

國立交通大學

應用化學系碩士班

碩士論文

微波輔助高效率合成異喹啉酚及喹口喹啉二酮的衍生物

Efficient Microwave-Enhanced Synthesis of Isoquinolinones and
Quinoxalinediones Derivatives

研究生：李嘉欣 (Chia-Hsin Lee)

指導教授：孫仲銘 教授 (Prof. Chung-Ming Sun)

中華民國 101 年 7 月

微波輔助高效率合成異喹啉酚及喹口罌啉二酮的衍生物

Efficient Microwave-Enhanced Synthesis of Isoquinolinones
and Quinoxalinediones Derivatives

研究生：李嘉欣
指導教授：孫仲銘 教授

Student : Chia-Hsin Lee
Advisor : Prof. Chung-Ming Sun

國立交通大學
應用化學系碩士班
碩士論文

A Thesis Submitted to M.S. program, Department of Applied Chemistry
College of Science
National Chiao Tung University
in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science
in Applied Chemistry

July 2012

Hsinchu, Taiwan

中華民國 101 年 7 月

中文摘要

本論文主要結合離子載體、微波輔助、多分子反應與基於片斷藥物設計 (fragment-based drug design) 技術來合成結構多樣性的有機小分子，並經由活性篩選來設計出具有效用的先導藥物 (lead compounds)。

本論文共分兩部分，第一部分為合成 benzoimidazoisoquinolinones 的衍生物。利用多分子反應與微波輔助將胺類、醛基與異氰化合物進行一鍋化合環反應並建構出具有雜環結構之化合物。此外也使用步進式 (stepwise) 來找出反應機制，了解反應的過程。

第二部主要是合成 pyrimidopyrroloquinoxalinediones 的衍生物。將 1,3,6-三甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮先製備成 5-苯甲基-6-(溴甲基)-1,3-二甲基嘧啶-2,4(1*H*,3*H*)-二酮，並經由吡咯化反應 (pyrrolization) 與皮克特-施彭格勒反應 (Pictet-Spengler reaction) 得到終產物，過程中藉由微波輔助來加速反應以便快速建立分子庫。

謝誌

很開心在研究所的這兩年學到了相當多的實驗以及事務。首先我要感謝我的指導教授孫仲銘博士，不論在學業上或待人處事方面，總是讓我受益良多；也謝謝老師給予信任，讓我毫無顧忌地完成實驗。感謝我的口委王英基老師，謝謝您不辭千里來到新竹詳細指導我的論文寫作指以及提供相當多的建議。也謝謝口委林照雄老師，謝謝您從台北趕下來幫我口試以及給我一些論文上需要注意的事項。謝謝交大貴儀中心的張秋景小姐、李蘊明小姐與劉媛婷小姐，謝謝妳們總是在最短的時間內幫我們把樣品分析處理好，謝謝清大陳佩琳小姐幫我們測 X-ray，謝謝中山余小青小姐、中興許麗梅與李妍嫻小姐、成大賴麗娜小姐以及中央陳秀鑾小姐幫我們測高解析質譜，感謝我們的計畫合作伙伴中研院基因體中心王詩芸小姐幫我們測生物活性。

在此我還要感謝我們的博士後研究員陳志豪學長，謝謝你這兩年來的指導，不論是實驗、課業抑或是論文指導與報告撰寫，學長總是提供了最寶貴的意見。也謝謝學長在我們碩一時常帶我們出去走走繞繞，記得在碩二上時，學長幫我們爭取去參加日本 ISOR 會議，那次真的讓我們學到了很多，也拓展了國際觀的視野，也謝謝學長的老婆怡婷學姊，謝謝妳教我如何使用大綱模式撰寫論文，謝謝學姊總是當我們旅行的導遊以及最佳攝影師。謝謝實驗室的陳立勳拔拔，不管在實驗上或是觀念上都給我許多不同的意見以及想法，雖然有時候覺得你很吵，但說實在的，你真的是大家的開心果，總讓實驗室充滿歡樂的氣氛；雖然你很小孩子氣，但其實你是個貼心的好拔拔呀！我還要謝謝采紋學姊，謝謝學姊每次回來看我們總是提著大包小包的零嘴，實驗室應該有一半的零食都是學姊熱情贊助，真的是非常感謝學姊。也謝謝沈建宏學長，謝謝你在忙實驗之餘還要幫我們訂購一大堆藥品，也謝謝你在實驗上給的幫助與建議，雖然跟你相處時間只有短短一年，但是卻很快

樂。謝謝 Manikandan、Indrajeet 與 Prashant 的實驗指導，也非常感謝你們願意陪我練英文，這兩年英文聽力功力真的大增呢！

謝謝指導我入門實驗的學長許維舜與蔡旻桓，感謝你們的指導以及實驗方針的提供；謝謝銘翔學長贊助我一支羽球拍還陪我們練球，真懷念能跟你嘻嘻哈哈無所不聊的日子，也謝謝曾經跟我們一同打球的湛于學長；感謝兩位高醫的學長姊阿飄與冠伶，讓我快速地熟悉實驗室的環境，謝謝冠伶曾陪我一起騎腳踏車上學；還有謝謝史帝夫學長，你的特殊搞笑還真是不賴呀！謝謝我碩士班的戰友英生、姊依與懿慈，謝謝你們陪我渡過碩士班這兩年，這兩年有歡笑也有苦樂，但是我們都過來了，希望出社會後繼續加油！謝謝學弟妹思婷跟鴻政，有你們的幫忙讓我很順利完成了合作計畫，萬分感謝你們；也謝謝大庸與炫忠，謝謝一個陪我聊電玩一個陪我聊布袋戲；謝謝新進的小碩一沛恆與玟君，謝謝你們的加入讓實驗室更歡樂。

我要衷心感謝高醫的陳伯淵學長，感謝你把帶我進有機化學的世界，不僅讓我學會有機實驗的精髓，更教我許多有機的觀念，在碩班的兩年還時常關心我在新竹的狀況，還要常常 stand by 讓我 call out 有機問題，真是非常感謝你。感謝我的妹妹凱齡，這一年有你在新竹陪伴，讓我覺得好開心，你真是一位貼心的好妹妹；感謝在新竹陪伴我的欣蓓學姊、定軒學長與立瑋學長，有你們在讓我不曾感到孤獨；謝謝從高中到研究所都跟我同校的長腿正妹孟兒，謝謝你陪我一起找房子、聽五月天演唱會、一起東跑西跑，真懷念那些瘋狂的日子。感謝在陽明大學的好伙伴汶霈、俞伶與阿男，謝謝你們每次都當我台北的嚮導並提供我住的地方，更要感謝你們在我壓力很大時當我的傾聽者；感謝在北卡州立大學的汪靈，雖然我們隔很遠，但是你都不曾忘記關心在台灣的我，每次看到你的留言都好感動，希望你博士班能順順利利；謝謝在成大的沂濤，每次回去找你都讓你招待免費的豬腳，改天換我好

好招待妳。感謝我的好麻吉姝瑄，謝謝妳每次都無條件的幫我任何事情，而且遇到困難總是第一個出現在我面前安慰我；感謝我的老伴蔡育菁，謝謝妳總是能讓我恣意的暢談，還有謝謝妳設計的 logo；謝謝我高醫的好友芝榕、呆呆、阿鹿、嘉豪、OB、蝦蝦以及高醫的學弟妹呂思思、嘉益、孟婷、漢鈞，感謝碩班時期仍有你們的關心與陪伴，有你們的關心讓我更不害怕更全力以赴。感謝在台南的朋友團偉哲、蔡小白、民阿、詩媛、阿信、阿標、小楊哥、豬肉哥、聰哥、高小豬、靜茹、傑仔以及琇婷，跟你們一起出去玩很自在很快樂，也抒解了我在碩班實驗的繁雜與苦悶。

最後我要感謝我摯愛的家人，感謝媽媽與爸爸的支持，謝謝你們的付出讓我能順利完成學業，以後我會好好照顧你們的；感謝哥哥跟姊姊贊助，讓我在新竹能免於挨餓；感謝我的男友阿賢，謝謝你每次都要忍受我的抱怨，還不准你抱怨給我聽，謝謝你忍受我的任性，謝謝你每次都要買一堆好吃的讓我吃，總之就是感謝你的大愛。



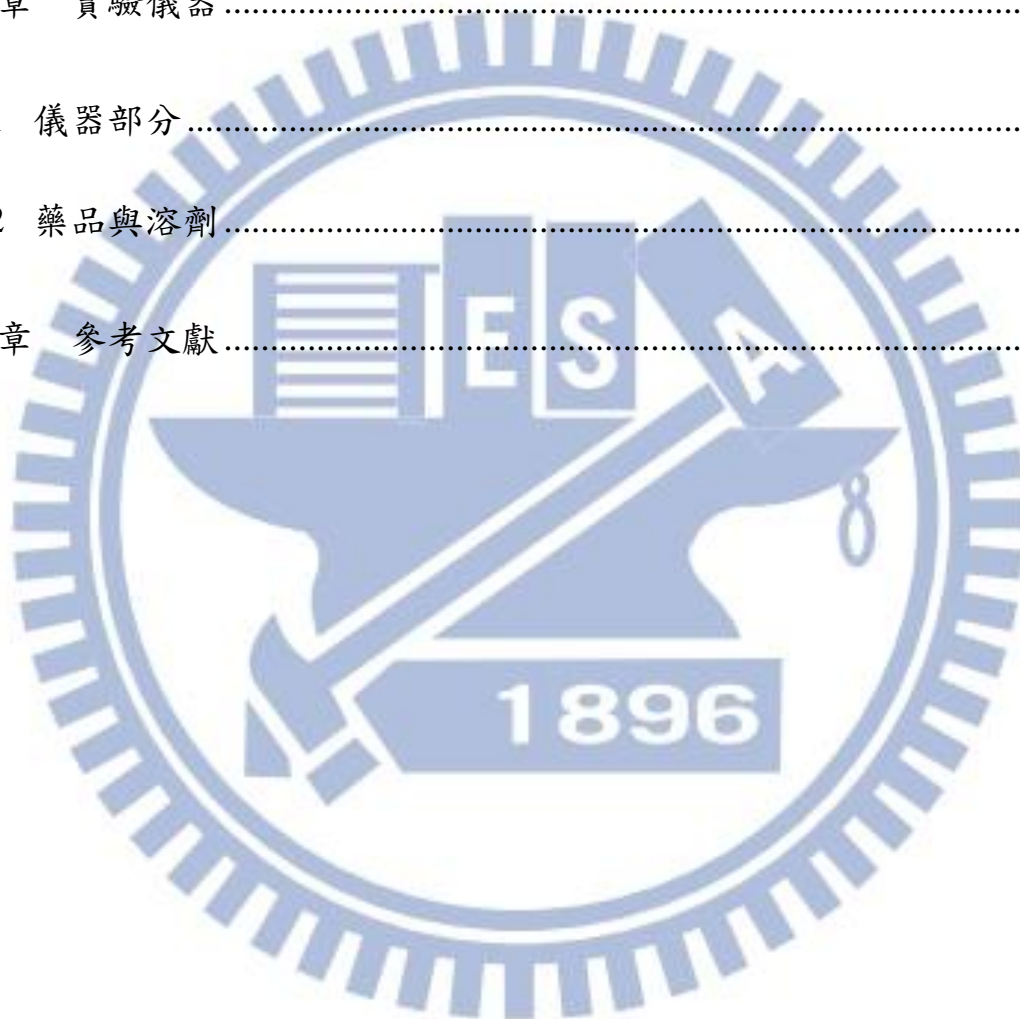
目錄

中文摘要	i
謝誌	ii
圖目錄	ix
式圖目錄	xii
表目錄	xv
第一章 緒論	1
1.1 引言	1
1.2 離子液體	2
1.3 微波反應	6
1.3.1 微波介紹	6
1.3.2 微波升溫原理	7
1.3.3 傳統加熱與微波加熱	8
1.3.4 微波輔助應用於有機合成(microwave-assisted organic synthesis)...	9
1.3.5 微波儀器種類	10
1.4 多分子反應 (multicomponent reactions; MCRs).....	11
1.5 異氰多分子反應 (isocyanide-based multicomponent reactions;	

IMCRs).....	15
1.6 基於片段的藥物設計(fragment-Bbased drug design; FBDD).....	17
1.6.1 簡介	17
1.6.2 片段藥物設計的種類	18
1.7 合成 Benzoimidazoisquinolinone 衍生物動機與設計	20
1.7.1 Benzoimidazoisquinolinone 衍生物相關合成文獻.....	20
1.7.2 Benzimidazoleisoquinoline 衍生物活性探.....	22
1.7.3 Benzimidazoleisoquinoline 衍生物構想	25
1.7.4 Benzimidazole 衍生物相關合成文獻	26
1.7.5 Benzimidazole 衍生物活性探	29
1.8 合成 Pyrimidopyrroloquinoxalinedione 衍生物動機與設計	33
1.8.1 Pyrimidopyrroloquinoxalinedione 衍生物相關合成文獻	33
1.8.2 Pyrimidopyrroloquinoxalinedione 衍生物活性探討	34
1.8.3 Pyrimidopyrroloquinoxalinedione 衍生物合成設計	35
第二章 實驗結果與討論	37
2.1 溶液相合成 Benzoimidazoisquinolinones 分子庫	37
2.1.1 Benzimidazoles 的合成.....	37
2.1.2 中間體 40 的合成	38

2.1.3 Benzoimidazoisquinolinones 分子庫的合成	41
2.1.4 微波輔助合成 Benzoimidazoisquinolinones 分子庫之三分子反應	48
2.2 離子液上合成 Benzoimidazoisquinolinones 分子庫	49
2.2.1 離子液體相反應合成 Benzimidazole 衍生物	49
2.2.2 離子液體為載體之三分子反應	50
2.3 合成 Pyrimido-pyrrolo-quinoxalinediones 的衍生物	52
2.3.1 合成 5-acyl-6-(bromomethyl)-1,3-dialkylpyrimidinediones	52
2.3.2 利用微波輔助合成 Pyrimido-pyrrolo-quinoxalinediones	56
2.3.3 合成並建立 Pyrimido-pyrrolo-aminomethylbenzoates 分子庫	59
2.3.4 Pyrimido-pyrrolo-quinoxaline-methylcarboxylates 分子庫的合成	61
第三章 結論	65
第四章 實驗步驟	66
4.1 溶液相合成化合物 37 、 39	66
4.2 溶液相合成 benzoimidazoisquinolinones (化合物 41)	67
4.3 合成離子液體 (ionic liquid, IL)	67
4.4 離子載體輔助合成化合物 89	68

4.5 溶液相合成化合物 74	69
4.6 溶液相合成化合物 76	70
4.7 溶液相合成化合物 77、78	71
第五章 實驗儀器	72
5.1 儀器部分	72
5.2 藥品與溶劑	73
第六章 參考文獻	74

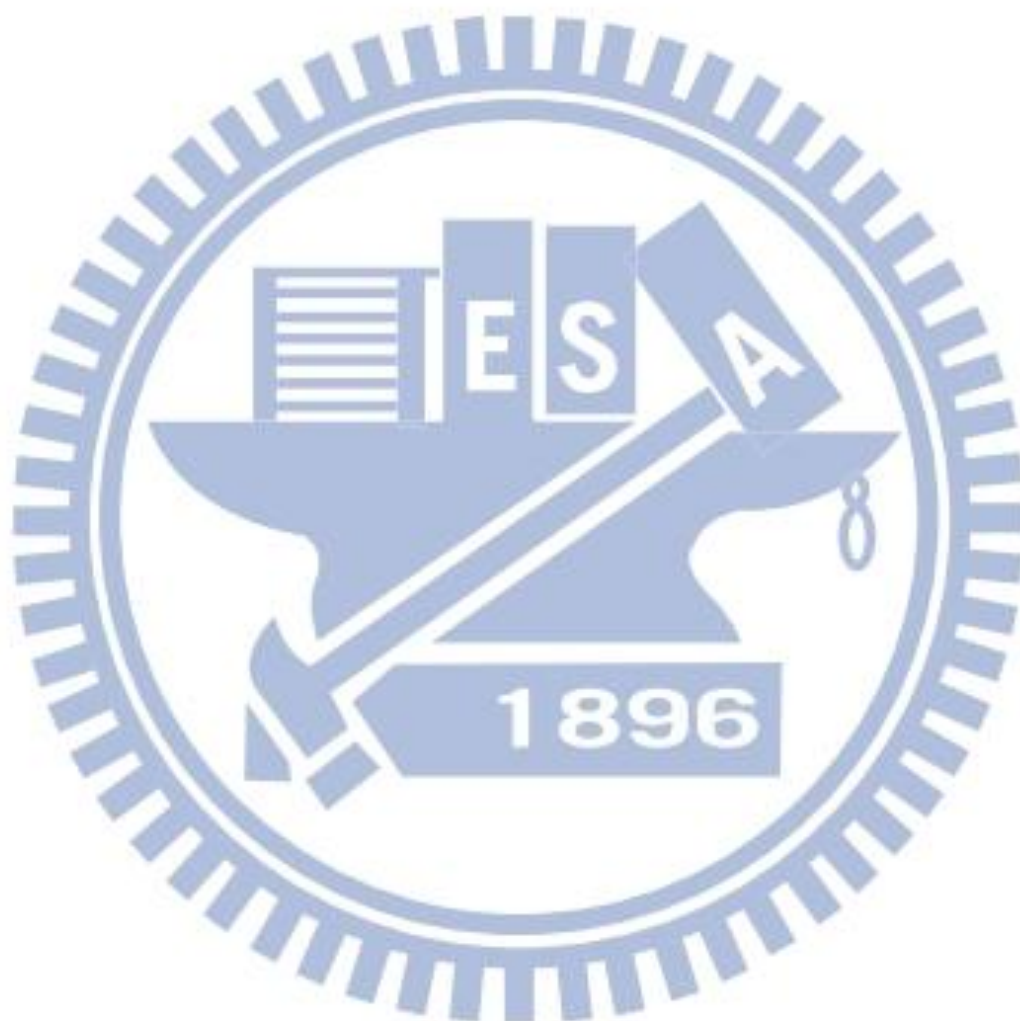


圖目錄

圖一、新藥開發流程圖。.....	2
圖二、三代咪唑系列離子液體。.....	4
圖三、微波的波長位置。.....	6
圖四、微波加熱機制。.....	7
圖五、離子傳導作用。.....	8
圖六、微波加熱與傳統油浴鍋加熱升溫比較。.....	9
圖七、微波輔助合成統計表。.....	10
圖八、多模式與單模式微波反應器。.....	11
圖九、傳統反應及多單元反應示意圖。.....	12
圖十、歷年多分子反應年代表。.....	12
圖十一、歷年多分子期刊發表統計。.....	14
圖十二、無溶劑多分子反應的期刊發表統計。.....	14
圖十三、以逆合成分析增加產物多樣性。.....	16
圖十四、基於片段藥物設計總覽圖。.....	18
圖十五、聯結型（上圖）與延伸型（下圖）示意圖。.....	19
圖十六、生物體內 PARP-1 的作用機制。.....	23
圖十七、UK-1 55 與 UK-1 衍生物 56。.....	30

圖十八、Patel 團隊合成新穎結核病藥物結構。.....	30
圖十九、市售治療結核病藥物 Prazinamide。.....	31
圖二十、結核病感染途徑與自身免疫機制。.....	32
圖二十一、具有活性的 pyrimidinedione 骨架結構。.....	35
圖二十二、使用乙醚純化的化合物 39 ^1H 光譜圖。.....	38
圖二十三、化合物 41j 之 ^1H 光譜圖。.....	43
圖二十四、化合物 41j 之低解析質譜 (ESI^+)。.....	44
圖二十五、化合物 79 之 ^1H 光譜圖。.....	47
圖二十六、化合物 79 之高解析質譜 (EI-MS)。.....	47
圖二十七、化合物 71 之 ^1H 光譜圖。.....	53
圖二十八、化合物 72 與化合物 73 光譜圖疊圖。.....	54
圖二十九、化合物 74 之 ^1H 光譜圖。.....	56
圖三十、化合物 75 之氫核磁共振光譜圖。.....	57
圖三十一、化合物 75 ESI-MS 質譜圖 ($\text{M}+\text{H}^+$)。.....	58
圖三十二、化合物 76 之 ^1H 光譜圖。.....	58
圖三十三、化合物 76 質譜圖 (ESI^+)。.....	59
圖三十四、化合物 77j 的氫核磁共振光譜圖。.....	60
圖三十五、(a) 化合物 78b 之 ^1H 光譜圖。(b) 化合物 93c 之 ^1H	

光譜圖。.....	63
-----------	----



式圖目錄

式圖一、使用離子液體作為載體結合微波化學合成有機小分子。	5
式圖二、微波加熱進行比吉內利三分子反應。.....	10
式圖三、帕塞里尼與烏吉之異氰多分子反應。.....	15
式圖四、烏吉-皮克特-施彭格勒反應。.....	16
式圖五、Yang 教授以異氰化合物行 MCRs 及其推導機制。.....	20
式圖六、Shen 教授以異氰化合物行 MCRs 及其推導機制。.....	21
式圖七、Choo 教授以無需異氰化合物成功合成相似的多環分子。	22
式圖八、Guchhait 教授利用微波輔助快速合成此類多環化合物。	22
式圖九、合成 Benzimidazoleisoquinoline 衍生物的流程構想。.....	26
式圖十、Fukase 團隊利用固相合成法合成 benzimidazole 衍生物。	26
式圖十一、孫教授團隊利用高分子載體合成 benzimidazole 衍生物。	28
式圖十二、Aldabbagh 教授一次合成兩個不同 benzimidazole 衍生物。	28

式圖十三、Aldabbagh 教授推測化合物 54 形成的反應機轉。.....	29
式圖十四、合成兩種不同 Pyrimidopyrroloquinoxalinedione 衍生物路徑。.....	33
式圖十五、Kurth 教授合成喹口罌咁二酮衍生物途徑。.....	34
式圖十六、合成 pyrimido-pyrrolo-quinoxalinedione 衍生物流程圖。.....	36
式圖十七、合環反應 (Cyclization)。.....	37
式圖十八、溶液相合成中間體 40 。.....	38
式圖十九、溶液相合成 Benzoimidazoisquinolinones 分子庫。...	41
式圖二十、推測 Benzoimidazoisquinolinones 合成的反應機制。.....	42
式圖二十一、Bradly 教授推導的兩個機制。.....	45
式圖二十二、設計改善化合物 41 之合成圖。.....	46
式圖二十三、三分子反應。.....	48
式圖二十四、以離子液體為載體合成化合物 84 。.....	49
式圖二十五、離子液體之三分子反應。.....	50
式圖二十六、合成 5-acyl-6-(bromomethyl)- 1,3-dialkylpyrimidinedi- ones 路徑圖。.....	52

式圖二十七、高效率夫里德耳-夸夫特醯化反應合成化合物 92 的方法。	55
式圖二十八、合成 Pyrimido-pyrrolo-quinoxalinediones。	56
式圖二十九、合成 Pyrimido-pyrrolo-aminomethylbenzoates。	59
式圖三十、合成 Pyrimido-pyrrolo-quinoxaline-methylcarboxylates。	61
式圖三十一、推測形成化合物 93 之反應機轉。	62



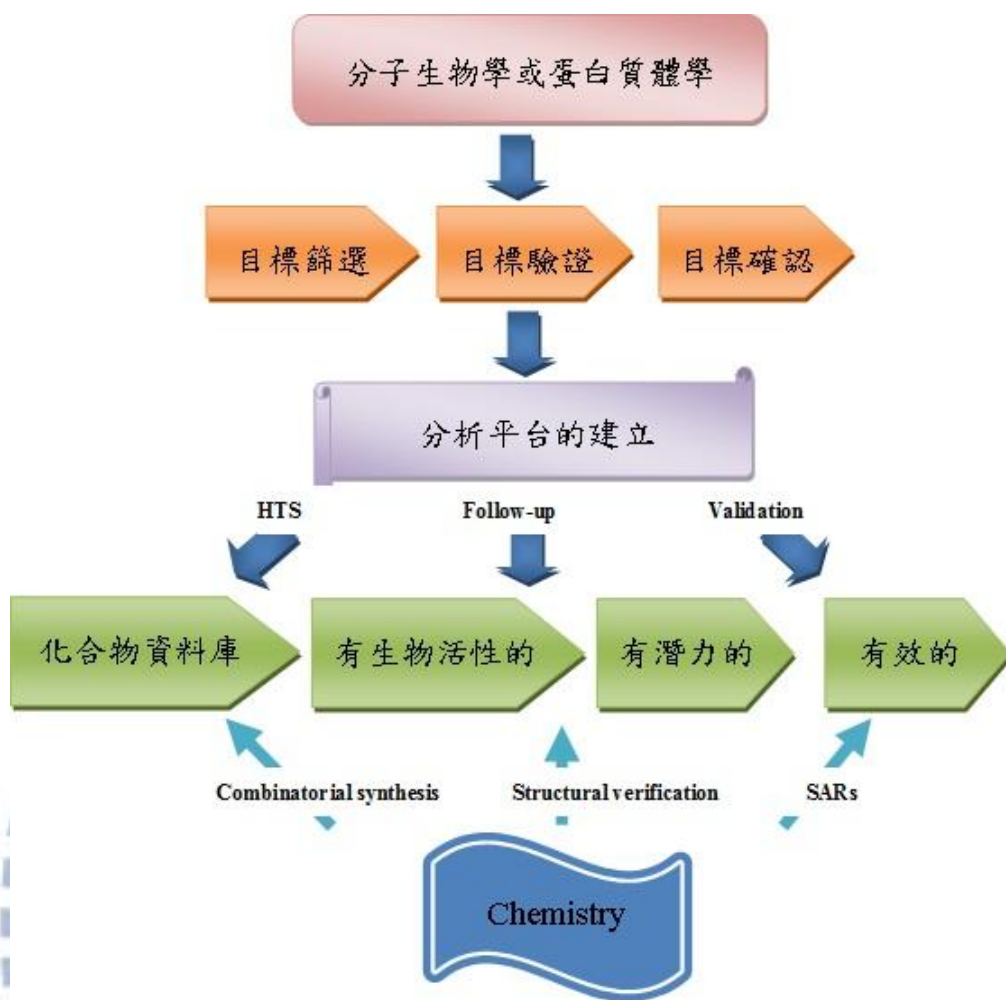
表目錄

表一、常見的離子液體。.....	3
表二、歷年多分子合成反應列表。.....	13
表三、Poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1) 抑制劑。.....	24
表四、生成中間體 40 的反應條件表。.....	39
表五、合成化合物 41 之試劑當量數比較。.....	43
表六、異氰化合物多分子反應之條件。.....	48
表七、合成化合物 72 的條件比較。.....	53
表八、化合物 73 的條件測試。.....	54
表九、合成化合物 77 之條件測試。.....	60
表十、不同溶劑與酸對合成化合物 73 與 89 的影響探討。.....	64

第一章 緒論

1.1 引言

神農嚐百草的精神傳說讓人敬佩，但新藥研發的過程若是此等速度，想必無法因應現代的文明疾病，而隨著科技日新月異，藥物開發的速度也隨之進步。現代科學家將藥物研發核心置於基礎小分子與功能性的巨分子受體（如：蛋白質）或標的物（如：基因體）的交互作用來了解人體健康與疾病的關係。¹⁻² 一開始由蛋白質體學或分子生物學來篩選標的物與疾病的關連性，¹⁻² 接著利用高速篩選系統（high throughput screening; HTS）篩選出具有活性潛力的化合物，最後由合成化學家的參與找出具有效用的前導藥物（lead compounds）並進行官能基修飾以達到先導藥物最佳化（如圖一）。傳統的化學合成法無法短時間內快速合成大量的小分子，因此化學家利用組合式化學合成方式在短時間內合成大量小分子庫，而在新藥開發的過程中也可借助組合式化學來縮短藥物篩選、鑑定與先導藥物最佳化的時間。



圖一、新藥開發流程圖。¹

1.2 離子液體

近幾年來，綠能與永續化學漸漸受到重視，為了結合環保概念，化學家發展出離子液體這項合成技術。離子液體為有機陽離子與無機陰陽離子組成的有機熔鹽，鹽類的熔點可高達 801 °C 或低到 -96 °C。為了與高溫熔鹽做區分，通常把熔點低於 100 °C 的熔鹽稱為室溫離子液體 (room temperature ion liquids; RTILs)，簡稱為離子液體 (IL)，³ 目

前有超過一兆種不同的組合，而常見的離子液體則如下表一。⁴⁻⁵

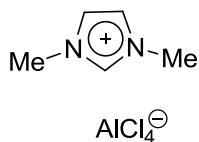
表一、常見的離子液體。⁴⁻⁵

陽離子	$R^2-N^+ \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} N-R^1$	$\begin{array}{c} \text{+} \\ \text{N} \\ \text{R} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{+} \\ \text{S} \\ \text{N}-\text{R} \end{array}$	$\begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^3-N-R^1 \\ \\ R^2 \end{array}$	$\begin{array}{c} R^4 \\ \\ R^3-P-R^1 \\ \\ R^2 \end{array}$
陰離子	$[AlCl_4]^- \text{ } iB [BF_4]^- \text{ } iB [PF_6]^- \text{ } iB [SbF_6]^- \text{ } iB [SnCl_3]^- \text{ } iB [NO_3]^- \text{ } iB Br^- \text{ } iB Cl^- \text{ } iB [CF_3SO_3]^- \text{ } iB [CF_3CO_2]^-$				

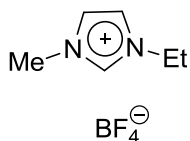
離子液體具有無色、無臭、極低蒸氣壓、低熔點、高極性、耐強酸、不可燃、高熱穩定性與導電性，目前廣泛應用於電化學、分離過程與有機合成。由於離子液體有良好的高熱穩定性與導電性，對大多的有機與無機物是一種相當好的溶劑，並且還可以做催化反應。⁶ 離子溶液有極低蒸氣壓，可替代一般揮發性有機溶劑 (volatile organic compounds; VOCs)，在反應過程幾乎是零污染，並且可回收再利用，所以離子液體也被視為一種綠色溶劑 (green solvent)。⁷

在 1992 年，Wilkes 教授發展出一系列咪唑 (imidazolium) 陽離子及 BF_4^- 、 PF_6^- 等陰離子組成的離子液體，此類離子液體在水與空氣中相當地穩定，因而引起了廣大的重視 (如圖二)。^{6,8}

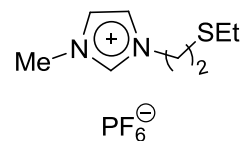
1980s-Chloroaluminate
Ionic Liquids
1st generation



1990s-Air and Moisture
Stable Ionic Liquids
2nd generation

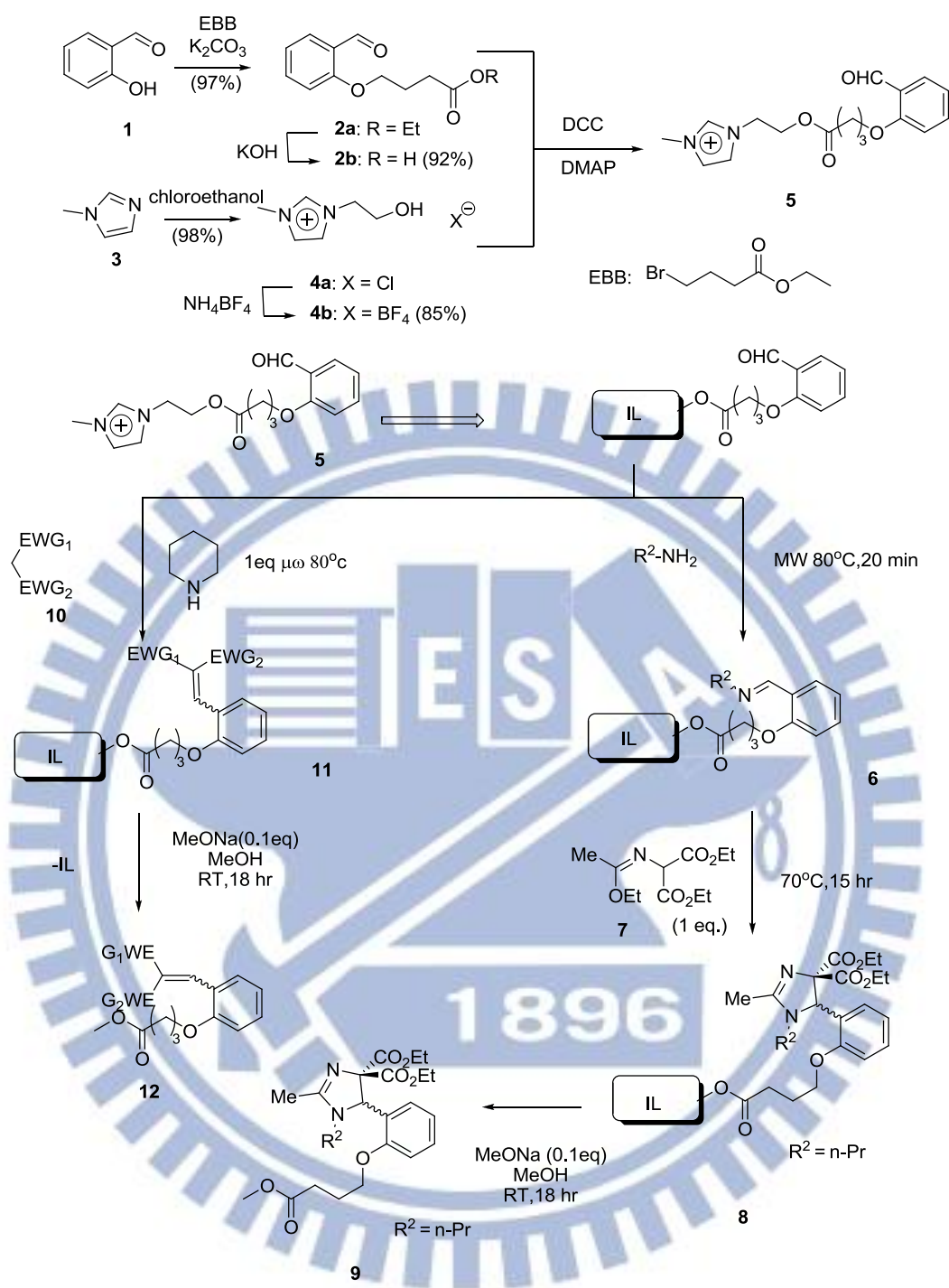


2000s-Task Specific
Ionic Liquids
3rd generation



圖二、三代咪唑系列離子液體。⁸

到了 2001 年，Bazwureau 團隊利用咪唑類離子液體為載體，結合微波化學並運用於有機小分子合成反應。⁹ 首先，使用偶合試劑將化合物 2 與化合物 4 合成化合物 5。接著化合物 5 與一級胺類藉由微波輔助先形成亞胺 (imine, 化合物 6)，再與化合物 7 進行合環反應而得到化合物 8，再將化合物 8 以甲醇鈉切除載體即可得到產物 9 (如式圖一)。離子載體合成反應的每一步皆可由乙酸乙酯 (EtOAc) 與乙醚 (ether) 沖洗掉過多的試劑，不需經管柱層析來純化就可獲高產率的產物，既省時又不浪費資源。

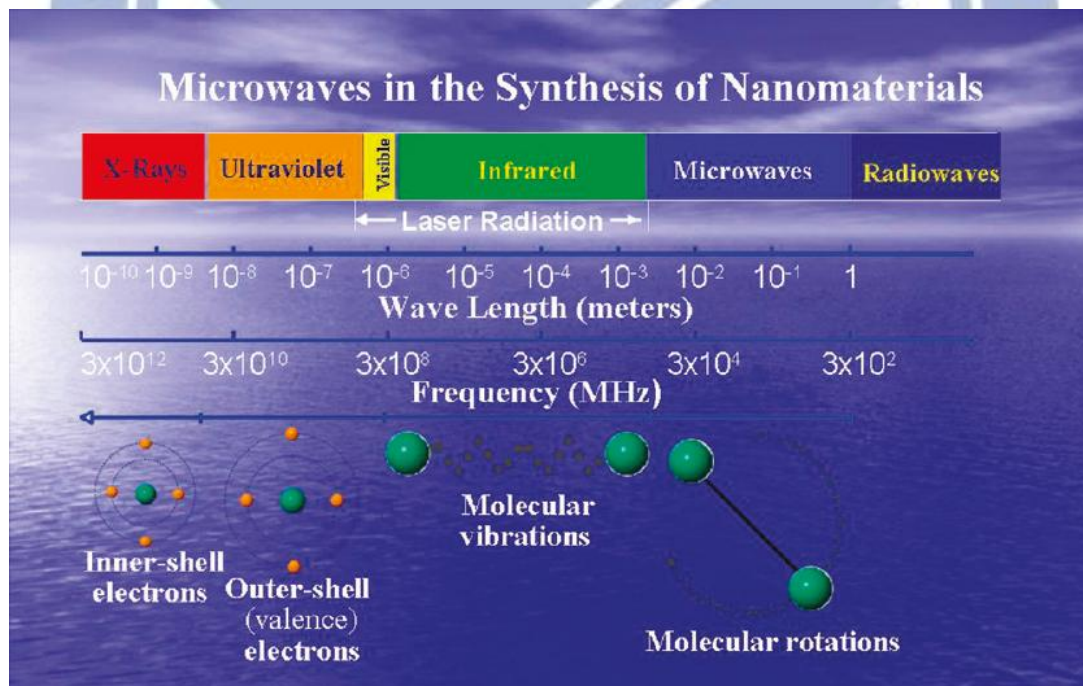


式圖一、使用離子液體作為載體結合微波化學合成有機小分子。

1.3 微波反應

1.3.1 微波介紹

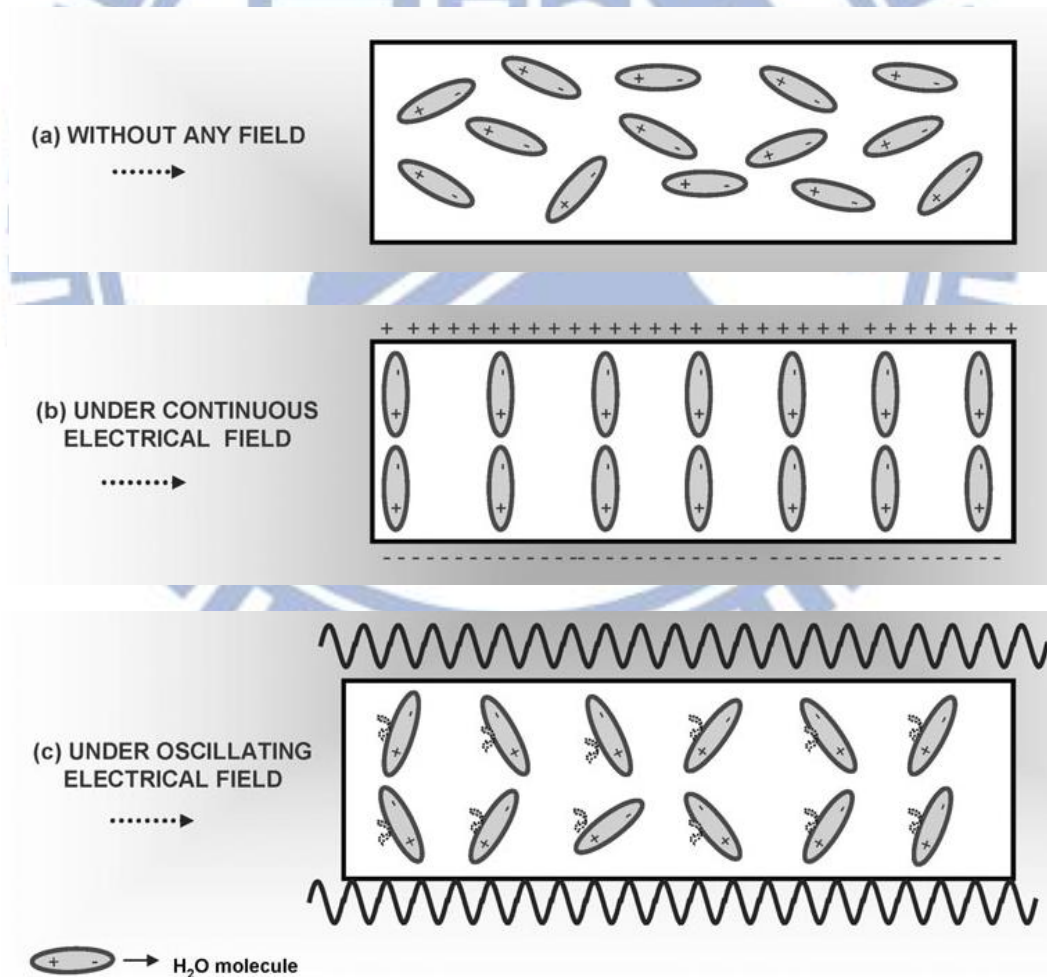
微波與無線電波、紅外輻射、可見光同屬於電磁波，主要區別為波長的不同（如圖三）。微波是指 0.3 GHz~300 GHz 間的電磁波，波長範圍從 1 m~1 mm，與無線電波相比更為微小，故稱為微波。¹⁰ 它有三大特性：穿透、吸收與反射。對於絕緣體（如：鐵氟龍、石英、塑膠），微波可穿透但不被吸收；而介電物質（如：水、鹽酸）微波可以穿透且被吸收，因而產生熱能；對金屬物質，微波則無法穿透也不會被吸收。



圖三、微波的波長位置。^{10b}

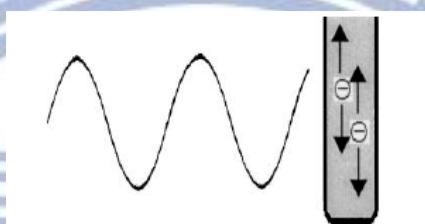
1.3.2 微波升溫原理

微波主要讓物質升溫的因素有兩種，一種是偶極轉動 (dipole rotation)，另一種是離子導體 (ionic conduction)。偶極轉動為相同的極性分子處於微波電場中，分子的偶極矩會依照電場極性方向呈現規則性的排列，所以極性分子的偶極矩會隨著微波電場，以每秒數十億次的高速振動而快速轉動 (如圖四)，¹¹使分子間產生摩擦並釋放出大量的熱能，以達到溶液快速加熱分子的目的。



圖四、微波加熱機制。¹¹

離子傳導是溶液中有離子性物質，因微波作用使得離子性物質隨著微波電場振盪而遷移（如圖五），使溶液呈現導電狀態，離子在移動過程中與鄰近分子發生摩擦與碰撞因而產生熱能。¹² 離子傳導的微波加熱比偶極轉動影響大，因此前一節所提及的離子液體正可在微波反應中發揮效用。

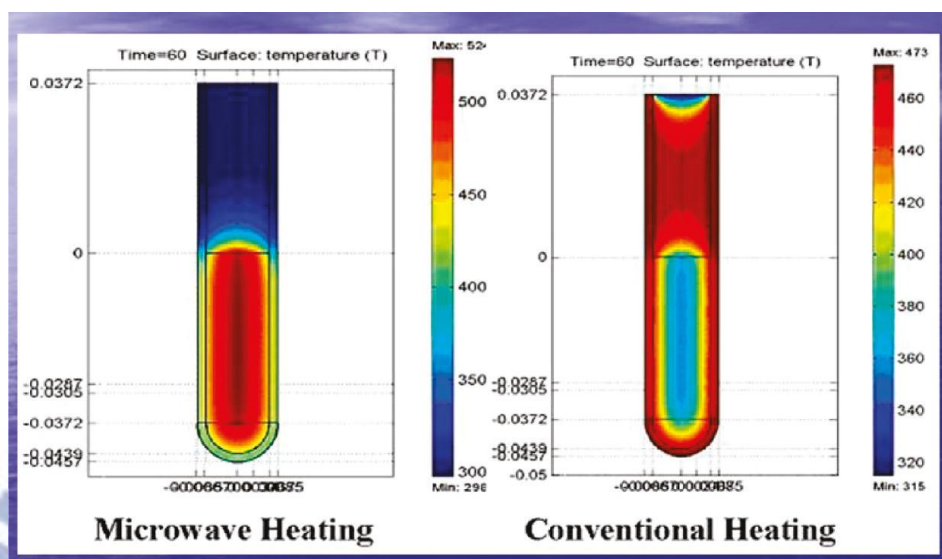


圖五、離子傳導作用。¹²

1.3.3 傳統加熱與微波加熱

微波加熱比傳統油浴鍋 (oil bath) 加熱反應來的迅速，因為傳統加熱是由外來熱源緩慢傳導至容器外壁，接著再將熱能傳到溶劑，並以熱對流的方式傳給反應分子，反應過程升溫速度緩慢且溫度不集中，因此降低了合成效率。微波加熱是由於微波能穿透外壁，使反應分子能直接吸收能量導致溫度迅速上升，比起傳統加熱，其升溫效果快速且溫度相當集中（如圖六）。^{10b} 如果微波反應中添加良好的離子導體，更能加速升溫，提升反應速率，而反應速率則由阿瑞尼士方程式 (Arrhenius equation) 來判 ($k=Ae^{-E_a/RT}$)，由此方程式可知溫度與反應速率呈指數關係，而溫度越高，通過活化能的分子也就越多，所以可在

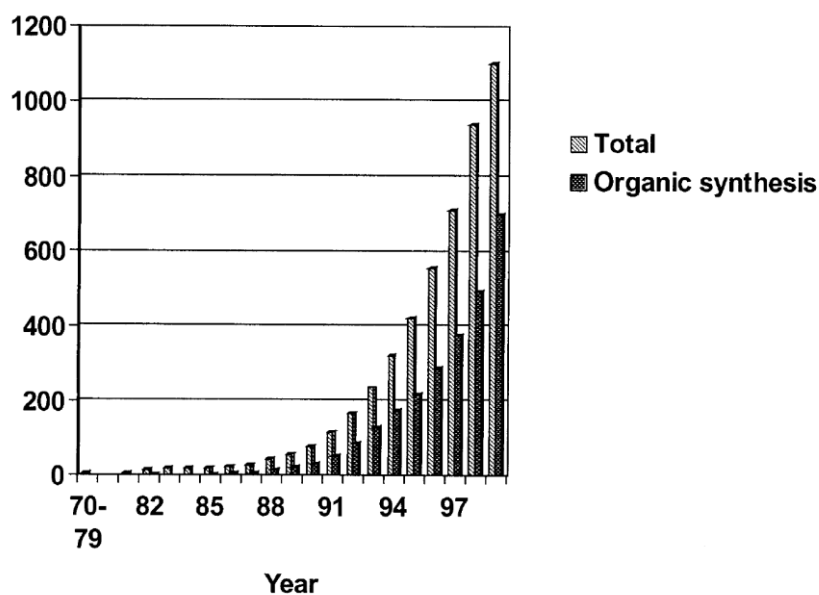
短時間內完成實驗。



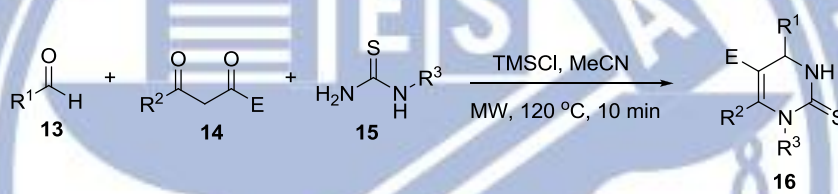
圖六、微波加熱與傳統油浴鍋加熱升溫比較。^{10b}

1.3.4 微波輔助應用於有機合成 (microwave-assisted organic synthesis)

因為微波反應能在短時間內使分子直接吸收能量並快速升溫，過程溫度集中且能量不易散失，¹³ 使得反應時間得以縮短，因此化學家相繼拿來應用於有機與無機合成，到 1999 年為止，微波輔助合成的期刊以達到近 1200 篇（如圖七）。¹² 最早將微波化學應用於有機合成是在 1986 年，由 Gedye 等人發表於 *Tetrahedron Lett.*。¹³ 在 2001 與 2007 年 Kappe 等人利用微波輔助將 1,3-二酮 (1,3-diketone)、醛類與硫脲 (thiourea) 進行比吉內 (Biginelli reaction) 三分子反應（如式圖二）。¹⁵



圖七、微波輔助合成統計表。¹²

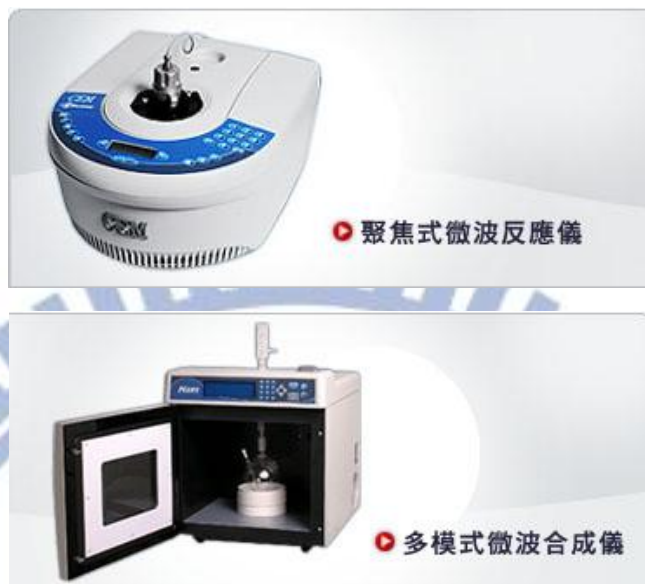


式圖二、微波加熱進行比吉內利三分子反應。¹⁵

1.3.5 微波儀器種類

微波輔助合成反應器有兩種類型（如圖八）：多模式（multi-mode）與單模式（single-mode）。多模式最常見的就是廚房用的家用微波，雖然此儀器很便宜，但屬於異種電場的分佈，導致反應爐腔內形成熱斑點（hot spots），而且它溫度難設定，所以再現性很差，但可由內建磁性攪拌器分布熱能可抵消這個問題。單模式微波爐是由波導集中電磁能，使得爐腔內能量能更同質性的分布。可利用紅外線感應器、光纖碳棒或是數位溫度計來調節反應溫度與壓力，相當

便利。¹⁶



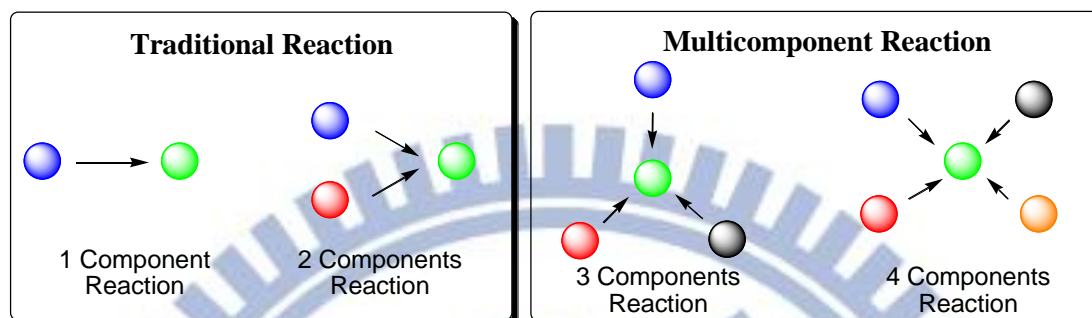
圖八、多模式與單模式微波反應器。

1.4 多分子反應 (multicomponent reactions; MCRs)

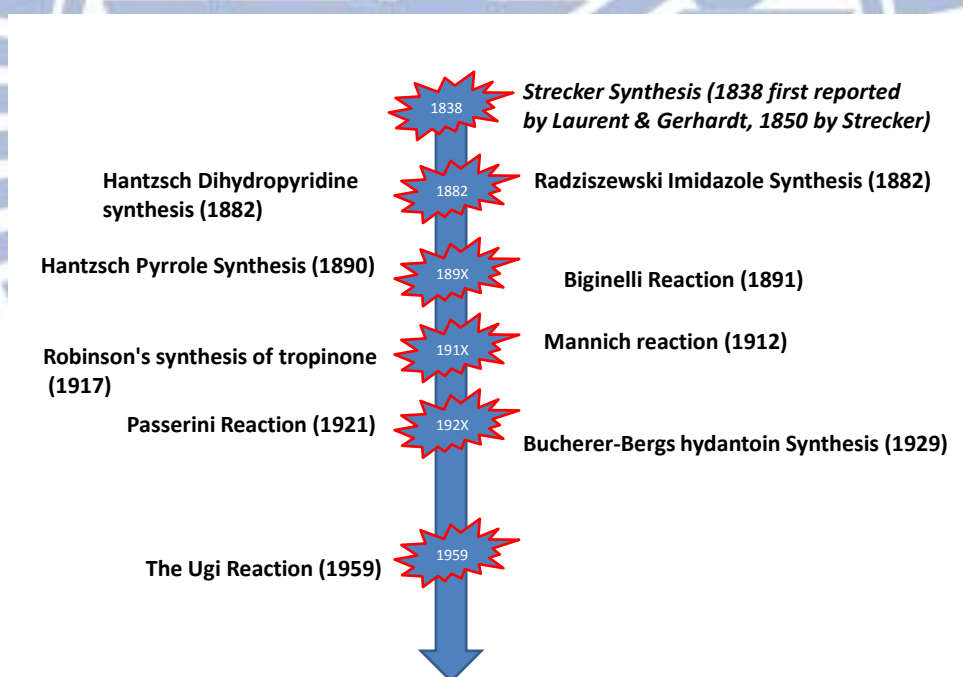
在一反應中，使用一鍋化將三個或三個以上的起始物合成一產物，而此產物保有起始物主要結構，即可稱為多分子反應（如圖九）。¹⁷ 在傳統合成中，每進行一步就需要純化一次，而在純化的過程中，必定會流失掉一些產物而導致產率降低，因此合成到終產物時，產量已經寥寥無幾。尤其是天然物的合成，步驟冗長，試劑與溶劑用量皆很大，再加上需要進行萃取或是用矽粉行管柱層析純化，相當浪費資源與時間，因此多分子反應技術的出現解決了許多有機合成上的問題。多分子反應的優點很多：(1) 合成步驟簡單化。(2) 合成效率提升。(3) 合成轉換率提高。(4) 原子經濟效益提高。(5) 省時、省資

源。(6) 快速增加藥物分子庫的複雜性 (complexity) 與多樣性 (diversity)。

17,21



圖九、傳統反應及多單元反應示意圖。



圖十、歷年多分子反應年代表。¹⁸

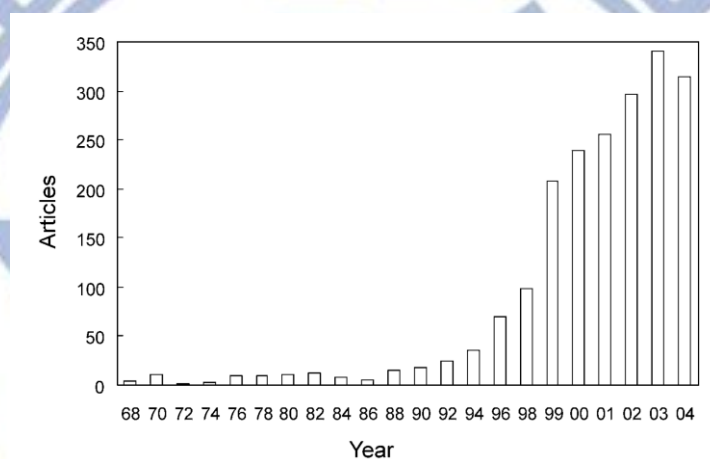
最早的多分子反應可追溯回 1838 年，由 Laurent 與 Gerhardt 共同發

表，但因為效果不佳而極少被採用。直到 1850 年由 Strecker 發表利用醛、阿摩尼亞 (ammonia) 與 氫 氰 酸 (hydrogen cyanide) 合成 α -氨基腈 (α -aminonitrile)，成為多分子反應的先驅者，接著許多化學家陸續發表多分子反應，如表二。¹⁹

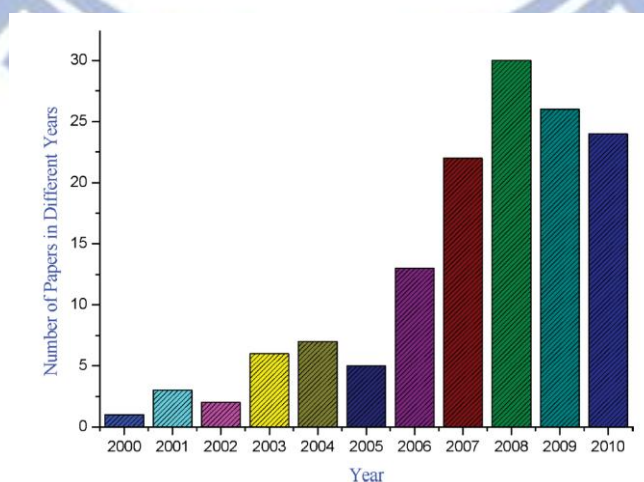
表二、歷年多分子合成反應列表。¹⁹

Name of reaction	Year	Example
Strecker Synthesis	1850	$\text{R}-\text{CHO} + \text{NH}_3 + \text{HCN} \longrightarrow \text{R}-\text{CH}(\text{NH}_2)-\text{CN}$
Hantzsch Dihydropyridine Synthesis	1882	$2 \text{ CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et} + \text{NH}_3 + \text{F}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CHO} \longrightarrow \text{Product}$
Radziszewski Imidazole Synthesis	1882	$\text{CH}_3\text{COCH}_3 + \text{CH}_2\text{O} + \text{MeNH}_2 + \text{NH}_3 \longrightarrow \text{Product}$
Hantzsch Pyrrole Synthesis	1890	$\text{OHC}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Et} + \text{PhNH}_2 + \text{EtO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{Br})-\text{CO}_2\text{Et} \longrightarrow \text{Product}$
Biginelli Reaction	1891	$\text{H}_2\text{N}-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2 + \text{CH}_3\text{COCH}_2\text{CO}_2\text{Et} + \text{C}_6\text{H}_5\text{CHO} \longrightarrow \text{Product}$
Mannich reaction	1912	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COCH}_3 + \text{CH}_2\text{O} + \text{MeNH}_2 \longrightarrow \text{Product}$
Robinson's synthesis of tropinone	1917	$\text{HO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CHO} + \text{MeNH}_2 + \text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{Me} \longrightarrow \text{Product}$
Bucherer-Bergs hydantoin Synthesis	1929	$\text{C}_4\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_4 + \text{NH}_3 + \text{CO}_2 + \text{HCN} \longrightarrow \text{Product}$ <p style="text-align: right;">T = thymine</p>
Passerini Reaction	1921	$\text{R}^1-\text{COOH} + \text{R}^2\text{CHO} + \text{R}^3\text{NC} \longrightarrow \text{Product}$
Ugi Reaction	1959	$\text{R}^1\text{CHO} + \text{R}^2\text{COOH} + \text{R}^3\text{NC} + \text{R}^4\text{NH}_2 \longrightarrow \text{Product}$

目前新藥開發需要極大量的藥物分子庫，多分子反應正提供了一項快速合成相同分子骨架的技術。最近許多期刊也相繼報導，因為多分子反應可簡單又快速合成具有相同骨架的多樣性分子庫，此方法已經受到重視，因此近年來多分子反應的應用期刊也迅速成長。從 1967 年到 2004 年，多分子反應的期刊已經達到 350 篇 (如圖十一)，²⁰ 而近十年來已發展到無溶劑的多分子反應應用，其發表也有一定的數量 (如圖十二)。²¹



圖十一、歷年多分子期刊發表統計。²⁰



圖十二、無溶劑多分子反應的期刊發表統計。²¹

1.5 異氰多分子反應 (isocyanide-based multicomponent reactions; IMCRs)

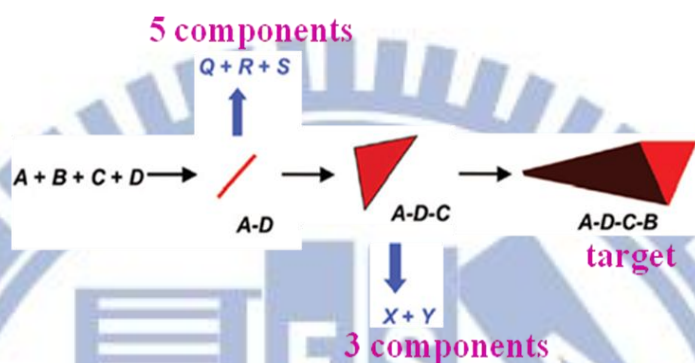
異氰多分子反應比起早期的多分子反應更具多樣性與多變性。因為異氰化物很特別，在同一個碳上同時具有親核與親電性，因此又稱為 α -adduct。²² IMCR 首先在 1921 年被帕塞里尼 (Passerini) 發表 (式圖三)，他利用羧酸化合物、醛類化合物與異氰化合物組成三分子反應 (3-CR)。^{19h} 接著在 1959 年，烏吉 (Ugi) 利用酸化合物、醛類化合物、異氰化合物與胺類化合物組成四分子反應 (4-CR)。¹⁹ⁱ



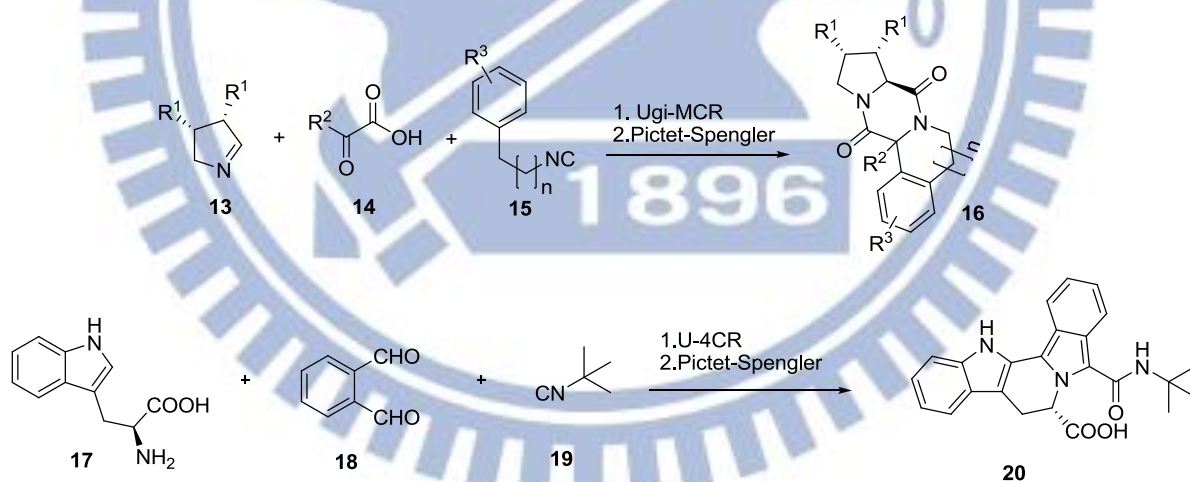
式圖三、帕塞里尼與烏吉之異氰多分子反應。

烏吉反應原本是由帕塞里尼反應 (Passerini reaction) 所構思的三分子反應，將其中的醛基化合物換成亞胺化合物，做一個單分子置換 (single reactant replacement; SRR)，然而亞胺 (imine) 分子卻可由逆合成分析成醛類化合物與胺類化合物所組成，也因此發展成獨特的烏吉四分子反應。烏吉四分子反應的貢獻相當的大，因為多了一個分子組成，再加上每一個組成可藉由逆合成分析做為衍伸 (如圖十三)，¹⁷ 再次大幅提升了藥物合成所需的多樣性，

因此 5 component reaction (5-CR) 與 6 component reaction (6-CR) 也迅速發展中。²² 此外，烏吉反應還可以與其他反應結合而成烏吉-皮克特-施彭格勒反應，如下式圖四。²³



圖十三、以逆合成分析增加產物多樣性。¹⁷

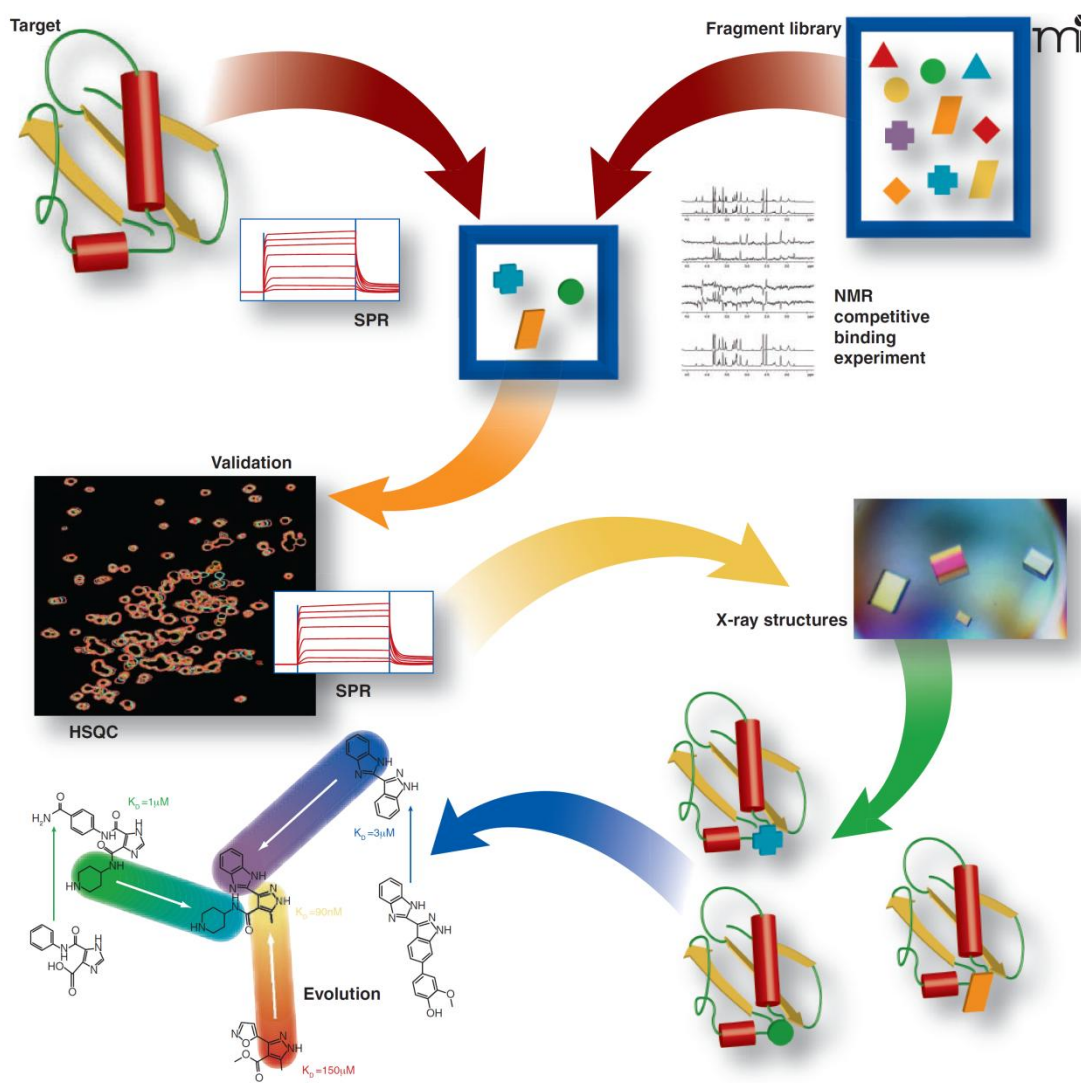


式圖四、烏吉-皮克特-施彭格勒反應。²³

1.6 基於片段的藥物設計(fragment-Bbased drug design; FBDD)

1.6.1 簡介

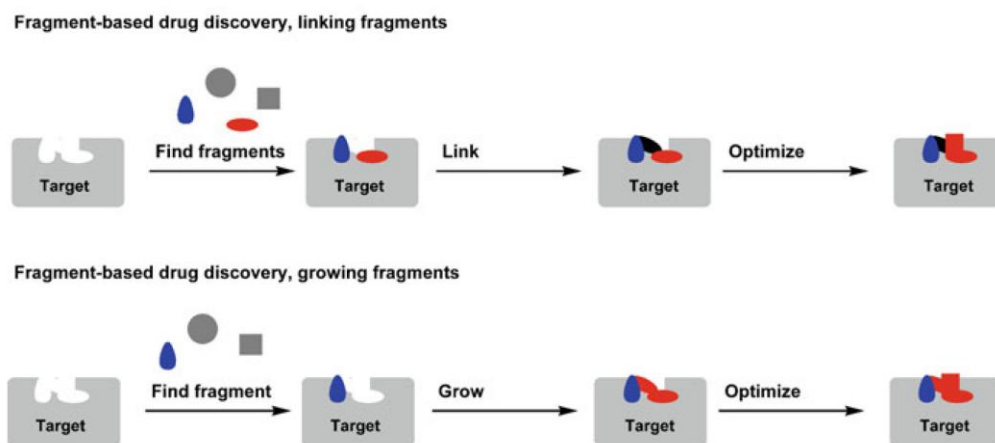
隨著時代的進步，許多標榜可促進藥界快速發展的技術，如：組合式化學或是高速篩選系統，並未達到預期標準。基於片段藥物設計是一項新的藥物開發工具，而目前也有新藥使用此方法而進入臨床。²⁴ 藥物片段設計是指使用小的藥物碎片針對目標受體結合的位置模擬出大小適中並具有親合力的衍生物。或是由多個與受體有親合力的小分子片段，經由表面電漿共振 (surface plasmon resonance; SPR)，²⁵ 或是 NMR 光譜來觀察片段分子是否與受體結合，接著再由異核單量相干譜 (heteronuclear single quantum coherence; HSQC) 來證實分子片段與受體有結合，再藉由 X-ray 單晶繞射來決定分子片段在受體的結合位置、型式與交互作用，並可得到一個以結構為導向的片段結果，再將這些片段結果重組以得到前導藥物 (圖十四)。



圖十四、基於片段藥物設計總覽圖。

1.6.2 片段藥物設計的種類

基於片段藥物設計可分為兩種型式（如圖十五）：一種是聯結型式 (link-type)，另一種是延伸型式 (growing-type)。²⁴



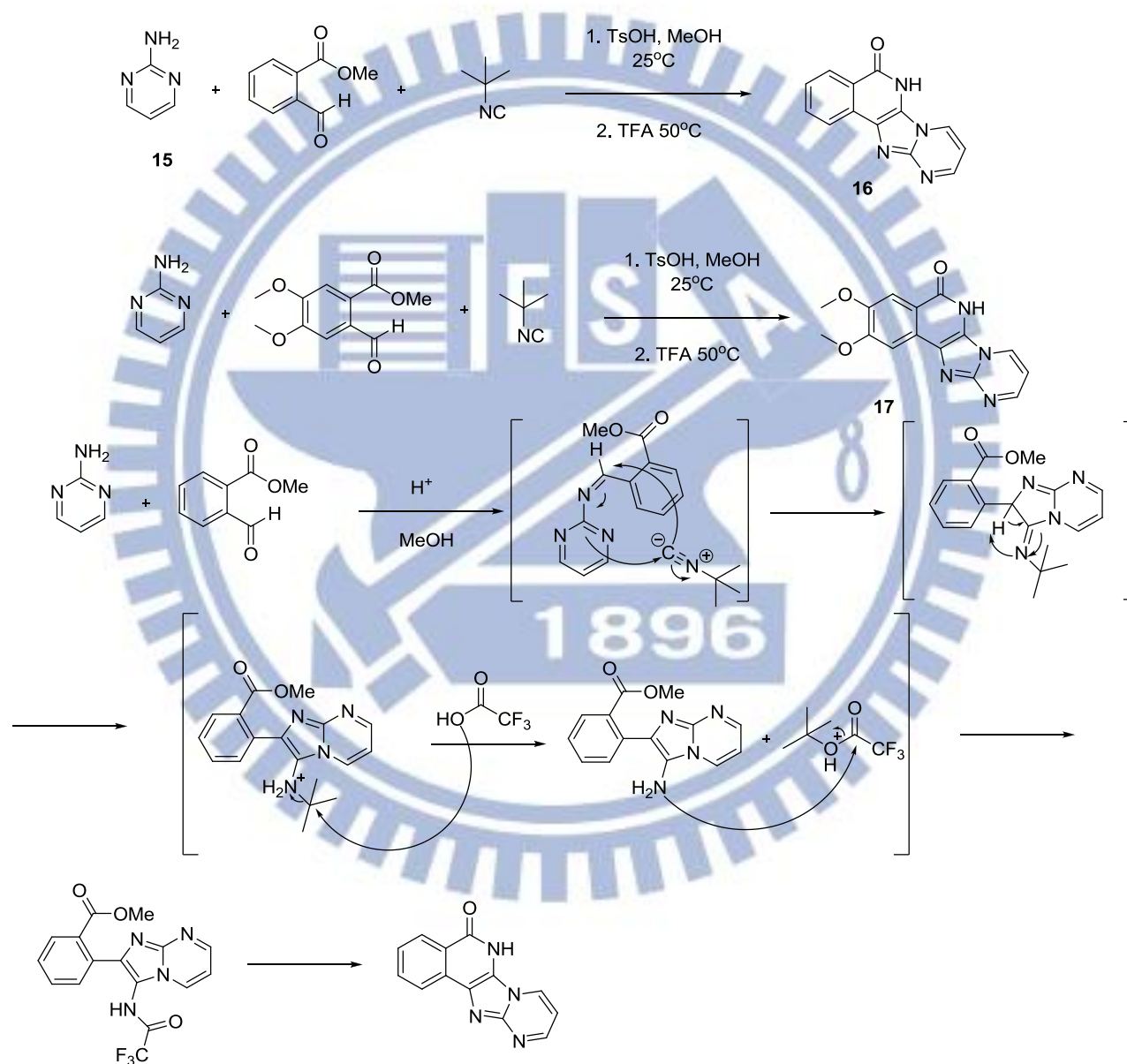
圖十五、聯結型（上圖）與延伸型（下圖）示意圖。²⁴

聯結型的觀念在 1996 年由 Abbott 團隊提出，是將許多小分子量且不具多種官能基的片段先與目標物進行篩選，並選定兩個有活性的片段以電腦模擬計算或是使用核磁共振光譜 (NMR) 的 NOE 模式來模擬或找出兩者的距離，並以連接鍵橋來結合兩者成為有親合性的大分子藥物。²⁶ 但許多化學家發現，聯結型的執行相當具有挑戰性，因為化學鍵都有固定的鍵長與幾何形狀，除非此兩片段所在的位置恰巧與連接鍵橋所需長度相符，否則在連接完後，此大分子不是太長不然就是與目標物的位置不符，因而導致失去活性。²⁷ 因為聯結型的受限，因而推出了延伸型式。延伸型是將一些小分子藥物片段與目標物進行活篩選，經由結晶或是由電腦模擬分析測得結合後的位置，再決定往此小分子結構的某部分做延伸、篩選以及藥物最佳化。本實驗室所設計的小分子庫則是以延伸型為主，並交與合作對象模擬小分子與受體蛋白的位置，最後再對小分子進行延伸以達藥物最佳化的條件。

1.7 合成 Benzoimidazoisoquinolinone 衍生物動機與設計

1.7.1 Benzoimidazoisoquinolinone 衍生物相關合成文獻

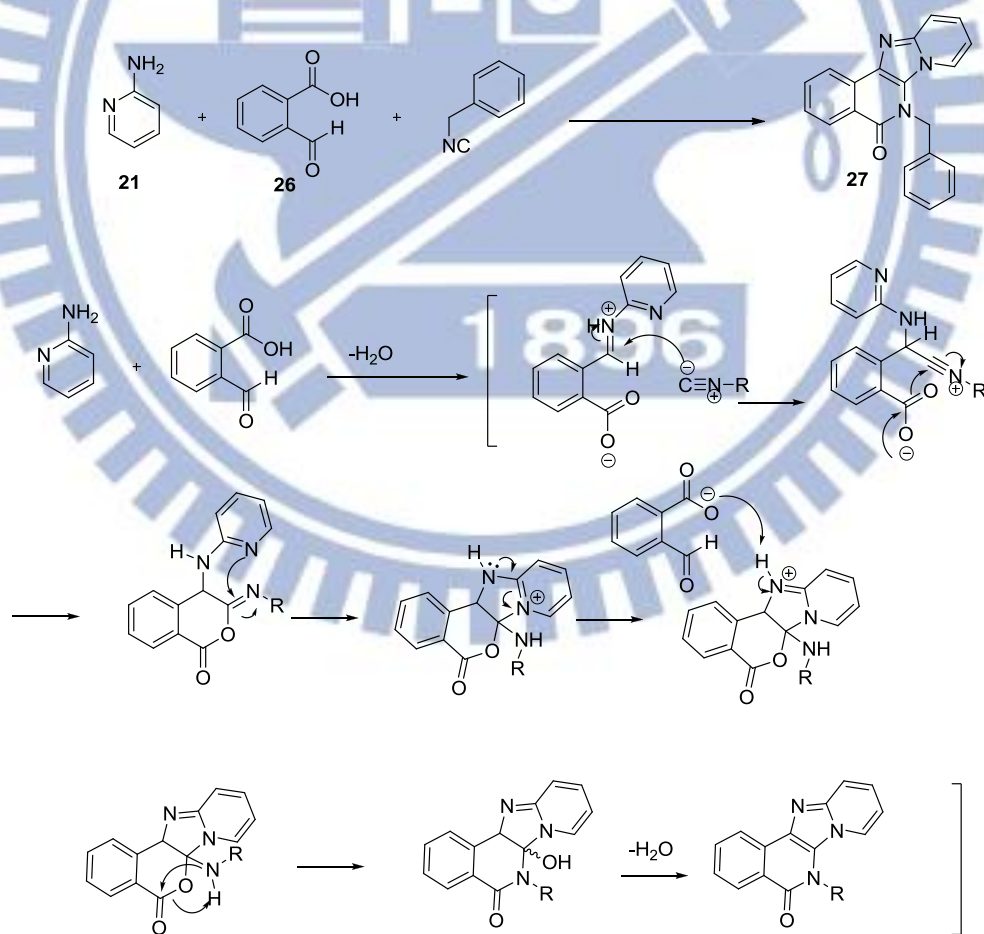
在 2007 年 Yang 團隊發表了以雜環芳香性胺類、異氰化合物與 2-醛基苯甲酸甲酯的三分子反應。²⁸ 如下式圖五所示：



式圖五、Yang 教授以異氰化合物行 MCRs 及其推導機制。²⁸

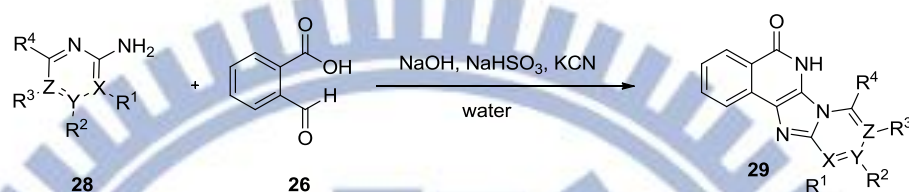
而所推測的反應機制為雜環芳香性胺類、2-醛基苯甲酸甲酯先在酸性條件下形成亞胺化合物，隨後異氰化合物再與亞胺化合物反應，因為使用的異氰化合物反應後立體障礙太大，因此並不會直接與酯基反應形成醯類化合物。所以利用三氟醋酸加熱至 50 °C 即會行分子內內醯胺化反應。

Shen 教授也於同年發表了使用異氰化合物、雜環芳香性胺類、2-醛基苯甲酸的三分子反應。²⁹ 不同之處在於 Shen 教授這次是使用 2-醛基苯甲酸而不是 2-醛基苯甲酸甲酯。(如式圖六)



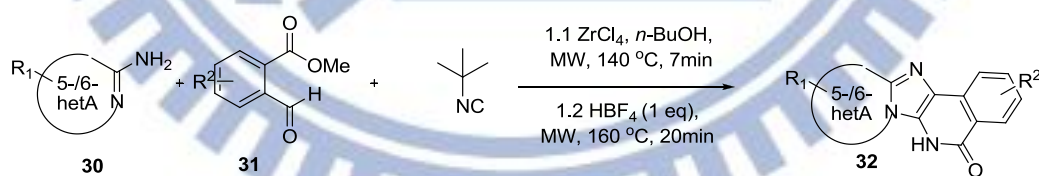
式圖六、Shen 教授以異氰化合物行 MCRs 及其推導機制。²⁹

在 2009 年 Choo 教授報導以芳香性雜環胺類與 2-醛基苯甲酸在水溶液中加入氰酸鉀、氫氧化鈉與亞硫酸氫鈉可以做出有 poly(ADP-ribose)Poly-merase-1 (PARP-1) 活性的類似化合物 (如式圖七)。³⁰



式圖七、Choo 教授以無需異氰化合物成功合成相似的多環分子。³⁰

而在 2010 年，Guchhait 教授發表了以 Ugi-type 的多分子反應，他也是利用異氰化合物、芳香性雜環胺類與 2-醛基苯甲酸甲酯在微波條件下得到相似的化合物 (如式圖八)。³¹

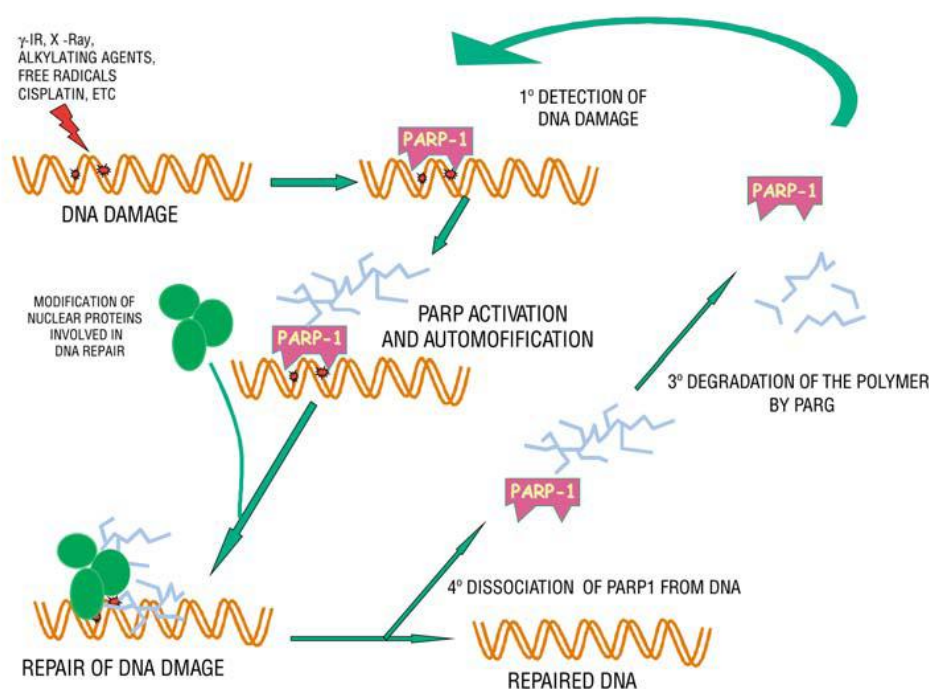


式圖八、Guchhait 教授利用微波輔助快速合成此類多環化合物。³¹

1.7.2 Benzimidazoleisoquinoline 衍生物活性探

Poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1) 是一種生物酶，在生物體中主要作用是修復被破壞的 DNA。³² 由下圖十六我們可以了解其作用機制。DNA

經由 X-ray 或是細胞毒殺藥物破壞之後，被活化的 PARP-1 與損壞的 DNA 做一個結合的動作，然後加入不同的受體蛋白 (acceptor protein)，之後就開始修復的動作，完成修復動作後 PARP-1 會去活化而與 DNA 分開。



圖十六、生物體內 PARP-1 的作用機制³³。

目前，PARP-1 在癌症研究上發現會有過度表現的現象產生，會造成血管增生。如果將 PARP-1 抑制，則會造成缺氧誘導因子 (hypoxia-inducible factor) 去活化而使腫瘤細胞在缺氧環境下會開啟缺氧誘發因子的調控路徑，抑制腫瘤生長及血管新生，所以抑制 PARP-1 可能有助於殺死腫瘤細胞。在利用化學療法治療癌症時，癌症細胞為了避免被完全消滅，會增加 PARP-1 的活性來修復自身受損的腫瘤細胞，而使用 PARP-1 的抑制劑我們可以改善化學療法所帶來的效果。

近年來的研究顯示，PARP-1 抑制劑是可以單獨作為抗癌藥物使用，卻發現在結合化療的治療中發現會造成骨髓與其他器官中毒。所以可以利用 PARP-1 抑制劑對某些細胞突變有選擇性來對抗腫瘤細胞。舉例來說：突變的 BRCA-1 (breast cancer type 1 susceptibility protein)、BRCA-2 (breast cancer 2 susceptibility protein) 基因容易造成乳腺癌與卵巢癌。但有 BRCA-1、BRCA-2 突變基因在細胞複製、分化時會被 PARP-1 抑制劑所影響，造成細胞凋零、死亡。所以 PARP-1 抑制劑在會有 BRCA 細胞突變的癌症中會更有效果，目前在臨床實驗的 PARP-1 抑制劑如表三所示。

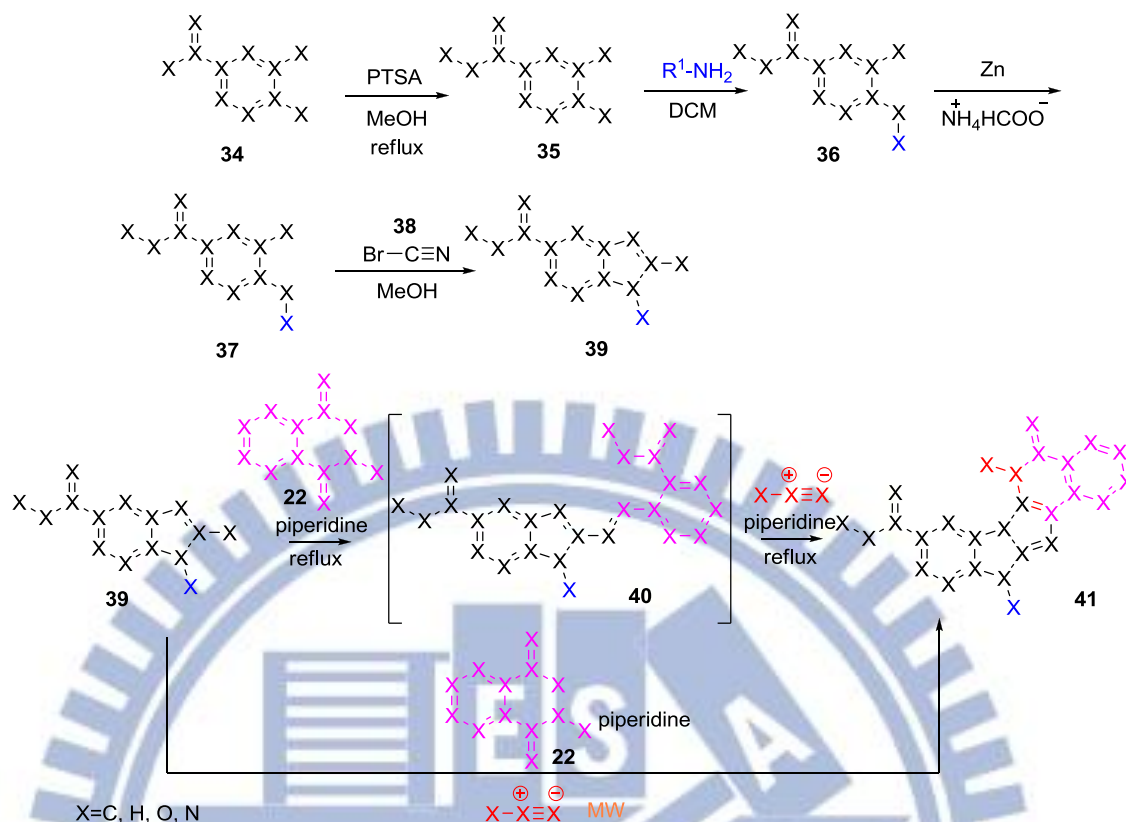
表三、Poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1) 抑制劑³³。

Table 1 Poly(ADP-ribose)polymerase-1 (PARP-1) inhibitors in cancer therapy

Agent	Company	Single/combination therapy	Toxicity doses	Route of administration	Disease status	Clinical
AG014699	Pfizer (New York, NY)	Single agent/combination with temozolomide	No dose-limiting toxicities	IV	Locally advanced or metastatic breast cancer and advanced ovary cancers in known carriers of a BRCA1 or BRCA2 mutation, malignant melanoma	Phase 1 in solid tumors complete, phase 2 in melanoma complete
KU59436	AstraZeneca/KuDOS (London, United Kingdom)	Single	Minimal toxicity	Oral	Advanced solid tumors	Phase 1
ABT-888	Abbott Laboratories (North Chicago, IL)	Single	Was toxic to both oxic and hypoxic cells	Oral	Women with advanced breast cancer	Phase 2
BSI-201	BiPar (Brisbane, CA)	Single		IV	Refractory solid tumors and lymphoid malignancies	Phase 0 ongoing
INO-1001	Inotek/Genentech (Beverly, MA)	Combination with temozolomide, single		IV	Advanced solid tumors	Phase 1 ongoing
					Metastatic melanoma, glioblastoma	Phase 1
					Acute ST-segment elevation myocardial infarction	Phase 2
GPI 21016	MGI Pharma (Bloomington, MN)	Combination with temozolomide		Oral	Solid tumors	Phase 1 planned

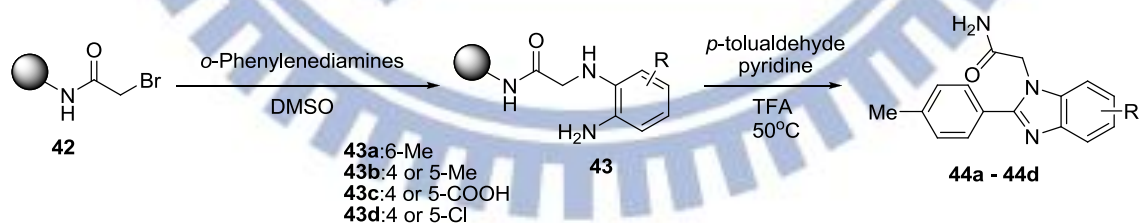
1.7.3 Benzimidazoleisoquinoline 衍生物構想

利用本實驗室發展出的特有起始物（化合物 39）取代文獻上的雜環胺類，並與醛類行反應，最後加入異氰化合物進行合環反應便可得到一多環的化合物，預期最終利用結合離子液體與微波快速合成此類化合物的分子庫。合成步驟流程如式圖九所示，首先將市售的化合物 34 以甲醇作為溶劑在酸性條件下迴流 12 小時會得到化合物 35，化合物 35 以二氯甲烷溶解並加入不同的一級胺類可以得到化合物 36，將化合物 36 利用鋅粉與甲酸胺可反應成化合物 37。將化合物 37 加入溴化腈（化合物 38）進行合環反應得到化合物 39。化合物 39 在二氯甲烷作為溶劑下加入化合物 22 先形成亞胺中間體（化合物 40）。最後將化合物 40 與異氰化物進行合環反應即可得到化合物 41。或是將化合物 39 加入化合物 22 與異氰化物在微波輔助下進行一鍋化反應得到化合物 41。



式圖九、合成 Benzimidazoleisoquinoline 衍生物的流程構想。

1.7.4 Benzimidazole 衍生物相關合成文獻

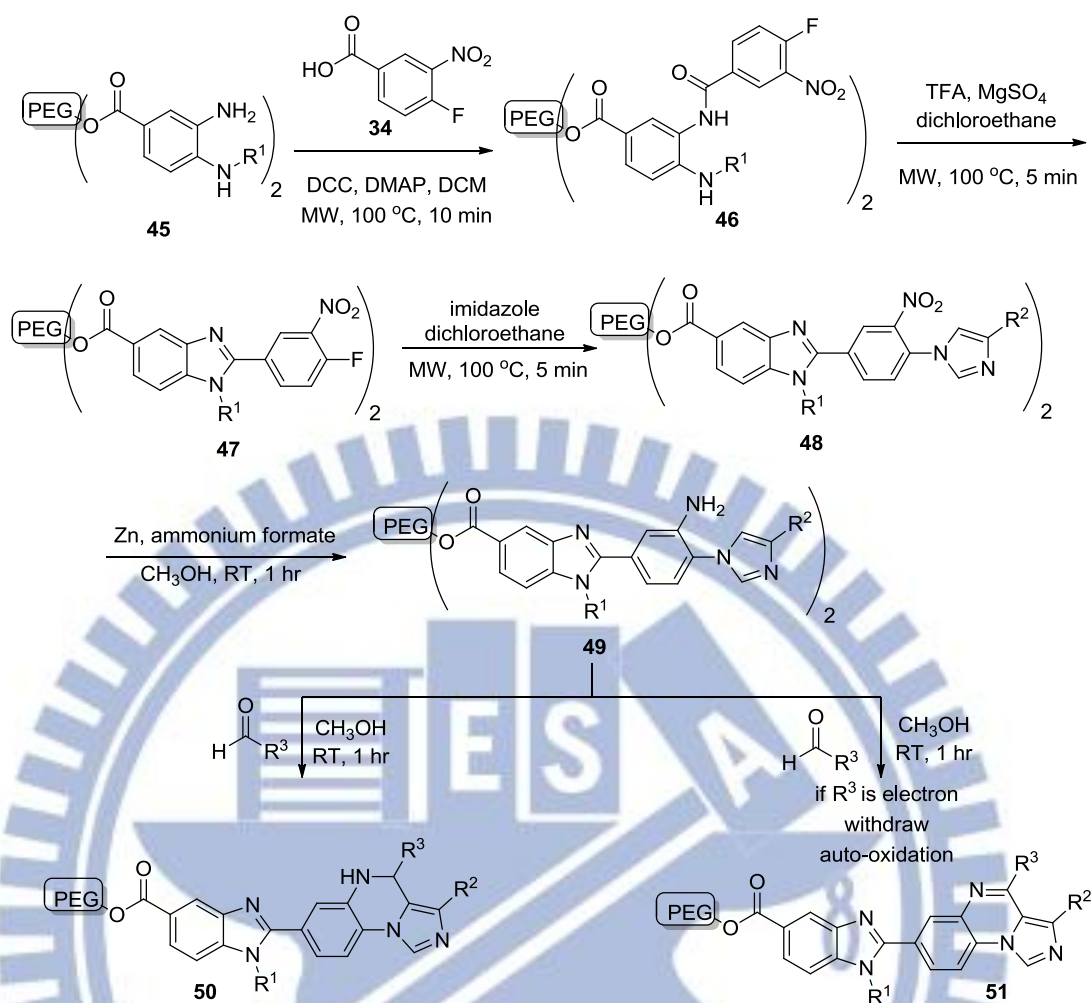


式圖十、Fukase 團隊利用固相合成法合成 benzimidazole 衍生物。³⁴

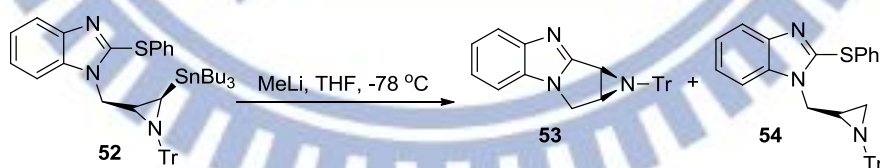
如式圖十，Fukase 教授在 2002 年發表利用固相合成法應用於有機合成，成功建構出 benzimidazole 衍生物。³⁴ 首先使用樹脂連接醯胺基化合物形成化合物

42，再與鄰苯二胺 (*o*-Phenylenediamines) 進行親核取代反應得到化合物 **43**，加入醛類行脫水反應與分子內還化脫氫，最後以三氟醋酸切除樹脂即可得到化合物 **44**。

在 2011 年，孫教授團隊利用高分子載體輔助合成 benzimidazole 的衍生物 (如式圖十一)。³⁵ 一開始孫教授團隊使用聚乙二醇 (polyethylene glycols, PEG) 與酸做偶合反應，並經過胺化與還原反應先得到化合物 **45**，接著在微波輔助下與酸行醯化反應得到化合物 **46**。化合物 **46** 經加入三氟醋酸與脫水劑硫酸鎂，在微波加熱中反應五分鐘後得化合物 **47**。將化合物 **47** 進行胺化、還原與皮克特-施彭格勒合環反應即可得到 benzimidazole 衍生物 (化合物 **50**)，而在最後一步合環反應，選用的醛基取代基是拉電子基則會自動氧化形成化合物 **51**。



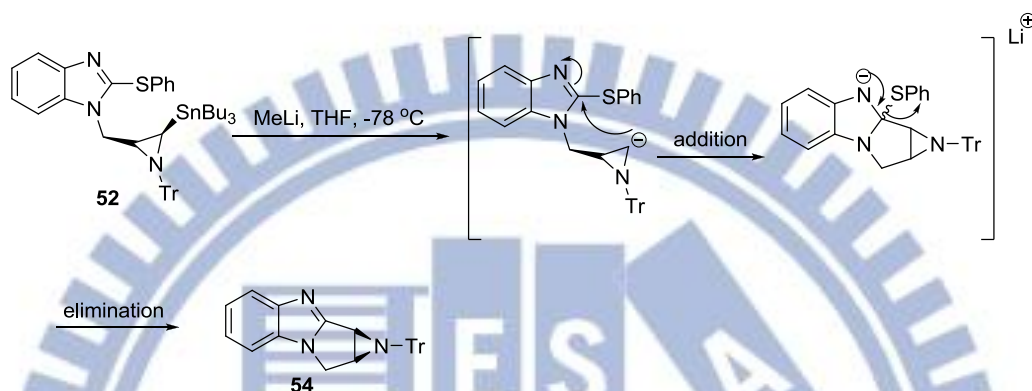
式圖十一、孫教授團隊利用高分子載體合成 benzimidazole 衍生物。³⁵



式圖十二、Aldabbagh 教授一次合成兩個不同 benzimidazole 衍生物。³⁶

2011 年 Aldabbagh 教授發表使用已經合成好的 benzimidazole 為架構，在鹼的幫助下可以獲得擴環主產物 **53** 以及去三丁基錫的次要產物 **54** (如式圖十二)。³⁶ 其中 Aldabbagh 教授推測 **53** 是 **54** 演變而成的產物 (如式圖十三)，

首先化合物 **52** 先脫去三丁基錫而形成 **54**，接著有機鋰試劑拔掉氫形成 aziridin-3-yl anion 並加成在 benzimidazol-2-yl 的位置，電子經由共振傳給氮，最後經由消去硫苄基 (-SPh) 得到化合物 **54**。



式圖十三、Aldabbagh 教授推測化合物 **54** 形成的反應機轉。³⁶

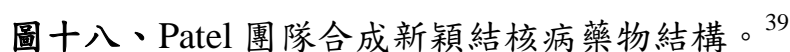
1.7.5 Benzimidazole 衍生物活性探

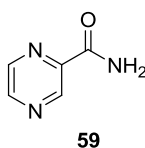
Benzimidazole 是許多藥物分子相當重要的骨架單元，它涵蓋的生物活性極為廣泛，已知有抗癌、抗菌劑、抗 HIV、拓撲酶抑制劑以及制酸劑……等多種效果。³⁷

在 2006 年，陳教授團隊發表具有抗癌活性的 UK-1 衍生物，他們將 UK-1 **55** 從 bis-benzoxazole 改成 bis-benzimidazole **56** (圖十七)。測試 **56** 的活性 (A-549 IC_{50} 2.8 μ M; HeLa IC_{50} 7.1 μ M) 後發現他比原先的 UK-1 (A-549 IC_{50} 5.1 μ M; HeLa IC_{50} 10.7 μ M) 效果還要良好。³⁸



Patel 團隊他們設計一個新的結構 benzimidazolyl-1,3,4-oxadiazoles 作為抗菌前驅物，並將其延伸合成為化合物 **57** 與 **58** (圖十八)。其中化合物 **57** 的取代基為甲氧基 (-OCH₃) 時對結核病菌 H37Rv. 的抑制效果最佳 (它與市售用來治療結核病的藥物 Prazinamide **59** (圖十九) 抑制效果相當，抑制率高達 99 %)。

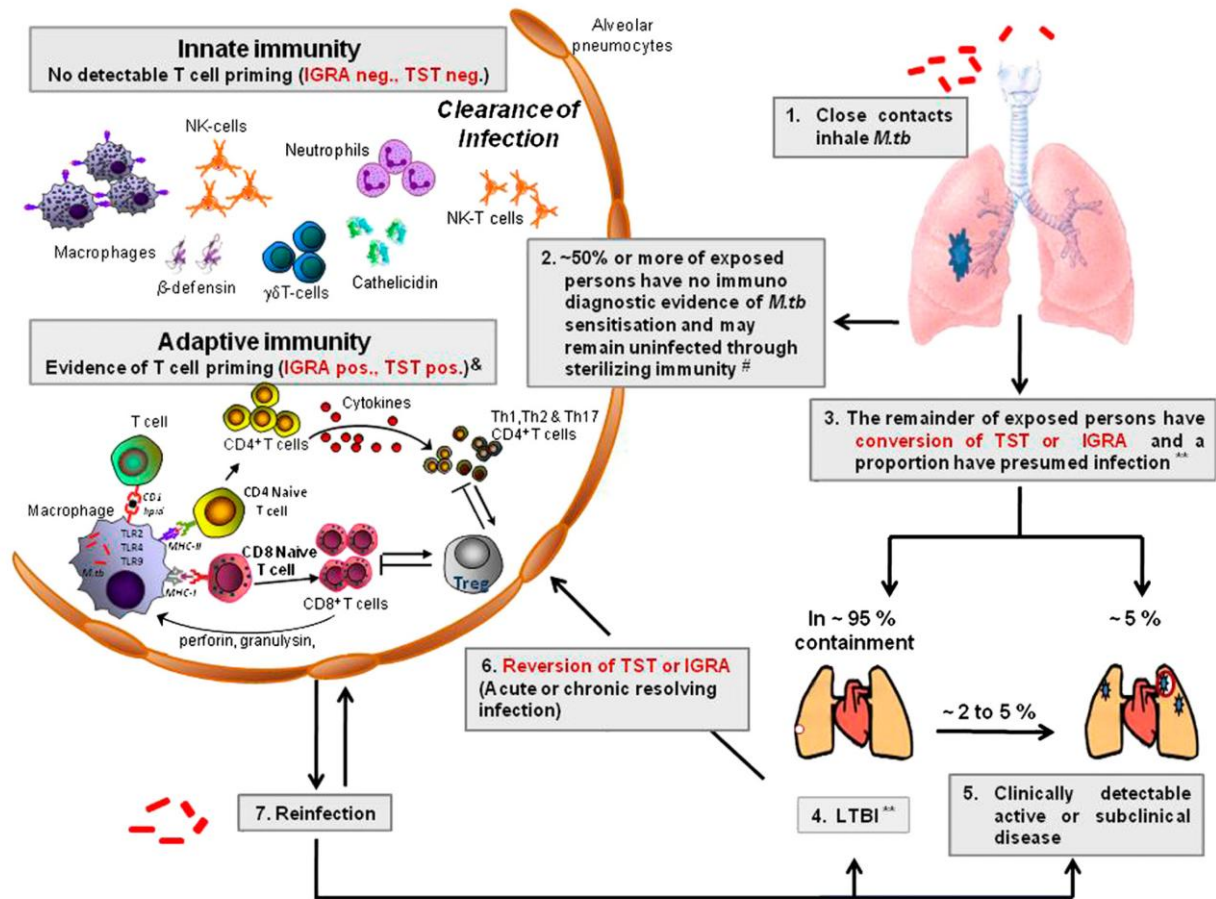




圖十九、市售治療結核病藥物 Prazinamide。⁴⁰

結核病目前普遍存在於全世界，它是由結核桿菌感染所造成的，傳染途徑主要是飛沫 (aerosol droplet) 或是空氣傳染 (air-born infection)。在感染初期，有百分之九十五的人會因為自身免疫系統而未發病，但會因外在因素而有再復發的潛在危險 (如圖二十路徑 7)；⁴² 百分之五的人在感染後會經由血液或是淋巴液散播造成肺結核或是結核性腦膜炎。⁴¹ 如圖二十所示，一般受到結核桿菌感染者會先經由體內的免疫機制 (例如：巨噬細胞) 殺掉結核菌或是潛伏在體內而不被測得有受感染。結核病可用皮膚結核菌素試驗 (tuberculin skin test, TST) 或是全血丙型干擾素釋放分析方法 (interferon-gamma release assays, IGRA) 來測試是否有受感染，沒測得感染的病患會呈現陰性 (negative)，受感染者會呈現陽性反應 (positive)。通常第一次測試都不會有感染的現象，可能是因為先天性免疫 (innate immunity) 造成病原體未發病而潛伏在體內，一旦經過外在因素干擾或是急性發炎造成殺手 T 細胞出現引發出適應性免疫 (adaptive immunity) 反應則可被測得受到感染，所以結核病都需要測兩次以上才可以確

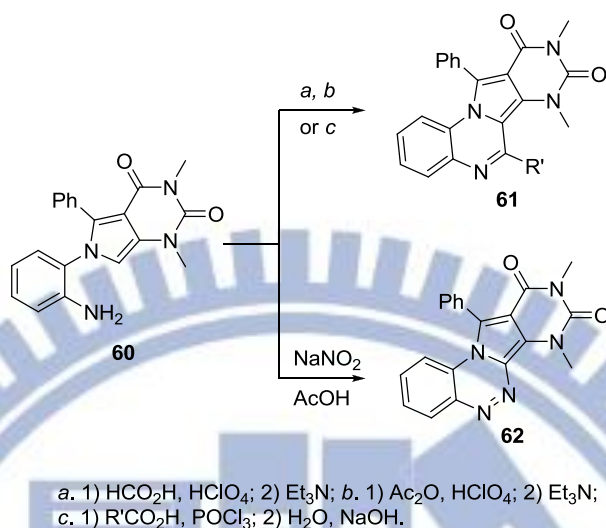
定是否受到感染。



圖二十、結核病感染途徑與自身免疫機制。⁴²

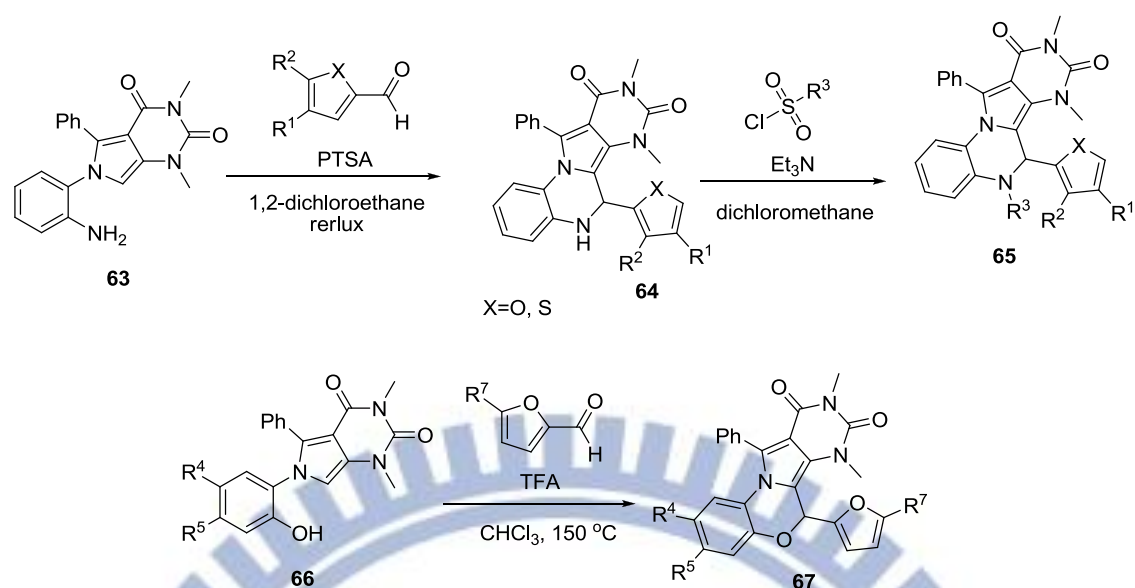
1.8 合成 Pyrimidopyrroloquinoxalinedione 衍生物動機與設計

1.8.1 Pyrimidopyrroloquinoxalinedione 衍生物相關合成文獻



式圖十四、合成兩種不同 Pyrimidopyrroloquinoxalinedione 衍生物路徑。⁴³

2006 年，Shevchenko 教授提出了兩種合成喹口喹啉二酮衍生物的方法（式圖十四），他們使用化合物 **60** 加入不同的酸可得到不同取代的化合物 **61**，另一個是以亞硝酸鈉在酸性條件下合成化合物 **62**。⁴³



式圖十五、Kurth 教授合成喹口喹啉二酮衍生物途徑。⁴⁴

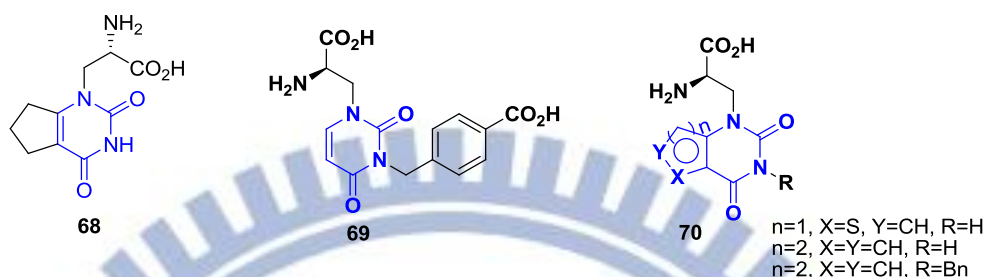
2011 年，Kurth 團隊使用芳香性 diamine 與胺醇類化合物建構一系列的化合物 **63** 與 **66**，接著進行合環反應可以得到 喹口喹啉二酮衍生物 **64** 與 **67**，將化合物 **64** 上的胺基進行取代反應可得到 N-substituted 的產物 **65** (式圖十五)。⁴⁴

1.8.2 Pyrimidopyrroloquinoxalinedione 衍生物活性探討

2009 年，Verkman 團隊發表了 Pyrimido-pyrrolo-quinoxaline-dione 骨架有抑制 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) 的活性，⁴⁵ 也有慢性腎功能衰竭以及腎臟疾病等活性效果。⁴⁴⁻⁴⁵

另一方面 pyrimido-pyrrolo-quinoxalinedione 具有 pyrimidinedione 骨架。根據許多文獻報導，含有 pyrimidinedione core 有良好的生物活性，例如：

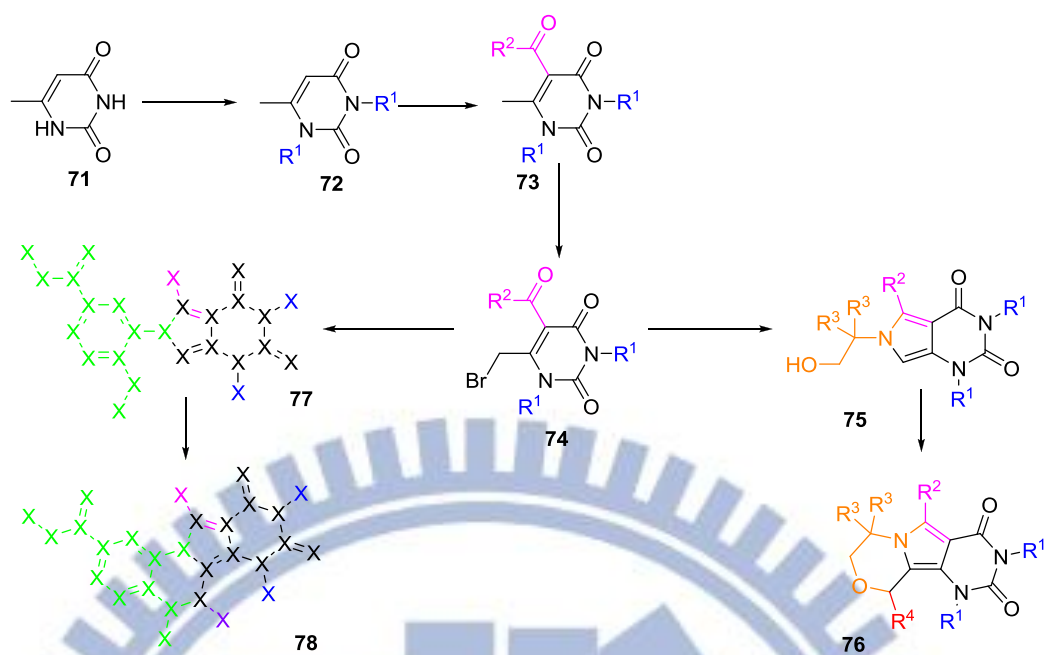
(S)-CPW399 **68** (圖二十一)，⁴⁶ 它與刺激中樞神經興奮有關，而化合物 **69** 與 **70** (圖二十一) 它們的作用與慢性疼痛有關。⁴⁶⁻⁴⁸



圖二十一、具有活性的 pyrimidinedione 骨架結構。

1.8.3 Pyrimidopyrroloquinoxalinedione 衍生物合成設計

綜合以上文獻結果，pyrimidopyrroloquinoxalinedione 衍生物相當具有良好的活性潛力，因此本實驗室著手進行此類合成設計 (式圖十六)。首先取得市售藥 6-methyluracil **71** 並將 1 與 3 號位的氮行二取代反應得化合物 **72**，接著加入不同醯氯試劑進行夫里德耳-夸夫特醯化反應 (Friedel - Crafts acylation) 得化合物 **73**，將化合物 **73** 的甲基進行溴化形成化合物 **74**，隨後我們加入烷基類的胺醇化合物並經吡咯化反應得吡咯產物 **75**，最後加入芳香類或是烷類醛基化合物進行皮克特-施彭格勒環化反應 (Pictet-Spengler cyclization) 即可得到 pyrimidopyrroloquinoxalinedione 衍生物 **76**。我們也以化合物 **76** 為股價進行擴環反應合成化合物 **77**，過程中也是經過吡咯化反應與皮克特-施彭格勒環化反應而得到另一個 pyrimidopyrroloquinoxalinedione 衍生物。

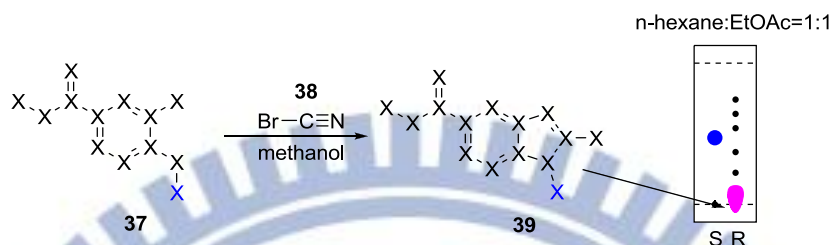


式圖十六、合成 pyrimido-pyrrolo-quinoxalinedione 衍生物流程圖。

第二章 實驗結果與討論

2.1 溶液相合成 Benzoimidazoisoquinolinones 分子庫

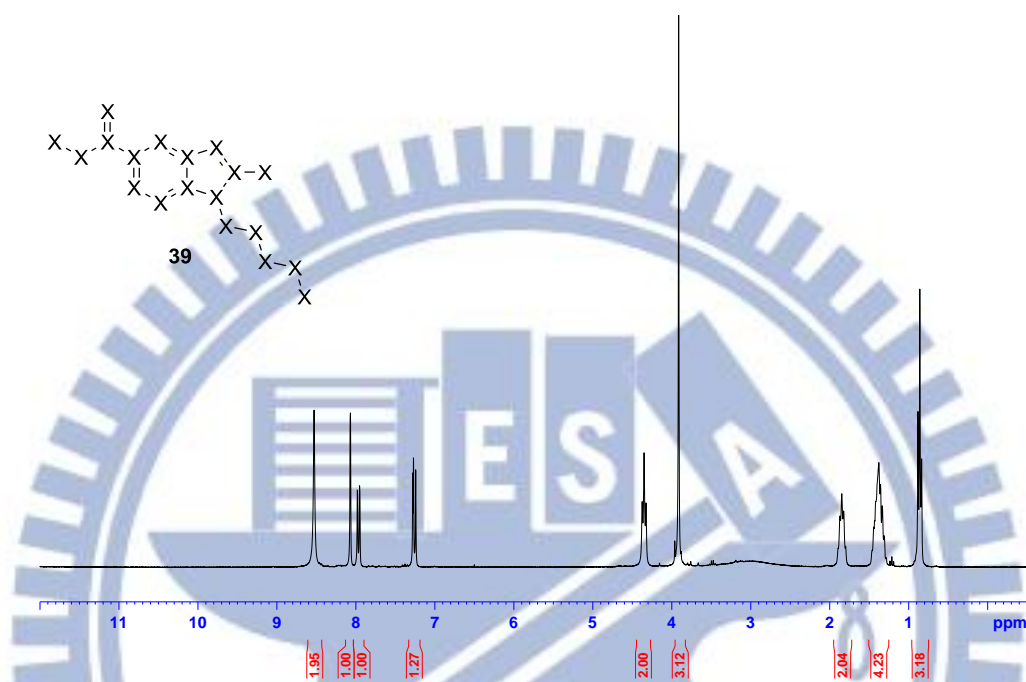
2.1.1 Benzimidazoles 的合成



式圖十七、合環反應 (Cyclization)。

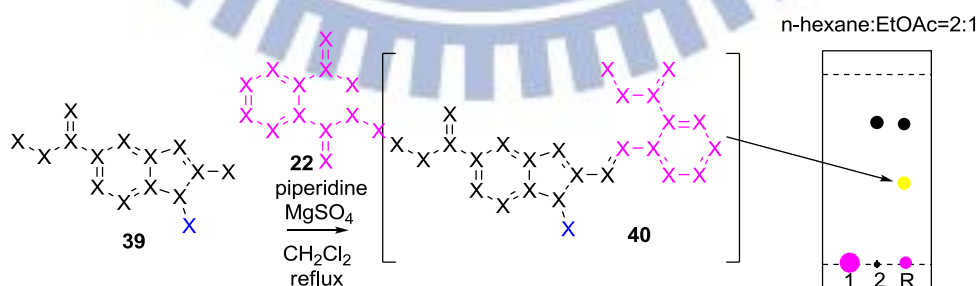
在此利用實驗室既有的方法來合成苯並咪唑 (benzimidazoles)。首先將化合物 2-aminodiamines (化合物 **37**) 以甲醇 (methanol) 溶解，接著加入溴化腈 (Cyanogen bromide; CNBr) 在室溫下攪拌後即可得化合物 **39** (如式圖十七)。因為化合物 **39** 的極性很大，使用一般的乙酸乙酯 (EtOAc) 以及正己烷 (n-hexane) 所配出的沖提液皆無法把化合物 **39** 純化出來，所以利用高極性比例乙酸乙酯/正己烷，先將多餘的試劑和雜質沖提出，隨後使用甲醇當沖提液將極性甚高的苯並咪唑沖提出。但是使用此方法純化仍然會浪費大量乙酸乙酯/正己烷配製的沖提液，因此又嘗試另一種方法來純化。我們選擇使用冰的乙醚 (ether) 來洗掉多餘的雜質。首先先將反應裡的溶劑甲醇抽乾，之後加入 80 毫升的冰乙醚在室溫攪拌約 30 分鐘，讓雜質完全溶解在乙醚中，之後將雜質重力過濾除去後，固體析出物即是產物 **39**。而此方法確實解決實驗室使用過多沖

提液的問題。下圖二十二為化合物 **39** 之氫譜圖，在光譜圖 8.5 ppm 的位置有兩個氫的訊號，可以得知此為化合物 **39** NH₂ 的訊號。



圖二十二、使用乙醚純化的化合物 **39** ¹H 光譜圖。

2.1.2 中間體 **40** 的合成



式圖十八、溶液相合成中間體 **40**。

如式圖十八，將前一步所合成的化合物 **39** 以二氯甲烷溶解，並加入化

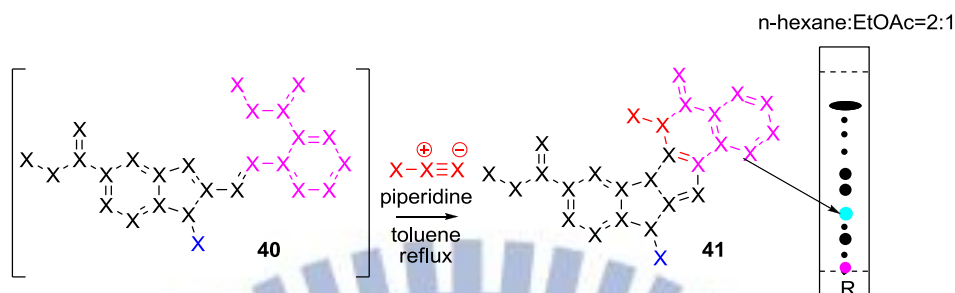
化合物 **2** 與六氫吡啶，在低溫加熱的條件下形成中間體 **40**。以 Thin layer chromatography (TLC) 片監控反應，發現中間體形成的量適中，但化合物 **39** 尚未反應完。為了避免下一步 benzoimidazoisoquinolinones 形成的產率過低，所以嘗試利用其它條件來增加中間體 **40** 的量。根據實驗室先前開發形成的中間體 **40** 的條件 (如表四)，⁴⁹ 使用路易士酸不是沒反應就是產率相當低。因此還是選擇使用六氫吡啶以維持反應在鹼性條件，與溶劑二氯甲烷作為搭配，並改變鹼的當量數。

表四、生成中間體 **40** 的反應條件表。⁴⁹

entry	catalyst	solvent	condition	Rxn
1	Sc(OTf) ₃	MeOH	Reflux, Microwave	no
2	Sc(OTf) ₃	CHCl ₃	Reflux, Microwave	no
3	Sc(OTf) ₃	Toluene	Reflux, Microwave	no
4	TFA	CH ₂ Cl ₂	Reflux	no
5	None	Toluene	Reflux	no
6	NH ₄ ⁺ Cl ⁻	Toluene	Reflux	yes
7	NH ₄ ⁺ Cl ⁻	Toluene	Microwave	yes
8	piperidine	Toluene	Reflux	yes
9	piperidine	Toluene	Microwave	yes
10	piperidine	CH ₂ Cl ₂	Microwave	yes
11	piperidine	CH ₃ CN	Microwave	yes

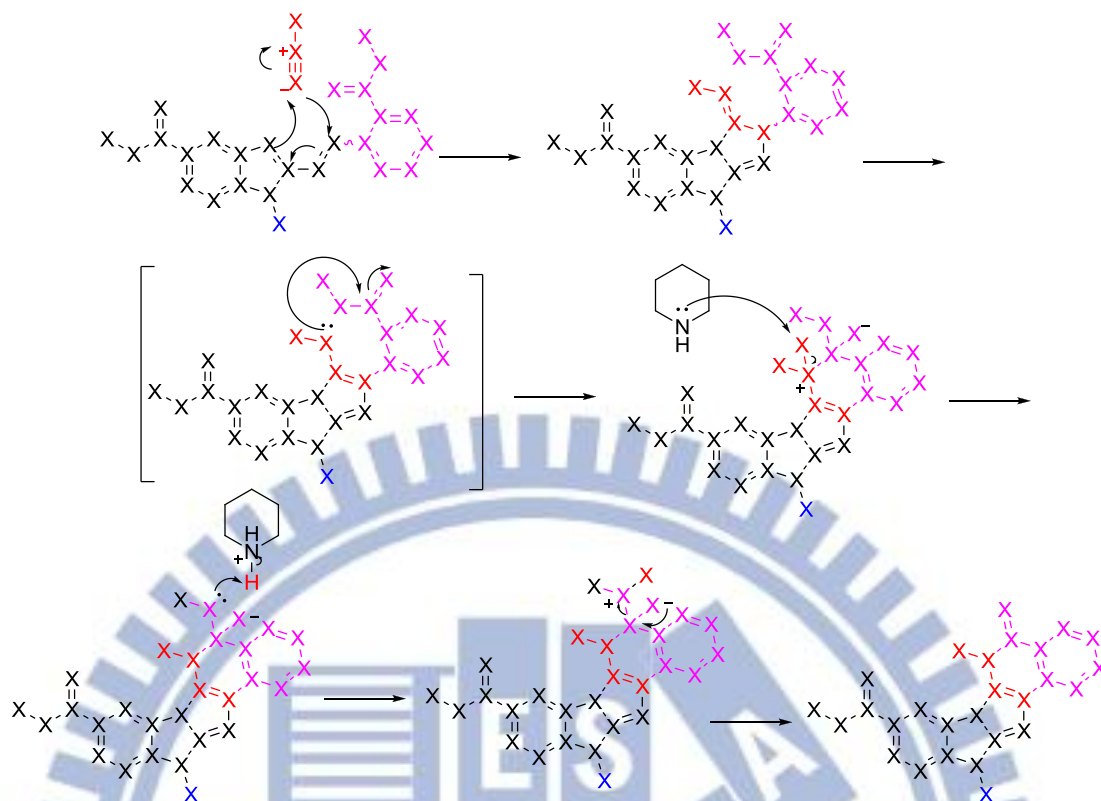
一開始鹼在 0.4 當量時，反應兩到三天起始物反應不完全，中間體 **40** 產生的量也不多。於是將鹼的量提升至 0.6 當量，在 TLC 片的監控下發現中間體 **40** 的量有明顯提升，但起始物仍然反應不全。為了再增高中間體之產率，嘗試加入 1 克無水硫酸鎂當除水劑以及 0.6 當量的鹼，在低溫加熱的條件下反應 16 個小時，發現起始物已經反應完全，且中間體 **40** 產生的量也大幅增加。若將鹼的當量數提生至 1.5 當量，並加入 1 克無水硫酸鎂，反應則在 7 小時反應完並得到中間體。此中間體保存極為不易，一旦經由管柱層析後即分解壞掉，即使將管柱先用鹼性跑液洗過或是始用中性的 Aluminum 來純化，仍然無法得到中間體 **40**。推測其原因可能為結構上的拉電子酯基使得此結構不穩定，所以處理過程中如果含有水或是酸性物質，則容易被水解回到化合物 **39** 與化合物 **22**。

2.1.3 Benzoimidazoisquinolinones 分子庫的合成



式圖十九、溶液相合成 Benzoimidazoisquinolinones 分子庫。

將前一步所得到的中間體 **40** 以除水過的甲苯當溶劑先溶解，並加入六氫吡啶當鹼以及異氰化合物，在封管 (Sealed tube) 下加熱至 $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ 反應 12 小時，並經由 TLC 片確認反應結束 (式圖十九)。由於化合物 **41** 的溶解度相當差，所以將溶劑甲苯抽乾並加入甲醇，就會有固體析出，或是將反應靜置一小時也會有固體物析出，而此析出物即是終產物，但是產率不高。目前 benzoimidazoisquinolinones 的分子庫已經完成建立的工作，接下來將交由合作伙伴來篩選此分子庫的生物活性。式圖二十為推測合成 benzoimidazoisquinolinones 的反應機轉。圖二十三為化合物 **41j** 的氫核磁共振光譜圖，我們發現在 $5.0\sim 5.1\text{ ppm}$ 間有一組多重峰的異丙基氫訊號，我們也將化合物 **41j** 送測液相質譜 (ESI^+)，得到一支 $M+1$ 訊號。最後化合物 **41j** 也經由 X-ray 單晶繞射鑑定其結構 (錯誤! 找不到參照來源。)

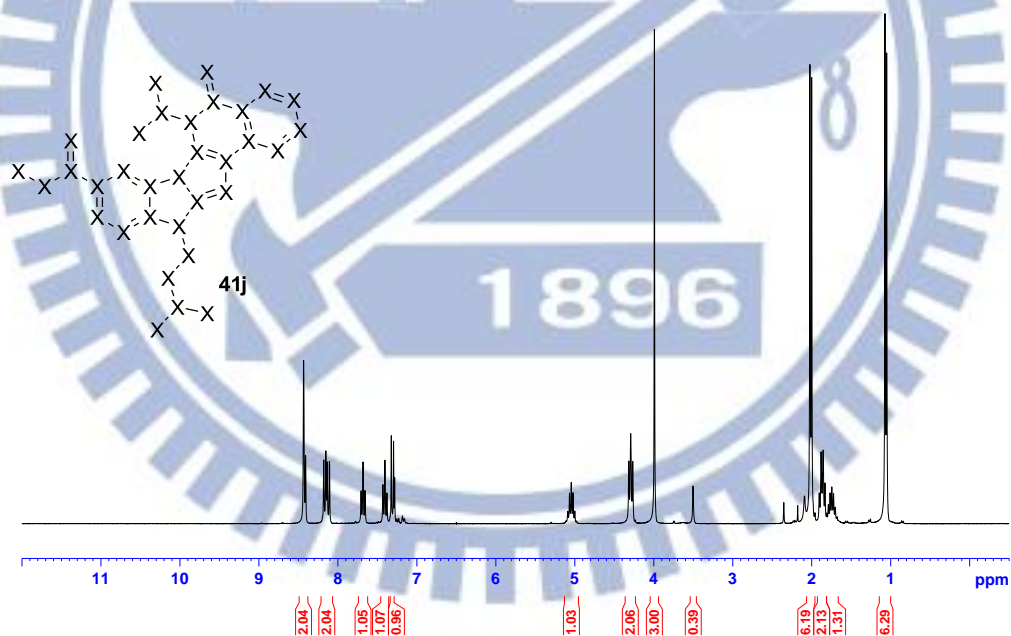


式圖二十、推測 Benzoimidazoisoquinolinones 合成的反應機制。

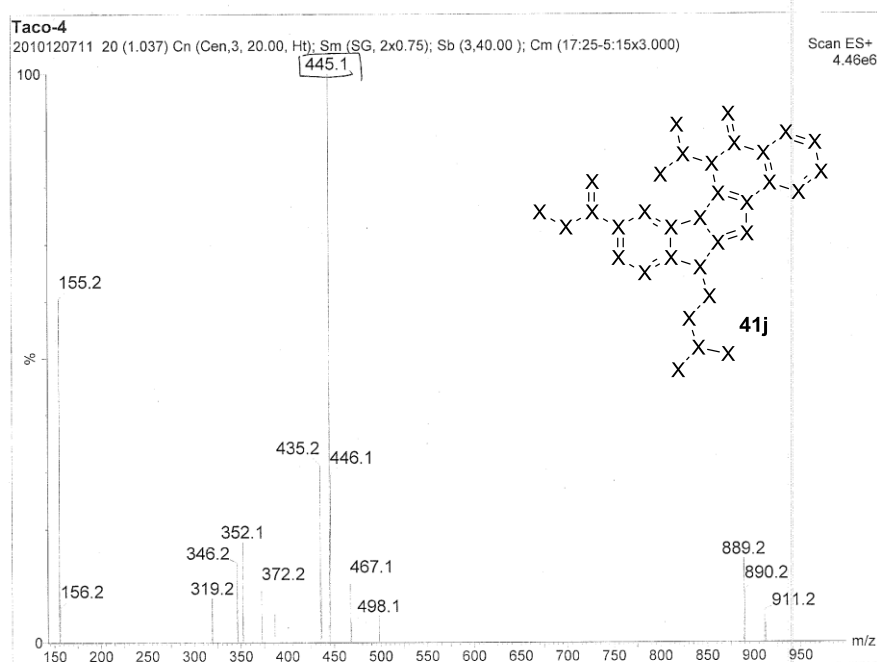
經 TLC 片觀察後發現中間體已經完全消失，但卻在原點出現起始物 **39** 的點，而另一起始物 **22** 的點也漸漸變濃，推測在反應時，有一部分已經水解回到起始物，才導致產率偏低。為了提高產率，我們嘗試改變六氫吡啶與異氰試劑的當量數，如表五。由此表可知，當六氫吡啶與異氰試劑當量數增加時，都能提高產率，其原因可能為試劑濃度提高使得反應得以加速進行，因而避免中間體先行水解而降低產率。我們也將嘗試更換溶劑與鹼，以達到條件最佳化。

表五、合成化合物 **41** 之試劑當量數比較。

Piperidine	1-Pentyl isocyanide	result
0.5 eq	2.0 eq	27-30%
0.5 eq	2.7 eq	34-87%
Piperidine	Benzyl isocyanide	result
0.5 eq	2.3 eq	27-32%
1.5 eq	2.3 eq	45-54%
1.6 eq	3.4 eq	95%
Piperidine	Cyclohexyl isocyanide	result
0.5 eq	2.0 eq	35%
0.5 eq	3.0 eq	40-56%
1.5 eq	2.0 eq	94%

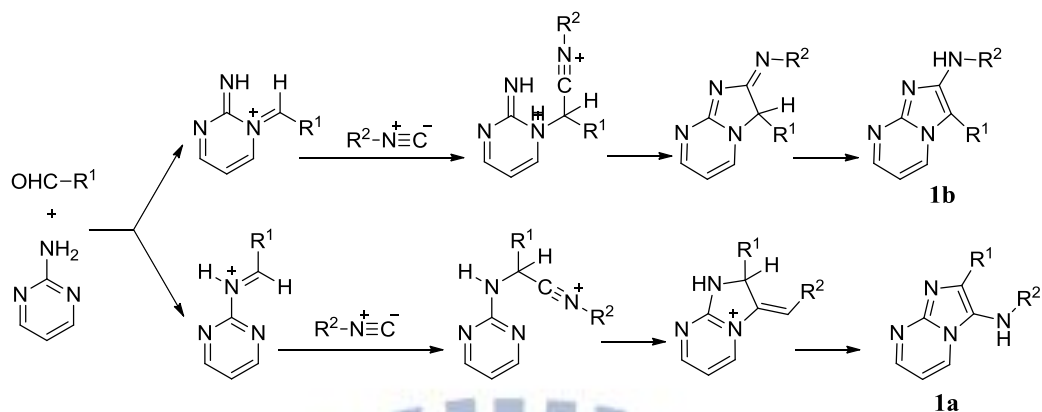


圖二十三、化合物 **41j** 之 ^1H 光譜圖。



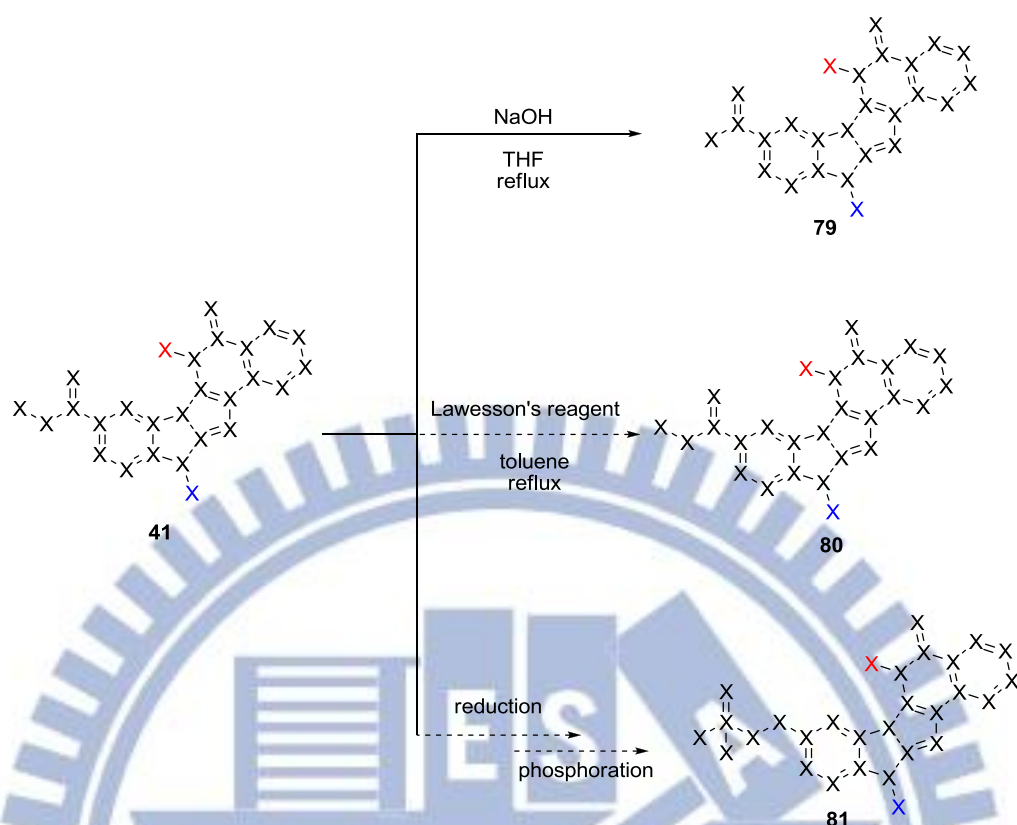
圖二十四、化合物 **41j** 之低解析質譜 (ESI⁺)。

Bradley 教授在 2002 年發表的期刊裡他們發現中間體會以兩種型式呈現，因而產生兩個不同的產物 (如式圖二十一)。⁵⁰ 在我們的實驗中我們只得到其中一個產物 (如式圖二十一 **1a** 型式)。而在 TLC 片上的其他點也經由 ¹H NMR 與質譜儀來確定並非另一構型的產物。此實驗結果證實了本實驗只會得到單一構型的產物，而產率低也非形成另一構型所造成的。而根據其他點的光譜與質譜分析，推測中間體水解回去的起始物可能與異氰化合物產生反應，但仍待鑑定中。



式圖二十一、Bradly 教授推導的兩個機制。⁵⁰

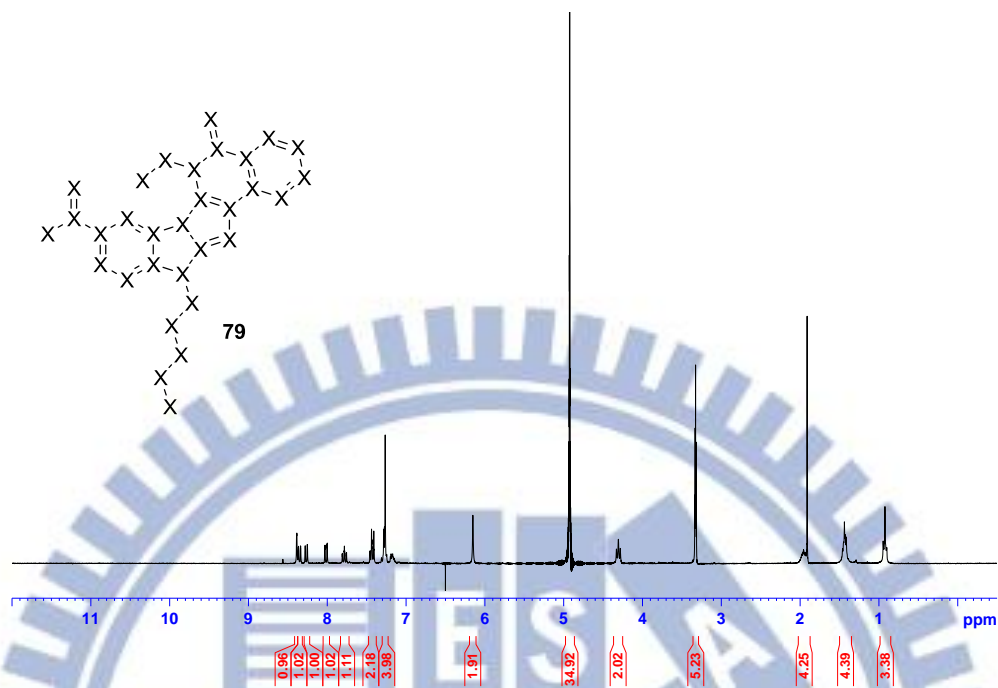
因為化合物 **41** 的溶解度不佳，常在測試生物活性時遇到一些困難，因此開始針對化合物 **41** 做一些修飾，以改善溶解度問題。下錯誤！找不到參照來源。是嘗試改善溶解度所設計三個方法。



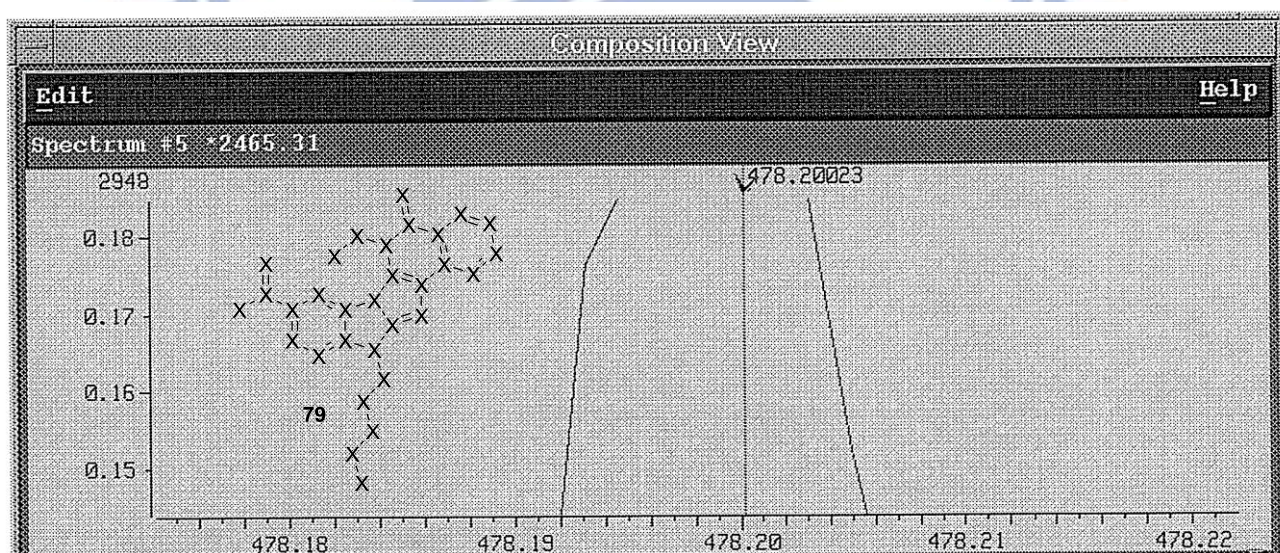
式圖二十二、設計改善化合物 **41** 之合成圖。

首先先嘗試將酯類水解成酸。統合文獻的方法，我們選用甲醇與四氫呋喃 1：1 混合比例當溶劑並加入氫氧化鈉在室溫下攪拌兩天，利用 TLC 片監控反應發現起始物反應完全並且有一新點產生。將反應裡的溶劑抽乾並加入二氯甲烷與 1N 稀鹽酸進行萃取時，發現大量的固體析出，將此析出物過濾後並且測其氫譜圖可看到在 3.9 ppm 的甲氧基訊號消失 (圖二十五)，進一步測其質譜鑑定得知固體析出物即為化合物 **79** (圖二十六)。以不同溶劑測試化合物 **79** 的溶解度，發現原本不會溶在甲醇的化合物 **41** 經酸化水解後的化合物 **79** 可溶在甲醇與測生物活性常用的溶劑 DMSO 裡，而不溶在二氯甲烷與氯仿中。其他兩

個改善溶解度的方法目前仍在嘗試條件的階段。

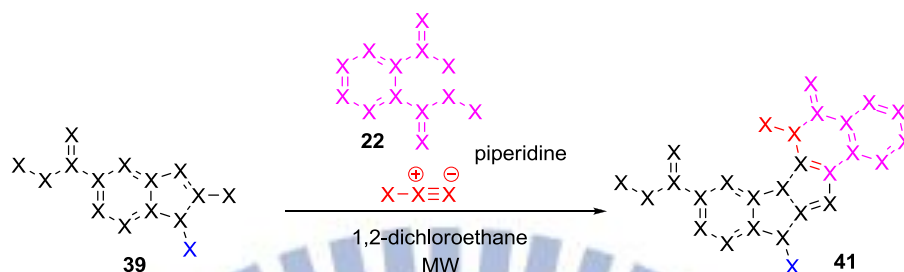


圖二十五、化合物 79 之 ^1H 光譜圖。



圖二十六、化合物 79 之高解析質譜 (EI-MS)。

2.1.4 微波輔助合成 Benzoimidazoisquinolinones 分子庫之三分子反應



式圖二十三、三分子反應。

使用異氰化合物做多分子反應已在許多文獻被廣泛探討，因此想透過多分子反應來加速合成 Benzoimidazoisquinolinones。在一般二氯甲烷加熱迴流條件下只能停在亞胺中間體，並不會得到化合物 **41**，將溶劑改成較沸點較高的 1,2-二氯乙烷也是無法得到產物，若將溶劑換成甲苯則因為化合物 **39** 不溶於甲苯導致反應無法進行。因此調整了反應條件，利用微波輔助異氰多分子反應，選用 1,2-二氯乙烷當作溶劑加入化合物 **39**、**22** 與異氰化合物，在微波條件 (140 °C, 150W) 下反應 30 分鐘即可得到化合物 **41** (式圖二十三)。與之前的封管迴流 12 小時比較，微波化學大幅縮短反應時間與提生合成的效率。

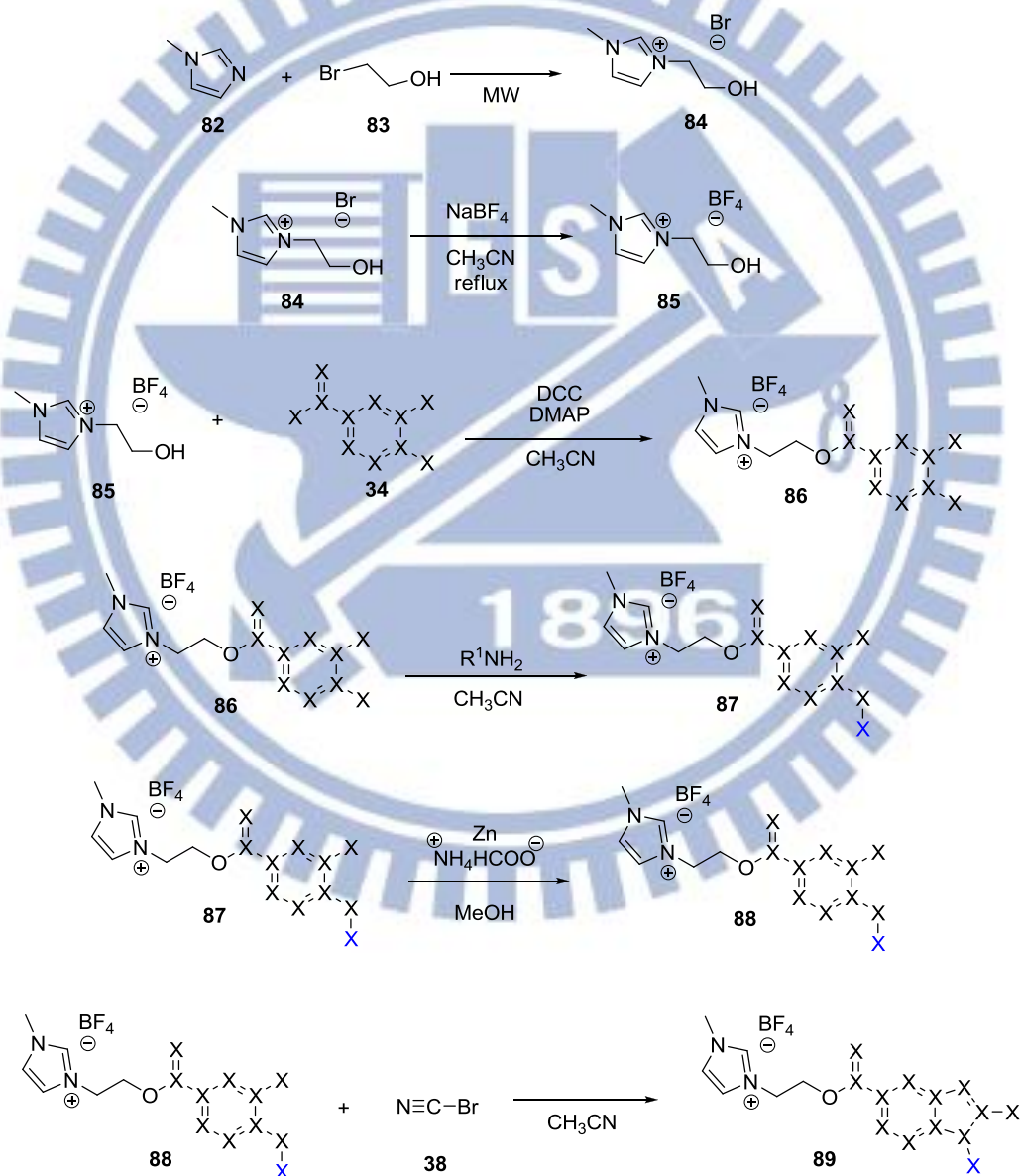
表六、異氰化合物多分子反應之條件。

entry	solvent	condition	time (hrs)	reaction
1	dichloromethane	reflux	24	no
2	1,2-dichloroethane	reflux	24	no
3	toluene	reflux	24	no
4	1,2-dichloroethane	microwave	0.5	yes

2.2 離子液上合成 Benzoimidazoisquinolinones 分子庫

本實驗也設計利用離子載體免純化的優點來達到快速建立 Benzoimidazoisquinolinones 分子庫。

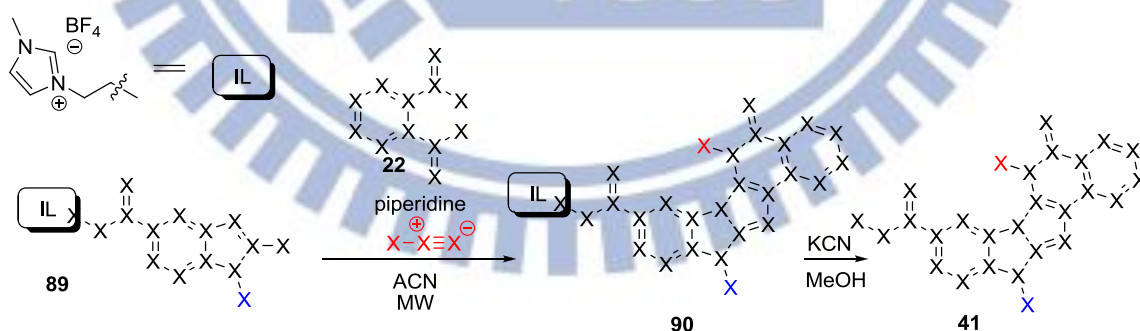
2.2.1 離子液體相反應合成 Benzimidazole 衍生物



式圖二十四、以離子液體為載體合成化合物 84。

本實驗室採用的離子液體是 Chan 教授在 2003 年發表的離子液體合成方法。⁵¹ 將氮-甲基咪唑與 2-溴乙醇以一比一的方式混合再利用微波加熱方式得到化合物 **84**。將化合物 **84** 溶解在乙腈中加入四氟硼酸鈉迴流 24 小時後將沉澱物溴化鈉 (NaBr) 過濾並將濾液抽乾可得化合物 **85**。根據實驗室既有的合成方法可以將化合物 **85** 與 4-氟-3-硝基苯甲酸利用氮,氮-二環己基碳二亞胺 (*N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide, DCC) 偶合試劑形成化合物 **86**。將化合物 **86** 與一級胺類在室溫下反應即可得到化合物 **87**。將化合物 **87** 利用鋅粉與甲酸胺進行還原反應形成化合物 **88**。將化合物 **88** 以乙腈溶解並加入溴化腈在室溫下反應可得化合物 **89** (式圖二十四)。

2.2.2 離子液體為載體之三分子反應



式圖二十五、離子液體之三分子反應。

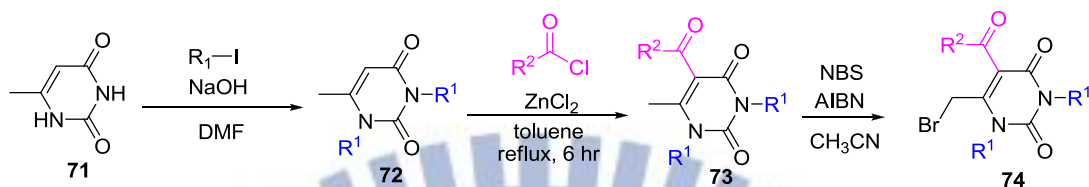
因為離子液體對二氯甲烷與甲苯的溶解度很差，所以溶劑改成溶解度較佳的乙腈。如式圖二十五，將化合物 **89** 溶於乙腈，加入異氰化合物與化合物 **22**

在微波輔助下合成化合物 **90**，而將化合物 **90** 以 KCN 切除離子載體可得到化合物 **41**。化合物 **41** 對甲醇溶解度極差，所以在切除離子液體時就可以看到固體析出。但本實驗在離子液體切除後並沒有得到析出的化合物 **41**，而經由 TLC 點片結果也確定並無化合物 **41** 的點產生。經過推測認為在形成中間體此步出了問題，原因為此亞胺形成不易，容易水解回到起始物。離子液體本身容易吸水，所以可能破壞了中間體的形成，也因此無法如期合成化合物 **41**。



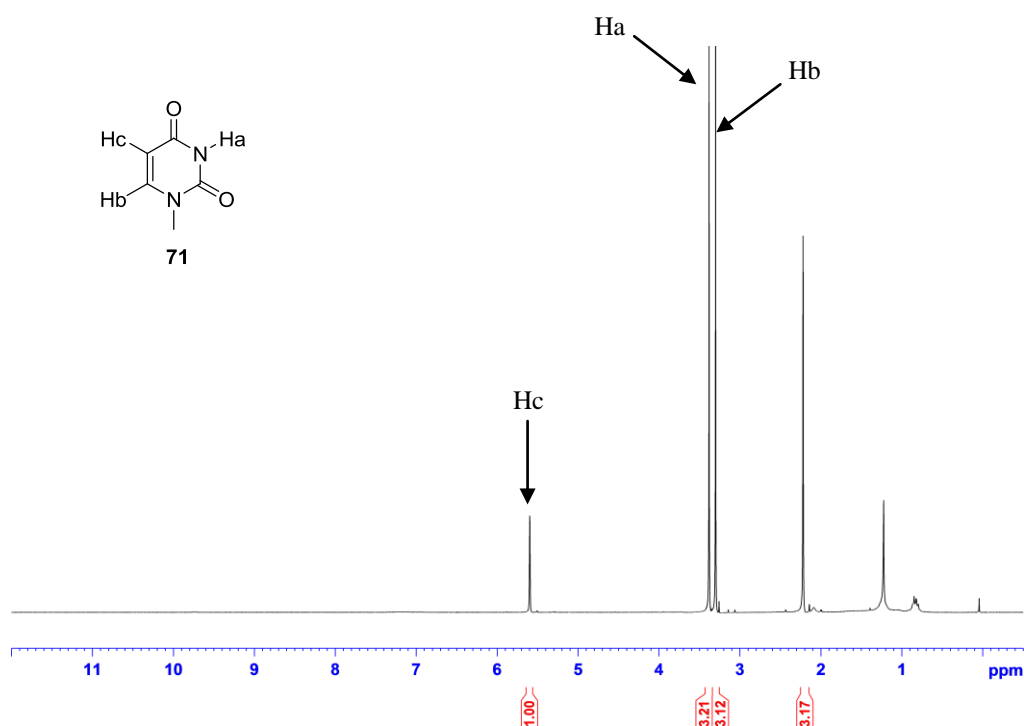
2.3 合成 Pyrimido-pyrrolo-quinoxalinediones 的衍生物

2.3.1 合成 5-acyl-6-(bromomethyl)-1,3-dialkylpyrimidinediones



式圖二十六、合成 5-acyl-6-(bromomethyl)-1,3-dialkylpyrimidinediones 路徑圖。

首先我們將 1,3,6-三甲基嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮 (化合物 **71**) 在溶劑二甲基甲醯胺 (dimethyl formamide; DMF) 下加入碘烷類試劑與氫氧化鈉 (sodium hydroxide, NaOH) 形成化合物 **72**，在氫核磁共振光譜中可以觀察到 3.3 ppm 與 3.4 ppm 各有一組甲基單峰 (singlet) 的訊號 (圖二十七)。因為化合物 **72** 的產率不高，所以我們做了一些條件的改良，如下表七。由此表可知道碘烷類試劑的條件以 entry 4 最佳，而將烷化試劑換成硫酸二甲酯 (dimethyl sulfate) 則在碳酸鉀為鹼，溶劑為丙酮時產率最好 (entry 6)。



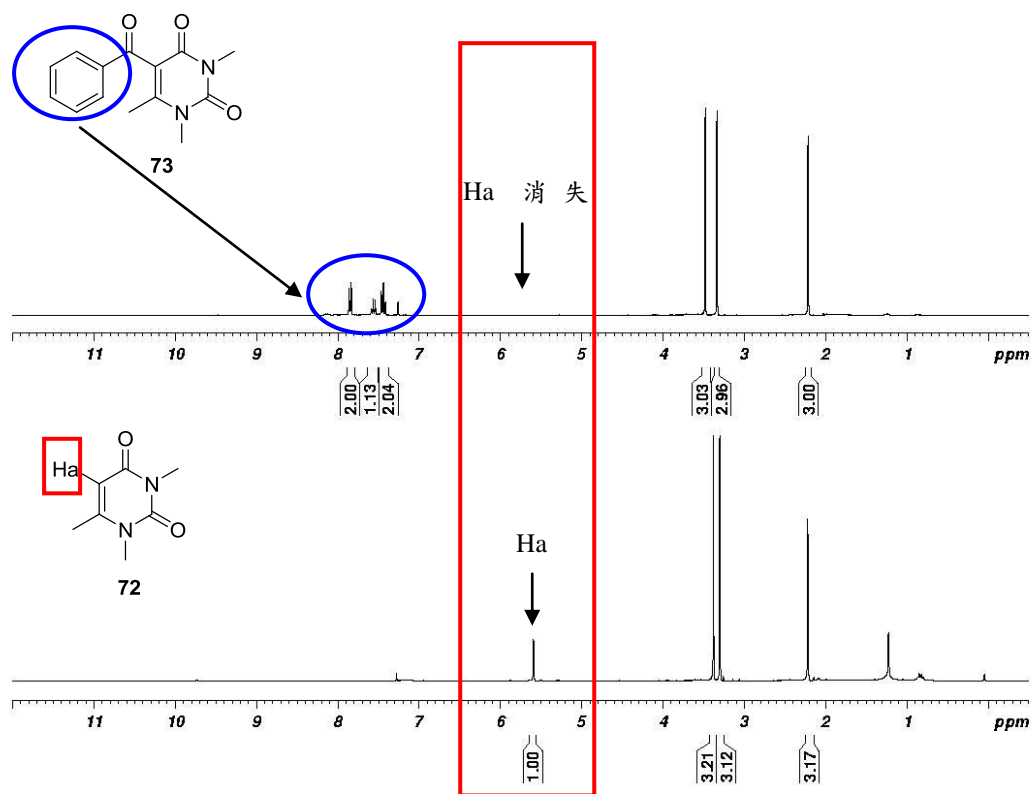
圖二十七、化合物 **71** 之 ¹H 光譜圖。

表七、合成化合物 **72** 的條件比較。

entry	alkylation reagent	base	solvent	codition	reaction yield(%)
1	R ₁ -I	NaOH	DMF	rt, overnight	65%
2	R ₁ -I	NaOH	DMF/EtOH=1:1	rt, 4 day	20%
3	R ₁ -I	NaOH	DMF/H ₂ O	rt, 4 day	no rxn
4	R ₁ -I	<i>t</i> -BuOK	CH ₃ CN	reflux, overnight	72%
5	dimethyl sulfate	NaOH	H ₂ O	rt, 2 day	100%
6	dimethyl sulfate	K ₂ CO ₃	acetone	reflux, 8 hr	100%

接著根據文獻提供的夫里德耳-夸夫特醯化反應 (Friedel - Crafts acylation) 條件,⁴⁴ 將化合物 **72** 溶在蒸餾過的甲苯並加入除水後的氯化鋅 (Zinc chloride, ZnCl₂) 與醯基氯化物 (acyl chloride) 可得到化合物 **73**。經氫光譜測定後與化合物 **72** 疊圖比較 (圖二十八), 發現原本在化合物 **72** 上的 Ha 消失, 而在 7~

8 ppm 出現苯環五個氫的訊號。由於文獻所提供的條件產率相當的低，因此將條件又再度做改良，如下表八，但儘管嘗試變換氯化鋅或是醯基氯化物的當量數也無法將產率提高，若是將反應時間拉長反而導致反應變雜而降低產率。

