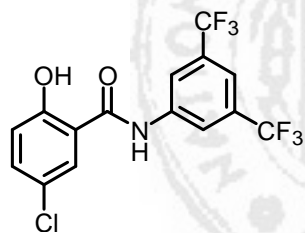
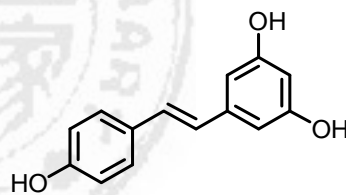


中文摘要

轉錄因子 NF- κ B (nuclear factor kappaB) 的活化，會引起發炎蛋白及抗細胞凋亡蛋白生成，當其過度表現時可能形成癌細胞。因此當細胞受到外來刺激會引起 NF- κ B 的活化，阻止其過度表現成為預防癌症的重要課題。本研究選擇 NF- κ B 的抑制劑 — IMD-0354 [*N*-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5-chloro-2-hydroxy-benzamide] 作為先導化合物，並參考天然物白藜蘆醇 (Resveratrol) 衍生物的結構及取代，合成一系列衍生物，探討其結構與活性之間的關係。研究結果發現在相同取代下，IMD-0354 衍生物抑制 NF- κ B 活性的效果較白藜蘆醇衍生物優異，顯示化合物在 NF- κ B 的活性部位具氫鍵作用力，且可有效抑制 NF- κ B 的活性表現。



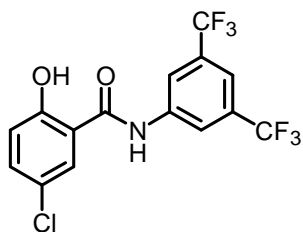
IMD-0354



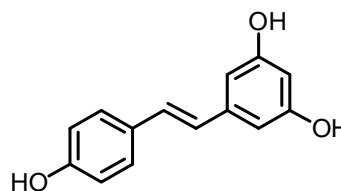
白藜蘆醇 (Resveratrol)

Abstract

Nuclear factor kappa B (NF- κ B) is a transcription factor which regulates expression of numerous inflammatory genes and mediates antiapoptotic genes in cell. Highly activated NF- κ B level would result in over-expression of these genes and eventually lead to cancer. In this study, NF- κ B inhibitors IMD-0354 (*N*-(3,5-bis-trifluoromethylphenyl)-5-chloro-2-hydroxybenzamide) and natural product resveratrol are selected as lead compounds. A series of IMD-0354 derivatives and Resveratrol are synthesized and their structure-activity relationships are established. NF- κ B inhibition experiments show that IMD-0354 derivatives inhibit NF- κ B activity stronger than resveratrol derivatives when their substituents are identical. This indicates hydrogen bonds exist between active analogs and NF- κ B binding site, and therefore hydrogen bond donors/acceptors are required for NF- κ B inhibition.



IMD-0354



Resveratrol

目錄

中文摘要.....	I
ABSTRACT.....	II
目錄.....	III
光譜圖目錄.....	V
第一章 前言.....	1
1.1 轉錄因子NF- κ B.....	2
1.2 先導化合物 IMD-0354.....	8
<i>IMD-0354 及其衍生物的設計</i>	11
1.3 目標.....	15
第二章 實驗.....	17
化學合成.....	17
第一系列.....	18
第二系列.....	25
第三系列.....	32
生物活性.....	35

第三章 結果與討論	36
3.1 有機合成	36
第一系列 – <i>N</i>-Phenyl-benzamide	37
第二系列 – (<i>E</i>)-stilbene	39
第三系列 – <i>N</i>-Benzoyl-indole	43
3.2 生物活性	44
第二系 – (<i>E</i>)-STILBENE	46
第一系列 – <i>N</i>-PHENYL-BENZAMIDE	50
第三系列 – <i>N</i>-BENZOYL-INDOLE	56
第四章 結論	60
合成方面	60
生物活性方面	62
第五章 未來展望	63
參考資料	64

光譜圖目錄

圖表 壹、1A 化合物的氫核磁共振光譜圖	71
圖表 貳、1A 化合物的碳核磁共振光譜圖	72
圖表 參、1A 化合物質譜圖	73
圖表 肆、1B 化合物的氫核磁共振光譜圖	74
圖表 伍、1B 化合物的碳核磁共振光譜圖	75
圖表 陸、1B 化合物質譜圖	76
圖表 柒、1C 化合物的氫核磁共振光譜圖	77
圖表 捌、1C 化合物的碳核磁共振光譜圖	78
圖表 玖、1C 化合物質譜圖	79
圖表 壹拾、1D 化合物的氫核磁共振光譜圖	80
圖表 壹拾壹、1D 化合物的碳核磁共振光譜圖	81
圖表 壹拾貳、1D 化合物質譜圖	82
圖表 壹拾參、1E 化合物的氫核磁共振光譜圖	83
圖表 壹拾肆、1E 化合物的碳核磁共振光譜圖	84
圖表 壹拾伍、1E 化合物質譜圖	85
圖表 壹拾陸、1F 化合物的氫核磁共振光譜圖	86
圖表 壹拾柒、1F 化合物的碳核磁共振光譜圖	87

圖表 壹拾捌、1F 化合物質譜圖	88
圖表 壹拾玖、1G 化合物的氫核磁共振光譜圖	89
圖表 貳拾、1G 化合物的碳核磁共振光譜圖	90
圖表 貳拾壹、1G 化合物質譜圖	91
圖表 貳拾貳、1H 化合物的氫核磁共振光譜圖	92
圖表 貳拾參、1H 化合物的碳核磁共振光譜圖	93
圖表 貳拾肆、1H 化合物質譜圖	94
圖表 貳拾伍、1I 化合物的氫核磁共振光譜圖	95
圖表 貳拾陸、1I 化合物的碳核磁共振光譜圖	96
圖表 貳拾柒、1I 化合物質譜圖	97
圖表 貳拾捌、1J 化合物的氫核磁共振光譜圖	98
圖表 貳拾玖、1J 化合物的碳核磁共振光譜圖	99
圖表 參拾、1J 化合物質譜圖	100
圖表 參拾壹、1K 化合物的氫核磁共振光譜圖	101
圖表 參拾貳、1K 化合物的碳核磁共振光譜圖	102
圖表 參拾參、1K 化合物質譜圖	103
圖表 參拾肆、1L 化合物的氫核磁共振光譜圖	104
圖表 參拾伍、1L 化合物的碳核磁共振光譜圖	105
圖表 參拾陸、1L 化合物質譜圖	106

圖表 參拾柒、1M 化合物的氫核磁共振光譜圖	107
圖表 參拾捌、1M 化合物質譜圖	108
圖表 參拾玖、1N 化合物的氫核磁共振光譜圖	109
圖表 肆拾、1N 化合物質譜圖	110
圖表 肆拾壹、1O 化合物的氫核磁共振光譜圖	111
圖表 肆拾貳、1O 化合物質譜圖	112
圖表 肆拾參、1P 化合物的氫核磁共振光譜圖	113
圖表 肆拾肆、1P 化合物質譜圖	114
圖表 肆拾伍、1Q 化合物的氫核磁共振光譜圖	115
圖表 肆拾陸、1Q 化合物質譜圖	116
圖表 肆拾柒、2A 化合物的氫核磁共振光譜圖	117
圖表 肆拾捌、2A 化合物的碳核磁共振光譜圖	118
圖表 肆拾玖、2A 化合物質譜圖	119
圖表 伍拾、2B 化合物的氫核磁共振光譜圖	120
圖表 伍拾壹、2B 化合物的碳核磁共振光譜圖	121
圖表 伍拾貳、2B 化合物質譜圖	122
圖表 伍拾參、2C 化合物的氫核磁共振光譜圖	123
圖表 伍拾肆、2C 化合物的碳核磁共振光譜圖	124
圖表 伍拾伍、2C 化合物質譜圖	125

圖表 伍拾陸、2F 化合物的氫核磁共振光譜圖	126
圖表 伍拾柒、2F 化合物的碳核磁共振光譜圖	127
圖表 伍拾捌、2F 化合物質譜圖	128
圖表 伍拾玖、2G 化合物的氫核磁共振光譜圖	129
圖表 陸拾、2G 化合物的碳核磁共振光譜圖	130
圖表 陸拾壹、2G 化合物質譜圖	131
圖表 陸拾貳、2H 化合物的氫核磁共振光譜圖	132
圖表 陸拾參、2H 化合物質譜圖	133
圖表 陸拾肆、2I 化合物的氫核磁共振光譜圖	134
圖表 陸拾伍、2I 化合物質譜圖	135
圖表 陸拾陸、2J 化合物的氫核磁共振光譜圖	136
圖表 陸拾柒、2J 化合物的碳核磁共振光譜圖	137
圖表 陸拾捌、2J 化合物質譜圖	138
圖表 陸拾玖、2K 化合物的氫核磁共振光譜圖	139
圖表 柒拾 2K 化合物質譜圖	140
圖表 柒拾壹、2L 化合物的氫核磁共振光譜圖	141
圖表 柒拾貳 2L 化合物質譜圖	142
圖表 柒拾參、2M 化合物的氫核磁共振光譜圖	143
圖表 柒拾肆、2N 化合物的氫核磁共振光譜圖	144

圖表 柒拾伍、3F 化合物的氫核磁共振光譜圖	145
圖表 柒拾陸、3F 化合物的碳核磁共振光譜圖	146
圖表 柒拾柒、3F 化合物質譜圖	147
圖表 柒拾捌、3G 化合物的氫核磁共振光譜圖	148
圖表 柒拾玖 3G 化合物質譜圖	149
圖表 捌拾、3J 化合物的氫核磁共振光譜圖	150
圖表 捌拾壹、3J 化合物的碳核磁共振光譜圖	151
圖表 捌拾貳、3J 化合物質譜圖	152

第一章 前言

癌症又稱為惡性腫瘤，指人體細胞異常增生並影響及侵犯正常的組織器官的現象。嚴重時，會使器官產生出血、疼痛或功能喪失等症狀，最後導致死亡。惡性腫瘤可能發生在人體的各部位器官、組織，在年度十大死因中高居第一。¹

在正常狀態下，人體的細胞增生與凋亡是經過調控的，若其中一項作用異常則會形成腫瘤。而 NF- κ B (nuclear factor kappaB) 的過度表現，則是造成細胞異常增生的主要原因之一，如圖所示 NF- κ B 活化後會引起發炎蛋白生成，起初有輕微發炎症狀，一但症狀持續，細胞不斷的受到刺激，可能會導致癌症產生。²另一方面，NF- κ B 的活化也會產生抗細胞凋亡蛋白，使得細胞無法因自然程序而死亡，產生細胞異常增生的情況，進而形成腫瘤。

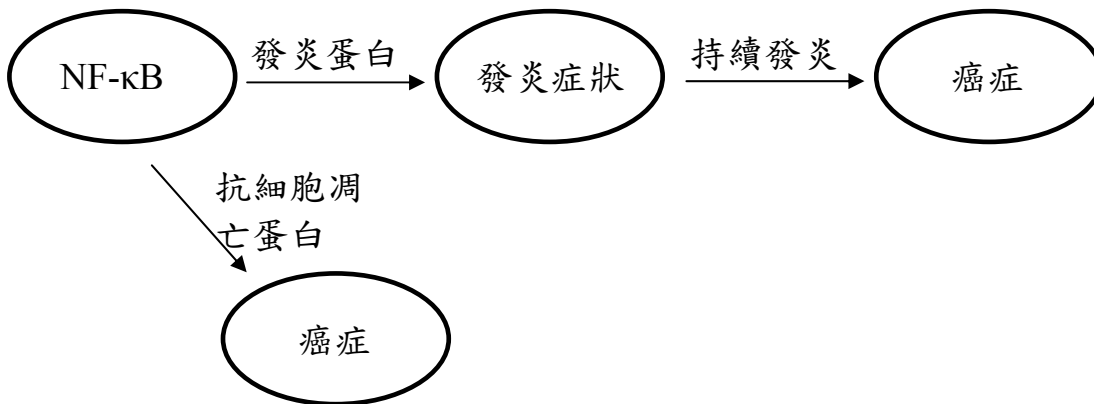


圖 1、NF- κ B 與癌症相關途徑

1.1 轉錄因子 NF- κ B

轉錄因子 (Transcription factor) 泛指結合在 DNA 上特定核苷酸序列的蛋白質，可調控 DNA 的轉錄。遺傳訊息由 DNA 經轉錄轉換到 RNA 後，再由轉譯作用 (translation) 合成蛋白質。合成出的蛋白質會因轉錄因子所啟動的基因不同，而具有特定的功效。

NF- κ B (nuclear factor kappaB) 為轉錄因子的一種，與基因結合時，會引起發炎蛋白、抗細胞凋亡蛋白的生成。³且 NF- κ B 也可調控細胞激素 (cytokines)、趨化激素 (chemokines)、以及黏附分子 (adhesion molecules) 的表現。當細胞受到刺激時，這些激素會被釋放出來，影響細胞的生長、活化、發炎、免疫力、組織修補或組織纖維化等功能。黏附分子則是具有使細胞能回到 (homing) 淋巴組織、並使細胞轉移 (migration) 到發炎部位以及做為細胞活化的同步刺激物 (co-stimulator)。因此 NF- κ B 與許多疾病有關，例如：發炎反應、氣喘、關節炎以及癌症等。

NF- κ B 為五種不同的次單元體 (subunits) 組成的二聚物 (dimer)，次單元體分別為：p50、p52、p65 (Rel A)、Rel B 以及 c-Rel (NF- κ B 的組成，例如：p50/p65、p65/p65) 此五種蛋白質的胺基酸序列有 45% 以上的相似度 (約 300 個胺基酸序列)，相同的區域稱為 Rel homology region (RHR)。⁴ 五種次單元體在各別 RHR 部位結合時，形成 NF- κ B 的二聚物，且 RHR 在 NF- κ B 活化後，會結合在基因的啟動子或加強子上，此基因上的位置又稱為

kappaB site。此外，次單元體中具有活化區域者為 p65 (Rel A)、Rel B 以及 c-Rel，此活化區域在 NF- κ B 與 DNA 結合時，可直接啟動基因的轉錄形成 RNA，再由轉譯作用 (translation) 合成發炎蛋白及抗細胞凋亡蛋白。

人體細胞中存在 NF- κ B 蛋白質，在正常情況下，NF- κ B 的 RHR 會與 I κ B (inhibitor of NF- κ B) 蛋白質互相結合，遮蓋 NF- κ B 和 DNA 鍵結的部位，使 NF- κ B 受到抑制無法進入細胞核而停留在細胞質中，當細胞受到外來訊息刺激 [例如：細胞激素及生長因子 (如：TNF- α)、細菌產物 (如：脂多醣 (lipopolysaccharide; LPS)、病毒或病毒產物 (如：Epstein-Barr virus (EBV)、前發炎性或壞死性刺激 (如：H₂O₂)] 會活化 IKK (I κ B kinase)，將 I κ B 磷酸化 (phosphorylation) 並泛素化後 (ubiquitination)，在藉由蛋白酶體 (proteasome) 將 I κ B 降解 (degradation)，降解後的 I κ B 不具有抑制 NF- κ B 的功效，因此釋放出 NF- κ B 進入細胞核中，與基因啟動子結合活化該基因的表現。(圖 2)

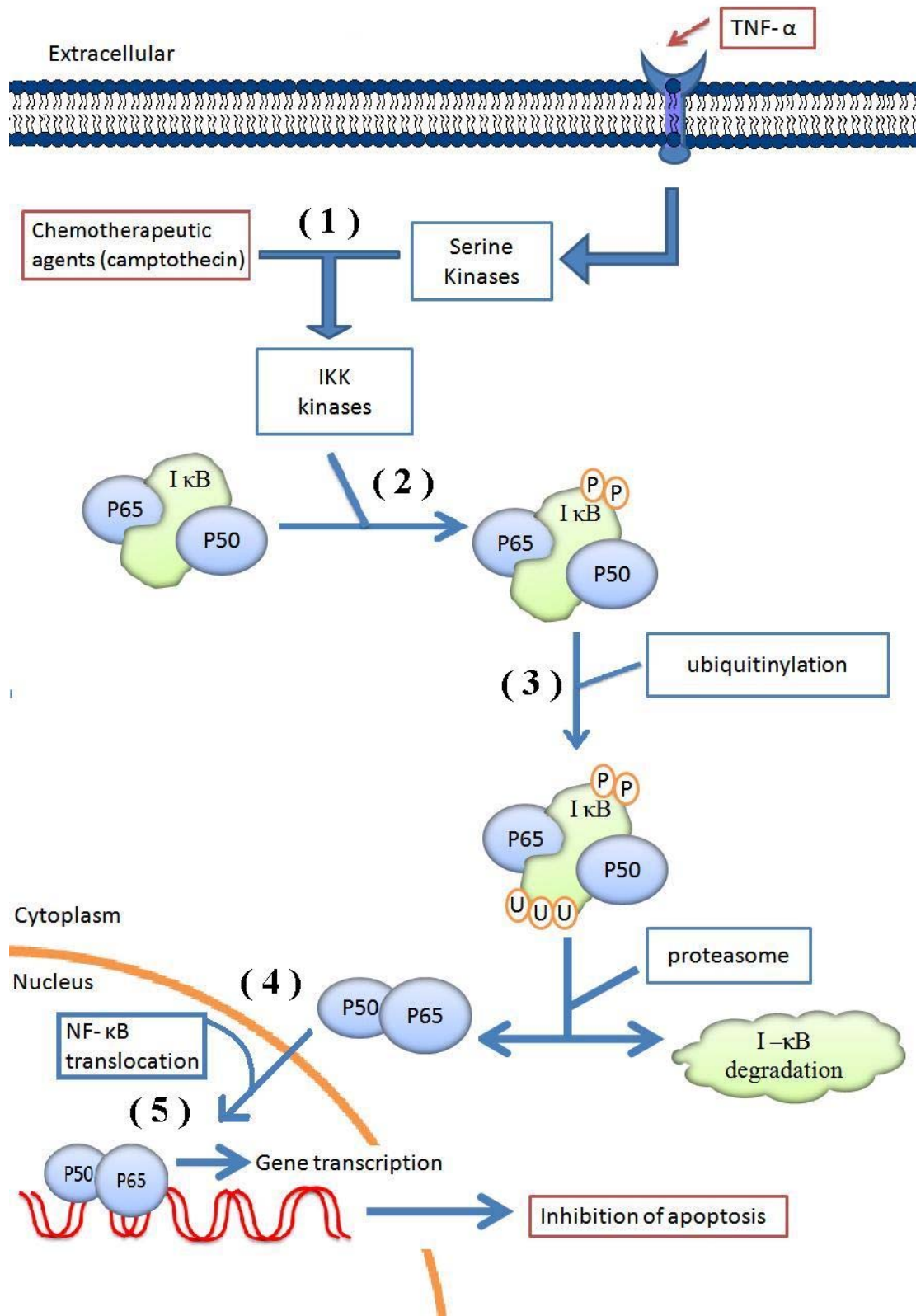


圖 2、NF- κ B 的信號傳遞路徑

在不受到外來訊息刺激的情況下，NF- κ B 因與 I κ B 蛋白質互相結合受到抑制停留在細胞質中。而不同的 I κ B 有其特定的作用對象，例如：I κ B- α 對 NF- κ B 中的 p50/p65 和 p65/p65 具有專一性，但無法有效的結合到 p50/p50 上，I κ B- β 則是和具有 p50 和 c-Rel 的 NF- κ B 二聚物結合。基因的 I κ B- α 啟動子中，具有 NF- κ B site，因此 NF- κ B 活化後，使基因行轉錄作用生成 I κ B- α mRNA 再經由轉譯合成 I κ B- α 蛋白，且 I κ B- α 與 NF- κ B 之間的作用力較 NF- κ B 與 DNA 間高，所以當 I κ B- α 進入細胞核中後，會結合 NF- κ B 將其帶回細胞質，阻止 NF- κ B 活化該基因表現。^{5,6} 而 I κ B- β 啟動子中不存在 NF- κ B site，因此 NF- κ B 活化不會使 I κ B- β 生成，相較之下，I κ B- α 降解後，NF- κ B 只會短暫活化，而 I κ B- β 被降解後，則會導致 NF- κ B 持續活化。因此在許多的研究中，會以抑制 I κ B- β 作為目標，期望藥物在 I κ B- α 與 I κ B- β 間具有選擇性，而在研究中所選擇的先導化合物，則具有此選擇性。

NF- κ B 的活化除了與發炎反應有關，也和生成癌症的過程有關，例如：抑制細胞凋亡以及細胞移動等。細胞凋亡為正常細胞受環境刺激後，在基因調控之下所產生的自然死亡。而細胞壞死則是細胞在遭受損傷後，所造成的死亡。一般來說，正常的細胞新生後，若不是在細胞損傷壞死的情況下，則會進入細胞凋亡的程序。細胞凋亡的過程中，可以偵測到富含胱氨酸 (cysteine) 結構的蛋白質，此蛋白質稱為 caspase，具有可促使細胞凋亡的作用。但隨著 NF- κ B 的活化，促進 cIAPs (caspase inhibitors of apoptosis

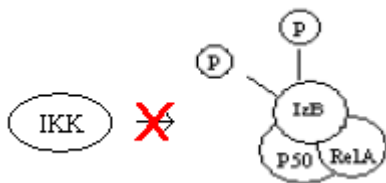
proteins)、XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis)、Bcl-x (B cell lymphoma x)、以及 Bcl-2 (B cell lymphoma 2) 表現，此表現可抑制 caspase 的活化進而抑制細胞凋亡。^{6, 7} 所以 NF-κB 的活化可抑制細胞凋亡，保護細胞免於遭受 caspase 誘發，則當 NF-κB 過度表現時，細胞在人體內不會經自然程序而死亡，導致腫瘤細胞產生。

由上述的介紹，可得知 NF-κB 在人體中的影響，因此阻止其活化，也成為一重要的課題。針對 NF-κB 的活化路徑，可歸納出五種抑制 NF-κB 活性的方法 (圖 2)：

1. 阻止 IKK 的活化



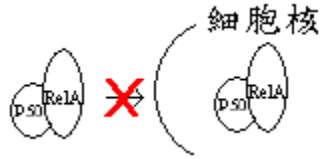
2. 抑制 IκB 被磷酸化



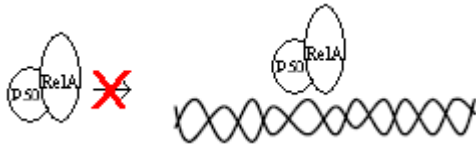
3. 防止 IκB 的降解



4. 阻礙 NF-κB 進入細胞核內



5. 降低 NF-κB 與 DNA 結合的能力。



此五點皆可有效的阻止 NF-κB 活化基因的表現，進而抑制發炎蛋白、抗細胞凋亡蛋白的生成，所以若成功合成出抑制 NF-κB 的藥物，在抗發炎及促進細胞凋亡上則有顯著的功效。如此一來，可抑制或治療許多相關疾病。

1.2 先導化合物 IMD-0354

先導化合物 (lead compound) 意指具有藥物活性的化合物，用於開發新藥以及藥物的優化。⁸先導化合物的發現可分為 10 種，常見的有：天然物的篩選，例如：青黴素 (penicillin)、民俗藥，例如：鴉片罌粟(活性成分為嗎啡)、已存在的藥物，例如：抗高血壓藥 captopril、自合成資料庫篩選，例如：quinoline-3-carboxamide 具抗病毒的作用等。

本研究選擇已有活性的藥物 IMD-0354, [N-(3,5-bis-trifluoromethyl-phenyl)-5-chloro-2-hydroxy-benzamide] (圖 3) 做為先導化合物。IMD-0354 由日本團隊開發出，在 2002 年以專利發表，在 2003 年時，發現其具有抑制 NF- κ B 活性的功效。在 NF- κ B 活化的路徑上，IMD-0354 透過抑制 IKK- β 活化，使 I κ B- β 不被降解，保留抑制 NF- κ B 的功能，繼而達到阻止 NF- κ B 活化的功效，使其無法進入細胞核內調控 DNA 轉錄。^{9,10}因此 IMD-0354 可藉由阻止細胞循環週期，抑制腫瘤肥大細胞及人類乳癌細胞的增生，也可有效改善肺細胞的發炎症狀及老鼠的過敏性支氣管炎。^{11,12,13,14}

在藥物的合成上，IMD-0354 合成步驟和天然物的全合成相比製程簡易，因此可有效降低在製作時的成本。相對的在改變其上取代時也不需經多步的合成，所以無衍生物合成上的困難，且本身化學結構穩定，不需特殊環境即可保存。

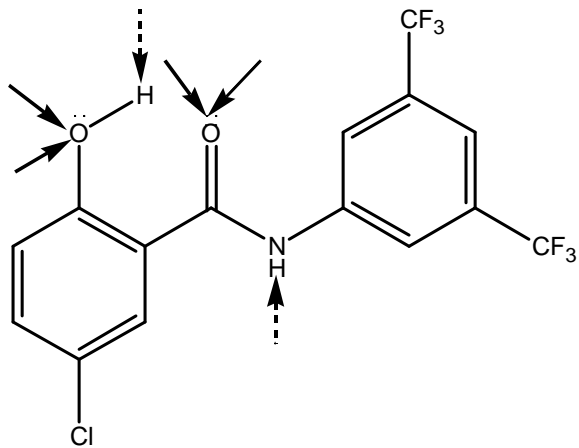


圖 3、IMD-0354 的結構 (實線鍵頭表氫鍵接受者數目，虛線鍵頭表示氫鍵提供者數目)

在 1997 年時，輝瑞公司資深藥物化學家克里斯多夫·里賓斯基 (Christopher A. Lipinski)，提出了篩選具藥物活性分子的五條基本法則如下：

1. 藥物的總分子量小於等於 500
2. 結構中，少於 5 個做為氫鍵提供者 (hydrogen-bond donating) 的官能基
3. 結構中，少於 10 個為氫鍵接受者 (hydrogen-bond accepting) 的官能基
4. 藥物的脂水分配係數的對數值 $\log P$ (ClogP) 值應該落在 -1 到 +5 之間
5. 化合物中可旋轉鍵 (單鍵) 的數量不超過 10 個

此基本法則稱為里賓斯基五規則 (Lipinski's Rule of Five)，一般來說，使用藥物時，較喜愛以口服的方式，而克里斯多夫·里賓斯基從已知的 2500 種口服藥物中，歸納出里賓斯基五規則，雖然無法保證其正確性，但多數的口服藥物皆符合此規則。遵從里賓斯基五規則的化合物具有好的藥物動力學性質，在生物體內有高的生物利用度，因此提升成為口服藥物的機率。所以

在藥物研發領域，里賓斯基五規則常被用於對化合物庫的初篩，縮小篩選的範圍並降低藥物研發的成本。¹⁵

由結構檢視 IMD-0354，IMD-0354 總分子量為 383.67，由圖 3 中標示可看出，其結構具有兩官能基可提供氫鍵，做為氫鍵接收者的則有四個，而在醯胺鍵（amide bond）中所包含的兩個孤對電子，是在 sp^2 混成軌域上且位於同平面上的，因此孤對電子與相鄰的羰基交互作用，氮原子無法做為氫鍵接受者。綜合以上結果，可看出 IMD-0354 符合除第四點外的里賓斯基五規則。

IMD-0354 及其衍生物的設計

本研究以 IMD-0354 的主架構作為衍生，進行藥物的優化。⁸藥物的優化，是為了使藥物達到最佳化而進行的過程，而最佳化的藥物須具備以下特性：

1. 對其鍵結部位具選擇性
2. 好的活性
3. 在人體有最小的副作用
4. 易於合成
5. 本身為化學穩定的結構

為達此目的，則須經由藥物的優化過程，檢測藥物分子上的官能基，在鍵結部位是否存在鍵結作用力（例如：氫鍵、離子鍵、凡德瓦爾力等），藥物在人體內的鍵結作用力太弱則無法在鍵結部位起作用，但鍵結太強也會因無法將藥物代謝出體外而造成傷害，所以鍵結作用力的強弱決定了藥物的活性及其實用性。首先分析先導化合物 IMD-0354 主架構上的官能基，IMD-0354 主要結構由二級醯胺鍵（amide bond）連接兩個苯環，此二級醯胺鍵即所謂的胜肽鍵，胜肽鍵在人體中扮演著結合兩胺基酸的橋樑，本身具有氫鍵作用力，在藥物中也是常見的官能基。

二級醯胺鍵 (amide bond)

二級醯胺鍵氮上的孤對電子對與鄰近的碳共振時，會形成具有部分雙鍵性質的結構，此結構會似烯類一般，為一種平面的結構。⁸也因此二級醯胺鍵無法像單鍵一般旋轉 (圖 4)。另外由共振後的結構來看，雖然共振後氮和氧上看似具有電荷可形成離子鍵，但此結構實際上只具有部分電荷，和真正的離子鍵相比是很微弱的，因此在探討醯胺鍵時，不考慮是否存在離子鍵。

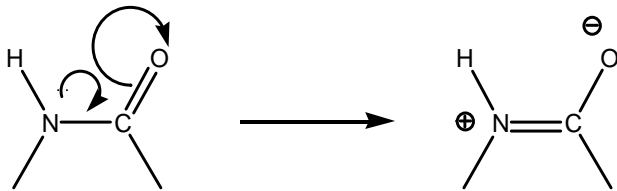


圖 4、醯胺鍵中，氮上的孤對電子與相鄰的羰基交互作用。

二級醯胺中，氧上有兩對孤對電子，可做為氫鍵接受者，而氮上接的氫則可做為氫鍵的提供者，為檢測醯胺鍵在細胞內是否有氫鍵的作用力，可選擇不同結構的取代 (圖 5)。圖中 *N*-甲基醯胺 (*N*-Methylated amide)、三級胺 (Tertiary amine) 以及酮基 (Ketone) 可做為檢測醯胺鍵在細胞內是否有氫鍵提供的取代，二級胺 (Secondary amine) 和三級胺 (Tertiary amine) 則可檢測是否有接受氫鍵，其中烯烴類 (Alkene) 可同時檢測以上兩種性質。

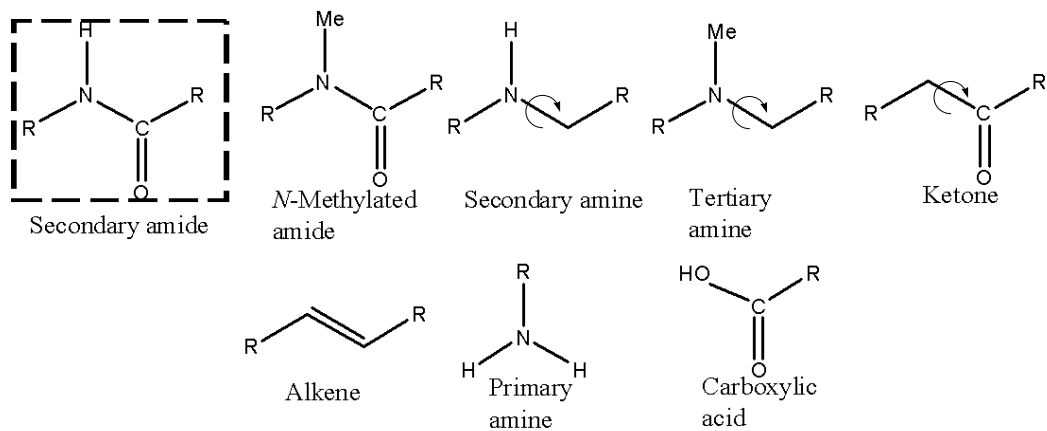


圖 5、測試二級醯胺鍵結時，所使用的衍生物

醯胺鍵因具有部分雙鍵性質，使其為平面且不能旋轉的結構。由圖 5 中可看出酮基 (Ketone)、二級胺 (Secondary amine) 和三級胺 (Tertiary amine) 在相對位置上具有能旋轉的單鍵。當藥物分子上的單鍵旋轉後，會改變醯胺基任一邊上官能基與鍵結部位的相對位置，如此一來，即使醯胺本身不涉及鍵結，也可能會因苯環上官能基的鍵結喪失而失去活性。所以藥物分子做酮基、二級胺和三級胺的取代後，而失去活性並不表示作為鍵結基團的醯胺基是重要的。但若是保留活性，則可確定結構中的醯胺鍵為非必要存在。

一級胺基 (Primary amine) 和羧基 (Carboxylic acid) 較少使用在醯胺鍵的檢測，此衍生物除去了藥物分子中一半的官能基，藥物分子可能會因此失去活性，無法判定是否為失去醯胺基的影響，但若醯胺基非主要架構的一

部分 (例如 R-NHCOMe 或 R-CONHMe)，而是作為取代基則此類基團就值得考慮。

在測試醯胺基上最有效用的衍生物為烯類，烯類的結構為平面不能旋轉的，且因其不含可提供氫鍵的元素所以不能擔任氫鍵提供者或是氫鍵接受者。且相較於其他衍生物，稀類的衍生物不必擔心會因和鍵結部位的相對位置改變，令化合物無法成功和鍵結部位結合而失去活性，因此，在本次的實驗中，選擇烯類作為主要的衍生物 (研究中的第二系列)。

另外，以整體的架構來看 (圖 6)，若將 IMD-0354 的結構分為 A 環和 B 環，B 環與氮之間以五環連結，形成吲哚 (indole) 的結構，如此一來可增加 B 環與氮之間結構的剛性。此結構可固定 B 環上取代基與氮之間的相對位置，且也可檢測在氮位置上的氫在細胞中是否有提供氫鍵 (研究中的第三系列)。

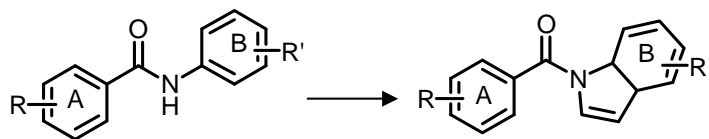
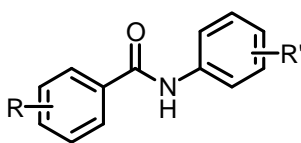


圖 6、主架構的衍生

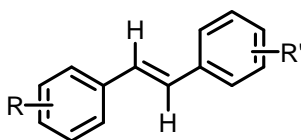
1.3 目標

NF- κ B 的活化會引起發炎蛋白、抗細胞凋亡蛋白的生成，這些蛋白生成後，會引起發炎及抗細胞凋亡作用，進而導致許多疾病的產生，其中也包含了癌症。因此當細胞受到活性因子的刺激後，阻止細胞內的 NF- κ B 活化成為一重要的課題。在本研究中，選擇具有抑制 NF- κ B 活化的小分子藥物 IMD-0354 作為先導化合物，IMD-0354 透過抑制 IKK- β 活化，使具有抑制 NF- κ B 功能的 I κ B- β 不被降解，繼而達到阻止 NF- κ B 活化的功效。而本研究以 IMD-0354 作為先導化合物，經由合成出不同取代，探討結構與活性之間的關係。衍生物依其主架構可分為三個系列：

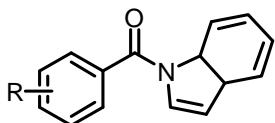
第一系列：作為先導化合物的衍生，保留 IMD-0354 其上的醯胺鍵，將取代基改為 2、4 號位置的甲氧基，主架構如下：



第二系列：第一系列的衍生，為測試醯胺鍵上是否有氫鍵的鍵結存在，因此將醯胺鍵改為同樣是平面結構的烯類，和其他衍生物相比烯類可排除因單鍵旋轉使得相對位置改變的影響，且烯類不具有會形成氫鍵的元素，因此在醯胺基的測試上是最有效的衍生物，第二系列衍生物的主架構如下：



第三系列：同樣作為第一系列主架構的衍生，以五圓環的方式固定，形成一吲哚 (indole) 的結構，此舉可增加 B 環與氮之間結構的剛性，且固定 B 環上取代基與氮之間的相對位置，並檢測在氮是否有提供氫鍵，衍生物主架構如下：



本研究經由合成出不同取代，探討結構與活性之間的關係，所選擇的取代基為一般藥物中常見的甲氧基 (-OCH₃)。甲氧基作為醇基的保護基，通常用於檢測醇基在人體內是否有提供氫鍵，本身穩定在合成上較為便利 (不需另加保護基)，因此固定 2、4 號位置的甲氧基做為主要探討對象。

第二章 實驗

化學合成

本研究以 IMD-0354 作為先導化合物，經由合成出不同取代，探討結構與活性之間的關係。合成的衍生物則依其架構分為三個系列，會在實驗中個別討論。鑑定結構時，所使用的儀器規格如下：

^1H NMR 檢測時所使用的儀器：

Varian Unity – 300 MHz 核磁共振光譜儀

質譜檢測時所使用的儀器：

Finnigan/Thermo Quest MAT 95XL 質譜儀

^{13}C NMR 檢測時所使用的儀器：

Varian Inova - 600 MHz 核磁共振光譜儀

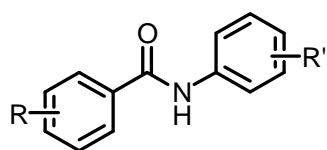
元素分析檢測時所使用的儀器：

Elementar vario EL III CHN-OS Rapid 元素分析儀

第一系列

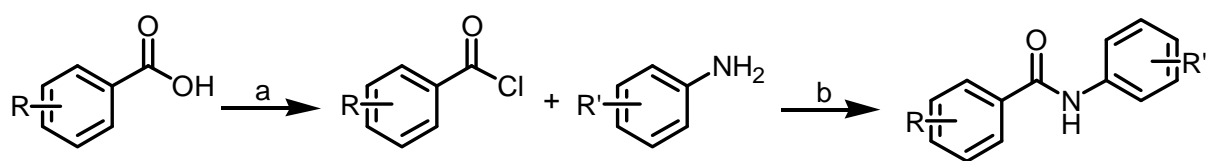
取 IMD-0354 的主架構改變其取代基做為衍生物，合成使用常見的親核性取代反應 (S_N2)，起始物為苯酸加入亞硫醯氯 ($SOCl_2$) 將其醯氯化後，再以苯胺做為親核性試劑，脫去、取代後形成醯胺鍵。根據此法合成出以下產物：

表 1、第一系列產物



編號	R	R'
1a	2 -OCH ₃	2 -OCH ₃
1b	2 -OCH ₃	4 -OCH ₃
1c	2 -OCH ₃	2,4 - OCH ₃
1d	2 -OCH ₃	3,4 - OCH ₃
1e	2 -OCH ₃	2,5 - OCH ₃
1f	H	4 - OCH ₃
1g	H	4 - N(CH ₃) ₂
1h	4 -OCH ₃	4 - N(CH ₃) ₂
1j	H	2,4 - OCH ₃
1i	4 -OCH ₃	2,4 - OCH ₃
1k	2 -OCH ₃	4 - N(CH ₃) ₂
1l	4 -OCH ₃	4 -OCH ₃
1m	2 -OCH ₃	2 - NO ₂
1n	2 -OCH ₃	3 - NO ₂
1o	2 -OCH ₃	4 - NO ₂
1p	2 -OCH ₃	2 - OH
1q	2 -OCH ₃	3 - OH

Scheme 1



(a) 亞硫醯氯, 溶劑, 迴流

(b) 溶劑, 迴流

第一系列合成方法

N-(2,4-Dimethoxyphenyl)-benzamide (1j)

取苯酸 (Benzoic acid) (203 mg) 溶入甲苯 (Toluene) (15mL) 中, 注入亞硫醯氯 (Thionyl Chloride) (0.14mL), 回流 17 小時後, 抽乾。注入溶劑甲苯 (15 mL) 和 2,4-二甲氧苯胺 (2,4-Dimethoxy-phenylamine) (0.28 mL), 迴流 2 小時。抽乾後, 以乙酸乙酯 (Ethyl acetate, EA) 和蒸餾水萃取, 以無水硫酸鎂 (Magnesium sulfate anhydrous) 去水。萃取後的產物, 以正己烷 (Hexane, H) 和二氯甲烷 (Dichloromethane, DCM) 再結晶, 將結晶過濾出後抽乾。上述的結晶以乙酸乙酯: 二氯甲烷: 正己烷 = 1:4:6 做為沖提液, 以管柱層析分離, 得到 *N*-(2,4-Dimethoxyphenyl)-benzamide。NMR 圖譜如下:

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.82 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.54 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.53 (m, 3H), 7.88 (d, 2H, $J = 6.6$ Hz), 8.34 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz) $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 55.5, 55.8, 98.6, 103.7, 120.6, 121.3, 126.9, 128.7, 131.5, 135.4, 149.4, 156.5, 165.0 MS (EI): m/z $[\text{M}]^+$: 257.2 Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{O}_3\text{N}_1\text{H}_{15}$: C, 70.00; H, 5.88; N, 5.44. Found: C, 70.16; H, 6.24; N, 5.64.

化合物顏色及狀態: 白色固體, 溶點: 181 °C

2-Methoxy-*N*-(2-methoxyphenyl)-benzamide (1a)

化合物顏色及狀態：白色固體，溶點：101 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.96 (s,3H), 4.07 (s,3H), 6.92 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz),
7.05 (m, 3H), 7.13 (td, 1H, J = 7.5, 1.2 Hz), 7.49 (td, 1H, J = 7.65, 1.8 Hz),
8.31 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 8.65 (dd, 1H, J = 7.5, 1.2 Hz), 10.60 (s, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃): δ 55.87, 55.92, 109.8, 111.4, 120.1, 121.1, 121.3, 122.0,
123.3, 128.5, 132.2, 133.0, 148.2, 157.2, 162.9 MS (EI) : *m/z* [M]⁺ : 257.2
Anal. Calcd for C₁₅O₃N₁H₁₅: C, 70.00; H, 5.88; N, 5.44. Found: C, 69.99; H,
5.97; N, 5.60.

2-Methoxy-*N*-(4-methoxyphenyl)-benzamide (1b)

化合物顏色及狀態：咖啡色固體，溶點：76 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ 3.98 (s,3H), 3.75 (s,3H), 6.83 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.96 (d,
1H, J = 8.1 Hz), 7.06 (td, 1H, J = 7.5, 1.2 Hz), 7.42 (td, 1H, J = 7.8, 2.1 Hz),
7.52 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 8.22 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 9.6 (s, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃): δ 55.5, 56.2, 111.4, 114.1, 121.6, 121.7, 122.1, 131.5, 132.4,
133.0, 156.2, 157.1, 163.0 MS (EI) : *m/z* [M]⁺ : 257.2 Anal. Calcd for
C₁₅O₃N₁H₁₅: C, 70.00; H, 5.88; N, 5.44. Found: C, 70.18; H, 5.74; N, 4.92.

N-(4-Dimethylaminophenyl)-benzamide (1g)

化合物顏色及狀態：白色固體，溶點：227-228 °C

¹H NMR (DMSO) : δ 2.86 (s,6H), 6.72 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 7.53 (m, 5H) , 7.92
(d, 2H, J = 7.8 Hz), 9.97 (s, 1H) ¹³C NMR ((CD₃)₂CO): δ 40.9, 113.0, 122.0,
126.9, 127.6, 128.7, 131.5, 135.3, 148.2, 165.4 MS (EI) : *m/z* [M]⁺ : 240.2

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-2-methoxybenzamide (1d)

化合物顏色及狀態：淺膚色固體，溶點：113 °C

¹H NMR (CDCl₃) : δ 3.89 (s,3H), 3.94 (s,3H), 4.06 (s,3H), 6.84 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 6.94 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.04 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.14 (td, 1H, J = 8.0, 0.9 Hz), 7.50 (td, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.63 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.29 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 9.72 (s, 1H) ¹³C NMR (CDCl₃): δ 55.9, 56.1, 56.2, 105.4, 111.2, 112.2, 121.68, 121.74, 132.1, 132.4, 133.1, 145.7, 149.0, 157.2, 163.1
MS (EI) : *m/z* [M]⁺ : 287.2

N-(2,4-Dimethoxyphenyl)-2-methoxybenzamide (1c)

化合物顏色及狀態：淺黃色固體，溶點：113-114 °C

¹H NMR (CDCl₃) : δ 3.80 (s,3H), 3.89 (s,3H), 4.01 (s,3H), 6.50 (d, 1H, J = 1.5 Hz), 6.51 (dd, 1H, J = 9, 2.7 Hz), 6.84 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.10 (td, 1H, J = 7.5, 0.9 Hz), 7.45 (td, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 8.29 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 8.54 (dd, 1H, J = 9, 1.2 Hz), 10.42 (s, 1H) ¹³C NMR (CDCl₃): δ 55.5, 55.95, 55.99, 98.63, 103.7, 111.4, 120.9, 121.4, 122.1, 122.2, 132.3, 132.8, 149.5, 156.1, 157.2, 162.5 MS (EI) : *m/z* [M]⁺ : 287.2 Anal. Calcd for C₁₆O₄N₁H₁₇: C, 66.89; H, 5.96; N, 4.88. Found: C, 67.86; H, 6.32; N, 4.22.

N-(4-Methoxyphenyl)-benzamide (1f)

化合物顏色及狀態：淺紫色固體，溶點：163 °C

¹H NMR (CDCl₃) : δ 3.82 (s,3H), 6.91 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.50 (m, 5H), 7.75 (s, 1H), 7.86 (d, 2H, J = 8.1 Hz) ¹³C NMR ((CD₃)₂CO): δ 55.6, 114.5, 122.5, 122.6, 128.2, 129.2, 132.1, 133.4, 136.4, 157.0, 165.9
MS (EI) : *m/z* [M]⁺ : 227.1 Anal. Calcd for C₁₄O₂N₁H₁₃: C, 74.00; H, 5.77; N, 6.16. Found: C, 74.42; H, 5.95; N, 5.84.

N-(4-Dimethylaminophenyl)-4-methoxybenzamide (1h)

化合物顏色及狀態：白色固體，溶點：173 °C

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.94 (s,6H), 3.87 (s,3H), 6.74 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.96 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.62 (s, 1H), 7.83 (d, 2H, J = 6.6 Hz)

¹³C NMR ((CD₃)₂CO): δ 40.9, 55.4, 113.0, 113.8, 122.0, 127.4, 127.8, 128.7, 148.0, 162.1, 165.0 MS (EI) : *m/z* [M]⁺ : 271.26

N-(2,4-Dimethoxyphenyl)-4-methoxybenzamide (1i)

化合物顏色及狀態：膚色固體，溶點：132 °C

¹H NMR (CDCl₃) : δ 3.81 (s,3H), 3.87 (s,3H), 3.89 (s,3H), 6.51 (s, 1H), 6.53 (dd, 1H, J = 7.2, 2.7 Hz), 6.98 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 7.85 (d, 2H, J = 6.9 Hz),

8.26 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J = 9.6 Hz) ¹³C NMR (CDCl₃): δ 55.4, 55.5, 55.8, 98.6, 103.7, 113.8, 120.5, 121.5, 127.6, 128.8, 149.4, 156.2, 162.2, 164.5

MS (EI) : *m/z* [M]⁺ : 287.2 Anal. Calcd for C₁₆O₄N₁H₁₇: C, 66.90; H, 5.96; N, 4.88. Found: C, 66.90; H, 6.05; N, 4.92.

N-(4-Dimethylaminophenyl)-2-methoxybenzamide (1k)

化合物顏色及狀態：黃綠色油狀

¹H NMR (CDCl₃) : δ 2.94 (s,6H), 4.04 (s,3H), 6.75 (d, 2H, J = 6.9 Hz), 7.02 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.13 (td, 1H, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.48 (td, 1H, J = 7.5, 1.8 Hz), 7.53 (d, 2H, J = 7.2 Hz), 8.29 (dd, 1H, J = 7.8, 1.5 Hz), 9.61 (s, 1H)

¹³C NMR (CDCl₃): δ 41.0, 56.1, 111.4, 113.1, 121.5, 122.0, 128.3, 132.4, 132.8, 147.9, 157.1, 162.8 MS (EI) : *m/z* [M]⁺ : 270.2

4-Methoxy-*N*-(4-methoxyphenyl)-benzamide (1l)

化合物顏色及狀態：淺紫色固體，溶點：207-208 °C

¹H NMR (CDCl₃) : δ 3.82 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 6.91 (d, 2H, J = 9 Hz), 6.97 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.52 (d, 2H, J = 9 Hz), 7.65 (s, 1H), 7.83 (d, 2H, J = 9 Hz)

¹³C NMR ((CD₃)₂CO): δ 55.6, 55.8, 114.3, 114.5, 122.4, 122.5, 128.5, 130.0, 133.6, 156.9, 163.1, 165.3 MS (EI) : *m/z* [M]⁺ : 257.1

2-Methoxy-*N*-(2-nitrophenyl)-benzamide (1m)

化合物顏色及狀態：黃色固體，溶點：140 °C

¹H NMR (CDCl₃) : δ 4.13 (s, 3H), 7.05 (dd, 1H, J = 8.4, 0.6 Hz), 7.12 (td, 1H, J = 7.5, 0.9), 7.19 (td, 1H, J = 7.95, 1.2 Hz), 7.53 (td, 1H, J = 7.8, 2.1 Hz), 7.66 (tdd, 1H, J = 7.95, 1.5, 0.3), 8.19 (dd, 1H, J = 8.4, 1.5), 8.27 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8), 8.99 (dd, 1H, J = 8.4, 1.5), 12.16 (s, 1H)

MS (EI) : *m/z* [M]⁺ : 272.1

2-Methoxy-*N*-(3-nitrophenyl)-benzamide (1n)

化合物顏色及狀態：淺黃色固體，溶點：151 °C

¹H NMR (CDCl₃) : δ 4.12 (s,3H), 7.08 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 7.17 (td, 1H, J = 7.65, 0.9), 7.53 (t, 1H, J = 8.4 Hz), 7.55 (td, 1H, J = 7.8, 2.1 Hz), 7.98 (ddd, 1H, J = 8.4, 2.1, 0.9), 8.16 (ddd, 1H, J = 8.4, 2.1, 0.9), 8.30 (dd, 1H, J = 7.8, 2.1), 8.47 (t, 1H, J = 2.1), 10.07 (s, 1H) MS (EI) : *m/z* [M]⁺ : 272.1

2-Methoxy-*N*-(4-nitrophenyl)-benzamide (1o)

化合物顏色及狀態：淺黃色固體，溶點：180 °C

¹H NMR (CDCl₃): δ 4.11 (s,3H), 7.08 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.17 (td, 1H, J = 7.65, 0.9 Hz), 7.56 (td, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.86 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 8.25 (d, 2H, J = 9.3 Hz), 8.29 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 10.2 (s, 1H)

MS (EI) : *m/z* [M]⁺ : 272.1

N-(2-Hydroxyphenyl)-2-methoxybenzamide (1p)

化合物顏色及狀態：米色固體，溶點：209-211 °C

¹H NMR (CDCl₃) : δ 4.09 (s,3H), 6.90 (td, 1H, J = 7.5, 1.5 Hz), 7.06 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 7.56 (td, 1H, J = 7.8, 1.8 Hz), 8.31 (dd, 1H, J = 7.8, 1.8), 9.41 (s, 1H), 10.18 (s, 1H) MS (EI) : *m/z* [M]⁺ : 243.1

N-(3-Hydroxyphenyl)-2-methoxybenzamide (1q)

化合物顏色及狀態：淺膚色固體，溶點：162-163 °C

¹H NMR (DMSO) : δ 3.87 (s,3H), 6.47 (dt, 1H, J = 6.9, 2.1 Hz), 7.05 (m, 3H), 7.15 (d, 1H, J = 8.1), 7.33 (d, 1H, J = 1.8 Hz), 7.48 (td, 1H, J = 7.95, 1.8 Hz), 7.59 (dd, 1H, J = 7.5, 1.8), 9.38 (s, 1H), 9.98 (s, 1H)

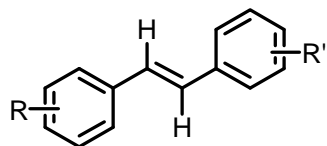
MS (EI) : *m/z* [M]⁺ : 243.2

第二系列

第一系列主架構的衍生，將醯胺鍵改為同樣是平面結構的烯類，取代基同第一系列，此系列的合成方法使用 Horner-Wadsworth-Emmons 反應 (簡稱 HWE 反應)，實驗一開始先合成 HWE 反應所需的起始物，和第一系列反應相同，由苯酸開始經氫化鋰鋁 (Lithium aluminum hydride) 醇化後，以三溴化磷¹⁶ (Phosphorus(III) bromide) 將醇基取代成溴，之後以微波接上亞磷酸三乙酯¹⁷ (Triethyl phosphite) 完成起始物的合成。合成的起始物取出部份加入鹼形成磷酸酯碳負離子，再加入苯醛反應生成烯類。

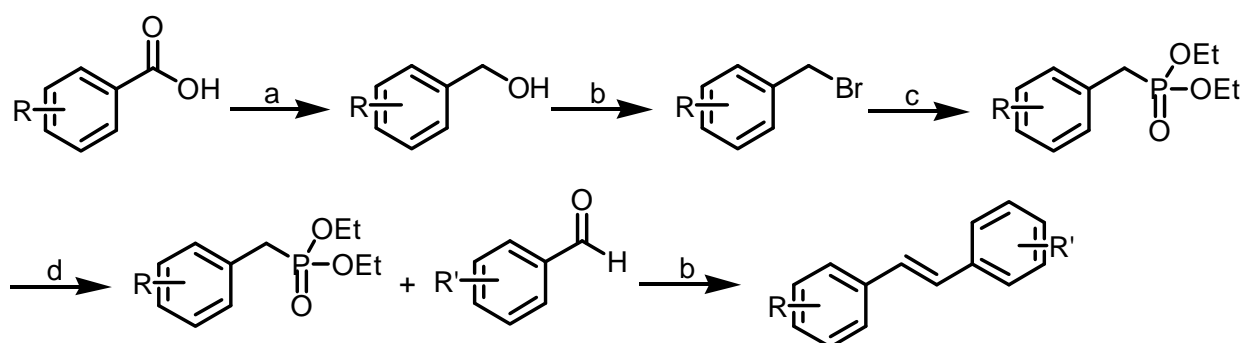
^{18, 19}合成出的產物如下所示：

表 2、第二系列產物



編號	R	R'
2a	2 -OCH ₃	2 -OCH ₃
2m	2 -OCH ₃	2 -NO ₂
2n	2 -OCH ₃	3 -NO ₂
2b	2 -OCH ₃	4 -OCH ₃
2c	2 -OCH ₃	2,4 - OCH ₃
2f	H	4 - OCH ₃
2g	H	4 - N(CH ₃) ₂
2j	H	2,4 - OCH ₃
2l	4 - OCH ₃	4 - OCH ₃
2k	2 -OCH ₃	4 - N(CH ₃) ₂
2i	4 - OCH ₃	2,4 - OCH ₃
2h	4 - OCH ₃	4 - N(CH ₃) ₂

Scheme 2



(a) 氫化鋰鋁, 四氫呋喃, 0 °C

(b) 三溴化磷, 二氯甲烷, 0 °C

(c) 亞磷酸三乙酯, 微波

(d) 甲醇鈉, 18-冠[醚]-6, 溶劑, 室溫

[四氫呋喃, 氫化鈉 (Sodium Hydride, NaH), 室溫]

第二系列合成方法

(2-Methoxy-phenyl)-methanol

取 2-甲氧基苯酸 (2-Methoxybenzoic acid) (1.004g) 注入去水四氫呋喃 (Tetrahydrofuran, THF) (30mL), 在冰浴下, 慢慢加入 0.25g 氫化鋰鋁 (Lithium aluminum hydride, LAH) (0.25g) (當量比: 1:1), 在室溫下攪拌 17 h, 加水和 2M 的鹽酸 (4 mL) 停止反應, 以 EA 和水萃取, 再以 EA:H=1:4 做為沖提液, 以管柱層析分離收 R_f=0.18 的點即為 (2-Methoxy-phenyl)-methanol

(2-Methoxybenzyl)-phosphonic acid diethyl ester

取 2-甲氧基苯甲醇 [(2-Methoxy-phenyl)-methanol] (0.740g) 注入 30 ml 去水 DCM (30 mL) ，在冰浴下，注入三溴化磷 (Phosphorus(III) bromide) (0.508 mL) (當量比：1：1) ，在冰浴下攪拌 1 h ，加水停止反應後，以 DCM 和水萃取，抽乾後，加入亞磷酸三乙酯 (Triethyl phosphite) (0.920ml) 以中火微波 2 分鐘，以 EA 和水萃取後備用。

2,2'-Dimethoxy-1-styrylbenzene

取 (2-Methoxy-benzyl)-phosphonic acid diethyl ester (0.113g) 溶入去水 N, N-二甲基甲醯胺 (*N,N*-Dimethyl formamide, DMF) (5ml) ，加入的甲醇鈉 (Sodium methoxide) (0.054g) 和 18-冠[醚]-6 (18-Crown-6) (0.053g) ，在室溫下攪拌 5 分鐘後，注入溶在去水 DMF (2ml) 中的，鄰甲氧基苯甲醛 (*o*-Anisaldehyde) (0.103g) ，在室溫下攪拌 17 小時後，加水停止反應，以 EA 和水萃取，再以 DCM：H = 1：5 做為沖提液，以管柱層析分離，收 $R_f = 0.307$ 的點

(E)-2,2'-Dimethoxystilbene (2a)

化合物顏色及狀態：白色固體，溶點：139-140 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.88 (s, 6H), 6.89 (dd, 2H, $J = 8.4, 1.2$ Hz), 6.96 (td, 2H, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 7.23 (td, 2H, $J = 7.65, 1.5$ Hz), 7.47 (s, 2H), 7.65 (dd, 2H, $J = 7.5, 0.6$ Hz) $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 55.5, 110.8, 120.7, 123.6, 126.4, 127.1, 128.4, 156.8 MS (EI) : m/z $[\text{M}]^+$: 240.3

(E)-2,4'-Dimethoxystilbene (2b)

化合物顏色及狀態：白色固體，溶點：95 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.83 (s,3H), 3.86 (s,3H), 6.90 (m, 3H), 6.96 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.06 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 7.22 (td, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.35 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 7.48 (t, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.57 (dd, 1H, $J = 7.8, 1.8$ Hz)

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 55.3, 55.5, 110.8, 114.0, 120.7, 121.3, 126.1, 126.7, 127.7, 128.2, 128.6, 130.7, 156.7, 159.0 MS (EI) : m/z $[\text{M}]^+$: 240.2

(Z)-2,2',4'-Trimethoxystilbene (2c)

化合物顏色及狀態：白色固體，溶點：69 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.83 (s,3H), 3.86 (s,3H), 3.87 (s,3H), 6.46 (d, 1H, $J = 2.7$), 6.51 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 6.88 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 6.95 (td, 1H, $J = 7.5, 0.9$ Hz), 7.20 (td, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.366 (s, 1H), 7.369 (s, 1H), 7.57 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.62 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.5$ Hz) $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 55.3, 55.5,

98.3, 104.9, 110.8, 120.1, 120.7, 121.4, 123.4, 126.1, 127.1, 127.3, 127.9

MS (EI) : m/z $[\text{M}]^+$: 270.2 Anal. Calcd for $\text{C}_{17}\text{O}_3\text{H}_{18}$: C, 75.50; H, 6.71; N, 0.

Found: C, 75.39; H, 6.79; N, 0.

(E)-4-Methoxystilbene (2f)

化合物顏色及狀態：白色固體，溶點：141 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.83 (s,3H), 6.90 (d, 2H, $J = 8.7$), 6.97 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 7.07 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 7.23 (tt, 1H, $J = 7.2, 2.1$ Hz), 7.34 (t, 2H, $J = 6.3$ Hz), 7.47 (m, 4H) $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 55.3, 114.1, 126.2, 126.6, 127.2,

127.7, 128.2, 128.6, 130.1, 137.6 MS (EI) : m/z $[\text{M}]^+$: 210.2 Anal. Calcd for $\text{C}_{15}\text{O}_1\text{H}_{14}$: C, 85.70; H, 6.71; N, 0. Found: C, 85.44; H, 7.06; N, 0.

(E)-4-Dimethylaminostilbene (2g)

化合物顏色及狀態：淺黃色固體，溶點：153 °C

^1H NMR (CDCl_3) : δ 2.99 (s,6H), 6.73 (d, 2H, J = 8.4), 6.91 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 7.05 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 7.19 (tt, 1H, J = 7.5, 1.2 Hz) , 7.32 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 7.42 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 7.47 (d, 2H, J = 8.7) ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 40.6, 112.6, 124.5, 126.0, 126.7, 127.6, 128.6, 128.7, 138.1

MS (EI) : m/z $[\text{M}]^+$: 223.2

(Z)- 4-Dimethylamino-4'-methoxystilbene (2h)

化合物顏色及狀態：米白色固體，溶點：188-189 °C

^1H NMR (CDCl_3) : δ 2.97 (s,6H), 3.82 (s,3H), 6.71 (d, 2H, J = 8.7), 6.88 (m, 3H), 7.37 (d, 2H, J = 7.5 Hz), 7.41 (d, 2H, J = 7.5 Hz)

MS (EI) : m/z $[\text{M}]^+$: 253.1

(E)-2,4,4'-Trimethoxystilbene(2i)

化合物顏色及狀態：淺土黃色固體，溶點：93 °C

^1H NMR (CDCl_3) : δ 3.82 (s,3H), 3.83 (s,3H), 3.86 (s,3H), 6.47 (d, 1H, J = 2.4), 6.51 (dd, 1H, J = 8.7, 2.4 Hz), 6.87 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 6.95 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 7.25 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 7.44 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.48 (d, 1H, J = 8.4 Hz) MS (EI) : m/z $[\text{M}]^+$: 270.1

(E)-2,4-Dimethoxystilbene (2j)

化合物顏色及狀態：白色固體，溶點：66 °C

^1H NMR (CDCl_3) : δ 3.83 (s,3H), 3.87 (s,3H), 6.47 (d, 1H, $J = 2.4$), 6.52 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.4$ Hz), 7.00 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 7.21 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.33 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.33 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 7.51 (m, 3H) ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 55.4, 55.5, 98.41, 104.9, 119.5, 123.2, 126.3, 126.90, 126.94, 127.2, 128.5, 138.2, 158.0, 160.5 MS (EI) : m/z $[\text{M}]^+$: 240.2

(E)- 4-Dimethylamino-2'-methoxystilbene (2k)

化合物顏色及狀態：淺黃色固體，溶點：93 °C

^1H NMR (CDCl_3) : δ 2.98 (s,6H), 3.88 (s,3H), 6.71 (d, 2H, $J = 8.7$), 6.88 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.94 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.04 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 7.19 (td, 1H, $J = 7.2, 1.8$ Hz), 7.28 (d, 1H, $J = 17.1$ Hz), 7.43 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.57 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.5$ Hz) MS (EI) : m/z $[\text{M}]^+$: 253.1

(E)-4,4'-Dimethoxystilbene (2l)

化合物顏色及狀態：米色固體，溶點：217-219 °C

^1H NMR (CDCl_3) : δ 3.83 (s, 6H), 6.89 (d, 4H, $J = 9$), 6.93 (s, 2H), 7.43 (d, 4H, $J = 8.7$) MS (EI) : m/z $[\text{M}]^+$: 240.1

(E)- 2-Methoxy-2'- nitrostilbene (2m)

化合物顏色及狀態：黃色固體，溶點：83-84 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.90 (s,3H), 6.92 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.99 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 7.30 (td, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.38 (td, 1H, $J = 7.8, 1.5$ Hz), 7.47 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 7.59 (t, 1H, $J = 7.65$ Hz) , 7.61 (dd, 1H, $J = 8.1, 2.1$ Hz), 7.62 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 7.82 (d, 1H, $J = 7.65$ Hz) 7.94 (dd, 1H, $J = 8.1, 1.5$ Hz),

(E)- 2-Methoxy-3'- nitrostilbene (2n)

化合物顏色及狀態：黃色固體，溶點：88 °C

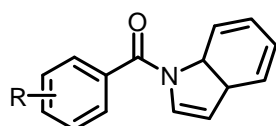
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) : δ 3.92 (s,3H), 6.94 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.02 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.16 (d, 1H, $J = 16.5$ Hz), 7.31 (td, 1H, $J = 8.1, 1.8$ Hz), 7.51 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 16.2$ Hz), 7.61 (dd, 1H, $J = 7.5, 1.5$ Hz), 7.82 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 8.08 (ddd, 1H, $J = 8.1, 2.4, 0.9$ Hz), 8.39 (t, 1H, $J = 1.5$)

第三系列

第一系列主架構的衍生，以五圓環的方式固定，增加環結構的剛性，形成一吲哚 (indole) 的結構，其上取代基同第一系列，合成時使用親核性取代反應 (S_N2)，起始物為苯酸加入亞硫醯氯 (SOCl₂) 將其醯氯化後備用，做為親核性試劑的吲哚 (indole) 先與一強鹼反應^{20, 21}，將吲哚氮上的氫離去後，加入醯氯化後的苯酸，脫去、取代後形成三級醯胺鍵。根據

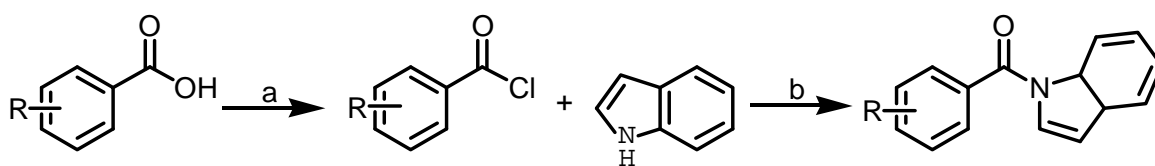
此法合成出以下產物：

表 3、第三系列產物



編號	R
3f	4 - OCH ₃
3g	4 - N(CH ₃) ₂
3j	2,4 - OCH ₃

Scheme 3



(a) 亞硫醯氯，二氯甲烷，迴流

(b) THF, 氫化鈉, 迴流

[氫氧化鈉, 溴化四丁基氫 (Tetrabutylammonium bromide, TBAB), DCM, 室溫]

第三系列合成方法

N-(4-Methoxybenzoyl)-indole (3f)

取 4-甲氧基苯甲酸 (4-Methoxy-benzoic acid) (200 mg)，注入去水 DCM (10 mL)，再注入亞硫醯氯 (0.14mL)，加熱至迴流，反應 17 個小時後，停止加熱並抽乾。將吲哚 (Indole) 溶在去水 THF (1mL) 中，在室溫下，慢慢注入溶在去水 THF (6mL) 中的氫化鈉 (Sodium Hydride, NaH)，由原本的無色攪拌至深藍色後，注入事先做好的 4-甲氧基苯甲醯氯(4-Methoxy-benzoyl chloride)，在室溫下攪拌 17h。加入水和 1M 鹽酸(2 mL) 停止反應後，以 EA 和蒸餾水萃取。萃取後，以 DCM:H = 1:1 做為沖提液，以管柱層析分離，收 Rf=0.33 的點。此點再以 THF:H = 1:7 做為沖提液，以管柱層析分離，收 Rf=0.32 的點。

N-(4-Methoxybenzoyl)-indole (3f)

化合物顏色及狀態：淺黃色固體，溶點：140-143 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.91 (s, 3H), 6.62 (dd, 1H, $J = 3.9, 0.9$), 7.02 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 7.30 (td, 1H, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 7.367 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.372 (td, 1H, $J = 7.65, 1.5$ Hz), 7.61 (d, 1H, $J = 6.9, 0.9$) 7.75 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 8.34 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz) $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): δ 55.5, 108.0, 113.9, 116.2, 120.8, 123.6, 124.7, 126.5, 127.7, 130.7, 131.7, 136.1, 162.7, 168.2 MS (EI): m/z $[\text{M}]^+$: 251.2

N-(4-Dimethylaminobenzoyl)-indole (3g)

化合物顏色及狀態：淺黃色固體，溶點：148-150 °C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ 3.07 (s, 6H), 6.59 (d, 1H, $J = 3.9$), 6.72 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.26 (td, 1H, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 7.34 (td, 1H, $J = 7.2, 1.2$ Hz), 7.45 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.60 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.71 (d, 2H, $J = 9$ Hz), 8.29 (d, 1H, $J = 7.5$ Hz) MS (EI): m/z $[\text{M}]^+$: 264.2

N-(2,4-Dimethoxybenzoyl)-indole (3j)

化合物顏色及狀態：淺黃色固體，溶點：116 °C

^1H NMR (CDCl_3) : δ 3.75 (s,3H), 3.88 (s,3H), 6.53 (d, 1H, $J = 2.7$), 6.54 (s, 1H), 6.59 (dd, 1H, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 7.12 (d, 1H, $J = 3.6$ Hz), 7.28 (td, 1H, $J = 7.5, 1.2$ Hz), 7.35 (td, 1H, $J = 8.4, 1.5$ Hz), 7.40 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (dd, 1H, $J = 7.5, 0.6$ Hz), 8.40 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz) ^{13}C NMR (CDCl_3): δ 55.57, 55.64, 98.8, 104.8, 108.1, 116.4, 117.5, 120.6, 123.7, 124.7, 127.7, 127.7, 130.9, 135.6, 158.2, 163.1, 167.1 MS (EI) : m/z $[\text{M}]^+$: 281.1

生物活性

本研究以 IMD-0354 作為先導化合物，經由合成出不同取代，探討結構與活性之間的關係。生物活性部分與中興大學林季千教授合作，以下是在做生物活性檢測所使用的細胞、培養基及試劑：

細胞株(cell line)

CL1-0 (非小細胞肺癌) 用脂質體 2000 (Invitrogen) 轉殖 NF- κ 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)

預先將 CL1-0 細胞培養在 2×10^4 /well 在 24 孔盤中並放置隔夜，後續加入 1 μ L 藥物 (50 μ M) 在每個孔洞 (well) 中培養 15-20 分鐘，再加入 400 μ g 的腫瘤壞死因子- α (TNF- α)，持續培養在 37 °C 含有 5 % 二氧化碳細胞培養箱中 3 小時，最後取細胞後使用冷光分析儀分析 (Luciferase assay) (Promega) 。

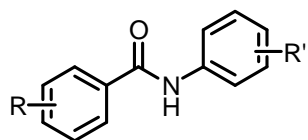
第三章 結果與討論

本研究經由合成出不同取代，探討結構與活性之間的關係。因此在結果與討論中分為兩大部分，分別是有機合成以及生物活性方面，有機合成包含合成方法的選擇及相關問題與解決方式，而生物活性中則具有與本研究相關的活性探討、取代基的選擇、生物活性檢測方法及其結果。

3.1 有機合成

合成的部分根據其主架構的不同分為三大系列，第一系列 — 合成以 *N*-Phenyl-benzamide 為主體的衍生物，所使用的方法為親核性取代反應 (S_N2)，第二系列 — 將第一系列的醯胺鍵置換成雙鍵 (烯類)，以 Horner-Wadsworth-Emmons 反應方法合成，第三系列 — 以吲哚 (indole) 取代第一系列的苯胺，合成方面同樣使用親核性取代反應 (S_N2) 的方式，以下將各別探討其合成方法及相關問題與解決方式。

第一系列 — *N*-Phenyl-benzamide，固定取代基為 2、4 號位置的甲氧基及二甲基胺，主架構如下：



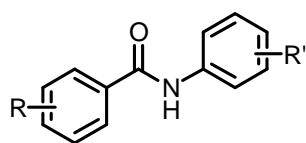
此系列合成使用常見的親核性取代反應 (S_N2)。在 S_N2 反應中，離去基脫去的難易度以及親核性試劑的強度，決定了反應是否容易進行。在此方面，若離去基的鹼性越強，離去後穩定性低，則難以離去，反應不易進行。²² 而反應中，所使用親電子性試劑為苯酸，所對應的離去基 $-OH$ 為一強鹼，不易離去，且苯胺非反應性強的親核性試劑，以致整體反應性不佳。因此選擇兩步反應，先將身為強鹼的 $-OH$ 基，以強親核性試劑取代為穩定性較高的離去基，而在親核性取代反應中最常見的離去基則為鹵素 (例如：氯、溴、碘)，鹵素離去後鹼性較弱，本身喜好帶負電，因此離去後穩定性高，和 $-OH$ 比較為好的離去基。

此系列將苯酸醯氯化後與苯胺反應，但醯氯化後的結構易與空氣中的水反應形成酸，因此在反應中須全程無水確保產率。此外，苯胺的反應性不佳，在溶劑為乙酸乙酯 (Ethyl acetate, EA)²³ 以及二甲基甲醯胺 (Dimethylformamide, DMF)²⁴ 的情況下，溶劑會參與反應，與醯氯化後的產物行取代反應形成酯類，因此第一系列反應所使用的溶劑不可為乙酸乙酯或二甲基甲醯胺，避免試劑與溶劑反應，產生非預期產物。

研究中，所使用的矽膠 (silica gel) 為弱酸性，若遇本身不安定的苯胺 (例如：*N,N*-Dimethyl-benzene-1,4-diamine) 則苯胺會因此變質，在薄層析板 (TLC plate) 上顯示過多雜點，產物純化不易，多步的純化也可能使產物流失，且以二甲基胺為取代的衍生物產率約 10% (**1g**)，因此不易判別何者為期望產物，故在以二甲基苯胺下反應時，將其改為限量試劑，並在第二步反應時加入 Pyridine，降低反應的副產物 HCl 的影響，此舉可將產率提升至 35% (**1k**)，達到提高產率的功效。

在相同的反應試劑下，比較在苯胺上不同取代基對產率的影響，由 **1a**、**1b** 及 **1c** 可看出甲氧基的取代產率相當，而 4 號位置取代的甲氧基 (**1f**) 及二甲基胺 (**1g**)，可看出由二甲基胺做取代時，產率會明顯下降，起始物本身不穩定容易變質，使得真正參與反應的起始物，不如預期的多，加上產物溶解度不佳增加純化的難度，因此影響其最後產率。

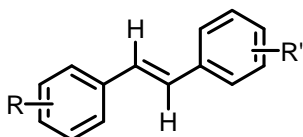
表 4、第一系列取代基及其相對應產率



編號	R	R'	產率
1a	2 -OCH ₃	2 -OCH ₃	42.6
1b	2 -OCH ₃	4 -OCH ₃	43.6
1c	2 -OCH ₃	2,4 - OCH ₃	42.5
1k	2 -OCH ₃	4 - N(CH ₃) ₂	35.6*
1f	H	4 - OCH ₃	56.2
1g	H	4 - N(CH ₃) ₂	11.5
1j	H	2,4 - OCH ₃	41.5

*星號表示所用反應試劑及當量數不同

第二系列 — (E)-stilbene，固定取代基為 2、4 號位置的甲氧基及二甲基胺，主架構如下：



一般常見用於合成烯烴類結構反應，即為 Wittig 反應。Wittig 反應在 1954 年由化學家格奧爾格·維蒂希 (Georg Wittig) 發明，並在 1979 年獲得諾貝爾化學獎。²⁵ 其反應試劑為醛或酮與三苯基磷葉立德 [triphenyl phosphonium ylide (Wittig 試劑)] 主要用於製造烯烴及三苯基氧磷 (triphenylphosphine oxide)。有機合成上，最常運用在製造烯烴類左右不對稱的偶合反應。烯烴類的化合物，分為順 (Z-alkene) 和逆 (E-alkene) 的結構，而 Wittig 反應，在合成出的產物上，傾向於 Z-alkene 的結構，或是 E 和 Z 的比例相當，而 HWE 反應，所合成出的結構則以 E-alkene 為主。²⁶

Horner-Wadsworth-Emmons 反應 (霍納爾—沃茲沃思—埃蒙斯反應，HWE 反應)，此方法常用於製造不對稱的烯烴結構，為 Wittig 反應的改良。HEW 反應使用穩定的磷酸酯碳負離子，取代磷葉立德 (triphenyl phosphonium ylide)，與醛、酮反應生成烯烴。此反應在 1958 年時，由列奧波德·霍納爾 (Leopold Horner) 率先發表了以磷酸酯改良 Wittig 反

應，而後威廉·沃茲沃思 (William S. Wadsworth) 與威廉·埃蒙斯 (William D. Emmons) 對此反應作進一步的研究，也因此改良後的反應稱為 Horner-Wadsworth-Emmons 反應。²⁵

一般參與反應的磷酸酯 α -碳上需要有拉電子基，使反應過度狀態的四圓環消除生成烯烴。反應的副產物烷基磷酸鹽類可溶於水，因此可經由萃取而分離，而 Wittig 反應所生成的副產物三苯基氧磷則須經由管柱層析才可分離，由此可知 HEW 反應在分離上也較為便利。

在使用 HEW 反應合成烯烴類化合物時，先加入一鹼性物質，使得磷酸酯類帶負電後，其上的負電攻打醛上帶部分正電的碳，形成中間產物，此中間產物影響烯烴類的順、逆結構，以反應機構來看 (圖 7)，中間產物在攻擊時若立體障礙較小，則會形成順-二苯乙烯，反之立體障礙較大時會合成逆-二苯乙烯，因此雙鍵旁的結構以及反應溫度，成為影響順、逆結構的關鍵。

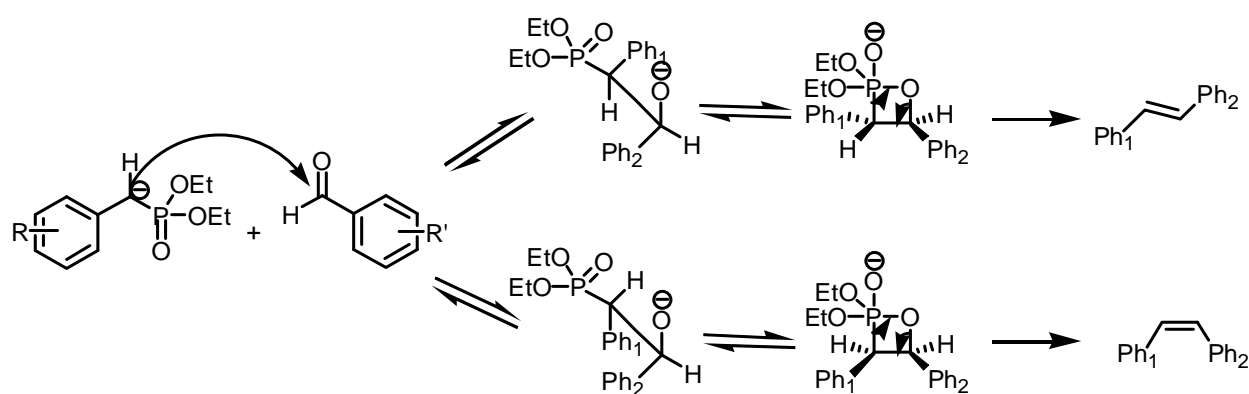


圖 7、Horner-Wadsworth-Emmons 反應機制²⁷

系列二反應固定雙鍵旁主架構為苯環，本身立體障礙大，較易形成順-二苯乙烯的結構，因此若要合出逆-二苯乙烯則反應的溫度成為影響結構的關鍵。此系列反應在低溫（ -78°C 到 0°C ）下，因提供之能量不足以跨越立體障礙，反應傾向合成順-二苯乙烯（*Z*-stilbene）²⁸，反之於 0°C 到室溫反應條件下則會形成逆-二苯乙烯（*E*-stilbene）的結構^{18,19}，因此根據本研究所需逆-二苯乙烯的結構，選擇在 0°C 到室溫下行 HEW 反應。

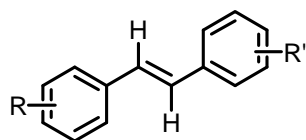
HEW 反應合成烯烴類化合物時，使用核磁共振光譜儀（Nuclear magnetic resonance, NMR）判斷結構為順-或逆-二苯乙烯，一般來說當偶合常數（coupling constant, *J*）為 6-15 Hz 時，為順-二苯乙烯，而 *J* = 11 到 18 時，為逆-二苯乙烯。²⁹ 本實驗所合成出的化合物偶合常數為 16 以上，則判斷為逆-二苯乙烯（**2a**、**2b** 及 **2k**），而其中因為 **2c** 結構的偶合常數值為 0（單一峰，無分裂）因此判斷為順-二苯乙烯。

HWE 反應在反應時須先加入一鹼性物質，使得磷酸酯類帶負電後，其上的負電攻打醛上帶部分正電的碳，結合脫去形成雙鍵。研究中一開始所使用的鹼性物質為甲醇鈉，配合皇冠醚類（8-crown-16）使用，增加反應中鹼性（**2c** 產率：4.6%）¹⁹，但反應出現較多預期之外的結構，推測甲醇鈉可能行預期外的反應，因此將用於離子化的鹼改為氫化鈉後³⁰，有效改善上述問題。但單獨使用氫化鈉時其溶解度不佳，降低反應性，使得產

率下降，故以氫化鈉下反應時配合皇冠醚，除可改善上述問題外，也避免反應中出現非預期外的結構(2c 產率：35%)。

在相同反應試劑的情況下，比較苯醛上的取代基對產率的影響，由表 5 可看出，2 號位置甲氧基的產率最好，依序是 4 號位置甲氧基、4 號位置二甲基胺，最後是 2,4 號位置的雙甲氧基。2,4 號位置的雙甲氧基，因其甲氧基本身為推電子基，接在苯環上會使得醛基上碳帶的部份正電較弱，因此反應性不好，影響產率。4 號位置二甲基胺除其推電子的特性影響產率外，產物不穩定也是影響產率的一大因素。在此系列中，若產物包含 4 號位置二甲基胺，則此產物在照光的情況下就會變質，因此合成及純化過程皆須避光，避免影響產率。

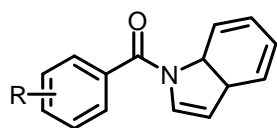
表 5、第二系列取代基及其相對應產率



編號	R	R'	產率
2a	2 -OCH ₃	2 -OCH ₃	54.1
2b	2 -OCH ₃	4 -OCH ₃	39.6
2c(cis)	2 -OCH ₃	2,4 - OCH ₃	4.6, 35*
2k	2 -OCH ₃	4 - N(CH ₃) ₂	12.5

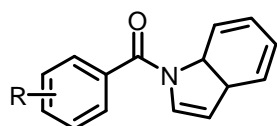
*星號表示所用反應試劑及當量數不同

第三系列 – *N*-Benzoyl-indole



此系列使用親核性取代反應 (S_N2) 合成期望產物，使用苯酸將其醯
氯化後，接上親核試劑吲哚 (indole)。在第一系列中曾探討過離去基的選
擇，而在此系列的反應則決定在親核性試劑的強度。吲哚 (indole) 做為
第三系列的親核性試劑，本身穩定不易反應，所以在合成具吲哚結構的化
合物時會以全合成的方式，做出吲哚同時在其上接取代基，但如此一來則
須以完全不同的起始物做全合成。³¹ 有鑑於以上的原因，在做第二步反應
前，為提高吲哚反應性，故加入一強鹼 (Sodium Hydride) 抽去吲哚環氮
上的氫，使吲哚帶負電，反應性更好，此法成功合成出 3f 及 3g。²¹ 但在
合成 3j 時，推測苯酸上的推電子基，會降低碳 (-C=O) 所帶的部分正
電，使得反應性變差，因此改變反應試劑以及起始物的當量數，將原本的
NaH 改為 NaOH²⁰，並加入相轉移試劑 (n-Bu)₄NBr 增加 NaOH 的溶解
度，此舉成功的合成出 3j 並且提高產率。

表 6、第三系列取代基及其相對應產率



編號	R	產率
3f	4 - OCH ₃	7.08
3g	4 - N(CH ₃) ₂	6.17
3j	2,4 - OCH ₃	43*

*星號表示所用反應試劑及當量數不同

3.2 生物活性

本研究以 IMD-0354 作為先導化合物，經由合成出不同取代，探討結構與活性之間的關係。生物活性部分與中興大學林季千教授合作，以螢光素酶分析法 (Luciferase Assay) 檢測非小肺癌細胞 CL1-0 於 50 μ M 衍生物濃度下，對於 TNF- α 誘導 NF- κ B 活性的抑制情況 (圖 8、9)，並計算衍生物對 NF- κ B 抑止百分比。(表 7)

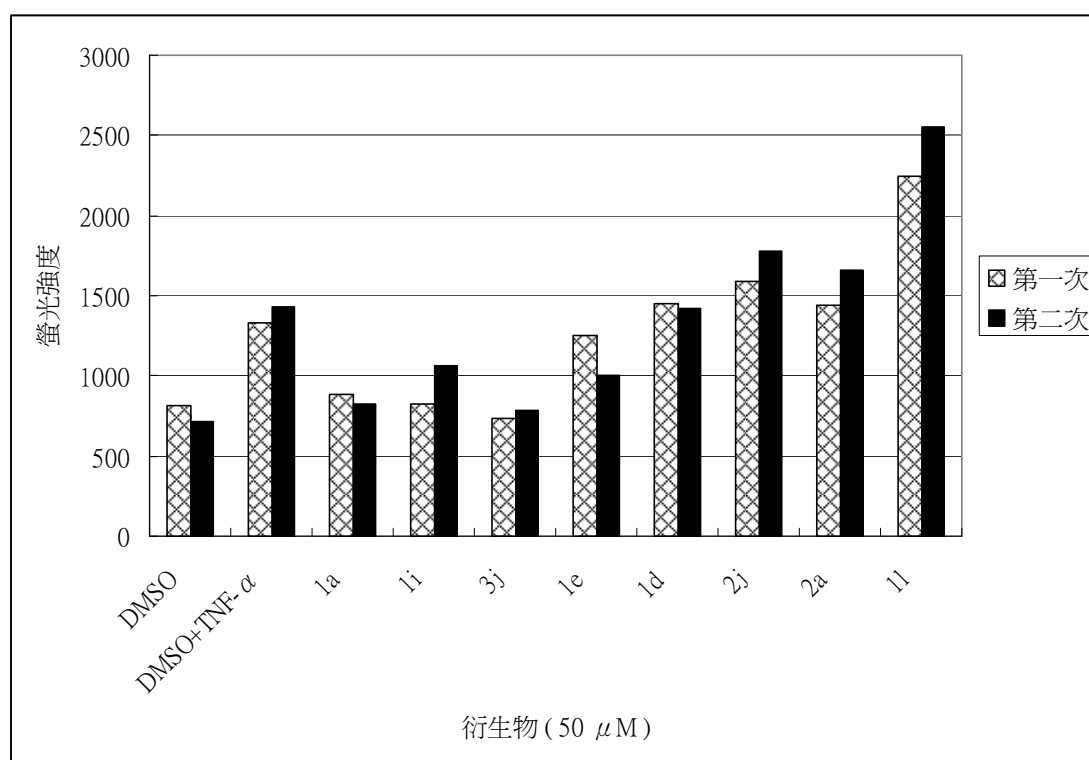


圖 8、衍生物在 50 μ M 時，抑制 TNF- α 誘導 NF- κ B Luciferase 的螢光強度

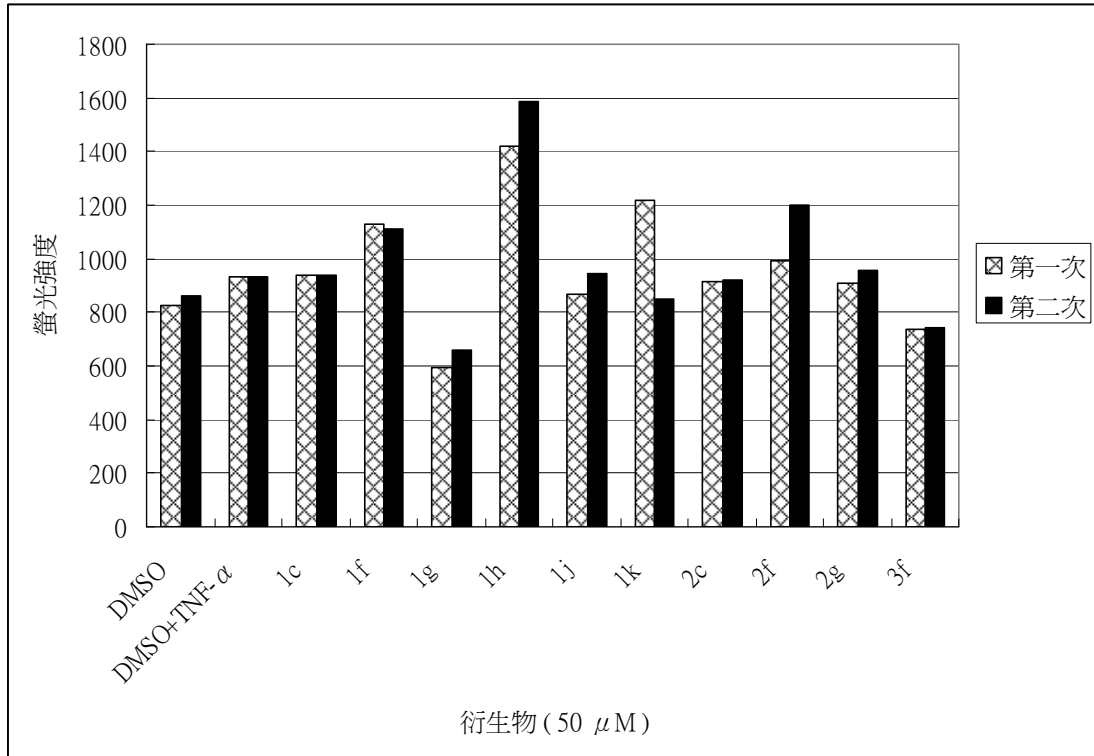


圖 9、衍生物在 50 μM 時，抑制 TNF-α 誘導 NF-κB Luciferase 的螢光強度

衍生物對 NF-κB 抑制百分比的計算公式：

$$\left[1 - (L_D - L_0) / (L_T - L_0) \right] * 100\% = \text{個別抑制 NF-}\kappa\text{B 活性 \%}$$

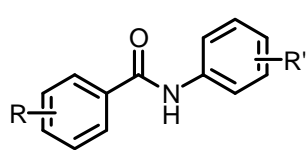
L_0 ：螢光背景值。細胞中加入 DMSO 時，NF-κB Luciferase 螢光強度之平均值。

L_T ：細胞經 TNF-α 誘導後之螢光強度。細胞加入 DMSO 及 TNF-α 時，NF-κB Luciferase 螢光強度之平均值。

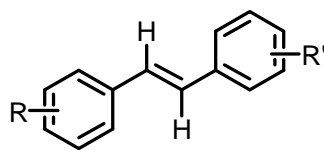
L_D ：細胞經 TNF-α 誘導，並加入衍生物後之螢光強度。

最後，算出個別抑制 NF-κB 活性 % 並求其平均，得到抑制 NF-κB 活性 %，計算出的數值，如表 7 所示。

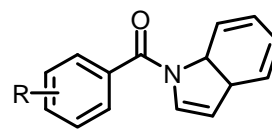
表 7、全系列活性



1(*N*-Phenyl-benzamide)



2((E)-stilbene)



3(*N*-Benzoyl-indole)

編號	R	R'	抑制 NF-κB 活性 %
1g	H	4 - N(CH ₃) ₂	342.9±51.9
1j	H	2,4 - OCH ₃	27.1±62.3
1f	H	4 - OCH ₃	-211.3±11.2
1a	2 -OCH ₃	2 -OCH ₃	86.1±7.0
1k	2 -OCH ₃	4 - N(CH ₃) ₂	-114.7±290.0
1c	2 -OCH ₃	2,4 - OCH ₃	-5.6±0.1
1e	2 -OCH ₃	2,5 - OCH ₃	40.7±28.6
1d	2 -OCH ₃	3,4 - OCH ₃	-8.6±3.9
1l	4 -OCH ₃	4 -OCH ₃	-165.9±34.7
1h	4 -OCH ₃	4 - N(CH ₃) ₂	-642.9±132.6
1i	4 -OCH ₃	2,4 - OCH ₃	71.2±27.9
2f	H	4 - OCH ₃	-185.3±163.0
2g	H	4 - N(CH ₃) ₂	0.0±36.8
2j	H	2,4 -OCH ₃	-49.4±22.6
2c	2 -OCH ₃	2,4 -OCH ₃	14.7±4.8
2a	2 -OCH ₃	2 -OCH ₃	-27.2±24.4
3f	4 - OCH ₃	H	218.1±3.2
3j	2,4 - OCH ₃	H	101.1±5.3

在現今具有抗癌活性的藥物中，除了先導化合物 IMD-0354 外，也發現了在天然物中，具有和第二系列相同主架構，不同取代基的白藜蘆醇 (Resveratrol)，以及同樣是烯類但主架構為順-二苯乙烯的 Combretastatin A-4，此兩種天然物在抗癌上都具有很好的效果，因此許多研究也以此作為先導化合物，合成研究其衍生物及對人體的助益。^{19, 32, 33}

白藜蘆醇 (Resveratrol) 是一種具有三個醇基的逆-二苯乙烯化合物，其主架構與第二系列相同，存在於許多的食物中 (例如：葡萄、紅酒)，本身具有抗氧化、保護心臟、抑制致癌物的活性、防止血小板聚集、調節脂蛋白的新陳代謝、抗發炎和血管舒張的活性的效果，在人體中可降低大量飽和脂肪酸引發人體心血管疾病的發病率，且在抗癌方面也有顯著的功效。

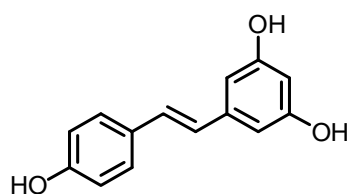
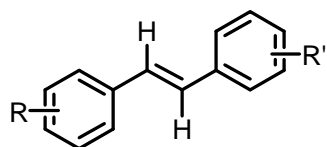


圖 10、白藜蘆醇〔Resveratrol (4)〕

在 2006 年的研究報導中，作者 David L. Vander Jagt 等人以白藜蘆醇作為先導化合物，合成一系列烯類的衍生物，並檢測衍生物抑制腫瘤壞死因子 TNF- α 刺激細胞後，所引起 NF- κ B 活性的功效。檢測其活性時，使用人類腎臟細胞 (293T)，加入 TNF- α (20 ng/mL) 誘導 NF- κ B 活化後，再加入 15 μ M 的衍生物，最後以螢光素酶分析法 (Luciferase Assay) 檢測其抑制百分比。下表是研究報導中，所合成的衍生物在濃度為 15 μ M 時，對抑制 TNF- α 誘導 NF- κ B 活化百分比，如表 8 所示。¹⁹

表 8、白藜蘆醇 (Resveratrol) 及其衍生物對抑制 TNF- α 誘導 NF- κ B 活性的百分比

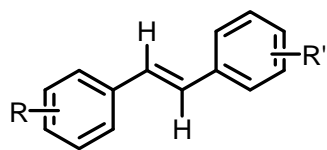


編號	R	R'	NF- κ B 活性 %
Resveratrol	4 - OH	2,4 - OH	58
4a (2i)	4 - OCH ₃	2,4 - OCH ₃	32
4g (2b)	2 -OCH ₃	4 -OCH ₃	52
4b(2f)	H	4 - OCH ₃	18
4c(2g)	H	4 - N(CH ₃) ₂	4
4f(2j)	H	2,4 - OCH ₃	11
4d(2l)	4 - OCH ₃	4 - OCH ₃	28
4e(2h)	4 - OCH ₃	4 - N(CH ₃) ₂	17

比較 4a 以及白藜蘆醇可看出，若將醇基改為甲氧基，抑制效果會提高約 26%，以此作為衍生，若將 4 號位置甲氧基取代為二甲基胺，比較 4b (甲氧基) 及 4c (二甲基胺) 可發現其抑制效果變好，且 4c 抑制效果可達 4%，幾乎完全抑制了 TNF- α 的活性，對照 4d 及 4e，在 4 號位置接上二甲基胺的 4e 活性也較 4d 好。4f 和 4b 比較，接上 2 號位置甲氧基的 4f 活性較 4b 好，因此保留 2 號位置甲氧基。綜合以上結果，本研究取上述的取代基中的 4 號位置甲氧基、二甲基胺、以及 2、4 號位置雙甲氧基，結合 IMD-0345 的主架構，作出一系列衍生物，探討其結構與活性的關係。

本研究中合成與白藜蘆醇衍生物相同的結構，並將取代基結合 IMD-0354 主架構作一系列的衍生物，測試衍生物的醯胺鍵在 NF- κ B 活性部位上是否具有有氫鍵作用力。(表 9)

表 9 第二系列衍生物對 NF- κ B 的抑制百分比

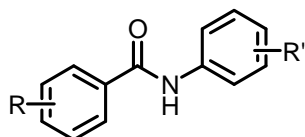


編號	R	R'	抑制 NF- κ B 活性 %
2f (4b)	H	4 - OCH ₃	-185.3±163.0
2g (4c)	H	4 - N(CH ₃) ₂	0.0±36.8
2j (4f)	H	2,4 -OCH ₃	-49.4±22.6
2c	2 -OCH ₃	2,4 -OCH ₃	14.7±4.8
2a	2 -OCH ₃	2 -OCH ₃	-27.2±24.4
2l (4d)	4 - OCH ₃	4 - OCH ₃	不溶

由結果可看出，在 4 號位置接上二甲基胺的 2g 結構並無抑制 NF- κ B 活性的功效，與相同結構 (4c) 在 15 μ M 即可抑制 95 % NF- κ B 活性的比較之下，差距甚遠，在檢測時使用不同的細胞可能造成抑制效果差異，使相同結構失去活性。將 2g 的取代置換成性質相似的甲氧基 (2f)，發現甲氧基的取代會提升原本 NF- κ B 的活性，推測在檢測生化活性時，藥物的溶解度差使得細胞吸收的程度較弱，繼而影響其抑制功效。比較 2c 及 2j，具有 2 號位置甲氧基取代時，抑制 NF- κ B 活性的效果會提升。而 2l 的結構不溶於 DMSO 中，因此無法做進一步檢測。

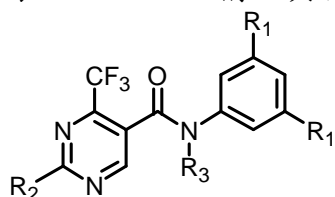
第一系列—*N*-Phenyl-benzamide，作為先導化合物的衍生，保留 IMD-0354

其上的醯胺鍵，將取代基改為 2、4 號位置的甲氧基，主架構如下：



在 1997 年，Sullivan, Robert W. 的團隊以專利發表 2-Chloro-4-tri-fluoromethylpyrimidine-5-carboxylic acid (3,5-dichlorophenyl)-amide (**5a**) 的化合物，其具有抑制 NF- κ B 的效果。³⁴ 1998 年，又以 5a 作為先導化合物合成出一連串的衍生物並測其對 NF- κ B 具有百分之五十抑制效果時的濃度 (IC₅₀)。³⁵ (表 10) 研究結果發現，當 R₂ 為氯 [嘧啶 (pyrimidine) 環上 4 號位置為氯] 時，活性最好，其餘結構活性都會喪失 (**5b**、**5c**)，說明嘧啶環上四號位置為氯是重要的官能基。而當醯胺鍵氮上的取代基 (R₃) 置換為甲基 (**5d**) 或苯環 (**5e**) 時，活性會降低 10 倍。固定 5a 嘧啶環上的取代，將苯環上 3、5 號位置的取代為甲氧基 (**5f**)，發現活性降低 2 倍，若取代為三氟甲基 (**5g**) 則活性會提高 10 倍。

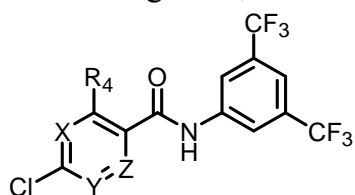
表 10、5a 結構及其衍生物活性對照表



編號	R ₁	R ₂	R ₃	IC ₅₀ (μM) NF-κB
5a	-Cl	-Cl	-H	0.5
5b	-Cl	-OH	-H	>10
5c	-Cl	-N(CH ₃) ₂	-H	>10
5d	-Cl	-Cl	-CH ₃	2.3
5e	-Cl	-Cl	-Ph	2.7
5f	-OCH ₃	-Cl	-H	1.2
5g	-CF ₃	-Cl	-H	0.05

2000 年，以 5g 做為先導化合物，合成一系列的衍生物，探討結構與活性之間的關係。³⁶ (表 11) 文中除了取代基改變外，也改變了環上氮的位置及其元素。以結構 5h 來看將其環上的氮以碳取代形成苯環後，會失去抑制 NF-κB 的功效。若保留環上的氮改變其位置，從原本的嘧啶置換為吡嗪 (pyridazine) (5i、5j) 以及吡嗪 (pyrazine) (5k) 環，雖有抑制效果，但都不如原先的好，其中 5i 的活性比 5g 降低 300 倍，是雜環中活性最低的，證明嘧啶環最具有抑制 NF-κB 活性的功效。將二號位置 (R₄) 以性能及大小都相似的官能基取代 (5p、5n、5o) 或是無取代 (5m) 時，IC₅₀ 的濃度會提高，只有在將官能基置換為甲基 (5l) 時，抑制效果會同 5g。此外，表中所提到的衍生物，皆符合里賓斯基五規則 (Lipinski's Rule of Five)，所以對於藥物的使用也傾向於口服的方式。

表 11、5g 結構及其衍生物活性對照表



編號	R ₄	X	Y	Z	IC ₅₀ (μM) NF-κB
5g	-CF ₃	N	N	CH	0.05
5h	-CF ₃	CH	CH	CH	>30
5i	-CF ₃	CH	N	N	10
5j	-H	CH	N	N	1.7
5k	-H	N	CH	N	4.0
5l	-CH ₃	N	N	CH	0.05
5m	-H	N	N	CH	0.3
5n	-CH ₂ CH ₃	N	N	CH	0.4
5o	-CF ₂ CF ₃	N	N	CH	0.8
5p	-Cl	N	N	CH	0.6

日本東京醫藥分子設計研究所在 2002 年發表具有抑制 NF-κB 活性藥物的專利，文中以 (I) 作為主架構合成一系列衍生物。³⁷由 (I) 所衍生的結構，A 的位置為氫 (4、33、81、158 及 199) 或乙醯基 (acetyl) (5)，而 E 的位置則為 2,5- (4、5、33) 或 3,5- (81、158) 雙取代的苯環以及雜環 (199)。(表 12)

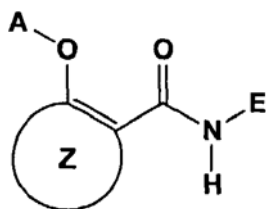
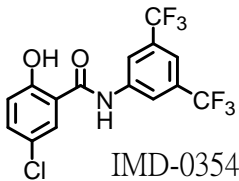
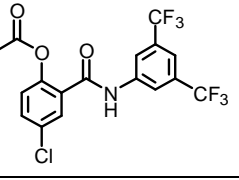
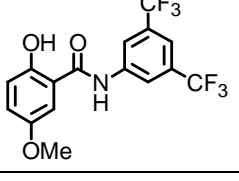
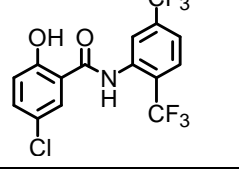
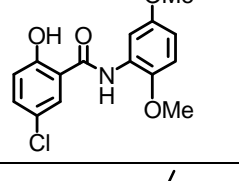
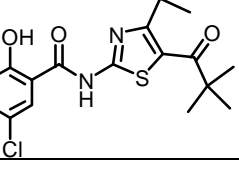


圖 11、在 2002 年以專利發表具有抑制 NF-κB 活性藥物的主架構 (I)

表 12、IMD-0354 (4) 及其衍生物在不同濃度下對 NF-κB 的抑制百分比

化合物結構	抑制 NF-κB 活性百分比 (%)			專利中編號
	10 μg/mL	1 μg/mL	0.1 μg/mL	
 IMD-0354	97.5	95.7	60.9	4
	99.2	96.5	無測試	5
	97.0	30.7	無測試	33
	96.3	95	27	81
	96.8	52.4	無測試	158
	98.4	96.4	19.6	199

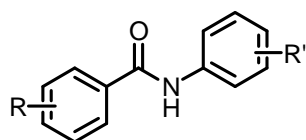
專利中的活性測試使用肝癌細胞 HepG2，放入 TNF- α (40ng/mL) 誘導 NF- κ B 的活性後，再加入不同濃度的衍生物 (10 μ g/mL、1 μ g/mL 及 0.1 μ g/mL) 培養 4 小時後，以螢光素酶分析法 (Luciferase Assay) 檢測其對 NF- κ B 的抑制百分比。(表 12) 由表中可看出所有衍生物在 10 μ g/mL 都有 95% 以上的抑制效果，到了 1 μ g/mL 時，4、5、81 和 199 四種衍生物具有 95% 的抑制效果，因此取 2,5- (4) 或 3,5- (81) 雙取代的苯環以及雜環 (199) 檢測濃度 0.1 μ g/mL 時的抑制效果。最後發現化合物 4 (IMD-0354) 在濃度為 0.1 μ g/mL 時，對於 NF- κ B 仍然具有 60.9% 的抑制力，其餘結構則不具有如此良好的功效。

第一系列衍生物以 IMD-0354 (專利中的化合物 4) 做為先導化合物，保留其主架構結合白藜蘆醇衍生物的取代基 4 號位置甲氧基、二甲基胺以及 2、4 號位置雙甲氧基，合成一系列的衍生物，並檢測其抑制 NF- κ B 活性的功效。(表 13)

比較相同主架構、不同的取代基可發現，固定苯甲醯環 (Benzoyl) 尚無取代時，在 4 號位置 (R') 接上二甲基胺 (1g)，可有效抑制 NF- κ B 的活性，若將取代基改為甲氧基 (1f) 反而會提升 NF- κ B 的活性。固定苯甲醯環上的取代為 2 號位置甲氧基時，比較 1a、1k、1e、1d 和 1c，可發現當苯胺上 2 號位置取代甲氧基 (1a) 時，其抑制 NF- κ B 活性的效果可達 86.1%，較原先 4 號位置的二甲基胺 (1k) 顯著，由此可知具

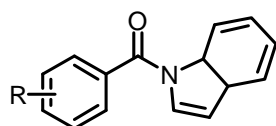
有抑制 NF- κ B 活性的衍生物，並非是二甲基胺取代的影響。而 2、5- 號位的甲氧基雙取代 (**1e**) 是雙取代中抑制效果最好的。而固定苯甲醯環上的取代為 4 號位置甲氧基時，會大幅度提升 NF- κ B 活性 (除 **1i** 外)。總和以上結果，在苯胺環上取代 2 號位置甲氧基結構抑制效果最好，其次是 4 號位置二甲基胺及 2、5 號位置的雙甲氧基，最後是 4 號位置的甲氧基。

表 13、第一系列衍生物對 NF- κ B 的抑制百分比



編號	R	R'	抑制 NF- κ B 活性 %
1g	H	4 - N(CH ₃) ₂	342.9±51.9
1j	H	2,4 - OCH ₃	27.1±62.3
1f	H	4 - OCH ₃	-211.3±11.2
1a	2 -OCH ₃	2 -OCH ₃	86.1±7.0
1k	2 -OCH ₃	4 - N(CH ₃) ₂	-114.7±290.0
1c	2 -OCH ₃	2,4 - OCH ₃	-5.6±0.1
1e	2 -OCH ₃	2,5 - OCH ₃	40.7±28.6
1d	2 -OCH ₃	3,4 - OCH ₃	-8.6±3.9
1l	4 -OCH ₃	4 -OCH ₃	-165.9±34.7
1h	4 -OCH ₃	4 - N(CH ₃) ₂	-642.9±132.6
1i	4 -OCH ₃	2,4 - OCH ₃	71.2±27.9

第三系列—*N*-Benzoyl-indole，增加 B 環與氮之間結構的剛性，且固定 B 環上取代基與氮之間的相對位置，並可檢測在氮是否有提供氫鍵，衍生物主架構如下：



Combretastatin A-4 主架構為順-二苯乙烯的天然物，是一種從南非名為 *Combretumcaffrum* 的樹上所純化分離出的天然化合物，一開始的研究中發現其具有抗有絲分裂（antimitotic）及抗白血病（antileukemic）的效果，而在近期的研究中發現其具有抗癌的功用。在 2008 年，Jang-Yang Chang 的團隊研究報導中，將其衍生至 *N*-Benzoyl-indole 的結構。

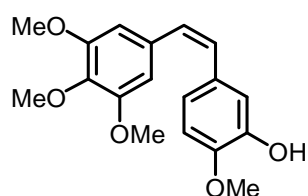


圖 12、Combretastatin A-4

Combretastatin A-4 和白藜蘆醇相同作為許多研究的先導化合物。分析 Combretastatin A-4 的衍生物^{32,33}，可發現苯環上 3,4,5- 號位置的三甲氧基（例如：3,4,5-trimethoxybenzoyl group 或 3,4,5-trimethoxyphenyl），對於細胞活性來說是重要的取代。將其上 3 號位置的醇基脫去後（**6a**），發

現活性雖有部分降低，但整體表現仍與 Combretastatin A-4 相似，同篇研究中也合成了，與第一系列主架構 (*N*-Phenyl-benzamide) 相同的結構 (**6b**)，雖然活性不如 Combretastatin A-4 好，但也具有抗癌的效果。³²

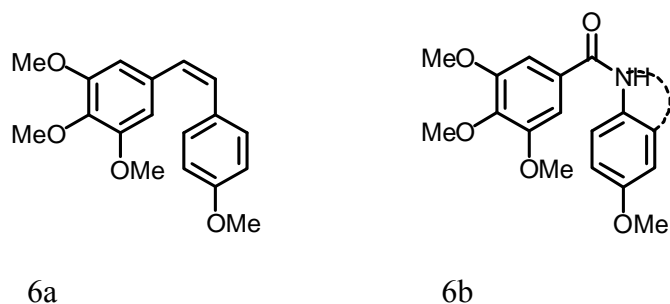
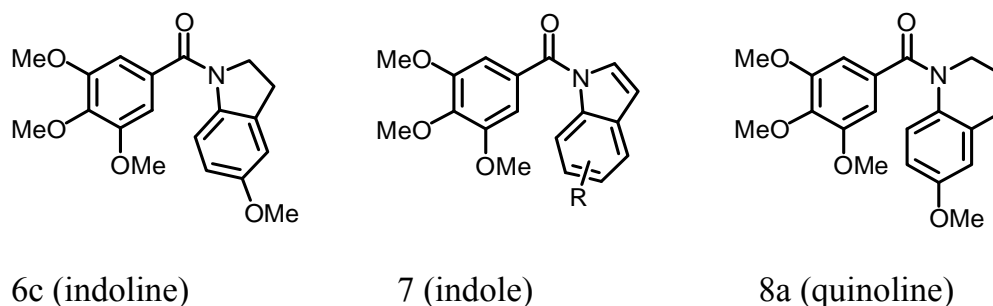


圖 13、6a 和 6b 的結構

以 6b 的結構作為基礎，分別合出五環 (**6c**、**7a**) 及六環 (**8a**) 的雜環衍生物，合成出的結構如 (表 14) 所示，由表中可看出 6c、7a、8a 的結構再做活性測試時，活性都較 5b 好。³⁸ 比較 6c、7a、8a 的活性可看出，五環的 6c 及 7a 活性較六環的 8a 好，因此以五環作為主要衍生物 (*N*-Benzoyl-indole)，比較 7a 及 7b、7c 及 7d，可看出在吲哚環上 4 號位置取代可提供氫鍵的官能基 (例如：-NH₂、-OH)，則活性有大幅度的提升，其中 7b 及 7c 的抑制效果較 Combretastatin A-4 好，推測 4 號位置的取代是很重要的。由研究文獻中可知，主架構為 *N*-Benzoyl-indole 時，其抑制效果會較 *N*-Phenyl-benzamide 來的好。

表 14、Combretastatin A-4 及其衍生物對 MKN45 胃癌細胞的 IC₅₀ 值



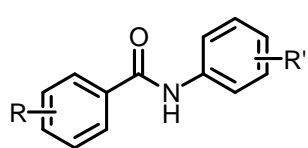
編號	R	MKN45 (IC ₅₀ , nM)
6b	H	>5000
6c	H	53
7a	5 -OCH ₃	198
8a	H	395
7b	4 -NH ₂ , 5 -OCH ₃	3.1
7c	2 -CH ₃ , 4 -OH, 5 -OCH ₃	0.6
7d	2 -CH ₃ , 5 -OCH ₃	17
Combretastatin A-4		5.6

本研究中，合成主架構為 *N*-Phenyl-benzamide、(E)-stilbene 和 *N*-Benzoyl-indole 的結構做比較。(表 15) 比較苯甲醯環上 2、4 號位置甲氧基雙取代 (**3j**) 具有 101.1 % 的抑制效果，若移去 2 號位置甲氧基，形成單取代 (**3f**) 則抑制效果會達到 218.1 %，顯示在第三系列中，苯甲醯環上 2 號位置甲氧基取代，會降低抑制效果。

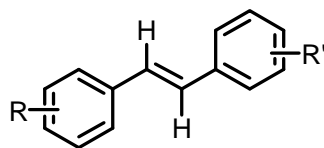
相同的取代基下，不同主架構 *N*-Phenyl-benzamide (**1j**)、(E)-stilbene (**2j**) 和 *N*-Benzoyl-indole (**3j**) 比較，可看出 *N*-Benzoyl-indole 是三者中具有最佳抑制功效的主架構，而 *N*-Phenyl-benzamide 次之，最後是

(E)-stilbene，顯示在抑制 NF-κB 活化的路徑上，結構中若具有氫鍵接受者（例如：碳氧雙鍵）則活性會大幅度提升，相較下氫鍵提供者（例如：胺基）則是非必要的存在。

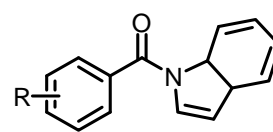
表 15、結構比較生物活性



1(*N*-Phenyl-benzamide)



2((E)-stilbene)



3(*N*-Benzoyl-indole)

編號	R	R'	抑制 NF-κB 活性 %
1g	H	4 - N(CH ₃) ₂	342.9±51.9
1f	H	4 - OCH ₃	-211.3±11.2
1j	H	2,4 - OCH ₃	27.1±62.3
2g	H	4 - N(CH ₃) ₂	0.0±36.8
2j	H	2,4 -OCH ₃	-49.4±22.6
3f	4 - OCH ₃	H	218.1±3.2
3j	2,4 - OCH ₃	H	101.1±5.3

第四章 結論

合成方面

第一系列—*N*-Phenyl-benzamide 使用親核性取代反應 (S_N2)，反應中所使用的親電子性試劑為苯酸，所對應的離去基 -OH 為一強鹼，不易離去，因此先經過醯氯化後，將離去基取代為穩定性較高的氯，最後與苯胺形成二級醯胺鍵 (amide bond)。

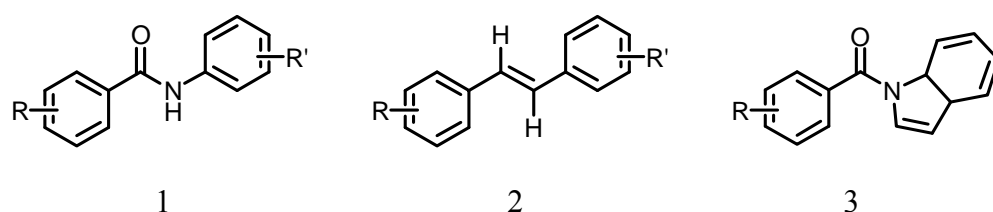
第二系列—(E)-stilbene 合成方法使用霍納爾—沃茲沃思—埃蒙斯反應 (Horner-Wadsworth-Emmons 反應, HWE 反應)，此方法常用於製造不對稱的烯烴結構，為 Wittig 反應的改良，HWE 反應所合成出的結構則以 E-alkene 為主。²⁶ 本研究固定雙鍵旁取代基為苯環，本身立體障礙大，較易形成順-二苯乙烯的結構，因此選擇易形成逆-二苯乙烯的高溫 (0°C –室溫) 下行 HEW 反應。此外，HWE 反應在反應時須先加入一鹼性物質，使得磷酸酯類帶負電反應更易進行，此鹼性物質選擇加入氫化鈉配合 8-crown-16，增加氫離子濃度，此舉提高反應性外並減少反應中非預期外的結構 (2c 產率：35%)。

第三系列—*N*-Benzoyl-indole 此系列使用親核性取代反應 (S_N2) 合成期望產物，使用苯酸將其醯氯化後，接上親核試劑吲哚 (indole)，但因吲哚本身穩定，故反應性差，所以在第二步反應前，為提高吲哚反應性，

加入一強鹼 (Sodium Hydride) 抽去吲哚環氮上的氫，使吲哚帶負電，反應性更好，此法成功合成出期望產物。

由總合三系列衍生物的產率，以相同反應試劑而言甲氧基的產率較二甲基胺好，且具 4 號位置甲氧基或二甲基胺取代 *N*-Phenyl-benzamide 的衍生物，對於極性較低的有機溶劑（例如：二氯甲烷、乙酸乙酯等）溶解度不佳，而 (E)-stilbene 和 *N*-Benzoyl-indole 的衍生物則無此問題。

表 16、產率總合



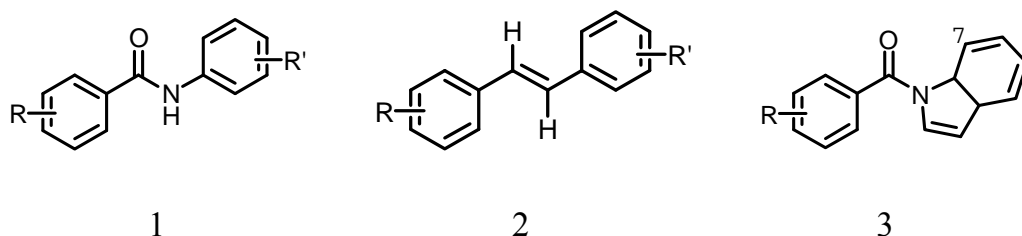
編號	R	R'	產率
1f	H	4 - OCH ₃	56.2
1g	H	4 - N(CH ₃) ₂	11.5
1j	H	2,4 - OCH ₃	41.5
2c(cis)	2 -OCH ₃	2,4 - OCH ₃	4.6, 35*
2f	H	4 - OCH ₃	44.0
2g	H	4 - N(CH ₃) ₂	10.6
2j	H	2,4 - OCH ₃	53
3f	4 - OCH ₃	H	7.08
3g	4 - N(CH ₃) ₂	H	6.17
3j	2,4 - OCH ₃	H	43*

*星號表示所用反應試劑及當量數不同

生物活性方面

總合衍生物的活性可看出，相同主架構的衍生物下，苯胺環上 2 號位取代甲氧基 (1a)，其抑制 NF-κB 活性的效果會較 4 號位置取代二甲基胺 (1k、1g) 好，而甲氧基在 4 號位置取代 (1f) 時則無抑制活性，而 2、5 號位雙取代甲氧基 (1e) 抑制 NF-κB 活性的效果也較單取代 (1f) 表現優異。相同的取代基下，*N*-Benzoyl-indole (3j) 是三者中具有最佳抑制功效的主架構，而 *N*-Phenyl-benzamide (1j) 次之，最後是 (E)-stilbene (2j)，顯示在抑制 NF-κB 活化的路徑上，結構中若具有氫鍵接受者 (例如：碳氧雙鍵) 則活性會大幅度提升，相較下氫鍵提供者 (例如：胺基) 則是非必要的存在。

表 17、衍生物的活性總合



編號	R	R'	抑制 NF-κB 活性 %
1g	H	4 - N(CH ₃) ₂	342.9±51.9
1f	H	4 - OCH ₃	-211.3±11.2
1j	H	2,4 - OCH ₃	27.1±62.3
1k	2 -OCH ₃	4 - N(CH ₃) ₂	-114.7±290.0
1a	2 -OCH ₃	2 -OCH ₃	86.1±7.0
1e	2 -OCH ₃	2,5 - OCH ₃	40.7±28.6
2j	H	2,4 -OCH ₃	-49.4±22.6
3j	2,4 - OCH ₃	H	101.1±5.3
IMD-0354 ³⁹	2-OH, 5-Cl	3-CF ₃ , 5-CF ₃	620.3±55.9

第五章 未來展望

本研究所合成的衍生物，抑制 NF- κ B 活性的效果都不如先導化合物 IMD-0354 表現優異，而其中最具有活性的主架構為 *N*-Benzoyl-indole，因為合成的衍生物有限，不易確認其結構對抑制 NF- κ B 活性的影響，所以在未來的研究中，可以合成一系列衍生物在 *N*-Phenyl-benzamide 的苯甲醯環上 4 號位置以甲氧基取代，並與其他系列化合物比對其活性。研究中最具有活性的取代基為 2 號位置的甲氧基取代，所以未來也可在吲哚環上 7 號位置接上甲氧基，期待可以合成出較 IMD-0354 表現的優異的結構。

參考資料：

1. 行政院衛生署.

<http://www.doh.gov.tw/CHT2006/DisplayStatisticFile.aspx?d=58880&s=1>.

2. Dolcet, X.; Llobet, D.; Pallares, J.; Matias-Guiu, X., NF- κ B in development and progression of human cancer. *Virchows Arch.* **2005**, *446* (5),475-482.

3. Karin, M., Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature* **2006**, *441*, 431-436.

4. Müller, C.; Harrison, S., The structure of the NF-kappa B p50:DNA-complex: a starting point for analyzing the Rel family. *FEBS Lett.* **1995**, *369* (1), 113-117.

5. Thompson, J.; Phillips, R.; Erdjument-Bromage, H.; Tempst, P.; Ghosh, S., I kappa B-beta regulates the persistent response in a biphasic activation of NF-kappa B. *Cell* **1995**, *80* (4), 573-582.

6. Zarnegar, B.; Wang, Y.; Mahoney, D.; Dempsey, P.; Cheung, H.; He, J.; Shiba, T.; Yang, X.; Yeh, W.; Mak, T.; Korneluk, R.; Cheng, G., Noncanonical NF-kappaB activation requires coordinated assembly of a regulatory complex of the adaptors cIAP1, cIAP2, TRAF2 and TRAF3 and the kinase NIK. *Nat. Immunol.* **2008**, *9* (12), 1371-1378.

7. Mahoney, D.; Cheung, H.; Mrad, R.; Plenchette, S.; Simard, C.; Enwere, E.; Arora, V.; Mak, T.; Lacasse, E.; Waring, J.; Korneluk, R., Both cIAP1 and cIAP2 regulate TNF α -mediated NF-kappaB activation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* **2008**, *105* (33), 11778-11783.
8. Patrick, G. L., *An Introduction to Medicinal Chemistry*. Oxford University Press Inc., New York 3rd ed.
9. Onai, Y.; Suzuki, J.; Kakuta, T.; Maejima, Y.; Haraguchi, G.; Fukasawa, H.; Muto, S.; Itai, A.; Isobe, M., Inhibition of IkappaB phosphorylation in cardiomyocytes attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury. *Cardiovasc. Res.* **2004**, *63* (1), 51-59.
10. Hayakawa, Y.; Maeda, S.; Nakagawa, H.; Hikiba, Y.; Shibata, W.; Sakamoto, K.; Yanai, A.; Hirata, Y.; Ogura, K.; Muto, S.; Itai, A.; Omata, M., Effectiveness of IkappaB kinase inhibitors in murine colitis-associated tumorigenesis. *J. Gastroenterol.* **2009**, *44* (9), 935-943.
11. Sugita, A.; Ogawa, H.; Azuma, M.; Muto, S.; Honjo, A.; Yanagawa, H.; Nishioka, Y.; Tani, K.; Itai, A.; Sone, S., Antiallergic and anti-inflammatory effects of a novel I kappaB kinase beta inhibitor, IMD-0354, in a mouse model of allergic inflammation. *Int. Arch. Allergy. Immunol.* **2009**, *148* (3), 186-198.

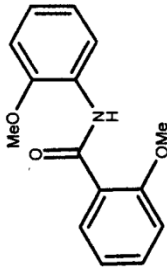
12. Tanaka, A.; Konno, M.; Muto, S.; Kambe, N.; Morii, E.; Nakahata, T.; Itai, A.; Matsuda, H., A novel NF-kappaB inhibitor, IMD-0354, suppresses neoplastic proliferation of human mast cells with constitutively activated c-kit receptors. *Blood* **2005**, *105* (6), 2324-2331.
13. Tanaka, A.; Muto, S.; Konno, M.; Itai, A.; Matsuda, H., A new IkappaB kinase beta inhibitor prevents human breast cancer progression through negative regulation of cell cycle transition. *Cancer Res.* **2006**, *66* (1), 419-426.
14. Inayama, M.; Nishioka, Y.; Azuma, M.; Muto, S.; Aono, Y.; Makino, H.; Tani, K.; Uehara, H.; Izumi, K.; Itai, A.; Sone, S., A novel IkappaB kinase-beta inhibitor ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. *Am. J. Respir Crit. Care. Med.* **2006**, *173* (9), 1016-1022.
15. Lipinski, C.; Lombardo, F.; Dominy, B.; Feeney, P., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, *23* (1-3), 3-25.
16. Lee, Y.-T.; Chiang, C.-L.; Chen, C.-T., Solid-state highly fluorescent diphenylaminospirobifluorenylfumaronitrile red emitters for non-doped organic light-emitting diodes. *Chem. Commun.* **2008**, *2*, 217-219.

17. Kiddle, J. J., Microwave irradiation in organophosphorus chemistry. III. Moderate scale synthesis of reagents for olefin formation. *Synthetic communications* **2001**, *31* (21), 3377-3382.
18. Thakkar, K.; Geahlen, R. L.; Cushman, M., Synthesis and Protein-Tyrosine Kinase Inhibitory Activity of Polyhydroxylated Stilbene Analogues of Piceatannol. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2950-2955.
19. 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 kappaB. *J. Med. Chem.* **2006**, *49* (24), 7182-7189.
20. Hastings, D. J.; Weedon, A. C., Stereochemical studies of the photochemical cycloaddition reaction of alkenes with N-benzoylindole and N-carboethoxyindole; evidence for biradical intermediacy. *Can. J. Chem.* **1991**, *69*, 1171-1181.
21. Zhang, W.; Pugh, G., Free radical reactions for heterocycle synthesis: formation of tri- and tetracyclic isoindolinones. *Tetrahedron Letters.* **1999**, *40*, 7591-7594.

22. Carey, F. A., *Organic Chemistry*. McGraw-Hill, New York 7th ed.
23. Spagnuolo, C. J., Thionyl chloride/ethyl acetate mixture. *Chem. Eng. News* **1992**, 70 (22), 2-2.
24. Spitulnik, M. J., Thionyl chloride in DMF. *Chem. Eng. News* **1977**, 55 (31), 31-31.
25. Maryanoff, B.; Rettz, A., The Wittig-olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions - stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects. *Chem. Rev.* **1989**, 863-927.
26. Reichwein, J.; Pagenkopf, B., A new Horner-Wadsworth-Emmons type coupling reaction between nonstabilized beta-hydroxy phosphonates and aldehydes or ketones. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (7), 1821-1824.
27. Larsen, R.; Aksnes, G., Kinetic-study of the Horner-reaction.1. *Phosphorus Sulfur and Silicon and the Related Elements* **1983**, 15 (2), 219-228.
28. Ando, K.; Oishi, T.; Hirama, M.; Ohno, H.; Ibuka, T., Z-selective Horner-Wadsworth-Emmons reaction of ethyl (diarylphosphono)acetates using sodium iodide and DBU. *J. Org. Chem.* **2000**, 65 (15), 4745-4749.
29. Pavia, D. L.; Lampman, G. M.; Kriz, G. S., *Introduction to Spectroscopy*. Brooks/Cole Thomson Learning 3rd ed.

30. Thakkar, K.; Geahlen, R. L.; Cushman, M., Synthesis and Protein-Tyrosine Kinase Inhibitory Activity of Polyhydroxylated Stilbene Analogues of Piceatannol. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2950-2955.
31. Abid, M.; Torok, B.; Huang, X., Microwave-Assisted Tandem Processes for the Synthesis of N-Heterocycles. *Australian journal of chemistry.* **2009**, *62*, 208-222.
32. Cushman, M.; Nagarathnam, D.; Gopal, D.; Chakraborti, A.; Lin, C.; Hamel, E., Synthesis and evaluation of stilbene and dihydrostilbene derivatives as potential anticancer agents that inhibit tubulin polymerization. *J. Med. Chem.* **1991**, *34* (8), 2579-2588.
33. Liou, J.; Wu, C.; Hsieh, H.; Chang, C.; Chen, C.; Kuo, C.; Chang, J., 4- and 5-aryloxyindoles as novel classes of potent antitubulin agents. *J. Med. Chem.* **2007**, *50* (18), 4548-4552.
34. Suto, M. J.; Goldman, M. E.; Gayo, L. M.; Ransone-Fong, L. J.; Palanki, M. S. S.; Sullivan, R. W. *US Patent Application* 1997/09315, **1997**.

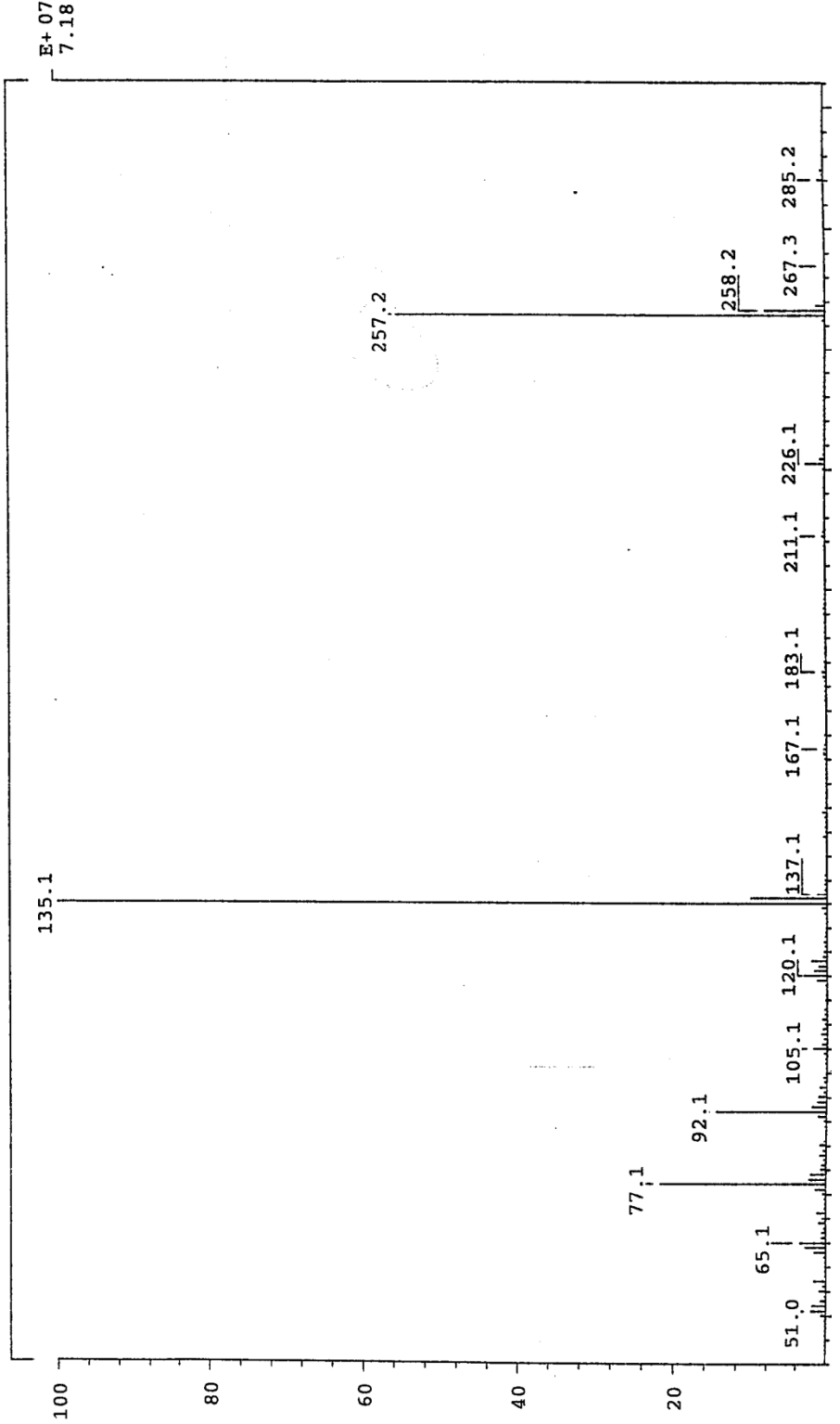
35. Sullivan, R.; Bigam, C.; Erdman, P.; Palanki, M.; Anderson, D.; Goldman, M.; Ransone, L.; Suto, M., 2-Chloro-4-(trifluoromethyl)pyrimidine-5-N-(3',5'-bis(tri-fluoromethyl)phenyl)-carboxamide: a potent inhibitor of NF-kappa B and AP-1-mediated gene expression identified using solution-phase combinatorial chemistry. *J. Med. Chem.* **1998**, *41* (4), 413-419.
36. Palanki, M. S. S.; Erdman, P. E.; Gayo-Fung, L. M.; Shevlin, G. I.; Sullivan, R. W.; Suto, M. J.; Goldman, M. E.; Ransone, L. J.; Bennett, B. L.; Manning, A. M., Inhibitors of NF-.kappa.B 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.
37. Muto, Susumu; Itai, Akiko. *US Patent Application* 2003/103654, **2003**.
38. Liou, J.; Wu, Z.; Kuo, C.; Chang, C.; Lu, P.; Chen, C.; Hsieh, H.; Chang, J., Discovery of 4-amino and 4-hydroxy-1-aryolindoles as potent tubulin polymerization inhibitors. *J. Med. Chem.* **2008**, *51* (14), 4351-4355.
39. 黃志遠, 苯甲醯胺苯及吡啶化合物的合成與抑制 NF-κB 之生物活性探討。
東海大學碩士論文, **2010**.



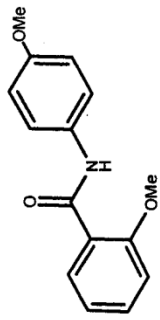
圖表參、1a 化合物質譜圖

SPEC: lei9163
 Samp: WY2102
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 135.1 Inten: 71823648
 Base: 135.1 RIC: 205184445
 Norm: 1000.00 mmu
 Peak: +/113>228
 Data:

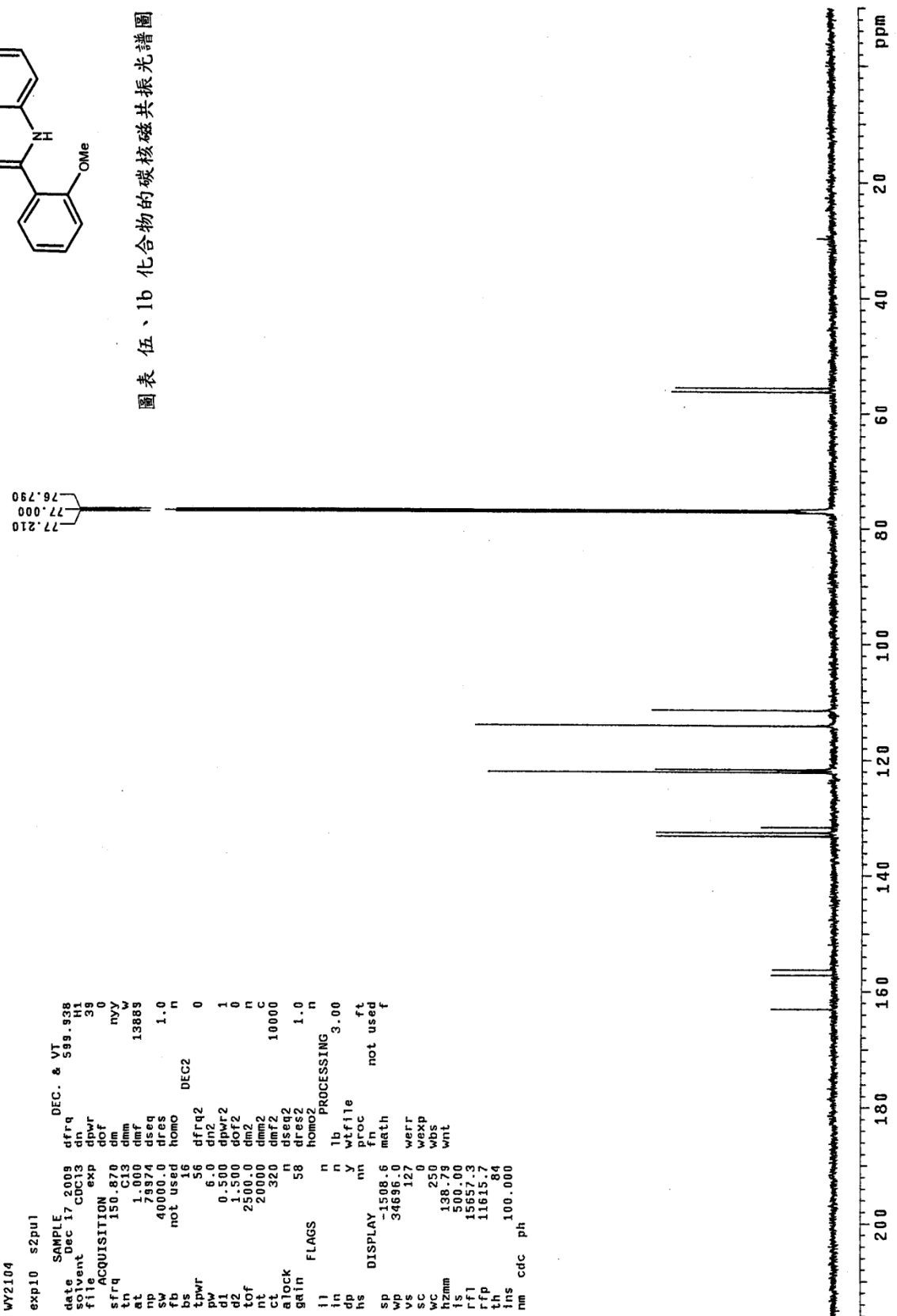
16-Sep-09 REG: 03:31.5 #9
 Start: 15:41:24 1995
 Inlet: Masses: 45 > 300
 #peaks: 276



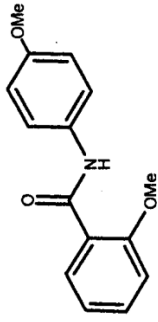
圖表參、1a 化合物質譜圖



圖表 伍、1b 化合物的碳核磁共振光譜圖

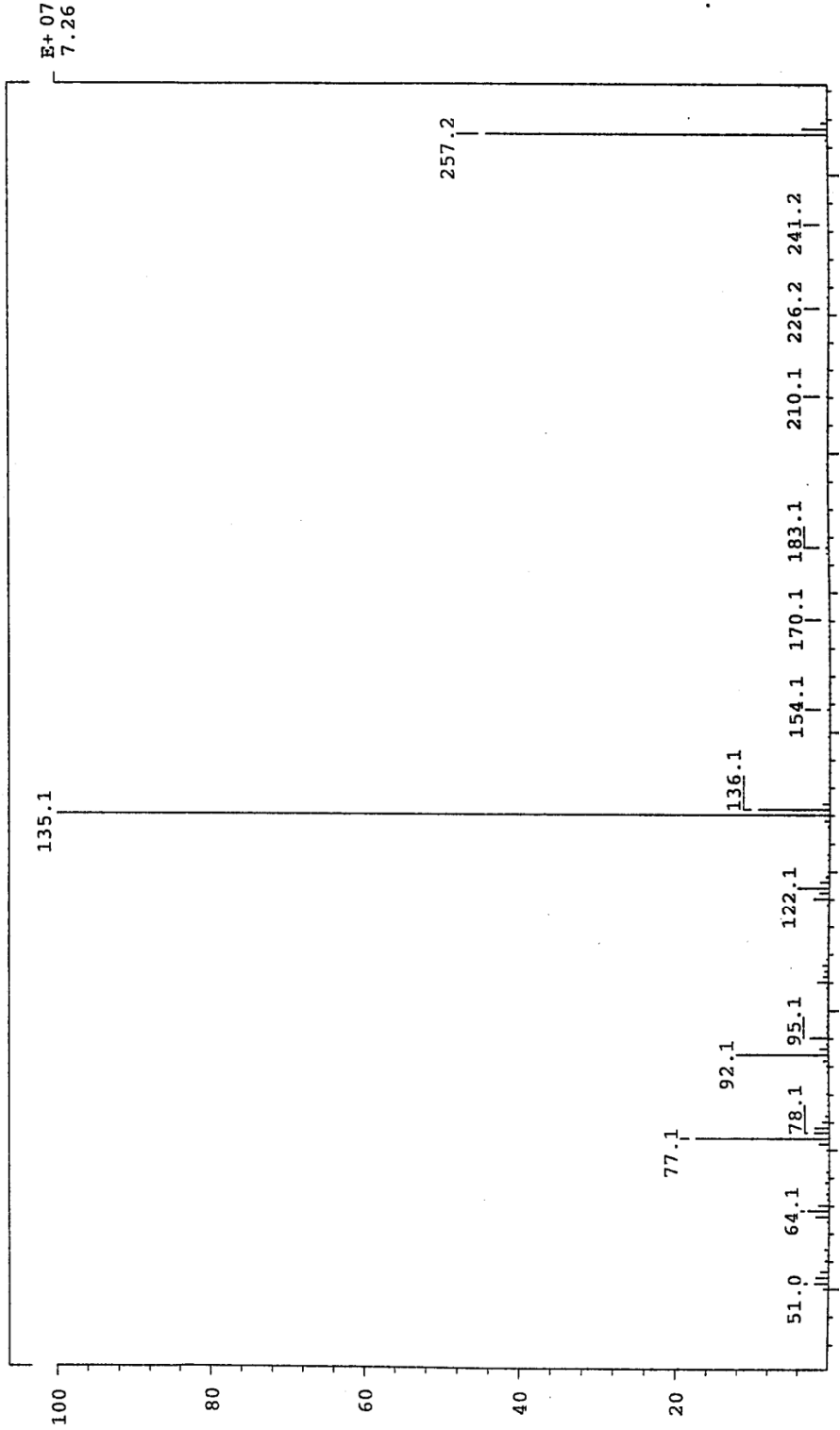


圖表 伍、1b 化合物的碳核磁共振光譜圖



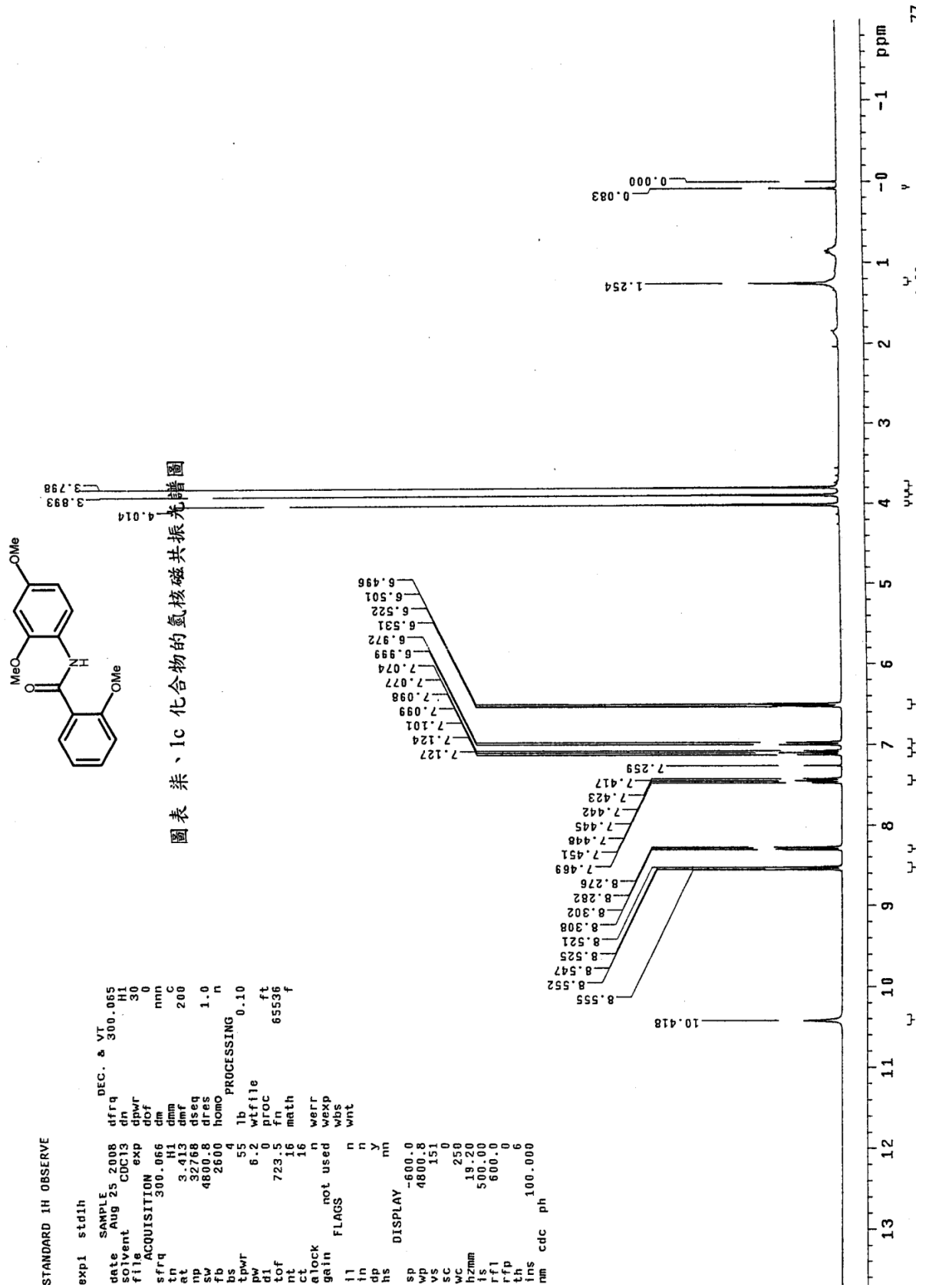
圖表 陸、1b 化合物質譜圖

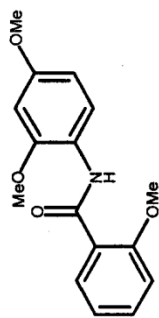
SPEC: 1ei8774
 Samp: WY2104
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP Lr NRM
 Oper: 135.1
 Base: 135.1
 Norm: 135.1
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: +/121>228
 REG : 03:46.1 #9
 Start : 11:05:04 731
 Inlet :
 Masses: 45 > 300
 #peaks: 250



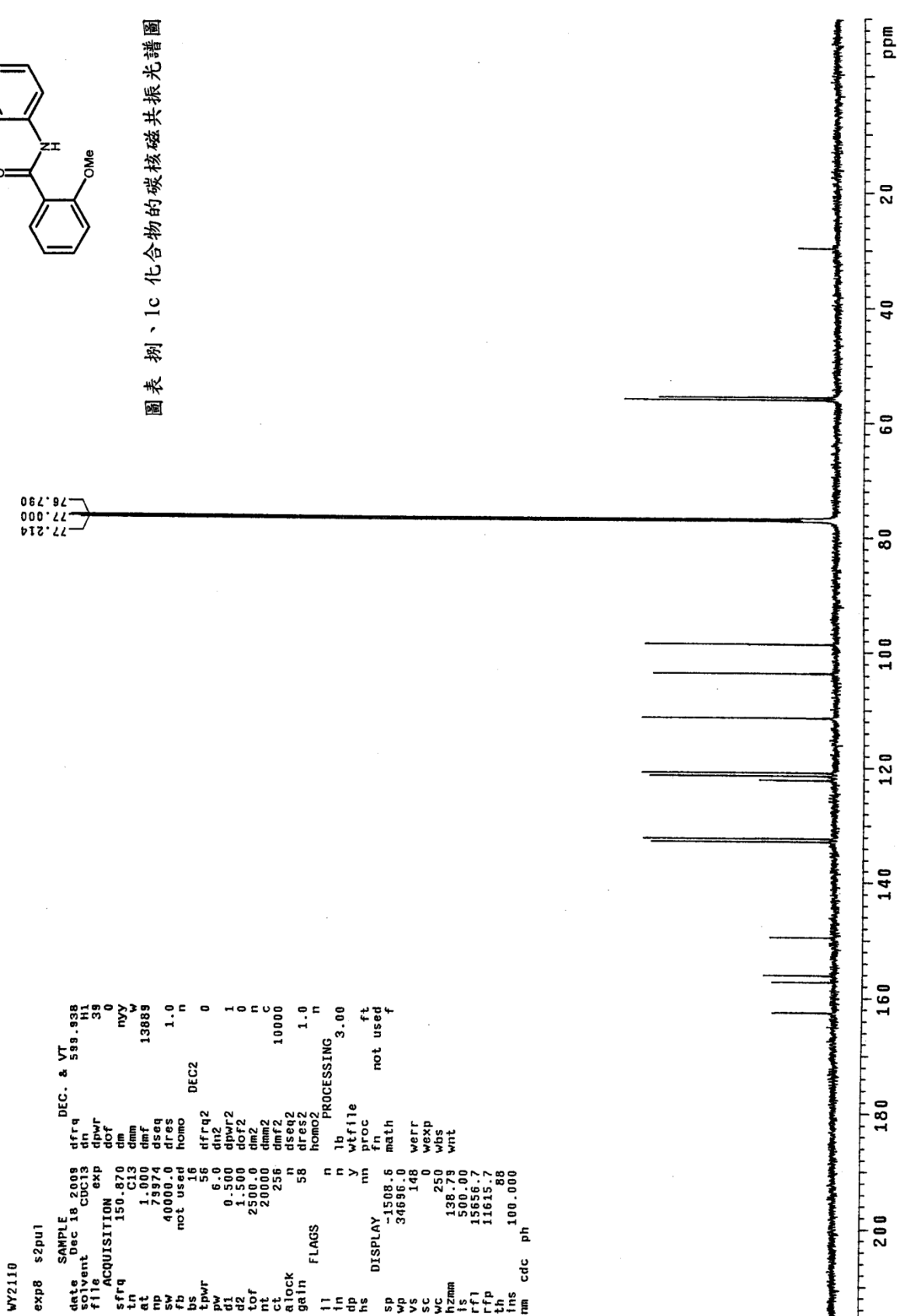
圖表 陸、1b 化合物質譜圖

圖表 茛、1c 化合物的氫核磁共振光譜圖

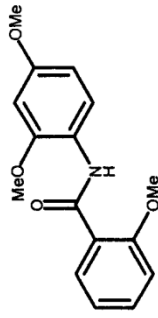




圖表 捌、1c 化合物的碳核磁共振光譜圖

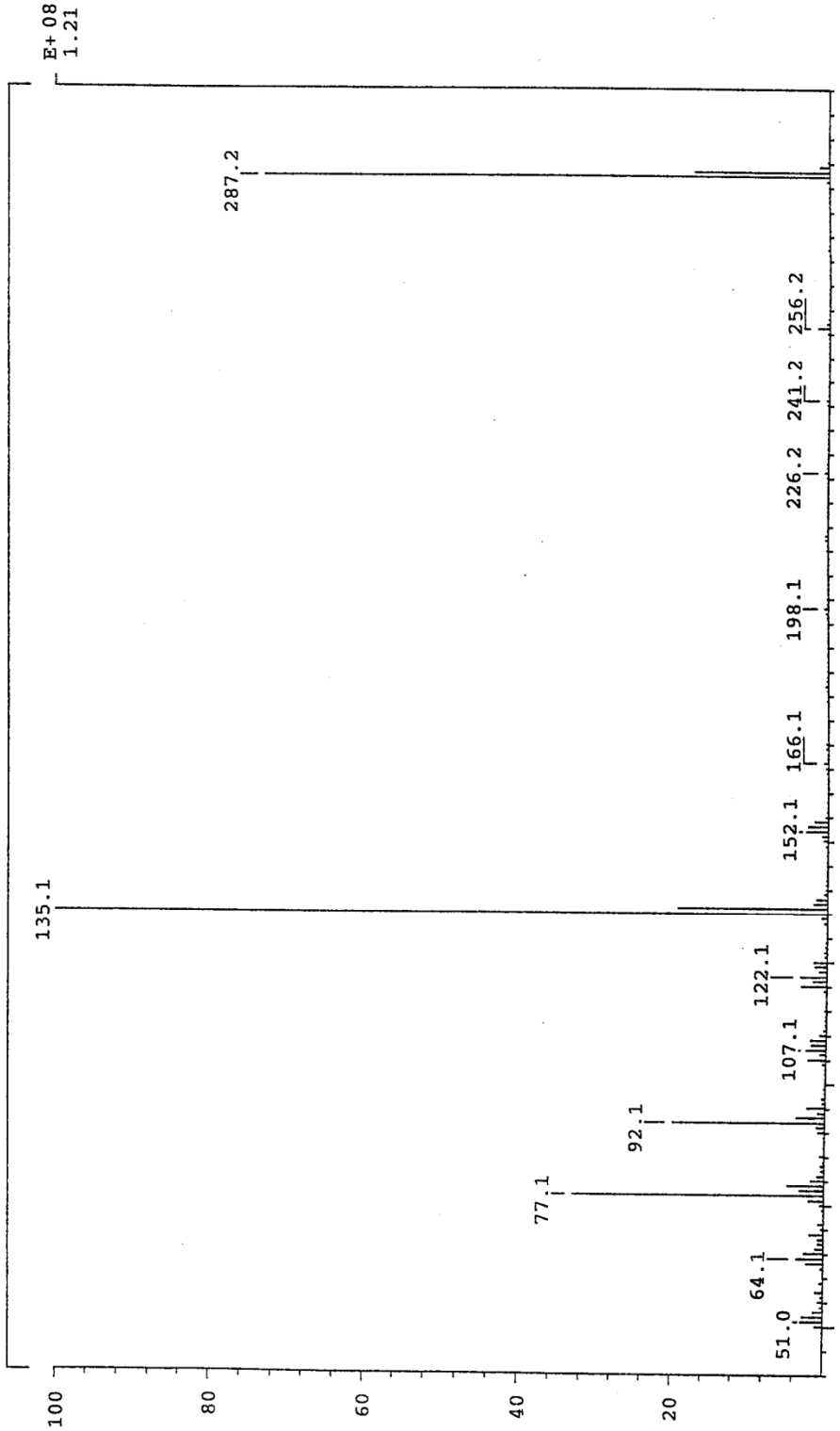


圖表 捌、1c 化合物的碳核磁共振光譜圖

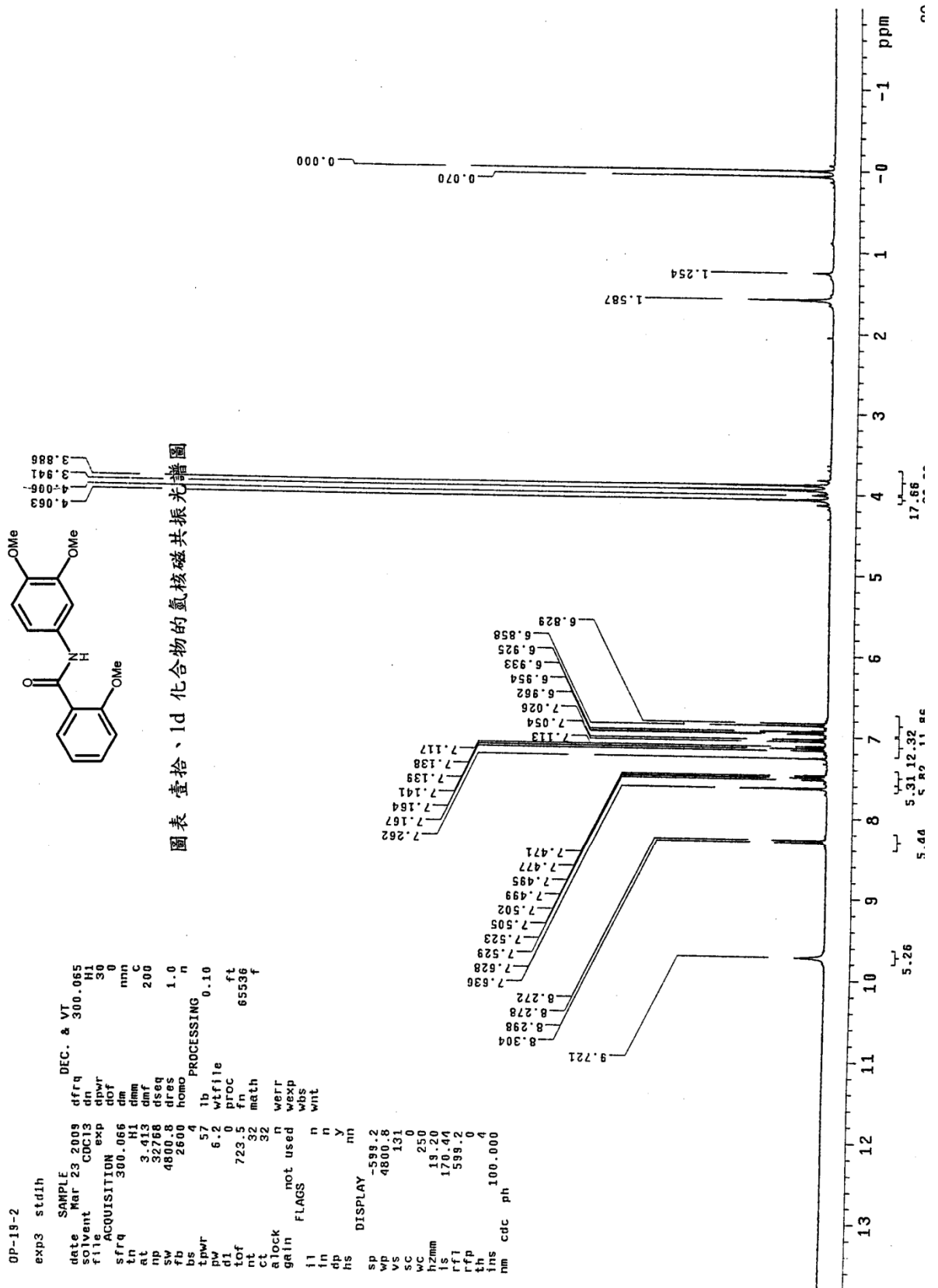


圖表 玖、1c 化合物質譜圖

SPEC: lei8775
 Samp: WY2110
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 08-Jul-09
 Base: 135.1 Inten: 120953120
 Norm: 135.1 RIC: 444850336
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: +/110>155
 REG: 03:25.6 #9
 Start: 15:59:39 415
 Inlet:
 Masses: 45 > 300
 #peaks: 277

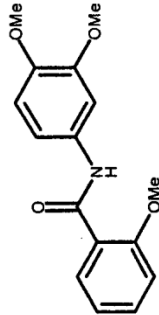


圖表 玖、1c 化合物質譜圖

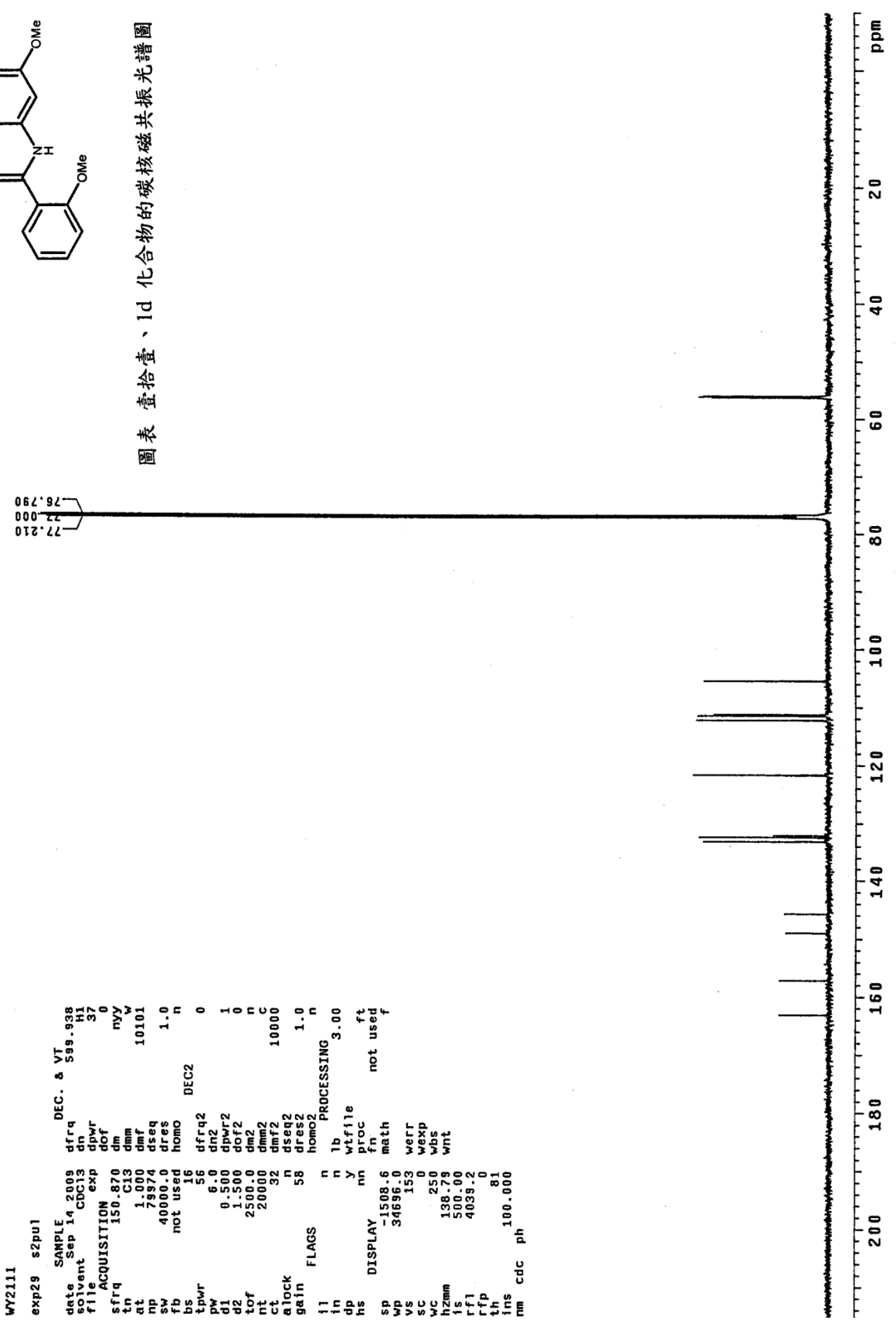


圖表 壹拾、1d 化合物的氫核磁共振光譜圖

圖表 壹拾、1d 化合物的氫核磁共振光譜圖



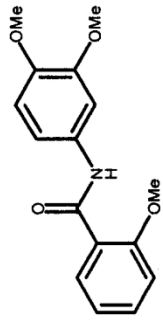
圖表 壹拾壹、1d 化合物的碳核磁共振光譜圖



```

exp29 s2pu1
SAMPLE date Sep 14 2009 DEC. & VT
filament Cbcb3 dnr 37
fill ACQUISITION exp 37
sfrq 150.870 dnr nvy 0
tn C13 dnm 10101
at 1.000 dmf
np 79974 dseq
sw 40000.0 dres 1.0
fb not used homo
bs 16 DEC2
tnwr 56 dfrq2 0
pw 6.0 dn2
d1 0.500 dnr2 1
d2 1.500 dof2 0
tof 2500.0 dn2
nt 20000 dmf2 10000
ct 32 dser2
elock dres2
gain 58 homo2 1.0
FLAGS n lb PROCESSING 3.00
in n y wfile
ds n y proc ft
hs DISPLAY nm not used
sp -1508.6 math
wp 34696.0 werr
vs 153 wexp
vc 250 wbs
h2mm 138.79 wnt
ls 500.00
rf1 4039.2
rfp
th 81
ins 100.000
nm cdc ph
  
```

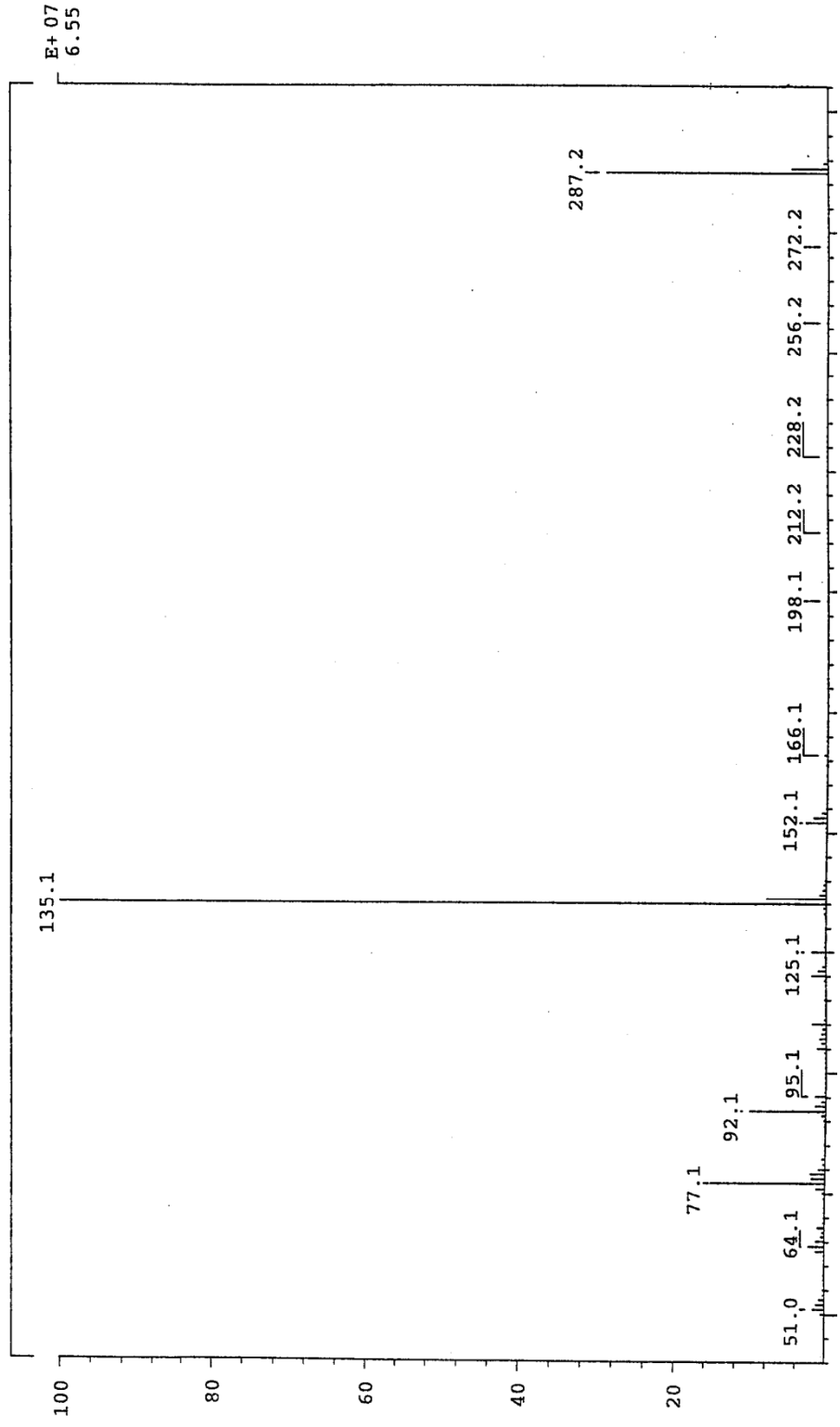
圖表 壹拾壹、1d 化合物的碳核磁共振光譜圖



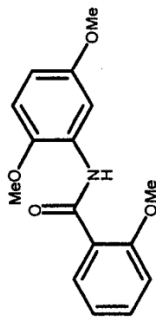
圖表 壹拾貳、1d 化合物質譜圖

SPEC: lei8777
 Samp: WY2111
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 135.1
 Base: 135.1
 Norm: 135.1
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: +/-271>318

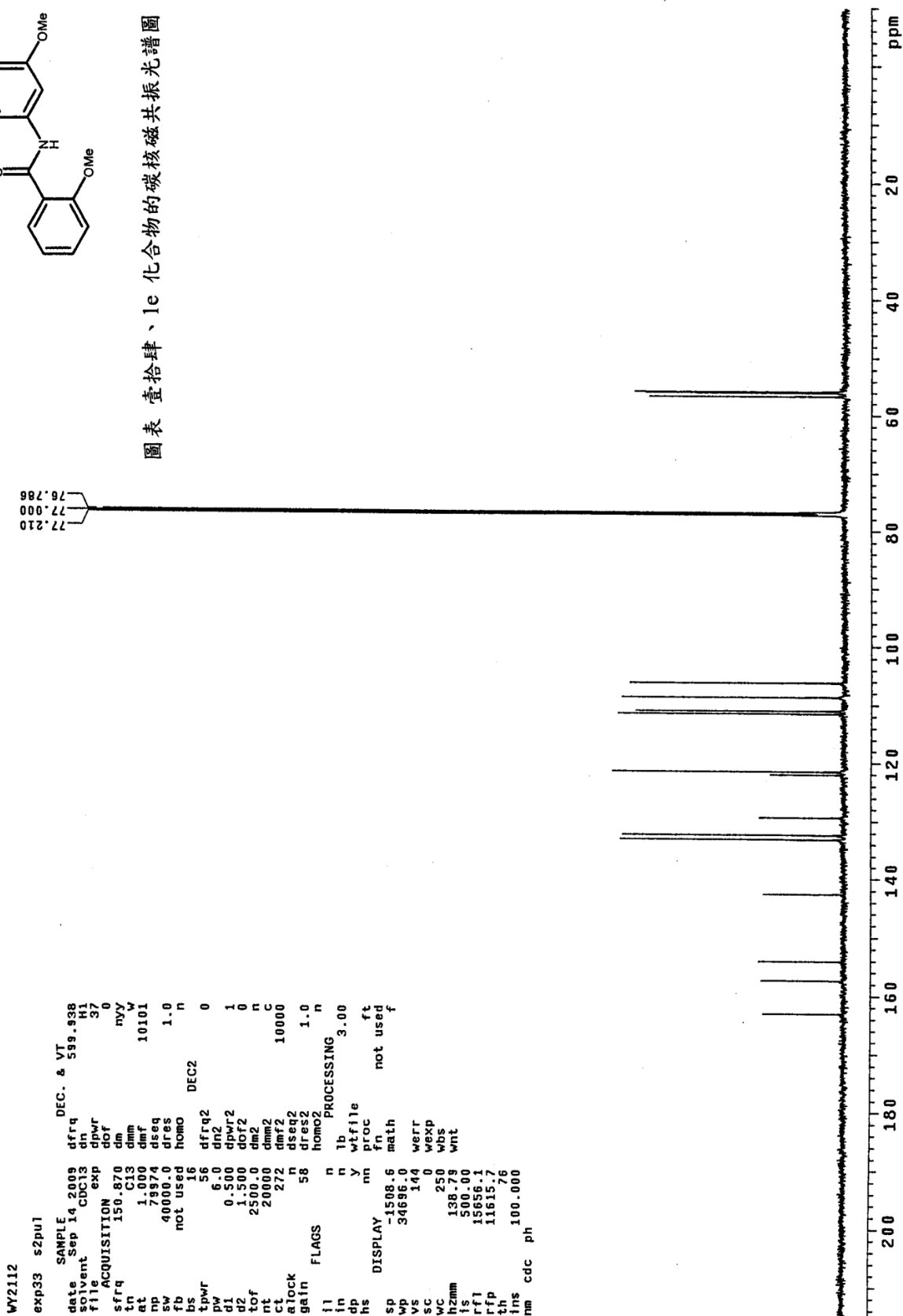
08-Jul-09 REG : 08:22.4 #9
 Start : 16:45:40 722
 Inlet :
 Masses: 45 > 300
 #peaks: 231



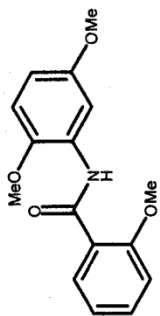
圖表 壹拾貳、1d 化合物質譜圖



圖表 壹拾肆、1e 化合物的碳核磁共振光譜圖

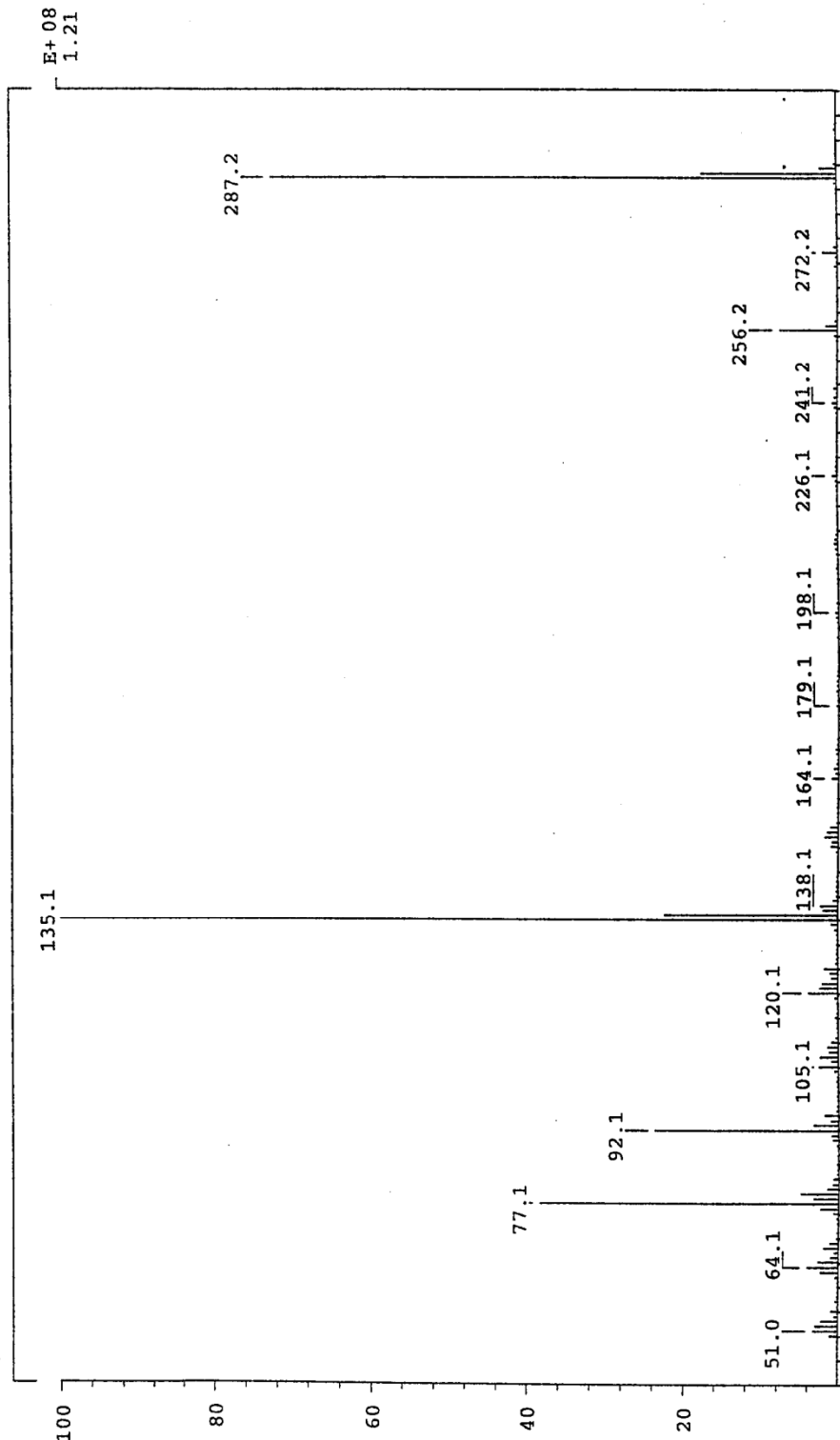


圖表 壹拾肆、1e 化合物的碳核磁共振光譜圖

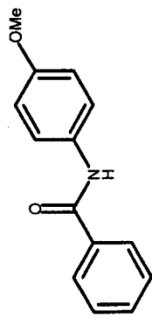


圖表 壹拾伍、1e 化合物質譜圖

SPEC: lei8778
 SAMP: WY2112
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 08-Jul-09 REG : 03:03.2 #9
 Start : 17:10:46 428
 Inten : 121490048 Inlet :
 Norm: 135.1 Masses: 45 > 300
 Peak: 1000.00 mmu RIC : 471142834 #peaks: 267
 Data: +/98>142



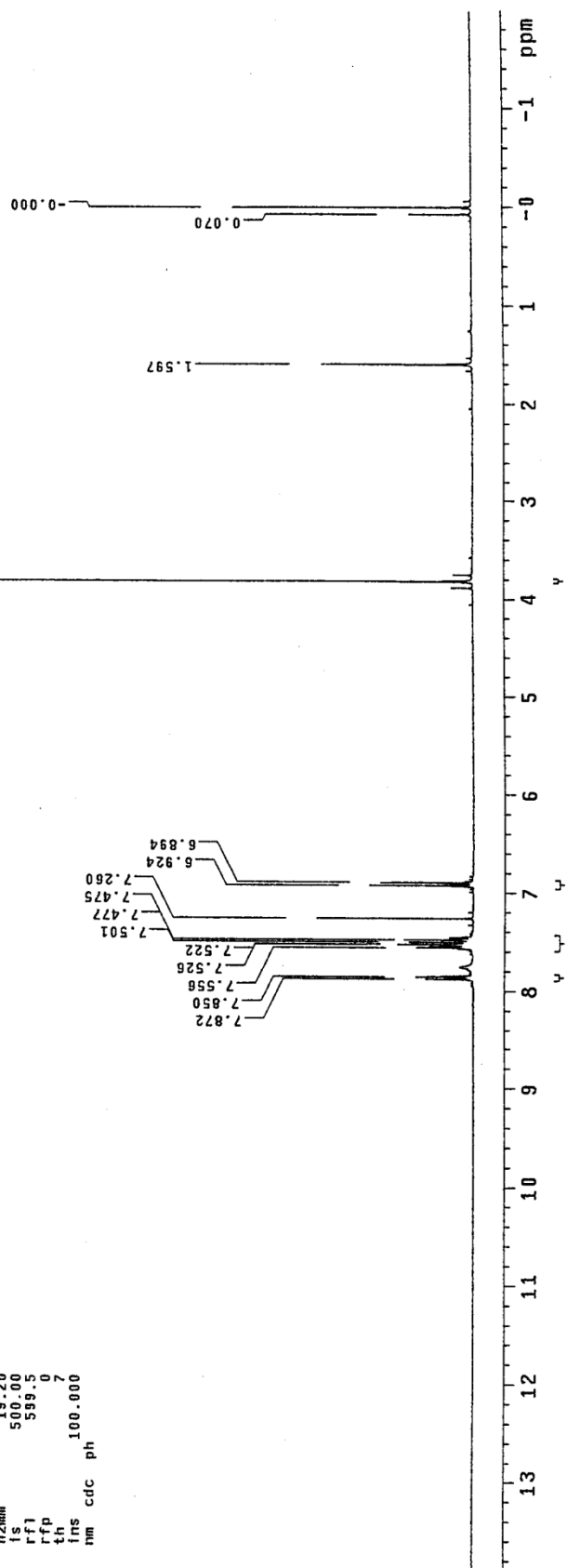
圖表 壹拾伍、1e 化合物質譜圖



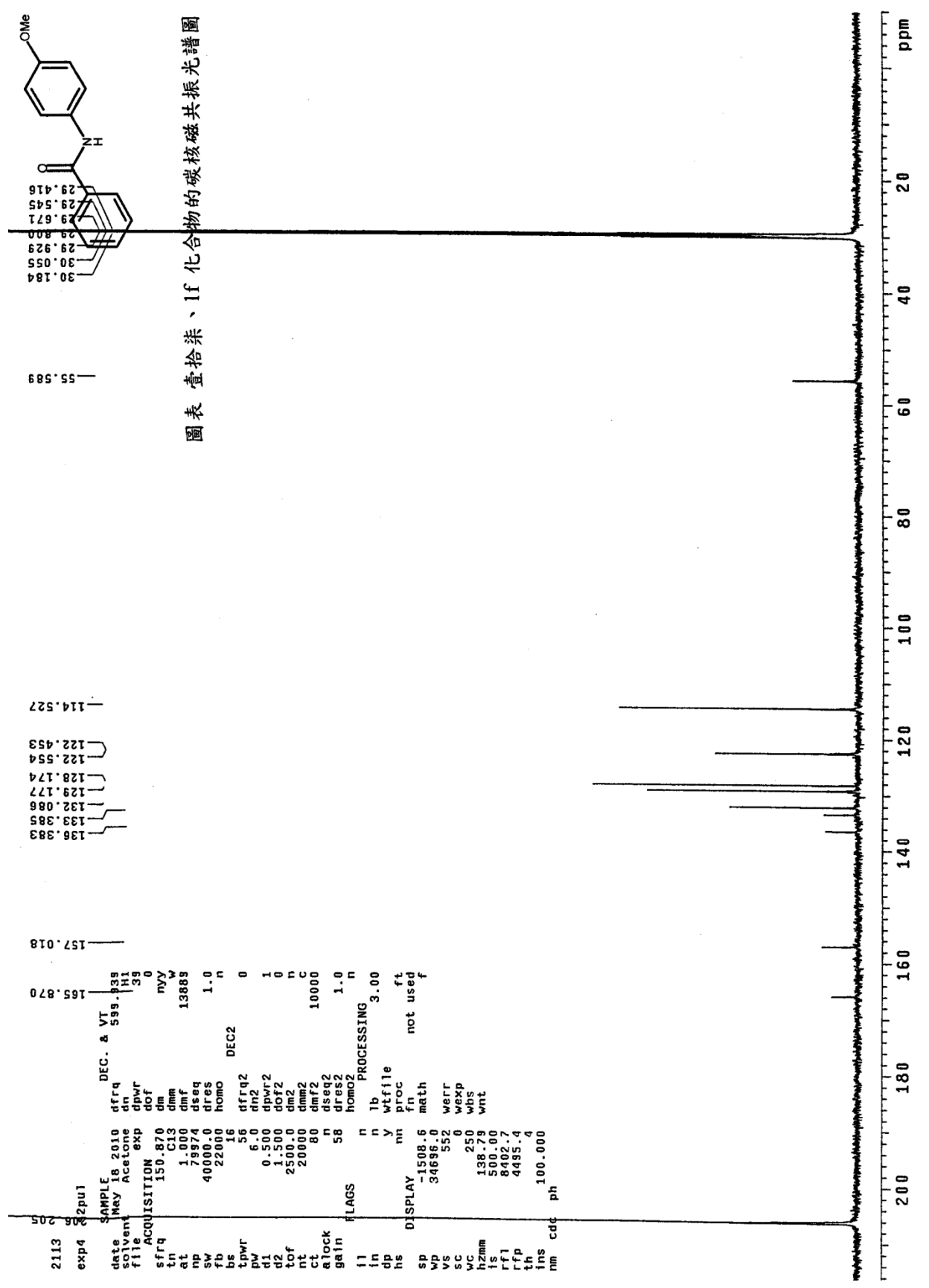
圖表 壹拾陸、1f 化合物的氫核磁共振光譜圖

```

OP-21-1
exp5 std1h
SAMPLE DEC. & VT
date Jun 10 2009 dfrq 300.065
solvent CDC13 dn H1
file exp dpwr 30
ACQUISITION dm dof 0
sfrq 300.066 dm nnn
tn H1 dmm 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 wfile
d1 0 proc
tof 723.5 fn 65536
nt 16 math
ct 16 werr
alock not used n
gain n wexp
flags n wbs
l1 n wnt
ln n
dp y
hs nn
DISPLAY
sp -599.5
wp 4800.8
vs 99
sc 0
wc 250
fzmm 19.20
ls 500.00
rfi 599.5
rfp 7
tn 7
ins 100.000
nm cdc ph
  
```



圖表 壹拾陸、1f 化合物的氫核磁共振光譜圖

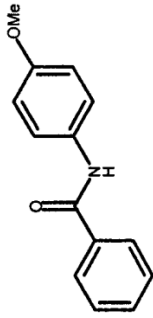


圖表 壹拾柒、1f 化合物的碳核磁共振光譜圖

圖表 壹拾柒、1f 化合物的碳核磁共振光譜圖

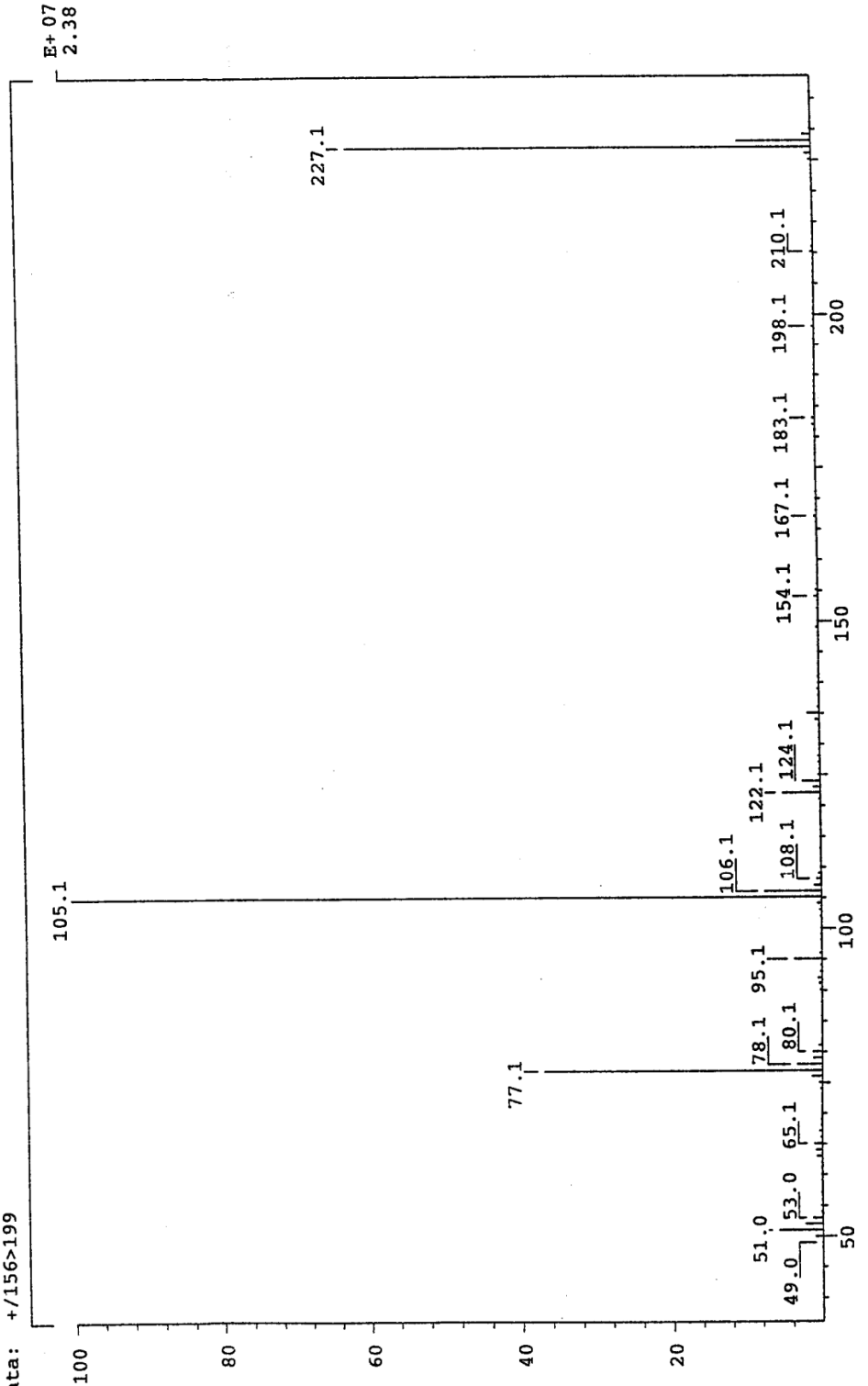
```

2113 exp4 2pu1
date May 18 2010 dfrq DEC. & VT
file Acetone dnuv 599.833
solvent Acetone dnuv 34
ACQUISITION EXP dof 30
sfrq 150.870 dm nyv
at 1.000 dimf 13888
nt 78974 dsq
sb 40000.0 dres 1.0
fb 22016 homo DEC2
bs 56 dfrq2 0
tpwr 56 dn2 6.0
pvt 0.500 dpr2 1
d1 1.500 dpr2 0
t2 2500.0 dpr2 0
tt 20000 dms C
ct 80 dmf2 10000
atock n dsq2
gain 58 dres2 1.0
homo2 n
flags n lb PROCESSING 3.00
in y wfile ft
dp nm proc not used
hs DISPLAY math
sp -1508.6 math
vs 34696.0 werr
sc 552 wexp
wc 250 wbs
h2mm 138.73 wnt
fs 500.00
rfi 8402.7
rfp 4435.4
th
ins 100.000
nm cdc ph
  
```

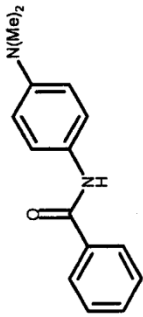



圖表 壹拾捌、1f 化合物質譜圖

SPEC: 1e19170
 Samp: WY2113
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 17-Sep-09 REG : 04:51.4 #9
 Start : 10:11:03 465
 Inlet :
 Masses: 45 > 300
 #peaks: 242
 Inten : 23796660
 RIC : 65181222
 Base: 105.1
 Norm: 105.1
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: +/-156>199



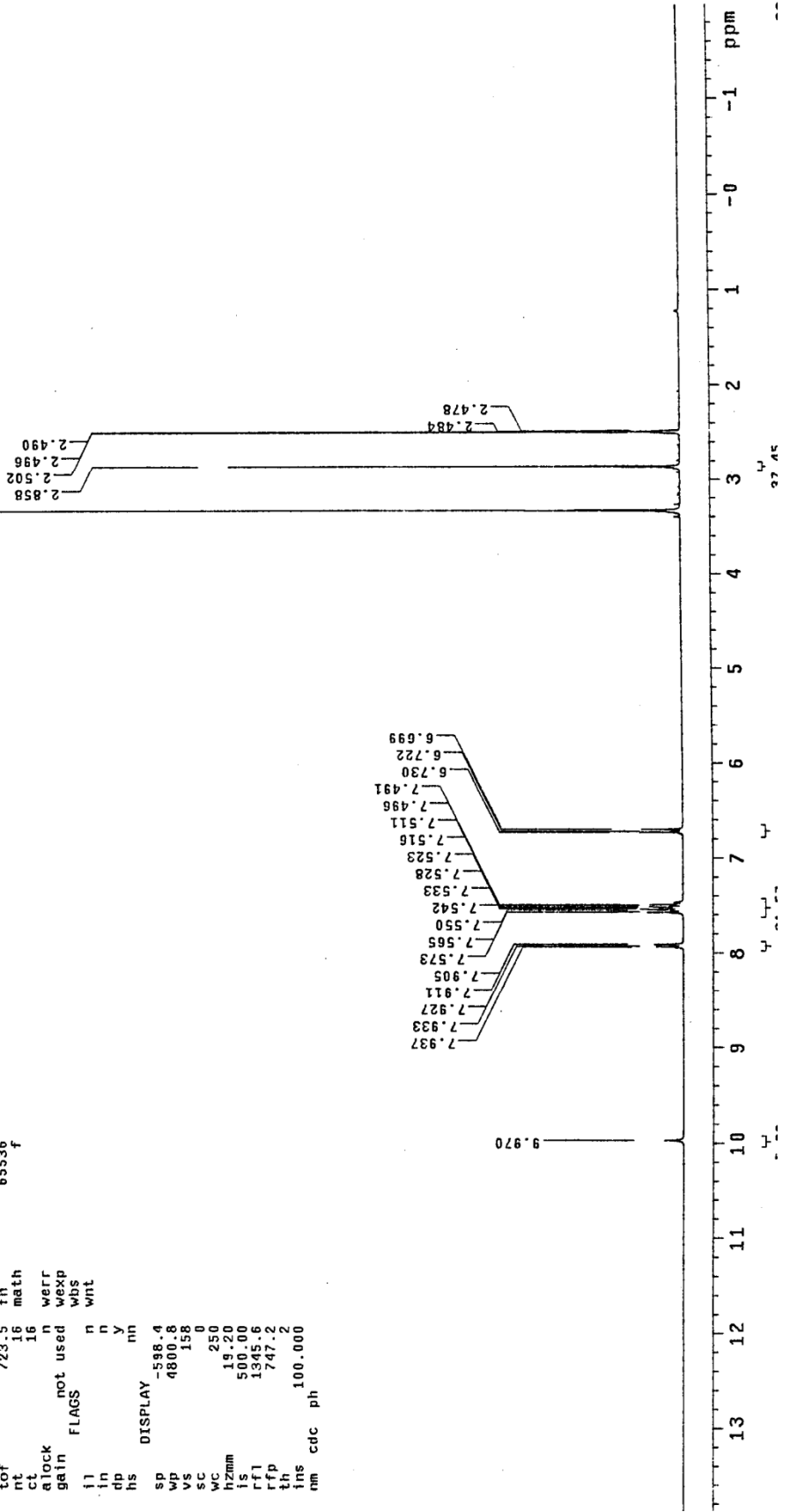
圖表 壹拾捌、1f 化合物質譜圖



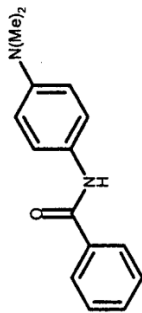
圖表 壹拾玖、1g 化合物的氫核磁共振光譜圖

```

OP-22-1
exp5 stdih
SAMPLE DEC. & VT
date Aug 13 2009 dfrq 300.067
solvent DMSO d1
file exp 30
ACQUISITION exp 30
$frq 300.067 dnm
rt 3.413 dmf 200
np 32768 dseq 1.0
fw 4800.8 dres
fb 2600 homo
bs 4
tpwr 57 lb 0.10
d1w 6.2 wfile
tof 723.5 fin 65536
rt 16 math
cl 16 werr
clock n wexp
gain not used whs
FLAGS n wnt
il n
in n
ap n
hs n
sp -598.4 DISPLAY
wp 4800.8
vs 158
sc 250
wc 19.20
rzmm 500.00
rs 1945.9
rfp 747.2
tn 100.000
nm cdc ph
  
```



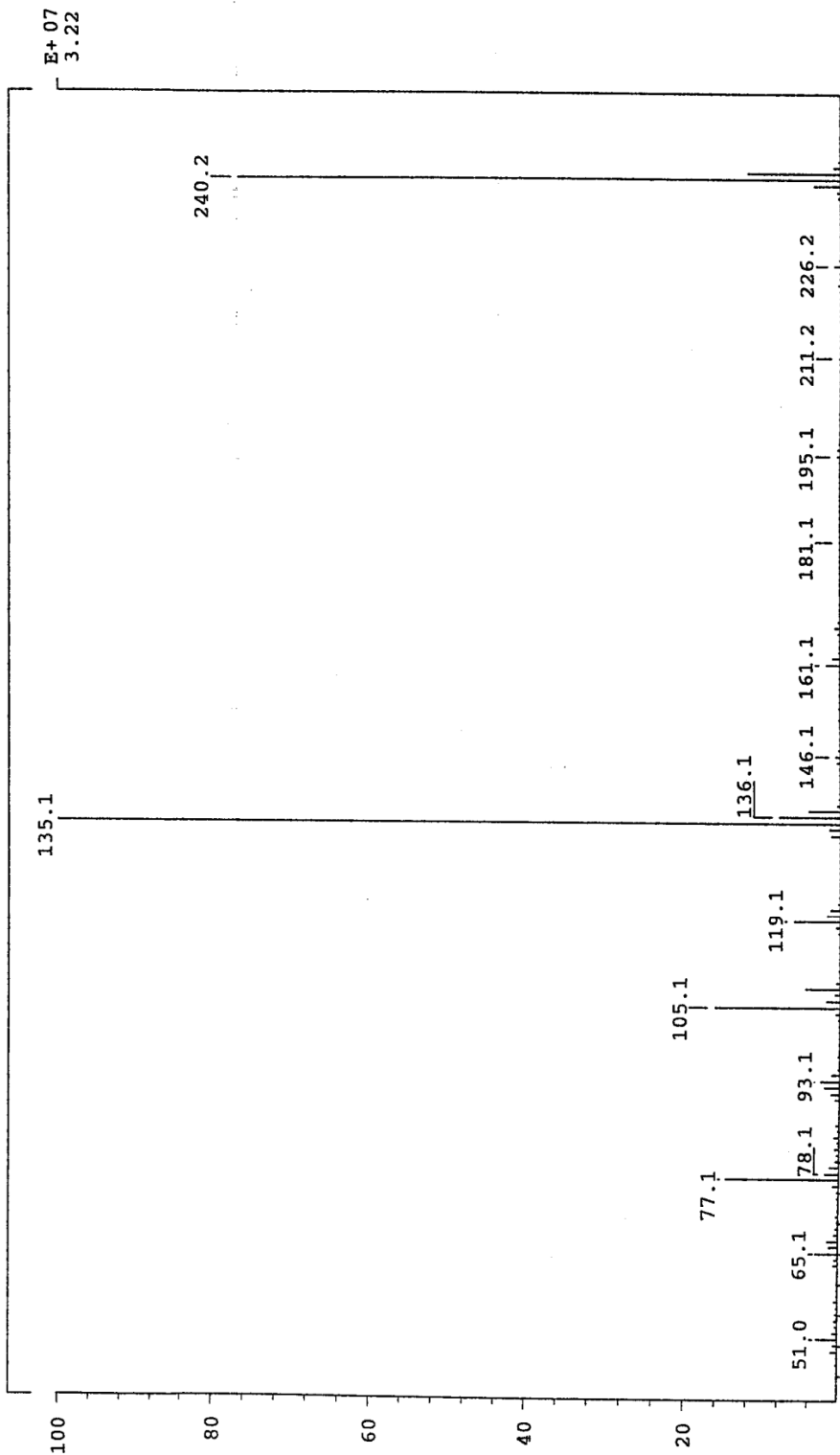
圖表 壹拾玖、1g 化合物的氫核磁共振光譜圖



SPEC: lei9160
 Samp: wy2114
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 135.1
 Base: 135.1
 Norm: 1000.00 nmv
 Peak: +/174>252
 Data:

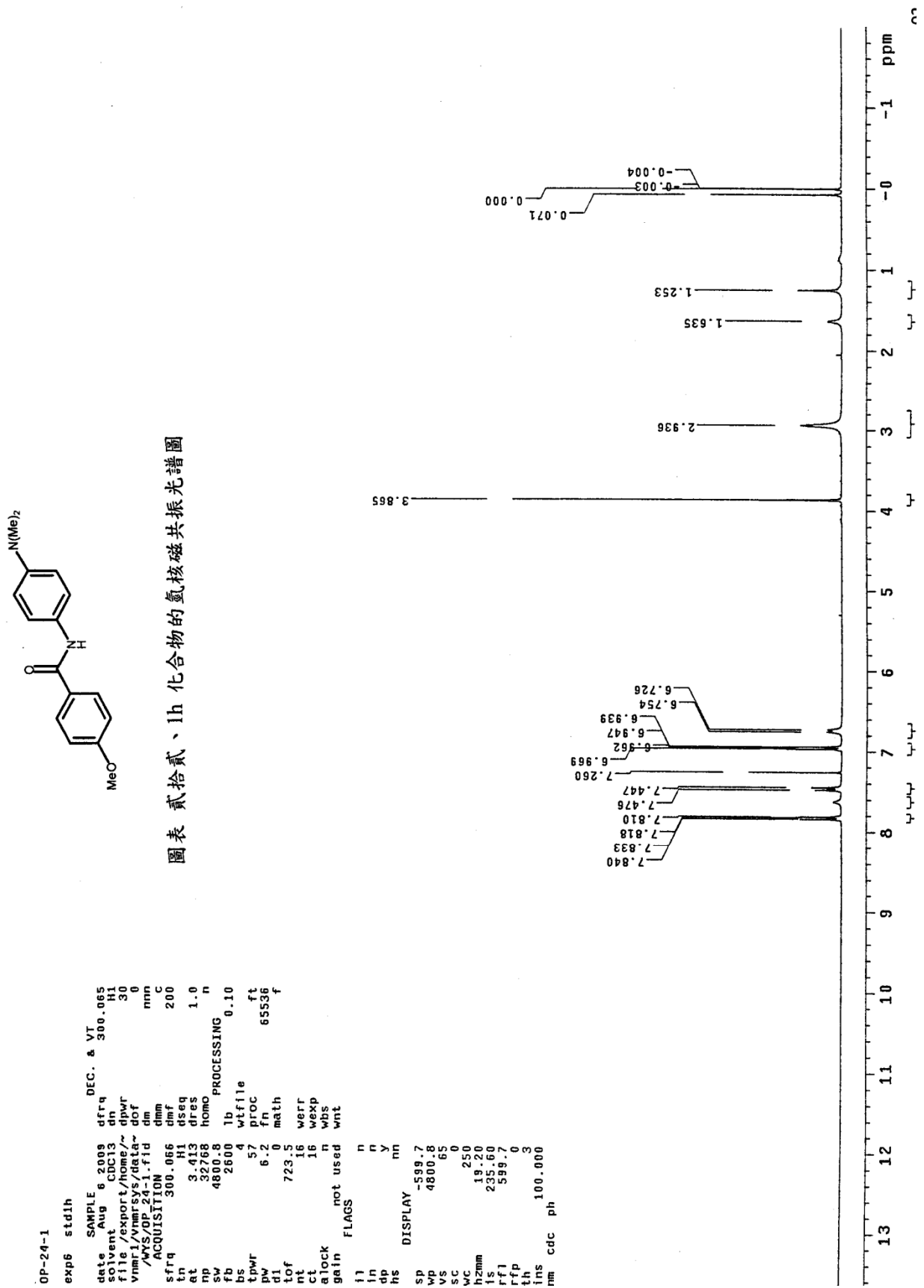
16-Sep-09 REG : 04:56.9 #9
 Start : 13:47:47 1315
 Inlet :
 Masses: 45 > 250
 #peaks: 211

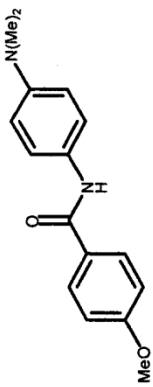
圖表 貳拾壹、1g 化合物質譜圖



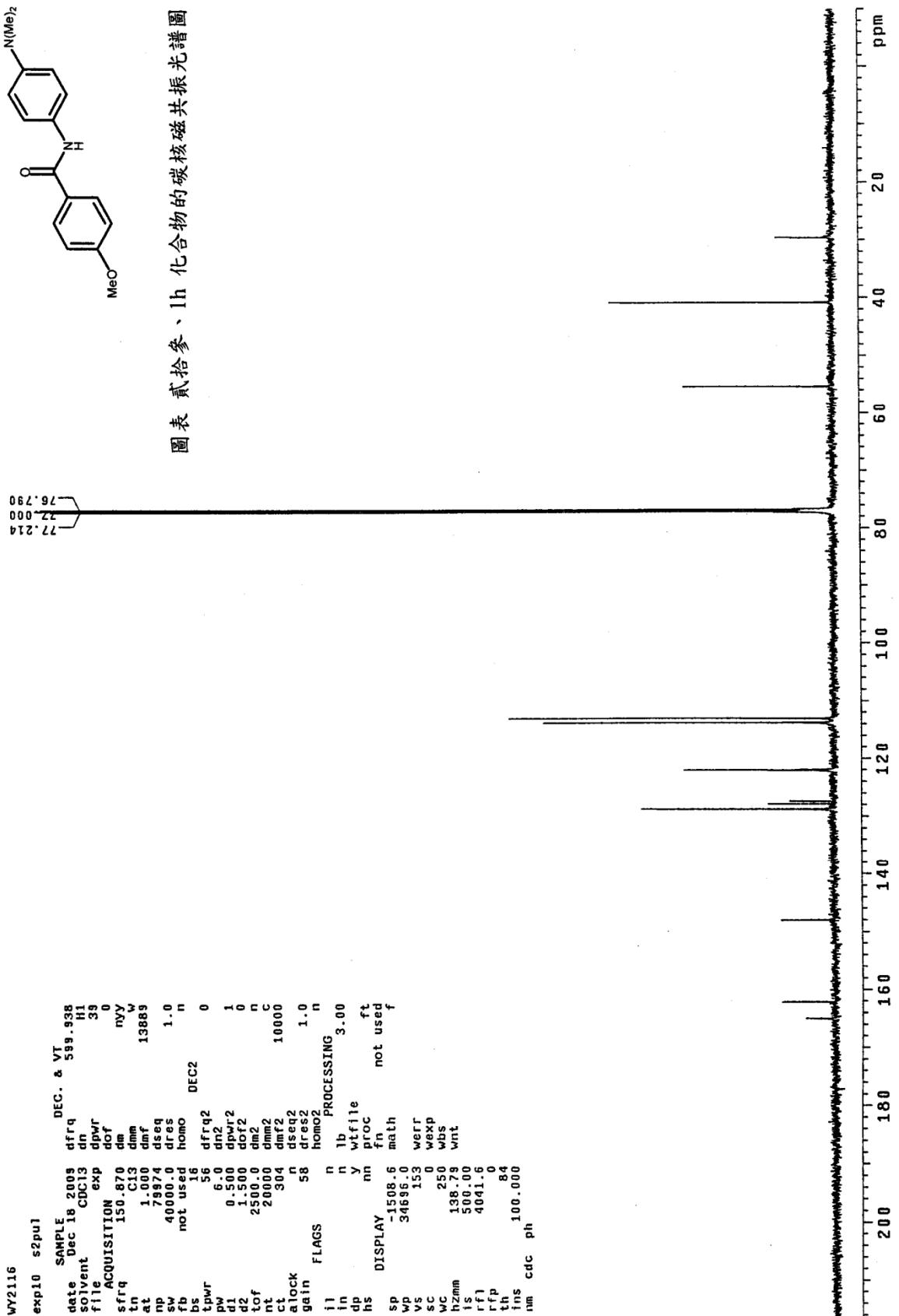
圖表 貳拾壹、1g 化合物質譜圖

圖表 貳拾貳、1h 化合物的氫核磁共振光譜圖

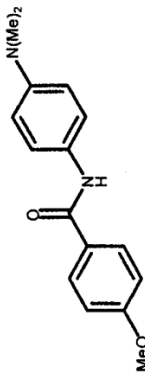




圖表 貳拾參、1h 化合物的碳核磁共振光譜圖

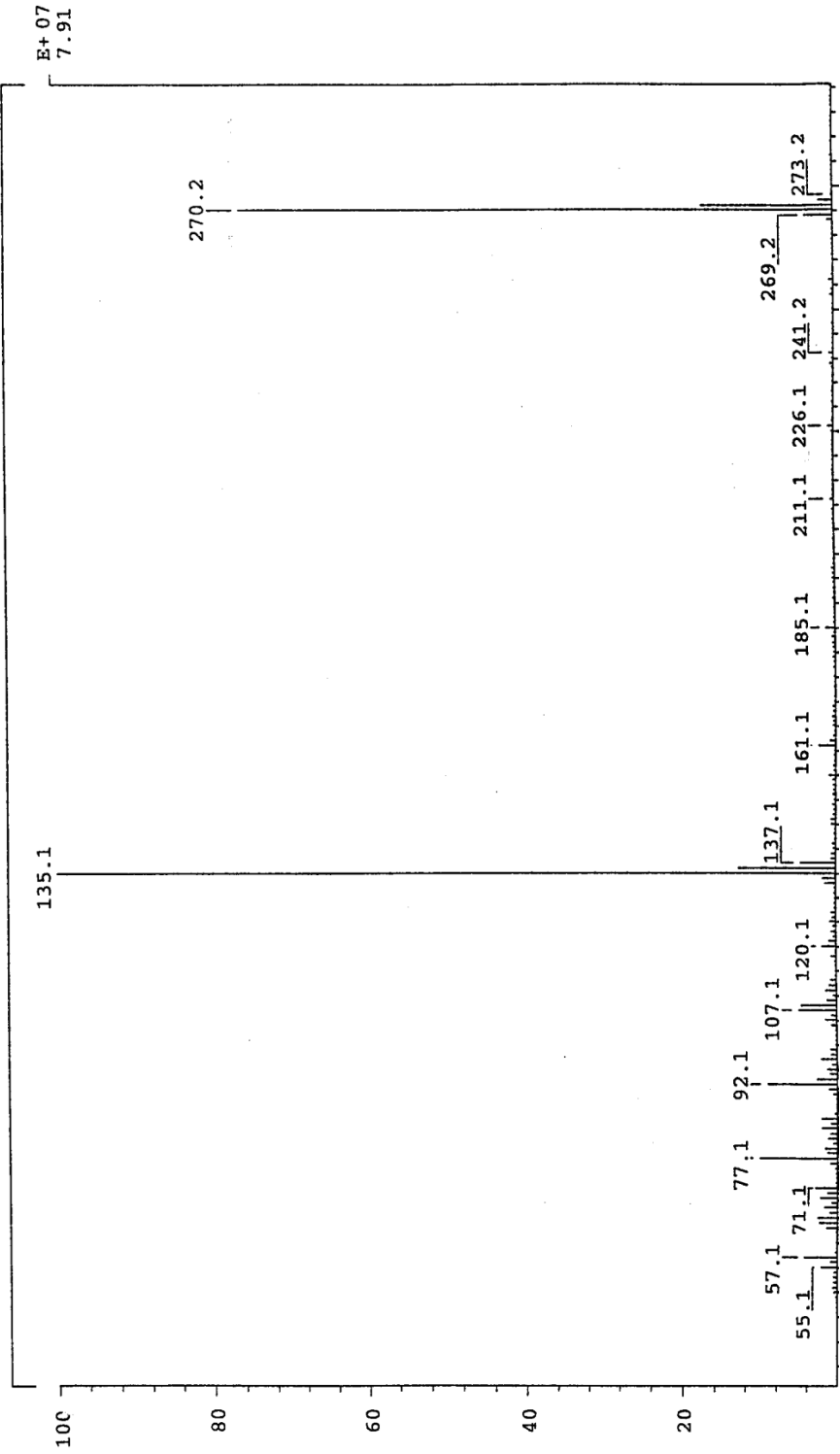


圖表 貳拾參、1h 化合物的碳核磁共振光譜圖

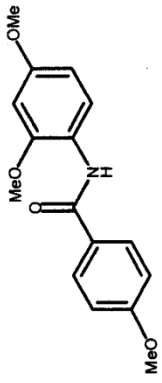


圖表 貳拾肆、1h 化合物質譜圖

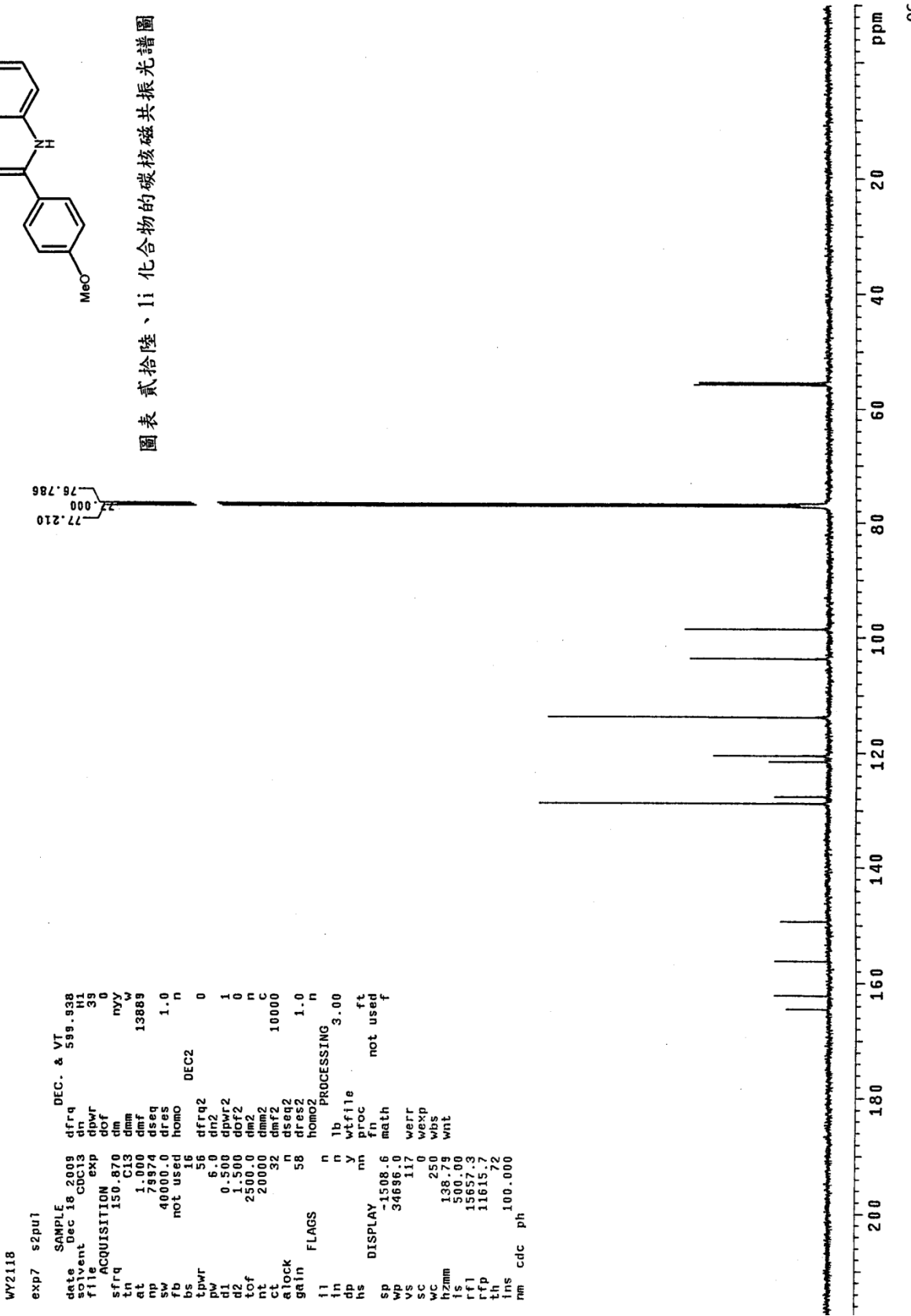
SPEC: lei9155
 Samp: wy2116
 Mode: EI +VE +LMR
 Oper: 135.1
 Base: 135.1
 Norm: 1000.00
 Peak: +/130>220
 Data: 16-Sep-09
 REG : 05:00.7 #9
 Start : 09:24:42 1464
 Inlet :
 Masses: 45 > 500
 #peaks: 503
 Inten : 79057456
 RIC : 292962099



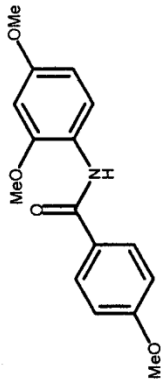
圖表 貳拾肆、1h 化合物質譜圖



圖表 貳拾陸、1i 化合物的碳核磁共振光譜圖

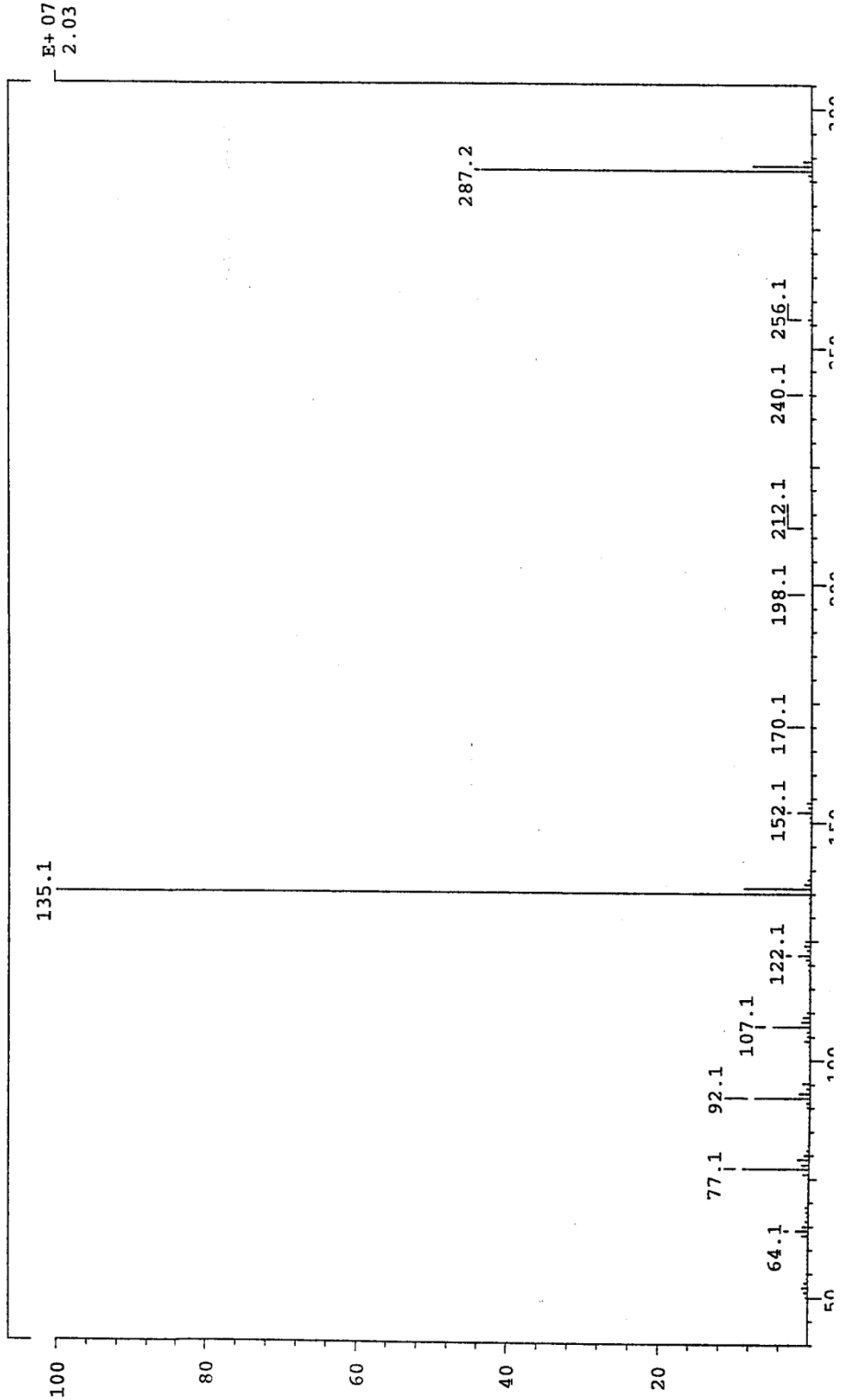


圖表 貳拾陸、1i 化合物的碳核磁共振光譜圖

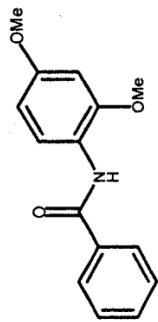


圖表 貳拾柒、li 化合物質譜圖

SPEC: lei9162
 Samp: wy2118
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 16-Sep-09 REG : 11:06.5 #9
 Start : 14:55:35 1024
 Inlet :
 Base: 135.1 Inten : 20266570
 Norm: 135.1 RIC : 44264370
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: +/359>412
 Masses: 45 > 300
 #peaks: 238



圖表 貳拾柒、li 化合物質譜圖

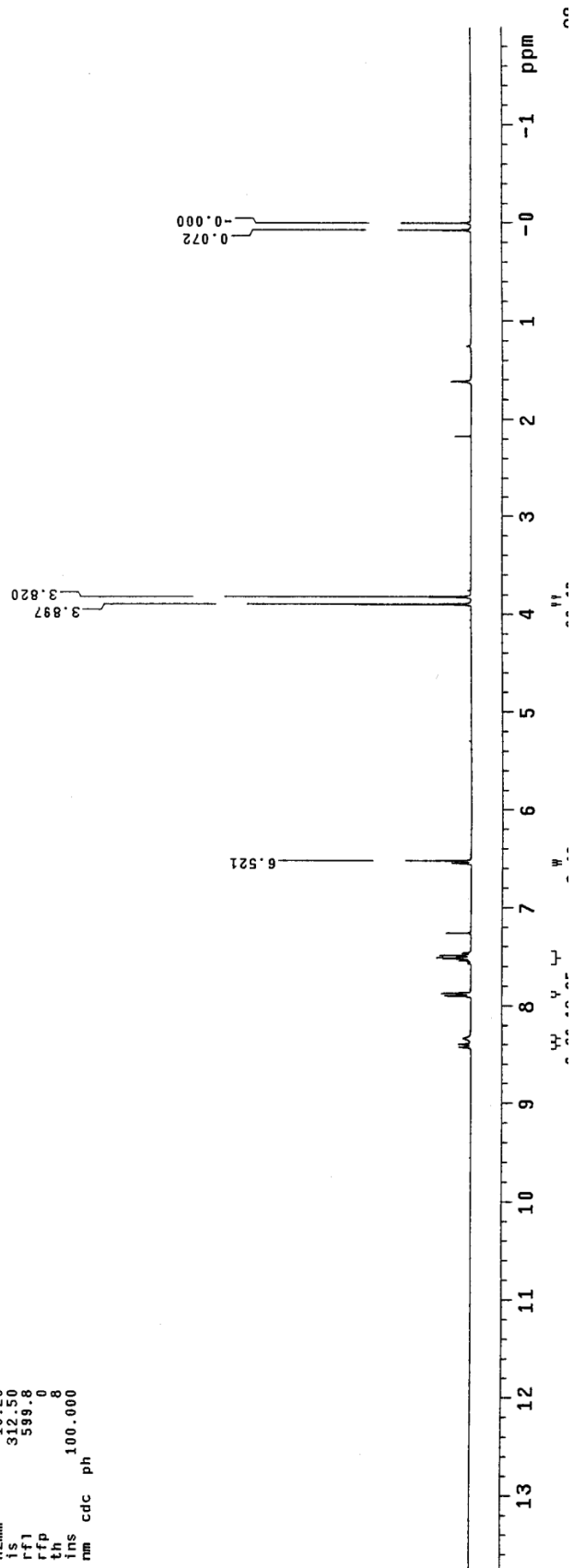


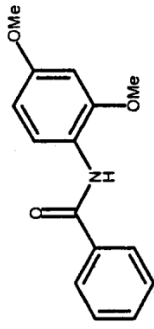
圖表 貳拾捌、1j 化合物的氫核磁共振光譜圖

```

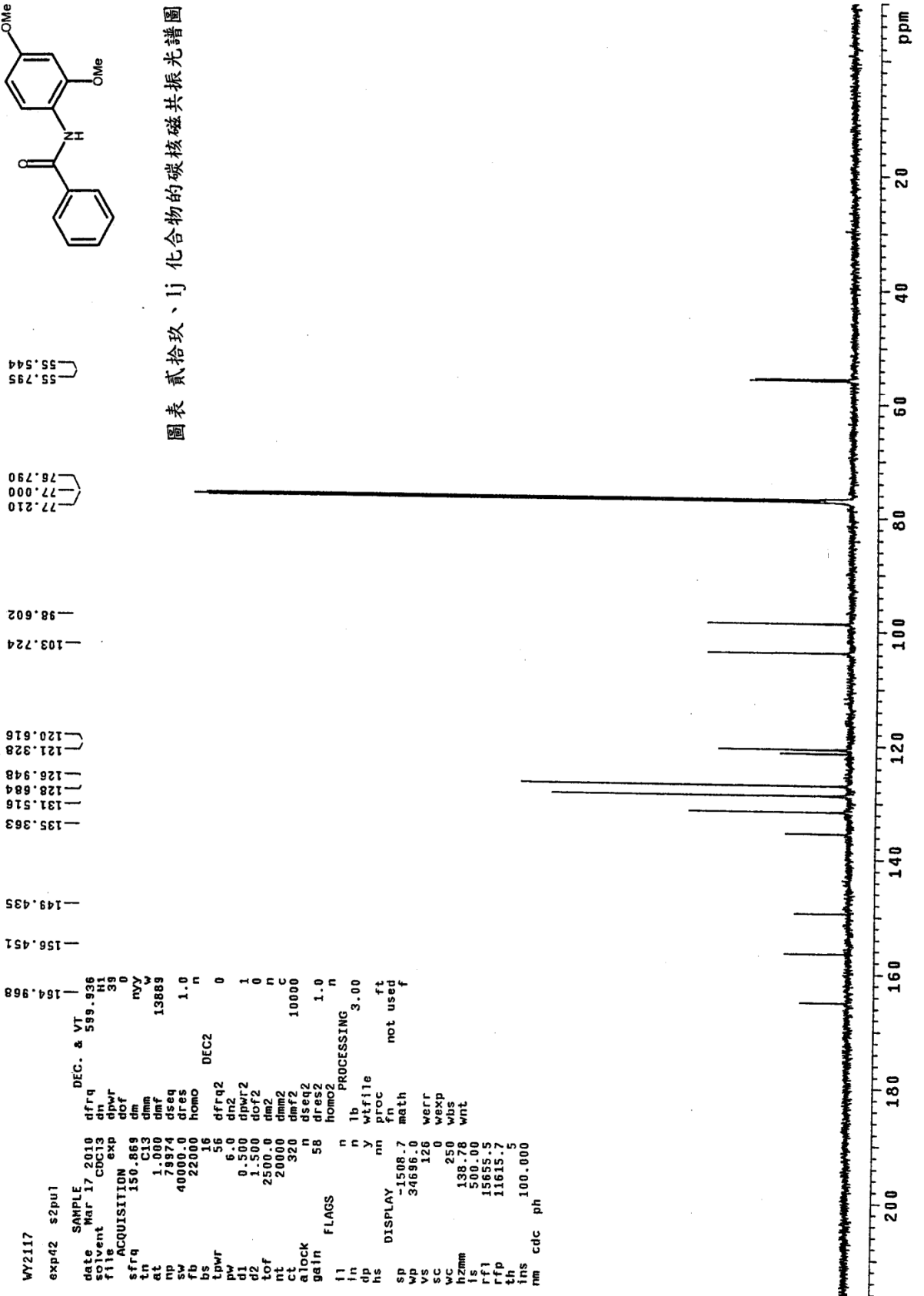
op-25-2
exp4 stdih
date SAMPLE DEC. & VT
  Jul 20 2010 300.065
solvent CDC13 H1
file exp 30
ACQUISITION
sfrq 300.066 dfrq
in H1 dm nnn
at 3.413 dmf dmm C
np 32768 dseq 200
sw 4800.8 dres 1.0
fb 2600 homo n
bs 4 PROCESSING
tpwr 57 wtfile
pw 5.5 proc ft
d1 1.000 fn 65536
tof 723.5 math f
nt 16 werr
ct 16 wexp
alock n wbs
gain not used wnt
FLAGS n
l1 n
in y
dp nn
hs
DISPLAY
sp -599.8
wp 4800.8
vs 39
sc 0
wc 250
hzmm 19.20
ls 312.50
rf1 599.8
rfp 0
th 8
nm cdc ph
  
