

東海大學應用化學研究所碩士論文

指導教授：楊定亞 博士

第一部份、香豆素和吡啶并[2,1-*a*]異喹啉稠合雜環

及其衍生物之合成

**Part I、Synthesis of Coumarin-fused
Pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-8-ium Heterocycles and
Their Derivatives**

第二部份、多組成合成(3*E*)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]吡

-2,4-二酮化合物及 γ -硝基醯胺衍生物

**Part II、Multicomponent Synthesis of
(3*E*)-3-[Alkylamino(aryl)methylidene]chroman-2,4-diones
and γ -Nitro Amide Derivatives**

研究生：楊雅安 撰

中華民國一零七年 五月

東海大學碩士班研究生
論文指導教授推薦書

化學系 碩士班 楊雅安 君所提之論文
第一部份、香豆素和吡啶并[2,1-*a*]異喹啉稠合雜環
及其衍生物之合成
第二部份、多組成合成(3*E*)-3-[烷基胺(芳基)
亞甲基]吡-2,4-二酮化合物
及 γ -硝基醯胺衍生物

Part I、Synthesis of Coumarin-fused
Pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-8-ium
Heterocycles and Their Derivatives
Part II、Multicomponent Synthesis of
(3*E*)-3-[Alkylamino(aryl)methylidene]chroman-2,4-
diones and γ -Nitro Amide Derivatives

係由本人指導撰述，同意提付審查。

指導教授 楊雅安 (簽章)

107 年 5 月 18 日

東海大學碩士班研究生
論文口試委員審定書

化學系 碩士班 楊雅安 君所提之論文

第一部份、香豆素和吡啶并[2,1-*a*]異喹啉稠合雜環
及其衍生物之合成

第二部份、多組成合成(3*E*)-3-[烷基胺(芳基)
亞甲基]吡啶-2,4-二酮化合物
及 γ -硝基醯胺衍生物

Part I、Synthesis of Coumarin-fused
Pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-8-ium
Heterocycles and Their Derivatives

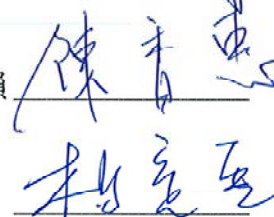
Part II、Multicomponent Synthesis of
(3*E*)-3-[Alkylamino(aryl)methylidene]chroman
-2,4-diones and γ -Nitro Amide Derivatives

論文口試委員會

召集人

 (簽章)

委員



中華民國 107 年 5 月 18 日

謝誌

如白駒過隙般，研究所的生活轉眼間就要結束了，回首這三年來在實驗室中學習各種合成反應以及有機化學方面的知識，現今感到成長許多。

首先要感謝的是我的指導教授楊定亞老師這三年來的教導，每當實驗遇到瓶頸時，老師總是不厭其煩地解說反應機構並推敲出其它的合成途徑，讓我能理解更多有機化學的奧妙及知識，進而學習如何解決問題並且完成實驗，非常受益良多。

在碩士班這段期間，非常感謝實驗室成員們對我的耐心指導，Dr.Kiran 在合成與純化方面駕輕就熟的技巧以及大量知識，都是值得我學習的；品慧學姐對實驗與會計細節內的觀察入微，總是能幫助我克服許多困難；而實驗室的學長姐和學弟妹們，在實驗方面互相學習與成長，非常感謝大家。

感謝家人在我的背後支持並鼓勵我，而朋友們在我失意時陪伴我，兩者皆賦予我精神方面的糧食，讓我能順利完成碩士學位，謝謝大家。

摘要

第一部份、香豆素和吡啶并[2,1-*a*]異喹啉稠合雜環及其衍生物之合成

含有黃連素骨架之化合物是目前已被廣泛研究的一種具有豐富生物活性之生物鹼，例如：抗菌、抗發炎、抗瘧疾以及抗腫瘤。以前的合成大多是集中在黃連素的生物學及醫療之應用，較少去探索其光化學性質，本研究利用帶有多種藥學及光化學性質之香豆素與喹啉進行稠合，期望合成得類似於黃連素骨架之系列衍生物，並探討其結構上之功能性性質、光敏感性質以及潛在生物活性。

Abstract

Part I · Synthesis of Coumarin-fused Pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-8-ium Heterocycles and Their Derivatives

Protoberberines are alkaloids that exhibit a wide range of biological activities such as antimicrobial, anti-inflammatory, antimalarial, and antitumor. Previous synthetic efforts have been primarily focused on the biological and therapeutic applications of protoberberines, their intrinsic photochemical properties were much less explored. In this study, a coumarin and pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-8-ium-fused heterocycles were synthesized by *p*-TsOH-mediated coupling of 3-formylcoumarins and dihydroisoquinolines. The prepared compounds were further subjected to based-mediated ring opening and subsequent photochemical electrocyclization to investigate their potential functional properties. The synthetic details, structural characterization and photochemical properties of the prepared compounds were described.

摘要

第二部份、多組成合成(3*E*)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]吡啶

-2,4-二酮化合物及 γ -硝基醯胺衍生物

本論文主要探討硝基甲烷促進一鍋化三組成反應合成(3*E*)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]吡啶-2,4-二酮化合物，以及硝基甲烷參與反應促進一鍋化四組成反應合成 γ -硝基醯胺衍生物，此二系列合成已經由核磁共振氫譜及碳譜圖與 X-ray 晶體分析證明結構之正確性，並藉由實驗結果推測兩者的反應機構途徑不同，最後對兩種多組成反應進行官能基之修飾，合計獲得 24 個不同官能基之化合物， γ -硝基醯胺衍生物方面則獲得 3 個化合物。

Abstract

Part II · Multicomponent Synthesis of (3*E*)-3-[Alkylamino(aryl)methylidene]chroman-2,4-diones and γ -Nitro Amide Derivatives

We have developed the nitromethane-mediated synthesis of (3*E*)-3-[alkylamino(aryl)methylidene]chroman-2,4-dione by one-pot three-component reaction and nitromethane-mediated synthesis of γ -nitro amide derivatives by one-pot four-component reaction in this thesis. Their molecular structures were characterized by ^1H and ^{13}C NMR spectra and X-ray crystal analysis. The mechanisms for the two reactions were proposed. Finally, the scope of the two multicomponent reactions were explored. Twenty four derivatives of (3*E*)-3-[alkylamino(aryl)methylidene]chroman-2,4-dione and three derivatives of γ -nitro amide were obtained.

目錄

謝誌.....	I
第一部份中文摘要.....	II
第一部份英文摘要.....	III
第二部份中文摘要.....	IV
第二部份英文摘要.....	V
目錄.....	VI
圖表目錄.....	IX
圖譜目錄.....	XI

第一部份、香豆素和吡啶并[2,1-*a*]異喹啉稠合雜環及其衍生物之合成

第一章、緒論.....	2
1.1 香豆素.....	2
1.2 黃連素.....	4
第二章、研究動機.....	5
2.1 設計含香豆素及喹啉稠合之黃連素衍生物.....	5
第三章、結果與討論.....	7
3.1 設計含香豆素及喹啉稠合之黃連素衍生物.....	7
第四章、結論.....	17
第五章、實驗部分.....	18
5.1 儀器部份及試藥來源.....	18
5.2 化合物的合成.....	19
第六章、參考文獻.....	28
第七章、圖譜資料.....	30

第二部份、多組成合成(3*E*)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]吡

-2,4-二酮化合物及 γ -硝基醯胺衍生物

第一章、緒論.....	52
1.1 β -烯胺酮.....	52
1.2 γ -硝基醯胺.....	53
1.3 多組成反應.....	54
第二章、研究動機.....	57
2.1 設計三組成反應合成 β -烯胺酮衍生物.....	57
第三章、結果與討論.....	59
3.1 以一鍋化三組成反應製備 (3 <i>E</i>)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]吡 -2,4-二酮探討.....	59
3.2 以一鍋化四組成反應製備 γ -硝基醯胺衍生物.....	64
第四章、結論.....	68
第五章、實驗部分.....	69
5.1 儀器部份及試藥來源.....	69
5.2 化合物的合成.....	70
第六章、參考文獻.....	87
第七章、圖譜資料.....	89

圖表目錄

第一部份、香豆素和吡啶并[2,1-*a*]異喹啉稠合雜環及其衍生物之合成

圖 1.1、零陵香豆、香豆素及其衍生物結構示意圖.....	2
圖 1.2、黃連素外觀及其化學結構.....	4
圖 2.1、化合物 5 之快速合成途徑.....	5
圖 2.2、預期合成黃連素衍生物 6 之結構.....	6
圖 3.1、黃連素衍生物 6 之逆合成分析.....	7
圖 3.2、酮取代基香豆素 16 與喹啉衍生物 19 之合成途徑.....	8
圖 3.3、合成酮-烯醇互變異構物 20 和 21	9
圖 3.4、酮-烯醇互變異構物 20 和 21 之部份氫譜.....	10
圖 3.5、黃連素衍生物 24 之合成途徑.....	11
圖 3.6、一系列黃連素衍生物之合成途徑.....	12
圖 3.7、化合物 27 之 X-ray 單晶繞射結構圖.....	13
圖 3.8、合成化合物 27 之反應機構.....	13
圖 3.9、化合物 33 之合成途徑.....	14
圖 3.10、期望合成光致變色化合物之途徑.....	14
圖 3.11、期望合成光致變色化合物之兩種途徑.....	16

第二部份、多組成合成(3*E*)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]吡

-2,4-二酮化合物及 γ -硝基醯胺衍生物

圖 1.1、具有生物活性之 β -烯胺酮衍生物.....	52
圖 1.2、普瑞巴林之合成途徑.....	53
圖 1.3、理想之合成所具備之條件.....	54
圖 1.4、多組成反應之反應策略圖.....	56
圖 2.1、化合物 4 之合成途徑.....	57
圖 2.2、化合物 6 之合成途徑.....	57
圖 2.3、預期一鍋化三組成反應合成化合物 9	58
圖 3.1、 β -烯胺酮系列化合物之合成.....	59
圖 3.2、化合物 9a 之反應機構.....	60
圖 3.3、一系列合成化合物結構列表.....	62
圖 3.4、 9g 及 9p 之 X-ray 晶體繞射結構圖.....	63
圖 3.5、化合物 16a 之合成途徑.....	64
表 3.1、催化劑之反應最佳化測試.....	65
圖 3.6、化合物 16a 之反應機構.....	66
圖 3.7、合成 γ -硝基醯胺之衍生物.....	67
圖 3.8、 16a 之 X-ray 晶體繞射結構圖.....	67

圖譜目錄

第一部份、香豆素和吡啶并[2,1-*a*]異喹啉稠合雜環及其衍生物之合成

化合物 16 之氫核磁共振光譜圖.....	30
化合物 22 之氫核磁共振光譜圖.....	31
化合物 23 之氫核磁共振光譜圖.....	32
化合物 12 之氫核磁共振光譜圖.....	33
化合物 18 之氫核磁共振光譜圖.....	34
化合物 11 之氫核磁共振光譜圖.....	35
化合物 19 之氫核磁共振光譜圖.....	36
化合物 20 與 21 之氫核磁共振光譜圖.....	37
化合物 20 與 21 之碳核磁共振光譜圖.....	38
化合物 25 之氫核磁共振光譜圖.....	39
化合物 25 之碳核磁共振光譜圖.....	40
化合物 26 之氫核磁共振光譜圖.....	41
化合物 26 之碳核磁共振光譜圖.....	42
化合物 27 之氫核磁共振光譜圖.....	43
化合物 27 之碳核磁共振光譜圖.....	44
化合物 33 之氫核磁共振光譜圖.....	45

化合物 33 之碳核磁共振光譜圖.....	46
化合物 38 之氫核磁共振光譜圖.....	47
化合物 38 之碳核磁共振光譜圖.....	48
化合物 47 之氫核磁共振光譜圖.....	49
化合物 47 之碳核磁共振光譜圖.....	50

第二部份、多組成合成(3*E*)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]哌

-2,4-二酮化合物及 γ -硝基醯胺衍生物

化合物 9a 之氫核磁共振光譜圖.....	89
化合物 9a 之碳核磁共振光譜圖.....	90
化合物 9b 之氫核磁共振光譜圖.....	91
化合物 9b 之碳核磁共振光譜圖.....	92
化合物 9c 之氫核磁共振光譜圖.....	93
化合物 9c 之碳核磁共振光譜圖.....	94
化合物 9d 之氫核磁共振光譜圖.....	95
化合物 9d 之碳核磁共振光譜圖.....	96
化合物 9e 之氫核磁共振光譜圖.....	97
化合物 9e 之碳核磁共振光譜圖.....	98
化合物 9f 之氫核磁共振光譜圖.....	99
化合物 9f 之碳核磁共振光譜圖.....	100
化合物 9g 之氫核磁共振光譜圖.....	101
化合物 9g 之碳核磁共振光譜圖.....	102
化合物 9h 之氫核磁共振光譜圖.....	103
化合物 9h 之碳核磁共振光譜圖.....	104
化合物 9i 之氫核磁共振光譜圖.....	105

化合物 9i 之碳核磁共振光譜圖.....	106
化合物 9j 之氫核磁共振光譜圖.....	107
化合物 9j 之碳核磁共振光譜圖.....	108
化合物 9k 之氫核磁共振光譜圖.....	109
化合物 9k 之碳核磁共振光譜圖.....	110
化合物 9l 之氫核磁共振光譜圖.....	111
化合物 9l 之碳核磁共振光譜圖.....	112
化合物 9m 之氫核磁共振光譜圖.....	113
化合物 9m 之碳核磁共振光譜圖.....	114
化合物 9n 之氫核磁共振光譜圖.....	115
化合物 9n 之碳核磁共振光譜圖.....	116
化合物 9o 之氫核磁共振光譜圖.....	117
化合物 9o 之碳核磁共振光譜圖.....	118
化合物 9p 之氫核磁共振光譜圖.....	119
化合物 9p 之碳核磁共振光譜圖.....	120
化合物 9q 之氫核磁共振光譜圖.....	121
化合物 9q 之碳核磁共振光譜圖.....	122
化合物 9r 之氫核磁共振光譜圖.....	123
化合物 9r 之碳核磁共振光譜圖.....	124

化合物 9s 之氫核磁共振光譜圖	125
化合物 9s 之碳核磁共振光譜圖	126
化合物 9t 之氫核磁共振光譜圖	127
化合物 9t 之碳核磁共振光譜圖	128
化合物 9u 之氫核磁共振光譜圖	129
化合物 9u 之碳核磁共振光譜圖	130
化合物 9v 之氫核磁共振光譜圖	131
化合物 9v 之碳核磁共振光譜圖	132
化合物 9w 之氫核磁共振光譜圖	133
化合物 9w 之碳核磁共振光譜圖	134
化合物 9x 之氫核磁共振光譜圖	135
化合物 9x 之碳核磁共振光譜圖	136
化合物 16a 之氫核磁共振光譜圖	137
化合物 16a 之碳核磁共振光譜圖	138
化合物 16b 之氫核磁共振光譜圖	139
化合物 16b 之碳核磁共振光譜圖	140
化合物 16c 之氫核磁共振光譜圖	141
化合物 16c 之碳核磁共振光譜圖	142

第一部份、香豆素和吡啶并[2,1-*a*]異喹啉稠合雜環
及其衍生物之合成

Part I、Synthesis of Coumarin-fused
Pyrido[2,1-*a*]isoquinolin-8-ium Heterocycles
and Their Derivatives

第一章、緒論

1.1 香豆素

香豆素¹ (coumarin)，學名為 α -苯並吡喃酮(benzo- α -pyrone)，化學式為 $C_9H_6O_2$ ，結構為順式鄰羥基肉桂酸的內酯，外觀呈無色或白色的晶體粉末，具有類似香草精或新鮮乾草的香味，香豆素類化合物廣泛分佈於植物界，存在於零陵香豆、薰衣草油等天然物中(圖 1.1)。

香豆素的英文名稱「coumarin」源自於零陵香豆的西班牙文「coumarou」，香豆素最早由 Vogel 於 1820 年從南美洲蓋亞那的零陵香豆(Tonka-bean)，即黃香草木犀 (*Melilotus officinalis*) 中獲得，為取得香豆素之主要來源，但是天然香豆所含香豆素僅有 1.5%，因此現今改以人工合成方式取代天然提煉方法。

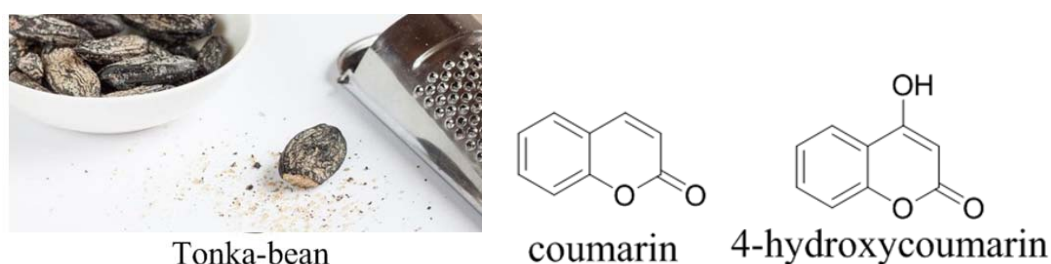


圖 1.1、零陵香豆、香豆素及其衍生物結構示意圖

由於香豆素衍生物其本身能夠吸收光能，經由轉換後以輻射方式釋放能量，故具有螢光之物理性質，在 C-7 位置引入羥基後，可使

螢光加強，即使在可見光下，也能觀察到螢光現象。此特性可以用在傳統染料上，例如：日光螢光染料及螢光增白劑。也能用於高科技，例如：雷射染料、有機發光二極體顯示器(OLED)、非破壞性瑕疵檢測、非線性光學材料、太陽能電池。²⁻⁵

香豆素衍生物也廣泛應用於消費及工業產品之香料主成分，例如：配製香水及香料、定香劑、脫臭劑，也用作飲料、食品、香菸、塑料製品、橡膠製品等的增香劑，⁶另外雙香豆素(dicoumarol)還能用於對付鼠害。在醫療方面亦有其用途，可作為抗凝血、抗過敏、抗菌、抗癌等藥物、生物活性機制之研究、生化或病理檢測試劑方面以及醫藥上加入藥劑中作為矯味劑。

此外本實驗室長年研究並合成具有香豆素骨架之衍生物，例如：4-羥基香豆素 (4-hydroxycoumarin) ，對於香豆素的特性有一定程度之了解，而香豆素在合成上的優勢有以下幾點：

1. 價格便宜，取得容易。
2. 結構穩定，儲存容易。
3. 結構上的反應部位多，合成變化性高。
4. 具有生物活性，應用及發展性廣。

1.2 黃連素

黃連素(berberine)，又稱小檗鹼，化學式為 $C_{20}H_{18}NO_4$ ，從乙醚中可析出黃色針狀晶體。此為一種生物鹼，⁷ 主要存在於小檗屬與黃連屬植物中，能從黃連、黃柏、三顆針等珍貴植物中萃取而得的一種藥物(圖 1.2)。

黃連素在藥物界中應用價值極高，可用於治療腹瀉、以及抗心力衰竭、降低膽固醇、降血糖、抗發炎、解熱及增加免疫功能等作用。另外黃連素還能對病原微生物，對多種細菌如痢疾桿菌、結核桿菌、肺炎球菌、傷寒桿菌及白喉桿菌等都有抑制作用，其中對痢疾桿菌作用最強，常用來治療細菌性胃腸炎、痢疾等消化道疾病，且無抗藥性和副作用。而黃連素對眼結膜炎、化膿性中耳炎、幽門螺旋桿菌也具有抑制效果，能使胃炎及十二指腸潰瘍症狀得到舒緩。此外黃連素衍生物原小檗鹼類(protoberberine)亦具有抗菌、⁸⁻¹⁰ 抗發炎、¹¹ 抗瘧疾¹²⁻¹³ 以及抗腫瘤¹⁴⁻¹⁶ 等作用。



圖 1.2、黃連素外觀及其化學結構

第二章、研究動機

2.1 設計含香豆素及喹啉稠合之黃連素衍生物

含有黃連素骨架之化合物是目前被廣泛研究的一種具有豐富生物活性之生物鹼，例如：抗菌、⁸⁻¹⁰ 抗發炎、¹¹ 抗瘧疾¹²⁻¹³ 以及抗腫瘤，¹⁴⁻¹⁶ 期望開發合成不同功能化之新途徑。

本實驗室在 2011 年發表一篇文獻，¹⁷ 首先將化合物 **1** 和 1,4-二甲基喹啉碘鹽 **2** 在乙醇中，藉由三乙基胺催化環化脫水反應後，形成紅色的碘化亞胺(iminium iodide)鹽類化合物 **3**。再將碘化亞胺鹽類化合物 **3** 與硼氫化鈉在甲醇中反應，得到化合物 **4**。為了探討其光致變色性質，化合物 **4** 在經由紫外光(352 nm)照射後，化合物 **4** 漸漸從亮黃色變成紅色，形成氫化亞胺鹽類化合物 **5** (圖 2.1)。

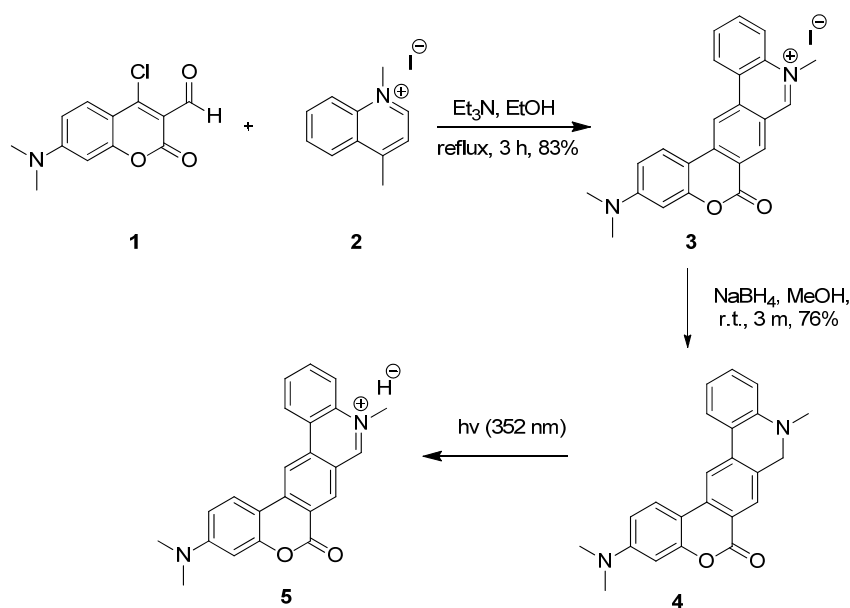


圖 2.1、化合物 **5** 之快速合成途徑

鑒於化合物 **3** 的合成方法，是設計香豆素及啡啶(phenanthridine)融合雜環化合物，且其目標產物具有生物活性。期望將合成範圍更加延伸，以帶有多種藥學及光化學性質之香豆素和喹啉稠合成黃連素衍生物 **6** (圖 2.2)，推測以相似之合成方式，可獲得多種功能性之目標物，設計製備具有黃連素骨架之新分子。

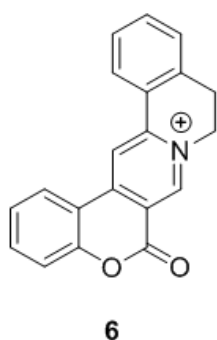


圖 2.2、預期合成黃連素衍生物 **6** 之結構

第三章、結果與討論

3.1 設計含香豆素及喹啉稠合之黃連素衍生物

本實驗以合成香豆素及喹啉稠合之黃連素衍生物 **6** 為主要目的，使用不同催化劑尋找最佳合成條件進而探討其反應機構。圖 3.1 利用逆合成分析去回推反應途徑，首先各別合成出具有醛取代基香豆素 **7** 和喹啉化合物 **11**。接著，醛取代基香豆素 **7** 可以由氰取代基香豆素 **8** 經過還原反應縮合而成，而氰取代基香豆素 **8** 是從化合物 **9** 和化合物 **10** 反應形成。喹啉化合物 **11** 則是由化合物 **12** 經由 Bischler-Napieralski reaction 獲得，而化合物 **12** 可經由化合物 **13** 醃胺化後得到，最後將醛取代基香豆素 **7** 和喹啉化合物 **11** 加入作為酸催化劑的對甲苯磺酸 (*p*-Toluenesulfonic acid)，預計可得香豆素及喹啉稠合之黃連素衍生物 **6**。

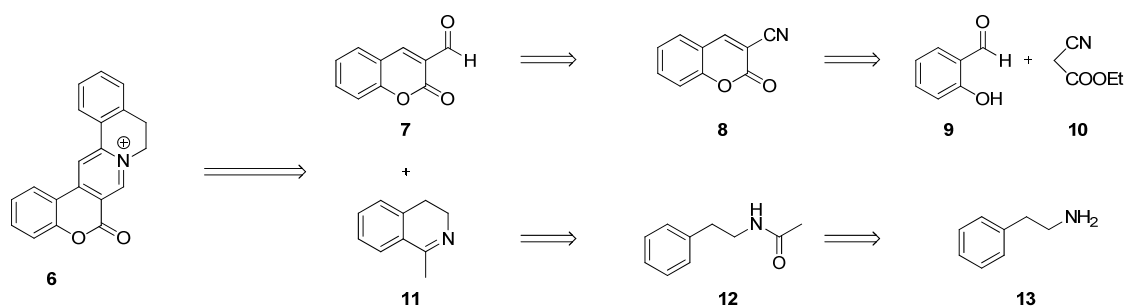


圖 3.1、黃連素衍生物 **6** 之逆合成分析

首先，我們一開始預期設計得到含香豆素及喹啉稠合之黃連素衍生物，先製備作為起始物的香豆素 **16** (第一部份)及喹啉衍生物 **19** (第二部份)。如圖 3.2 所示，第一部份是參考 Magedov 團隊在 2011 年發表之文獻，¹⁸ 先將化合物 **14** 和化合物 **15** 溶於乙醇中，充入氮氣後加入幾滴哌啶，攪拌約十個小時，在室溫下進行反應，化合物 **16** 會漸漸析出，抽氣過濾用正己烷清洗後即得到具有酮取代基之香豆素 **16**。

第二部份是根據 Raminelli 於 2015 年發表的文獻，¹⁹ 第一步先將化合物 **17** 溶於二氯甲烷中，再加入三乙基胺，室溫反應約十分鐘後，在冰浴下慢慢滴入乙酸酐，室溫下攪拌十五分鐘後，萃取並濃縮抽乾，即得化合物 **18**。第二步將所得的化合物 **18** 與三氯氧磷溶於乙腈中，反應一小時後加入鹽酸停止反應，與乙醚萃取後，水層在冰浴中加入氫氧化鈉水溶液中中和，再與二氯甲烷和甲醇以 20:1 之比例作萃取，加入無水硫酸鎂除水，濃縮抽乾後得 1-甲基-3,4-二氫異喹啉(化合物 **19**)。

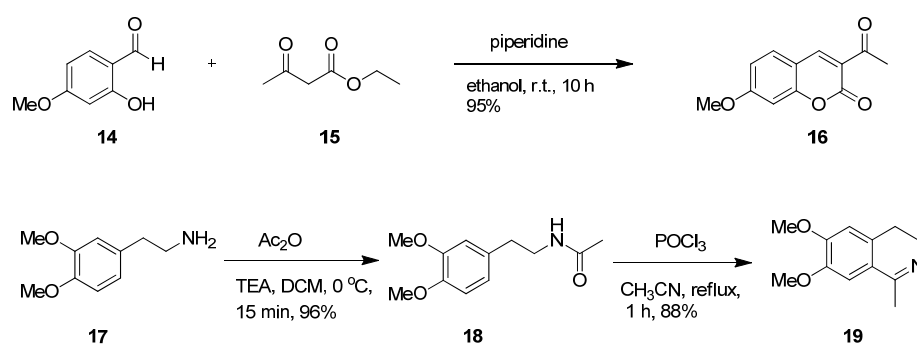


圖 3.2、酮取代基香豆素 **16** 與喹啉衍生物 **19** 之合成途徑

接著將化合物 **16** 和化合物 **19** 進行反應，首先嘗試用鹼作為催化劑，預期得到黃連素衍生物，但經由氫譜確認後獲得之產物為化合物 enol **20** 和 keto **21**，得到的是酮-烯醇互變異構物(圖 3.3)，並非黃連素衍生物。

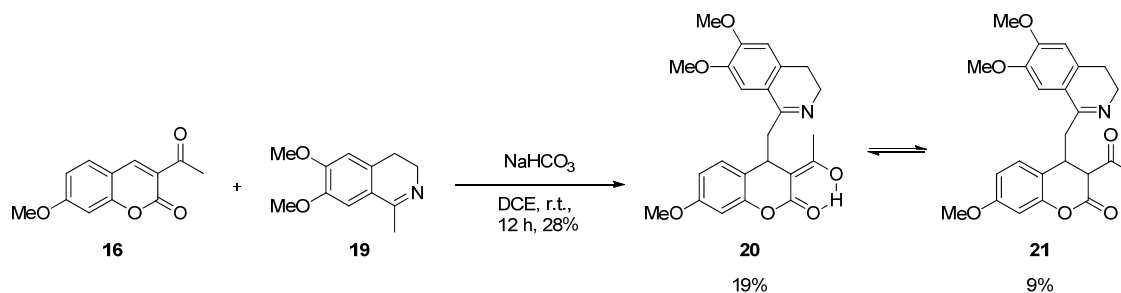


圖 3.3、合成酮-烯醇互變異構物 **20** 和 **21**

藉由圖 3.4 可發現，我們可以利用 H_a 與 H_b 來分辨 enol form 和 keto form 之存在比例，位於化學位移 14.4 ppm，化合物 **20** 之羰基上的氫(H_a)與香豆素中羰基的氧之間產生分子內氫鍵，由此可得知主要產物為 enol form 之化合物 **20**，而化學位移 3.6 ppm 之氫(H_b)吸收峰為 multiplet 之分裂形式，所以副產物為 keto form 之化合物 **21**，可以觀察出 H_a 與 H_b 氫的積分比為二比一，代表此氫譜其結構為以 enol form 為主要產物之酮-烯醇互變異構物。

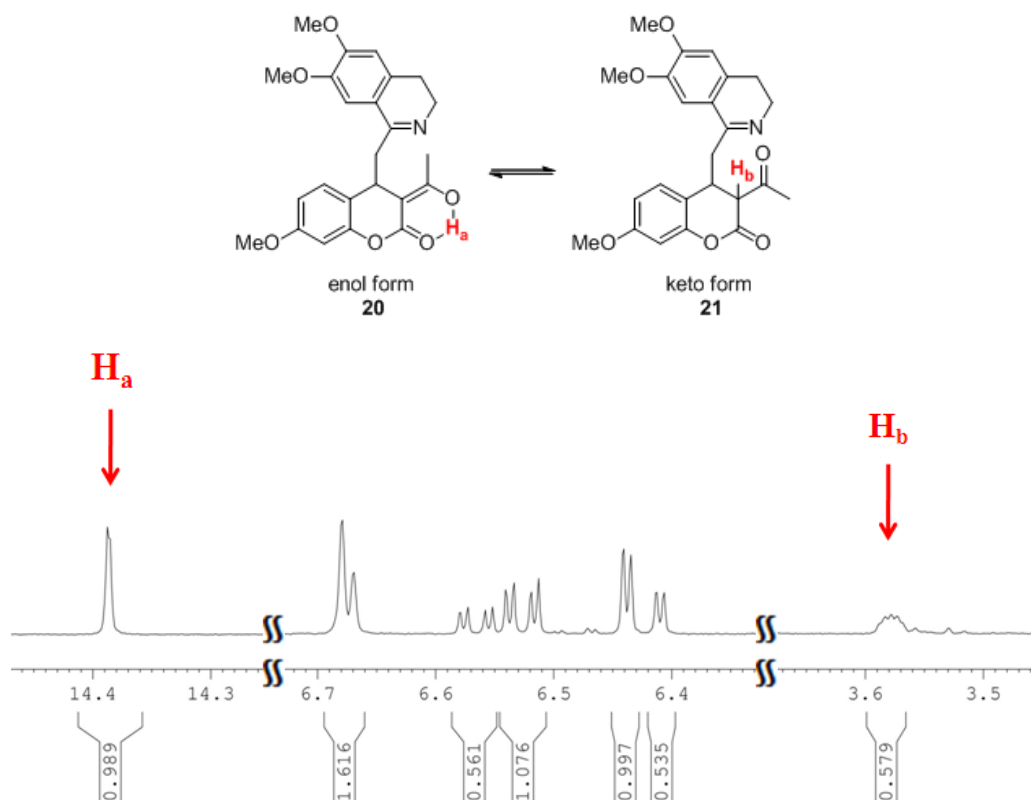


圖 3.4、酮-烯醇互變異構物 **20** 和 **21** 之部份氫譜

使用酮取代基香豆素 **16** 與喹啉衍生物 **19** 並沒有得到黃連素衍生物，所以嘗試用醛取代基香豆素 **23** 與喹啉衍生物 **19** 進行反應，因為醛取代基香豆素 **23** 反應性比酮取代基香豆素 **16** 好，期望能合成出黃連素衍生物。如圖 3.5 所示，第一步先合成氰取代基香豆素 **22**，第二步合成醛取代基香豆素 **23**，第三步合成具有醛取代基香豆素與喹啉反應後得黃連素之衍生物 **24**。

第一步是參考 Marechal 團隊在 2005 年發表之文獻，²⁰ 先將購得的化合物 **14** 與化合物 **10** 溶於乙醇中充入氮氣後加入幾滴哌啶，攪拌約三個小時，在室溫下進行反應，化合物 **22** 會漸漸析出，抽氣過

濾用正己烷清洗後即得到具有氰取代基之香豆素，即化合物 **22**。第二步是根據 Traven 團隊在 2017 年發表之文獻，²¹ 將具有氰取代基香豆素 **22** 溶於甲酸中，加熱至 80 度，再將懸浮在甲酸中的鎳粉慢慢加入反應中，迴流 24 小時後將反應抽氣過濾並用乙酸乙酯清洗過濾掉鎳粉，將反應純化後，即可得醛取代基香豆素 **23**。

第三步是將醛取代基香豆素 **23** 與喹啉化合物 **19** 溶於無水之二氯乙烷，充入氮氣並加入鹼之催化劑，加熱迴流 12 個小時，即可得黃連素之衍生物，即化合物 **24**。

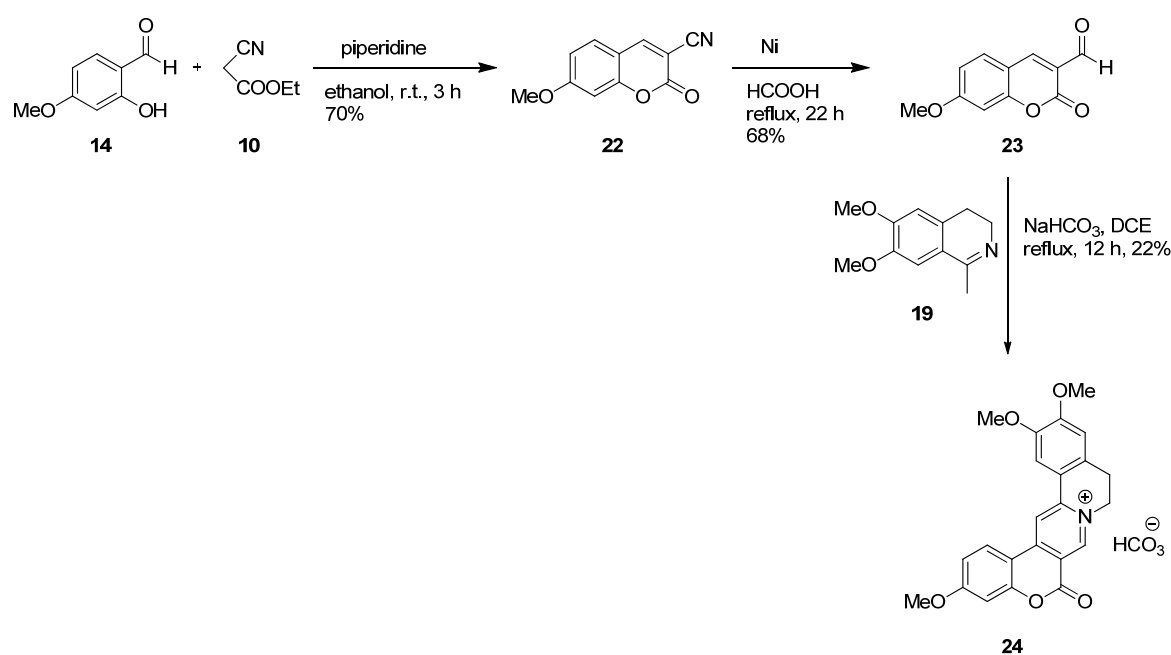


圖 3.5、黃連素衍生物 **24** 之合成途徑

使用酮取代基和醛取代基的香豆素差別在於經過鹼催化後，得到不同產物，酮取代基香豆素 **16** 在室溫及加熱迴流下都是得到酮-烯醇互變異構物 **20** 與 **21**，而醛取代基香豆素 **23** 加熱迴流後可得黃連素衍生物 **24**。為了改善得到不同產物之問題，嘗試用不同的反應條件，使用酸催化取代鹼催化，嘗試能否利用身為酸催化劑之對甲苯磺酸來改變現況。使用酮取代基和醛取代基香豆素分別與喹啉衍生物反應，結果都得到目標產物黃連素衍生物 (圖 3.6)。於下圖 3.7，化合物 **27** 有進一步透過 X-ray 晶體繞射驗證化合物結構。

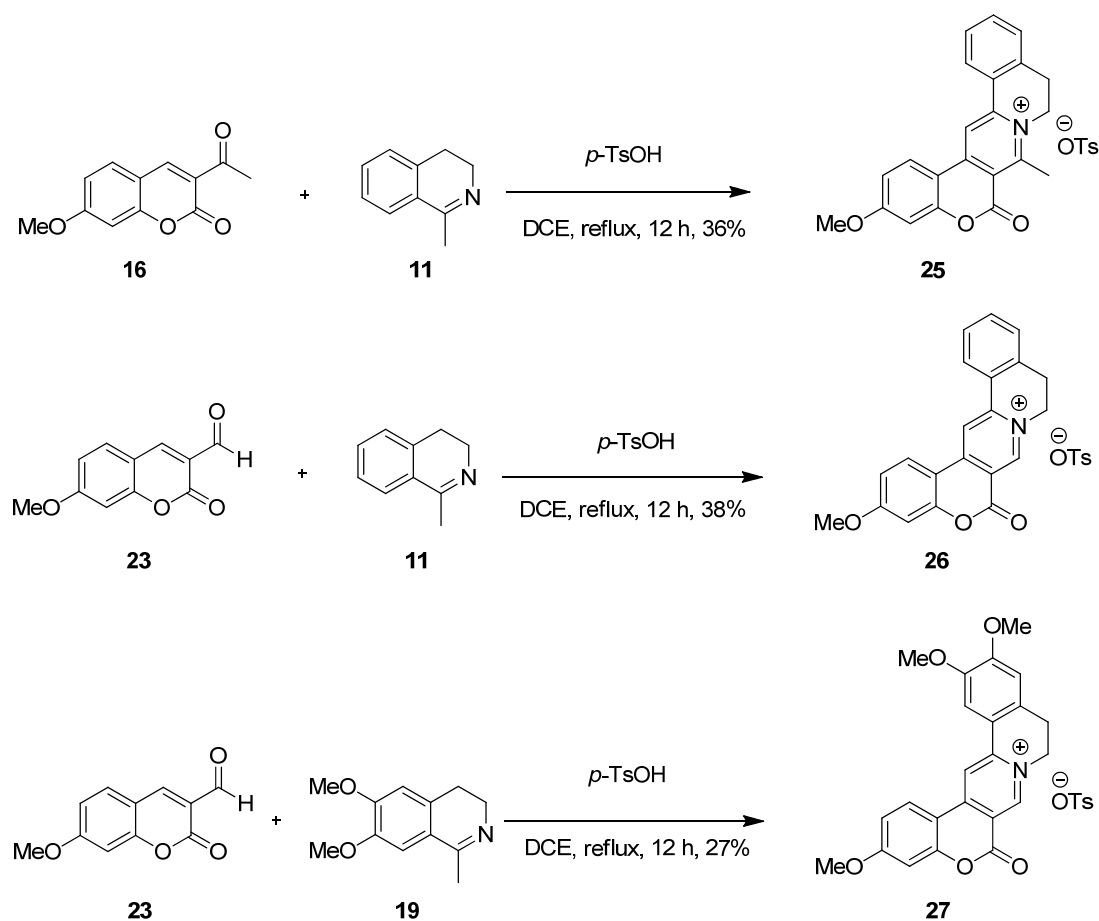


圖 3.6、一系列黃連素衍生物之合成途徑

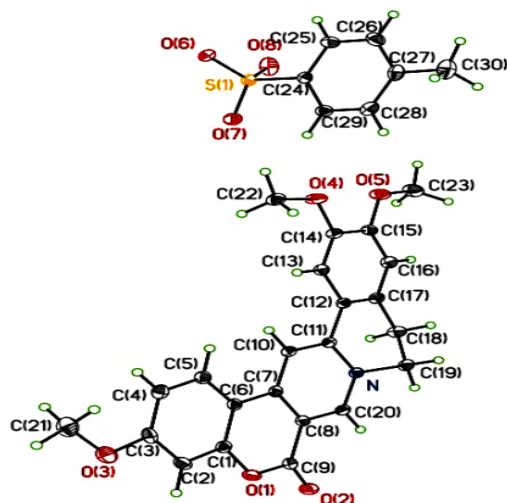


圖 3.7、化合物 27 之 X-ray 單晶繞射結構圖

以下是推測之反應機構，首先喹啉 19 在酸中以 enamine 形式攻打香豆素 23 之四號位置碳上，形成香豆素耦合喹啉之化合物 29，合環並脫去一分子的水後形成化合物 32，最後得到黃連素衍生物，即化合物 27。

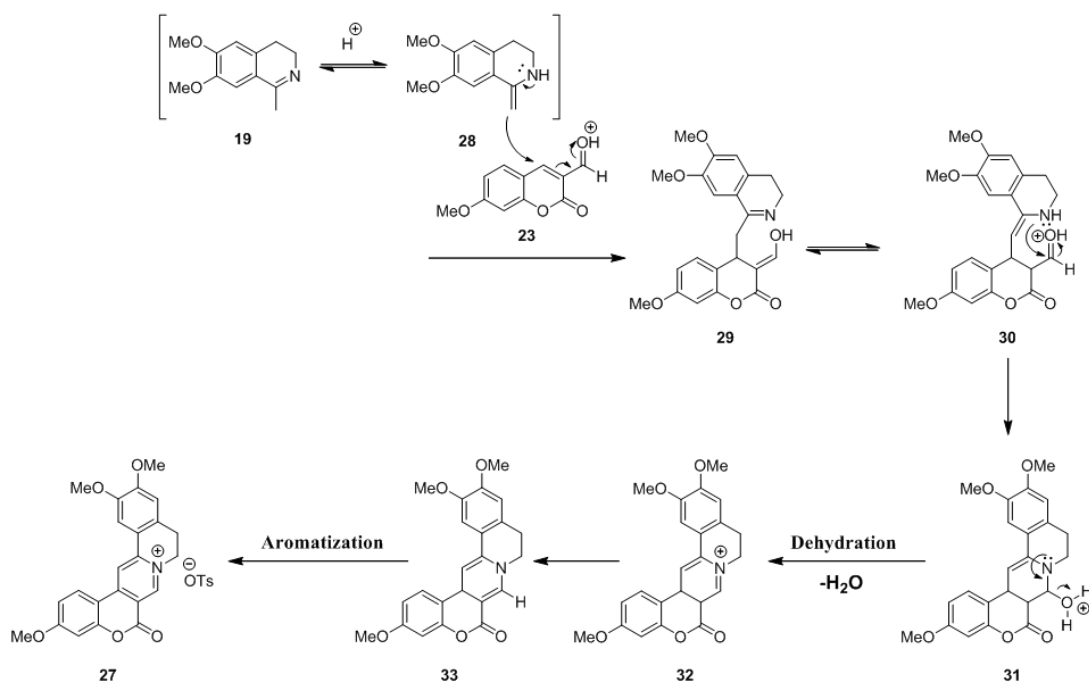


圖 3.8、合成化合物 27 之反應機構

根據 2011 年本實驗室發表之文獻，¹⁷ 是設計香豆素及啡啶融合雜環化合物，還原後其目標產物具有光致變色的性質。我們依據同樣的方法，嘗試香豆素和喹啉稠合黃連素衍生物 **27** 是否也有相同性質。圖 3.9 為合成途徑，先將化合物 **27** 溶於甲醇中，在室溫下加入還原劑硼氫化鈉，室溫攪拌三分鐘後，經由抽氣過濾得到化合物 **33**，經由紫外光照射後有得到新的螢光點，經過氬譜鑑定後非化合物 **34**。

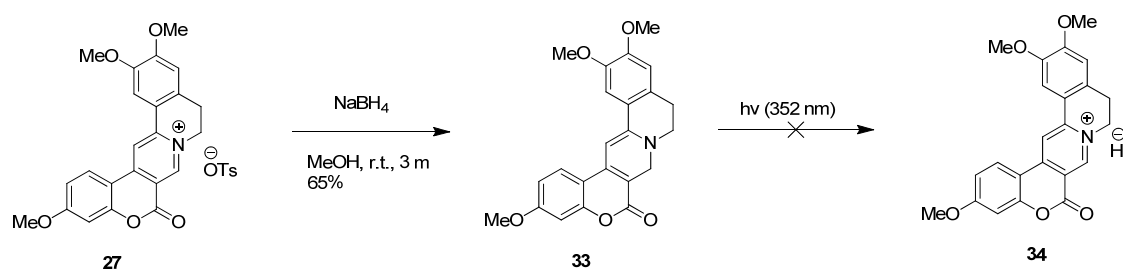


圖 3.9、化合物 **33** 之合成途徑

上述途徑失敗後，我們重新設計合成光致變色化合物之途徑(圖 3.10)，嘗試用 3-溴-1-丙醇 **35** 與化合物 **25** 產生反應，合成出化合物 **36**，探討其光致變色性質，可惜的是沒有反應而未成功得到化合物 **36**。

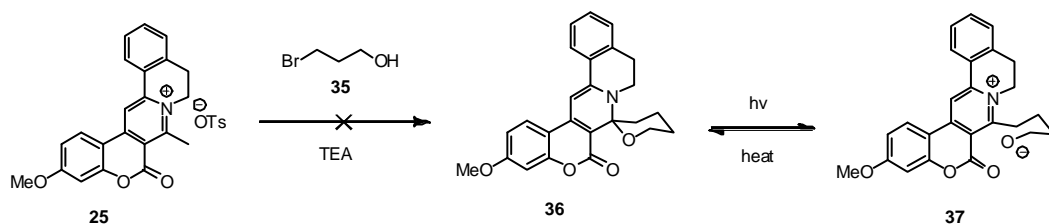


圖 3.10、期望合成光致變色化合物之途徑

為了改善圖 3.10 之途徑，我們設計另外兩條合成途徑(圖 3.11)，將 3-碘-丙醇 **42** 取代 3-溴-丙醇 **35**，因為碘離子是更好的離去基。兩種途徑之差別在於照光之先後順序，首先來看第一種途徑，將化合物 **27** 溶於甲苯中，並加入碳酸鉀，充入氮氣後，加熱迴流十二個小時，用二氯甲烷萃取後，收集得有機層以無水硫酸鎂乾燥、過濾及濃縮。粗產物再以管柱色層分析 (30% EtOAc/hexanes) 進行純化，經再結晶後得到化合物 **38**，將其照紫外光(352 nm)後有得到新點，經過 ^1H NMR 鑑定後為雜質，並非化合物 **41**。我們採取另外一條途徑，先將 3-碘-丙醇 **42** 加入已溶在甲苯中的化合物 **38** 於密閉管中，充入氮氣，加熱迴流四十八小時後，有產生沉澱，將其經過 ^1H NMR 鑑定後為雜質，並非化合物 **45**。

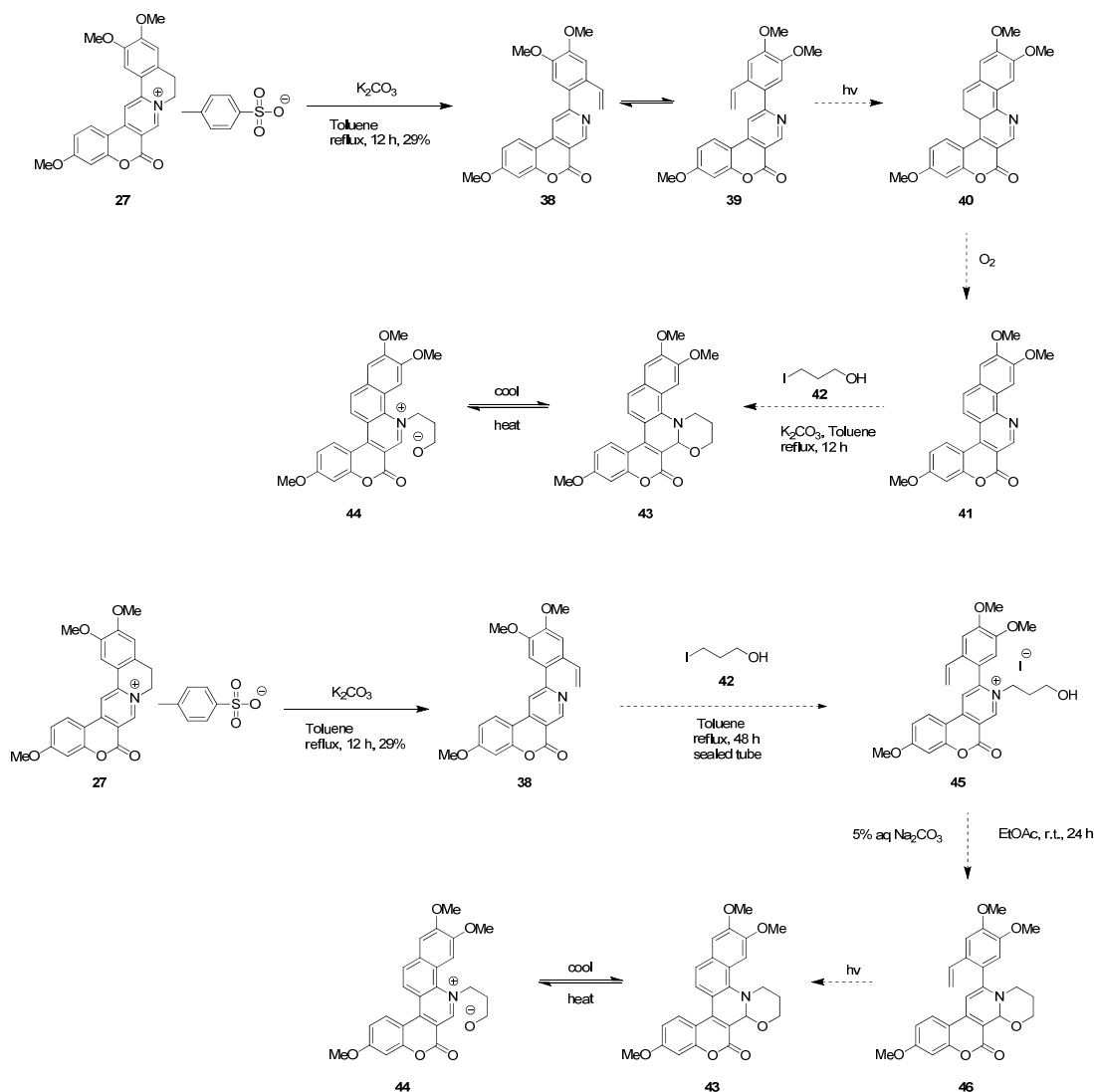


圖 3.11、期望合成光致變色化合物之兩種途徑

此反應是設計含香豆素及喹啉稠合之黃連素衍生物，並利用身為鹽類之黃連素衍生物在有機溶劑中溶解度較差之優勢，能夠直接固體析出後抽氣過濾獲得，包括氟取代基、醛取代基及酮取代基香豆素等起始物都會沉澱，皆不需要再經過管柱色層分析純化，可有效節省矽膠粉及有機溶劑之使用量。但關於黃連素衍生物之潛在生物活性，需要進行官能基之修飾以及開發其他途徑進而探討其性質。

第四章、結論

本實驗利用同樣帶有多種藥學及光化學性質之香豆素與喹啉稠合，合成類似於黃連素骨架之系列衍生物，即化合物 **27**，其可以通過 NaBH_4 還原至化合物 **33**，並且在鹼性條件下通過霍夫曼消除反應轉化為化合物 **38**。化合物 **27** 與黃連素生物鹼的結構相似性表明前者可能具有令人感興趣的生物學和光化學性質。我們將會繼續探討其結構上之官能性性質、應用價值上，以及對這些分子的進一步光敏感性質和生物學之潛在生物活性研究正在進行中。

第五章、實驗部分

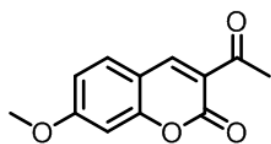
5.1 儀器部份及試藥來源

1. 熔點測定使用 MEL-TEMP II 熔點測定儀，溫度未經校正。
2. 紅外線光譜使用 1725XFT-IR(Fourier Transform Infrared)紅外線光譜儀。純液體樣品塗抹於溴化鉀(KBr)鹽片測定，固體樣品使用全反射裝置 (ATR)測定，光譜單位為波數(cm^{-1})，僅列出特定吸收峰。
3. 低解析質譜(Low resolution mass spectroscopy)及高解析質譜 (High resolution mass, HRMS)委託科技部北部貴重儀器中心代測，使用 JOEL JMS-SX/SX 102A 質譜儀。
4. X 光單晶繞射，委託科技部中部貴重儀器中心代測，使用 Bruker AXS SMART-1000 單晶繞射儀在化學分子的三維結構鑑定其鍵長及鍵角的結構分析。
5. 氫核磁共振光譜使用 BRUKER Ascend 400MHz (400 MHz solars system)，碳核磁共振光譜使用 Varian Unity 600 (150 MHz solars system)。測試樣品用氘氯仿(CDCl_3)、甲醇(CD_3OD)為溶劑，以四甲基矽烷(tetramethylsilane)為內部基準(internal standard)。化學位移以 ppm 為單位， J 代表偶合常數(coupling constant)，單位為 Hz。分裂形式(splitting pattern)定義如下：s 表單峰(singlet)；d 表雙重峰(doublet)；t 表三重峰(triplet)；q 表四重峰(quartet)；m 表多重峰(multiplet)。
6. 色層管柱分離(Column chromatography)使用德國默克藥廠(E. Merck) Silica gel 60 (230-400 mesh)型矽膠。

7. 薄層色層分離 (Thin layer chromatography) 使用德國默克藥廠 Silica gel 60 F₂₅₄ 型薄層色層分離片。利用紫外光燈(UV light)直接觀察。
8. 減壓濃縮使用 BÜCHI R114 迴旋蒸發儀和 SIBATA WJ-20 循環水流抽氣機，室溫下真空度約為 25 mmHg。
9. 有機合成所使用的一般試藥均購自日本東京化成工業株式會社 (TCI)、美國 Fisher、英國 Lancaster 及 Alfa Aesar、美國 Aldrich 及 Janssen 藥廠。反應、萃取及沖提用之溶劑如三乙胺、甲醇、乙醇、正己烷、乙酸乙酯、二氯甲烷均為 ACS 級，購自美國 Tedia 藥廠。試劑及溶劑除經特別註明外，均購入後直接使用。

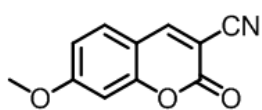
5.2 化合物的合成

3-Acetyl-7-methoxy-2H-chromen-2-one (16)



將 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde(6 mmol) 溶於乙醇(40 mL)後加入 ethyl 3-oxobutanoate(6 mmol)，充入氮氣並加入幾滴吡啶，在室溫下攪拌約十個小時，產物會漸漸析出，抽氣過濾後得黃色固體，產率 95%， $R_f = 0.43$ (30% EtOAc/hexanes); mp 173–175 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

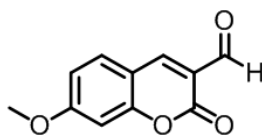
7-Methoxy-2-oxo-2H-chromene-3-carbonitrile (22)



將 2-hydroxy-4-methoxybenzaldehyde(6 mmol)溶於乙醇(4.5 mL)後加入 ethylcyanoacetate(6 mmol) ,

充入氮氣並加入幾滴吡啶，在室溫下攪拌約三個小時，產物會漸漸析出，經由抽氣過濾得黃色固體，產率 70%， $R_f = 0.16$ (30% EtOAc/hexanes); mp 176–178 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.17(s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

7-Methoxy-2-oxo-2H-chromene-3-carbaldehyde (23)



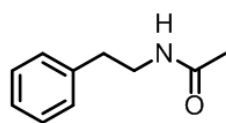
將化合物 22(2.48 mmol)溶於甲酸中，加熱至 80 度，再將懸浮在甲酸中的鎳粉(4.97 mmol)慢慢加

入反應中，迴流 24 小時後將反應抽氣過濾並用乙酸乙酯清洗過濾掉鎳粉，將反應純化後得黃色固體，產率 68%， $R_f = 0.33$ (30% EtOAc/hexanes); mp 225–227 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.21(s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

合成化合物 12、18

將 2-phenylethanamine(10 mmol)溶於二氯甲烷中後加入三乙基胺(11 mmol)，室溫反應約十分鐘後，在冰浴下慢慢滴入乙酸酐(11.5 mmol)，室溫下攪拌十五分鐘後，萃取並濃縮抽乾後即得產物。

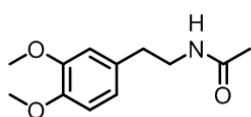
N-Phenethylacetamide (12)



黃色液體，產率 92%， $R_f = 0.06$ (50% EtOAc/hexanes);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.26–7.23 (m, 1H), 7.20–7.18 (m, 2H), 5.53 (s, 1H), 3.51 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.93 (s, 3H).

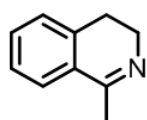
N-(3,4-Dimethoxyphenethyl)acetamide (18)



橘色固體，產率 96%， $R_f = 0.06$ (50%

EtOAc/hexanes); mp 58–60 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 6.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 5.41 (s, 1H), 3.87 (s, 6H), 3.50 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.94 (s, 3H).

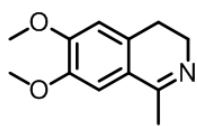
1-Methyl-3,4-dihydroisoquinoline (11)



將化合物 **12**(0.01 mmol)、三氯氧磷(4 mL)與五氧化二磷(0.01 mmol)溶於二甲苯(40 mL)中，反應四小時後加入鹽

酸停止反應，與甲苯萃取後，水層在冰浴中加入氫氧化鈉水溶液中和，再與二氯甲烷作萃取，加入無水硫酸鎂除水，粗產物再以管柱色層分析 (80% EtOAc/hexanes) 進行純化得黃色液體，產率 64%， $R_f = 0.06$ (50% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.37 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H), 7.30 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.68 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H).

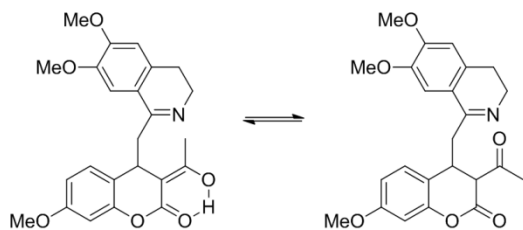
6,7-Dimethoxy-1-methyl-3,4-dihydroisoquinoline (19)



將化合物 **18** (4 mmol)與三氯氧磷(9.6 mmol)溶於乙腈(4.5 mL)中，反應一小時後加入鹽酸停止反應，與

乙醚萃取後，水層在冰浴中加入氫氧化鈉水溶液中中和，再與二氯甲烷和甲醇以 20 : 1 之比例作萃取，加入無水硫酸鎂除水，濃縮抽乾後得白色固體，產率 88%， $R_f = 0.06$ (50% EtOAc/hexanes); mp 108–110 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.13 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.00 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.88 (s, 3H).

3-Acetyl-4-((6,7-dimethoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1-yl)methyl)-7-methoxychroman-2-one (20, 21)

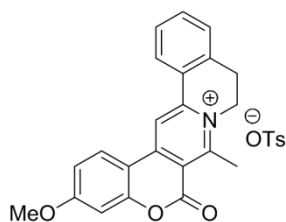


將酮取代基之香豆素(0.45 mmol)與喹啉化合物(0.45 mmol)溶於無水之二氯乙烷(5 mL)，充入氮氣並

加入碳酸氫鈉(0.45 mmol)，室溫攪拌 12 個小時，用二氯甲烷萃取後，收集得有機層以無水硫酸鎂乾燥、過濾及濃縮。粗產物再以管柱色層分析 (30% EtOAc/hexanes) 進行純化，經再結晶後得到白色固體，產率 28%，**20**: $R_f = 0.63$ (50% EtOAc/hexanes), mp 102–104 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 14.39 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.53 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 4.78–4.70 (m, 1H), 3.93–3.91 (m, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.86 (s, 5H), 3.16

(dd, $J = 12.8, 3.2$ Hz, 1H), 2.91–2.86 (m, 1H), 2.75–2.71 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.09 (dd, $J = 13.2, 2.4$ Hz, 1H); **21**: $R_f = 0.40$ (50% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.07 (d, $J = 8.4$ Hz, 0.5H), 6.90 (s, 0.5H), 6.67 (s, 0.5H), 6.57 (dd, $J = 8.4, 2.8$ Hz, 0.5H), 6.41 (d, $J = 2.8$ Hz, 0.5H), 4.78–4.70 (m, 0.5H), 3.74 (s, 4.5H), 3.70 (s, 0.5H), 3.58 (t, $J = 2.0$ Hz, 0.5H), 3.20 (dd, $J = 12.8, 3.2$ Hz, 0.5H), 2.96–2.91 (m, 0.5H), 2.78–2.75 (m, 1H), 2.40 (s, 1.5H), 2.37 (dd, $J = 14.0, 2.0$ Hz, 0.5H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 203.3, 169.4, 168.1, 165.2, 160.2, 159.7, 152.9, 152.3, 149.5, 149.4, 148.1, 148.0, 129.4, 128.7, 128.5, 128.3, 127.9, 127.4, 118.1, 115.3, 110.9, 109.3, 109.1, 109.0, 108.5, 102.4, 102.3, 102.2, 84.6, 84.0, 63.7, 56.1, 56.0, 55.9, 55.3, 36.2, 35.8, 35.0, 31.6, 30.1, 30.0, 29.9, 28.8, 28.7, 18.6; IR ν_{max} (ATR) 2943, 2835, 1715, 1616, 1503, 1441, 1261, 1138, 1098, 1027, 863, 799 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_6$ [M^+] 423.1682, found 423.1681.

3-Methoxy-7-methyl-6-oxo-9,10-dihydro-6H-chromeno[4',3':4,5]pyrido[2,1-a]isoquinolin-8-ium (25)



將酮取代基之香豆素(0.45 mmol)與喹啉化合物 (0.45 mmol)溶於無水之二氯乙烷(5 mL)，充入氮氣並加入對甲苯磺酸(0.45 mmol)，加熱迴流 12 個

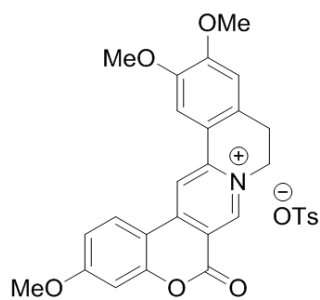
小時，抽氣過濾後，即可得白色固體，產率 36%， $R_f = 0.10$ (MeOH); mp 286–288 °C; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.58 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.72 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.67–7.62 (m, 3H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H),

7.14 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.77 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.33 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.35 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 168.1, 158.7, 157.3, 152.4, 149.7, 143.6, 141.6, 138.4, 137.7, 135.1, 129.9, 129.8, 129.5, 129.1, 128.3, 126.9, 115.4, 109.1, 102.2, 57.0, 50.7, 27.6, 21.3; IR ν_{max} (ATR) 3073, 1740, 1601, 1419, 1274, 1213, 1118, 778, 677 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{NO}_6\text{S}^+$ [$\text{M}^+ - \text{OTs}$] 344.1281, found 344.1281.

合成化合物 26、27

將醛取代基之香豆素(0.48 mmol)與喹啉化合物(0.48 mmol)溶於無水之二氯乙烷(5 mL)，充入氮氣並加入對甲苯磺酸(0.48 mmol)，加熱迴流 12 個小時，抽氣過濾後，即可得產物。

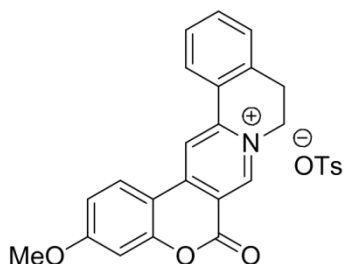
3,12,13-Trimethoxy-6-oxo-9,10-dihydro-6H-chromeno[4',3':4,5]pyridin-8-ium (27)



黃色固體；產率 27%； $R_f = 0.10$ (100% MeOH); mp 332–334 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.48 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.65 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14–7.11 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.78 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 6H), 3.27–3.25 (m, 2H), 2.33 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 167.8, 158.6, 157.3, 156.2, 152.1, 150.9, 149.4, 149.1, 143.3, 141.3, 132.8, 129.6, 129.2, 126.7, 119.1, 115.9, 115.6, 115.1, 112.1, 111.5, 108.9,

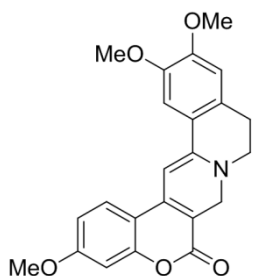
103.0, 79.0, 57.2, 56.9, 55.9, 27.3, 21.3; IR ν_{\max} (ATR) 3081, 2935, 1766, 1615, 1497, 1426, 1270, 1201, 1119, 1011, 683 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{NO}_8\text{S}^+$ [M^+ -OTs] 390.1336, found 390.1336.

3-Methoxy-6-oxo-9,10-dihydro-6H-chromeno[4',3':4,5]pyrido[2,1-a]isoquinolin-8-ium (26)



白色固體，產率 38%， $R_f = 0.13$ (MeOH); mp 280–282 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9.61 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.73 (td, $J = 7.6$, 1.2 Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.65–7.63 (m, 1H), 7.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.17 (dd, $J = 8.8$, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 168.1, 158.5, 157.6, 152.2, 149.7, 143.4, 141.4, 137.7, 135.4, 129.9, 129.8, 129.7, 129.2, 129.1, 127.2, 126.8, 117.1, 116.8, 115.3, 108.9, 103.1, 79.1, 57.0, 56.0, 44.9, 27.5, 21.3; IR ν_{\max} (ATR) 3504, 3078, 1755, 1603, 1279, 1220, 1135, 1121, 1033, 771, 682 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}^+$ [M^+ -OTs] 330.1125, found 330.1125.

3,12,13-Trimethoxy-9,10-dihydrochromeno[4',3':4,5]pyrido[2,1-a]isoquinolin-6(7H)-one (33)



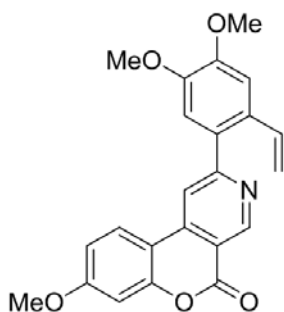
取黃連素衍生物(0.17 mmol)溶於甲醇(25 mL)中，在室溫下加入還原劑硼氫化鈉(0.26 mmol)，室溫攪拌

三分鐘後，經由抽氣過濾得到橘色固體，產率 65%， $R_f = 0.20$ (50% EtOAc/hexanes); mp 170–172 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.65 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.89–6.75 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.30 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.93 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 161.9, 160.5, 155.0, 152.1, 151.1, 148.0, 144.4, 128.9, 124.3, 121.5, 111.8, 110.4, 108.1, 100.8, 96.5, 85.4, 56.3, 56.0, 55.6, 49.3, 48.2, 28.4; IR ν_{max} (ATR) 3026, 2770, 1788, 1565, 1496, 1365, 1227, 1217, 1105 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_5$ [M^+] 391.1420, found 391.1417.

合成化合物 38、47

首先將黃連素衍生物(0.17 mmol)溶於甲苯(0.17 mmol)中，並加入碳酸鉀(5 mL)，充入氮氣後，加熱迴流十二個小時，用二氯甲烷萃取後，收集得有機層以無水硫酸鎂乾燥、過濾及濃縮。粗產物再以管柱色層分析 (30% EtOAc/hexanes) 進行純化，經再結晶後得到產物。

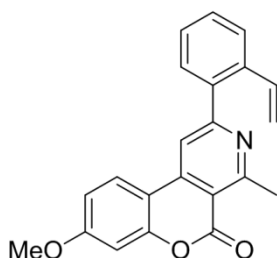
2-(4,5-Dimethoxy-2-vinylphenyl)-8-methoxy-5H-chromeno[3,4-c]pyridin-5-one (38)



白色固體，產率 30%， $R_f = 0.57$ (50% EtOAc/hexanes); mp 224–226 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.57 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.95 (dd, J

= 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (dd, $J = 16.8, 10.8$ Hz, 1H), 5.72 (dd, $J = 16.8, 0.8$ Hz, 1H), 5.29 (dd, $J = 10.8, 0.8$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.92 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 163.4, 162.7, 160.3, 154.5, 152.9, 150.1, 149.1, 141.4, 135.3, 131.0, 129.6, 124.6, 115.7, 114.8, 113.1, 113.0, 112.6, 109.2, 109.1, 101.8, 56.0, 55.9, 29.7; IR ν_{max} (ATR) 2923, 2852, 1737, 1600, 1514, 1353, 1269, 1208, 1030, 865 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ [M^+] 389.1263, found 389.1264.

8-Methoxy-4-methyl-2-(2-vinylphenyl)-5H-chromeno[3,4-c]pyridin-5-one (47)



白色固體，產率 10%， $R_f = 0.73$ (50% EtOAc/hexanes); mp 216–218 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.48–7.40 (m, 2H), 6.91 (dd, $J = 9.2, 2.4$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 17.2, 10.8$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 5.77 (dd, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.30 (dd, $J = 10.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.13 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 164.4, 163.2, 161.6, 159.9, 154.3, 143.2, 138.3, 136.4, 135.5, 129.9, 129.4, 128.0, 126.6, 124.8, 116.1, 114.0, 112.9, 111.9, 109.5, 101.2, 55.8, 27.0; IR ν_{max} (ATR) 2912, 2847, 1745, 1643, 1468, 1417, 1301, 1215, 815, 721 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ [M^+] 343.1208, found 343.1202.

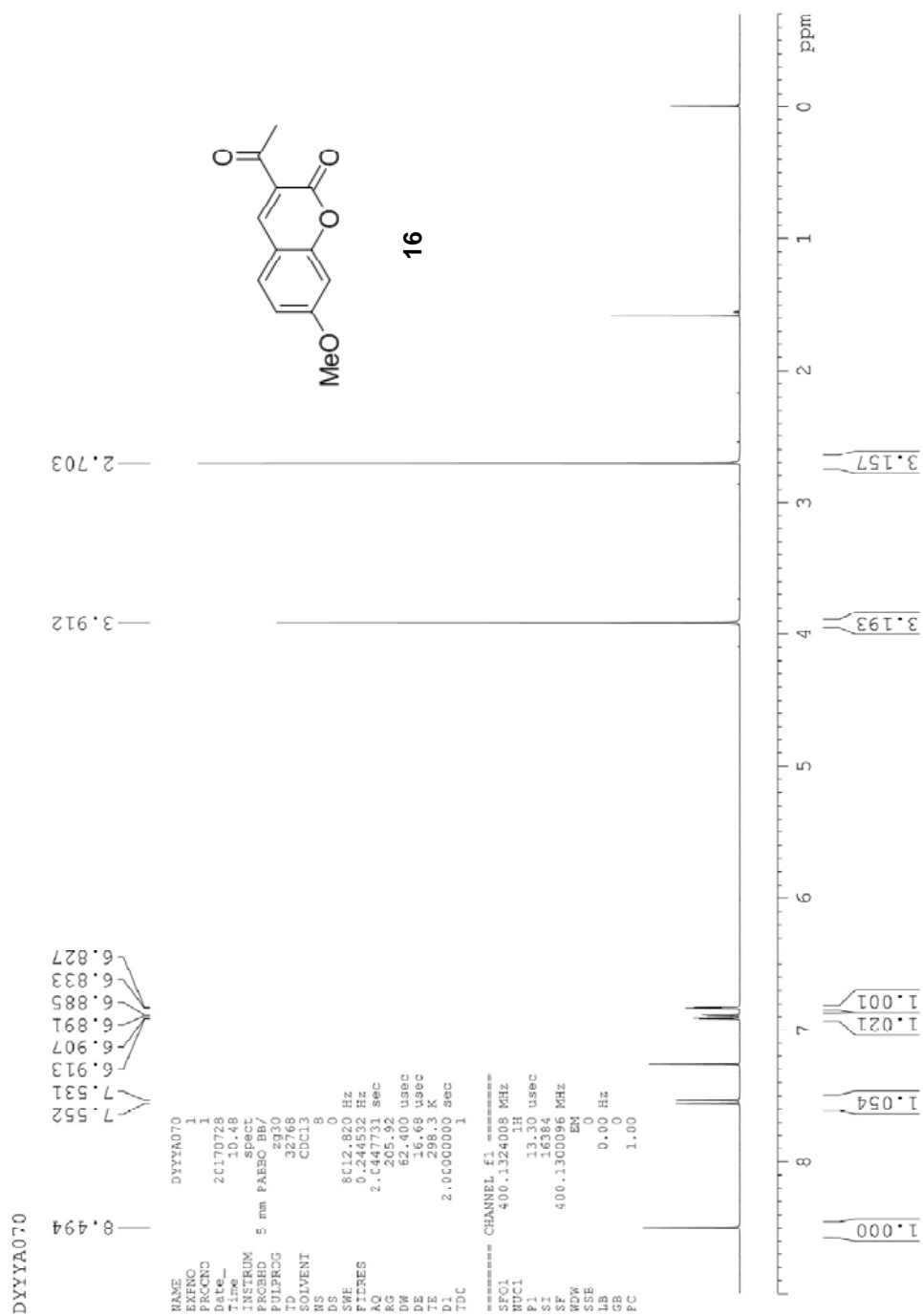
第六章、參考文獻

1. Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chem. Ind.* **1997**, 765.
2. Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.
3. Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6635.
4. Szaciłowski, K. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3481.
5. Areephong, J. Hurenkamp, J.; Milder, M.; Meetsma, A.; Herek, J.; Browne, W.; Feringa, B. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 721.
6. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168.
7. Grycová, L.; Dostál, J.; Marek, R. *Phytochemistry.* **2007**, *68*, 150.
8. Slobodníková, L.; KoSt'álová, D.; Labudová, D.; Kotulová, D.; Kettmann, V. *Phytother. Res.* **2004**, *18*, 674.
9. Iwasa, K.; Lee, D.-U.; Kang, S.-I.; Wiegrebe, W. J. *Nat. Prod.* **1998**, *61*, 1150.
10. Iwasa, K.; Moriyasu, M.; Nader, B. *Biosci., Biotechnol., Biochem.* **2000**, *64*, 1998.
11. Ivanovska, N.; Philipov, S. *Int. J. Immunopharmacol.* **1996**, *18*, 553.
12. Vennerstrom, J. L.; Klayman, D. L. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1084.
13. Sriwilaijareon, N.; Petmitr, S.; Mutirangura, A.; Ponglikitmongkol, M.; Wilairat, P. *Parasitol. Int.* **2002**, *51*, 99.
14. Kim, S. A.; Kwon, Y.; Kim, J. H.; Muller, M. T.; Chung, I. K. *Biochemistry.* **1998**, *37*, 16316.

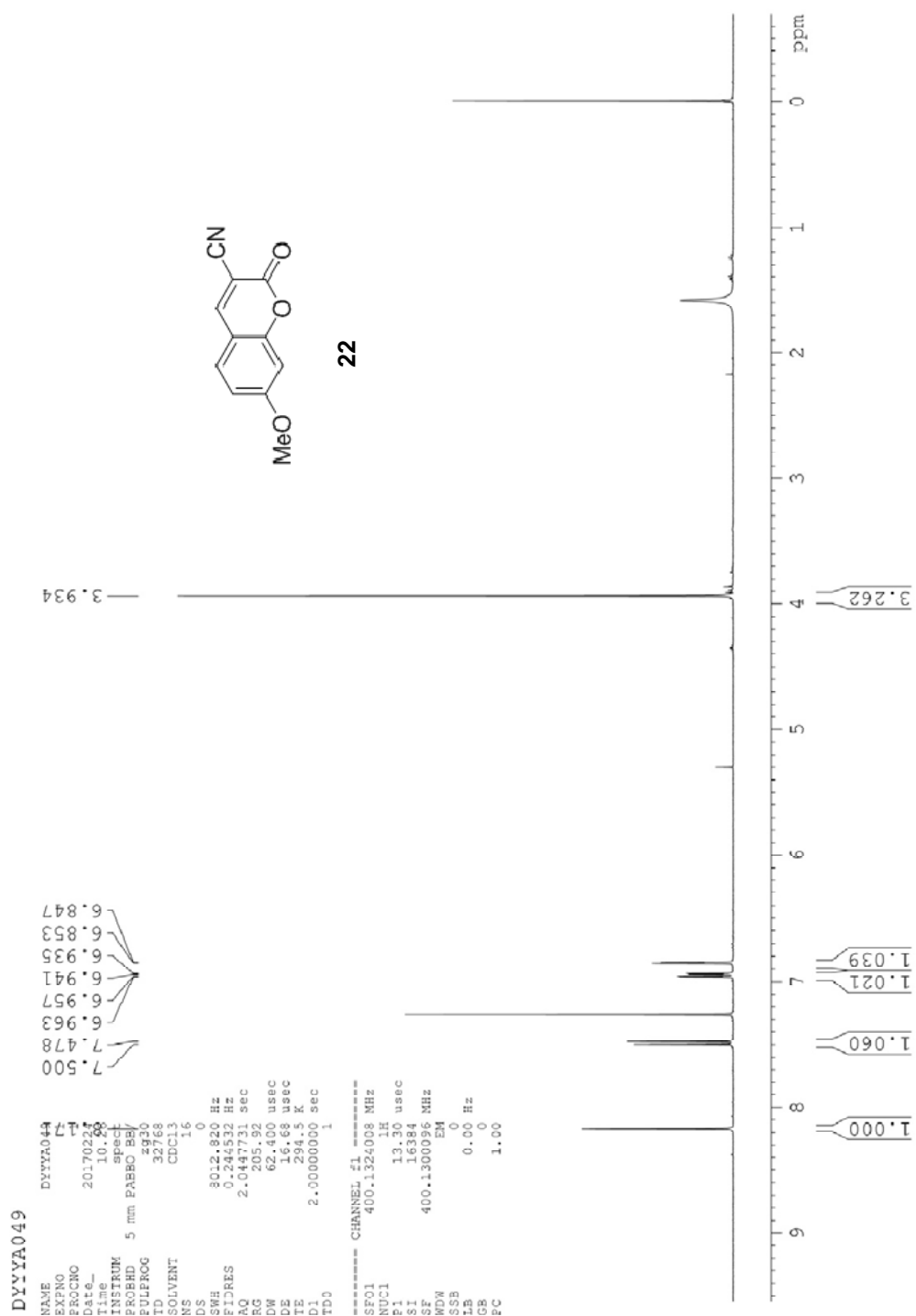
15. Mazzini, S.; Bellucci, M. C.; Mondelli, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 505.
16. Günther, L; Jan, G. D.; Anna, L. R.; Till, O. *J. Org.Chem.*, **2015**, *8*, 2010.
17. Chen, J. J.; Li, K. T.; Yang, D. Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1658.
18. Liliya V. F., Indranil M.; Pavel Y. U.; Snezna R.; Alexander K.; Igor V. Magedov.L, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6643.
19. Allan F. C. Rossini, Ana, C. A.; Muraca, G. A.; Casagrande; Cristiano Raminelli, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 10033.
20. Renata,T.; Ivan, L.; Alenka, Marechal. L., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *61*, 7012.
21. Andrei Y. Bochkov.; Igor O. Akchurin.; Valerii F. Traven. *Heterocyclic Communications*, **2017**, *23*, 75.

第七章、圖譜資料

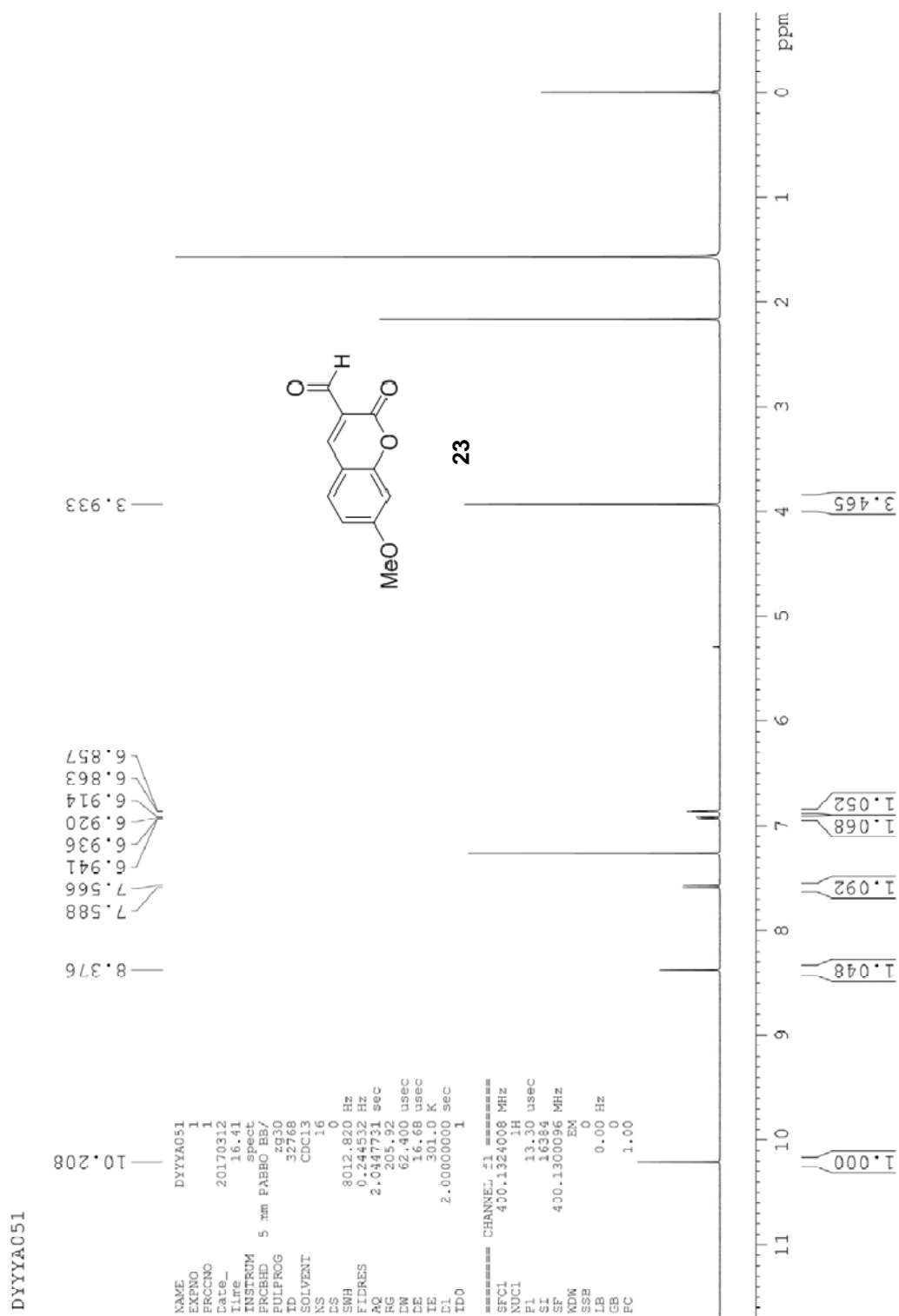
化合物 16 之氫核磁共振光譜



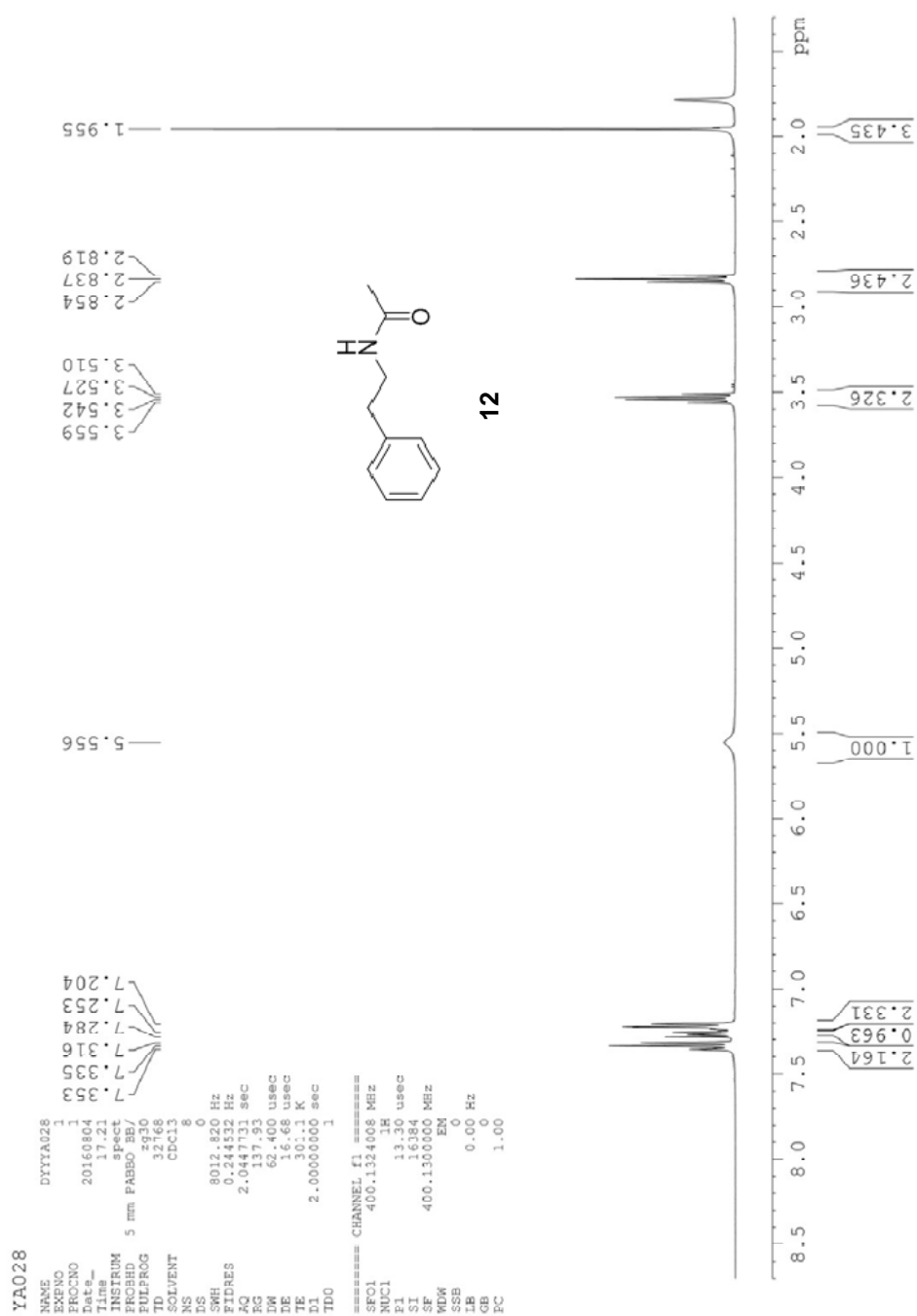
化合物 22 之氫核磁共振光譜



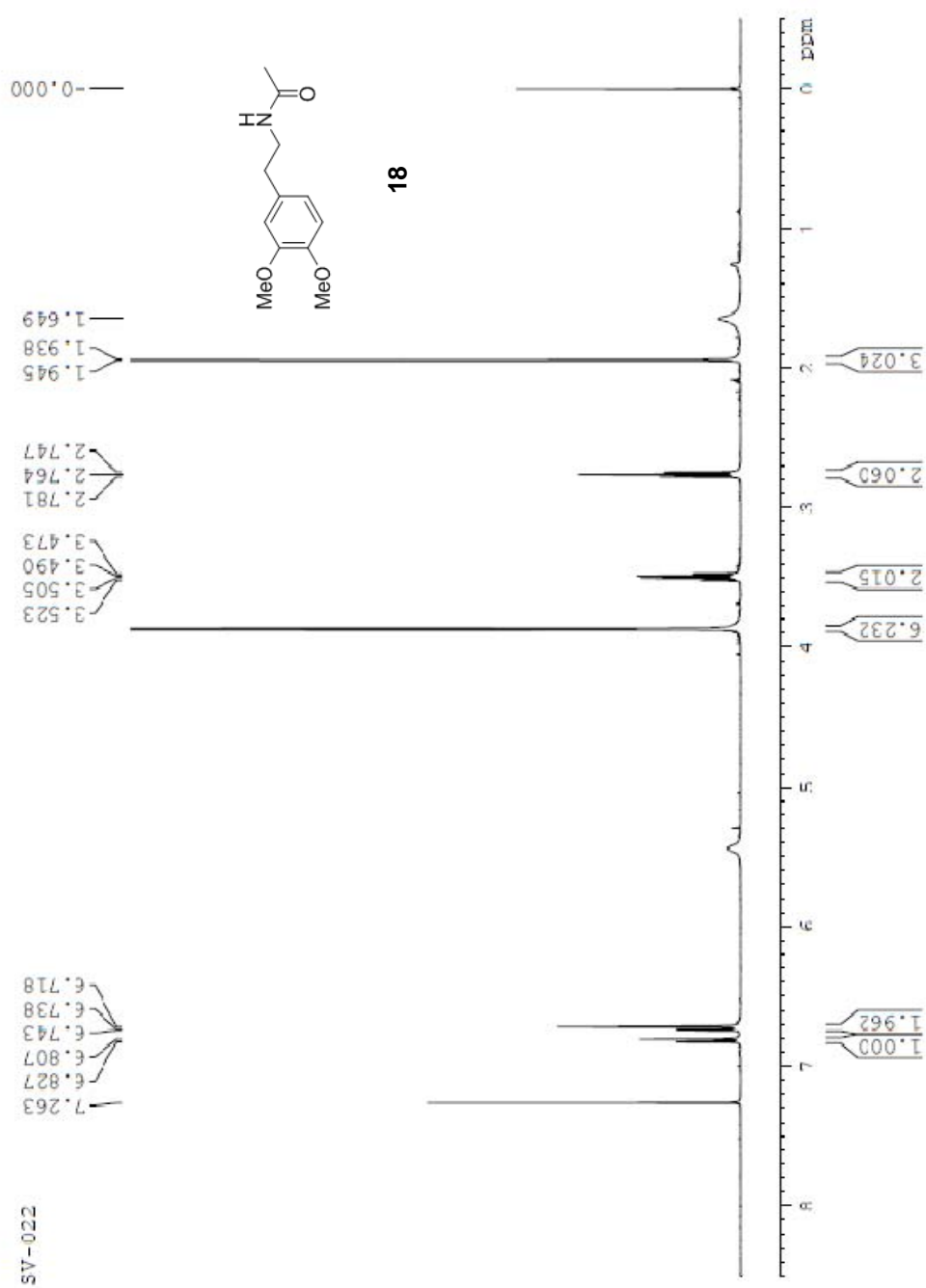
化合物 23 之氫核磁共振光譜



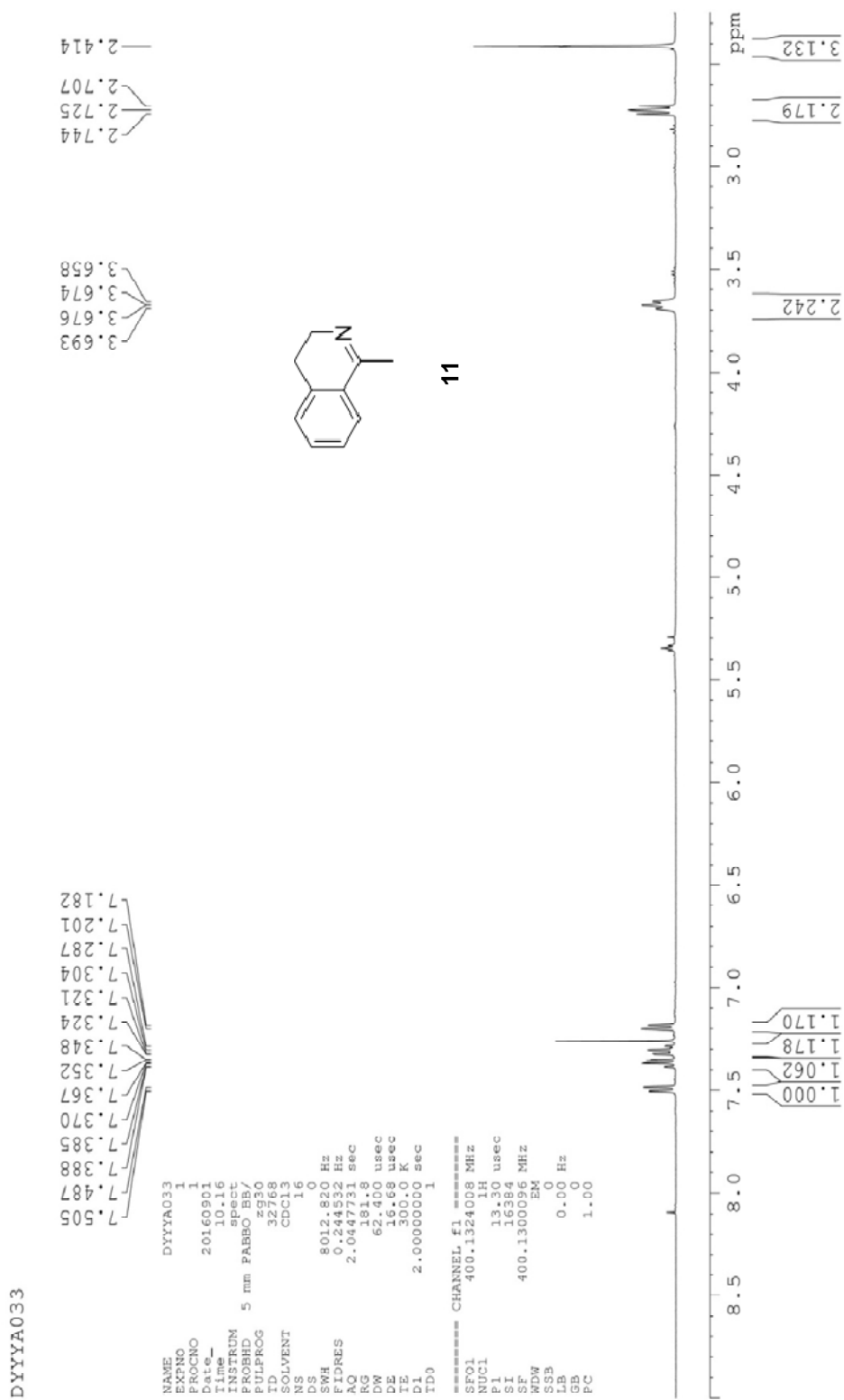
化合物 12 之氫核磁共振光譜



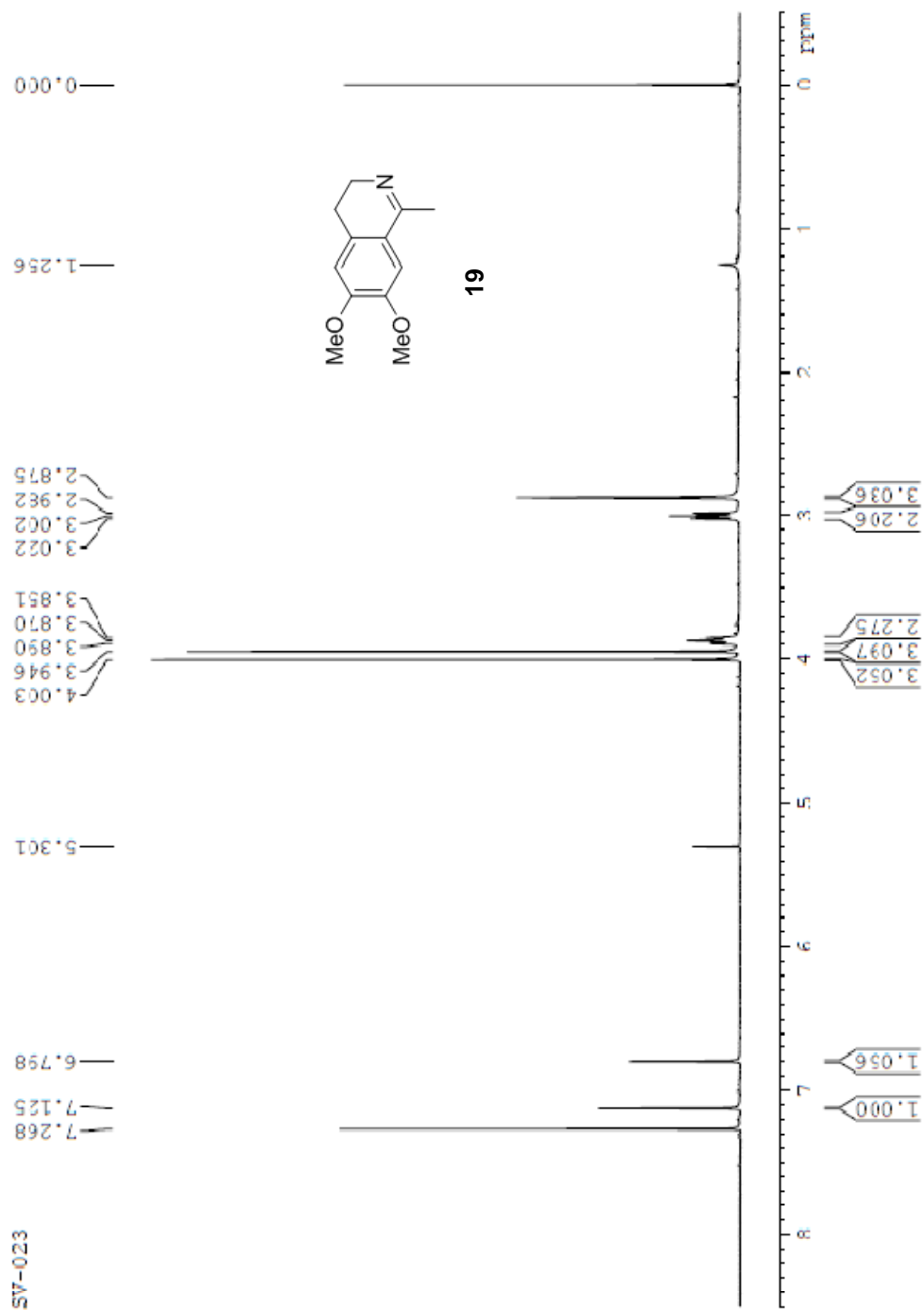
化合物 18 之氫核磁共振光譜



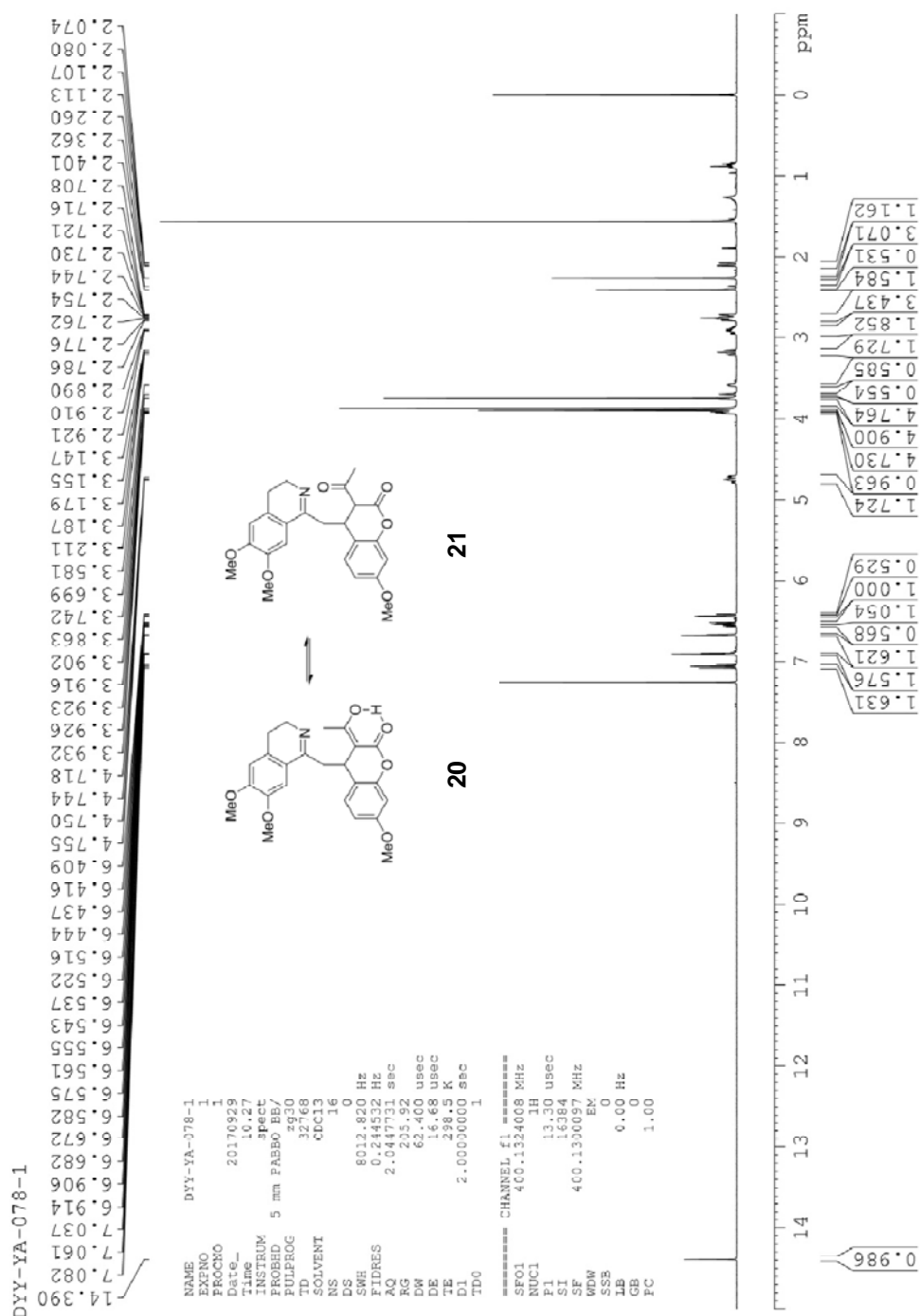
化合物 11 之氫核磁共振光譜



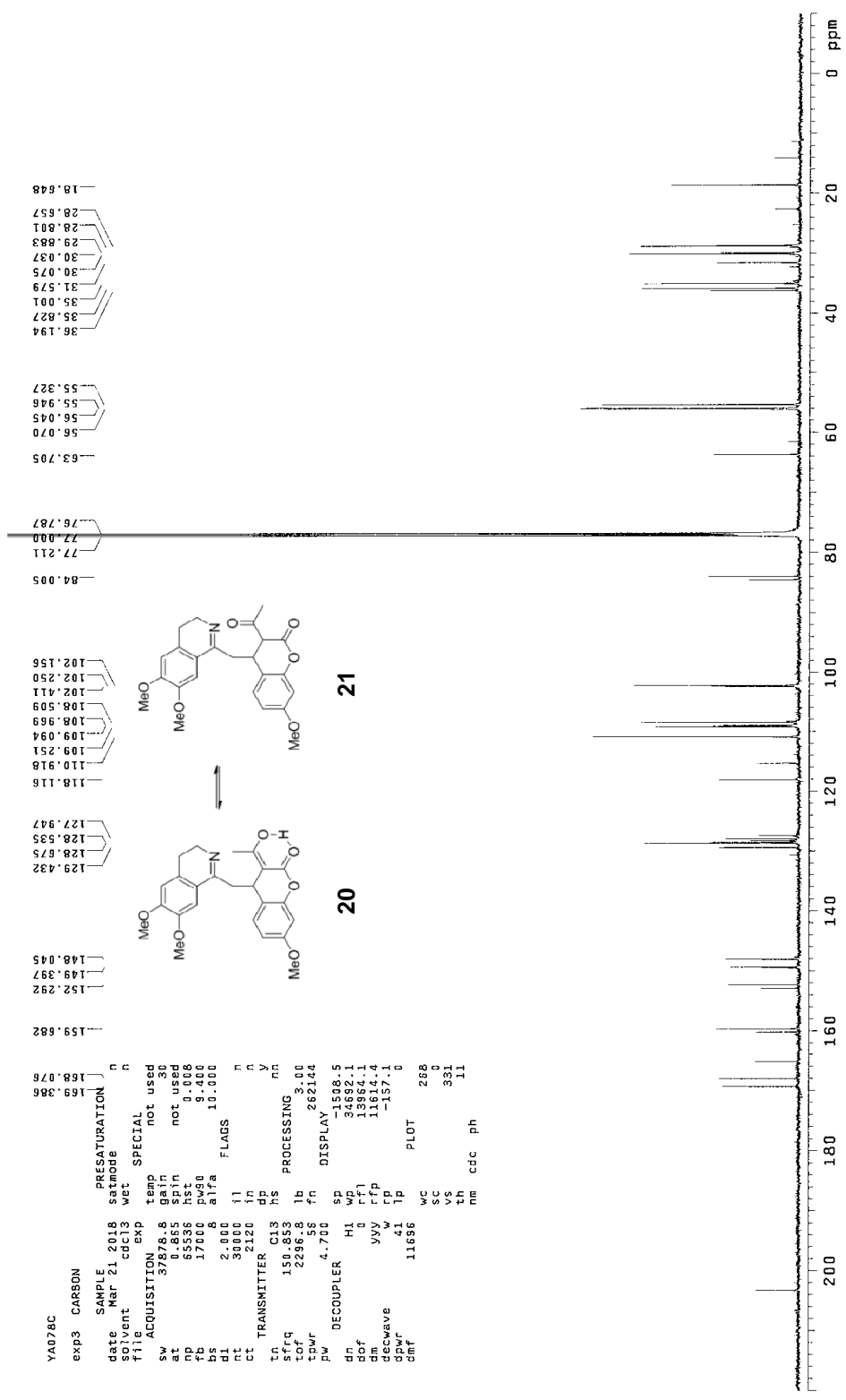
化合物 19 之氫核磁共振光譜



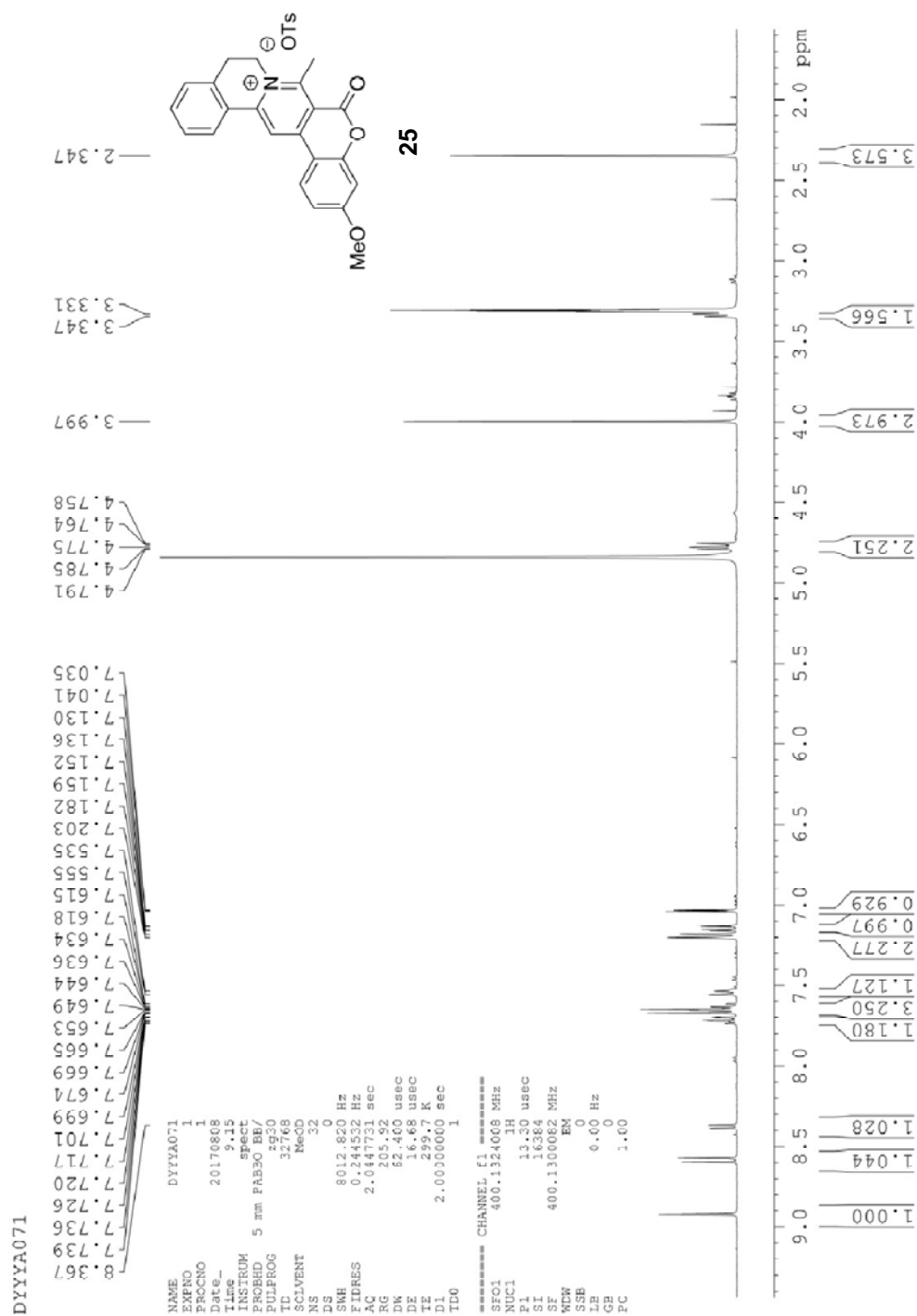
化合物 20 與 21 之氫核磁共振光譜



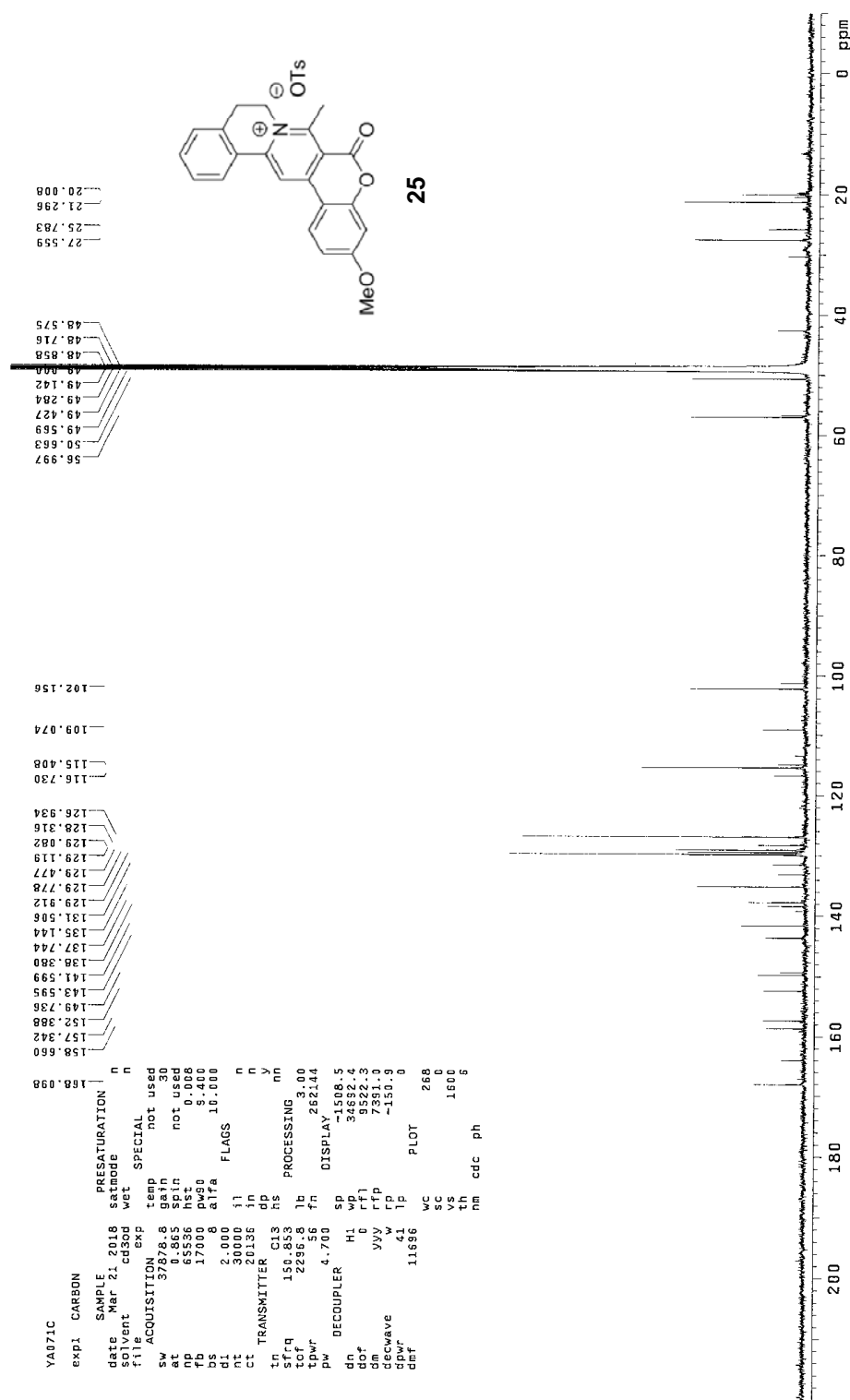
化合物 20 與 21 之碳核磁共振光譜圖



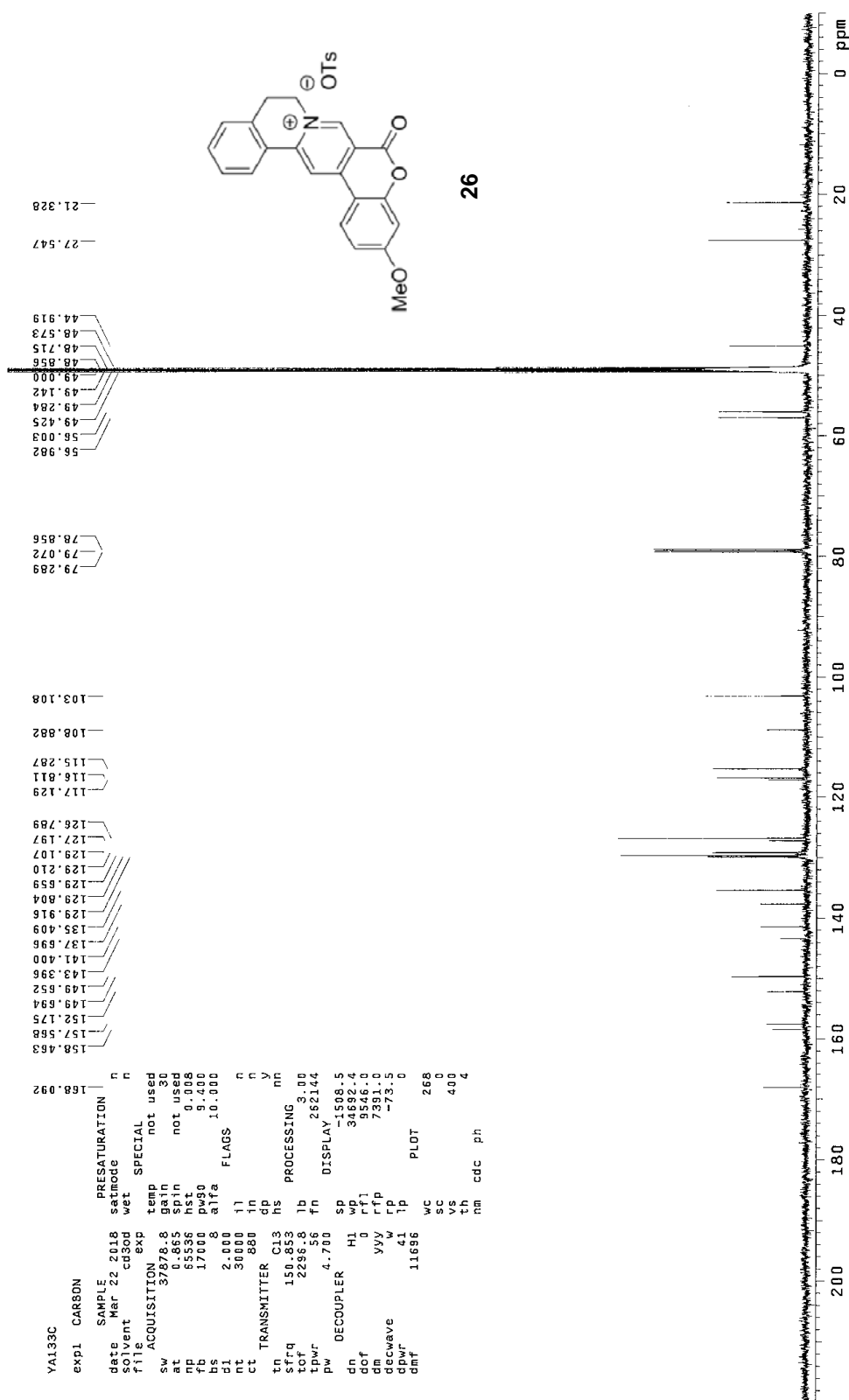
化合物 25 之氫核磁共振光譜圖



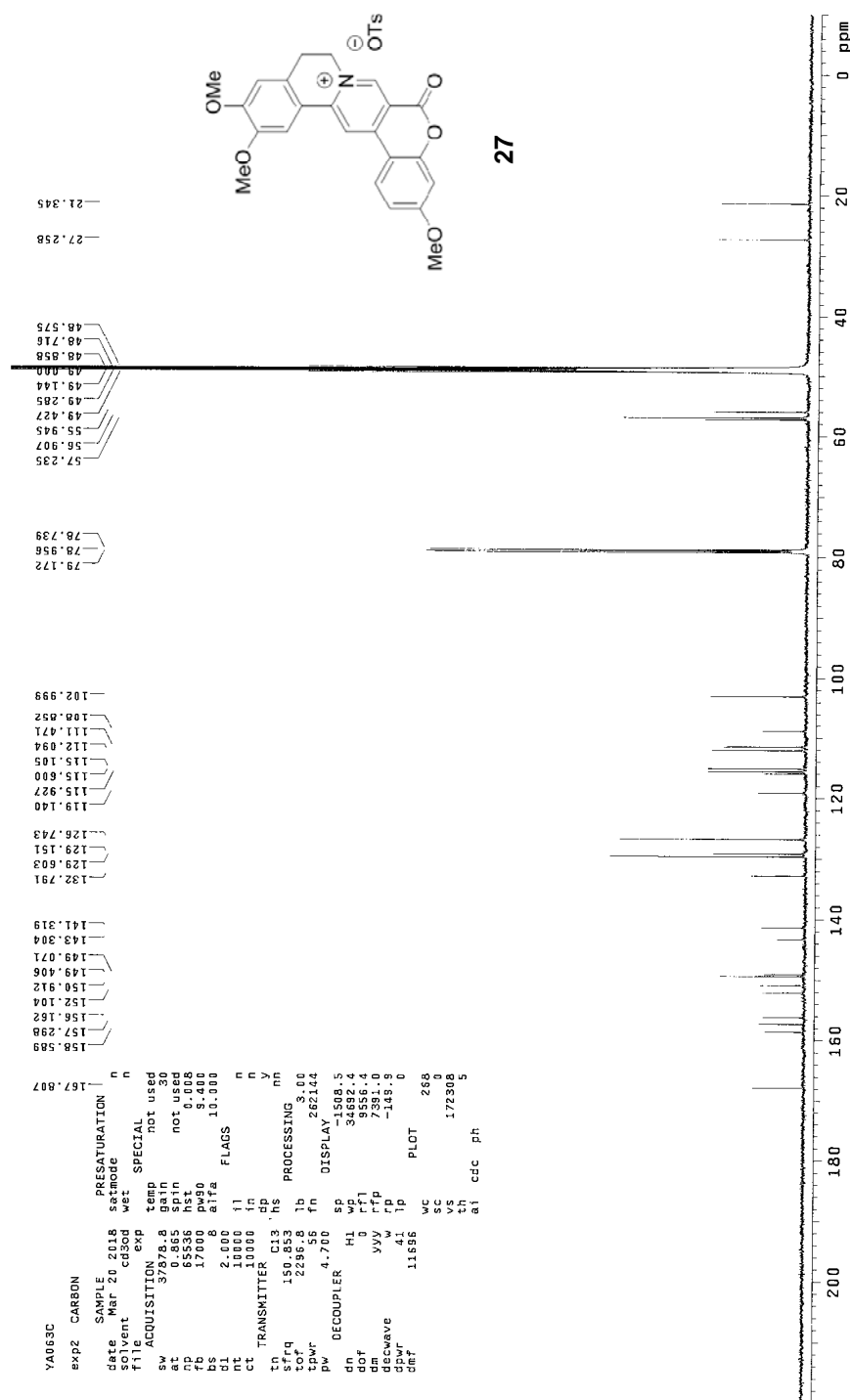
化合物 25 之碳核磁共振光譜圖



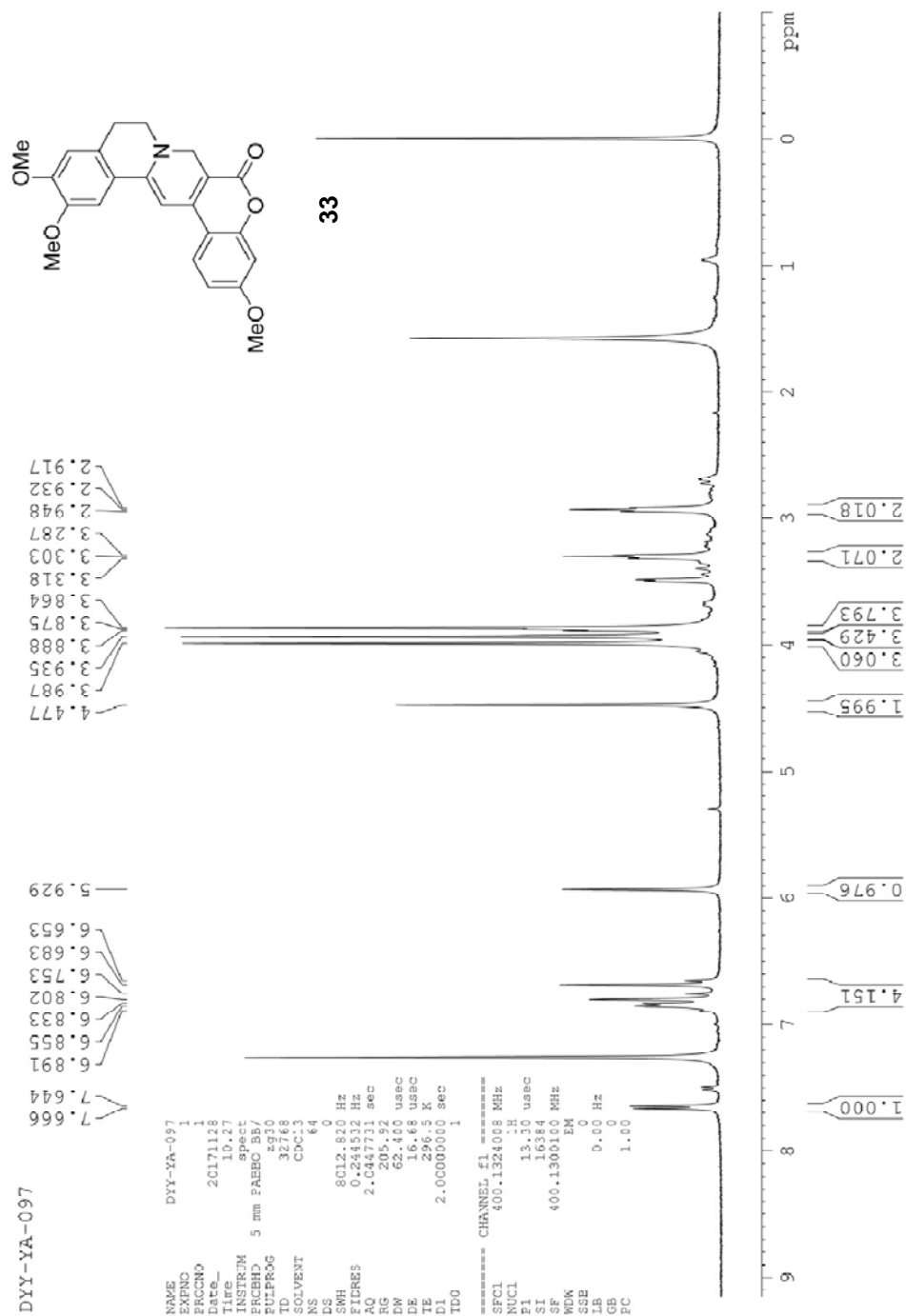
化合物 26 之碳核磁共振光譜圖



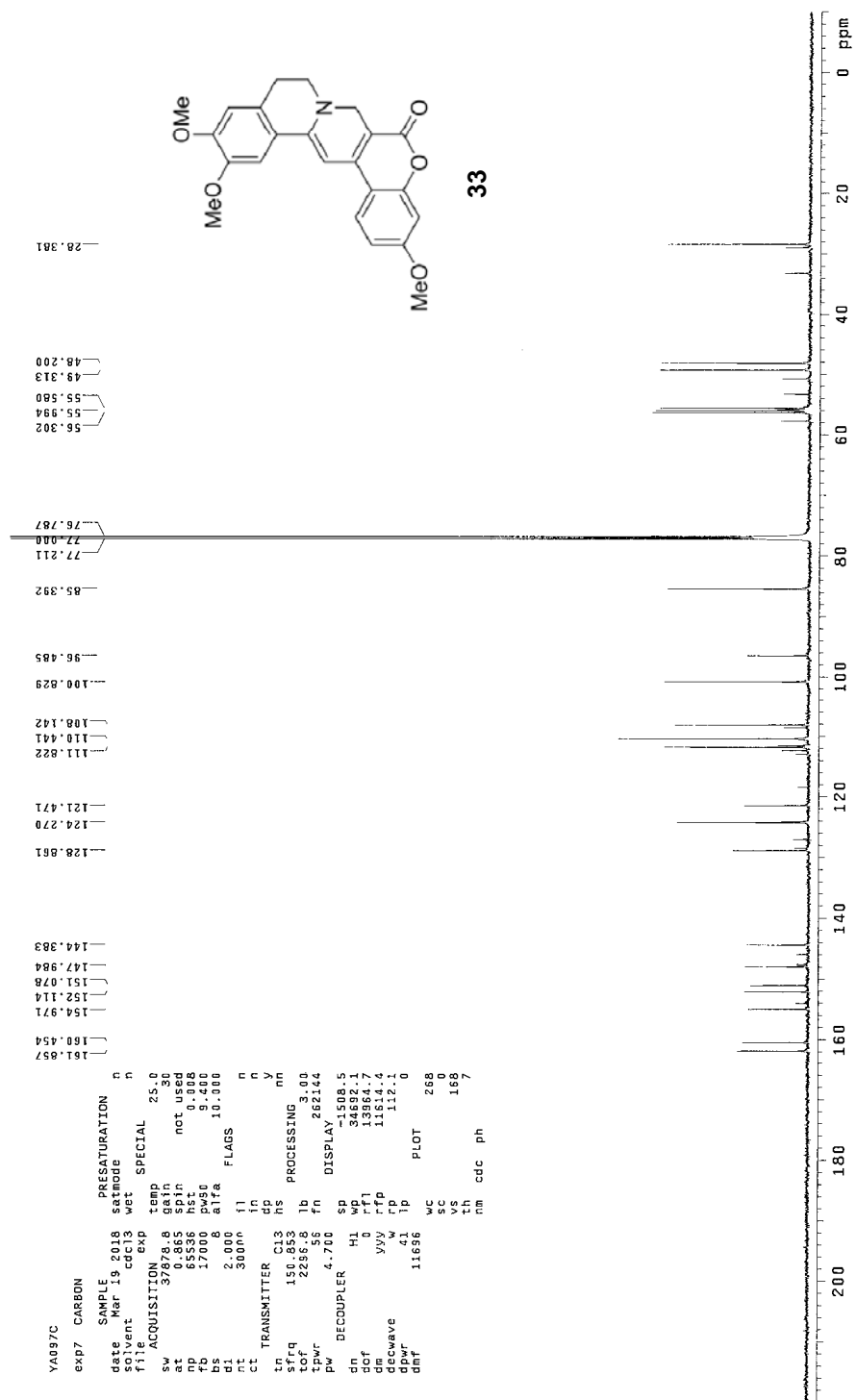
化合物 27 之碳核磁共振光譜圖



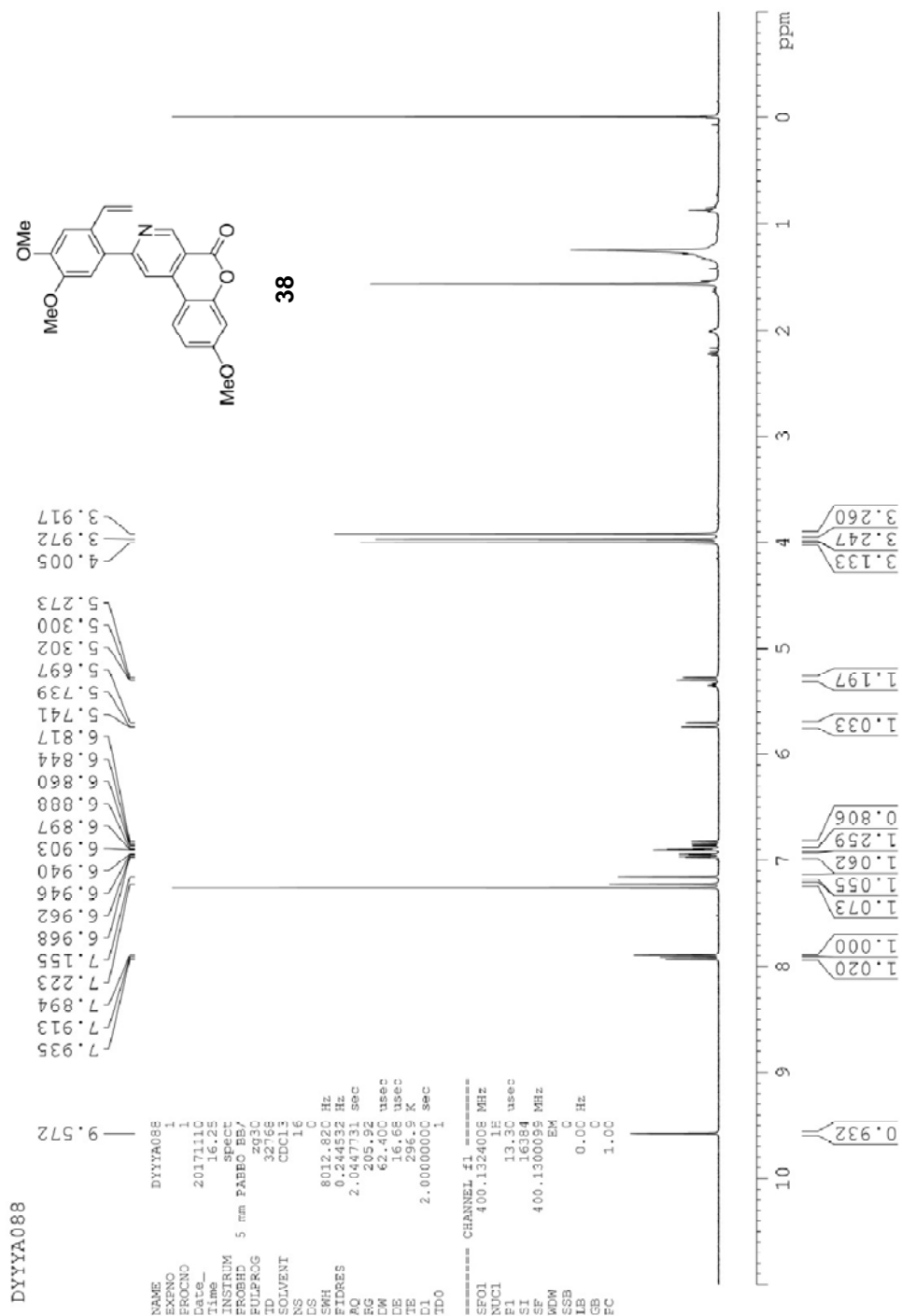
化合物 33 之氫核磁共振光譜圖



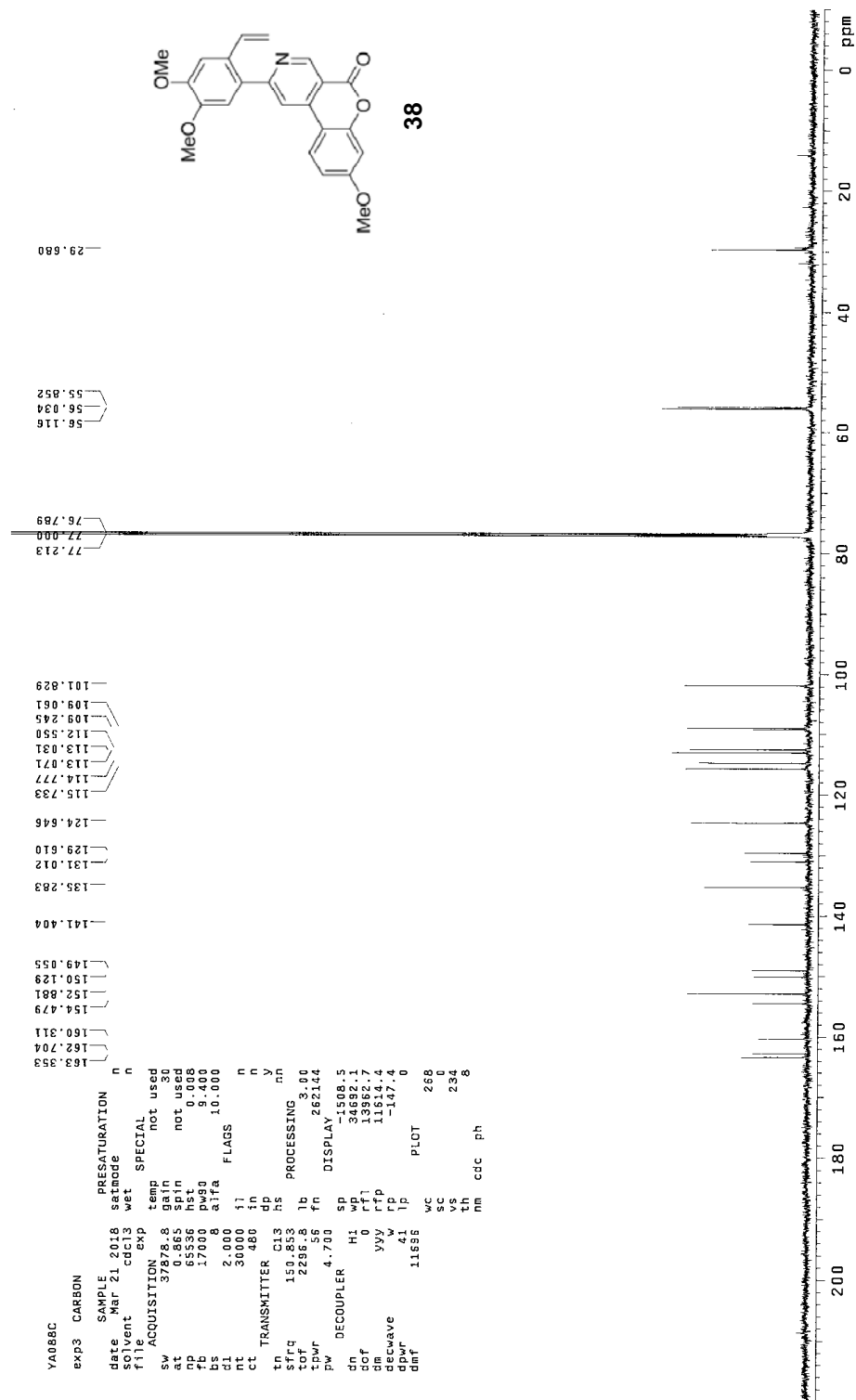
化合物 33 之碳核磁共振光譜圖



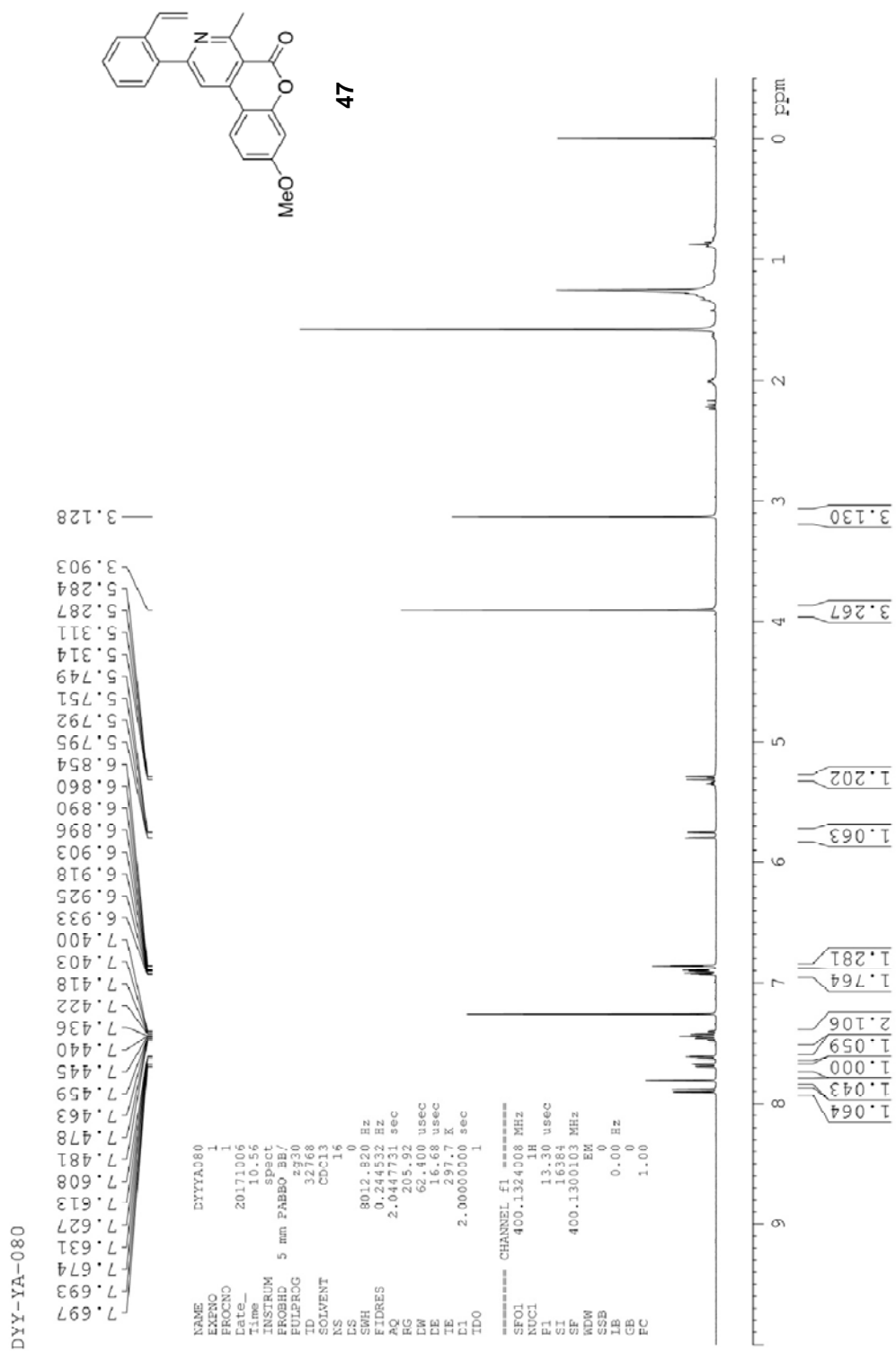
化合物 38 之氫核磁共振光譜圖



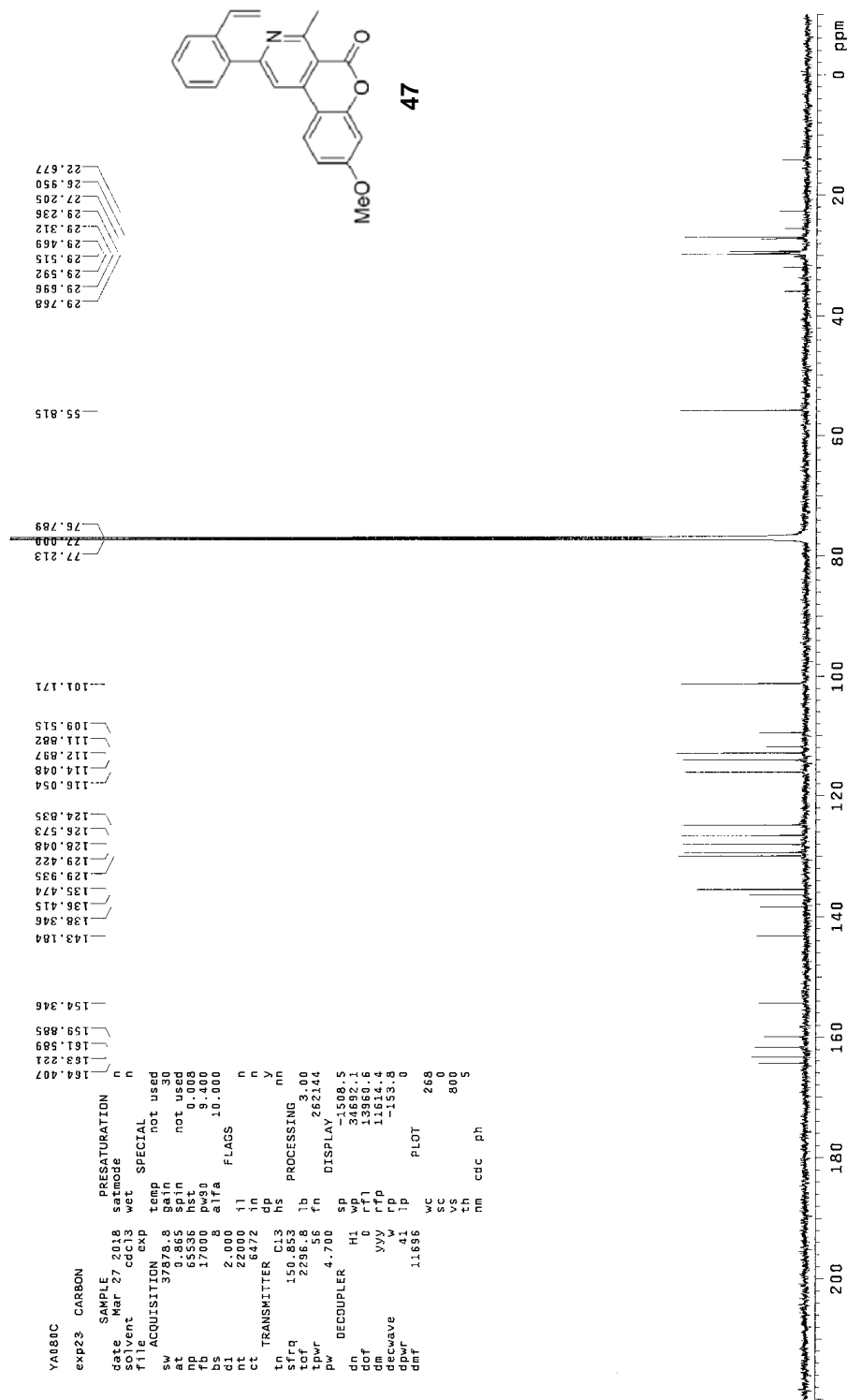
化合物 38 之碳核磁共振光譜圖



化合物 47 之氫核磁共振光譜圖



化合物 47 之碳核磁共振光譜圖



第二部份、多組成合成(3*E*)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]吡

-2,4-二酮化合物及 γ -硝基醯胺衍生物

Part II、Multicomponent Synthesis of

(3*E*)-3-[Alkylamino(aryl)methylidene]chroman-2,4-diones

and γ -Nitro Amide Derivatives

第一章、緒論

1.1 β -烯胺酮 (β -Enaminones)

在一些重要的製藥和農業用化學品中發現含有 β -烯胺酮骨架之分子具有抗菌、¹ 抗發炎、抗凝集劑、抗缺血藥、抗癌² 與抗白血病藥³ 等生理活性，如圖 1.1，化合物 **1a**、**1b**、**1c** 分別具有抗菌、抗微生物劑與抗白血病之功能，而且 β -烯胺酮在生態方面可製造出有效的除草劑和植物保護劑，如化合物 **1d**。⁴ 此外，一些具有 β -烯胺酮骨架之化合物與 Pd、Ni、Cu 等不同之金屬絡合後之產物皆具有不同之生物活性。⁵⁻⁶

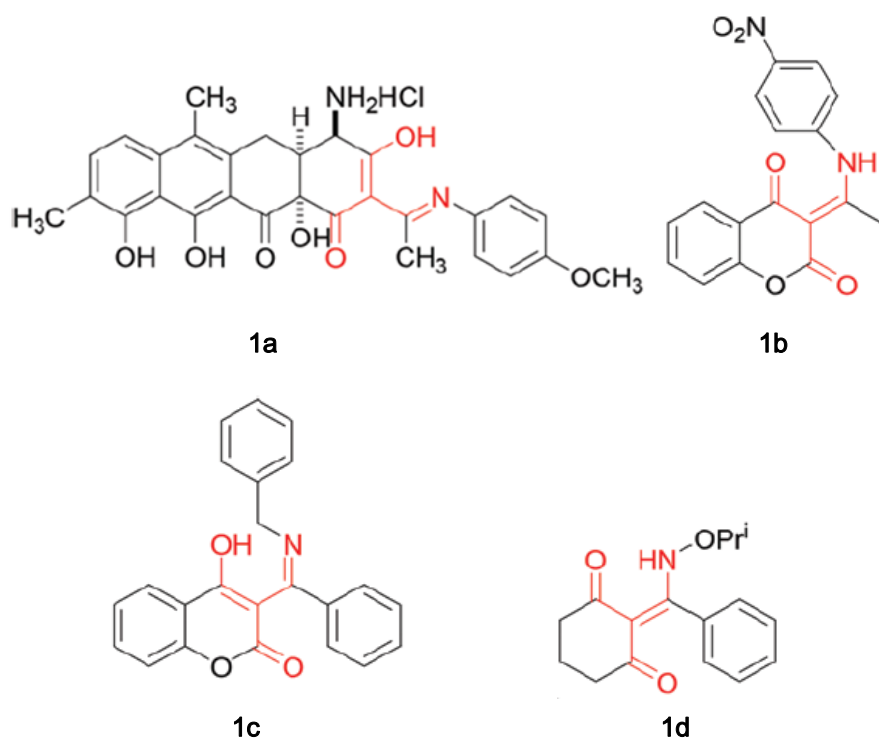


圖 1.1、具有生物活性之 β -烯胺酮衍生物

1.2 γ -硝基醯胺(γ -Nitro amide)

根據 Watson 教授在 2014 年發表之文獻，⁷ 硝基烷類在有機合成中是有效之中間產物，⁸ 例如 α -nitro amide、 β -nitro amide 以及 γ -nitro amide。這些化合物參與廣泛的碳-碳鍵形成反應，包括亨利反應、⁹ 共軛加成、⁹ 烯丙基化¹⁰ 和芳基化反應，¹¹ 作為安裝眾多官能基團之起始物（包括烷基胺，酮，羧胺，烷烴），並作為基團前驅物。¹²⁻¹⁴

於 2010 年，Koskinen 團隊¹⁵ 使用米氏酸當作起始物，經過兩步驟合成出 γ -硝基醯胺衍生物 **1i**，再經過還原與水解反應後獲得具有生物活性之藥物普瑞巴林(Pregabalin)。¹⁶

由圖 1.2 所示，在此合成中 γ -硝基醯胺衍生物扮演之角色為具有生物活性藥物之前驅物，所以能夠簡易且快速合成出一系列 γ -硝基醯胺衍生物非常重要。

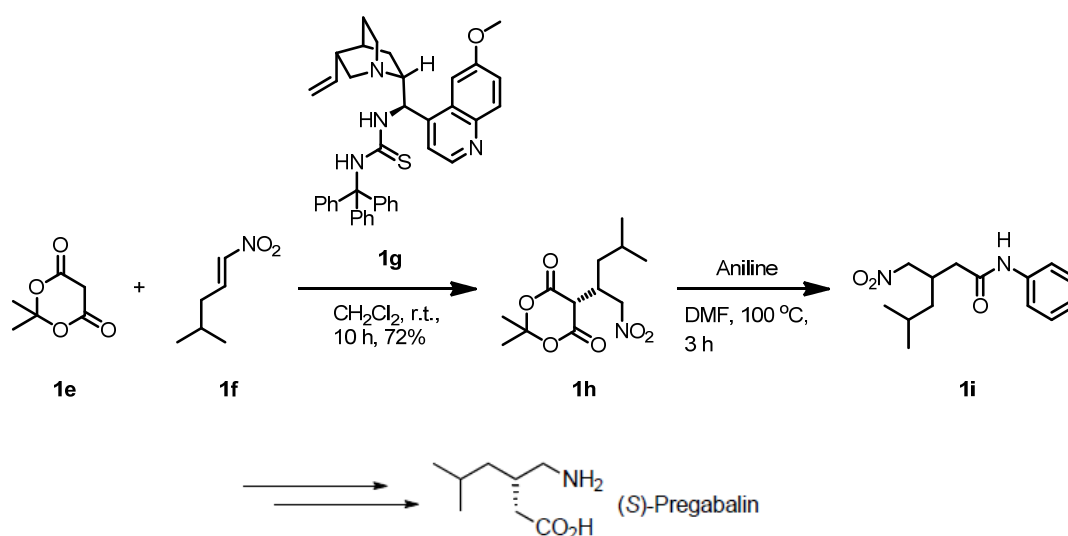


圖 1.2、普瑞巴林之合成途徑

1.3 多組成反應 (multicomponent reactions, MCRs)

有機化學至今的發展其中包含各種合成方法、技巧及策略，但多數的有機化合物之合成條件是以一個步驟接一個步驟的全合成來進行建構，在多步驟合成中，分離和純化過程難免會面臨產物的流失，造成目標產物產率降低，因此理想之合成條件如圖 1.3，¹⁷ 能具備簡單、安全、高產率、高轉化率、成本低以及反應時間短等因素之反應，被認為是一個理想的合成方法。

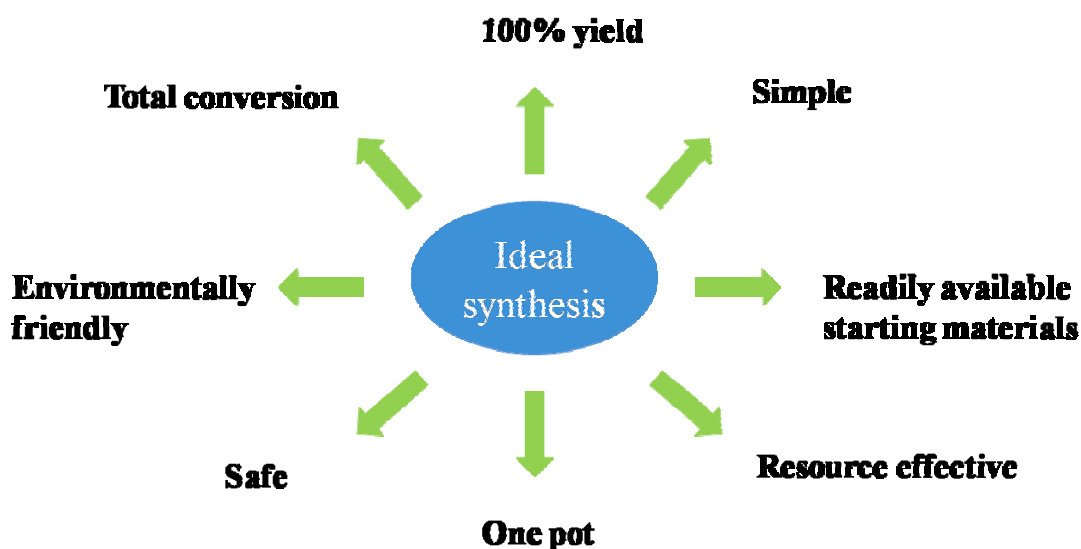


圖 1.3、理想之合成所具備之條件

多組成反應一般的定義為「產物由三個以上的起始物反應所組成，且產物包含所有起始物的部分結構」，其優點為反應程序簡單且能在單一反應槽即可完成反應，這些優點近似於理想合成方法之特性。¹⁸ 典型的多組成反應以三種起始物組成，在反應的過程中可能產生更多

