

東海大學應用化學研究所碩士論文

指導教授：楊定亞 博士

可見光介導反應：由 4-雜環芳香胺基-3-硝基香豆素
合成香豆素/咪唑吡啶稠合雜環化合物

**Visible-Light-Mediated Reactions: Synthesis of
Coumarin/Imidazopyridine-Fused Heterocycles from
4-Heteroaryl-amino-3-nitrocoumarins**

研究生：林品慧 撰

中華民國一零六年 六月

東海大學應用化學研究所碩士論文

指導教授：楊定亞 博士

可見光介導反應：由 4-雜環芳香胺基-3-硝基香豆素
合成香豆素/咪唑吡啶稠合雜環化合物

**Visible-Light-Mediated Reactions: Synthesis of
Coumarin/Imidazopyridine-Fused Heterocycles from
4-Heteroaryl-amino-3-nitrocoumarins**

研究生：林品慧 撰

中華民國一零六年 六 月

東海大學碩士班研究生
論文指導教授推薦書

化學系 碩士班 林品慧 君所提之論文

可見光介導反應：由 4-雜環芳香胺基-3-硝基香豆
素合成香豆素/咪唑吡啶稠合雜環化合物

Visible-Light-Mediated Reactions: Synthesis of
Coumarin/Imidazopyridine-Fused Heterocycles from
4-Heteroaryl-amino-3-nitrocoumarins

係由本人指導撰述，同意提付審查。

指導教授 林品慧 (簽章)

106 年 6 月 30 日

東海大學碩士班研究生
論文口試委員審定書

化學系 碩士班 林品慧 君所提之論文

可見光介導反應：由 4-雜環芳香胺基-3-硝基香豆素
合成香豆素/咪唑吡啶稠合雜環化合物

Visible-Light-Mediated Reactions: Synthesis of
Coumarin/Imidazopyridine-Fused Heterocycles from
4-Heteroaryl-amino-3-nitrocoumarins

論文口試委員會 召集人 郭曉民 (簽章)

委員

劉冠婷

楊金廷

中華民國 106 年 6 月 30 日

謝誌

「實驗室的环境如同小型社會」，這樣一句精闢的見解相信沒有人會反對。碩士三年走來，在研究上，曾遇過挫折、瓶頸、突破與收獲；在小型社會裡，也遇過衝突、摩擦與協調。我一直深信每件事都有它存在的意義，重點是我們經歷這件事有了怎樣的成長？

遙想碩班入學前，我給自己的目標是能夠「獨當一面」。因此努力把握每一次老師給的挑戰，無論是研究或做事，我很珍惜自己能遇見更多沒接觸過的事，除了感謝老師的信任以外，我更希望多些學習機會去磨鍊。另外感謝口試委員趙啟民教授和劉冠妙教授對於本論文的慷慨指點及提醒。

今天我能篤定地走入有機合成的領域，首先要感謝當初我還只是小小專題生時，實驗室的學長林文中、林其輝以及黎冠廷的悉心指導及基礎訓練，後隨楊喻茹學姊繼續磨鍊實驗技術，學長魏豪毅、郭昕銓和學姊蔡佩珊、張家芸、洪若維以及李芄儀的經驗傳授，感謝你們幫我奠下的基石使我能順利成長、茁壯，你們的教誨、指導我至今深深感謝。

碩班生涯中，託吳俊谷學長的磨鍊，使得我深刻體會社會現實的事理。感謝印籍博士後研究員 Dr. Kiran 對於研究上提供的指導及建議；印籍學長 Sammer 和 Sivanna 在英語上的糾正，使我做研究之餘

同時能加強英語程度；同儕郁婷及盛傑的陪伴，使得我在成長的路上並不孤單；還有謝謝一群貼心的學弟妹雅安、家偉、琬琦、筱瑾、皓哲以及筠潔，記得我們一同歡笑、一起努力過。

另外，感謝東海及中興大學貴重儀器中心，在研究上給予的協助；謝謝東海大學理學院晏曉蘭秘書、化學系藍恩慈小姐和化學系助教們各方面的協助及關心。

感謝我的父親、乾媽、乾爹和哥哥支持我完成碩士學位，以及謝謝伴我一路走來的朋友們。

摘要

本論文利用可見光在無催化劑的條件下，將 3-硝基-4-(4-甲基喹啉)香豆素合環形成類似於植物鹼-片螺素系列之骨架。其次我們將一系列 2-胺基吡啶衍生物稠合於香豆素之化合物，再利用可見光促進反應，脫去一分子亞硝酸獲得合環之產物。此系列之合成經由氫譜、碳譜及 X-ray 晶體分析證明結構之正確性，並藉由實驗結果推測其合理之反應機構。另外，發現稠合於香豆素之 2-胺基含氮雜環上若帶有兩個氮原子時，其照光產率皆相當高，其中兩氮原子在鄰位或間位的化合物之照光產物都具有強螢光性質。

Abstract

This thesis mainly described the application of visible light to promote the cyclization of 3-nitro-4-(quinazolin-4-ylmethyl)coumarin to give an alkaloid lamellarin core-like compound in the absence of photosensitizer. A series of 2-aminopyridine- and coumarin-fused derivatives were synthesized via visible light-mediated cyclization of 3-nitro-4-(quinazolin-4-ylmethyl)coumarins and their molecular structures were characterized by ^1H and ^{13}C spectra and X-ray crystal analysis. A possible mechanism for this visible light-mediated cyclization was proposed on the basis of experimental results. In addition, if the 3-nitro-4-(pyridin-2-ylamino)coumarins bear two nitrogen atoms on 2-aminoheterocyclic ring system, the resulting compounds were found to be highly sensitive to visible light and the cyclized products generally exhibit high fluorescent.

目錄

謝誌.....	I
中文摘要.....	III
英文摘要.....	IV
目錄.....	V
圖目錄.....	VI
圖譜目錄.....	VIII
第一章、緒論.....	1
1.1 綠色化學 (Green Chemistry)	1
1.2 光化學 (Photochemistry)	2
1.3 可見光促進反應 (Visible-Light Promoted Reaction).....	4
1.4 硝基苯化合物之光化學反應	7
1.4.1 硝基苯化合物之光化學氧化還原反應	7
1.4.2 硝基苯化合物照光之異構化與電子轉移反應	10
1.5 吡咯嘧啶/香豆素(Coumarin/Pyrrolopyrimidine)與咪唑吡啶/香豆素 (Coumarin/Imidazopyridine)稠合衍生物合成	14
第二章、研究動機.....	17
2.1 設計含 3-硝基-4-(4-甲基喹啉)香豆素結構衍生物作為可見光促進反應之 受質	17
2.2 設計含 3-硝基-4-(2-胺基吡啶)香豆素結構衍生物作為可見光促進反應之受 質	18
第三章、結果與討論.....	21
3.1 設計含 3-硝基-4-(4-甲基喹啉)香豆素結構衍生物作為可見光促進反應之 受質	21
3.2 設計含 3-硝基-4-(2-胺基吡啶)香豆素結構衍生物作為可見光促進反應之受 質	24
第四章、結論.....	46
第五章、實驗部分.....	47
第六章、參考文獻.....	58
第七章、圖譜資料.....	61

圖目錄

圖 1.1、常用之光敏劑：鈦 (Ru^{2+}) 以及銱 (Ir^{3+}) 金屬之錯合物結構	3
圖 1.2、以可見光合成 1,4-dihydropyridine 衍生物 1d	4
圖 1.3、化合物 1e 經可見光反應產生之化合物 1f 和 1g	5
圖 1.4、可見光反應合成化合物 1i	6
圖 1.5、可見光反應合成化合物 1k	6
圖 1.6、2-硝基苯化合物 1l 於溶液中照光進行分子內氫提取反應機構圖	7
圖 1.7、2-Nitrobenzylidene acetals 之光化學反應	8
圖 1.8、Caged ATP 2-硝基苯化合物照光反應機構圖	9
圖 1.9、2-硝基甲苯之光異構化反應	10
圖 1.10、2-Nitrobenzyl enol ethers 之電子轉移光化學反應	11
圖 1.11、二硝基苯基吡啶之質子轉移光化學反應機制	12
圖 1.12、具有生物活性 Lamellarin D、H 以及 N 之結構	14
圖 1.13、具有生物活性之咪唑吡啶 (Imidazopyridine) 衍生物	15
圖 1.14、具有藥物活性之咪唑香豆素 (Imidazocoumarin) 衍生物	16
圖 2.1、化合物 3 經光反應合成香豆素-吡咯-喹啉稠合之衍生物 4	17
圖 2.2、預期化合物 5 可進行光化學反應產生化合物 6	18
圖 2.3、已報導之合成策略期望獲得化合物 11	18
圖 2.4、已報導之化合物 11 合成途徑	19
圖 2.5、預期化合物 9 可進行光化學反應產生化合物 11	19
圖 2.6、預期化合物 14 可進行光化學反應產生化合物 15	20
圖 3.1、化合物 5 之合成途徑以及照光後產物 6	21
圖 3.2、化合物 5 分子內環化形成化合物 6 之反應機構	23
圖 3.3、化合物 9 之合成步驟	24
圖 3.4、合成化合物 9 之反應機構	25
圖 3.5、化合物 9 經由可見光照射獲得化合物 11	25
圖 3.6、化合物 14 合成方法及照光合環化合物 15	26
圖 3.7、化合物 14 及照光合環化合物 15 之 X-ray 單晶繞射結構圖	27
圖 3.8、推測化合物 14 照光形成化合物 15 之反應機構	29
圖 3.9、設計化合物 14 上甲基反應之產物與預期光反應結果	30
圖 3.10、化合物 14 甲基化條件及產物	30
圖 3.11、化合物 14 之核磁共振氫譜圖	32
圖 3.12、化合物 14 甲基化產物 Z/E form 之核磁共振氫譜圖	32
圖 3.13、化合物 14 甲基化條件及產物	33
圖 3.14、乙腈(a)以及 DMF(b)反應條件所獲得之產物核磁共振氫譜圖	34
圖 3.15、利用重氮甲烷對化合物 14 進行甲基化之條件與預期產物	35
圖 3.16、化合物 34a 之核磁共振氫譜圖	35

圖 3.17、化合物 34a 與其異構物形態.....	36
圖 3.18、化合物 14 與重氮甲烷進行甲基化之反應機構推測.....	37
圖 3.19、化合物 32 之核磁共振氫譜圖.....	38
圖 3.20、化合物 32 之照光反應.....	39
圖 3.21、系列衍生物及其合成方法.....	40
圖 3.22、噻唑及咪唑稠合香豆素之衍生物的合成與預期照光產物.....	41
圖 3.23、化合物 44a 之結構與 X-ray 單晶繞射結構圖	42
圖 3.24、化合物 44a 之照光反應及產物 47	43
圖 3.25、推測化合物 44a 形成化合物 47 之反應機構.....	44
圖 3.26、化合物 14 及 15 之螢光放射圖.....	45

圖譜目錄

化合物 19 之氫核磁共振光譜圖.....	61
化合物 20 之氫核磁共振光譜圖.....	62
化合物 5 之氫核磁共振光譜圖.....	63
化合物 9 之氫核磁共振光譜圖.....	64
化合物 9 之碳核磁共振光譜圖.....	65
化合物 14 之氫核磁共振光譜圖.....	66
化合物 14 之碳核磁共振光譜圖.....	67
化合物 42 之氫核磁共振光譜圖.....	68
化合物 43 之氫核磁共振光譜圖.....	69
化合物 43 之碳核磁共振光譜圖.....	70
化合物 51 之氫核磁共振光譜圖.....	71
化合物 6 之氫核磁共振光譜圖.....	72
化合物 11 之氫核磁共振光譜圖.....	73
化合物 15 之氫核磁共振光譜圖.....	74
化合物 15 之碳核磁共振光譜圖.....	75
化合物 45 之氫核磁共振光譜圖.....	76
化合物 46 之氫核磁共振光譜圖.....	77
化合物 47 之氫核磁共振光譜圖.....	78
化合物 33a 或 33b 之氫核磁共振光譜圖-1.....	79
化合物 33a 或 33b 之氫核磁共振光譜圖-2.....	80
化合物 33a-d 之氫核磁共振光譜圖.....	81
化合物 32 之氫核磁共振光譜圖.....	82

第一章、緒論

1.1 綠色化學 (Green Chemistry)

1998 年 Anastas 與 Warner 所提出綠色化學的十二項原則¹，分別為下列：

1. 避免廢料 (Prevention Waste)
2. 發揮最大的原子經濟 (Atom Economy)
3. 合成危害性低的化學物 (Less Hazardous Chemical Syntheses)
4. 設計較安全的化學物 (Designing Safer Chemicals)
5. 使用較安全溶劑和反應條件 (Safer Solvents and Auxiliaries)
6. 增加能源效率 (Design for Energy Efficiency)
7. 使用可再生的原料 (Use of Renewable Feedstocks)
8. 減少衍生物 (Reduce Derivatives)
9. 使用觸媒而非化學當量的試劑 (Catalysis)
10. 設計能分解的化學藥劑和產物 (Design for Degradation)
11. 瞬時分析防污染
(Real-Time Analysis for Pollution Prevention)
12. 降低意外可能性
(Inherently Safer Chemistry for Accident Prevention)

以上綠色與永續原則，已屬化學界的共識，隨著科技逐漸發展，人們了解到汙染環境對於地球甚至對於所有生物都將造成嚴重的傷害。

早在一個世紀以前，Ciamician 提到“光”是一種豐富且可再生的能源²，應用在作為進行化學反應的能量來源，絕對是符合綠色化學的指標。近年在環保意識興起下，化學界積極開發各類光化學反應，此領域將帶領我們走向對環境更加友善的新世代。

1.2 光化學 (Photochemistry)

光化學係屬於化學領域的一個分支，是研究物質藉由吸收紫外光 (波長 100~400 nm)、可見光 (波長 400~750 nm) 或紅外線輻射 (波長 750~2500 nm) 的影響而產生化學效應之領域，此與以溫度作為驅動反應之能量來源有所不同。

在自然界中，最廣為人知的光化學反應即為“光合作用 (Photosynthesis)”，植物經由陽光的能量驅動葉綠體產生化學作用，以獲得生長發育必須的養分。由此例子可知，光化學反應是一個最能與環境共存、共榮，取之不盡且用之不竭的能量來源之一。

由於大部分有機分子本身缺乏可見光之吸收能力，所以在透過光誘導反應 (Light Promoted Reaction) 的過程中，常常必須提供光敏劑 (photosensitizer)³ 促使反應的發生。而鈦 (Ru^{2+}) 以及銱 (Ir^{3+})

金屬之錯合物是現今最被廣泛使用的光敏劑，如圖 1.1。

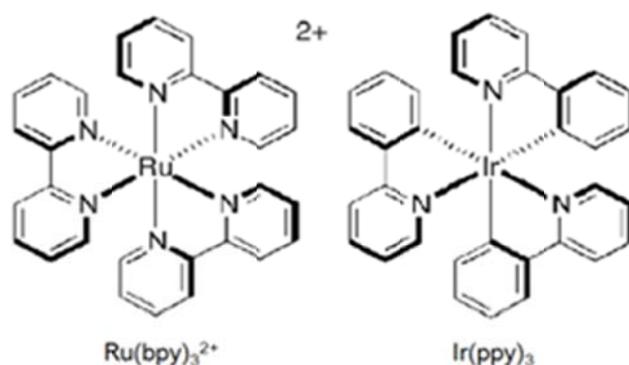


圖 1.1、常用之光敏劑：鈦 (Ru^{2+}) 以及銨 (Ir^{3+}) 金屬之錯合物結構

$\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ 錯合物在作為光敏劑的使用上具以下四項優點：

1. 化學穩定性高
2. 吸收波長於可見光範圍之 $\sim 452 \text{ nm}$
3. 量子效率高 ($\Phi \sim 1$)
4. 同時存在氧化與還原猝滅循環機制

然而 $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ 錯合物在使用上存在著致命缺點，除了高成本外，其具有潛在毒性，對於環境可能造成無法挽回之危害。另外鈦 (Ru) 屬於稀有金屬，未來勢必會面臨原料缺乏的困境。所以若發展成無催化劑即可進行光化學反應的機制，亦或者尋找取代 $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ 金屬催化劑之研發，將會是在未來相當重要的課題。

1.3 可見光促進反應 (Visible-Light Promoted Reaction)

近年來，在使用可見光氧化還原催化於有機分子活化上，雖然只需利用催化量之光敏劑即可反應，但是絕大部分的金屬催化劑都是貴重金屬，而這些貴重金屬在地球上，本來就較為稀少，且價格也逐年攀升。為了符合綠色化學的原則，盡可能地不使用任何催化劑，並利用太陽光作為促動反應之能量來源，直接與化合物作用發揮最大原子效益。故本實驗室近年來致力於設計並合成新型的光敏感化合物，在不需外加金屬催化劑的條件下，照射可見光即可產生化學變化，例如：脫水反應、氧化還原反應等。

2013 年 Ghosh 等人發表⁴，以苯甲醛衍生物 **1a**、乙醯乙酸乙酯 **1b** 及氨氣 **1c** 溶於乙醇溶液中，藉由可見光照射 5 ~ 10 分鐘，可得到 1,4-dihydropyridine 衍生物 **1d** (圖 1.2)。此反應中並未加入任何催化劑促使反應進行，經由照光形成自由基後進行電子轉移，透過電子的重排再與醛類反應，脫水後進行電環反應得到化合物 **1d**。

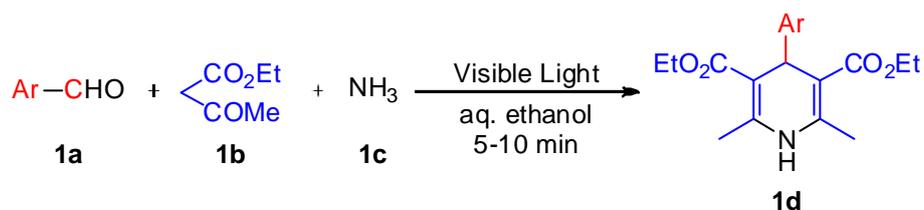


圖 1.2、以可見光合成 1,4-dihydropyridine 衍生物 **1d**

同年本實驗室發表兩篇報導，皆是以可見光促進反應。第一篇是以嘔啞 (perimidine) 為分子骨架的衍生物 **1e**⁵，由於其具有光敏感性質，置於可見光照射可進行兩種不同之光化學反應，分別得到化合物 **1f** 和 **1g** (圖 1.3)。

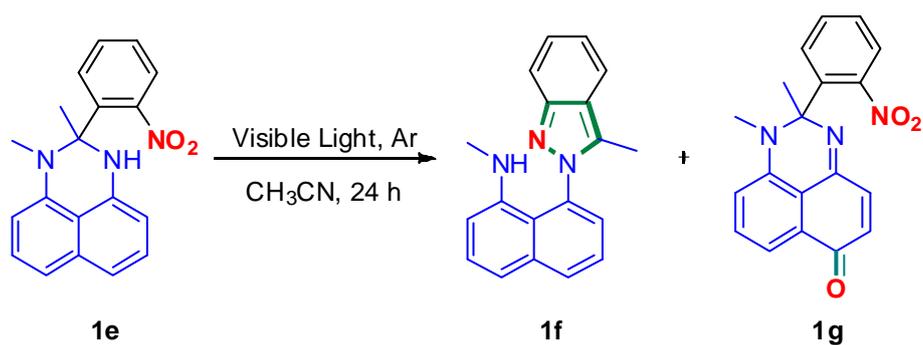


圖 1.3、化合物 **1e** 經可見光反應產生之化合物 **1f** 和 **1g**

進一步研究發現，嘔啞上必須具備無取代的二級胺，並且在相對位置的苯環上具有鄰位的硝基團，照光後才能產生自由基反應並進行光化學重排機制。

本實驗室第二篇相關研究提出將 1,2-二氫喹啉 (1,2-dihydroquinazoline, 化合物 **1h**) 溶於乙腈中，於可見光照射下產生自由基，進行單電子的電荷轉移，iminium oxide 扮演接受電子的角色，再進行質子的轉移後，脫去一當量水分子，得到喹啉衍生物 **1i** (圖 1.4)。⁶

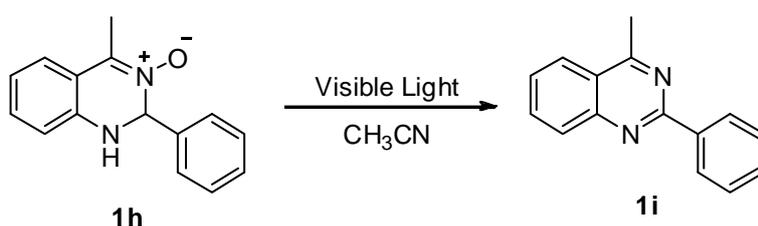


圖 1.4、可見光反應合成化合物 **1i**

2016 年本實驗室延續先前之研究，將 1,2-二氫喹啉上的二級胺改為三級胺化合物 **1j**，此改變將阻礙原先照光後的水合過程，進而脫去甲烷分子，得到喹啉酮化合物 **1k** (圖 1.5)。⁷

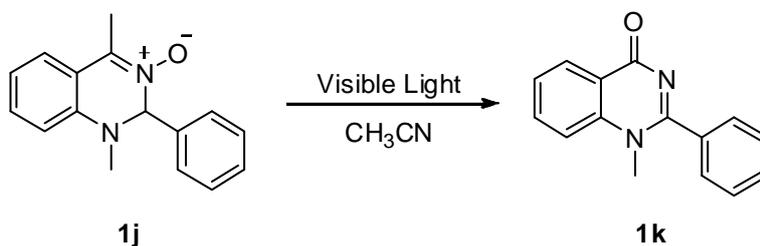


圖 1.5、可見光反應合成化合物 **1k**

1.4 硝基苯化合物之光化學反應

文獻中發現具有鄰位硝基苯架構的化合物會呈現出容易與鄰近苯基的原子進行光化學反應的特性，主要可區分為兩類：一為涉及硝基所參與的光氧化還原反應使鄰近結構進行氧化，而硝基本身還原成亞硝基。另一類型則包括了異構化反應及分子內電子轉移所產生的反應。

1.4.1 硝基苯化合物之光化學氧化還原反應

1985 年 Yip 與 Gravel 合作的團隊報導⁸了以 singlet 自由基中間體進行溶液中的分子內氫提取反應，由圖 1.6 顯示鄰位硝基苯 **1l** 經過照光可產生分子內的質子轉移，並進行氧化還原而產生鄰位亞硝基化合物 **1q**。

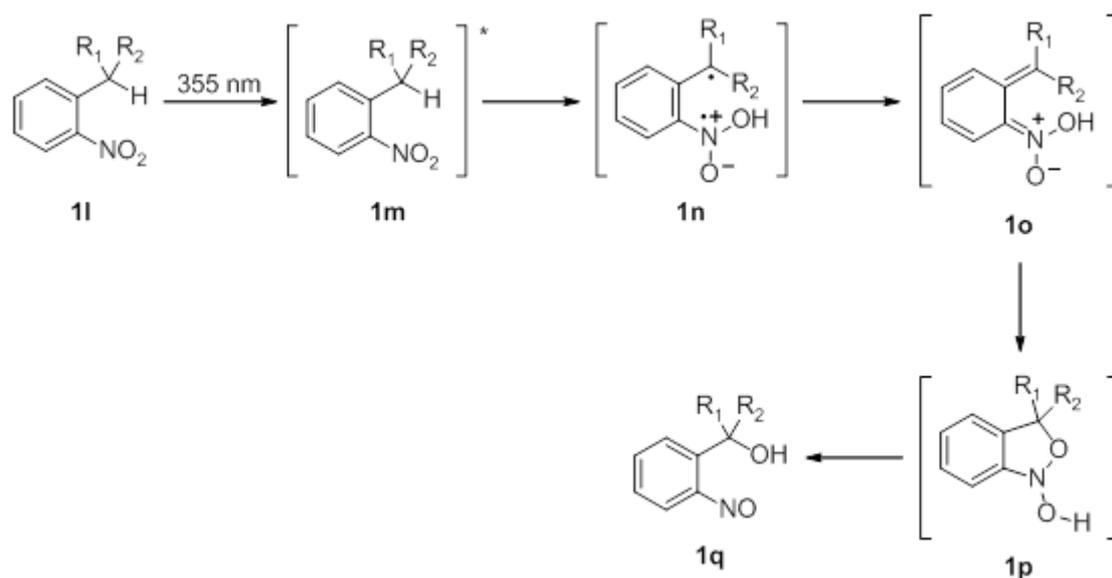


圖 1.6、2-硝基苯化合物 **1l** 於溶液中照光進行分子內氫提取反應機構圖

第二個例子為以 2-硝基亞苄基縮醛化合物 **1r** 照光⁹ (圖 1.7)，進行了分子內硝基的光還原反應，產生 2-亞硝基苯甲酸酯衍生物 **1s** 與 **1t**。此反應進一步可運用於還原劑存在下之雙醇化合物一鍋化反應時的保護基。

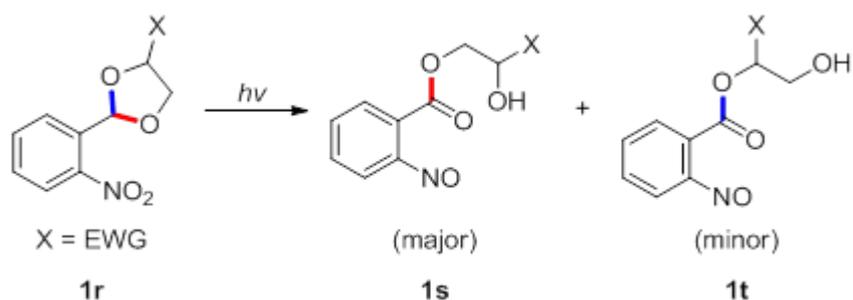


圖 1.7、2-Nitrobenzylidene acetals 之光化學反應

另外，2-硝基苯的功能在有機合成、生物化學 (caged 化合物) 與 photolithography (DNA microarrays) 等方面應用最廣的是藉由光移去 (photoremovable) 保護基。圖1.8例舉另一種2-硝基苯衍生物經過照光進行硝基的氧化還原反應機構¹⁰，以乙基-2-硝基苯基ATP化合物**1u**在水溶液下照光，加以酸催化的速率決定步驟進行ATP光解而得到2-亞硝基苯乙酮**1z**，即完成Caged ATP去保護過程。

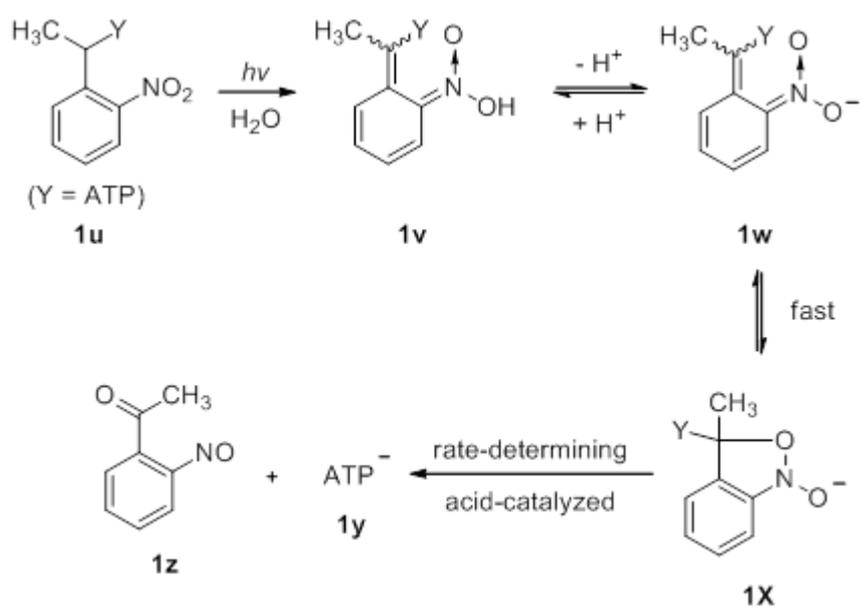


圖 1.8、Caged ATP 2-硝基苯化合物照光反應機構圖

1.4.2 硝基苯化合物照光之異構化與電子轉移反應

上述 Jakob Wirz 團隊的 2-硝基苯化合物的光化學反應研究中，亦提出 2-硝基甲苯的光異構化反應¹⁰，圖 1.9 中化合物 **2a** 照光後甲基上的氫進行光異構化轉移至硝基形成 **2b**，與 **2c** 具有 $pK_a=3.6$ 的解離平衡常數。

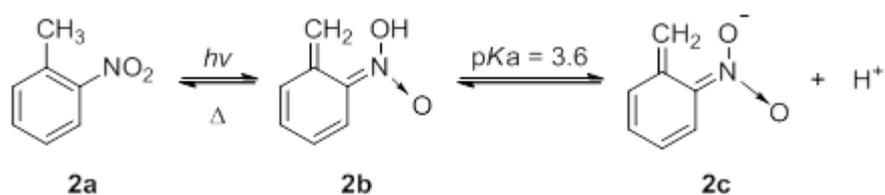


圖 1.9、2-硝基甲苯之光異構化反應

圖 1.10 亦提出 2-硝基苯甲基烯醇醚的光化學反應機構¹¹，達成氧化性碳—碳鍵的裂解。在照光下化合物 **2d** 發生單電子轉移 (Single-Electron Transfer, SET) 形成兩性離子雙自由基中間體 **2e**，接著進行三態 (triplet) 氧分子的誘捕得到過氧化物兩性離子雙自由基 **2f**，經過分子內逆向電子轉移 (Back Electron Transfer, BET) 產生四環化合物 **2g**，最後碳—碳鍵與氧—氧鍵電子轉移並完成氧化性烯類裂解得到甲酸 2-硝基苯甲基酯 **2i** 與酮類化合物 **2h**。

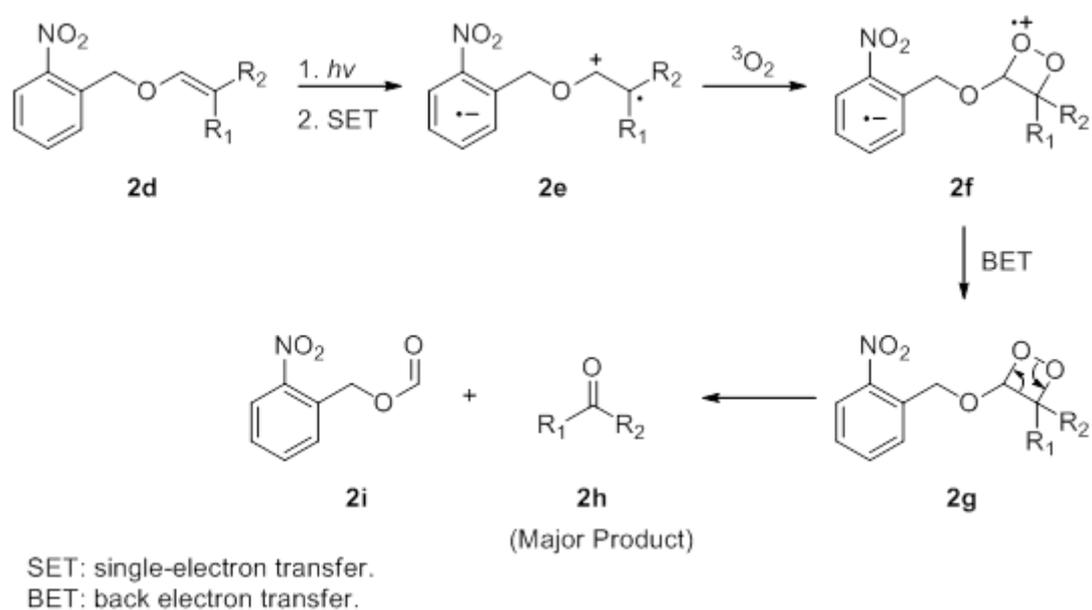


圖 1.10、2-Nitrobenzyl enol ethers 之電子轉移光化學反應

在此光化學反應中，2-硝基苯雖維持原有結構但確實在電子轉移過程扮演關鍵角色。

在 2004 年 Ohashi¹² 運用 2-硝基苯的光化學敏感性所設計的 dinitrobenzylpyridines (DNBP) 化合物 **2k** 已證實具有光致變色性質，圖 1.11 顯示其光致變色機制為由光誘發介於硝基、吡啶 (pyridine) 與苄基間的質子轉移。由化合物 **2k** 經照光以硝基自苄基上取得質子得到 **2j**，或是以吡啶上氮原子同樣得到鄰近苄基上之氫產生 **2l** 結構。此研究中報導了光致變色反應機構涉及自由基中間體的生成，並且於光化學反應過程中，有數個官能基參與導致光疲勞性質不佳，並單離出四個由光反應生成之副產物。2-硝基苯可經電子轉移特性結合自由基的反應機制提供了有機光致變色材料應用的可能性。

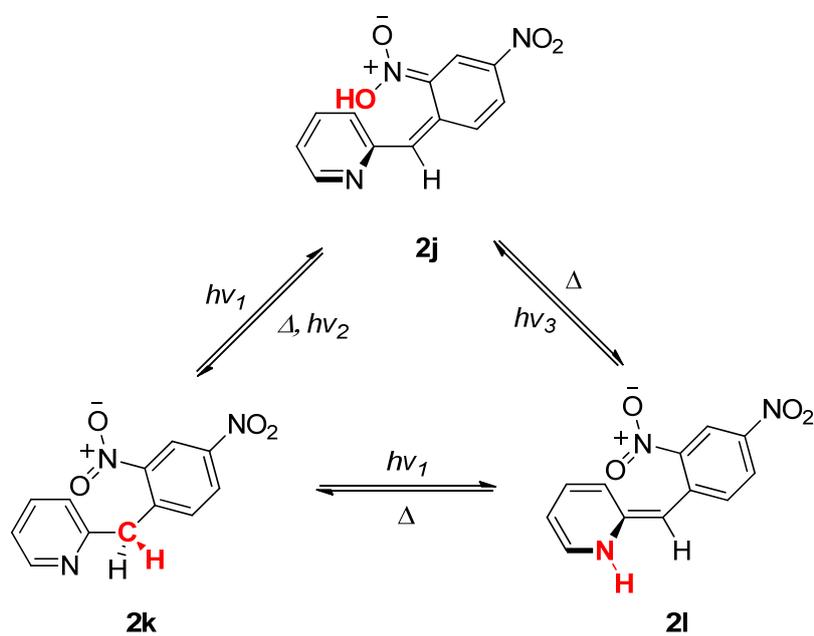


圖 1.11、二硝基苯基吡啶之質子轉移光化學反應機制

上述具備 2-硝基苯的分子確實容易經由光誘發後與分子內之鄰近官能基進行化學反應，但與胺基的交互作用在相關研究上並不常見。

而本實驗室以往發表多篇以香豆素(coumarin)為主體所衍生的化合物，此系列具有氧化還原開關、光致變色物、熱致變色物、光敏感等特殊性質。故本論文提出將苜基改以香豆素為主體，並且將吡啶改為 2-胺基吡啶(2-aminopyridine)，探討此系列衍生物具有光敏感性質，盼望未來應用於設計有機光敏劑分子。

1.5 吡咯嘧啶/香豆素(Coumarin/Pyrrolopyrimidine) 與咪唑吡啶/香豆素(Coumarin/Imidazopyridine)稠 合衍生物合成

已知生物鹼 lamellarin 系列衍生物¹³ (圖 1.12) 具有相當多樣化的生物活性，例如，lamellarin D¹⁴ (化合物 **2m**) 不僅能夠抵制腫瘤細胞的細胞活性，亦能夠有效地作為拓撲異構酶 I (Topoisomerase I) 的抑制劑¹⁵；lamellarin H¹⁶ (化合物 **2n**) 是可抵制傳染性軟疣病毒 (Molluscum contagiosum virus) 的抗病毒劑；lamellarin N¹⁷ (化合物 **2o**) 則可有效抑制蛋白質激酶 (protein kinases) 的活性。

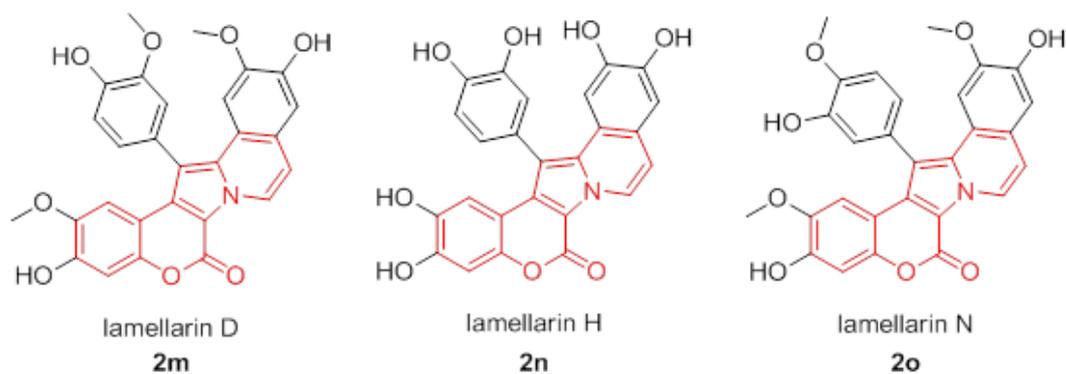


圖 1.12、具有生物活性 Lamellarin D、H 以及 N 之結構

除了 lamellarin 系列衍生物，近二十年來，隨著咪唑吡啶¹⁸ (imidazopyridine) 結構之合成方法日趨成熟，遂得以探究其各種衍生物在藥理學上之多樣化性質，圖 1.13 列舉的是含有咪唑吡啶 (imidazopyridine) 結構之衍生物之藥物應用，如：作為抗焦慮藥物的 Alpidem¹⁹(化合物 **2p**)、用於治療失眠之藥物的 Zolpidem²⁰(化合物 **2q**) 以及具有抗癌活性的化合物 **2r**²¹。

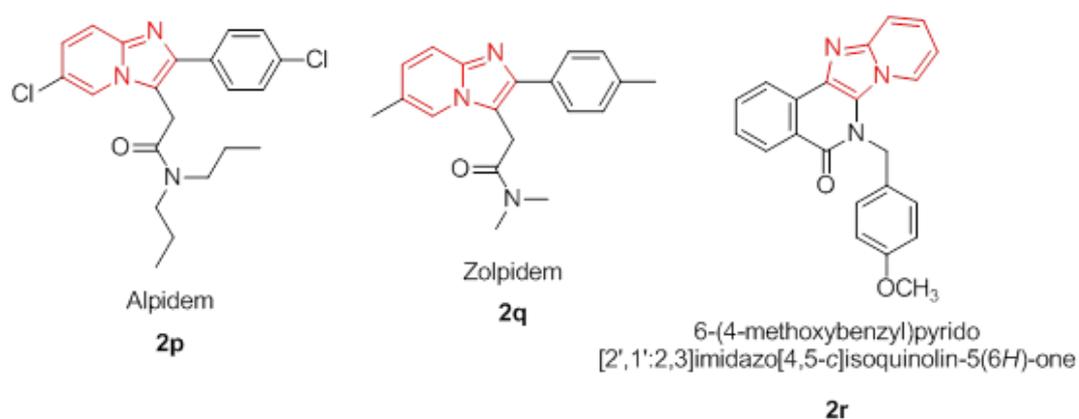


圖 1.13、具有生物活性之咪唑吡啶 (Imidazopyridine) 衍生物

2014 年 Kaushik-Basu 與 Yogeeswari 合作的團隊共同發表關於香豆素(Coumarin) 稠合咪唑(Imidazole) 之潛在藥物活性研究²² (圖 1.14)。經過實驗證明，化合物 **2s** 對於 Rho 相關蛋白激酶 (Rho-Associated protein Kinase)的抑制具有正向之結果。

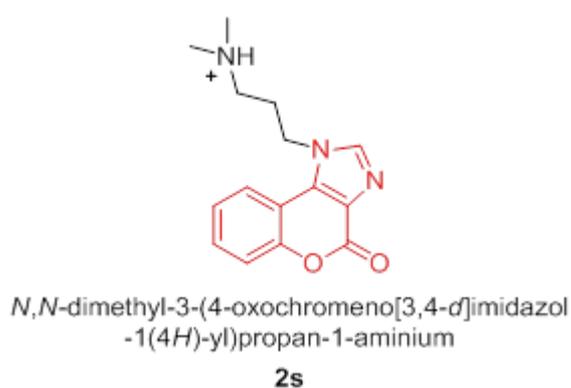


圖 1.14、具有藥物活性之咪唑香豆素 (Imidazocoumarin) 衍生物

有鑑於以上重複之特殊結構所具備之多種藥理學特性，合成含有咪唑吡啶 (Imidazopyridine) 以及咪唑香豆素 (Imidazocoumarin) 結構之系列衍生物，將有望成為未來之藥物研發新趨勢。

第二章、研究動機

2.1 設計含 3-硝基-4-(4-甲基喹啉)香豆素結構衍生物作為可見光促進反應之受質

本實驗室於 2016 年發表了由香豆素與 2-甲基喹啉 (2-methylquinoline) 稠合之衍生物(化合物 **3**)藉由照光反應形成自由基進行分子內氫轉移後，脫去一分子亞硝酸，進而得到香豆素-吡咯-喹啉(coumarin-pyrrole-quinoline)稠合之衍生物 **4**(圖 2.1)。²³

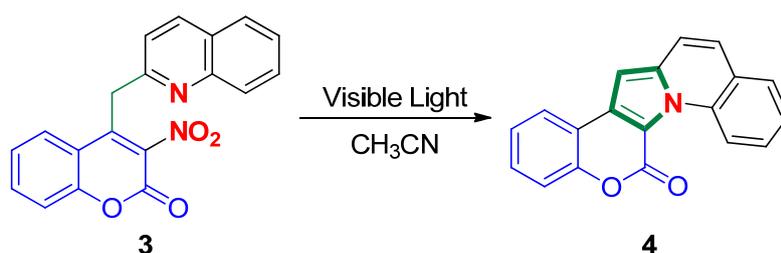


圖 2.1、化合物 **3** 經光反應合成香豆素-吡咯-喹啉稠合之衍生物 **4**

此研究結果證明硝基苯與 sp^2 氮經過照光反應後會形成吡咯 (pyrrole) 的結構，我們對此感到高度的興趣，故期待研究增加雜原子數量亦具有光敏感性質。為此我們設計出化合物 **5**，欲確認增加一個氮原子的 4-甲基喹啉 (4-methylquinazoline) 不會影響與硝基苯藉由光反應之合環過程 (圖 2.2)。

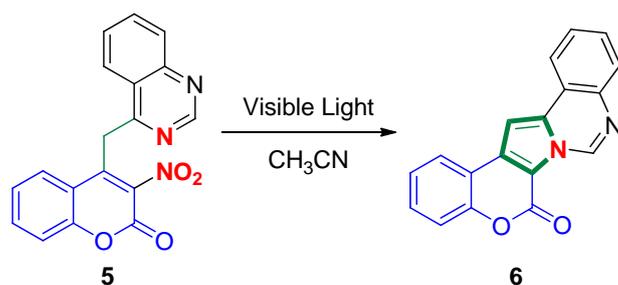


圖 2.2、預期化合物 5 可進行光化學反應產生化合物 6

2.2 設計含 3-硝基-4-(2-胺基吡啶)香豆素結構衍生物作為可見光促進反應之受質

誠如緒論所言，咪唑吡啶(Imidazopyridine)以及咪唑香豆素(Imidazocoumarin) 結構的衍生物極可能具有高利用價值之生物活性。早在 1996 年，Tabakovic 團隊²⁴ 已察覺其潛在價值，試圖將 2-胺基吡啶 (2-aminopyridine, 化合物 8) 稠合於香豆素上，經過化合物 10 之中間物獲得合環之產物 11(圖 2.3)。

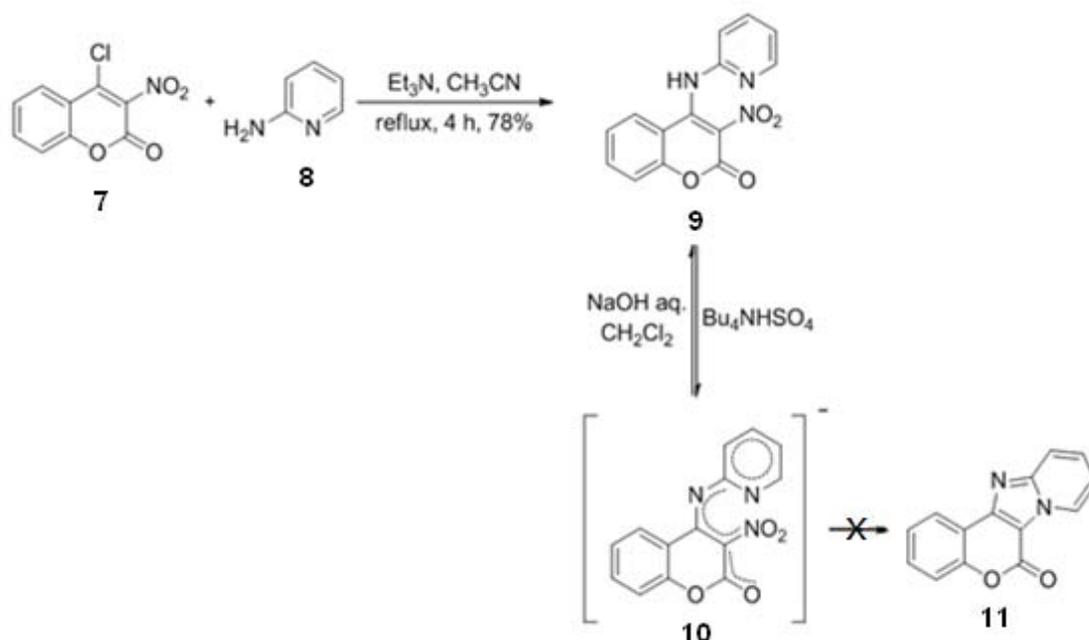


圖 2.3、已報導之合成策略期望獲得化合物 11

在 2016 年，Fan 和 Zhang 共同研究發表²⁵ 關於 chromeno[4',3':4,5]imidazo[1,2-a]pyridin-6-one (化合物 **11**) 的合成方法 (圖 2.4)。其合成策略是以 2-溴基苯甲醯基溴甲烷 (2-bromophenacyl bromide, 化合物 **12**) 與 2-胺基吡啶 (化合物 **8**) 稠合建立咪唑 (Imidazole) 部分 (化合物 **13**)，接著藉由鈀 (Palladium) 金屬催化合環，形成香豆素骨架 (化合物 **11**)。

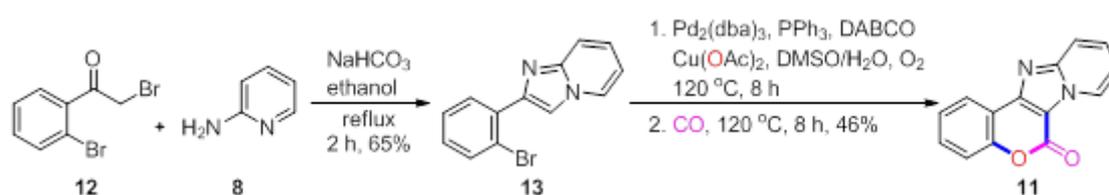


圖 2.4、已報導之化合物 **11** 合成途徑

而我們期望承接化合物 **6** 之合成策略，進而擴大可見光促進反應之適用範圍。故改變前者 Fan 和 Zhang 團隊之合成途徑，設計先將 2-胺基吡啶 (化合物 **8**) 稠合於香豆素之四號位置，再利用光化學反應合環形成咪唑的部分，獲得化合物 **11** (圖 2.5)。

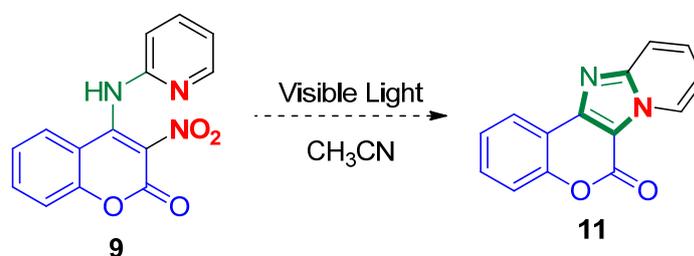


圖 2.5、預期化合物 **9** 可進行光化學反應產生化合物 **11**

並試圖合成其他同時具有硝基苯以及 sp^2 氮特徵之衍生物，期望利用相同之可見光促反應產生合環之產物，例如圖 2.6。

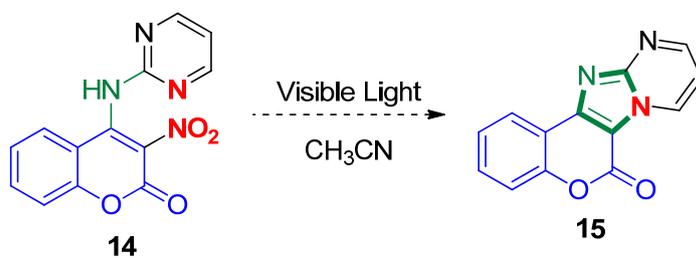


圖 2.6、預期化合物 **14** 可進行光化學反應產生化合物 **15**

第三章、結果與討論

3.1 設計含 3-硝基-4-(4-甲基喹啉)香豆素結構衍生物作為可見光促進反應之受質

根據本實驗室 2016 年所發表²³，在無需光敏劑的條件下，成功藉由可見光促進香豆素-吡咯-喹啉之稠合，因此設計香豆素與 4-甲基喹啉 (4-methylquinazoline, 化合物 **20**) 稠合之衍生物 **5**，並預期具有潛在光敏感性質。合成途徑如圖 3.1 所示，第一部分將製備帶有硝基及氯基取代的化合物 **7**，第二部分是合成 4-甲基喹啉 (化合物 **20**)，接著將兩化合物耦合形成化合物 **5**，最後進行照光反應。

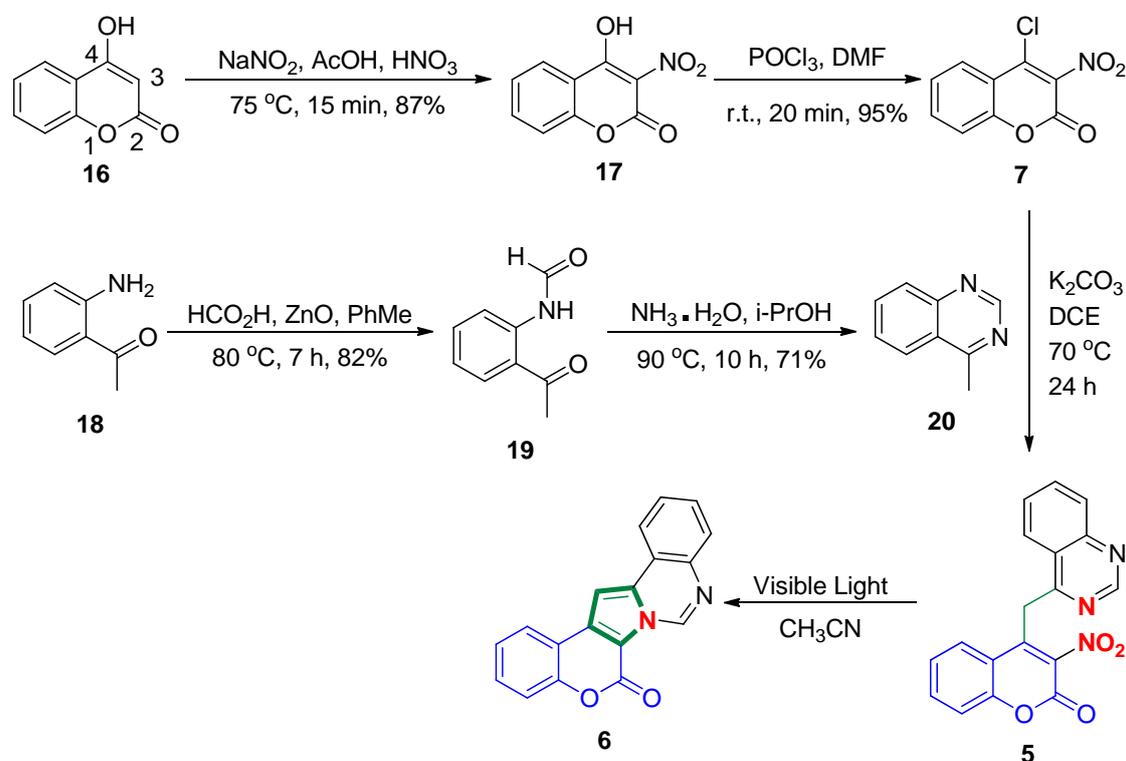


圖 3.1、化合物 **5** 之合成途徑以及照光後產物 **6**

第一部分首先將購得之 4-羥基香豆素 (化合物 **16**) 進行 3 號位置硝基取代，將化合物 **16** 溶於醋酸後加入亞硝酸鈉，接著慢慢滴加入硝酸並加熱至 75 °C 得到化合物 **17**。第二步將化合物 **17** 進行 4 號位置羥基氯化，在冰浴下預先混合三氯化磷以及二甲基甲醯胺 (Dimethylformamide, DMF)，再滴加入溶於 DMF 的化合物 **17**，最後摻入冰水終止反應，即可得到化合物 **7**。

第二部分依據 2013 年文獻²⁶報導方法，製備 4-甲基喹啉 (化合物 **20**)。第一步以購得的 2-actylaniline (化合物 **18**) 和氧化鋅混合於甲苯後，逐滴加入甲酸，加熱至 80 °C 反應得到 2-acetylformanilide (化合物 **19**)。第二步將所得的化合物 **19** 與氨水及異丙醇置入密封管 (sealed tube)，在 90 °C 下進行反應，合成得化合物 **20**。最後將化合物 **7** 以及化合物 **20** 進行耦合反應，使化合物 **20** 溶於 1,2-二氯乙烷後加入碳酸鉀，接著加入化合物 **7** 並加熱至 70 °C 反應，即可得到預期具有光敏感性質之化合物 **5**。

化合物 **5** 經由核磁共振氫譜圖證實結構正確性，故進行下一步光化學反應。將化合物 **5** 溶於乙腈後，以可見光照射 (23 瓦家用省電燈泡)，可反應生成化合物 **6**。此步驟進行之光化學反應，反應機構 (圖 3.2) 將如同本實驗室 2016 年所發表之論述。²³

首先光敏感化合物 **5** 藉由可見光誘發分子內氫轉移，氫原子從亞甲基轉移至硝基上的氧原子，形成雙自由基化合物 **21**，電子經由非定域化形成化合物 **22**，接著進行分子內環化形成 isoxazol-2(5H)-ol 衍生物 **23**，然後香豆素上 3 號碳受到喹啉(quinazoline)上親核性的氮攻擊，形成關鍵性的 C-N 鍵(化合物 **24**)，最後脫去硝基使吡咯(pyrrole)芳香化形成化合物 **6**。

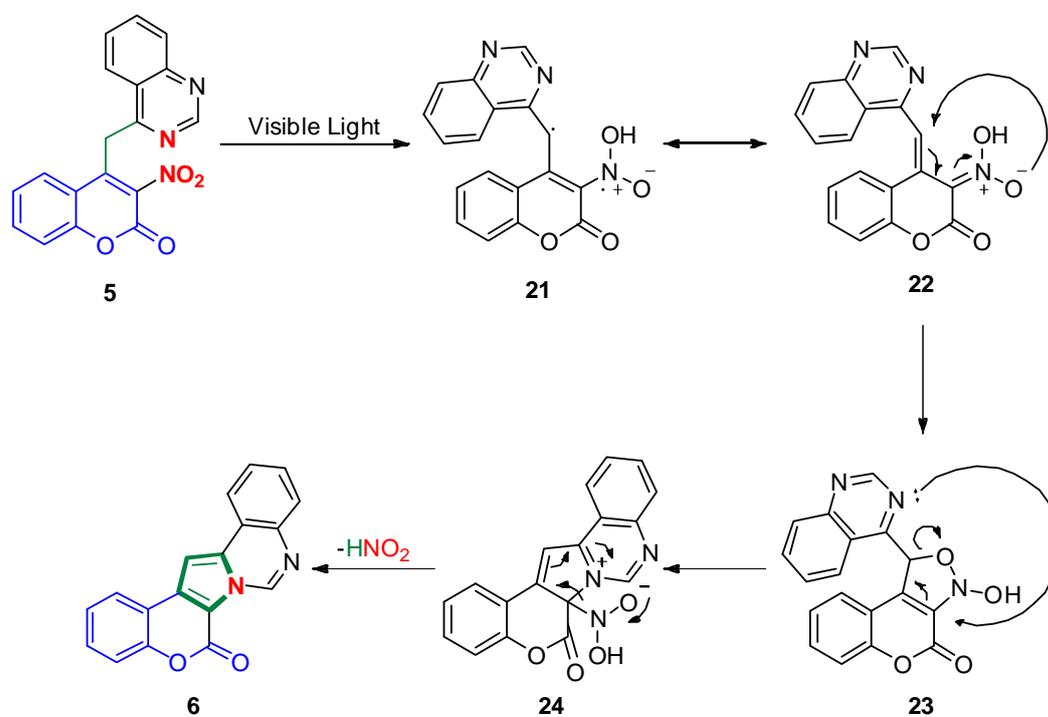


圖 3.2、化合物 **5** 分子內環化形成化合物 **6** 之反應機構

此研究結果證實，硝基苯與 sp^2 氮原子經過照光反應後會形成吡咯的結構，且如預期使用多一個氮原子的喹啉稠合於香豆素之結構，並不影響此光化學反應的進行。

3.2 設計含 3-硝基-4-(2-胺基吡啶)香豆素結構衍生物 作為可見光促進反應之受質

如同緒論所提及，此類咪唑/香豆素稠合衍生物將具有潛在之生物活性，而我們更進一步地希望發展利用綠色化學的合成方式，簡單、有效率地獲得這些未來可能成為高價值用途之化合物。

將購得之 2-胺基吡啶化合物 **8** 溶於乙腈加入三乙胺後，再加入化合物 **7** 加熱至 80 °C 反應，即可得到化合物 **9**(圖 3.3)。

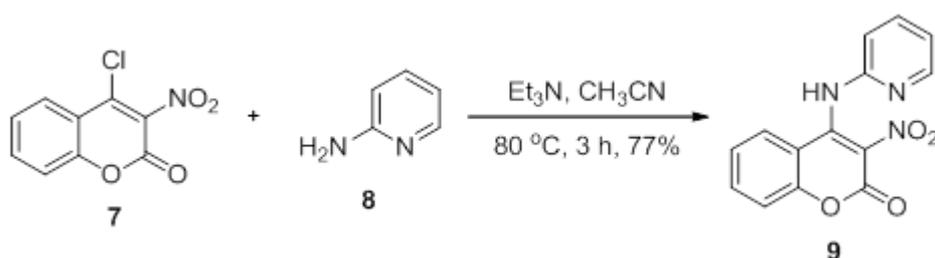


圖 3.3、化合物 **9** 之合成步驟

經核磁共振氫譜圖證實化合物 **9** 結構正確，以下將進行反應機構之探討。

化合物 **8** 胺基氮上的孤對電子對攻到香豆素(化合物 **7**)四號位置碳上，形成氮帶正價的化合物 **25**，此時三乙胺(化合物 **26**)上的孤對電子抓走一個氫使氮原子趨於穩定(化合物 **27**)，而帶負價的氧將電子打回香豆素主體並脫去氯離子，進而形成化合物 **9**(圖 3.4)。

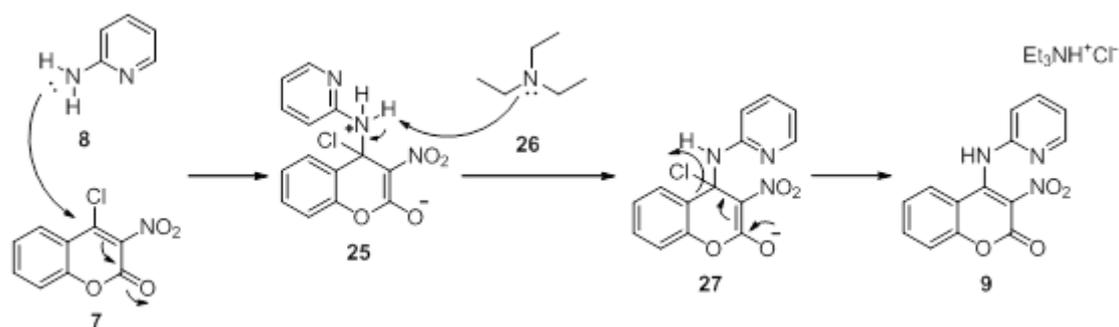


圖 3.4、合成化合物 **9** 之反應機構

將化合物 **9** 溶於乙腈置於可見光 (23 瓦家用省電燈泡) 下照射，觀察發現雖然化合物 **9** 溶液在顏色上沒有顯著改變，但由點 TLC 片發現有新的主要化合物產生，即為化合物 **11** (圖 3.5)。本研究設計合成化合物 **11** 之總產率為 60%，有別於 2016 年文獻²⁵報導之總產率 30%，此合成策略大幅提升高潛在應用價值化合物 **11** 之總產率。

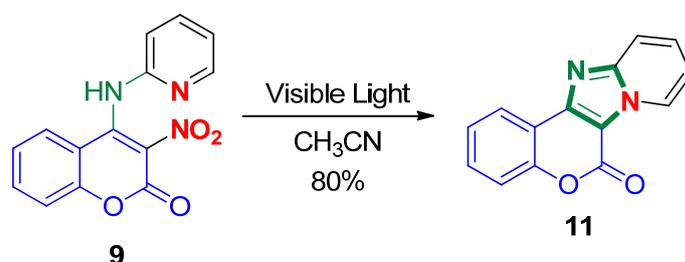


圖 3.5、化合物 **9** 經由可見光照射獲得化合物 **11**

先前探討喹啉/香豆素稠合化合物之光反應機制為自由基反應，故我們亦將化合物 **9** 進行電子順磁共振 (Electron Paramagnetic Resonance, EPR) 之檢測，確認是否為相同的反應機制。但結果不如預期，並沒有偵測到 EPR 的訊號，故推測可能不是自由基反應。

接著我們將原先的 2-氨基吡啶 (2-aminopyridine, 化合物 **8**) 改成 2-氨基嘓啶 (2-aminopyrimidine, 化合物 **28**)，在相同條件下進行反應，順利取得化合物 **14**，經由可見光照射後，即可獲得轉換率 99% 之化合物 **15** (圖 3.6)。

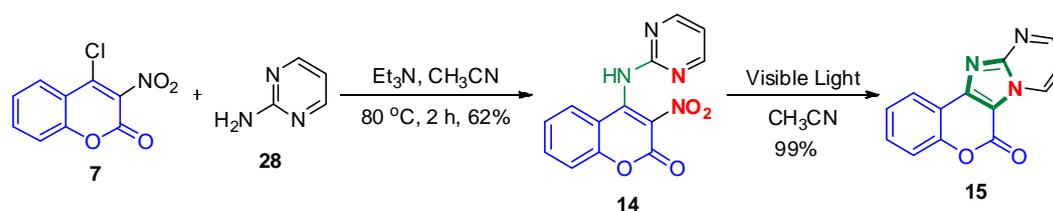


圖 3.6、化合物 **14** 合成方法及照光合環化合物 **15**

值得一提的是，化合物 **14** 不僅轉換成合環化合物 **15** 的產率高，且對於“光”可說是相當地敏感！當我們點 TLC 片以沖提液跑完片後，僅在手提式紫外光燈 (UV light) 下照射幾秒鐘，在 TLC 片上即可由無螢光性質的化合物 **14** 轉變成具有強螢光性質的化合物 **15**。而化合物 **14** 如同化合物 **9**，並未偵測到 EPR 訊號。另外我們經過單晶繞射結構圖證實化合物 **14** 及化合物 **15** 結構與預期相符合(圖 3.7)。

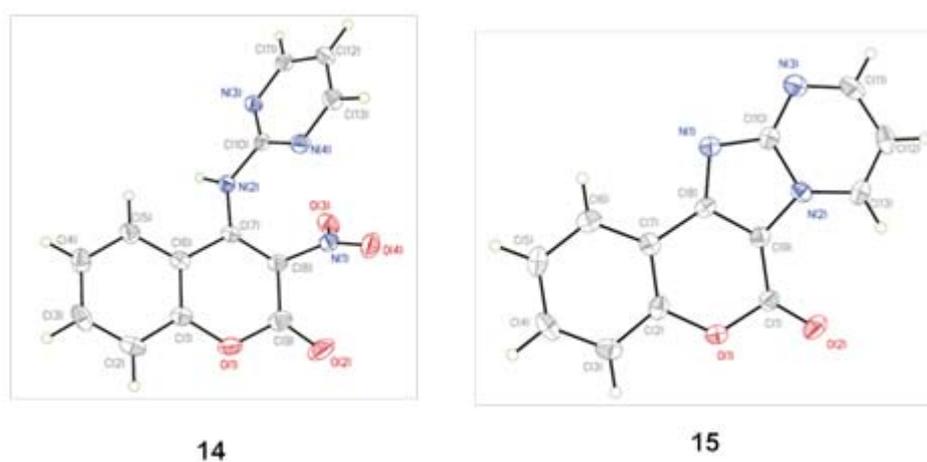


圖 3.7、化合物 **14** 及照光合環化合物 **15** 之 X-ray 單晶繞射結構圖

由於接連兩個照光前之化合物 **9** 及化合物 **14** 皆無偵測到 EPR 訊號，此結果僅能推測我們設計的可見光促進反應所造成之分子內合環情形，其反應機構「可能並非」自由基反應，但尚無法作為直接證據。為了更進一步確認照光後是否具有自由基的產生，我們設計在反應中加入 TEMPO (2,2,6,6-Tetramethyl-1-piperidinyloxy)，目的在於若反應有自由基產生時，TEMPO 會與自由基產生作用，導致反應無法繼續進行。

首先將化合物 **14** 溶於乙腈，平均地分為兩份，即可確保兩份溶液濃度相同，並在其中一份加入 1.0 當量之 TEMPO，同時置於可見光下反應。

經觀察比較發現，即使在含有 TEMPO 的存在下進行照光，對於反應的進行絲毫未受到影響，此意即無論 TEMPO 的有無，照光合環的反應速率與產率均未受到影響，仍可完全轉換至化合物 **15**。

根據 TEMPO 實驗結果，我們更加確信此照光合環之反應機構將不同於先前以甲基稠合於香豆素照光合環之研究，故在此提出非自由基之反應機構。首先化合物 **14** 藉由照光誘發香豆素 3 號位置的硝基去抓胺基上的氫，進行[1,5]分子內質子轉移形成化合物 **29**，接著經由分子內環化形成 oxadiazol-2(5H)-ol 衍生物 **30**，然後香豆素上 3 號碳受到嘓啶 (pyrimidine) 上親核性的氮攻擊，形成關鍵性的 C-N 鍵(化合物 **31**)，最後脫去硝基使咪唑 (imidazole) 芳香化形成化合物 **15** (圖 3.8)。

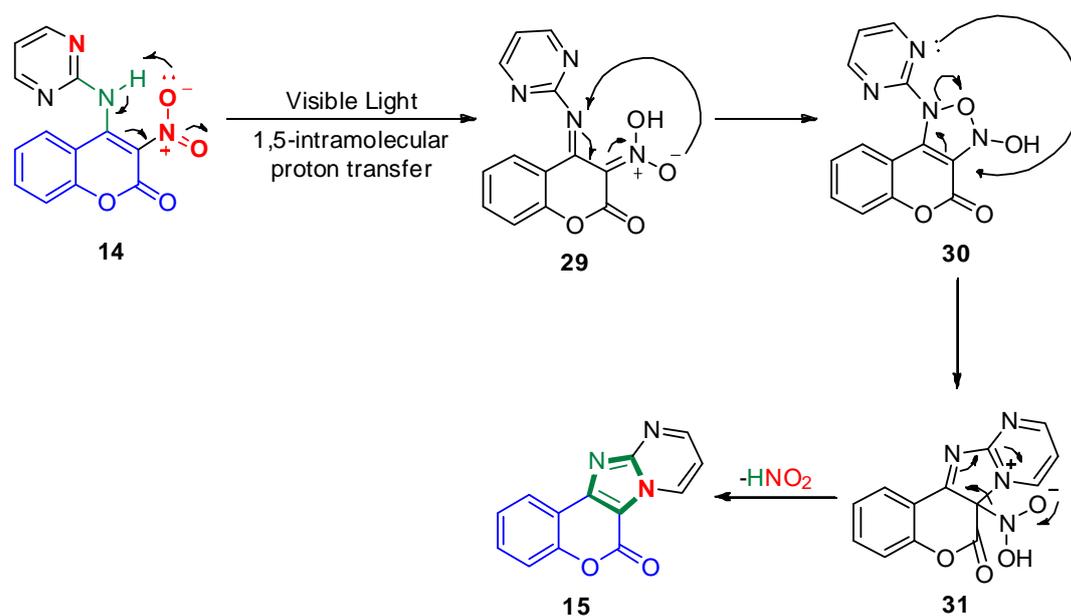


圖 3.8、推測化合物 **14** 照光形成化合物 **15** 之反應機構

由以上之反應機構推測，在化合物 **14** 之二級胺上的氫應當扮演了相當重要的角色。所以我們嘗試將化合物 **14** 之二級胺的氫替換成甲基，形成帶有三級胺的化合物 **32**，預期此三級胺形式將會破壞光反應之環化機制 (圖 3.9)。

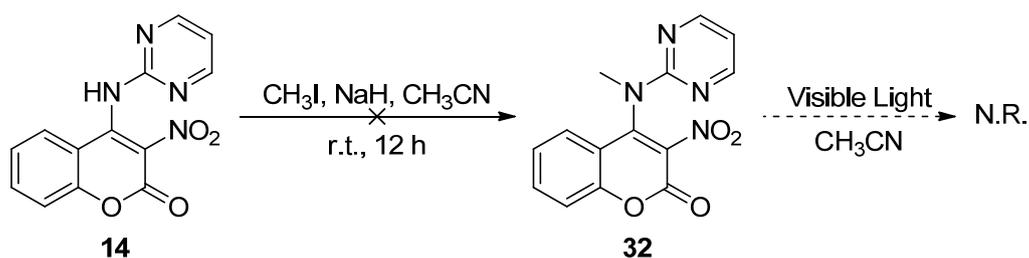


圖 3.9、設計化合物 **14** 上甲基反應之產物與預期光反應結果

我們將化合物 **14** 溶於乙腈並加入氫化鈉以及碘甲烷進行反應，單離純化所得之產物，並非是我們預期的化合物 **32**，而是 Z form 的化合物 **33a** 或者是 E form 的化合物 **33b** (圖 3.10)，但僅從核磁共振氫譜圖中無法確切分辨是何者。

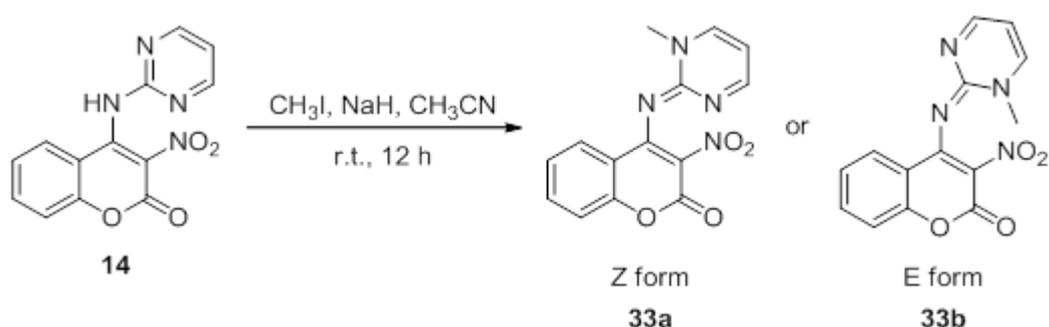


圖 3.10、化合物 **14** 甲基化條件及產物

此甲基化實驗結果經由氫譜圖之比較後確認得知，原先在化合物 **14** 之 H_a 吸收峰消失在甲基化後的產物；而原本結構環境相對稱的嘧啶 (pyrimidine) 結構，其 H_b 和 H_c 應為兩兩完全重疊之 doublet 吸收峰，甲基化後破壞結構對稱性，使位於甲基鄰位之 H_c 吸收峰大幅向高場偏移 (Upfield Shift)；也因為對稱性不再，導致 H_d 吸收峰原本為 triplet 轉變成了 triplet of doublets 的分裂形式 (圖 3.11、圖 3.12)。

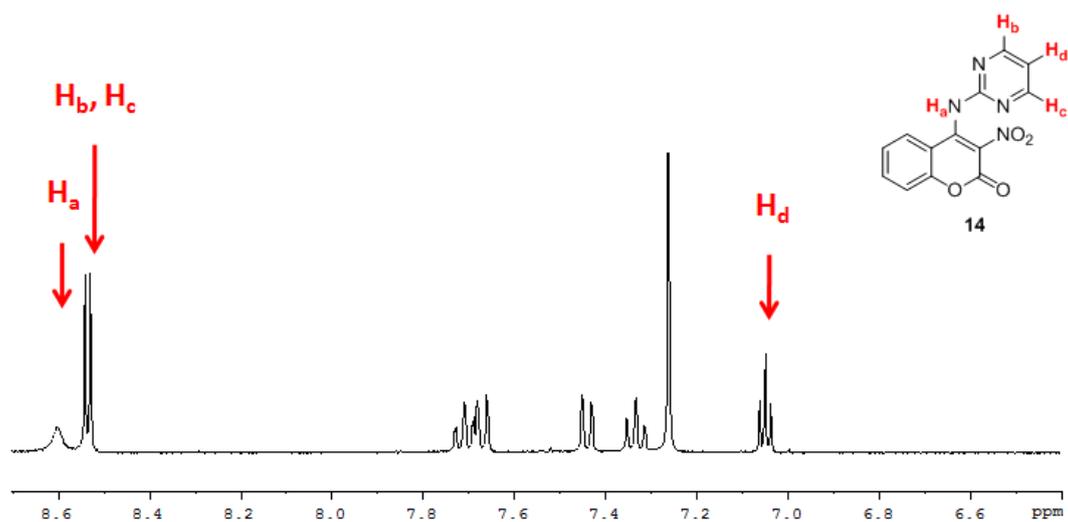


圖 3.11、化合物 **14** 之核磁共振氫譜圖

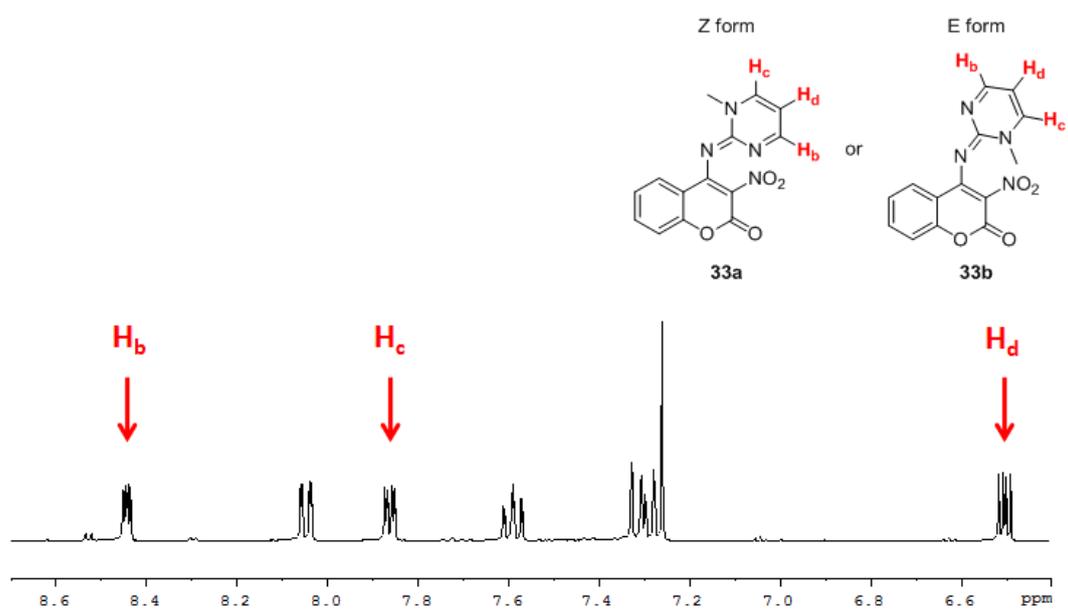


圖 3.12、化合物 **14** 甲基化產物 Z/E form 之核磁共振氫譜圖

我們將甲基化反應溶劑改為二甲基甲醯胺(Dimethylformamide, DMF)(圖 3.13)，起始物 **14** 迅速消耗，反應快速完成，所得之產物經核磁共振氫譜圖 (圖 3.14(b)) 確認。

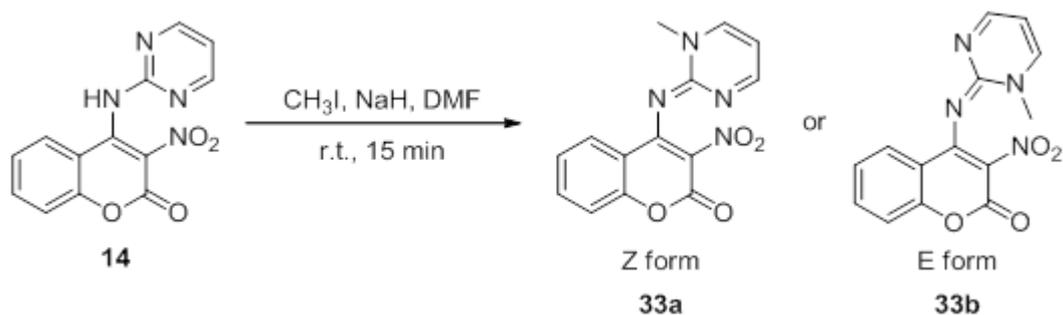


圖 3.13、化合物 **14** 甲基化條件及產物

先前乙腈條件甲基化之圖譜 (a) 與 DMF 條件所得產物之圖譜 (b) 相比較，兩圖譜雖相似但化學位移仍有些微差異，發現互為異構物，故判定兩圖譜分別為化合物 **33a** 及化合物 **33b** 之氫譜(圖 3.14)。另外，由於此甲基化反應之產率並不高，且化合物 **33a** 及 **33b** 之極性相近，純化不易，故難以得到足夠的量進行養晶並鑑定晶體結構。

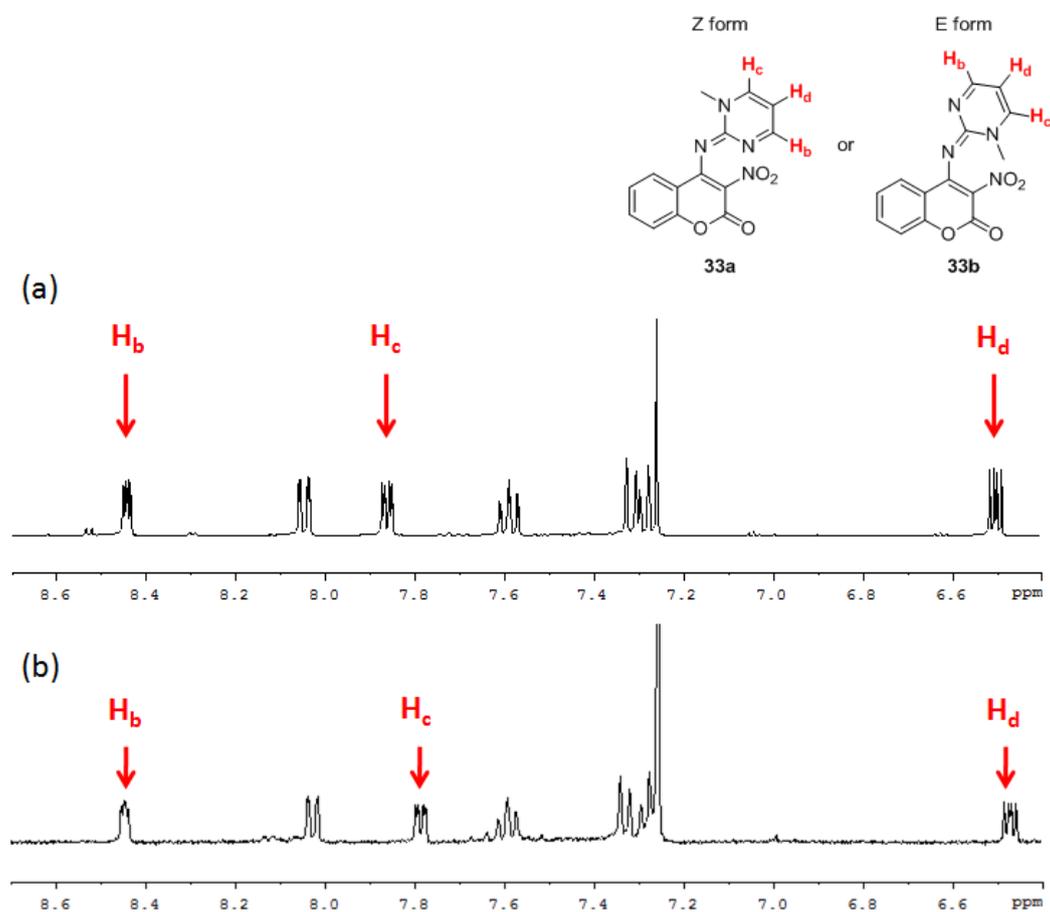


圖 3.14、乙腈(a)以及 DMF(b)反應條件所獲得之產物核磁共振氫譜圖

目前為止碘甲烷無論在乙腈或 DMF 條件下，皆無法順利於我們期望的位置進行甲基化。最後我們將甲基化條件改為重氮甲烷 (diazomethane) 在共溶劑 (cosolvent) 環境下反應，此方法將會無選擇性地進行甲基化(圖 3.15)。而我們在與化合物 **33a** 及 **33b** 極性相當的位置獲得了新的化合物 **34a** 並測得氫譜 (圖 3.16)，很可惜仍不是我們預期的化合物 **32**。

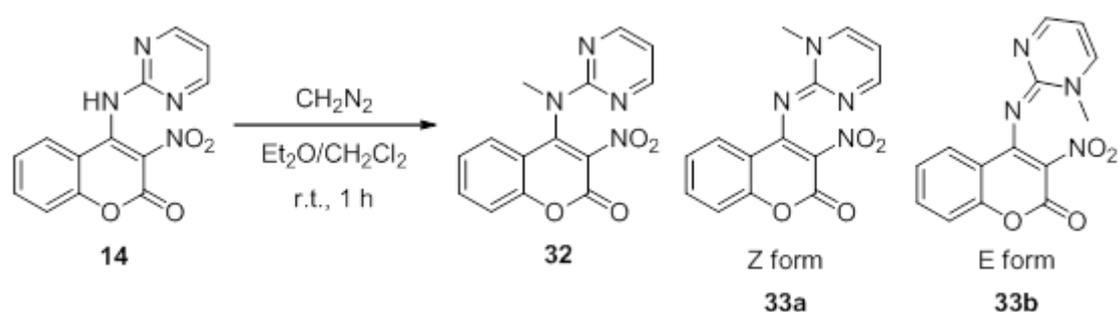


圖 3.15、利用重氮甲烷對化合物 **14** 進行甲基化之條件與預期產物

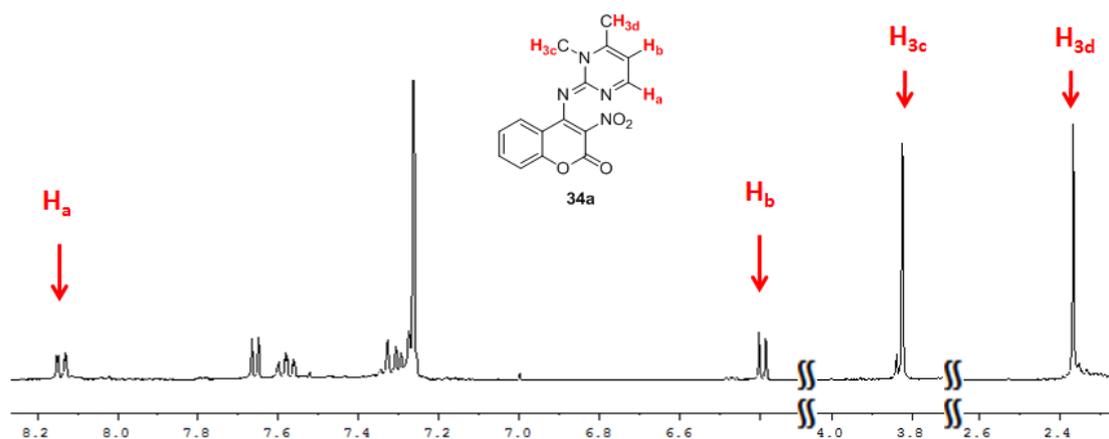


圖 3.16、化合物 **34a** 之核磁共振氫譜圖

我們利用重氮甲烷進行甲基化反應，不僅超乎預期得到同時甲基化於兩個位點的化合物 **34a**，更意外的是竟然甲基化於嘓啶結構上的芳香碳原子，這是相當罕見的情況。

根據氫譜圖顯示(圖 3.16)，原先為 triplet 的 H_b 吸收峰已變成 doublet，毫無疑問地直接證明鄰位的碳原子產生了一個甲基；且依據先前甲基化的兩個經驗 (化合物 **33a**、化合物 **33b**)，嘓啶結構氮原子上之甲基皆位於氫譜中 3.8 ppm，在此碳上的甲基位於 2.4 ppm 證明了與氮原子的不同。

而事實上化合物 **34a** 將會有以下四種可能的異構物存在(圖 3.17)，但僅根據氫譜圖我們無法精確得知是哪一種異構物形式，且此 **34** 系列化合物與化合物 **33a** 及 **33b** 之極性幾乎相同，無選擇性地甲基化及純化困難，使得難以獲得足量養晶並鑑定結構。

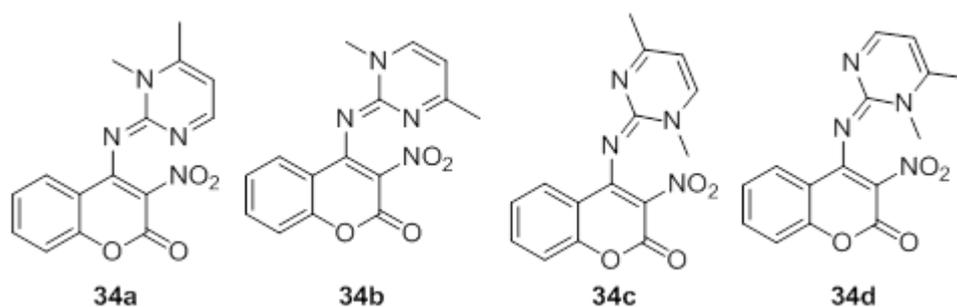


圖 3.17、化合物 **34a** 與其異構物形態

由於此少見的甲基化反應結果，我們推測了適當的反應機構(圖 3.18) 進行說明。首先化合物 **14** 嘓啶上的雙鍵打向重氮甲烷(化合物 **35**) 的碳，使 C-N 雙鍵斷裂電子往氮原子傳遞，接著 C-N 單鍵斷裂抓取嘓啶上的氫，使電子回復於嘓啶結構亦回復芳香性(化合物 **36**)，經過再一次的甲基化，化合物 **37** 利用氮原子的孤電子對再次打向重氮甲烷(化合物 **35**) 的碳，重氮甲烷(化合物 **35**) 的 C-N 斷鍵抓掉香豆素四號位置二級胺的氫(化合物 **38**)，使其與嘓啶間形成胍(Guanidine)的結構(化合物 **34a**)。

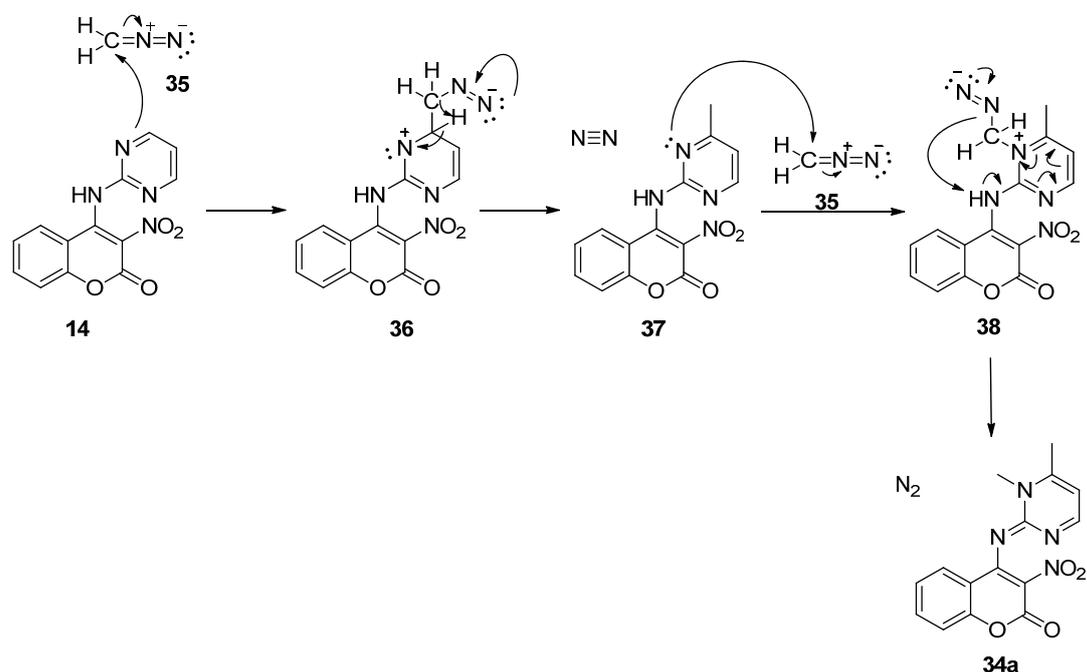


圖 3.18、化合物 **14** 與重氮甲烷進行甲基化之反應機構推測

原先我們認為化合物 **32** 的極性應當與先前所有甲基化產物相仿，但最後我們終於在相同條件之重氮甲烷甲基化反應下，於極性較低的位置找到化合物 **32**。從化合物 **32** 結構可知 (圖 3.19)，H_a 和 H_b 的吸收峰應當為完全重疊之 doublet，而 H_c 為 triplet，這兩關鍵吸收峰之特徵皆完全吻合。另外，據先前之經驗得知，甲基接在嘓啶氮上的吸收峰在 3.8 ppm、接在嘓啶碳上為 2.4 ppm，於此接在三級胺上的甲基位於 3.5 ppm，與前兩者相異。綜合以上特徵，我們確信化合物 **32** 的正確性。

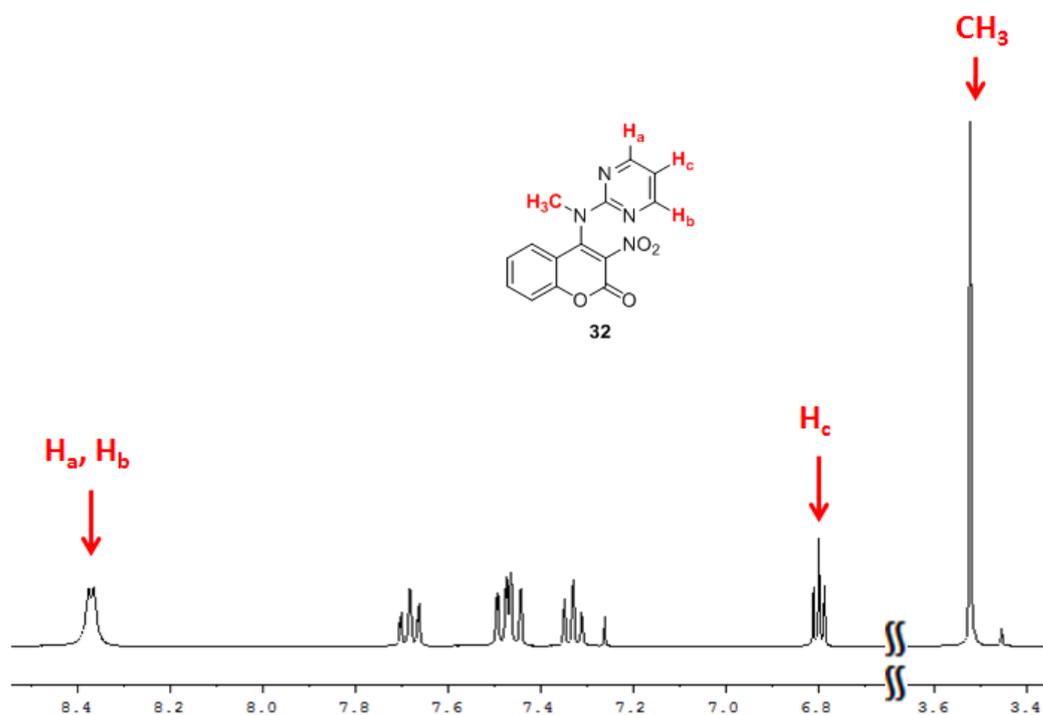


圖 3.19、化合物 **32** 之核磁共振氫譜圖

最終獲得化合物 **32**，我們回到原本之實驗設計(圖 3.20)，證明二級胺基上的氫對於光反應機制極為重要。不過當我們將化合物 **32** 溶於乙腈並置於可見光下進行反應。經由點 TLC 片確認，化合物 **32** 亦為光敏感物質，在可見光下可完全反應完畢，但主產物為一個極性相當大的強螢光物質，故推測該產物疑似為鹽類。



圖 3.20、化合物 **32** 之照光反應

根據研究結果，我們得知化合物 **32** 仍為光敏感物質，詳細的結構鑑定尚待未來深入研究探討。

本光化學反應之研究，除了以 2-氨基吡啶 (2-aminopyridine, 化合物 **8**) 及 2-氨基嘓啶 (2-aminopyrimidine, 化合物 **28**) 稠合於香豆素合成之產物進行可見光誘導反應外，亦成功合成了其他具有相同結構特性之衍生物並進行光化學反應，所得到的產物也都具有相同結果 (圖 3.21)。

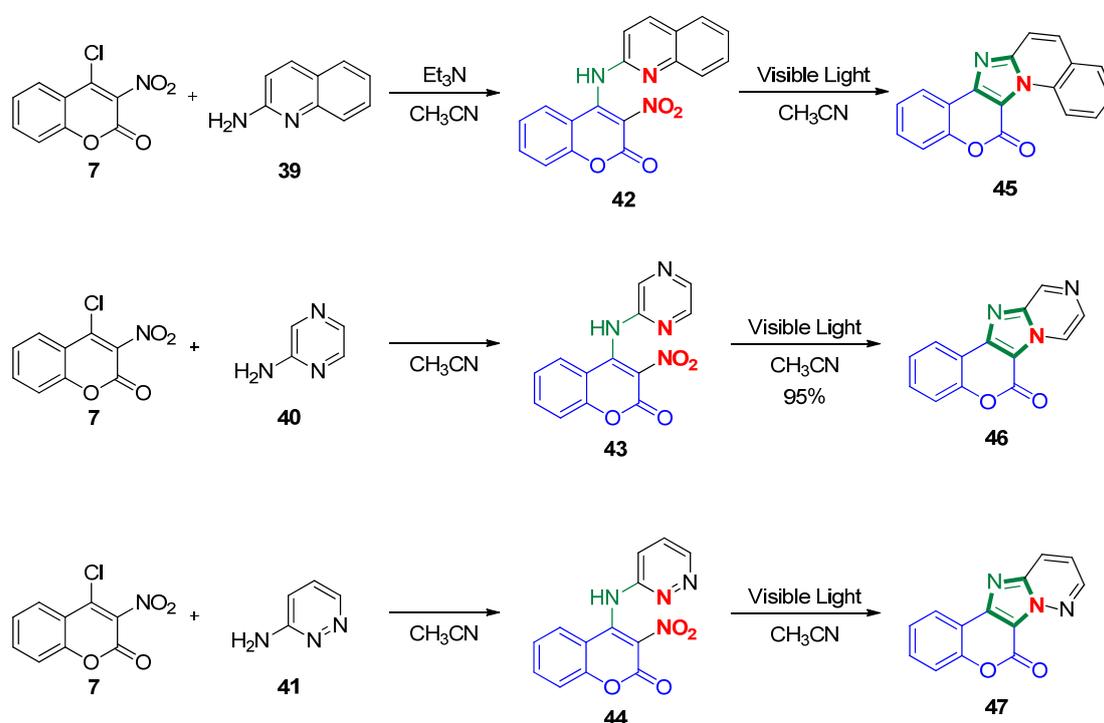


圖 3.21、系列衍生物及其合成方法

另外我們也做了一系列由二胺基五元雜環形成的噻唑 (thiazole) 及咪唑 (imidazole) 結構稠合於香豆素之合成，欲確認這些同樣具有 sp^2 氮及硝基苯之結構特徵的產物，是否在可見光下亦可進行分子內合環反應 (圖 3.22)。

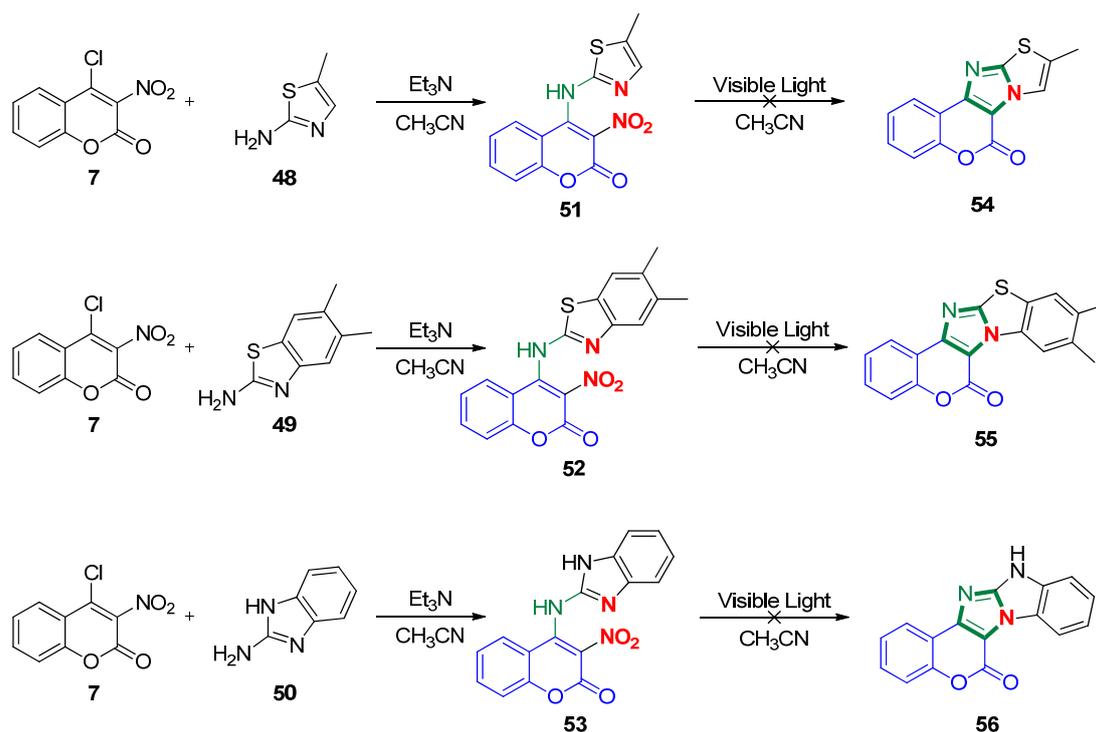


圖 3.22、噻唑及咪唑稠合香豆素之衍生物的合成與預期照光產物

經研究發現，化合物 **51** 照光產生了兩個極性幾乎相同的主要產物，故純化極為困難。另外化合物 **52** 與 **53** 在照光後，經由點 TLC 片確認發現反應結果相當複雜，很多產物生成但獨缺主產物。

由以上實驗結果顯示，此稠合於香豆素之2-胺基五元雜環系列，經過可見光的照射會衍生出其他副反應發生，於是我們僅能得知此設計利用可見光進行之合環反應，不適用於合成含有連續兩個五元環之化合物。

有趣的是，化合物 **44** 和化合物 **14** 性質相當類似，照光前皆無螢光，但對於光極為敏感，一旦經過照光合環 (化合物 **47** 及化合物 **15**) 後帶有強烈的螢光性質。起初我們欲經由核磁共振氫譜圖確認化合物 **44** 之正確性，皆得到複雜的氫譜圖，但卻已得到正確的化合物 **47** 氫譜，故原以為可能是化合物 **44** 過於光敏感，所以在測圖時已經有部分照光進行下一步反應，導致氫譜難以判讀。所幸我們取得化合物 **7** 和化合物 **41** 反應產物之單晶，發現得到的是含有兩當量香豆素結構的化合物 **44a** (圖 3.23)，並非是我們預期的化合物 **44**。

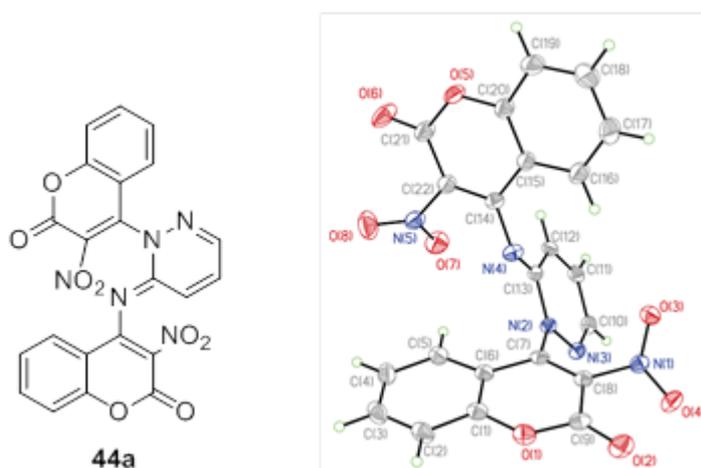


圖 3.23、化合物 **44a** 之結構與 X-ray 單晶繞射結構圖

再次進行照光反應確認後，發現化合物 **44a** 確實可經由光化學反應形成化合物 **47** (圖 3.24)。

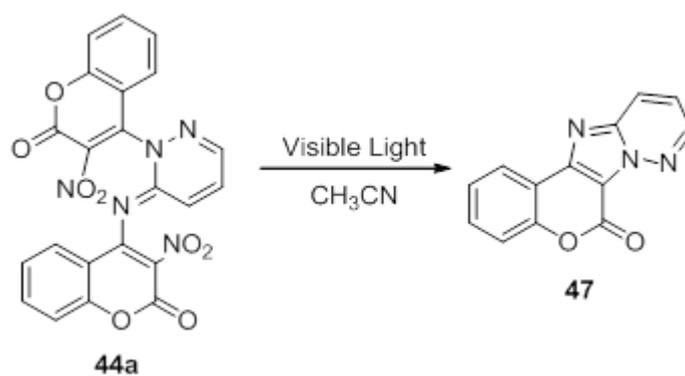


圖 3.24、化合物 **44a** 之照光反應及產物 **47**

推測化合物 **44a** 光反應之途徑 (圖 3.25) ，由於溶劑中的些許水分子作為親核性試劑，攻擊香豆素四號位置之碳原子，氮上的孤對電子抓掉水分子中的一個氫後(化合物 **57**)，帶負電荷的氧將電子共振回香豆素主體(化合物 **58**)，進而脫去一分子的化合物 **17**，形成化合物 **44**，最後經由[1,5]分子內質子轉移合環脫去亞硝酸，依然可得到最終產物 **47**。

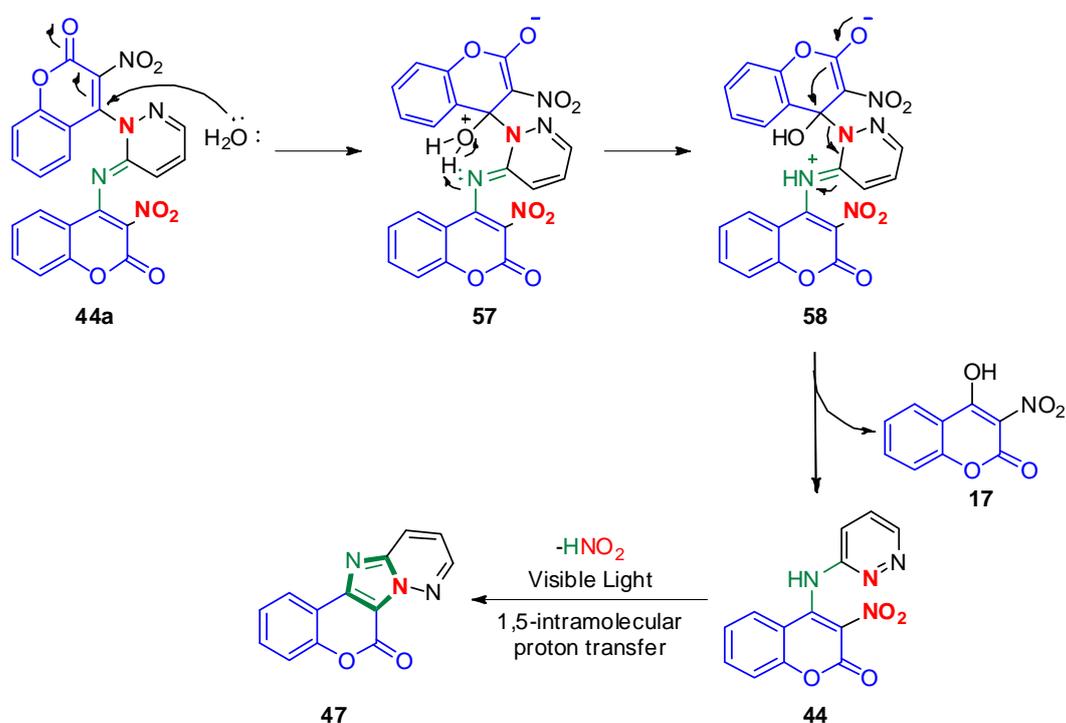


圖 3.25、推測化合物 **44a** 形成化合物 **47** 之反應機構

由於化合物 **14** 在經過光化學反應之後產生強烈螢光性質，因此我們分別將化合物 **14** 及化合物 **15** 進行螢光放射光譜的實驗。首先在化合物 **14** 的最大吸收波長 258 nm 下，藉由調整化合物 **14** 及 **15** 溶液的濃度，使兩者具有相近程度之吸收強度，並在此波長下激發，所測得之螢光放射圖 (圖 3.26)。

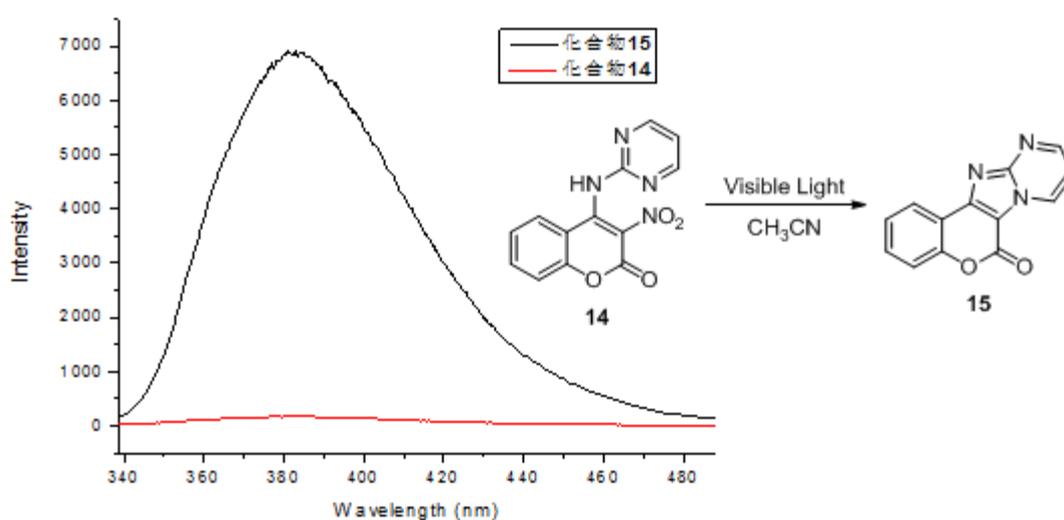


圖 3.26、化合物 **14** 及 **15** 之螢光放射圖

從圖 3.26 中我們可以看到兩化合物在螢光放射上之顯著差異，根據計算，化合物 **14** 的螢光放射強度約為化合物 **15** 的 39 倍。而後續，我們也將會再進行化合物 **44** 及化合物 **47** 之螢光放射實驗。

第四章、結論

本論文提出一套簡單方法用以設計稠合於香豆素之4-甲基喹啉、2-胺基吡啶、2-胺基嘧啶以及其相似衍生物，並符合綠色化學原則加以選用可見光促進反應進行，經由照光合環有效率地獲得咪唑/香豆素稠合之系列衍生物。其中發現稠合於香豆素之2-胺基含氮雜環上，若具有兩個氮原子存在，其照光產率將近99%。而當中又屬兩氮原子位於鄰位(化合物 **47**)及間位(化合物 **15**)之化合物最具特殊，且富有強烈之螢光性質。根據螢光放射光譜數據計算，化合物 **15** 的螢光強度是化合物 **14** 的 39 倍。經由實驗發現，即便在胺基上引入甲基(化合物 **32**)或者得到兩當量香豆素稠合之化合物 **42a** 皆不影響對於可見光之敏感性質。目前概略得知，此光化學反應之設計合成限制，欲經由照光合環獲得連續兩個五元環之化合物將會有超乎預期的困難。

第五章、實驗部分

5.1 儀器設備及試藥來源

1. 熔點測定使用 MEL-TEMP II 熔點測定儀，溫度未經校正。
2. 紅外線光譜使用 1725XFT-IR (Fourier Transform Infrared) 紅外線光譜儀。純液體樣品塗抹於溴化鉀 (KBr) 鹽片測定，固體樣品使用溴化鉀混合打片測定，光譜單位為波數 (cm^{-1})，僅列出特定吸收峰。
3. 低解析質譜 (Low resolution mass spectroscopy) 及高解析質譜 (High resolution mass, HRMS) 委託科技部北部貴重儀器中心代測，使用 JOEL JMS-SX/SX 102A 質譜儀。
4. X 光單晶繞射，委託科技部中部貴重儀器中心代測，使用 Bruder AXS SMART-1000 單晶繞射儀在化學分子的三維結構鑑定其鍵長及鍵角的結構分析。
5. 氫核磁共振光譜使用 Varian Unity 300 (300 MHz solars system) 以及 Bruker Ascend 400 (400 MHz solars system)，碳核磁共振光譜使用 Varian Unity 600 (150 MHz solars system)。測試樣品用氘氯仿 (CDCl_3)、甲醇(methanol- d_6) 為溶劑，以四甲基矽烷 (tetramethylsilane) 為內部基準 (internal standard)。化學位移以 ppm 為單位， J 代表偶合常數 (coupling constant)，單位為 Hz。分裂形式 (splitting pattern) 定義為：s 表單峰 (singlet)；d 表雙重峰 (doublet)；t 表三重峰 (triplet)；m 表多重峰 (multiplet)。
6. 色層管柱分離 (Column chromatography) 使用德國默克藥廠 (E. Merck) Silica gel 60 (230-400 mesh) 型矽膠。
7. 薄層色層分離 (Thin layer chromatography) 使用德國默克藥廠

Silica gel 60 F₂₅₄ 型薄層色層分離片。利用紫外光燈 (UV light) 直接觀察或以 5 % 磷鉬酸 (phosphomolybdic acid) 之乙醇溶液均勻噴灑在薄層色層分離片上後，加熱使之顯色。

8. 減壓濃縮使用 BÜCHI R114 迴旋蒸發儀和 SIBATA WJ-20 循環水流抽氣機，室溫下真空度約為 25 mmHg。
9. 有機合成所使用的一般試藥均購自日本東京化成工業株式會社 (TCI)、美國 Fisher、英國 Lancaster、美國 Aldrich 及 Janssen 藥廠。反應、萃取及沖提用的溶劑如三乙胺、甲醇、乙醇、正正己烷、乙酸乙酯、二氯甲烷均為層析級，購自美國 Tedia 藥廠。試劑及溶劑除經特別註明外，均購入後直接使用。
10. 吸收度測定使用美國安捷倫公司 HP 8453 型紫外光譜儀，且使用 1 cm 徑長的石英 cell，再以所要測的溶劑進行背景校正。
11. 螢光放射光譜測量及螢光量子產率的計算

螢光放射光譜是由 HITACHI F-4500 fluorescence spectrophotometer 所測定，且使用 1 cm 徑長的石英 cell；化合物 **14** 及 **15** 的螢光量子產率標準物是選用 2-胺基吡啶 (0.1 M 硫酸溶液下 $\Phi_f = 0.6$)，螢光量子產率是由比較化合物 **14** 及 **15** 跟 2-胺基吡啶在相同吸收度，相同的激發波長的螢光曲線下的積分，所有的螢光量子產率都校正過溶劑折射率，計算公式如下所示。

$$\Phi_f = \frac{\frac{F_a}{A_a} \times n_{\text{solvent-1}}^2}{\frac{F_s}{A_s} \times n_{\text{solvent-2}}^2} \times \Phi_{fs}$$

F：螢光光譜的積分

A：吸收光譜的吸收度

n：溶劑的折射率

Φ_f ：螢光量子產率

solvent-1：待測物的溶劑

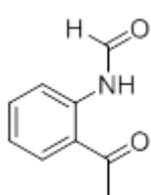
solvent-2：標準物的溶劑

a：待測物

s：標準物

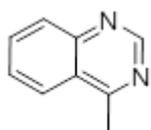
5.2 化合物的合成

2-Acetylformanilide (19)



將 2-actylaniline (3 g, 0.022 mol) 與氧化鋅 (0.9 g, 0.011 mol) 混合於甲苯 (55.5 ml) 後，逐滴加入甲酸 (25.5 mL)，加熱至 80 °C 反應 7 小時，濃縮抽乾溶液後，以二氯甲烷和水進行萃取，取有機層以無水硫酸鎂除水，經過濾、濃縮後使用管柱層析純化得到白色固體，產率 82%， $R_f = 0.8$ (50% EtOAc/hexanes)； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 11.63 (s, 1H), 8.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.18 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 2.68 (s, 1H).

4-Methylquinazoline (20)

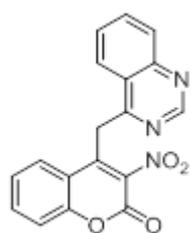


將化合物 **19** (500 mg, 3.07 mmol)、25% 氨水 (2.5 ml) 及異丙醇 (2.5 ml) 置入密封管(sealed tube)，在 90 °C 下進行反應 10 小時，靜置冷卻後，依序以稀鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液以及飽和食鹽水進行萃取，收集有機層以無水硫酸鎂除水後，經過濾、濃縮後使用管柱層析純化得到淡棕色液體，產率 71%， $R_f = 0.4$ (50% EtOAc/hexanes)； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.18 (s, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.90 (td, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 7.65 (td, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H).

化合物 5、9、14 及 42 的合成

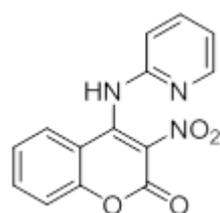
將化合物 **20** (0.53 mmol) 或 2-胺基吡啶類衍生物 (0.53 mmol) 溶於乙腈 (5 ml)，依序加入三乙胺 (0.85 mmol) 及 3-硝基-4-氯基香豆素 (0.53 mmol) 加熱至 85 °C，反應 2-12 小時，經由點 TLC 片確認反應完全，濃縮抽乾溶液，以二氯甲烷和水進行萃取，取有機層以無水硫酸鎂除水，過濾、濃縮後使用管柱層析純化得到產物。

3-Nitro-4-(quinazolin-4-ylmethyl)coumarin (**5**)



黃色固體， $R_f = 0.2$ (30% EtOAc/hexanes)； ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.06 (s, 1H), 8.18 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.01 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.79 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J=8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.91 (s, 2H).

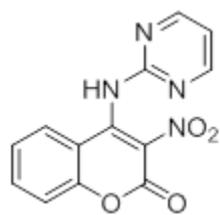
3-Nitro-4-(pyridin-2-ylamino)coumarin (**9**)



黃色固體，產率 77%， $R_f=0.3$ (50% EtOAc/hexanes)， mp 238-240 °C； ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 8.34-8.33 (m, $J=3.9$ Hz, 1H), 7.80 (td, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.62 (td, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.38-7.35 (m, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.10 (td, $J=7.8, 1.5$ Hz, 1H)； ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 150 MHz) δ 154.9, 151.8, 147.3, 144.1, 138.9, 134.4, 125.4,

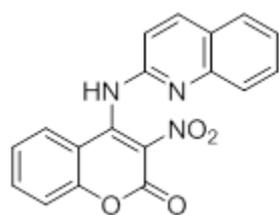
124.6, 120.0, 117.1, 115.8, 114.8.

3-Nitro-4-(pyrimidin-2-ylamino)coumarin (14)



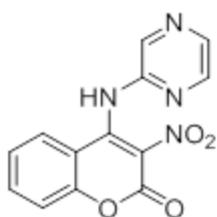
黃色固體，產率 62%， $R_f = 0.7$ (100% EtOAc)，mp 246-248 °C； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.60 (bs, 1H), 8.53 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 7.71 (td, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (td, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H)； ^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz) δ 158.38, 158.37, 157.9, 153.9, 152.7, 144.0, 134.9, 125.3, 124.7, 118.1, 116.9, 114.2.

3-Nitro-4-(quinolin-2-ylamino)coumarin (42)



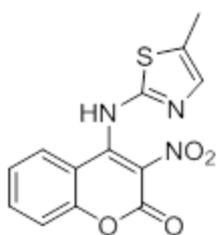
黃色固體，產率 50%， $R_f = 0.4$ (50% EtOAc/hexanes)，mp 212-214 °C； ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 7.99 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.66-7.54 (m, 2H), 7.43 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20-7.18 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H).

3-Nitro-4-(pyrazin-2-ylamino)coumarin (43)



將 2-aminopyrazin (100 mg, 1.05 mmol) 溶於乙腈 (10 ml) 後，加入 3-硝基-4-氯基香豆素 (236.6 mg, 1.05 mmol)，於室溫下反應 24 小時，經濃縮後使用管柱層析純化得到黃色固體，產率 57%， $R_f = 0.3$ (50% EtOAc/hexanes)，mp 239-241 °C； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.72 (bs, 1H), 8.55 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 2.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.17 (td, $J = 8.4, 0.4$ Hz, 1H)； ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 150 MHz) δ 154.4, 151.8, 148.5, 143.8, 141.5, 139.9, 138.0, 134.9, 125.4, 124.9, 120.8, 117.3, 114.5.

4-((5-Methylthiazol-2-yl)amino)-3-nitrocoumarin (51)

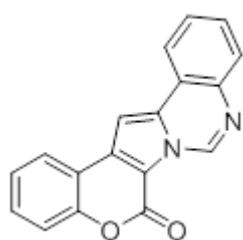


將 2-Amino-5-methylthiazole (50 mg, 0.438 mmol) 溶於 DMF (3 ml) 加熱至 85 °C，依序加入三乙胺(71 mg, 0.702 mmol) 及 3-硝基-4-氯基香豆素 (118.4 mg, 1.05 mmol)，反應 1 小時，用乙酸乙酯與水萃取，收集有機層以無水硫酸鎂除水，經過濾、濃縮後使用管柱層析純化得到黃色固體，產率 86%； ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 8.06 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.70 (td, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.40-7.37 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 2.25 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H).

化合物 6、11、15、45-47 之可見光促進反應的合成

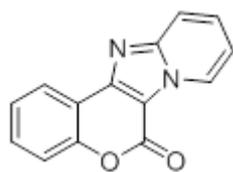
取相對應之照光前化合物溶於乙腈，化合物濃度皆控制於 3.0-3.5 M，室溫下經由 23 瓦家用省電燈泡照射 1-2 天，透過點 TLC 片確認反應完全，濃縮抽乾溶液，以二氯甲烷和水進行萃取，取有機層以無水硫酸鎂除水，經過濾、濃縮後使用管柱層析純化得到產物。

6*H*-Chromeno[4',3':4,5]pyrrolo[1,2-*c*]quinazolin-6-one (6)



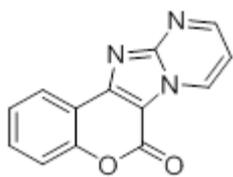
黃色固體， $R_f = 0.6$ (30% EtOAc/hexanes)； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.91 (s, 1H), 8.18 (dd, $J = 7.5$, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.75-7.63 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.39 (s, 1H).

6*H*-Chromeno[4',3':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-6-one (11)



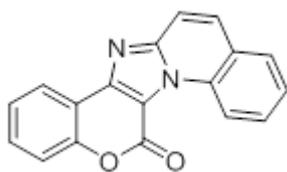
黃色固體，產率 80%， $R_f = 0.6$ (50% EtOAc/hexanes)； $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.23 (dd, $J = 5.4$, 1.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, $J = 7.8$, 1.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 7.8$, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (td, $J = 7.8$, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, $J = 6.9$, 1.5 Hz, 1H), 7.53-7.51 (m, 1H), 7.45 (td, $J = 7.8$, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (td, $J = 6.9$, 1.5 Hz, 1H).

6*H*-Chromeno[4',3':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-6-one (15)



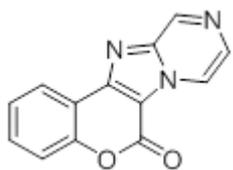
黃色固體，產率 99%， $R_f = 0.6$ (100% EtOAc)； ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 9.44 (dd, $J = 6.6, 2.1$ Hz, 1H), 8.92 (dd, $J = 4.2, 2.1$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.64 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.48 (td, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 6.6, 4.2$ Hz, 1H)； ^{13}C NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 150 MHz) δ 155.9, 153.5, 152.8, 152.3, 149.7, 136.4, 131.5, 125.1, 123.5, 117.4, 116.1, 111.6, 108.0.

6*H*-Chromeno[4',3':4,5]imidazo[1,2-*a*]quinolin-6-one (45)



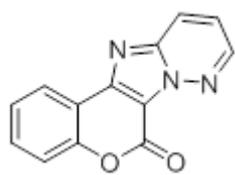
黃色固體， $R_f = 0.5$ (50% EtOAc/hexanes)； ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.17 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.52-7.49 (m, 1H), 7.43 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H).

6*H*-Chromeno[4',3':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyrazin-6-one (46)



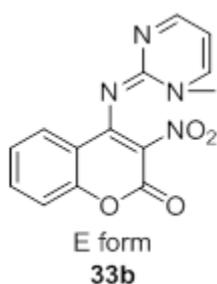
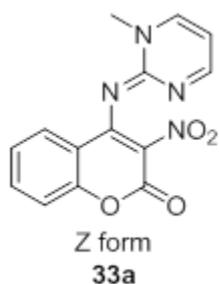
黃色固體，產率 95%， $R_f = 0.6$ (50% EtOAc/hexanes)，mp 276-278 °C； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 9.41 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 9.06 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.35 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.64 (td, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (td, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H).

6*H*-Chromeno[4',3':4,5]imidazo[1,2-*b*]pyridazin-6-one (47)



白色固體， $R_f = 0.2$ (50% EtOAc/hexanes)； ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.79 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.66 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 9.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.57 (td, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 (td, $J = 6.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 9.6, 4.4$ Hz, 1H).

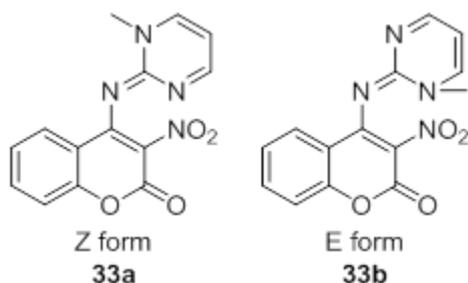
(*Z*)/(*E*)-4-((1-Methylpyrimidin-2(1*H*)-ylidene)amino)-3-nitrocoumarin (33a or 33b)-圖 3.14(a)



將化合物 **14** (50 mg, 0.176 mmol) 溶於乙腈(5 ml)，加入氫化鈉 (4.2 mg, 0.176 mmol) 以及碘甲烷(124.9 mg, 0.88 mmol) 於室溫反應 12 小時，仍

有起始物殘留，濃縮後以二氯甲烷和水進行萃取，取有機層以無水硫酸鎂除水，經過濾、濃縮後使用管柱層析純化得到黃色固體； ^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.44 (dd, $J = 4.4, 2.4$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 6.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.59 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.50 (td, $J = 6.8, 4.4$ Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

(Z)/(E)-4-((1-methylpyrimidin-2(1H)-ylidene)amino)-3-nitrocoumarin(33a or 33b)-圖 3.14(b)



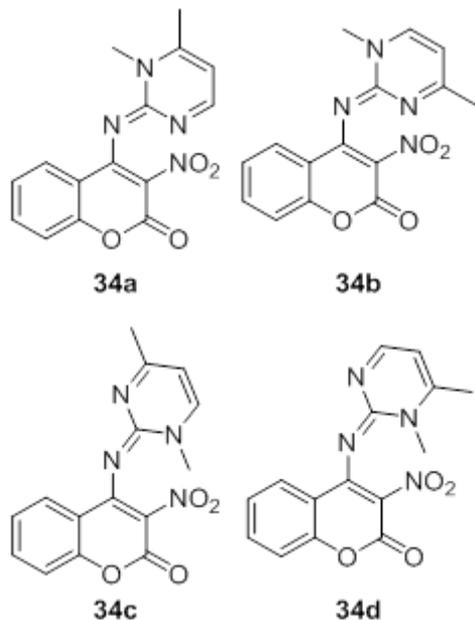
將化合物 **14** (30 mg, 0.106 mmol) 溶於 DMF (3 ml)，加入氫化鈉 (10 mg, 0.417 mmol) 以及碘甲烷(124.9 mg, 0.88 mmol) 於室溫反應 15 分鐘，起

始物完全消耗，濃縮後以二氯甲烷和水進行萃取，用乙酸乙酯與水萃取，收集有機層以無水硫酸鎂除水，經過濾、濃縮後使用管柱層析純化得到黃色固體；¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 8.45 (dd, *J* = 6.4, 4.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.79 (dd, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.47 (td, *J* = 4.0, 2.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H).

化合物 34a, 34b, 34c or 34d 與 32 的合成

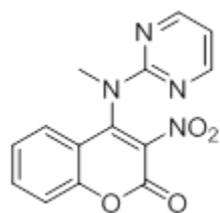
以 Mini Diazald[®] apparatus 裝置製備重氮甲烷(約 0.528 mmol)後，將化合物 **14** (150 mg, 0.528 mmol) 溶於二氯甲烷(50 ml)，倒入溶於乙醚溶液中之重氮甲烷，室溫下反應 1 小時，經濃縮後使用管柱層析純化得到產物。

4-((1,6-Dimethyl-1,2-dihydropyrimidin-2-yl)amino)-3-nitro coumarin(34a, 34b, 34c or 34d)



黃色固體； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.14 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.58 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 6.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

4-(Methyl(pyrimidin-2-yl)amino)-3-nitrocoumarin (32)



黃色固體，產率約 4%； ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 8.37 (d, $J = 4.0$, 2H), 7.68 (td, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.33 (td, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H), 6.80 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.52 (s, 1H).

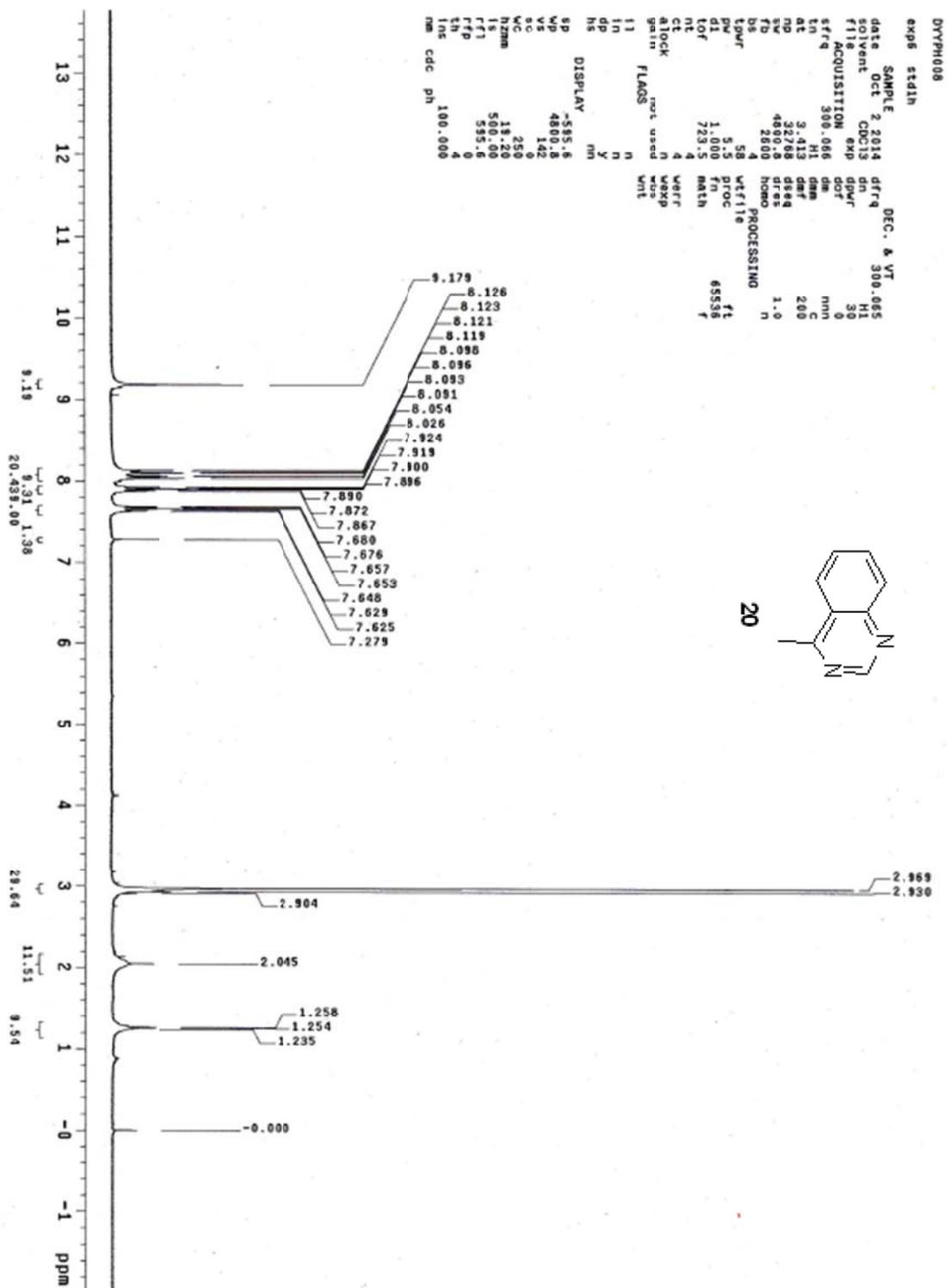
第六章、參考文獻

1. Anastas., P. T.; Warner, J. C. , *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York **1998**.
2. Ciamician, G., *Science* **1912**, 36, 385-394.
3. Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W., *Chem. Rev.* **2013**, 113, 5322-5363.
4. Ghosh, S.; Saikh, F.; Das, J.; Pramanik, A. K., *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 58-62.
5. Chen, W. Z.; Wei, H. Y.; Yang, D. Y., *Tetrahedron* **2013**, 69, 2775-27781.
6. Chen, Y. C.; Yang, D. Y., *Tetrahedron* **2013**, 69, 10438-10444.
7. Wu, C. K.; Yang, D. Y. *RSC Adv.* **2016**, 6, 65988-65994.
8. Yip, R. W.; Sharma, D. K.; Giasson, R.; Gravel, D. *J. Phy. Chem.* **1985**, 89, 5328-5330.
9. Sebej, P.; Solomek, T.; Hroudna, L.; Brancova, P.; Klan, P. *J. Org. Chem.* **2009**, 74 , 8647-8658.
10. Il'ichev, Y. V.; Schworer, M. A.; Wirz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 4581-4595.
11. Yong, P. K.; Banerjee, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2485-2487.
12. Naumov, P.; Ohashi, Y. *J. Phy. Org. Chem.* **2004**, 17, 865-875.
13. For recent reviews, see: (a) Fukuda, T.; Ishibashi, F.; Iwao, M. *Heterocycles* **2011**, 83, 491–529. (b) Pla, D.; Albericio, F.; Alvarez, M. *Med. Chem. Comm.* **2011**, 2, 689–697. (c) Bailly, C. *Mar. Drugs* **2015**, 13, 1105–1123.
14. (a) Kluza, J.; Gallego, M.-A.; Loyens, A.; Beauvillain, J.-C.;

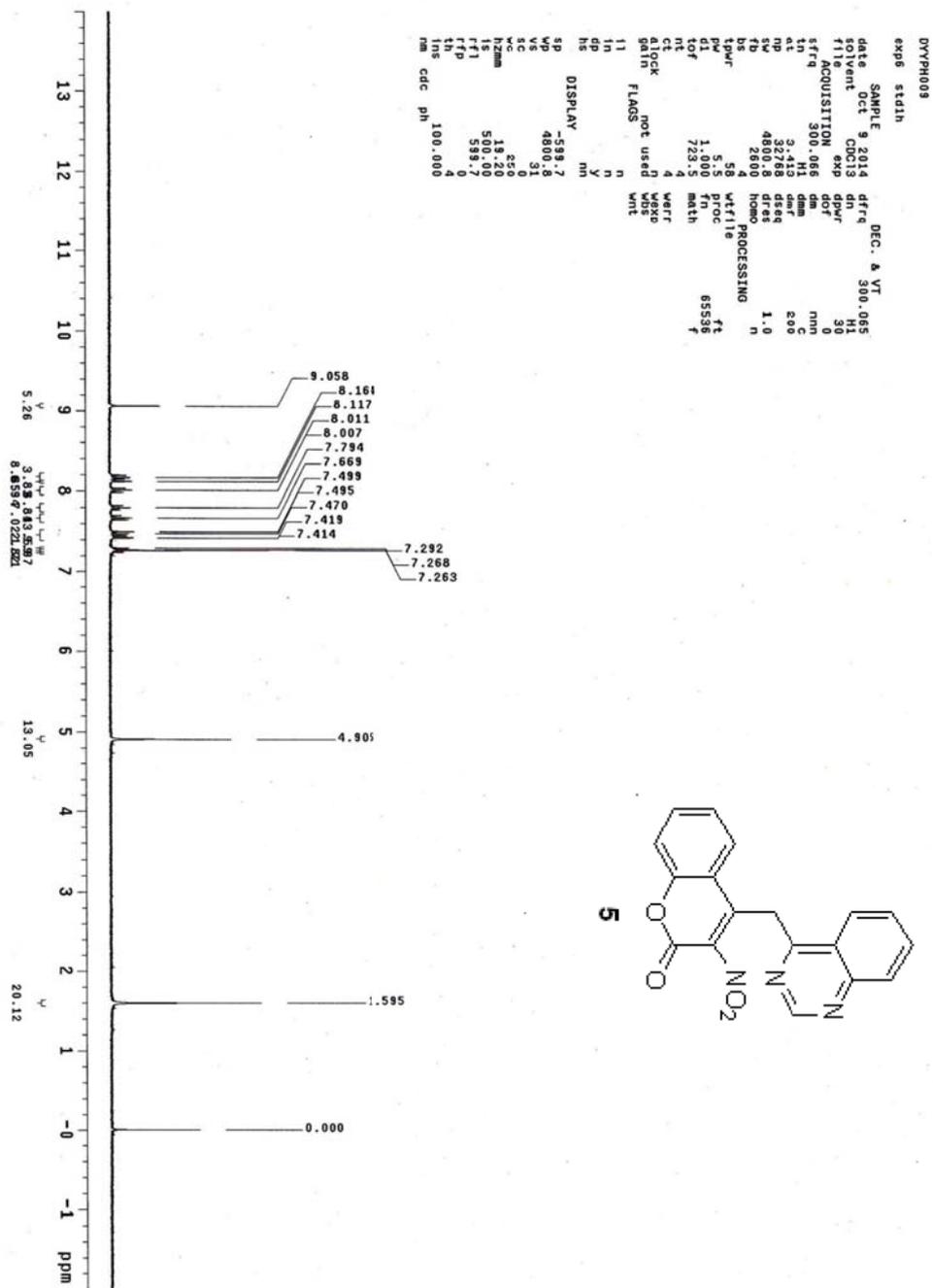
- Sousa-Faro, J.-M. F.; Cuevas, C.; Marchetti, P.; Bailly, C. *Cancer Res.* **2006**, *66*, 3177–3187. (b) Ballot, C.; Kluza, J.; Lancel, S.; Martoriati, A.; Hassoun, S. M.; Mortier, L.; Vienne, J.-C.; Briand, G.; Formstecher, P.; Bailly, C.; Nevière, R.; Marchetti, P. *Apoptosis* **2010**, *15*, 769–781.
- 15.(a) Facompré, M.; Tardy, C.; Bal-Mahieu, C.; Colson, P.; Perez, C.; Manzanares, I.; Cuevas, C.; Bailly, C. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 7392–7399. (b) Marco, E.; Laine, W.; Tardy, C.; Lansiaux, A.; Iwao, M.; Ishibashi, F.; Bailly, C.; Gago, F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3796–3807. (c) Khiati, S.; Seol, Y.; Agama, K.; Rosa, I. D.; Agrawal, S.; Fesen, K.; Zhang, H.; Neuman, K. C.; Pommier, Y. *Mol. Pharmacol.* **2014**, *86*, 193–199.
16. Ridley, C. P.; Reddy, M. V. R.; Rocha, G.; Bushman, F. D.; Faulkner, D. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 3285–3290.
17. Baunbaek, D.; Trinkler, N.; Ferandin, Y.; Lozach, O.; Ploypradith, P.; Rucirawat, S.; Ishibashi, F.; Iwao, M.; Meijer, L. *Mar. Drugs* **2008**, *6*, 514–527.
18. Enguehard-Gueiffier, C.; Gueiffier, A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2007**, *7*, 888–899.
19. Zivkovic, B.; Morel, E.; Joly, D.; Perrault, G.; Sanger, D. J.; Lloyd, K. G., *Pharmacopsychiatry* **1990**, *23*, 108–113.
20. Hanson, S. M.; Morlock, E. V.; Satyshur, K. A.; Czajkowski, C. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7243–7252.
21. Meng, T.; Wang, W.; Zhang, Z.; Ma, L.; Zhang, Y.; Miao, Z.; Shen, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 848–855.
22. Mishra, R. K.; Alokam, R.; Singhal, S. M.; Srivathsav, G.; Sriram,

- D.; Kaushik-Basu, N.; Manvar, D.; Yogeewari, P. *J. Chem. Inf. Model.* **2014**, *54*, 2876-2786.
23. Manjappa, K. B.; Syu, J. R.; Yang, D. Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 332-335.
24. Govori, S.; Rapić, V.; Led, O.; Čačić, M.; Tabaković, I. *Heterocyclic Chem.* **1996**, *33*, 351-354.
25. Zhang, J.; Zhang, X.; Fan, X. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3206-3213.
26. Zhao, D.; Zhu, M. X.; Wang, Y.; Shen, Q.; Li, J. X. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6246-6249.

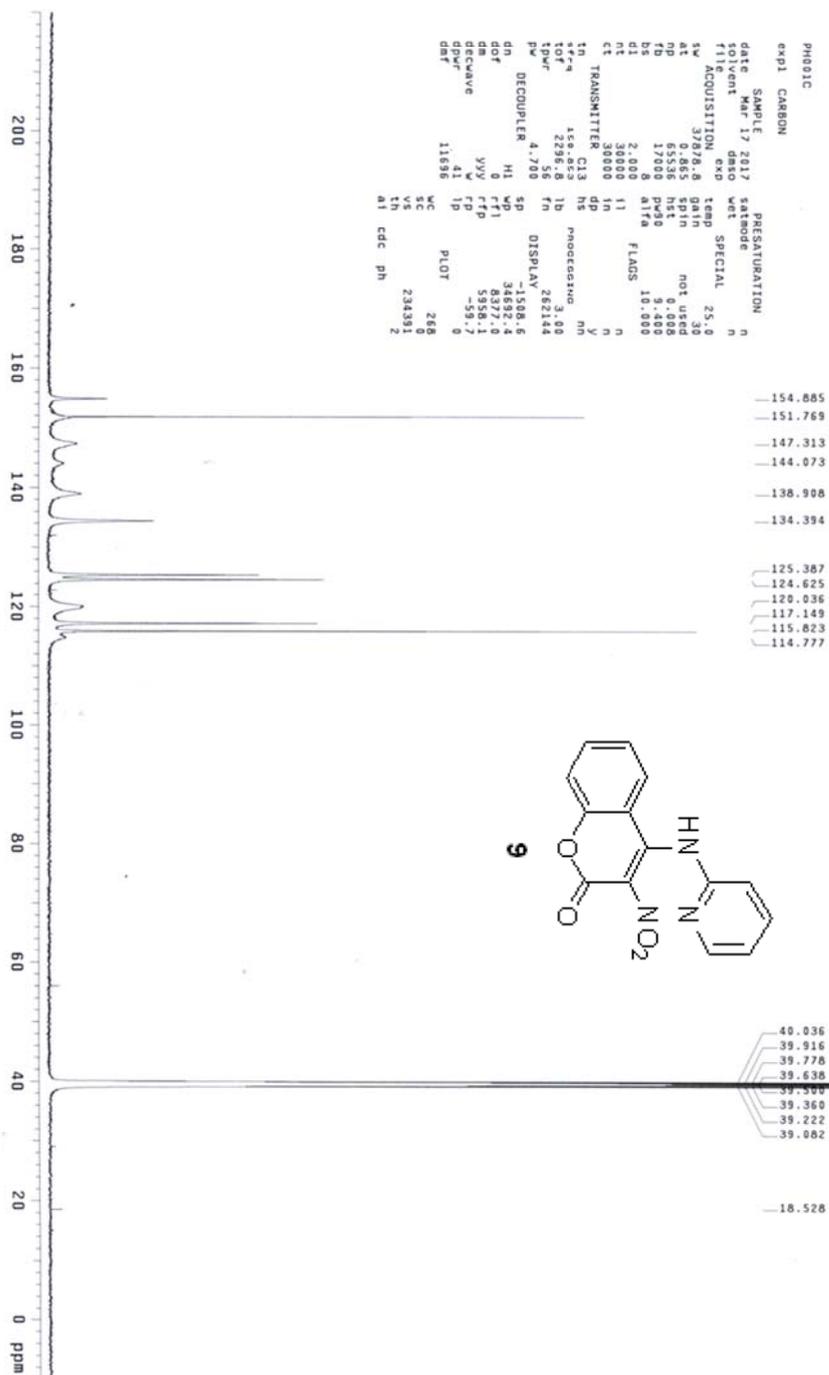
化合物 20 之氫核磁共振光譜圖



化合物 5 之氫核磁共振光譜圖



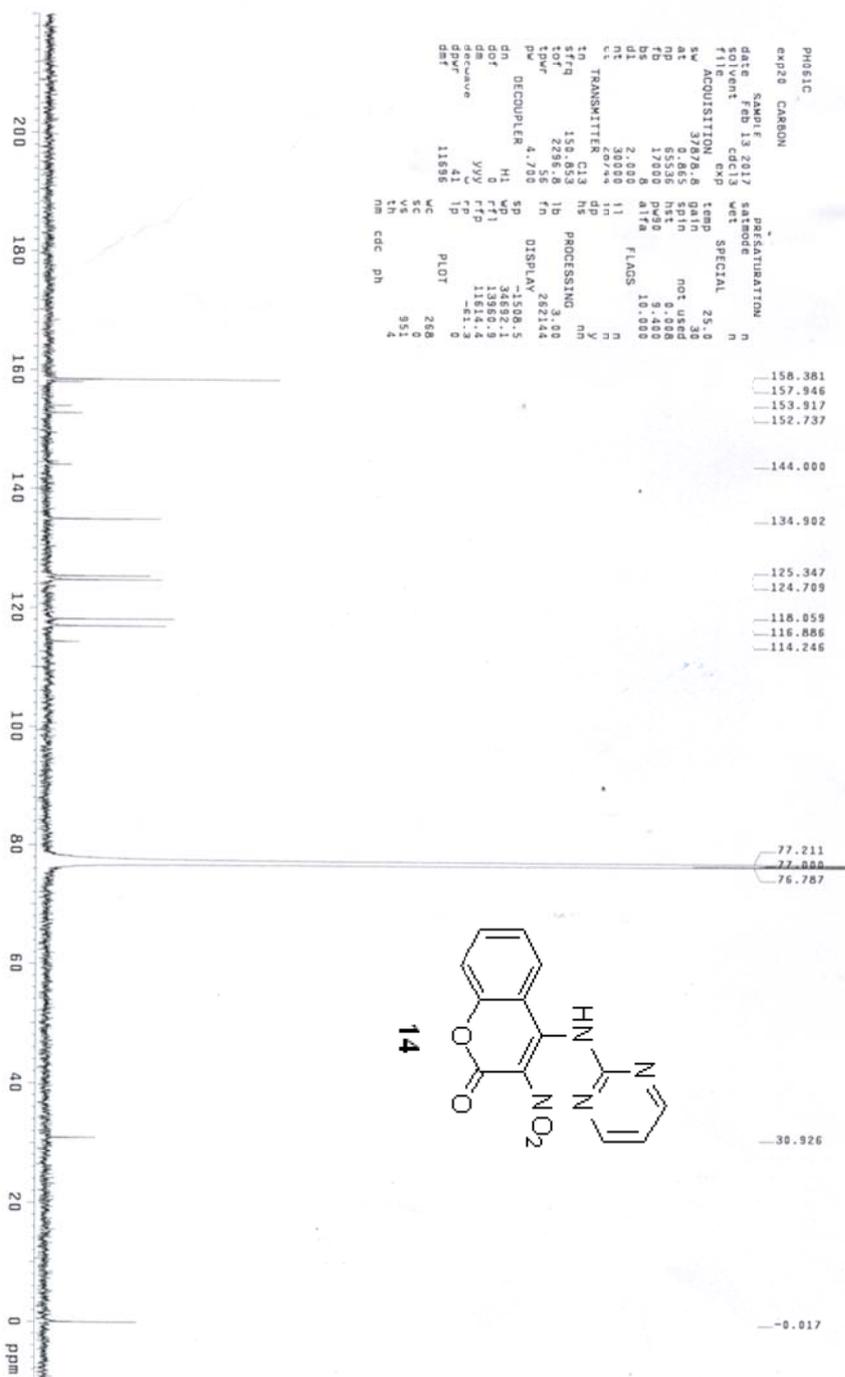
化合物 9 之碳核磁共振光譜圖



化合物 14 之氫核磁共振光譜圖



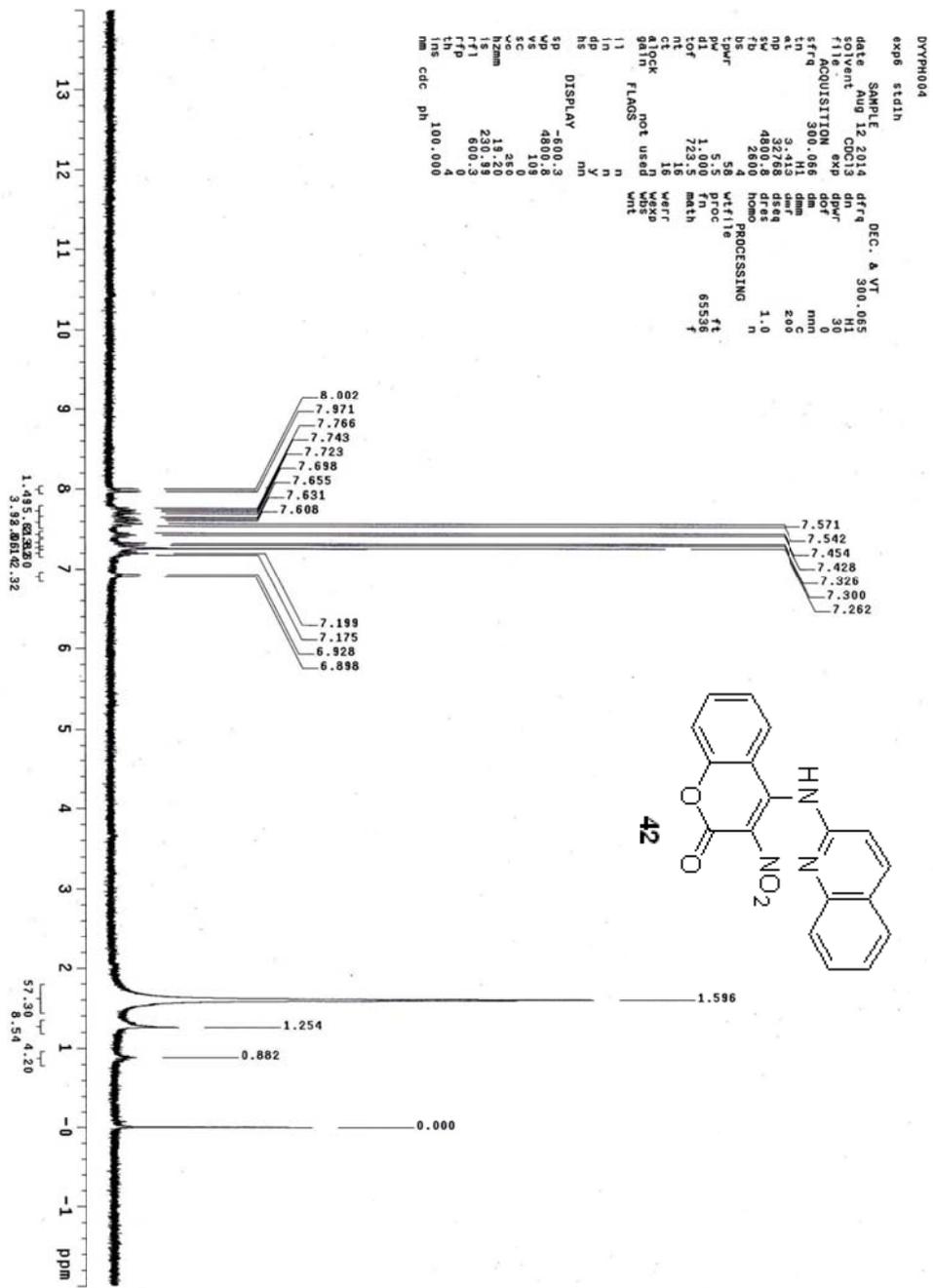
化合物 14 之碳核磁共振光譜圖



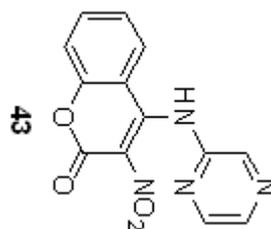
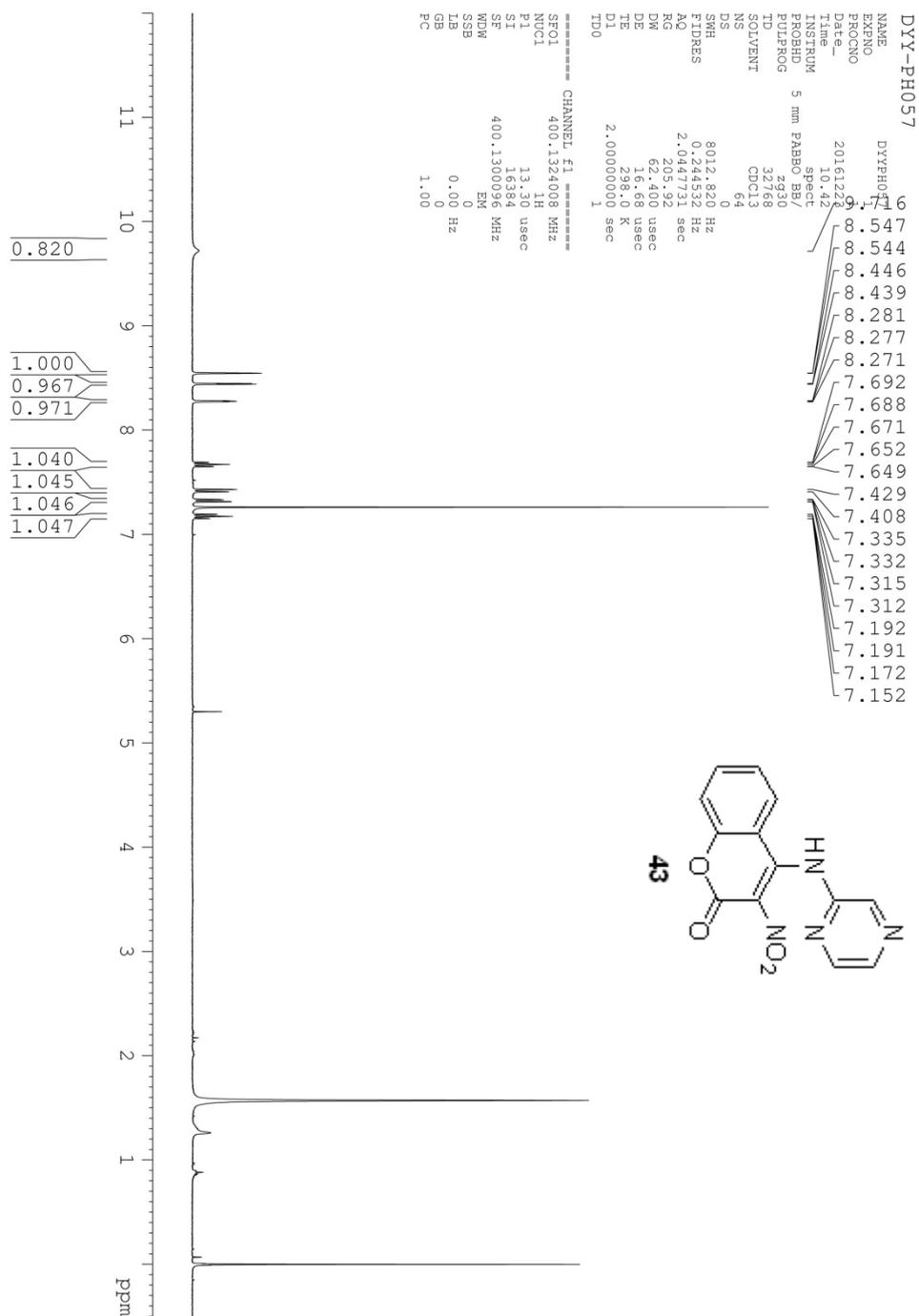
```

PROB:
exp20 CARBON
date_feb 13 2017
solvent cdc13
ACQUISITION exp
sv 37878.8 gain
at 0.865 spin
pd 6250
bs 1280 8
d1 2.000
nt 30000 11
c TRANSMITTER 0744 dp
t0 C13 h5
sfrq 150.853 lb
tpr 2296.8 fh
pdw 262144
DECOUPLER 4.720 sp
d0 H1 wp -1508.5
d1 0 rfd 34692.1
d2 0 rfd 13280.9
decouple y9z rp 11824.3
d3 41 tp 11824.3
d4 0
d5 11596 uc
s 268
v 351
nm cdc ph 4
  
```

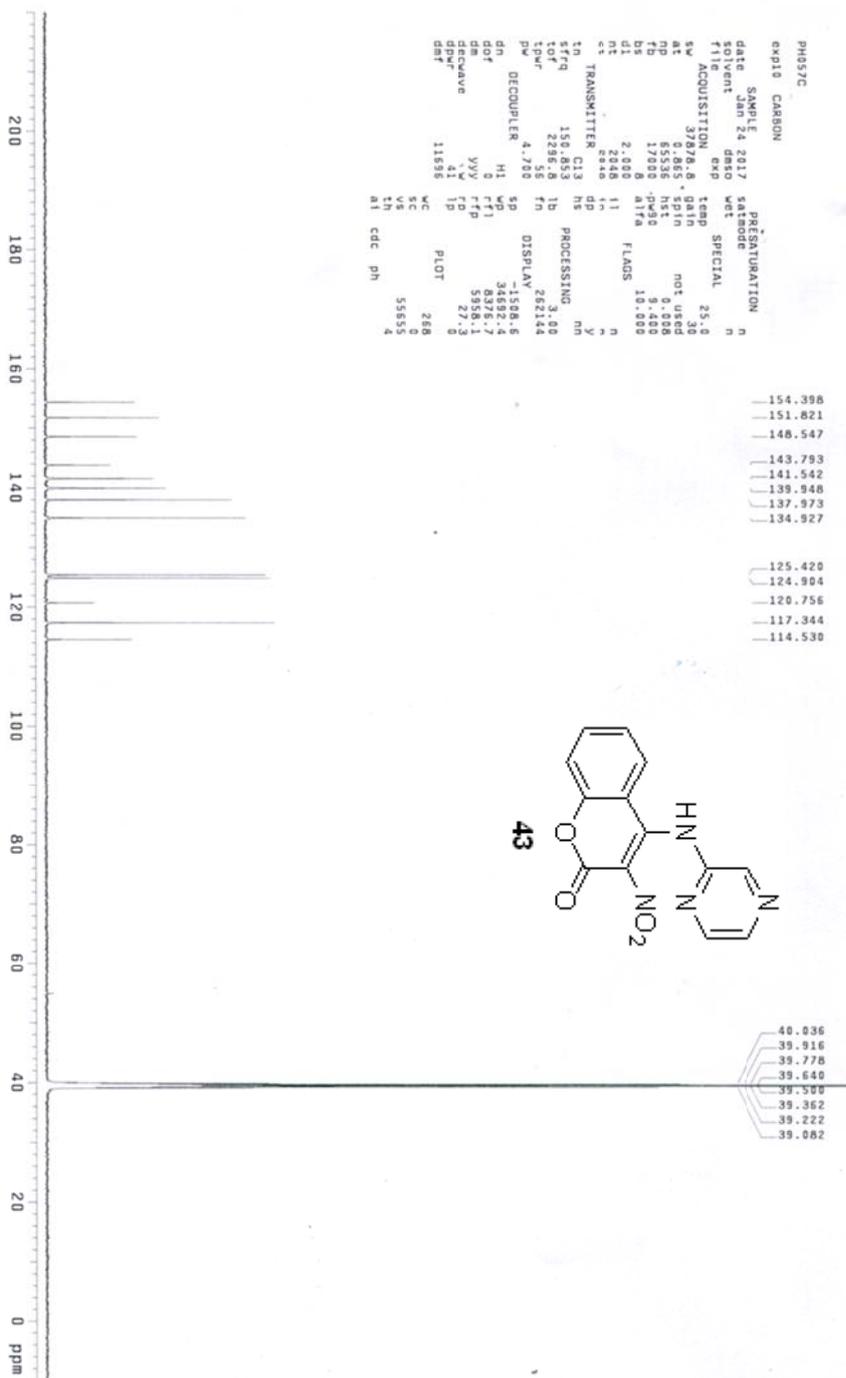
化合物 42 之氫核磁共振光譜圖



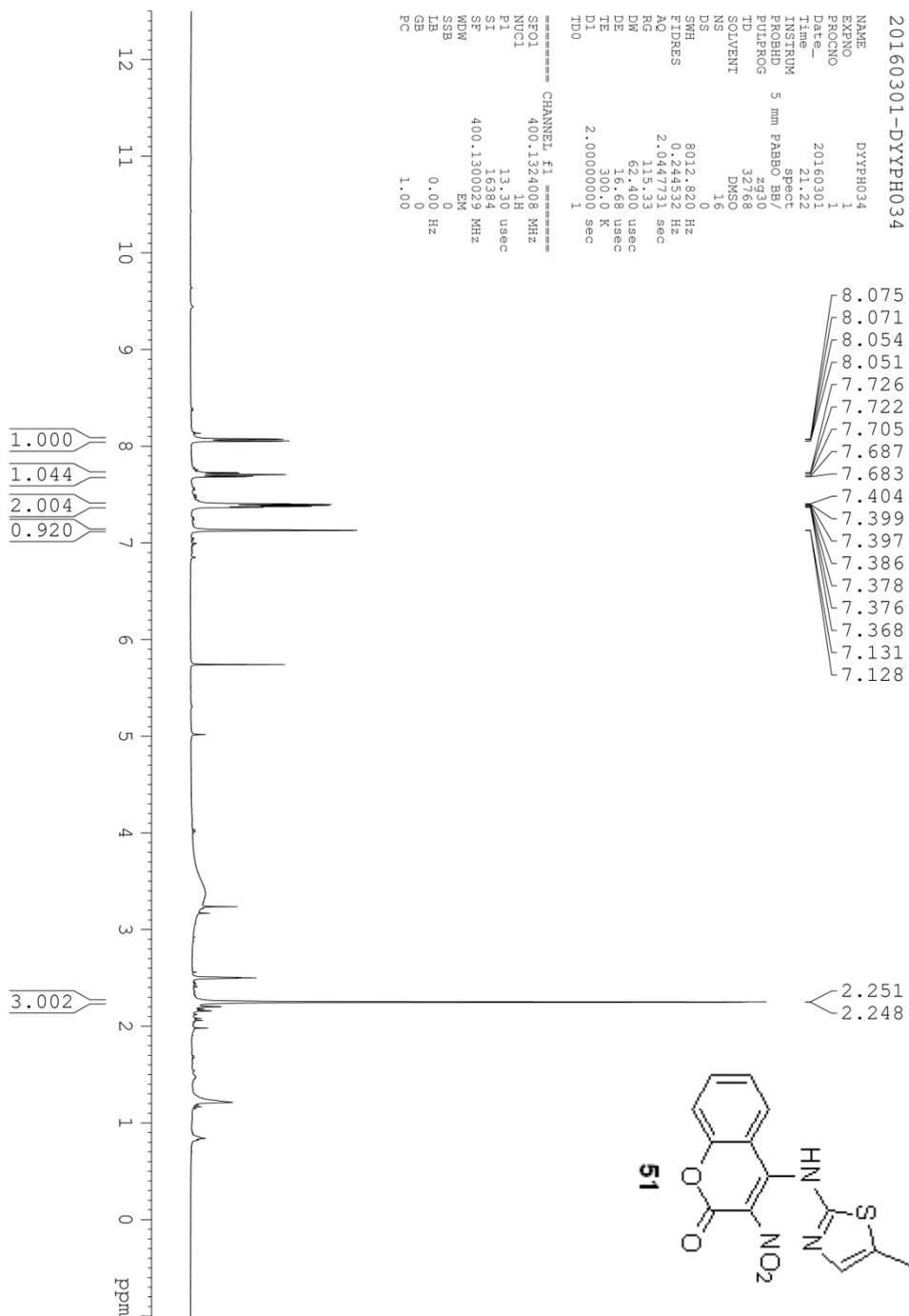
化合物 43 之氫核磁共振光譜圖



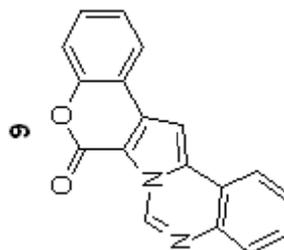
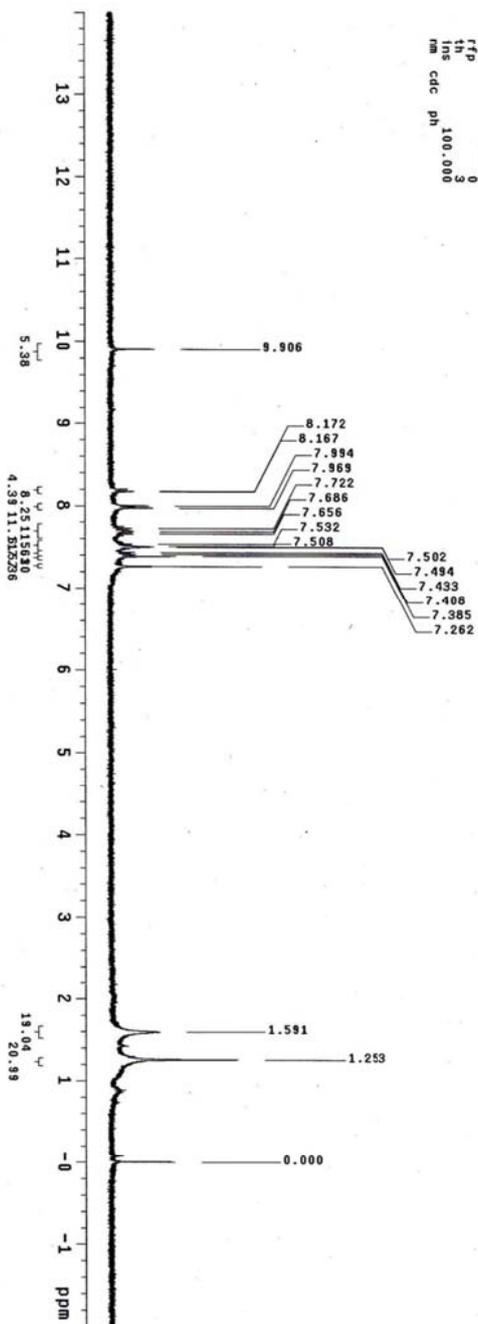
化合物 43 之碳核磁共振光譜圖



化合物 51 之氫核磁共振光譜圖



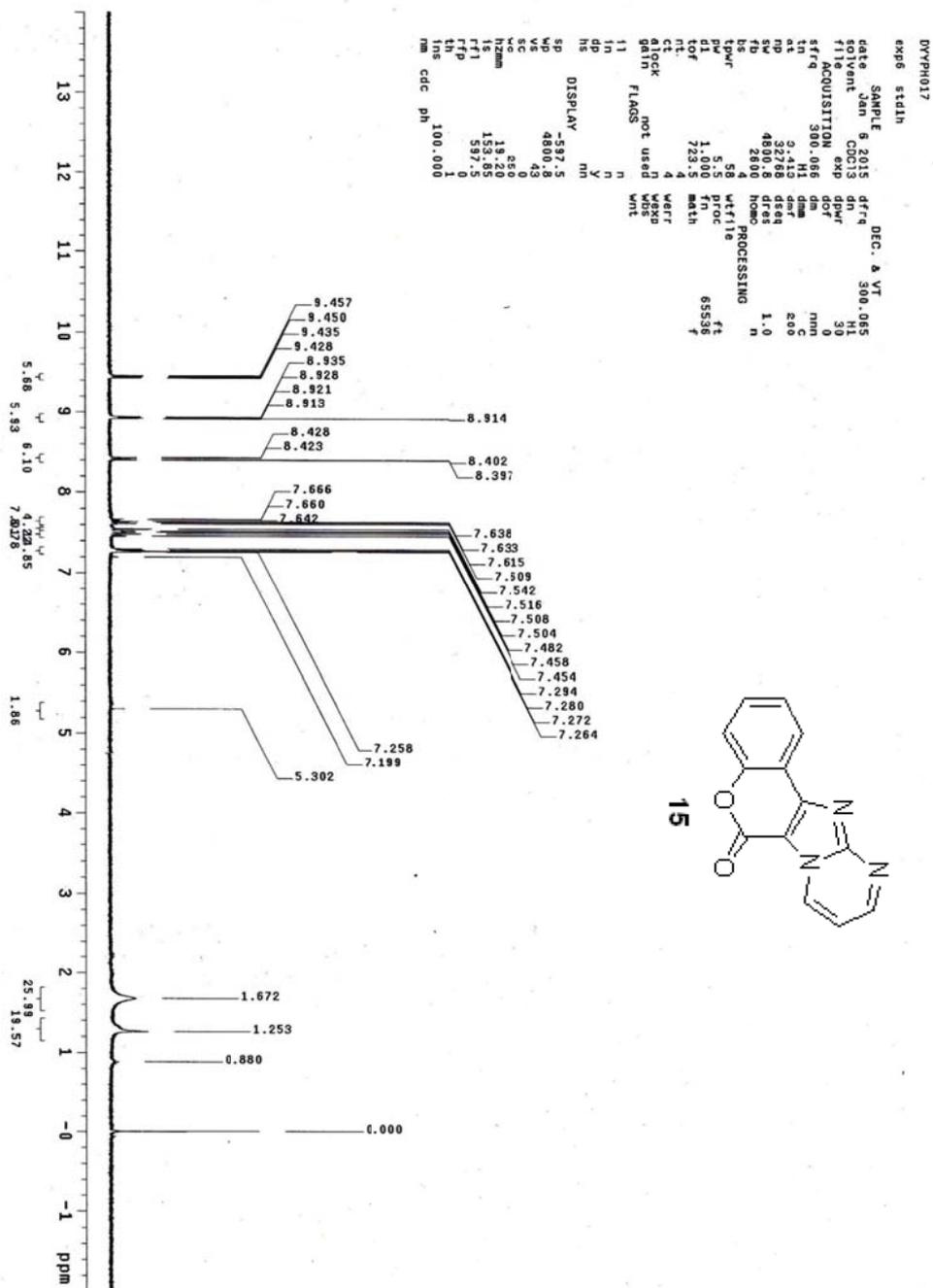
化合物 6 之氫核磁共振光譜圖



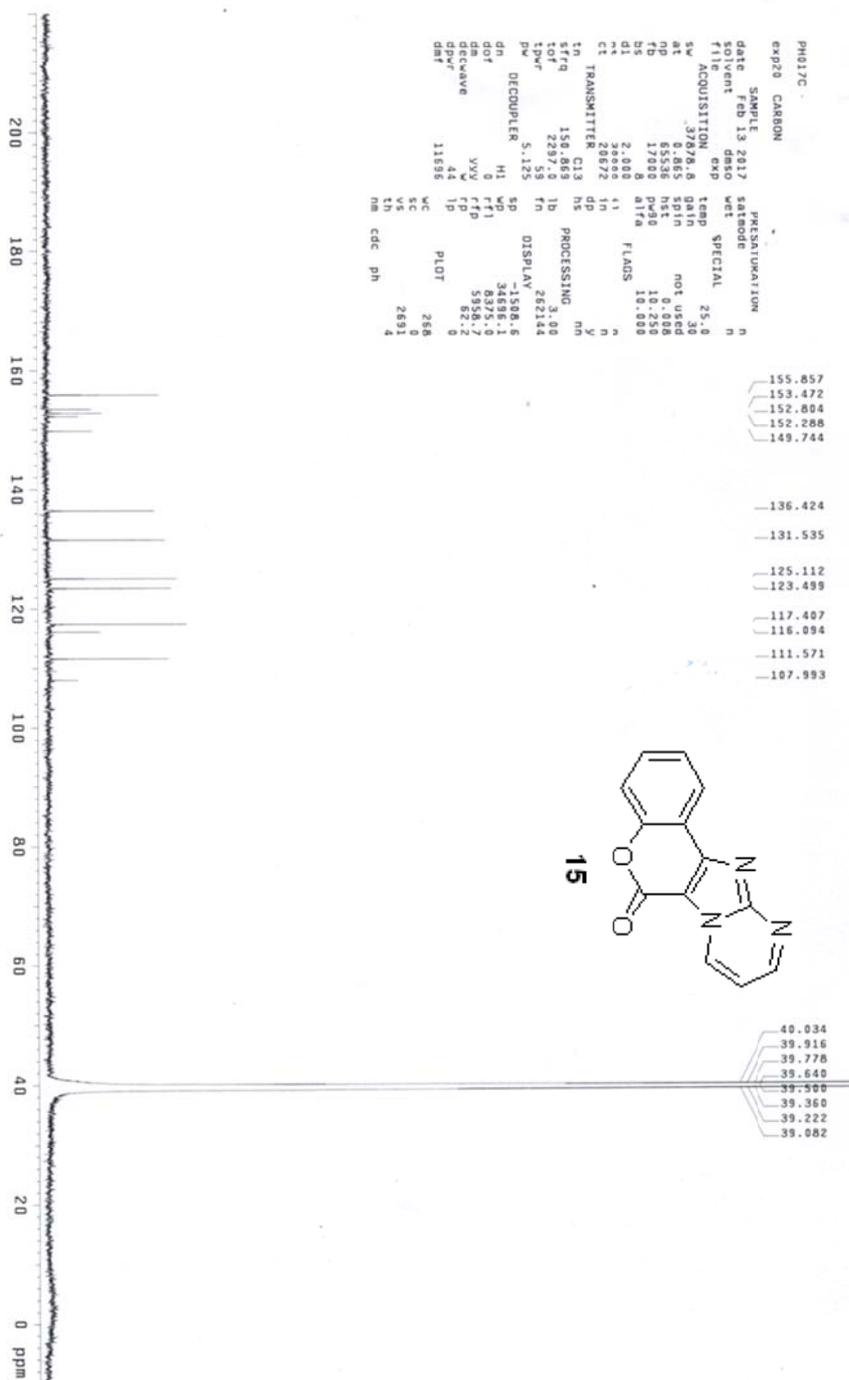
```

DYPH010
exp7 std1h
SAMPLE DATE 2014 DEC 8 VT
solvent Oct 16 CDCl3 dfrq 300.066
f1file ACQUISITION exp dpr 30
f2file ACQUISITION exp dot 0
f3file ACQUISITION exp dm 0
f4file ACQUISITION exp dms 0
an 9.413 dmf 200
ap 32768 dres 1.0
sp 4800.8 dres 1.0
vc 2800 homo PROCESSING
bd 2800 wfrfile n
lpwr 5.5 proc ft
pw 1.000 fn 65536
dl 723.3 math f
dof n
nt 4
ct 4 werr
gain not used n
elock not used n
flags n
l1 n
l2 n
l3 n
l4 n
l5 n
l6 n
l7 n
l8 n
l9 n
l10 n
l11 n
l12 n
l13 n
l14 n
l15 n
l16 n
l17 n
l18 n
l19 n
l20 n
l21 n
l22 n
l23 n
l24 n
l25 n
l26 n
l27 n
l28 n
l29 n
l30 n
l31 n
l32 n
l33 n
l34 n
l35 n
l36 n
l37 n
l38 n
l39 n
l40 n
l41 n
l42 n
l43 n
l44 n
l45 n
l46 n
l47 n
l48 n
l49 n
l50 n
l51 n
l52 n
l53 n
l54 n
l55 n
l56 n
l57 n
l58 n
l59 n
l60 n
l61 n
l62 n
l63 n
l64 n
l65 n
l66 n
l67 n
l68 n
l69 n
l70 n
l71 n
l72 n
l73 n
l74 n
l75 n
l76 n
l77 n
l78 n
l79 n
l80 n
l81 n
l82 n
l83 n
l84 n
l85 n
l86 n
l87 n
l88 n
l89 n
l90 n
l91 n
l92 n
l93 n
l94 n
l95 n
l96 n
l97 n
l98 n
l99 n
l100 n
nm cdc ph 100.000
  
```

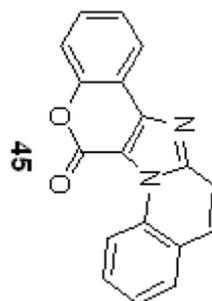
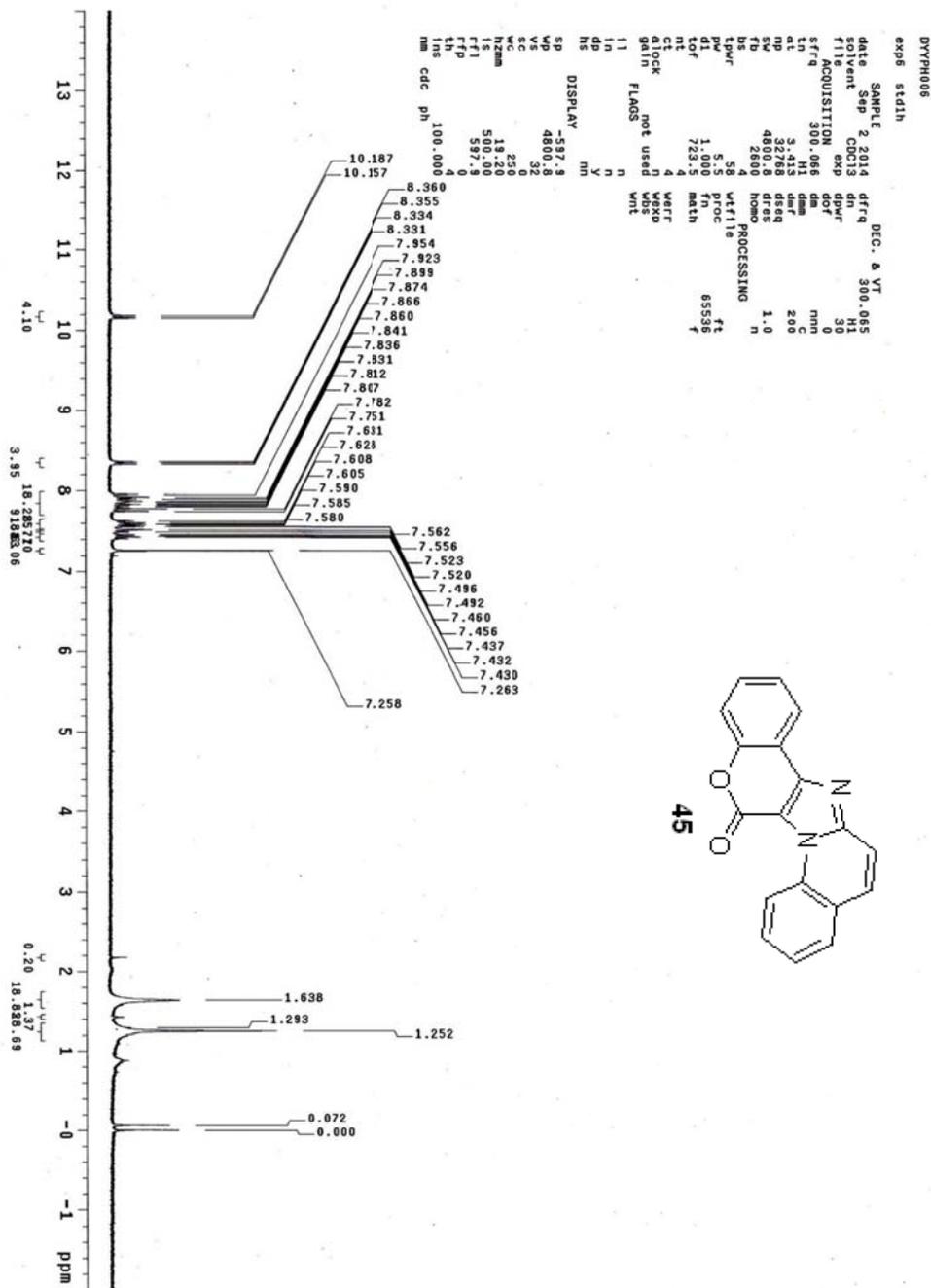

化合物 15 之氫核磁共振光譜圖



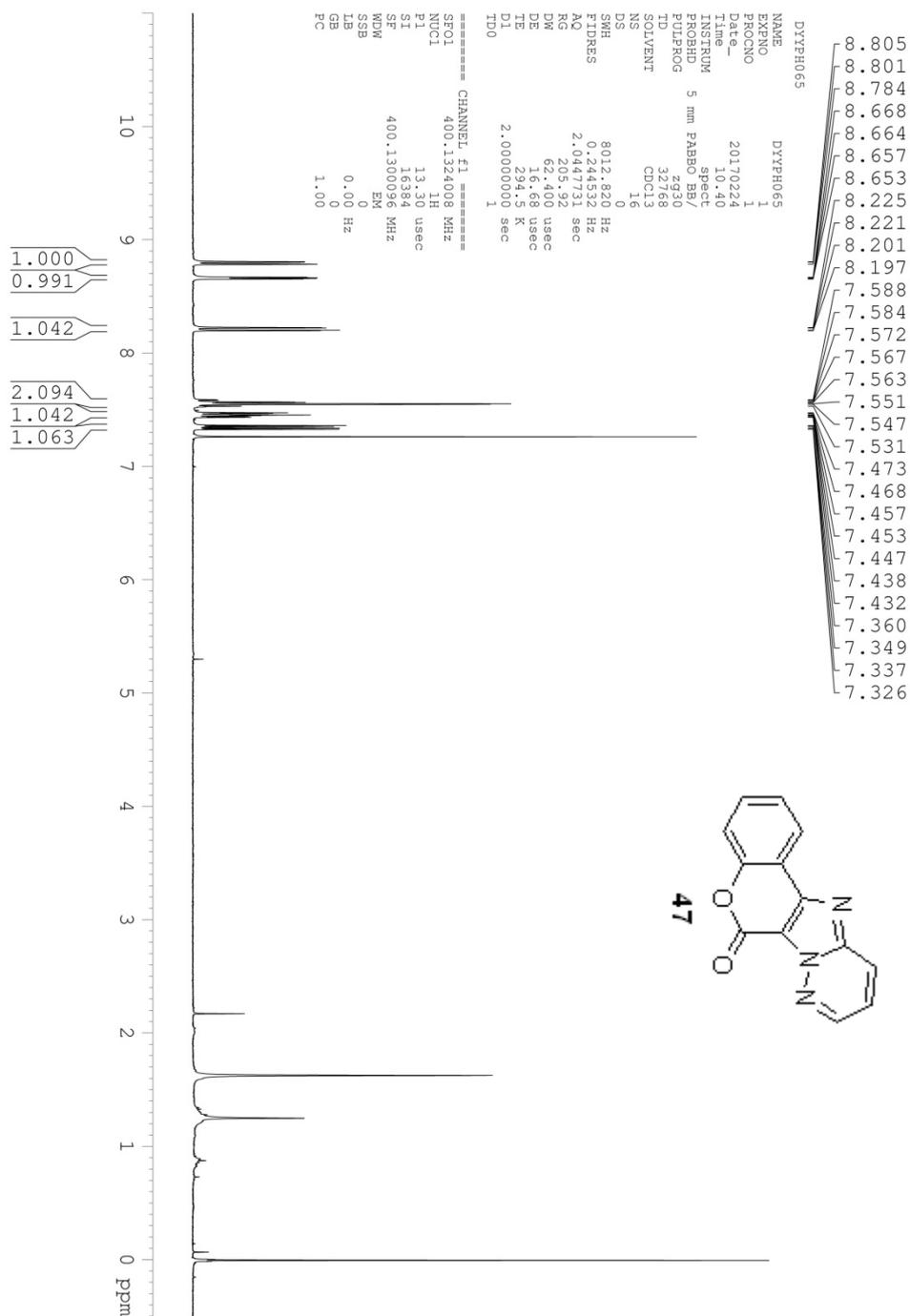
化合物 15 之碳核磁共振光譜圖



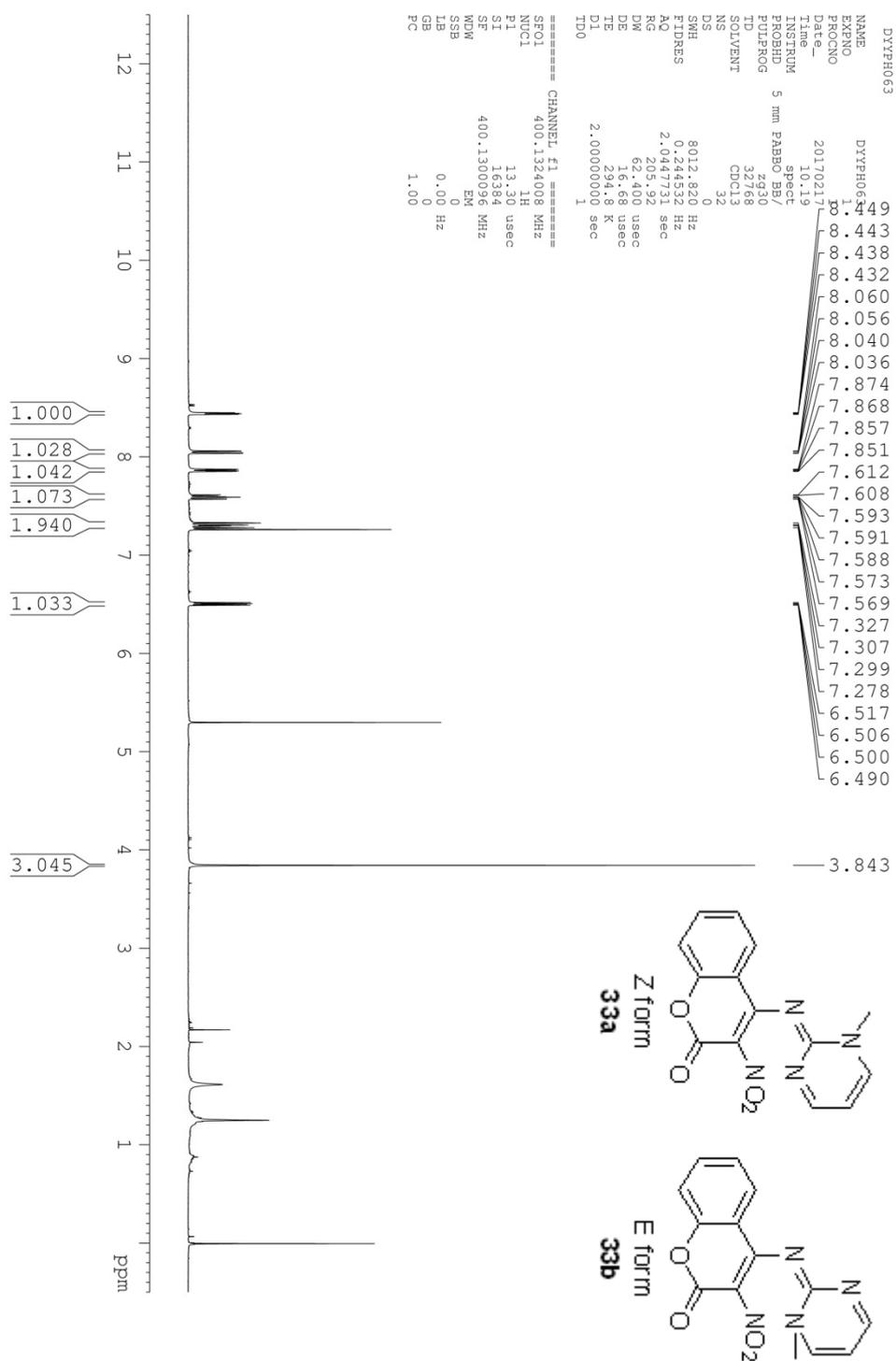
化合物 45 之氫核磁共振光譜圖



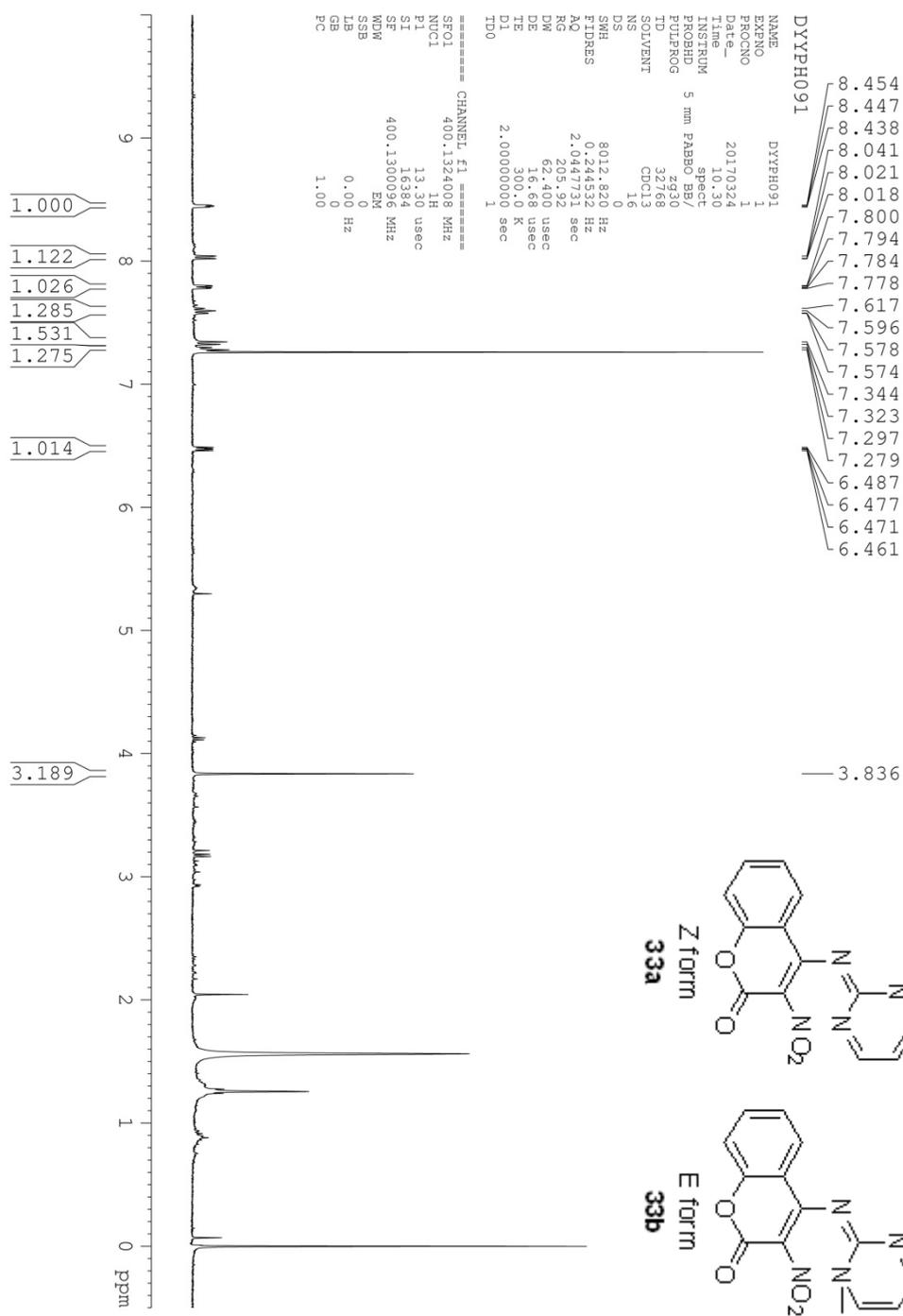
化合物 47 之氫核磁共振光譜圖



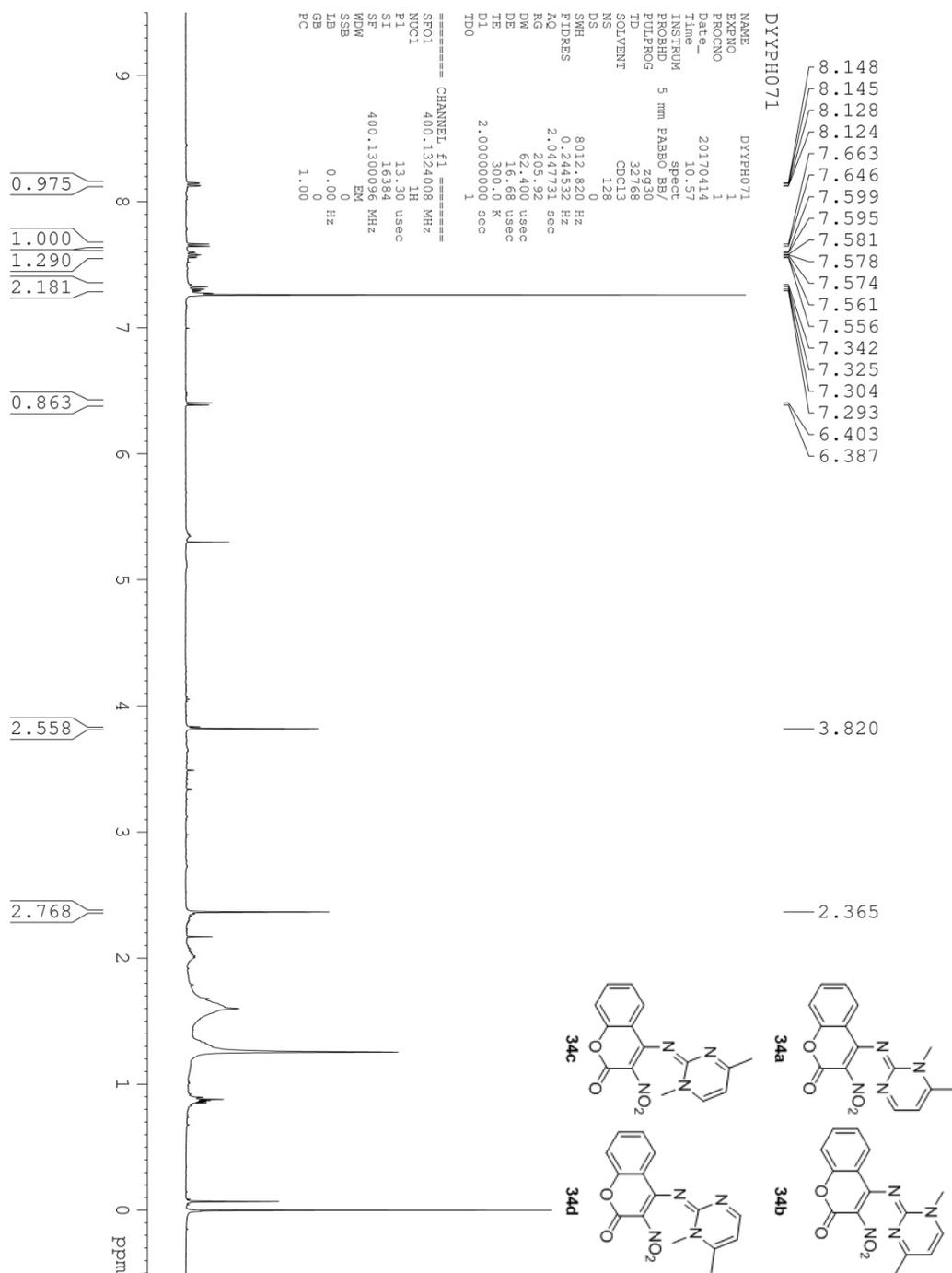
化合物 33a 或 33b 之氫核磁共振光譜圖-1



化合物 33a 或 33b 之氫核磁共振光譜圖-2



化合物 33a-d 之氫核磁共振光譜圖



化合物 32 之氫核磁共振光譜圖

