

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

論文題目

(5 or 6)-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridine

的碳醯胺鹽和胺類衍生物之合成

Synthesis of Carbamate and Amine derivatives of

(5 or 6)-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridine

研究生：林昭蓉

**Lin, Chao-Jung**

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、黃所長麗嬌教授及張誌祥助理教授之殷切指導，使得以順利完成，在此致上由衷之謝意。並於論文口試時，蒙台北醫學大學陳教授繼明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，僅此敬致最誠摯之謝意。

研究期間並蒙陳勝智教授、李珮端教授、邱泰惠教授、王繼平教授、林宗平副教授、吳錦生副教授、連金城副教授、賴建銘副教授、黃順爵助理教授及系所內諸位師長之關懷指導，受益匪淺。本實驗承蒙黃太鴻助理教授、龔語慧小姐、麻吉陳玟君小姐、及國科會中部貴重儀器使用中心代測各項圖譜。

此外感謝賴萱薇小姐、劉夙貞小姐、勝弘學長、昱勛學長、華鑫學長、元照學長、惠雅學姊、睿盈學姊、立琛學長、昭合學長、紋瑩學姊、建廷學長、志文學長、晉育學長、雍怡學姊、小A學長、明德學弟、敬哲學弟、仕弘學弟、世良學弟及同窗好友凱鵬、慧怡、怡芳、先祐、怡玲、淑玲、佩妘、仁傑、尚柏、秉欣、嘉蕙等人於實驗上和生活中的幫助。還有我的一票狐群狗黨朋友們，帥氣的阿鳴、可愛的小班、美美的怡倩、活潑的瓊文、深深一條龍的俊龍、顛倒性別的小芳芳及家偉(哈

哈)、身材棒的巧敏、酷酷的大頭、最佳情侶檔的美華學姊與俊仁學長於此兩年間的相互鼓勵與扶持，有你們的陪伴真好。最後要感謝我最敬愛的父母及家人，由於他們的支持與鼓勵，使的學業得以順利進行，願將一切成果與之分享。



# 目 錄

英文摘要.....	1
中文摘要.....	2
第 1 章 背景資料 (緒論).....	3
1.1 2-Phenyl-4-quinolone (PQ)類衍生物之結構與活性關係.....	3
1.2. 2-Phenyl-1,8-naphthyridin-4-one (PN)類衍生物之合成方法與結構與活性關係.....	8
第 2 章 研究目的與動機.....	12
第 3 章 結果與討論.....	14
3.1. (5 or 6)-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one.....	14
3.2. Carbamate 類衍生物之合成.....	26
3.3. Amine 類衍生物之合成.....	30
3.4. 5-[(Dimethylamino)methyl]-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one.....	35
3.5. 藥理活性試驗結果.....	46

第4章 結論.....	50
第5章 實驗部分.....	51
5.1 試藥、溶媒及材料.....	51
5.2 重要儀器.....	55
5.3 化合物的製備.....	58
參考文獻.....	76
圖譜.....	82



## Abstract

5-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridine (**6a**) and 6-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridine (**6b**) have been synthesized and shown potent cytotoxicity. However, during the undergoing in vivo tests and other preclinical studies, their limited water solubility complicated the issues of IV preparation and oral formulation. To simplify these issues several carbamate and amine derivatives of **6a** were synthesized and their cytotoxicity were examined. Strangely, attempted to introduce a bromo group into the benzylic carbon of **6a** or **6b** by treatment with NBS or DDH in the presence of AIBN or benzoyl peroxide was failed. In an effort to solve the brominated problem of **6a** or **6b**, we constructed the 1,8-naphthyridine by *O*-alkylation on the 4 position of 1,8-naphthyridin-4-one. But the bromination of them was also failure. Nevertheless, in this thesis, we provided the new approach to synthesis the carbamate and amine prodrugs of 1,8-naphthyridin-4-one. The single dose of these carbamate and amine derivatives for pharmacokinetic study are on progress.

## 中文摘要

5-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridine-4-one (**6a**) 和 6-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridine-4-one (**6b**) 已被合成出來並呈現強效的細胞致毒活性，然而，要經歷體內試驗及臨床前的研究時，又由於它們對水溶解度的不佳，使得其靜脈注射及口服劑型的製備問題更顯複雜化。

為了簡化這些問題，已合成出一些 **6a** 的碳醯胺鹽和胺類衍生物，並進行細胞致毒活性作用測試。令人費解的是，我們企圖想藉著 NBS 或 DDH 在 AIBN 或 benzoyl peroxide 的作用之下，將一個溴基接到 benzylic carbon 上卻失敗了。為了努力解決這個在 **6a** 和 **6b** 上溴化的問題，我們在 1,8-naphthyridin-4-one 的四位碳上進行 *O*-烷基化，不過溴化反應還是失敗。然而，在這份論文裏，我們提供了新方法去合成這些 1,8-naphthyridin-4-one 的碳醯胺鹽和胺類衍生物的前藥。目前這些碳醯胺鹽和胺類衍生物的單一劑量藥物動力學研究正逐步進行中。

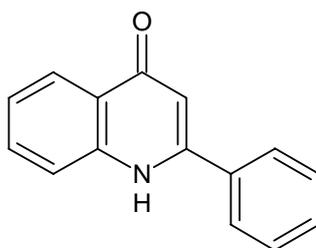
# 緒論

## 第 1 章 背景資料

本研究之標的化合物是以 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4-one (2-PN)類衍生物為基本架構，著者首先將與 2-PN 相關之 2-phenyl-4-quinolones(2-PQ)的結構與活性關係(structure activity relationships; SAR)以及 2-PN 的合成方法與 SAR 加以敘述作為本論文的背景資料。

### 1.1 2-Phenyl-4-quinolone (PQ)類衍生物之 SAR

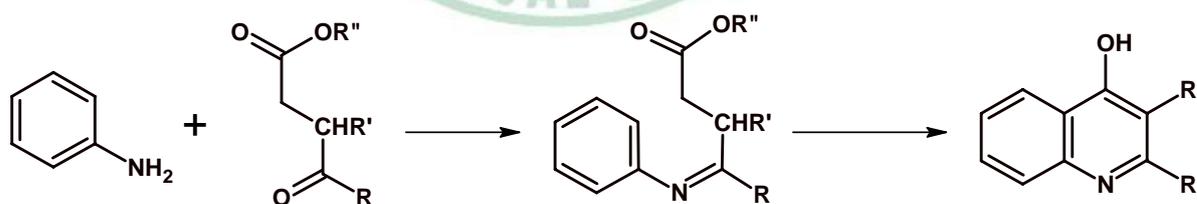
本實驗室發現最基本的化合物 2-phenyl-4-quinolones 具有相當不錯的細胞致毒活性，於是以 2-phenyl-4-quinolones 為類似母核，進而合成一系列的衍生物，如 2-phenyl-1,8-naphthyridin-4-one 系列，以其尋求更優越之抗癌先導化合物。而 2-phenyl-4-quinolones 類生物鹼乃芸香科(Rutaceae)之特有成分，於 1891 年被 Beckurts 氏單離後，陸續有許多學者從事於分離工作<sup>1</sup>，而其合成法於 1887 年由 Conard 氏及 Limpach 氏即已合成出來。



2-phenyl-4-quinolone

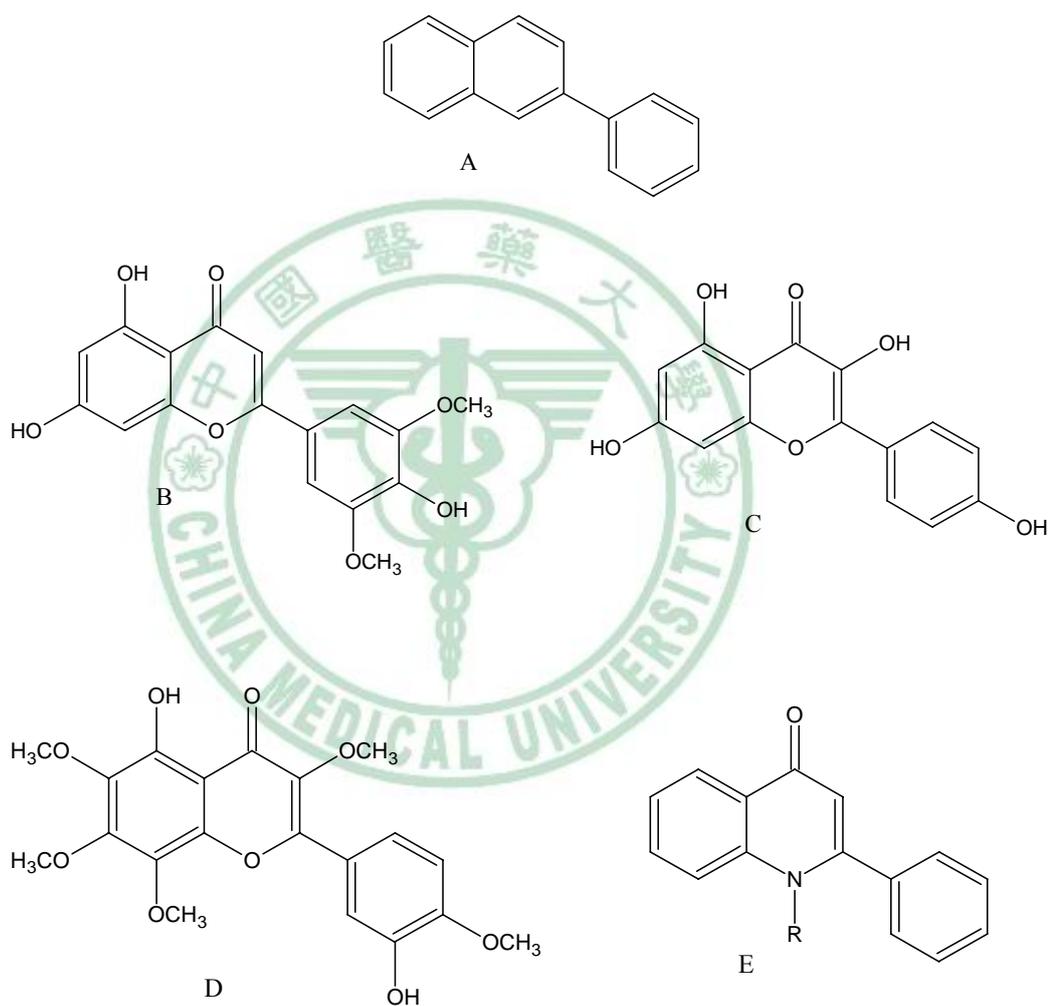
如 **Scheme 1** 所述，arylamine 與  $\beta$ -ketoester 反應生成 arylaminoacrylate，繼而在 diphenyl ether 熱媒中進行熱環化 (thermal cyclization)，即可形成各種取代之 quinoline (註:經由現代化儀器分析，其結構應為 quinolone)，隨後，陸續有不少報告將 Conard-Limpach 之方法加以改良，檢討副產物，應用於各種 2-phenyl-4-quinolones 生物鹼之全合成，更有人提出各種不同之合成途徑以合成 quinolone 類衍生物<sup>1</sup>，其藥理作用方面，也有多位學者的報告。

### Scheme 1



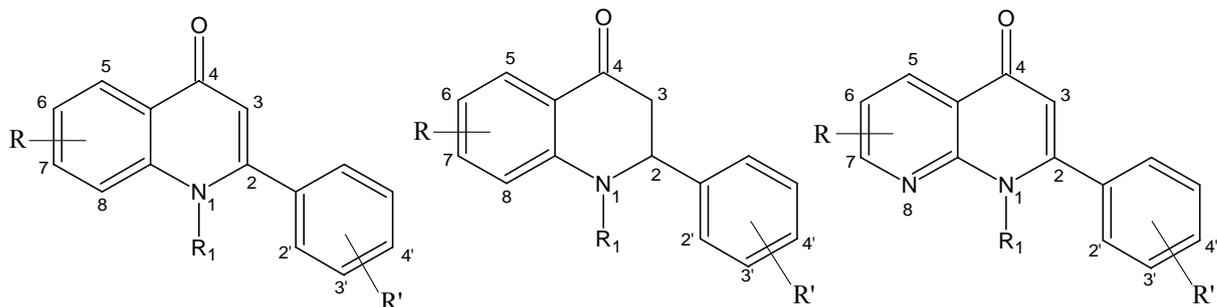
1986 年，C. C. Cheng 等學者提出三環化學結構模式 (tricyclic chemical structural pattern) 具有抗腫瘤活性 (antineoplastic activity)<sup>2</sup>，如 Fig. 1 所示。其結構上特徵為 naphthalene 母核之第 2 位置上接上 phenyl ring (A) 或是由各式各

樣的異環單元(heterocyclic units)組合而成。此外，如 tricetin (B) 及 kaempferol (C) 等自天然植物取得的黃酮類(flavonoids)具有突變抑制(antimutagenic)<sup>3</sup>、抗白血病(antileukemic)<sup>4</sup> 等活性，並於 1995 年得知這些活性與微管蛋白(microtubules)的相關性：



**Fig. 1 Tricyclic chemical structural pattern**

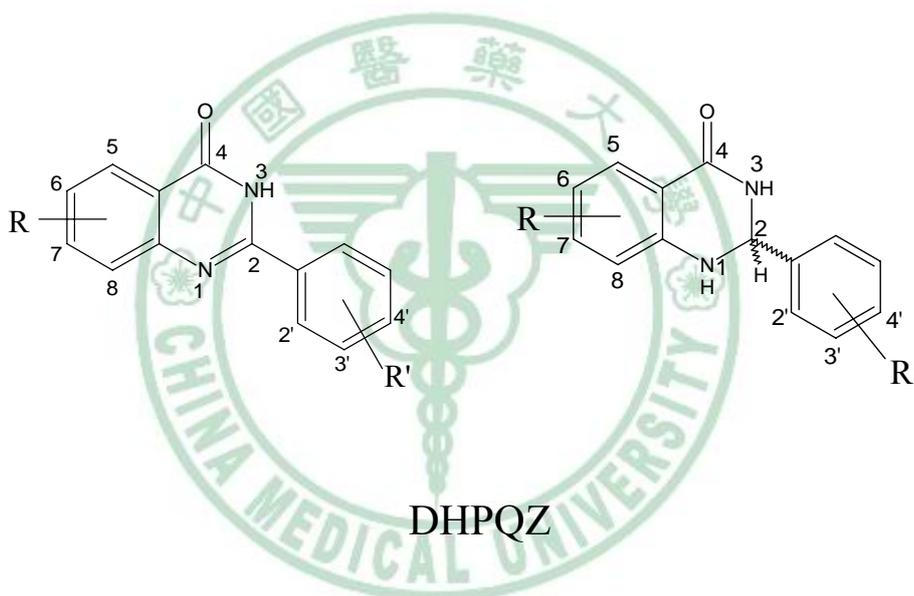
3',5-dihydroxy-4',3,6,7,8-pentamethoxy flavonone (D)具有很強之抑制 colchicine 與微管蛋白的結合作用(inhibition of colchicines binding; ICB)活性。因此本研究將 flavonoid 環上的氧原子替換成氮原子，即 azaflavone (E)以此為基本骨架，設計並合成了一系列 2-phenyl-4-quinolones (2-PQ)類緣化合物，並與李國雄教授及 E. Hamel 等學者合作，進行 cytotoxicity, ICB 及 ITP(inhibition of tubulin polymerization)活性測試，發現藥理作用模式與 colchicine 相似，但其 ITP 及 ICB 並未呈現相對應之關係。另外，亦委託美國 NCI 以 patterns of differential cytotoxicity toward human tumor cell lines 方式確認這類衍生物之作用模式，推測是一類化學結構模式新穎的抗有絲分裂劑(antimitotic agent)<sup>5</sup>。而本研究室探討此 PQ 系列之合成及生理活性時亦發現，某些衍生物具有抗心律不整、抗發炎、抗血小板凝集及優越的細胞致毒活性，並建立了結構與活性關係<sup>6-12</sup>，遂後更陸續合成更多類緣化合物，如: DHPQ (2,3-dihydro-2-phenyl-4-quinolones)、PN (2-phenyl-1,8-naphthyridin-4-one)、PQZ (2-phenylquinazolin-4-one)、DHPQZ (2,3-dihydro-2-phenylquinazolin-4-one)]<sup>13-16</sup> (Fig. 2)



PQ

DHPQ

PN



PQZ

DHPQZ

**Fig. 2 2-Phenyl-4-quinolone analogus**

本研究室設計並合成一系列 2-phenyl-4-quinolones (PQ)類緣化合物，以作為新穎之抗有絲分裂劑，這系列化合物之細胞致毒活性與抑制微管蛋白聚合活性有相對應的關係。此類 PQ 類緣化合物在結構上皆具有一個由 A 環和 C 環所組合而成的 biaryl 系統，而 A 環和 C 環之間的銜接是插入一個 B 環或有時

是由一碳氫鍵橋連接在一起。當 A 環的第 6、7 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，(如  $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{O}$ 、 $-\text{NRR}'$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{F}$ 、等)<sup>8,14-18</sup>，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  $10 \sim 11 \text{ \AA}$ ，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，故這些官能基在 PQ 類化合物之活性上具有顯著之貢獻。

## 1.2. 2-Phenyl-1,8-naphthyridin-4-one (PN)類衍生物之合成方法及 SAR

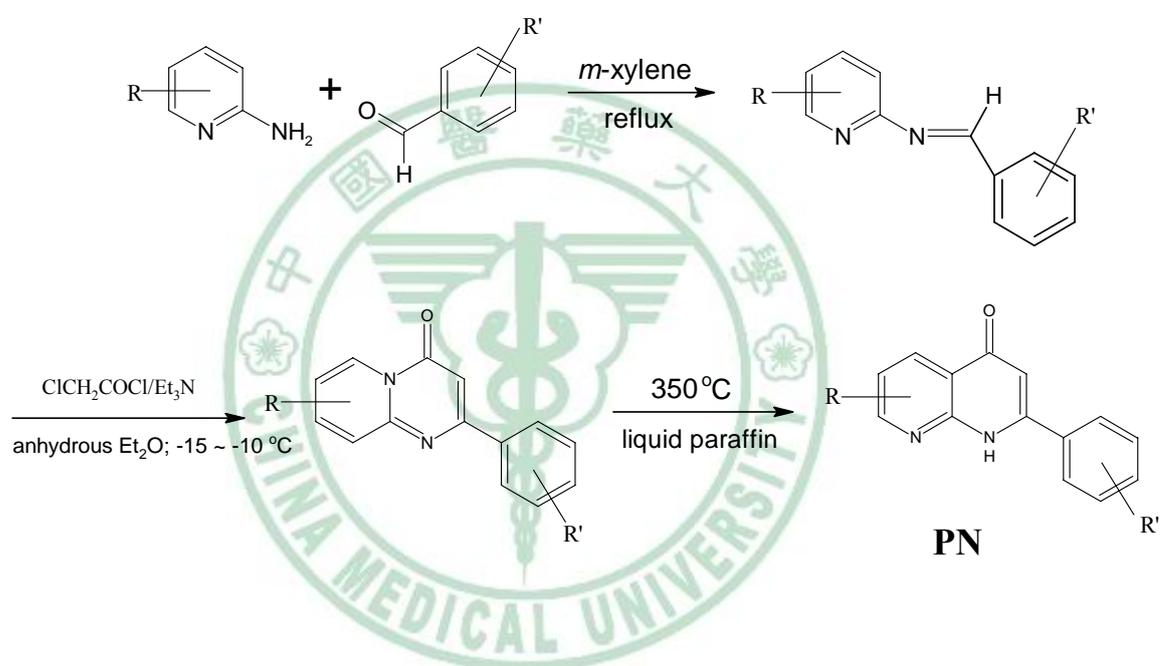
PN 類化合物具有很強之 cytotoxicity，在 HL-60 (Leukemia cell) 的細胞株中目前  $\text{IC}_{50}$  值可達  $30.5 \text{ nM}$ ，同時擁有相當強度的微管蛋白聚合抑制活性。然而一旦此類化合物第 3' 位置的取代被固定後，(如  $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{Cl}$  等)，則第 6 位置上的取代基對活性之重要性似乎就不那麼明顯，此發現是 PN 類衍生物特有的，這和 PQ 及 DHPQ 系列大不相同。

### 1.2.1. PN 類化合物之合成方法

方法一<sup>19</sup>

如 **Scheme 2** 所示，取 substituted 2-aminopyridine 與 substituted benzaldehyde 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，在高溫 350 °C 下，產生重排成為 PN 類緣衍生物。

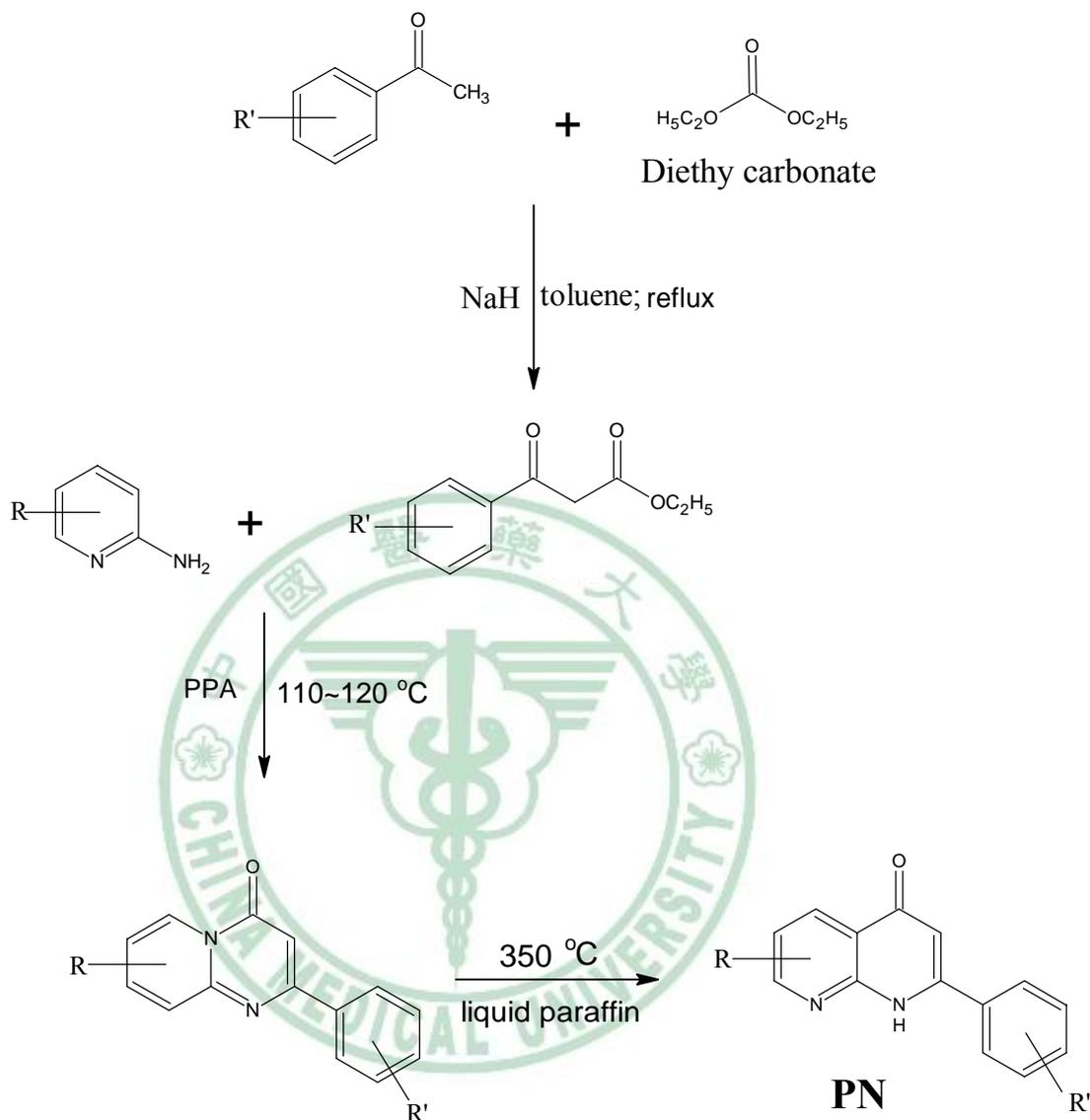
**Scheme 2**



## 方法二<sup>20</sup>

如 **Scheme 3** 所示，取 substituted 2-aminopyridine 與 substituted ethyl benzoylacetate 在 polyphosphoric acid (PPA) 下環化為 2-phenylpyrido-[1,2-*a*]pyrimidin-4-one，再以 350 °C 高溫產生分子重排，得到 PN 類緣衍生物。

### Scheme 3

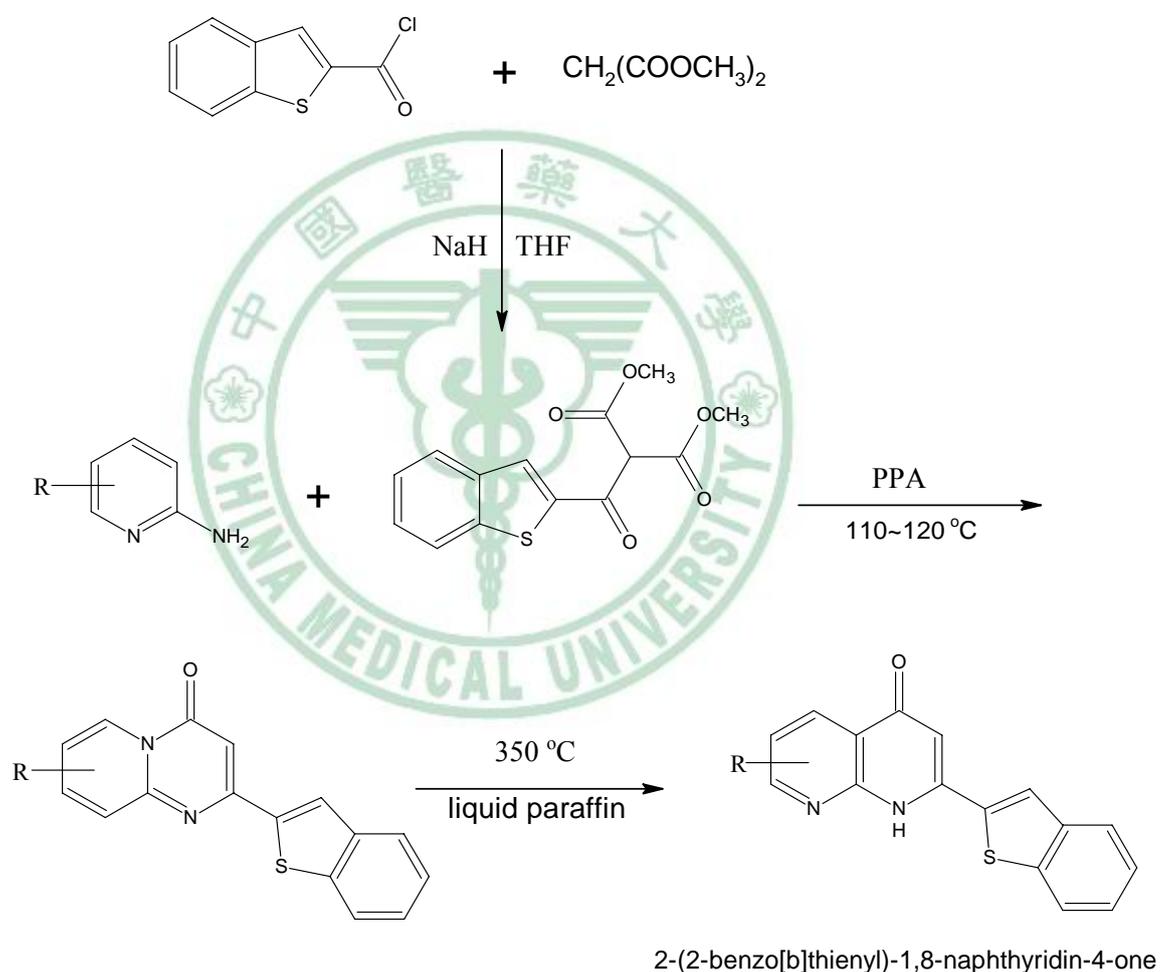


#### 1.2.2. 2-PN類緣衍生物2-(2-benzo[*b*]thienyl)-1, 8-naphthyridin-4-one之合成<sup>21</sup>

如 Scheme 4 所示，取 benzo[*b*]thiophene-2-carbonyl chloride 與 dimethyl malonate 縮合為 benzo[*b*]thiophene-2-carbonyl

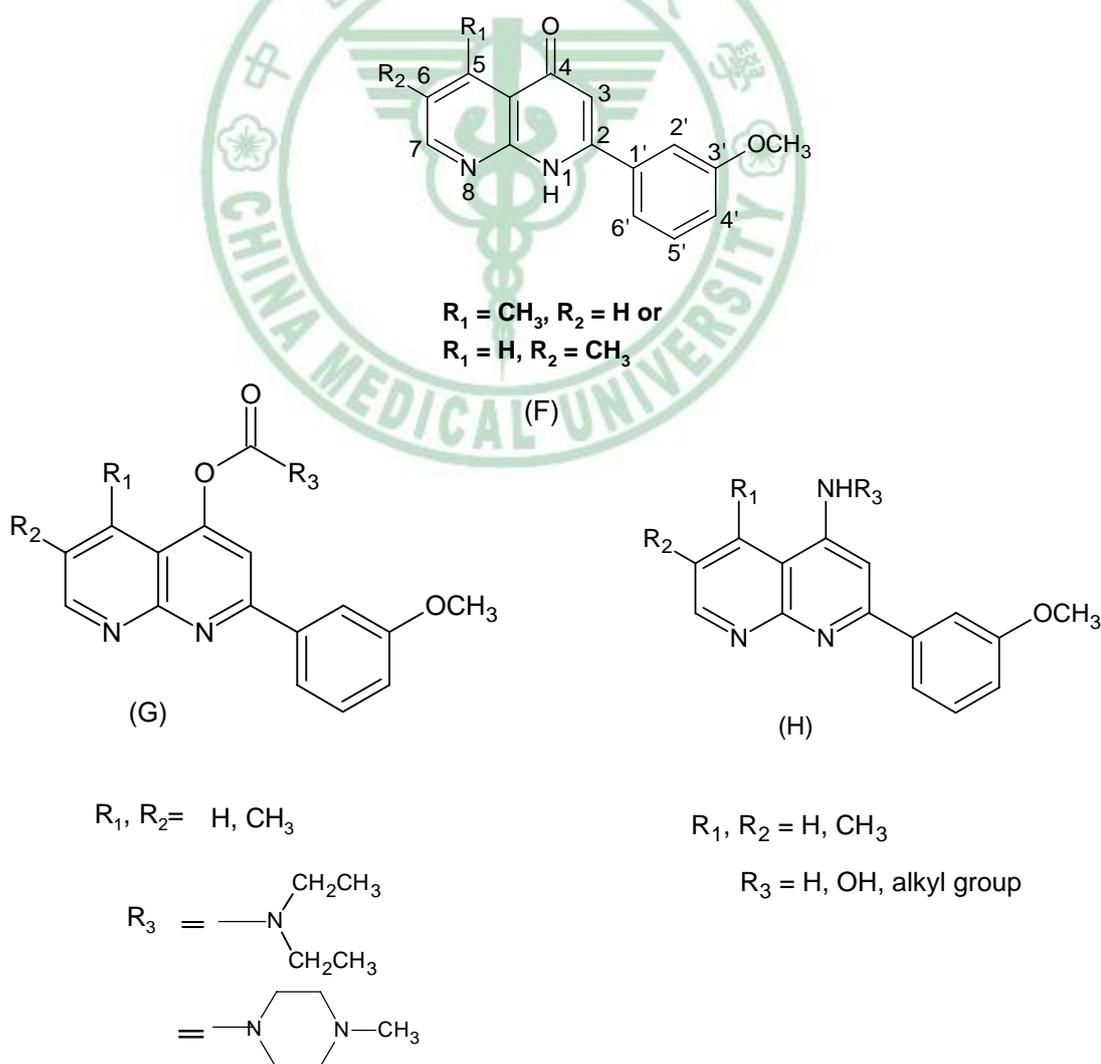
malonate, 稍後之處理與一般合成 PN 方法相同, 即在 PPA 中與 substituted 2-amino-pyridine 環化, 並在高溫 350 °C 下產生分子重排成為 2-(2-benzo[b]thienyl)-1,8-naphthyridin-4-one。

**Scheme 4**

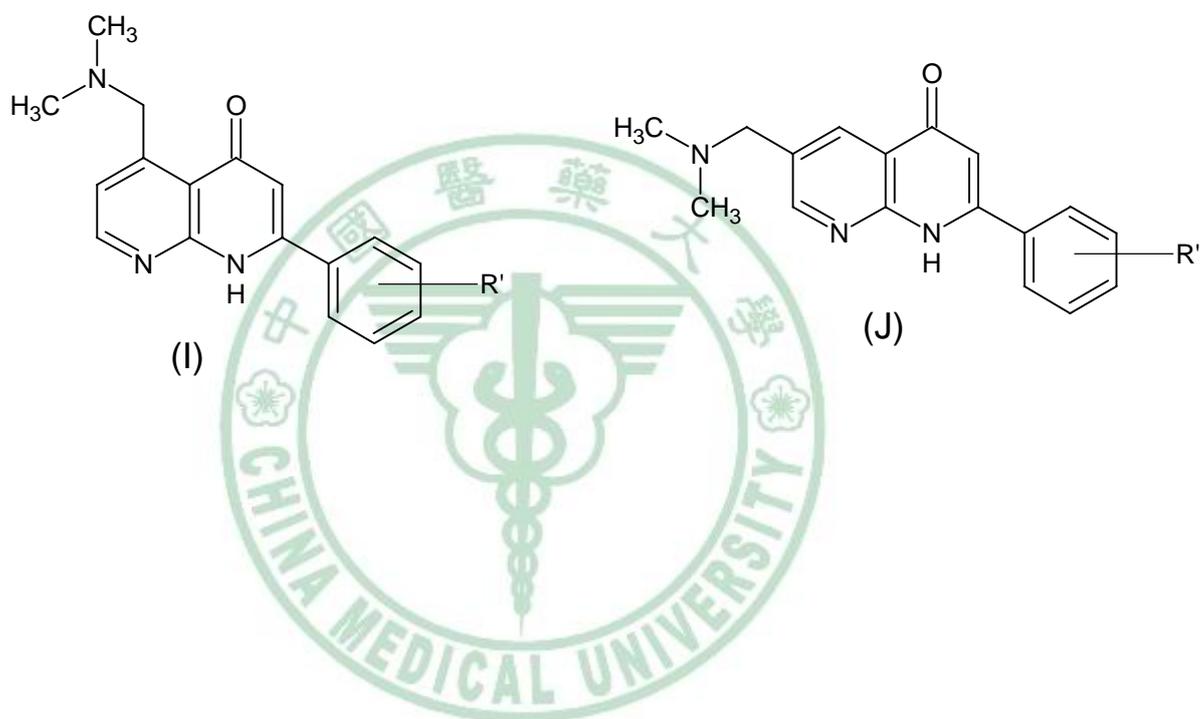


## 第 2 章 研究目的與動機

如第 1.1.2. 節所述，2-PN 衍生物有很多細胞致毒活性甚強的衍生物，但是這些活性強的化合物，其脂溶性皆偏高，因此動物試驗，乃至臨床應用上均有不便之處。於是著者以(5 or 6)-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one 為母化合物(F)，擬合成 carbamate prodrugs (G)以期改善其藥物動力學性質，另外也企圖合成下列極性較高的 4-amine 類衍生物(H)，並提供藥物動力學試驗，探討是否可能在體內轉變成母化合物。



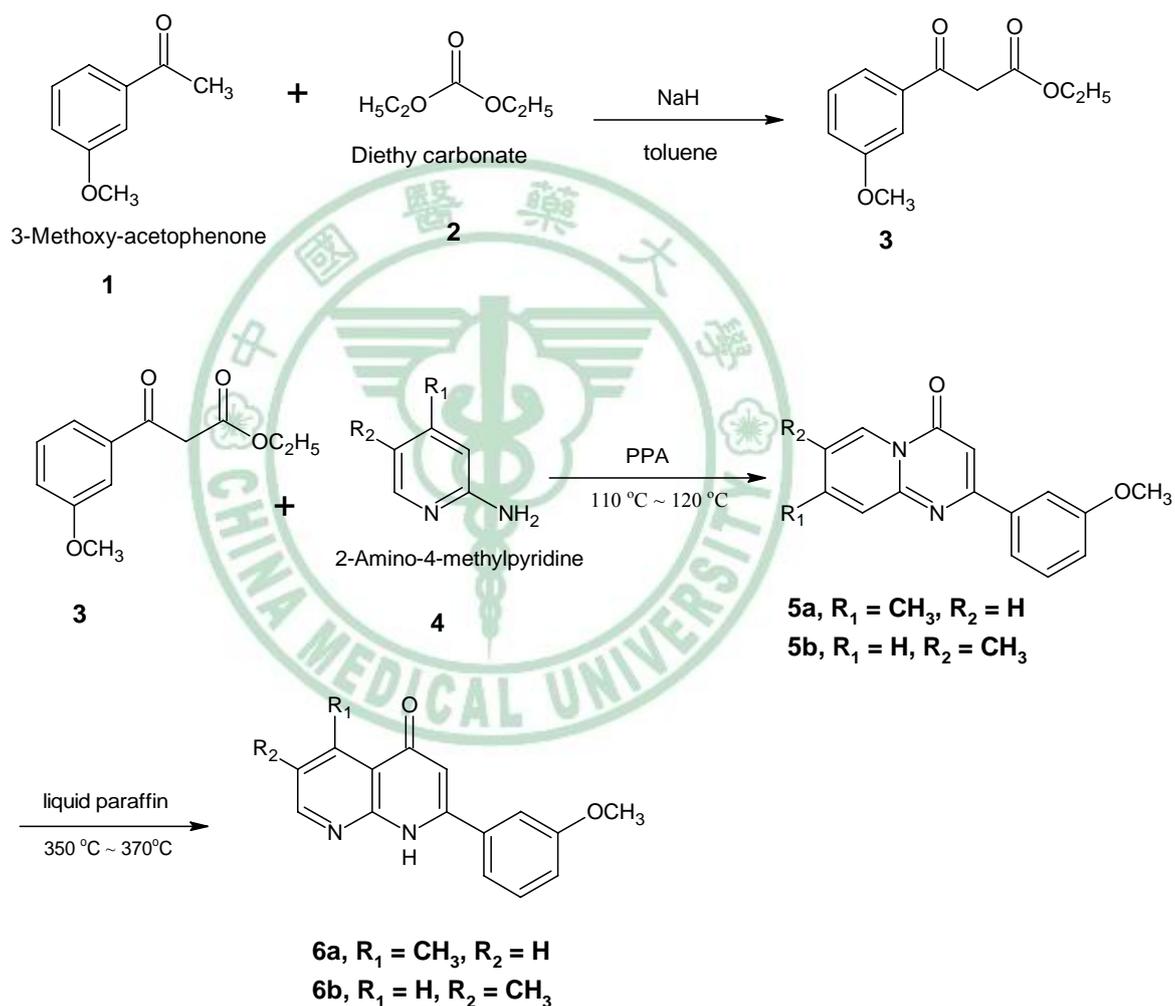
另一方面，如 1.1 節中所述，當 2-PQ 的第 6 位或第 7 位上若有具未共用電子對的官能基時，其 ITP 及 cytotoxicity 都會有大幅增加<sup>14-18</sup>，因此著者即設計下列標的化合物(I)和(J)，期望能增強 2-PN 的活性，同時也可以做成鹽類，增加水溶性，以改善藥物動力學之性質。



### 第 3 章 結果與討論

#### 3.1. (5 or 6)-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one 之合成

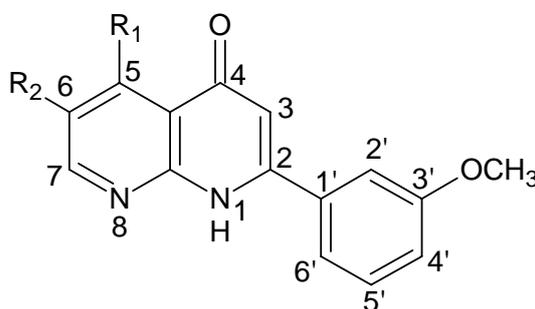
Scheme 6<sup>19-20</sup>



(5 or 6)-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one 之合成方法如 Scheme 6 所示，茲將其合成方法及結構解析詳述如下：

化合物(6a)及(6b)之合成途徑係著者參考本研究室所提出之方法<sup>19-20</sup>，首先以 3-methoxy acetophenone 為起始原料，以甲苯為溶媒，在氫化鈉(sodium hydride)存在下與 diethyl carbonate 進行反應後，以甲苯萃取，將有機層濃縮後，其濃縮物以管柱層析法(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 為沖提溶媒)可得化合物 3-methoxy ethyl benzoylacetate 之黃色稠狀液體(3)。秤取 3-methoxy ethyl benzoylacetate，將(3)加入適量 PPA，分別與四位或五位有甲基取代的 2-amino-4-methylpyridine 在 110~120 °C 下進行熱環化反應，以 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 萃取後，用管柱層析法分離，可得化合物 phenylpyrido[1,2-a] pyrimidin-4-ones (5a)及(5b)，最後在 350 °C 高溫下進行重排反應，即可得到所需之起始化合物 5-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (6a)及 6-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (6b)。

如圖：



6a: R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H or

6b: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

其結構鑑定以化合物5b為例敘述如下：

化合物5b之結構鑑定：

化合物**5b**為黃色晶體，熔點163-164 °C。

質譜(EIMS) (圖**5b-1**)分子離子峰為( $m/z$  266)，與化合物分子式  $C_{16}H_{14}N_2O_2$ 相符。

IR圖譜(圖**5b-2**) (KBr)：於1708  $cm^{-1}$ 處有(C=O)伸展振動吸收峰，且於3079  $cm^{-1}$ 處有(C-H)伸展振動吸收峰。

UV最大吸收： $\lambda_{max}$  (CHCl<sub>3</sub>) nm (log  $\epsilon$ )：於331.2 (4.24)處有最大吸收

NMR圖譜：NMR溶媒為chloroform- $d_1$  (CDCl<sub>3</sub>)

(a) <sup>1</sup>H-NMR圖譜(圖**5b-3**)

其積分值顯示，可知此化合物有14個氫。由其化學位移、偶合情形，可將其質子訊號(proton signals)依序歸屬如下：在高磁場出現之 $\delta$  2.40 (3H, s, CH<sub>3</sub>)，應歸屬為CH<sub>3</sub>之質子訊號，而因O陰電性原子去遮蔽效應之影響，出現於 $\delta$  3.86 (3H, s, OCH<sub>3</sub>)，則歸屬於OCH<sub>3</sub>之訊號。而[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones 雜環上之質子訊號，出現在較高磁場之 $\delta$  6.84 (1H, s)，則歸屬於H-3之質子訊號。就苯環上之質子而言， $\delta$  7.00-7.02 (1H, *m*)及 $\delta$ 7.36(1H, *dd*,  $J = 8.1, 8.2$  Hz)由化學位移分別歸屬於H-4'及H-5'，而因羰基去遮

蔽效應之影響，出現於低磁場 $\delta$  8.84 (1H, *s*)，歸屬為H-6，而剩餘之 $\delta$  7.58-7.63 (4H, *m*)，則歸屬於H-2'、H-6'、H-8、H-9。

(b)  $^{13}\text{C}$ -NMR圖譜(圖22-4)： $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 一共有16個碳原子，由圖譜可得知。

結構鑑定以化合物6b為例敘述如下

化合物6b之結構鑑定：

化合物6b為黃色粉末，熔點216-218 °C。

質譜(EIMS) (圖6b -1)分子離子峰為( $m/z$  266)，與化合物分子式 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 相符。

IR圖譜(圖6b-2) (KBr)：於 $1558\text{ cm}^{-1}$ 處有imino group (C=N)伸展振動吸收峰，於 $1618\text{ cm}^{-1}$ 處有carbonyl group (C=O)伸展振動吸收峰，於 $3178\text{ cm}^{-1}$ 處有amino group (N-H)伸展振動吸收峰，且於 $3033\text{ cm}^{-1}$ 處有aromatic (C-H)伸展振動吸收峰。

UV最大吸收： $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) nm ( $\log \epsilon$ )：於348.0 (4.10)處有最大吸收

NMR圖譜: NMR溶媒為chloroform- $d_1$  ( $\text{CDCl}_3$ )

(a)  $^1\text{H}$ -NMR圖譜(圖6b-3及圖6b-3-1)

其積分值顯示，可知此化合物有14個氫。由其化學位移、偶合情形及配合 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY圖譜(圖6b-4及圖6b-4-1)，可將其質子訊號(proton signals)依序歸屬如下：在高磁場出現之 $\delta$  2.31 (3H, *s*)，應歸屬為 $\text{CH}_3$ 之質子訊號，而因氧陰電性原子去遮蔽效應之影響，出現於 $\delta$  3.80 (3H, *s*)，則歸屬於 $\text{OCH}_3$ 之訊號。而 naphthyridin-4-one 雜環上之質子訊號，出現在較高磁場之 $\delta$  6.52 (1H, *s*)，則歸屬於H-3之質子訊號。另外，再由文獻<sup>19</sup>得知H-7應比H-5出現於較高磁場之位置，因此可將 $\delta$  7.76 (1H, *d*,  $J = 1.8$  Hz) 與 $\delta$  8.45 (1H, *d*,  $J = 1.3$  Hz)分別歸屬為H-7與H-5之質子訊號，而出現於低磁場 $\delta$  11.72 (1H, *br*)之質子訊號歸屬為NH，至此 naphthyridin-4-one雜環上之質子歸屬完成。就苯環上之質子而言，由於3'位上接著 $\text{OCH}_3$ ，此為一推電子基團，對於*ortho*-及*para*-位上之質子，造成遮蔽效應，以致於高磁場出現之 $\delta$  7.07 (1H, *dd*,  $J = 8.0, 2.1$  Hz)、 $\delta$  7.20 (1H, *d*,  $J = 2.1$  Hz)與 $\delta$  7.25-7.27 (1H, *m*)，應分別歸屬為H-4'、H-2'與H-6'之質子訊號。此外，於低磁場出現之 $\delta$  7.40 (1H, *m*)，應歸屬於H-5'之質子訊號。

(b)  $^{13}\text{C}$ -NMR圖譜(圖6b-5)：由圖譜顯示有15個碳原子訊號，但由分子式 $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ 得知一共有16個碳原子，故推測有一組碳原子訊號重疊。

(c) HMQC圖譜(圖6b-6)：依與氫譜之相關，推測 $\delta$  18.00與 $\delta$  55.47之碳原子歸屬為 $\text{CH}_3$ 與 $\text{OCH}_3$ 。再者，可以將7個三級碳依

序歸屬如下： $\delta$  109.62, 113.02, 116.34, 119.78, 130.41, 135.51與153.56依序歸屬為C-3, C-2', C-4', C-6', C-5', C-5與C-7之碳原子訊號。

(d)至於其他芳香環上四級碳之歸屬，則參照HMBC圖譜(圖6b-7)判斷如下:首先C-2' ( $\delta$  113.02)與H-6' ( $\delta$  7.25-7.27)有 $^3J$ 遠程偶合關係(correlation)，C-4' ( $\delta$  116.34)與H-2' ( $\delta$  7.20)及H-6' ( $\delta$  7.25-7.27)有 $^3J$  correlation，而C-6' ( $\delta$  119.78)分別與H-4' ( $\delta$  7.07)、H-2' ( $\delta$  7.20)及H-3 ( $\delta$  6.52)有 $^3J$  correlation，次之， $\delta$  129.57因與 $\text{CH}_3$  ( $\delta$  2.31)及H-7 ( $\delta$  7.76)有 $^2J$  correlation，應歸屬於C-6之碳原子訊號。C-5 ( $\delta$  135.51)與 $\text{CH}_3$  ( $\delta$  2.31)及H-7 ( $\delta$  7.76)有 $^3J$  correlation。再者， $\delta$  149.36因與H-5 ( $\delta$  8.45)有 $^3J$  correlation，因歸屬於C-8a之碳原子訊號，而 $\delta$  151.29因分別與H-2' ( $\delta$  7.20)、H-6' ( $\delta$  7.25-7.27)及H-3 ( $\delta$  6.52)有 $^3J$  及 $^2J$  correlation，則應歸屬為C-2之碳原子訊號。C-7 ( $\delta$  153.56)與 $\text{CH}_3$  ( $\delta$  2.31)有 $^3J$  correlation。而 $\delta$  160.13因分別與 $\text{OCH}_3$  ( $\delta$  3.80)、H-5' ( $\delta$  7.40)、H-4' ( $\delta$  7.25-7.27)及H-2' ( $\delta$  7.20)有 $^3J$  及 $^2J$  correlation，故歸屬於C-3'-之碳原子訊號。至於出現在最低磁場之 $\delta$  178.87因與H-5 ( $\delta$  8.45)有 $^3J$  correlation，故歸屬為C-4 (C=O)之碳原子訊號。最後，由 $^{13}\text{C}$ -NMR圖譜得知有一組碳原子訊號重疊，且配合文獻得知<sup>19</sup>， $\delta$  136.00因分別與H-3 ( $\delta$  6.52)及H-6' ( $\delta$  7.25-7.27)有 $^3J$  及 $^2J$  correlation，則應歸屬於C-4a及C-1'-之碳原子訊號。

化合物**6b**結構鑑定敘述如下：

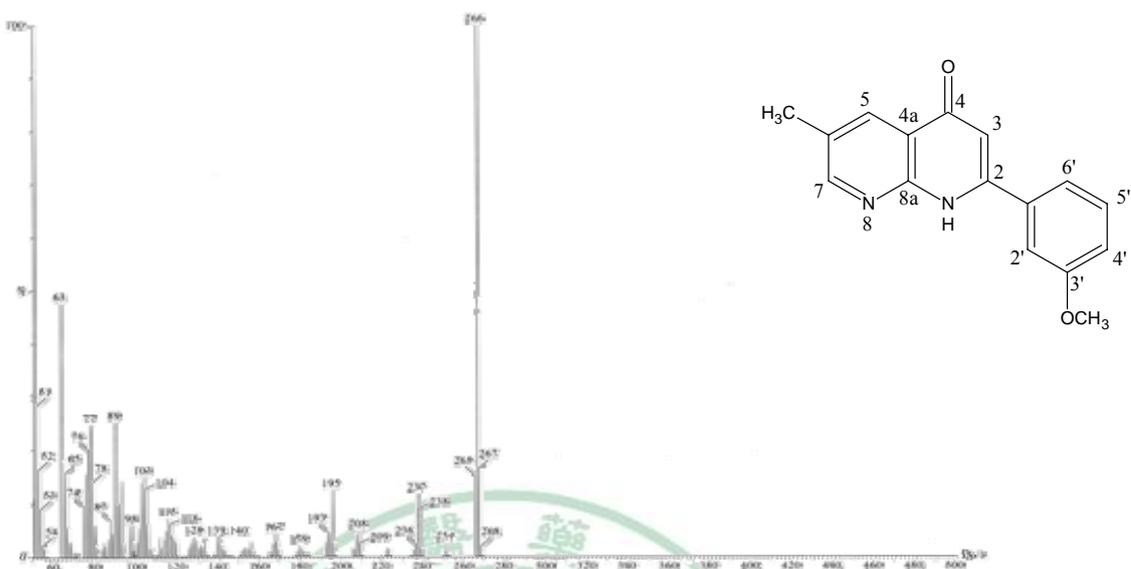


圖 6b-1 化合物 **6b** 之質譜圖譜(EIMS)

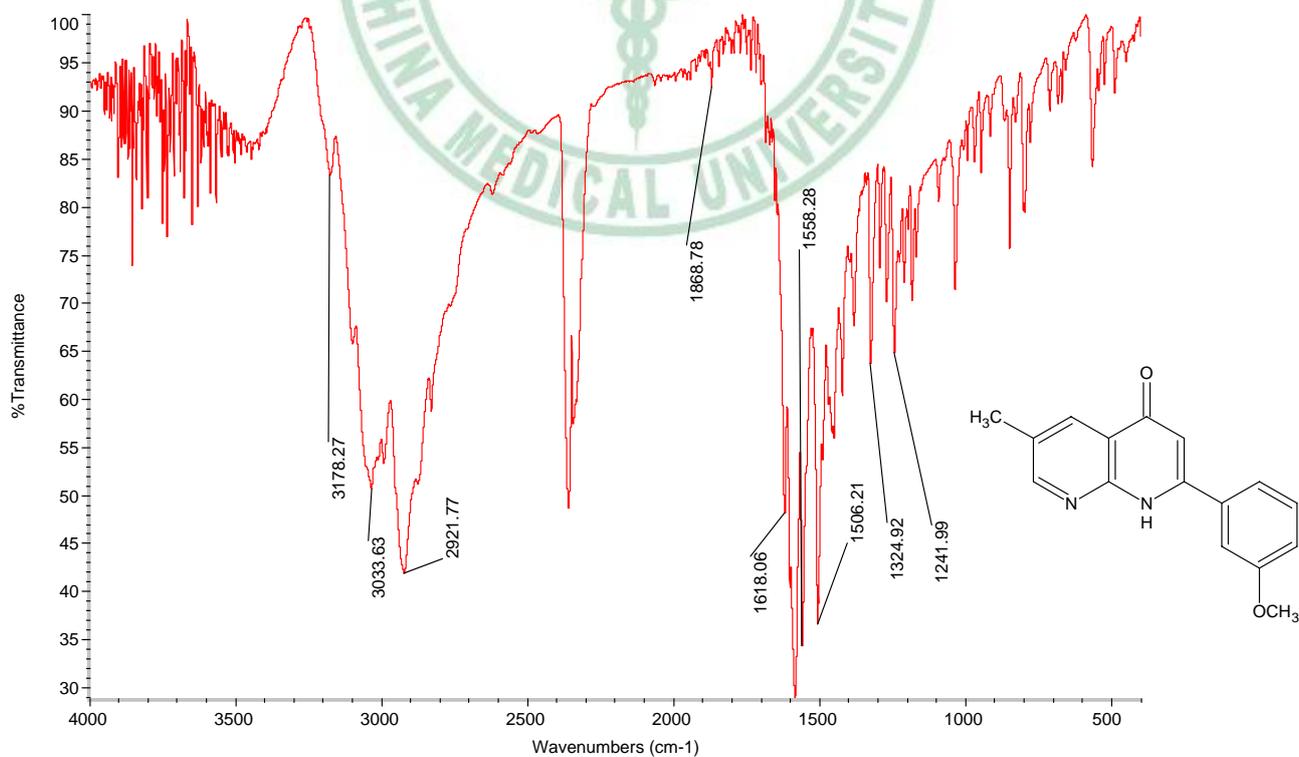


圖 6b-2 化合物 **6b** 之 IR 圖譜

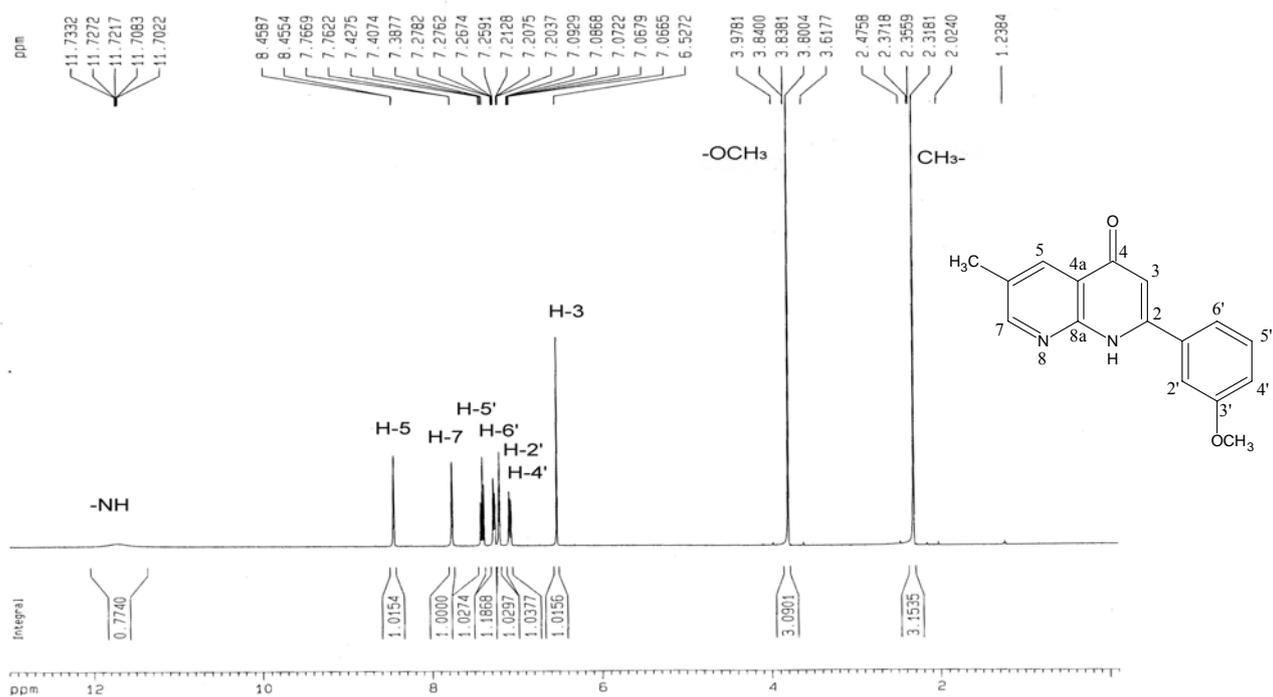


圖 6b-3 化合物 **6b** 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 400 MHz)

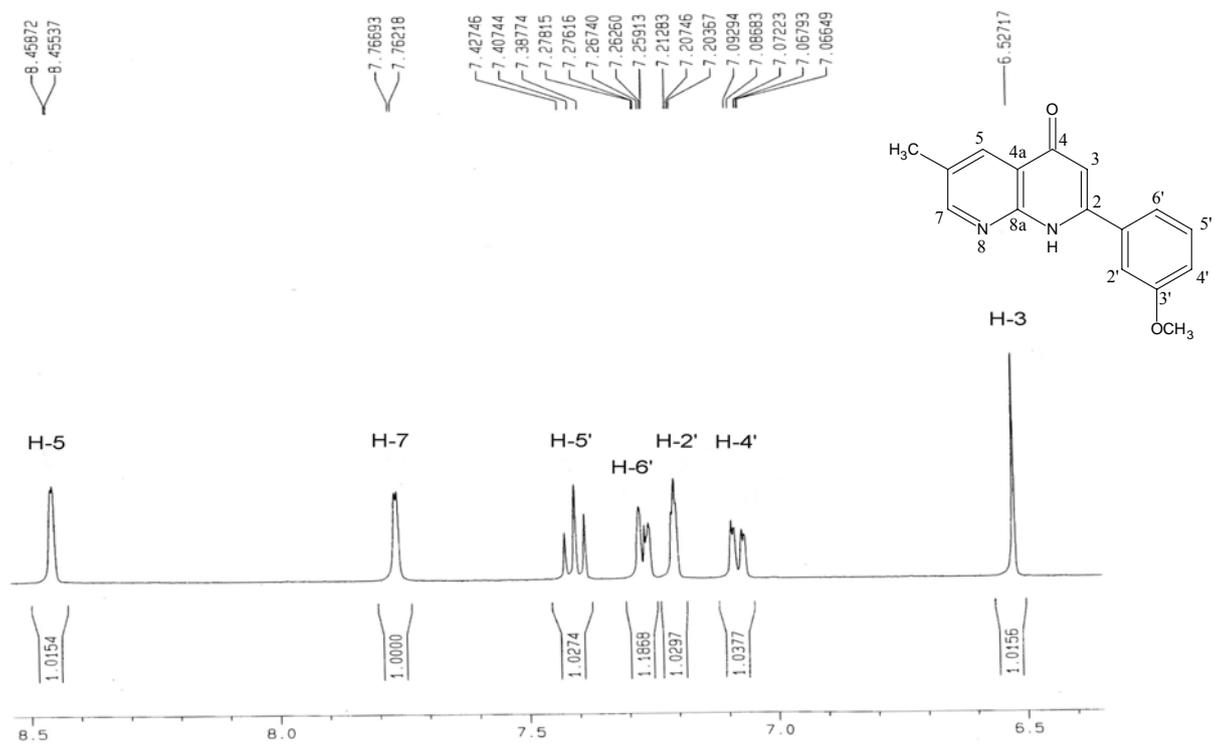


圖 6b-3-1 化合物 **6b** 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 400 MHz)

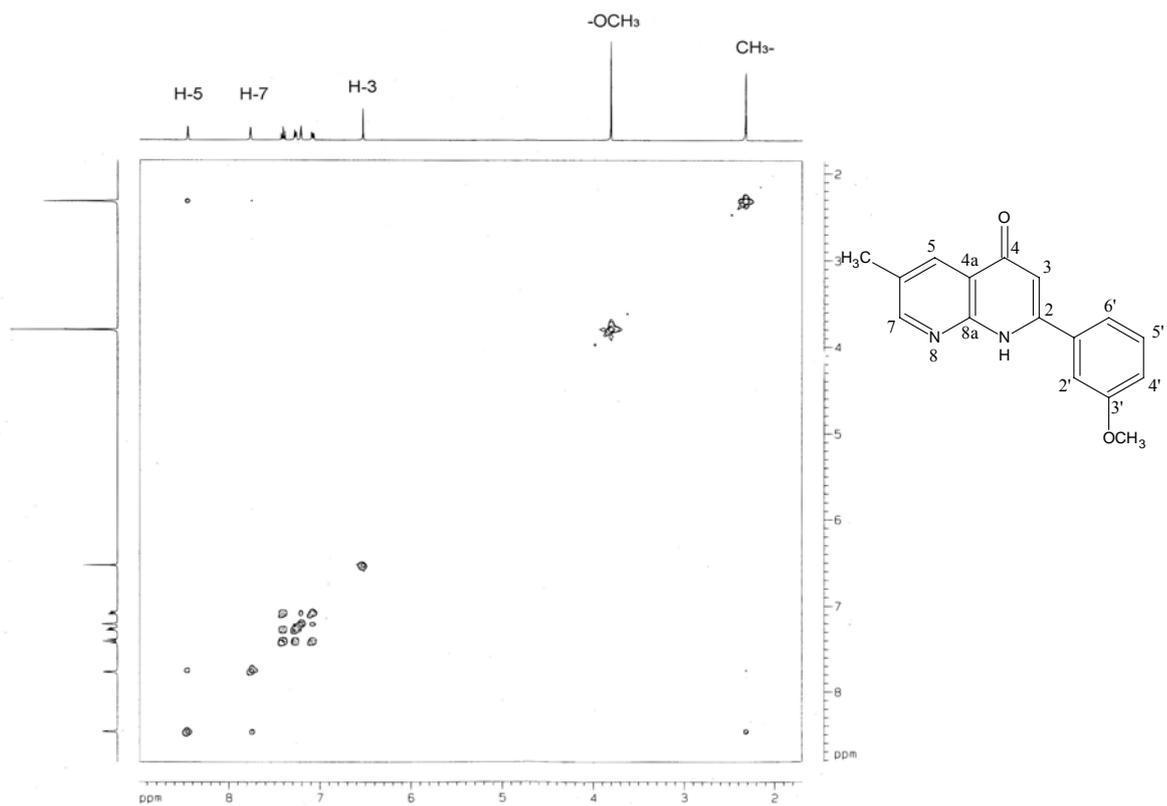


圖 6b-4 化合物 **6b** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY ( $\text{CDCl}_3$ - $d_1$ , 400 MHz)

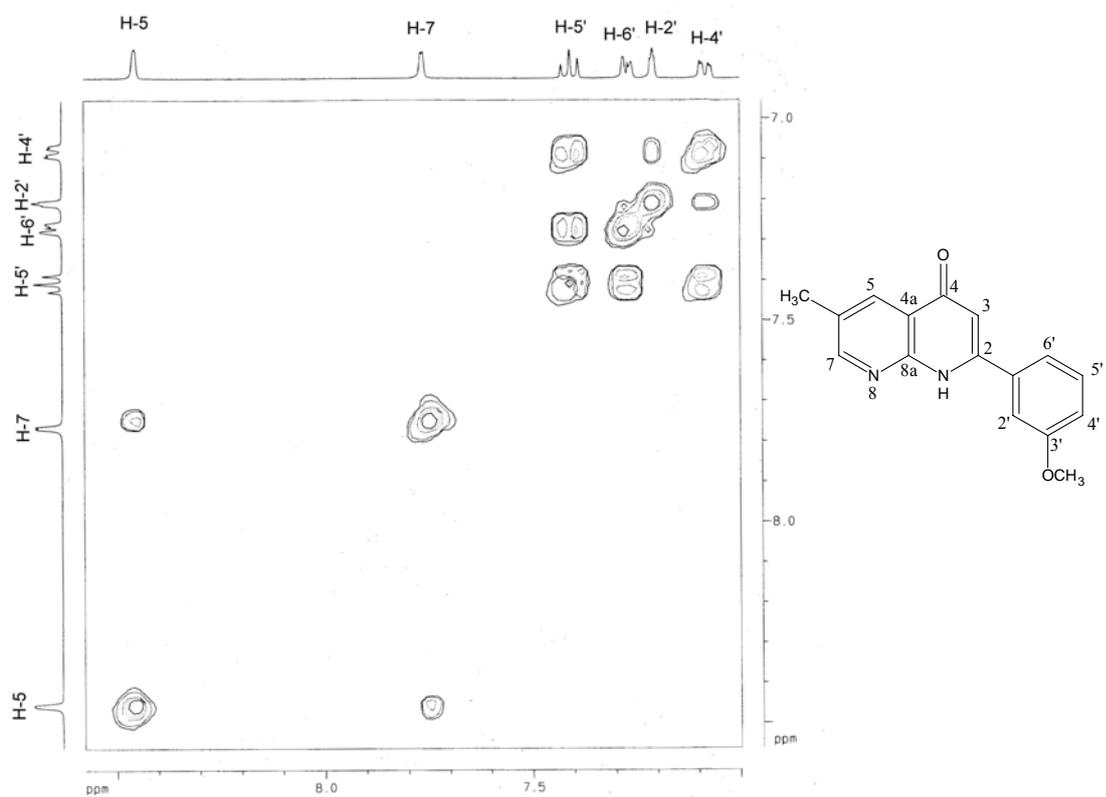


圖 6b-4-1 化合物 **6b** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY ( $\text{CDCl}_3$ - $d_1$ , 400 MHz)

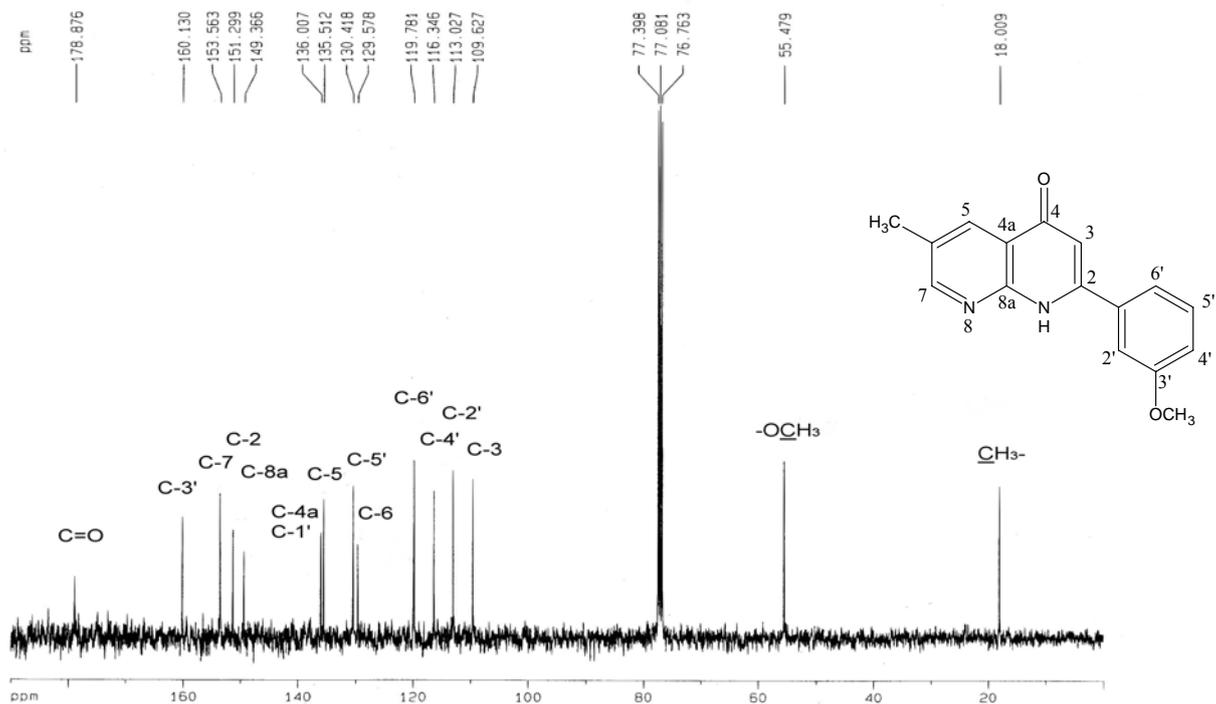


圖 6b-5 化合物 **6b** 之  $^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜( $\text{CDCl}_3\text{-}d_1$ , 100 MHz)

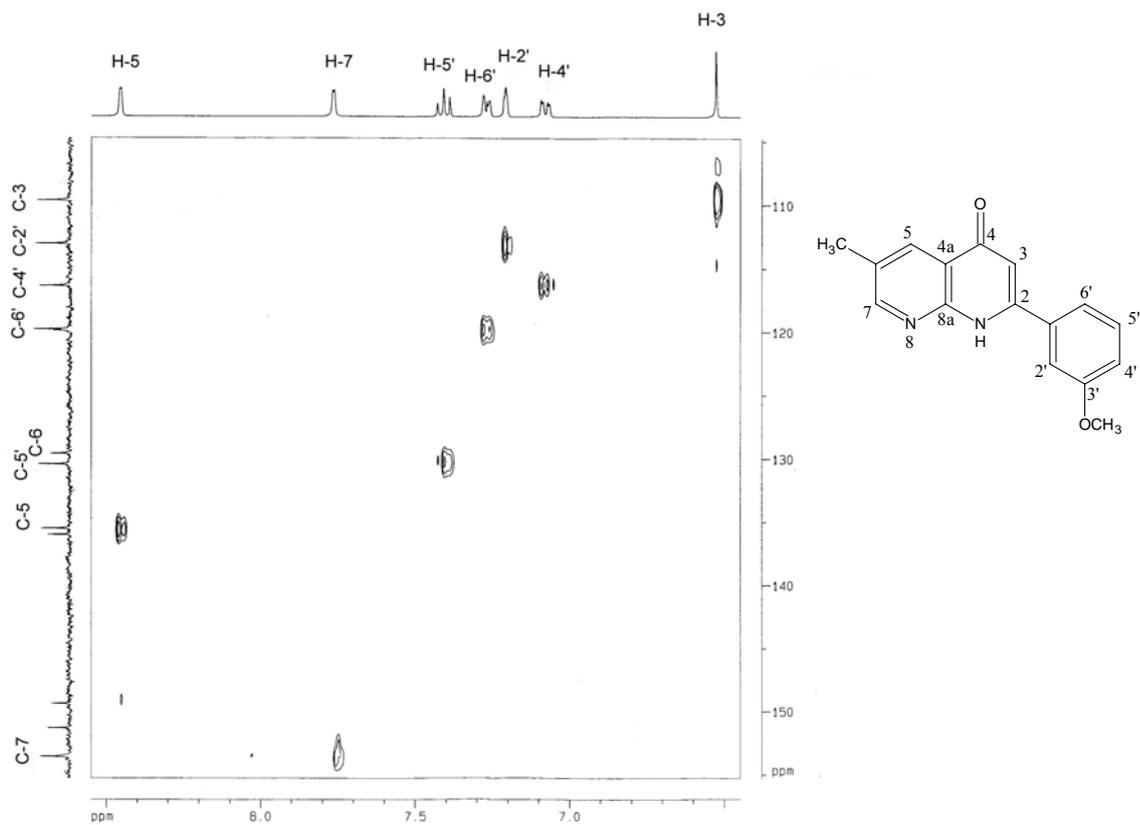


圖 6b-6 化合物 **6b** 之 HMQC ( $\text{CDCl}_3\text{-}d_1$ , 400 MHz)

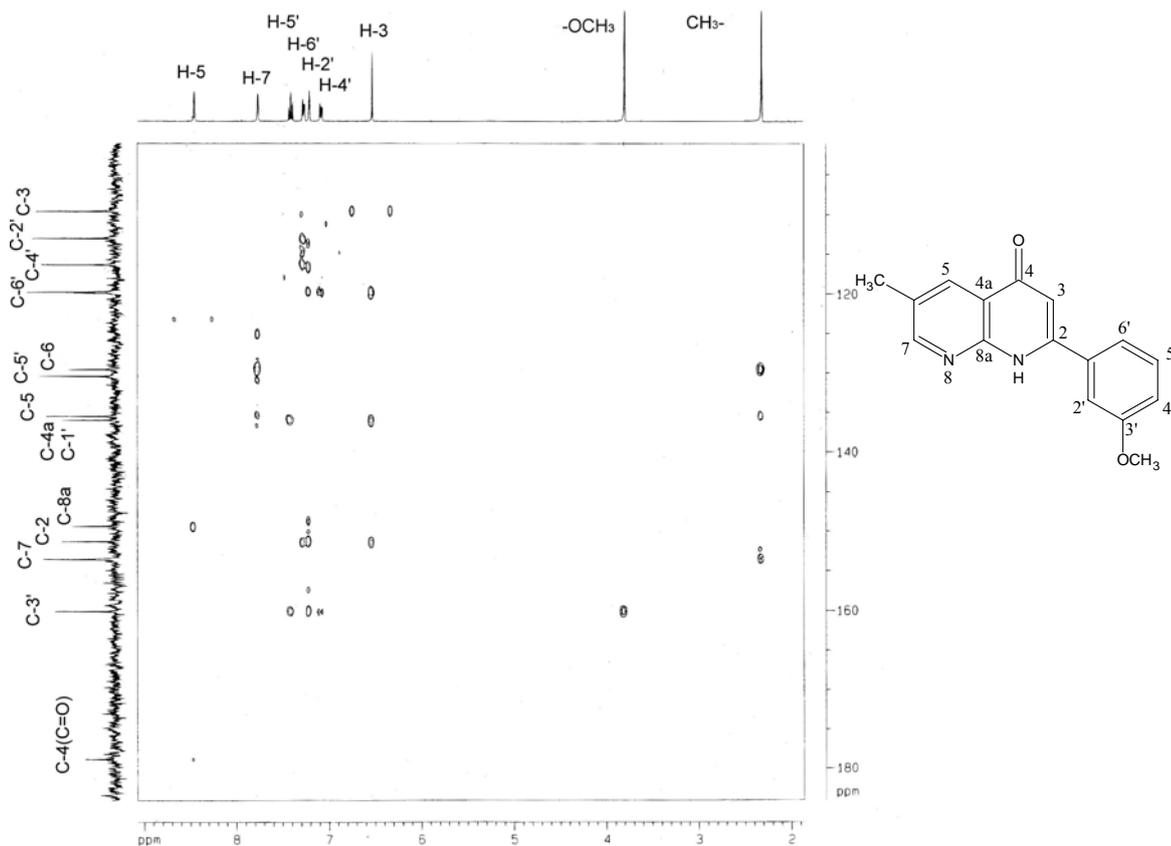
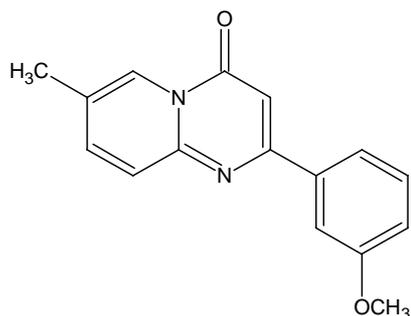
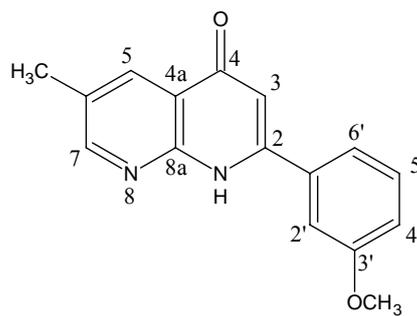


圖 6b-7 化合物 **6b** 之 HMBC (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 400 MHz)

化合物**5b**與化合物**6b**由<sup>1</sup>H圖譜得知，兩化合物有非常明顯差別。化合物**6b**之<sup>1</sup>H圖譜明顯多了NH訊號之寬峰訊號，化合物**5b**有8個aromatic proton，而化合物**6b**只有7個aromatic proton，UV最大吸收波長不相同，但就質譜而言，分子離子峰皆為(*m/z* 266)，兩者為結構異構物。



**5b**



**6b**

所以化合物7-methyl-2-(3-methoxyphenyl)pyrido[1,2-a]Pyrimidin-4-one (**5b**)是經過350 °C重排反應後，使位於4a的N重排至原本C-8的位置，化合物6-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (**6b**)確定。

化合物 6a 結構鑑定確認如下

化合物**6a**為黃色菱狀晶體，熔點178-180 °C。

質譜(EIMS) (圖6a-1) 分子離子峰為( $m/z$  266)，與化合物分子式  $C_{16}H_{14}N_2O_2$ 相符。

IR圖譜(圖6a -2)  $\nu_{\max}$  (KBr)  $cm^{-1}$ ：於1619  $cm^{-1}$ 處有(C=O)伸展振動吸收峰，於3162  $cm^{-1}$ 處有芳香性(C-H)伸展振動吸收峰，於3232  $cm^{-1}$ 處有(N-H)伸展振動吸收峰。

UV最大吸收： $\lambda_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) nm (log  $\epsilon$ ) : 338.6 (4.22)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 6a -3) :

2.99 (3H, *d*, *J* = 0.4 Hz, CH<sub>3</sub>) , 3.88 (3H, *s*, OCH<sub>3</sub>) , 6.54 (1H, *s*, H-3) , 6.95 (1H, *d*, *J* = 0.4 Hz, H-6) , 6.97-7.14 (1H, *m*, H-4') , 7.23-7.34 (2H, *m*, H-2', H-6') , 7.42-7.50 (1H, *m*, Hz, H-5') , 7.89 (1H, *d*, *J* = 5.0 Hz, H-7) , 10.72 (1H, *br s*, -NH)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 6a-4) :

22.5 , 55.2 , 100.1 , 110.9 , 112.1 , 116.3 , 118.9 , 122.3 , 130.2 , 135.2 , 148.9 , 150.8 , 152.0 , 152.7 , 159.9 , 181.1

## 3.2. Carbamate 類衍生物的合成

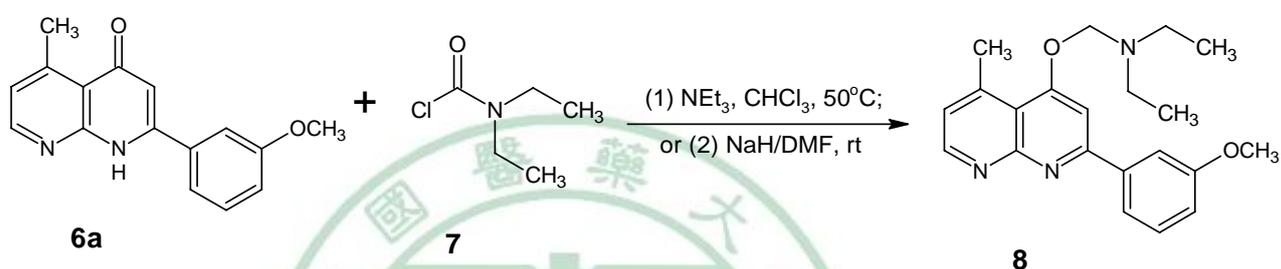
### 3.2.1. [2-(3-Methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridin-4-yl]

#### diethylcarbamate (8)之合成<sup>22</sup>

如 **Scheme 7** 所示，以化合物(6a)在 4 位的碳上接上 diethylcarbamate 的方法為例。首先秤取化合物(6a)100 mg (0.375 mmol)並加入 *N, N*-二甲基甲醯胺(*N, N*-Dimethylformamide ; DMF)約 20 ml，一起放入三頸瓶中，室溫下反應約 1 個小時，加入氫化鈉 10.82 mg (0.45 mmol)攪拌，此時會有泡泡產生，反

應持續約 30 分鐘左右，泡泡會消退，此時加入 diethylcarbamate 60.75 mg (0.45 mmol)，繼續於室溫下反應一小時，然後攪拌倒入 500 毫升冰水中，再以 ethyl acetate 萃取，通管柱層析後，得化合物(8)，產率為 58 %。

### Scheme 7



### 化合物8之結構鑑定

由圖譜可得知，其質譜(EIMS) (圖8-1)的分子離子峰為( $m/z$  365)，且氫數、碳數與此化合物所預期的分子式 $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ 分子量相符合。所以初步預估接上化合物6a。又從氫譜上判斷，原本在化合物6a的質子訊號 $\delta$  10.72 (ppm)歸屬於1-NH的寬峰已消失，且C-3上的H原本受到carbonyl group產生遮蔽的影響，H-3會偏向較高磁場，其質子訊號歸屬於 $\delta$  6.5 (ppm)左右，但是因為接上diethylcarbamate的關係，會使carbonyl group遮蔽效果消失，且形成芳香環，使得H-3的質子訊號會偏向低磁場，且經由DEPT 135的圖譜知道在 $\delta$  41.95、41.61 (ppm)有2支 $\text{CH}_2$ 的訊號歸屬所以由以上推論與此化合物的預測結構符合，表示

diethylcarbamate應有接上化合物(6a)，所以結構確定。

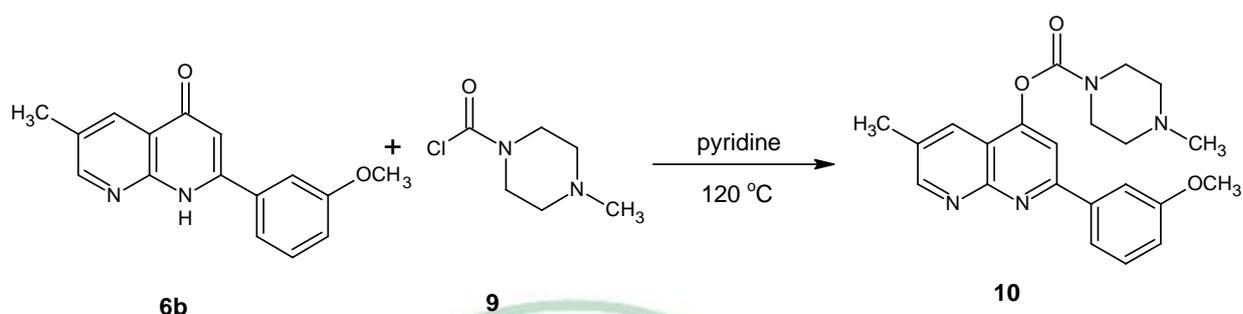
### 3.2.2. 2-(3-Methoxyphenyl)-4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)oxy-5-methyl-1,8-naphthyridine (10)之合成

方法一：將化合物 6-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (6b)在 4 位的碳上接上 4-methylpiperazine-carbonyl chloride 為例。首先秤取化合物 6-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (6b)100mg (0.375 mmol) 並加入 DMF 約 20 ml，一起放入三頸瓶中，室溫下反應約 1 個小時，加入氫化鈉 10.82 mg (0.45 mmol)攪拌，此時會有泡泡產生，反應持續約 30 分鐘左右，泡泡會消退，此時加入 4-methylpiperazine-1-carbonyl chloride 60.75 mg (0.45 mmol)，繼續於室溫下反應一小時，發現反應性不高。於是繼續在室溫底下反應持續約 5~6 小時，反應性依然很低，預估產率大概只有 5%以下，於是著手尋求新的方法。也嘗試將溫度提高至 60 °C 得到的產率還是在 5%以下。

方法二：如 **Scheme 8**，秤取化合物 6-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (6b) 100 mg (0.375 mmol)置入密閉瓶中，加入 pyridine 與 4-methylpiperazine-1-carbonyl chloride 至密閉瓶，以溫度 120 °C 反應約 5~6 個小時，取出放涼，減壓濃縮後得到乾燥固體，通管柱層析後，得化合物 4-[(4-

methyloperazine-1-carbonyl)]-2-(3-methoxyphenyl)-5-Methyl-1,8-naphthyridin-4-one (10)，產率 52 %。

### Scheme 8



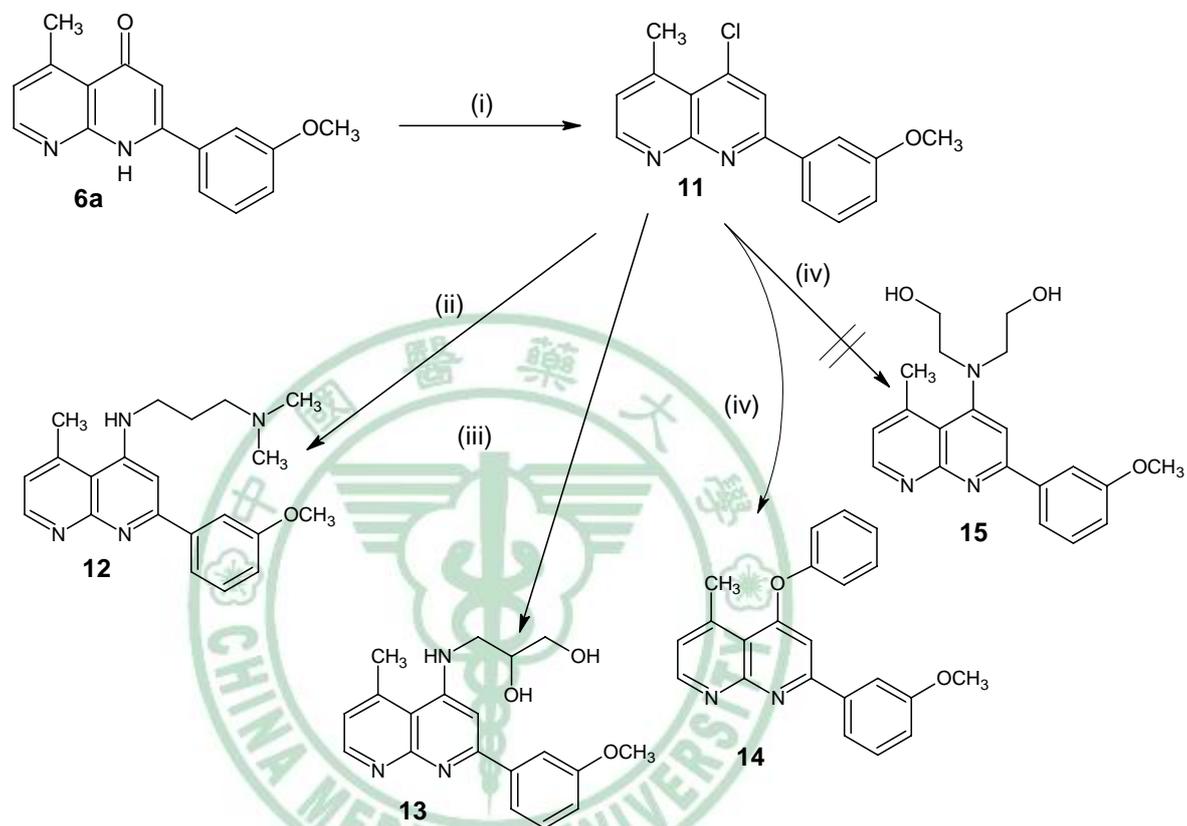
### 化合物10之結構鑑定

由氫譜上可發現氫數與預期的分子式 $C_{22}H_{24}N_4O_3$ 上的氫數相符合。而原本歸屬於化合物**6b**的-NH質子訊號 $\delta$  11.72 (ppm) 寬峰已消失，且H-3原本歸屬於 $\delta$  6.52的質子訊號產生偏移，往低磁場跑，所以表示環上的共振結構應已產生改變，經由DEPT 135的圖譜知道在 $\delta$  44.22、44.80、54.49、54.77 (ppm)有4支 $CH_2$ 的訊號，表示4-methylpiperazine-1-carbonyl chloride有接上化合物(**6a**)，由以上推論此化合物與預測結構相符合，所以結構確定。

### 3.3 Amine 類衍生物的合成<sup>23</sup>

首先利用 POCl<sub>3</sub> 將化合物 5-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (**6a**) 進行氯化，使 4 位的 carbonyl group 變成 Cl-4，可得到化合物 4-chloro-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridin-4-one (**11**) 的中間產物，之後企圖將-NH<sub>2</sub> 或-NHOH 接上，但是失敗了。所以著者再利用 phenol<sup>23</sup> 為溶媒，在溫度 140~145 °C 下進行反應，反應時間約 1~1.5 小時，可順利將化合物 **6a** 接上 alkyl group，結果可得到化合物 4-(3-dimethylaminopropylamino)-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine (**12**)、4-(2,3-dihydroxypropylamino)-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine (**13**) 與得到 5-methyl-(3-methoxyphenyl)-4-phenoxy-1,8-naphthyridine (**14**)，如 Scheme 10<sup>23</sup> 所示。

# Scheme 10<sup>23</sup>



Reagents and conditions :

- (i) POCl<sub>3</sub>/reflux
- (ii) H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>NMe<sub>2</sub>/excess phenol/140°C/1 h
- (iii) H<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>CHOHCH<sub>2</sub>OH/excess phenol/145°C/1 h
- (iv) (HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>NH/excess phenol/145°C/1 h

### 3.3.1 4-(3-Dimethylaminopropylamino)-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine (12)之合成

秤取化合物 4-chloro-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine (11)，加入過量的 phenol，與 *N,N*-dimethyl-1,3-propanediamine 約 1.2 倍當量，一起置入密閉瓶中在溫度約 140 °C 左右，攪拌迴流約 1~2 小時，以管柱層析法分離，可得化合物(12)。

#### 化合物12之結構鑑定

由圖譜可得知，其質譜(EIMS) (圖12-1)的分子離子峰為( $m/z$  350)，且氫數與碳數與此化合物所預期的分子式 $C_{21}H_{26}N_4O$ 相符合。從氫譜上可發現，原本在化合物(6a)上質子訊號 $\delta$  10.72 (ppm) 歸屬於1-NH的寬峰已消失，H-3原本歸屬於 $\delta$  6.54的質子訊號產生偏移，往低磁場跑，其質子訊號歸屬為 $\delta$  6.79所以表示環上的共振結構應已產生改變，經由DEPT-135的圖譜知道在 $\delta$  55.60、43.69、23.44 (ppm)有3支 $CH_2$  的訊號歸屬，表示*N,N*-dimethyl-1,3-propanediamine接上化合物(6a)，由以上推論與此化合物12的預測結構符合，所以結構確定。

### 3.3.2. 4-(2,3-Dihydroxypropylamino)-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine (13)之合成

秤取化合物 4-chloro-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine 150 mg (0.624 mmol) (11)，加入過量的 phenol，在 140~145 °C 下與 3-amino-1,2-propanediol 56.85 mg (0.624 mmol) 一起攪拌迴流 1~2 小時，以管柱層析法分離，可得化合物 4-(2,3-dihydroxypropylamino)-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine (13)。

#### 化合物13之結構鑑定

首先從圖譜可得知，DEPT-135 的圖譜知道在  $\delta$  46.34、64.76 (ppm) 有 2 支 CH<sub>2</sub> 的訊號歸屬，且氫數與碳數與此化合物所預期的分子式 C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 相符合。氫譜上可發現，原本在化合物 6a 上質子訊號  $\delta$  10.72 (ppm) 歸屬於 1-NH 的寬峰已消失，且 C-3 上的 H 其質子訊號產生偏移，所以環上的共振結構應已產生改變，在  $\delta$  6.07 (ppm) 上的質子訊號歸屬可以很明確的看到 OH- 的寬峰，所以經由以上的資料判斷，3-amino-1,2-propanediol 應有順利接上，與此化合物的預測結構符合，所以結構確定。

### 3.3.3. 5-methyl-(3-methoxyphenyl)-4-phenoxy-1,8-naphthyridine (14) 之合成

秤取化合物 4-chloro-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine(11) 150 mg (0.52 mmol)，加入過量的 phenol，在 140~145 °C 下與 diethanolamine 79.69 mg (0.78 mmol) 攪拌迴流 1~2 小時，以管柱層析法分離，可得化合物 5-methyl-(3-methoxyphenyl)-4-phenoxy-1,8-naphthyridine (14)。此合成實驗的結果，原本是預估要將 diethanolamine 接上 4-chloro-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine(11)，但是本實驗結果卻失敗了，經結構鑑定發現，將原本當成溶媒的 phenol 接上 4 位的 C 上，而且沒有其他副產物產生。可能 diethanolamine 與 phenol 相較之下，其為較強的鹼，會將 diethanolamine 的 H 搶走，造成 phenol 帶負電，而容易攻打 4-chloro-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine(11)。

#### 化合物(14)的結構鑑定

由圖譜可得知，原本預期應該將 diethanolamine 接上 4-chloro-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine(11)，但是失敗了。經結構鑑定，發現質譜(EIMS) (圖 14-1) 的分子離子峰為( $m/z$  340.9)，且氫數、碳數與化合物 5-methyl-(3-

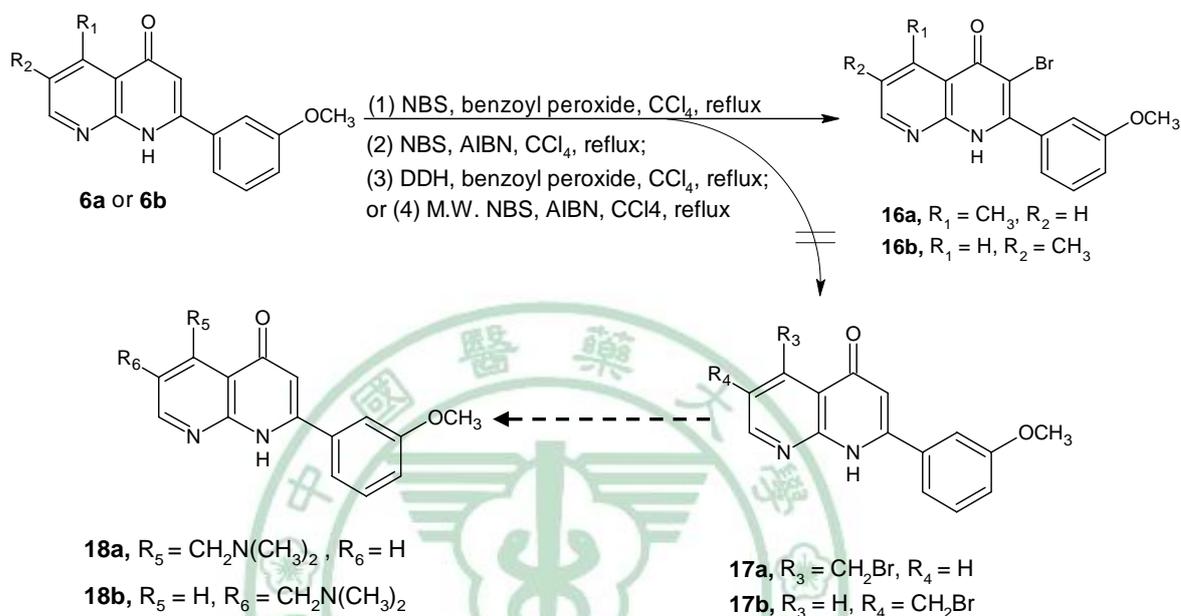
methoxyphenyl)-4-phenoxy-1,8-naphthyridine (**14**)所預期的分子式  $C_{22}H_{18}N_2O_2$  相符合。從氫譜上可發現，原本在化合物 **6a** 的質子訊號  $\delta$  10.72 (ppm) 歸屬於 1-NH 的寬峰已消失，且 C-3 上的 H 質子訊號產生偏移，所以環上的共振結構應已產生改變，且經由 DEPT-135 的圖譜知道並無  $CH_2$  的訊號歸屬，表示 diethanolamine 並未接上，但是經由圖譜的確認知道可將 phenol 接上，得到化合物 5-methyl-(3-methoxyphenyl)-4-phenoxy-1,8-naphthyridine (**14**)，所以結構確定。

### 3.4. 5-(Dimethylamino)methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (**18a**)之合成

首先要將化合物 5-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridine (**6a**) 先做進一步的溴化反應。使  $5-CH_3$  產生  $5-CH_2Br$ ，再將  $5-CH_2Br$  上的 Br 置換成其它取代基，如 alkylamine 類衍生物，藉由此類衍生物來促進 PN 類化合物的水溶性。一般自由基取代反應，易在 benzylic carbon 上發生。所以首先利用化合物 **6a** 上有  $CH_3$  支鏈的特色進行溴化。本以為化合物 **6a** 經溴化後， $5-CH_3$  會產生  $5-CH_2Br$ 。但是嘗試使用四種不同溴化的方法後，仍然無法得到主要的目標產物(**17a**)，而得到 3 位溴化的產物(**16a**)，反應出的結果如 **Scheme 11** 所示

其機轉原因，容後在討論。在此先大略的將研究經過，用方程式表示：如後述的 **Scheme 11**

### Scheme 11



#### 3.4.1. 5-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one

##### 之溴化

將化合物 5-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one **6a** 50 mg (0.19 mmol) 懸浮於 CCl<sub>4</sub>，一同放入 100 ml 的三頸瓶中。再加入 *N*-溴丁二醯亞胺(*N*-bromosuccinimide; NBS) 17 mg (0.095 mmol) 及過氧化二苯甲醯(benzoyl peroxide) 10 mg，一起攪拌迴流反應兩小時。放置室溫，以氯仿萃取，減壓濃縮至乾燥可得白色固體，即 3-bromo-5-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-

1,8-naphthyridin-4-one (**16a**)。

### 化合物(14)的結構鑑定

由質譜(EIMS) (圖**16a-1**)解析，其分子離子峰( $m/z$  344.2)與分子量345比較下約相差1，表示鹵素中 $^{79}\text{Br}$ 及 $^{81}\text{Br}$ (1:1)的同位素的差異，故可知溴化成功，且只接上一個溴；且經由氫譜上可得知，原來在化合物**6a**的 $\delta$  6.80 (1H, *s*, H-3)單峰被Br取代而消失，其他氫的位置幾乎沒有什麼差異。而從碳譜上，可發現化合物**16a**  $\delta$  109.05 (C-3)位置，其碳為四級碳，而化學位移幾乎和化合物**6a**相似，故由前述數據分析，可初步確認Br-的位置點應該在C-3上。

### 3.4.2. 6-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one

#### (**6b**)之溴化

為了判定Br是否在支鏈上具有位置選擇性，即利用6-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (**6b**)，其 $\text{CH}_3$ -的位置在第六位置上作溴化反應(Bromination)，檢視其結果是否會產生差異。將化合物**6b** 50 mg (0.19 mmol)懸浮於 $\text{CCl}_4$ ，一同放入100 ml的三頸瓶中。再加入NBS 17 mg (0.095 mmol)及benzoyl peroxide 10 mg，一起攪拌迴流反應兩小時。放置室溫，以氯仿

萃取，減壓濃縮至乾燥仍然無法得到預期產物**17b**，而是得白色固體化合物3-bromo-6-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (**16b**)。

### 化合物(16b)的結構鑑定

從圖譜數據發現，氫譜上位於化合物**6b**的 $\delta$  6.52單峰(1H, s, H-3)，在化合物**16b**同樣也消失了，其他氫的位置幾乎也沒什麼差異，尤其位於 $\delta$  12.53的寬峰NH-，依然存在。因此可以確認化合物**6b**的溴化反應結果，也將Br-接在C-3位上。碳譜上，化學位移也幾乎和化合物**6b**相似，故由以上圖譜數據分析知，溴化反應的作用點應該在C-3沒錯，故可確認此化合物為3-bromo-6-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one **16b**。而且可從DEPT-135的圖譜了解，並無任何CH<sub>2</sub>-的peak產生，由此更可以推斷，經過NBS的溴化反應，並不能在此化合物的支鏈上產生bromination。

綜合上述，可見得 C-3 為反應活性很大的位置。化合物 **6a**、**6b** 皆會產生同樣的溴化結果，即化合物 3-bromo-6-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (**16a**)，與化合物 3-bromo-6-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (**16b**)。

## 運用微波照射方法測試

傳統加熱之方式，能量需藉由介質(容器、solvent)傳導，常導致反應時容器外溫高於內溫，是一種能量傳導慢且吸收較不均勻的方式，控溫上較為不易。微波(Microwave)有別於一般傳統能量給予方式，主要由波長1 mm-1 m，頻率300-300000 MHz之電磁波直接穿透容器給予能量(Fig.3)<sup>24</sup>，可快速到達反應所需活化能( $E_a$ )，縮短反應時間，並提高產率。在電磁波照射之下，極性分子間以dipole rotation方式轉移能量，離子則因電場產生ionic conduction轉移能量，溫度高則ionic conduction較快。微波在應用於rearrangement、oxidation、reduction、alkylation、N-acylation、aromatic and nucleophilic substitution 等反應皆有明顯改善產率<sup>25-26</sup>。並且可以減少溶媒消耗，維護環境，以達到綠色化學目的。近年來微波文獻刊載驟增，著者也從Tamás, P.等學者於2004年發表的文獻中發現<sup>26</sup>，先前介紹過去本研究室所合成之DHPQ此類化合物，使用HTIB([hydroxy (tosyloxy)-iodo]benzene)當介質，經由微波照射，產生一連串未知的Prototropic shifts，使DHPQ此類化合物轉變成為PQ類化合物。

Schematic of sample heating by microwaves

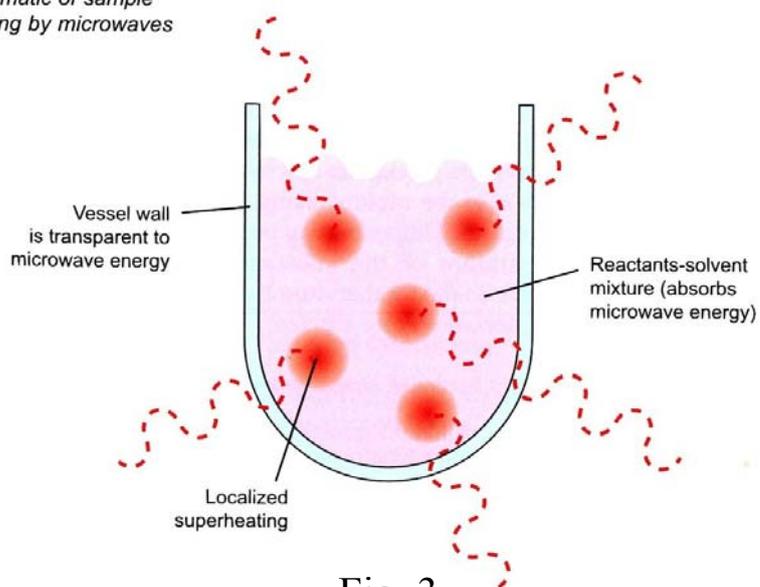
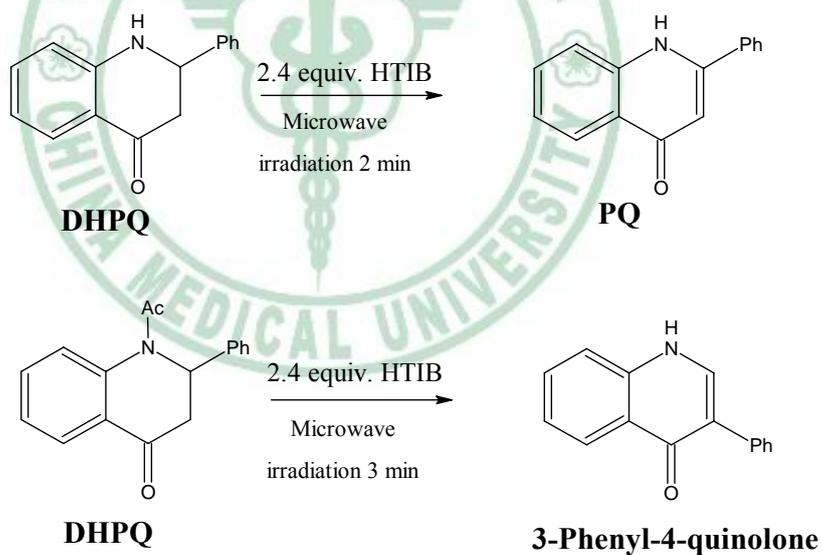


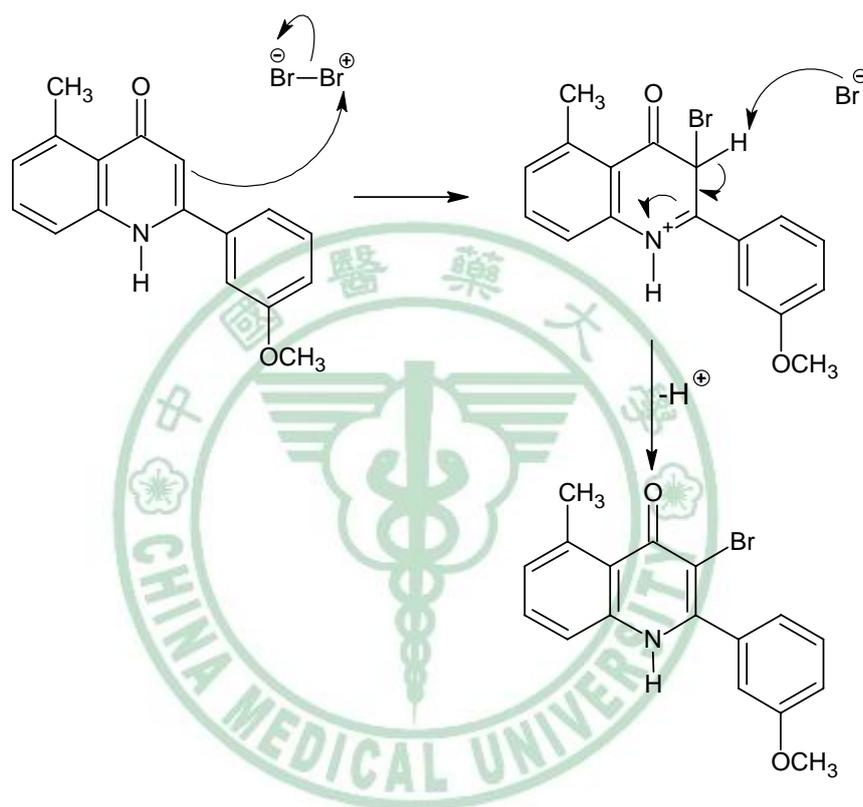
Fig. 3

Scheme 12



結果發現，利用化合物**6a**與NBS進行微波照射反應的結果與前述所使用的傳統實驗方法所得到的產物是相同的，所以從以上推論之可得到化合物只含有一個溴取代，且其取代的位子在C-3上。至於其機轉為何？茲討論於下：

[機轉]:



NBS 在 AIBN 或 benzoyl peroxide 的作用下，可引發溴自由基(Br·)的反應，而 Br radical 也會反應成 Br<sub>2</sub>，Br<sub>2</sub> 參與反應機轉為加成反應，在進行自由基反應(free-radical reaction)時，溴(Br<sub>2</sub>)的濃度要控制到很小，以避免產生加成反應，因為溴濃度小較容易進行自由基的取代反應。而又為何化合物(**16a**)不能繼續溴化呢？可能原因為自由基取代反應為鏈反應(chain reaction)，若反應終止有個可能，就是反應中，可能自由基產生

毒性物質(如: succinimide radical), 中斷了鏈反應。此可由實驗進行中隨著迴流時間不同, 但結果卻相同知悉, 且溴分子特有的紅棕色, 反應進行中, 不斷溴化至土黃色。即使再加入 NBS (作為鏈反應的攜帶者 chain-carrying species) 及 AIBN, 顏色雖然變更暗色系列, 但反應仍無變化, 無新產物產生。這些現象, 可說明反應已無法再有新的東西了。

至於如何克服以上難題並順利使 5-CH<sub>3</sub> 溴化? 應該先由討論其鏈反應機轉開始<sup>27-28</sup>.

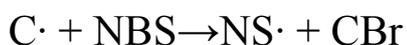
目前被討論的溴化自由基取代反應, 其理論有二:

(一) Bloomfield Mechanism:

(1) Initiation



(2) Propagation



(3) Termination



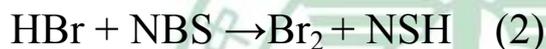
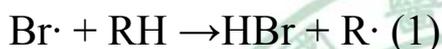
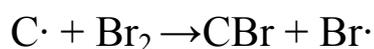
(Terminate reaction)

(二) Goldfinger Mechanism:

(1) Initiation



(2) Propagation

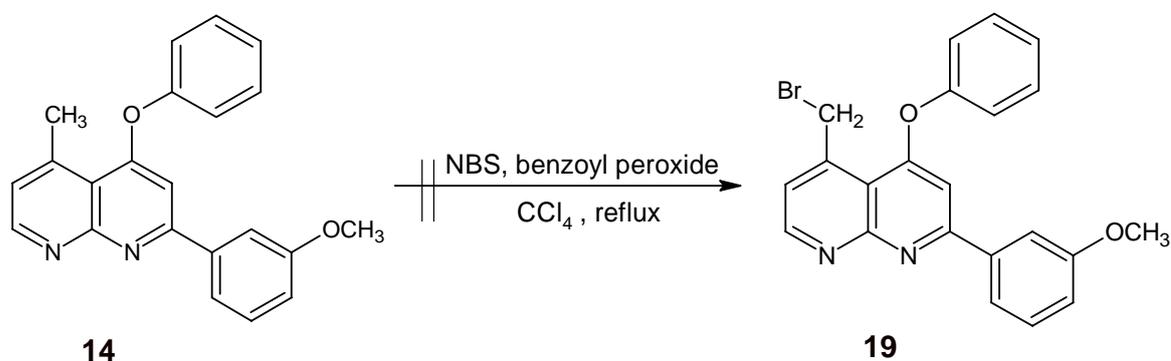


(3) Termination



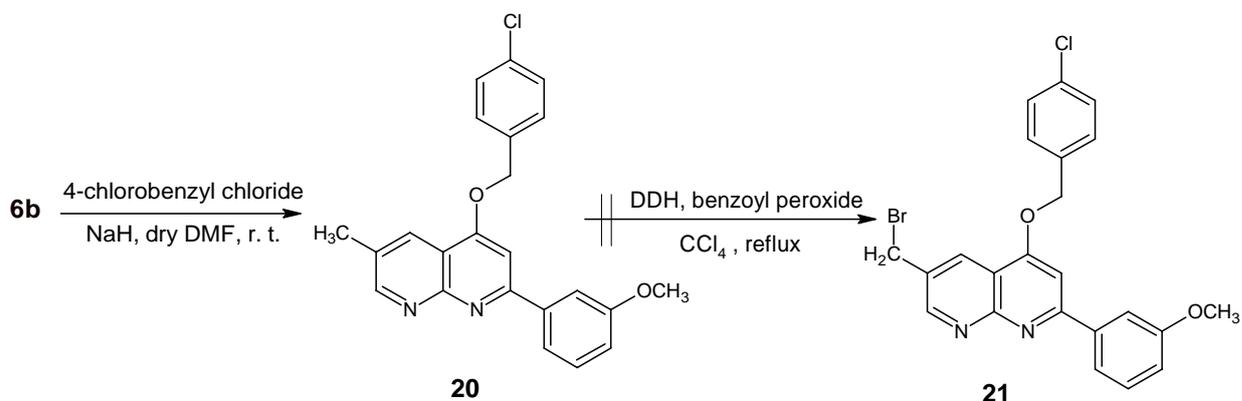
以上二種理論都是由 AIBN 分解，產生兩個自由基，而後進行自由基溴化取代反應。此兩種理論的差異則在 NS· (succinimide radical) 的產生。經過近幾年來的研究，Goldfinger Mechanism 漸受到支持，因為 succinimide radical 不易產生。故機轉了解後，知道本研究的溴化方法沒錯，且 ketone-form 的  $\alpha$  氫，一般較具酸性(易脫除)，那就必須把 C-3 上的氫，改變其環境並保護起來<sup>29</sup>。如 **Scheme 13**:

## Scheme 13



在 **Scheme 13** 中，利用 3.3.3 節所接上 phenol 的化合物 5-methyl-(3-methoxyphenyl)-4-phenoxy-1,8-naphthyridine (**14**) 讓其 C-3 上的氫較不具酸性。使其在室溫下，以 DMF 為溶媒，進行反應。但是將化合物 **14** 做進一步溴化反應時，並沒有收到所要的產物 **17a**。未如預期地將溴順利接在 5-CH<sub>3</sub> 上的位置，形成 5-CH<sub>2</sub>Br，因為經過 DEPT-135 的測試，發現 CH<sub>2</sub>-的支鏈並未出現。由此可知，CH<sub>3</sub>-並未產生預期的溴化反應，其中失敗的原因尚待探討。由於化合物 **6a** 之 CH<sub>3</sub> 支鏈的位置在 C-5 上，經溴化反應後會產生 3-bromo-5-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (**16a**)，於是試著在四位接上不同保護基，例如 4-chlorobenzyl chloride group (如 **Scheme 14** 所示)，形成 4-[(4-chlorobenzyl)oxy]-2-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-1,8-naphthyridine (**20**) 的化合物，結果還是無法將第六位的甲基溴化成功。

## Scheme 14



以上實驗結果顯示，2-PN 核心結構上的甲基，不易被 NBS 及 DDH 溴化，即便利用第四位置接上取代基形成 1,8-naphthyridine 結構，仍無法完成 benzylic carbone 的溴化反應，顯見此 1,8-naphthyridine or 1,8-naphthyridin-4-one 結構上的 benzylic carbone 不易形成 radical，因而無法進行溴化。

### 3.5. 藥理活性試驗結果

#### 細胞致毒活性試驗：

化合物對培養中人類肝癌細胞(Hep3B)、肺癌細胞(A549)、大腸癌(colo205)生長速率影響之測試

#### 3.5.1. 細胞培養與前處理：

將化合物用 DMSO 溶解，並將一系列不同濃度之化合物儲放於-20 °C 冰箱，待加藥時再解凍。最後濃度需控制在 0.1% 以下，以避免 DMSO 本身對肝癌細胞(Hep3B)、肺癌細胞(A549)、大腸癌(colo205)之影響。Hep3B ( $7.5 \times 10^3$ / ml)、A549 ( $20 \times 10^3$ / ml)、colo205 ( $20 \times 10^3$ / ml) 培養於 96 well 培養皿使總體積為 200 $\mu$ l/ml；加入各種不同濃度之化合物於 37 °C、溼度 95 %、5 % CO<sub>2</sub> 之培養箱中培 48 小時之後，分別取出作 MTT-proliferation assay 實驗。

#### 3.5.2. MTT-proliferation assay：

去除上清液，再用 PBS 洗之，加入 10 $\mu$ l MTT solution 於 37 °C 培養 3 小時；取出後再使用 DMSO (150 $\mu$ l/well) 溶解細胞之紫色顆粒，最後以 ELASA reader 於波長 570 nm 之條件測得

OD<sub>570</sub> 值。

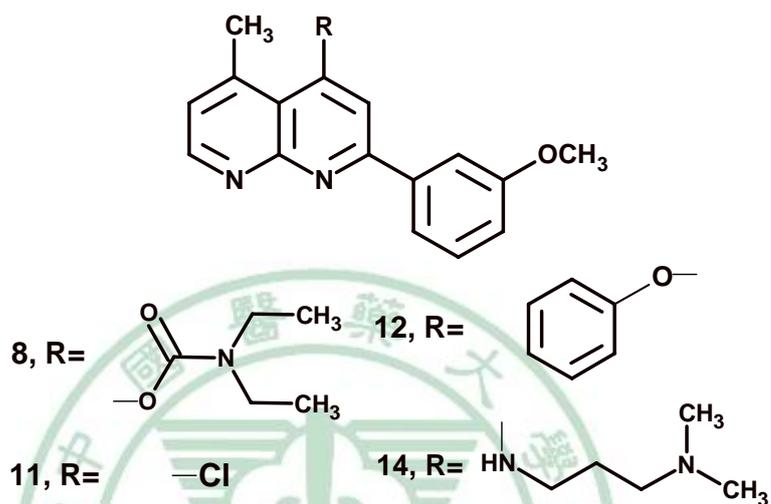
$$\text{Proliferation (\%)} = \text{Sample OD}_{570} / \text{Cont. OD}_{570} \times 100 \%$$

著者將標的化合物 **8**、**14** 與其中間體 **11**，四位 phenoxy**12** 及溴化產物 **16a**、**16b** 以人類腫瘤細胞株(human tumor cell lines; HTCL)進行體外活性測試，測試其對化合物對培養中人類肝癌細胞(Hep3B)、肺癌細胞(A549)、大腸癌(colo205)生長速率影響之測試細胞致毒活性篩選，結果如 Table 1 和 Table 2 所示，未標示的化合物仍待測中。



**Table 1. Cytotoxicity for compounds 8、11、12、14 against Hep3B、A549、Colo205**

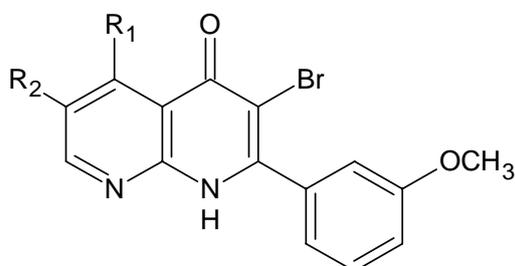
**Table 1.**



compound	<sup>a</sup> Hep3B	<sup>b</sup> A549	<sup>c</sup> Colo205
8	53.8	89.9	40.9
11	5.0	>50	1.0
12	33.1	>100	65.0
14	>100	>50	28.7

<sup>a</sup> Human liver carcinoma cells: Hep3B ( $7.5 \times 10^3$ / ml) were incubated with different concentration in 48rs. <sup>b</sup> Human lung carcinoma cells: A549 ( $20 \times 10^3$ / ml) 、 <sup>c</sup> Human colon adenocarcinoma cells: colo205 ( $20 \times 10^3$ / ml) were incubated with different concentration in 48 hrs. Data was presented as IC<sub>50</sub> (μM) 、 \* separate out

**Table 2. Cytotoxicity for compounds 16a 、16b against Hep3B 、A549 、Colo205**



**16a** R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H

**16b** R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = CH<sub>3</sub>

compound	<sup>a</sup> Hep3B	<sup>b</sup> A549	<sup>c</sup> Colo205
<b>16a</b>	<b>16.6</b>	<b>&gt;50*</b>	<b>24.3</b>
<b>16b</b>	<b>&gt;100</b>	<b>39.7</b>	<b>&gt;50*</b>

<sup>a</sup> Human liver carcinoma cells: Hep3B ( $7.5 \times 10^3$ / ml) were incubated with different concentration in 48rs. <sup>b</sup> Human lung carcinoma cells: A549 ( $20 \times 10^3$ / ml) 、 <sup>c</sup> Human colon adenocarcinoma cells: colo205 ( $20 \times 10^3$ / ml) were incubated with different concentration in 48 hrs. Data was presented as IC<sub>50</sub> (μM) 、 \* separate out

## 第 4 章 結論

過去一系列的 2-PN 被合成出來而且發現不少衍生物具有相當強的細胞至毒活性同時也建立其 SAR，可是活性強的化合物都具有相當大的脂溶性，在動物試驗，與臨床試驗乃至將來臨床方式都有相當的困難，於是著者選擇(5 or 6)-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (**6a**, **6b**)為母化合物，順利的合成一些 carbamate 及 amine derivatives，提供藥物動力學試驗，探討這些化合物是否為理想的 prodrug (前藥)，另外也企圖合成可能形成 sodium salt 的(5 or 6)-aminomethyl derivatives，著者以 **6a** 或 **6b** 為起始原料，分別以四種方法進行溴化，結果並沒有得到預期的成果 **17a** 及 **17b**，其合成條件尚待進一步的檢討。

## 第 5 章 實驗部分

### 5.1. 試藥與溶媒及材料

#### 5.1.1. 試藥:

##### 1. 購自德國默克公司者

Benzoylchlorid

Benzoyl peroxide ( with 25% H<sub>2</sub>O)

Ethyl benzoylacetate

Liquid paraffin

*N*-Bromosuccinimide

*N,N*-Dimethylformamide

Sea sand

Sodium hydride 60%

Polyphosphoric acid 85%

##### 2. 購自英國 Lancaster 公司者

Benzyl chloride 99%

4-Chlorobenzyl chloride 98%

Diethyl carbonate 98%

3-Methoxyacetophenone 97%

4-Methyl-2-aminopyridine 98%

5-Methyl-2-aminopyridine 99%

6-Methyl-2-aminopyridine 98%

*N, N*-Dimethyl-1,3-propanediamine 99%

3. 購自 Acros 公司者

3-Amino-1,2-propanediol 98%

4. 購自 Aldrich 公司者

4-Methyl-piperazine-carbonyl chloride hydrochloride 97%

5. 購自瑞士 Fluka 公司者

Natrium, 99.5 %

6. 購自日本昭和化學株式會社者

2, 2'-Azobis-isobutyronitrile

Glacial acetic acid (synthesis grade)

Magnesium sulfate anhydrous

Phenol

Sodium hydroxide (synthesis grade)

### 5.1.2 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)

Methanol (ACS grade; spectrophotometric grade)

#### 2. 購自美國 Tedia 公司者

Absolute ethanol, 99.5 %

Chloroform (ACS grade)

Diethanolamine

Ethyl ether anhydrous (guaranteed reagent; G. R)

Toluene (ACS grade)

### 3. 購自台灣省菸酒公賣局者

Ethanol, 95%

## 5.1.3 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)當充填劑。

### 3. 購自 Biowest

DMEM medium

F12 K medium

Fetal bovine serum (FBS)

RPMI 1640 culture medium

### 4. 購自 Gibco laboratories (Grand Island, NY)

L-Glutamine

5. 購自美國 American Type Culture Collection (Manassas, VA USA)

Hep3B

A549

colo205

## 5.2. 重要儀器

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

$^1\text{H}$  及  $^{13}\text{C}$  核磁共振光譜分析係採用 Bruker Advance DPX-200 FT-NMR Spectrometer (中國醫藥大學貴重儀器中心)，以  $\text{CDCl}_3$  或  $\text{DMSO}-d_6$  為溶媒, 偶合常數, 單位為  $\text{Hz}$ 。以  $\delta$  (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)。

5.2.2. 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)

#### 5.2.3. 紅外線光譜儀(Infrared Spectrophotometer)

紅外線光譜分析係採用 IR Prestige-21/ FTIR-8400S Spectrometer 測定，以溴化鉀(KBr)粉末為打錠稀釋劑，光譜單位為波數( $\text{cm}^{-1}$ )。

#### 5.2.4. 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( $\lambda_{\text{max}}$ )單位為 nm，以  $\log \epsilon$  表示 Molar absorptivity。

#### 5.2.5. 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，測定範圍在 40-500 °C，溫度未經校正。

#### 5.2.6. 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。

#### 5.2.7. 免疫酵素分析儀 (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

reader, ELISA reader)

5.2.8. 微波合成反應系統(CEM 300 Walt Microwave)

5.2.9. 350 °C 電熱包(Montle heat) (New Lab instrument Co. 型號:  
MNS 500 , 300 walt , 110V)



## 5.3. 化合物的製備

### 5.3.1 5-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one

#### (6a)之合成

##### 5.3.1.1. 3-Methoxy-ethylbenzoylacetate (3)之合成

取 diethylcarbonate (5.9 g, 50 mmol) 置於 300 毫升三頸瓶中，加入 150 毫升以鈉或無水硫酸鎂脫水過之無水甲苯，及 sodium hydride (1.8 g, 75 mmol) 加入三頸瓶中，攪拌並加熱至甲苯迴流，接著緩慢滴加 3-methoxyacetophenone (3.85 g, 25 mmol)，反應約兩小時後，離開熱源冷卻至室溫，加入 200 毫升蒸餾水，以冰醋酸中和之，以甲苯萃取出黃色液體，減壓濃縮，以管柱層析法分離，得稠狀液體之化合物(產率 83%)。

##### 5.3.1.2. 8-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one (5a)之合成

取 2-amino-4-methylpyridine (2.43 g, 22.4 mmol) 置於三頸瓶中，加入適量 Polyphosphoric acid，Polyphosphoric acid 的量只要能將 2-amino-4-methylpyridine 蓋住即可，將三頸瓶加熱至 110~120 °C 時，緩慢滴加 3-methoxy-ethylbenzoylacetate (約 5 g, 22.5 mmol)，顏色逐漸轉變為棕黑色，反應持續約四小時，停止加熱，待溫

度降至100 °C時，緩慢滴加20 ml蒸餾水，放置室溫，以二氯甲烷萃取，減壓濃縮至乾燥為黑色稠狀液體，以矽膠分離(沖提液二氯乙烷:乙酸乙酯= 6:1)，以丙酮做再結晶，得化合物之透明無色片狀結晶(產率78%)。

### 化合物5a

**mp:** 150-152 °C

**IR:**  $\nu$  (KBr) $\text{cm}^{-1}$ (圖5a-1): 1677 $\text{cm}^{-1}$ (C=O), 3079  $\text{cm}^{-1}$ (C-H)

**UV :**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) nm (log  $\epsilon$ ) : 355.4 (4.08)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖5a-2) :**

2.46 (3H, *s*,  $\text{CH}_3$ ), 3.86 (3H, *s*,  $\text{OCH}_3$ ), 6.80 (1H, *s*, H-3), 6.91-7.02 (2H, *m*, H-4', H-7), 7.32-7.40 (1H, *m*, H-5'), 7.49 (1H, *s*, H-9), 7.58-7.62 (2H, *m*, H-2, H-6'), 8.93 (1H, *d*,  $J = 7.2$  Hz, H-6)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3\text{-}d_1$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 5a-3) :**

21.3, 55.3, 99.3, 112.4, 116.4, 117.9, 119.7, 124.7, 126.5, 129.7, 138.8, 148.2, 150.9, 158.6, 159.9, 162.0

**MS(EI):**  $m/z$  266 ( $\text{M}^+ + 1$ )

### 5.3.1.3. 5-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (6a)之合成

取化合物8-methyl-2-(3-methoxyphenyl)pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one 1 g (3.76 mmol)置於100毫升三頸瓶中，加入約15-20毫升liquid paraffin，將三頸瓶置入電熱包(New Lab instrument Co. 型號: MNS 500, 300 watt, 110V)，倒入白色海砂(Merck Seasand)，約至三頸瓶的一半高度即可，須裝置上中空玻璃管，而在兩邊的頸口中，其一裝置高於三百五十度之溫度計，另一頸口蓋上玻璃蓋即可。打開熱源，攪拌並將加熱開關開至最大功率，當溫度上升至210-230 °C左右，開始冒出大量白色氣體，此時可藉由中空玻璃管釋出，當溫度繼續上升至350 °C左右，適當的調整溫度控制鈕，使之維持在350-360 °C左右，此反應持續約兩小時，停止反應。將溫度降至室溫，放置兩至三天，則此反應的主要產物會沉澱在瓶底，liquid paraffin會懸浮在上，將liquid paraffin輕輕倒掉，在利用*n*-Hexane輕輕沖洗沉澱物，再將*n*-Hexane倒掉，如此重複兩三次，藉由*n*-Hexane將剩餘的liquid paraffin洗出。此反應沉澱物以三氯甲烷溶解，之後再利用乾式法，以矽膠(以三氯甲烷：乙酸乙酯= 3:1沖提)分離，在利用脫色將產物的顏色淡化，如此可帶走更多參雜的雜質與liquid paraffin，以三氯甲烷與乙醇做再結晶，得黃色菱狀結晶(產率30.5%)。

## 化合物6a

**mp:** 178-180 °C

**IR:**  $\nu$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  (圖 6a-2): 1619  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 3162  $\text{cm}^{-1}$  (C-H), 3232  $\text{cm}^{-1}$  (N-H)

**UV :**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) nm ( $\log \epsilon$ ) : 338.6 (4.22)

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

2.99 (3H, *s*,  $\text{CH}_3$ ), 3.88 (3H, *s*,  $\text{OCH}_3$ ), 6.54 (1H, *s*, H-3), 6.95 (1H, *d*,  $J = 0.4$  Hz, H-6), 6.97-7.14 (1H, *m*, H-4'), 7.23-7.34 (2H, *m*, H-2', H-6'), 7.42-7.50 (1H, *m*, H-5'), 7.89 (1H, *d*,  $J = 5.0$  Hz, H-7), 10.72 (1H, *br s*, -NH)

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

22.5 , 55.2 , 100.1 , 110.9 , 112.1 , 116.3 , 118.9 , 122.3 , 130.2 , 135.2 , 148.9 , 150.8 , 152.0 , 152.7 , 159.9 , 181.1

**MS(EI):**  $m/z$  266 ( $\text{M}^+ + 1$ )

### 5.3.2. 6-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one(6b)之合成

### 5.3.2.1. 3-Methoxy-ethylbenzoylacetate (3)之合成

秤取 diethylcarbonate (5.9 g, 50 mmol) 置於 300 ml 三頸瓶中，加入 150 毫升以鈉或無水硫酸鎂脫水過之無水甲苯及 sodium hydride (1.8 g, 75 mmol)，攪拌並加熱至迴流，接著緩慢滴加 3-methoxyacetophenone (3.85 g, 25 mmol)，反應約兩小時後，離開熱源冷卻至室溫，加入 200 毫升蒸餾水，以冰醋酸中和之，以甲苯萃取黃色液體，減壓濃縮，以管柱層析法分離，得稠狀液體之化合物(產率 83%)。

### 5.3.2.2 7-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (5b)之合成

秤取 5-methyl-2-aminopyridine (4.86 g, 45 mmol) 置於三頸瓶中，加入適量 polyphosphoric acid，polyphosphoric acid 的量只要能將 5-methyl-2-aminopyridine 蓋住即可，將三頸瓶加熱至 110~120 °C 時，緩慢滴加 3-methoxy-ethylbenzoylacetate (約 5 g, 22.5 mmol)，顏色逐漸轉變為棕黑色，反應持續約四小時，停止加熱，待溫度降至 100 °C 時，緩慢滴加 20 ml 蒸餾水，放至室溫，以二氯甲烷萃取，減壓濃縮至乾燥為黑色稠狀液體，以矽膠分離(沖提液 二氯乙烷:乙酸乙酯= 6:1)，以丙酮做再結晶，得透明白色針狀結晶(產率 69%)。

## 化合物5b

**mp:** 163-164 °C

**IR:**  $\nu$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  (圖 5b-2): 1708  $\text{cm}^{-1}$  (C=O), 3079  $\text{cm}^{-1}$  (C-H)

**UV:**  $\lambda_{\text{max}}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) nm (log  $\epsilon$ ): 331.2 (4.24)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 5b-3):**

2.40 (3H, *d*,  $J = 0.8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 3.86 (3H, *s*,  $\text{OCH}_3$ ), 6.84 (1H, *s*, H-3), 7.01 (1H, *t*,  $J = 1.8$  Hz, H-4'), 7.36 (1H, *t*,  $J = 8.2$  Hz, H-5'), 7.57~7.62 (4H, *m*, H-2', H-6', H-8, H-9), 8.83 (1H, *s*, H-6)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ - $d_1$ , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 5b-4):**

18.2, 55.3, 99.9, 112.4, 116.4, 119.7, 124.6, 125.4, 126.1, 129.7, 138.7, 139.0, 149.8, 158.7, 159.9, 161.3

**MS(EI):**  $m/z$  266 ( $\text{M}^+ + 1$ )

### 5.3.2.3. 6-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin

#### -4-one (6b)之合成

取化合物7-methyl-2-(3-methoxyphenyl)pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one 1 g (3.76 mmol)置於100毫升三頸瓶中，加入約15-20毫升

liquid paraffin，將三頸瓶置入電熱包(New Lab instrument Co. 型號: MNS 500, 300 walt, 110V)，倒入白色海砂(Merck Seasand)，約至三頸瓶的一半高度即可，須裝置上中空玻璃管，而在兩邊的頸口中，其一裝置高於350 °C之溫度計，另一頸口蓋上玻璃蓋即可。打開熱源，攪拌並將加熱開關開至最大功率，當溫度上升至210-230 °C左右，開始冒出大量白色氣體，此時可藉由中空玻璃管釋出，當溫度繼續上升至350 °C左右，適當的調整溫度控制鈕，使之維持在350-360 °C左右，此反應持續約兩小時，停止反應。將溫度降至室溫，放置兩至三天，則此反應的主要產物會沉澱在瓶底，liquid paraffin會懸浮在上，將liquid paraffin輕輕倒掉，在利用*n*-Hexane輕輕沖洗沉澱物，再將*n*-Hexane倒掉，如此重複兩三次，藉由*n*-Hexane將剩餘的liquid paraffin洗出。此反應沉澱物以三氯甲烷溶解，之後再利用乾式法，以矽膠(以三氯甲烷:乙酸乙酯= 3:1沖提)分離，在利用脫色將產物的顏色淡化，如此可帶走更多參雜的雜質與liquid paraffin，得化合物(6b)之黃色粉末(產率38%)。

化合物6b：

**mp:** 216-218 °C

**IR:**  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ (圖6b-2)： 1618  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)，3033  $\text{cm}^{-1}$  (C-H)，3442  $\text{cm}^{-1}$  (N-H)。

UV :  $\lambda_{\max}$  (CHCl<sub>3</sub>) nm (log  $\epsilon$ ) : 348.0 (4.10)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 6b-3) :

2.31 (3H, *s*, CH<sub>3</sub>), 3.80 (3H, *s*, OCH<sub>3</sub>), 6.52 (1H, *s*, H-3), 7.07 (1H, *dd*, *J* = 8.0, 2.1 Hz, H-4'), 7.20 (1H, *d*, *J* = 2.1 Hz, H-2'), 7.25-7.27 (1H, *m*, H-6'), 7.40 (1H, *m*, H-5'), 7.76 (1H, *d*, *J* = 1.8 Hz, H-7), 8.45 (1H, *d*, *J* = 1.3 Hz, H-5), 11.72 (1H, *b*, NH)

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 6b-5) :

18.0 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (OCH<sub>3</sub>), 109.6 (C-3), 113.0 (C-2'), 116.3 (C-4'), 119.7 (C-6'), 129.5 (C-6), 130.4 (C-5'), 135.5 (C-5), 136.0 (C-4a, C-1'), 149.3 (C-8a), 151.2 (C-2), 153.5 (C-7), 160.1 (C-3'), 178.8 (C=O)

MS(EI): *m/z* 266 (M<sup>+</sup>+1)

### 5.3.3. (5 or 6)-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridine 的碳醯胺鹽衍生物之合成

#### 5.3.3.1. [2-(3-Methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridin-4-yl] diethylcarbamate (8)之合成

秤取化合物 5-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (6a) 100 mg (0.38 mmol) 並加入 *N,N*-二甲基甲醯胺(DMF ;

*N,N*-Dimethylformamide)約 20 ml，一起放入三頸瓶中，室溫下反應約 1 個小時，加入氫化鈉 10.82 mg (0.45 mmol)攪拌，反應持續約 30 分鐘，此時加入 diethylcarbamate 60.75 mg (0.45 mmol)，繼續於室溫下反應一小時，然後攪拌倒入 500 毫升冰水中，再以 Ethyl acetate 萃取，通管柱層析後，得化合物(8)，產率 58 %。

### 化合物 8

**mp:** 190~193 °C

**IR:** $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ (圖 8-2) : 1721.5  $\text{cm}^{-1}$  (C=O)

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 8-3) :**

1.10~1.18(6H, *m*, H-6'',H-7''), 2.66 (1H, *s*, H-5), 3.30 (2H, *dd*,  $J = 4$ ,  $J = 8$ , H-4''), 3.41 (2H, *dd*,  $J = 8$ ,  $J = 12$ , H-8''), 3.79 (3H, *s*, H-3'), 6.88~6.90 (1H, *m*, H-3), 7.04 (1H, *d*,  $J = 4$  Hz, H-6), 7.21(1H, *d*,  $J = 12$  Hz, H-4'), 7.53 (1H, *s*, H-2'), 7.61(1H, *d*,  $J = 8$ , H-2'), 7.82 (1H, *s*, H-5'), 8.82 (1H, *d*,  $J = 4$ , H-7)

**$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 8-4) :**

12.8, 13.9, 22.1, 41.6, 41.9, 55.1, 76.6, 76.9, 77.3, 112.0, 112.5, 116.2, 117.1, 119.7, 123.7, 129.1, 139.0, 144.5, 152.5, 152.9, 157.0, 157.7, 159.2, 159.7

**MS(EI):**  $m/z$  365 ( $M^+ + 1$ )

### 5.3.2.3. 2-(3-Methoxyphenyl)-4-(4-methylpiperazine-1-carbonyl)oxy-5-methyl-1,8-naphthyridine (10)之合成

秤取化合物 6-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (**6b**) 100 mg (0.375 mmol) 置入密閉瓶中，同時加入 pyridine 與 4-methylpiperazine-1-carbonyl chloride 一起放至密閉瓶中，以溫度 120 °C 反應約 5~6 個小時，取出放涼，減壓濃縮後得到乾燥固體，將 pyridine 抽乾，通管柱層析後，得化合物(**10**)，產率 52 %。

#### 化合物 10

**mp:** 198~199 °C

**<sup>1</sup>H-NMR** (CDCl<sub>3</sub>-*d*<sub>1</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 10-1) :

2.40 (3H, *s*, H-6), 2.52~2.57 (7H, *m*, H-6'', H-5'', H-7''), 3.69 (2H, *t*,  $J = 4$ , H-4''), 3.87 (2H, *t*,  $J = 4$  Hz, H-8''), 3.93 (3H, *s*, H-3'), 7.04 (1H, *d*,  $J = 4$ , H-4'), 7.39 (1H, *m*, H-2'), 7.75 (1H, *d*,  $J = 8$  Hz, H-6'), 7.87~8.04 (2H, *m*, H-5', H-7), 8.87 (1H, *d*,  $J = 2$  Hz, H-5)

**<sup>13</sup>C-NMR** (CDCl<sub>3</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 10-3) :

18.6, 29.4, 44.0, 44.5, 45.9, 54.2, 54.5, 55.3, 111.0, 112.0,

116.0, 116.5, 119.9, 129.0, 129.3, 131.2, 139.6, 151.6, 154.8, 155.7, 159.5, 159.8

#### 5.3.4. (5 or 6)-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridine

的胺類衍生物之合成

##### 5.3.4.1. 4-Chloro-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1, 8-naphthyridin-4-one(11)之合成

秤取化合物5-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (6a) 200 mg (0.75 mmol)，與POCl<sub>3</sub>約138.34 mg (0.90 mmol)、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>混合液放入三頸瓶中，在溫度60 °C下攪拌反應約10分鐘，或是與POCl<sub>3</sub>、dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>混合液在室溫下反應30分鐘~1個小時，取出減壓濃縮至乾燥可得黃色固體，以管柱層析法分離，可得化合物(11)，產率65%。

##### 5.3.4.2. 4-(3-Dimethylaminopropylamino)-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine (12)之合成

秤取化合物 4-chloro-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine 150 mg (0.52 mmol)，加入過量的 phenol，在溫度140 °C與 *N,N*-dimethyl-1,3-propanediamine 79.69 mg (0.78 mmol)

攪拌迴流約 1~2 小時，以管柱層析法分離,可得化合物(12)，產率可達 61 %

### 化合物12

mp : 216-218 °C

IR:  $\nu_{\max}$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  (圖 12-2) : 3367 $\text{cm}^{-1}$  ( N-H)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  , 400 MHz)  $\delta$ (ppm) (圖12-3) :

1.87 (2H, *m*,  $\text{CH}_2$ ) , 2.20 (3H, *s*,  $(\text{CH}_3)\times 2$ ) , 2.45 (2H, *t*,  $J = 4$ ,  $\text{CH}_2$ ) , 2.8 (3H, *s*,  $\text{CH}_3$ ) , 3.25 (2H, *q*,  $\text{CH}_2$ ) , 3.83 (3H, *s*,  $\text{OCH}_3$ ) , 6.95 (1H, *s*, H-3) , 7.08 (1H, *d*,  $J = 4$  Hz, H-6) , 7.23 (1H, *m*, H-4' ) , 7.31 (1H, *m*, H-2' ) , 7.76 (1H, *d*,  $J = 4$  Hz, H-6' ) , 7.83 (1H, *s*, H-5) , 8.6 (1H, *d*,  $J = 4$  Hz, H-7)

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$  , 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖12-4) :

23.3 , 24.7 , 44.8 , 45.3 , 55.2 , 59.0 , 97.4 , 112.2 , 113.73 , 115.6 , 119.7 , 122.2 , 129.0 , 141.1 , 144.6 , 151.5 , 153.8 , 157.9 , 159.2 , 159.6

MS(EI):  $m/z$  350 ( $\text{M}^+ + 1$ )

### 5.3.4.3. 4-(2,3-dihydroxypropylamino)-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine (13)之合成

秤取化合物 4-chloro-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine 150 mg (0.624 mmol)，加入過量的 phenol，在 140~145 °C 下與 3-amino-1,2-propanediol 56.85 mg (0.624 mmol) 攪拌迴流約 1~2 小時，以管柱層析法分離，可得化合物(13)，產率可達 36 %

#### 化合物13

mp: 165~166 °C

IR:  $\nu$  (KBr)  $\text{cm}^{-1}$  (圖 13-1): 3343  $\text{cm}^{-1}$  (N-H)

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

2.41 (1H, *br s*, H-5), 3.18 (1H, *s*, H-2''), 3.73~3.90 (7H, *m*, H-3', H-4'', HO-3''), 6.07 (1H, *br s*, HO-4''), 6.32 (1H, *s*, H-3), 6.67 (1H, *d*,  $J = 4$  Hz, H-6), 6.79 (1H, *d*,  $J = 4$  Hz, H-4'), 6.83 (1H, *d*,  $J = 2$  Hz, H-2'), 7.20 (1H, *d*,  $J = 8$ , H-2'), 7.90 (1H, *d*, H-5'), 8.50 (1H, *d*,  $J = 4$  Hz, H-7)

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

23.6, 46.1, 55.1, 64.5, 69.1, 97.5, 113.0, 113.2, 114.7, 119.6, 122.3, 129.1, 140.1, 145.5, 150.8, 153.6, 156.8, 159.1, 159.5

#### 5.3.4.4. 化合物 2-(3-Methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridin-4-yl benzoate(14)之合成

秤取化合物 4-chloro-2-(3-methoxyphenyl)-5-methyl-1,8-naphthyridine 150 mg (0.52 mmol)，加入過量的 phenol，在 140~145°C 下與 diethanolamine 79.69 mg (0.78 mmol) 攪拌迴流約 1~2 小時，以管柱層析法分離，可得化合物(14)，產率可達 61 %

#### 化合物14

**mp:** 159~160 °C

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) δ (ppm) (圖 14-2) :**

2.86 (3H, *s*, H-5), 3.80 (3H, *s*, H-5), 6.74 (1H, *d*, *J* = 8 Hz, H-3), 7.16~7.61 (11H, *m*, H-6, H-4', H-2', H-6, H-5', H-1'', H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6'')

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

23.3, 55.4, 104.3, 112.5, 115.5, 116.0, 118.8, 119.5, 120.6, 124.2, 125.8, 129.5, 130.2, 130.8, 139.6, 146.1, 153.9, 154.3, 158.2, 158.9, 159.8, 164.4

**MS(EI):** *m/z* 340.9 (M<sup>+</sup>+1)

### 5.3.5. (5 or 6)-Methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one 的溴化

#### 5.3.5.1. 3-Bromo-5-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one (16a)之合成

法一:

將化合物 5-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one 50 mg(0.19 mmol)懸浮於  $\text{CCl}_4$ ，一同放入 100 ml 的三頸瓶中。再加入 *N*-bromosuccinimide (NBS) 17 mg (0.10 mmol) 及過氧化二苯甲醯 benzoyl peroxide 10 mg，一起攪拌迴流反應兩小時。放置室溫，以氯仿萃取，減壓濃縮至乾燥可得白色固體，及化合物(16a)。產率為 60 %。

法二:

將化合物 5-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one 50 mg (0.19 mmol)懸浮於  $\text{CCl}_4$ ，一同放入 100 ml 的三頸瓶中。再加入 NBS 17 mg (0.095 mmol)及 2,2'-偶氮二異丁基腈(AIBN, 2,2'-Azobisisobutyronitrile) 10 mg，一起攪拌迴流反應兩小時。放置室溫，以氯仿萃取，減壓濃縮至乾燥可得白色固體，及化合物(16a)。產率為 55 %。

法三:

將化合物 5-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one 50 mg (0.19 mmol) 懸浮於  $\text{CCl}_4$ ，一同放入 100 ml 的三頸瓶中。再加入 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DDH) 17 mg (0.095 mmol) 及 benzoyl peroxide 10 mg，或 AIBN，一起攪拌迴流反應兩小時。放置室溫，以氯仿萃取，減壓濃縮至乾燥可得白色固體，及化合物(16a)。產率為 62%。

法四：

利用微波技術即利用微波反應器將化合物 5-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one 50 mg (0.19 mmol)，100 ml 的三頸瓶中，再加入 NBS 17 mg (0.10 mmol) 及 benzoyl peroxide 10 mg，懸浮於  $\text{CCl}_4$ ，一同放入微波反應器中，溫度設為  $80^\circ\text{C}$ ，一起攪拌迴流反應約半小時。冷卻後，減壓濃縮至乾燥可得白色固體，及化合物(16a)。產率為 72%。

### 化合物16a

mp:  $239\sim 241^\circ\text{C}$ 。

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

2.93(3H, *d*, H-6)，3.81(3H, *s*, H-3')，6.83 (1H, *dd*,  $J=4$ ,  $J=6$  Hz H-6)，6.95 (1H, *d*,  $J=4$ , H-4')，7.09~7.17 (3H, *m*, H-6', H-2', H-5')，7.44 (1H, *dd*,  $J=2$ ,  $J=8$  Hz H-7)，12.05 (1H, *br s*, -NH)

**$^{13}\text{C}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 50 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 16a-3) :**

22.9, 55.3, 109.0, 114.2, 115.9, 117.0, 120.8, 122.4, 129.9, 135.9, 148.3, 150.4, 150.6, 153.6, 159.5, 174.9

**MS(EI):  $m/z$  345(M<sup>+</sup>+1)**

### **5.3.5.2. 3-Bromo-6-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one(16b)之合成**

方法如同前述5.3.5.1的5-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one的溴化，利用*N*-bromosuccinimide(NBS) 17 mg(0.10mmol)及2,2'-偶氮二異丁基膦(AIBN, 2,2'-Azobisisobutyronitrile)10 mg,懸浮於CCl<sub>4</sub>或利用*N*-bromosuccinimide (NBS)17 mg (0.10 mmol)與過氧化二苯甲醯 benzoyl peroxide懸浮於CCl<sub>4</sub>，一起攪拌迴流反應兩小時結果會得到化合物(16b)。

#### 化合物(16b)

**mp:** 285~286 °C。

**$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz)  $\delta$  (ppm) (圖 16b-2) :**

2.25 (3H, *s*, H-5), 3.80 (3H, *s*, H-3'), 6.89 (1H, *d*,  $J=2$  Hz H-4'), 7.06~7.21 (3H, *m*, H-6', H-2', H-5'), 7.47 (1H, *t*,  $J=8$  Hz H-7), 8.47

(1H, *d*,  $J=2$  Hz), 12.53 (1H, br *s*, -NH)

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

17.8, 55.5, 106.2, 114.8, 115.7, 117.1, 121.5, 129.6, 130.2, 134.2, 135.9, 148.0, 150.7, 154.7, 159.0, 172.3

### 5.3.6. 4-[(4-Chlorobenzyl)oxy]-2-(3-methoxyphenyl)-6-methyl-1,8-naphthyridine (20)之合成

秤取化合物6-methyl-2-(3-methoxyphenyl)-1,8-naphthyridin-4-one 100 mg (0.375 mmol)並加入*N,N*-二甲基甲醯胺(DMF; *N,N*-Dimethylformamide)約20 ml, 一起放入三頸瓶中, 室溫下反應約1個小時, 加入氫化鈉10.82 mg (0.45 mmol)攪拌, 此時會有泡泡產生, 反應持續約30分鐘泡泡會消退, 此時滴加4-chlorobenzylchlorid 78.50 mg (0.48 mmol), 繼續於室溫下反應一小時, 然後攪拌倒入500毫升冰水中, 再以氯仿萃取, 通管柱層析(氯仿)後, 得化合物(20)產率43%。

## 參 考 文 獻

1. Papoport, H.; Holden, G. K. Alkaloids of *Balfourodendron riedelianum*. Balfourodine and Isobalfourodine. *J Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4395-4404.
2. Cheng, C. C. A Common Structural Pattern Among Many Biologically Active Compounds of Natural and Synthetic Origin. *Med. Hypotheses* **1986**, *20*, 157-172.
3. Hung, M. T.; Wood, A. W.; Newmark, H. L.; Snyer, J. M.; Yagi, H.; Jerina, D. M.; Conney, A. H. Inhibition of the Mutagenicity Bay-Region Diol-Epoxides of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by Phenolic Plant Flavonoids. *Carcinogenesis* **1983**, *4*, 1631-1637.
4. Lee, K. H.; Tagahara, K.; Suzuki, H.; Wu, R.Y; Haruna, M, Hall, I. H.; Huang, H. C.; Ito, K.; Lida, T; Lai, J. S. Antitumor Agents 49: Tricin, Kaempferol-3-*O*-beta-D-glucopyranoside and (+)-Nortrachelogenin, Antileukemic Principles from *Mikstoremia Indica*. *J. Nat. Prod.* **1981**, *44*, 530-535.
5. Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Woiff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H; Mayo, J.; Boyd, M. Feasibility of High-flux Anticancer Drug Screen Utilizing a Derived Panel of Human Tumor Cell Lines in Culture. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, *83*, 757-766.
6. Wang, J. P.; Hsu, M. F.; Raung, S. L.; Kuo S. C. Suppressive Effect of 2-Phenyl-4-quinolone (YT-1) on Hind-Paw Edema

- and Cutaneous Vascular Plasma Extravasation in Mice.  
*Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **1994**, *349*, 324-330.
7. Zhang, S. X.; Feng, J.; Kuo, S. C.; Brossi, A.; Hamel, E.; Tropsha, A.; Structure-Activity Relationship Study of the Colchicine Binding Site Ligands Using Comparative Molecular Field Analysis. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 167-176.
8. Huang, L. J.; Hsieh, M. C.; Teng, C. M.; Lee, K. H.; Kuo, S. C. Synthesis and Antiplatelet Activity of Phenyl Quinolones. *Bioorg. Med. Chem.* **1998**, *6*, 1657-1662.
9. Li, L.; Wang, H. K.; Kuo, S. C.; Wu, T. S.; Mauger, A.; Lin, 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. Xia, Y.; Yang, Z. Y.; Morris-Natschke, S. L.; Lee, K. H. Recent Advances in the Discovery and Development of Quinolones and Analogs as Antitumor Agents. *Curr. Med. Chem.* **1999**, *6*, 179-194.
11. 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. Lett.* **2003**, *13*, 2891-2893.
12. Ko, T. C.; Hour, M. J.; Lien, J. C.; Teng, C. M.; Lee, K. H.; Kuo, S. C.; Huang, L. J. Synthesis of 4-Alkoxy-2-

phenylquinoline Derivatives as Potent Antiplatelet Agents.

*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 279-282.

13. Xia, Y; Yang, Z. Y; Xia, P.; Bastow, K. F; Taxhibana, 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 Antitumor Agents. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 1155-1162.
14. Kuo, S. C; Lee, H. Z.; Juang, J. P.; Lin, Y T.; Wu, T. S.; Chang, J. J; Lendnicer, D.; Kenneth, P. 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 Antitumor Agents Interacting with Tubulin. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1146-1156.
15. Li, L.; Wang, H. K.; Kuo, S. C.; Wu, T. S.; Mauger, A. A.; 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.
16. Li, L.; Wang, H. K.; Kuo, S. C.; Wu, T. S.; Mauger, A. A.; Lin, C. M.; Hamel, E.; Lee, K. H. Antitumor Agents. 155. Synthesis and Biological Evaluation of 3', 6, 7-Substituted 2-Phenyl-4-quinolones as Microtubule Agents. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 3400-3407.
17. Neil, G L.; Li, L. H.; Buskirk, H. H.; Moxley, T. E. Antitumor

- Effects of the Antispermatic Agent, 2, 3- Dihydro-2-(1-naphthyl)-4-(1*H*)-quinazolinone. *Cancer Chemother.* **1972**, 56, 163-173.
- 18 Yale, H. L.; Kalkstein, M. Substituted 2,3-Dihydro-4-(1*H*)-quinazolinones. A New Class of Inhibitors of Cell Multiplication. *J. Med. Chem.* **1967**, 70, 334-336.
19. 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.
20. Li, L.; Wang, H. K.; Kuo, S. C.; Wu, T. S.; Mauger, A. 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 Polymerization. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3049-3056.
21. 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.
22. Gildemeister, H.; Knorr ; H. Mildenberger ; Hilmar. Salbeck G. Neue-4-Chinolinol-und 5, 6, 7, 8-Tetrahydro-4-Chinolinol-Abkommlinge Mit Biozider Wirkung. *Liebigs Ann.Chem.* **1982**.

23. Siim, B.G.; Atwell, G. J.; Atwell, G. J.; Anderson, R. F.; Wardman, P.; Pullen, S. M.; Wilson, W. R.; Denny, W. A. Hypoxia-Selective Antitumor Agents. 15. Modification of Rate of Nitroreduction and Extent of Lysosomal Uptake by Polysubstitution of 4-(Alkylamino)-5-nitroquinoline Bioreductive Drugs. *J. Med. Chem.* **1997**, 1381-1390.
24. Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. Microwave Assisted Organic Synthesis- A Review. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225-9283.
25. Perreux, L.; Loupy, A. A Tentative Rationalization of Microwave Effects in Organic Synthesis According to The Reaction Medium, and Mechanistic Considerations. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199-9223.
26. Tamás, P.; Albert, L.; Éva, R.; Rajender, S. V. Microwave-induced, solvent-free transformations of benzoheteracyclanones by HTIB (Koser's reagent). *Arkivoc. vii.* **2004**, 183-195.
27. Pearson R. E.; Martin, J. C. The Identity of the Chain-Carrying Species in Brominations with N-Bromosuccinimide: Selectivity of Substituted N-Bromosuccinimides toward Substituted Toluenes. *J Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 3142-3146.
28. Incremona, J.H.; Martin, J. C. N-Bromosuccinimide. Mechanisms of Allylic Bromination and Related Reactions. *J Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 627-634.
29. House, H. O.; Czuba, L. J.; Calland, M.; Olmstead, H. D. The Chemistry of Carbanions. XVIII. Preparation of Trimethylsilyl

Enol Ethers. *J. Org.Chem.* **1969**, 34, 2324-2336.



# 圖 譜

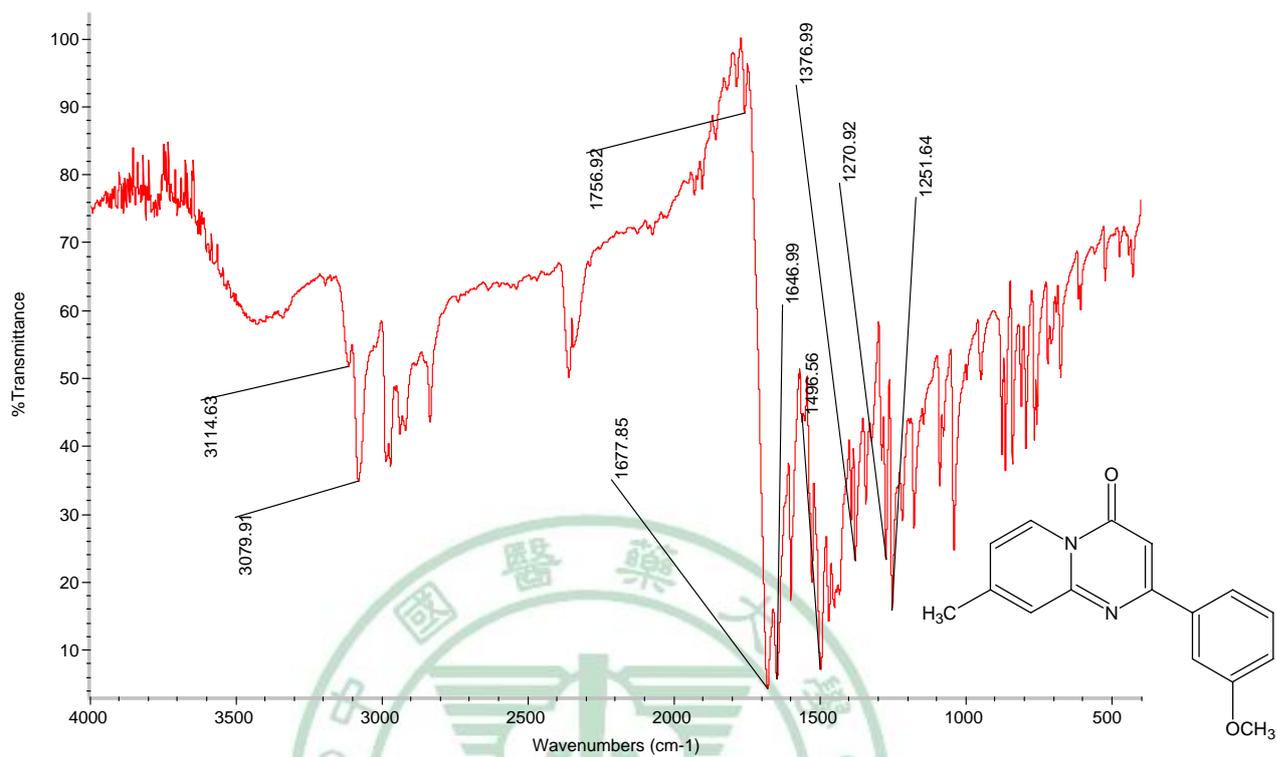


圖 5a-1 化合物 5a 之 IR 圖譜

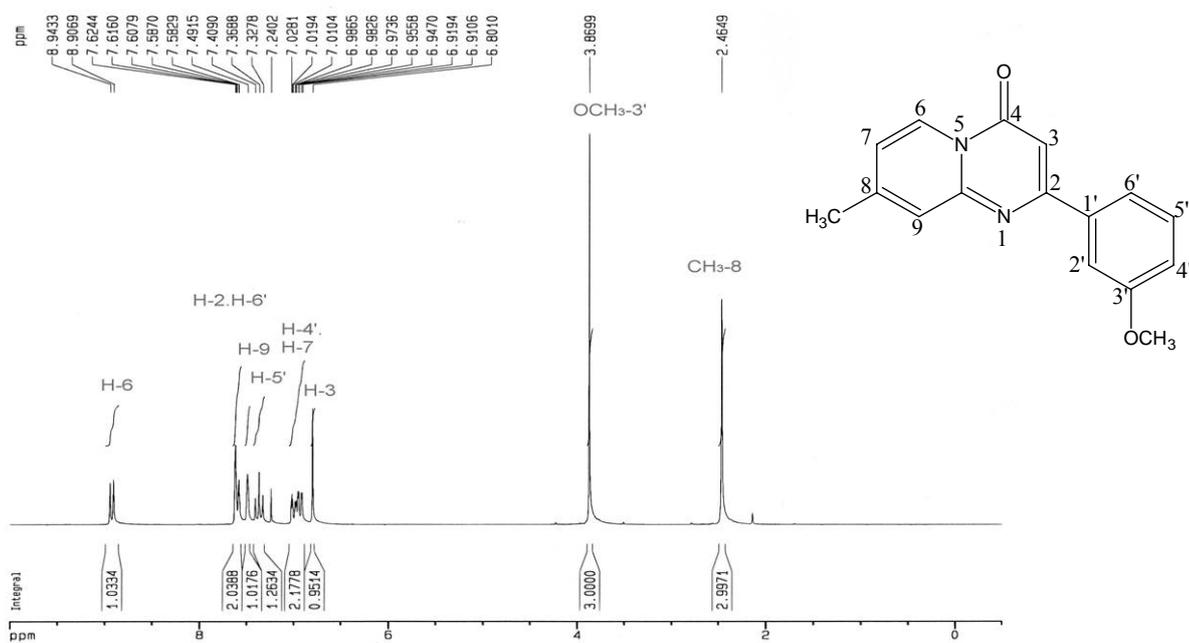


圖 5a-2 化合物 5a 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 200 MHz)

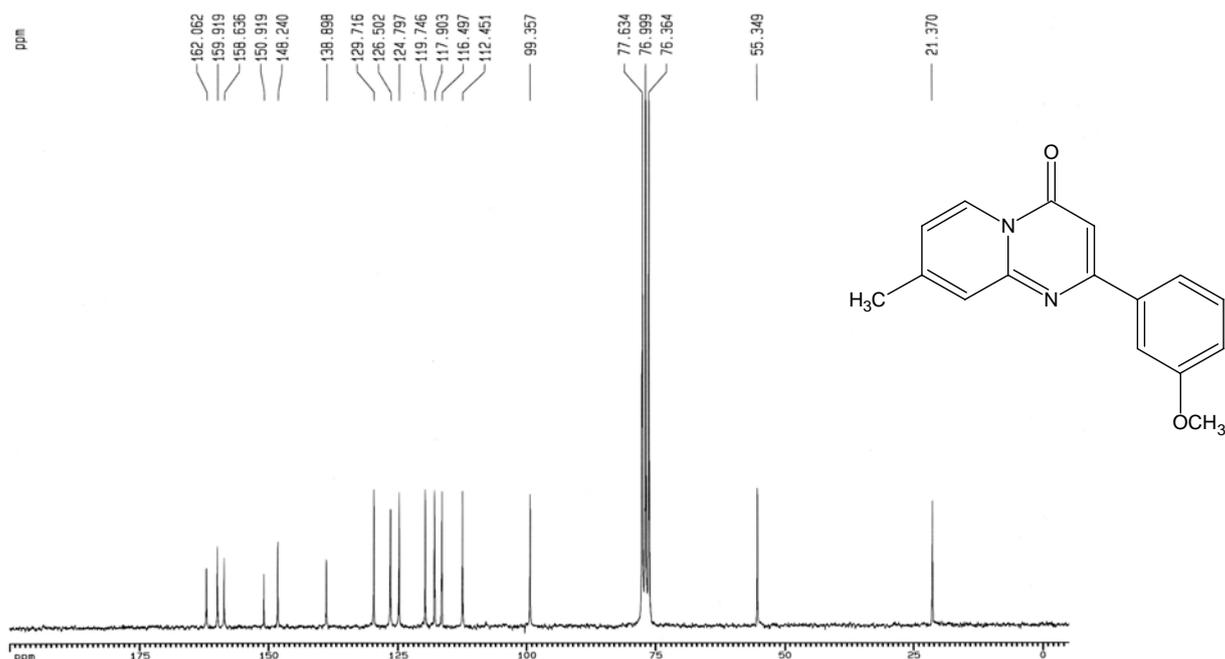


圖 5a-3 化合物 **5a** 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz)

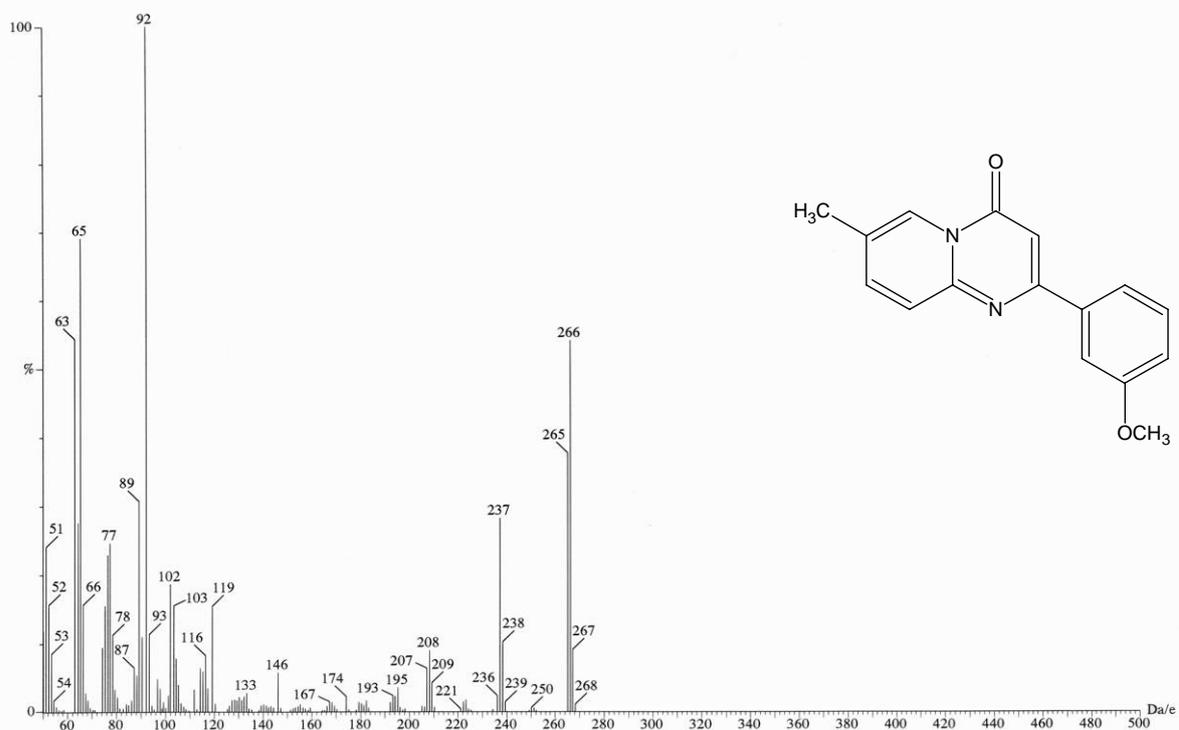


圖 5b-1 化合物 **5b** 之質譜圖譜(EIMS)

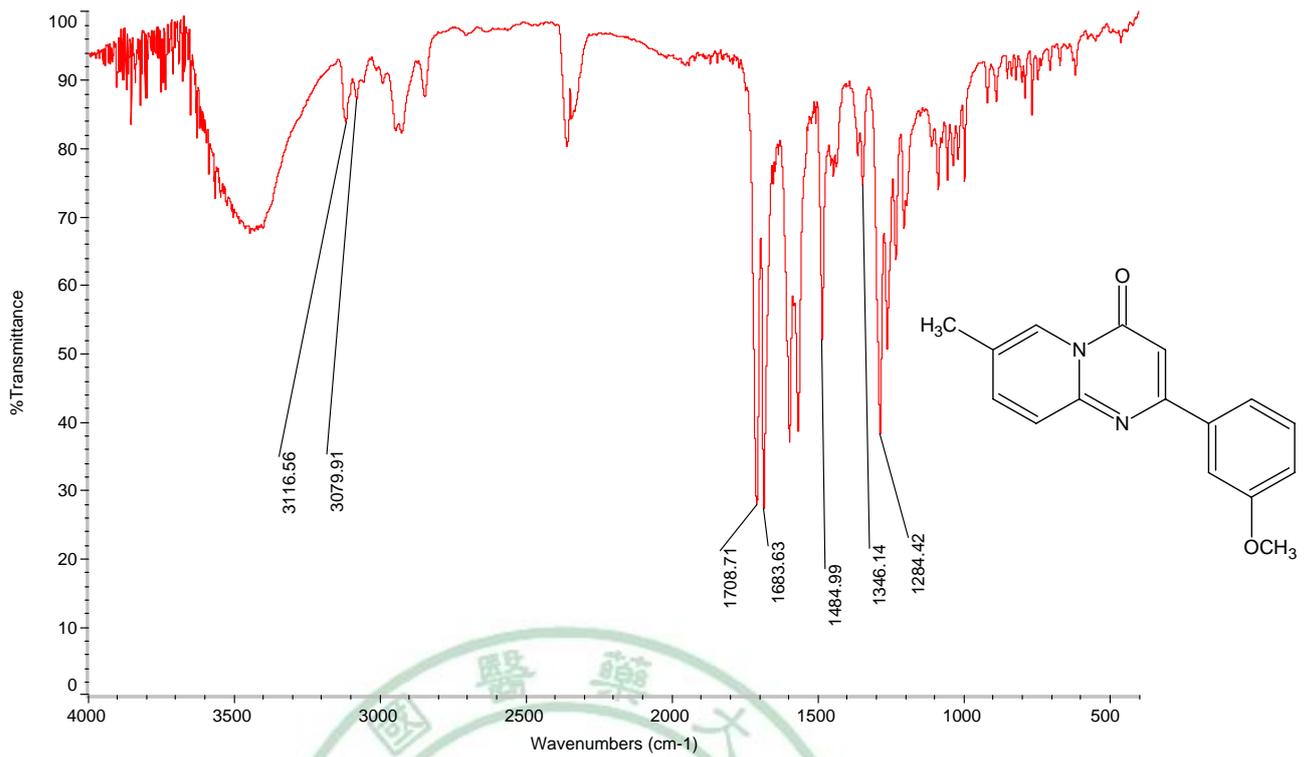


圖 5b-2 化合物 **5b** 之 IR 圖譜

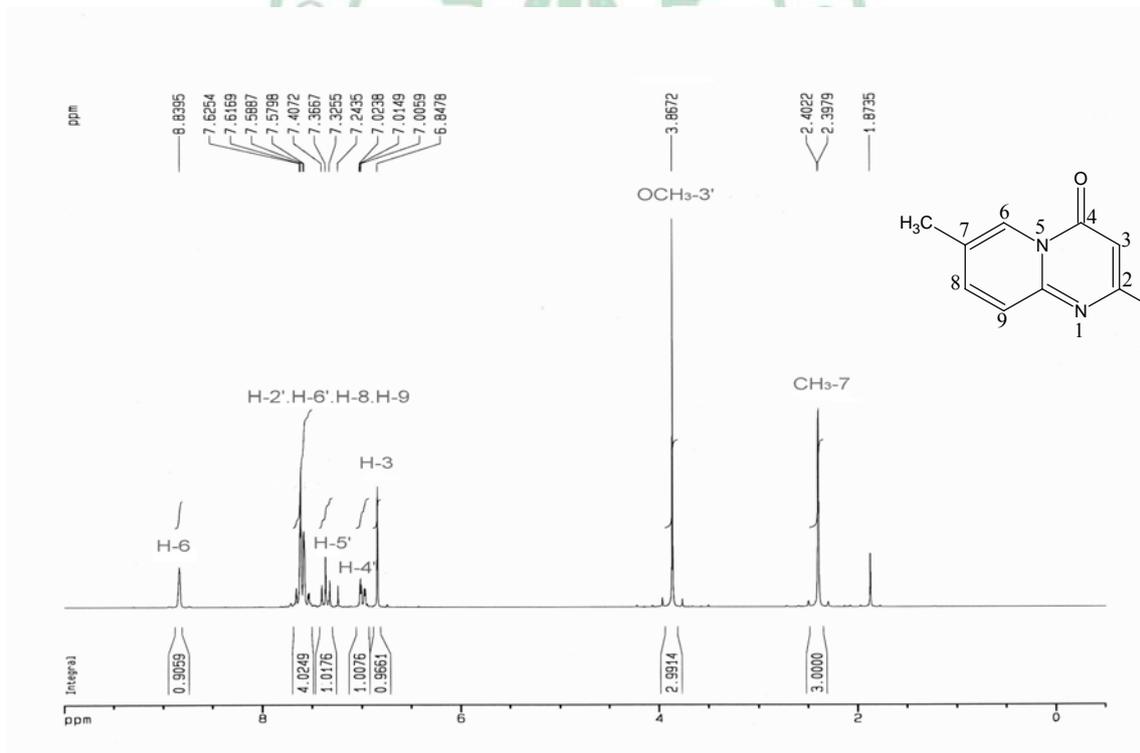


圖 5b-3 化合物 **5b** 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 200 MHz)

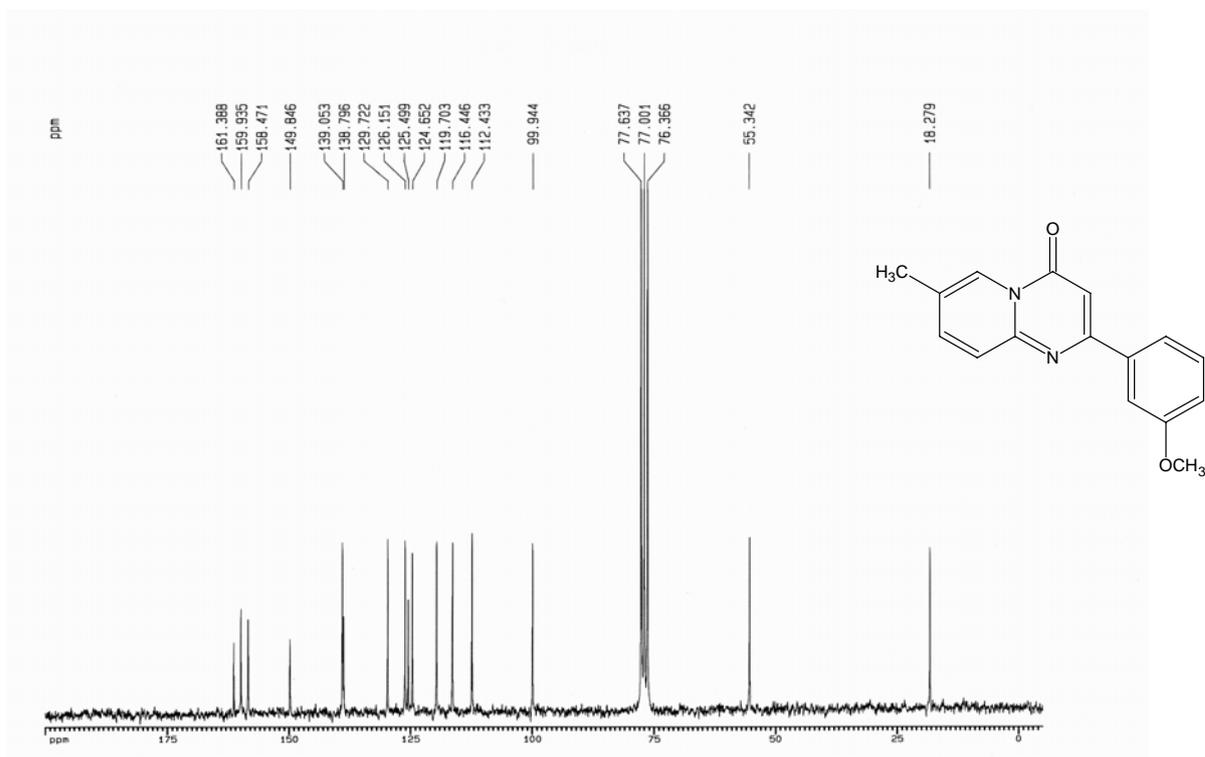


圖 5b-4 化合物 5b 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50 MHz)

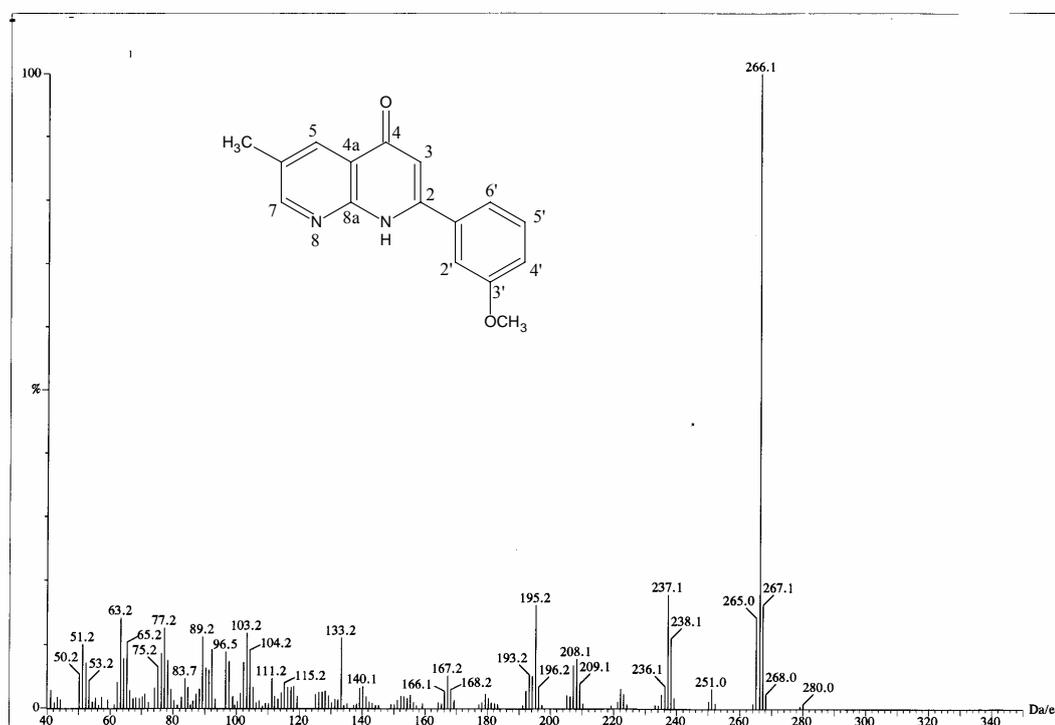


圖 6a-1 化合物 6a 之質譜圖譜(EIMS)

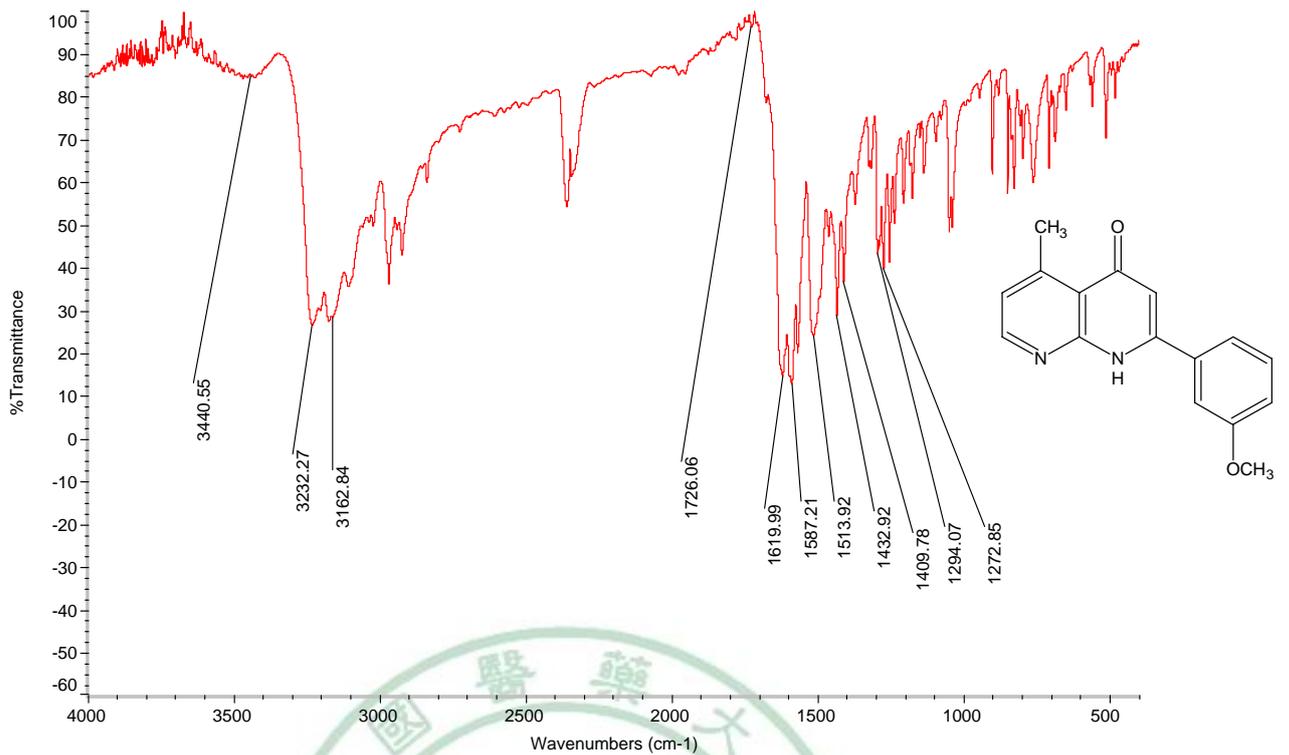


圖 6a-2 化合物 6a 之 IR 圖譜

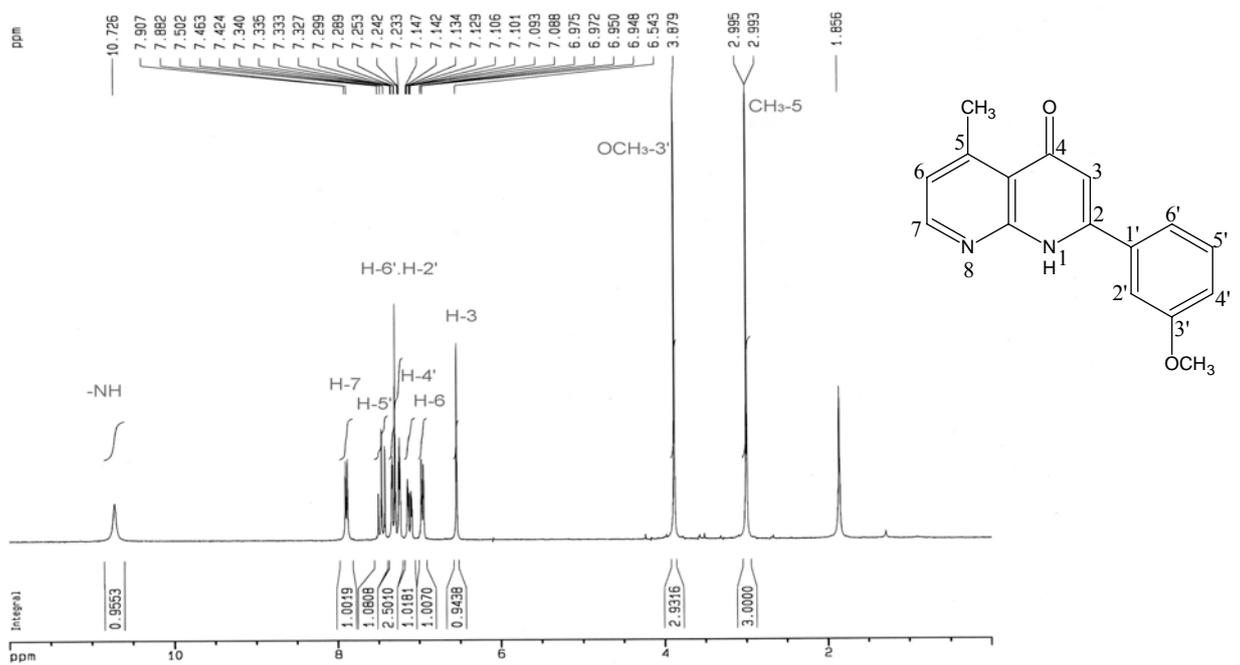


圖 6a-3 化合物 6a 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 200 MHz)

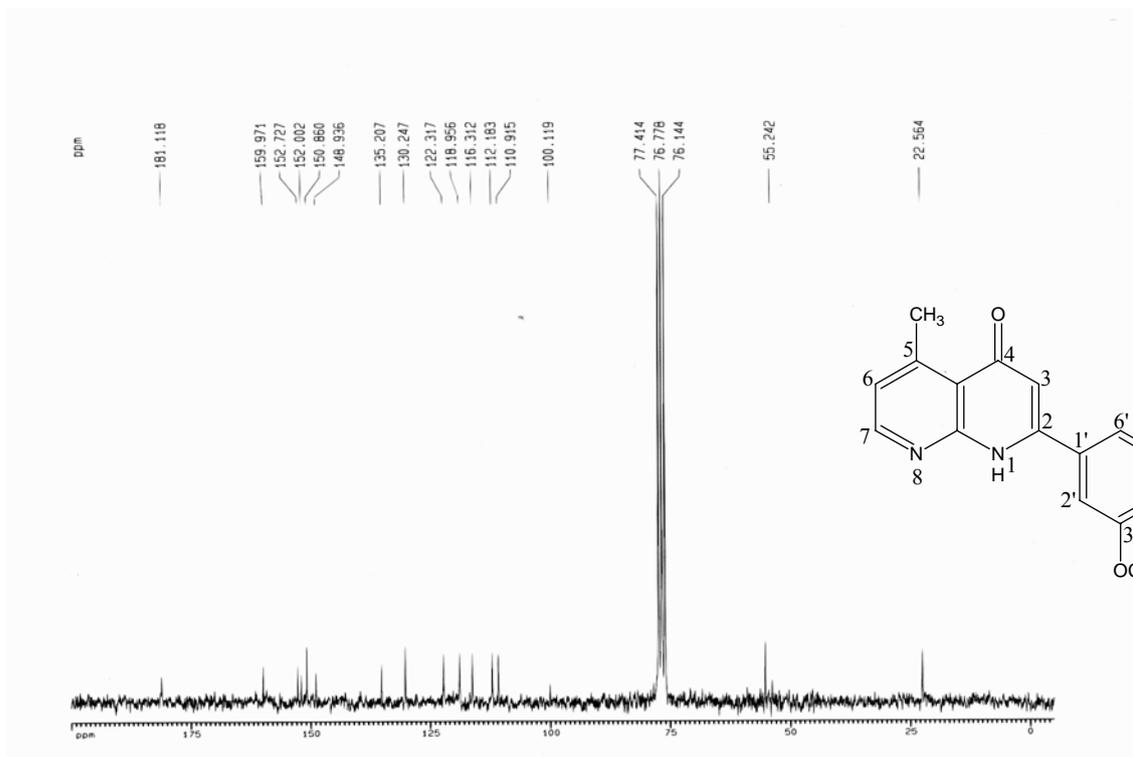


圖 6a-4 化合物 **6a** 之  $^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜( $\text{CDCl}_3\text{-}d_1$ , 50 MHz)

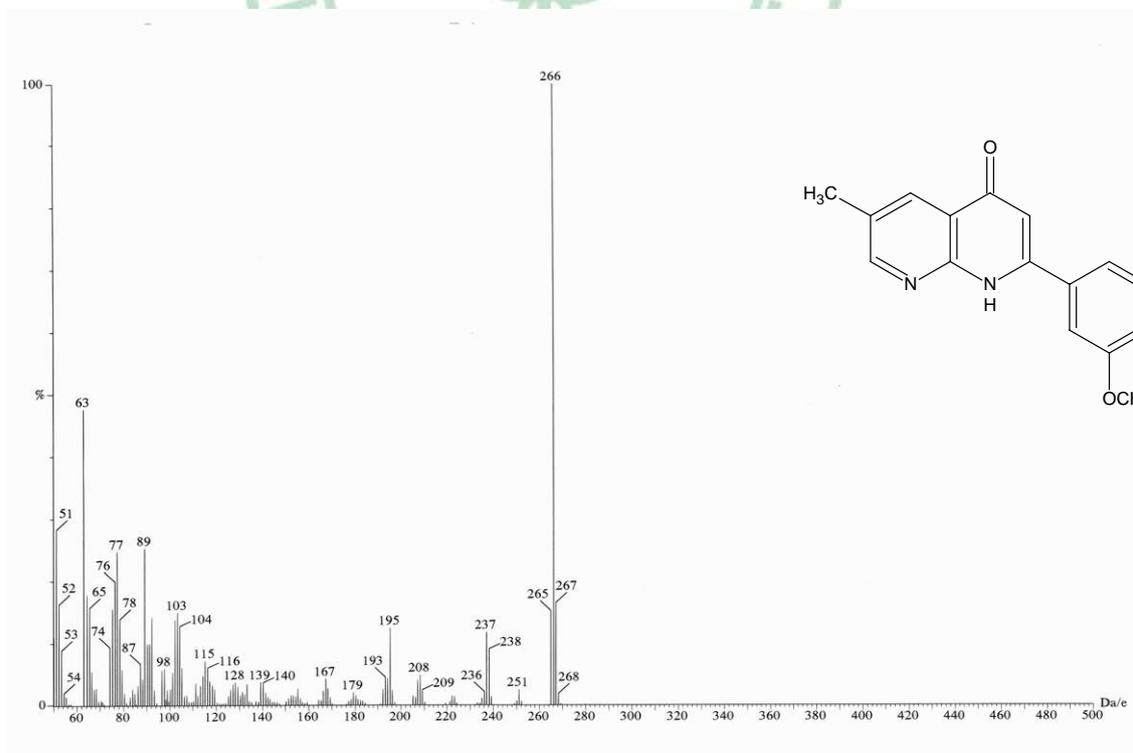


圖 6b-1 化合物 **6b** 之質譜圖譜(EIMS)

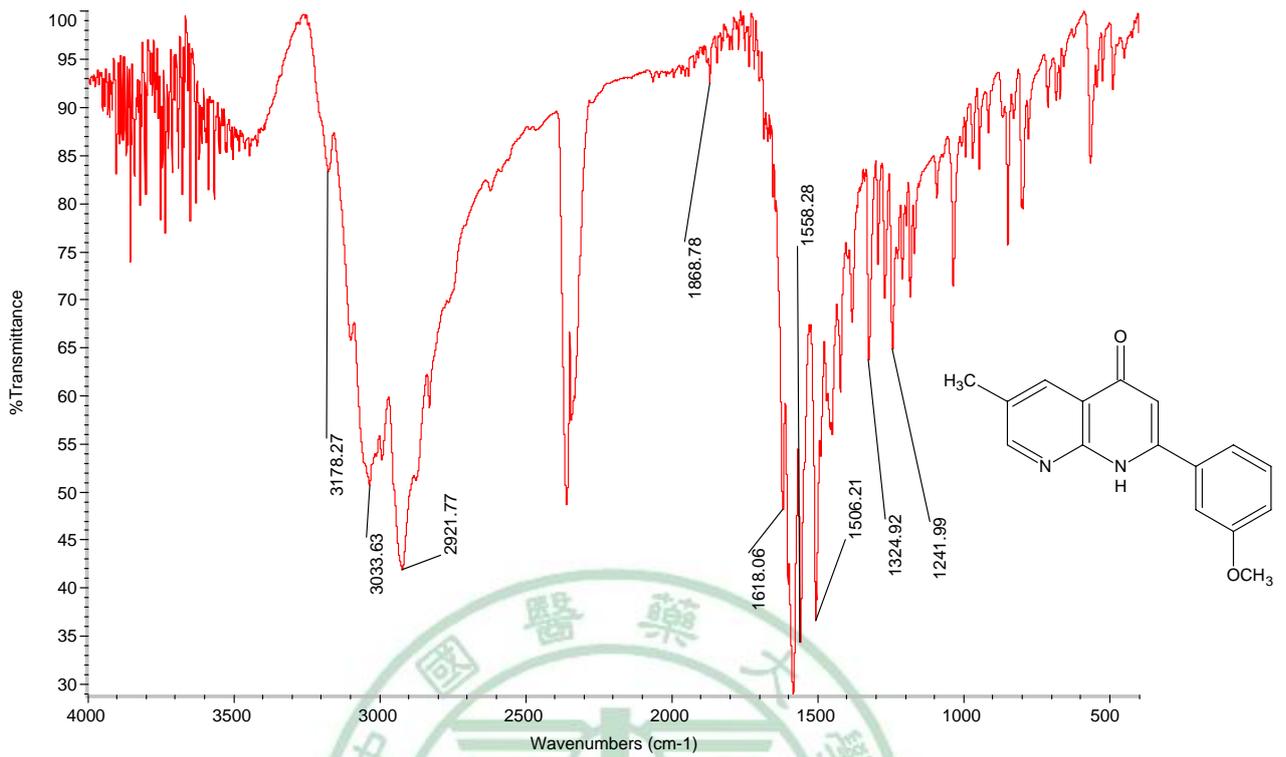


圖 6b-2 化合物 **6b** 之 IR 圖譜

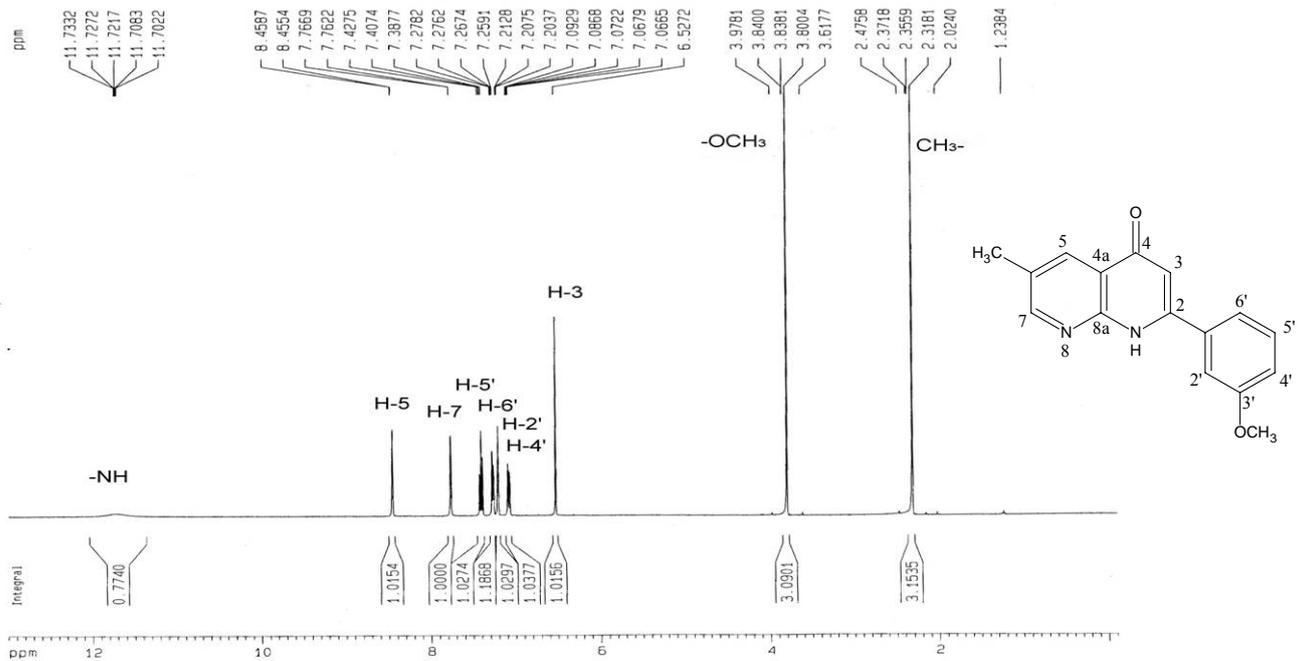


圖 6b-3 化合物 **6b** 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 400 MHz)

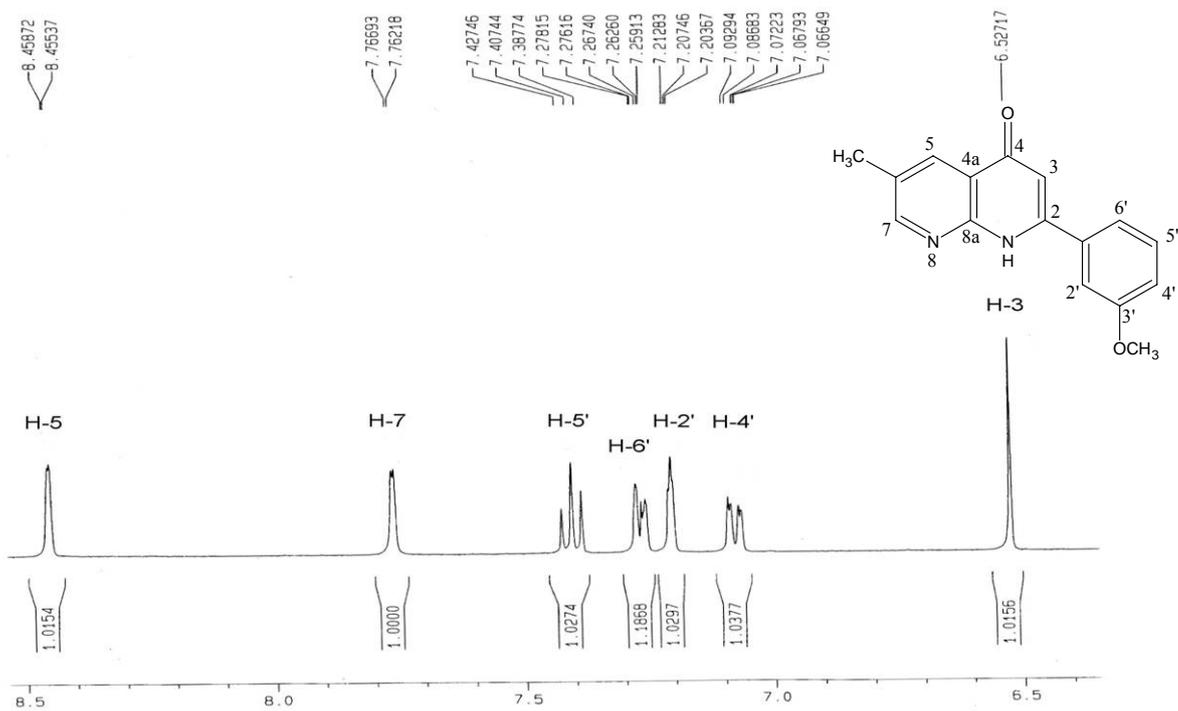


圖 6b-3-1 化合物 **6b** 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 400 MHz)

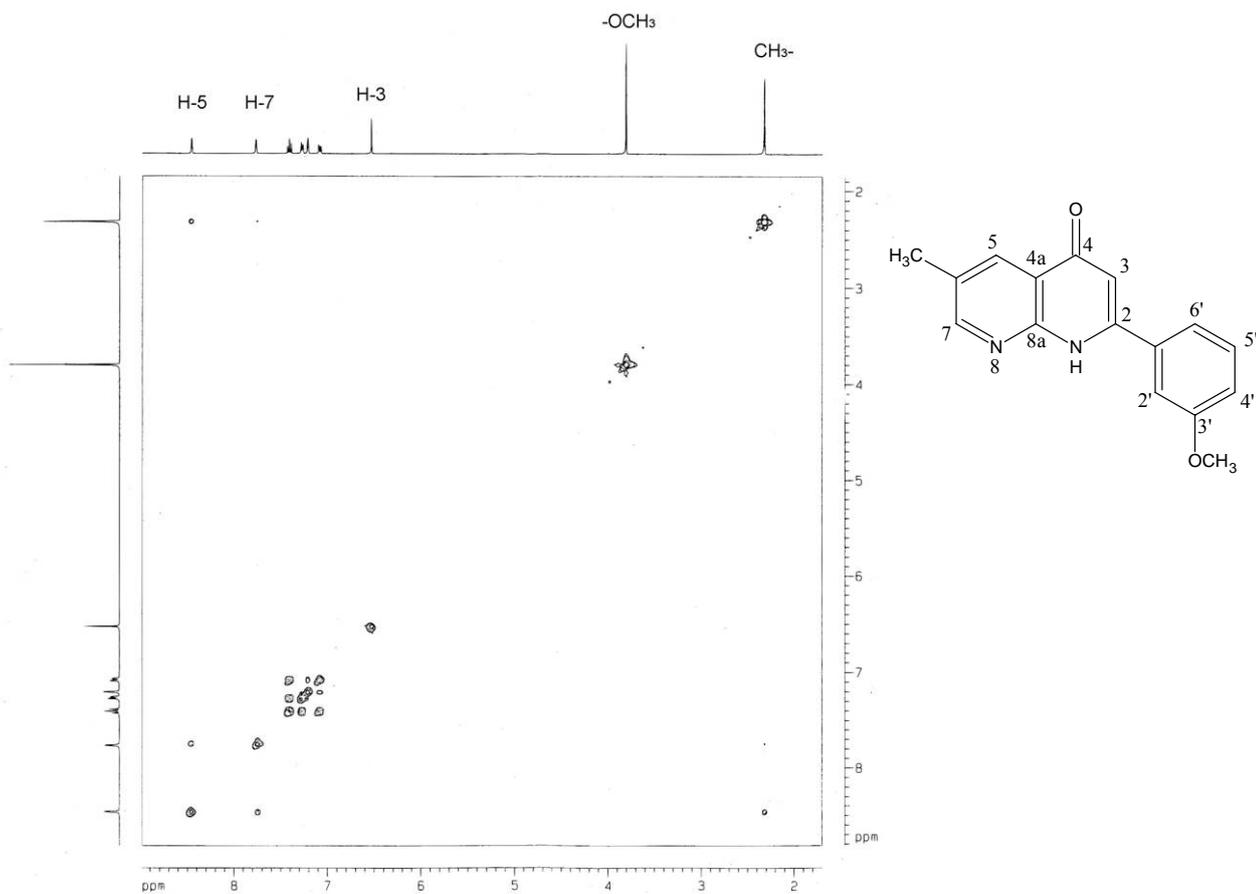


圖 6b-4 化合物 **6b** 之  $^1\text{H-}^1\text{H COSY}$  ( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 400 MHz)

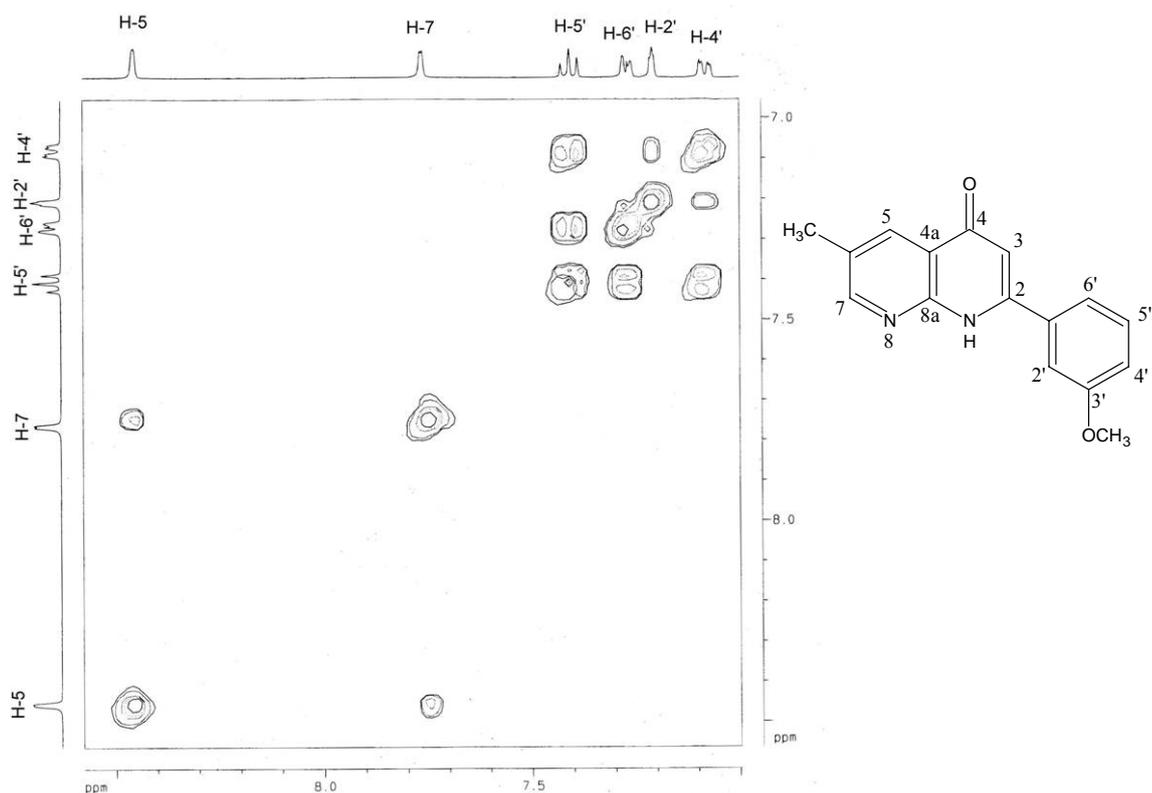


圖 6b-4-1 化合物 **6b** 之  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY ( $\text{CDCl}_3$ - $d_1$ , 400 MHz)

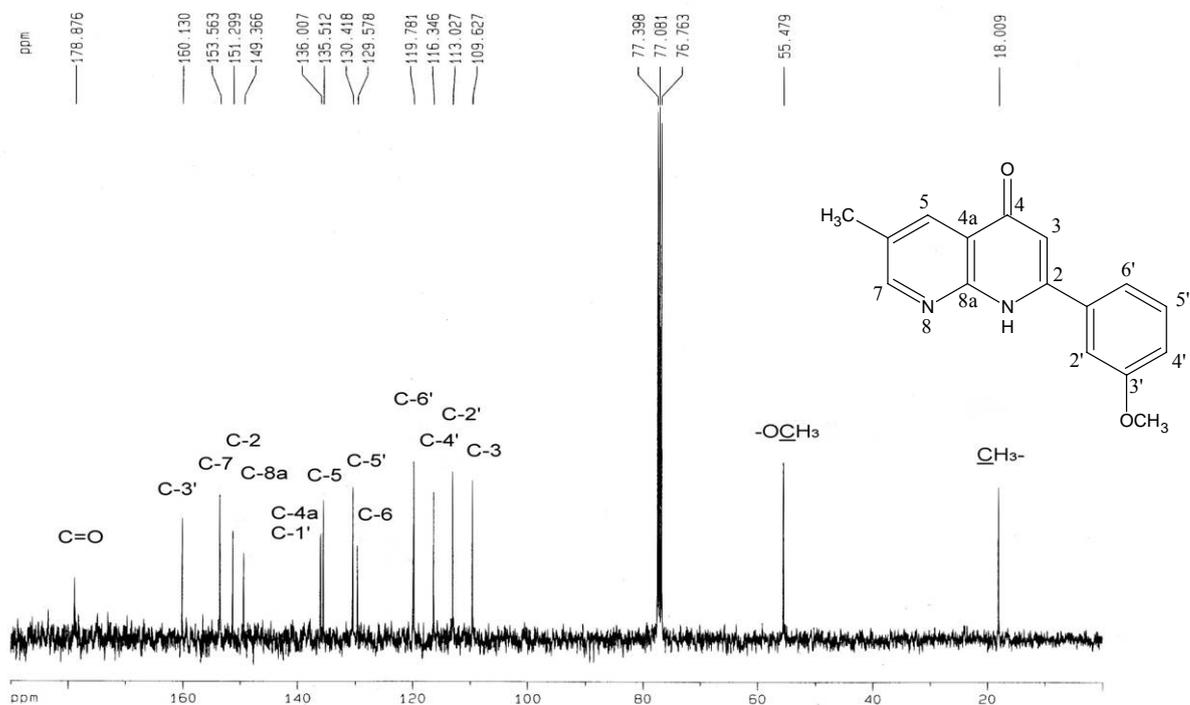


圖 6b-5 化合物 **6b** 之  $^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜( $\text{CDCl}_3$ - $d_1$ , 100 MHz)

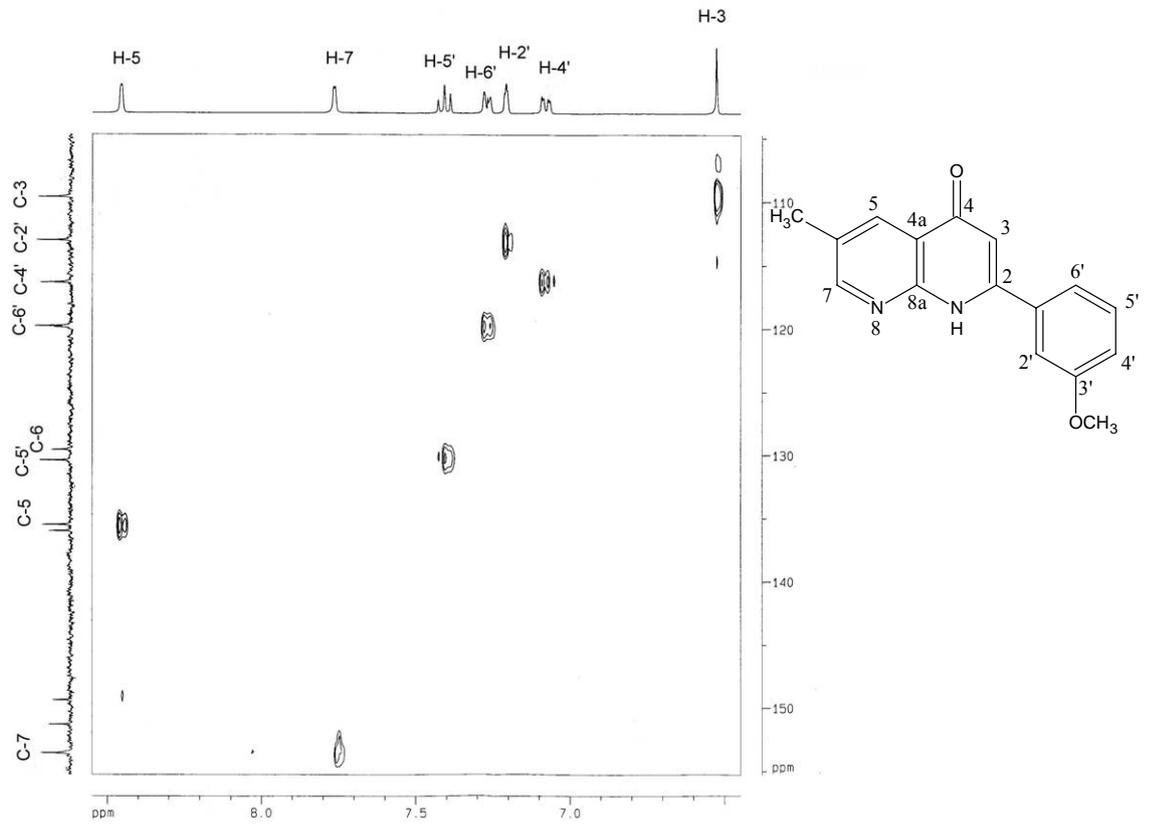


圖 6b-6 化合物 **6b** 之 HMQC (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 400 MHz)

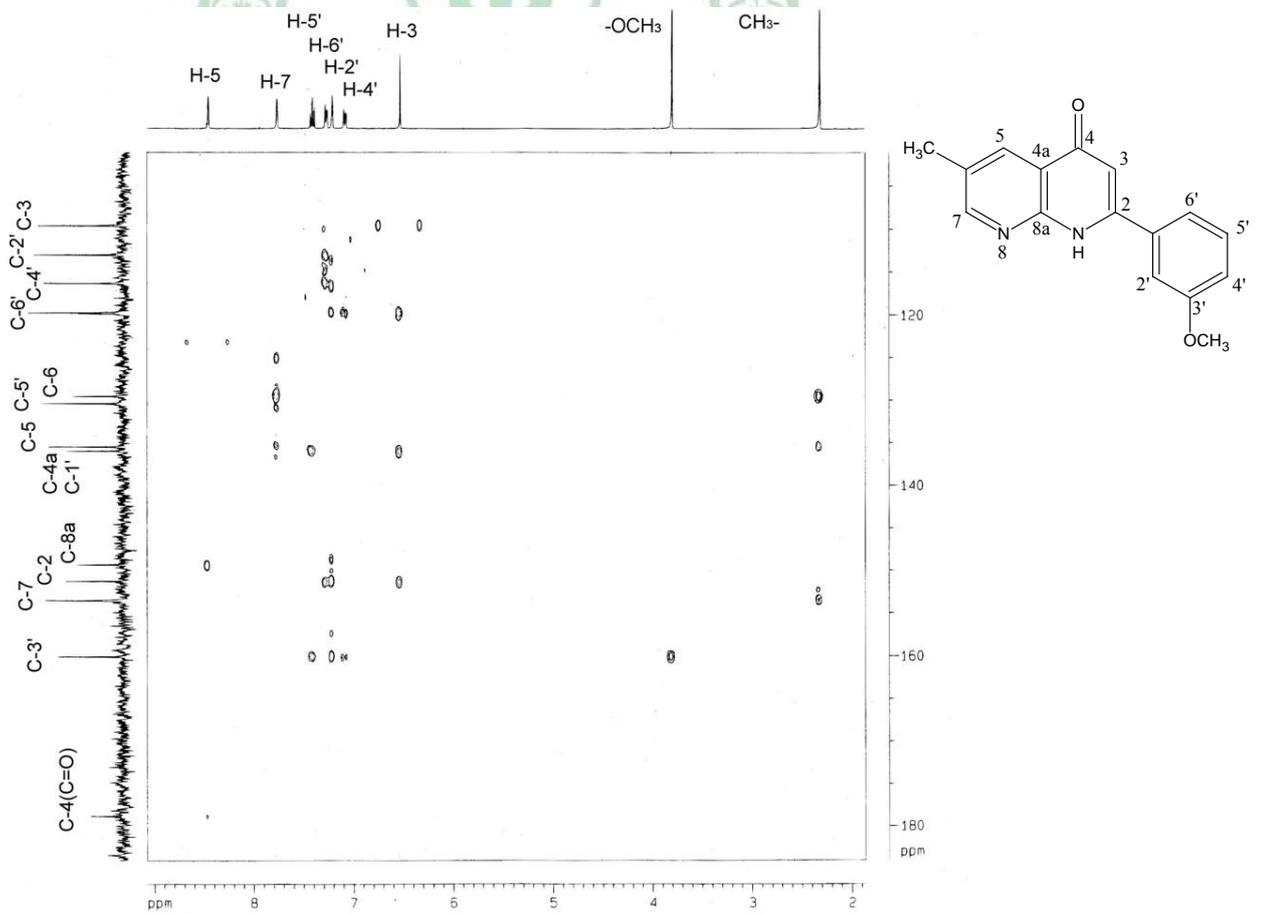


圖 6b-7 化合物 **6b** 之 HMBC (CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 400 MHz)

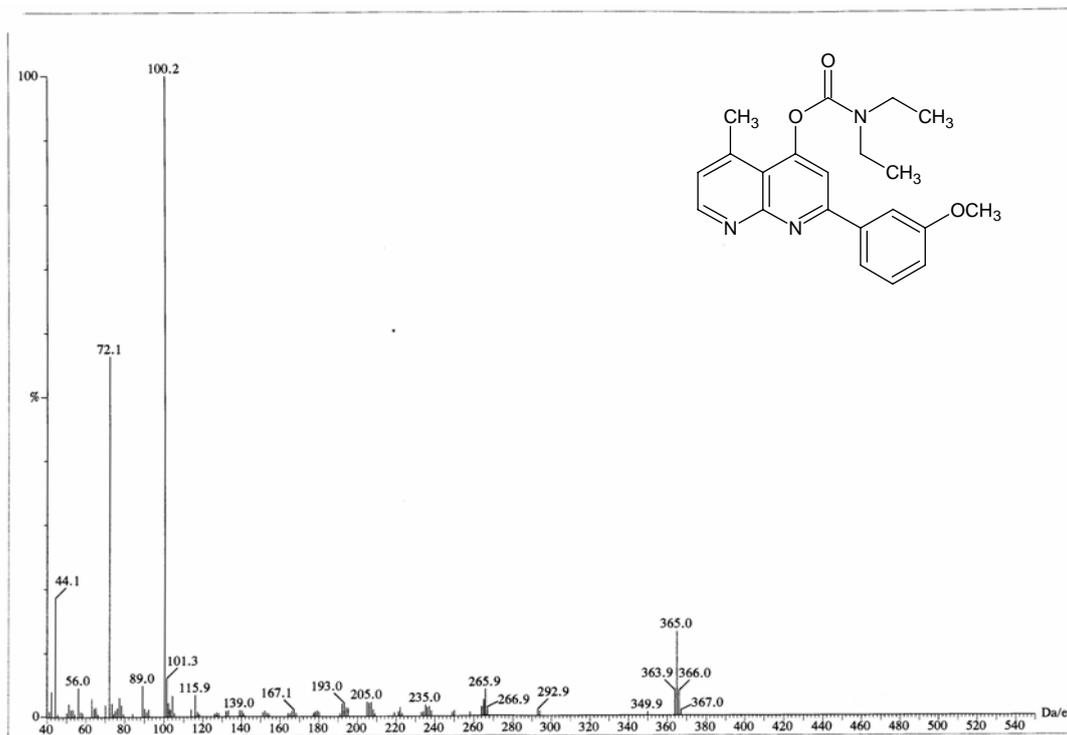


圖 8-1 化合物 8 之質譜圖譜(EIMS)

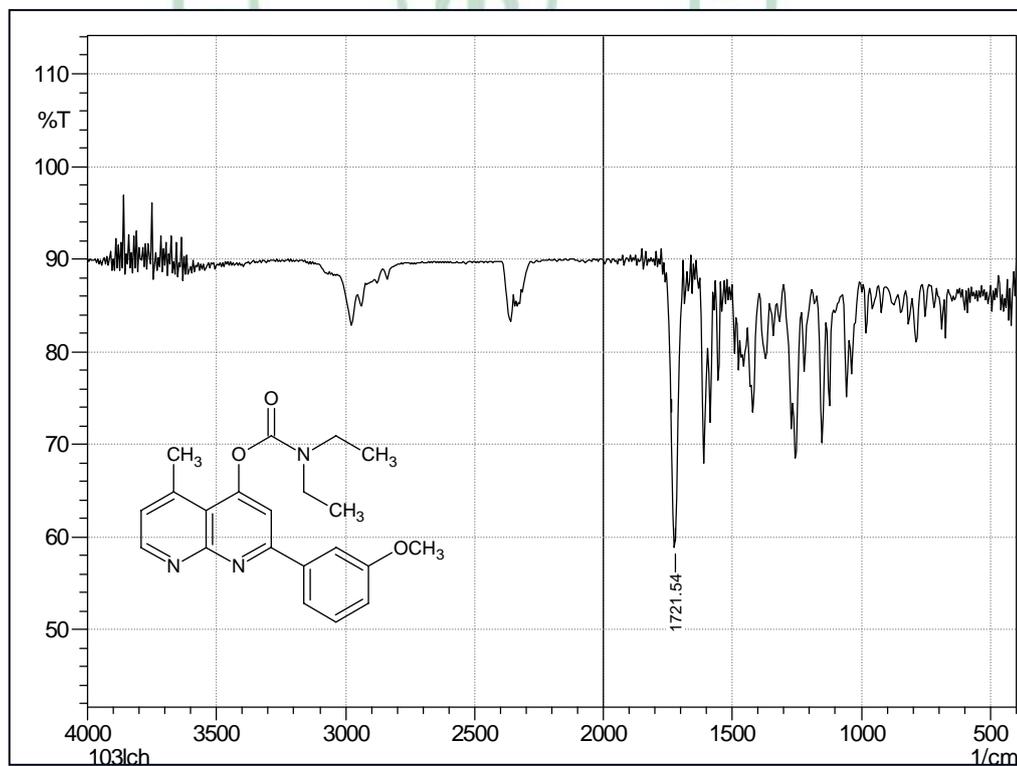


圖 8-2 化合物 8 之 IR 圖譜

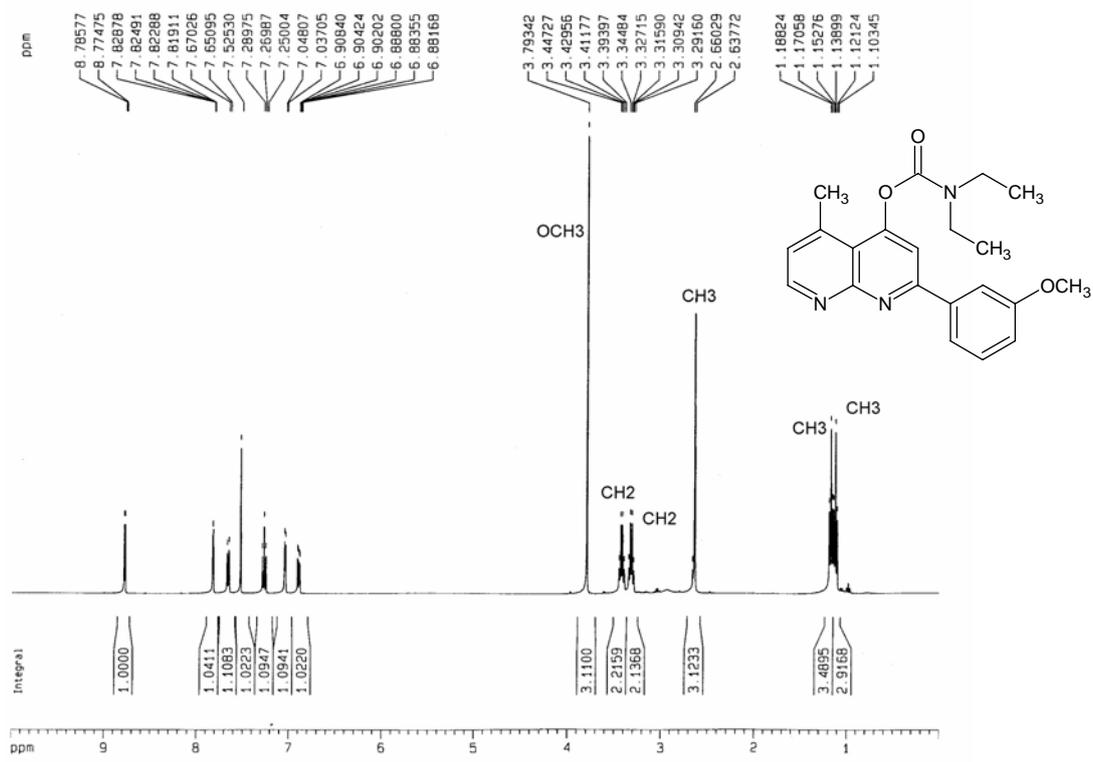


圖 8-3 化合物 8 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 400MHz)

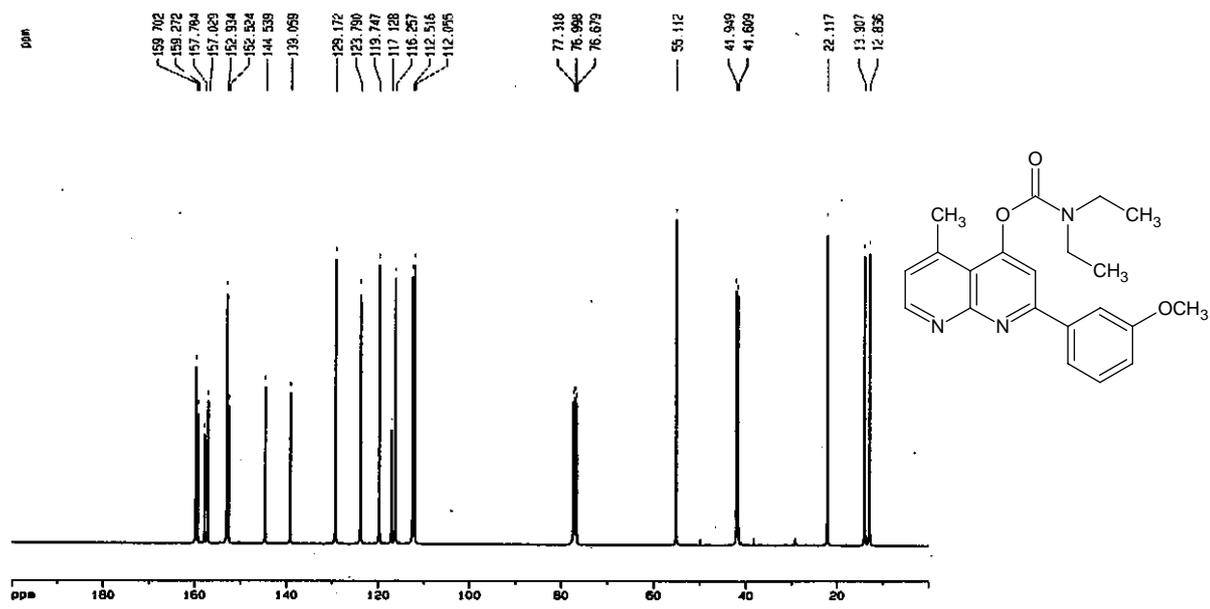


圖 8-4 化合物 8 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 100MHz)

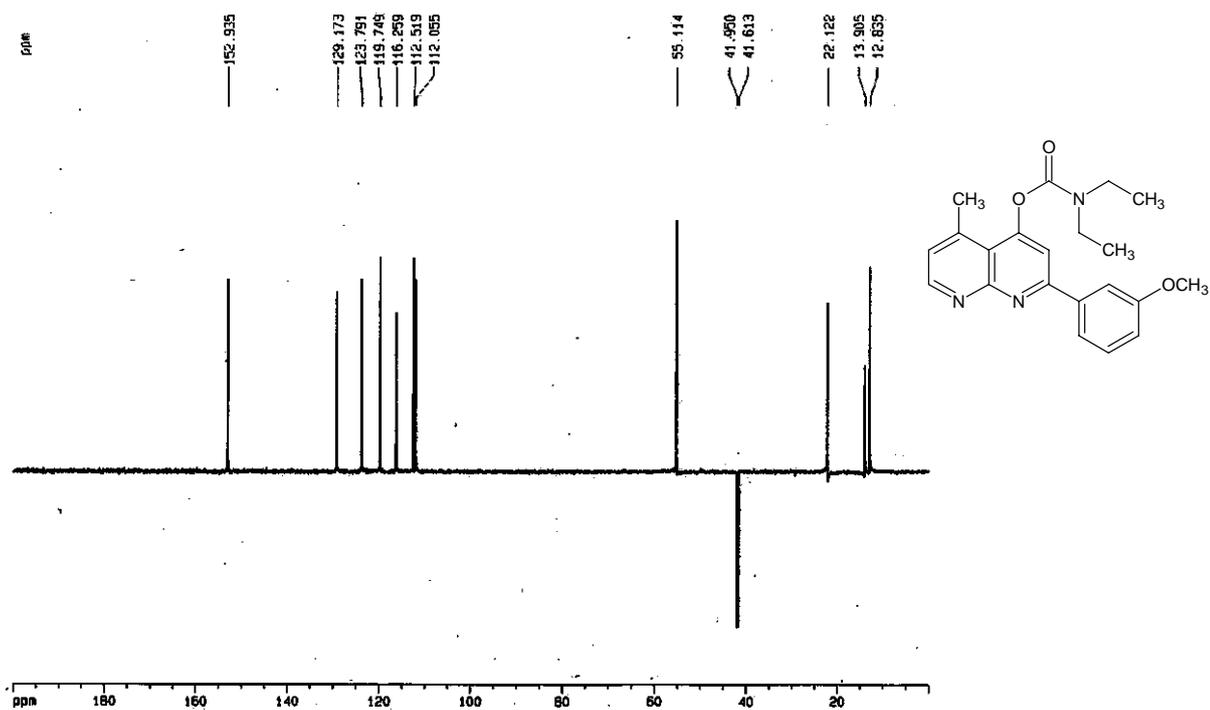


圖 8-5 化合物 8 之 DEPT-135 圖譜(CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 100MHz)

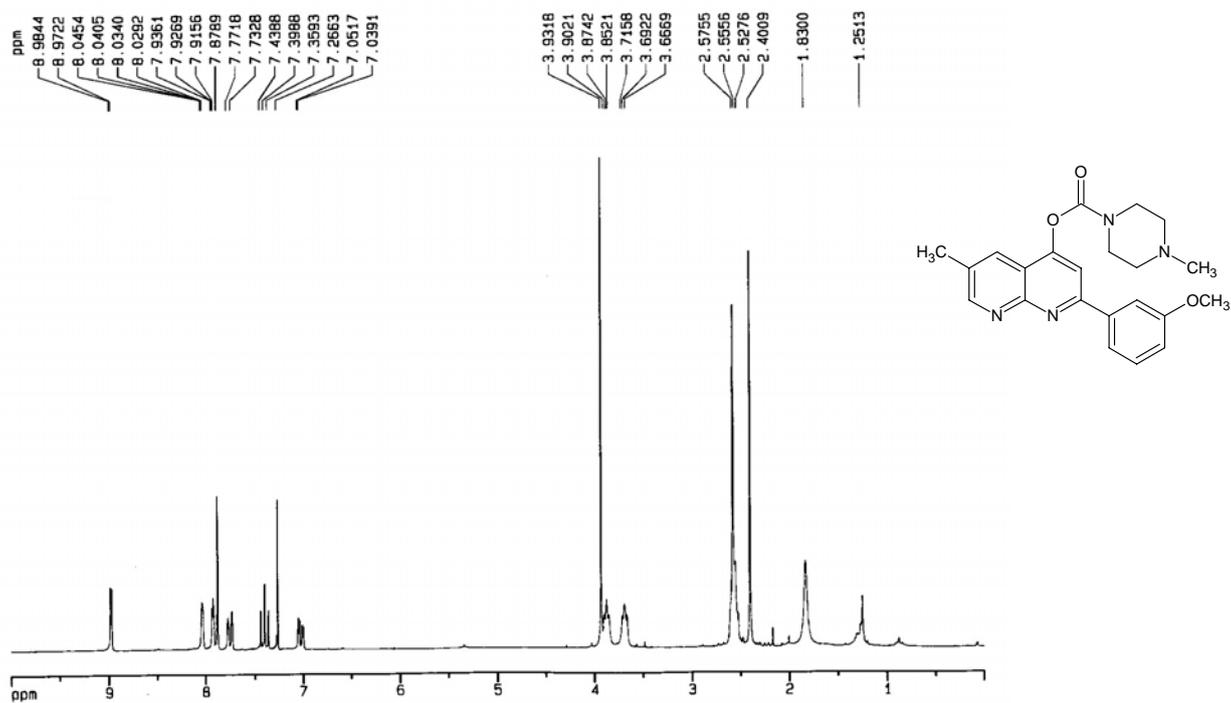


圖 10-1 化合物 10 之 <sup>1</sup>H 圖譜(CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 200MHz)

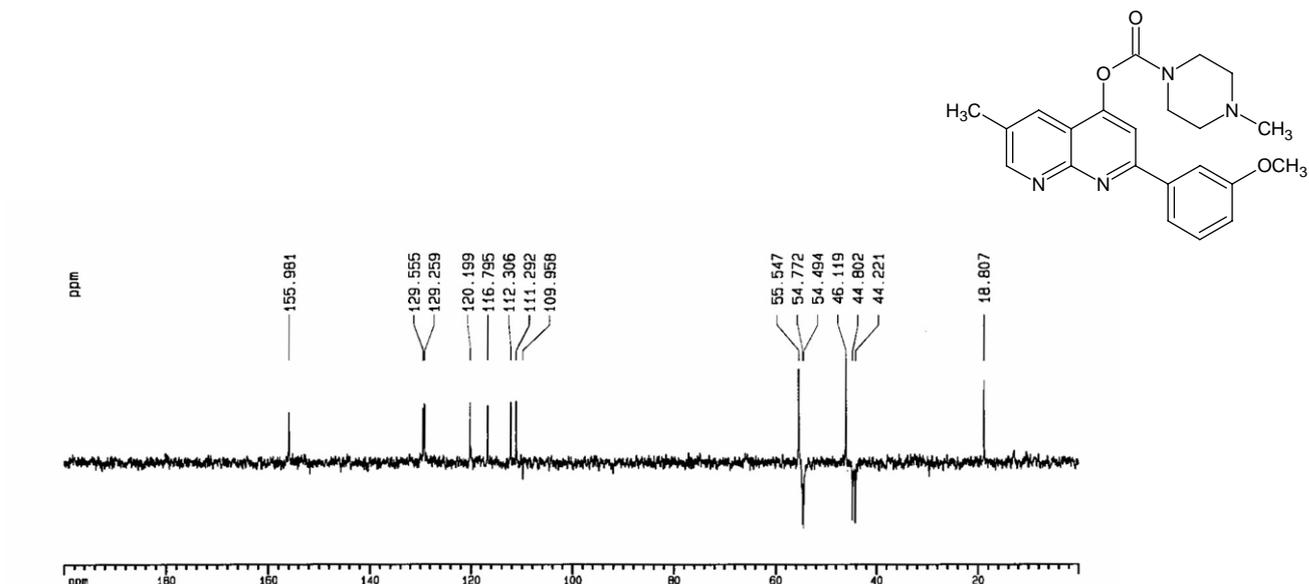


圖 10-2 化合物 10 之 DEPT-135 圖譜(CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 50MHz)

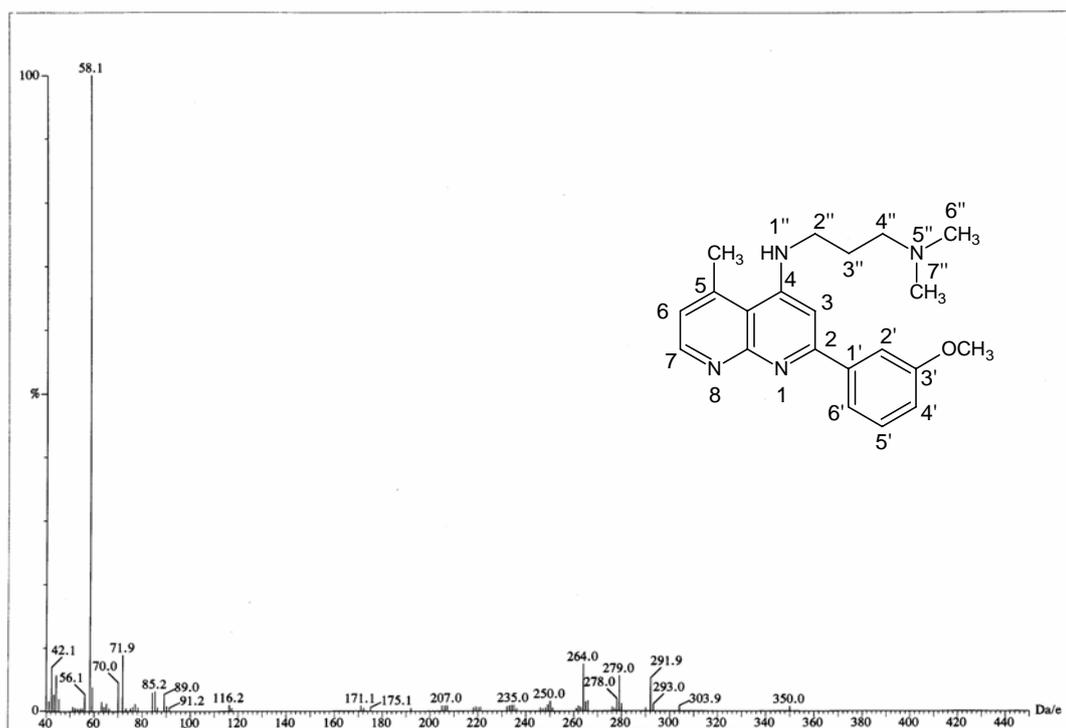


圖 12-1 化合物 12 之質譜圖譜(EIMS)

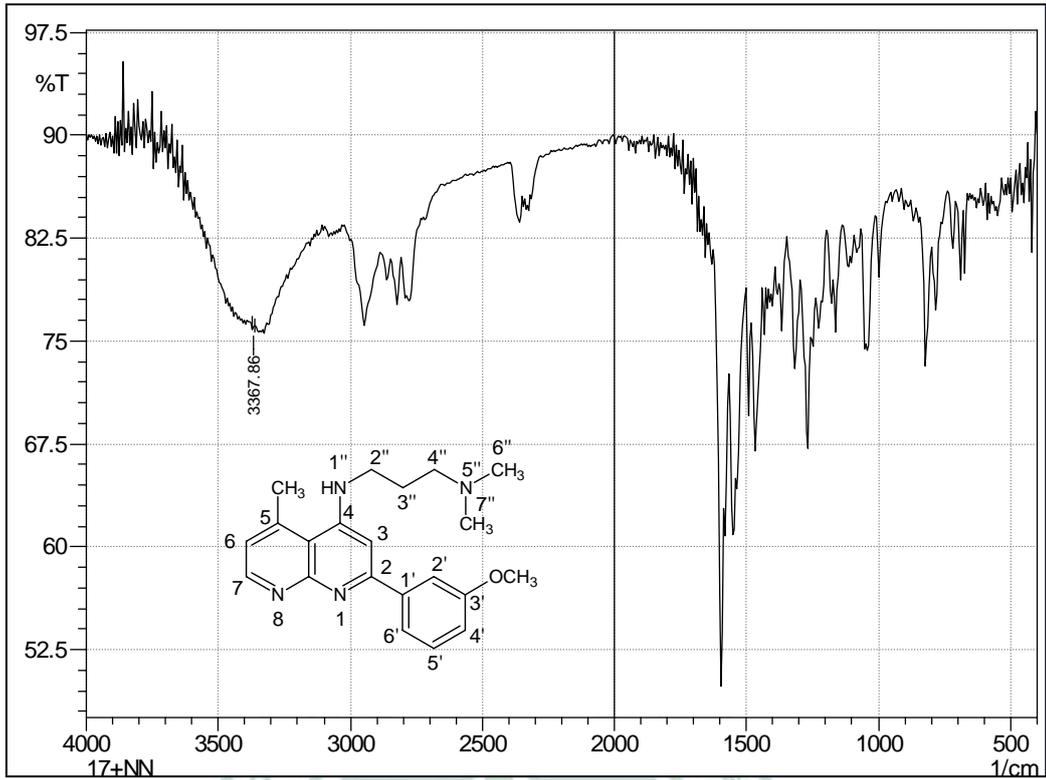


圖 12-2 化合物 12 之 IR 圖譜

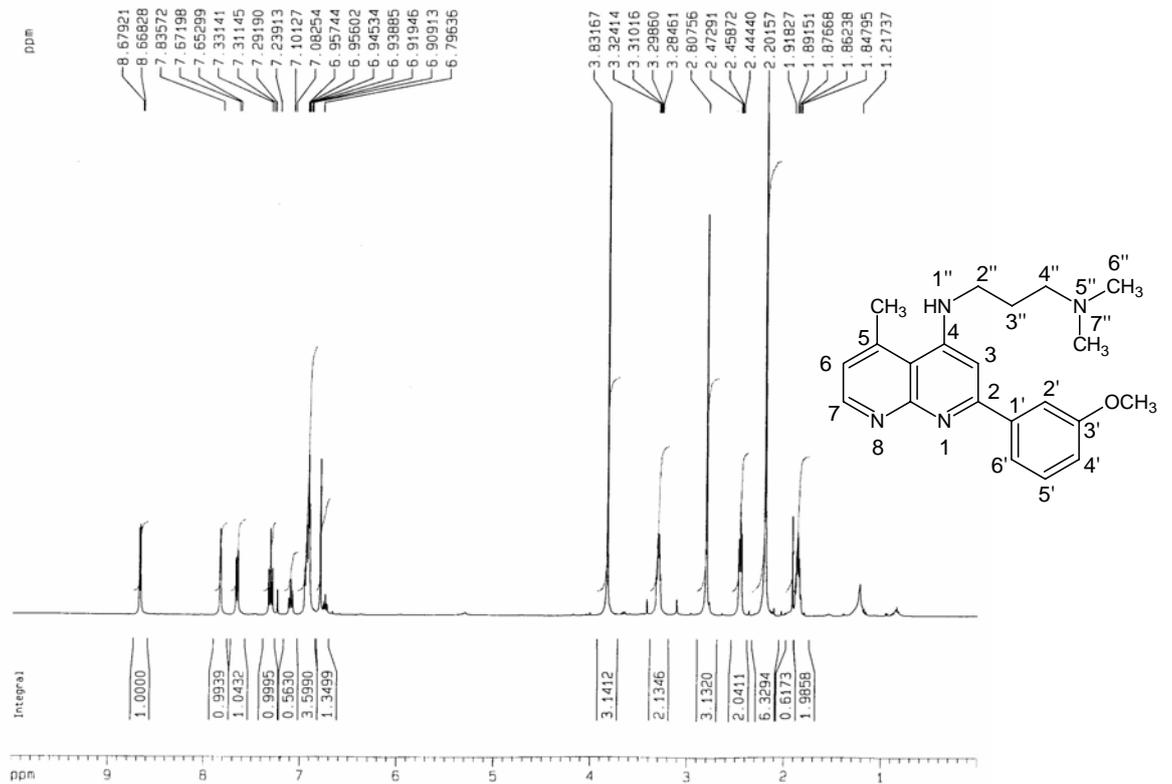


圖 12-3 化合物 12 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 400 MHz)

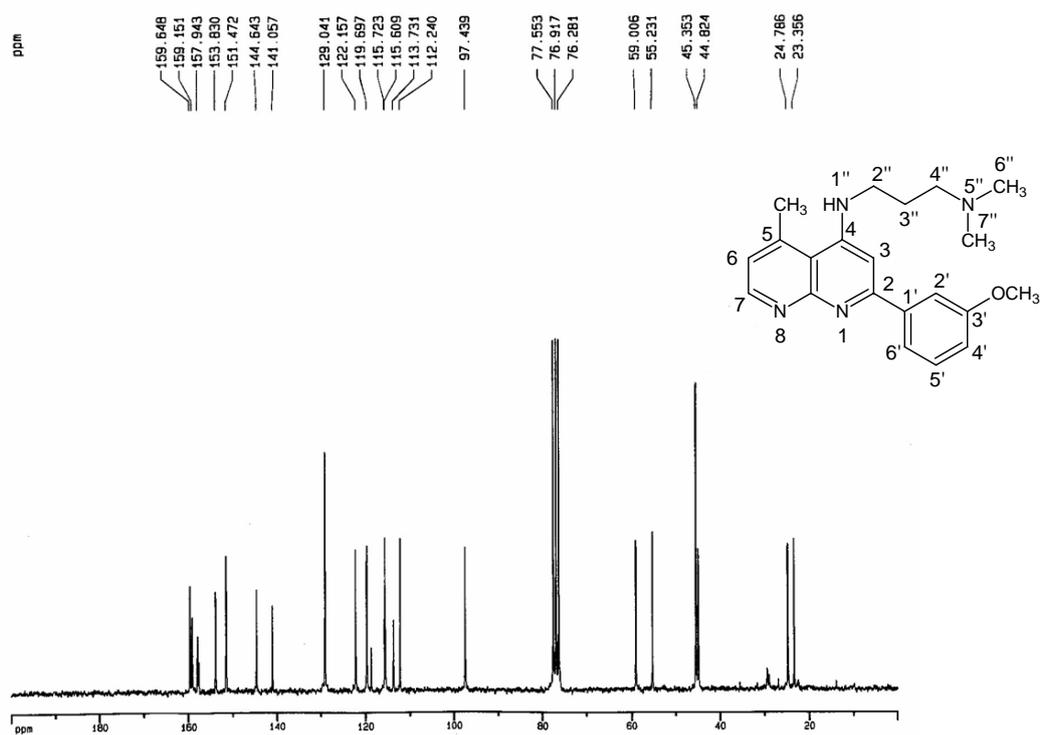


圖 12-4 化合物 12 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50MHz)

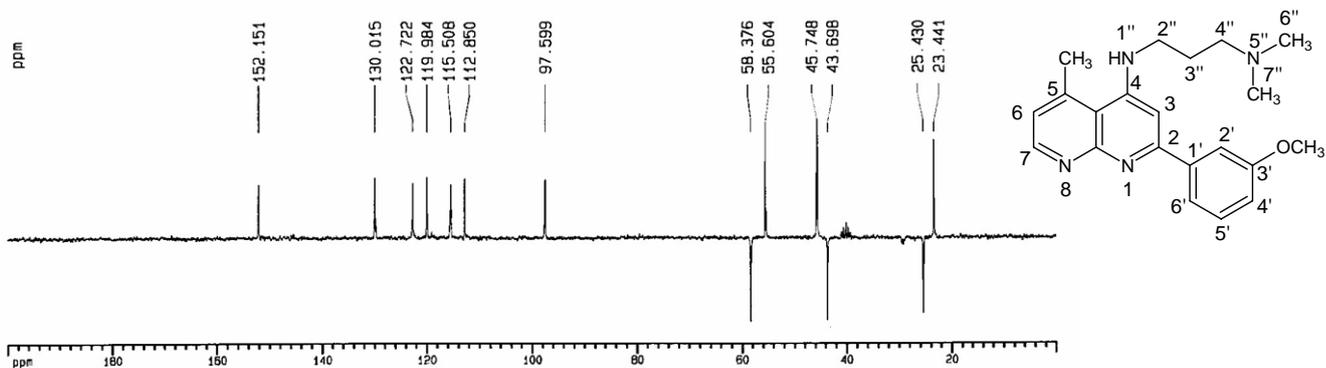


圖 12-5 化合物 12 之 DEPT-135 圖譜( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50MHz)

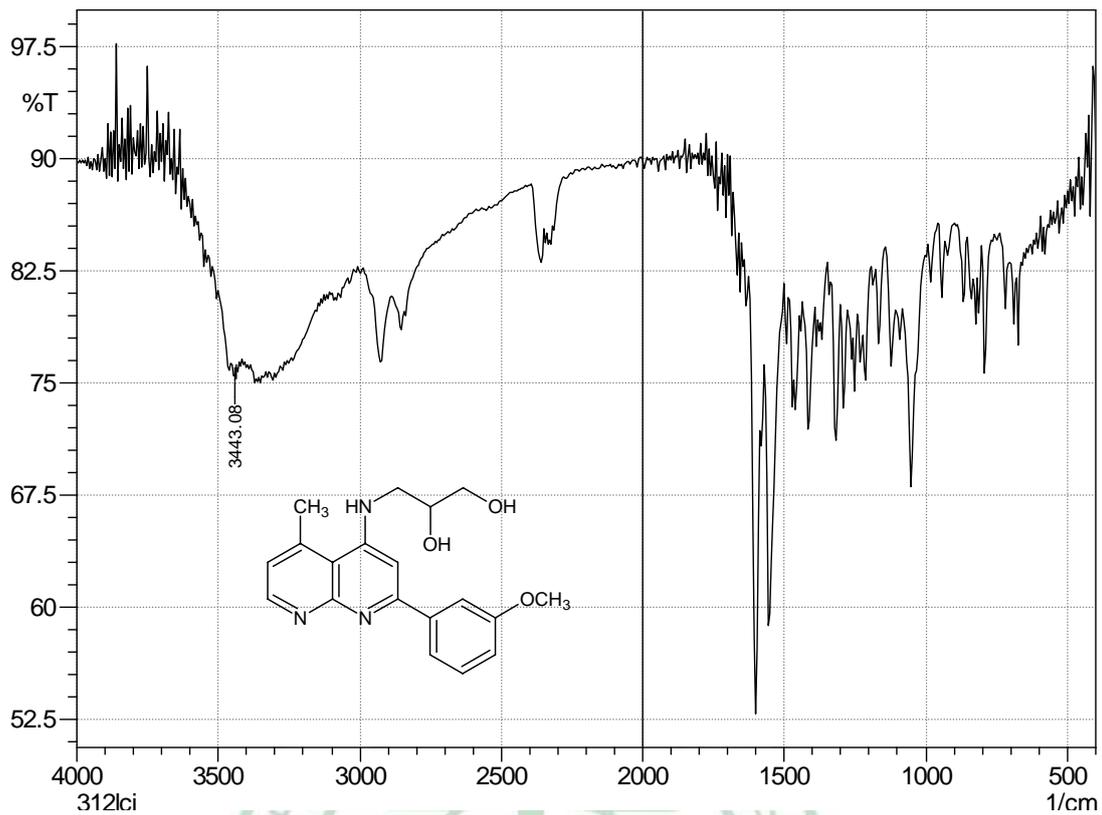


圖 13-1 化合物 13 之 IR 圖譜

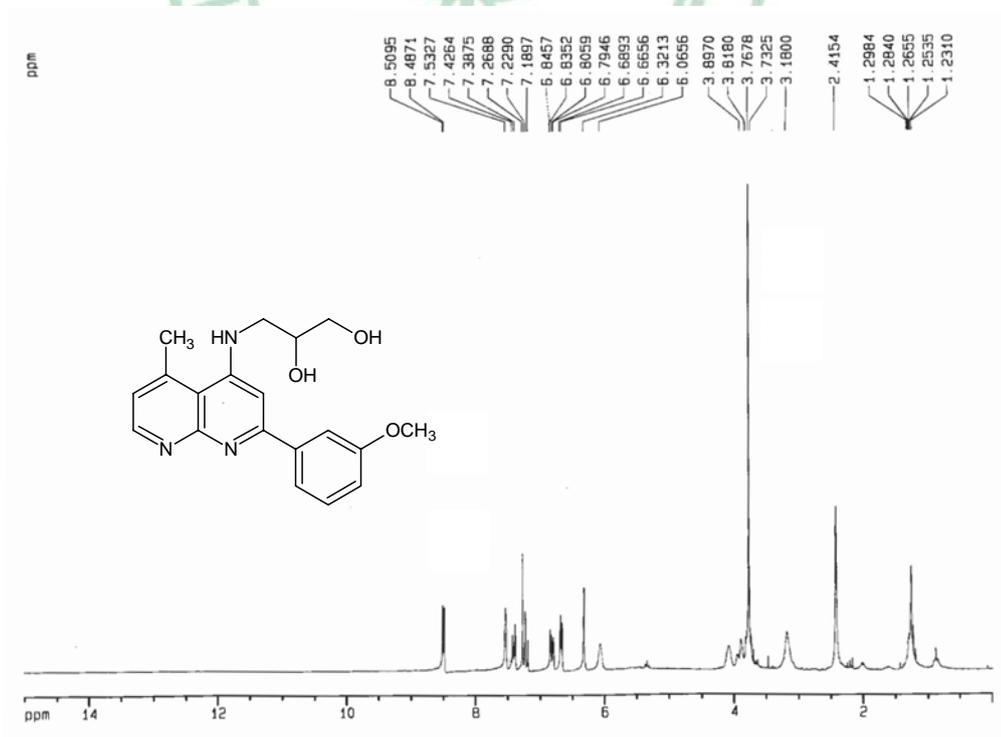


圖 13-2 化合物 13 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz)

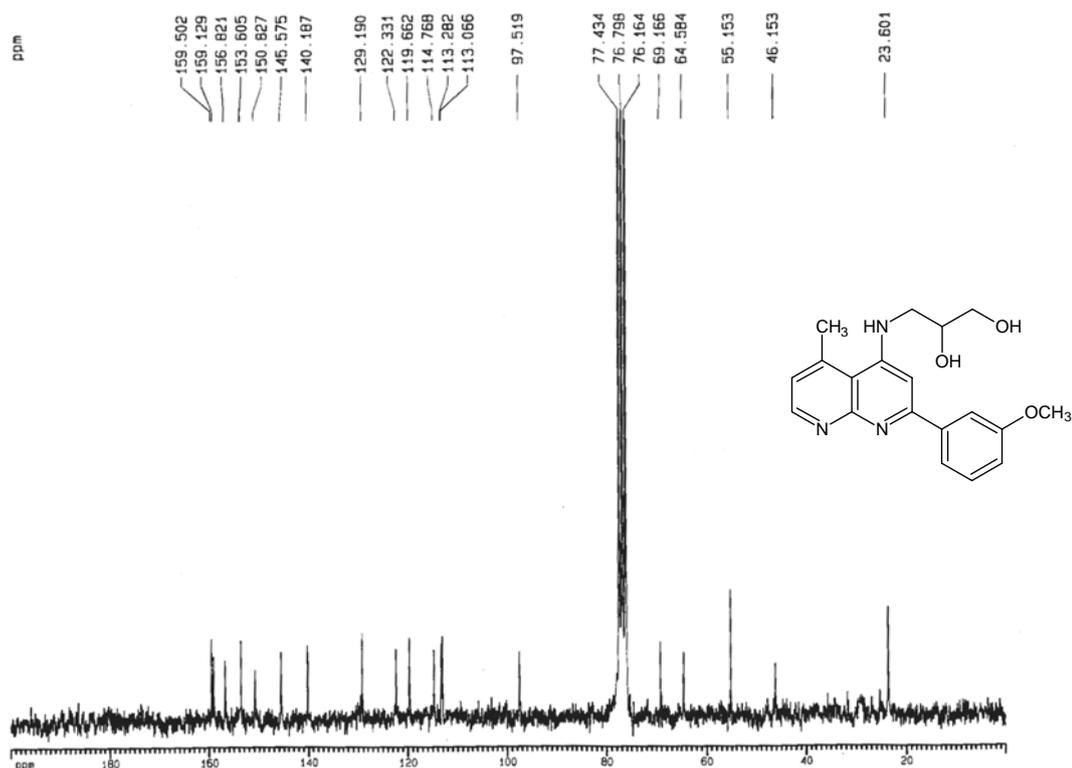


圖 13-3 化合物 13 之  $^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜( $\text{CDCl}_3$ - $d_1$ , 50MH)

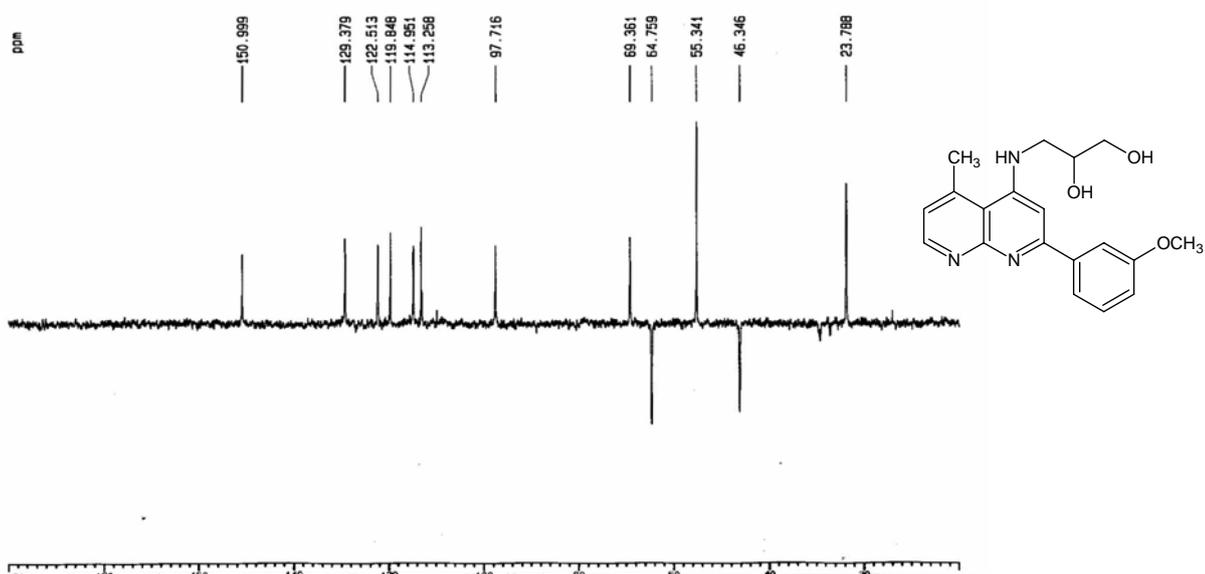


圖 13-4 化合物 13 之 DEPT-135 圖譜( $\text{CDCl}_3$ - $d_1$ , 50MHz)

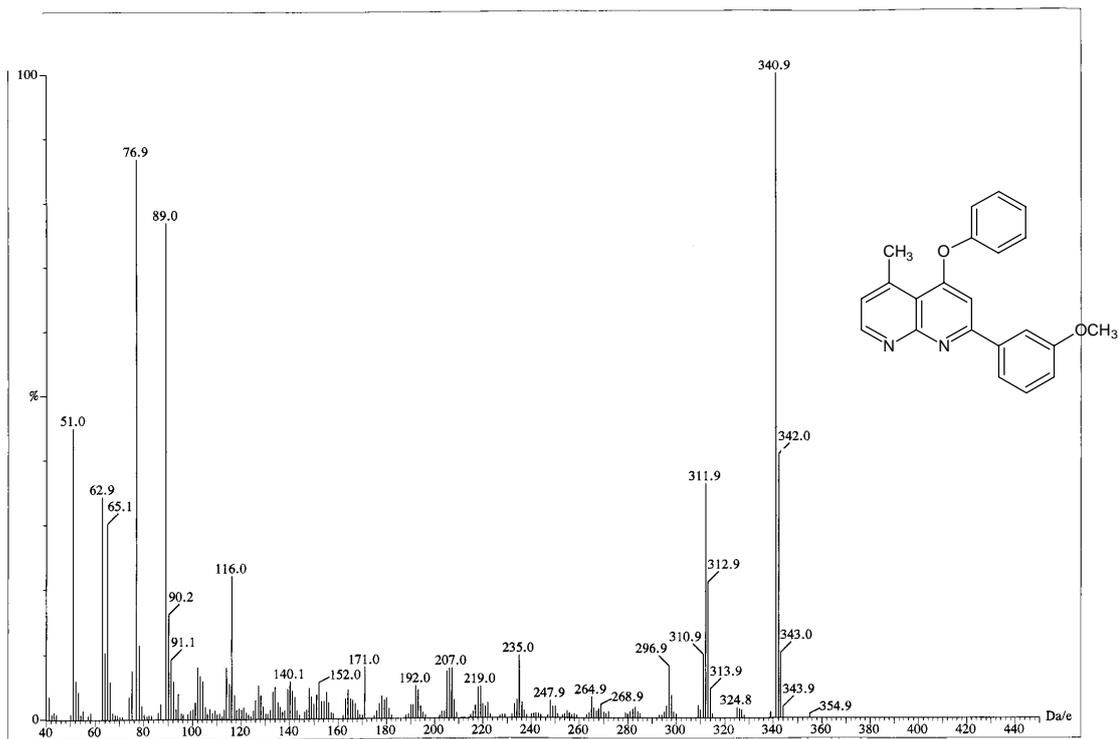


圖 14-1 化合物 14 之質譜圖譜(EIMS)

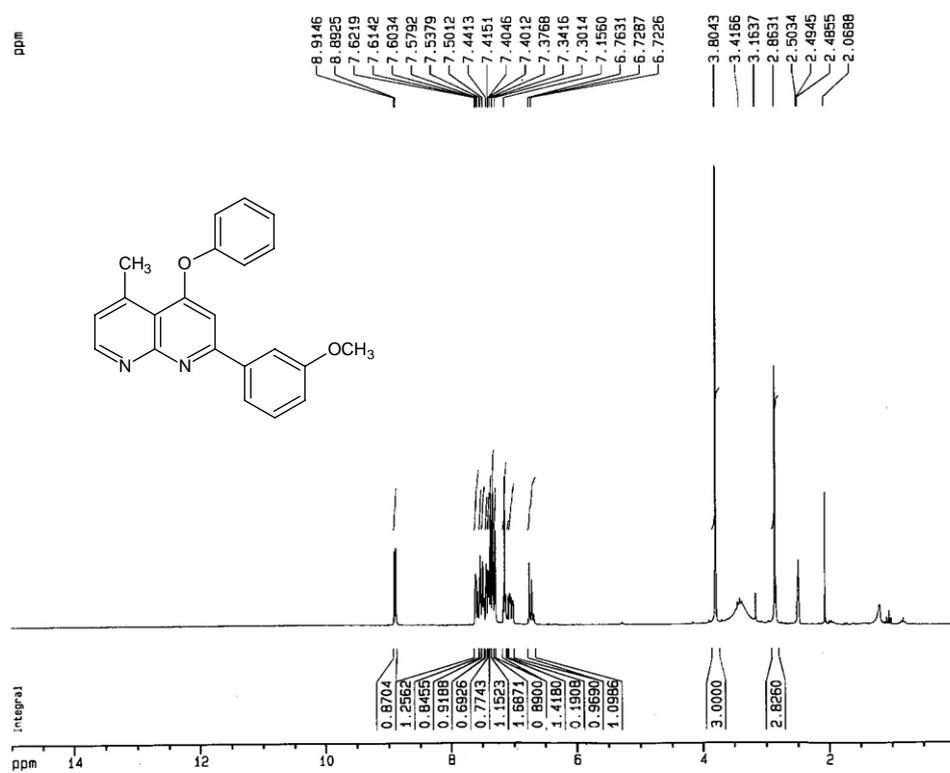


圖 14-2 化合物 14 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200MHz)

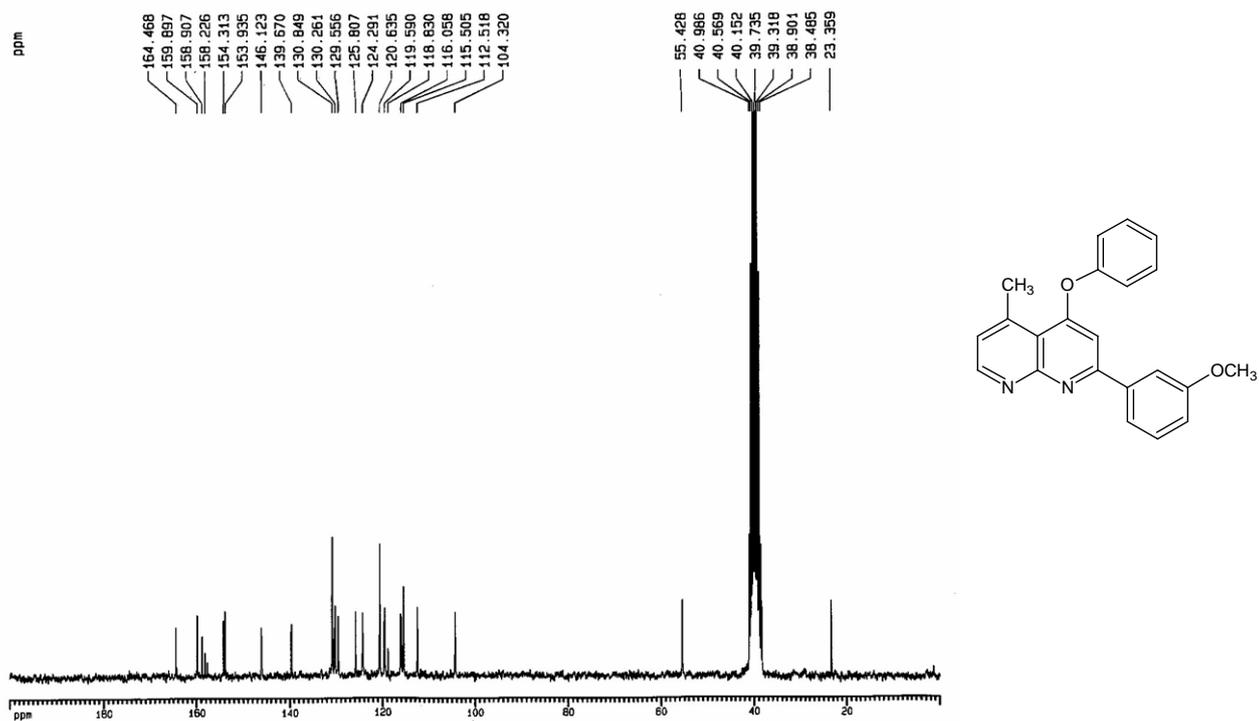


圖 14-3 化合物 14 之  $^{13}\text{C}$ -NMR 圖譜(DMSO- $d_6$ , 50MHz)

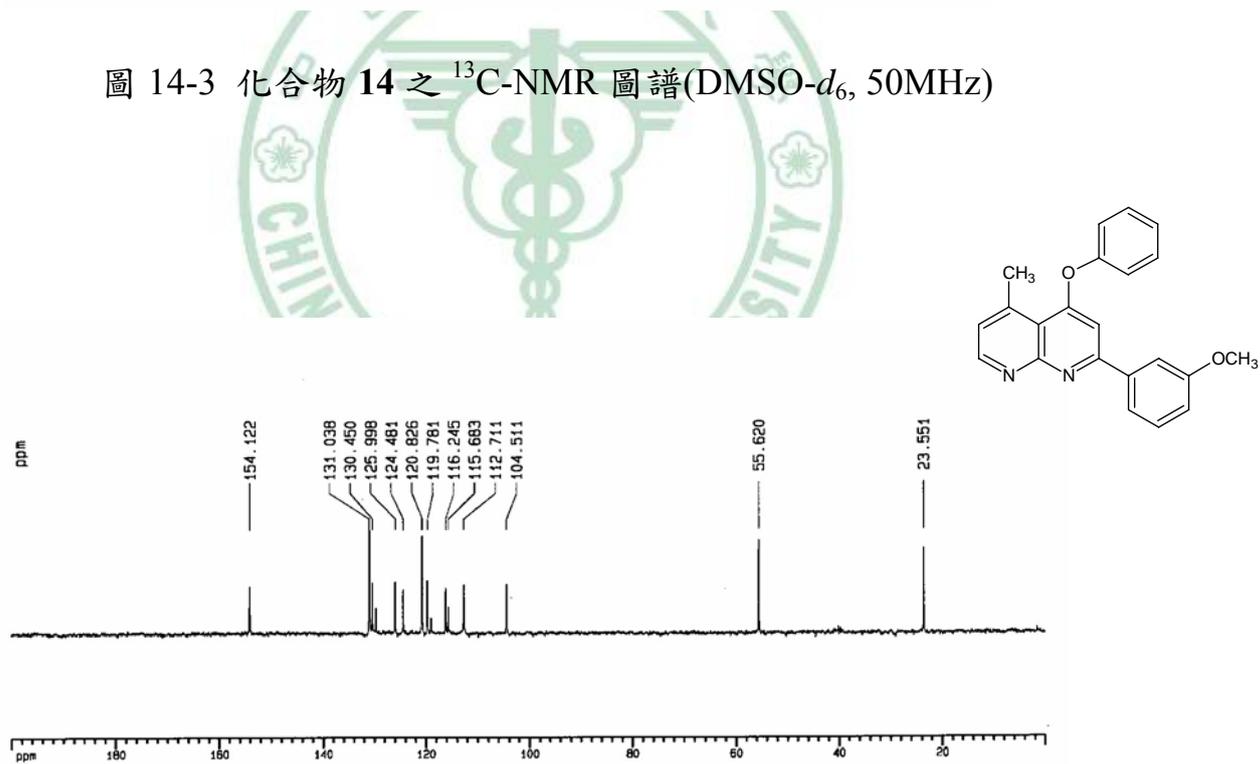


圖 14-4 化合物 14 之 DEPT-135 圖譜(DMSO- $d_6$ , 50MHz)

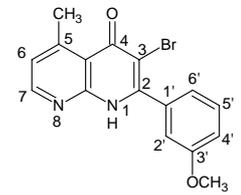
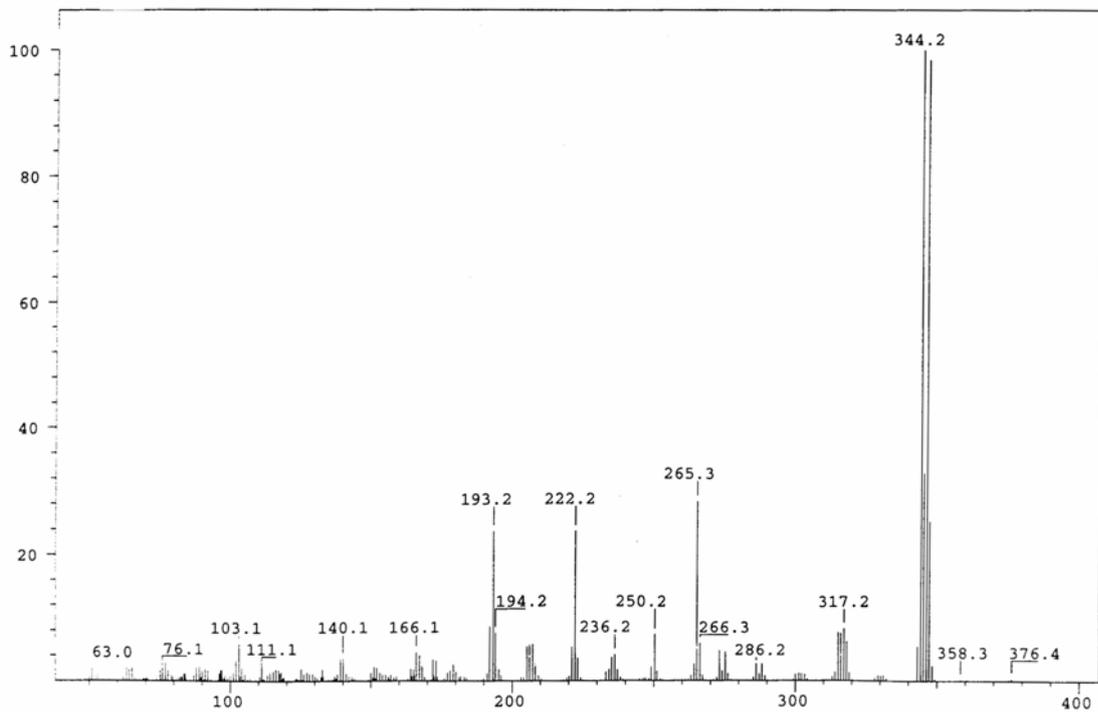


圖 16a-1 化合物 16a 之質譜圖譜(EIMS)

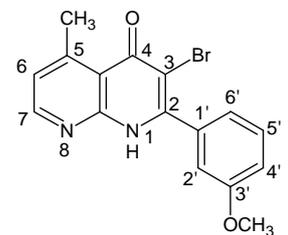
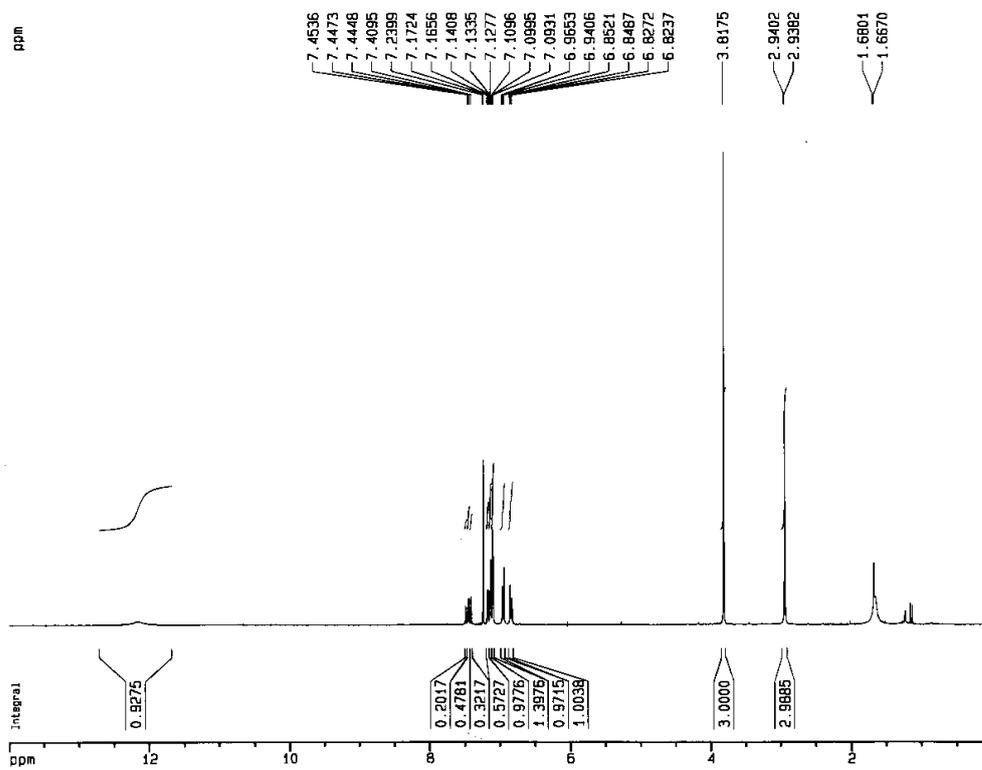


圖 16a-2 化合物 16a 之 <sup>1</sup>H-NMR 圖譜(CDCl<sub>3</sub>-d<sub>1</sub>, 200 MHz)

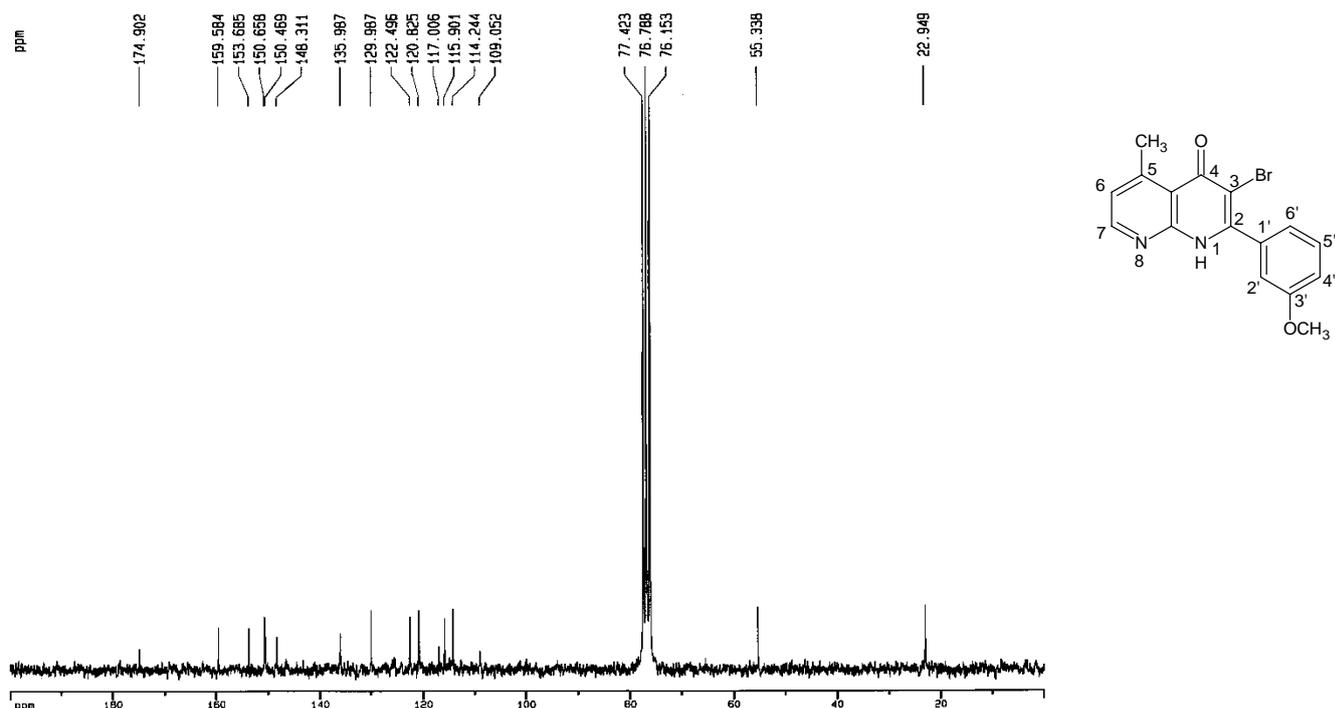


圖 16a-3 化合物 16a 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50MHz)

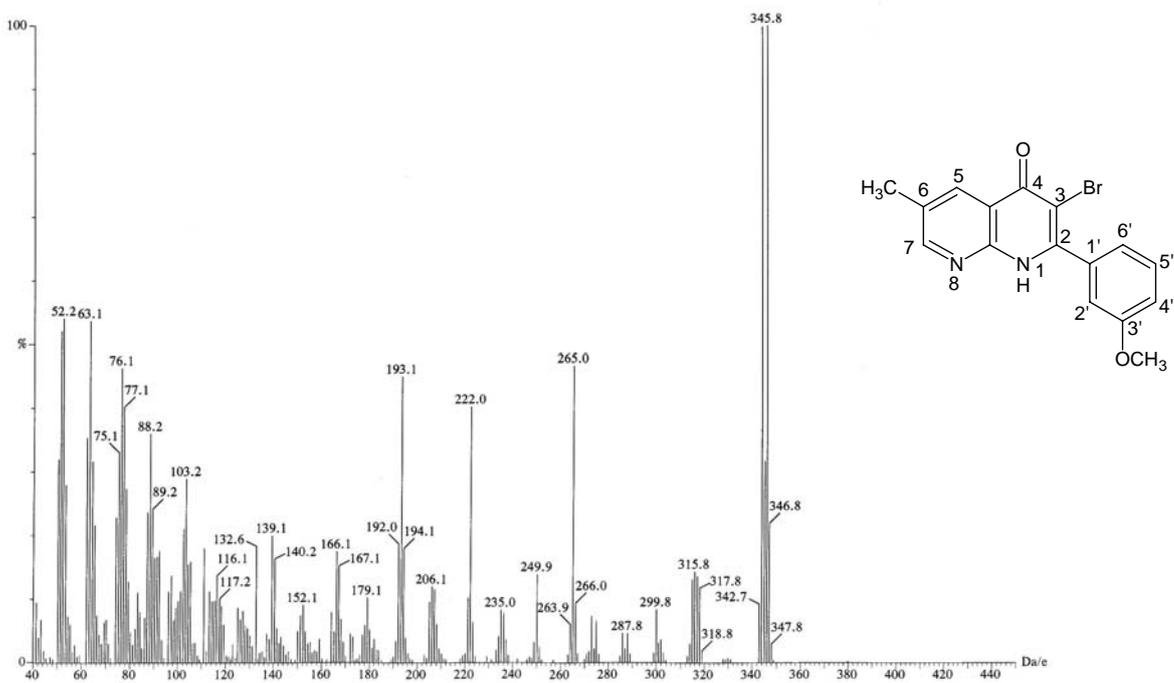


圖 16b-1 化合物 16b 之質譜圖譜(EIMS)

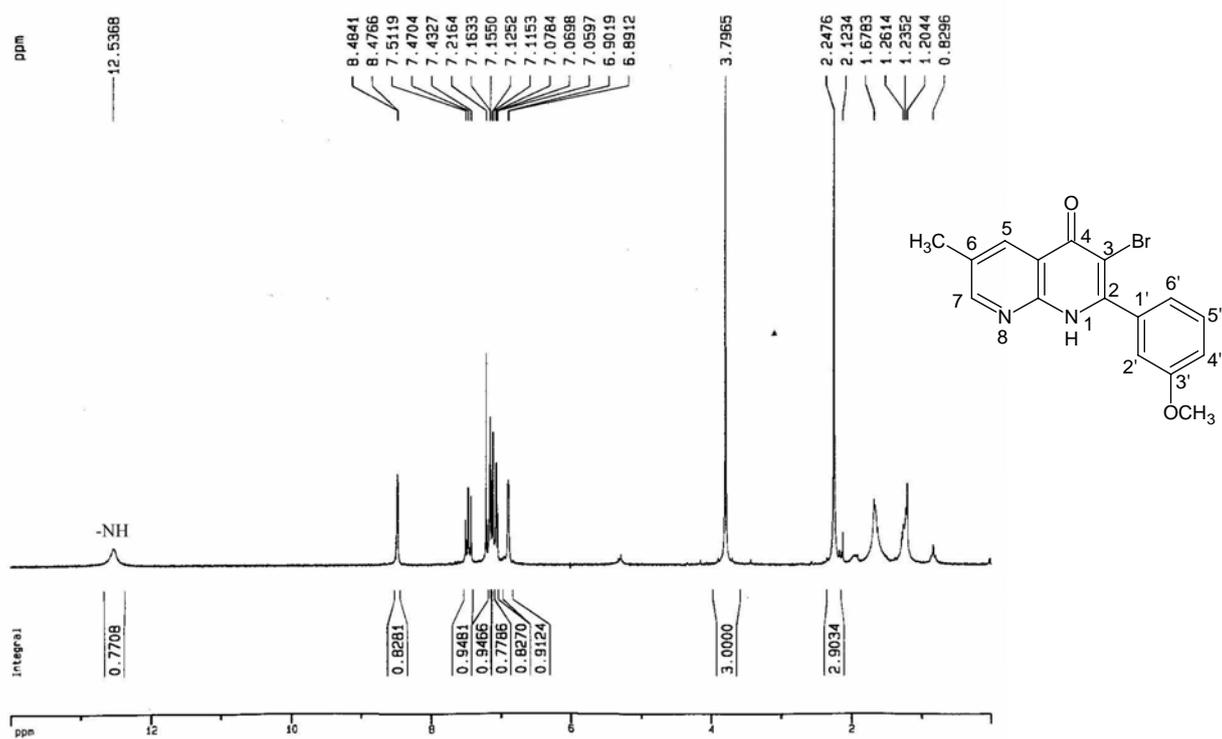


圖 16b-2 化合物 16b 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 200 MHz)

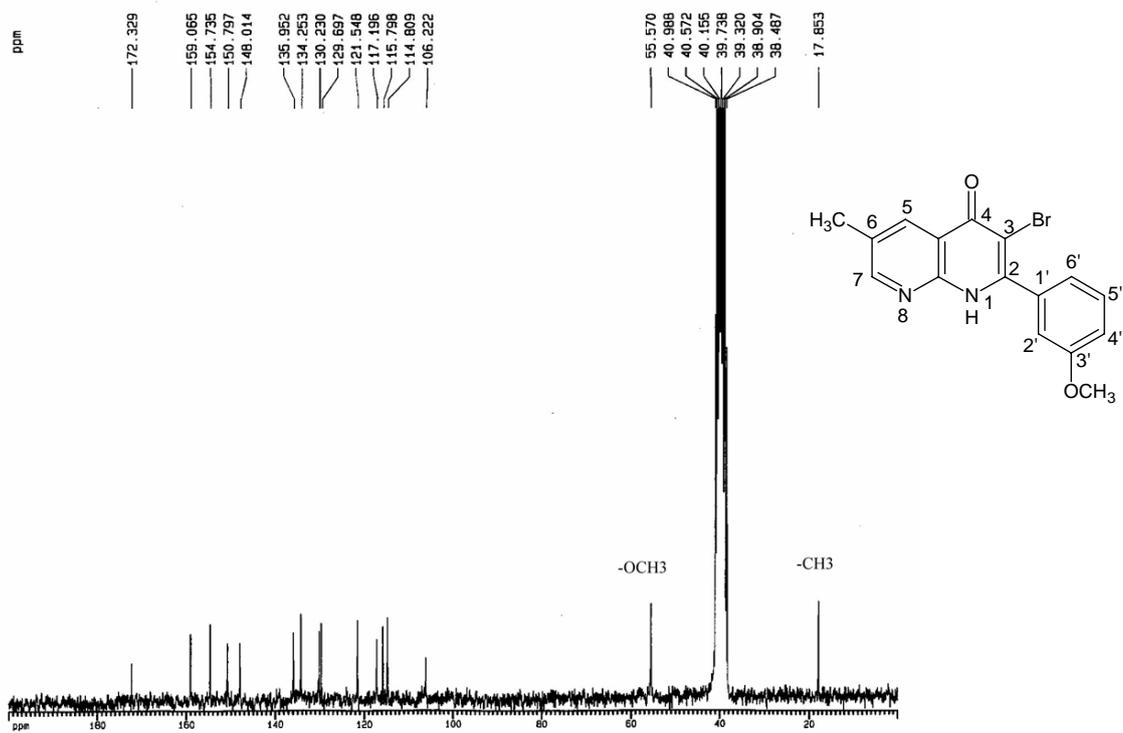


圖 16b-3 化合物 16b 之  $^{13}\text{C-NMR}$  圖譜( $\text{CDCl}_3-d_1$ , 50MHz)

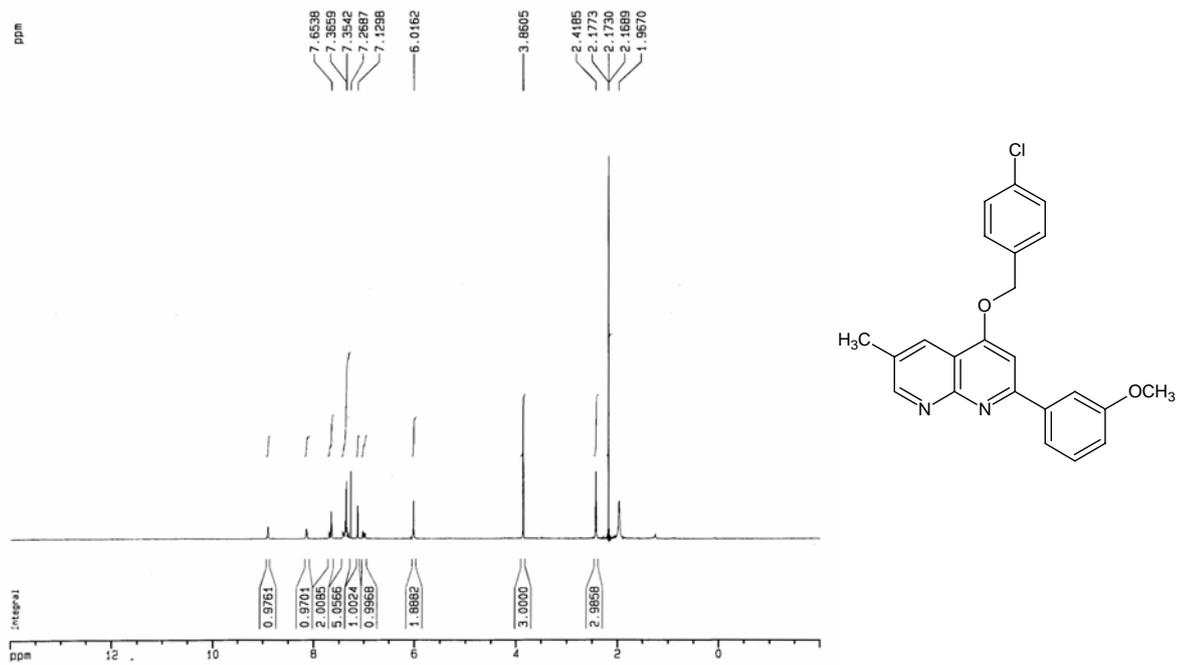


圖 20 化合物 **20** 之  $^1\text{H-NMR}$  圖譜( $\text{CDCl}_3\text{-}d_1$ , 200 MHz)

