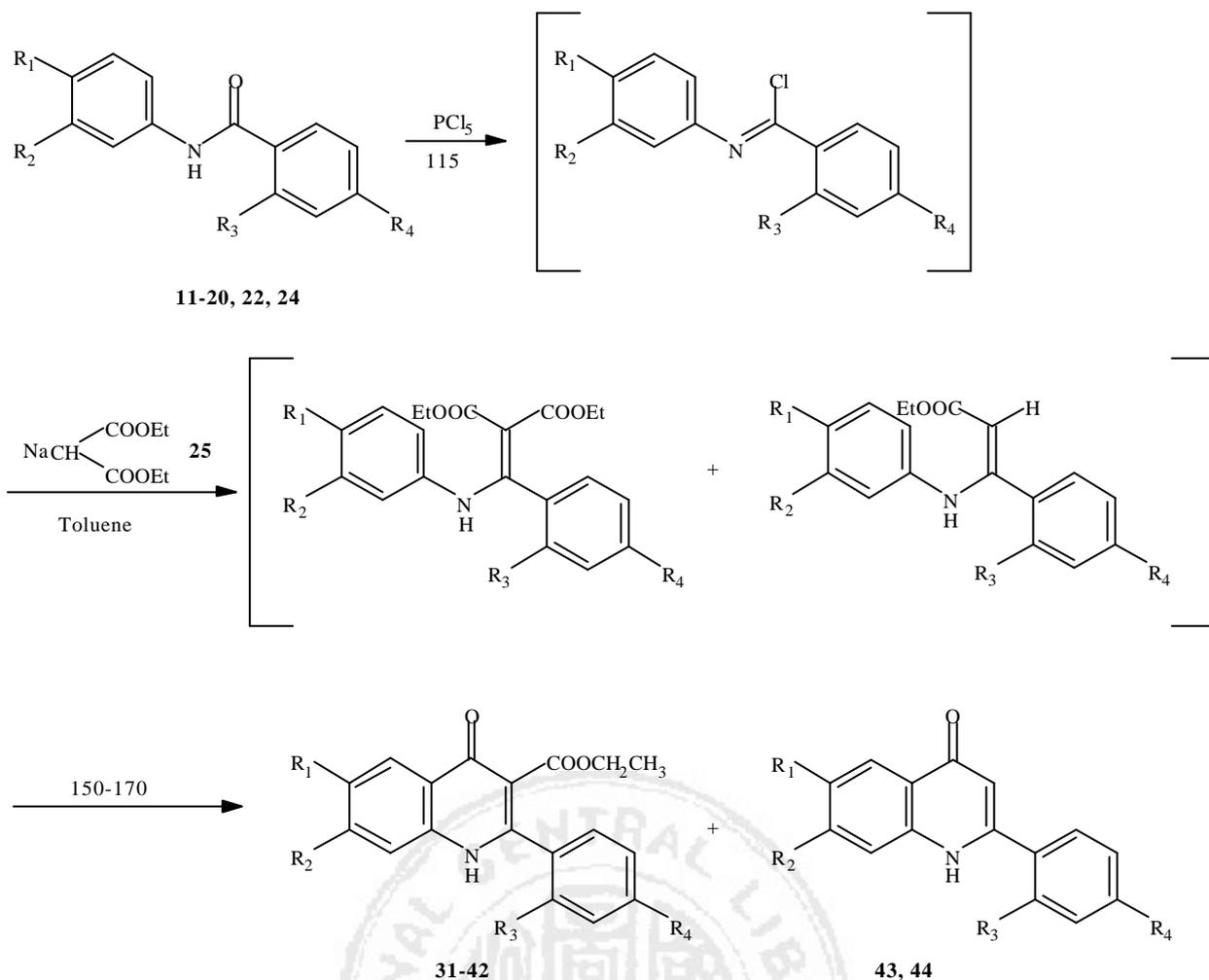


(三) Ethyl 2',4',6,7-substituted-2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylates (31-42)
與 2',6- Substituted-2-phenyl-4-quinolones (43-44)之合成



11, 31. $R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{F}, R_4 = \text{H}$

12, 32. $R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{Cl}, R_4 = \text{H}$

13, 33. $R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OCH}_3, R_4 = \text{H}$

14, 34. $R_1 = \text{Cl}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{H}$

15, 35, 43. $R_1 = \text{F}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{F}, R_4 = \text{H}$

16, 36. $R_1 = \text{F}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{Cl}, R_4 = \text{H}$

17, 37. $R_1 = \text{F}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{OCH}_3, R_4 = \text{H}$

18, 38. $R_1 = \text{F}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{H}$

19, 39. $R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{F}, R_4 = \text{H}$

20, 40, 44. $R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{Cl}, R_4 = \text{H}$

22, 41. $R_1 = \text{OCH}_3, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{F}$

24, 42. $R_1, R_2 = -\text{OCH}_2\text{O}-, R_3 = \text{H}, R_4 = \text{H}$

Scheme 5

此類化合物之合成以化合物 33 為例(如 Scheme 5 所示)簡扼說明，詳細合成方法請參閱第四章第三節。前述之橙黃色液體，不經管柱層析純化，粗產物直接加熱(150-170)進行環化反應，即可得化合物 33，為 ethyl 6-chloro-2'-methoxy-2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylate。由於前一步驟存在單酯副產物，於是在此亦會有 2-phenyl-4-quinolone 副產物，但是此類結構對多種溶媒溶解度極差，並未獲得，除非於此步驟反應結果完全為副產物，如化合物 43, 44 環化完成後僅為單一產物。

化合物 33 之結構鑑定：

化合物 33 為白色晶體，熔點 221.7-224.0 。

質譜(EIMS)(圖 33-1)：由分子離子峰(m/z 357)及元素分析結果得知此化合物分子式為 $C_{19}H_{16}ClNO_4$ ，與預期相符。

IR 圖譜(圖 33-2)：在波數 1722 cm^{-1} 、 1626 cm^{-1} 處有 C=O 伸縮振動之吸收峰。

UV 圖譜：在 339.0 nm、325.5 nm、299.0 nm 及 249.5 nm 處有最大吸收。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 200 MHz) (圖 33-3)：

積分值顯示此化合物有 16 個氫。初步判斷較高磁場處的 3 組質子訊號 d 0.84 (3H, *t*, $J = 7.0\text{ Hz}$)、d 3.76 (3H, *s*)及 d 3.90 (2H, *q*, $J = 7.0\text{ Hz}$)分別歸屬於 CH_3 、2'- OCH_3 及 CH_2 之訊號，最低磁場處的 d 12.26 (1H, *s*)歸屬於 NH 之訊號，其餘為 7 個芳香氫。

由誘導效應、訊號分裂模式、偶合情形及氫-氫相關譜(DMSO- d_6 , 200 MHz) (圖 33-4、圖 33-5)可依序將 d 7.07 (1H, *dd*, $J = 7.4, 7.4\text{ Hz}$)、d 7.16 (1H, *d*, $J = 8.4\text{ Hz}$)、d 7.36 (1H, *dd*, $J = 7.4, 1.1\text{ Hz}$)及 d 7.51 (1H, *ddd*, $J = 8.4, 7.4, 1.1\text{ Hz}$)歸屬於 H-5'、H-3'、H-6'及 H-4'之訊號。此外，H-5 受 $\text{C}_4=\text{O}$ group 之影響而出現於較低磁場處，將 d 8.07 (1H, *d*, $J = 2.2\text{ Hz}$)歸屬於 H-5 之訊號；

最後依訊號分裂模式將 δ 7.66 (1H, *d*, $J = 8.9$ Hz) 歸屬於 H-8 之訊號, δ 7.74 (1H, *dd*, $J = 8.9, 2.2$ Hz) 歸屬於 H-7 之訊號。

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 50 MHz) (圖 33-6) :

顯示有 19 個碳原子訊號。初步判斷最高磁場處的 δ 13.57 歸屬為 CH_3 之訊號, 最低磁場處的 δ 172.51 歸屬於 C-4 之訊號。

HMQC (DMSO- d_6 , 200 MHz) (圖 33-7、圖 33-8) :

依循碳與氫之相關性, 分別將 δ 55.66、 δ 59.88、 δ 111.54、 δ 120.25、 δ 121.05、 δ 124.03、 δ 129.91、 δ 131.71 及 δ 132.54 歸屬於 2'-OCH₃、CH₂、C-3'、C-5'、C-8、C-5、C-6'、C-4' 及 C-7 之訊號。

HMBC (DMSO- d_6 , 200 MHz) (圖 33-9、圖 33-10) :

其餘 8 個四級碳歸屬如下: 由 CH₂ 之遠程偶合關係, 將 δ 165.42 歸屬於 COO 之訊號, δ 122.49 與 H-3' 及 H-5' 有 $^3J_{\text{CH}}$ coupling correlation 而歸屬於 C-1' 之訊號; δ 156.48 與 H-4'、H-6' 及 2'-OCH₃ 有 $^3J_{\text{CH}}$ coupling correlation 而歸屬於 C-2' 之訊號, 所以再由 H-6' 之遠程偶合關係得知 δ 148.15 歸屬於 C-2 之訊號。由圖譜看出 H-7 與 δ 128.68 及 δ 138.09 有遠程偶合關係, 但是 C-10 不可能有此現象, 所以將 δ 125.91 歸屬於 C-10 之訊號, 而 C-6 及 C-9 不易判斷, 參考文獻⁴⁰ 分別將 δ 128.68 及 δ 138.09 歸屬於 C-6 及 C-9 之訊號。最後將 δ 116.13 歸屬於 C-3 之訊號。

Table 3. NMR spectral data for compound 33

Position	H	C	HMBC
1	12.26 (<i>s</i>)	--	
2	--	148.15	
3	--	116.13	
4	--	172.51	
5	8.07 (<i>d</i> , 2.2 Hz)	124.03	C-4 (³ <i>J</i>), C-6 (² <i>J</i>), C-7 (³ <i>J</i>), C-9 (³ <i>J</i>)
6	--	128.68	
7	7.74 (<i>dd</i> , 8.9, 2.2 Hz)	132.54	C-6 (² <i>J</i>), C-9 (³ <i>J</i>)
8	7.66 (<i>d</i> , 8.9 Hz)	121.05	C-6 (³ <i>J</i>), C-10 (³ <i>J</i>)
9	--	138.09	
10	--	125.91	
1'	--	122.49	
2'	--	156.48	
3'	7.16 (<i>d</i> , 8.4 Hz)	111.54	C-1' (³ <i>J</i>), C-5' (³ <i>J</i>)
4'	7.51 (<i>ddd</i> , 8.4, 7.4, 1.1 Hz)	131.71	C-2' (³ <i>J</i>), C-6' (³ <i>J</i>)
5'	7.07 (<i>dd</i> , 7.4, 7.4 Hz)	120.25	C-1' (³ <i>J</i>), C-3' (³ <i>J</i>)
6'	7.36 (<i>dd</i> , 7.4, 1.1 Hz)	129.91	C-2 (³ <i>J</i>), C-2' (³ <i>J</i>), C-4' (³ <i>J</i>)
CH ₃	0.84 (<i>t</i> , 7.0 Hz)	13.57	CH ₂ (² <i>J</i>)
CH ₂	3.90 (<i>q</i> , 7.0 Hz)	59.88	COO (³ <i>J</i>)
2'-OCH ₃	3.76 (<i>s</i>)	55.66	C-2' (³ <i>J</i>)
COO	--	165.42	

綜合上述圖譜數據分析，可以確定化合物 **33** 為 ethyl 6-chloro-2'-methoxy-2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylate。