

中國醫藥大學 藥物化學研究所  
碩士論文

指導教授：郭盛助 教授

共同指導教授：張誌祥 助理教授

**2-(3-Substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-  
3-carboxylic Acid** 衍生物之合成及細胞致毒活性

**Synthesis and Cytotoxicity Activity of 2-(3-Substituted  
phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylic Acid**

研究生：林 凱 鵬

**LIN, KAI-PENG**

中 華 民 國 九 十 五 年 七 月

## 謝 辭

本論文承蒙業師郭盛助講座教授及黃所長麗嬌教授之殷切指導與黽勉，使之得以順利完成，於此謹呈最誠摯之謝忱。並於論文口試時，蒙國防醫學大學李教授安榮博士對本論文之撥冗審查，惠與寶貴意見與指正，促使本論文得以更臻完善，謹此敬致最誠摯之謝意。

受業期間亦蒙陳勝智教授、王繼平教授、李珮端教授、邱泰惠教授、劉正雄教授、林宗平副教授、吳金濱副教授、張永勳副教授、吳錦生副教授、黃順爵助理教授、連金城副教授、賴建銘副教授、侯曼貞副教授、蔡勝忠助理教授、比媽媽更碎碎唸的張誌祥助理教授及系所內諸位師長之關懷指導，睿與新知，受益匪淺。同時於研究期間，所合成之化合物承蒙幽默的黃太鴻助理教授、美麗的龔語慧小姐、風趣的賴萱薇小姐、可愛的劉夙真小姐、熱心的陳玟君小姐代測質譜與協助，在此敬致由衷之謝語。

此外，溫文儒雅的勝弘學長、講到吃飯就會想到的俊仁、美華、雅玲、紋瑩、鈞達、巧敏、號稱電腦醫生的昱勳、愛玩叢林遊戲的昭合學長、應該要叫學長姐的華鑫、元照、立琛、怡倩、士鳴、建廷、晉育、雍怡、酷酷但心地善良的如芳學妹、美術超棒的家偉學弟等人於實驗和生活上的協助與關心，及研究所同窗好友慧怡、昭蓉、俊龍、瓊文、怡芳、先祐、怡伶、淑玲、佩妘、仁傑、尚柏、秉欣、嘉蕙，於此兩年間的相互砥礪扶持與一同伴隨過的光陰歲月，使得人生旅途上增添許多繽紛色彩，然於此，心中縱有不捨之情，謹銘於心。

最後，感謝辛苦的媽媽及默默幫助我的老婆—雅芳，由於他們的支持和鼓勵，使得學業得以順利完成，願將一切成果和喜悅與之分享。

# 目 錄

中文摘要.....	i
英文摘要.....	ii
第一章 緒論.....	1
第一節 背景資料.....	1
第二節 研究目的與動機.....	14
第二章 結果與討論.....	16
第一節 2-(3-Substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-(1 <i>H</i> )-one-3-carboxylic Acid (D)類化合物之合成.....	16
第二節 6-Phenylpyrido[2,3- <i>b</i> ]pyrazin-8(5 <i>H</i> )-one(E)類及 2-Phenyl-1,6-naphthyridin-4(1 <i>H</i> )-one (F)類化合物的合成方法.....	31
第三節 2-(3-Substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1 <i>H</i> )-one-3-carboxylic Acid 的脫羧(Decarboxylation)反應.....	35
第四節 生物活性試驗結果.....	40
第三章 結論.....	42
第四章 實驗部分.....	44
第一節 試藥與溶媒.....	44
第二節 重要儀器與實驗材料.....	47
第三節 化合物之製備.....	50
參考文獻.....	69
圖譜.....	75

## 中文摘要

一系列 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one (2-PN)的衍生物已被合成出來，而且顯示其擁有很強的細胞致毒活性。然而對於臨床前試驗而言，這些化合物中大部分都有很大的親脂性和較差的藥物動力學性質。

為了要改善 2-PN 衍生物在吸收、分佈、代謝、排泄方面的性質，著者設計並合成了一些 3-carboxylic acid 的衍生物。將可購買到的 3-substituted acetophenones **8-10** 分別和 diethyl carbonate 反應可得相對應的 ethyl benzoylacetate **11-13**。將適合的 aminonicotinic acid 和 *N*-hydroxysuccinimide 在以無水 THF 為溶媒，DCC 的作用下得到醯化劑 *N*-succinimide ester of aminonicotinic acid **6**。再將化合物 **11-13** 和醯化劑 **6** 在以 potassium *t*-butoxide 為鹼的作用下，加熱至迴流溫度可環化縮合得 2-PN 衍生物 **14-16**。最後用 10% NaOH 水溶液水解化合物 **14-16** 可得標的化合物 **17-19**。著者以較溫和之反應條件成功地合成 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylic acid 之衍生物，提供作為藥物開發的方向。

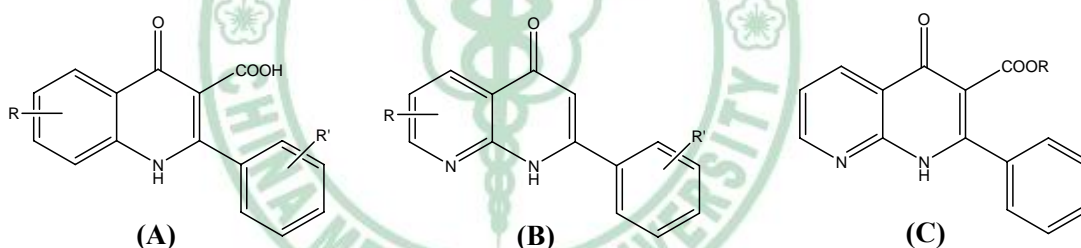
## Abstract

A series of 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one (2-PN) derivatives has been synthesized and illustrated very potent cytotoxicity. However, most of them were quite lipophilic and poor pharmacokinetic characteristic for preclinical studies.

In order to improve the ADME properties of 2-PNs, several 3-carboxylic acid derivatives were designed and synthesized. The appropriate ethyl benzoylacetate **11-13** were obtained from commercially available 3-substituted acetophenones **8-10** treated with diethyl carbonate, respectively. The acylating agent of *N*-succinimide ester of aminonicotinic acid **6** was prepared from appropriate aminonicotinic acid and *N*-hydroxysuccinimide in the presence of DCC in dry THF. To cyclocondensation of compounds **11-13** and acylating agent used potassium *t*-butoxide as a base at reflux afforded 2-PNs **14-16**, respectively, bearing the 3-carboxyl moiety on the 3-position. Finally, the hydrolysis of compounds **14-16** by treatment with 10% NaOH<sub>(aq)</sub> gave target compounds **17-19**, respectively. We provided successfully the synthetic route for the preparation of 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylic acid derivatives under smooth reaction conditions for drug development.

# 第一章 緒論

本論文之標的化合物為 2-(3-substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylic acid，因此著者首先將與標的化合物相關的結構如 2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylic acid 的衍生物(A)、2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one 的衍生物(B) 及 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylic acid 的衍生物(C)其文獻已知的合成方法和抗癌藥理活性簡述如下，做為本論文之研究背景資料。



## 第一節 背景資料

### (一) 2-Phenyl-4-quinolone-3-carboxylic Acid (A)之合成

#### 方法與其抗癌活性

2-Phenyl-4-quinolone (PQ)類生物鹼早已在 1891 年由 Beckurts 等學者從芸香科之芸香屬植物中單離出來<sup>1</sup>，後來也

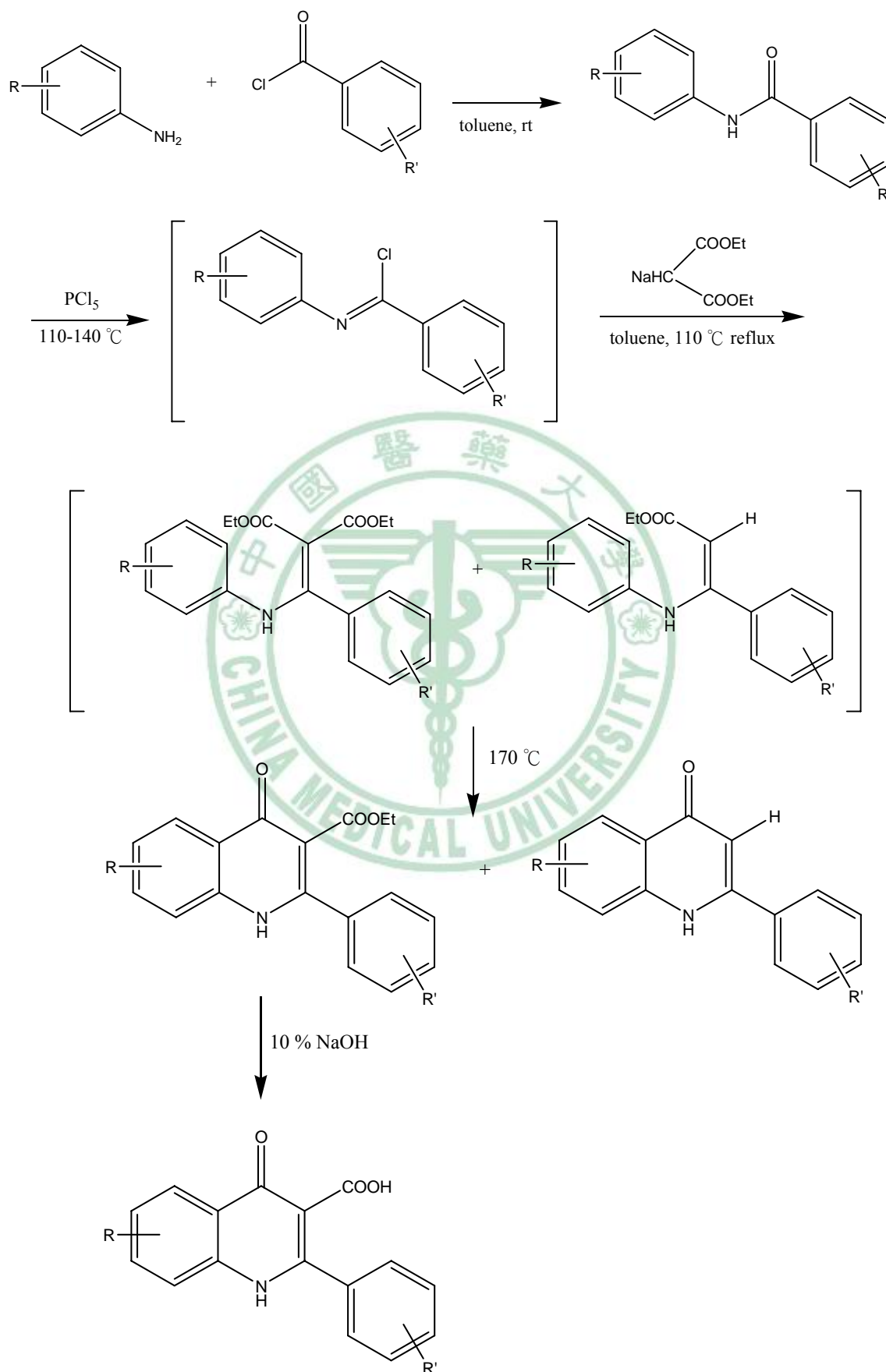


發現其三環化學結構模式具有 antineoplastic activity。而本研究室也因此合成許多 PQ 類緣化合物，但發現其雖然在 *in vitro* 試驗中呈現相當不錯的抗腫瘤活性，但因脂溶性偏高，不易溶解於生物體內之水溶液，所以難以到達標的細胞，所以將第三號位置導入一個親水性的-COOH 官能基，而發現這類衍生物不但保有抗腫瘤活性，並擁有良好的藥物動力學 (Pharmacokinetics; PK) 性質，以下就將此類衍生物之合成方法、抗腫瘤活性及其 PK 性質作一個說明。

#### (1) 2-Phenyl-4-quinolone-3-carboxylic Acid 之合成方法<sup>2-4</sup>

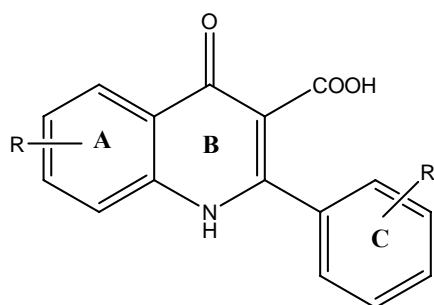
如 Scheme 1 所示，先將 substituted aniline 和 substituted benzoyl chloride 在甲苯中反應，將產物與 PCl<sub>5</sub> 加熱迴流進行氯化反應再加入先前置備好的 sodium diethyl malonate 於無水甲苯中加熱至迴流。再將此未純化之粗產物以加熱的方式環化而得到具有酯類官能基的產物，再加入 10% NaOH 進行鹼催化酯類水解反應而得到最終產物。

# Scheme 1

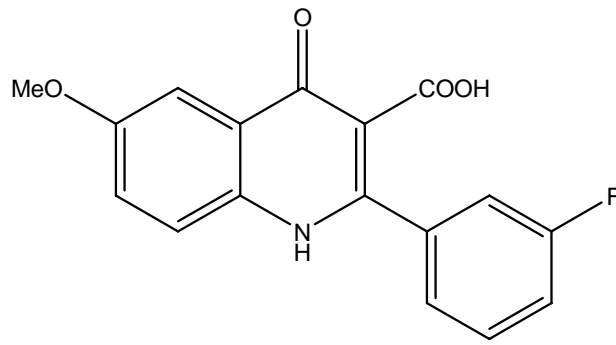




## (2) 2-Phenyl-4-quinolone-3-carboxylic Acid 之抗腫瘤活性



此類結構為新穎之抗有絲分裂劑<sup>5</sup>，這系列化合物之細胞致毒活性與抑制微管蛋白聚合(inhibition of tubulin polymerization; ITP)活性有相對應的關係<sup>6-12</sup>。由研究可知當 A 環的第 6 位置及 C 環的第 3' 位置取代為含有未共用電子對的官能基取代時，具有優越之細胞致毒活性。而且這兩個官能基間的距離約為 10 ~ 11 Å，這樣的結構特性可能是化合物藉由這些官能基與微管作用部位產生氫鍵鍵結所致。在所有的取代基中又以當 A 環的第 6 位置為 OCH<sub>3</sub>，而 C 環的第 3' 位置為 F 的取代基時其活性最好 (Fig. 1)，尤其是在 *in vitro* 的試驗中，其對人類的肺癌細胞株 (A549) 有最強的抗腫瘤活性 (ED<sub>50</sub>: 0.19 μg/mL)；而在 *in vivo* 的試驗中也發現其對 A549 肺癌的異種皮移植 (xenograft) 測試亦有顯著的抗腫瘤活性。



**Fig 1. 3'-Fluoro-6-methoxy-2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylic acid**

### (3) 2-Phenyl-4-quinolone-3-carboxylic Acid 之藥物動力學

#### (PK)性質

將 3'-fluoro-6-methoxy-2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylic acid 對 male ICR mouse (一種遠交品種的雄性裸小鼠)進行口服及靜脈注射的單次劑量投與試驗。其結果顯示在靜脈注射給藥方面 (Table. 1)，其有很低的清除率及分佈體積 (volume of distribution)，所以在給藥後可以在體內停留較長的時間；而在口服給藥方面 (Table. 2)，口服吸收的速度很快， $T_{max}$  出現於給藥 0.5 小時，而且其口服的生體可用率 (bioavailability)大約為 71%。

**Table 1.** 靜脈注射 2.0 mg/kg 於 male ICR mice 的  
藥物動力學數值

<b>PK parameters</b>	<b>Mean</b>
C(0) (ng/ml)	33329.1
AUC(0- <sub>inf</sub> ) (ng*hr/ml)	91438.0
MRT (hr)	4.5
CL (ml/(min*kg))	0.4
V <sub>ss</sub> (l/kg)	0.1
V <sub>z</sub> (l/kg)	0.1
T <sub>1/2</sub> (hr)	3.3

C(0) : Initial concentration

AUC : Area under the curve

MRT : Mean residence time

CL : Plasma clearance

V : Volume of distribution

T<sub>1/2</sub> : Half-life

**Table 2.** 口服給予 20.0 mg/kg 於 male ICR mice 的

藥物動力學數值

<b>PK parameters</b>	<b>Mean</b>
$C_{\max}$ (ng/ml)	103276.2
AUC(0- $\infty$ ) (ng*hr/ml)	645317.6
$T_{\max}$ (hr)	0.5
MRT (hr)	5.5
$T_{1/2}$ (hr)	4.1
Bioavailability (%)	71

$C_{\max}$  : Maximum concentration

AUC : Area under the curve

$T_{\max}$  : The time of Maximum concentration

MRT : Mean residence time

$T_{1/2}$  : Half-life

大體上來說，無論何種給藥方式都具有較低的清除率及分佈體積，半衰期 (half-life)大約為 3-4 小時，而且具有高度的口服生體可用率 (71%)，以上這些藥物動力學方面的優勢使其更具未來發展的潛力。

## (二) 2-Phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one (B)之合成方法與其抗癌活性

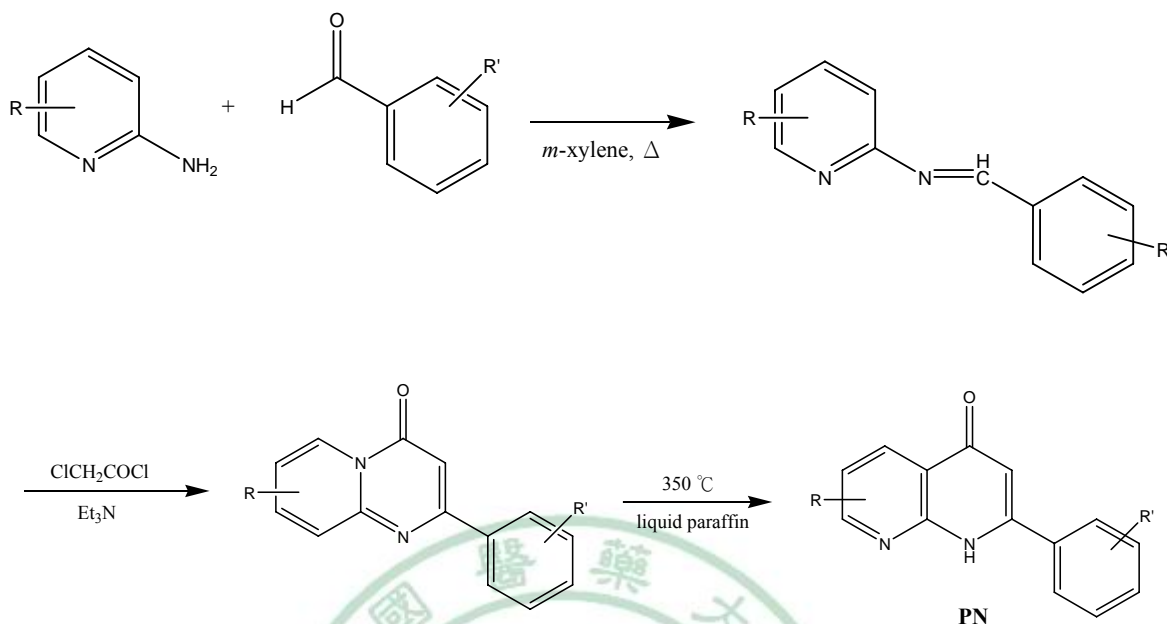
### (1) 2-Phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one (2-PN)之合成方法

合成 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one (2-PN)化合物的合成方法主要有兩種：

#### 方法 A<sup>13</sup>：

如 **Scheme 2** 所示，先取 substituted 2-aminopyridine 與 substituted benzoylaldehyde 縮合為 2-(arylideneamino)pyridine，接著與 chloroacetyl chloride 作用則可環化為 2-phenylpyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one，然後再以 350 °C 高溫產生分子重排而得到最終產物。

## Scheme 2

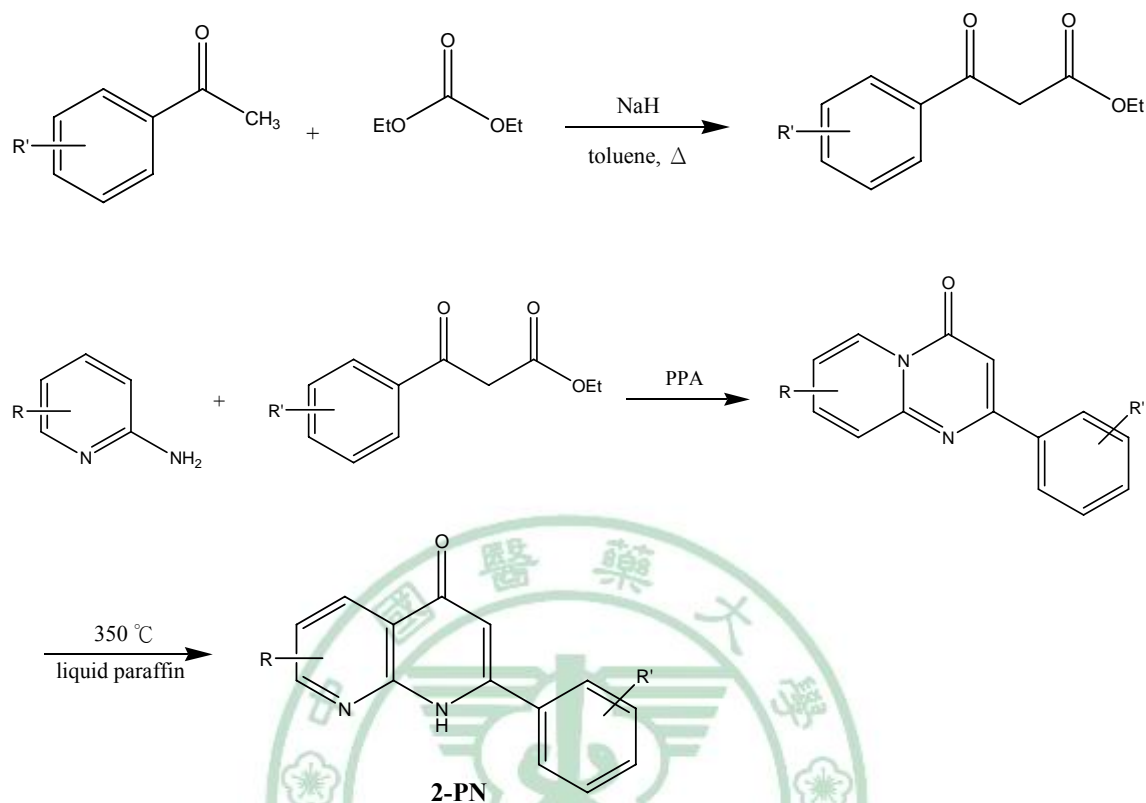


### 方法 B<sup>13,14</sup>:

如 **Scheme 3** 所示，在 sodium hydride 存在下，將 substituted acetophenone 和 diethyl carbonate 反應得到 ethyl substituted benzoylacetate。再取 substituted 2-aminopyridine 與 ethyl substituted benzoylacetate 在 polyphosphoric acid (PPA) 之下環化為 2-phenylpyrido-[1,2-*a*]pyrimidin-4-one，再以  $350\text{ }^\circ\text{C}$  高溫產生分子重排而得到最終產物，此合成方法即為本實驗室先前用來合成 2-PN 衍生物的方法。



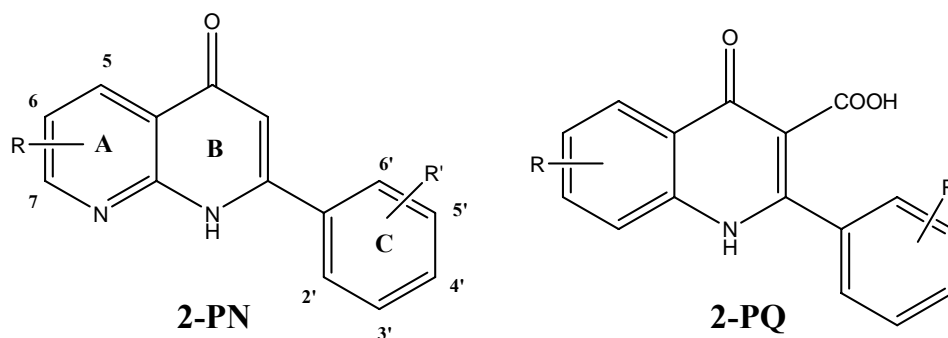
### Scheme 3



## (2) 2-Phenyl-1,8-naphthyridin-4(1H)-one (2-PN)之抗腫瘤

活性<sup>13-15</sup>

研究發現，2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1H)-one (2-PN) 結構的抗癌活性普遍優於 2-phenyl-4-quinolone (2-PQ) (Fig. 2)，而 2-PN 結構中 C 環上的取代基對於抗腫瘤活性具有相當程度的影響力，在 3' 位置若擁有  $\text{OCH}_3$  或鹵素的取代基則有較強的活性，尤其以  $\text{OCH}_3$  的活性最強，若在 4' 位置導入取代基例如 (F, Cl,  $\text{CH}_3$  或  $\text{OCH}_3$ ) 則活性下降，而在 2' 位置若為  $\text{OCH}_3$  取代基則失去活性。

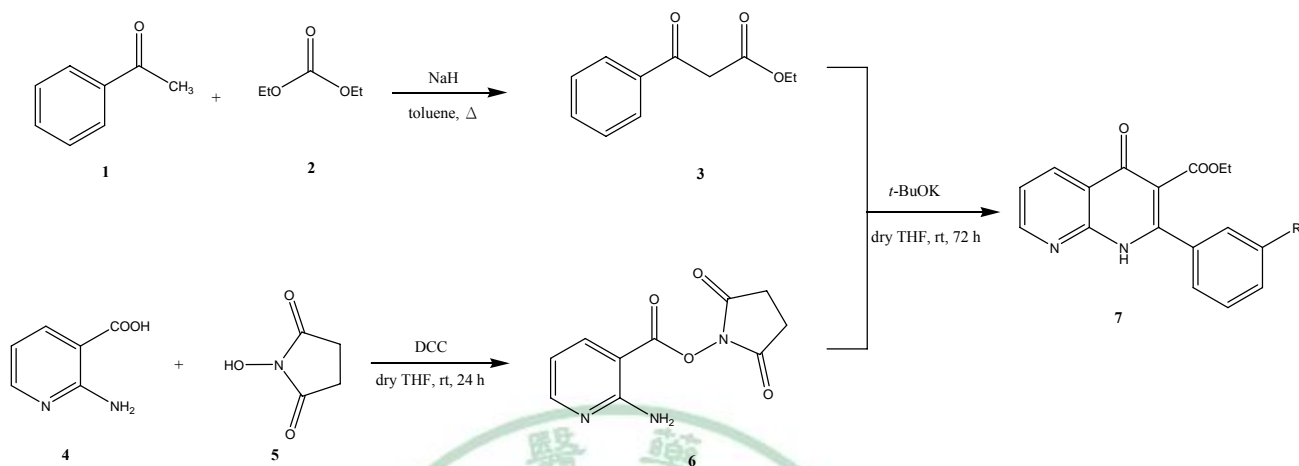


**Fig 2.** 2-PN 及 2-PQ 之結構

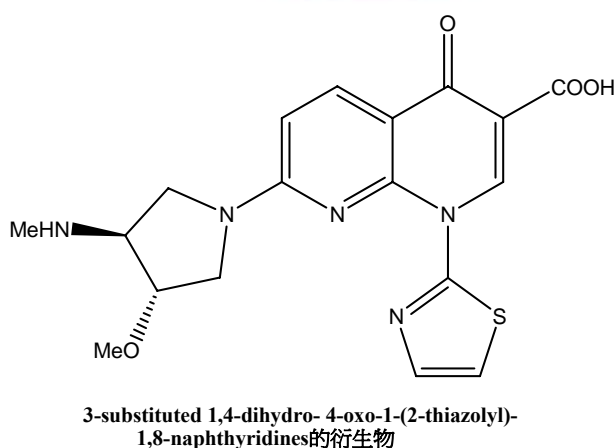
**(三) 2-Phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylic Acid (C)之合成方法<sup>16</sup>**

如 **Scheme 4** 所示，在 sodium hydride 存在下，將取 acetophenone (1)和 diethyl carbonate (2)反應得到化合物 3。再取 2-aminonicotinic acid (4) 及 *N*-hydroxysuccinimide (5) 在 *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC)作用下脫水獲得化合物 6。再將先前得到的化合物 3 和 6 在 potassium *tert*-butoxide (*t*-BuOK)的作用下環化為最終產物 7。

## Scheme 4



近來研究發現，以 1,8-naphthyridine-3-carboxylic acid 為母核的衍生物具有很好的 cytotoxicity<sup>17,18</sup>，例如 3-substituted 1,4-dihydro-4-oxo-1-(2-thiazolyl)-1,8-naphthyridines 的衍生物 (Fig. 3)對老鼠血癌 (P388)細胞株的 IC<sub>50</sub> 已達到 10.4 nM<sup>17</sup>。



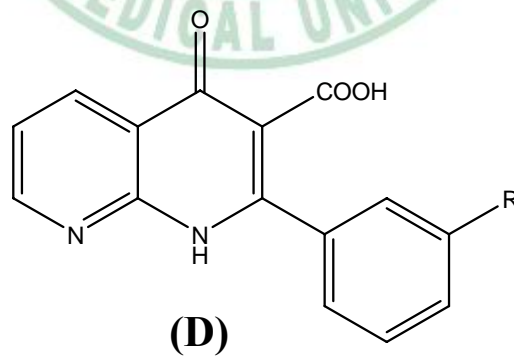
**Fig 3.** 其他以 1,8-naphthyridine 為母核的衍生物

因此若能運用 **Scheme 4** 合成 ethyl 1,8-naphthyridine-4(1*H*)-one-3-carboxylate 核心結構的方法(如化合物 7)，再利用 10% NaOH 將化合物 7 進行鹼催化酯類水解反應就能得到 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylic acid 的衍生物。此類 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylic acid 之衍生物還未有文獻探討其生物活性，因此具有很大的研究價值。

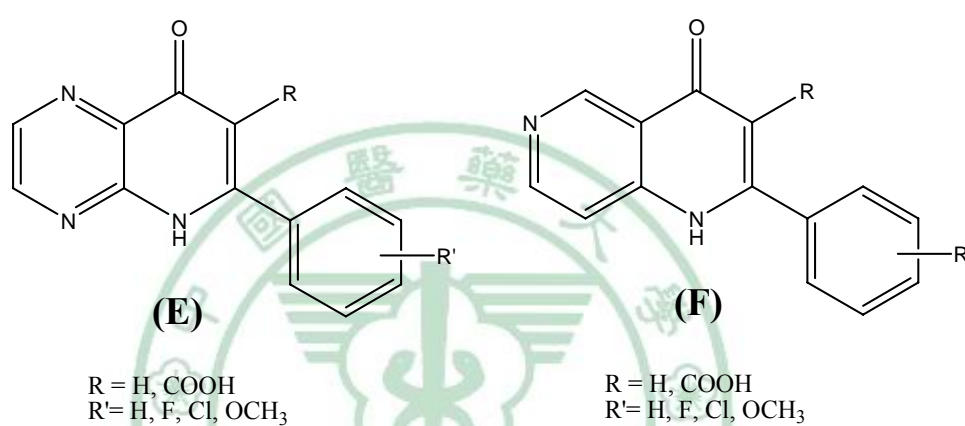


## 第二節 研究目的與動機

2-PN 衍生物中，很多化合物都具有相當強的細胞致毒 (cytotoxicity) 活性，然而這些活性很強的化合物都是高脂溶性物質，其要進行後續的研發工作有其諸多不便之處。因此著者仿照 2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylic acid (A) 類化合物，將 2-PN 的第三號位置導入一個親水性的-COOH 官能基，並參照 2-PN 類化合物的 SAR 來設定新物質作為標的化合物 2-(3-substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylic acid (D)。



另一方面也利用 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylic acid (C)類的合成方法，企圖合成下列新骨架的 2-PQ 類緣化合物 6-phenylpyrido[2,3-*b*]pyrazin-8(5*H*)-one (E)、2-phenyl-1,6-naphthyridin-4(1*H*)-one (F)。



並將所合成的標的化合物提供抗癌活性測試，以期能獲得新的先導化合物 (lead compound)，並提供資訊以建立 2-PQ、2-PN 結構與活性之關係。

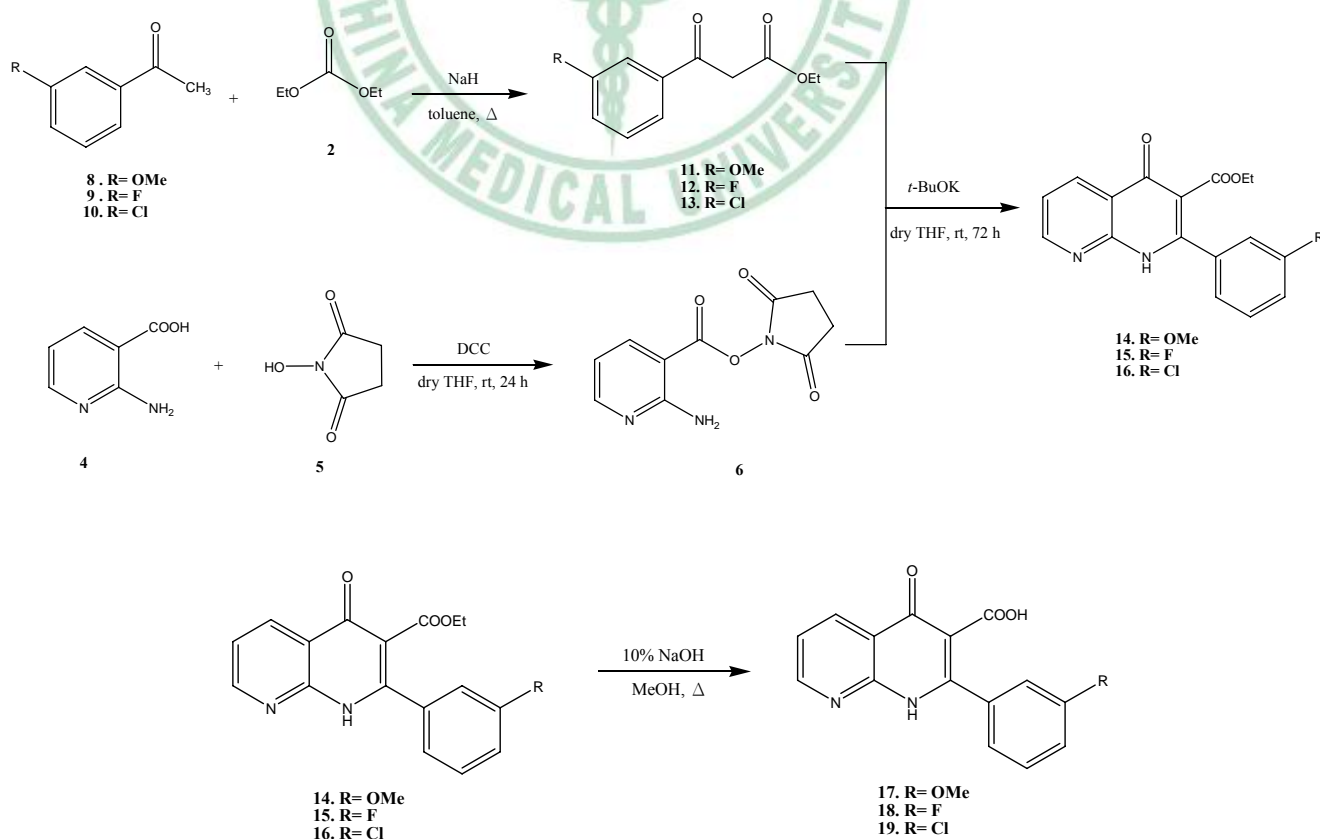


## 第二章 結果與討論

### 第一節 2-(3-Substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-(1H)-one-3-carboxylic Acid (D)類化合物之合成

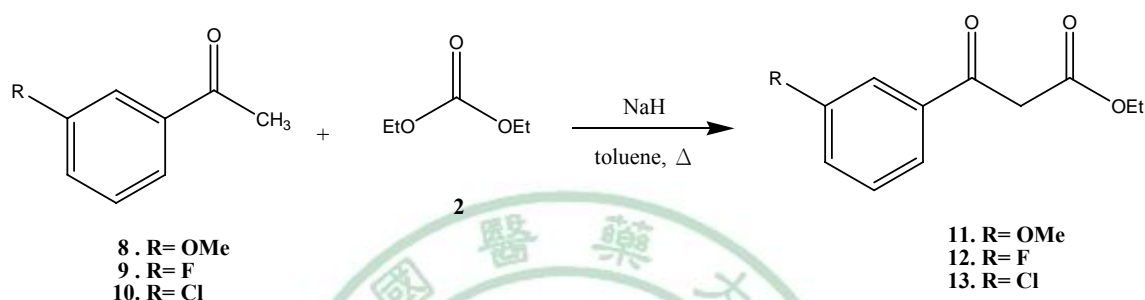
本研究之合成途徑係參考 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1H)-one-3-carboxylic acid (C)類的合成方法<sup>16</sup>，3'位置作 -OCH<sub>3</sub>, -F, -Cl 等不同官能基之取代，如 **Scheme 5** 所示。

**Scheme 5**



## (一) Ethyl 3-Substituted Benzoylacetates (11-13)之合成

Scheme 6



如Scheme 6所示，首先以3-substituted acetophenone (8-10) 為起始原料，無水甲苯為溶媒，以鹼性極強之氫化鈉(sodium hydride)，捉取3-substituted acetophenone 之 $\alpha$ 位上之氫，接著與diethyl carbonate在迴流溫度下進行反應。接著以冰醋酸酸化反應液，加冰水和甲苯萃取，取甲苯層，以管柱層析(矽膠)分離，可得化合物ethyl 3-substituted benzoylacetate (11-13)之黃色稠狀液體。

其結構鑑定以化合物11為例，分別從IR、NMR、及MS的資料來解析結構，詳述如下：

(1) IR圖譜(圖11-1)：在波數 $1742\text{ cm}^{-1}$ 及 $1687\text{ cm}^{-1}$ 處有C=O的伸縮振動吸收峰。

(2)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖11-2)：

由積分值顯示化合物4有14個氫訊號，初步判斷低磁場處 $\delta$  7.58-7.17 (4 H, *m*)分別歸屬於H-2、H-4、H-5、H-6，而在 $\delta$  4.16 (2 H, *s*)歸屬於兩個carbonyl group中間-CH<sub>2</sub>-的氫訊號， $\delta$  4.12 (2 H, *q*,  $J = 7.1\text{ Hz}$ )歸屬於乙酯基的CH<sub>2</sub>氫訊號， $\delta$  3.8 (3 H, *s*)歸屬於第3號位置-OCH<sub>3</sub>取代基之氫訊號，最高磁場處的 $\delta$  1.17 (3 H, *t*,  $J = 7.1\text{ Hz}$ )則歸屬於乙酯基的CH<sub>3</sub>氫訊號。

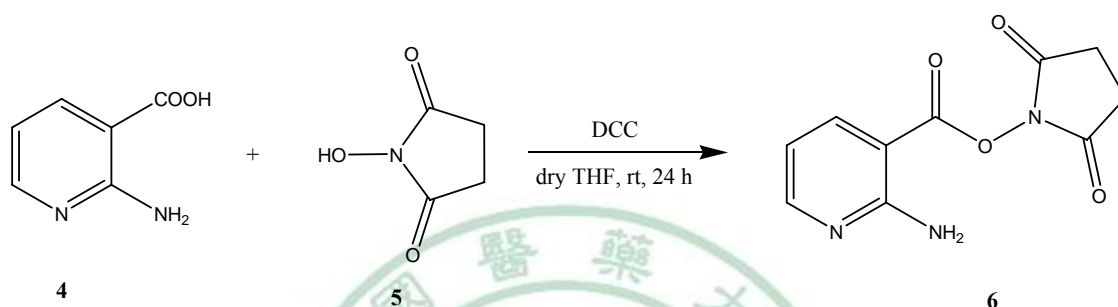
(3)  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz)  $\delta$ (ppm) (圖11-3)：

顯示有12個碳原子訊號，與預期相符。而在 $\delta$  193.2及 $\delta$  167.8則歸屬於兩個carbonyl group的碳訊號。

(4) 質譜(EIMS) (圖 11-4)：分子離子峰 ( $m/z$  222)，與預期結構分子式  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_4$  之分子量相符。

## (二) 2,5-Dioxopyrrolidinyl 2-Aminopyridine-3-carboxylate (6)之合成

Scheme 7



如 **Scheme 7** 所示，首先以 2-aminonicotinic acid (**4**) 為起始原料，無水 THF 為溶媒，再加入 *N*-hydroxysuccinimide (**5**) 及 DCC 在室溫下反應 24 小時，之後將反應液過濾取濾液，以管柱層析(矽膠)分離 (沖提液為二氯甲烷：乙酸乙酯=3：1)，可得化合物 2,5-dioxopyrrolidinyl 2-aminopyridine-3-carboxylate (**6**) 之白色固體。

化合物6之結構鑑定分別從IR、NMR、及MS的資料來解析，詳述如下：

(1) 化合物 6 為白色固體，熔點為 171-173 °C (lit.<sup>14</sup> mp 167-169 °C)。

(2) IR圖譜(圖6-1)：在波數3351  $\text{cm}^{-1}$ 處有 $\text{NH}_2$ 的伸縮振動吸收峰；在波數1714  $\text{cm}^{-1}$ 及1680  $\text{cm}^{-1}$ 處有 $\text{C}=\text{O}$ 的伸縮振動吸收峰。

(3)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖6-2)：

由積分值顯示化合物7有9個氫訊號，初步判斷最低磁場處的 $\delta$  8.32-8.23 (2 H, *m*)分別歸屬於H-4、H-6的氫訊號，

$\delta$  6.70-6.63 (1 H, *dd*,  $J = 8.0$  Hz, 4.7 Hz)歸屬於H-5的氫訊號， $\delta$  6.35 (2 H, *br s*)歸屬於 $-\text{NH}_2$ 的氫訊號， $\delta$  2.89 (4 H, *s*)則歸屬於化學環境相似的H-3'、H-4'氫訊號。

(4)  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖6-3)：

由圖顯示有8個碳原子訊號，但由分子式得知應該有10個碳，推測可能是有兩組結構對稱的碳訊號(C-3'、C-4'與C-2'、C-5')重疊所致。由碳譜中可以看出 $\delta$  25.1之碳峰明顯高於其他的兩倍，而169.1若為四級碳之carbonyl group其碳峰又太高，所以其應該為C-3'、C-4'與C-2'、C-5'之碳訊號。

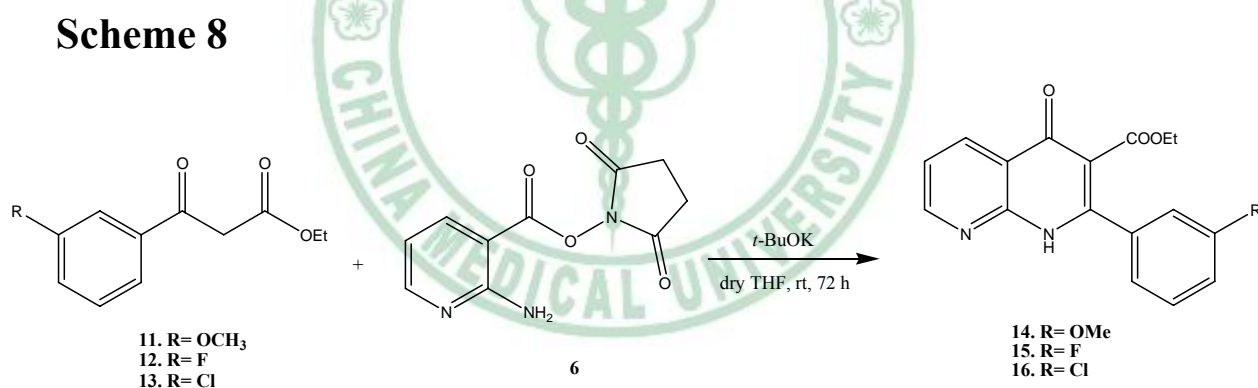
(5) DEPT-135 ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖6-4)：

由DEPT-135及碳譜比較得知，此結構有5個四級碳，分別

為C-2、C-3、C-2'、C-5'及環外的一個carbonyl group，而在 $\delta$  25.1為兩個-CH<sub>2</sub>的碳訊號。

(6) 質譜(EIMS) (圖 6-5)：分子離子峰 ( $m/z$  235)，與預期結構分子式 C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 之分子量相符。

### (三) Ethyl 2-(3-Substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1H)-one-3-carboxylates (14-16)之合成



此類化合物之合成說明如下：

如Scheme 8所示，首先以ethyl 3-substituted benzoylacetate (11-13)為起始原料，無水THF為溶媒，以鹼性試劑potassium *tert*-butoxide (*t*-BuOK)，提取ethyl 3-substituted benzoylacetate



之 $\alpha$ 位上之氫。約30分鐘後再加入2,5-dioxopyrrolidinyl 2-aminopyridine-3-carboxylate (6)在室溫下反應約3天，反應液經減壓濃縮後再以蒸餾水及二氯甲烷萃取，取二氯甲烷層，以管柱層析(矽膠)分離，可得化合物 ethyl 2-(3-Substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylates (14-16)。

其結構鑑定以化合物14為例，分別從IR、NMR、及MS的資料來解析結構，詳述如下：

- (1) 化合物 14 為淡黃色粉末，熔點為 65-67°C。
- (2) IR圖譜(圖14-1)：在波數1729  $\text{cm}^{-1}$ 、1718  $\text{cm}^{-1}$ 及1603  $\text{cm}^{-1}$ 處有C=O的伸縮振動吸收峰。
- (3)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖14-2)：

由積分值顯示化合物8有16個氫訊號，初步判斷於最低磁場處的 $\delta$  12.16 (1 H, *s*)歸屬於-NH的氫訊號， $\delta$  8.65 (1 H, *dd*,  $J = 7.9 \text{ Hz}, 1.7 \text{ Hz}$ )歸屬於H-7的氫訊號， $\delta$  7.39-7.05 (6 H, *m*)分別歸屬於H-5、H-6、H-2'、H-4'、H-5'、H-6'， $\delta$  4.10 (2 H, *q*,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ) 歸屬於乙酯基的 $\text{CH}_2$ 氫訊號， $\delta$  3.76 (3 H, *s*)歸屬於 $-\text{OCH}_3$ 的氫訊號，而最高磁場處 $\delta$  1.01 (3 H, *t*,  $J =$

7.1 Hz)則歸屬於乙酯基的CH<sub>3</sub>氫訊號。

(4) <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 50 MHz) δ(ppm) (圖14-3) :

由圖顯示有17個碳原子訊號，但由分子式得知應該有18個碳，推測可能是有一組結構對稱的碳訊號重疊所致。

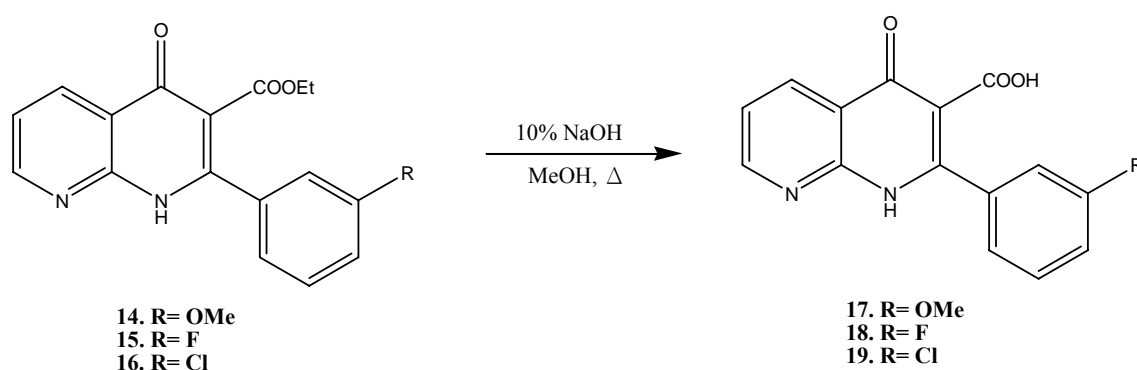
(5) DEPT-135 (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 50 MHz) δ (ppm) (圖14-4) :

由DEPT-135及碳譜比較得知，此結構有7個四級碳，但由結構得知應該有8個四級碳，而δ 159.7處若為四級碳則碳峰偏高，所以推測此處為兩個四級碳峰的重疊，而在δ 61.0為一個-CH<sub>2</sub>的碳訊號。

(6) 質譜(EIMS) (圖 14-5) :分子離子峰 (*m/z* 324)，與預期結構分子式 C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> 之分子量相符。

#### (四) 2-(3-Substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1H)-one-3-carboxylic Acids (17-18)之合成

##### Scheme 9



此類化合物之合成說明如下：

如 **Scheme 9** 所示，首先以化合物 ethyl 2-(3-Substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylates (**11-14**) 為起始原料，甲醇為溶媒，加入 10% NaOH 加熱至迴流溫度，進行鹼催化酯類水解反應。6 小時後加冰醋酸酸化反應液，並以三氯甲烷萃取，以管柱層析(矽膠)分離，可得化合物 2-(3-substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylic acids (**17-19**)。

其結構鑑定以化合物17為例，分別從IR、NMR、及MS的資料來解析結構，詳述如下：

化合物17之結構鑑定：

- (1) 化合物 17 為淡黃色粉末，熔點為 187-189 °C。
- (2) IR圖譜(圖17-1)：在波數3486  $\text{cm}^{-1}$ 處有OH的伸縮振動吸收峰；在波數3233  $\text{cm}^{-1}$ 處有NH的伸縮振動吸收峰；在波數1710  $\text{cm}^{-1}$ 及1614  $\text{cm}^{-1}$ 處有C=O的伸縮振動吸收峰。

(3)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖17-2) :

由積分值顯示化合物11有11個氫訊號，但由分子式得知應該要有12個氫訊號，缺少的氫訊號應為-OH。初步判斷於最低磁場處的 $\delta$  13.25 (1 H, *br s*)歸屬於-NH的氫訊號， $\delta$  8.91 (1 H, *dd*,  $J = 4.5$  Hz, 1.8 Hz)歸屬於H-7的氫訊號， $\delta$  8.63 (1 H, *dd*,  $J = 8.0$  Hz, 1.8 Hz)歸屬於H-5的氫訊號， $\delta$  7.60 (1 H, *dd*,  $J = 8.0$  Hz, 4.5 Hz)歸屬於H-6的氫訊號， $\delta$  7.43-7.05 (4 H, *m*)分別歸屬於H-2'、H-4'、H-5'、H-6'的氫訊號，而在最高磁場處 $\delta$  3.80 (3 H, *s*)歸屬於-OCH<sub>3</sub>的氫訊號。

(4)  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖17-3) :

由圖顯示有16個碳原子訊號，與預期相符。初步判斷在 $\delta$  178.0及 $\delta$  165.6有兩個carbonyl group的碳訊號，而在 $\delta$  55.7歸屬於-OCH<sub>3</sub>的碳訊號。

(5) DEPT-135 ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖17-4) :

由DEPT-135及碳譜比較得知，此結構有8個四級碳，與預期相符。

(6) 質譜(EIMS) (圖 17-5) :分子離子峰 ( $m/z$  296)，與預期結構分子式  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4$  之分子量相符。

## (五) 合成方法與反應機轉比較

### (1) 合成方法比較

本研究室先前合成 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one (B)類衍生物之合成路徑(方法 I, Scheme 3), 及著者所用來合成 2-(3-Substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylic acid (D)類化合物的合成方法(方法 II, Scheme 5)各有其優缺點。

方法 I 為三個步驟的合成路徑, 而方法 II 為四個步驟之合成路徑, 故以效率來說方法 I 所需的合成時間較短, 而且以總反應產率來看方法 I 的產率較高。但方法 I 其中有一步驟需要加熱至 350 °C 熱解然後重新環化, 這步驟的反應條件不易控制, 溫度過高容易焦化, 溫度稍低則反應不能進行, 有時到此步驟一不小心就失敗, 所以再現性較差。

方法 II 雖然反應步驟多、總產率較差, 但是優點是合的反應條件溫和, 且利用此方法還可合成其他新骨架

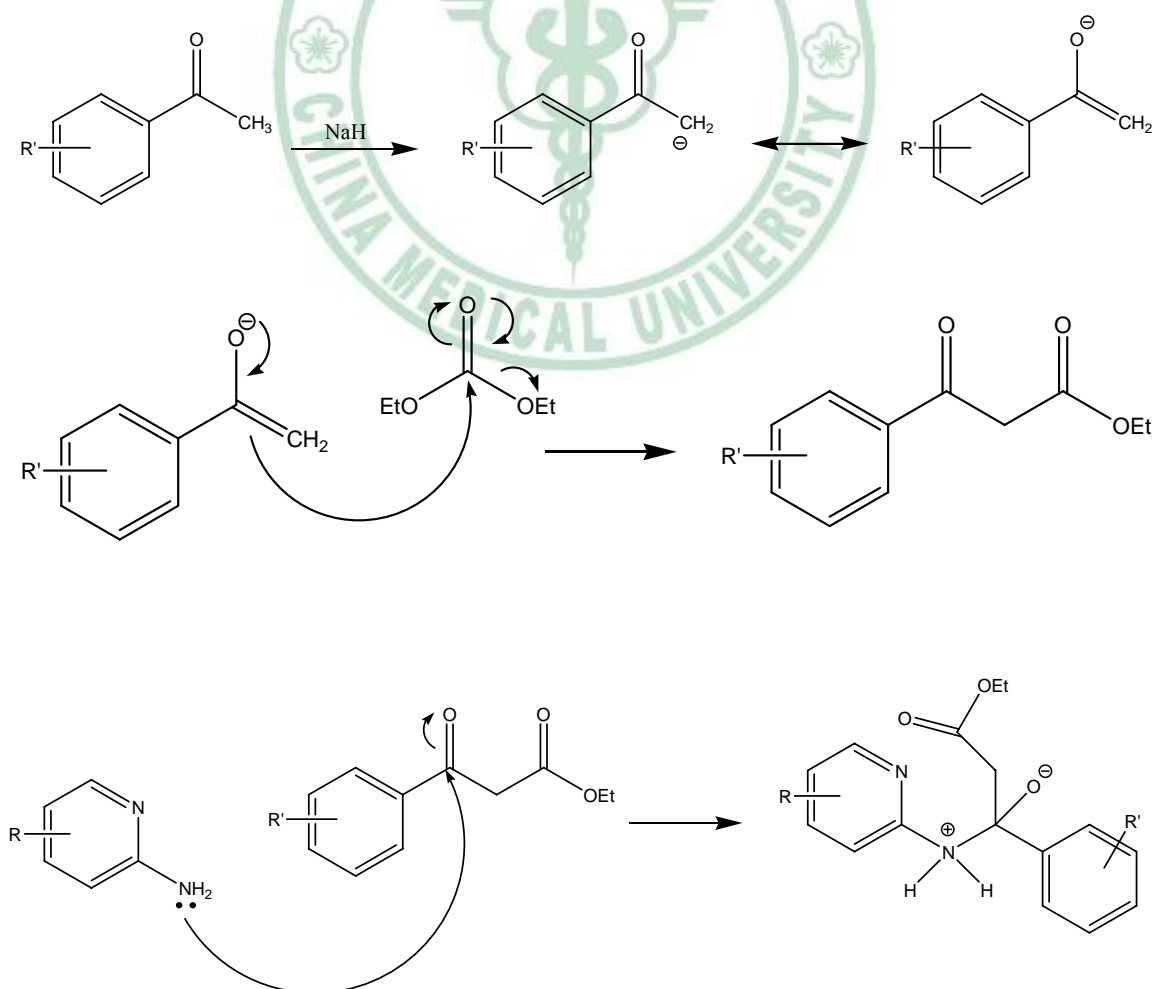
之衍生物，甚至在三號位置進行脫羧反應、導入其他官能基或延長碳鏈，況且其合成的條件還有改善的空間，所以此合成方法還有許多發展的空間。

## (2) 反應機轉比較

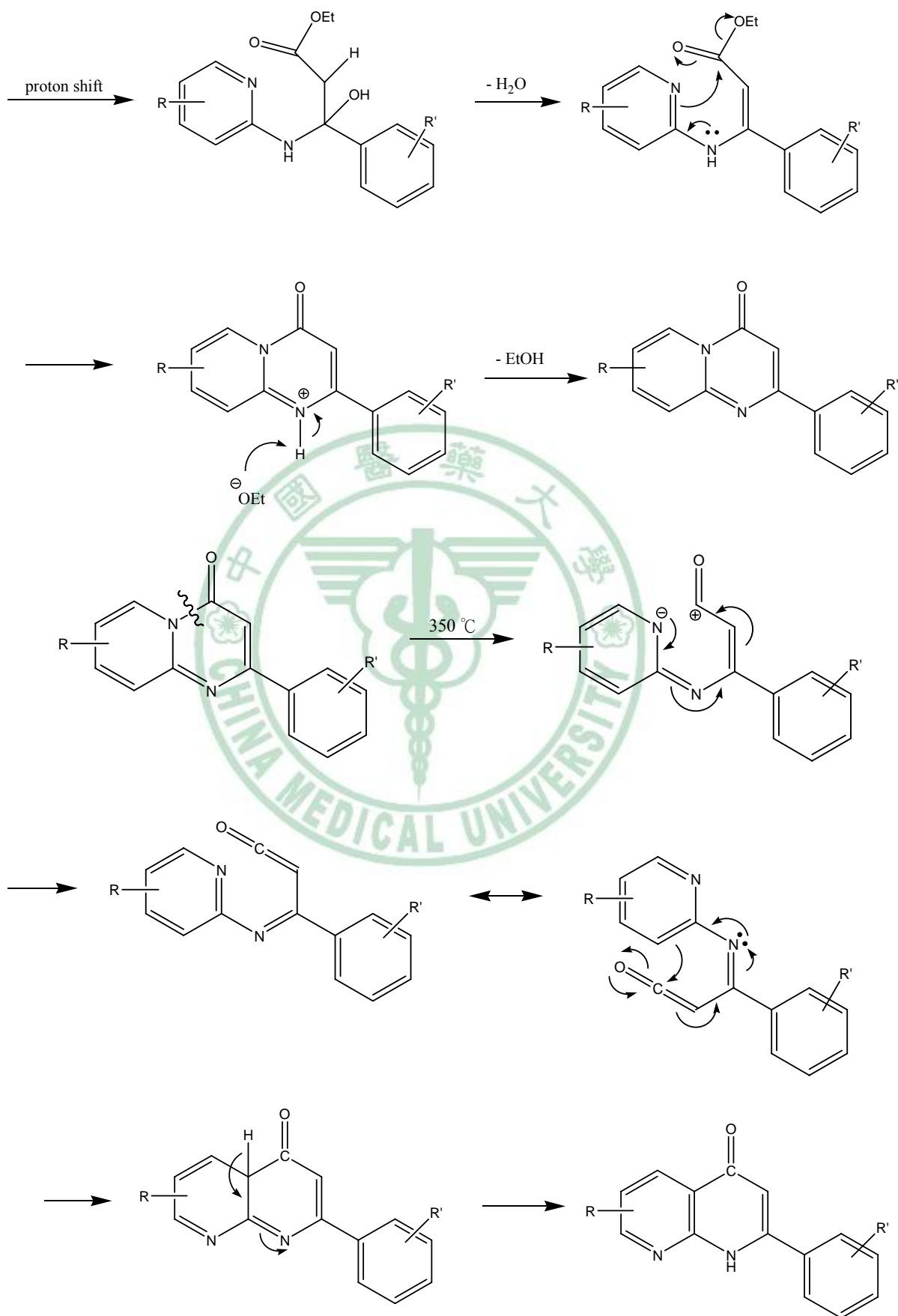
方法 I 的合成方法，其 350 °C 反應機轉並不明確，

著者嘗試以合理機轉解釋之，如 **Scheme 12** 所示。

**Scheme 10**

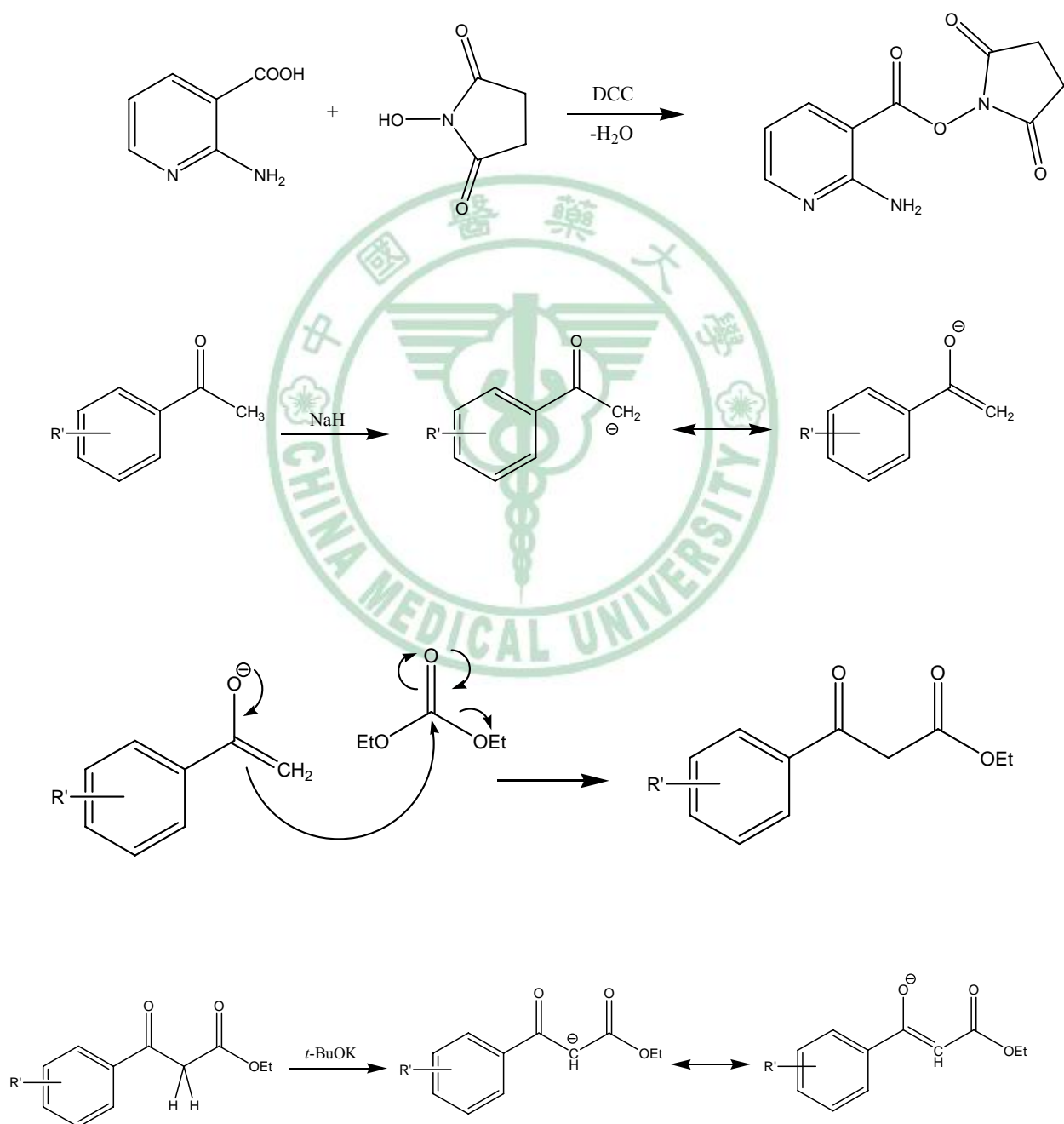


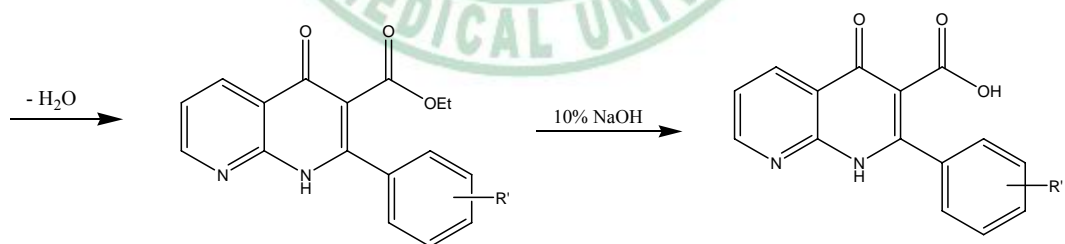
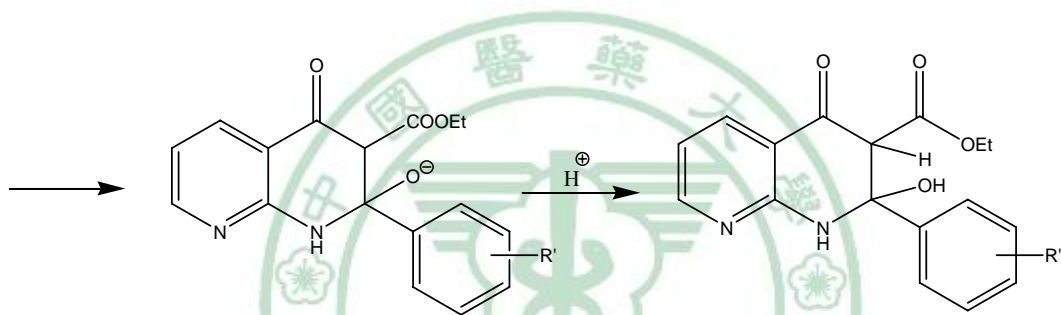
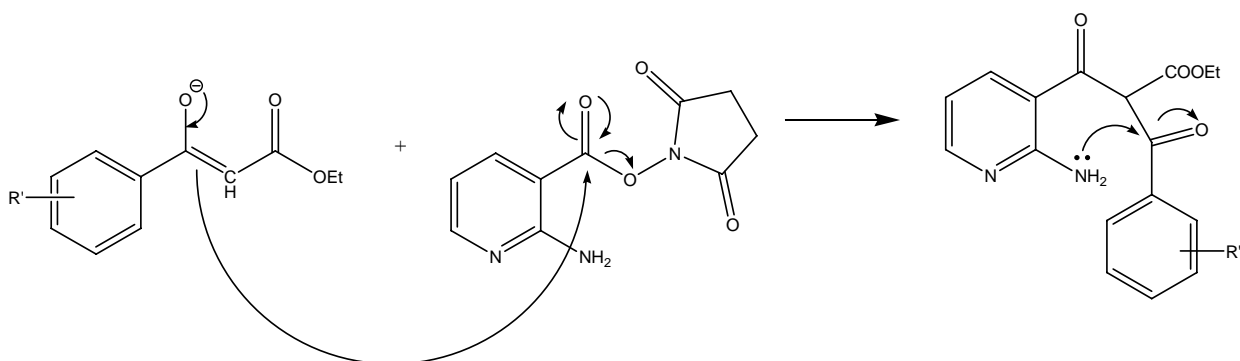




而著者所用的合成方法 II，其反應機轉較為明確，  
如 Scheme 11 所示。

Scheme 11





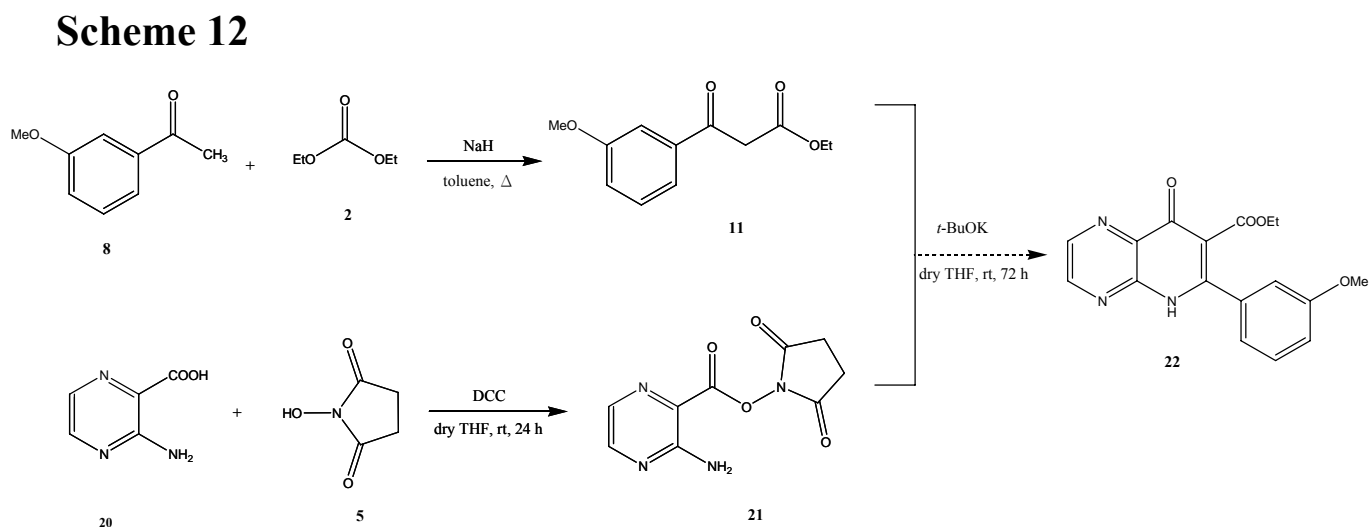
## 第二節 6-Phenylpyrido[2,3-*b*]pyrazin-8(5*H*)-one (E)類 及 2-Phenyl-1,6-naphthyridin-4(1*H*)-one (F)類 化合物的合成方法

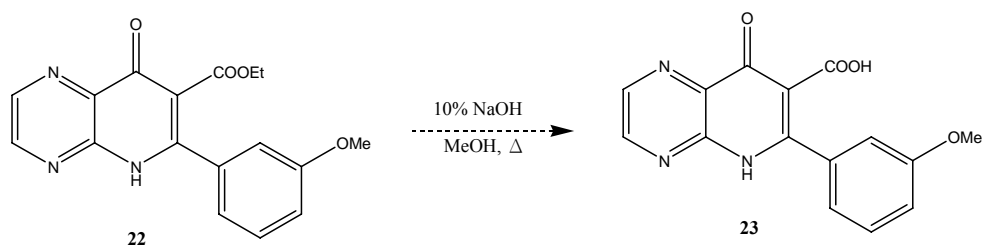
著者除了利用上述方法合成 2-(3-Substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylic acid (D)類的衍生物外，還企圖嘗試利用此路徑合成其他兩類不同骨架的化合物。

### (一) 合成 6-Phenylpyrido[2,3-*b*]pyrazin-8(5*H*)-one (E)類 化合物的合成方法

參考 Scheme 5 的合成方法，但著者還未完成此合成路徑。

合成方法如 Scheme 12 所示。





化合物 **21** 之合成說明如下：

首先以 3-aminopyrazine-2-carboxylic acid (**20**) 為起始原料，以無水四氫呋喃為溶媒，待混合均勻後再加入 *N*-hydroxy-succinimide (**5**) 及 DCC，在室溫下反應 24 小時後，將反應液過濾取濾液，以管柱層析法分離 (沖提液為三氯甲烷：乙酸乙酯 = 1 : 1)，可得化合物 2,5-dioxopyrrolidinyl 3-aminopyrazine-2-carboxylate (**21**) 之白色固體。

化合物**21**之結構鑑定分別從IR、NMR、及MS的資料來解析，詳述如下：

(1) 化合物 **21** 為淡黃色粉末，熔點為 146-148 °C。

(2)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖21-1) :

由積分值顯示化合物15有8個氫訊號。初步判斷於最低磁場處的 $\delta$  8.44 (1 H, *d*,  $J = 2.0$  Hz)歸屬於H-6的氫訊號， $\delta$  8.01 (1 H, *d*,  $J = 2.0$  Hz)歸屬於H-5的氫訊號， $\delta$  7.25(2 H, *br s*)歸屬於-NH<sub>2</sub>的氫訊號，而在最高磁場處 $\delta$  2.88 (4 H, *s*)歸屬於H-3'、H-4'的氫訊號。

(3)  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖21-2) :

由圖顯示有7個碳原子訊號，但由分子式可知應該要有9個碳，推測可能是有兩組結構對稱的碳訊號 (C-3'、C-4'與C-2'、C-5')重疊所致。由碳譜中可以看出 $\delta$  25.6之碳峰明顯高於其他的兩倍，而 $\delta$  170.4若為四級碳之carbonyl group其碳峰又太高，所以其應該為C-3'、C-4'與C-2'、C-5'之碳訊號。

(4) DEPT-135 ( $\text{DMSO-}d_6$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖21-3) :

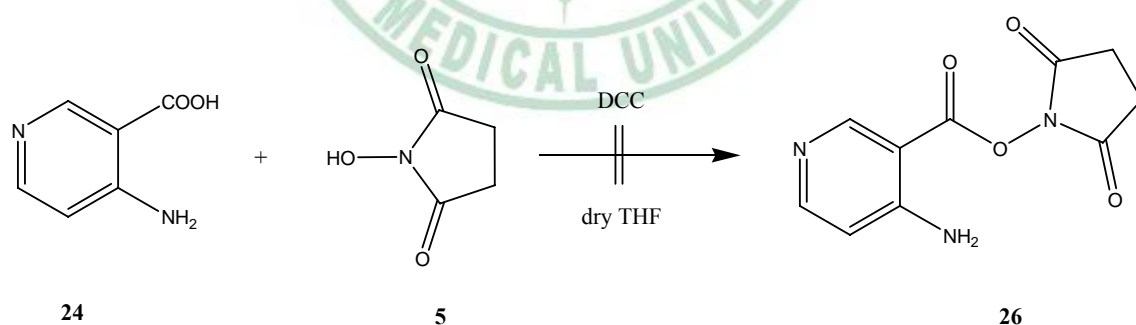
由DEPT-135及碳譜比較得知，此結構有5個四級碳，分別為C-2、C-3、C-2'、C-5'及環外的一個carbonyl group，而在 $\delta$  25.1為兩個-CH<sub>2</sub>的碳訊號。

(5) 質譜(EIMS) (圖 21-4) :分子離子峰 ( $m/z$  236)，與預期結構分子式 C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 之分子量相符。

## (二) 合成 2-Phenyl-1,6-naphthyridin-4(1*H*)-one (F)類化合物的合成方法

參考 Scheme 5 的合成方法，但發現將以 4-aminonicotinic acid (24) 為起始原料，再加入 *N*-hydroxysuccinimide (5) 及 DCC 在室溫下反應 24 小時，並無產物生成，再以同條件繼續觀察兩天還是同樣狀況。後來將系統加熱至迴流溫度還是一樣的情況，如 Scheme 13 所示。

Scheme 13





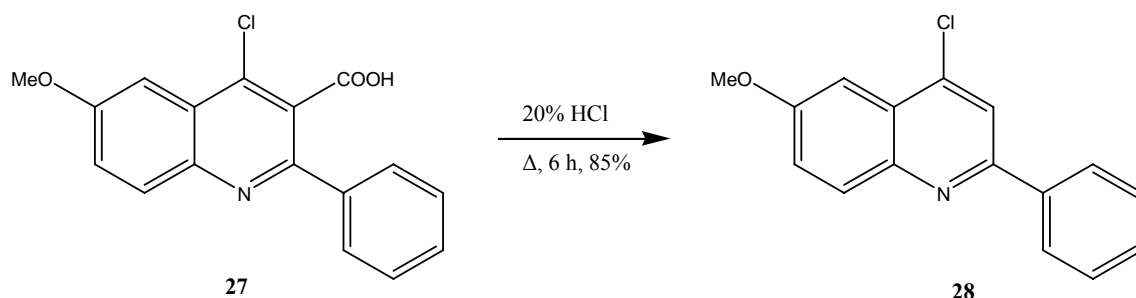
### 第三節 2-(3-Substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1H)- one-3-carboxylic Acid 的脫羧 (Decarboxylation)反 應

本研究室之前用來合成 2-PN 衍生物的合成方式，其反應條件需要加熱至 350 °C，再現性較差。所以選擇著者利用新合成方法所得到的標的化合物進行脫羧 (Decarboxylation) 步驟，想要證明也可利用此反應條件較溫和的新合成路徑，來合成傳統 2-PN 化合物。

根據文獻記載，類似結構要進行脫羧反應有三種方法，現將原文獻之反應介紹如下：

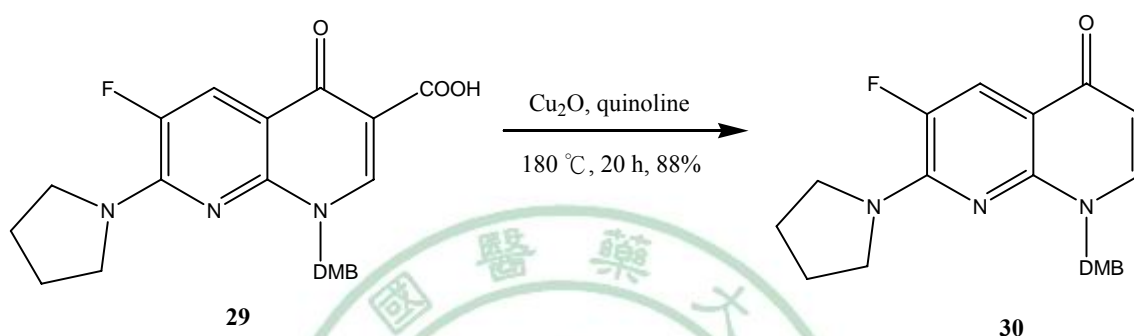
方法 A<sup>19</sup>：如 Scheme 14 所示

Scheme 14



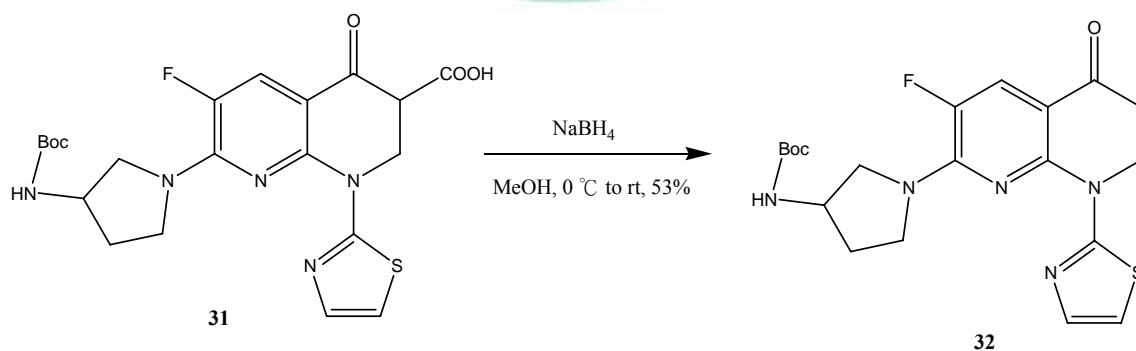
方法 B<sup>20</sup>：如 Scheme 15 所示

### Scheme 15



方法 C<sup>18</sup>：如 Scheme 16 所示

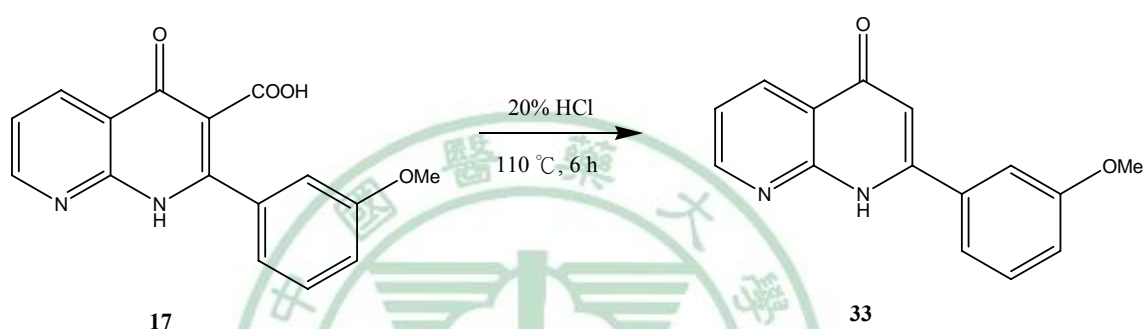
### Scheme 16



後來著者先參考方法 A，原因是因為其反應試劑容易的到、反應時間較短、產率較高的緣故。而著者選擇化合物 17

來進行脫羧步驟，而嘗試過後也發現和預期一樣可成功的將羧基去除，如 **Scheme 17** 所示。

### Scheme 17



首先以 2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4(1H)-one-3-carboxylic acid (**17**)為起始原料，置入 20% HCl 水溶液，加熱至迴流溫度(約 110 °C)，進行脫羧反應。反應約 6 小時後，加 10% NaOH 中和反應液至中性，以三氯甲烷萃取，取三氯甲烷層經減壓濃縮後，再經純化分離可得化合物 2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4(1H)-one (**33**)。

化合物33之結構鑑定由外觀及NMR圖譜來做解析，詳述如下：

(1) 化合物 33 為白色粉末。

(2)  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖33-1)：

由積分值顯示化合物14有12個氫訊號。初步判斷於最低磁場處的 $\delta$  9.70 (1 H, *br s*)歸屬於-NH的氫訊號， $\delta$  8.66 (1 H, *dd*,  $J = 8.0$  Hz, 1.8 Hz)歸屬於H-7的氫訊號， $\delta$  8.48 (1 H, *m*)歸屬於H-5的氫訊號， $\delta$  7.48-7.06 (5 H, *m*)歸屬於H-6、H-2'、H-4'、H-5'、H-6'的氫訊號， $\delta$  6.58 (1 H, *s*)分別歸屬於H-3的氫訊號，這是化合物17所沒有的氫訊號，所以可證明羧基已去除，而在最高磁場處 $\delta$  3.85 (3 H, *s*)歸屬於-OCH<sub>3</sub>的氫訊號。

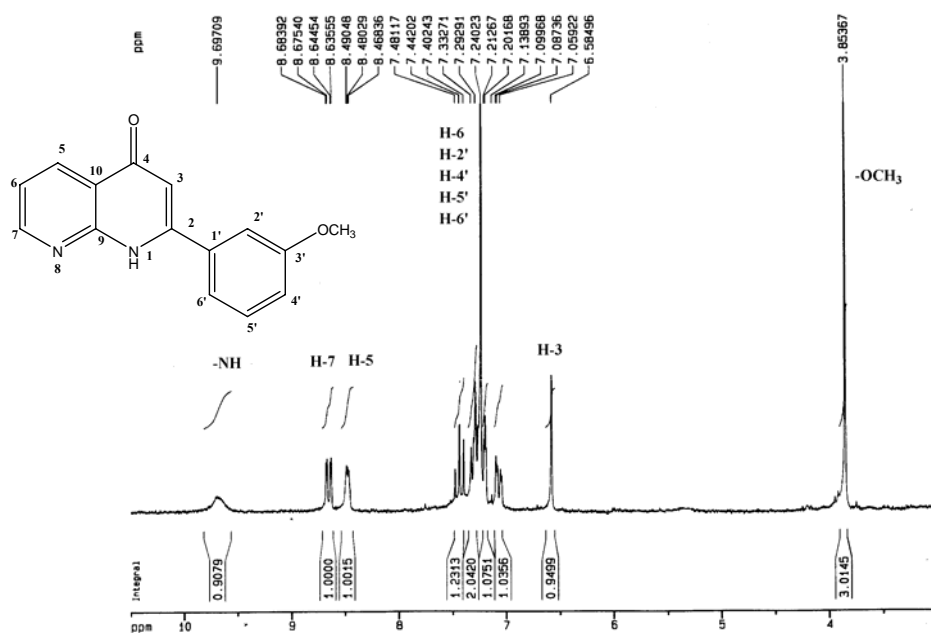


圖 33-1 化合物 33 之  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz)圖譜

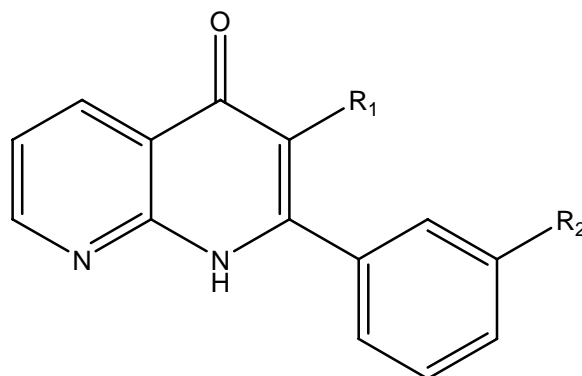
比對的結果發現，本實驗室先前使用的合成 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one (B)類衍生物及著者所用之方法所合成的化合物 **33** 是相同的。由此證明可用著者合成(D)類化合物的新合成方法，經過脫羧的步驟可合成傳統 2-PN 化合物，這也提供一個新的且反應條件較溫和的反應路徑。



#### 第四節 生物活性試驗結果

著者將所合成的化合物委託本研究室、台灣大學及國家衛生研究院進行細胞致毒活性測試、國醫中心進行抗細菌及抗病毒測試，還有委託陽明大學進行抗疱疹病毒方面的測試。但除了本研究室的數據外 (Table. 3)，其他單位尚未完成。

著者將所合成的化合物 (14-19) 在體外以人類腫瘤細胞株 (human tumor cell lines; HTCL) 測試其對 A549 (lung cancer cell)、Hep-3B (liver cancer cell)、及 Colo205 (colon cancer cell) 的細胞致毒活性篩選。結果如 Table. 3 所示，雖然在第三號位置加入一個親水性的-COOH 官能基對於溶解度有改善的作用，但是細胞致毒活性卻遠不如無-COOH 官能基的化合物。此結果和 2-phenyl-4-quinolone-3-carboxylic acid (A) 類衍生物性質不同，其在第三號位置上加入-COOH 官能基仍保有細胞致毒活性，但是 2-PN 類衍生物卻喪失活性，有可能是 2-PQ 類衍生物的 5 號、6 號及 7 號為置有取代基，而著者所合成出之標的化合物卻沒有的關係。

**Table 3.** Cytotoxicity for compounds against A549、Hep-3B、Colo 205

Compound			IC <sub>50</sub> <sup>a</sup> (μM)		
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	A549 <sup>b</sup>	Colo 205 <sup>c</sup>	Hep-3B <sup>d</sup>
14	-COOEt	-OMe	>100	>100	>100
15	-COOEt	-F	>100	>100	>100
16	-COOEt	-Cl	>100	>100	>100
17	-COOH	-OMe	>100	>100	>100
18	-COOH	-F	>100	>100	>100
19	-COOH	-Cl	>100	>100	>100

Data was presented as IC<sub>50</sub> (μM); -- : not determined.

a : IC<sub>50</sub> (proliferation-inhibitory concentration) after 48 hrs incubation.

b : Human lung carcinoma cells.

c : Human colon adenocarcinoma cells.

d : Human liver carcinoma cells.



### 第三章、結論

為了改善 2-PN 的藥物動力學性質，設計了 2-(3-substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylic acid (D) 為標的化合物。著者以 3-substituted acetophenones (8-10) 和 diethyl carbonate 為原料反應得到 ethyl 3-substituted benzoylacetates (11-13)，再取 2-aminonicotinic acid 及 *N*-hydroxysuccinimide 在 *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) 作用下脫水獲得 2,5-dioxopyrrolidinyl 2-aminopyridine-3-carboxylate，再將先前得到的 ethyl 3-substituted benzoylacetates (11-13) 及 2,5-dioxopyrrolidinyl 2-aminopyridine-3-carboxylate 在 potassium *tert*-butoxide (*t*-BuOK) 的作用下環化為 ethyl 2-(3-substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylates (14-16)，最後再加 10% NaOH 水解等步驟順利地合成了標的化合物 (17-19)，並提供生物的篩選，其結果可提供 2-PN 類化合物構效關係 (SAR) 的參考。

著者所使用的反應方法不但能成功合成 2-(3-substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylic acid(D) 類的衍生物，還可藉由此方法合成 6-phenylpyrido[2,3-*b*]-

pyrazin-8(5*H*)-one (E)類及 2-phenyl-1,6-naphthyridin-4(1*H*)-one (F)類的衍生物。至目前為止 (E)類的反應進行得較順利，但 (F)類的反應不順利，其反應條件還有檢討及改進的空間。

另外著者所合成出之標的化合物，經脫羧反應 (Decarboxylation) 所得到的產物和本研究室先前所合成出的 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one (B)類化合物是相同的。這也證明可用這反應條件較溫和的新合成方法，來合成傳統 2-PN 化合物。



## 第四章 實驗部分

### 第一節 試藥與溶媒

#### (一) 試藥

1. 購自德國默克公司者

Sodium hydride(60%)

2. 購自英國 Lancaster 公司者

3-Chloroacetophenone (98%)

*N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (99%)

Diethyl carbonate (98%)

3-Fluoroacetophenone (98%)

3-Methoxyacetophenone (98%)

Potassium *tert*-butoxide (97%)

3. 購自美國 Acros 公司者

2-Aminonicotinic acid (98%)

4-Aminonicotinic acid (99%)

3-Aminopyrazine-2-carboxylic acid (99%)

*N*-Hydroxysuccinimide (98%)

4. 購自美國 Tedia 公司者

Absolute ethanol, 99.5 %

5. 購自日本昭和化學株式會社者

Glacial acetic acid (synthesis grade)

Sodium hydroxide (synthesis grade)

## (二) 溶媒

1. 購自德國默克公司者

Chloroform- $d_1$  (for NMR spectroscopy, 99.8 %)

Dimethylsulfoxide-  $d_6$  (for NMR spectroscopy, 99.8 %)

Ethyl acetate (guaranteed reagent; G.R)

*n*-Hexane (ACS grade)

Methanol (ACS grade; spectrophotometric grade)

Tetrahydrofuran

2. 購自美國 Tedia 公司者

Chloroform (ACS grade)

Ethyl ether anhydrous (guaranted reagent; G. R)

Toluene (ACS grade)

3. 購自台灣省菸酒公賣局者

Ethanol, 95%



## 第二節 重要儀器與實驗材料

### (一) 重要儀器

#### 1. 熔點測定器(Melting Point Apparatus)

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

#### 2. 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，以溴化鉀粉末為打錠稀釋劑，光譜單位為波數( $\text{cm}^{-1}$ )。

#### 3. 質譜儀(Mass Spectrophotometer)

EIMS 以 VG platform II GC-MS instrument 測定，離子化電壓為 70 eV，單位為  $m/z$ 。(中國醫藥大學貴重儀器中心)

#### 4. 紫外光燈(UV Equipment)

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

## 5. 核磁共振光譜儀(Nuclear Magnetic Resonance Spectromete)

採用 Bruker Advance DPX-200 FT-NMR Spectrometer (中國醫藥大學貴重儀器中心)，以(ppm)值表示化學位移值，而以 TMS (tetramethylsilane) ( $\delta = 0$ )為內部標準。偶合常數以  $J$  表示；並以  $s$  表單峰(singlet)， $d$  表二重峰(doublet)， $t$  表三重峰(triplet)， $m$  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)。

## 6. 350 °C 電熱包(Montle heat)

New Lab instrument Co. 型號: MNS 500, 300 walt, 110V)



## (二) 材料

### 1. 薄層色層分析(Thin-Layer Chromatography)

購自德國 E.Merck 公司出品之 PI-e-coated-aluminium TLC sheets (silica gel 60 F<sub>254</sub>, 20×20 cm, 0.2 mm layer thickness, Art.554)。

### 2. 管柱色層分析(Column Chromatography)

以德國 E.Merck 公司出品之 Silica gel 60 (70 -230 mesh)或當 充填劑，型號為 0207139I。



### 第三節 化合物之製備

#### (一) 2,5-Dioxopyrrolidinyl 2-Aminopyridine-3-carboxylate (6)之合成

事先將四氫呋喃加入適量的鈉片加熱至迴流，以得到無水的四氫呋喃溶液。先秤取2-aminonicotinic acid (2 g, 14.48 mmol)，置於250毫升的三頸瓶中，加入無水四氫呋喃150毫升為溶媒，待混合均勻後再加入*N*-hydroxysuccinimide (3.33 g, 28.96 mmol)及DCC (4.48 g, 21.72 mmol)，使反應液在室溫下反應24小時。之後將反應液過濾取濾液並減壓濃縮，再經管柱層析（矽膠）純化，以二氯甲烷：乙酸乙酯=3：1為沖提液分離得化合物6為白色固體(1.33 g，產率39%)。

化合物 6 物理性質及光譜數據如下：

熔點(mp)：171-173 °C

IR (圖6-1),  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3351  $\text{cm}^{-1}$  (-NH<sub>2</sub>)

1714  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

1680  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖6-2) :**

8.32-8.23 (2 H, *m*, H-4, 6)

6.70-6.63 (1 H, *dd*,  $J = 8.0$  Hz, 4.7 Hz, H-5)

6.35 (2 H, *br s*,  $-\text{NH}_2$ ), 2.89 (4 H, *s*, H-3', 4')

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖6-3) :**

169.1, 169.1, 161.7, 159.5, 155.7, 140.2, 112.8, 100.7, 25.1,  
25.1

**MS ( $m/z$ ) (圖6-5) : 235 ( $\text{M}^+$ )**



## (二) Ethyl 3-Substituted Benzoylacetates (11-13)之合成

### (1) Ethyl 3-methoxybenzoylacetate (11)之合成

事先將甲苯溶液加熱至迴流，去除前一段收集的溶液以得到無水甲苯。先秤取 60% sodium hydride (1.99 g, 49.95 mmol)，置於 500 毫升的三頸瓶中，加入無水甲苯 100 毫升為溶媒，待混合均勻後再加入 diethylcarbonate (5.9 g, 49.95 mmol)加熱至迴流溫度，秤取 3-methoxy acetophenone (5 g，

33.3 mmol)稀釋於 50 毫升的無水甲苯，並逐滴加入反應液中，待滴加完畢後再反應 30 分鐘，離開熱源冷卻至室溫。接著以冰醋酸酸化反應液至 pH 2-3，再加入 150 毫升蒸餾水，以水與甲苯萃取，取甲苯層經減壓濃縮後，再經管柱層析（矽膠）純化，以二氯甲烷：正己烷=8：2 為沖提液分離得化合物 **11** 之淡黃色液體(4.81 g，產率 65%)。

化合物 11 物理性質及光譜數據如下：

為淡黃色液體。

IR (圖11-1),  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1742  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)  
1687  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖11-2) :

7.58-7.17 (4 H, *m*, H-2, 4, 5, 6)

4.16 (2 H, *s*, CH<sub>2</sub>)

4.12 (2 H, *q*,  $J = 7.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

3.8 (3 H, *s*, OCH<sub>3</sub>)

1.17 (3 H, *t*,  $J = 7.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C}$ -NMR (DMSO- $d_6$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖11-3) :

193.3, 167.8, 159.7, 137.4, 130.0, 121.0, 119.8, 113.0, 60.8,  
55.3, 45.8, 14.0

MS ( $m/z$ ) (圖 11-4) : 222 ( $\text{M}^+$ )

## (2) Ethyl 3-fluorobenzoylacetate (12)之合成

事先將甲苯溶液加熱至迴流，去除前一段收集的溶液以得到無水甲苯。先秤取 60% sodium hydride (2.17 g, 54.3 mmol)，置於 500 毫升的三頸瓶中，加入無水甲苯 100 毫升為溶媒，待混合均勻後再加入 diethylcarbonate (6.42 g, 54.3 mmol)加熱至迴流溫度，秤取 3-fluoro-acetophenone (5 g, 36.2 mmol)稀釋於 50 毫升的無水甲苯，並逐滴加入反應液中，待滴加完畢後再反應 30 分鐘，離開熱源冷卻至室溫。接著以冰醋酸酸化反應液至 pH 2-3，再加入 150 毫升蒸餾水，以水與甲苯萃取，取甲苯層經減壓濃縮後，再經管柱層析（矽膠）純化，以二氯甲烷：正己烷=8：2 為沖提液分離得化合物 **12** 之淡黃色液體(4.5 g，產率 59.2%)。

化合物 12 物理性質及光譜數據如下：

為淡黃色液體。

**IR (圖 12-1),  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  :** 1739  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

1695  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

**$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 12-2) :**

7.82-7.52 (4 H, *m*, H-2, 4, 5, 6)

4.22 (2 H, *s*,  $\text{CH}_2$ )

4.10 (2 H, *q*,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

1.16 (3 H, *t*,  $J=7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

**$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 12-3) :**

192.6, 167.5, 164.6, 138.0, 131.1, 124.6, 120.9, 115.1, 60.7,

45.7, 14.0

**MS ( $m/z$ ) (圖 12-5) :** 210 ( $\text{M}^+$ )

### (3) Ethyl 3-chlorobenzoylacetate (13)之合成

事先將甲苯溶液加熱至迴流，去除前一段收集的溶液以得到無水甲苯。先秤取 60% sodium hydride (1.94 g, 48.5 mmol)，置於 500 毫升的三頸瓶中，加入無水甲苯 100 毫升



為溶媒，待混合均勻後再加入 diethylcarbonate (5.73 g, 48.5 mmol) 加熱至迴流溫度，秤取 3-chloro-acetophenone (5 g, 32.33 mmol) 稀釋於 50 毫升的無水甲苯，並逐滴加入反應液中，待滴加完畢後再反應 30 分鐘，離開熱源冷卻至室溫。接著以冰醋酸酸化反應液至 pH 2-3，再加入 150 毫升蒸餾水，以水與甲苯萃取，取甲苯層經減壓濃縮後，再經管柱層析（矽膠）純化，以二氯甲烷：正己烷=1：1 為沖提液分離得化合物 **13** 之淡黃色液體(3.48 g, 產率 47.5%)。

**化合物 13** 物理性質及光譜數據如下：

為淡黃色液體。

**IR (圖13-1),  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  :** 1742  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)  
1692  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖13-2) :**

7.97-7.58 (4 H, *m*, H-2, 4, 5, 6)

4.23 (2 H, *s*,  $\text{CH}_2$ )

4.11 (2 H, *q*,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

1.16 (3 H, *t*,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

$^3\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖13-3) :

191.0, 169.5, 166.8, 137.3, 133.4, 129.9, 128.3, 126.4, 61.4,  
45.7, 14.0

MS ( $m/z$ ) (圖 13-5) : 226 ( $\text{M}^+$ )

(三) Ethyl 2-(3-Substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-  
4(1*H*)-one-3-carboxylates (14-16)之合成

(1) Ethyl 2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-  
one-3-carboxylate (14)之合成

事先將四氫呋喃加入適量的鈉片加熱至迴流，以得到無水的四氫呋喃溶液。先秤取 potassium *tert*-butoxide (0.48 g, 4.24 mmol)，置於 250 毫升的三頸瓶中，加入無水四氫呋喃 100 毫升為溶媒，秤取化合物 11 (0.94 g, 4.24 mmol) 稀釋於 20 毫升的無水四氫呋喃，並逐滴加入反應液中，待滴加完畢後於室溫下反應 30 分鐘，使反應液呈澄清溶液，再加入化合物 (0.5 g, 2.12 mmol)於室溫下反應 3 天。先經

減壓濃縮後再加入蒸餾水及二氯甲烷萃取，取二氯甲烷層，再經管柱層析（矽膠）純化，以二氯甲烷：乙酸乙酯=3：1為沖提液分離得化合物 **14** 之淡黃色粉末(0.14 g, 產率 21%)。

化合物 14 物理性質及光譜數據如下：

熔點(mp)：65-67 °C

IR (圖14-1),  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ ： 1729  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

1718  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

1603  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖14-2)：

12.16 (1 H, *s*, NH)

8.65 (1 H, *dd*,  $J = 7.9$  Hz, 1.7 Hz, H-7)

7.39-7.05 (6 H, *m*, H-5, 6, 2', 4', 5', 6')

4.10 (2 H, *q*,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

3.76 (3 H, *s*,  $\text{OCH}_3$ )

1.01 (3 H, *t*,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖14-3)：

174.9, 165.5, 159.7, 159.7, 152.2, 150.6, 149.9, 136.7, 134.9,

130.1, 120.2, 120.0, 117.4, 116.3, 113.4, 61.0, 55.3, 13.6

MS (*m/z*) (圖14-5) : 324 ( $M^+$ )

**(2) Ethyl 2-(3-fluorophenyl)-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-one-3-carboxylate (15)之合成**

事先將四氫呋喃加入適量的鈉片加熱至迴流，以得到無水的四氫呋喃溶液。先秤取 potassium *tert*-butoxide (0.48 g, 4.24 mmol)，置於 250 毫升的三頸瓶中，加入無水四氫呋喃 100 毫升為溶媒，秤取化合物 12 (0.9 g, 4.24 mmol)稀釋於 20 毫升的無水四氫呋喃，並逐滴加入反應液中，待滴加完畢後於室溫下反應 30 分鐘，使反應液呈澄清溶液，再加入化合物 (0.5 g, 2.12 mmol)於室溫下反應 3 天。先經減壓濃縮後再加入蒸餾水及二氯甲烷萃取，取二氯甲烷層，再經管柱層析（矽膠）純化，以二氯甲烷：乙酸乙酯=3：1為沖提液分離得化合物 15 之淡黃色粉末(0.17 g, 產率 26%)。

化合物 15 物理性質及光譜數據如下：

**熔點(mp)：**194-196 °C

IR (圖15-1),  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1730  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

1635  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

1616  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖15-2) :

11.78 (1 H, *br s*, NH)

8.66 (1H, *dd*,  $J = 8.0$  Hz, 1.8 Hz, H-7)

7.54-7.17 (6 H, *m*, H-5, 6, 2', 4', 5', 6')

4.12 (2 H, *q*,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

1.03 (3 H, *t*,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖15-3) :

175.1, 165.3, 160.1, 152.4, 150.0, 149.3, 137.0, 135.8, 135.7,

130.9, 124.1, 120.5, 117.8, 117.6, 115.4, 61.4, 13.8

MS ( $m/z$ ) (圖15-5) : 312 ( $\text{M}^+$ )

### (3) Ethyl 2-(3-chlorophenyl)-1,8-naphthyridin-4(1H)-one-

#### 3-carboxylate (16)之合成

事先將四氫呋喃加入適量的鈉片加熱至迴流，以得到無水的四氫呋喃溶液。先秤取 potassium *tert*-butoxide (0.48

g, 4.24 mmol), 置於 250 毫升的三頸瓶中, 加入無水四氫呋喃 100 毫升為溶媒, 秤取化合物 **13** (0.96 g, 4.24 mmol) 稀釋於 20 毫升的無水四氫呋喃, 並逐滴加入反應液中, 待滴加完畢後於室溫下反應 30 分鐘, 使反應液呈澄清溶液, 再加入化合物 (0.5 g, 2.12 mmol) 於室溫下反應 3 天。先經減壓濃縮後再加入蒸餾水及二氯甲烷萃取, 取二氯甲烷層, 再經管柱層析 (矽膠) 純化, 以三氯甲烷: 乙酸乙酯 = 2:1 為沖提液分離得化合物 **16** 之淡黃色粉末 (0.12 g, 產率 17%)。

化合物 16 物理性質及光譜數據如下:

熔點(mp): 64-66 °C

IR (圖 16-1),  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 1729  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

1609  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

1603  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 16-2):

8.65 (1 H, *d*,  $J = 7.4$  Hz, H-7)

7.57-7.16 (6 H, *m*, H-5, 6, 2', 4', 5', 6')

4.10 (2 H, *q*,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )

1.01 (3 H, *t*,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ )



$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖16-3) :

174.8, 165.1, 152.2, 149.8, 149.3, 136.8, 135.3, 134.8, 130.5,  
130.1, 128.2, 126.4, 120.4, 117.4, 61.2, 13.6

MS ( $m/z$ ) (圖16-5) : 328 ( $\text{M}^+$ )

(四) 2-(3-Substituted phenyl)-1,8-naphthyridin-4(1H)-  
one-3-carboxylic Acids (17-19)之合成

(1) 2-(3-Methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4(1H)-one-  
3-carboxylic acid (17)之合成

先秤取化合物14 (120 mg, 0.37 mmol), 置於250毫升的  
三頸瓶中, 加入30毫升的methanol為溶媒, 再加入10%  
sodium hydroxide 30毫升, 加熱至迴流溫度, 進行鹼催化酯  
類水解反應。反應約6小時並以TLC檢測反應完全, 加冰醋  
酸酸化反應液至PH = 2-3, 以三氯甲烷萃取, 取三氯甲烷經  
減壓濃縮後得化合物17之淡黃色粉末(99 mg, 產率91%)。



化合物 17 物理性質及光譜數據如下：

熔點(mp)：187-189 °C

IR (圖17-1),  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 3486  $\text{cm}^{-1}$  (-OH)

3233  $\text{cm}^{-1}$  (-NH)

1710  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

1614  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖17-2) :

13.25 (1 H, *br s*, NH)

8.91 (1 H, *dd*,  $J = 4.5 \text{ Hz}, 1.8 \text{ Hz}$ , H-7)

8.63 (1 H, *dd*,  $J = 8.0 \text{ Hz}, 1.8 \text{ Hz}$ , H-5)

7.60 (1 H, *dd*,  $J = 8.0 \text{ Hz}, 4.5 \text{ Hz}$ , H-6)

7.43-7.05 (4 H, *m*, H- 2', 4', 5', 6')

3.80 (3 H, *s*, OCH<sub>3</sub>)

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖17-3) :

178.0, 165.6, 158.9, 156.2, 155.1, 149.5, 135.5, 135.2, 129.4,

122.0, 120.9, 119.0, 115.6, 114.1, 111.7, 55.5

MS ( $m/z$ ) (圖17-5) : 296 ( $\text{M}^+$ )

## (2) 2-(3-Fluorophenyl)-1,8-naphthyridin-4(1H)-one-

### 3-carboxylic acid (18)之合成

先秤取化合物15 (120 mg, 0.4 mmol), 置於250毫升的三頸瓶中, 加入30毫升的methanol為溶媒, 再加入10% sodium hydroxide 30毫升, 加熱至迴流溫度, 進行鹼催化酯類水解反應。反應約6小時, 加冰醋酸酸化反應液至pH=2-3, 以三氯甲烷萃取, 取三氯甲烷經減壓濃縮後, 再經管柱層析(矽膠)純化, 以二氯甲烷: 甲醇=9:1為沖提液分離得化合物得化合物18之白色粉末(59 mg, 產率52%)。

化合物 18 物理性質及光譜數據如下:

熔點(mp): 231-233 °C

IR (圖18-1),  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3498  $\text{cm}^{-1}$  (-OH)

1703  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

1612  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖18-2):

14.93 (1 H, *br s*, , OH)

13.50 (1 H, *br s*, , NH)

8.95 (1 H, *dd*,  $J = 6.1 \text{ Hz}, 1.1 \text{ Hz}$ , H-7)

8.67 (1 H, *dd*,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, H-5)

7.67-7.33 (5 H, *m*, H-6, 2', 4', 5', 6')

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖18-3) :

178.4, 165.0, 156.0, 155.1, 149.2, 136.4, 136.3, 135.0, 129.9,

124.5, 122.0, 118.8, 116.2, 115.3, 110.3

MS ( $m/z$ ) (圖18-5) : 284 ( $\text{M}^+$ )

**(3) 2-(3-chlorophenyl)-1,8-naphthyridin-4(1H)-one-  
3-carboxylic Acid (19)之合成**

先秤取化合物16 (100 mg, 0.3 mmol), 置於250毫升的三頸瓶中, 加入30毫升的methanol為溶媒, 再加入10% sodium hydroxide 30毫升, 加熱至迴流溫度, 進行鹼催化酯類水解反應。反應約6小時, 加冰醋酸酸化反應液至pH=2-3, 以三氯甲烷萃取, 取三氯甲烷經減壓濃縮後, 再經管柱層析(矽膠)純化, 以二氯甲烷: 甲醇=9:1為沖提液分離得化合物得化合物19之白色粉末(44 mg, 產率49%)。

化合物 19 物理性質及光譜數據如下：

熔點(mp)：224-226 °C

IR (圖 13-1),  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  : 1696  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

1616  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 19-2) :

15.07 (1 H, *br s*, OH)

13.56 (1 H, *br s*, NH)

8.96 (1 H, *d*,  $J = 3.1$  Hz, H-7)

8.68 (1 H, *d*,  $J = 7.4$  Hz, H-5)

7.68-7.48 (5 H, *m*, H-6, 2', 4', 5', 6')

$^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 19-3) :

178.7, 165.1, 156.2, 155.3, 149.2, 136.3, 135.2, 129.8, 129.5,

128.1, 127.2, 122.2, 118.9, 110.1

MS ( $m/z$ ) (圖 19-5) : 300 ( $\text{M}^+$ )

(五) **2,5-Dioxopyrrolidinyl 3-Aminopyrazine-2-carboxylate (21)**之合成

事先將四氫呋喃加入適量的鈉片加熱至迴流，以得到無水的四氫呋喃溶液。先秤取3-aminopyrazine-2-carboxylic acid (500 mg, 3.6 mmol)，置於250毫升的三頸瓶中，加入無水四氫呋喃 100 毫升為溶媒，待混合均勻後再加入 *N*-hydroxysuccinimide (828 mg, 7.2 mmol) 及 DCC (1.12 g, 5.4 mmol)，使反應液在室溫下反應24小時。之後將反應液過濾取濾液並減壓濃縮，再經管柱層析（矽膠）純化，以三氯甲烷：乙酸乙酯=1：1為沖提液分離得化合物**21**為白色固體 (383 mg, 產率45%)。

化合物 21 物理性質及光譜數據如下：

熔點(mp)：146-148 °C

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz) δ (ppm) (圖21-1)：

8.44 (1 H, *d*, *J* = 2.0 Hz, H-6)

8.01 (1 H, *d*, *J* = 2.0 Hz, H-5)

7.25 (2 H, *br s*, NH<sub>2</sub>)

2.88 (4 H, *s*, H-3', 4')

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖21-2) :

170.4, 170.4, 161.4, 156.6, 150.5, 133.5, 117.8, 25.6, 25.6

$\text{MS}$  ( $m/z$ ) (圖 21-4) : 236 ( $\text{M}^+$ )

#### (六) 2-(3-Methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4(1H)-one

##### (33)之合成

先秤取化合物17(10 mg, 0.03 mmol), 置於100毫升的三頸瓶中, 加入20毫升的20% HCl水溶液, 加熱至迴流溫度(約 $110^\circ\text{C}$ ), 進行脫羧反應。反應約6小時後, 加10% NaOH中和反應液至中性, 以三氯甲烷萃取, 取三氯甲烷層經減壓濃縮後, 再經純化分離得化合物33之白色粉末(5.1 mg, 67%)。

化合物 33 物理性質及光譜數據如下 :

為白色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖33-1) :

9.70 (1 H, *br s*, NH)

8.66 (1 H, *dd*,  $J = 8.0$  Hz, 1.8 Hz, H-7)

8.48 (1 H, *m*, H-5)

7.48-7.06 (5 H, *m*, H-6, 2', 4', 5', 6')

6.58 (1 H, *s*, H-3),

3.85 (3 H, *s*, OCH<sub>3</sub>)





## 參考文獻

1. Coffey, S. Rodd's Chemistry of Carbon Compound, 2<sup>nd</sup>. M. Sainsbury, Vol. IV G. Chapter 31 (1978).
2. Lai, Y. Y.; Huang, L. J.; Lee, K. H.; Xiao, Z.; Bastow, K. F.; Yamori, T.; Kuo, S. C. Synthesis and Biological Relationships of 3',6-Substituted 2-Phenyl-4-quinolone-3-carboxylic Acid Derivatives as Antimitotic Agents. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 265-275.
3. 賴雅韻, Synthesis and Activities of Anticancer, Anti-platelet, Anti-allergy and Anti-inflammatory of 3',6-Substituted 2-Phenyl-4-quinolone-3-carboxylic Acid Derivatives, 中國醫藥學院藥物化學研究所博士論文, 2002年.
4. 方亞齡, Synthesis and Cytotoxicity of 2',6,7-Substituted 2-Phenyl-4-quinolone-3-carboxylic Acid Derivatives, 中國醫藥學院藥物化學研究所碩士論文, 2003年.
5. Monks, A.; Schdiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Visuica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Woiff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. Feasibility of A High-flux Anticancer Drug Screen Utilizing A

- Derived Panel of Human Tumor Cell Line in Culture. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757-766.
6. Xia, Y.; Yang, Z. Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Nakanishi, Y.; Nampoothiri, P.; Hamel, E.; Brossi, A.; Lee, K. H. Antitumor Agents. Part 226: Synthesis and Cytotoxicity of 2-Phenyl-4-quinolone Acetic Acids and Their Esters. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *13*, 2891-2893.
7. Kuo, S. C.; Lee, H. Z.; Juang, J. P.; Lin, Y. T.; Wu, T. S.; Chang, J. J.; Lednicer, D.; Paull, K. D.; Lin, C. M.; Hamel, E.; Lee, K. H. Synthesis and Cytotoxicity of 1,6,7,8-Substituted 2-(4'-Substituted phenyl)-4-quinolones and Related Compounds: Identification as Antimitotic Agents Interacting with Tubulin. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1146-1156.
8. Li, L.; Wang, H. K.; Kuo, S. C.; Wu, T. S.; Lednicer, D.; Lin, C. M.; Hamel, E.; Lee, K. H. Antitumor Agents. 150. 2',3',4',5',5,6,7-Substituted 2-Phenyl-4-quinolones and Related Compounds: Their Synthesis, Cytotoxicity, and Inhibition of Tubulin Polymerization. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1126-1135.

9. Li, L.; Wang, H. K.; Kuo, S. C.; Wu, T. S.; Mauger, A.; Link, C. M.; Hamel, E.; Lee, K. H. Antitumor Agents 155. Synthesis and Biological Evaluation of 3',6,7-Substituted 2-Phenyl-4-quinolones as Antimicrotubule Agents. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3400-3407.
10. Chen, K.; Kuo, S. C.; Hsieh, M. C.; Mauger, A.; Lin, C. M.; Hamel, E.; Lee, K. H. Antitumor Agents. 174. 2',3',4',5,6,7-Substituted 2-Phenyl-1,8-naphthyridin-4-ones: Their Synthesis, Cytotoxicity, and Inhibition of Tubulin Polymerization. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2266-2275.
11. Chen, K.; Kuo, S. C.; Hsieh, M. C.; Mauger, Lin, A.; Chii, M.; Hamel, E.; Lee, K. H. Antitumor Agents. 178. Synthesis and Biological Evaluation of Substituted 2-Aryl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-ones as Antitumor Agents that Inhibit Tubulin Polymerization. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3049-3056.
12. Xia, Y.; Yang, Z. Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Tachibana, Y.; Kuo, S. C.; Hamel, E.; Hackl, T.; Lee, K. H. Antitumor Agents. 181. Synthesis and Biological Evaluation of 6,7,2',3',4'-Substituted-1,2,3,4-tetrahydro-2-phenyl-4-quinolones as a

- New Class of Antimitotic Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1155-1162.
13. Chen, K.; Kuo, S. C.; Hsieh, M. C.; Mauger, A.; Lin, C. M.; Hamel, E.; Lee, K. H. Antitumor Agents. 174. 2',3',4',5,6,7-Substituted 2-Phenyl-1,8-naphthyridin-4-ones: Their Synthesis, Cytotoxicity, and Inhibition of Tubulin Polymerization. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2266-2275.
14. Chen, K.; Kuo, S. C.; Hsieh, M. C.; Mauger, A.; Lin, C. M.; Hamel, E.; Lee, K. H. Antitumor Agents. 178. Synthesis and Biological Evaluation of Substituted 2-Aryl-1,8-naphthyridin-4(1*H*)-ones as Antitumor Agents That Inhibit Tubulin Polymerization. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 3049-3056.
15. Zhang, S. X.; Bastow, K. F.; Tachibana, Y.; Kuo, S. C.; Hamel, E.; Mauger, A.; Narayanan, V. L.; Lee, K. H. Antitumor Agents. 196. Substituted 2-Thienyl-1,8-naphthyridin-4-ones: Their Synthesis, Cytotoxicity, and Inhibition of Tubulin Polymerization. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4081-4087.
16. Zografos, A. L.; Mitsos, C. A.; Olga, I. M. Chemoselective Cyclization of Aminonicotinic Acid Derivatives to

- 1,8-Naphthyridin-2-ones via a Potential Intramolecular Azadiene-Ketene Electrocyclization Reaction. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4413-4415.
17. Tomita, K.; Tsuzuki, Y.; Shibamori, K. I.; Tashima, M.; Kajikawa, F.; Sato, Y.; Kashimoto, S.; Chiba, K.; Hino, K. Synthesis and Structure-Activity Relationships of Novel 7-Substituted 1,4-Dihydro-4-oxo-1-(2-thiazolyl)-1,8-naphthyridine-3-carboxylic Acids as Antitumor Agents. Part 1. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 5564-5575.
18. Tsuzuki, Y.; Tomita, K.; Sato, Y.; Kashimoto, S.; Chiba, K. Synthesis and Structure - activity Relationships of 3-Substituted 1,4-Dihydro-4-oxo-1-(2-thiazolyl)-1,8-naphthyridines as Novel Antitumor Agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3189-3193.
19. Zhao, Y. L.; Chen, Y. L.; Chang, F. S.; Tzeng, C. C. Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Certain 4-Anilino-2-phenylquinoline Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 792-797.
20. Clark, R. F.; Wang, S.; Ma, Z.; Weitzberg, M.; Motter, C.; Tufano, M.; Wagner, R.; Gu, Y. G.; Dandliker, P. J.; Lerner, C.

G.; Chovan, L. E.; Cai, Y.; Black-Schaefer, C. L.; Lynch, L.;  
Kalvin, D.; Nilius, A. M.; Pratt, S. D.; Soni, N.; Zhang, T.;  
Zhang, X.; Beutel, B. A. Novel Inhibitors of Bacterial Protein  
Synthesis: Structure - activity Relationships for 1,8-  
Naphthyridine Derivatives Incorporating Position 3 and 4  
Variants. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3299-3302.



# 圖 譜

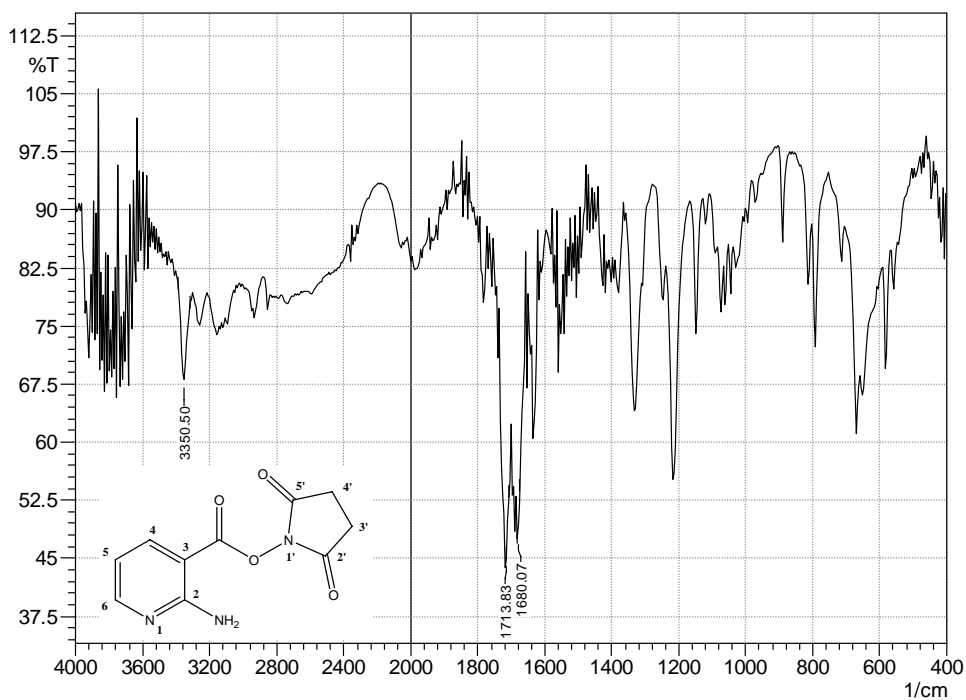


圖 6-1 化合物 6 之紅外線(IR)光譜

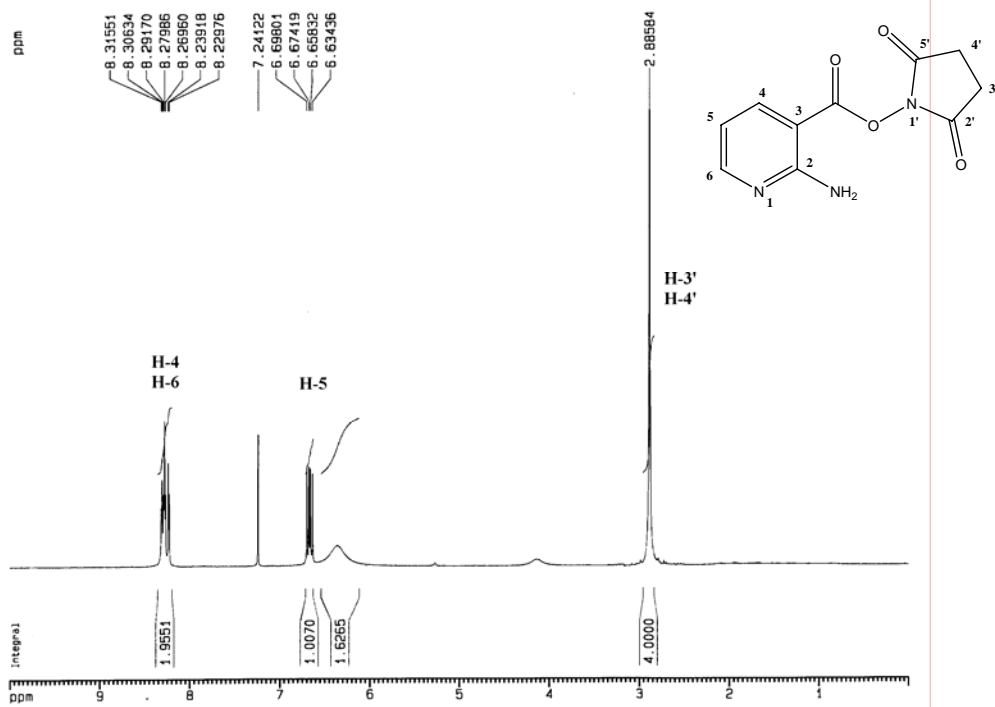


圖 6-2 化合物 6 之  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz) 圖譜



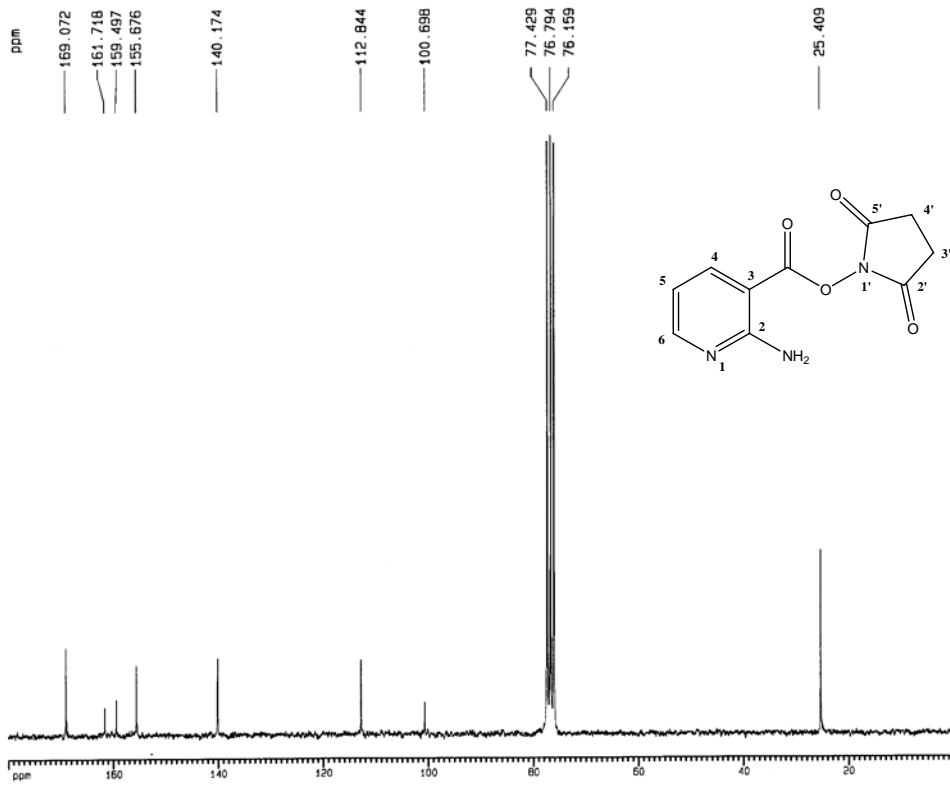


圖 6-3 化合物 6 之  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz)圖譜

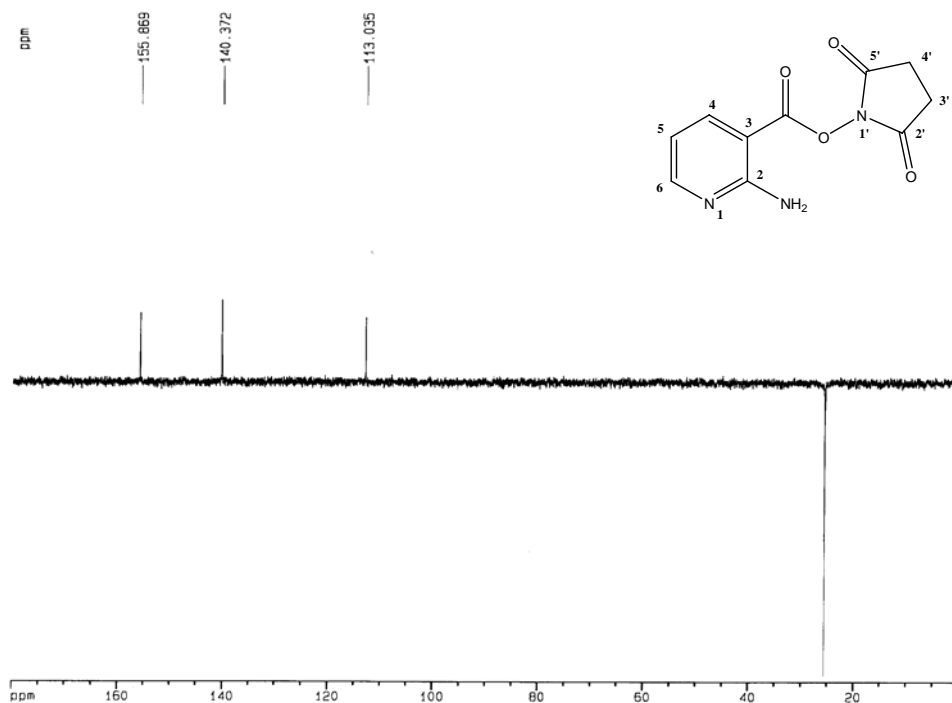


圖 6-4 化合物 6 之 DEPT-135 ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz)圖譜

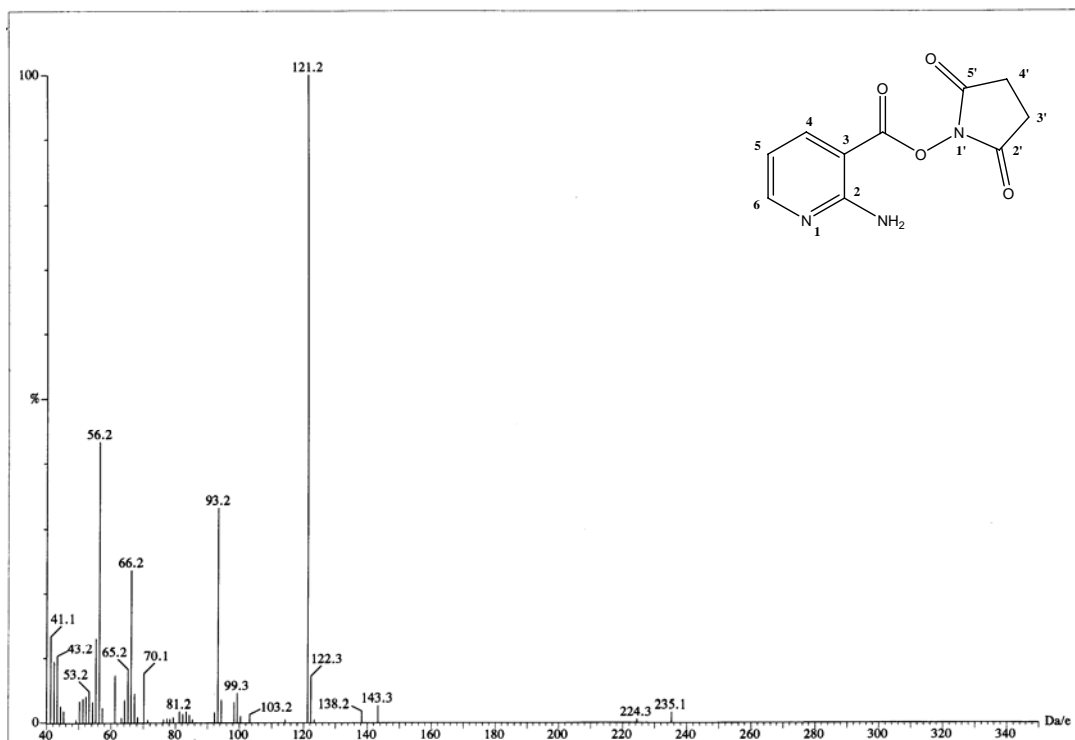


圖 6-5 化合物 6 之質譜 (EI-MS)

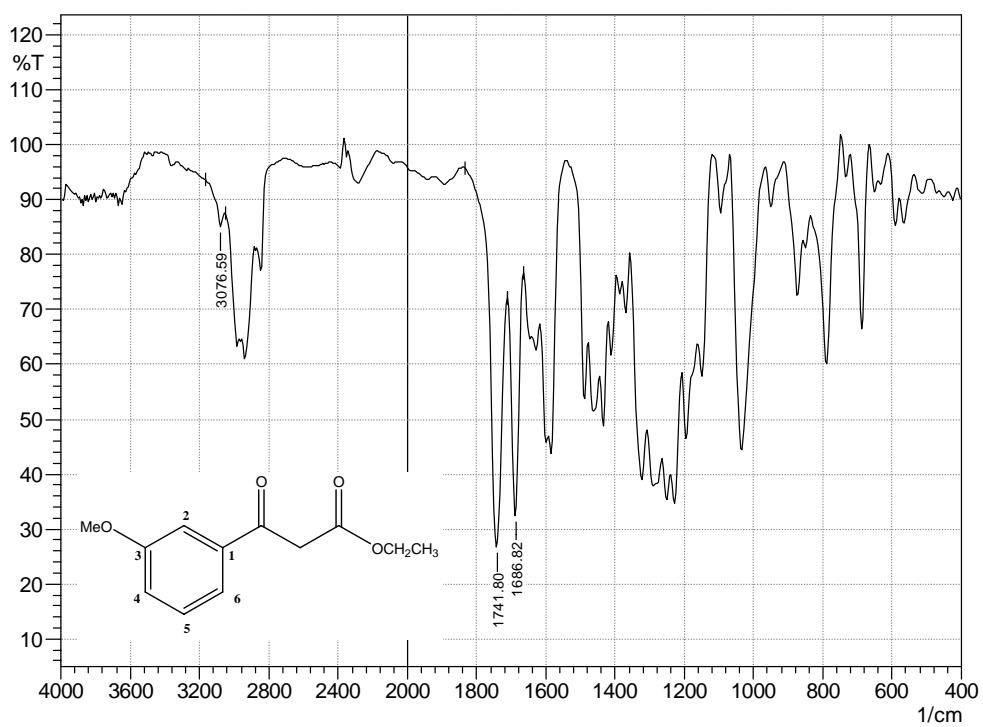


圖 11-1 化合物 11 之紅外線(IR)光譜

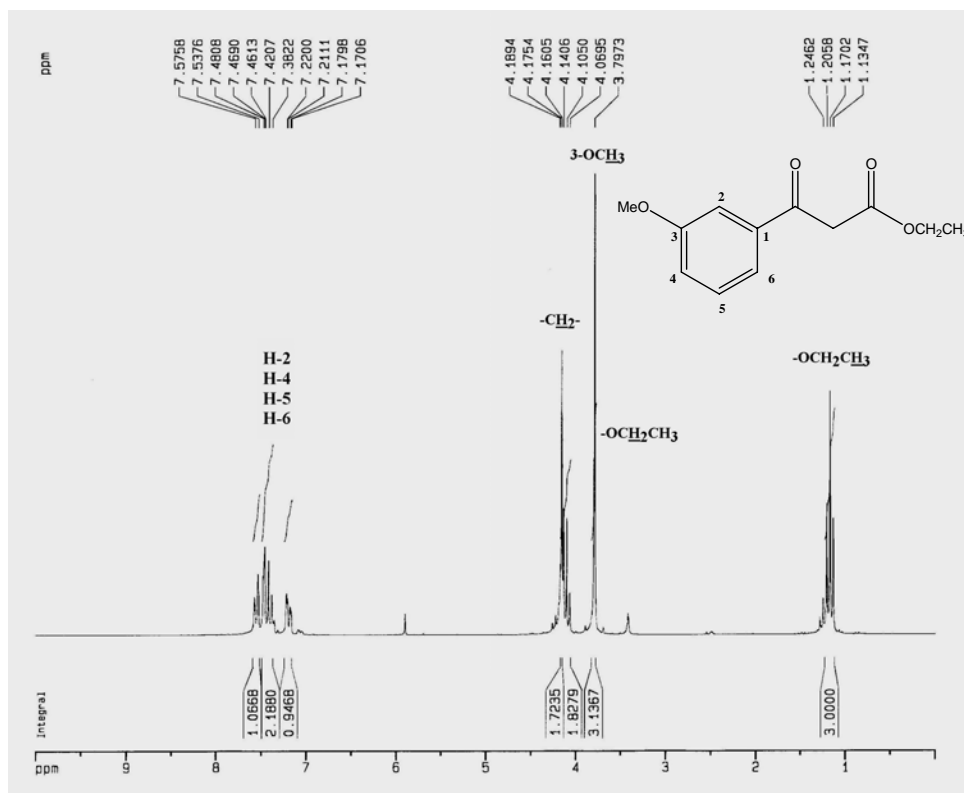


圖 11-2 化合物 11 之 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz) 圖譜

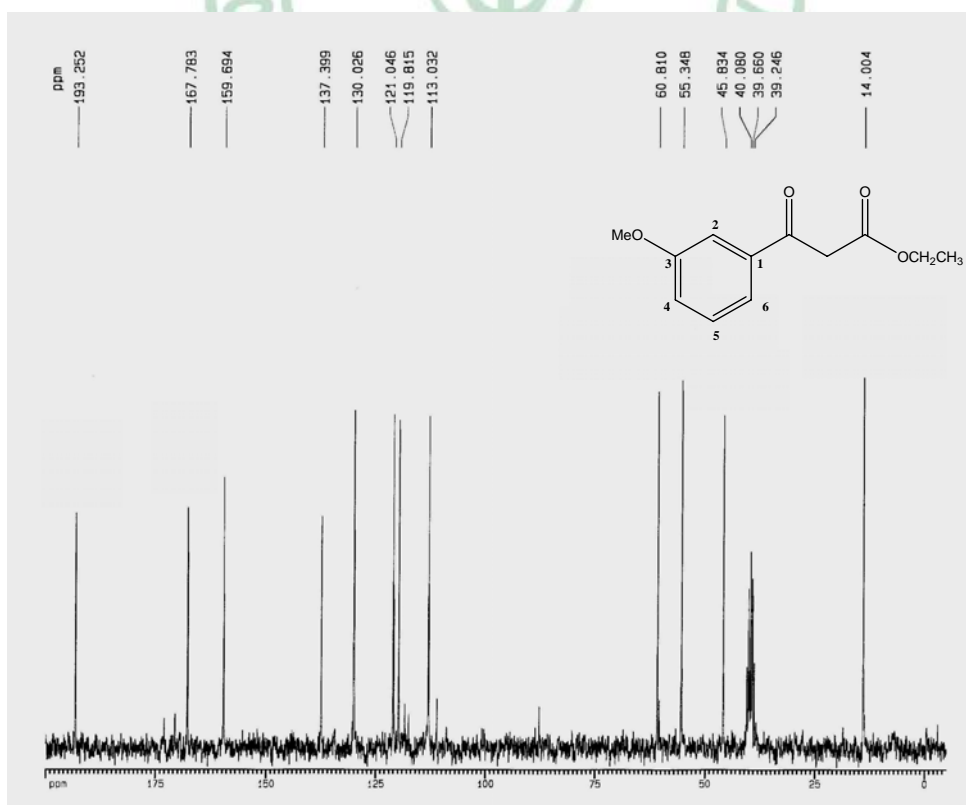


圖 11-3 化合物 11 之 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz) 圖譜

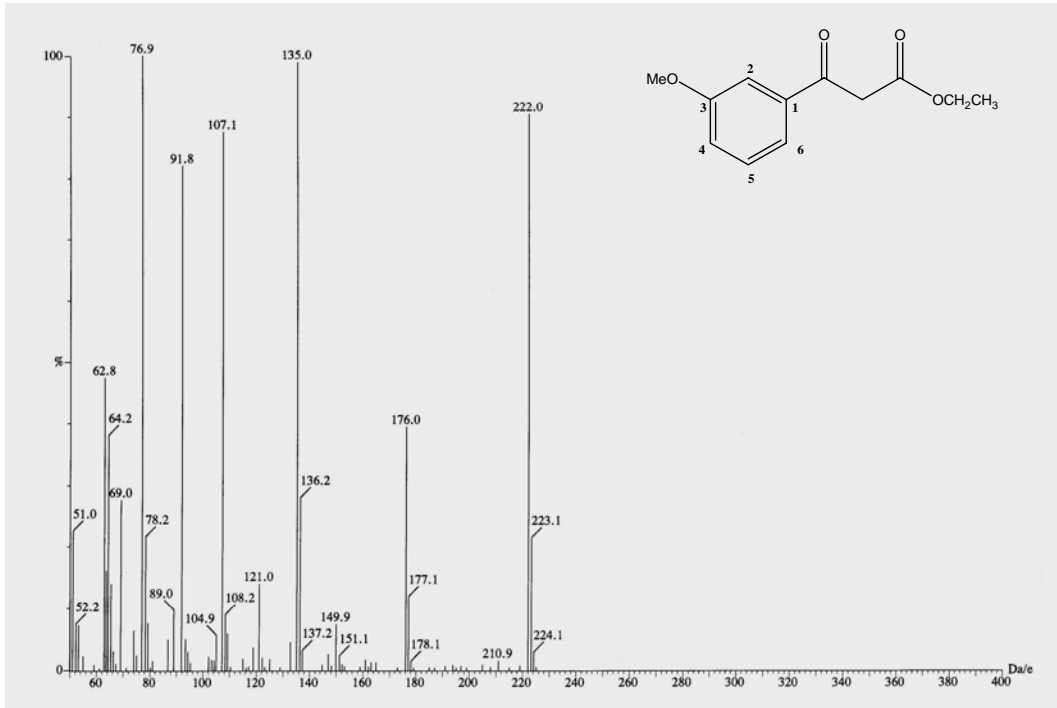


圖 11-4 化合物 11 之質譜 (EI-MS)

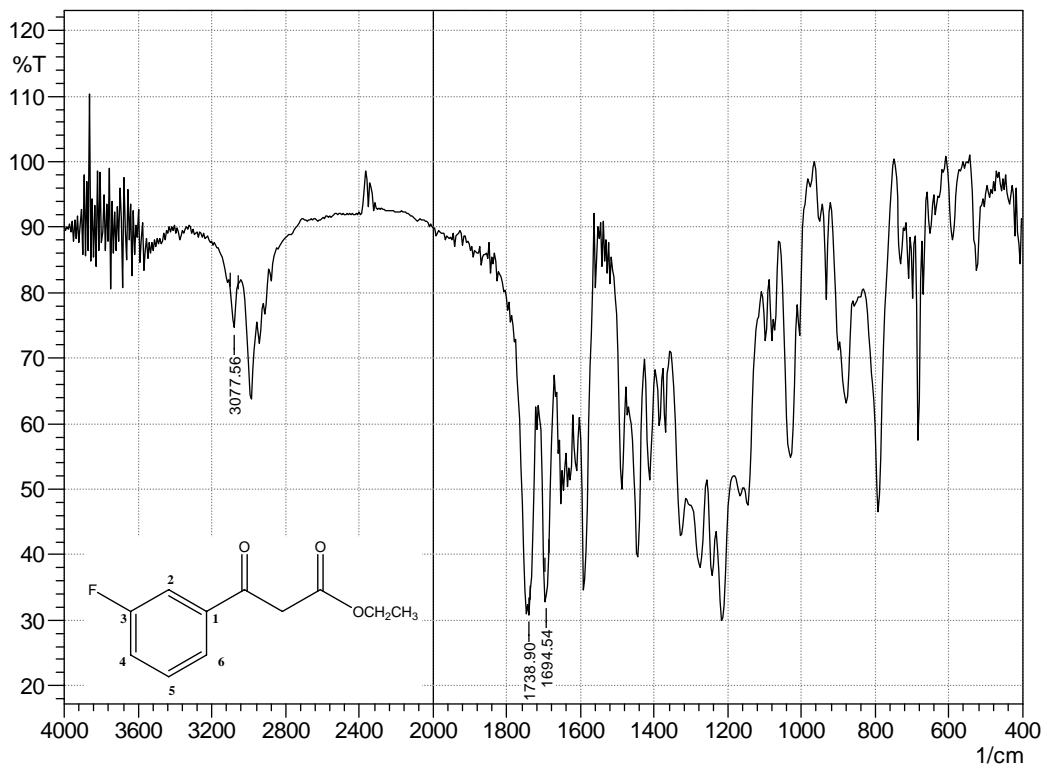


圖 12-1 化合物 12 之紅外線(IR)光譜

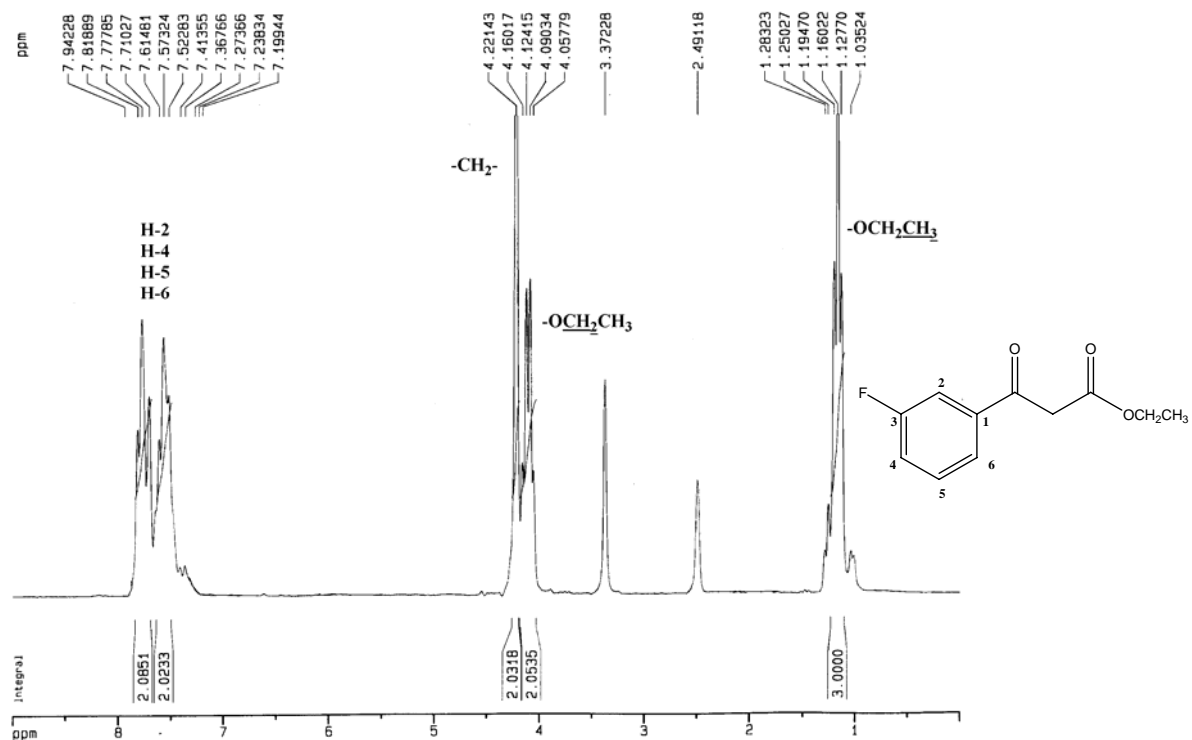


圖 12-2 化合物 12 之  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) 圖譜

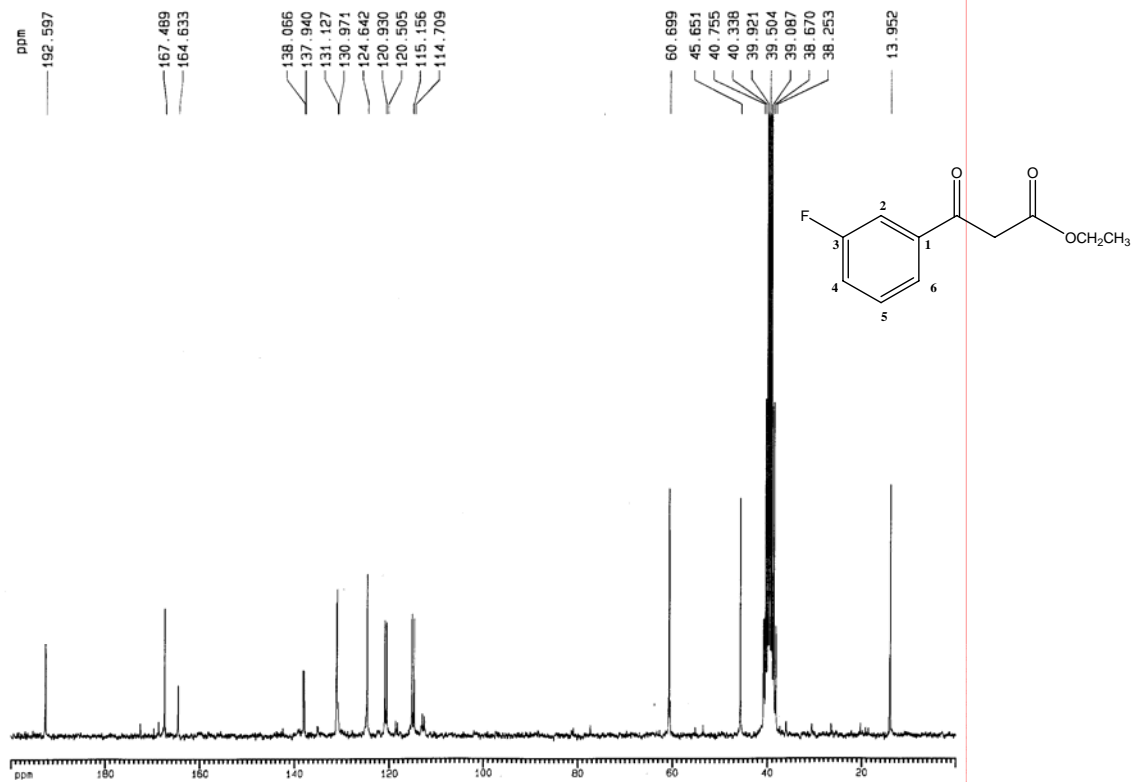


圖 12-3 化合物 12 之  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) 圖譜

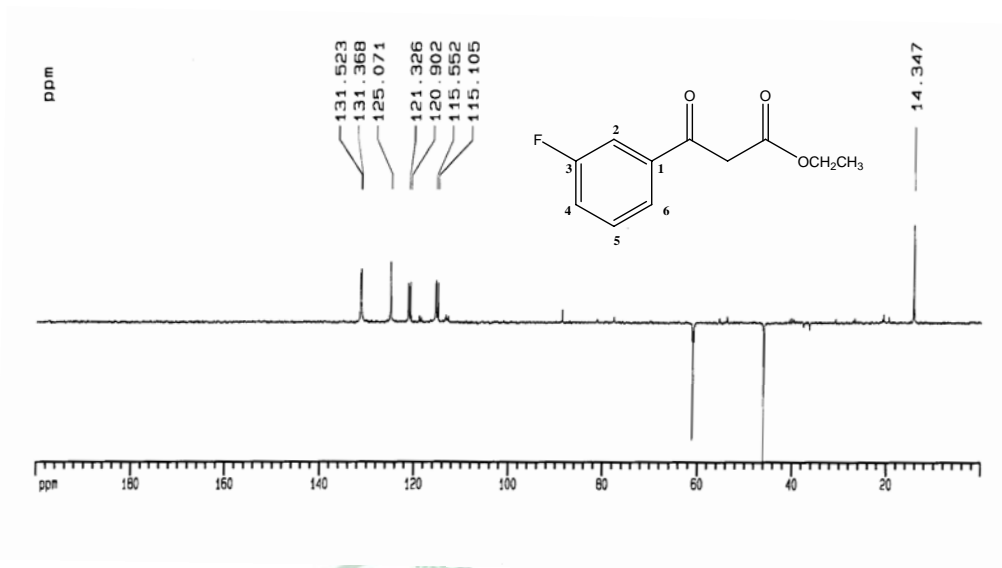


圖 12-4 化合物 12 之 DEPT-135 (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) 圖譜

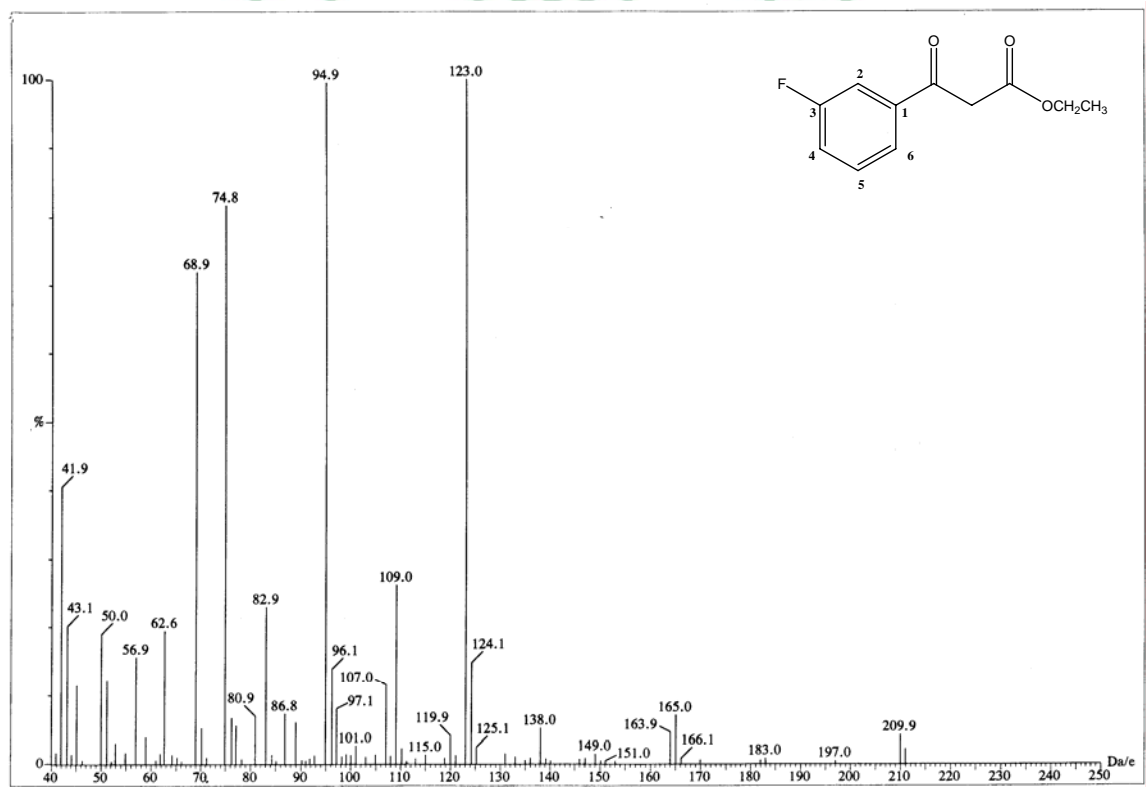


圖 12-5 化合物 12 之質譜 (EI-MS)

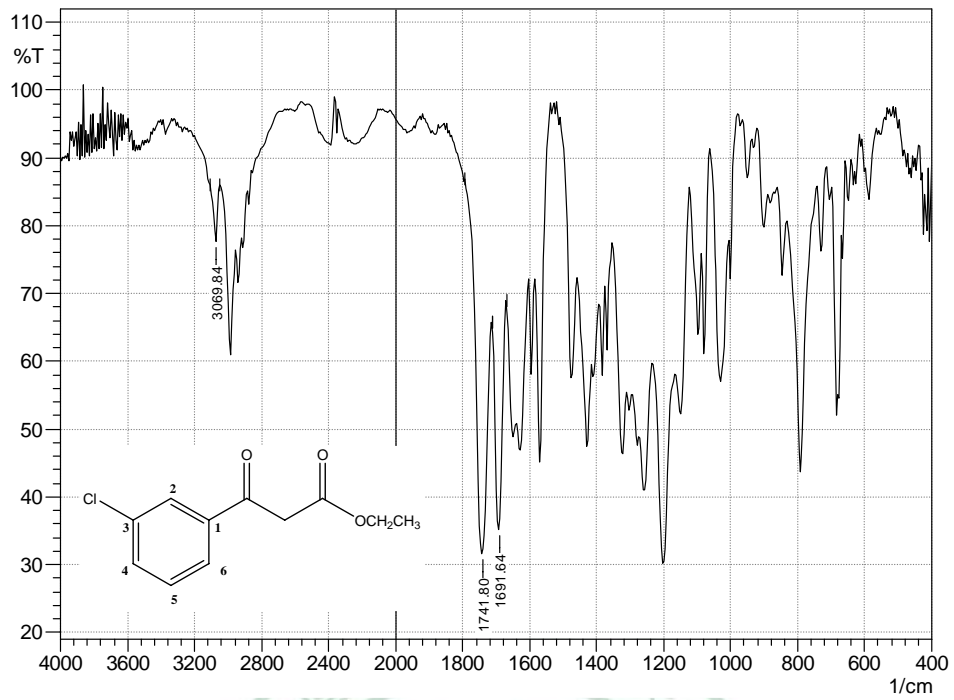


圖 13-1 化合物 13 之紅外線(IR)光譜

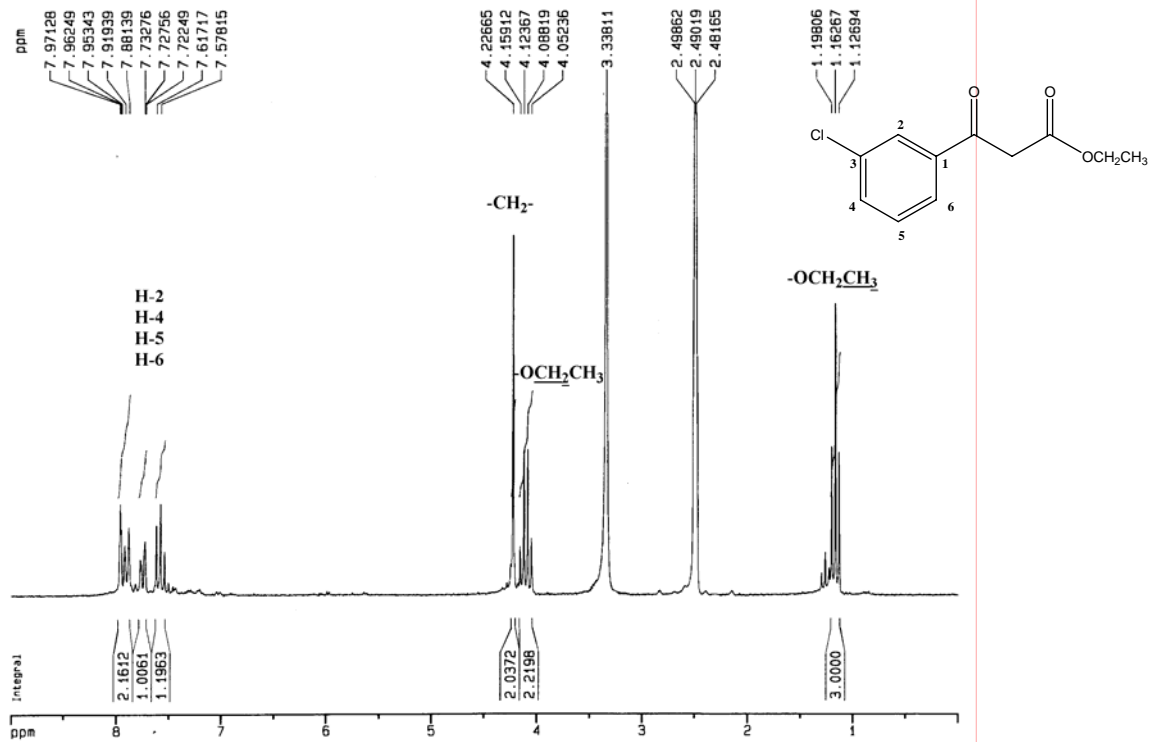


圖 13-2 化合物 13 之 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 200 MHz)圖譜



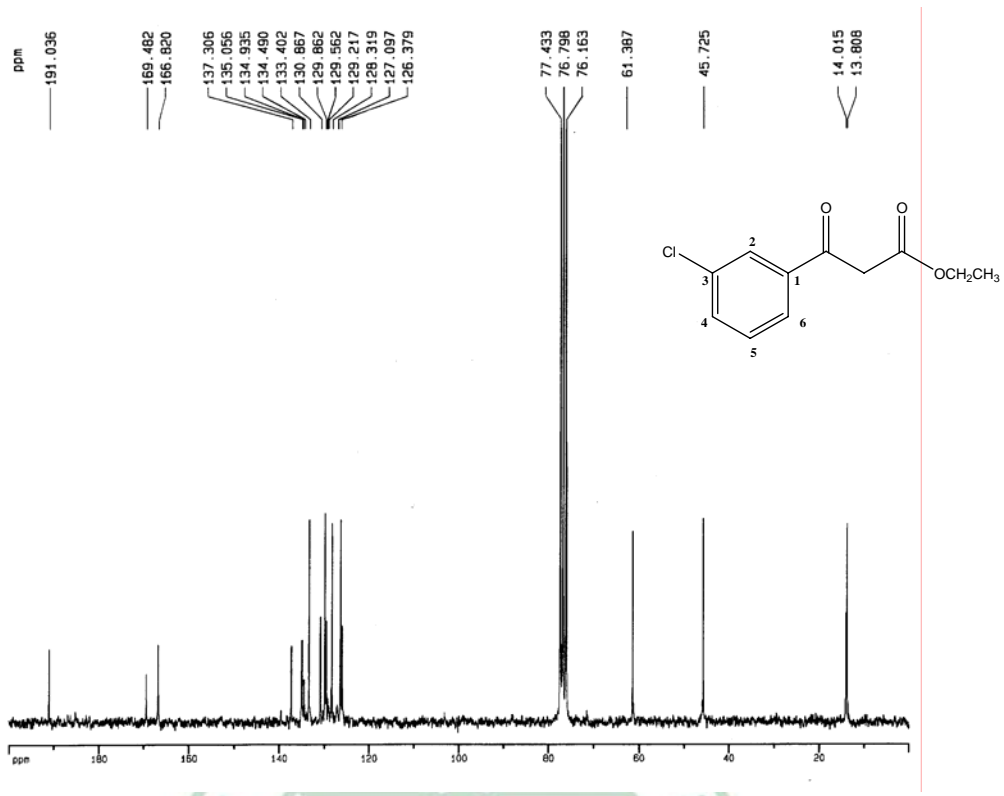


圖 13-3 化合物 13 之  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz) 圖譜

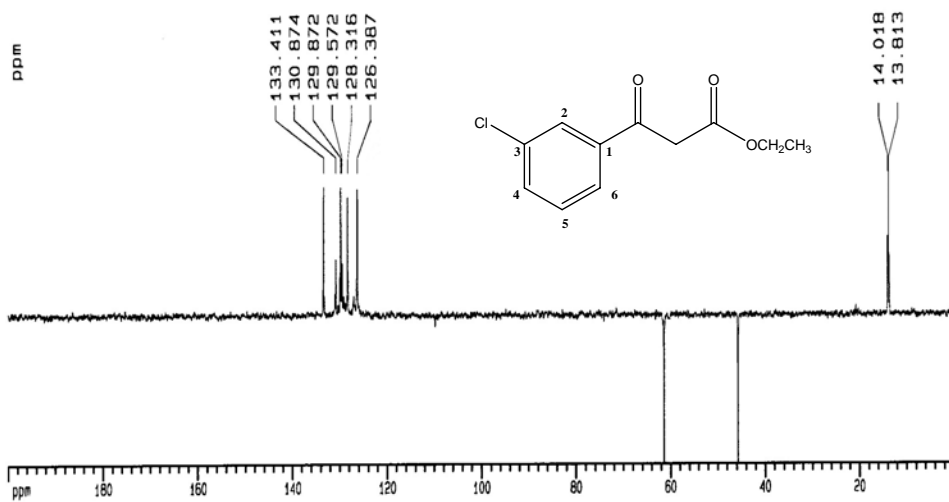


圖 13-4 化合物 13 之 DEPT-135 ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz) 圖譜

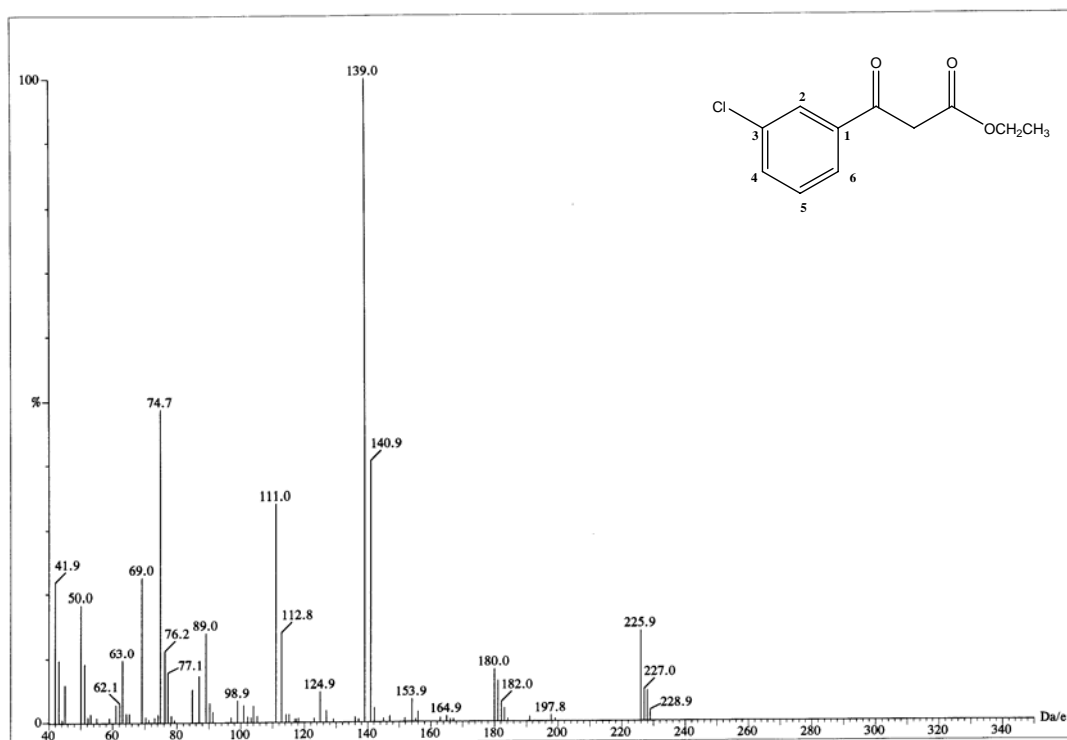


圖 13-5 化合物 13 之質譜 (EI-MS)

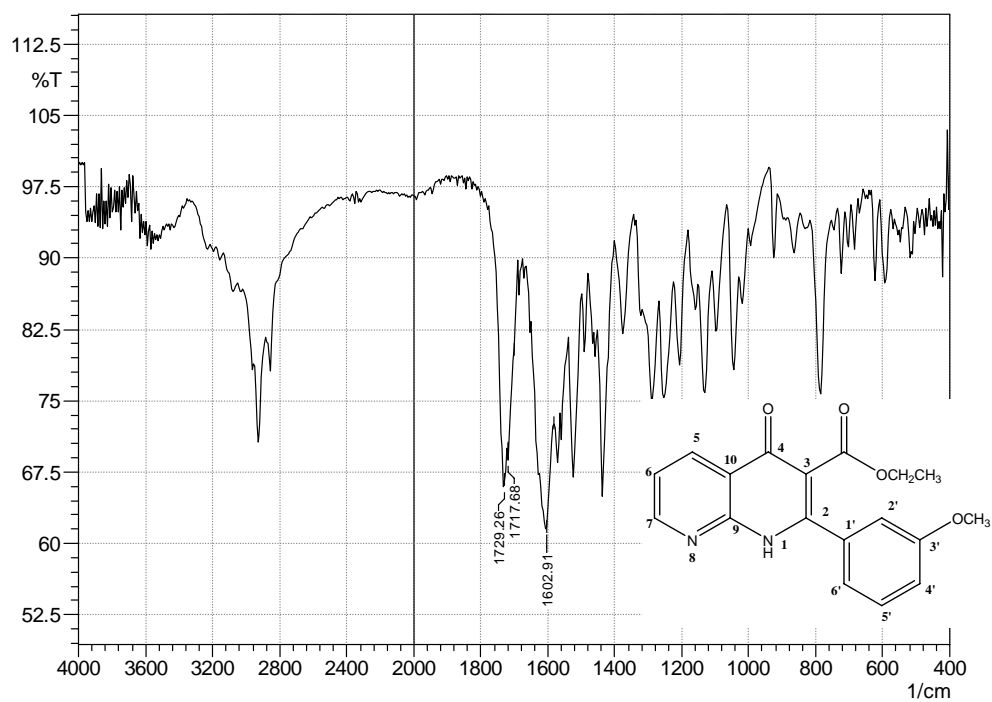


圖 14-1 化合物 14 之紅外線(IR)光譜

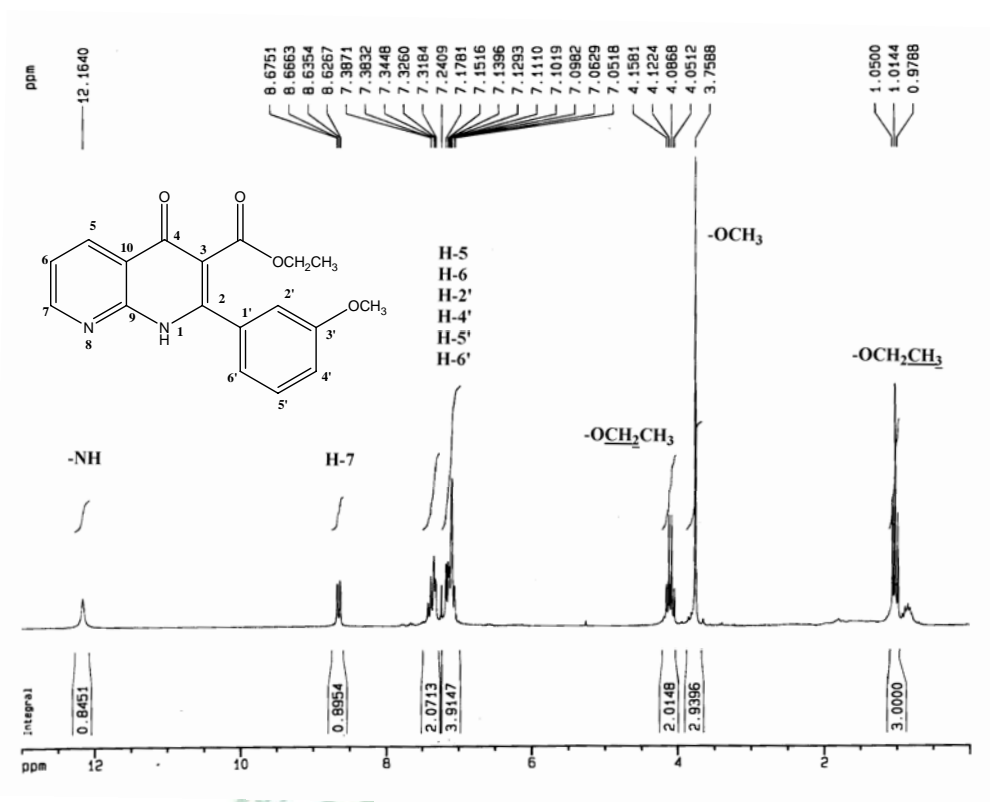


圖 14-2 化合物 14 之 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 200 MHz)圖譜

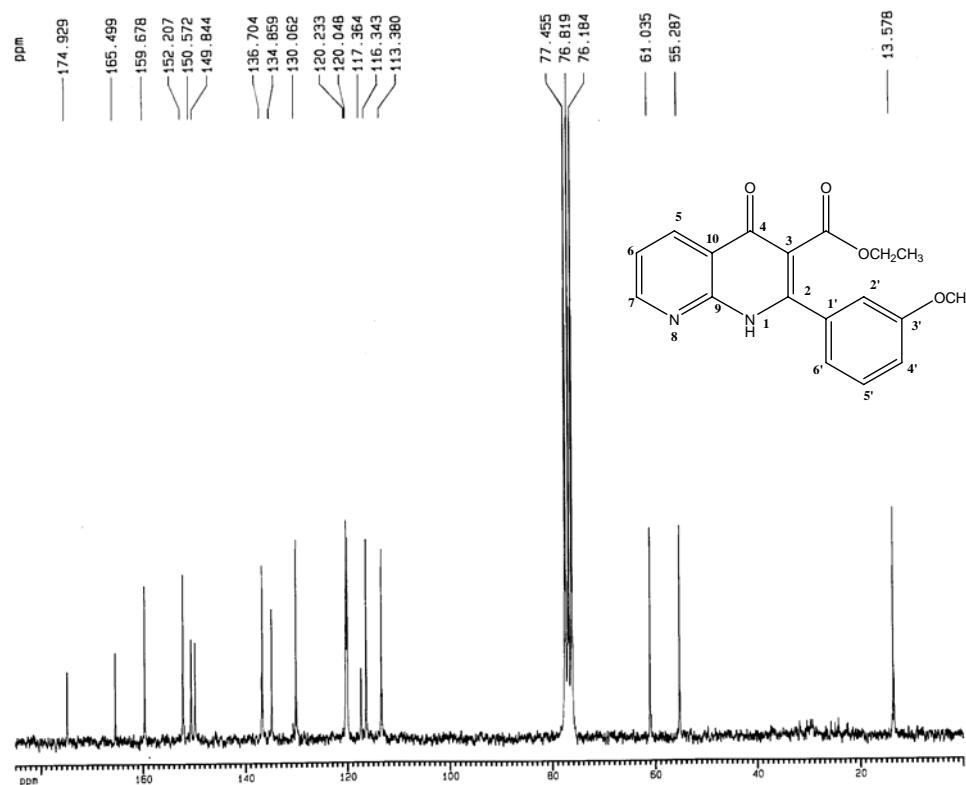


圖 14-3 化合物 14 之 <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 50 MHz)圖譜

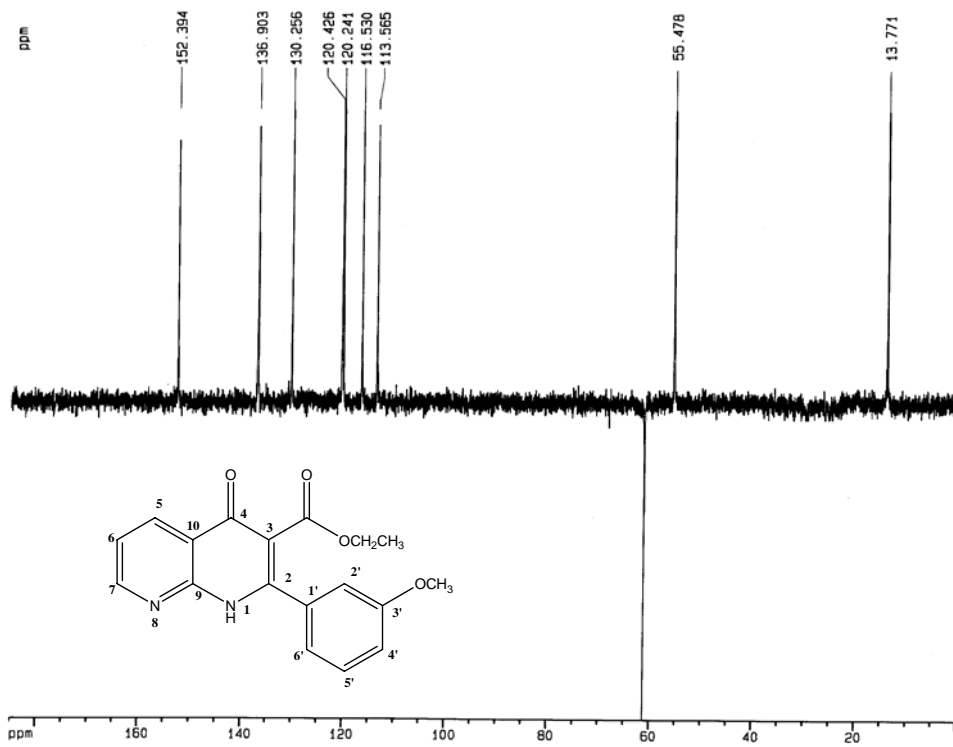


圖 14-4 化合物 14 之 DEPT-135 ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz) 圖譜

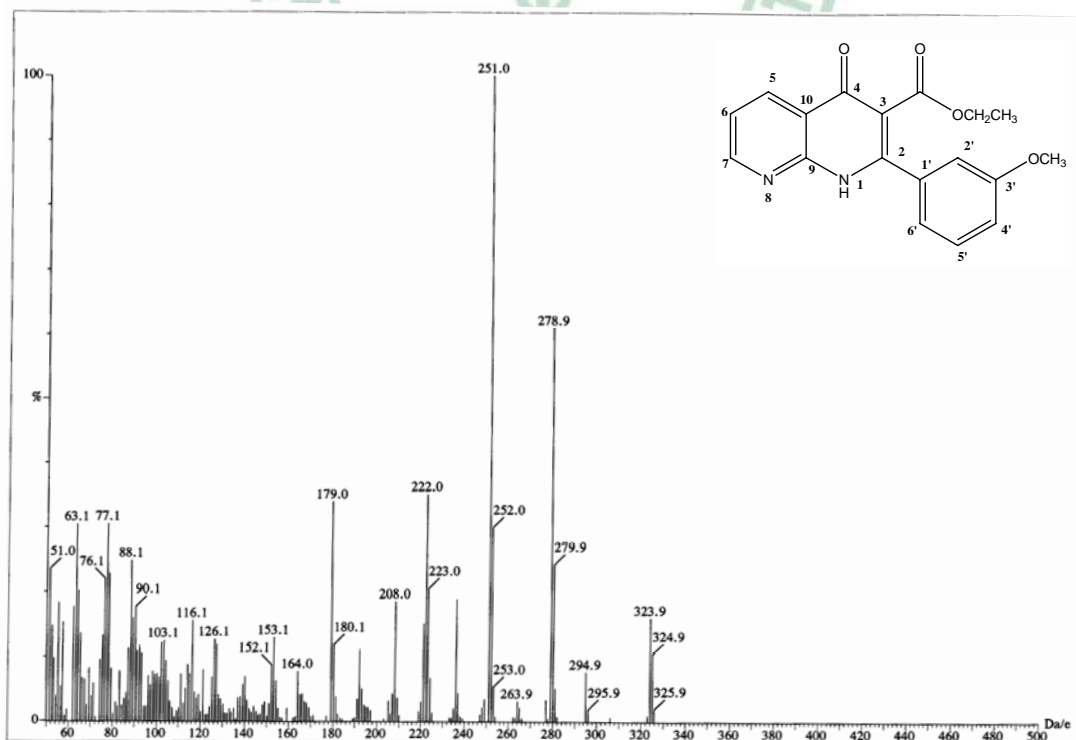


圖 14-5 化合物 14 之質譜 (EI-MS)

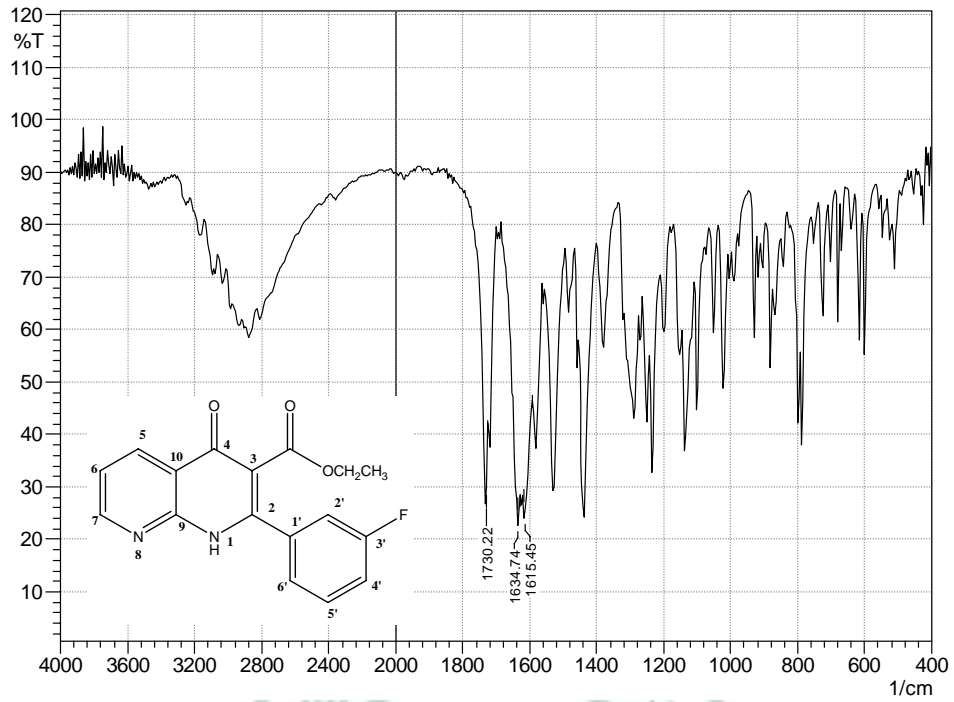


圖 15-1 化合物 15 之紅外線(IR)光譜

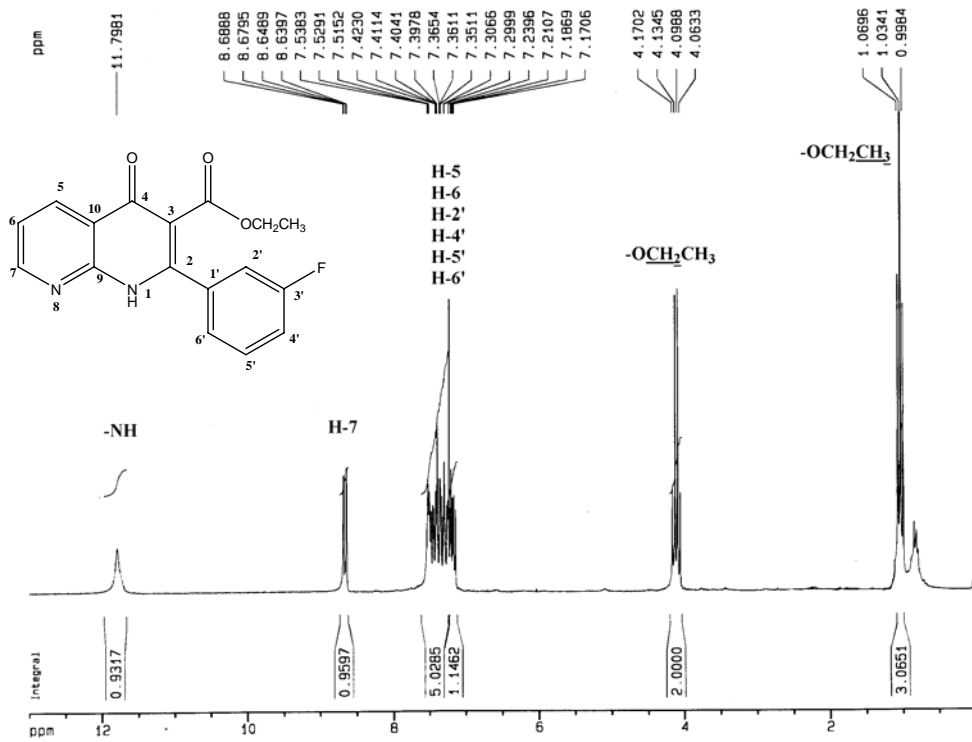


圖 15-2 化合物 15 之  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-}d_1$ , 200 MHz) 圖譜

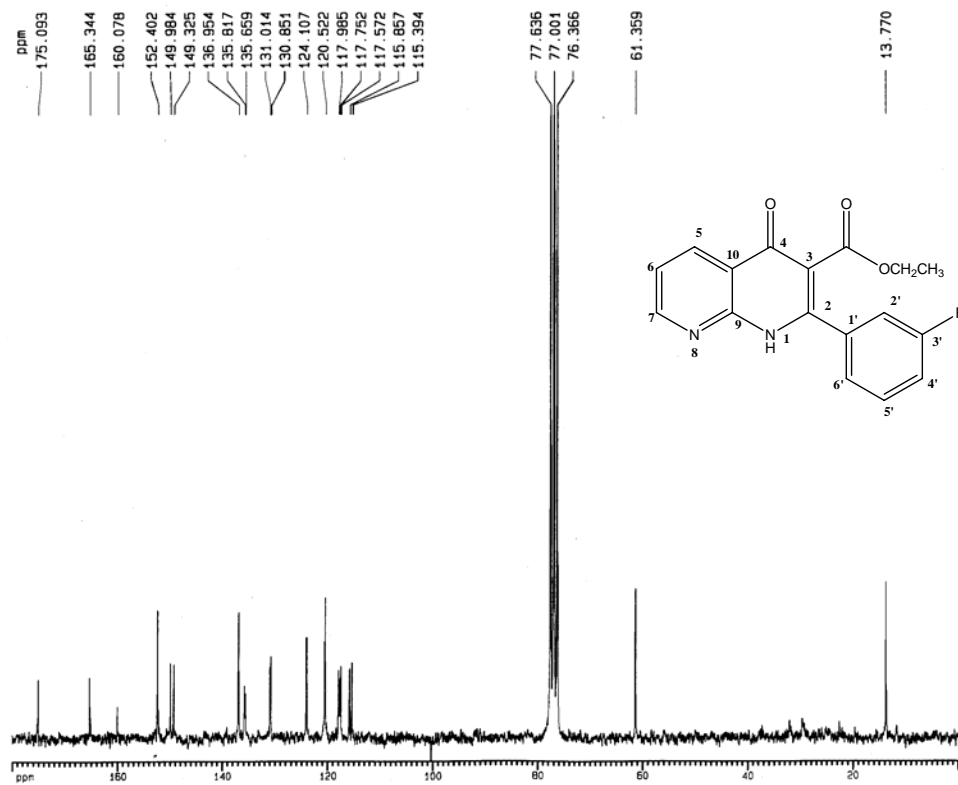


圖 15-3 化合物 15 之  $^{13}\text{C}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz) 圖譜

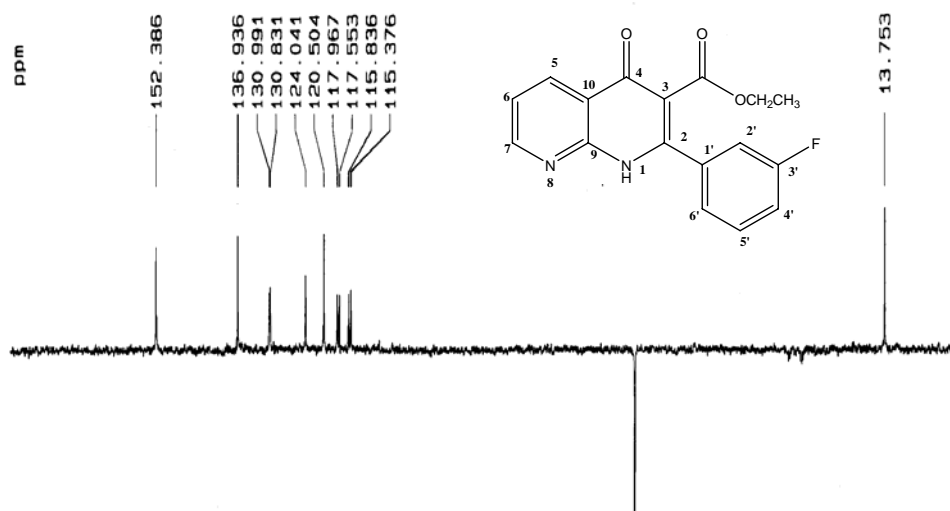


圖 15-4 化合物 15 之 DEPT-135 ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz) 圖譜

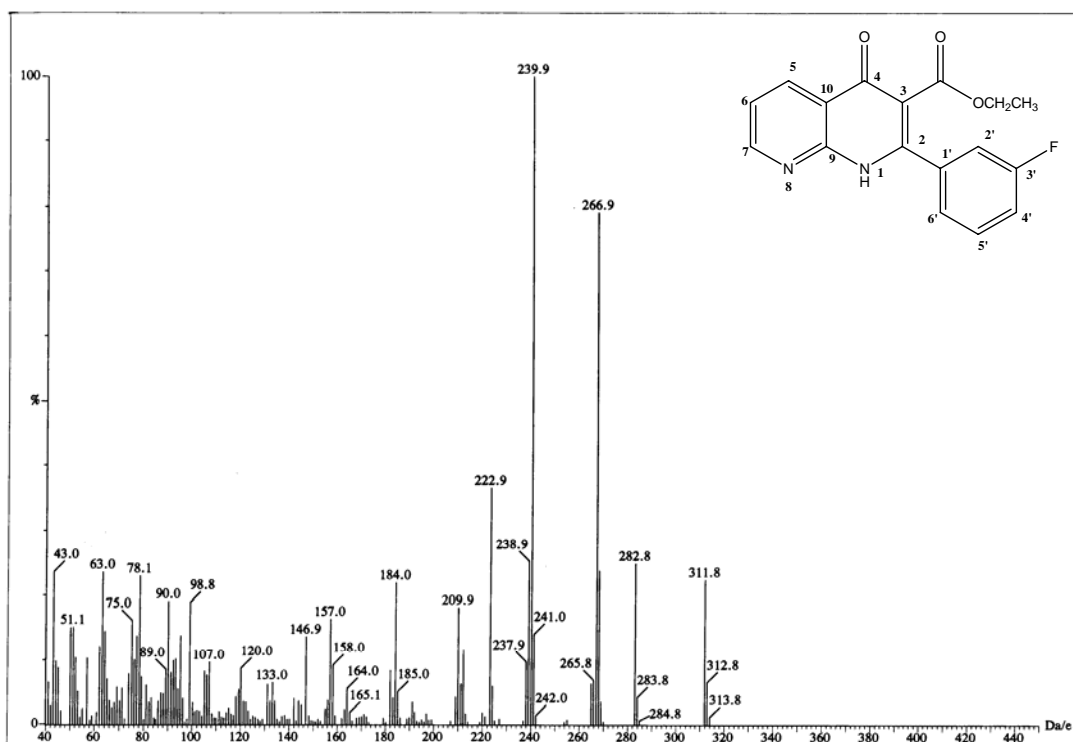


圖 15-5 化合物 15 之質譜 (EI-MS)

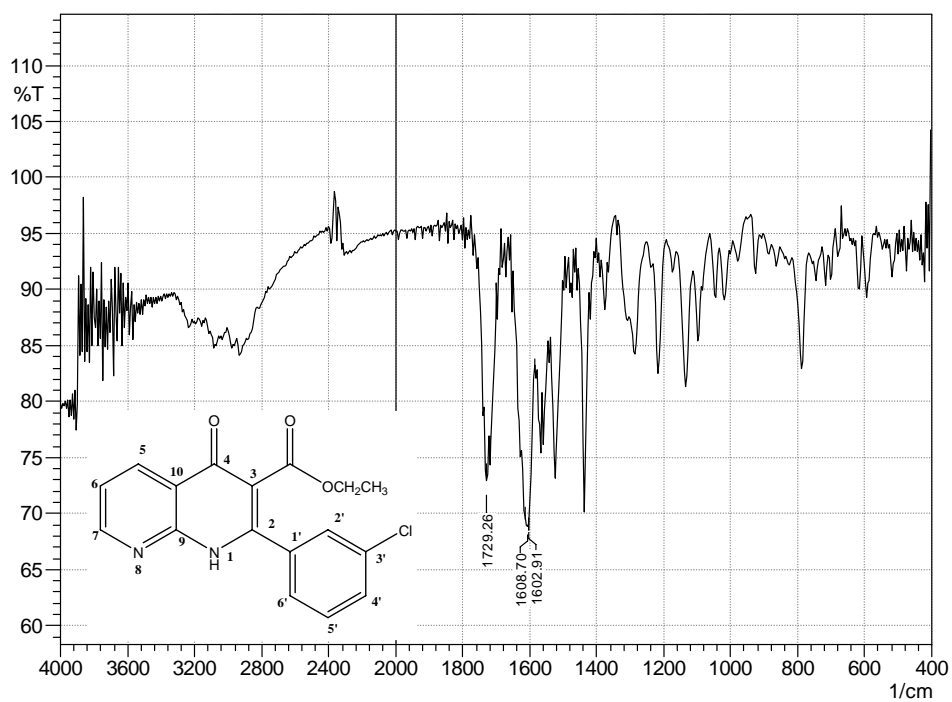


圖 16-1 化合物 16 之紅外線(IR)光譜



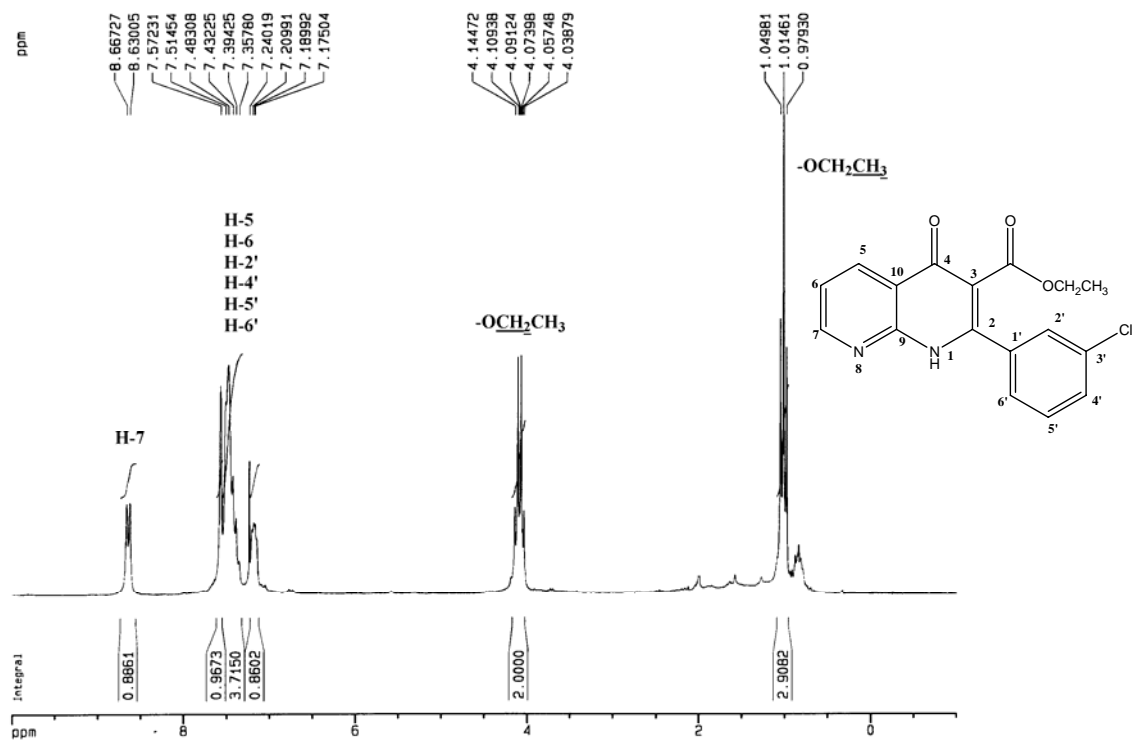


圖 16-2 化合物 16 之 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 200 MHz) 圖譜

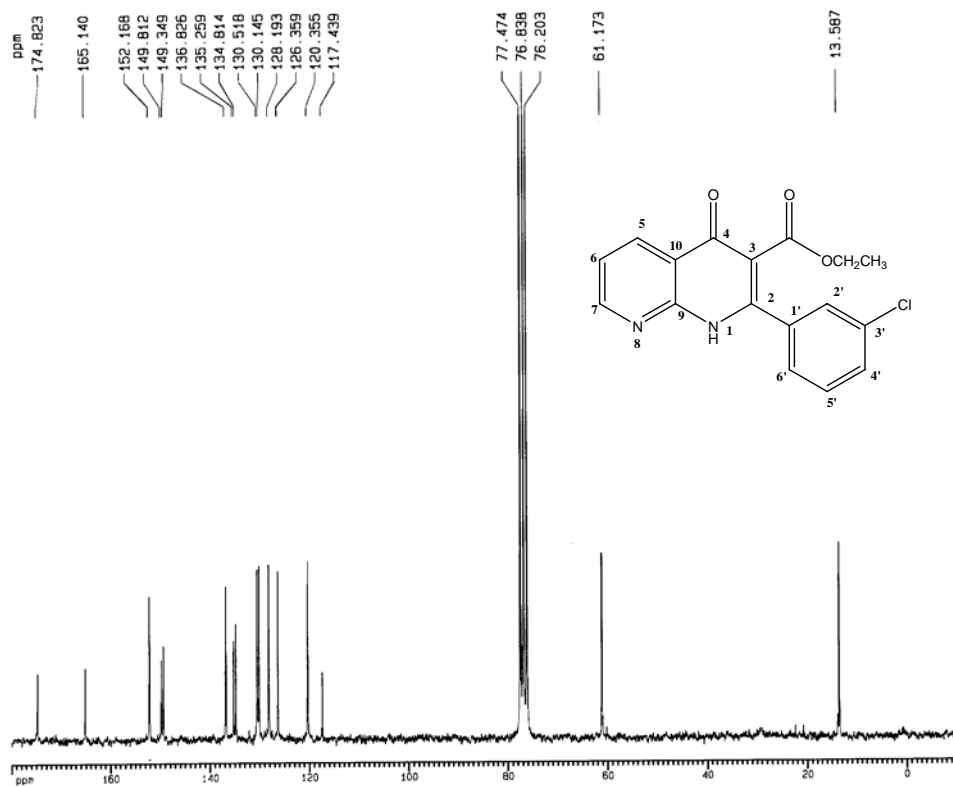


圖 16-3 化合物 16 之 <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 50 MHz) 圖譜

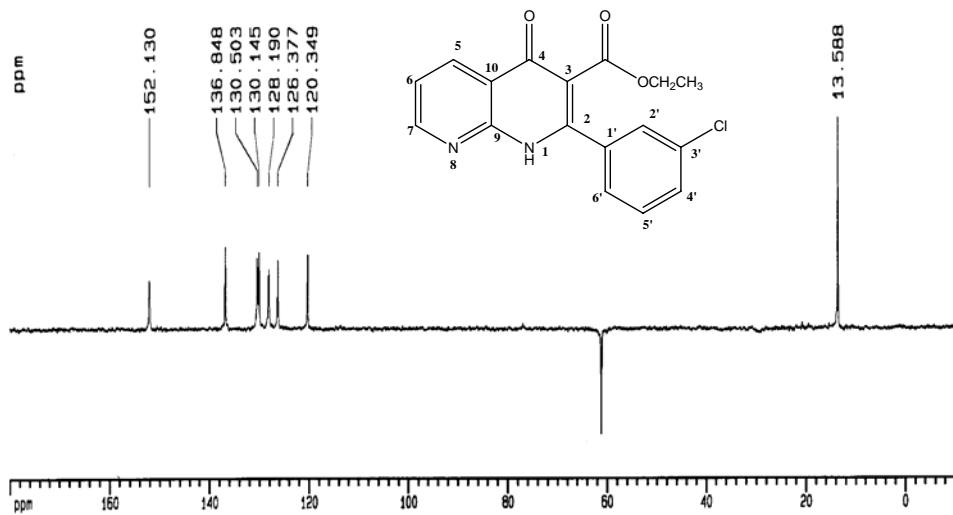


圖 16-4 化合物 16 之 DEPT-135 ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz) 圖譜

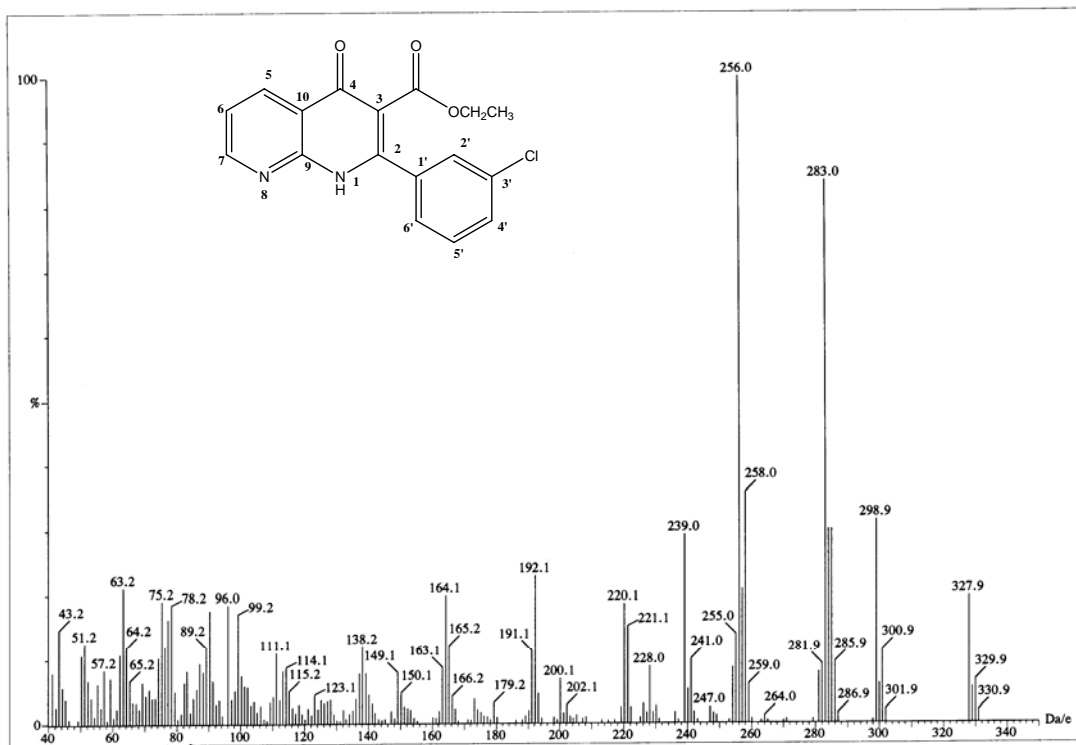


圖 16-5 化合物 16 之質譜 (EI-MS)

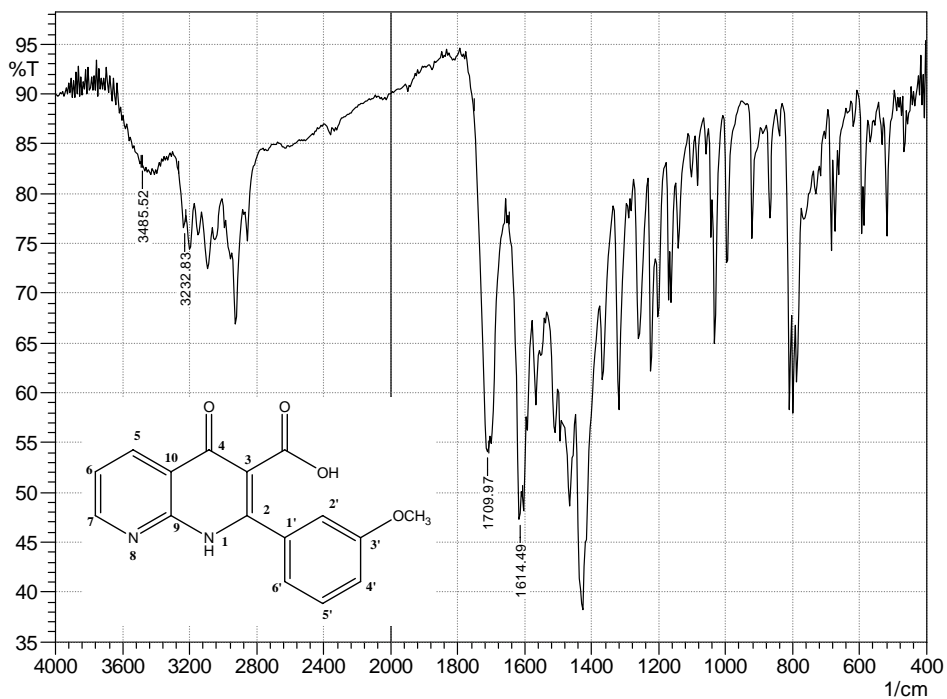


圖 17-1 化合物 17 之紅外線(IR)光譜

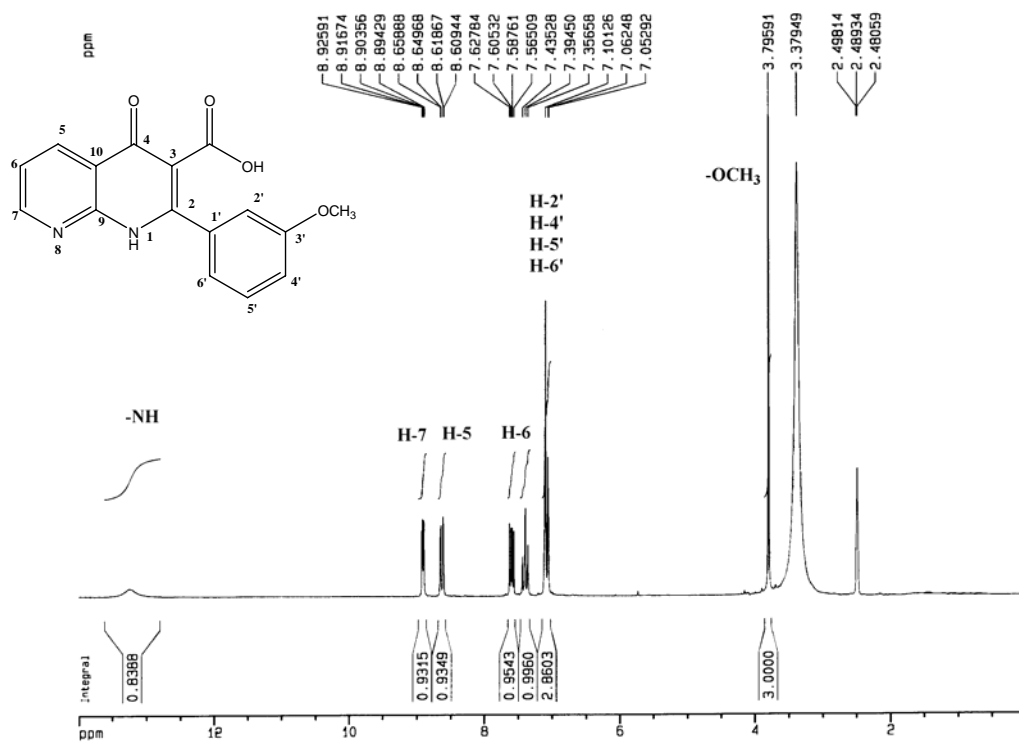


圖 17-2 化合物 17 之  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) 圖譜

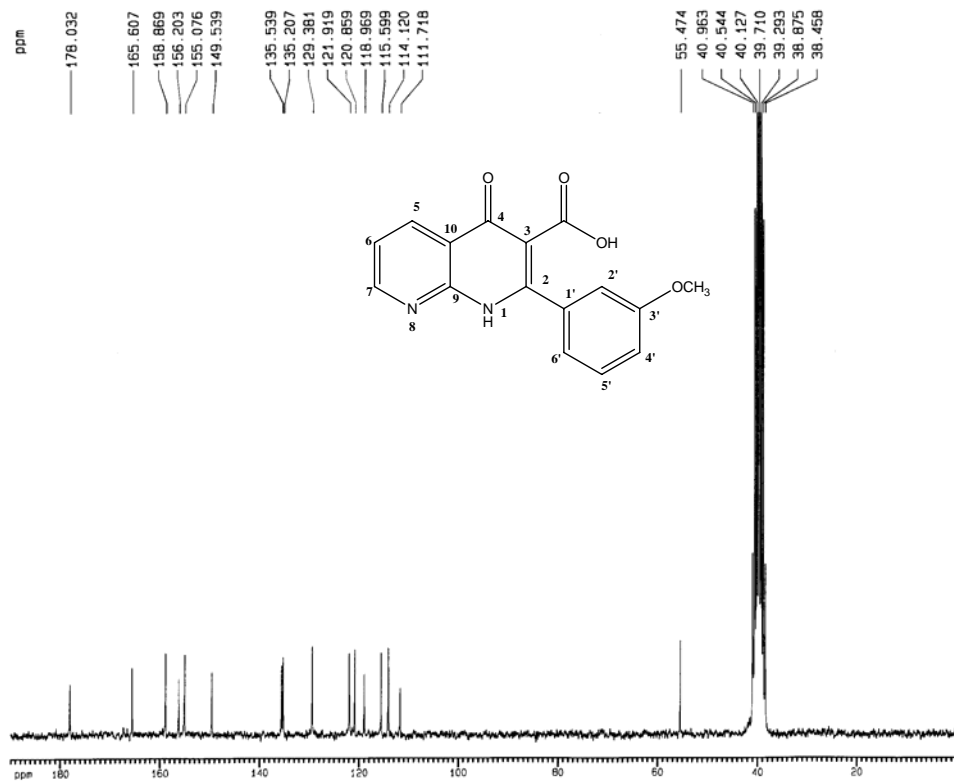


圖 17-3 化合物 17 之  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) 圖譜

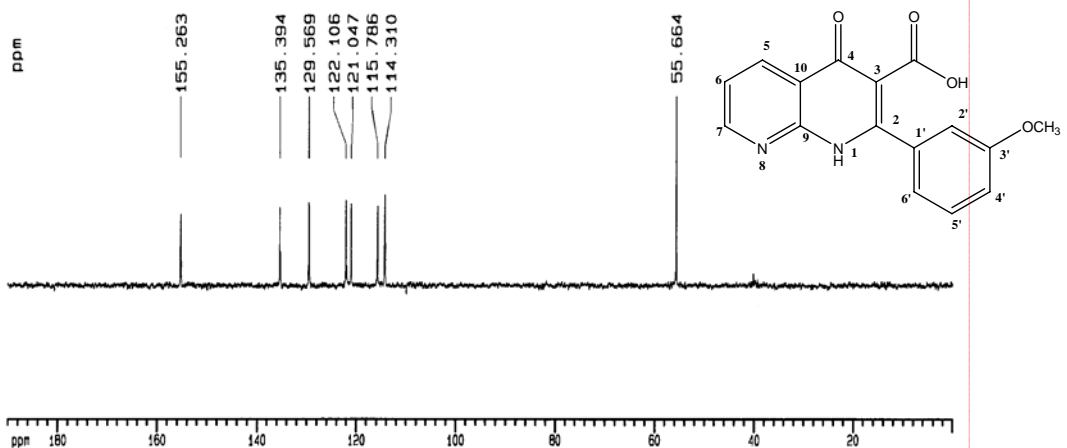


圖 17-4 化合物 17 之 DEPT-135 (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) 圖譜

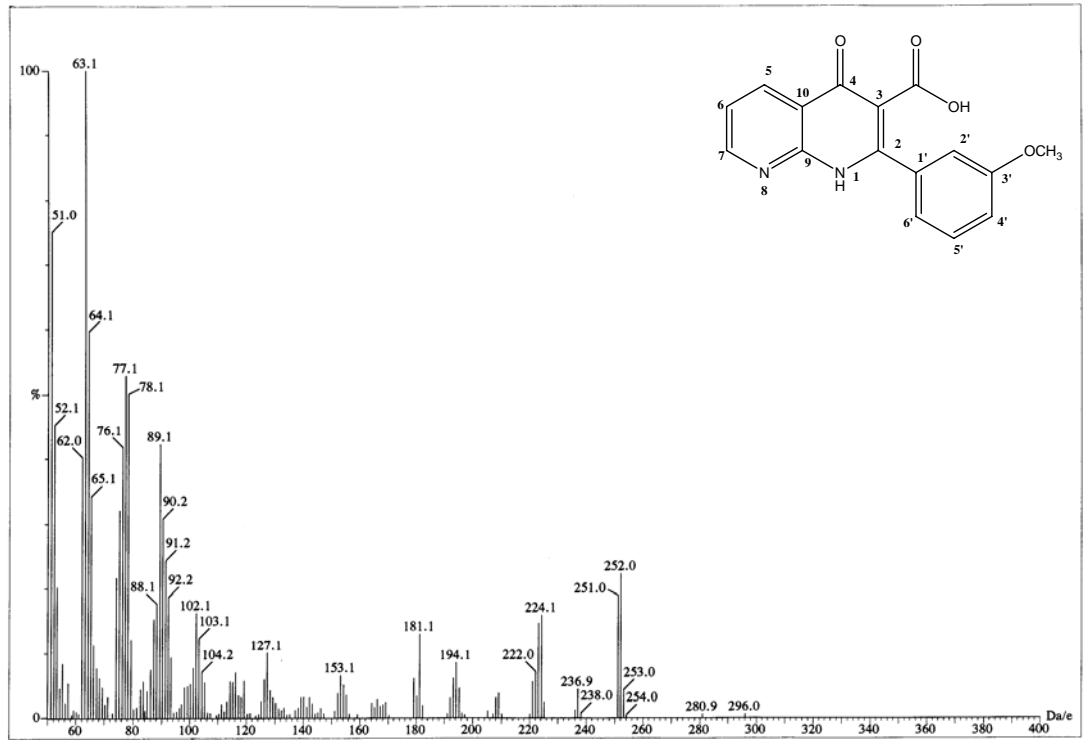


圖 17-5 化合物 17 之質譜 (EI-MS)

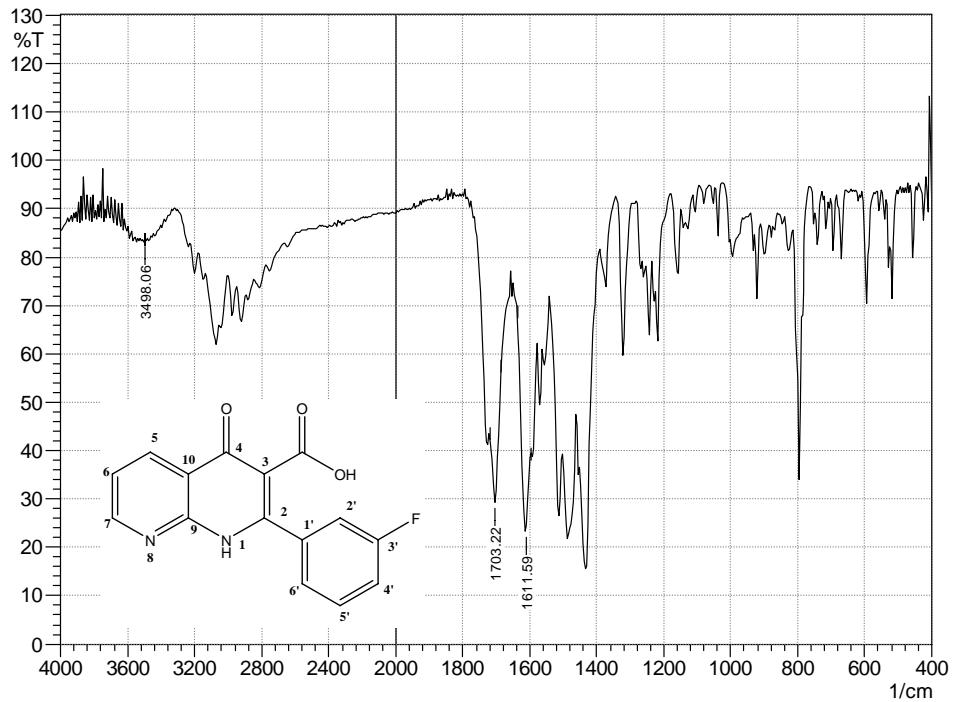


圖 18-1 化合物 18 之紅外線(IR)光譜

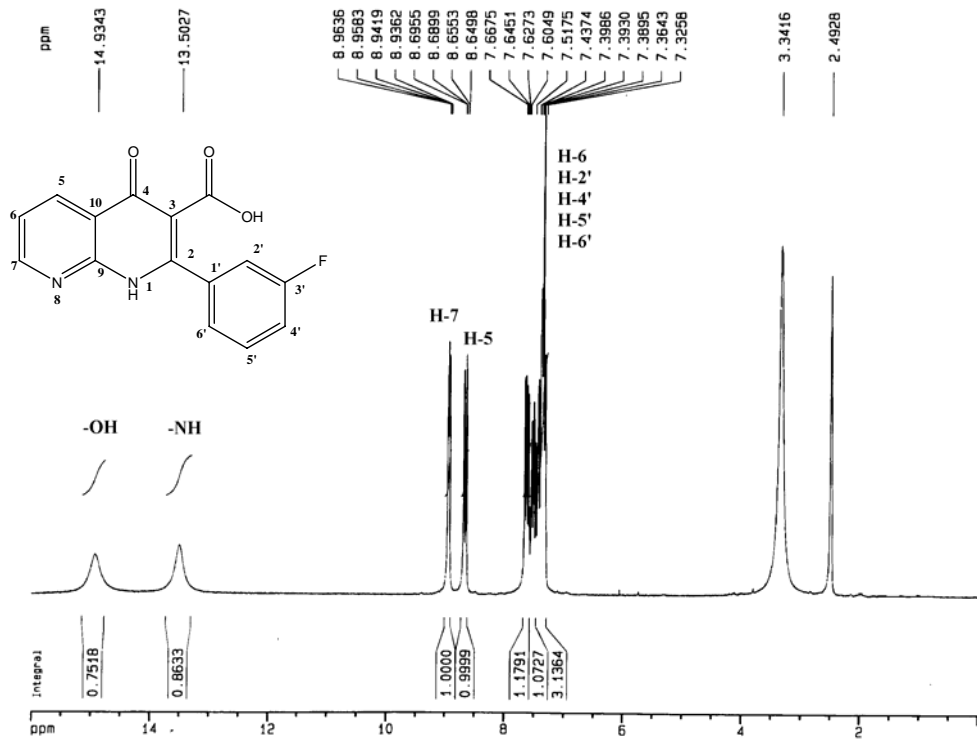


圖 18-2 化合物 18 之 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz) 圖譜

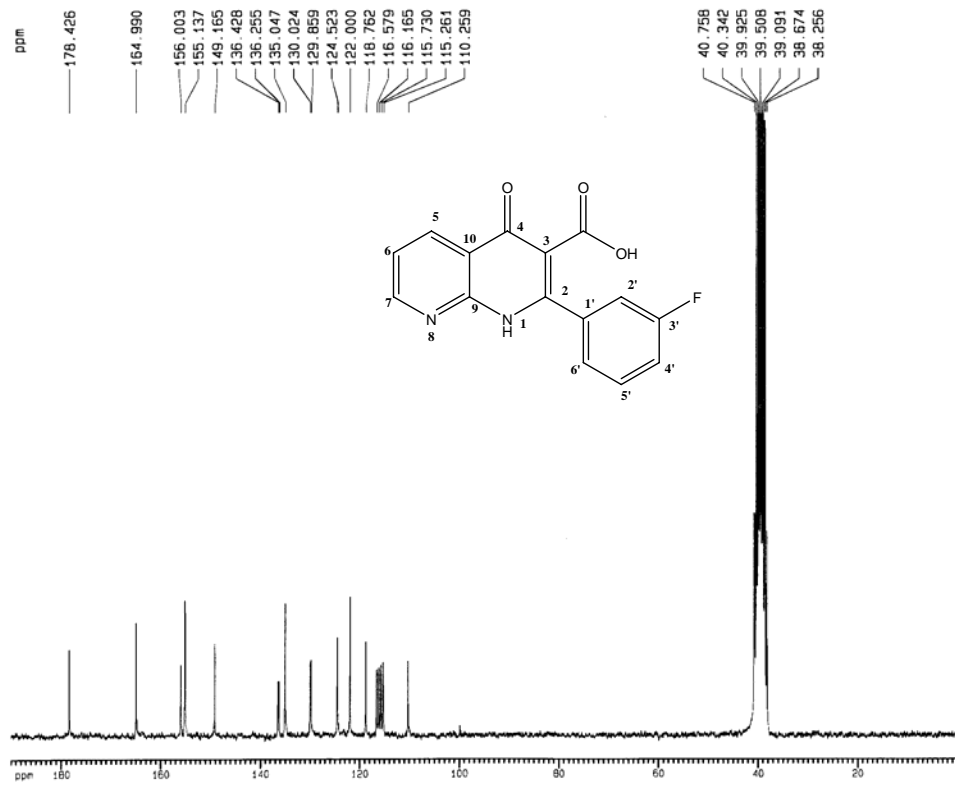


圖 18-3 化合物 18 之 <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz) 圖譜

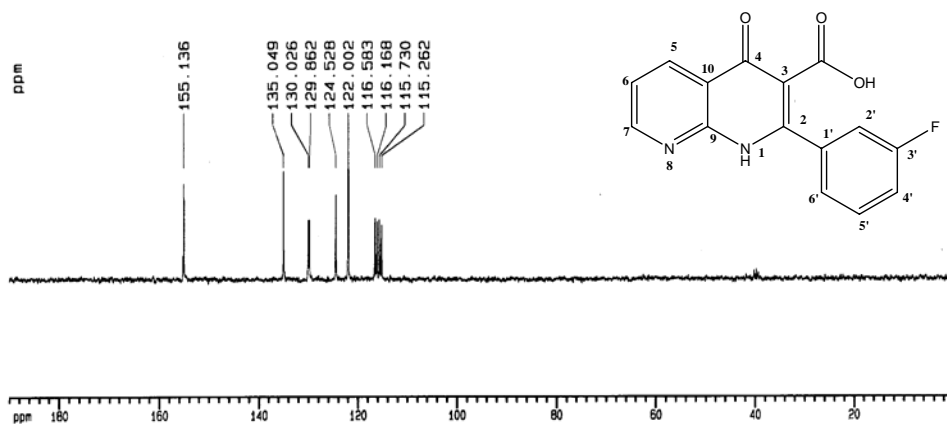


圖 18-4 化合物 18 之 DEPT-135 (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) 圖譜

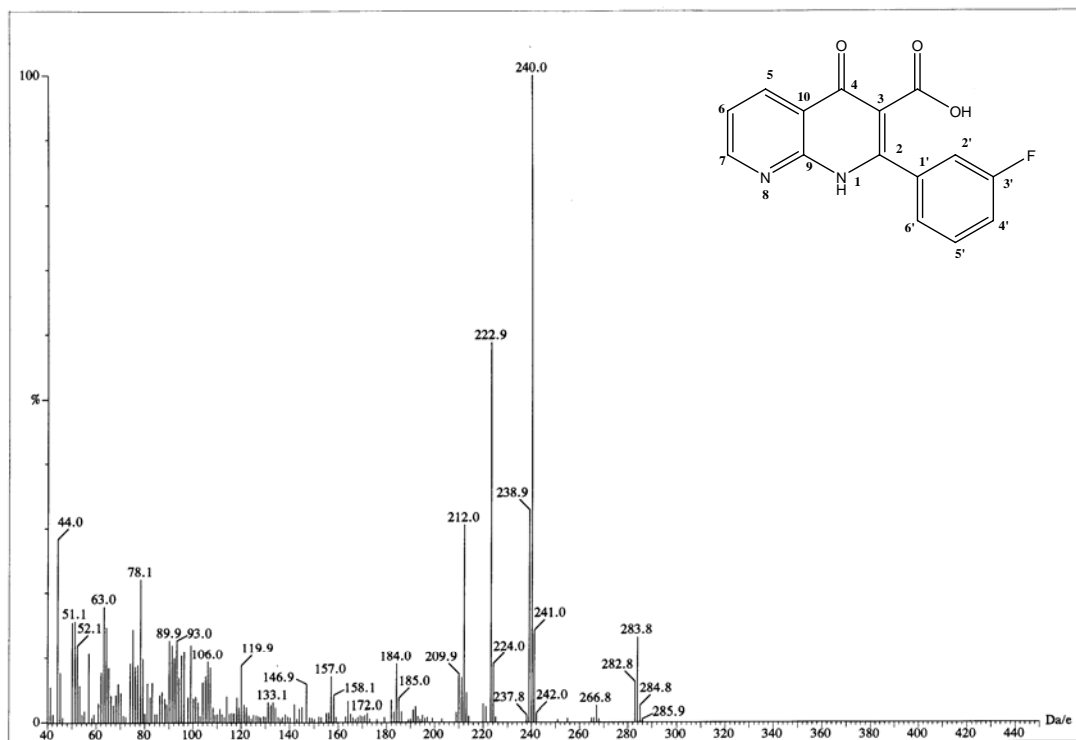


圖 18-5 化合物 18 之質譜 (EI-MS)



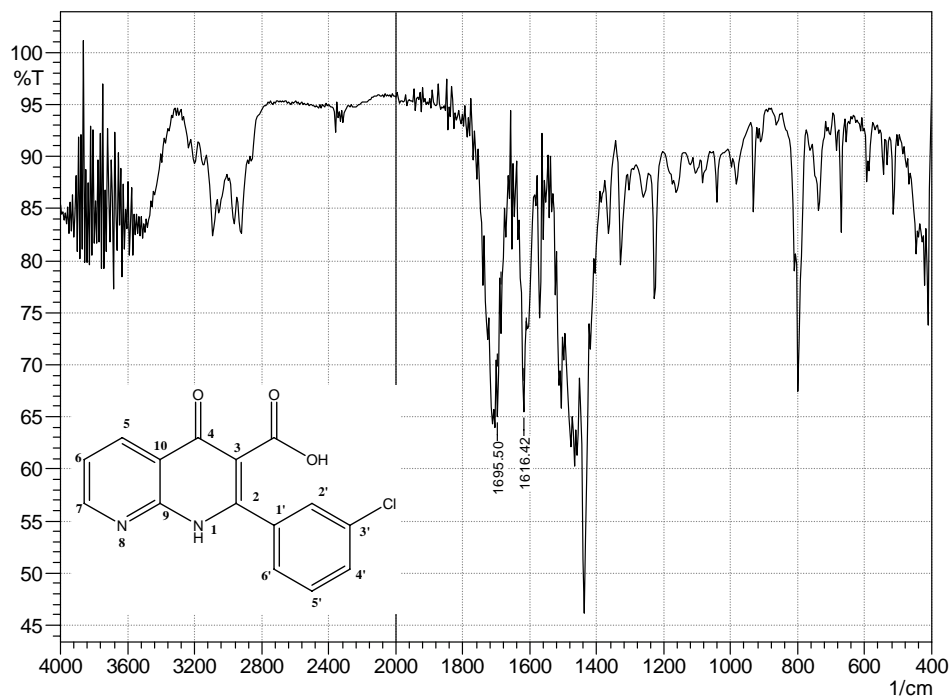


圖 19-1 化合物 19 之紅外線(IR)光譜

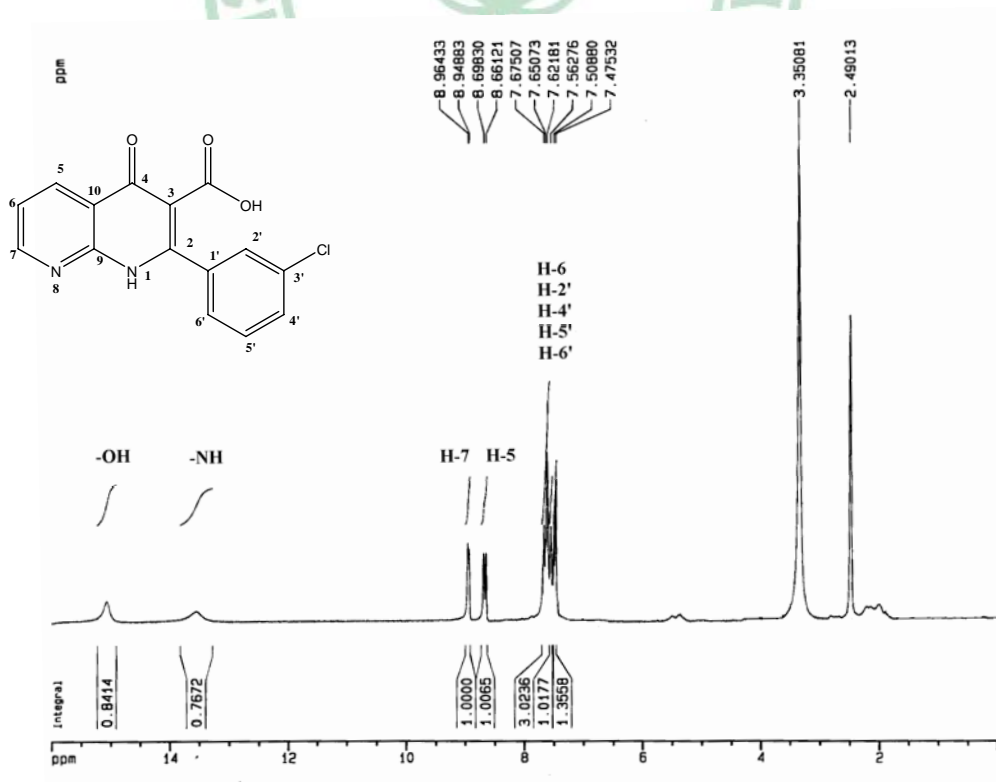


圖 19-2 化合物 19 之  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 200 MHz) 圖譜

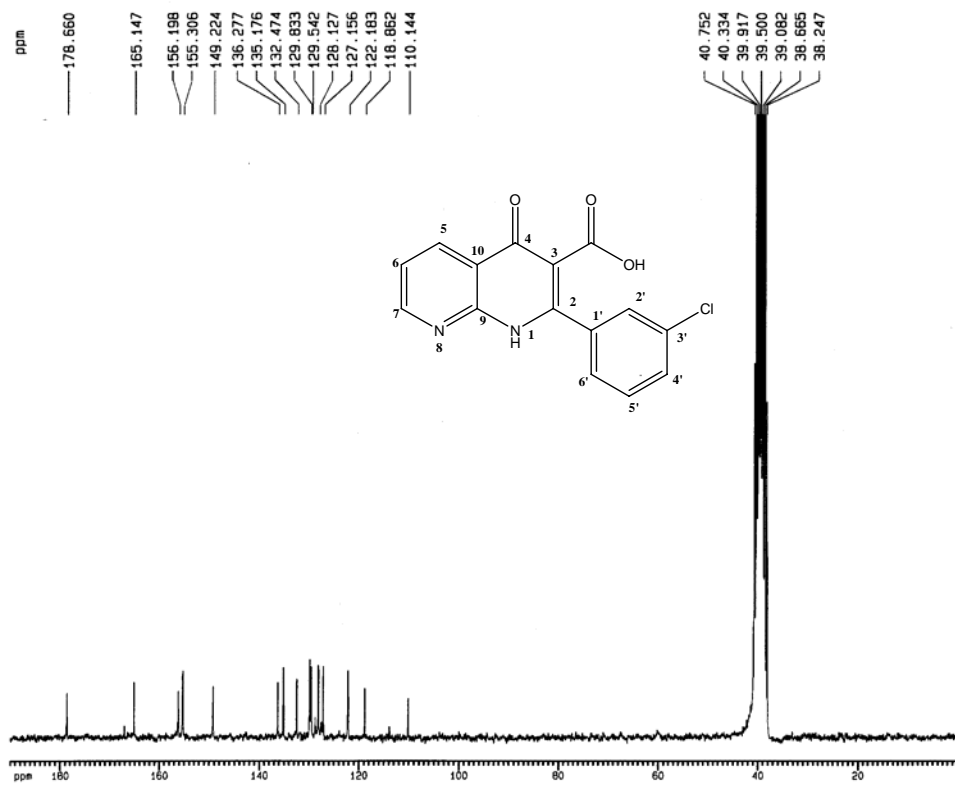


圖 19-3 化合物 19 之  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) 圖譜

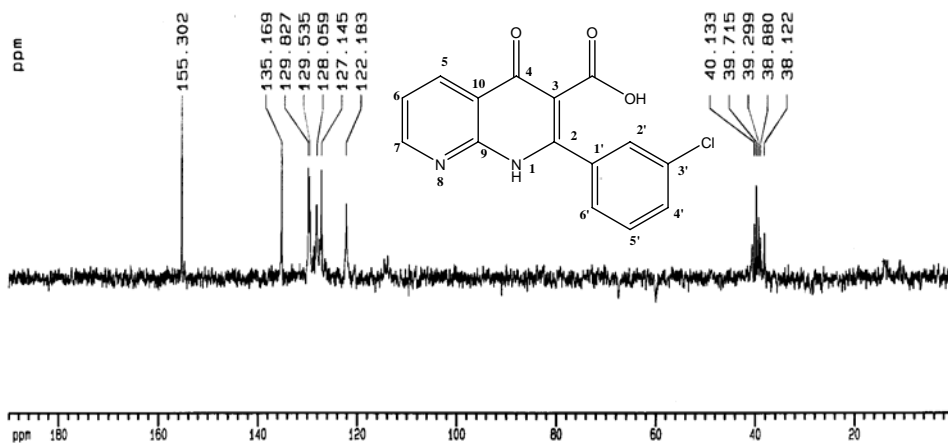


圖 19-4 化合物 19 之 DEPT-135 (DMSO- $d_6$ , 50 MHz) 圖譜

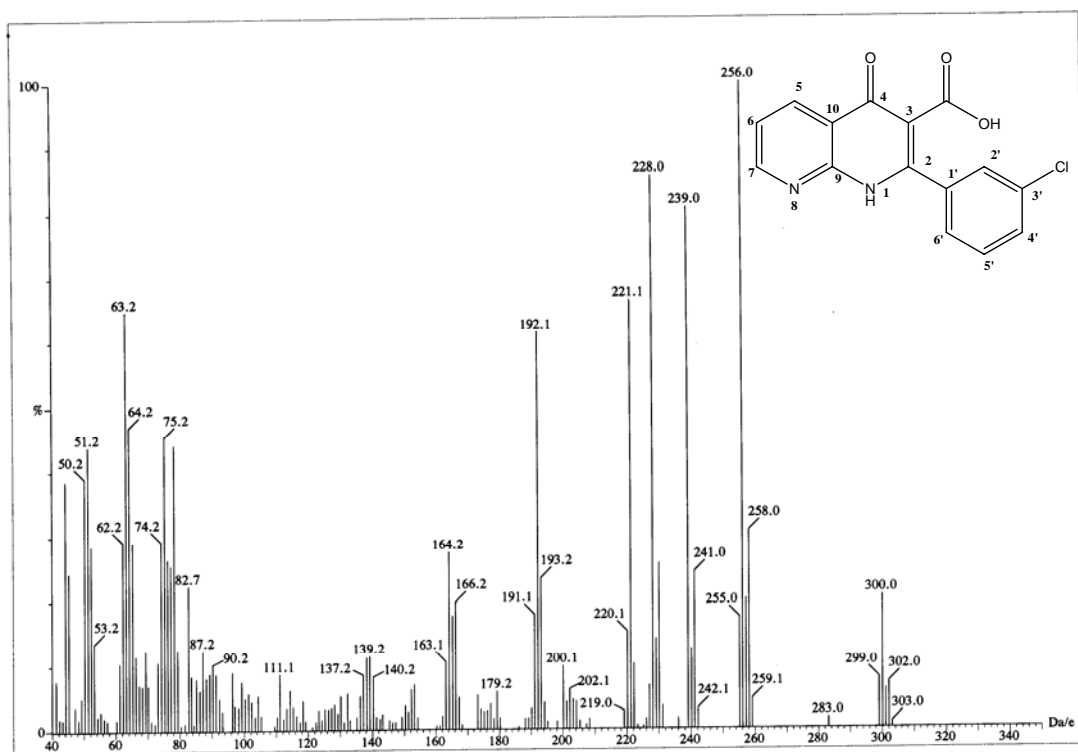


圖 19-5 化合物 19 之質譜 (EI-MS)

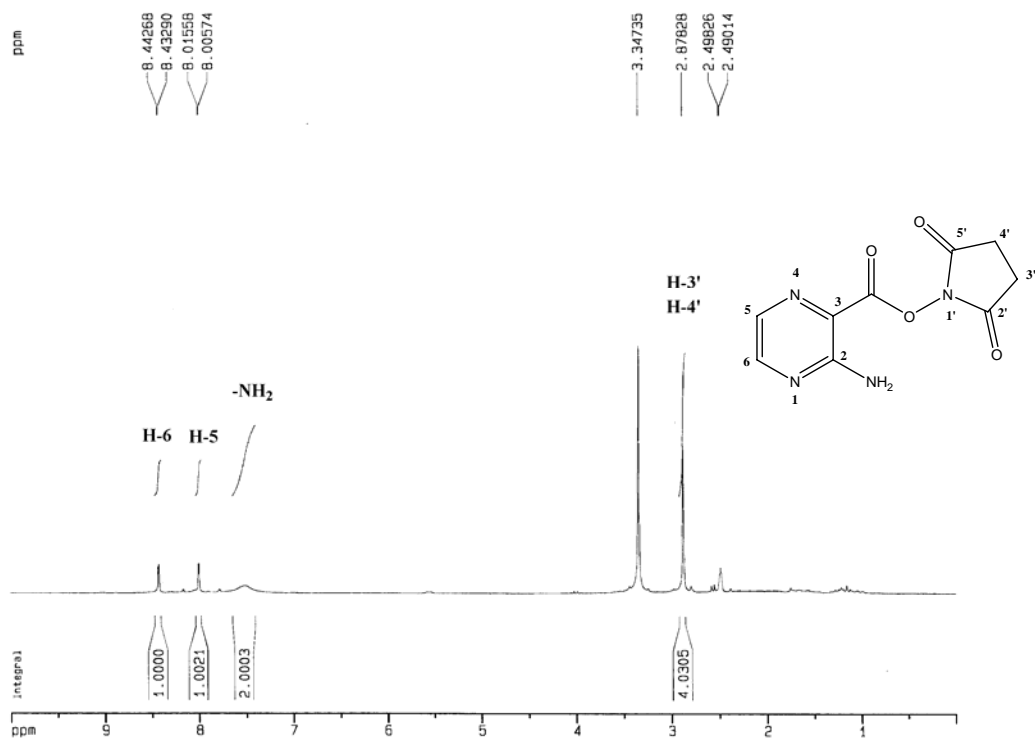


圖 21-1 化合物 21 之  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz) 圖譜

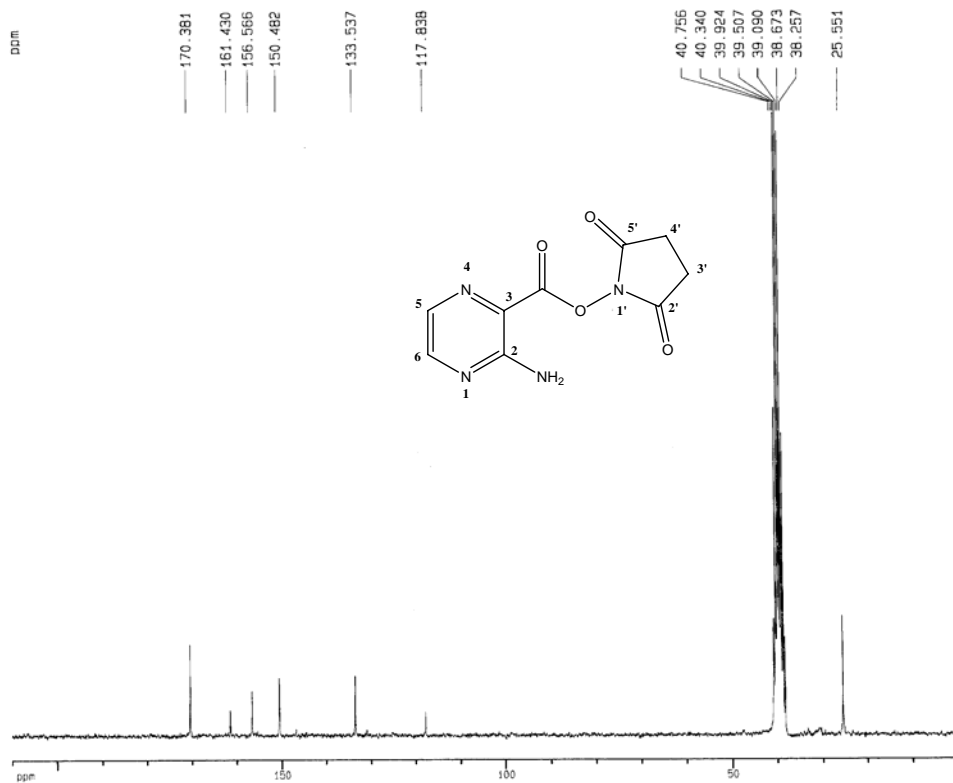


圖 21-2 化合物 21 之  $^{13}\text{C-NMR}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz)圖譜

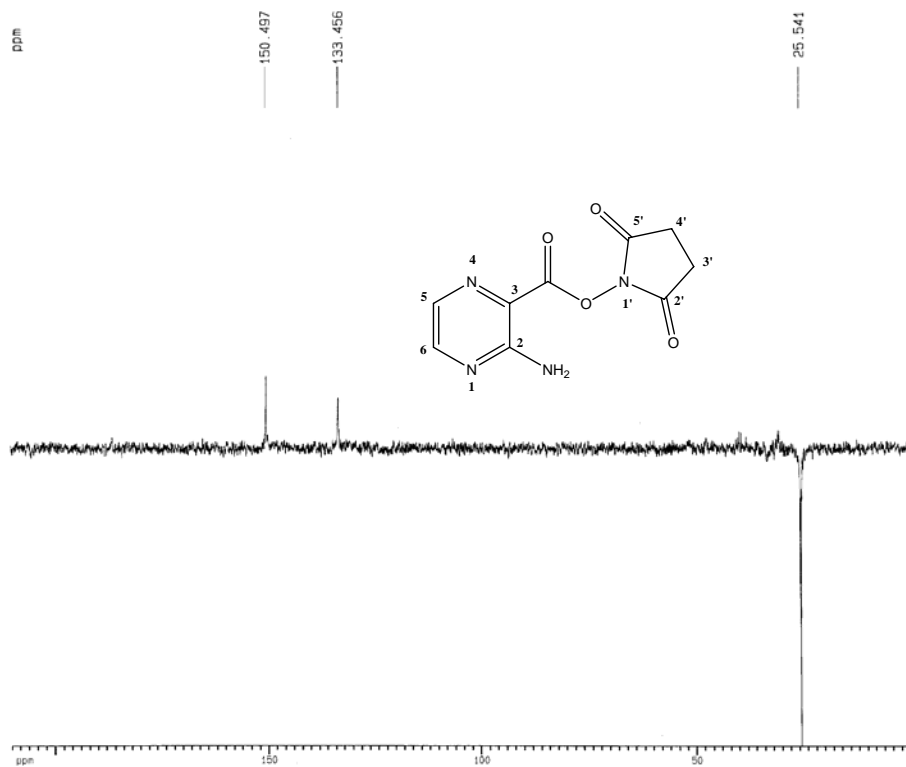


圖 21-3 化合物 21 之 DEPT-135 (DMSO- $d_6$ , 50 MHz)圖譜

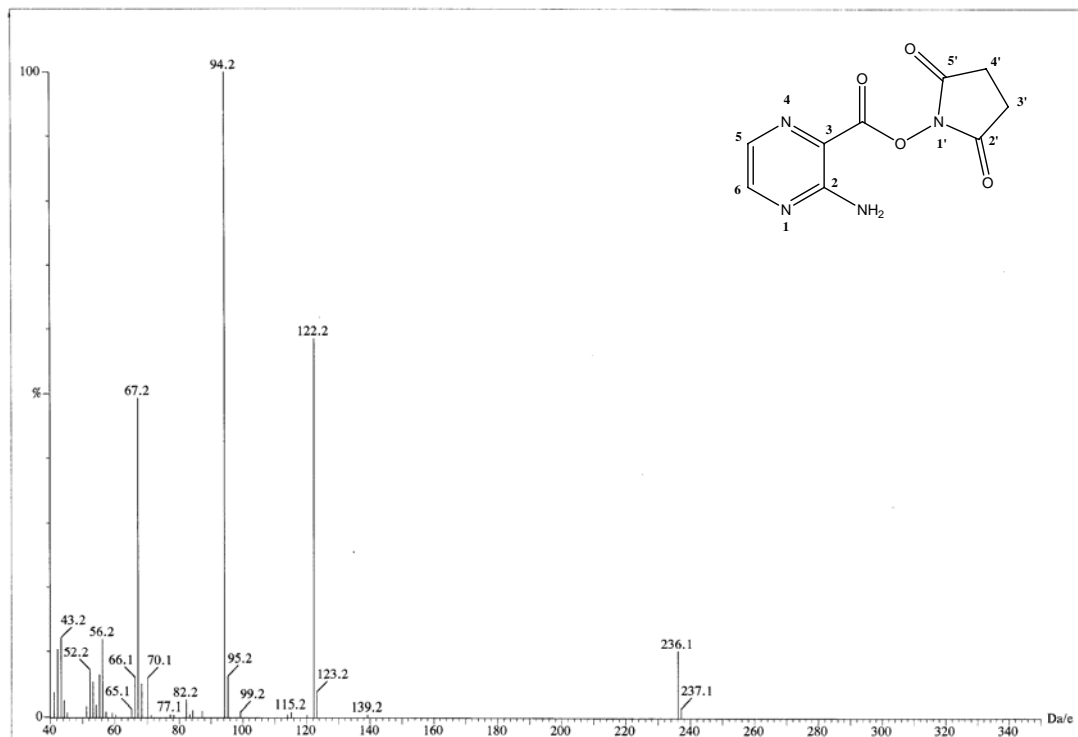


圖 21-4 化合物 21 之質譜 (EI-MS)

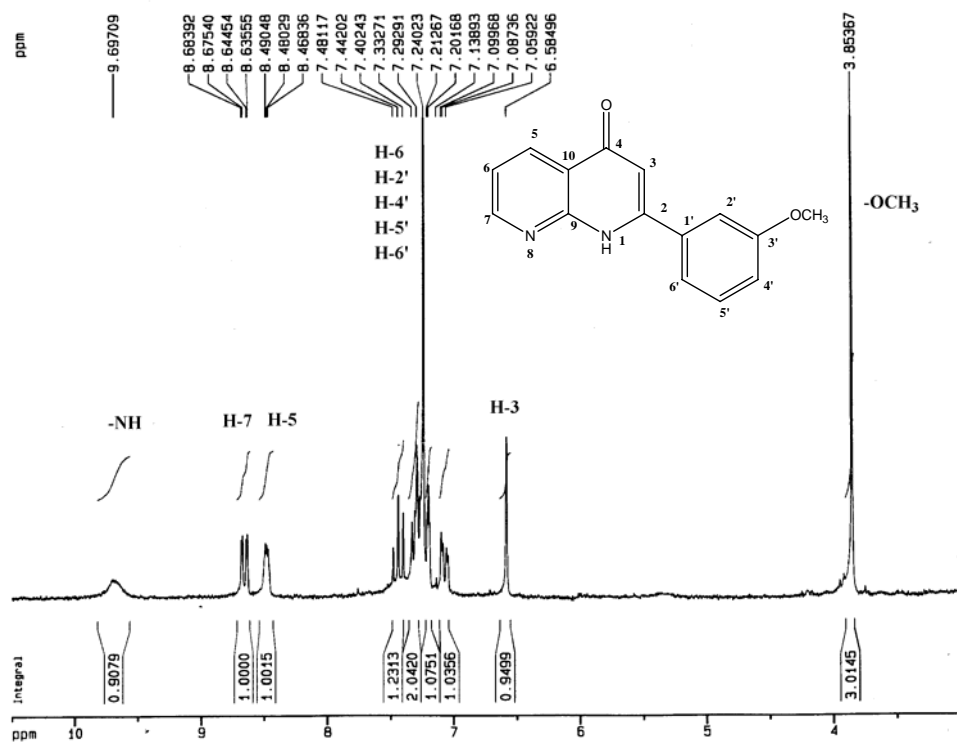


圖 33-1 化合物 33 之  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz) 圖譜