```

圖表 貳拾捌、1j 化合物的氫核磁共振光譜圖

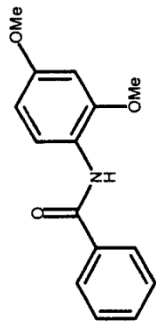




圖表 貳拾玖、1j 化合物的碳核磁共振光譜圖



圖表 貳拾玖、1j 化合物的碳核磁共振光譜圖



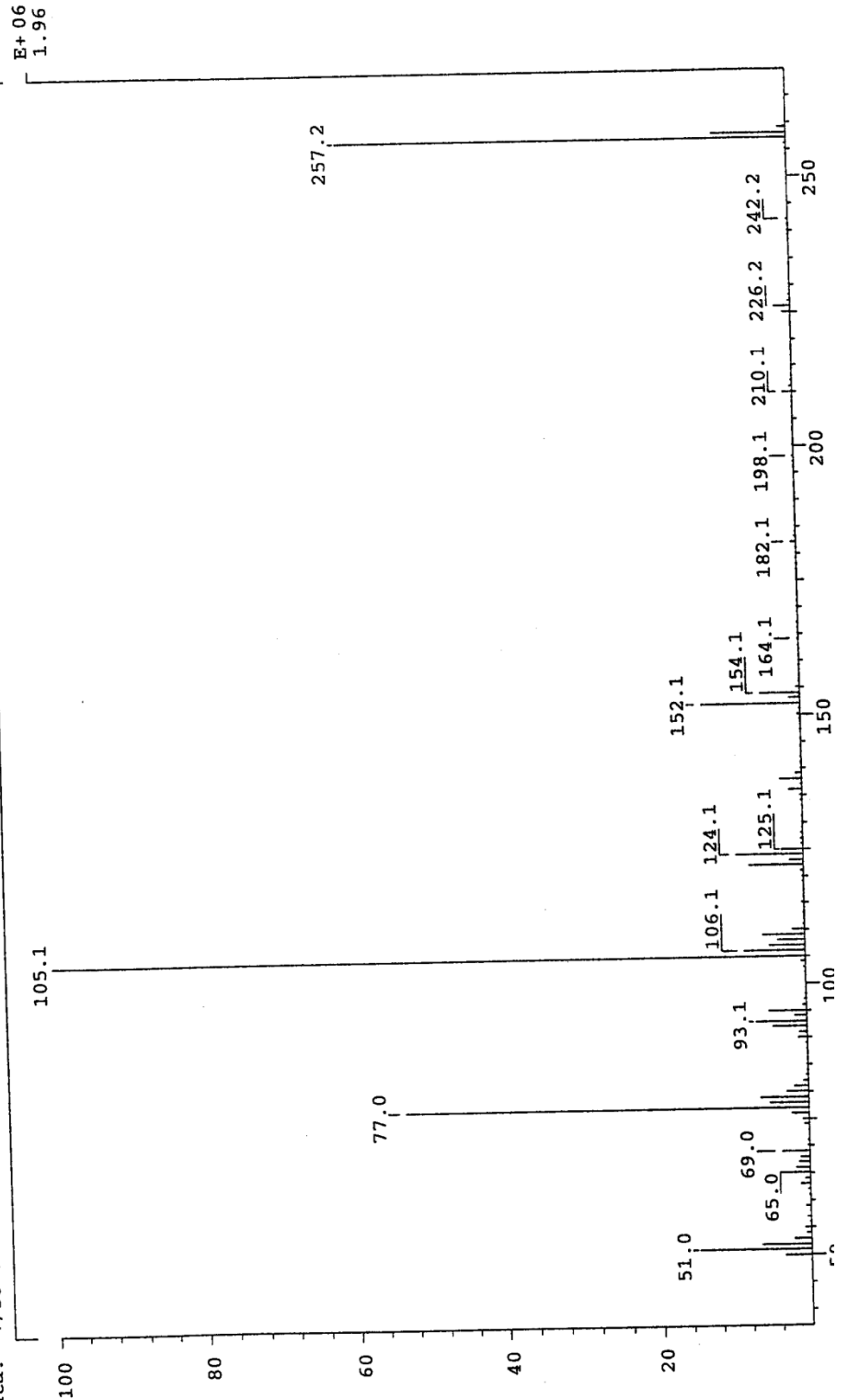
圖表 參拾、Ij 化合物質譜圖

REG : 02:59.1 #9
 Start : 15:51:45 185

16-Dec-09
 Inlet :
 Masses: 45 > 300
 #peaks: 179

BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Inten : 1960922
 RIC : 7879582

SPEC: lei9598
 Samp: WY2117
 Mode: EI +VE +LMR
 Oper: 105.1
 Base: 105.1
 Norm: 1000.00 mmu
 Peak: +/50>74
 Data:



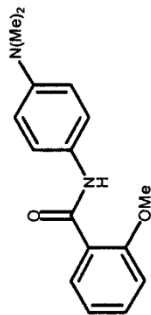
圖表 參拾、Ij 化合物質譜圖

OP-28-1

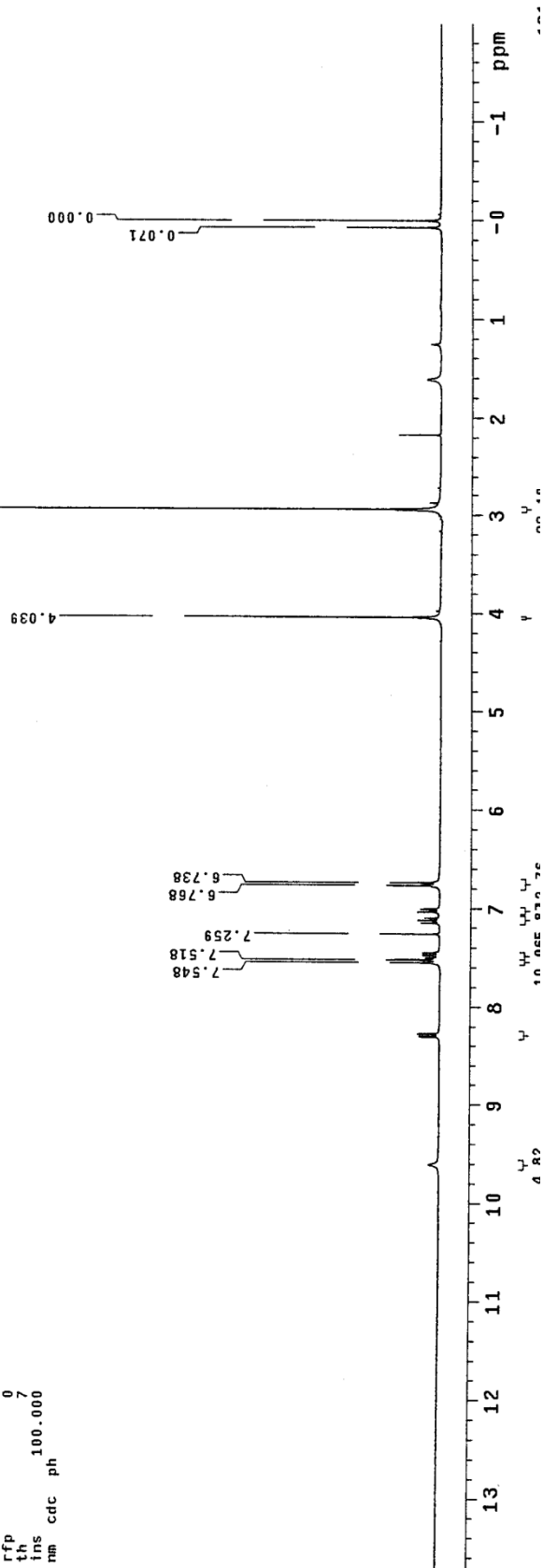
```

exp6 std1h
SAMPLE DEC. & VT
date Jul 20 2010 dfrq 300.065
solvent CDC13 dn HI
file exp 30
ACQUISITION dof 0
sfrq 300.066 dm nnn
tn HI dnm
at 3.413 dnr 200
np 32768 dseq 1.0
sw 4600.8 dres n
fb 2600 homo
bs 4 PROCESSING
tpwr 57 wfile
pw 5.5 proc ft
di 1.000 fn 65536
tof 723.3 math
ct 16 verr
atlock n wexp
gain not used wbs
flags not used wnt
il n
in n
dp y
hs DISPLAY
sp -589.7
wp 4800.8
vp 95
vc 0
vz 250
hzmm 19.20
ic 695.41
rfi 599.7
rfd 0
ttr 7
ins 100.000
nm cdc ph

```

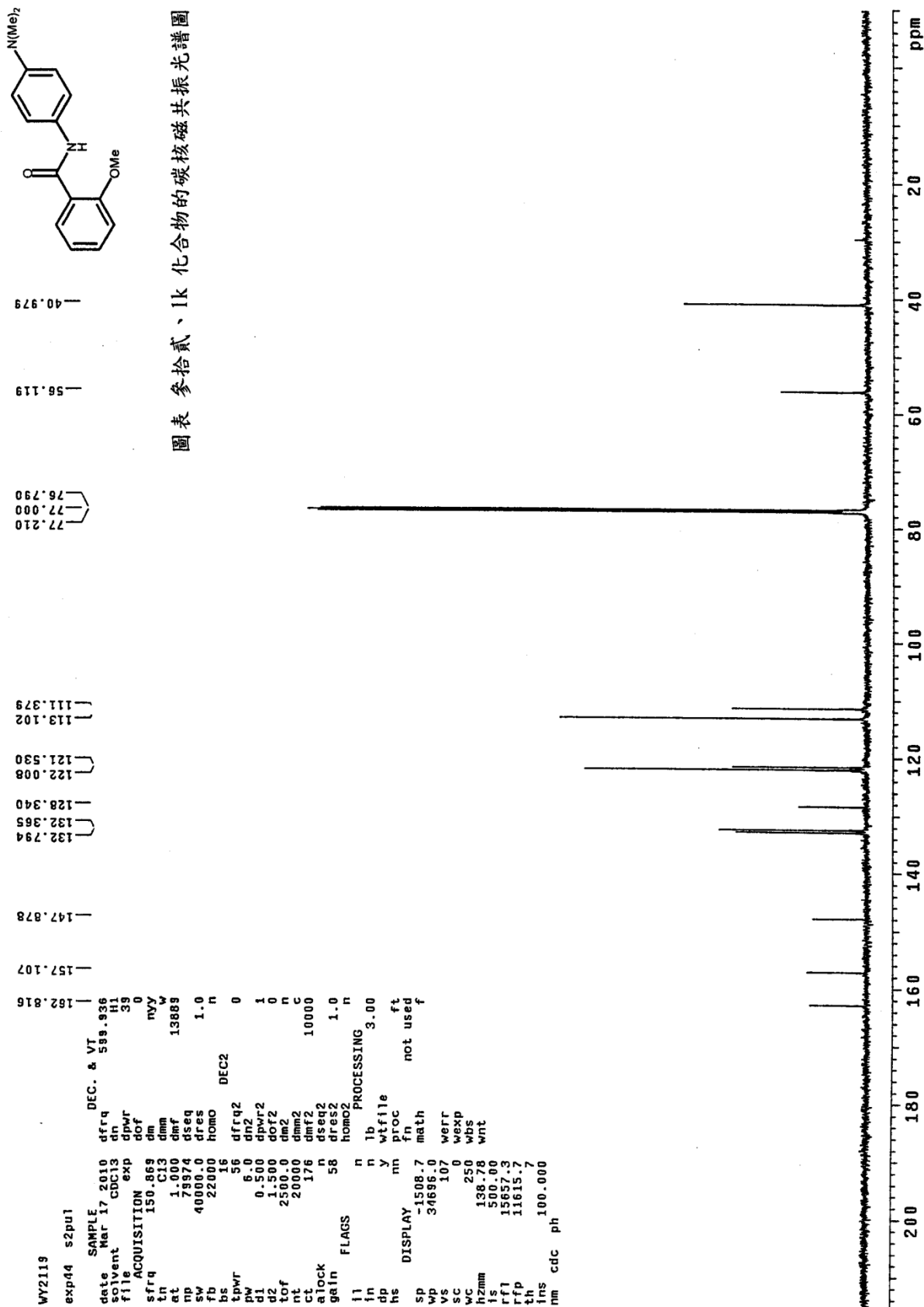


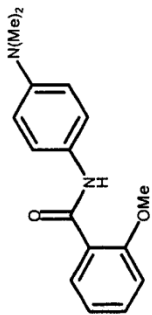
圖表 參拾壹、1k 化合物的氫核磁共振光譜圖



圖表 參拾壹、1k 化合物的氫核磁共振光譜圖

圖表 參拾貳、1k 化合物的碳核磁共振光譜圖



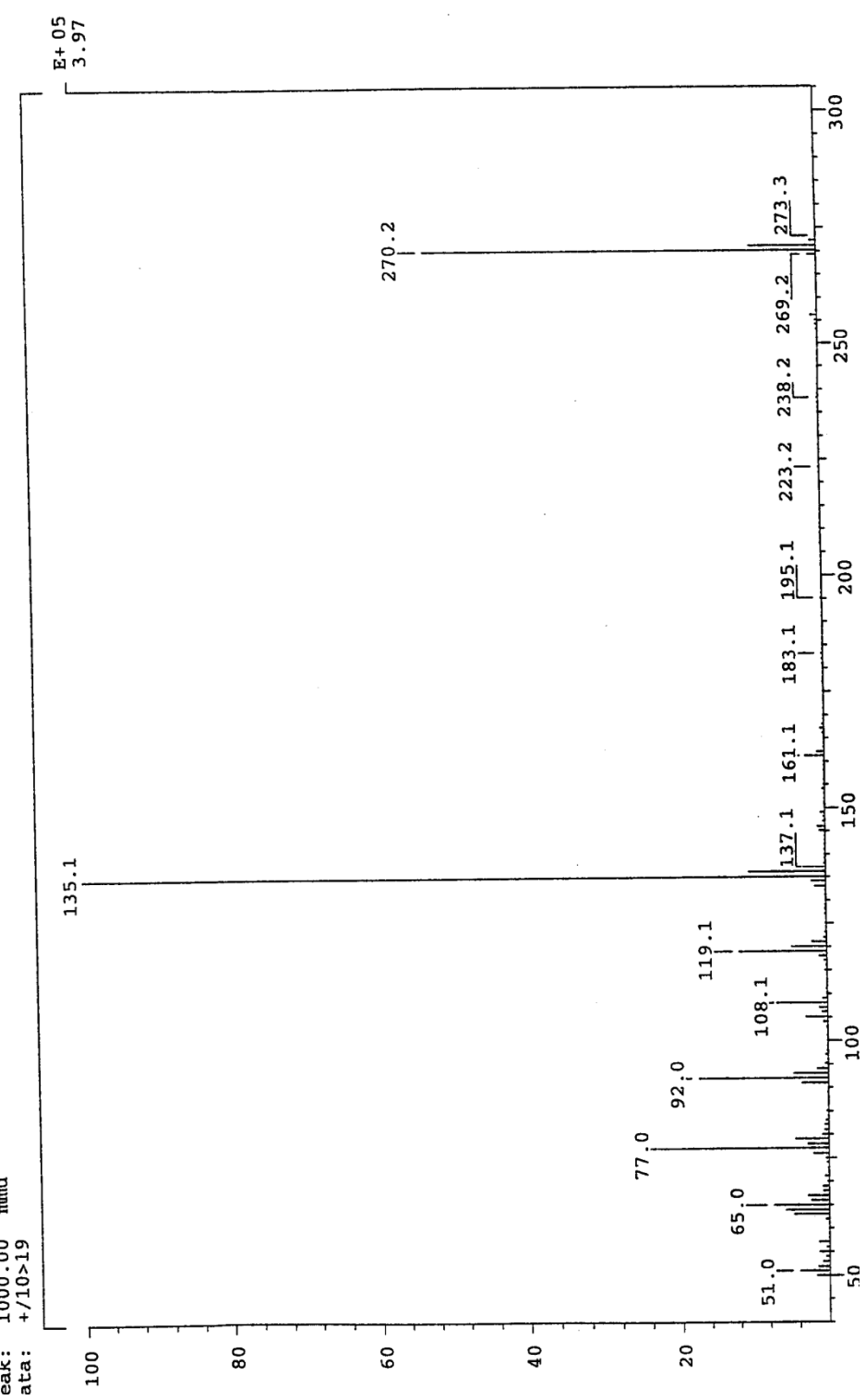


圖表 參拾參、1k 化合物質譜圖

REG : 00:35.8 #9
 Start : 12:54:27 80
 Inlet :
 Masses: 45 > 300
 #peaks: 174

16-Dec-09
 Inten : 396653
 RIC : 1310662

PEC: lei9597
 amp: Wy2119
 ode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 per: 135.1
 ase: 135.1
 orm: 135.1
 eak: 1000.00 mmu
 ata: +/-10>19

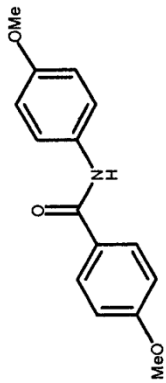


圖表 參拾參、1k 化合物質譜圖

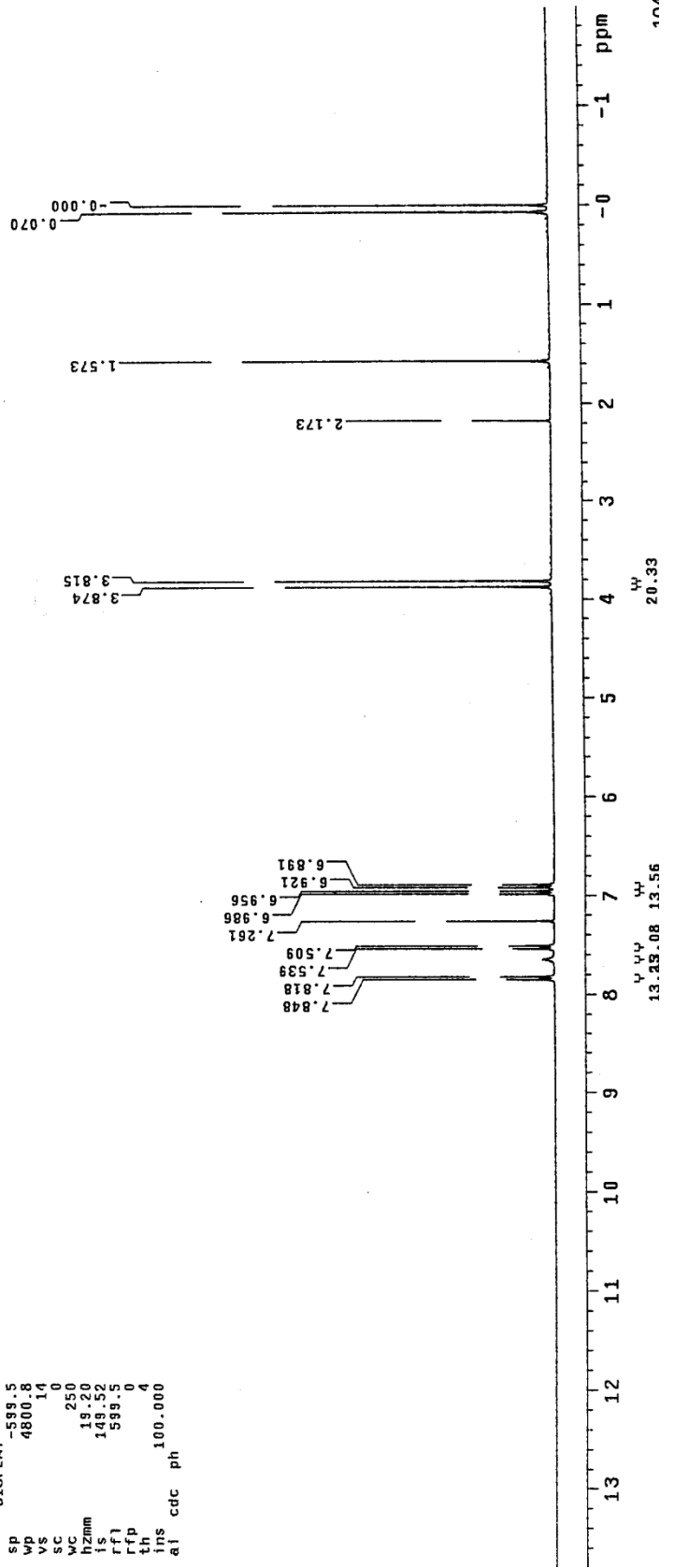
NY 2115

```

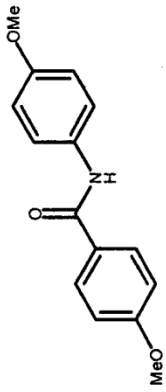
Op-23-5
exp1 stdih
date SAMPLE DEC. & VT
file Jan 28 2010 CDCl3 H1
file CDCl3 exp 30
file ACQUISITION exp 0
sfrq 300.066 dm nnn
tn 3.413 dnm C
np 32768 dmf 200
sw 4800.8 dseq 1.0
fb 2600 homo n
bs 4 PROCESSING
tpwr 57 lb 0.10
pw 6.2 wfllie
d1 0 proc ft
tof 723.5 fn 65536
nt 40 math f
ct 40
alock not used n werr
gain n wexp
flags n wbs
i1 n wnt
in n
dp n y
hs mn
sp -599.5
wp 4800.8
vs 14
sc 0
wc 250
h2mm 19.20
is 149.52
rf1 599.5
rfp 0
th 4
ins 100.000
a1 cdc ph
  
```



圖表 參拾肆、11 化合物的氫核磁共振光譜圖

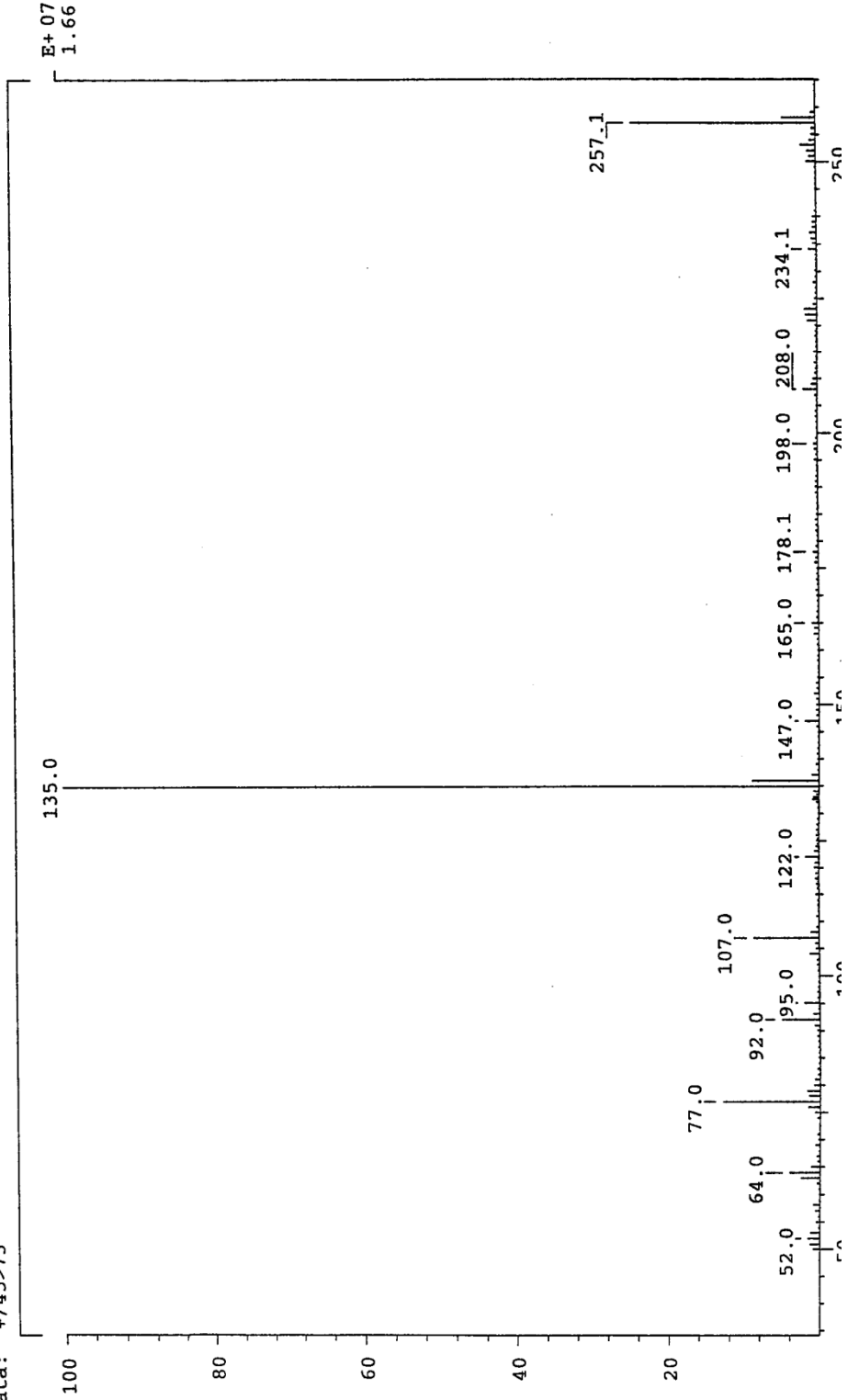


圖表 參拾肆、11 化合物的氫核磁共振光譜圖

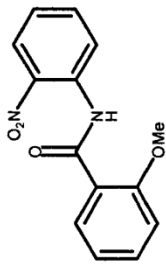


SPEC: lei9999
 Samp: WY2115
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 24-Mar-10 REG : 03:49.8 #9
 Start : 17:27:58 360
 Inlet :
 Masses: 45 > 400
 #peaks: 364
 Oper: 16611999
 Inten : 46499055
 Base: 135.0
 Norm: 1000.00 mmu
 Peak: +/45>73
 Data:

圖表 參拾陸、11 化合物質譜圖



圖表 參拾陸、11 化合物質譜圖

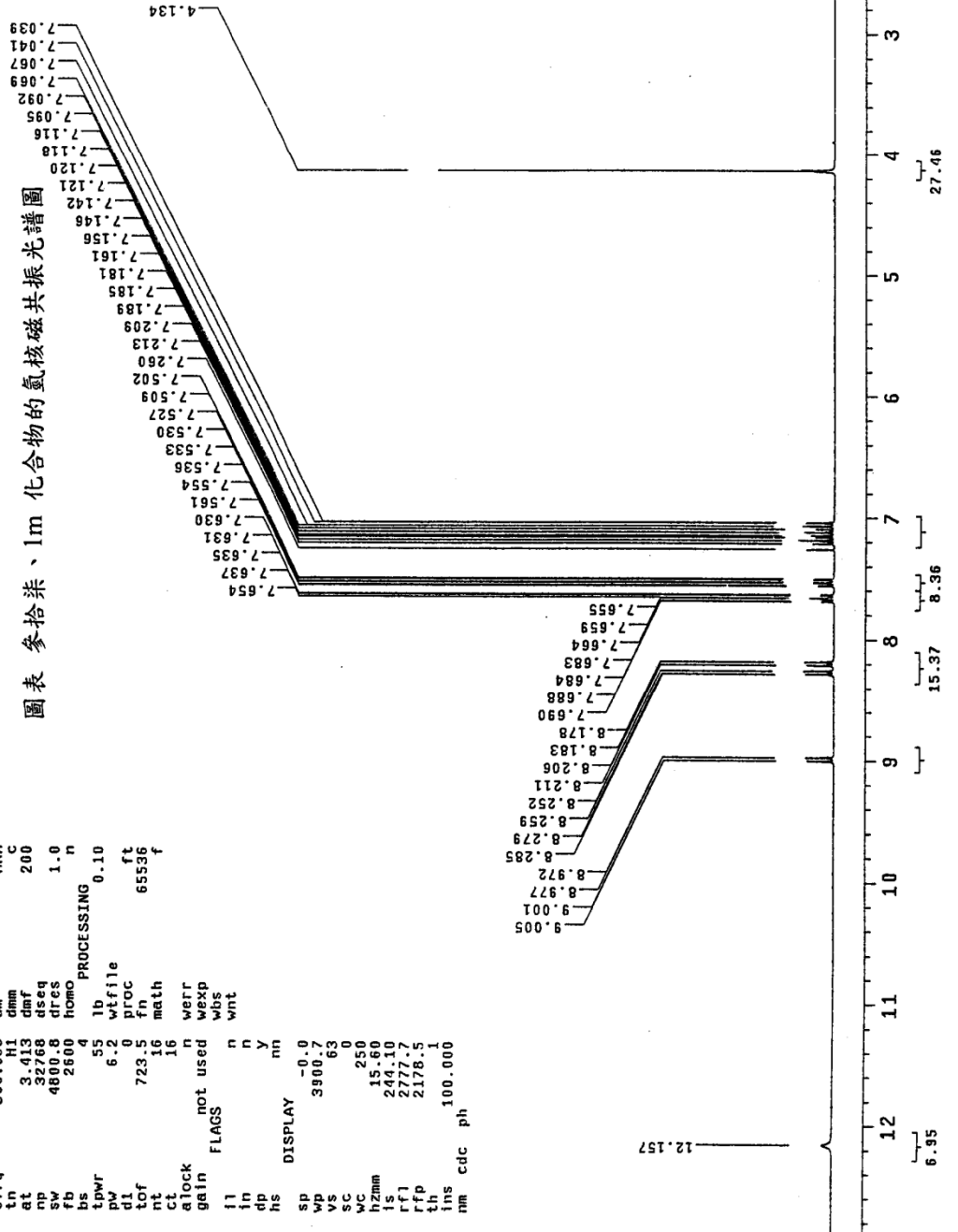


圖表 參拾柒、1m 化合物的氫核磁共振光譜圖

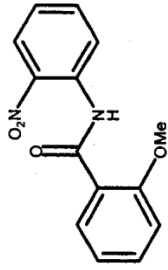
STANDARD 1H OBSERVE

```

exp5 stdih
SAMPLE DEC. & VT
date Apr 23 2008 dfrq 300.065
solvent CDC13 dn HI
file exp dpwr 30
ACQUISITION dm mn
sfrq 300.066 dm C
at 3.413 dmf 200
nt 32768 dreq
sv 4800.8 dres 1.0
fb 2600 homo n
bs
tqwr 55 lb PROCESSING 0.10
pw 6.2 wfile
d1 0.0 proc
tof 723.5 fn 65536 f
nt 16 math
ct 16 n verr
gain not used n wexp
alock n wbs
flags n wnt
il n
in n
in n
hs DISPLAY nn
sp -0.0
wp 3900.7
vs 63
sc 0
wc 250
hzmm 15.60
is 244.10
rfi 2777.7
rfp 2178.5
th 1 i
ins cdc ph 100.000
nm
  
```

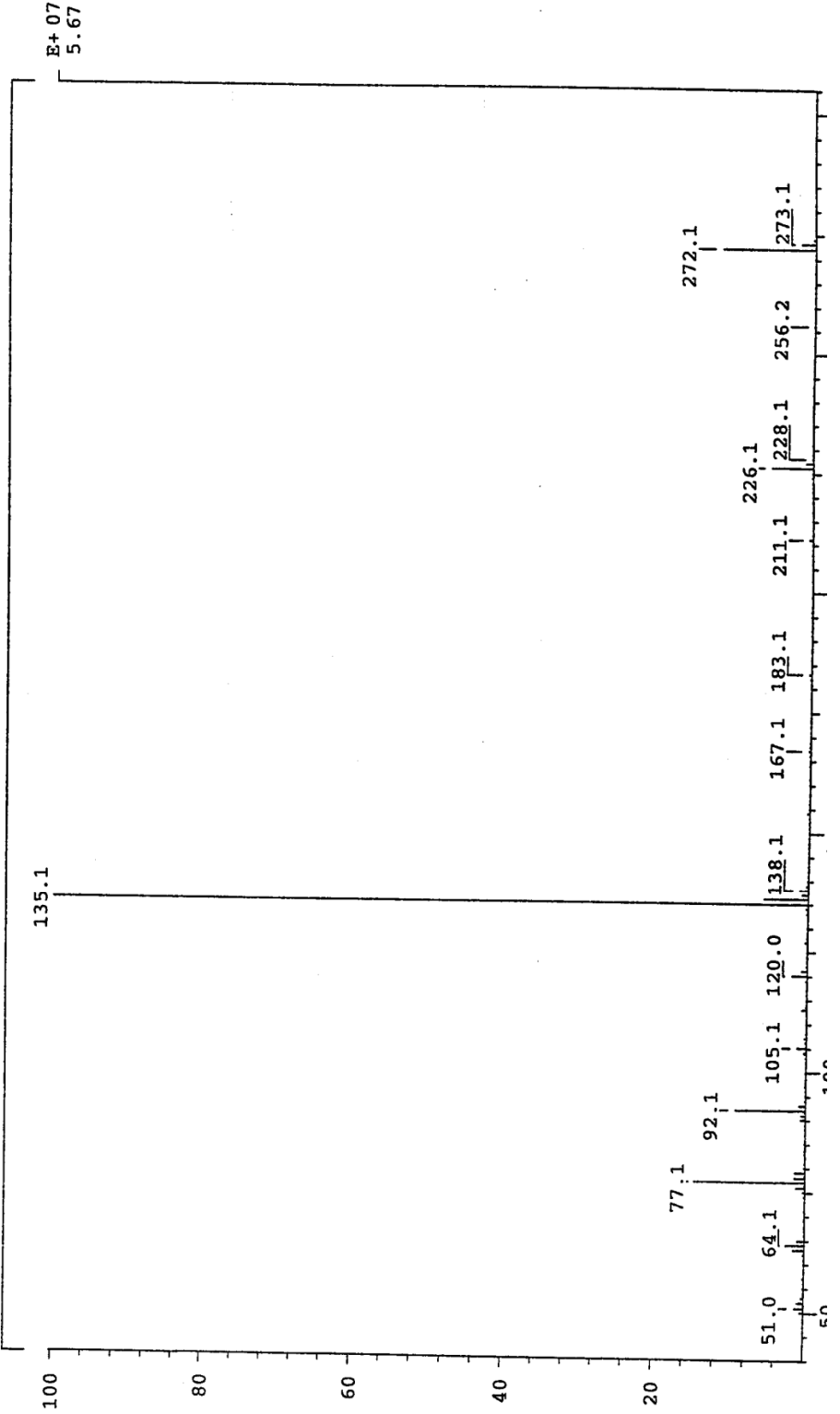


圖表 參拾柒、1m 化合物的氫核磁共振光譜圖

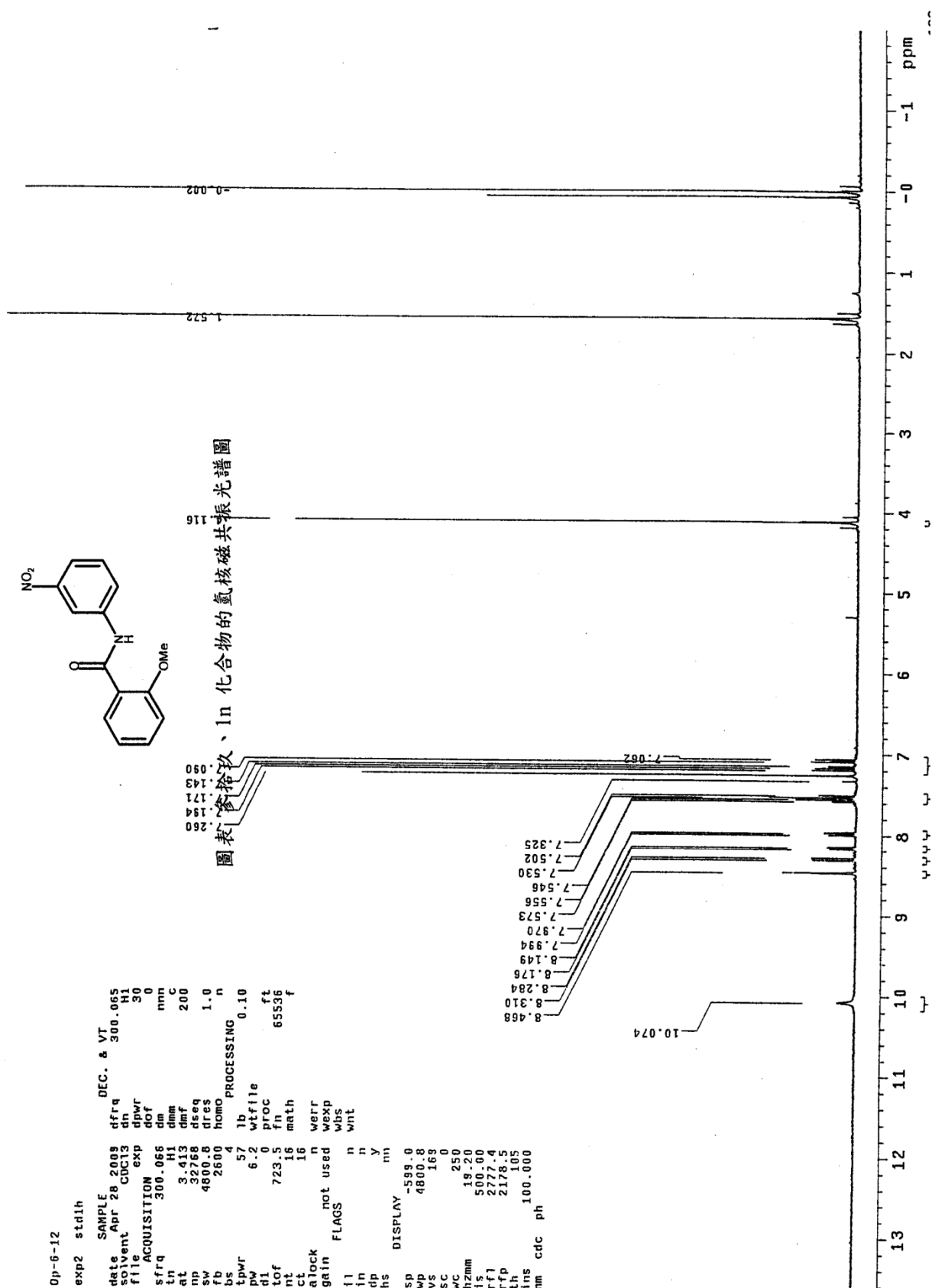


SPEC: 1ei9164
 Samp: WY2105
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 16-Sep-09 REG : 04:12.5 #9
 Start : 20:43:16 591
 Inlet :
 Masses: 45 > 300
 #peaks: 265
 Inten : 56681800
 Base: 135.1
 Norm: 135.1
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: +/135>181

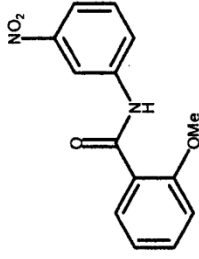
圖表 參拾捌、1m 化合物質譜圖



圖表 參拾捌、1m 化合物質譜圖

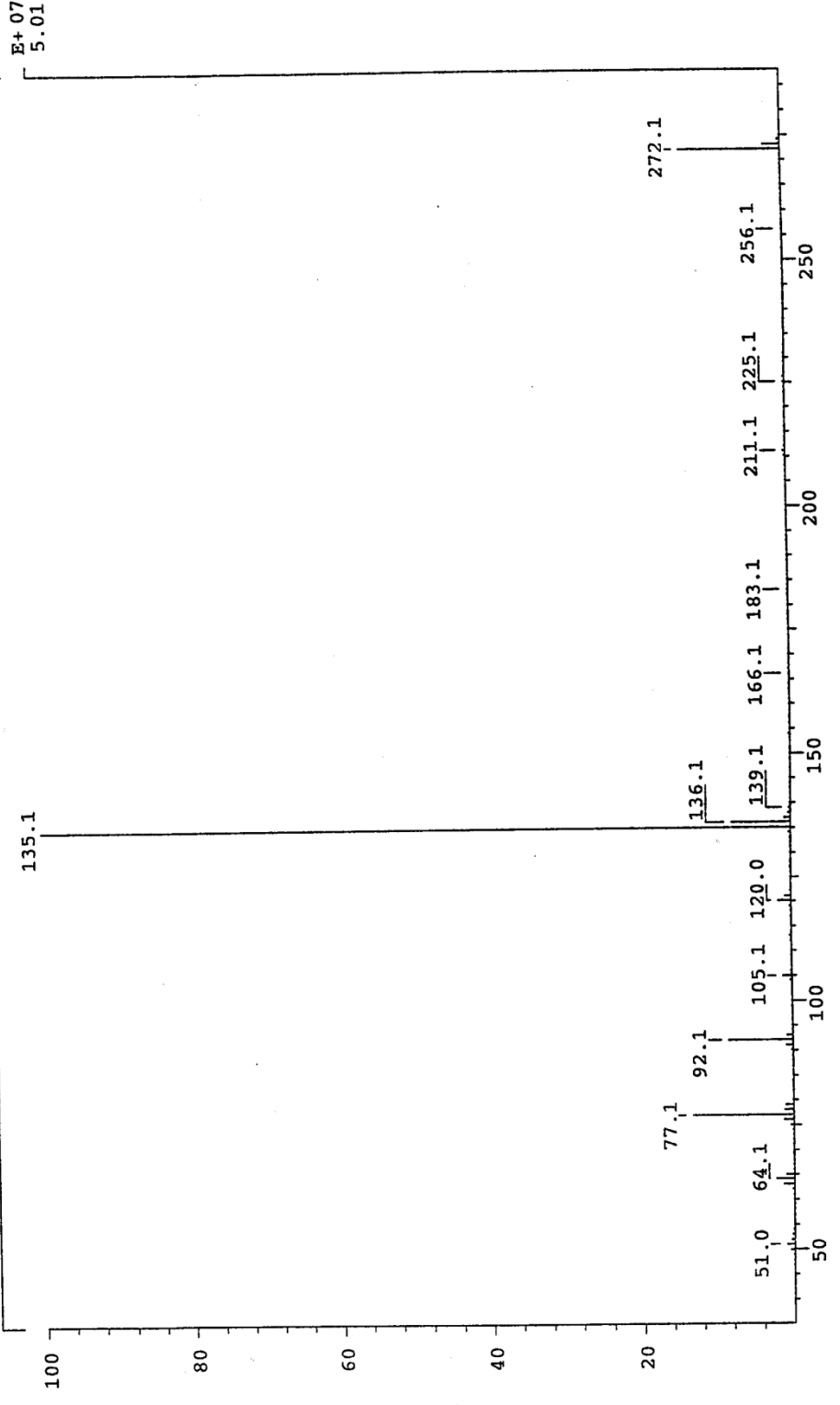


圖表 參拾玖、1n 化合物的氫核磁共振光譜圖

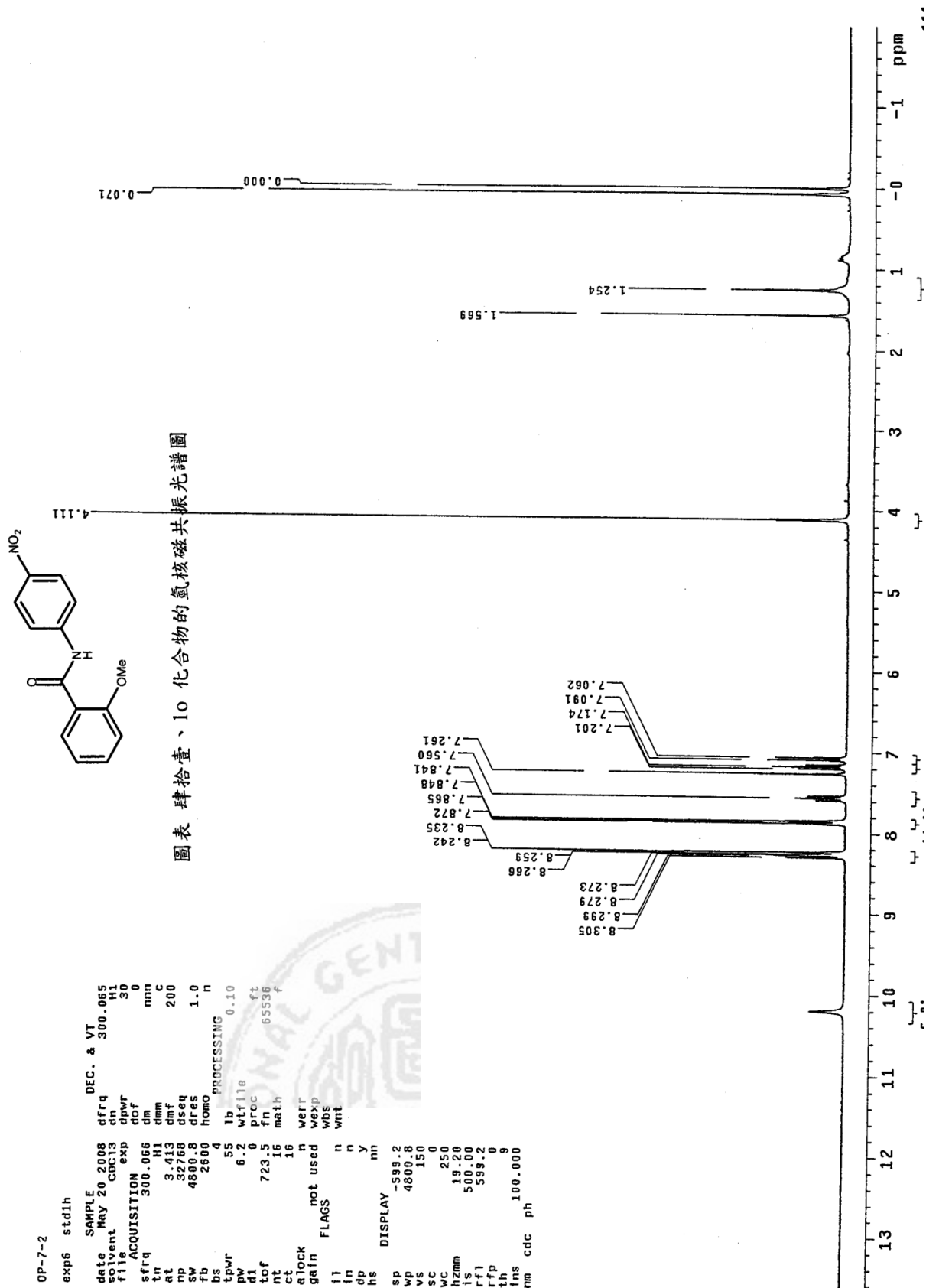


SPEC: lei9169
 Samp: WY2106
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 17-Sep-09
 Base: 135.1
 Norm: 135.1
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: +/-161>212
 RBG : 05:00.6 #9
 Start : 09:43:04 802
 Inlet : 45 > 300
 Masses: 274
 #peaks: 274

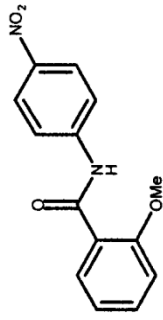
圖表 肆拾、In 化合物質譜圖



圖表 肆拾、In 化合物質譜圖

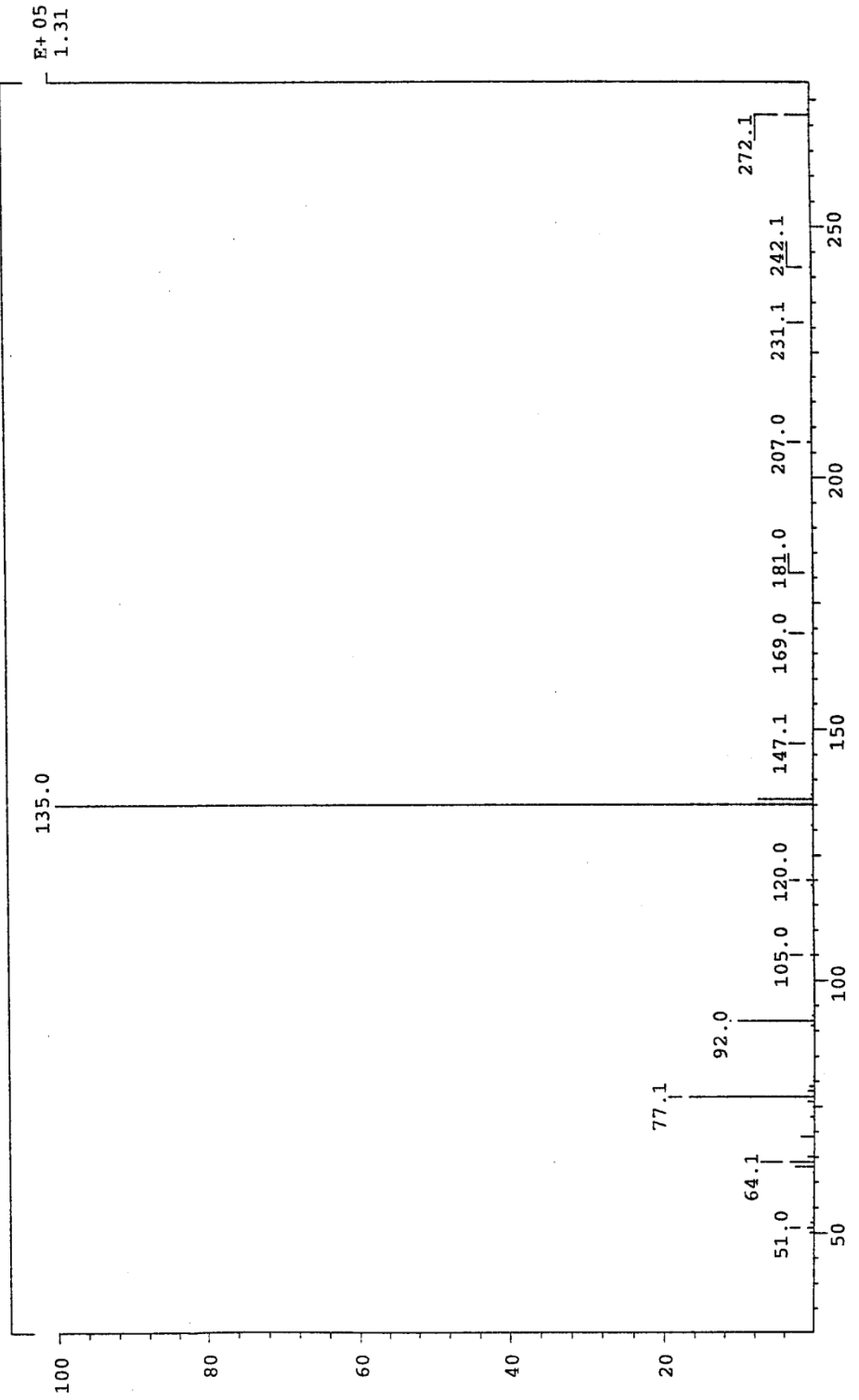


圖表 肆拾壹、10 化合物的氫核磁共振光譜圖

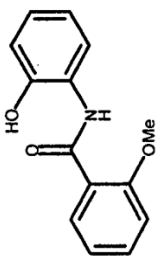


圖表 肆拾貳、1o 化合物質譜圖

SPEC: lei8434
 Samp: WYS-02-07
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 24-Apr-09 REG : 02:19.4 #9
 Base: 135.0 Inten : 130669 Masses: 45 > 550
 Norm: 135.0 RIC : 216973 #peaks: 262
 Peak: 5.00 mmu
 Data: +/23>33



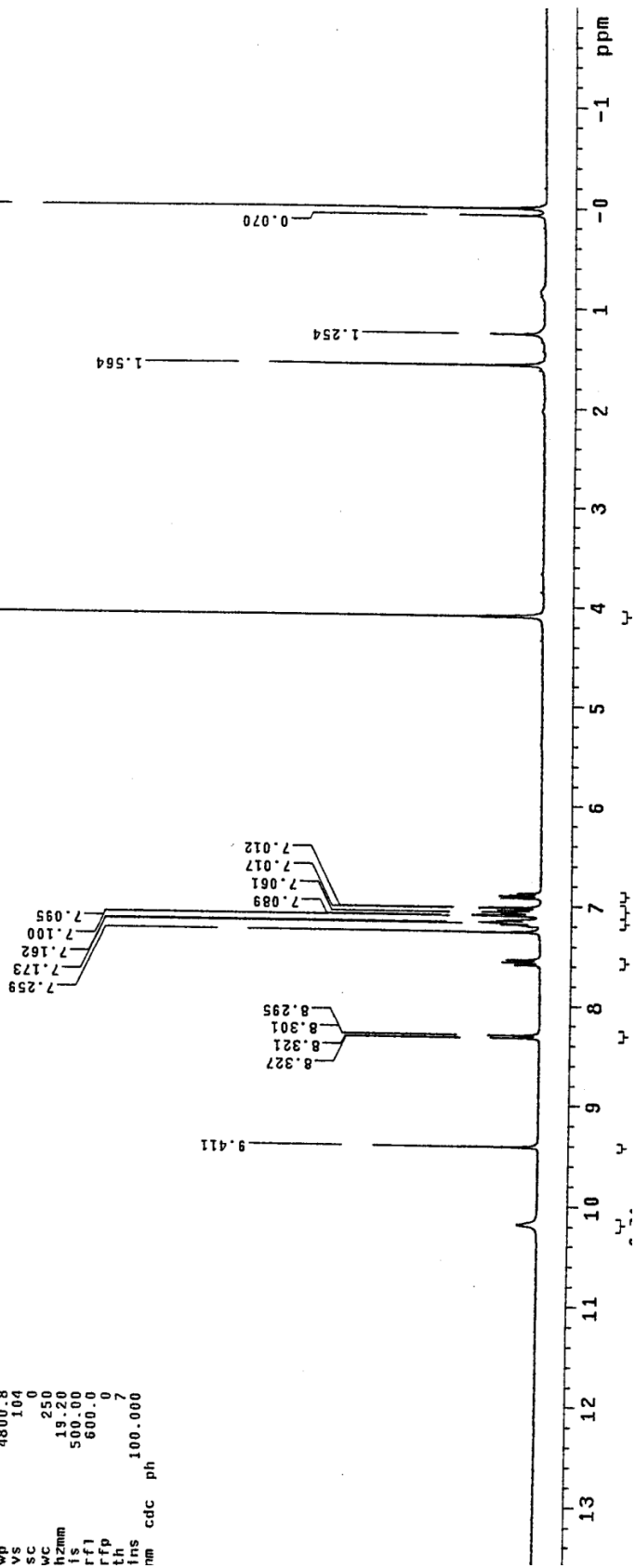
圖表 肆拾貳、1o 化合物質譜圖



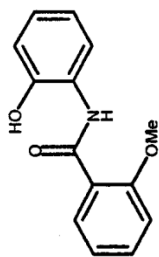
圖表 肆拾參、1p 化合物的氫核磁共振光譜圖

```

OP-8-1
exp5 stdih
SAMPLE date May 20 2008
solvent CDCl3
ACQUISITION exp 30
sfrq 300.066
tr 3.413
at 32768
np 4800.8
sw 2600
fb 4
bs 55
tqwr 6.2
pw 723.5
d1 16
ct 16
gain not used
alock n
l1 n
in n
dp n
hs n
DISPLAY -600.0
wp 4800.8
vs 104
sc 0
wc 250
hzm 19.20
is 500.00
rf1 600.0
rfp 0
rth 7
ins cdc
nm 100.000
DEC. & VT 300.065
dn H1
dpr 30
dof 0
dm nm
dm 200
dseq 1.0
dres 1.0
homo n
lb 0.10
wtfile ft
pfc 65536
math f
werr n
wexp n
wbs n
wnt n
  
```

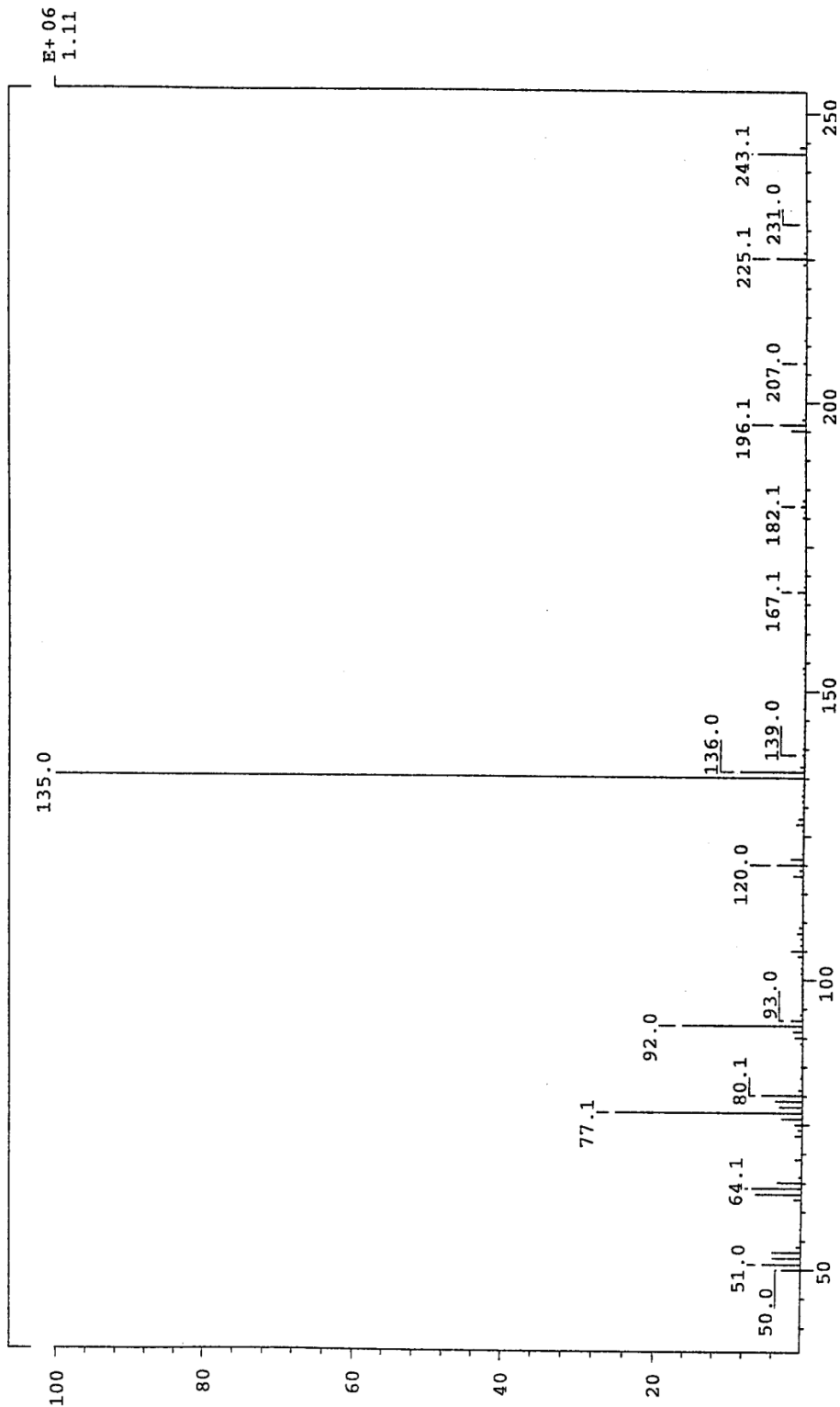


圖表 肆拾參、1p 化合物的氫核磁共振光譜圖



SPEC: lei8418
 Samp: WYS-2-8
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 22-Apr-09 REG : 00:48.7 #9
 Start : 23:32:42 321
 Inlet :
 Base: 135.0 Inten : 1109813 Masses: 45 > 300
 Norm: 135.0 RIC : 2866836 #peaks: 1039
 Peak: 5.00 mmu
 Data: +/-10>41

圖表 肆拾肆、1p 化合物質譜圖



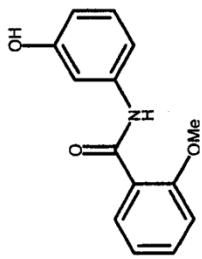
圖表 肆拾肆、1p 化合物質譜圖

OP-9-2

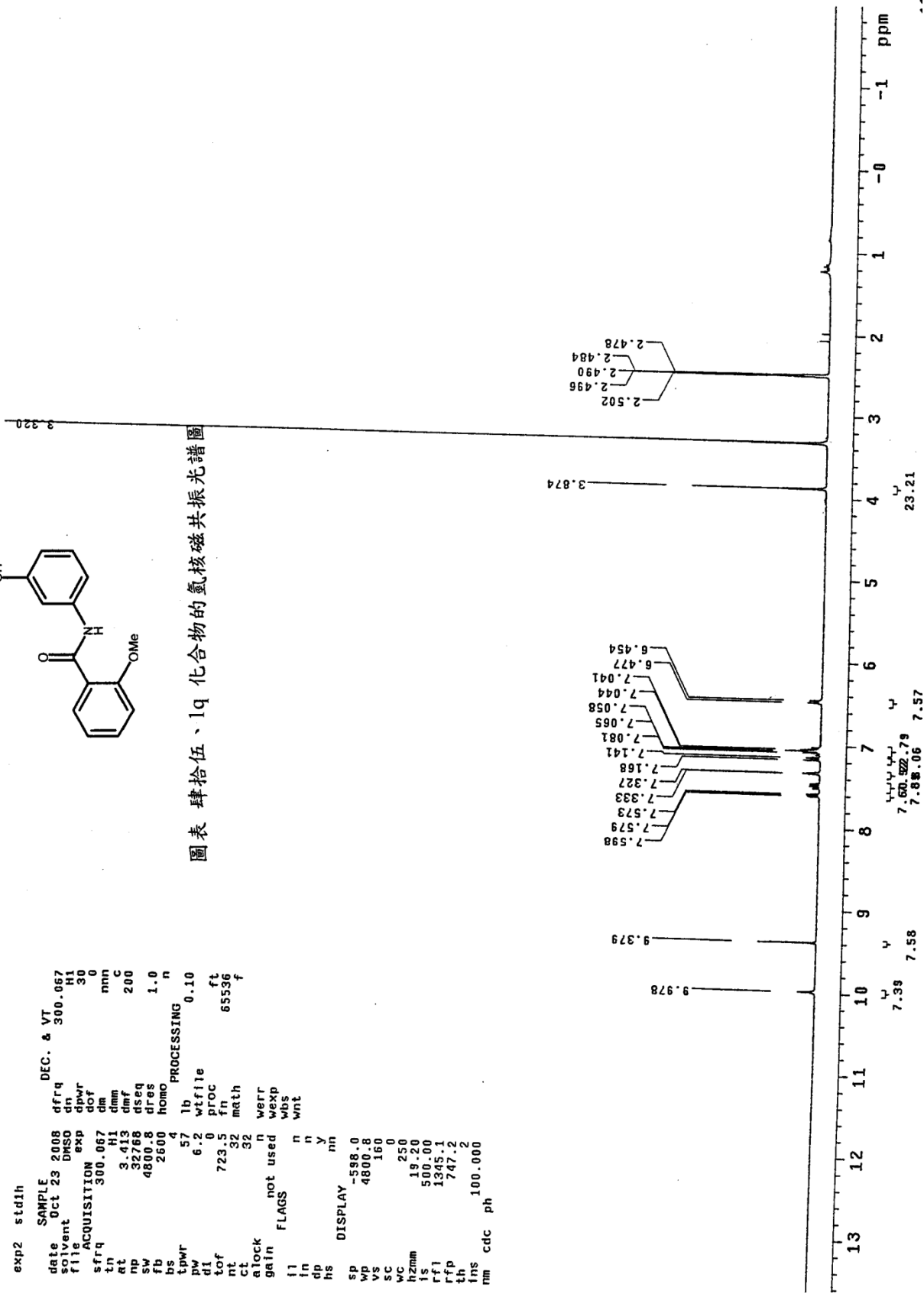
```

exp2 std1h
SAMPLE DEC. & VT
date Oct 23 2008 dfrq 300.067
solvent DMSO d1 30
file exp dnr 30
ACQUISITION exp dof 0
sfrq 300.067 dm mn
rt 3.413 dnm c
np 32768 dseq 200
sw 4800.8 dres 1.0
fb 2600 homo
bs 4
tpwr 57 lb
pw 6.2 wf file
d1 0 proc
tof 723.5 fn
nt 32 math
ct 32 n werr
gain not used n wexp
FLAGS wbs
ll n wnt
in n
dp n
hs nn
DISPLAY
sp -588.0
wp 4800.8
vs 160
sc 0
wc 250
hzmm 19.20
fs 500.00
rf1 1345.1
rfp 747.2
th 2
rms 100.000
nm cdc ph

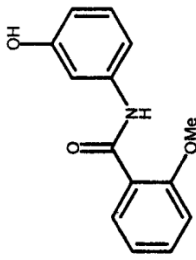
```



圖表 肆拾伍、1q 化合物的氫核磁共振光譜圖

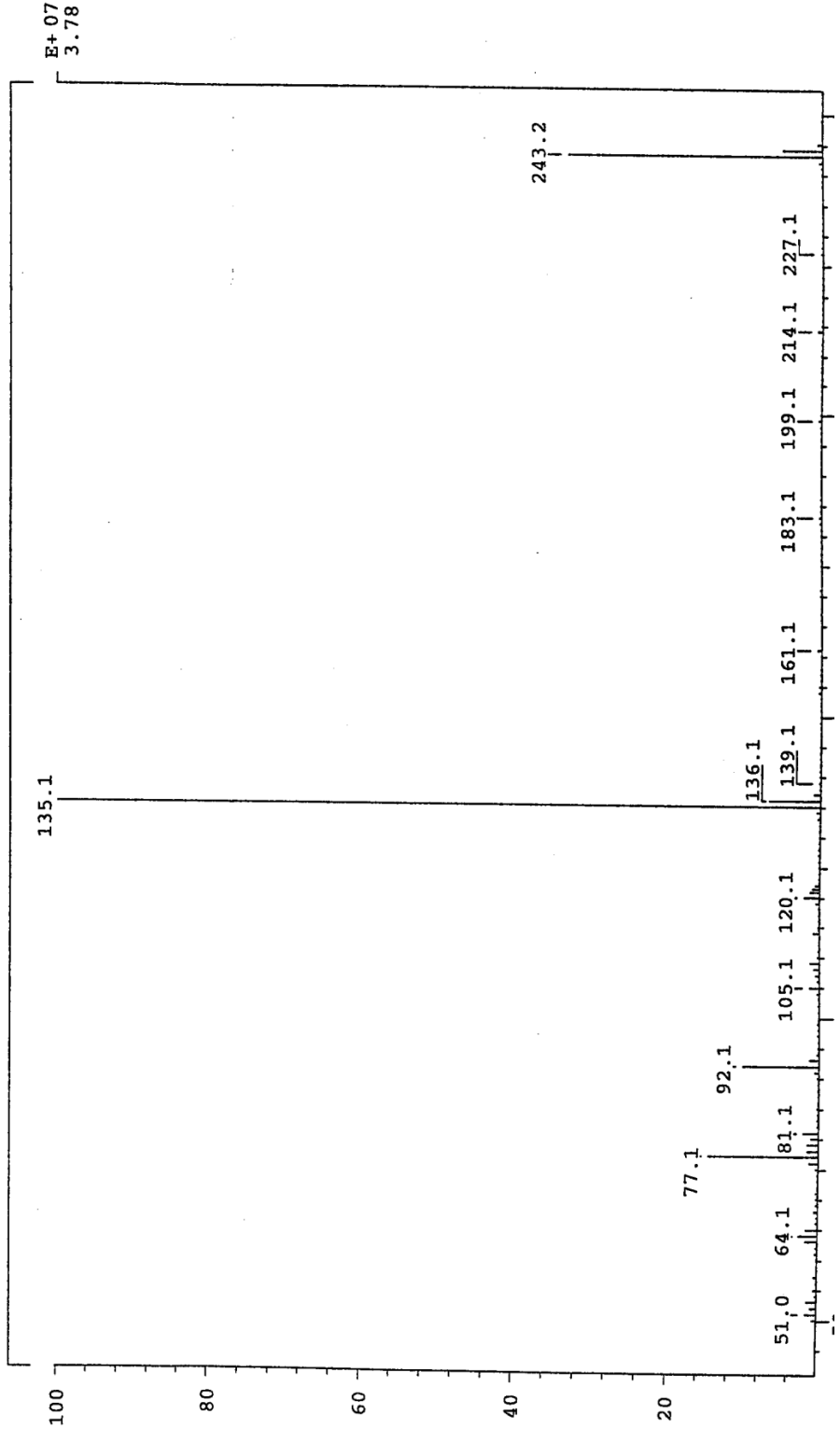


圖表 肆拾伍、1q 化合物的氫核磁共振光譜圖

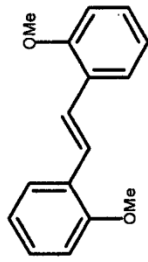


SPEC: lei9156
 Samp: wy2109
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 16-Sep-09
 Base: 135.1
 Norm: 135.1
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: +/-142>209
 REG : 05:28.3 #9
 Start : 10:30:44 1411
 Inlet :
 Masses: 45 > 250
 #peaks: 229

圖表 肆拾陸、1q 化合物質譜圖



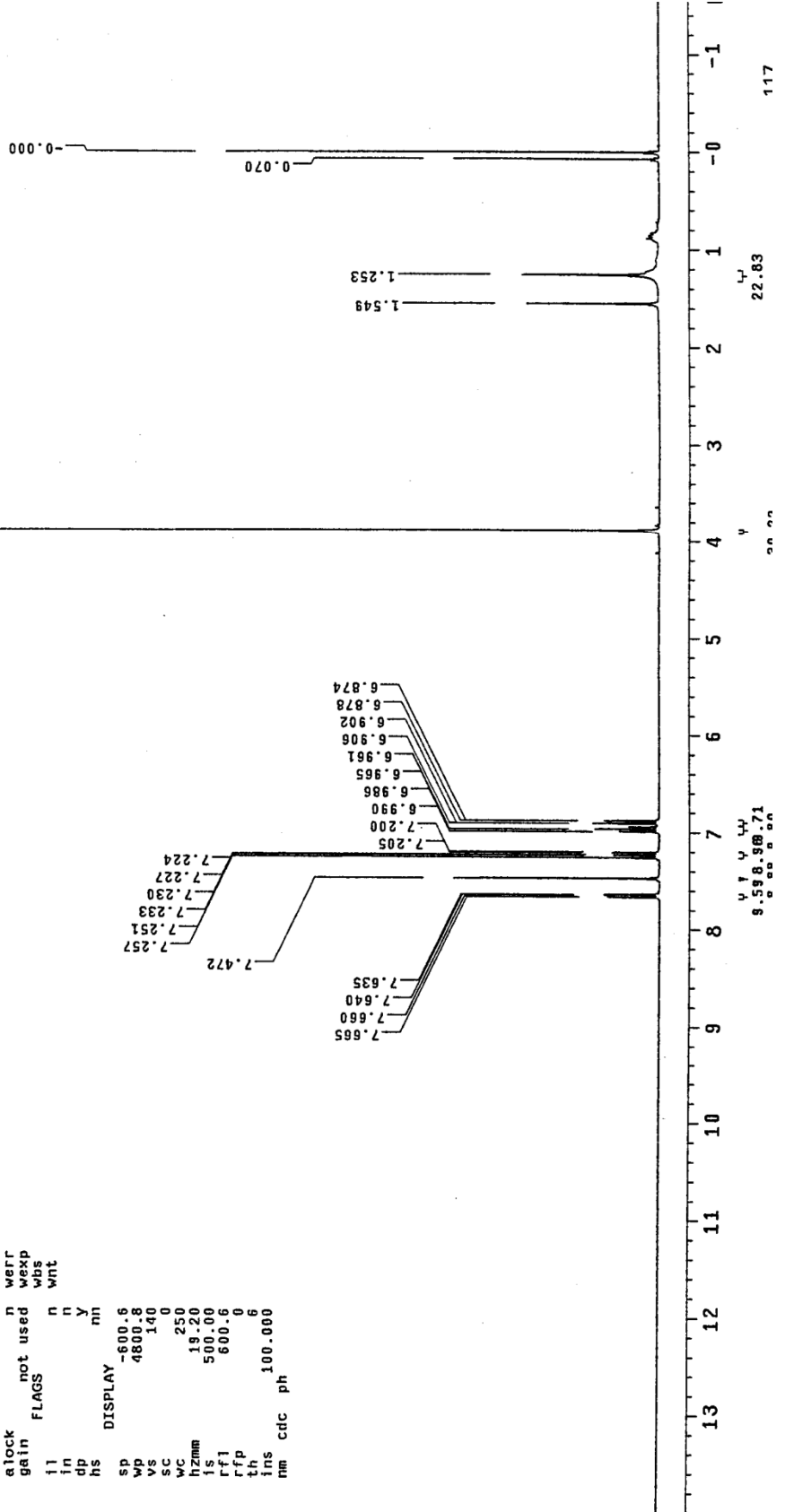
圖表 肆拾陸、1q 化合物質譜圖



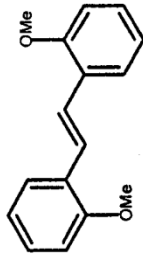
圖表 肆拾柒、2a 化合物的氫核磁共振光譜圖

```

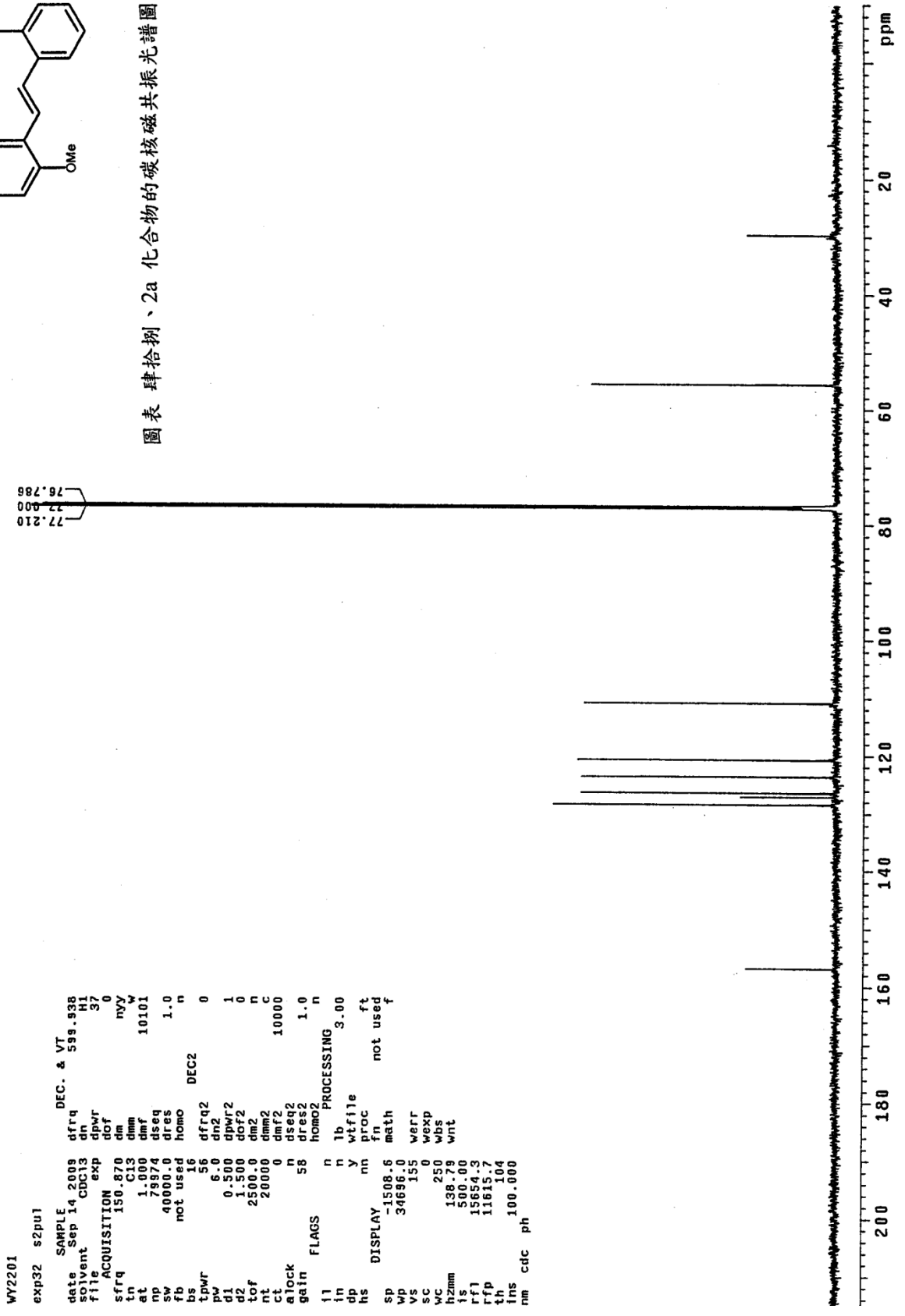
OP-11-1
exp2 stdih
SAMPLE date Nov 13 2008
solvent CDCl3
F1 file ACQUISITION exp 31
sfrq 300.066
at 3.413
ap 32768
aw 4850.8
fd 2600
bs 57
tpwr 6.2
pw 6.2
ti 723.5
nt 16
ct 16
atlock not used
gain not used
il n
in n
dp n
hs n
sp -600.8
wp 4800.8
sc 140
wc 250
fzmm 18.20
ls 500.00
rf1 600.6
rfp 0
th 6
ins cdc
nm 100.000
DEC. & VT dfrq 300.065
dn 31
dpwr 30
dof 0
dm nmr
dmm 200
dseq 1.0
dres n
homo PROCESSING 0.10
lb 0
wf file
proc ft
fn 65536
math f
verr n
wexp n
wds n
wnt n
  
```



圖表 肆拾柒、2a 化合物的氫核磁共振光譜圖



圖表 肆拾捌、2a 化合物的碳核磁共振光譜圖

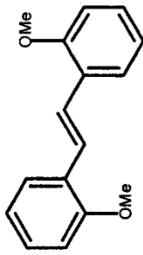


```

WY2201
exp32 s2pu1
date Sep 14 2009
solvent CDCl3
F1 F2
ACQUISITION exp
sfrq 150.870
at 1.000
nt 78874
sv 40000.0
fb not used
bs 16
tpwr 56
pw 6.0
d1 0.500
d2 1.500
tof 2500.0
nt 20000
ct 0
aLock n
gain 58
homo2 1.0
n lb
in y
dp wfile
hs mn
DISPLAY -1508.6 math
SP 34686.0 werr
VS 155 wexp
SC 250 wbs
WC 138.78 h2mm
IS 500.00 wnt
rf1 15654.3
rfp 11615.7
th 104
ins 100.000
nm cdc ph
DEC. & VT
dn dfrq
HI 57
nyy
10101
1.0
DEC2
dfrq2 0
dn2
dpr2 1
dfr2 0
dm2
dm2 10000
dres2
homo2 1.0
PROCESSING
3.00
ft
not used
f

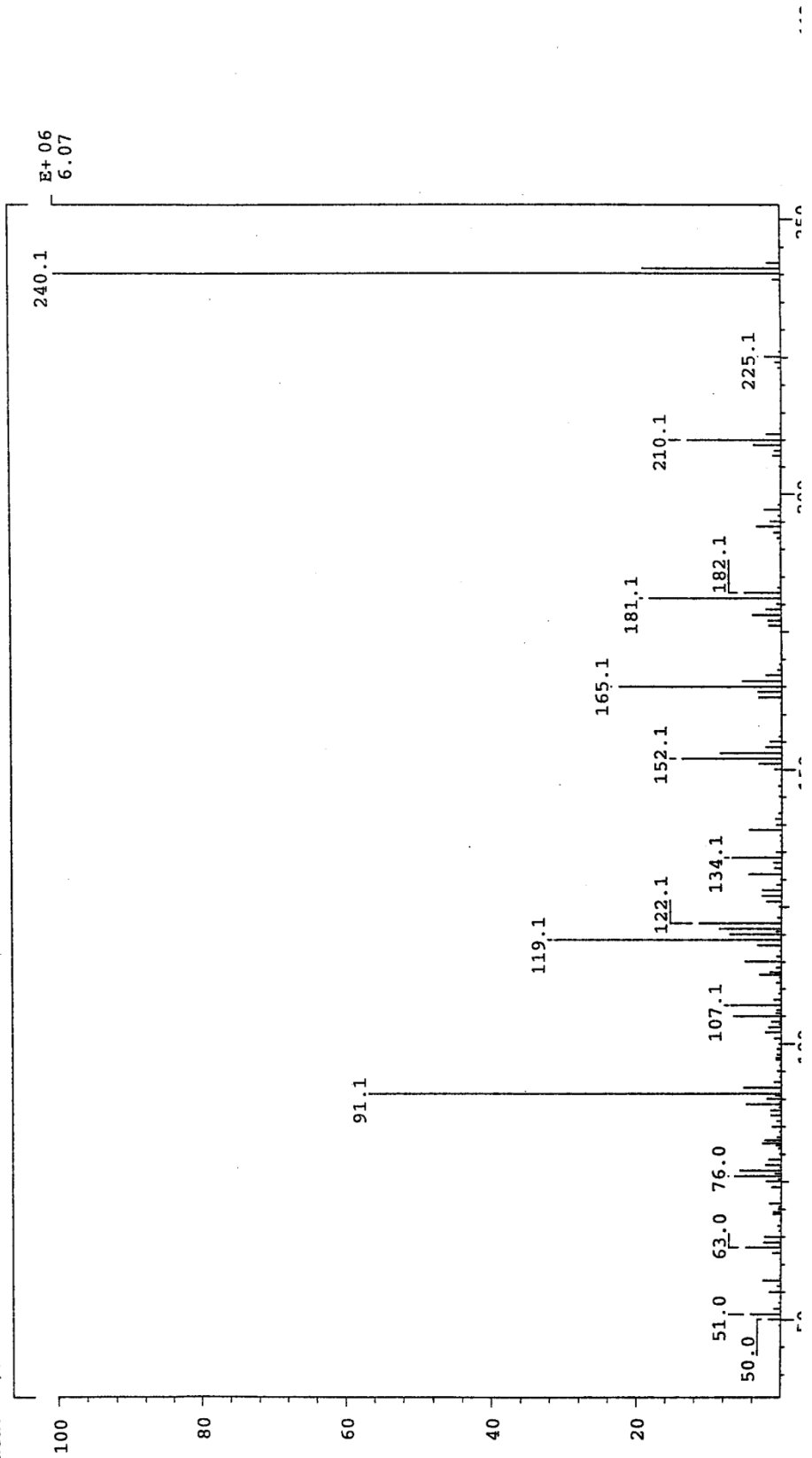
```

圖表 肆拾捌、2a 化合物的碳核磁共振光譜圖

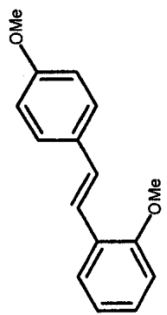


SPEC: lei8424
 Samp: WYS02021
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 23-Apr-09
 Base: 240.1
 Norm: 240.1
 Peak: 5.00 mmu
 Data: +/-17>50
 Inlet :
 Masses: 45 > 300
 #peaks: 2691
 REG : 01:19.3 #9
 Start : 09:36:55 253
 Inten : 6068052
 RIC : 32659346

圖表 肆拾玖、2a 化合物質譜圖



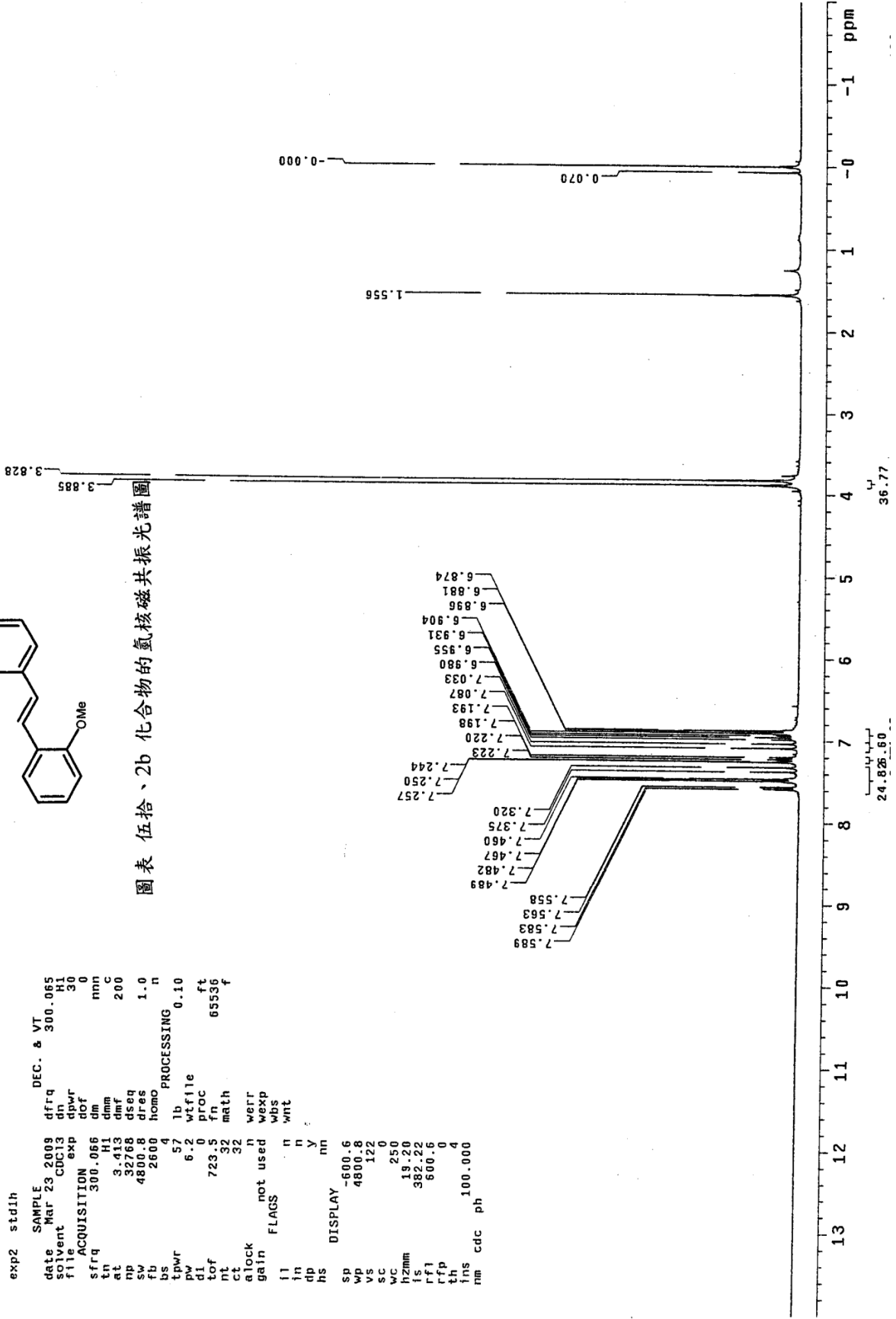
圖表 肆拾玖、2a 化合物質譜圖



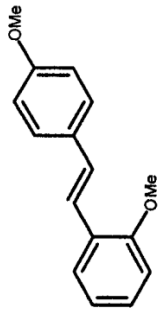
圖表 伍拾、2b 化合物的氫核磁共振光譜圖

```

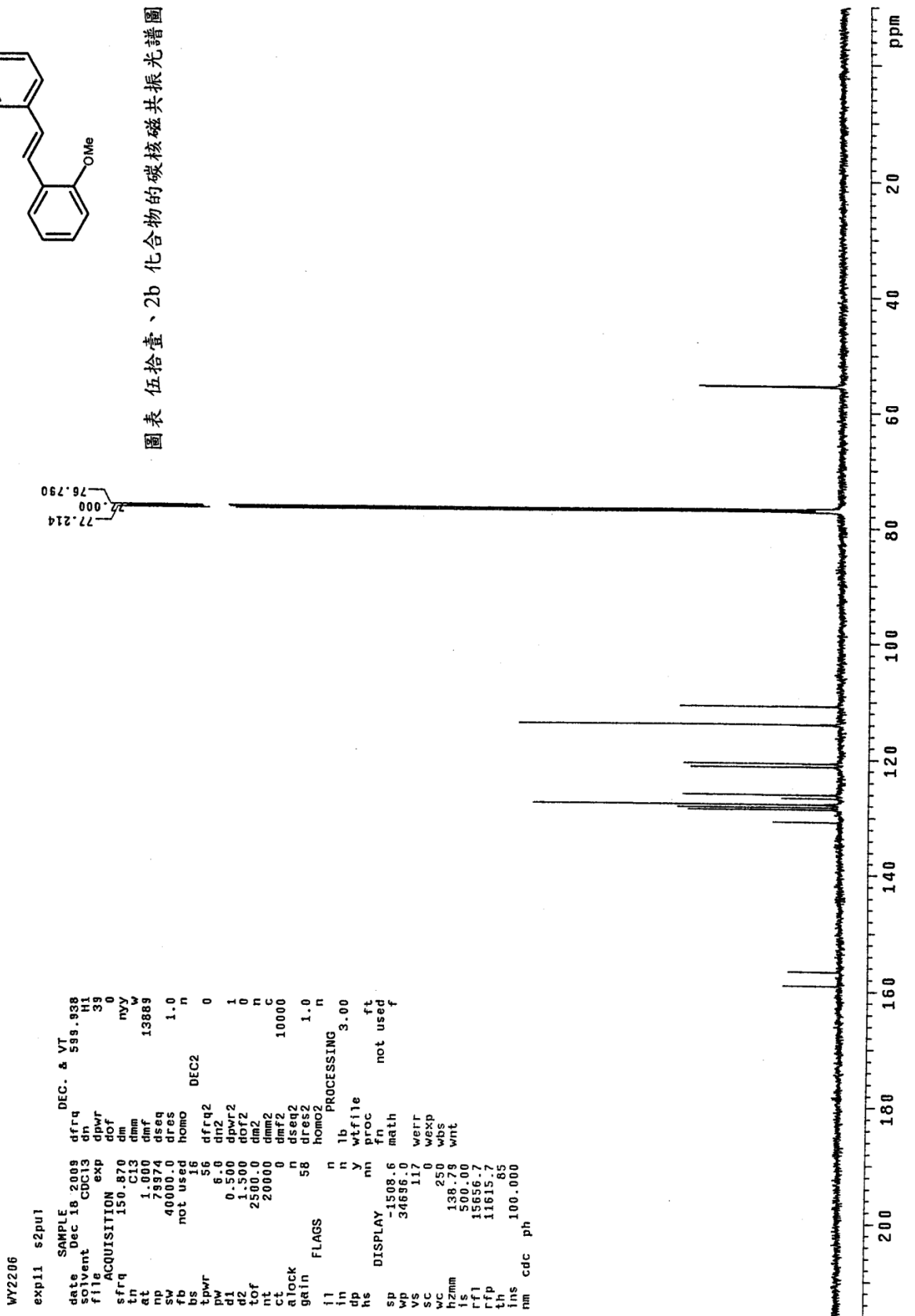
OP-16-21
exp2 std1h
SAMPLE Mar 23 2008 DEC. & VT
date Mar 23 2008 dfrq 300.055
solvent CDCl3 d1 h1
file CDCl3 exp 30
ACQUISITION exp 30
sfrq 300.056 dm mm
tn 3.413 dnm c
at 32768 dmf 200
np 4800.8 dseq 1.0
sw 2600 homo
fb 4
bs 57 lb
tpwr 0.10
pw 6.2 wf1le
d1 0 proc
tof 723.5 fn
nt 32 math
ct 32
alock n
gain not used
flags n
ll n
in n
dp n
hs nn
DISPLAY
sp -600.6
wp 4800.8
vs 122
sc 0
wc 250
hzm 19.20
fs 382.22
rf1 600.6
rff 0
th 4
ins cdc ph
nm 100.000
  
```



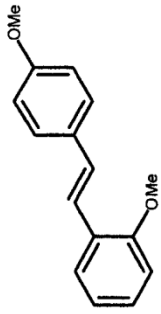
圖表 伍拾、2b 化合物的氫核磁共振光譜圖



圖表 伍拾壹、2b 化合物的碳核磁共振光譜圖

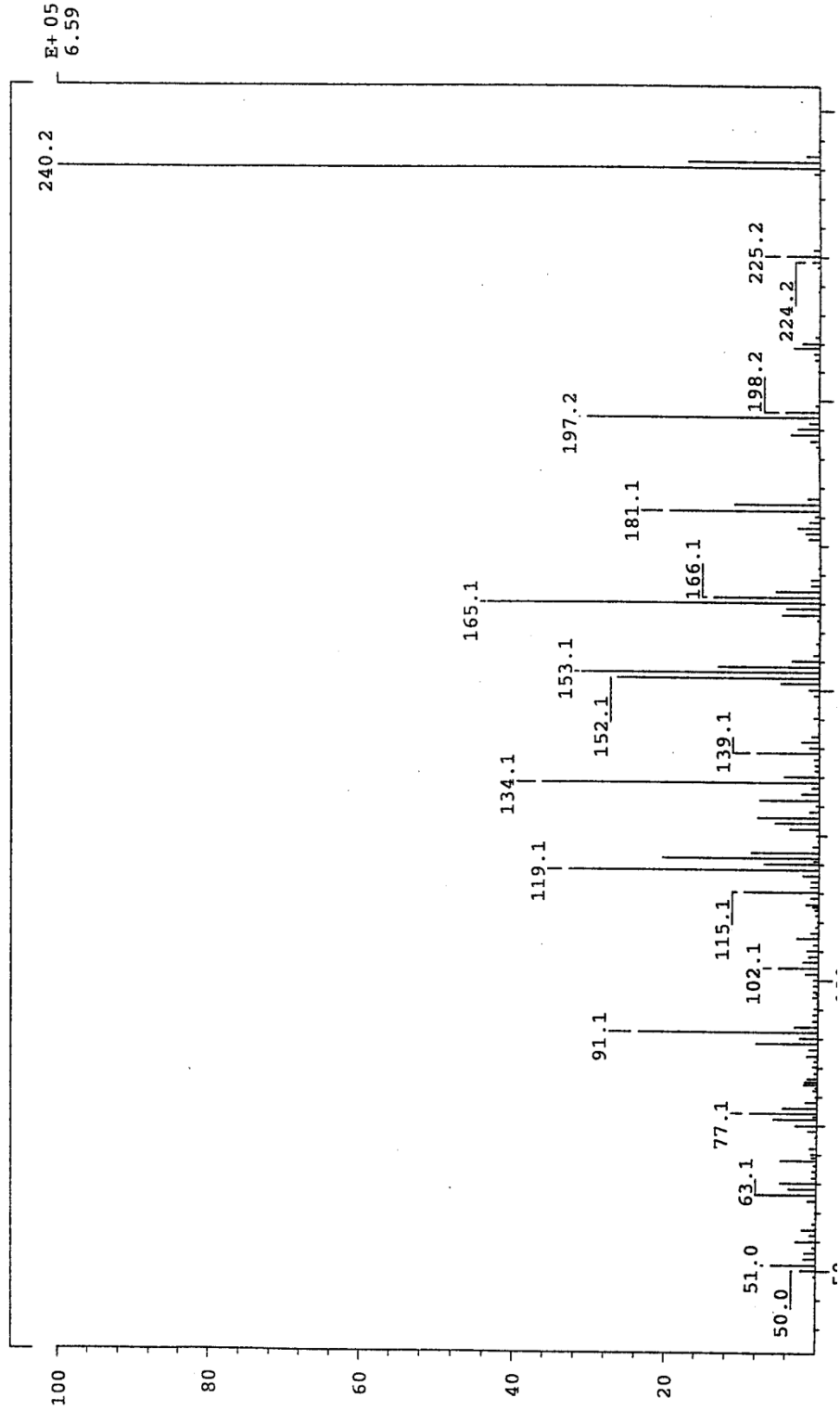


圖表 伍拾壹、2b 化合物的碳核磁共振光譜圖

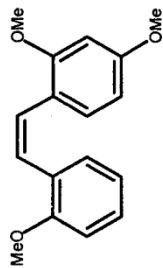


圖表 伍拾貳、2b 化合物質譜圖

SPC: lei8776
 Samp: WY2206
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 08-Jul-09 REG : 00:16.1 #9
 Base: 240.2 Inten : 659393 Start : 16:29:26 397
 Norm: 240.2 RIC : 4569772 Inlet :
 Peak: 1000.00 mmu Masses: 45 > 300
 Data: +/7>57 #peaks: 186



圖表 伍拾貳、2b 化合物質譜圖

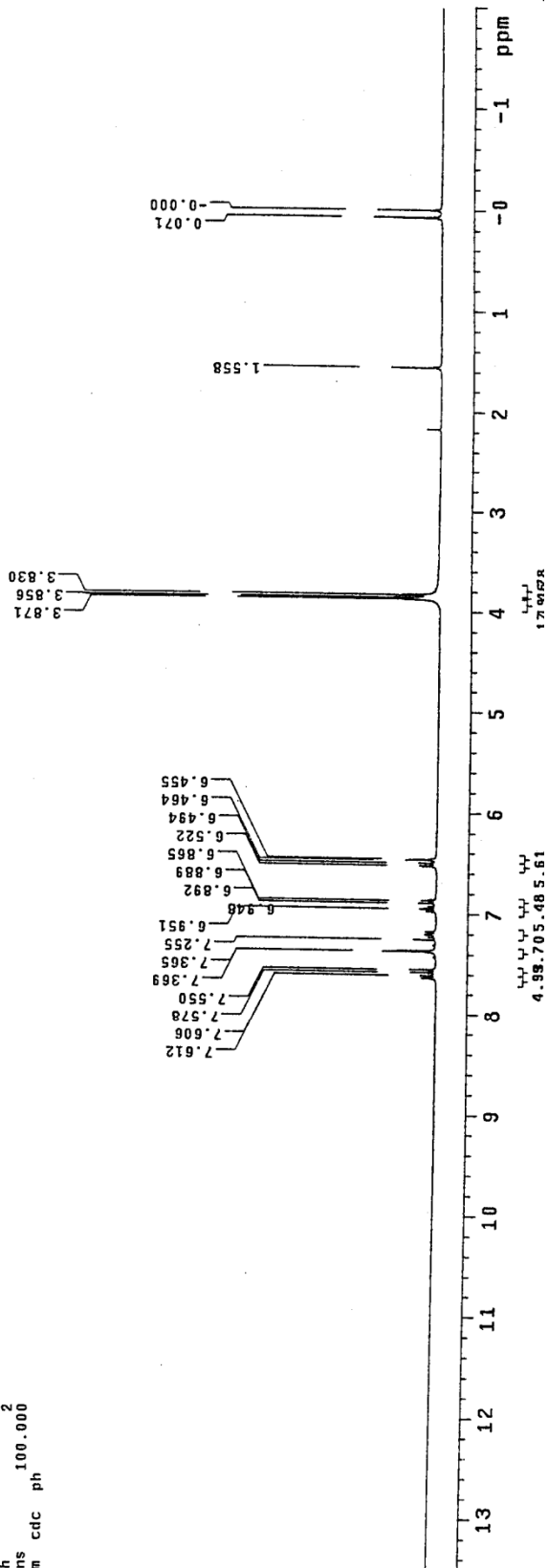


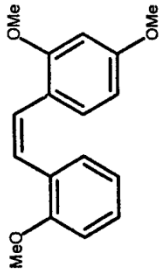
圖表 伍拾參、2c 化合物的氫核磁共振光譜圖

```

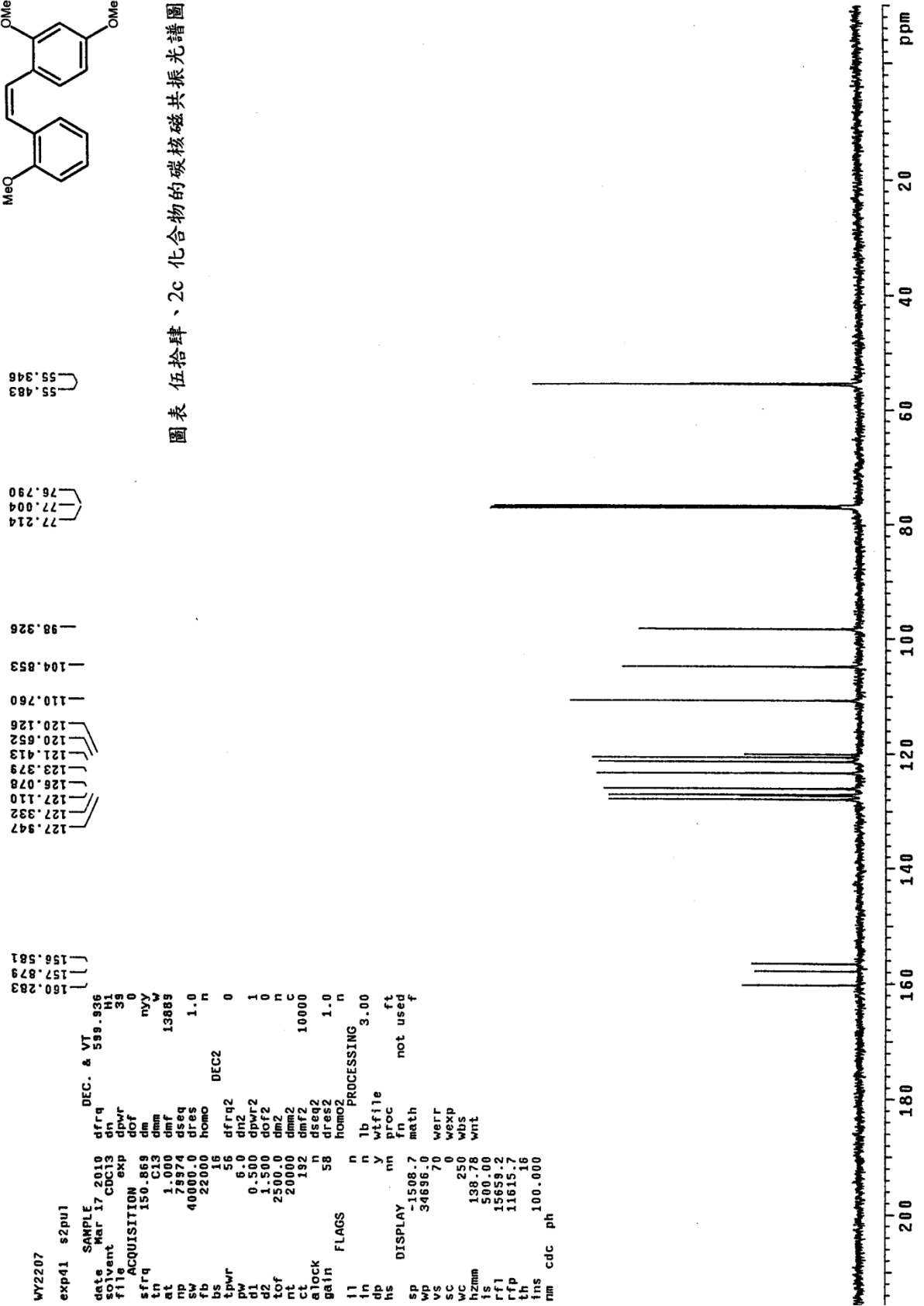
Op-17-31
expl stdih
date SAMPLE DEC. & VT
solvent Mar 4 2010 dfrq 300.065
file cbct13 dn 50 H1
ACQUISITION exp dpwr 0
sfrq 300.066 dm mnh
tn 3.413 dim c
ap 32768 dsq 200
sw 4800.8 dres 1.0
fb 2600 homo PROCESSING n
bs 4 lb 57
tpwr 6.2 wfile 0.10
di 0 proc ft
tof 723.5 fn 65536 f
nt 16 math
ct 16
alock n werr
gain not used wexp
flags n wnt
f1 n
f2 n
f3 y
f4 n
f5 n
f6 n
f7 n
f8 n
f9 n
f10 n
f11 n
f12 n
f13 n
f14 n
f15 n
f16 n
f17 n
f18 n
f19 n
f20 n
f21 n
f22 n
f23 n
f24 n
f25 n
f26 n
f27 n
f28 n
f29 n
f30 n
f31 n
f32 n
f33 n
f34 n
f35 n
f36 n
f37 n
f38 n
f39 n
f40 n
f41 n
f42 n
f43 n
f44 n
f45 n
f46 n
f47 n
f48 n
f49 n
f50 n
f51 n
f52 n
f53 n
f54 n
f55 n
f56 n
f57 n
f58 n
f59 n
f60 n
f61 n
f62 n
f63 n
f64 n
f65 n
f66 n
f67 n
f68 n
f69 n
f70 n
f71 n
f72 n
f73 n
f74 n
f75 n
f76 n
f77 n
f78 n
f79 n
f80 n
f81 n
f82 n
f83 n
f84 n
f85 n
f86 n
f87 n
f88 n
f89 n
f90 n
f91 n
f92 n
f93 n
f94 n
f95 n
f96 n
f97 n
f98 n
f99 n
f100 n
ns 100.000
m cdc ph
  
```

圖表 伍拾參、2c 化合物的氫核磁共振光譜圖

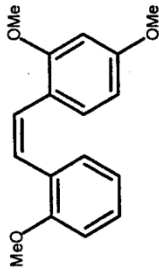




圖表 伍拾肆、2c 化合物的碳核磁共振光譜圖

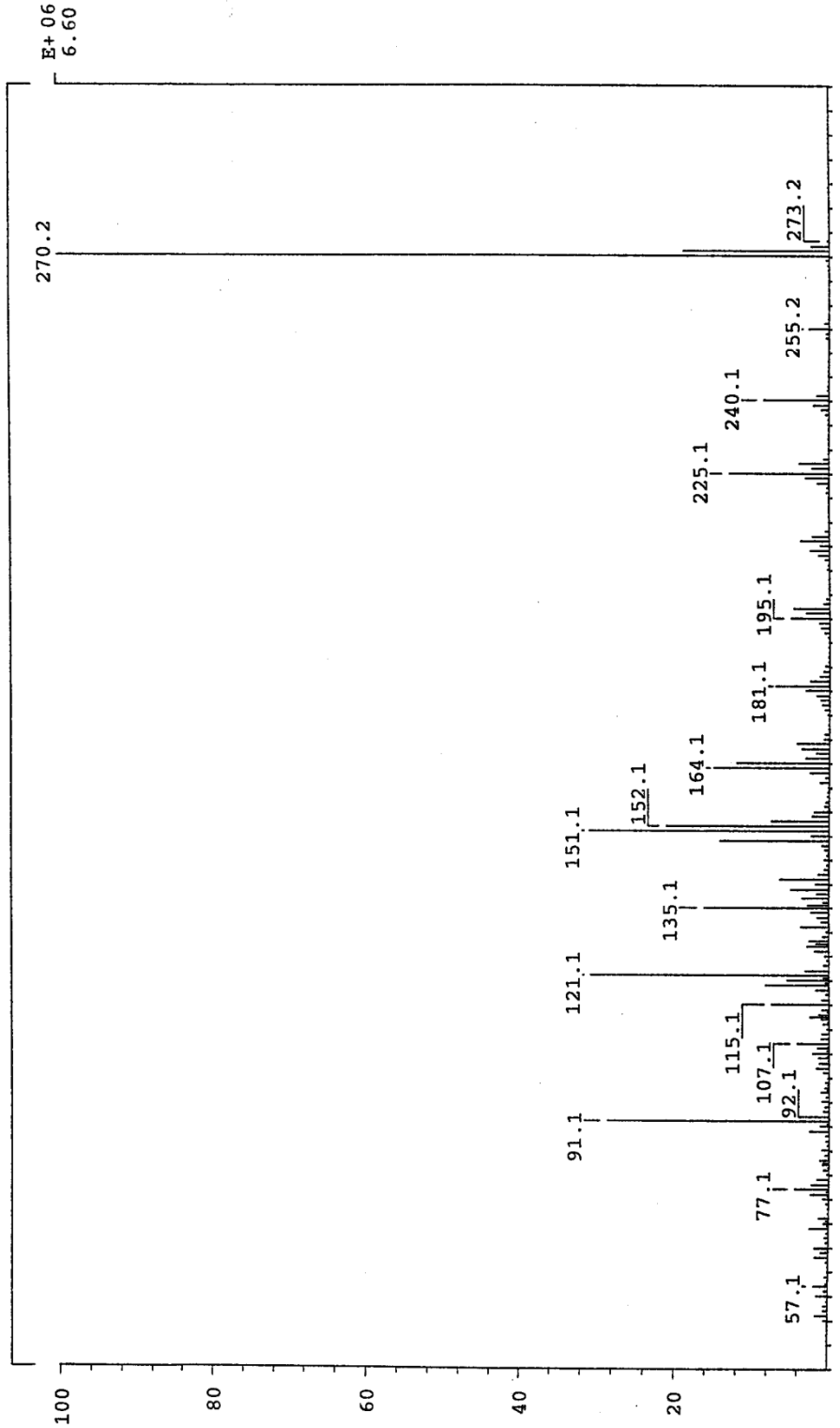


圖表 伍拾肆、2c 化合物的碳核磁共振光譜圖

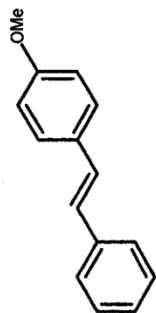


SPEC: lei9161
 SAMP: wy2207
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 16-Sep-09 REG : 01:00.7 #9
 Start : 14:26:07 846
 Inlet :
 Masses: 45 > 300
 #peaks: 301
 Oper: 270.2 Inten : 6595606
 Norm: 270.2 RIC : 37812473
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: +/34>114

圖表 伍拾伍、2c 化合物質譜圖



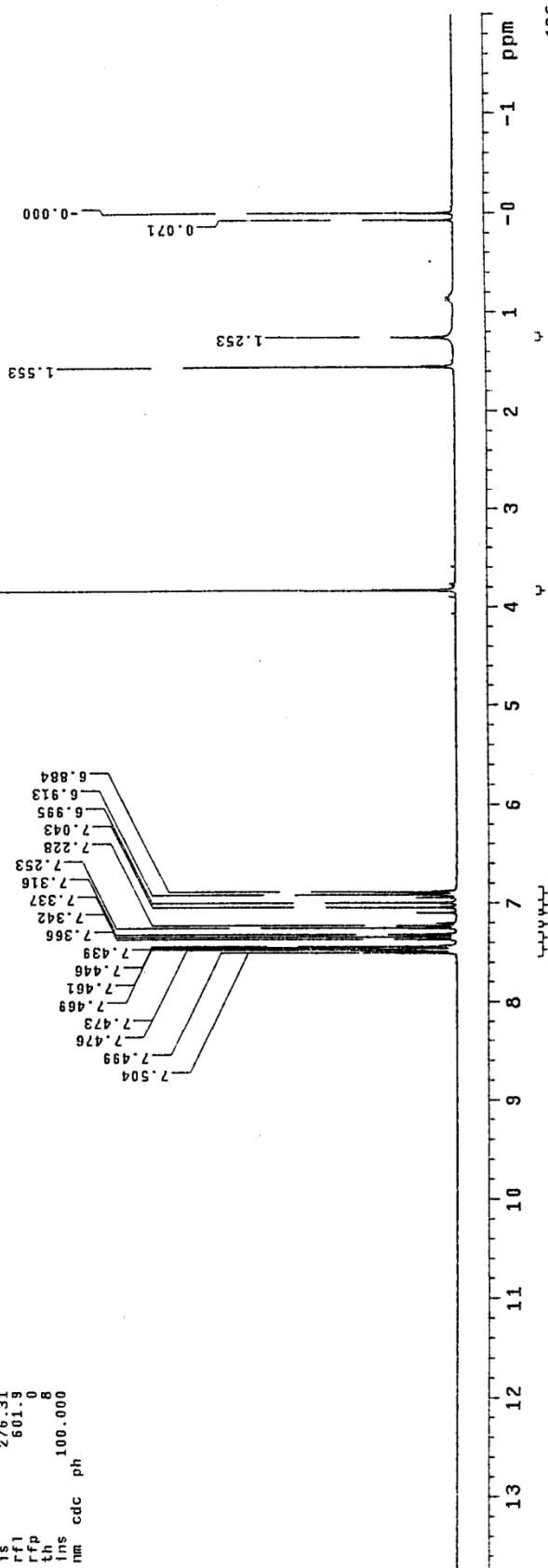
圖表 伍拾伍、2c 化合物質譜圖



圖表 伍拾陸、2f 化合物的氫核磁共振光譜圖

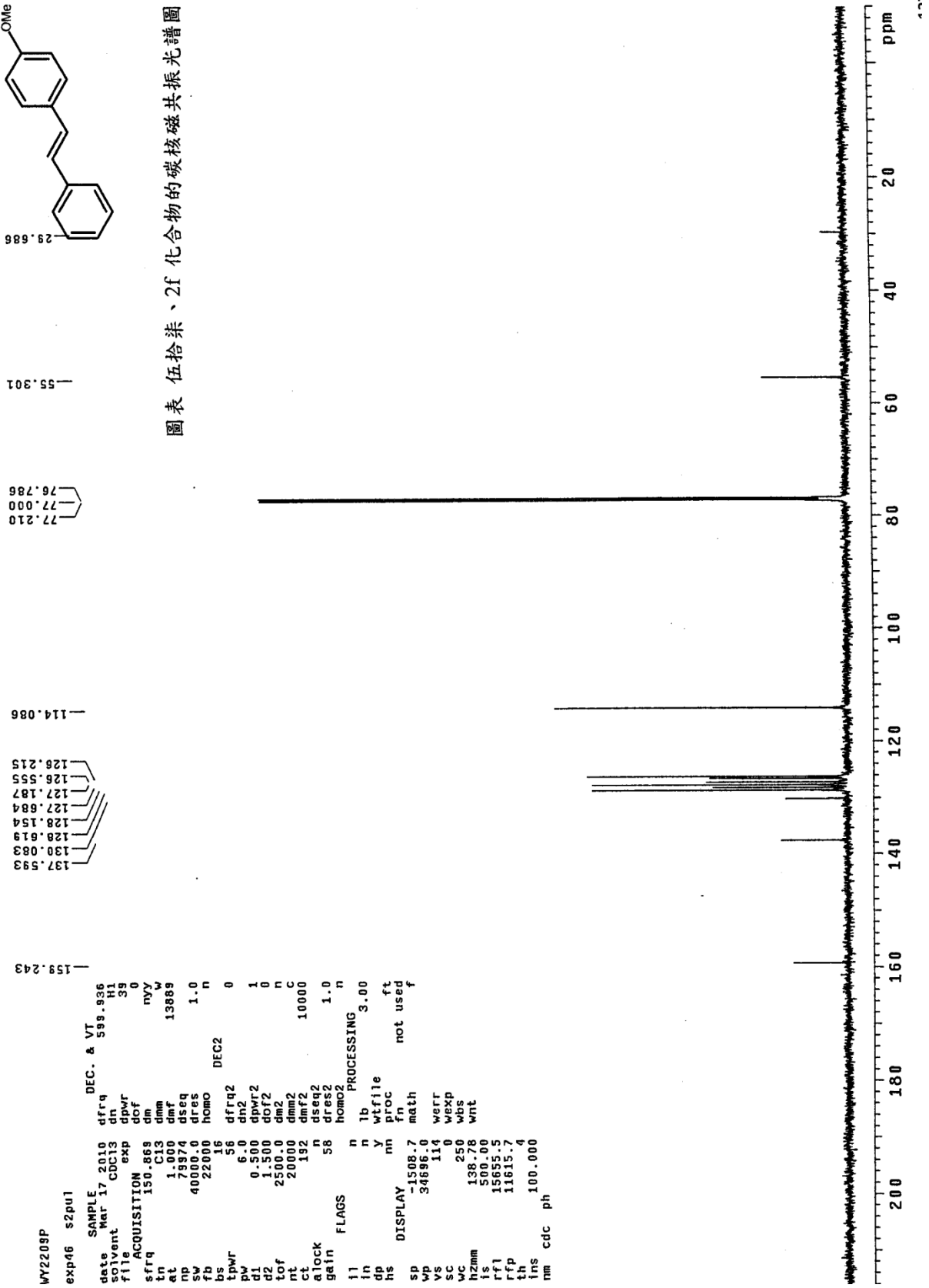
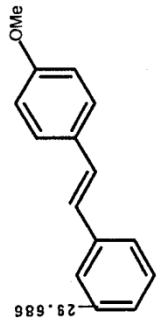
```

OP-33-2
exp7 stdih
SAMPLE DEC. & VT
date Oct 30 2009 dfrq 300.065
solvent CDCl3 dn H1
file CDC13 exp 30
ACQUISITION dpr 0
sfrq 300.066 dm mnc
tn H1 dmm C
at 3.413 dmf 200
np 32768 dseq
sw 4800.8 dres 1.0
fb homo n
bs 4 PROCESSING
tpwr 57 lb 0.10
pw 6.2 wfile
dl 0 proc ft
tof 723.5 fn 65536
nt 16 math
ct 16 werr
alock n wexp
gain not used wbs
FLAGS wnt
ll n
ln n
dp n
hs y
ns nn
DISPLAY
sp -601.9
wp 4800.8
vs 129
sc 0
wc 250
hzmm 18.20
ls 276.31
rf1 601.3
rfp 0
th 0
ins 100.000
nm cdc ph
  
```



圖表 伍拾陸、2f 化合物的氫核磁共振光譜圖

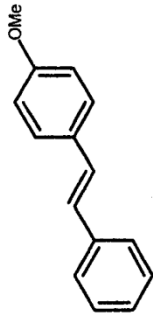
圖表 伍拾柒、2f 化合物的碳核磁共振光譜圖



```

WY2209P
exp46  szpu1
date  SAMPLE  DEC. & VT
solvent Mar 17 2010  cdc13  dn  H1
file  CDC13  exp  dpwr  39
ACQUISITION  dof  0
sfrq  150.869  dm  mvy  W
tn  1.000  C13  dmm  13889
at  79974  dseq  1.0
sw  40000.0  dres  1.0
fb  22000  homo  DEC2
bs  16
tpwr  56  dfrq2  0
pv  6.0  dn2  0
d1  0.500  dpwr2  1
tof  1.500  dof2  0
nt  2500.0  dm2  n
ct  20000  dmm2  C
alock  192  dmf2  10000
gain  n  dseq2
flags  n  dres2  1.0
      homo2  n
      lb  PROCESSING
      in  n  3.00
      dp  y  wtfile
      hs  nn  proc  ft
      sp  -1508.7  math  not used
      vs  34696.0  werrf
      wc  114  wexp
      hzmm  136.76  wbs
      ls  500.00  wnt
      rfl  19695.5
      rfp  11615.7
      th  100.000
      nm  cdc  ph
    
```

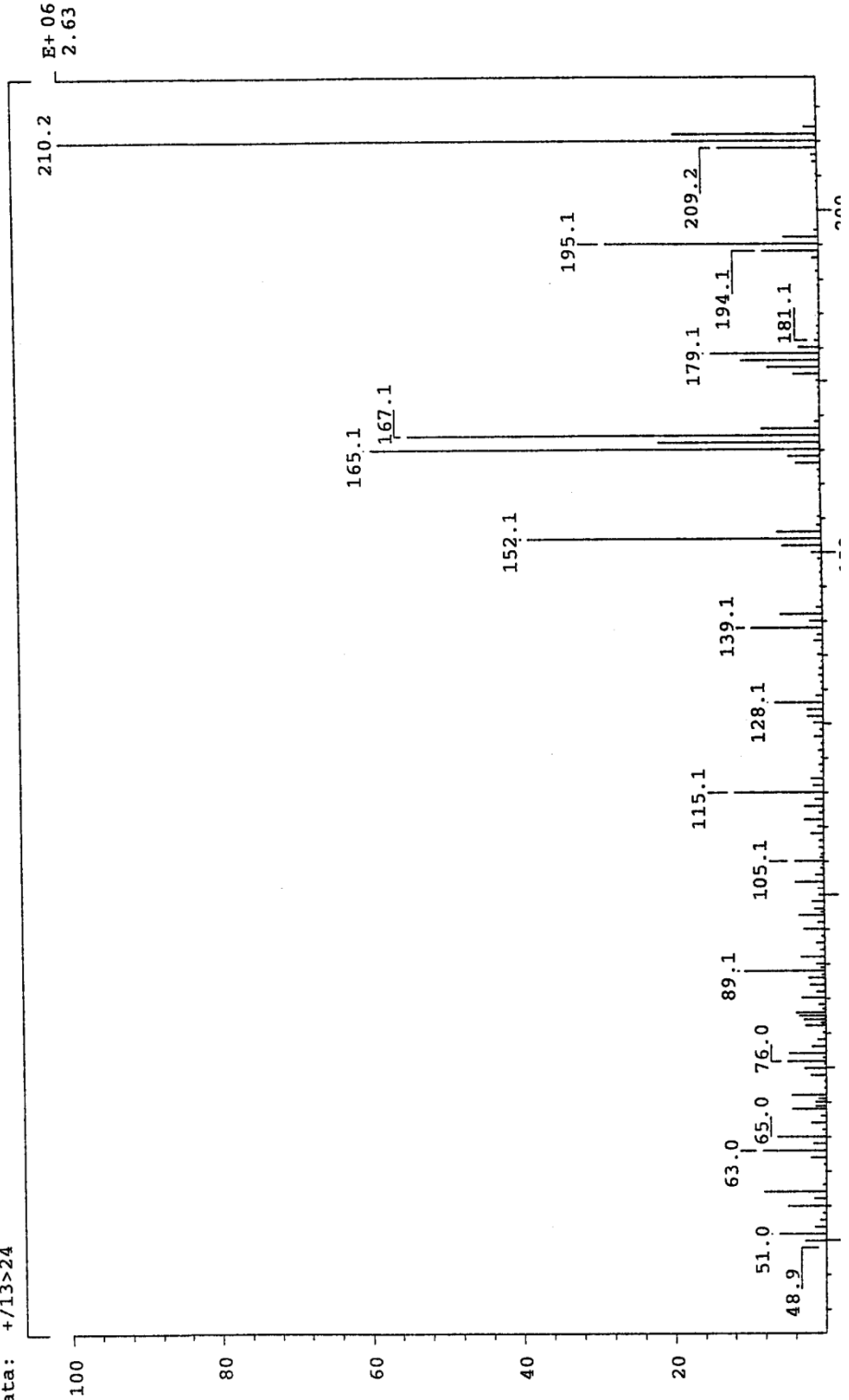
137.593
130.083
128.619
128.154
127.684
127.187
126.555
126.215
114.086
76.786
55.301
29.688



圖表 伍拾捌、2f 化合物質譜圖

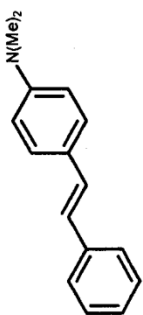
SPC: lei9600
 Samp: wy2209
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 210.2
 Base: 210.2
 Norm: 1000.00 mmu
 Peak: +/13>24
 Data:

16-Dec-09 REG : 00:46.3 #9
 Start : 16:39:07 159
 Inlet :
 Masses: 45 > 300
 #peaks: 280



圖表 伍拾捌、2f 化合物質譜圖

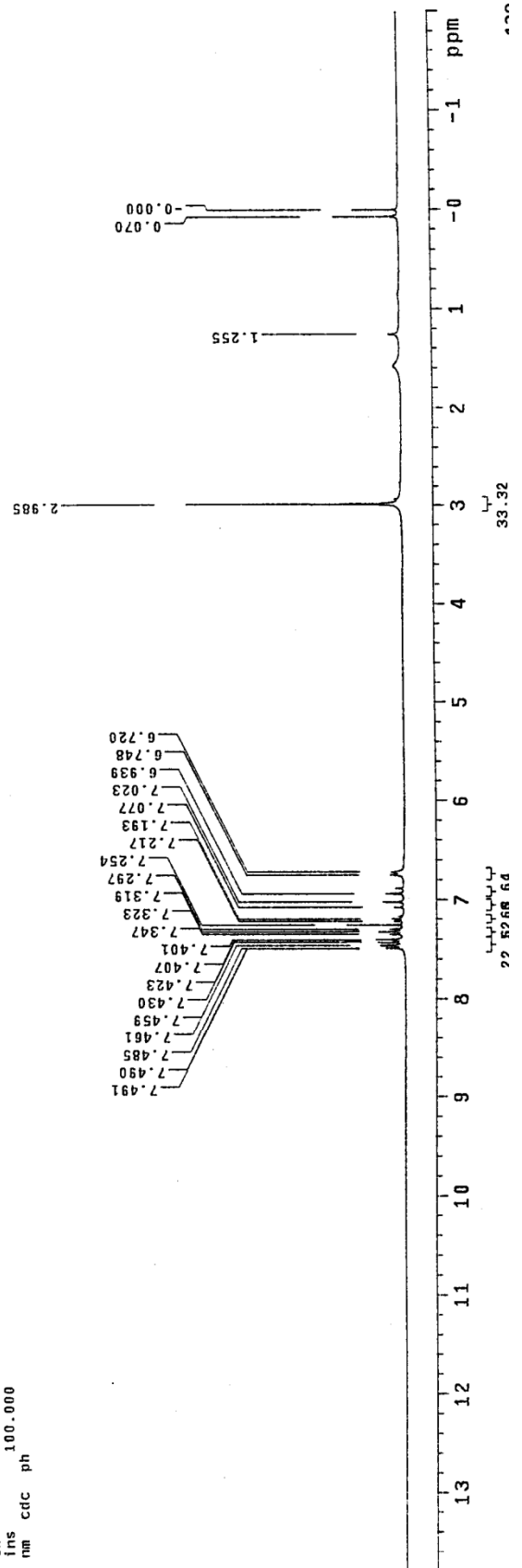
(N) (z=10)



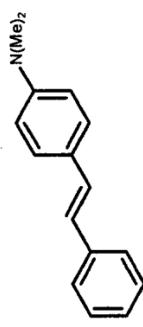
圖表 伍拾玖、2g 化合物的氫核磁共振光譜圖

```

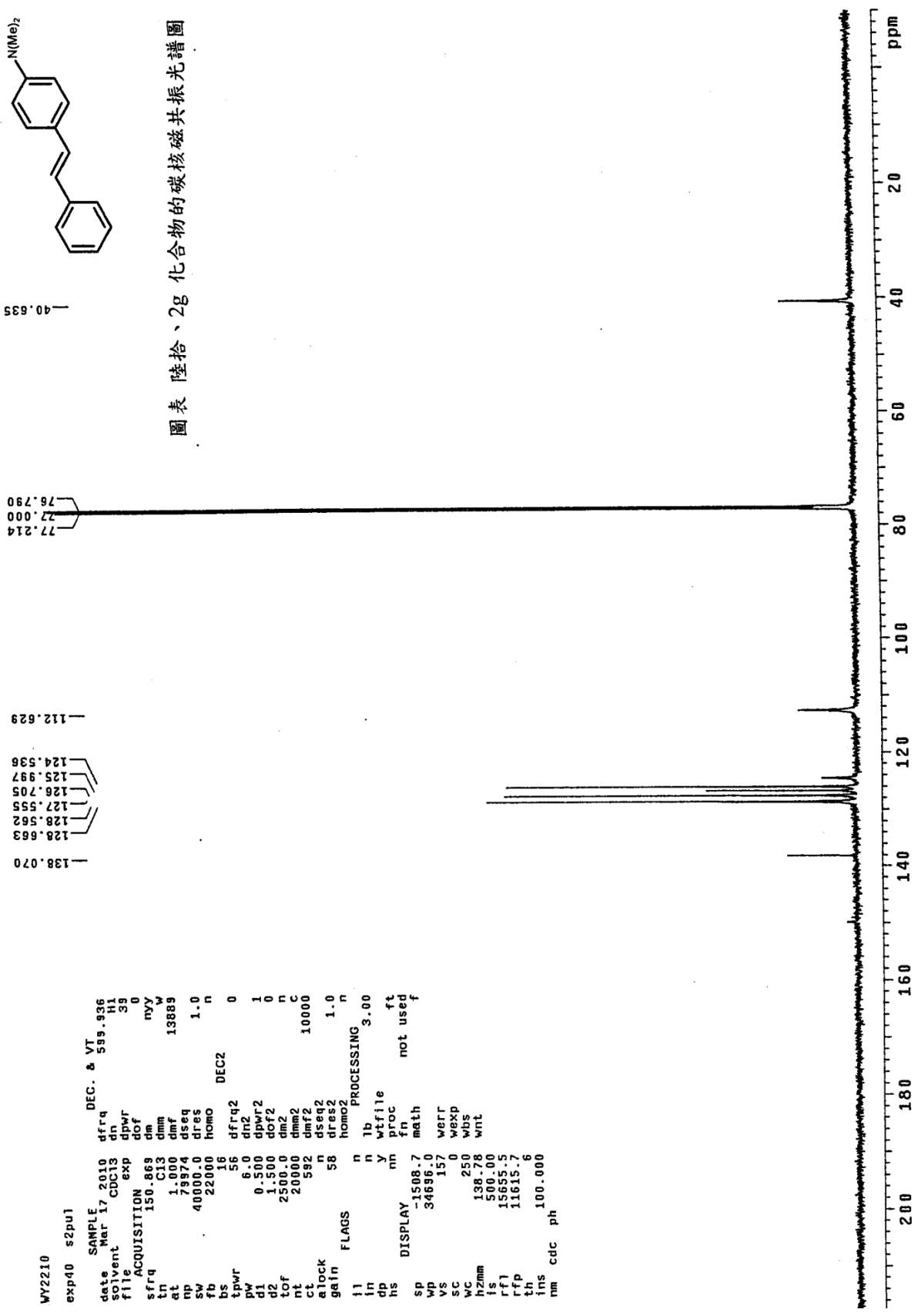
op-34-22
expl stdih
date SAMPLE DEC. & VT
  Nov 12 2008 300.065
file sent cdc13 H1
  file exp 30
  ACQUISITION dpwr 0
  sfrq 300.066 dm nnn
  tn 3.413 dmf 200 C
  np 32768 dseq dres 1.0
  sw 4800.8 homo n
  fb 2600
  bs 4
  PROCESSING
  tpwr 57 lb 0.10
  pw 6.2 wfile
  dl 0 proc ft
  tof 723.5 fn 65536 f
  ct 64 math
  gain not used n werr
  flags n wexp
  in in n wbs
  db in y wnt
  hs nn
  DISPLAY
  sp -601.3
  wp 4800.8
  vs 34
  sc 0
  wc 250
  hzmm 19.20
  ls 192.81
  rfl 601.3
  rfp 0
  th 2
  ins cdc 100.000
  nm ph
  
```



圖表 伍拾玖、2g 化合物的氫核磁共振光譜圖



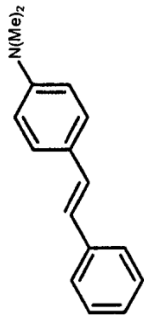
圖表 陸拾、2g 化合物的碳核磁共振光譜圖



```

WY2210
exp40 s2pu1
SAMPLE DEC. & VT
date Mar 17 2010 599.936
solvent CDCl3
file exp 39
ACQUISITION
sfrq 150.869
tm C13
at 1.000
np 78974
sv 40000.0
fb 22000
bs 16
tpwr 56
pw 6.0
d1 0.500
d2 1.500
tof 2500.0
nt 20000
ct 592
alock n
gain 58
PROCCESSING 3.00
f1 n
in y
hs mm
DISPLAY -1508.7
wp 34696.0
vs 157
sc 0
wc 250
h2mm 138.78
is 500.00
rfl 15655.5
rfp 11615.7
th 6
ims 100.000
nm cdc ph
  
```

圖表 陸拾、2g 化合物的碳核磁共振光譜圖

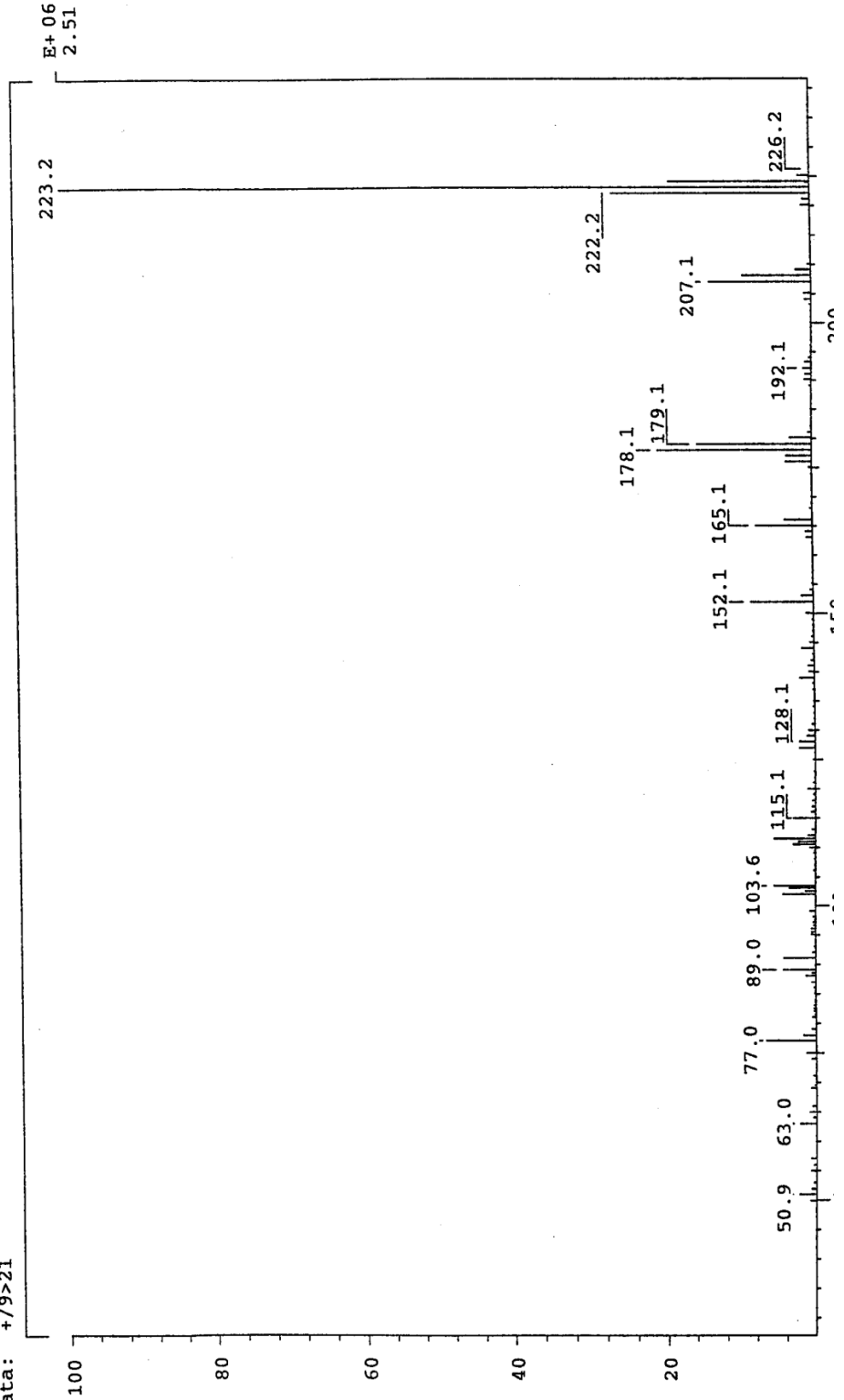


SPEC: lei9602
 Samp: wy2210
 Mode: EI +VE +LMR
 Oper: 16-Dec-09
 Base: 223.2
 Norm: 1000.00
 Peak: +/9>21
 Data:

BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Inten : 2507745
 RIC : 9327687

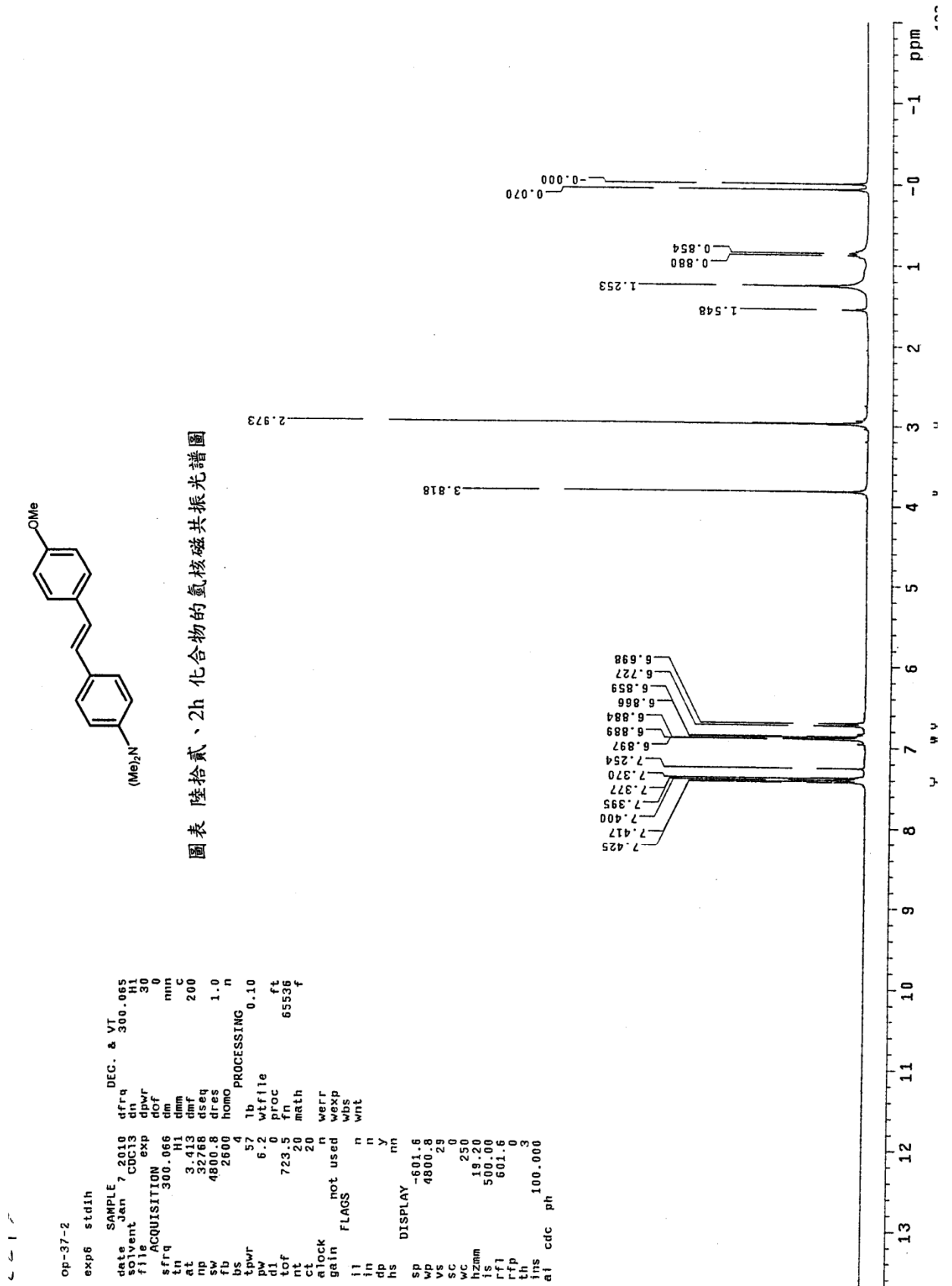
REG : 00:52.6 #9
 Start : 17:12:10 263
 Inlet :
 Masses: 45 > 750
 #peaks: 317

圖表 陸拾壹、2g 化合物質譜圖



圖表 陸拾壹、2g 化合物質譜圖

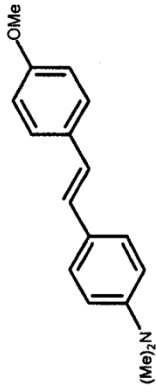
圖表 陸拾貳、2h 化合物的氫核磁共振光譜圖



```

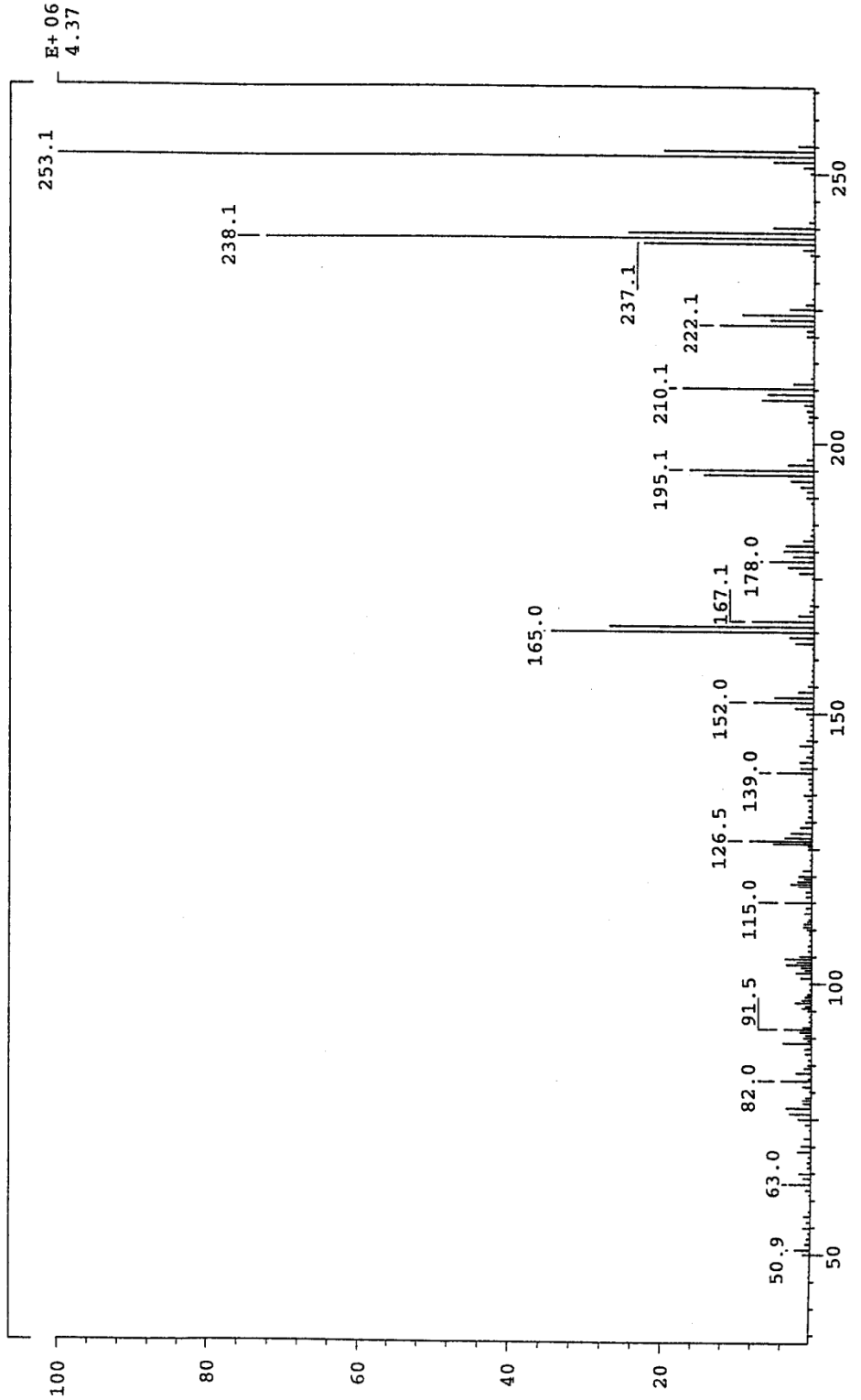
op-37-2
exp6 stdih
SAMPLE DEC. & VT
date Jan 7 2010 dfrq 300.065
solvent Jan CDC13 dn H1
file exp 30
ACQUISITION dpwr 0
sfrq 300.066 dm min
tn H1 C
at 3.413 dmf 200
np 32768 useq
sw 4800.8 dres 1.0
rb 2500 homo n
ds 4 PROCESSING n
tpwr 57 lb 0.10
pv 6.2 wfile
dl 729.5 fn 65536
nt 20 math
ct 20 werr
atlock not used n wexp
gain not used wds
FLAGS n wnt
ii n
ip n
hs n
ns y
SP DISPLAY
wp -601.6
ve 4800.8
vc 28
wc 0
hzmm 18.20
is 50.00
rf1 601.6
rfp 0
th 3
ins 100.000
ai cdc ph
    
```

圖表 陸拾貳、2h 化合物的氫核磁共振光譜圖



圖表 陸拾參、2h 化合物質譜圖

SPEC: lei0004
 Samp: WY2215
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 25-Mar-10 REG : 01:35.2 #9
 Base: 253.1 Start : 09:53:54 228
 Norm: 253.1 Inlet : 4365167
 Peak: 1000.00 mmu Masses: 45 > 400
 Data: +/-18>48 RIC : 28588655 #peaks: 306

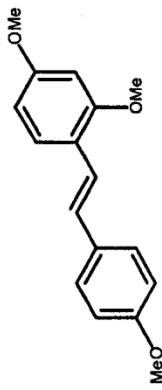


圖表 陸拾參、2h 化合物質譜圖

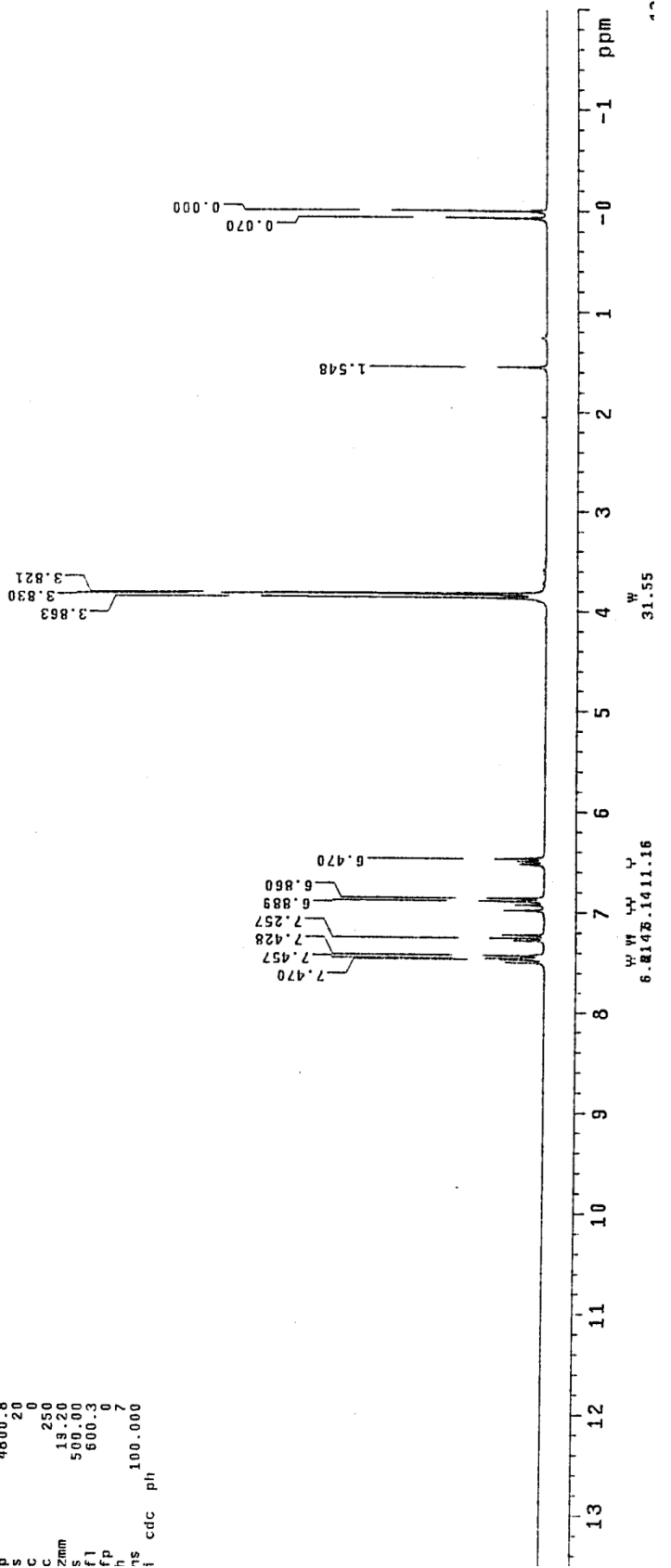
412214

```

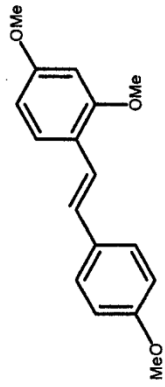
p-38-12
xp5 stdlh
SAMPLE DEC. & VT
ate Jan 14 2010 dfrq 300.065
olvent CDC13 dn H1
file exp 30
ACQUISITION epwr 0
dof 0
.frq 300.066 dm nnn
t H1 dnm C
ip 3.413 dmf 200
w 32768 dseq
b 4800.8 dres 1.0
s 2600 homo n
PROCESSING
pwr 4 lb 0.10
w 57 wf file
l 6.2 proc ft
of 723.5 fn 65536
t 40 math f
lock n werr n
ain not used
flags n n n
n n y
p n n
s n n
DISPLAY
p -600.3
p 4800.8
s 20
c 0
c 250
zmm 13.20
s 500.00
fl 600.3
fp 0
h 7
ts 100.000
i cdc ph
  
```



圖表 陸拾肆、2i 化合物的氫核磁共振光譜圖

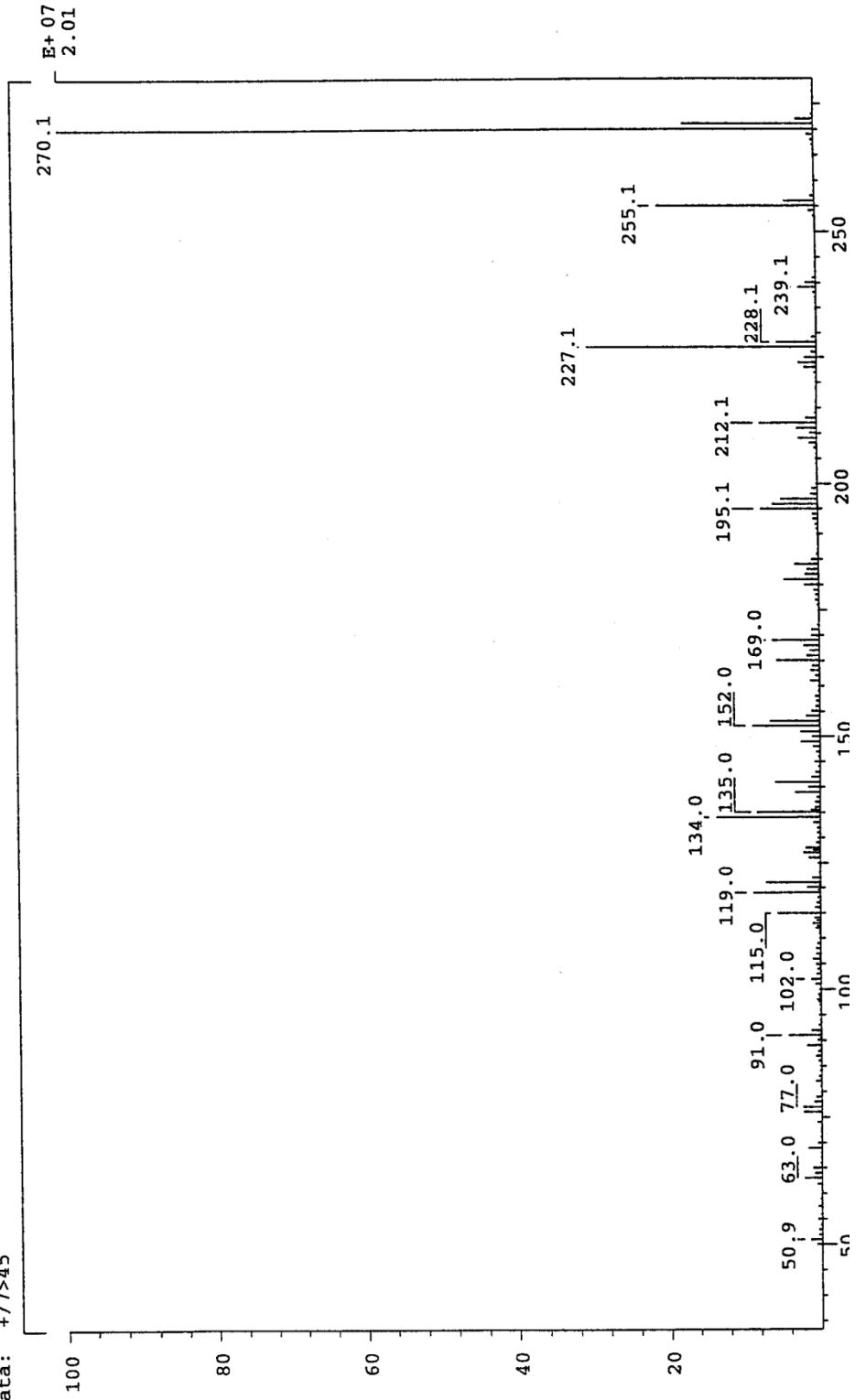


圖表 陸拾肆、2i 化合物的氫核磁共振光譜圖

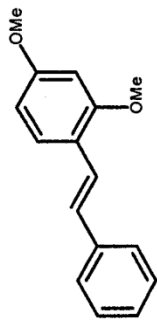


圖表 陸拾伍、2i 化合物質譜圖

#9
 366
 25-Mar-10 REG : 00:40.1
 Start : 09:19:08
 Inlet :
 Masses: 45 > 400
 #peaks: 330
 20097088 Inten :
 84559133 RIC :
 270.1
 270.1
 1000.00 mmu
 +/7>45
 25-Mar-10 REG : 00:40.1
 Start : 09:19:08
 Inlet :
 Masses: 45 > 400
 #peaks: 330
 20097088 Inten :
 84559133 RIC :
 270.1
 270.1
 1000.00 mmu
 +/7>45



圖表 陸拾伍、2i 化合物質譜圖

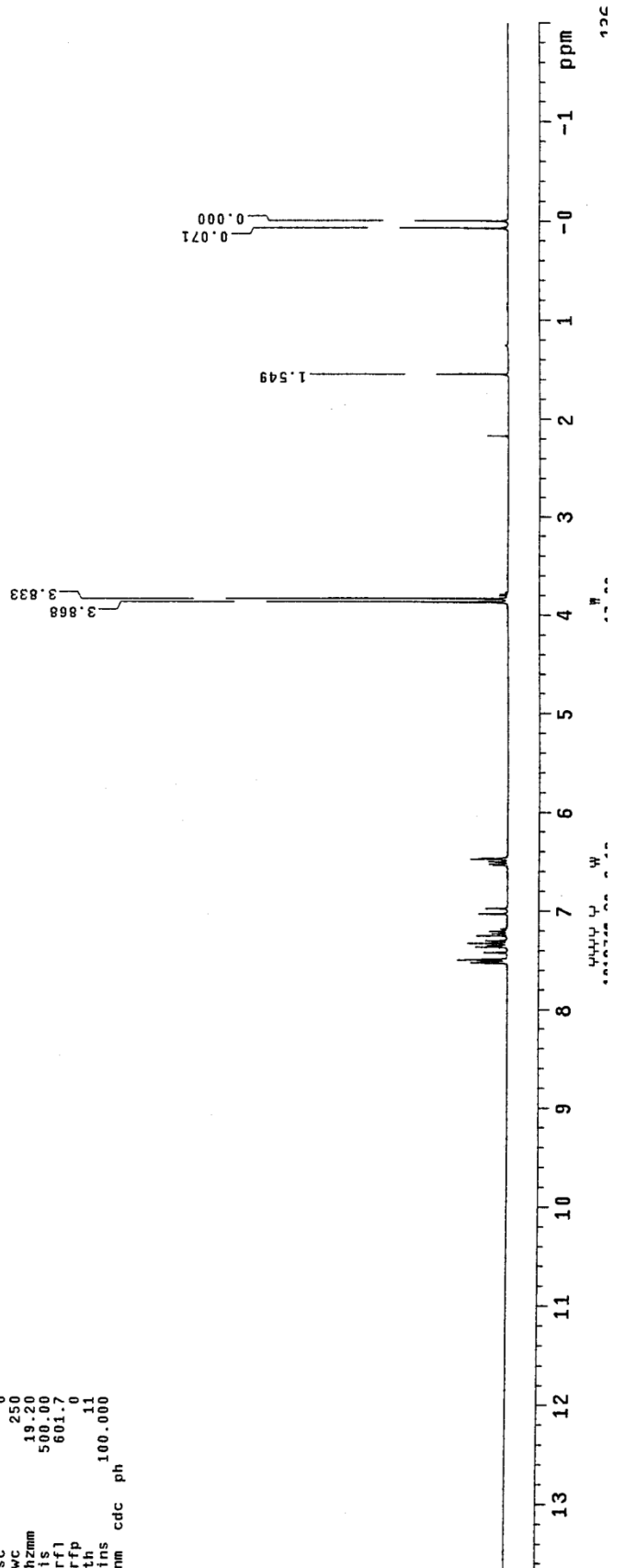


圖表 陸拾陸、2j 化合物的氫核磁共振光譜圖

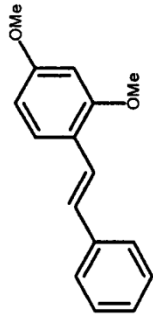
```

op-35-31
exp5 std1h
SAMPLE date Jul 20 2010
solvent CDC13
file exp
ACQUISITION
sfrq 300.066
tn H1
at 3.413
np 32768
sw 4800.8
fb 2600
bs 4
tpwf 57
pw 5.5
d1 1.000
tof 723.5
nt 16
ct 16
alock not used
gain n
flags n
hs n
DISPLAY
sp -601.7
wd 4800.8
vs 45
sc 0
wc 250
hzmm 19.20
is 500.00
rf1 601.7
rfp 0
th 11
ins 100.000
nm cdc ph
DEC. & VT
dfrq 300.065
dn H1
dpwr 30
dof 0
dm mni
dmm C
dmf 200
dseq 32768
dres 4800.8
dres 1.0
homo n
PROCESSING
wtfile
proc 65536
fn
math
werr
wexp
wbs
wnt

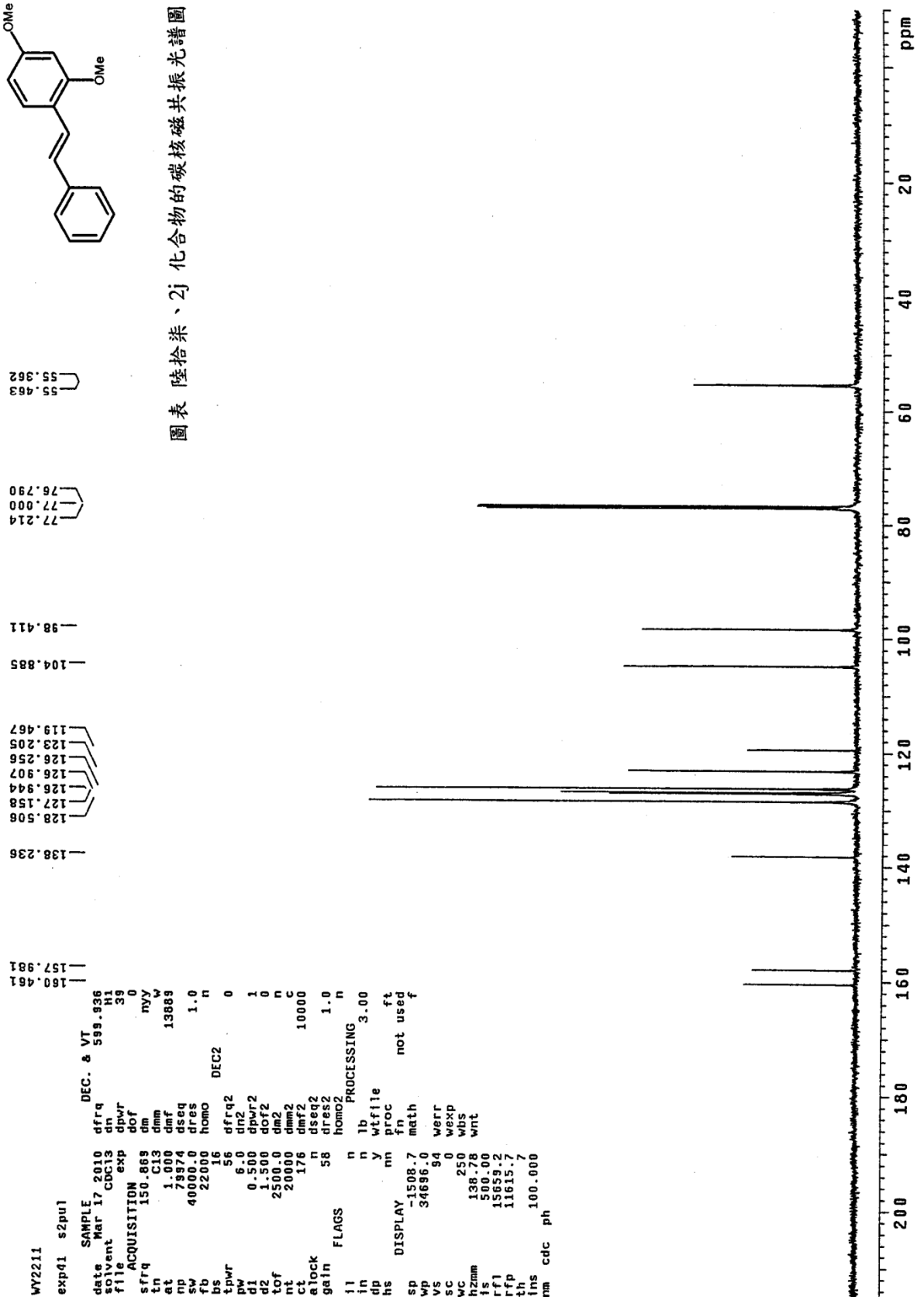
```



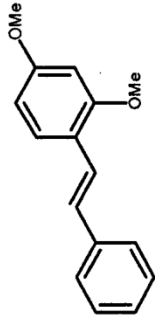
圖表 陸拾陸、2j 化合物的氫核磁共振光譜圖



圖表 陸拾柒、2j 化合物的碳核磁共振光譜圖

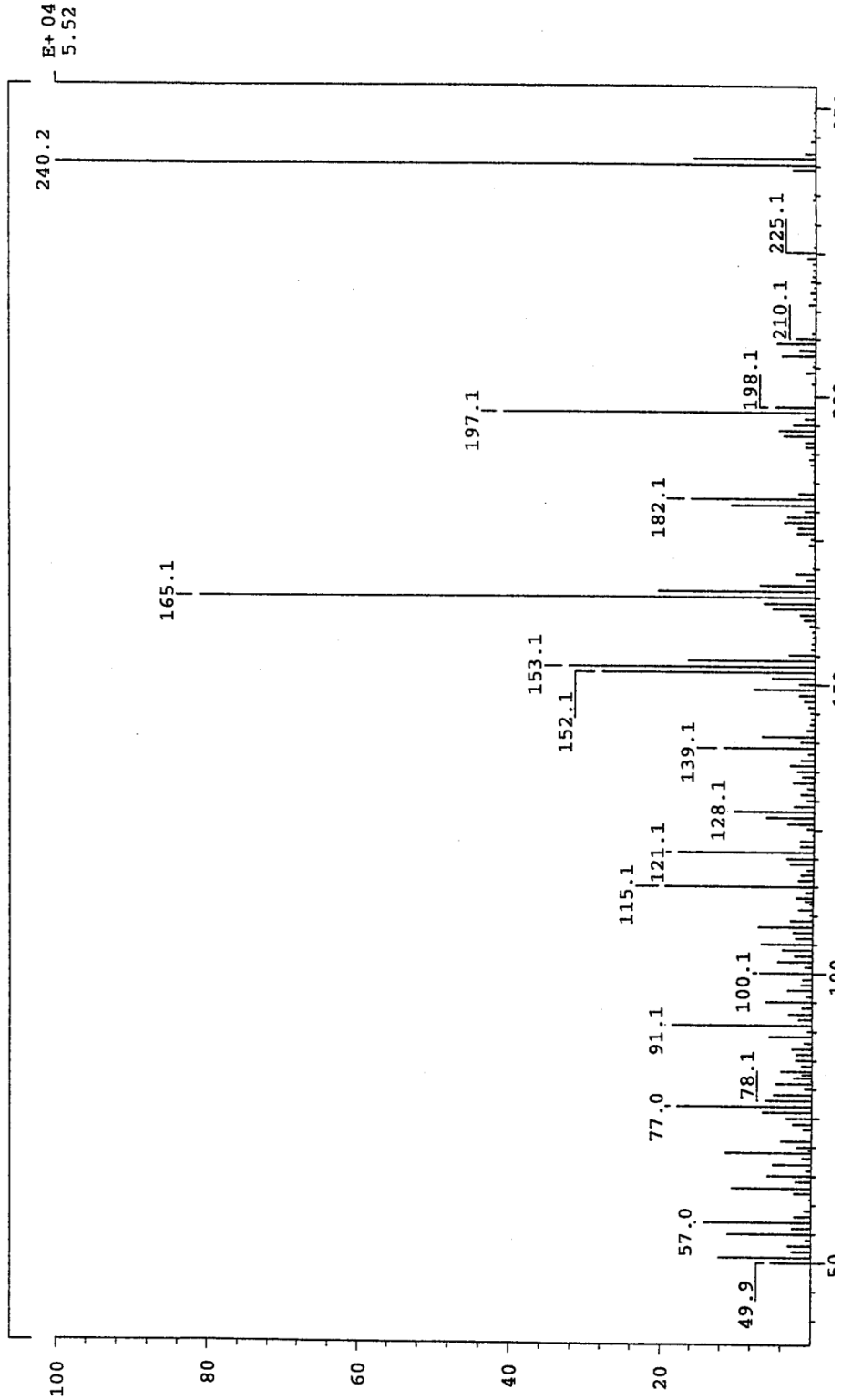


圖表 陸拾柒、2j 化合物的碳核磁共振光譜圖

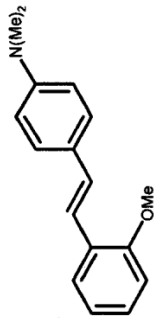


圖表 陸拾捌、2j 化合物質譜圖

SPEC: le19604
 Samp: WY2211
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper:
 Base: 240.2 Inten: 55236
 Form: 240.2 RIC: 474264
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: +/-2>20
 REG: 00:07.9 #9
 Start: 125
 Inlet:
 Masses: 45 > 300
 #peaks: 202