的反應物來參與反應，而其中的反應物會以先後不同之順序參與反應，之後進行分子內重排、質子轉移、環化或縮合等反應，這類型的反應歸因於反應物之組成與其可能產生的作用。此外多組成反應藉由 one-pot 的特性，不同於一般反應在每一個合成步驟需要分離及純化，一步合成目標產物只需經過一次純化，不僅縮短時間，還能有效節省化合物及溶劑之使用量。

近年來，多組成反應之相關研究衍生出多種設計方法，以快速合成不同化合物。2011 年 Orru 教授發表將多組成反應歸類為四種(如圖 1.2)。¹⁹ 分別為單取代反應、序列模組反應、應用條件差異反應及組合式多組成反應。單取代反應(Single Reactant Replacement, SRR)，反應(A, B, C)藉由不同反應物(D-X)取代原先的反應物(C);序列模組反應(Modular Reaction Sequences, MRS)，反應物(A, B, C)先經由多組成反應形成中間體，再分別與(D, E, F)反應物合成一系列最終產物;應用條件差異反應(Condition-Based Divergence, CBD)，藉由改變反應條件，使得相同反應物(A, B, C)生成不同產物;組合式多組成反應(Combination of MCRs, MCR²)，將兩種或兩種以上不同之多組成反應組和在同一反應中。

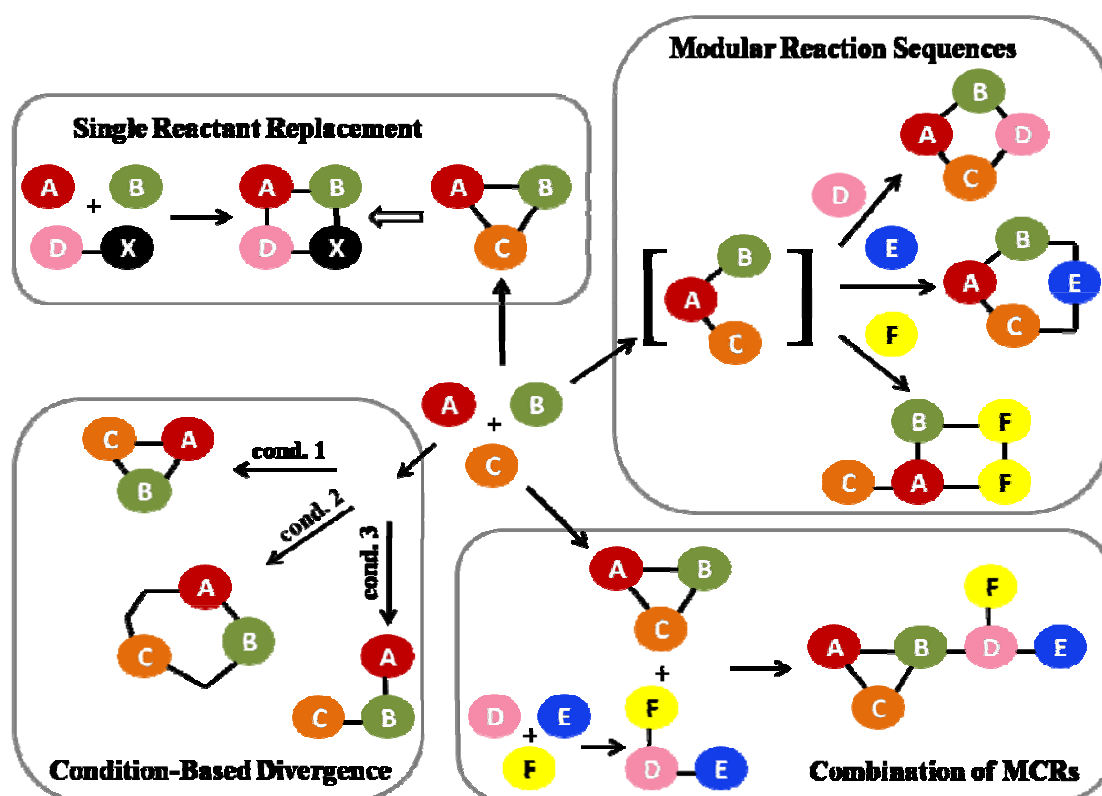


圖 1.4、多組成反應之反應策略圖

第二章、研究動機

2.1 設計三組成反應合成 β -Enaminones 衍生物

2011 年，Balalaie 研究團隊²⁰開發香豆素、硝基苯乙烯及醋酸銨進行一鍋化三組成反應，合成系列(3*E*)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]哌啶-2,4-二酮化合物(圖 2.1)，此文獻提供我們相關合成條件及反應機構之重要訊息。

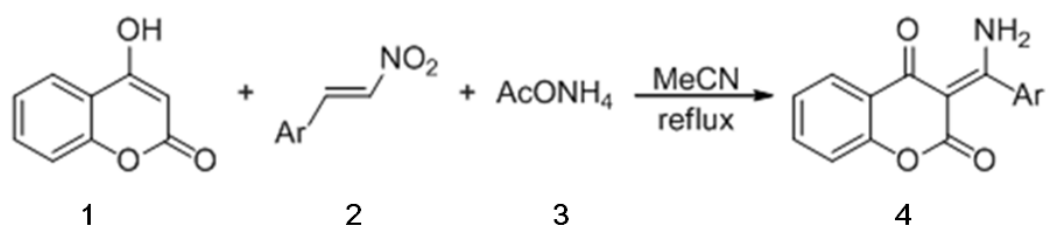


圖 2.1、化合物 4 之合成途徑

於 2015 年，Wang 研究團隊²¹利用香豆素、硝基苯乙烯與胺類衍生物進行一鍋化三組成反應，合成(3*E*)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]哌啶-2,4-二酮化合物 (圖 2.2)，本實驗依據此文獻調控三個官能基合成系列化合物為參考。

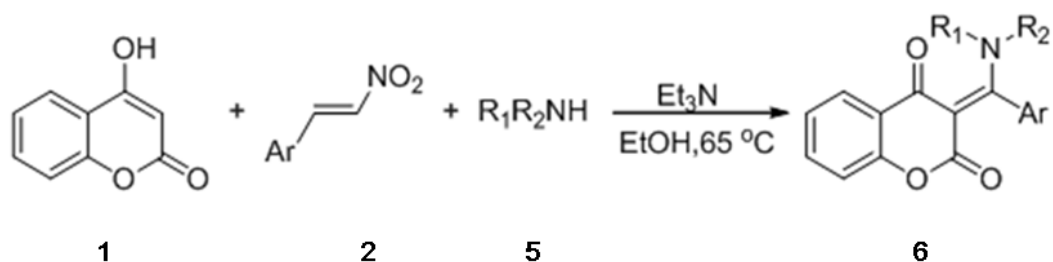


圖 2.2、化合物 6 之合成途徑

參考以上文獻，(3*E*)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]吡啶-2,4-二酮是以香豆素、胺類衍生物與硝基苯乙烯合成，而硝基苯乙烯可由醛類與硝基甲烷合成取得，故此本實驗設計以硝基甲烷當作溶劑與香豆素、芳香醛及一級胺衍生物進行一鍋化三組成反應 (圖 2.3)，推測醛先與硝基甲烷形成硝基苯乙烯中間物，再進一步與香豆素及胺合成 β -烯胺酮結構，並探討此結構是否可做為潛在功能性化合物。



圖 2.3、預期一鍋化三組成反應合成化合物 9

第三章、結果與討論

3.1 以一鍋化三組成反應製備 (3E)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]吡啶-2,4-二酮探討

本研究主要是以化合物(3E)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]吡啶-2,4-二酮 **9a** 做為模板化合物，根據本實驗室先前范盛傑學長之論文，²² 關於此多組成反應，試了許多不同催化劑之反應條件，獲得最高產率為 10 wt% 的醋酸錳(Mn(OAc)₂)，所以本研究將 4-羥基香豆素 (Coumarin) 或 5,5-二甲基-1,3-環己二酮(Dimedone)為起始物，與不同取代基之芳香醛 (Aldehyde) 及一級胺 (Amine)，以 10 wt% 的 Mn(OAc)₂ 當作催化劑，硝基甲烷作為溶劑合成系列β-烯胺酮衍生物 **9a-x**。



圖 3.1、β-烯胺酮系列化合物之合成

反應機構的合理推導²²如下圖 3.2 所示，反應機制初起是苯甲醛 **7** 與硝基甲烷進行脫水反應，形成硝基苯乙烯中間物 **10**，中間物 **10** 與香豆素 **1** 進行 Michael addition 並形成中間物 **11**，之後脫去硝基甲烷

分子形成 α, β -不飽和酮中間物 **12**，苯甲胺 **8** 再與中間物 **12** 進行共軛加成並受熱脫氫生成化合物 **9a**。

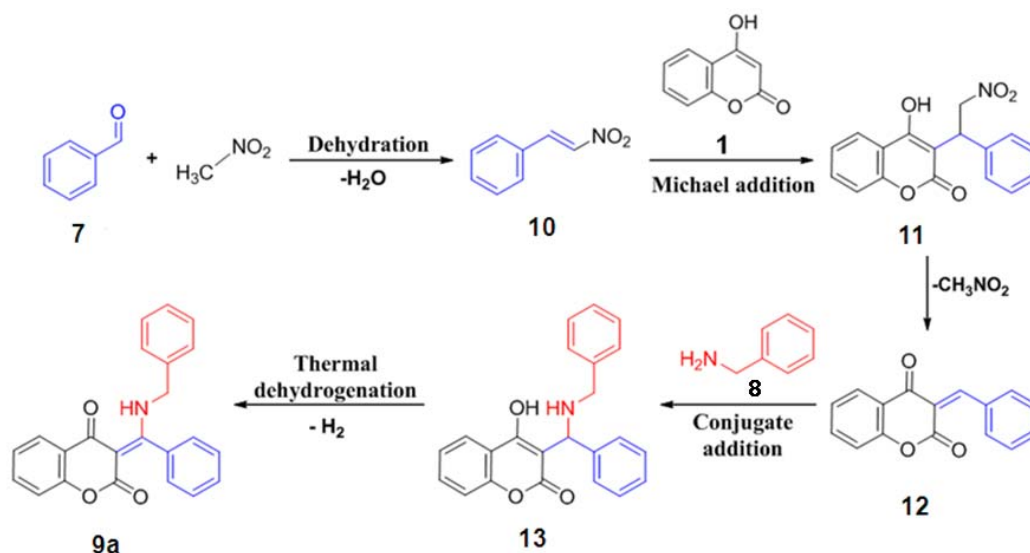


圖 3.2、化合物 **9a** 之反應機構

本研究設計出以快速合成且具有主要產物之合成方法，而圖 3.3 描述合成之化合物 **9a-x** 的結構與產率。首先來看，作為模板反應之產物 **9a** 獲得 80% 之產率，合成 **9b** 與 **9c** 是使用苯甲醛衍生物來合成，由於苯甲醛衍生物之立體障礙所以產率約 50% 左右，**9e** 與 **9f** 之差異在於香豆素上七號位置的碳上接了二甲基胺而讓 **9f** 的產率稍低，同時，因為 **9e** 與 **9f** 之苯甲醛的部分有身為拉電子基之硝基，導致兩化合物產率皆在 20% 至 40% 左右。接下來我們可以觀察出使用兩種不同起始物(4-羥基香豆素和 5,5-二甲基-1,3-環己二酮)在產率上的差

異，由 **9g**、**9h** 與 **9i**、**9j** 可以看出，使用 4-羥基香豆素的產率優於 5,5-二甲基-1,3-環己二酮，因為 5,5-二甲基-1,3-環己二酮會進行二次 Michael addition 形成副產物。**9k** 和 **9l** 因為苯甲醛上有拉電子基之硝基，所以兩者產率差異不大。接著來看化合物 **9i** 和 **9k** 之苯甲醛的部份接上推電子基或拉電子基之差別，具有推電子基之 **9i** 產率是高於拉電子基之 **9k**。在 **9o**、**9p**、**9q**、**9r**、**9s** 這些化合物上可以發現使用苯甲基胺或脂肪族胺合成，並不影響產率多寡，皆約 40% 左右之產率。**9t** 因為有三級丁胺導致立體障礙，所以產率較低。接下來，如果使用或脂肪族醛進行反應，可以發現使用脂肪族醛之 **9u** 產率會低於苯甲醛之 **9v**，原因為反應機構一開始是苯甲醛與硝基甲烷作用形成硝基苯乙烯中間物，而脂肪族醛與硝基甲烷作用會較不穩定而形成較少的硝基苯乙烯中間物，進而與香豆素及苯乙基胺反應，導致目標產物產率較低。

化合物 **9a-x** 的分子結構均通過光譜數據進行了闡述，其中能清楚觀察到位於化學位移 12-15 ppm 區間內，胺基上的氫與香豆素中羰基的氧之間產生分子內氫鍵，其中化合物 **9g** 及 **9p** 則進一步透過 X-ray 晶體繞射驗證化合物結構(圖 3.4)。

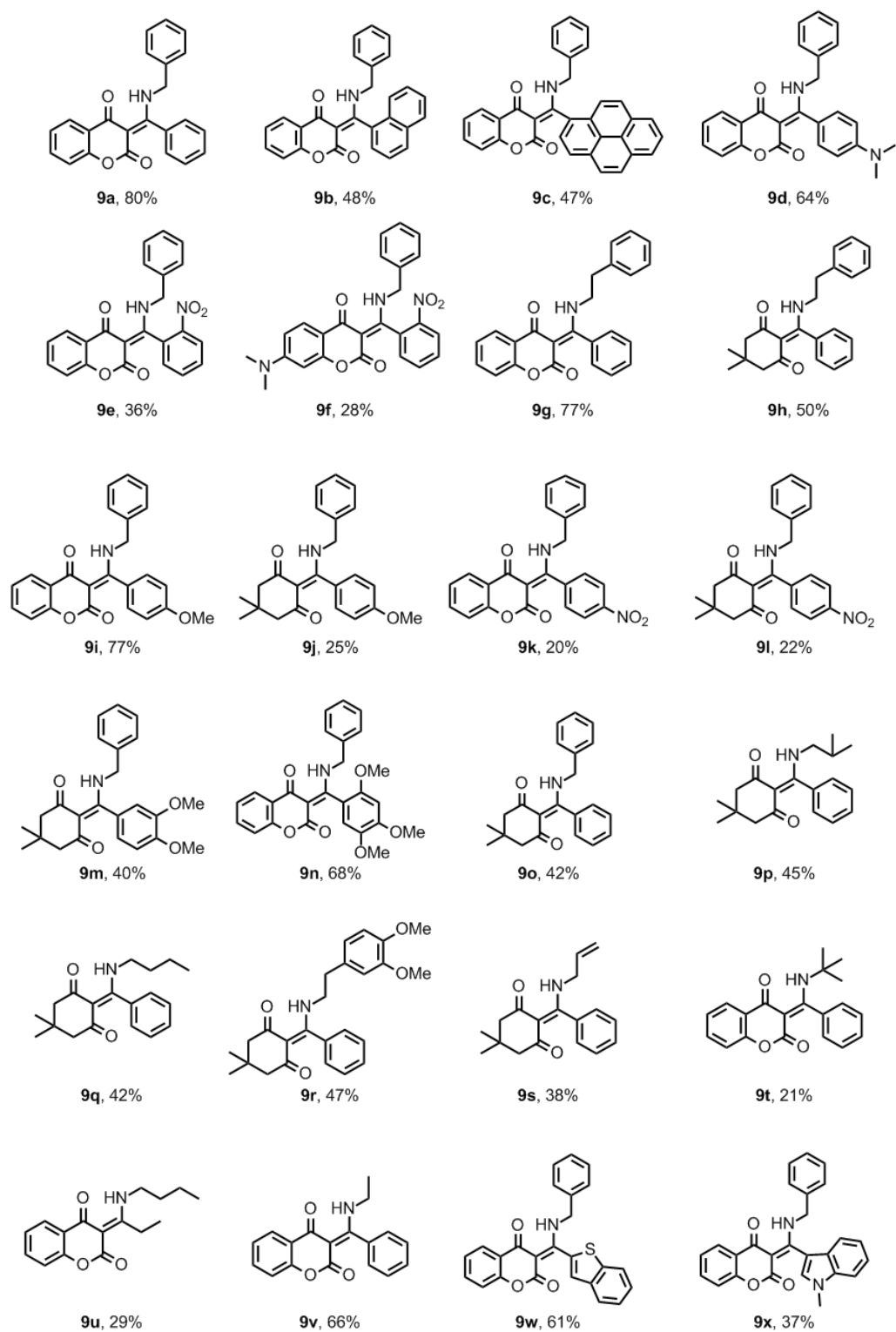
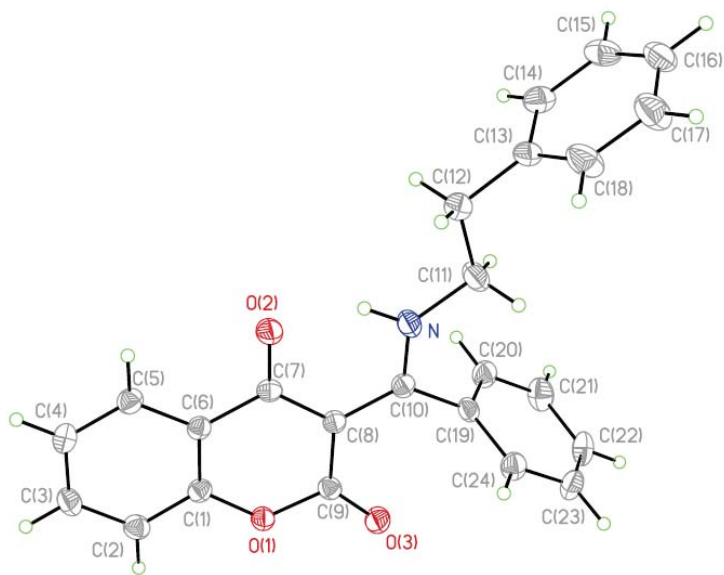
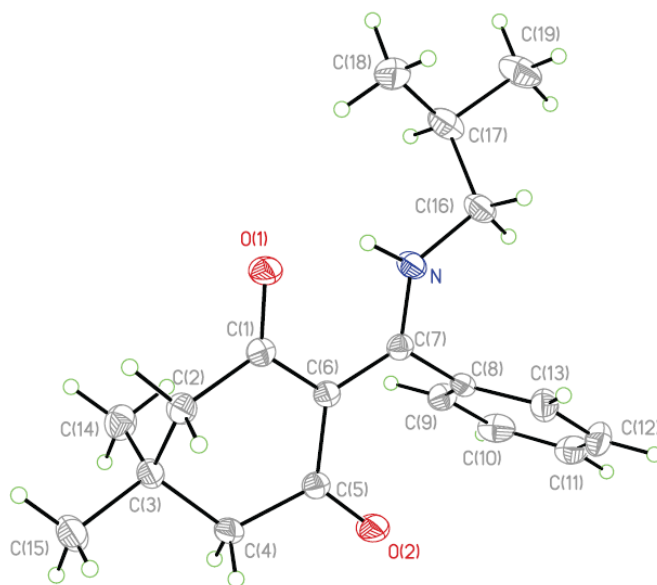


圖 3.3、一系列合成化合物結構列表



9g



9p

圖 3.4、**9g** 及 **9p** 之 X-ray 晶體繞射結構圖

3.2 以一鍋化四組成反應製備 γ -硝基醯胺衍生物

為了增加(3*E*)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]吡啶-2,4-二酮化合物之多樣性以及擴大反應範圍，起始物除了 4-羥基香豆素 (Coumarin) 和 5,5-二甲基-1,3-環己二酮(Dimedone)外，嘗試使用結構類似 5,5-二甲基-1,3-環己二酮的米式酸(Meldrum's acid)為起始物，並與芳香醛 (Aldehyde)及一級胺(Amine)，以 10 wt% 的 $\text{Mn}(\text{OAc})_2$ 當作催化劑，溶於硝基甲烷後以一鍋化四組成反應製備 β -烯胺酮衍生物。

一開始是預期合成出類似於(3*E*)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]吡啶-2,4-二酮化合物之產物 **15**，在氫譜及 X-ray 晶體分析證明下發現獲得之產物為 γ -硝基醯胺之衍生物 **16a**。

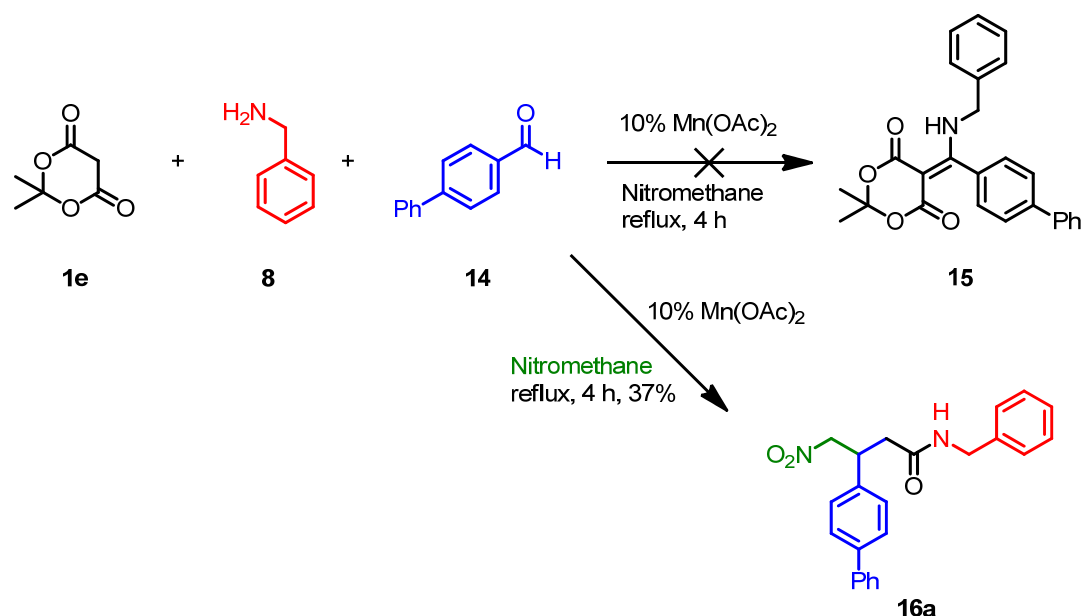
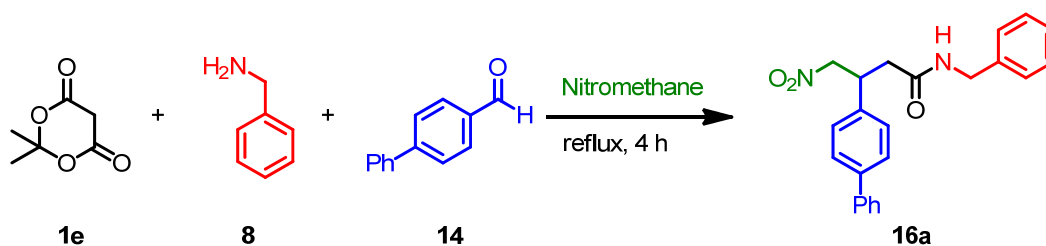


圖 3.5、化合物 **16a** 之合成途徑

為了找出合成 γ -硝基醯胺衍生物之最佳優化條件，我們嘗試在合成反應中使用不同之催化劑。表 3.1 顯示，此反應不加入催化劑能得到 42%之產率，如果使用醋酸錳或對甲苯磺酸之酸催化劑皆可獲得 35%左右之產率，而使用三乙胺、碳酸銫及碳酸鉀之鹼催化劑，產率大約 20%出頭，由此可見，不加入催化劑是既環保又能獲得較良好產率之選擇。

表 3.1、催化劑之反應最佳化測試



entry	catalyst	eq.	yield (%)
1	–	–	42
2	Mn(OAc) ₂	0.1	37
3	<i>p</i> -TsOH	0.3	35
4	TEA	1.0	26
5	Cs ₂ CO ₃	1.0	20
6	K ₂ CO ₃	1.0	24

反應機構的合理推導如下圖 3.6 所示，反應機制初起是苯甲醛 **14** 與硝基甲烷進行脫水反應，形成硝基苯乙烯中間物 **17**，中間物 **17** 與米氏酸 **1e** 進行 Michael addition 並形成中間物 **18**，之後苯甲胺 **8** 攻擊中間物 **18**，造成米氏酸開環並形成中間物 **19**，隨後脫二氧化碳後生成化合物 **16a**，即 γ -硝基醯胺衍生物。

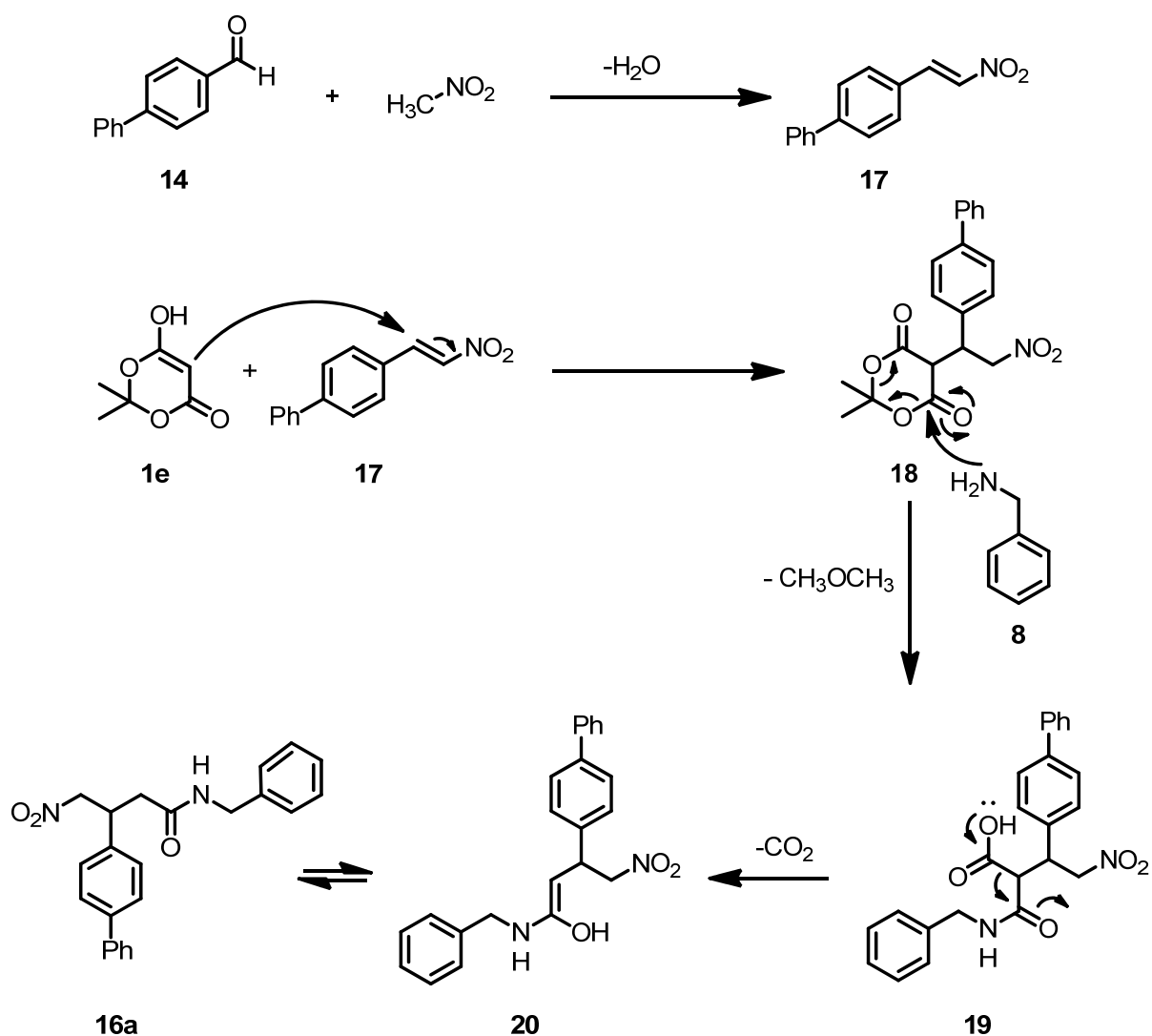


圖 3.6、化合物 **16a** 之反應機構

圖 3.7 為合成 γ -硝基醯胺衍生物 **16a-c**，我們嘗試使用較簡易之官能基合成反應，並未得到 γ -硝基醯胺衍生物，但是如果使用體積較大之苯甲醛，即可得到化合物 **16a-c**，圖 3.8 為 **16a** 之晶體繞射結構圖，因此我們推測要成功跟從反應機構需要使用體積較大之苯甲醛。合成 γ -硝基醯胺衍生物此反應的缺點為苯甲醛之選擇有限以及產率約在 40%左右，優點是可以一步合成且不需要加催化劑，能以一鍋化四組成反應快速合成作為有效中間產物之 γ -硝基醯胺衍生物，未來改善官能基之問題後，即可更有效利用此化合物之特性。

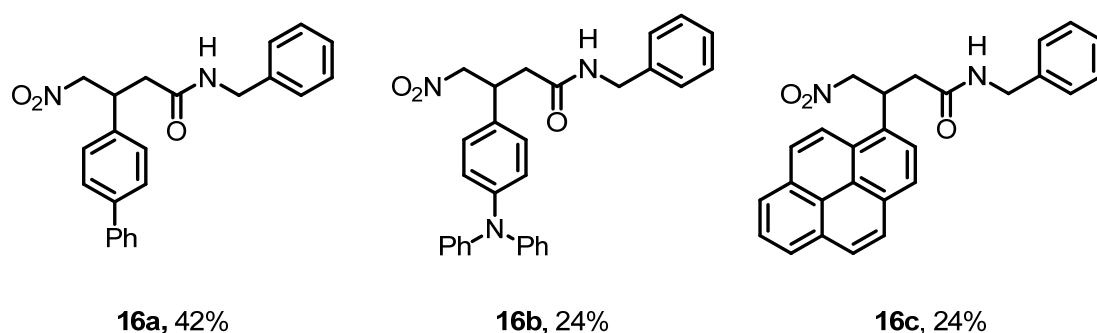


圖 3.7、合成 γ -硝基醯胺之衍生物

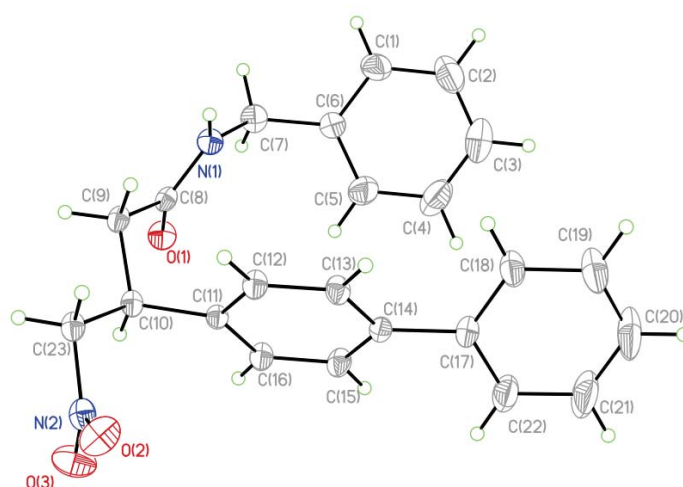


圖 3.8、**16a** 之 X-ray 晶體繞射結構圖

第四章、結論

本研究發展出合成(3*E*)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]吡啶-2,4-二酮化合物和 γ -硝基醯胺衍生物這兩種化合物之合成方法，第一種是使用香豆素、芳香醛與一級胺並以醋酸錳(II)為催化劑溶於硝基甲烷內進行一鍋化三組成合成 (3*E*)-3-[烷基胺(芳基)亞甲基]吡啶-2,4-二酮系列化合物，產率約在 40 至 80%左右，合計獲得二十四個化合物。第二種為使用米氏酸、體積較大之芳香醛與一級胺溶於硝基甲烷內進行一鍋化四組成合成 γ -硝基醯胺衍生物，獲得約 20 至 40%之產率，總共合出三個化合物。

這兩種化合物之合成方式相同但是反應機構不同，在合成 γ -硝基醯胺衍生物這一部份的缺點為苯甲醛之選擇有限以及產率較低，而兩種化合物合成方式優點皆為合成快速、容易純化，且可回收硝基甲烷，本實驗室研究多種不同官能基之化合物，期望此系列化合物具備潛在生物活性且有良好發展空間，未來改善官能基之問題後，即可更有效利用此化合物之特性並繼續研究此結構分子之功能性。

第五章、實驗部分

5.1 儀器部份及試藥來源

1. 熔點測定使用 MEL-TEMP II 熔點測定儀，溫度未經校正。
2. 紅外線光譜使用 1725XFT-IR(Fourier Transform Infrared)紅外線光譜儀。純液體樣品塗抹於溴化鉀(KBr)鹽片測定，固體樣品使用全反射裝置(ATR)測定，光譜單位為波數(cm^{-1})，僅列出特定吸收峰。
3. 低解析質譜(Low resolution mass spectroscopy)及高解析質譜(High resolution mass, HRMS)委託科技部北部貴重儀器中心代測，使用 JOEL JMS-SX/SX 102A 質譜儀。
4. X 光單晶繞射，委託科技部中部貴重儀器中心代測，使用 Bruker AXS SMART-1000 單晶繞射儀在化學分子的三維結構鑑定其鍵長及鍵角的結構分析。
5. 氫核磁共振光譜使用 BRUKER Ascend 400MHz (400 MHz solars system)，碳核磁共振光譜使用 Varian Unity 600 (150 MHz solars system)。測試樣品用氘氯仿(CDCl_3)、甲醇(CD_3OD)為溶劑，以四甲基矽烷(tetramethylsilane)為內部基準(internal standard)。化學位移以 ppm 為單位， J 代表偶合常數(coupling constant)，單位為 Hz。分裂形式(splitting pattern)定義如下：s 表單峰(singlet)；d 表雙重峰(doublet)；t 表三重峰(triplet)；q 表四重峰(quartet)；m 表多重峰(multiplet)。
6. 色層管柱分離(Column chromatography)使用德國默克藥廠(E. Merck) Silica gel 60 (230-400 mesh)型矽膠。

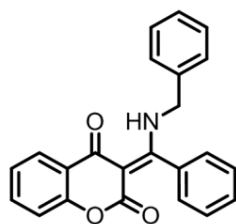
7. 薄層色層分離 (Thin layer chromatography) 使用德國默克藥廠 Silica gel 60 F₂₅₄ 型薄層色層分離片。利用紫外光燈(UV light)直接觀察。
8. 減壓濃縮使用 BÜCHI R114 迴旋蒸發儀和 SIBATA WJ-20 循環水流抽氣機，室溫下真空度約為 25 mmHg。
9. 有機合成所使用的一般試藥均購自日本東京化成工業株式會社 (TCI)、美國 Fisher、英國 Lancaster 及 Alfa Aesar、美國 Aldrich 及 Janssen 藥廠。反應、萃取及沖提用之溶劑如三乙胺、甲醇、乙醇、正己烷、乙酸乙酯、二氯甲烷均為 ACS 級，購自美國 Tedia 藥廠。試劑及溶劑除經特別註明外，均購入後直接使用。

5.2 化合物的合成

化合物 9a-x 的合成

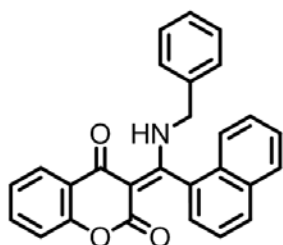
將芳香醛 (1 mmol)、香豆素 (1 mmol) 及一級胺 (1 mmol) 混合於反應瓶中，再加入催化量之 Mn(OAc)₂ (10 wt%) 溶於硝基甲烷 (5 mL) 中，於 100 °C 迴流反應 3 小時。冷卻至室溫後，將反應於真空濃縮移除硝基甲烷，再以二氯甲烷與水萃取。收集得有機層以無水硫酸鎂乾燥、過濾及濃縮。粗產物再以管柱色層分析 (20% EtOAc/hexanes) 進行純化，經再結晶後得到化合物。

(3E)-3-[Benzylamino(phenyl)methylidene] chroman - 2,4-dione (9a)



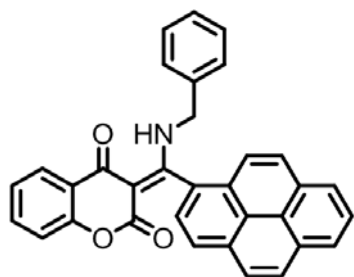
無色固體，產率 80%， $R_f = 0.58$ (30% EtOAc/hexanes); mp 216–218 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 14.44 (bs, 1H), 8.07 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.55–7.51 (m, 5H), 7.37–7.29 (m, 3H), 7.25–7.19 (m, 5H), 4.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 194.1, 173.0, 170.3, 138.8, 135.2, 132.3, 130.6, 129.1, 128.8, 128.2, 127.8, 127.5, 125.6, 124.4, 123.0, 120.6, 119.0, 114.0, 46.3; IR ν_{max} (ATR) 1708, 1559, 1341, 1231, 1068, 898, 703 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ [M^+] 355.1208, found 355.1213.

(E)-3-((Benzylamino)(naphthalen-1-yl)methylene)chroman-2,4-dione (9b)



黃色固體，產率 48%， $R_f = 0.56$ (30% EtOAc/hexanes); mp 88–90 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 14.64 (bs, 1H), 8.11 (dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.59–7.46 (m, 5H), 7.32–7.29 (m, 4H), 7.14–7.09 (m, 3H), 4.23 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 182.3, 174.7, 160.7, 154.4, 135.2, 134.1, 133.3, 131.3, 129.7, 129.0, 128.2, 127.5, 126.6, 126.0, 125.3, 123.6, 120.4, 116.8, 98.1, 49.4; IR ν_{max} (ATR) 3031, 2769, 1715, 1607, 1556, 1464, 1339, 1226, 945, 757 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ [M^+] 405.1365, found 405.1369.

(E)-3-((Benzylamino)(pyren-1-yl)methylene)chroman-2,4-dione (9c)



橘色固體，產率 47%， $R_f = 0.56(40\%$

EtOAc/hexanes); mp 102–104 °C; $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 14.78 (bs, 1H),

8.28–8.19 (m, 4H), 8.17–8.04 (m, 5H), 7.95

(d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.57–7.51 (m, 2H), 7.27 (d,

$J = 2.0$ Hz, 3H), 7.14 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 7.6, 3.6$ Hz, 1H),

4.21 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 182.4, 175.2,

161.0, 154.4, 135.1, 134.1, 132.0, 131.2, 130.9, 129.3, 129.0, 128.4,

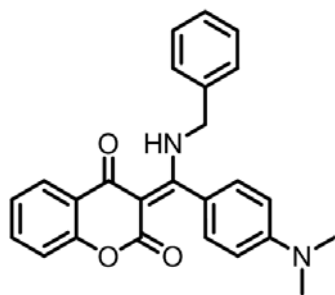
128.3, 127.6, 127.1, 126.4, 126.0, 125.8, 125.0, 124.6, 123.5, 123.2,

122.8, 116.9, 98.5, 49.5; IR ν_{max} (ATR) 3031, 2791, 1714, 1606, 1557,

1464, 1340, 1230, 846, 759, 700 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for

$\text{C}_{33}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ [M^+] 479.1521, found 479.1518.

(E)-3-((Benzylamino)(4-(dimethylamino)phenyl)methylene)chroman-2,4-dione (9d)



黃色固體，產率 64%， $R_f = 0.36$ (30%

EtOAc/hexanes); mp 154–156 °C; $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 13.89 (bs, 1H), 8.04 (dd, J

= 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz,

1H), 7.39–7.29 (m, 3H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H),

7.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.76 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.55 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H),

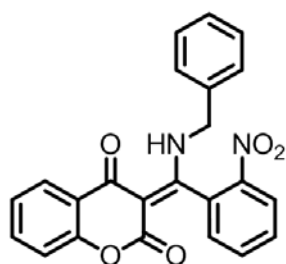
3.04 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 176.2, 154.1, 151.3, 136.1,

133.6, 129.0, 128.1, 128.0, 127.2, 126.0, 123.3, 120.9, 119.8, 116.6, 111.5,

97.2, 49.3, 40.1; IR ν_{\max} (ATR) 3030, 2803, 1736, 1713, 1601, 1562, 1464, 1357, 1217, 942, 768 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ [M^+] 398.1630, found 398.1637.

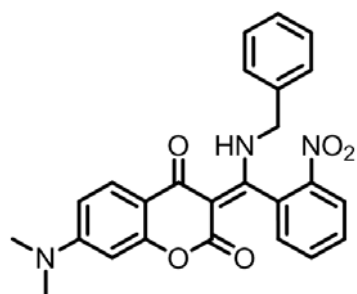
(E)-3-((Benzylamino)(2-nitrophenyl)methylene)chroman-2,4-dione

(9e)



黃色固體，產率 90%， $R_f = 0.26$ (30% EtOAc/hexanes); mp 136–138 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 14.56 (bs, 1H), 8.34 (dd, $J = 8.0$, 1.2 Hz, 1H), 8.08 (dd, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (td, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (td, $J = 7.6$, 1.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.4$, 1.6 Hz, 1H), 7.36–7.33 (m, 4H), 7.25–7.23 (m, 1H), 7.19 (dd, $J = 8.0$, 1.6 Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.36, 4.28 (ABdq, $J = 15.2$, 5.6 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 182.1, 173.2, 161.7, 154.2, 146.1, 134.8, 134.2, 130.6, 129.2, 128.5, 127.5, 127.4, 125.9, 125.0, 123.7, 120.3, 116.9, 96.3, 50.0; IR ν_{\max} (ATR) 3030, 2771, 1737, 1568, 1447, 1365, 1344, 1228, 1217, 760 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ [M^+] 400.1059, found 400.1056.

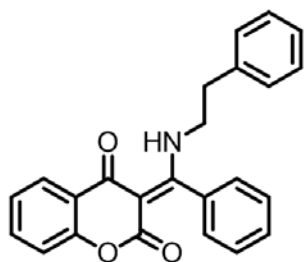
(E)-3-((Benzylamino)(2-nitrophenyl)methylene)-7-(dimethylamino)chroman-2,4-dione (9f)



黃色固體，產率 28%， $R_f = 0.20$ (30% EtOAc/hexanes); mp 188–190 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 14.53 (bs, 1H), 8.35 (dd,

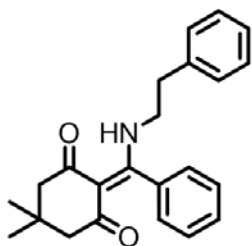
$J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.75 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.66 (td, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.33–7.27 (m, 4H), 7.18 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 2H), 6.57 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 4.31, 4.22 (ABdq, $J = 15.2, 5.6$ Hz, 2H), 3.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 181.7, 172.2, 162.5, 156.1, 154.7, 146.2, 135.1, 134.6, 130.2, 129.1, 128.3, 127.7, 127.5, 127.1, 124.9, 109.3, 108.5, 97.2, 49.7, 40.1; IR ν_{max} (ATR) 3031, 2905, 1703, 1613, 1553, 1436, 1343, 1126, 819 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5$ [M^+] 443.1481, found 443.1485.

(*E*)-3-((Phenethylamino)(phenyl)methylene)chroman-2,4-dione (9g)



橘色固體，產率 77%， $R_f = 0.53$ (30% EtOAc/hexanes); mp 140–142 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 14.18 (bs, 1H), 8.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.45–7.43 (m, 3H), 7.30–7.20 (m, 4H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.99–6.97 (m, 2H), 3.43 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.90 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 182.0, 175.7, 161.3, 154.3, 137.0, 134.0, 133.3, 129.3, 128.8, 127.0, 126.0, 125.6, 123.4, 120.4, 116.8, 96.9, 47.0, 36.4; IR ν_{max} (ATR) 3069, 2771, 1714, 1556, 1465, 1340, 1228, 1082, 953, 762, 700 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ [M^+] 369.1365, found 369.1361.

5,5-Dimethyl-2-((phenethylamino)(phenyl)methylene)cyclohexane-1,3-dione (9h)



褐色固體，產率 50%， $R_f = 0.33$ (30%

EtOAc/hexanes); mp 70–72 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz,

CDCl_3) δ 13.28 (bs, 1H), 7.39–7.37 (m, 3H),

7.27–7.24 (m, 3H), 7.04–7.02 (m, 2H), 6.91–6.89 (m,

2H), 3.30 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.20

(s, 2H), 1.05 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 199.6, 194.9, 172.2,

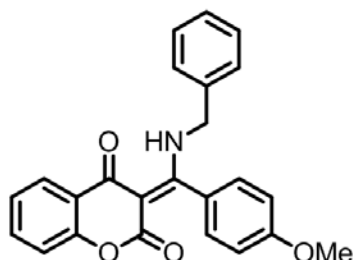
137.4, 134.5, 128.8, 128.6, 128.5, 126.9, 125.7, 107.4, 52.8, 52.3, 45.9,

36.5, 30.2, 28.3; IR ν_{max} (ATR) 3027, 2951, 1655, 1580, 1547, 1457, 1336,

901, 754, 698 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ [M^+] 347.1885,

found 347.1882.

(E)-3-((Benzylamino)(4-methoxyphenyl)methylene)chroman-2,4-dione (9i)



褐色固體，產率 77%， $R_f = 0.33$ (30%

EtOAc/hexanes); mp 108–110 °C; $^1\text{H NMR}$

(400 MHz, CDCl_3) δ 14.39 (bs, 1H), 8.05 (bs,

1H), 7.53 (td, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.38–7.29

(m, 3H), 7.20–7.17 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz,

2H), 4.45 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.87 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3)

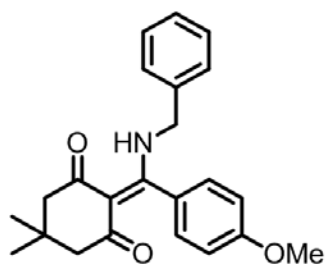
δ 182.0, 175.7, 160.5, 135.7, 134.0, 129.0, 128.1, 127.7, 127.2, 125.9,

123.4, 116.7, 114.3, 55.3, 49.2; IR ν_{max} (ATR) 3028, 2930, 1704, 1602,

1562, 1464, 1351, 1243, 1071, 757 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for

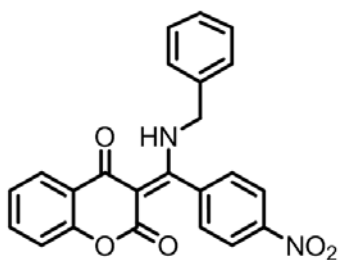
$\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}_4$ [M^+] 385.1314, found 385.1315.

2-((Benzylamino)(4-methoxyphenyl)methylene)-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione (9j)



褐色油狀物，產率 25%， $R_f = 0.30$ (30% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.53 (bs, 1H), 7.35–7.28 (m, 3H), 7.14 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.47 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 1.06 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 199.6, 195.2, 172.2, 160.0, 136.3, 128.9, 127.8, 127.7, 127.1, 126.4, 114.1, 108.0, 55.2, 48.2, 30.2, 28.3; IR ν_{max} (ATR) 2955, 2933, 1650, 1553, 1454, 1335, 1247, 1174, 1028, 830, 698 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ [M^+] 363.1834, found 363.1832.

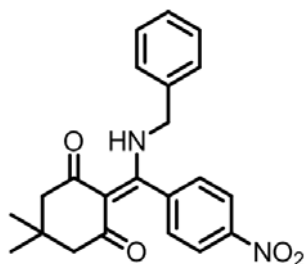
(E)-3-((Benzylamino)(4-nitrophenyl)methylene)chroman-2,4-dione (9k)



褐色固體，產率 20%， $R_f = 0.33$ (30% EtOAc/hexanes); mp 100–102 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 14.52 (bs, 1H), 8.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.08 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 7.57 (td, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 2H), 4.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 182.4, 173.2, 161.4, 154.3, 148.3, 139.6, 134.9, 134.6, 129.2, 128.5, 127.2, 127.1, 126.0, 124.3, 123.8, 120.1, 116.9, 97.0, 49.4; IR ν_{max} (ATR) 3031, 2787,

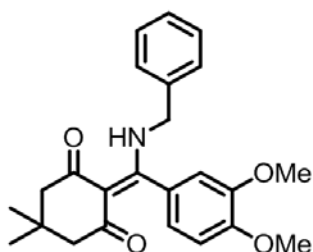
1712, 1560, 1464, 1340, 1229, 1077, 856, 758, 698 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_5$ [M^+] 400.1059, found 400.1051.

2-((Benzylamino)(4-nitrophenyl)methylene)-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione (9l)



橘色固體，產率 22%， $R_f = 0.30$ (30% EtOAc/hexanes); mp 162–164 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.61 (bs, 1H), 8.30 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.36–7.31 (m, 3H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 2H), 4.20 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.51 (s, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.06 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 200.3, 195.1, 169.5, 147.8, 141.0, 135.6, 129.1, 128.2, 127.1, 127.0, 124.0, 107.3, 52.7, 52.2, 48.4, 30.4, 28.3; IR ν_{max} (ATR) 3031, 2718, 1736, 1524, 1450, 1365, 1217, 853, 759 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$ [M^+] 378.1580, found 378.1584.

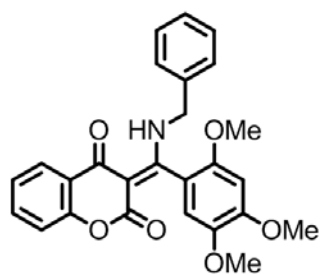
2-((Benzylamino)(3,4-dimethoxyphenyl)methylene)-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione (9m)



褐色固體，產率 40%， $R_f = 0.13$ (30% EtOAc/hexanes); mp 138–140 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.54 (bs, 1H), 7.35–7.27 (m, 3H), 7.13 (dd, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.34, 4.26 (ABdq, $J = 15.2, 6.0$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.49 (s, 2H),

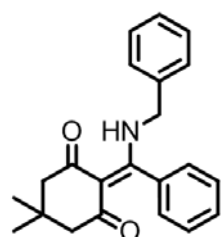
2.26 (s, 2H), 1.07 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 199.7, 195.0, 172.1, 149.4, 149.0, 136.8, 128.9, 127.8, 127.0, 126.7, 118.7, 111.1, 109.5, 108.0, 55.8, 53.0, 52.3, 48.1, 30.3, 28.5; IR ν_{max} (ATR) 3032, 2953, 1737, 1717, 1554, 1441, 1337, 1256, 1225, 1135, 885 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_4$ [M^+] 393.1940, found 393.1948.

(E)-3-((Benzylamino)(2,4,5-trimethoxyphenyl)methylene)chroman-2,4-dione (9n)



黃色固體，產率 68%， $R_f = 0.16$ (30% EtOAc/hexanes); mp 142–144 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 14.48 (bs, 1H), 8.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.52 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 7.36–7.29 (m, 3H), 7.24–7.15 (m, 4H), 6.62 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 4.50, 4.38 (ABdq, $J = 15.2, 5.6$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 182.0, 173.3, 161.1, 154.2, 151.0, 149.8, 143.6, 135.9, 133.8, 128.9, 128.0, 127.4, 125.9, 123.3, 120.5, 116.7, 113.5, 110.4, 97.6, 97.5, 56.6, 56.4, 56.0, 49.2; IR ν_{max} (ATR) 3004, 2835, 1710, 1608, 1564, 1463, 1210, 1067, 1028, 759 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_6$ [M^+] 445.1525, found 445.1518.

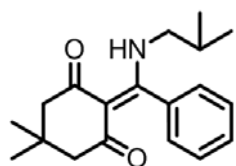
2-((Benzylamino)(phenyl)methylene)-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione (9o)



褐色固體，產率 42%， $R_f = 0.40$ (30% EtOAc/hexanes); mp 112–114 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.57

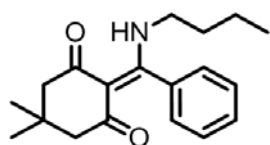
(bs, 1H), 7.44–7.41 (m, 3H), 7.32–7.28 (m, 3H), 7.14–7.12 (m, 4H), 4.25 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.05 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 199.9, 195.1, 172.1, 136.2, 134.4, 128.9, 128.8, 128.6, 127.9, 127.2, 125.9, 107.6, 52.9, 52.3, 48.2, 30.3, 28.4; IR ν_{max} (ATR) 2956, 2871, 1716, 1650, 1554, 1440, 1336, 1218, 899, 777 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_2$ [M^+] 333.1729, found 333.1734.

2-((Isobutylamino)(phenyl)methylene)-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione (9p)



黃色固體，產率 45%， $R_f = 0.46$ (30% EtOAc/hexanes); mp 112–114 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.33 (bs, 1H), 7.44–7.42 (m, 3H), 7.12–7.09 (m, 2H), 2.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.80 (septet, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.06 (s, 6H), 0.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 199.5, 194.8, 172.2, 134.8, 128.5, 125.9, 107.4, 52.8, 52.2, 51.9, 30.3, 28.8, 28.3, 19.9; IR ν_{max} (ATR) 2963, 2869, 1737, 1645, 1554, 1444, 1332, 1217, 1120, 900, 768 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ [M^+] 299.1885, found 299.1881.

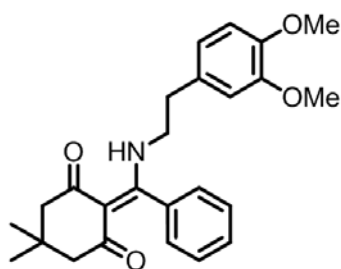
2-((Butylamino)(phenyl)methylene)-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione (9q)



褐色油狀物，產率 42%， $R_f = 0.46$ (30% EtOAc/hexanes); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.24 (bs, 1H), 7.45–7.41 (m, 3H), 7.13–7.10 (m,

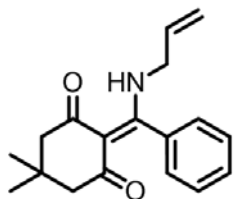
2H), 3.05 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.51 (quintet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.31 (septet, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.05 (s, 6H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 199.6, 194.9, 172.1, 134.8, 128.6, 125.7, 107.3, 52.8, 52.3, 44.2, 31.8, 30.3, 28.4, 19.85, 13.5; IR ν_{max} (ATR) 2951, 2870, 1646, 1583, 1557, 1443, 1338, 907, 771, 705 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ [M^+] 299.1885, found 299.1884.

2-(((3,4-Dimethoxyphenethyl)amino)(phenyl)methylene)-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione (9r)



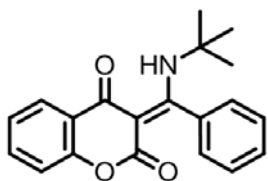
褐色固體，產率 47%， $R_f = 0.13$ (30% EtOAc/hexanes); mp 102–104 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.27 (bs, 1H), 7.39–7.37 (m, 3H), 6.92–6.89 (m, 2H), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.58 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.50 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.28 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.46 (s, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 199.6, 194.8, 172.2, 149.0, 147.9, 134.6, 129.9, 128.5, 128.4, 125.8, 120.8, 111.9, 111.2, 107.4, 55.9, 55.7, 52.8, 52.3, 46.2, 36.1, 30.2, 28.3; IR ν_{max} (ATR) 2953, 2869, 1650, 1549, 1442, 1338, 1258, 1237, 1158, 1027, 766 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ [M^+] 407.2097, found 407.2093.

2-((Allylamino)(phenyl)methylene)-5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione (9s)



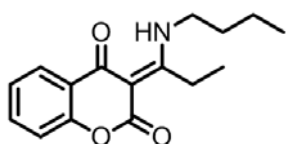
褐色固體，產率 38%， $R_f = 0.40$ (30% EtOAc/hexanes); mp 76–78 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 13.26 (bs, 1H), 7.43–7.42 (m, 3H), 7.13–7.11 (m, 2H), 5.74 (ddt, $J = 15.6, 10.4, 5.6\text{Hz}$, 1H), 5.21–5.17 (m, 2H), 3.67 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H), 2.48 (s, 2H), 2.23(s, 2H), 1.05 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 199.8, 195.0, 172.3, 134.4, 132.5, 128.8, 128.5, 125.8, 117.5, 107.7, 52.8, 52.3, 46.5, 30.2, 28.3; IR ν_{max} (ATR) 2953, 2867, 1717, 1644, 1578, 1549, 1435, 1332, 919, 775, 708 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ [M^+] 283.1572, found 283.1571.

(E)-3-((tert-Butylamino)(phenyl)methylene)chroman-2,4-dione (9t)



白色固體，產率 21%， $R_f = 0.47$ (30% EtOAc/hexanes); mp 164–166 °C; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 14.57 (bs, 1H), 8.07 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.53–7.44 (m, 4H), 7.30–7.28 (m, 2H), 7.22 (t, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4\text{ Hz}$, 1H), 1.27 (s, 9H); $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3) δ 181.7, 175.2, 161.3, 154.1, 134.2, 133.8, 129.3, 127.9, 127.1, 125.8, 123.4, 120.4, 116.6, 97.4, 57.2, 31.3; IR ν_{max} (ATR) 3050, 2970, 1705, 1557, 1463, 1352, 1191, 1075, 755, 714 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ [M^+] 321.1365, found 321.1363.

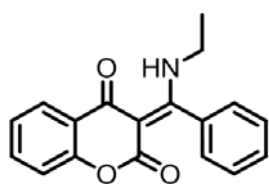
(E)-3-(1-(Butylamino)propylidene)chroman-2,4-dione (9u)



橘色固體，產率 29%， $R_f = 0.60$ (30%

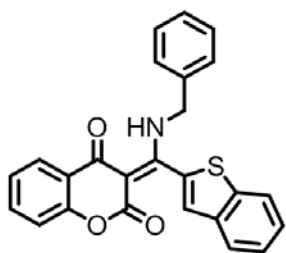
EtOAc/hexanes); mp 74–76 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.27 (bs, 1H), 8.04 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.57 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.21 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (quintet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.52 (sextet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 181.9, 180.7, 162.0, 153.6, 133.6, 125.9, 123.4, 120.4, 116.4, 95.8, 43.4, 31.3, 23.9, 20.0, 13.6, 11.4; IR ν_{max} (ATR) 2952, 2869, 1694, 1592, 1573, 1461, 1342, 1224, 901, 757 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₆H₁₉NO₃ [M⁺] 273.1365, found 273.1360.

(*E*)-3-((Ethylamino)(phenyl)methylene)chroman-2,4-dione (9v)



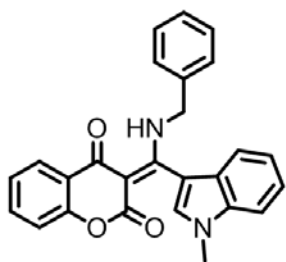
白色固體，產率 66%，*R_f* = 0.46 (30% EtOAc/hexanes); mp 120–122 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 14.04 (bs, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55–7.50 (m, 4H), 7.25–7.23 (m, 3H), 7.17 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.24 (quintet, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) δ 182.0, 175.4, 161.4, 154.3, 133.9, 129.4, 128.9, 125.8, 125.6, 123.4, 120.4, 116.8, 96.7, 40.4, 15.2; IR ν_{max} (ATR) 2995, 2793, 1736, 1711, 1563, 1464, 1354, 1232, 1092, 959, 763 cm⁻¹; HRMS (EI) *m/z* calcd for C₁₈H₁₅NO₃ [M⁺] 293.1052, found 293.1056.

(*E*)-3-(Benzo[*b*]thiophen-2-yl(benzylamino)methylene)chroman-2,4-dione (9w)



黃色固體，產率 61%， $R_f = 0.63$ (30% EtOAc/hexanes); mp 92–94 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 14.42 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 6.0, 3.2$ Hz, 1H), 7.55 (td, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 3H), 7.28–7.24 (m, 4H), 7.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 168.6, 154.1, 140.6, 139.0, 135.4, 134.2, 129.1, 128.3, 127.4, 126.1, 125.5, 124.8, 124.6, 124.0, 123.7, 122.6, 116.8, 98.3, 49.5; IR ν_{max} (ATR) 3029, 2883, 1737, 1556, 1365, 1227, 1217, 945, 897, 754 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ [M^+] 411.0929, found 411.0931.

(E)-3-((Benzylamino)(1-methyl-1H-indol-3-yl)methylene)chroman-2,4-dione (9x)

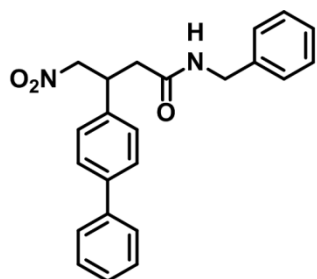


褐色固體，產率 37%， $R_f = 0.16$ (30% EtOAc/hexanes); mp 104–106 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 13.98 (bs, 1H), 8.07 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.55–7.49 (m, 2H), 7.41–7.37 (m, 1H), 7.36–7.29 (m, 4H), 7.25–7.17 (m, 5H), 7.19 (s, 1H), 4.65 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 169.7, 154.0, 136.9, 136.4, 133.6, 130.1, 129.0, 128.0, 127.1, 126.0, 123.3, 122.7, 121.3, 120.9, 119.6, 116.6, 110.2, 106.9, 98.0, 49.8, 33.4; IR ν_{max} (ATR) 3031, 2792, 1715, 1606, 1556, 1462, 1367, 1338, 1228, 741, 698 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$ [M^+] 408.1474, found 408.1470.

化合物 16a-c 的合成

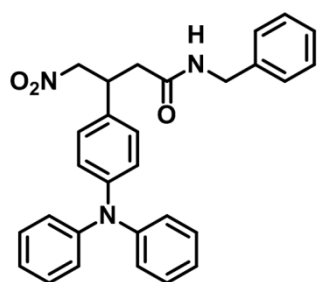
將芳香醛 (1 mmol)、米氏酸 (1 mmol) 及一級胺 (1 mmol) 混合於反應瓶中，溶於硝基甲烷 (5 mL) 中，於 100 °C 迴流反應 3 小時。冷卻至室溫後，將反應於真空濃縮移除硝基甲烷，再以二氯甲烷與水萃取。收集得有機層以無水硫酸鎂乾燥、過濾及濃縮。粗產物再以管柱色層分析 (20% EtOAc/hexanes) 進行純化，經再結晶後得到化合物。

3-([1,1'-Biphenyl]-4-yl)-N-benzyl-4-nitrobutanamide(16a)



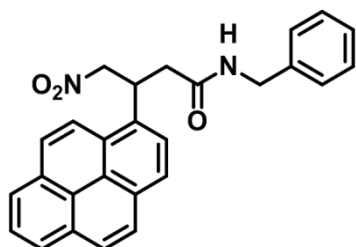
褐色固體，產率 42%， $R_f = 0.33$ (50% EtOAc/hexanes); mp 126–128 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.57–7.53 (m, 4H), 7.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.85, 4.75 (ABdq, $J = 12.8, 6.4$ Hz, 2H), 4.41, 4.30 (ABdq, $J = 14.4, 6.0$ Hz, 2H), 4.09 (quintet, $J = 7.2$ Hz, 1H) 2.71, 2.61 (ABdq, $J = 14.4, 6.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 140.9, 140.3, 137.6, 137.4, 128.8, 128.7, 127.8, 127.7, 127.6, 127.5, 127.0, 79.3, 43.6, 40.5, 40.0 ;IR ν_{max} (ATR) 3031, 1737, 1637, 1552, 1541, 1366, 1229, 1216, 694 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}^+ - \text{NO}_2$] 328.1701, found 328.1701.

N-Benzyl-3-(4-(diphenylamino)phenyl)-4-nitrobutanamide(16b)



褐色固體，產率 24%， $R_f = 0.50$ (50% EtOAc/hexanes); mp 134–136 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.33–7.27 (m, 2H), 7.25–7.22 (m, 4H), 7.16–7.14 (m, 2H), 7.07–7.03 (m, 8H), 7.01–6.98 (m, 3H), 5.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.79, 4.67 (ABdq, $J = 12.4$, 8.0 Hz, 2H), 4.42, 4.35 (ABdq, $J = 14.8$, 5.6 Hz, 2H), 3.97 (quintet, $J = 7.2$ Hz, 1H) 2.66, 2.58 (ABdq, $J = 14.8$, 7.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 169.5, 147.5, 147.4, 137.7, 131.8, 129.3, 128.7, 128.1, 127.7, 127.6, 124.6, 123.4, 123.2, 79.5, 43.7, 40.2, 39.9 ; IR ν_{max} (ATR) 3261, 3034, 1738, 1637, 1552, 1487, 1372, 1269, 739, 692 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_3$ [M^+] 465.2052, found 465.2051.

N-Benzyl-4-nitro-3-(pyren-1-yl)butanamide(16c)



褐色固體，產率 24%， $R_f = 0.37$ (50% EtOAc/hexanes); mp 103–105 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.44 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 8.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.04 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.51 (s, 1H), 5.30 (quintet, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.10, 5.02 (ABdq, $J = 12.8$, 7.2 Hz, 2H), 4.27, 4.20 (ABdq, $J = 14.8$, 6.0 Hz, 2H), 2.97, 2.87 (ABdq, $J = 14.8$, 7.2 Hz, 2H); ^{13}C NMR (150 MHz, CDCl_3) δ 169.4, 137.4, 131.8, 131.3, 130.8, 130.7, 128.8, 128.7, 128.4, 127.8, 127.4,

127.3, 127.2, 126.3, 125.6, 125.4, 125.2, 125.1, 124.7, 121.8, 79.3, 43.6, 40.3; IR ν_{\max} (ATR) 2926, 1739, 1640, 1551, 1454, 1376, 1274, 844, 696 cm^{-1} ; HRMS (EI) m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ [M^+] 422.1630, found 422.1632.

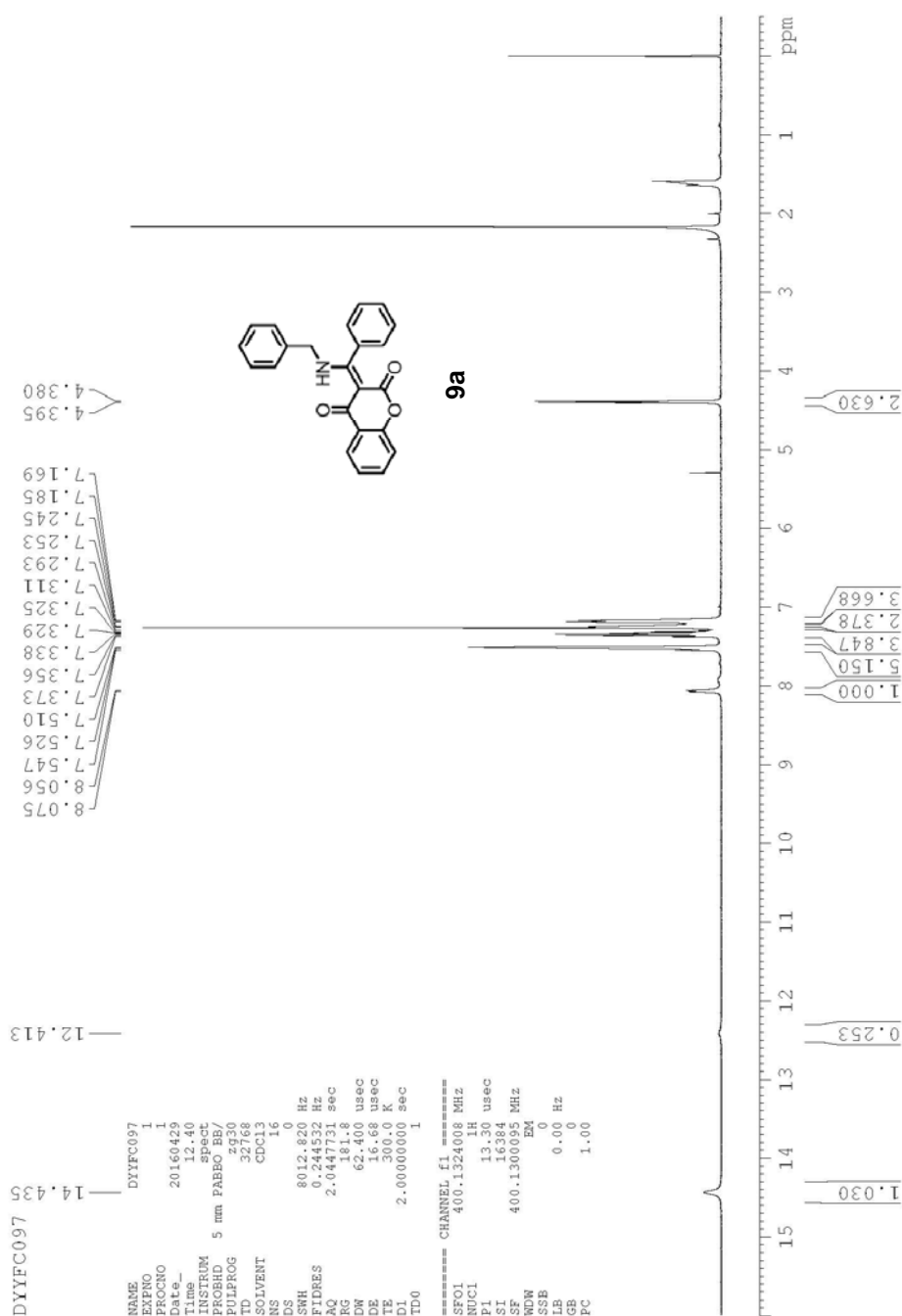
第六章、參考文獻

1. (a) Vukovic, N.; Sukdolak, S.; Solujic, S.; Niciforovic, N. *Food Chem.* **2010**, *120*, 1011. (b) Mladenovic, M.; Vukovic, N.; Niciforovic, N.; Sukdolak, S.; Solujic, S. *Molecules* **2009**, *14*, 1495.
2. (a) Budzisz, E.; Keppler, B. K.; Giester, G.; Wozniczka, M.; Kufelnicki, A.; Nawrot, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *22*, 4412. (b) Budzisz, E.; Malecka, M.; Lorenz, I. P.; Mayer, P.; Kwiecien, R. A.; Paneth, P.; Krajewska, U.; Rozalski, M. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9688.
3. (a) Budzisz, E.; Brzezinska, E.; Krajewska, U.; Rozalski, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 597. (b) Garmaise, D. L.; Chu, D. T. W.; Bernstein, E.; Inaba, M. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 559.
4. F. A. Lakhvich; D. B. Rubinov; I. L. Rubinova, *Zemled. Zashch. Rast.*, **2006**, *47*, 33.
5. (a) E. Badzisz; B. K. Keppler; G. Giester; M. Wozniczka; A. Kufelnicki; B. Nawrot, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2004**, 4412; (b) E. Budzisz; M. Małeczka; I.-P. Lorenz; P. Mayer; R. A. Kwiecien; P. Paneth, U. Krajewska; M. Rozalski, *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 9688.
6. Ye, W.; Li, Y.; Zhou, L.; Liu, J.; Wang, C. *Green Chem.*, **2015**, *17*, 188.
7. Amber, A. S. Gietter.; Peter G. Gildner.; Andrew P. Cinderella.; Donald A. W, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3166.
8. Seebach, D.; Colvin, E. W.; Lehr, F.; Weller, T. *Chimia*, **1979**, *33*, 1.
9. Ono, N. *The Nitro Group In Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, **2001**.

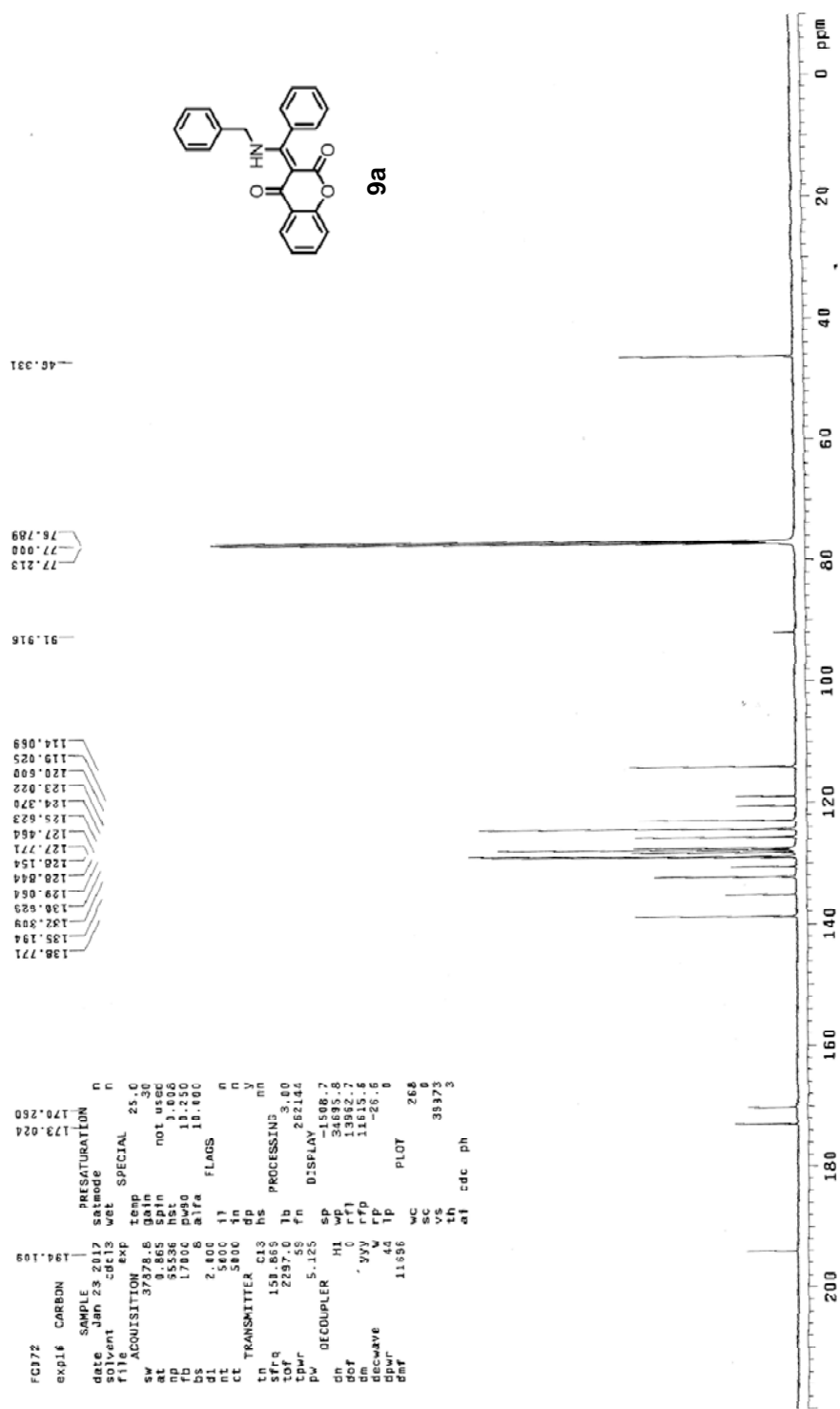
10. (a) Aleksandrowicz, P.; Piotrowska, H.; Sas, W. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 1321. (b) Maki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 4250. (c) Trost, B. M.; Surivet, J.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3122. (d) Tsuji, J.; Yamada, T.; Minami, I.; Yuhara, M.; Nisar, M.; Shimizu, I. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2988. (e) Wade, P. A.; Morrow, S. D.; Hardinger, S. A. *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 365.
11. Vogl, E. M.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2001**, 67, 106.
12. Kornblum, N.; Carlson, S. C.; Smith, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 647.
13. Ono, N.; Miyake, H.; Kaji, A. *Chem. Lett.* **1985**, 14, 635.
14. Tormo, J.; Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5296.
15. Antti O. K., Ari M. P. Koskinen; *ARKIVOC*, **2010**, 205.
16. (a) Hamersˇak, Z.; Stipetić, I.; Avdagić, A. *Tetrahedron*, **2007**, 18, 1481; (b) Poe, S. L.; Kobasˇlija, M.; McQuade, D. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 9216; (c) Mita, T.; Sasaki, K.; Kamai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 514.
17. Wender, P. A.; Handy, S. T.; Wright, D. L. *Chem. Ind.* **1997**, 765.
18. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.
19. Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234.
20. Ghabraie, E.; Bararjanian, M.; Balalaie, S.; Rominger, F.; Bijanzadeh, H. R. *Helv. Chim. Acta.* **2011**, 94, 1440.
21. Ye, W. J.; Li, Y.; Zhou, L. X.; Liu, J. J.; Wang, C. D. *Green Chem.* **2015**, 17, 188.
22. 東海大學 應用化學系：范盛傑碩士論文，**2017**年。

第七章、圖譜資料

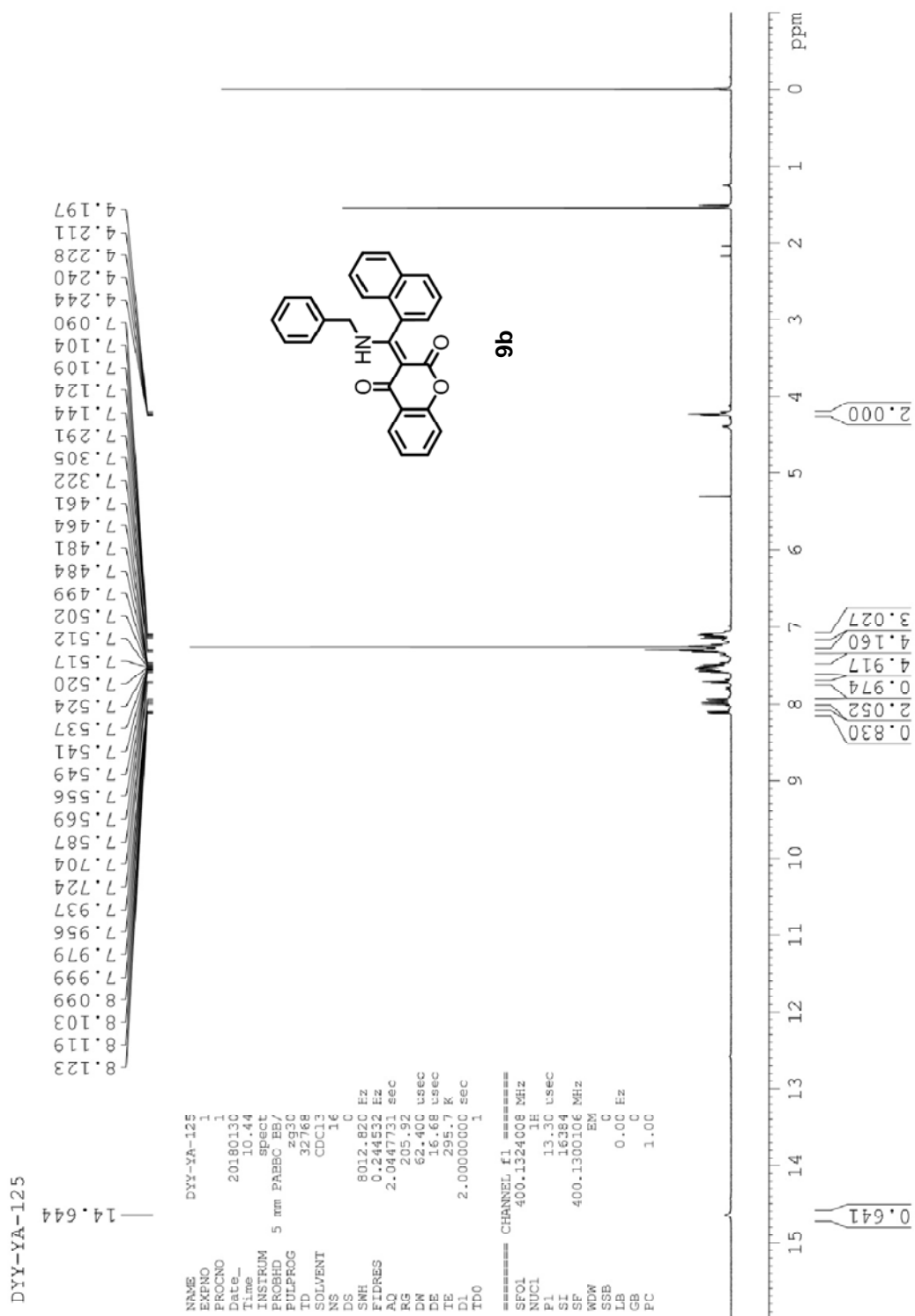
化合物 9a 之氫核磁共振光譜圖



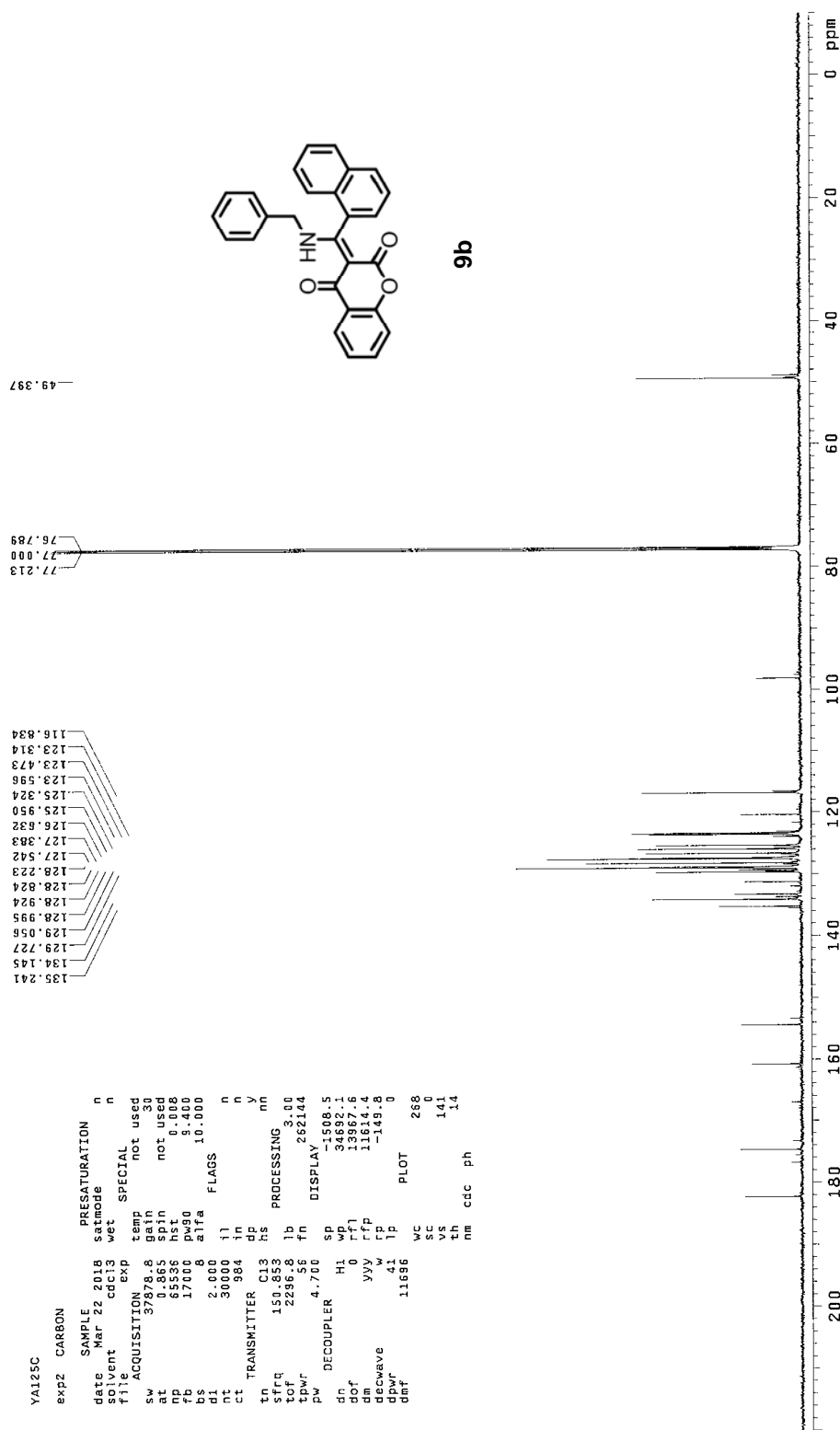
化合物 9a 之碳核磁共振光譜圖



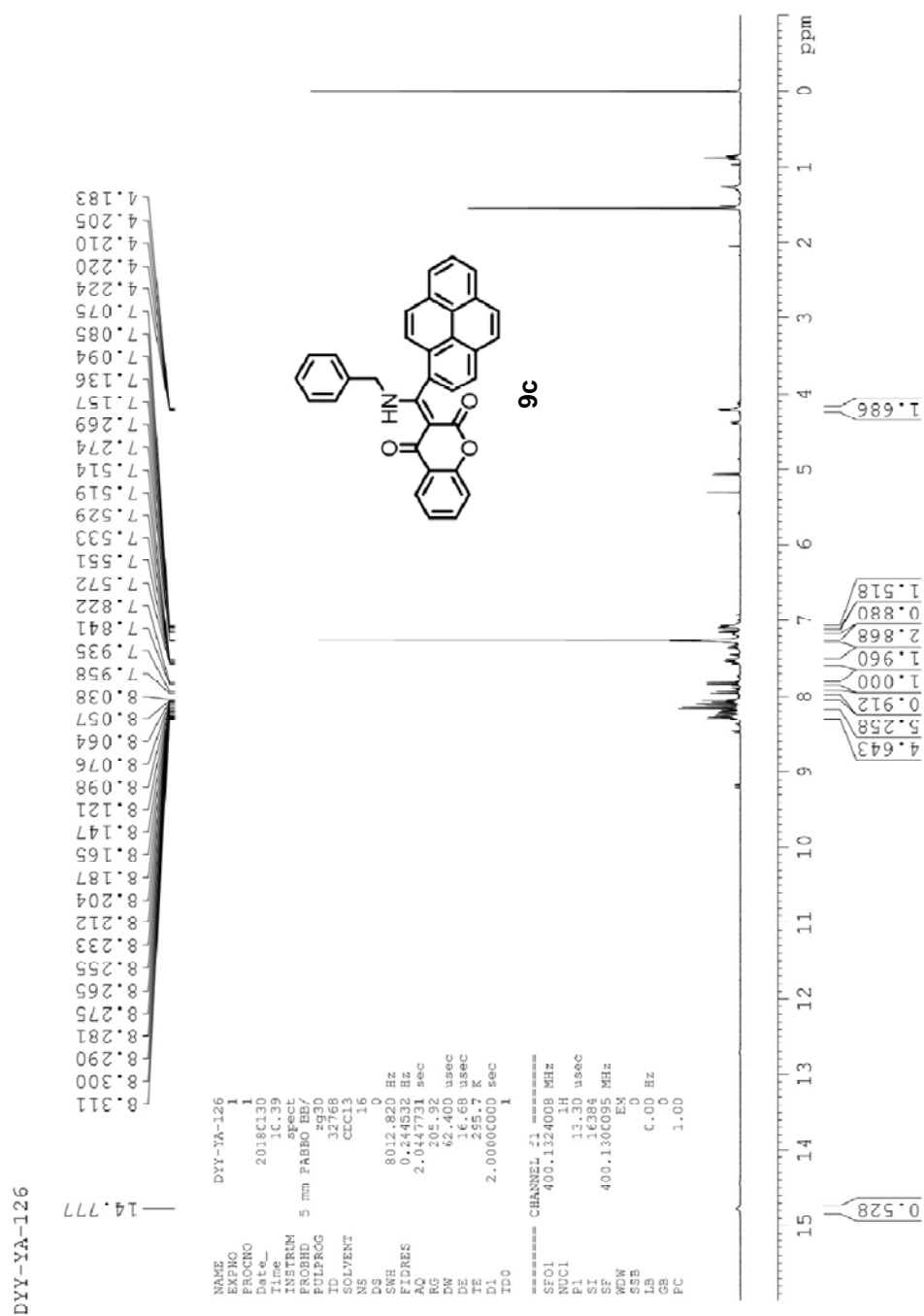
化合物 **9b** 之氫核磁共振光譜圖



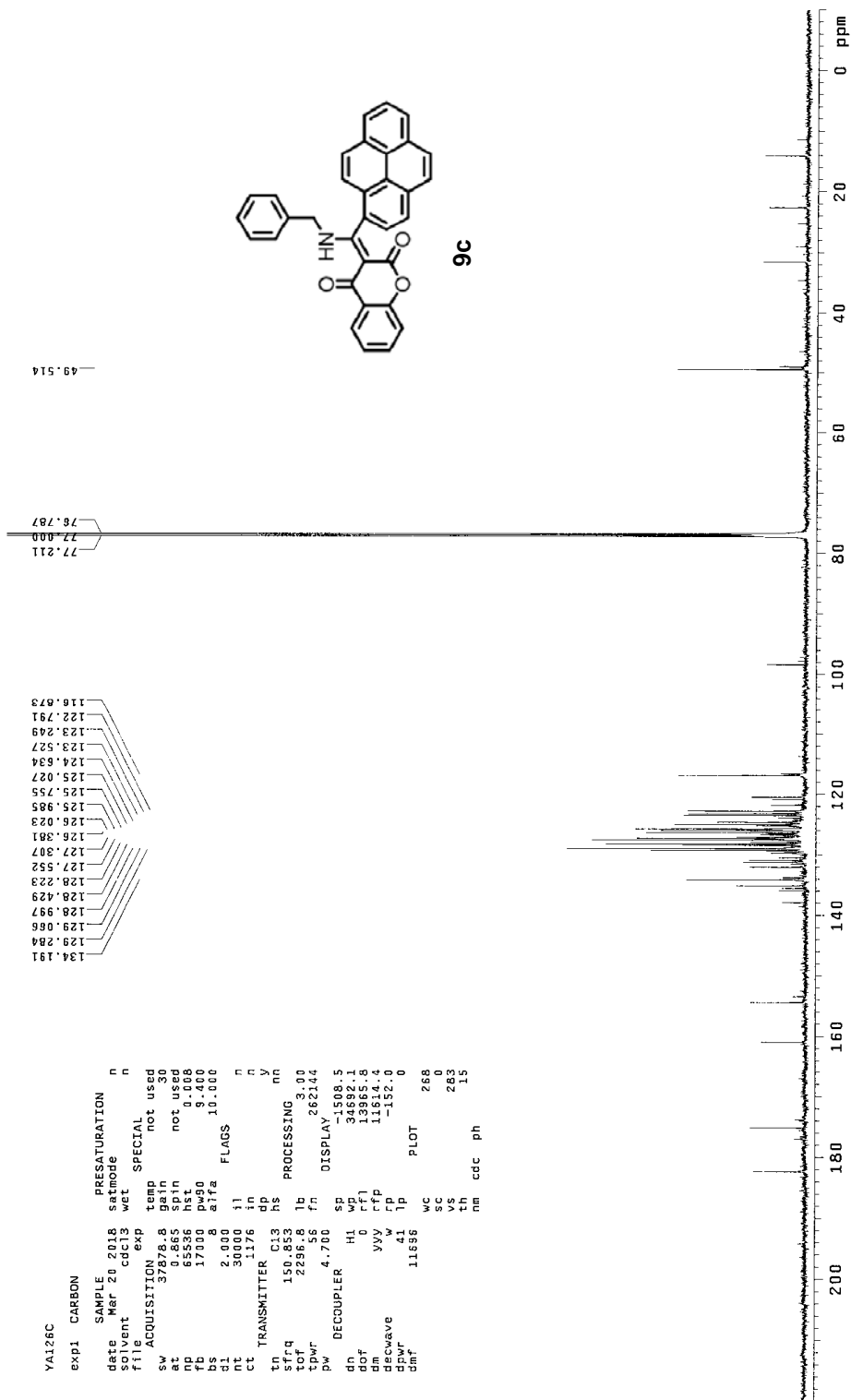
化合物 9b 之碳核磁共振光譜圖



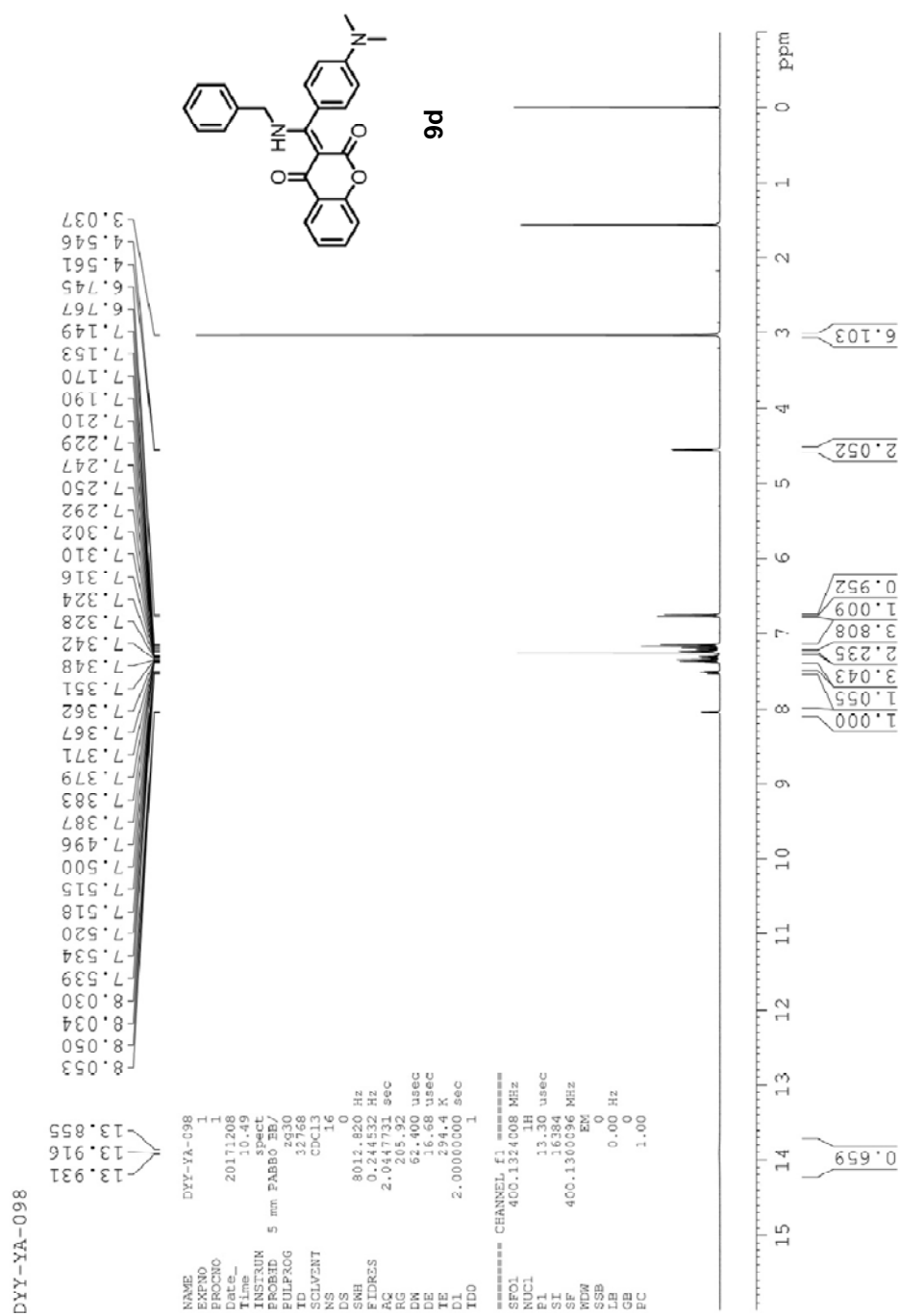
化合物 9c 之氫核磁共振光譜圖



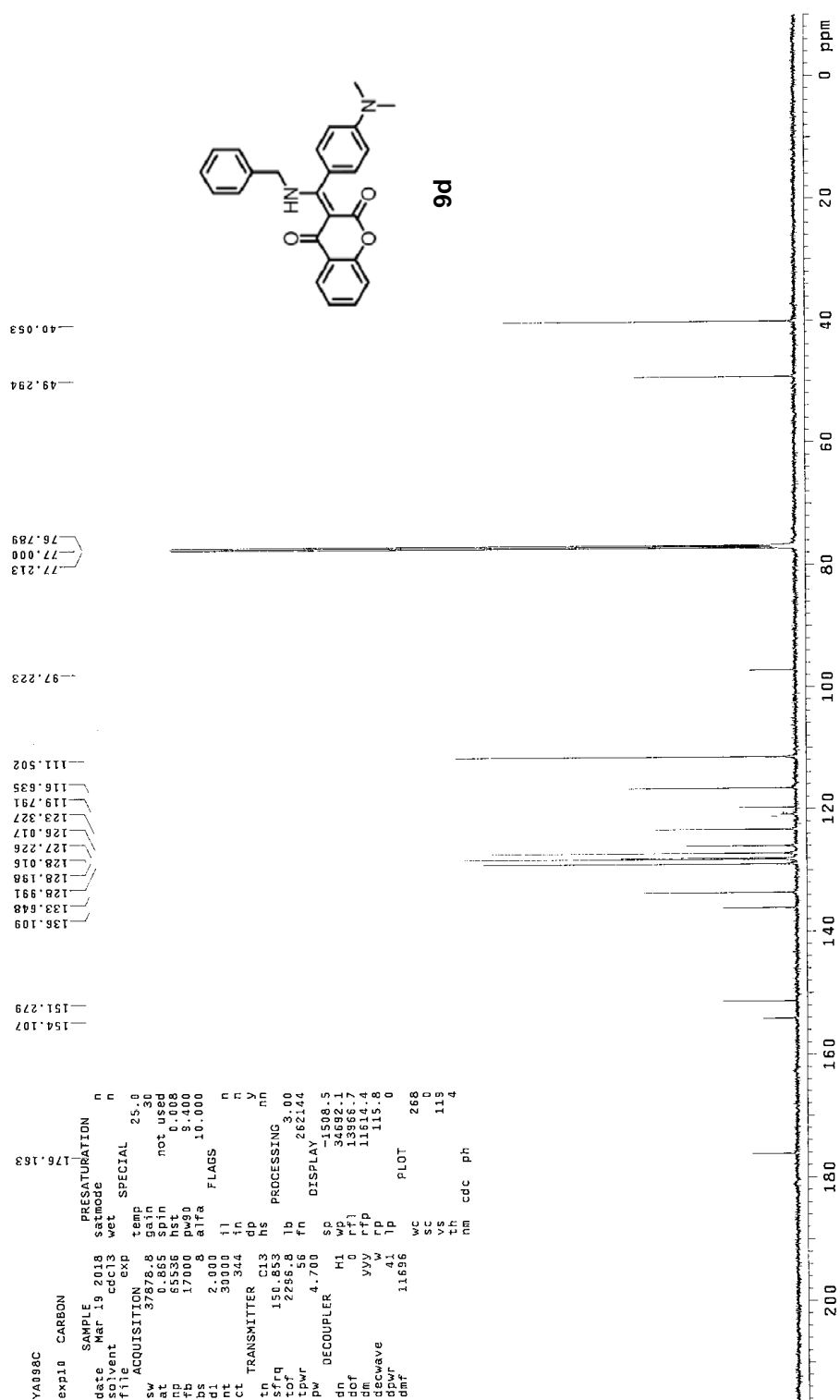
化合物 9c 之碳核磁共振光譜圖



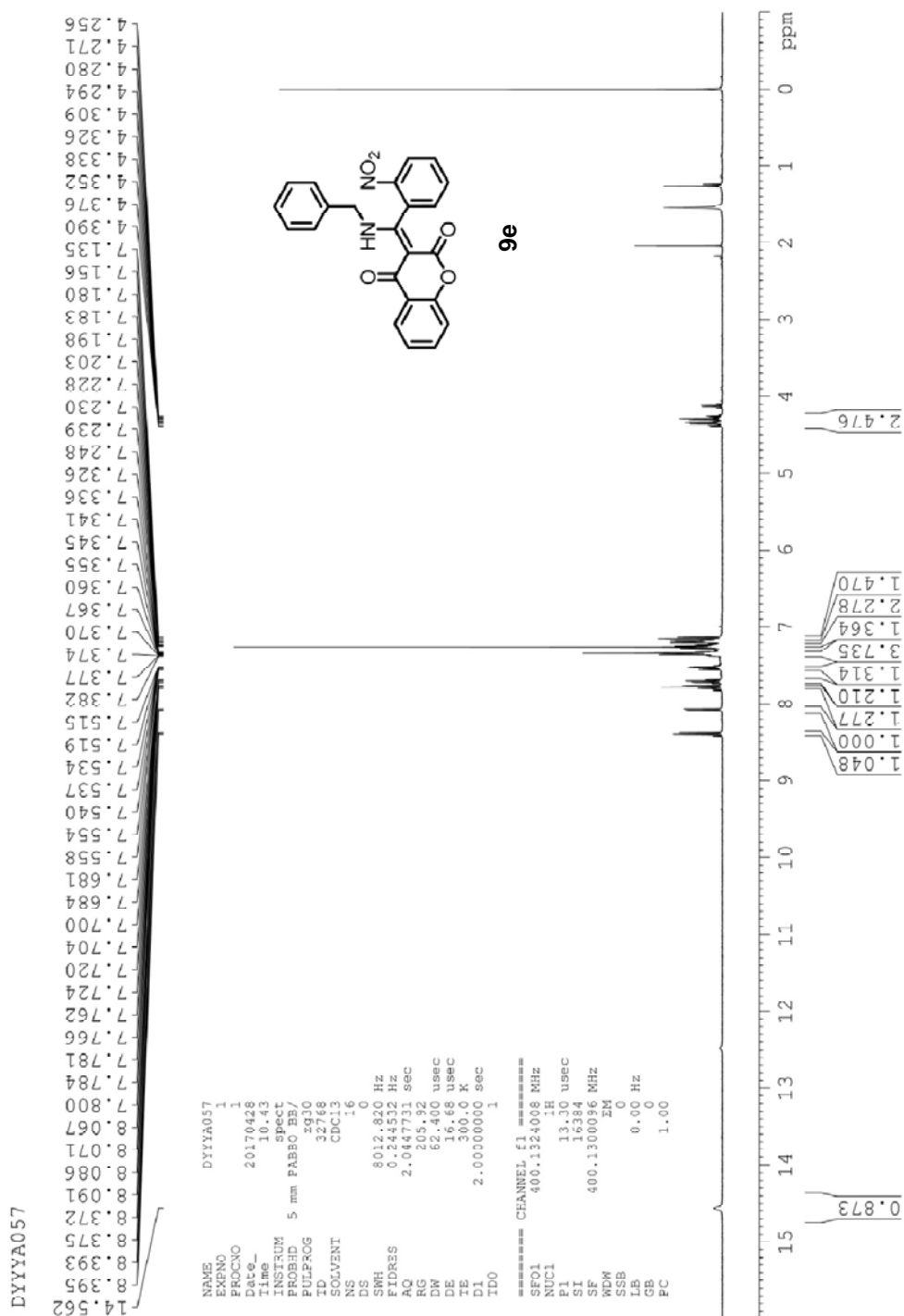
化合物 9d 之氫核磁共振光譜圖



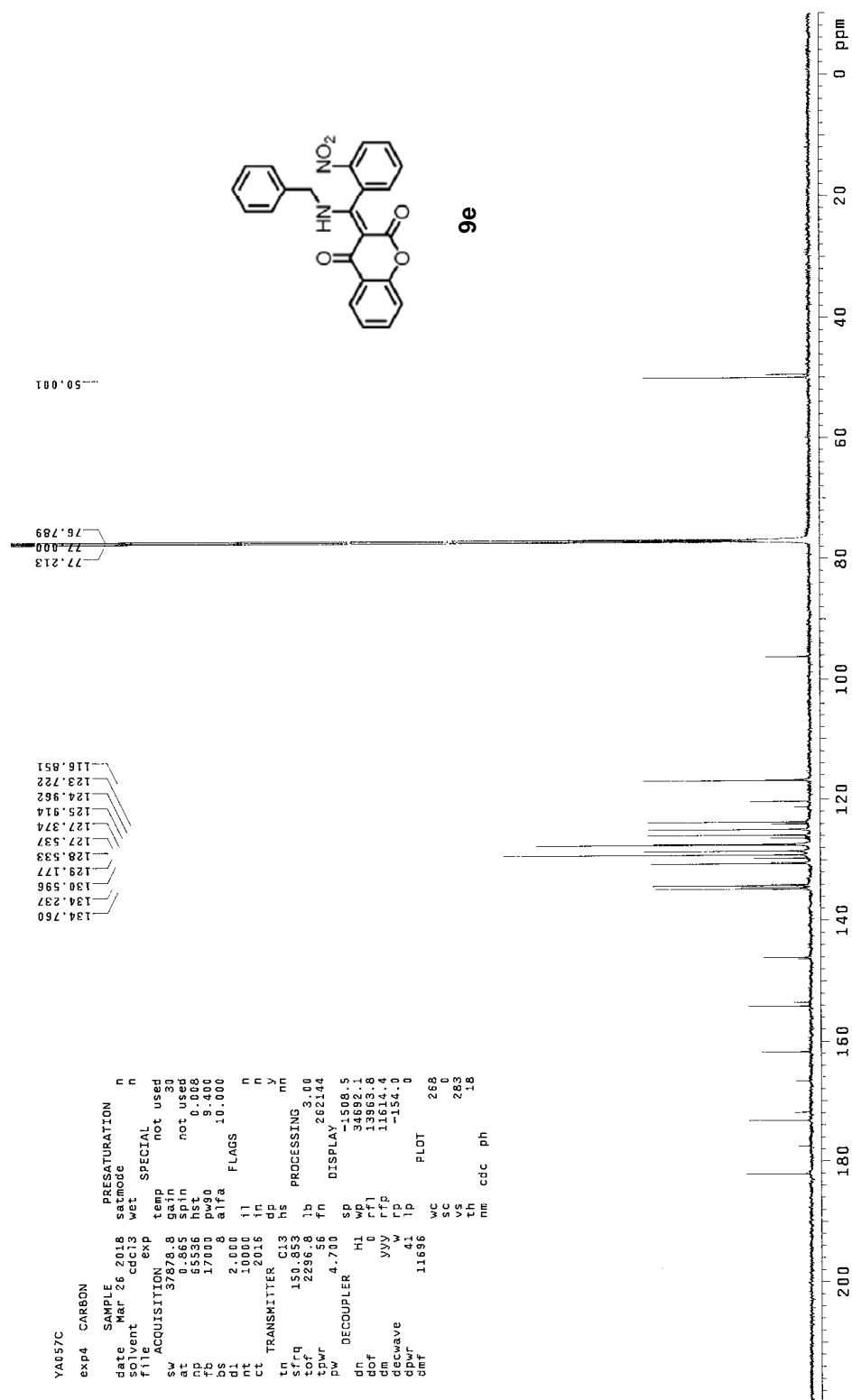
化合物 9d 之碳核磁共振光譜圖



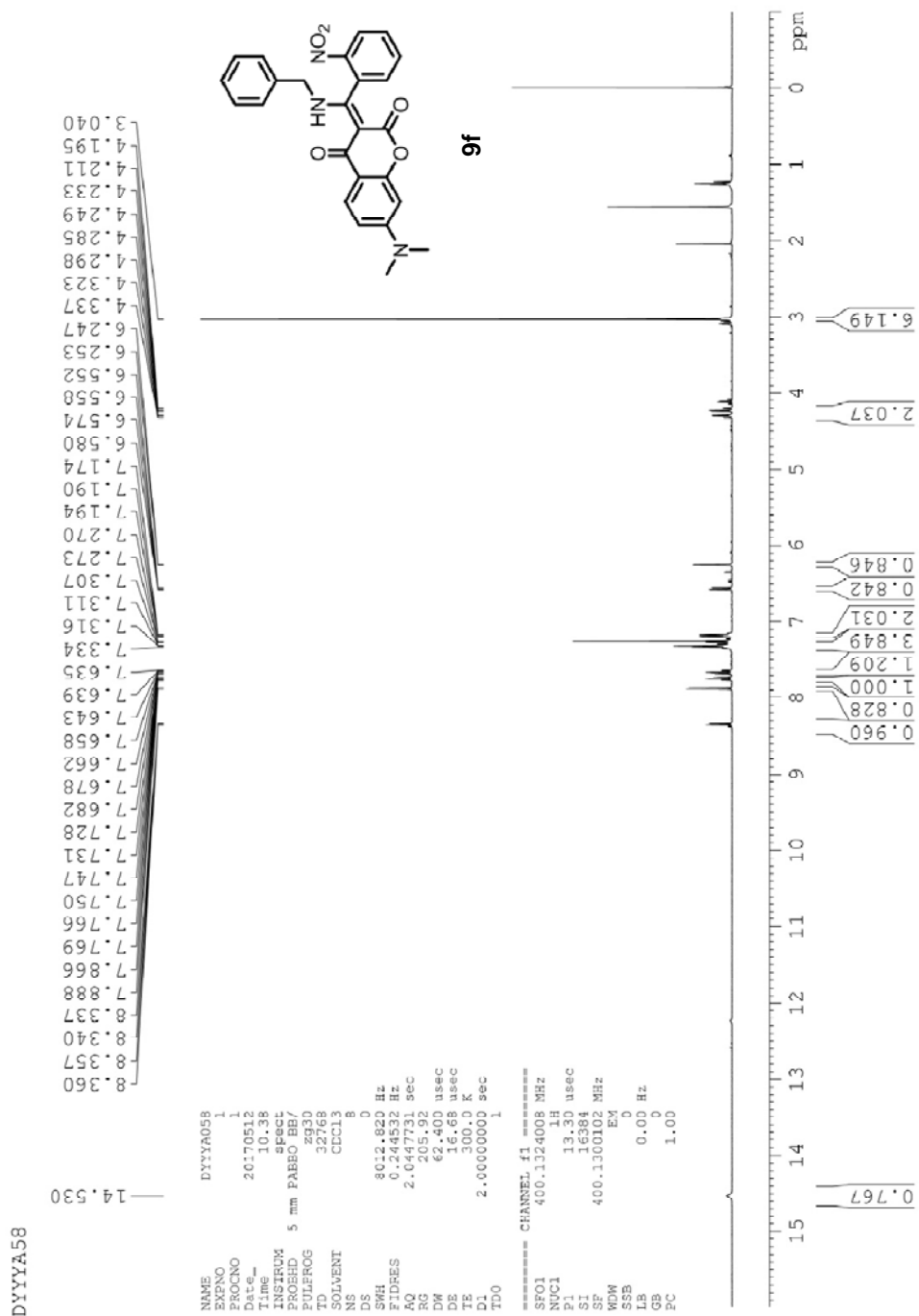
化合物 9e 之氫核磁共振光譜圖



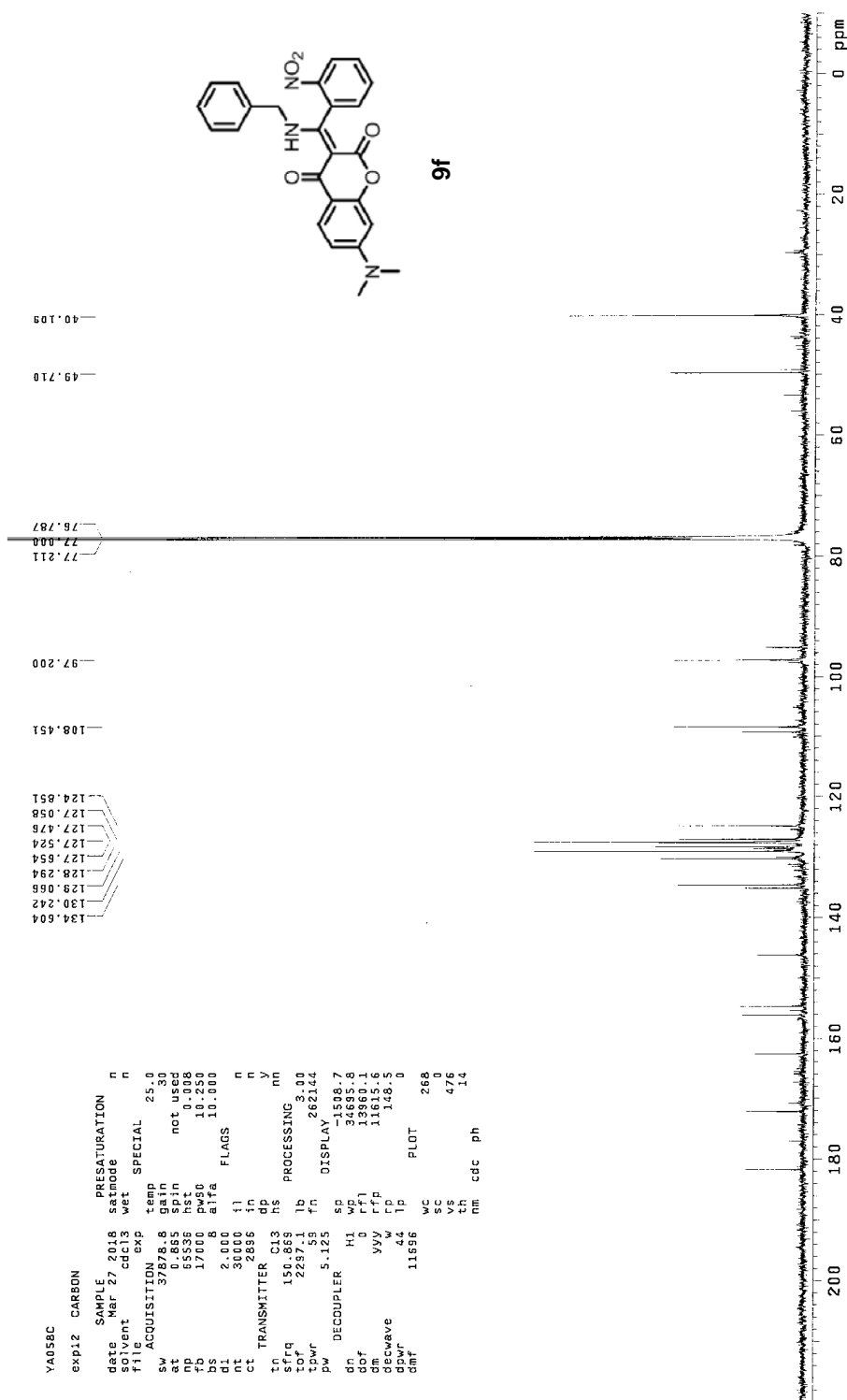
化合物 9e 之碳核磁共振光譜圖



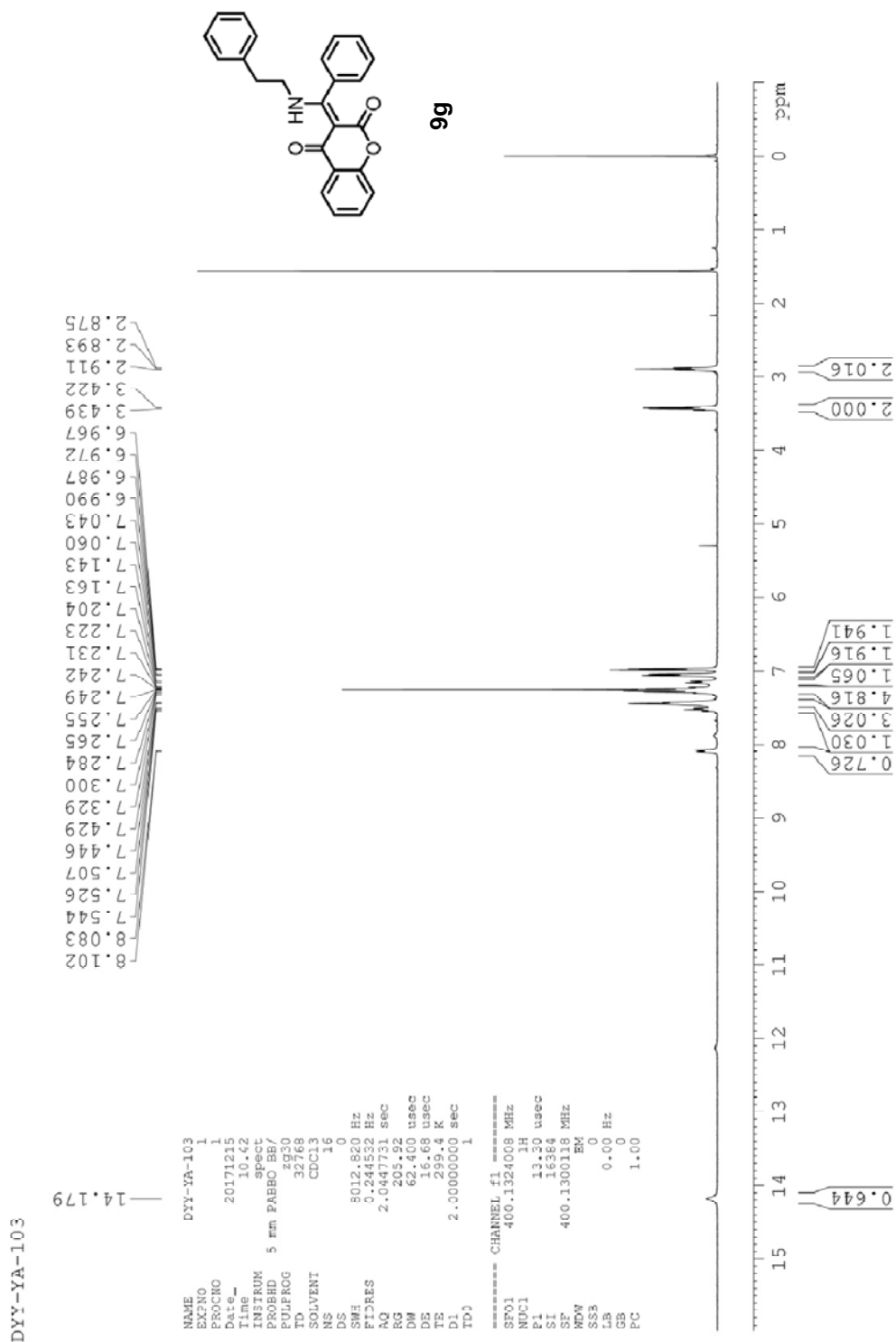
化合物 9f 之氫核磁共振光譜圖



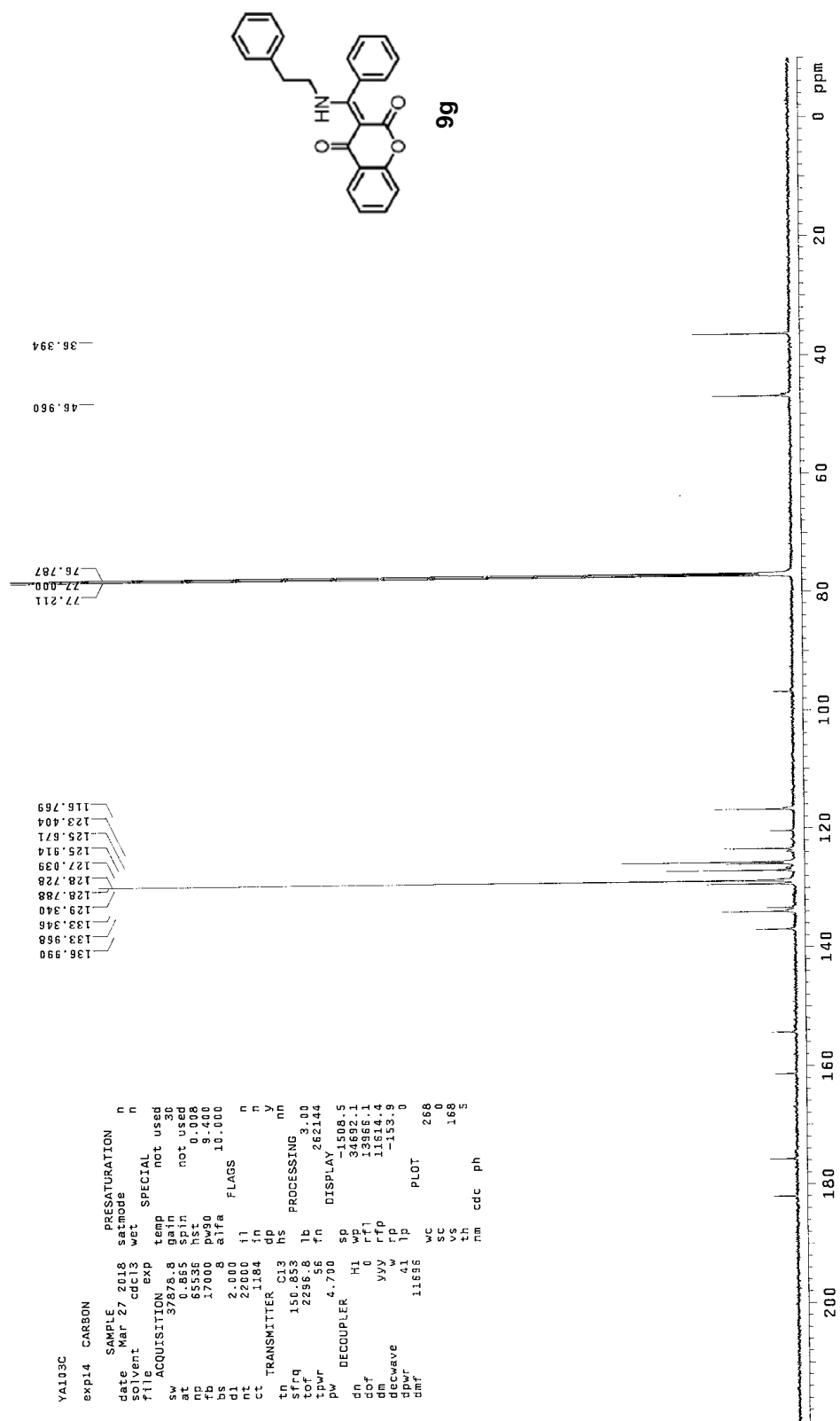
化合物 9f 之碳核磁共振光譜圖



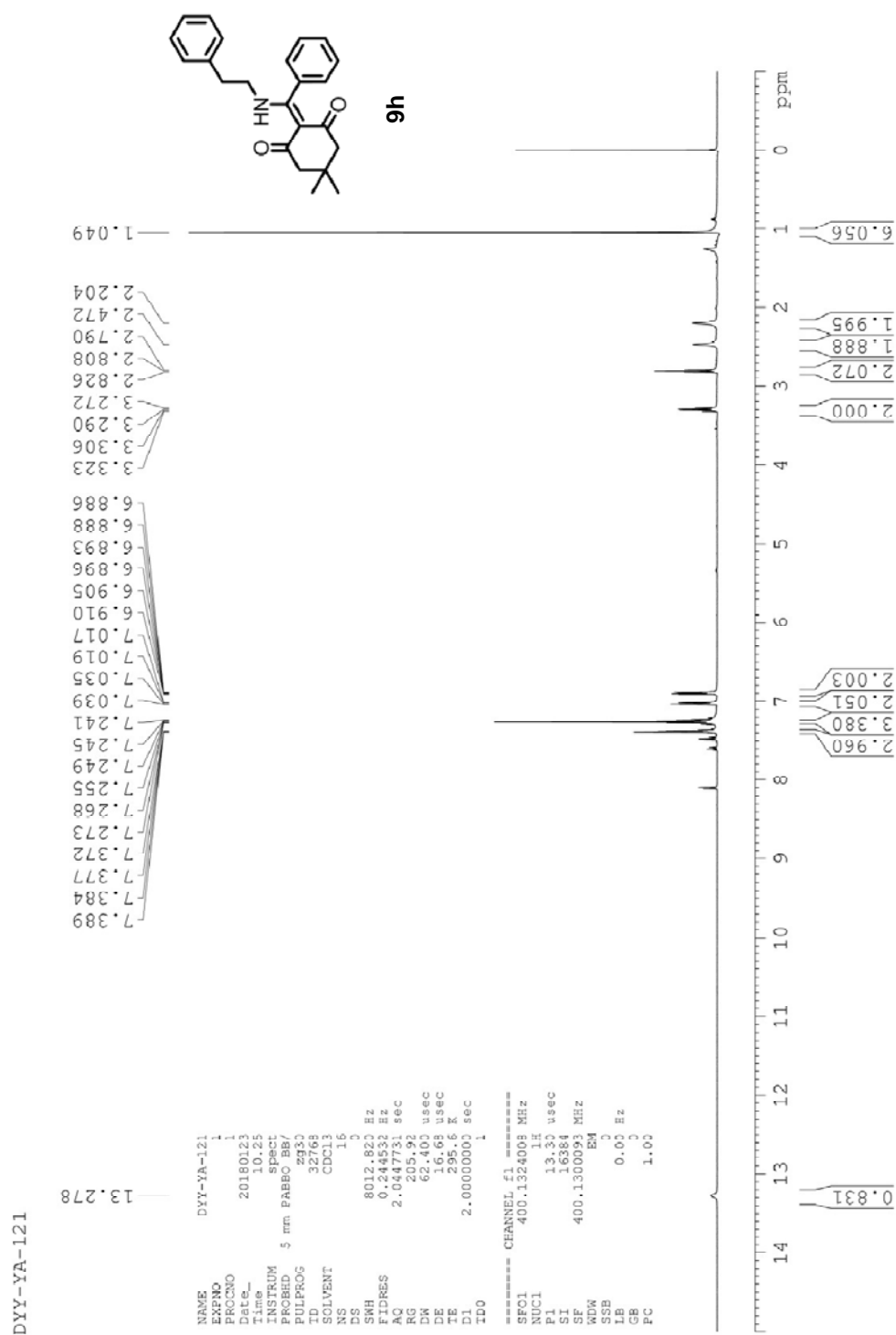
化合物 9g 之氫核磁共振光譜圖



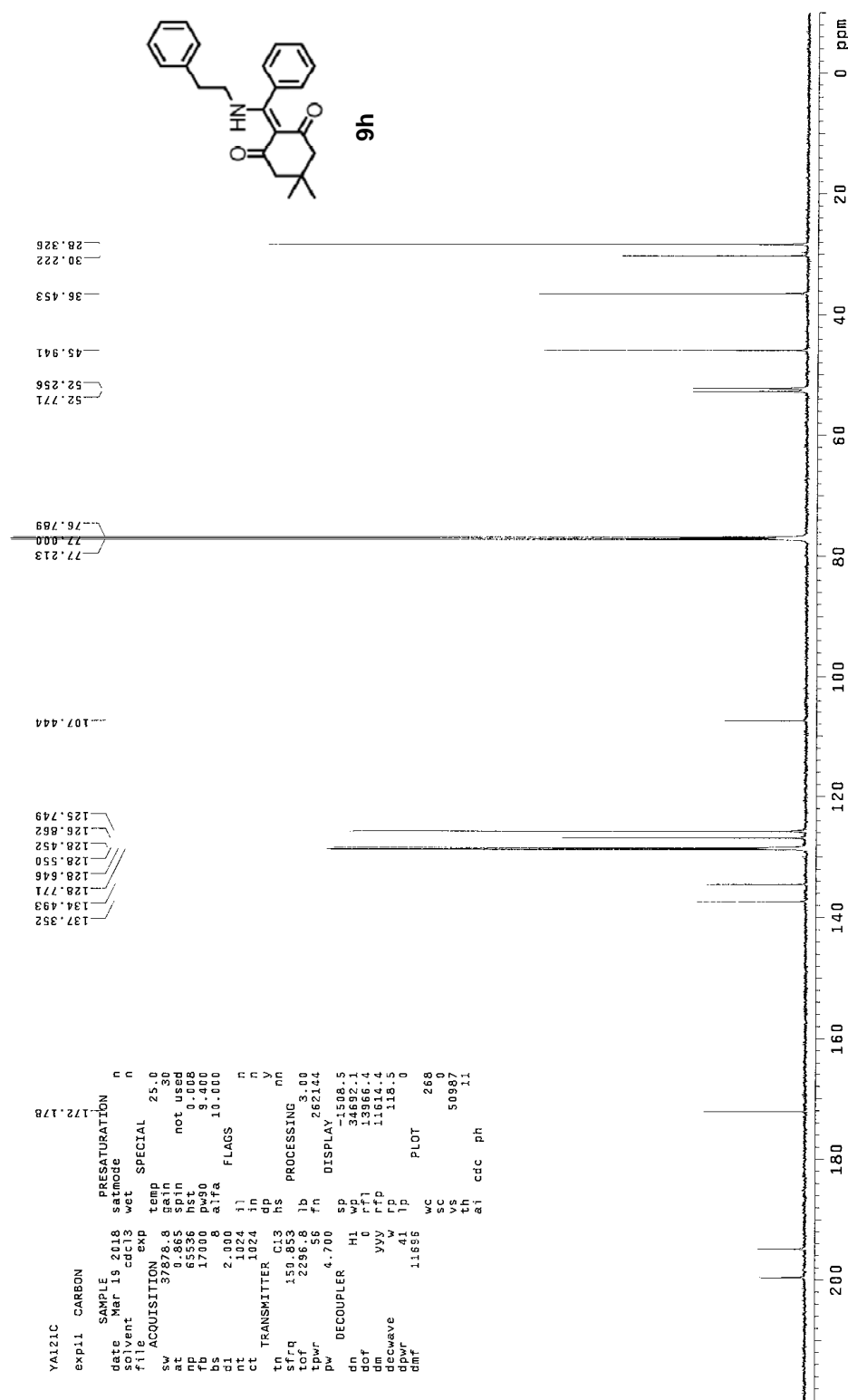
化合物 9g 之碳核磁共振光譜圖



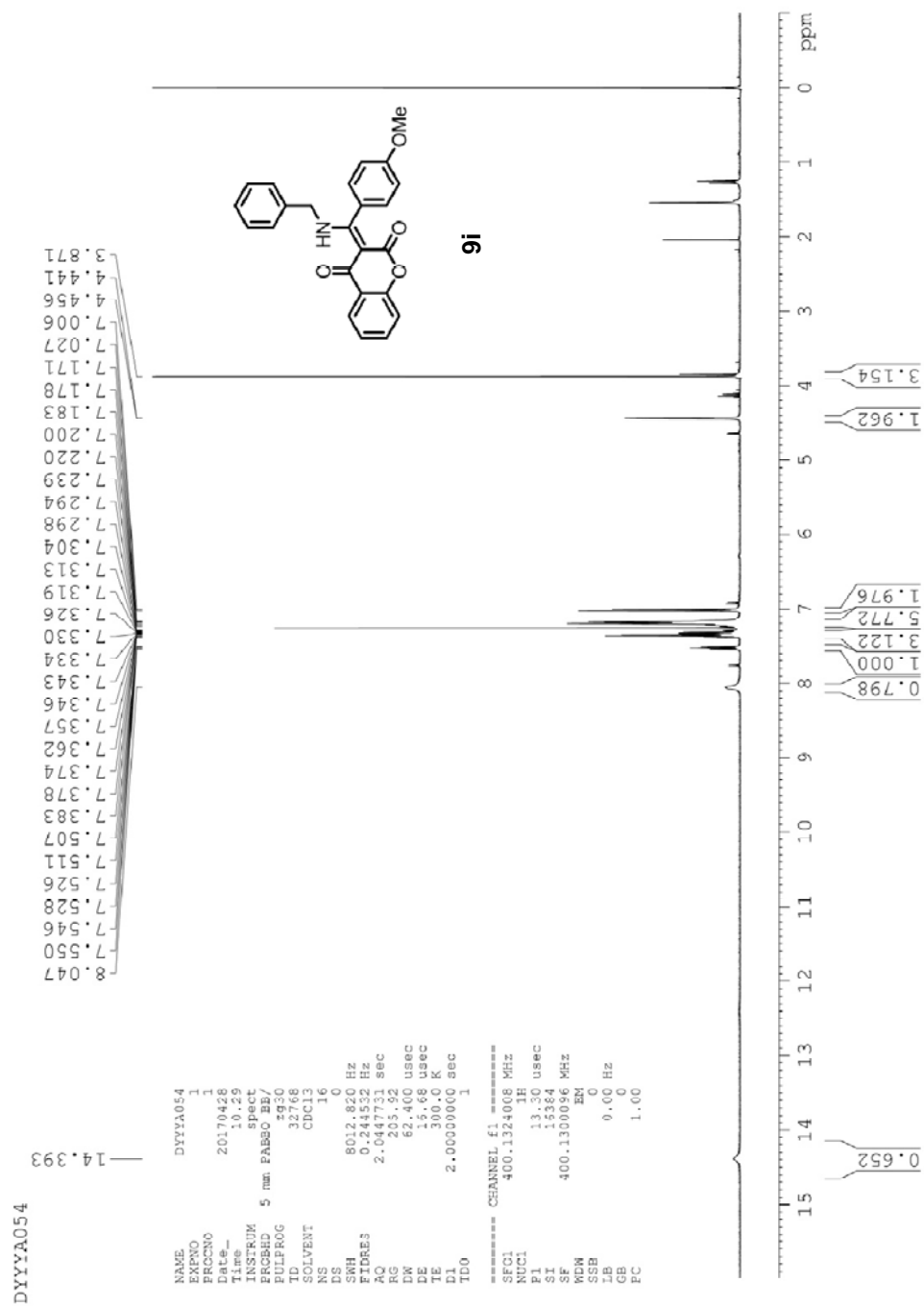
化合物 **9h** 之氫核磁共振光譜圖



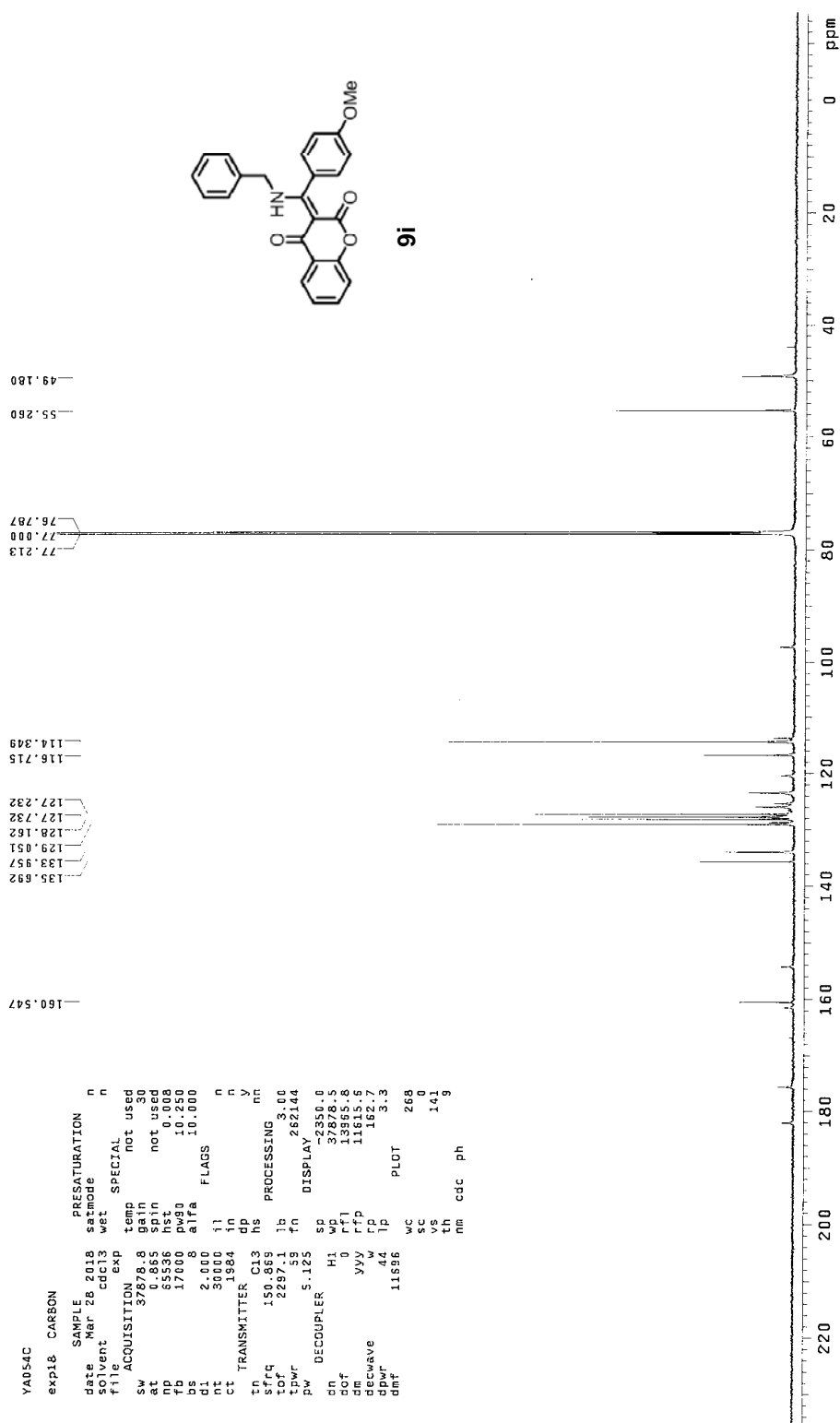
化合物 **9h** 之碳核磁共振光譜圖



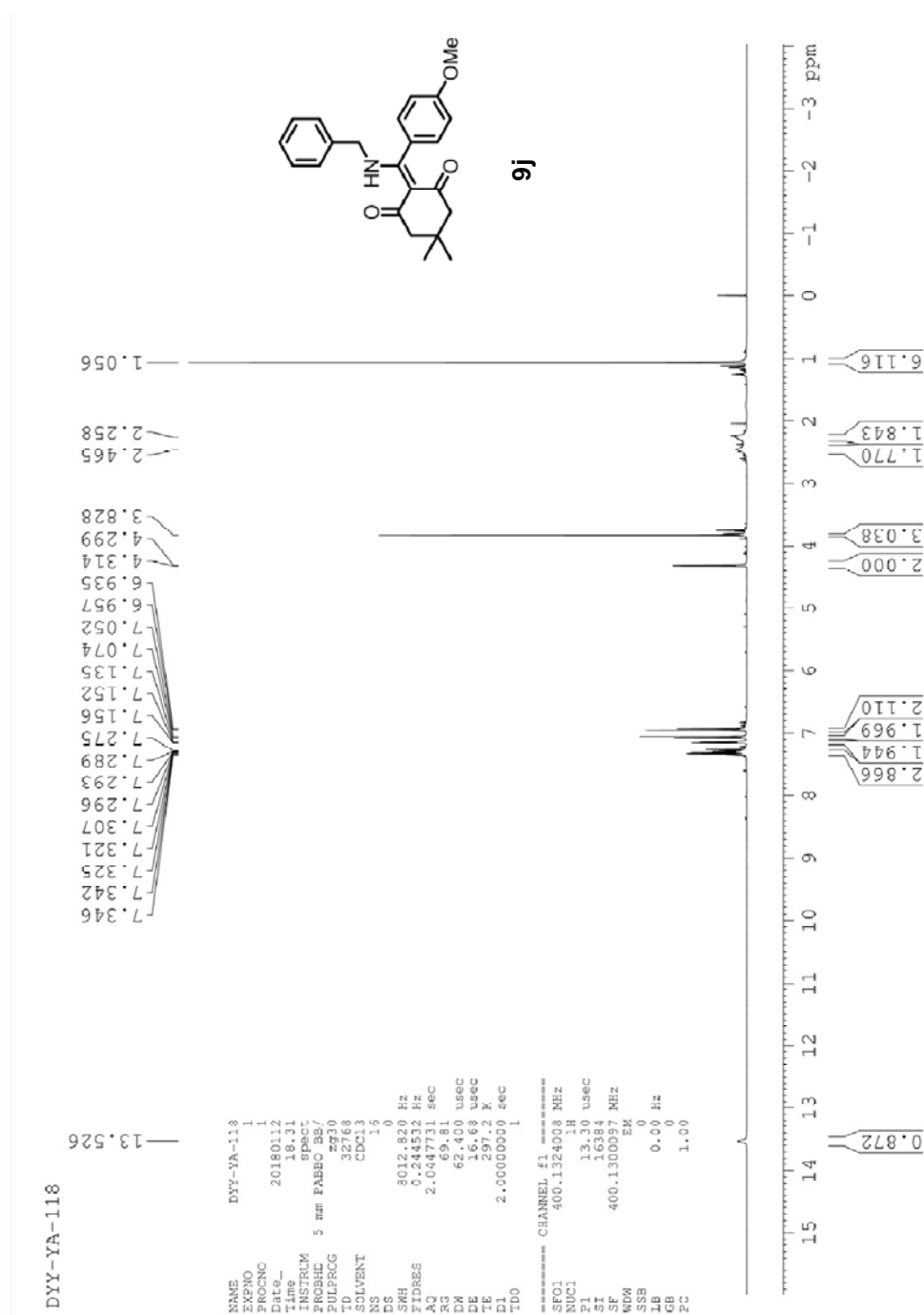
化合物 9i 之氫核磁共振光譜圖



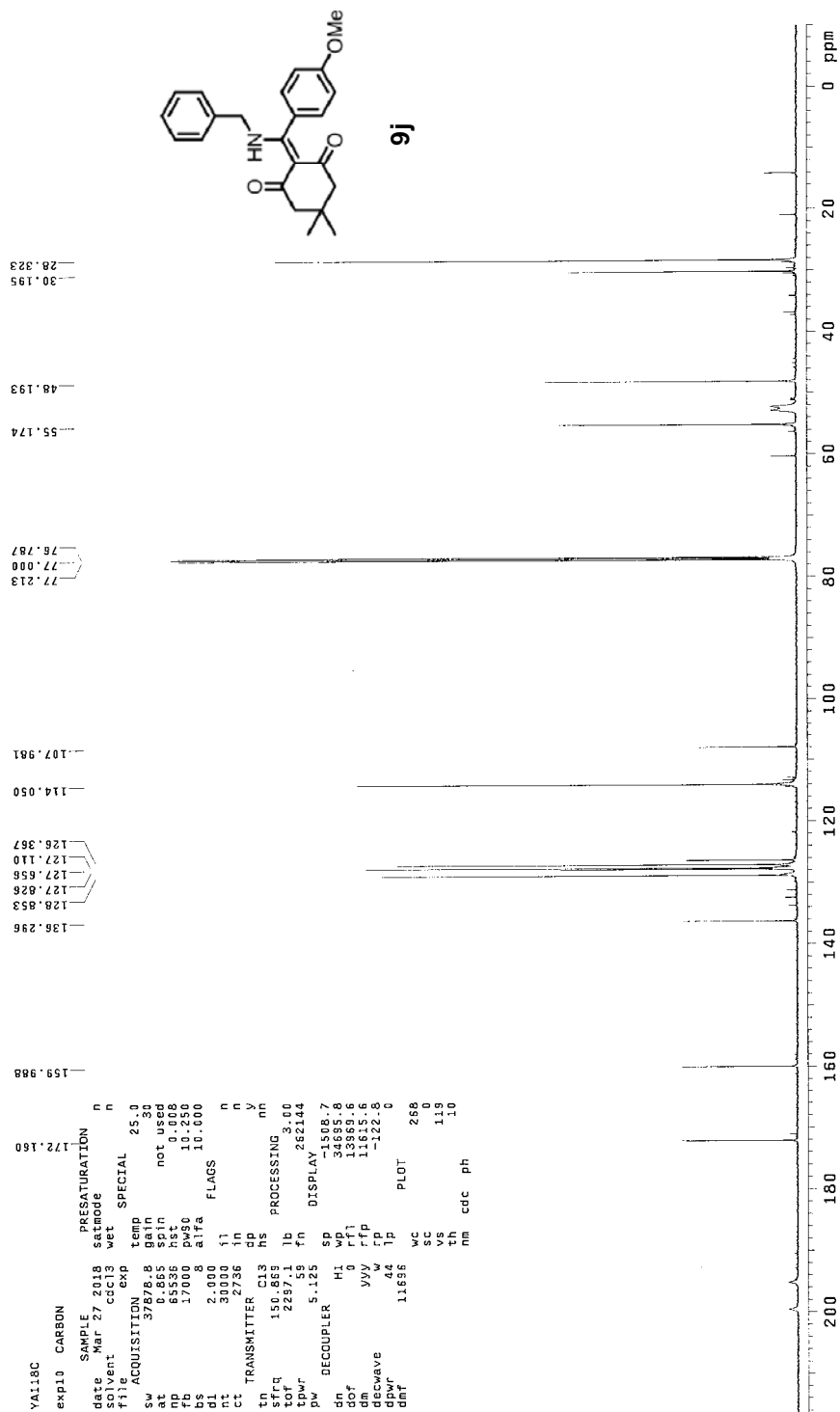
化合物 **9i** 之碳核磁共振光譜圖



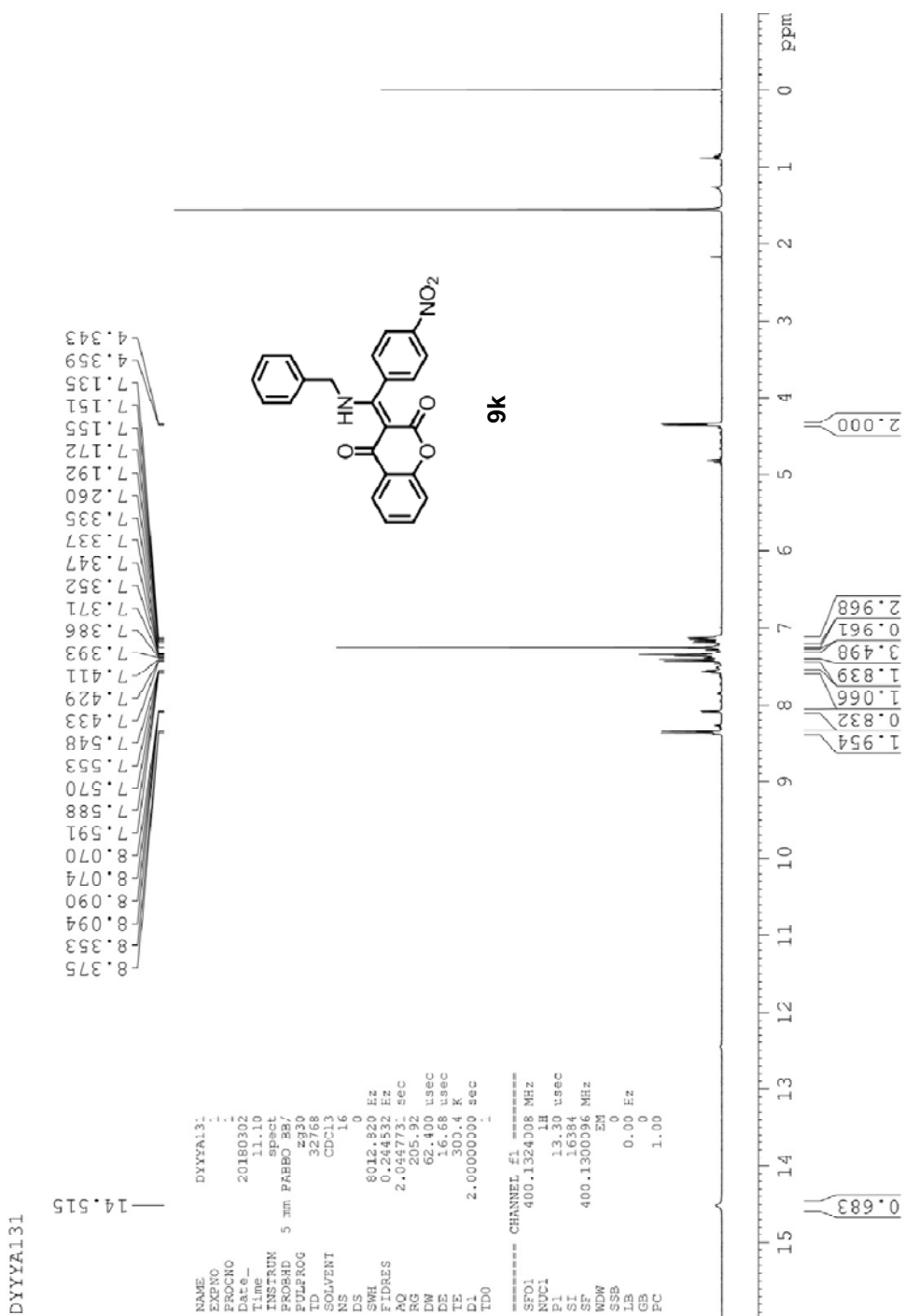
化合物 9j 之氫核磁共振光譜圖



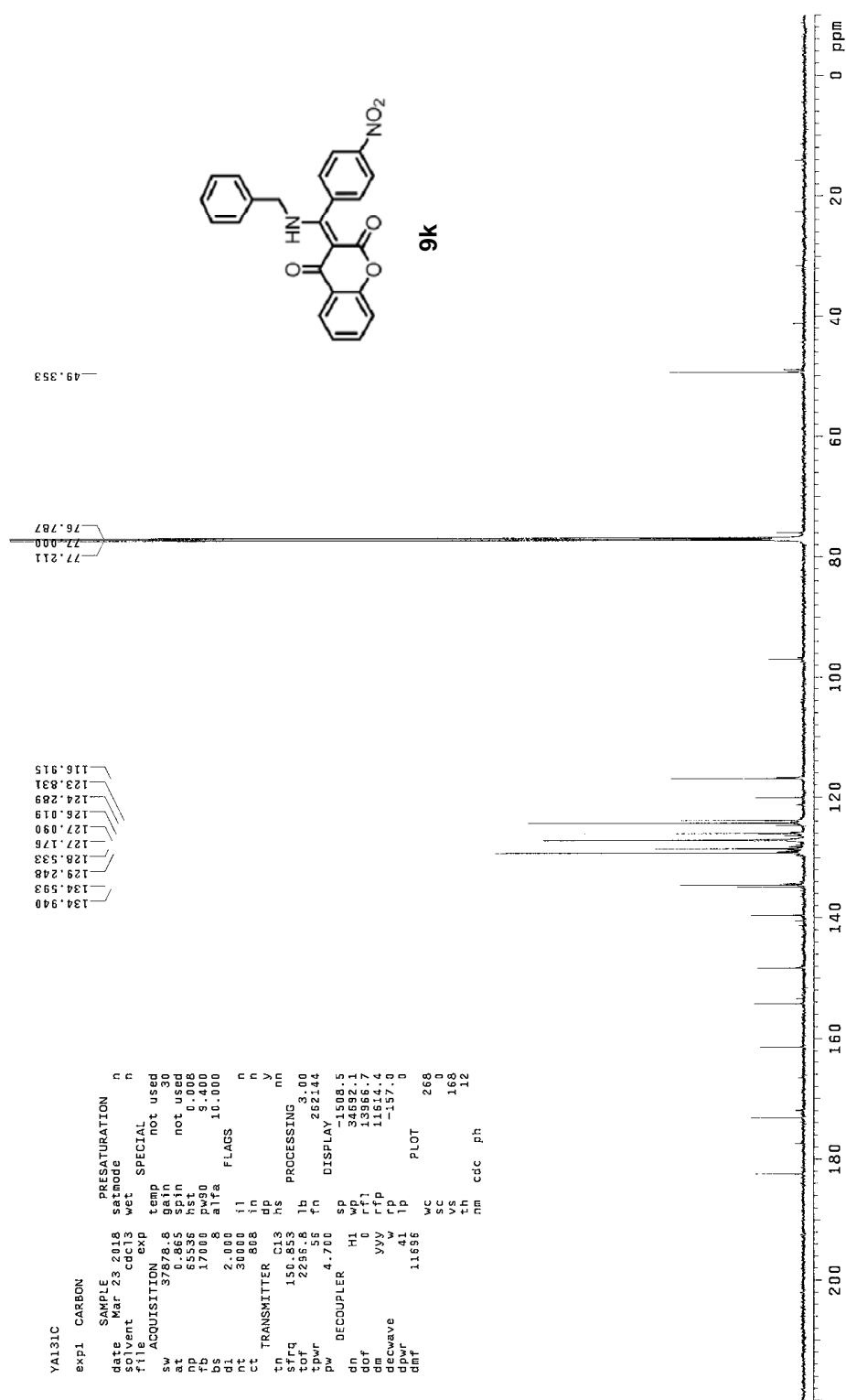
化合物 9j 之碳核磁共振光譜圖



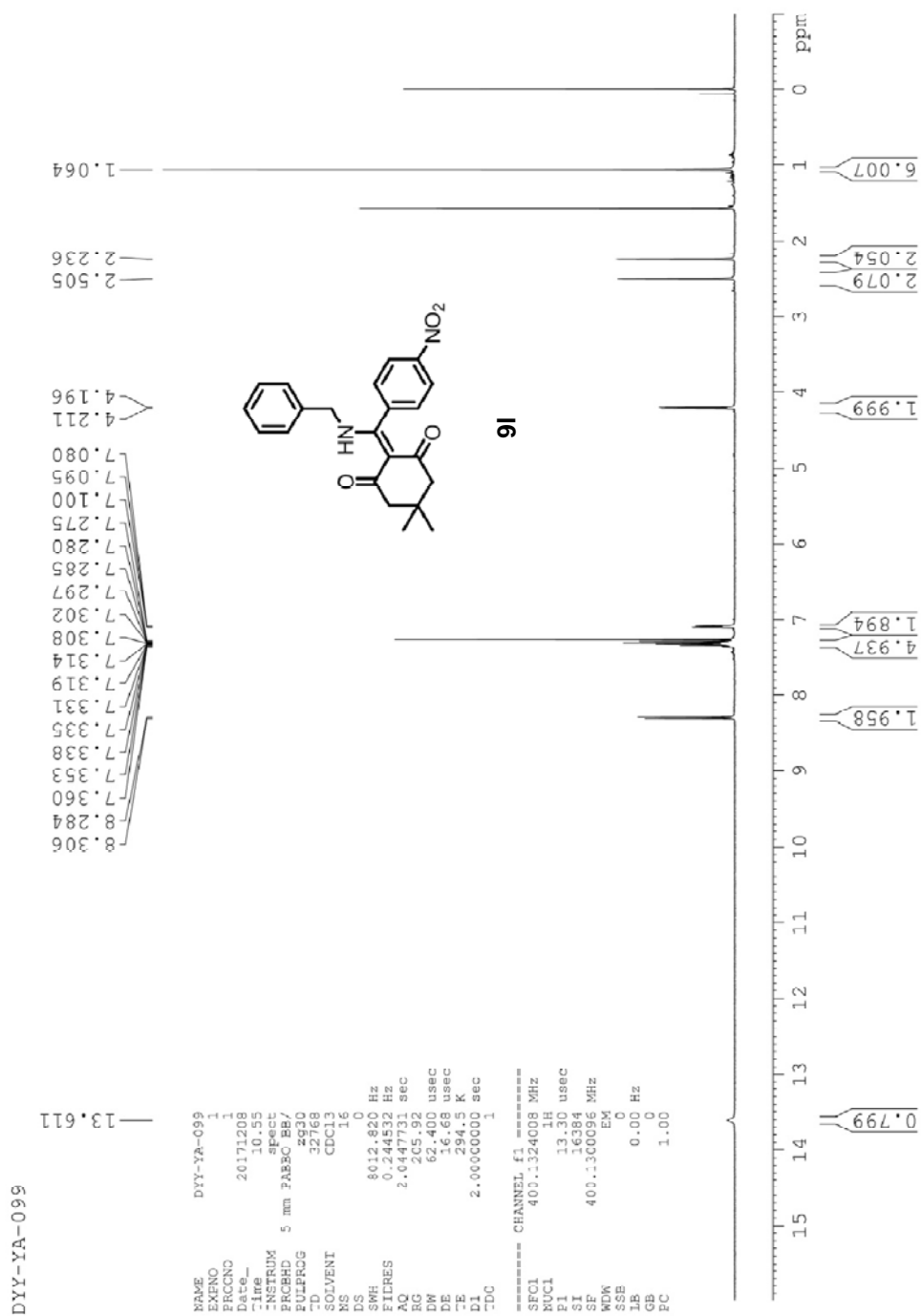
化合物 9k 之氫核磁共振光譜圖



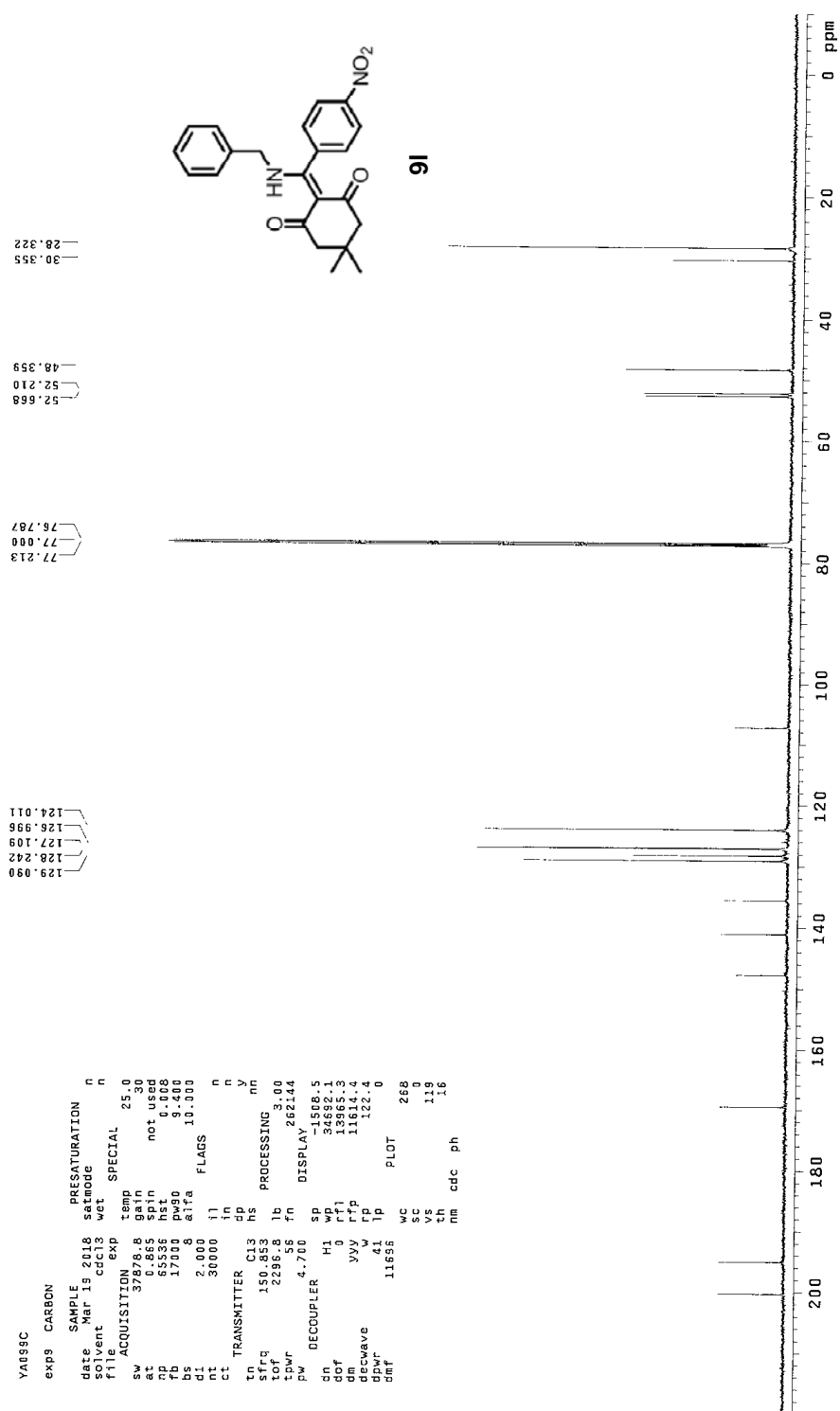
化合物 9k 之碳核磁共振光譜圖



化合物 9I 之氫核磁共振光譜圖



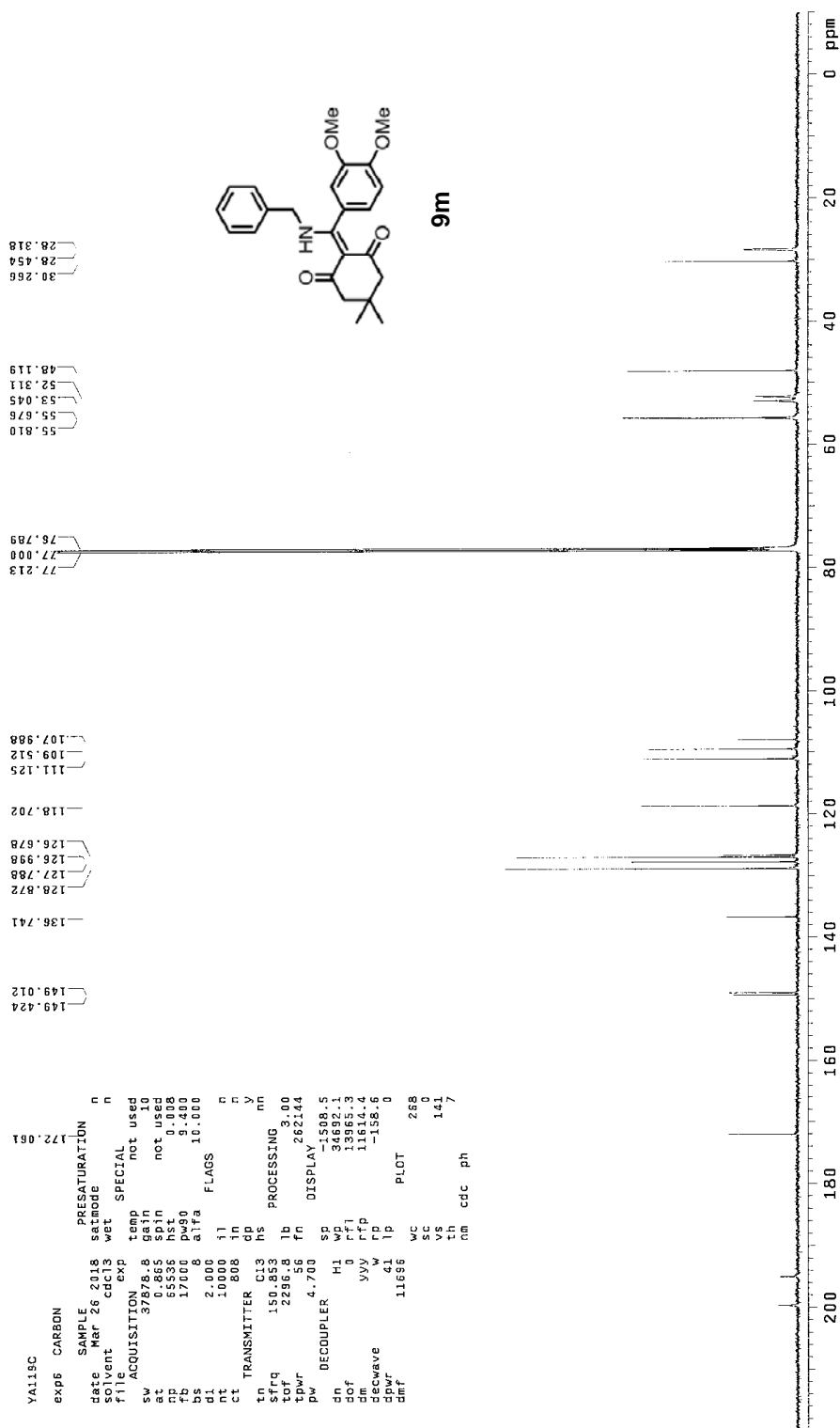
化合物 91 之碳核磁共振光譜圖



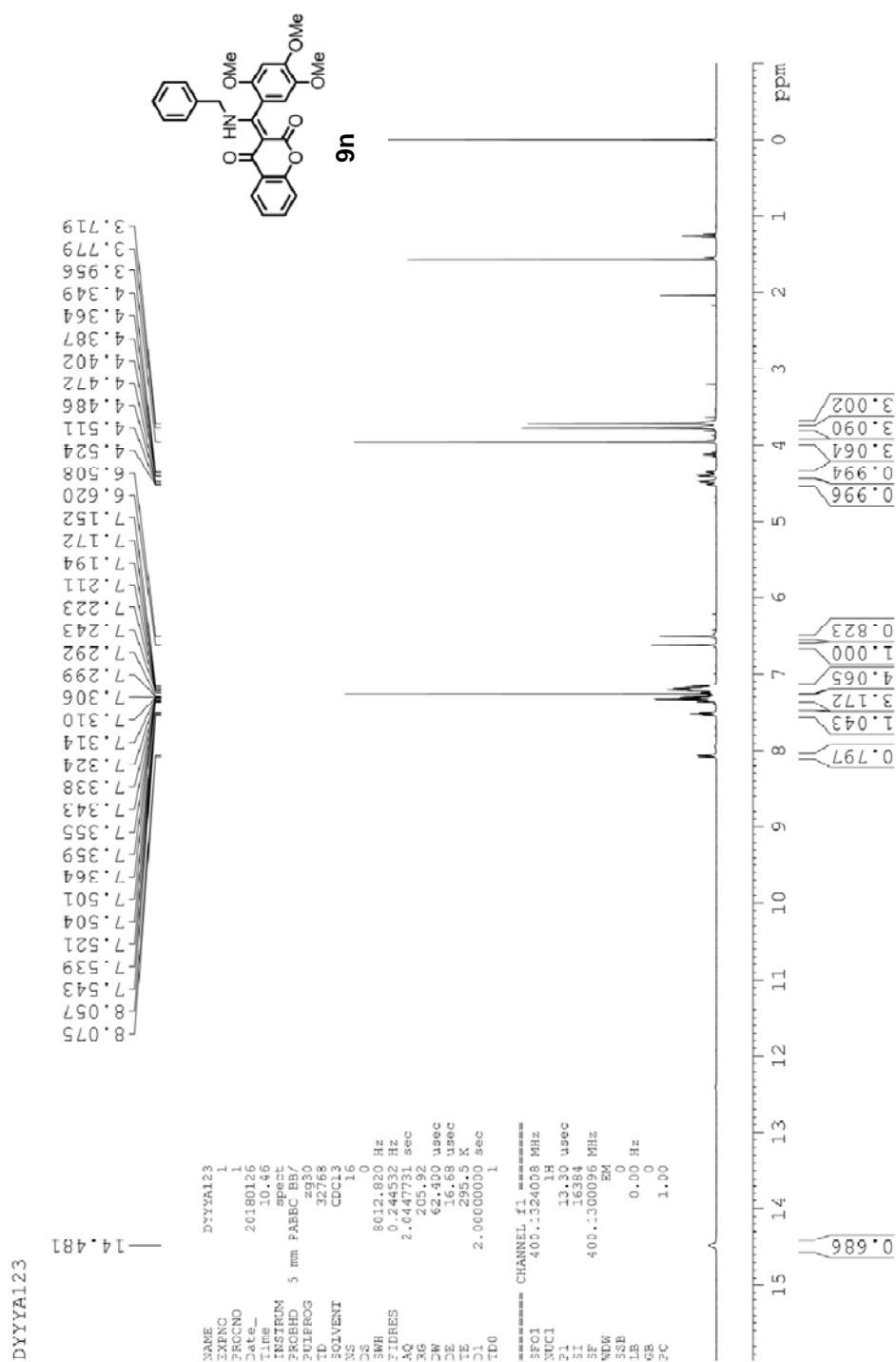
化合物 9m 之氫核磁共振光譜圖



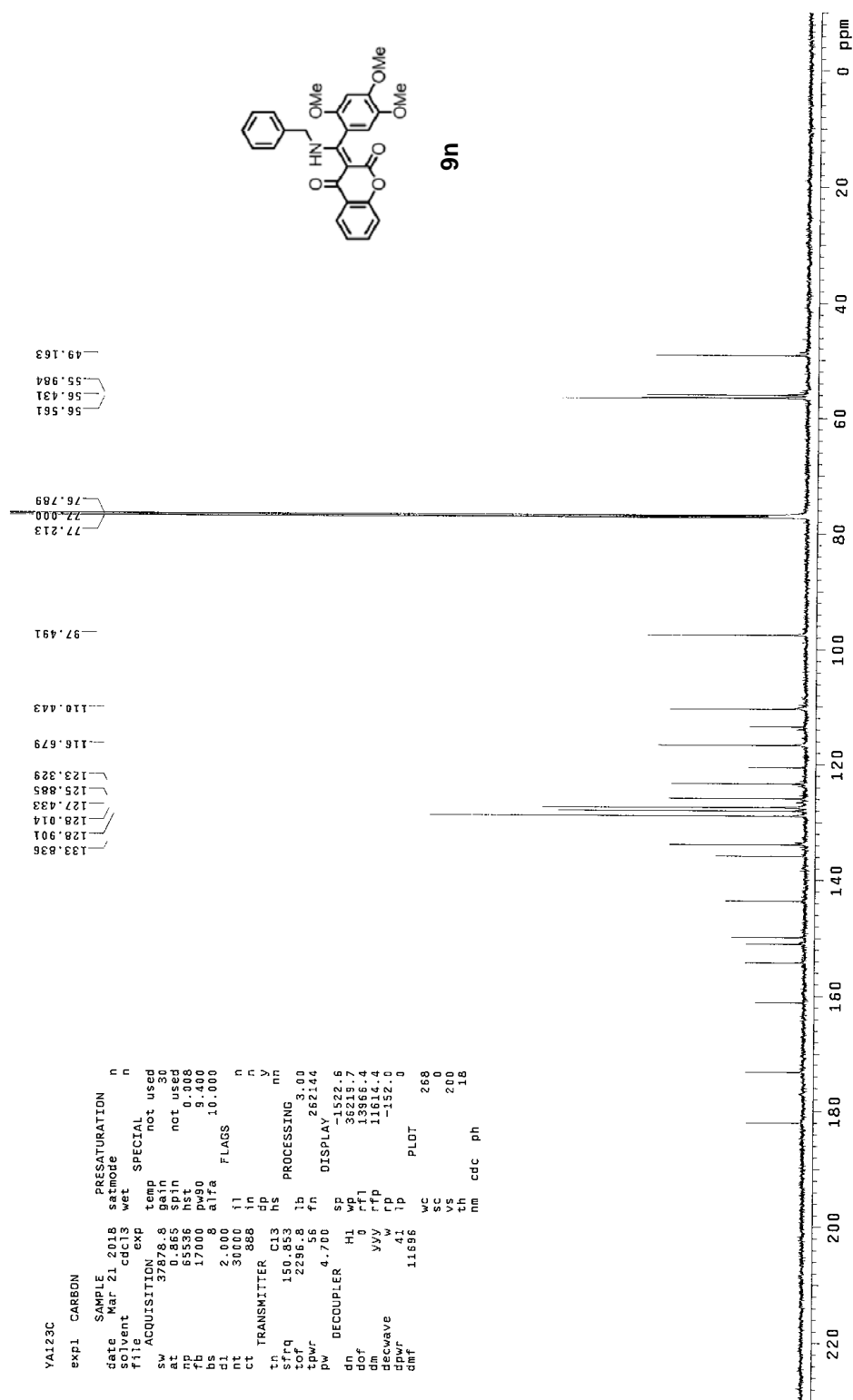
化合物 9m 之碳核磁共振光譜圖



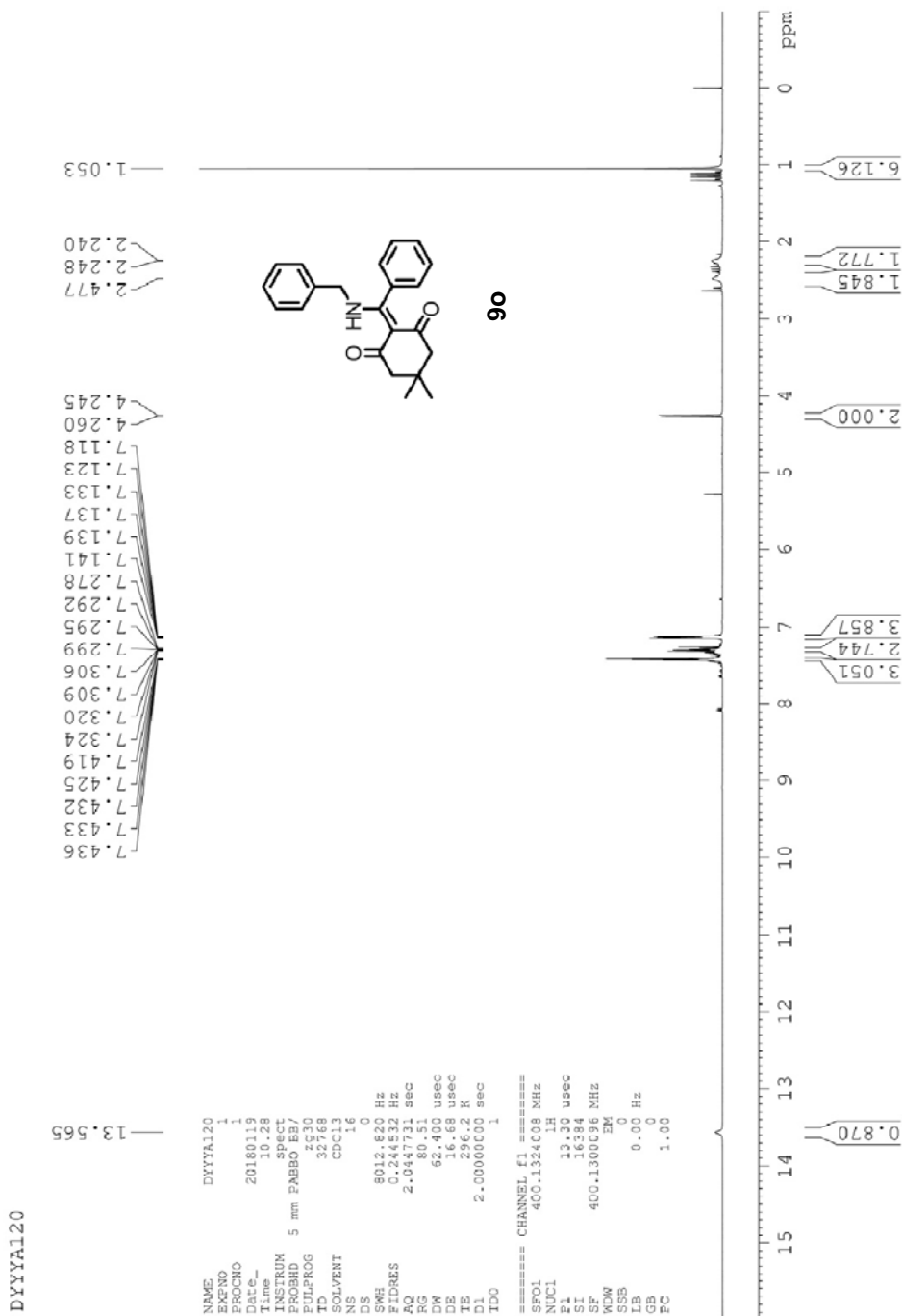
化合物 9n 之氫核磁共振光譜圖



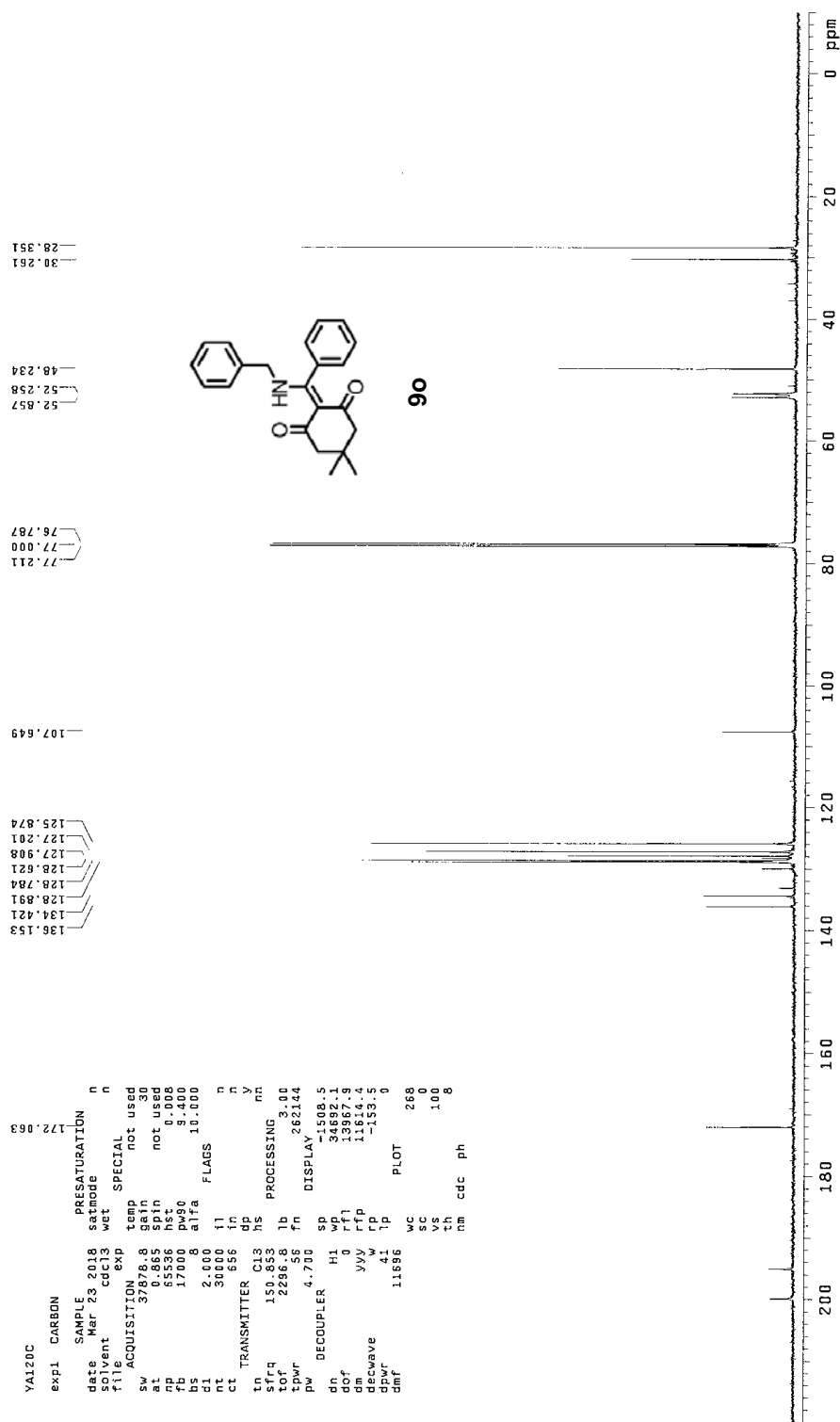
化合物 9n 之碳核磁共振光譜圖



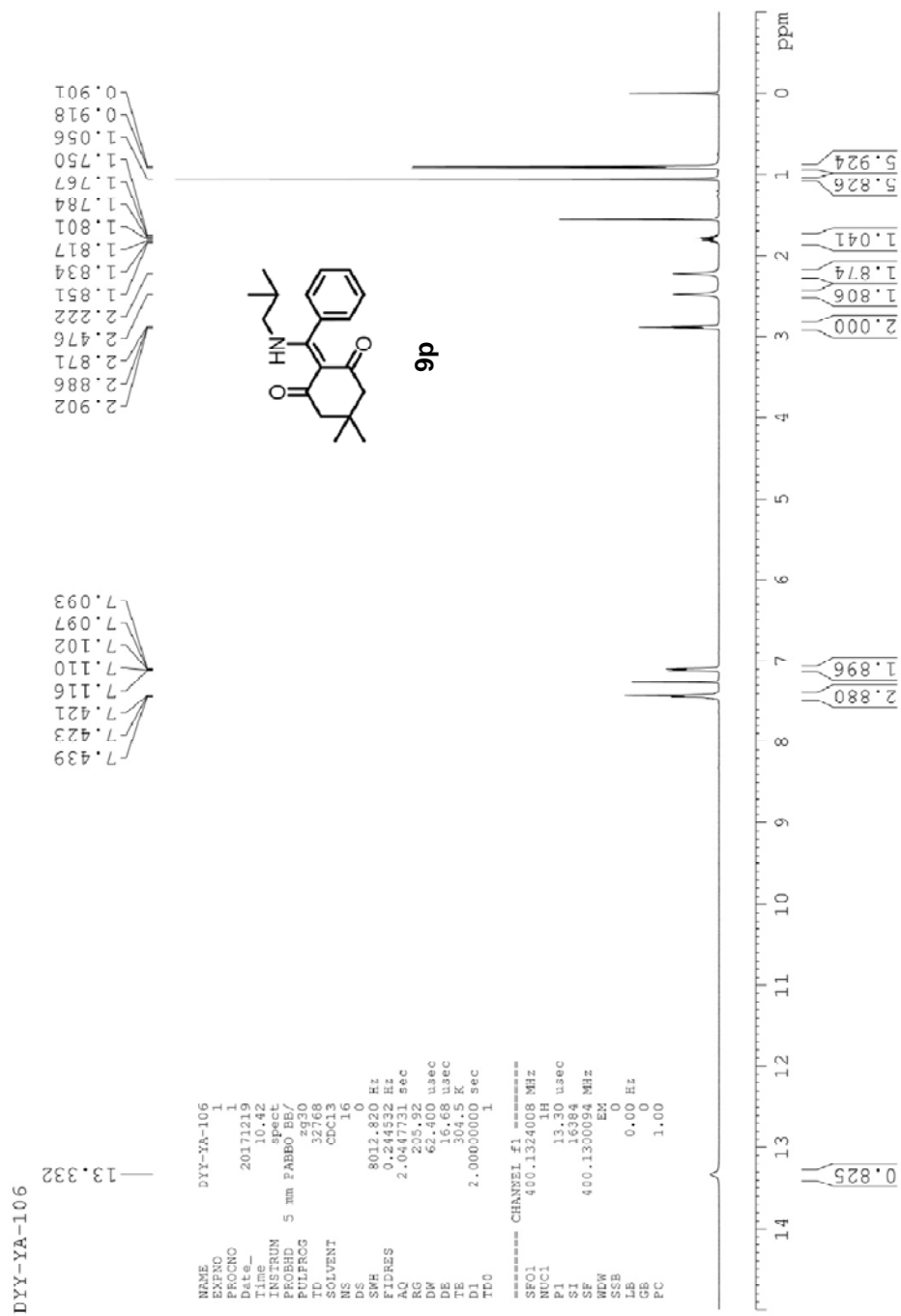
化合物 90 之氫核磁共振光譜圖



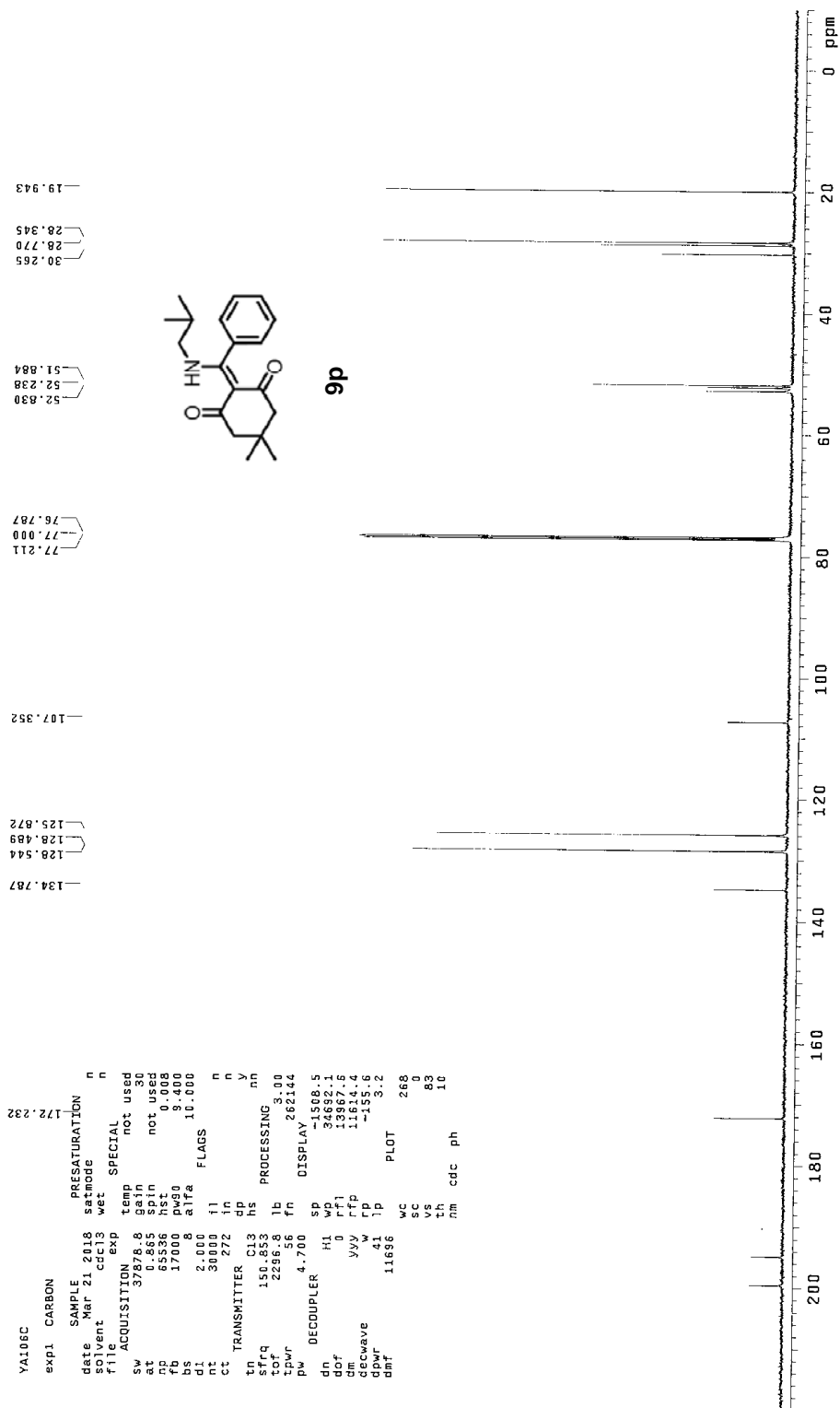
化合物 90 之碳核磁共振光譜圖



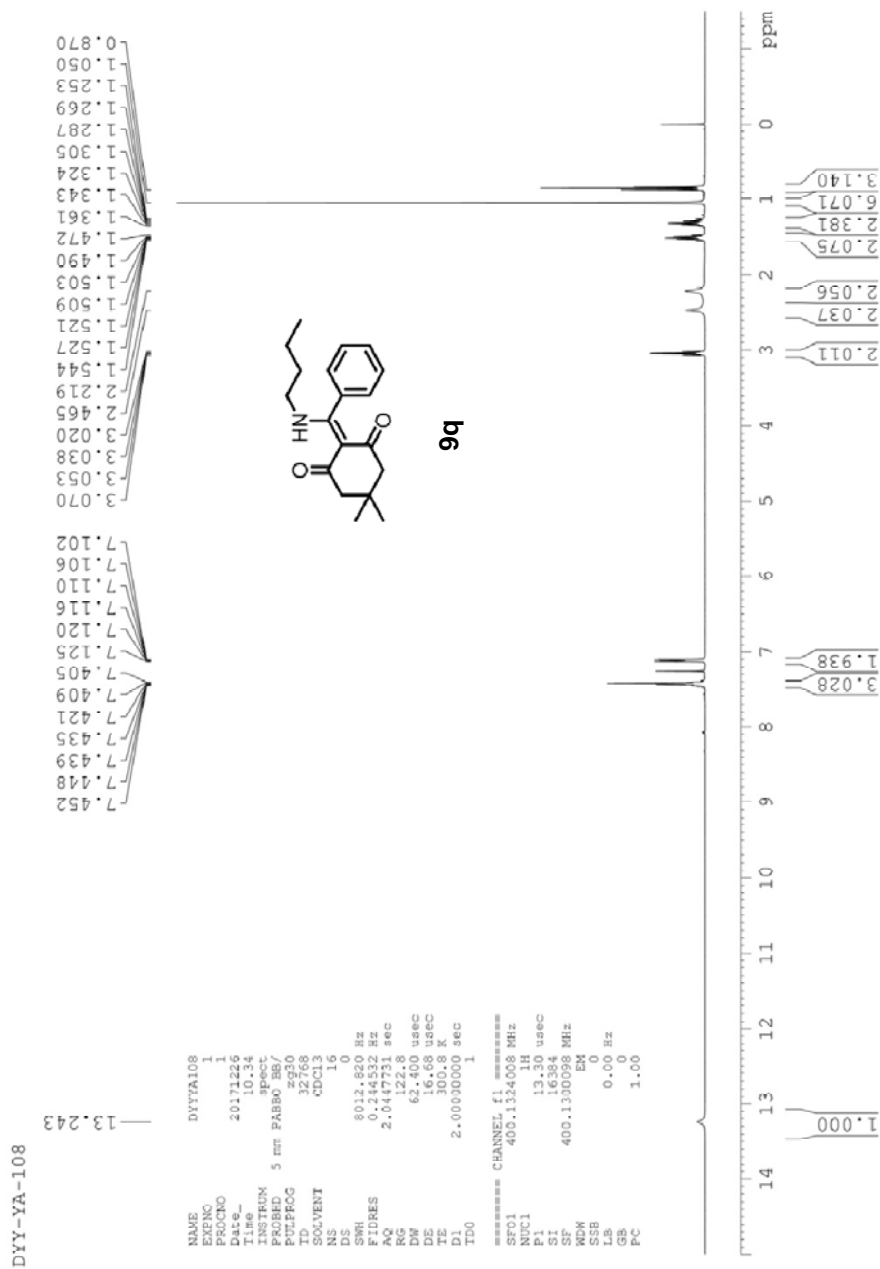
化合物 **9p** 之氫核磁共振光譜圖



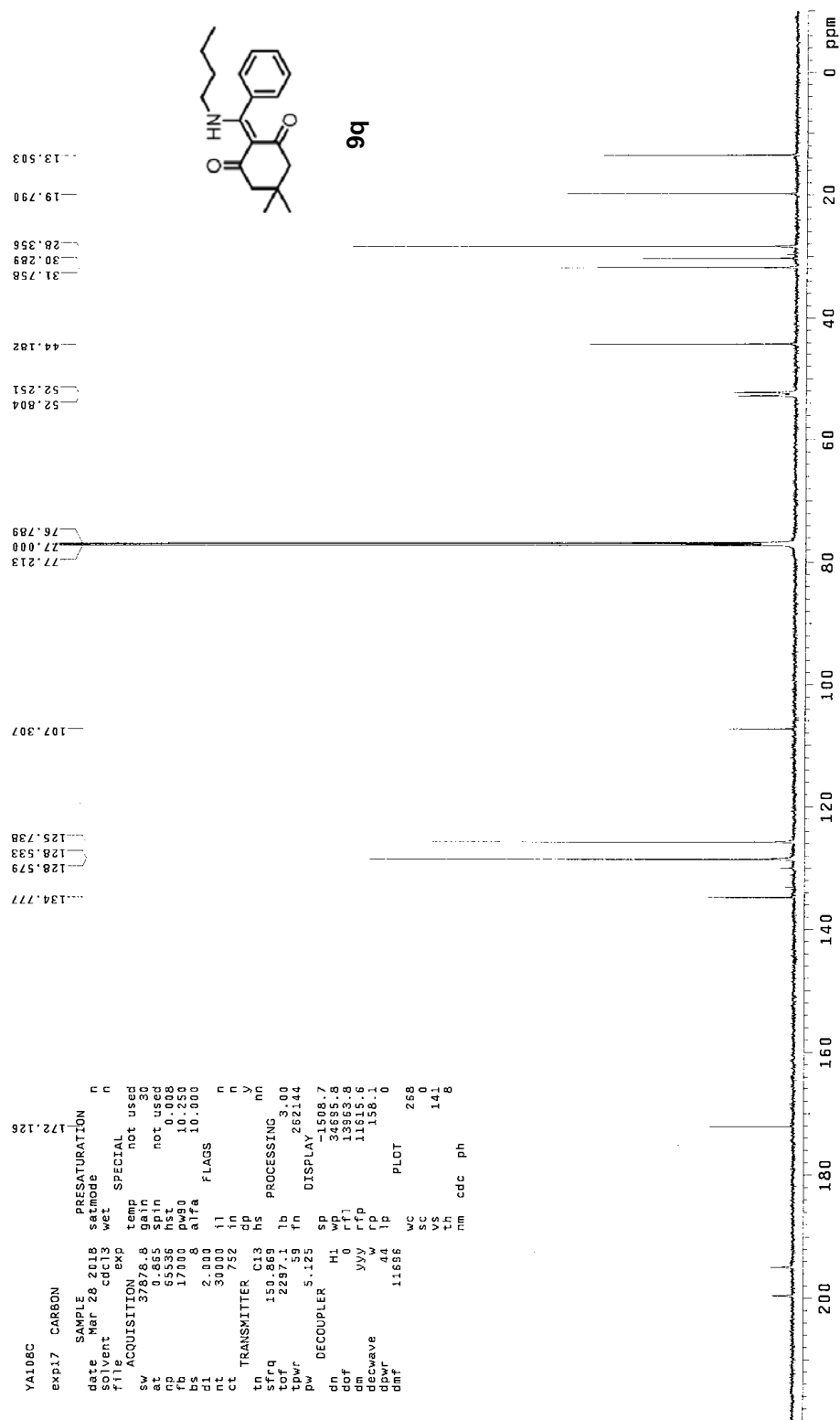
化合物 9p 之碳核磁共振光譜圖



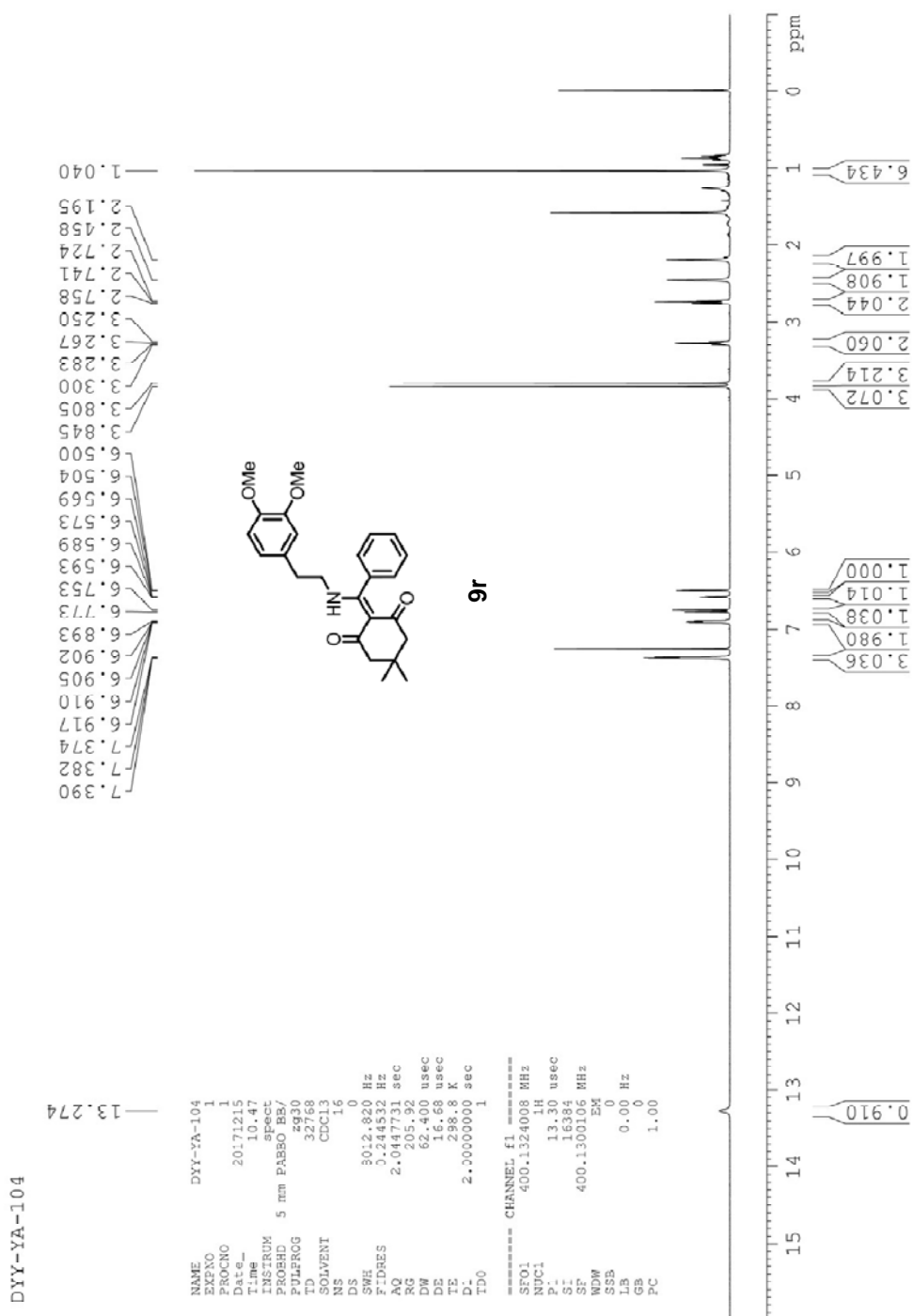
化合物 9q 之氫核磁共振光譜圖



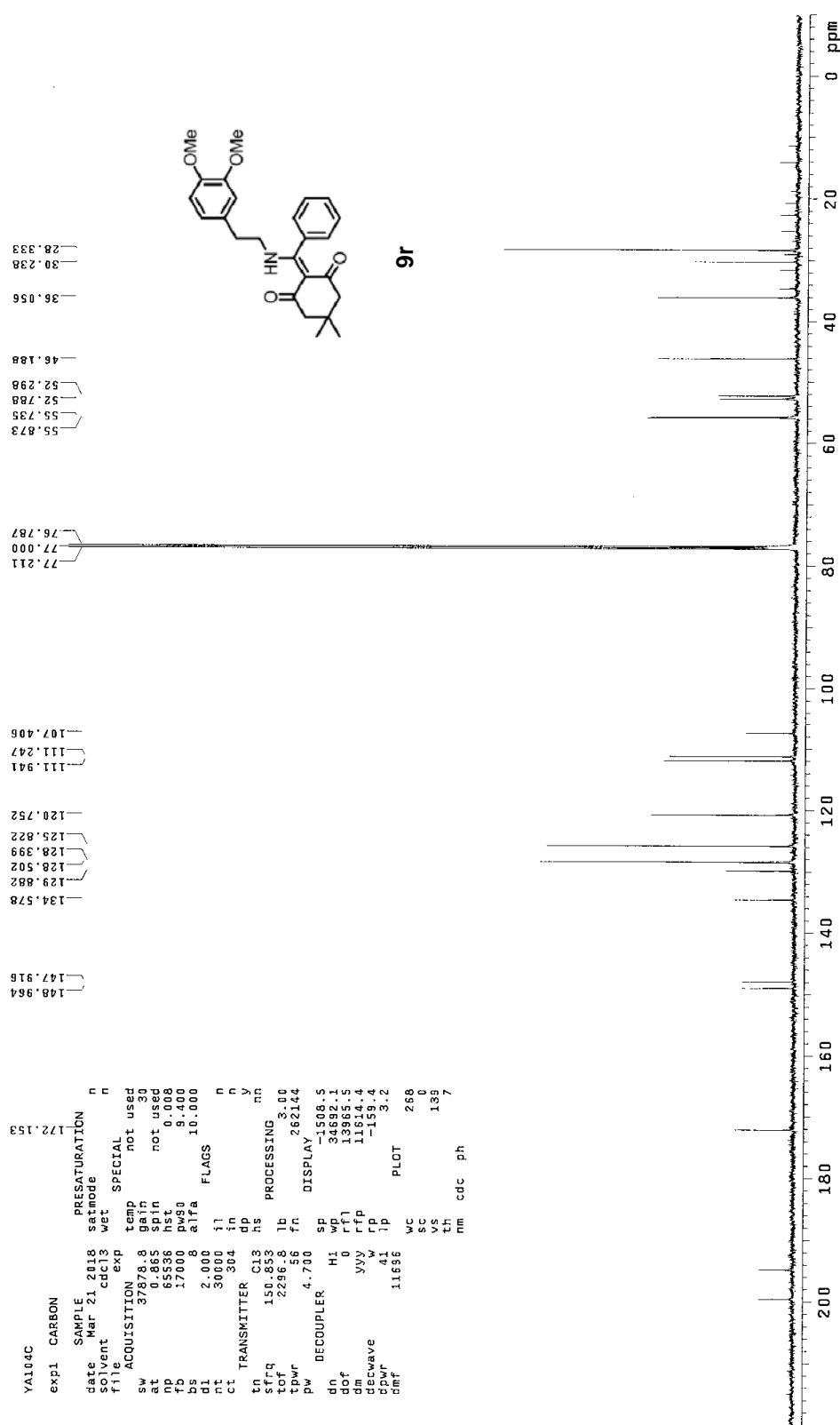
化合物 9q 之碳核磁共振光譜圖



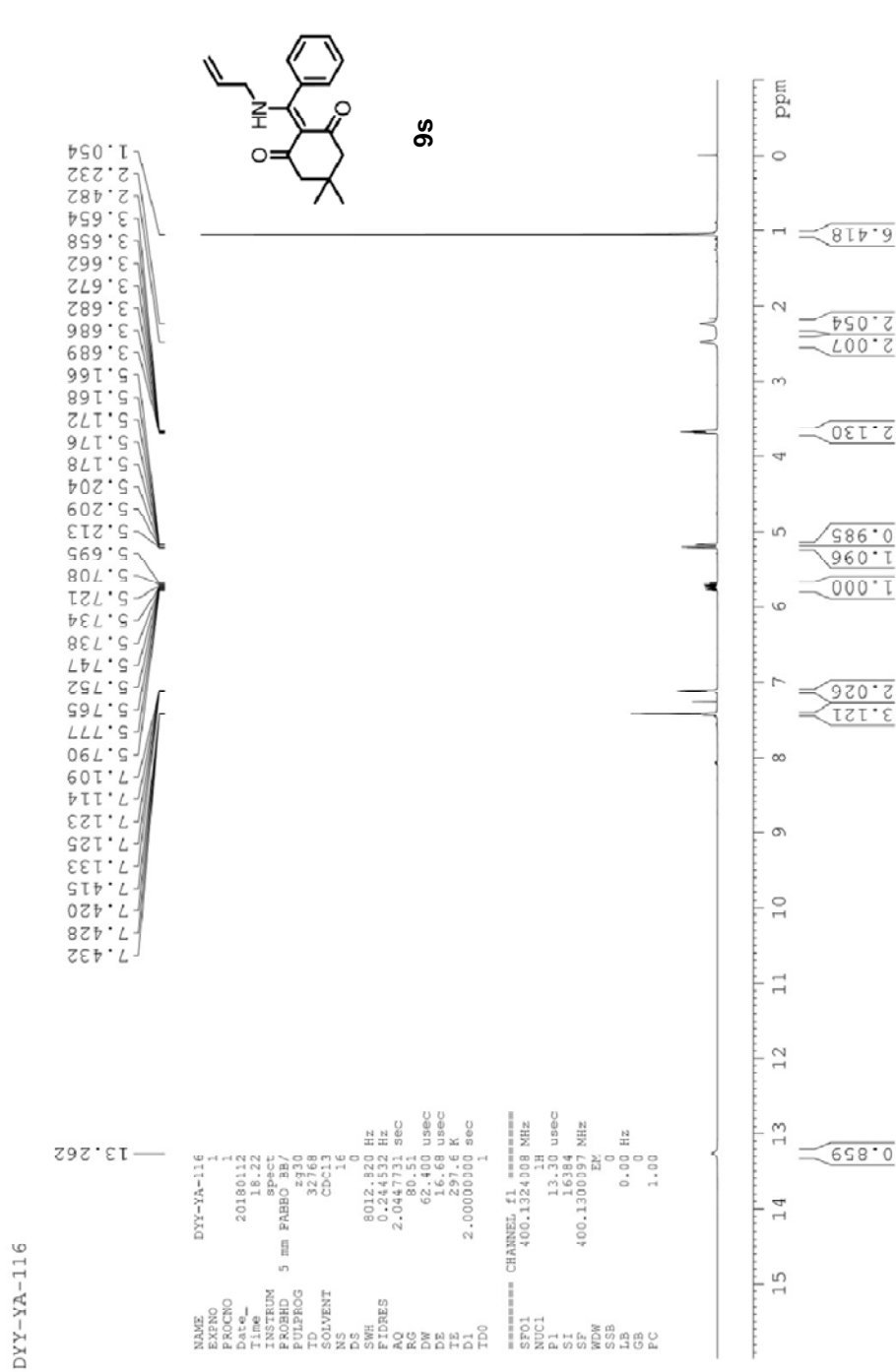
化合物 9r 之氫核磁共振光譜圖



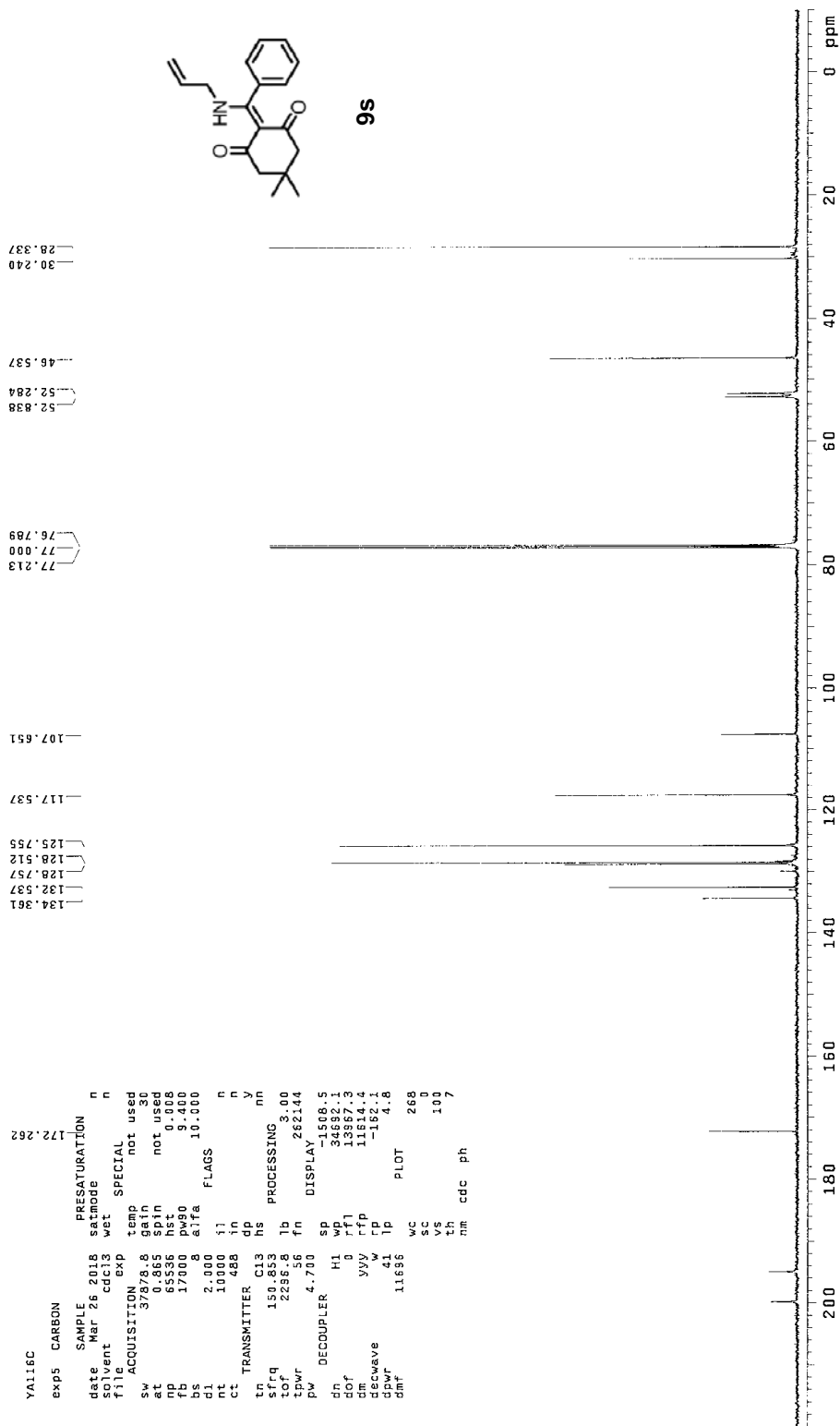
化合物 9r 之碳核磁共振光譜圖



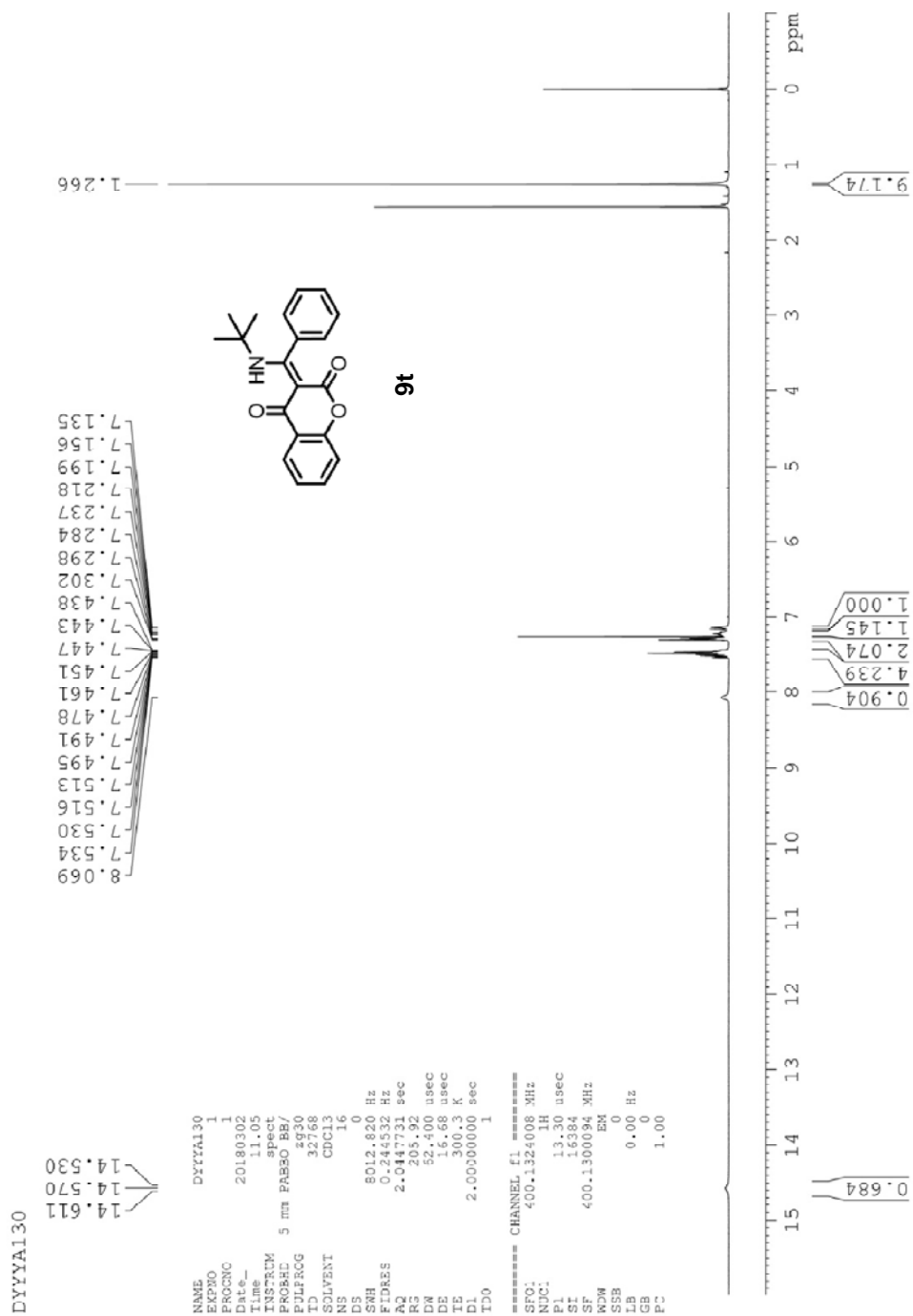
化合物 9s 之氫核磁共振光譜圖



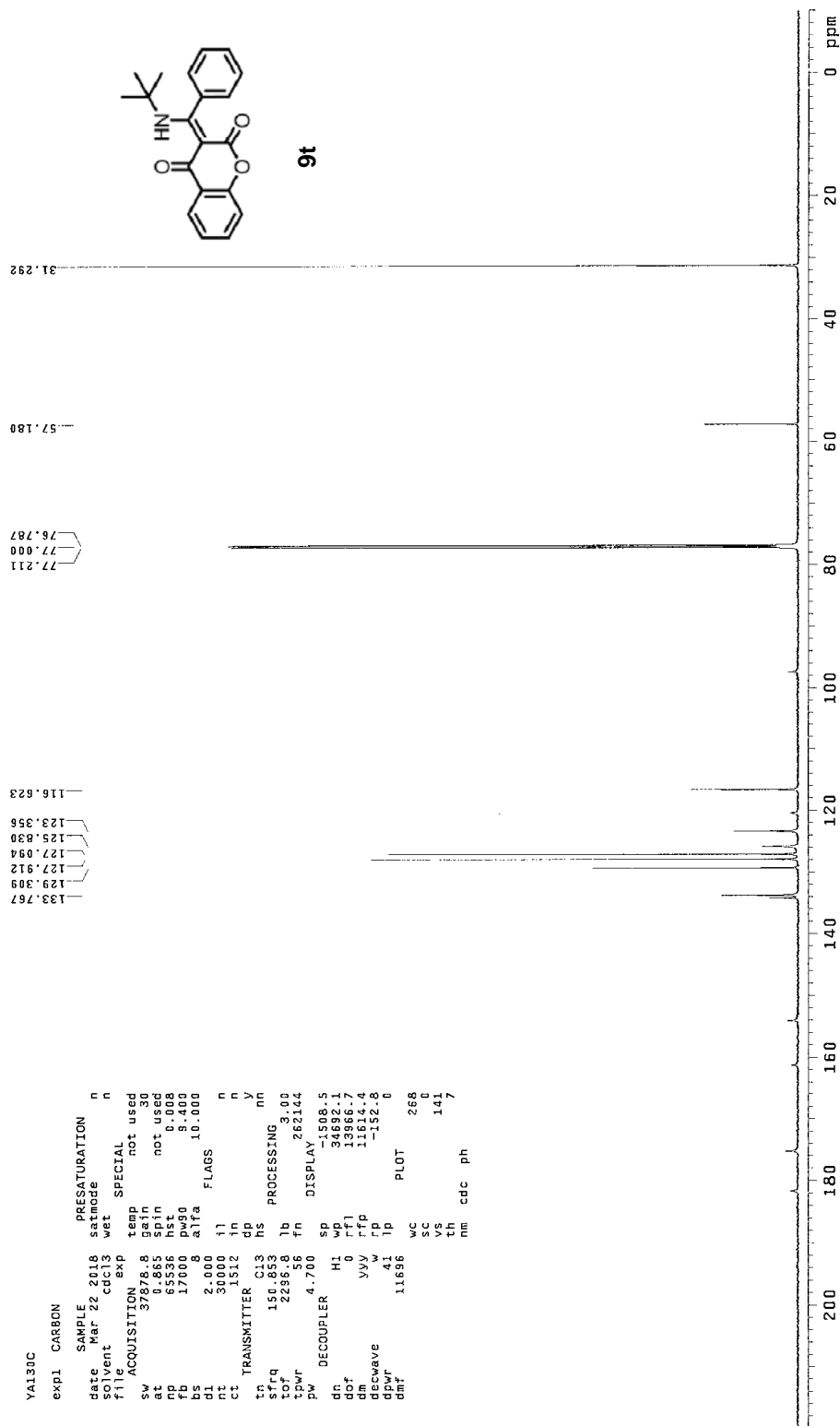
化合物 9s 之碳核磁共振光譜圖



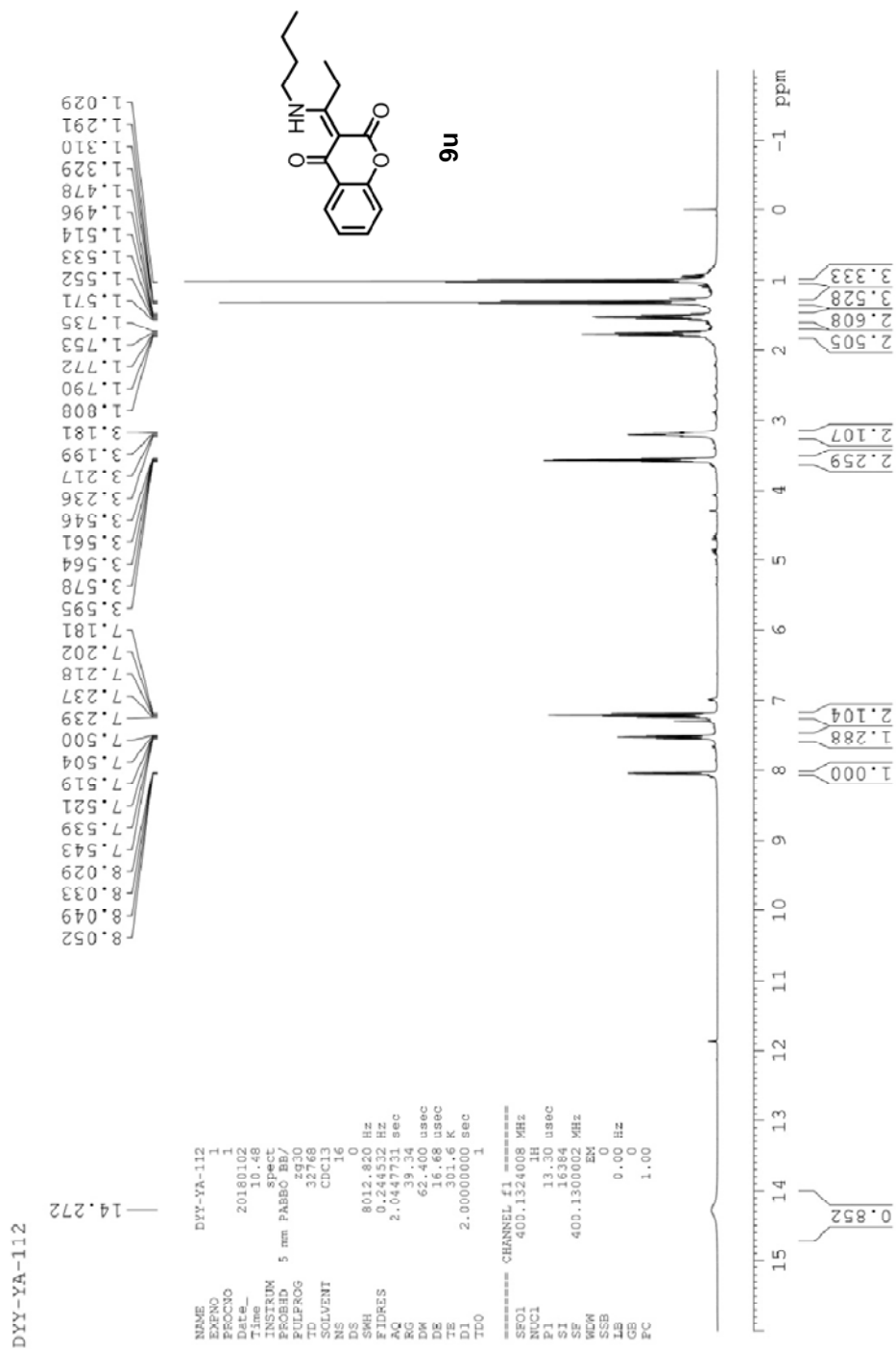
化合物 **9t** 之氫核磁共振光譜圖



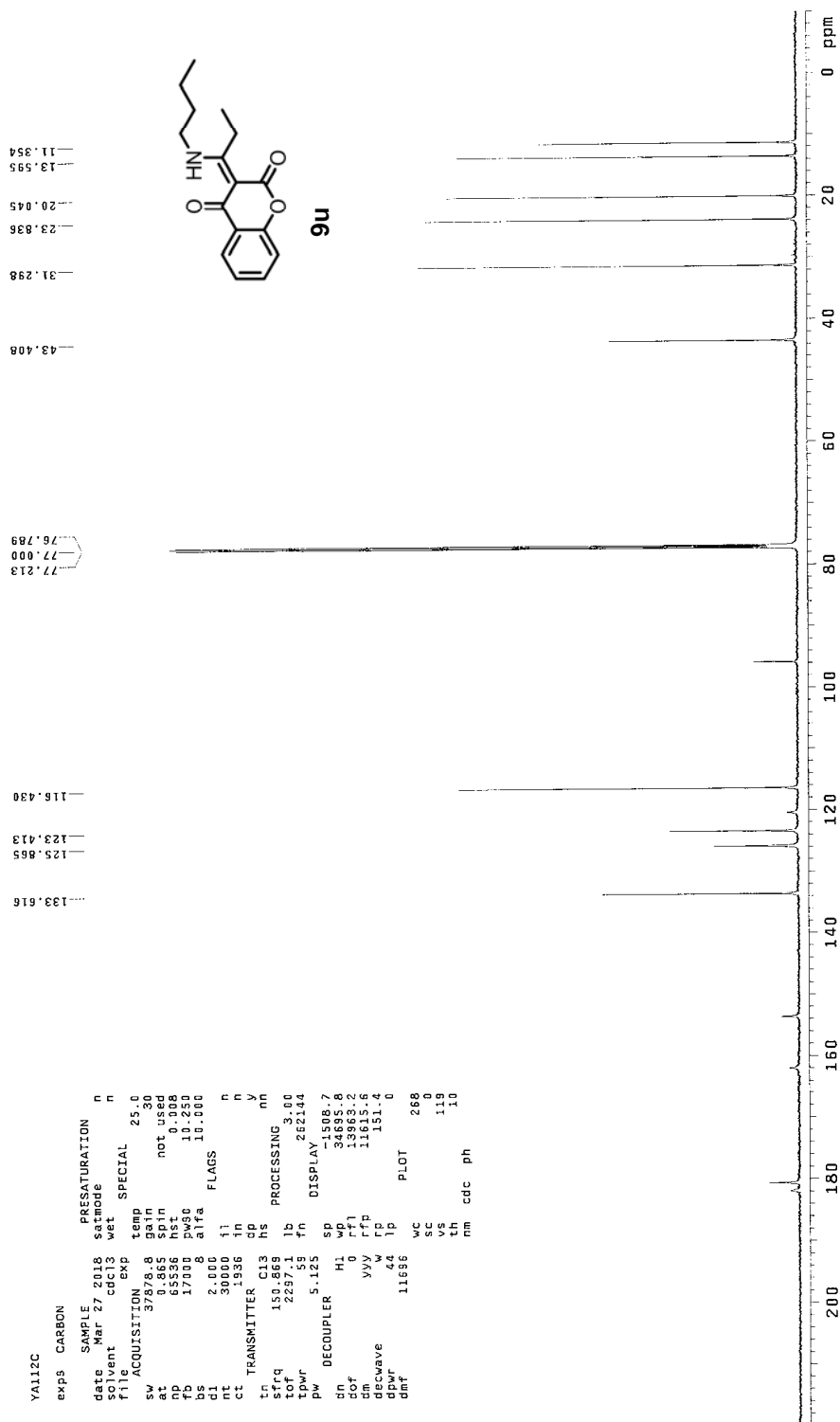
化合物 9t 之碳核磁共振光譜圖



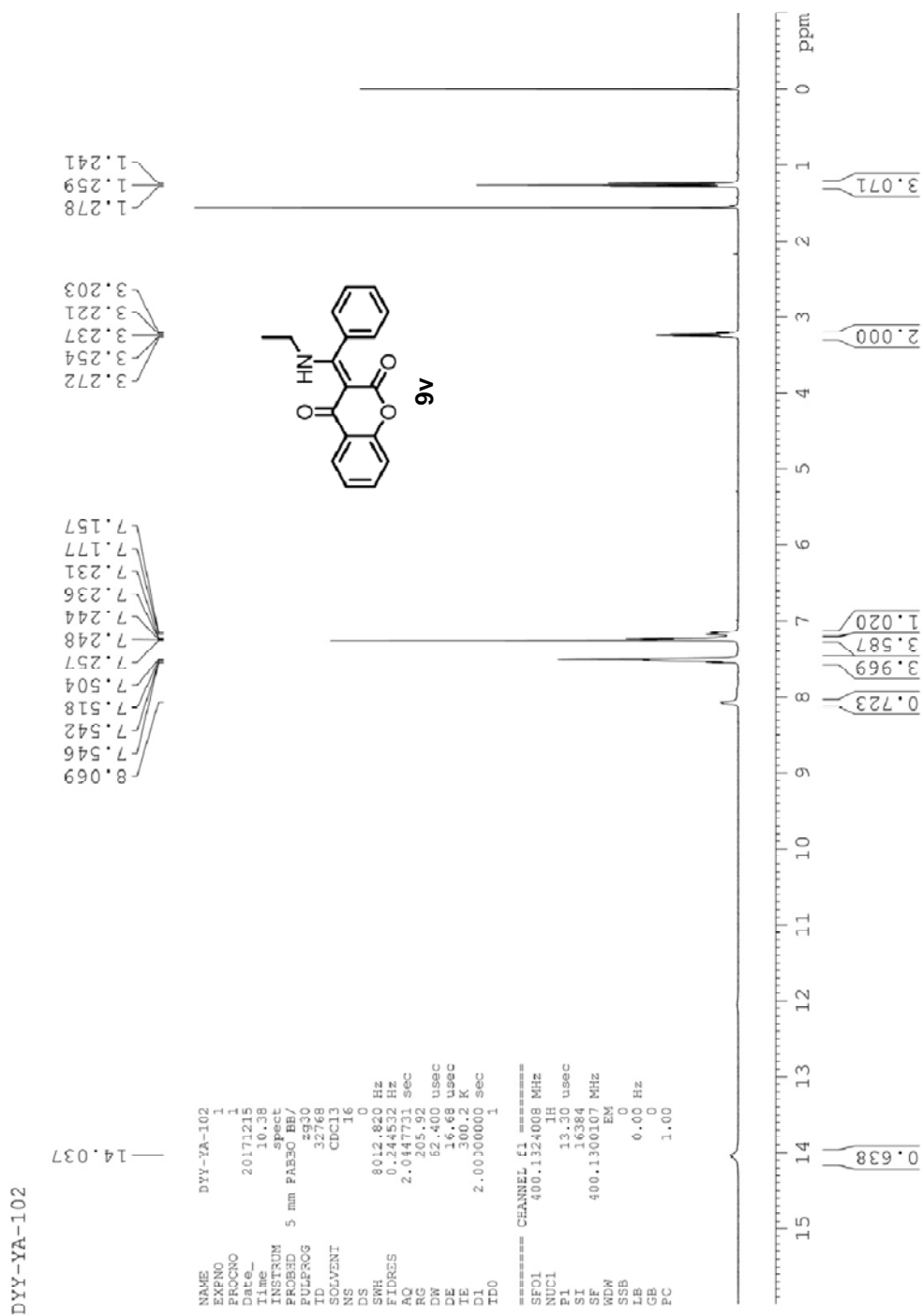
化合物 **9u** 之氫核磁共振光譜圖



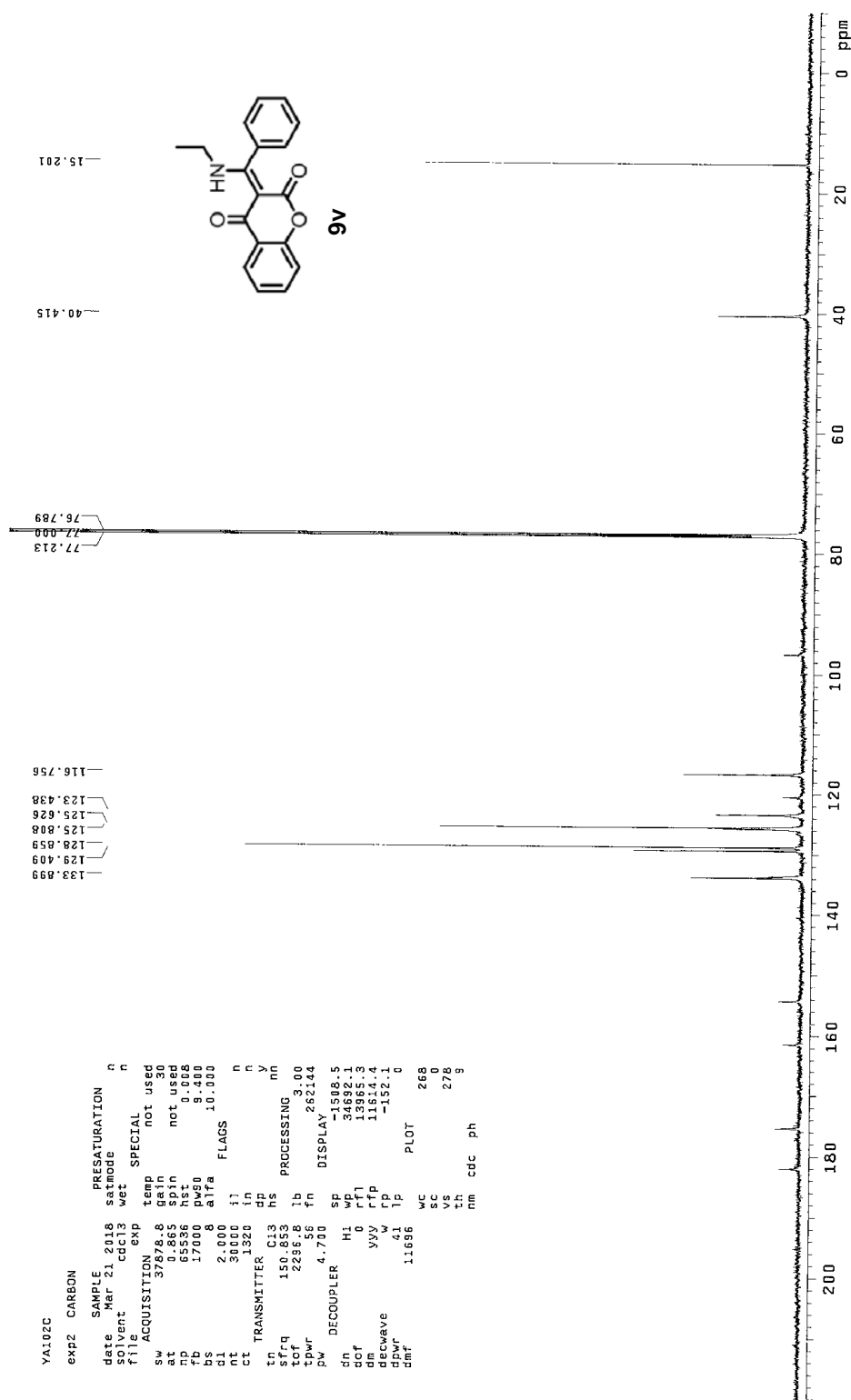
化合物 9u 之碳核磁共振光譜圖



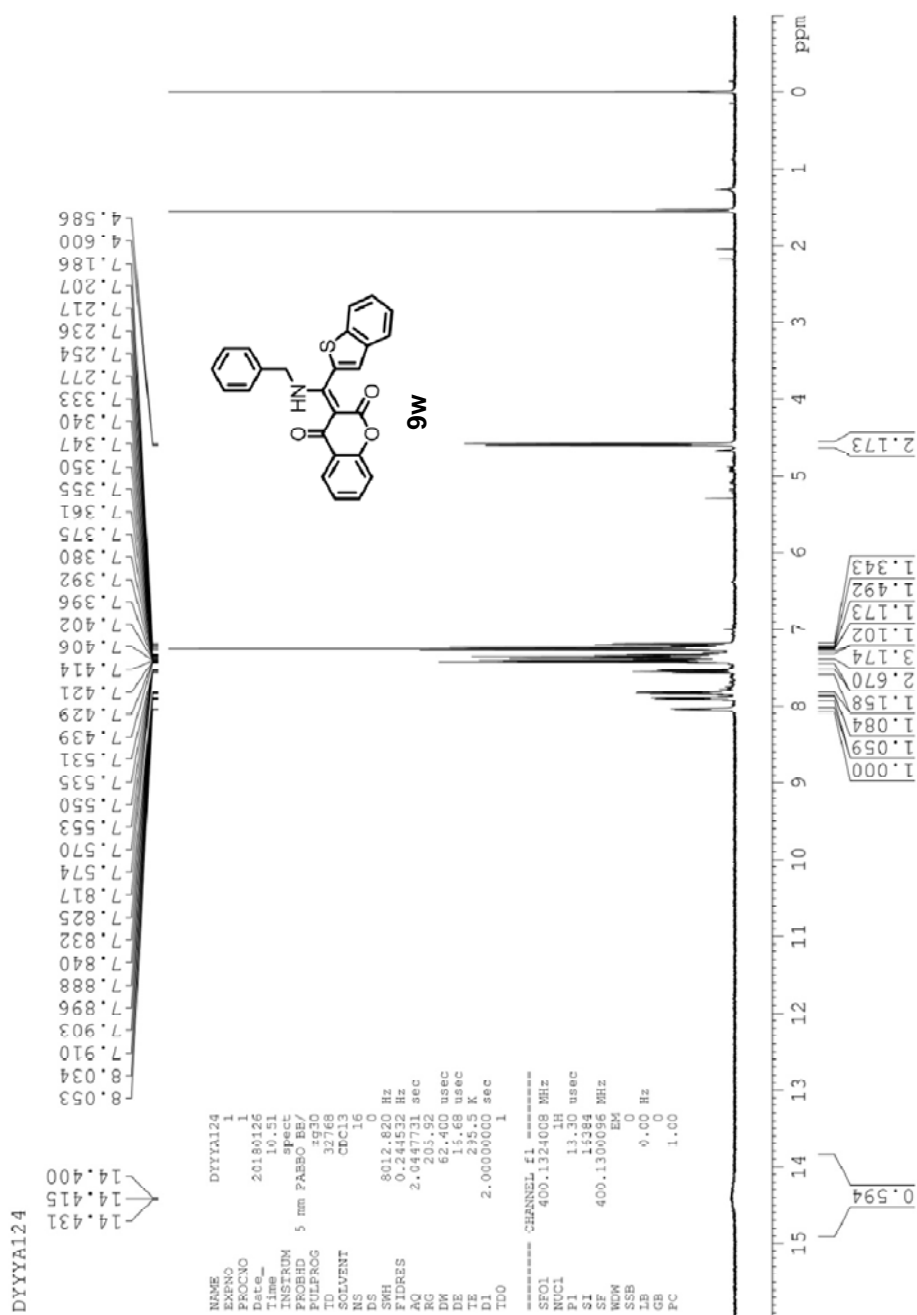
化合物 9v 之氫核磁共振光譜圖



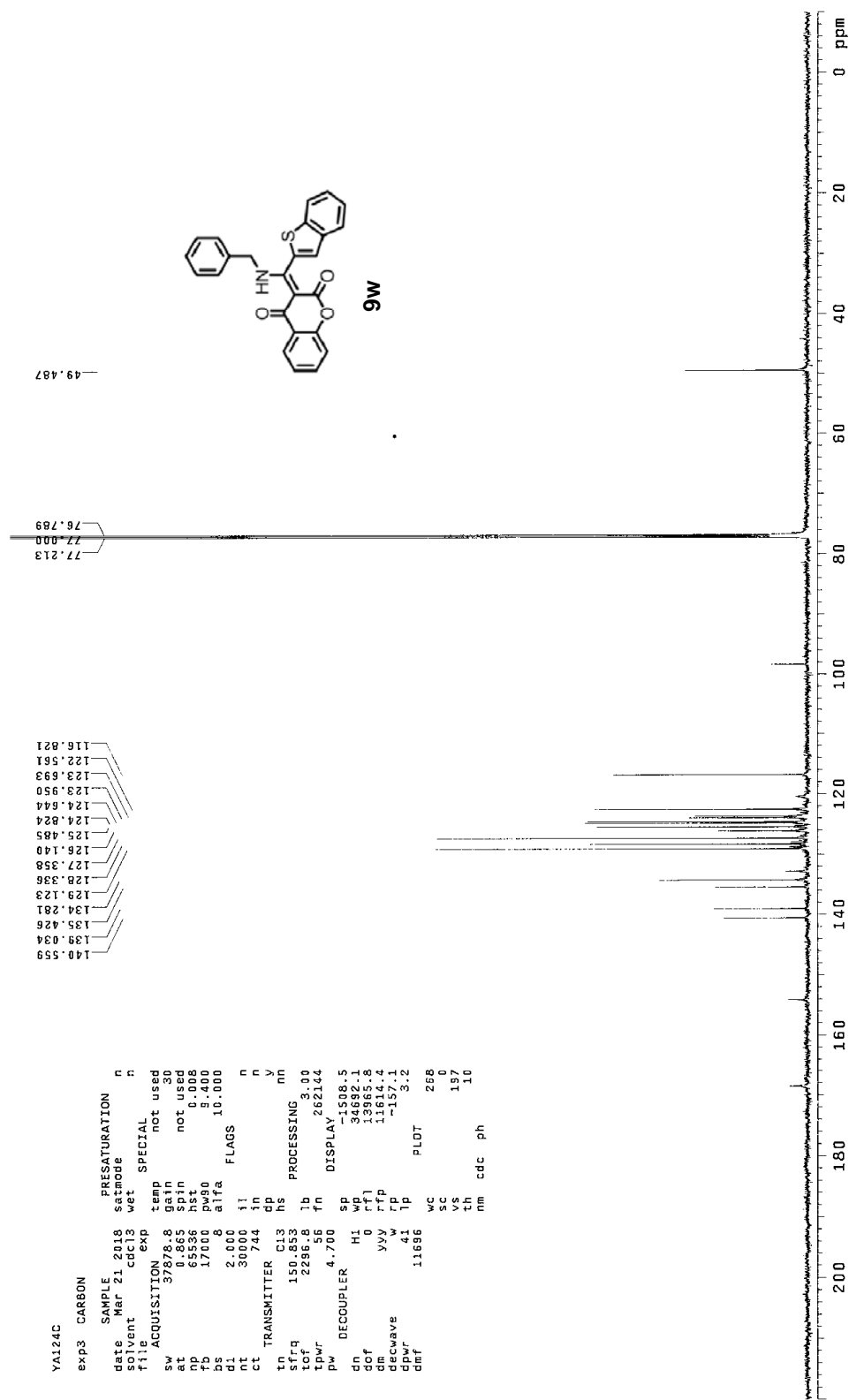
化合物 9v 之碳核磁共振光譜圖



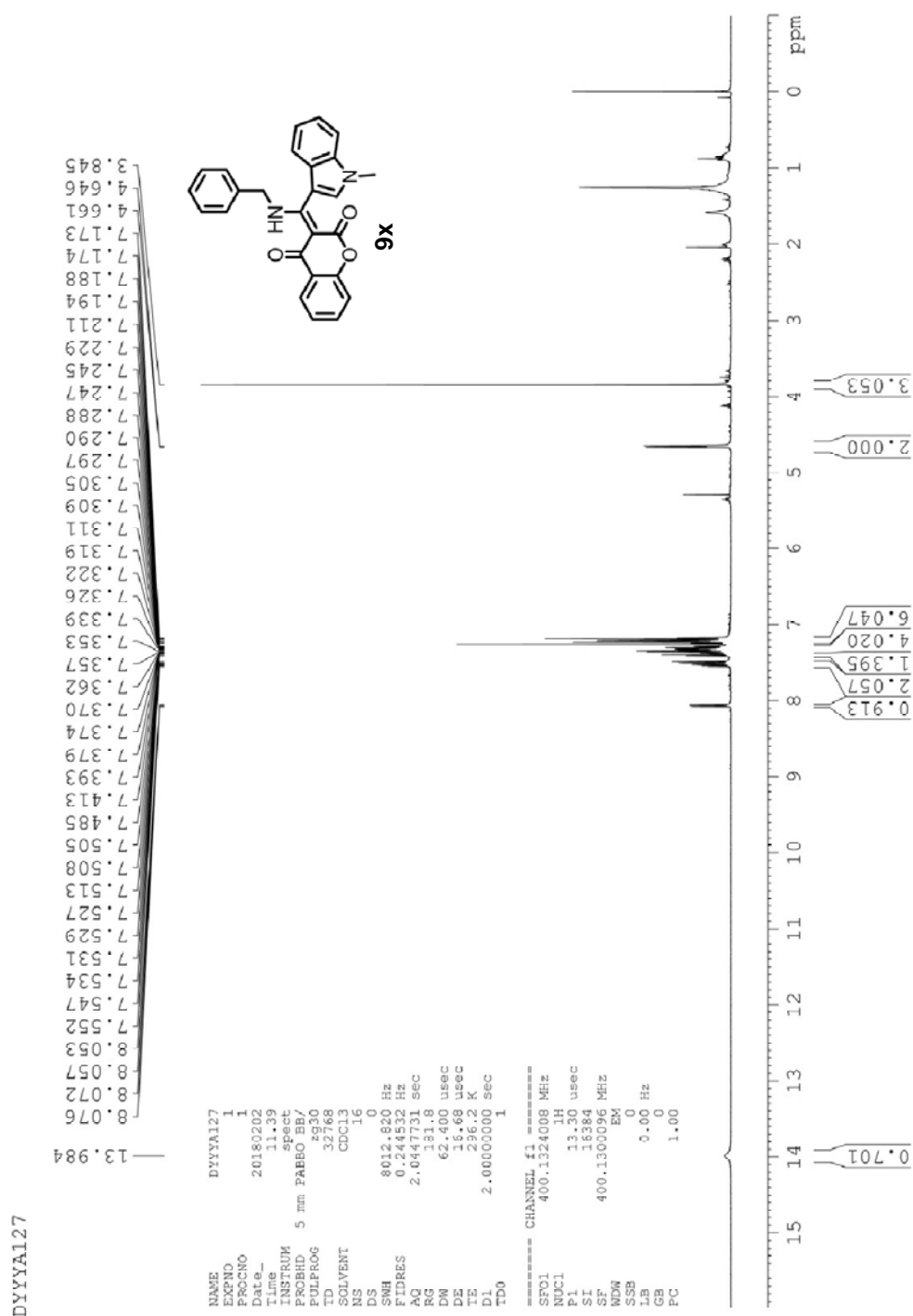
化合物 9w 之氫核磁共振光譜圖



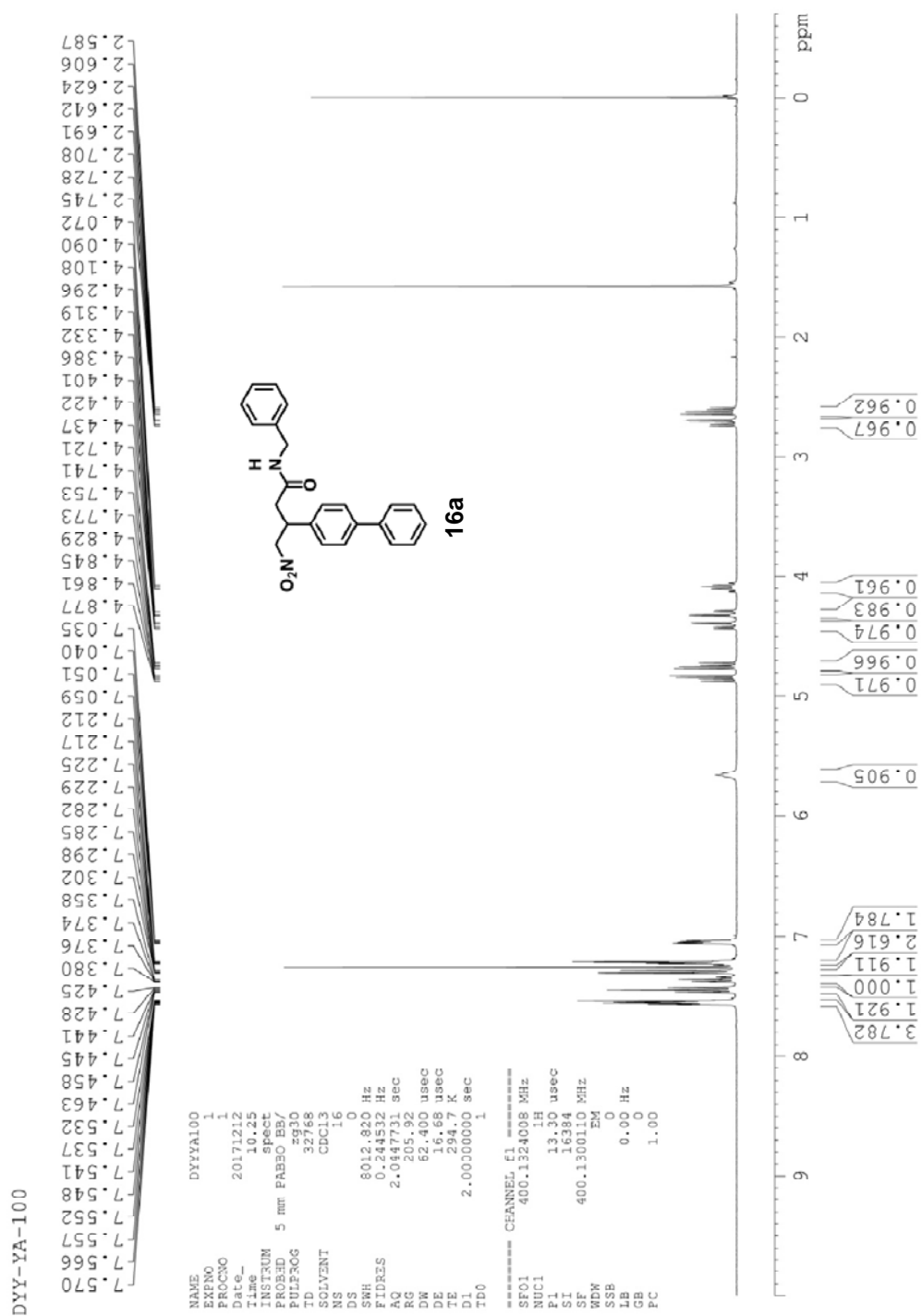
化合物 9w 之碳核磁共振光譜圖



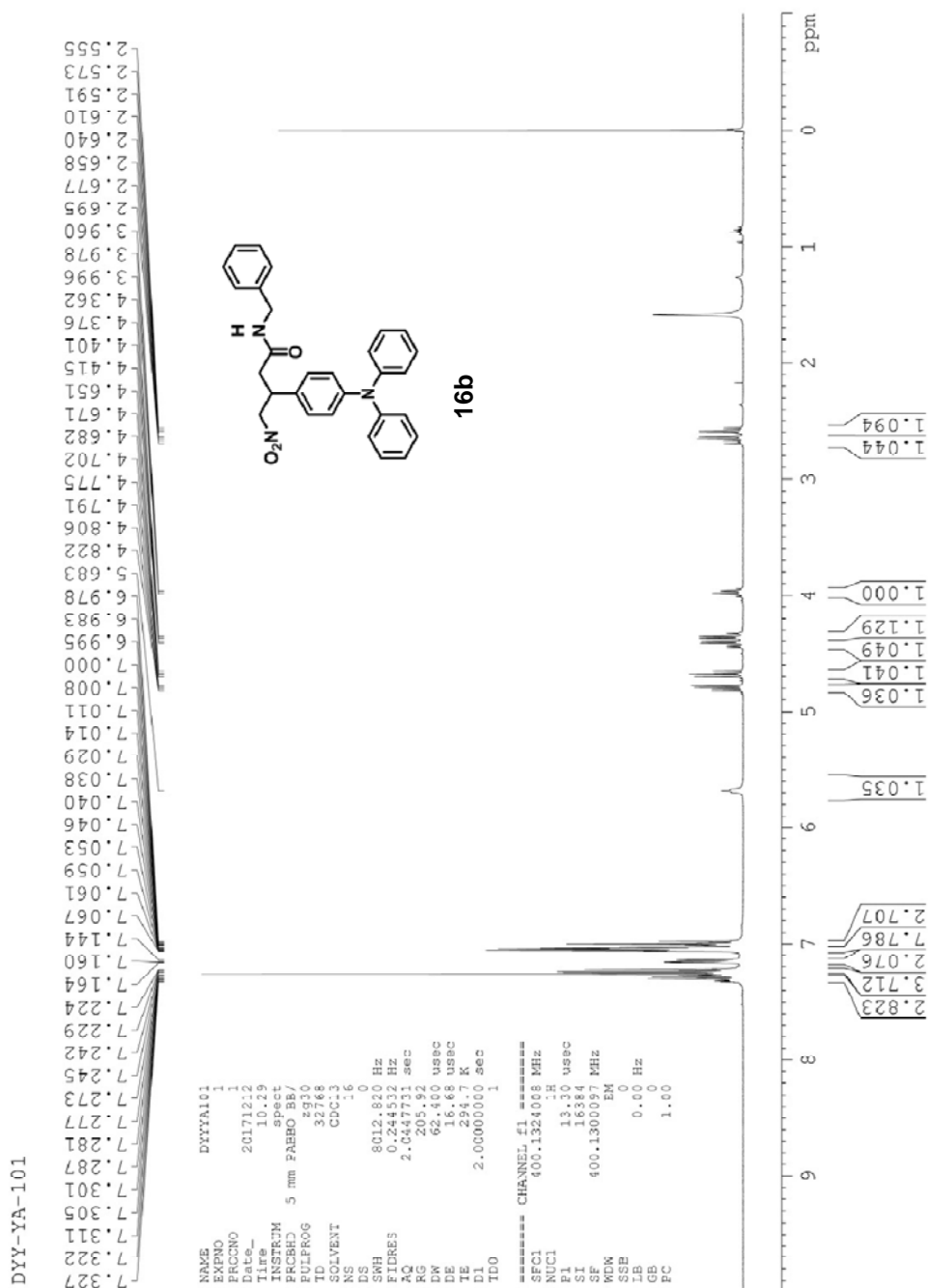
化合物 9x 之氫核磁共振光譜圖



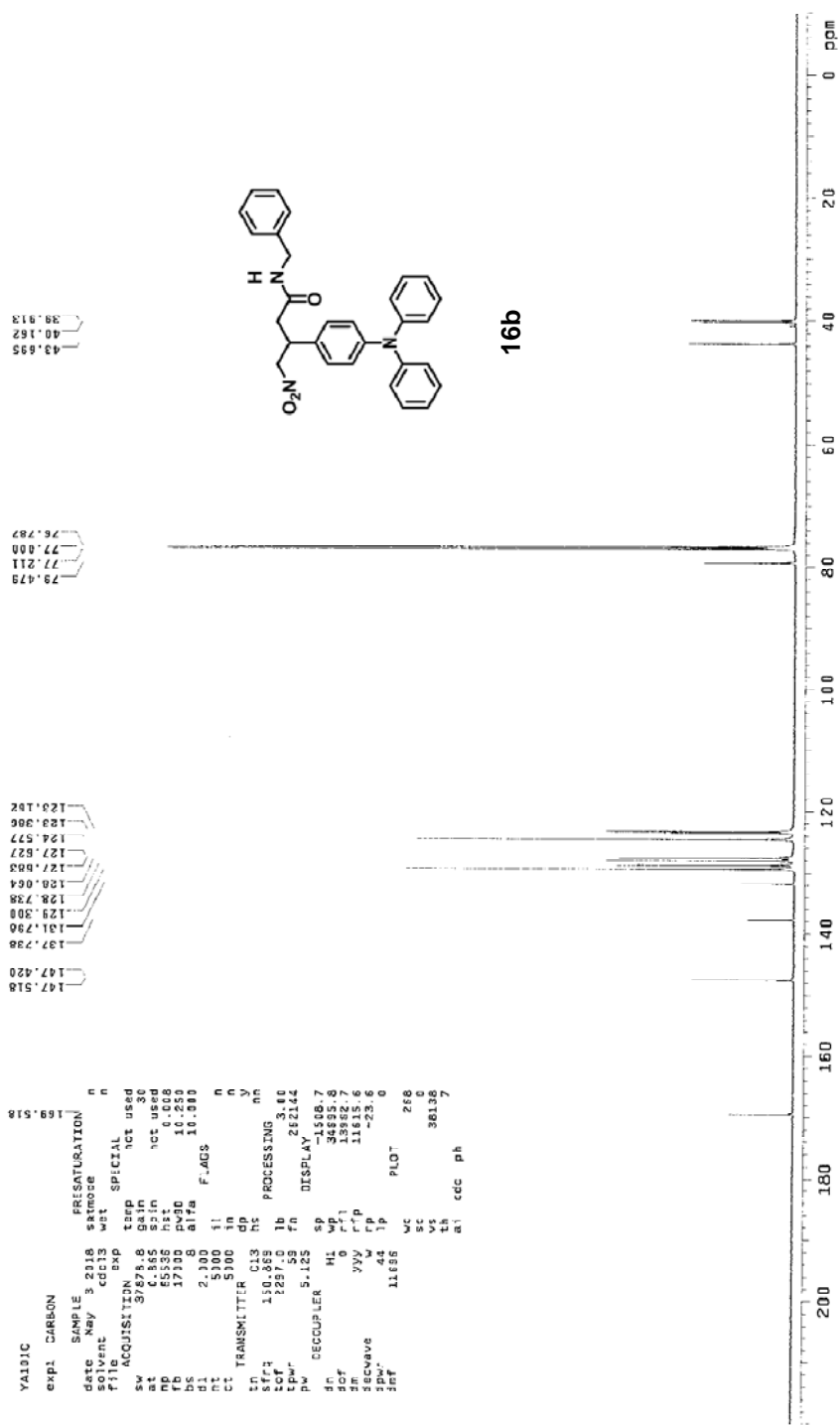
化合物 16a 之氫核磁共振光譜圖



化合物 16b 之氫核磁共振光譜圖



化合物 16b 之碳核磁共振光譜圖



化合物 16c 之氫核磁共振光譜圖

