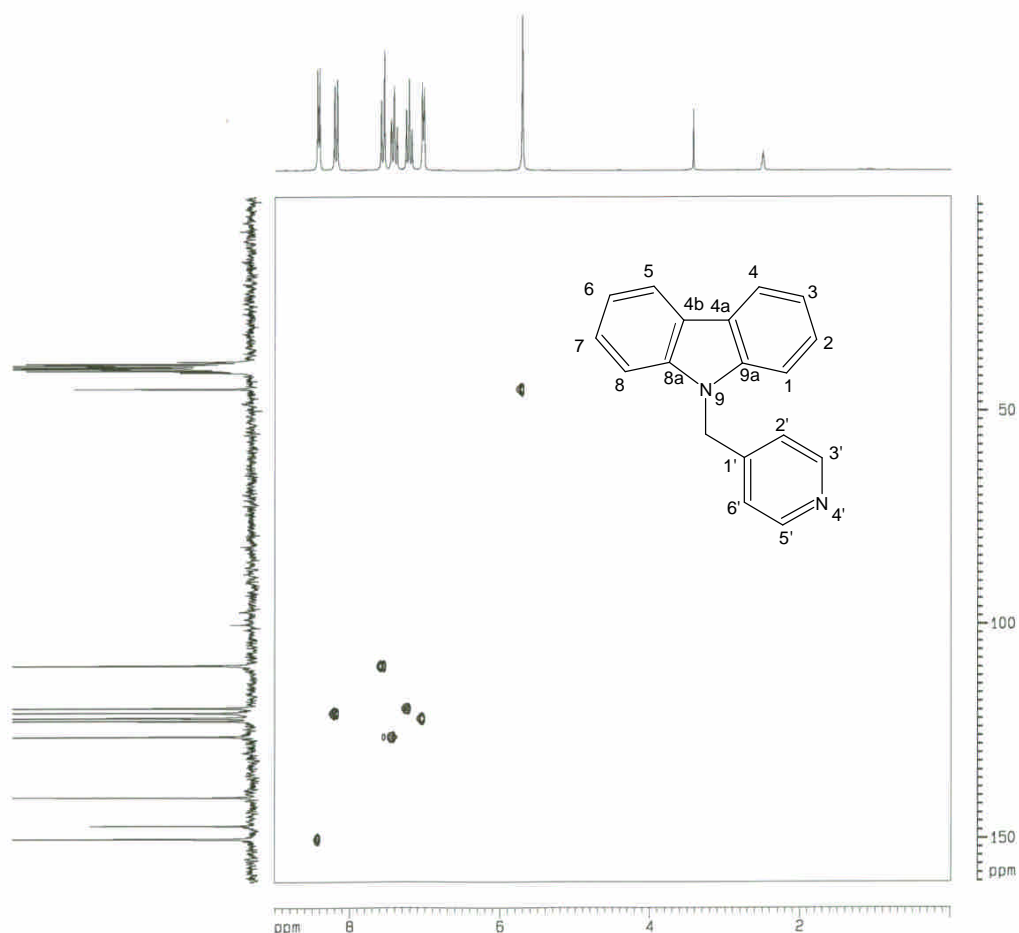


圖 4-5a 化合物 4 之 HMQC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

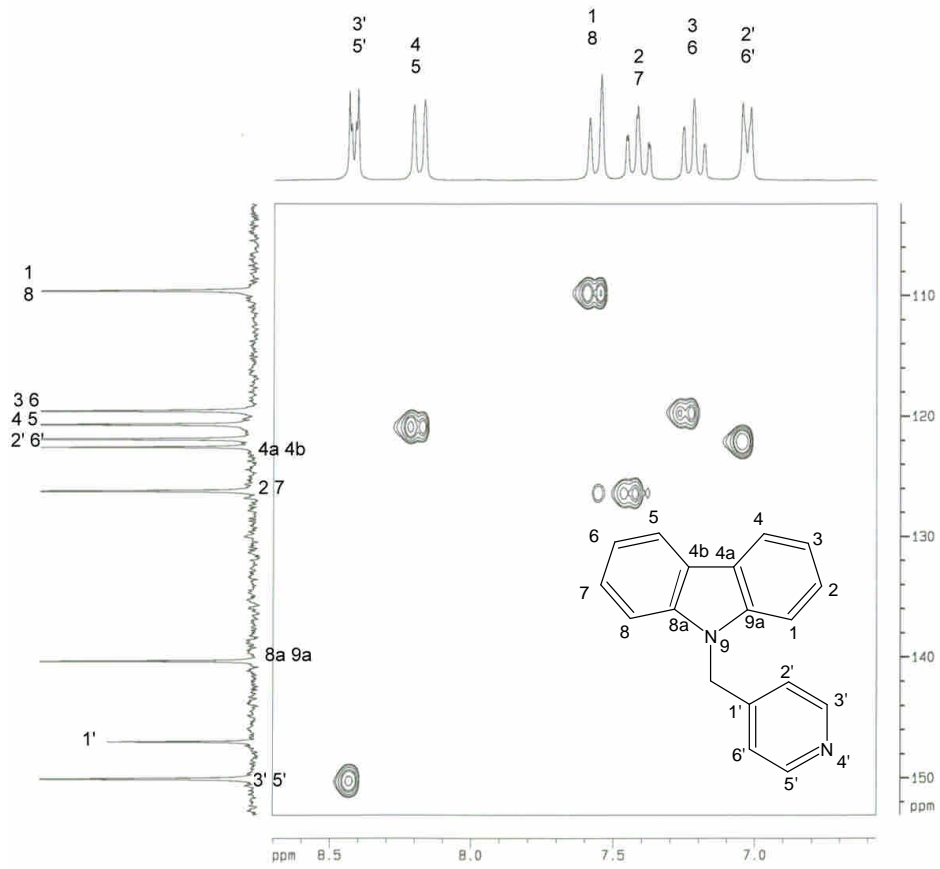


圖 4-5b 化合物 4 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

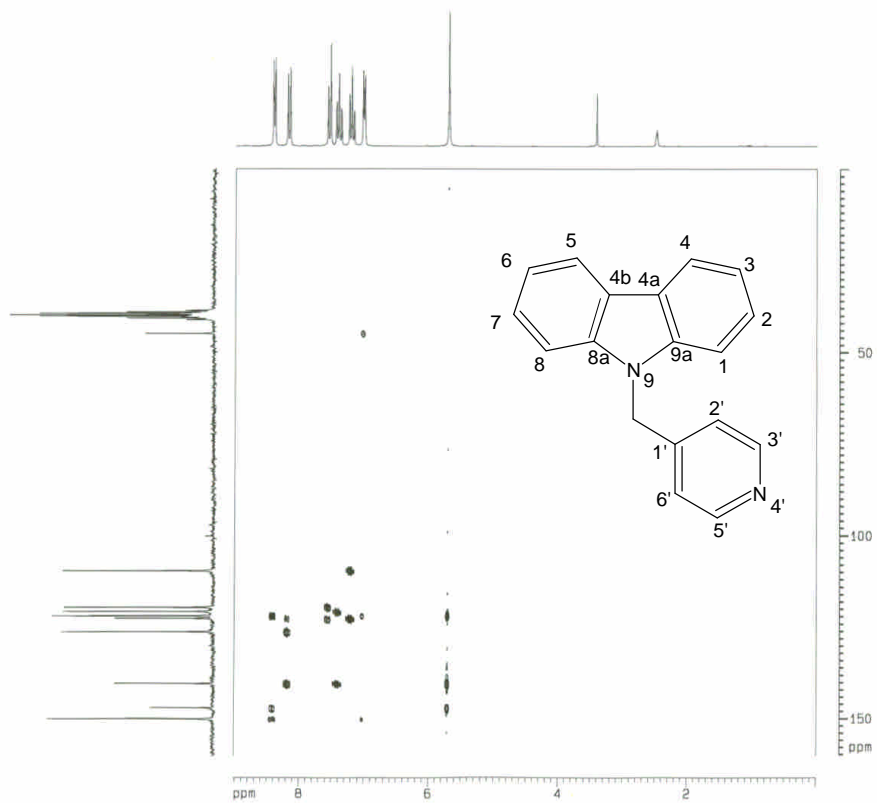


圖 4-6a 化合物 4 之 HMBC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

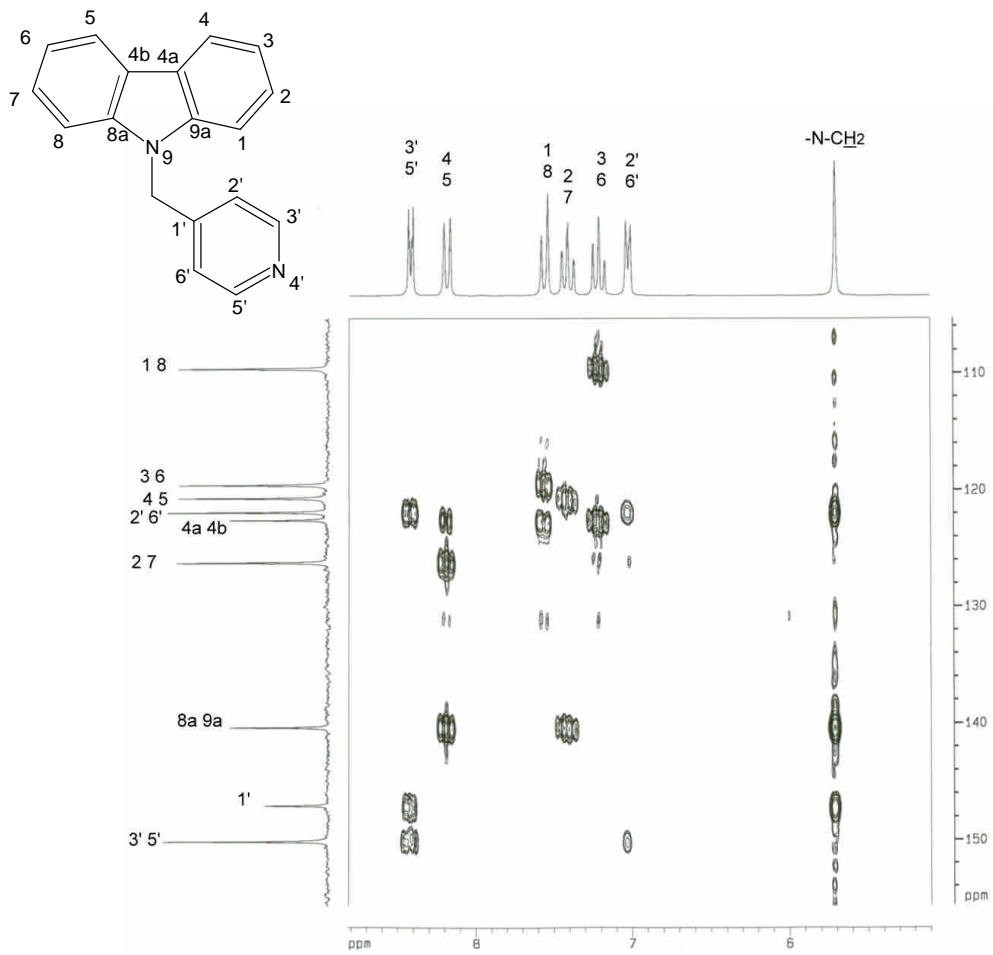


圖 4-6b 化合物 4 之 HMBC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

## 化合物 6

(1)元素分析:由其元素分析結果及配合 EIMS(圖 6-1)分子離子峰 ( $m/z$  292)得知此化合物之分子式為  $C_{18}H_{13}ClN_2$ 。

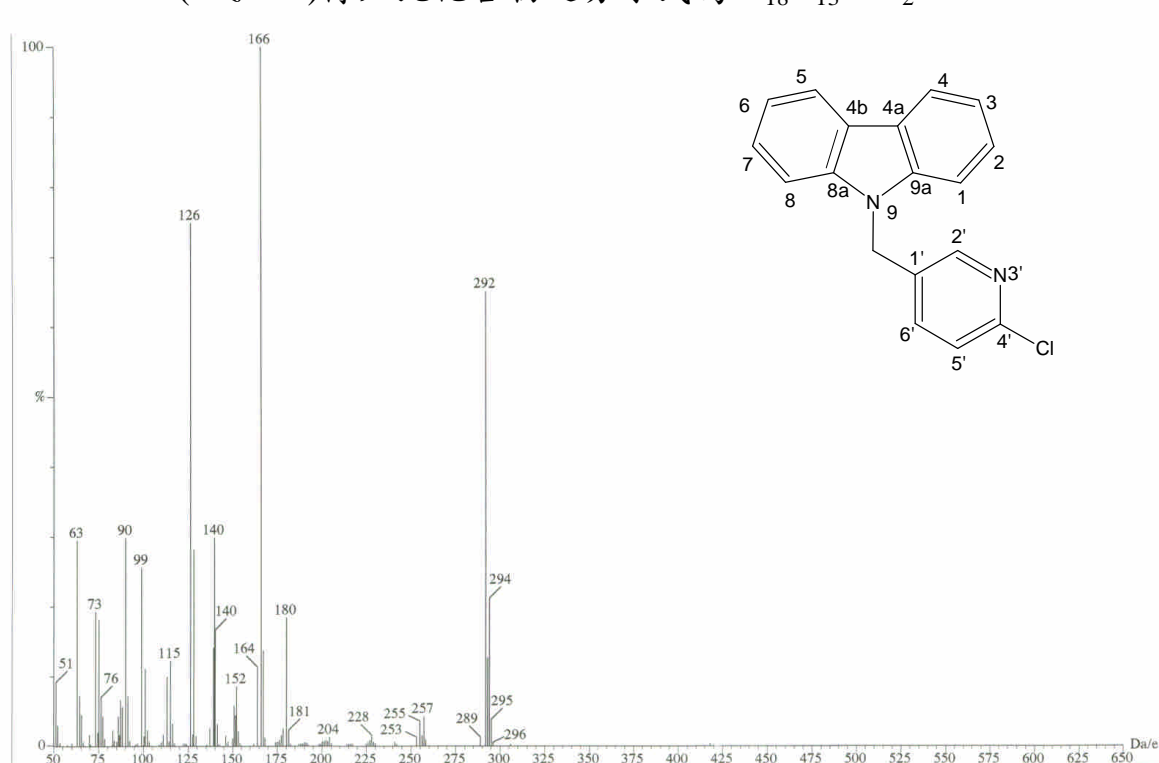


圖 6-1 化合物 6 之質譜(EIMS)圖譜

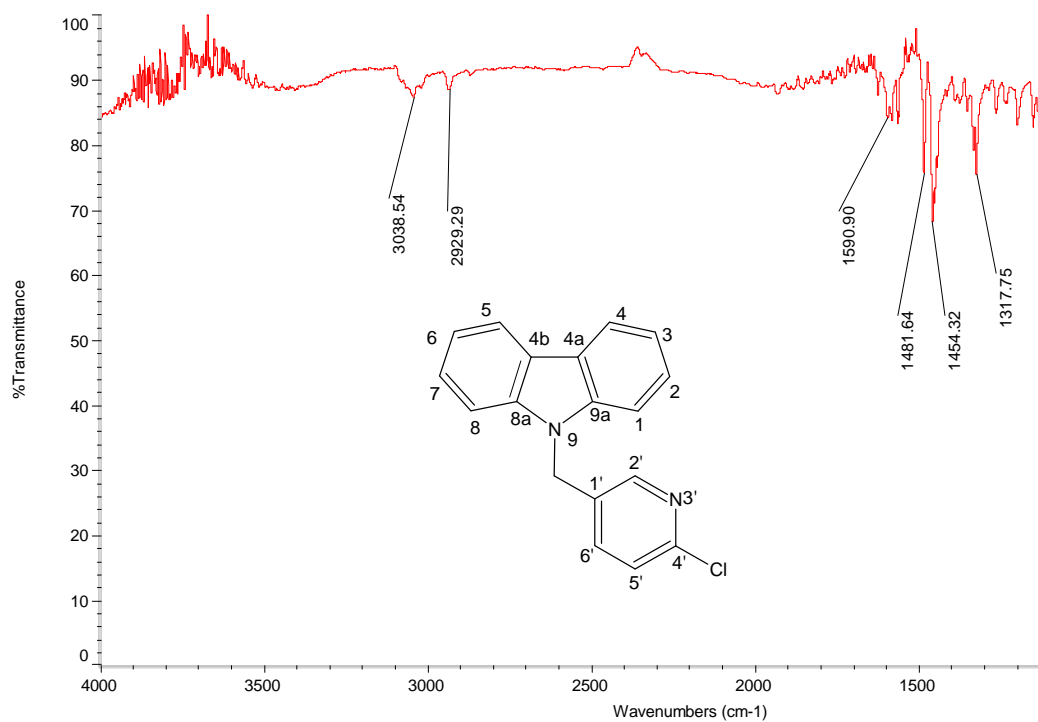


圖 6-2 化合物 6 之 IR 圖譜

(2) UV  $\lambda_{\max}$  nm (MeOH) (log $\epsilon$ ): 於 234.2 (4.56)處有最大吸收。

(3) IR (KBr)圖譜(圖 6-2):

如圖所示，於  $3038\text{ cm}^{-1}$  處有不飽和碳氫(=C-H)之吸收峰，於  $2929\text{ cm}^{-1}$  處有飽和碳氫(-C-H)之吸收峰。

(4) NMR 圖譜: 選擇 dimethyl sulfoxide- $d_6$  (DMSO)為溶媒。

(a)  $^1\text{H-NMR}$ (圖 6-3):

其積分數值顯示此化合物具有 13 個氫。依其化學位移、耦合情形與  $^1\text{H-}^1\text{H}$  COSY 圖譜(圖 6-4a, 6-4b)，將各個質子訊號(proton signals)歸屬如下:

在高磁場出現的  $\delta 5.70$  (2H, *s*)屬於為 N-CH<sub>2</sub>之訊號。其中, carbazole 環上之 H-3, H-6 受 N 推電子影響而處於高磁場  $\delta 7.20$  (2H, *m*)，其次將  $\delta 7.67$  (2H, *d*,  $J = 8.16\text{ Hz}$ )歸屬於 H-1, H-8 之質子訊號。而 pyridine 雜環上之 H-2'受 N 陰電性影響會出現於較低磁場  $\delta 8.38$  (1H, *s*)。

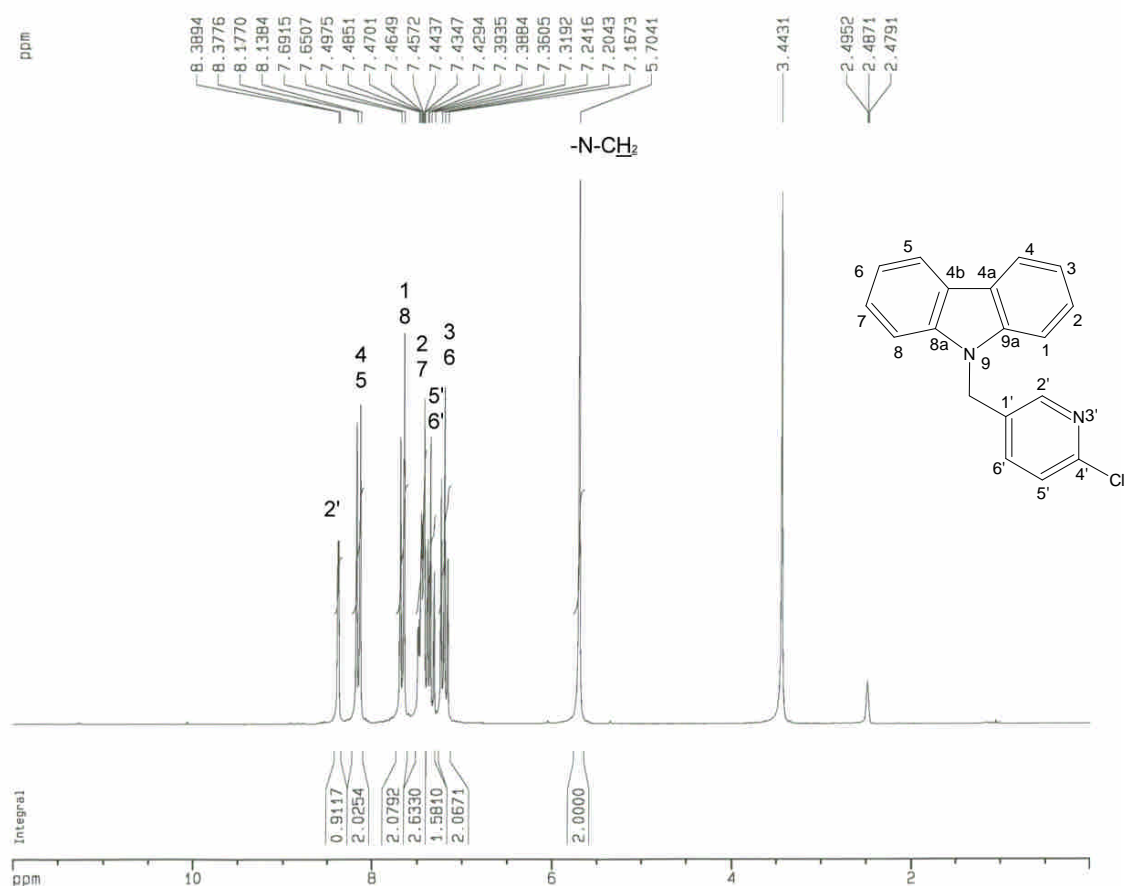


圖 6-3 化合物 **6** 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜( $\text{DMSO-}d_6$ , 200 MHz)



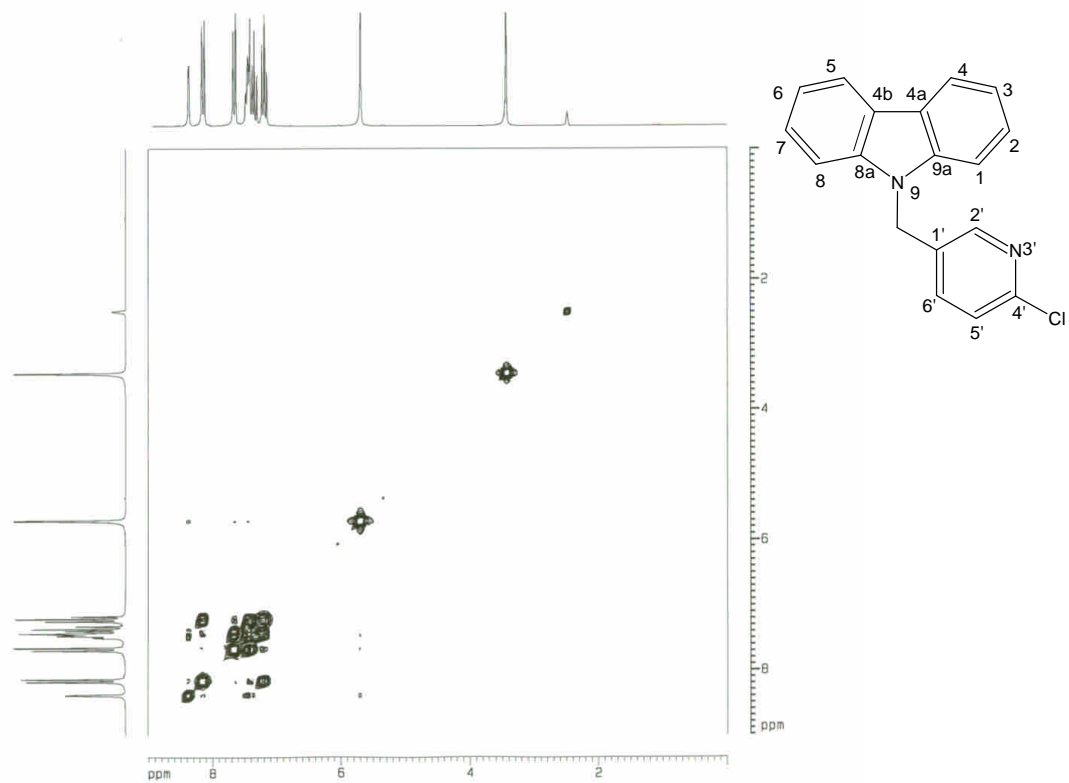


圖 6-4a 化合物 **6** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜( $\text{DMSO-}d_6$ , 200 MHz)

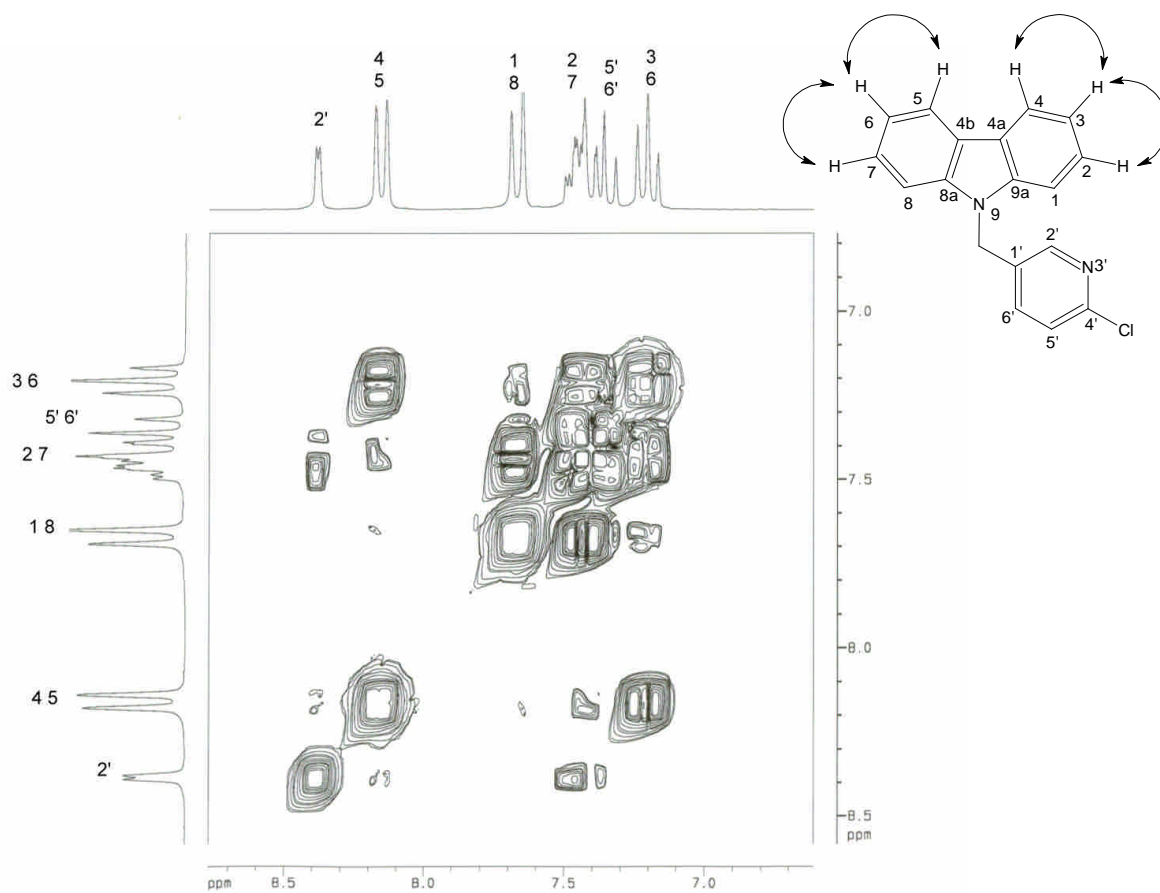


圖 6-4b 化合物 **6** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜( $\text{DMSO-}d_6$ , 200 MHz)

(b)  $^{13}\text{C}$ -NMR(圖 6-4):

顯示有 12 個訊號，但由分子式得知有 18 個碳，故推測有六組重疊的碳訊號。

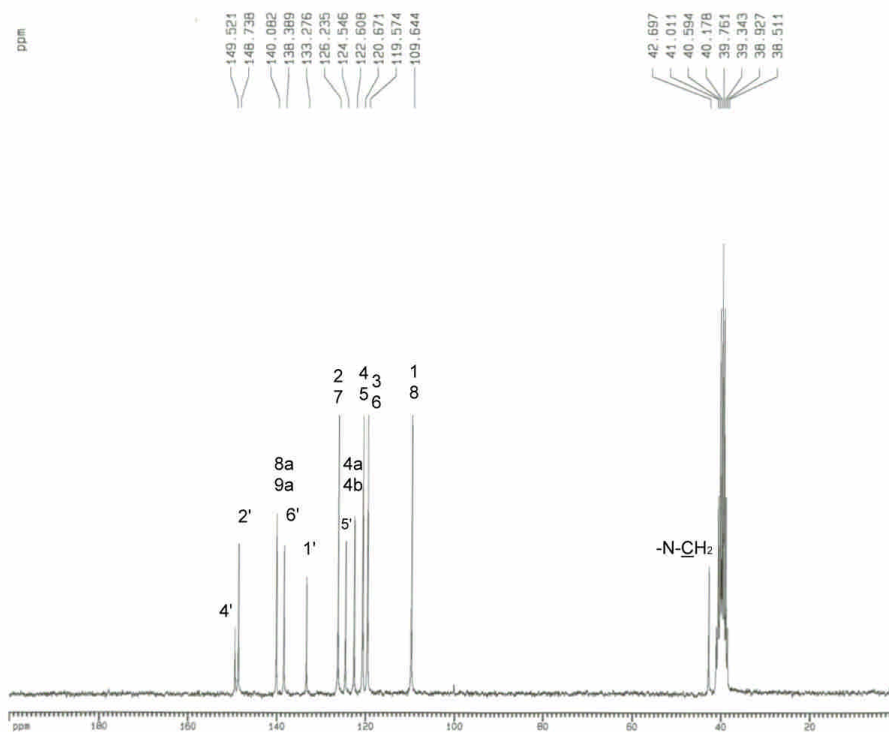


圖 6-4 化合物 **6** 之  $^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

(c) HMQC 圖譜(圖 6-5a, 6-5b):

依與氫譜之相關，將  $\delta$  42.69 歸屬於  $\text{N-CH}_2$  之訊號。將七個三級碳依序歸屬如下:

$\delta$  109.64 (C-1, C-8);  $\delta$  119.57 (C-3, C-6);  $\delta$  120.67 (C-4, C-5);  $\delta$  148.73 (C-2')。

(d) 至於其它雜環上的三級碳與四級碳，則參照 HMBC 圖譜 (圖 6-6a, 6-6b) 判斷如下:

首先,  $\delta$  122.60 與 H-3, H-6 ( $\delta$  7.02) 及 H-1, H-8 ( $\delta$  7.67) 皆有  $^3J$  correlation, 所以應歸屬於 C-4a, C-4b。再者,  $\delta$  140.08 與 H-4, H-5 ( $\delta$  8.16) 及  $\text{N-CH}_2$  ( $\delta$  5.70) 皆有  $^3J$  correlation, 所以應歸屬於 C-8a, C-9a。經由 C-8a, C-9a ( $\delta$  140.08) 將與其有  $^3J$  correlation 關係之氫訊號  $\delta$  7.31-7.49 歸屬於 H-2, H-7。而  $\delta$  138.38 此三級碳訊號與  $\text{N-CH}_2$  ( $\delta$  5.70) 有  $^3J$  correlation, 將其歸屬於 C-6'。碳訊號  $\delta$  138.38 此四級碳訊號與  $\text{N-CH}_2$  ( $\delta$  5.70) 有  $^2J$  correlation, 將其歸屬於 C-1'。最後對照 HMQC 圖譜將最後一個四級碳

訊號歸屬於 C-4' 之訊號，最後一個三級碳訊號歸屬於 C-5' 之訊號，接著將 H-5', H-6' 之訊號定位於  $\delta$  7.31-7.49。

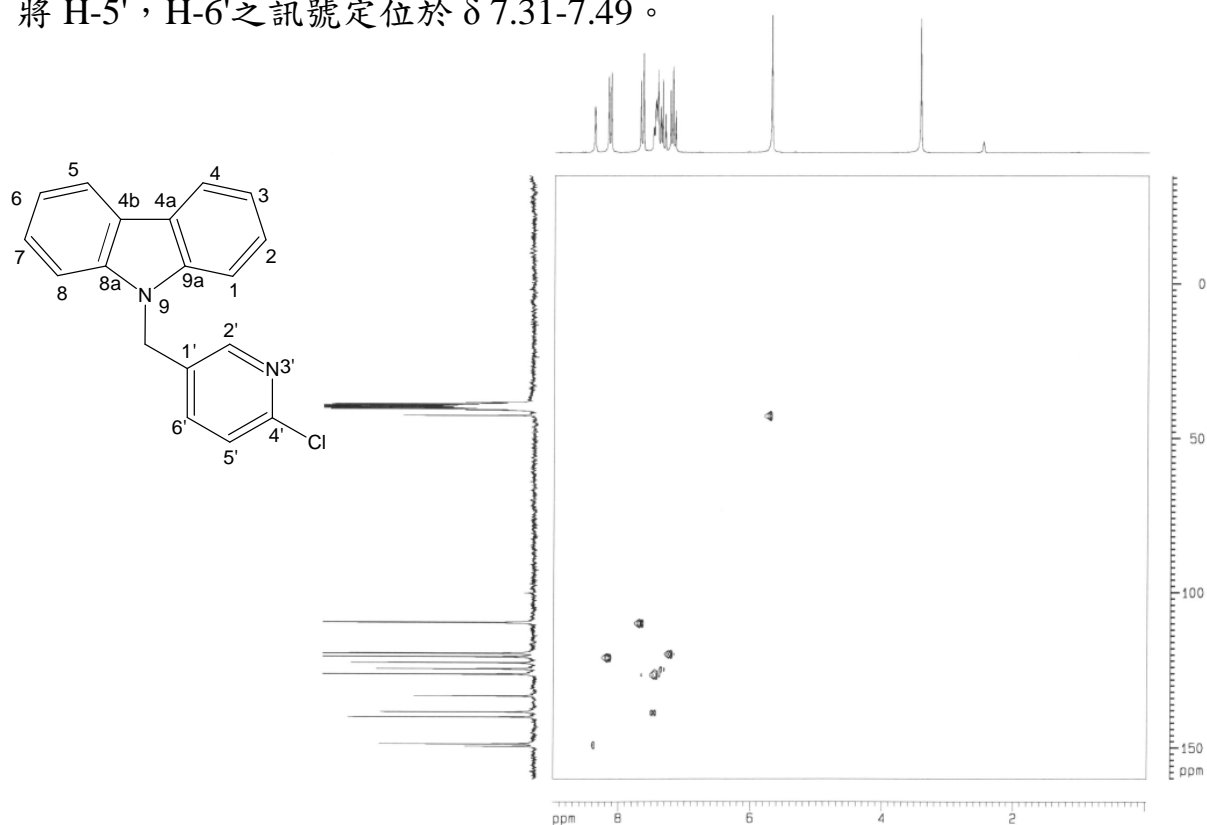


圖 6-6a 化合物 **6** 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

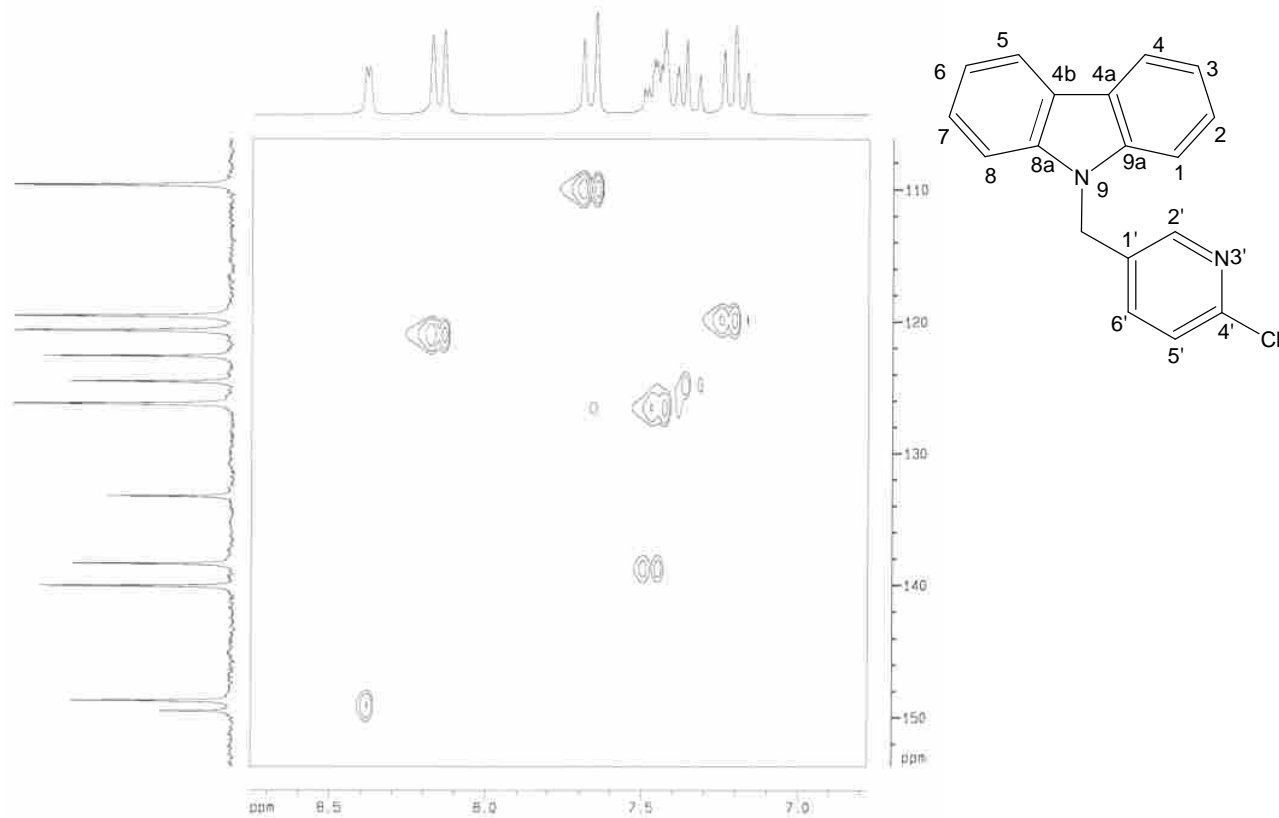


圖 6-6b 化合物 **6** 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

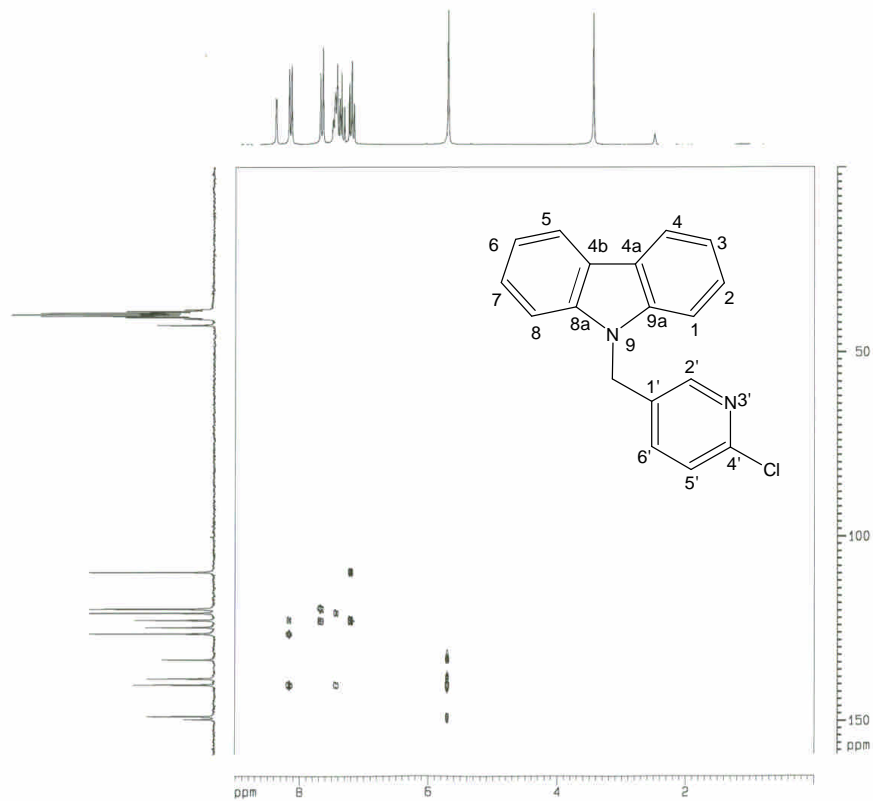


圖 6-7a 化合物 6 之 HMBC 圖譜(DMSO- $d_6$  , 200 MHz)

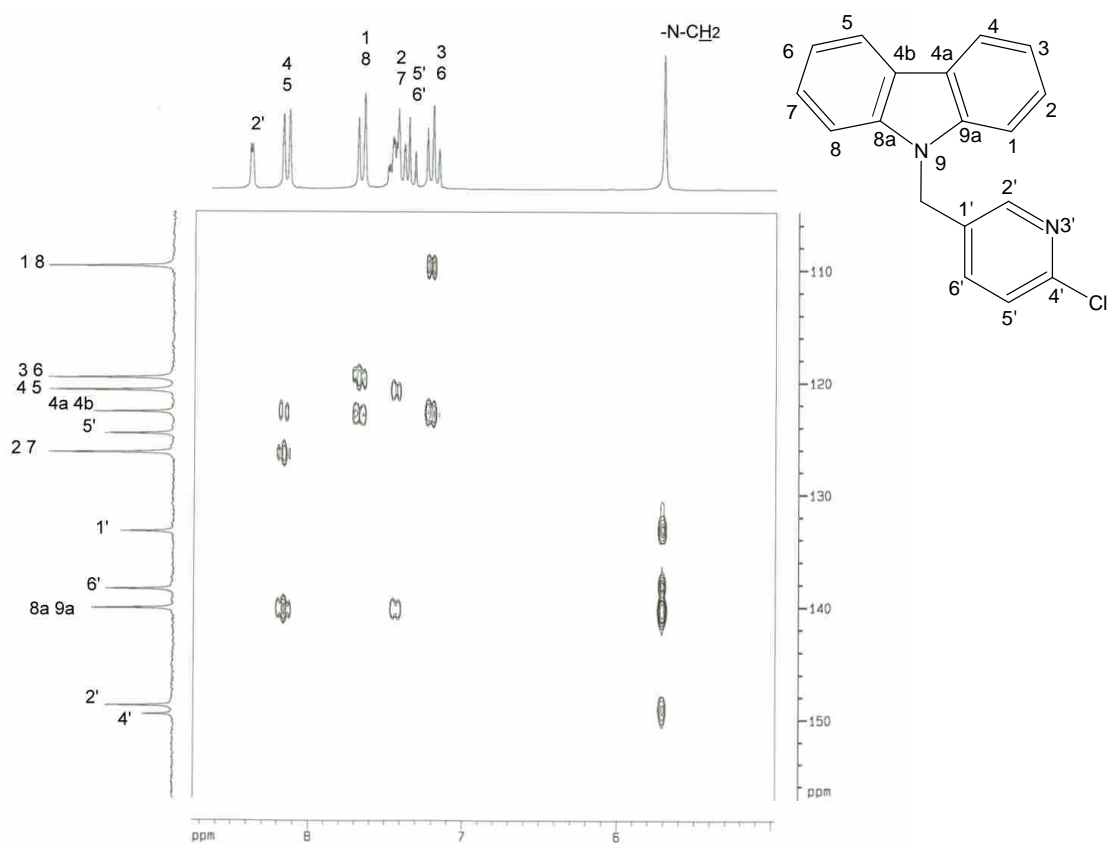
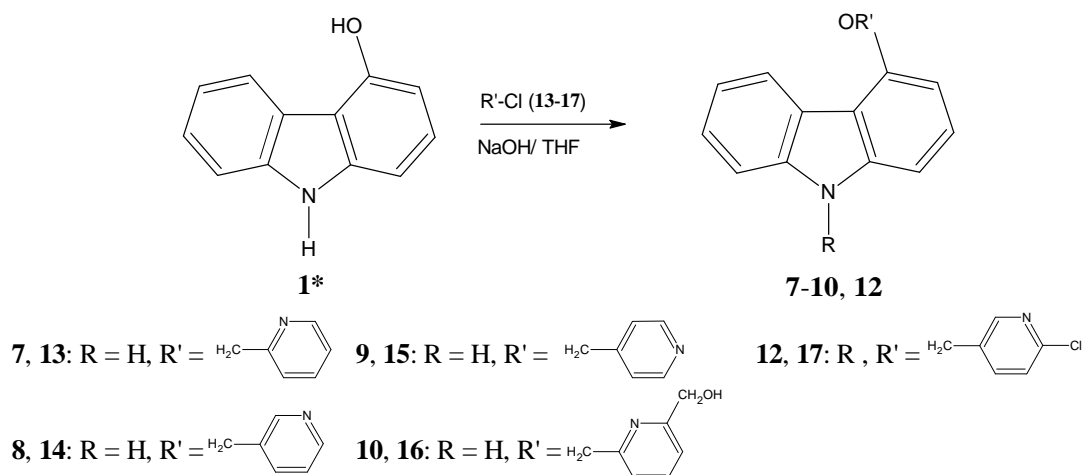


圖 6-7b 化合物 6 之 HMBC 圖譜(DMSO- $d_6$  , 200 MHz)

## 二、4-Pyridylmethoxyl-9H-carbazole 類化合物(7-10)之合成



**Scheme 15**

如 Scheme 15 所示，以 4-hydroxycarbazole (**1\***)為起始原料，THF 為溶媒，與 pyridylmethyl chlorides (**13-17**)在 sodium hydroxide 的催化下欲進行 9-substitution 即以得到相對應 4-hydroxyl-9-substituted carbazoles，但著者發現若只單純觀察  $^1\text{H-NMR}$  及  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜，會有錯誤的解讀。著者於仔細的解析碳氫偶合關係後發現，此步驟所合成之主要化合物為 4-pyridylmethoxyl-9H-carbazoles (**7-10**)。

此類產物的構造決定以 4-(pyridin-4-ylmethoxyl)-9H-carbazole (**8**)為代表說明如下：

### 化合物 **8**

(1) 元素分析：由其元素分析結果及配合質譜 EIMS(圖 8-1)分子離子峰 ( $m/z$  274)，得知此化合物分子式為  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ 。

(2) UV  $\lambda_{\text{max}}$  nm (MeOH) ( $\log \epsilon$ ): 於 242.0 (4.68)處有最大吸收。

(3) IR (KBr)圖譜(圖 8-2):

如圖所示，於  $3382\text{ cm}^{-1}$  處有 -NH 之吸收峰。

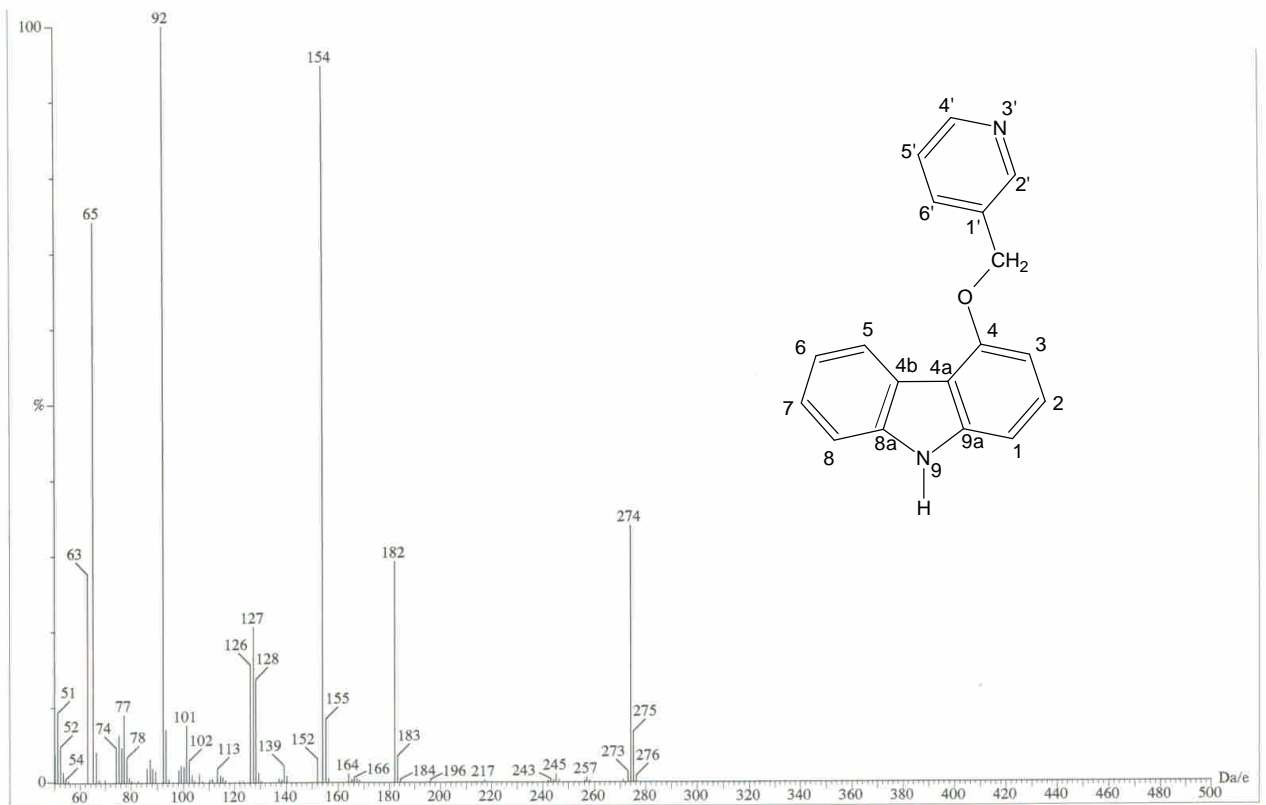


圖 8-1 化合物 **8** 之質譜(EIMS)圖譜

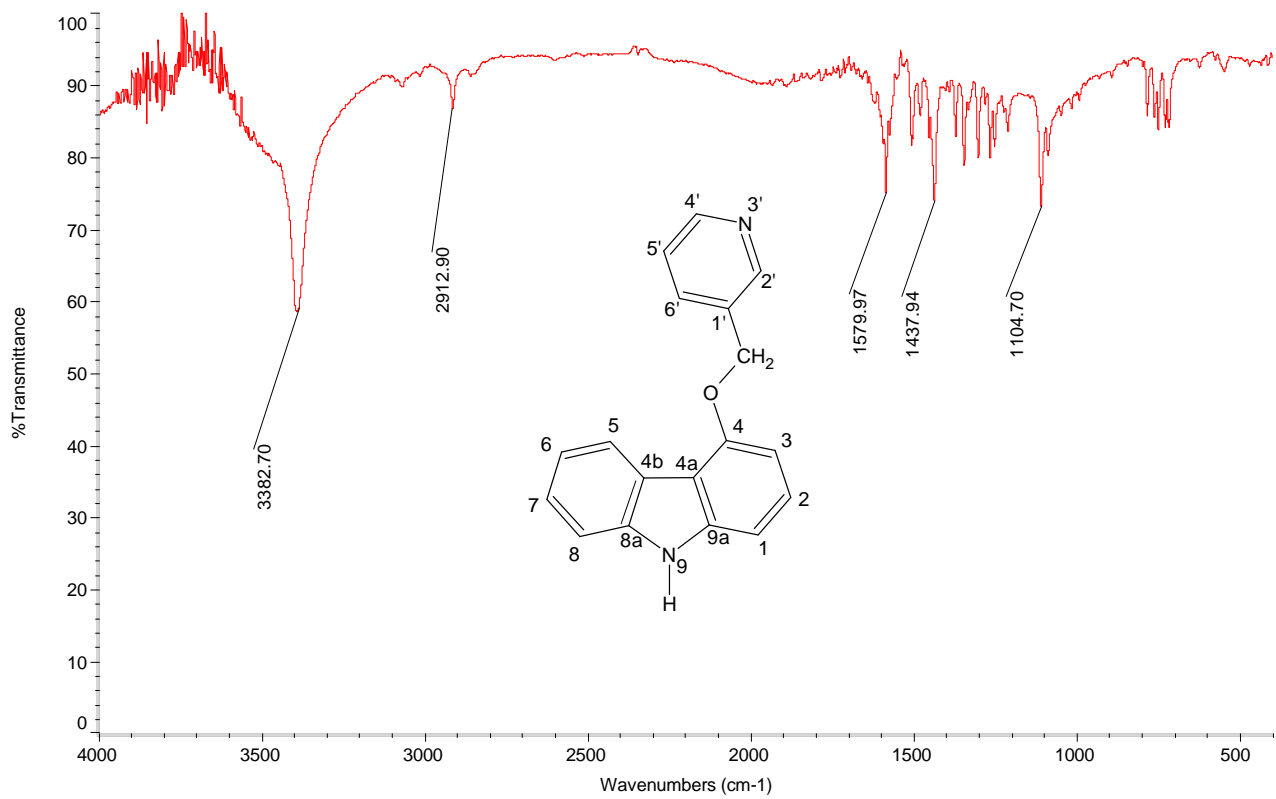


圖 8-2 化合物 **8** 之 IR 圖譜

(4) NMR 圖譜: 選擇 dimethyl sulfoxide- $d_6$  (DMSO) 作為 NMR 之溶媒。

(a)  $^1\text{H}$ -NMR(圖 8-3):

由其積分數值顯示此化合物具有 14 個氫。依其化學位移、偶合情形與  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(圖 6-4a, 6-4b), 將各個質子訊號(proton signals) 歸屬如下: 於最高磁場出現的  $\delta$  5.38 (2H, s) 為  $\text{N-CH}_2$  之訊號。 $\delta$  11.31 (1H, s) 為  $\text{-NH}$  之訊號。

carbazole 環上的 H-3 受 methoxyl 集團的影響, 會往高磁場移動, 出現於  $\delta$  6.81 (1H, d,  $J = 7.86$  Hz)。原本 carbazole 環上之 H-4 的訊號消失, 故將  $\delta$  8.07-8.10 (1H, m) 歸屬於 H-5 之訊號。

Pyridine 環上的 H-2' 及 H-4' 受 N 陰電性影響分別出現於較低磁場處  $\delta$  8.80 (1H, s) 及  $\delta$  8.60-8.56 (1H, m)。配合  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 將與 H-2' ( $\delta$  8.80) 有偶合關係之  $\delta$  8.02-7.96 歸屬於 H-6', 而與 H-4' 有偶合關係之 H-5' 定位於  $\delta$  7.49-7.43, 並將與 H-5 有偶合關係之 H-6 定位於  $\delta$  7.15-7.08。

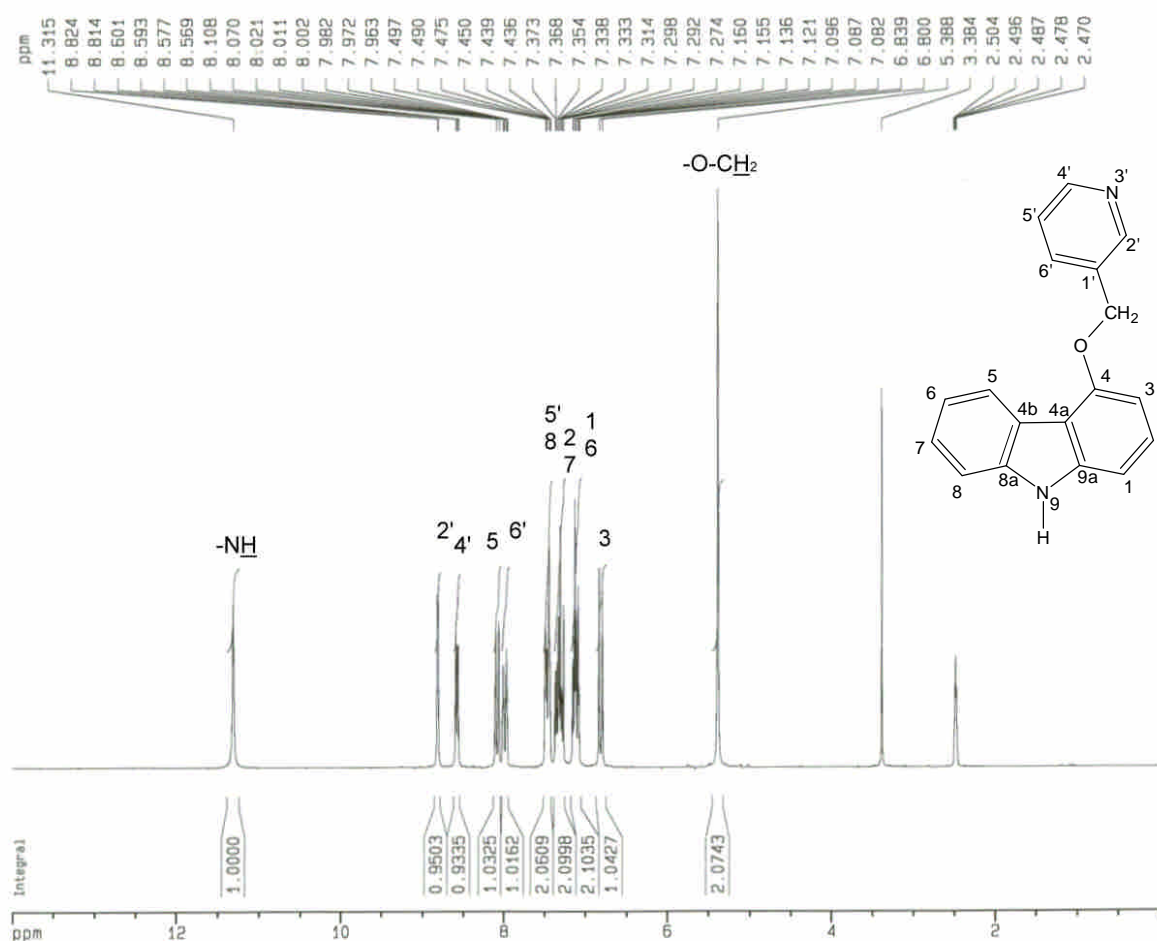


圖 8-3 化合物 **8** 之  $^1\text{H}$ -NMR 圖譜( $\text{DMSO-}d_6$ , 200 MHz)

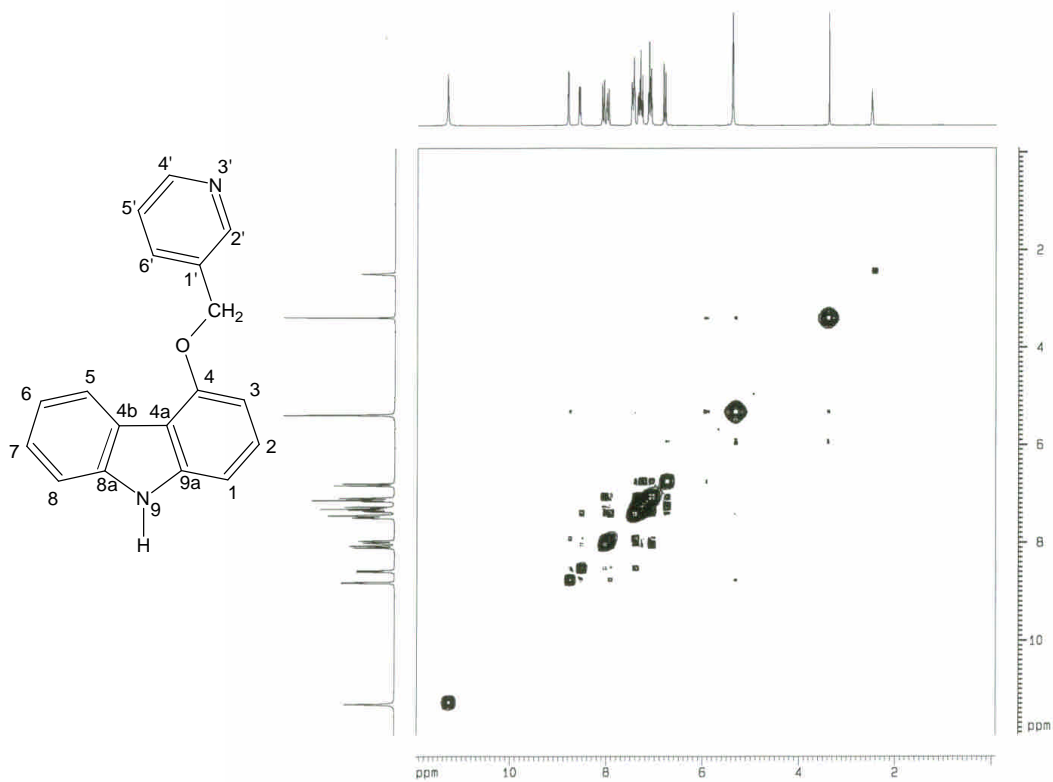


圖 8-4a 化合物 **8** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

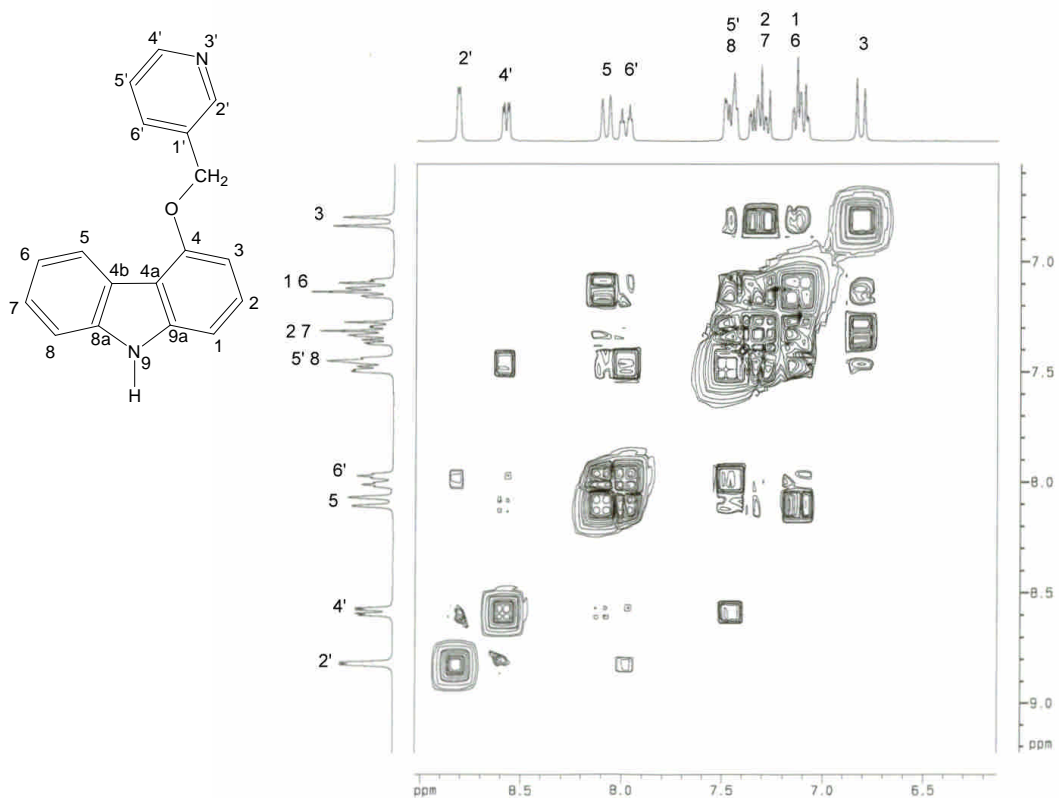


圖 8-4b 化合物 **8** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)



(b)  $^{13}\text{C}$ -NMR(圖 8-4):

顯示有 18 個訊號，由分子式得知有 18 個碳，故推測無重疊的碳訊號。

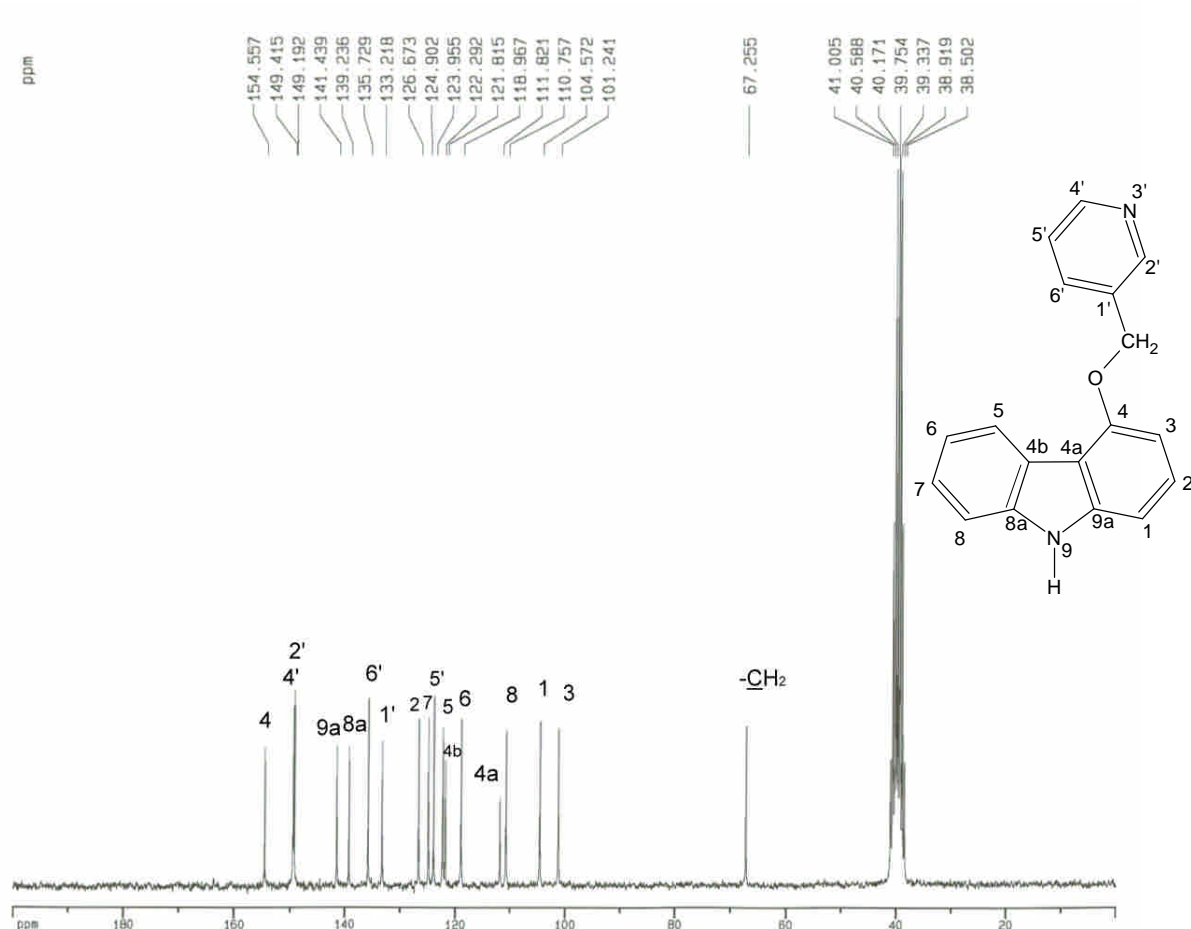


圖 8-5 化合物 **8** 之  $^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

(c) HMQC 圖譜(圖 8-6a, 8-6b):

依與氫譜之相關，將  $\delta$  67.25 歸屬於 N- $\text{CH}_2$  之訊號。將四個三級碳訊號依序歸屬如下:  $\delta$  101.24 歸屬於 C-3;  $\delta$  122.29 歸屬於 C-5;  $\delta$  135.72 歸屬於 C-6';  $\delta$  149.19 歸屬於 C-2';  $\delta$  149.41 歸屬於 C-4' 之訊號。

而 C-4 受 methoxyl 集團影響處於低磁場，所以將  $\delta$  154.55 歸屬於 C-4 之訊號。

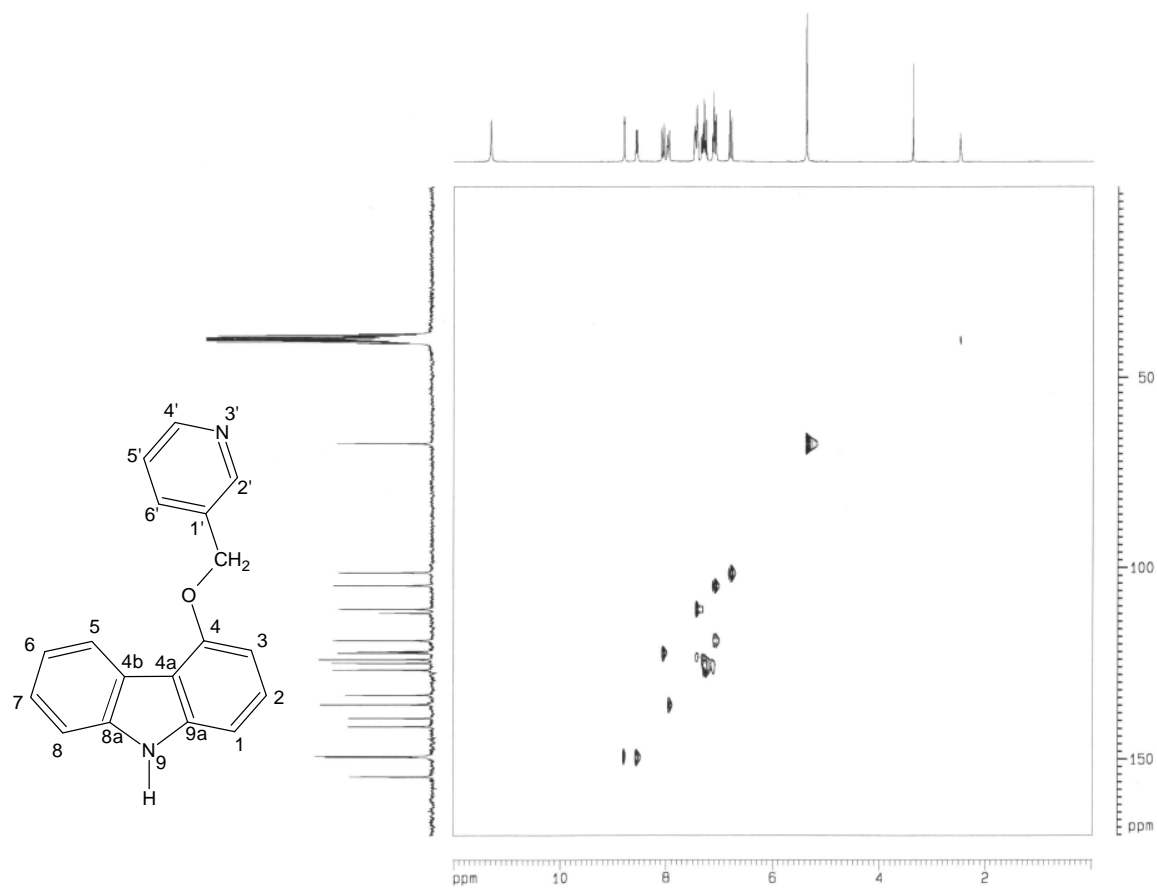


圖 8-6a 化合物 **8** 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

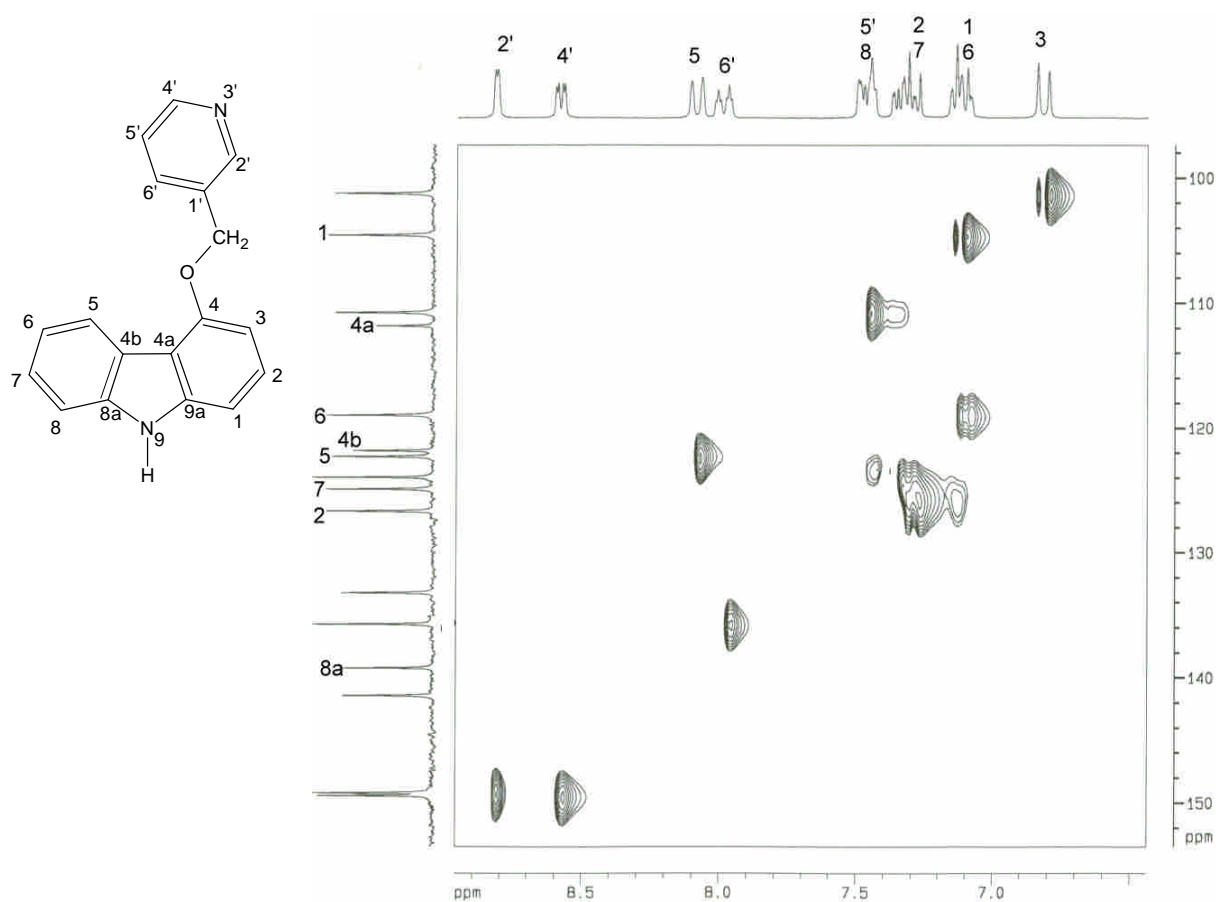


圖 8-6b 化合物 **8** 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

(d) 至於其它雜環上的三級碳及四級碳訊號，則參照 HMBC 圖譜(8-7a，8-7b)判斷如下：

$\delta$  133.21 與  $\text{N-CH}_2$  ( $\delta$  5.38) 有  $^2J$  correlation，且為一四級碳，所以應將其歸屬於 C-1' 之訊號。 $\delta$  104.47 及 118.82 個別與 H-3 ( $\delta$  6.81) 有  $^3J$  correlation，配合 HMQC 圖譜將  $\delta$  104.47 歸屬於非四級碳 C-1 之訊號； $\delta$  111.82 歸屬於四級碳 C-4a 之訊號。於  $\delta$  7.08-7.15 除 H-6 外另有一質子與 C-4a ( $\delta$  111.82) 有  $^3J$  correlation，將其歸屬於 H-1 之訊號，對照 HMQC 圖譜將  $\delta$  118.96 歸屬於 C-6 之訊號。於  $\delta$  7.43-7.49 有一質子與 C-6 ( $\delta$  118.96) 有  $^3J$  correlation，將其歸屬於 H-8 之訊號。

$\delta$  124.90 及 139.23 個別與 H-5 ( $\delta$  8.07-8.10) 有  $^3J$  correlation，配合 HMQC 圖譜將  $\delta$  124.90 歸屬於非四級碳 C-7 之訊號； $\delta$  139.23 歸屬於四級碳 C-8a 之訊號。於  $\delta$  7.27-7.37 有一質子與 C-8a ( $\delta$  139.23) 有  $^3J$  correlation，將其歸屬於 H-7 之訊號。 $\delta$  122.29 與 H-7 ( $\delta$  7.27-7.37) 有  $^3J$  correlation，且不為四級碳將其歸屬於 C-5 之訊號。剩餘一個質子訊號  $\delta$  7.27-7.37 歸屬於 H-2 之訊號。 $\delta$  141.43 與 H-2 ( $\delta$  7.27-7.37) 有  $^3J$  correlation，且為四級碳將其歸屬於 C-9a 之訊號。最後對照 HMQC 圖譜，將與 H-2 ( $\delta$  7.27-7.37) 相對應之另一碳訊號  $\delta$  126.67 歸屬於 C-2 之訊號，並將最後一個四級碳訊號  $\delta$  121.81 歸屬於 C-4b 之訊號。

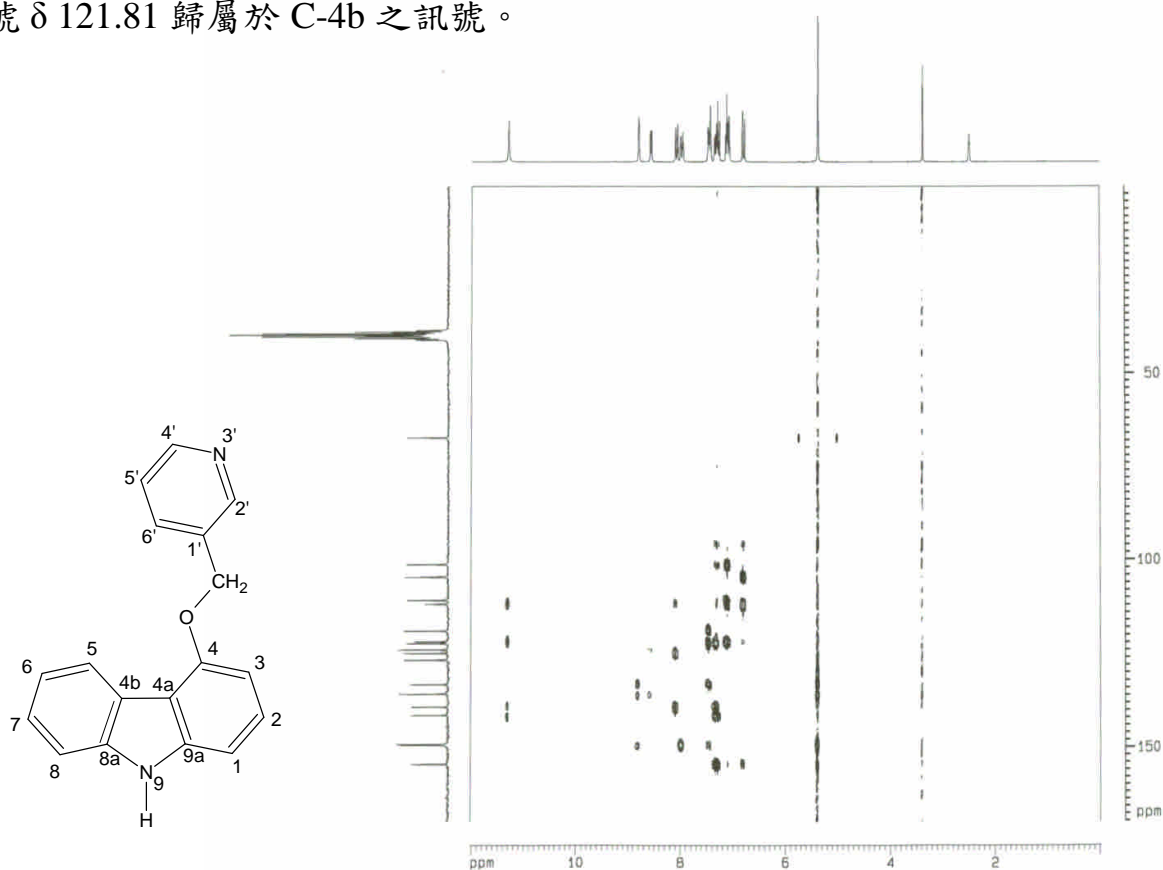


圖 8-7a 化合物 8 之 HMBC 圖譜(DMSO- $d_6$ ，200 MHz)

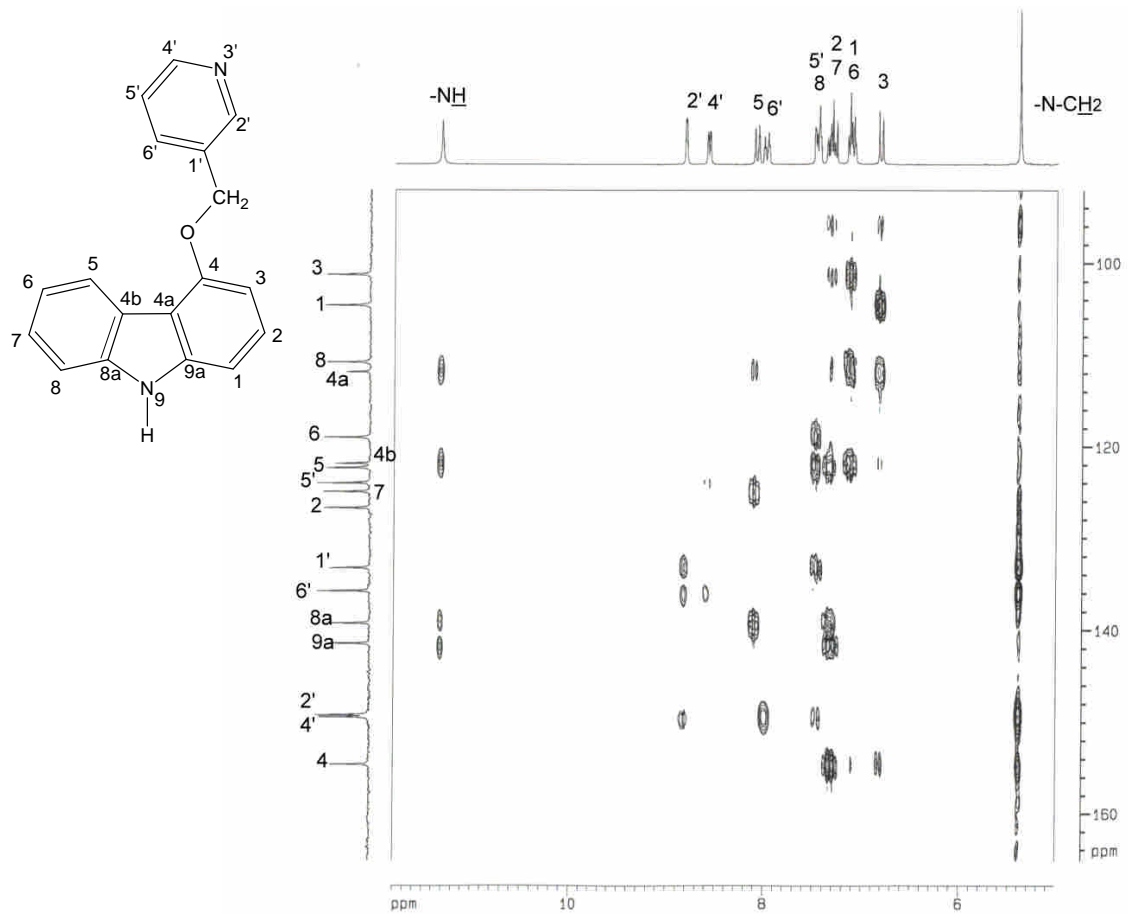
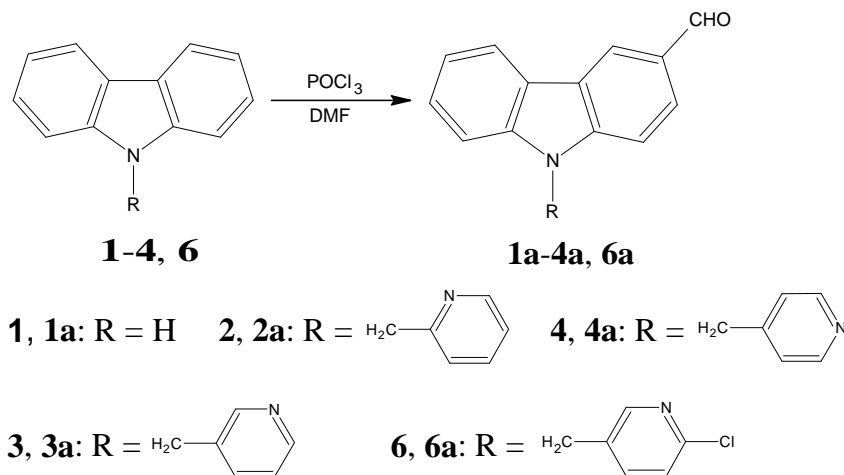


圖 8-7b 化合物 **8** 之 HMBC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

三、9-Pyridylmethyl-9*H*-carbazole-3-carbaldehyde 類化合物(**2a-4a, 6a**)之合成



**Scheme 16**

如 Scheme 16 所示，將上節所述之化合物 **1-4, 6** 溶於 DMF，於冰浴下(0~5 °C)滴加 POCl<sub>3</sub>，繼而加溫至 60 °C 進行 Vilsmeier-Haack reaction，即可得到相對應之 9-pyridylmethyl-9*H*-carbazole-3-carbaldehydes (**1a-4a, 6a**)。

此類構造決定以 9-(pyridin-3-ylmethyl)-9*H*-carbazole-3-carbaldehyde (**3a**)為代表說明如下：

化合物 3a

(1) 元素分析：

由元素分析結果及配合 EIMS(圖 3a-1)分子離子峰( $m/z$  286)，得知此化合物分子式為 C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O。

(2) UV  $\lambda_{\text{max}}$  nm (MeOH) (log $\epsilon$ ): 於 272.4 (4.30)處有最大吸收。

