

第四章 實驗部分

第一節 試藥、溶媒與材料

一、試藥

1. 購自美國 Acros 公司者
Benzyl chloride, 99 %
2. 購自英國 Lancaster 公司者
Ethyl anthranilate, > 98 %
Methyl 2-amino-4,5-dimethoxybenzoate, 99 %
Potassium iodide, > 98 %
3. 購自日本昭和化學株式會社者
Magnesium sulfate anhydrous
Potassium carbonate, 99.5 %
4. 購自日本 Osaka 株式會社者
Sodium hydroxide, > 95 %
5. 購自日本東京化成工業株式會社者
2-Cyanophenol, 95 %
o-Cresol, 99 %
2-Chlorobenzyl chloride, > 98 %
3-Chlorobenzyl chloride, > 95 %
4-Chlorobenzyl chloride, > 98 %
2-Fluorobenzyl chloride, > 95 %
3-Fluorobenzyl chloride, > 95 %

4-Fluorobenzyl chloride, > 98 %
Methyl salicylate, 99 %
3-Methoxybenzyl chloride, > 95 %
4-Methoxybenzyl chloride, > 97 %
Saligenin, 98 %
Salicylamide, > 98 %

6. 購自台灣聯工試藥公司者

Acetic acid

二、溶媒

1. 購自德國 E. Merck 公司者

Chloroform-*d*₁, 99.8 %
Chloroform
Dimethyl sulfoxide-*d*₆, 99.8 %
Ethylacetate, 99.5 %
n-Hexane, 98.5 %
Methanol

2. 購自台灣省菸酒公賣局者

Ethanol, 95 %

三、材料

1. 購自德國 E. Merck 公司者

Silica gel 60 for C.C. (70-230 mesh)
Pre-coated aluminium TLC sheets
(Silica gel 60 F254, 20 × 20 cm, 0.2 mm layer)

第二節 重要儀器

一、 熔點測定器(Melting Point Apparatus)

本實驗產物之熔點係採用Yanaco MP-500D熔點測定器測定，測定範圍在40-500，且溫度未經校正。

二、 紫外光-可見光光譜儀(UV - Visible Spectrophotometer)

紫外光-可見光光譜分析係採用Shimadzu UV-Visible Recording Spectrophotometer測定，使用氯仿為溶劑，最大吸收波長(λ_{\max})單位為nm，以log ϵ 表示Molar absorptivity。

三、 紅外線光譜儀(Infrared Spectrophotometer)

紅外線光譜分析係採用Spectrum One FT-IR Spectrometer測定，以溴化鉀(KBr)粉末作為打錠稀釋劑，光譜單位為 cm^{-1} 。

四、 質譜儀(Mass Spectrophotometer)

EIMS以VG platform GC-MS instrument測定，離子化電壓為70eV，單位為 m/z 。(中國醫藥學院精密儀器中心)。

五、 元素分析

採用Heraeus CHN-OS RAPID元素分析儀(國科會中部貴重儀器使用中心)測定，元素分析值皆在理論值 $\pm 4\%$ 以內。

六、 紫外光燈(UV Equipment)

使用CAMAG UV-Cabinet 紫外燈觀察箱，備有短波長254 nm與長波長366 nm之光源。

七、核磁共振光譜儀(Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer)
採用Bruker Advance DPX-200 FT-NMR Spectrometer測定。
(中國醫藥學院精密儀器中心)以 (ppm)值表示其化學位移
值。偶合常數(J)以Hz為單位，並以*s*表單峰(singlet)，*d*表二
重峰(doublet)，*t*表三重峰(triplet)，*q*表四重峰(quartet)，*m*表
多峰(multiplet)，*br*表寬峰(broad)，*dd*表雙二重峰(double
doublet)，*ddd*表參二重峰(double double doublet)。

第三節 化學合成方法

2-(Benzyloxy)benzotrile (17)之合成

秤取 2-cyanophenol (6.0 克,0.05 莫耳)溶於 150 毫升乙醇中,加入無水碳酸鉀 14 克,無水碘化鉀 16 克,室溫下攪拌 30 分鐘後,加入 benzyl chloride (7.6 克,0.06 莫耳),加熱迴流攪拌 3 小時後,減壓濃縮蒸除乙醇,將濃縮物倒入水中,以氯仿進行萃取,取氯仿層,以無水硫酸鎂脫水過濾後,減壓濃縮蒸除溶媒,所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(1:3)/矽膠]分離純化,以乙醇做再結晶,可得化合物 17 (8.63 克);白色針狀結晶;產率 82.6 %;熔點 61-62.5 。

化合物 17 的各項光譜數據如下：

MS(m/z) : 209

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 293.0 (3.8)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 2224 (C≡N)

¹H-NMR (chloroform-*d*₁, 200 MHz) (ppm) :

5.22 (2H, *s*, -OCH₂-), 6.98-7.05 (2H, *m*, H-3, 5),

7.27-7.54 (7H, *m*, H-4, 2',6'), 7.59 (1H, *dd*, *J*=7.8, 1.7 Hz, H-6)

¹³C-NMR (chloroform-*d*₁, 50 MHz) (ppm) :

70.57 (-OCH₂-), 102.44 (C-1), 112.92 (C-3), 116.40 (C≡N),

121.03 (C-5), 126.94 (C-2', 6'), 128.17 (C-4'), 128.69 (C-3', 5'),

133.83 (C-6), 134.23 (C-4), 135.65 (C-1'), 160.27 (C-2)

2-[(2-Chlorobenzyl)oxy]benzotrile (18)之合成

秤取 2-cyanophenol (6.0 克,0.05 莫耳)及 *o*-chlorobenzyl chloride (8.1

克,0.05 莫耳), 及無水碳酸鉀 14 克, 無水碘化鉀 16 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(1:4)/矽膠]分離純化, 以乙醇做再結晶, 可得化合物 18 (8.83 克); 白色柱狀結晶; 產率 72.7 %; 熔點 89.2-93 。

化合物 18 的各項光譜數據如下:

MS(m/z): 243

UV: max (CHCl₃) nm (log ϵ): 292.5 (3.6)

IR: (KBr) cm⁻¹: 2228 (C≡N)

¹H-NMR (chloroform-*d*₁, 200 MHz) (ppm):

5.29 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.01-7.27 (2H, *m*, H-3, 5),

7.27-7.43 (3H, *m*, H-4?, 5?, 6?), 7.49-7.66 (2H, *m*, H-4, 3?),

7.68 (1H, *dd*, *J*= 4.7, 2.3 Hz, H-6)

¹³C-NMR (chloroform-*d*₁, 50 MHz) (ppm):

67.33 (-OCH₂-), 102.18 (C-1), 112.50 (C-3), 116.09 (C≡N),

121.11 (C-5), 127.50 (C-5?), 128.06 (C-3?), 128.99 (C-6?),

129.08 (C-4?), 131.78 (C-2?), 133.16 (C-1?), 133.64 (C-6),

134.17 (C-4), 159.75 (C-2)

2-[(3-Chlorobenzyl)oxy]benzonitrile (19)之合成

秤取 2-cyanophenol (3.0 克,0.025 莫耳)及 *m*-chlorobenzyl chloride (4 克,0.025 莫耳), 及無水碳酸鉀 7 克, 無水碘化鉀 8 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 19 (4.9 克); 白色塊狀結晶; 產率 80.7 %; 熔點 113-116 。

化合物 19 的各項光譜數據如下:

MS(m/z) : 243

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 292.5 (3.9)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 2220 (C≡N)

¹H-NMR (chloroform-*d*₁, 200 MHz) (ppm) :

5.17 (2H, *s*, -OCH₂-), 6.95-7.07 (2H, *m*, H-3, 5),

7.26-7.55 (5H, *m*, H-4, 2?, 4?, 5?, 6?), 7.59 (1H, *dd*, *J*= 7.6, 1.7 Hz, H-6)

¹³C-NMR (chloroform-*d*₁, 50 MHz) (ppm) :

69.54 (-OCH₂-), 102.28 (C-1), 112.60 (C-3), 116.03 (C≡N),

121.14 (C-5), 124.78 (C-6?), 126.75 (C-2?), 128.16 (C-4?),

129.86 (C-5?), 133.69 (C-6), 134.10 (C-4), 134.39 (C-3?),

137.47 (C-1?), 159.71 (C-2)

2-[(4-Chlorobenzyl)oxy]benzonitrile (20)之合成

秤取 2-cyanophenol (3.0 克, 0.025 莫耳) 及 *p*-chlorobenzyl chloride (4 克, 0.025 莫耳), 及無水碳酸鉀 7 克, 無水碘化鉀 8 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 20 (4.59 克); 白色片狀結晶; 產率 76%; 熔點 93-94 。

化合物 20 的各項光譜數據如下 :

MS(m/z) : 243

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 293.0 (3.6)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 2226 (C≡N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

5.27 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.09 (1H, *dd*, *J*= 7.6, 7.6 Hz, H-5),

7.29 (1H, *d*, *J*= 8.6 Hz, H-3), 7.43-7.52 (4H, *m*, H-2?, 3?, 5?, 6?),

7.60-7.75 (2H, *m*, H-4, 6)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz) (ppm) :
69.46 (-OCH₂-), 101.42 (C-1), 113.72 (C-3), 116.54 (C N),
121.62 (C-5), 128.80 (C-2?, 6?), 129.57 (C-3?, 5?), 133.01 (C-4?),
133.95 (C-6), 135.22 (C-4, 1?), 159.89 (C-2)

2-[(2-Fluorobenzyl)oxy]benzonitrile (21)之合成

秤取 2-cyanophenol (2.4 克, 0.02 莫耳) 及 2-fluorobenzyl chloride (2.9 克, 0.02 莫耳), 及無水碳酸鉀 5.5 克, 無水碘化鉀 6.6 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 21 (3.06 克); 白色片狀結晶; 產率 67.4 %; 熔點 73.9-75.6 。

化合物 21 的各項光譜數據如下:

MS(m/z): 227

UV: max (CHCl₃) nm (log ϵ): 292.4 (3.7)

IR: (KBr) cm⁻¹: 2224 (C N)

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) (ppm):

5.31 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.10 (1H, *dd*, $J = 7.8, 7.8$ Hz, H-5),
7.21-7.30 (2H, *m*, H-3?, 5?), 7.36-7.46 (2H, *m*, H-3, 4?),
7.55-7.67 (2H, *m*, H-4, 6?), 7.73 (1H, *dd*, $J = 7.8, 1.6$ Hz, H-6)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz) (ppm):

64.79 (-OCH₂-), 101.07 (C-1), 113.61 (C-3), 115.71 (C-3?),
116.50 (C N), 121.71 (C-5), 123.11 (C-1?), 124.84 (C-5?),
130.67 (C-6?), 130.91 (C-4?), 159.87 (C-2), 160.58 (C-2?)

