

私立東海大學應用化學研究所

碩士論文

**IMD-0354衍生物之合成以及其對於TNF- $\alpha$ 誘導  
NF- $\kappa$ B活化的抑制效果**

**Synthesis of IMD-0354 analogs and their inhibition on  
TNF- $\alpha$  induced NF- $\kappa$ B activation**



指導教授：吳兩珊 博士

研究生：羅仁志 撰

中華民國九十九年七月

# 中文摘要

NF- $\kappa$ B為一個重要的核轉錄因子，當細胞受外界刺激時，NF- $\kappa$ B會活化造成細胞異常增生與死亡，導致病變的發生。由於IMD-0354對於NF- $\kappa$ B的活性具有良好的抑制效果，故本實驗以IMD-0354為先導化合物，設計合成苯甲醯胺(Benzamide)所衍生出三種系列之衍生物，再與IMD0354的抑制活性效果進行比較，並探討結構與活性間的關係。

第一系列以雙分子親核性取代反應(S<sub>N</sub>2)與DCC偶合反應合成苯甲醯胺衍生物，第二系列以Horner-Wadsworth-Emmons反應合成苯乙烯衍生物，第三系列則以兩種方法合成吡啶衍生物，第一種為Sonogashira coupling 經環化作用反應，第二種為tandem amidation-Suzuki反應。

根據實驗結果發現若使用Sonogashira coupling反應方法，當炔類起始物量過多與反應溫度過高時，會形成非預期的副產物，此副產物的結構可用來推測可能的反應機制。歸納生物活性的結果，得知IMD-0354結構上CF<sub>3</sub>的取代基，對於抑制活性具重要影響，並且推測苯醯端3號位置推拉電子基與取代基的立體障礙，對於抑制活性無確切的相對關係。主體結構中若以特定取代時，NH上氫鍵的形成為影響抑制活性效果的關鍵。

# Abstract

Nuclear factor (NF)- $\kappa$ B is an important transcription factor. When a cell is stimulated by stress, over activated NF- $\kappa$ B would result in unexpected proliferation or death of the cell. Several studies demonstrated that IMD-0354 was a good inhibitor for NF- $\kappa$ B, we therefore synthesized three series of benzamide analogs and attempted to establish their structure-activity relationship. The benzamide analogs were synthesized by nucleophilic substitution and DCC coupling reaction while the stilbene analogs were synthesized by Horner-Wadsworth-Emmons reaction. Two methods were used to synthesize indole analogs. Some analogs were synthesized by Sonogashira coupling reaction followed by cyclization, and some were synthesized by tandem amidation-Suzuki reaction. The NF- $\kappa$ B inhibition of benzamide analogs showed that the trifluoromethyl group of IMD-0354 was essential for inhibition. Neither electronic nor steric effects imposed upon substitutions at third position of benzoyl group affected the NF- $\kappa$ B inhibition. The hydrogen on amide moiety seemed to influence NF- $\kappa$ B inhibition, which implied that hydrogen bond between NH of amide is critical for analog binding.

# 目錄

中文摘要.....	I
Abstract.....	II
目錄.....	III
表目錄.....	V
圖目錄.....	VI
圖譜目錄.....	VII
第一章 緒論 .....	1
1.1 NF- $\kappa$ B 訊號傳遞與疾病 .....	2
1.1.1 NF- $\kappa$ B 的結構與功能 .....	4
1.1.2 Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) .....	7
1.1.3 IKK complex (I $\kappa$ B kinase) .....	8
1.1.4 抑制途徑 .....	10
第二章 文獻探討 .....	11
2.1 Resveratrol 的衍生物研究.....	11
2.2 轉錄因子的抑制劑(SP100030) .....	13
2.3 KL-1156 抑制劑.....	17
2.4 IMD-0354 衍生結構 .....	21
第三章 實驗材料與方法 .....	25

3.1 有機合成：	25
3.1.1 第一系列	26
3.1.2 第二系列	42
3.1.3 第三系列	49
3.2 生物實驗：	62
<b>第四章 結果與討論</b>	<b>63</b>
4.1 有機合成	63
4.2 生物活性	71
<b>第五章 結論與未來展望</b>	<b>79</b>
<b>參考文獻</b>	<b>80</b>

## 表目錄

表 一	Resveratrol 衍生物針對 TNF- $\alpha$ 誘導 NF- $\kappa$ B 活性抑制百分比與 NF- $\kappa$ B 的 IC <sub>50</sub> 值 .....	12
表 二	在 Jurakat 細胞中抑制 NF- $\kappa$ B 活性之 IC <sub>50</sub> 值 .....	15
表 三	在 Jurakat 細胞中抑制 NF- $\kappa$ B 活性之 IC <sub>50</sub> 值 .....	16
表 四	抑制 LPS 誘導 NF- $\kappa$ B 活性之 IC <sub>50</sub> 值 .....	19
表 五	抑制 LPS 誘導 NF- $\kappa$ B 活性之 IC <sub>50</sub> 值 .....	20
表 六	第三系列衍生物反應溫度控制表 .....	69
表 七	第一系列衍生物抑制對於 TNF- $\alpha$ 誘發 NF- $\kappa$ B 活性抑制率% .....	73
表 八	第二系列衍生物對於 TNF- $\alpha$ 誘發 NF- $\kappa$ B 活性抑制率% .....	75
表 九	第三系列衍生物對於 TNF- $\alpha$ 誘發 NF- $\kappa$ B 活性抑制率% .....	76
表 十	全系列相同取代基之衍生物對於 TNF- $\alpha$ 誘發 NF- $\kappa$ B 活性抑制率% .....	78

# 圖目錄

圖 1	NF- $\kappa$ B 所引發疾病關聯圖 .....	3
圖 2	NF- $\kappa$ B 於細胞內的活化機轉 .....	6
圖 3	SP100030 與 IMD-0354 結構 .....	14
圖 4	KL-1156 與 IMD-0354 的結構 .....	18
圖 5	IMD-0354 結構與可能性的鍵結 .....	22
圖 6	醯胺鍵的結構(淺色:可旋轉的化學鍵) .....	22
圖 7	IMD-0354 主體架構的衍生結構(第三系列) .....	23
圖 8	親核取代反應機制( $S_N2$ ) .....	64
圖 9	DCC 反應機制 .....	65
圖 10	HWE 反應機制 .....	67
圖 11	形成吡啶與副產物的反應機制 .....	68
圖 12	Suzuki reaction 反應機制 .....	70

# 圖譜目錄

圖譜 1	2-hydroxy- <i>N</i> -(2-hydroxyphenyl)benzamide(WY1101) 氫譜圖 .....	87
圖譜 2	2-hydroxy- <i>N</i> -(2-hydroxyphenyl)benzamide(WY1101) 碳譜圖 .....	88
圖譜 3	2-hydroxy- <i>N</i> -(2-hydroxyphenyl)benzamide(WY1101) 質譜圖 .....	89
圖譜 4	3-methyl- <i>N</i> -phenylbenzamide(WY1102) 氫譜圖 .....	90
圖譜 5	3-methyl- <i>N</i> -phenylbenzamide(WY1102) 碳譜圖 .....	91
圖譜 6	3-methyl- <i>N</i> -phenylbenzamide(WY1102) 質譜圖 .....	92
圖譜 7	3-methyl- <i>N-p</i> -tolylbenzamide(WY1103) 氫譜圖 .....	93
圖譜 8	3-methyl- <i>N-p</i> -tolylbenzamide(WY1103) 碳譜圖 .....	94
圖譜 9	3-methyl- <i>N-p</i> -tolylbenzamide(WY1103) 質譜圖 .....	95
圖譜 10	<i>N</i> -(2-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1104) 氫譜圖 .....	96
圖譜 11	<i>N</i> -(2-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1104) 碳譜圖 .....	97
圖譜 12	<i>N</i> -(2-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1104) 質譜圖 .....	98
圖譜 13	3-methyl- <i>N</i> -(2-nitrophenyl)benzamide(WY1105) 氫譜圖 .....	99
圖譜 14	3-methyl- <i>N</i> -(2-nitrophenyl)benzamide(WY1105) 碳譜圖 .....	100
圖譜 15	3-methyl- <i>N</i> -(2-nitrophenyl)benzamide(WY1105) 質譜圖 .....	101
圖譜 16	3-methyl- <i>N</i> -(3-nitrophenyl)benzamide(WY1106) 氫譜圖 .....	102
圖譜 17	3-methyl- <i>N</i> -(3-nitrophenyl)benzamide(WY1106) 碳譜圖 .....	103
圖譜 18	3-methyl- <i>N</i> -(3-nitrophenyl)benzamide(WY1106) 質譜圖 .....	104



圖譜 19	3-methyl- <i>N</i> -(4-nitrophenyl)benzamide(WY1107)氮譜圖 .....	105
圖譜 20	3-methyl- <i>N</i> -(4-nitrophenyl)benzamide(WY1107)碳譜圖 .....	106
圖譜 21	3-methyl- <i>N</i> -(4-nitrophenyl)benzamide(WY1107)質譜圖 .....	107
圖譜 22	<i>N</i> -(3-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1108)氮譜圖 .....	108
圖譜 23	<i>N</i> -(3-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1108)碳譜圖 .....	109
圖譜 24	<i>N</i> -(3-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1108)質譜圖 .....	110
圖譜 25	<i>N</i> -(4-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1109)氮譜圖 .....	111
圖譜 26	<i>N</i> -(4-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1109)碳譜圖 .....	112
圖譜 27	<i>N</i> -(4-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1109)質譜圖 .....	113
圖譜 28	<i>N</i> -(2,4-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1110)氮譜圖 .....	114
圖譜 29	<i>N</i> -(2,4-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1110)碳譜圖 .....	115
圖譜 30	<i>N</i> -(2,4-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1110)質譜圖 .....	116
圖譜 31	<i>N</i> -(2,5-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1111)氮譜圖 .....	117
圖譜 32	<i>N</i> -(2,5-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1111)碳譜圖 .....	118
圖譜 33	<i>N</i> -(2,5-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1111)質譜圖 .....	119
圖譜 34	<i>N</i> -(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1112)氮譜圖 .....	120
圖譜 35	<i>N</i> -(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1112)碳譜圖 .....	121
圖譜 36	<i>N</i> -(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1112)質譜圖 .....	122
圖譜 37	3-methyl- <i>N</i> -(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzamide(WY1113)氮譜圖 .....	123

圖譜 38	3-methyl- <i>N</i> -(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzamide(WY1113)碳譜圖 .....	124
圖譜 39	3-methyl- <i>N</i> -(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzamide(WY1113)質譜圖 .....	125
圖譜 40	<i>N</i> -(4,5-dimethoxy-2-methylphenyl)-3-methylbenzamide(WY1114) 氮譜圖 .....	126
圖譜 41	<i>N</i> -(4,5-dimethoxy-2-methylphenyl)-3-methylbenzamide(WY1114) 碳譜圖 .....	127
圖譜 42	<i>N</i> -(4,5-dimethoxy-2-methylphenyl)-3-methylbenzamide(WY1114) 質譜圖 .....	128
圖譜 43	<i>N</i> -(4-chloro-2-methoxy-5-methylphenyl)-3-methylbenzamide(WY1115)氮譜圖 ...	129
圖譜 44	<i>N</i> -(4-chloro-2-methoxy-5-methylphenyl)-3-methylbenzamide(WY1115)碳譜圖 ...	130
圖譜 45	<i>N</i> -(4-chloro-2-methoxy-5-methylphenyl)-3-methylbenzamide(WY1115)質譜圖 ...	131
圖譜 46	<i>N</i> -(4-fluorophenyl)-3-methylbenzamide(WY1116)氮譜圖 .....	132
圖譜 47	<i>N</i> -(4-fluorophenyl)-3-methylbenzamide(WY1116)碳譜圖 .....	133
圖譜 48	<i>N</i> -(4-fluorophenyl)-3-methylbenzamide(WY1116)質譜圖 .....	134
圖譜 49	<i>N</i> -(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-chlorobenzamide(WY1117)氮 譜圖 .....	135

圖譜 50	<i>N</i> -(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-chlorobenzamide(WY1117)碳	
譜圖	.....	136
圖譜 51	<i>N</i> -(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-chlorobenzamide(WY1117)質	
譜圖	.....	137
圖譜 52	3-chloro- <i>N</i> -(2-hydroxyphenyl)benzamide(WY1118)氮譜圖	138
圖譜 53	3-chloro- <i>N</i> -(2-hydroxyphenyl)benzamide(WY1118)碳譜圖	139
圖譜 54	3-chloro- <i>N</i> -(2-hydroxyphenyl)benzamide(WY1118)質譜圖	140
圖譜 55	3-chloro- <i>N</i> -(3-(trifluoromethyl)phenyl)benzamide(WY1119)氮譜圖	141
圖譜 56	3-chloro- <i>N</i> -(3-(trifluoromethyl)phenyl)benzamide(WY1119)碳譜圖	142
圖譜 57	3-chloro- <i>N</i> -(3-(trifluoromethyl)phenyl)benzamide(WY1119)質譜圖	143
圖譜 58	<i>N</i> -(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-fluorobenzamide(WY1120)氮	
譜圖	.....	144
圖譜 59	<i>N</i> -(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-fluorobenzamide(WY1120)碳	
譜圖	.....	145
圖譜 60	<i>N</i> -(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-fluorobenzamide(WY1120)質	
譜圖	.....	146
圖譜 61	<i>N</i> -(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-methylbenzamide(WY1121)氮	
譜圖	.....	147
圖譜 62	<i>N</i> -(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-methylbenzamide(WY1121)碳	

譜圖 .....	148
圖譜 63 <i>N</i> -(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-methylbenzamide(WY1121)質	
譜圖 .....	149
圖譜 64	
<i>N</i> -(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide(WY1122)氮	
譜圖 .....	150
圖譜 65	
<i>N</i> -(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide(WY1122)碳	
譜圖 .....	151
圖譜 66	
<i>N</i> -(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide(WY1122)質	
譜圖 .....	152
圖譜 67 <i>N</i> -(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-bromobenzamide(WY1123)氮	
譜圖 .....	153
圖譜 68 <i>N</i> -(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-bromobenzamide(WY1123)碳	
譜圖 .....	154
圖譜 69 <i>N</i> -(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-bromobenzamide(WY1123)質	
譜圖 .....	155
圖譜 70 3-chloro- <i>N</i> -(4-chlorophenyl)benzamide(WY1124)氮譜圖 .....	156

圖譜 71	3-chloro- <i>N</i> -(4-chlorophenyl)benzamide(WY1124)碳譜圖 .....	157
圖譜 72	3-chloro- <i>N</i> -(4-chlorophenyl)benzamide(WY1124)質譜圖 .....	158
圖譜 73	( <i>E</i> )-1-methyl-3-(4-methylstyryl)benzene(WY1201)氫譜圖 .....	159
圖譜 74	( <i>E</i> )-1-methyl-3-(4-methylstyryl)benzene(WY1201)碳譜圖 .....	160
圖譜 75	( <i>E</i> )-1-methyl-3-(4-methylstyryl)benzene(WY1201)質譜圖 .....	161
圖譜 76	( <i>E</i> )-1-methyl-3-styrylbenzene(WY1202)氫譜圖 .....	162
圖譜 77	( <i>E</i> )-1-methyl-3-styrylbenzene(WY1202)碳譜圖 .....	163
圖譜 78	( <i>E</i> )-1-methyl-3-styrylbenzene(WY1202)質譜圖 .....	164
圖譜 79	( <i>E</i> )-1-methoxy-2-(3-methylstyryl)benzene(WY1203)氫譜圖 .....	165
圖譜 80	( <i>E</i> )-1-methoxy-2-(3-methylstyryl)benzene(WY1203)碳譜圖 .....	166
圖譜 81	( <i>E</i> )-1-methoxy-2-(3-methylstyryl)benzene(WY1203)質譜圖 .....	167
圖譜 82	( <i>E</i> )-1-methoxy-3-(3-methylstyryl)benzene(WY1204)氫譜圖 .....	168
圖譜 83	( <i>E</i> )-1-methoxy-3-(3-methylstyryl)benzene(WY1204)碳譜圖 .....	169
圖譜 84	( <i>E</i> )-1-methoxy-3-(3-methylstyryl)benzene(WY1204)質譜圖 .....	170
圖譜 85	( <i>E</i> )-1-methyl-3-(3-nitrostyryl)benzene(WY1205)氫譜圖 .....	171
圖譜 86	( <i>E</i> )-1-methyl-3-(3-nitrostyryl)benzene(WY1205)碳譜圖 .....	172
圖譜 87	( <i>E</i> )-1-methyl-3-(3-nitrostyryl)benzene(WY1205)質譜圖 .....	173
圖譜 88	( <i>E</i> )-2,4-dimethoxy-1-(3-methylstyryl)benzene(WY1206)氫譜圖 .....	174
圖譜 89	( <i>E</i> )-2,4-dimethoxy-1-(3-methylstyryl)benzene(WY1206)碳譜圖 .....	175

圖譜 90	( <i>E</i> )-2,4-dimethoxy-1-(3-methylstyryl)benzene(WY1206)質譜圖	176
圖譜 91	( <i>E</i> )-1-(3-methylstyryl)-2-nitrobenzene(WY1207)氫譜圖	177
圖譜 92	( <i>E</i> )-1-(3-methylstyryl)-2-nitrobenzene(WY1207)碳譜圖	178
圖譜 93	( <i>E</i> )-1-(3-methylstyryl)-2-nitrobenzene(WY1207)質譜圖	179
圖譜 94	( <i>E</i> )-1-methyl-3-(4-nitrostyryl)benzene(WY1208)氫譜圖	180
圖譜 95	( <i>E</i> )-1-methyl-3-(4-nitrostyryl)benzene(WY1208)碳譜圖	181
圖譜 96	( <i>E</i> )-1-methyl-3-(4-nitrostyryl)benzene(WY1208)質譜圖	182
圖譜 97	( <i>E</i> )-1-(4-methoxystyryl)-3-methylbenzene(WY1209)氫譜圖	183
圖譜 98	( <i>E</i> )-1-(4-methoxystyryl)-3-methylbenzene(WY1209)碳譜圖	184
圖譜 99	( <i>E</i> )-1-(4-methoxystyryl)-3-methylbenzene(WY1209)質譜圖	185
圖譜 100	( <i>E</i> )-1-(4-fluorostyryl)-3-methylbenzene(WY1210)氫譜圖	186
圖譜 101	( <i>E</i> )-1-(4-fluorostyryl)-3-methylbenzene(WY1210)碳譜圖	187
圖譜 102	( <i>E</i> )-1-(4-fluorostyryl)-3-methylbenzene(WY1210)質譜圖	188
圖譜 103	2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1401)氫譜圖	189
圖譜 104	2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1401)碳譜圖	190
圖譜 105	2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1401)質譜圖	191
圖譜 106	5-methyl-2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1402)氫譜圖	192
圖譜 107	5-methyl-2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1402)碳譜圖	193
圖譜 108	5-methyl-2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1402)質譜圖	194

圖譜 109	6-nitro-2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1403)氮譜圖 .....	195
圖譜 110	6-nitro-2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1403)碳譜圖 .....	196
圖譜 111	6-nitro-2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1403)質譜圖 .....	197
圖譜 112	5-fluoro-2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1404)氮譜圖 .....	198
圖譜 113	5-fluoro-2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1404)碳譜圖 .....	199
圖譜 114	5-fluoro-2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1404)質譜圖 .....	200
圖譜 115	5-nitro-2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1405)氮譜圖 .....	201
圖譜 116	5-nitro-2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1405)碳譜圖 .....	202
圖譜 117	5-nitro-2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1405)質譜圖 .....	203
圖譜 118	5-methoxy-2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1406)氮譜圖 .....	204
圖譜 119	5-methoxy-2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1406)碳譜圖 .....	205
圖譜 120	5-methoxy-2- <i>m</i> -tolyl-1H-indole(WY1406)質譜圖 .....	206
圖譜 121	<i>N</i> -(2-bromophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide 氮譜圖 .....	207
圖譜 122	<i>N</i> -(2-bromo-4-methylphenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide 氮譜圖 .....	208
圖譜 123	<i>N</i> -(2-bromo-5-nitrophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide 氮譜圖 .....	209
圖譜 124	<i>N</i> -(2-bromo-4-fluorophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide 氮譜圖 .....	210
圖譜 125	2-bromo-4-nitroaniline 氮譜圖 .....	211
圖譜 126	<i>N</i> -(2-bromo-4-nitrophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide 氮譜圖 .....	212
圖譜 127	5-methoxy-2-nitrobenzaldehyde 氮譜圖 .....	213

圖譜 128	2-(2,2-dibromovinyl)-4-methoxy-1-nitrobenzene 氫譜圖 .....	214
圖譜 129	2-(2,2-dibromovinyl)-4-methoxyaniline 氫譜圖.....	215
圖譜 130	<i>m</i> -tolylboronic acid 氫譜圖 .....	216
圖譜 131	<i>N</i> -(2-(1,4-dim-tolylbut-1-en-3-yn-2-yl)phenyl)-2,2,2- -trifluoroacetamide 氫譜圖.....	217
圖譜 132	<i>N</i> -(2-(1,4-dim-tolylbut-1-en-3-yn-2-yl)-4-methylphenyl)-2,2,2- -trifluoroacetamide 氫譜圖.....	218
圖譜 133	<i>N</i> -(2-(1,4-dim-tolylbut-1-en-3-yn-2-yl)-4-fluorophenyl)-2,2,2- trifluoroacetamide 氫譜.....	219



# 第一章 緒論

一個新藥物的研發到上市，平均需耗費一至五億美元、耗時八至九年不等，經過臨床試驗後的藥物，可以上市的數目不到三分之一<sup>1</sup>；因此，研發一個新藥物不僅耗時且耗資源。

研發過程中，首先可利用網路或書籍等資源，找尋針對某種特定疾病有效的化合物做為先導化合物，之後開始設計化合物並進入藥物篩選，其為現代藥物開發流程中，檢驗和獲取具有特定生物活性化合物的一個重要步驟；意指通過一個規範化的實驗流程，從大量化合物或合成新化合物中對某一特定疾病或標靶作用，反覆確認具有較高活性化合物的過程。接著再經由臨床前試驗(Pretrial, Pre-clinical trial)，若此階段在動物試驗上效果顯著，才得以進入人體臨床試驗。

此外人體臨床試驗主要分為四期<sup>1</sup>：第一期(phase I)，試驗新藥在人體中的吸收、分布、代謝以及排除等藥物動力學的數據及特性，並決定安全劑量的範圍及評估整體的安全性；第二期(phase II)，在較小的疾病受試樣本中，對不同劑量的新藥之有效性和安全性，作初步評估與觀察其可能療效，以確定適當的治療劑量與範圍，並作為是否進入臨床試驗第三期(phase III)的參考；第三期(phase III)，將第II期臨床試驗的基礎擴大，通常為隨機分配、雙盲、對照試驗，並有樣本數的估算。利用嚴謹的設計，大規模的樣本數，進一步評估藥物的有效性和安全性，為上市

審查前作關鍵依據；第四期(phase IV)，新藥核准上市後的臨床監測，主要評估藥品上市後在社會群體大量樣本使用下之安全性，特別著重在罕見不良反應和嚴重不良反應的情況。

## 1.1 NF- $\kappa$ B 訊號傳遞與疾病

本研究針對與多種疾病具相關性的Nuclear factor- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)當作治療標靶，以下為其介紹：它是普遍存在於真核細胞中，做為訊號傳遞(signal transduction)的一個重要轉錄因子(transcription factor)，在穩定狀態下與抑制性蛋白 I $\kappa$ B結合，以非活化的狀態存在於細胞質中。抑制狀態的 NF- $\kappa$ B對於環境的變化較敏感，一旦受刺激活化NF- $\kappa$ B，導致其與DNA上 $\kappa$ B序列(enhance region of  $\kappa$ B-responsive genes)作結合，啟動基因上的表現，如發炎、細胞激素(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-2、IL-6等)、促發炎酵素(iNOS及COX-2等)、黏著分子(ICAM-1、VCAM-1、E-selectin等)與動脈粥狀硬化症、細胞凋亡、癌細胞形成(oncogenesis)、細胞增生(cell proliferation)及自體免疫疾病(autoimmune diseases)等反應<sup>2</sup>，最終誘導多種疾病的發生如(圖1)所示。

癌症為全球主要的死亡原因之一，2004年全球因癌症死亡的人數達740萬(約所有死亡人數的13%)，其中肺癌佔130萬、胃癌佔80.3萬、結腸癌佔63.9萬、肝癌佔61萬、乳癌佔51.9萬，世界衛生組織預估2030年全球癌症人數將持續增加，死亡人數將高達1200萬<sup>3</sup>。

NF-κB 不僅在免疫、發炎反應過程中扮演極為重要的角色，目前 NF-κB 的活化已被證實與致癌(oncogenesis)有密切關係；因此，本研究的方向以 NF-κB 為目標，尋求可以抑制NF-κB活性而進一步能達到治療癌症的藥物。



圖 1 NF-κB 所引發疾病關聯圖

### 1.1.1 NF- $\kappa$ B 的結構與功能

Cell 雜誌於 1986 年發表，在老鼠免疫系統之 B 淋巴球細胞發現 Nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)<sup>4</sup>，因為 NF- $\kappa$ B 調控著細胞中  $\kappa$  Immunoglobulin light chain enhancer 的表現，被定義為調控基因表現的轉錄因子，後來才逐漸被發現隸屬於轉錄因子中的 Rel 家族，主要由 p50/p105 (NF- $\kappa$ B1)、p52/p100 (NF- $\kappa$ B2)、c-Rel、RelB、和 p65 (RelA) 所組成<sup>5 6 7</sup>，成員們均有能力形成一個多變的同種雙體 (Homodimers) 和異種雙體 (heterodimers)，且具有在 N 端為 RHD (Rel-homology domain) 的共同特性，可調節 NF- $\kappa$ B 與 DNA 結合或形成 dimer，但最常見的活化形式是以 RelA/p50 所構成的異種雙體<sup>8 9</sup>。

當 NF- $\kappa$ B 以不活化狀態存在於細胞質中時，與抑制性蛋白 (I $\kappa$ B family) 相互結合著，一旦細胞受到病毒及細菌的產物 (LPS)、細胞素 (IL-1, TNF- $\alpha$ )、紫外線、壓力因子 (stress) 等外來的刺激後，I $\kappa$ B 會先被磷酸化 (phosphorylation)，接著被 ubiquitination 後再被 proteasome 分解。在磷酸化的過程中，I $\kappa$ B $\alpha$  分子上之 Ser-32 及 Ser-36 兩個特定胺基酸受到上游的 I $\kappa$ B kinase 的磷酸化，使得 I $\kappa$ B $\alpha$  的 lys-21 與 lys-22 很快被泛素作用，隨後被 26S 蛋白酶體認出而被分解。而當 NF- $\kappa$ B 活化後便會進入 (translocation) 到細胞核內，此時 NF- $\kappa$ B 會辨識目標基因上之  $\kappa$ B motif 並與之結合，再透過目標基因上的啟動子 (promoter) 或促進子

(enhancer)來調控目標基因的表現，作不同訊號的轉譯動作<sup>10</sup>，其過程如(圖 2)所示。

過程中的反應機制，主要利用 NF- $\kappa$ B活化所大量產生的TNF- $\alpha$ 基因表現，會形成刺激物(stimulator) 再度去活化NF- $\kappa$ B，形成放大效應，造成長期嚴重性的慢性發炎作用；炎症可誘發致癌基因(oncogene)形成致癌物，此產物大量的活化NF- $\kappa$ B，再度形成一個更大的放大效應進而誘發癌症的生成，並且誘導著癌症的發展與代謝<sup>11</sup>；研究文獻上也指出在癌細胞中可偵測到高含量的 NF- $\kappa$ B活性表現<sup>12</sup>。

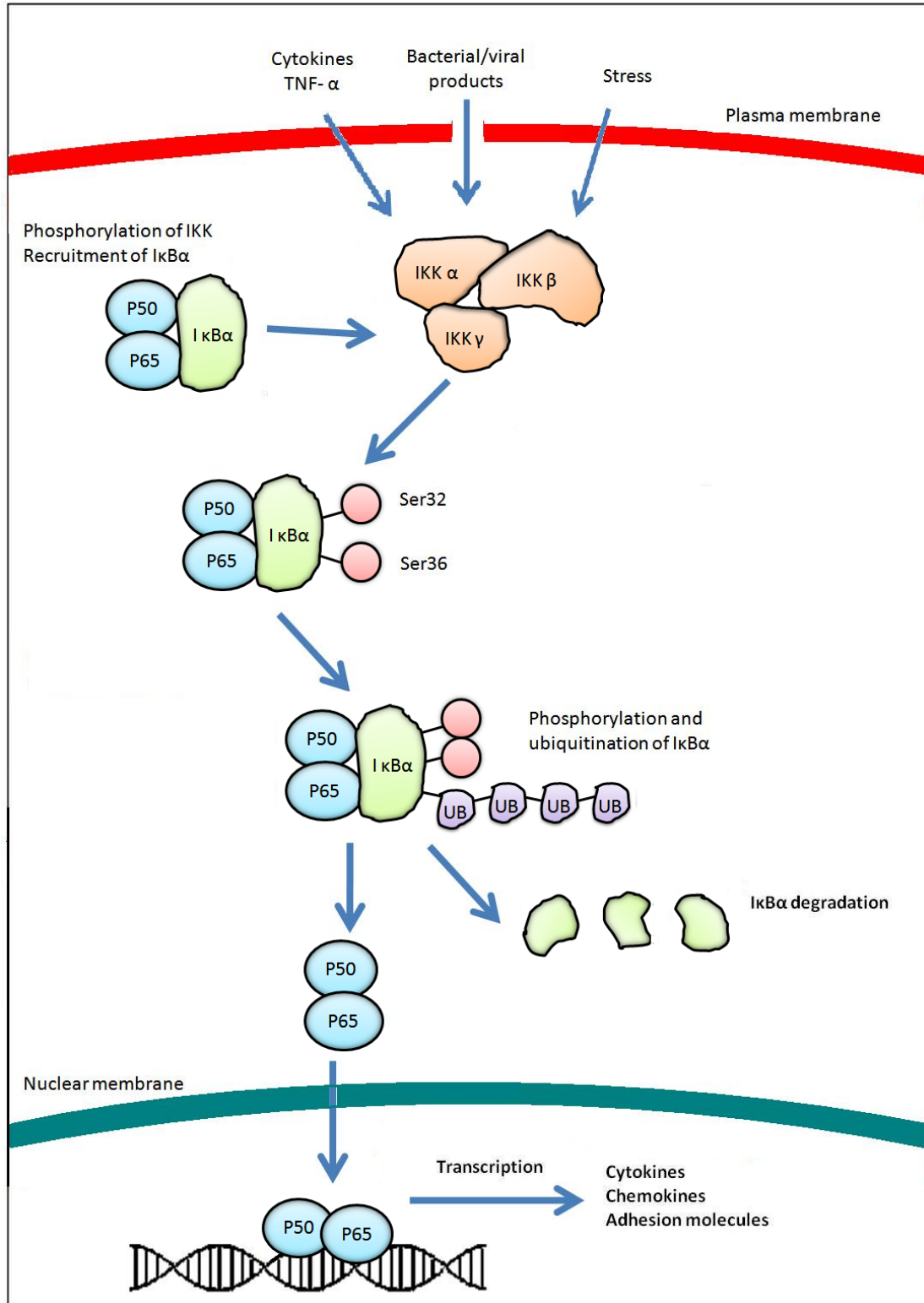


圖 2 NF- $\kappa$ B 於細胞內的活化機轉

### 1.1.2 Tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ )

腫瘤壞死因子(Tumor necrosis factor, TNF)為Old LJ於1985年從實驗中發現，當老鼠體內經由脂多醣 (Lipopolysaccharide, LPS)的誘導後，血液中會產生一種蛋白因子，造成了老鼠的腫瘤有壞死的現象<sup>13</sup>。在1988年，A. Cerami 與B. Beutler 發現惡質素(cachectin)實為TNF<sup>14 15</sup>，直到TNF- $\beta$ 即淋巴毒素 $\alpha$  (lymphotoxin-alpha , LT- $\alpha$ )<sup>16</sup>被發現時，TNF/ cachectin才被稱為TNF- $\alpha$ 。

TNF- $\alpha$ 具兩種形式存在，一種為未活化前處於與細胞膜鍵結的型態，其分子質量為  $26 \times 10^3$  道耳頓，另一種型態為被TNF- $\alpha$ 轉換酵素(TNF- $\alpha$  converting enzyme)活化切割後，其分子質量為  $17 \times 10^3$  道耳頓，活化後的TNF- $\alpha$ 會與其接受器(receptor)作結合產生生物活性；而人體內TNF- $\alpha$ 接受器主要有兩個，分別是 p60 (TNF- R1)以及 p80 (TNF-R2)<sup>17</sup>。

Tumor necrosis factor-alpha(TNF- $\alpha$ )又稱為 TNF ligand superfamily member 2(TNFSF2)，為一個促發炎細胞激素(pro-inflammatory cytokine)，當身體受到外來的感染、損傷或是腫瘤破壞時，會活化免疫或非免疫細胞的反應，例如：白血球、巨噬細胞、T細胞或者自然殺手細胞 NK cell (Natural killer cell)為免疫細胞；而非免疫細胞有 keratinocytes 表皮的角質細胞和神經膠質的星狀細胞 (astrocyte)，會分泌 TNF- $\alpha$  細胞激素產生正常生理反應。雖然 TNF- $\alpha$  具有廣泛的生物學活性，但它主要的作用是

在發炎中扮演一個重要的角色，藉由誘導細胞自毀而產生細胞毒性和破壞腫瘤的能力，更深遠的作用包含對抗病毒的能力、生長調節和誘發細胞的分化作用，雖然 TNF- $\alpha$  調控好的生理反應，同時也會誘發不好的生理反應，具有雙重作用，若持續分泌過多則會產生如敗血症候群、糖尿病、組織傷害、惡病體質、炎症等疾病發生。

### 1.1.3 IKK complex (I $\kappa$ B kinase)

IKK complex的質量約為700~900 千道耳頓<sup>18</sup>，由IKK $\alpha$ 及IKK $\beta$  和 regulatory subunit IKK $\gamma$  ( NF- $\kappa$  B essential modulator [ NEMO] )三個信號複合體，組合成兩個 catalytic subunits<sup>19</sup>。正常狀態時，大部分NEMO會分別與IKK $\alpha$ 或IKK $\beta$ 形成 heterodimer，只有細胞受到TNF- $\alpha$ 或是IL-1刺激時，則會大量形成IKK $\alpha$  -IKK $\beta$ -oligo NEMO 單元；IKK $\alpha$  與IKK $\beta$  結構非常相似性(質量分別為85.4千道耳頓、86.9千道耳頓)<sup>20</sup>，共同N端具有 serine/threonine kinase domain(KD)、一個leucine zipper(LZ) domain 和C端具有一個helix-loop-helix (HLH) domain<sup>21</sup>。根據文獻研究顯示，IKK $\beta$  對於NF- $\kappa$ B的活化為一個較重要因子，雖然IKK $\alpha$  與IKK $\beta$  都可活化I $\kappa$ B $\alpha$ ，但因為IKK $\alpha$ 的啟動子中存在NF- $\kappa$ B site，一旦NF- $\kappa$  B活化後，促使基因行轉錄作用生成IKK $\alpha$ ，會與NF- $\kappa$ B在細胞核中作用，並將NF- $\kappa$  B抑制住帶回細胞質中，形成短暫活化作用，但IKK $\beta$ 降解後，卻持續地活化NF- $\kappa$  B，因此相較之下IKK $\alpha$ 較不被需要，但在其他功能上，例如在表皮角質



細胞的增生或變異和骨骼生長上，IKK $\alpha$  就變得相當重要<sup>22</sup>。NEMO 含有兩個coiled-coil 結構、一個leucine-zipper 與一個zing finger domain，其N 端之coiled-coil domain 與IKK $\alpha$  或IKK $\beta$  之C端的NEMO binding domain (Leu-Asp-Trp-Ser- Trp-Leu)作結合，而C 端的coiled-coil、Leucine-zipper則可再與NEMO 其形成multimer<sup>23</sup>。

IKK complex可藉由NF- $\kappa$  B-inducing kinase (NIK)或是 MEK kinase-1(MEKK-1)磷酸化使其活化，或藉由protein phosphatase 2A的抑制使其成穩定狀態。當IKK $\alpha$  的ser-176 與ser-180、IKK $\beta$  的ser-177 與ser-181 四個位置被磷酸化後，IKK 複合體便具有kinase 活性，而能將I $\kappa$  B 磷酸化而隨後與NF- $\kappa$  B 分離，促使NF- $\kappa$  B活化進入細胞核<sup>24</sup>。此外，IKK- $\beta$  本身可藉由自我磷酸化負向調節 IKK的活性，避免NF- $\kappa$  B持續活化。

#### 1.1.4 抑制途徑

轉錄因子NF- $\kappa$ B對於調控發炎反應和免疫反應，扮演著重要的關鍵角色，若得知NF- $\kappa$ B活化機制的路徑，只要中斷此路徑的形成，即可避免一些異常反應的發生。大致歸納成五點：

- (1) 阻止NIK · IKK complex活化
- (2) 抑制 I- $\kappa$ B被磷酸化
- (3) 阻止 I- $\kappa$ B降解
- (4) 阻礙NF- $\kappa$ B(translaction)轉移作用進入細胞核內
- (5) 未與DNA結合前，阻止NF- $\kappa$ B結合。

近幾年對於NF- $\kappa$ B抑制劑的研究已有多方面的成果，如本實驗的先導化合物IMD-0354 [*N*-(3,5-二-三氟甲基-苯)5-氯-2-羥-苯甲醯胺] 由 Medical Molecular Design公司(日本東京)所研發，於2002年發表專利，目前已經進入臨床試驗階段，此外亦有已經上市的藥品，如治療癌症的 Bortezomib；在研究上較為廣泛的抑制劑，如二硫代氨基甲酸吡咯烷 (PDTC)、BAY-11-7082、helenalin、*N*-acetyl-leucinyl-leucinyl -norleucinal-H (ALLN)等，雖然中斷的路徑不同，但都具有抑制NF- $\kappa$ B活性的效果，達成治療疾病的目標。

## 第二章 文獻探討

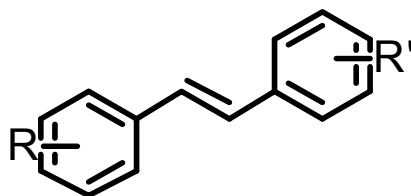
### 2.1 Resveratrol的衍生物研究

Resveratrol(白藜蘆醇)存在於葡萄表皮，英國學家經過研究後推斷葡萄製品例如：紅酒、葡萄汁當中具有強力抗氧化能力且可為一新的抗發炎劑<sup>25</sup>，2006年美國新墨西哥洲大學針對於TNF- $\alpha$ 誘發NF- $\kappa$ B的抑制活性，做了一系列白藜蘆醇的衍生物，結果如(表一)所示<sup>26</sup>。

以抑制 TNF- $\alpha$  活性的百分比結果顯示，當 Resveratrol 的 R'端以 H 取代 OH 基時(4l)，抑制活性效果會提高約 11%，若將此結構 R 端中的 4 號位置，再以 OCH<sub>3</sub> 取代 OH 基(4b)，則抑制效果更加提升至 40%。進一步以抑制效果良好的(4b)結構，將 R'端的取代基改變，取代為 CH<sub>3</sub>、F 或 Cl 時(6j、6n 和 6h)，抑制效果明顯的提升更多，但換上溴取代時(6w)，不僅完全無抑制效果，還提升了 TNF- $\alpha$  的活性。

以 NF- $\kappa$ B 的 IC<sub>50</sub> 抑制濃度結果顯示，當 R'端以 CH<sub>3</sub>、F 或 Cl 取代時效果相近，相較之下以 CH<sub>3</sub> 為取代基(6j)，IC<sub>50</sub> 的抑制濃度為 0.8 $\mu$ M，具有良好的抑制效果。

表一 Resveratrol 衍生物針對 TNF- $\alpha$  誘導 NF- $\kappa$ B 活性抑制百分比與 NF- $\kappa$ B 的 IC<sub>50</sub> 值



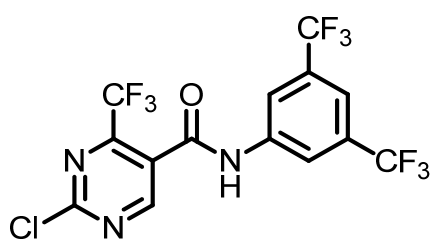
編號	R	R'	%TNF- $\alpha$	NF- $\kappa$ B IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
Resveratrol	4 - OH	2,4 - OH	58	20 $\pm$ 3
4l	4 - OH	H	47	NT
4b	4 -OCH <sub>3</sub>	H	18	NT
6j	4 -OCH <sub>3</sub>	3 -CH <sub>3</sub>	7	0.8 $\pm$ 0.2
6n	4 - OCH <sub>3</sub>	3-F	6	1.1 $\pm$ 0.6
6h	4 -OCH <sub>3</sub>	3-Cl	6	1.0 $\pm$ 0.1
6w	4 -OCH <sub>3</sub>	3-Br	108	NT

※採用 293T 胚胎腎臟細胞於 20 $\mu$ M 濃度下抑制 TNF- $\alpha$  誘導 NF- $\kappa$ B 活性百分比 (0%為百分百抑制，100%為完全無抑制)

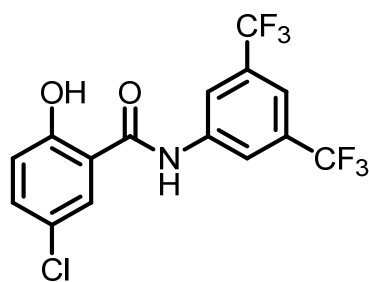
## 2.2 轉錄因子的抑制劑(SP100030)

SP100030為一個有效的轉錄因子抑制劑，1996年由Robert W. Sullivan、Colin G. Bigam等人研發<sup>27</sup>，其結構主要以醯胺鍵鍵結嘧啶環和苯環(圖3)，與IMD-0354的結構非常相似，同樣具有*N*-(3,5-二-三氟甲基)-苯的存在。此外研究小組為了探討SP100030結構與活性關係，合成一系列衍生物進行研究，結果顯示當嘧啶環中R<sub>2</sub>位置以Cl取代，對NF-κB的IC<sub>50</sub>抑制濃度效果較佳(表二)。此外，在文獻敘述中提出<sup>28</sup>，在苯環3號或4號的位置，以拉電子基取代時，其抑制NF-κB活性的效果為CF<sub>3</sub>>Cl>F>CH<sub>3</sub>，遠不及在3號、5號位置以CF<sub>3</sub>(SP100030)作雙取代佳。

相同的研究小組於2000年所發表的文獻中提到，若將SP100030的嘧啶環中R<sub>2</sub>位置改變成CH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、CN、Ph(表三(89、90、91、94))，則抑制NF-κB活性的效果較差，僅有以Cl和F取代時有好的抑制效果，又以Cl取代效果最佳<sup>29</sup>。綜合上述結果，更加證實嘧啶環上以Cl作為R<sub>2</sub>位置取代基的重要性，若進一步將SP100030結構上的R<sub>1</sub>與R<sub>2</sub>位置取代基相互替換(表三(92))，則對於抑制NF-κ B活性的效果會大幅下降。



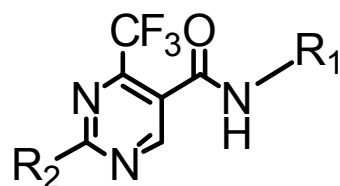
SP100030



IMD-0354

圖 3 SP100030 與 IMD-0354 結構

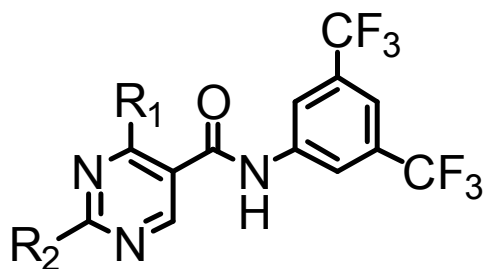
表二 在 Jurakat 細胞中抑制 NF-κB 活性之 IC<sub>50</sub> 值



編號	R <sub>2</sub>	R <sub>1</sub>	NF-κB IC <sub>50</sub> (μM)
1	Cl	A	0.50
2	N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	A	>10
3	NH <sub>2</sub>	A	>10
4	nBuNH	A	>10
5	aniline	A	>10
6	benzylamine	A	>10
7	cyclohexylamine	A	>10
8	piperifyl	A	5.00
9	OH	A	>10
10	OCH <sub>3</sub>	A	>10
11	H	A	>10
19	Cl	B	>10
20	Cl	C	>10
21	Cl	D	>10
22	Cl	E	0.38
23	Cl	F	1.20
24	Cl	G	0.80
25	Cl	H	2.30
26	Cl	I	4.00
27	Cl	J	0.90
28	Cl	K	0.05

※(A) 3,5-dichlorophenyl ; (B) butyl ; (C) phenyl ; (D) 2,6-dimethylphenyl ;  
 (E) 4-(trifluoromethyl)phenyl ; (F) 3,5-dimethoxyphenyl ; (G)  
 2,6-dichloro-4-pyrimidine ; (H) 5-methyl-2-thiophene ; (I)  
 3-methyl-5-isoxazole ; (J) 3,4,5-trichlorophenyl ; (K)  
 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl

表三 在 Jurakat 細胞中抑制 NF-κB 活性之 IC<sub>50</sub> 值



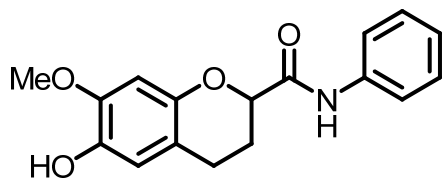
編號	R2	R1	NF-κB IC <sub>50</sub> (μM)
1	Cl	CF <sub>3</sub>	0.05
80	Cl	H	0.3
81	Cl	CH <sub>3</sub>	0.05
82	Cl	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub>	0.4
83	Cl	CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	0.5
84	Cl	CF <sub>3</sub> CF <sub>2</sub>	0.8
85	Cl	Cl	0.6
86	Cl	Ph	0.4
87	Cl	2-thienyl	9.8
88	F	CF <sub>3</sub>	0.4
89	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	>10
90	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	>10
91	CN	CF <sub>3</sub>	>10
92	CF <sub>3</sub>	Cl	>10
93	CF <sub>3</sub>	H	>10
94	Ph	H	>10
95	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	>10
96	CH <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	>10



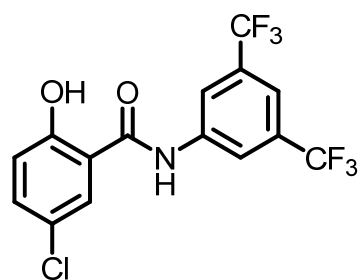
### 2.3 KL-1156 抑制劑

KL-1156 由 Jae-Hwan Kwak、Byung Hak Kim 等人針對 LPS 誘發 NF- $\kappa$ B 活性所共同研發的抑制劑，並發表於 2004 年的期刊上<sup>30</sup>。KL-1156 的結構與 IMD-0354 相似(圖 4)，具有醯胺鍵結和苯環，但與 IMD-0354 的差異是 KL-1156 的醯胺鍵 C 端鍵結為 chroman 的雙環，增加取代基與醯胺鍵的距離和立體空間上的不同。2007 年，研發團隊以研究 KL-1156 衍生物對 NF- $\kappa$ B 的抑制效果為目的<sup>31</sup>，主要對苯環上的取代基進行改變，結果顯示當取代基為 CF<sub>3</sub> 或 Cl 時(表四(2j、2n))，比 KL-1156 抑制效果提升 2 倍以上，且以 Cl 取代時抑制效果較佳。

2008 年，研發團隊進一步研究 KL-1156 結構中，chroman 雙環上的取代基對 NF- $\kappa$ B 的抑制效果的影響，以 H 取代 chroman 雙環上原來的取代基，主要降低 OH 基產生氫鍵的可能性以及 OCH<sub>3</sub> 的立體障礙，並將苯環上的取代基進行改變<sup>32</sup>，結果顯示以 H 為取代基時(表五(2a))，近乎無抑制效果；若改為 OH 或 Cl 取代時，抑制效果增加(表五(2b、2s))。



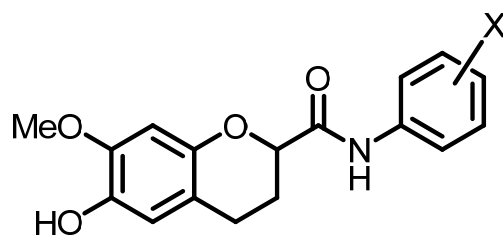
KL-1156



IMD-0354

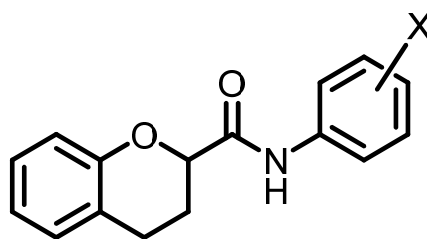
圖 4 KL-1156 與 IMD-0354 的結構

表 四 抑制 LPS 誘導 NF- $\kappa$ B 活性之 IC<sub>50</sub> 值



Compound	X	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
KL-1156	H	23.5
2a	2-OH	>100
2b	3-OH	>100
2c	4-OH	>100
2d	2-OMe	43.9
2e	3-OMe	>100
2f	4-OMe	>100
2g	2-CH <sub>3</sub>	>100
2h	3-CH <sub>3</sub>	48.7
2i	4-CH <sub>3</sub>	32
2j	3-CF <sub>3</sub>	10.9
2k	4-CF <sub>3</sub>	52
2l	2-Cl	62
2m	3-Cl	21.1
2n	4-Cl	6

表 五 抑制 LPS 誘導 NF- $\kappa$ B 活性之 IC<sub>50</sub> 值



Compound	X	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
2a	H	>100
2b	2-OH	22.1
2c	3-OH	>100
2d	4-OH	44.5
2e	2-OMe	>100
2f	3-OMe	76.8
2g	4-OMe	>100
2h	2-CH <sub>3</sub>	>100
2i	2-CH <sub>4</sub>	>100
2j	2-CH <sub>5</sub>	95.8
2k	2-NO <sub>2</sub>	>100
2l	3-NO <sub>2</sub>	>100
2m	4-NO <sub>2</sub>	>100
2n	2-CF <sub>3</sub>	91.0
2o	3-CF <sub>3</sub>	>100
2p	4-CF <sub>3</sub>	>100
2q	2-Cl	>100
2r	3-Cl	74.7
2s	4-Cl	18.2

## 2.4 IMD-0354 衍生結構

IMD-0354為針對NF- $\kappa$ B的有效抑制劑，其主要結構為兩個苯環中間以一個醯胺鍵做結合(圖5)，本研究第一系列實驗利用此主體結構，設計苯環上取代基的改變，合成IMD-0354的衍生物，並探討其活性與結構關係。

IMD-0354為針對NF- $\kappa$ B抑制路徑中與I $\kappa$ B kinase- $\beta$ 先行作用，阻止NF- $\kappa$ B活化作用機制，因此當藥物必須先與酵素產生鍵結，才能抑制活化路徑，而鍵結通常以非共價鍵鍵結的形式存在，鍵結力大致分為：靜電(離子鍵結)、氫鍵、凡德瓦爾交互作用、偶極-偶極和離子-偶極交互作用、水和親脂性交互作用與排斥作用，只有少部分以較強的共價鍵結合；IMD-0354的結構中C=O鍵的雙鍵特性，會共振到鄰近的化學鍵形成部份雙鍵，使醯胺鍵會形成一個穩定的平面結構(圖6)，此平面的形成會阻止氮原子質子化造成的離子鍵結。此外，二級醯胺具有NH基容易形成氫鍵，結構上除了醯胺可產生氫鍵，尚有一個OH基關係氫鍵的形成，而兩個苯環和CF<sub>3</sub>均有產生疏水性鍵結的可能(圖3)。針對醯胺可能形成的氫鍵對抑制NF- $\kappa$ B的活性作探討，本實驗採用同為平面且不產生氫鍵的烯類衍生物取代醯胺鍵，進行第二系列實驗的設計。

此外，將IMD-0354結構上的兩個苯環標示為A、B兩環，若醯基與B環產生一個鍵結(圖7-左(虛線))，再將氧去除，此時B環會形成一個吡啶

( indole )的結構，應用此設計在本研究的第三系列實驗，不僅可以探討醯基上氧是否會產生氫鍵，亦可增加B環與N-H基之間的結構剛性，與對活性關係的重要性。

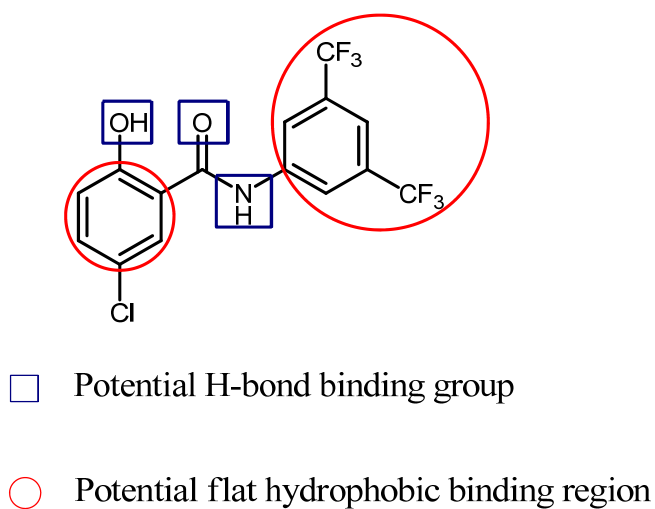


圖 5 IMD-0354 結構與可能性的鍵結

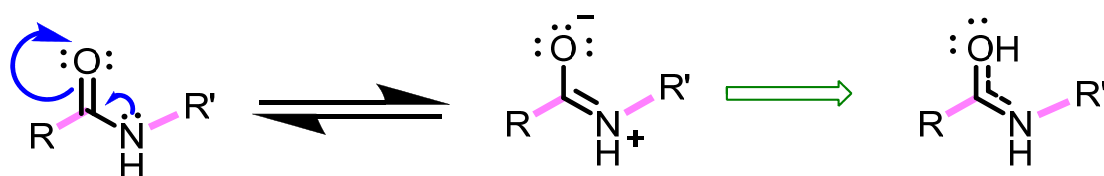


圖 6 醯胺鍵的結構(淺色:可旋轉的化學鍵)

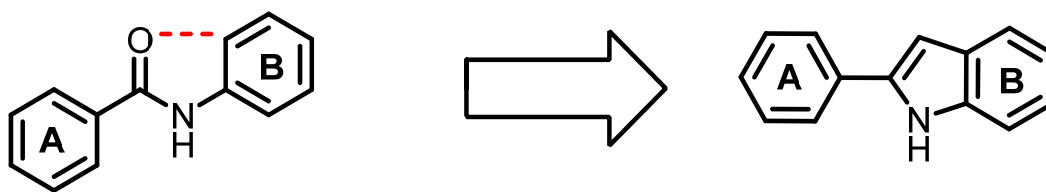
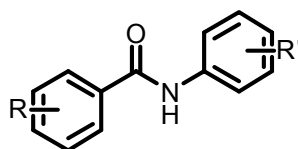


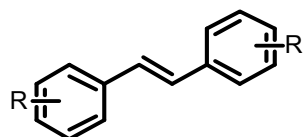
圖 7 IMD-0354 主體架構的衍生結構(第三系列)

綜合上述，本研究主要以三種系列進行IMD-0354衍生物合成：

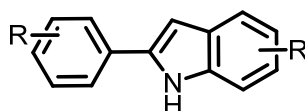
第一系列：以IMD-0354的結構為主，替換兩苯環取代基。



第二系列：兩個苯環中間，以烯類(雙鍵)鍵結。



第三系列：醯胺鍵結經環化作用形成吲哚(indole)。



比較過去文獻的研究結果發現，不僅 Resveratrol 衍生物中以 $\text{CH}_3$ 和 $\text{OCH}_3$ 為取代基(表一(6j))，具有最佳的抑制效果，SP100030的結構中以 $\text{Cl}$ 和 $\text{CF}_3$ 為取代基時，亦為良好的抑制劑，本實驗將此兩組取代基應用在第一系列，衍生物的取代基條件上，探討此兩組取代基與主體結構關係及對抑制活性的影響。由於第二系列的實驗設計與Resveratrol衍生物主體結構一致，文獻中已針對最佳取代基中 $\text{OCH}_3$ 的重要性作研究，因此本

實驗固定R基為 $\text{CH}_3$ ，改變R' 基的取代，探討 $\text{CH}_3$ 對於抑制活性的影響。

當得知第一系列與第二系列的結果時，再進一步設計第三系列的取代基條件。



## 第三章 實驗材料與方法

本研究以 IMD-0354 為先導化合物，依架構上不同分為三個系列並合成其衍生物，探討結構與活性之間的關係，以下分別說明於實驗中用在有機合成以及生物測試上的材料與方法。

### 3.1 有機合成：

實驗中所合成的衍生物，均經過以下三種儀器進行結構鑑定：

#### (1) 核磁共振光譜儀：

$^1\text{H}$  核磁共振光譜以 Varian-300 光譜儀於 300.06 MHz 測量。

$^{13}\text{C}$  核磁共振光譜以 Varian-600 光譜儀於 150.87 MHz 測量。

#### (2) 質譜儀(MS)：

Finnigan/Thermo Quest MAT 95XL 質譜儀。

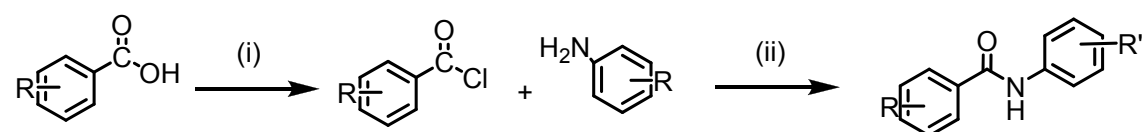
#### (3) 元素分析儀(EA)：

Elementar vario EL III CHN-OS Rapid 儀。

### 3.1.1 第一系列

本系列實驗上採用兩種合成方法，分別為親核性取代反應與 DCC 偶合反應進行合成。Scheme A 為親核性取代反應(S<sub>N</sub>2)，實驗流程以產物 WY1102 為例說明：

Scheme A：

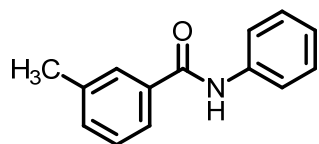


Reagents and conditions: (i) sulfurous dichloride, Dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ; (ii)

Acetonitrile.

代號 \ 取代基	R	R'
WY1101	2-OH	2-OH
WY1102	3-CH <sub>3</sub>	H
WY1103	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>
WY1116	3-CH <sub>3</sub>	4-F
WY1105	3-CH <sub>3</sub>	2-NO <sub>2</sub>
WY1106	3-CH <sub>3</sub>	3-NO <sub>2</sub>
WY1107	3-CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>
WY1104	3-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>
WY1108	3-CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>
WY1109	3-CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>
WY1110	3-CH <sub>3</sub>	2,4-OCH <sub>3</sub>
WY1111	3-CH <sub>3</sub>	2,5-OCH <sub>3</sub>
WY1112	3-CH <sub>3</sub>	3,4-OCH <sub>3</sub>
WY1113	3-CH <sub>3</sub>	3,4,5-OCH <sub>3</sub>
WY1114	3-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> ; 4,5-OCH <sub>3</sub>
WY1115	3-CH <sub>3</sub>	2,5-OCH <sub>3</sub> ; 4-Cl

3-methyl-*N*-phenylbenzamide( WY1102) :



取 *m*-toluic acid (104mg, 0.764 mmole) 於圓底瓶內，裝上氮氣迴流裝置，以 30mL 的無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶解，加入 thionyl chloride (0.17 mL, 2.292 mmole) 加熱迴流反應 16 小時，反應完利用旋轉濃縮機將溶劑抽乾，以 30mL 的 acetonitrile 溶解。再加入 aniline (0.21mL, 2.292 mmole) 加熱迴流反應 16 小時，將溶劑抽乾後加入 EA 時會產生白色粉末，經過抽氣過濾後收集濾液，用飽和碳酸氫鈉鹽(sodium bicarbonate)溶液、乙酸乙酯(EA)及水做三次萃取後，使用無水硫酸鎂(magnesium sulfate hydrate)除水並且抽氣過濾， $R_f=0.7$ ，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane) = 1:5 進行管柱層析分離純化，淺褐色固體，熔點  $140\sim 143:^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$ 2.41(s,3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.14(tt,1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.33~7.38(m,4H), 7.62~7.68(m, 4H), 7.87(s,1H, NH).  $^{13}\text{C NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 21.35, 120.17, 123.93, 124.46, 127.77, 128.59, 129.02, 132.53, 134.92, 137.95, 138.65, 165.98. MS (EI) :  $m/z$   $[\text{M}]^+$  : 211.1 Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$  : C, 80.00; H, 6.20; N, 7.00. Found: C, 79.75; H, 6.62; N, 6.45

2-hydroxy-*N*-(2-hydroxyphenyl)benzamide (WY1101) :

褐色固體，Rf=0.65，以乙酸乙酯(EA)：二氯甲烷(dichloromethane)=1：1 進行管柱層析分離純化，熔點 164~168°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ6.93~7.00(m,2H), 7.02~7.07(m,2H), 7.17(td, 1H, *J*=7.8Hz, *J*=1.8Hz), 7.45~7.51(m,2H), 7.58(dd, 1H, *J*=8.1Hz, *J*=1.5Hz), 8.41(s,1H, NH).<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ114.07, 118.65, 119.01, 119.39, 121.15, 122.52, 125.03, 126.16, 127.07, 135.11, 147.91, 161.39, 168.57. MS (EI) : m/z [M]<sup>+</sup> : 229.1

3-methyl-*N-p*-tolylbenzamide (WY1103) :

淺褐色固體，Rf=0.4，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：2 進行管柱層析分離純化，熔點 115~116°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ2.34(s,3H, CH<sub>3</sub>), 2.43(s,3H), 7.17(d,2H, *J*=9.0Hz), 7.35~7.37(m,2H), 7.52(d,2H, *J*=8.7Hz), 7.63(m,1H), 7.68(s,1H), 7.75(s,1H, NH).<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ20.88, 21.36, 120.23, 123.90, 127.73, 128.57, 129.53, 132.44, 134.12, 135.02, 135.38, 138.61, 165.84. MS (EI) : m/z [M]<sup>+</sup> : 225.1 Anal. Calcd for C<sub>15</sub> H<sub>15</sub>NO : C, 79.97; H, 6.71; N, 6.22. Found: C, 80.15; H, 7.04; N, 5.77

*N*-(2-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide (WY1104) :

淺褐色固體，Rf=0.43，以乙酸乙酯(EA)：二氯甲烷(dichloromethane)：正己烷(hexane)=1：1：4 進行管柱層析分離純化，熔點 69~71°C。

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$ 2.44(s,3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.92(s,3H,  $\text{OCH}_3$ ),  
6.91(dd,1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 6.98~7.10(m,2H), 7.34~7.40(m,2H),  
7.66(dd,1H,  $J=6.3\text{Hz}$ ,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 7.71(s,1H), 8.51~8.55(m,2H).  $^{13}\text{C}$  NMR  
( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 21.42, 55.79, 109.89, 119.83, 121.18, 123.78, 123.91, 127.81,  
127.85, 128.57, 132.42, 135.32, 138.64, 148.10, 165.48. MS (EI) :  $m/z$   $[\text{M}]^+$  :  
241.2 Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$  : C, 74.67; H, 6.27; N, 5.81. Found: C,  
74.39; H, 6.09; N, 5.83

3-methyl-*N*-(2-nitrophenyl)benzamide (WY1105) :

黃色固體， $R_f=0.32$ ，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：4 進行管柱  
層析分離純化，熔點  $116\sim 119^\circ\text{C}$ 。  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$ 2.47(s,3H,  
 $\text{CH}_3$ ), 7.23(td,1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.41(d,1H,  $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.43(t,1H,  
 $J=1.2\text{Hz}$ ), 7.72(td,1H,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 7.78(dd,1H,  $J=5.4\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ),  
7.81(s, 1H), 8.29(dd,1H,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ), 9.01(dd,1H,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  $J=1.5\text{Hz}$ ),  
11.32(s,1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 21.44, 122.13, 123.24, 124.32, 125.90,  
128.11, 128.91, 133.43, 134.02, 135.42, 136.21, 136.41, 139.00, 166.01. MS  
(EI) :  $m/z$   $[\text{M}]^+$  : 256.2 Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$  : C, 65.62; H, 4.72; N,  
10.93. Found: C, 65.72; H, 5.21; N, 10.75

3-methyl-*N*-(3-nitrophenyl)benzamide (WY1106) :

淺黃色固體， $R_f=0.44$ ，以乙酸乙酯(EA)：二氯甲烷(dichloromethane) :

正己烷(hexane)=1 : 2 : 4 進行管柱層析分離純化，熔點  $141\sim 143^\circ\text{C}$

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ :  $\delta 2.45(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$ ,  $7.39\sim 7.41(\text{d}, 2\text{H}, J=5.1\text{Hz})$ ,

$7.54(\text{t}, 1\text{H}, J=8.4\text{Hz})$ ,  $7.67(\text{d}, 1\text{H}, J=8.7\text{Hz})$ ,  $7.71(\text{s}, 1\text{H})$ ,  $8.00(\text{dd}, 1\text{H}, J=7.2\text{Hz}$ ,

$J=0.9\text{Hz})$ ,  $8.06(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH})$ ,  $8.11(\text{dd}, 1\text{H}, J=8.4\text{Hz}, J=1.5\text{Hz})$ ,  $8.49(\text{st}, 1\text{H}$ ,

$J=2.1\text{Hz})$ .  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta 21.36$ ,  $114.87$ ,  $119.02$ ,  $124.06$ ,  $125.85$ ,

$127.80$ ,  $128.81$ ,  $129.92$ ,  $133.20$ ,  $133.94$ ,  $138.94$ ,  $139.11$ ,  $148.56$ ,  $166.14$ . MS

(EI) :  $m/z [\text{M}]^+$  : 256.2 Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$  : C, 65.62; H, 4.72; N,

10.93. Found: C, 66.02; H, 5.04; N, 10.41

3-methyl-*N*-(4-nitrophenyl)benzamide (WY1107) :

黃色固體， $R_f=0.34$ ，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1 : 2 進行管柱

層析分離純化，熔點  $158\sim 160^\circ\text{C}$ 。  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ :  $\delta 2.45(\text{s}, 3\text{H}$ ,

$\text{CH}_3)$ ,  $7.40\sim 7.42(\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.67(\text{m}, 1\text{H})$ ,  $7.70(\text{s}, 1\text{H})$ ,  $7.85(\text{d}, 2\text{H}, J=9.3\text{Hz})$ ,

$8.09(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH})$ ,  $8.26(\text{d}, 2\text{H}, J=9.3\text{Hz})$ .  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta 21.38$ ,  $119.39$ ,

$124.07$ ,  $125.14$ ,  $127.84$ ,  $128.87$ ,  $133.37$ ,  $133.93$ ,  $139.03$ ,  $143.62$ ,  $143.83$ ,

$166.06$ . MS (EI) :  $m/z [\text{M}]^+$  : 256.2 Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$  : C, 65.62;

H, 4.72; N, 10.93. Found: C, 65.80; H, 5.15; N, 11.03

*N*-(3-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide (WY1108) :

褐色液體，Rf=0.45，以乙酸乙酯(EA)：二氯甲烷(dichloromethane)：正

己烷(hexane)=1:1:4 進行管柱層析分離純化。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

δ2.42(s,3H, CH<sub>3</sub>), 3.83(s,3H, OCH<sub>3</sub>), 6.70(dd,1H, *J*=8.2Hz, *J*=2.7Hz),

7.94(dd,1H, *J*=8.1Hz, *J*=1.8Hz), 7.26(t,1H, *J*=8.1Hz), 7.35~7.39(m,2H),

7.44(s,1H), 7.64(m,1H), 7.68(s,1H), 7.84(s,1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ21.37, 55.29, 105.63, 110.43, 112.15, 123.89, 127.72, 128.62, 129.70,

132.60, 134.86, 138.69, 139.17, 160.14, 165.93. MS (EI) : m/z [M]<sup>+</sup> : 241.2

*N*-(4-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide (WY1109) :

乳白色固體，Rf=0.4，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：2 進行管

柱層析分離純化，熔點 132~133°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ2.42(s,3H,

CH<sub>3</sub>), 3.81(s,3H, OCH<sub>3</sub>), 6.90(d,2H, *J*=9.0Hz), 7.34~7.85(m,2H), 7.54(d,2H,

*J*=9.0Hz), 7.63(m,1H), 7.68(s,1H), 7.73(s,1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ21.37, 55.46, 114.14, 122.02, 123.87, 127.71, 128.56, 130.99, 132.41,

134.93, 138.60, 156.48, 165.81. MS (EI) : m/z [M]<sup>+</sup> : 241.2 Anal. Calcd for

C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub> : C, 74.67; H, 6.27; N, 5.81. Found: C, 75.10; H, 6.37; N, 5.92

*N*-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide (WY1110) :

乳白色固體，Rf=0.4，以乙酸乙酯(EA)：二氯甲烷(dichloromethane)：

正己烷(hexane)=1：1：4 進行管柱層析分離純化，熔點 97~99°C。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ2.44(s,3H, CH<sub>3</sub>), 3.82(s,3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90(s,3H, OCH<sub>3</sub>), 6.52(s,1H), 6.55(d,1H, *J*=2.7Hz), 7.33~7.40(m,2H), 7.65(d,1H,

*J*=6.6Hz), 7.70(s,1H), 8.31(s,1H, NH), 8.40(d,1H, *J*=9.3Hz). <sup>13</sup>C NMR

(CDCl<sub>3</sub>): δ21.42, 55.54, 55.79, 98.58, 103.68, 120.62, 121.36, 123.83,

127.77, 128.52, 132.26, 135.36, 138.58, 149.43, 156.38, 165.20. MS (EI) :

*m/z* [M]<sup>+</sup> : 271.3 Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>3</sub> : C, 70.83; H, 6.32; N, 5.16.

Found: C, 71.33; H, 6.52; N, 5.68

*N*-(2,5-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide (WY1111) :

黃色液體，Rf=0.38，以乙酸乙酯(EA)：二氯甲烷(dichloromethane)：正

己烷(hexane)=1：1：4 進行管柱層析分離純化。<sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>OD, 300

MHz): δ2.43(s,3H, CH<sub>3</sub>), 3.77(s,3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87(s,3H, OCH<sub>3</sub>), 6.70(dd,1H, *J*=9.0Hz, *J*=3.0Hz), 6.97(d,1H, *J*=9.0Hz), 7.39~7.41(m,2H), 7.67(m,1H),

7.72(s,1H), 7.79(d,1H, *J*=3.0Hz). <sup>13</sup>C NMR (CD<sub>3</sub>OD): δ21.41, 56.04, 56.76,

109.59, 110.24, 112.27, 125.35, 128.84, 128.84, 129.72, 133.76, 135.92,

139.90, 145.61, 154.94, 168.00. MS (EI) : *m/z* [M]<sup>+</sup> : 271.2 Anal. Calcd for



$C_{16}H_{17}NO_3$  : C, 70.83; H, 6.32; N, 5.16. Found: C, 70.69; H, 6.35; N, 5.35

*N*-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide (WY1112) :

乳白色固體， $R_f=0.29$ ，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：2 進行管

柱層析分離純化，熔點  $133\sim 134^\circ C$ 。 $^1H$  NMR( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$ 2.43(s,3H,

$CH_3$ ), 3.88(s,3H,  $OCH_3$ ), 3.91(s,3H,  $OCH_3$ ), 6.85(d,1H,  $J=8.7$ Hz),

6.99(dd,1H,  $J=8.7$ Hz,  $J=2.4$ Hz), 7.35~7.40(m,2H), 7.50(sd,1H,  $J=2.4$ Hz),

7.64(m,1H), 7.69(s,1H), 7.77(s,1H, NH).  $^{13}C$  NMR ( $CDCl_3$ ):  $\delta$ 21.38, 55.86,

56.04, 104.99, 111.14, 112.03, 123.84, 127.67, 128.61, 131.54, 132.50,

134.85, 138.65, 145.89, 148.96, 165.78. MS (EI) :  $m/z$   $[M]^+$  : 271.3 Anal.

Calcd for  $C_{16}H_{17}NO_3$  : C, 70.83; H, 6.32; N, 5.16. Found: C, 70.83; H, 6.36;

N, 5.23

3-methyl-*N*-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzamide (WY1113) :

乳白色固體， $R_f=0.31$ ，以乙酸乙酯(EA)：二氯甲烷(dichloromethane)：

正己烷(hexane)=1：2：2 進行管柱層析分離純化，熔點  $120\sim 123^\circ C$ 。 $^1H$

NMR( $CDCl_3$ , 300 MHz):  $\delta$ 2.40(s,3H,  $CH_3$ ), 3.82(s,9H,  $OCH_3$ ), 6.98(s,2H),

7.30~7.34(m,2H), 7.66(m,1H), 7.69(s,1H), 8.06(s,1H, NH).  $^{13}C$  NMR

( $CDCl_3$ ):  $\delta$ 21.39, 56.06, 60.98, 97.66, 123.84, 127.65, 128.66, 132.66,

134.07, 134.65, 134.73, 138.73, 153.30, 165.85. MS (EI) : m/z [M]<sup>+</sup> : 301.3

*N*-(4,5-dimethoxy-2-methylphenyl)-3-methylbenzamide (WY1114) :

白色固體，Rf=0.43，以乙酸乙酯(EA)：二氯甲烷(dichloromethane)：正

己烷(hexane)=1：1：1 進行管柱層析分離純化，熔點 148~149°C。 <sup>1</sup>H

NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ2.27(s,3H, CH<sub>3</sub>), 2.44(s,3H, CH<sub>3</sub>), 3.88 (s,6H,

OCH<sub>3</sub>), 6.73(s,1H), 7.36~7.41(m,2H), 7.50(s,1H), 7.58(s,1H, NH),

7.65(d,1H, *J*=3.9Hz), 7.71(s,1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ17.37, 21.40, 55.96,

56.01, 107.69, 113.14, 121.80, 123.81, 127.79, 128.37, 128.64, 132.55,

134.82, 138.73, 146.35, 147.13, 165.87. MS (EI) : m/z [M]<sup>+</sup> : 285.3 Anal.

Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub> : C, 71.56; H, 6.71; N, 4.91. Found: C, 71.58; H, 6.73;

N, 4.58

*N*-(4-chloro-2-methoxy-5-methylphenyl)-3-methylbenzamide (WY1115) :

淺褐色固體，Rf=0.47，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：4 進行管

柱層析分離純化，熔點 109~111°C。 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ2.35(s,3H,

CH<sub>3</sub>), 2.45(s,3H, CH<sub>3</sub>), 3.90(s,3H, OCH<sub>3</sub>), 6.90(s,1H), 7.36~7.41(m,2H),

7.65(d,1H, *J*=5.7Hz), 7.69(s,1H), 8.40(s,1H, NH), 8.44(s,1H). <sup>13</sup>C NMR

(CDCl<sub>3</sub>): δ19.50, 21.44, 56.13, 110.93, 121.64, 123.89, 126.25, 127.77,

128.24, 128.30, 128.62, 132.58, 134.98, 138.69, 146.77, 165.38. MS (EI) :

m/z [M]<sup>+</sup> : 289.2

*N*-(4-fluorophenyl)-3-methylbenzamide (WY1116) :

淺咖啡色固體，Rf=0.38，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：3.5 進

行管柱層析分離純化，熔點 121~124°C。 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

δ2.42(s,3H, CH<sub>3</sub>),7.05(m,2H), 7.33~7.38(m, 2H), 7.56~7.65(m,3H),

7.67(s,1H), 7.84(s,1H, NH). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ21.38, 115.71(d, *J*=22.6Hz,

CF), 122.03(d, *J*=8.0Hz, CF), 123.91, 127.74, 128.65, 132.67, 133.90,

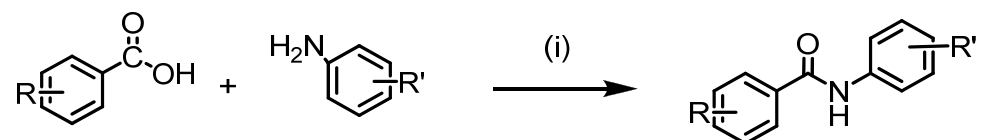
134.64, 138.73, 159.46(d, *J*=243.5Hz, CF), 165.93. MS (EI) : m/z [M]<sup>+</sup> :

229.2 Anal. Calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>FNO : C, 73.35; H, 5.28; N, 6.11. Found: C,

73.50; H, 5.26; N, 5.66

Scheme B 為 DCC 偶合反應，實驗流程以產物 WY1117 為例說明：

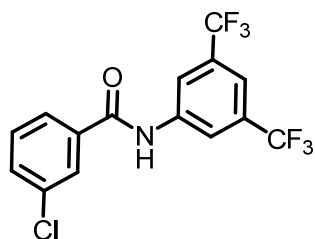
Scheme B :



Reagents and conditions: (i)DCC, DMAP, Dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

代號 \ 取代基	R	R'
WY1121	3-CH <sub>3</sub>	3,5-CF <sub>3</sub>
WY1117	3-Cl	3,5-CF <sub>3</sub>
WY1120	3-F	3,5-CF <sub>3</sub>
WY1122	3-CF <sub>3</sub>	3,5-CF <sub>3</sub>
WY1123	3-Br	3,5-CF <sub>3</sub>
WY1118	3-Cl	2-OH
WY1119	3-Cl	3-CF <sub>3</sub>
WY1124	3-Cl	4-Cl

*N*-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-chlorobenzamide(WY1117) :



取 3-chlorobenzoic acid (155mg, 0.99 mmole)、3,5-bis(trifluoromethyl) aniline (355mg, 1.55 mmole)和 DMAP (124 mg, 1.01 mmole)於圓底瓶內，以 2mL 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶解，再加入溶於 1.5mL 無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的 DCC (409mg, 1.98 mmole)室溫反應，待抽乾溶劑後加入 EA 產生白色粉末，經過抽氣過濾後收集濾液，用飽和碳酸氫鈉鹽(sodium bicarbonate)溶液、乙酸乙酯(EA)及水做三次萃取後，使用無水硫酸鎂(magnesium sulfate hydrate)除水並且抽氣過濾； $R_f=0.4$ ，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：5 進行管柱層析分離純化，白色固體，熔點  $194\sim 195^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ : $\delta$ 7.48(t,1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.59(dd,1H,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 7.68(s,1H), 7.77(dd,1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $J=0.9\text{Hz}$ ), 7.88(st,1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 8.00(s,1H, NH), 8.18(s,2H).  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$ 118.11, 119.90, 125.17, 127.40, 130.39, 132.45, 132.67, 132.67, 135.31, 135.49, 139.03, 164.52. MS (EI) :  $m/z$   $[\text{M}]^+$ : 367.0 Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ClF}_6\text{NO}$  : C, 49.00; H, 2.19; N, 3.81. Found: C, 49.41; H, 2.59; N, 4.03

3-chloro-*N*-(2-hydroxyphenyl)benzamide (WY1118) :

淺褐色固體， $R_f=0.33$ ，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：2 進行管

柱層析分離純化，熔點  $171\sim 174^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$  NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ , 300 MHz):

$\delta 6.89(\text{td}, 1\text{H}, J=8.1\text{Hz}, J=1.5\text{Hz})$ ,  $6.97(\text{dd}, 1\text{H}, J=8.1\text{Hz}, J=1.5\text{Hz})$ ,

$7.09(\text{td}, 1\text{H}, J=8.1\text{Hz}, J=1.5\text{Hz})$ ,  $7.58(\text{t}, 1\text{H}, J=7.5\text{Hz})$ ,  $7.65(\text{dd}, 1\text{H}, J=8.1\text{Hz},$

$J=1.2\text{Hz})$ ,  $7.75(\text{dd}, 1\text{H}, J=8.1\text{Hz}, J=1.5\text{Hz})$ ,  $7.98(\text{dd}, 1\text{H}, J=7.5\text{Hz}, J=1.5\text{Hz})$ ,

$8.04(\text{sd}, 1\text{H}, J=1.5\text{Hz})$ .  $^{13}\text{C}$  NMR ( $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ ):  $\delta 118.04$ ,  $120.68$ ,  $123.45$ ,

$123.55$ ,  $126.85$ ,  $127.21$ ,  $128.45$ ,  $131.27$ ,  $132.60$ ,  $135.00$ ,  $137.16$ ,  $149.48$ ,

$165.57$ . MS (EI) :  $m/z$   $[\text{M}]^+$  : 247.0

3-chloro-*N*-(3-(trifluoromethyl)phenyl)benzamide (WY1119) :

白色固體， $R_f=0.38$ ，以乙酸乙酯(EA)：二氯甲烷(dichloromethane)：正

己烷(hexane)=1：1：7 進行管柱層析分離純化，熔點  $117\sim 119^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H}$

NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta 7.41\sim 7.46(\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.47(\text{d}, 1\text{H}, J=7.8\text{Hz})$ ,

$7.54(\text{dd}, 1\text{H}, J=8.1\text{Hz}, J=1.2\text{Hz})$ ,  $7.75(\text{dd}, 1\text{H}, J=7.8\text{Hz}, J=1.4\text{Hz})$ ,

$7.85\sim 7.87(\text{m}, 2\text{H})$ ,  $7.92(\text{s}, 1\text{H})$ ,  $8.00(\text{s}, 1\text{H}, \text{NH})$ .  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta 117.06$ ,

$121.42$ ,  $123.39$ ,  $123.73(\text{q}, J=272.3\text{Hz}, \text{CF}_3)$ ,  $125.15$ ,  $127.38$ ,  $129.67$ ,  $130.17$ ,

$131.49(\text{q}, J=32.4\text{Hz}, \text{CF}_3)$ ,  $132.20$ ,  $135.05$ ,  $136.07$ ,  $138.07$ ,  $164.67$ . MS (EI) :

$m/z$   $[\text{M}]^+$  : 299.0 Anal. Calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}$  : C, 56.11; H, 3.03; N, 4.67.

Found: C, 56.13; H, 3.24; N, 4.37

*N*-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-fluorobenzamide (WY1120) :

白色固體，Rf=0.35，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：6 進行管柱

層析分離純化，熔點 163~165°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ7.32(td, 1H, *J*=8.1Hz, *J*=2.7Hz), 7.52(dd, 1H, *J*=8.1Hz, *J*=2.7Hz), 7.56~7.67(m, 3H),

8.03(s, 1H, NH), 8.18(s, 2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ114.62(d, *J*=23.1Hz, CF),

118.11, 119.74(d, *J*=21.3Hz, CF), 119.92, 122.45, 122.99(q, *J*=272.8Hz,

CF<sub>3</sub>), 130.80(d, *J*=8.0Hz, CF), 132.55(q, *J*=33.5Hz, CF<sub>3</sub>), 135.91(d, *J*=6.8Hz,

CF), 139.01, 162.89(d, *J*=247.7Hz, CF), 164.62. MS (EI) : m/z [M]<sup>+</sup> : 351.1

Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>8</sub>F<sub>7</sub>NO : C, 51.30; H, 2.30; N, 3.99. Found: C, 51.60; H, 2.45; N, 4.01

*N*-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-methylbenzamide (WY1121) :

白色固體，Rf=0.34，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：6 進行管柱

層析分離純化，熔點 161~163°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ2.54(s, 3H),

7.40~7.42(m, 2H), 7.65~7.70(m, 3H), 8.06(s, 1H), 8.19(s, 2H). <sup>13</sup>C NMR

(CDCl<sub>3</sub>): δ21.36, 117.69, 119.77, 123.05(q, *J*=272.9Hz, CF<sub>3</sub>), 124.06, 127.75,

128.87, 132.40(q, *J*=33.5Hz, CF<sub>3</sub>), 133.38, 133.67, 139.01, 139.40, 166.15.

MS (EI) : m/z [M]<sup>+</sup> : 347.1

*N*-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide

(WY1122) :

白色固體，Rf=0.35，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：5.5 進行管

柱層析分離純化，熔點 204~207°C。 <sup>1</sup>H NMR((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO, 300 MHz):

δ7.79(s,1H), 7.83(t,1H, *J*=8.4Hz), 7.99(d,1H, *J*=7.5Hz), 8.35(d,1H, *J*=7.5Hz),

8.37(s,1H), 8.53(s,2H), 10.31(s,1H, NH). <sup>13</sup>C NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ117.73,

120.93, 124.36(q, *J*=272.3Hz, CF<sub>3</sub>), 124.92(q, *J*=271.6Hz, CF<sub>3</sub>), 125.29,

129.56(d, *J*=3.6Hz, CF<sub>3</sub>), 130.71, 131.26(q, *J*=32.3Hz, CF<sub>3</sub>), 132.45,

132.50(q, *J*=32.9Hz, CF<sub>3</sub>), 136.15, 141.82, 165.63. MS (EI) : m/z [M]<sup>+</sup> :

401.0 Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>F<sub>9</sub>NO : C, 47.90; H, 2.01; N, 3.49. Found: C,

48.07; H, 2.34; N, 3.27

*N*-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-bromobenzamide (WY1123) :

白色固體，Rf=0.44，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：5.5 進行管

柱層析分離純化，熔點 207~208°C。 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ7.41(t,1H,

*J*=7.8Hz), 7.67(s,1H), 7.74(dd,1H, *J*=7.8Hz, *J*=1.2Hz), 7.81(dd,1H, *J*=7.8Hz,

*J*=0.9Hz), 8.01~8.03(m,2H), 8.18(s,2H). <sup>13</sup>C NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): δ117.61,



120.85, 122.98, 124.36(q,  $J=272.3\text{Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ), 127.56, 131.33, 131.54,  
132.46(q,  $J=336\text{Hz}$ ,  $\text{CF}_3$ ), 135.89, 137.28, 141.87, 165.50. MS (EI) : m/z  
[M]<sup>+</sup> : 413.0 Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{BrF}_6\text{NO}$  : C, 43.72; H, 1.96; N, 3.40.  
Found: C, 44.07; H, 2.13; N, 2.99

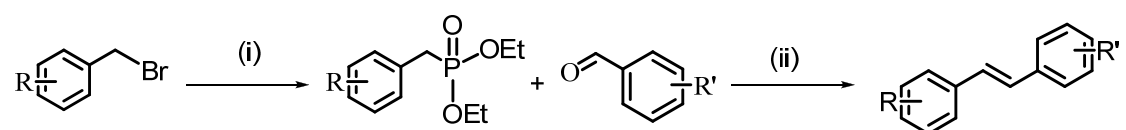
3-chloro-*N*-(4-chlorophenyl)benzamide (WY1124) :

乳白色固體， $R_f=0.32$ ，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：5 進行管  
柱層析分離純化，熔點  $132\sim 134^\circ\text{C}$ 。  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  
 $\delta 7.35(\text{dd}, 2\text{H}, J=9.0\text{Hz}, J=2.4\text{Hz})$ ,  $7.45(\text{t}, 1\text{H}, J=7.8\text{Hz})$ ,  $7.54(\text{dd}, 1\text{H}, J=7.5\text{Hz},$   
 $J=1.2\text{Hz})$ ,  $7.59(\text{dd}, 2\text{H}, J=9.0\text{Hz}, J=1.8\text{Hz})$ ,  $7.73(\text{d}, 1\text{H}, J=7.5\text{Hz})$ ,  $7.77(\text{s}, 1\text{H},$   
 $\text{NH})$ ,  $7.85(\text{st}, 1\text{H}, J=1.5\text{Hz})$ .  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta 121.58$ ,  $125.11$ ,  $127.35$ ,  
 $129.13$ ,  $129.90$ ,  $130.12$ ,  $132.03$ ,  $134.99$ ,  $136.10$ ,  $136.33$ ,  $164.45$ . MS (EI) :  
m/z [M]<sup>+</sup> : 265.0 Anal. Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}$  : C, 58.67; H, 3.65; N, 5.26.  
Found: C, 58.84; H, 3.65; N, 5.26

### 3.1.2 第二系列

此系列實驗上採用霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應(Horner-Wadsworth-Emmons, HWE)進行合成。Scheme C 為 HWE 反應，實驗流程以產物 WY1202 為例說明：

Scheme C :

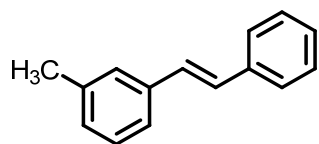


Reagents and conditions: (i) triethyl phosphate, microwave 7mins ; (ii)

NaOCH<sub>3</sub>, 18-crown-6, dry DMF 0°C→r.t

取代基 代號	R	R'
WY1202	3-CH <sub>3</sub>	H
WY1201	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>
WY1210	3-CH <sub>3</sub>	4-F
WY1203	3-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>
WY1204	3-CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>
WY1209	3-CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>
WY1207	3-CH <sub>3</sub>	2-NO <sub>2</sub>
WY1205	3-CH <sub>3</sub>	3-NO <sub>2</sub>
WY1208	3-CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>
WY1206	3-CH <sub>3</sub>	2,4-OCH <sub>3</sub>

(*E*)-1-methyl-3-styrylbenzene( WY1202) :



取1-Bromomethyl-3-methyl-benzene( 0.42mL, 3.109 mmole)和 Phosphorous acid triethyl ester (0.9 mL, 5.249 mmole)置於樣品瓶，以微波加熱(中強火)反應7分鐘。再取(3-Methyl-benzyl)-phosphonic acid diethyl ester (120 mg , 0.5mmole)、benzaldehyde( 85 mg, 0.8mmole) , NaOCH<sub>3</sub> (72 mg, 1.33mmole)和18-crown6-ester (171 mg , 0.65mmole)置於圓底瓶內裝上無水裝置，冰浴下加入4 mL的無水DMF並攪拌至室溫反應16小時。用飽和碳酸氫鈉鹽(sodium bicarbonate)溶液、乙酸乙酯(EA)及水做三次萃取後，使用無水硫酸鎂(magnesium sulfate anhydrate)除水並且抽氣過濾，*R<sub>f</sub>*=0.42，以二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)：正己烷(hexane)=1：9進行管柱層析分離純化，乳白色固體，熔點44~48°C。 <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ2.38(s,3H, CH<sub>3</sub>), 7.07~7.09(m,3H), 7.25(t,2H, *J*=7.2Hz), 7.28~7.39(m,4H), 7.51(d,2H, *J*=7.2Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ21.44, 123.67, 126.44, 127.16, 127.52, 128.35, 128.43, 128.55, 128.64, 128.72, 137.19, 137.35, 138.20. MS (EI) : *m/z* [M]<sup>+</sup> : 194.2 Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>: C, 92.74; H, 7.26. Found: C, 92.60; H, 7.12

(*E*)-1-methyl-3-(4-methylstyryl)benzene (WY1201) :

乳白色固體，Rf=0.42，以二氯甲烷(dichloromethane)：正己烷(hexane)

=1:7 進行管柱層析分離純化，熔點 97~101°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

δ2.35(s,3H, CH<sub>3</sub>), 2.37(s,3H, CH<sub>3</sub>), 7.04~7.07(m,3H), 7.16(d,2H, *J*=8.1Hz),

7.24(t,1H, *J*=8.1Hz), 7.29~7.32(m,2H), 7.40(d,2H, *J*=8.1Hz) <sup>13</sup>C NMR

(CDCl<sub>3</sub>): δ21.24, 21.44, 123.55, 123.63, 126.35, 127.05, 127.13, 127.72,

128.21, 128.34, 128.52, 129.36, 134.57, 137.34, 137.41, 138.16. MS (EI) :

m/z [M]<sup>+</sup>:208.2 Anal. Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>: C, 92.26; H, 7.74. Found: C, 92.25;

H, 7.48

(*E*)-1-methoxy-2-(3-methylstyryl)benzene (WY1203) :

透明液體，Rf=0.21，以二氯甲烷(dichloromethane)：正己烷(hexane)=1：

10 進行管柱層析分離純化。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ2.38(s,3H, CH<sub>3</sub>),

3.89(s,3H, OCH<sub>3</sub>), 6.90(d,1H, *J*=8.4Hz), 6.96(t,1H, *J*=7.2Hz), 7.06(d,1H,

*J*=7.8Hz), 7.80(d,1H, *J*=16.5Hz), 7.20~7.26(m,2H), 7.32~7.35(m,2H),

7.47(d,1H, *J*=16.5Hz), 7.59(dd,1H, *J*=7.5Hz, *J*=1.5Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>):

δ21.42, 55.48, 110.89, 120.70, 123.19, 123.76, 126.32, 126.49, 127.19,

128.16, 128.45, 128.54, 129.17, 137.84, 138.06, 156.85. MS (EI) : m/z [M]<sup>+</sup> :

224.2

(*E*)-1-methoxy-3-(3-methylstyryl)benzene (WY1204) :

淡褐色液體，Rf=0.5，以二氯甲烷(dichloromethane)：正己烷(hexane)=1:5 進行管柱層析分離純化。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ2.38(s,3H, CH<sub>3</sub>), 3.85(s,3H, OCH<sub>3</sub>), 6.82(dd,1H, *J*=8.1Hz, *J*=2.4Hz), 7.04~7.12 (m,5H), 7.22~7.27(m,2H), 7.30~7.33(m,2H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ21.43, 55.23, 111.62, 113.19, 119.17, 123.71, 127.20, 128.31, 128.50, 128.55, 129.06, 129.60, 137.10, 138.21, 138.83, 159.82. MS (EI) : m/z [M]<sup>+</sup> : 224.2

(*E*)-1-methyl-3-(3-nitrostyryl)benzene (WY1205) :

黃色固體，Rf=0.27，以二氯甲烷(dichloromethane)：正己烷(hexane)=1:6 進行管柱層析分離純化，熔點 82~84°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ2.40(s,3H, CH<sub>3</sub>), 7.11(d,1H, *J*=10.8Hz), 7.17(d,2H, *J*=13.5Hz), 7.29(t,1H, *J*=7.5Hz), 7.34~7.37(m,2H), 7.52(t,1H, *J*=8.1Hz), 7.79(d,1H, *J*=7.5Hz), 8.00(dd,1H, *J*=8.1Hz, *J*=2.4Hz), 8.37(s,1H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ21.40, 120.82, 121.91, 124.01, 125.84, 127.48, 128.72, 129.34, 129.51, 131.82, 132.18, 136.17, 138.43, 139.21, 148.68. MS (EI) : m/z [M]<sup>+</sup> : 239.2 Anal. Calcd for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> : C, 75.30; H, 5.48; N, 5.85. Found: C, 75.60; H, 5.60; N, 5.35

(*E*)-2,4-dimethoxy-1-(3-methylstyryl)benzene (WY1206) :

乳白色固體，Rf=0.29，以二氯甲烷(dichloromethane)：正己烷(hexane)

=1:9 進行管柱層析分離純化，熔點 54~57°C。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz):

δ2.37(s,3H, CH<sub>3</sub>), 3.84(s,3H, OCH<sub>3</sub>), 3.87(s,3H, OCH<sub>3</sub>), 6.47(sd,1H,

*J*=2.4Hz), 6.51(dd,1H, *J*=8.4Hz, *J*=2.4Hz), 6.97(d,1H, *J*=16.8Hz), 7.03(d,1H,

*J*=7.2Hz), 7.22(t,1H, *J*=7.5Hz), 7.30~7.33(m,2H), 7.38(d,1H, *J*=16.8Hz),

7.51(d,1H, *J*=8.4Hz). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ21.42, 55.36, 55.48, 98.45, 104.90,

119.59, 122.98, 123.48, 126.93, 127.07, 127.12, 127.76, 128.40, 138.00,

138.18, 157.97, 160.42. MS (EI) : m/z [M]<sup>+</sup> : 254.2

(*E*)-1-(3-methylstyryl)-2-nitrobenzene (WY1207) :

黃褐色液體，Rf=0.66，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：2 進行管

柱層析分離純化。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ2.39(s,3H, CH<sub>3</sub>), 7.07(d,1H,

*J*=16.2Hz), 7.14(d,1H, *J*=7.5Hz), 7.25~7.43(m,4H), 7.58(d,1H, *J*=15.9Hz),

7.60(d,1H, *J*=14.1Hz), 7.76(d,1H, *J*=7.8Hz), 7.96(dd,1H, *J*=8.1Hz, *J*=1.5Hz).

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ21.39, 123.20, 124.38, 124.73, 127.60, 127.84, 128.09,

128.67, 129.44, 133.03, 133.08, 133.98, 136.38, 138.40, 147.97. MS (EI) :

m/z [M]<sup>+</sup> : 239.0

(*E*)-1-methyl-3-(4-nitrostyryl)benzene (WY1208) :

黃色固體， $R_f=0.33$ ，以二氯甲烷(dichloromethane) : 正己烷(hexane)=1 :

3 進行管柱層析分離純化，熔點  $104\sim 107^\circ\text{C}$ 。  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ :

$\delta 2.40(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$ ,  $7.12(\text{d}, 1\text{H}, J=12.6\text{Hz})$ ,  $7.19(\text{d}, 2\text{H}, J=19.8\text{Hz})$ ,

$7.26\sim 7.37(\text{m}, 3\text{H})$ ,  $7.62(\text{dd}, 2\text{H}, J=6.9\text{Hz}, J=2.1\text{Hz})$ ,  $8.22(\text{dd}, 2\text{H}, J=6.9\text{Hz},$

$J=1.8\text{Hz})$ .  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta 21.40$ ,  $123.49$ ,  $124.14$ ,  $124.23$ ,  $126.04$ ,

$126.79$ ,  $127.67$ ,  $128.77$ ,  $129.68$ ,  $133.43$ ,  $134.11$ ,  $136.09$ ,  $138.50$ ,  $143.95$ ,

$146.67$ . MS (EI) :  $m/z [\text{M}]^+$  : 239.1

(*E*)-1-(4-methoxystyryl)-3-methylbenzene (WY1209) :

白色固體， $R_f=0.37$ ，以二氯甲烷(dichloromethane) : 正己烷(hexane)=1 :

5 進行管柱層析分離純化，熔點  $113\sim 115^\circ\text{C}$ 。  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ :

$\delta 2.37(\text{s}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$ ,  $3.83(\text{s}, 3\text{H}, \text{OCH}_3)$ ,  $6.89(\text{d}, 2\text{H}, J=9.0\text{Hz})$ ,  $7.00(\text{d}, 2\text{H},$

$J=18.3\text{Hz})$ ,  $7.07(\text{d}, 1\text{H}, J=6.3\text{Hz})$ ,  $7.20\sim 7.31(\text{m}, 3\text{H})$ ,  $7.45(\text{d}, 2\text{H}, J=9.0\text{Hz})$ .

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta 21.45$ ,  $55.30$ ,  $114.07$ ,  $123.40$ ,  $126.64$ ,  $126.91$ ,  $127.64$ ,

$127.93$ ,  $128.02$ ,  $128.51$ ,  $130.17$ ,  $137.51$ ,  $138.14$ ,  $159.17$ . MS (EI) :  $m/z [\text{M}]^+$  :

224.2 Anal. Calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}$ : C, 85.68; H, 7.19. Found: C, 85.71; H, 7.41

(*E*)-1-(4-fluorostyryl)-3-methylbenzene (WY1210) :

白色固體，Rf=0.5，以正己烷(hexane)進行管柱層析分離純化，熔點

91~94°C。  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$ 2.38(s,3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.96~7.10 (m,5H),

7.25(t,1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.30~7.32(m,2H), 7.47(m,2H).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):

$\delta$ 21.43, 115.58(d,  $J=21.8\text{Hz}$ , CF), 123.60, 127.10, 127.22, 127.90(d,

$J=8.0\text{Hz}$ , CF), 128.48, 128.52, 128.58, 133.56, 137.05, 138.24, 162.25(d,

$J=245.9\text{Hz}$ , CF). MS (EI) :  $m/z$   $[\text{M}]^+$  : 212.2 Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{F}$  : C,

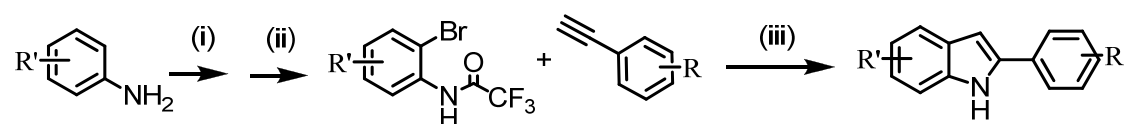
84.88; H, 6.17. Found: C, 84.59; H, 6.23



### 3.1.3 第三系列

本系列實驗上採用兩種合成方法，分別為先行菌頭偶合(Sonogashira coupling reaction)後經環化作用的反應，與經 tandem amidation 再行 Suzuki Reaction 所結合的反應。Scheme D 為先行菌頭偶合後經環化作用的反應，實驗流程以 WY1405 為例說明：

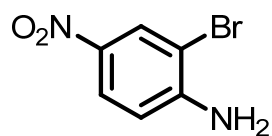
Scheme D :



Reagents and conditions (i) NBS, acetonitrile, hv (ii) 2,2,2-trifluoroacetic anhydride, Et<sub>3</sub>N, Dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C ; (iii) CuI, L-prolin, k<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, dry DMF, 80~110°C

代號 \ 取代基	R	R'
WY1401	3-CH <sub>3</sub>	H
WY1402	3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>
WY1403	3-CH <sub>3</sub>	6-NO <sub>2</sub>
WY1404	3-CH <sub>3</sub>	5-F
WY1405	3-CH <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>

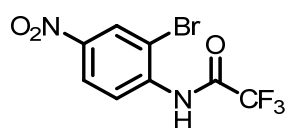
## 2-bromo-4-nitroaniline



取 4-nitroaniline (217mg, 1.57mmole) 放入圓底瓶，裝上無水裝置後加入 10 mL 的無水 acetonitrile 溶解，日光燈照射下慢慢加入溶於 3mL 無水 acetonitrile 中的 NBS (280 mg, 1.57mmole)，反應 12 分鐘。用飽和碳酸氫鈉鹽(sodium bicarbonate)溶液、乙酸乙酯(EA)及水做三次萃取後，使用無水硫酸鎂(magnesium sulfate anhydrate)除水並且抽氣過濾；以乙酸乙酯(EA): 正己烷(hexane)=1:3 進行管柱層析分離取得 2-bromo-4-nitroaniline。

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$ 4.82(s,2H,  $\text{NH}_2$ ), 6.74(d,1H,  $J=9\text{Hz}$ ), 8.04(dd,1H,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.38(sd,1H,  $J=2.7\text{Hz}$ ).

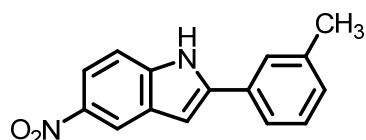
## *N*-(2-bromo-4-nitrophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide



取 2-bromo-4-nitroaniline (240 mg, 1.11mmole), triethylamine (170 mg, 1.67 mmole), 置於圓底瓶內，裝上無水裝置在冰浴下加入 17 mL 的無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  攪拌 5 分鐘後，緩慢加入 trifluoroacetic anhydride (350 mg, 1.67mmole) 攪拌至室溫反應 16 小時，用飽和碳酸氫鈉鹽(sodium bicarbonate)溶液、乙酸乙酯(EA)及水做三次萃取後，使用無水硫酸鎂

(magnesium sulfate anhydrate)除水並且抽氣過濾；以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：7 進行管柱層析分離取得 *N*-(2-bromo-4-nitrophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide。  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ :  $\delta$ 8.30(dd, 1H,  $J=9.3\text{Hz}, J=2.4\text{Hz}$ ), 8.54(sd, 1H,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.62(d, 1H,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 8.68(s, 1H, NH).

5-nitro-2-*m*-tolyl-1H-indole (WY1405)



取 *N*-(2-bromo-4-nitrophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide (292 mg, 0.93 mmole)、3-Ethynyltoluene (268 mg, 1.86 mmole)、CuI (40 mg, 0.21 mmole)、L-proline (66 mg, 0.57 mmole)及  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (390 mg, 2.82 mmole)置於圓底瓶內，裝上無水裝置，加入 10 mL 的無水 DMF 並加熱至  $90^\circ\text{C}$  攪拌反應；以飽和碳酸氫鈉鹽(sodium bicarbonate)溶液、乙酸乙酯(EA)及水做三次萃取後，使用無水硫酸鎂(magnesium sulfate anhydrate)除水並且抽氣過濾； $R_f=0.24$ ，以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：4 進行管柱層析分離純化，黃褐色固體，熔點  $194\sim 197^\circ\text{C}$ 。  $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ :  $\delta$ 2.45(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.96(s, 1H), 7.22(d, 1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.38(t, 1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.43(d, 1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 7.47~7.51(m, 2H), 8.11(dd, 1H,  $J=9.0\text{Hz}, J=2.1\text{Hz}$ ), 8.58(sd, 1H,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 8.76(s, 1H, NH).  $^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$ 21.20, 100.71, 110.98,

117.08, 117.11, 122.53, 126.08, 128.31, 128.82, 129.09, 131.24, 138.49,

140.23, 141.67, 206.83 MS (EI) : m/z [M]<sup>+</sup> : 252.1

*N*-(2-bromophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide :

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ7.12(td,1H, *J*=7.8Hz, *J*=1.2Hz), 7.40(td,1H, *J*=8.1Hz, *J*=0.9Hz), 7.61(dd,1H, *J*=7.8Hz, *J*=1.5Hz), 8.32(dd,1H, *J*=8.1Hz, *J*=1.5Hz), 8.45(s,1H, NH).

*N*-(2-bromo-4-methylphenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide :

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ2.34(s,3H, CH<sub>3</sub>), 7.19(d,1H, *J*=8.4Hz), 7.43(s,1H), 8.16(d,1H, *J*=8.7Hz), 8.37(s,1H, NH).

*N*-(2-bromo-5-nitrophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide :

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ7.83(d,1H, *J*=8.7Hz), 8.01(dd,1H, *J*=8.9Hz, *J*=2.7Hz), 8.55(s,1H, NH), 9.23(sd,1H, *J*=2.7Hz).

*N*-(2-bromo-4-fluorophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide :

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ7.14(td,1H, *J*=8.4Hz, *J*=2.9Hz), 7.38(dd,1H, *J*=4.8Hz, *J*=2.9Hz), 8.28(m,1H), 8.33(s,1H, NH).

2-bromo-4-nitroaniline :

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ :  $\delta$ 4.82(s,1H, NH), 6.74(d,1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ),  
8.04(dd,1H,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 8.38(sd,1H,  $J=2.7\text{Hz}$ ).

2-*m*-tolyl-1H-indole (WY1401) :

褐色固體,  $R_f=0.34$ , 以二氯甲烷(dichloromethane) : 正己烷(hexane)=1 :

2.5 進行管柱層析分離純化, 熔點  $144\sim 147^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ :

$\delta$ 2.43(s,3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.81(s,1H), 7.09~7.21(m,3H), 7.33(t,1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ),

7.39(dd,1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.45~7.49(m,2H), 7.63(d,1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.34(s,1H).

$^{13}\text{C NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$ 21.52, 99.80, 110.83, 120.17, 120.58, 122.21, 122.25,

125.84, 128.50, 128.89, 129.22, 132.23, 136.70, 137.99, 138.64 MS (EI) :

$m/z [M]^+$  : 207.2 Anal. Calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}$  : C, 86.92; H, 6.32; N, 6.76.

Found: C, 86.64; H, 6.33; N, 6.67

5-methyl-2-*m*-tolyl-1H-indole (WY1402) :

白色固體,  $R_f=0.41$ , 以二氯甲烷(dichloromethane) : 正己烷(hexane)=1 :

2.5 進行管柱層析分離純化, 熔點  $166\sim 168^\circ\text{C}$ 。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ :

$\delta$ 2.42(s,3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.45(s,3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.74(s,1H), 7.01(d,1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ),

7.13(d,1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.25~7.35(m,2H), 7.40(s,1H), 7.44~7.47(m,2H),  
8.25(s,1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 21.45, 21.51, 99.39, 110.47, 120.23,  
122.17, 123.84, 125.75, 128.37, 128.86, 129.38, 129.53, 132.40, 135.06,  
138.07, 138.60. MS (EI) :  $m/z$   $[\text{M}]^+$  : 221.2

6-nitro-2-*m*-tolyl-1H-indole (WY1403) :

橘色固體， $R_f=0.38$ ，以乙酸乙酯(EA)：二氯甲烷(dichloromethane)：正  
己烷(hexane)=1：1：7 進行管柱層析分離純化，熔點  $175\sim 178^\circ\text{C}$ 。  $^1\text{H}$   
NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$ 2.46(s,3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.90(s,1H), 7.24(d,1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ),  
7.39(t,1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.50~7.53(m,2H), 7.65(d,1H,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.04(dd,1H,  
 $J=8.9\text{Hz}$ ,  $J=2.0\text{Hz}$ ), 8.36(s,1H), 8.79(s,1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 21.50,  
100.45, 107.79, 115.96, 120.20, 122.78, 126.32, 129.18, 129.95, 130.82,  
134.19, 135.08, 139.05, 143.00, 144.01. MS (EI) :  $m/z$   $[\text{M}]^+$  : 252.2

5-fluoro-2-*m*-tolyl-1H-indole (WY1404) :

乳白色固體， $R_f=0.4$ ，以乙酸乙酯(EA)：二氯甲烷(dichloromethane)：  
正己烷(hexane)=1：1：10 進行管柱層析分離純化，熔點  $143\sim 145^\circ\text{C}$ 。  $^1\text{H}$   
NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$ 2.43(s,3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.77(s,1H), 6.93(td,1H,  $J=9.3\text{Hz}$ ,  
 $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.16(d,1H,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 7.24~7.36(m,3H), 7.44~7.47(m,2H),

8.31(s,1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 21.51, 99.90, 99.93, 105.32(d,  $J=23.8\text{Hz}$ , CF), 110.49(d,  $J=7.2\text{Hz}$ , CF), 111.38(d,  $J=9.7\text{Hz}$ , CF), 122.31, 125.90, 128.89(d,  $J=20.8\text{Hz}$ , CF), 129.60(d,  $J=10.3\text{Hz}$ , CF), 131.92, 133.22, 138.74, 139.80, 158.15(d,  $J=234.3\text{Hz}$ , CF). MS (EI) :  $m/z$   $[\text{M}]^+$  : 225.1

*(E)*-*N*-(2-(1,4-dim-tolylbut-1-en-3-yn-2-yl)phenyl)-2,2,2

-trifluoroacetamide :

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$ 2.38(s,3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.47(s,3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.12~7.43(m,9H), 7.83~7.92(m,4H), 8.38(s,1H, NH).

*(E)*-*N*-(2-(1,4-dim-tolylbut-1-en-3-yn-2-yl)-4-methylphenyl)-2,2,2

-trifluoroacetamide :

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$ 2.37(s,3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.46(s,3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.50(s,3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.06~7.41(m,9H), 7.61(s,1H), 7.82(s,1H,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.91(s,1H), 8.29(s,1H, NH).

*(E)*-*N*-(2-(1,4-dim-tolylbut-1-en-3-yn-2-yl)-4-fluorophenyl)-2,2,2

-trifluoroacetamide :

$^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$ 2.38(s,3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.46 (s,3H,  $\text{CH}_3$ ),

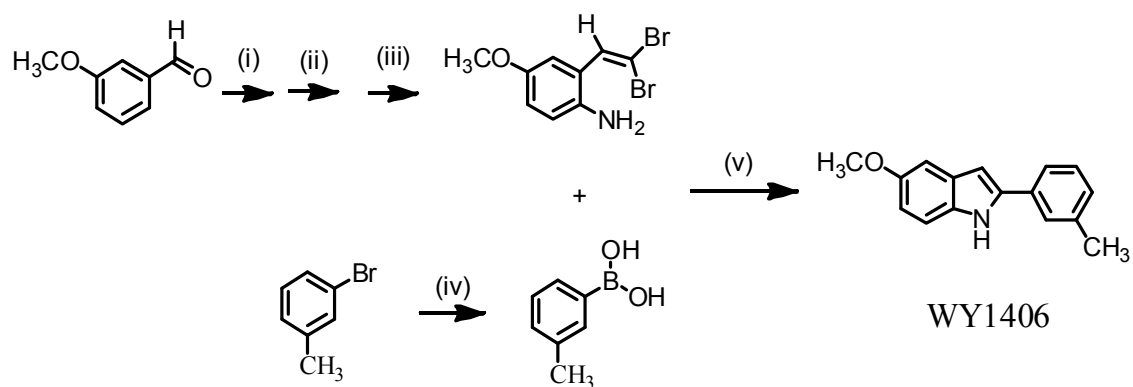
6.96~7.49(m,10H), 7.82(d,1H, J=7.2Hz), 7.90(s,1H), 8.38(s,1H, NH).



Scheme E 為經 tandem amidation 再行 Suzuki Reaction 所結合的反應，

實驗流程以 WY1406 為例說明。

Scheme E :



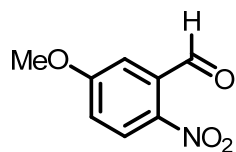
Reagents and conditions : (i) Acetic anhydride,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  ,

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (ii) $\text{CBr}_4$ ,  $\text{PPh}_3$ , dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  (iii)  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{EtOH}$ , r.t ;

(iv) $n\text{-BuLi}$ , dry THF, Boric acid trimethyl ester,  $-78^\circ\text{C}$  (v)  $\text{Pd}(\text{OAc})_2(\text{cat})$ ,

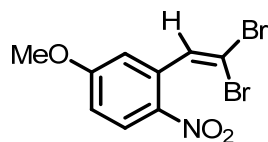
$\text{S-Phos}(\text{cat})$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , toluene, reflux

### 5-methoxy-2-nitrobenzaldehyde



取 1-bromo-3-methoxybenzene (5g, 0.04 mole) 置於圓底瓶內，加入 30 mL 的  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶解，冰浴下加入 acetic anhydride (3.77g, 0.037mole)、4 mL 的  $\text{H}_2\text{SO}_4$  攪拌 30 分鐘，再加入 4mL 以  $\text{HNO}_3 : \text{H}_2\text{SO}_4 = 1 : 1$  的混合溶液反應 16 小時，使用飽和碳酸氫鈉鹽(sodium bicarbonate)溶液、二氯甲烷( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )及水做三次萃取後，使用無水硫酸鎂(magnesium sulfate anhydrate)除水並且抽氣過濾；以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：2.5 進行管柱層析分離純化。 $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300 \text{ MHz})$ :  $\delta$ 3.96(s,3H,  $\text{OCH}_3$ ), 7.16(dd,1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 7.34(sd,1H,  $J=3.0\text{Hz}$ ), 8.17(d,1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ), 10.49(s,1H).

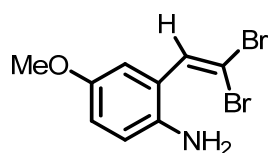
### 2-(2,2-dibromovinyl)-4-methoxy-1-nitrobenzene



取 5-methoxy-2-nitrobenzaldehyde (71mg, 0.392 mmole) 及  $\text{CBr}_4$  (195mg, 0.588mmole) 放入圓底瓶內並裝上無水裝置，冰浴下加入 7mL 的無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶解，再加入溶於 3mL 無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中的  $\text{PPh}_3$  (206mg, 0.784mmole) 攪拌至常溫反應 16 小時，以飽和碳酸氫鈉鹽(sodium

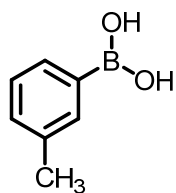
bicarbonate)溶液、二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)及水做三次萃取後，使用無水硫酸鎂(magnesium sulfate anhydrous)除水並且抽氣過濾；以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：7 進行管柱層析分離純化。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ3.92(s,3H), 6.95~7.02(m,2H), 7.80(s,1H), 8.18(d,1H, *J*=9.0Hz).

### 2-(2,2-dibromovinyl)-4-methoxyaniline



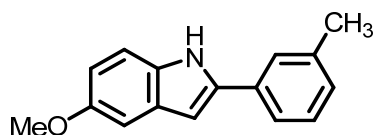
取 2-(2,2-dibromovinyl)-4-methoxy-1-nitrobenzene( 770mg, 2.29 mmole)與 SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O (5156mg, 22.8 mmole)放入圓底瓶內，加入 10 mL 的 EtOH 溶解並攪拌反應 16 小時，以飽和食鹽水終止反應後，使用濃度為 2M 的 KOH 進行調整，使溶液 pH 值大於 10，再以二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)及水做三次萃取後，使用無水硫酸鎂(magnesium sulfate anhydrous)除水並且抽氣過濾；以乙酸乙酯(EA)：二氯甲烷(dichloromethane)：正己烷(hexane)=1：1：5 進行管柱層析分離純化。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ3.76(s,3H, OCH<sub>3</sub>), 6.66(d,1H, *J*=8.7Hz), 6.78(dd,1H, *J*=8.7Hz, *J*=2.7Hz), 6.91(sd,1H, *J*=3.0Hz), 7.35(s,1H).

### *m*-tolylboronic acid



取 1-bromo-3-methylbenzene( 630 mg, 3.683 mmole)放入圓底瓶內並裝上無水裝置，加入 30 mL 的無水 THF 溶解，冰浴下(-78°C)緩慢加入 n-BuLi (2.5mL, 4 mmole)反應 1 小時，再加入 boric acid trimethyl ester (1148 mg, 11.05mmole)反應 16 小時後，加入 10% 的 HCl 攪拌 4 小時，使用二氯甲烷(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)及水做三次萃取，萃取後使用無水硫酸鎂(magnesium sulfate anhydrate)除水並且抽氣過濾；以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：4 進行管柱層析分離純化。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): δ2.48(s,3H, CH<sub>3</sub>), 7.41~7.42(m,2H), 8.04~8.07(m,2H).

5-methoxy-2-*m*-tolyl-1H-indole ( WY1406)



取 *m*-tolylboronic acid (80mg , 0.49mmole)、2-(2,2-dibromovinyl)-4-methoxyaniline (100mg, 0.326 mmole)、S-Phos (5mg, 0.012mmole), Pd(OAc)<sub>2</sub> (3mg, 0.013 mmole)及 K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>·H<sub>2</sub>O (375mg, 1.63 mmole)放入圓底瓶內，加入 2.5 mL 的 toluene 攪拌加熱至 89°C 並反應 4 小時；以飽和碳酸氫鈉鹽(sodium bicarbonate)溶液和乙酸乙酯(EA)及水做三次萃取後，使用無水硫酸鎂(magnesium sulfate anhydrate)除水並且抽氣過濾；R<sub>f</sub>=0.4，

以乙酸乙酯(EA)：正己烷(hexane)=1：6 進行管柱層析分離純化，乳白色  
固體，熔點 150~153°C。  $^1\text{H}$  NMR( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz):  $\delta$ 2.15(s,3H,  $\text{CH}_3$ ),  
3.86(s,3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.74(sd,1H,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 6.85(dd,1H,  $J=9.0\text{Hz}$ ,  $J=2.7\text{Hz}$ ),  
7.08(sd,1H,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.13(d,1H,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.25~7.34(m,2H),  
7.43~7.46(d,2H,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 8.23(s,1H, NH).  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 21.51,  
55.82, 99.67, 102.20, 111.56, 112.47, 122.17, 125.74, 128.44, 128.88, 129.70,  
131.92, 132.32, 138.62, 138.74, 154.42. MS (EI) :  $m/z$   $[\text{M}]^+$  : 237.1

### 3.2 生物實驗：

生物實驗所需藥劑、耗材、儀器設備、及實驗為台中榮民總醫院由中興大學醫學科技所林季千博士提供，以下為實驗方法。

細胞株(cell line)：

CL1-0 (非小細胞肺癌)用脂質體 2000(Invitrogen)轉殖 NF- $\kappa$ B 啟動子和 pcDNA 3.1。

細胞培養(ncubated)：

CL1-0 (非小細胞肺癌)細胞培養在 DMEM(Dulbecco's Modified Eagle Medium)培養液中含有 10% FBS(fetal bovine serum)、4 mg/mL G418(Geneticin)於 37°C 含有 5%二氧化碳細胞培養箱中。

加藥處理(Treatment)

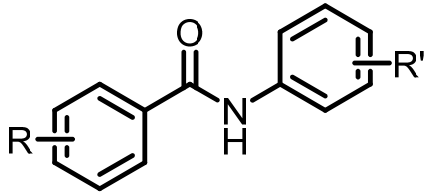
將 CL1-0 細胞培養在  $2 \times 10^4$ /well 在 24 孔盤中並放置培養箱內至隔夜，後續加入 1 $\mu$ L 藥物(50  $\mu$ M)於每個孔洞(well)中培養 15-20 分鐘後，加入 400  $\mu$ g 的腫瘤壞死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )，在 37°C 含有 5%二氧化碳細胞培養箱中持續培養 3 小時，最後取細胞後使用冷光分析儀分析(Luciferase assay)(Promega)。

## 第四章 結果與討論

本實驗主要合成三種不同主體結構的衍生物，並探討結構與活性之間的關係，各別採用不同的方法合成並進行生物測試試驗，將所得的結果分成兩大部分討論，分別為有機合成及生物活性。

### 4.1 有機合成

#### 4.1.1 第一系列：苯甲醯苯胺的衍生物



本系列使用親核取代反應中的雙分子親核取代反應(S<sub>N</sub>2)，合成苯甲醯苯胺的衍生物。而鹵素為好的離去基，通常用來取代其他的離去基使反應容易進行，故本實驗將苯酸與亞硫醯氯(SOCl<sub>2</sub>)反應先形成苯醯氯後，將 OH 基替換成鹵素 Cl 取代，此時親核性試劑苯胺利用 N 上的一對孤對電子，攻打苯醯氯上親電性的碳原子形成過渡狀態，當離去基(鹵素基)離去後會形成本系列的主體化合物(圖 8)。若醯氯化後的結構，反應中於有水的環境下，會造成苯醯氯回到苯酸的結構，故進行反應時必須隔絕空氣，若除水狀態差的情況下易使反應性差。

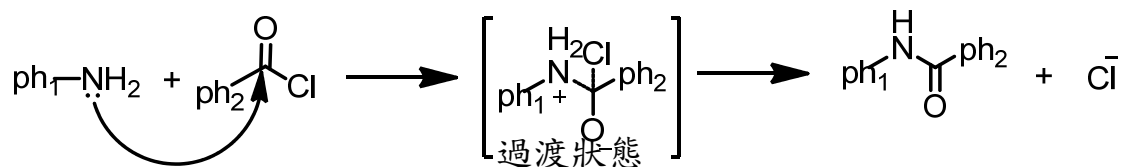


圖 8 親核取代反應機制(S<sub>N</sub>2)

此外常用於合成胜肽鍵方法 DCC 偶合反應亦被本系列採用，此反應不僅應用在醯胺鍵結的合成，也運用在酯化反應<sup>33</sup>；本實驗主要以 *N,N*-Dicyclohexyl-carbodiimide (DCC) 當作脫水與活化劑，4-dimethyl-amino-pyridine (DMAP) 為催化劑。當 *N,N*-Dicyclohexyl-carbodiimide (DCC) 與苯酸反應時，羧酸根負離子易攻打雙氮間偏正電的碳原子，產生一富有強拉電子的活化基，促使羧酸上的碳偏正電荷，再與苯胺反應形成一個醯胺鍵結(圖 9)，即可得到苯甲醯苯胺衍生物。此反應不需使用強鹼較為溫和，除了反應性大大提升外，原本使用親核性取代反應方法時，產率僅約 25%~50%，而此方法將產率提升至 60~80%，相較下產率增加許多。此外，若苯胺上具有 OH 取代基時產率會偏低僅有 28%，推測可能為無保護基保護下，OH 與 NH<sub>2</sub> 均有未共用電子，會攻打羧酸上的碳，造成非預期的產物增加，而導致苯甲醯苯胺衍生物產率偏低。

此反應的缺點為會產生大量的副產物 1,3-dicyclohexylurea (DCU) (圖 9)，本實驗利用 DCU 對乙酸乙酯(EA)的溶解性較差，先進行一次抽



氣過濾將大部分的 DCU 先分離，再使用乙酸乙酯(EA)與正己烷(hexane)的混合溶液作為衝提液，透過管柱層析法(Column chromatography) 有效純化產物。

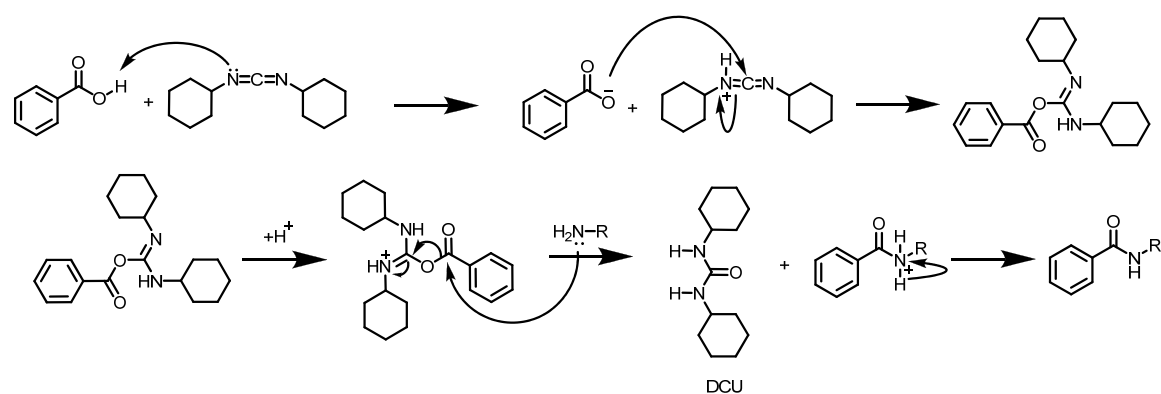
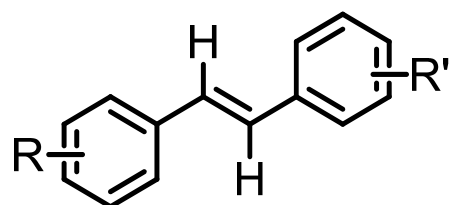


圖 9 DCC 反應機制

#### 4.1.2 第二系列：二苯乙烯(Stilbene)的衍生物



此系列合成方法採用霍納爾-沃茲沃思-埃蒙斯反應(Horner-Wadsworth-Emmons reaction, HWE)，此反應於 1958 年列奧波德·霍納爾所發現<sup>34</sup>，經沃茲沃思和埃蒙斯研究改良後才稱為 HWE 反應<sup>35</sup>，主要利用穩定的磷酸酯碳負離子，與醛、酮進行烯烴類合成反應。

其反應機制為先將磷酸酯 α 碳去質子化，使其產生碳負離子攻打醛上的羰基，由於在空間上攻打的向位不同，會產生兩個中間產物 3a 與

3b (圖 10)<sup>36</sup>，結構上氧的負離子會攻打磷原子，形成四圓環的過渡狀態 4a 與 4b，最後經環消除反應形成兩個烯烴化合物，分別為 *Z*-alkene(順式) 與 *E*-alkene(反式)。

Larsen, R. O. 與 Aksnes, G. 於 1983 年由研究發現，若採用立體障礙大的醛為起始物，反應後所得的產物結構多以 *E*-alkene 為主，以苯醛當起始物為例，所得產物結構的比例為 *E*:*Z*=98:2<sup>37</sup>，並證明反應機制中磷酸酯碳負離子攻打醛上的羰基步驟，為反應速率決定步驟(圖 10)<sup>38</sup>。亦有許多文獻表示，在高溫反應(23°C 以上)時，反應後所得的產物以 *E*-alkene (反式)為主。由於本實驗所使用的反應溫度(25°C 以上)與起始物(苯醛)，與過去文獻中的條件相符，更證實本系列的實驗結果，所得的結構多以 *E*-alkene(反式)為主。

實驗中亦發現，此反應對於苯醛鄰位上為 OH 取代基時，是無法直接進行反應，須將取代基先進行保護，反應時間需更長且溫度需更高，才可得到此烯烴化合物；若無進行取代基的保護，則會有非預期的產物產生。此外，反應中使用的鹼為甲醇鈉，加入相轉移催化劑王冠醚後，利用相轉移增強鹼於有機溶劑中的離子性質，提高對有機相的溶解度，進一步提升產率<sup>39</sup>，但此方法容易產生較多的副產物；若將使用的鹼改為氫化鈉，溶劑改為 THF，反應所得的產物較純，副產物少則較容易分離。

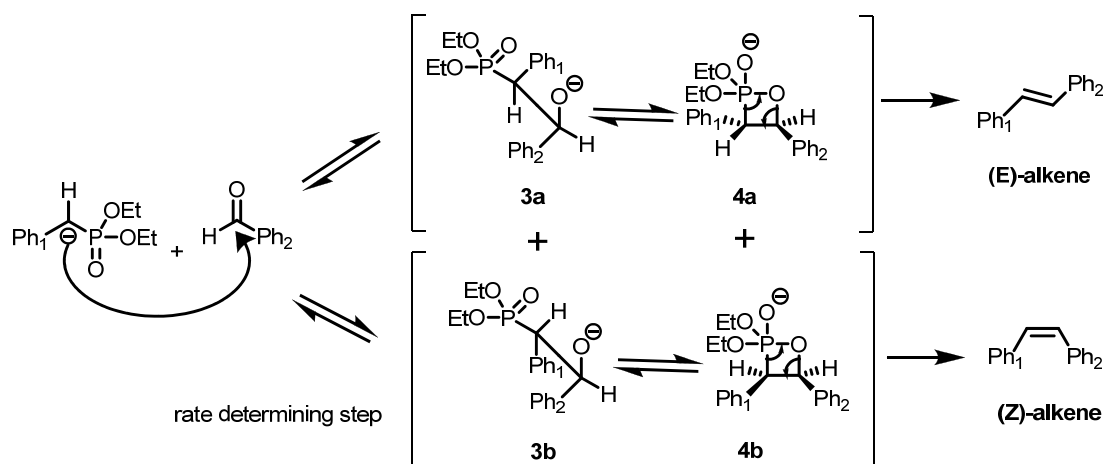
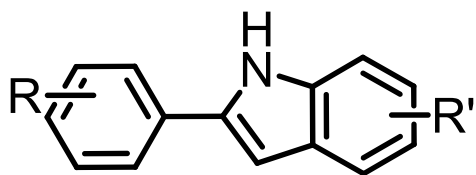


圖 10 HWE 反應機制

#### 4.1.3 第三系列：醯胺鍵結經環化作用形成吲哚(indole)的衍生物



此系列主要合成吲哚(indole)的衍生物，反應步驟大致分成兩小部分<sup>40</sup>，首先必須先將苯胺與三氟乙酸酐反應，合成一個三氟乙胺化合物，使苯胺形成一個穩定的化合物<sup>41</sup>，再利用 CuI 當催化劑在鹼性環境下進行菌頭偶合反應(Sonogashira coupling reaction)。菌頭偶合反應由日本化學家菌頭健吉於 1975 年發現<sup>42</sup>，主要運用不飽和碳原子之間形成碳碳單鍵的偶合技術，先形成一個炔類中間產物，再經由環化作用完成吲哚化合物。

反應過程中在形成炔類中間產物時，若炔類起始物的當量數使用過多與

反應溫度過高，可能導致反應中進行炔類的雙重取代得到副產物 1a 或 1b(圖 11)。因此，反應過程中於溫度上的調控相當重要，根據實驗中發現，若溫度過低只會形成中間產物，而不會形成最終產物；若溫度過高則易形成副產物造成產率降低，且取代基不同，所需的反應溫度亦有所改變，(表六)為不同取代基進行反應時所需的反應溫度表。

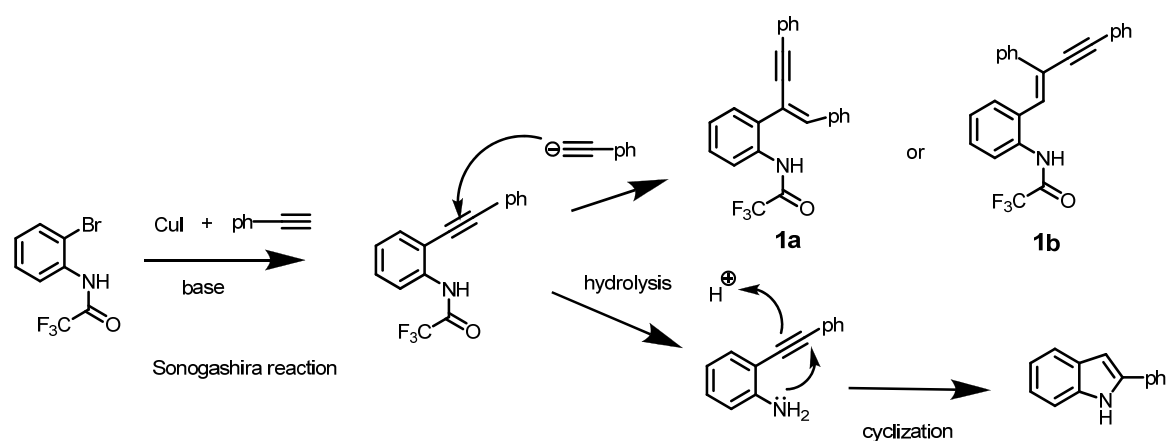


圖 11 形成吲哚與副產物的反應機制

表六 第三系列衍生物反應溫度控制表

代號 \ 取代基	R	R'	反應溫度(°C)
WY1401	3-CH <sub>3</sub>	H	85
WY1402	3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	110
WY1403	3-CH <sub>3</sub>	6-NO <sub>2</sub>	100
WY1404	3-CH <sub>3</sub>	5-F	85
WY1405	3-CH <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	90

由於起始物 2-溴-4-甲氧基苯胺的價格昂貴，使用 4-甲氧基苯胺進行 NBS 溴化反應時，起始物容易變質導致容易得到多樣的副產物，故針對化合物 WY1406 本系列採用另一個合成方法，為經 tandem amidation 再行 Suzuki reaction 所結合的反應。

Suzuki Reaction 為使用硼酸和鹵素化合物將鈀金屬當催化劑，形成一個碳碳鍵(C-C)的偶聯反應，其反應機制為(圖 12)：首先鹵素化合物與零價鈀進行氧化加成(步驟 1)，再與鹼作用形成強親電性的鈀中間產物(步驟 2)，同時硼酸與鹼作用形成具親核性的四價硼酸鹽中間產物(步驟 3)，與步驟 2 產生鈀的中間產物再形成一個新的鈀中間產物(步驟 4)，經還原反應得到碳碳鍵產物(步驟 5)。此外， tandem amidation 的反應機制與 Suzuki reaction 相似，也是利用鈀金屬當催化下，差別於 tandem amidation 為產生一個分子內的碳氮鍵(C-N)偶合反應，經過兩個反應的

加成效果下，最後產生吡啶雜環化合物。

本反應於起始物的合成(如 5-甲氧基-2-硝基苯甲醛的合成)，於硝化過程中會同時產生兩個副產物為 3-甲氧基-2-硝基苯甲醛與 3-甲氧基-4-硝基苯甲醛化合物，且副產物的產率遠大於所需的產物 5-甲氧基-2-硝基苯甲醛，因此在實驗上需重複累積產量，才可繼續往後的反應。但此反應的優點為，最終產物(WY1406)的產率可達 50%。

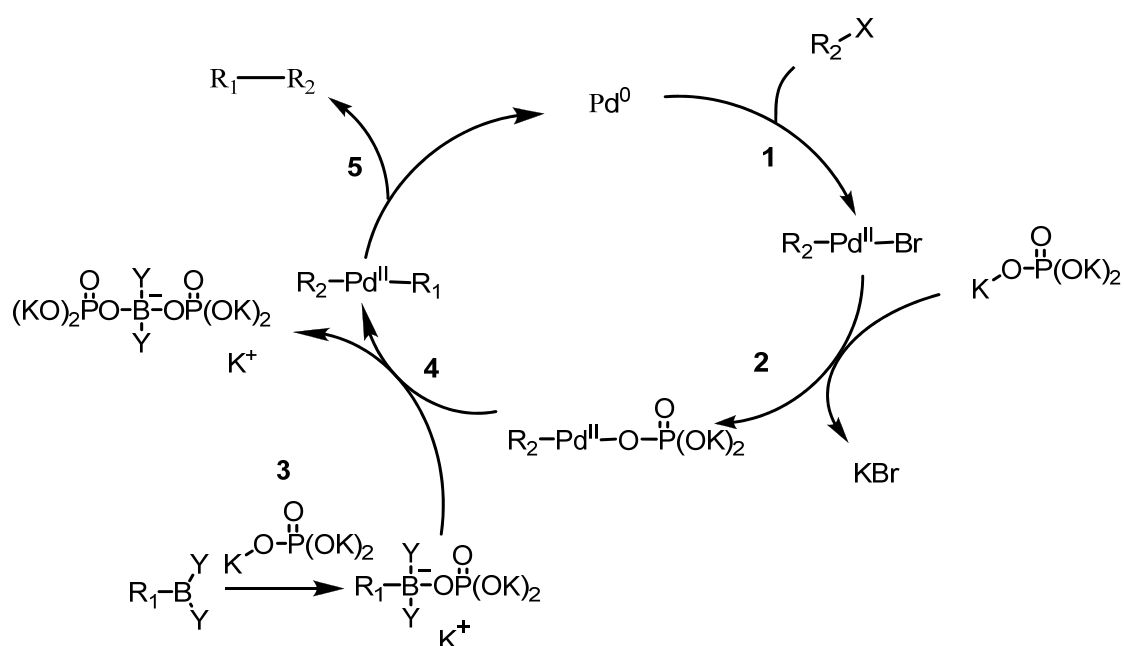


圖 12 Suzuki reaction 反應機制

## 4.2 生物活性

### 4.2.1 第一系列

本實驗首先將兩組取代基應用在第一系列，(表七) 為此系列衍生物與抑制效果的關係，將第一組取代基為 R 端 3 號位置以  $\text{CH}_3$  作取代與 R' 端在 4 號位置以  $\text{OCH}_3$  作取代(WY1109)時得到的抑制效果，與第二組取代基為 R 端 3 號位置以  $\text{Cl}$  與 R' 端在 3,5 號位置以  $\text{CF}_3$  作雙取代(WY1117)比較，從結果顯示第二組具有良好的抑制效果，而第一組卻毫無抑制效果。為了探討第一組的取代基與抑制效果的關係，將  $\text{CH}_3$  固定在 R 端 3 號位置上，R' 端在 4 號位置上各別以具推電子的  $\text{OCH}_3$  和拉電子能力的  $\text{NO}_2$  取代，觀察是否為推拉電子基因素導致抑制活性的效果降低。

實驗數據顯示， $\text{NO}_2$  取代在 4 號位置時具有抑制效果(WY1107)，為了證實推拉電子基會影響抑制活性的效果，將 R' 端的 4 號位置以 H、F 和  $\text{CH}_3$  取代，結果顯示無抑制效果，說明並非推拉電子基影響抑制活性的效果。進一步探討是否因為取代基位置上的差異，對抑制活性造成影響，將 R' 端在 2、3、4 號位置上各別以推電子的  $\text{OCH}_3$  和拉電子的  $\text{NO}_2$  取代，僅有  $\text{NO}_2$  取代在 4 號位置時具有抑制效果 (WY1107)，但抑制效果不佳。

此外，為探討多重取代對抑制活性的關係，發現將 R' 端在 2,5 號位置以  $\text{OCH}_3$  雙取代(WY1111)、2,5 號位置以  $\text{OCH}_3$  取代與 4 號位置以

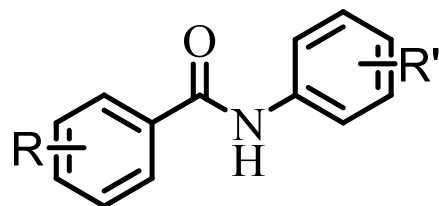
Cl 取代(WY1115)以及 3,4,5 號位置以 OCH<sub>3</sub> 三重取代時(WY1113), 具些許抑制效果。

由於第二組以 Cl 與 CF<sub>3</sub> 為取代基時具有良好的抑制活性, 為了探討 R 端 3 號位置是否因推拉電子基的改變, 使得抑制效果可以提昇, 故固定 R' 端在 3,5 號位置為 CF<sub>3</sub> 雙取代, R 端則改變為 CH<sub>3</sub>、F、Br、CF<sub>3</sub>, 將其所得的抑制活性效果比較, 雖然都具有抑制效果但無明顯的提昇, 因此改為固定 R 端 3 號位置以 Cl 取代, 採用過去文獻中具有較好抑制效果的取代基(表四與表五), 分別在 R' 端的 3 號位置以 CF<sub>3</sub>、2 號位置以 OH、4 號位置以 Cl 取代, 僅有 3 號位置以 CF<sub>3</sub> 取代時具有良好抑制效果。

綜合以上實驗結果顯示, 整體上當 R' 端在 3,5 號位置為 CF<sub>3</sub> 雙取代或 3 號位置以 CF<sub>3</sub> 取代時, 具有良好的抑制效果, 其中具有最佳抑制活性效果的結構為 WY1117, 但抑制活性不及 IMD-0354<sup>43</sup>, 其與 IMD-0354 的差異只有 2 號位置以 OH 取代, 說明 IMD-0354 結構上的 OH 基取代對於抑制活性具影響性; R 端 3 號位置對於推拉電子基與取代基的體積大小, 並無確切的相對關係, 取代基對抑制活性效果的比較為 Cl > F > CF<sub>3</sub> > Br ≥ CH<sub>3</sub>。



表七 第一系列衍生物抑制對於 TNF- $\alpha$  誘發 NF- $\kappa$ B 活性抑制率%



代號	R	R'	抑制率(%) <sup>a</sup>
WY1104	3-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	74 ± 83
WY1108	3-CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	-108 ± 5
WY1109	3-CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	-44 ± 52
WY1105	3-CH <sub>3</sub>	2-NO <sub>2</sub>	-41 ± 57
WY1106	3-CH <sub>3</sub>	3-NO <sub>2</sub>	-9 ± 36
WY1107	3-CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	76 ± 29
WY1102	3-CH <sub>3</sub>	H	-69 ± 22
WY1103	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	-113 ± 15
WY1116	3-CH <sub>3</sub>	4-F	-45 ± 6
WY1110	3-CH <sub>3</sub>	2,4-OCH <sub>3</sub>	-73 ± 17
WY1111	3-CH <sub>3</sub>	2,5-OCH <sub>3</sub>	67 ± 3
WY1112	3-CH <sub>3</sub>	3,4-OCH <sub>3</sub>	-24 ± 14
WY1113	3-CH <sub>3</sub>	3,4,5-OCH <sub>3</sub>	61 ± 22
WY1114	3-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub> ;4,5-OCH <sub>3</sub>	10 ± 22
WY1115	3-CH <sub>3</sub>	2,5-OCH <sub>3</sub> ;4-Cl	53 ± 35
WY1121	3-CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	107 ± 18
WY1120	3-F	3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	171 ± 2
WY1117	3-Cl	3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	217 ± 24
WY1123	3-Br	3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	117 ± 2
WY1122	3-CF <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	132 ± 5
IMD-0354	2-OH, 5-Cl	3-CF <sub>3</sub> , 5-CF <sub>3</sub>	620 ± 28
WY1119	3-Cl	3-CF <sub>3</sub>	184 ± 7
WY1118	3-Cl	2-OH	0 ± 4
WY1124	3-Cl	4-Cl	1 ± 21

■ a : 採用 CL1-0 肺癌細胞株於 50 $\mu$ M 濃度檢測

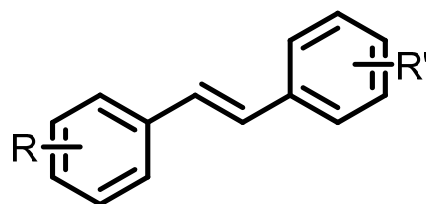
#### 4.2.2 第二系列

此系列的實驗主要探討  $\text{CH}_3$  對於抑制活性的影響，固定 R 端 3 號位置以  $\text{CH}_3$  取代，R' 端在 4 號位置上各別以具推電子的  $\text{OCH}_3$  和拉電子能力的  $\text{NO}_2$  取代，觀察改變推拉電子基是否會提昇抑制活性的效果，(表八) 為此系列衍生物與抑制效果的關係。

實驗數據顯示，僅有  $\text{OCH}_3$  取代在 4 號位置時具有抑制效果 (WY1209)，為了證實推拉電子基會影響抑制活性的效果，將 R' 端的 4 號位置以 H、F 和  $\text{CH}_3$  取代，結果顯示無抑制效果，說明並非推拉電子基影響抑制活性的效果。進一步探討是否因為取代基位置上的差異，對抑制活性造成影響，將 R' 端在 2、3、4 號位置上各別以具推電子的  $\text{OCH}_3$  和拉電子能力的  $\text{NO}_2$  取代，僅有  $\text{OCH}_3$  取代在 4 號位置時具有抑制效果 (WY1209)，但是與 IMD-0354 相較之下其抑制效果較差。

由於第一系列中 WY1104，在 R' 端 2 號位置以  $\text{OCH}_3$  取代具有抑制效果，故嘗試將 R' 端的 2,4 號位置以  $\text{OCH}_3$  作雙取代，觀察是否對於抑制效果有加成作用，但結果顯示並無抑制效果。綜合以上的實驗結果，說明  $\text{CH}_3$  對於抑制效果較無  $\text{OCH}_3$  的影響大。

表 八 第二系列衍生物對於 TNF- $\alpha$  誘發 NF- $\kappa$ B 活性抑制率%



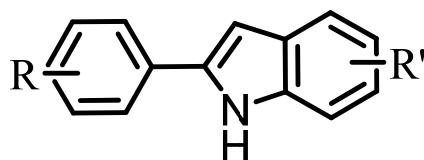
代號	R	R'	抑制率(%) <sup>a</sup>
WY1203	3-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	-60 ± 53
WY1204	3-CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	-77 ± 150
WY1209	3-CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	307 ± 28
WY1206	3-CH <sub>3</sub>	2,4-OCH <sub>3</sub>	-13 ± 9
WY1207	3-CH <sub>3</sub>	2-NO <sub>2</sub>	-53 ± 11
WY1205	3-CH <sub>3</sub>	3-NO <sub>2</sub>	-35 ± 23
WY1208	3-CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	-24 ± 1
WY1201	3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	-62 ± 27
WY1210	3-CH <sub>3</sub>	4-F	-58 ± 5
WY1202	3-CH <sub>3</sub>	H	-47 ± 9

■ a：採用 CL1-0 肺癌細胞株於 50 $\mu$ M 濃度檢測

### 4.2.3 第三系列

將第一、二系列中，具有抑制效果的取代基應用在此系列(表九)，固定 R 端 3 號位置以 CH<sub>3</sub> 取代，而 R' 端 4 號位置(為此系列的吲哚 5 號位置)以 OCH<sub>3</sub> 與 NO<sub>2</sub> 取代，觀察是否具有抑制活性的效果。結果顯示當 R' 端 5 號位置以 NO<sub>2</sub> 取代時，具有抑制效果；若將 R' 端 5 號位置替換成 CH<sub>3</sub>、F、H 取代時，均無抑制效果，說明推拉電子基在此系列的結構上，對於抑制活性的效果並無影響。此外，將 NO<sub>2</sub> 取代改變為 6 號位置，亦沒有抑制活性的效果，證實以 NO<sub>2</sub> 取代時，必須在 R' 端 5 號位置才具抑制活性。

表九 第三系列衍生物對於 TNF- $\alpha$  誘發 NF- $\kappa$ B 活性抑制率%



代號	R	R'	抑制率(%) <sup>a</sup>
WY1403	3-CH <sub>3</sub>	6- NO <sub>2</sub>	-114 ± 18
WY1401	3-CH <sub>3</sub>	H	-97 ± 9
WY1402	3-CH <sub>3</sub>	5-CH <sub>3</sub>	-474 ± 10
WY1404	3-CH <sub>3</sub>	5-F	-306 ± 0
WY1405	3-CH <sub>3</sub>	5-NO <sub>2</sub>	413 ± 58
WY1406	3-CH <sub>3</sub>	5-OMe	-159 ± 197

■ a：採用 CL1-0 肺癌細胞株於 50 $\mu$ M 濃度檢測

將一、二、三系列的結果進一步比較，(表十)為綜合三系列於相同取代基下與抑制活性的關係，從表中可得知當 R 端皆固定於 3 號位置以  $\text{CH}_3$  取代時，改變 R' 端 4 號位置為推拉電子基( $\text{CH}_3$ 、F、H)，對於抑制效果並無影響。觀察主體結構與抑制活性的效果，從表中可以歸納出，當 R' 端 4 號位置為  $\text{NO}_2$  取代時(WY1107 與 WY1405)，僅有一、三系列的主體結構中，具有抑制活性效果，此外，當 R' 端 4 號位置為  $\text{OCH}_3$  取代時(WY1209)，卻只有在第二系列的主體結構中有抑制效果，推測不同結構中以特定取代時，NH 上氫鍵的形成為影響抑制活性效果的關鍵，其中 WY1405 為本實驗的全部衍生物中最具有抑制效果的化合物。

表十 全系列相同取代基之衍生物對於 TNF- $\alpha$  誘發 NF- $\kappa$ B 活性抑制率%

R	R'	第一系列	抑制率(%) <sup>a</sup>	第二系列	抑制率(%) <sup>a</sup>	第三系列	抑制率(%) <sup>a</sup>
3-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	WY1104	74 ± 83	WY1203	-60 ± 53	X	X
3-CH <sub>3</sub>	3-OCH <sub>3</sub>	WY1108	-108 ± 5	WY1204	-77 ± 150	X	X
3-CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	WY1109	-44 ± 52	WY1209	307 ± 28	WY1406	-159 ± 197
3-CH <sub>3</sub>	2-NO <sub>2</sub>	WY1105	-41 ± 57	WY1207	-53 ± 11	X	X
3-CH <sub>3</sub>	3-NO <sub>2</sub>	WY1106	-9 ± 36	WY1205	-35 ± 23	WY1403	-114 ± 18
3-CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	WY1107	76 ± 29	WY1208	-24 ± 1	WY1405	413 ± 58
3-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	WY1103	-113 ± 15	WY1201	-62 ± 27	WY1402	-474 ± 10
3-CH <sub>3</sub>	4-F	WY1116	-45 ± 6	WY1210	-58 ± 5	WY1404	-306 ± 0
3-CH <sub>3</sub>	H	WY1102	-69 ± 22	WY1202	-47 ± 9	WY1401	-97 ± 9

<sup>a</sup> : 採用 CL1-0 肺癌細胞株於 50 $\mu$ M 濃度檢測

## 第五章 結論與未來展望

本研究於第三系列合成的反應中，發現非預期的副產物，並推測其可能反應機制；綜合實驗得到的生物活性結果與結構的關係性，得知 IMD-0354 結構上  $\text{CF}_3$  的取代基，對於抑制活性具重要影響，且當 R' 端 3、5 號位置取代為  $\text{CF}_3$ ，R 端 3 號位置以 Cl 為取代基時(WY1117)，具有較佳抑制活性效果。此外從數據中歸納，推測推拉電子基與取代基的立體障礙對於抑制活性的影響，並無確切的相對關係，其抑制活性效果為  $\text{Cl} > \text{F} > \text{CF}_3 > \text{Br} \cong \text{CH}_3$ 。主體結構中當 R 端 3 號位置以  $\text{CH}_3$  取代，於一、三系列的結果發現，當 R' 端 4 號位置為  $\text{NO}_2$  取代時(WY1107 與 WY1405)，與第二系列的 R' 端 4 號位置為  $\text{OCH}_3$  取代時(WY1209)，具有抑制效果，推測不同主體結構以特定取代時，NH 上氫鍵的形成為影響抑制活性效果的關鍵。

其中 WY1405 為本實驗的全部衍生物中最具有抑制效果的化合物，未來可在第一、二、三系列上繼續研究，R' 端 4 號位置(第三系列為 5 號位置)以  $\text{NO}_2$  取代對活性的影響，主要固定 R' 端 4 號位置以  $\text{NO}_2$  取代，替換 R 端的取代為結論中最具影響的 Cl 取代，可證實 R' 端 4 號位置以  $\text{NO}_2$  取代時，對三種系列與抑制活性關係，此外，可證實 Cl 取代對第二、三系列是否也對抑制效果具重要影響性，期望研發出較 IMD-0354 有更佳抑制活性效果的化合物。

## 參考文獻

1. Katzung 著, B. G.; 張婉雅等編輯, *基礎與臨床藥理學*. 合記圖書出版: 臺北市, 2004.
2. Morwick, T.; Berry, A.; Brickwood, J.; Cardozo, M.; Catron, K.; DeTuri, M.; Emeigh, J.; Homon, C.; Hrapchak, M.; Jacober, S.; Jakes, S.; Kaplita, P.; Kelly, T.; Ksiazek, J.; Liuzzi, M.; Magolda, R.; Mao, C.; Marshall, D.; McNeil, D.; Prokopowicz, A. r.; Sarko, C.; Scouten, E.; Sledziona, C.; Sun, S.; Watrous, J.; Wu, J.; Cywin, C., Evolution of the thienopyridine class of inhibitors of IkappaB kinase-beta: part I: hit-to-lead strategies. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (10), 2898-2908.
3. 世界衛生組織：  
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>.
4. Sen, R.; Baltimore, D., Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequences. *Cell* **1986**, *46* (5), 705-716.
5. Li, X.; Stark, G., NFkappaB-dependent signaling pathways. *Exp. Hematol* **2002**, *30* (4), 285-296.
6. Hayden, M.; Ghosh, S., Signaling to NF-kappaB. *Genes Dev* **2004**, *18* (18), 2195-2224.
7. Zhao-Hui, W.; S, M., Many faces of NF-κB signaling induced by genotoxic stress. *Journal of Molecular Medicine* **2007**, *85*, 1187–1202.



8. Baeuerle, P., I $\kappa$ B-NF- $\kappa$ B structures: at the interface of inflammation control. *Cell* **1998**, *95* (6), 729-731.
9. Cramer, P.; Müller, C., A firm hand on NF $\kappa$ B: structures of the I $\kappa$ B $\alpha$ -NF $\kappa$ B complex. *Structure* **1999**, *7* (1), 1-6.
10. Roshak, A.; Callahan, J.; Blake, S., Small-molecule inhibitors of NF- $\kappa$ B for the treatment of inflammatory joint disease. *Curr. Opin. Pharmacol.* **2002**, *2* (3), 316-321.
11. Sen, R.; Baltimore, D., Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein NF- $\kappa$ B by a posttranslational mechanism. *Cell* **1986**, *47* (6), 921-928.
12. Baldwin, A., Control of oncogenesis and cancer therapy resistance by the transcription factor NF- $\kappa$ B. *J. Clin. Invest.* **2001**, *107* (3), 241-246.
13. Old, L., Tumor necrosis factor (TNF). *Science* **1985**, *230* (4726), 630-632.
14. Beutler, B.; Cerami, A., Tumor necrosis, cachexia, shock, and inflammation: a common mediator. *Annu. Rev. Biochem.* **1988**, *57*, 505-518.
15. Beutler, B.; Cerami, A., The biology of cachectin/TNF- $\alpha$  primary mediator of the host response. *Annu. Rev. Immunol.* **1989**, *7*, 625-655.
16. Ruddle, N., Tumor necrosis factor (TNF- $\alpha$ ) and lymphotoxin (TNF- $\beta$ ). *Curr. Opin. Immunol.* **1992**, *4* (3), 327-332.

17. Black, R.; Rauch, C.; Kozlosky, C.; Peschon, J.; Slack, J.; Wolfson, M.; Castner, B.; Stocking, K.; Reddy, P.; Srinivasan, S.; Nelson, N.; Boiani, N.; Schooley, K.; Gerhart, M.; Davis, R.; Fitzner, J.; Johnson, R.; Paxton, R.; March, C.; Cerretti, D., A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature* **1997**, *385* (6618), 729-733.
18. Magnani, M.; Crinelli, R.; Bianchi, M.; Antonelli, A., The ubiquitin-dependent proteolytic system and other potential targets for the modulation of nuclear factor-kB (NF-kB). *Curr. Drug Targets* **2000**, *1* (4), 387-399.
19. Karin, M., How NF-kappaB is activated: the role of the IkappaB kinase (IKK) complex. *Oncogene* **1999**, *18* (49), 6867-6874.
20. Fontan, E.; Traincard, F.; Levy, S.; Yamaoka, S.; Véron, M.; Agou, F., NEMO oligomerization in the dynamic assembly of the IkappaB kinase core complex. *FEBS J.* **2007**, *274* (10), 2540-2551.
21. Mercurio, F.; Zhu, H.; Murray, B.; Shevchenko, A.; Bennett, B.; Li, J.; Young, D.; Barbosa, M.; Mann, M.; Manning, A.; Rao, A., IKK-1 and IKK-2: cytokine-activated IkappaB kinases essential for NF-kappaB activation. *Science* **1997**, *278* (5339), 860-866.
22. M., K., The InB kinase (IKK) complex as a critical regulator of immune

responses. *International Congress Series* **2005**, 1285, 97-103.

23. Agou, F.; Traincard, F.; Vinolo, E.; Courtois, G.; Yamaoka, S.; Israël, A.; Véron, M., The trimerization domain of NEMO is composed of the interacting C-terminal CC2 and LZ coiled-coil subdomains. *J. Biol. Chem.* **2004**, 279 (27), 27861-27869.

24. Delhase, M.; Hayakawa, M.; Chen, Y.; Karin, M., Positive and negative regulation of I $\kappa$ B kinase activity through IKK $\beta$  subunit phosphorylation. *Science* **1999**, 284 (5412), 309-313.

25. Celotti, E.; Ferrarini, R.; Zironi, R.; Conte, L., Resveratrol content of some wines obtained from dried Valpolicella grapes: Recioto and Amarone. *J. Chromatogr. A.* **1996**, 730 (1-2), 47-52.

26. Heynekamp, J.; Weber, W.; Hunsaker, L.; Gonzales, A.; Orlando, R.; Deck, L.; Jagt, D., Substituted trans-stilbenes, including analogues of the natural product resveratrol, inhibit the human tumor necrosis factor  $\alpha$ -induced activation of transcription factor nuclear factor  $\kappa$ B. *J. Med. Chem.* **2006**, 49 (24), 7182-7189.

27. Goldman, M.; Ransone, L.; Anderson, D.; Gaarde, W.; Suto, M.; Sullivan, R.; Shorthouse, R.; Morikawa, M.; Morris, R., SP100030 is a novel T-cell-specific transcription factor inhibitor that possesses immunosuppressive

activity in vivo. *Transplant Proc.* **1996**, *28* (6), 3106-3109.

28. Sullivan, R.; Bigam, C.; Erdman, P.; Palanki, M.; Anderson, D.; Goldman, M.; Ransone, L.; Suto, M., 2-Chloro-4-(trifluoromethyl)pyrimidine-5-N-(3',5'-bis(trifluoromethyl)phenyl)-carboxamide: a potent inhibitor of NF-kappa B- and AP-1-mediated gene expression identified using solution-phase combinatorial chemistry. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (4), 413-419.

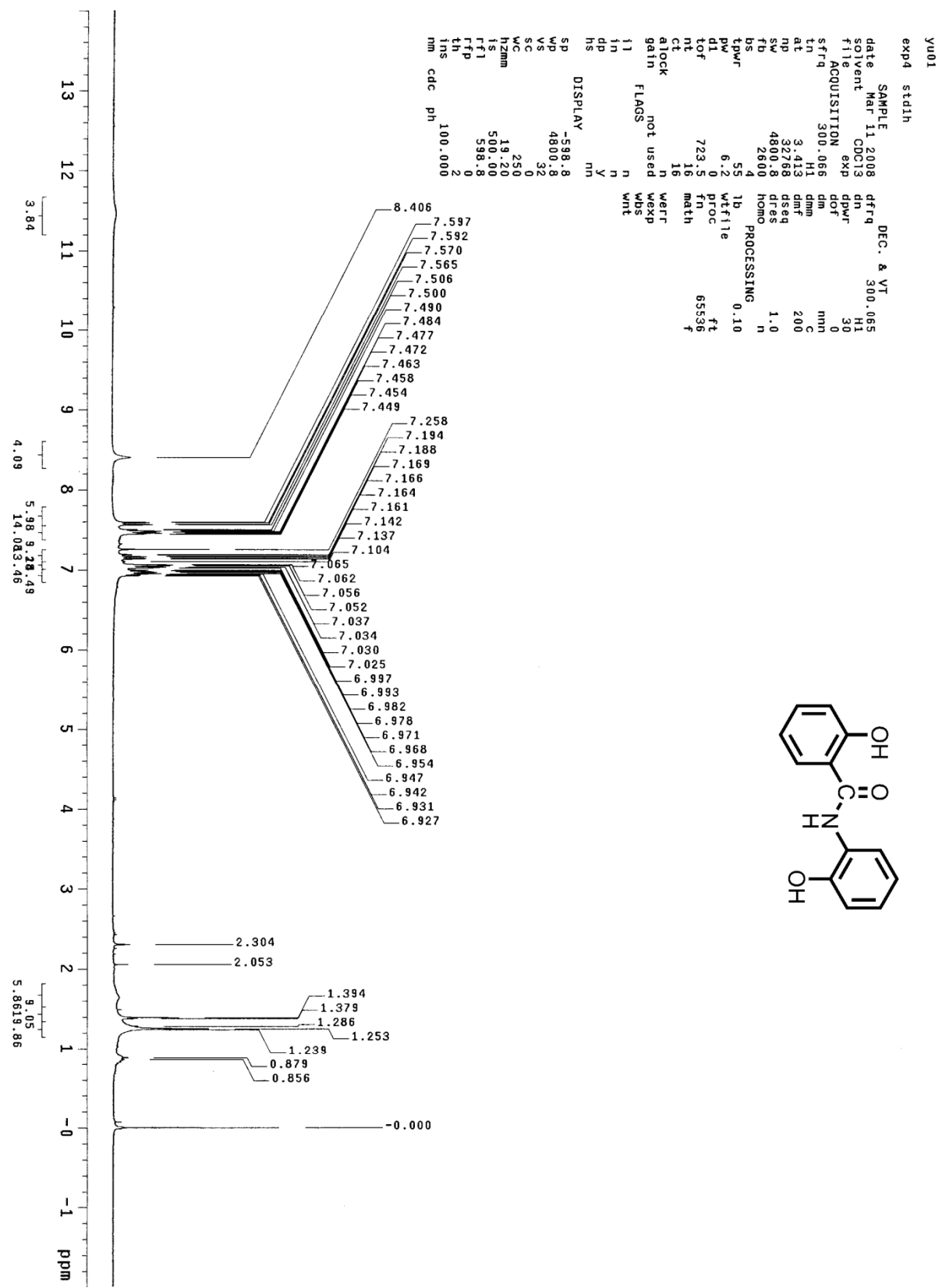
29. Palanki, M.; Erdman, P.; Gayo-Fung, L.; Shevlin, G.; Sullivan, R.; Goldman, M.; Ransone, L.; Bennett, B.; Manning, A.; Suto, M., Inhibitors of NF-kappaB and AP-1 gene expression: SAR studies on the pyrimidine portion of 2-chloro-4-trifluoromethylpyrimidine-5-[N-(3', 5'-bis(trifluoromethyl)-phenyl)carboxamide]. *J. Med. Chem.* **2000**, *43* (21), 3995-4004.

30. Kim, B.; Reddy, A.; Lee, K.; Chung, E.; Cho, S.; Lee, H.; Min, K.; Kim, Y., Inhibitory mechanism of chroman compound on LPS-induced nitric oxide production and nuclear factor-kappaB activation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *325* (1), 223-228.

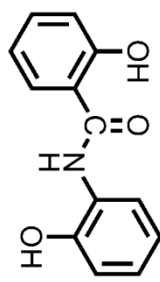
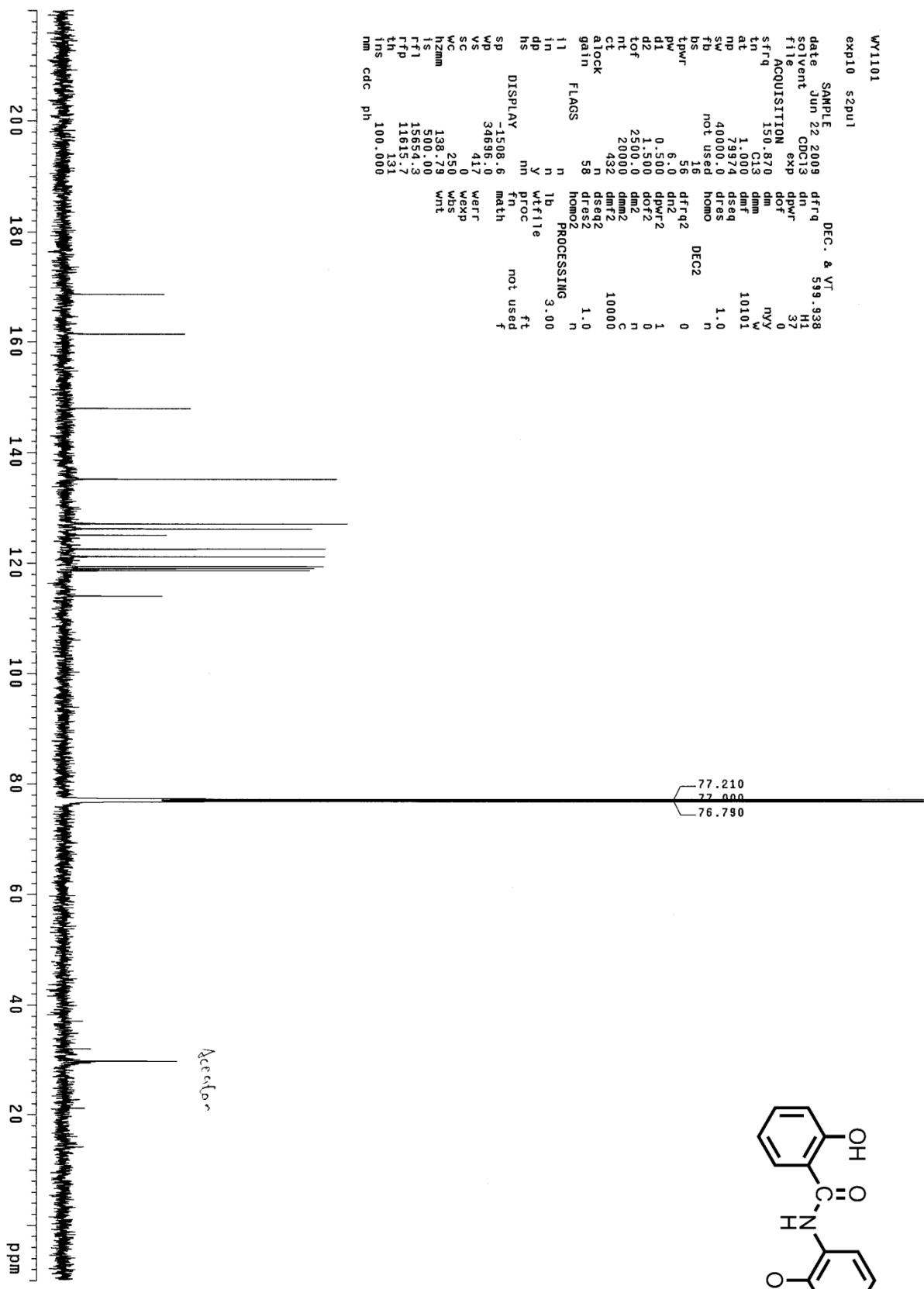
31. Kwak, J.; Kim, B.; Jung, J.; Kim, Y.; Cho, J.; Lee, H., Structure-activity relationships of 6-hydroxy-7-methoxychroman-2-carboxylic acid N-(substituted)phenylamides as inhibitors of nuclear factor-kappaB activation. *Arch. Pharm. Res.* **2007**, *30* (10), 1210-1215.

32. Kwak, J.; Won, S.; Kim, T.; Roh, E.; Kang, H.; Lee, H.; Jung, J.; Hwang, B.; Kim, Y.; Cho, J.; Lee, H., Synthesis of chroman-2-carboxylic acid N-(substituted)phenylamides and their inhibitory effect on nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) activation. *Arch. Pharm. Res.* **2008**, *31* (2), 133-141.
33. Tsvetkova, B.; Tencheva, J.; Peikov, P., Esterification of 7-theophyllineacetic acid with diethylene glycol monomethyl ether. *Acta. Pharm.* **2006**, *56* (2), 251-257.
34. Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G., Phosphororganische Verbindungen, XII. Phosphinoxyde als Olefinierungsreagenzien. *Chemische Berichte* **1958**, *91* (1), 61-63.
35. Wadsworth, W. S.; Emmons, W. D., The Utility of Phosphonate Carbanions in Olefin Synthesis. *Journal of the American Chemical Society* **1961**, *83* (7), 1733-1738.
36. Olaf Larsen Rolf, A. G., kinetic study of the Horner reaction. I. *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements* **1983**, *15* (2), 219-228.
37. Olaf Larsen Rolf, A. G., The effect of the phosphorus substituents on the stereochemistry of the Horner reaction. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* **1983**, *16* (3), 339 – 344.

38. Boutagy, J.; Thomas, R., Olefin synthesis with organic phosphonate carbanions. *Chemical Reviews (Washington, DC, United States)* **1974**, *74* (1).
39. Ling, W.; Baojiao, G.; Shiwei, W., Preparation of Quaternary Phosphonium-Type Triphase Catalysts and Relationship between Chemical Structure and Phase Transfer Catalytic Activity. *Chinese Journal of Catalysis* **2010**, *31* (1), 112-119.
40. Liu, F.; Ma, D., Assembly of conjugated enynes and substituted indoles via CuI/amino acid-catalyzed coupling of 1-alkynes with vinyl iodides and 2-bromotrifluoroacetanilides. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (13), 4844-4850.
41. Cai, L.; Cuevas, J.; Temme, S.; Herman, M.; Dagostin, C.; Widdowson, D.; Innis, R.; Pike, V., Synthesis and structure-affinity relationships of new 4-(6-iodo-H-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-N-dimethylbenzeneamine derivatives as ligands for human beta-amyloid plaques. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (19), 4746-4758.
42. Kenkichi, S.; Yasuo, T.; Nobue, H., A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Letters* **1975**, *16* (50), 4467-6670.
43. 黃志遠, 苯甲醯胺苯及吡啶化合物的合成與抑制 NF- $\kappa$ B 之結構活性關係探討. 東海大學碩士論文 **2010**.



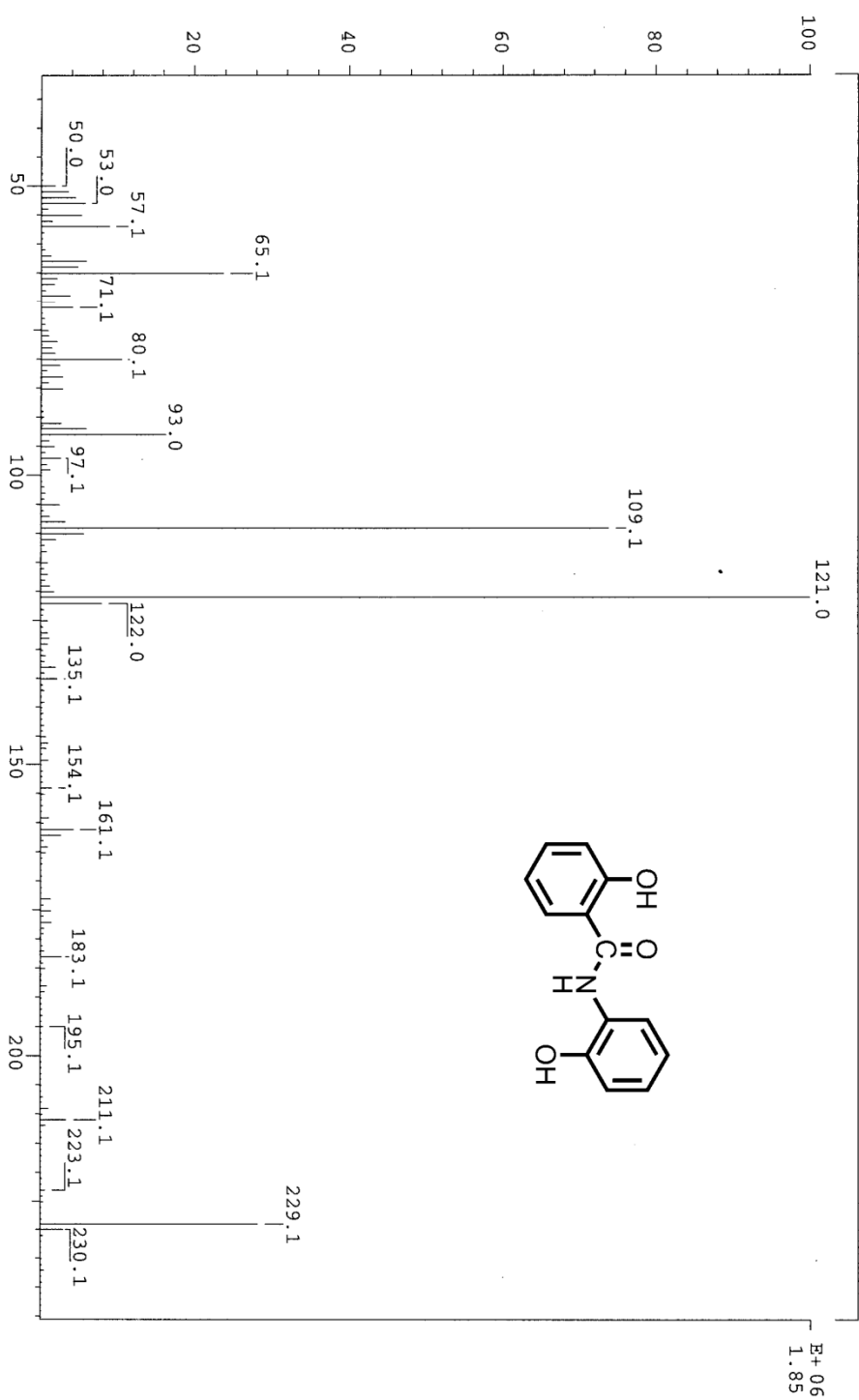
圖譜 1 2-hydroxy-N-(2-hydroxyphenyl)benzamide(WY1101)氫譜圖



圖譜 2 2-hydroxy-N-(2-hydroxyphenyl)benzamide(WY1101)碳譜圖



SPECT: lei8429  
 Samp: WYS-1-1  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper:  
 Base: 121.0  
 Norm: 121.0  
 Peak: 5.00 mmu  
 Data: +/18>37  
 24-Apr-09  
 REG : 01:50.5 #9  
 Start : 10:33:11 115  
 Inlet :  
 Masses : 45 > 550  
 #peaks: 3103

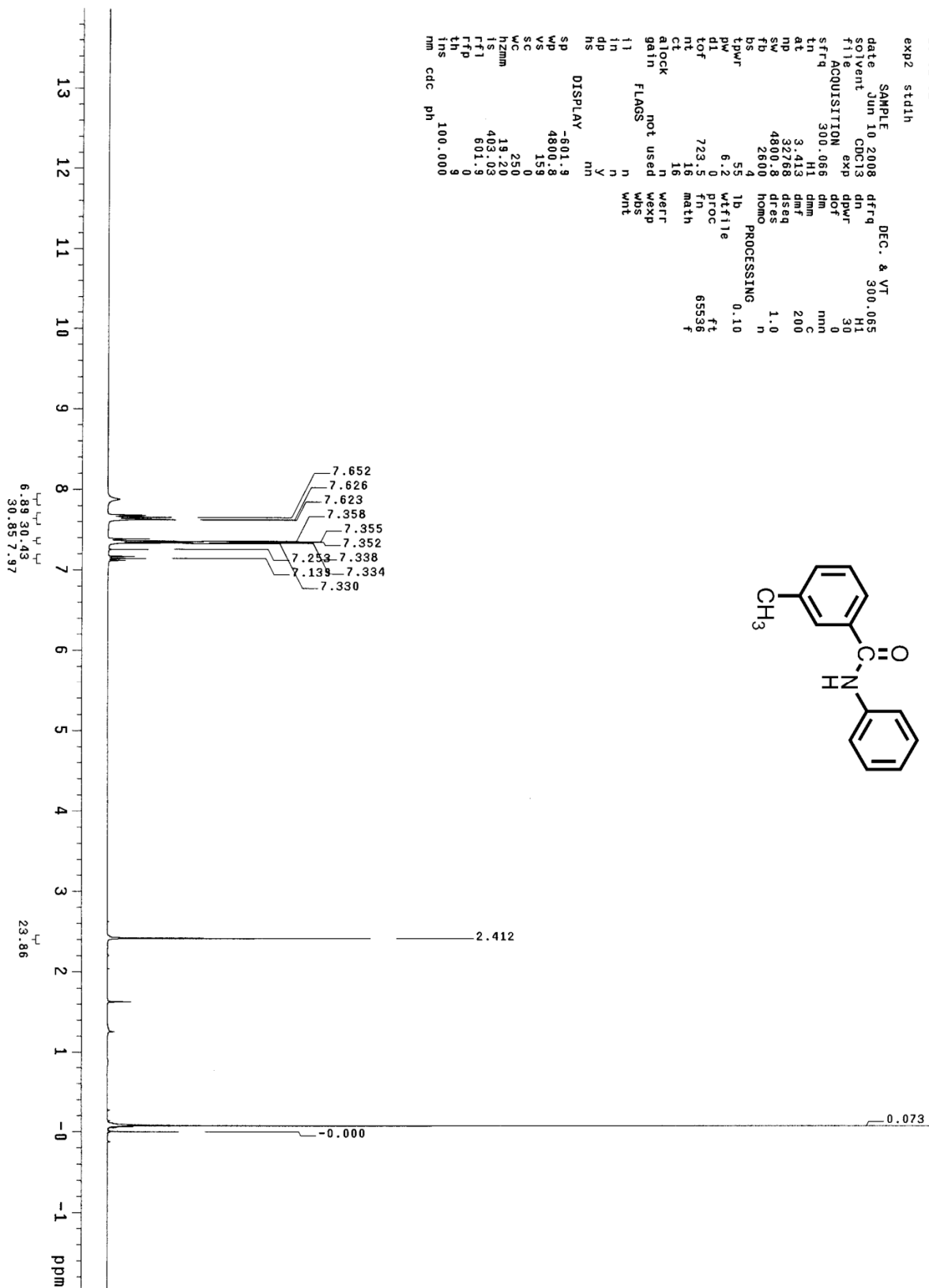
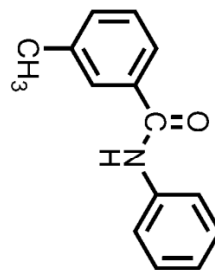


圖譜 3 2-hydroxy-N-(2-hydroxyphenyl)benzamide(WY1101)質譜圖

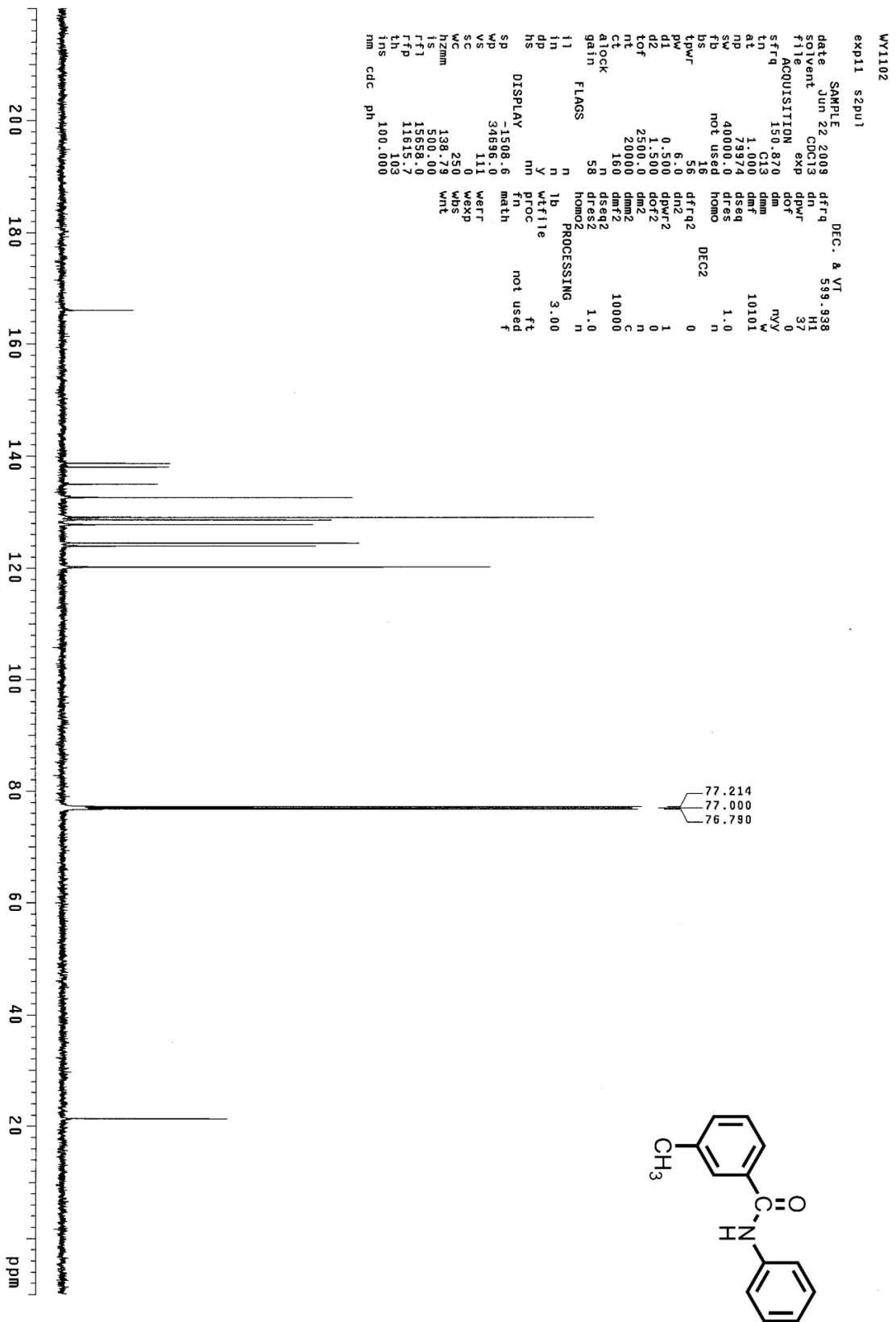
LO-02-02  
exp2 std1h

SAMPLE DEC. & VT  
date Jun 10 2008 dfreq 300.065  
solvent CDCl3 dn H1  
file ACQUISITION exp dpwr 30  
sfrq 300.066 dm 0  
tn H1 dmf mm  
at 3.413 dseq C  
np 32758 dres 200  
sw 4800.8 homo 1.0  
fb 2600  
bs 4  
tpwr 55 lb  
pw 6.2 wlfite 0.10  
d1 0 proc ft  
tof 723.5 fn 65536  
nt 16 math f  
ct 16  
alock gain not used n warr  
gain not used n wexp  
flags n wbs  
11 n wht  
1n y  
dp y  
hs nm

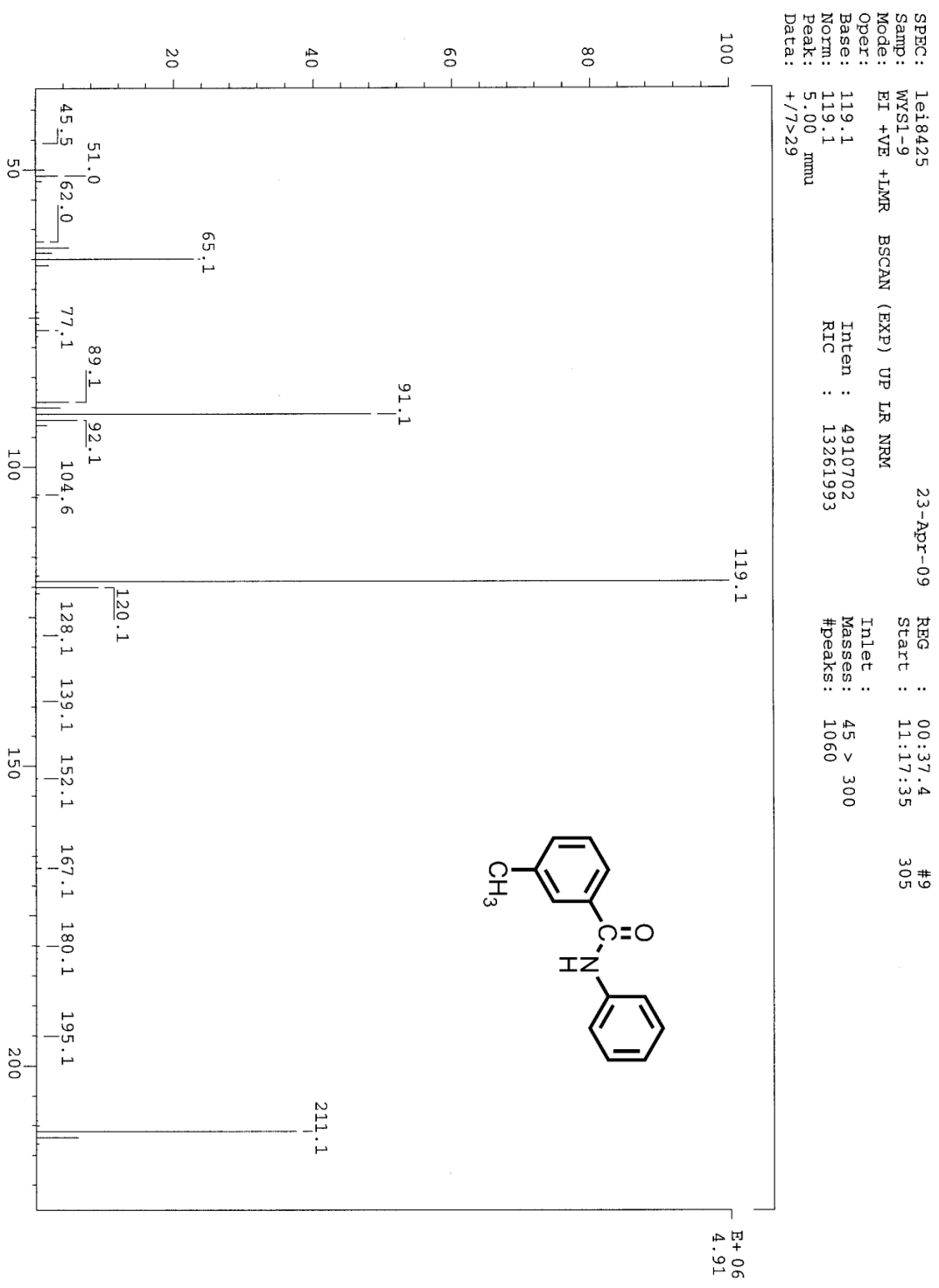
DISPLAY  
sp -501.9  
wp 4800.8  
vs 159  
sc 0  
wc 250  
hzmm 19.20  
ls 403.03  
fl 601.9  
th 0  
trs 9  
nm cdc ph 100.000



圖譜 4 3-methyl-N-phenylbenzamide(WY1102)氫譜圖



圖譜 5 3-methyl-N-phenylbenzamide(WY1102)碳譜圖

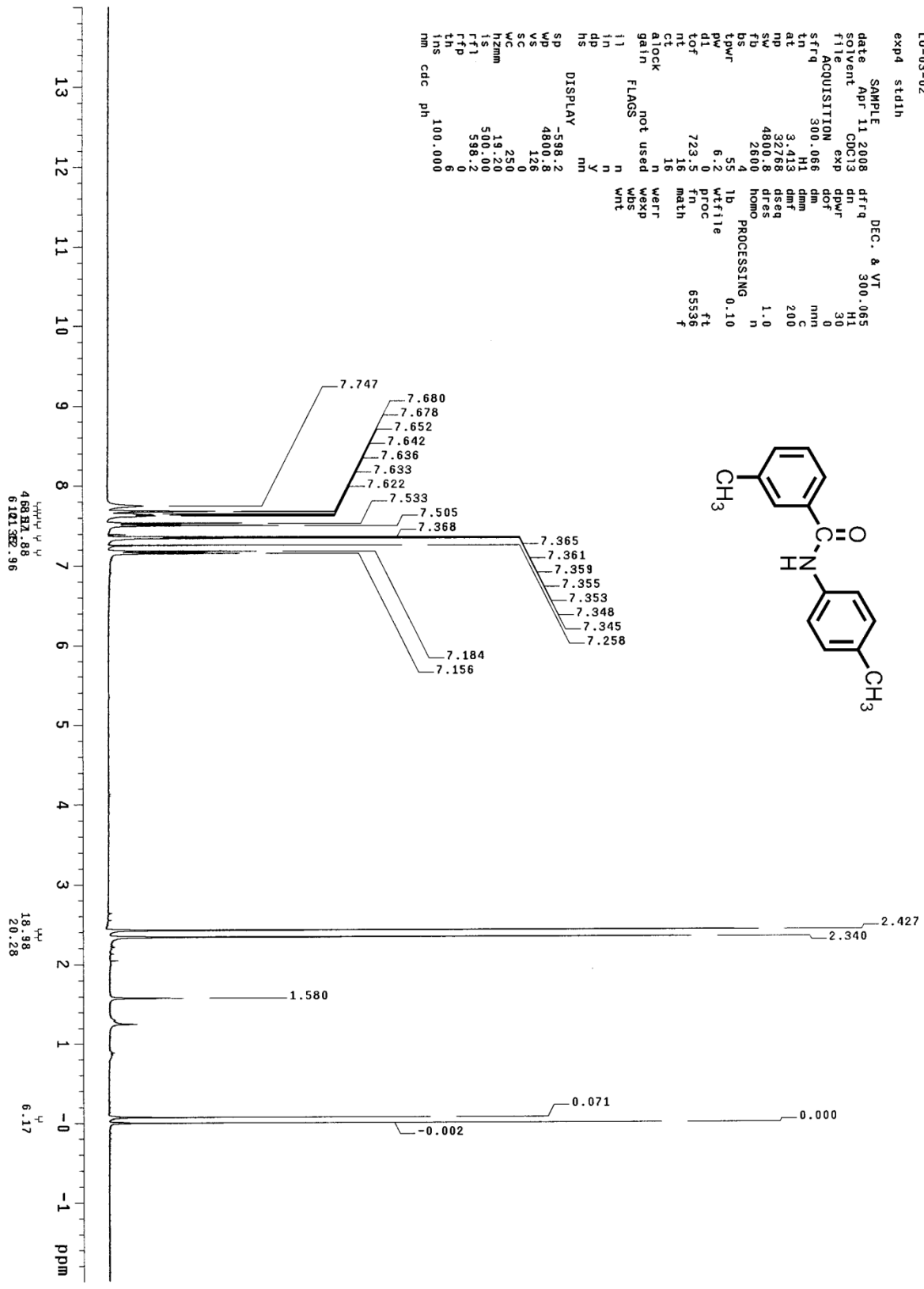
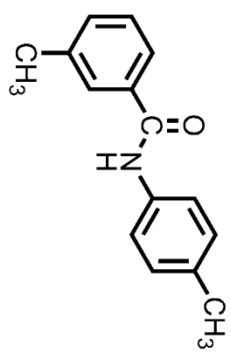


圖譜 6 3-methyl-N-phenylbenzamide(WY1102)質譜圖

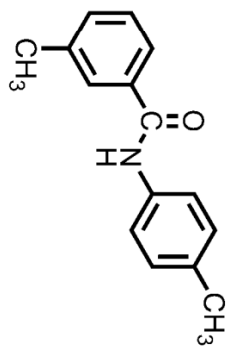
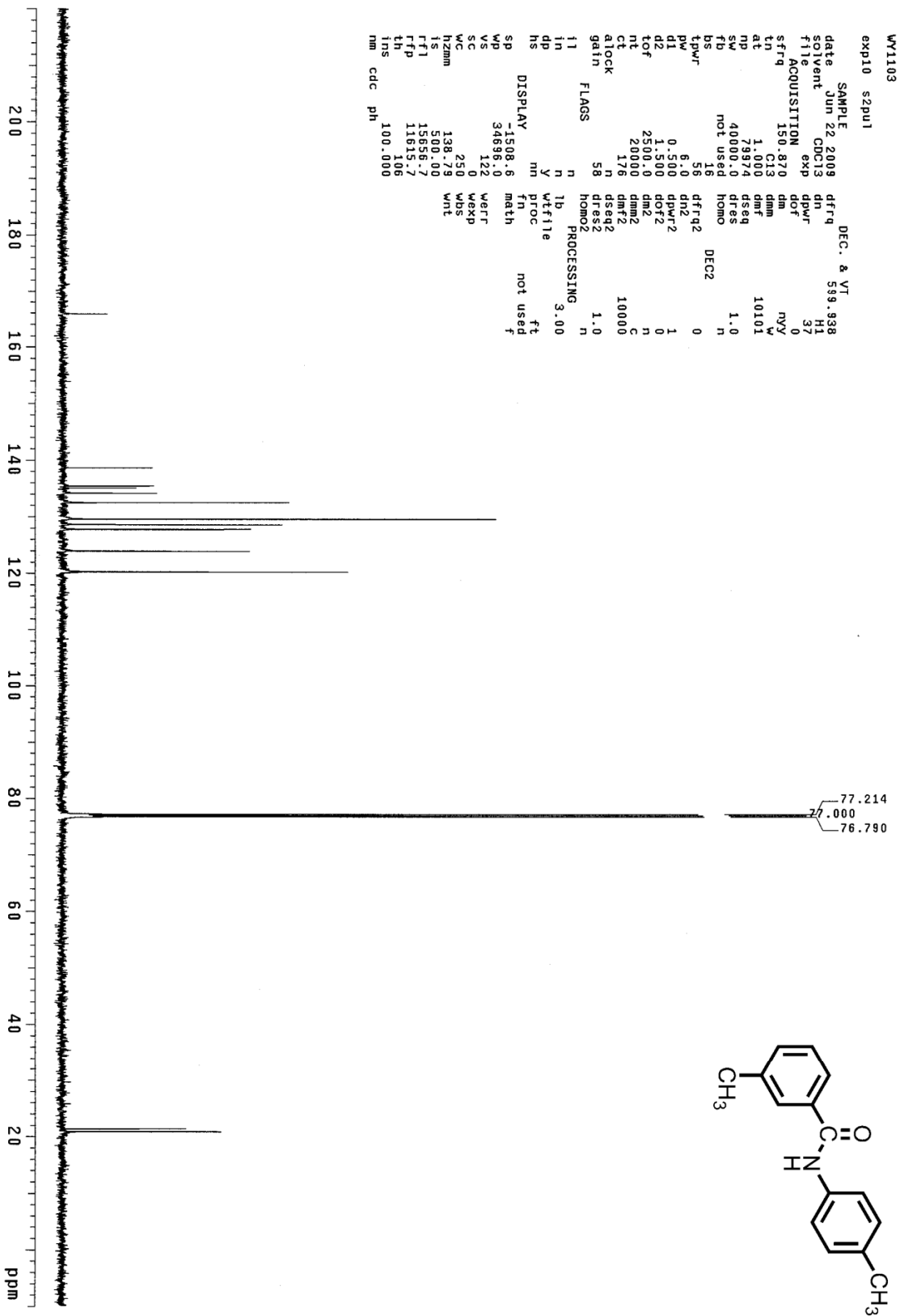
L0-03-02  
exp4 staih

SAMPLE DFC. & VT  
 date Apr 11 2008 dfrq 300.065  
 solvent CDCl3 dn H1  
 file exp dpwr 30  
 ACQUISITION dof 0  
 sfreq 300.066 dm nmh  
 tn H1 dnm C  
 at 3.413 dnr 200  
 nd 32788 dseq  
 sw 480078 dres 1.0  
 fd 2800 homo n  
 ps 55 lb PROCESSING 0.10  
 dpwr 62 wffile  
 dt 7.6 nroc ft  
 tof 723.5 fn 6536  
 nt 16 math  
 ct 16  
 alock not used  
 gain n warr  
 flags n wexp  
 wrt wbs  
 f

DISPLAY  
 sp -598.2 mn  
 wd 4800.8  
 vs 126  
 sc 0  
 wc 250  
 hzmm 19.20  
 ls 500.00  
 rf1 598.2  
 th 0  
 ins 6  
 nm 100.000  
 cdc ph

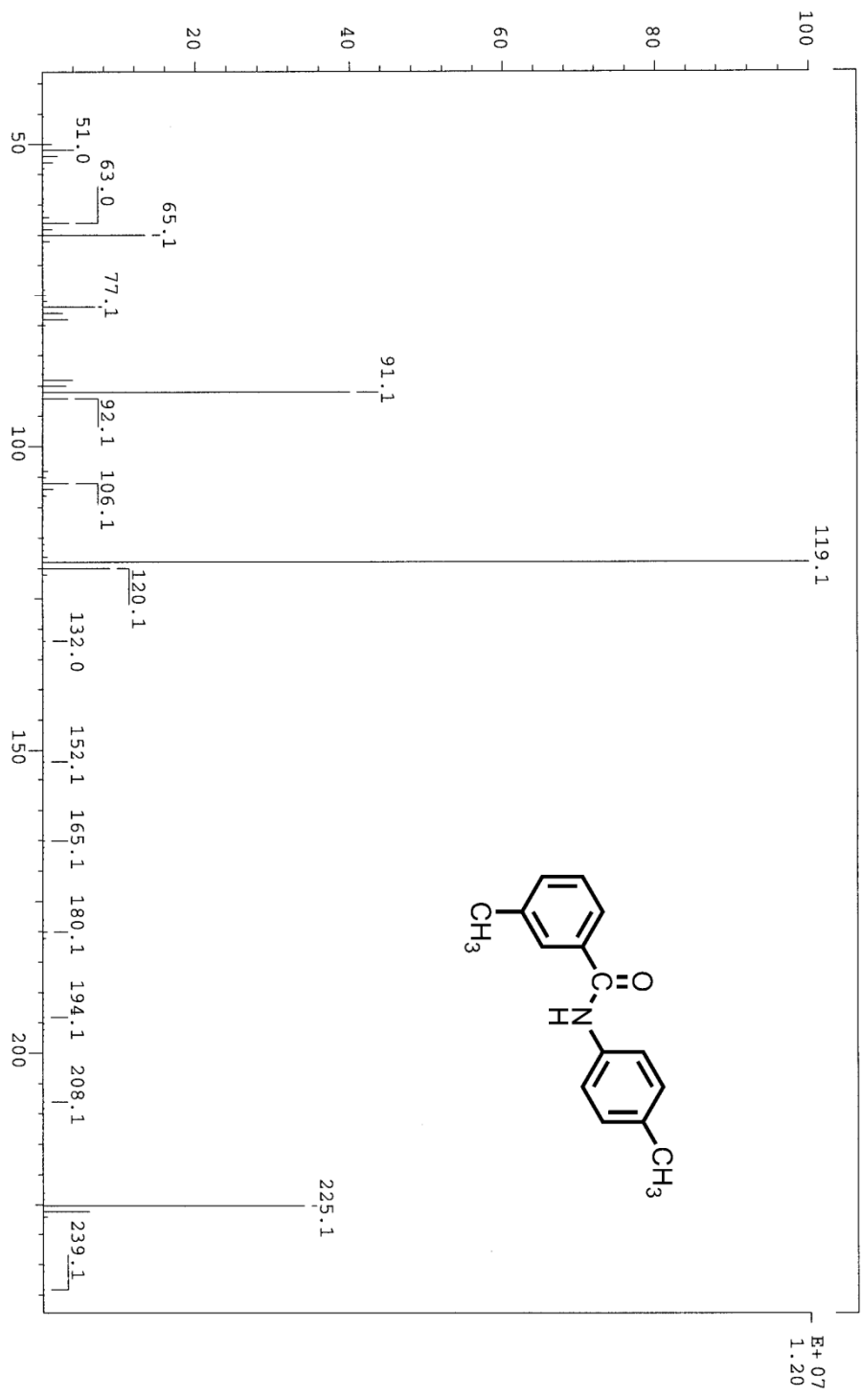


圖譜 7 3-methyl-N-p-tolylbenzamide(WY1103)氫譜圖



圖譜 8 3-methyl-N-p-tolylbenzamide(WY1103)碳譜圖

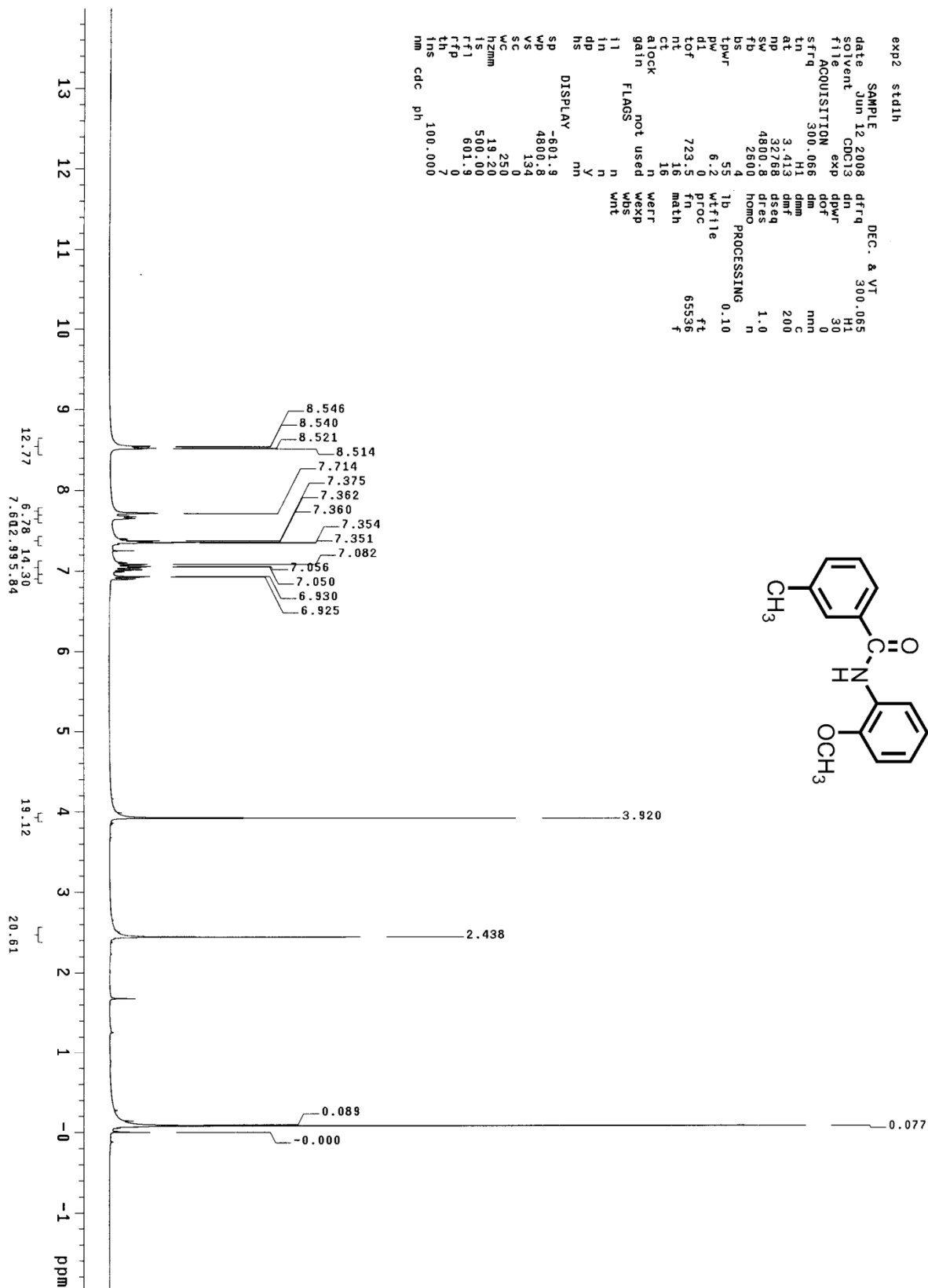
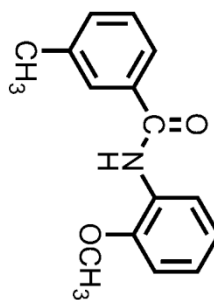
SPEC: lei8419  
 Samp: wys-1-2  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper:  
 Base: 119.1 Inten : 1190294  
 Norm: 119.1 RIC : 30732285  
 Peak: 5.00 mmu  
 Data: +/9>20  
 REG : 00:46.7 #9  
 Start : 23:56:42 203  
 Inlet :  
 Masses : 45 > 300  
 #peaks: 939



圖譜 9 3-methyl-N-p-tolylbenzamide(WY1103)質譜圖

STANDARD 1H OBSERVE

exp2 std1h  
SAMPLE date Jun 12 2008 DEC. & VI  
solvent CDCl3 dfrq 300.065  
file exp dnm H1  
ACQUISITION dpwr 30  
sfrq 300.066 dm 0  
in H1 dnm nm  
at 3.413 dmf C  
np 32768 dseq 200  
sw 4800.8 dres 1.0  
fb 2600 homo n  
bs 4 PROCESSING  
tpwr 55 1b 0.10  
pw 6.2 wifile f1  
d1 0 0 fn 65536  
tof 723.5 math f  
nt 16  
ct 16  
alock not used n werr  
gain not used n wexp  
l1 n n wbs  
l2 n n wht  
hs y nm  
DISPLAY  
sp -601.9  
wp 4800.8  
vs 134  
sc 0  
wc 250  
h2mm 19.20  
ls 500.00  
f1 601.9  
rfp 0  
th 7  
tms 100.000  
nm cdc ph



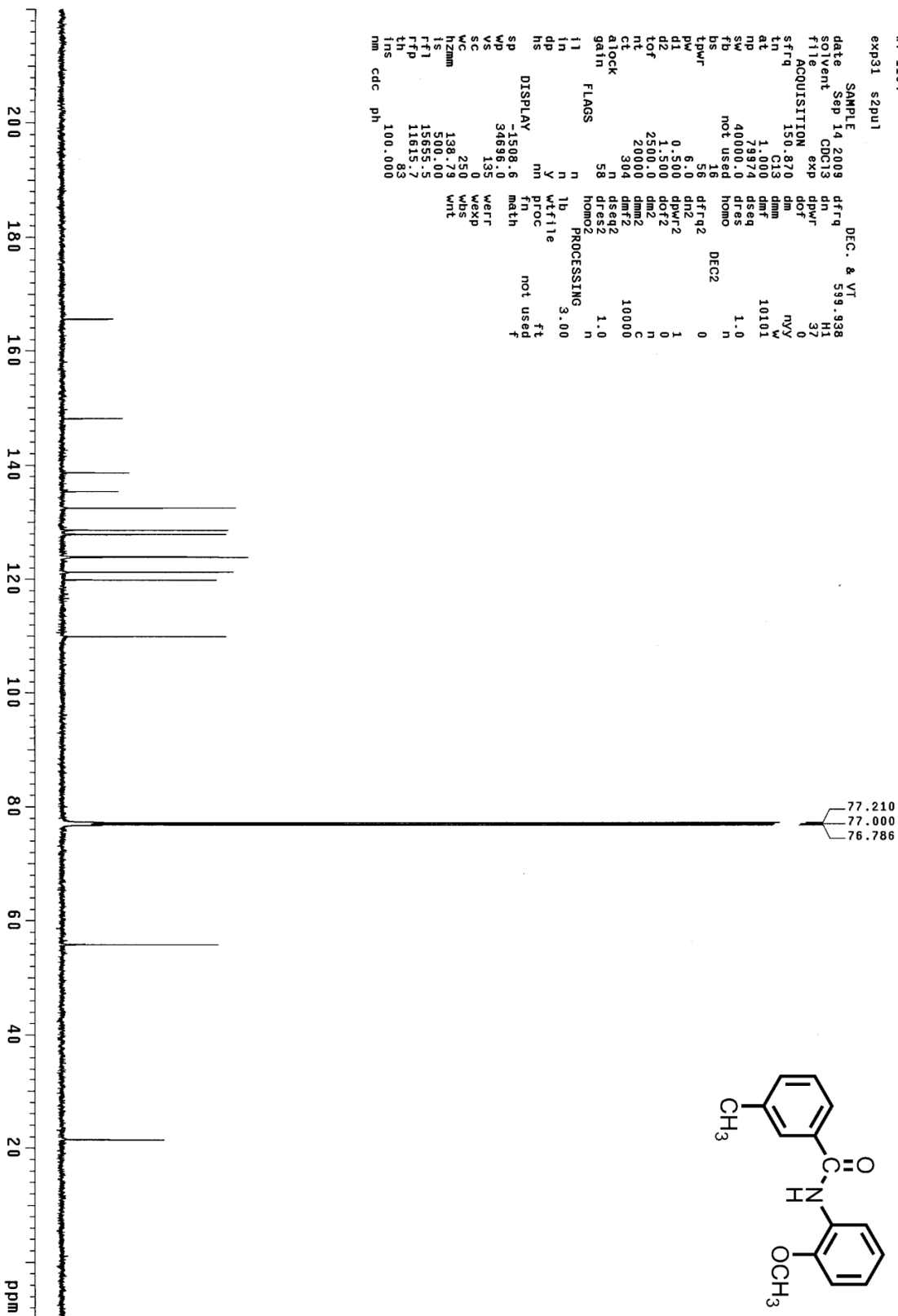
圖譜 10 N-(2-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1104)氫譜圖



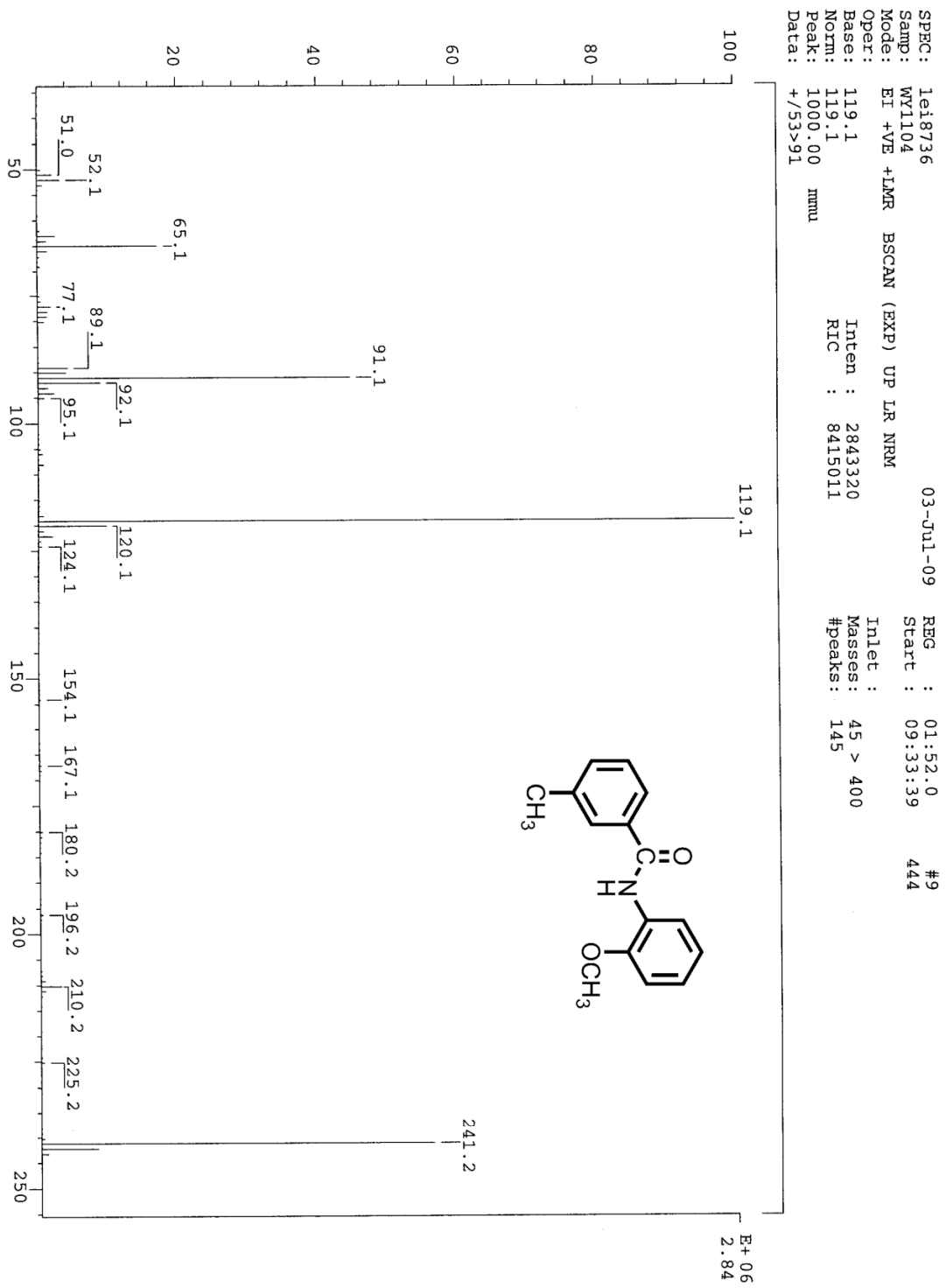
WY-1104

exp31 s2pu1

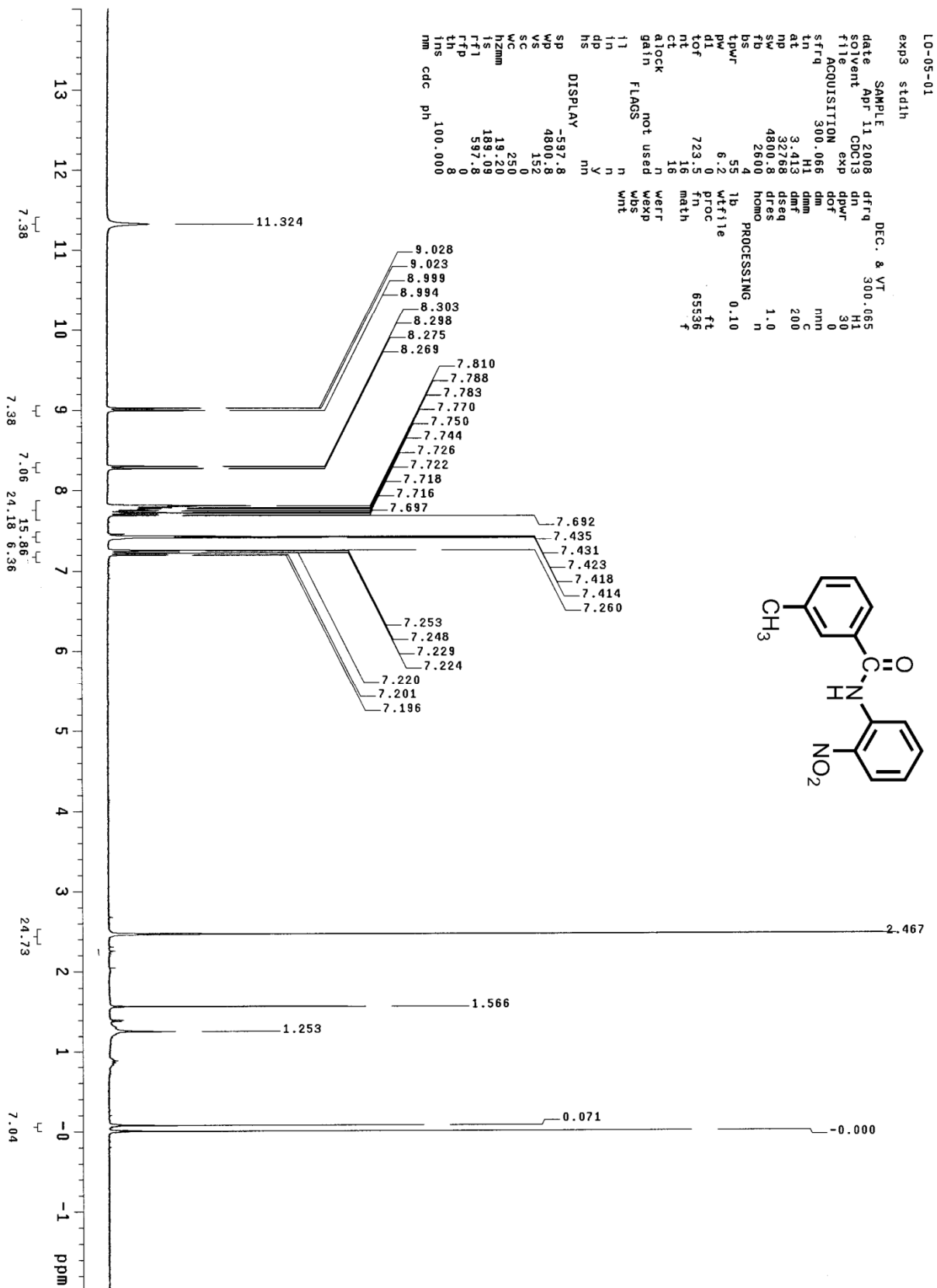
SAMPLE Sep 14 2009 DEC. & VT 599.938  
date CDC13 exp dpwr dn H1  
solvent exp dpwr dof 37  
file ACQUISITION dm nvy 0  
sfrq 150.870 dm dmm 10101  
in C13 dmf W  
at 1.000 dmf 10101  
np 79974 dseq 1.0  
sw 40000.0 dres 1.0  
fb not used homo  
bs 16 dfrq2 DEC2  
tpwr 56 dfrq2 0  
pw 6.50 dfrq2 1  
dl 1.500 dfrq2 0  
tzf 2500.0 dfrq2 n  
nz 20000 dmm2 c  
ct 304 dmf2 10000  
atlock n dseq2  
gain 58 homo2 1.0  
flags n PROCESSED 3.00  
i1 n lb wtfile ft  
in n y wfile f  
dp n m proc not used  
hs n math f  
DISPLAY -1508.6 math  
sp 34696.0 weff  
wp VS 135 weff  
vs SC 0 wbs  
wc 250 wnt  
hzmm 138.79  
is 500.00  
rfl 15655.5  
rfp 11615.7  
th 83  
ins 100.000  
nm cdc ph



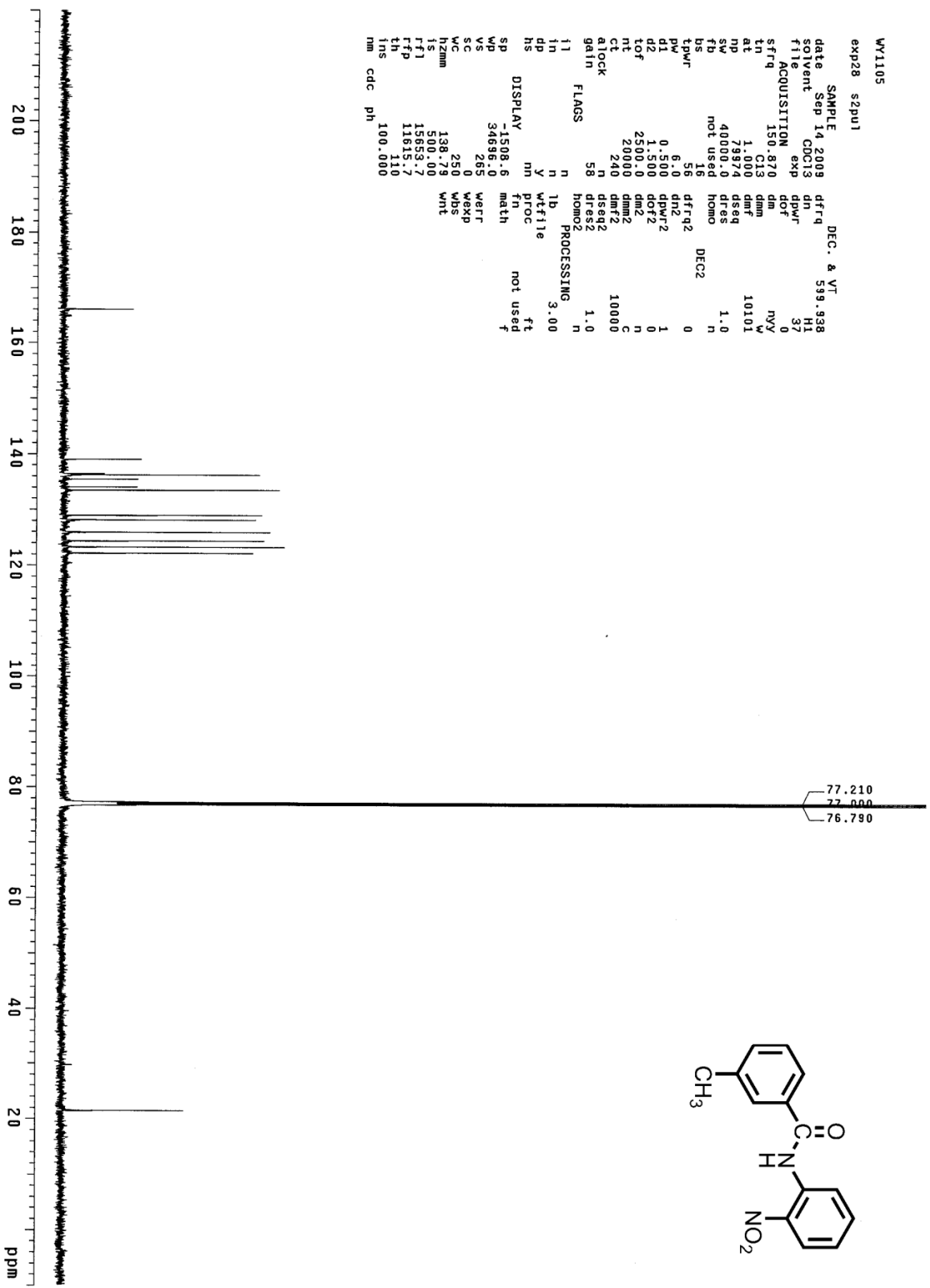
圖譜 11 N-(2-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1104)碳譜圖



圖譜 12 N-(2-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1104)質譜圖

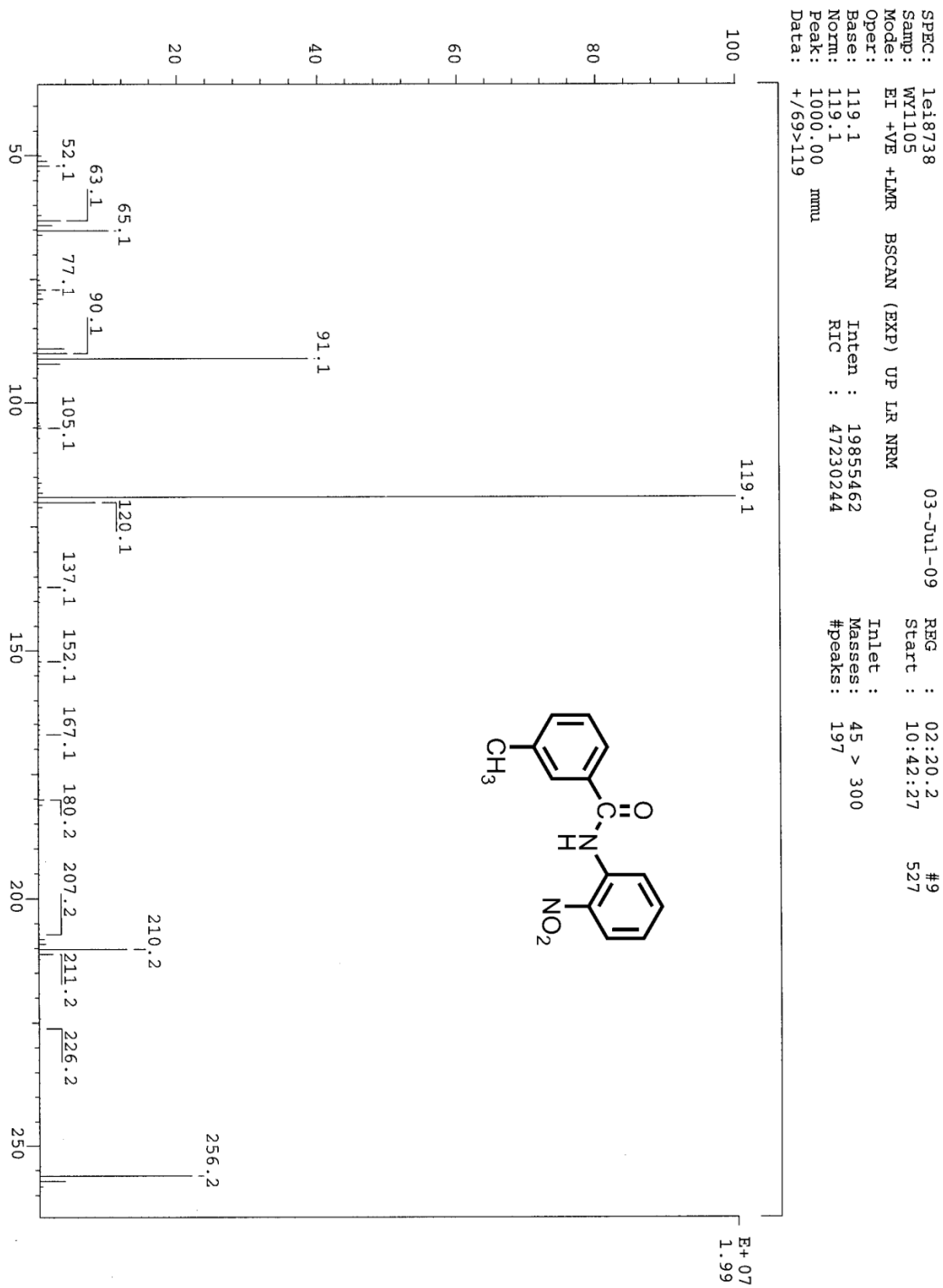


圖譜 13 3-methyl-N-(2-nitrophenyl)benzamide(WY1105)氫譜圖



WY1105  
 exp28 s2pu1  
 SAMPLE DEC. & VT  
 date Sep 14 2009 dfrq 599.938  
 solvent CDCl3 dn H1  
 file CDC13 dp 37  
 exp 0  
 ACQUISITION dof 0  
 sfrq 150.870 dm nyy  
 tn C13 dmm W  
 at 1.000 dnr 10101  
 np 79974 dseq 1.0  
 sw 40000.0 dres  
 fd not used homo  
 US 56 dfrq2 DEC2  
 CPWR 6 dn dnc 0  
 PW 0.500 dnr2 1  
 d2 1.500 dcf2 0  
 tof 2500.0 dmf2 n  
 nt 20000 dmm2 C  
 ct 240 dmf2 10000  
 gain 58 dseq2  
 dres2 1.0  
 flags homo2 n  
 PROCESSING 3.00  
 11 n lb  
 in n wifile  
 dp y wifile  
 hs mn proc  
 fn not used  
 math ft  
 DISPLAY  
 sp -1508.6  
 wp 34696.0  
 vs 265 werr  
 sc 0 wexp  
 WC 250 wbs  
 hzmm 138.79 wht  
 IS 500.00  
 ffl 13853.7  
 ffp 11815.7  
 th 10  
 ins 100.000  
 nm cdc ph

圖譜 14 3-methyl-N-(2-nitrophenyl)benzamide(WY1105)碳譜圖



圖譜 15 3-methyl-N-(2-nitrophenyl)benzamide(WY1105)質譜圖

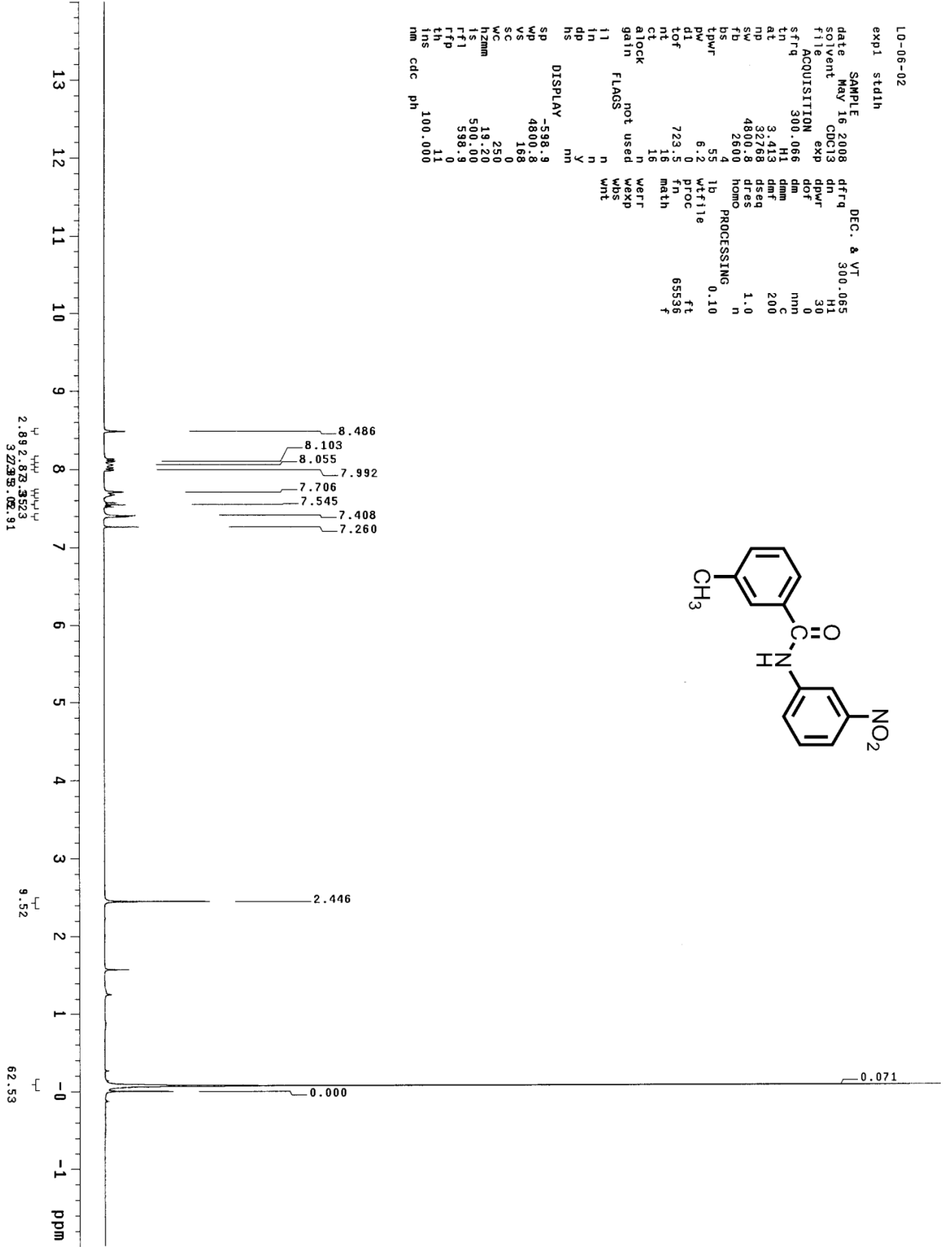
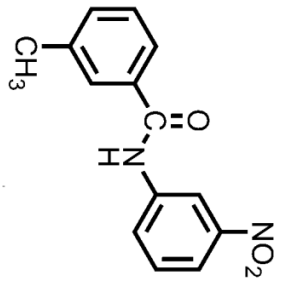
10-06-02

expi stdih

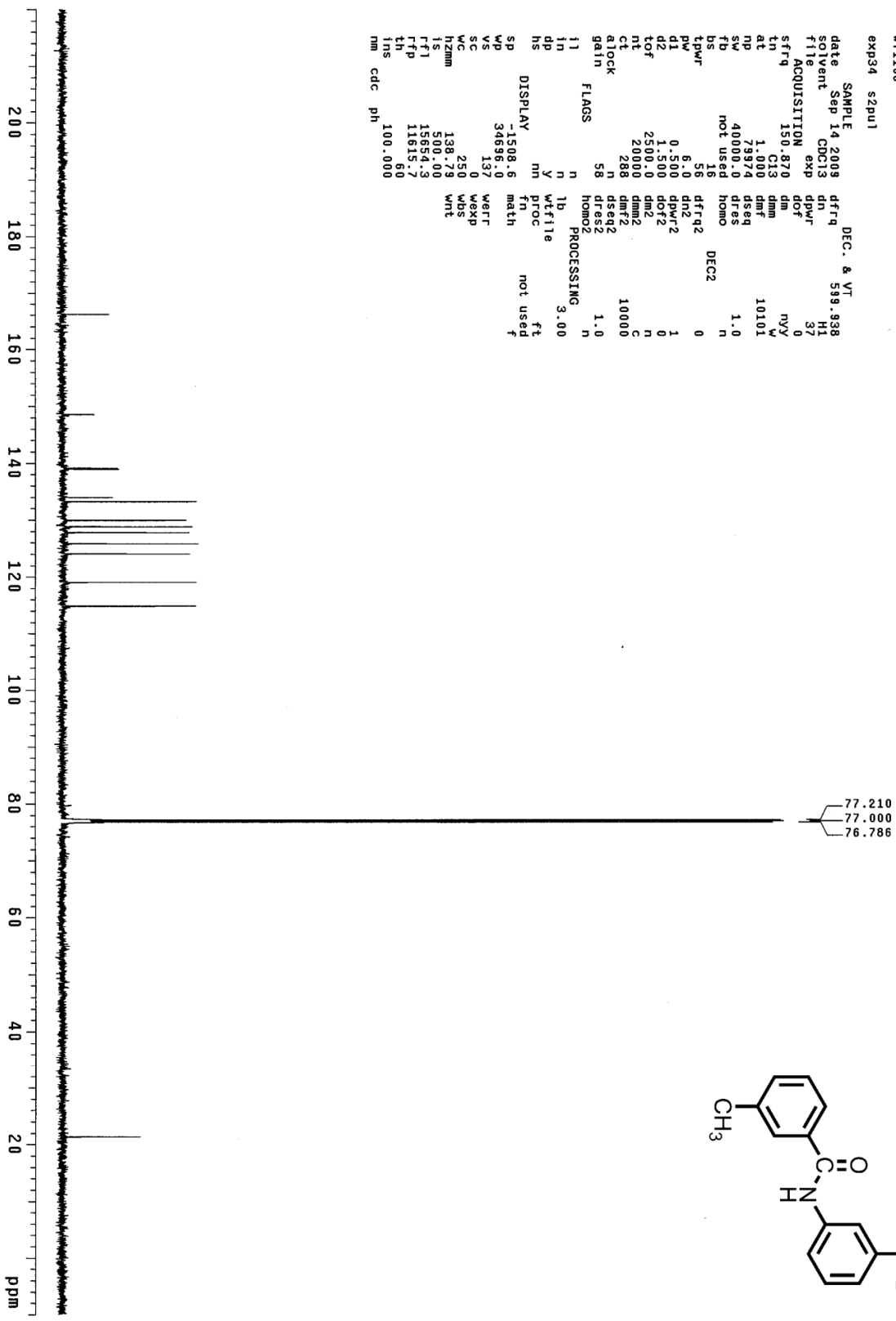
```

SAMPLE      date      MAY 16 2008      dfrq      DEC. & VT      300.065
solvent     CDC13
file        ACQUISITION exp 30
sfrq       300.066   dm
in         H1       dm
at        3.413    dm
np        32768   dres
sw        4800.8  dres
fd        2800    homo
DS         55      lb
tpwr      6.2     wfile
pw        723.5  proc
d1        16     fn
tof       16     math
ct        16     werr
atlock    gain    not used
gain      11     WDS
in        11     WTL
dp        11     WTL
ns        11     WTL
DISPLAY    -598.9
SP         4800.8
WP         166
VS         250
WC         19.20
hzmm      500.00
fs1       598.9
rfp       11
tfs       11
mm cdc    100.000
ph

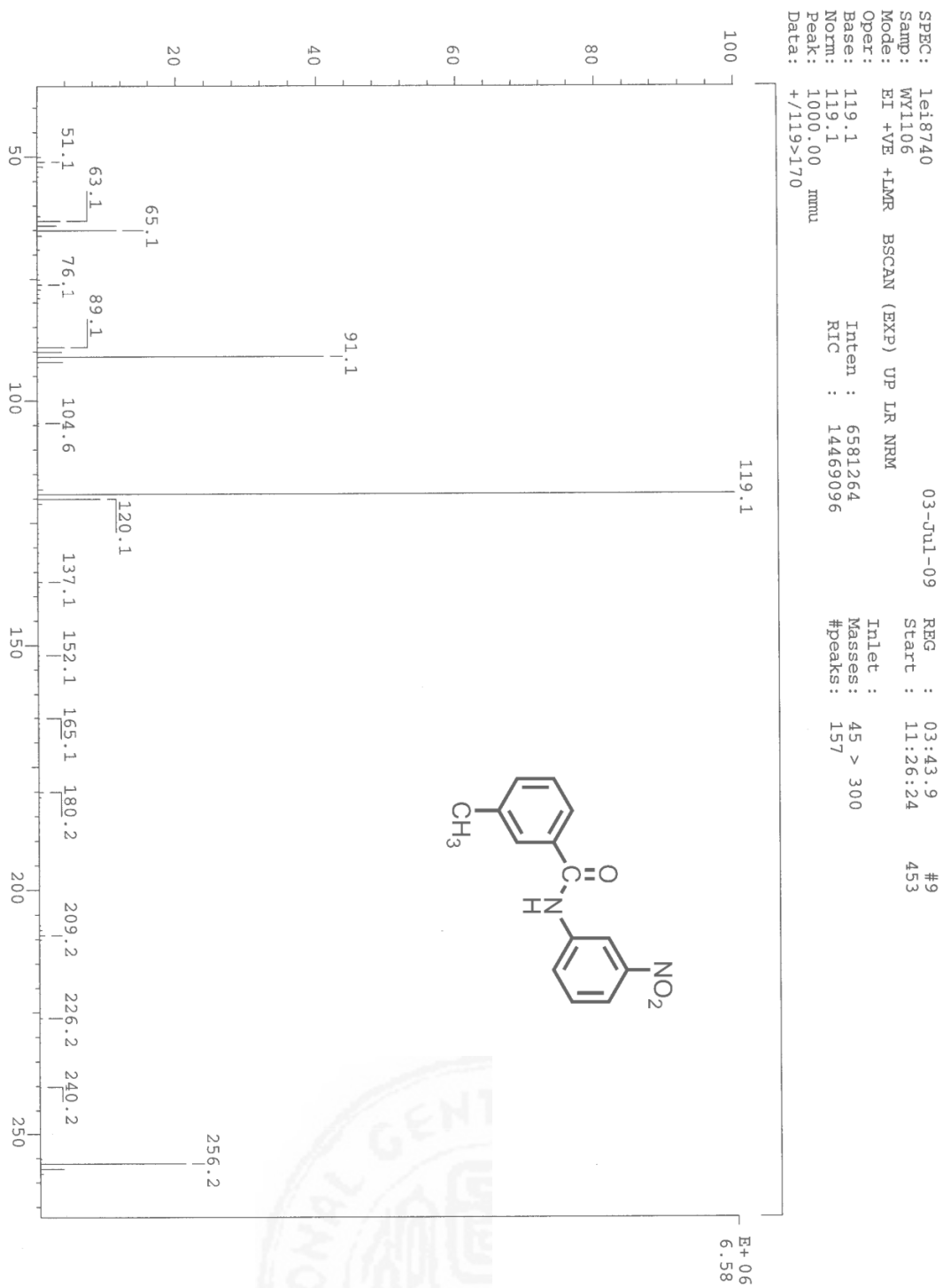
```



圖譜 16 3-methyl-N-(3-nitrophenyl)benzamide(WY1106)氮譜圖

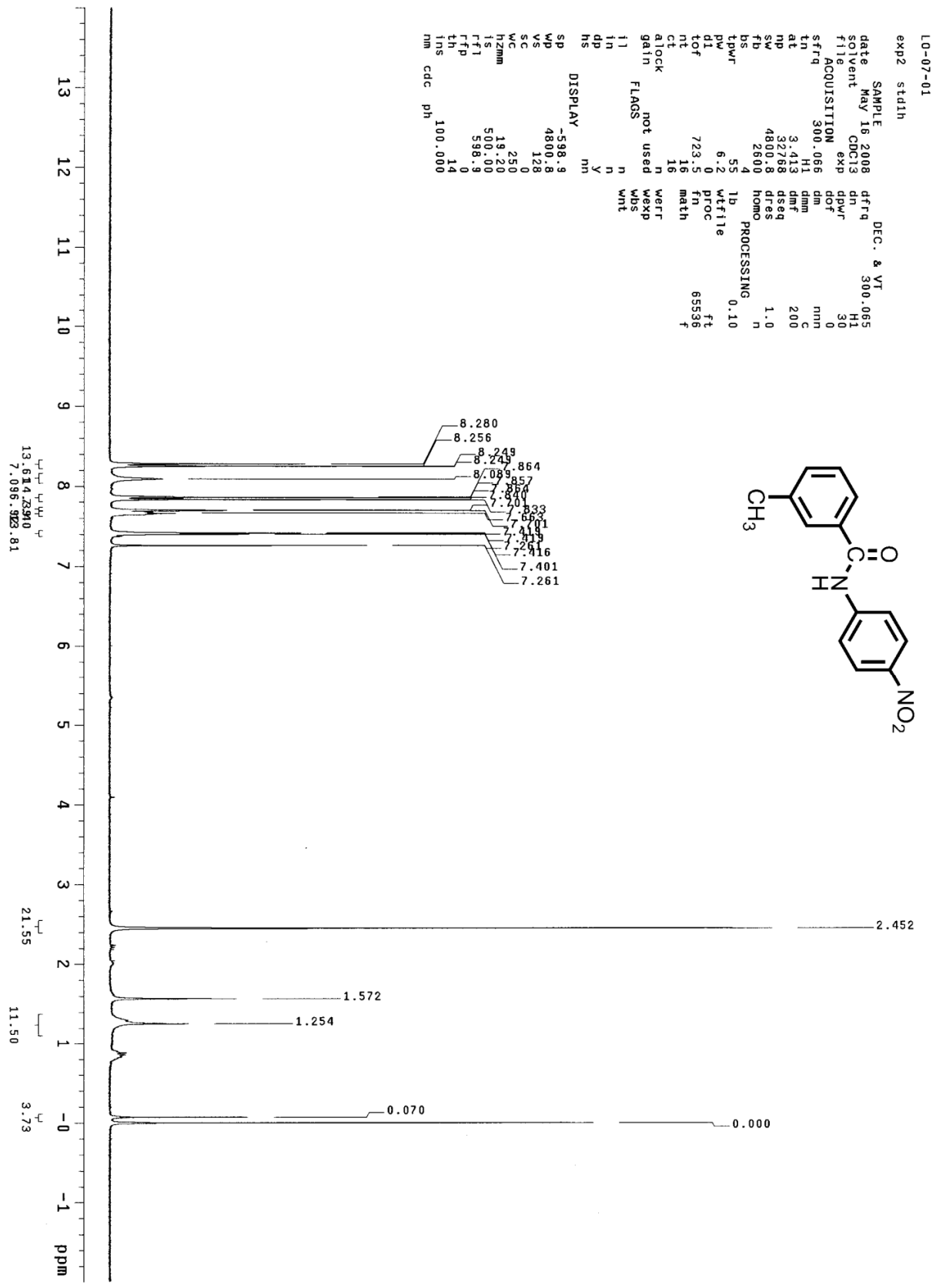


圖譜 17 3-methyl-N-(3-nitrophenyl)benzamide(WY1106)碳譜圖

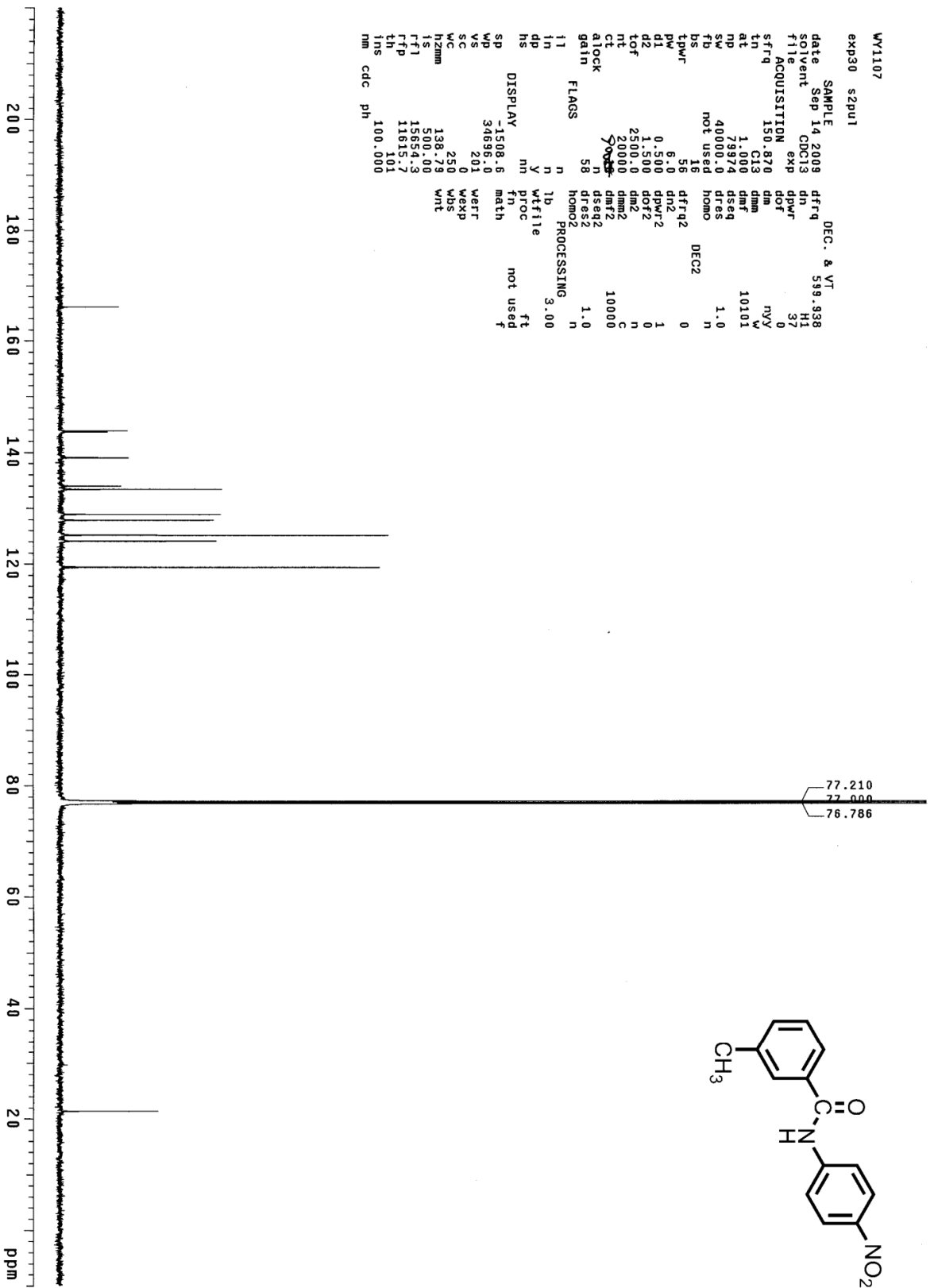


圖譜 18 3-methyl-N-(3-nitrophenyl)benzamide(WY1106)質譜圖





圖譜 19 3-methyl-N-(4-nitrophenyl)benzamide(WY1107)氫譜圖

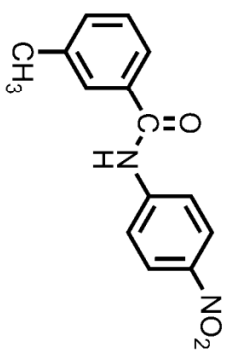
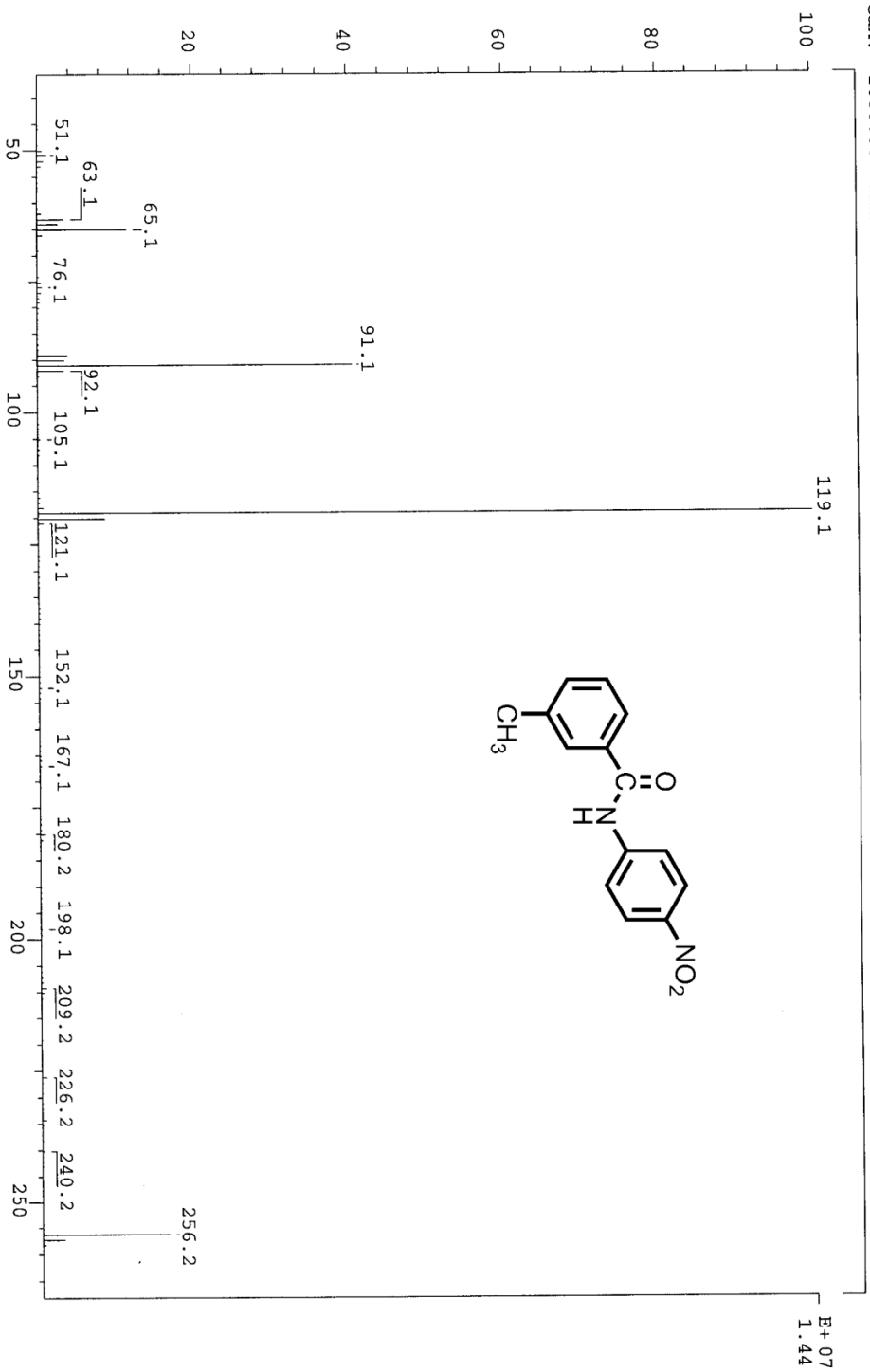


圖譜 20 3-methyl-N-(4-nitrophenyl)benzamide(WY1107)碳譜圖

SPC: 1e18742  
 Samp: WY1107  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP IR NRM  
 Oper:  
 Base: 119.1  
 Norm: 119.1  
 Peak: 1000.00 nmml

03-Jul-09  
 Elapse: 00:56.3  
 Start: 13:13:03  
 30  
 1950

Inlet :  
 Masses: 45 > 300  
 #peaks: 230

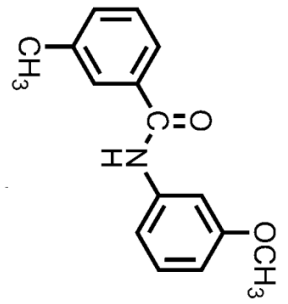
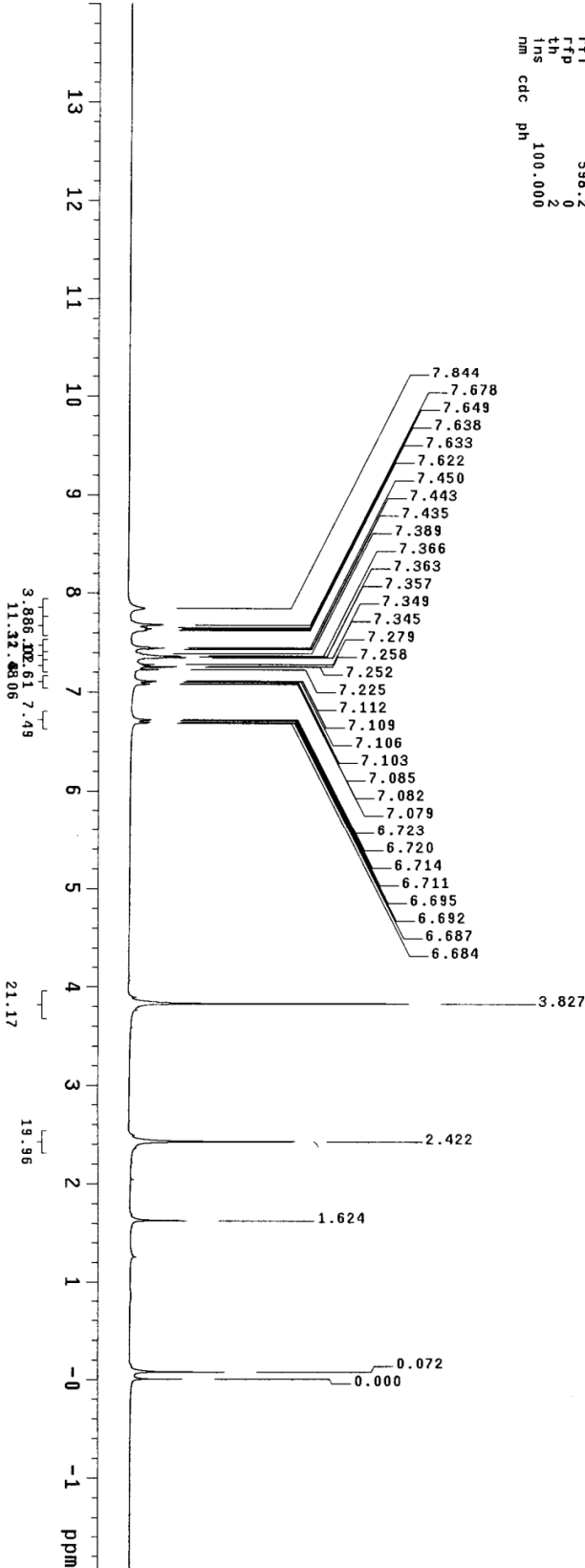


圖譜 21 3-methyl-N-(4-nitrophenyl)benzamide(WY1107)質譜圖

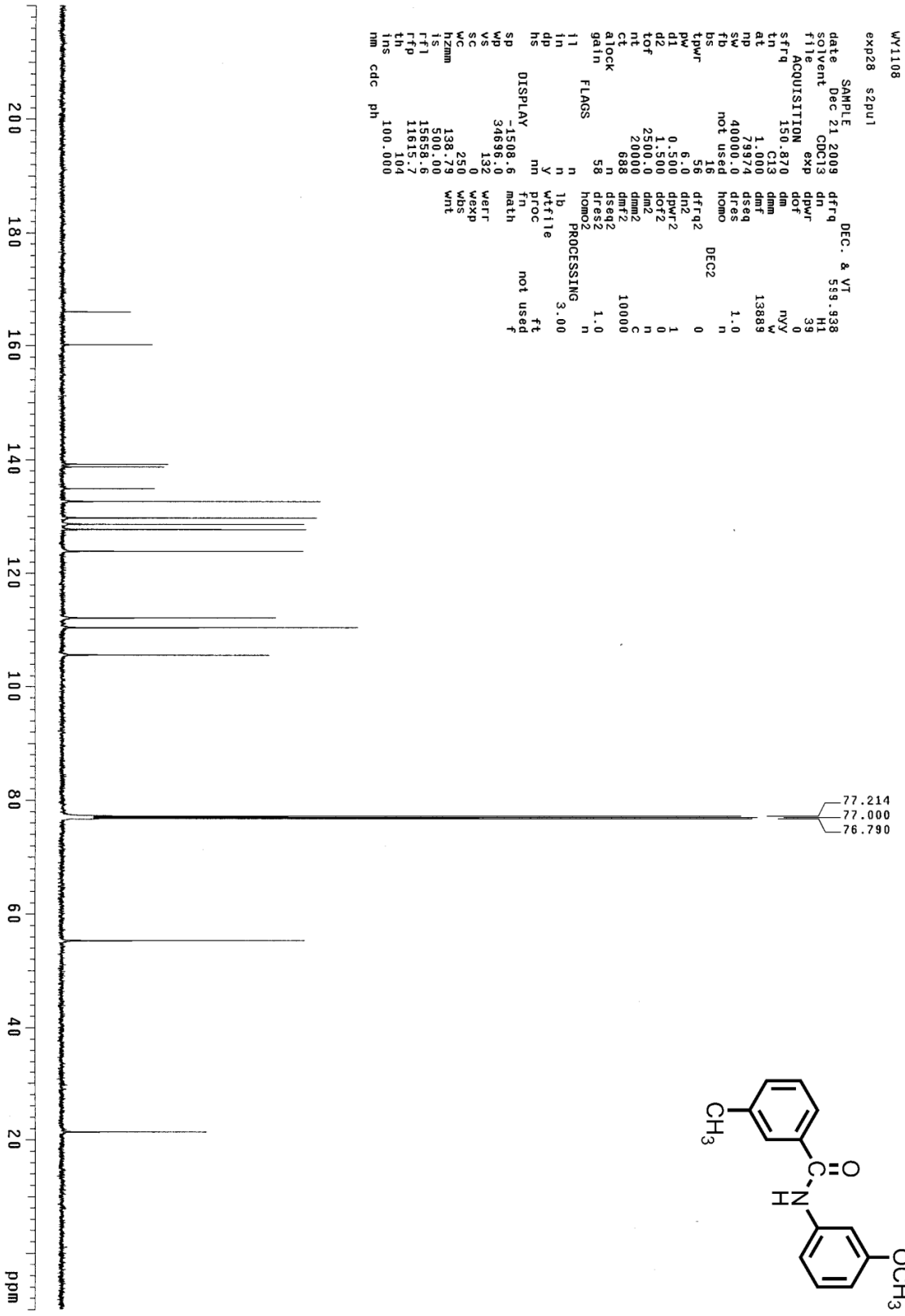
L0-08-03

expl sidln

```
SAMPLE      DEC. & VT      300.065
date Jun 18 2008      dfrq      H1
solvent CDC13         dn       30
file        exp      dpwr      0
ACQUISITION  dof      0
sfrq      300.066    dm       nmh
tn        H1        dmm       C
at        3.413     dmf       200
np        32768     dseq      n
sw        4800.8    dres      1.0
fb        2500     homo      n
bs        4         PROCESSING 0.10
tpwr      55       1b file   ft
pw        6.2     wtfile   fi
dl        0       proc      65536
tof      723.5    fn       f
nt        16     math
ct        16     WERR
a1ock    not used Wexp
gain      n       WBS
flags    not used Wt
i1        n
in        n
dp        y
hs        nn
DISPLAY   -598.2
SP        4800.8
WP        44
VS        0
SC        0
WC        250
hzmm      19.20
IS        500.00
f1        598.2
f1p       0
f1s       2
nm        100.000
cdc       ph
```

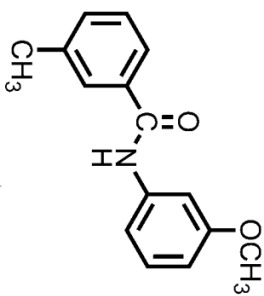
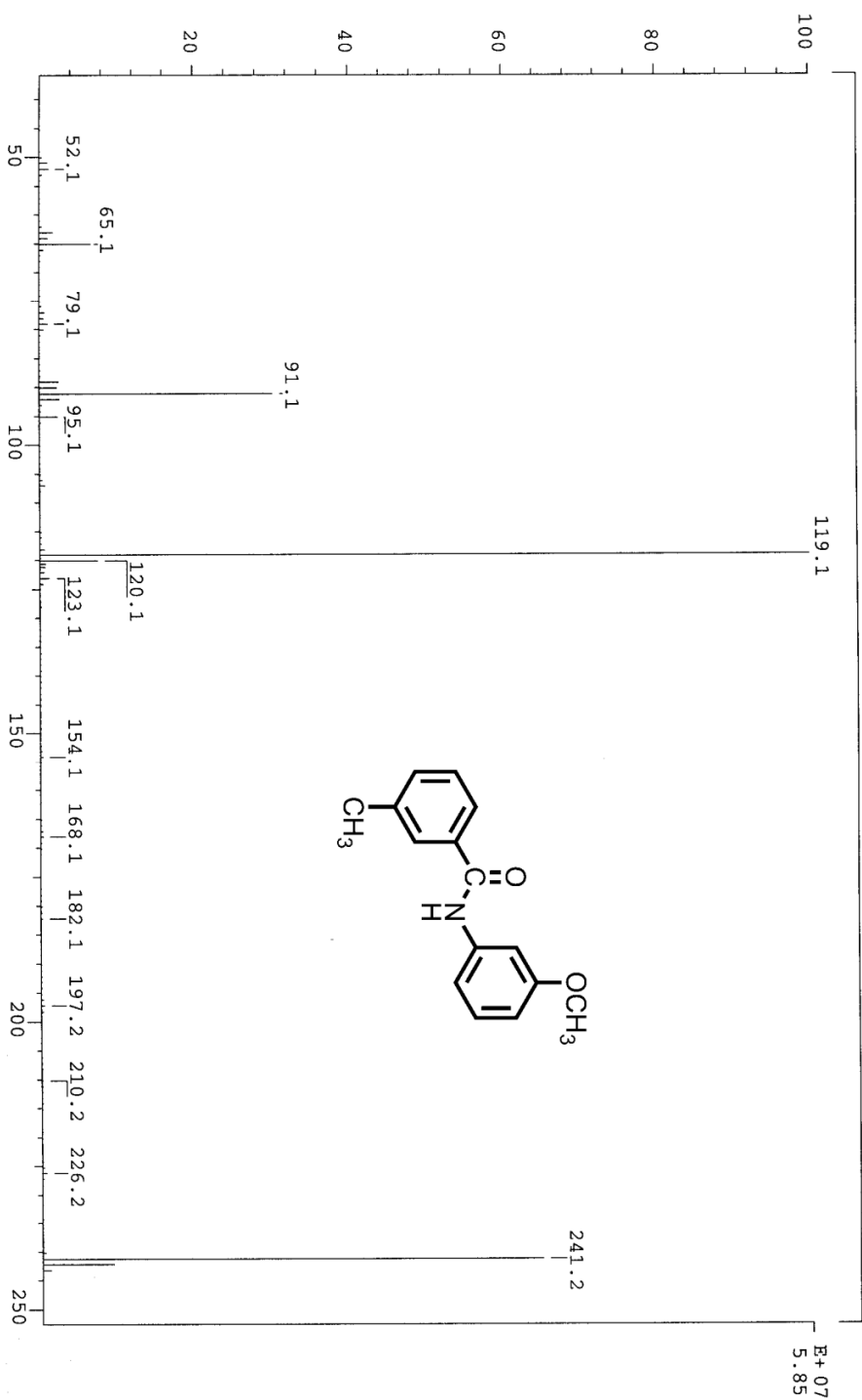


圖譜 22 N-(3-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1108)氫譜圖



圖譜 23 *N*-(3-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1108)碳譜圖

SPEC: 1e18743  
 Samp: WY1108  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper: 03-Jul-09  
 Base: 119.1 Inten : 58480732  
 Norm: 119.1 RIC : 150268770  
 Peak: 1000.00 mmu  
 Data: +/101>156  
 REG : 03:09.8 #9  
 Start : 14:14:10 1992  
 Inlet :  
 Masses : 45 > 300  
 #peaks : 255



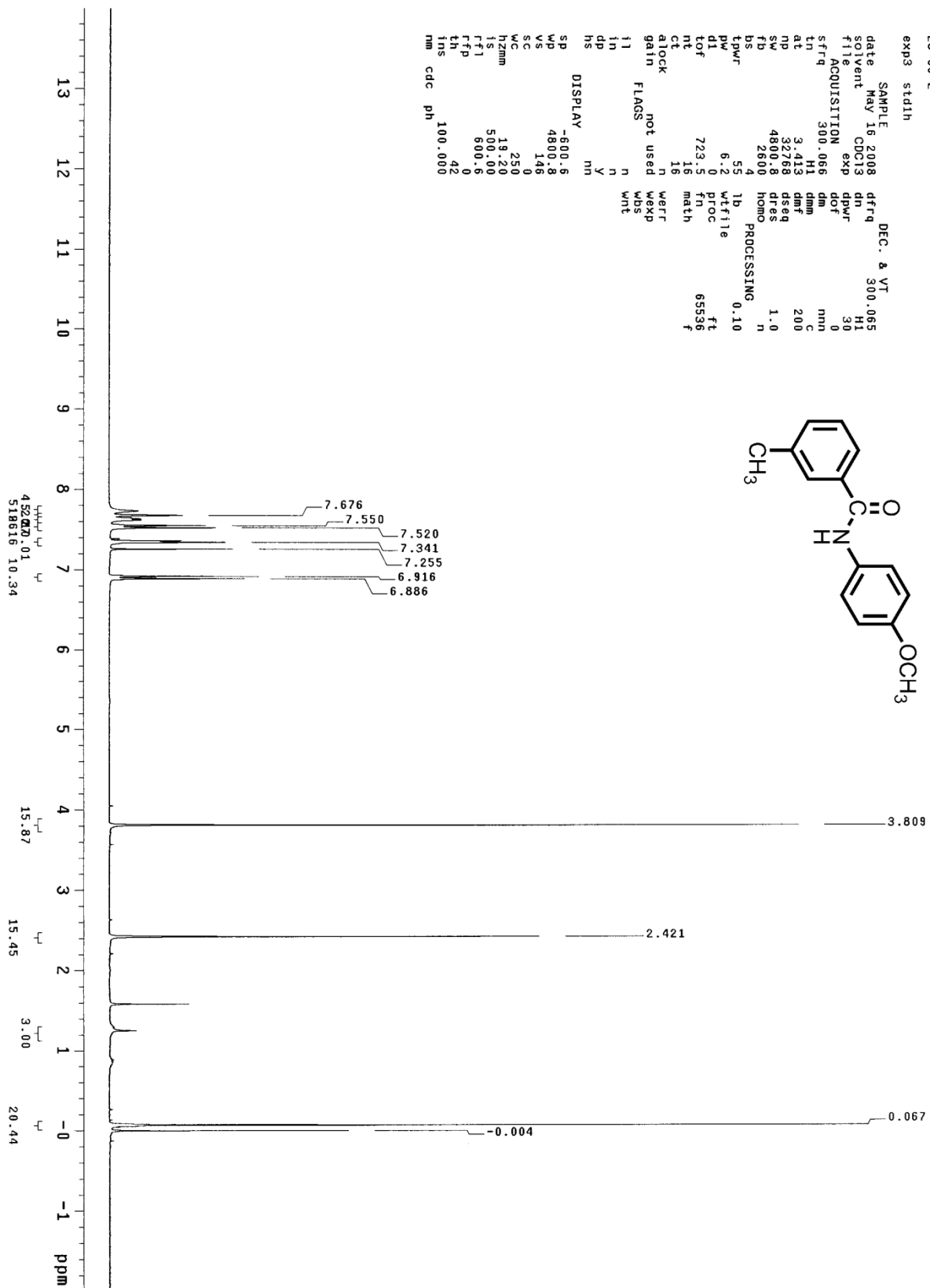
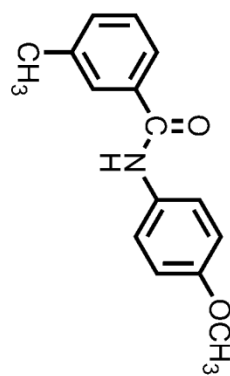
圖譜 24 N-(3-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1108)質譜圖

L0-09-2

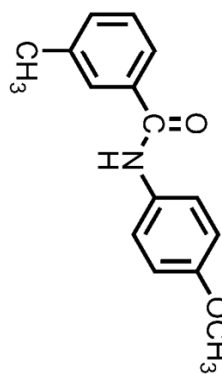
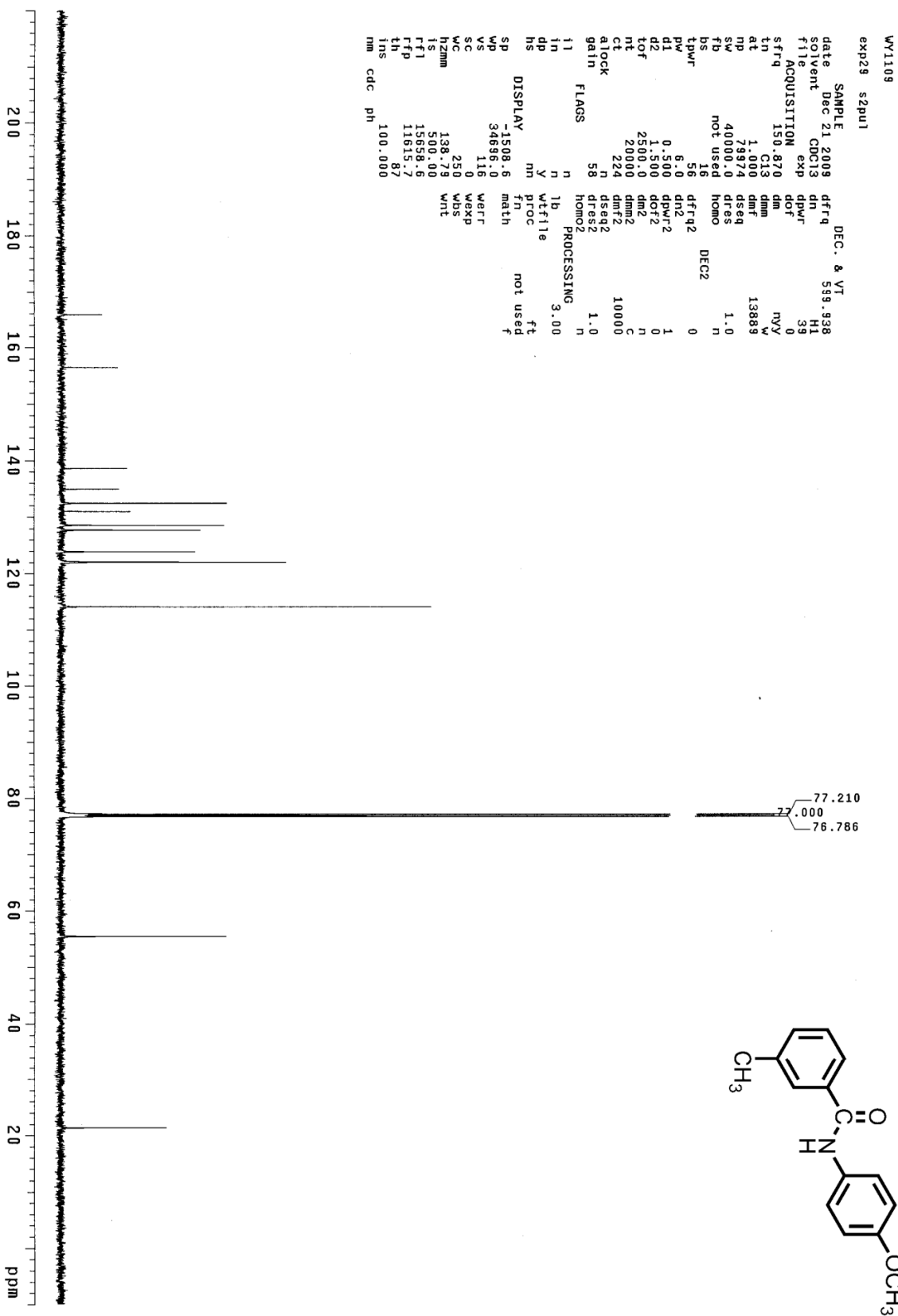
exp3 stdlh

SAMPLE DEC. & VT  
date MAY 16 2008 dfreq 300.065  
solvent CDCl3 dn H1  
file exp dnm H1  
ACQUISITION dpwr 30  
sfrq 300.066 dm 0  
tn H1 dnm nmn  
at 3.413 dmf C  
np 32768 dseq 200  
sw 4800.8 dres 1.0  
fb 2600 homo n  
bs 4 PROCESSING 0.10  
tpwr 55 lb  
pw 6.2 wlfllie  
dl 0 ploc fl  
tof 723.5 fn 65536  
nt 16 math f  
ct 16  
atlock n  
gain not used werr  
flags n wexp  
whs wht

DISPLAY  
sp -600.6  
wp 4800.8  
vs 146  
sc 0  
wc 250  
hzmm 19.20  
ls 500.00  
fsl 600.6  
fslp 0  
fsls 42  
fslm 100.000  
nm cdc ph



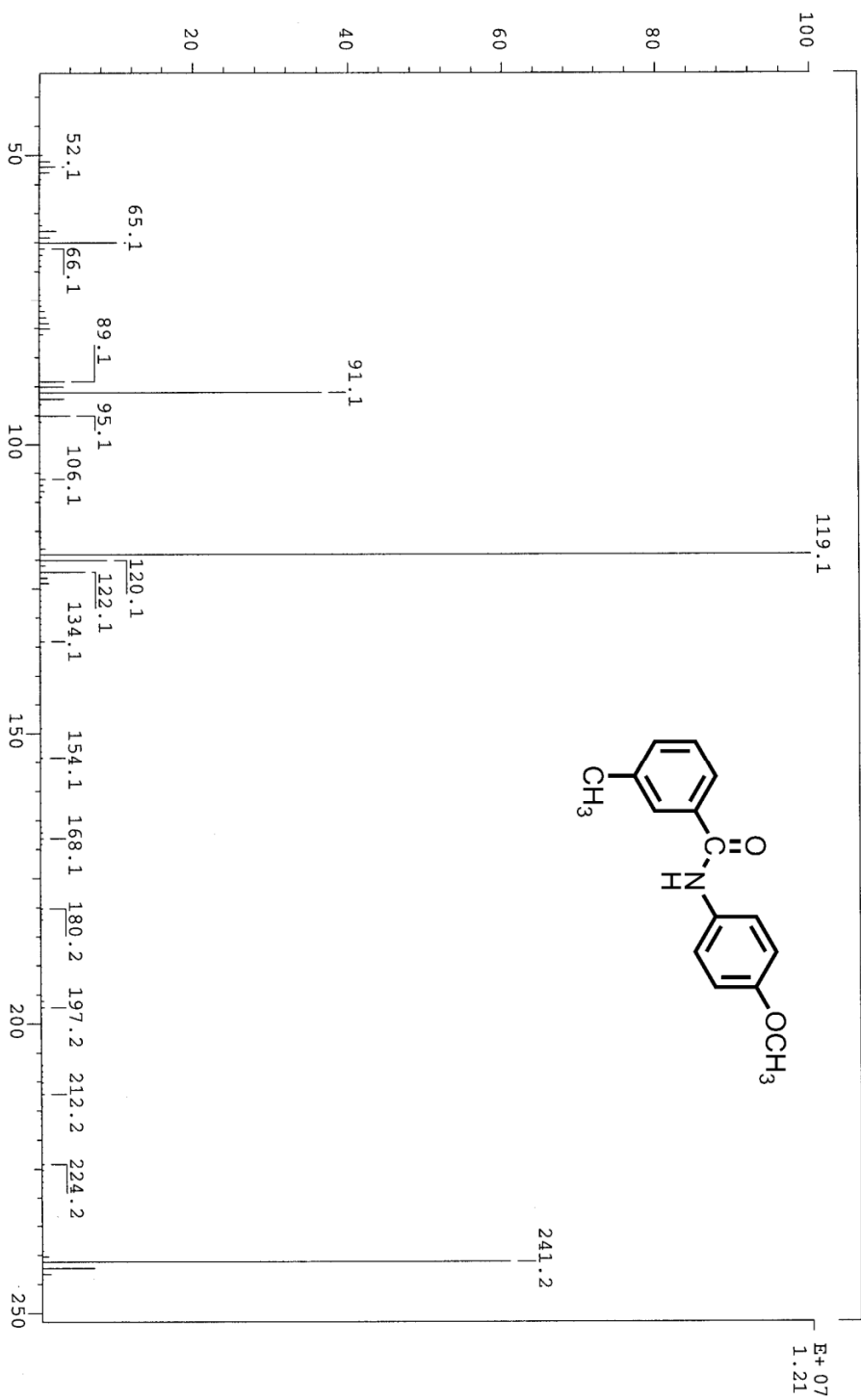
圖譜 25 N-(4-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1109)氫譜圖



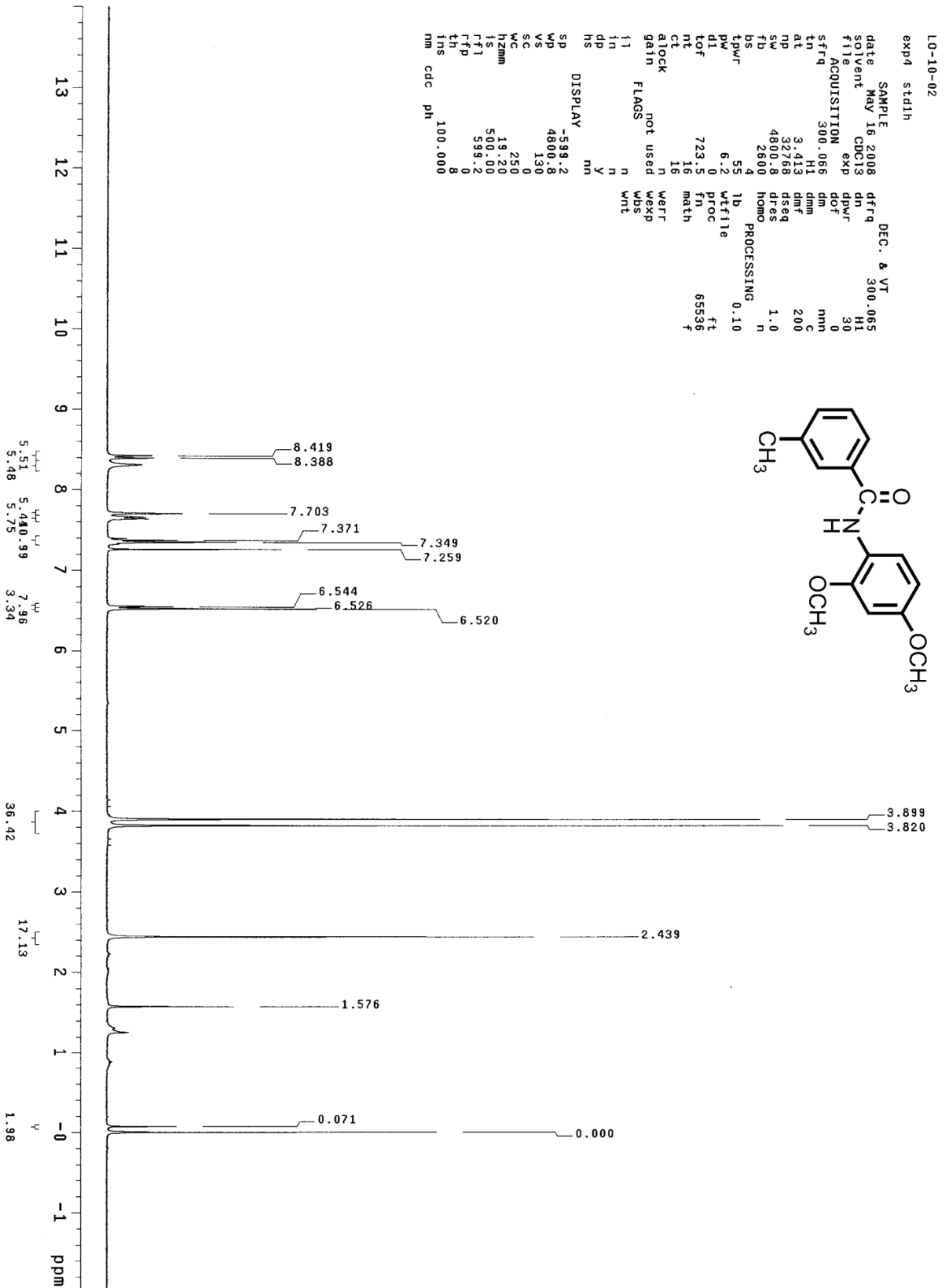
圖譜 26 N-(4-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1109)碳譜圖



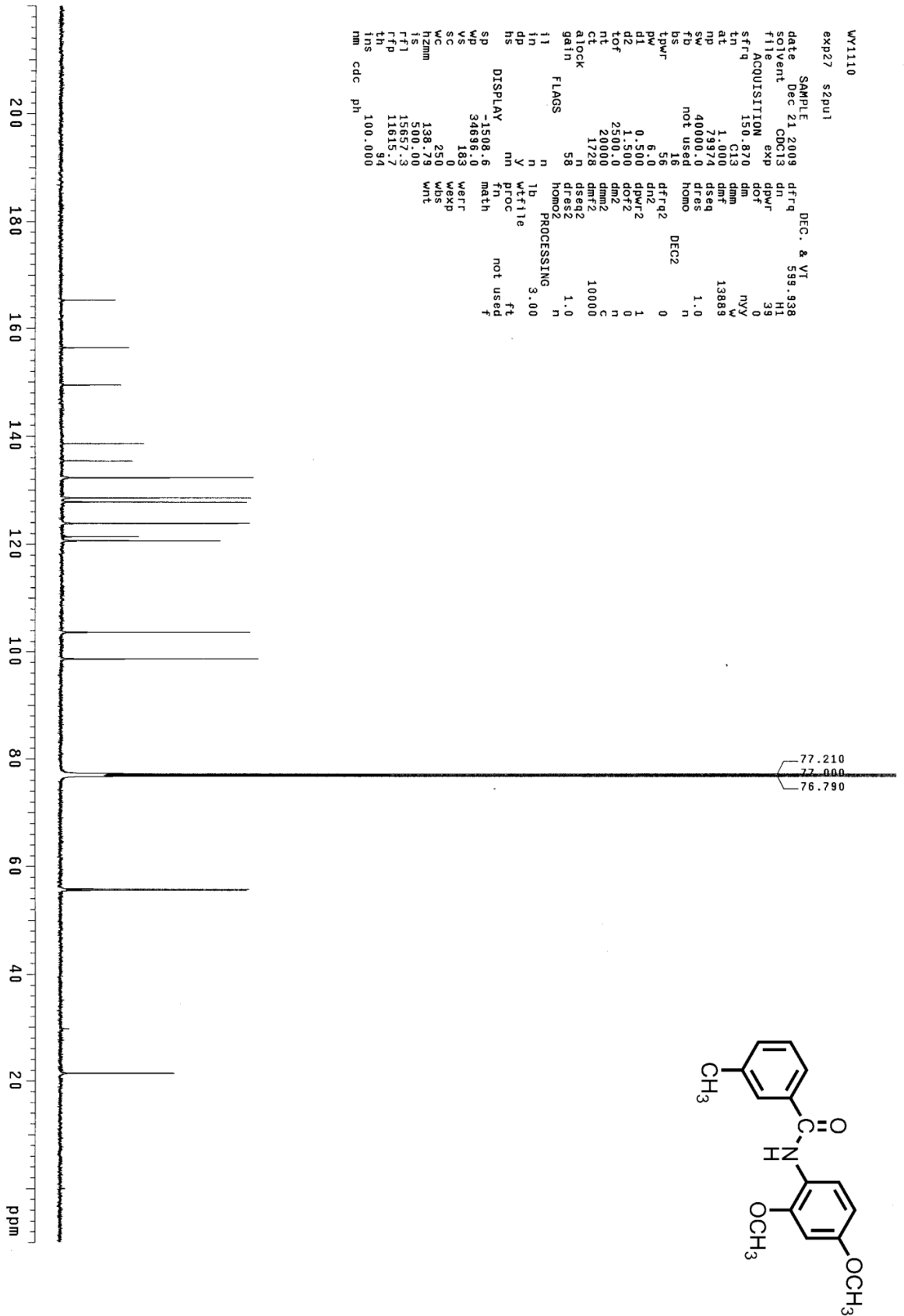
SPC: 1e18744  
 Samp: WY1109  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper:  
 Base: 119.1  
 Norm: 119.1  
 Peak: 1000.00 mmu  
 Data: +/105>149  
 03-Jul-09  
 REG : 03:17.0  
 Start : 15:16:16  
 #9  
 505  
 Inlet :  
 Masses: 45 > 300  
 #peaks: 170



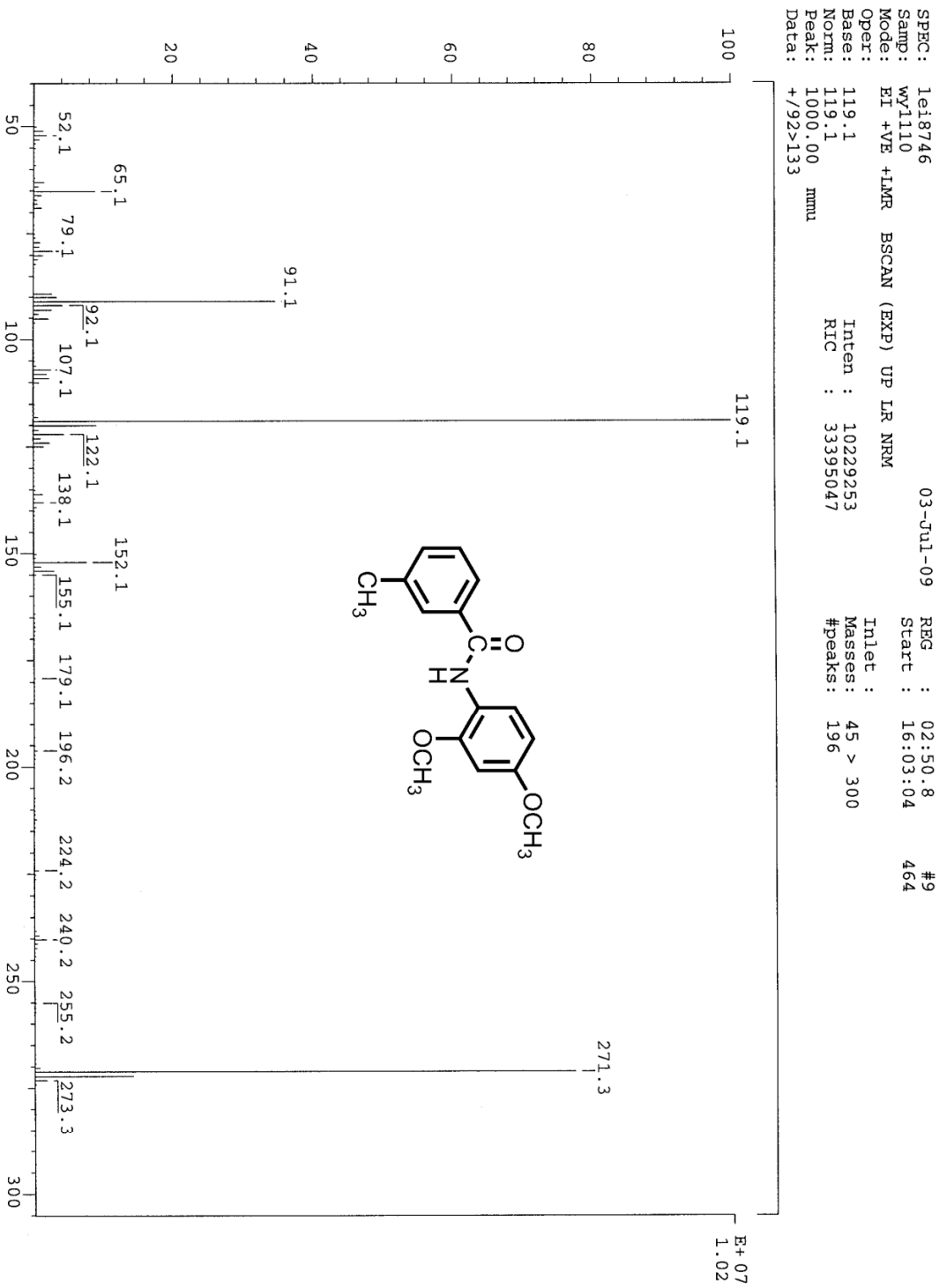
圖譜 27 N-(4-methoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1109)質譜圖



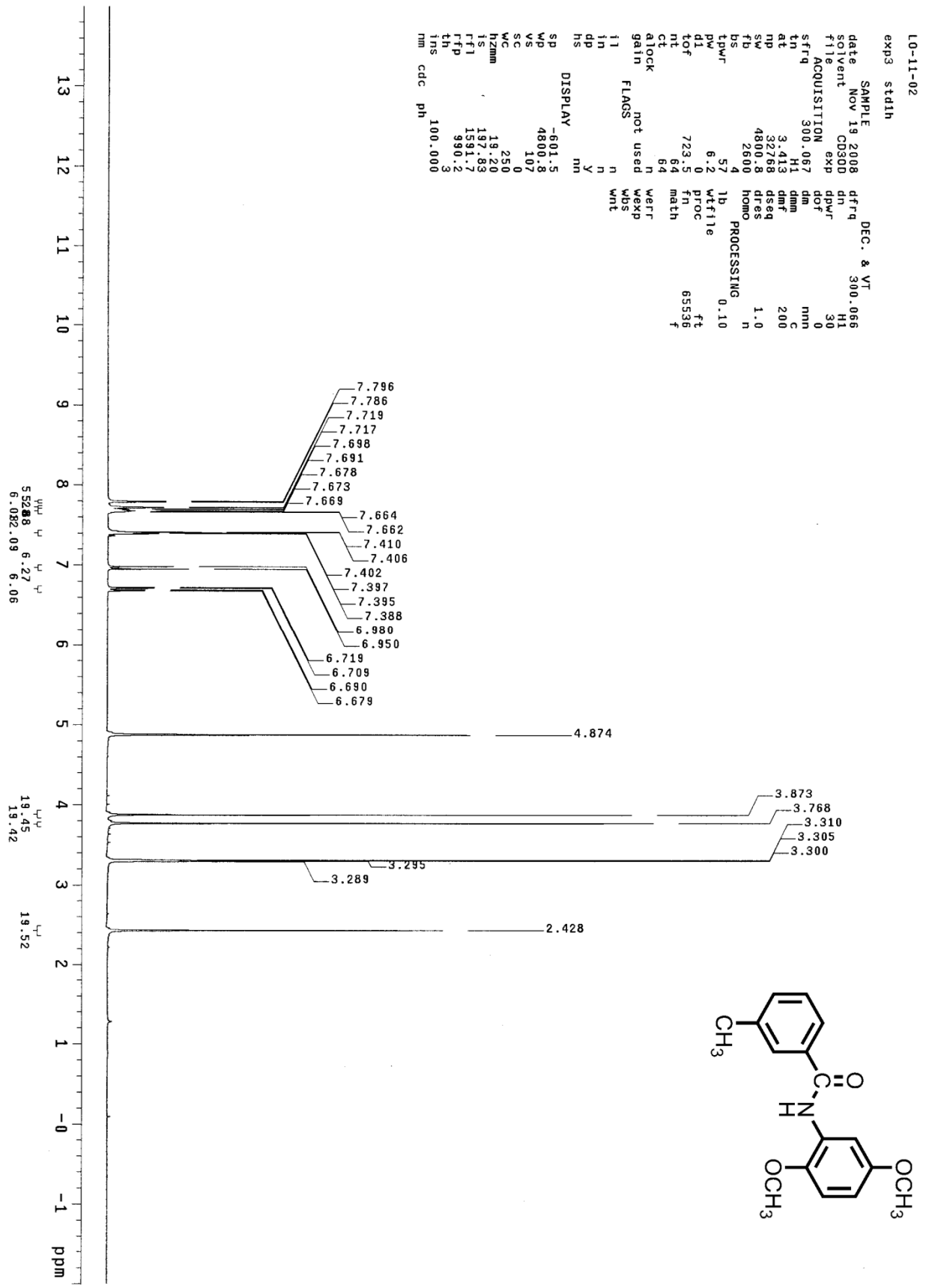
圖譜 28 N-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1110)氫譜圖



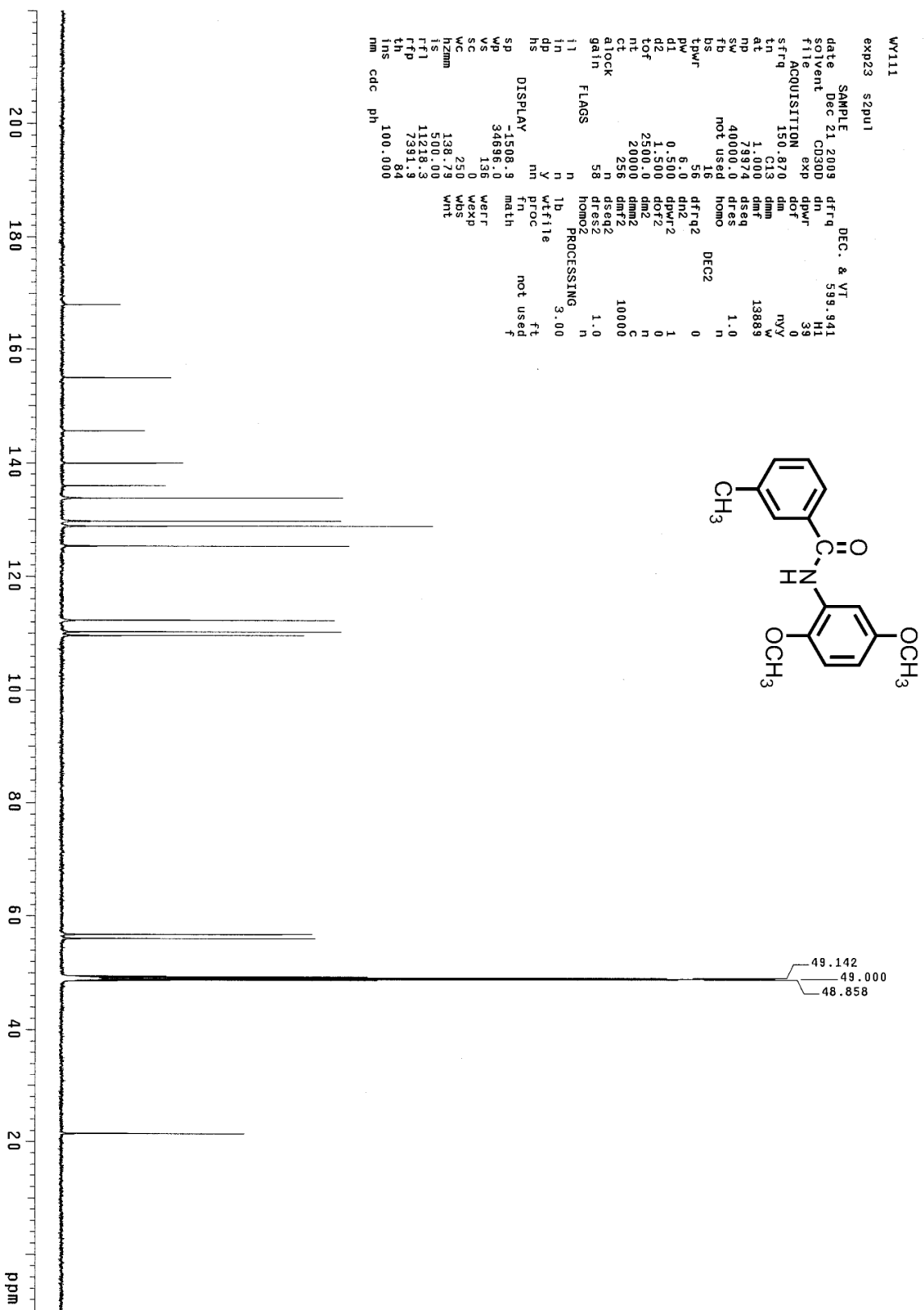
圖譜 29 N-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1110)碳譜圖



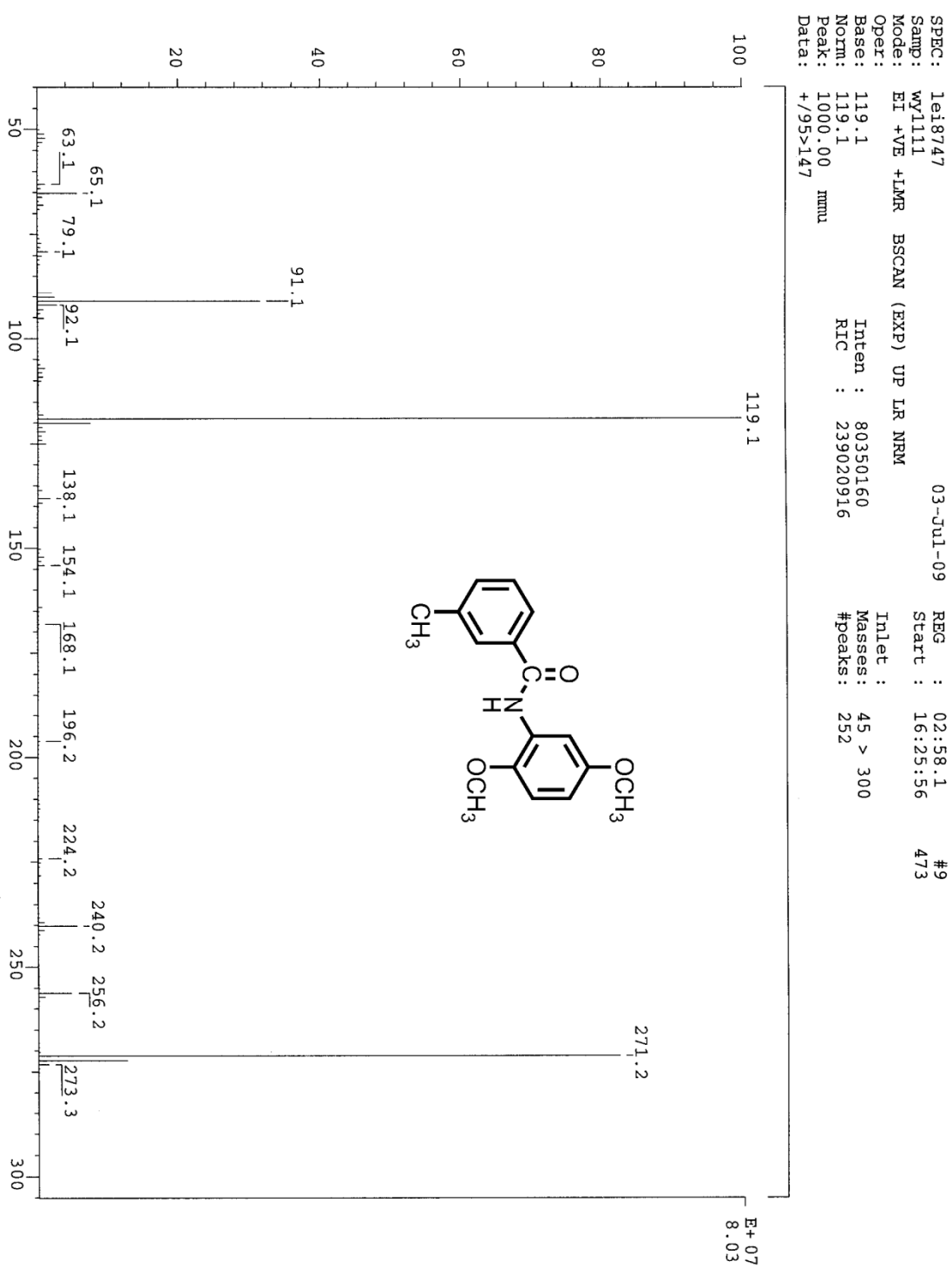
圖譜 30 N-(2,4-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1110)質譜圖



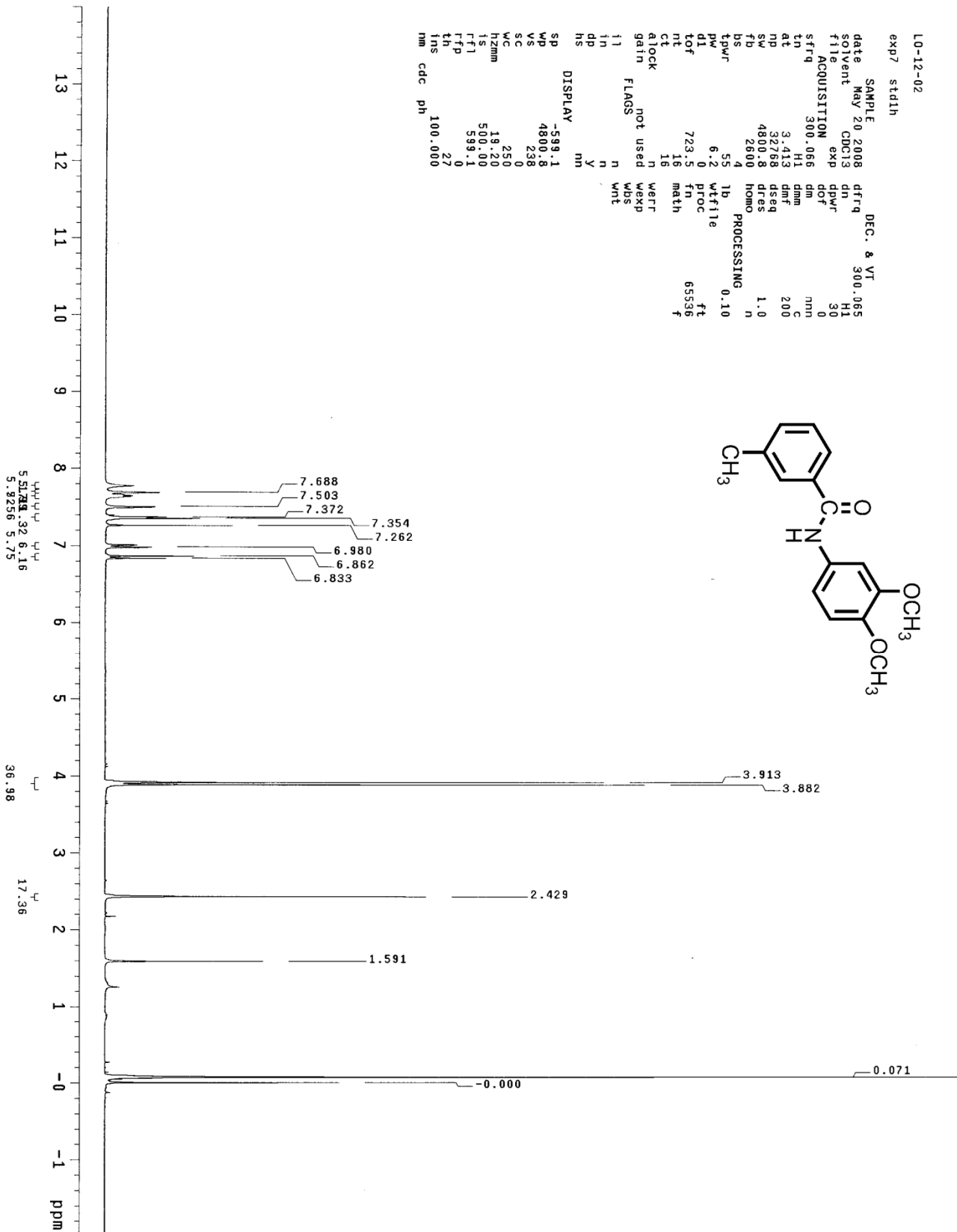
圖譜 31 N-(2,5-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1111)氫譜圖



圖譜 32 N-(2,5-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1111)碳譜圖

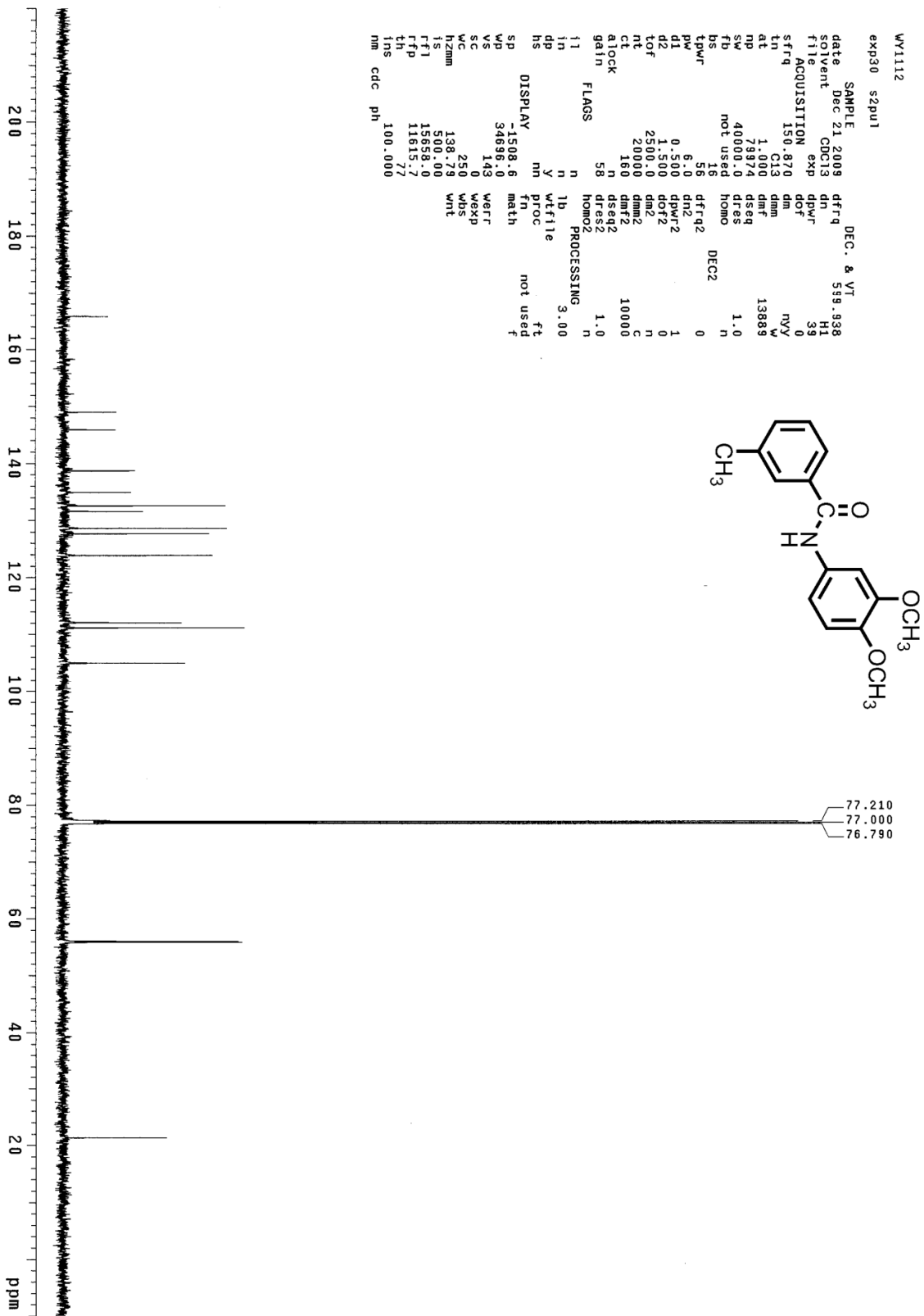


圖譜 33 N-(2,5-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1111)質譜圖



圖譜 34 N-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1112)氬譜圖



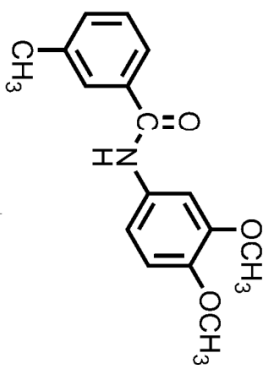
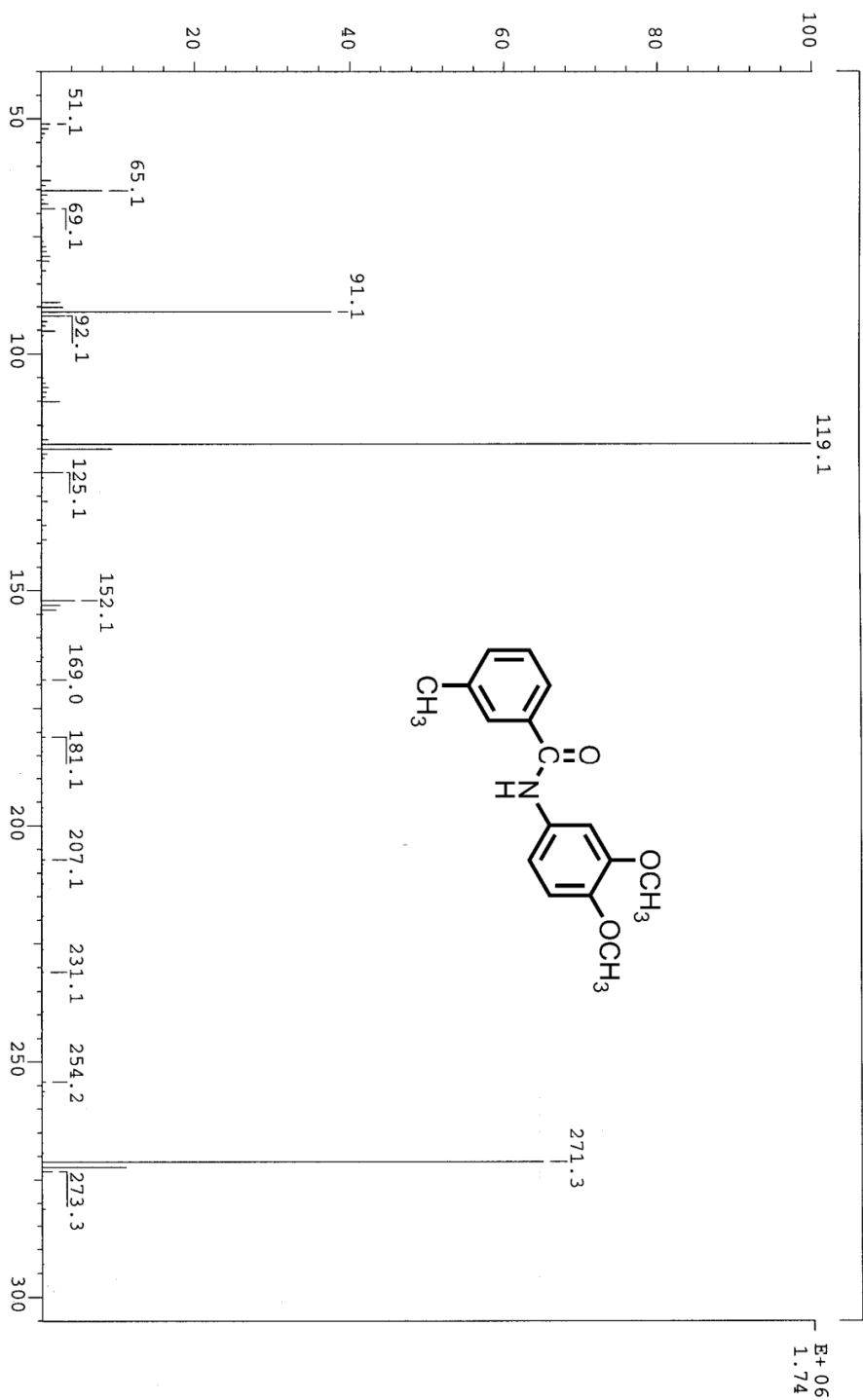


圖譜 35 N-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1112)碳譜圖

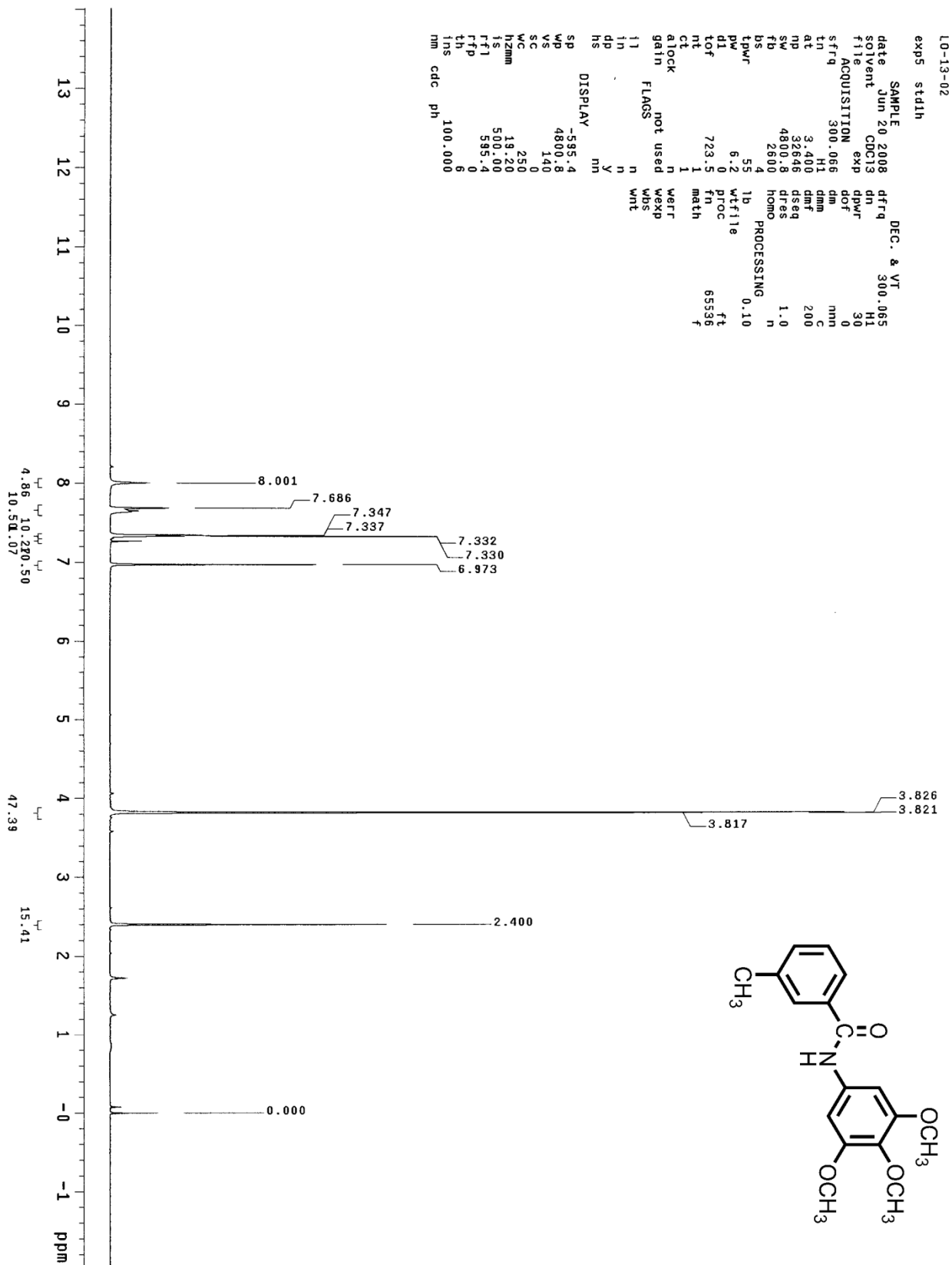
SPEC: 1e18749  
 Samps: WY1112  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper:  
 Base: 119.1  
 Norm: 119.1  
 Peak: 1000.00 mmu  
 Data: +/103>179

03-Jul-09  
 REG : 03:11.0 #9  
 Start : 17:25:16 1274

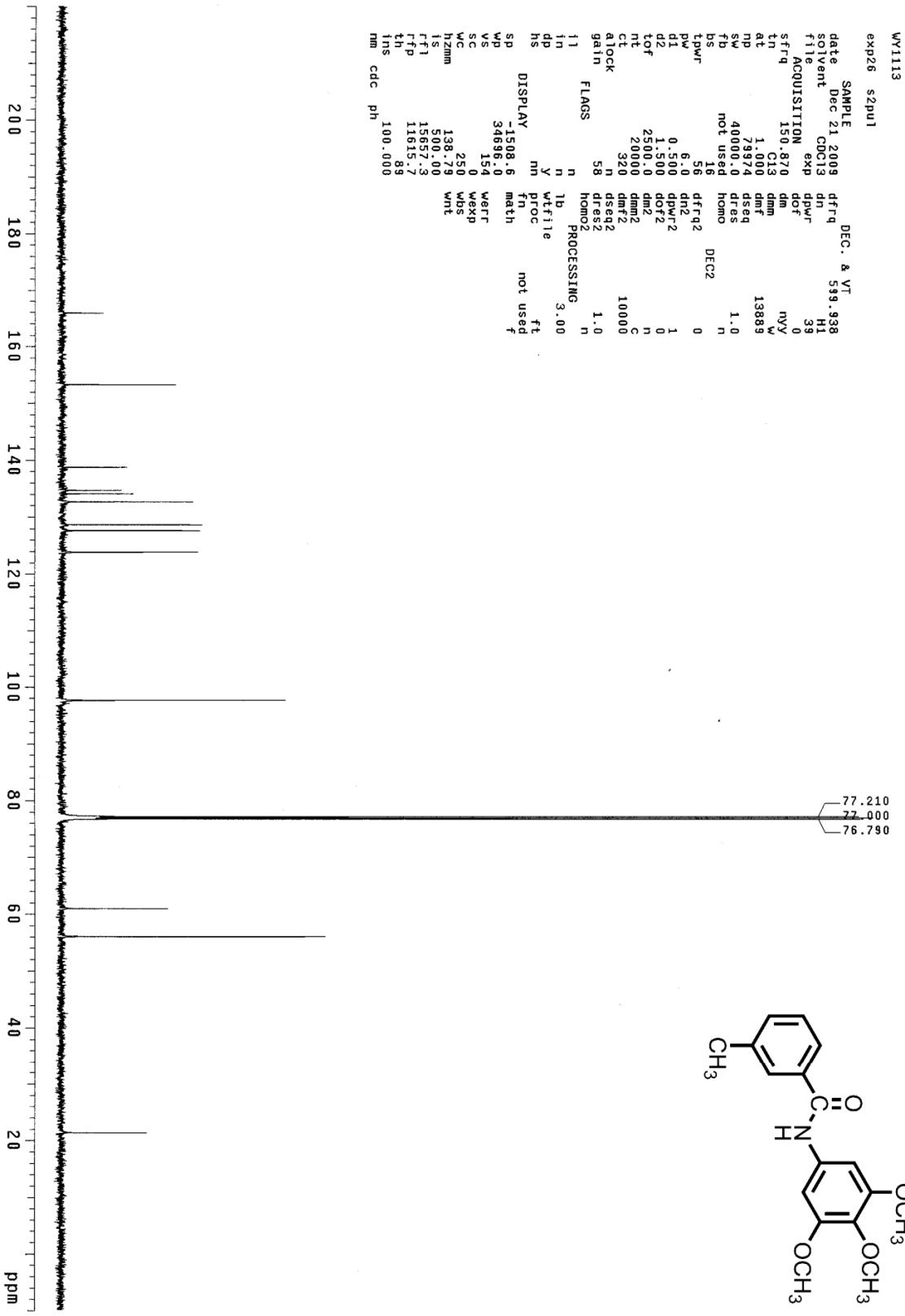
Inlet :  
 Masses : 45 > 300  
 #peaks : 150



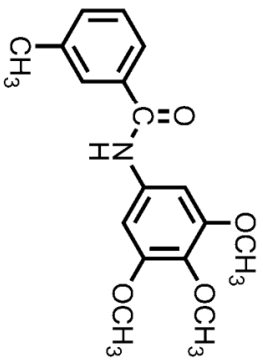
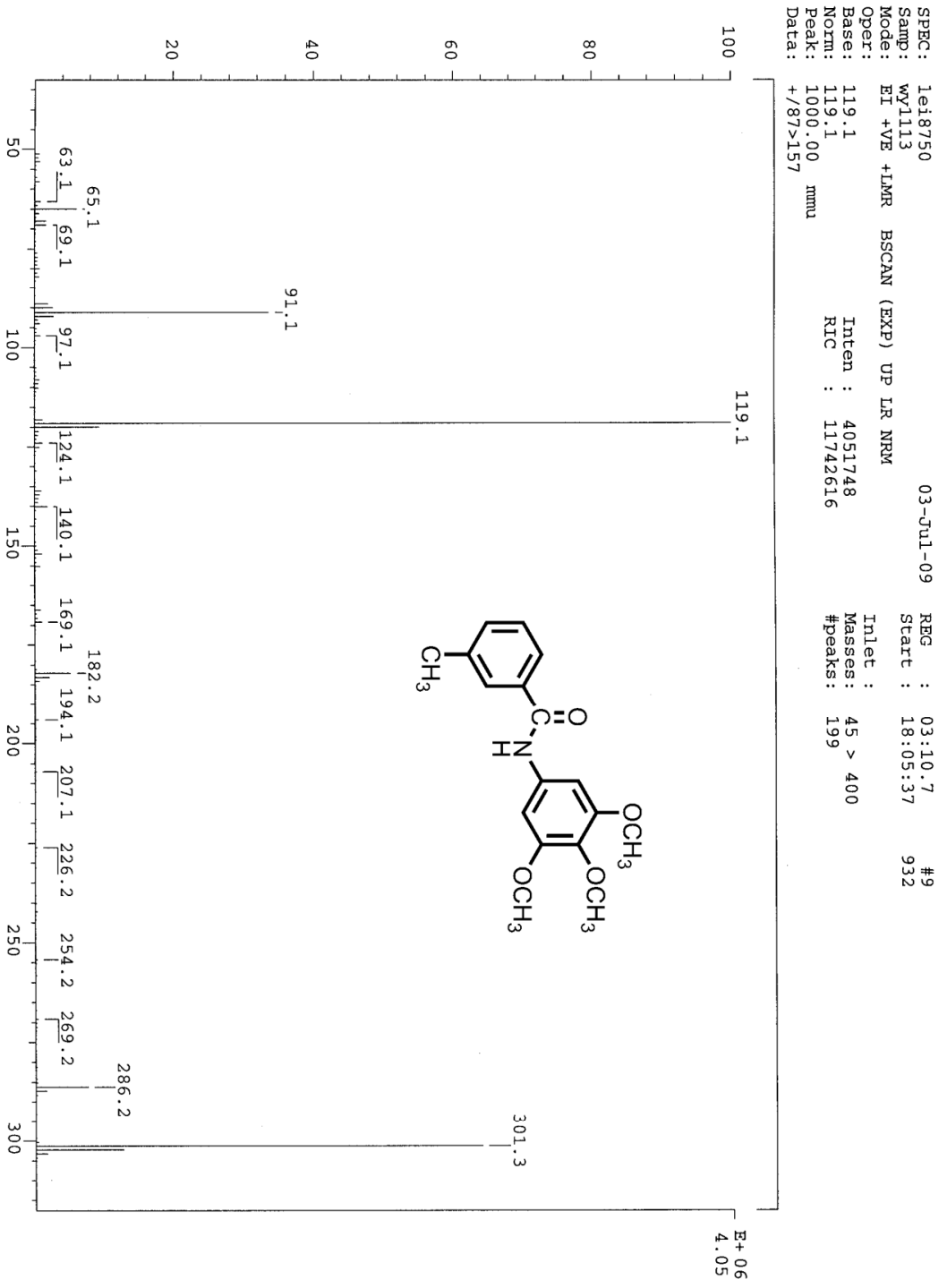
圖譜 36 N-(3,4-dimethoxyphenyl)-3-methylbenzamide(WY1112)質譜圖



圖譜 37 3-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzamide(WY1113) 氫譜圖



圖譜 38 3-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzamide(WY1113)碳譜圖

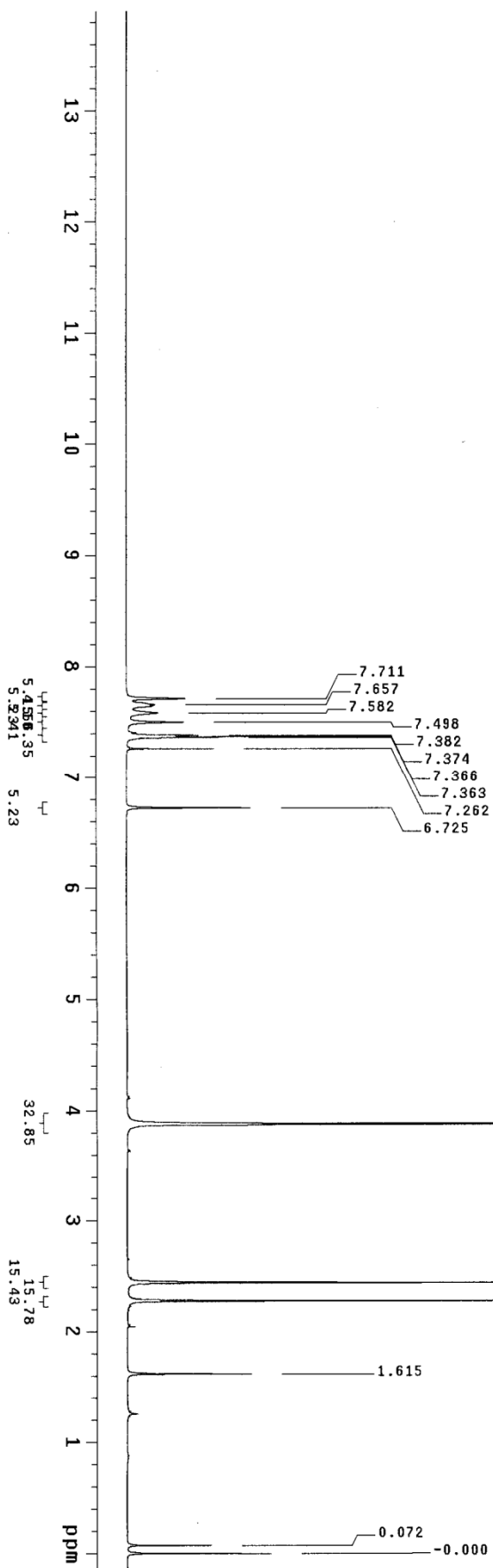
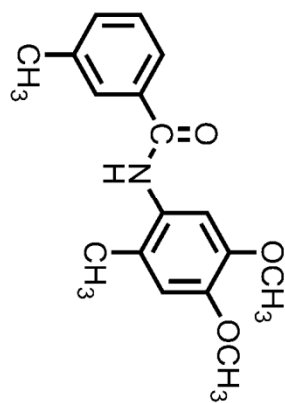


圖譜 39 3-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenyl)benzamide(WY1113)質譜圖

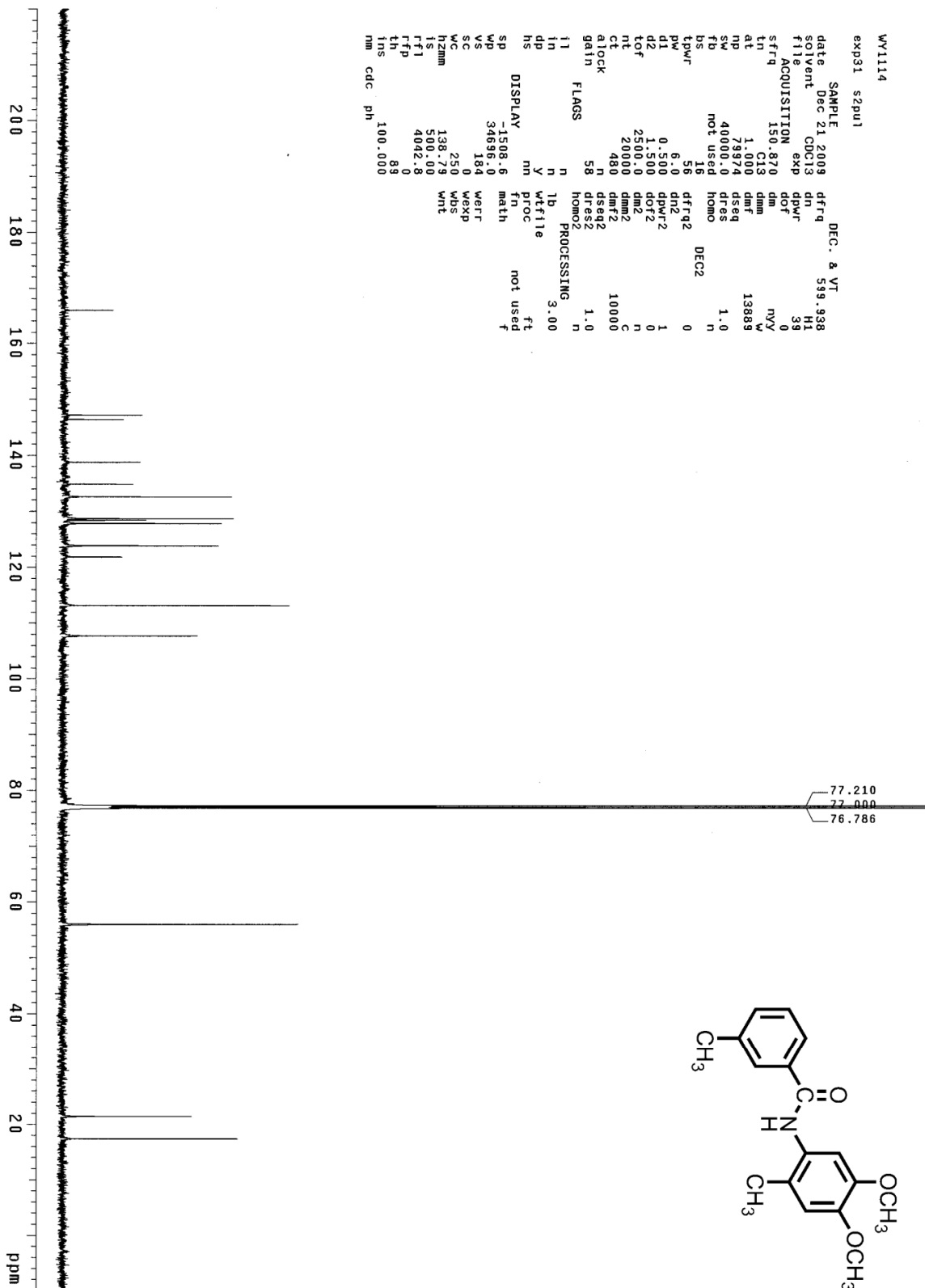
L0-14-02

expl std1h

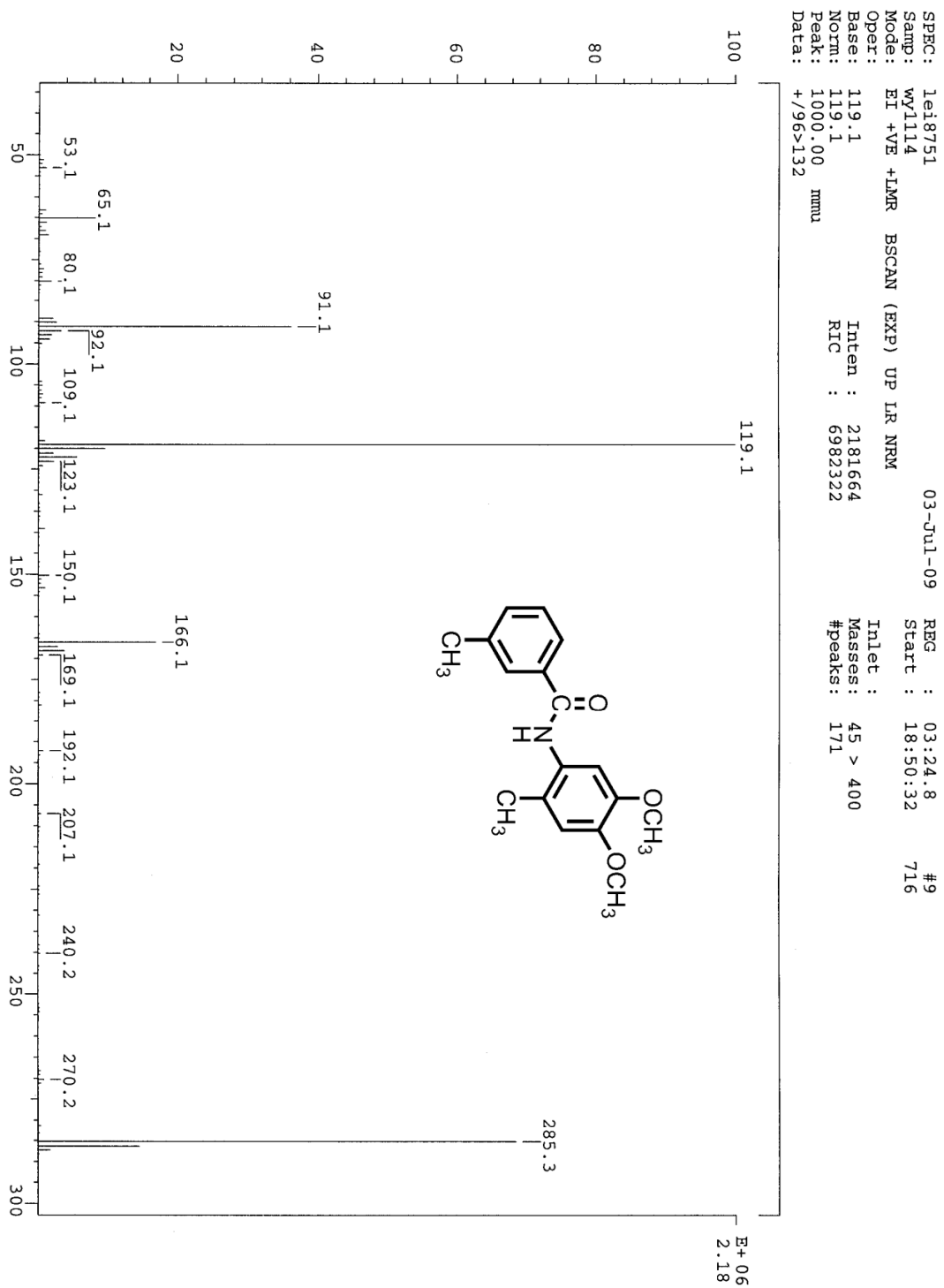
SAMPLE	7	2008	DEC. & VT	300.065
date	Nov	7	dfreq	H1
solvent	CDCl3	exp	dn	H1
file	exp	dpwr	do	30
ACQUISITION	300.066	dm	do	0
sfreq	H1	dmm	nm	mn
tn	3.413	dmf	nm	C
at	32768	dseq	nm	200
np	4800.8	dres	nm	1.0
sw	2600	homo	nm	n
fb	4	PROCESSING	0.10	
bs	57	lb	ft	
tpwr	6.2	wffile	ft	
pw	0	proc	ft	
d1	723.5	fn	65536	
tof	64	math	f	
nt	64	werr		
ct	64	wexp		
atlock	not used	wbs		
gain	not used	wnt		
FLAGS	n			
i1	n			
i2	n			
dp	y			
hs	nm			
DISPLAY				
sp	-46.9			
wp	4217.4			
vs	102			
sc	0			
wc	250			
h2mm	15.87			
ts	257.98			
rf1	599.1			
rfp	0			
th	5			
ins	100.000			
nm	cdc	ph		



圖譜 40 N-(4,5-dimethoxy-2-methylphenyl)-3-methylbenzamide(WY1114) 氫譜圖



圖譜 41 *N*-(4,5-dimethoxy-2-methylphenyl)-3-methylbenzamide(WY1114)碳譜圖



圖譜 42 N-(4,5-dimethoxy-2-methylphenyl)-3-methylbenzamide(WY1114)質譜圖



L0-15-02

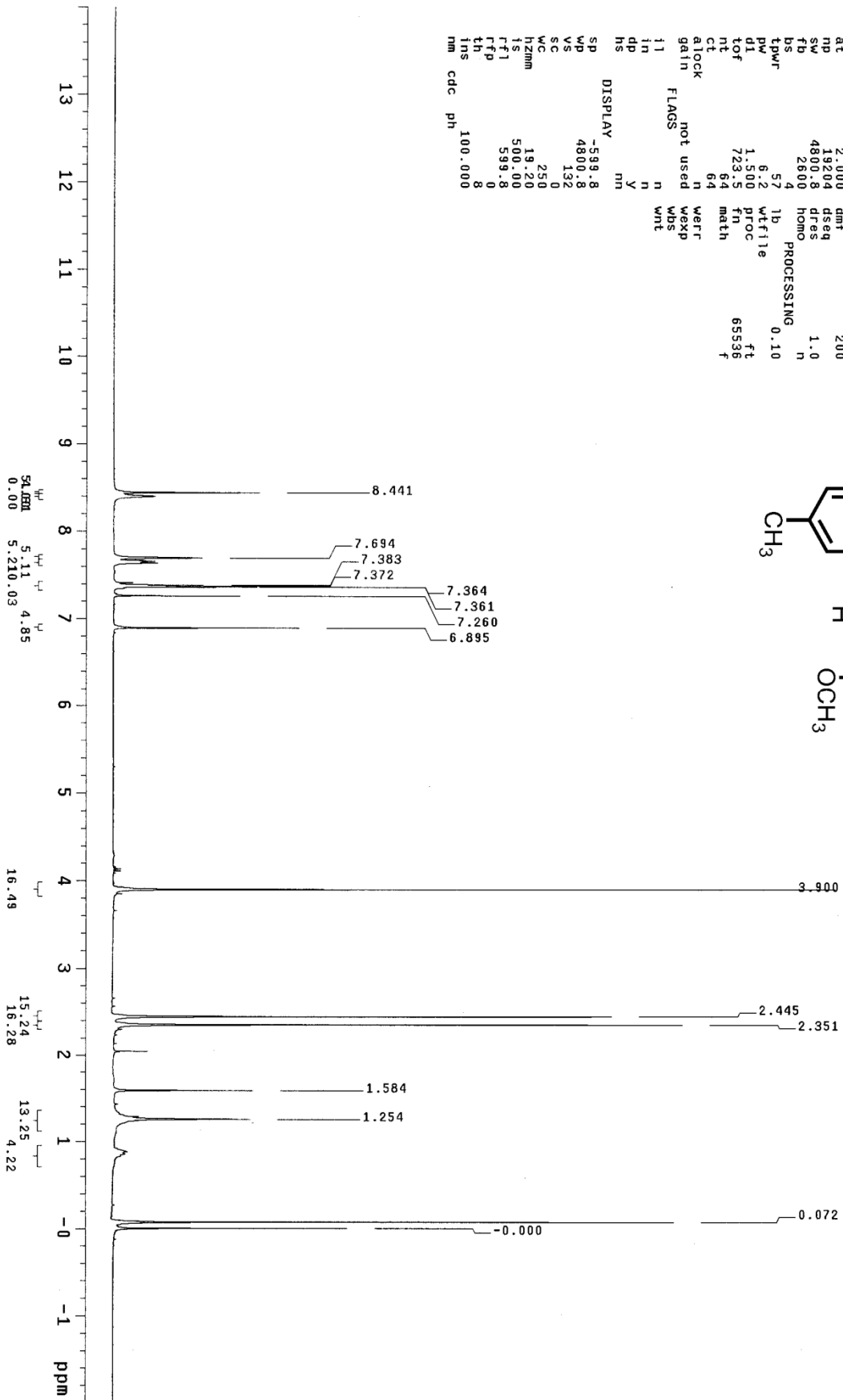
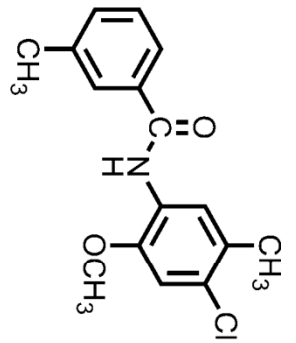
exp4 std1h

```

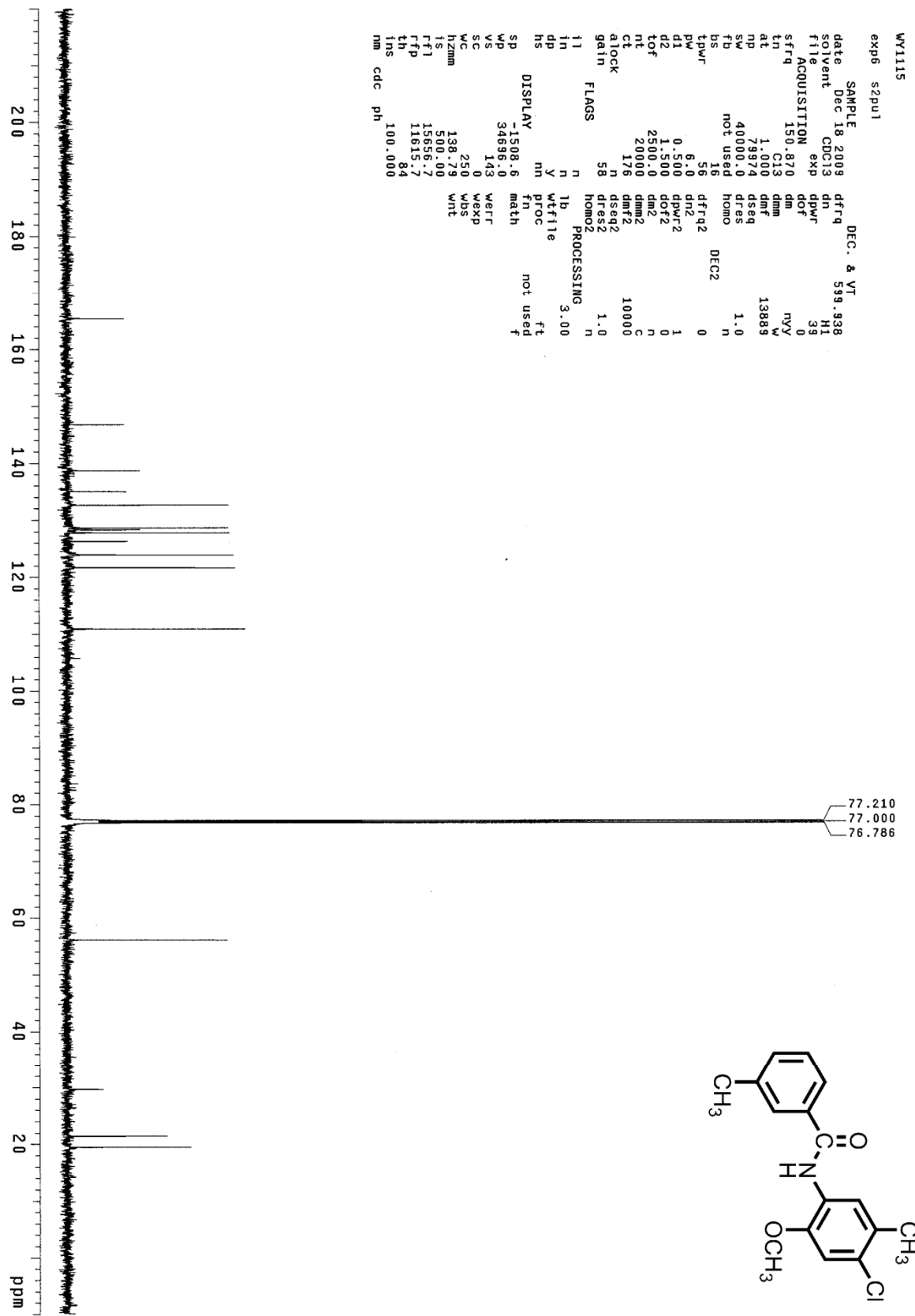
SAMPLE Nov 19 2008 DEC. 8 VT 300.065
date Nov 19 2008 dfrq 300.065
solvent CDCl3 dn H1
file exp dpr 30
ACQUISITION dof 0
sfrq 300.066 dm nmh
in H1 dmm C
at 2.000 dmf 200
np 19204 dseq 1.0
sw 4800.8 dres n
fb 2600 homo n
bs 4 PROCESSING 0.10
tpwr 57 lb wfile
pw 6.2 wfile ft
di 1.500 proc fn 65536
tof 723.5 fn math f
nt 64 math
ct gain not used n
alock gain not used n
ll 11 y werr
in n wexp
dp n wbs
hs y wnt

DISPLAY nm
SP -599.8
WD 4800.8
VS 132
SC 0
WC 250
hzm 19.20
IS 500.00
rfi 599.8
rfp 0
th 8
ins nm
cdc ph 100.000

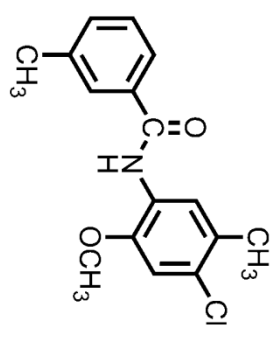
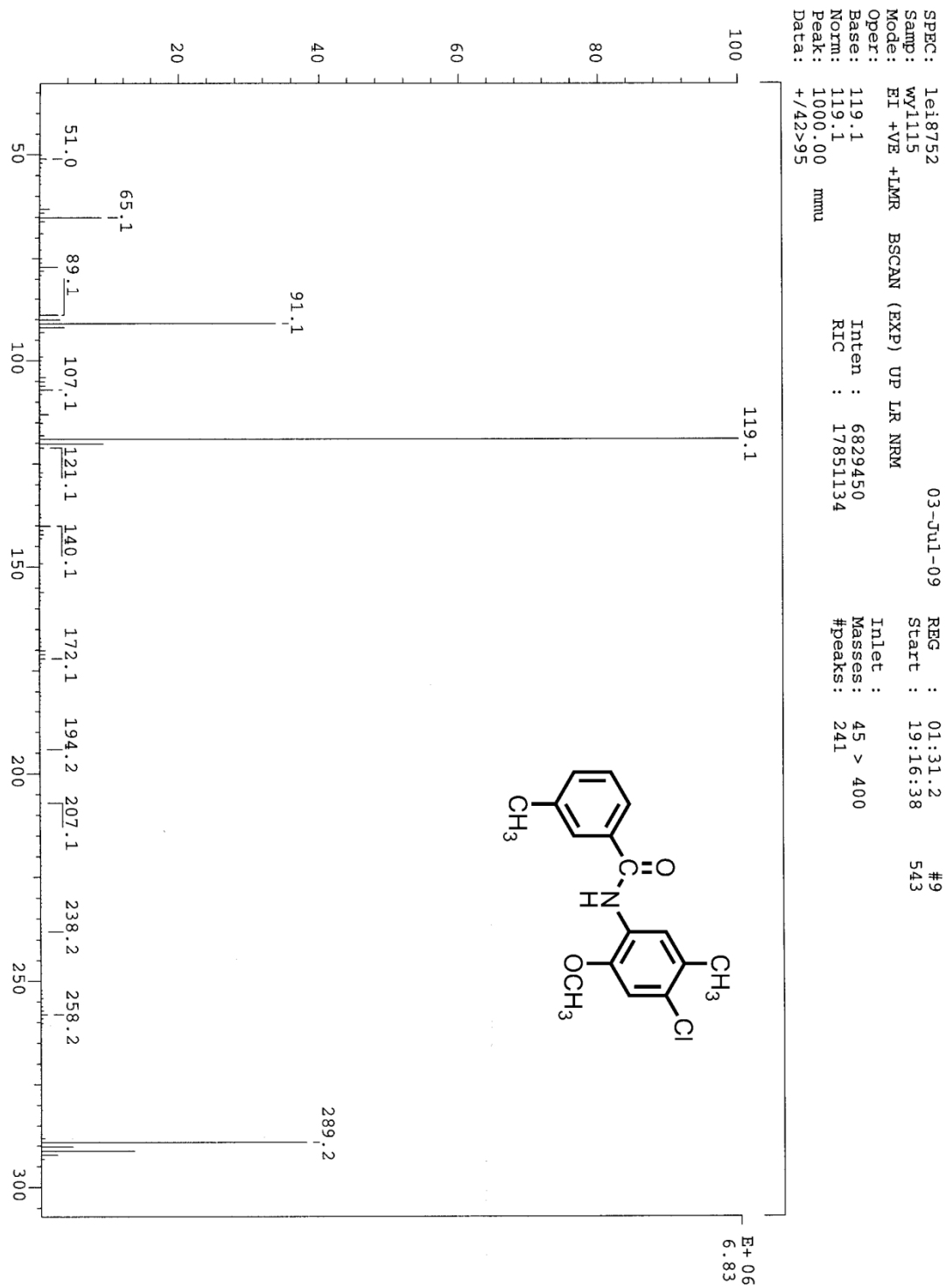
```



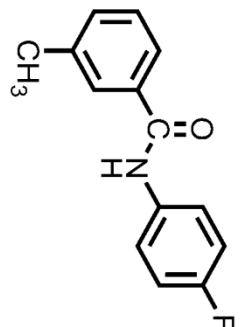
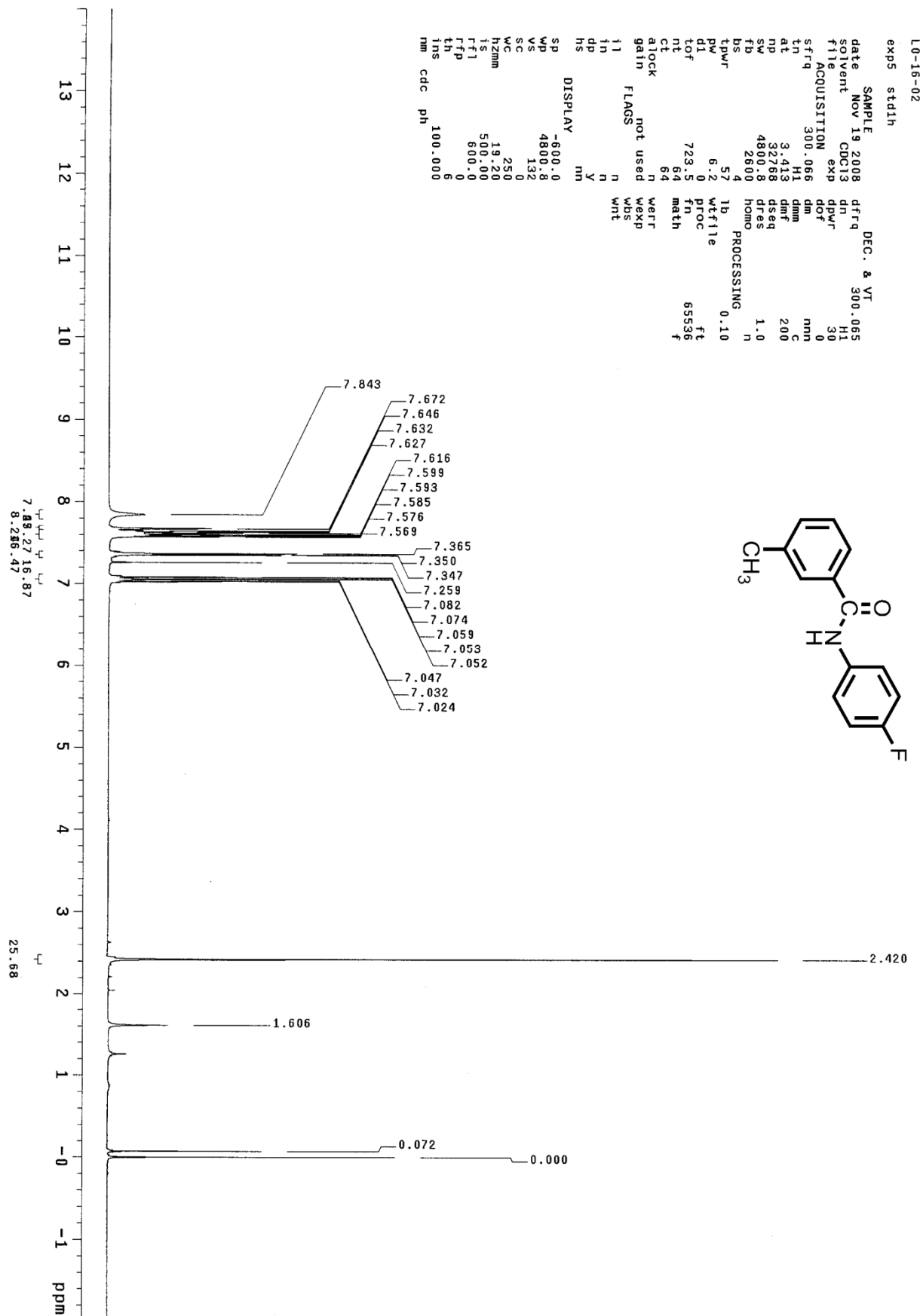
圖譜 43 N-(4-chloro-2-methoxy-5-methylphenyl)-3-methylbenzamide(WY1115) 氬譜圖



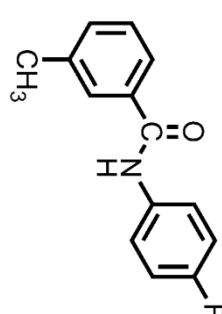
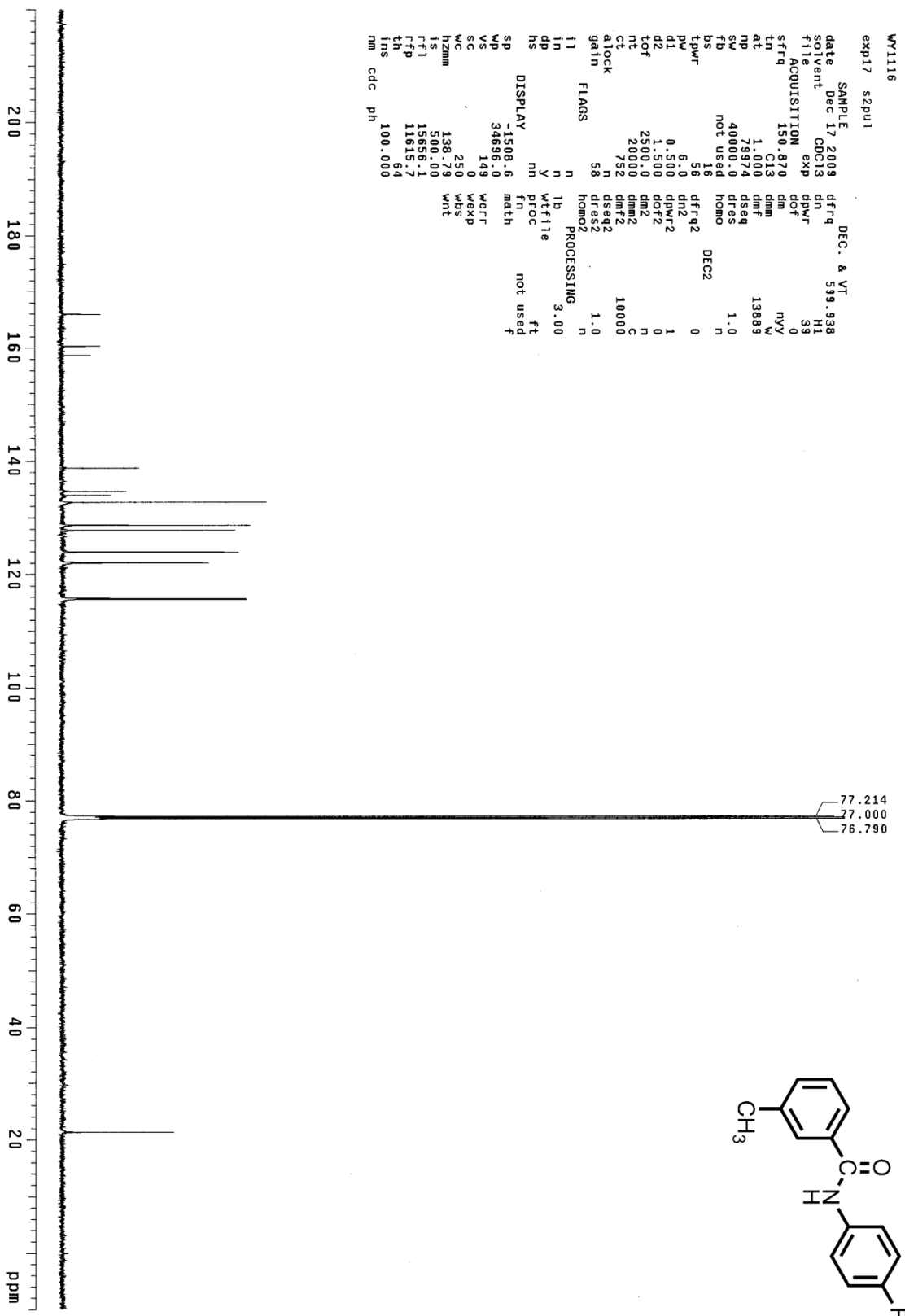
圖譜 44 N-(4-chloro-2-methoxy-5-methylphenyl)-3-methylbenzamide(WY1115)碳譜圖



圖譜 45 N-(4-chloro-2-methoxy-5-methylphenyl)-3-methylbenzamide(WY1115)質譜圖



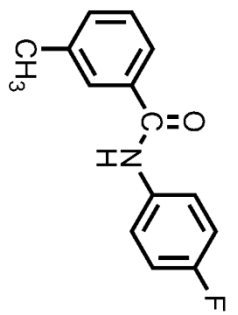
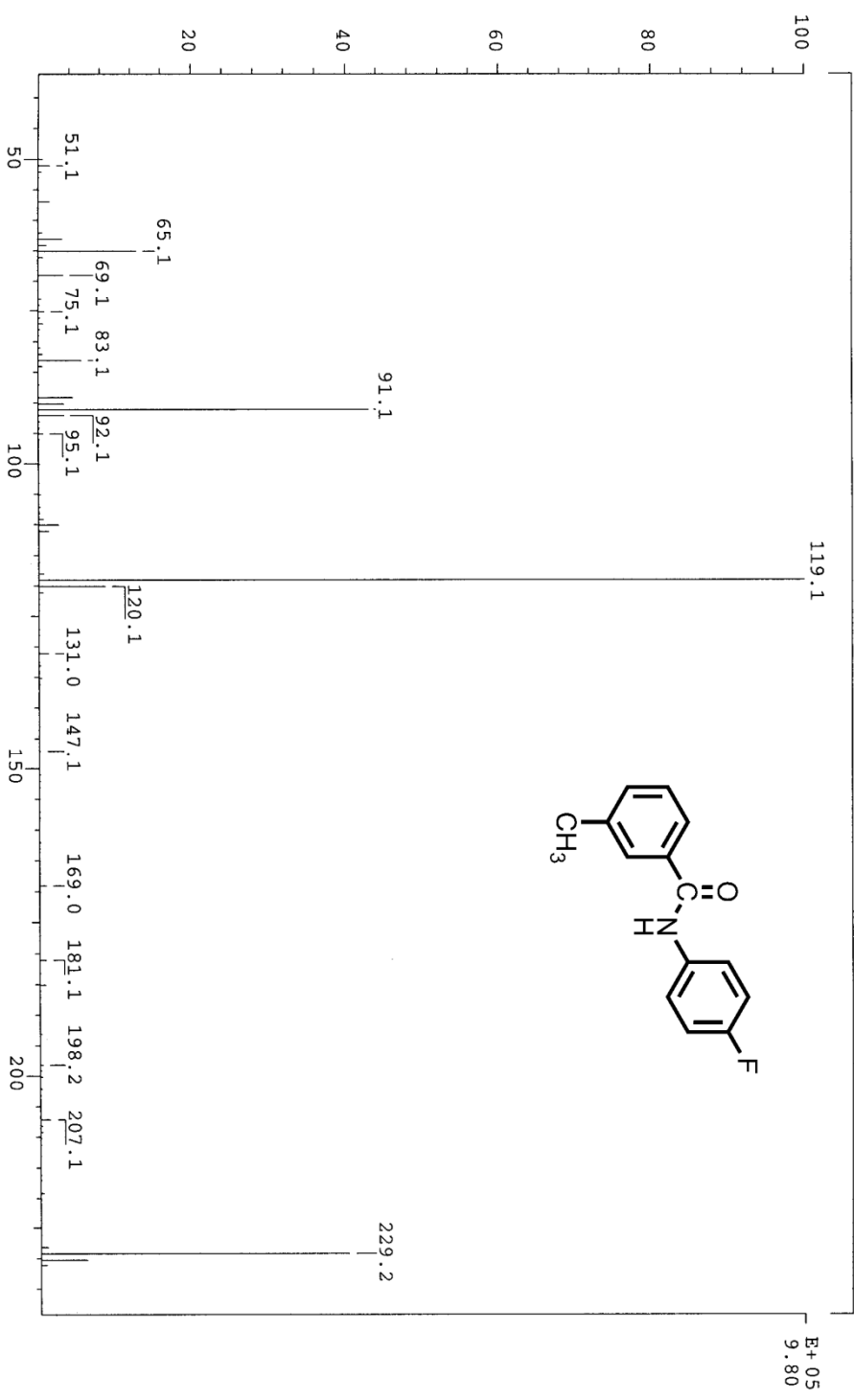
圖譜 46 N-(4-fluorophenyl)-3-methylbenzamide(WY1116)氫譜圖



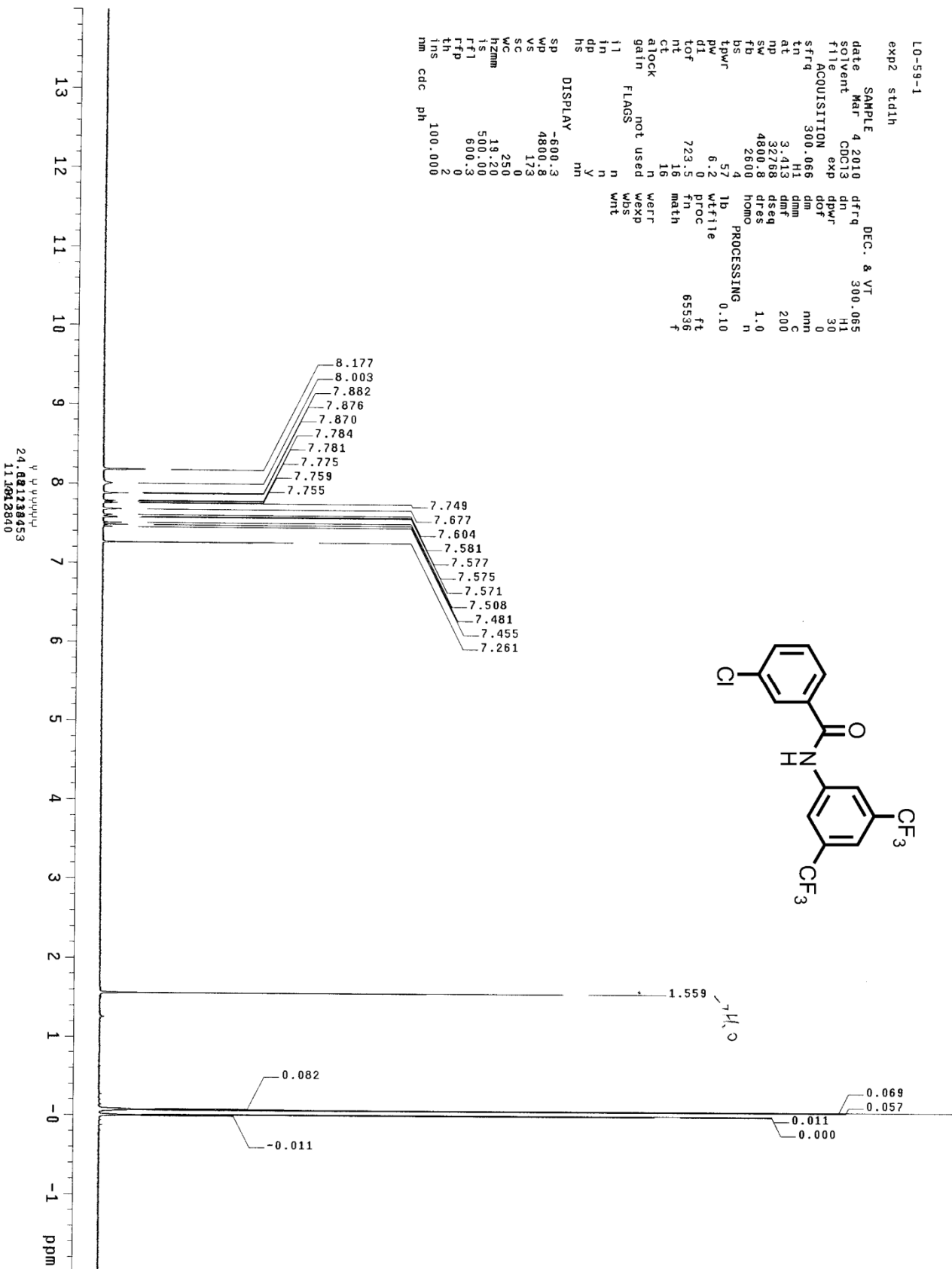
圖譜 47 N-(4-fluorophenyl)-3-methylbenzamide(WY1116)碳譜圖

SPEC: 1e18753  
 Samp: WY116  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper:  
 Base: 119.1  
 Norm: 119.1  
 Peak: 1000.00 mmu  
 Data: +/177>213

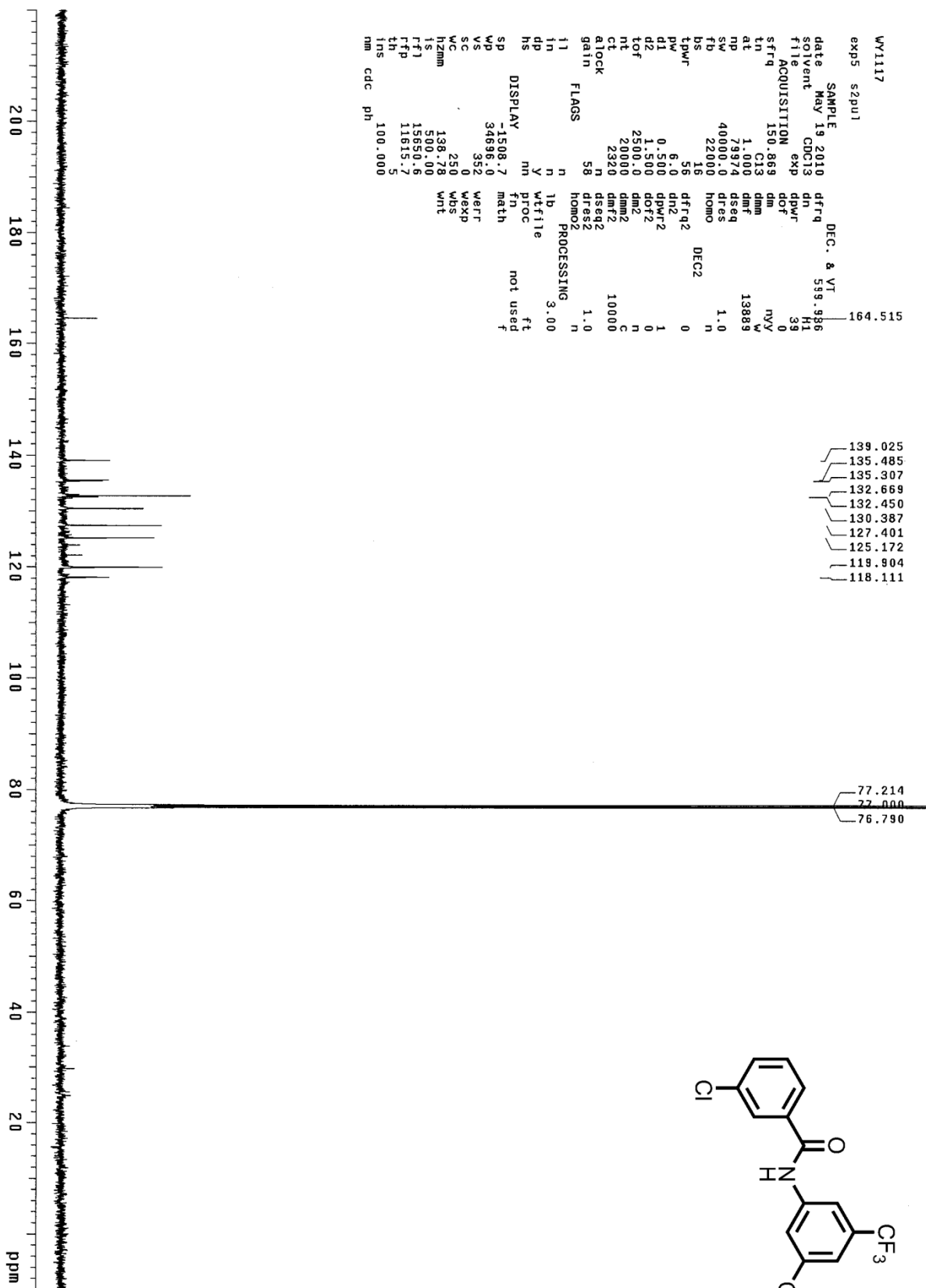
03-Jul-09 REG : 05:27.7 #9  
 Start : 19:50:01 294  
 Inlet :  
 Masses : 45 > 300  
 #peaks : 150



圖譜 48 N-(4-fluorophenyl)-3-methylbenzamide(WY1116)質譜圖



圖譜 49 N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-chlorobenzamide(WY1117)氫譜圖

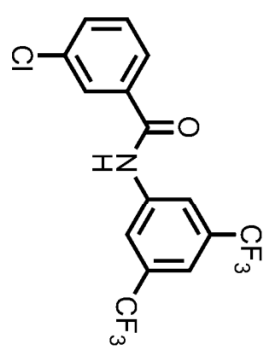
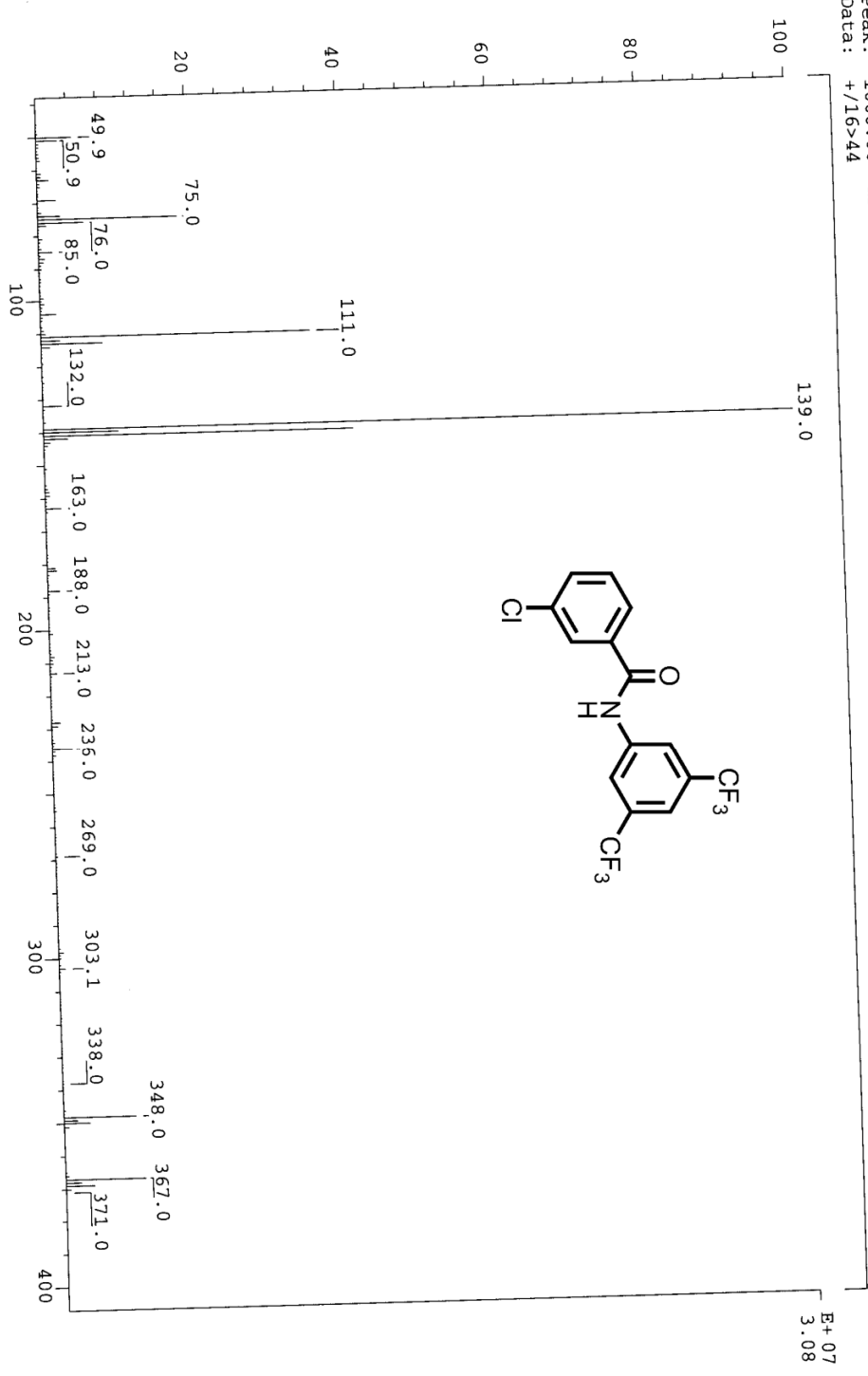


圖譜 50 N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-chlorobenzamide(WY1117)碳譜圖



SPEIC: le19992  
 Samp: WY1117  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper:  
 Base: 139.0  
 Norm: 139.0  
 Peak: 1000.00  
 Data: +/-16>44

24-Mar-10 REG : 01:27.4 #9  
 Start : 15:09:07 209  
 Inlet :  
 Masses : 45 > 400  
 #peaks: 333



圖譜 51 N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-chlorobenzamide(WY1117)質譜圖

L0-60-2

exp1 std1h

SAMPLE Mar 18 2010 DEC. & VT 300.067

solvent Acetone d1n d1n H1

file ACQUISITION exp d1n 30

sfrq 300.067 d1n 0

ln H1 mm 200

at 3.443 d1n 1.0

mp 3278 d1n

sw 48078 d1n

td 2800 homo n

bs 57 1d PROCESSING 0.10

tpwr 6.2 wfile

dl 0 ploc ft

tof 723.5 tn 65536

nt 64 math f

ct 64

atlock n werr

gain not used wexp

flags n wbs

l1 n

in y

dp n

hs nn

DISPLAY

sp -603.9

wp 4800.8

vs 25

sc 0

wc 250

h2mm 19.20

is 500.0

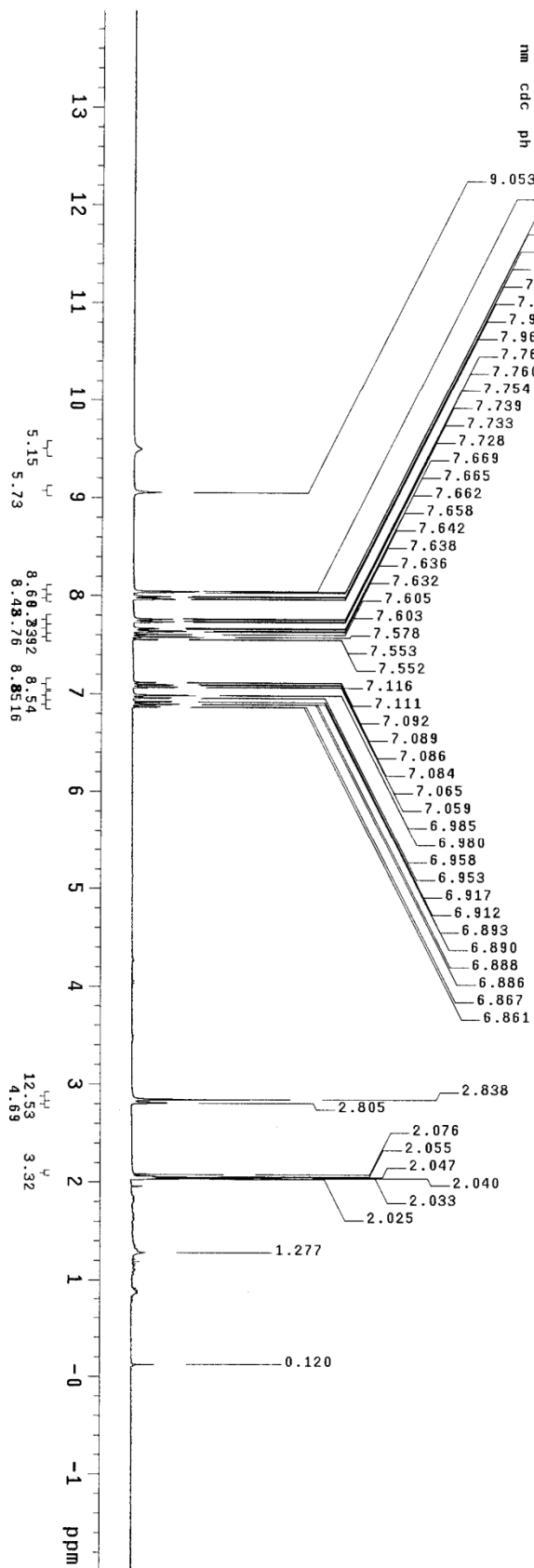
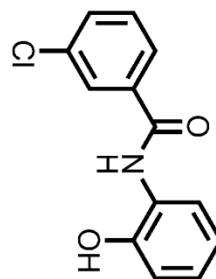
rf1 1216.5

rfp 612.1

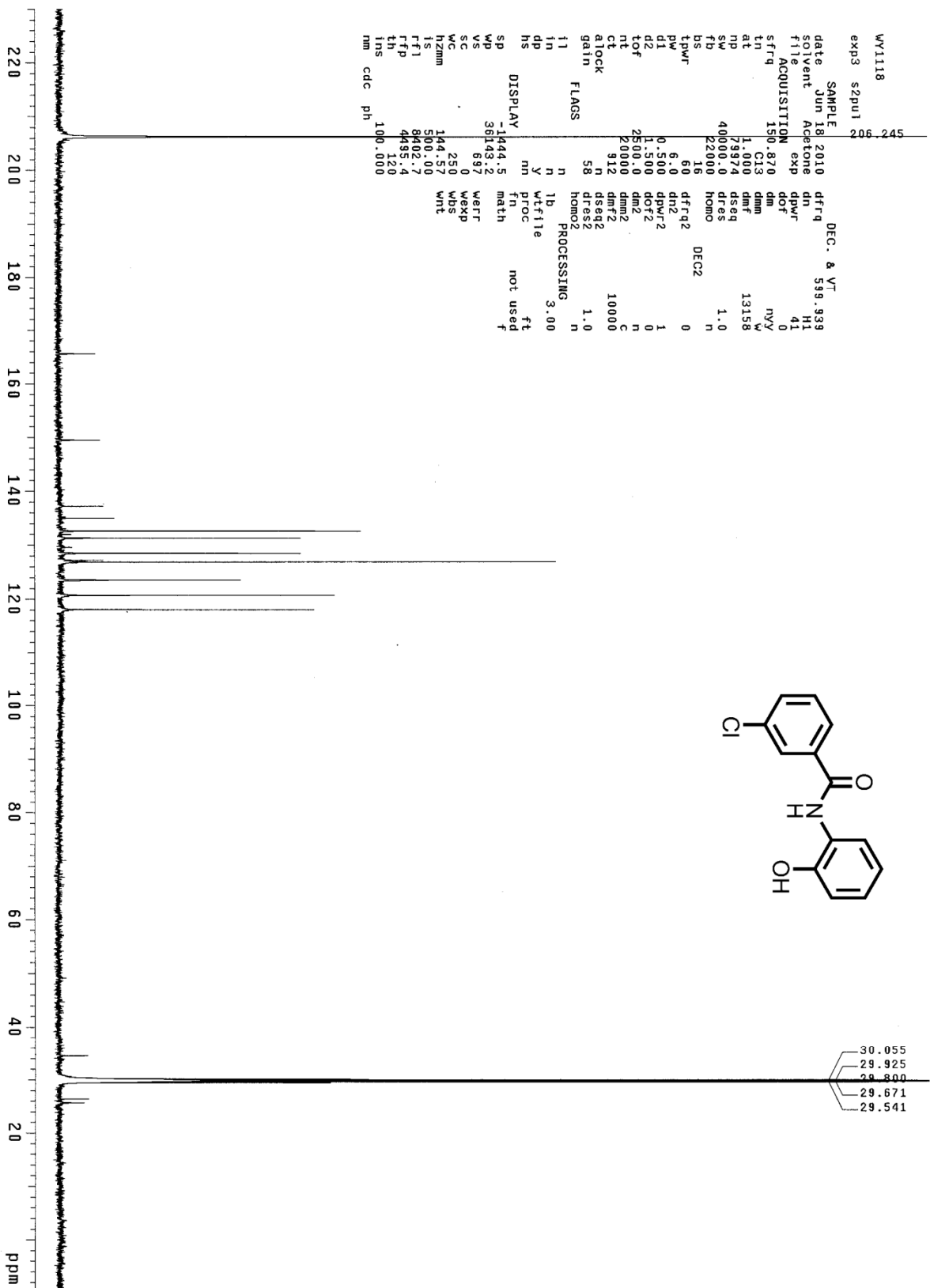
th 2.2

nm 100.0

cdc ph 50

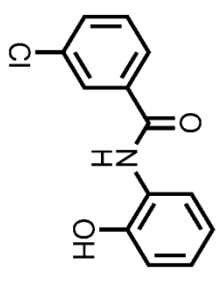
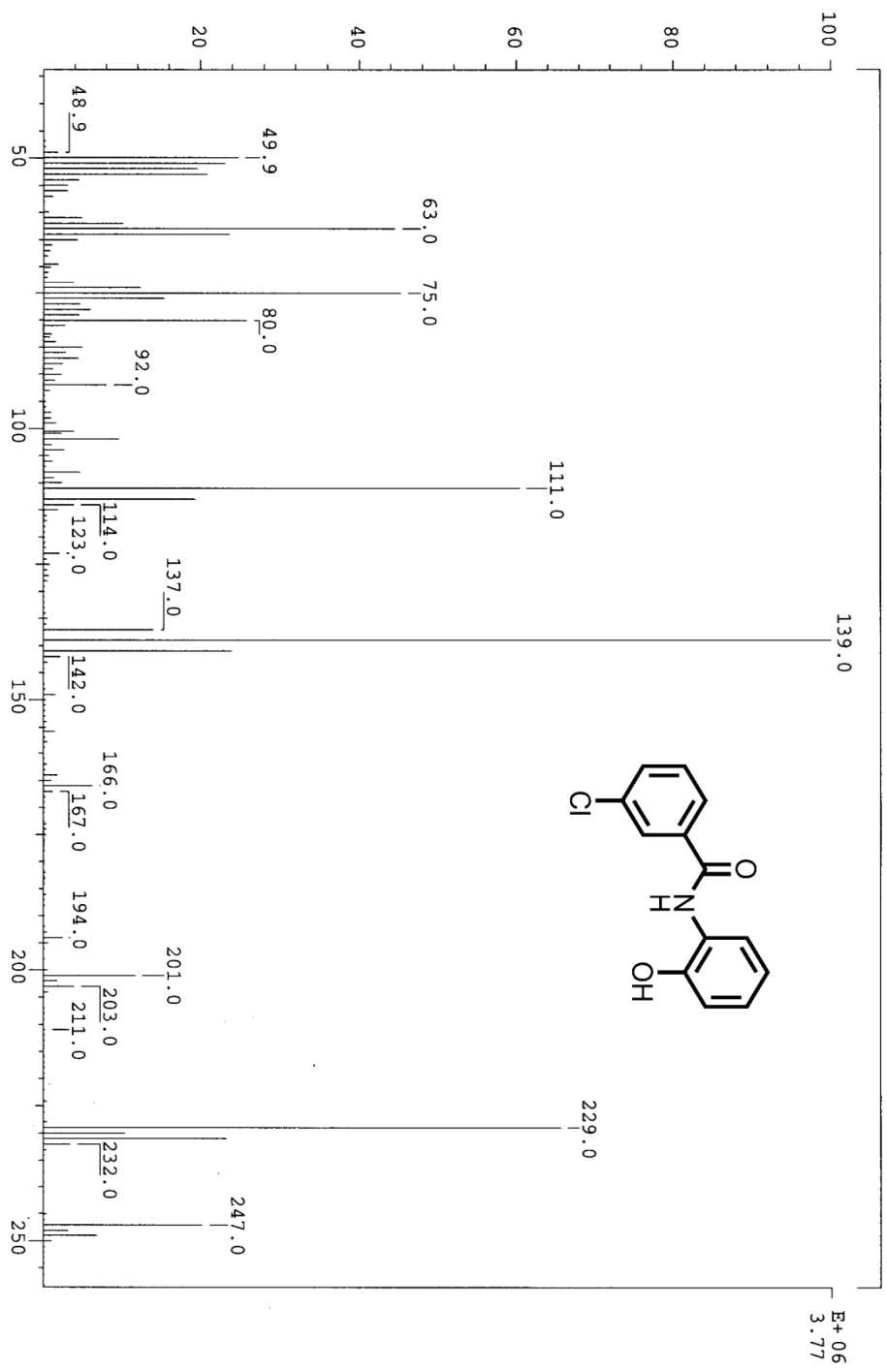


圖譜 52 3-chloro-N-(2-hydroxyphenyl)benzamide(WY1118)氫譜圖



圖譜 53 3-chloro-N-(2-hydroxyphenyl)benzamide(WY1118)碳譜圖

SPEC: lei0663  
 Samp: WY1118  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper: 10-Jun-10 REG : 05:01.9 #9  
 Base: 139.0 Inten : 3766230 Start : 08:59:23 698  
 Norm: 139.0 RIC : 31318743  
 Peak: 1000.00 mmu Inlet : 45 > 400  
 Data: +/74>89 #peaks: 242

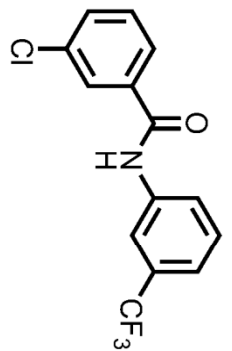
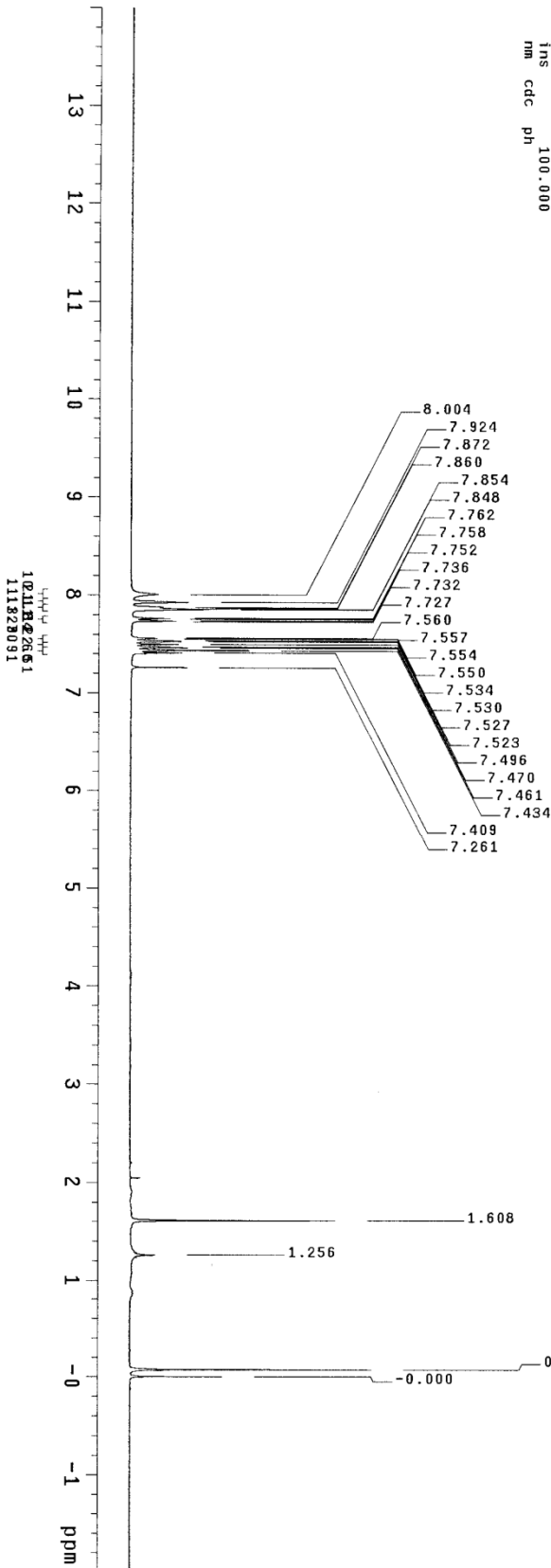


圖譜 54 3-chloro-N-(2-hydroxyphenyl)benzamide(WY1118)質譜圖

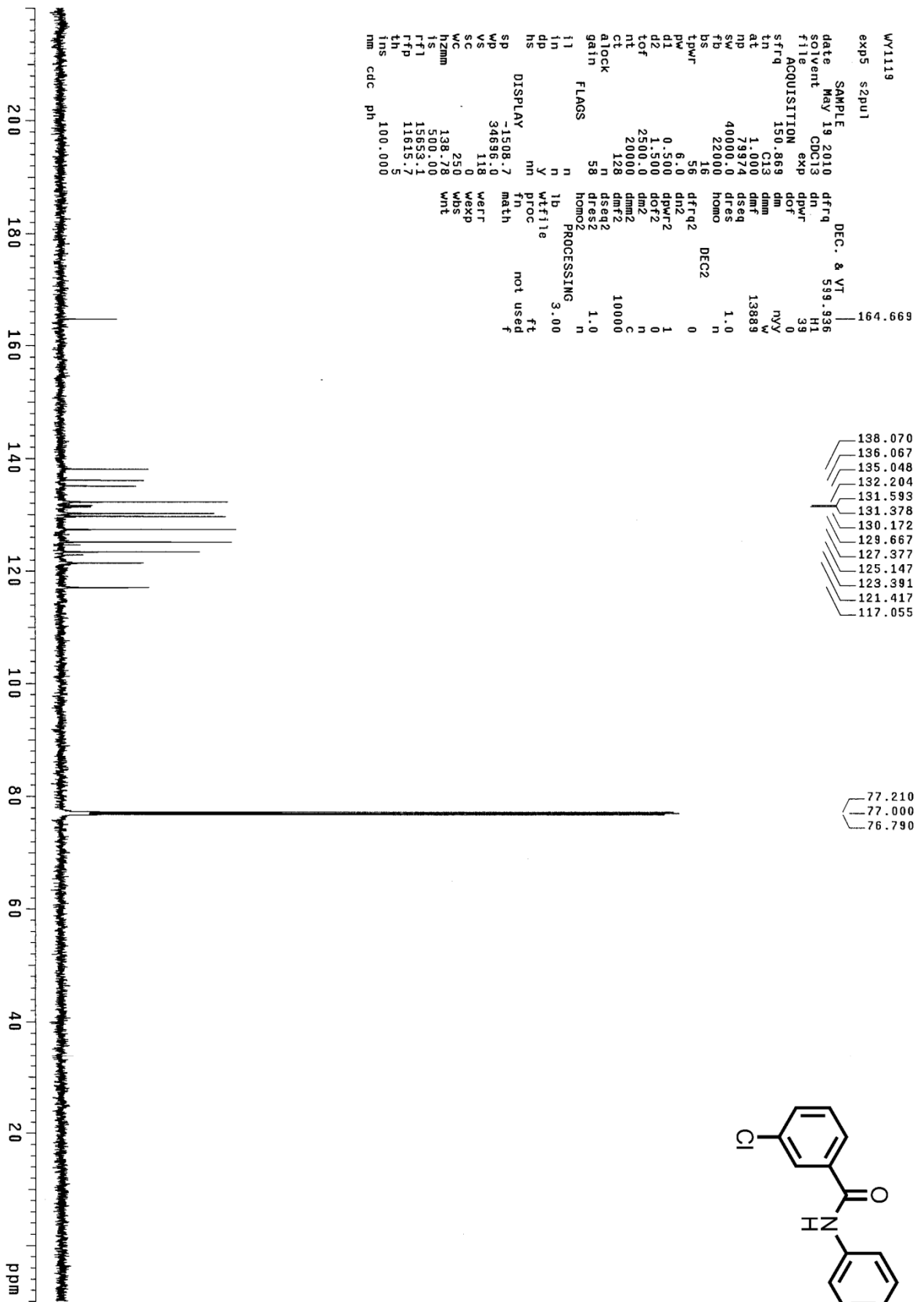
L0-61-1

exp2 std1h

```
SAMPLE 4 2010 DEC. & VT 300.065
date Mar CDC13 dfrq
solvent exp CDC13 dn HI 30
f1 ACQUISITION exp dpr 0
f2 ACQUISITION exp dpr 0
sfrq 300.066 dpr mmm
tr HI dnm
at 3.413 dmf c
nu 32758 dres 200
sp 4800.8 dres 1.0
fb 2600 HOMO n
bs 4 PROCESSING 0.10
tpwr 57 lb wffile
pw 6.2 wffile ft
ll proc 65536
lof 723.5 tn
nt 16 math
cl 16 werr
atlock not used wexp
gatin n wnt
ll n
in n
dp y
hs nm
DISPLAY -500.1
wp 4800.8
vs 37
wc 250
h2mm 19.20
ts 500.00
rfl 600.1
rfp 0
th 2
ins nm
cdc ph 100.000
```



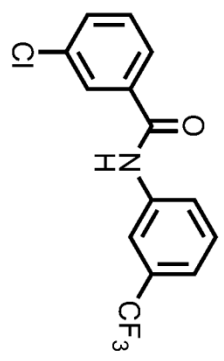
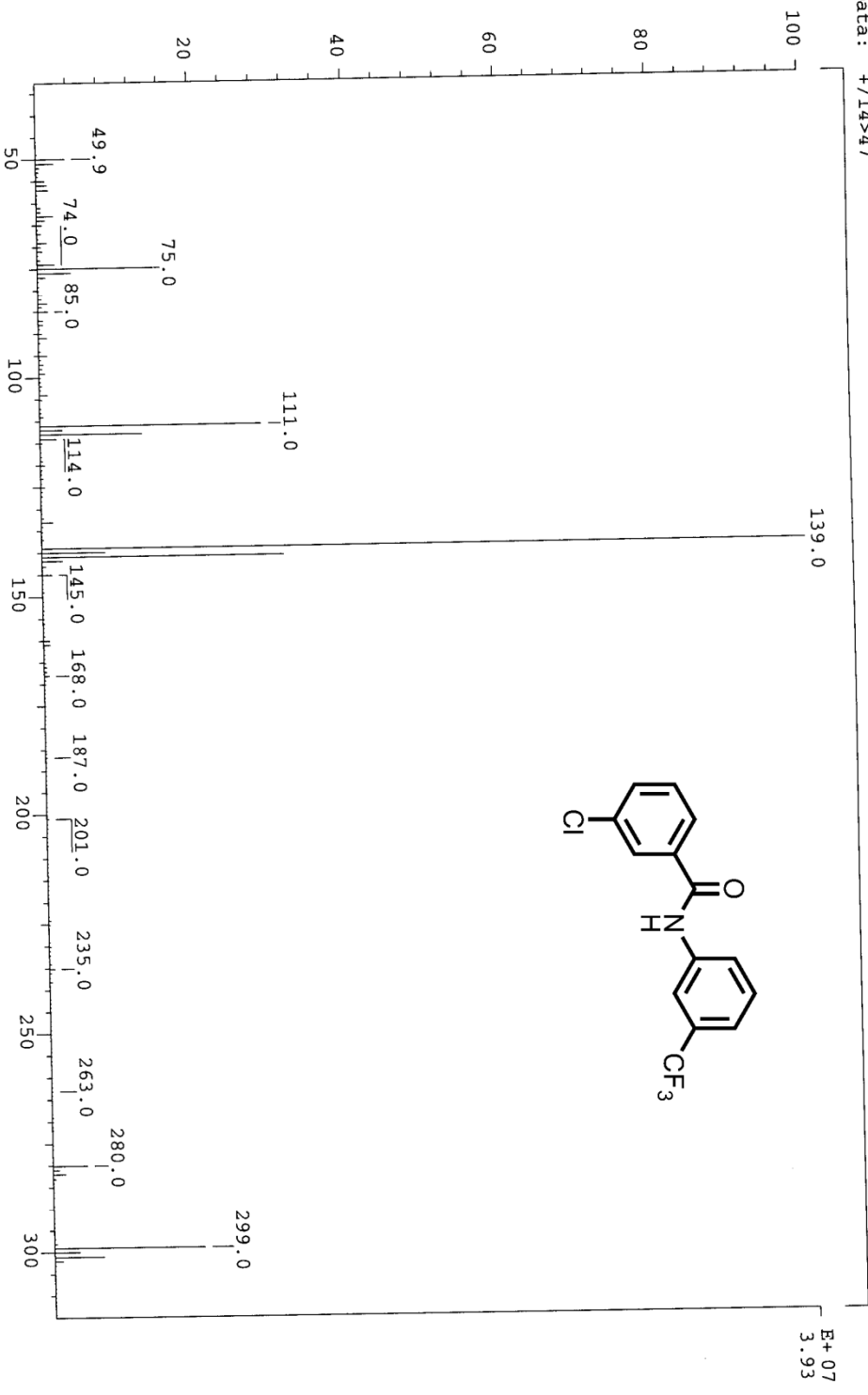
圖譜 55 3-chloro-N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)benzamide(WY1119)氫譜圖



圖譜 56 3-chloro-N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)benzamide(WY1119)碳譜圖

SPC: 1e19989  
 Samp: WY1119  
 Mode: EI +VE +IMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper: 139.0  
 Base: 139.0  
 Norm: 1000.00  
 Peak: +/14>47  
 Data:

24-Mar-10  
 REG : 01:17.6  
 Start : 12:06:07  
 #9  
 458  
 Inlet : 45 > 400  
 Masses :  
 #peaks: 364

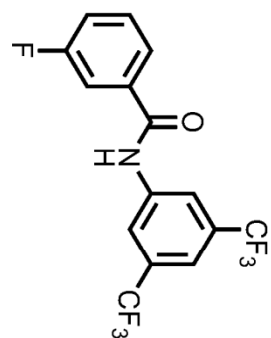
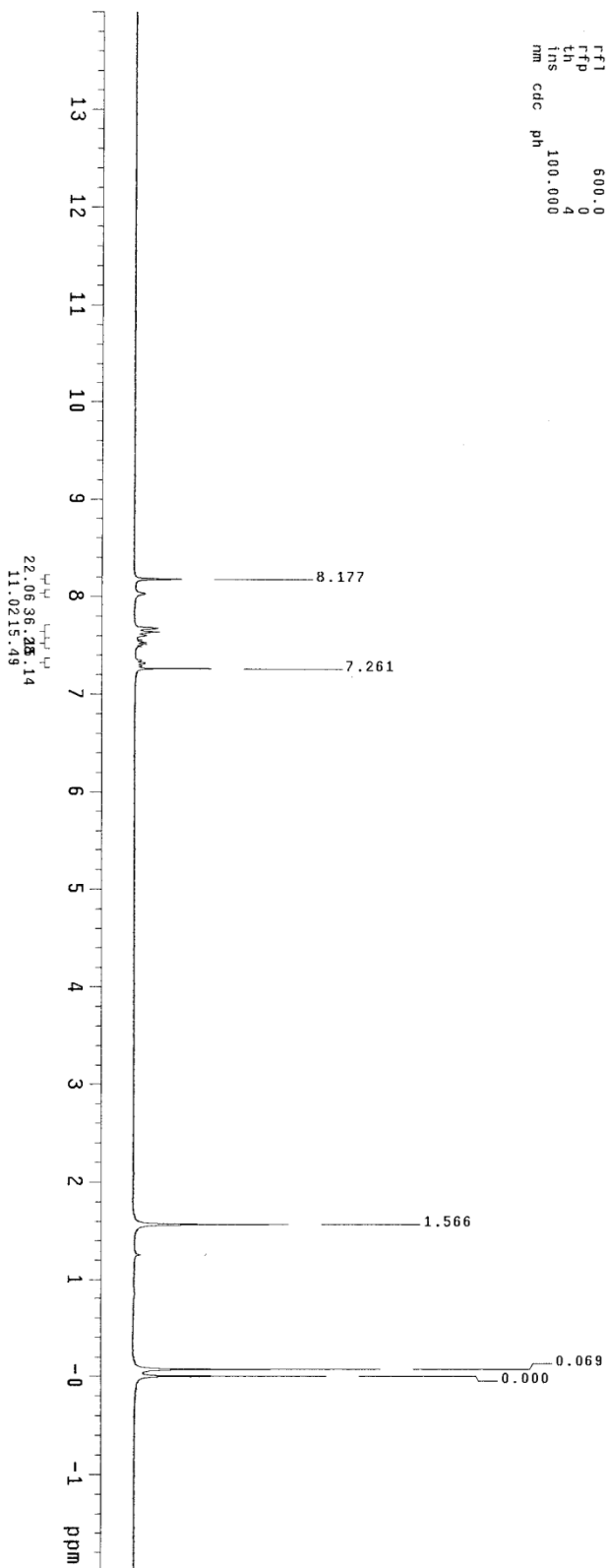


圖譜 57 3-chloro-N-(3-(trifluoromethyl)phenyl)benzamide(WY1119)質譜圖

LO-62-1

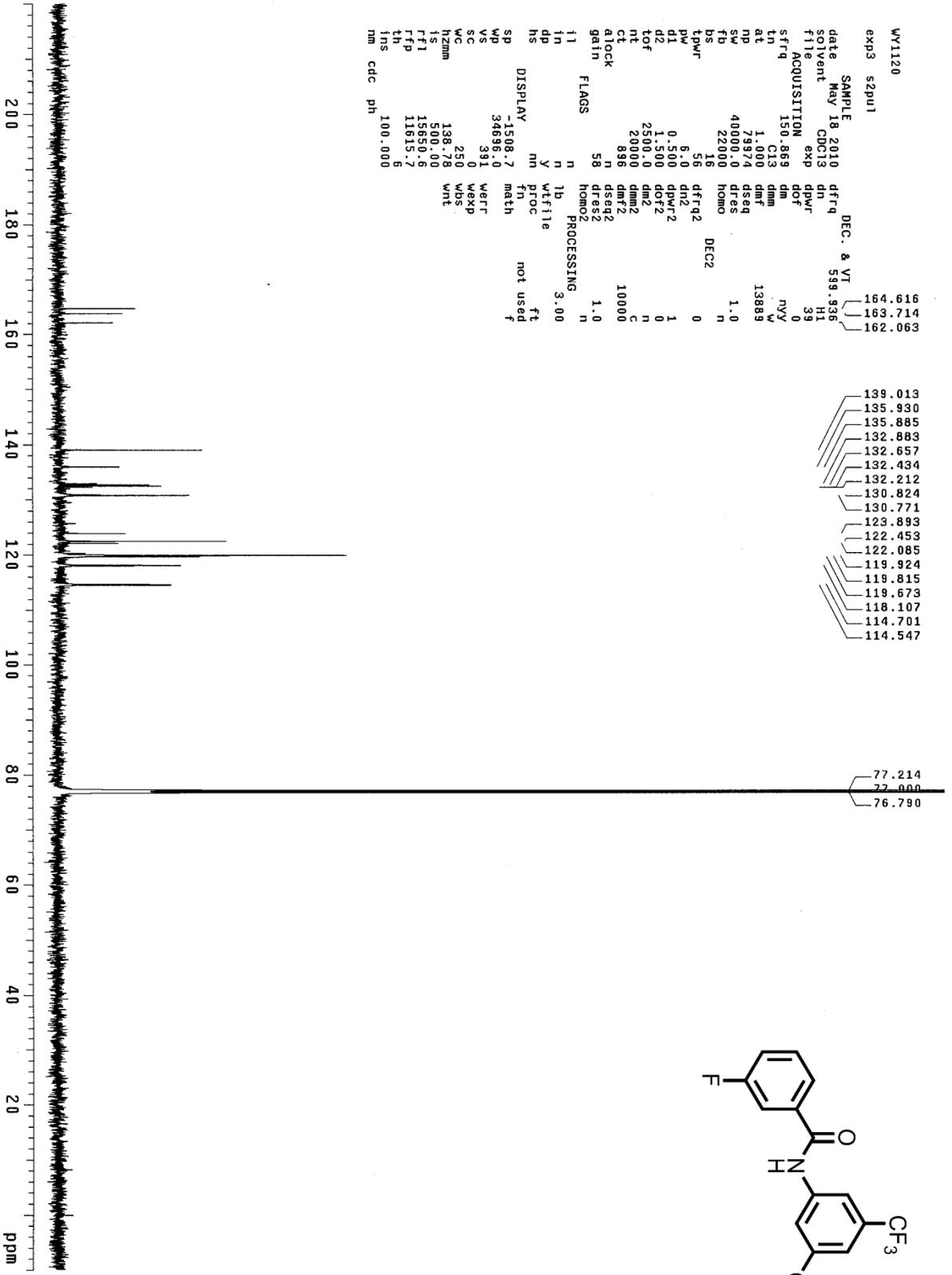
exp2 std1h

```
SAMPLE      DEC. & VT
date Mar 11 2010  dfrq 300.065
solvent H2O      dh    H1
file GDC13      dpr  30
ACQUISITION  exp  dof   0
sfrq 300.066   dm
in    H1       dmm
at    3.413    dmf
np    32768    dseq
sw    4800.8   dres
fb    2600     homo
bs    4        PROCESSING
tpwr  57       1b
pw    6.2     wffile 0.10
dl    0       proc   ft
tof   723.5   fn    65536
nt    40      math
ct    40
atlock n
gain  not used
flags n
l1    n
in    y
dp    y
hs    nn
DISPLAY
sp    -500.0
wp    4800.8
vs    38
sc    0
wc    250
h2mm  19.20
ts    500.00
rf1   500.00
rfp   0
lh    0
ins   100.000
nm    cdc
ph
```

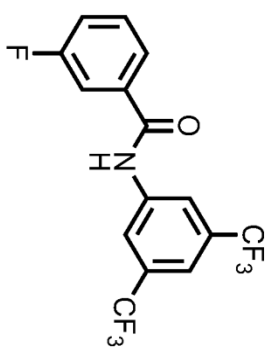
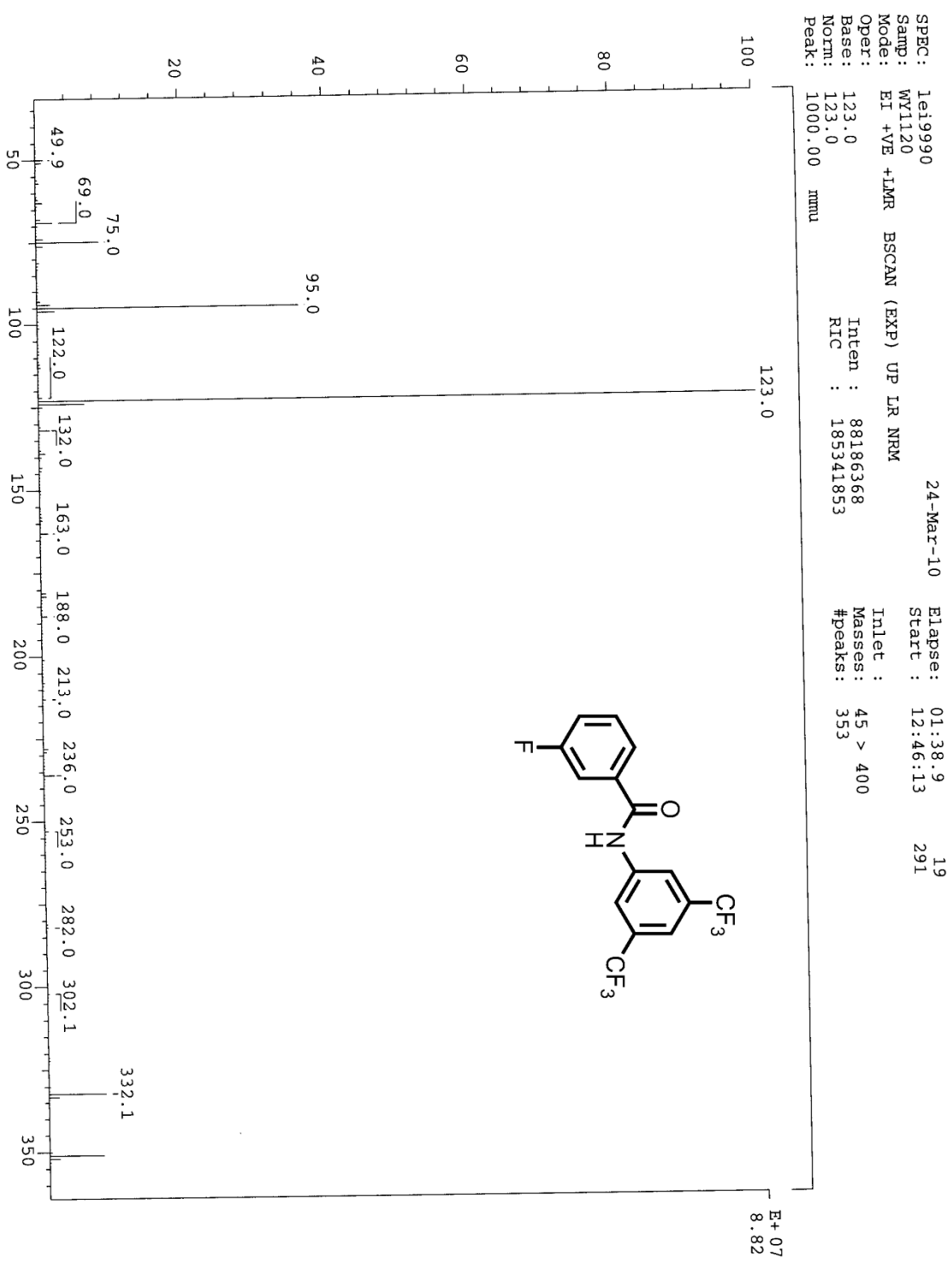


圖譜 58 *N*-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-fluorobenzamide(WY1120) 氫譜圖

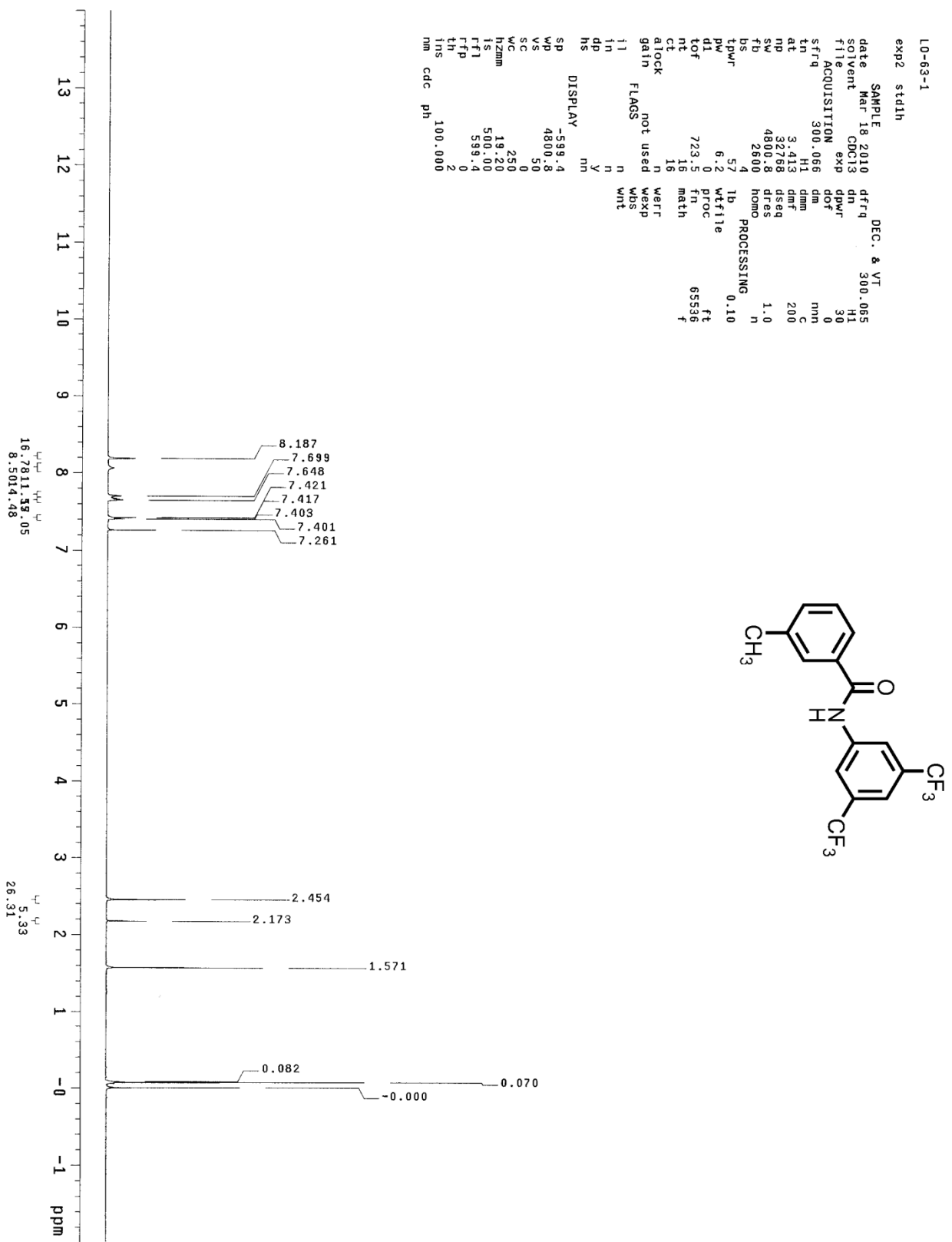




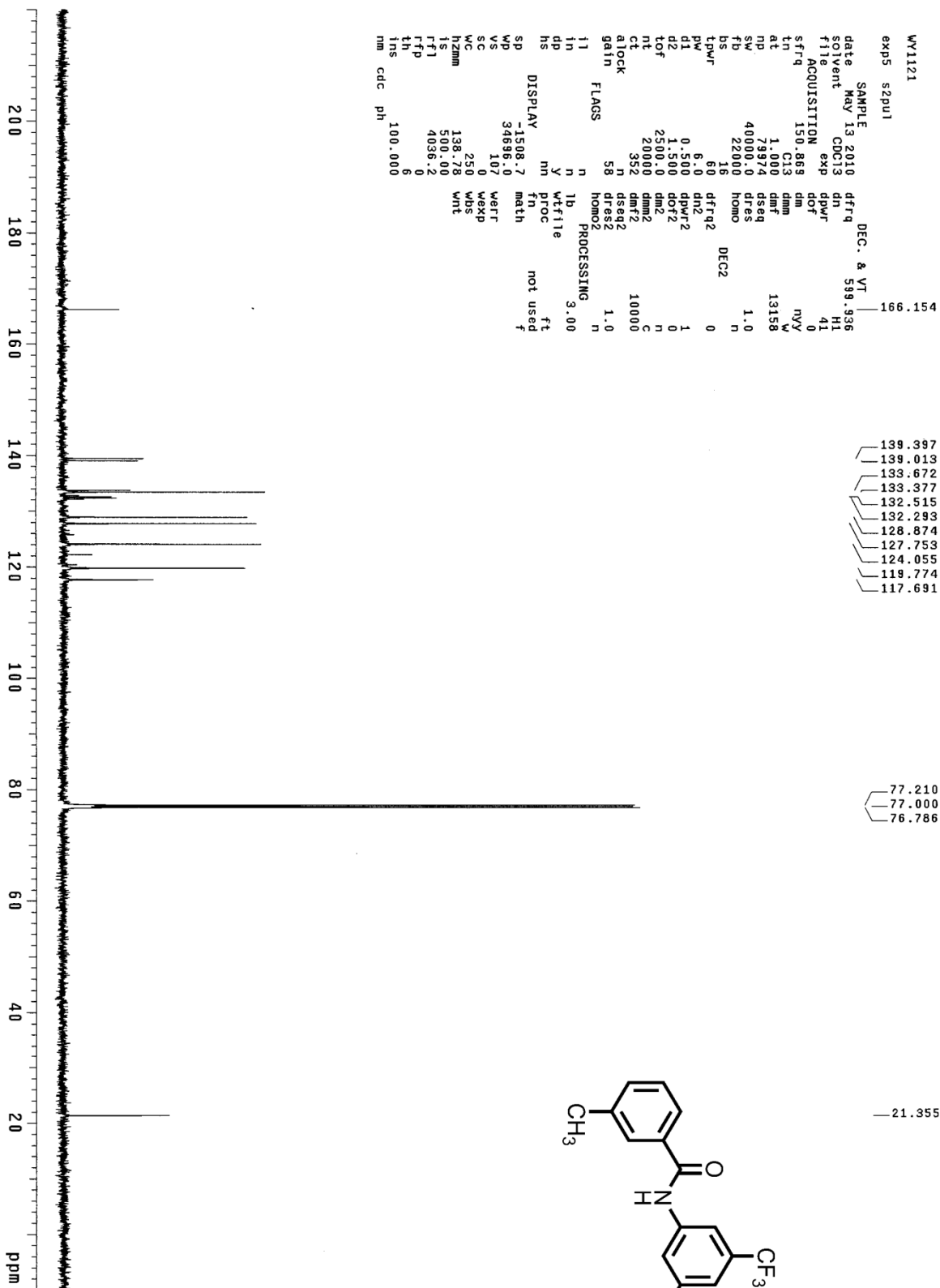
圖譜 59 N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-fluorobenzamide(WY1120)碳譜圖



圖譜 60 N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-fluorobenzamide(WY1120)質譜圖



圖譜 61 N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-methylbenzamide(WY1121) 氫譜圖

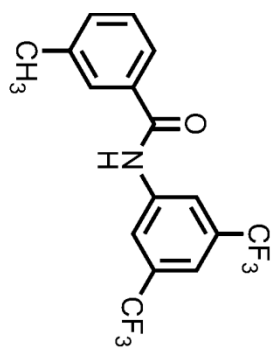
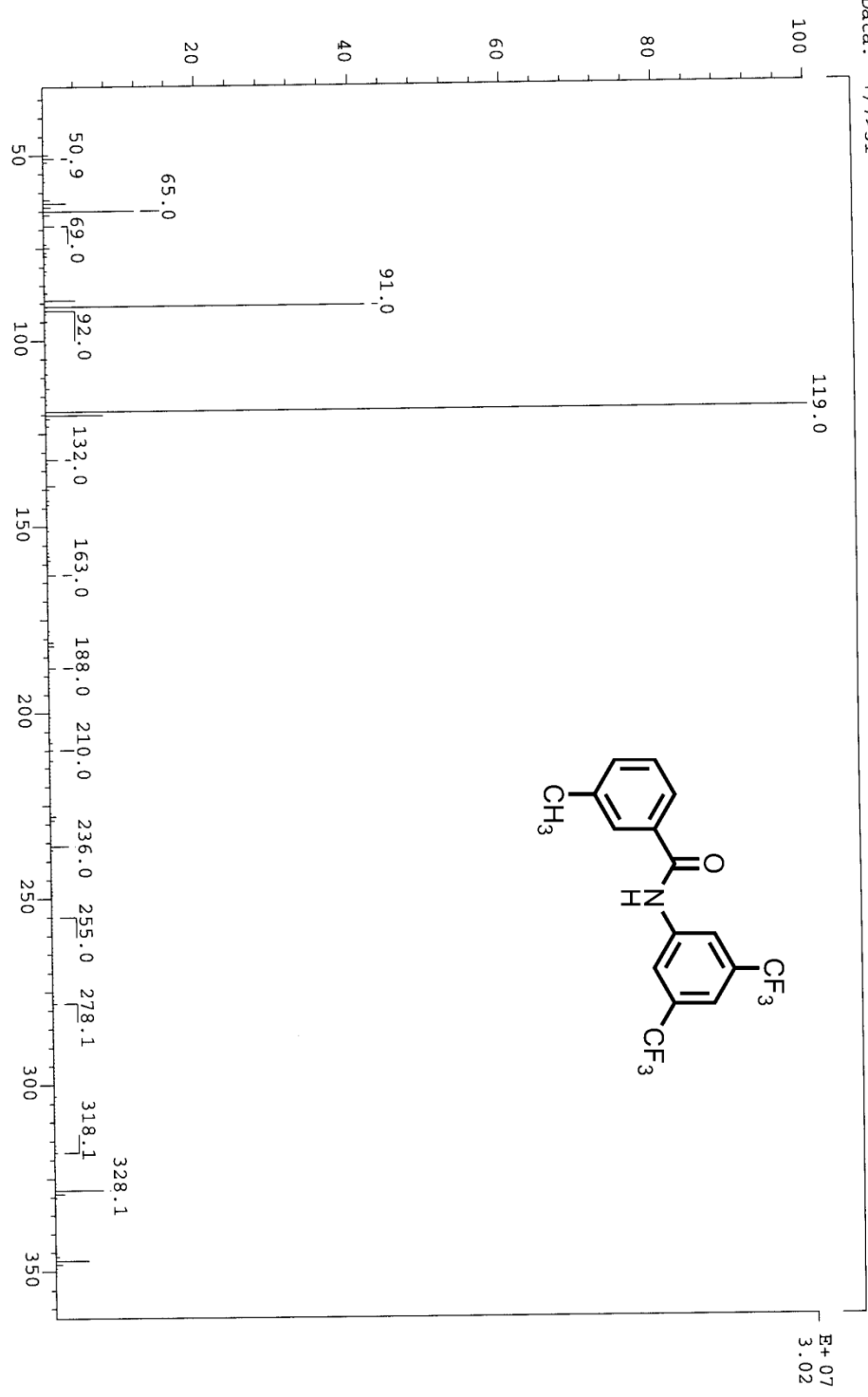


圖譜 62 N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-methylbenzamide(WY1121)碳譜圖

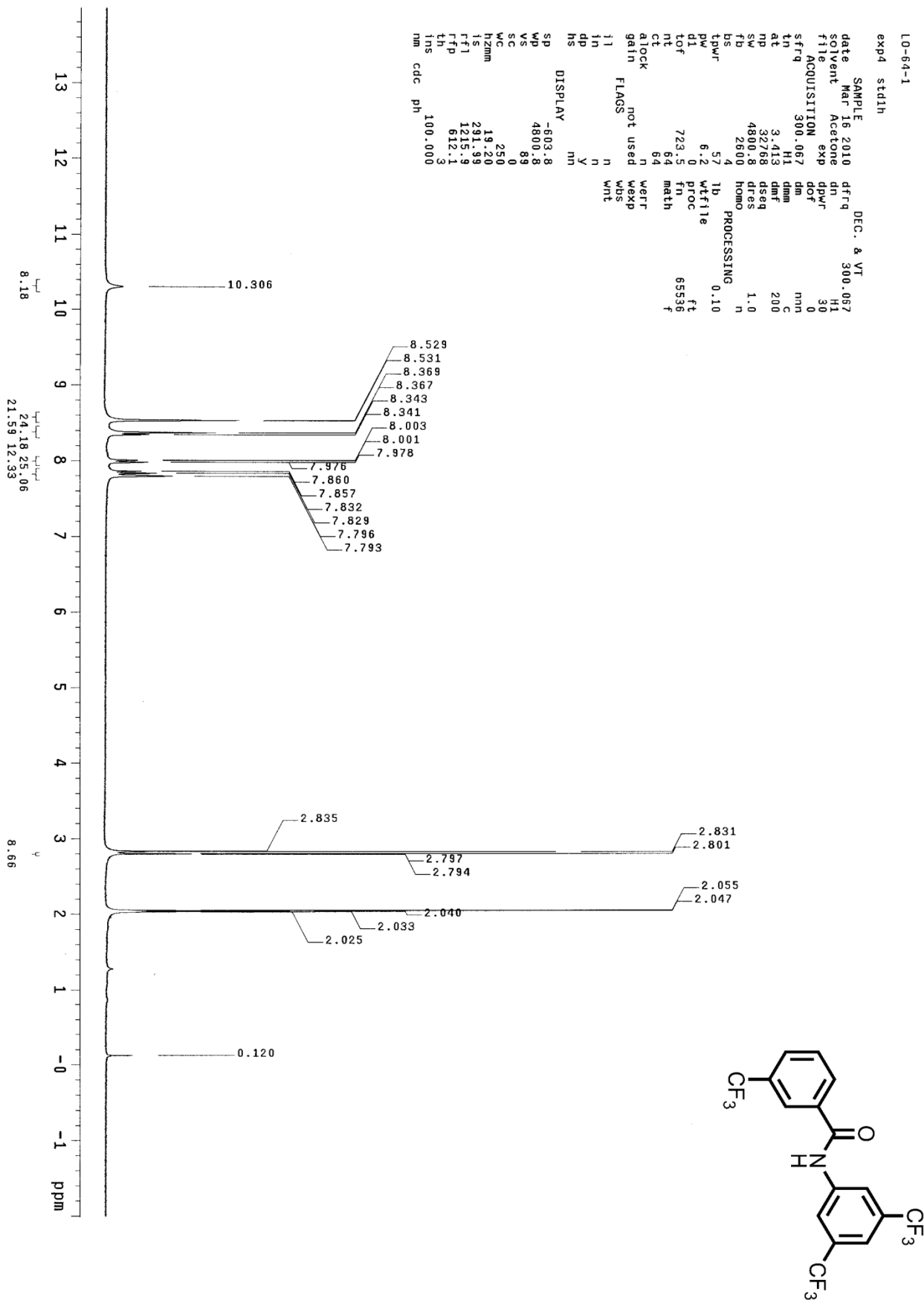
SPC: 1e19991  
 Samp: WY1121  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper: 119.0  
 Base: 119.0  
 Norm: 1000.00  
 Peak: +/7>51  
 Data:

24-Mar-10  
 REG : 00:41.9  
 Start : 14:17:48  
 #9  
 Inlet :  
 Masses : 45 > 400  
 #peaks : 283

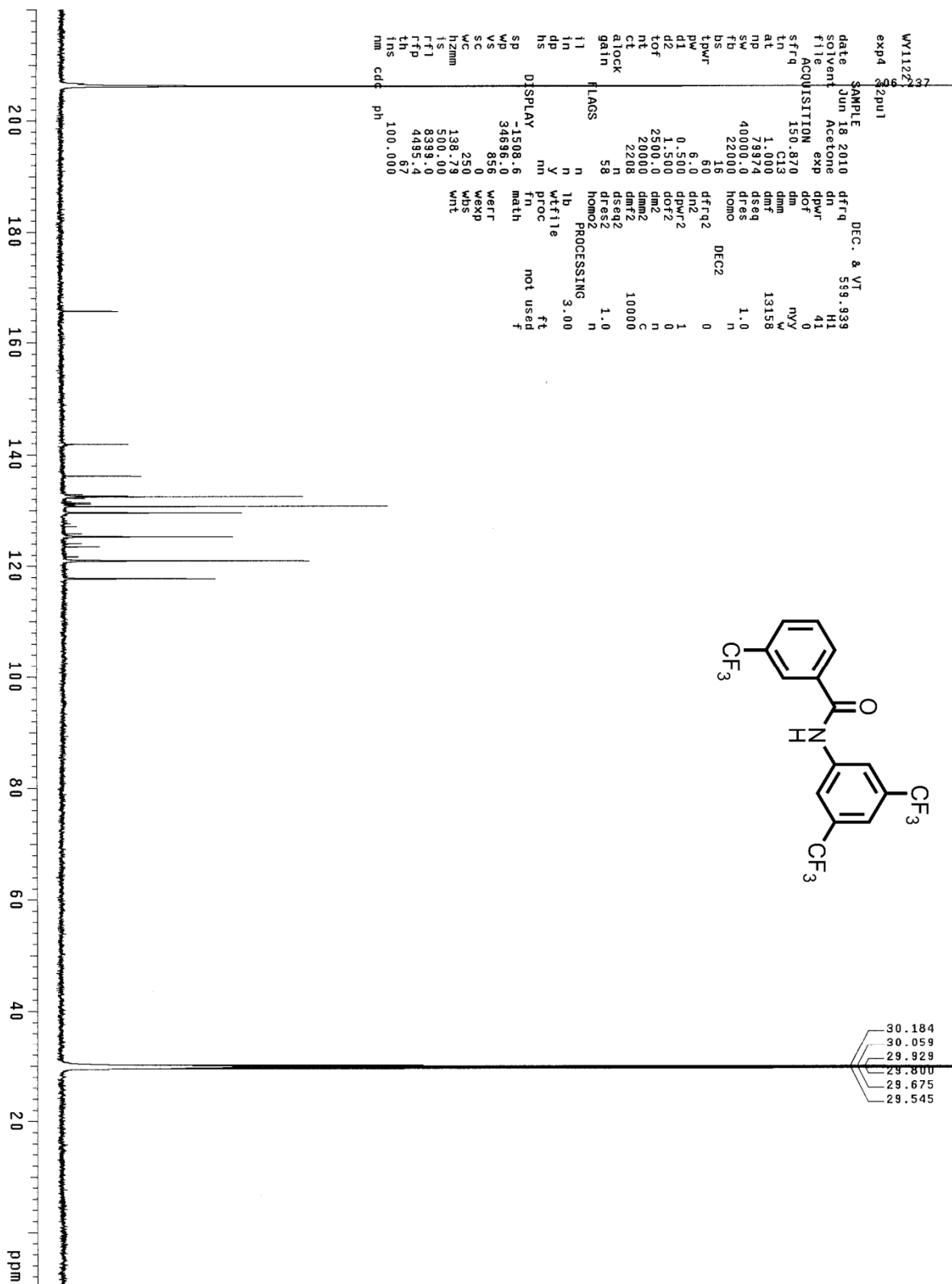
Inten : 30173354  
 RIC : 66748883



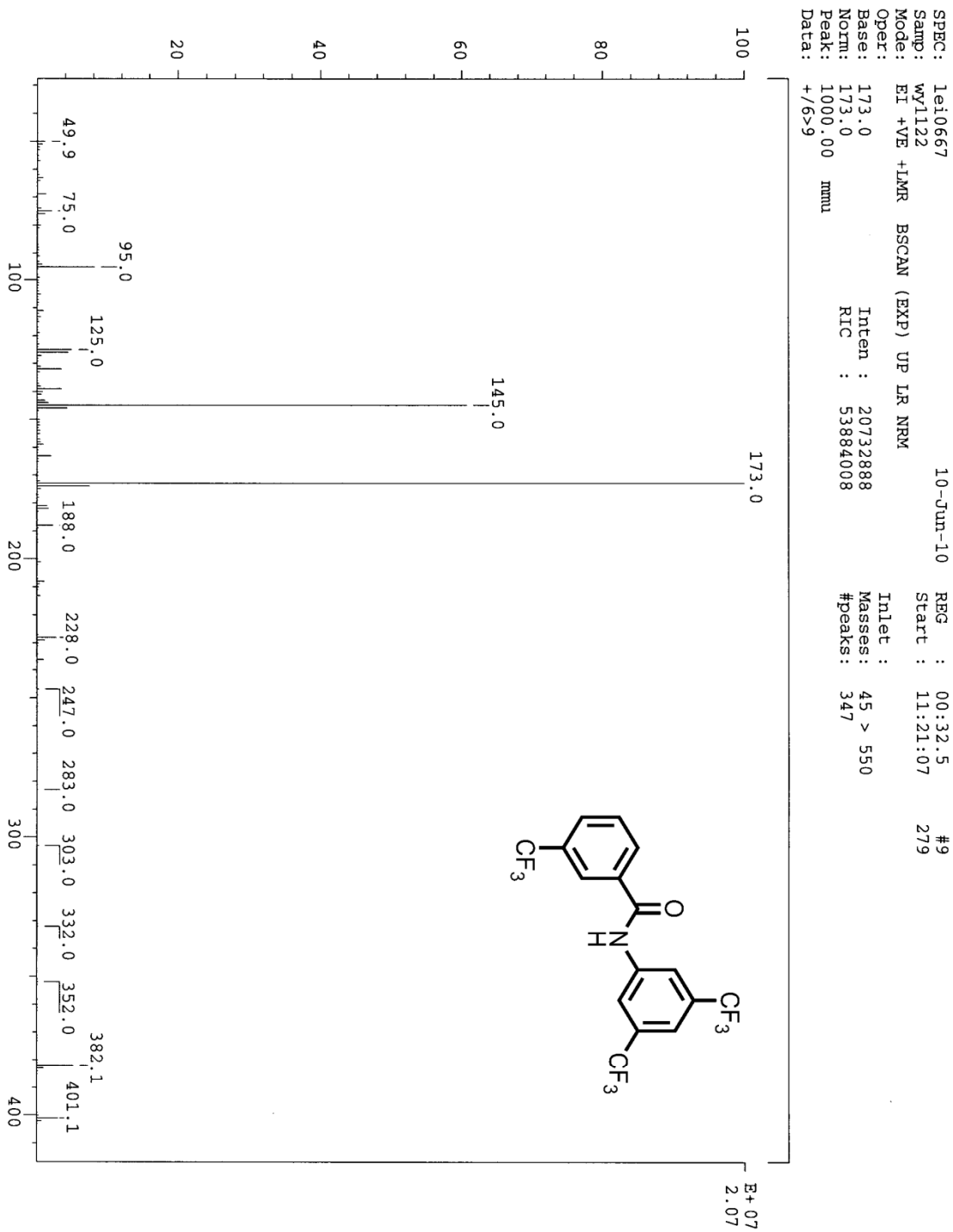
圖譜 63 N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-methylbenzamide(WY1121)質譜圖



圖譜 64 N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide(WY1122)氫譜圖



圖譜 65 N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide(WY1122)碳譜圖



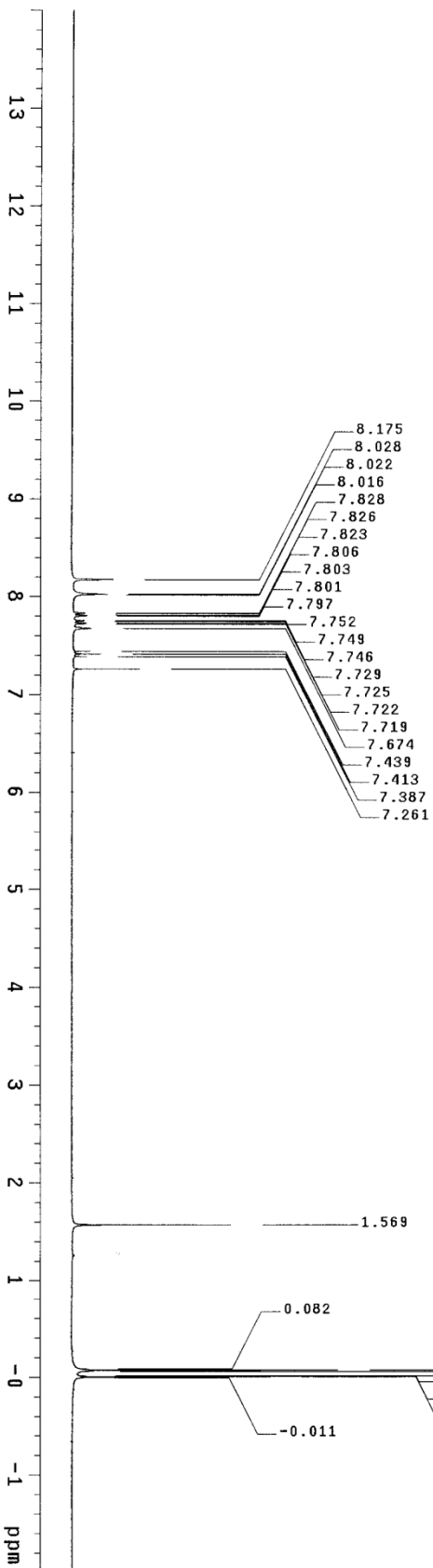
圖譜 66 N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(trifluoromethyl)benzamide(WY1122)質譜圖



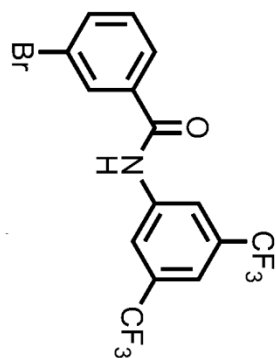
L0-65-1

exp3 sid1h

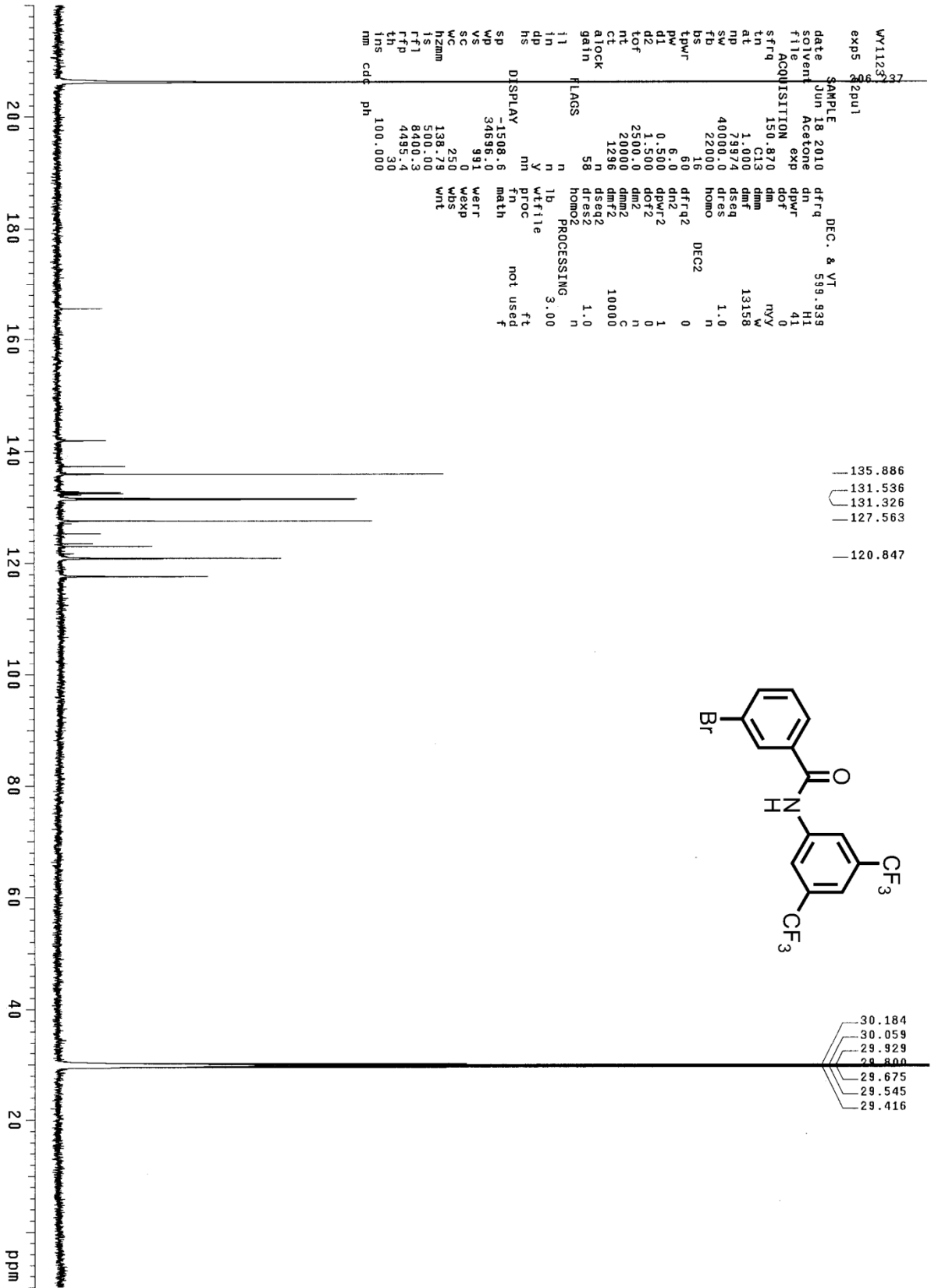
SAMPLE Mar 16 2010 DEC. & VI 300.065  
 solvent Mar 16 2010 CDC13 H1  
 file exp dpwr dn 30  
 ACQUISITION exp dof 0  
 sfrq 300.066 dm mm  
 tn H1 dmm c  
 at 3.413 dmf C  
 np 32768 dseg 200  
 sw 4800.8 dres 1.0  
 fb 2600 homo n  
 bs 4  
 tpwr 57 1b PROCESSING 0.10  
 pw 6.2 wifile ft  
 dl 0 proc fn 65536  
 tof 723.5 math f  
 nt 64  
 ct 64  
 atlock n warr  
 gain 10 wexp  
 flags n wbs  
 i1 n wnt  
 in n  
 dp y  
 hs DISPLAY nm  
 SP -599.4  
 VP 4800.8  
 VE 42  
 VC 0  
 SC 250  
 Hz/mm 19.20  
 is 500.60  
 rf1 599.4  
 rfp 0  
 th 2  
 ins 100.000  
 nm cdc ph



22.26345981  
 23.28421.64



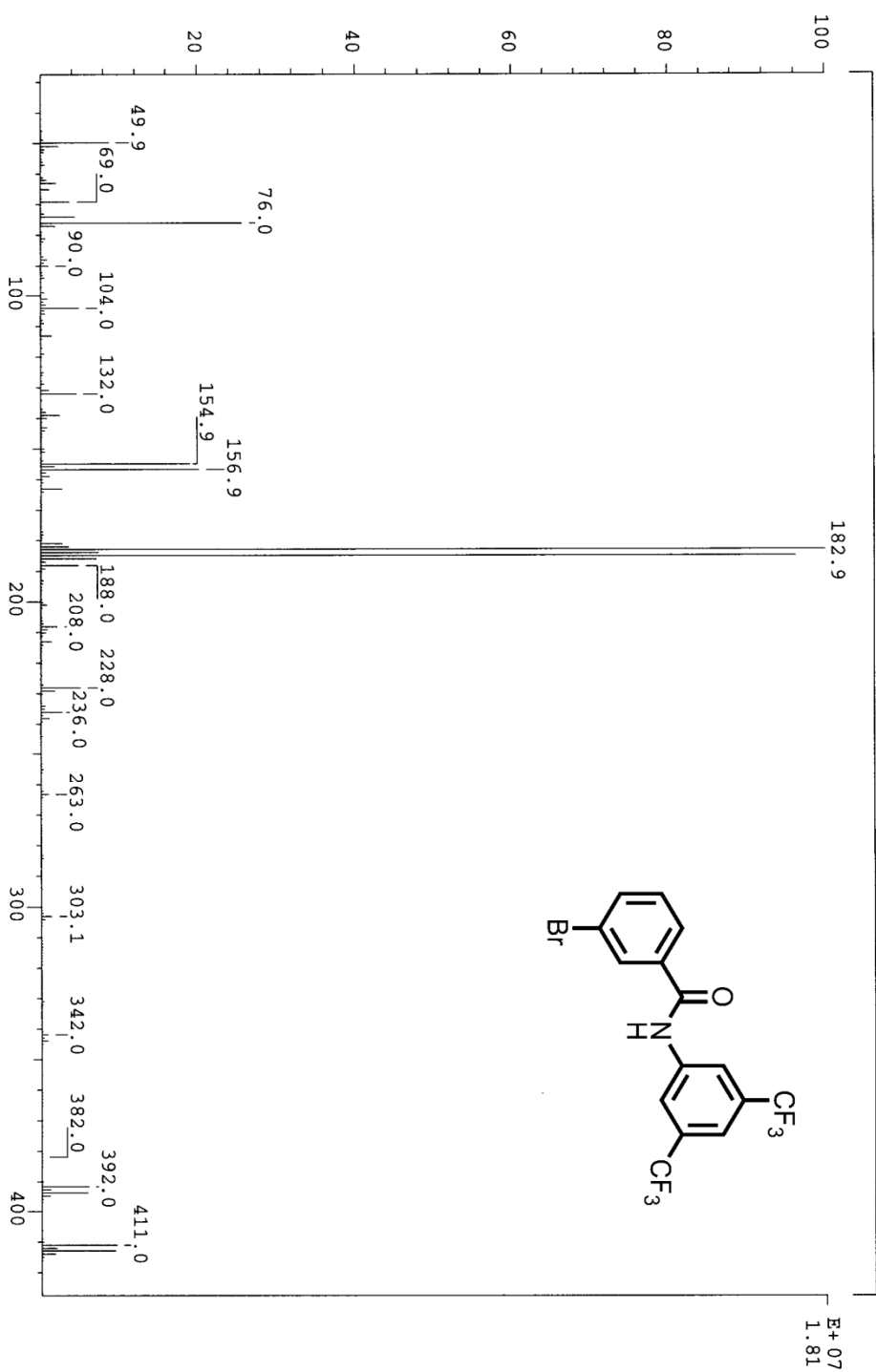
圖譜 67 N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-bromobenzamide(WY1123)氫譜圖



圖譜 68 N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-bromobenzamide(WY1123)碳譜圖

SPEC: le10672  
 Samp: WY1123  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper:  
 Base: 182.9  
 Norm: 182.9  
 Peak: 1000.00 mmu  
 Data: +/7>10

10-Jun-10  
 REG : 00:39.5 #9  
 Start : 13:05:39 41  
 Inlet :  
 Masses: 45 > 550  
 #peaks: 449



圖譜 69 *N*-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-bromobenzamide(WY1123)質譜圖

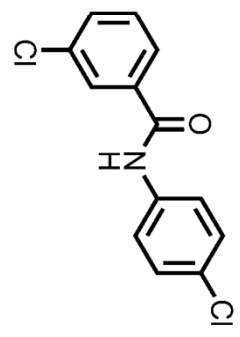
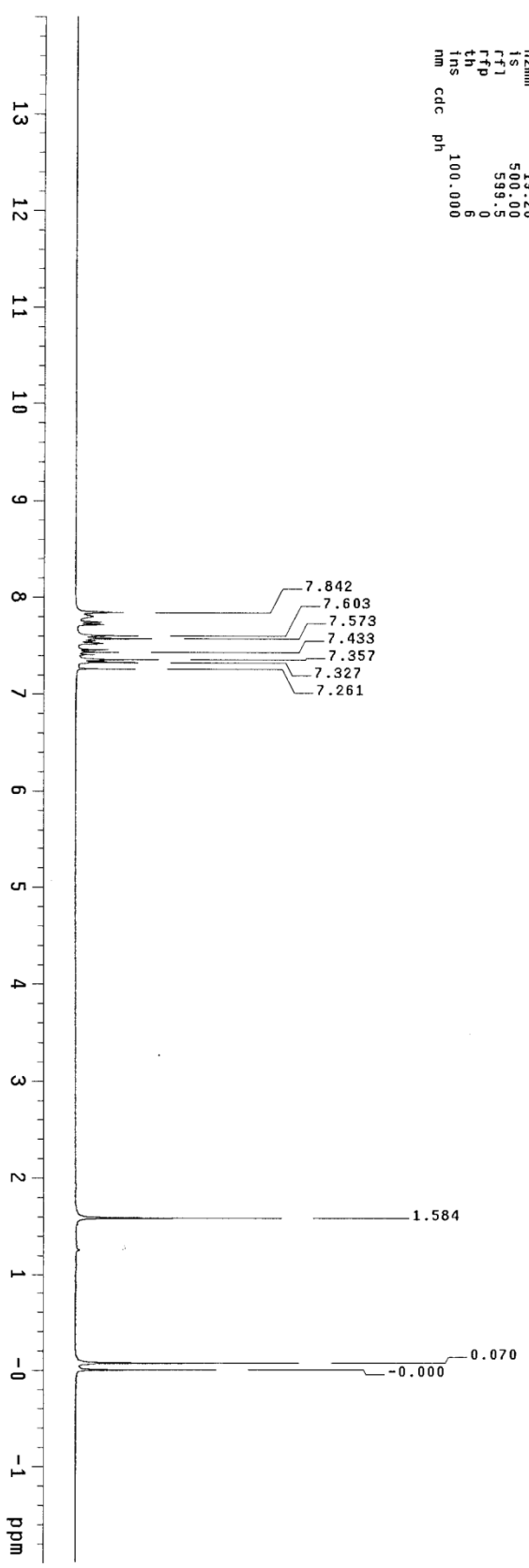
L0-66-1

expl stdih

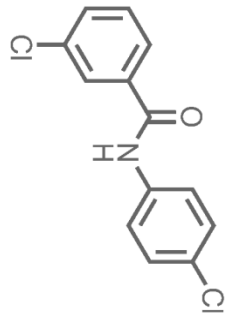
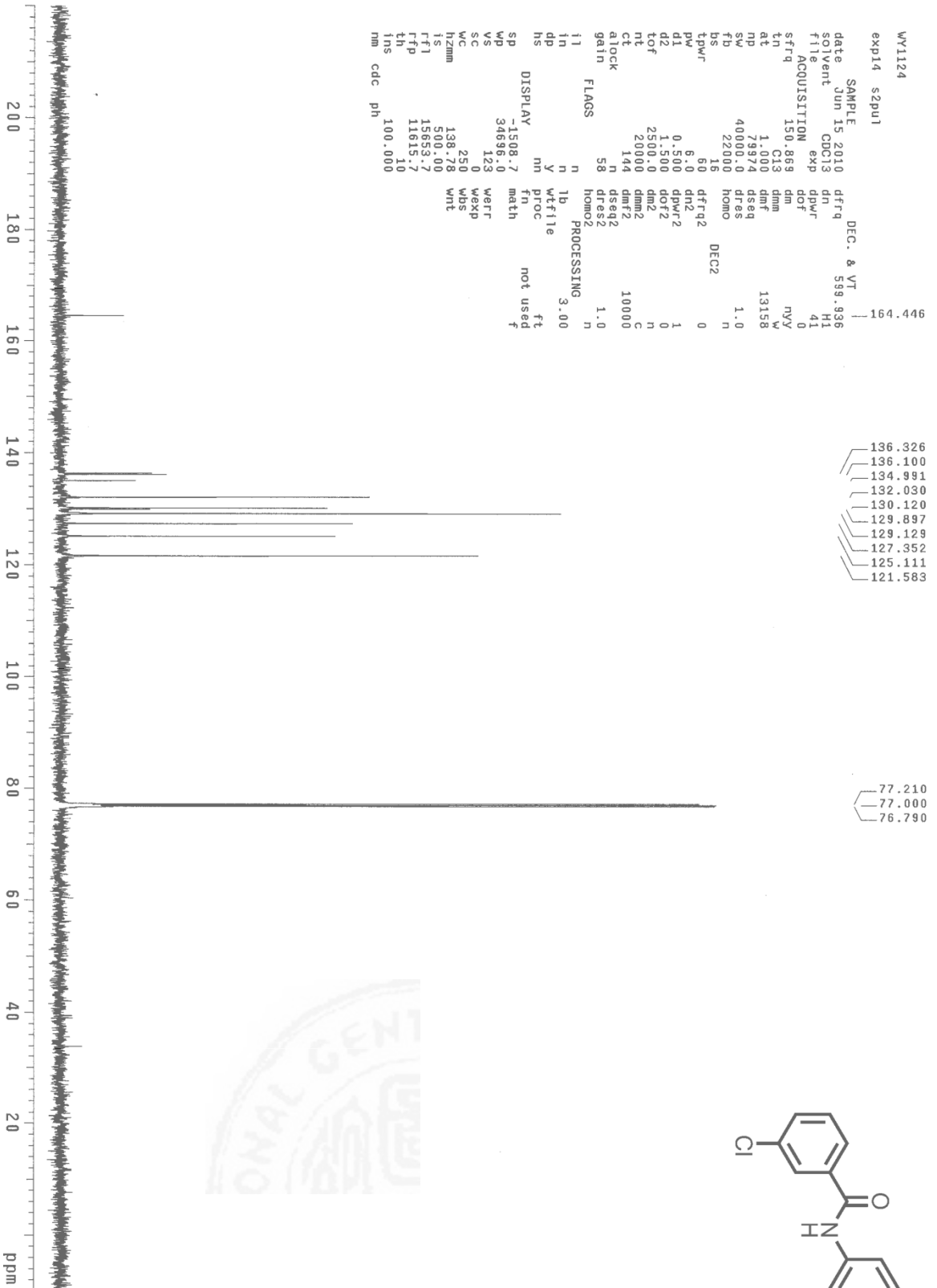
```

SAMPLE      8 2010      DEC. & VT      300.065
date        CDC13      dn              H1
solvent     /export/home/~      dpwr     30
file        vnmr1/vnmrSYS/data~   dof      0
           /VMS/10-66-1.fid       dm       mmn
ACQUISITION dmm              c
           300.066                dmf      200
sfrq        HI              dseq
ln          3.413            homo
at          32768            dres
np          4800.8           PROCESsing 0.10
sw          2600             lb
fb          4              wffile
bs          57              ft
lpwr        6.2             fn
pw          0               math
dl          723.5           werr
tof         40              wexp
nt          40              wbs
ct          n               wnt
alock       not used
gain        not used
flags       n
i1          n
i2          y
dp          y
hs          nm
DISPLAY    -589.5
SB         4800.5
WP         35
VS         35
SC         250
WC         18.20
I2ZMM     500.00
IS         393.3
FFI       0
FFP       0
th        100.000
rms       0
fm        cdc  ph

```



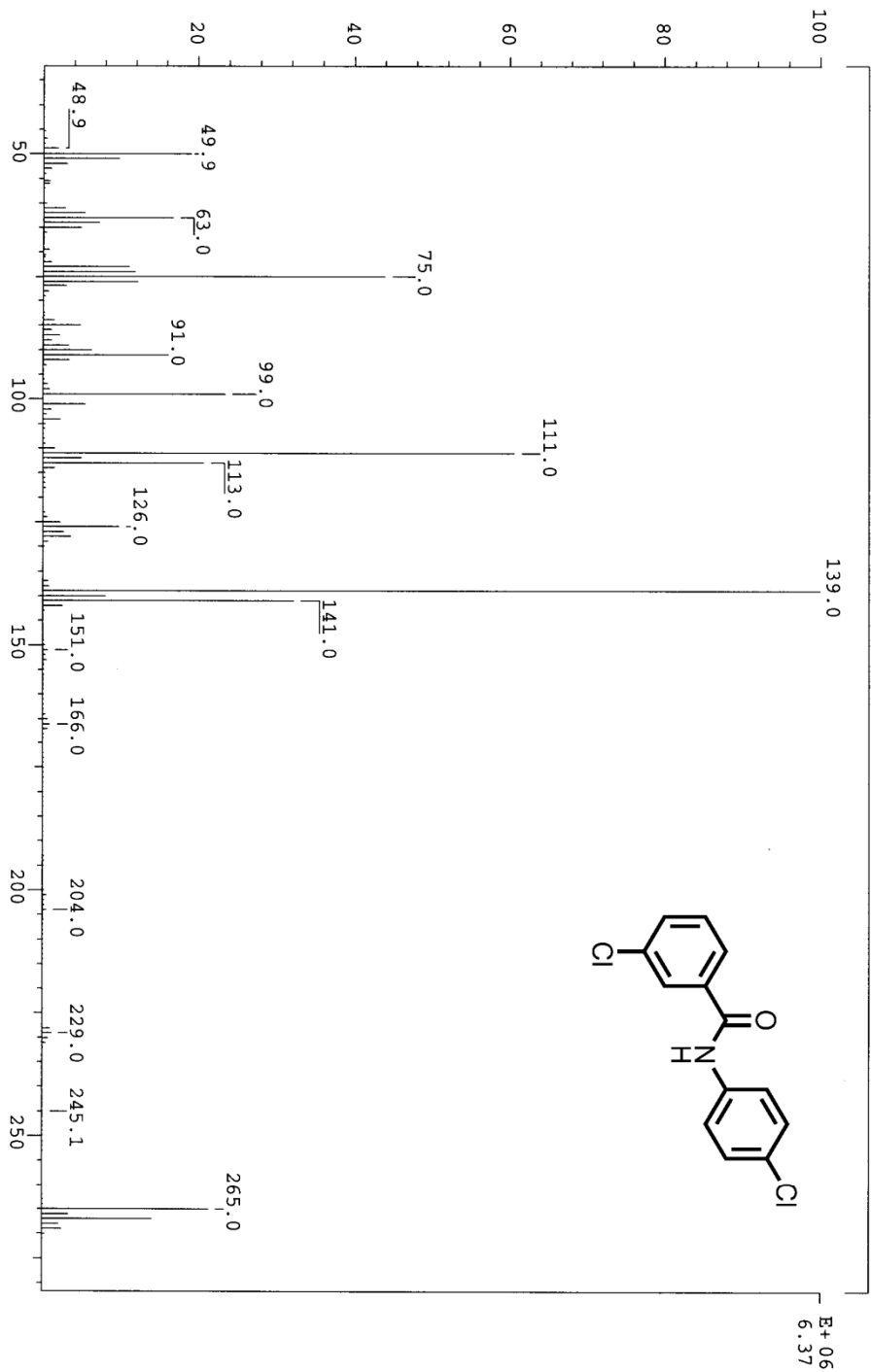
圖譜 70 3-chloro-N-(4-chlorophenyl)benzamide(WY1124)氫譜圖



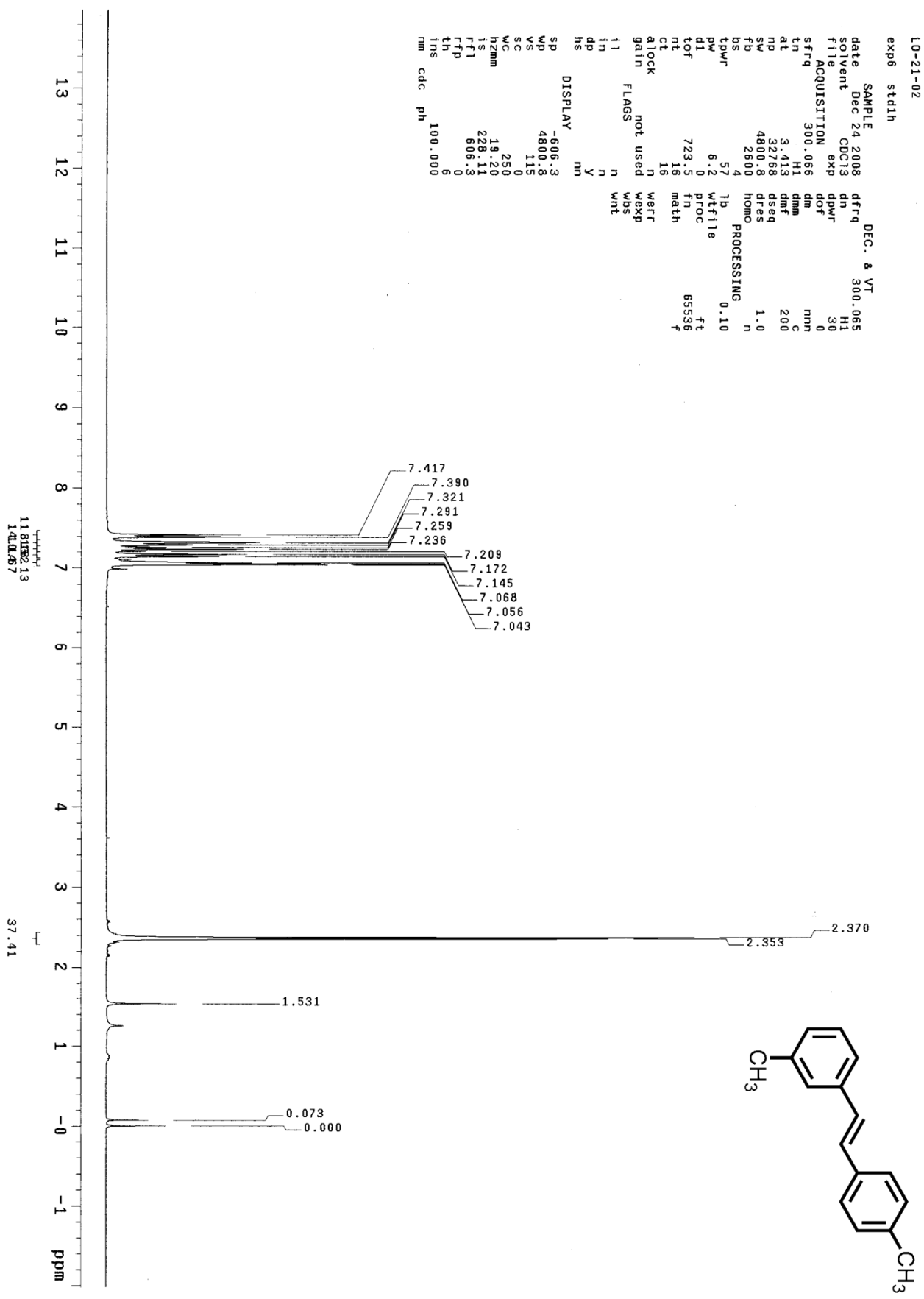
圖譜 71 3-chloro-N-(4-chlorophenyl)benzamide(WY1124)碳譜圖

SPEC: 1e10674  
 Samp: WY1124  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper: 139.0  
 Base: 139.0  
 Norm: 139.0  
 Peak: 1000.00  
 Data: +/76>87

10-Jun-10  
 REG : 05:52.2  
 Start : 13:27:39  
 #9  
 Inlet :  
 Masses: 45 > 550  
 #peaks: 263



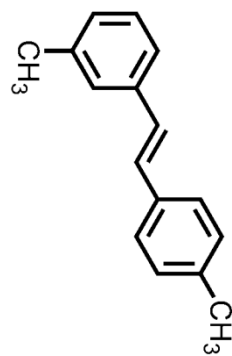
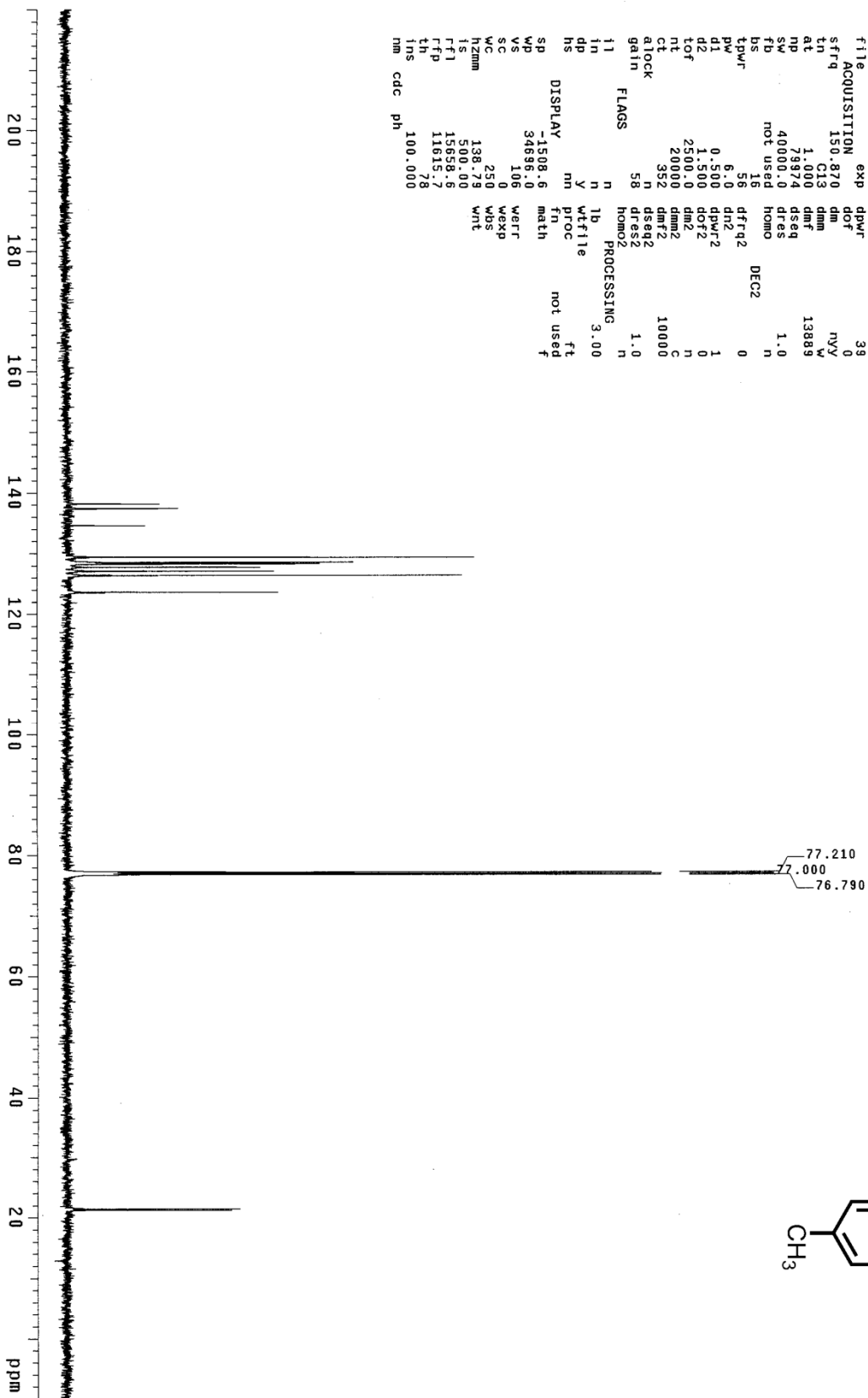
圖譜 72 3-chloro-N-(4-chlorophenyl)benzamide(WY1124)質譜圖



圖譜 73 (E)-1-methyl-3-(4-methylstyryl)benzene(WY1201)氫譜圖

WY1201  
exp4 s2pu1

SAMPLE DEC. & VI  
date Dec 18 2009 dfrq 599.938  
solvent CDCl3 dn H1  
file exp dpwr 39  
ACQUISITION dm dof 0  
sfrq 150.870 dm nyy  
ln C13 dmm w  
at 1.000 dmf 13889  
np 7974 dseq  
sw 40000.0 dres 1.0  
fb not used homo n  
bs 16 dfrq2 DEC2  
tpwr 56 dn2 0  
pw 6.0 dpwr2  
d1 0.500 dpwr2 1  
d2 1.500 dof2 0  
lof 2500.0 dm2 n  
nt 20000 dmm2 c  
ct 352 dmf2 10000  
atlock n dseq2  
gain 58 dres2 1.0  
homo2  
PROCESSING 3.00  
11 n lb  
in y wfile  
dp mn proc  
hs fn math not used  
ft  
DISPLAY -1508.6  
sp 34896.0 werr  
vs 106 wexp  
vc 250 wnt  
wc 138.79  
nzmm 599.00  
ls 13898.9  
fpl 11813.6  
fns 100.000  
nm cdc ph



圖譜 74 (E)-1-methyl-3-(4-methylstyryl)benzene(WY1201)碳譜圖

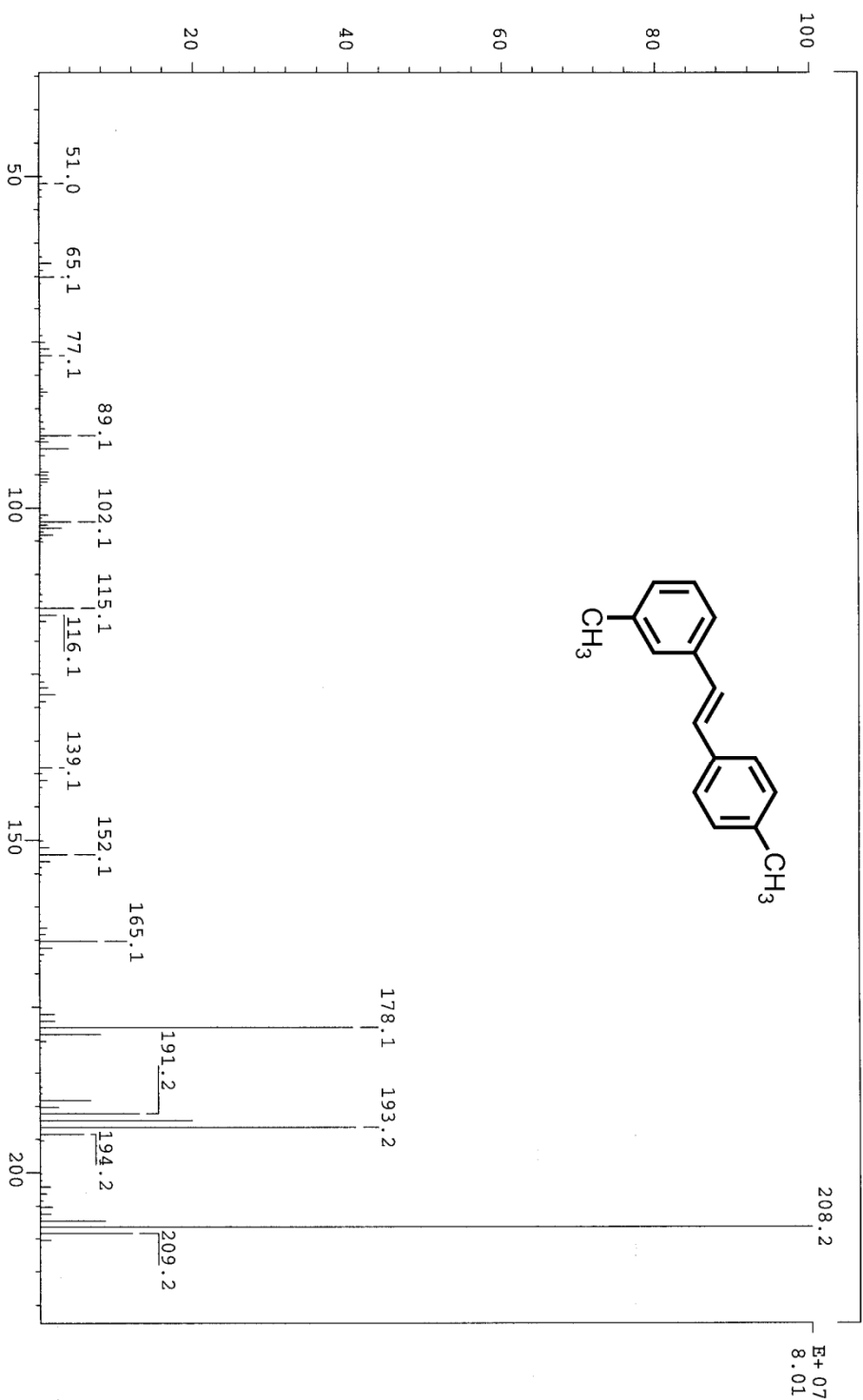
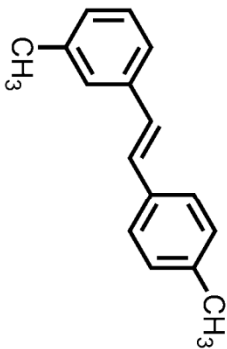


SPMC: 1e18755  
 Samp: WY1201  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper:  
 Base: 208.2  
 Norm: 208.2  
 Peak: 1000.00  
 Data: +/23>27

03-Jul-09  
 REG : 00:50.4  
 Start : 20:22:59  
 #9  
 705

Inlet :  
 Masses : 45 > 400  
 #peaks: 294

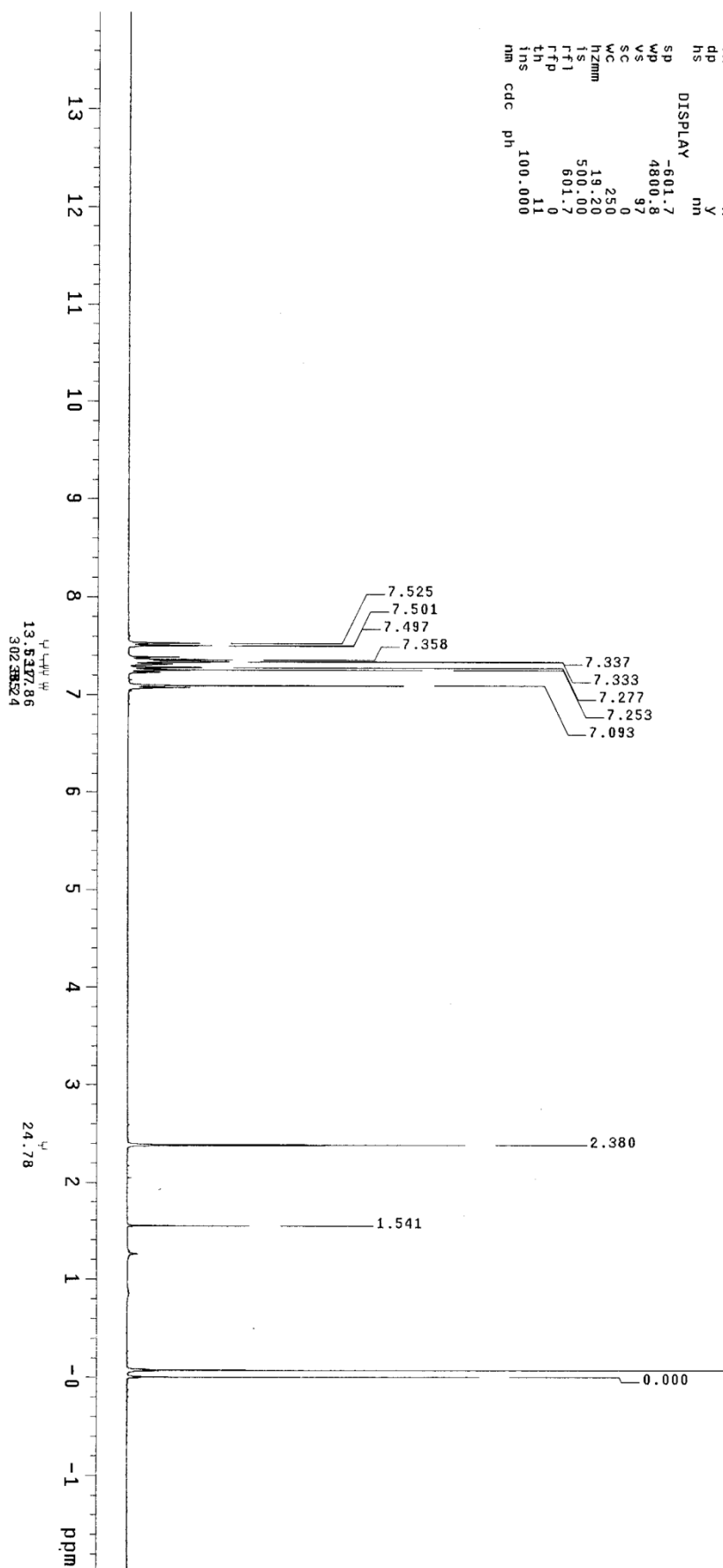
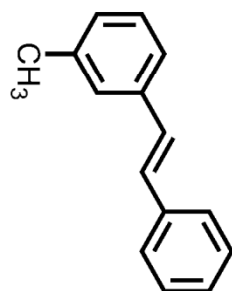
Inten : 80064024  
 RIC : 286406371



圖譜 75 (E)-1-methyl-3-(4-methylstyryl)benzene(WY1201)質譜圖

exp2 std1h

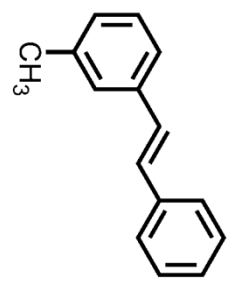
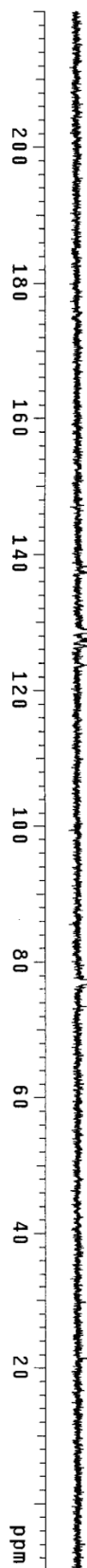
date	Jan 14 2009	dfreq	300.065
solvent	CDCl3	dn	11
file	exp	dpwr	30
ftfile	exp	dof	0
sfrq	300.066	dm	mm
ln	H1	dmm	c
at	3.413	dant	200
np	32768	dseq	1.0
sw	4800.8	dres	n
fb	2500	homo	n
bs	57	PROCESSING	0.10
tpwr	4	lb	wfitle
pw	6.2	proc	fn
d1	0	fn	65536
tof	723.5	math	f
nt	16	weff	wexp
ct	16	wbs	wht
alock	n	gain	not used
gain	n	flags	not used
il	n	in	n
in	n	dp	y
dd	nh	hs	nh
hs	nh	sp	DISPLAY
wp	-601.7	wp	4800.8
vs	97	sc	97
vc	250	wc	250
n2mm	13.20	ls	500.00
ls	500.00	ftf	601.7
ftf	601.7	th	0
th	0	ins	11
ins	11	nm	100.000
nm	100.000	cdc	ph



圖譜 76 (E)-1-methyl-3-styrylbenzene(WY1202)氣譜圖

WY1202  
exp3 s2pu1

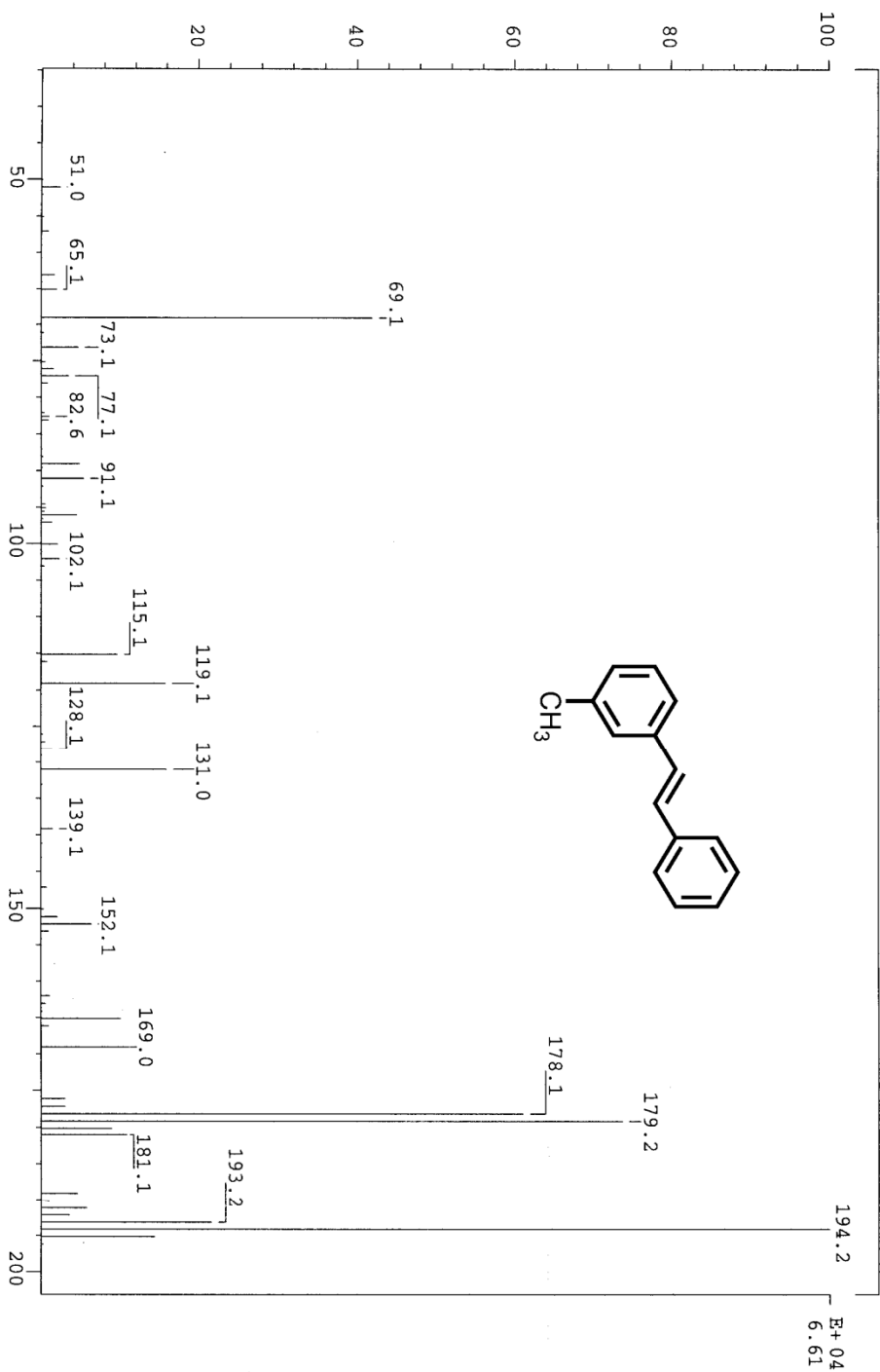
SAMPLE Dec 18 2009 DEC. & VI  
date Dec 18 2009 599.938  
solvent CDCl3 dn H1  
file exp dpwr H1  
ACQUISITION dof 39  
sfrq 150.870 dm 0  
tn C13 dmm nvy  
at 1.000 dmf v  
np 79974 dseq 13889  
sw 40000.0 dres 1.0  
fb not used homo  
bs 16  
tpwr 56 dfrq2 DEC2  
pw 6.0 dn2 0  
d1 0.500 dpwr2 1  
d2 1.500 dof2 0  
tof 2500.0 dmm2 n  
nt 20000 dmm2 C  
ct 192 dmf2 10000  
alock n dseq2  
gain 58 dres2 1.0  
homo2 n  
PROCESSING 3.00  
11 n lb  
in n wflfile  
dp y  
hs n  
DISPLAY -1508.6 math not used f  
sp WP 34696.0 warr  
vs SC 93 wexp  
wc WS 250 wts  
h2mm 138.79 wnt  
is 500.00  
f1 15658.0  
f2 11615.7  
th 69  
ins 100.000  
nm cdc ph



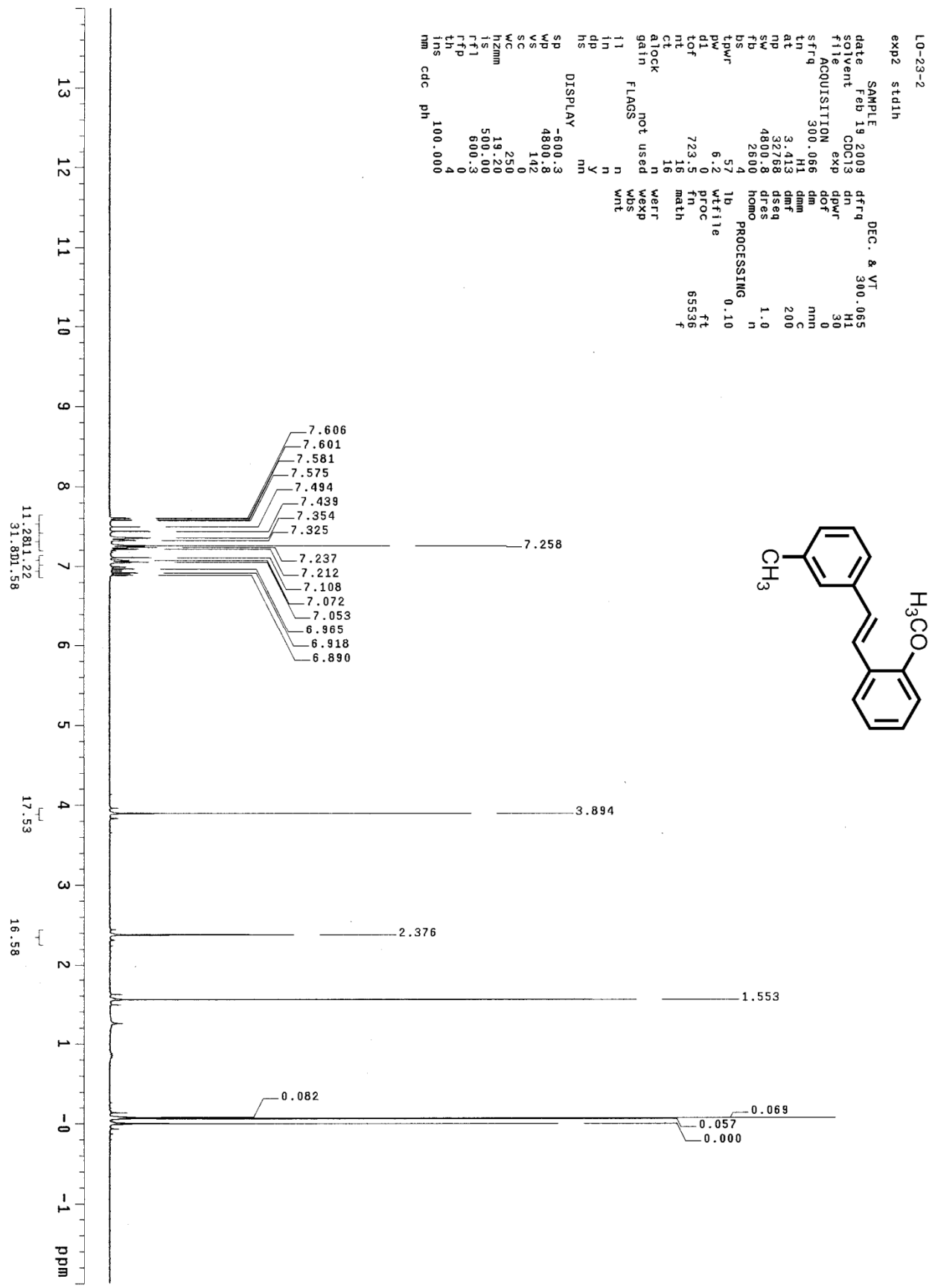
圖譜 77 (E)-1-methyl-3-styrylbenzene(WY1202)碳譜圖

SPBC: 1e18756  
 Samp: WY1202  
 Mode: EI +VE +IMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper:  
 Base: 194.2  
 Norm: 194.2  
 Peak: 1000.00 mmu  
 Data: +/2>79

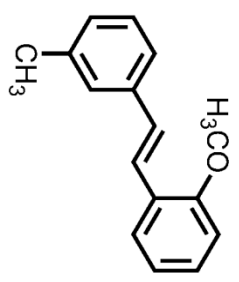
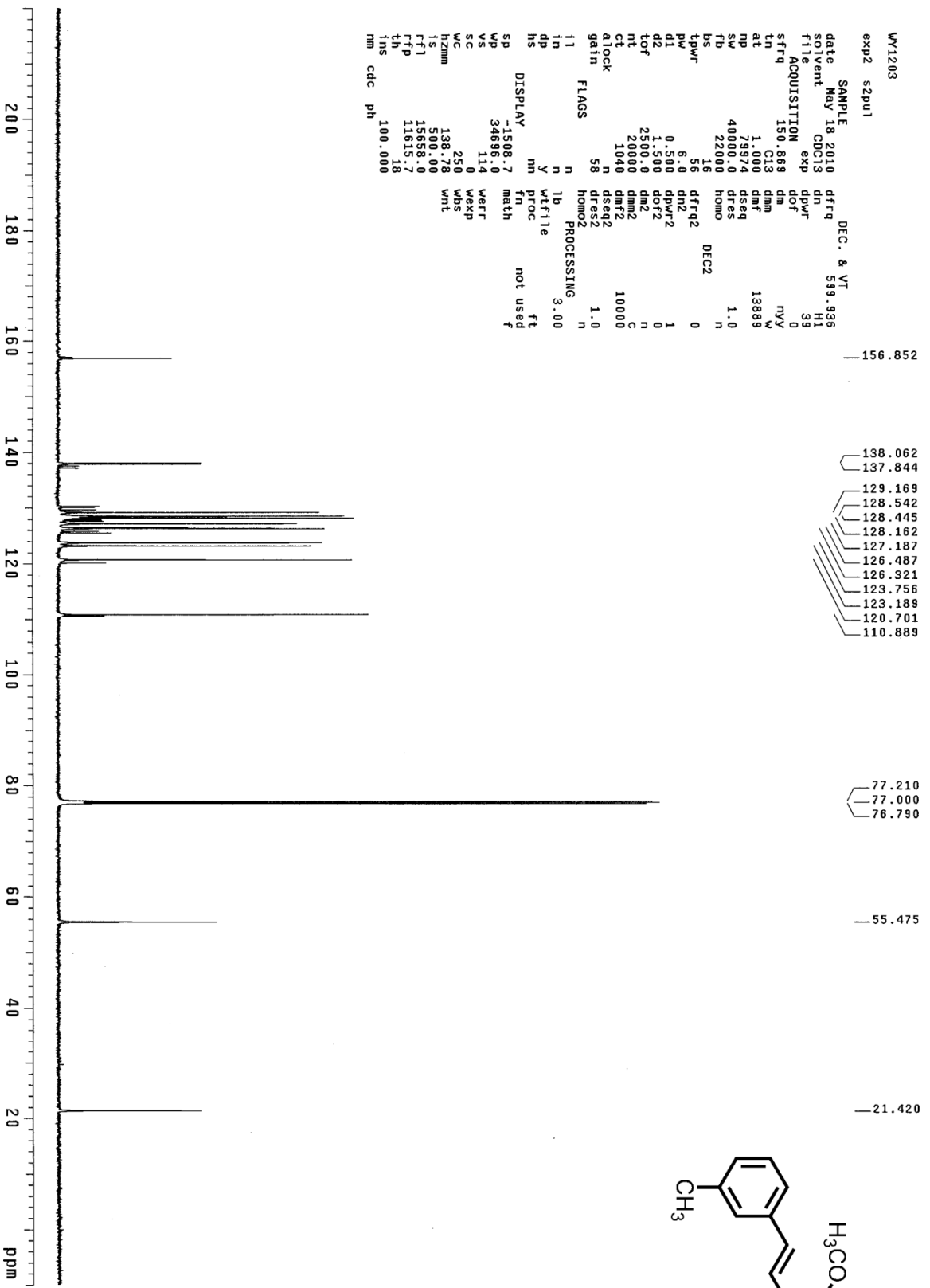
03-Jul-09  
 REG : 00:07.4 #9  
 Start : 20:49:26 735  
 Inlet :  
 Masses : 45 > 400  
 #peaks: 110



圖譜 78 (E)-1-methyl-3-styrylbenzene(WY1202)質譜圖



圖譜 79 (E)-1-methoxy-2-(3-methylstyryl)benzene(WY1203)氫譜圖

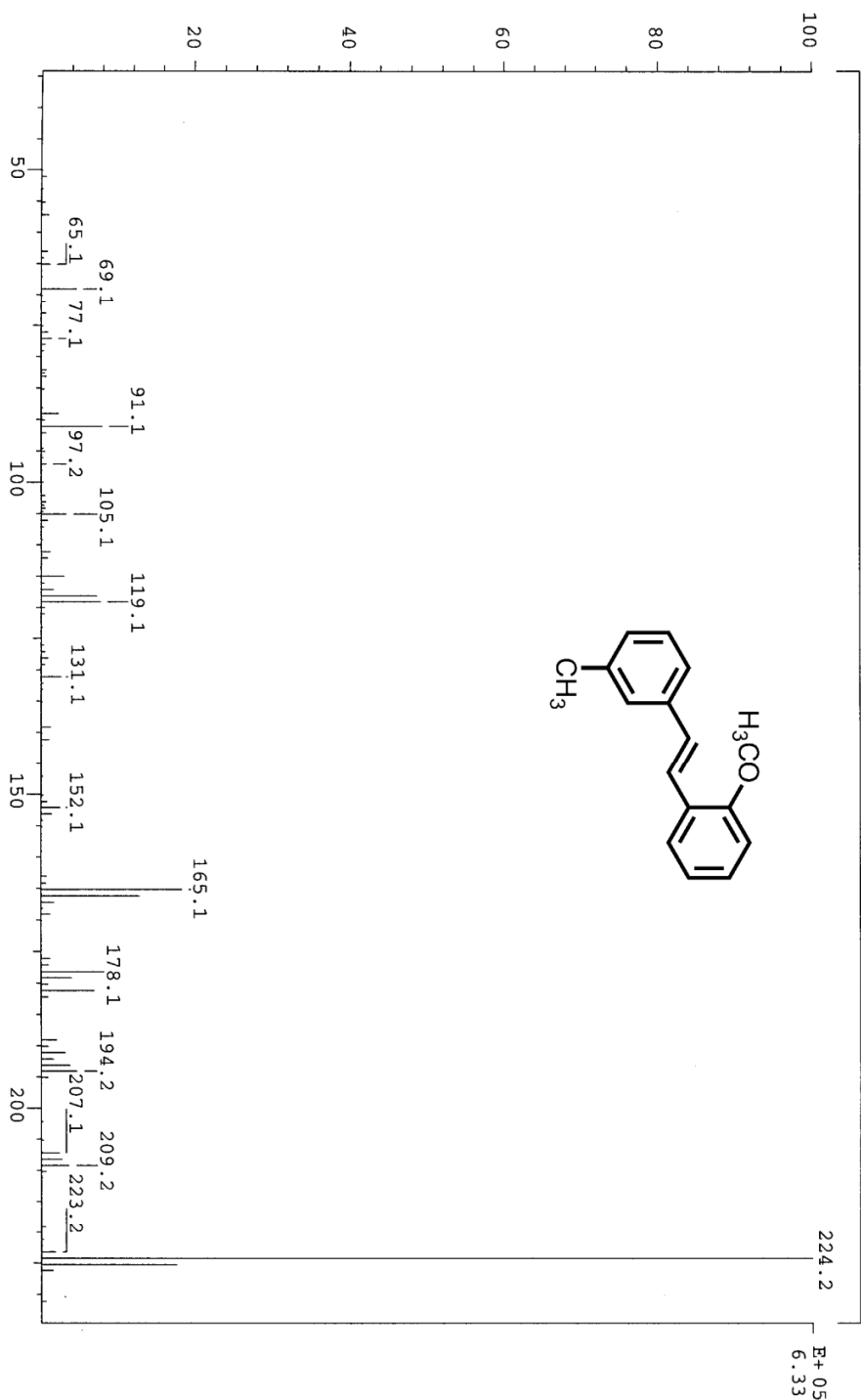


WY1203  
 exp2 s2pu1  
 SAMPLE May 18 2010 DEC. & VT 599.936  
 solvent CDC13 dn H1  
 file exp dopt 30  
 ACQUISITION exp dof 3  
 sfrq 150.869 dm nny  
 tn C13 dmm W  
 at 1.000 dmf 13889  
 np 79374 dseq  
 sw 40000.0 dres 1.0  
 fb 22000 homo  
 bs 16 DEC2  
 tpwr 56 dfrq2 0  
 pw 5.0 dn2  
 d1 0.500 dpwr2 1  
 d2 1.500 dof2 0  
 tof 2500.0 dmm2 n  
 nt 20000 dmm2 C  
 ct 1040 dmf2 10000  
 alock n dseq2  
 gain 58 dres2 1.0  
 flags n homo2  
 PROCESSING 3.00  
 11 n lb  
 in n wtfile ft  
 dp y nproc not used  
 hs mn fr math  
 DISPLAY -1508.7  
 sp 34696.0 weff  
 wp 114 wexp  
 vs 114 wbs  
 sc 0 wnt  
 wc 250  
 hzmm 138.78  
 fs 500.00  
 rf1 15658.0  
 rf2 11615.7  
 th 18  
 ins 100.000  
 nm cdc ph

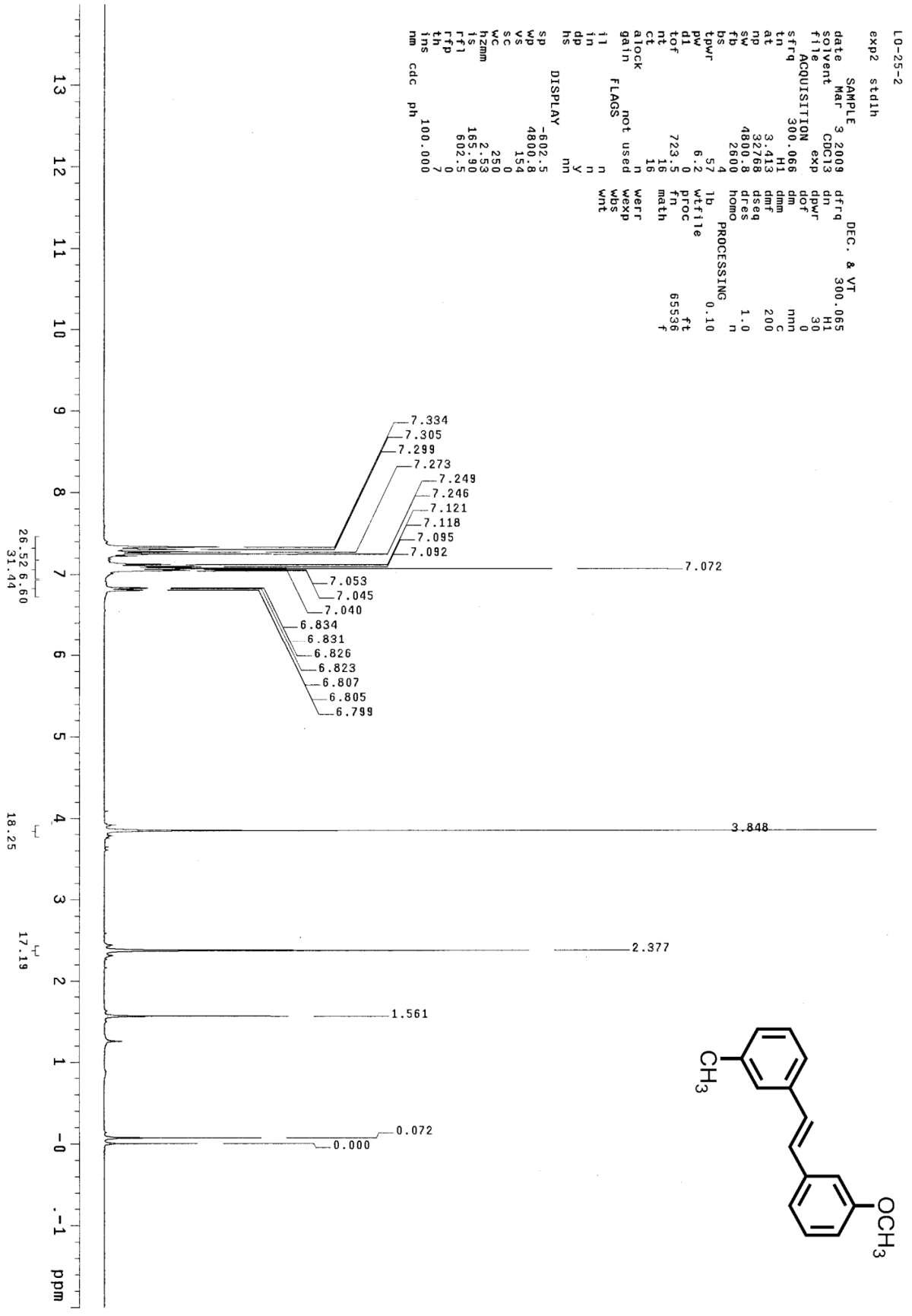
圖譜 80 (E)-1-methoxy-2-(3-methylstyryl)benzene(WY1203)碳譜圖

SPEC: 1e18757  
 Samp: WY1203  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper:  
 Base: 224.2  
 Norm: 224.2  
 Peak: 1000.00  
 Data: +/86>201

03-Jul-09 REG : 03:03.1 #9  
 Start : 21:17:23 785  
 Inlet :  
 Masses : 45 > 400  
 #peaks: 185



圖譜 81 (E)-1-methoxy-2-(3-methylstyryl)benzene(WY1203)質譜圖

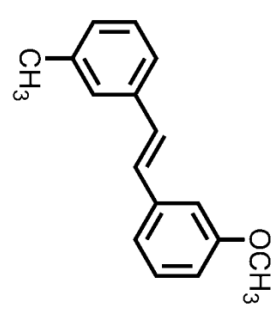
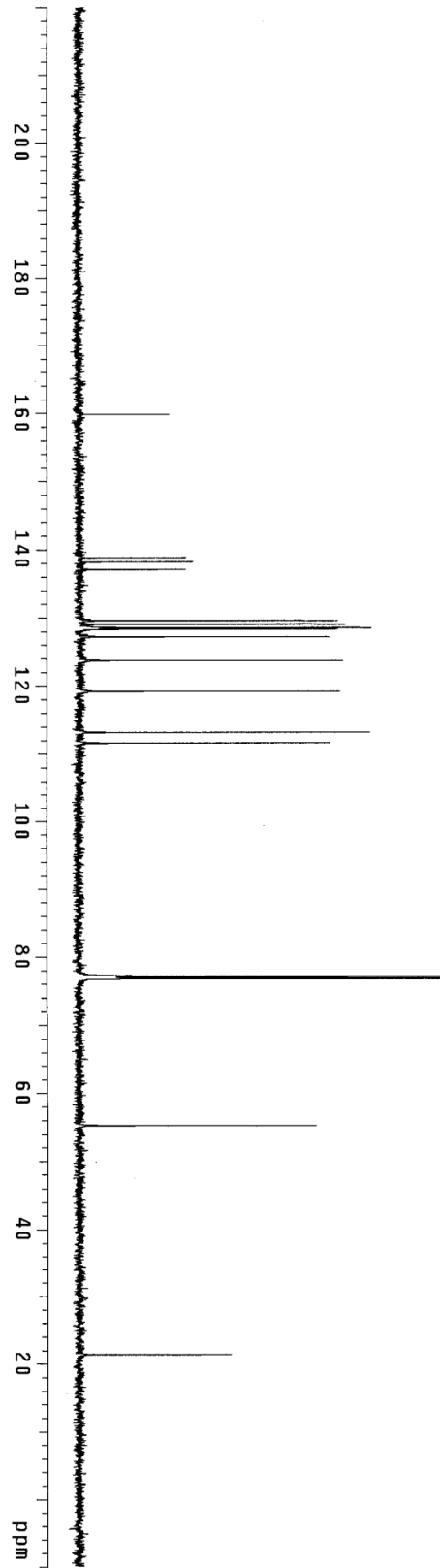


圖譜 82 (E)-1-methoxy-3-(3-methylstyryl)benzene(WY1204)氫譜圖



WY1204  
 exp16 s2pu1

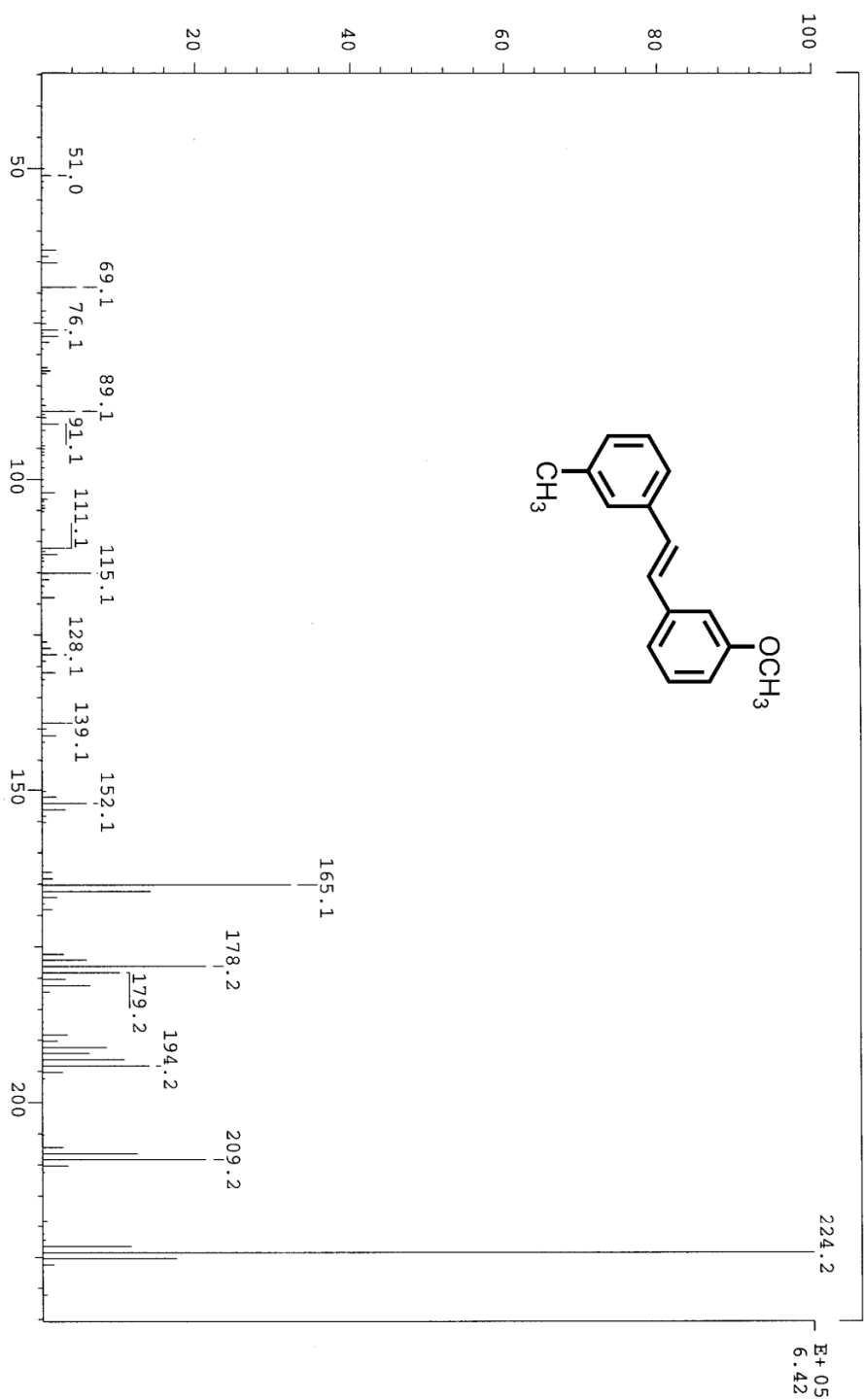
SAMPLE Dec. 17 2009 DEC. 8 VT 539.938  
 date CDC13 dn H1  
 solvent CDC13 exp dpwr 39  
 file exp dof 0  
 ACQUISITION  
 sffrq 150.870 dm nvy  
 tn C13 dmm W  
 at 1.000 dmf 13889  
 np 79974 dseq  
 SW 40000.0 dres 1.0  
 fd not used Homo n  
 bs 16  
 tpwr 56 dffrq2 DEC2 0  
 pw 6.0 dn2 1  
 dl 1.500 dpwr2 1  
 dz 1.300 do12 n  
 eof 2500.0 dm2 n  
 ct 2000.0 dm2 n  
 cl 304 dres2 10000  
 a1ock gain dres2 1.0  
 gain 58 homo2 1.0  
 FLAGS n lb PROCESSING 3.00  
 i1 n wfile  
 in y wfile  
 dp y proc  
 hs m fn not used  
 DISPLAY math  
 sp -1508.6  
 wp 34696.0 weff  
 vs 126 wekp  
 sc 0 wbs  
 WC 250 wnt  
 hzmm 138.79  
 is 500.00  
 rfi 15657.3  
 rfp 11615.7  
 th 82  
 ins 100.000  
 nm cdc ph



圖譜 83 (E)-1-methoxy-3-(3-methylstyryl)benzene(WY1204)碳譜圖

SPEC: 1e18758  
 Samp: WY1204  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper: 224.2  
 Base: 224.2  
 Norm: 1000.00  
 Peak: 1000.00  
 Data: +/21>89

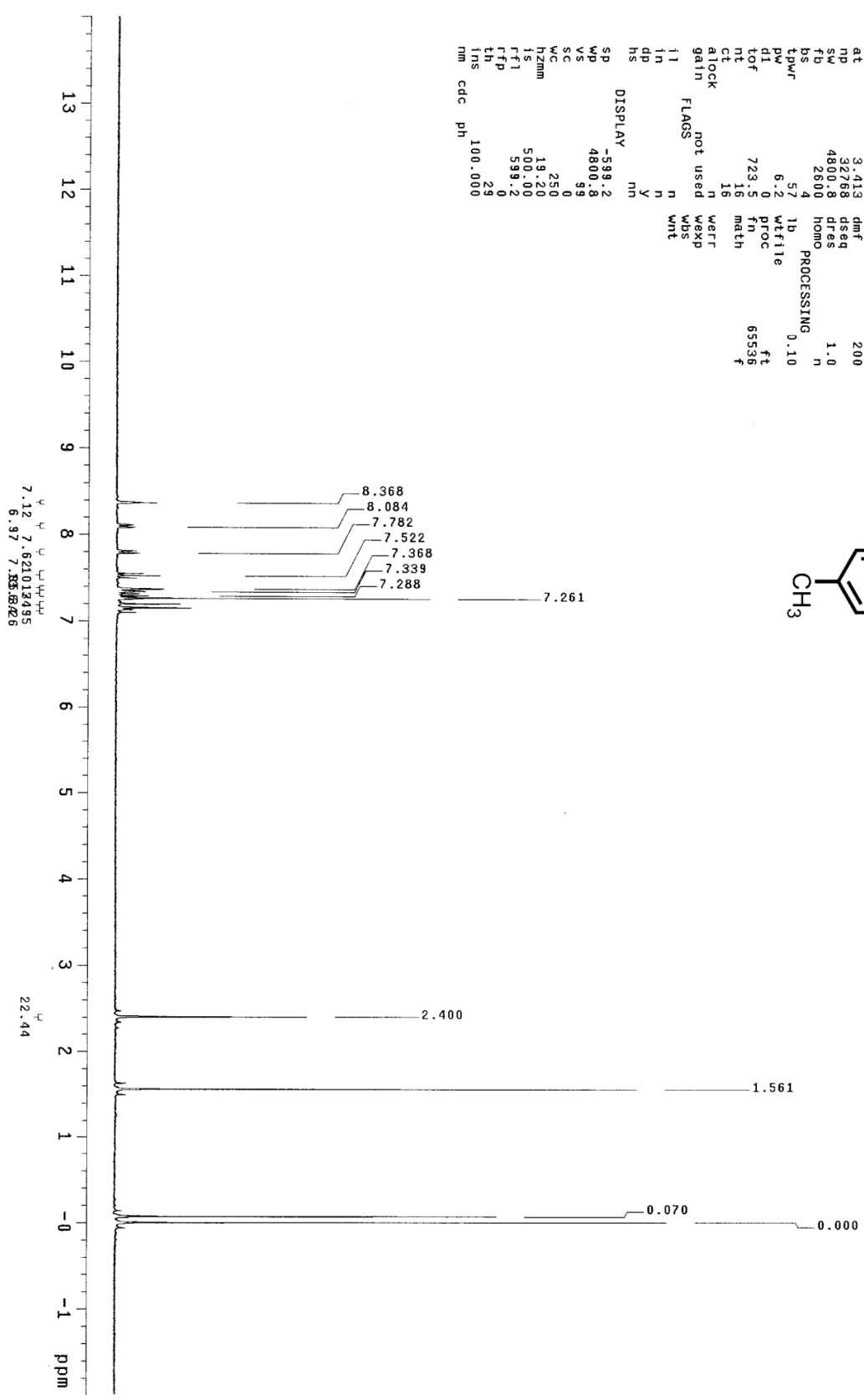
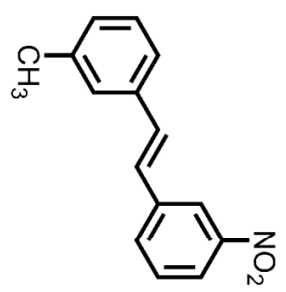
03-Jul-09  
 REG : 00:47.8  
 Start : 21:45:53  
 #9  
 Inlet :  
 Masses : 45 > 400  
 #peaks: 168



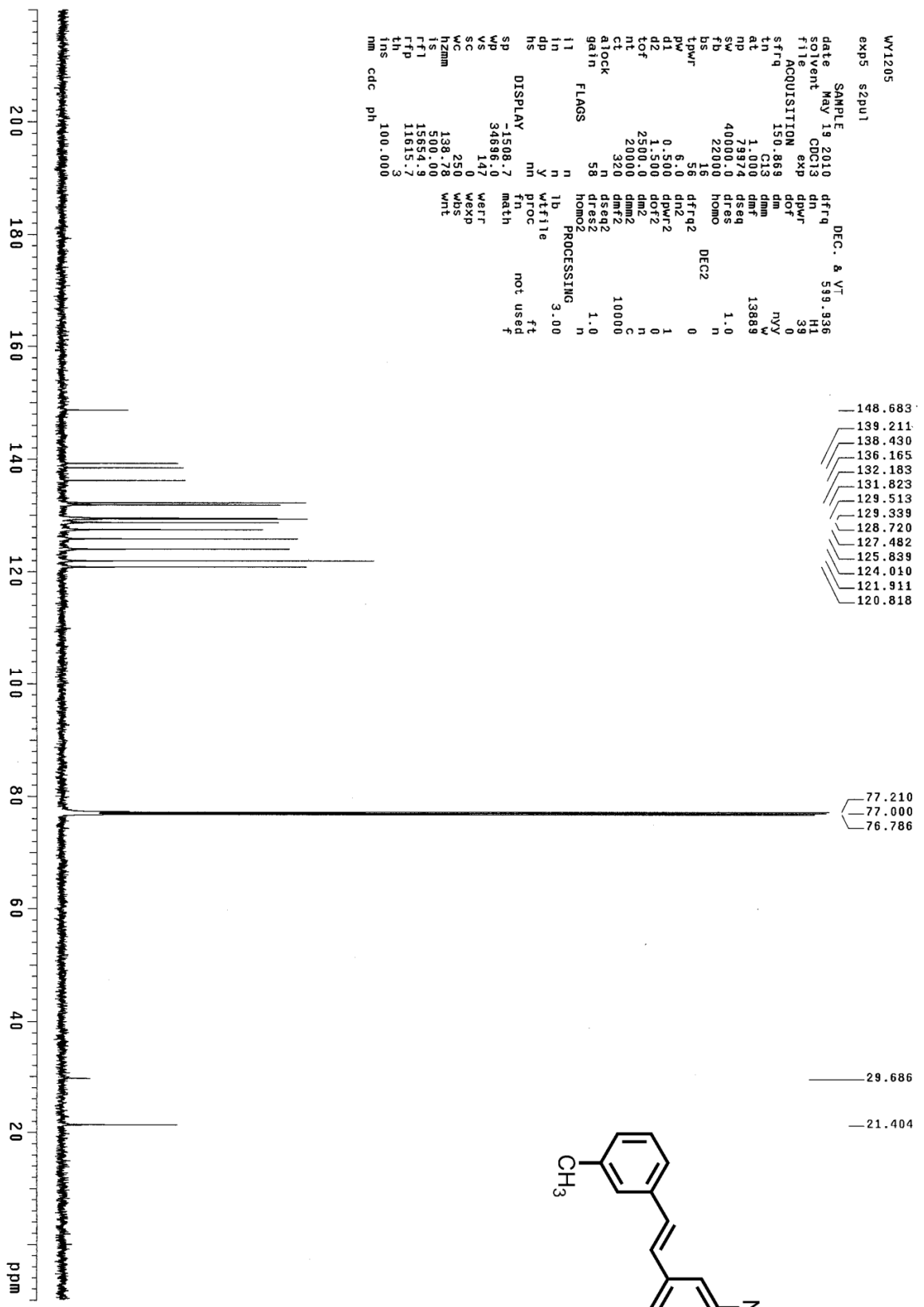
圖譜 84 (E)-1-methoxy-3-(3-methylstyryl)benzene(WY1204)質譜圖

L0-27-2  
 exp1 std1h

SAMPLE DEC. & VI  
 date Apr 27 2009 dfrq 300.065  
 solvent CDC13 dn H1  
 file exp dpwr 30  
 ACQUISITION dot 0  
 sfrq 300.066 dm nnn  
 tn H1 dmf C  
 at 3.413 dseq 200  
 np 32758 dres  
 sw 4800.8 dres 1.0  
 fb 2600 homo n  
 bs 4  
 tpwr 57 1b  
 pw 6.2 wfile  
 d1 0 proc ft  
 tof 723.5 fn 65536  
 nt 16 math f  
 ct 16  
 gain not used n  
 lock n  
 flags not used n  
 gain n  
 in n  
 in n  
 dp y  
 hs nm  
 DISPLAY  
 sp -599.2  
 wp 4800.8  
 vs 99  
 sc 0  
 wc 250  
 hzmm 19.20  
 is 500.00  
 rfl 599.2  
 rfp 0  
 lh 29  
 ins 100.000  
 nm cdc ph



圖譜 85 (E)-1-methyl-3-(3-nitrostyryl)benzene(WY1205) 氫譜圖



```

WY1205
exp5 s2pul1
SAMPLE May 19 2010 DEC. & VT 589.936
solvent CDC13 dn H1
f1le exp dpwr 39
ACQUISITION exp dof 0
sfrq 150.869 dm rvy
t1 C13 dmm
rt 1.500 dmf 13889
SD 7.587 dssq
SP 40088.0 dtes
FP 22000 homo 1.0
bs 15 DEC2 0
tpwr 56 dfrq2
d1 0.500 dpwr2 1
d2 1.500 dof2 0
tof 2500.0 dm2 n
nt 20000 dmm2 c
ct 320 dmf2 10000
gain 58 dseq2 n
flags homo2 1.0
PROCESSING 3.00
i1 n lb
in Y wfile
dp n m
hs n m
DISPLAY m fn not used
sp -1508.7 math
wp 34696.0 weff
vs 147 wexp
sc 0 wbs
wc 250 wnt
hzmm 138.78
is 500.00
rf1 15654.9
rfp 11615.7
th 100.000
ins cdc ph

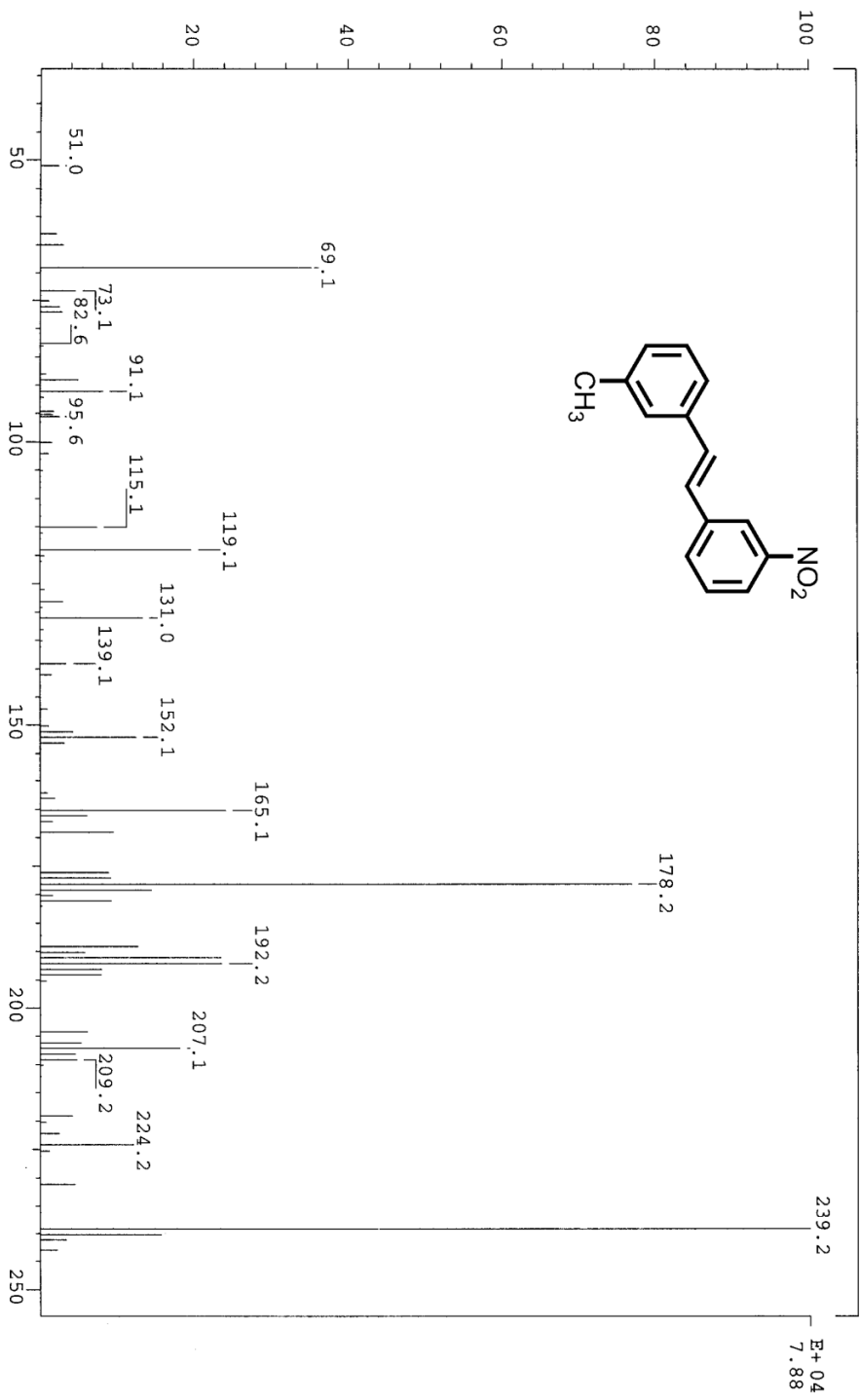
```

圖譜 86 (E)-1-methyl-3-(3-nitrostyryl)benzene(WY1205)碳譜圖

SPEC: 1e18759  
 Samp: WY1205  
 Mode: EI +VE +IMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper: 239.2  
 Base: 239.2  
 Norm: 1000.00  
 Peak: 1000.00  
 Data: +/90>195

03-Jul-09  
 REG : 03:12.0  
 Start : 22:04:15  
 #9  
 763

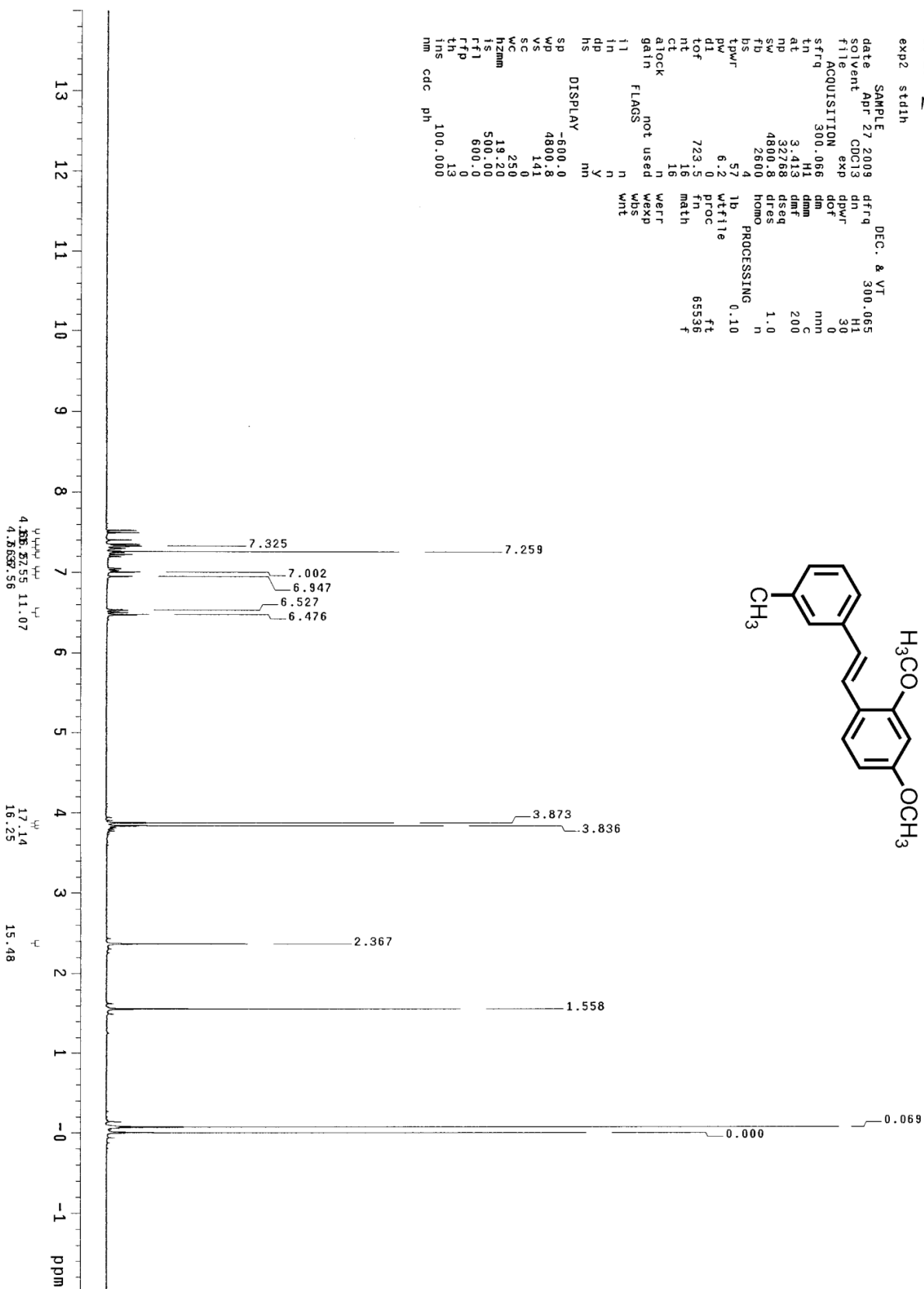
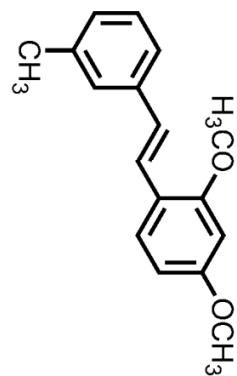
Inten : 78810  
 RIC : 485707  
 Inlet :  
 Masses: 45 > 400  
 #peaks: 134



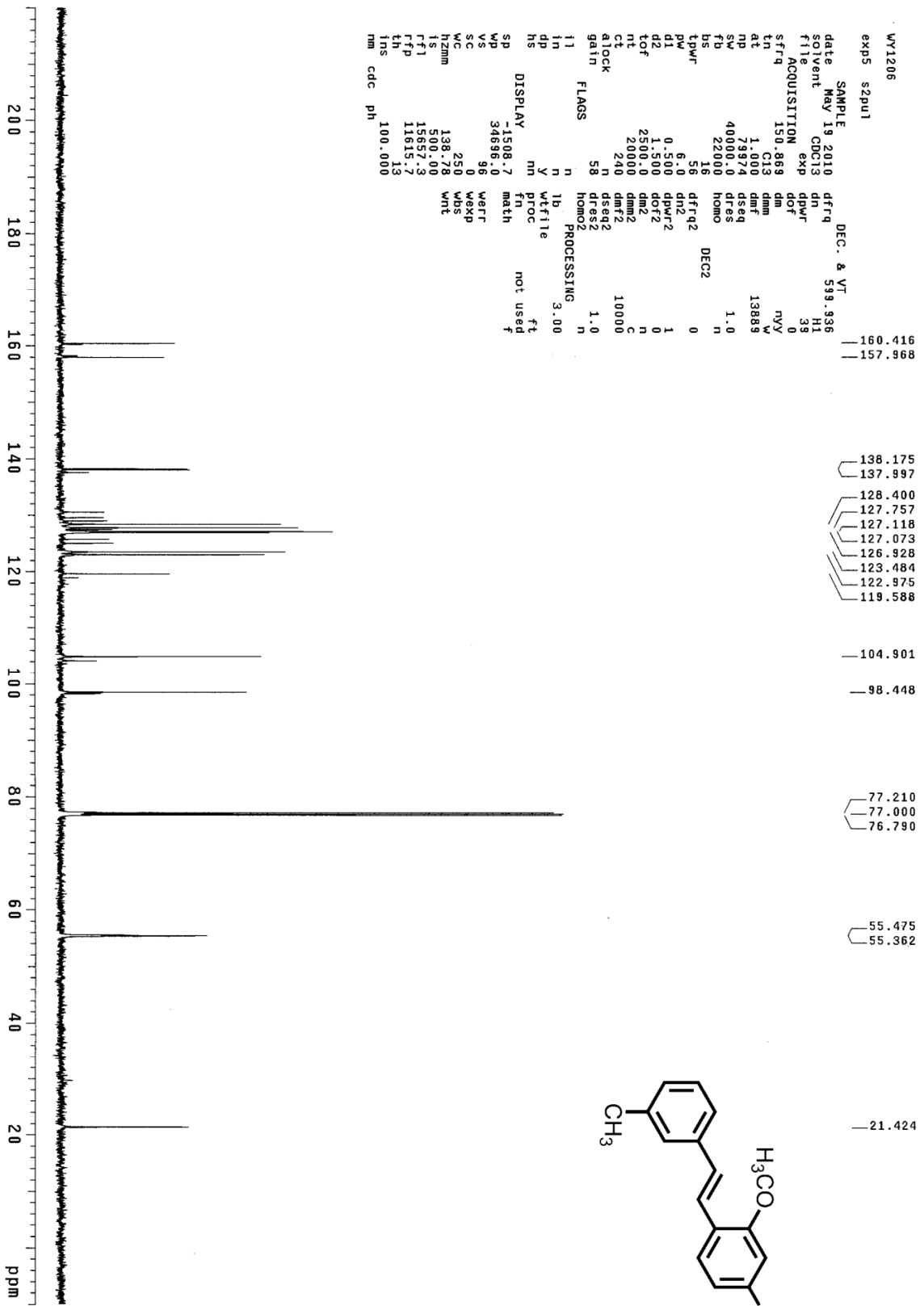
圖譜 87 (E)-1-methyl-3-(3-nitrophenyl)benzene(WY1205)質譜圖

L0-28-1  
exp2 std1h

SAMPLE DEC. & VI  
date Apr 27 2009 dfreq 300.065  
solvent CDCl3 dn H1  
file exp dpwr 30  
ACQUISITION dof 0  
sfrq 300.066 dm nmn  
tn H1 dnm C  
at 3.413 dmf 200  
np 32768 dseq  
sw 4800.8 dres 1.0  
fb 2600 homo n  
bs 4 PROCESSING  
tpwr 57 lb 0.10  
pw 6.2 wflle  
di 0 proc f1  
tof 723.5 fn 65536  
nt 16 math  
ct 16  
alock n warr  
gain not used wexp  
flags n wbs  
11 n wht  
in y  
dp y  
hs n  
DISPLAY  
sp -600.0  
wp 4800.8  
vs 141  
sc 0  
wc 250  
hzm 19.20  
is 500.00  
f1 600.00  
rfl 0  
th 13  
ins 100.000  
nm cdc ph

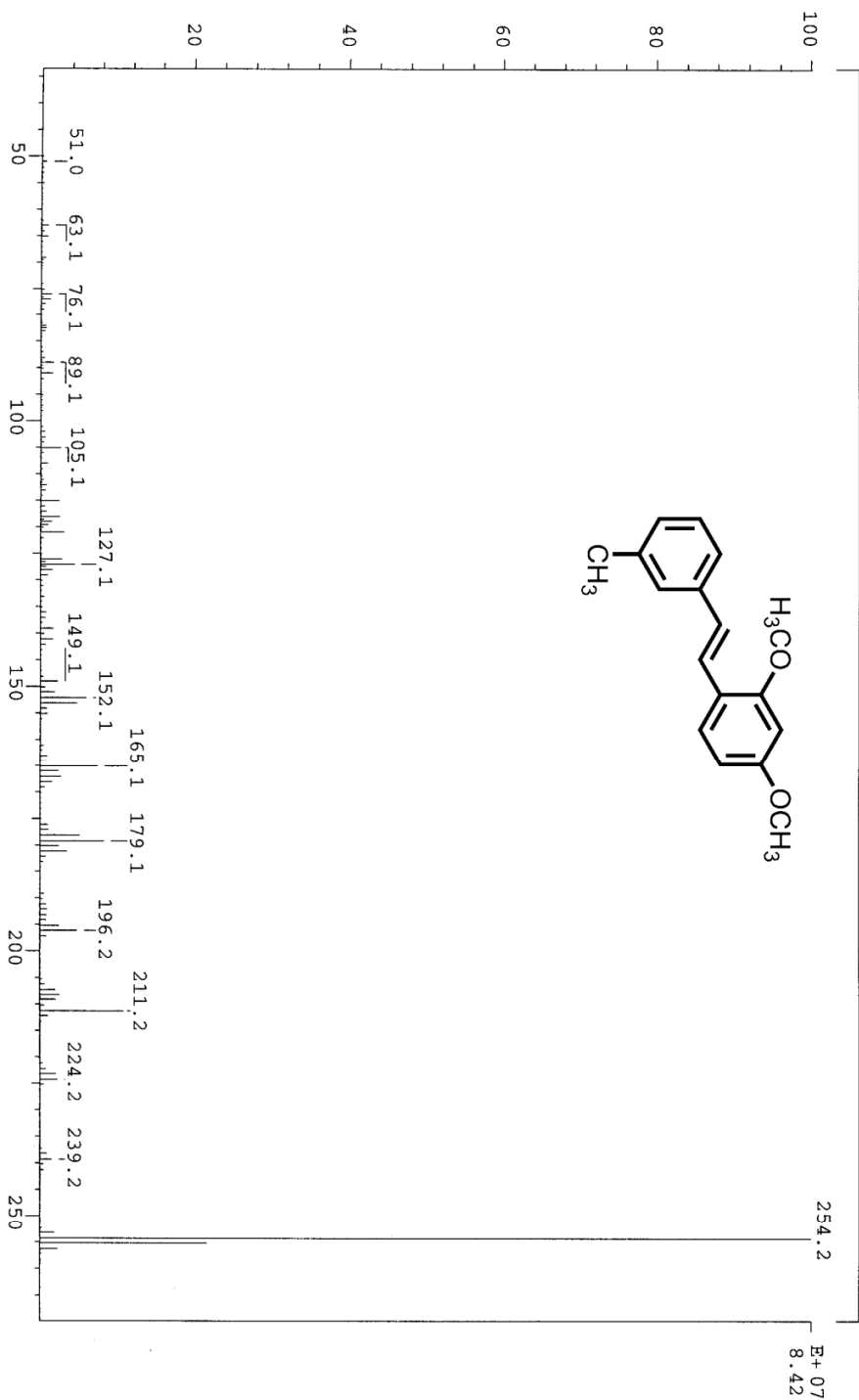


圖譜 88 (E)-2,4-dimethoxy-1-(3-methylstyryl)benzene(WY1206) 氫譜圖



圖譜 89 (E)-2,4-dimethoxy-1-(3-methylstyryl)benzene(WY1206)碳譜圖

SPRC: 1e18760  
 Samp: WY1206  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper: 03-Jul-09 REG : 00:52.2 #9  
 Base: 254.2 Inten : 84233368 Start : 22:32:06 1045  
 Norm: 254.2 RIC : 24222893 Inlet :  
 Peak: 1000.00 mmu #peaks: 45 > 400  
 Data: +/23>95

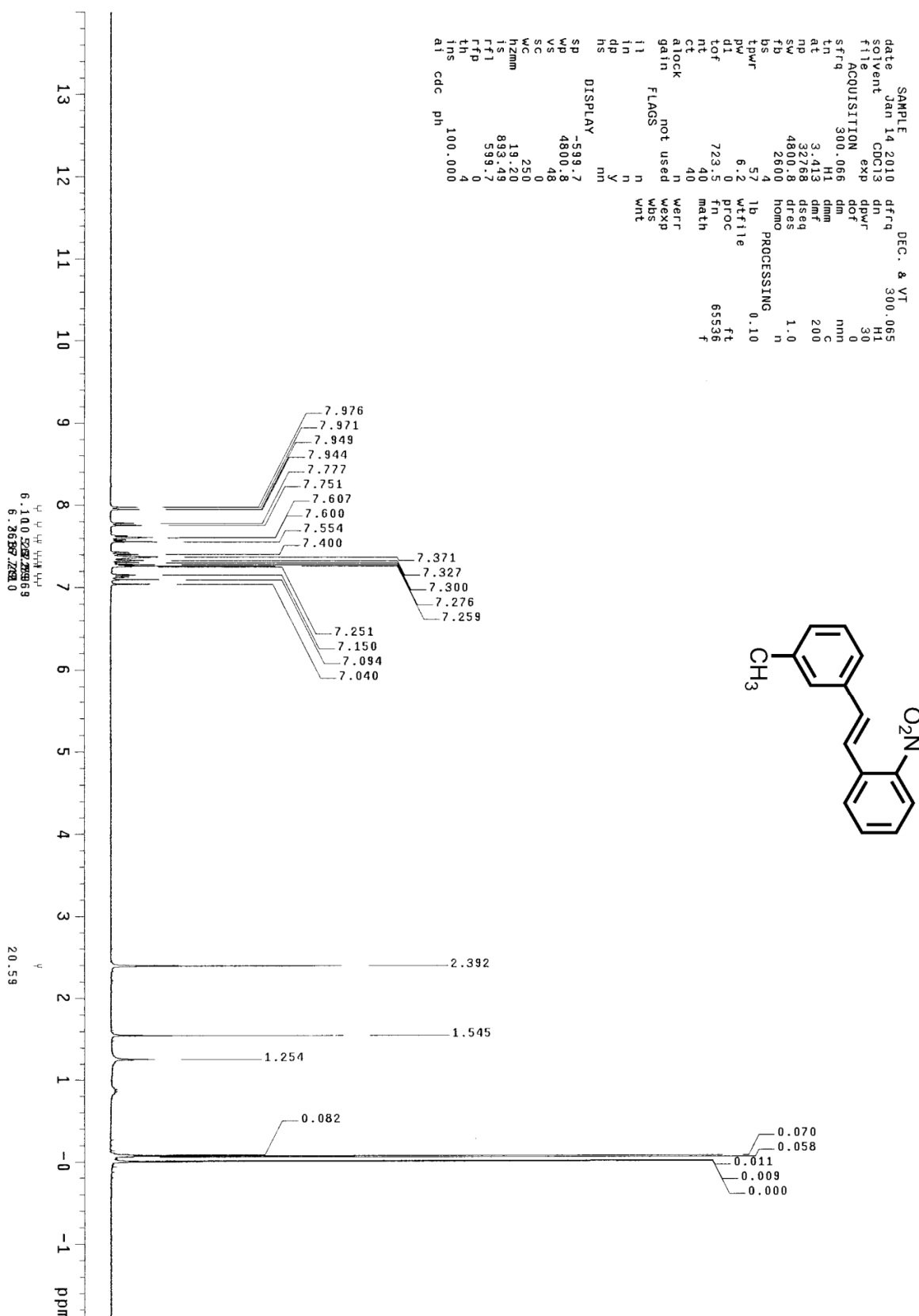


圖譜 90 (E)-2,4-dimethoxy-1-(3-methylstyryl)benzene(WY1206)質譜圖



LO-54-1

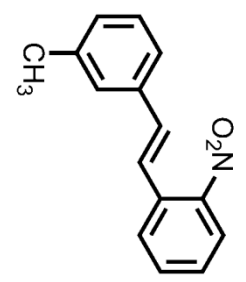
exp5 sid1h  
SAMPLE date Jan 14 2010 DEC. & VT 300.065  
solvent CDC13 dn H1  
file ACQUISITION exp dpwr 30  
sfrq 300.066 dm 0  
tn H1 dmm nmh  
at 3.413 dmf C  
np 32768 dseq 200  
sw 4800.8 dres 1.0  
fb 2500 homo n  
bs 57 4 PROCESSING 0.10  
tpwr pw 6.2 wffile ft  
dl 723.5 fn 65536  
nt 40 math  
ct 40  
atlock gain not used werr  
flags not used wexp  
i1 n wbs  
in n wnt  
dp y  
hs nn  
DISPLAY  
sp -599.7  
wp 4800.8  
vs 48  
sc 0  
wc 250  
h2mm 19.20  
ls 893.49  
rfl 599.7  
rfp 0  
th 4  
ins 100.000  
al cdc ph



圖譜 91 (E)-1-(3-methylstyryl)-2-nitrobenzene(WY1207) 氫譜圖

WY1207B  
 exp11 s2pul1  
 SAMPLE Jun 15 2010 DEC. & VT 399.936  
 solvent CDCl3 dn H1  
 title exp gpwr 41  
 sfreq 150.869 dm ny  
 tn .C13 dm  
 at 1.000 dmf 13158  
 np 79974 dseg  
 sw 40000.0 dres 1.0  
 fb 22000 homo  
 bs 15  
 tpwr 60 dfrq2 DEC2  
 pw 0.500 dn2 0  
 d1 1.500 dpwr2 1  
 d2 2500.0 dof2 0  
 tof 20000 dm2 n  
 nt 544 dmm2 c  
 ct 10000 dmf2  
 atock n dseg2  
 gain 58 dres2 1.0  
 flags homo2 n  
 PROCESSING 3.00  
 i1 n lb  
 in n wfile  
 dp y  
 hs nm proc  
 ft  
 not used  
 f

DISPLAY -1508.7  
 wp 34696.0 weff  
 vs 100 wexp  
 sc 0  
 wc 250  
 hzmm 138.78 wbs  
 ls 500.00 wnt  
 rfi 15654.3  
 rfp 11613.72  
 rns 100.000  
 nm cdc ph

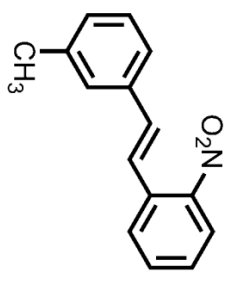
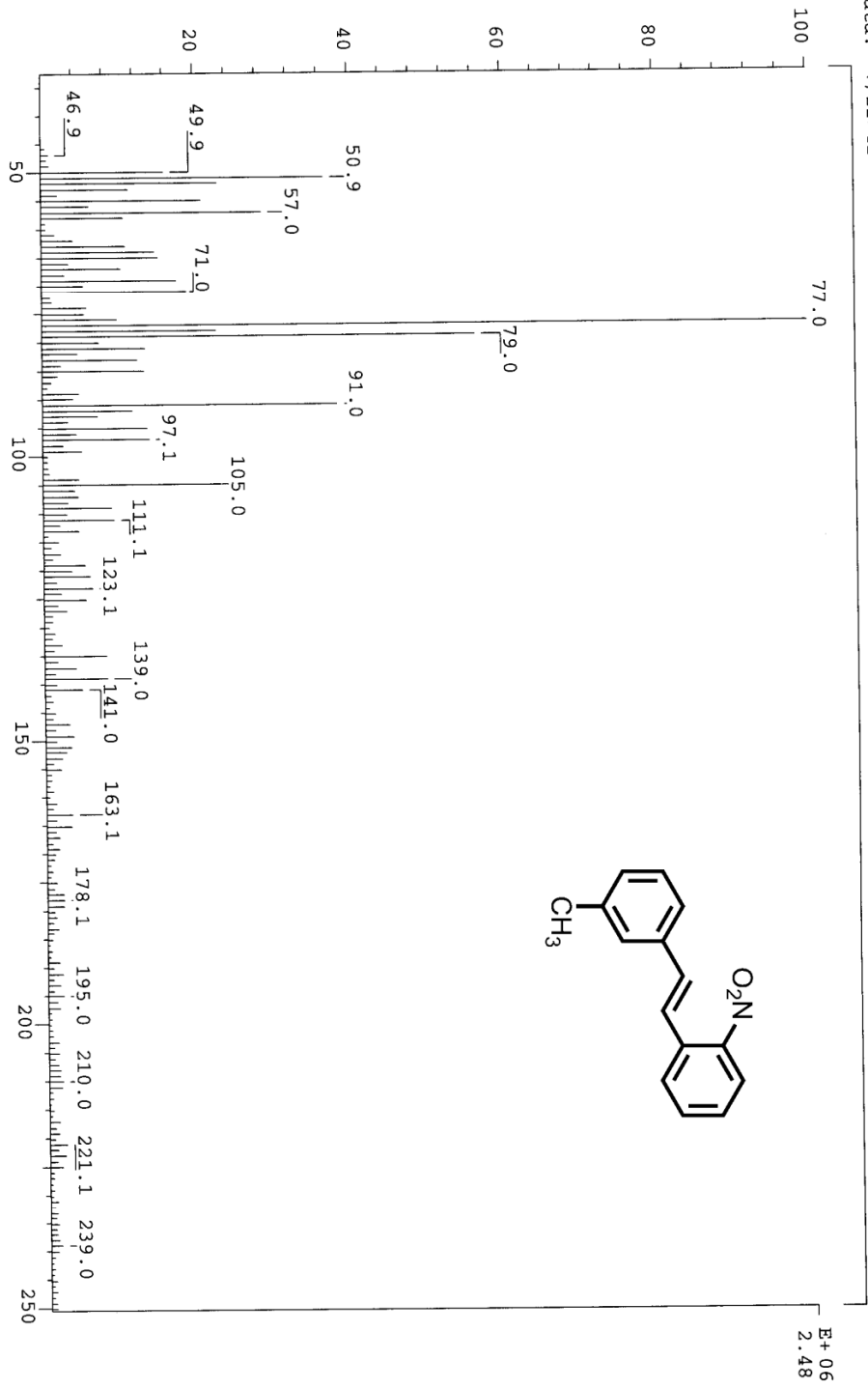


77.214  
 77.004  
 76.790

圖譜 92 (E)-1-(3-methylstyryl)-2-nitrobenzene(WY1207)碳譜圖

SPEC: 1e19995  
 Samp: WY1207  
 Mode: EI +VE +IMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper: 77.0  
 Base: 77.0  
 Norm: 1000.00  
 Peak: 1000.00  
 Data: +/22>42

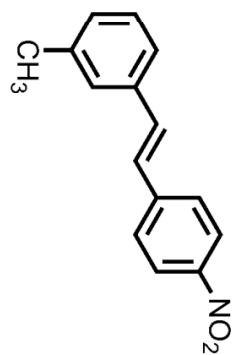
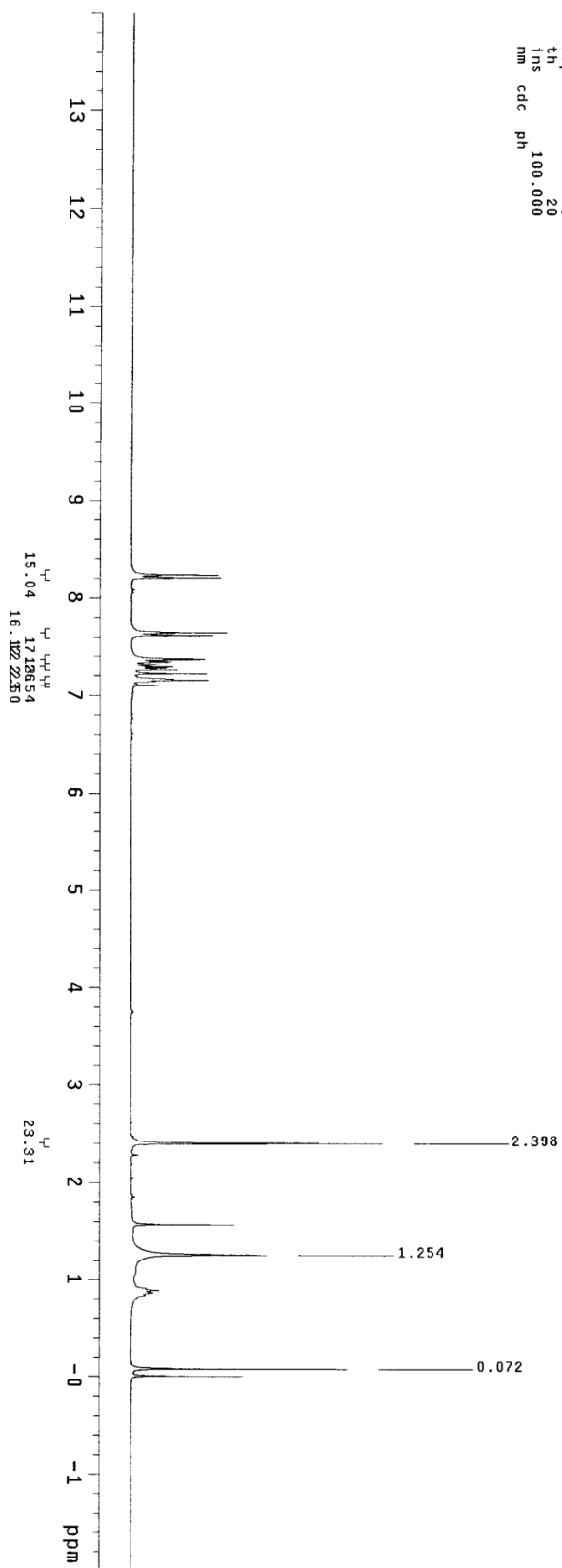
24-Mar-10 REG : 01:56.4 #9  
 Start : 16:15:32 158  
 Inlet :  
 Masses : 45 > 400  
 #peaks: 365



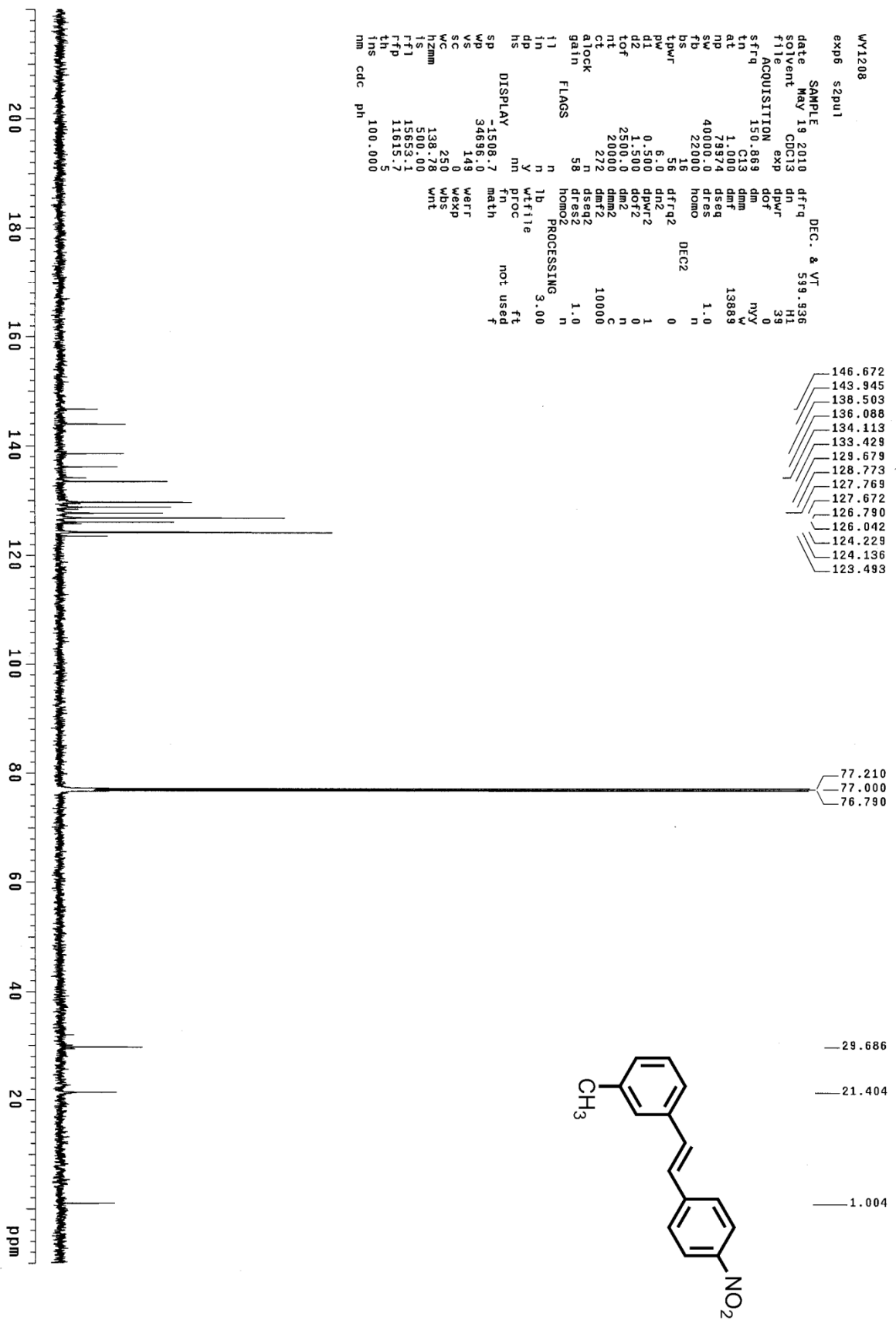
圖譜 93 (E)-1-(3-methylstyryl)-2-nitrobenzene(WY1207)質譜圖

10-53-2  
expi stdih

SAMPLE Dec 29 2009 DEC. & VT 300.065  
date Dec 29 2009 dfrq 300.065  
solvent CDC13 dn H1  
file exp dpwr 30  
ACQUISITION dof 0  
sfrq 300.066 dm mnn  
tn H1 dmm C  
at 3.413 dmf 200  
mp 32768 dseq  
sw 4800.8 dres 1.0  
fb 2600 homo n  
bs 4  
tpwr 57 1b PROCESSING 0.10  
pw 6.2 wfile  
di 0 proc ft  
tof 723.5 fn 65536  
nt 20 math f  
ct 20  
atlock n wefr  
gain not used wexp  
11 n wbs  
1n n wnt  
dp y  
hs DISPLAY mn  
SP -600.0  
WD 4800.8  
VS 40  
SC 0  
WC 250  
HZmm 18.20  
FS 500.00  
RF 800.0  
th 20  
ins 100.000  
nm cdc ph



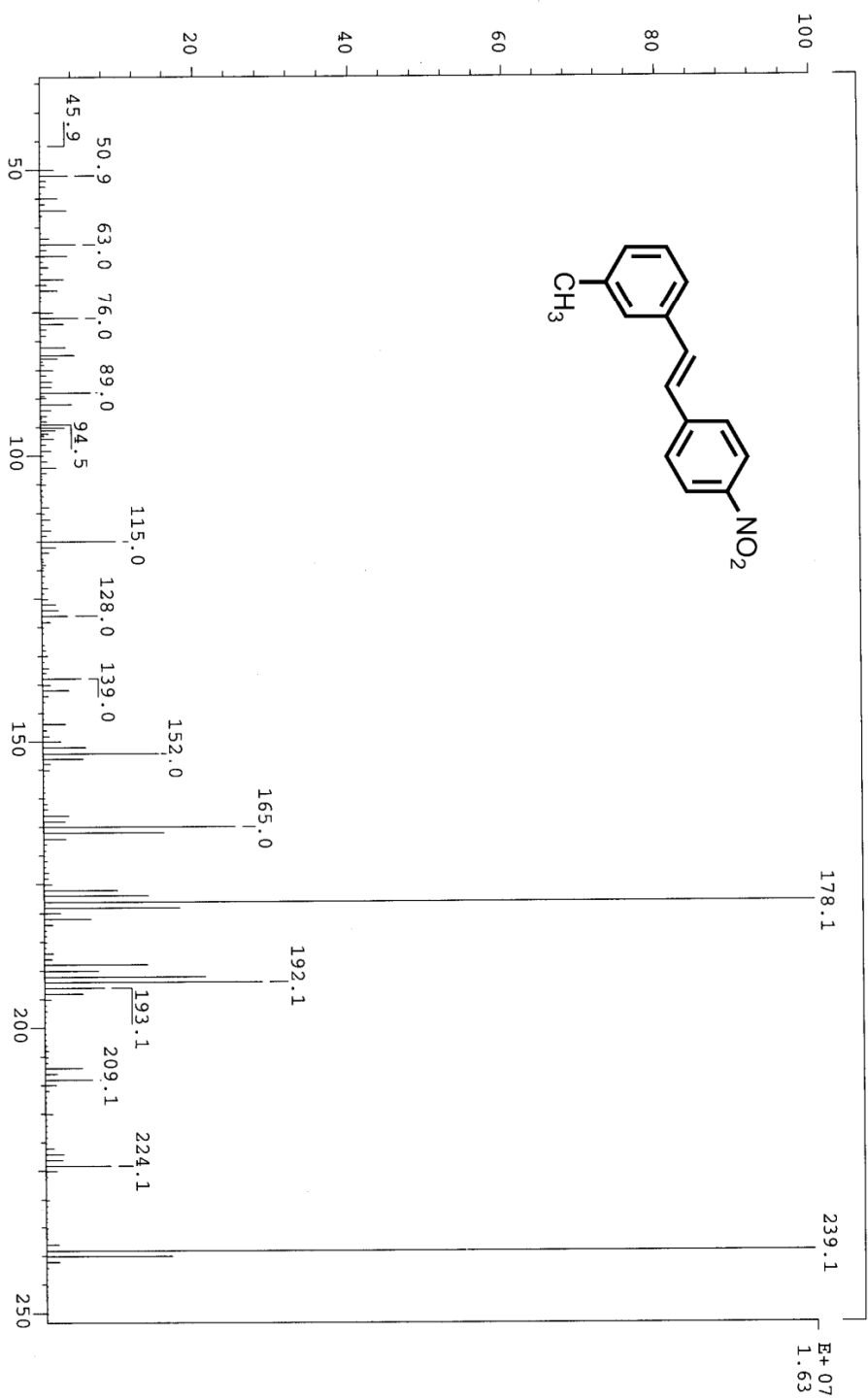
圖譜 94 (E)-1-methyl-3-(4-nitrophenyl)benzene(WY1208) 氫譜圖



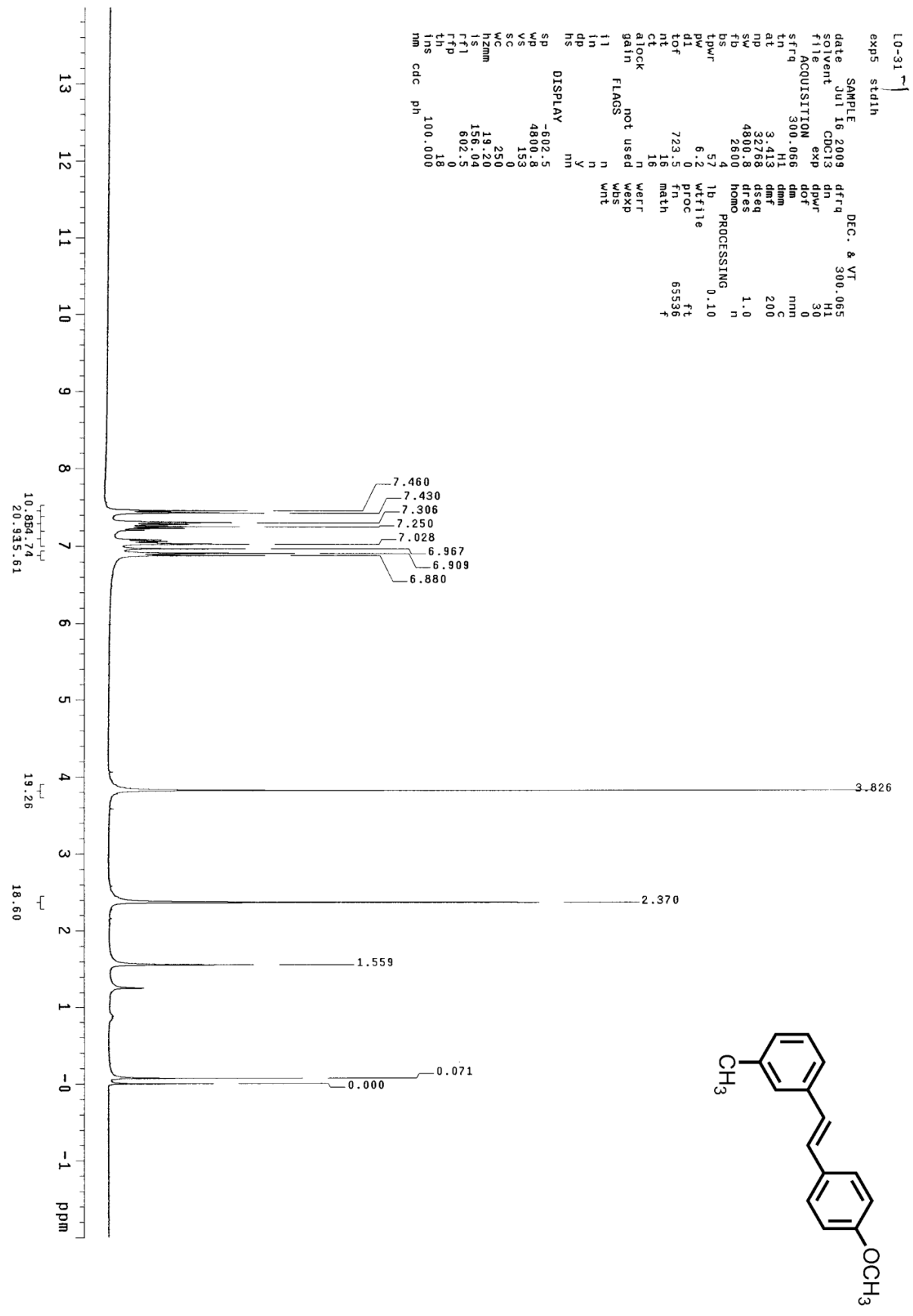
圖譜 95 (E)-1-methyl-3-(4-nitrostyryl)benzene(WY1208)碳譜圖

SPEC: 1e19997  
 Samp: WY1208  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper: 178.1  
 Base: 178.1  
 Norm: 1000.00  
 Peak: +/4>27  
 Data:

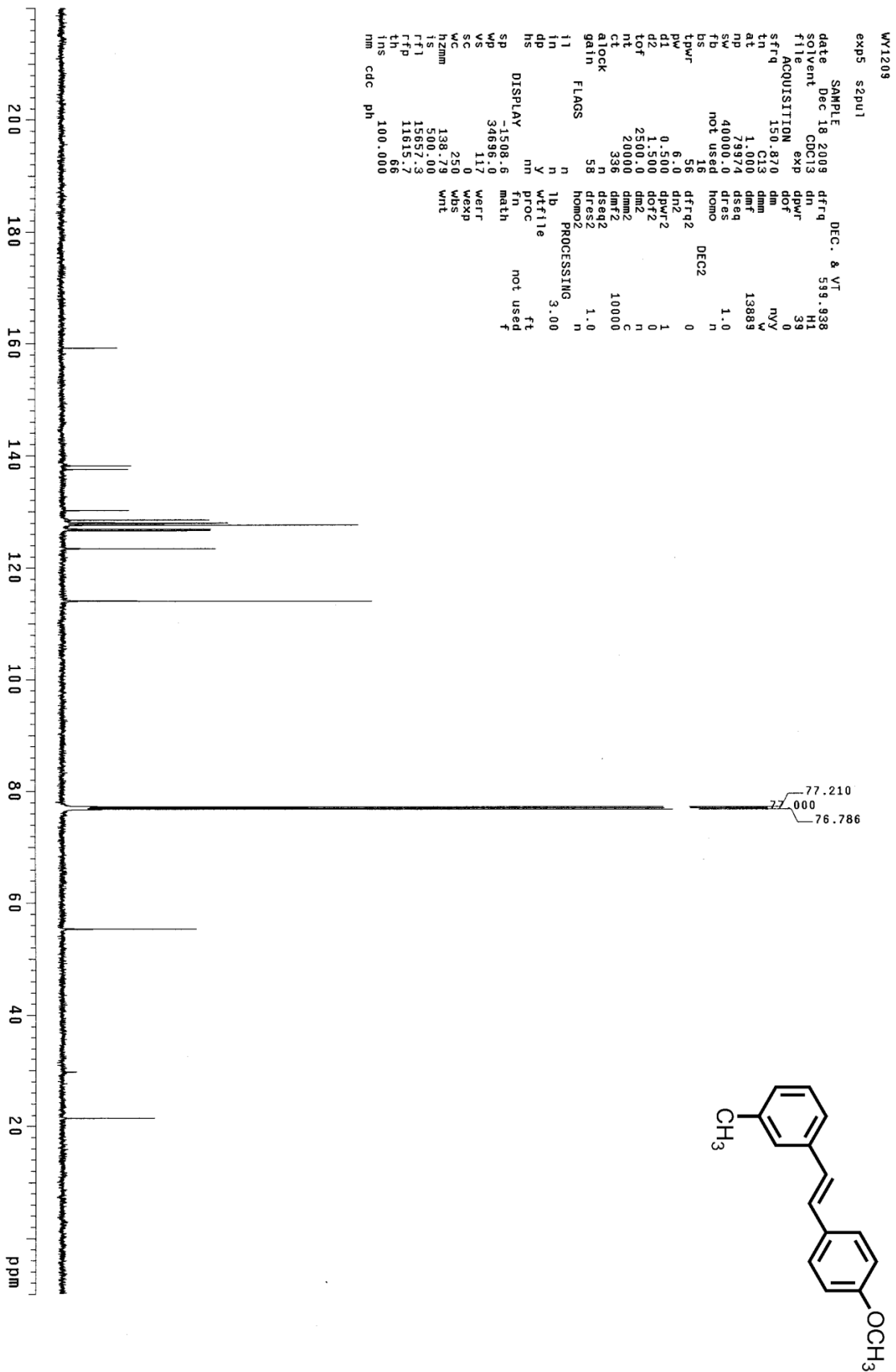
24-Mar-10  
 REG : 00:25.2  
 Start : 16:40:37  
 #9  
 Inlet :  
 Masses : 45 > 400  
 #peaks: 401



圖譜 96 (E)-1-methyl-3-(4-nitrophenyl)benzene(WY1208)質譜圖



圖譜 97 (E)-1-(4-methoxystyryl)-3-methylbenzene(WY1209)氬譜圖



圖譜 98 (E)-1-(4-methoxystyryl)-3-methylbenzene(WY1209)碳譜圖

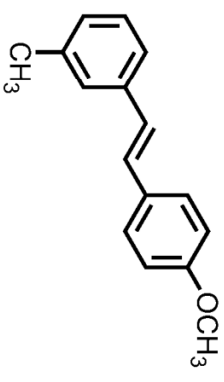
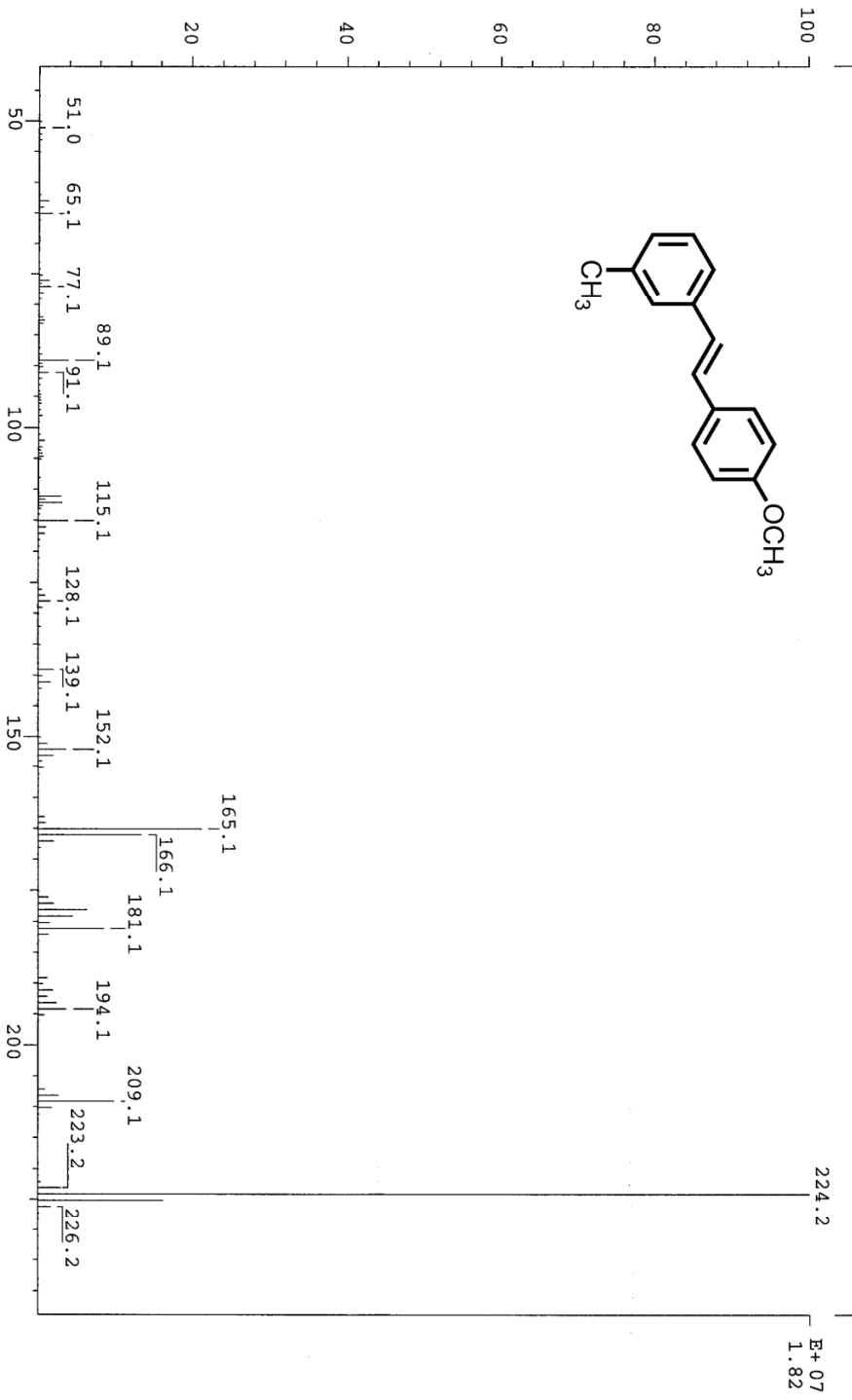


SPEC: 1e19158  
 Samp: WY1209  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper:  
 Base: 224.2  
 Norm: 224.2  
 Peak: 1000.00  
 Data: +/10>74

16-Sep-09  
 REG : 00:17.4  
 Start : 11:49:31  
 #9  
 557

Inlet :  
 Masses : 45 > 240  
 #peaks: 224

Inten : 18165520  
 RIC : 50048726

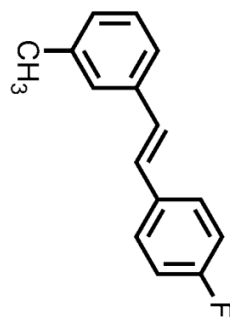
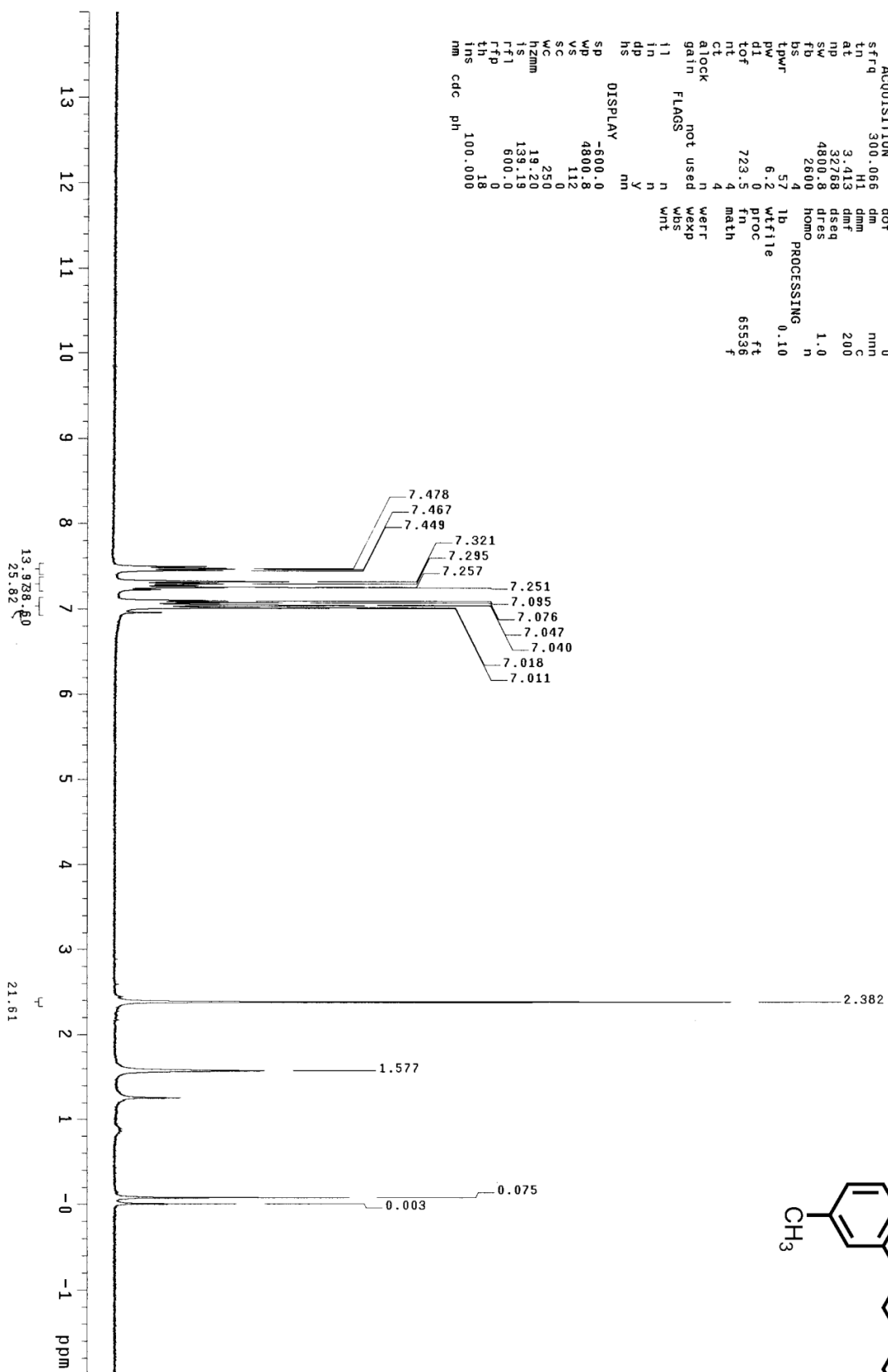


圖譜 99 (E)-1-(4-methoxystyryl)-3-methylbenzene(WY1209)質譜圖

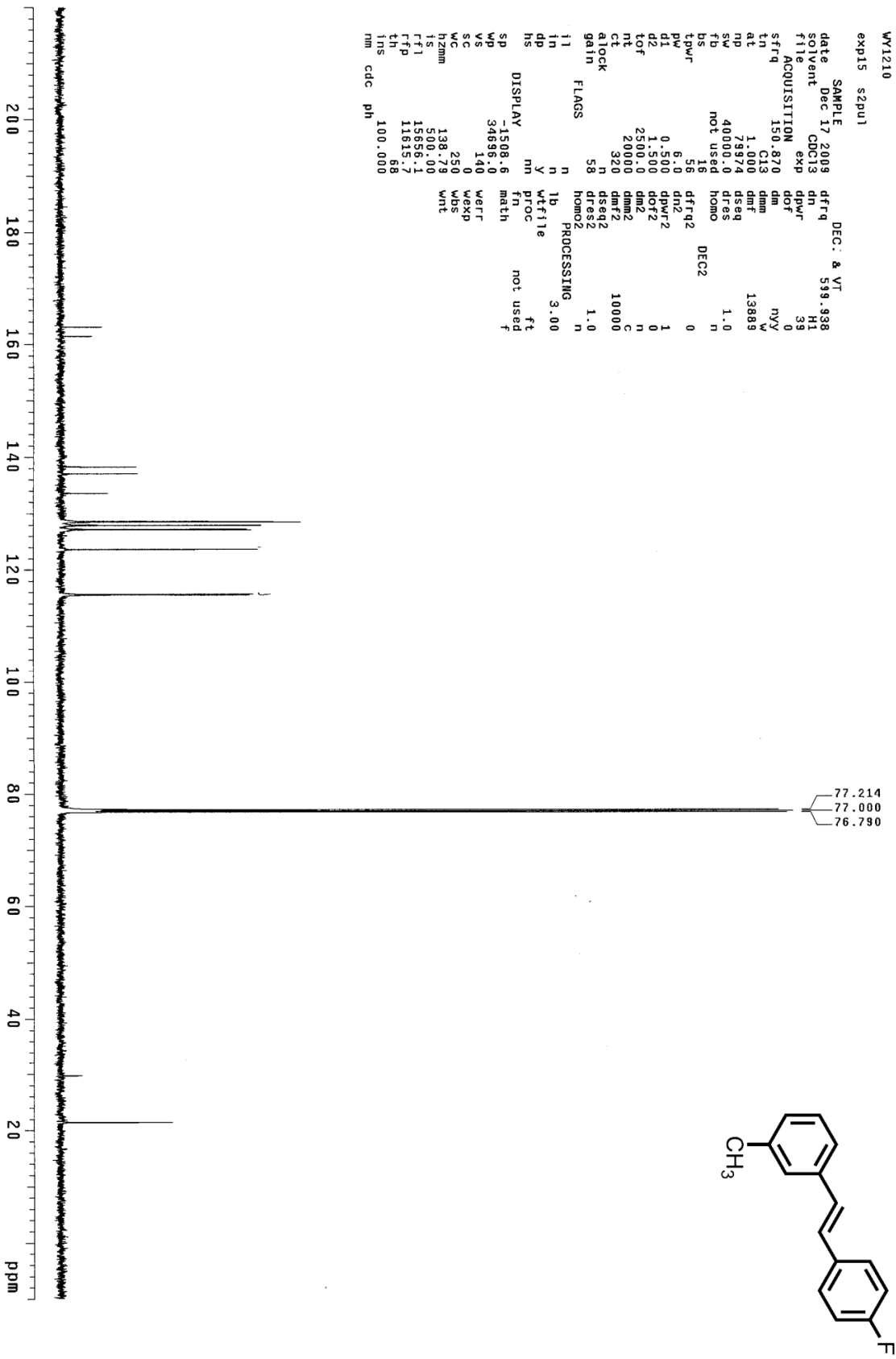
L0-33-1

exp6 std1h

SAMPLE DEC. & VT  
date Aug 13 2009 dfrq 300.065  
solvent CDC13 dn H1  
file exp dpwr 30  
ACQUISITION exp dof 0  
sfrq 300.066 dm nm  
tn H1 dmm nm  
at 3.413 dmf c  
np 32768 dseq 200  
sw 4800.8 dres 1.0  
fb 2600 homo n  
bs 4  
tpwr 57 4 PROCESSING 0.10  
pw 6.2 wlfilt  
di 0 fn ft  
tof 723.5 fn 65536  
nt 4 math f  
ct 4  
alock n werr  
gain not used wexp  
FLAGS n wbs  
int n wnt  
in y  
dp y  
hs nm  
DISPLAY  
sp -500.0  
wp 4800.8  
vs 112  
sc 0  
wc 250  
hzmm 19.20  
is 139.19  
rf1 600.0  
rfp 0  
th 18  
ins 100.000  
nm cdc ph



圖譜 100 (E)-1-(4-fluorostyryl)-3-methylbenzene(WY1210)氫譜圖



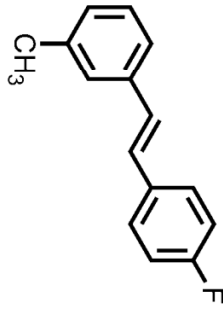
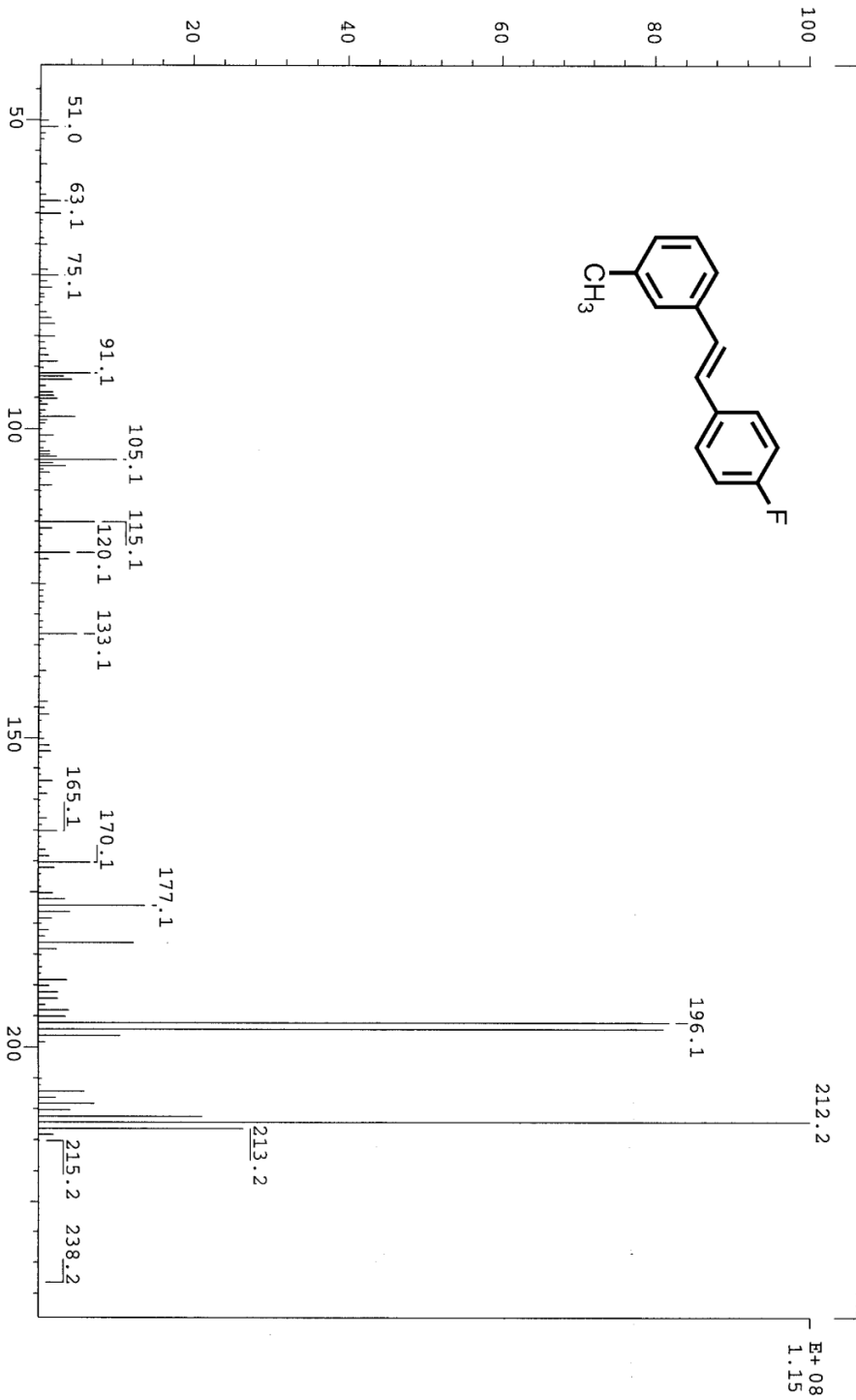
圖譜 101 (E)-1-(4-fluorostyryl)-3-methylbenzene(WY1210)碳譜圖

SPEC: 1e19159  
 Samp: WY1210  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper:  
 Base: 212.2  
 Norm: 212.2  
 Peak: 1000.00  
 Data: +/30>35

16-Sep-09  
 REG : 00:52.5  
 Start : 12:08:20  
 #9  
 3172

Inlet :  
 Masses : 45 > 240  
 #peaks : 229

Inten : 114619360  
 RIC : 637709463

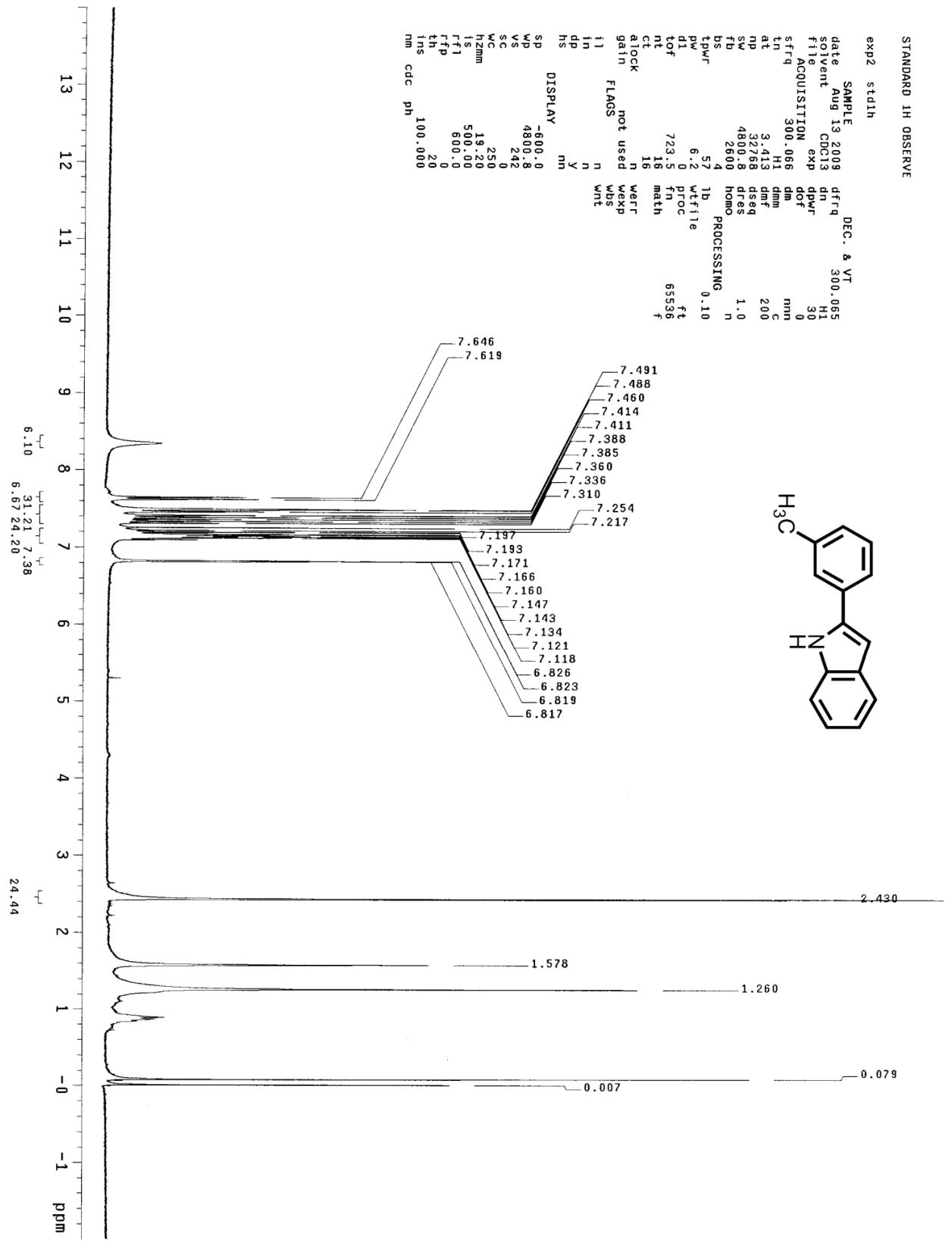
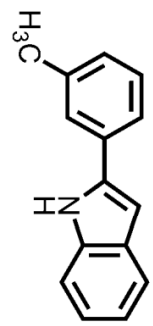


圖譜 102 (E)-1-(4-fluorostyryl)-3-methylbenzene(WY1210)質譜圖

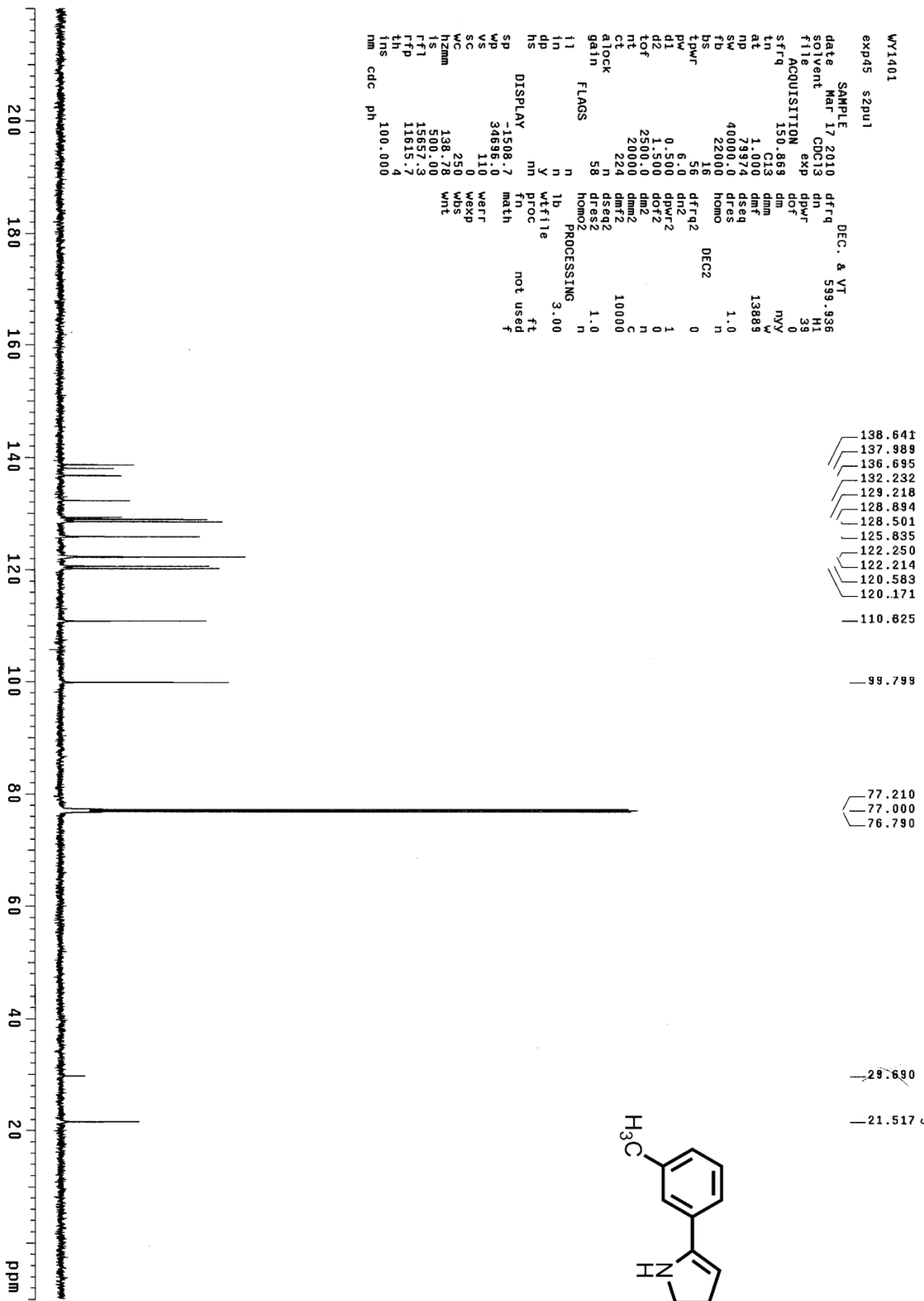
STANDARD 1H OBSERVE

```
exp2 std1h
SAMPLE Aug 13 2009
date Aug 13 2009
solvent CDCl3
file ACQUISITION
sfrq 300.066
ln 1
ac 3.413
sp 327.68
fb 4828.0
bs 2800
tpwr 57
d1 6.2
tof 723.5
nt 16
ct 16
atock not used
gain n
in n
dp n
hs y
DISPLAY nm
SP -600.0
WP 4800.8
VS 242
SC 0
WC 250
hzm 19.20
is 500.00
rfi 600.0
rfd 0
th 20
ins 100.000
nm cdc ph
```

```
DEC. & VT 300.065
dfrq dn HI
dpr dof mm
exp dof mm
dm dm C
dmm dmm C
dset dset 1.0
dres dres n
hom0 hom0 n
PROCESSING 0.10
lb wtfile ft
proc fn 65536
math math f
```



圖譜 103 2-m-tolyl-1H-indole(WY1401)氫譜圖



```

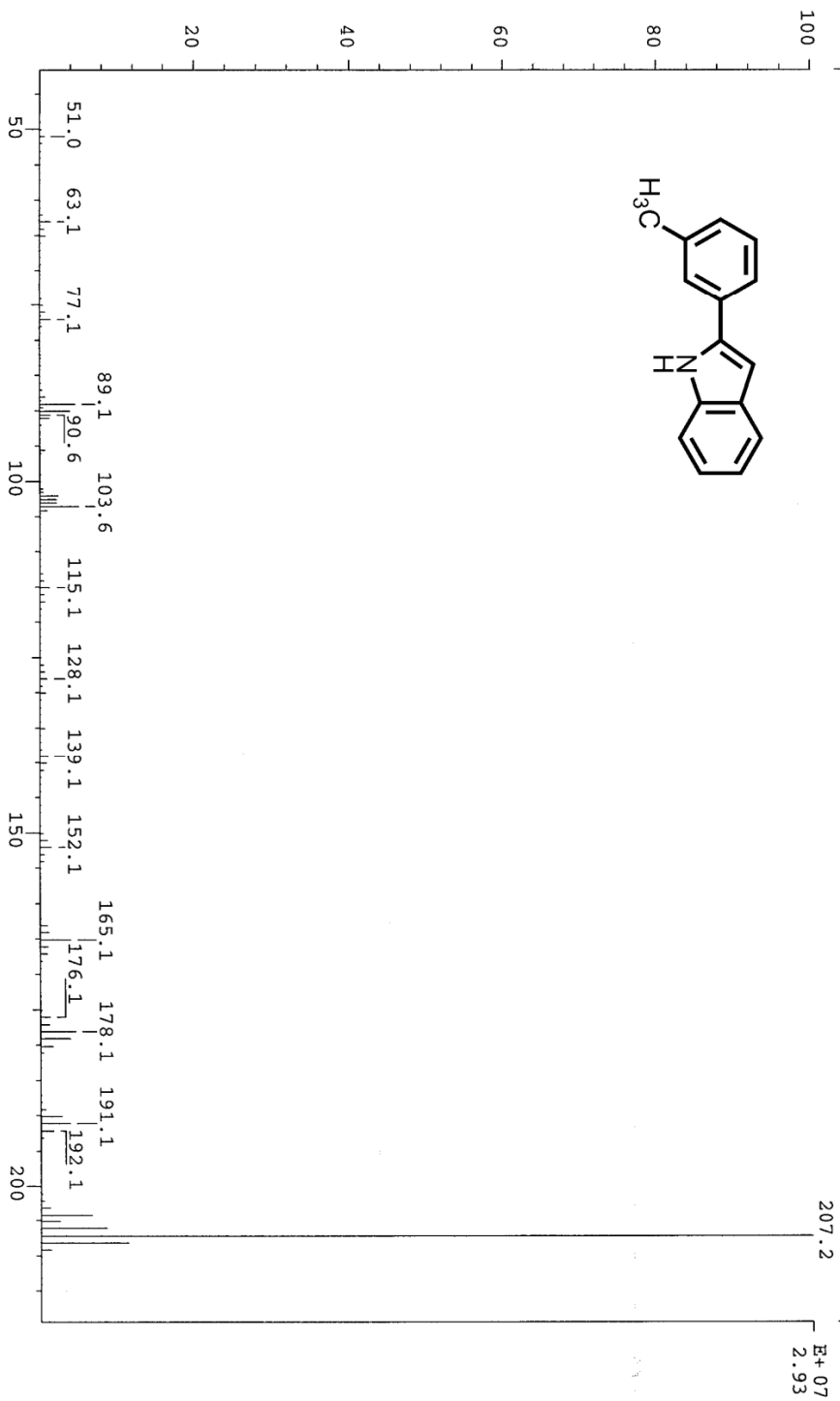
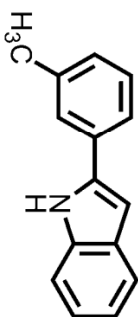
WY1401
exp45 s2pu1
SAMPLE Mar 17 2010 DEC. & VT
solvent Mar 17 2010 dfrq 539.936
file C0013 dn dpwr H1
ACQUISITION exp dm dof 35
sfrq 150.869 dm dmm nvy 0
tn C13 dmm W
at 1.000 dmf 13889
np 79974 dseq
sw 40000.0 dres 1.0
fb 22000 homo n
bs 16 dfrq2 DEC2 0
tpwr 56 dn2
pw 6.0 dpwr2 1
d1 0.500 dof2 0
tof 1.500 dm2 n
nt 2500.0 dmm2 C
ct 20000 dmf2 10000
aLock n dseq2
gain 58 dres2 1.0
flags homo2
i1 n lb PROCESSING 3.00
in n Y wfile
dp Y m proc
hs m fn math not used
SP DISPLAY 1508.7 ft
WP 3489.0 WtF 1
VS 1.0 WtP 1
SC 250 WtS WtS
h2mm 138.78 WtC WtC
IS 500.00 WtS WtS
RFI 15657.3 WtS WtS
RFP 11615.7 WtS WtS
TH 4 WtS WtS
INS 100.000 WtS WtS
nm cdc ph
  
```

圖譜 104 2-m-tolyl-1H-indole(WY1401)碳譜圖

SPEC: 1e19157  
 Samp: WY1401  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Operator:  
 Base: 207.2  
 Norm: 207.2  
 Peak: 1000.00  
 Data: +/50>152

16-Sep-09  
 REG : 01:18.9  
 Start : 11:17:25  
 #9  
 654

Inlet :  
 Masses: 45 > 216  
 #peaks: 187

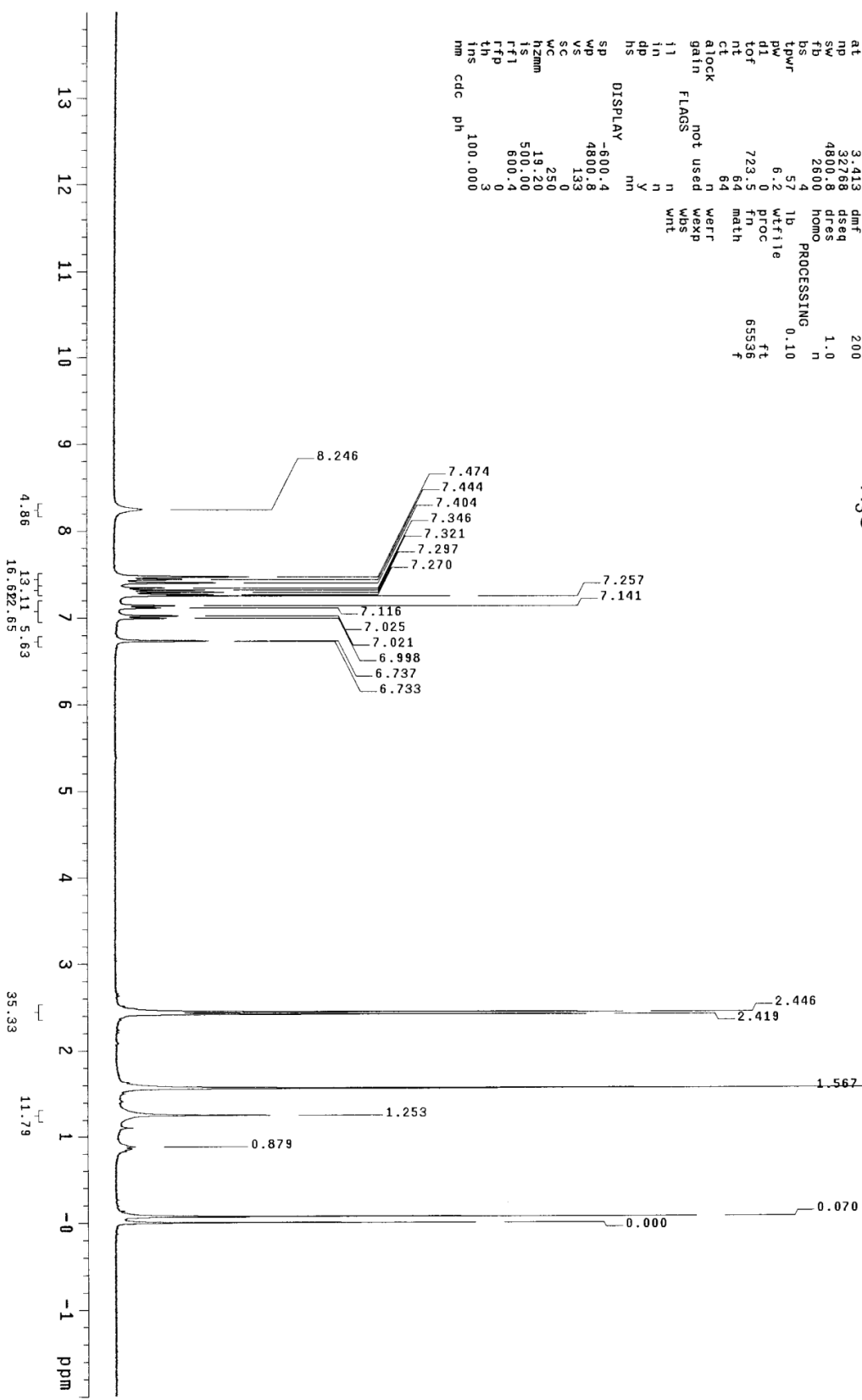
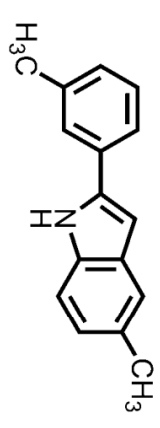


圖譜 105 2-m-tolyl-1H-indole(WY1401)質譜圖

L0-38-1

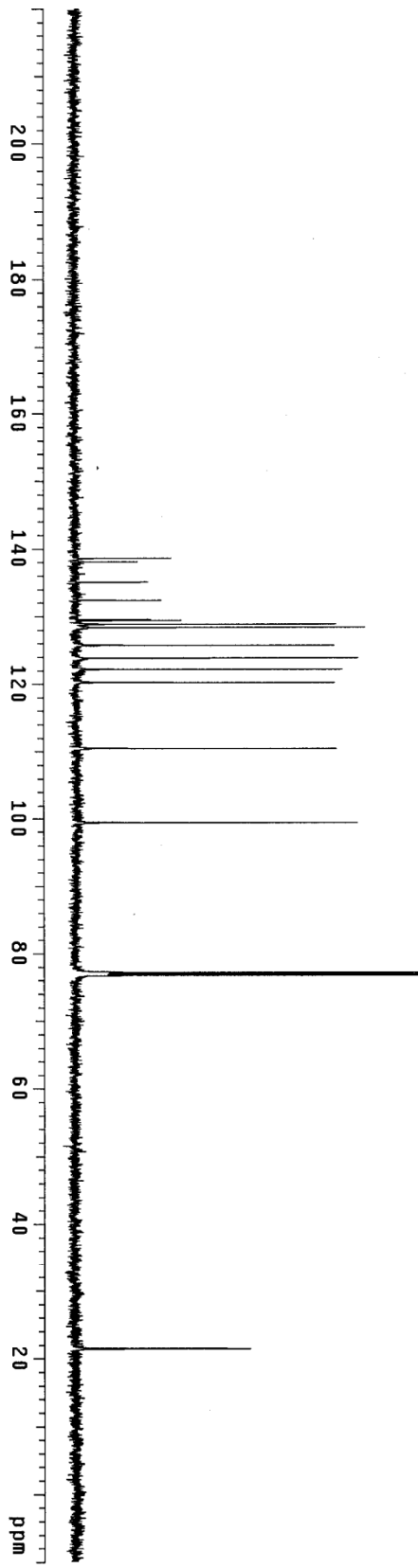
exp5 std1h

SAMPLE Sep 14 2009 DEC. & VI 300.065  
 date Sep 14 2009 dfrq 300.065  
 solvent CDC13 dn H1  
 file CDC13 exp 30  
 ACQUISITION 0  
 sfrq 300.066 dm nmn  
 in H1 dmf C  
 at 3.413 dseq 200  
 np 32768 dres  
 sw 4800.8 dres 1.0  
 fb 2600 homo n  
 bs 4  
 lpwr 57 lb  
 pw 6.2 wfile  
 d1 0 pproc ft  
 lof 723.5 fn 65536  
 nt 64 math f  
 ct 64  
 alock not used n  
 gain not used n  
 flags not used n  
 11 n  
 1n n  
 dp y  
 hs nm  
 DISPLAY -600.4  
 sp 4800.8  
 wp 133  
 vs 0  
 sc 250  
 wc 18.20  
 hzmm 500.00  
 ls 800.4  
 fl 800.4  
 fh 2  
 tns 100.000  
 nm cdc ph



圖譜 106 5-methyl-2-m-tolyl-1H-indole(WY1402)氫譜圖

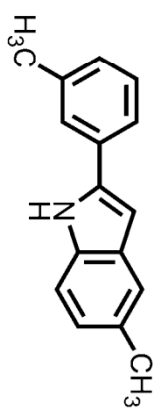




WY1402  
 exp23 s2pu1  
 SAMPLE DATE JUN 19 2010 DEC. & VT 539.936  
 solvent CUC13 dn H1 41  
 FT ACQUISITION exp dpr 0  
 sfrq 150.869 ddr NY 0  
 tn C13 dmm W 13158  
 at 1.000 dmf  
 nd 79974 dres  
 sw 40000.0 dres 1.0  
 fb 22000 homo  
 bs 16 dfrq2 DEC2 0  
 tprf 50 dnd2  
 pw 6.0 dpr2 1  
 d1 0.500 dpr2 0  
 d2 1.500 dpr2 0  
 tof 2500.0 dmf2 n  
 nt 20000 dmf2 c  
 ct 96 dmf2 10000  
 alock n dseq2  
 gain 58 dres2 1.0  
 flags n homo2  
 PROCESSING 3.00  
 i1 n lb  
 in n wffite  
 dp Y wffite  
 hs nm PROC not used  
 DISPLAY -1508.7 fn math  
 SP 34696.0 weff  
 WD 0 wexp  
 VS 112 wbs  
 SC 250 wnt  
 WC 0  
 hzmm 138.78  
 IS 500.00  
 ffl 15654.3  
 ffp 11615.7  
 th 6  
 ins 100.000  
 nm cdc ph

138.596  
 138.066  
 135.064  
 132.402  
 129.529  
 129.384  
 128.862  
 128.368  
 125.754  
 123.840  
 122.165  
 120.231  
 110.473  
 99.391  
 77.210  
 77.000  
 76.790

21.513  
 21.448

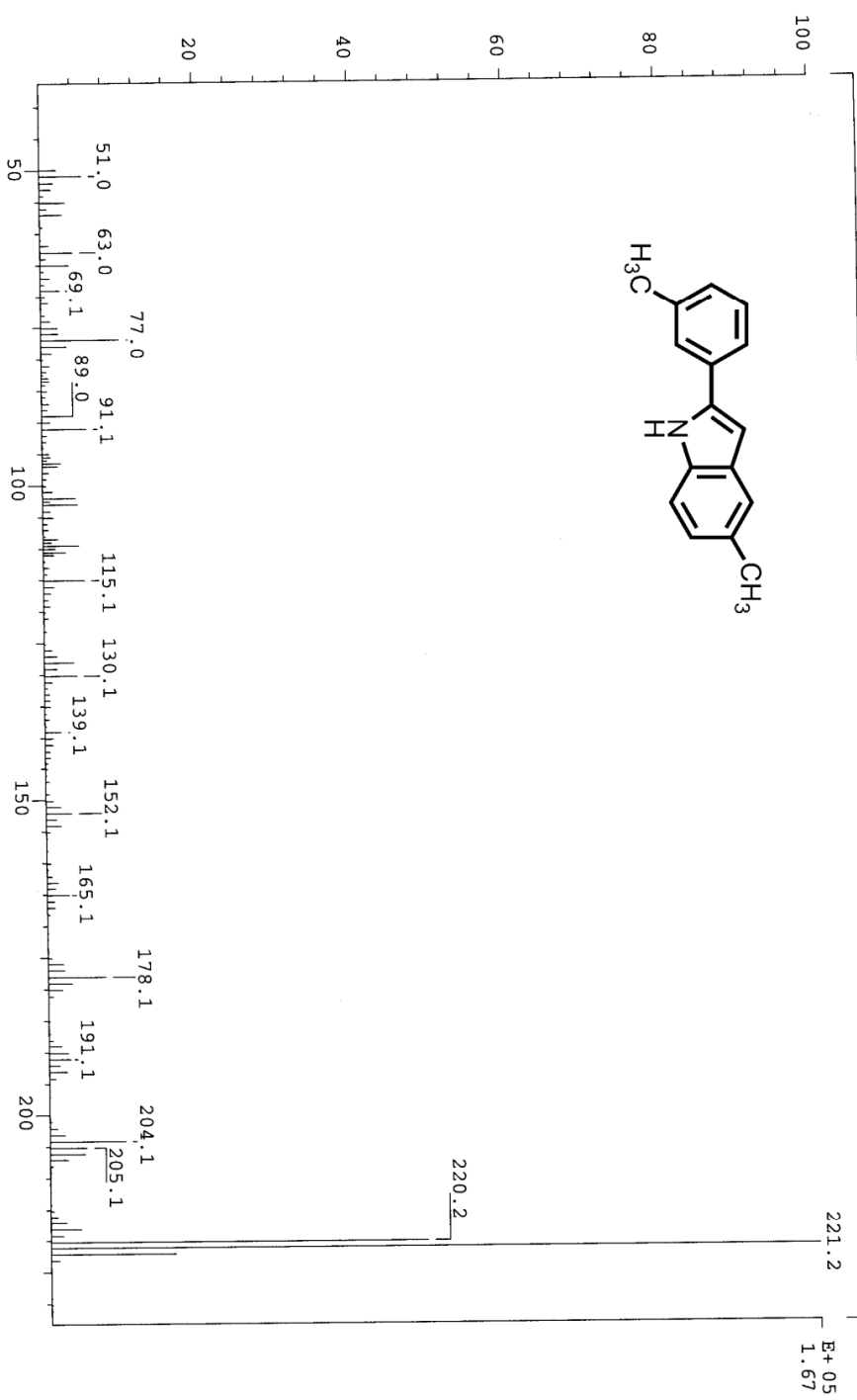
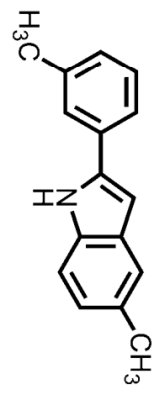


圖譜 107 5-methyl-2-m-tolyl-1H-indole(WY1402)碳譜圖

SPMC: 1e19593  
 Samp: WY1402  
 Mode: EI +VE +IMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper: 221.2  
 Base: 221.2  
 Norm: 1000.00  
 Peak: 1000.00  
 Data: +/3>15

16-Dec-09  
 REG : 00:11.3  
 Start : 12:05:02  
 #9  
 135

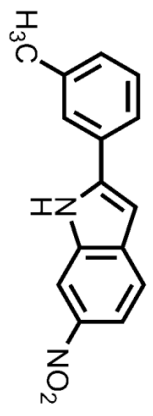
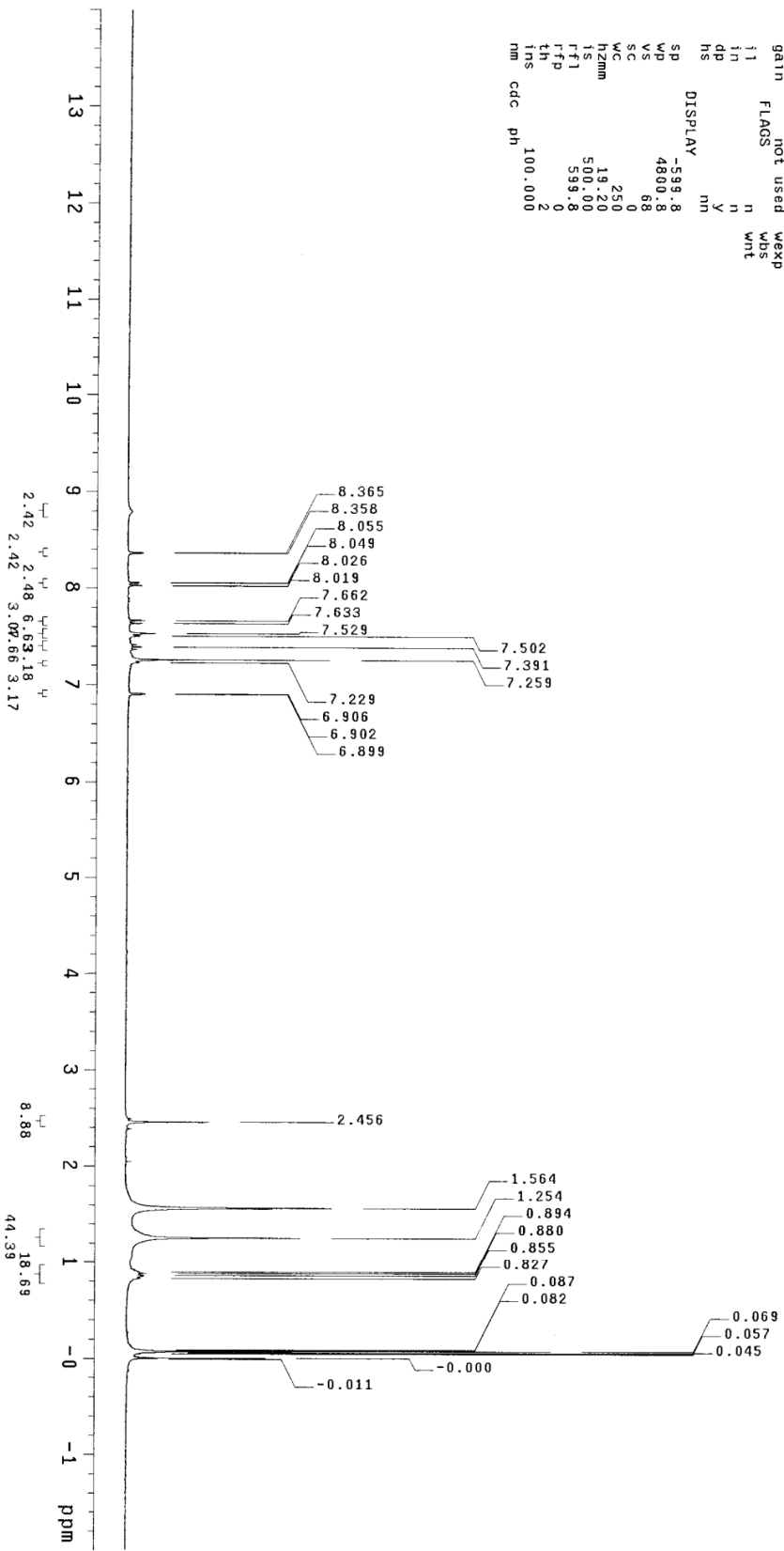
Inlet :  
 Masses: 45 > 300  
 #peaks: 200



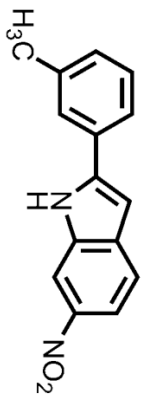
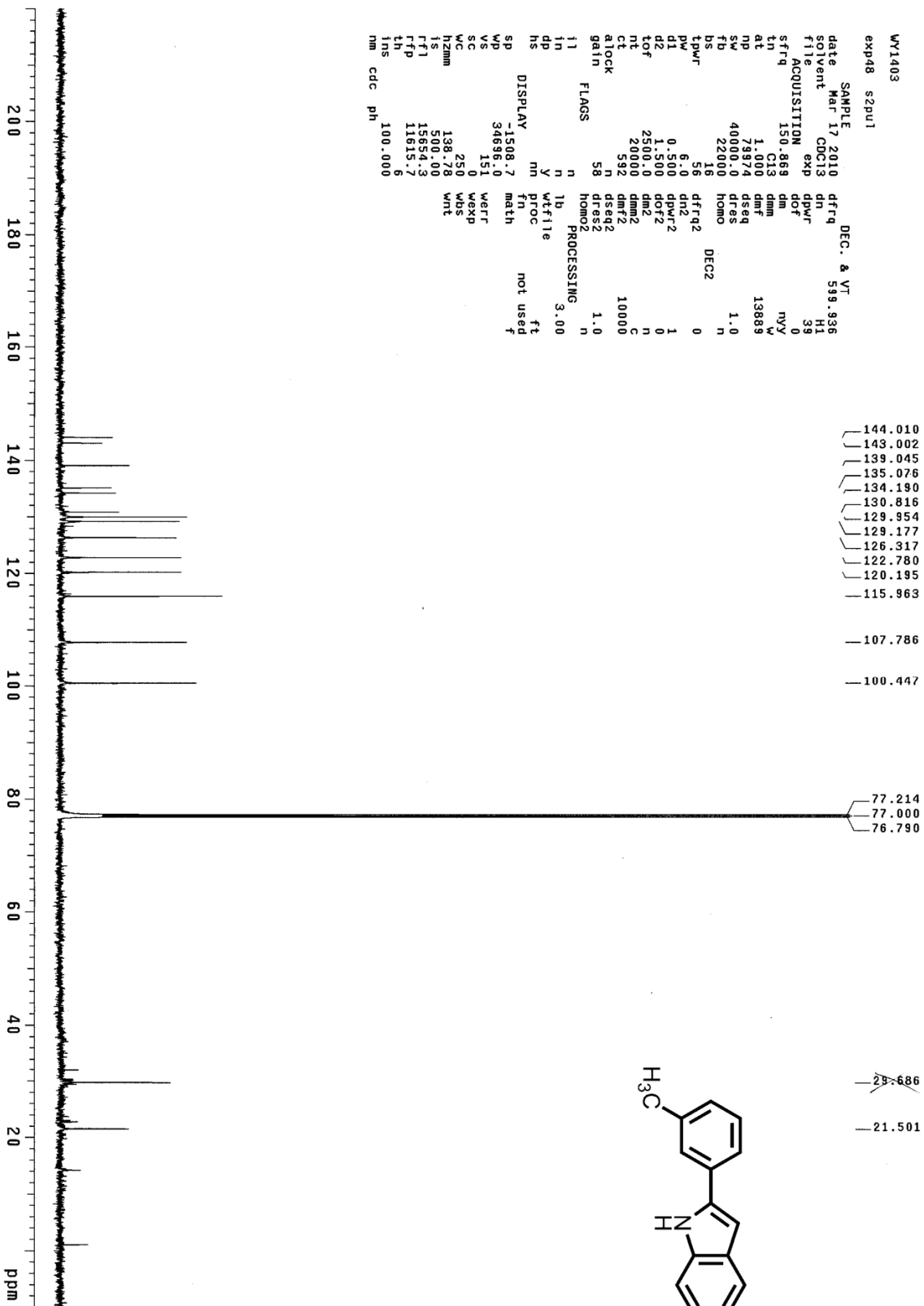
圖譜 108 5-methyl-2-*m*-tolyl-1H-indole(WY1402)質譜圖

L0-42-1  
expt stidih

SAMPLE DEC. & VT  
 date Nov 11 2009 dfrq 300.065  
 solvent CDC13 dn H1  
 file exp dpwr 30  
 ACQUISITION dof 0  
 sfrq 300.066 dm nnn  
 tn H1 dmn C  
 at 3.413 dmf 200  
 np 32758 dseq  
 SW 4800.8 dres 1.0  
 fb 2600 homo n  
 PROCESSING  
 us 4 lb 0.10  
 tpwr 57 wfile  
 pw 6.2 pfile  
 d1 0 fn ft  
 lof 723.5 fn 65536  
 nt 128 math f  
 ct 128  
 alock n  
 gain not used werr  
 flags n wexp  
 i1 n wds  
 in n wnt  
 dp y  
 hs nm  
 DISPLAY  
 sp -599.8  
 wp 4800.8  
 vs 88  
 vc 0  
 sc 250  
 hzmm 19.20  
 ts 500.00  
 fl 599.8  
 ffp 0  
 th 2  
 trs 100.000  
 nm cdc ph

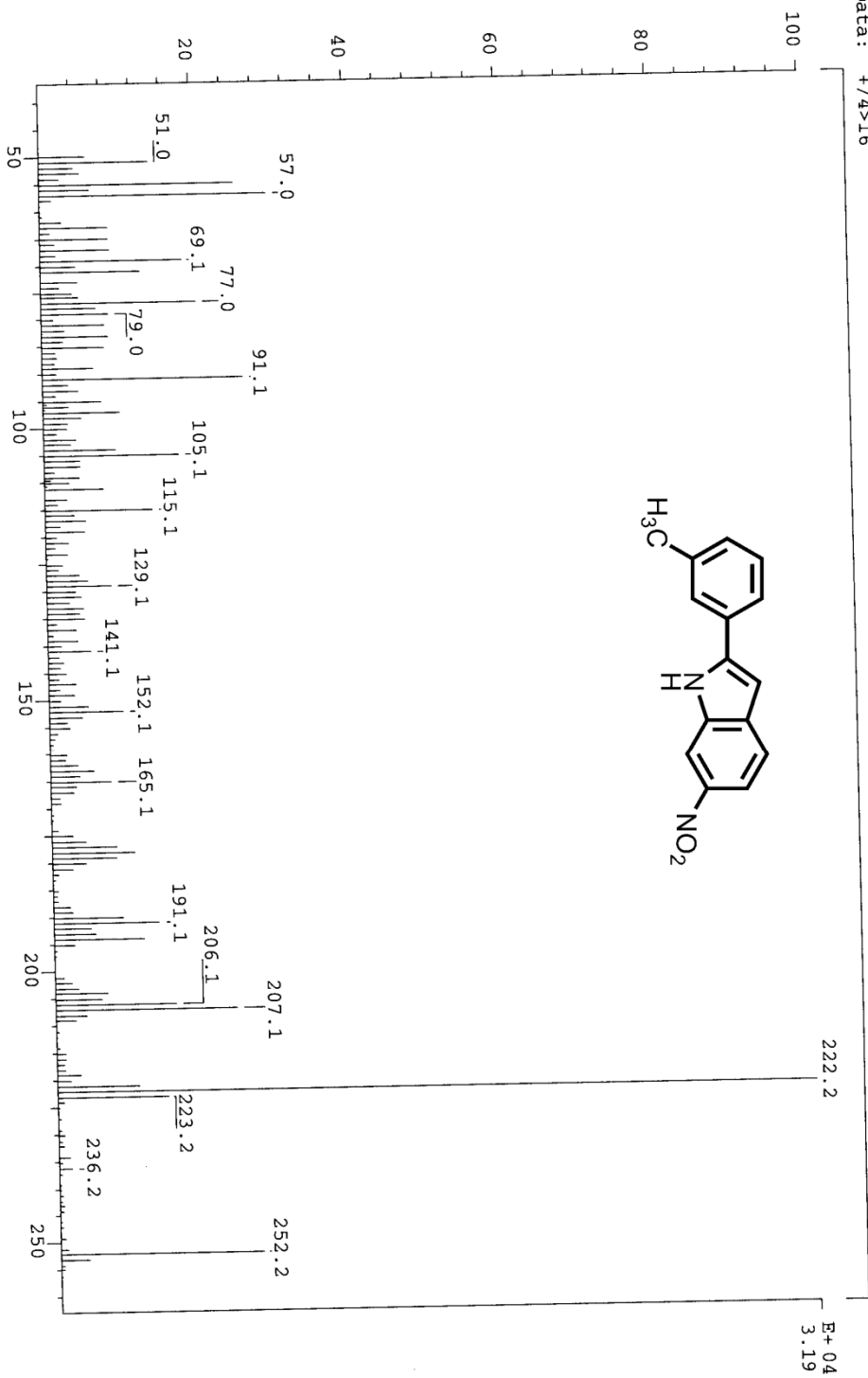
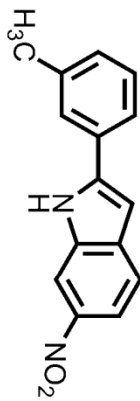


圖譜 109 6-nitro-2-m-tolyl-1H-indole(WY1403)氫譜圖



圖譜 110 6-nitro-2-m-tolyl-1H-indole(WY1403)碳譜圖

SPEC: 1e19595  
 Samp: WY1403  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper:  
 Base: 222.2 Inten: 31939  
 Norm: 222.2 RTC: 300741  
 Peak: 1000.00 mmu  
 Data: +/4>16  
 16-Dec-09 REG: 00:17.7 #9  
 Start: 12:29:18 106  
 Inlet:  
 Masses: 45 > 300  
 #peaks: 209

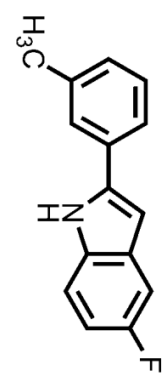
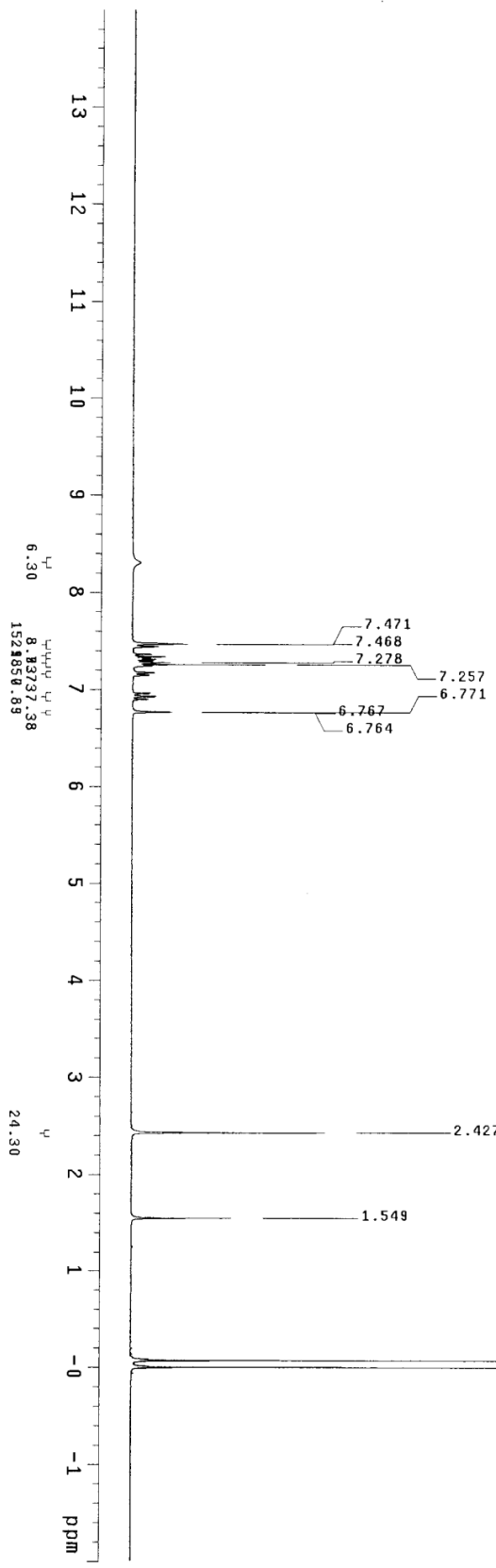


圖譜 111 6-nitro-2-*m*-tolyl-1H-indole(WY1403)質譜圖

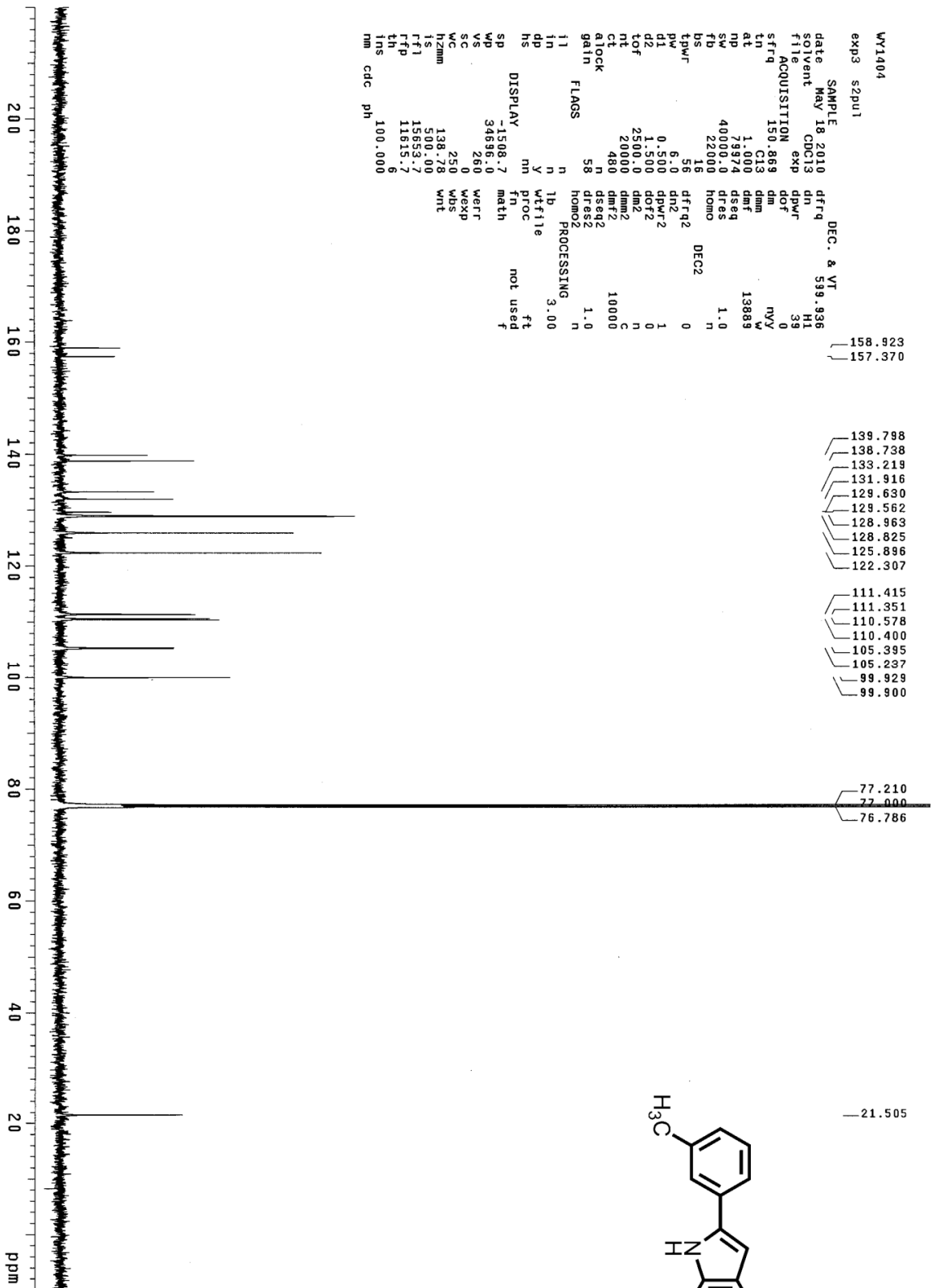
L0-48-1

exp5 stdin

SAMPLE		DEC. & VT	
date	Jan 14 2010	dfreq	300.065
solvent	CDCl3	dn	H1
file	exp	dpwr	30
file	exp	dof	0
ACQUISITION		nmn	0
sfrq	300.066	dm	nnn
tn	H1	dmn	C
at	3.413	dmf	200
np	32768	dseq	
sw	4800.8	dres	1.0
fb	2600	homo	n
bs	4	PROCESSING	
lpwr	57	lb	0.10
pw	6.2	wffile	
d1	0	proc	ft
tof	723.5	fn	65536
nt	40	math	f
ct	40		
atlock	n	werr	
gain	not used	wexp	
gain	not used	wbs	
ll	n	wnt	
in	n		
dp	y		
hs	nm		
DISPLAY			
sp	-600.4		
wp	4800.8		
vs	63		
sc	0		
wc	250		
hzmh	19.20		
ts	238.42		
rfl	600.4		
rfl	0		
lh	6		
ins	100.000		
nm	cdc		
ph			



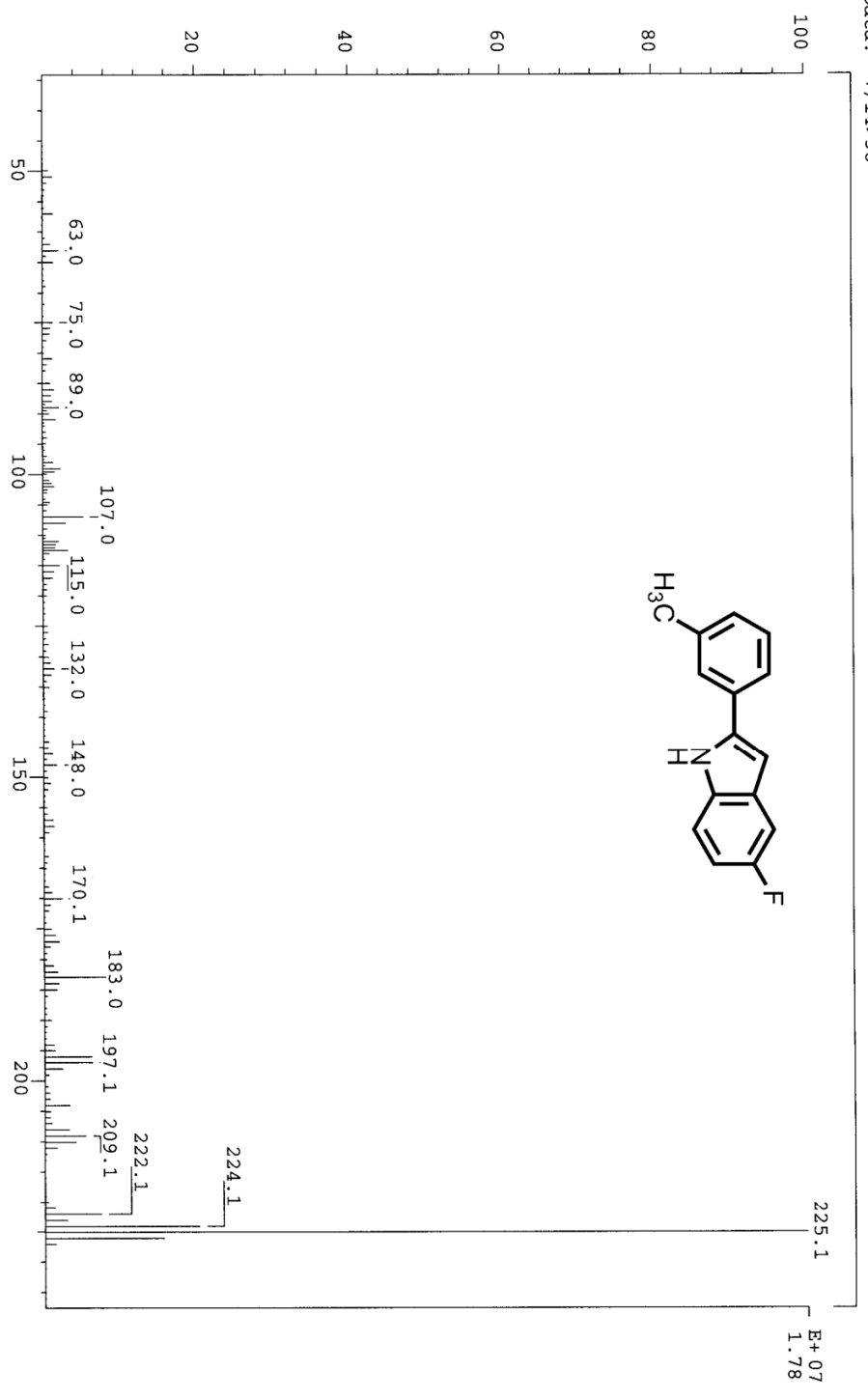
圖譜 112 5-fluoro-2-m-tolyl-1H-indole(WY1404)氫譜圖



圖譜 113 5-fluoro-2-m-tolyl-1H-indole(WY1404)碳譜圖

SPC: lei9987  
 Samp: WY1404  
 Mode: EI +VE +IMR BSCAN (EXP) UP IR NRM  
 Oper: 225.1  
 Base: 225.1  
 Norm: 225.1  
 Peak: 1000.00 mmu  
 Data: +/14>38

24-Mar-10 REG : 01:10.1 #9  
 Start : 11:07:05 307  
 Inlet :  
 Masses : 45 > 400  
 #peaks: 288



圖譜 114 5-fluoro-2-*m*-tolyl-1H-indole(WY1404)質譜圖

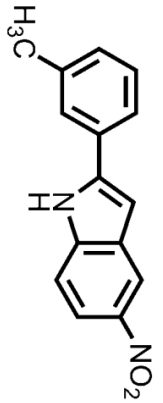
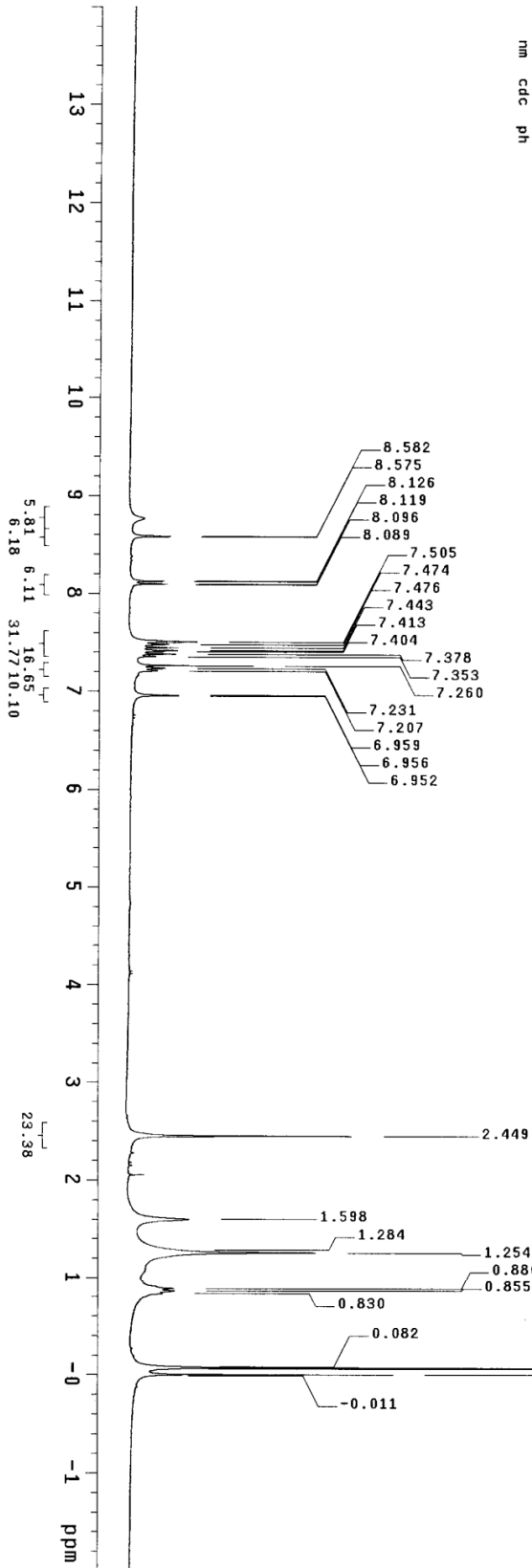


L0-72-1

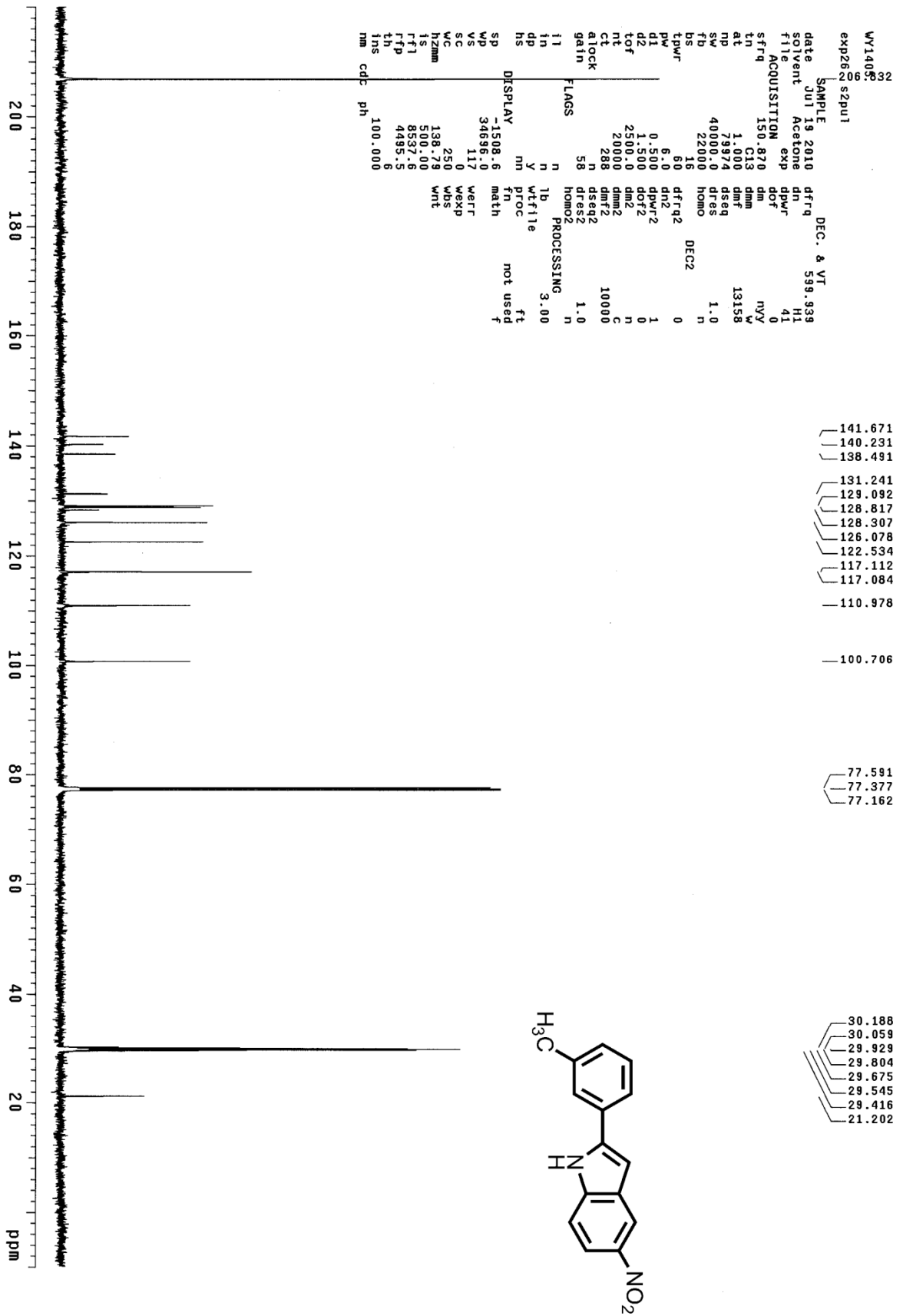
exp4 std1h

SAMPLE DEC. & VT  
 date Apr 28 2010 dfrq 300.065  
 solvent CDCl3 dn H1  
 file CDC13 exp dpwr 30  
 ACQUISITION exp dof 0  
 sffrq 300.066 dm nm  
 tn H1 dmf C  
 at 3.413 dres 200  
 np 32768 dres  
 sw 4800.8 dres 1.0  
 fb 2600 homo n  
 bs 4  
 tpwr 57 1p  
 pw 6.2 wfile 0.10  
 dl 0 PROC ft  
 tof 723.5 fn 65536  
 nt 64 math f  
 ct 64  
 gain not used  
 alock n werr  
 flags not used  
 wht wbs

DISPLAY  
 sp -600.0  
 wp 4800.8  
 vs 83  
 sc 0  
 wc 250  
 hzmm 19.20  
 ts 216.86  
 ffl 600.0  
 ffp 0  
 fh 3  
 rms 100.000  
 nm cdc ph



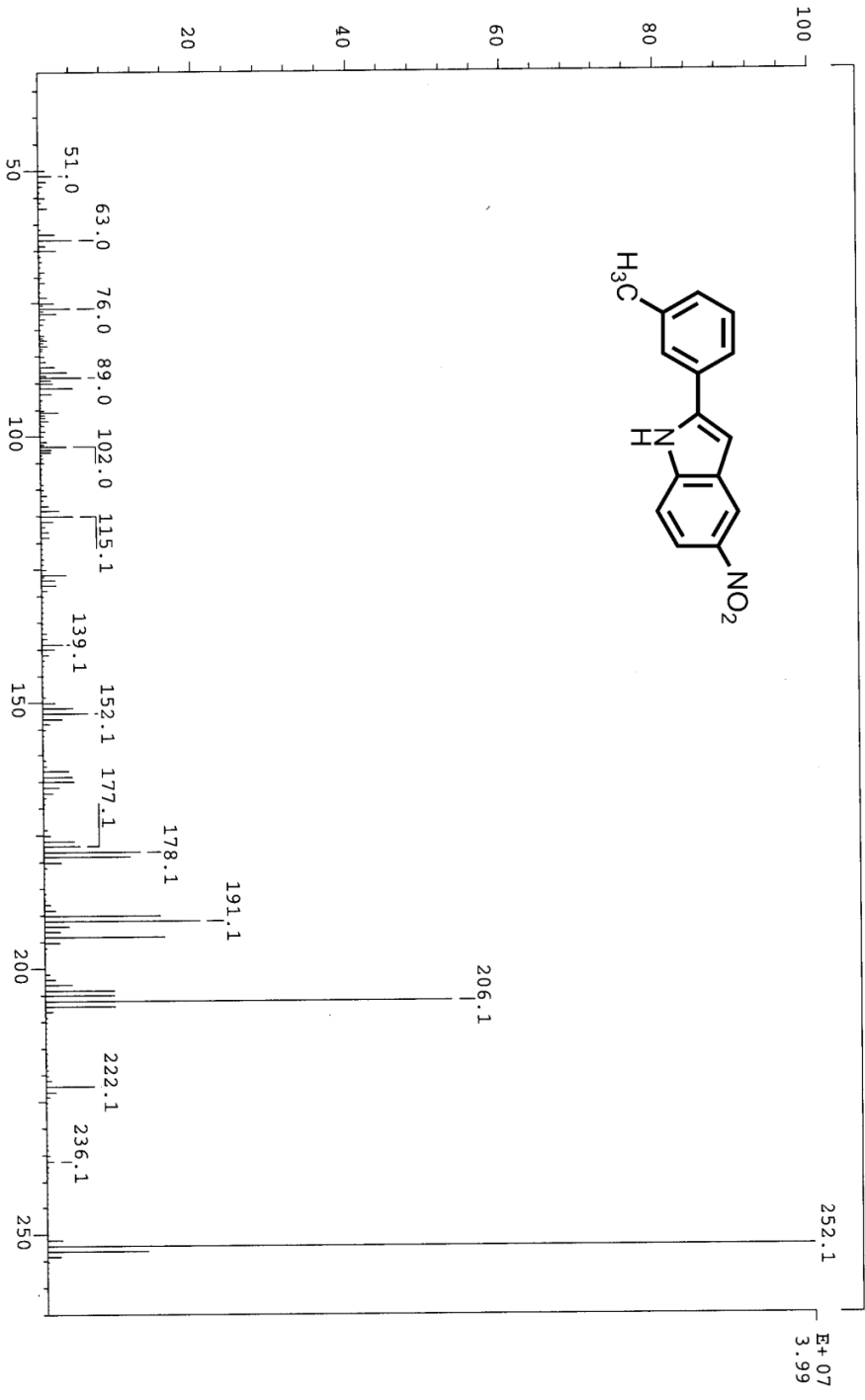
圖譜 115 5-nitro-2-m-tolyl-1H-indole(WY1405)氫譜圖



圖譜 116 5-nitro-2-m-tolyl-1H-indole(WY1405)碳譜圖

SPECT: 1e10949  
 Samp: WY1405  
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper: 252.1  
 Base: 252.1  
 Norm: 1000.00  
 Peak: +/85>113  
 Data:

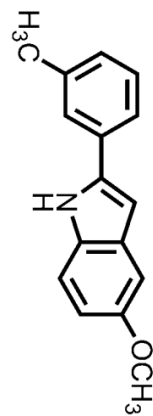
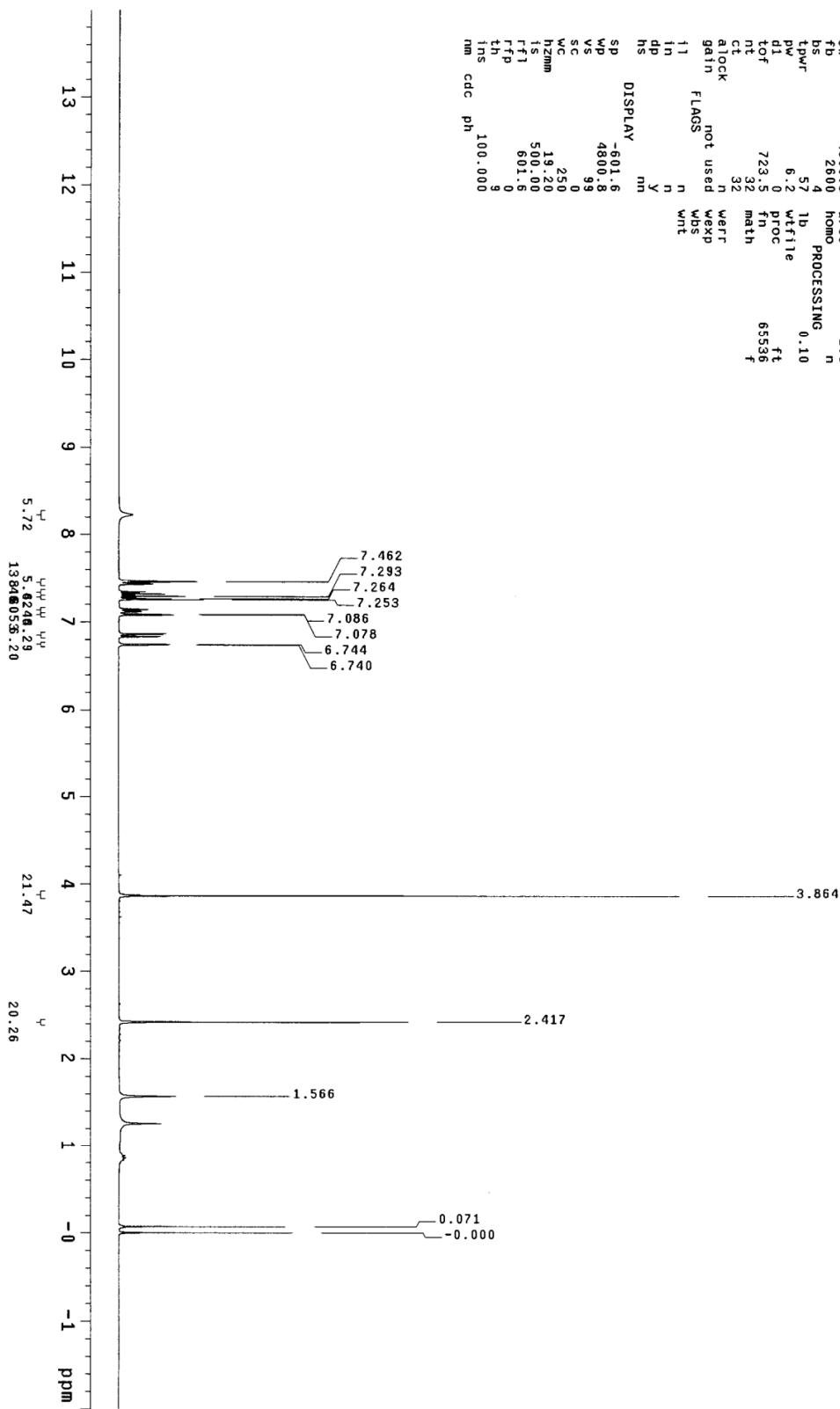
04-Jul-10 REG : 04:50.2 #9  
 Start : 11:35:17 193  
 Inlet :  
 Masses: 45 > 500  
 #peaks: 523



圖譜 117 5-nitro-2-m-tolyl-1H-indole(WY1405)質譜圖

LO-83-1

```
exp2 st01h
SAMPLE 8 2010 DEC. & VT 300.065
date Jun 8 2010 dfrq 300.065
solvent CDCl3 dn H1
file ACQUISITION exp dpr H1
ACQUISITION 300.066 dn 30
sfreq 300.066 dn mm
tp H1 dm C
at 3.413 dmf 200
np 32768 dres 1.0
sw 4800.8 dres 1.0
fb 2600 homo n
bs 4 PROCESSING 0.10
lpwr 57 1b
pw 6.2 wffile
d1 0 proc ft
tof 723.5 fn 65536
nt 32 math f
ct 32
alock not used werr
gain n wexp
flags n wbs
int n wht
ns y
DISPLAY
SP 4800.6
WP 4800.6
WC 250
SC 9
h2mm 19.20
IS 500.00
rfl 601.6
rfp 9
th 9
ins 100.000
nm cdc ph
```

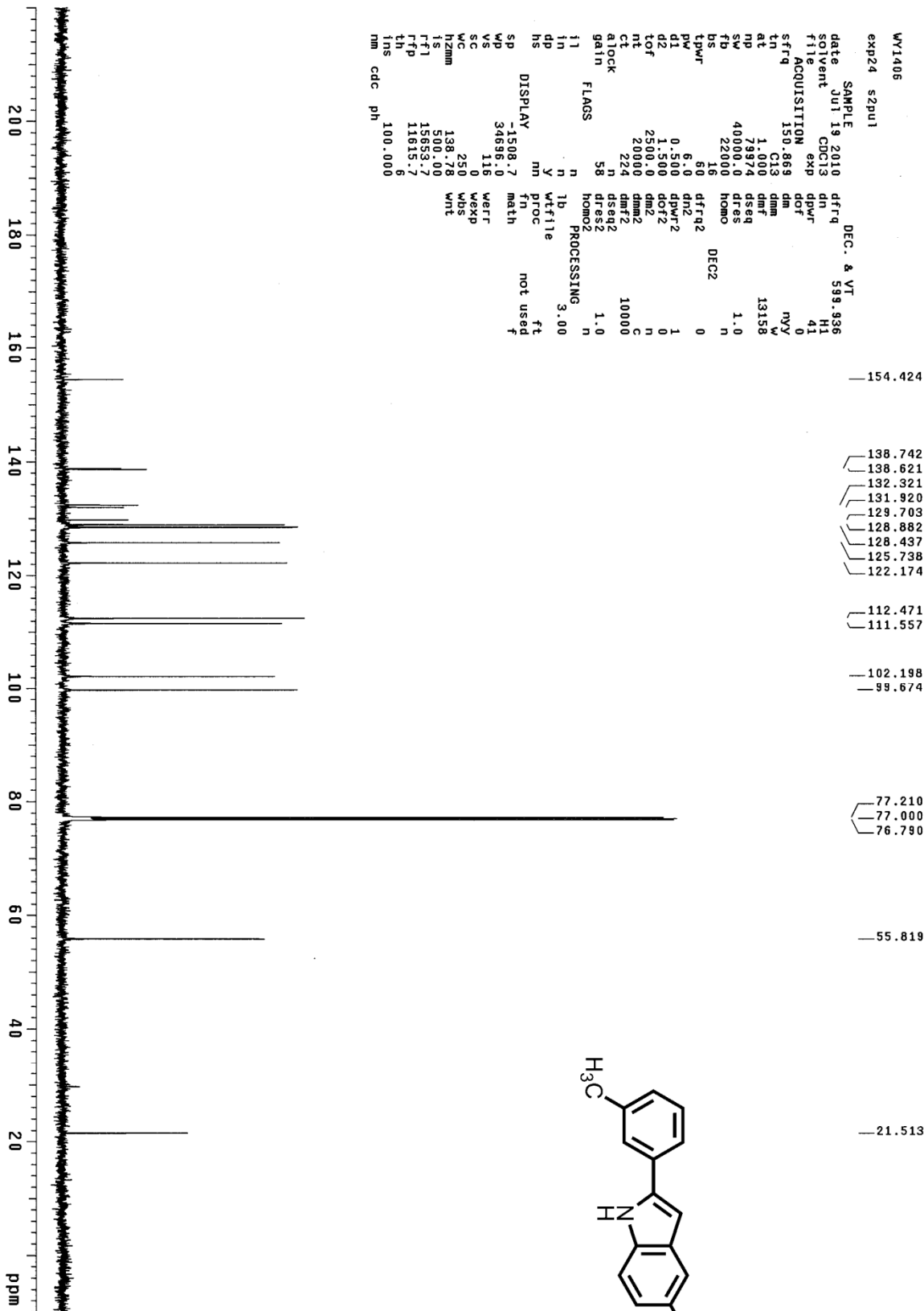


圖譜 118 5-methoxy-2-*m*-tolyl-1H-indole(WY1406)氫譜圖

```

WY1406
exp24 szpul1
SAMPLE date Jul 19 2010 DEC. & VT 599.936
solvent CDC13 dn H1
file exp CDC13 dpwr 41
ACQUISITION exp dof 0
sfrq 150.869 dm nny
tn C13 dmm W
at 1.000 dmf 13158
np 79974 dseq
sw 40000.0 dres 1.0
fb 22000 homo n
bs 16 DEC2
tpwr 60 dfrq2 0
pw 6.0 dn2
d1 0.500 dpwr2 1
d2 1.500 dof2 0
tof 2500.0 dmm2 C
nt 20900 dmf2 10000
ct 224 dseq2
alock n dres2 1.0
gain 58 homo2
FLAGS n 1b 3.00
i1 n 1bfile
i2 n Wtfile
in y Wtfile
dp y math
hs nn proc ft
DISPLAY -1508.7 not used f
          34695.0
          118 weff
          0 wexp
          250 Wt
          138.78 Wt
          501.78 Wt
          15853.7 Wt
          11815.6 Wt
          100.000 Wt
mm cdc ph

```



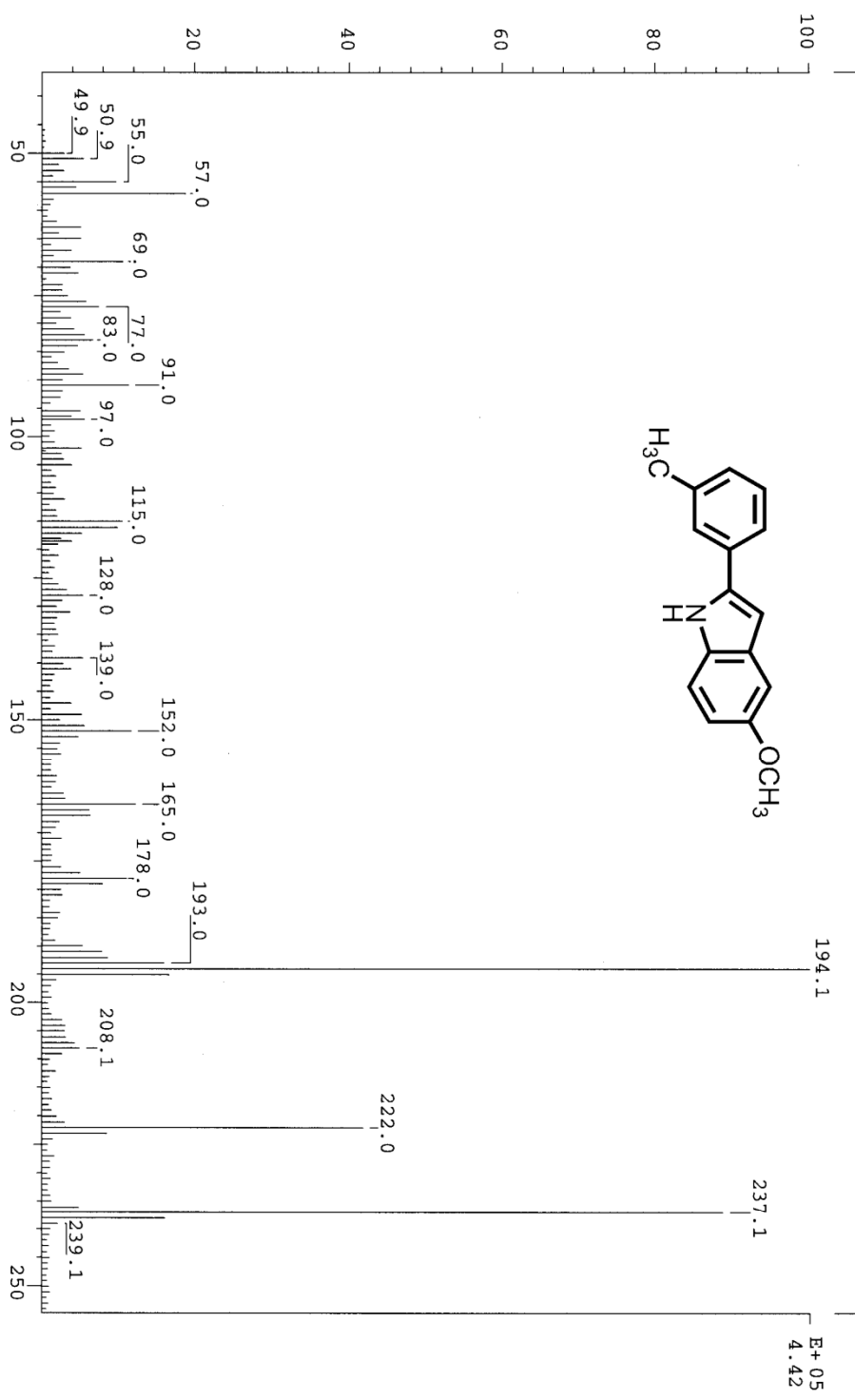
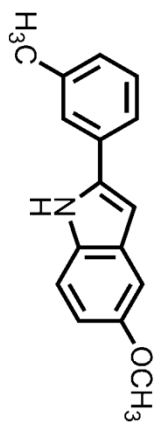
圖譜 119 5-methoxy-2-m-tolyl-1H-indole(WY1406)碳譜圖

SPEC: 1e11001  
 Samp: WY1406  
 Mode: EI +VE +LMR ESCAN (EXP) UP LR NRM  
 Oper:  
 Base: 194.1  
 Norm: 194.1  
 Peak: 1000.00  
 Data: +/-29>53

09-Jul-10  
 REG : 02:36.5  
 Start : 23:52:48  
 #9  
 105

Inlet :  
 Masses : 45 > 300  
 #peaks : 259

Inten : 442278  
 RIC : 3916654



圖譜 120 5-methoxy-2-*m*-tolyl-1H-indole(WY1406)質譜圖

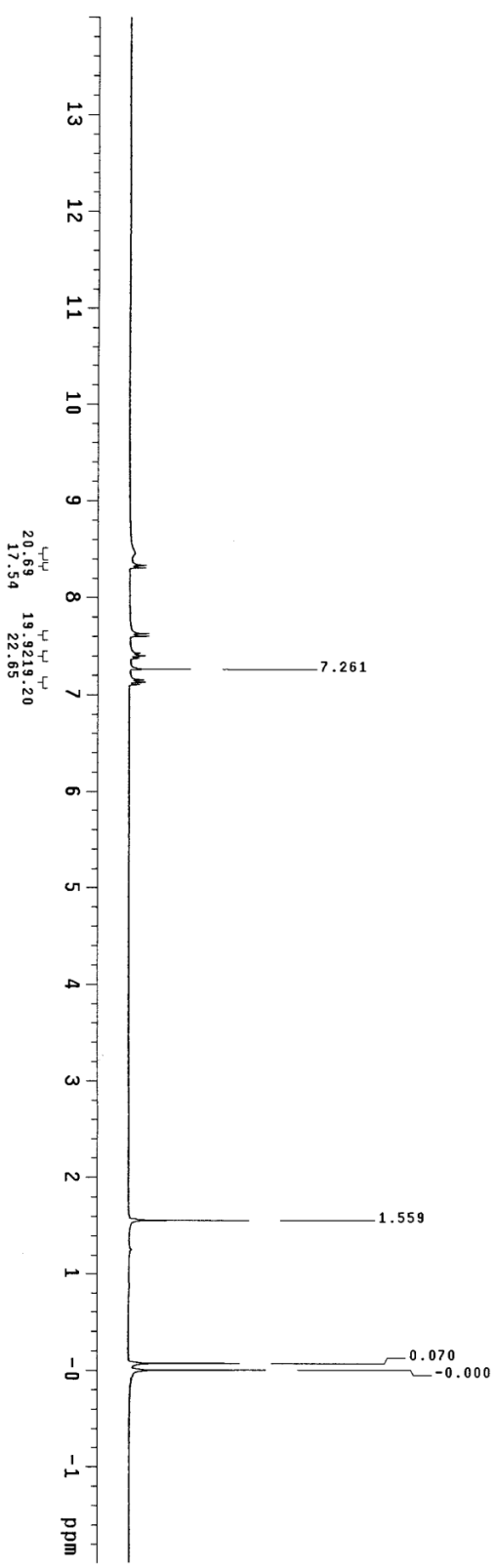
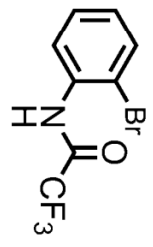
L0-34-1

exps stdih

```

SAMPLE      DEC. & VI
date       6 2010   dfrq   300.065
solvent    CDC13   dn      H1
file       exp     dpvr   30
ACQUISITION 300.066 dm      0
           H1 dmm  nmh   200
           3.413 dmf  c
           32.768 dsdq
           4800.8 dres  1.0
           2800 homo
           57 vfflts
           5.5 proc   ft
           1.000 fn    65536
           723.5 math
           32 werr
           32 wexp
gain       not used  wbs
flags     not used  wnt
il        n
in        n
dp        y
hs        nm
DISPLAY  -599.1
SP        -599.1
WP        4800.8
VS        22
SC        0
WC        250
H2mm     18.20
H1mm     18.20
F1       590.00
F2       593.1
FFD      9
TH       9
INS      100.000
nm cdc ph

```

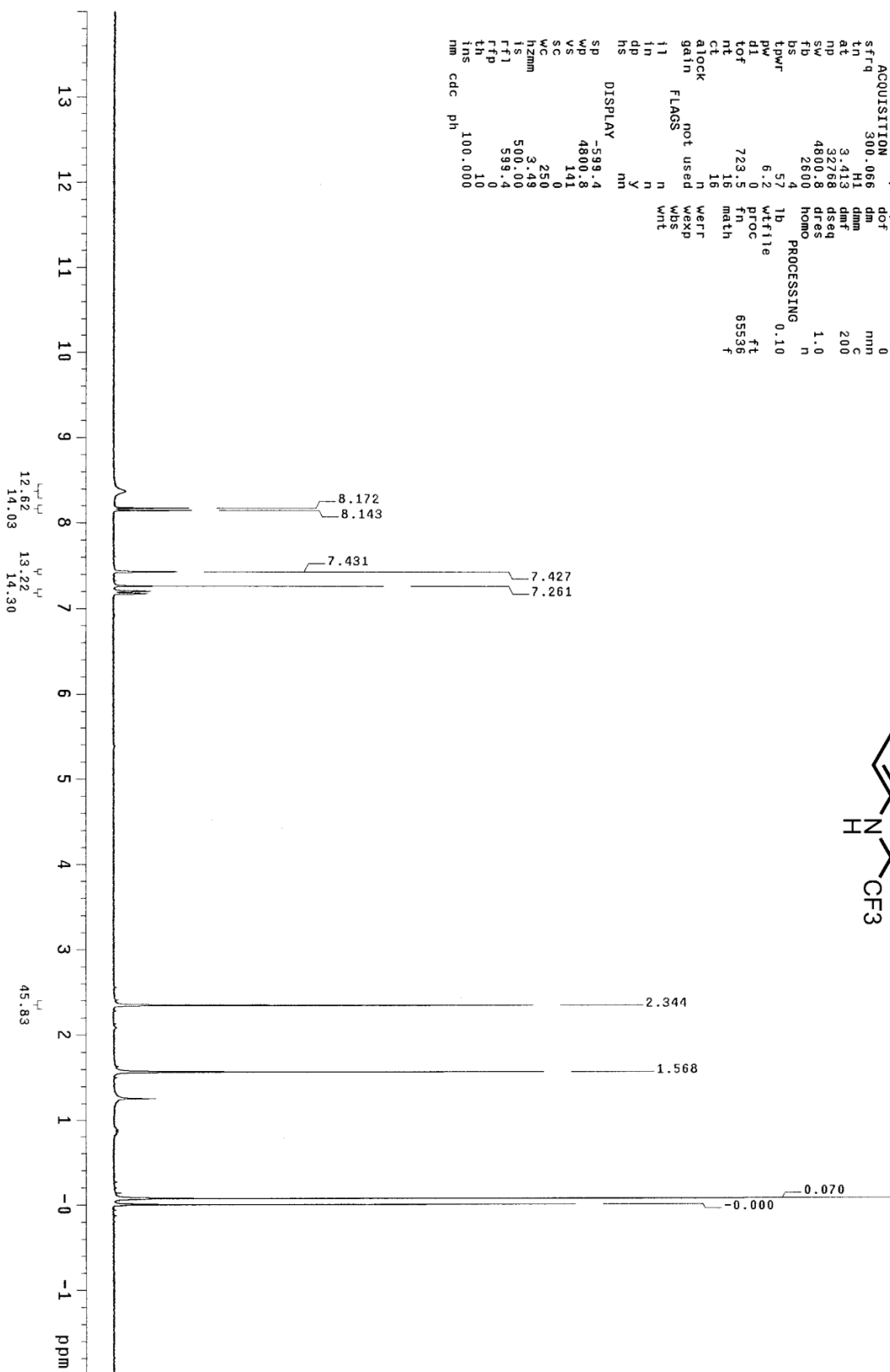
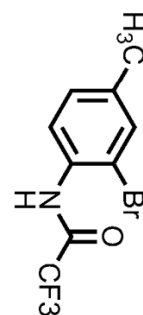


圖譜 121 N-(2-bromophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide 氫譜圖

L0-37-1  
exp3 std1h

SAMPLE DEC. & VI  
date Aug 25 2009 dfrq 300.065  
solvent CDCl3 dn H1  
file ACQUISITION exp dpwr 30  
sfrq 300.066 dm dof 0  
tn H1 dmm nm  
at 3.413 dmf C  
np 32768 dseq 200  
sw 4800.8 dres 1.0  
fb 2600 homo n  
bs 4 PROCESSING 0.10  
tpwr 57 lb  
pw 6.2 wffile  
di 0 proc ft  
tof 723.5 fn 65536  
nt 16 math f  
ct 16  
gain not used  
alock n weff  
11 n wepp  
in n wds  
dp y wnt  
ns y

DISPLAY -599.4  
wd 4800.8  
vs 141.0  
vc 250  
h2mm 3.44  
is 500.00  
rfj 599.4  
rff 0  
th 10  
ins 100.000  
mm cdc ph

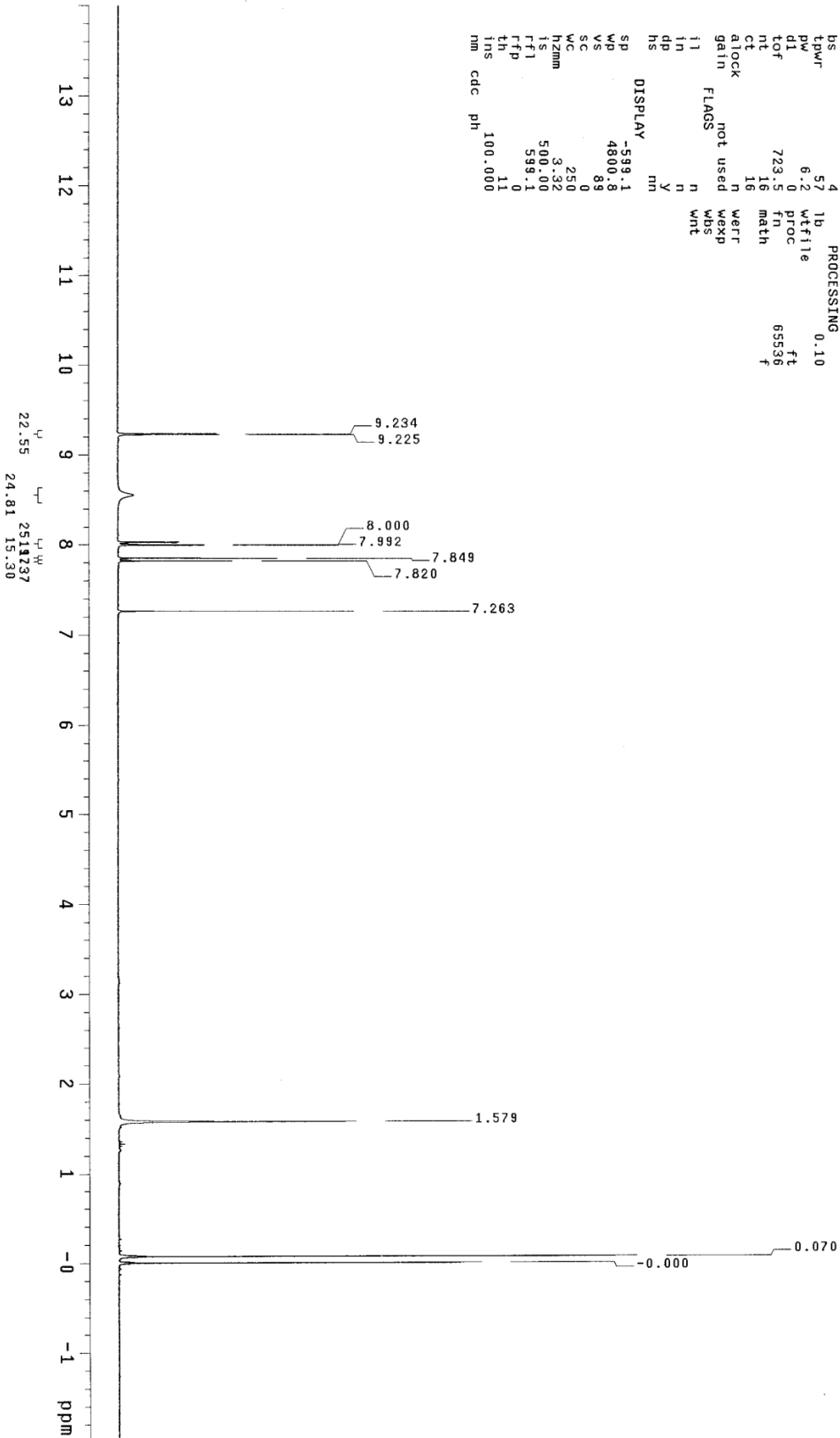
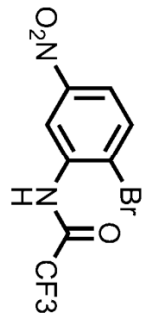


圖譜 122 N-(2-bromo-4-methylphenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide 氫譜圖



LO-40-1

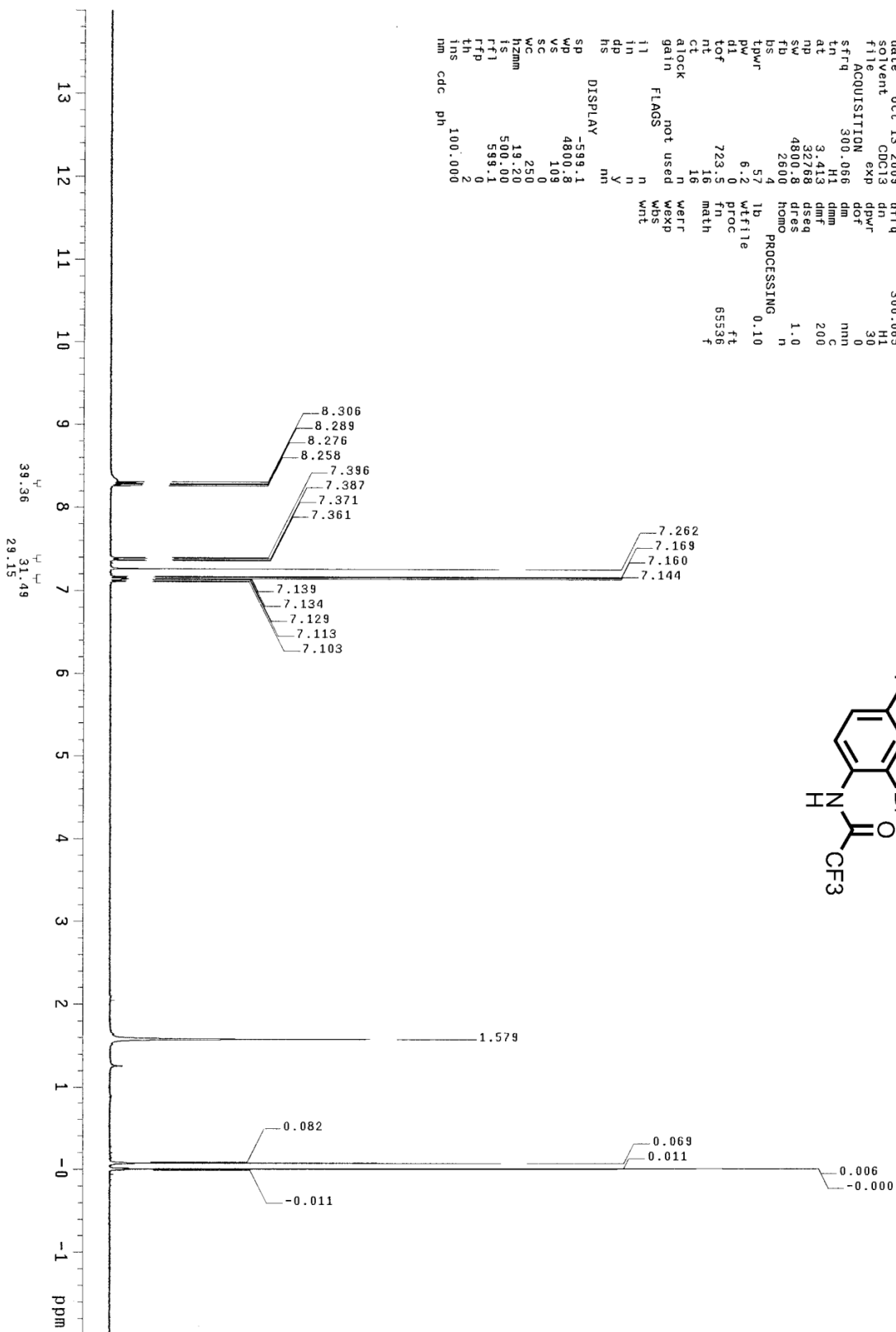
exp3 std1h  
SAMPLE DEC. & VT  
date Sep 23 2009 dfreq 300.065  
solvent CDCl3 dn H1  
file ACQUISITION exp dpwr 30  
sfrq 300.066 dm dof 0  
tn H1 dmm nmn  
at 3.413 dmf C  
np 32758 dseq 200  
sw 4800.8 dres 1.0  
fb 2600 homo n  
bs 4 PROCESSING 0.10  
tpwr 57 lb wtfile  
pw 6.2 wfile ft  
dl 0 proc fn  
tof 723.5 math f  
nt 16 math f  
ct 16 math f  
alock not used n werr  
gain not used n wexp  
11 flags n wbs  
11 flags n wbs  
11 flags n wbs  
11 flags n wbs  
nm cdc ph 100.000



圖譜 123 *N*-(2-bromo-5-nitrophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide 氫譜圖

L0-45-1  
exp8 std1h

SAMPLE DEC. & VT 300.065  
 date Oct 13 2009 dfrq dn H1  
 solvent CDCl3 exp dpwr 30  
 file ACQUISITION dof 0  
 sfrq 300.066 dm nm  
 ln H1 dmf C  
 at 3.413 dseg 200  
 np 32788 dres  
 sw 4800.8 dres 1.0  
 td 2600 homo n  
 us 4 PROCESSING 0.10  
 tpwr 57 lb  
 pw 62 wffile ft  
 rf 723.5 proc 65536  
 ct 16 math  
 gain not used n weff  
 flags n weff  
 il y wbs  
 in n wrt  
 da Y  
 hs n  
 DISPLAY mn  
 sp -599.1  
 wp 4800.8  
 vs 109  
 sc 0  
 wc 250  
 hzmm 19.20  
 is 500.00  
 ffl 599.1  
 ffp 0  
 fh 2  
 ins 100.000  
 nm cdc ph

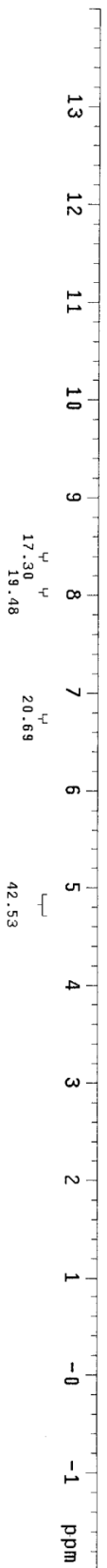
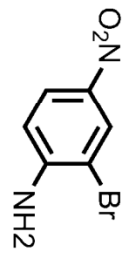


圖譜 124 *N*-(2-bromo-4-fluorophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide 氫譜圖

LO-57-1

exp3 stdin

SAMPLE DEC. & VT  
 date Jan 21 2010 dfrq 300.065  
 solvent CDC13 dn H1  
 file exp dpwr 30  
 ACQUISITION dof 0  
 sfrq 300.066 dm mn  
 tn H1 dmm C  
 at 3.413 dmf dseq 200  
 np 32768 dres  
 sw 4800.8 homo 1.0  
 fb 2600  
 bs 4  
 tpwr 57 PROCESSING 0.10  
 pw 6.2 wf file  
 dl 0 proc ft  
 tof 723.5 fn 65536  
 nt 20 math  
 ct 20  
 alock n weff  
 gain not used wbs  
 flags n wexp  
 l1 n wnt  
 ln n  
 dp y  
 hs nm  
 DISPLAY  
 sp -599.2  
 wp 4800.8  
 vs 110  
 sc 0  
 wc 250  
 n2mm 18.20  
 ls 500.00  
 ffl 599.2  
 ffp 0  
 tns 3  
 tms 100.000  
 mm cdc ph



圖譜 125 2-bromo-4-nitroaniline 氫譜圖

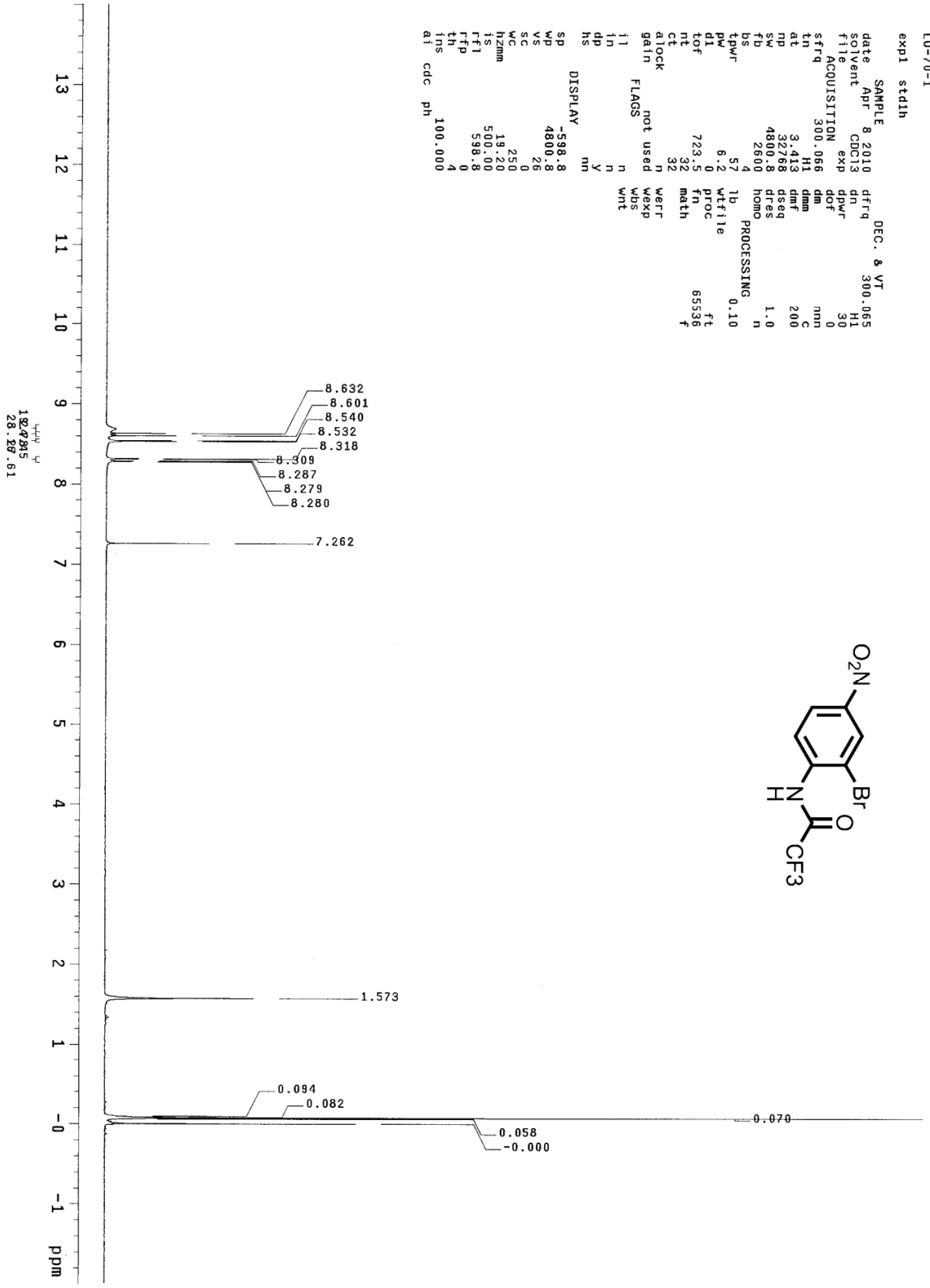
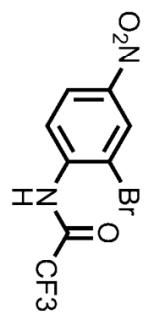
L0-70-1

exptl stdth

date	Apr 8 2010	dfreq	300.065
solvent	CDCl3	dn	H1
file	exp	dpwr	30
sfreq	300.066	dof	0
ln	H1	dm	nmn
dt	3.413	dmn	C
np	32708	dsrq	200
fm	480.0	drss	1.0
bw	20.0	homo	n
bs	20.0	proc	0.10
tpwr	57	wtfile	ft
dl	6.2	fn	65536
tof	723.5	math	f
nt	32	weff	n
ct	32	wexp	n
atock	not used	wbs	wt
gain	n	whs	wt
flags	n	wt	wt
i1	n		
in	y		
dp	n		
hs	nm		

DISPLAY

sp	-538.8
wp	4800.8
vs	26
sc	0
wc	250
h2nm	18.20
h3nm	50.00
r2	598.8
rfd	0
th	4
ins	100.000
ai	cdc
ph	



圖譜 126 N-(2-bromo-4-nitrophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide 氫譜圖

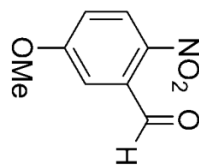
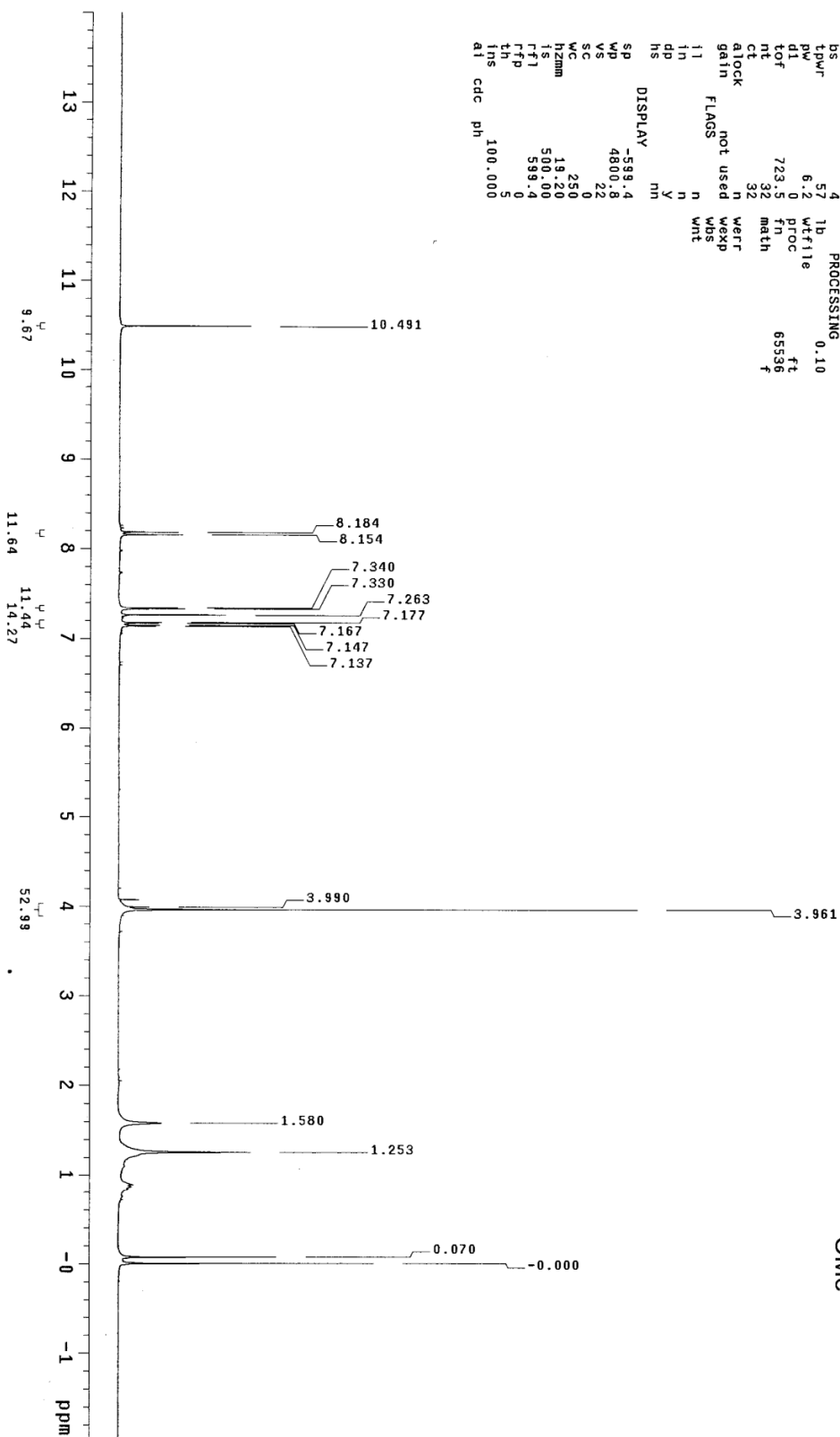
CH400-1

exp6 std1h

date	Apr-29-2010	DEC. & VT
solvent	CDCl3	300.065
file	exp	H1
ACQUISITION	exp	30
sfrq	300.066	0
in	11	nm
at	3.413	dm
nd	32748	dm
sh	4850.8	ds
fw	2600	1.0
bs	2600	hom
tdwr	57	PROCESSING
pw	6.2	1b
dl	0	wf1e
tof	723.5	proc
nt	32	fn
ct	32	math
atock	not used	werr
gain	n	wexp
11	n	wbs
1n	n	wnt
dp	y	
hs	nm	

sp	-599.4	DISPLAY
wp	4800.8	
vs	22	
sc	0	
wc	250	
hzmm	18.20	
ls	500.00	
rfl	399.4	
thp	g	
in	100.000	
al	cdc	ph

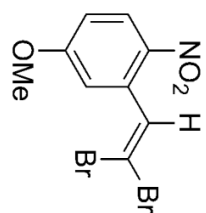
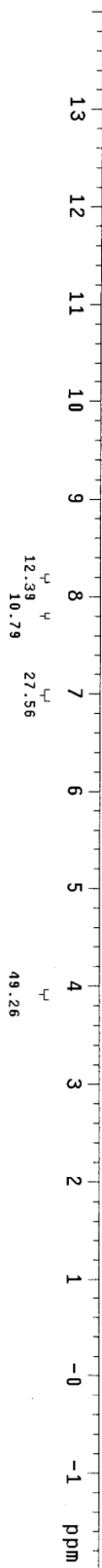


圖譜 127 5-methoxy-2-nitrobenzaldehyde 氫譜圖

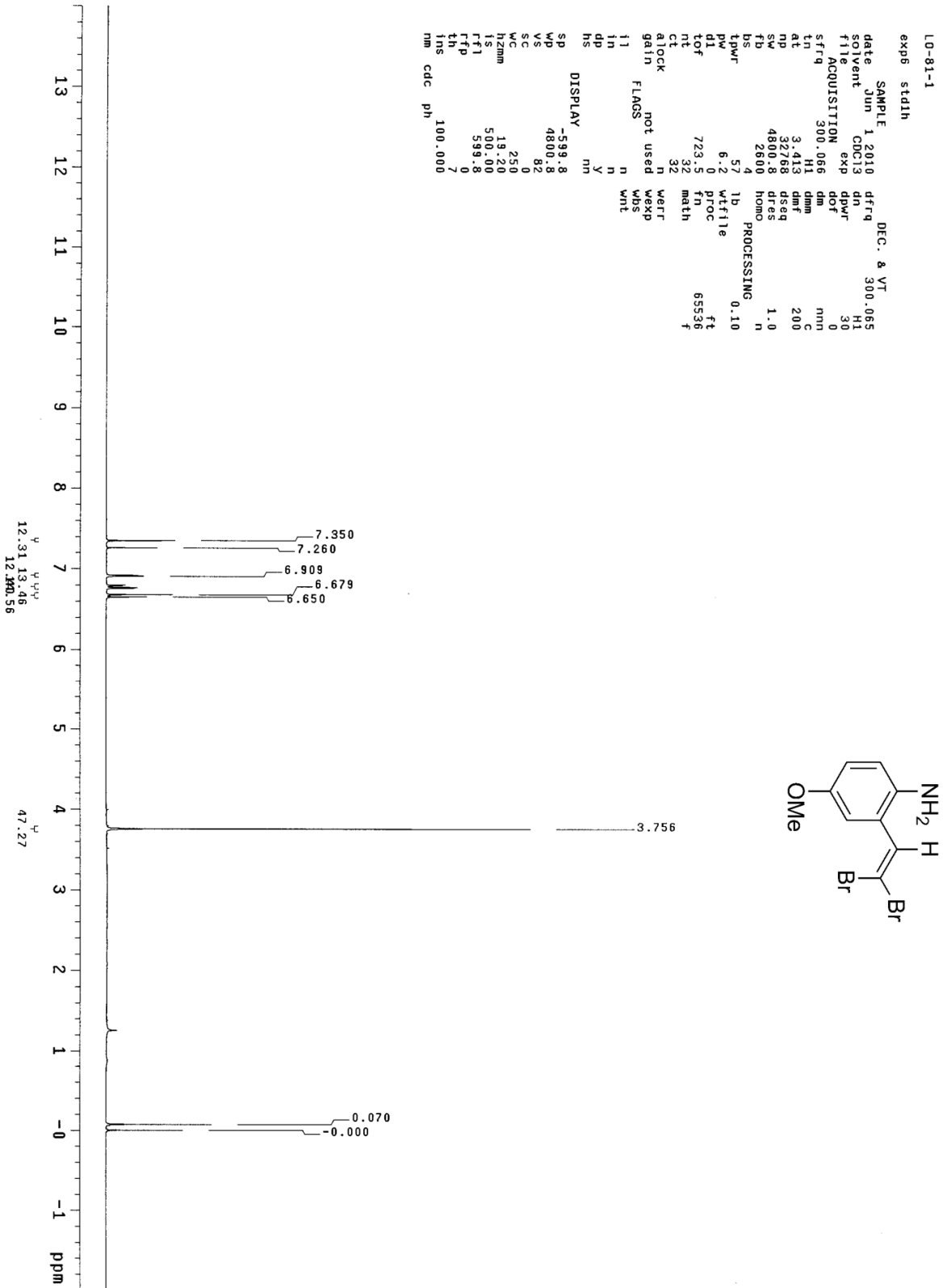
LO-78-1  
exp6 std1h

```

SAMPLE      May 20 2010      DEC. & VT      300.065
solvent     CDC13            dn              H1
file        /export/home/~  dpwr             H1
vnmr1/vnmr1/vnmr1/sys/data/~ dof              30
/VMS/10-78-1.fid          dm              nnn
ACQUISITION dmm              c
sfrq        300.066        dmf              200
tn          H1            dseq             1.0
at          3.413        dres             n
np          32768        homo             n
sw          4800.8      PROCESSING  0.10
fb          2600        lb              ft
ds          4           wlf file          65536
lpwr        57         proc              f
pw          6.2        fn              f
tlf         723.13    math
nt          16        werr
ct          16        wexp
glock       not used  wds
gain        not used  wnt
ll          n         FLAGS
ln          n         DISPLAY
dp          y         sp          -600.0
hs          mn        wp          4800.8
vs          58        vc          0
sc          0         wc          250
h2mm       19.20     hzmm
ls          900.00   ls
rf1         600.0   rf1
fh          0       fh
fns         5       fns
nm          100.000 nm cdc ph
  
```



圖譜 128 2-(2,2-dibromovinyl)-4-methoxy-1-nitrobenzene 氫譜圖



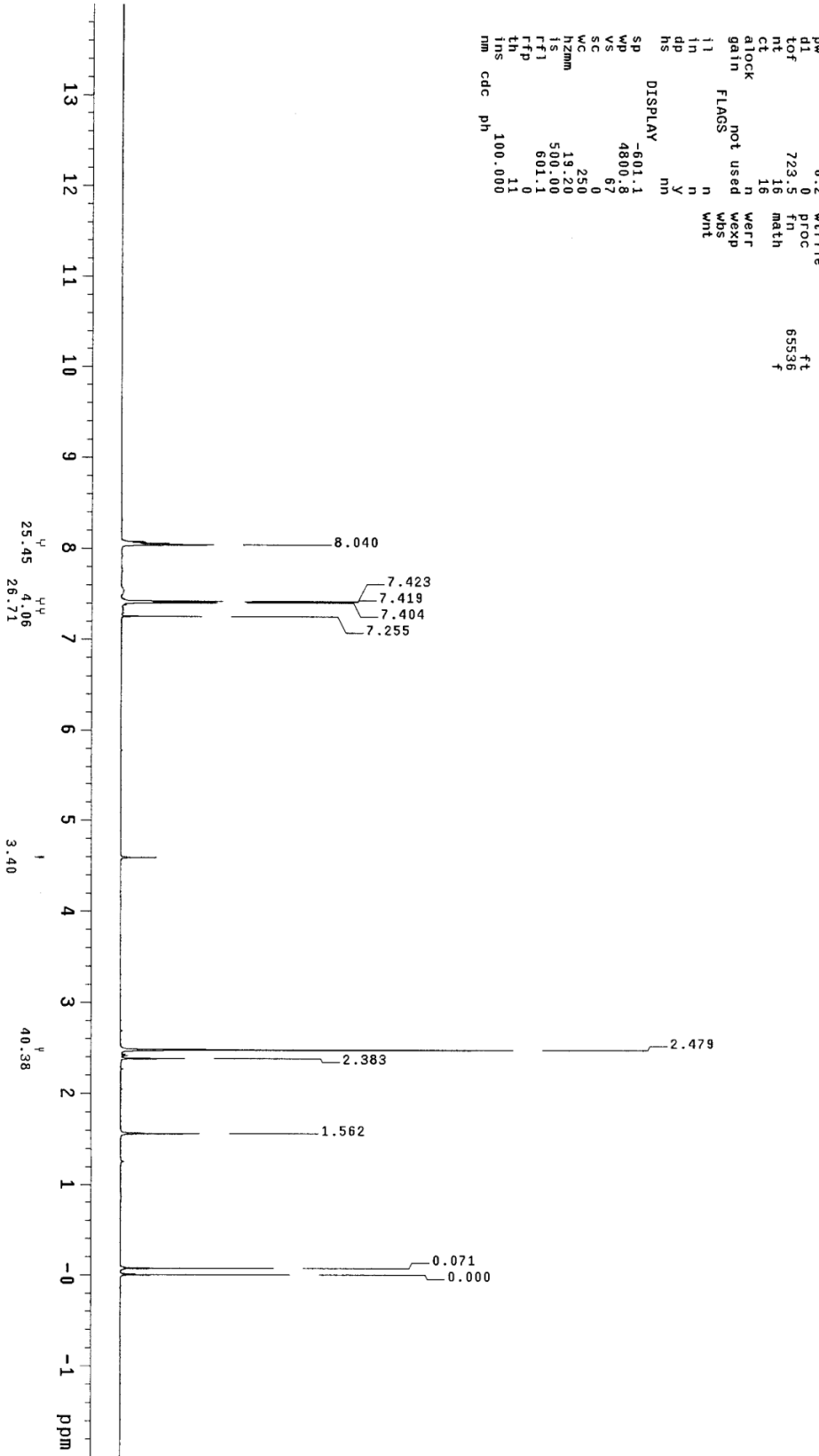
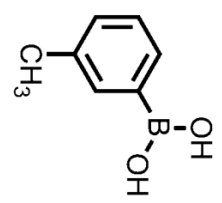
圖譜 129 2-(2,2-dibromovinyl)-4-methoxyaniline 氫譜圖

L0-80-2

exp2 sid1h

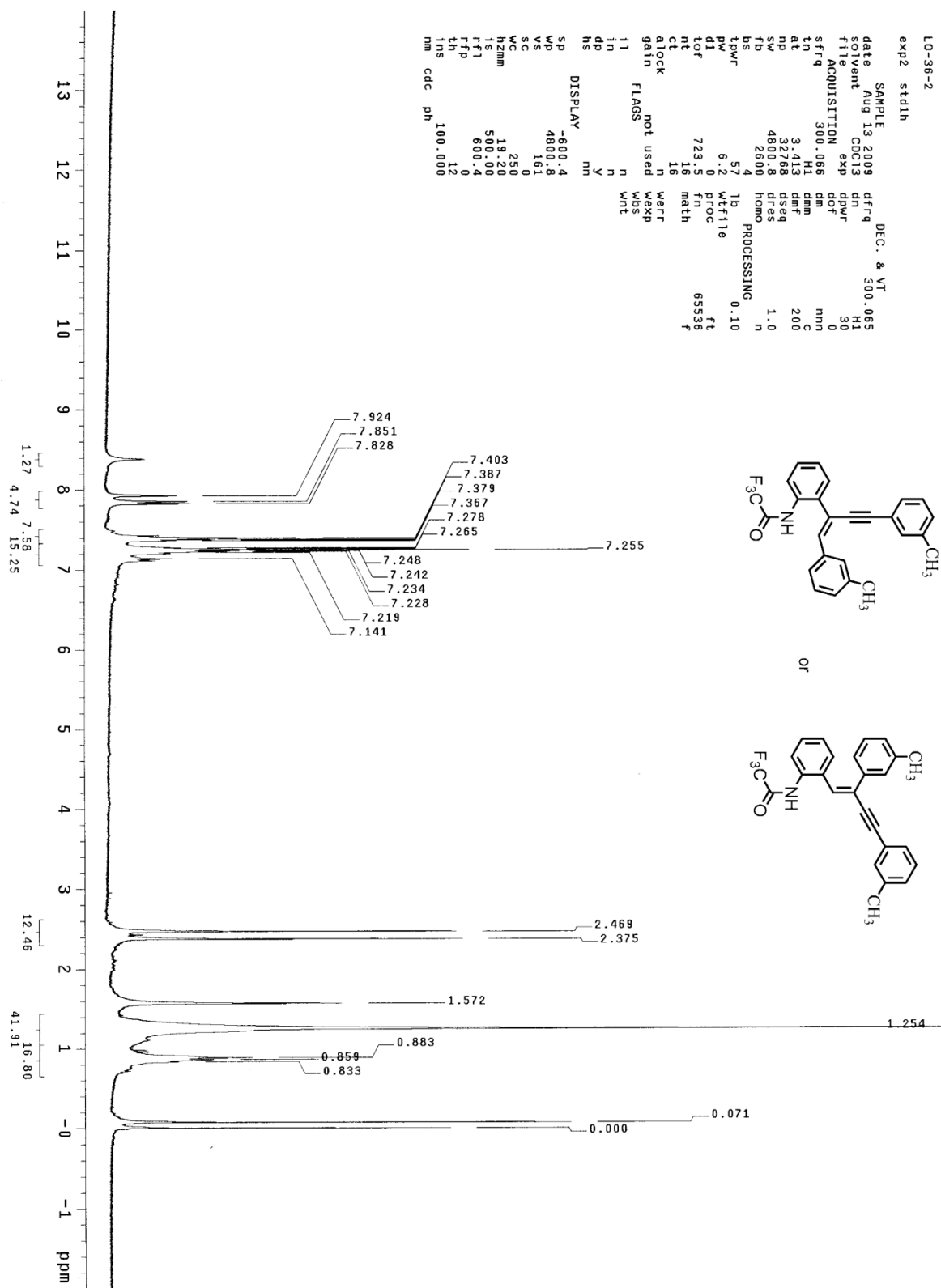
SAMPLE DEC. & VT  
 date May 27 2010 dfrq 300.085  
 solvent CDCl3 dn HI  
 file ACQUISITION exp dpr 30  
 sfreq 300.066 dm 0  
 tn HI dnm nmh  
 dt 3.413 dmf c  
 np 327.88 dseq 200  
 sw 4898.8 dres 1.0  
 fd 2800 homo n  
 ls PROCESSING 0.10  
 tpwr 57 lb  
 pw 6.2 wfile  
 pr 6.2 proc ft  
 tof 723.5 fn 65536  
 nt 16 math  
 ct 16  
 atlock not used n  
 gain n weff  
 i1 n wep  
 in n whs  
 dp n wht  
 hs y

DISPLAY nm  
 SP -601.1  
 WP 4800.8  
 VS 67  
 SC 0  
 WC 250  
 hzmm 19.20  
 is 500.00  
 rfi 601.1  
 rfp 0  
 th 11  
 ins 100.000  
 nm cdc ph

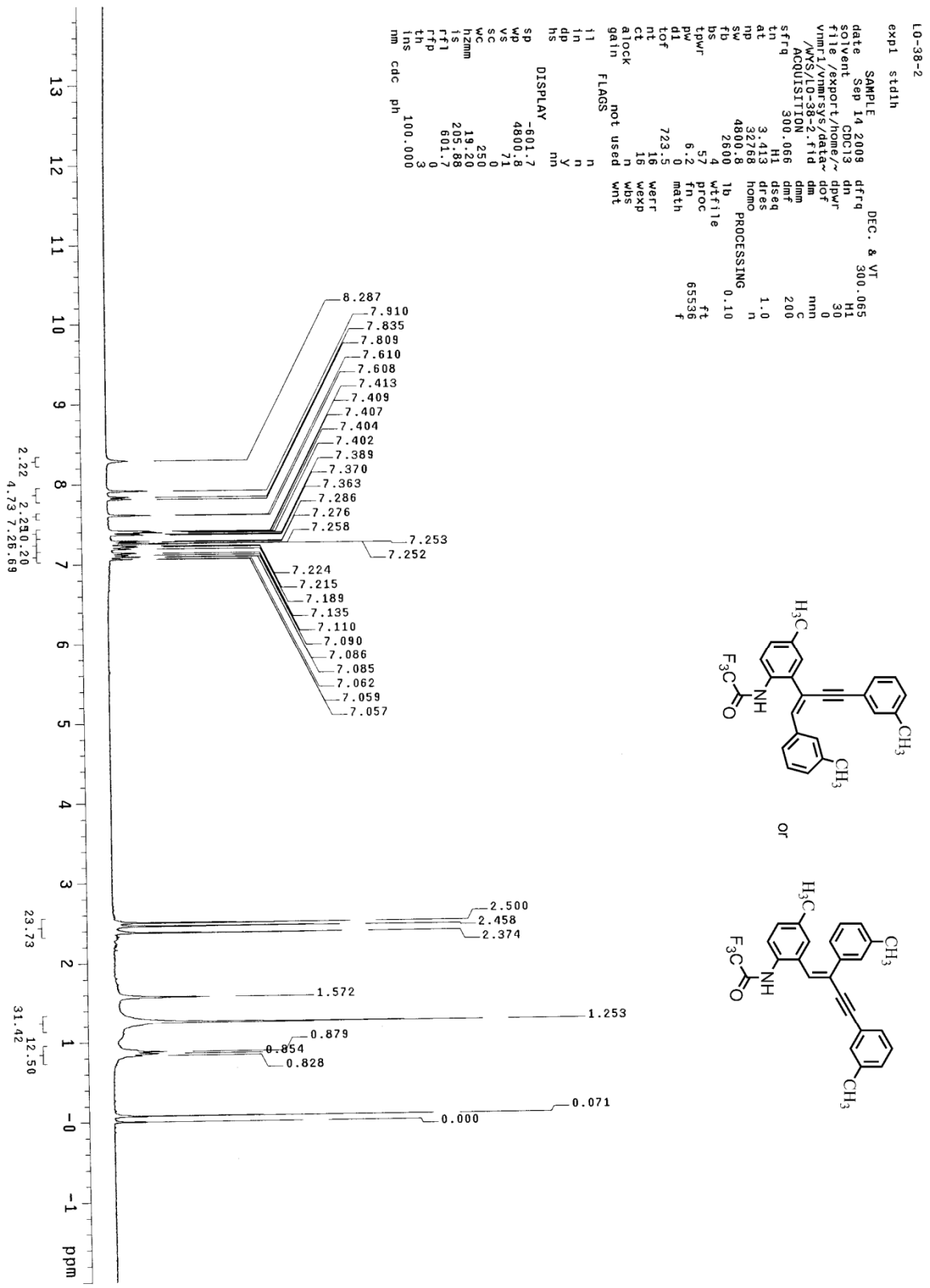


圖譜 130 m-tolylboronic acid 氫譜圖





圖譜 131 *N*-(2-(1,4-dim-tolylbut-1-en-3-yn-2-yl)phenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide 氫譜圖

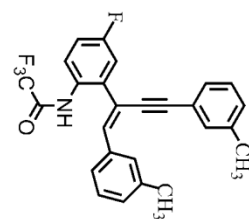


圖譜 132 *N*-(2-(1,4-dim-tolylbut-1-en-3-yn-2-yl)-4-methylphenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide 氫譜圖

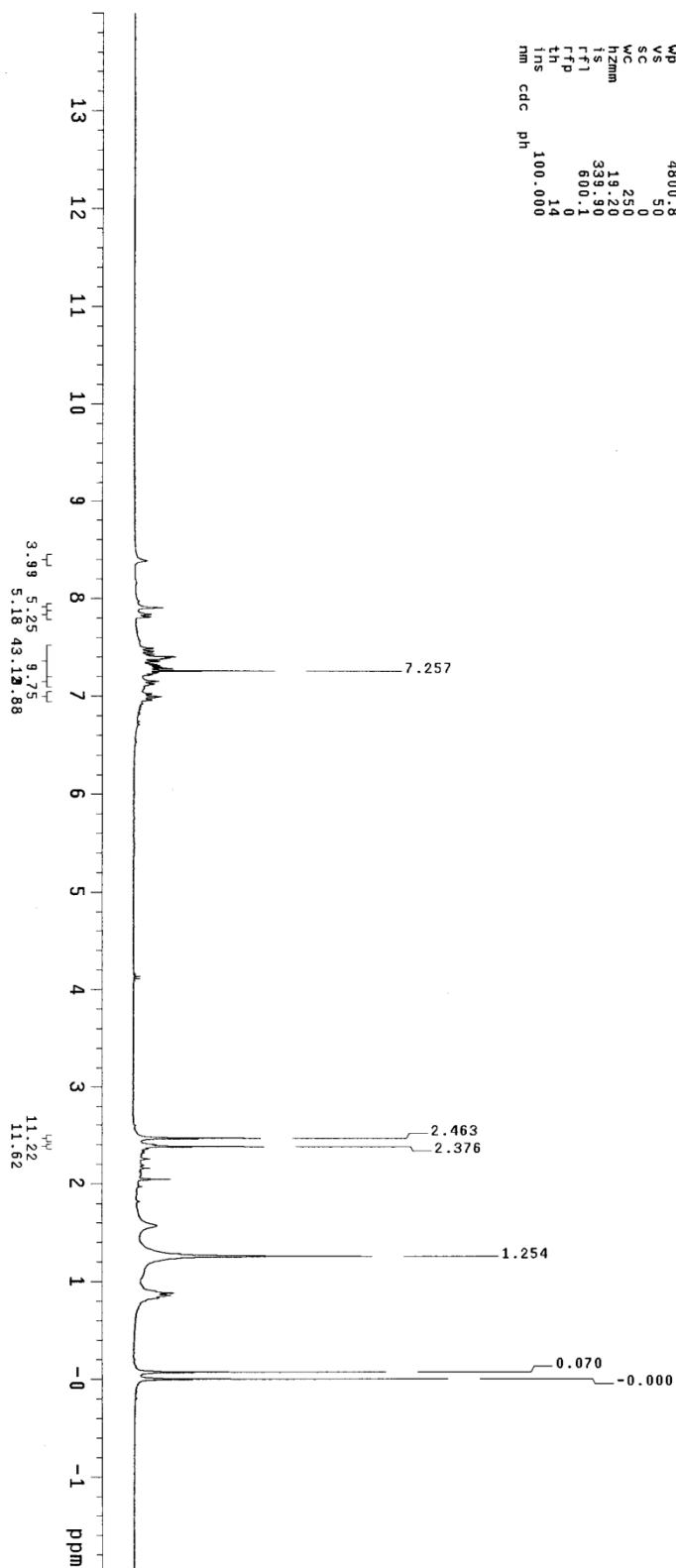
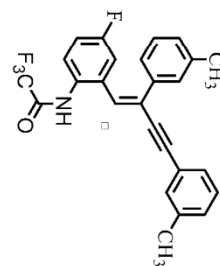
LO-48-2

exp1 sid1h

SAMPLE DEC. & VT  
 date Jan 28 2010 dfrq 300.065  
 solvent CDCl3 dn H1  
 T1 ACQUISITION exp 30  
 sfreq 300.066 dm nmr  
 tn H1 dmm C  
 at 3.413 dmf 200  
 np 32768 dsad  
 sw 4800.8 dres 1.0  
 fb 2800 homo n  
 bs 4 PROCESSING 0.10  
 tpwr 57 1b wffite ft  
 pw 6.2 wffite ft  
 di 0 proc fn  
 tof 723.5 fn math 65536  
 nt 60 math  
 ct 60  
 clock not used werr  
 gain n wepp  
 fl not used wbs  
 flags n wnt  
 in n  
 dn y  
 hs mn  
 DISPLAY -600.1  
 sp wp 4800.6  
 vs 50  
 sc 0  
 wc 250  
 hzmm 19.20  
 is 339.90  
 rf1 600.1  
 rfp 0  
 th 14  
 ins 100.000  
 nm cdc ph



or



圖譜 133 *N*-(2-(1,4-dim-tolylbut-1-en-3-yn-2-yl)-4-fluorophenyl)-2,2,2-trifluoroacetamide 氫譜