(3) IR (KBr)圖譜(圖 3a-2)：

如圖所示，於 1678 cm<sup>-1</sup>處有 C=O 之吸收峰。

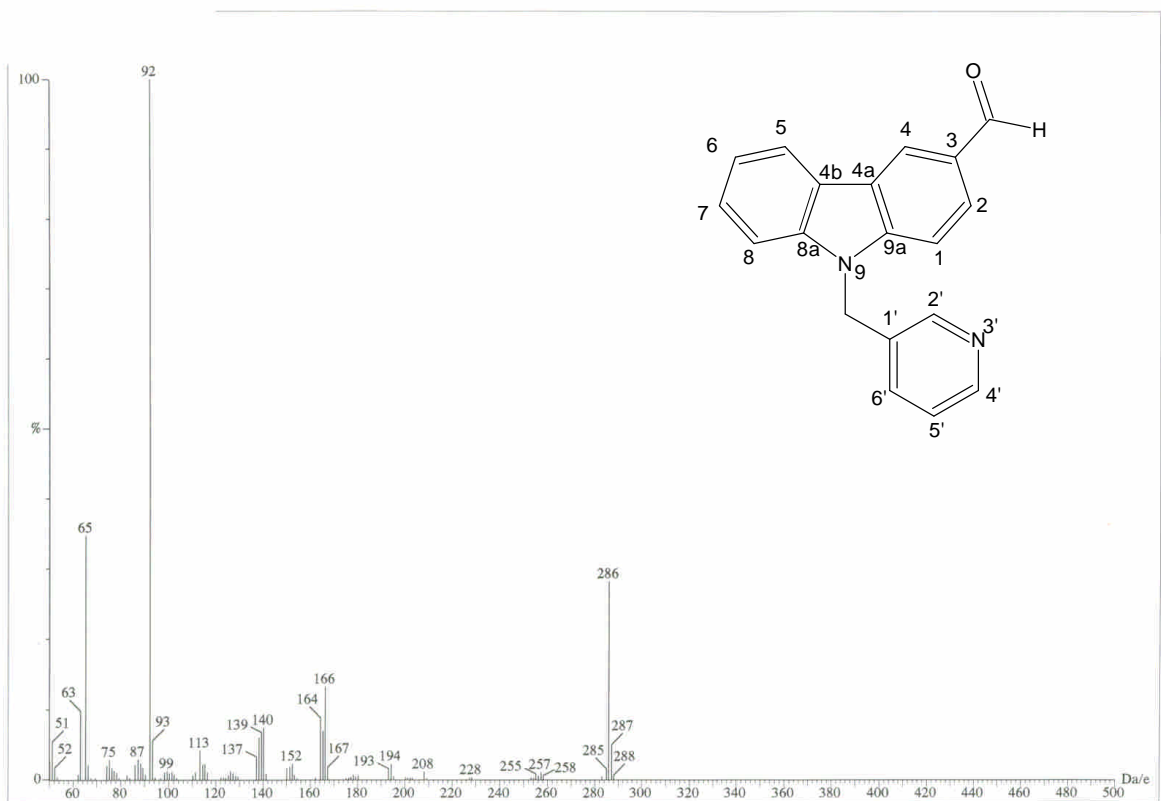


圖 3a-1 化合物 3a 之質譜(EIMS)圖譜

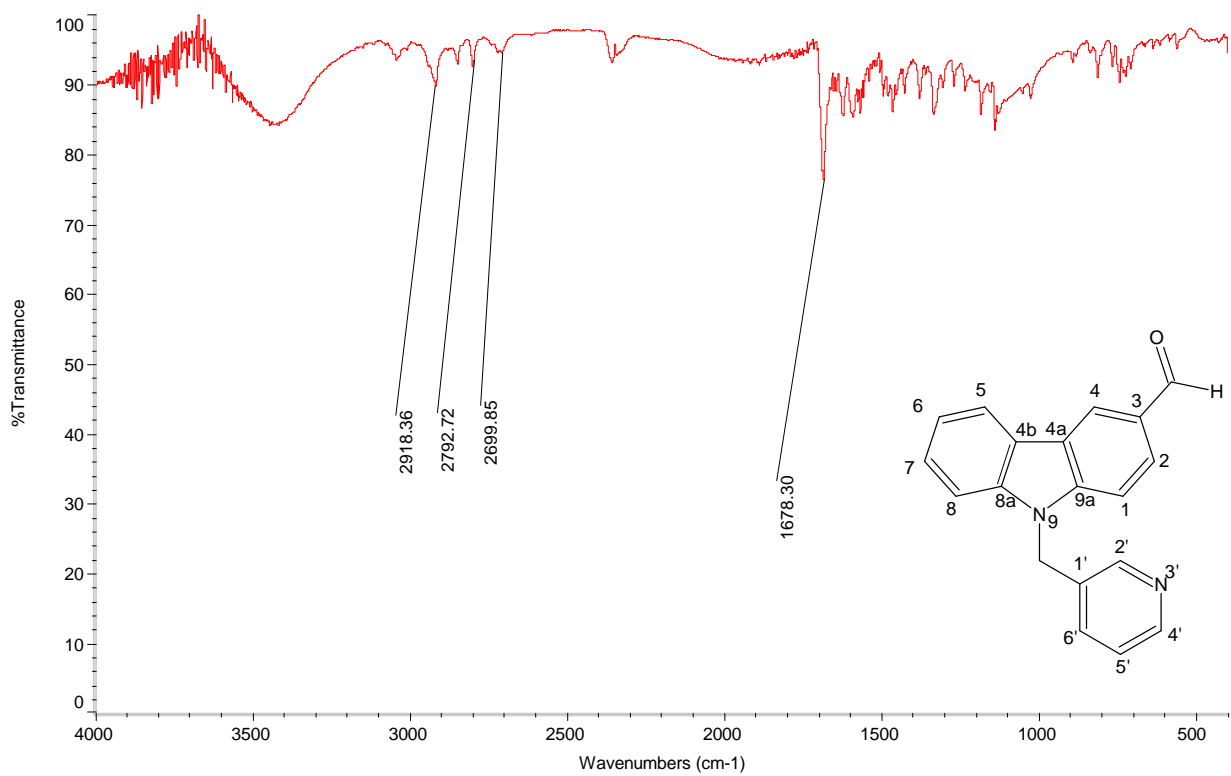


圖 3a-2 化合物 3a 之 IR 圖譜

#### (4) NMR 圖譜:

選擇 dimethyl sulfoxide- $d_6$  (DMSO)作為 NMR 之溶媒。

##### (a) $^1\text{H}$ -NMR(圖 3a-3):

其積分數值顯示此化合物具有 14 個氫。依其化學位移、偶合模式與  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(圖 3a-4a, 3a-4b), 將各個質子訊號(proton signals)歸屬如下:

在最高磁場出現的  $\delta$  5.80 (2H, *s*)為  $\text{N-CH}_2$  之訊號; 最低磁場出現的  $\delta$  10.06 (1H, *s*)為  $-\text{CHO}$  之訊號。參照化合物 HYL-3 之  $^1\text{H}$ -NMR 圖譜(圖 3-3), 明顯的發現 carbazole 環上的 H-4 受  $-\text{CHO}$  影響往低磁場移動, 出現於  $\delta$  8.79 (1H, *s*)。  $\delta$  8.54 (1H, *s*)歸屬於 pyridine 環上的 H-2' 之訊號;  $\delta$  8.41-8.44 (1H, *m*)歸屬於 pyridine 環上的 H-4' 之訊號。 $\delta$  8.32 (1H, *d*,  $J = 7.8$  Hz)歸屬於 carbazole 環上的 H-5 之訊號。

根據  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜, 將與 H-4 ( $\delta$  8.79)有偶合關係之 H-2 定位於  $\delta$  7.98-7.75; 將與 H-2' ( $\delta$  8.54)有偶合關係之 H-6' 定位於  $\delta$  7.52-7.47; 將與 H-4' ( $\delta$  8.41-8.44)有偶合關係之 H-5' 定位於  $\delta$  7.35-7.25; 將與 H-5 ( $\delta$  8.32)有偶合關係之 H-6 定位於  $\delta$  7.35-7.25。

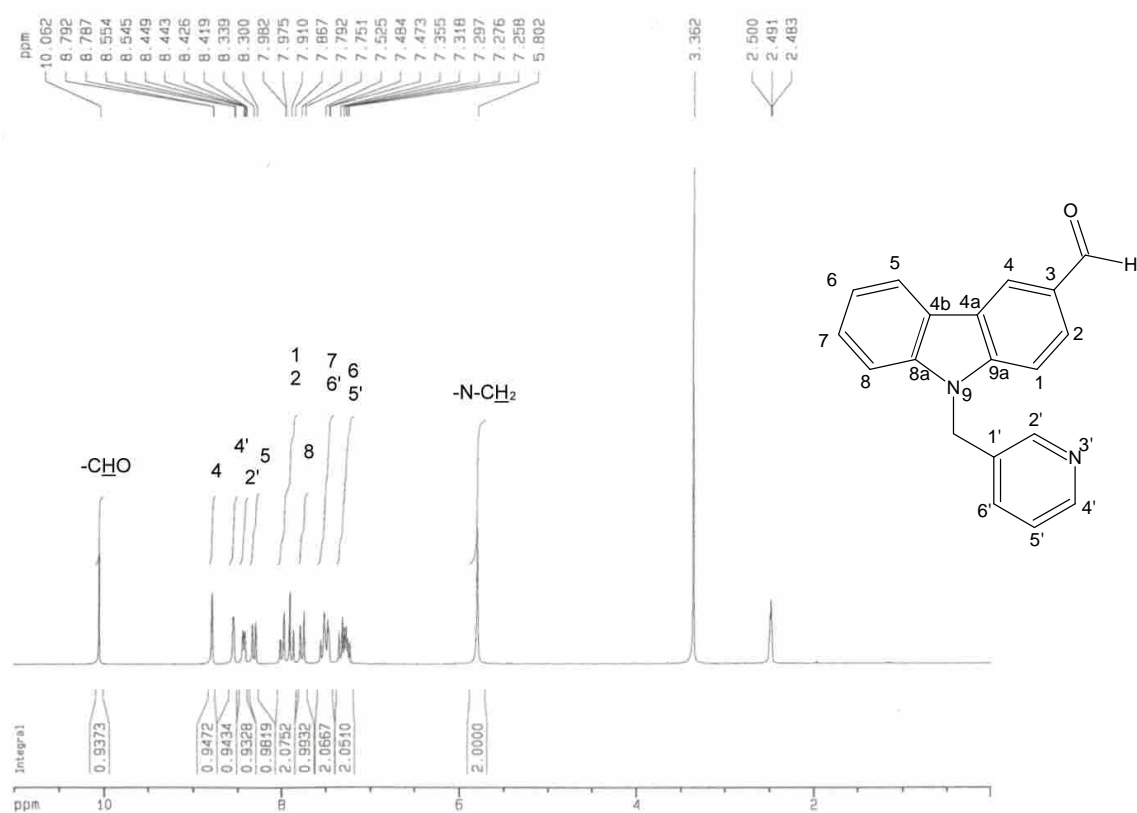


圖 3a-3 化合物 **3a** 之  $^1\text{H}$ -NMR 圖譜( $\text{DMSO-}d_6$ , 200 MHz)

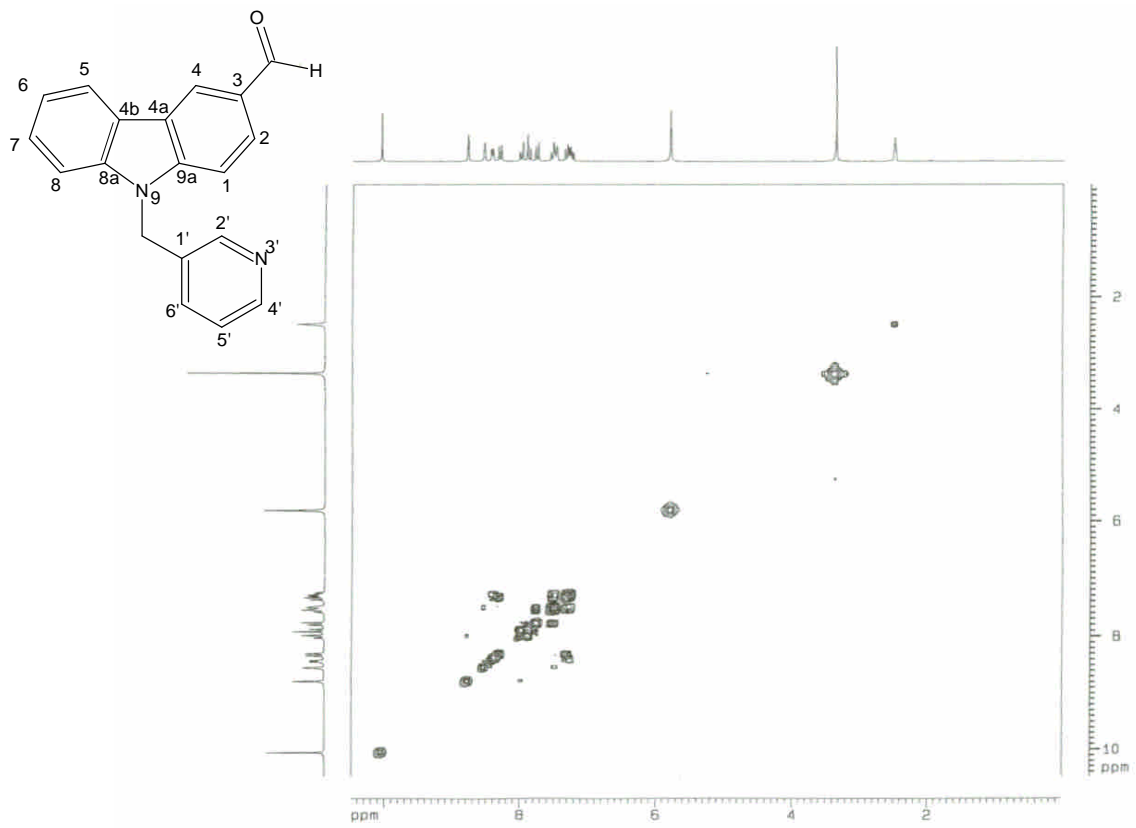


圖 3a-4a 化合物 **3a** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

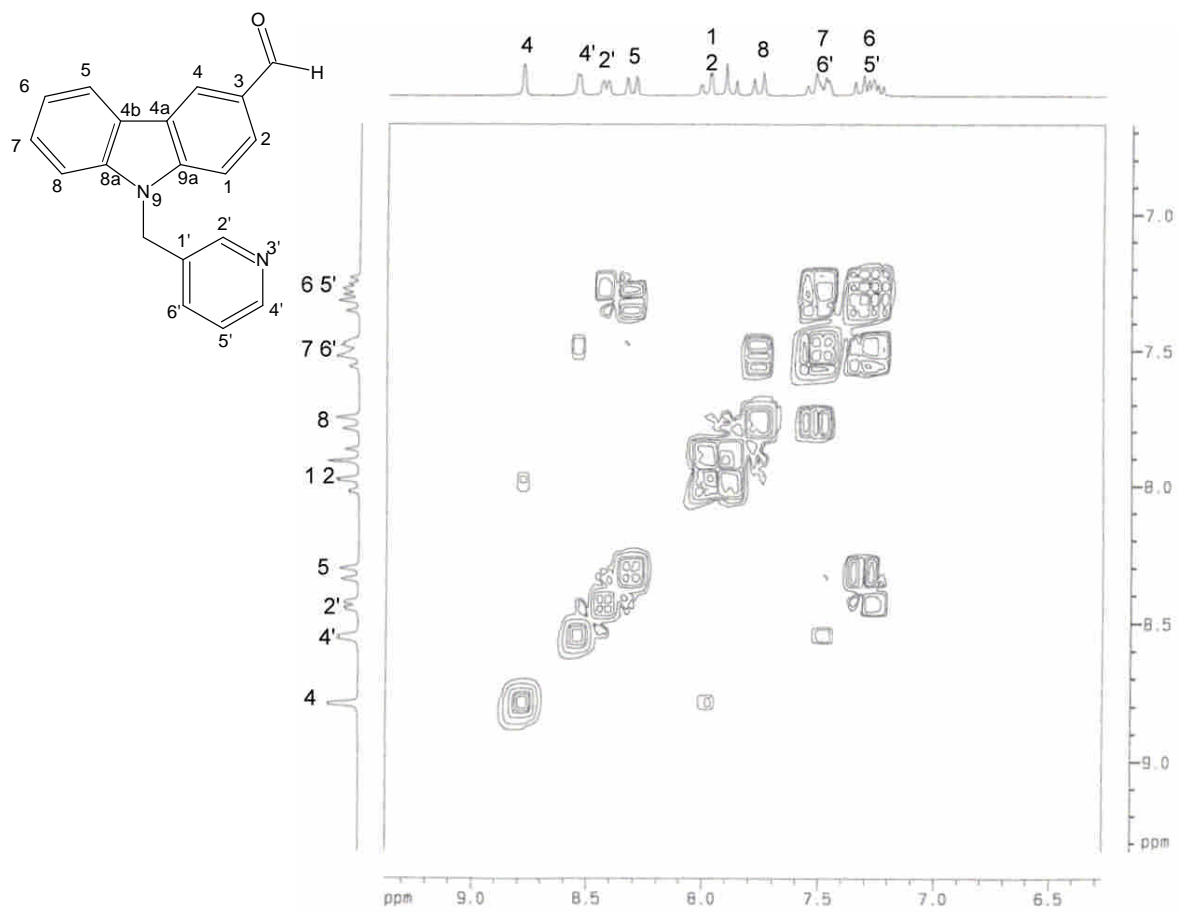


圖 3a-4b 化合物 **3a** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)



(b)  $^{13}\text{C}$ -NMR(圖 3a-4):

顯示有 17 個訊號，由分子式得知有 19 個碳，故推測有兩組重疊的碳訊號。

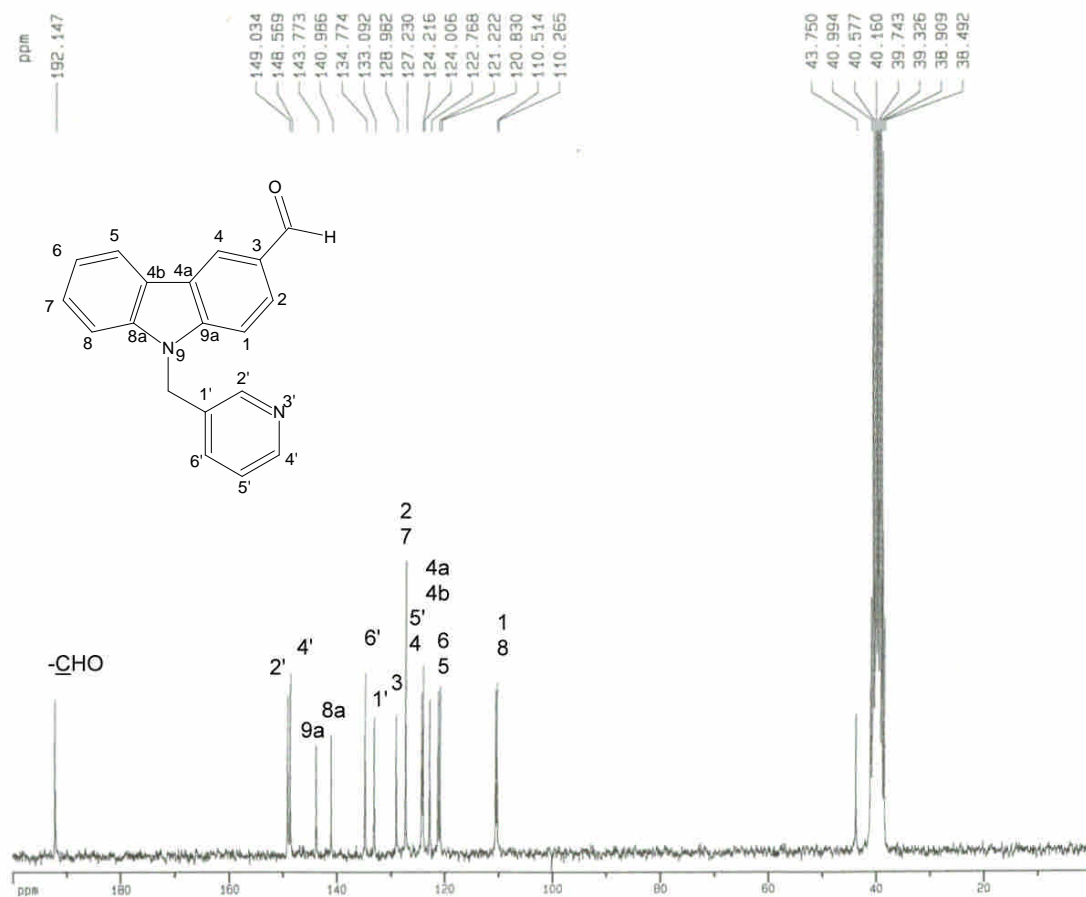


圖 3a-4 化合物 **3a** 之  $^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

(c) HMQC 圖譜(圖 3a-5a, 3a-5b):

依與氫譜之相關，推測  $\delta$  192.14 為 -CHO 之訊號。再者將四個三級碳依序歸屬如下： $\delta$  149.03 為 C-2' 之訊號； $\delta$  148.56 為 C-4' 之訊號； $\delta$  124.21 為 C-4 之訊號； $\delta$  121.22 為 C-5 之訊號。

(d) 至於其它雜環上的三級碳與四級碳訊號，則參照 HMBC 圖譜(圖 6-6a, 6-6b)判斷如下:

將與 C-4' ( $\delta$  148.56) 有  $^2J$  correlation 關係之 H-5' 定位於  $\delta$  7.25-7.35。

$\delta$  143.77 與 H-4 ( $\delta$  8.79) 有  $^3J$  correlation，且與 N-CH<sub>2</sub> ( $\delta$  5.80) 有  $^2J$  correlation，故將其歸屬於 C-9a。

$\delta$  140.98 與 H-5 ( $\delta$  8.32) 有  $^3J$  correlation，且與 N-CH<sub>2</sub> ( $\delta$  5.80) 有  $^2J$  correlation，故將其歸屬於 C-8a。

$\delta$  134.77 及  $\delta$  133.90 與  $\text{N-CH}_2$  ( $\delta$  5.80) 有  $^3J$  correlation, 分別歸屬於 C-6' 與 C-1' 之訊號。

$\delta$  127.23 個別與  $\text{-CHO}$  ( $\delta$  10.06) 及 H-4 ( $\delta$  8.79) 有  $^3J$  correlation, 將其歸屬於 C-2, 且  $\delta$  127.23 又與 H-5 ( $\delta$  8.32) 有  $^3J$  correlation, 故此處另有一碳訊號歸屬於 C-7。

$\delta$  128.98 與  $\text{-CHO}$  ( $\delta$  10.06) 有  $^4J$  correlation, 將其歸屬於 C-3 之訊號。

$\delta$  122.76 與 H-4 ( $\delta$  8.79) 及 H-5 ( $\delta$  8.32) 皆有  $^2J$  correlation, 故將其歸屬於 C-4a, C-4b 之訊號。

(e) 對照 HMQC 圖譜, 依碳譜之相關, 歸屬如下: 將與 C-6' ( $\delta$  134.77) 相關之 H-6' 定位於  $\delta$  7.47-7.52。與 H-5' ( $\delta$  7.25-7.35) 相關之訊號

$\delta$  124.00 歸屬於 C-5'。與 H-6 ( $\delta$  7.35-7.25) 相關之訊號  $\delta$  120.83 歸屬於 C-6。剩餘一組碳訊號  $\delta$  110.51 及  $\delta$  110.26 歸屬於 C-1 及 C-8, 進而將位於  $\delta$  7.75-7.98 之訊號歸屬於 H-1 及 H-8, 配合  $^1\text{H-}^1\text{H}$  COSY 進而將與 H-8 有耦合關係之 H-7 定位於  $\delta$  7.47-7.52。

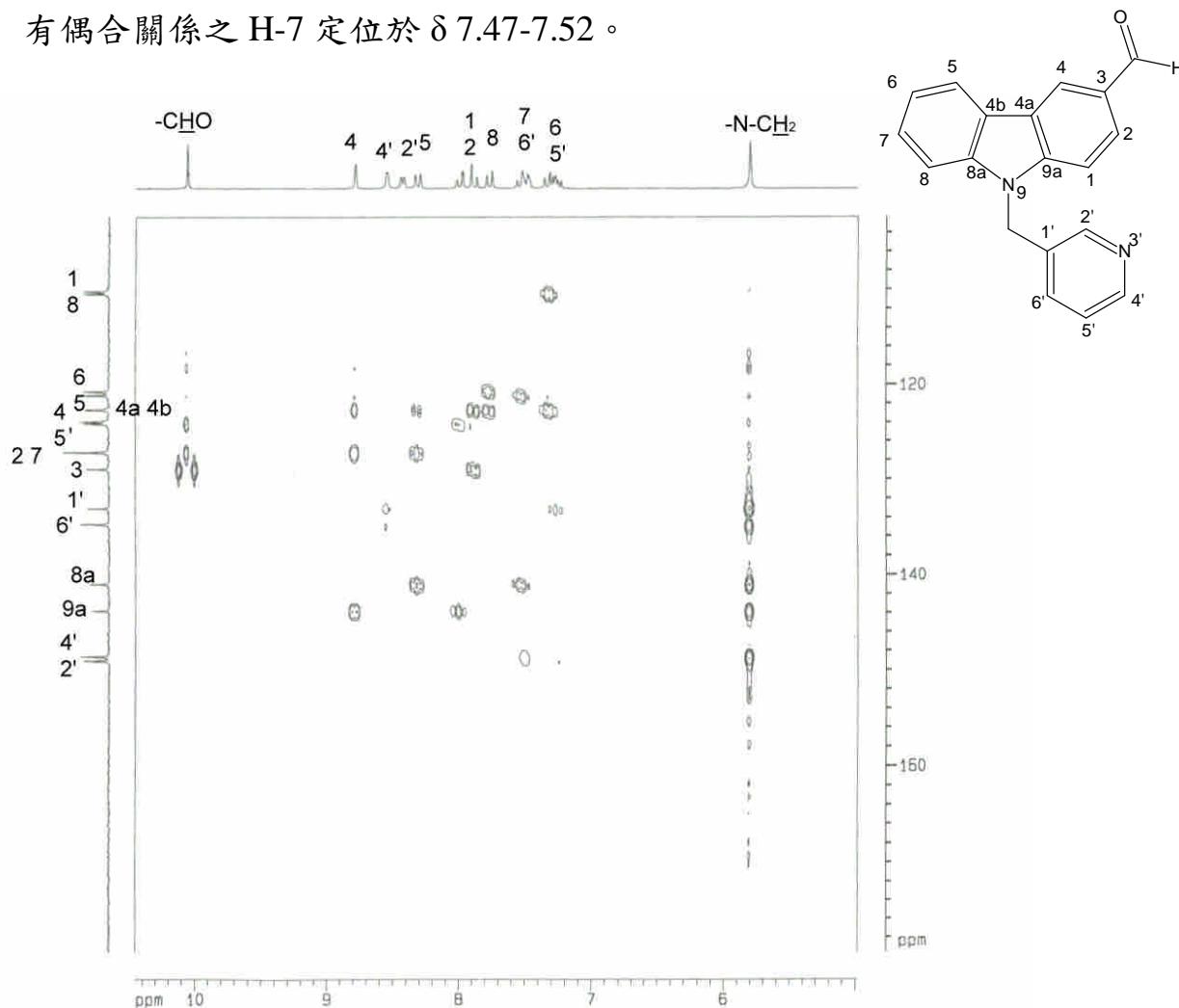


圖 3a-6b 化合物 **3a** 之 HMBC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

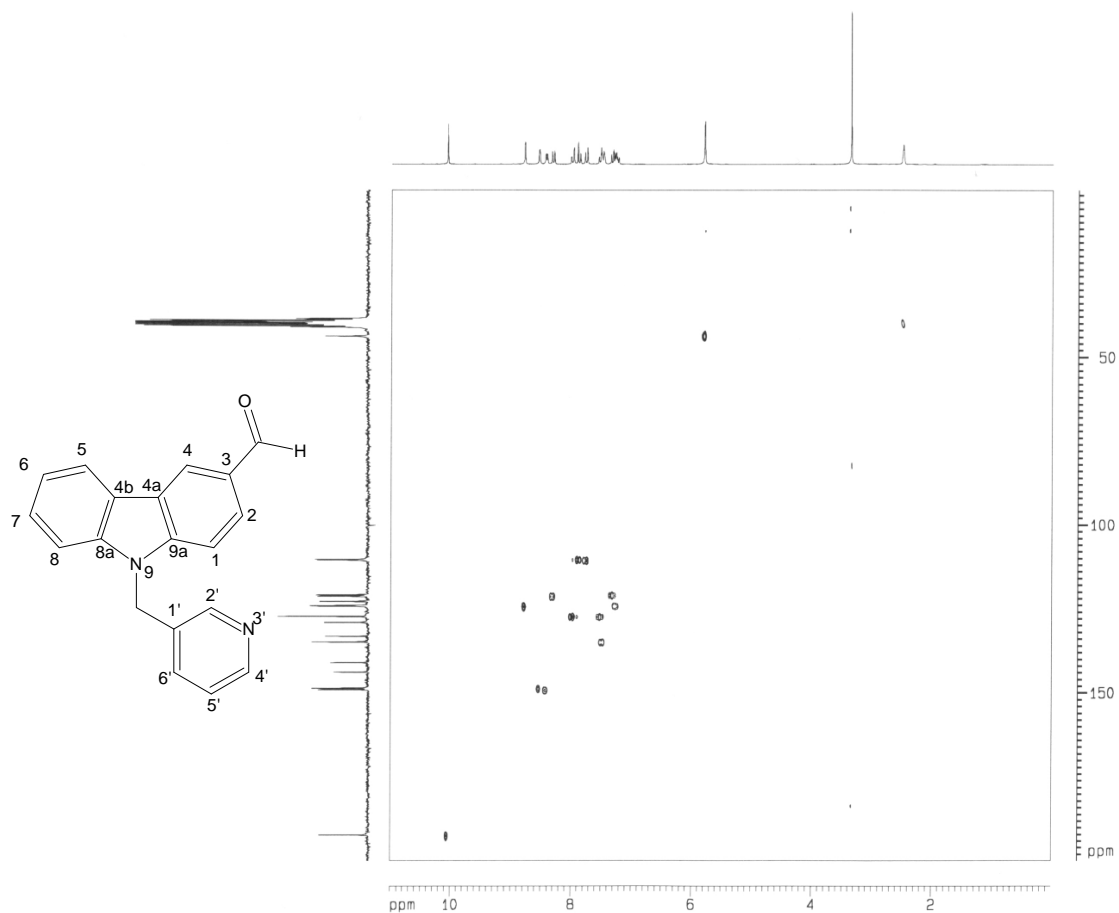


圖 3a-5a 化合物 **3a** 之 HMQC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

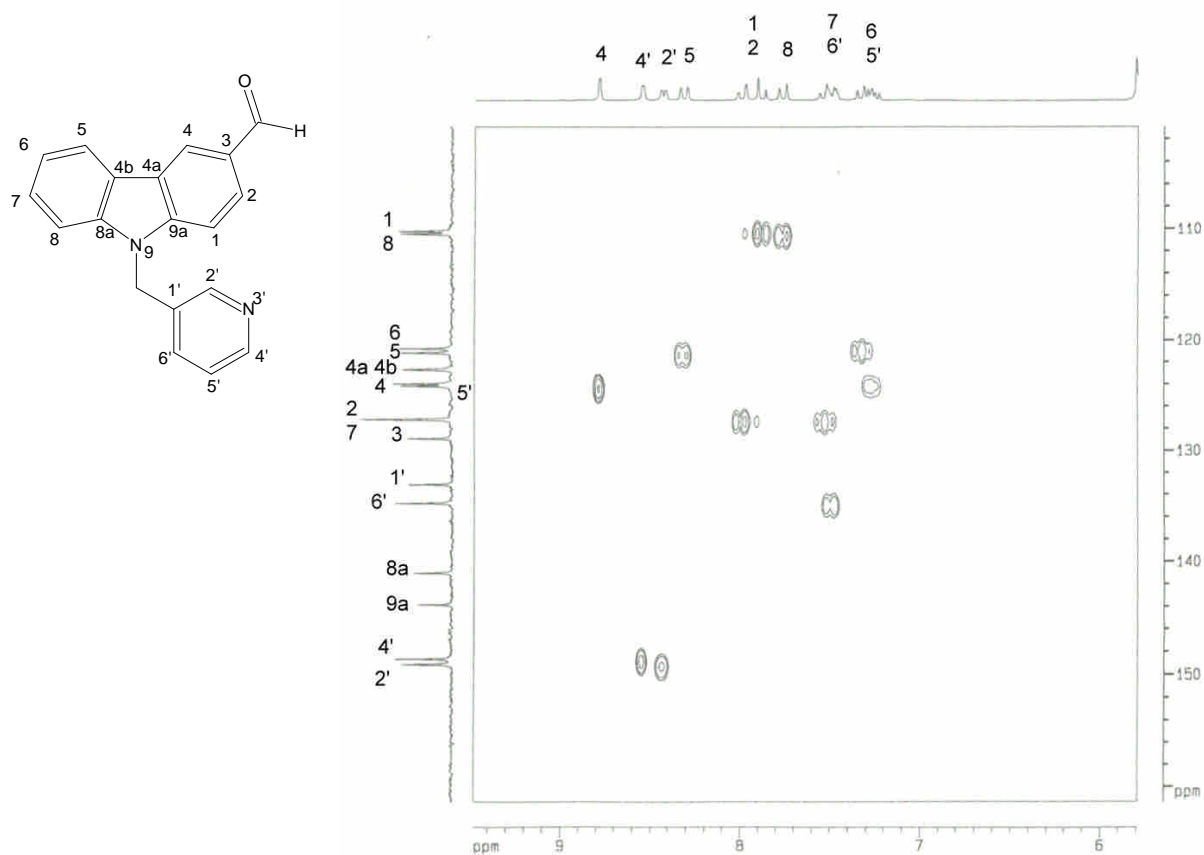
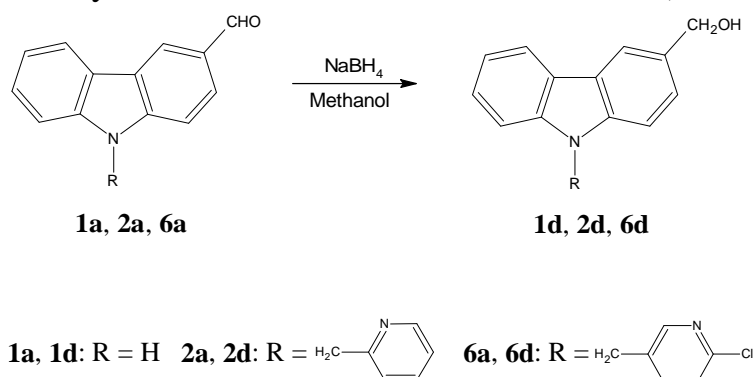


圖 3a-5b 化合物 **3a** 之 HMQC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

四、9-Pyridylmethyl-9*H*-carbazole-3-carbinol 類化合物(**2d**, **4d**, **6d**)之合成



**Scheme 17**

如 Scheme 17 所示，將上節所合成之 carbaldehydes 於乙醇中，以 NaBH<sub>4</sub> 為還原劑，將其還原成 carbinols (**2d**, **4d**, **6d**)。

此類化合物之構造決定以 9-(pyridin-2-ylmethyl)-9*H*-carbazole-3-carbinol (**2d**) 為代表說明如下：

**化合物 2d**

(1) 元素分析: 由其元素分析結果及配合 EIMS (圖 2d-1) 分子離子峰 (*m/z* 288)，得知此化合物分子式為 C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O。

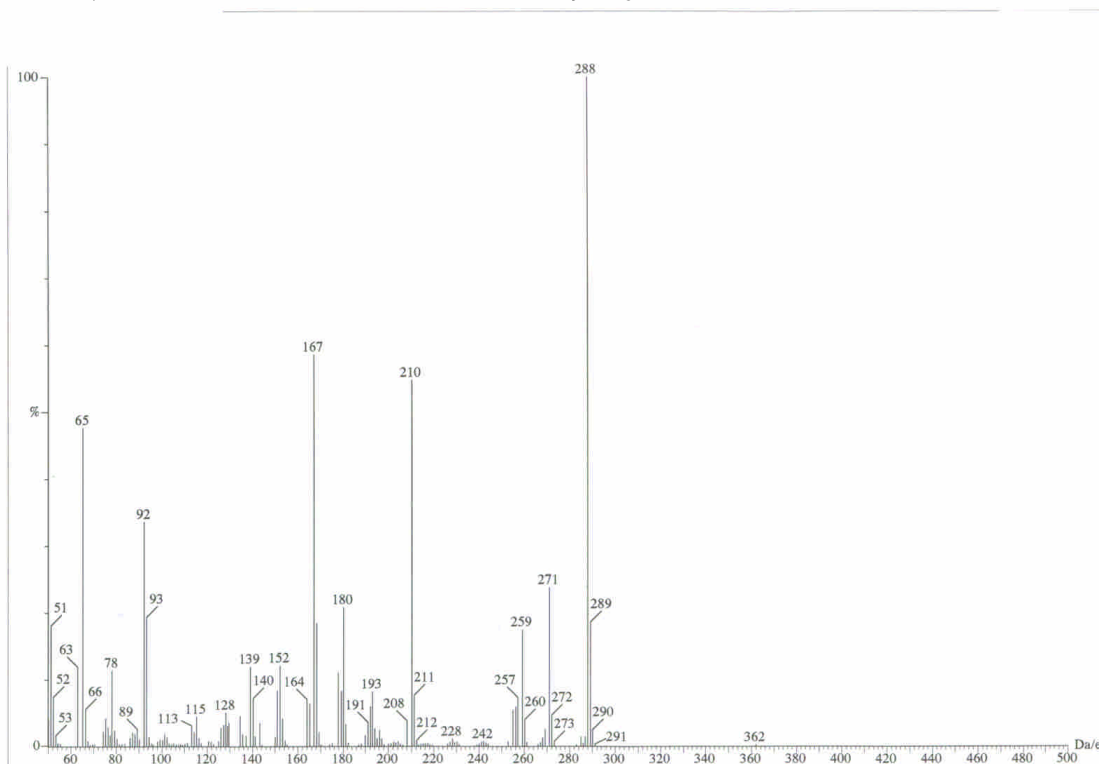


圖 2d-1 化合物 **2d** 之質譜(EIMS)圖譜

(2) UV  $\lambda_{\max}$  nm (MeOH) ( $\log \epsilon$ ): 於 235.6 (4.86)處有最大吸收。

(3) IR (KBr)圖譜(圖 2d-2) :

如圖所示，於  $3328\text{ cm}^{-1}$  處有 -OH 之吸收峰。

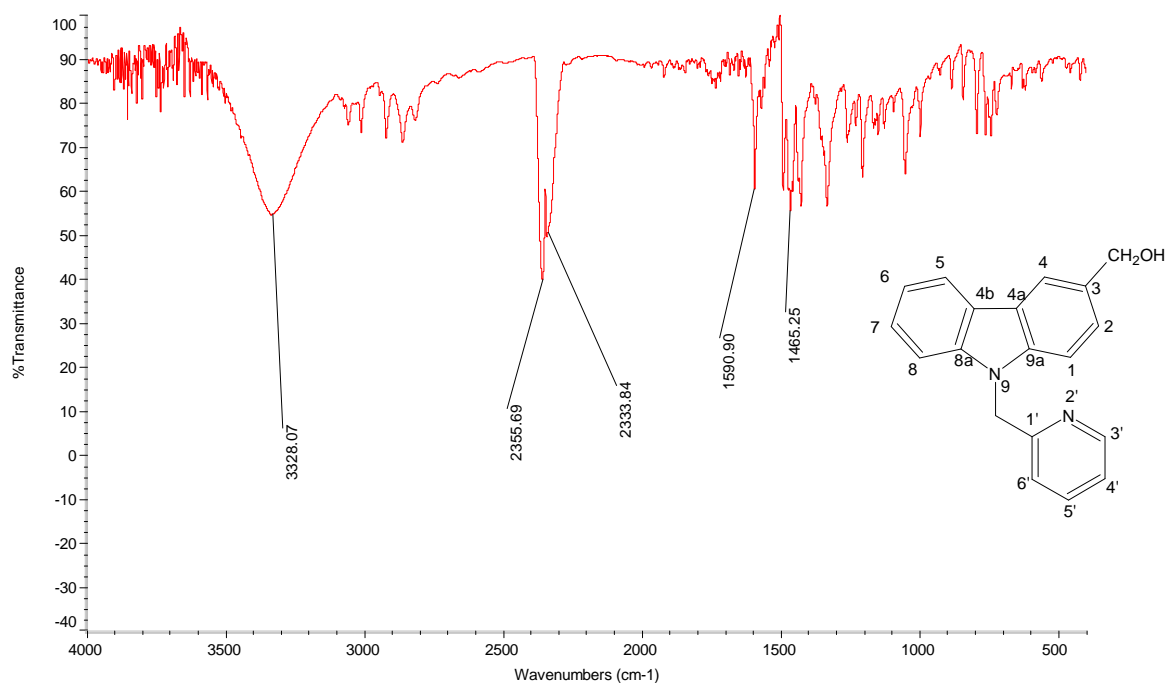


圖 2d-2 化合物 2d 之 IR 圖譜

(4) NMR 圖譜:

選擇 dimethyl sulfoxide- $d_6$  (DMSO)作為 NMR 之溶媒。

(a)  $^1\text{H}$ -NMR (圖 2d-3):

其積分數值顯示此化合物具有 16 個氫。依其化學位移、偶合情形與  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(圖 2d-4a, 2d-4b)，可初步判斷:

$\delta$  5.71(2H, *s*)為 N-CH<sub>2</sub>之訊號； $\delta$  5.18 (2H, *t*,  $J = 5.64$  Hz)為-CH<sub>2</sub>OH 之訊號； $\delta$  4.66 (1H, *d*,  $J = 5.64$  Hz)為-CH<sub>2</sub>OHO之訊號。

(b)  $^{13}\text{C}$ -NMR (圖 2d-4):

顯示有 17 個訊號，由分子式得知有 19 個碳，故推測有重疊的碳訊號；初步推斷歸納： $\delta$  43.75 為 N-CH<sub>2</sub>之訊號；

$\delta$  63.78 為-CH<sub>2</sub>OH 之訊號。

經以上圖譜之解析，可初步證明已將原官能基-CHO 成功還原成 -CH<sub>2</sub>OH。

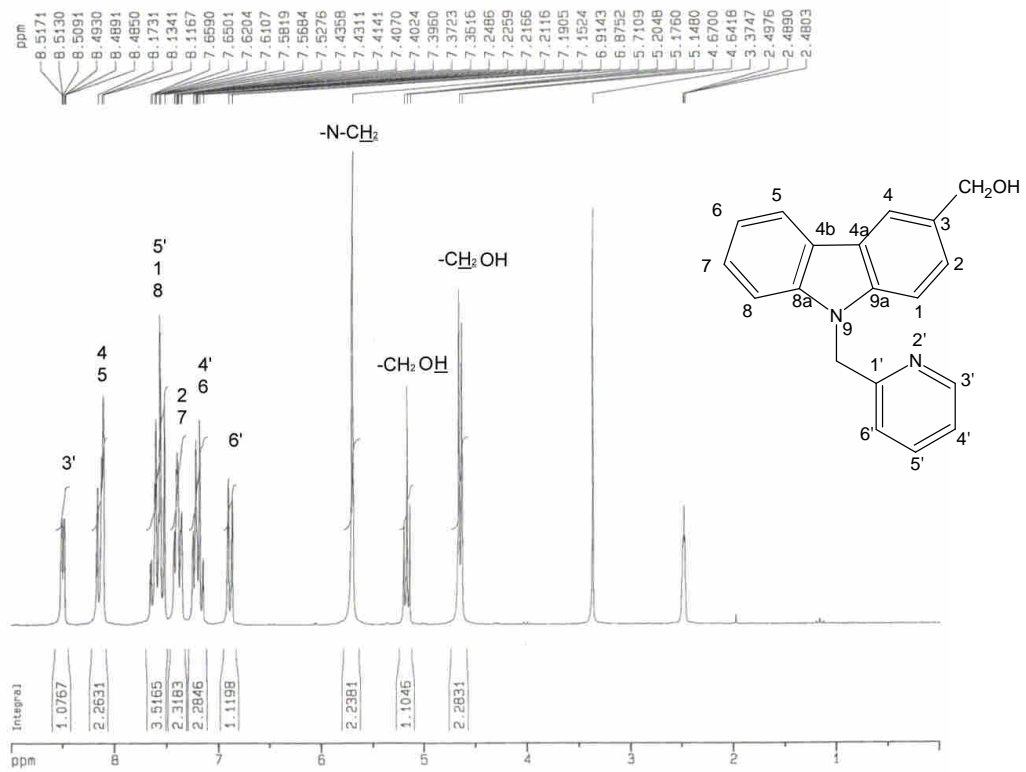


圖 2d-3 化合物 **2d** 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

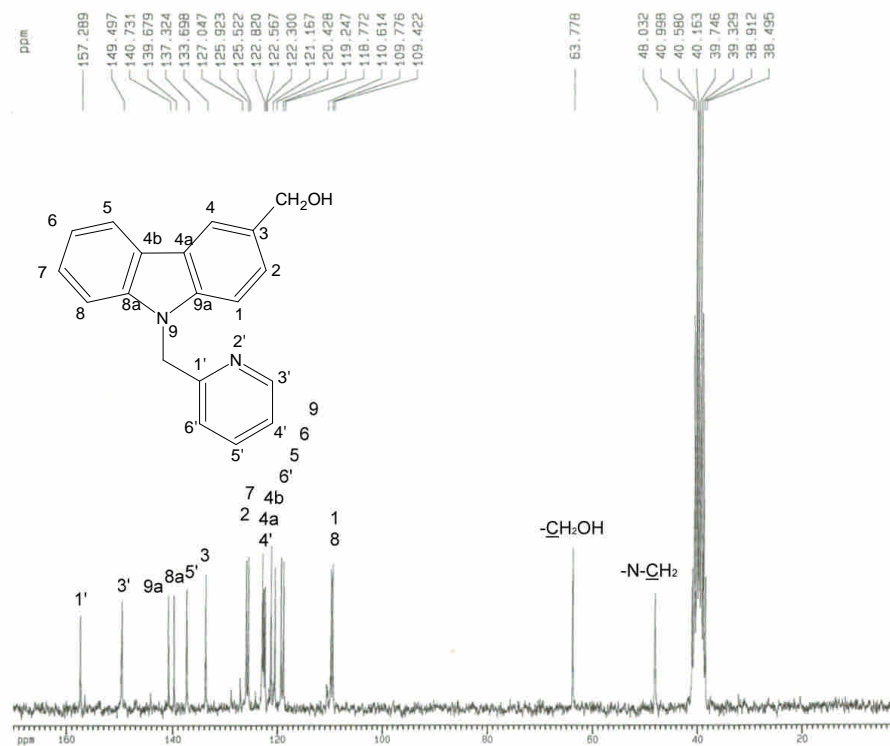
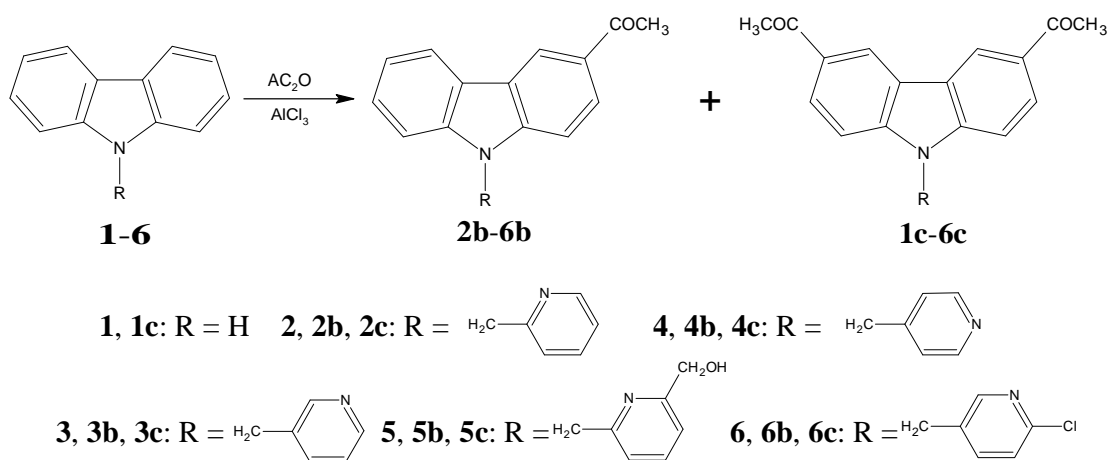


圖 2d-4 化合物 **2d** 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz)

## 五、3-Acetyl-9-pyridylmethyl-9*H*-carbazole (**2b-6b**)之合成



### Scheme 18

如 Scheme 18 所示，將所合成之原料 9-pyridylmethyl-9*H*-carbazoles 於二氯甲烷中室溫下滴加三氯化鋁進行 Friedel-Crafts acetylation，即可得到相對應之主產物 3-acetyl-9-pyridylmethyl-9*H*-carbazoles (**2b-6b**)及副產物 3,6-diacetyl-9-pyridylmethyl-9*H*-carbazole (**1c-6c**)。

此類化合物的構造決定以 3-acetyl-9-(pyridin-4-ylmethyl)-9*H*-carbazole (**4b**)為代表說明如下：

#### 化合物 **4b**

(1) 元素分析：

由其元素分析結果及配合 EIMS (圖 4b-1)分子離子峰( $m/z$  300)，得知此化合物分子式為  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ 。

(2) UV  $\lambda_{\text{max}}$  nm (MeOH) ( $\log \epsilon$ ): 於 271.2 (4.60)處有最大吸收。

(3) IR (KBr)圖譜(圖 4b-2)：

如圖所示，於  $1650 \text{ cm}^{-1}$  處有 (C=O)之吸收峰。

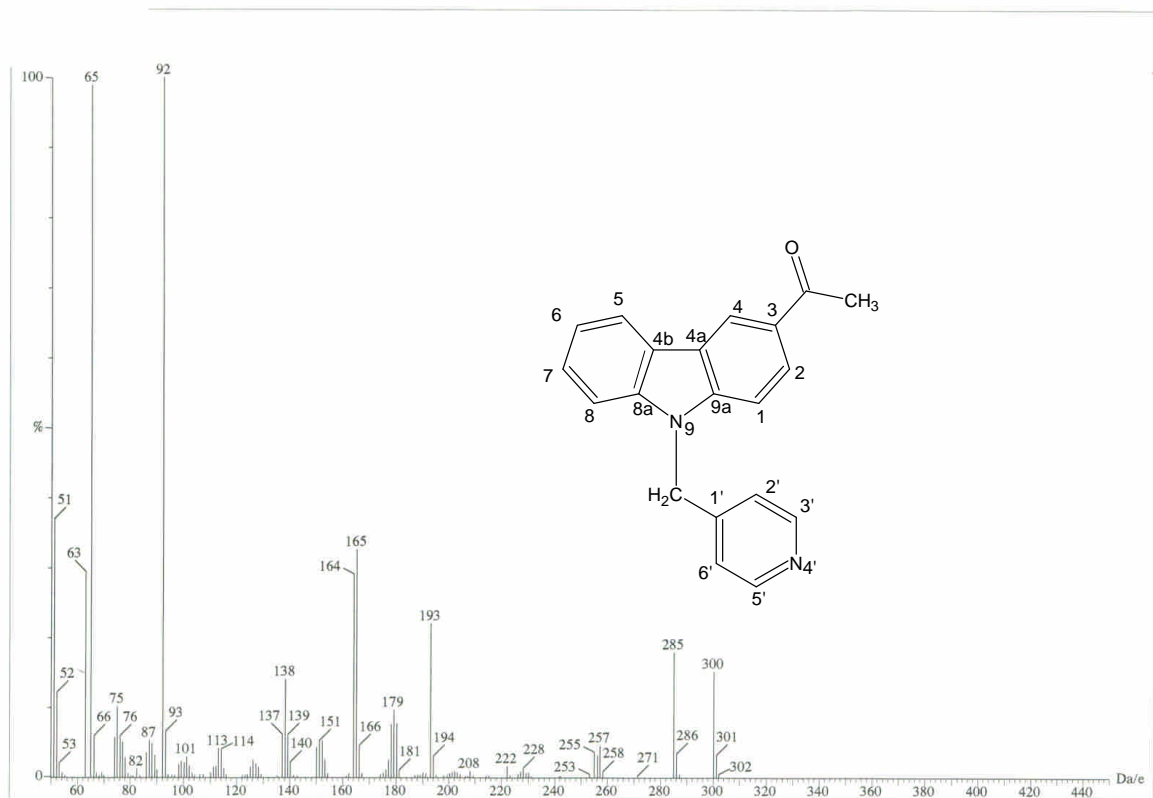


圖 4b-1 化合物 4b 之質譜(EIMS)圖譜

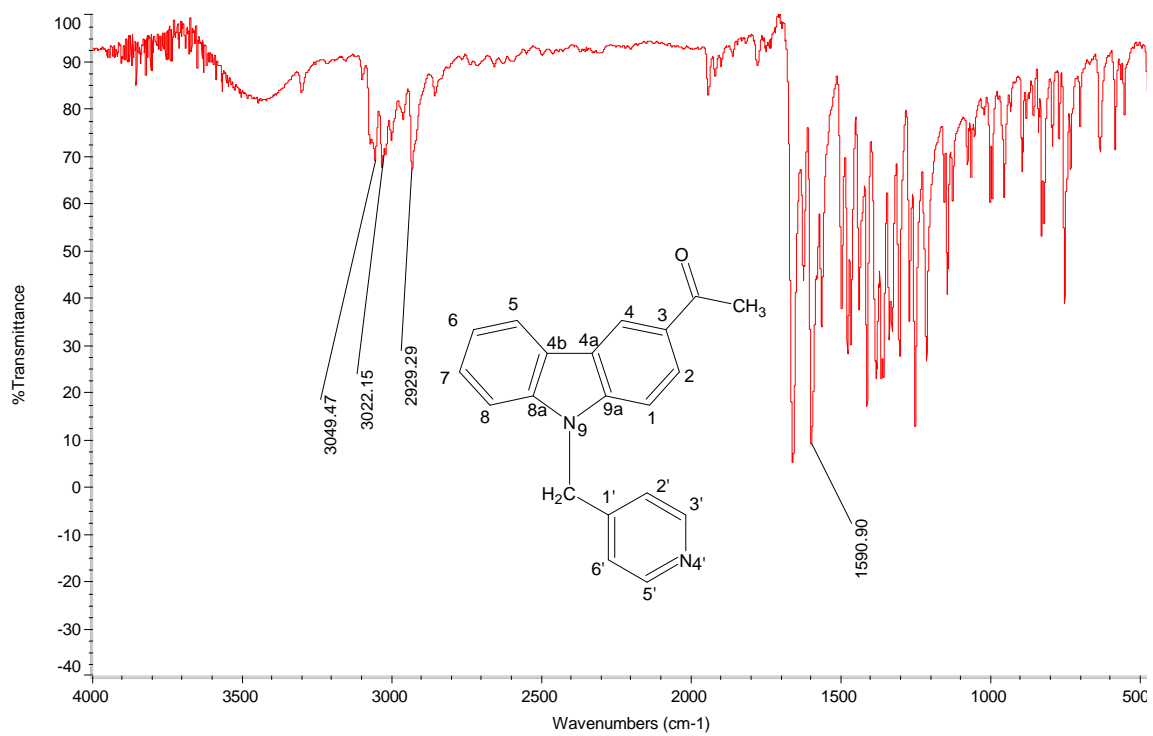


圖 4b-2 化合物 4b 之 IR 譜



#### (4) NMR 圖譜:

選擇 dimethyl sulfoxide- $d_6$  (DMSO) 作為 NMR 之溶媒。

##### (a) $^1\text{H}$ -NMR(圖 4b-3):

其積分數值顯示此化合物具有 16 個氫。依其化學位移、偶合情形與  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(圖 4b-4a, 4b-4b), 將各個質子訊號(proton signals) 歸屬如下:

在最高磁場出現的  $\delta$  2.67 (3H, s) 為  $-\text{CH}_3$  之訊號;  $\delta$  5.78 (2H, s) 為  $\text{N}-\text{CH}_2$  之訊號。於 carbazole 環上的質子 H-2 及 H-4 受乙醯基影響會往低磁場移動, 初步將  $\delta$  8.91 (1H, s) 歸屬於 H-4;  $\delta$  8.03-8.08 (1H, m) 歸屬於 H-2;  $\delta$  8.34 (1H, m) 歸屬於 H-5。而 pyridine 環上的 H-3' 及 H-5' 受 N 陰電性影響處於較低磁場  $\delta$  8.44 (2H, m); H-2' 及 H-6' 會處於較高磁場  $\delta$  7.03 (2H, m)。配合  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜,  $\delta$  7.26-7.33 與 H-5 ( $\delta$  8.34) 有偶合關係, 歸屬於 H-6 之訊號; 位於  $\delta$  7.60-7.69 一質子與 H-2 ( $\delta$  8.03-8.08) 有偶合關係, 歸屬於 H-1 之訊號。

##### (b) $^{13}\text{C}$ -NMR (圖 4b-4):

顯示有 17 個訊號, 由分子式得知有 20 個碳, 故推測有三組重疊的碳訊號

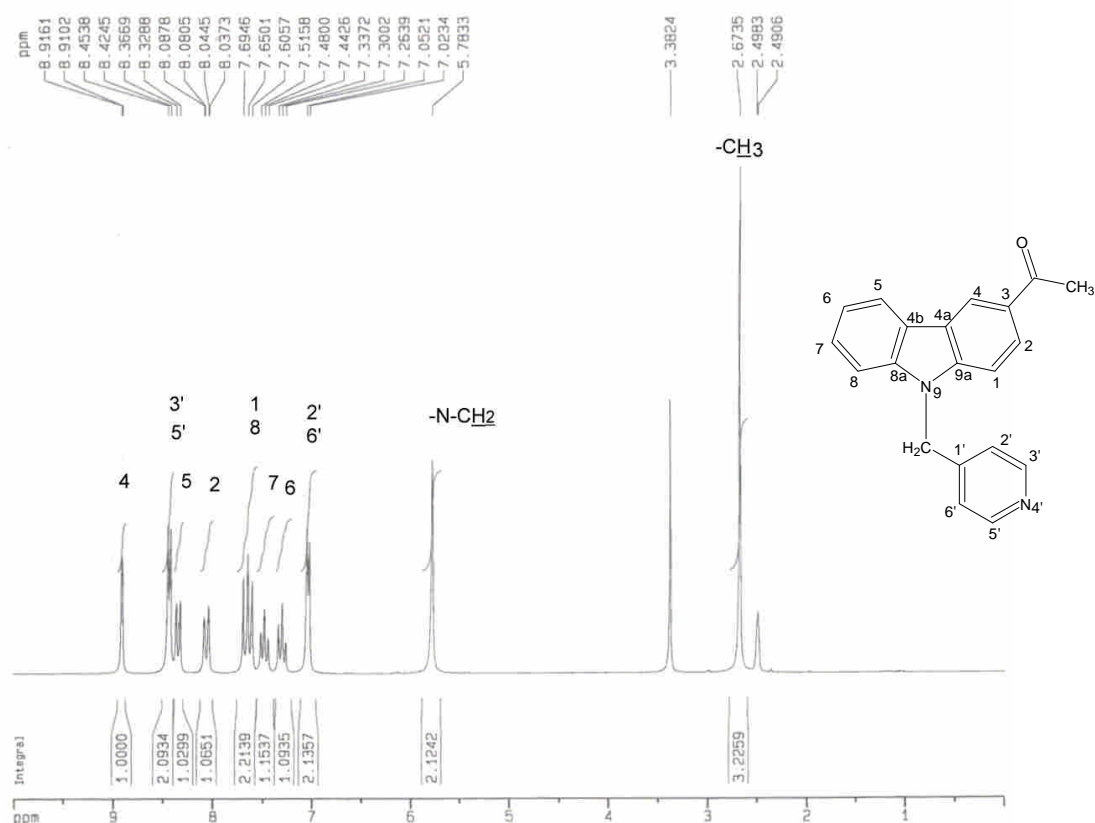


圖 4b-3 化合物 4b 之  $^1\text{H}$ -NMR 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

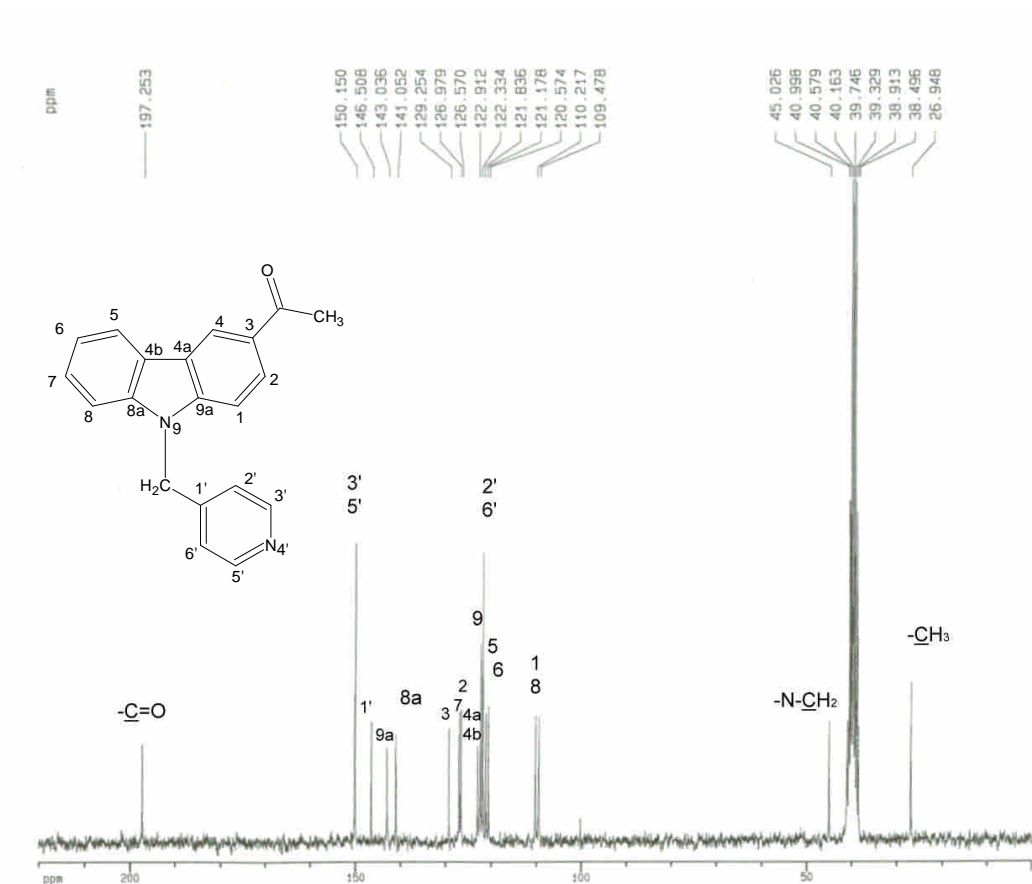


圖 4b-4 化合物 4b 之  $^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜(DMSO- $d_6$  , 50 MHz)

(c) HMQC 圖譜(圖 4b-5a , 4b-5b):

依與氫譜之相關，推測如下： $\delta$  26.94 (3H, *s*)歸屬於 $-\text{CH}_3$ ； $\delta$  45.02 (2H, *s*)歸屬於  $\text{N}-\text{CH}_2$ ； $\delta$  197.25 歸屬於 $-\text{C}=\text{O}$ 。將其八個三級碳依序歸屬如下： $\delta$  122.33 歸屬於 C-4； $\delta$  150.15 歸屬於 C-3'及 C-5'； $\delta$  121.17 歸屬於 C-5； $\delta$  126.57 歸屬於 C-2； $\delta$ 121.83 歸屬於 C-2'及 C-6'； $\delta$  120.57 歸屬於 C-6。

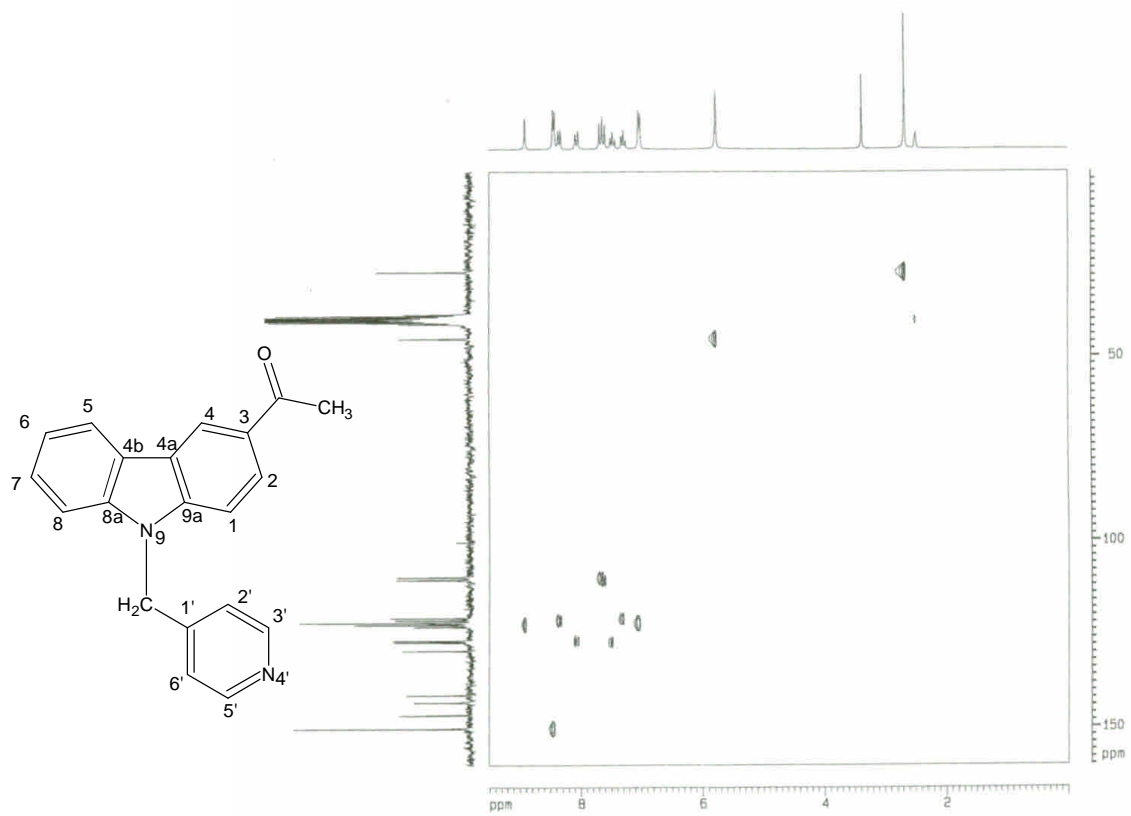


圖 4b-5a 化合物 **4b** 之 HMQC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

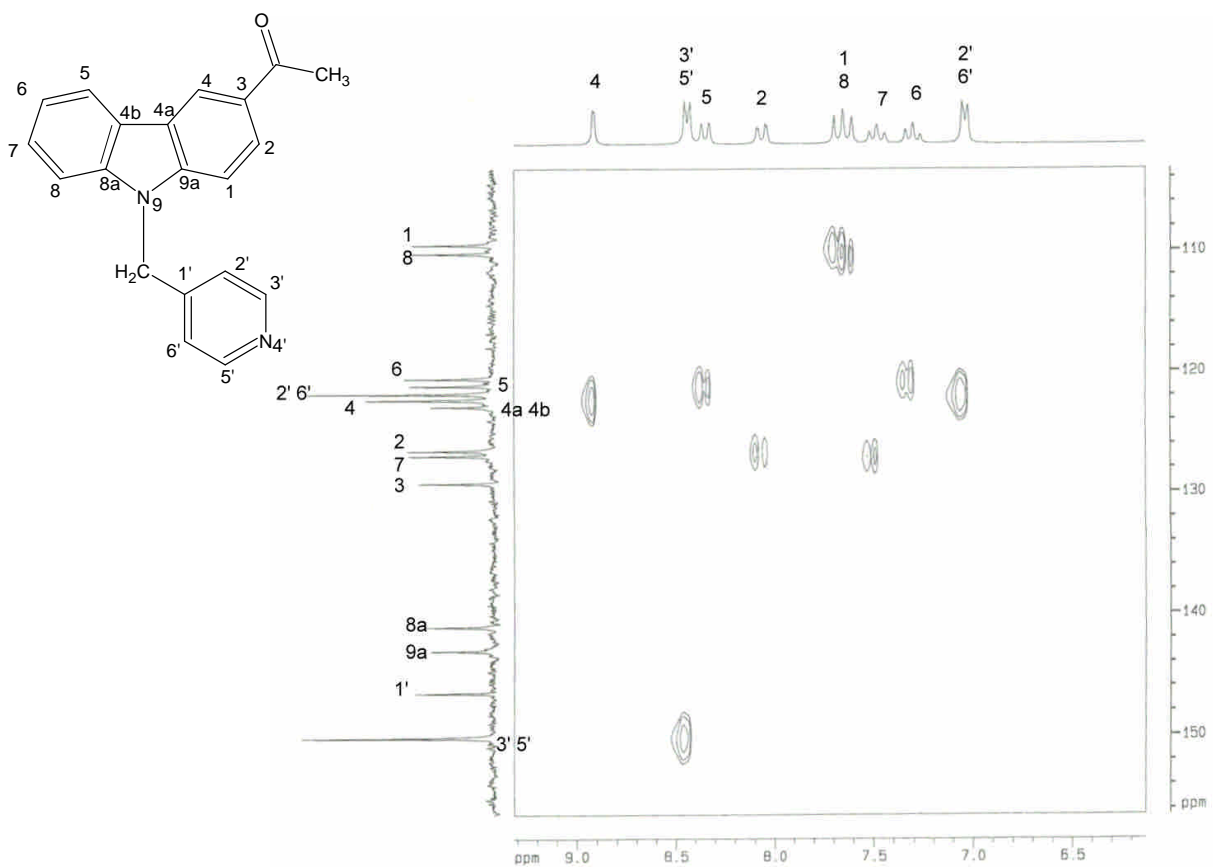


圖 4b-5b 化合物 **4b** 之 HMQC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

(d) 至於其它雜環上的三級碳及四級碳訊號，則參照 HMBC 圖譜(圖 4b-6a, 4b-6b)判斷如下:

$\delta$  146.50 與 H-3'及 H-5'( $\delta$  8.44)有  $^3J$  correlation 且與 N-CH<sub>2</sub>( $\delta$  5.78)有  $^2J$  correlation，所以歸屬於 C-1'-之訊號。 $\delta$  143.03 與 H-4 ( $\delta$  8.91)及 H-2 ( $\delta$  8.03-8.08)皆有  $^3J$  correlation，所以歸屬於 C-9a 之訊號。

$\delta$  141.05 與 H-5 ( $\delta$  8.34)及 N-CH<sub>2</sub>( $\delta$  5.78)有  $^3J$  correlation，所以歸屬於 C-8a 之訊號。將與 C-8a ( $\delta$  141.05)有  $^3J$  correlation 之  $\delta$  7.44-7.51 (1H, *m*) 歸屬於 H-7 之訊號。 $\delta$  126.97 與 H-5 ( $\delta$  8.34)有  $^3J$  correlation，所以歸屬於 C-7 之訊號。

(e) 剩餘一組氫訊號  $\delta$  7.60-7.69 歸屬於 H-1 及 H-8。而  $\delta$  129.25 與 H-1 有  $^3J$  correlation，所以歸屬於 C-3 之訊號。有一組非四級碳訊號，其中  $\delta$  110.21 與 H-6 ( $\delta$  7.26-7.33)有  $^3J$  correlation，所以歸屬於 C-8 之訊號，而  $\delta$  109.47 歸屬於 C-1 之訊號。剩餘一組四級碳訊號  $\delta$  122.91，則歸屬於 C-4a, C-4b 之訊號。

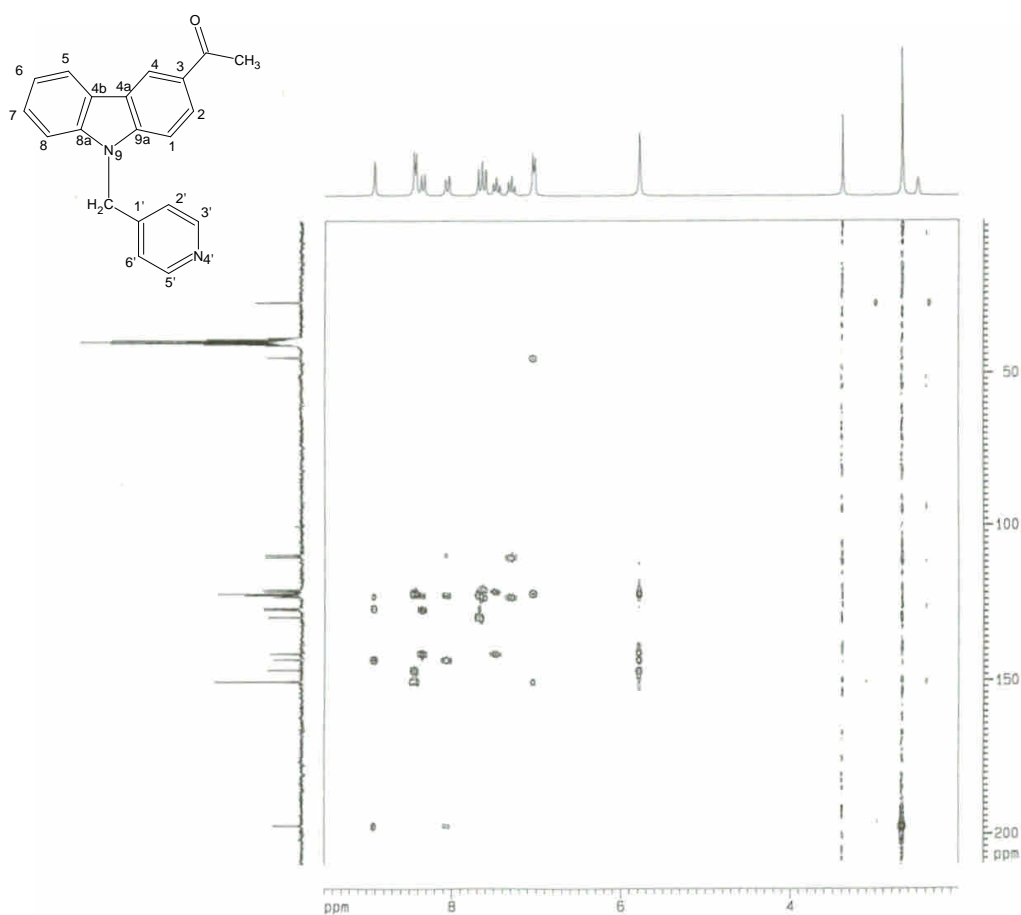


圖 4b-6b 化合物 4b 之 HMBC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

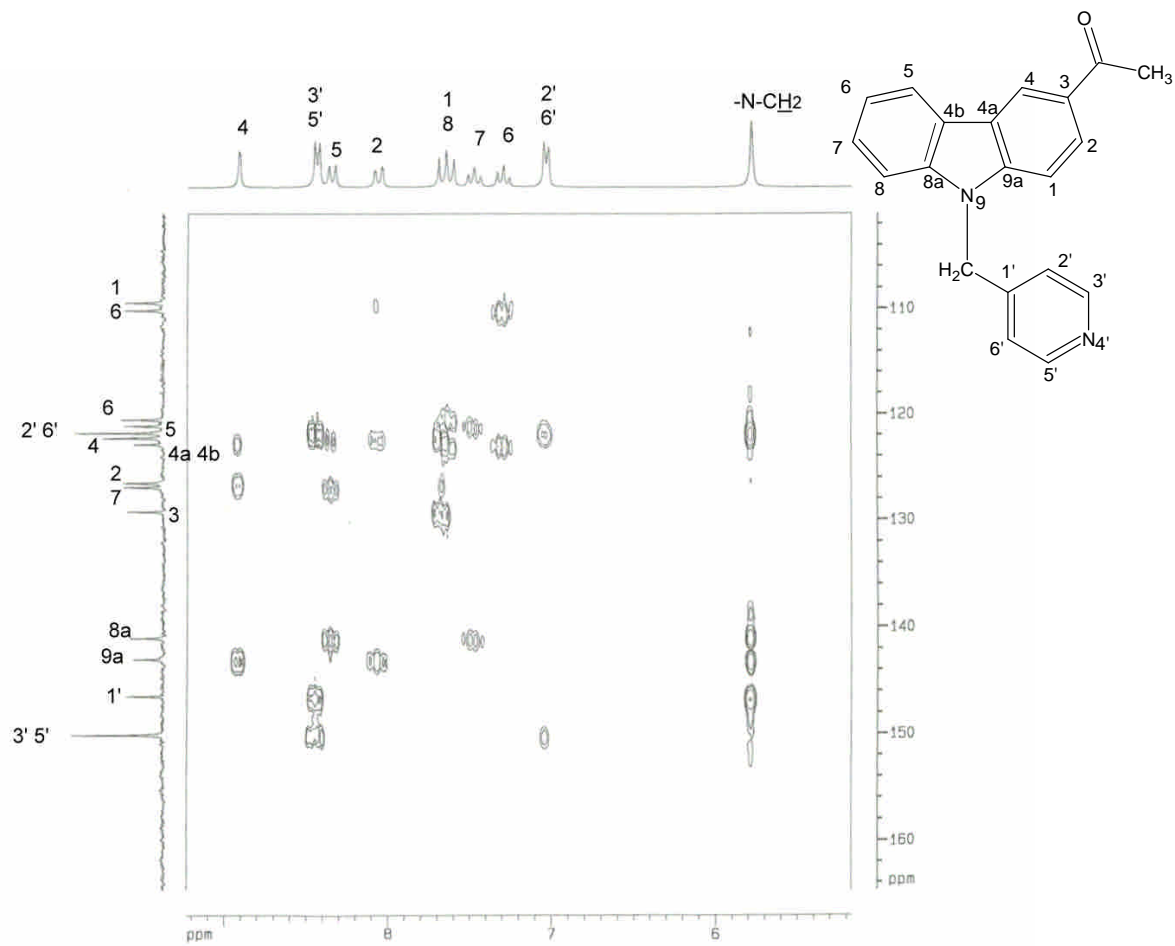
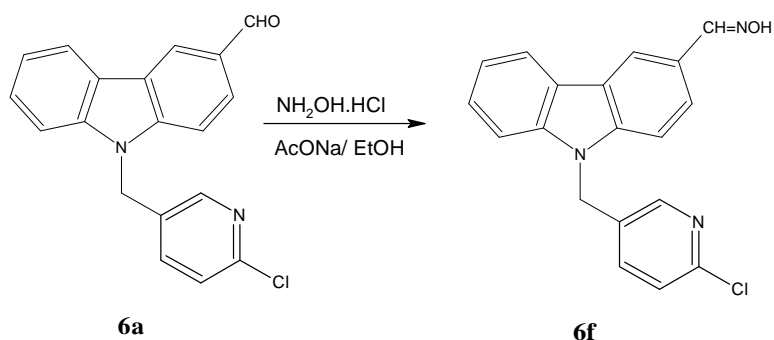


圖 4b-6b 化合物 **4b** 之 HMBC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

六、9-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-9*H*-carbazole-3-carbaldehyde oxime  
(**6f**)之合成



**Scheme 19**

此類構造決定說明如下：

**化合物 6f**

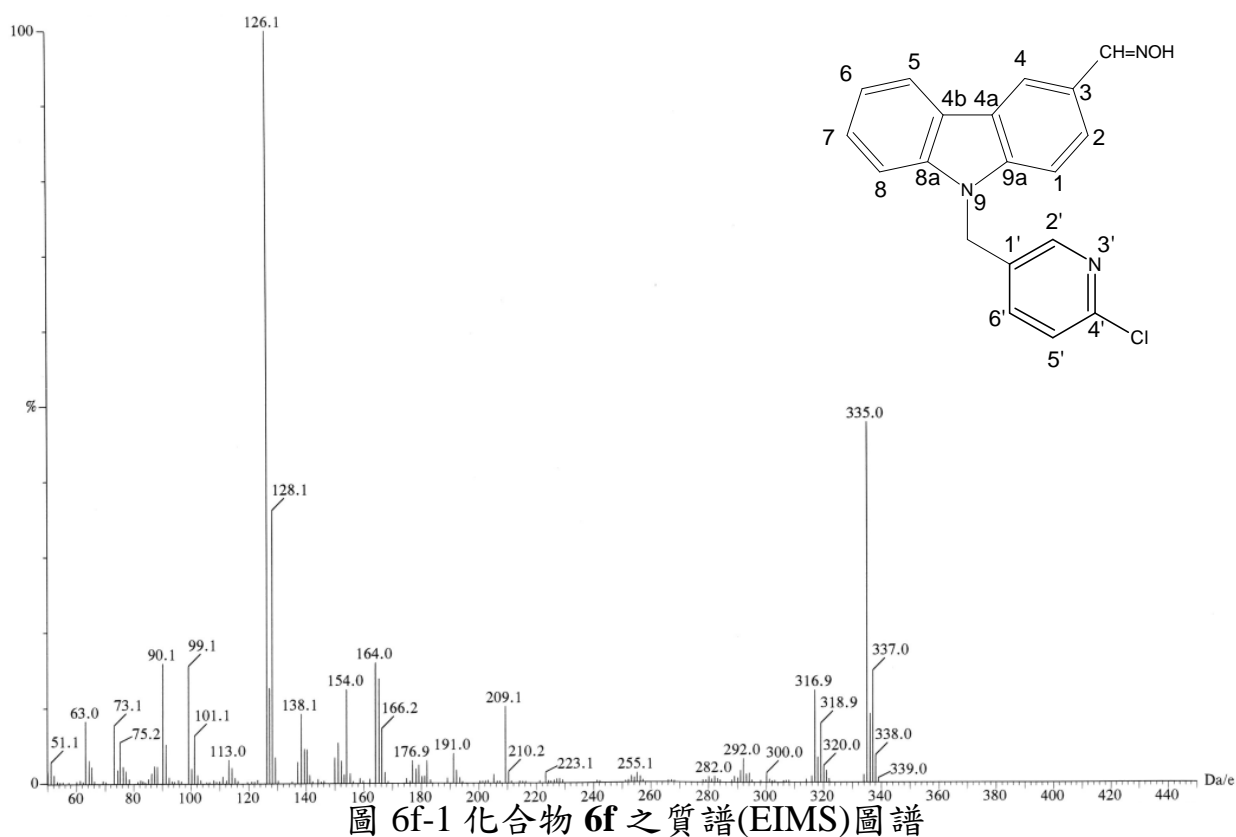
(1) 元素分析：

由其元素分析結果及 EIMS(圖 6f-31)分子離子峰( $m/z$  335)，得知此化合物分子式為  $C_{19}H_{14}ClN_3O$ 。

(2) UV  $\lambda_{max}$  nm (MeOH) ( $\log \epsilon$ ): 於 282.0 (4.60)處一有最大吸收。

(3) IR (KBr)圖譜(圖 6f-2)：

如圖所示，於  $3207\text{ cm}^{-1}$  有  $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$  之吸收峰。



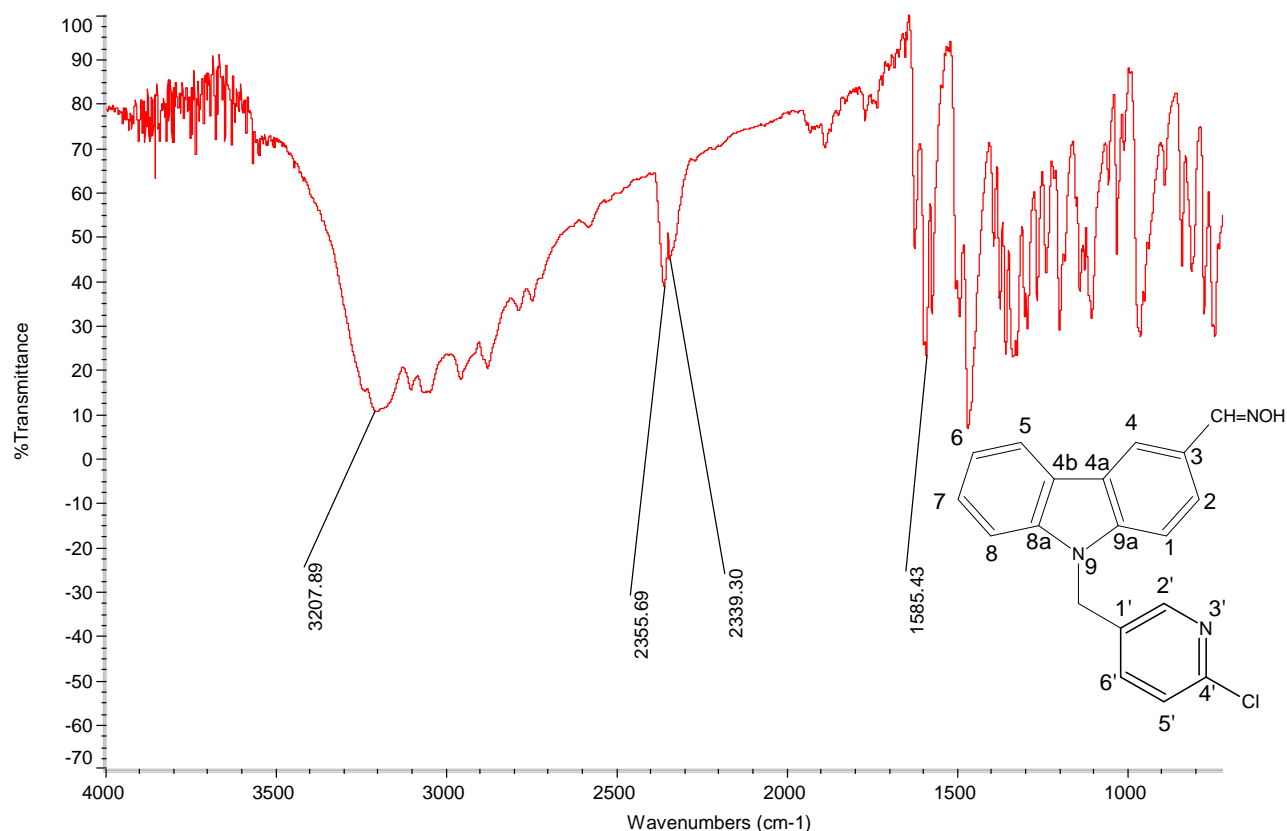


圖 6f-2 化合物 **6f** 之 IR 圖譜

(4) NMR 圖譜:

選擇 dimethyl sulfoxide- $d_6$  作為 NMR 溶媒。

(a)  $^1\text{H-NMR}$ (圖 6f-3):

其積分數值顯示此化合物具有 14 個氫。依其化學位移、裂解模式可初步判斷:  $\delta$  11.01 (1H, *s*) 為  $-\text{CH}=\text{N}-\text{OH}$  之訊號;  $\delta$  5.72 (2H, *s*) 為  $\text{N}-\text{CH}_2$  之訊號。

(b)  $^{13}\text{C-NMR}$  (圖 6f-4):

顯示有 19 個訊號，由分子式得知有 19 個碳，故推測無重疊的碳訊號；初步推斷歸納： $\delta$  42.85 為  $\text{N}-\text{CH}_2$  之訊號；由以上之結果可判定原官能基  $-\text{CH}_2\text{OH}$  轉換成  $-\text{CH}=\text{NOH}$ 。

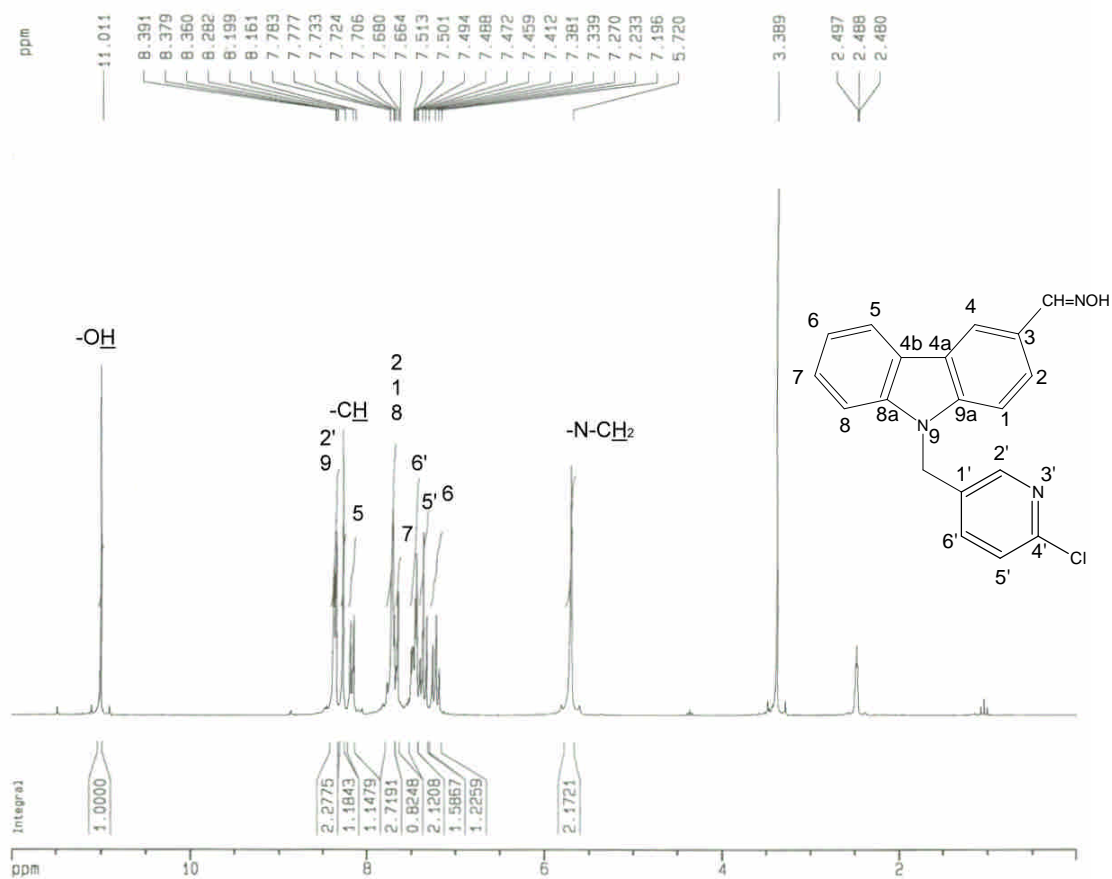


圖 6f-3 化合物 **6f** 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

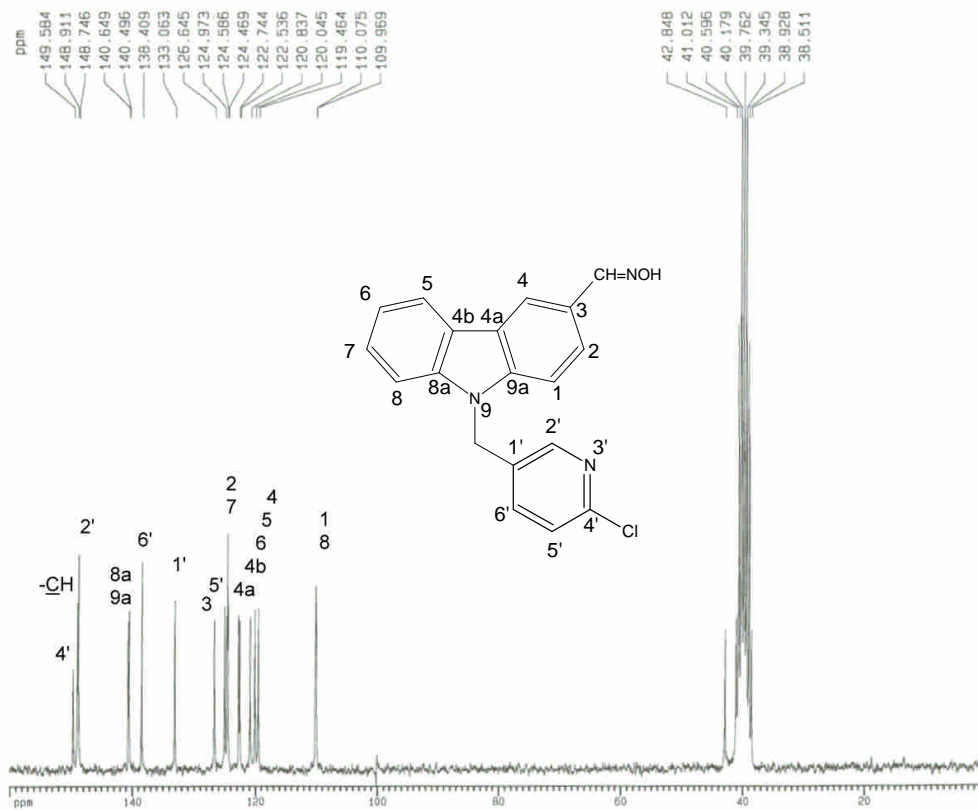


圖 6f-4 化合物 **6f** 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)



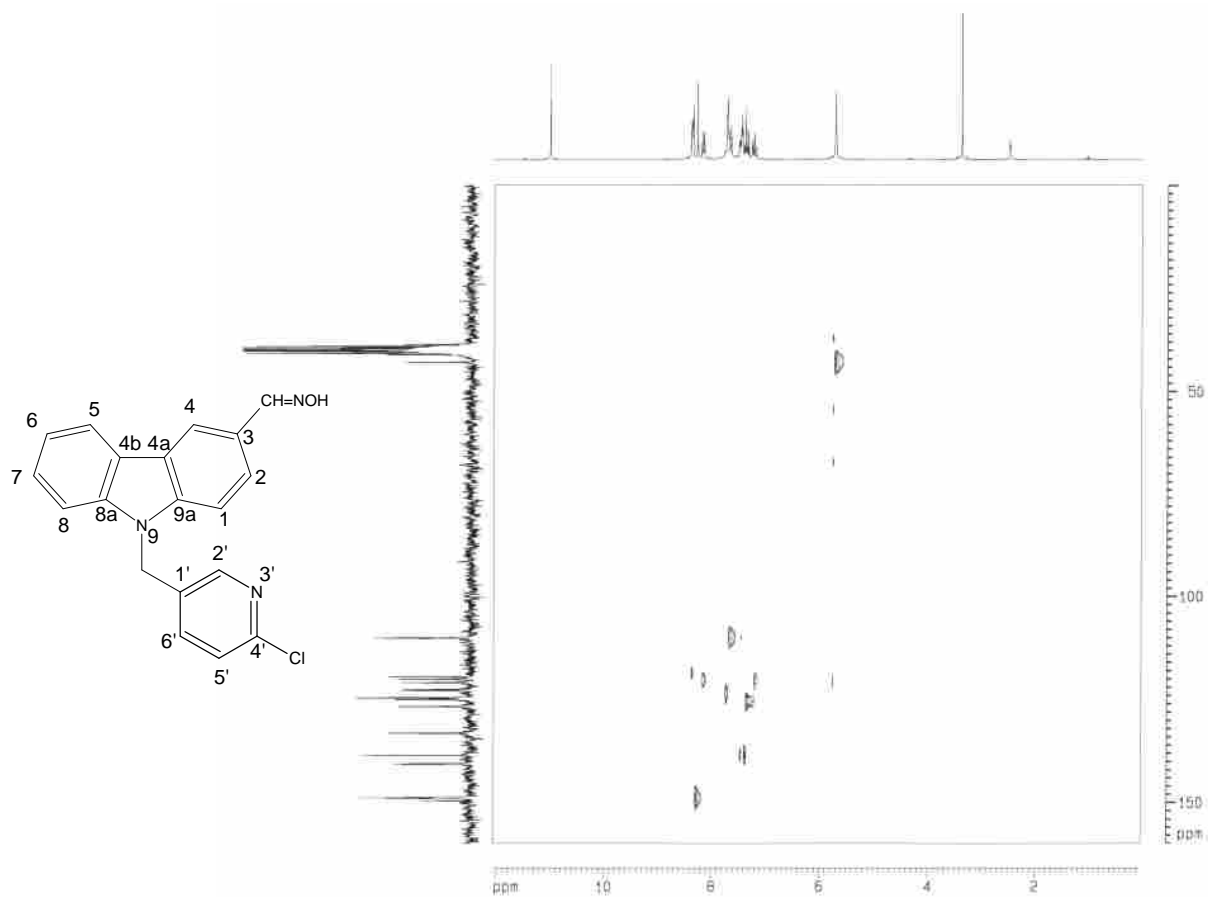


圖 6f-5a 化合物 **6f** 之 HMQC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

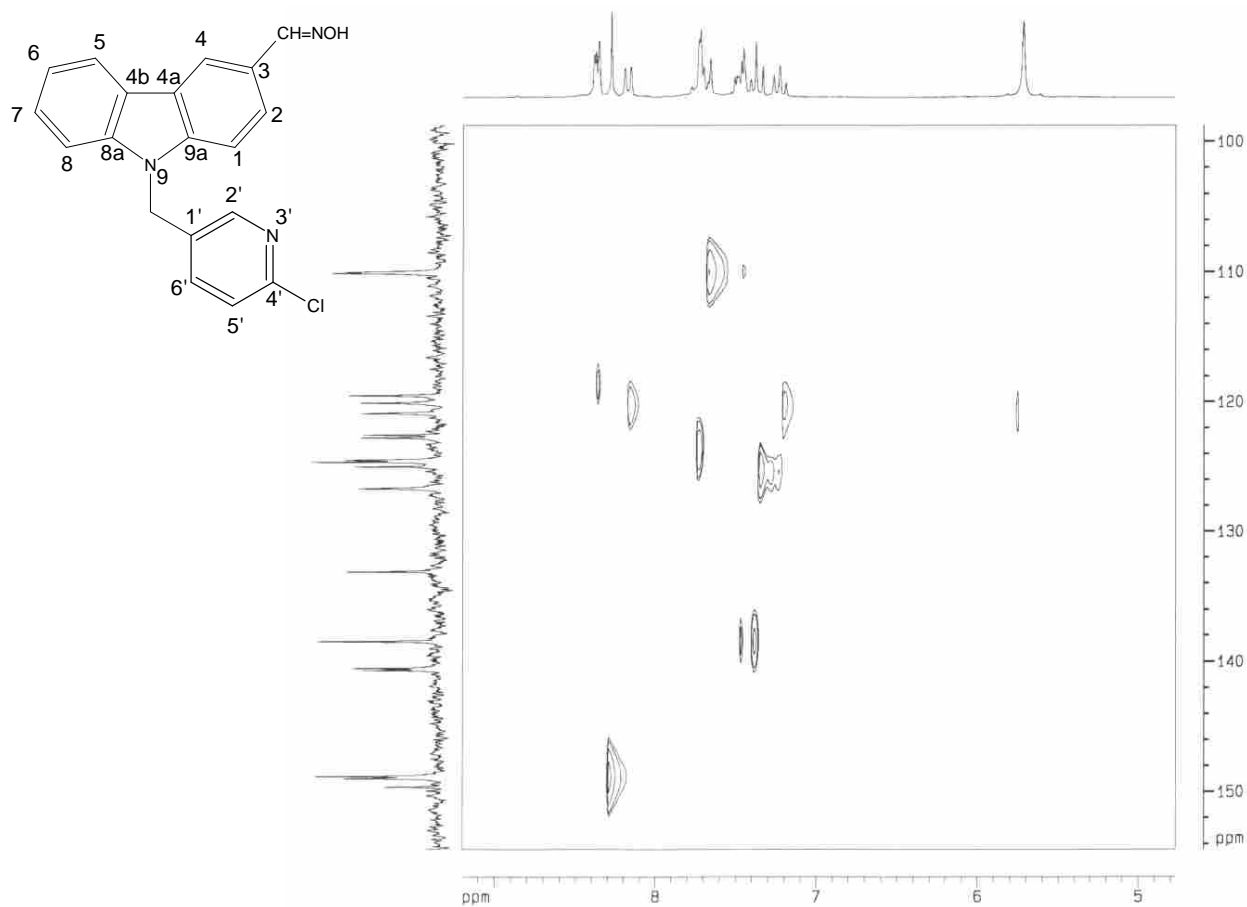


圖 6f-5b 化合物 **6f** 之 HMQC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

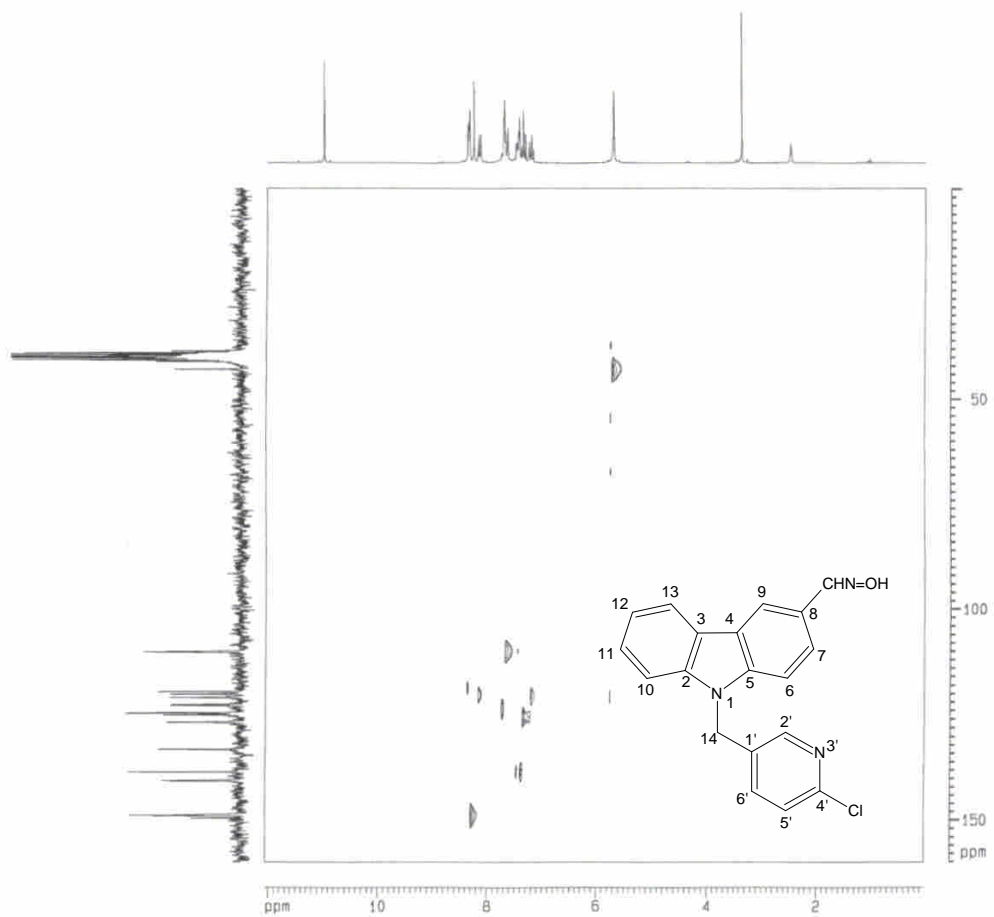


圖 6f-6a 化合物 **6f** 之 HMBC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

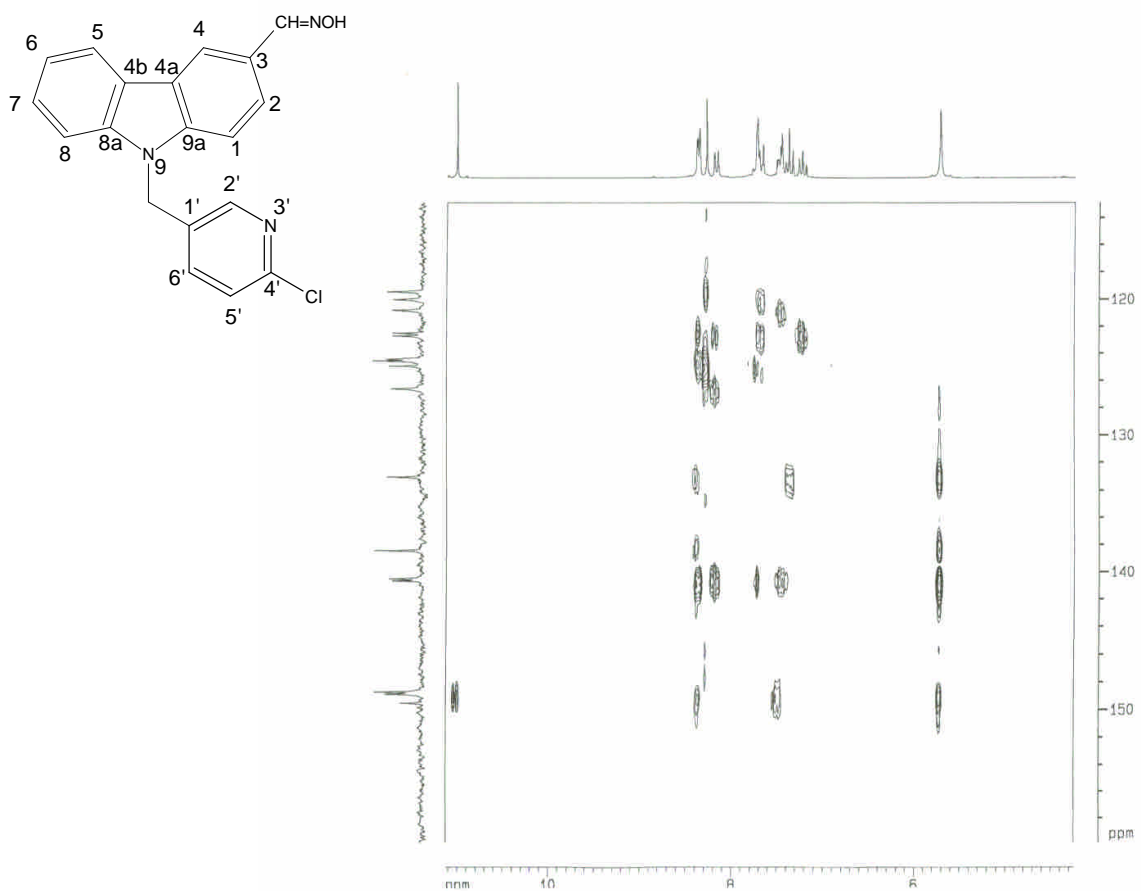


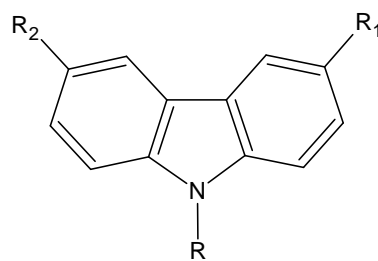
圖 6f-6b 化合物 **6f** 之 HMBC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

## 第二節 藥理試驗結果

### 壹、對 Microglia cells 產生 NO、TNF- $\alpha$ 及 IL-6 之抑制活性

如 Table 1 所示，著者將上述所合成的 carbazole 衍生物提供測試以 lipopolysaccharide (LPS) 刺激 RAW 264.7 cell 所引誘的 NO 形成量之抑制活性，化合物 **2b**、**3b**、**4b** 之 IC<sub>50</sub> 分別為 10.3、7.7 及 7.6  $\mu$ M，活性較 positive control (1400W) 為強且比 **YC-1** 強效，由此可見 3-acetyl group 具有增強活性的特色；此外亦發現 pyridine 環上的 N 活性大小之影響依次為 para > meta > ortho，此現象值得進一步探討。







**Table 1** The inhibitory effects of compounds **2-4**, **2b-4b** and **2c-4c** on formation of nitric oxide in medium.



Cell line : RAW 264.7 cells

Inducer : LPS (1 $\mu$ g/ ml)

Compound No.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Conc. ( $\mu$ M)	Nitric oxide formation	
					RAW	% Inhibition
Control					56.4 $\pm$ 1.3	
<b>YC-1</b>				3	47.9 $\pm$ 1.1	15.0 $\pm$ 2.6
				10	47.0 $\pm$ 2.6	16.7 $\pm$ 2.8
				30	40.2 $\pm$ 2.0	28.6 $\pm$ 3.1
<b>2</b>		H	H	3	61.0 $\pm$ 0.3	-8.1 $\pm$ 2.5
				10	57.8 $\pm$ 0.5	-2.4 $\pm$ 3.4
				30	52.6 $\pm$ 1.2	6.8 $\pm$ 3.1
<b>3</b>		H	H	3	57.6 $\pm$ 0.2	-2.1 $\pm$ 2.8
				10	56.3 $\pm$ 1.3	0.2 $\pm$ 2.6
				30	55.3 $\pm$ 1.0	2.0 $\pm$ 2.0
<b>4</b>		H	H	3	46.7 $\pm$ 0.5	-0.4 $\pm$ 2.5
				10	57.8 $\pm$ 0.5	-2.5 $\pm$ 3.2
				30	55.7 $\pm$ 1.0	1.2 $\pm$ 4.2

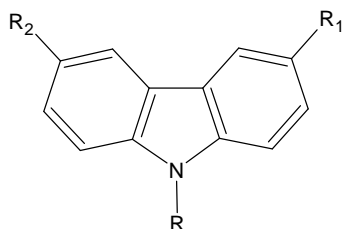
<b>2b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	3	52.7 ± 1.3	6.5 ± 3.2
				10	33.3 ± 0.9	40.8 ± 2.9**
				30	2.8 ± 1.0	94.9 ± 1.7**
<b>IC<sub>50</sub></b>					10.3 ± 0.6	
<b>2c</b>		COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	3	48.5 ± 0.8	14.0 ± 2.0**
				10	45.1 ± 1.7	20.1 ± 2.9**
				30	44.4 ± 1.3	21.2 ± 3.4**
<b>3b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	3	49.7 ± 2.3	12.0 ± 2.2*
				10	19.7 ± 0.4	65.0 ± 1.0**
				30	1.2 ± 0.1	97.7 ± 0.1**
<b>IC<sub>50</sub></b>					7.7 ± 0.1	
<b>3c</b>		COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	3	38.8 ± 0.7	30.8 ± 3.4**
				10	39.5 ± 2.8	29.3 ± 7.2**
				30	47.0 ± 2.0	16.5 ± 1.0*
<b>4b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	3	50.1 ± 1.5	11.2 ± 3.5*
				10	18.7 ± 0.1	66.8 ± 0.6**
				30	1.1 ± 0.2	97.9 ± 0.4**
<b>IC<sub>50</sub></b>					7.6 ± 0.3	
<b>4c</b>		COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	3	47.5 ± 1.0	15.8 ± 0.8**
				10	48.8 ± 1.0	13.5 ± 0.8**
				30	44.2 ± 1.1	21.7 ± 1.5**
<b>1400W</b>				1	37.4 ± 1.6	33.8 ± 1.3
				3	27.8 ± 0.2	50.6 ± 0.7
				10	17.3 ± 0.7	69.2 ± 0.6
				30	12.0 ± 0.1	78.6 ± 0.7

N=3; \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$




**1400W**: positive control

如 Table 2 所示，著者將上述所合成的 carbazole 衍生物提供測試以 lipopoly- saccharide (LPS) 刺激 RAW 264.7 cell 所引誘的 TNF- $\alpha$  形成量之抑制活性，結果化合物 **4b** 之 IC<sub>50</sub> 為 5.0  $\mu$ M，活性較 positive control 為強；此外亦發現比 **YC-1** 強效，此現象值得進一步探討。

**Table 2** The inhibitory effects of compounds **2-4**, **2b-4b**, **2c-4c** on formation of TNF- $\alpha$  in medium.



Cell line : RAW 264.7 cells				Inducer : LPS (1 $\mu$ g/ ml)		
Compound No.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Conc. ( $\mu$ M)	TNF- $\alpha$ formation	
					RAW (ng/ml)	% Inhibition
Control					52.5 $\pm$ 1.0	
<b>YC-1</b>				30	48.5 $\pm$ 0.7	6.6 $\pm$ 3.4
<b>2</b>		H	H	30	61.0 $\pm$ 0.3	-8.1 $\pm$ 2.5
<b>3</b>		H	H	30	51.3 $\pm$ 4.2	1.3 $\pm$ 10.0
<b>4</b>		H	H	30	54.5 $\pm$ 4.1	-4.4 $\pm$ 8.7
<b>2b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	3	--	--
				10	--	--
				30	32.6 $\pm$ 1.0	-4.4 $\pm$ 8.7**
<b>2c</b>		COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	3	--	--
				10	--	--
				30	54.2 $\pm$ 2.9	-4.5 $\pm$ 10.2
<b>3b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	3	70.8 $\pm$ 3.2	-35.6 $\pm$ 5.6**
				10	21.1 $\pm$ 0.2	59.4 $\pm$ 1.3**
				30	12.8 $\pm$ 1.1	75.4 $\pm$ 1.5**
IC <sub>50</sub>					13.0 $\pm$ 0.2	

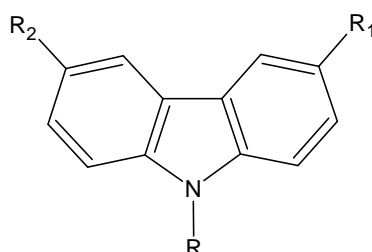
<b>3c</b>		COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	30	40.7 ± 1.3	21.4 ± 6.0
<b>4b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	3	29.2 ± 2.1	42.5 ± 4.5**
IC <sub>50</sub>				10	16.9 ± 0.5	66.7 ± 1.2**
				30	15.9 ± 1.7	68.6 ± 3.5**
					5.0 ± 1.4	
<b>4c</b>		COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	0.3	--	--
IC <sub>50</sub>				1	--	--
				3	32.8 ± 3.1	37.4 ± 6.3**
				10	25.5 ± 0.4	50.5 ± 0.3
				30	24.8 ± 0.1	52.5 ± 0.3**
					13.7 ± 2.0	
<b>SB-203580</b>				1	45.6 ± 5.3	13.6 ± 6.9
IC <sub>50</sub>				3	33.1 ± 1.0**	36.6 ± 2.3
				10	29.2 ± 1.9**	44.0 ± 4.2
				30	19.9 ± 2.2**	64.5 ± 2.2
					11.2 ± 1.8	

N=3; \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; --, not determined

**SB-203580**: positive control

如 Table 3 所示，著者將上述所合成的 carbazole 衍生物提供測試以 lipopolysaccharide (LPS) 刺激 RAW 264.7 cell 所引誘 IL-6 形成量之抑制活性，結果化合物 **2b**、**2c**、**3b**、**4b** 及 **4c** 之 IC<sub>50</sub> 分別為 5.7、7.6、5.2、4.7 及 0.68 μM，活性較 positive control (SB-203580) 為強，且比 **YC-1** 強效，由此可見 diacetyl 取代基的活性遠大於 monoacetyl 取代基，此現象值得進一步探討。





**Table 3** The inhibitory effects of compounds **2-4**, **2b-4b**, **2c-4c** on formation of IL-6 in medium.



Cell line : RAW 264.7 cells

Inducer : LPS (1μg/ ml)

Compound No.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Conc. (μ M)	IL-6 formation	
					RAW (ng/ml)	% Inhibition
Control					21.7 ± 1.5	
<b>YC-1</b>				30	18.6 ± 2.1	14.7 ± 3.0
<b>2</b>		H	H	30	16.7 ± 0.6	17.6 ± 8.3
<b>3</b>		H	H	30	18.3 ± 1.5	9.2 ± 12.6
<b>4</b>		H	H	30	25.7 ± 1.8	-28.4 ± 20.9
<b>2b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	3	15.5 ± 1.2	26.4 ± 11.7
				10	5.8 ± 0.3	72.8 ± 0.7**
				30	0.8 ± 0.4	96.4 ± 1.7**
IC <sub>50</sub>					5.7 ± 1.2	
<b>2c</b>		COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	3	13.3 ± 1.8	45.5 ± 4.6**
				10	9.9 ± 1.7	58.0 ± 6.1**
				30	7.5 ± 1.6	68.7 ± 6.1**
IC <sub>50</sub>					7.6 ± 2.2	

<b>3b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	3	17.2 ± 0.4	33.9 ± 2.0*
				10	6.4 ± 0.1	70.0 ± 2.1**
				30	0.3 ± 0.5	98.2 ± 2.6**
				IC <sub>50</sub>		5.2 ± 0.3
<b>3c</b>		COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	30	12.8 ± 0.5	40.2 ± 3.6**
<b>4b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	3	13.9 ± 1.8	34.2 ± 9.2**
				10	2.8 ± 1.0	86.5 ± 5.1**
				30	0.1 ± 1.0	99.8 ± 4.6**
				IC <sub>50</sub>		4.7 ± 1.1
<b>4c</b>		COCH <sub>3</sub>	COCH <sub>3</sub>	0.3	14.4 ± 0.8	32.5 ± 5.0
				1	8.4 ± 0.2	60.7 ± 1.0**
				3	4.3 ± 1.0	80.0 ± 4.7**
				10	--	--
				30	--	--
				IC <sub>50</sub>		0.68 ± 0.06
SB-203580				1	22.1 ± 1.7	-5.6 ± 11.6
				3	18.2 ± 0.7**	13.7 ± 2.9
				10	13.8 ± 1.0*	34.4 ± 3.2*
				30	6.1 ± 1.4**	71.0 ± 6.0**
IC <sub>50</sub>		14.9 ± 2.3				

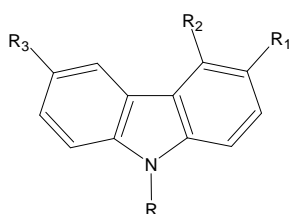
N=3; \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; --, not determined



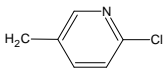
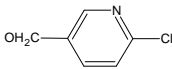
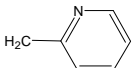
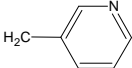
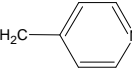
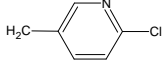
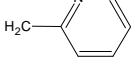
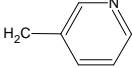
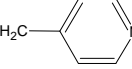
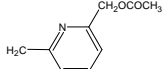
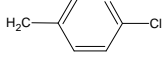
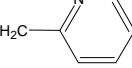
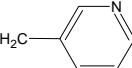
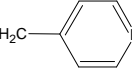
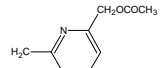
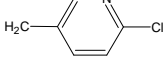
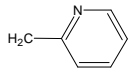
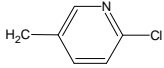
## 貳、Carbazole 衍生物對 HL-60、HA-22T、A549、NCI-H226 及 PC-3 cell 等癌細胞增殖率的影響

如 Table 4 所示，大多數的化合物都具有明顯的抑制活性，其中以化合物 **9**、**6a**、**5b** 及 **6f** 較強，IC<sub>50</sub> 值分別為 5.6、7.3、6.7 及 4.8 μM。然而 diacetyl 化合物(**2c-6c**)因為溶解度偏低，對 HL-60 無法精確測試其 IC<sub>50</sub> 值。

**Table 4** The cell proliferation inhibitory effects of compounds on HL-60 cell line



Compound No.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	IC <sub>50</sub> (μM)
					HL-60
<b>2</b>		H	H	H	19.4
<b>3</b>		H	H	H	32.0
<b>4</b>		H	H	H	32.5
<b>5</b>		H	H	H	18.1
<b>6</b>		H	H	H	21.2
<b>7</b>	H	H		H	57.4
<b>8</b>	H	H		H	37.8
<b>9</b>	H	H		H	5.6
<b>10</b>	H	H		H	16.3

<b>12</b>		H		H	> 100
<b>1a</b>	H	CHO	H	H	72.7
<b>2a</b>		CHO	H	H	66.0
<b>3a</b>		CHO	H	H	32.3
<b>4a</b>		CHO	H	H	39.1
<b>6a</b>		CHO	H	H	7.3
<b>2b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	23.9
<b>3b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	19.9
<b>4b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	15.1
<b>5b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	6.7
<b>6b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	18.0
<b>2c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	> 2.0
<b>3c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	> 2.5
<b>4c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	> 5.0
<b>5c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	> 2.5
<b>6c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	> 0.75
<b>1d</b>	H	CH <sub>2</sub> OH	H	H	58.3
<b>2d</b>		CH <sub>2</sub> OH	H	H	66.1
<b>6d</b>		CH <sub>2</sub> OH	H	H	31.9

---

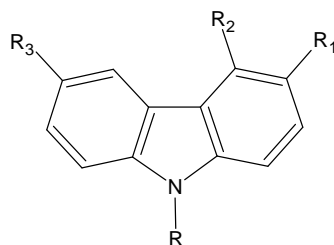
<b>6f</b>		CH=NOH	H	H	4.8
-----------	---	--------	---	---	-----

---

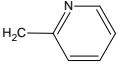
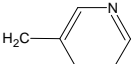
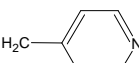
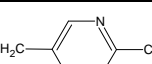
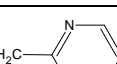
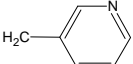
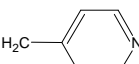
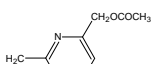
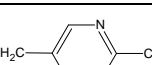
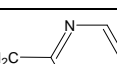
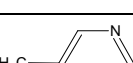
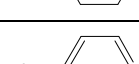
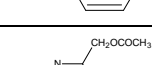
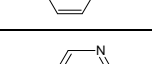
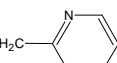
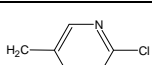
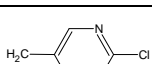
Leukemia cell ( $1 \times 10^5$ / ml) were incubated with different concentration in 48 h. Data presented as IC<sub>50</sub> ( $\mu$ M).

如 Table 5 所示，大多數的化合物對 HA-22T 都無明顯的抑制活性，但其中化合物 **9** 其  $IC_{50}$  值達  $5.0 \mu M$ ，比 **YC-1** 有活性，值得進一步探討。

**Table 5** The cell proliferation inhibitory effects of compounds on HA22T



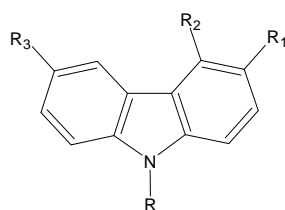
Compound No.	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	HA22T
					IC <sub>50</sub> (μM)
<b>YC-1</b>					61
<b>2</b>		H	H	H	48.0
<b>3</b>		H	H	H	> 100
<b>4</b>		H	H	H	15.2
<b>5</b>		H	H	H	44.8
<b>6</b>		H	H	H	> 100
<b>7</b>	H	H		H	25
<b>8</b>	H	H		H	22.1
<b>9</b>	H	H		H	5.0
<b>10</b>	H	H		H	25(析出)
<b>12</b>		H		H	> 100(析出)
<b>1a</b>	H	CHO	H	H	>100

<b>2a</b>		CHO	H	H	> 100
<b>3a</b>		CHO	H	H	> 100
<b>4a</b>		CHO	H	H	79.7
<b>6a</b>		CHO	H	H	93.4
<b>2b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	52.4
<b>3b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	24.8
<b>4b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	63.7
<b>5b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	27.9
<b>6b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	> 25(析出)
<b>2c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	> 2.0
<b>3c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	> 2.5
<b>4c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	> 5
<b>5c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	> 2.5
<b>6c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	> 0.75
<b>1d</b>	H	CH <sub>2</sub> OH	H	H	44.4
<b>2d</b>		CH <sub>2</sub> OH	H	H	> 100
<b>6d</b>		CH <sub>2</sub> OH	H	H	> 100
<b>6f</b>		CH=NOH	H	H	> 100

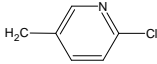
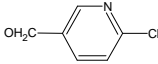
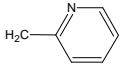
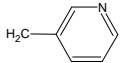
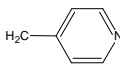
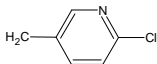
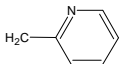
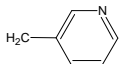
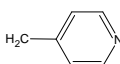
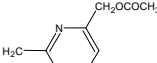
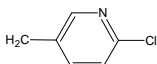
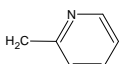
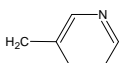
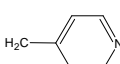
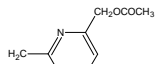
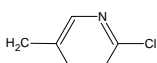
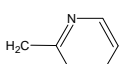
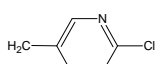
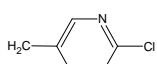
Leukemia cell ( $5.0 \times 10^5$ / ml) were incubated with different concentration in 48 h. Data presented as IC<sub>50</sub> ( $\mu$ M).

如 Table 6 所示，大多數的化合物對 A549 及 NCI-H226 都無明顯的抑制活性，但其中以化合物 **4a**、**6a** 及 **6d** 對 NCI-H226 具有非常明顯之抑制活性，其 IC<sub>50</sub> 值分別為 0.35、6.18 及 6.83 μM。化合物 **4a** 比 **YC-1** 更有活性，由此可見 CHO 官能基的存在對活性的影響甚為明顯，值得進一步探討，化合物 4a 可作為 new lead compound。

**Table 6** The cell proliferation inhibitory effects of compounds on A549, NCI-H226



Compounds	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	IC <sub>50</sub> (μM)	
					A549	NCI-H226
YC-1					72	0.96
<b>2</b>		H	H	H	74.2	> 100
<b>3</b>		H	H	H	> 100	> 100
<b>4</b>		H	H	H	40.5	> 100
<b>5</b>		H	H	H	87.8	> 100
<b>6</b>		H	H	H	> 100	> 100
<b>7</b>	H	H		H	50	> 100
<b>8</b>	H	H		H	45	> 100
<b>9</b>	H	H		H	> 100	> 25
<b>10</b>	H	H		H	> 100	> 30

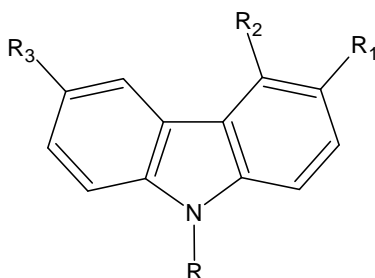
<b>12</b>		H		H	> 100	> 100
<b>1a</b>	H	CHO	H	H	>100	>100
<b>2a</b>		CHO	H	H	> 100	> 50
<b>3a</b>		CHO	H	H	> 100	--
<b>4a</b>		CHO	H	H	89.8	0.35
<b>6a</b>		CHO	H	H	42.2	6.18
<b>2b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	42.9	> 100
<b>3b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	44.4	40.5
<b>4b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	51.6	46.2
<b>5b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	50	42.0
<b>6b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	> 50 析出)	> 25
<b>2c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	> 2.0	> 2.0
<b>3c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	> 2.5	> 2.5
<b>4c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	> 5.0	> 5.0
<b>5c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	> 2.5	> 2.5
<b>6c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	> 0.75	> 0.75
<b>1d</b>	H	CH <sub>2</sub> OH	H	H	> 100	> 100
<b>2d</b>		CH <sub>2</sub> OH	H	H	90.7	50
<b>6d</b>		CH <sub>2</sub> OH	H	H	56.0	6.83
<b>6f</b>		CH=NOH	H	H	35.5	> 100

Leukemia cell ( $5.0 \times 10^5$ / ml) were incubated with different concentration in 48 h.  
Data presented as IC<sub>50</sub> ( $\mu$ M).

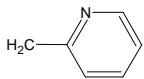
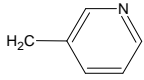
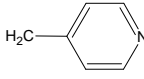


如 Table 7 所示，大多數的化合物對 PC-3 cell 都有明顯的抑制活性，但其中以化合物 **2**、**4**、**5** 及 **4b** 之抑制活性最為明顯，此項藥理結果有待進一步求出其 IC<sub>50</sub> 以利探討其構效關係。

**Table 7** The cell proliferation inhibitory effects of compounds on PC-3 cell line



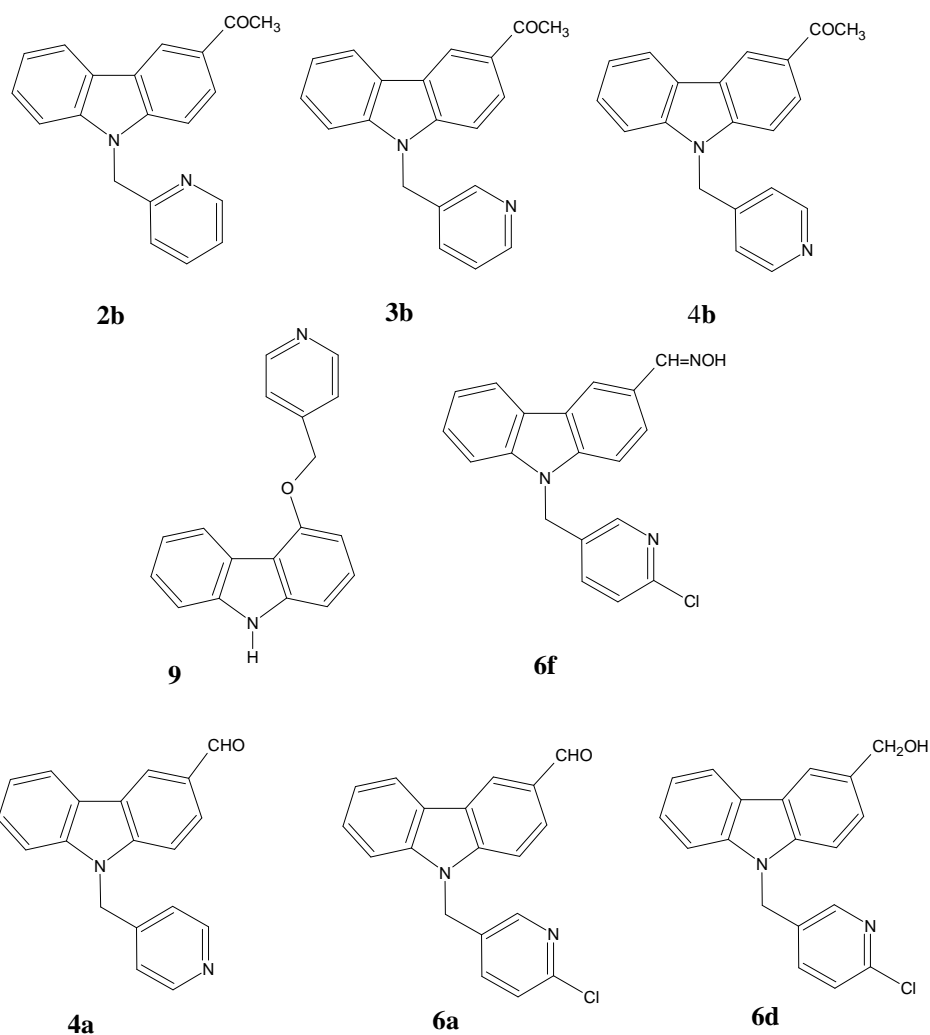
Compounds	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	PC-3 cell	
					Conc. (μM)	% Inhibition
<b>2</b>		H	H	H	30	TGI
<b>3</b>		H	H	H	30	65.3
<b>4</b>		H	H	H	30	TGI
<b>5</b>		H	H	H	30	TGI
<b>6</b>		H	H	H	30	74.3
<b>1a</b>	H	CHO	H	H	30	35.8
<b>2a</b>		CHO	H	H	30	> 50
<b>3a</b>		CHO	H	H	30	--
<b>2b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	30	93.7
<b>3b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	30	91.9
<b>4b</b>		COCH <sub>3</sub>	H	H	30	TGI

<b>1c</b>	H	COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	30	3.3
<b>2c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	30	7.1
<b>3c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	30	6.0
<b>4c</b>		COCH <sub>3</sub>	H	COCH <sub>3</sub>	30	3.8
<b>1d</b>	H	CH <sub>2</sub> OH	H	H	30	45.2

TGI, total growth inhibition.

### 第三章 結論

著者以 YC-1 的類緣化合物 9-benzylcarbazole-3-carbinol 為 model compound，合成一系列 9-pyridylmethyl-9*H*-carbazole 衍生物，於 NO、TNF- $\alpha$ 、IL-6 的生成抑制結果可見，具有 monoacetyl group 化合物 **2b**, **3b** 及 **4b** 有明顯的抑制作用，雖然 diacetyl 化合物之溶解度不佳，但仍保有一定之活性。經抗癌活性篩選結果發現，化合物若具有 acetyl group 或 aldehyde side chain 其活性會明顯的增加。大部分的化合物對 HL-60 血癌細胞具有明顯的抑制活性，其中化合物 **6f** 活性明顯的增加。於 HA-22T 肝癌細胞的活性篩選，化合物 **9** 有明顯的抑制活性，其 IC<sub>50</sub> 為 5.0  $\mu$ M。於 NCI-H226 非小細胞肺癌細胞的活性篩選中，化合物 **4a**, **6a** 及 **6d** 有明顯的抑制活性，其中以 **4a** 之活性最強 IC<sub>50</sub> 為 0.35  $\mu$ M 可當作 new lead compound 以提供進一步研究。



## 第四章 實驗部分

### 第一節 試藥、溶媒與材料

壹. 購自德國 Merck 公司者

1. Acetic anhydride
2. Acetone
3. Dichloromethane
4. *N,N*-Dimethylformamide (99.5 %)
5. Dimethyl sulfoxide-*d*<sub>6</sub> for NMR spectroscopy (99.8 %)
6. Ethyl acetate
7. *n*-Hexane
8. Iodomethane
9. Magnesium sulfate
10. Methanol for spectroscopy
11. Molecular sieve 0.4 nm
12. Phosphoryl chloride
13. Silica gel 60 (70-230 mesh, ASTM)
14. Sodium acetate
15. Sodium borohydride
16. Sodium hydride (80 % in paraffin oil)
17. Sodium hydroxide
18. Tetrahydrofuran
19. TLC plates si 60 F<sub>254</sub>, 0.2 mm, 20 × 20 cm

貳. 購自比利時 Acros 公司者

1. 2-Chloro-5-chloromethylpyridine (90 %)
2. 4-Hydroxycarbazole (97%)

參. 購自瑞士 Fluka 公司者

1. Hydroxylamine hydrochloride

肆. 購自日本東京化成工業株式會社者

1. 2-pyridylmethyl chloride hydrochloride (96 %)

2. 3-pyridylmethyl chloride hydrochloride (96 %)

3. 4-pyridylmethyl chloride hydrochloride (96 %)

伍. 購自美國 Tedia 公司者

1. Chloroform

陸. 購自台灣菸酒公賣局者

2. 95 % alcohol

柒. 購自 Biowest

1. DMEM medium

2. F12 K medium

3. Fetal bovine serum (FBS)

4. RPMI 1640 culture medium

捌. 購自 Gibco laboratories (Grand Island, NY)

1. Antibiotics (Penicillin, Streptomycin)

2. L-Glutamine

玖. 購自美國 American Type Culture Collection (Manassas, VA USA)

1. A549

2. HL-60

3. NCI-H226

拾. 購自台灣食品工業發展研究所菌種中心/國家衛生研究院細胞庫

1. HA22T

## 第二節 重要儀器

### 1. 熔點測定：

係採用 Yanaco MP-500D 熔點測定器(Melting Point Apparatus)測定之，溫度未經校正。

### 2. 紫外線-可見光光譜分析：

係採用 Shimadzu UV-160A UV-Vis recording spectrophotometer 測定之，使用甲醇當溶媒。

### 3. 紅外線光譜分析：

係採用 Nicolet Impact 400 FT-IR spectrophotometers 測定之，以溴化鉀(KBr)粉末為打錠稀釋劑，光譜單位為波數( $\text{cm}^{-1}$ )。

### 4. 質譜分析：

EIMS 以 VG Platform II GC-MS instrument 測定之，離子化電壓為 75 eV，單位為  $m/z$ 。

### 5. 核磁共振光譜分析：

係採用 Bruker AvanceDPX-200 FT-NMR spectrometer 測定之，化學位移以  $\delta$  表示，單位為 ppm；偶合常數以  $J$  表示，單位為 Hz；以表示單峰(singlet)， $d$  表二重峰(doublet)， $dd$  表雙二重峰(double doublet)， $t$  表三重峰(triplet)， $q$  表四重峰(quartet)， $m$  表多重峰(multiplet)，br 表寬峰(broad)。

### 6. 元素分析：

係採用 Perkin-Elmer 2400 Series II CHNS/O analyzer 測定之，分析值與理論值相差 $\pm 0.4\%$ 以內。

### 7. 紫外光燈：

係採用 CAMAG UV-CABINET II 紫外燈觀察箱，備有 254 nm 及 365 nm 之光源。

## 第三節 化合物之合成

### I. 9-(pyridin-2-ylmethyl)-9H-carbazole (2)之合成

秤取 carbazole (1) (3.34 克，20 毫莫耳)溶於 50 毫升 tetrahydrofuran (THF) 中，於室溫下加入 NaOH (1.6g，40 毫莫耳)，攪拌 30 分鐘後，滴加溶於 THF 中之過量 pyridin-2-ylmethyl chloride 後，待加熱迴流 48 小時後，將混合物倒入冰水中，以二氯甲烷(dichloromethane)萃取，萃取液經 sodium bicarbonate 水溶液洗滌，無水硫酸鎂乾燥後，濃縮液再以 silical gel 管柱層析(*n*-hexane/ethyl acetate)分離純化，ethanol 再結晶，即可分別得到透明方晶之 9-(pyridin-2-ylmethyl)-9H-carbazole (2): 3.4 克，產率 65%，熔點 113.4 - 117.5 °C。

#### 化合物 2

元素分析: 以 C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> 計算

計算值: C (83.69 %) H (5.46 %) N (10.84 %)

實驗值: C (83.66 %) H (5.44 %) N (10.82 %)

質譜(EIMS) (圖 2-1):

由其分子離子峰(*m/z* 258)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>，與預期相符。

UV λ<sub>max</sub> nm (MeOH) (log ε): 234 (4.33)

IR (KBr)圖譜(圖 2-2)

如圖所示，於 3044、3050 cm<sup>-1</sup> 處有不飽和碳氫(=C-H)之吸收峰，於 2923 cm<sup>-1</sup> 處有飽和碳氫(-C-H)之吸收峰。

<sup>1</sup>H-NMR (圖 2-3) δ (ppm):

5.72 (2H, *s*, N-CH<sub>2</sub>), 6.94 (1H, *d*, *J* = 7.8 Hz, H-6'), 7.17-7.24 (3H, *m*, H-3, H-6, H-4'), 7.37-7.45 (2H, *m*, H-2, H-7), 7.58-7.65 (3H, *m*, H-1, H-8, H-5'), 8.17 (2H, *d*, *J* = 7.7 Hz, H-4, H-5), 8.50 (1H, *d*, *J* = 4.8 Hz, H-3')

$^{13}\text{C}$ -NMR(圖 2-4)  $\delta$  (ppm):

48.02 (N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 157.27 (C-1'), 149.57 (C-3'), 140.46 (C-8a, C-9a), 137.25 (C-5'), 126.04 (C-2, C-7), 122.82 (C-4b, C-4a), 122.51 (C-4'), 121.23 (C-6'), 120.51 (C-4, C-5), 119.30 (C-3, C-6), 109.77 (C-1, C-8)



## II. 9-(pyridin-3-ylmethyl)-9H-carbazole (3)及 9-(pyridin-4-ylmethyl)-9H-carbazole (4)

合成方法如同化合物 2，分別加入溶於 THF 中之 pyridin-3-ylmethyl chloride、pyridin-4-ylmethyl chloride，可得針狀結晶之 9-(pyridin-3-ylmethyl)-9H-carbazole (3): 3.6 克，產率 70%，熔點 115 - 117 °C。針狀結晶之 9-(pyridin-4-ylmethyl)-9H-carbazole (4): 2.5 克，產率 50%，熔點 120.7 - 122.7 °C。

### 化合物 3

元素分析: 以 C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> 計算

計算值: C (83.69 %) H (5.46 %) N (10.84 %)

實驗值: C (83.65 %) H (5.43 %) N (10.83 %)

質譜(EIMS) (圖 3-1):

由其分子離子峰(*m/z* 258)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>，與預期相符。

UV λ<sub>max</sub> nm (MeOH) (log ε): 237.6 (4.81)

IR (KBr)圖譜(圖 3-2)

如圖所示，於 3049 cm<sup>-1</sup> 處有不飽和碳氫(=C-H)之吸收峰，於 2994、2929 cm<sup>-1</sup> 處有飽和碳氫(-C-H)之吸收峰。

<sup>1</sup>H-NMR (圖 3-3) δ (ppm):

8.54 (1H, *d*, *J* = 1.52 Hz, H-2'), 8.42 (1H, *dd*, *J* = 4.5 Hz, 1.4 Hz, H-4'), 8.17 (2H, *d*, *J* = 7.7 Hz, H-4, H-5), 7.76 (2H, *d*, *J* = 8.2 Hz, H-1, H-8), 7.39-7.47 (3H, *m*, H-2, H-7, H-5'), 7.17-7.25(3H, *m*, H-4, H-6, H-6'), 5.70 (1H, *s*, N-CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C-NMR(圖 3-4) δ (ppm):

148.84 (C-4'), 148.57 (C-2'), 140.21 (C-8a, C-9a), 134.72 (C-5'), 133.63 (C-1'), 126.19 (C-2, C-7), 123.88 (C-6'), 122.57 (C-4b, C-4a), 120.64 (C-4, C-5), 119.47 (C-3, C-6), 109.69 (C-1, C-8), 43.43 (N-CH<sub>2</sub>)

## 化合物 4

元素分析: 以  $C_{18}H_{14}N_2$  計算

計算值: C (83.69 %) H (5.46 %) N (10.84 %)

實驗值: C (83.64 %) H (5.45 %) N (10.82 %)

質譜(EIMS) (圖 4-1):

由其分子離子峰( $m/z$  258)及其元素分析結果得知此化合物分子式為  $C_{18}H_{14}N_2$ ，與預期相符。

UV  $\lambda_{max}$  nm (MeOH) (log  $\epsilon$ ): 234.4 (4.72)

IR (KBr)圖譜(圖 4-2)

如圖所示，於 3050、3033  $cm^{-1}$  處有不飽和碳氫(=C-H)之吸收峰，於 2929  $cm^{-1}$  處有飽和碳氫(-C-H)之吸收峰。

$^1H$ -NMR (圖 4-3)  $\delta$  (ppm):

5.71 (1H, s, N- $\underline{CH_2}$ ), 8.42 (2H, *dd*,  $J = 4.4$  Hz, 1.5 Hz, H-3', H-5'), 8.19 (2H, *d*,  $J = 7.7$  Hz, H-4, H-5), 7.56 (2H, *d*,  $J = 8.16$  Hz, H-1, H-8), 7.46-7.38 (2H, *m*, H-2, H-7), 7.26-7.18 (2H, *m*, H-3, H-6), 7.03 (2H, *d*,  $J = 5.9$  Hz, H-2', H-6')

$^{13}C$ -NMR (圖 4-4)  $\delta$  (ppm):

150.07 (C-2', C-5'), 146.99 (C-1'), 140.32 (C-8a, C-9a), 126.21 (C-2, C-7), 122.55 (C-4b, C-4a), 121.89 (C-2', C-6'), 120.68 (C-4, C-5) 119.60 (C-3, C-6), 109.60 (C-1, C-8) 44.82 (N- $\underline{CH_2}$ )

### III. 9-[(3-Hydroxymethyl) pyridin-2-ylmethyl ]carbazole (5)之合成

秤取 carbazole (1) (1.67 克, 10 毫莫耳) 溶於 30 毫升 THF 中, 於室溫下加入 NaOH (0.8 克, 20 毫莫耳), 攪拌 30 分鐘後, 滴加溶於 THF 中之 6-bromomethyl-2-pyridine methanol (2.0 克, 10 毫莫耳) 後, 待加熱迴流 6 小時後, 將混合物倒入冰水中, 以二氯甲烷萃取, 萃取液經無水硫酸鎂乾燥後, 濃縮液再以 silical gel 管柱層析(*n*-hexane/ethyl acetate) 分離純化, ethanol 再結晶, 即可分別得到透明方晶之 9-[(3-hydroxymethyl) pyridin-2-ylmethyl]carbazole (5): 1.5 克, 產率 52 %, 熔點 120.8 - 122.1 °C。

#### 化合物 5

元素分析: 以 C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O 計算

計算值: C (79.14 %) H (5.59 %) N (9.72 %) O (5.55 %)

實驗值: C (79.13 %) H (5.57 %) N (9.71 %) O (5.53%)

質譜(EIMS) (圖 5-1):

由其分子離子峰(*m/z* 288)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O, 與預期相符。

UV λ<sub>max</sub> nm (MeOH) (log ε): 233.6 (4.85)

IR (KBr)圖譜(圖 5-2)

如圖所示, 於 3414 cm<sup>-1</sup> 有 -OH 之吸收峰, 於 2907 cm<sup>-1</sup> 處有飽和碳氫 (-C-H)之吸收峰。

<sup>1</sup>H-NMR (圖 5-3) δ (ppm):

5.70 (2H, *s*, N-CH<sub>2</sub>), 5.46 (1H, *t*, *J* = 5.84 Hz, -CH<sub>2</sub>OH), 4.67 (1H, *d*, *J* = 5.84 Hz, -CH<sub>2</sub>OH), 6.57 (1H, *d*, *J* = 7.62 Hz, H-6'), 7.17-7.25 (2H, *m*, H-3, H-6), 7.33-7.45 (2H, *m*, H-2, H-7, H-4'), 7.54-7.61 (3H, *m*, H-1, H-8, H-5'), 8.18 (2H, *d*, *J* = 7.7, H-4, H-5)

$^{13}\text{C}$ -NMR (圖 5-4)  $\delta$  (ppm):

162.17 (C-3'), 156.32 (C-1'), 140.43 (C-8a, C-9a), 137.78 (C-5'), 126.10 (C-2, C-7), 122.53 (C-4b, C-4a), 120.57 (C-4, C-5), 119.38 (C-3, C-6), 119.13 (C-4'), 118.76 (C-6'), 109.75 (C-1, C-8), 64.47 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$ ), 48.10 (N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ )

#### IV. 9-(6-Chloropyridin-3-ylmethyl)-9H-carbazole (6) 之合成

秤取 carbazole (1) (3.34 克, 20 毫莫耳) 溶於 50 毫升 THF 中, 於室溫下加入 NaOH (1.6 克, 40 毫莫耳), 攪拌 30 分鐘後, 滴加溶於 THF 中之 2-chloro-5-chloromethyl pyridine (3.24 克, 20 毫莫耳) 後, 待加熱迴流 24 小時後, 將混合物倒入冰水中, 以二氯甲烷萃取, 萃取液經無水硫酸鎂乾燥後, 濃縮液再以 silical gel 管柱層析(*n*-hexane/ethyl acetate) 分離純化, ethanol 再結晶, 即可分別得到透明針晶之 9-[(4-chloro)pyridin-3-ylmethyl] carbazole (6): 2.4 克, 產率 41 %, 熔點 114.3 - 115.4 °C。

##### 化合物 6

元素分析: 以 C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub> 計算

計算值: C (73.85 %) H (4.48 %) Cl (12.11 %) N (9.57 %)

實驗值: C (73.83 %) H (4.46 %) Cl (12.9 %) N (9.54 %)

質譜(EIMS) (圖 6-1):

由其分子離子峰(*m/z* 292)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>, 與預期相符。

UV λ<sub>max</sub> nm (MeOH) (log ε): 234.2 (4.56)

IR (KBr)圖譜(圖 6-2)

如圖所示, 於 3038 cm<sup>-1</sup> 處有不飽和碳氫(=C-H)之吸收峰, 於 2929 cm<sup>-1</sup> 處有飽和碳氫(-C-H)之吸收峰。

<sup>1</sup>H-NMR(圖 6-3) δ (ppm):

5.70 (2H, *s*, N-CH<sub>2</sub>), 7.20 (2H, *t*, *J* = 7.4 Hz, H-3, H-6), 7.32-7.50 (4H, *m*, H-5', H-6', H-2, H-7), 7.67 (2H, *d*, *J* = 8.16 Hz, H-1, H-8), 8.16 (2H, *d*, *J* = 7.7 Hz, H-4, H-5), 8.38 (1H, *d*, *J* = 2.36 Hz, H-2')

<sup>13</sup>C-NMR(圖 6-4) δ (ppm):

149.52 (C-4'), 148.74 (C-2'), 140.08 (C-8a, C-9a), 138.39 (C-6'), 133.28 (C-1'), 126.24 (C-2, C-7), 124.55 (C-5'), 122.61 (C-4b, C-4a), 120.67 (C-4, C-5), 119.58 (C-3, C-6), 109.64 (C-1, C-8), 42.70 (N-CH<sub>2</sub>)

## V. 4-(pyridin-2-ylmethoxyl)-9H-carbazole (7) 之合成

秤取 4-hydroxycarbazole (1\*) (0.73 克，4 毫莫耳) 溶於 20 毫升 THF 中，於室溫下加入 NaOH (0.24 克，6 毫莫耳)，攪拌 30 分鐘後，滴加溶於 THF 中之過量 pyridin-2-ylmethyl chloride 後，待加熱迴流 24 小時後，將混合物倒入冰水中，以二氯甲烷萃取，萃取液經 sodium bicarbonate 水溶液洗滌，無水硫酸鎂乾燥後，濃縮液再以 silical gel 管柱層析 (*n*-hexane/ethyl acetate) 分離純化，ethanol 再結晶，即可分別得到針狀結晶之 4-[pyridin-2-ylmethoxyl]-9H-carbazole (7): 0.71 克，產率 65%，熔點 169.3 - 169.7 °C。

### 化合物 7

元素分析: 以 C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O 計算

計算值: C (78.81 %) H (5.14 %) N (10.21 %) O (5.83 %)

實驗值: C (78.79 %) H (5.12 %) N (10.19 %) O (5.80 %)

質譜(EIMS) (圖 7-1):

由其分子離子峰(*m/z* 274)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O，與預期相符。

UV λ<sub>max</sub> nm (MeOH) (log ε): 241.8 (4.76)

IR (KBr)圖譜(圖 7-2):

如圖所示，於 3382 cm<sup>-1</sup> 處有 -NH 之吸收峰，於 2912 cm<sup>-1</sup> 處有飽和碳氫 (-C-H) 之吸收峰。

<sup>1</sup>H-NMR (圖 7-3) δ (ppm):

5.43 (2H, *s*, N-CH<sub>2</sub>), 6.77 (1H, *d*, *J* = 7.6 Hz, H-3), 7.08-7.39 (5H, *m*, H-2, H-7, H-1, H-8, H-6), 7.47 (1H, *d*, *J* = 8 Hz, H-6'), 7.66 (1H, *d*, *J* = 7.8 Hz, H-5'), 7.84-7.89 (1H, *m*, H-5), 8.19 (1H, *d*, *J* = 7.8 Hz, H-3'), 8.60-8.64 (1H, *m*, H-4'), 11.31 (1H, *s*, -NH)

## VI. 4-(pyridin-3-ylmethoxyl)-9H-carbazole (8) , 4-(pyridin-4-ylmethoxyl)-9H-carbazole (9)之合成

合成方法如同化合物7，分別加入溶於THF中之pyridin-3-ylmethyl chloride、pyridin-4-ylmethyl chloride，可得針狀結晶之4-(pyridin-3-ylmethoxy)carbazole (8): 0.88克，產率80%，熔點166.9 - 168.3 °C。針狀結晶之4-(pyridin-4-ylmethoxy)carbazole (9): 0.55克，產率50%，熔點223.1 - 224.5 °C。

### 化合物 8

元素分析: 以 C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O 計算

計算值: C (78.81 %) H (5.14 %) N (10.21 %) O (5.83 %)

實驗值: C (78.78 %) H (5.13 %) N (10.18 %) O (5.81 %)

質譜(EIMS) 圖 8-1):

由其分子離子峰(*m/z* 274)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O，與預期相符。

UV  $\lambda_{\max}$  nm (MeOH) (log  $\epsilon$ ): 242.0 (4.68)

IR (KBr)圖譜(圖 8-2):

如圖所示，於 3382 cm<sup>-1</sup> 處有-NH 之吸收峰，於 2912 cm<sup>-1</sup> 處有飽和碳氫(-C-H)之吸收峰。

<sup>1</sup>H-NMR (圖 8-3):

5.39 (2H, *s*, N-CH<sub>2</sub>), 6.81 (1H, *d*, *J* = 7.6 Hz, H-3), 7.08-7.16 (2H, *m*, H-1, H-6), 7.27-7.37 (2H, *m*, H-2, H-7), 7.44-7.50 (2H, *m*, H-5', H-8), 7.96-8.02 (1H, *m*, H-6'), 8.08 (1H, *d*, *J* = 7.6 Hz, H-5), 8.57-8.60 (1H, *m*, H-4'), 8.82(1H, *d*, *J* = 1.96 Hz, H-2'), 11.31 (1H, *s*, -NH)

<sup>13</sup>C-NMR (圖 8-4):

67.26 (-O-CH<sub>2</sub>), 101.24 (C-3), 104.57 (C-1), 110.76 (C-8), 111.82 (C-4a), 118.97 (C-6), 121.82 (C-4b), 122.30 (C-5), 123.96 (C-5'), 124.90 (C-7), 126.67 (C-2), 133.22 (C-1'), 135.73 (C-6'), 139.24 (C-8a), 141.44 (C-5'), 149.19 (C-2'), 149.42 (C-4'), 154.56 (C-4)

## 化合物 9

元素分析: 以  $C_{18}H_{14}N_2O$  計算

計算值: C (78.81 %) H (5.14 %) N (10.21 %) O (5.83 %)

實驗值: C (78.80 %) H (5.11 %) N (10.19 %) O (5.80 %)

質譜(EIMS) (圖 9-1):

由其分子離子峰( $m/z$  274)及其元素分析結果得知此化合物分子式為  $C_{18}H_{14}N_2O$ ，與預期相符。

UV  $\lambda_{\max}$  nm (MeOH) (log  $\epsilon$ ): 242.0 (4.14)

IR (KBr)圖譜(圖 9-2):

如圖所示，於  $3224 \sim 2907 \text{ cm}^{-1}$  處有 -NH 之寬大吸收峰。

$^1\text{H-NMR}$  (圖 9-3):

5.41 (2H, *s*, N- $\underline{\text{CH}_2}$ ), 6.74 (1H, *d*,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , H-3), 7.09-7.57 (7H, *m*, H-1, H-6, H-2, H-7, H-8, H-2', H-6'), 8.20 (1H, *d*,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , H-5) 8.61-8.63 (2H, *m*, H-3', H-5'), 11.33 (1H, *s*, - $\underline{\text{NH}}$ )



## VII. 4-[(3-Hydroxymethyl)pyridin-2-ylmethoxyl]-9H-carbazole (10)之合成

秤取 4-hydroxycarbazole (**1\***) (0.9 克, 5 毫莫耳) 溶於 20 毫升 THF 中, 於室溫下加入 NaOH (0.4 克, 10 毫莫耳), 攪拌 30 分鐘後, 各別滴加溶於 THF 中之 6-bromomethyl-2-pyridine methanol (1.0 克, 5 毫莫耳) 後, 待加熱迴流 12 小時後, 將混合物倒入冰水中, 以二氯甲烷萃取, 萃取液經無水硫酸鎂乾燥後, 濃縮液再以管柱層析(*n*-hexane/ethyl acetate)分離純化, ethanol 再結晶, 即可得到針晶之 4-[(3-Hydroxymethyl)pyridin-2-ylmethoxyl]-9H-carbazole (**10**): 0.6 克, 產率 40%, 熔點 172.7 - 173.5 °C。

### 化合物 10

元素分析: 以 C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 計算

計算值: C (74.98 %) H (5.30 %) N (9.20 %) O (10.51 %)

實驗值: C (74.97 %) H (5.29 %) N (9.18 %) O (10.49 %)

質譜(EIMS) (圖 10-1):

由其分子離子峰(*m/z* 304)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 與預期相符。

UV λ<sub>max</sub> nm (MeOH) (log ε): 242.2 (3.52)

IR (KBr)圖譜(圖 10-2):

如圖所示, 於 3339 ~ 3267 cm<sup>-1</sup> 處有 -NH 之寬大吸收峰。

<sup>1</sup>H-NMR (圖 10-3):

4.65 (2H, *d*, -CH<sub>2</sub>-OH) 5.41 (2H, *s*, N-CH<sub>2</sub>) 5.54 (1H, *t*, -CH<sub>2</sub>-OH)  
6.76 (1H, *d*, *J* = 7.8 Hz, H-3) 7.10-7.55 (7H, *m*, H-1, H-6, H-2, H-7, H-8, H-5', H-6') 7.88 (1H, *t*, *J* = 7.8 Hz, H-4'), 8.23 (1H, *d*, *J* = 7.6 Hz, H-5), 11.33 (1H, *s*, -NH)

## VIII. 9-[(6-chloropyridin-3-yl)methoxyl]-9-[(6-chloro)pyridin-3-yl)methyl]-9H-carbazole (12) 之合成

合成方法如同化合物7，分別加入溶於THF中之2-chloro-5-chloro-methyl pyridine，即可得到針晶之9-[(6-chloropyridin-3-yl)methoxyl]-9-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-9H-carbazole (12): 1.0克，產率40%，熔點172.9 - 173.4 °C。

### 化合物 12

元素分析：以  $C_{19}H_{16}N_2O_2$  計算

計算值：C (66.37 %) H (3.95 %) Cl (16.33 %) N (9.68 %) O (3.68 %)

實驗值：C (66.33 %) H (3.94 %) Cl (16.32 %) N (9.64 %) O (3.65 %)

質譜(EIMS) (圖 12-1):

由其分子離子峰( $m/z$  434)及其元素分析結果得知此化合物分子式為  $C_{24}H_{17}ClN_3O$ ，與預期相符。

UV  $\lambda_{max}$  nm (MeOH) (log  $\epsilon$ ): 242.8 (4.66)

IR (KBr) 圖譜(圖 12-2):

如圖所示，於  $3060\text{cm}^{-1}$  處有不飽和碳氫(=C-H)之吸收峰，於  $2918\text{cm}^{-1}$  處有飽和碳氫(-C-H)之吸收峰，-NH 之吸收峰已消失。

$^1\text{H-NMR}$ (圖 12-3):

5.40 (2H, *s*, N- $\underline{\text{CH}_2}$ ), 5.69 (2H, *s*, -O- $\underline{\text{CH}_2}$ ), 6.90 (1H, *d*,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , H-3), 7.15-8.13 (10H, *m*, H-1, H-6, H-2, H-7, H-8, H-5, H-4', H-4'', H-5', H-5''), 8.35 (1H, *s*, H-2''), 8.65 (1H, *s*, H-2')

## IX. 9H-carbazole-3-carbaldehyde (1a)

分別秤取carbazole (1) (1.67克, 10毫莫耳)溶於DMF中, 於冰浴 0 - 5 °C之間, 滴加POCl<sub>3</sub> (2.29克, 15毫莫耳), 室溫下攪拌48小時後, 倒入冰水中, 以乙酸乙酯(ethyl acetate)萃取後, 再以管柱層析(*n*-hexane/ethyl acetate)分離純化, ethanol再結晶, 即可得到針晶之9H-carbazole-3-carbaldehyde (1a) 1.75克, 產率90%, 熔點255 °C (dec)

### 化合物 1a

元素分析: 以 C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>NO 計算

計算值: C (79.98 %) H (4.65 %) N (7.17 %) O (8.20 %)

實驗值: C (79.95 %) H (4.62 %) N (7.15 %) O (8.18%)

質譜(EIMS) (圖 1a-1):

由其分子離子峰(*m/z* 195)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>13</sub>H<sub>8</sub>NO, 與預期相符。

IR (KBr)圖譜(圖 1a-2):

如圖所示, 於 3369 cm<sup>-1</sup> 處有-NH之吸收峰, 於 1700 cm<sup>-1</sup> 處有-C=O之吸收峰。

UV λ<sub>max</sub> nm (MeOH) (log ε): 219.8 (4.59)

<sup>1</sup>H-NMR(圖 1a-3) δ (ppm):

9.88 (1H, *s*, -CHO), 8.15 (1H, *br*, -NH), 7.55 (7H, *m*, H-1, H-2, H-4, H-8, H-7, H-6, H-5)

## X. 9-(pyridin-2-ylmethyl)-9H-carbazole-3-carbaldehyde (2a)之合成

分別秤取compounds **2** (4.5克, 15.3毫莫耳)溶於DMF中, 於冰浴 0 - 5 °C 之間, 滴加POCl<sub>3</sub> (2.29克, 15毫莫耳), 60 °C 加熱24小時後, 倒入冰水中, 以乙酸乙酯(ethyl acetate)萃取後, 再以管柱層析(*n*-hexane/ethyl acetate)分離純化, 再以乙酸乙酯(ethyl acetate)再結晶, 即可得到: 白色粉末之9-(pyridin-2-ylmethyl)-9H-carbazole-3-carbaldehyde (**2a**): 0.53克, 產率12.8%, 熔點183.4 - 185 °C。

### 化合物 **2a**

元素分析: 以 C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O 計算

計算值: C (79.70 %) H (4.93 %) N (9.78 %) O (5.59 %)

實驗值: C (79.66 %) H (4.90%) N (9.77 %) O (5.57 %)

質譜(EIMS) (圖 2a-1):

由其分子離子峰(*m/z* 286)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O, 與預期相符。

UV λ<sub>max</sub> nm (MeOH) (log ε): 272.0 (4.70)

IR (KBr)圖譜(圖 2a-2):

如圖所示, 於 1678 cm<sup>-1</sup> 處有 -C=O 之吸收峰。

<sup>1</sup>H-NMR (圖 2a-3) δ (ppm):

5.79 (2H, *s*, N-CH<sub>2</sub>), 7.20-7.34 (2H, *m*, H-4', H-6), 7.45-7.53 (1H, *m*, H-7), 7.63-7.72 (2H, *m*, H-5', H-8), 7.79 (1H, *d*, *J* = 8.56 Hz, H-1), 7.96 (1H, *dd*, *J* = 7.6 Hz, 1.5 Hz, H-2), 8.29 (1H, *d*, *J* = 7.4 Hz, H-5), 8.45-8.48 (1H, *m*, H-3'), 8.76 (1H, *s*, H-4), 10.05 (1H, *s*, -CHO)

<sup>13</sup>C-NMR (圖 2a-4) δ (ppm):

192.11 (-CHO), 156.54 (C-1'), 149.67 (C-3'), 144.14 (C-9a), 141.31 (C-8a), 137.35 (C-5'), 128.84 (C-3), 127.05 (C-2, C-7), 124.13-120.64 (C-4b, C-4a, C-6, C-5, C-4', C-6'), 110.60 及 110.42 (C-1, C-8), 48.15 (N-CH<sub>2</sub>)

## XI. 9-(pyridin-3-ylmethyl)-9H-carbazole-3-carbaldehyde (3a) 之合成

分別秤取 compounds **3** (3.73 克, 14.5 毫莫耳) 溶於 DMF 中, 於冰浴 0 - 5 °C 之間, 滴加 POCl<sub>3</sub> (2.29 克, 15 毫莫耳), 於 60 °C 加熱 24 小時後, 倒入冰水中, 以乙酸乙酯 (ethyl acetate) 萃取後, 再以管柱層析 (*n*-hexane/ethyl acetate) 分離純化, 再以乙酸乙酯 (ethyl acetate) 再結晶, 即可得到: 白色粉末之 9-(pyridin-3-ylmethyl)-9H-carbazole-3-carbaldehyde (**3a**): 0.4 克, 產率 10%, 熔點 154.3 - 55.2 °C。

### 化合物 **3a**

元素分析: 以 C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O 計算

計算值: C (79.70 %) H (4.93 %) N (9.78 %) O (5.59 %)

實驗值: C (79.68 %) H (4.92 %) N (9.79 %) O (5.57 %)

質譜 (EIMS) (圖 3a-1):

由其分子離子峰 (*m/z* 286) 及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O, 與預期相符。

UV λ<sub>max</sub> nm (MeOH) (log ε): 272.4 (4.30)

IR (KBr) 圖譜 (圖 3a-2):

如圖所示, 於 1678 cm<sup>-1</sup> 處有 -C=O 之吸收峰。

<sup>1</sup>H-NMR (圖 3a-3) δ (ppm):

5.80 (2H, *s*, N-CH<sub>2</sub>), 7.25-7.36 (2H, *m*, H-6, H-5'), 7.47-7.52 (2H, *m*, H-6', H-7), 7.77 (1H, *d*, *J* = 8.2 Hz, H-8), 7.87-7.98 (2H, *m*, H-1, H-2), 8.32 (1H, *d*, *J* = 7.8 Hz, H-5), 8.44 (1H, *dd*, *J* = 4.6 Hz, 1.0 Hz, H-4'), 8.55 (1H, *s*, H-4'), 8.79 (1H, *s*, H-4), 10.06 (1H, *s*, -CHO)

<sup>13</sup>C-NMR (圖 3a-4) δ (ppm):

192.14 (-CHO), 149.03 (C-4'), 148.57 (C-2'), 143.77 (C-9a), 140.99 (C-8a), 133.77 (C-6'), 133.09 (C-1'), 128.98 (C-3), 127.23 (C-2, C-7), 124.21 (C-4), 124.00 (C-5'), 122.77 (C-4b, C-4a), 121.22 (C-5), 120.83 (C-6), 110.51 及 110.27 (C-1, C-8), 43.75 (N-CH<sub>2</sub>)

## XII. 9-(pyridin-4-ylmethyl)-9H-carbazole-3-carbaldehyde (4a) 之合成

秤取compounds **4** (3.73克, 14.5毫莫耳)溶於DMF中, 於冰浴 0 - 5 °C 之間, 滴加POCl<sub>3</sub> (2.29克, 15毫莫耳), 於60 °C 加熱24小時後, 倒入冰水中, 以乙酸乙酯(ethyl acetate)萃取後, 再以管柱層析(*n*-hexane/ethyl acetate)分離純化, 再以乙酸乙酯(ethyl acetate)再結晶, 即可得到:  
白色粉末之9-(pyridin-4-ylmethyl)-9H-carbazole-3-carbaldehyde (**4a**): 0.2克, 產率5%。熔點149.4 - 151.4 °C。

### 化合物 4a

元素分析: 以 C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O 計算

計算值: C (79.70 %) H (4.93 %) N (9.78 %) O (5.59 %)

實驗值: C (79.69 %) H (4.91 %) N (9.75 %) O (5.56 %)

質譜(EIMS) (圖 4a-1):

由其分子離子峰(*m/z* 286)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O, 與預期相符。

UV λ<sub>max</sub> nm (MeOH) (log ε): 272.0 (4.50)

IR (KBr)圖譜(圖 4a-2):

如圖所示, 於 1689 cm<sup>-1</sup> 處有 -C=O 之吸收峰。

<sup>1</sup>H-NMR (圖 4a-3) δ (ppm):

5.82 (2H, *s*, N-CH<sub>2</sub>), 7.05 (2H, *d*, *J* = 5.8 Hz, H-2', H-6'), 7.29-7.36 (1H, *m*, H-6), 7.47-7.55 (1H, *m*, H-7), 7.64-7.78 (2H, *m*, H-1, H-8), 7.98 (1H, *q*, *J* = 8.4, 1.6, 1.4 Hz, H-2), 8.34 (1H, *d*, *J* = 7.6 Hz, H-5), 8.43-8.81 (2H, *m*, H-3', H-5'), 8.80 (1H, *s*, H-4), 10.06 (1H, *s*, -CHO)

<sup>13</sup>C-NMR (圖 4a-4) δ (ppm):

192.17 (-CHO), 150.17 (C-3', C-5'), 146.39 (C-1'), 143.92 (C-9a), 141.11 (C-8a), 129.07 (C-3), 127.27 (C-2, C-7), 124.25 (C-4b, C-4a), 122.77 (C-4), 121.85 (C-2', C-6'), 121.26 (C-5), 120.90 (C-6), 110.41 及 110.21 (C-1, C-8), 45.11 (N-CH<sub>2</sub>)

### XIII. 9-[(6-Chloropyridin-3-yl)methyl]-9H-carbazole-3-carbaldehyde (6a) 之合成

秤取compounds **6** (4.5克，15.3毫莫耳)溶於DMF中，於冰浴 0 - 5 °C 之間，滴加POCl<sub>3</sub>(4.7克，30.6毫莫耳)，60 °C加熱24小時後，倒入冰水中，以乙酸乙酯(ethyl acetate)萃取後，再以管柱層析(*n*-hexane/ethyl acetate)分離純化，再以乙酸乙酯(ethyl acetate)再結晶，即可得到：針狀結晶之9-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-9H-carbazole-3-carbaldehyde (6a) 5克，產率74%，熔點165.4 - 166.4 °C。

#### 化合物 **6a**

元素分析：以 C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O 計算

計算值：C (71.14 %) H (4.08 %) Cl (11.05 %) N (8.73 %) O (4.99 %)

實驗值：C (71.12 %) H (4.05 %) Cl (11.03 %) N (8.70 %) O (4.95 %)

質譜(EIMS) (圖 6a-1):

由其分子離子峰(*m/z* 320.5)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>19</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>2</sub>O，與預期相符。

UV λ<sub>max</sub> nm (MeOH) (log ε): 272.2 (4.10)

IR 圖譜(圖 6a-2):

如圖所示，於 1678 cm<sup>-1</sup> 處有 -C=O 之吸收峰。

<sup>1</sup>H-NMR(圖 6a-3) δ (ppm):

5.81(2H, *s*, N-CH<sub>2</sub>), 7.33-7.42 (2H, *m*, H-6, H-5'), 7.49-7.55 (2H, *m*, H-6', H-7), 7.77 (1H, *d*, *J* = 8.2 Hz, H-8), 7.78-8.03 (2H, *m*, H-1, H-2), 8.32 (1H, *d*, *J* = 7.6 Hz, H-5, ), 8.42 (1H, *s*, H-2'), 8.80 (1H, *s*, H-4), 10.07 (1H, *s*, -CHO)

<sup>13</sup>C-NMR (圖 6a-4) δ (ppm):

192.17 (-CHO), 149.68 (C-4'), 148.82 (C-2'), 143.69 (C-9a), 140.89 (C-8a), 138.48 (C-6'), 132.77 (C-1'), 129.08 (C-3), 127.30 (C-2, C-7), 124.68 (C-4), 124.22 (C-5'), 122.83 (C-4b, C-4a), 121.27 (C-5), 120.93 (C-6), 110.48 及 110.26 (C-1, C-8), 43.03 (N-CH<sub>2</sub>)

## XIV. 9H-carbazole-3-carbinol (1d) 之合成

將化合物**1a** (0.195克, 1毫莫耳)溶於甲醇10毫升中, 加入NaBH<sub>4</sub> (0.05克, 0.2克, 1.5毫莫耳)室溫下攪拌至澄清溶液, 加以二氯甲烷50毫升, 並依序以鹽水和水洗滌, 有機層經無水硫酸鎂乾燥及減壓濃縮後, 以管柱層析(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)分離純化, 即可得到9H-carbazole-3-carbinol (**1d**): 0.177克, 產率90%, 熔點114 - 117°C。

### 化合物 1d

元素分析: 以 C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O 計算

計算值: C (79.16 %) H (5.62 %) N (7.10 %) O (8.11 %)

實驗值: C (79.14 %) H (5.60 %) N (7.08 %) O (8.08 %)

質譜(EIMS) (圖 1d-1):

由其分子離子峰(*m/z* 197)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O, 與預期相符。

UV λ<sub>max</sub> nm (MeOH) (log ε): 228.4 (4.33)

IR 圖譜(圖 1d-2):

如圖所示, 於 1678 cm<sup>-1</sup> 處有 -C=O 之吸收峰。



**XV. 9-(pyridin-2-ylmethyl)-9H-carbazole-3-carbinol (2d) ,  
9-[(6-chloropyridin-4-yl)methyl]-9H-carbazole-3-carbinol  
(6d)之合成**

合成方法如同化合物 **1d**，即可得到白色柱狀結晶 9-(pyridin-2-ylmethyl)carbazole-3-carbinol (**2d**): 0.25 克，產率 90%，熔點 105.1 - 108.3 °C。白色方晶 9-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-9H-carbazole-3-carbinol (**6d**): 0.25 克，產率 90%，熔點 124.6-126.4 °C。

**化合物 2d**

元素分析: 以 C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O 計算

計算值: C (79.14 %) H (5.59 %) N (9.72 %) O (5.55 %)

實驗值: C (79.12 %) H (5.56 %) N (9.70 %) O (5.53 %)

質譜(EIMS) (圖 2d-1):

由其分子離子峰(*m/z* 288)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O，與預期相符。

UV λ<sub>max</sub> nm (MeOH) (log ε): 235.6 (4.86)

IR 圖譜(圖 2d-2):

如圖所示，於 3328 cm<sup>-1</sup> 處有 -OH 之吸收峰。

<sup>1</sup>H-NMR (圖 2d-3) δ (ppm):

5.71 (2H, *s*, N-CH<sub>2</sub>), 5.18 (1H, *t*, *J* = 5.64, 5.64, -CH<sub>2</sub>OH), 4.66 (2H, *d*, *J* = 5.64, -CH<sub>2</sub>OH), 6.88-6.91 (1H, *J* = 6.82, H-6'), 7.15-7.24 (2H, *m*, H-4', H-6), 7.36-7.43 (2H, *m*, H-2, H-7) 7.52-7.66 (3H, *m*, H-5', H-8, H-1), 8.12-8.17 (2H, *m*, H-4, H-5), 8.49-8.52 (1H, *m*, H-3')

<sup>13</sup>C-NMR (圖 2d-4) δ (ppm):

157.29 (C-1'), 149.49 (C-3'), 140.73 (C-9a), 139.68 (C-8a), 137.32 (C-5'), 133.70 (C-3), 125.92 (C-2), 125.52 (C-7), 122.82 (C-4'), 122.57 (C-4a), 122.30 (C-4b), 121.17 (C-6'), 120.43 (C-5), 118.77 (C-6), 109.78 及 109.42 (C-1, C-8), 63.78 (-CH<sub>2</sub>OH), 48.03 (N-CH<sub>2</sub>)

## 化合物 6d

元素分析: 以  $C_{19}H_{15}ClN_2O$  計算

計算值: C (70.70 %) H (4.68 %) Cl (10.98 %) N (8.68 %) O (4.96 %)

實驗值: C (70.68 %) H (4.64 %) Cl (10.96 %) N (8.65 %) O (4.93 %)

質譜(EIMS)(圖 2-1):

由其分子離子峰( $m/z$  322.5)及其元素分析結果得知此化合物分子式為  $C_{19}H_{15}ClN_2O$ ，與預期相符。

UV  $\lambda_{max}$  nm (MeOH) (log  $\epsilon$ ): 236.6 (4.35)

IR (KBr)圖譜(圖 6d-2):

如圖所示，於  $3311\text{ cm}^{-1}$  處有 -OH 之吸收峰。

$^1\text{H-NMR}$ (圖 6d-3)  $\delta$  (ppm):

5.70 (2H, *s*, N- $\underline{\text{CH}_2}$ ), 5.20 (1H, *t*,  $J = 5.60, 5.60$ , - $\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$ ), 4.66 (2H, *d*,  $J = 5.50$ , - $\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$ ), 7.17-7.68 (8H, *m*, H-6', H-4', H-6, H-2, H-7, H-5', H-8, H-1), 8.13-8.17 (2H, *m*, H-5, H-2'), 8.36 (1H, *s*, H-4)

$^{13}\text{C-NMR}$ (圖 6d-4)  $\delta$  (ppm):

42.74 (N- $\underline{\text{CH}_2}$ ), 63.73 (- $\underline{\text{CH}_2\text{OH}}$ ), 149.49 (C-4'), 148.71 (C-2'), 140.36 (C-9a), 139.30 (C-8a), 138.36 (C-6'), 133.99 (C-1'), 133.33 (C-3), 126.12 (C-2), 125.67 (C-7), 124.55 (C-4), 122.66 (C-5'), 122.42 (C-4b), 120.59 (C-4a), 119.52 (C-5), 118.90 (C-6), 109.66 及 109.31 (C-1, C-8)

## XVI. 3-Acetyl-9-(pyridin-2-ylmethyl)-9H-carbazole (2b)和 3,6-Diacetyl-9-(pyridin-2-ylmethyl)-9H-carbazole (2c)之 合成

將化合物 **2** (1.29克，5毫莫耳)溶於二氯甲烷100毫升中，加入過量  $\text{AlCl}_3$  (2克，15毫莫耳) 後，滴加acetic anhydride (5.1克，5毫莫耳)，室溫下攪拌48小時，將反應液到入冰水中，以乙酸乙酯萃取，有機層經無水硫酸鎂乾燥及減壓濃縮後，以管柱層析(*n*-hexane/ethyl acetate)分離純化，即可得到白色粉末的3-acetyl-9-(pyridin-2-ylmethyl)-9H-carbazole (**2b**): 0.15克，產率10%，熔點126.2 - 127.6 °C和黃色粉末的3,6-diacetyl-9-(pyridin-2-ylmethyl)-9H-carbazole (**2c**): 0.342克，產率20%，熔點248.7 - 249.3 °C。

### 化合物 **2b**

元素分析: 以  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$  計算

計算值: C (79.98 %) H (5.37 %) N (9.33 %) O (5.33 %)

實驗值: C (79.96 %) H (5.35 %) N (9.32 %) O (5.31 %)

質譜(EIMS) (圖 2b-1):

由其分子離子峰( $m/z$  300)及其元素分析結果得知此化合物分子式為  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ ，與預期相符。

UV  $\lambda_{\text{max}}$  nm (MeOH) ( $\log \epsilon$ ): 271.6 (4.25)

IR (KBr) 圖譜(圖 2b-2):

如圖所示，於  $1664 \text{ cm}^{-1}$  處有  $-\text{C}=\text{O}$  之吸收峰。

$^1\text{H-NMR}$  (圖 2b-3)  $\delta$  (ppm):

2.66 (3H, *s*,  $-\text{CH}_3$ ), 5.77 (2H, *s*,  $\text{N-CH}_2$ ), 7.05 (1H, *d*,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , H-6')

7.19-7.31 (3H, *m*, H-1, H-8, H-5'), 8.05 (1H, *d*,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , H-2), 8.32 (1H, *d*,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , H-5), 8.45-8.49 (1H, *m*, H-3'), 8.88 (1H, *s*, H-4)

$^{13}\text{C}$ -NMR (圖 2b-4)  $\delta$  (ppm):

197.23 ( $-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ), 156.72 (C-1'), 149.65 (C-3'), 143.24 (C-9a), 141.24 (C-8a),  
137.32 (C-5'), 129.00 (C-3), 126.78 (C-2), 126.39 (C-7), 122.96 (C-4'),  
122.88 (C-4a), 122.29 (C-4b), 122.16 (C-6'), 121.42 (C-5), 120.99 (C-6),  
120.32 (C-4), 110.41(C-1), 109.70 (C-8), 48.11 (N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ) 26.93 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )

### 化合物 2c

元素分析: 以  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  計算

計算值: C (77.17 %) H (5.30 %) N (8.18 %) O (9.35 %)

實驗值: C (77.15 %) H (5.28 %) N (8.15 %) O (9.32 %)

質譜(EIMS) (圖 2c-1):

由其分子離子峰( $m/z$  342)及其元素分析結果得知此化合物分子式為  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ , 與預期相符。

UV  $\lambda_{\text{max}}$  nm (MeOH) (log  $\epsilon$ ): 259.2 (4.70)

IR (KBr)圖譜(圖 2c-2):

如圖所示, 於  $1661\text{ cm}^{-1}$  處有  $-\text{C}=\text{O}$  之吸收峰。

$^1\text{H}$ -NMR (圖 2c-3)

2.74 (6H, *s*,  $2 \times -\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 5.68 (2H, *s*, N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 6.74 (1H, *d*,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , H-6'),  
7.26 (1H, *m*, H-4'), 7.45-7.51 (3H, *m*, H-1, H-8, H-5'), 8.15 (2H, *d*,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , H-2, H-7),  
8.62 (1H, *d*,  $J = 4.7\text{ Hz}$ , H-3'), 8.83 (2H, *s*, H-4, H-5)

$^{13}\text{C}$ -NMR (圖 2c-4)

26.45 ( $2 \times -\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 48.74 (N- $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 109.03 (C-1, C-8), 120.25 (C-4, C-5),  
121.78 (C-6'), 122.72 (C-4b, C-4a), 122.96 (C-4'), 127.14 (C-2, C-7), 130.07  
(C-3, C-6), 137.05 (C-5'), 143.78 (C-8a, C-9a), 149.56 (C-3'), 155.44 (C-1'),  
197.16 ( $2 \times -\underline{\text{C}}=\text{O}$ )

## XVII. 3,6-Diacetyl-9H-carbazole (1c)之合成

合成方法如同XIII，即可得到白色結晶的3,6-diacetylcarbazole (1c): 0.75克，產率60%，熔點223.0 – 224.1 °C

### 化合物 1c

元素分析: 以  $C_{16}H_{13}N_2O$  計算

計算值: C (76.48 %) H (5.21 %) N (5.57 %) O (12.73 %)

實驗值: C (76.44 %) H (5.20 %) N (5.55 %) O (12.70 %)

質譜(EIMS) (圖 1c-1):

由其分子離子峰( $m/z$  251)及其元素分析結果得知此化合物分子式為  $C_{16}H_{13}N_2O$ ，與預期相符。

UV  $\lambda_{max}$  nm (MeOH) ( $\log \epsilon$ ): 219.8 (4.59)

IR (KBr)圖譜(圖 1c-2):

如圖所示，於  $3328\text{ cm}^{-1}$  處有-NH之吸收峰，於  $1667\text{ cm}^{-1}$  處有-C=O之吸收峰。

## XVIII. 3-Acetyl-9-(pyridin-3-ylmethyl)-9H-carbazole (3b)及 3,6-Diacetyl-9-(pyridin-3-ylmethyl)-9H-carbazole (3c)之 合成

合成方法如同XIII，即可得到白色粉末的3-acetyl-9-(pyridin-3-ylmethyl)-9H-carbazole (3b): 0.075克，產率5%，熔點145.7 - 146.4 °C和3,6-diacetyl-9-(pyridin-3-ylmethyl)-9H-carbazole (3c): 0.342克，產率20%，熔點267.3 - 271.3 °C。

### 化合物 3b

元素分析: 以 C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O 計算

計算值: C (79.98 %) H (5.37 %) N (9.33 %) O (5.33 %)

實驗值: C (79.94 %) H (5.33 %) N (9.31 %) O (5.29 %)

質譜(EIMS) (圖 3b-1):

由其分子離子峰(*m/z* 300)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O，與預期相符。

UV λ<sub>max</sub> nm (MeOH) (log ε): 271.6 (4.25)

IR 圖譜(圖 3b-2):

如圖所示，於 1661 cm<sup>-1</sup> 處有 -C=O 之吸收峰。

<sup>1</sup>H-NMR (圖 3b-3) δ (ppm):

2.67 (3H, *s*, -CH<sub>3</sub>), 5.78 (2H, *s*, N-CH<sub>2</sub>), 7.23-7.29 (2H, *m*, H-6, H-5'),  
7.33-7.53 (2H, *m*, H-6', H-7), 7.72-7.82 (2H, *m*, H-1, H-8), 8.08 (1H, *d*, *J* =  
8.6 Hz, H-2), 8.33 (1H, *d*, *J* = 5.6 Hz, H-5), 8.41-8.43 (1H, *m*, H-4'), 8.52  
(1H, *s*, H-2'), 8.88 (1H, *s*, H-4)

<sup>13</sup>C-NMR (圖 3b-4) δ (ppm):

197.25 (-C=O), 148.98 (C-4'), 148.55 (C-2'), 142.91 (C-9a), 140.94 (C-8a),  
134.74 (C-6'), 133.22 (C-1'), 129.17 (C-3), 126.96 (C-2), 126.53 (C-7),  
123.98 (C-4), 122.93 (C-5'), 122.31 (C-4b, C-4a), 121.15 (C-5), 120.51  
(C-6), 110.34 (C-1), 109.58 (C-8), 43.67 (N-CH<sub>2</sub>), 26.95 (-CH<sub>3</sub>)

### 化合物 3c

元素分析: 以  $C_{22}H_{18}N_2O_2$  計算

計算值: C (77.17 %) H (5.30 %) N (8.18 %) O (9.35 %)

實驗值: C (77.14 %) H (5.27 %) N (8.16 %) O (9.33 %)

質譜(EIMS) (圖 3c-1):

由其分子離子峰( $m/z$  342)及其元素分析結果得知此化合物分子式為  $C_{22}H_{18}N_2O_2$ , 與預期相符。

UV  $\lambda_{\max}$  nm (MeOH) (log  $\epsilon$ ): 259.0 (4.48)

IR (KBr)圖譜(圖 3c-2):

如圖所示, 於  $1672\text{ cm}^{-1}$  處有  $-C=O$  之吸收峰。

$^1\text{H-NMR}$  (圖 3c-3):

2.75 (6H, *s*,  $2 \times -\underline{\text{CH}_3}$ ), 5.61 (2H, *s*,  $\text{N-CH}_2$ ), 7.24-7.45 (4H, *m*, H-5', H-6', H-1, H-8), 8.17 (2H, *d*,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , H-2, H-7), 8.59 (2H, *m*, H-2' H-4'), 8.83 (2H, *s*, H-4, H-5)

$^{13}\text{C-NMR}$  (圖 3c-4):

197.10 ( $2 \times -\underline{\text{C}}=\text{O}$ ), 149.11(C-4'), 147.66 (C-2'), 143.52 (C-8a, C-9a), 134.02 (C-6'), 130.26 (C-1'), 127.26 (C-2, C-7), 123.77 (H-5'), 123.05 (H-4b, H-4a), 121.90 (H-4, H-5), 108.74 (C-1, C-8), 100.11 (C-3, C-6), 44.44 (N- $\underline{\text{CH}_2}$ ), 26.47 ( $2 \times -\underline{\text{CH}_3}$ )

## XIX. 3-Acetyl-9-(pyridin-4-ylmethyl)-9H-carbazole (4b)、 3,6-Diacetyl-9-(pyridin-4-ylmethyl)-9H-carbazole (4c)之 合成

合成方法如同XIII，即可得到白色粉末的3-acetyl-9-(pyridin-4-ylmethyl)-9H-carbazole (4b): 0.345克，產率23%，熔點158.5 - 160.7 °C和3,6-diacetyl-9-(pyridin-4-ylmethyl)-9H-carbazole (4c): 0.137克，產率8%，熔點284.1 - 284.9 °C。

### 化合物 4b

元素分析: 以  $C_{20}H_{16}N_2O$  計算

計算值: C (79.98 %) H (5.37 %) N (9.33 %) O (5.33 %)

實驗值: C (79.97 %) H (5.36 %) N (9.32 %) O (5.29 %)

質譜(EIMS) (圖 4b-1):

由其分子離子峰( $m/z$  342)及其元素分析結果得知此化合物分子式為  $C_{20}H_{16}N_2O$ ，與預期相符。

UV  $\lambda_{max}$  nm (MeOH) (log  $\epsilon$ ): 271.2 (4.60)

IR (KBr)圖譜(圖 4b-2):

如圖所示，於  $1672\text{ cm}^{-1}$  處有  $-C=O$  之吸收峰。

$^1\text{H-NMR}$  (圖 4b-3)  $\delta$  (ppm):

2.67 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 5.78 (2H, *s*,  $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ), 7.03 (2H, *d*, H-2', H-6'), 7.30 (2H, *t*,  $J = 7.3\text{ Hz}, 7.4\text{ Hz}$ , H-12), 7.48 (1H, *t*,  $J = 3.7\text{ Hz}, 3.6\text{ Hz}$ , H-11), 7.60-7.69 (2H, *m*, H-6, H-10), 8.03-8.08 (1H, *m*, H-7), 8.35 (1H, *d*,  $J = 7.6$ , H-13) 8.44 (2H, *d*,  $J = 5.86\text{ Hz}$ , H-3', H-5'), 8.91 (1H, *s*, H-9)

$^{13}\text{C-NMR}$  (圖 4b-4)  $\delta$  (ppm):

197.25 ( $-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ) 150.15 (C-3', C-5') 146.51 (C-1') 143.04 (C-5) 141.05 (C-2)  
129.25 (C-8) 126.98 (C-11) 126.57 (C-7) 122.91 (C-3, C-4) 122.33 (C-9)  
121.84 (C-2', C-6') 121.18 (C-13) 120.57 (C-12) 110.21 及 109.48 (C-6, C-10) 45.02 ( $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ) 26.95 ( $-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ )



### 化合物 4c

元素分析: 以  $C_{22}H_{18}N_2O_2$  計算

計算值: C (77.17 %) H (5.30 %) N (8.18 %) O (9.35 %)

實驗值: C (77.13 %) H (5.27 %) N (8.17 %) O (9.34 %)

質譜(EIMS) (圖 4c-1):

由其分子離子峰( $m/z$  342)及其元素分析結果得知此化合物分子式為  $C_{22}H_{18}N_2O_2$ ，與預期相符。

UV  $\lambda_{max}$  nm (MeOH) ( $\log \epsilon$ ): 258.4 (4.19)

IR (KBr)圖譜(圖 4c-2):

如圖所示，於  $1672\text{ cm}^{-1}$  處有  $-C=O$  之吸收峰。

$^1\text{H-NMR}$  (圖 4c-3):

2.73 (6H, *s*,  $2 \times -\underline{\text{CH}}_3$ ), 5.58 (2H, *s*,  $\text{N-}\underline{\text{CH}}_2$ ), 7.01 (2H, *d*,  $J = 5.52\text{ Hz}$ , H-2', H-6'), 7.33 (2H, *d*,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , H-2, H-7), 8.14 (2H, *d*,  $J = 8.6\text{ Hz}$ , H-1, H-8), 8.52 (2H, *s*, H-4, H-5), 8.83 (2H, *s*, H-3', H-5')

## XX. 3-Acetyl-9-[[3'-acetyloxy)methyl]pyridin-2-ylmethyl}-9H-carbazole (5b)及3,6-Diacetyl-9-[[3'-acetyloxy)methyl]-pyridin-2-ylmethyl}-9H-carbazole (5c)之合成

合成方法如同XIII，即可得到白色針晶的3-acetyl-9-[[3'-acetyloxy)methyl]pyridin-2-ylmethyl}-9H-carbazole (5b): 0.186克，產率10%，熔點95.8 - 98.5 °C 和白色針晶 3,6-diacetyl-9-[[3'-acetyloxy)methyl]pyridin-2-ylmethyl}-9H-carbazole (5c): 0.414克，產率20%，熔點168.1 - 169.8 °C。

### 化合物 5b

元素分析: 以  $C_{23}H_{20}N_2O_3$  計算

計算值: C (74.18 %) H (5.41 %) N (7.52 %) O (12.89 %)

實驗值: C (74.15 %) H (5.40 %) N (7.51 %) O (12.87 %)

質譜(EIMS) (圖 5b-1):

由其分子離子峰( $m/z$  372)及其元素分析結果得知此化合物分子式為  $C_{23}H_{20}N_2O_3$ ，與預期相符。

UV  $\lambda_{max}$  nm (MeOH) (log  $\epsilon$ ): 271.6 (4.47)

IR (KBr)圖譜(圖 5b-2):

如圖所示，於 1722、1656  $cm^{-1}$  處有 -C=O 之吸收峰。

$^1H$ -NMR (圖 5b-3)  $\delta$  (ppm):

2.04 (-CH<sub>2</sub>OCO-CH<sub>3</sub>), 2.67 (3H, *s*, -CO-CH<sub>3</sub>), 5.10 (2H, *s*, -CH<sub>2</sub>OH), 5.77 (2H, *s*, N-CH<sub>2</sub>), 6.79 (1H, *d*,  $J = 7.7$  Hz, H-6'), 7.28 (2H, *t*,  $J = 7.9, 5.9$  Hz, H-4', H-6), 7.47 (1H, *t*,  $J = 8.1, 5.1$  Hz, H-7), 7.61-7.72 (3H, *m*, H-5', H-1, H-8), 8.05 (1H, *d*,  $J = 8.8$  Hz, H-2), 8.32 (1H, *d*,  $J = 7.7$  Hz, H-5), 8.88 (1H, *s*, H-4)

$^{13}C$ -NMR (圖 5b-4)  $\delta$  (ppm):

197.25 (-C=O), 170.28 (-CH<sub>2</sub>O-CO-CH<sub>3</sub>), 156.50 (C-1'), 155.95 (C-3'), 143.15 (C-9a), 141.16 (C-8a), 138.24 (C-5'), 129.09 (C-3), 126.83 (C-2), 126.41 (C-7), 122.90 (C-4a), 122.31(C-4b), 122.18 (C-6'), 121.02 (C-5), 120.41 (C-6), 120.10 (C-4), 110.93 (C-1), 109.69 (C-8), 66.05 (-OCH<sub>2</sub>),

48.13 (N-CH<sub>2</sub>), 26.92 (-CO-CH<sub>3</sub>), 20.78 (-CH<sub>2</sub>O-CO-CH<sub>3</sub>)

### 化合物 5c

元素分析: 以 C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 計算

計算值: C (72.45 %) H (5.35 %) N (6.76 %) O (15.44 %)

實驗值: C (72.43 %) H (5.31 %) N (6.74 %) O (15.42 %)

質譜(EIMS) (圖 5c-1):

由其分子離子峰(*m/z* 414)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 與預期相符。

UV λ<sub>max</sub> nm (MeOH) (log ε): 260.0 (4.67)

IR (KBr) 圖譜(圖 5c-2):

如圖所示, 於 1741、1667 cm<sup>-1</sup> 處有 -C=O 之吸收峰。

<sup>1</sup>H-NMR (圖 5c-3):

2.01 (3H, *s*, -CH<sub>2</sub>OCO-CH<sub>3</sub>), 2.68 (6H, *s*, 2 × -CO-CH<sub>3</sub>), 5.06 (2H, *s*, -OCH<sub>2</sub>-), 5.82 (2H, *s*, N-CH<sub>2</sub>), 6.89 (1H, *d*, *J* = 7.6 Hz, H-6'), 7.26 (1H, *d*, *J* = 7.6 Hz, H-4'), 7.64-7.76 (3H, *m*, H-5', H-1, H-8), 8.70 (2H, *dd*, *J* = 8.7, 1.6 Hz, H-2, H-7), 9.05 (2H, *s*, H-4, H-5)

<sup>13</sup>C-NMR (圖 5c-4):

197.31 (2 × -C=O), 170.25 (-CH<sub>2</sub>O-CO-CH<sub>3</sub>), 156.03 (C-1', C-3'), 143.93 (C-9a, C-8a), 138.31 (C-5'), 129.89 (C-3, C-6), 126.85 (C-2, C-7), 120.26-122.83 (C-5, C-4, C-4', C-6', C-4a, C-4b), 110.36 (C-1, C-8), 65.97(-OCH<sub>2</sub>-), 48.25(N-CH<sub>2</sub>), 26.97 (-CO-CH<sub>3</sub>), 20.73(-CH<sub>2</sub>O-CO-CH<sub>3</sub>)

## XXI. 3-Acetyl-9-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-9H-carbazole (6b)和3,6-Diacetyl-9-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-9H-carbazole (6c) 之合成

合成方法如同XIII，即可得到白色針晶的3-acetyl-9-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-9H-carbazole (6b): 0.15克，產率10%，熔點126.2-127.6 °C和白色針晶3,6-diacetyl-9-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-9H-carbazole (6c): 0.342克，產率20%，熔點248.7 - 249.3 °C。

### 化合物 6b

元素分析: 以 C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O 計算

計算值: C (71.75 %) H (4.52 %) Cl (10.59 %) N (8.37 %) O (4.78 %)

實驗值: C (71.73 %) H (4.51 %) Cl (10.56 %) N (8.35 %) O (4.76 %)

質譜(EIMS) (圖 6b-1):

由其分子離子峰(*m/z* 334)及其元素分析結果得知此化合物分子式為 C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O，與預期相符。

UV  $\lambda_{\max}$  nm (MeOH) (log  $\epsilon$ ): 270.8 (4.49)

IR (KBr)圖譜(圖 6b-2):

如圖所示，於 1661 cm<sup>-1</sup> 處有 -C=O 之吸收峰。

<sup>1</sup>H-NMR (圖 6b-3)  $\delta$  (ppm):

2.66 (3H, *s*, -CH<sub>3</sub>), 5.78 (2H, *s*, N-CH<sub>2</sub>), 7.29-7.53 (4H, *m*, H-6, H-5', H-6', H-7), 7.72-7.81 (2H, *m*, H-1, H-8), 8.07 (1H, *d*, *J* = 8.6 Hz, H-2), 8.32 (1H, *d*, *J* = 7.7 Hz, H-5) 8.39 (1H, *d*, *J* = 2.34 Hz, H-2'), 8.88 (1H, *s*, H-4)

<sup>13</sup>C-NMR (圖 6b-4)  $\delta$  (ppm):

197.24 (-C=O), 148.63 (C-4'), 148.78 (C-2'), 142.80 (C-9a), 140.81 (C-8a), 138.43 (C-6'), 132.88 (C-1'), 129.27 (C-3), 127.00 (C-7), 126.58 (C-7), 124.64 (C-4), 122.96 (C-5'), 122.41 (C-4a), 122.30 (C-4b), 121.18 (C-5), 120.60 (C-6), 110.28 (C-1) 109.53 (C-8), 42.93 (N-CH<sub>2</sub>), 26.95(-CH<sub>3</sub>)

## 化合物 **6c**

元素分析: 以  $C_{22}H_{17}ClN_2O_2$  計算

計算值: C (70.12 %) H (4.55 %) Cl (9.41 %) N (7.43 %) O (8.49 %)

實驗值: C (70.10 %) H (4.52 %) Cl (9.38 %) N (7.40 %) O (8.46 %)

質譜(EIMS) (圖 6c-1):

由其分子離子峰( $m/z$  376.5)及其元素分析結果得知此化合物分子式為  $C_{22}H_{17}ClN_2O_2$ , 與預期相符。

UV  $\lambda_{max}$  nm (MeOH)(log  $\epsilon$ ): 259.4 (4.71)

IR (KBr)圖譜(圖 6c-2):

如圖所示, 於 1672、1667  $cm^{-1}$  處有  $-C=O$  之吸收峰。

$^1H$ -NMR (圖 6c-3)

2.75 (6H, *s*,  $2 \times -\underline{CH}_3$ ), 5.58 (2H, *s*,  $N-\underline{CH}_2$ ), 7.24-7.45 (4H, *m*, H-5', H-6', H-1, H-8), 8.17 (2H, *d*,  $J = 6.6$  Hz, H-2, H-7), 8.59 (2H, *d*,  $J = 9.0$  Hz, H-2' H-4'), 8.83 (2H, *s*, H-4, H-5)

$^{13}C$ -NMR (圖 6c-4)

197.10 ( $2 \times -\underline{C=O}$ ), 151.26 (C-4'), 147.76 (C-2'), 143.34 (C-8a, C-9a), 136.53 (C-6'), 130.38 (C-1'), 130.20 (C-3, C-6), 127.32 (C-2, C-7), 124.52 (H-5'), 123.09 (H-4b, H-4a), 121.94 (H-4, H-5), 108.61 (C-1, C-8), 43.78( $N-\underline{CH}_2$ ), 26.47 ( $2 \times -\underline{CH}_3$ )

## XXII. 9-[(6-Chloropyridin-3-yl)methyl]-9H-carbazole-3-carbaldehyde oxime (6f)

將化合物**6a** (1.0克, 3毫莫耳)溶於乙醇20毫升中, 室溫下一面攪拌一面加入sodium acetate (0.25克, 3.1毫莫耳)再加入hydroxylamine hydrochloride (0.22克, 3.1毫莫耳)加熱迴流3小時。反應液冷卻後以二氯甲烷萃取, 有機層經無水硫酸鎂乾燥及減壓濃縮後, 以管柱層析(hexane/ethyl acetate)分離純化, 即可得到白色方晶的9-[(6-chloropyridin-3-yl)methyl]-9H-carbazole-3-carbaldehyde oxime (**6f**): 0.9克, 產率90%, 熔點189.4 - 192.1 °C。

### 化合物 **6f**

元素分析: 以  $C_{19}H_{14}ClN_3O$  計算

計算值: C (67.96 %) H (4.20 %) Cl (10.56 %) N (12.51 %) O (4.76 %)

實驗值: C (67.93 %) H (4.18 %) Cl (10.53 %) N (12.49%) O (4.73 %)

質譜(EIMS) (圖 6f-1):

由其分子離子峰( $m/z$  335.5)及其元素分析結果得知此化合物分子式為  $C_{19}H_{14}ClN_3O$ , 與預期相符。

UV  $\lambda_{max}$  nm (MeOH) (log  $\epsilon$ ): 282.0 (4.60)

IR 圖譜(圖 6f-2):

如圖所示, 於  $3207\text{ cm}^{-1}$  處有 -OH 寬大之吸收峰。

$^1\text{H-NMR}$  (圖 6f-3)  $\delta$  (ppm):

5.72 (2H, *s*, N- $\underline{\text{CH}}_2$ ), 7.20-7.51 (3H, *m*, H-6, H-5', H-6'), 7.66-7.78 (4H, *m*, H-7, H-8 H-1, H-2), 8.18 (1H, *d*,  $J = 7.6\text{ Hz}$ , H-5), 8.28 (1H, *s*, - $\underline{\text{CH}}=\text{NOH}$ ), 8.38 (2H, *m*, H-2', H-4), 11.01 (1H, *s*, - $\underline{\text{CH}}=\text{NOH}$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  (圖 6f-4)  $\delta$  (ppm):

149.58 (C-4'), 148.91 (- $\underline{\text{CH}}=\text{NOH}$ ), 148.74 (C-2'), 140.64 (C-9a), 140.49 (C-8a), 138.40 (C-6'), 133.06 (C-1'), 126.64 (C-3), 124.97-124.46 (C-2, C-7, C-4'), 122.74 及 122.53 (C-4b, C-4a), 120.83 (C-6), 120.04 (C-5), 119.46 (C-4), 110.07 及 109.97 (C-1, C-8), 42.84 (N- $\underline{\text{CH}}_2$ )

## 第四節 藥理試驗方法

### A、NO (nitric oxide)及 TNF- $\alpha$ 活性測定

材料:

- (1). Iscover's Modified Dulbecos Medium 與牛胚胎血清(fetal bovine serum, FBS): 購自 Gibco BRL (Gaithersburg)
- (2). TNF- $\alpha$  酵素免疫分析(enzyme immunoassay, EIA) kit: 購自 Genzyme Co.(MA)
- (3). 老鼠干擾素- $\alpha$  (mouse interferon- $\alpha$ , INF- $\alpha$ ): 購自 R&D System (MN)
- (4). RAW 264.7 mouse macrophage-like cell line: 購自 American Type Culture Collection, MD
- (5). Dubecco's Modifed Eagle Medium (DMEM)與犢胚胎血清(fetal calf serum): 購 Gibco BRL (Gaithersburg)
- (6). 其餘試藥皆購自 Sigma (St.Louis, MO)

#### 細胞培養與前處理<sup>48</sup>

RAW 264.7 mouse macrophage-like cell 則以含有 5 % fetal calf serum、100 units/ml penicillin 與 100  $\mu$ g streptomycin 之 DMEM 培養，在前處理部分，先將待測藥物與細胞於 37  $^{\circ}$ C 混合一小時，再以 100/ml 的 LPS (*Escherichia coli*, serotype 0111 : B4)加 100 U/ml INF- $\gamma$ ，刺激 24 小時，最後保存-70  $^{\circ}$ C 需要時才取出。

#### 一、NO 之測定<sup>49</sup>

於 150  $\mu$ l 之培養基中，依序加入 sulfanilamide (5 mM, 40  $\mu$ l)、HCl (2 M, 10  $\mu$ l)及 naphthylethylene diamine (40 mM, 20  $\mu$ l)，溫室下混合 10 分鐘後，以 microplate 計數器在 550 nm 下測其吸光度。一氧化氮標準曲線，則以 NaNO<sub>2</sub> 於相同條件下所求得。

#### 二、TNF- $\alpha$ 之測定

培養基中的 TNF- $\alpha$  測定使用 TNF- $\alpha$  enzyme immunoassay (EIA) kit，依照廠商所提供之操作步驟進行測定。

## B、抑制癌細胞之活性

### 一、Carbazole 類化合物對培養中 HL-60 人類血癌生長速率影響之測試 50-51

#### 1. 細胞培養與前處理：

將化合物用 DMSO 溶解，並將一系列不同濃度之化合物儲放於-20 °C 冰箱，待加藥時再解凍。最後濃度需控制在 0.1 % 以下，以避免 DMSO 本身對 HL-60 之影響<sup>44</sup>。HL-60 cell ( $1 \times 10^5$ / ml) 培養於 24-well 之培養皿使總體積為 1 ml/well；並加入各種不同濃度之化合物於 37 °C、濕度 95 %、5 % CO<sub>2</sub> 之培養箱中培養 48 小時之後，分別取出作 MTT-proliferation assay 實驗。

#### 2. MTT-proliferation assay：

首先自每個 well 取出 800  $\mu$ l 細胞離心(1200 r.p.m., 5 min)後，去除上清液，再用 200  $\mu$ l HBSS 洗之，接著再次離心(1200 r.p.m., 5 min)後除去上清液，再加入 200  $\mu$ l HBSS。自每個 well 取出已去培養基之 50  $\mu$ l 細胞培養液置入 96-well plate 中，加入 10  $\mu$ l MTT solution 於 37 °C 培養 4 小時；取出後再使用 DMSO (150  $\mu$ l/well) 溶解細胞之紫黑色顆粒，最後以 ELASA reader 於波長 570 nm 之條件測得 OD<sub>570</sub> 值。

$$\text{Proliferation (\%)} = \text{Sample OD}_{570} / \text{Cont. OD}_{570} \times 100\%$$

### 二、Carbazole 類化合物對培養中人類肝癌細胞(HA-22T)、肺癌細胞 (A549、NCI-H226) 生長速率影響之測試

#### 1. 細胞培養與前處理：

將化合物用 DMSO 溶解，並將一系列不同濃度之化合物儲放於-20 °C 冰箱，待加藥時再解凍。最後濃度需控制在 0.1 % 以下，以避免 DMSO 本身對 HA-22T、A549、NCI-H226 之影響<sup>44</sup>。HA-22T、A549、NCI-H226 ( $5.0 \times 10^3$ / ml) 培養於 96 well 培養皿使總體積為 200  $\mu$ l/ ml；加入各種不同濃度之化合物於 37 °C、濕度 95 %、5 % CO<sub>2</sub> 之培養箱中培 48 小時之後，分別取出作 MTT-proliferation assay 實驗。



## 2. MTT-proliferation assay :

去除上清液，再用 PBS 洗之，加入 10  $\mu$ l MTT solution 於 37  $^{\circ}$ C 培養 3 小時；取出後再使用 DMSO (150  $\mu$ l/well) 溶解細胞之紫黑色顆粒，最後以 ELASA reader 於波長 570 nm 之條件測得 OD<sub>570</sub> 值。

$$\text{Proliferation (\%)} = \text{Sample OD}_{570} / \text{Cont. OD}_{570} \times 100 \%$$

## 三 Carbazole 類化合物對 PC-3 cell (SRB) 腫瘤細胞生長測定法

將腫瘤細胞以 5000 cells/well 方式種於 96 well 之細胞培養皿中。在細胞緊貼於培養皿 24 小時後加入實驗藥物，於 37  $^{\circ}$ C 及 5 % CO<sub>2</sub>、95 % 空氣以及 100 % 相對溼度中作用 48 小時。作用完成後將細胞以冰冷的 trichloroacetic acid (TCA, 最終濃度為 10 %) 置於 4  $^{\circ}$ C 中作用 60 分鐘加以固定，隨後將上清液丟棄並以清水緩緩沖洗四次隨後風乾。加入 100  $\mu$ L 已溶於 1 % acetic acid 中含有 0.4 % (w/v) 之 SRB 溶液於每個 well 中，並且於室溫中靜置 10 分鐘。待染色後，將未結合至細胞的染料利用 1 % acetic acid 沖洗四次之後隨即風乾。已結合染料之細胞則以 10 mM trizma base 溶解出，再以自動讀盤儀於 515 nm 波長測得吸光值。吸光值之計量方式[零時間點 (time zero) (T<sub>Z</sub>), 控制組之生長(control growth) (C), 篩選藥物存在下的生長(T<sub>i</sub>)]。最終以生長百分比計算出不同濃度之藥物抑制生長情形，其抑制生長百分比計算公式如下：

$$\frac{[(T_i - T_z) / (C - T_z)] \times 100}{T_z} \text{ for concentrations for which } T_i > / = T_z$$

$$[(T_i - T_z) / T_z] \times 100 \text{ for concentrations for which } T_i < T_z.$$

每次實驗重複三次求得劑量相關性。50 % 的生長抑制(GI<sub>50</sub>)計算如下：  
[(T<sub>i</sub>-T<sub>Z</sub>)/(C-T<sub>Z</sub>)]  $\times$  100 = 50，其為藥物作用期間計算藥物濃度在控制組細胞含量之淨值所增加的蛋白質，其結果造成 50 % 減少的濃度。

## 参考文献

1. Sumpter, W. C. and. Miller, F. M Heterocyclic compounds with indole and carbazole systems. Interscience Publishers, New York, **1954**, pp 70-109.
2. Joule, J. A. Recent advances in the chemistry of 9*H*-carbazole in Heterocyclic Chemistry **1984**, 35, pp 84-208.
3. Chakraborty, D. P.; Roy, S.; Carbazole alkaloids. IV. *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe*. 85:125-230, 2003.
4. Knolker, H. J.; Reddy, K. R.; Isolation and synthesis of biologically active carbazole alkaloids. *Chemical Reviews*. 102(11):4303-427, 2002.
5. Graebe and Ulmann *Ann.* **1896**, 16, 291
6. <sup>a</sup>Baeyer, *Ann.*, **1894**, 105, 278. <sup>b</sup>Baeyer and Tutein *Ber.* **1889**, 22, 2178. <sup>c</sup>Borsche, Witte and Bothe *Ann.* **1908**, 52, 359. <sup>d</sup>Drechsel, J. *Prakt. Chem* **1882**, 38, 69. <sup>e</sup>Godchot, *Compt, Rend.* **1923**, 176, 448. <sup>f</sup>Rogers and Corson *Organic synthesis* **1950**, 30, 90. <sup>g</sup>Rogers and Corson *J, Am. Chem. Soc.* **1947**, 69, 2910. <sup>h</sup>Oakeshott and Plant *J. Chem. Soc.* **1926**, 1210. <sup>i</sup>Briscoe and Plant, *J. Chem. Soc.* **1928**, 1990. <sup>j</sup>Moggridge and Plant, *J. Chem. Soc.* **1937**, 1125.
7. Auber, *Ber.*, **1891**, 24, 197
8. Fries, Baker., **1891**, 73, 197.
9. Smith and Brown *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2435-2438. Smith and Bayer, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2626.
10. Carruthers, W. *Chem. Commun.* **1966**, 272.

11. Cakraborty, D. P.; Das, K. C.; Chowhury, B. K. *Phytochem.* **1969**, 8, 773.
12. Kureel, S. P.; Popli, S. P. *Experientia.* **1969**, 1120.
13. Cakraborty, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 661; *Phytochem.* **1969**, 8, 769.
14. Cakraborty, D. P. *J. Indian Chem. Soc.* **1969**, 46, 77.
15. Mahbooi, S.; kuhr, S.; Koller, M. Synthesis of Carbazole Derivatives. III Synthesis of New Pyrrolidino[3,4-c]carbazole by Intramolecular Michael Addition. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 18, 6373-6382.
16. Hans-Joachim Knoülker and Marcus Wolpert. Transition metal complexes in organic synthesis. Part 68: Iron-mediated total synthesis of mukonine and mukonidine by oxidative cyclization with air as the oxidizing agent. *Tetrahedron* 59, 5317-5322, **2003**.
17. David Crich; Sochanchingwung Rumthao. Synthesis of carbazomycin B by radical arylation of benzene. *Tetrahedron*. 60, 1513-1516, **2004**.
18. Ito, C.; Katsuno, S.; Itoigawa, M.; Ruangrunsi, N.; Mukainaka, T.; Okuda, M.; Kitagawa, Y.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Furukawa, H. New carbazole alkaloids from *Clausena anisata* with antitumor promoting activity. *Journal of Natural Products*. 63(1):125-8, **2000**.
19. Itoigawa, M.; Kashiwada, Y.; Ito, C.; Furukawa, H.; Tachibana, Y.; Bastow, K. F.; Lee K. H. Antitumor agents. 203. Carbazole alkaloid murrayaquinone A and related synthetic carbazolequinones as cytotoxic agents. *Journal of Natural Products*. 63(7):893-7, **2000**.
20. Graf-Christophe, S.; Kuehm-Caubere, C.; Renard, P.; Pfeiffer, B.; Pierre A.; Leonce S.; Caubere, P. Synthesis and antiproliferative activity of benzocyclobutacarbazol derivatives. A new class of potential antitumor agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 10(23):2589-91,

**2000.**

21. Meragelman, K. M.; McKee, T. C.; Boyd, M. R. Siamenol, a new carbazole alkaloid from *Murraya siamensis*. *Journal of Natural Products*. 63(3):427-8, **2000**.
22. Tachibana, Y.; Kikuzaki, H.; Lajis, N. H.; Nakatani, N;. Antioxidative activity of carbazoles from *Murraya koenigii* leaves. *Journal of Agricultural & Food Chemistry*. 49(11):5589-94, **2001**.
23. Yenjai, C.; Sripontan, S.; Sriprajun, P.; Kittakoop, P.; Jintasirikul, A.; Tanticharoen, M.; Thebtaranonth, Y.; Coumarins and carbazoles with antiplasmodial activity from *Clausena harmandiana*. *Planta Medica*. 66(3):277-9, **2000**.
24. Chakraborty, A.; Saha, C.; Podder, G.; Chowdhury, B. K. Bhattacharyya, P. Carbazole alkaloid with antimicrobial activity from *Clausena heptaphylla*. *Phytochemistry*. 38(3):787-9, **1995**.
25. Wu, C. C.; Ko, F. N.; Wu, T. S.; Teng, C. M. Antiplatelet effects of clausine-D isolated from *Clausena excavata*. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1201(1):1-6, **1994**.
26. Vinay Kumar; Ramzi S.; Cotran; Stanley L. *Robbins Basic Pathology*, 7th Edition. p.85, **2003**.
- 27 . Malmsten, C.; Hamberg, M.; Svensson, J.; Samuelsson, B. Physiological role of an endoperoxide in human platelets: hemostatic defect due to platelet cyclo-oxygenase deficiency. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 72(4):1446-50, **1975**.
28. Vinay Kumar; Ramzi S.; Cotran; Stanley L. *Robbins Basic Pathology*, 7th Edition. p.85, **2003**.

29. Fuster. V.; Badimon, L.; Badimon, J. J.; Chesebro, J. H.; The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *New England Journal of Medicine*. 326(5):310-8, **1992**.
30. Austen, K. F.; Biologic implications of the structural and functional characteristics of the chemical mediators of immediate-type hypersensitivity. *Harvey Lectures*. 73:93-161, **1979**.
31. Weissmann, G.; Smolen, J. E.; Korchak, H. M.; Release of inflammatory mediators from stimulated neutrophils. *New England Journal of Medicine*. 303(1):27-34, **1980**.
32. Armstrong RA. Investigation of the inhibitory effects of PGE2 and selective EP agonists on chemotaxis of human neutrophils. *British Journal of Pharmacology*. 116(7):2903-8, **1995**.
33. Vinay Kumar; Ramzi S.; Cotran; Stanley L. *Robbins Basic Pathology*, 7th Edition. p.113, **2003**.
34. Ding, A. H.; Nathan, C. F.; Stuehr, D. J.; Release of reactive nitrogen intermediates and reactive oxygen intermediates from mouse peritoneal macrophages. Comparison of activating cytokines and evidence for independent production. *Journal of Immunology*. 141(7):2407-12, **1988**.
35. Tracey, K. J.; Fong, Y.; Hesse, D. G.; Manogu, K. R.; Lee, A. T.; Kuo, G. C.; Lowry, S. F.; Cerami, A.; Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia. *Nature*. 330(6149):662-4, **1987**.
36. Giulian, D.; Baker, T. J.; Characterization of ameboid microglia isolated from developing mammalian brain. *Journal of Neuroscience*. 6(8):2163-78, **1986**.
37. Lee, S. C.; Liu, W.; Dickson, D. W.; Brosnan, C. F.; Berman, J. W.;

Cytokine production by human fetal microglia and astrocytes. Differential induction by lipopolysaccharide and IL-1 beta. *Journal of Immunology*. 150(7):2659-67, **1993**.

38. Woodroffe, M. N.; Cuzner, M.L.; Cytokine mRNA expression in inflammatory multiple sclerosis lesions: detection by non-radioactive in situ hybridization. *Cytokine*. 5(6):583-8, **1993**.
39. Yeung, M. C.; Pulliam, L.; Lau, A. S.; The HIV envelope protein gp120 is toxic to human brain-cell cultures through the induction of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha. *AIDS*. 9(2):137-43, **1995**.
40. McGeer, P. L.; McGeer, E. G.; The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases. *Brain Research - Brain Research Reviews*. 21(2):195-218, **1995**.
41. Meda, L.; Cassatella, M. A.; Szendrei, G. I.; Otvos, L. Jr.; Baron, P.; Villalba, M.; Ferrari, D.; Rossi, F.; Activation of microglial cells by beta-amyloid protein and interferon-gamma. *Nature*. 374(6523):647-50, **1995**.
42. Tyor, W. R.; Wesselingh, S. L.; Griffin, J. W.; McArthur, J. C.; Griffin, D. E.; Unifying hypothesis for the pathogenesis of HIV-associated dementia complex, vacuolar myelopathy, and sensory neuropathy. *Journal of Acquired Immune. Deficiency Syndromes & Human Retrovirology*. 9(4):379-88, **1995**.
43. Vinay Kumar; Ramzi S.; Cotran; Stanley L. *Robbins Basic Pathology*, 7th Edition. p.63, **2003**.
44. Lee, F. Y.; Lien, J. C.; Huang, L. J.; Huang, T. M.; Tsai, S. C.; Teng, C. M.; Wu, C. C.; Cheng, F. C.; Kuo, S. C. Synthesis of 1-benzyl-3-(5'-hydroxymethyl-2'-furyl) indazole analogues as novel

- antiplatelet agents. *Journal of Medicinal Chemistry*. 44(22):3746-9, **2001**.
45. Wu, C. C.; Ko, F. N.; Kuo, S. C.; Lee, F. Y.; Teng, C. M.; YC-1 inhibited human platelet aggregation through NO-independent activation of soluble guanylate cyclase. *British Journal of Pharmacology*. 116(3):1973-8, **1995**.
46. Friebe, A.; Koesling, D.; Mechanism of YC-1-induced activation of soluble guanylyl cyclase. *Molecular Pharmacology*. 53(1):123-7, **1998**.
47. R. M. Silverstein, G. C. Bassler and T. C. Morrill ed. Spectrometric identification of organic compounds, John Wiley & Sons, Inc. press 5<sup>th</sup> ed (1991).
48. Corradin, S. B.; Manuel, J.; Donini, S. D.; Quattrocchi, E.; Ricciardi Castagnoli, P. Inducible nitric oxide synthase activity of cloned murine microglial cell. *Glia*, 7, 255-62, **1993**.
49. Tsao, L. T.; Lee, C. Y.; Huang, L. J.; Kuo, S. C.; Wang, J. P. Inhibition of lipopolysaccharide-stimulated nitric oxide production in RAW 264.7 macrophages by a synthetic carbazole, LCY-2-CHO. *Biochemical Pharmacology*. 63(11):1961-8, **2002**.
50. Chen, G. Q.; Zhu, J.; Shi, X. G.; Ni, J. H.; Zhong, H. J.; Si, G. Y.; Jin, X. L.; Tang, W.; Li, X. S.; Xong, S. M.; Shen, Z. X.; Sun, G. L.; Ma, J.; Zhang, P.; Zhang, T. D.; Gazin, C.; Naoe, T.; Chen, S. J.; Wang, Z. Y.; Chen, Z.; In vitro studies on cellular and molecular mechanisms of arsenic trioxide (As<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) in the treatment of acute promyelocytic leukemia: As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> induces NB4 cell apoptosis with downregulation of Bcl-2 expression and modulation of PML-RAR alpha/PML proteins. *Blood*. 88(3):1052-61, **1996**.
51. Choi, B. M.; Park, R.; Pae, H. O.; Yoo, J. C.; Kim, Y. C.; Jun, C. D.;

Jung, B. H.; Oh, G. S.; So, H. S.; Kim, Y. M.; Chung, H. T.; Cyclic adenosine monophosphate inhibits ursolic acid-induced apoptosis via activation of protein kinase A in human leukaemic HL-60 cells. *Pharmacology & Toxicology*. 86(2):53-8, **2000**.



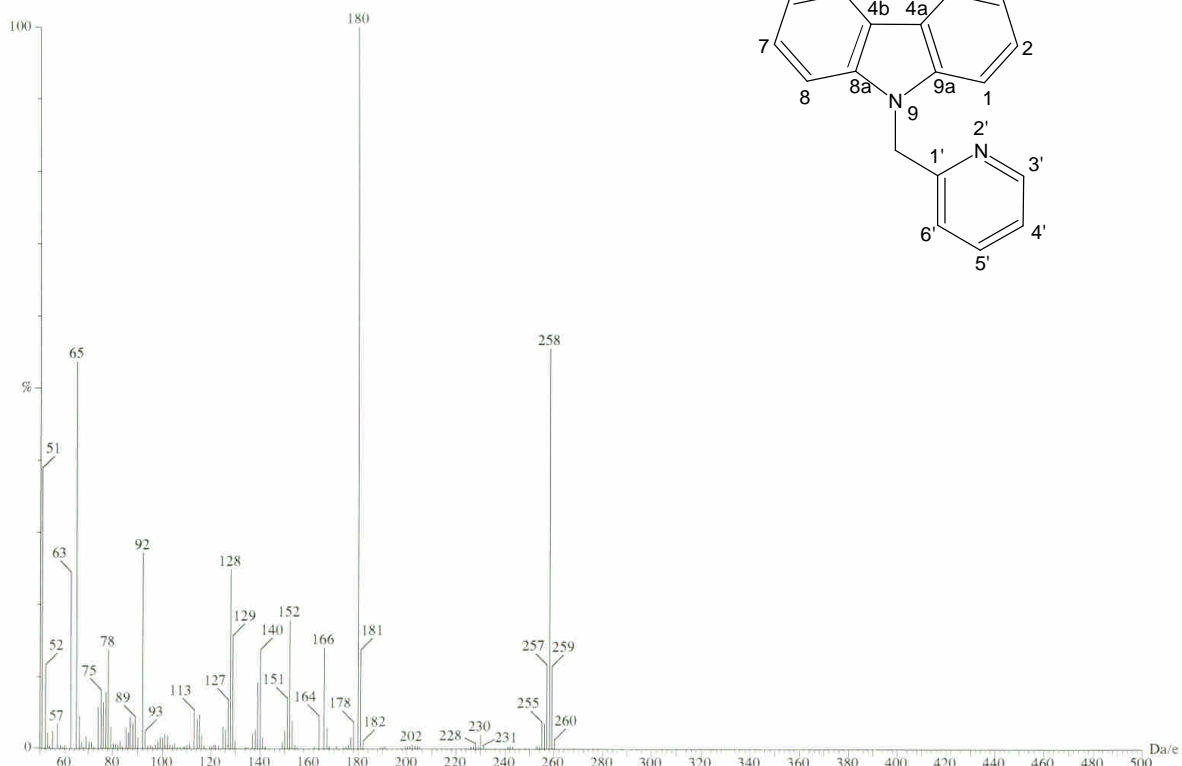


圖 2-1 化合物 2 之質譜(EIMS)圖譜

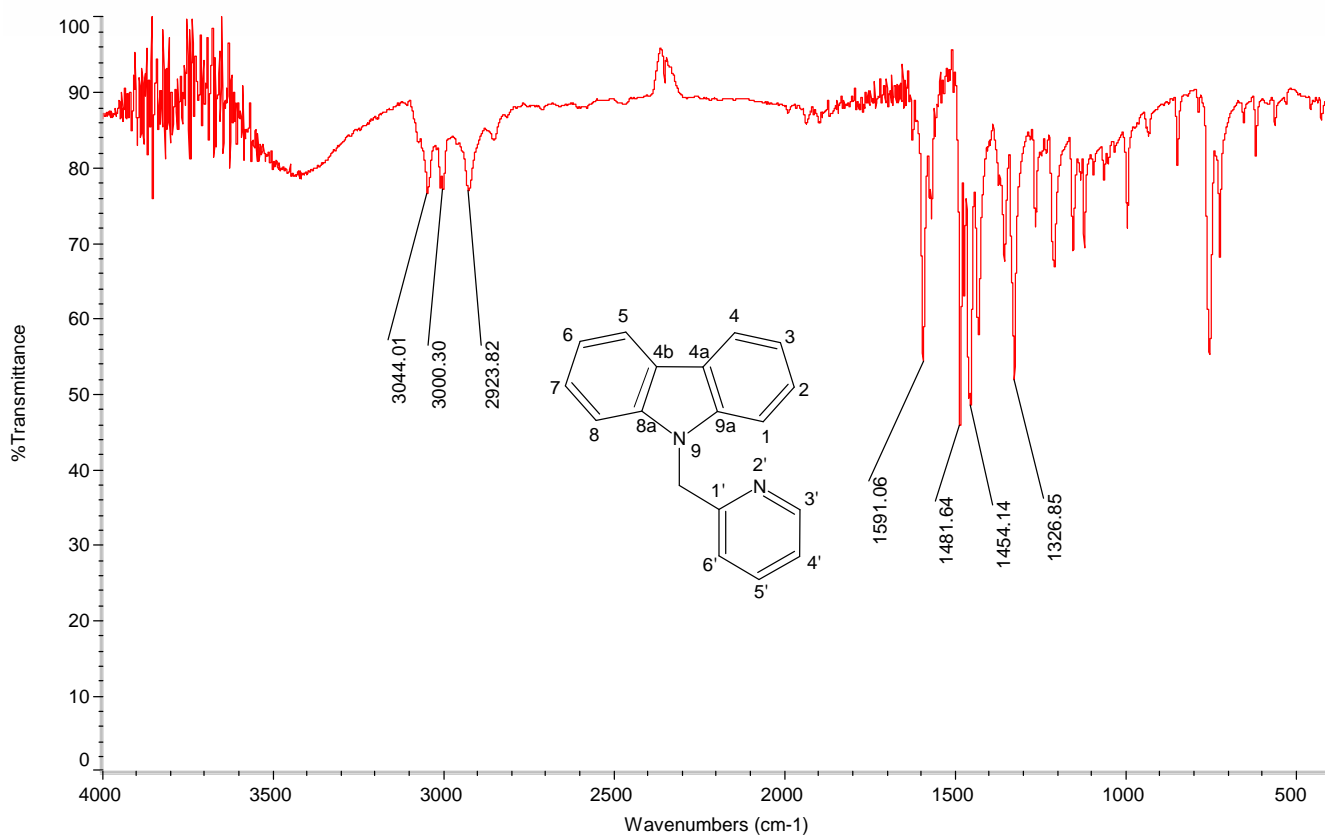


圖 2-2 化合物 2 之 IR 圖譜

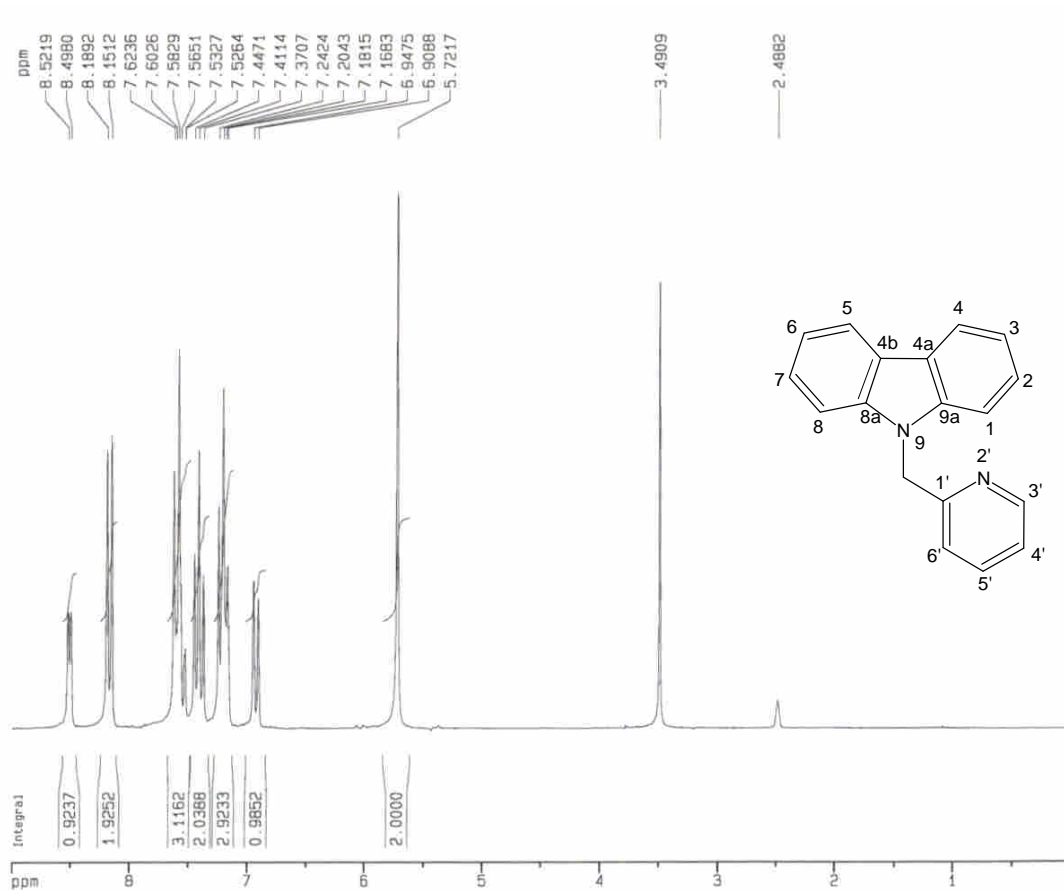


圖 2-3 化合物 2 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

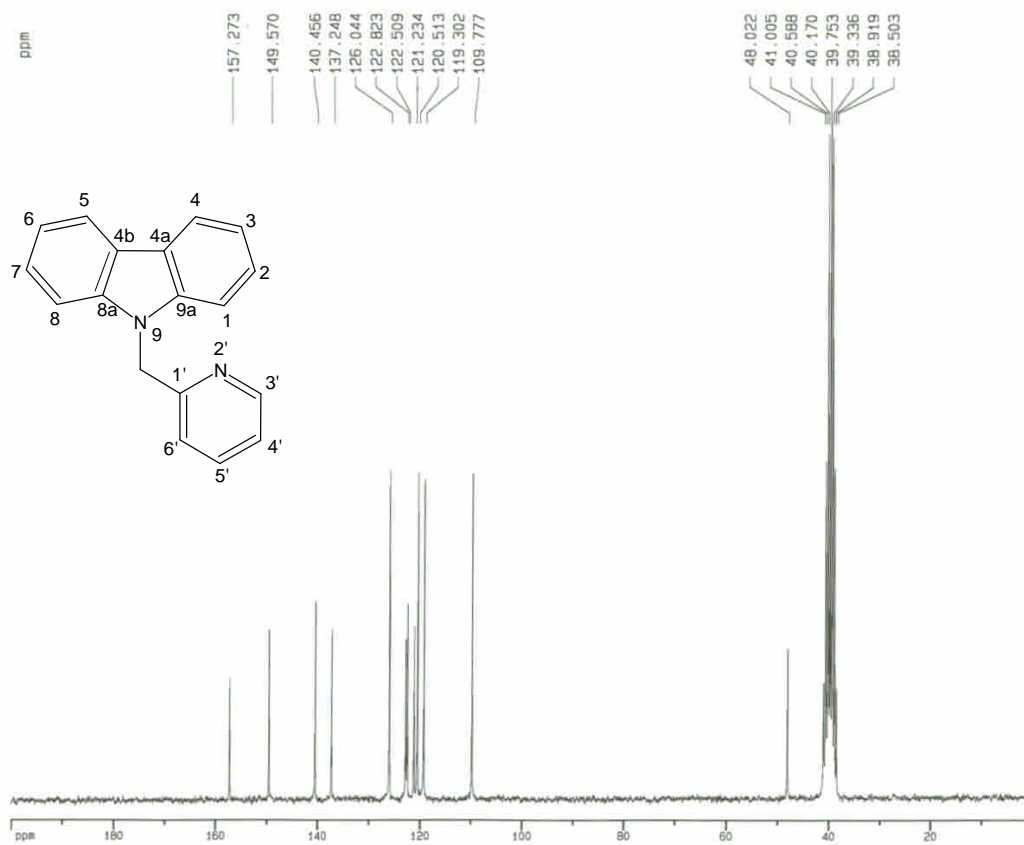


圖 2-4 化合物 2 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

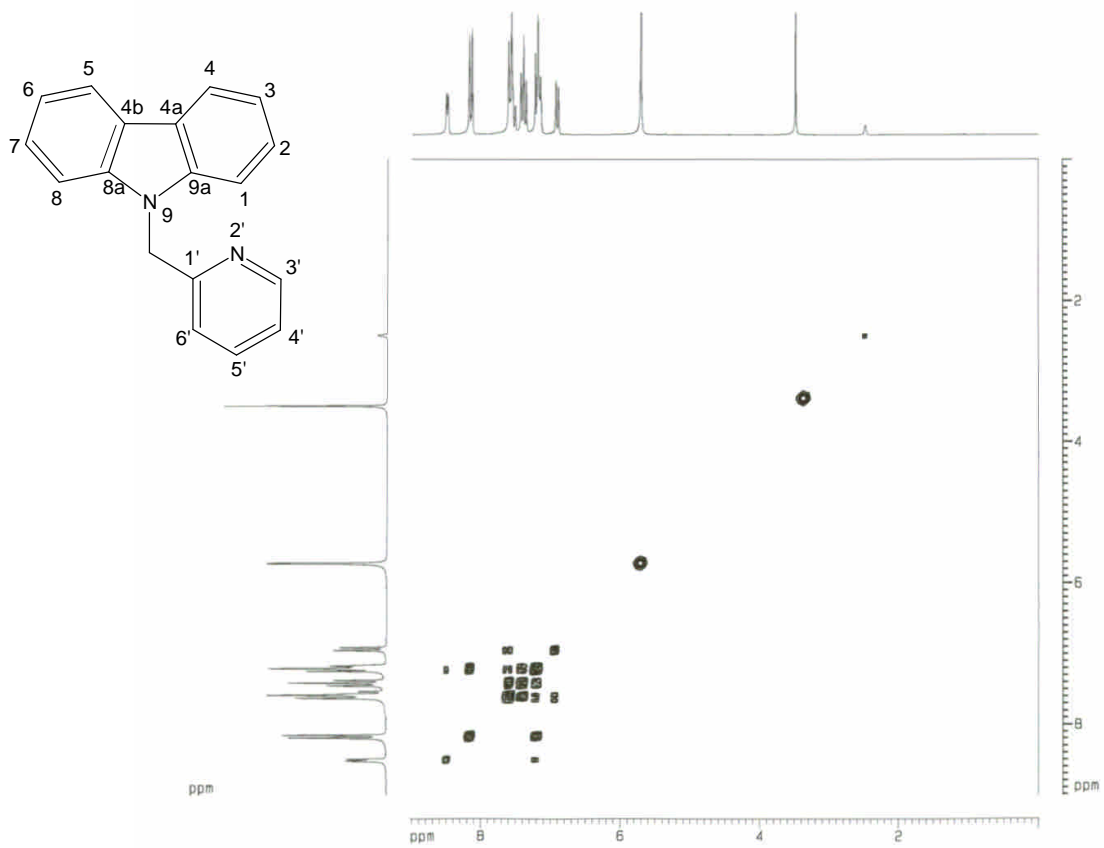


圖 2-5a 化合物 2 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  SOSY 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

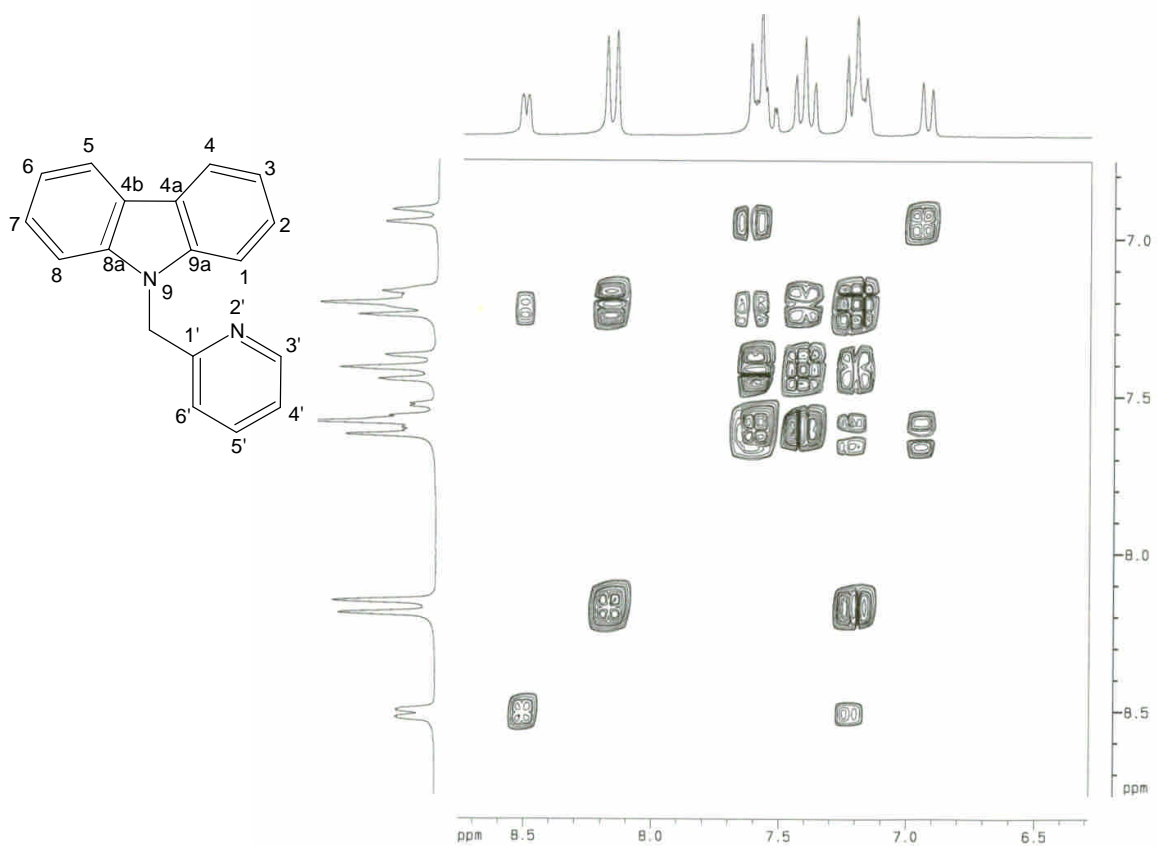


圖 2-5b 化合物 2 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

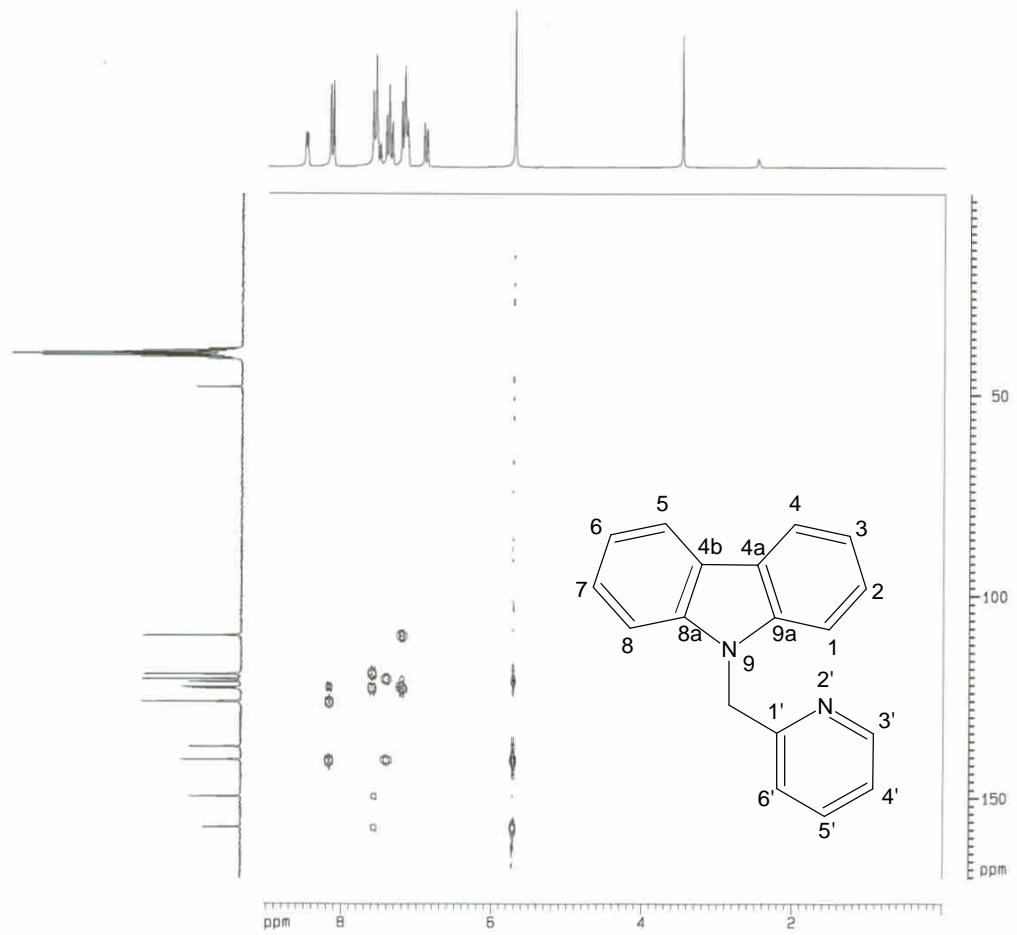


圖 2-6a 化合物 2 之 HMBC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

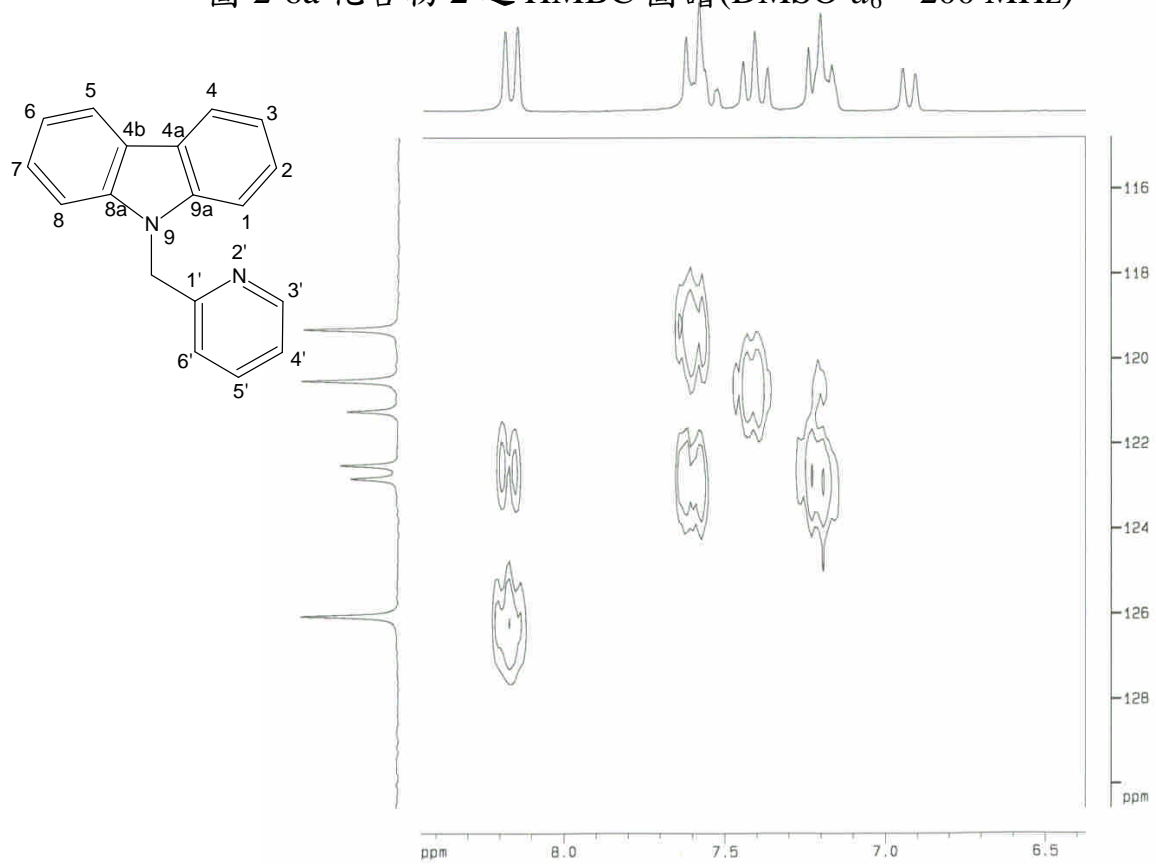


圖 2-6b 化合物 2 之 HMBC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

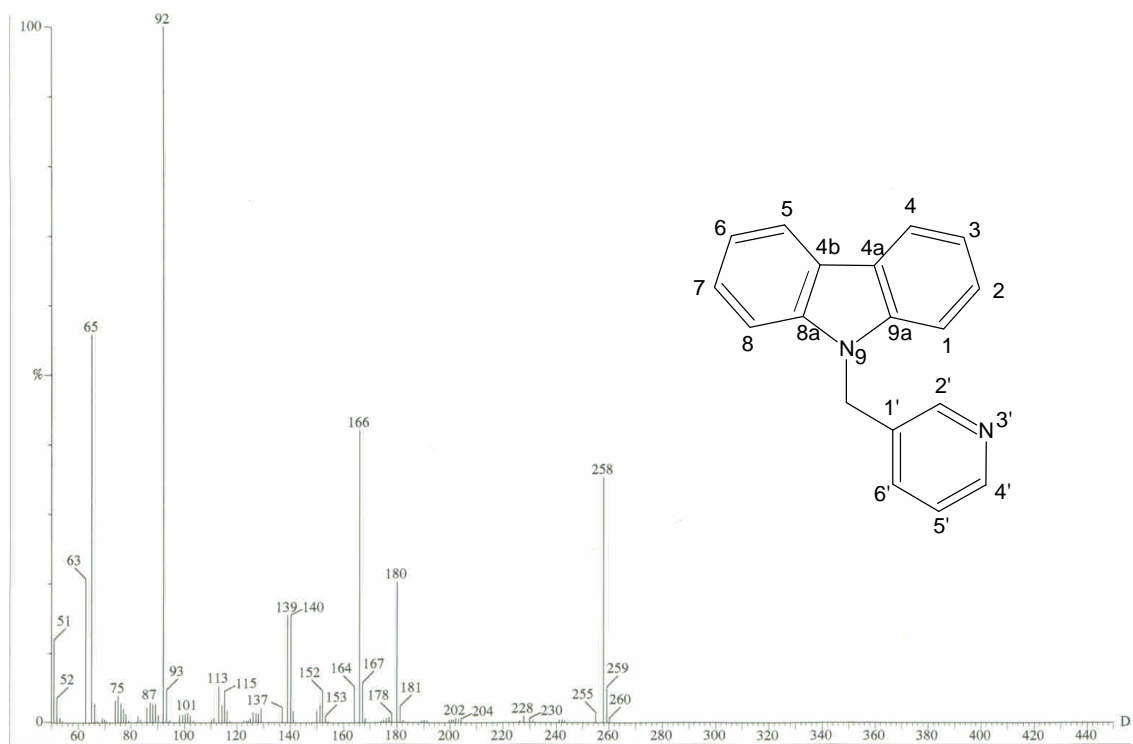


圖 3-1 化合物 3 之質譜(EIMS)圖譜

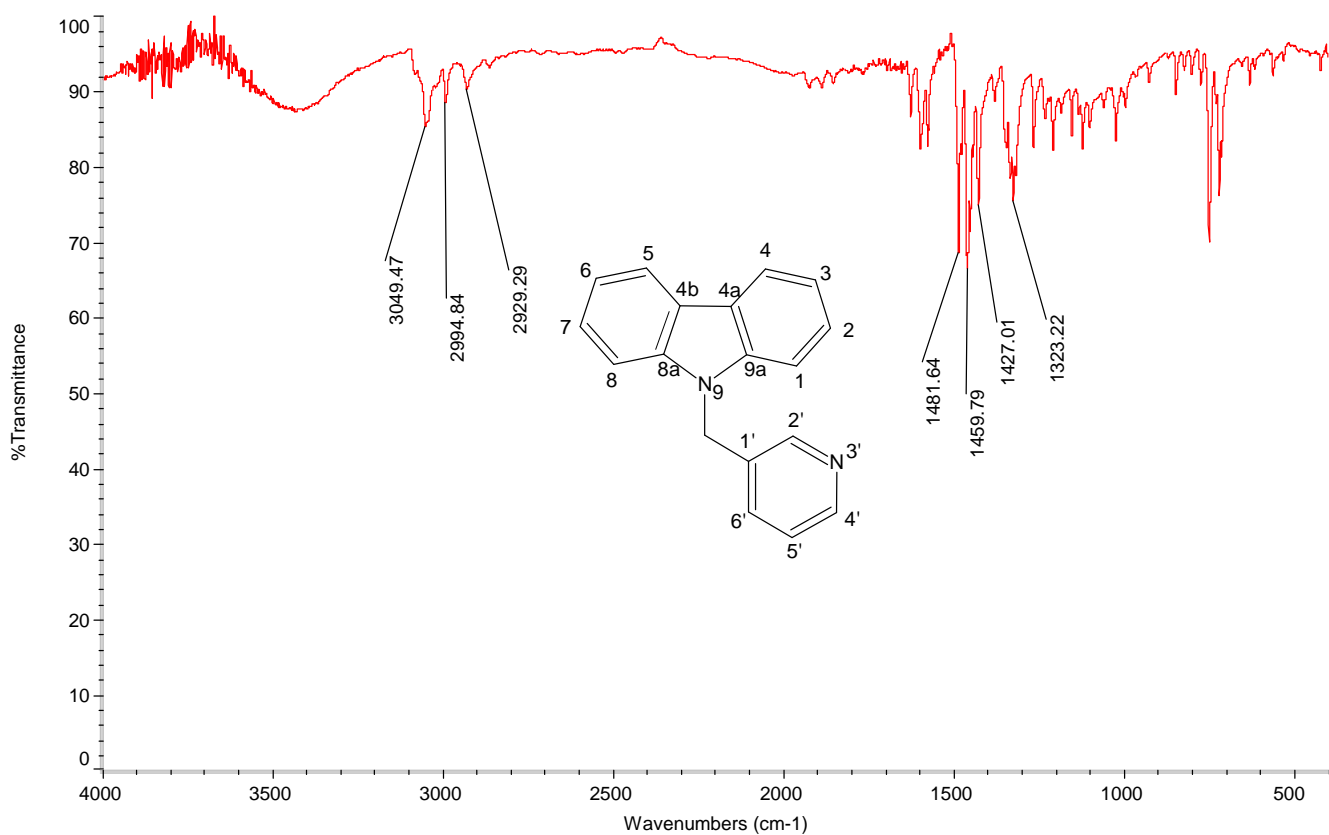


圖 3-2 化合物 3 之 IR 圖譜

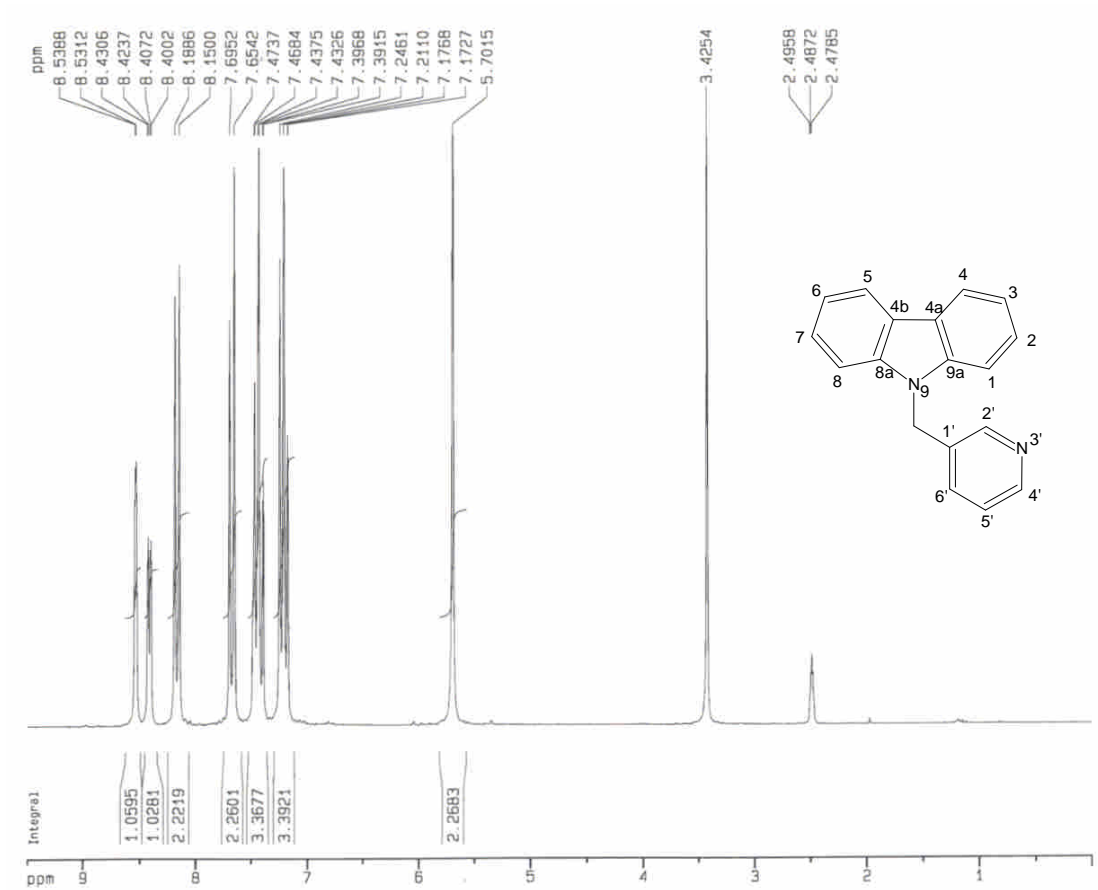


圖 3-3 化合物 3 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

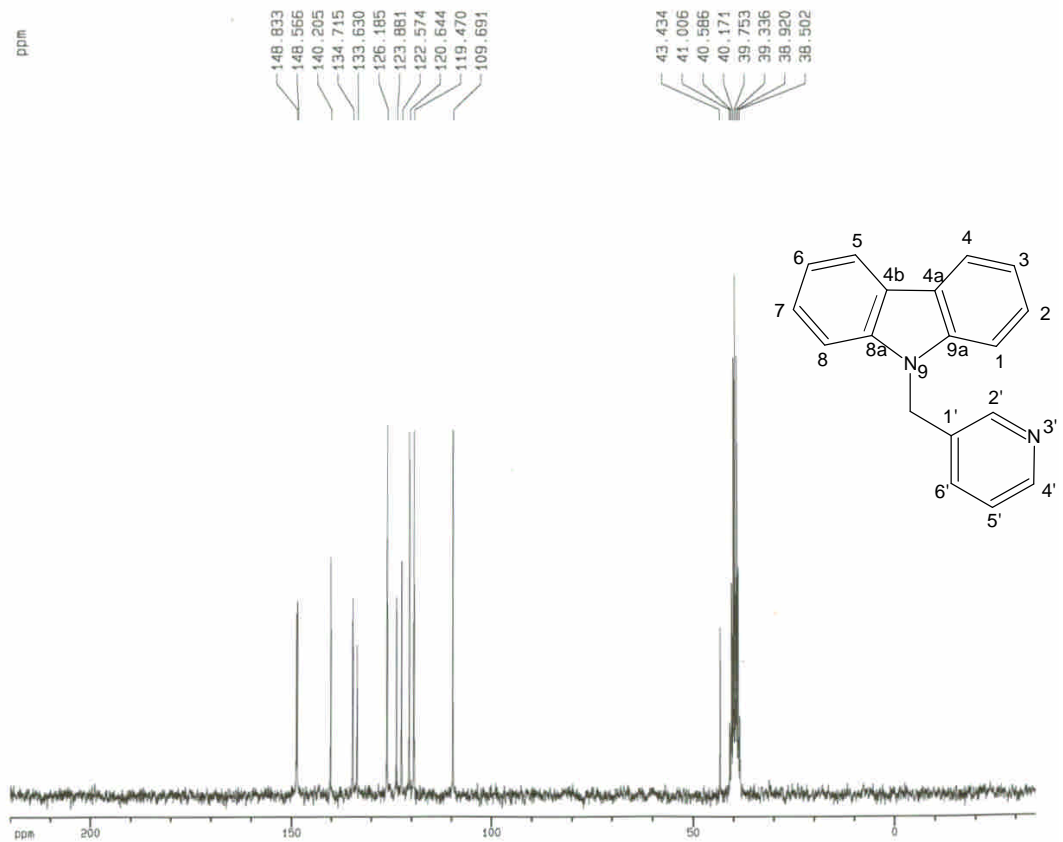


圖 3-4 化合物 3 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

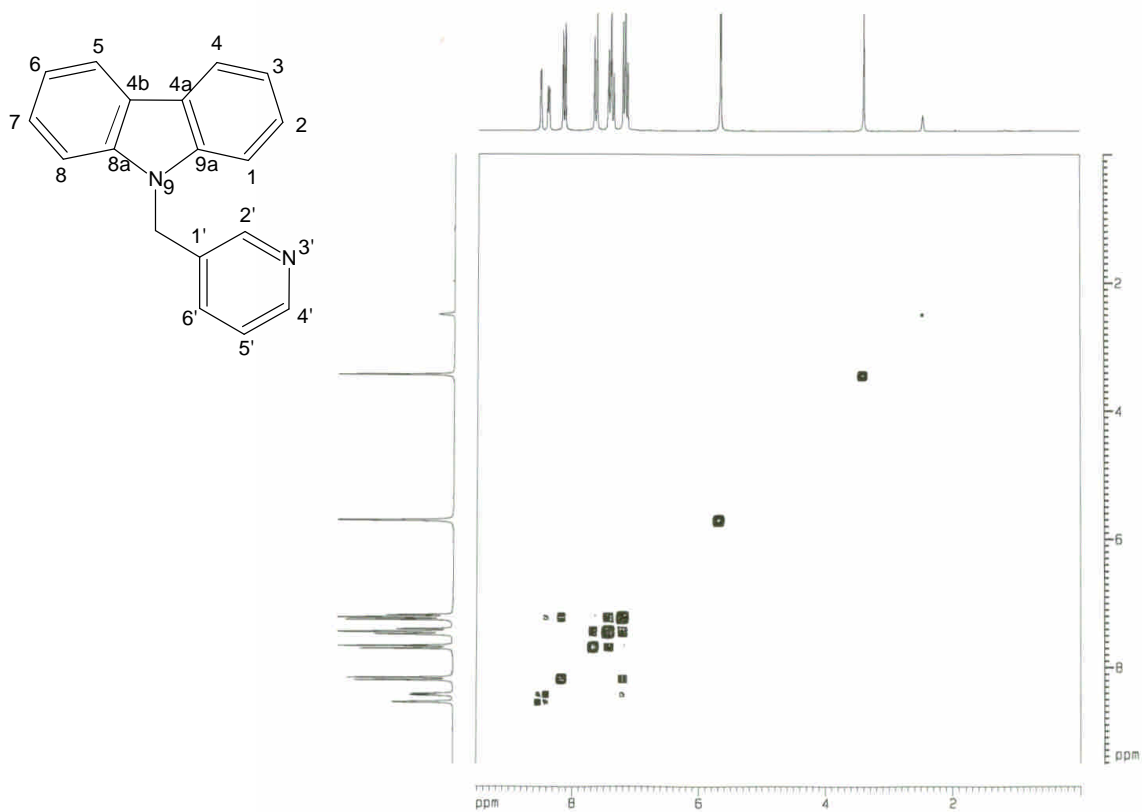


圖 3-5a 化合物 **3** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

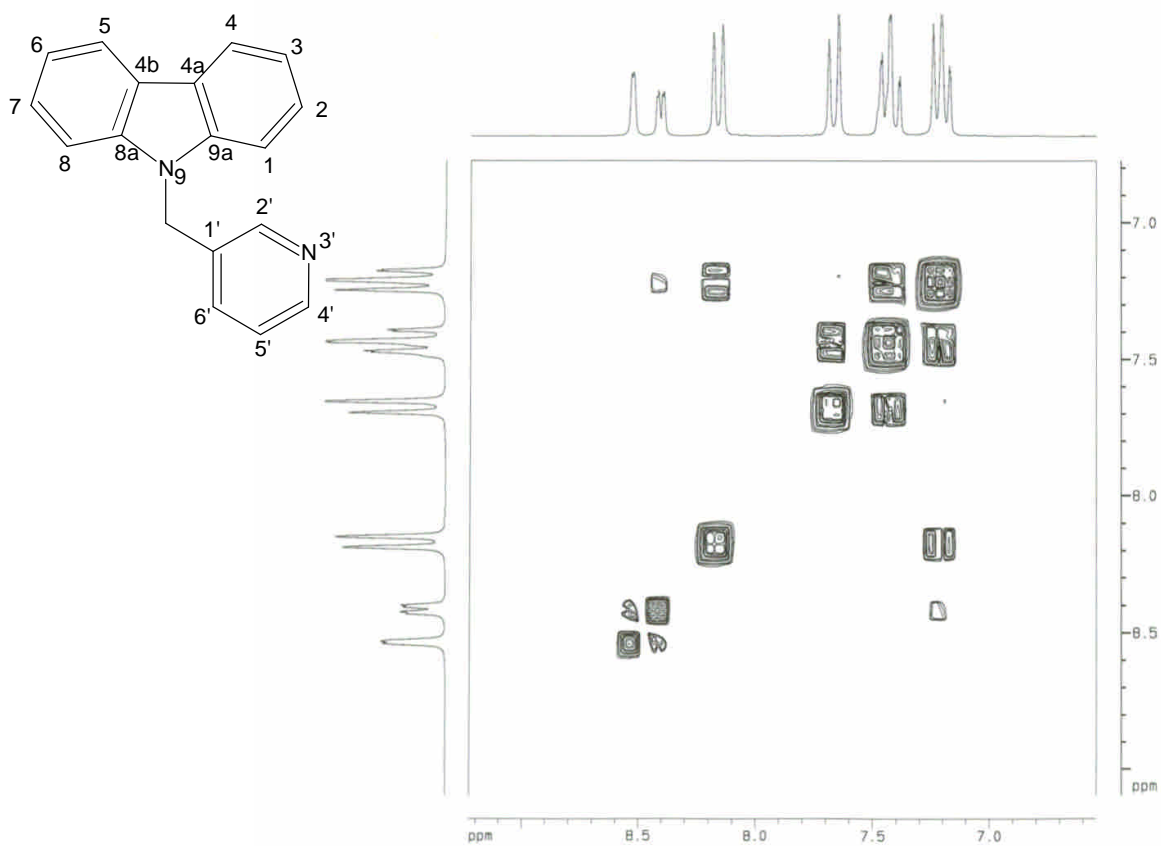


圖 3-5b 化合物 **3** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

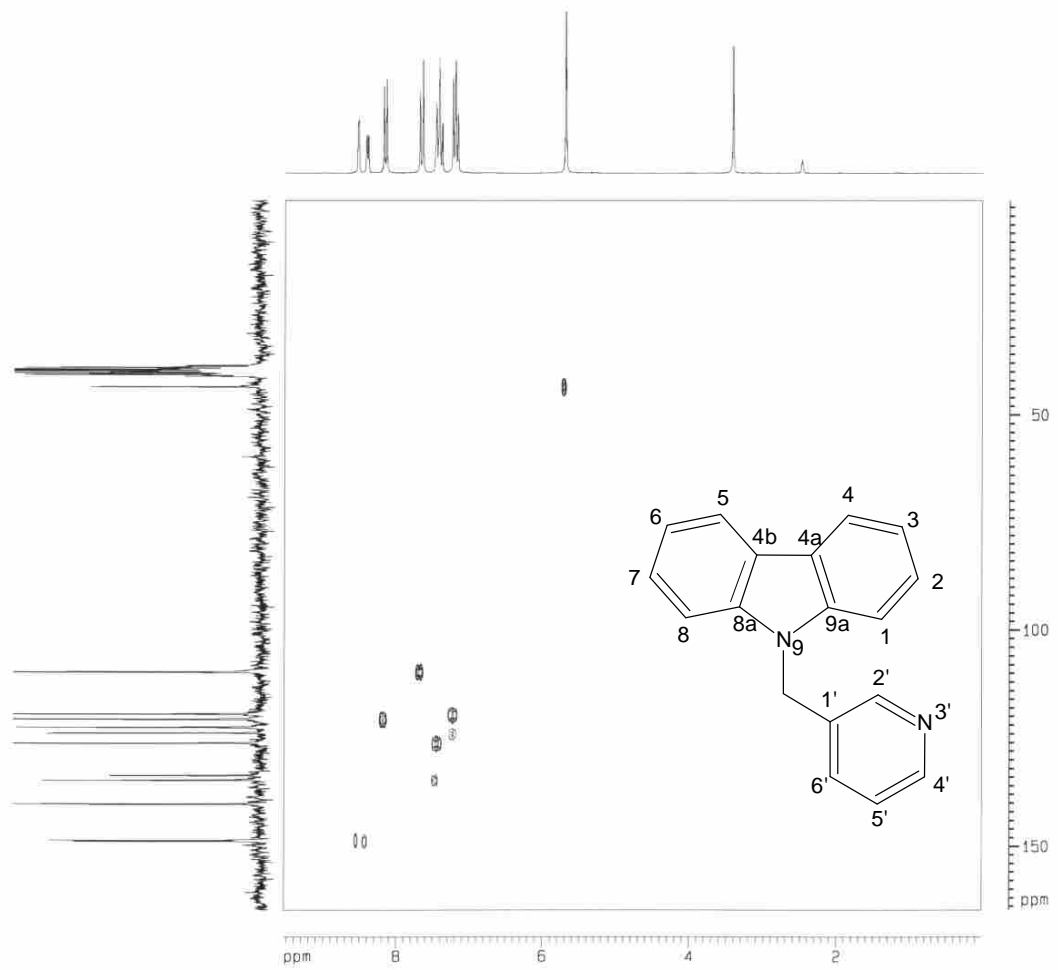


圖 3-6a 化合物 **3** 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

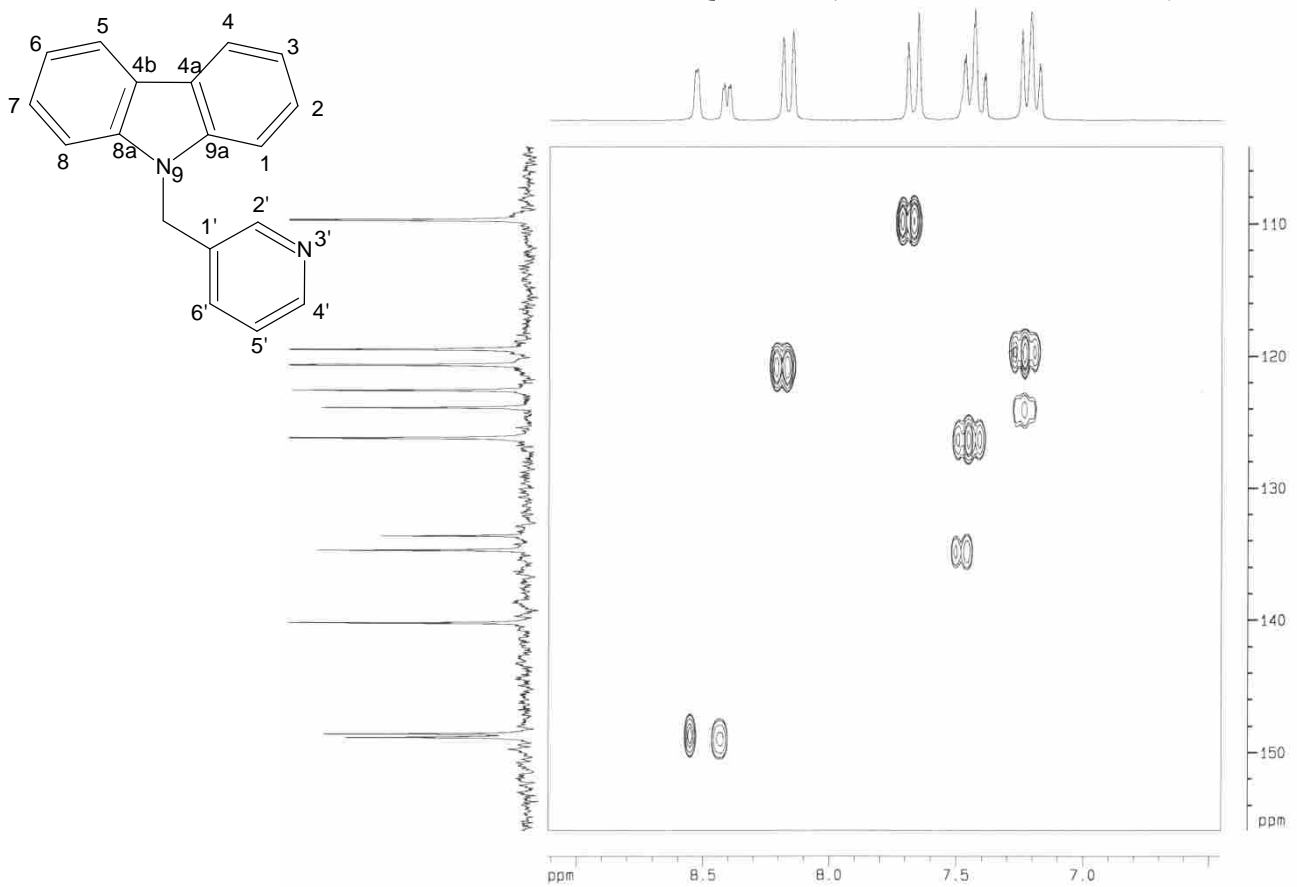


圖 3-6b 化合物 **3** 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)