2-[(3-Fluorobenzyl)oxy]benzonitrile (22)之合成

秤取 2-cyanophenol (2.4 克,0.02 莫耳)及 2-fluorobenzyl chloride (2.9 克,0.02 莫耳), 及無水碳酸鉀 5.5 克, 無水碘化鉀 6.6 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 22 (3.01 克); 白色粉末狀結晶; 產率 66.3 %; 熔點 57-58.8 。

化合物 22 的各項光譜數據如下:

MS(m/z): 227

UV: max (CHCl₃) nm (log ϵ): 292.6 (3.8)

IR: (KBr) cm⁻¹: 2226 (C≡N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm):

5.29 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.05-7.21 (2H, *m*, H-5, 4?),
7.27-7.31 (3H, *m*, H-3, 2?, 6?), 7.39-7.46 (1H, *m*, H-5?),
7.60-7.75 (2H, *m*, H-4, 6)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm):

69.37 (-OCH₂-), 101.14 (C-1), 113.63 (C-3), 114.30 (C-2?),
115.07 (C-4?), 116.56 (C≡N), 121.64 (C-5), 123.50 (C-6?),
130.80 (C-5?), 133.93 (C-6), 135.21 (C-4), 139.14 (C-1?),
159.83 (C-2), 162.44 (C-3?)

2-[(4-Fluorobenzyl)oxy]benzonitrile (23)之合成

秤取 2-cyanophenol (2.4 克,0.02 莫耳)及 2-fluorobenzyl chloride (2.9 克,0.02 莫耳), 及無水碳酸鉀 5.5 克, 無水碘化鉀 6.6 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 23 (3.42 克); 白色粉末狀結晶; 產率 75.3 %; 熔點 68.9-69.4 。

化合物 23 的各項光譜數據如下:

MS(*m/z*) : 227

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 292.4 (3.9)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 2218 (C≡N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

5.24 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.08 (1H, *ddd*, *J*=7.6, 7.6, 0.8 Hz, H-5),

7.18-7.33 (3H, *m*, H-3, 3', 5'), 7.49-7.56 (2H, *m*, H-2', 6'),

7.56-7.74 (2H, *m*, H-4, 6)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

69.58 (-OCH₂-), 101.10 (C-1), 113.69 (C-3), 115.62 (C-3', 5'),

116.60 (C≡N), 121.54 (C-5), 130.08 (C-2', 6'), 132.45 (C-1'),

133.93 (C-6), 135.21 (C-4), 159.96 (C-2), 162.15 (C-4')

2-[(3-Methoxybenzyl)oxy]benzonitrile (24)之合成

秤取 2-cyanophenol (2.4 克, 0.02 莫耳) 及 3-methoxybenzyl chloride (3.13 克, 0.02 莫耳), 及無水碳酸鉀 5.5 克, 無水碘化鉀 6.6 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 24 (3.14 克); 透明片狀結晶; 產率 65.7 %; 熔點 71.2-72.6 °C。

化合物 24 的各項光譜數據如下 :

MS(*m/z*) : 239

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 283.4 (3.9)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 2222 (C≡N)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

3.75 (3H, *s*, -OCH₃), 5.24 (2H, *s*, -OCH₂-),

6.87-6.92 (1H, *m*, H-4'), 7.01-7.11 (3H, *m*, H-5, 2', 6'),

7.27-7.35 (2H, *m*, H-3, 5'), 7.58-7.67 (1H, *m*, H-4),

7.72 (1H, *dd*, $J= 7.6, 1.6$ Hz, H-6)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz) (ppm) :

55.20 (-OCH₃), 70.07 (-OCH₂-), 101.16 (C-1), 113.22 (C-2?),

113.64 (C-4?), 113.72 (C-3), 116.64 (C N), 119.67 (C-6?),

121.50 (C-5), 129.90 (C-5?), 133.90 (C-6), 135.18 (C-4),

137.84 (C-1?), 159.62 (C-3?), 160.05 (C-2) ?

2-[(4-Methoxybenzyl)oxy]benzonitrile (25)之合成

秤取 2-cyanophenol (2.4 克, 0.02 莫耳) 及 3-methoxybenzyl chloride (3.13 克, 0.02 莫耳), 及無水碳酸鉀 5.5 克, 無水碘化鉀 6.6 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 25 (2.31 克); 白色粉末狀結晶; 產率 48.3 %; 熔點 112.2-115.4 。

化合物 25 的各項光譜數據如下 :

MS(m/z) : 239

UV : max (CHCl₃) nm (log) : 283.4 (3.9)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 2224 (C N)

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) (ppm) :

3.74 (3H, *s*, -OCH₃), 5.17 (2H, *s*, -OCH₂-),

6.96 (2H, *d*, $J= 8.6$ Hz, H-3?, 5?), 7.07 (1H, *dd*, $J= 7.5, 7.5$ Hz, H-5),

7.30-7.42 (3H, *m*, H-3, 2?, 6?), 7.59-7.73 (2H, *m*, H-4, 6)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz) (ppm) :

55.30 (-OCH₃), 70.14 (-OCH₂-), 101.06 (C-1), 113.78 (C-3),

114.16 (C-3?, 5?), 116.68 (C N), 121.37 (C-5), 128.04 (C-1?),

129.75 (C-2?, 6?), 133.93 (C-6), 135.19 (C-4), 159.45 (C-4?),

160.15 (C-2)

1-(Benzyloxy)-2-methylbenzene (26)之合成

秤取 *o*-cresol (5.4 克, 0.05 莫耳) 及 Benzyl chloride (6.3 克, 0.05 莫耳), 及無水碳酸鉀 14 克, 無水碘化鉀 16 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[正己烷(1:8)/矽膠]分離純化, 可得化合物 26 (7.38 克); 透明液體; 產率 74.5 %。

化合物 26 的各項光譜數據如下:

MS(*m/z*): 198

UV: max (CHCl₃) nm (log ϵ): 272.5 (3.2)

IR: (KBr) cm⁻¹: 見圖 (26-2)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm):

2.22 (3H, *s*, -CH₃), 5.09 (2H, *s*, -OCH₂-),

6.85 (1H, *dd*, *J* = 7.3, 7.3 Hz, H-5), 6.98 (1H, *d*, *J* = 8.6 Hz, H-3),

7.11-7.17 (2H, *m*, H-4, 6), 7.31-7.49 (5H, *m*, H-2?-6?)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm):

16.33 (-CH₃), 69.32 (-OCH₂-), 111.90 (C-3), 120.60 (C-5),

126.22 (C-1), 127.11 (C-4), 127.44 (C-2?, 6?), 127.85 (C-4?),

128.61 (C-3?, 5?), 130.68 (C-6), 137.69 (C-1?), 156.63 (C-2)

1-Chloro-2-[(2-methylphenoxy)methyl]benzene (27)之合成

秤取 *o*-cresol (2.7 克, 0.025 莫耳) 及 2-chlorobenzyl chloride (4 克, 0.025 莫耳), 及無水碳酸鉀 7 克, 無水碘化鉀 8.3 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[正己烷(1:8)/矽膠]分離純化, 可得化合物 27 (4.15 克); 白色固體; 產率 71.4 %。

化合物 27 的各項光譜數據如下：

MS(m/z) : 233

UV : max (CHCl₃) nm(log) : 272.0 (3.0)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 見圖 (27-2)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

2.19 (3H, *s*, -CH₃), 5.12 (2H, *s*, -OCH₂-),

6.85 (1H, *dd*, *J*= 7.3, 7.3 Hz, H-5), 6.97 (1H, *d*, *J*= 8.5 Hz, H-3),

7.11-7.18 (2H, *m*, H-4, 6), 7.32-7.39 (2H, *m*, H-5?, 6?),

7.45-7.50 (1H, *m*, H-3?), 7.57-7.62 (1H, *m*, H-4?)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

16.24 (-CH₃), 69.98 (-OCH₂-), 111.82 (C-3), 120.88 (C-5),

126.29 (C-1), 127.17 (C-4), 127.49 (C-5?), 129.52 (C-3?),

129.73 (C-6?, 4?), 130.75 (C-6), 132.57 (C-2?), 134.88 (C-1?),

156.37 (C-2)

1-[(3-Chlorobenzyl)oxy]-2-methylbenzene (28)之合成

秤取 *o*-cresol (2.7 克, 0.025 莫耳) 及 3-chlorobenzyl chloride (4 克, 0.025 莫耳), 及無水碳酸鉀 7 克, 無水碘化鉀 8.3 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[正己烷(1:8)/矽膠]分離純化, 可得化合物 28 (4.21 克); 透明液體; 產率 72.4 %。

化合物 28 的各項光譜數據如下：

MS(m/z) : 233

UV : max (CHCl₃) nm (log) : 272.5 (3.0)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 見圖 (28-2)

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

2.20 (3H, *s*, -CH₃), 5.09 (2H, *s*, -OCH₂-),
6.84 (1H, *dd*, $J=7.3, 7.3$ Hz, H-5), 6.95 (1H, *d*, $J=8.5$ Hz, H-3),
7.10-7.16 (2H, *m*, H-4, 6), 7.35-7.41 (3H, *m*, H-4?6?),
7.50 (1H, *s*, H-2?)

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

16.28 (-CH₃), 68.38 (-OCH₂-), 111.86 (C-3), 120.78 (C-5),
125.89 (C-6?), 126.20 (C-1), 127.11 (C-4, 2?), 127.78 (C-4?),
130.48 (C-5?), 130.73 (C-6), 133.42 (C-3?), 140.24 (C-1?),
156.33 (C-2)

1-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-2-methylbenzene (29)之合成

秤取 *o*-cresol (2.7 克, 0.025 莫耳) 及 4-chlorobenzyl chloride (4 克, 0.025 莫耳), 及無水碳酸鉀 7 克, 無水碘化鉀 8.3 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[正己烷(1:8)/矽膠]分離純化後, 以乙醇做再結晶, 可得化合物 29 (4.28 克); 白色針狀結晶; 產率 73.6%, 熔點 50-51 。

化合物 29 的各項光譜數據如下 :

MS(m/z) : 233

UV : max (CHCl₃) nm(log) : 272 (3.6)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 見圖 (29-2)

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

2.19 (3H, *s*, -CH₃), 5.09 (2H, *s*, -OCH₂-),
6.84 (1H, *dd*, $J=7.3, 7.3$ Hz, H-5), 6.95 (1H, *d*, $J=8.5$ Hz, H-3),
7.09-7.16 (2H, *m*, H-4, 6), 7.39-7.49 (4H, *m*, H-2?, 3?, 5?, 6?)

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , 50 MHz) (ppm) :
16.28 (-CH₃), 68.47 (-OCH₂-), 111.89 (C-3), 120.72 (C-5),
126.20 (C-1), 127.10 (C-4), 128.61 (C-2?, 6?), 129.21 (C-3?, 5?),
130.71 (C-6), 132.52 (C-4?), 136.67 (C-1?), 156.39 (C-2)

[2-(Benzyloxy)phenyl]methanol (30)之合成

秤取 saligenin (6.2 克,0.05 莫耳)及 Benzyl chloride (6.3 克,0.05 莫耳), 及無水碳酸鉀 14 克, 無水碘化鉀 16 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[乙酸乙酯-正己烷(1:8)/矽膠]分離純化, 可得化合物 30 (7.13 克); 無色透明液體; 產率 66.6 %。

化合物 30 的各項光譜數據如下 :

MS(m/z) : 214

UV : max (CHCl₃) nm (log) : 272.5 (3.6)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 3383 (-OH)

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

4.67 (2H, *s*, -CH₂OH), 5.12 (3H, *s*, -OCH₂-, -OH),
6.95-7.04 (2H, *m*, H-3, 5), 7.18-7.52 (7H, *m*, H-4, 6, 2?- 6?)

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

58.34 (-CH₂OH), 69.33 (-OCH₂-), 111.73 (C-3), 120.62 (C-5),
127.35 (C-6), 127.48 (C-2?, 6?), 127.77 (C-4), 127.91 (C-4?),
128.65 (C-3?, 5?), 131.04 (C-1), 137.61 (C-1?), 155.28 (C-2)

{2-[(2-Chlorobenzyl)oxy]phenyl}methanol (31)之合成

秤取 saligenin (3.1 克,0.025 莫耳)及 2-chlorobenzyl chloride (4 克,0.025

莫耳), 及無水碳酸鉀 7 克, 無水碘化鉀 8.3 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以正己烷做再結晶, 可得化合物 31 (5.17 克); 白色針狀結晶; 產率 83.2 %; 熔點 62-63 。

化合物 31 的各項光譜數據如下:

MS(m/z): 249

UV: max (CHCl₃) nm (log ϵ): 272.4 (3.6)

IR: (KBr) cm⁻¹: 3256 (-OH)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm):

4.60 (2H, *d*, $J=5.5$ Hz, -CH₂OH), 5.05 (1H, *t*, $J=5.5$ Hz, -CH₂OH),
5.15 (2H, *s*, -OCH₂-), 6.93-7.03 (2H, *m*, H-3, 5),
7.21 (1H, *dd*, $J=7.9, 7.4$ Hz, H-4), 7.34-7.51 (4H, *m*, H-6, 3?, 5?, 6?),
7.61 (1H, *dd*, $J=5.1, 4.0$ Hz, H-4?)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm):

58.18 (-CH₂OH), 66.98 (-OCH₂-), 111.66 (C-3), 120.89 (C-5),
127.34 (C-6), 127.55 (C-5?), 127.81 (C-4), 129.55 (C-3?),
129.84 (C-4?, 6?), 131.10 (C-1), 132.55 (C-2?), 134.80 (C-1?),
154.99 (C-2)

{2-[(3-Chlorobenzyl)oxy]phenyl}methanol (32)之合成

秤取 saligenin (3.1 克, 0.025 莫耳) 及 3-chlorobenzyl chloride (4 克, 0.025 莫耳), 及無水碳酸鉀 7 克, 無水碘化鉀 8.3 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[乙酸乙酯-正己烷(1:8)/矽膠]分離純化, 可得化合物 32 (4.39 克); 黃色液體; 產率 70.7 %。

化合物 32 的各項光譜數據如下:

MS(m/z) : 249

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 272.0 (3.6)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 3395 (-OH)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

4.59 (2H, *d*, *J*=5.5 Hz, -CH₂OH), 5.06 (1H, *t*, *J*=5.5 Hz, -CH₂OH),

5.13 (2H, *s*, -OCH₂-), 6.91-6.99 (2H, *m*, H-3, 5),

7.19 (1H, *ddd*, *J*= 8.1, 7.3, 1.1 Hz, H-4), 7.36-7.43 (4H, *m*, H-6, 4?, 5?, 6?),

7.51 (1H, *s*, H-2?)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

58.23 (-CH₂OH), 68.36 (-OCH₂-), 111.74 (C-3), 120.77 (C-5),

125.95 (C-6?), 127.12 (C-2?), 127.44 (C-6), 127.81 (C-4, 4?),

130.54 (C-5?), 130.97 (C-1), 133.38 (C-3?), 140.21 (C-1?),

155.00 (C-2)

{2-[(4-Chlorobenzyl)oxy]phenyl}methanol (33)之合成

秤取 saligenin (3.1 克, 0.025 莫耳) 及 4-chlorobenzyl chloride (4 克, 0.025 莫耳), 及無水碳酸鉀 7 克, 無水碘化鉀 8.3 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[乙酸乙酯-正己烷(1:8)/矽膠]分離純化後, 以正己烷做再結晶, 可得化合物 33 (4.59 克); 白色針狀結晶; 產率 73.9 %; 熔點 55-58.3 。

化合物 33 的各項光譜數據如下 :

MS(m/z) : 249

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 272.2 (3.7)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 3234 (-OH)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

4.55 (2H, *d*, $J=5.6$ Hz, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$), 5.01 (1H, *t*, $J=5.6$ Hz, $-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$),
5.11 (2H, *s*, $-\text{OCH}_2-$), 6.90-7.00 (2H, *m*, H-3, 5),
7.18 (1H, *ddd*, $J=7.6, 7.6, 1.2$ Hz, H-4), 7.37-7.50 (5H, *m*, H-6, 2?, 3?, 5?, 6?)
 ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz) (ppm) :
58.17 ($-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$), 68.44 ($-\text{OCH}_2-$), 111.78 (C-3), 120.69 (C-5),
127.33 (C-6), 127.75 (C-4), 128.64 (C-2?, 6?), 129.30 (C-3?, 5?),
130.97 (C-1), 132.47 (C-4?), 136.66 (C-1?), 155.01 (C-2)

Methyl 2-(benzyloxy)benzoate (34)之合成

秤取 methyl salicylate (7.6 克, 0.05 莫耳) 及 benzyl chloride (6.3 克, 0.05 莫耳), 及無水碳酸鉀 10 克, 無水碘化鉀 13 克, 以甲醇為溶媒, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[乙酸乙酯-正己烷(1:8)/矽膠]分離純化, 可得化合物 34 (3.78 克); 透明液體; 產率 31.2 %。

化合物 34 的各項光譜數據如下：

MS(m/z) : 242

UV : max (CHCl₃) nm(log) : 243.2 (3.8)

IR : (KBr) cm⁻¹ :

^1H -NMR (chloroform- d_1 , 200 MHz) (ppm) :

3.91 (3H, *s*, $-\text{CH}_3$), 5.20 (2H, *s*, $-\text{OCH}_2-$), 7.00-7.04 (2H, *m*, H-3, 5),
7.27-7.52 (6H, *m*, H-4, 2?-6?), 7.83 (1H, *dd*, $J=7.9, 1.7$ Hz, H-6)

^{13}C -NMR (chloroform- d_1 , 50 MHz) (ppm) :

51.75 ($-\text{CH}_3$), 70.39 ($-\text{OCH}_2-$), 113.70 (C-3), 120.36 (C-5),
120.61 (C-1), 126.59 (C-2?, 6?), 127.53 (C-4?), 128.29 (C-3?, 5?),
131.52 (C-6), 133.14 (C-4), 136.56 (C-1?), 157.88 (C-2),
166.60 ($-\underline{\text{C}}\text{OOCH}_3$)

Methyl 2-[(2-chlorobenzyl)oxy]benzoate (35)之合成

秤取 methyl salicylate (3.8 克,0.025 莫耳)及 2-chlorobenzyl chloride (4.8 克,0.03 莫耳), 及無水碳酸鉀 7 克, 無水碘化鉀 8.3 克, 以甲醇為溶媒, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(3:2)/矽膠]分離純化後, 以正己烷做再結晶, 可得化合物 35 (2.09 克); 白色針狀結晶; 產率 30.2 %; 熔點 57.9-62 。

化合物 35 的各項光譜數據如下:

MS(m/z): 276

UV: max (CHCl₃) nm(log): 243.0 (3.8)

IR: (KBr) cm⁻¹: 1729 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm):

3.79 (3H, *s*, -CH₃), 5.23 (2H, *s*, -OCH₂-),

7.05 (1H, *dd*, *J*= 7.4, 7.4 Hz, H-5), 7.24 (1H, *d*, *J*= 8.3 Hz, H-3),

7.35-7.55 (4H, *m*, H-4, 3?, 5?, 6?), 7.69-7.76 (2H, *m*, H-6, 4?)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm):

52.10 (-CH₃), 67.45 (-OCH₂-), 114.27 (C-3), 120.59 (C-1),

121.01 (C-5), 127.55 (C-5?), 129.27 (C-3?), 129.40 (C-6?),

129.68 (C-4?) 131.17 (C-6), 131.89 (C-2?), 133.91 (C-4),

134.53 (C-1?), 157.22 (C-2), 166.20 (-C(=O)OCH₃)

Methyl 2-[(3-chlorobenzyl)oxy]benzoate (36)之合成

秤取 methyl salicylate (3.8 克,0.025 莫耳)及 3-chlorobenzyl chloride (4.8 克,0.03 莫耳), 及無水碳酸鉀 7 克, 無水碘化鉀 8.3 克, 以甲醇為溶媒, 參

照化合物 17 之合成方法進行反應，所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(3:2)/矽膠]分離純化後，以正己烷做再結晶，可得化合物 36(2.13 克)；白色片狀結晶；產率 30.8 %；熔點 44.7-45.5 。

化合物 36 的各項光譜數據如下：

MS(m/z) : 276

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 243.0 (3.7)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 1695 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

3.81 (3H, *s*, -CH₃), 5.22 (2H, *s*, -OCH₂-),

7.04 (1H, *ddd*, $J= 7.7, 7.7, 0.9$ Hz, H-5), 7.20 (1H, *d*, $J= 8.0$ Hz, H-3)

7.38-7.45 (3H, *m*, H-4'-6'), 7.49-7.58 (2H, *m*, H-4, 2'),

7.70 (1H, *dd*, $J= 7.7, 1.8$ Hz, H-6)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

52.11 (-CH₃), 68.87 (-OCH₂-), 114.27 (C-3), 120.56 (C-1),

120.89 (C-5), 125.59 (C-6'), 126.85 (C-2'), 127.72 (C-4'),

130.50 (C-5'?) 131.18 (C-6), 133.34 (C-3'), 133.85 (C-4),

139.82 (C-1'), 157.21 (C-2), 166.31 (-C(=O)OCH₃)

Methyl 2-[(4-chlorobenzyl)oxy]benzoate (37)之合成

秤取 methyl salicylate (3.8 克,0.025 莫耳)及 4-chlorobenzyl chloride (4.8 克,0.03 莫耳)，及無水碳酸鉀 7 克，無水碘化鉀 8.3 克，以甲醇為溶媒，參照化合物 17 之合成方法進行反應，所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(3:2)/矽膠]分離純化，可得化合物 37 (2.15 克)；黃色液體；產率 31.1 %。

化合物 37 的各項光譜數據如下：

MS(m/z) : 276

UV : max (CHCl₃) nm(log) : 243.5 (3.6)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 1719 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

3.80 (3H, *s*, -CH₃), 5.19 (2H, *s*, -OCH₂-),

7.02 (1H, *ddd*, *J* = 7.7, 7.7, 0.9 Hz, H-5), 7.19 (1H, *d*, *J* = 7.9 Hz, H-3)

7.42-7.53 (5H, *m*, H-4, 2?, 3?, 5?, 6?), 7.69 (1H, *dd*, *J* = 7.7, 1.8 Hz, H-6)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

52.08 (-CH₃), 69.05 (-OCH₂-), 114.30 (C-3), 120.63 (C-1),

120.80 (C-5), 128.60 (C-2?, 6?), 128.97 (C-3?, 5?), 131.10 (C-6),

132.43 (C-4?), 133.76 (C-4), 136.23 (C-1?), 157.29 (C-2),

166.29 (-COOCH₃)

Ethyl 2-(benzyloxy)benzoate (38)之合成

秤取 methyl salicylate (3.8克, 0.025 莫耳)及 Benzyl chloride (3.2克, 0.025 莫耳), 及無水碳酸鉀 7 克, 無水碘化鉀 8.3 克, 以乙醇為溶媒, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷 (3:2)/矽膠]分離純化, 可得化合物 38 (2.95 克); 透明液體; 產率 46.1%。

化合物 38 的各項光譜數據如下：

MS(m/z) : 256

UV : max (CHCl₃) nm (log) : 243.0 (3.9)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 1724 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

1.24 (3H, *t*, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃), 4.25 (2H, *q*, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃),

5.18 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.02 (1H, *ddd*, *J*= 7.6, 7.6, 1.0 Hz, H-5),
7.22 (1H, *d*, *J*= 7.8 Hz, H-3), 7.30-7.55 (6H, *m*, H-4, 2?- 6?),
7.66 (1H, *dd*, *J*= 7.6, 1.8 Hz, H-6)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

14.30 (-OCH₂CH₃), 60.69 (-OCH₂CH₃), 69.85 (-OCH₂-), 114.17 (C-3),
120.63 (C-5), 121.11 (C-1), 127.33 (C-2?, 6?), 127.89 (C-4?),
128.54 (C-3?, 5?), 130.91 (C-6), 133.54 (C-4), 137.14 (C-1?),
157.32 (C-2), 166.13 (-COOCC₂H₅)

Ethyl 2-[(2-chlorobenzyl)oxy]benzoate (39)之合成

秤取 methyl salicylate (3.8克, 0.025 莫耳)及 2-chlorobenzyl chloride (4克, 0.025 莫耳), 及無水碳酸鉀 7克, 無水碘化鉀 8.3克, 以乙醇為溶媒, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(1:1)/矽膠]分離純化, 可得化合物 39 (3.9克); 透明液體; 產率 53.7 %。

化合物 39 的各項光譜數據如下 :

MS(*m/z*) : 291

UV : max (CHCl₃) nm (log ε) : 243.0 (3.5)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 1724 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

1.20 (3H, *t*, *J*= 7.1 Hz, -OCH₂CH₃), 4.22 (2H, *q*, *J*= 7.1 Hz, -OCH₂CH₃),
5.20 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.04 (1H, *dd*, *J*= 7.4, 7.4, Hz, H-5),
7.23 (1H, *d*, *J*= 8.3 Hz, H-3), 7.34-7.58 (4H, *m*, H-4, 3?, 5?, 6?),
7.65-7.74 (2H, *m*, H-6, 4?)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

14.19 (-OCH₂CH₃), 60.77 (-OCH₂CH₃), 67.53 (-OCH₂-), 114.12 (C-3),

120.99 (C-1, 5), 127.46 (C-5?), 129.41 (C-3?), 129.58 (C-6?),
129.83 (C-4?), 131.05 (C-6), 132.16 (C-2?), 133.76 (C-4),
134.43 (C-1?), 157.11 (C-2), 166.06 ($\text{-COOC}_2\text{H}_5$)

Ethyl 2-[(3-chlorobenzyl)oxy]benzoate (40)之合成

秤取 methyl salicylate (3.8克, 0.025 莫耳)及 3-chlorobenzyl chloride (4克, 0.025 莫耳), 及無水碳酸鉀 7克, 無水碘化鉀 8.3克, 以乙醇為溶媒, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(1:1)/矽膠]分離純化, 可得化合物 40 (5.17克); 透明液體; 產率 71.2 %

化合物 40 的各項光譜數據如下 :

MS(m/z) : 291

UV : max (CHCl_3) nm (log) : 243.0 (3.5)

IR : (KBr) cm^{-1} : 1724 (C=O)

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

1.25 (3H, *t*, $J= 7.1$ Hz, $\text{-OCH}_2\text{CH}_3$), 4.25 (2H, *q*, $J= 7.1$ Hz, $\text{-OCH}_2\text{CH}_3$),
5.18 (2H, *s*, $\text{-OCH}_2\text{-}$), 7.03 (1H, *ddd*, $J= 7.7, 7.7, 0.8$ Hz, H-5),
7.19 (1H, *d*, $J= 8.0$ Hz, H-3), 7.35-7.56 (5H, *m*, H-4, 2?, 4?, 5?, 6?),
7.66 (1H, *dd*, $J= 7.7, 1.8$ Hz, H-6)

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

14.28 ($\text{-OCH}_2\text{CH}_3$), 60.82 ($\text{-OCH}_2\text{CH}_3$), 68.88 ($\text{-OCH}_2\text{-}$), 114.11 (C-3),
120.89 (C-1, 5), 125.75 (C-6?), 126.92 (C-2?), 127.79 (C-4?),
130.46 (C-5?), 131.04 (C-6), 133.33 (C-3?), 133.69 (C-4),
139.70 (C-1?), 157.01 (C-2), 166.18 ($\text{-COOC}_2\text{H}_5$)

Ethyl 2-[(4-chlorobenzyl)oxy]benzoate (41)之合成

秤取 methyl salicylate (3.8 克, 0.025 莫耳) 及 4-chlorobenzyl chloride (4 克, 0.025 莫耳), 及無水碳酸鉀 7 克, 無水碘化鉀 8.3 克, 以乙醇為溶媒, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(1:1)/矽膠]分離純化, 可得化合物 41 (4.73 克); 透明液體; 產率 65 %。
化合物 41 的各項光譜數據如下:

MS(*m/z*): 291

UV: max (CHCl₃) nm (log ϵ): 243.2 (3.6)

IR: (KBr) cm⁻¹: 1722 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm):

1.24 (3H, *t*, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃), 4.25 (2H, *q*, *J* = 7.1 Hz, -OCH₂CH₃),

5.17 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.02 (1H, *dd*, *J* = 7.6, 7.6, Hz, H-5),

7.19 (1H, *d*, *J* = 8.4 Hz, H-3), 7.41-7.55 (5H, *m*, H-4, 2?, 3?, 5?, 6?),

7.68 (1H, *dd*, *J* = 7.6, 1.6 Hz, H-6)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm):

14.03 (-OCH₂CH₃), 60.42 (-OCH₂CH₃), 68.81 (-OCH₂-), 113.90 (C-3),

120.48 (C-5), 120.75 (C-1), 128.26 (C-2?, 6?), 128.83 (C-3?, 5?),

130.77 (C-6), 132.22 (C-4?), 133.32 (C-4), 135.91 (C-1?),

156.96 (C-2), 165.72 (-COOC₂H₅)

2-[(2-Chlorobenzyl)oxy]benzamide (51)之合成

秤取 salicylamide (3.43 克, 0.025 莫耳) 及 2-chlorobenzyl chloride (4 克, 0.025 莫耳), 及無水碳酸鉀 7 克, 無水碘化鉀 8 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 51 (5.17 克); 白色棉絮狀結晶; 產率 79.1 %; 熔點 159.1-161.9 。

化合物 51 的各項光譜數據如下：

MS(*m/z*) : 261

UV : max (CHCl₃) nm(log) : 242.0 (3.8)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 3402, 3186 (-NH₂), 1634 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

5.29 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.05 (1H, *dd*, *J*=7.4, 7.4 Hz, H-5),

7.20 (1H, *d*, *J*=8.3 Hz, H-3), 7.36-7.66 (7H, *m*, -NH₂-, H-4, 3?-6?),

7.77 (1H, *dd*, *J*=7.4, 1.5 Hz, H-6)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

67.83 (-OCH₂-), 113.42 (C-3), 121.24 (C-5), 123.74 (C-1),

127.71 (C-5?), 129.73 (C-3?), 130.39 (C-6?), 130.56 (C-4?),

130.90 (C-6), 132.57 (C-4), 132.77 (C-2?), 134.02 (C-1?),

156.04 (C-2), 166.77 (-CONH₂)

2-[(3-Chlorobenzyl)oxy]benzamide (52)之合成

秤取 salicylamide (0.7 克, 0.005 莫耳) 及 3-chlorobenzyl chloride (0.8 克, 0.005 莫耳), 及無水碳酸鉀 1.4 克, 無水碘化鉀 1.7 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 52 (0.99 克); 白色棉絮狀結晶; 產率 75.7 %; 熔點 115.6-116.7 。

化合物 52 的各項光譜數據如下：

MS(*m/z*) : 261

UV : max (CHCl₃) nm(log) : 242.0 (3.9)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 3379, 3171 (-NH₂), 1641 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

5.25 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.02 (1H, *dd*, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-5),
7.16 (1H, *d*, *J*=8.3 Hz, H-3), 7.39-7.42 (4H, *m*, H-4, 4'-6'),
7.59-7.63 (3H, *m*, -NH₂-, H-2'), 7.74 (1H, *d*, *J*=7.6 Hz, H-6)
¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :
69.17 (-OCH₂-), 113.53 (C-3), 121.05 (C-5), 124.18 (C-1),
126.44 (C-6'), 127.66 (C-2'), 128.15 (C-4'), 130.90 (C-6, 5'),
132.30 (C-4), 133.43 (C-3'), 139.48 (C-1'), 155.97 (C-2), 166.89 (-CONH₂)

2-[(4-Chlorobenzyl)oxy]benzamide (53)之合成

秤取 salicylamide (0.7 克, 0.005 莫耳) 及 4-chlorobenzyl chloride (0.8 克, 0.005 莫耳), 及無水碳酸鉀 1.4 克, 無水碘化鉀 1.7 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 53 (0.95 克); 白色針狀結晶; 產率 72.7 %; 熔點 154.9-156.3 。

化合物 53 的各項光譜數據如下 :

MS(*m/z*) : 261

UV : max (CHCl₃) nm (log ε) : 241.8 (3.7)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 3447, 3209 (-NH₂), 1661 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

5.23 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.02 (1H, *dd*, *J*=7.6, 7.6 Hz, H-5),
7.16 (1H, *d*, *J*=8.3 Hz, H-3), 7.38-7.60 (7H, *m*, -NH₂-, H-4, 2', 3', 5', 6'),
7.76 (1H, *dd*, *J*=7.6, 1.3 Hz, H-6)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

69.29 (-OCH₂-), 113.57 (C-3), 121.01 (C-5), 123.94 (C-1),
128.77 (C-2', 6'), 129.86 (C-3', 5'), 130.80 (C-6), 132.36 (C-4),
132.88 (C-4'), 135.89 (C-1'), 156.09 (C-2), 166.78 (-CONH₂)

2-(Benzyloxy)benzoic acid (56)之合成

秤取化合物 **34** (0.7 克, 0.003 莫耳), 置於三頸瓶中, 並加入 10% 的氫氧化鈉 50 毫升, 加熱迴流攪拌 3 小時後, 加入冰醋酸使其產生乳白色沉澱, 以氯仿進行萃取, 取氯仿層, 以無水硫酸鎂脫水過濾後, 減壓濃縮蒸除溶媒, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 **56** (0.57 克); 白色粉末狀結晶; 產率 83.3 %; 熔點 71.7-73.5 。

化合物 **56** 的各項光譜數據如下:

MS(m/z): 228

UV: max (CHCl₃) nm (log ϵ): 242.4 (4.0)

IR: (KBr) cm⁻¹: 1682 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm):

5.18 (2H, *s*, -OCH₂-), 6.99 (1H, *ddd*, $J=7.6, 7.6, 0.6$ Hz, H-5),

7.16 (1H, *d*, $J= 8.2$ Hz, H-3), 7.29-7.51 (6H, *m*, H-4, 2?-6?),

7.63 (1H, *dd*, $J= 7.6, 1.8$ Hz, H-6)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm):

69.80 (-OCH₂-), 114.11 (C-3), 120.60 (C-5), 122.51 (C-1),

127.32 (C-2?, 6?), 127.85 (C-4?), 128.56 (C-3?, 5?), 130.77 (C-6),

132.94 (C-4), 137.26 (C-1?), 157.10 (C-2), 167.75 (-COOH)

2-[(2-Chlorobenzyl)oxy]benzoic acid (57)之合成

秤取化合物 **39** (0.87 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 **56** 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 **57** (0.58 克); 白色柱狀結晶; 產率 73.6 %; 熔點 117.8-119.4 。

化合物 57 的各項光譜數據如下：

MS(m/z) : 263

UV : max (CHCl₃) nm (log) : 242.4 (4.1)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 1690 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

5.23 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.03 (1H, *ddd*, $J=7.5, 7.5, 0.6$ Hz, H-5),

7.20 (1H, *d*, $J= 8.0$ Hz, H-3), 7.34-7.55 (4H, *m*, H-3?- 6?),

7.66-7.78 (2H, *m*, H-6, 4), 12.69 (1H, *br*, -COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

67.38 (-OCH₂-), 114.05 (C-3), 120.92 (C-5), 122.07 (C-1),

127.50 (C-5?, 6?), 129.38 (C-3?, 6?), 129.68 (C-4?), 131.06 (C-6),

131.91 (C-2?), 133.29 (C-4), 134.66 (C-1?), 157.01 (C-2),

167.47 (-COOH)

2-[(3-Chlorobenzyl)oxy]benzoic acid (58)之合成

稱取化合物 36 (0.8 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 56 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 58 (0.62 克); 白色片狀結晶; 產率 78.0 %; 熔點 97.5-99.6 。

化合物 58 的各項光譜數據如下：

MS(m/z) : 263

UV : max (CHCl₃) nm (log) : 242.4 (3.8)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 1670 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

5.21 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.01 (1H, *ddd*, $J=7.5, 7.5, 0.8$ Hz, H-5),

7.16 (1H, *d*, $J = 7.8$ Hz, H-3), 7.34-7.53 (4H, *m*, H-4, 4?, 5?, 6?),
7.61-7.69 (2H, *m*, H-6, 2?)

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

68.86 (-OCH₂-), 114.11 (C-3), 120.80 (C-5), 122.23 (C-1),
125.68 (C-6?), 126.96 (C-2?), 127.71 (C-4?), 130.44 (C-5?),
130.95 (C-6), 133.13 (C-4), 133.34 (C-3?), 139.94 (C-1?),
156.99 (C-2), 167.57 (-COOH)

2-[(4-Chlorobenzyl)oxy]benzoic acid (59)之合成

稱取化合物 37 (0.8 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 56 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 59 (0.51 克); 白色片狀結晶; 產率 65 %; 熔點 114.2-115.9 。

化合物 59 的各項光譜數據如下 :

MS(m/z) : 263

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 242.4 (3.9)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 1672 (C=O)

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

5.18 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.00 (1H, *dd*, $J = 7.6, 7.6$ Hz, H-5),
7.16 (1H, *d*, $J = 8.4$ Hz, H-3), 7.41-7.54 (5H, *m*, H-4, 2?, 3?, 5?, 6?),
7.66 (1H, *dd*, $J = 7.6, 1.6$ Hz, H-6), 12.66 (1H, *br*, -COOH)

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

67.03 (-OCH₂-), 114.16 (C-3), 120.74 (C-5), 122.17 (C-1),
128.57 (C-2?, 6?), 129.12 (C-3?, 5?), 130.94 (C-6), 132.44 (C-4?),
133.13 (C-4), 136.35 (C-1?), 157.05 (C-2), 167.55 (-COOH)

2-[(2-Fluorobenzyl)oxy]benzoic acid (60)之合成

秤取化合物 **21** (0.72 克, 0.003 莫耳), 至於三頸瓶中, 並加入 3M 的氫氧化鈉 60 毫升, 加熱迴流攪拌 20 小時後, 加入冰醋酸使其產生乳白色沉澱, 以氯仿進行萃取, 取氯仿層, 以無水硫酸鎂脫水過濾後, 減壓濃縮蒸除溶媒, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 **60** (0.34 克); 白色粉末狀結晶; 產率 46.1 %; 熔點 68.4-69.8

化合物 60 的各項光譜數據如下:

MS(m/z): 246

UV: max (CHCl₃) nm (log ϵ): 243.0 (4.1)

IR: (KBr) cm⁻¹: 1678 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm):

5.22 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.02 (1H, *dd*, $J = 7.6, 7.6$ Hz, H-5),

7.18-7.54 (5H, *m*, H-3, 4, 3?, 4?, 5?), 7.63-7.70 (2H, *m*, H-6, 6?),

12.67 (1H, *br*, -COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm):

64.25 (-OCH₂-), 114.11 (C-3), 115.43 (C-3?), 120.87 (C-5),

122.21 (C-1), 124.12 (C-1?), 124.70 (C-5?), 130.12 (C-6?),

130.27 (C-4?), 130.95 (C-6), 133.18 (C-4), 157.05 (C-2),

160.15 (C-2?), 167.53 (-COOH)

2-[(3-Fluorobenzyl)oxy]benzoic acid (61)之合成

秤取化合物 **22** (0.72 克, 0.0032 莫耳), 參照化合物 **60** 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 **61** (0.73 克); 白色粉末狀結晶; 產率 92.7 %; 熔點 59.5-62.4

化合物 61 的各項光譜數據如下：

MS(*m/z*) : 246

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 243.4 (4.2)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 1699 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

5.21 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.01 (1H, *dd*, *J*= 7.6, 7.6 Hz, H-5),

7.08-7.52 (6H, *m*, H-3, 4, 2?, 4?, 5?, 6?), 7.68 (1H, *dd*, *J*=7.6, 1.4 Hz, H-6),

12.72 (1H, *br*, -COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

68.90 (-OCH₂-), 113.62 (C-2?), 114.07 (C-3), 114.51 (C-4?),

150.77 (C-5), 122.08 (C-1), 123.00 (C-6?), 130.54 (C-5?),

131.00 (C-6), 133.19 (C-4), 140.33 (C-1?), 157.02 (C-2),

162.48 (C-3?), 167.58 (-COOH)

2-[(4-Fluorobenzyl)oxy]benzoic acid (62)之合成

稱取化合物 **23** (0.68 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 **60** 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 **62** (0.55 克); 白色粉末狀結晶; 產率 74.5 %; 熔點 80.9-82.4

化合物 62 的各項光譜數據如下：

MS(*m/z*) : 246

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 243.0 (4.1)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 1686 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

5.16 (2H, *s*, -OCH₂-), 7.00 (1H, *dd*, *J*= 7.6, 7.6 Hz, H-5),

7.15-7.25 (3H, *m*, H-3, 3', 5'), 7.43-7.57 (3H, *m*, H-4, 2', 6'),
7.68 (1H, *dd*, $J=7.6, 1.5$ Hz, H-6), 12.65 (1H, *br*, -COOH)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz) (ppm) :

69.18 (-OCH₂-), 114.17 (C-3), 115.37 (C-3', 5'), 120.69 (C-5),
122.22 (C-1), 129.48 (C-2', 6'), 130.89 (C-6), 133.09 (C-4),
133.43 (C-1'), 157.10 (C-2), 161.88 (C-4'), 167.60 (-COOH)

2-[(3-Methoxybenzyl)oxy]benzoic acid (63)之合成

秤取化合物 **24** (0.72 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 **60** 之合成方法進行反應, 反應 35 小時, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 **63** (0.57 克); 白色棉絮狀結晶; 產率 73.6 %; 熔點 100-101.9

化合物 63 的各項光譜數據如下 :

MS(m/z) : 258

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 243.3 (4.1)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 1701 (C=O)

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) (ppm) :

3.74 (3H, *s*, -OCH₃), 5.16 (2H, *s*, -OCH₂-),
6.85 (1H, *dd*, $J= 8.1, 2.4$ Hz, H-4'), 6.96-7.05 (2H, *m*, H-5, 6'),
7.14-7.18 (2H, *m*, H-3, 2'), 7.28 (1H, *t*, $J=7.9$ Hz, H-5'),
7.47 (1H, *ddd*, $J=7.9, 7.8, 1.7$ Hz, H-4), 7.68 (1H, *dd*, $J=7.6, 1.7$ Hz, H-6)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz) (ppm) :

55.16 (-OCH₃), 69.47 (-OCH₂-), 112.59 (C-2'), 113.33 (C-4'),
113.99 (C-3), 119.16 (C-6'), 120.59 (C-5), 122.04 (C-1),
129.62 (C-5'), 130.98 (C-6), 133.16 (C-4), 138.90 (C-1'),
157.18 (C-2), 159.58 (C-3'), 167.73 (-COOH)

2-[(4-Methoxybenzyl)oxy]benzoic acid (64)之合成

秤取化合物 **25** (0.72 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 **60** 之合成方法進行反應, 反應 36 小時, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 **64** (0.62 克); 白色塊狀結晶; 產率 80.0 %; 熔點 70.8-72

化合物 **64** 的各項光譜數據如下:

MS(m/z): 258

UV: max (CHCl₃) nm (log ϵ): 243.0 (4.0)

IR: (KBr) cm⁻¹: 1705 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm):

3.74 (3H, *s*, -OCH₃), 5.10 (2H, *s*, -OCH₂-),

6.91-7.02 (3H, *m*, H-5, 3?, 5?), 7.17 (1H, *d*, *J*=8.4 Hz, H-3),

7.39-7.46 (3H, *m*, H-4, 2?, 6?), 7.64 (1H, *dd*, *J*=7.6, 1.5 Hz, H-6)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm):

55.28 (-OCH₃), 69.69 (-OCH₂-), 113.98 (C-3?, 5?), 114.19 (C-3),

120.50 (C-5), 122.55 (C-1), 129.04 (C-1?), 129.15 (C-2?, 6?),

130.80 (C-6), 133.02 (C-4), 157.22 (C-2), 159.10 (C-4?),

167.68 (-COOH)

2-(Benzylamino)benzoic acid (65)之合成

- (a) 秤取 ethyl anthranilate (8.25 克, 0.05 莫耳), Benzyl chloride (7.6 克, 0.06 莫耳), 及無水碳酸鉀 13 克, 無水碘化鉀 16 克, 參照化合物 **17** 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(2:3)矽膠]分離純化, 可得 ethyl 2-(benzylamino)benzoate (**42**) 8 克; 棕色液體; 產率 62.7 %。

- (b) 稱取化合物 **42** (0.77 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 **56** 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 **65** (0.54 克); 白色針狀結晶; 產率 78.6 %; 熔點 175.5-176.7 。

化合物 65 的各項光譜數據如下:

MS(*m/z*): 227

UV: max (CHCl₃) nm (log ε): 258.4 (4.0)

IR: (KBr) cm⁻¹: 3373 (-NH-), 1665 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm):

4.44 (2H, *s*, -CH₂-), 6.55 (1H, *dd*, *J*= 7.9, 7.9 Hz, H-5),

6.65 (1H, *d*, *J*=8.3 Hz, H-3), 7.23-7.34 (6H, *m*, H-4, 2?-6?),

7.80 (1H, *dd*, *J*= 7.9, 1.6 Hz, H-6)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm):

46.09 (-CH₂-), 110.54 (C-1), 111.89 (C-3), 114.72 (C-5),

127.14 (C-4?), 127.26 (C-2?, 6?), 128.74 (C-3?, 5?), 131.91 (C-6),

134.58 (C-4), 139.59 (C-1?), 150.89 (C-2), 170.23 (-COOH)

2-[(2-Chlorobenzyl)amino]benzoic acid (**66**)之合成

- (a) 稱取 ethyl anthranilate (1.65 克, 0.01 莫耳), 2-chlorobenzyl chloride (3.2 克, 0.02 莫耳), 及無水碳酸鉀 2.76 克, 無水碘化鉀 3.32 克, 參照化合物 **17** 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(2:3)/矽膠]分離純化, 以乙醇做再結晶, 可得 ethyl 2-[(2-chlorobenzyl)amino] benzoate (**43**) 1.73 克; 白色針狀結晶; 產率 59.8 %。
- (b) 稱取化合物 **43** (0.87 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 **56** 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 **66** (0.32 克); 白色棉絮狀結晶; 產率 40.8 %; 熔點 187-188.2 。

化合物 66 的各項光譜數據如下：

MS(*m/z*) : 261

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 257.0 (4.1)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 3368 (-NH-), 1666 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

4.52 (2H, *s*, -CH₂-), 6.53-6.59 (2H, *m*, H-3, 5),

7.24-7.48 (5H, *m*, H-4, 3',6'), 7.82 (1H, *d*, *J*=8.0 Hz, H-6),

8.32 (1H, *br*, -NH-), 12.70 (1H, *br*, -COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

43.97 (-CH₂-), 110.80 (C-1), 111.63 (C-3), 115.01 (C-5),

127.51 (C-5'), 128.98 (C-4'), 129.08 (C-6'), 129.64 (C-3'),

132.01 (C-6), 132.61 (C-2'), 134.67 (C-4), 136.48 (C-1'),

150.57 (C-2), 170.16 (-COOH)

2-[(3-Chlorobenzyl)amino]benzoic acid (67)之合成

- (a) 秤取 ethyl anthranilate (1.65 克, 0.01 莫耳), 3-chlorobenzyl chloride (3.2 克, 0.02 莫耳), 及無水碳酸鉀 2.76 克, 無水碘化鉀 3.32 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(2:3)/矽膠]分離純化, 可得 ethyl 2-[(3-chlorobenzyl)amino] benzoate (44) 1.75 克; 黃色液體; 產率 60.4 %。
- (b) 秤取化合物 44 (0.87 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 56 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 67 (0.48 克); 白色針狀結晶; 產率 61.2 %; 熔點 125.6-126.1 。

化合物 67 的各項光譜數據如下：

MS(m/z) : 261

UV : max (CHCl₃) nm (log) : 257.7 (4.1)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 3360 (-NH-), 1677 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

4.47 (2H, *s*, -CH₂-), 6.52-6.63 (2H, *m*, H-3, 5),

7.23-7.36 (5H, *m*, H-4, 2?, 4?-6?), 7.81 (1H, *d*, *J*=7.8 Hz, H-6),

8.35 (1H, *br*, -NH-), 12.67 (1H, *br*, -COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

45.39 (-CH₂-), 110.75 (C-1), 111.86 (C-3), 114.95 (C-5),

125.78 (C-6?), 126.94 (C-4?), 127.03 (C-2?), 130.57 (C-5?),

131.97 (C-6), 133.44 (C-3?), 134.60 (C-4), 142.56 (C-1?)

150.65 (C-2), 170.20 (-COOH)

2-[(4-Chlorobenzyl)amino]benzoic acid (68)之合成

- (a) 秤取 ethyl anthranilate (1.65 克, 0.01 莫耳), 4-chlorobenzyl chloride (3.2 克, 0.02 莫耳), 及無水碳酸鉀 2.76 克, 無水碘化鉀 3.32 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(2:3)/矽膠]分離純化, 可得 ethyl 2-[(4-chlorobenzyl)amino] benzoate (45) 1.70 克; 黃色液體; 產率 58.7 %。
- (b) 秤取化合物 45 (0.87 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 56 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 68 (0.39 克); 白色針狀結晶; 產率 49.7 %; 熔點 140-141.7 。

化合物 68 的各項光譜數據如下 :

MS(m/z) : 261

UV : max (CHCl₃) nm (log) : 257.3 (4.0)

IR : (KBr) cm^{-1} : 3373 (-NH-), 1663 (C=O)

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

4.45 (2H, *s*, -CH₂-), 6.51-6.62 (2H, *m*, H-3, 5),

7.22-7.40 (5H, *m*, H-4, 2?, 3?, 5?, 6?), 7.81 (1H, *d*, $J=7.9$ Hz, H-6)

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

45.30 (-CH₂-), 110.69 (C-1), 111.87 (C-3), 114.87 (C-5),

128.66 (C-2?, 6?), 129.03 (C-3?, 5?), 131.61 (C-4?), 131.95 (C-6),

134.57 (C-4), 138.77 (C-1?), 150.69 (C-2), 170.16 (-COOH)

2-[(2-Fluorobenzyl)amino]benzoic acid (69)之合成

- (a) 秤取 ethyl anthranilate (4.13 克, 0.025 莫耳), 2-fluorobenzyl chloride (7.23 克, 0.05 莫耳), 及無水碳酸鉀 7 克, 無水碘化鉀 8.3 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(2:3)/矽膠]分離純化, 可得 ethyl 2-[(2-fluorobenzyl)amino] benzoate (46) 4.17 克; 黃色液體; 產率 61.1 %。
- (b) 秤取化合物 46 (0.82 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 56 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 69 (0.52 克); 透明針狀結晶; 產率 70.8 %; 熔點 164.9-166.8 。

化合物 69 的各項光譜數據如下 :

MS(m/z) : 245

UV : max (CHCl₃) nm (log) : 256.8 (4.0)

IR : (KBr) cm^{-1} : 3369 (-NH-), 1666 (C=O)

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

4.50 (2H, *s*, -CH₂-), 6.56 (1H, *dd*, $J=7.9, 7.9$ Hz, H-5),

6.68 (1H, *d*, $J=8.5$ Hz, H-3), 7.10-7.39 (5H, *m*, H-4, 3?- 6?),

7.81 (1H, *d*, $J=7.9$ Hz, H-6)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz) (ppm) :

40.00 (-CH₂-), 110.73 (C-1), 111.59 (C-3), 114.96 (C-5),

115.52 (C-3?), 124.69 (C-5?), 126.20 (C-1?), 129.24 (C-4?),

129.48 (C-6?), 131.98 (C-6), 134.66 (C-4), 150.65 (C-2),

160.61 (C-2?), 170.16 (-COOH)

2-[(3-Fluorobenzyl)amino]benzoic acid (70)之合成

- (a) 秤取 ethyl anthranilate (1.65 克, 0.01 莫耳), 3-fluorobenzyl chloride (2.6 克, 0.018 莫耳), 及無水碳酸鉀 2.76 克, 無水碘化鉀 3.32 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(2:3)/矽膠]分離純化, 可得 ethyl 2-[(3-fluorobenzyl)amino] benzoate (47) 1.8 克; 黃色液體; 產率 65.9 %。
- (b) 秤取化合物 47 (0.82 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 56 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 70 (0.59 克); 白色針狀結晶; 產率 80.3 %; 熔點 146.7-148.5 。

化合物 70 的各項光譜數據如下 :

MS(m/z) : 245

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 257.2 (3.9)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 3371 (-NH-), 1663 (C=O)

^1H -NMR (DMSO- d_6 , 200 MHz) (ppm) :

4.48 (2H, *s*, -CH₂-), 6.51-6.62 (2H, *m*, H-3, 5),

6.99-7.18 (3H, *m*, H-2?, 4?, 6?), 7.23-7.41 (2H, *m*, H-4, 5?),

7.81 (1H, *dd*, $J=7.9, 1.6$ Hz, H-6)

^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 50 MHz) (ppm) :

45.45 (-CH₂-), 110.68 (C-1), 111.87 (C-3), 113.62 (C-4?), 114.04 (C-2?),
114.93 (C-5), 123.13 (C-6?), 130.68 (C-5?), 131.95 (C-6), 134.60 (C-4),
142.98 (C-1?), 150.68 (C-2), 162.60 (C-3?), 170.22 (-COOH)

2-[(4-Fluorobenzyl)amino]benzoic acid (71)之合成

- (a) 秤取 ethyl anthranilate (1.65 克, 0.01 莫耳), 4-fluorobenzyl chloride (2.6 克, 0.018 莫耳), 及無水碳酸鉀 2.76 克, 無水碘化鉀 3.32 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(2:3)/矽膠]分離純化, 可得 ethyl 2-[(4-fluorobenzyl)amino] benzoate (48) 1.8 克; 黃色液體; 產率 65.9 %。
- (b) 秤取化合物 48 (0.82 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 56 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 71 (0.35 克); 黃色粉末狀結晶; 產率 47.6 %; 熔點 114.9-115.6 。

化合物 71 的各項光譜數據如下：

MS(*m/z*): 245

UV: max (CHCl₃) nm (log ε): 258.8 (4.0)

IR: (KBr) cm⁻¹: 3391 (-NH-), 1661 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm):

4.43 (2H, *s*, -CH₂-), 6.51-6.65 (2H, *m*, H-3, 5),

7.09-7.40 (5H, *m*, H-4, 2?, 3?, 5?, 6?), 7.81 (1H, *d*, *J*=7.9, Hz, H-6)

8.23 (1H, *br*, -NH-), 12.62 (1H, *br*, -COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm):

45.27 (-CH₂-), 110.58 (C-1), 111.86 (C-3), 114.81 (C-5),

115.46 (C-3?, 5?), 129.16 (C-2?, 6?), 131.93 (C-6), 134.59 (C-4),

135.72 (C-1?), 150.74 (C-2), 161.42 (C-4?), 170.22 (-COOH)

2-[(3-Methoxybenzyl)amino]benzoic acid (72)之合成

- (a) 秤取 ethyl anthranilate (1.65 克, 0.01 莫耳), 3-methoxybenzyl chloride (3.13 克, 0.02 莫耳), 及無水碳酸鉀 2.76 克, 無水碘化鉀 3.32 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(1:1)/矽膠]分離純化後, 以乙醇做再結晶, 可得 ethyl 2-[(3-methoxybenzyl)amino]benzoate (**49**) 1.71 克; 白色針狀結晶; 產率 60.0 %。
- (b) 秤取化合物 **49** (0.82 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 **56** 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 **72** (0.35 克); 白色針狀結晶; 產率 45.4 %; 熔點 159-161.5 。

化合物 72 的各項光譜數據如下：

MS(*m/z*) : 257

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 259.6 (4.2)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 3391 (-NH-), 1672 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

3.70 (3H, *s*, -OCH₃), 4.41 (2H, *s*, -CH₂-),

6.55 (1H, *dd*, *J*=7.8, 7.8 Hz, H-5), 6.65 (1H, *d*, *J*=8.4 Hz, H-3)

6.78-6.91 (3H, *m*, H-2?, 4?, 6?), 7.20-7.32 (2H, *m*, H-4, 5?),

7.82 (1H, *d*, *J*=7.8 Hz, H-6), 8.3 (1H, *br*, -NH-),

12.63 (1H, *br*, -COOH)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

46.02 (-CH₂-), 55.15 (-OCH₃), 110.51 (C-1), 111.93 (C-3),

112.34 (C-4?), 113.00 (C-2?), 114.77 (C-5), 119.35 (C-6?),

129.86 (C-5?), 131.89 (C-6), 134.61 (C-4), 141.29 (C-1?),

150.89 (C-2), 159.68 (C-3?), 170.24 (-COOH)

2-[(4-Methoxybenzyl)amino]benzoic acid (73)之合成

- (a) 秤取 ethyl anthranilate (1.65 克, 0.01 莫耳), 4-methoxybenzyl chloride (3.13 克, 0.02 莫耳), 及無水碳酸鉀 2.76 克, 無水碘化鉀 3.32 克, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-正己烷(1:1)/矽膠]分離純化後, 以乙醇做再結晶, 可得 ethyl 2-[(4-methoxybenzyl)amino]benzoate (50) 1.75 克; 白色針狀結晶; 產率 61.4 %。
- (b) 秤取化合物 50 (0.82 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 56 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[氯仿-乙酸乙酯(6:1)/矽膠]分離純化後, 以乙醇做再結晶, 可得化合物 73 (0.2 克); 黃綠色片狀結晶; 產率 31.1 %; 熔點 164.4-165.6 。

化合物 73 的各項光譜數據如下：

MS(m/z) : 257

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 259.2 (4.2)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 3392 (-NH-), 1657 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

3.71 (3H, *s*, -OCH₃), 4.34 (2H, *s*, -CH₂-),

6.54 (1H, *dd*, *J*=7.9, 7.9 Hz, H-5), 6.67 (1H, *d*, *J*=8.5 Hz, H-3),

6.89 (2H, *d*, *J*=8.5 Hz, H-3?, 5?), 7.24-7.28 (3H, *m*, H-4, 2?, 6?),

7.78 (1H, *dd*, *J*=7.9, 1.4 Hz, H-6)

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

45.57 (-CH₂-), 55.23 (-OCH₃), 110.40 (C-1), 111.89 (C-3),

114.16 (C-3?, 5?), 114.63 (C-5), 128.64 (C-2?, 6?), 131.26 (C-1?),

131.88 (C-6), 134.59 (C-4), 150.86 (C-2), 158.51 (C-4?),

170.21 (-COOH)

4,5-Dimethoxy-2-[(3-methoxybenzyl)amino]benzoic acid (74)之合成

- (a) 秤取 methyl 2-amino-4,5dimethoxybenzoate (4.22 克, 0.02 莫耳), 3-methoxybenzyl chloride (6.26 克, 0.04 莫耳), 及無水碳酸鉀 5.5 克, 無水碘化鉀 6.6 克, 以甲醇為溶媒, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[乙酸乙酯-正己烷(1:5)矽膠]分離純化後, 以乙醇做再結晶, 可得 methyl 4,5-dimethoxy-2-[(3-methoxybenzyl)amino]benzoate (54) 2.27 克; 白色棉絮狀結晶; 產率 34.3 %。
- (b) 秤取化合物 54 (1.00 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 56 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 74 (0.66 克); 白色棉絮狀結晶; 產率 69.4 %; 熔點 174.2-175.4 。

化合物 74 的各項光譜數據如下：

MS(*m/z*) : 317

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 245.9 (4.1)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 3364 (-NH-), 1665 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

3.63 (3H, *s*, 5-OCH₃), 3.69 (3H, *s*, 3'-OCH₃),

3.71 (3H, *s*, 4-OCH₃), 4.42 (2H, *s*, -CH₂-),

6.25 (1H, *s*, H-3), 6.81 (1H, *dd*, *J*=8.2, 1.3 Hz, H-4')

6.92-6.94 (2H, *m*, H-2', 6'), 7.21-7.29 (2H, *m*, H-6, 5')

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

46.56 (-CH₂-), 55.16 (4-OCH₃), 55.53 (3'-OCH₃), 56.35 (5-OCH₃),

95.81 (C-3), 101.31 (C-1), 112.46 (C-4'), 113.21 (C-2'),

114.75 (C-6), 119.68 (C-6'), 129.82 (C-5'), 138.96 (C-5),

141.52 (C-1'), 148.15 (C-2), 155.15 (C-4), 159.67 (C-3'),

167.72 (-COOH)

4,5-Dimethoxy-2-[(4-methoxybenzyl)amino]benzoic acid (75)之合成

- (a) 秤取 methyl 2-amino-4,5dimethoxybenzoate (4.22 克, 0.02 莫耳), 4-methoxybenzyl chloride (6.26 克, 0.04 莫耳), 及無水碳酸鉀 5.5 克, 無水碘化鉀 6.6 克, 以甲醇為溶媒, 參照化合物 17 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以管柱色層分析法[乙酸乙酯-正己烷(1:5)/矽膠]分離純化後, 以乙醇做再結晶, 可得 methyl 4,5-dimethoxy-2-[(4-methoxybenzyl)amino]benzoate (55) 2.55 克; 白色粉末狀結晶; 產率 38.5 %。
- (b) 秤取化合物 55 (1.00 克, 0.003 莫耳), 參照化合物 56 之合成方法進行反應, 所得之粗產物以乙醇做再結晶, 可得化合物 75 (0.7 克); 微黃色針狀結晶; 產率 73.6 %; 熔點 176.6-177.1 。

化合物 75 的各項光譜數據如下：

MS(*m/z*) : 317

UV : max (CHCl₃) nm (log ϵ) : 245.5 (4.3)

IR : (KBr) cm⁻¹ : 3366 (-NH-), 1651 (C=O)

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 200 MHz) (ppm) :

3.63 (3H, *s*, 5-OCH₃), 3.71 (6H, *s*, 4-OCH₃, 4'-OCH₃),

4.36 (2H, *s*, -CH₂-), 6.27 (1H, *s*, H-3),

6.90 (2H, *d*, *J*=8.2 Hz, H-3', 5'), 7.29 (3H, *d*, *J*=8.14 Hz, H-6, 2', 6')

¹³C-NMR (DMSO-*d*₆, 50 MHz) (ppm) :

46.11 (-CH₂-), 55.21 (4-OCH₃), 55.54 (4'-OCH₃), 56.40 (5-OCH₃),

95.76 (C-3), 101.23 (C-1), 114.15 (C-3', 5'), 114.85 (C-6),

128.89 (C-2', 6'), 131.49 (C-1'), 138.91 (C-5), 148.17 (C-2),

155.21 (C-4), 158.55 (C-4'), 169.70 (-COOH)

第四節 藥理試驗方法

(一) 抗下痢活性試驗方法

1. GM1-酵素結合免疫吸附法 (Enzyme-linked Immunosorbent Assay; ELISA) ¹

由於忌熱型腸毒素 B 次單元(LTB)會與腸上皮的 GM1-receptor 結合，因此設計了一套 competitive GM1 ELISA。將 200 ng 的 GM1 (購自 sigma)coating 在 Microtiter plates (c96 Maxisorp; Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)上，經 37℃，16 小時 incubate 之後，以 1×PBS 洗去未固定的 GM1，隨後用 1 % (w/v)bovine serum albumin (BSA)-PBS 溶液遮蔽額外的結合部位，經 37℃，30 分鐘後，再以 1×PBS 洗 3 次。接著將化合物與經純化且 label-biotin 的 LTB (0.016µg/well)混合，在室溫下反應 2 小時，隨後加到 coating 上 GM1 的 well，並在室溫下 incubate 30 分鐘，之後再以 PBS 洗去未與 GM1 結合的 LTB，最後加入 avidin 連結過氧化酵素(avidin-linked peroxidase)，再經過 1 小時，37℃ 之後加入 ABTS，會產生綠色的受質，可在 OD405 nm 的 ELISA 判讀機進行判讀，進而定出 LTB 與 GM1 的結合比例。

2. 腸液蓄積測試(Fluid Accumulation assay) ⁵³

利用 LT 全毒素會造成生物體腸壁 cAMP 濃度的急劇升高導致離子通透性失調之原理，在此使用 female balb/cby mice (4-8weeks,20-25g 購自國科會)，手術前將老鼠 starve 24 小時，再以 ketamine/xyline (2/1)做腹腔麻醉，在 mice 空腸及迴腸之間做一小段結紮(約 4-5cm)再以 28 號針頭將 0.1ug 全毒素(LT) (total volume=200ul)打入結紮部位使腸液蓄積在 loop 內，24 小時後將老鼠犧牲並取下結紮部位以 mg/cm 的方式計算其 loop 腫脹程度。

(二) 抗發炎活性試驗方法

1.嗜中性白血球懸浮液之製備

大白鼠(Sprague Dawley, 300-350 g)以 pentobarbital (60 mg/kg)腹腔注射麻醉後,從腹腔中動脈抽取血液(以 100 mM EDTA 當抗凝劑),與 dextran 混合後在試管中靜置使紅血球沈澱。取上清液離心($400 \times g$)10 分鐘,丟棄大部份上清液,將沈澱細胞懸浮液輕輕加至含有 Ficoll-Hypaque 的試管中,離心($500 \times g$)30 分鐘⁵⁴。將沈澱細胞懸浮 HBSS 離心($700 \times g$)10 分鐘,並以低張 NaCl solution (0.05 %)使沈澱細胞中剩餘的紅血球破裂,以去除紅血⁵⁵⁻⁵⁶;再用含有 0.25 % bovine serum albumin (BSA)之高張 NaCl solution (1.75 %)清洗並調整至等張,使細胞懸浮於 HBSS 中(1×10^7 cell),即可製備純度及存活力均大於 95 %的嗜中性白血球懸浮液。

2.實驗方法

(A) Neutrophil degranulation method

(1) β -glucuronidase釋放反應之測定⁵⁷

將嗜中性白血球細胞懸浮液分別與 DMSO 或檢品溶液於 37 培養三分鐘後,個別加入 fMLP ($1 \mu M$)與之作用,混合液經離心 ($1000 \times g$)十分鐘後取出上清液,利用上清液中所含之 β -glucuronidase 與 phenolphthalein β -D- glucuronide 反應後,經由分光光度計在 550 nm 測量吸光值的變化。

(2) Lysozyme釋放反應之測定⁵⁸

同 β -glucuronidase釋放反應之處理後,將所得含 lysozyme 之上清液,利用 *Micrococcus lysodeikticus*細胞作為受質,在分光光度計 450 nm 下測量。

β -glucuronidase及 lysozyme的釋放表示如下:

$$\text{Release \%} = [(\text{release elicited by secretagogue} - \text{spontaneous release}) / \text{total content}] \times 100$$

(total content是將細胞懸浮於Triton X-100後所測量之值)

(B) Superoxide formation method

(1) Superoxide anion 釋放反應之測定：

在 eppendorf tube 中加入嗜中性白血球 0.2 ml (5×10^6 cell/ml), 3 μ M cytochrome *c* (75 mg/ml)及 test drugs, 在 37 °C 下作用 10 分鐘後, 加入 fMLP (0.3 μ M)/cytochalasin B (5 μ g/ml)或 PMA (3 nM)刺激 20 分鐘後加入 2 μ l SOD (1 mg/ml)停止反應; 混何均勻後, 再 10,000 rpm 離心一分鐘, 取上層液置於 96 well plate, 利用 microplate reader 在 550 nm 下測其吸光值變化⁵⁹⁻⁶⁰。

(三) 抗過敏活性試驗方法

1. 肥胖細胞懸浮液之製備：

大鼠經頸部放血後 (exsanguinated rats; Sprague Dawley, 300-350 g), 將 10 ml 含肝素之 Tyrode's solution A 注入鼠腹腔內, 按摩 1~2 分鐘並取出腹腔溶液, 經 38 % 牛血清蛋白溶液離心, 沉澱細胞經清洗後, 以 Tyrode's solution B 懸浮成每毫升 $1 \sim 1.5 \times 10^6$ 個細胞⁶¹⁻⁶², 並測定細胞存活率⁶³。

2. 實驗方法：

(A) Mast cell deganulation method：

(1) 組織胺 (Histamine) 釋放反應之測定⁶⁴：

將此肥胖細胞懸浮液分別與 DMSO 或檢品溶液於 37 °C 培養 3 分鐘, 個別加入 compound 48/80 (10 μ g/ml)與之作用, 經 15 分鐘後, 加入

冰浴過之 Tyrode's solution 終止反應, 混合液經離心(1000 × g)十分鐘後取出上清液, 利用上清液中所含之組織胺與 *o*-phthaldehyde 混合後以螢光分光光度計在 350/450 nm 處測量組織胺含量。

*Compound 48/80: a polymer of *N*-(*p*-methoxyphenylethyl)methylamine with formaldehyde

(2) β -Glucuronidase 釋放反應之測定⁵⁸:

同 histamine 釋放反應, 將所得含 β -glucuronidase 之上清液, 利用 phenolphthalein- β -D-glucuronide 作為受質, 以分光光度計在 550 nm 下測量所含之 β -glucuronidase。

Histamine 及 β -glucuronidase 的釋放表示如下:

$$\text{Release \%} = (\text{release elicited by secretagogue-spontaneous release}) / \text{total content} \times 100$$

(total content 是將細胞懸浮於 Triton X-100 後所測量之值)

(四) NO及TNF- 實驗方法

1. 材料

- (1) Iscove's Modified Dulbecco's Medium與牛胚胎血清 (fetal bovine serum, FBS): 購自Gibco BRL (Gaithersburg)
- (2) TNF- ELISA: 購自R&D Systems (MN)
- (3)干擾素- (interferon-?, IFN-?): 購自R&D Systems (MN)
- (4) RAW 264.7 mouse macrophage-like cell line: 購自American Type Culture Collection, MD.
- (5) Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM)與犢胚胎血清 (fetal calf serum): 購自Gibco BRL (Gaithersburg)

(6)其餘試藥皆購自Sigma(St. Louis, MO.)

2.細胞培養與前處理⁶⁵：

Murine microglial cell lines N9係以含有5 % FBS與抗生素之 Iscove's Modified Dulbecco's Medium培養；在前處理的部分，首先將細胞與代測藥物於37 °C 混合一小時，之後再以10 ng/ml的LPS (*Escherichia coli*, serotype 0111 : B4)加10 U/ml IFN- γ 刺激24小時，取一部分medium 測NO，其餘可保存在-70 °C，待需要測TNF- α 時再取出。

RAW 264.7 mouse macrophage-like cell line則以含10 % fetal calf serum、100 units/ml penicillin與100 μ g/ml streptomycin之DMEM培養在前處理的部分，首先將細胞與代測藥物於37 °C 混合一小時，之後再以1 μ g/ml的LPS (*Escherichia coli*, serotype 0111 : B4)刺激24小時，取一部分medium 測NO，其餘可保存在-70 °C，待需要測TNF- α 時再取出。

3.NO之測定⁶⁶

依序將40 μ l 5 mM的sulfanilamide、10 μ l 2M HCl 及20 μ l 40 mM naphthylethylenediamine 加入150 μ l 培養基中，於室溫下混合10分鐘後，以microplate reader在550 nm下測吸光值變化。一氧化氮標準曲線則以NaNO₂於相同條件下所求得。

4.TNF- α 之測定

培養基中的TNF- α 測定係使用ELISA，依照廠商提供之操作步驟進行測定。