圖表 陸拾捌、2j 化合物質譜圖

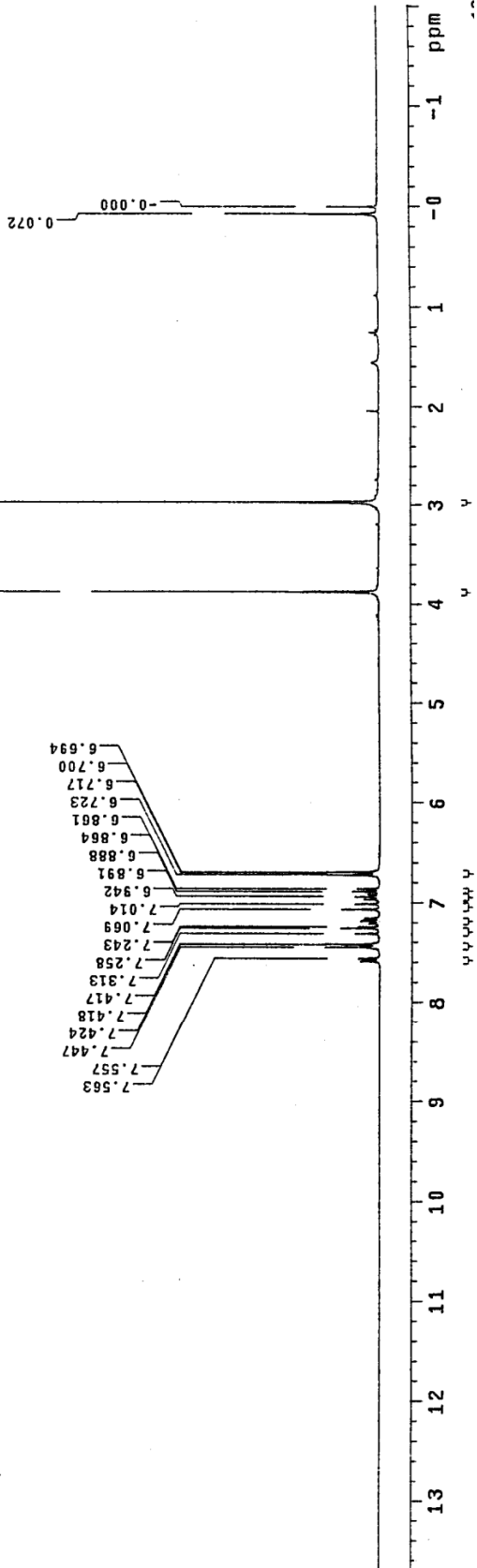


圖表 陸拾玖、2k 化合物的氫核磁共振光譜圖

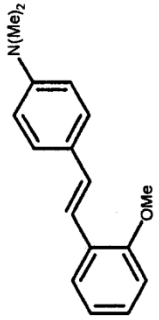
WYZZ13

```

op-39-12  exp6 std1h  DEC. & VT
SAMPLE 7 2010  dfrq 300.065
solvent Jan CDC13  dn 30
file      exp  dpwr 30
ACQUISITION 300.065  dm 0
  tn  HI  dmm  C
  at  3.413  dmf  200
  np  32768  dseq
  sw  4800.8  dres  1.0
  fb  2600  homo  n
  bs  4  lb  PROCESSING  n
  lpwr  57  wf  0.10
  di  6.2  wf  file
  tof  723.5  fn  65556  f
  nt  20  math
  ct  20
  atock  n  werr
  gain  not used  wexp
  flags  n  wds
  l1  n  wnt
  l2  n  y
  hs  DISPLAY  nm
  sp  -604.7
  wp  4800.6
  vs  22
  sc  0
  wc  250
  lzmm  18.20
  lzmm  50.00
  rf1  604.7
  rf2  0
  ttp  3
  tps  100.000
  at  cdc  ph
  
```

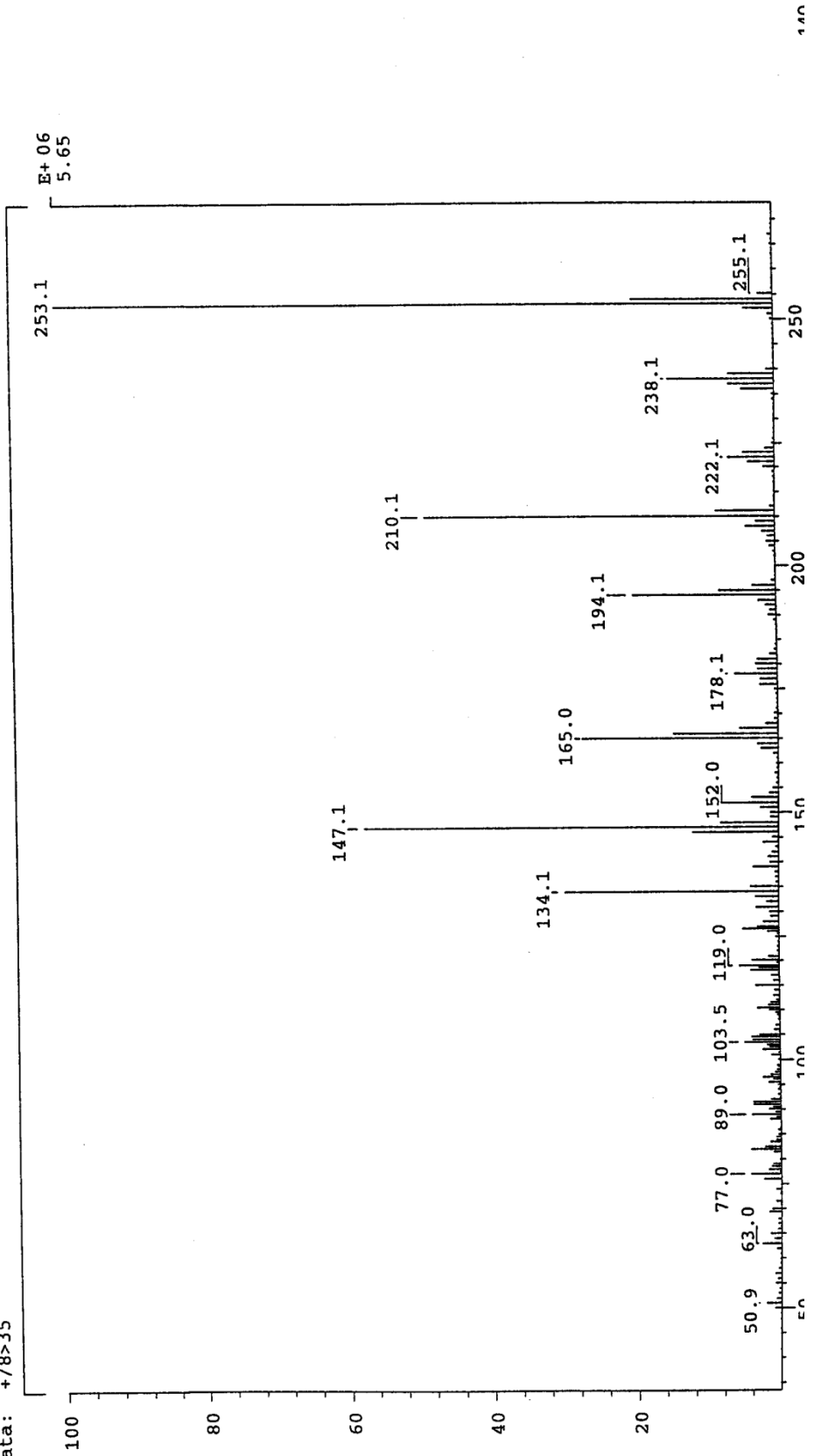


圖表 陸拾玖、2k 化合物的氫核磁共振光譜圖

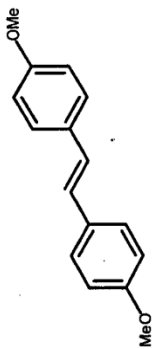


圖表 柒拾、2k 化合物質譜圖

#PEC: lei0002
 Samp: WY2213
 #9
 #code: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 24-Mar-10 REG : 00:49.9 #9
 Start : 19:12:44 603
 #per: Inlet : 45 > 400
 Base: 253.1 Inten : 5645289
 #ORM: 253.1 RIC : 38324403
 Masses: 45 > 400
 #peaks: 352
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: +/8>35



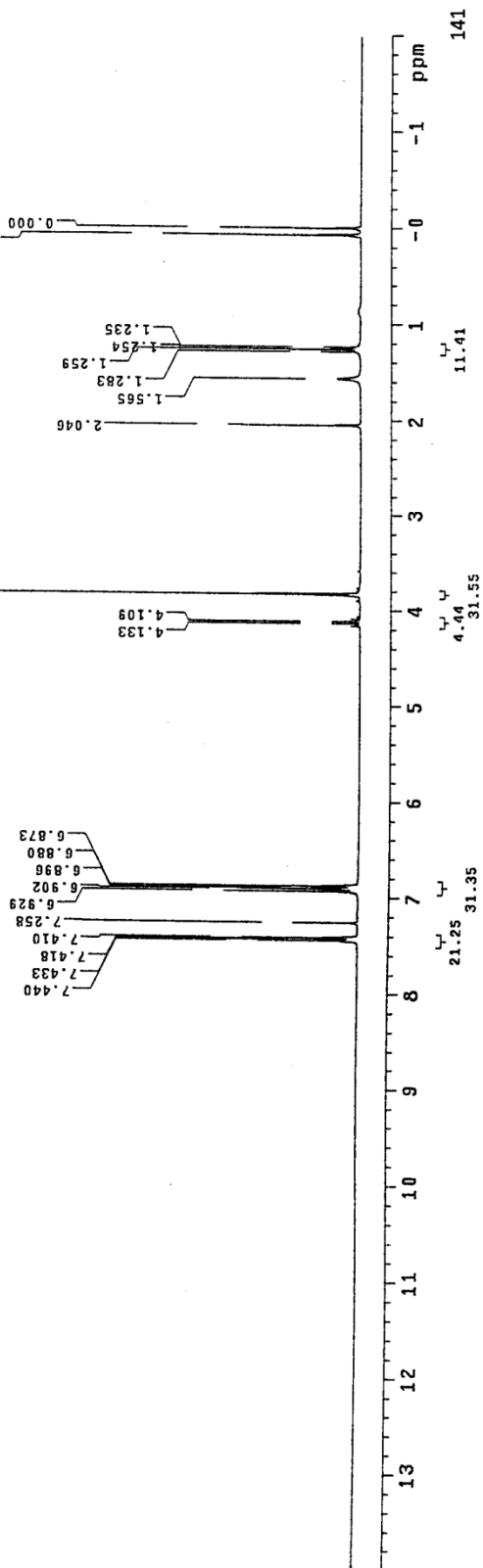
圖表 柒拾 2k 化合物質譜圖



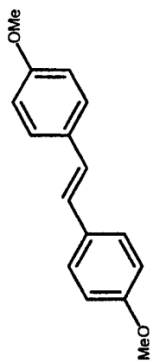
圖表 柒拾壹、21 化合物的氫核磁共振光譜圖

```

OP-36-2 WYZZIZ
expl stdlh
SAMPLE DEC. & VT
date Dec 21 2009 dfrq 300.065
solvent CDCl3 dn 30
file CDC13 exp 30
ACQUISITION dpvr 0
sfrq 300.066 dm min c
t1 3.41 dnm 200
n1 32768 dnr 1.0
sw 4800.8 dres 1.0
fb 2600 homo n
bs 4
tpwr 57 lb PROCESSING 0.10
pw 6.2 wfile
d1 723.5 fn 65536
nt 20 math
ct 20
rlock not used n verr
gain flags n wexp
in in n wds
in in n wnt
hs DISPLAY
sp -800.4
wp 4800.8
vs 23
sc 0
wc 18250
hzmm 500.76
f1 800.4
rff 800.4
th 3
ins 100.000
a1 cdc ph
  
```

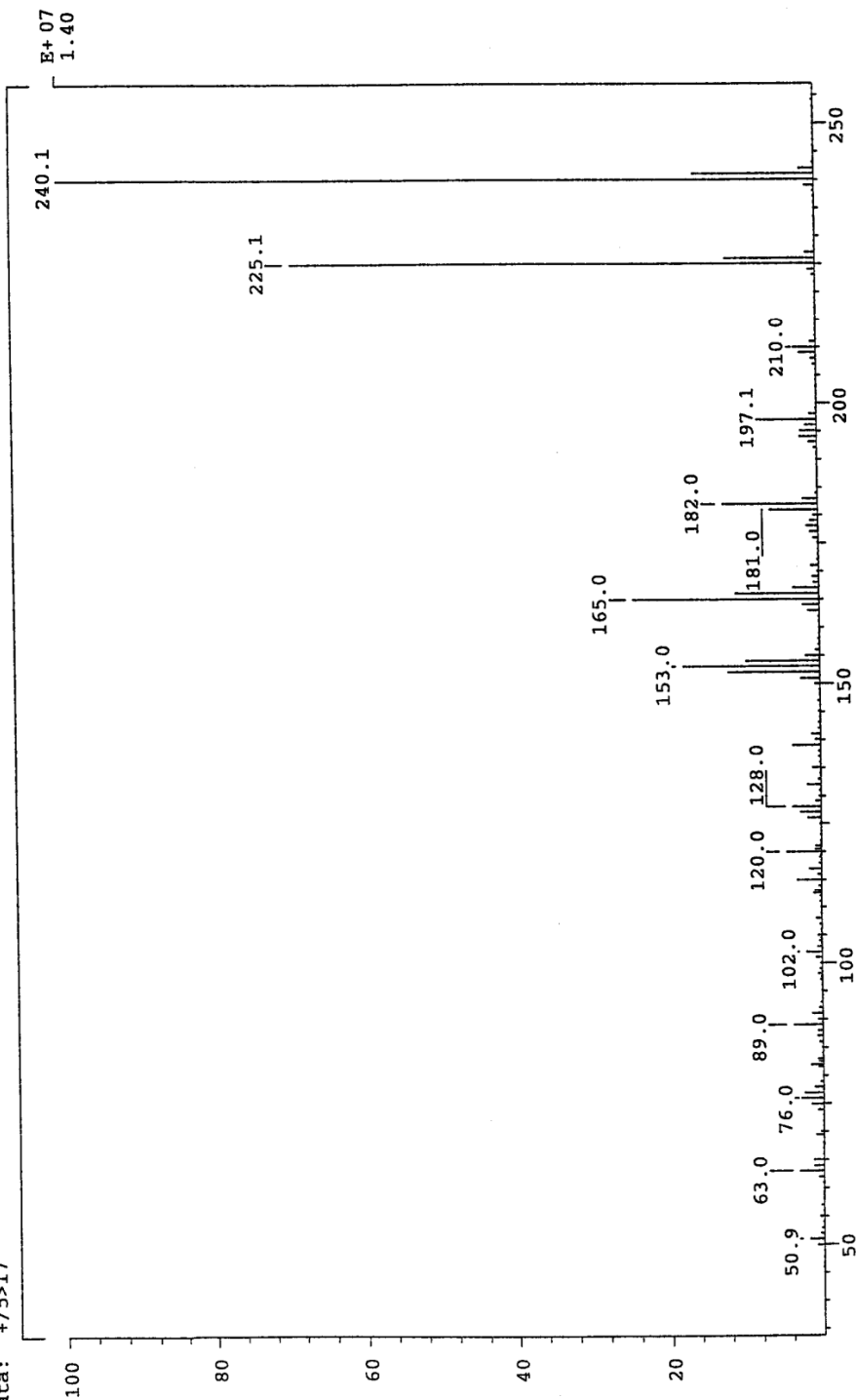


圖表 柒拾壹、21 化合物的氫核磁共振光譜圖

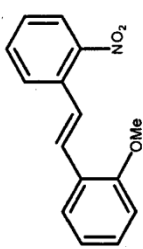


圖表 柒拾貳、21 化合物質譜圖

SPEC: lei0001
 Samp: WY2119
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 24-Mar-10 REG : 00:31.8 #9
 Start : 17:58:52 110
 Oper: 240.1 Inten : 14002814
 Base: 240.1 RIC : 60076820
 Norm: 1000.00 mmu
 Peak: +/5>17
 Inlet :
 Masses: 45 > 400
 #peaks: 308



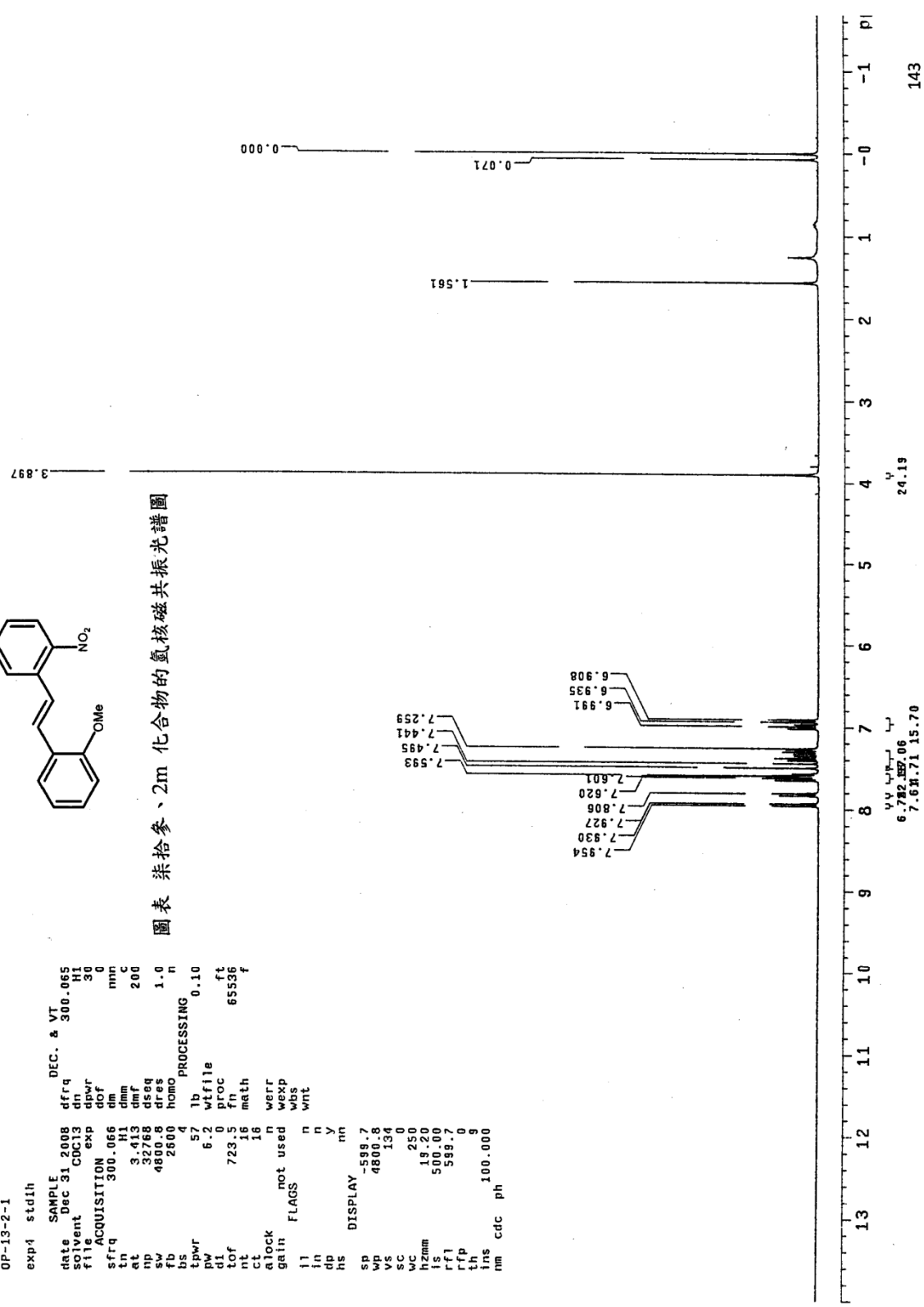
圖表 柒拾貳 21 化合物質譜圖



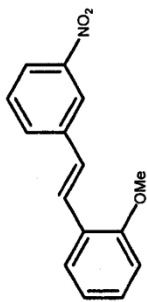
圖表 柒拾參、2m 化合物的氫核磁共振光譜圖

```

OP-13-2-1
exp1 std1h
SAMPLE Dec 31 2008 DEC. & VT
date Dec 31 2008 dfrq 300.065
solvent CDC13 dn Hi 30
file exp dpwr 30
ACQUISITION 066 dof 0
sfreq 300.066 nm 200
in Hi 200
at 3.413 dimf 200
np 32768 dses 1.0
sw 4800.8 dres 1.0
fb 2600 homo n
bs 4 PROCESSING
tpwr 57 lb 0.10
pw 6.2 wf file
di 0 proc ft
tof 723.5 fn 65536 f
nt 16 math
ct 16 n verr
atock not used n werr
gain n wexp
fl n wds
fl n wnt
hs DISPLAY nn
sp -599.7
wp 4800.8
vs 134
sc 0
wc 250
l2mm 18.20
rfi 508.09
rfp 599.7
th 9
ins 100.000
nm cdc ph
  
```



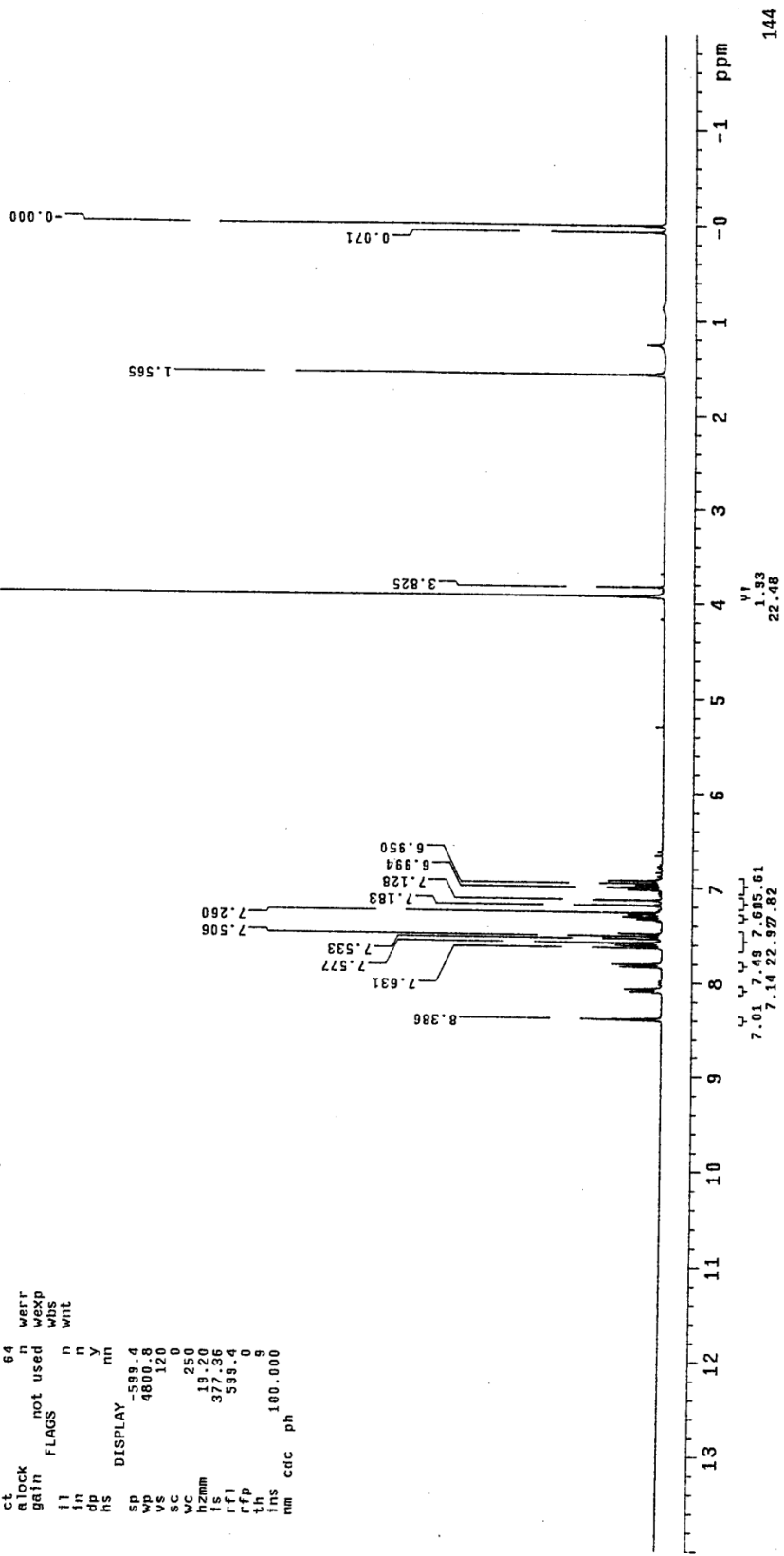
圖表 柒拾參、2m 化合物的氫核磁共振光譜圖



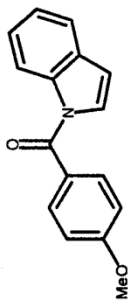
圖表 柒拾肆、2n 化合物的氫核磁共振光譜圖

```

Op-14-2-1
exp5 stdlh
date SAMPLE DEC. & VT
solvent Dec 31 2008 dfrq 300.065
t1 CDC13 dn H1
ACQUISITION exp 30
sfreq 300.066 dm nm
at 3.413 dmf 200
np 32768 dseq
sw 4800.8 dres 1.0
fb 2600 homo
bs 4
PROCESSING
tpwr 57 tb 0.10
pw 8.2 wfile
ft 723.5 proc
ct 64 math 65536
ct 64
glock n wert
gain not used wexp
flags n wbs
in n wnt
in y
hs nn
DISPLAY
sp -599.4
wp 4800.8
vs 120
vc 0
hzmm 250
fs 19.20
rfi 377.36
rfp 589.4
th 9
ins 100.000
nm cdc ph
  
```



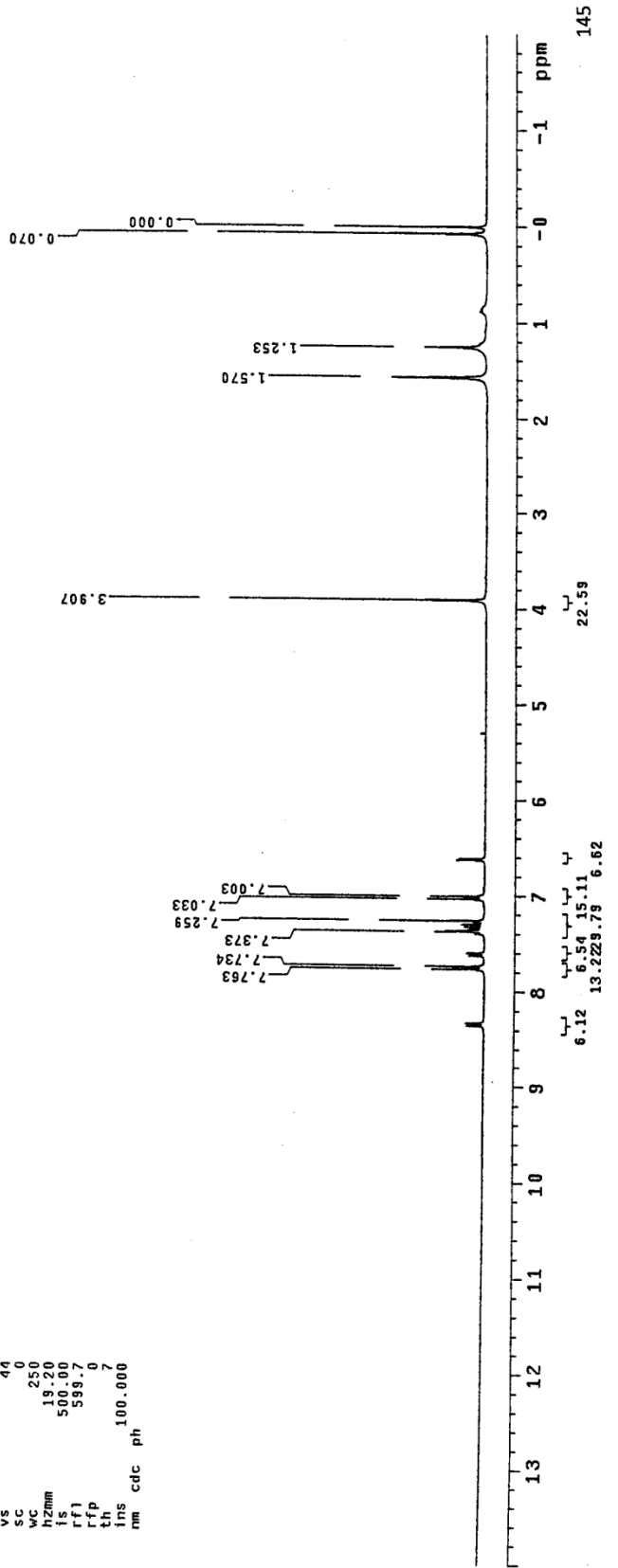
圖表 柒拾肆、2n 化合物的氫核磁共振光譜圖



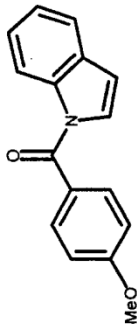
圖表 柒拾伍、3f 化合物的氫核磁共振光譜圖

```

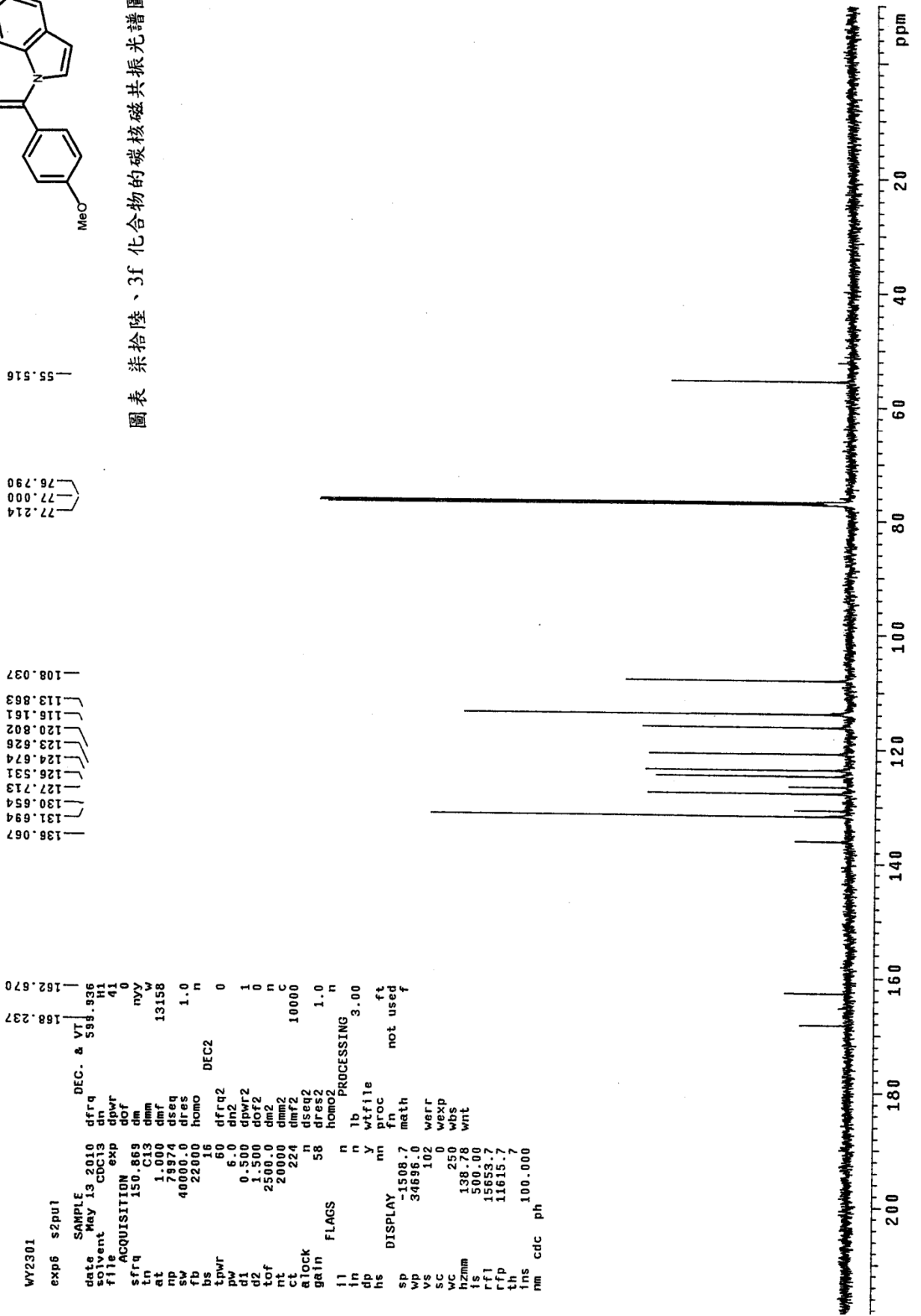
op-32-12
exp5 stdih
SAMPLE DEC. & VT
date Oct 9 2009 dfrq 300.065
solvent cbc13 dn H1
expart/home/ dpr 30
vms1/cv/ dpr 0
/VMS/op-32-12.fid dn nnc
ACQUISITION dnm 200
sfrq 300.066 dmf 200
tn H1 dseq 1.0
at 3.413 dres homo n
np 32768
sw 4800.8 lb PROCESSING 0.10
fb 2600
bs 4 wfile
tpwr 57 proc ft
pw 6.2 fn 65536
tof 723.0 math t
ct 52 verr
alock 52 wexp
gain not used wht
flags
il n
in n
dp n
hs nn
sp DISPLAY -599.7
wp 4800.8
vs 44
sc 0
wzmm 250
fzmm 18.20
rf1 50.00
rf2 599.7
rfp 0
thp 7
ins cdc ph
nm 100.000
  
```



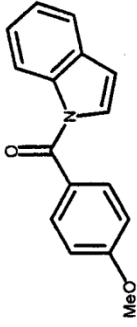
圖表 柒拾伍、3f 化合物的氫核磁共振光譜圖



圖表 柒拾陸、3f 化合物的碳核磁共振光譜圖

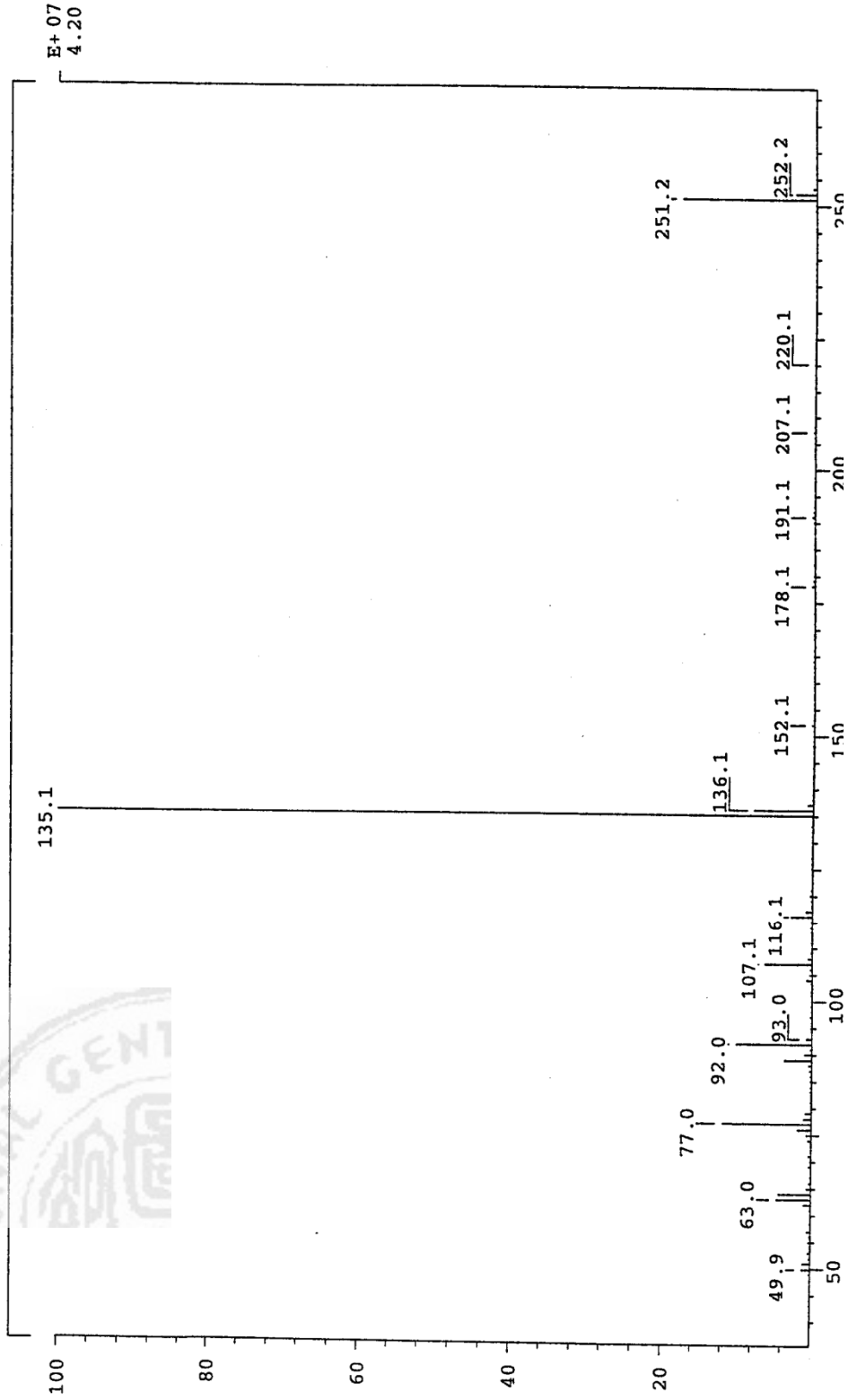


圖表 柒拾陸、3f 化合物的碳核磁共振光譜圖



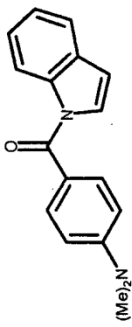
圖表 柒拾柒、3f 化合物質譜圖

SPEC: lei9606
 Samp: wy2301
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 16-Dec-09 REG : 01:38.7 #9
 Start : 18:18:45 417
 Base: 135.1 Inten : 42043032
 Norm: 135.1 RIC : 83985965
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: +/28>75
 Inlet :
 Masses: 45 > 300
 #peaks: 279



圖表 柒拾柒、3f 化合物質譜圖

(WY2302)

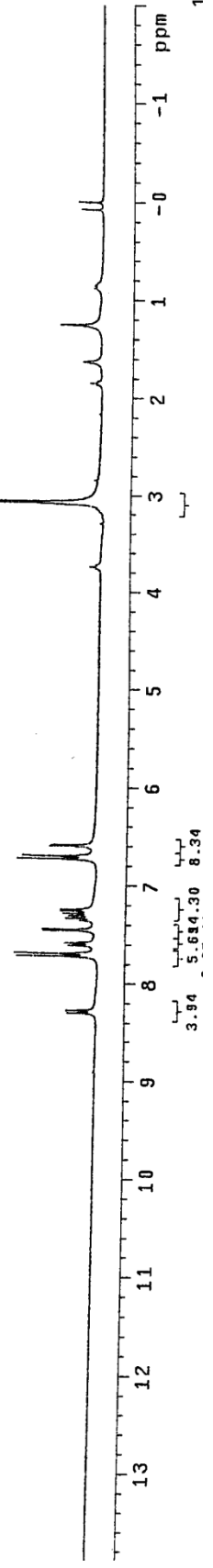


圖表 柒拾捌、3g 化合物的氫核磁共振光譜圖

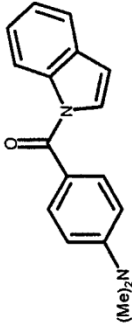
STANDARD 1H OBSERVE

```

exp3 std1h
SAMPLE DEC. & VT
date oct 15 2009 dfrq 300.085
solvent CDC13 dn H1
file exp 30 dpwr 0
ACQUISITION dof 0
sfrq 300.066 dm mm
tn 3.413 dmm 200
np 32768 dmf 200
sw 4800.8 dseq 1.0
fb 2600 homo n
bs 4
tpwr 57 lb 0.10
pw 6.2 wf file
di 0 proc ft
tof 723.5 fn 65536
nt 1 math
ct 1 n verr
gain not used wexp
flags n n wbs
in n y wrt
dp n
hs nm
SP DISPLAY
wp -602.0
vs 4800.8
sc 107
wc 0
hzmm 250
ls 19.20
rfl 500.00
rfp 602.0
th 0
ins 20
nm cdc ph 100.000
  
```

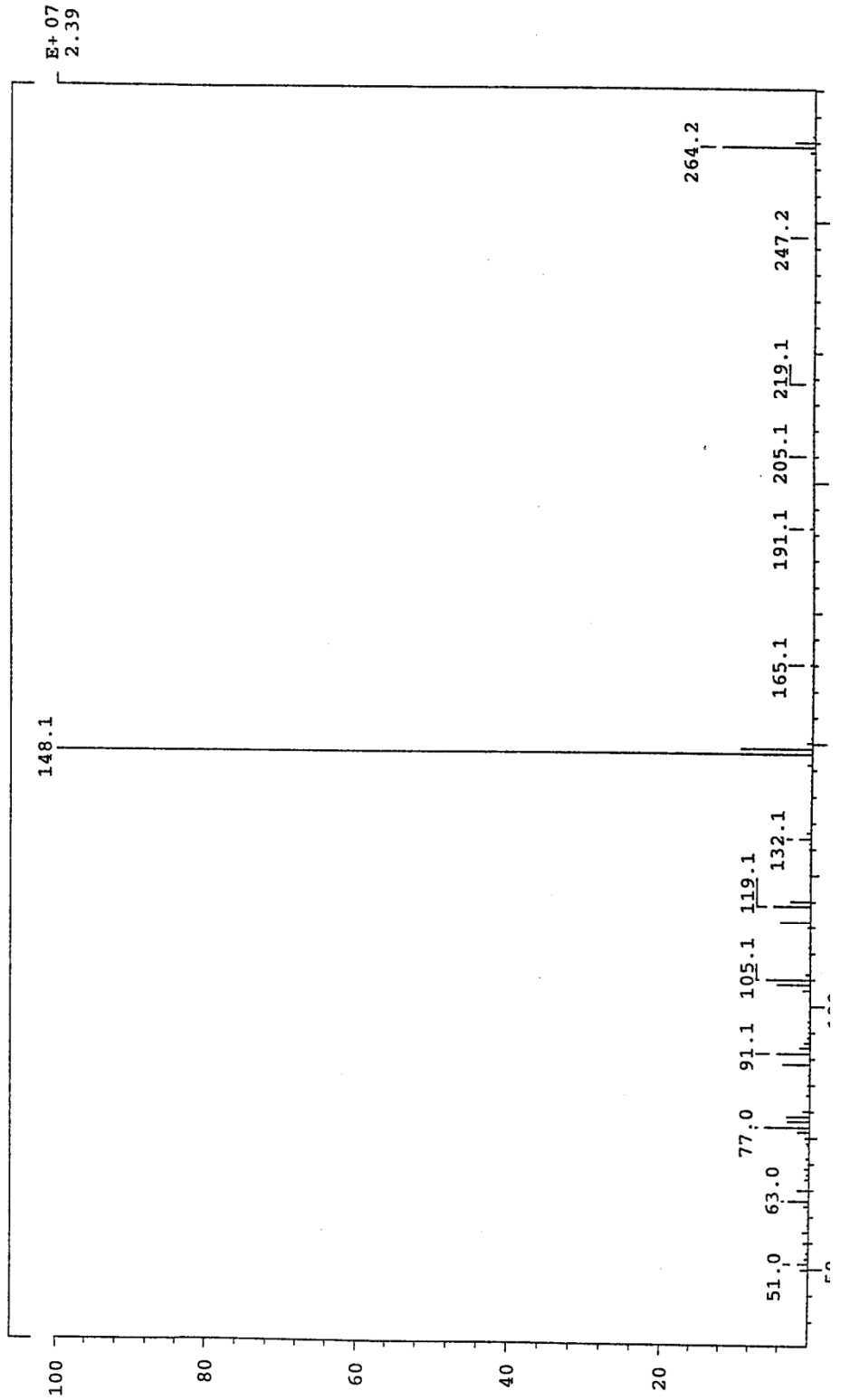


圖表 柒拾捌、3g 化合物的氫核磁共振光譜圖

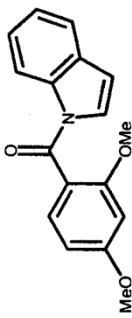


圖表 柒拾玖、3g 化合物質譜圖

SPEC: lei9608
 Samp: wy2302
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: REG : 00:42.8 #9
 Start : 151
 Inlet :
 Masses: 45 > 300
 #peaks: 233
 Base: 148.1 Inten : 23856540
 Norm: 148.1 RIC : 46728491
 Peak: 1000.00 mmu
 Data: +/-12>24



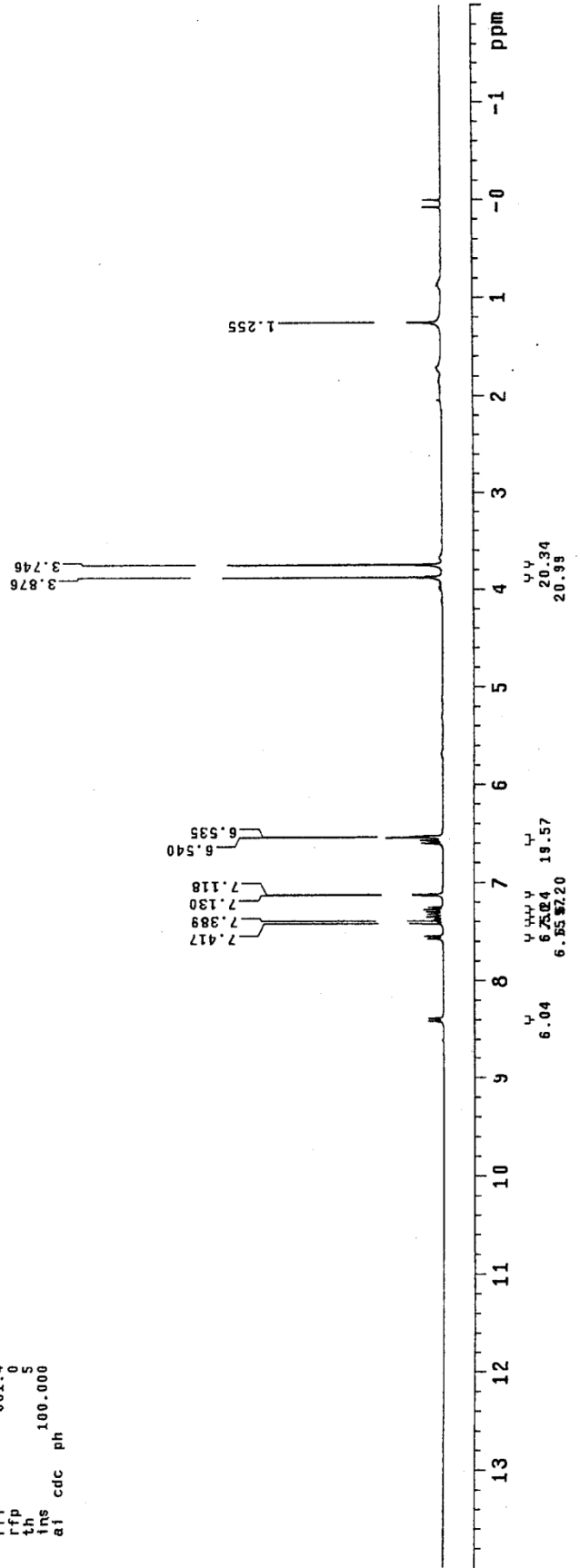
圖表 柒拾玖 3g 化合物質譜圖



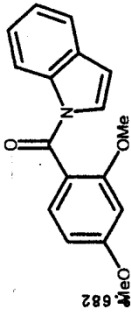
圖表 捌拾、3j 化合物的氫核磁共振光譜圖

```

exp1 310111
SAMPLE Dec 29 2009
date Dec 29 2009
solvent CDCl3
file ACQUISITION
sfrq 300.066
at 3.413
op 32768
sv 4800.8
fb 2600
bs 4
tpwr 57
pw 6.2
di 0
tof 723.5
nt 20
ct 20
alock not used
gain not used
flags n n n n
in n n n n
dp n n n n
hs nn
DISPLAY
sp -601.4
wp 4800.8
vs 14
sc 0
wc 250
hzmm 19.20
fs 500.00
rfl 601.4
rfp 0
th 5
ins 100.000
ai cdc ph
DEC. & VI 300.065
dfrq H1
dn 30
dpwr 0
dof nnn
dm c
dmc 200
dseq 1.0
dres 1.0
homo n
PROCESSING 0.10
lb
wf file
proc ft
fn 65536
math f
werr n
wexp n
wbs
wnt
  
```



圖表 捌拾、3j 化合物的氫核磁共振光譜圖



2.682

55.649
55.572

77.214
77.000
76.790

98.820
104.816
108.146

116.368
117.452
120.648
123.658
124.674
127.656
130.901
135.618

158.195
167.088
169.139

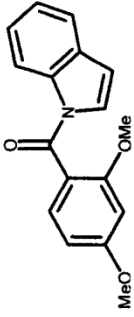
```

WY2303
exp8 s2pu1
SAMPLE
date May 13 2010
solvent CDC13
file CDC13
ACQUISITION
sfrq 150.869
tn 16
np 1.000
sv 40000.0
fb 22000
bs 16
tpwr 60
d1 6.0
d2 1.50
tof 2500.0
nt 20000
ct 400
alock n
gain 58
flags n
f1 n
in n
dp y
hs wifile
DISPLAY
sp -1508.7
wp 34896.0
vs 138
sc 0
wc 250
hzmm 138.78
ls 500.00
rf1 15653.1
rfp 11615.7
th 6
ins 100.000
rm cdc ph
DEC. & VT
dfrq 599.936
dn H1
dwi 41
dof 0
dm nvy
dmm 13158
dmf 1.0
dres 1.0
homo n
DEC2
dfrq2 0
dn2 0
dplr2 1
dof2 0
dm2 n
dmm2 C
dres2 10000
dse2 1.0
homo2 n
PROCESSING
lb n
wfile y
proc 3.00
fn ft
fn not used
f
math
warr 138
wexp 0
wbs
wnt 138.78
wnt 500.00
wnt 15653.1
wnt 11615.7
wnt 6
wnt 100.000

```

圖表 捌拾壹、3j 化合物的碳核磁共振光譜圖

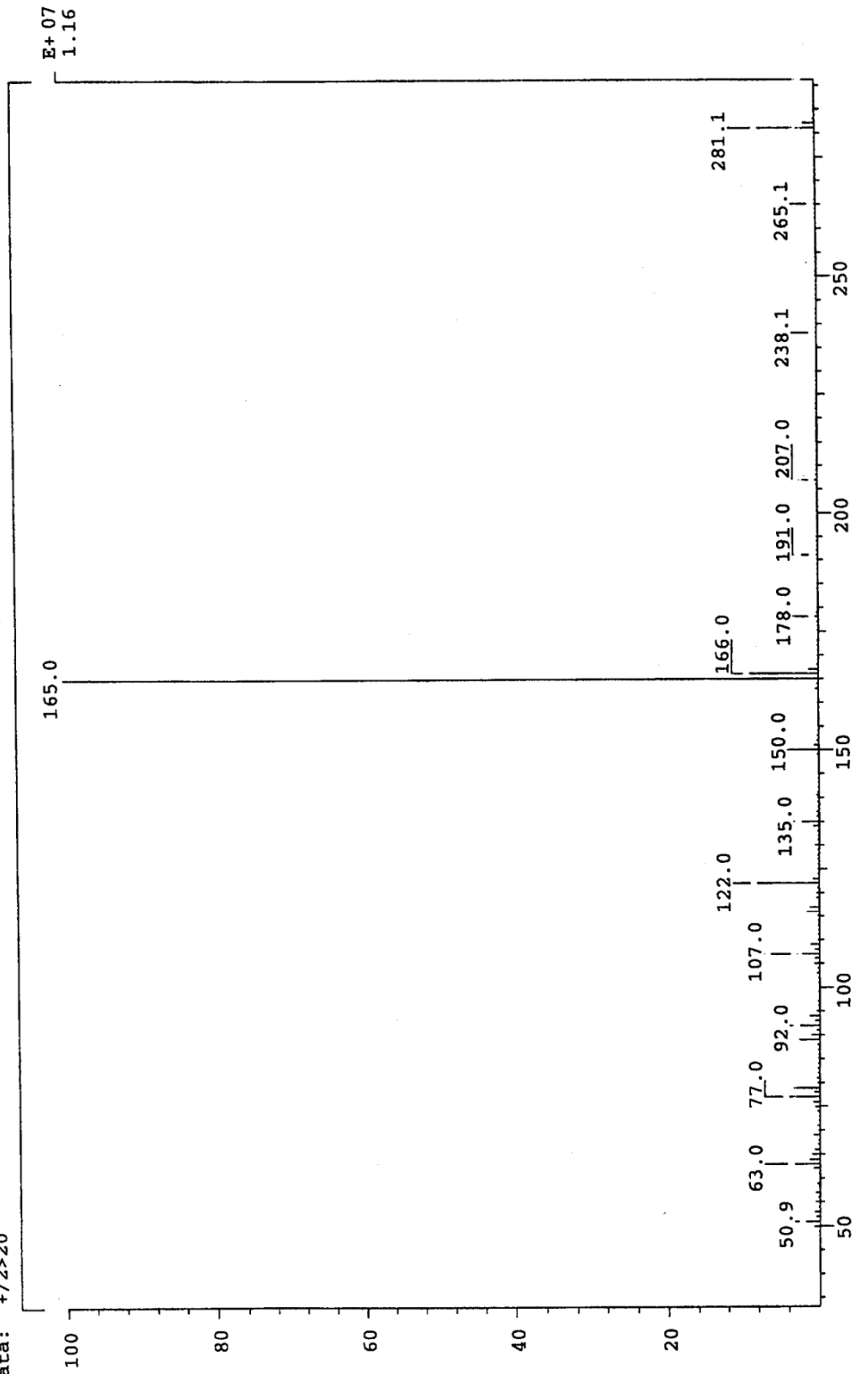
圖表 捌拾壹、3j 化合物的碳核磁共振光譜圖



圖表 捌拾貳、3j 化合物質譜圖

SPEC: lei0005
 Samp: WY2303
 Mode: EI +VE +LMR BSCAN (EXP) UP LR NRM
 Oper: 165.0
 Base: 165.0
 Norm: 1000.00 mmu
 Peak: +/-20
 Data:

25-Mar-10 REG : 00:18.2 #9
 Start : 10:18:25 228
 Inlet :
 Masses: 45 > 400
 #peaks: 286



圖表 捌拾貳、3j 化合物質譜圖