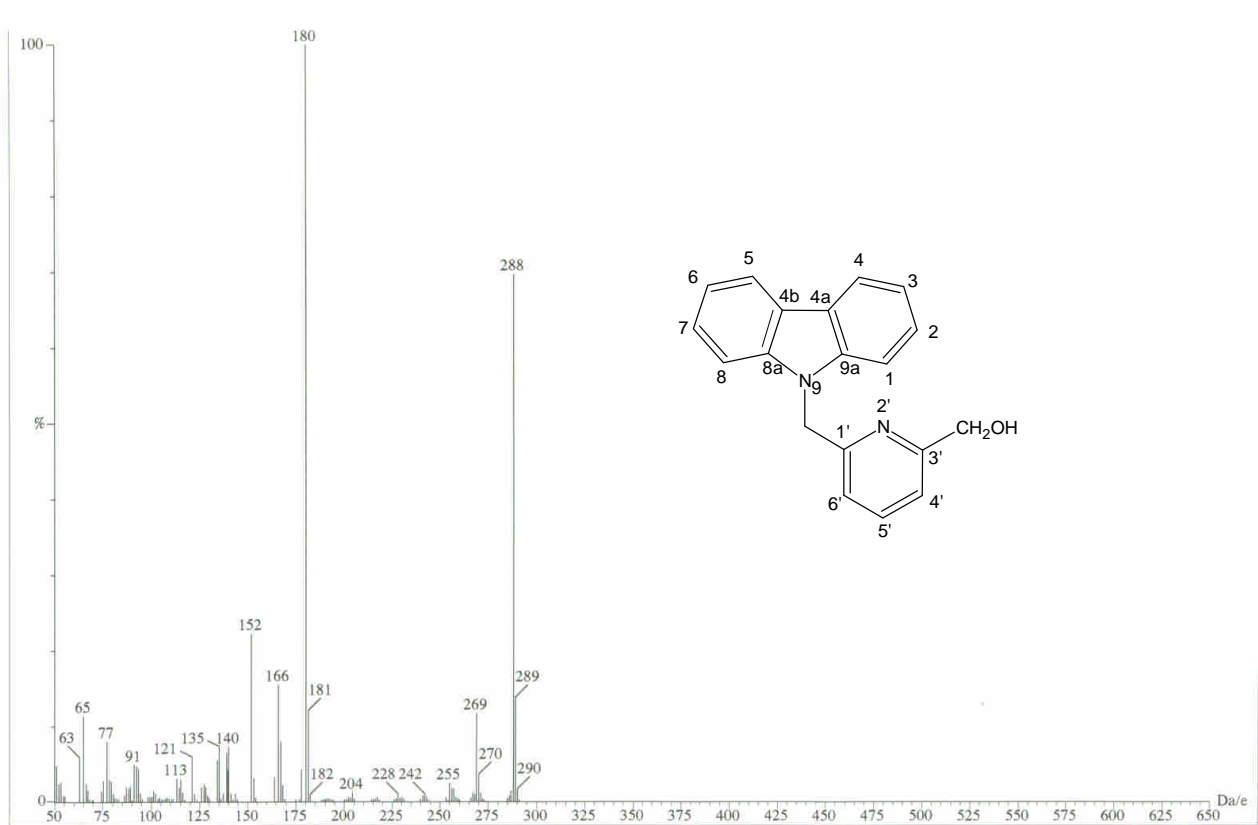


圖 5-1 化合物 5 之質譜(EIMS)圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

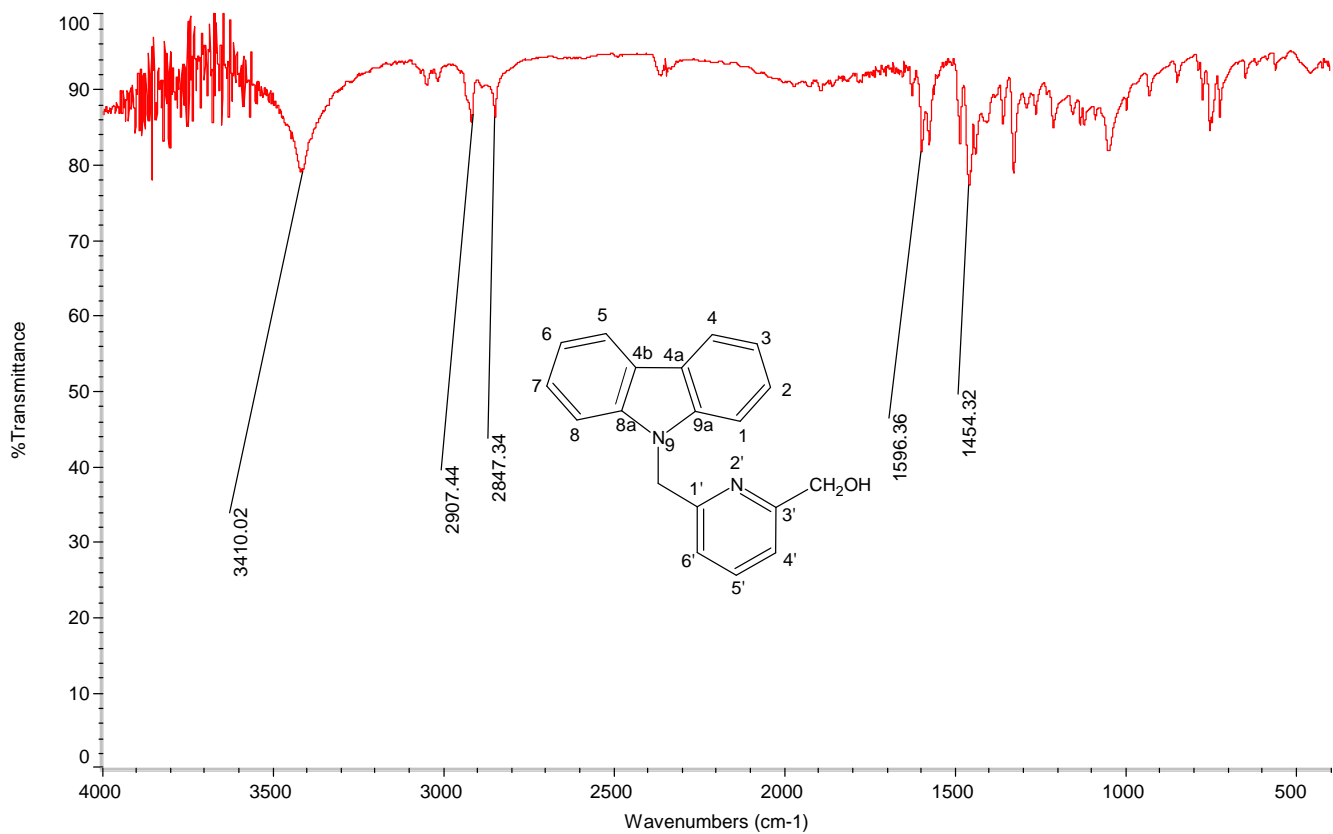


圖 5-2 化合物 5 之 IR 圖譜

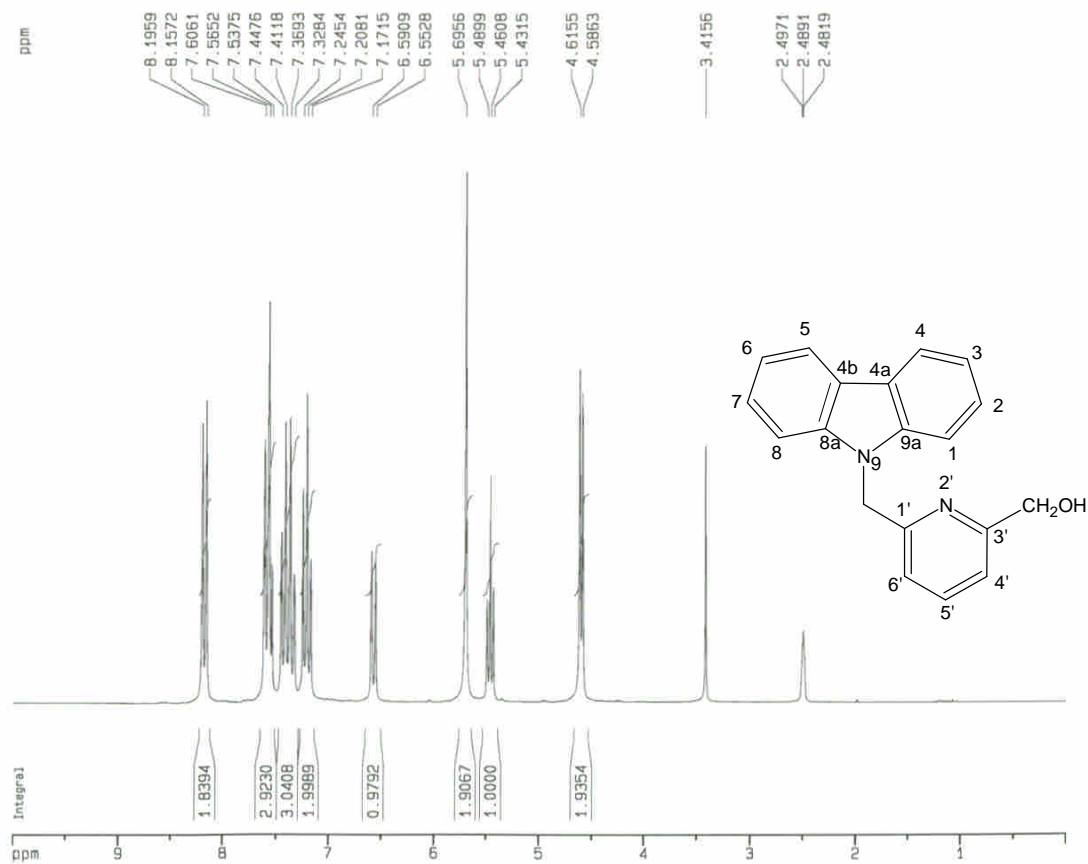


圖 5-3 化合物 5 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

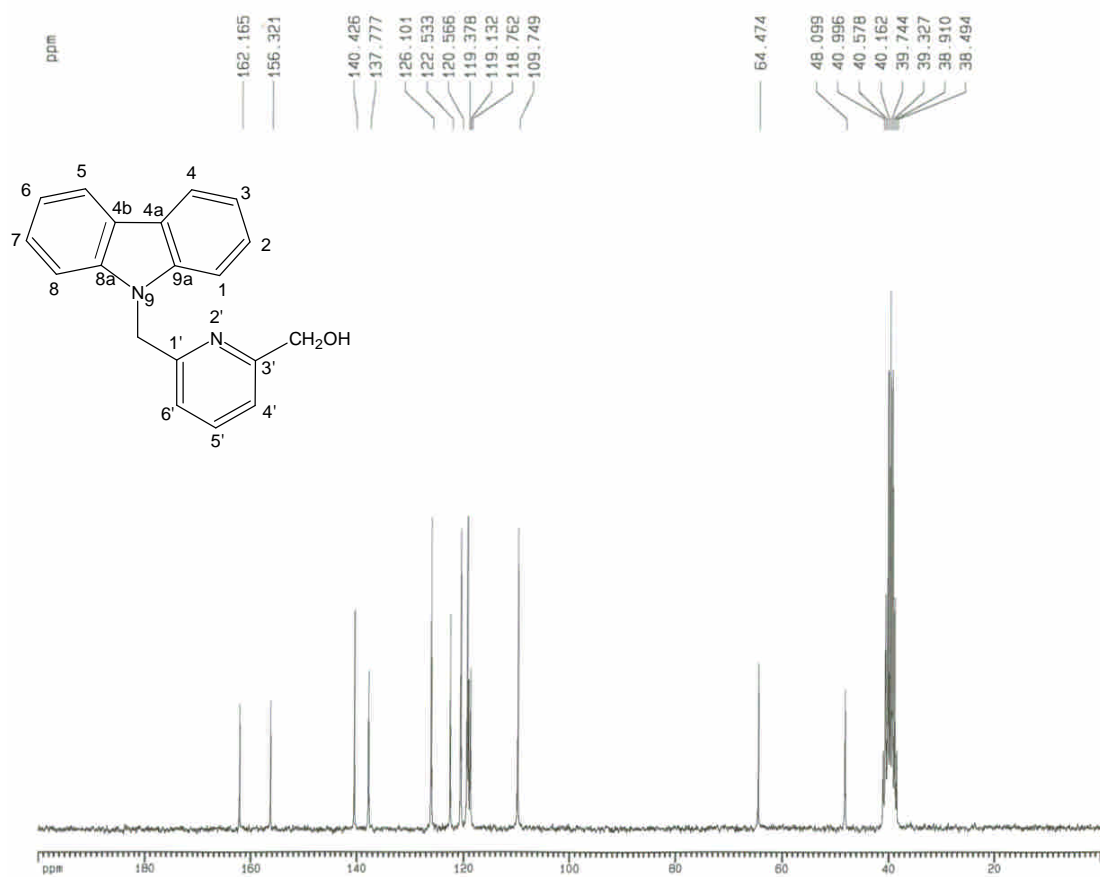


圖 5-4 化合物 5 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz)

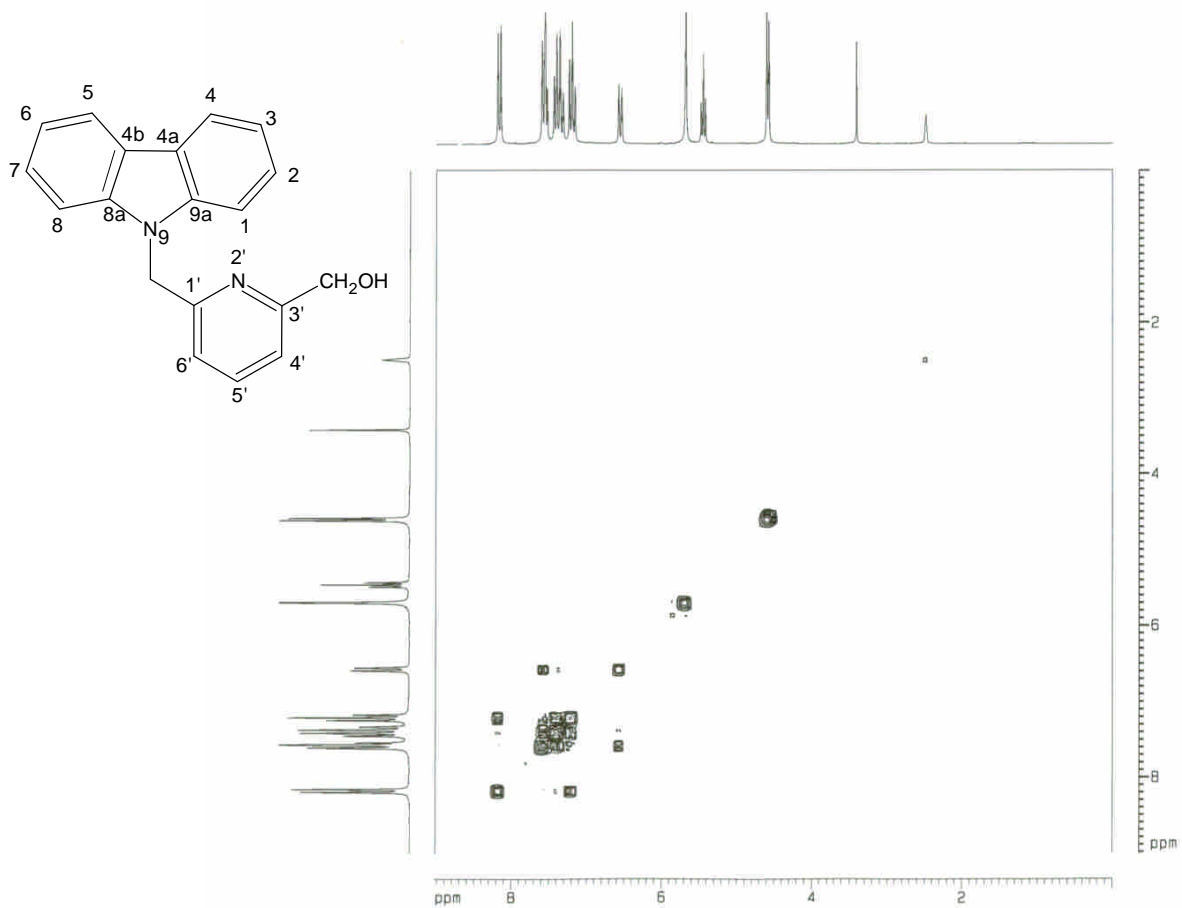


圖 5-5a 化合物 **5** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

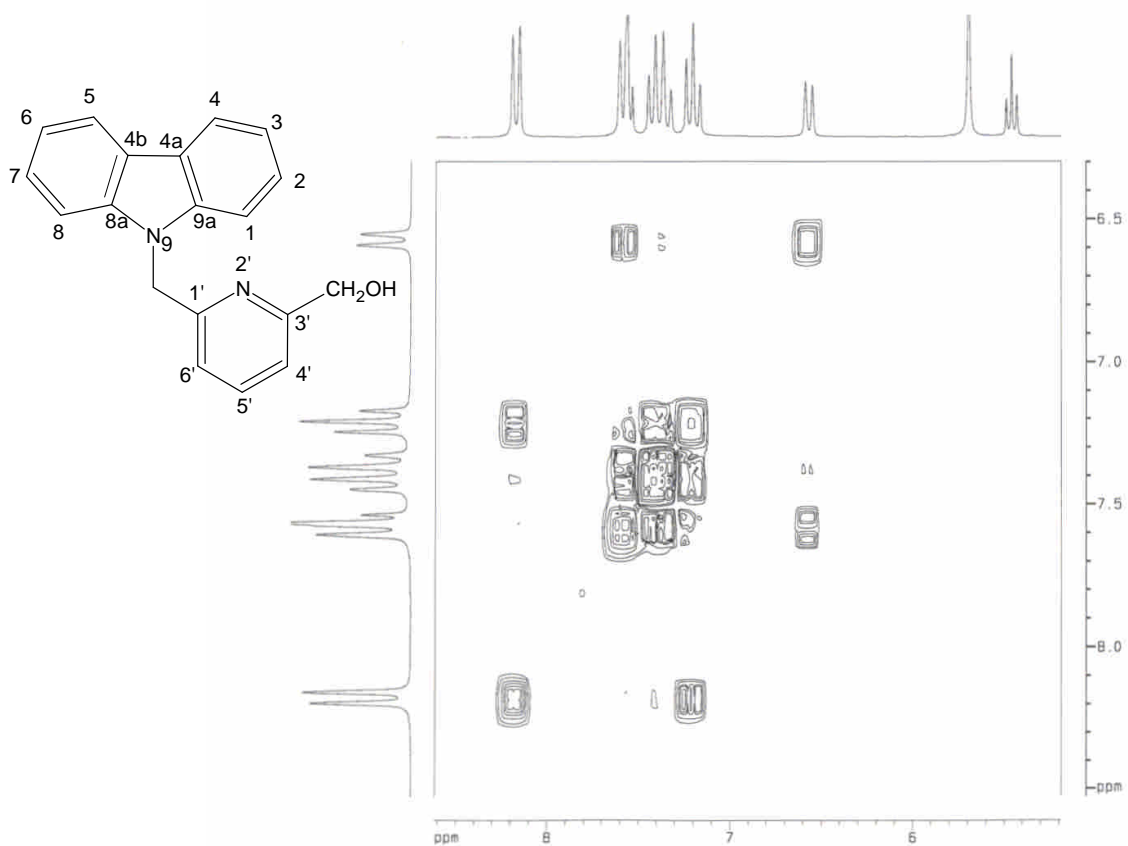


圖 5-5b 化合物 **5** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

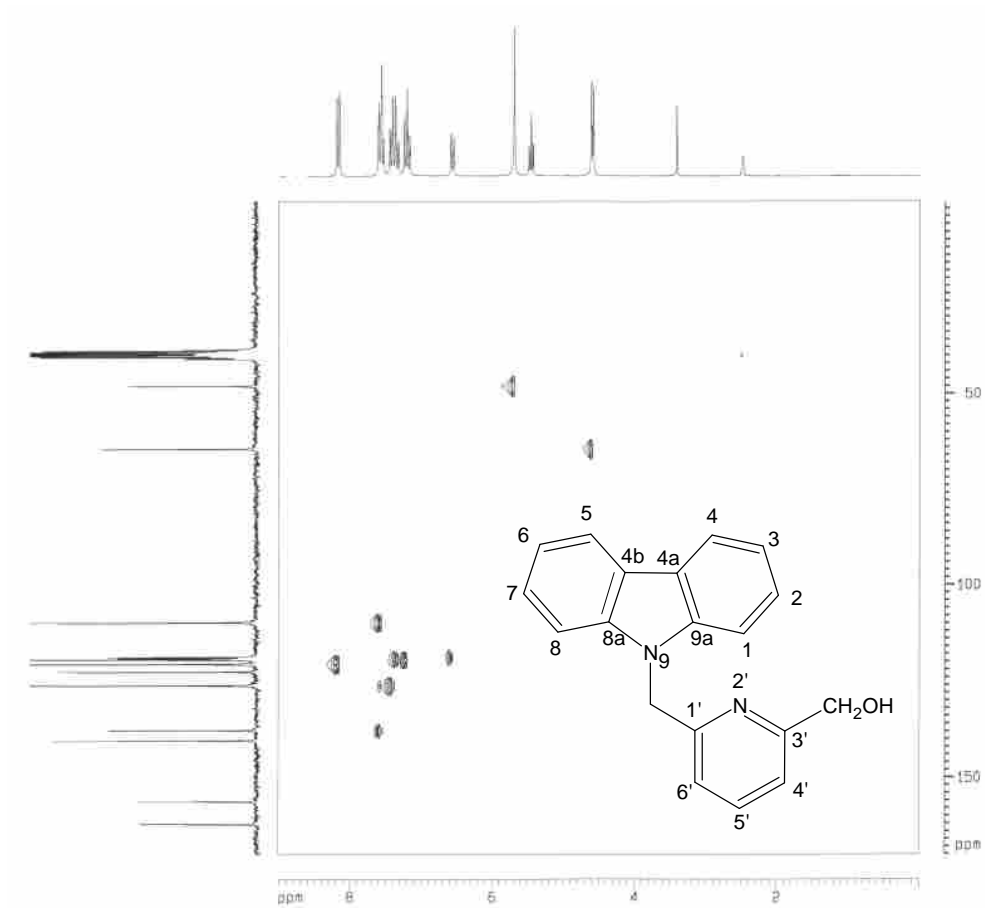


圖 5-6a 化合物 5 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

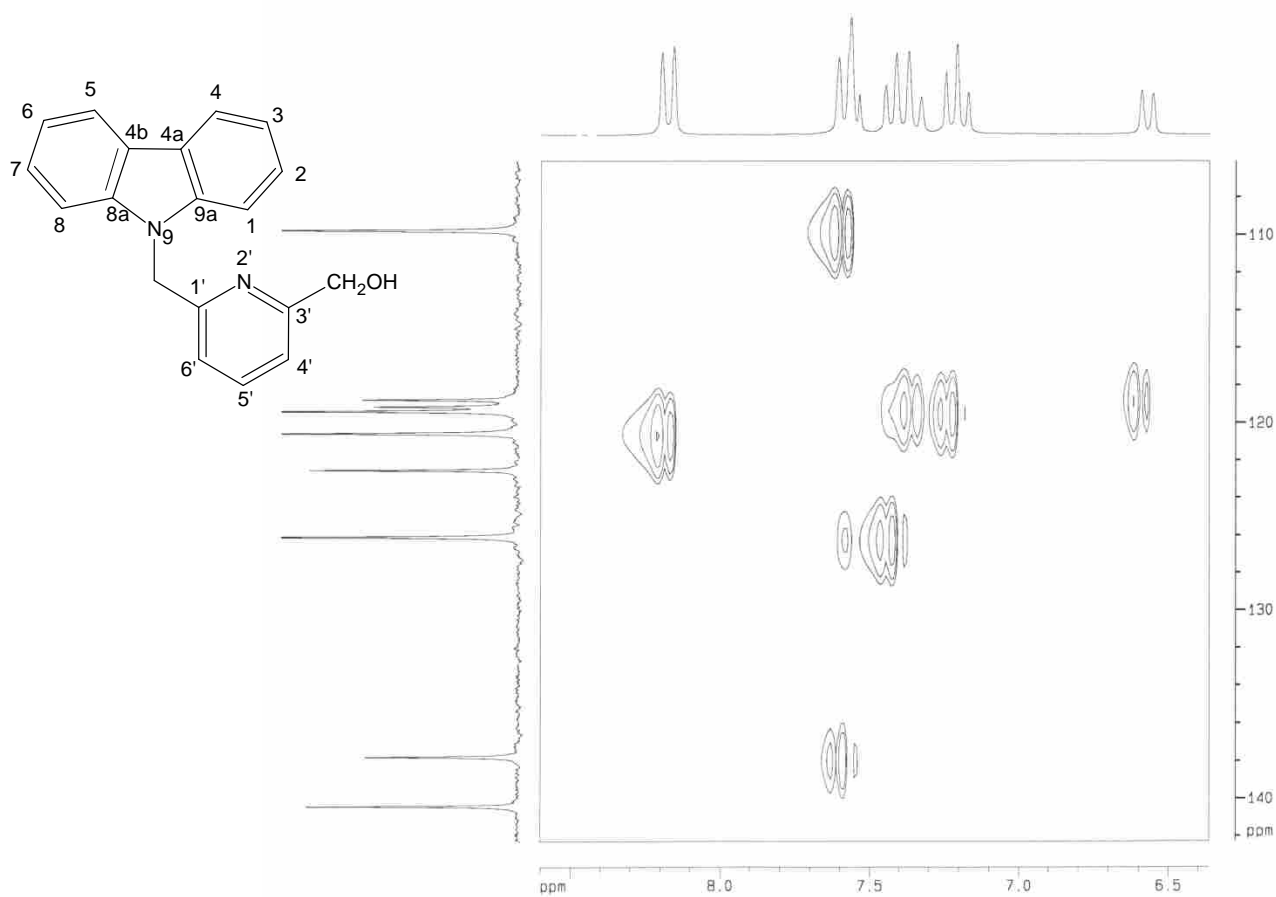


圖 5-6b 化合物 5 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

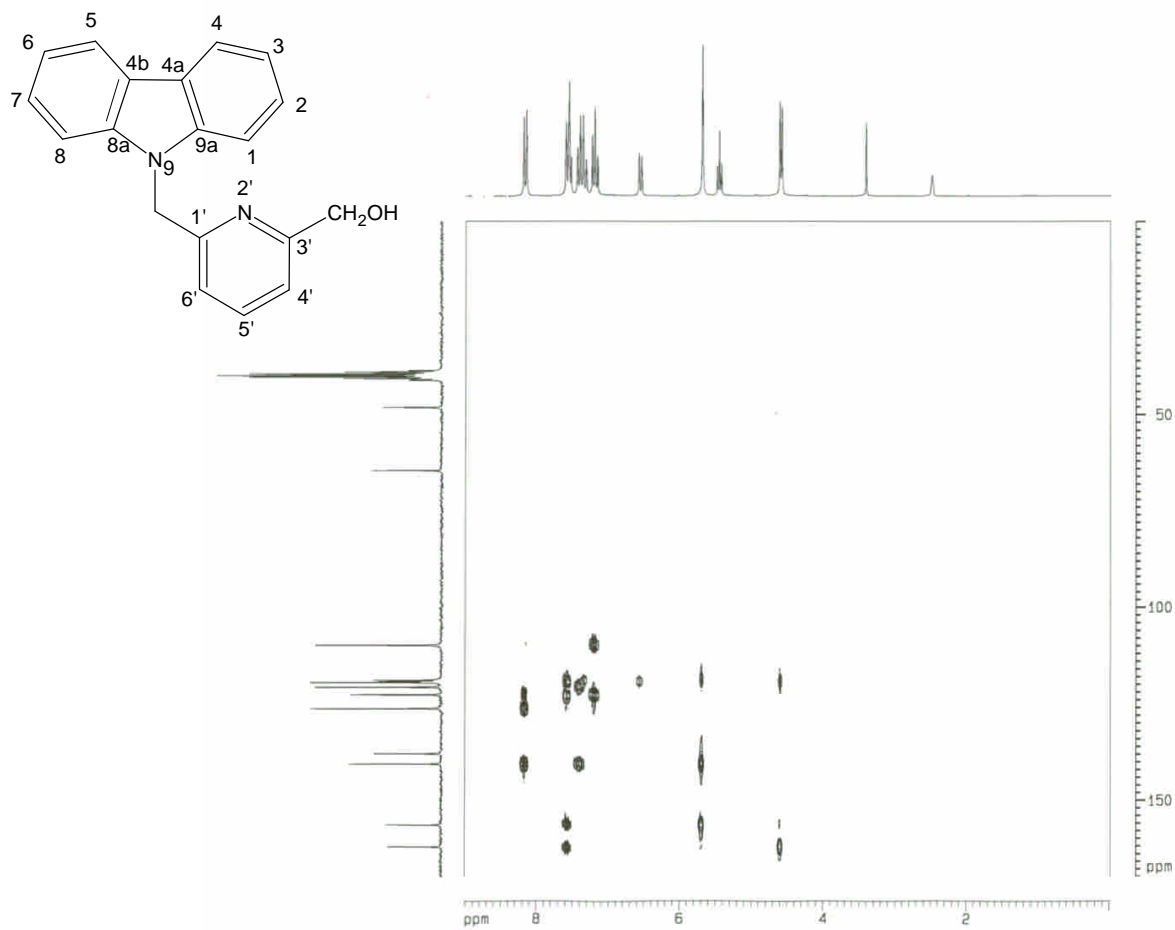


圖 5-7a 化合物 5 之 HMBC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

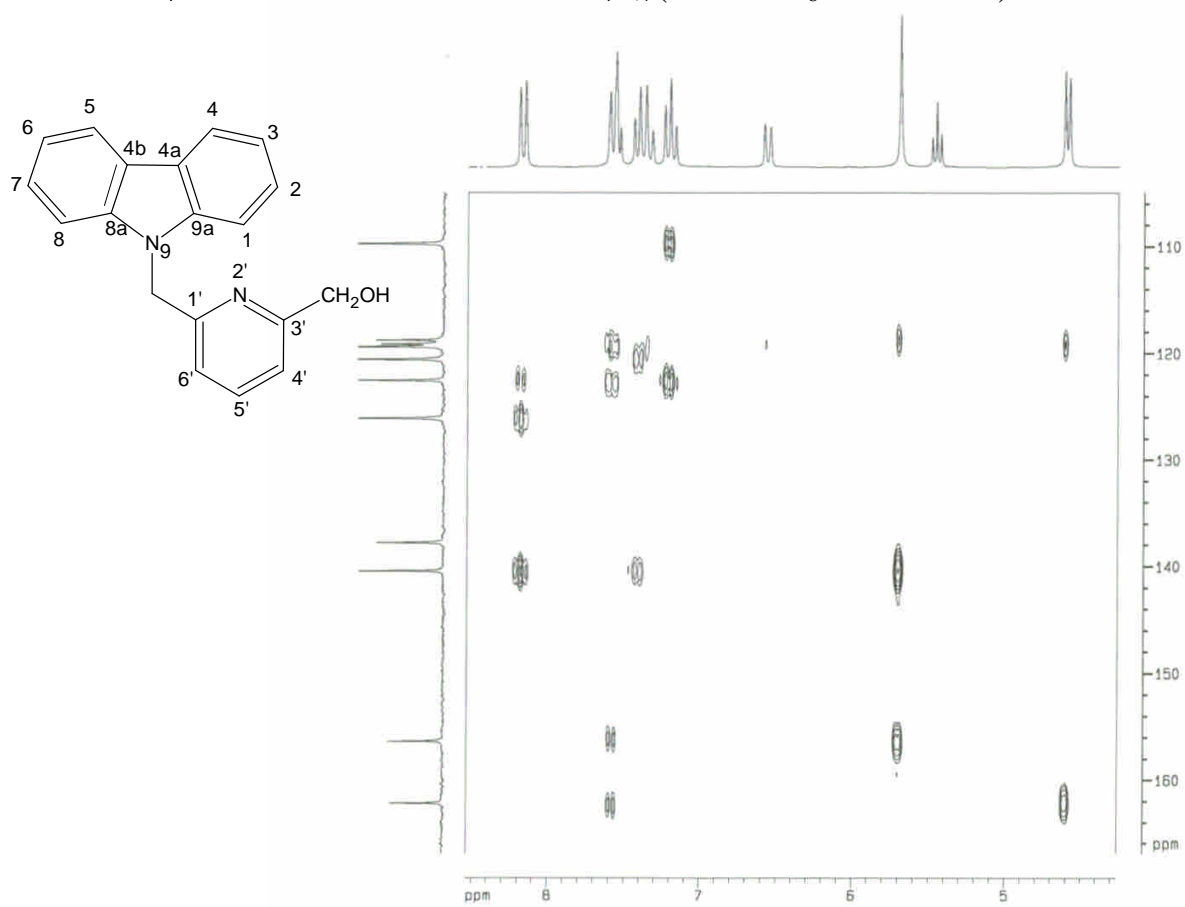


圖 5-7b 化合物 5 之 HMBC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

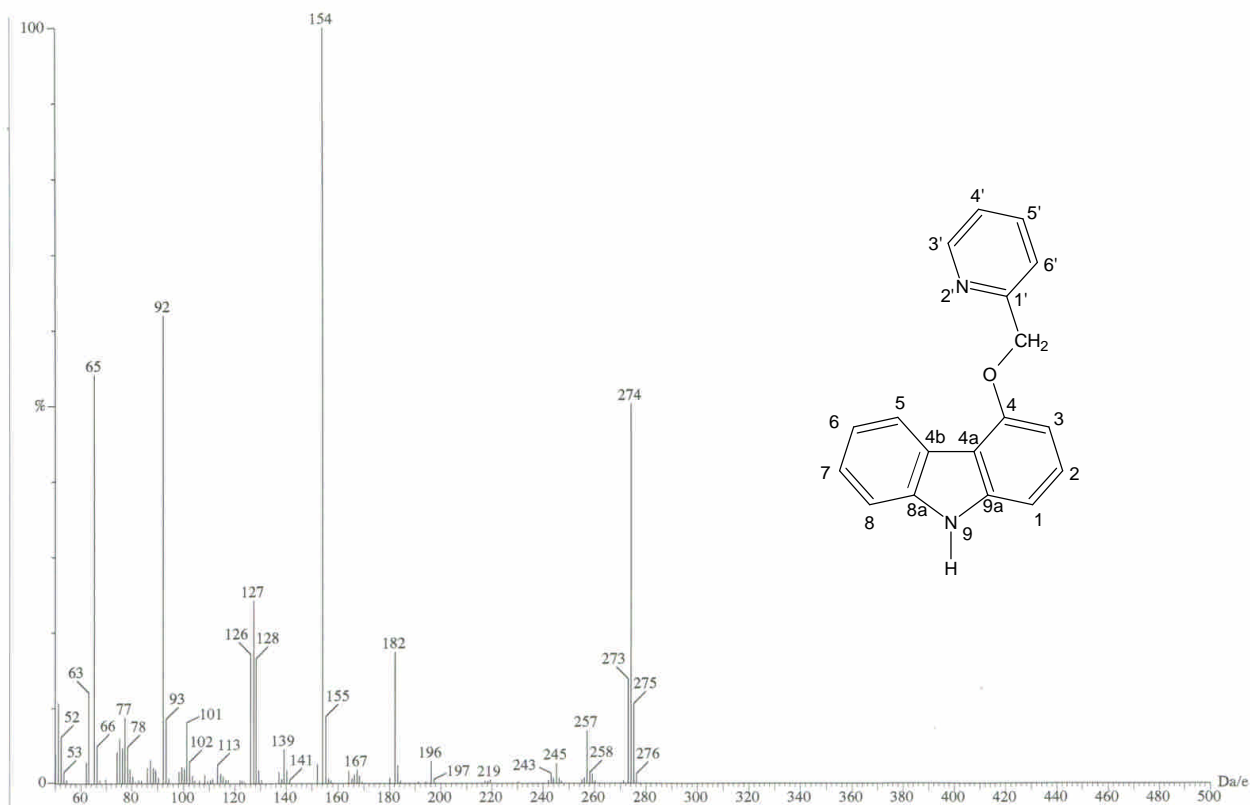


圖 7-1 化合物 7 之質譜(EIMS)圖譜

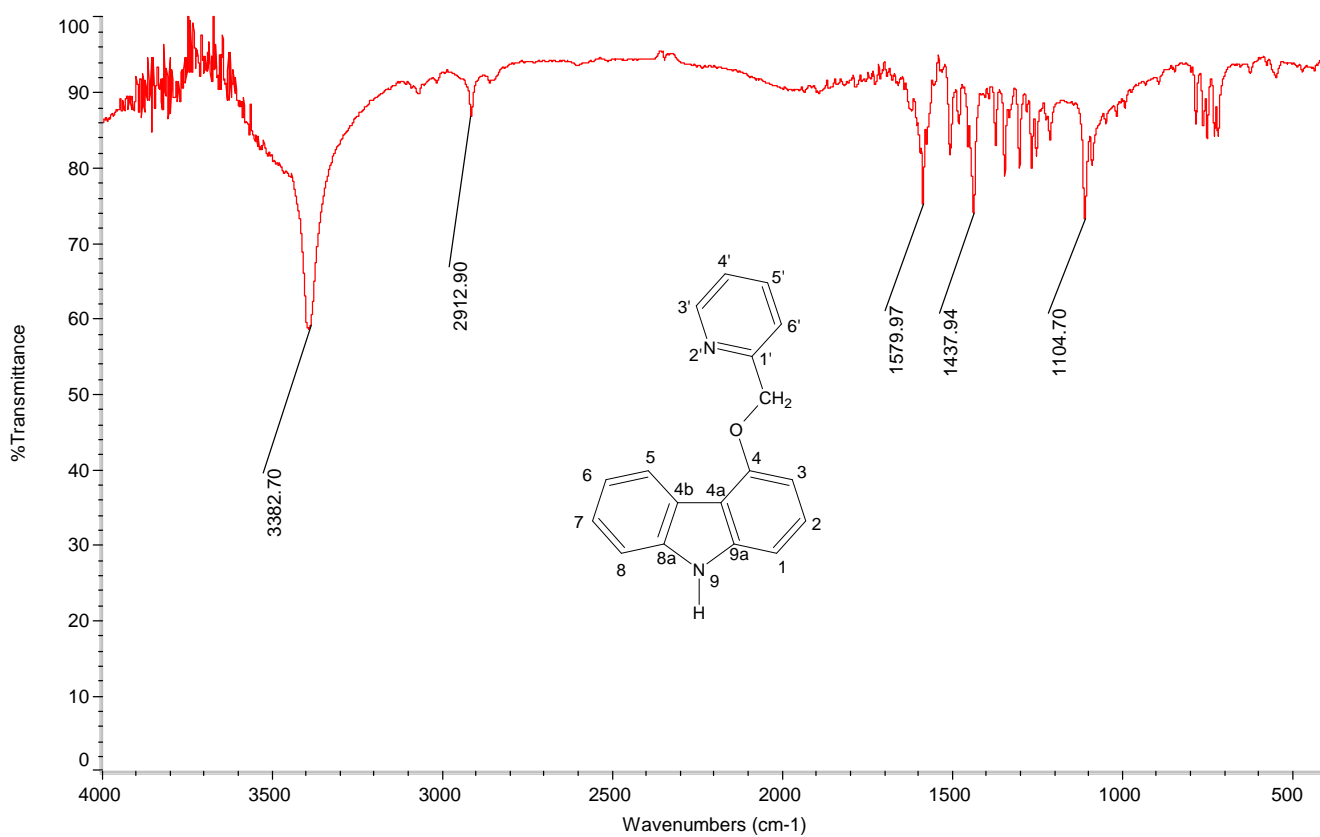


圖 7-2 化合物 7 之 IR 圖譜



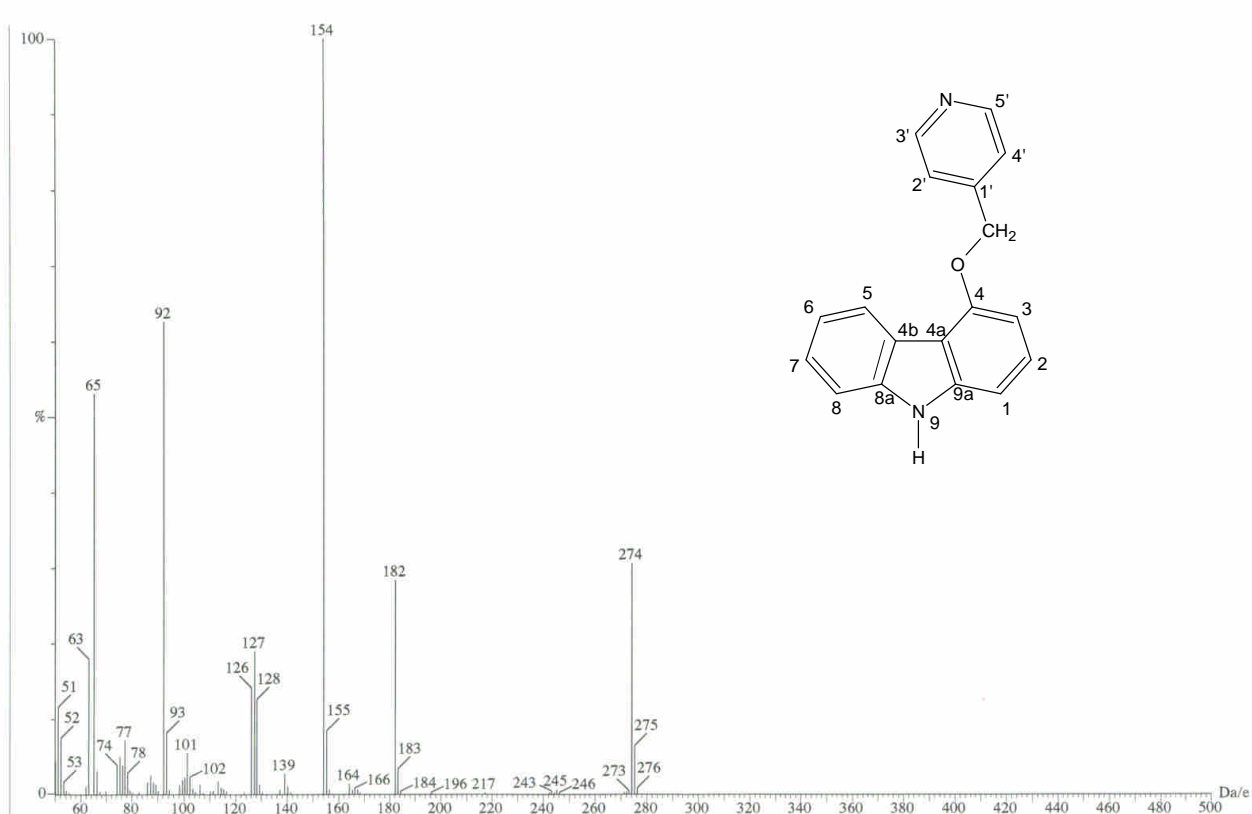


圖 9-1 化合物 9 之質譜(EIMS)圖譜

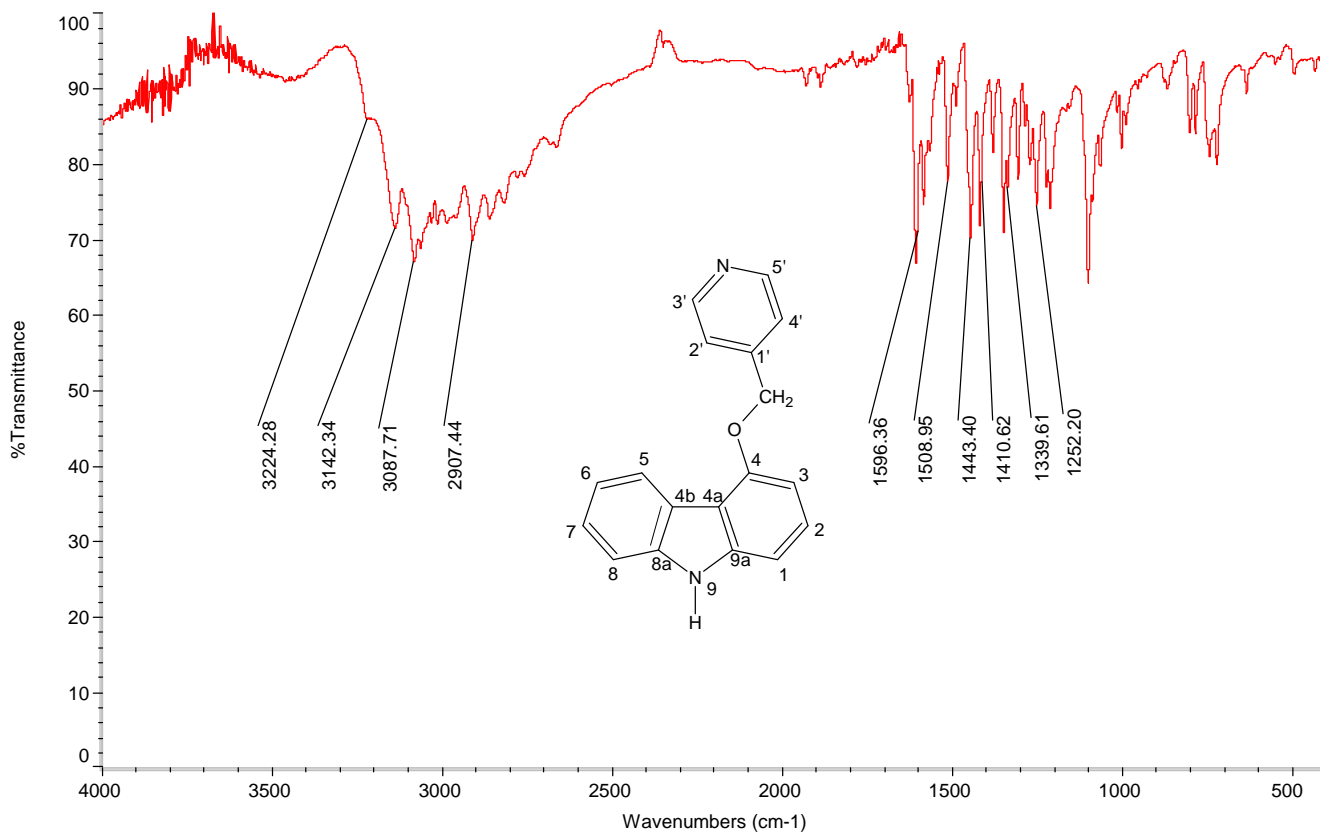


圖 9-2 化合物 9 之 IR 圖譜



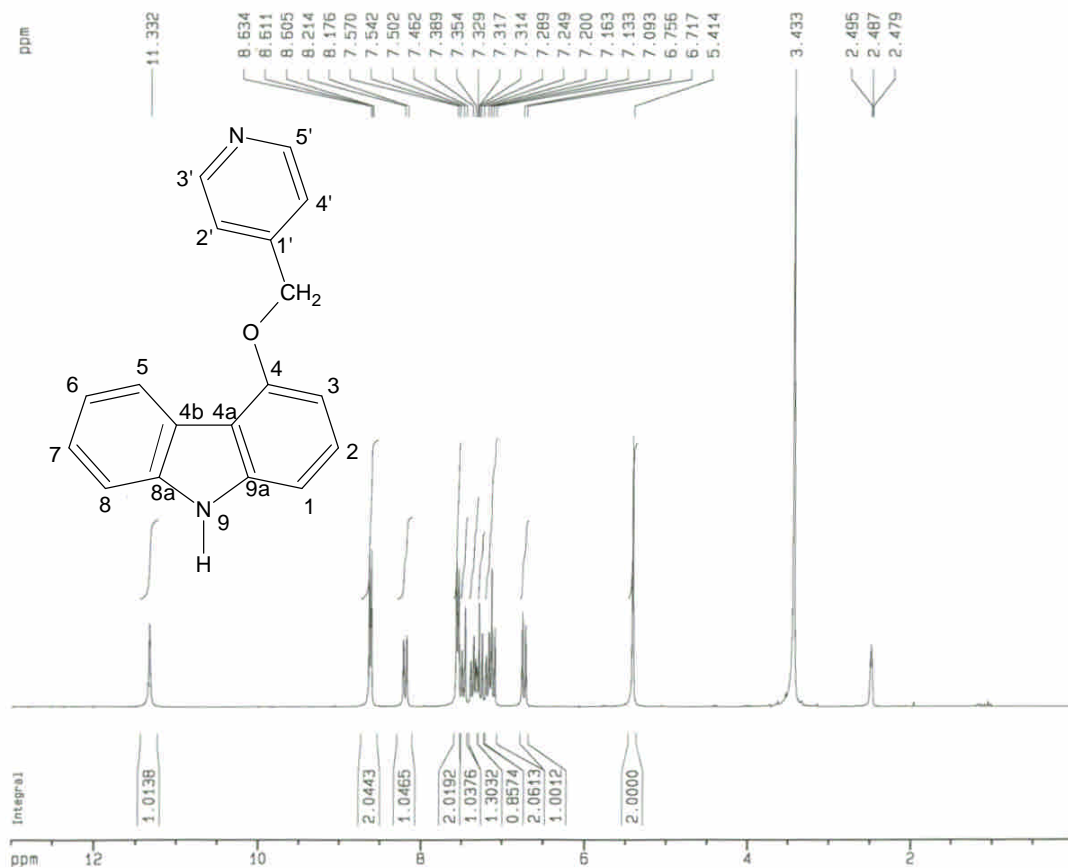


圖 9-3 化合物 9 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

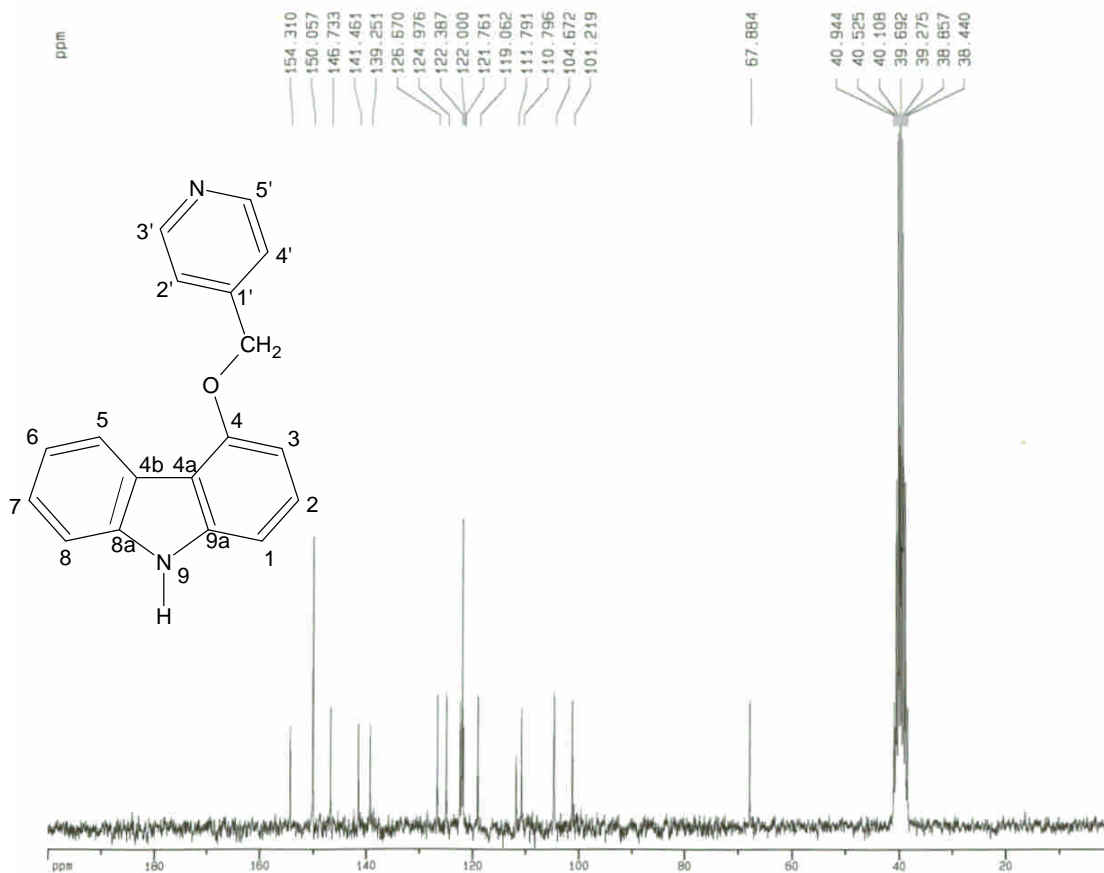


圖 9-4 化合物 9 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz)

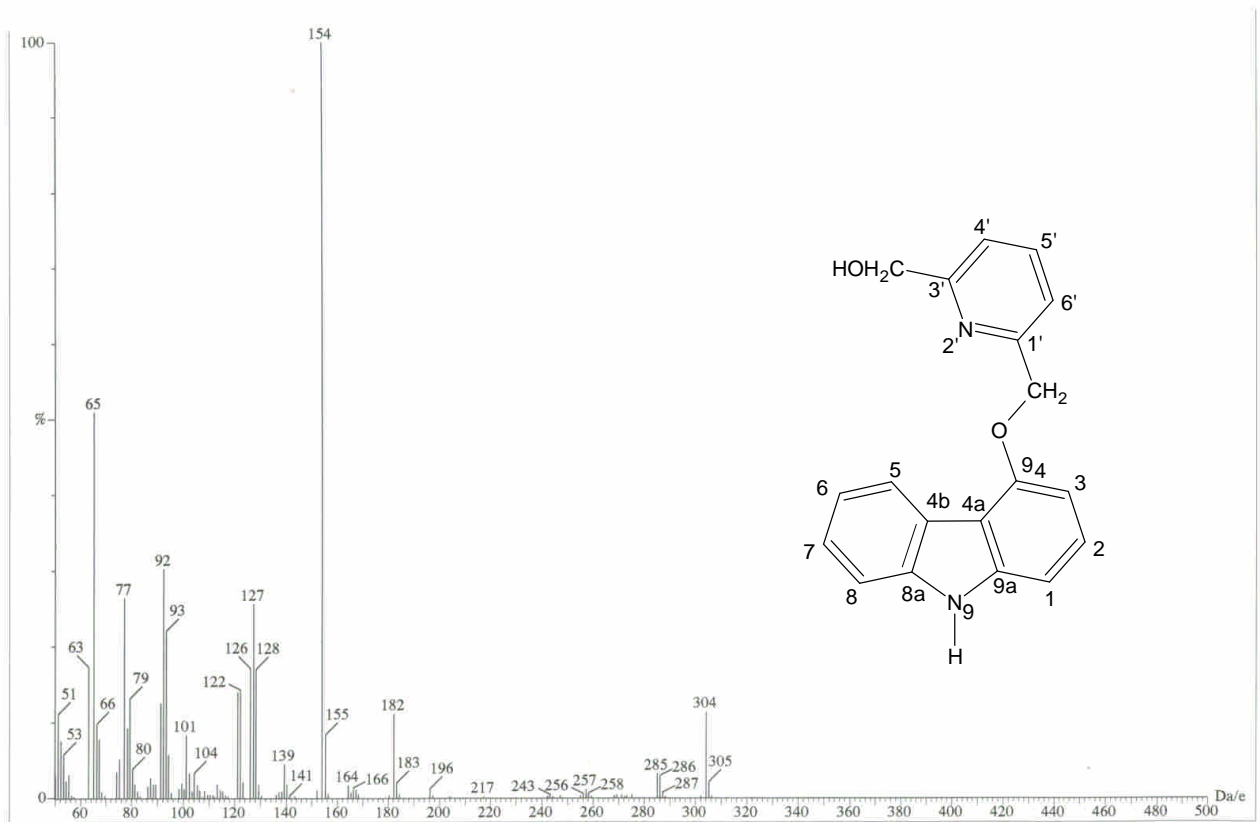


圖 10-1 化合物 10 之 MS 圖譜

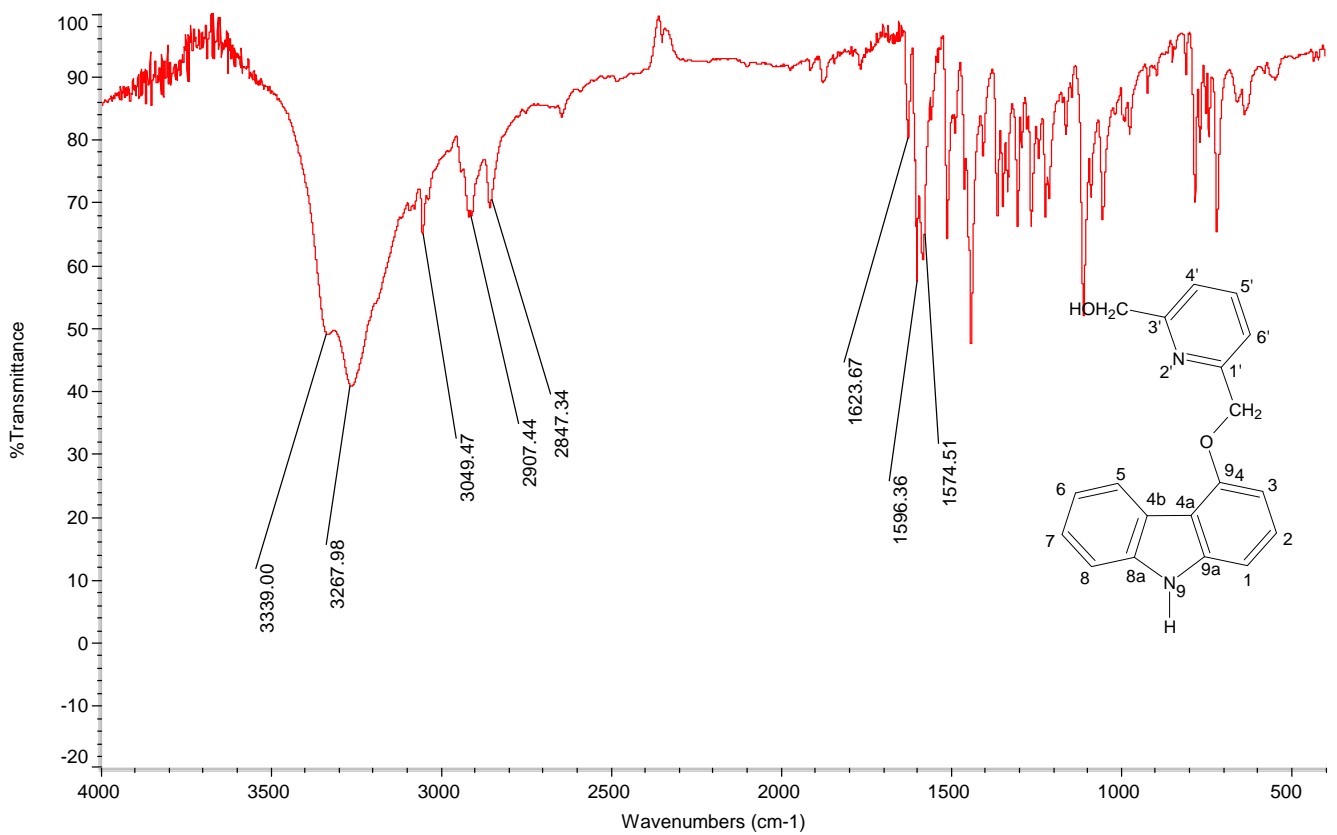


圖 10-2 化合物 10 之質譜(EIMS)圖譜



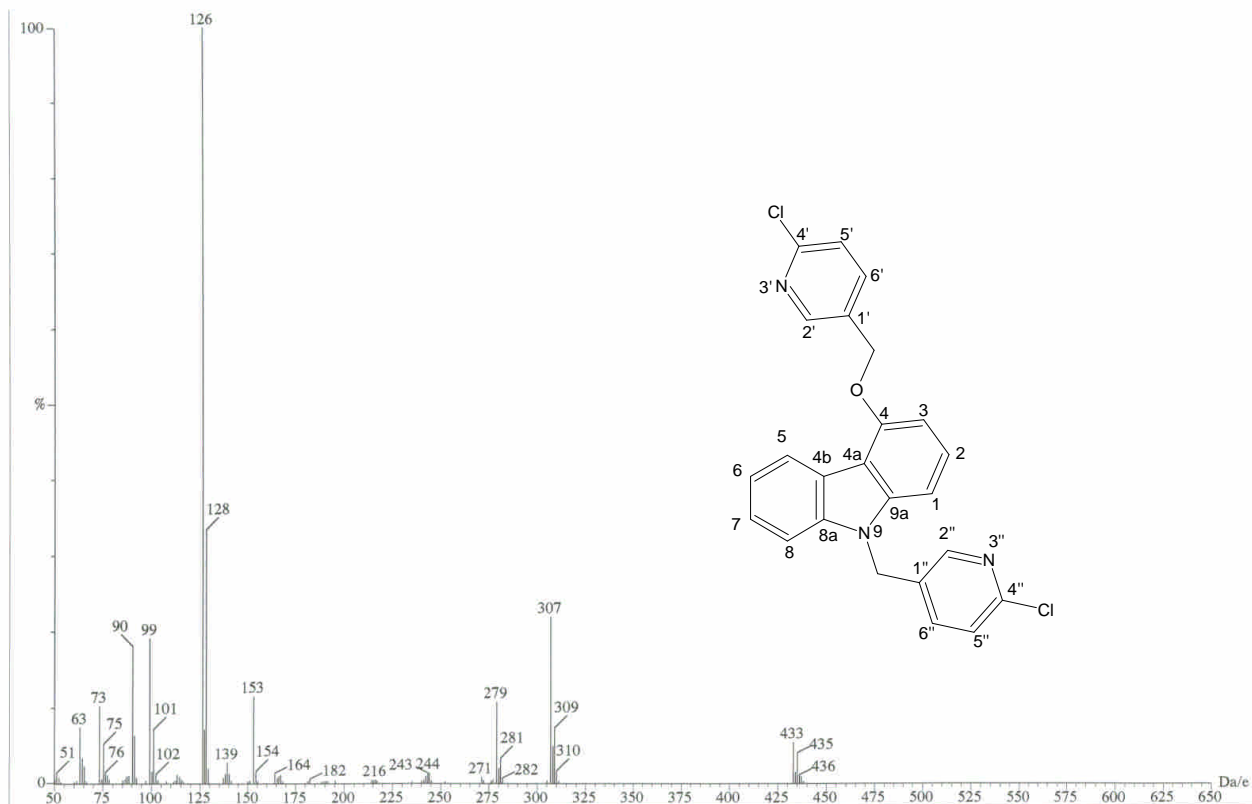


圖 12-1 化合物 12 之質譜(EIMS)圖譜

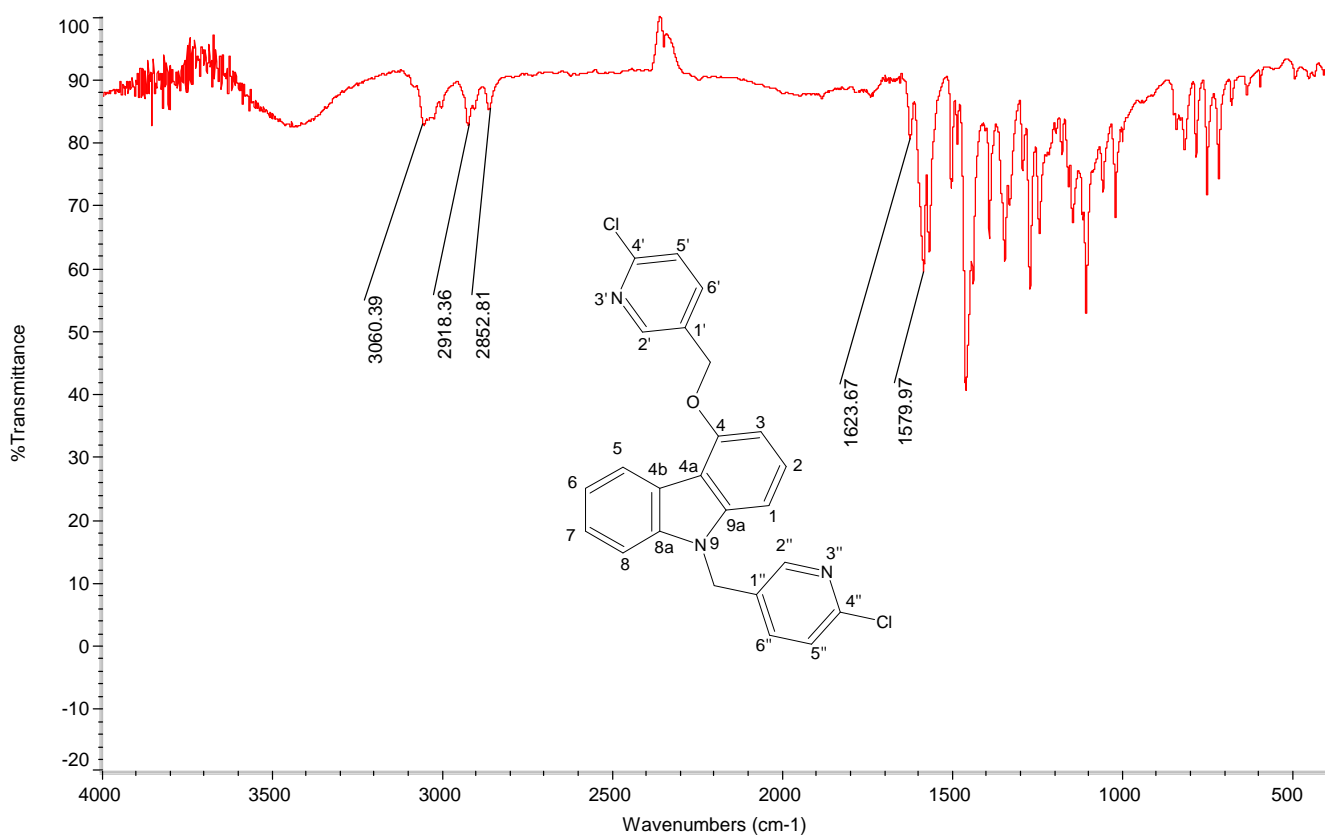


圖 12-2 化合物 12 之 IR 圖譜

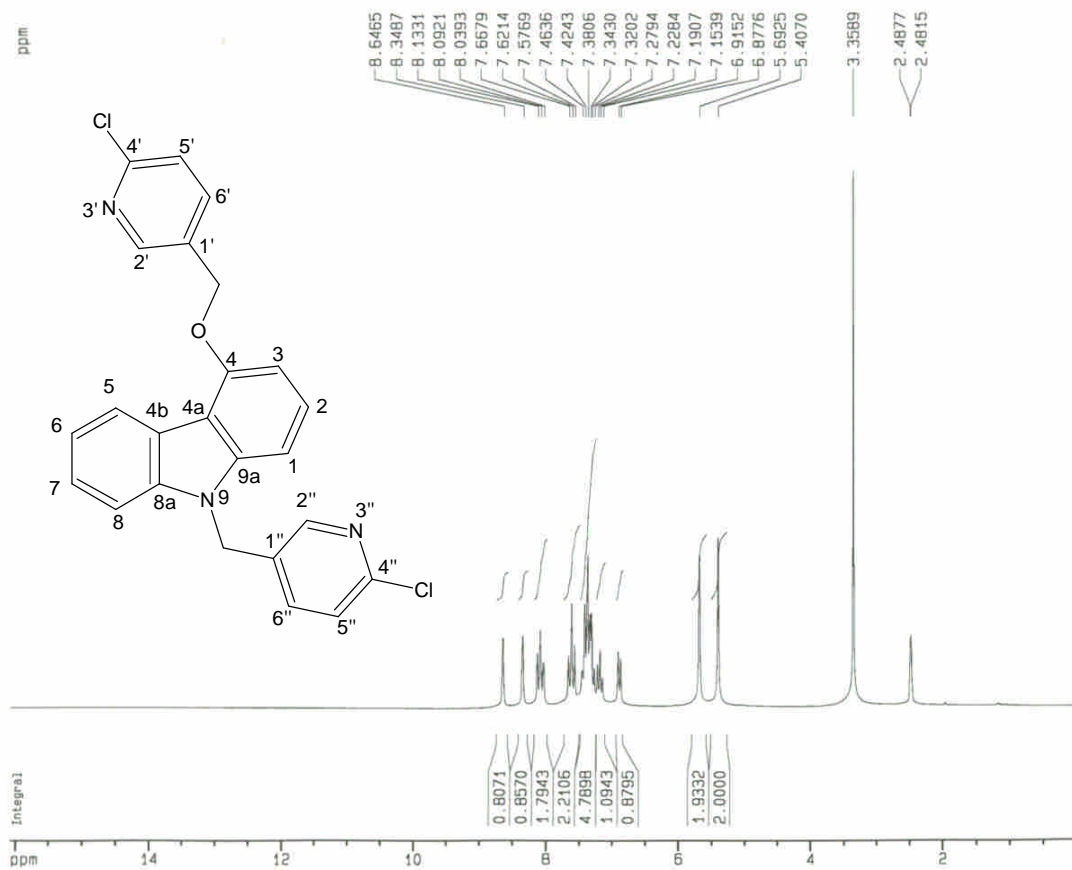


圖 12-3 化合物 12 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz)

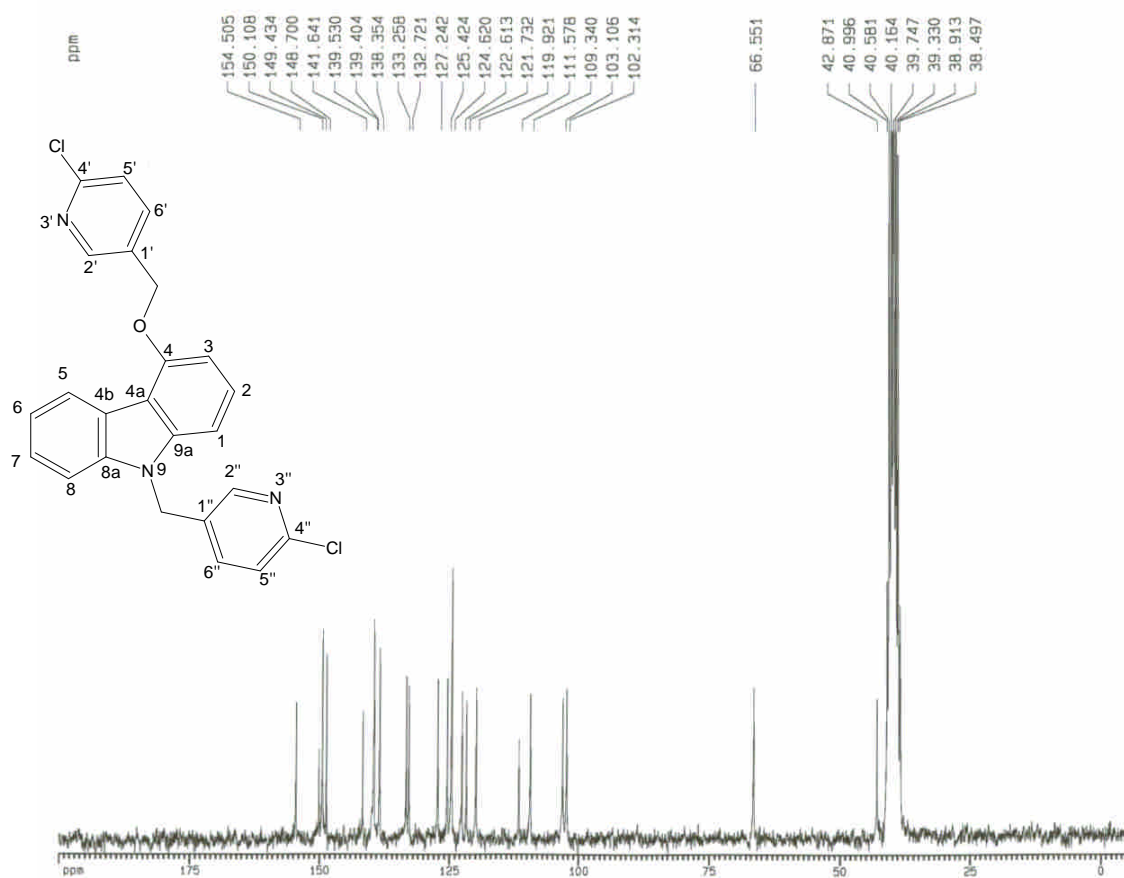


圖 12-4 化合物 12 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-d<sub>6</sub>, 50 MHz)

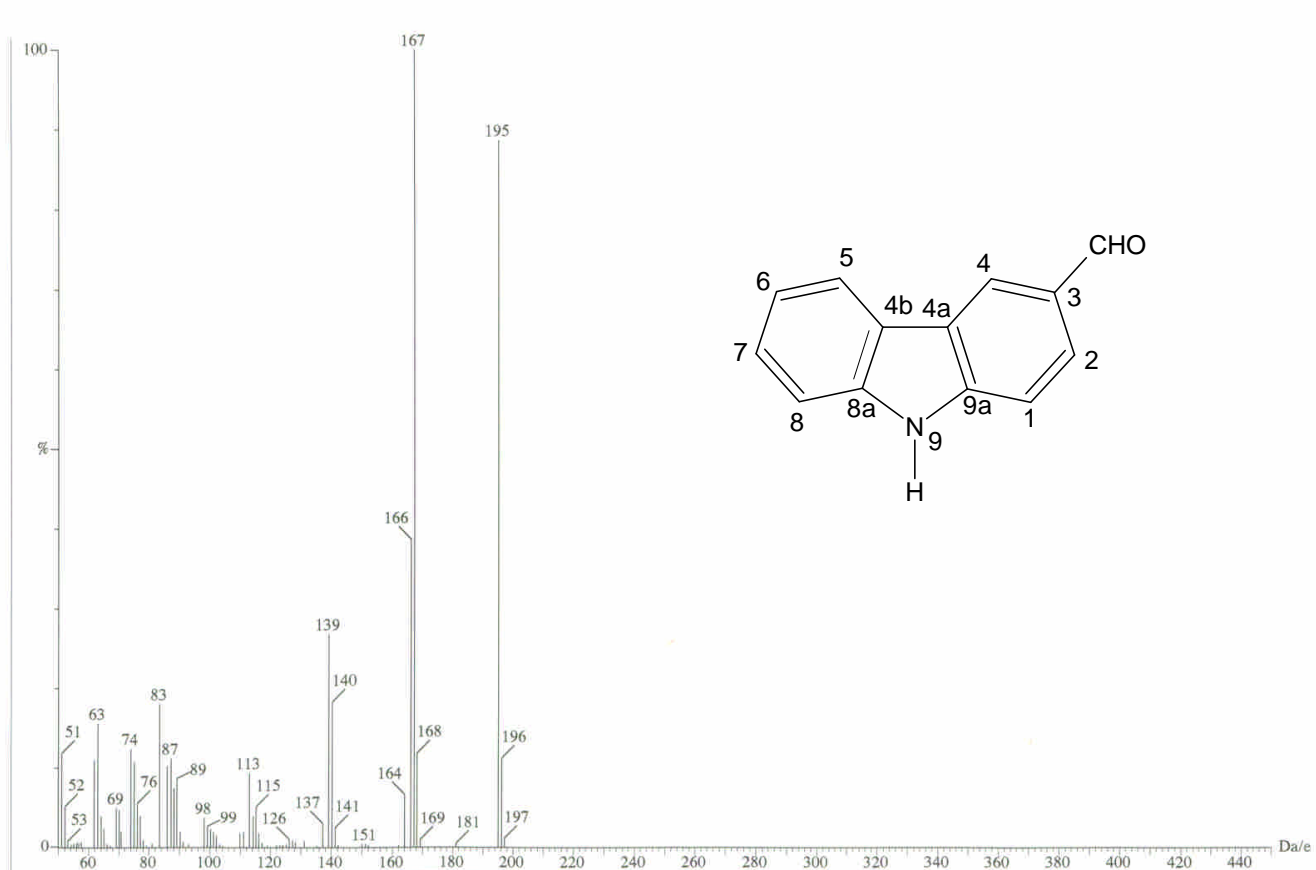


圖 1a-1 化合物 1a 之質譜(EIMS)圖譜

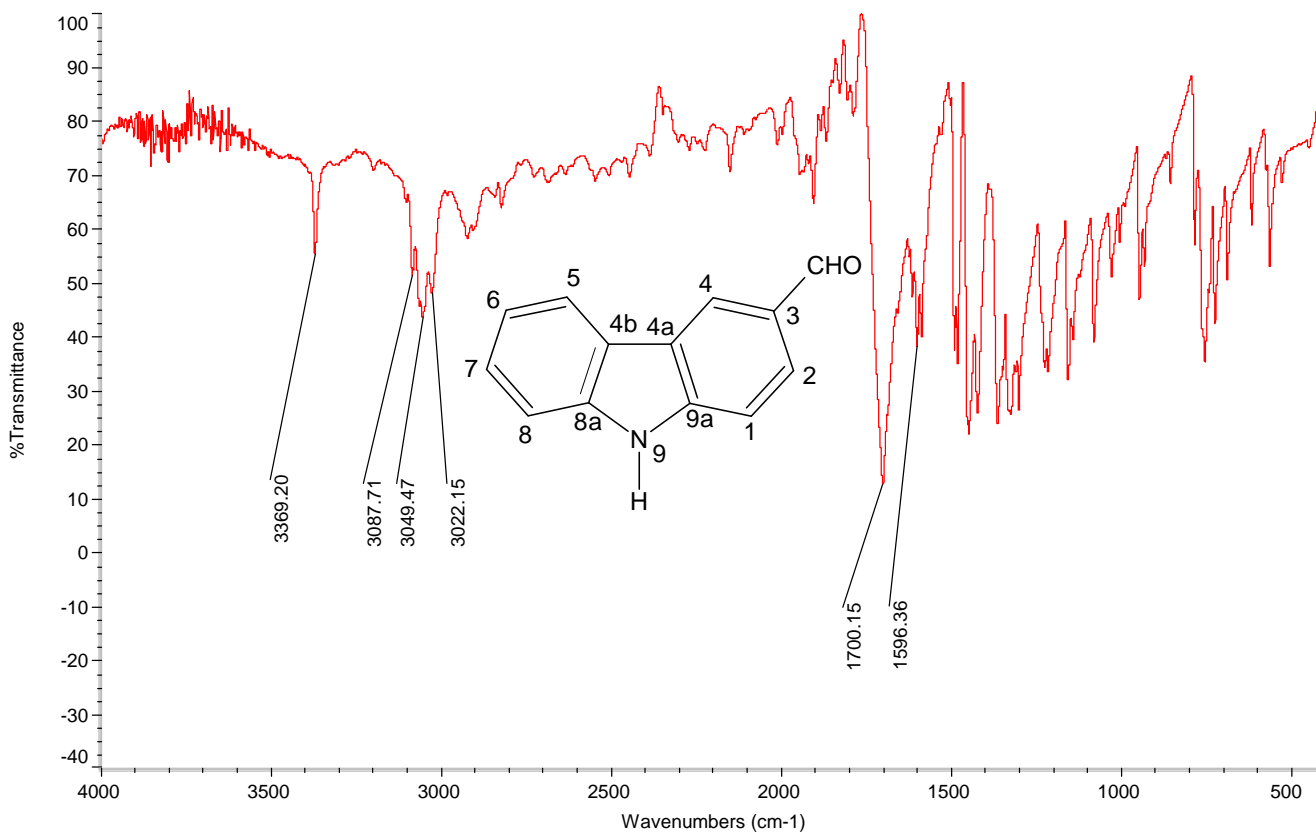


圖 1a-2 化合物 1a 之 IR 圖譜

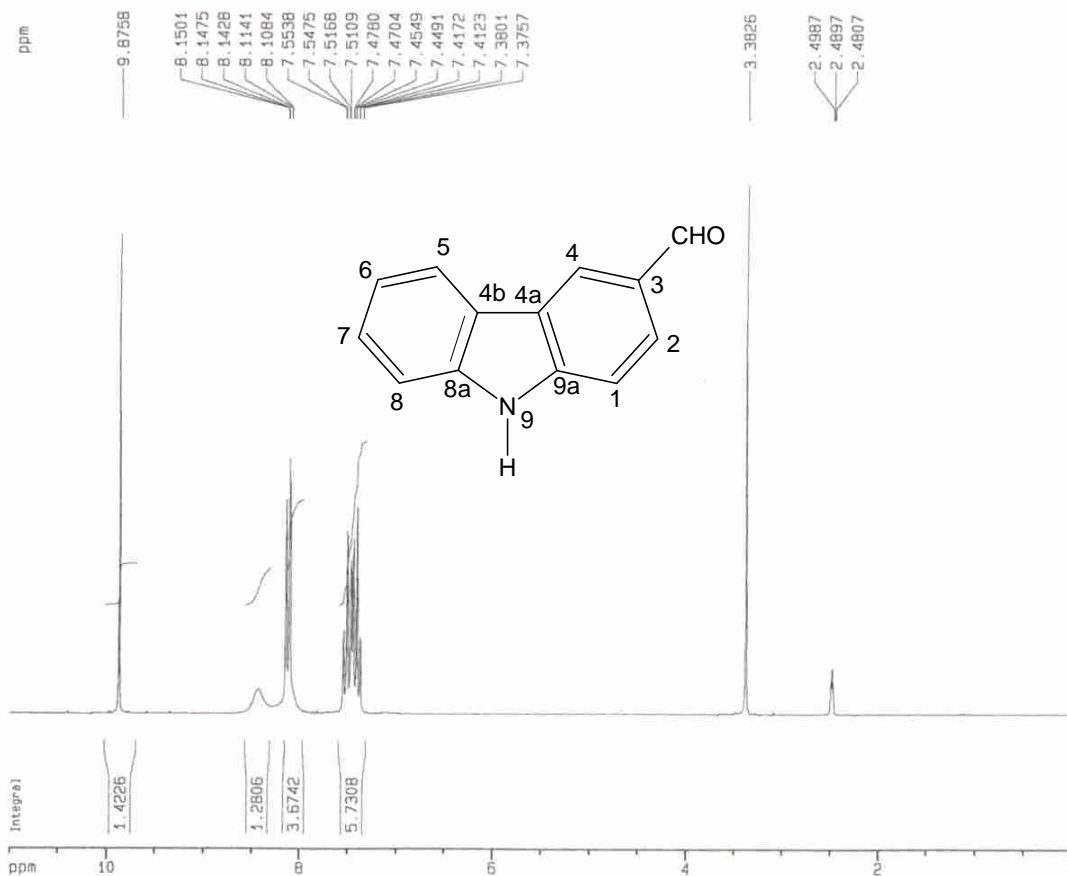


圖 1a-3 化合物 **1a** 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

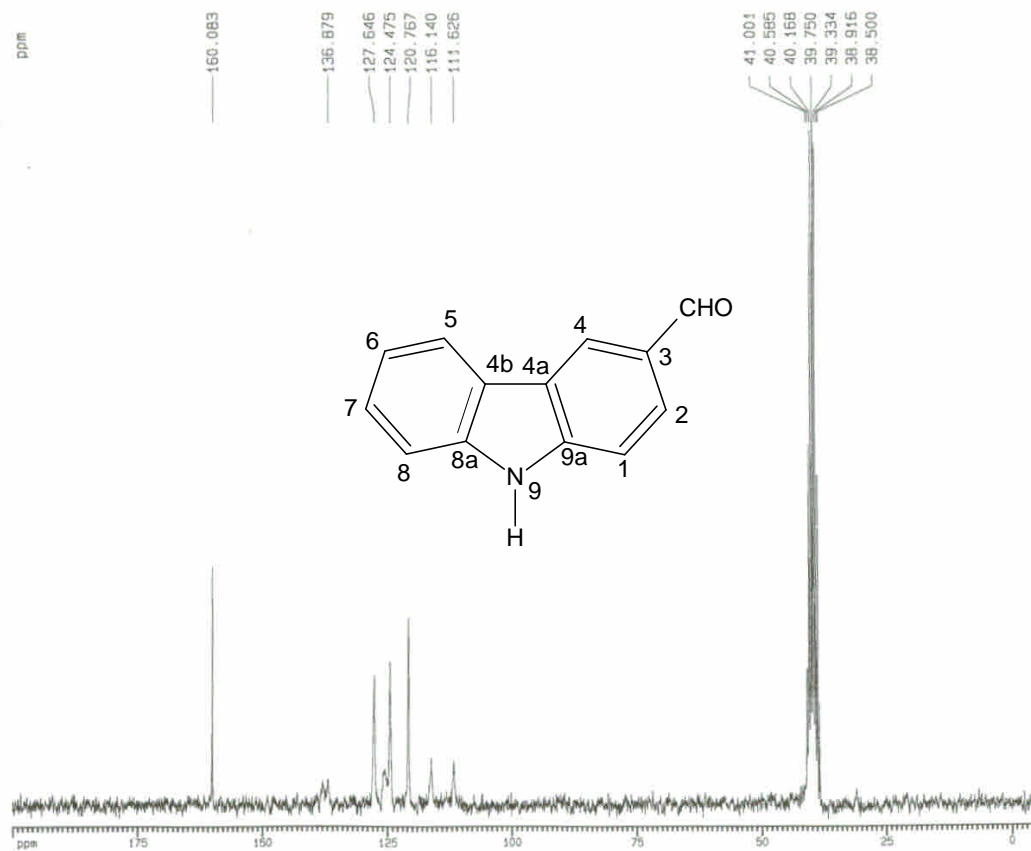


圖 1a-4 化合物 **1a** 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

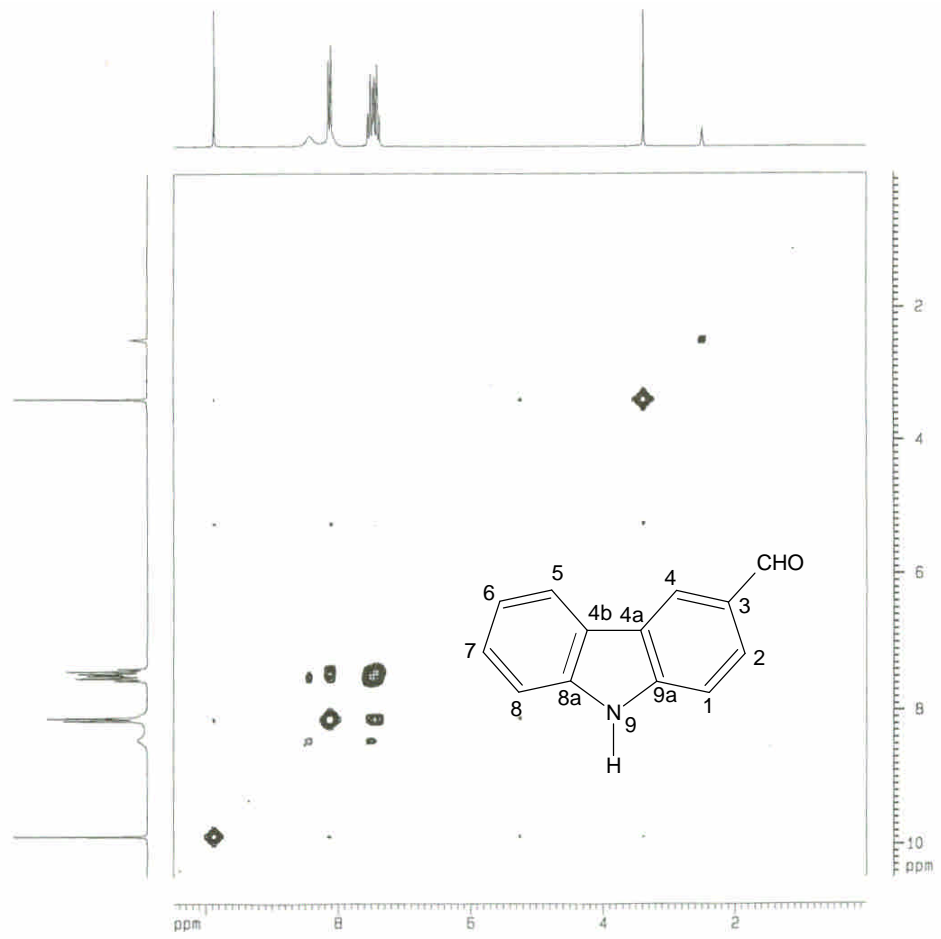


圖 1a-5 化合物 **1a** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

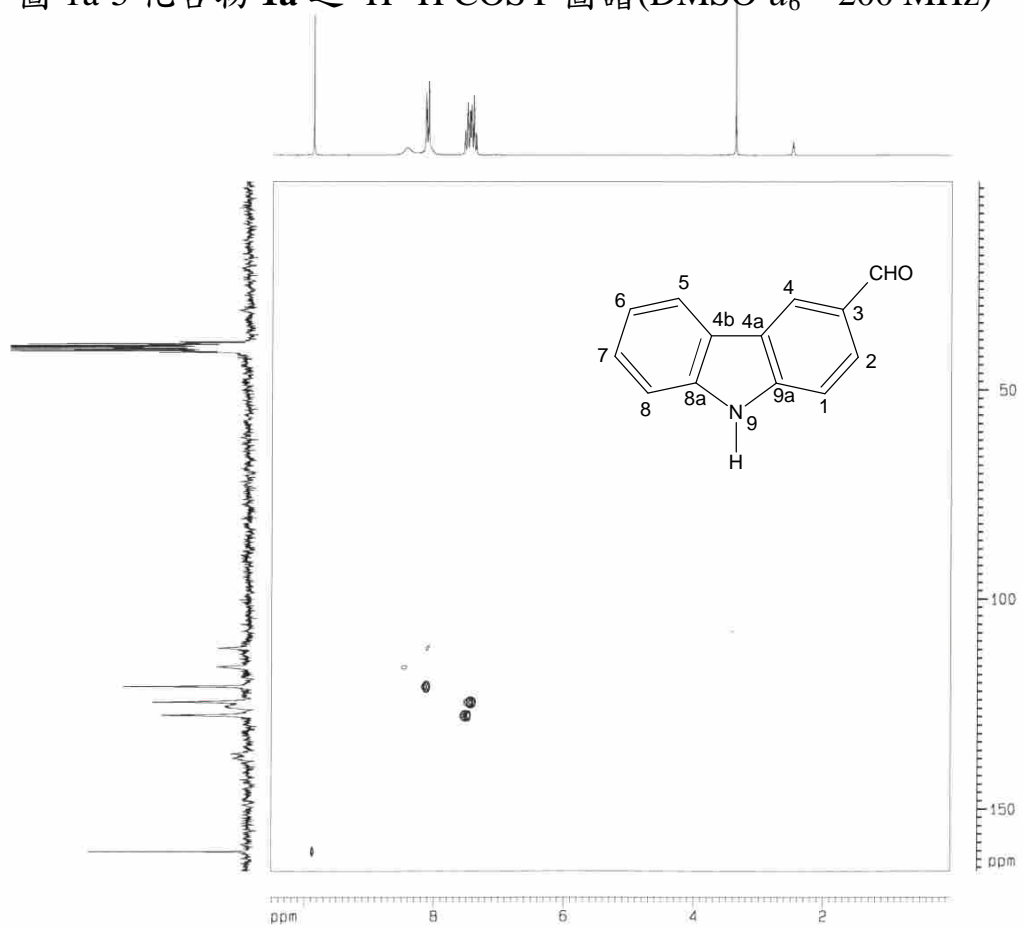


圖 1a-6 化合物 **1a** 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)



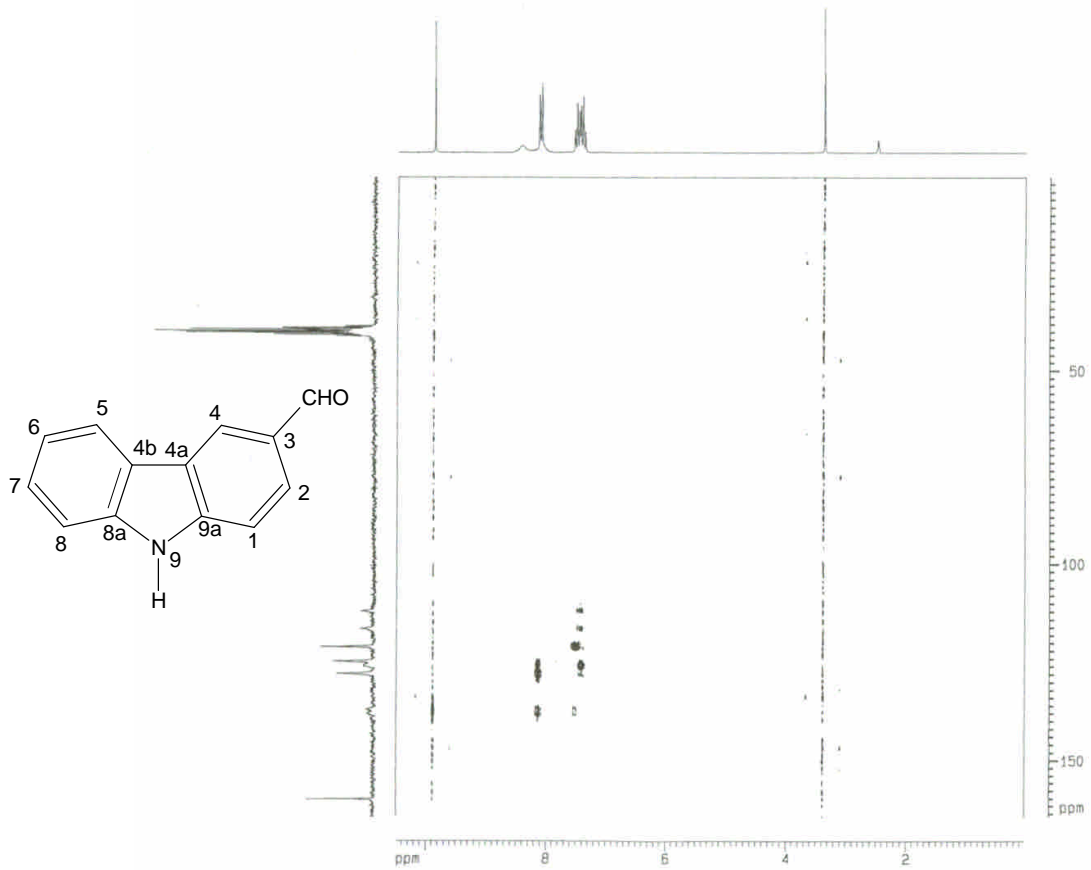


圖 1a-7 化合物 **1a** 之 HMBC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

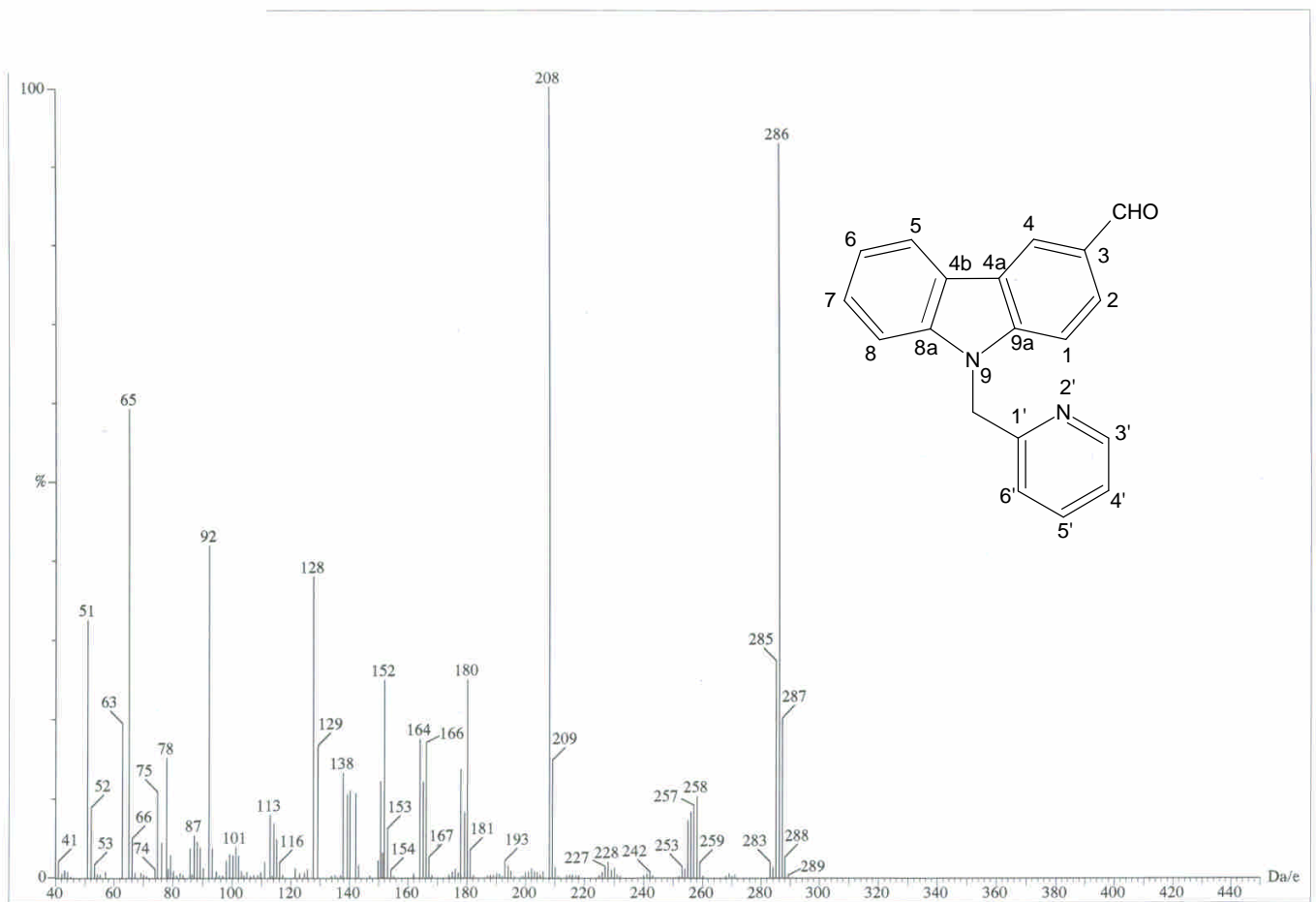


圖 2a-1 化合物 **2a** 之質譜(EIMS)圖譜

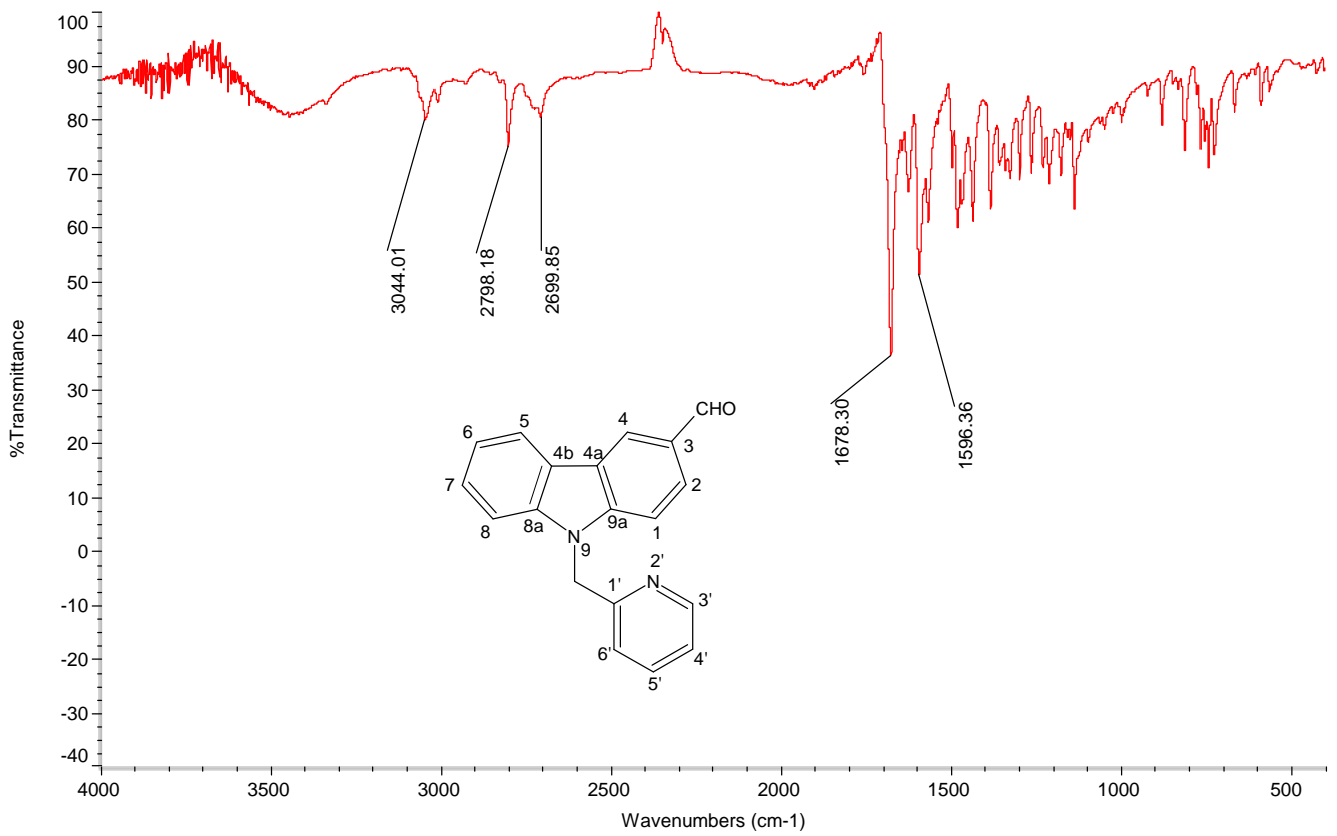


圖 2a-2 化合物 2a 之 IR 圖譜

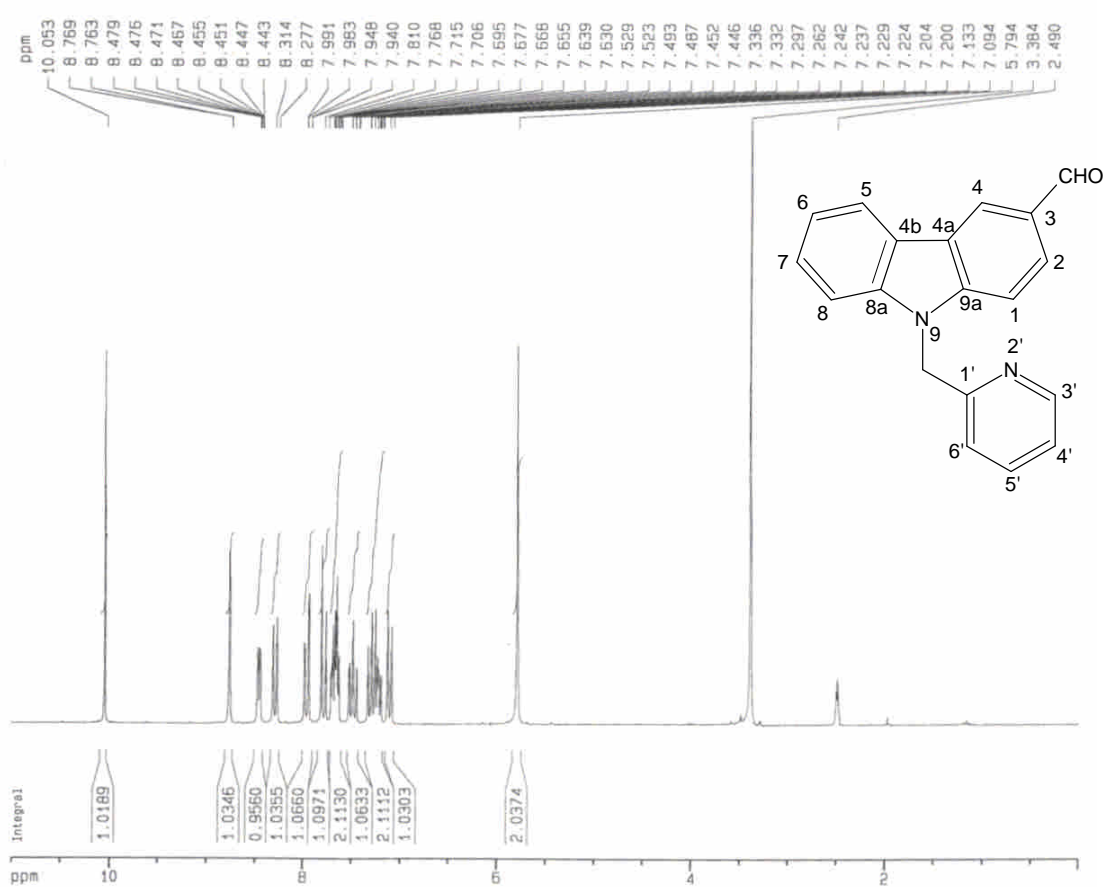


圖 2a-3 化合物 2a 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz)

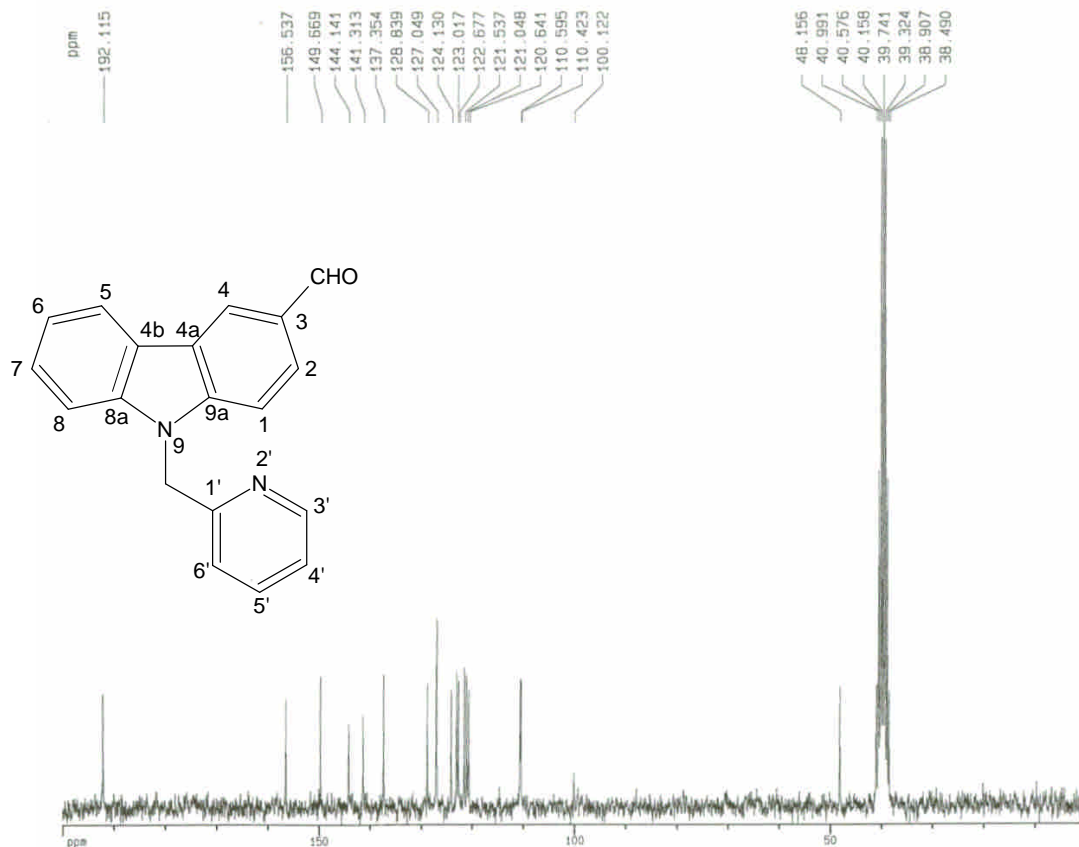


圖 2a-4 化合物 **2a** 之  $^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

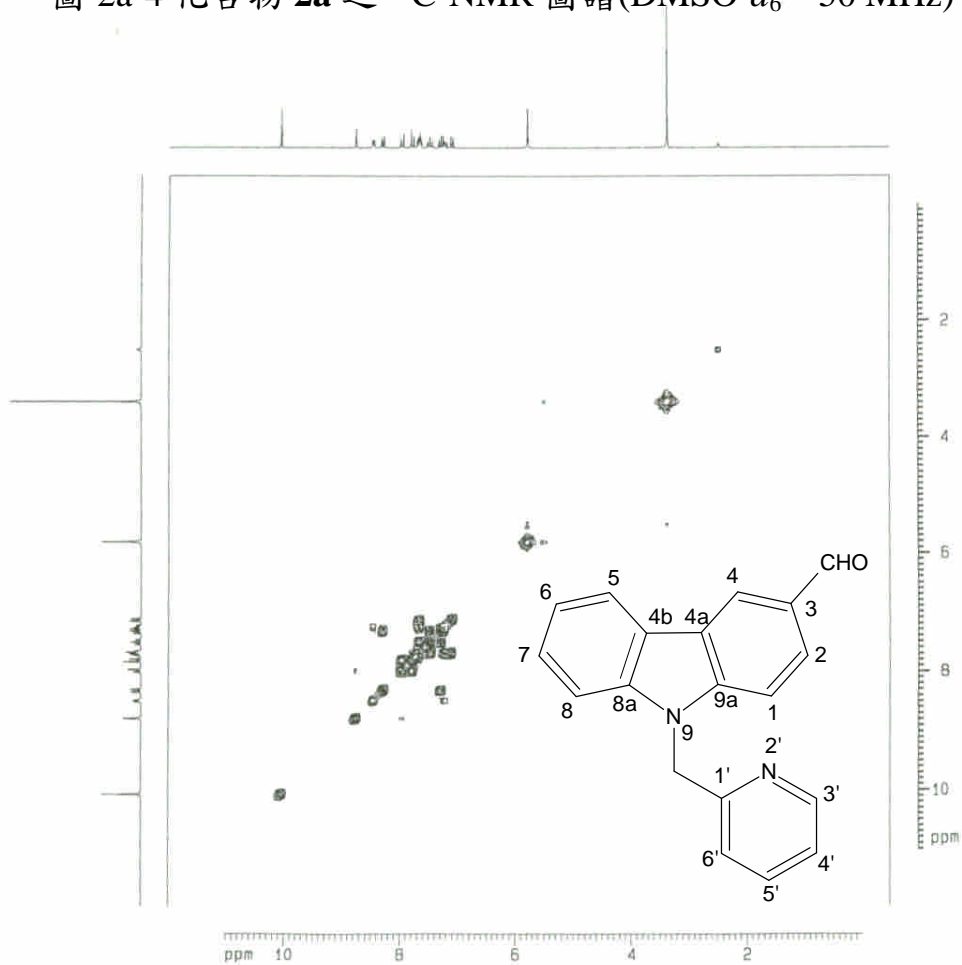


圖 2a-5a 化合物 **2a** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

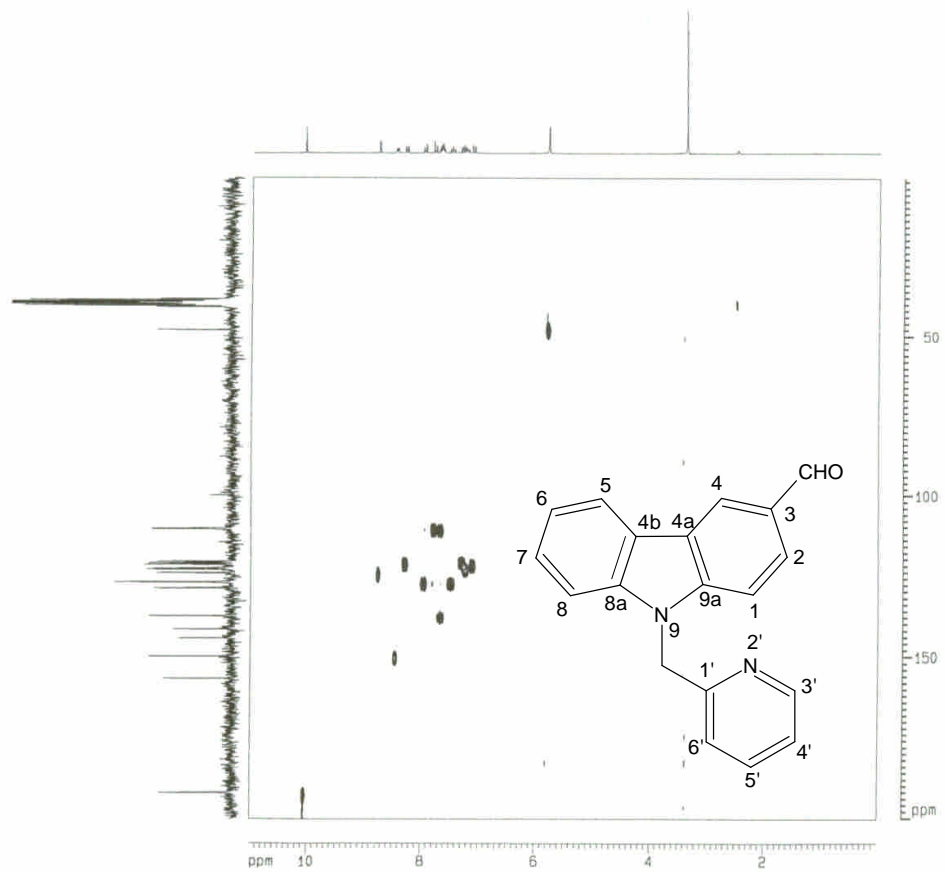


圖 2a-6a 化合物 **2a** 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

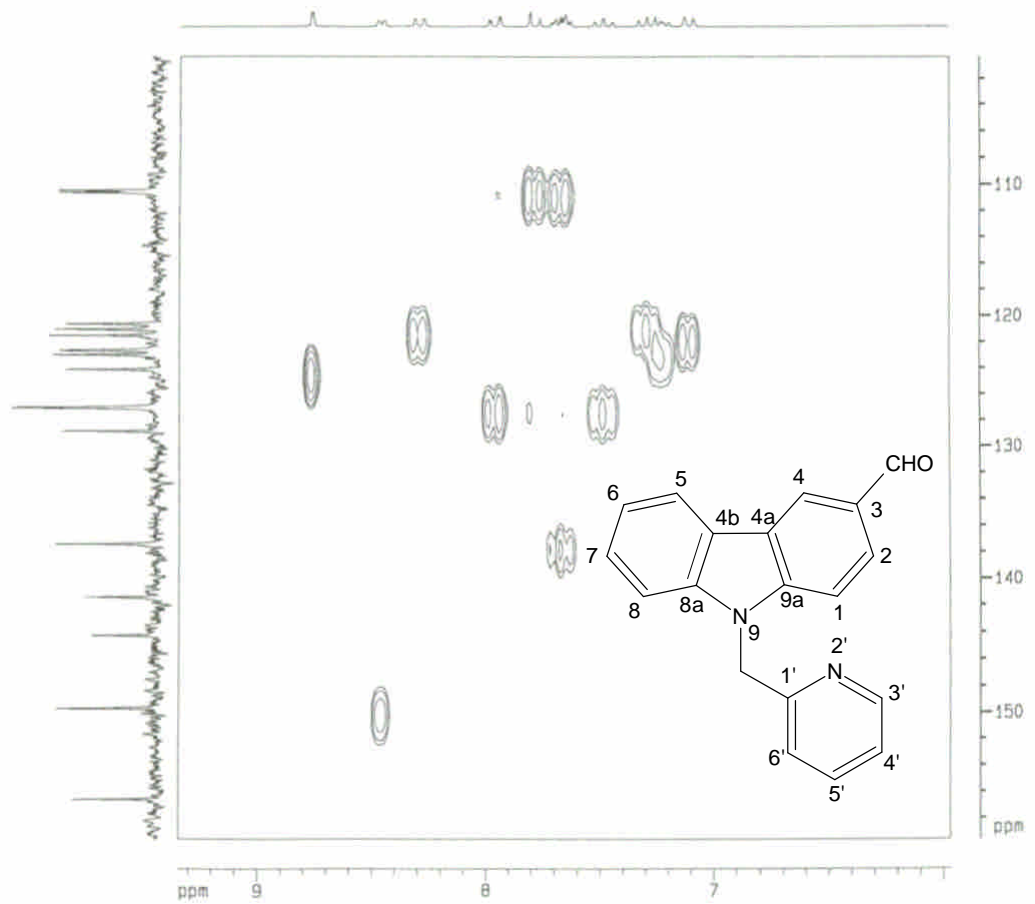


圖 2a-6b 化合物 **2a** 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

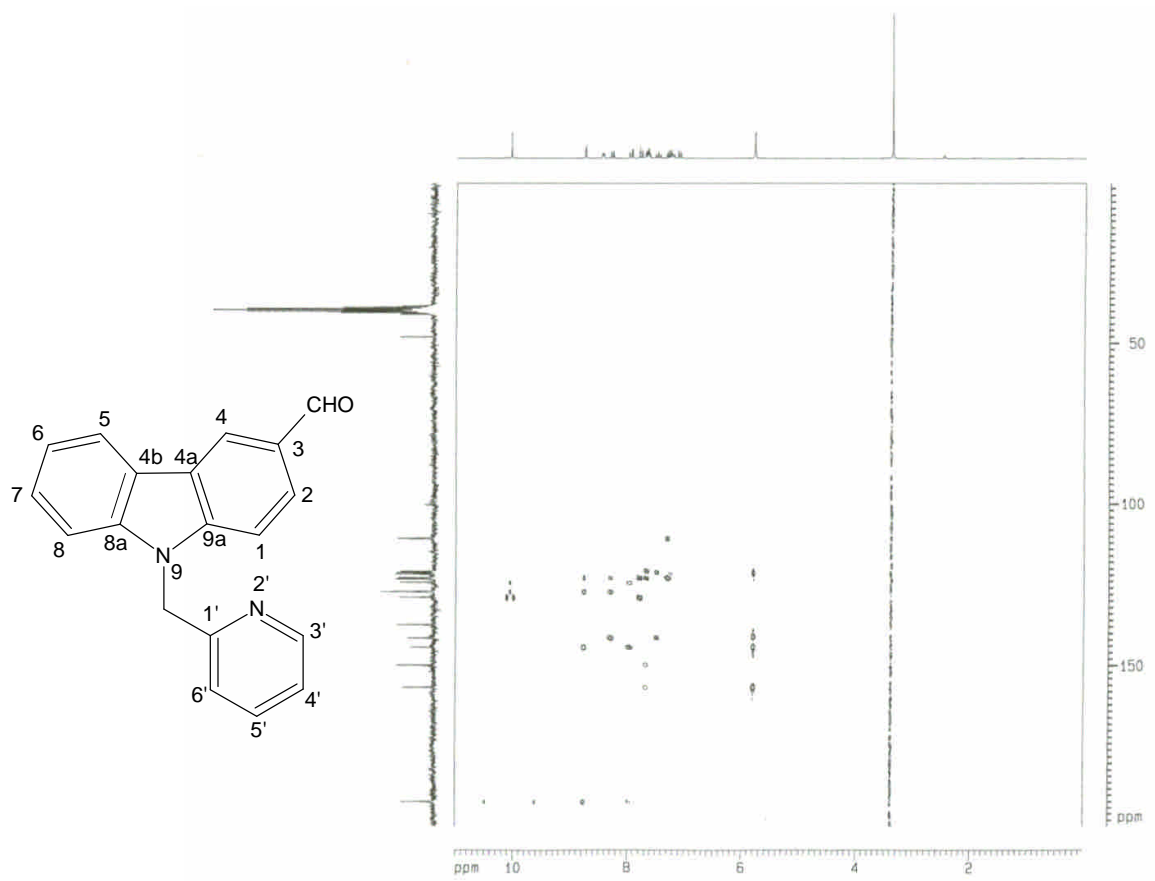


圖 2a-7a 化合物 **2a** 之 HMBC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

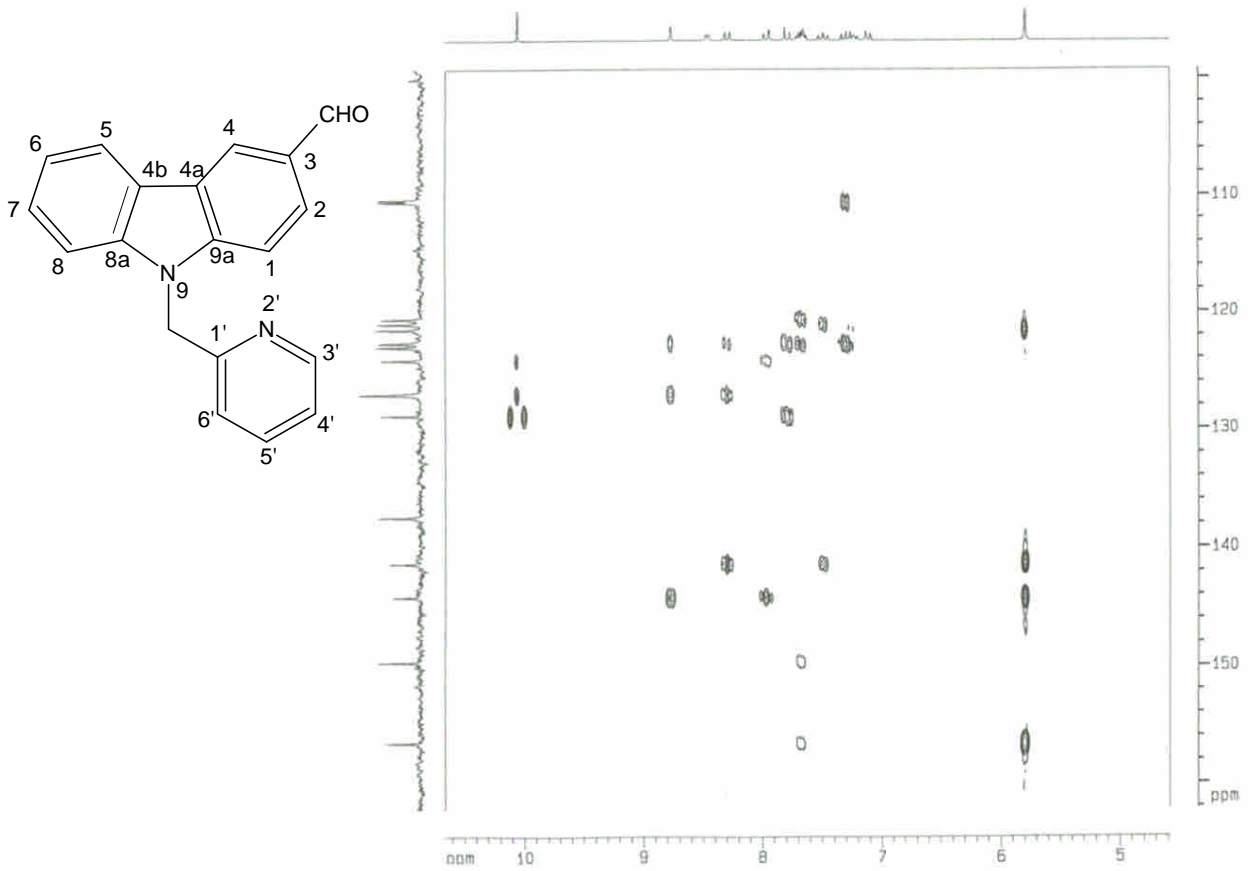


圖 2a-7b 化合物 **2a** 之 HMBC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

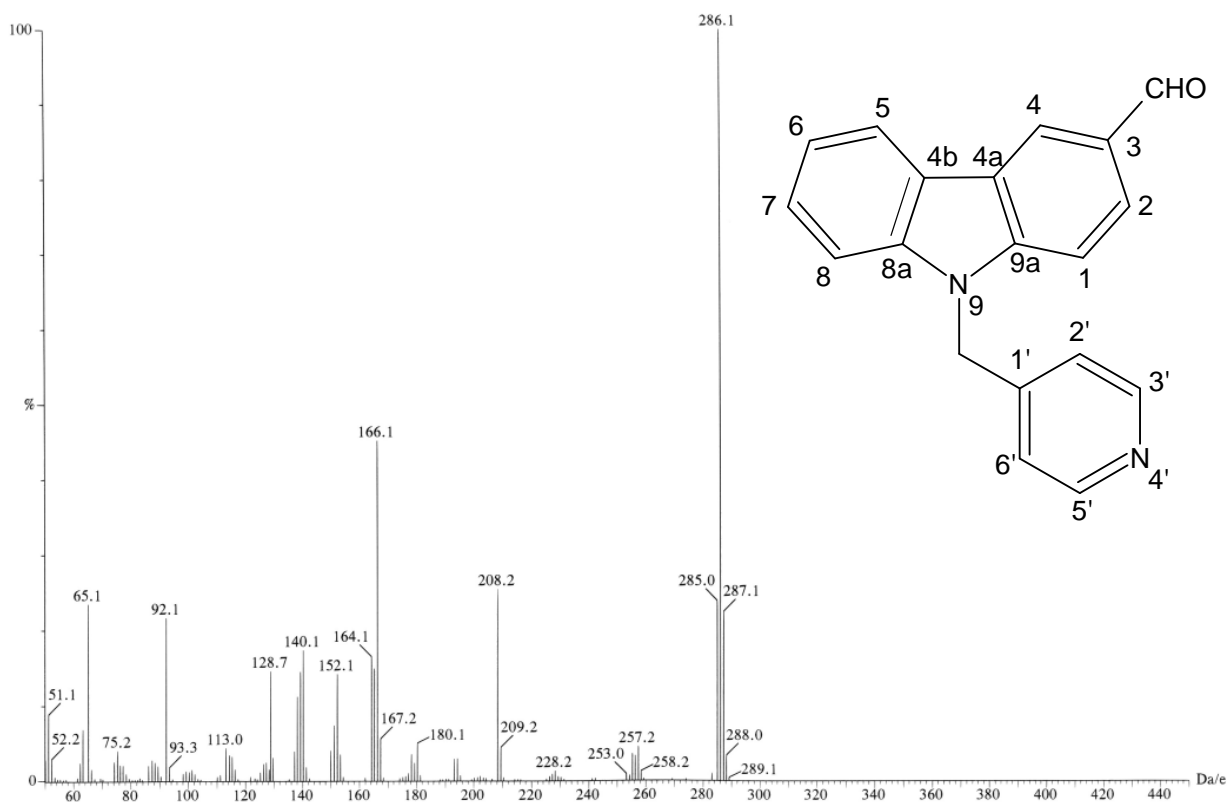


圖 4a-1 化合物 4a 之質譜(EIMS)圖譜

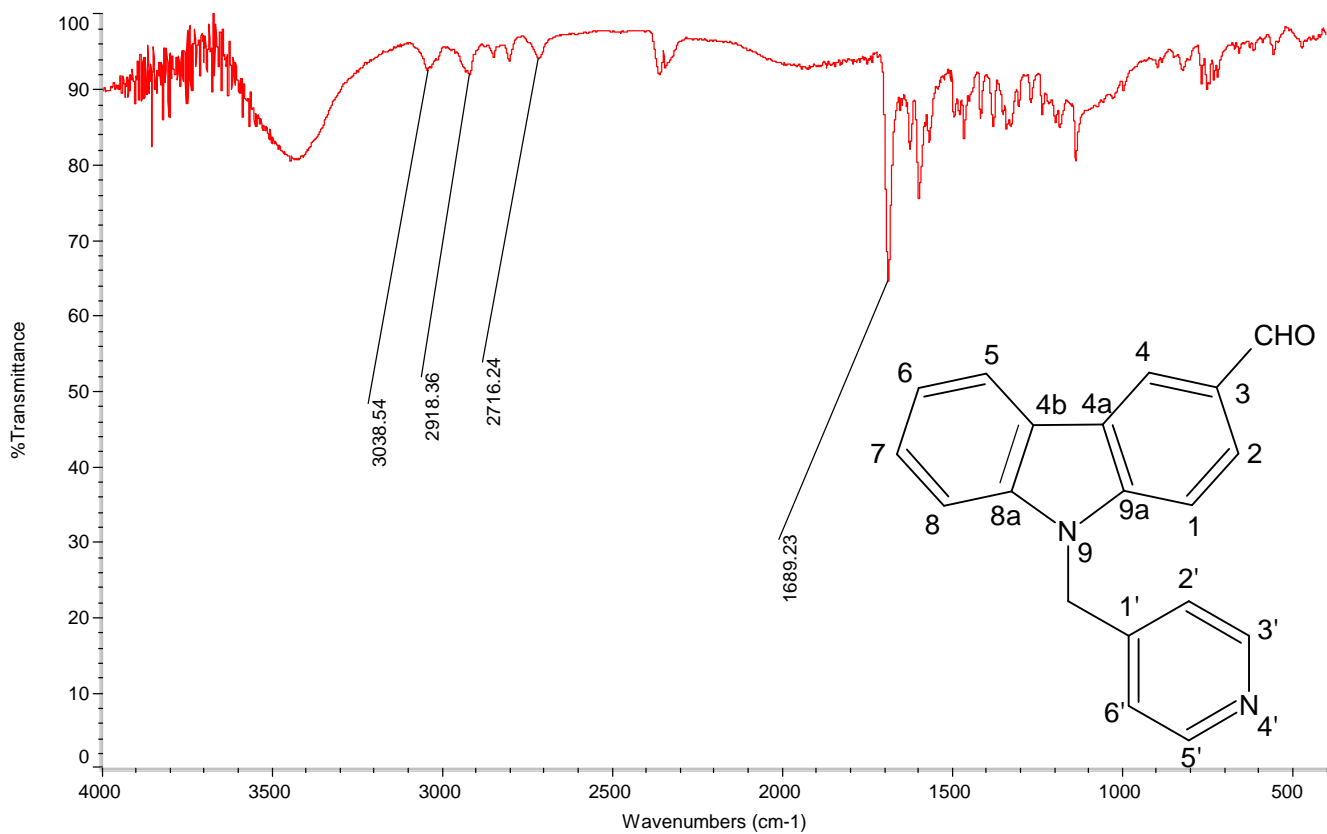


圖 4a-2 化合物 4a 之 IR 圖譜

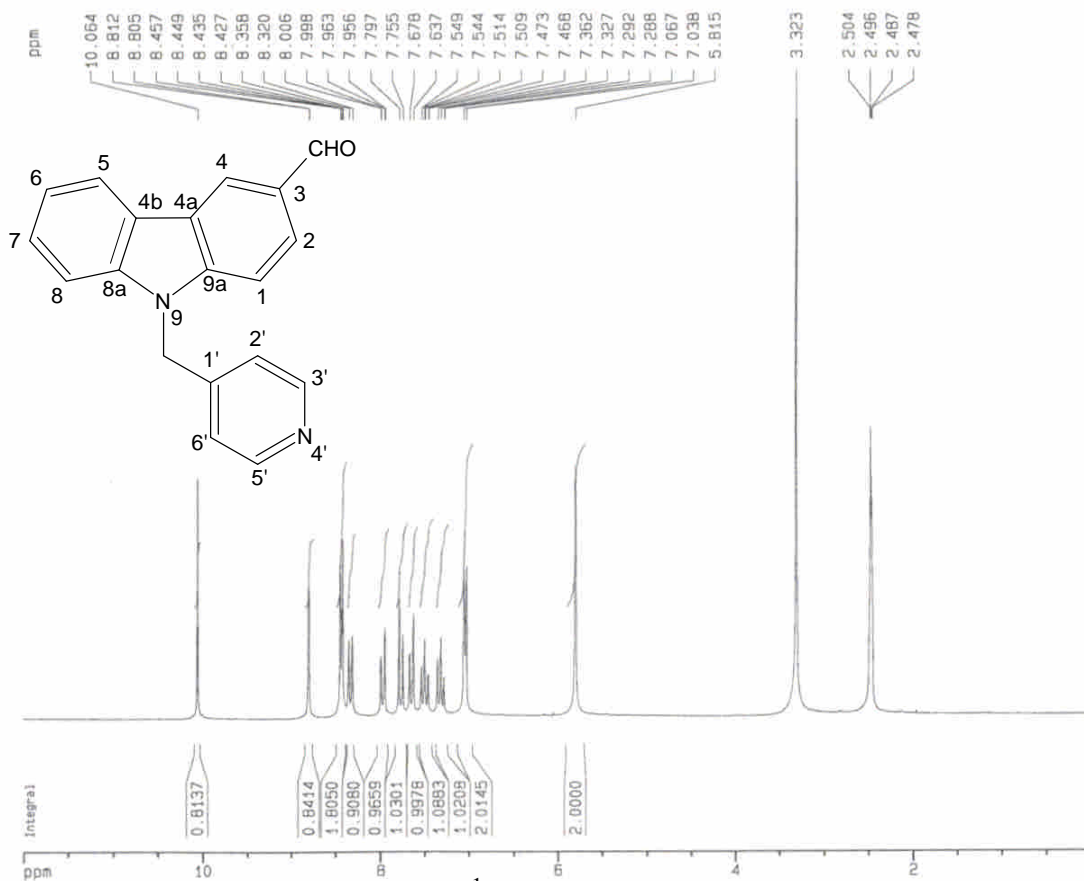


圖 4a-3 化合物 **4a** 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

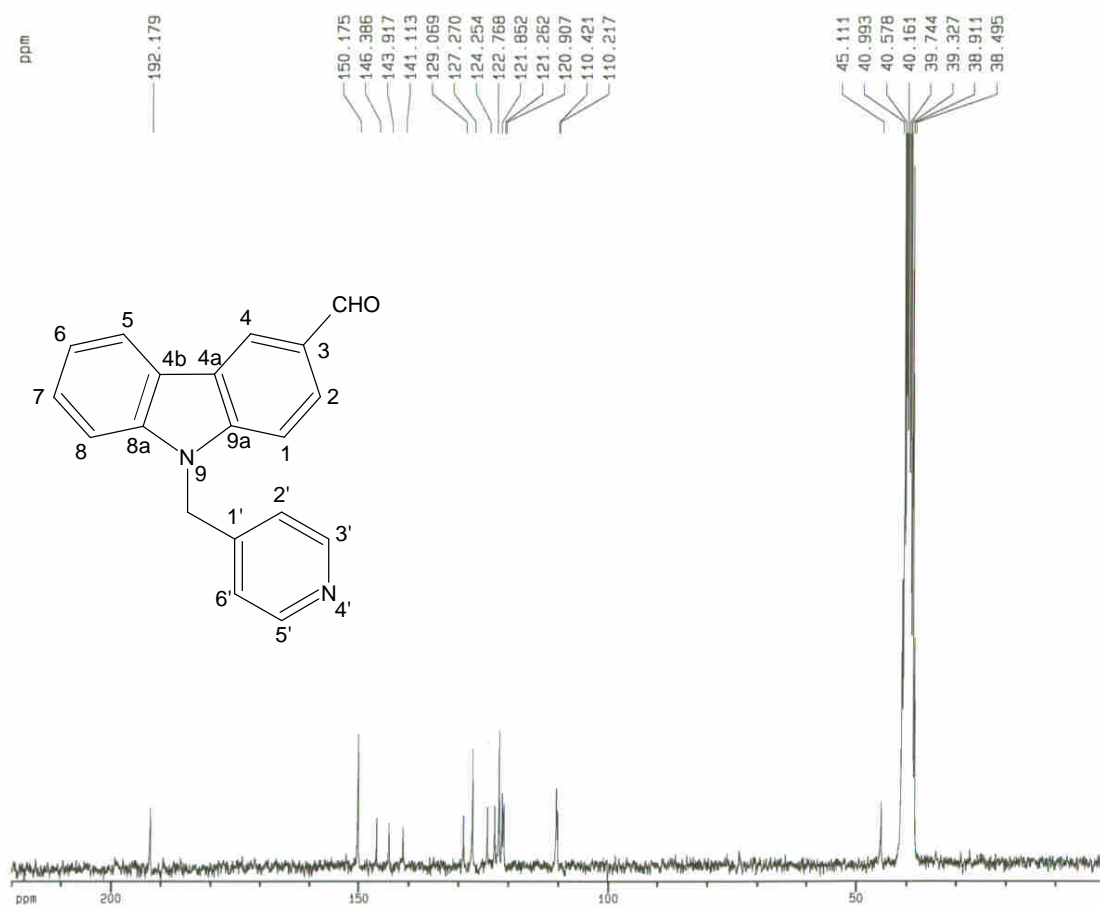


圖 4a-4 化合物 **4a** 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

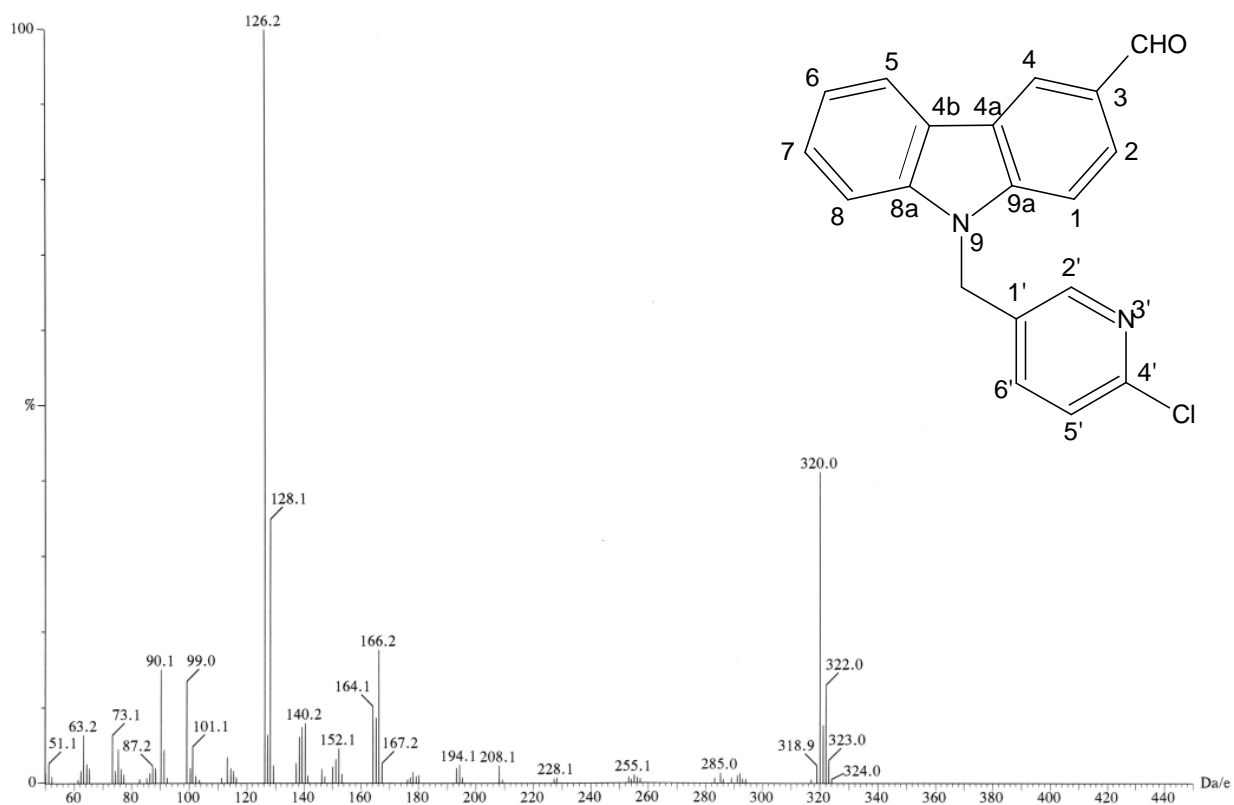


圖 6a-1 化合物 **6a** 之質譜(EIMS)圖譜

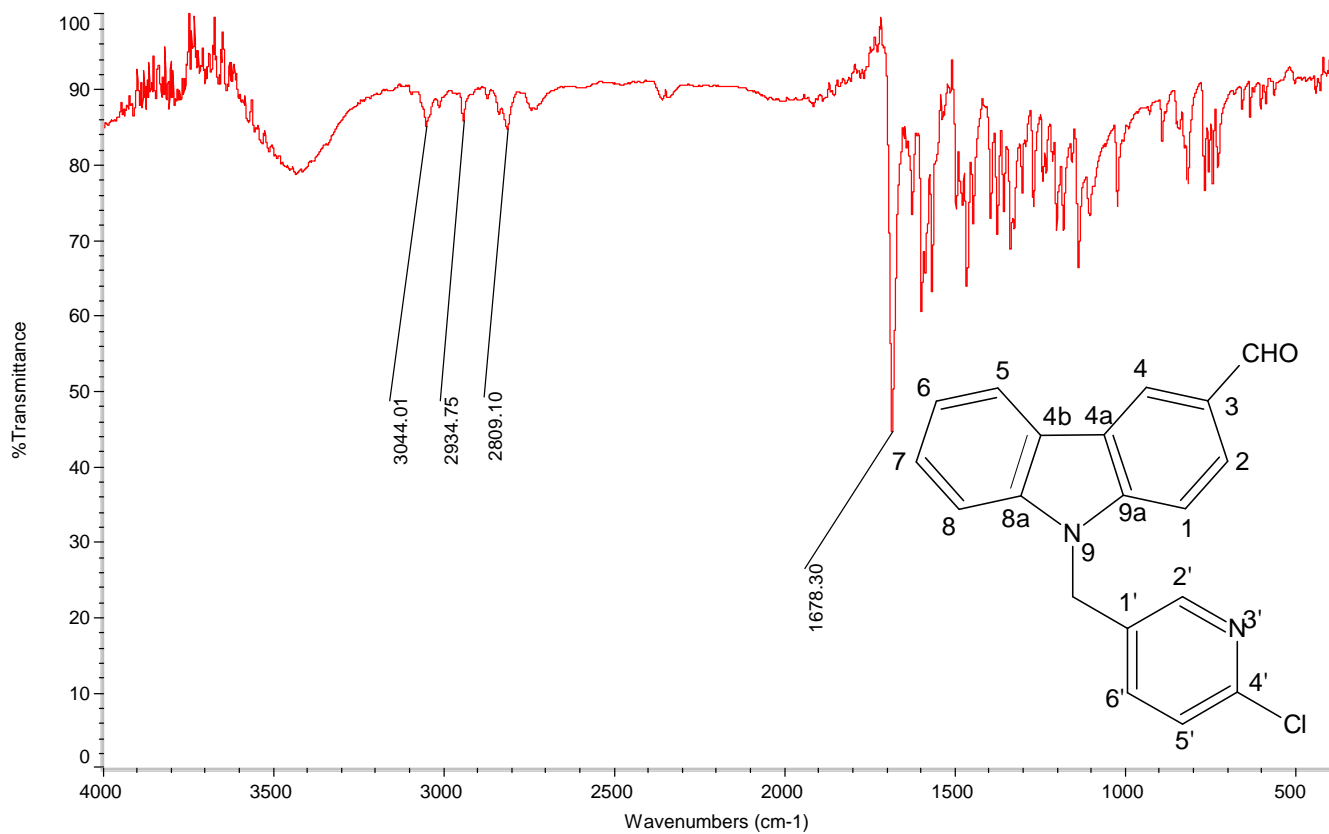


圖 6a-2 化合物 **6a** 之 IR 圖譜



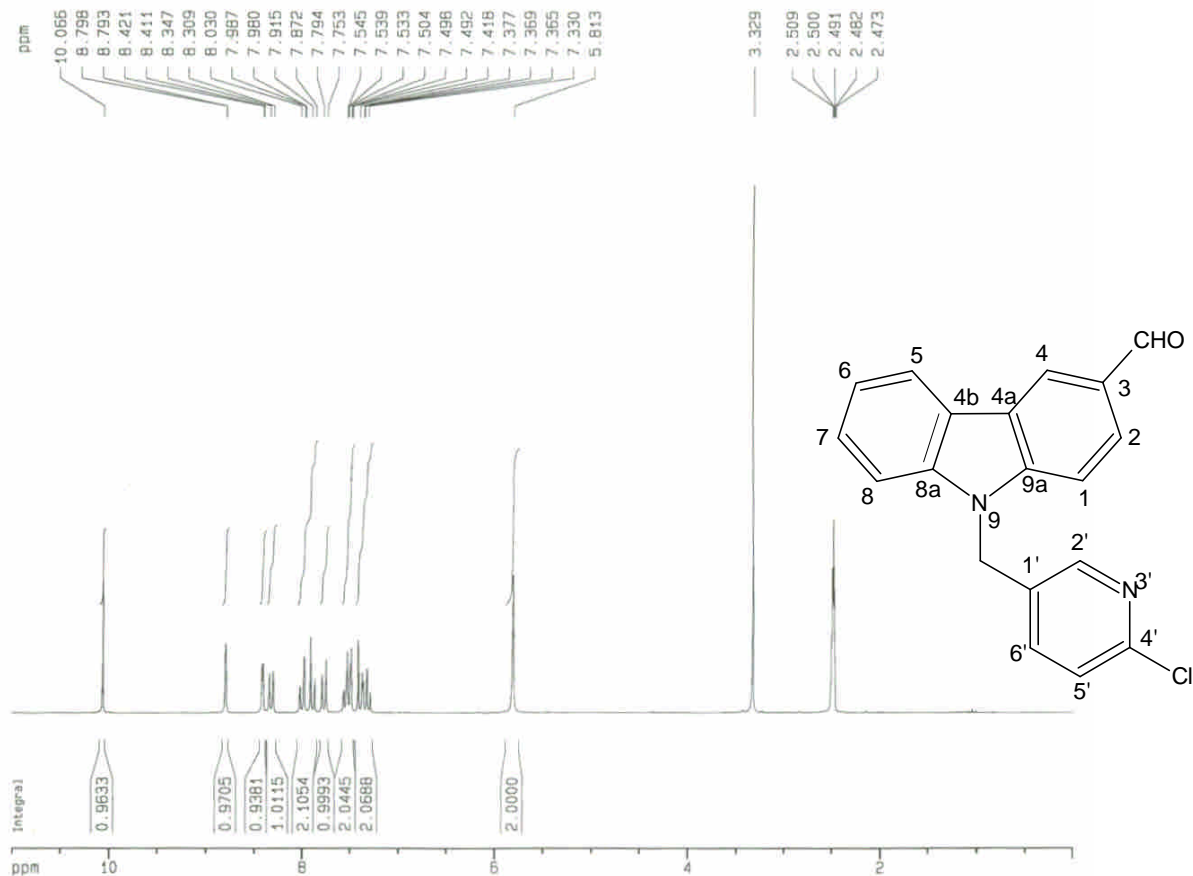


圖 6a-3 化合物 **6a** 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

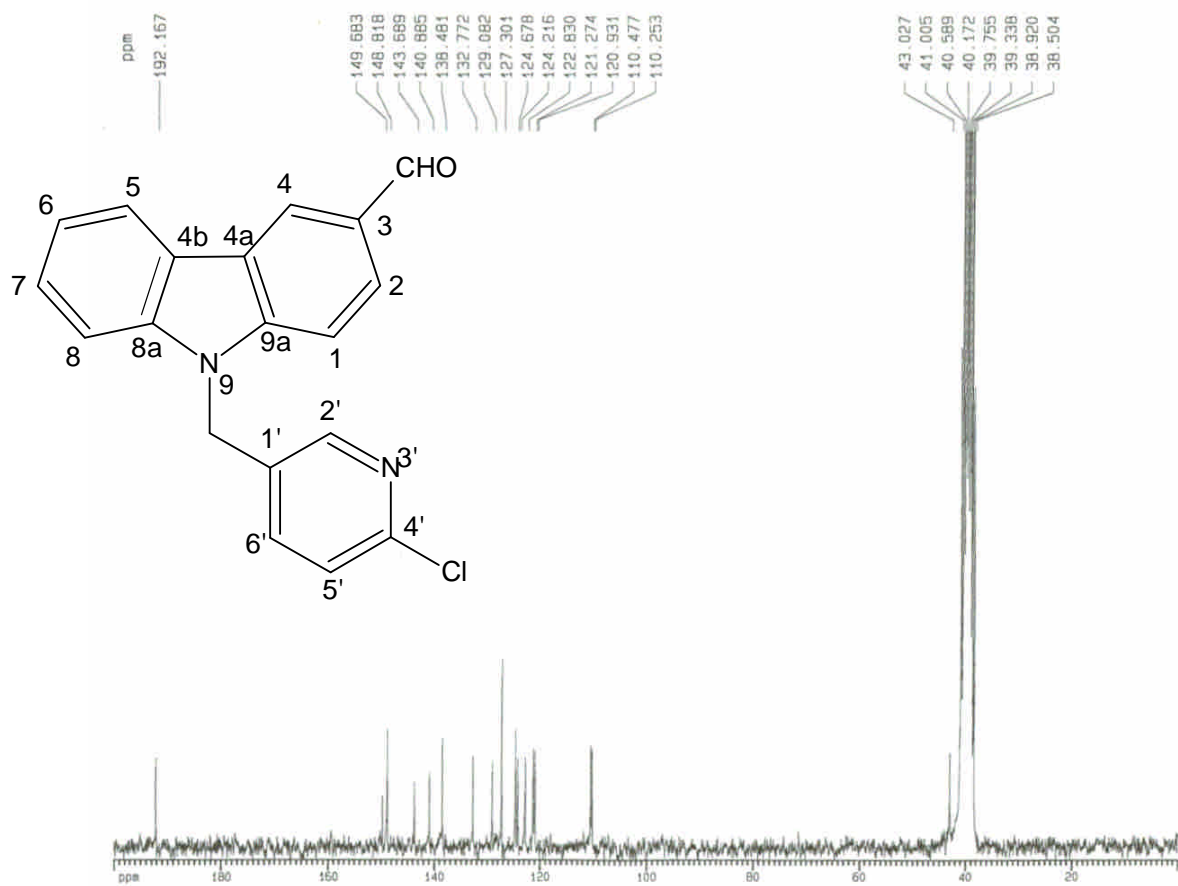


圖 6a-4 化合物 **6a** 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

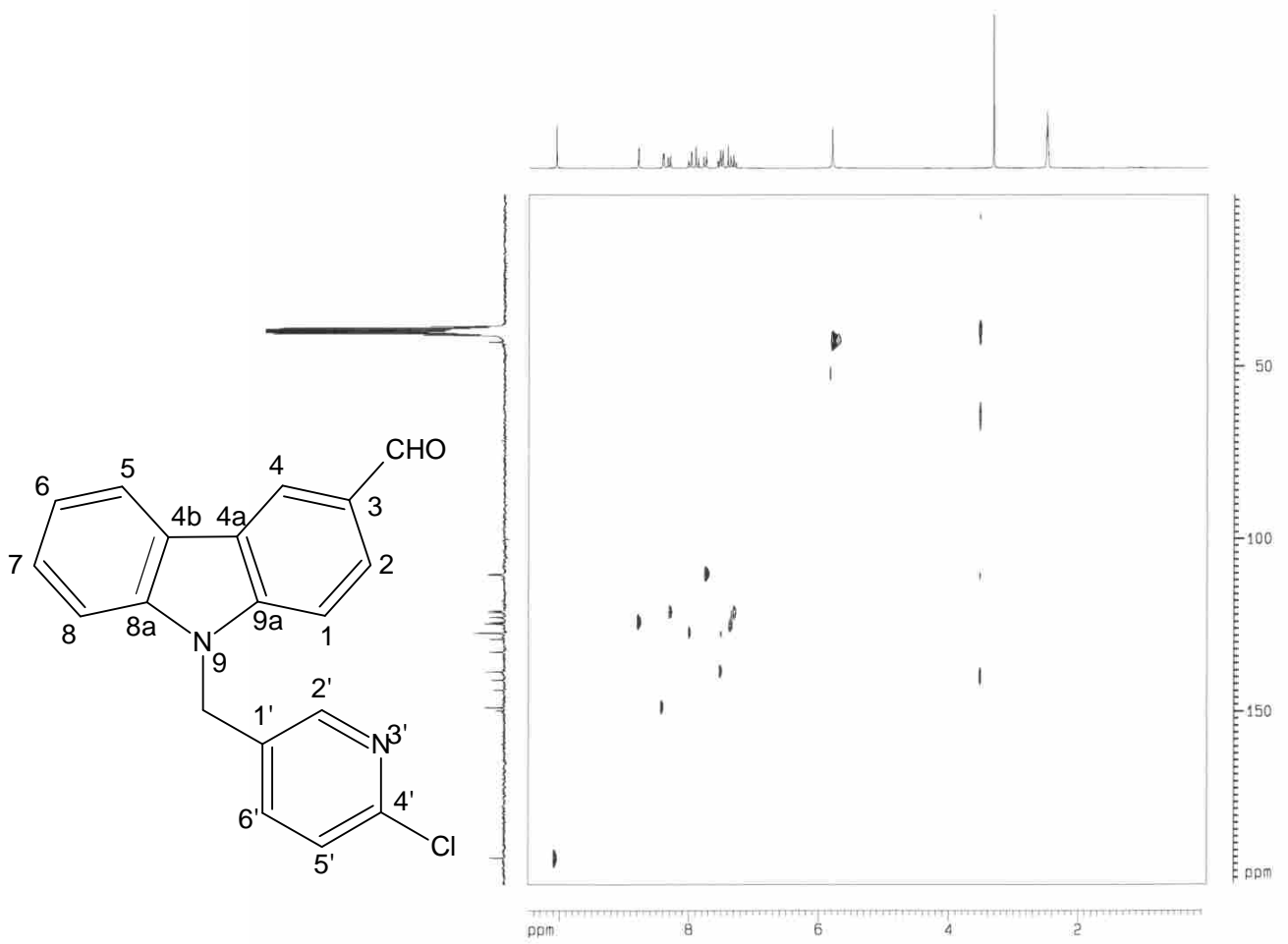


圖 6a-5a 化合物 **2a** 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

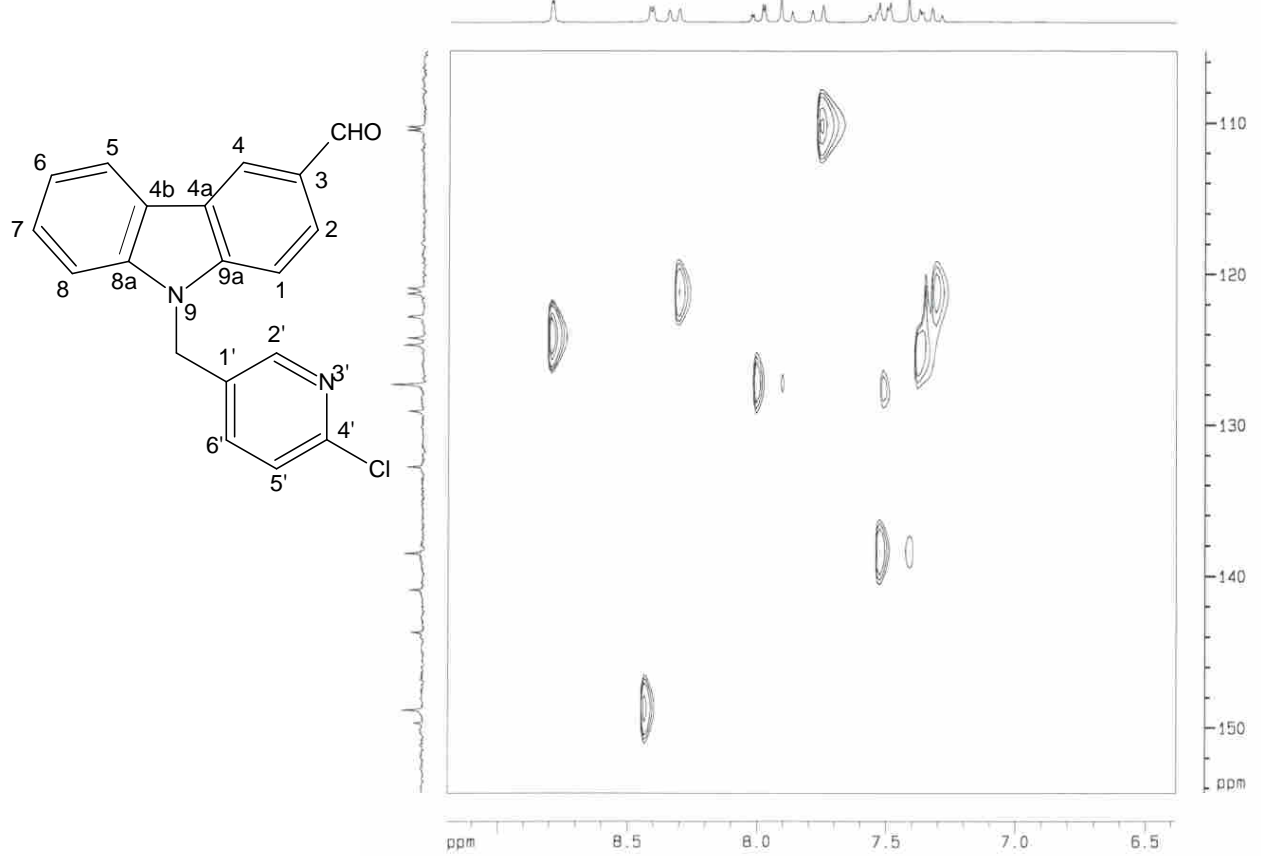


圖 6a-5b 化合物 **2a** 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

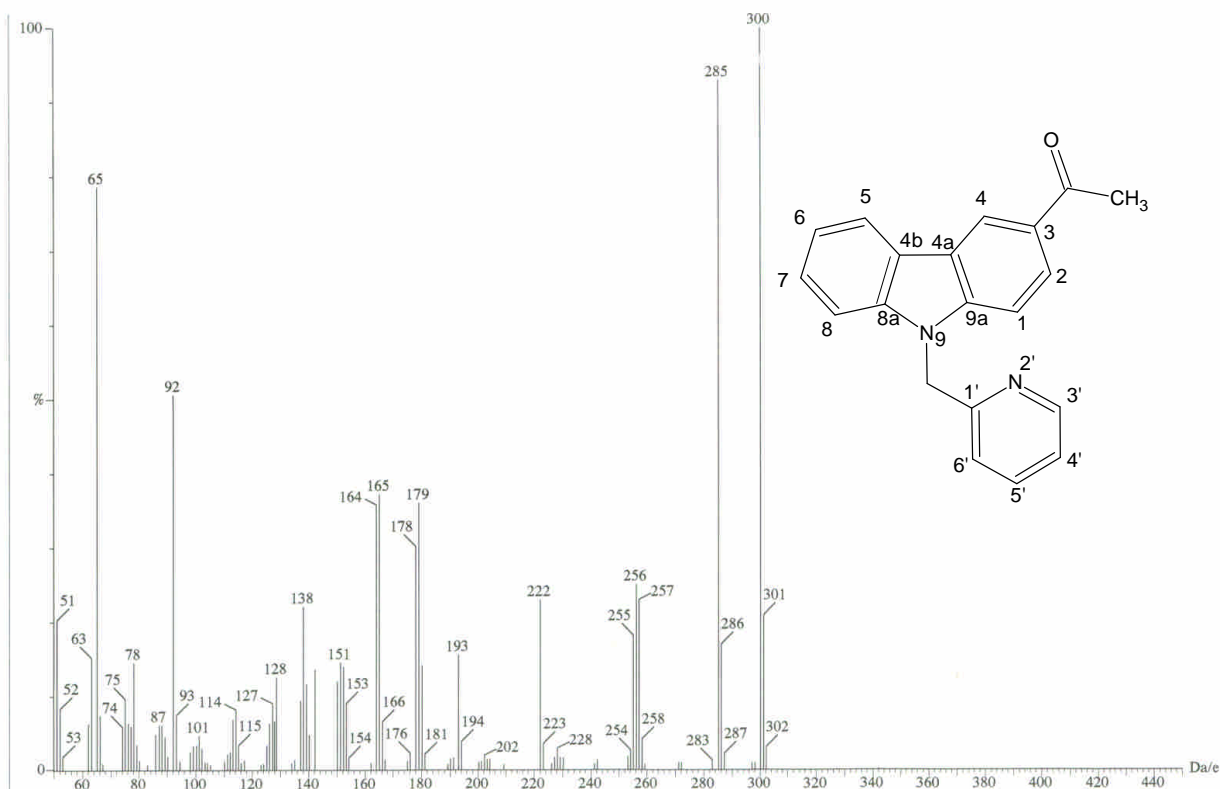


圖 2b-1 化合物 2b 之質譜(EIMS)圖譜

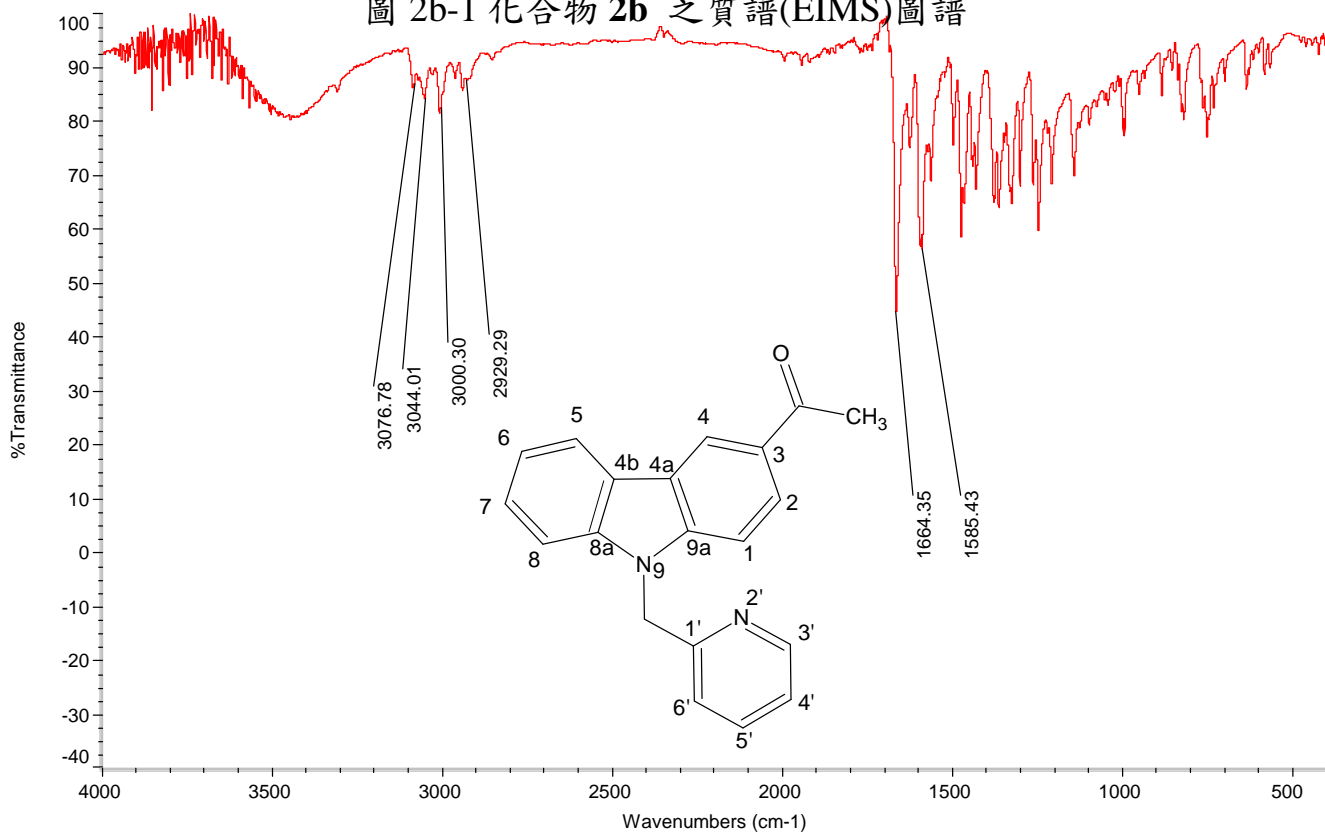


圖 2b-2 化合物 2b 之 IR 圖譜

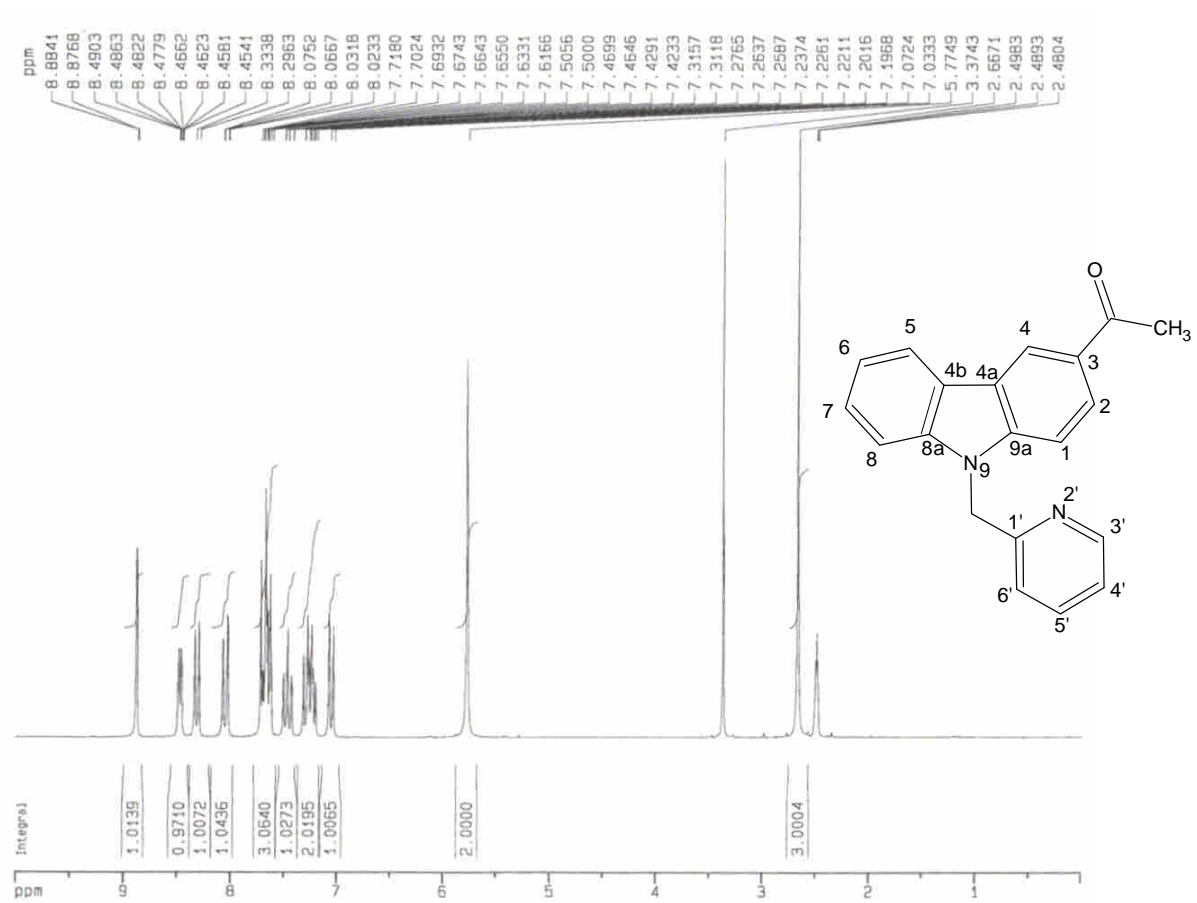


圖 2b-3 化合物 **2b** 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

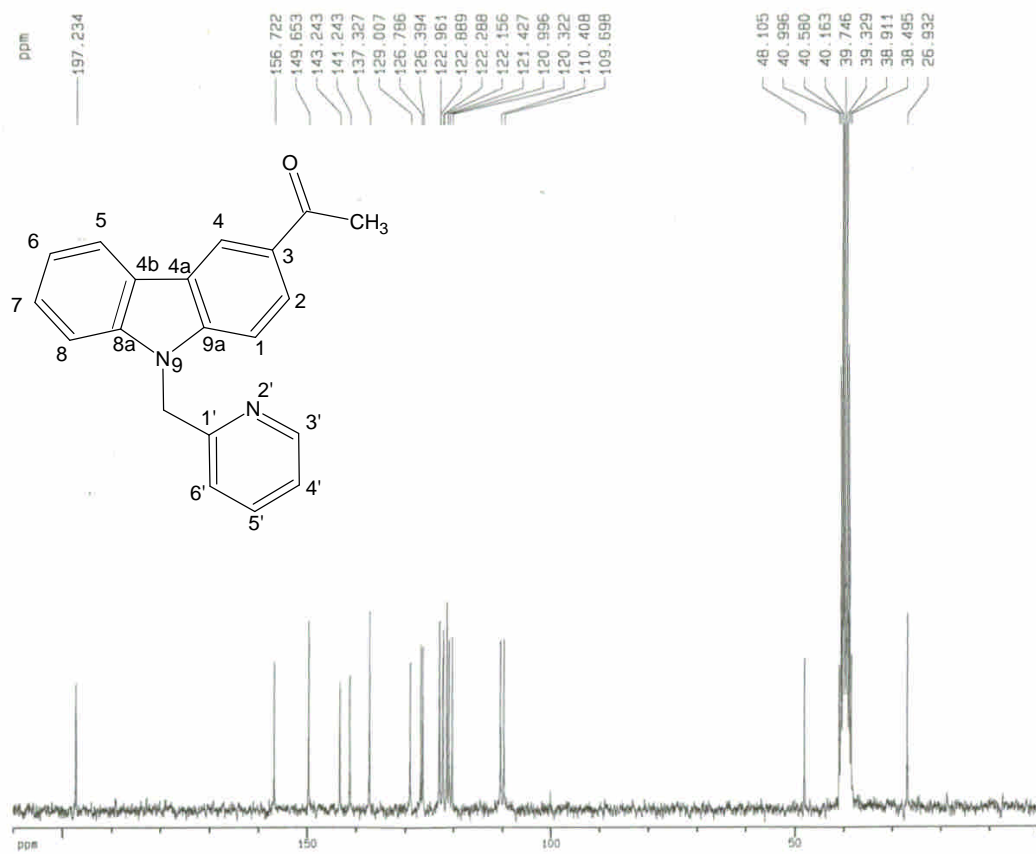


圖 2b-4 化合物 **2b** 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz)

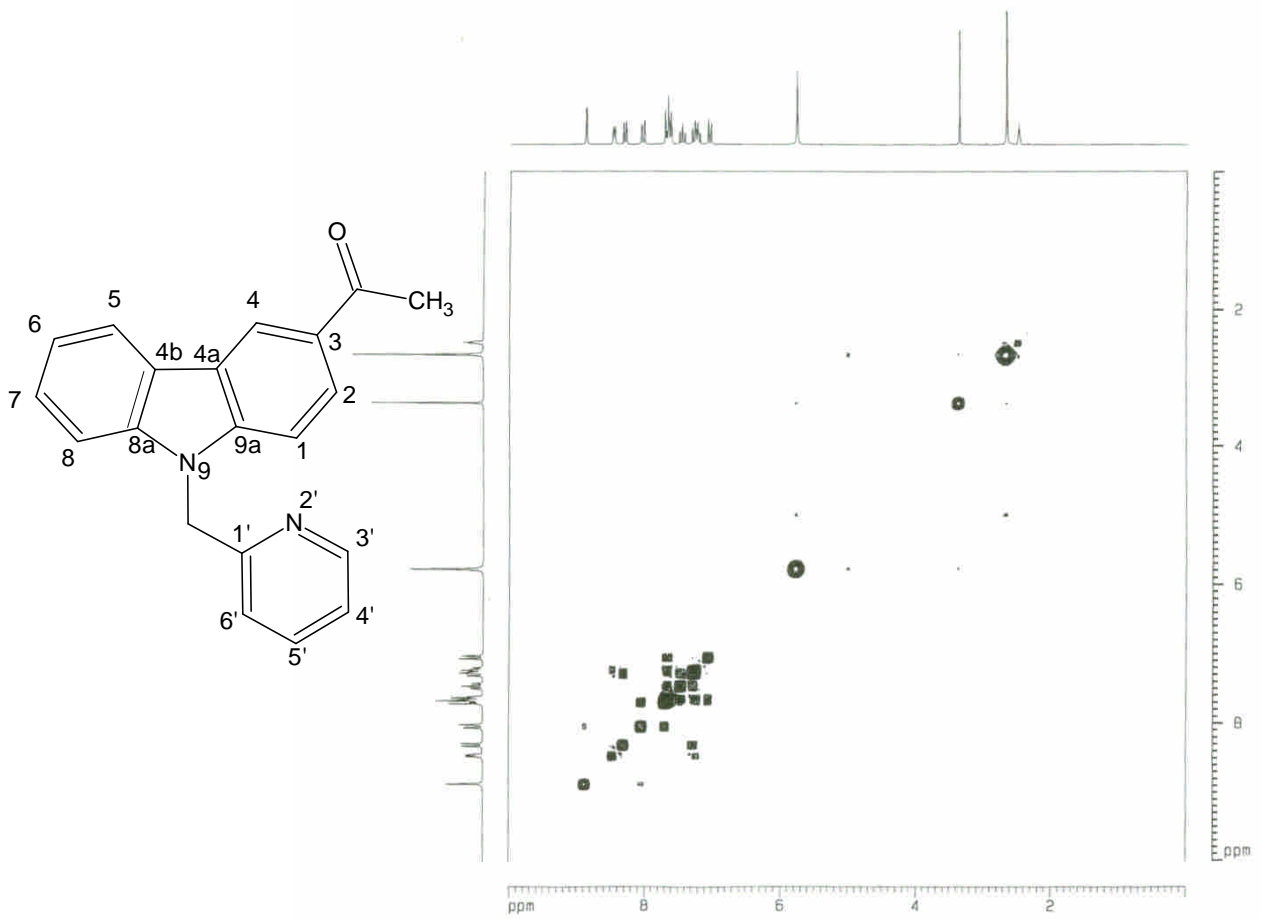


圖 2b-5a 化合物 **2b** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

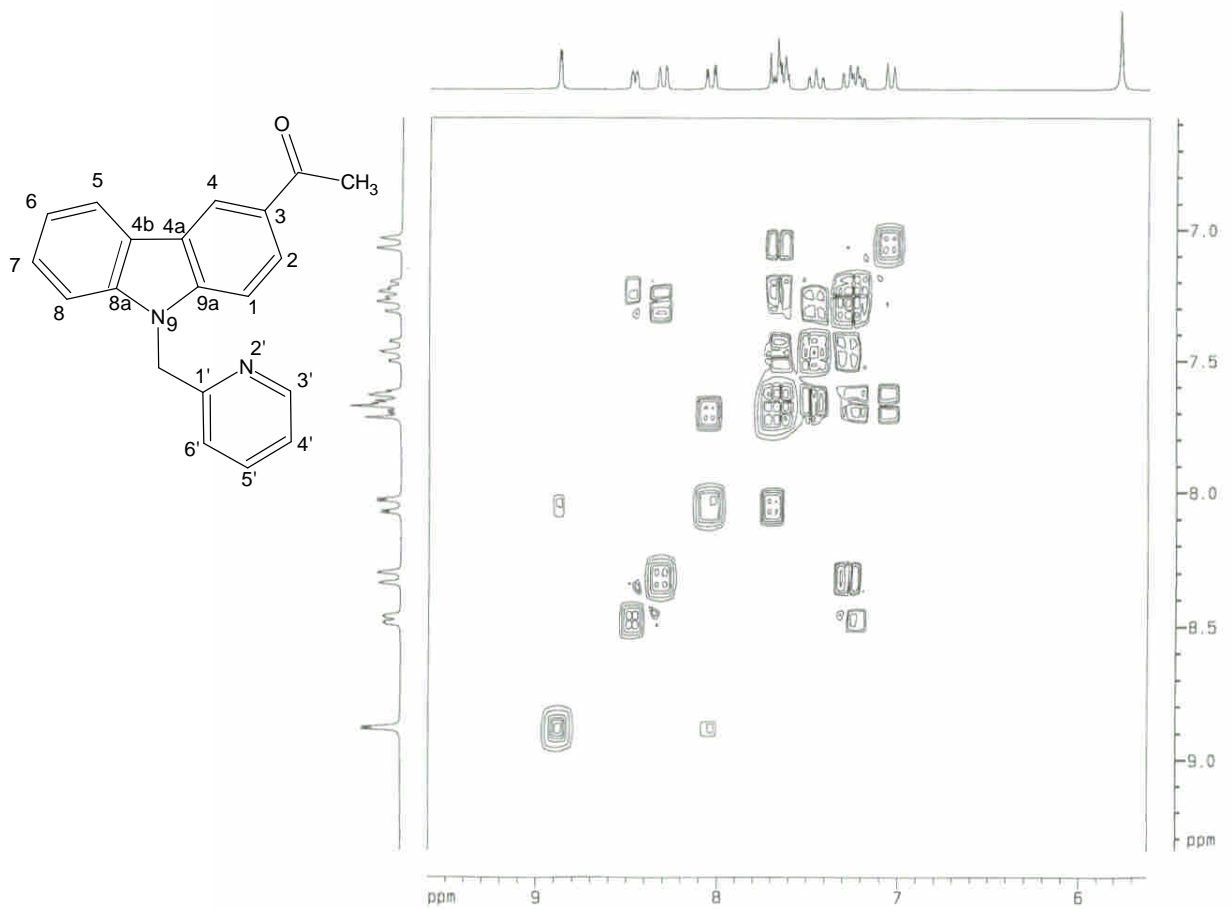


圖 2b-5b 化合物 **2b** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

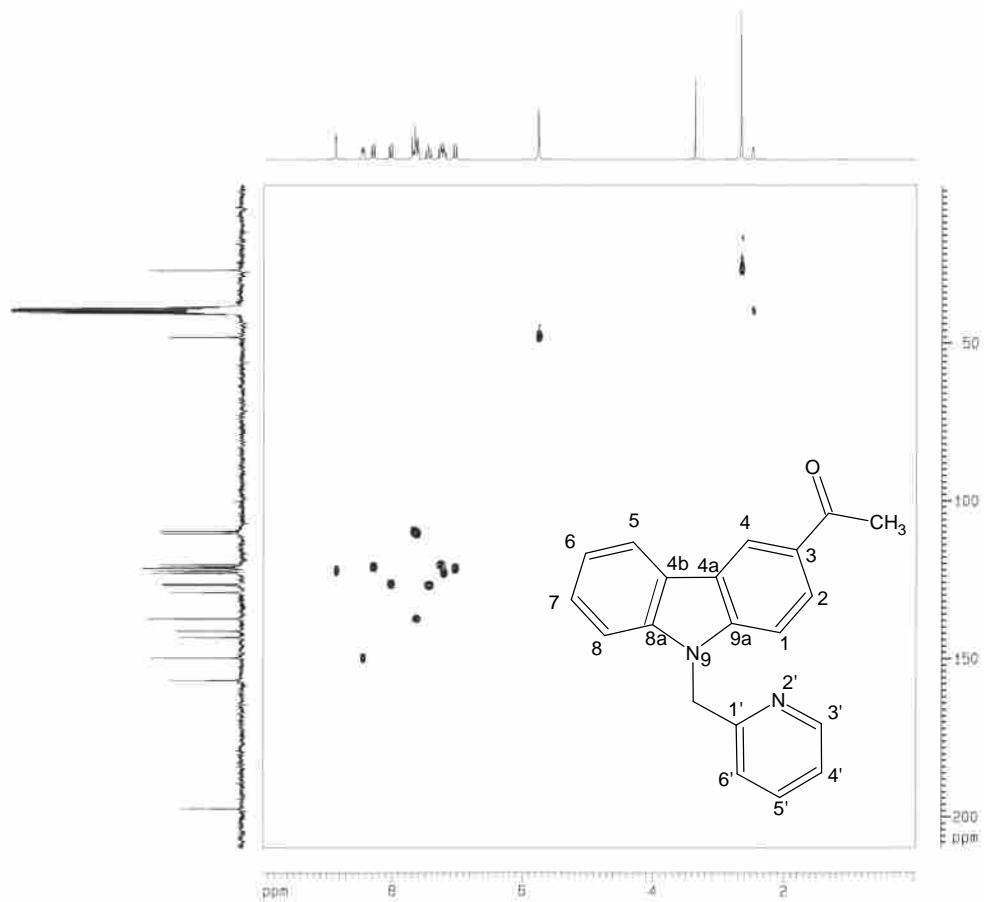


圖 2b-6a 化合物 **2b** 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

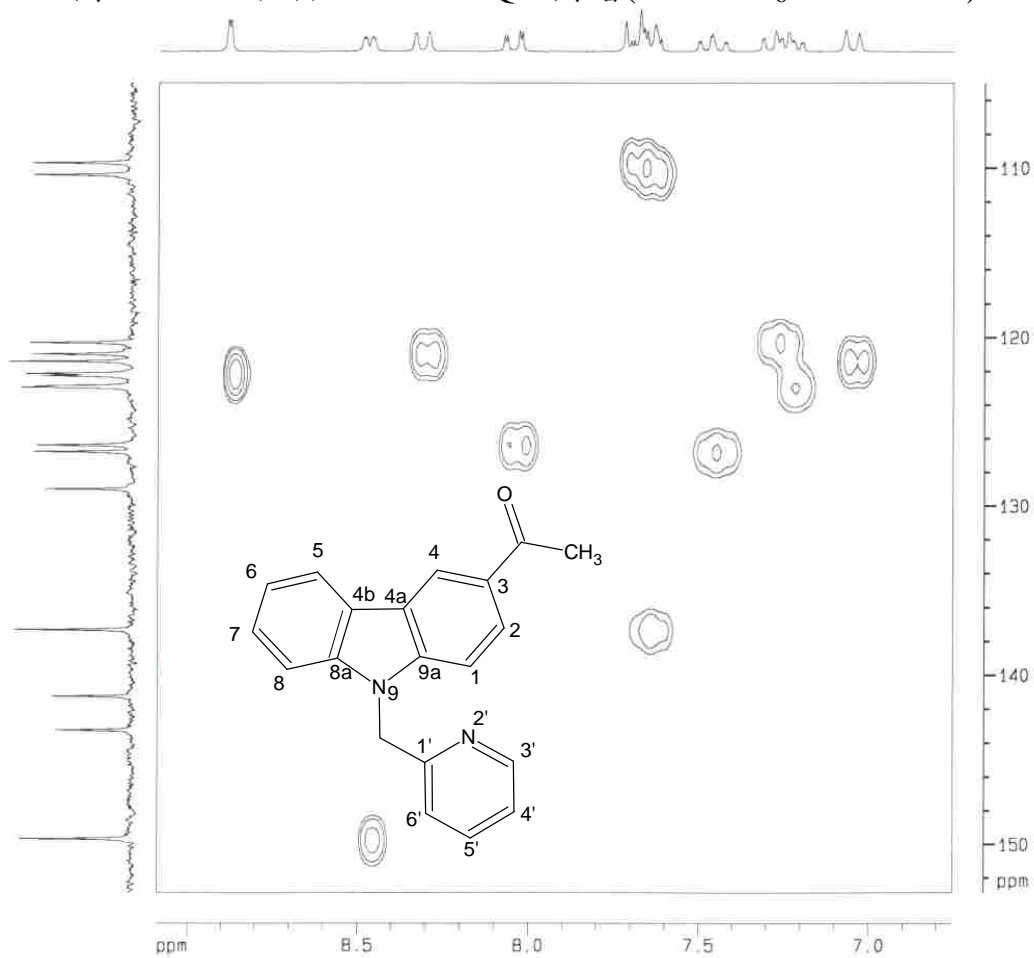


圖 2b-6b 化合物 **2b** 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

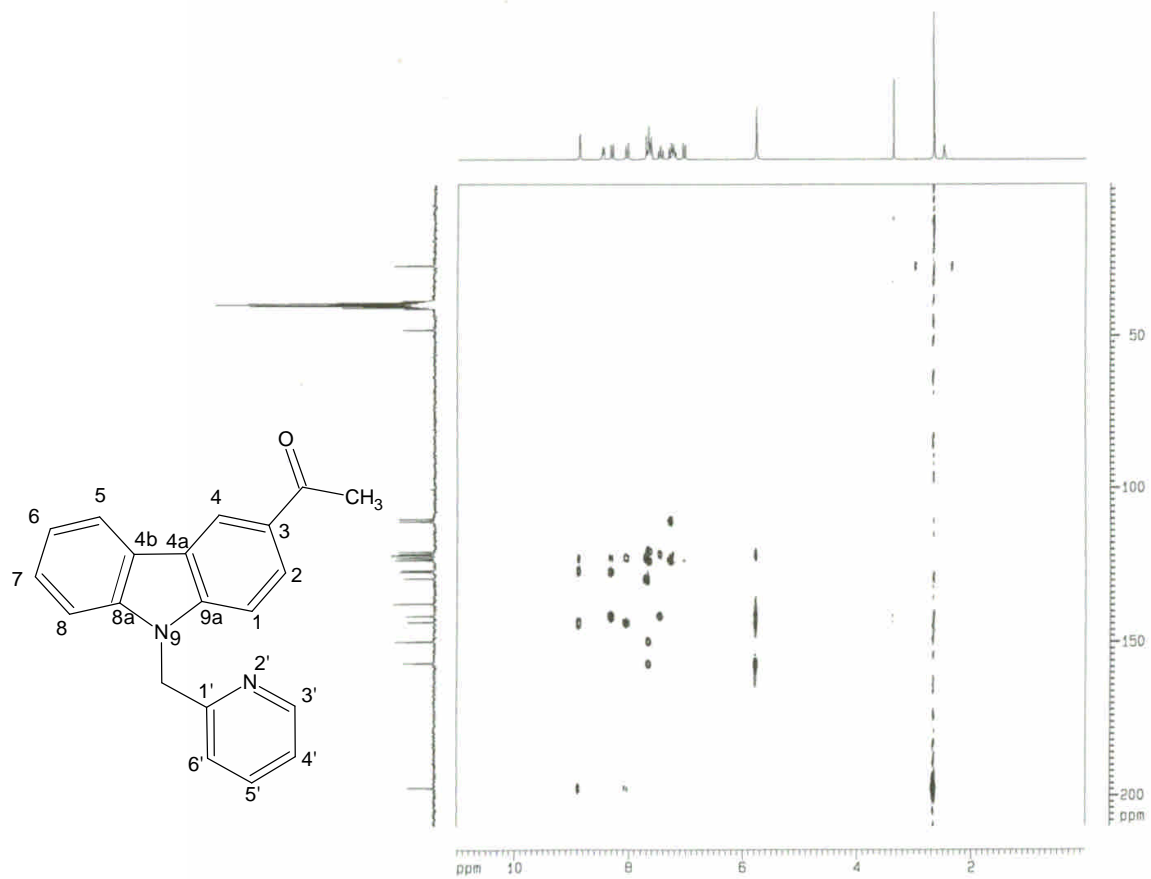


圖 2b-7a 化合物 **2b** 之 HMBC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

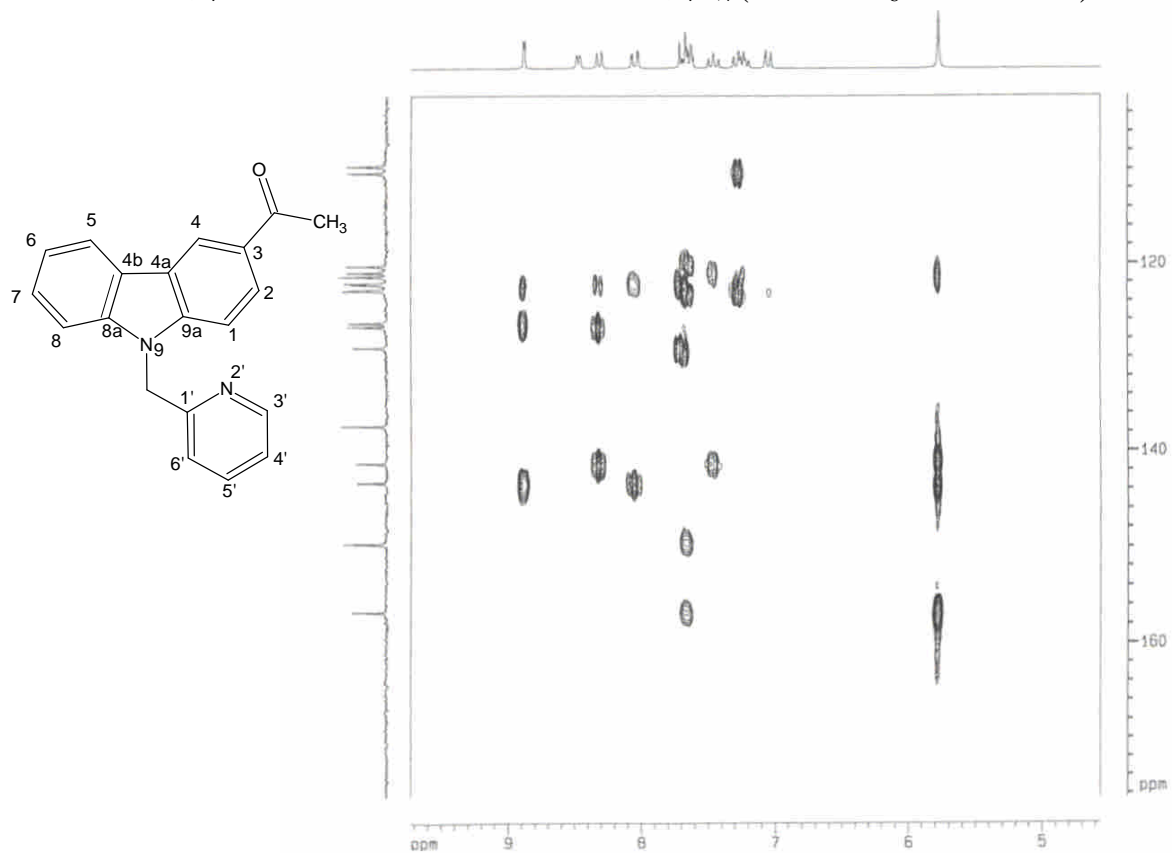


圖 2b-7b 化合物 **2b** 之 HMBC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

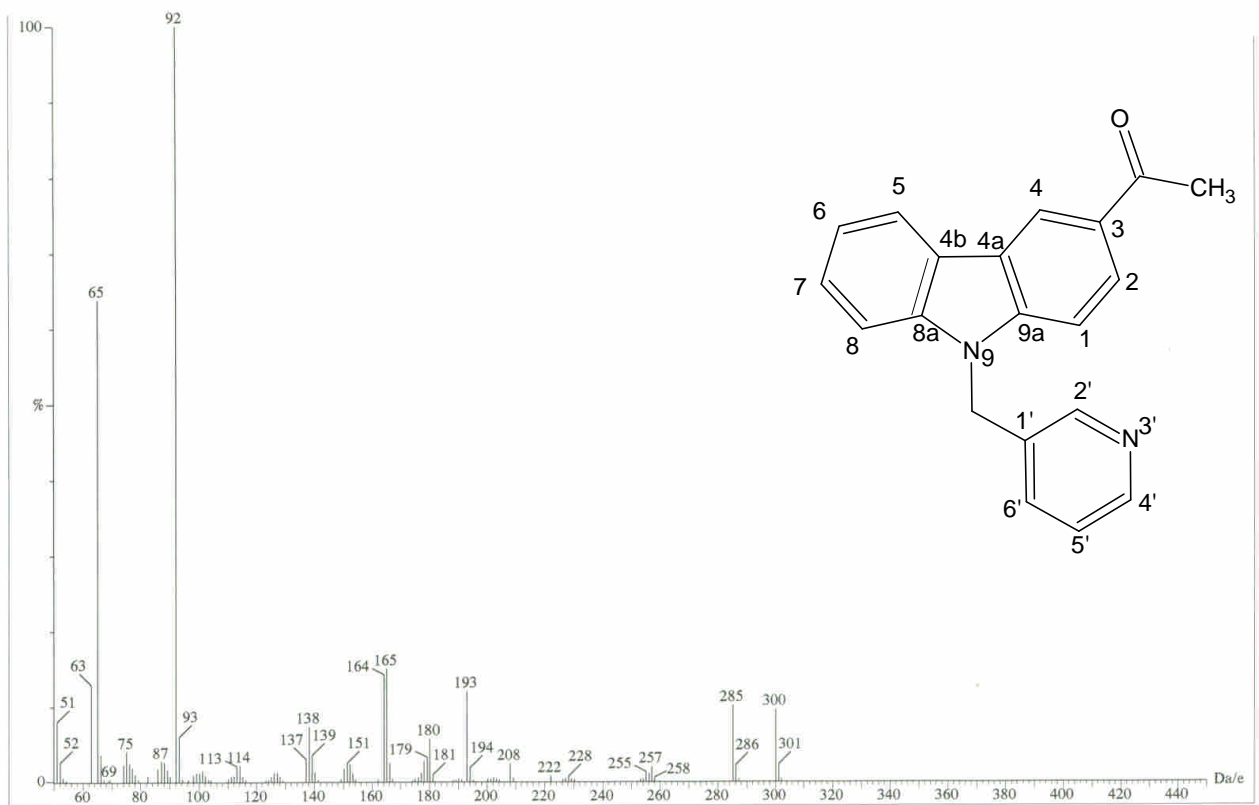


圖 3b-1 化合物 **3b** 之質譜(EIMS)圖譜

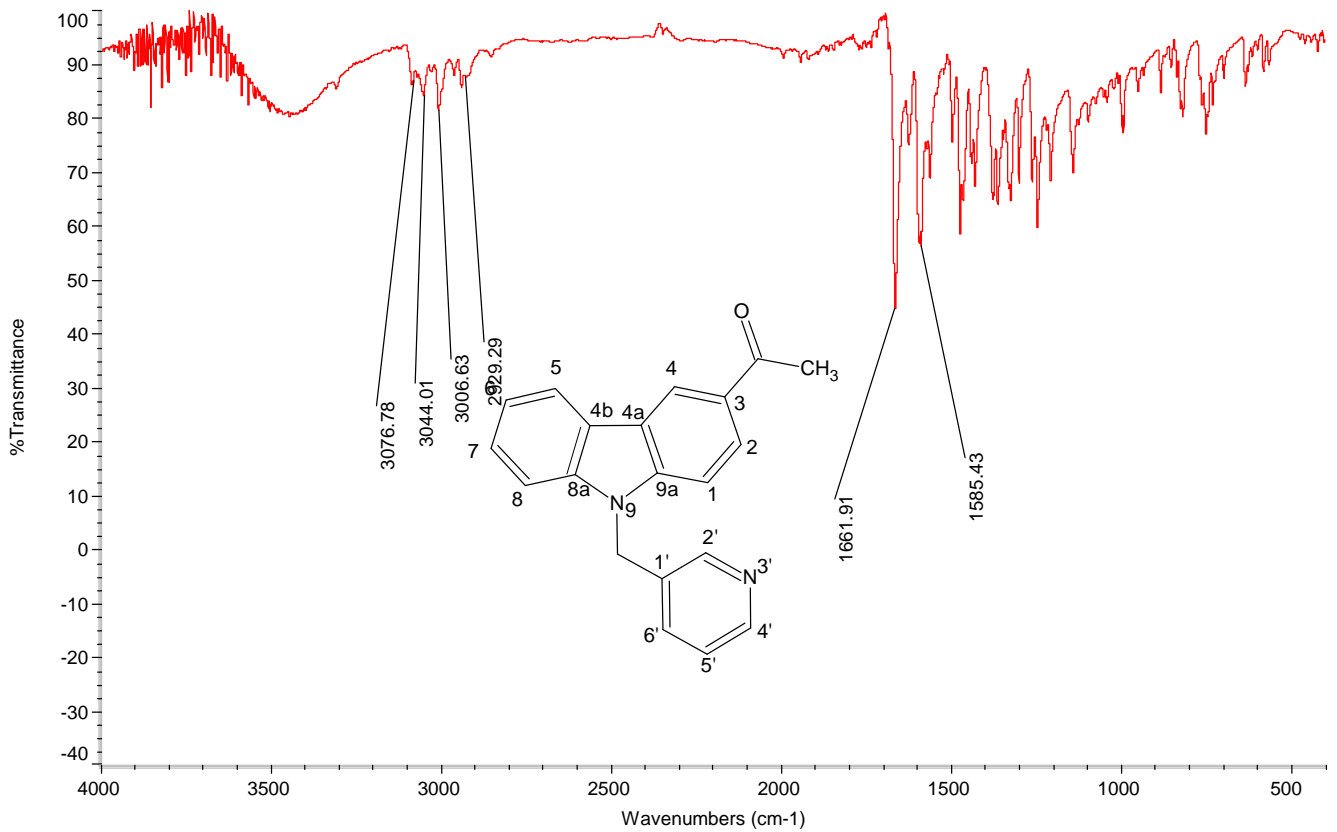


圖 3b-2 化合物 **3b** 之 IR 圖譜



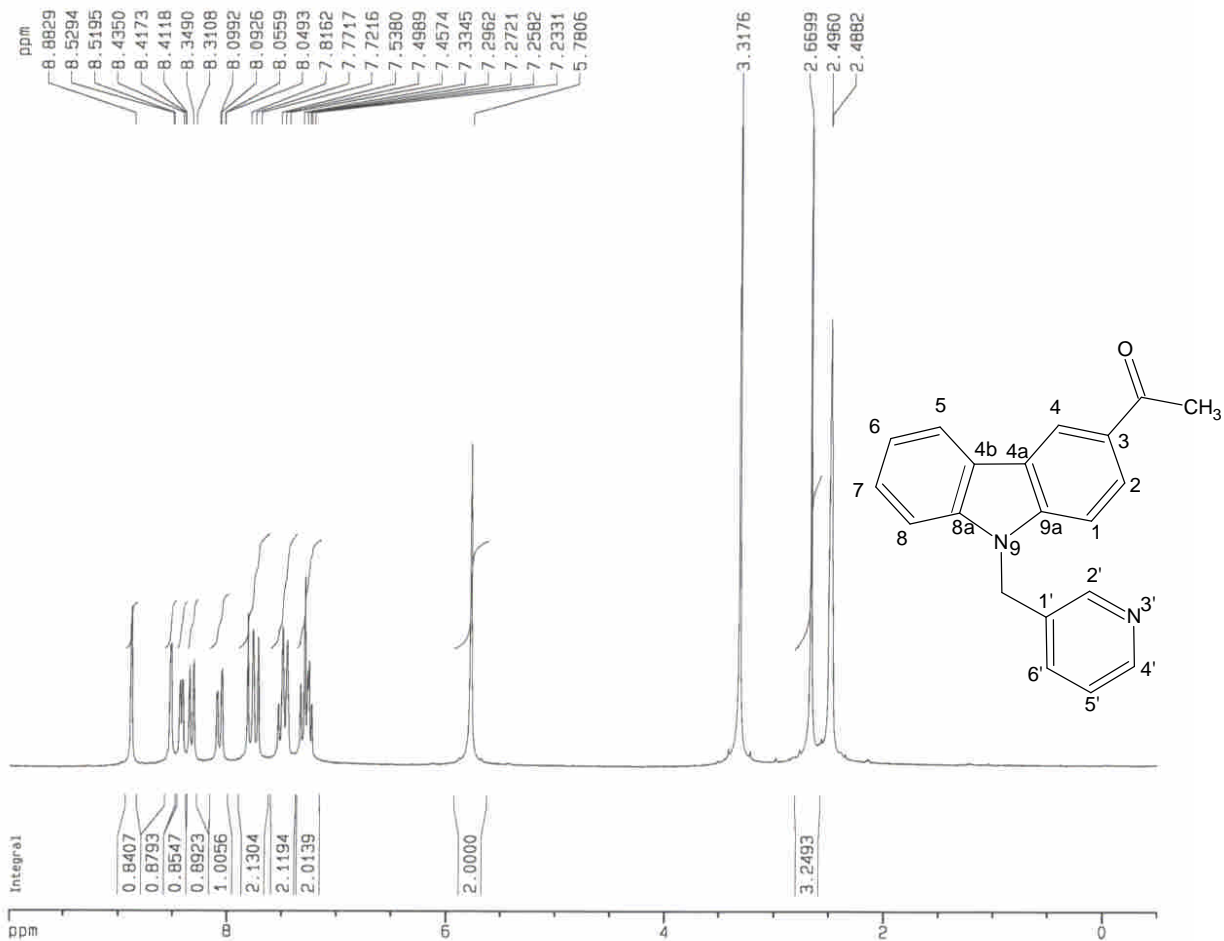


圖 3b-3 化合物 **3b** 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

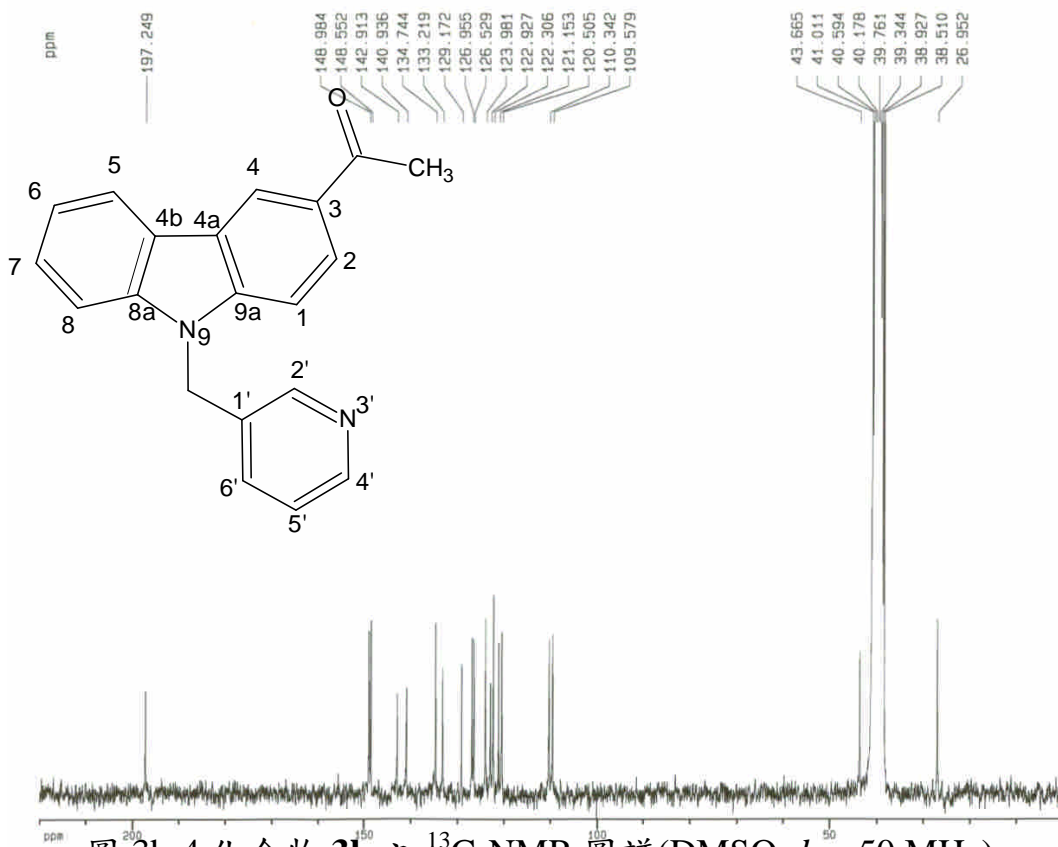


圖 3b-4 化合物 **3b** 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

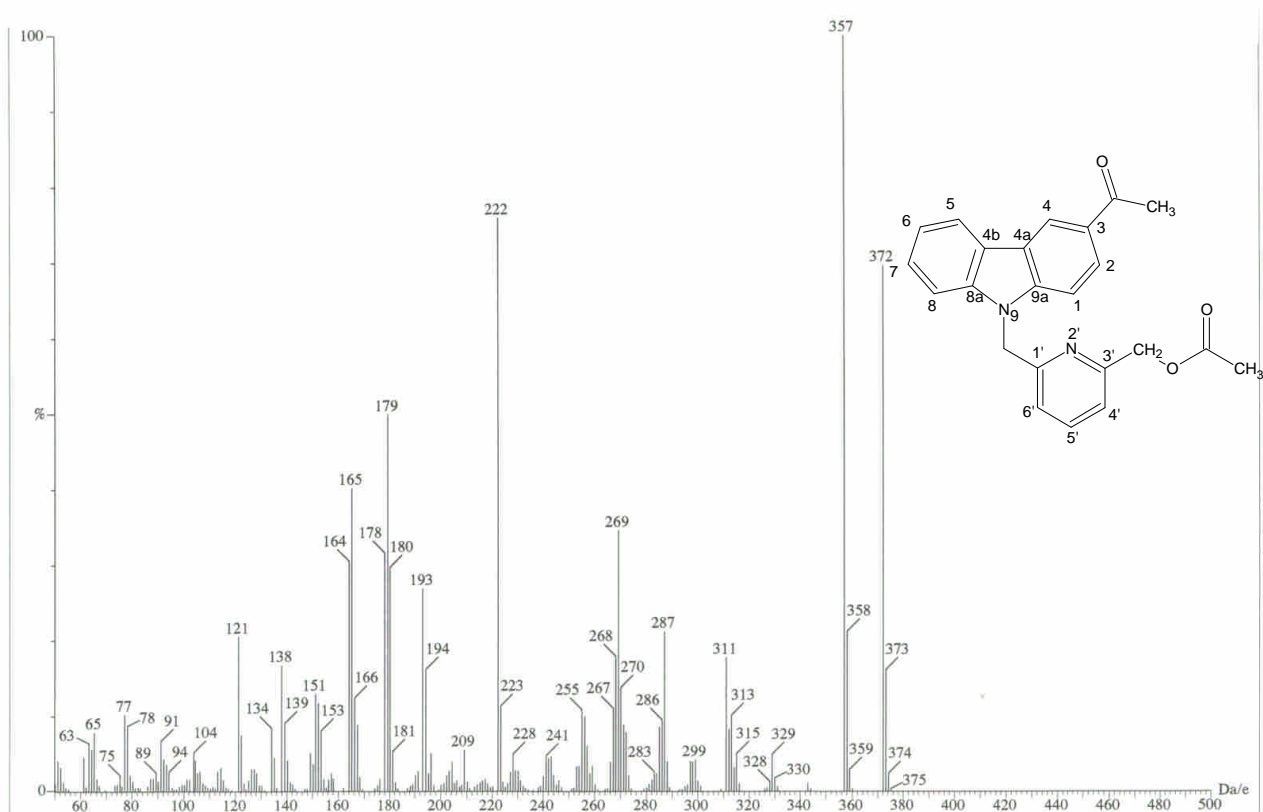


圖 5b-1 化合物 **5b** 之質譜(EIMS)圖譜

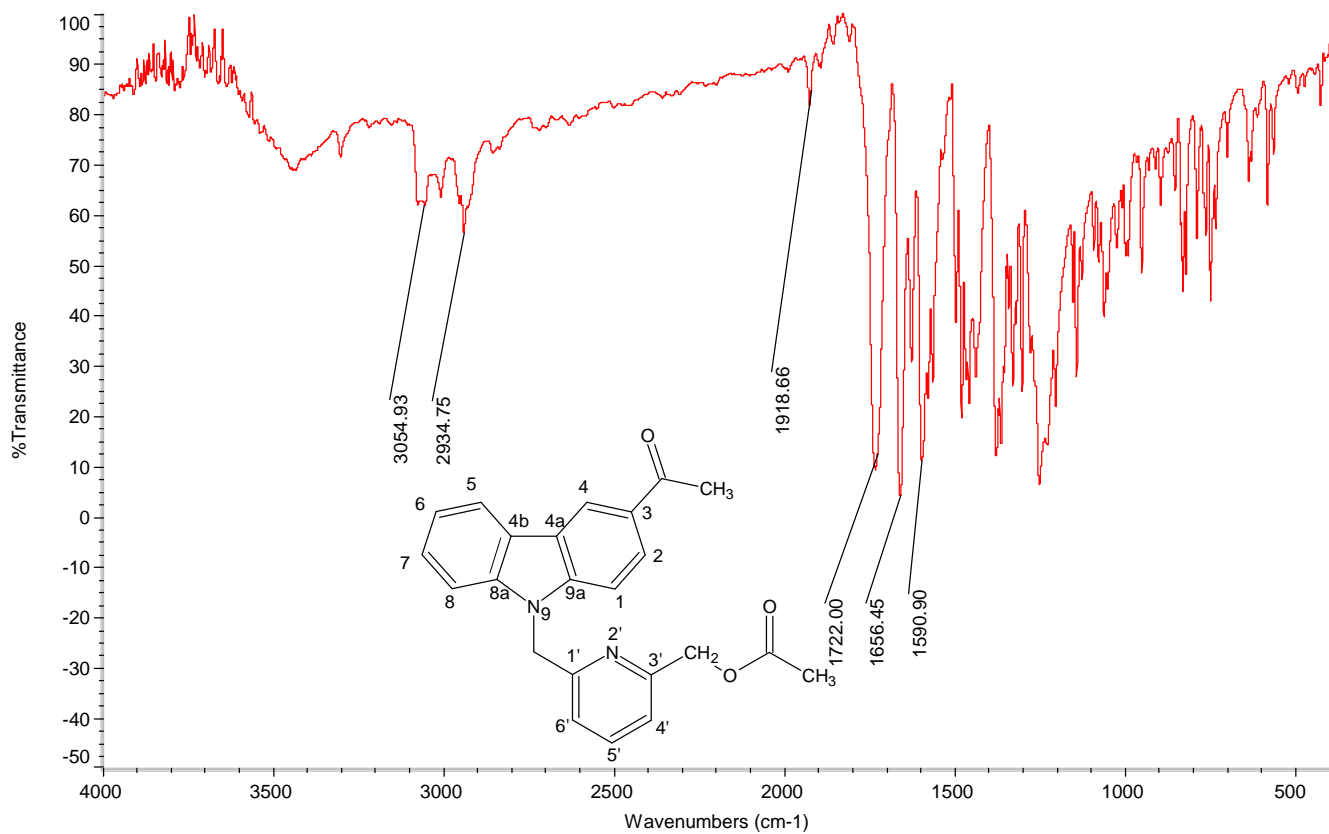


圖 5b-2 化合物 **5b** 之 IR 圖譜

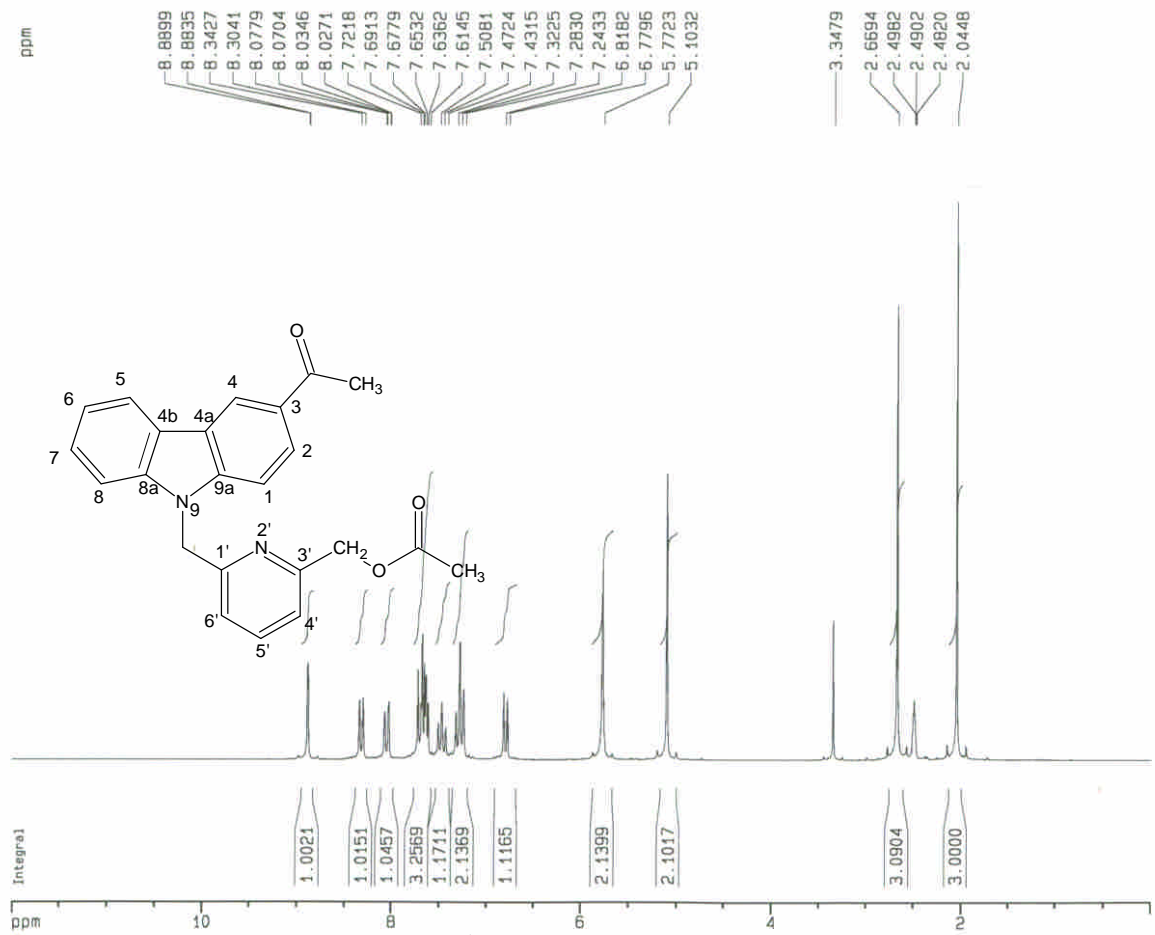


圖 5b-3 化合物 **5b** 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

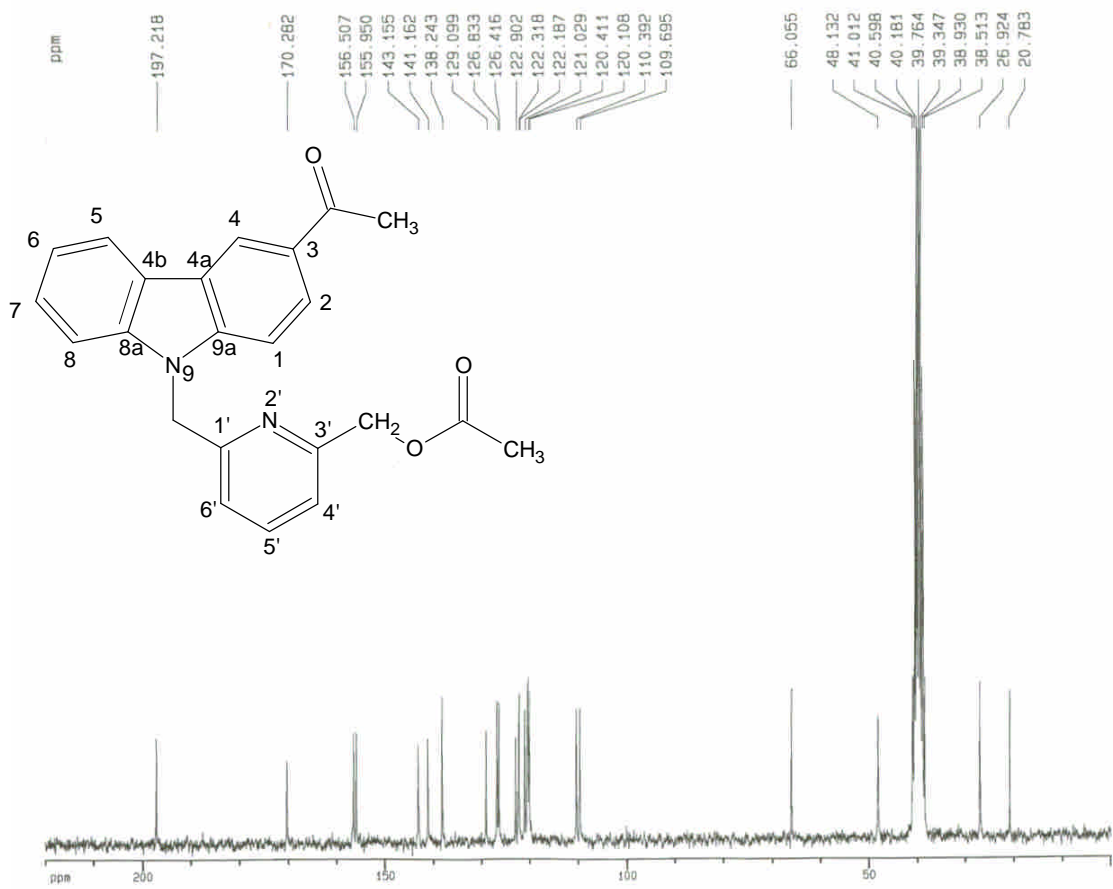


圖 5b-4 化合物 **5b** 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz)

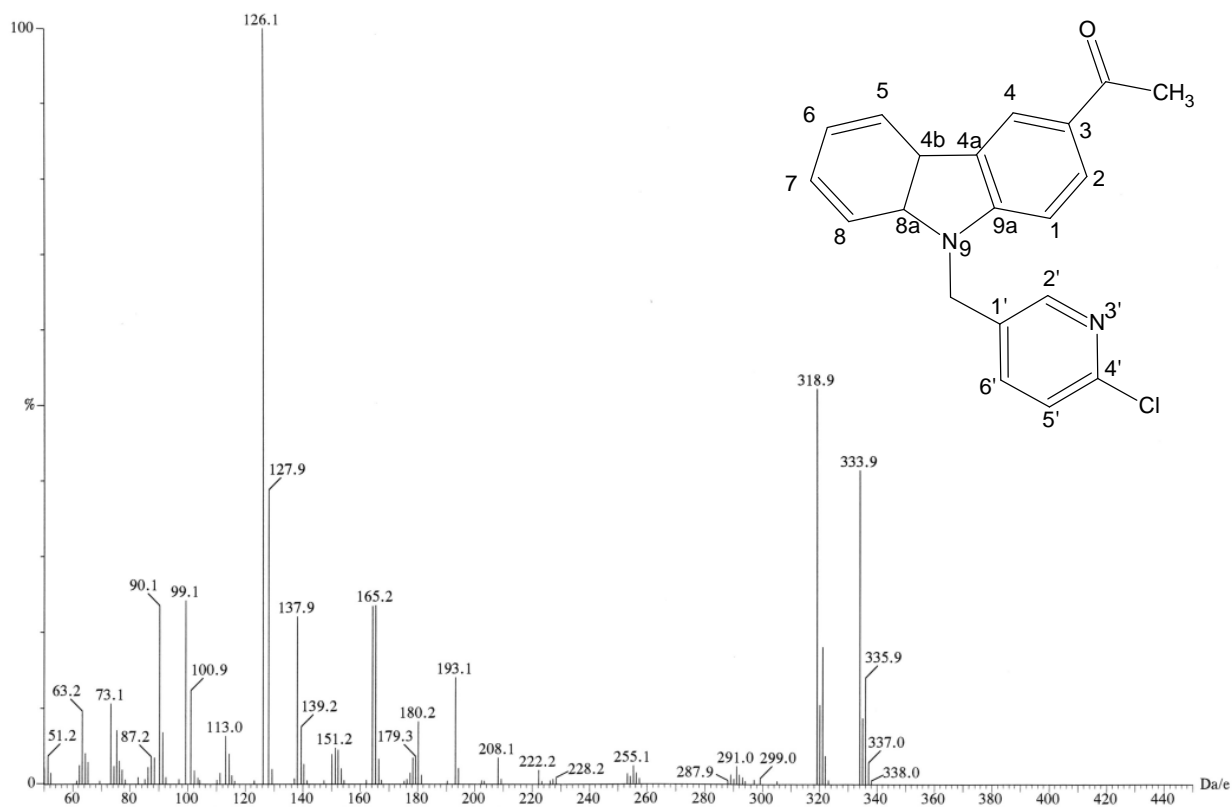


圖 6b-1 化合物 **6b** 之質譜(EIMS)圖譜

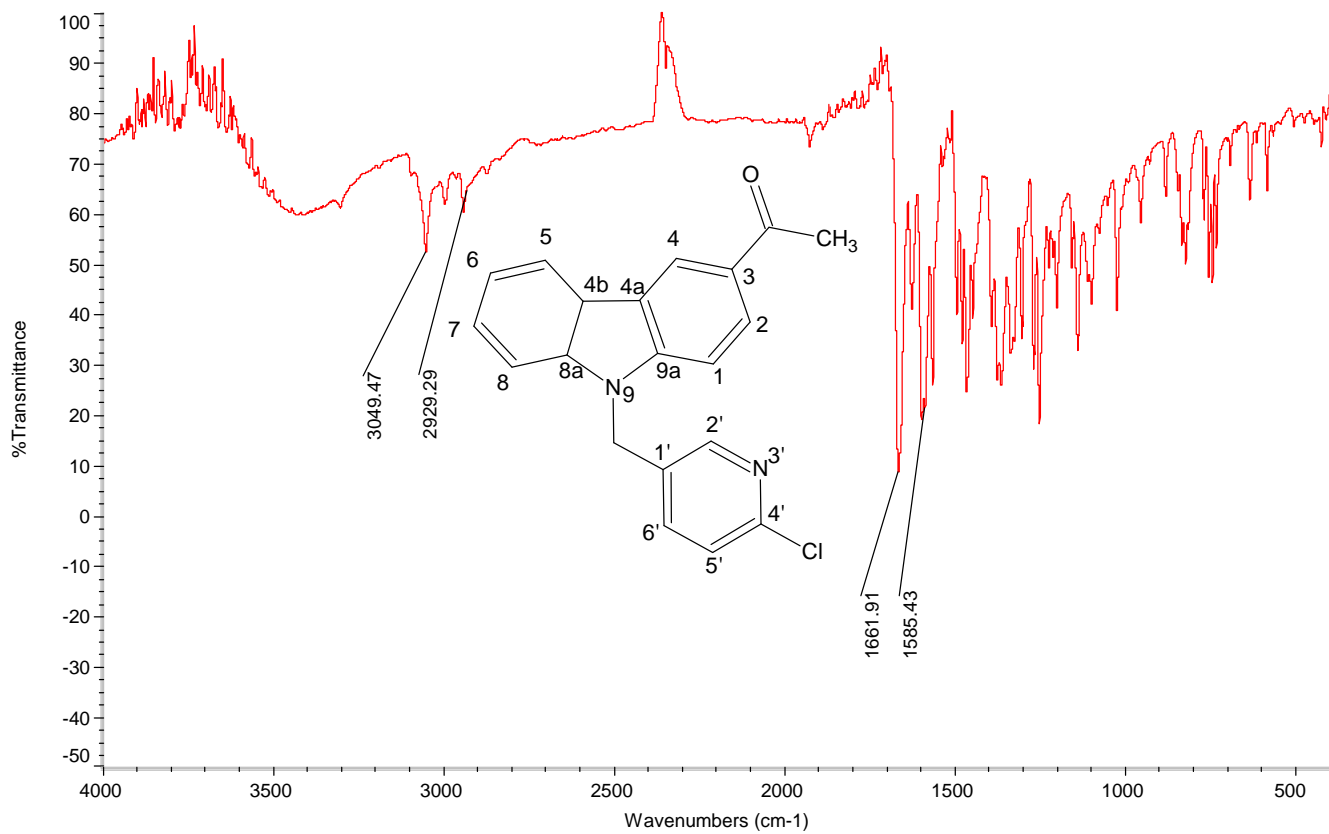


圖 6b-2 化合物 **6b** 之 IR 圖譜

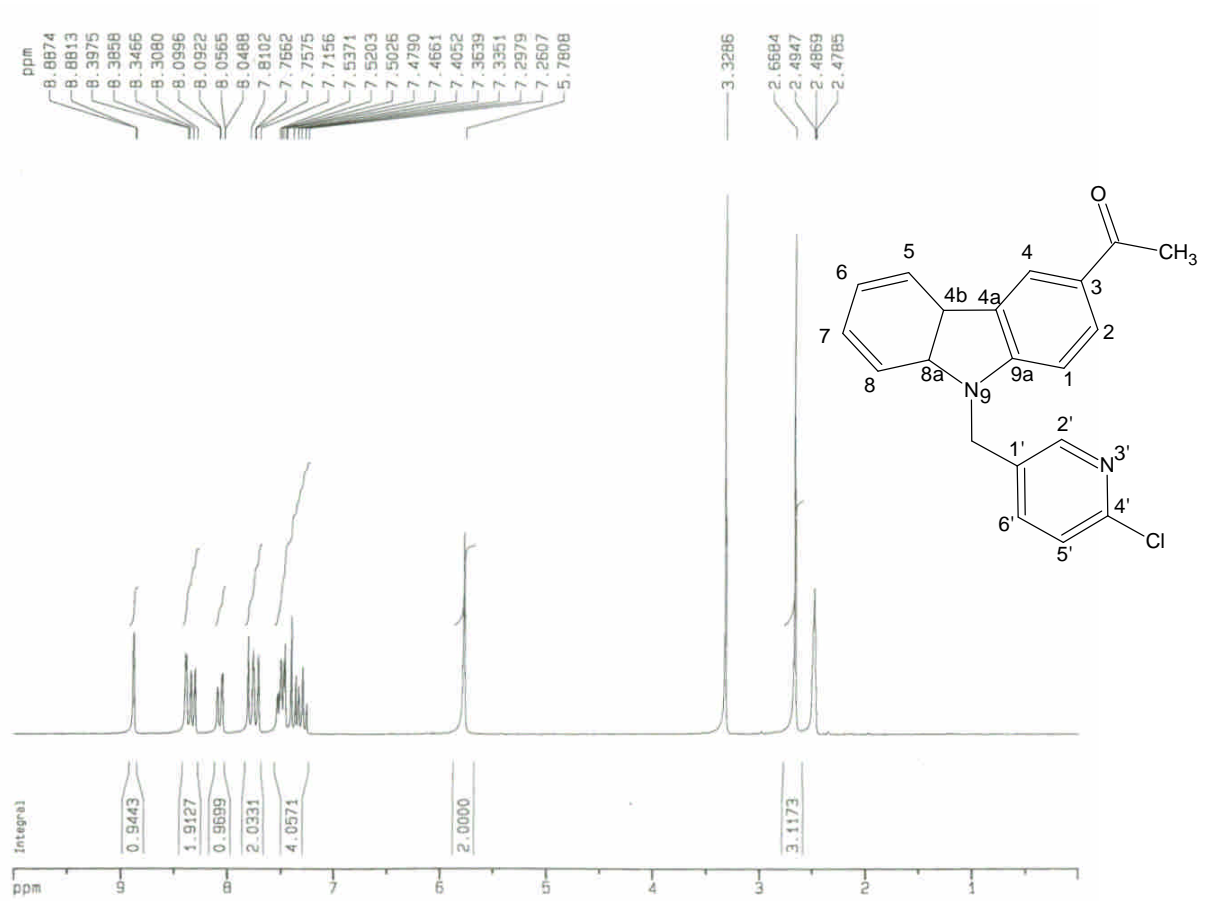


圖 6b-3 化合物 **6b** 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz)

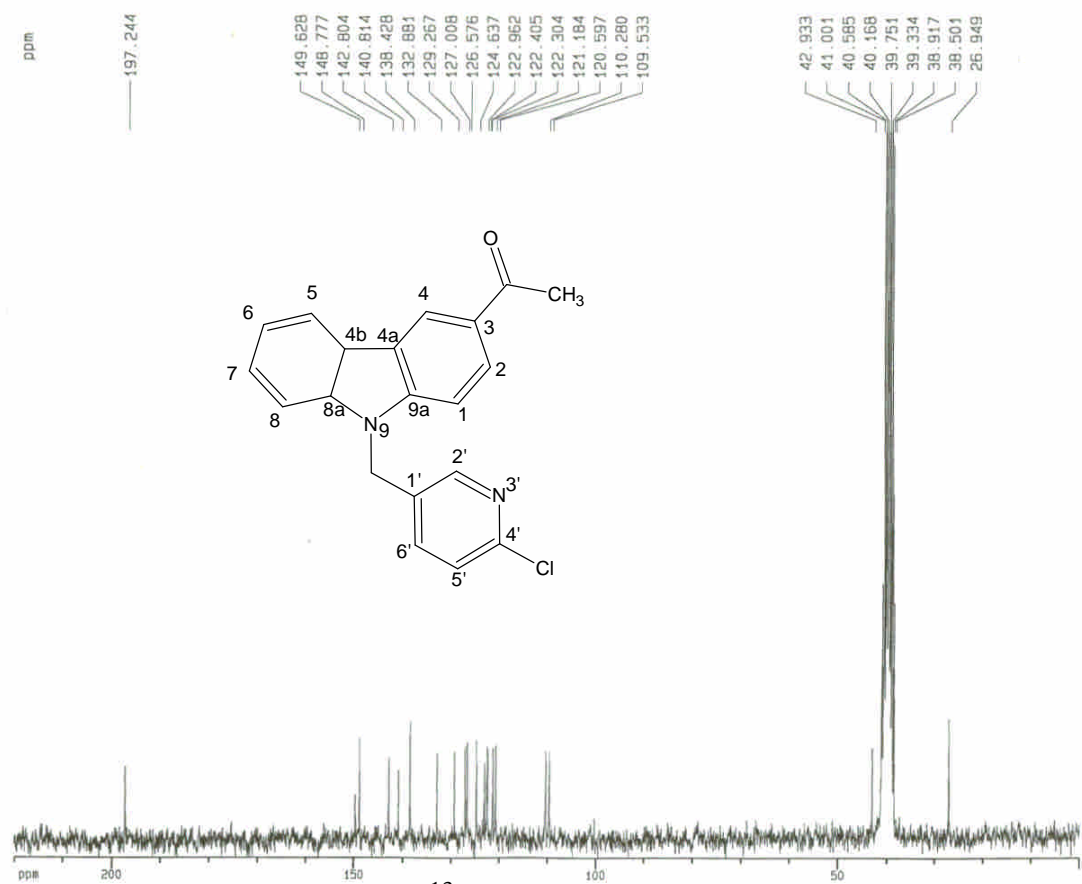


圖 6b-4 化合物 **6b** 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-d<sub>6</sub>, 50 MHz)

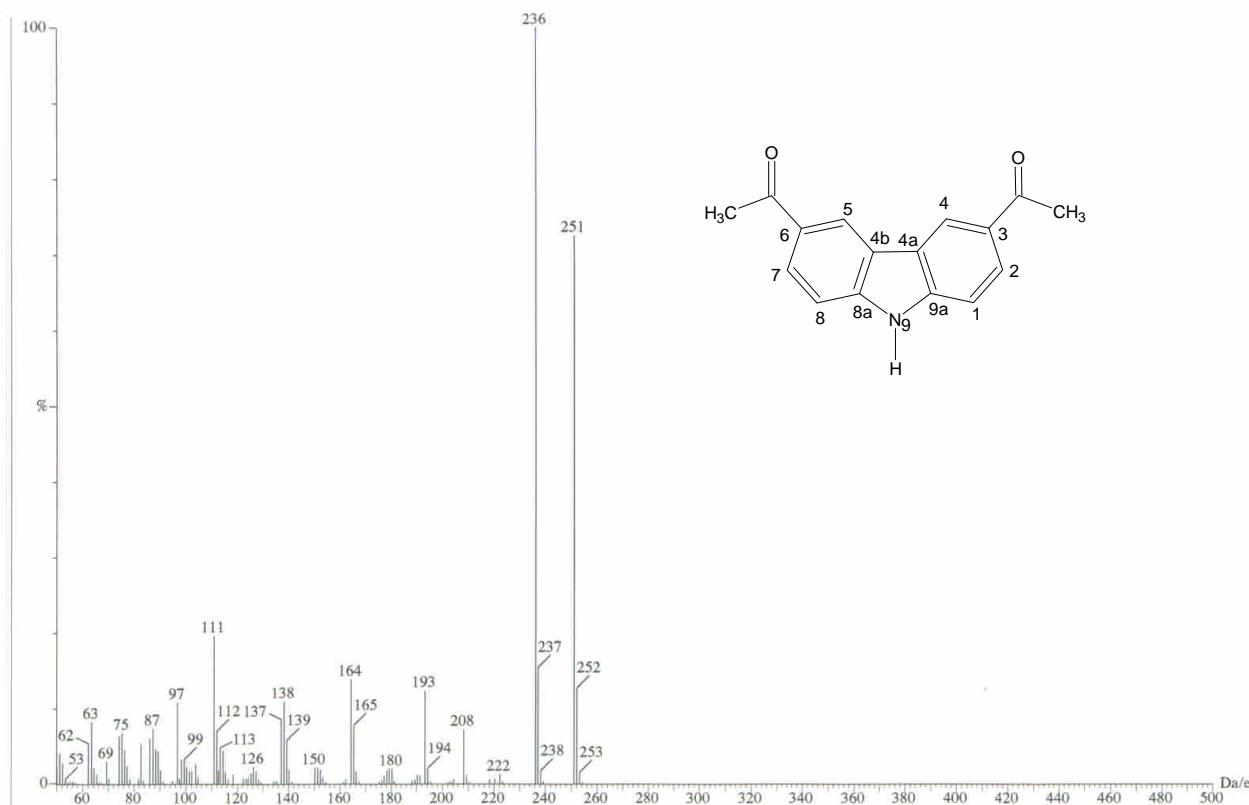


圖 1c-1 化合物 1c 之質譜(EIMS)圖譜

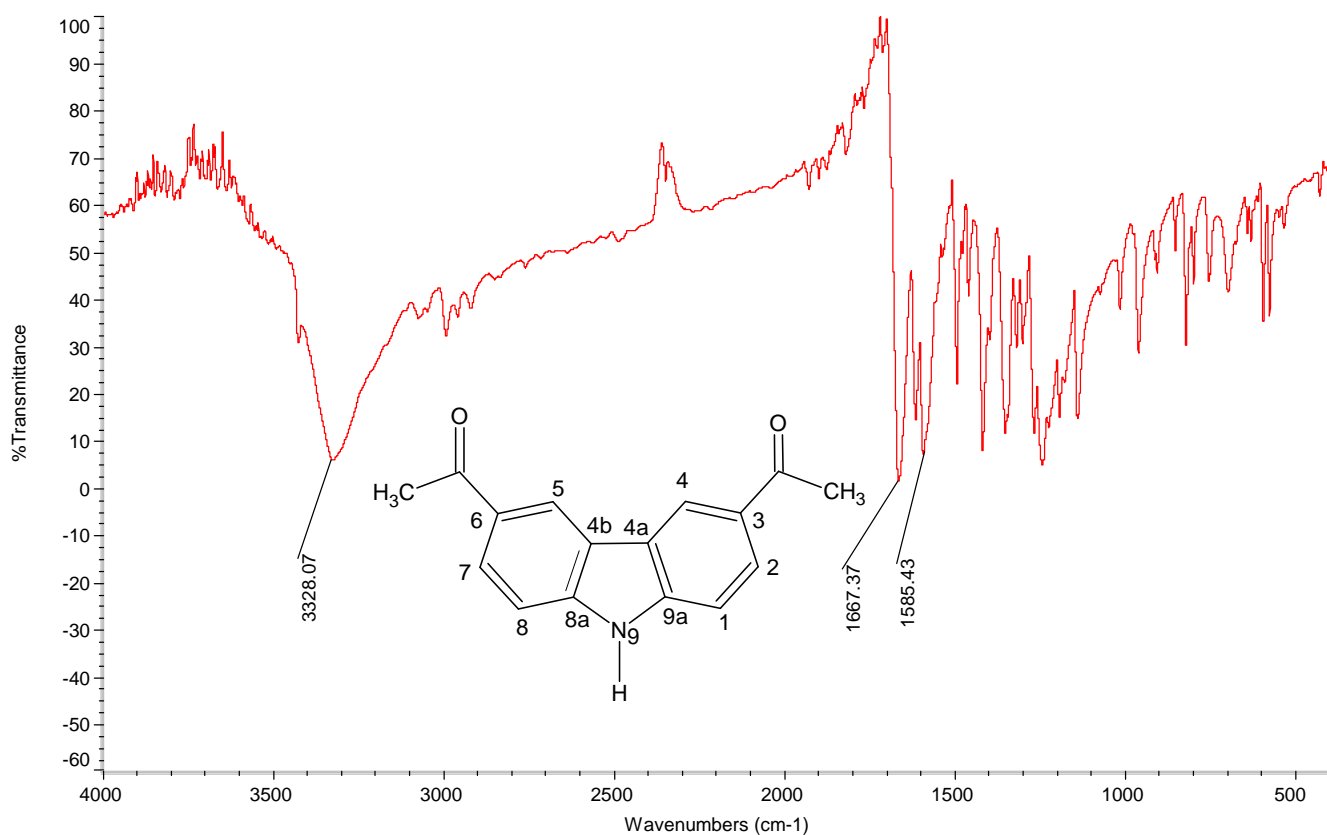


圖 1c-2 化合物 1c 之 IR 圖譜



圖 1c-3 化合物 **1c** 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

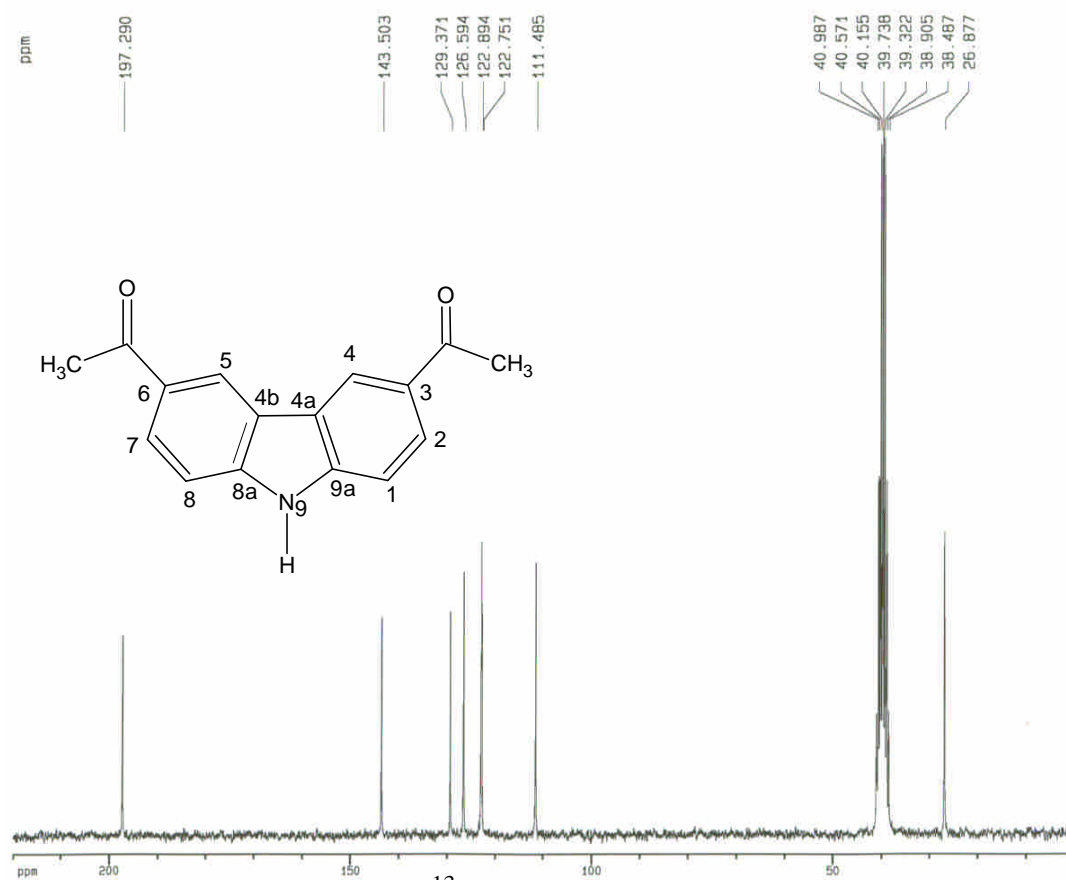


圖 1c-4 化合物 **1c** 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜(DMSO- $d_6$ , 50 MHz)

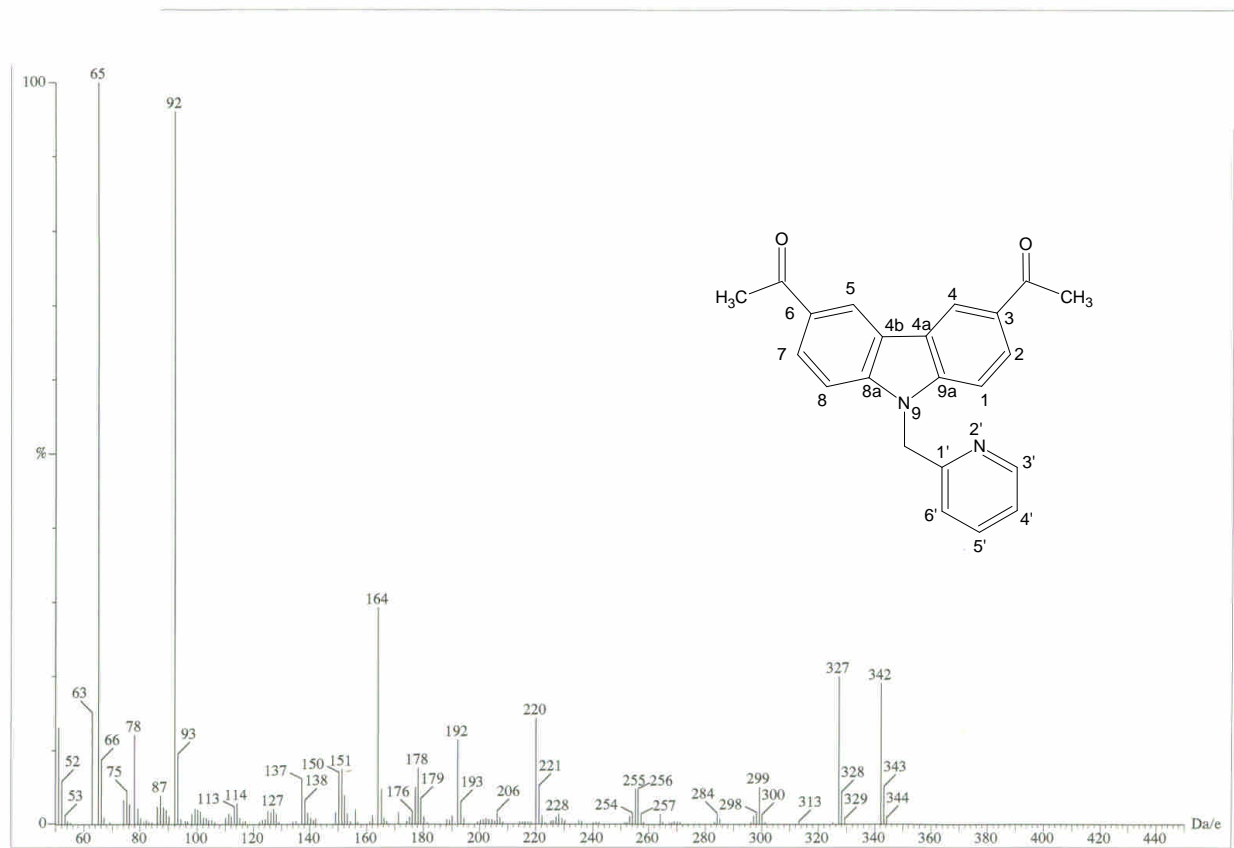


圖 2c-1 化合物 2c 之質譜(EIMS)圖譜

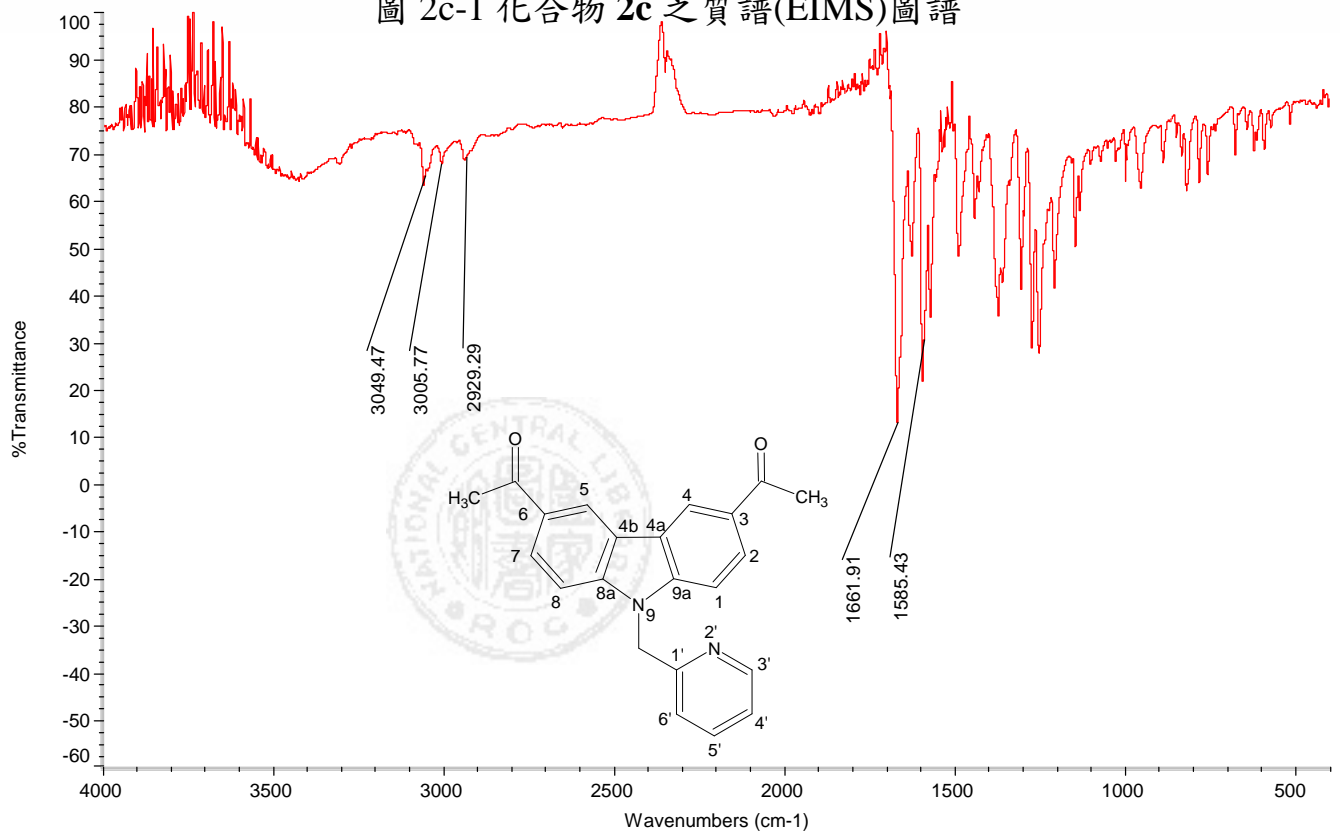


圖 2c-2 化合物 2c 之 IR 圖譜



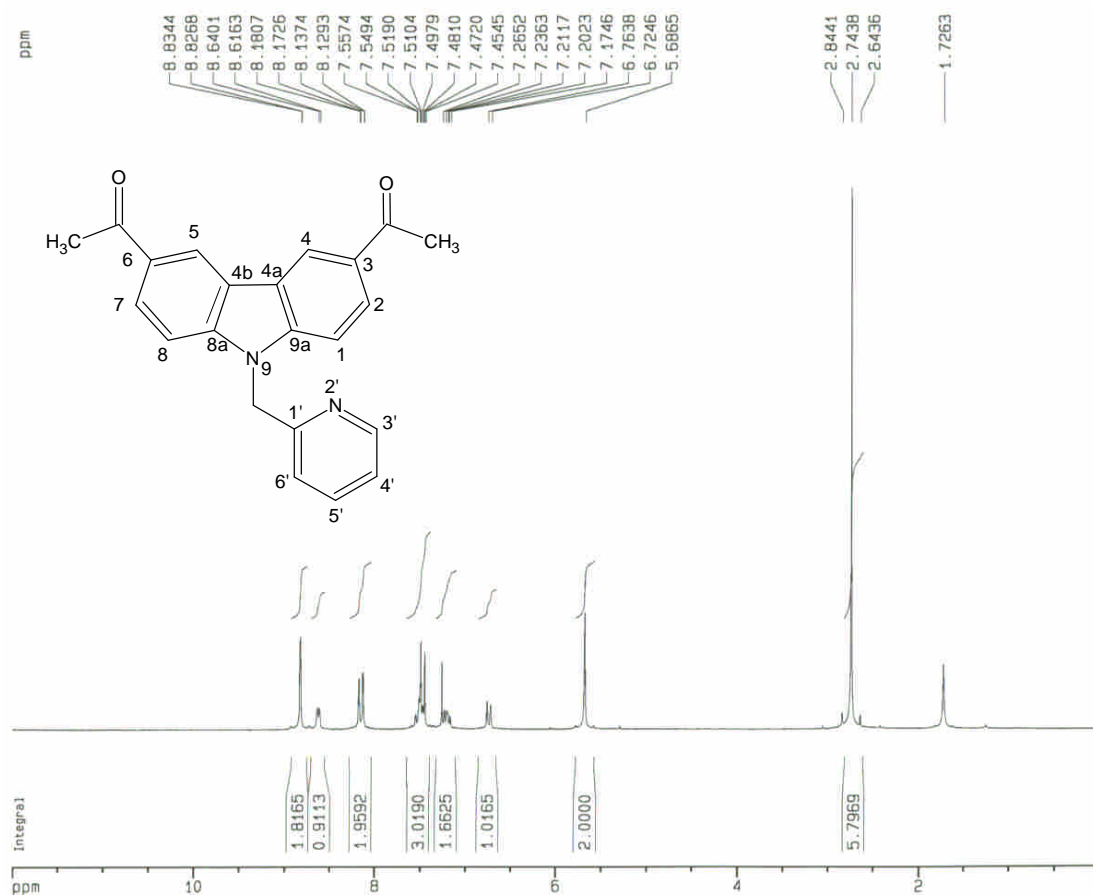


圖 2c-3 化合物 **2c** 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub> , 200 MHz)

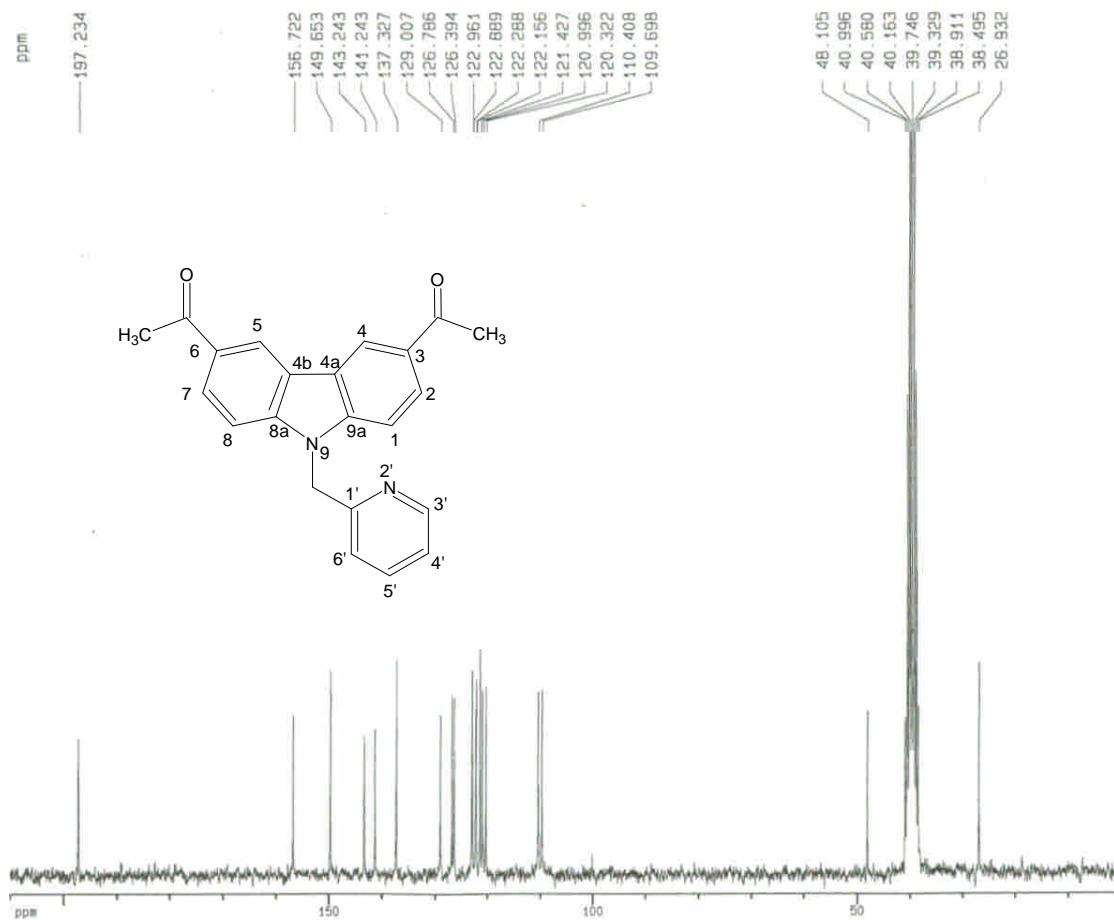


圖 2c-4 化合物 **2c** 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub> , 50 MHz)

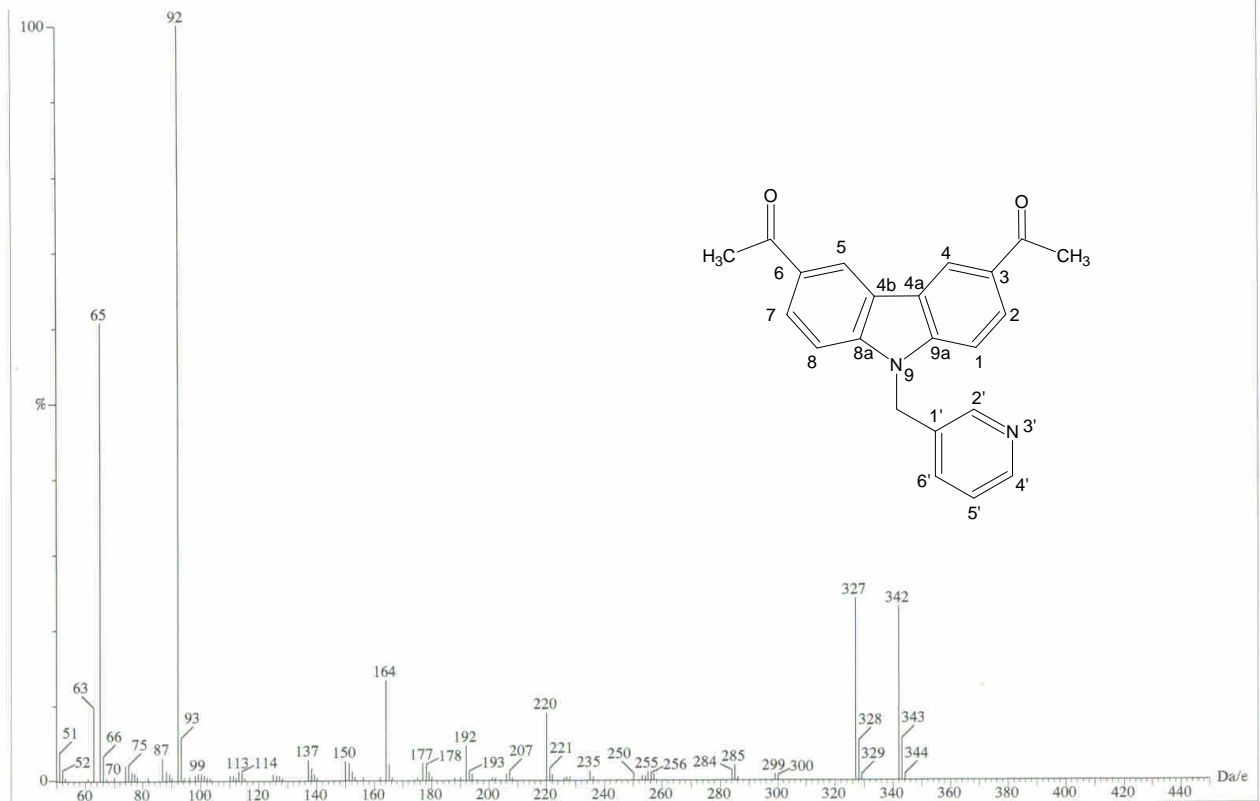


圖 3c-1 化合物 3c 之質譜(EIMS)圖譜

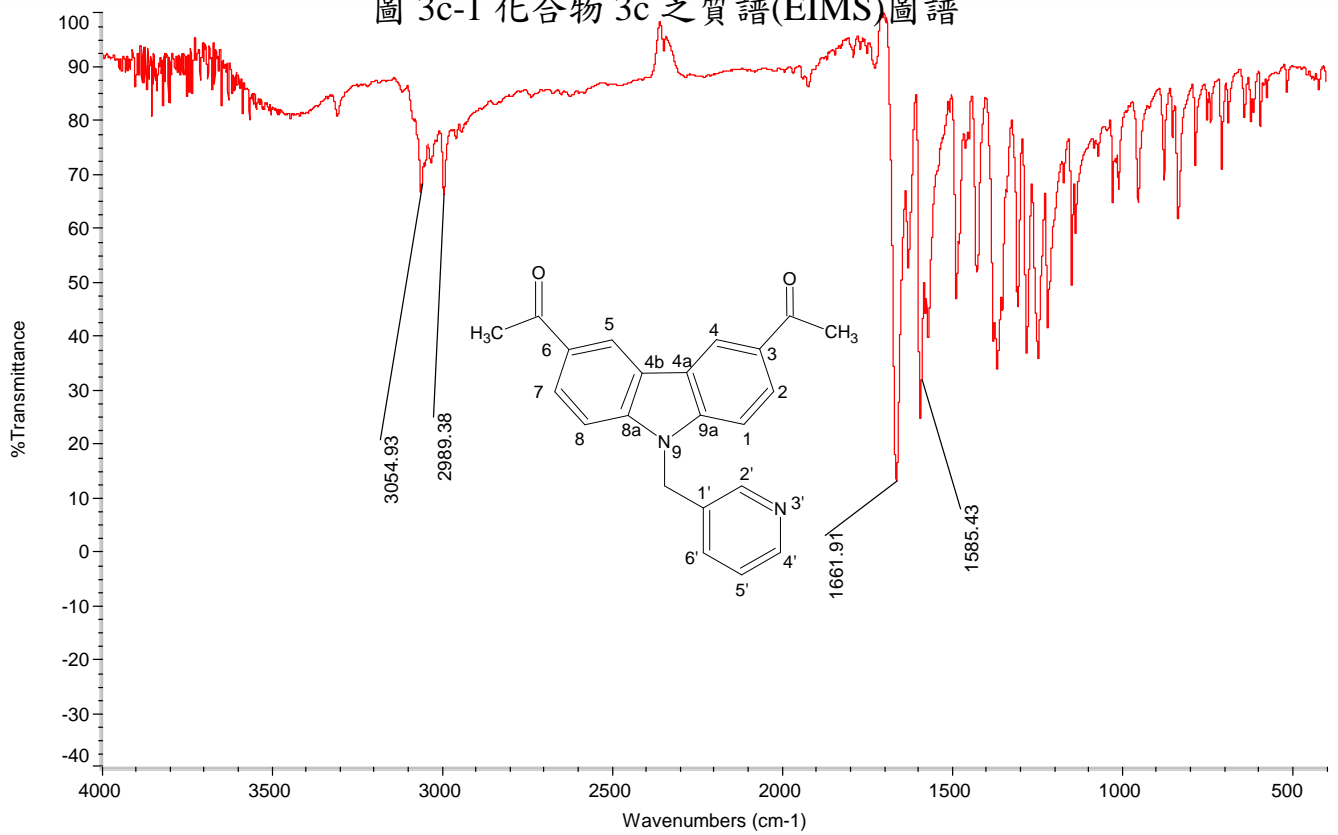


圖 3c-2 化合物 3c 之 IR 圖譜



圖 3c-3 化合物 **3c** 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub> , 200 MHz)

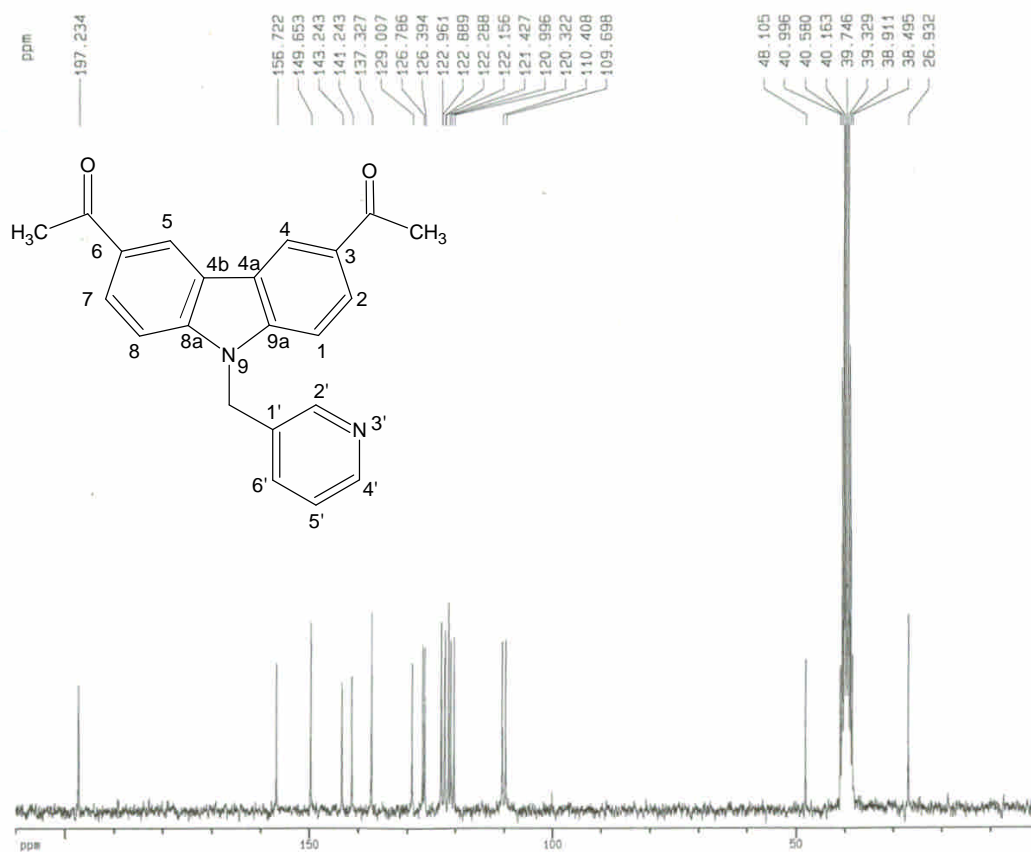


圖 3c-4 化合物 **3c** 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub> , 50 MHz)

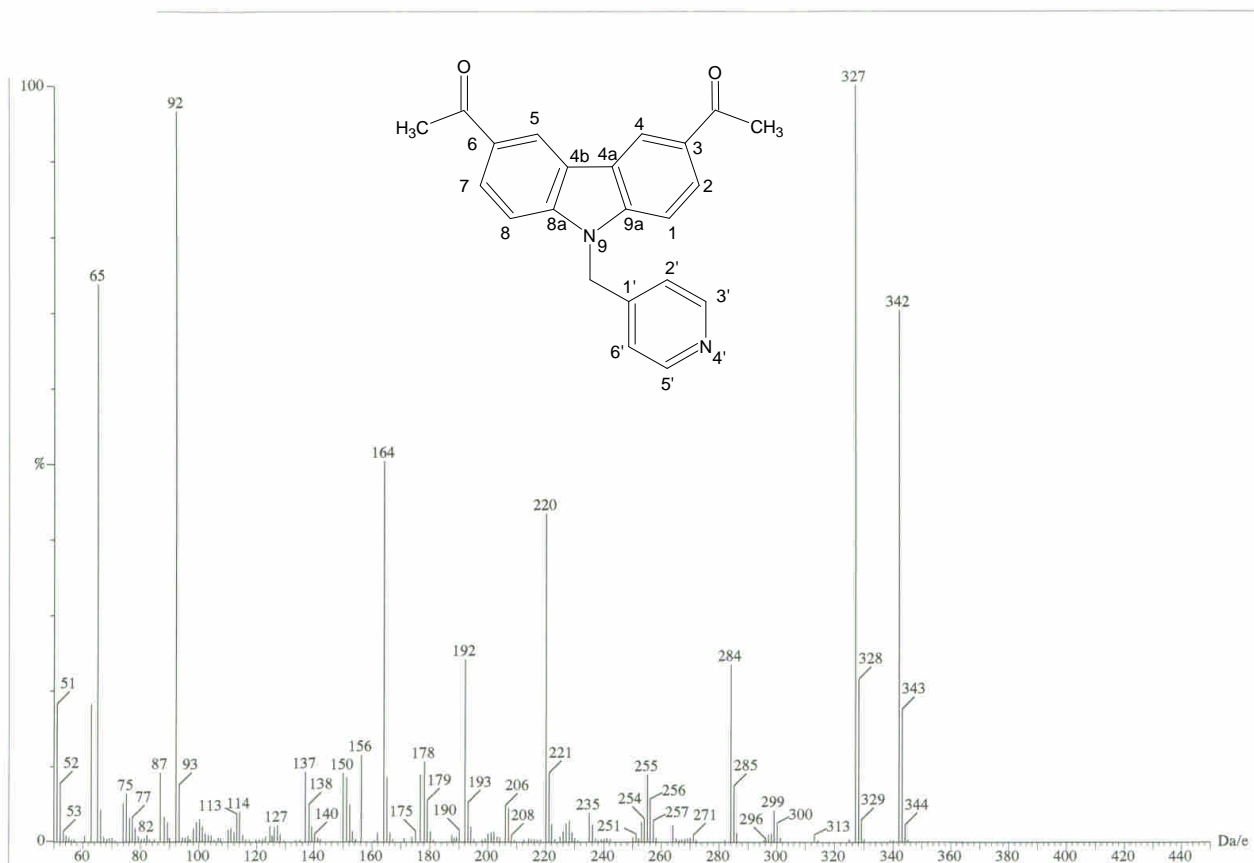


圖 4c-1 化合物 **4c** 之質譜(EIMS)圖譜

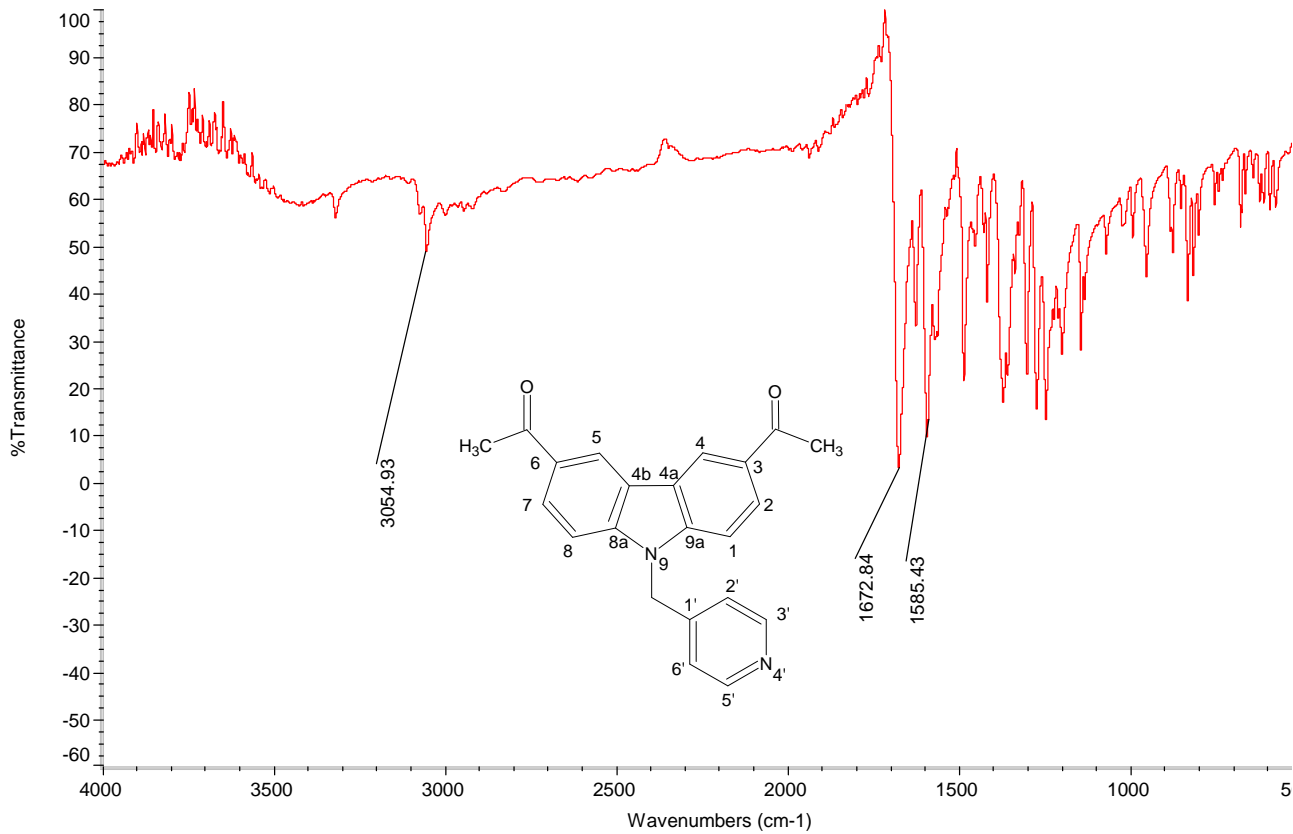


圖 4c-2 化合物 **4c** 之 IR 圖譜

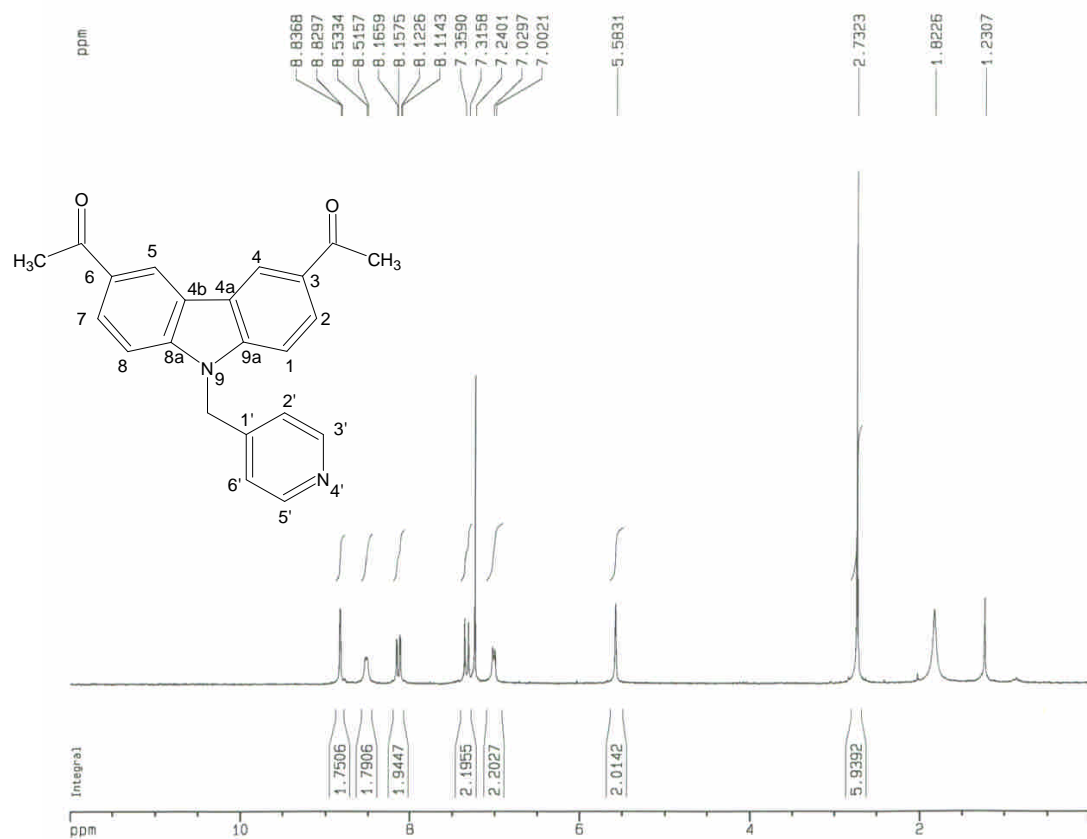


圖 4c-3 化合物 **3c** 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

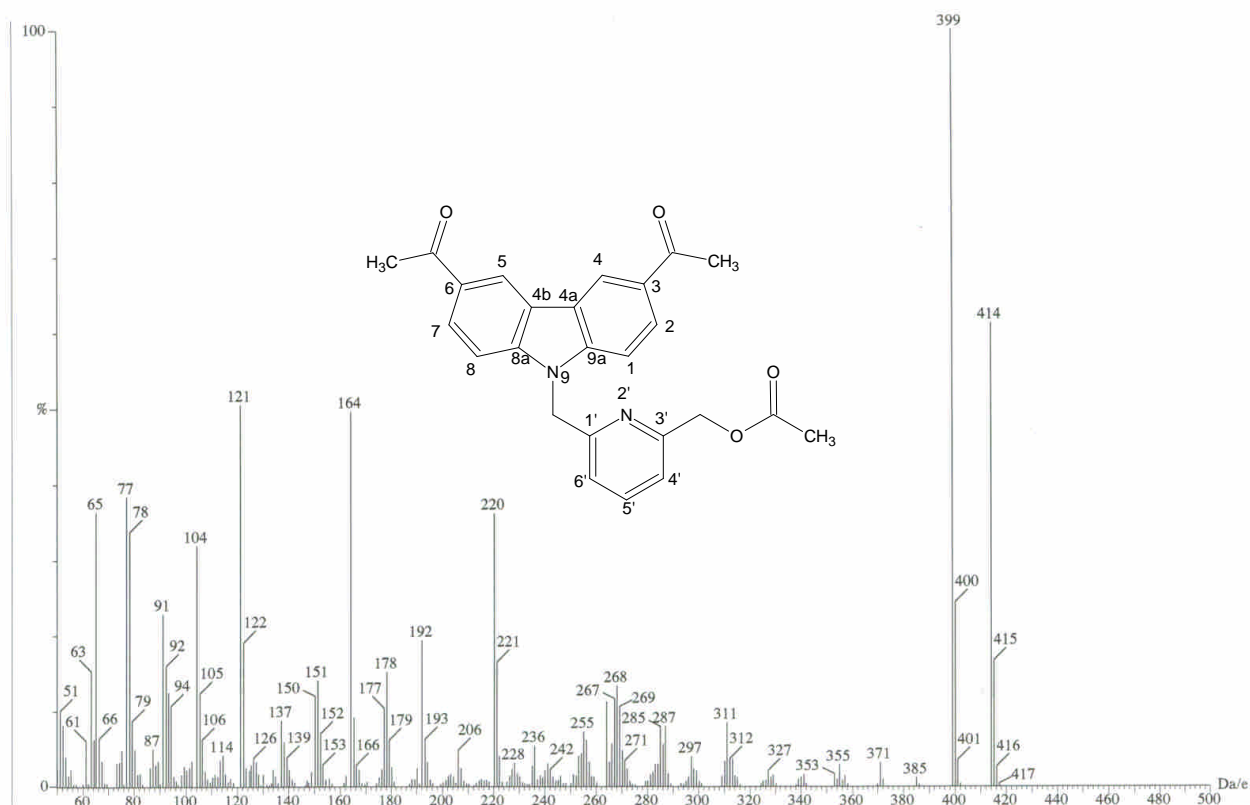


圖 5c-1 化合物 **5c** 之質譜(EIMS)圖譜

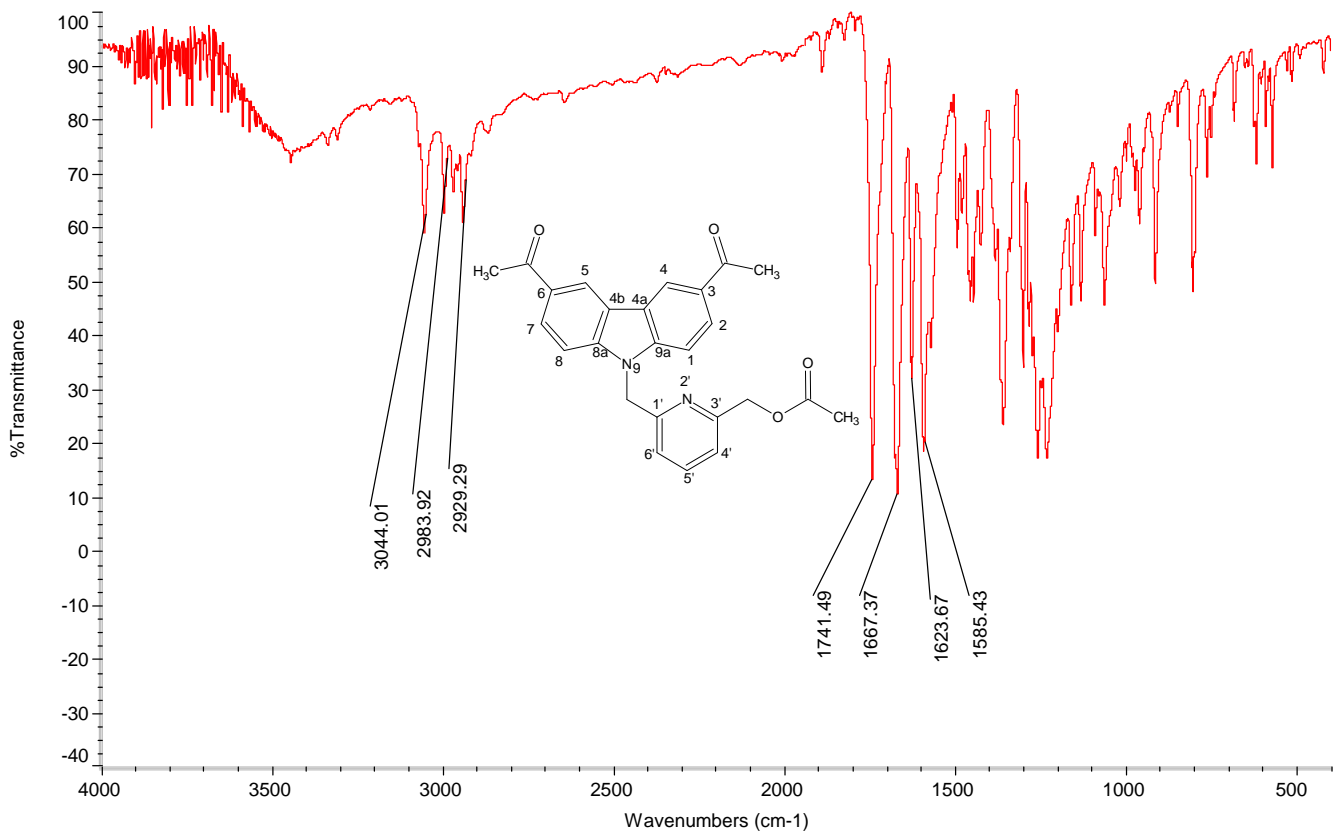


圖 5c-2 化合物 5c 之 IR 圖譜

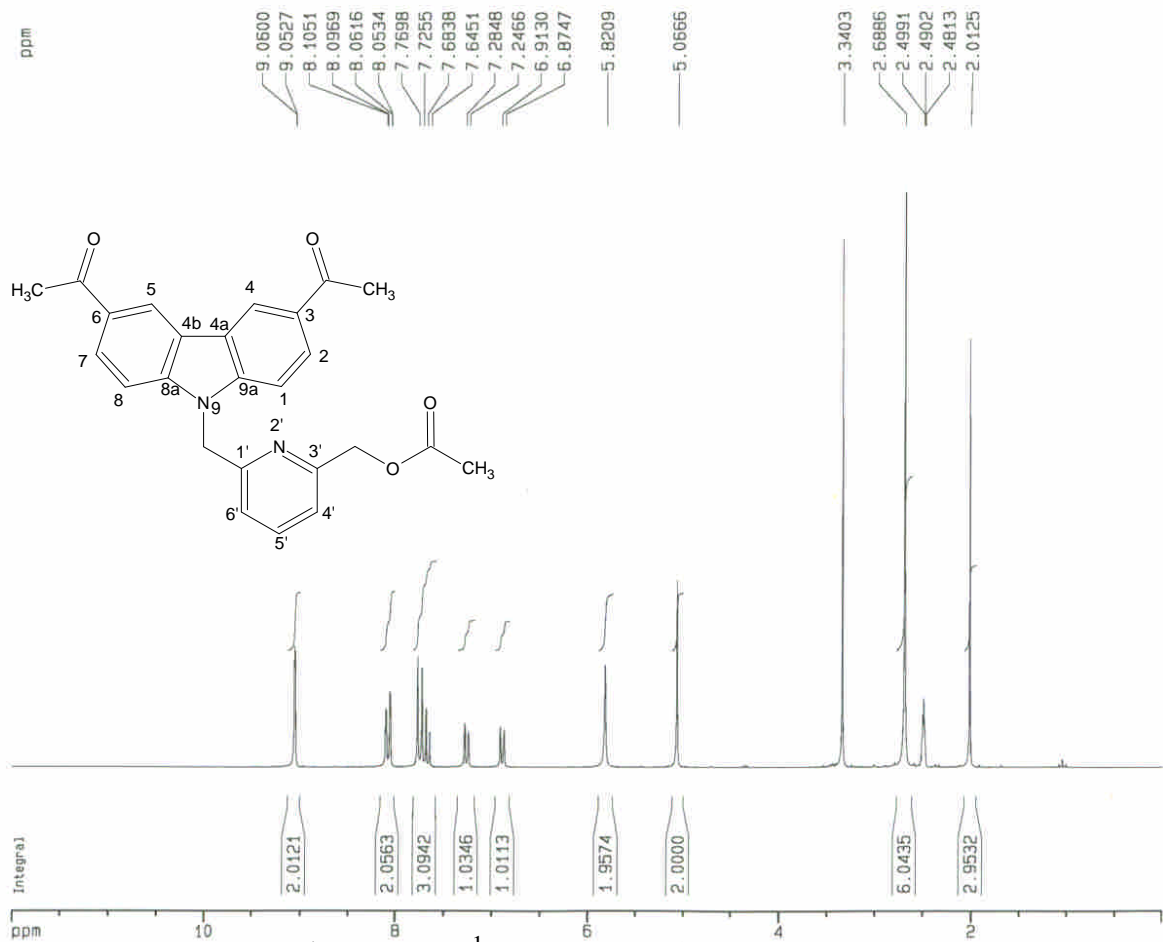


圖 5c-3 化合物 5c 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)

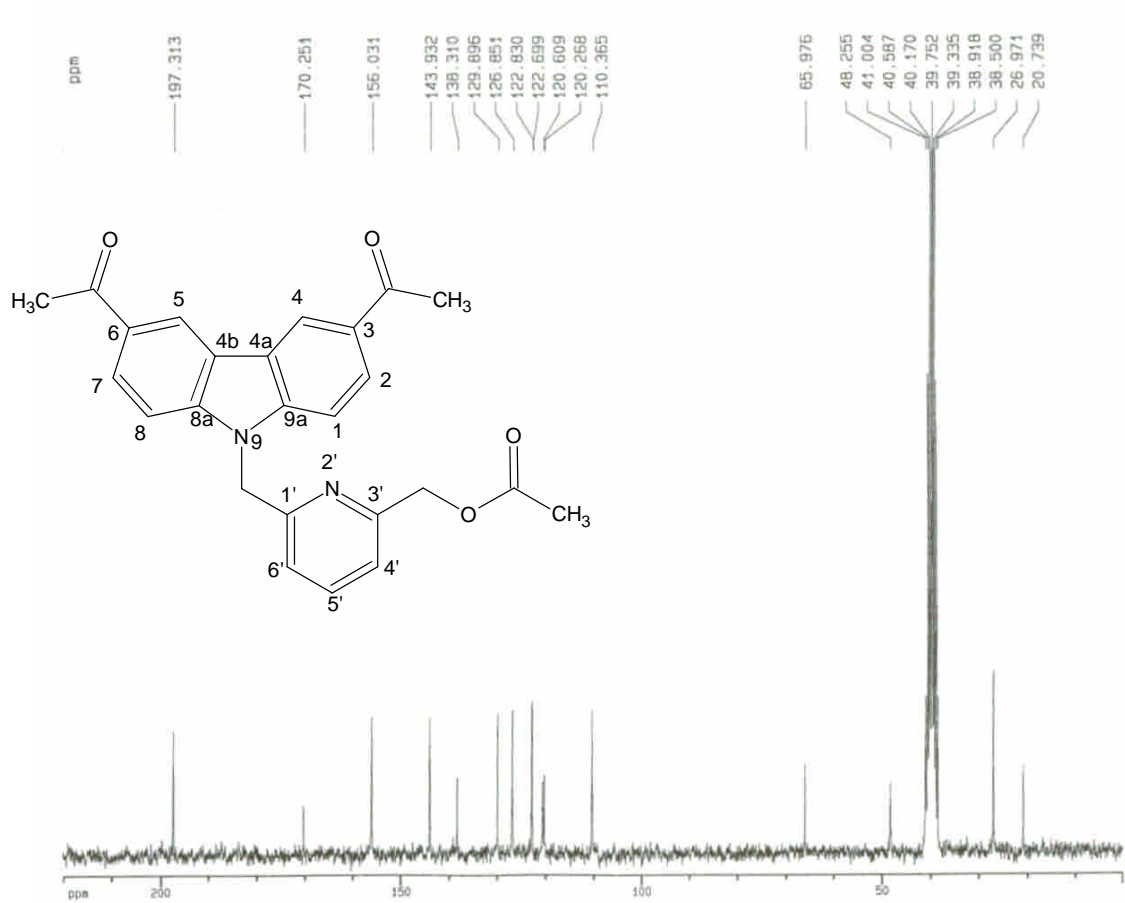


圖 5c-4 化合物 **5c** 之  $^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)

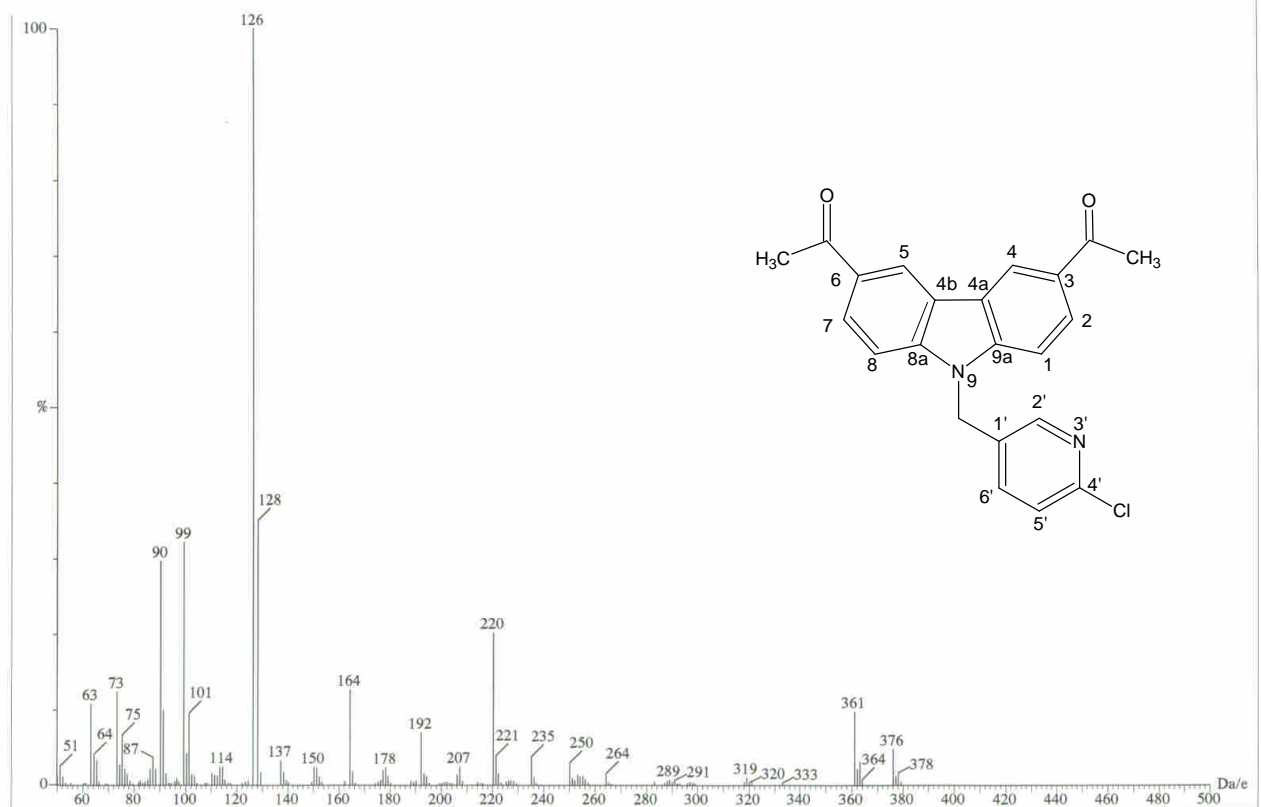


圖 6c-1 化合物 **6c** 之質譜(EIMS)圖譜

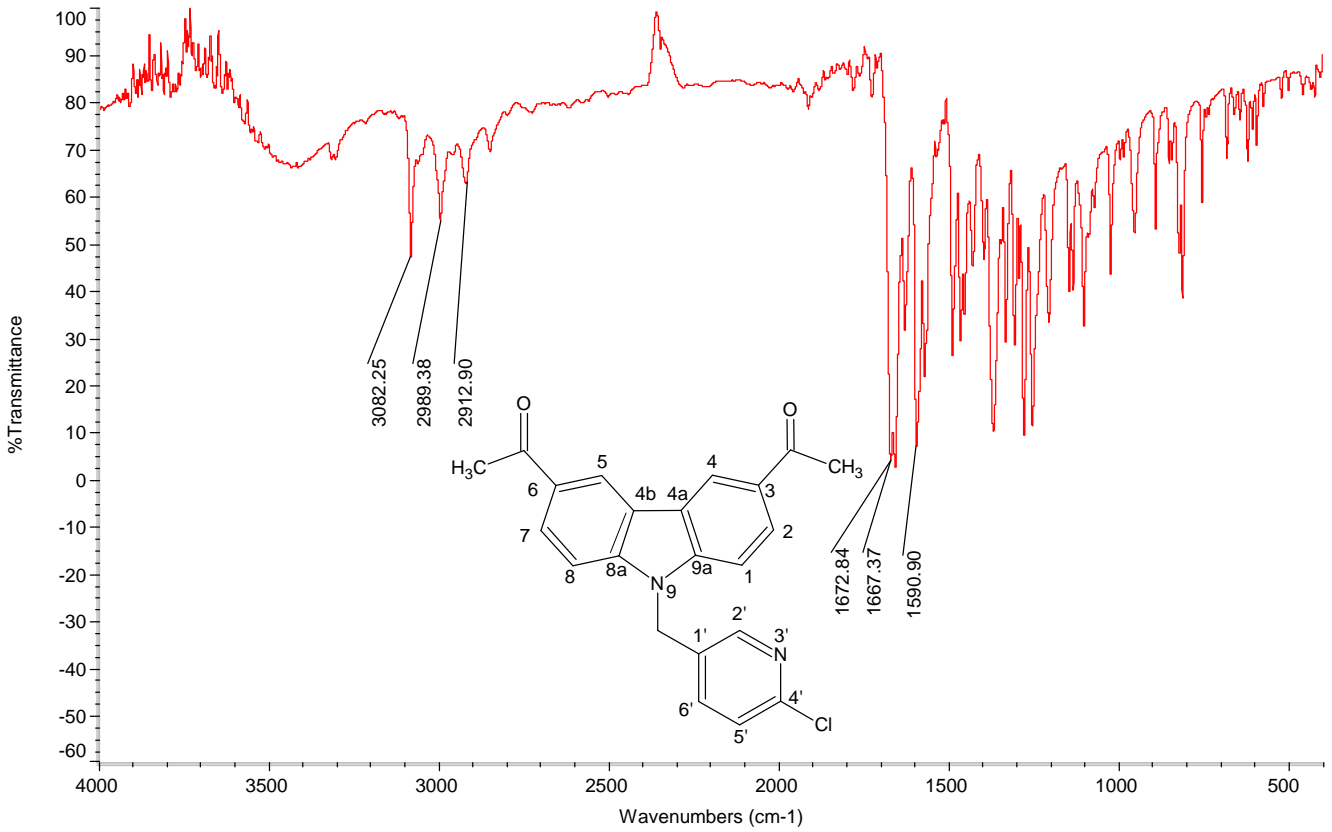


圖 6c-2 化合物 6c 之 IR 圖譜

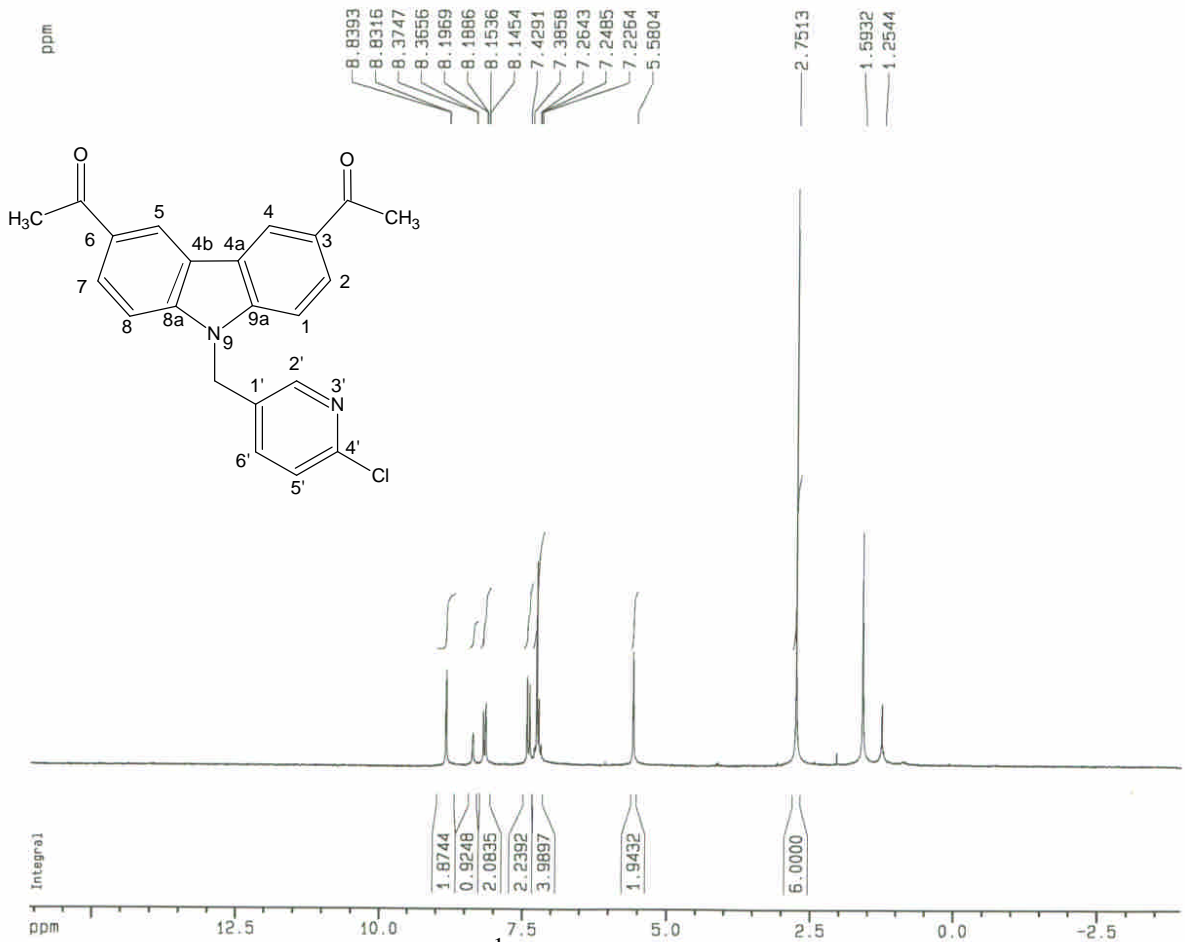


圖 6c-3 化合物 6c 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)



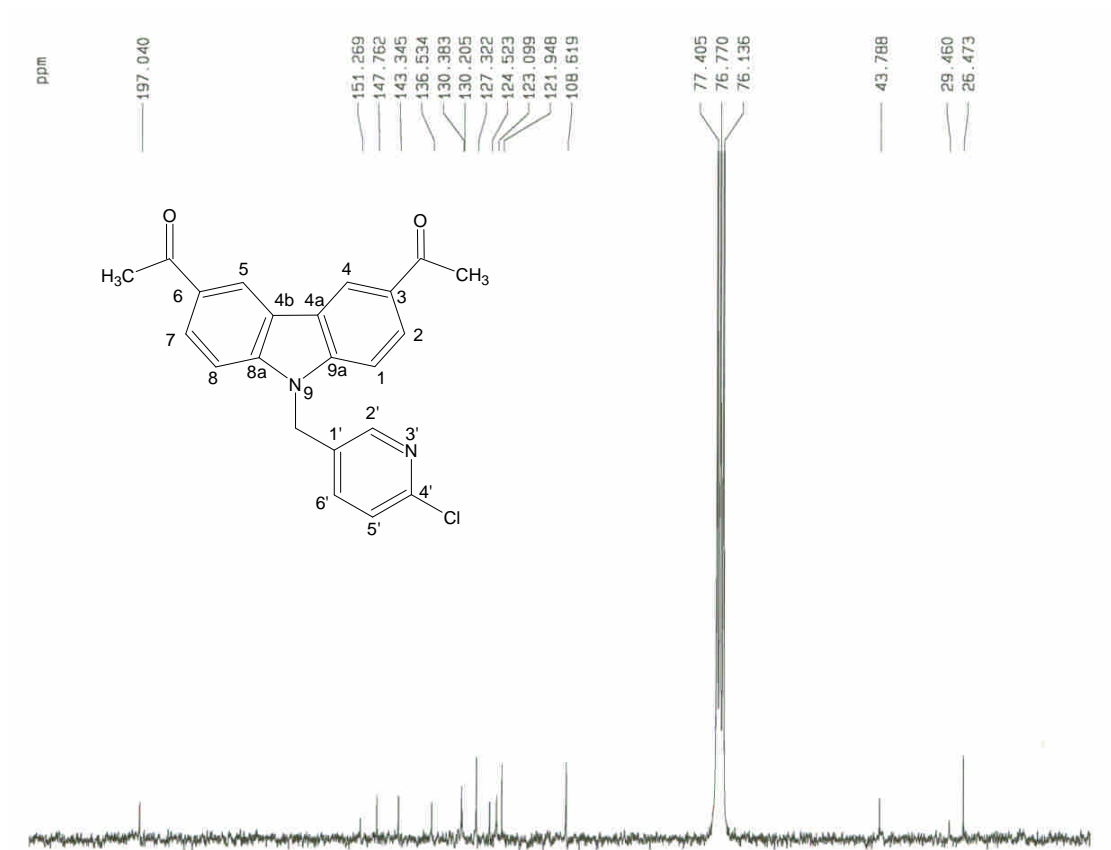


圖 6c-4 化合物 **6c** 之  $^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)

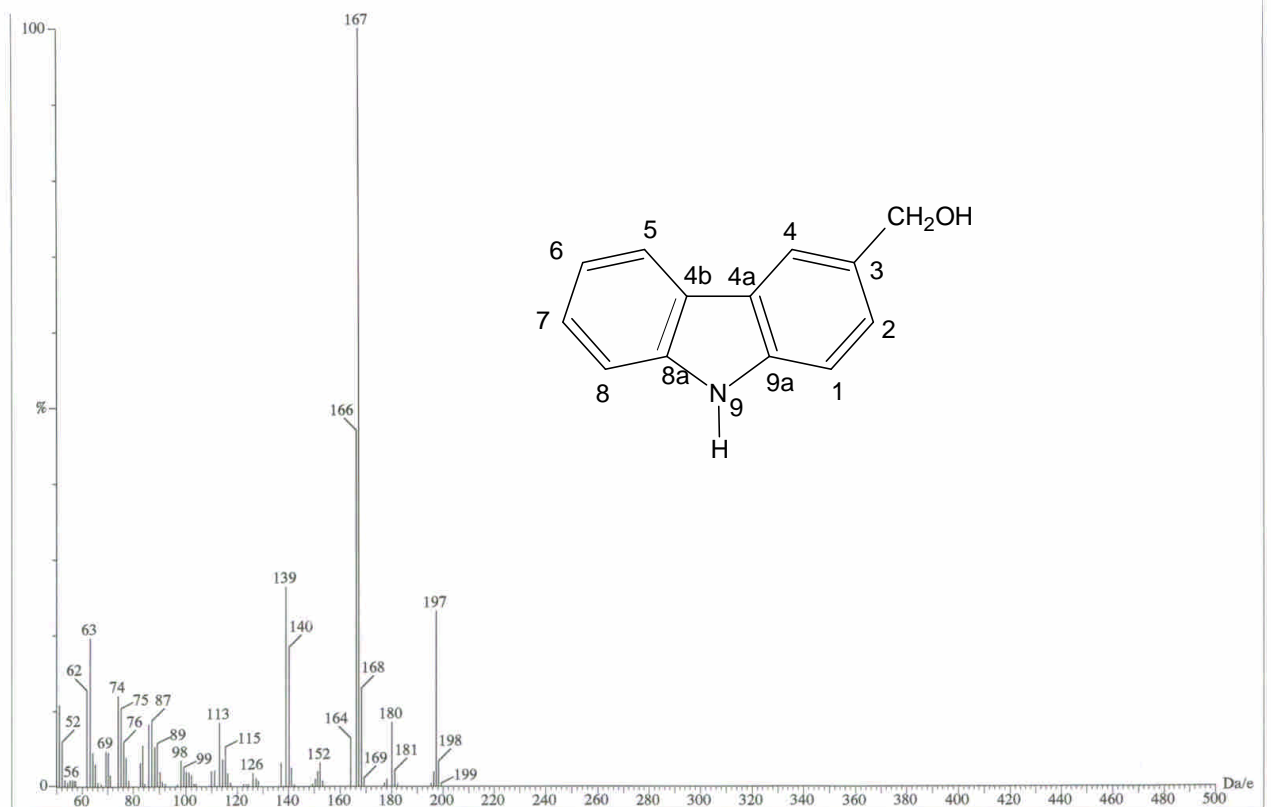


圖 1d-1 化合物 **1d** 之質譜(EIMS)圖譜

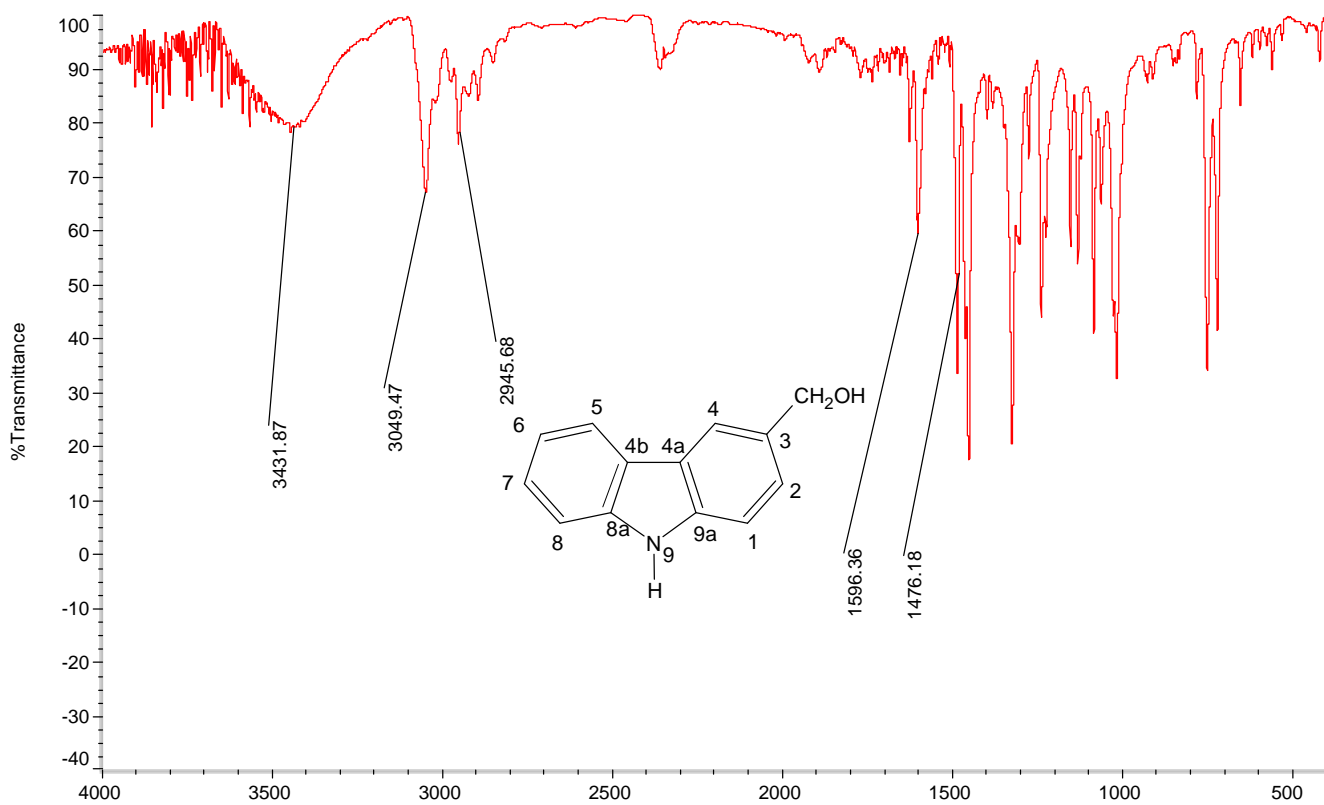


圖 1d-2 化合物 1d 之 IR 圖譜

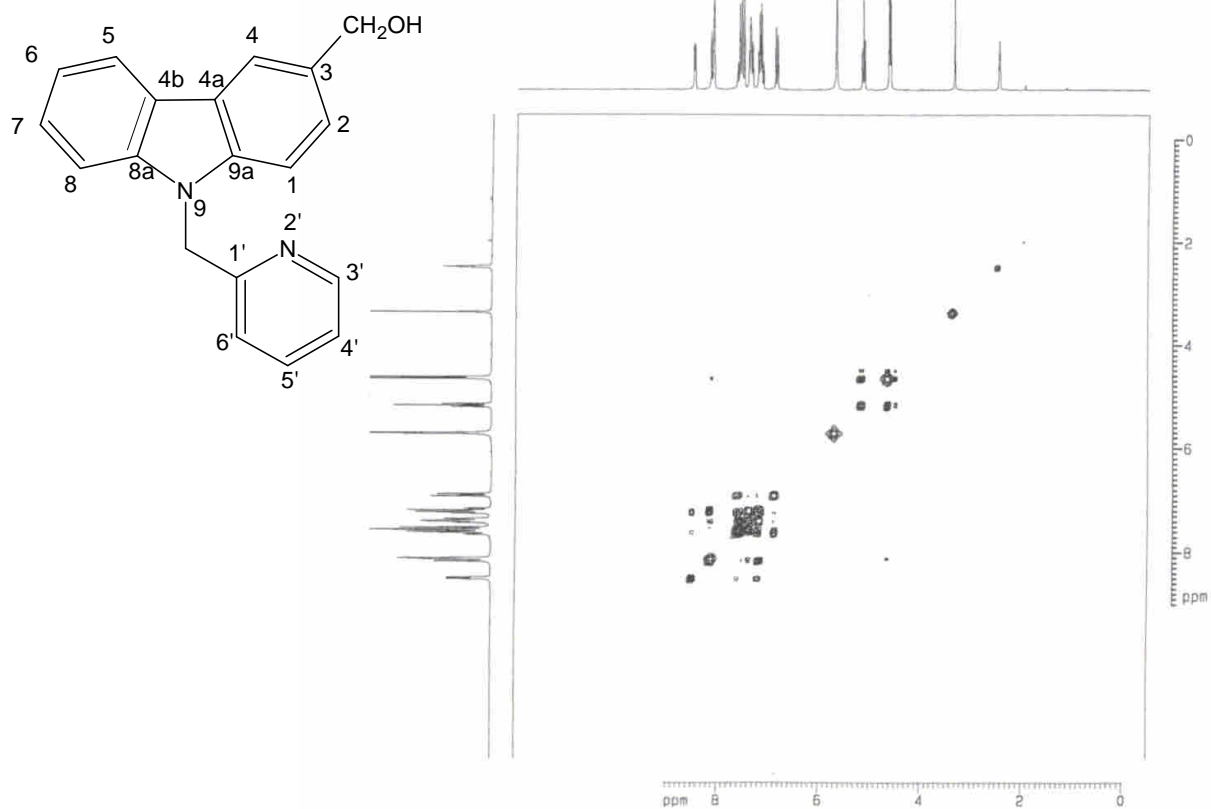


圖 2d-5a 化合物 2d 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

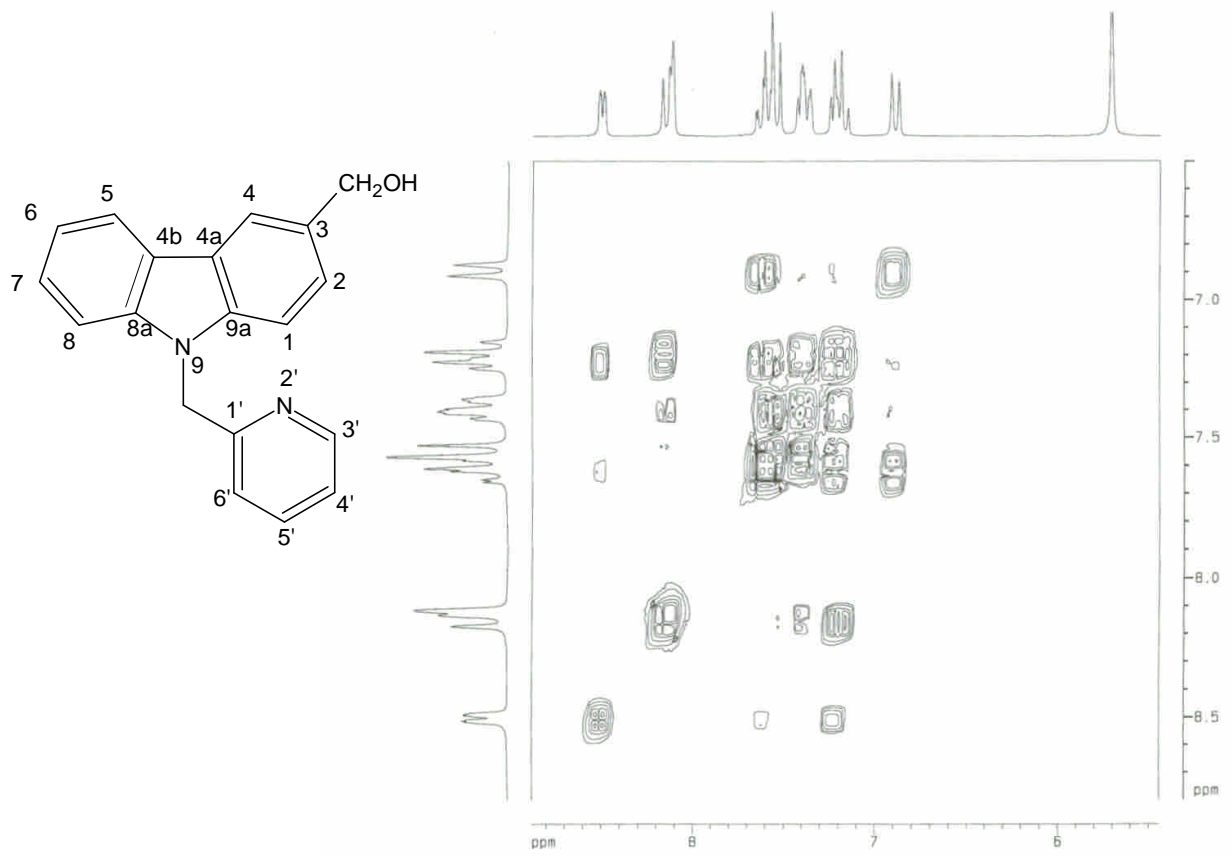


圖 2d-5b 化合物 **2d** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  cosy 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

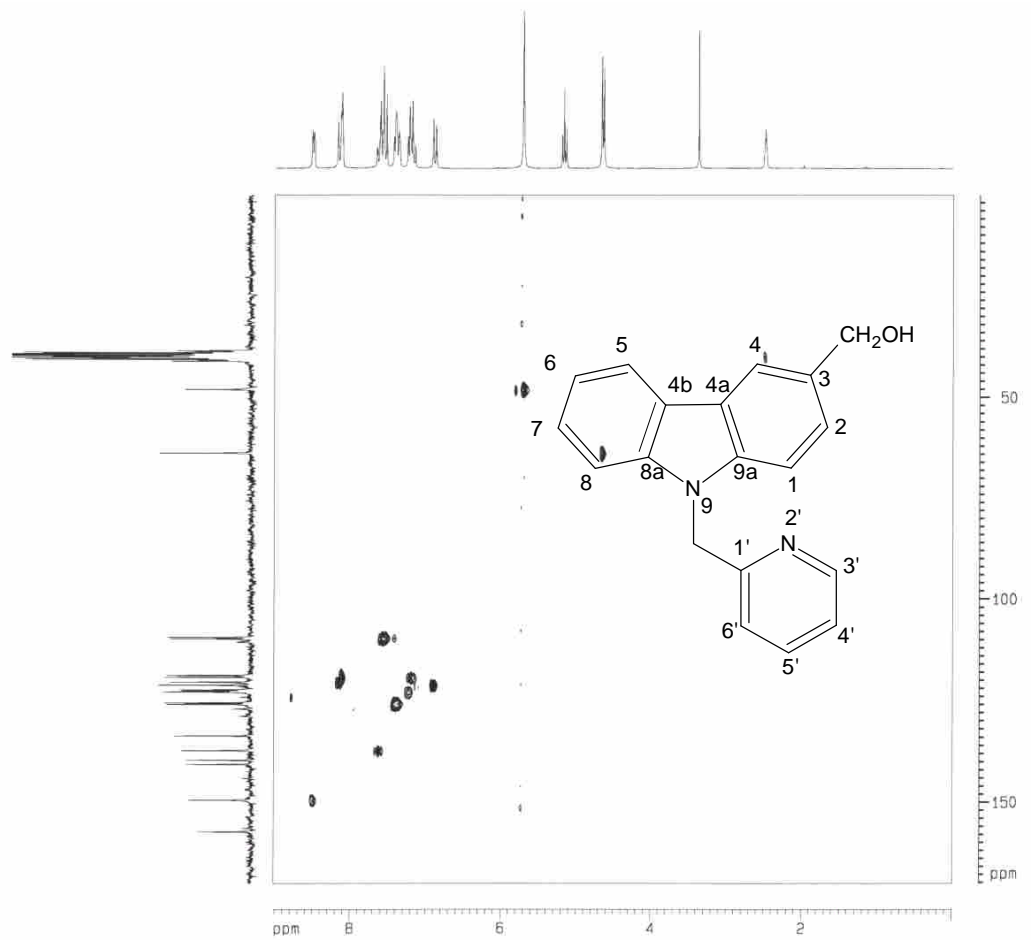


圖 2d-6a 化合物 **2d** 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

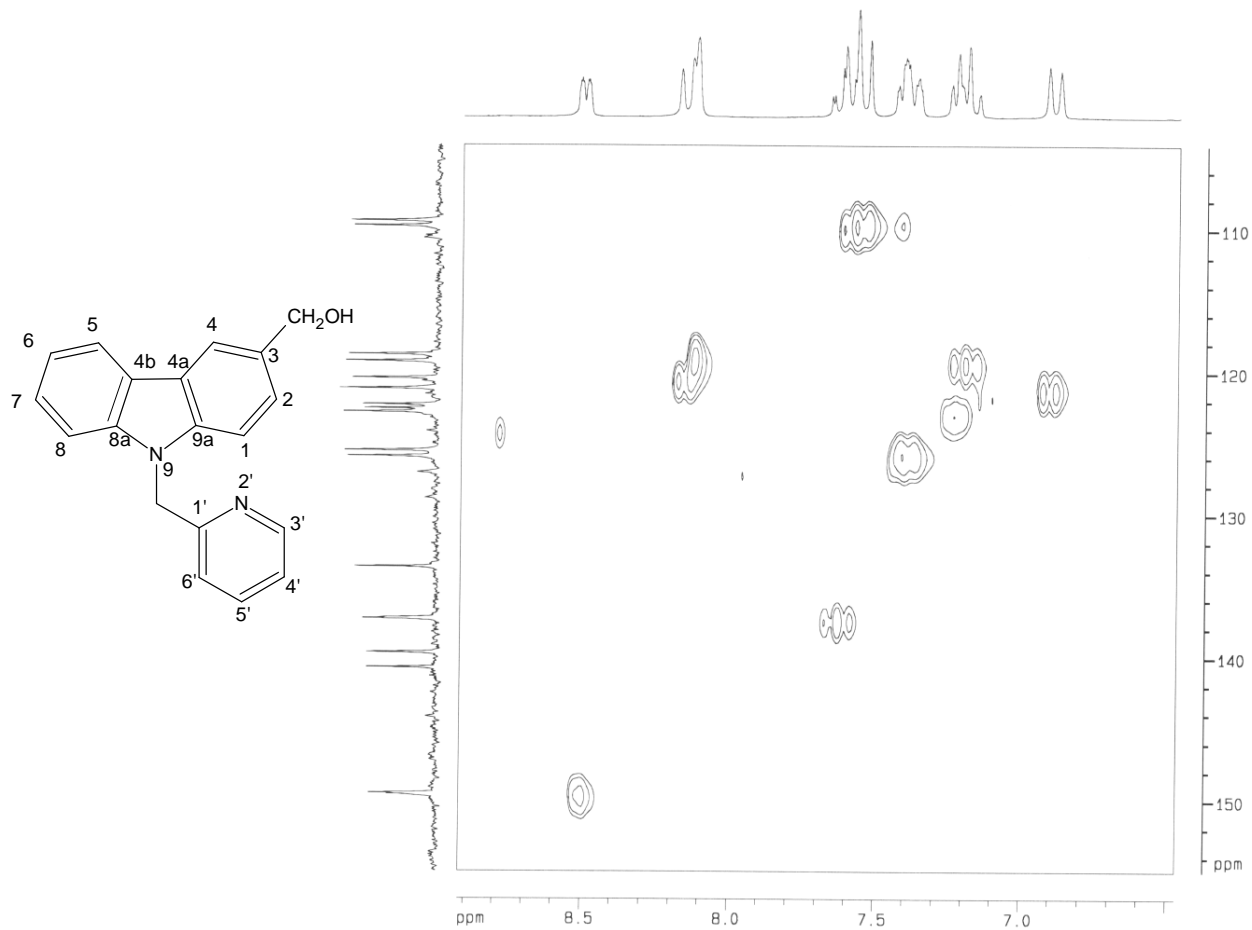


圖 2d-6b 化合物 **2d** 之 HMQC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

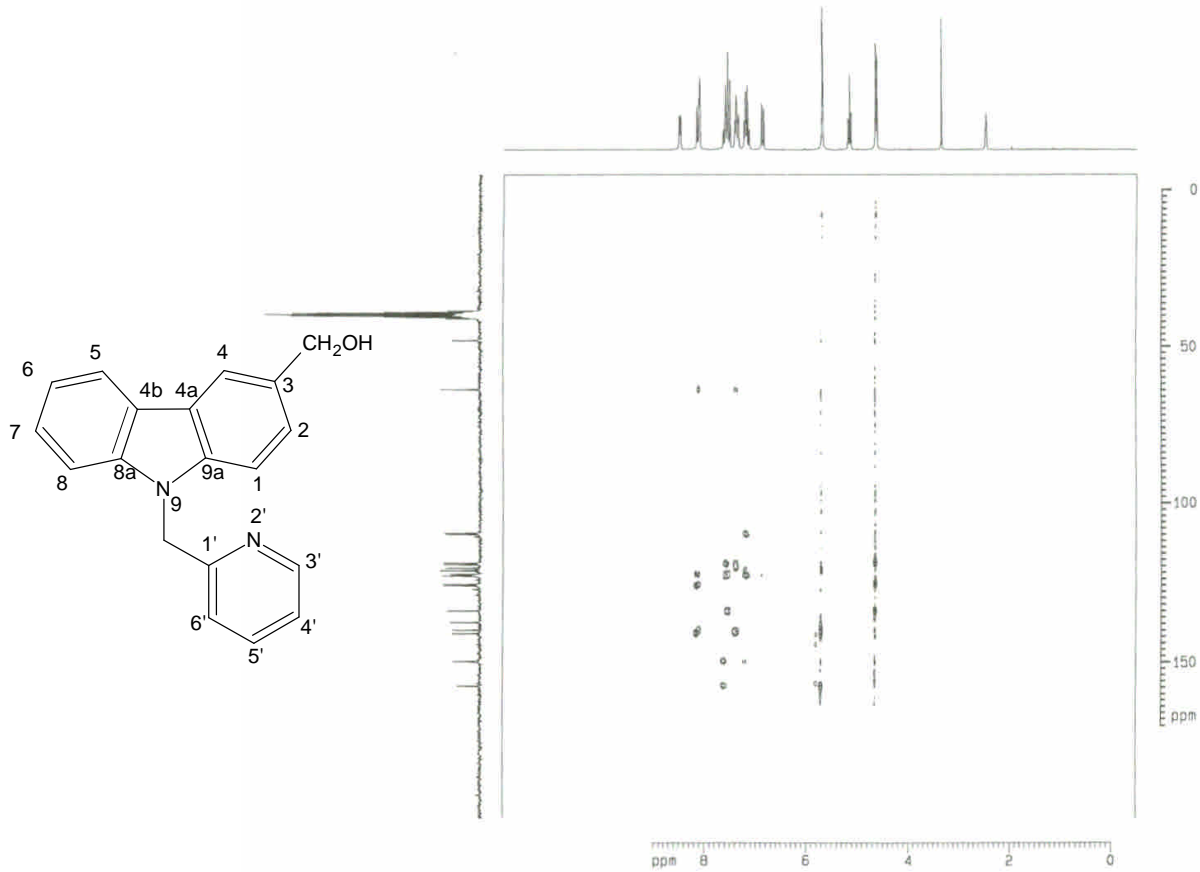


圖 2d-7a 化合物 **2d** 之 HMBC 圖譜(DMSO- $d_6$ , 200 MHz)

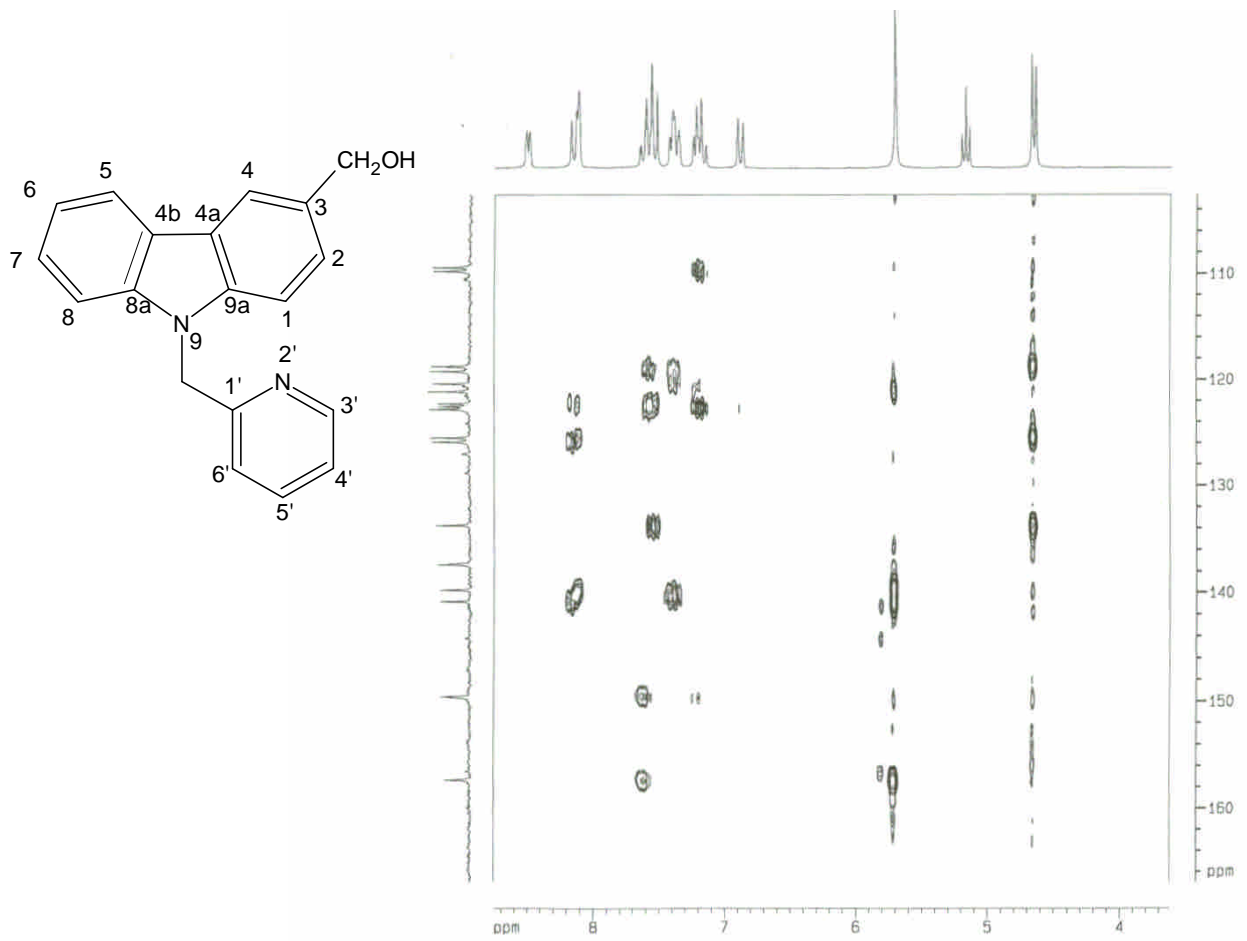


圖 2d-6b 化合物 2d 之 HMBC 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

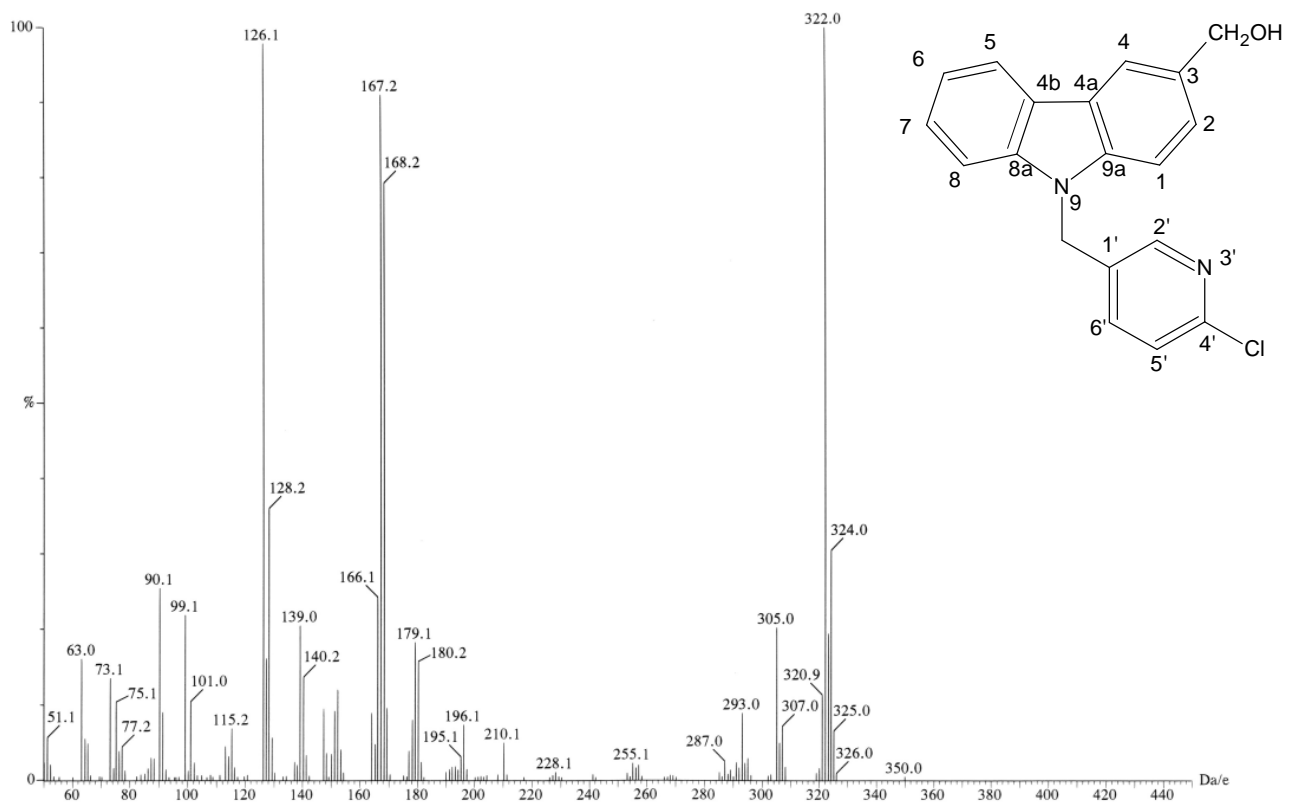


圖 6d-1 化合物 6d 之質譜(EIMS)圖譜

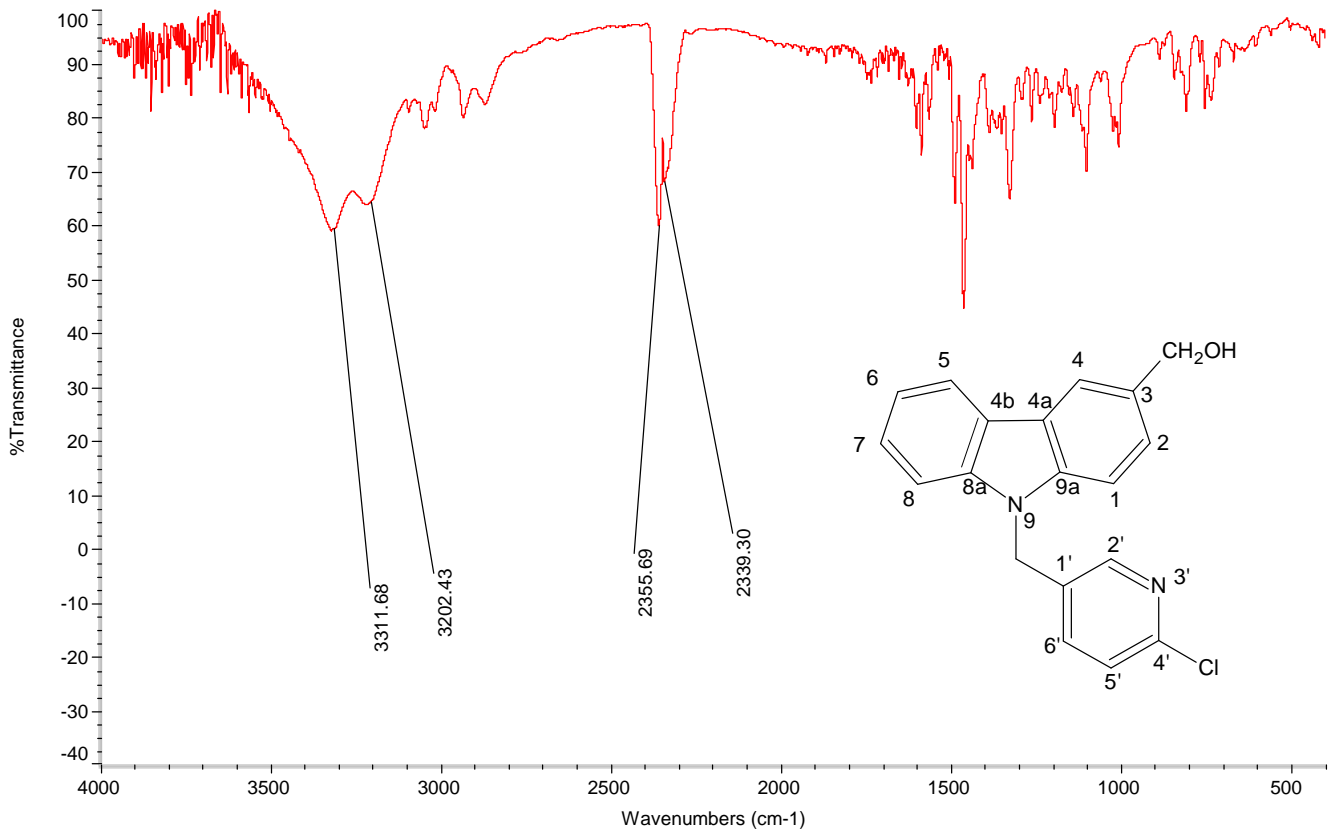


圖 6d-2 化合物 6d 之 IR 圖譜

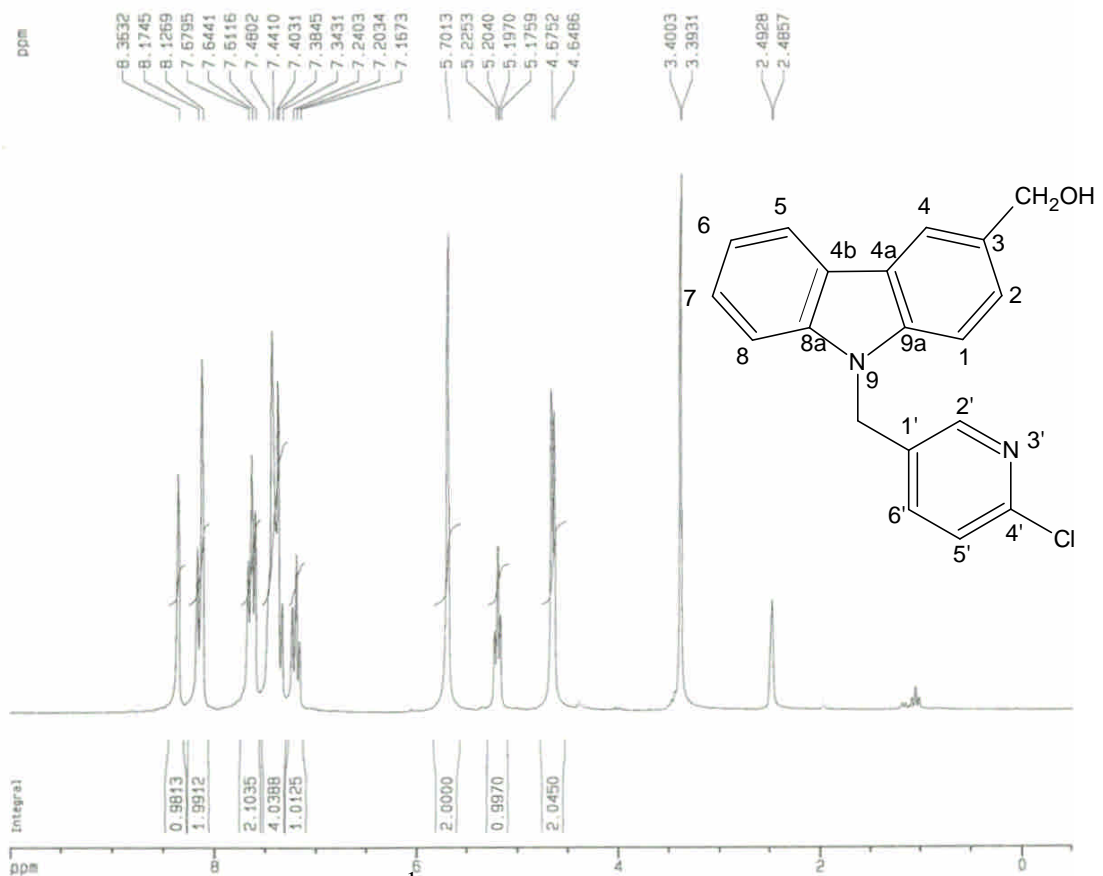


圖 6d-3 化合物 6d 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz)

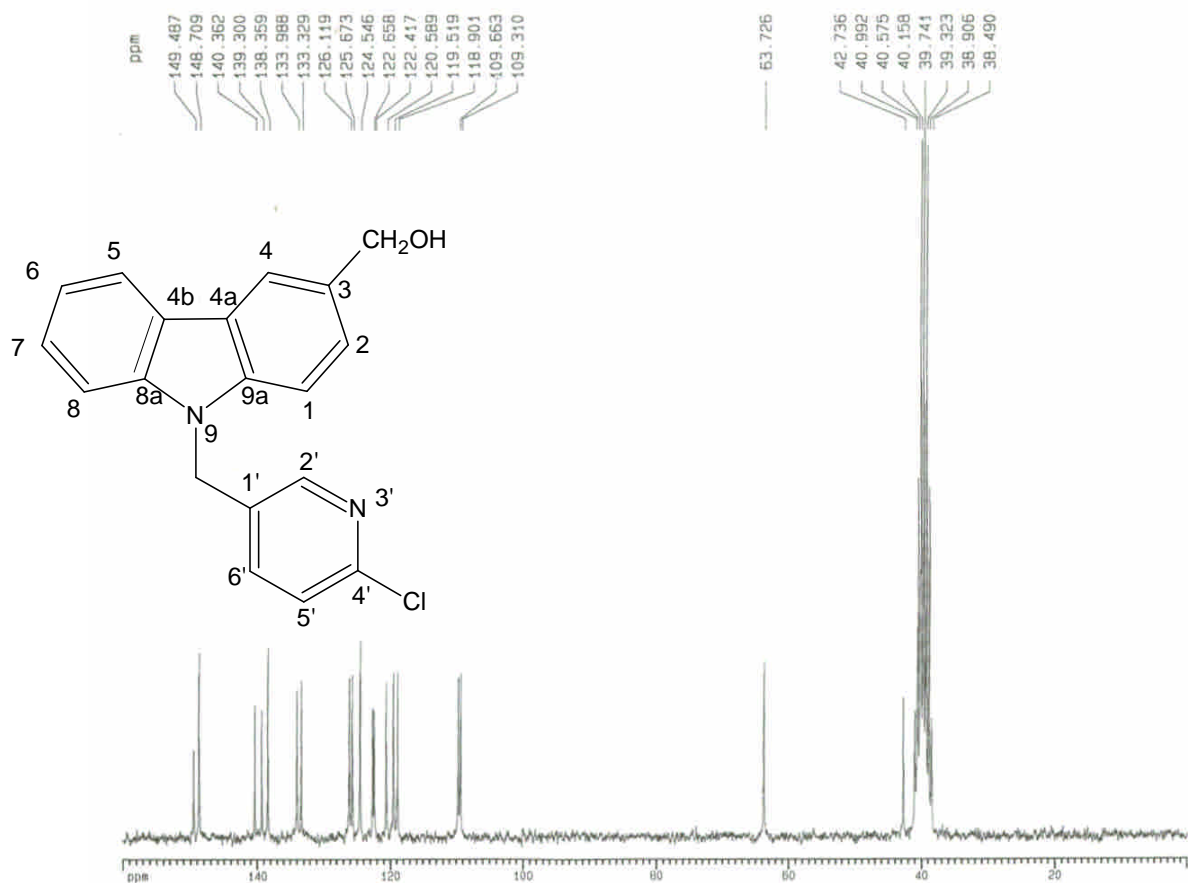


圖 6d-4 化合物 **6d** 之 <sup>13</sup>C-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz)