

目錄

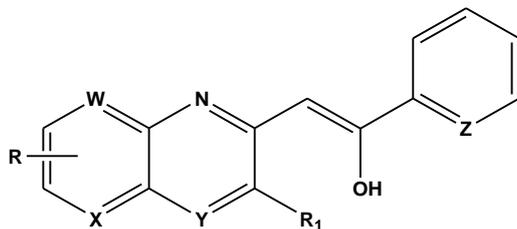
誌謝.....	I
中文摘要.....	II
英文摘要.....	III
本文目錄.....	IV
圖目錄.....	V
圖譜目錄.....	VI
表目錄.....	VII

誌謝

嗶乎~終於畢業了。首先我要感謝我的指導教授-吳雨珊博士，感謝妳這兩年來不論是在課業上、實驗上或是生活上所給予的幫助與鼓勵，老師~我最愛妳了^^再來感謝楊定亞老師以及林季千老師在論文上的悉心教導，更加感謝林振東老師在 NMR 圖譜上所給予的教導。感謝我最親愛的家人，謝謝阿公阿嬤在心靈上的鼓勵，謝謝老爸老媽在經濟上的支持，謝謝何緬琳在我遇到困難時的傾聽，感謝上蒼，給我一個幸福美滿的家。在研究所時期，感謝楊定亞老師實驗室佩玉學姐、其輝學長、智榮學長、藝銓學長、巧文學姐、志宇學長、是勳學長、冠廷同學以及豪毅學弟在實驗及生活上所給予的協助。感謝我們實驗室仁志學長、品渝學姐、佩蓉學姐、宜蓉學姐、正鴻學長、梓捷同學、翰維學弟、鈞彥學弟、孟璇學妹、佩臻學妹以及昀臻學妹在實驗上所給予的幫助以及生活上所帶來的歡樂。感謝我的好朋友碧珊、靜慧、靖喬、俐文、益宇、鎮宇、建宏以及彥睿一路上的陪伴，有你們真好。好多好多感謝，謝謝大家。

中文摘要:

PI3K/Akt 信號傳導路徑在人類癌症扮演關鍵的角色。Akt 的過度活化會使得細胞異常增生而導致癌症，因此本研究設計以胺基吲哚 (Aminoindole) 及萘啶 (Naphthyridine) 為主架構合成潛在 Akt 抑制劑，藉由抑制 Akt 來誘導癌細胞走向細胞凋亡路徑。第一系列胺基吲哚衍生物使用布赫瓦爾德-哈特維格交叉耦合反應來合成，發現改變條件或是使用微波反應，皆無法合成出所預期的產物。第二系列萘啶衍生物採用斯克勞普和道柏諾-米勒喹啉合成反應來合成，以第二系列萘啶衍生物 **27-34** 對 CL1-0 肺癌細胞進行細胞毒殺實驗，實驗結果顯示其細胞存活率皆大於 100 %。並以化合物 **27**、**28**、**31**、**32**、**33** 進行西方點墨法實驗，實驗結果顯示對 Akt 皆無抑制效果。



27	R=H	R ₁ =H	W=CH	X=N	Y=CH	Z=CH
28	R=H	R ₁ =H	W=CH	X=N	Y=CH	Z=N
29	R=N ₂	R ₁ =H	W=CH	X=N	Y=CH	Z=CH
31	R=H	R ₁ =H	W=CH	X=CH	Y=N	Z=CH
32	R=H	R ₁ =H	W=CH	X=CH	Y=N	Z=N
33	R=H	R ₁ =CH ₃	W=CH	X=CH	Y=N	Z=CH
34	R=H	R ₁ =CH ₃	W=CH	X=CH	Y=N	Z=N

本文目錄

第一章 緒論

1-1 癌症.....	1
1-2 信號傳導路徑.....	2
1-3 Akt.....	7
1-4 p53.....	9
1-5 NF- κ B.....	11
1-6 Akt 抑制劑與研究動機.....	13

第二章 結果與討論

2-1 有機合成探討.....	17
2-2 生物活性.....	31

第三章 實驗部分

3-1 儀器設備及試藥來源.....	33
3-2 化學合成.....	35
3-3 生物活性.....	46

第四章 結論.....48

第五章 未來展望.....49

參考文獻.....50

圖目錄

圖一、細胞週期調控.....	3
圖二、PI3K / Akt 信號傳導路徑.....	6
圖三、PKB/ Akt 結構.....	8
圖四、受 PKB/ Akt 影響的癌症類型.....	8
圖五、p53 信號傳導路徑.....	9
圖六、細胞凋亡路徑.....	10
圖七、NF- κ B 蛋白質分子結構圖.....	11
圖八、NF- κ B 信號傳導路徑.....	12
圖九、Akt 誘導細胞走向細胞凋亡及 NF- κ B 路徑.....	13
圖十、Abbott compound progression of Akt inhibitors.....	15
圖十一、X-ray structure of d bound to PKA (right) and overlap with g in protein complex.....	15
圖十二、胺基吡啶系列化合物.....	15
圖十三、萘啶系列化合物.....	16
圖十四、布赫瓦爾德-哈特維格交叉耦合反應機制.....	20
圖十五、2-Dicyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl.....	23
圖十六、2-Dicyclohexylphosphino-2',6'-dimethoxybiphenyl.....	23
圖十七、斯克勞普和道柏諾-米勒喹啉合成.....	24
圖十八、斯克勞普反應機制.....	25
圖十九、道柏諾-米勒反應機制.....	26

圖二十、茶啖反應機制.....	30
圖二十一、西方點墨法.....	32

圖譜目錄

圖表 1: 化合物 1 的氫核磁共振光譜圖	55
圖表 2: 化合物 1 的質譜圖	56
圖表 3: 化合物 2 的氫核磁共振光譜圖	57
圖表 4: 化合物 2 的質譜圖	58
圖表 5: 化合物 3 的氫核磁共振光譜圖	59
圖表 6: 化合物 4 的氫核磁共振光譜圖	60
圖表 7: 化合物 13 的氫核磁共振光譜圖	61
圖表 8: 化合物 14 的氫核磁共振光譜圖	62
圖表 9: 化合物 16 的氫核磁共振光譜圖	63
圖表 10: 化合物 18 的氫核磁共振光譜圖	64
圖表 11: 化合物 19 的氫核磁共振光譜圖	65
圖表 12: 化合物 22 的氫核磁共振光譜圖	66
圖表 13: 化合物 27 的氫核磁共振光譜圖	67
圖表 14: 化合物 27 的質譜圖	68
圖表 15: 化合物 28 的氫核磁共振光譜圖	69
圖表 16: 化合物 28 的質譜圖	70
圖表 17: 化合物 29 的氫核磁共振光譜圖	71
圖表 18: 化合物 29 的質譜圖	72
圖表 19: 化合物 31 的氫核磁共振光譜圖	73
圖表 20: 化合物 31 的碳核磁共振光譜圖	74
圖表 21: 化合物 31 的質譜圖	75

圖表 22: 化合物 32 的氫核磁共振光譜圖	76
圖表 23: 化合物 32 的碳核磁共振光譜圖	77
圖表 24: 化合物 32 的質譜圖	78
圖表 25: 化合物 33 的氫核磁共振光譜圖	79
圖表 26: 化合物 33 的質譜圖	80
圖表 27: 化合物 34 的氫核磁共振光譜圖	81
圖表 28: 化合物 34 的質譜圖	82
圖表 29: 化合物 35 的氫核磁共振光譜圖	83
圖表 30: 化合物 36 的氫核磁共振光譜圖	84
圖表 31: 化合物 37 的氫核磁共振光譜圖	85

表目錄

表一、期望得到化合物 5-8.....	21
表二、CL1-0 細胞毒殺.....	31