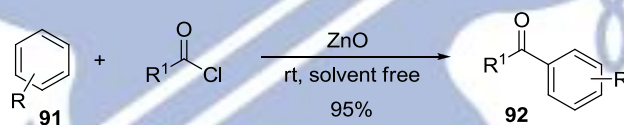


圖二十八、化合物 72 與化合物 73 光譜圖疊圖。

表八、化合物 73 的條件測試。

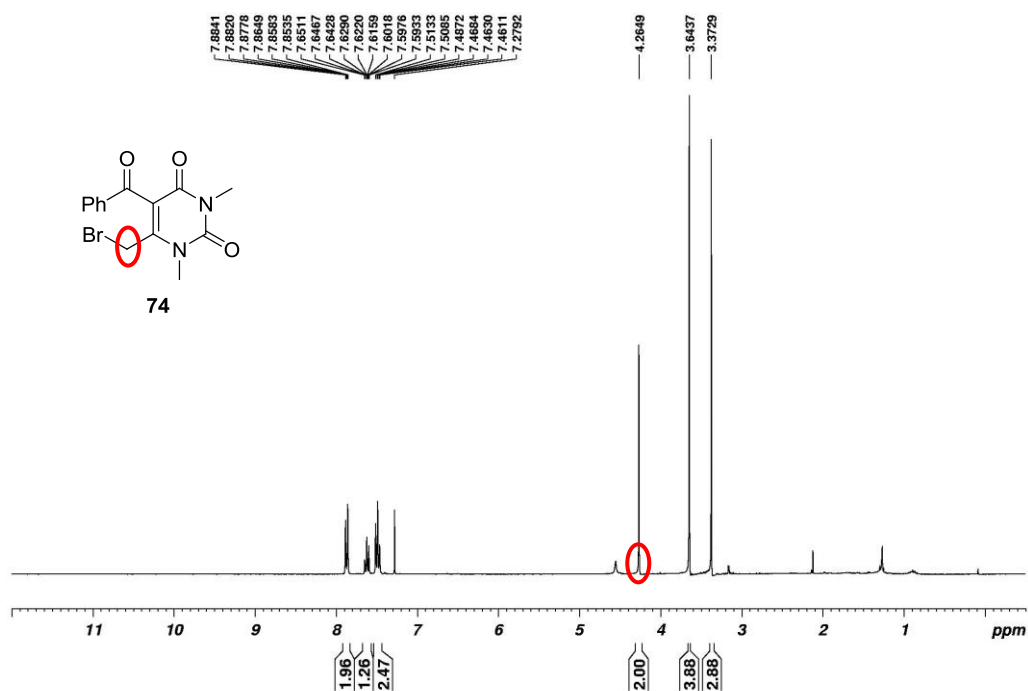
entry	ZnCl ₂ (eq.)	solvent	acyl chloride (eq.)	temp (°C)	time (hr)	yield (%)
1	0.9	toluene	1.5	reflux	6	25%
2	1.8	toluene	1.5	reflux	6	30%
3	2.5	toluene	1.5	reflux	6	30%
4	1.8	toluene	1.5	reflux	12	20%
5	1.8	toluene	2.5	reflux	6	30%

為了提高化合物 **73** 的產率，又參考了另一篇於 2004 年 Sharghi 教授發表在 *J.Org.Chem.* 的期刊 (如式圖二十七)，⁵¹ 他們是將化合物 **91** 加入催化量的氧化鋅 (zinc oxide, ZnO) 與醯基氯化物在室溫且不加任何溶劑的情況下反應五至十分鐘中不等，即可得到高產率的化合物 **92**。一開始嘗試 Sharghi 教授所提供的條件，卻發現室溫下反應五至十分鐘皆沒有反應，於是將時間拉長到 1 小時，也沒有任何新點產生，之後改成使用加熱迴流條件發現 30 分鐘後即可將化合物 **72** 反應成化合物 **73**，產率可到 80 %，若是將加熱迴流的時間降至五到十分鐘內，



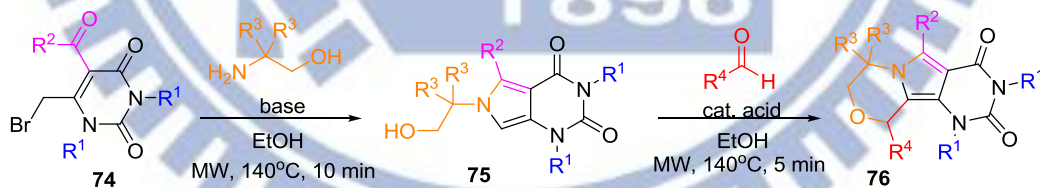
式圖二十七、高效率夫里德耳-夸夫特醯化反應合成化合物 **92** 的方法。⁵¹

產率可到 85% 以上，大幅的解決此步產率不高的問題。接著我們在將化合物 **73** 溶於乙腈 (acetonitrile, ACN) 中，加入氮 - 溴代丁二烯亞胺 (*N*-bromosuccinimide, NBS) 與偶氮二異丁腈 (azo-bis-(isobutyronitril), AIBN) 在室溫下反應 30 小時，以 TLC 片監控可看到化合物 **73** 已快反應殆盡且化合物 **74** 也已經形成，由氫譜圖可以清楚看到接近 4.3 ppm 的位置有一組 CH₂ 的單峰訊號 (如圖二十九)。



圖二十九、化合物 74 之 ¹H 光譜圖。

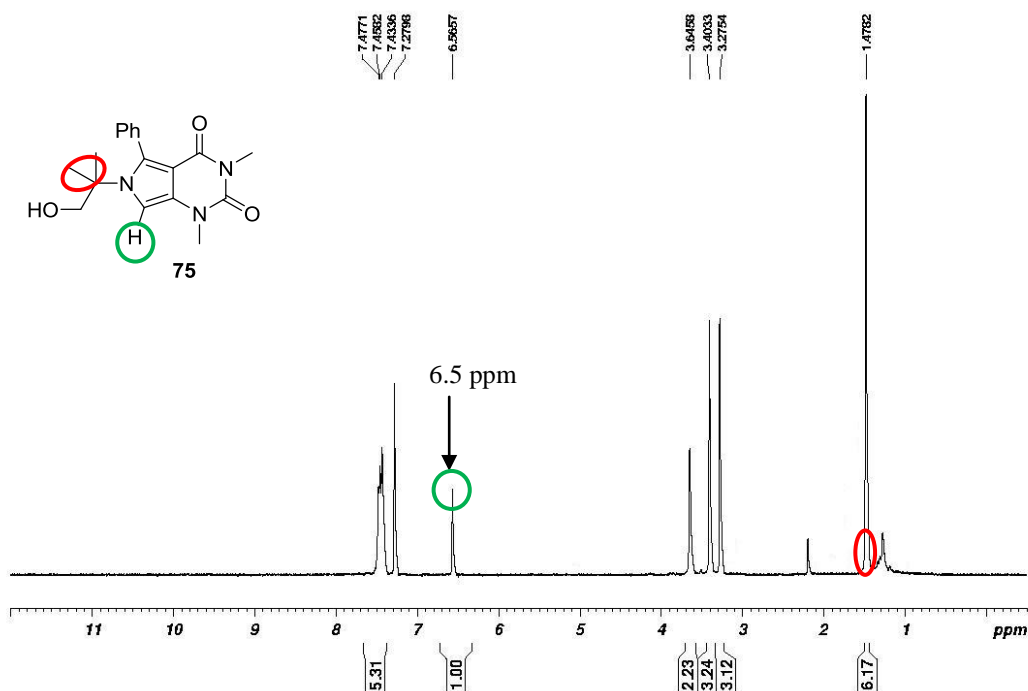
2.3.2 利用微波輔助合成 Pyrimido-pyrrolo-quinoxalinediones



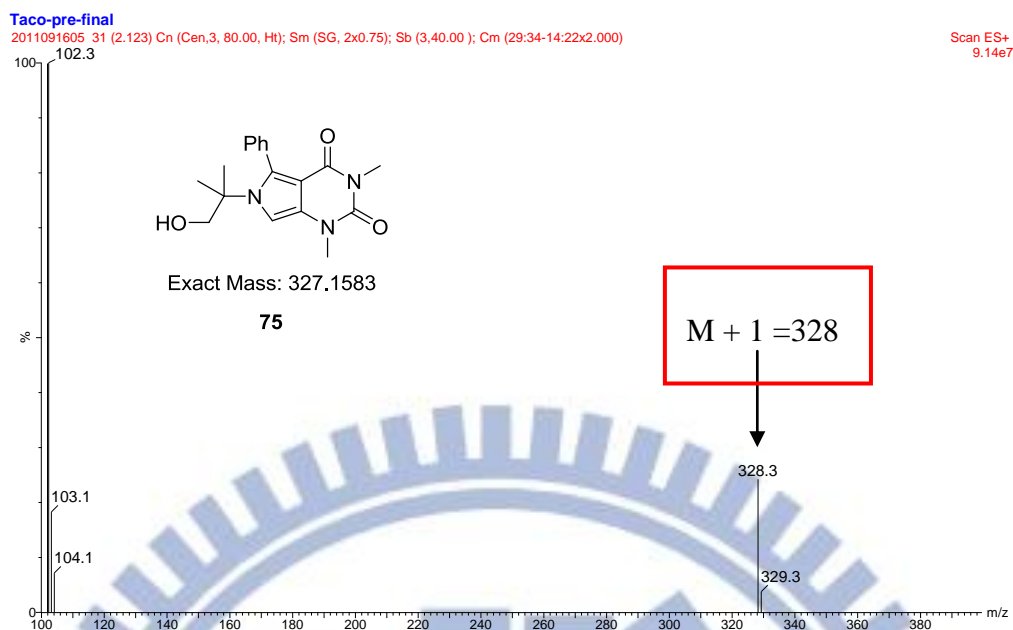
式圖二十八、合成 Pyrimido-pyrrolo-quinoxalinediones。

如式圖二十八所示，將化合物 74 以乙醇溶解，加入胺醇類化合物與鹼，在微波條件下 10 分鐘即可得到單一化合物 75，經由測定氫光譜圖後可以觀察到在 6.5 ppm 有一支氫的單峰及 1.4 ppm 位置有一組 6 支氫的二甲基的訊號 (如圖三十)，我們也將 75 送測低解析 ESI⁺也得到了一支 M + 1 的分子量訊號

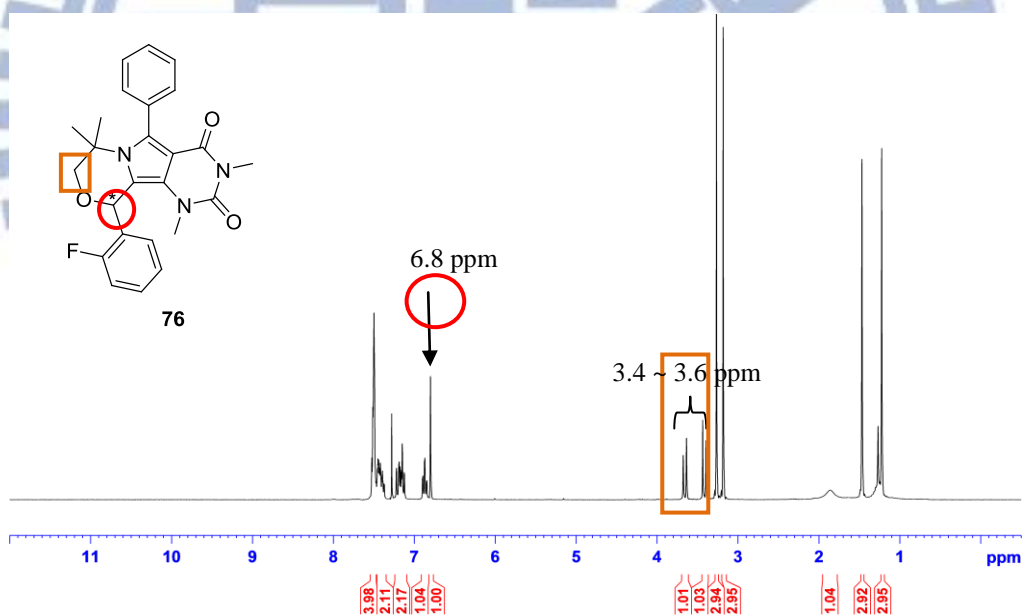
(如圖三十一)。接著再將化合物 **75** 加入醛基與催化量的酸，在微波加熱輔助下進行皮克特－施彭格勒反應 (Pictet - Spengler reaction) 反應 5 分鐘可得到最終產物化合物 **76**，從氫核磁共振光譜上可以發現 6.8 ppm 有一支不對稱中心碳上氫的訊號，而在 3.4 ~ 3.6 ppm 可以看到一組 CH₂ 受到不對稱中心所影響的 AB 四重峰 (如圖三十二)。另外，我們也經質譜分析 (圖三十三) 確定合成化合物 **76**。



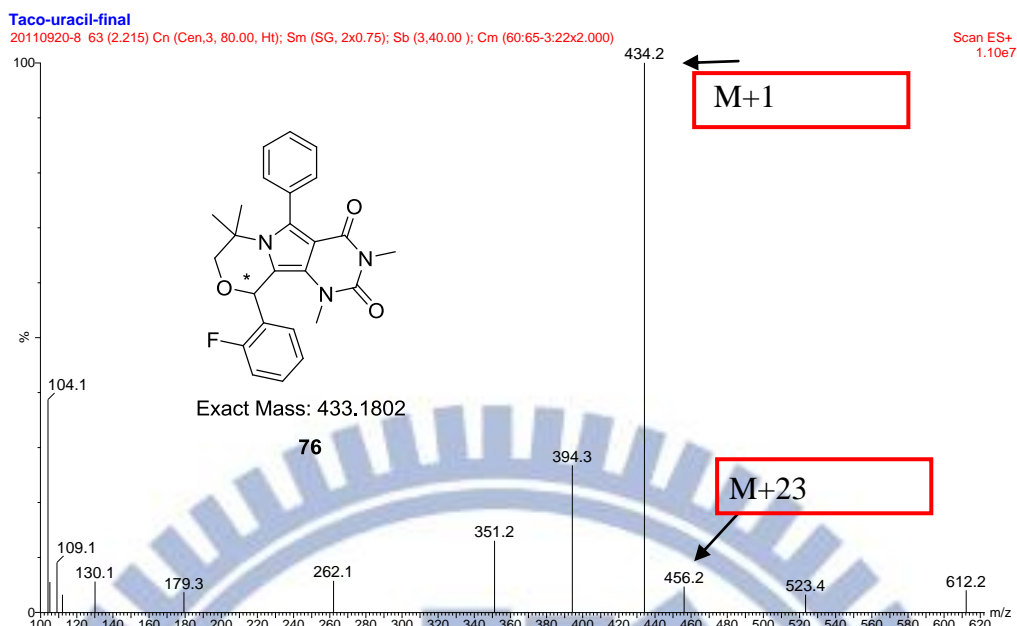
圖三十、化合物 **75** 之氫核磁共振光譜圖。



圖三十一、化合物 75 ESI-MS 質譜圖 $(M+H)^+$ 。

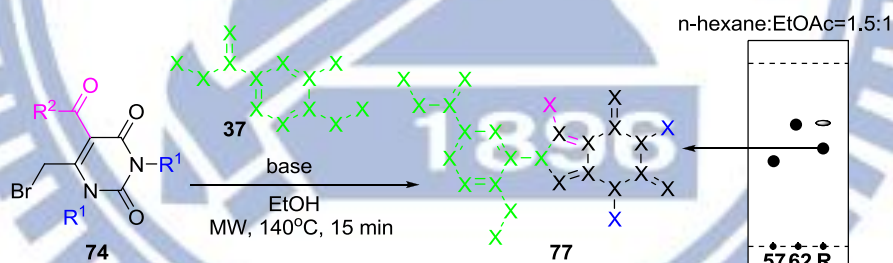


圖三十二、化合物 76 之 ^1H 光譜圖。



圖三十三、化合物 **76** 質譜圖 (ESI⁺)。

2.3.3 合成並建立 Pyrimido-pyrrolo-aminomethylbenzoates 分子庫



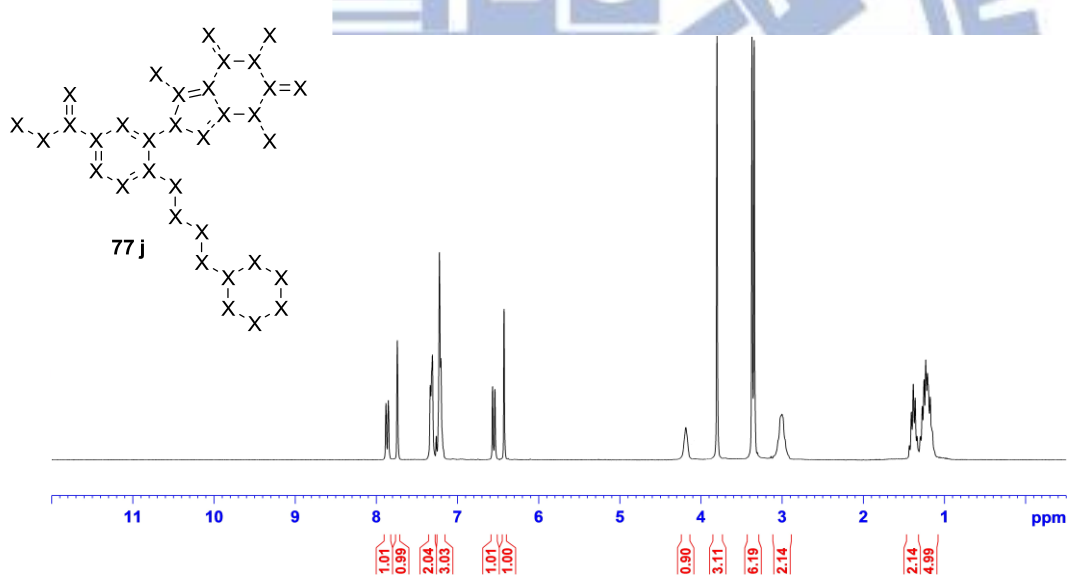
式圖二十九、合成 Pyrimido-pyrrolo-aminomethylbenzoates。

如式圖二十九所示，將化合物 **74** 溶於乙醇中，加入化合物 **37** 與鹼在微波輔助下反應該 15 分鐘可得到化合物 **77** (如圖三十四)。但此反應在微波條件下相當的雜，原因可能為微波條件過強導致反應過度，因此將反應調整，如下表九。經過一些條件的測試，以 entry 6 的條件最佳，起始物皆可反應完並且產

生的副產物也相當的低。圖三十四為化合物 **77j** 之氫光譜圖，我們可以看到在 6.4 ~ 6.5 ppm 有一個單峰的氫，在 3.89 ppm 有一組 3 個氫的甲氧基單峰訊號。

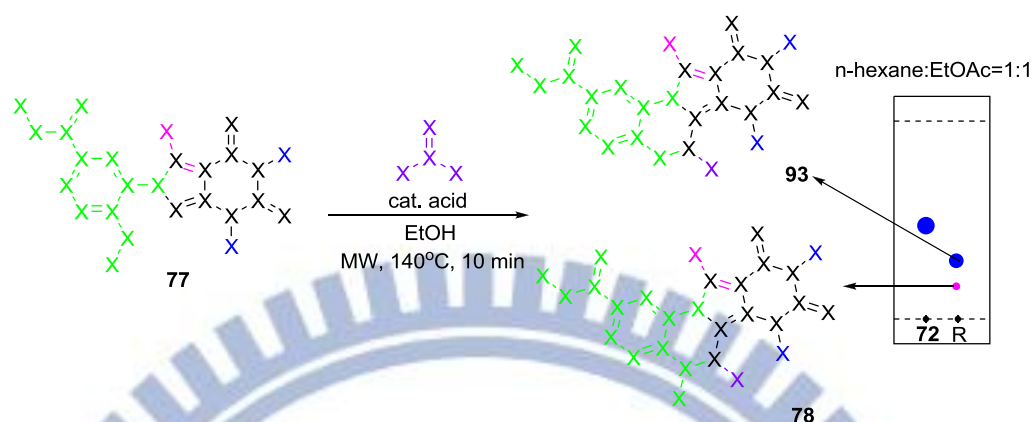
表九、合成化合物 **77** 之條件測試。

entry	solvent	condition	time (min)	yield (%)
1	EtOH	MW, 140°C	15	30
2	MeOH	MW, 140°C	15	35
3	CH ₃ CN	MW, 140°C	15	50
4	EtOH	reflux, 88°C	180	50
5	1,2-dichloroethane	reflux, 88°C	180	trace
6	CH ₃ CN	reflux, 88°C	180	60-95



圖三十四、化合物 **77j** 的氫核磁共振光譜圖。

2.3.4 Pyrimido-pyrrolo-quinoxaline-methylcarboxylates 分子庫的合成

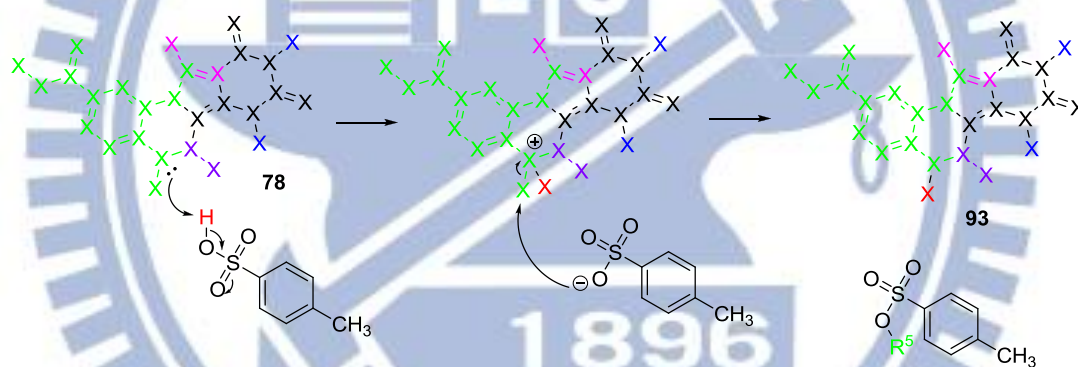


式圖三十、合成 Pyrimido-pyrrolo-quinoxaline-methylcarboxylates。

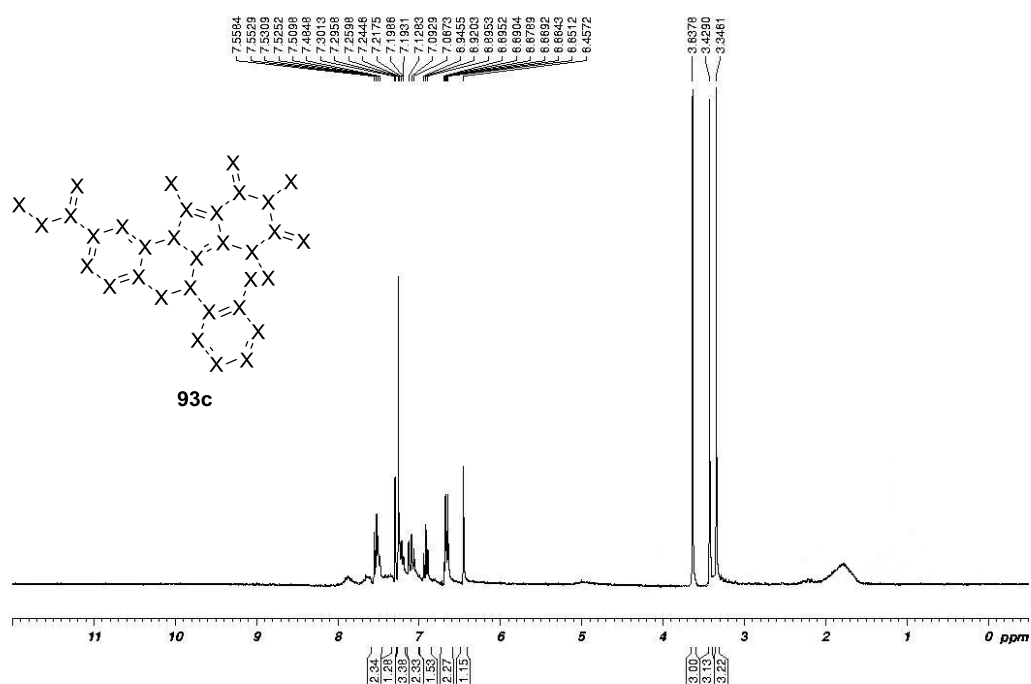
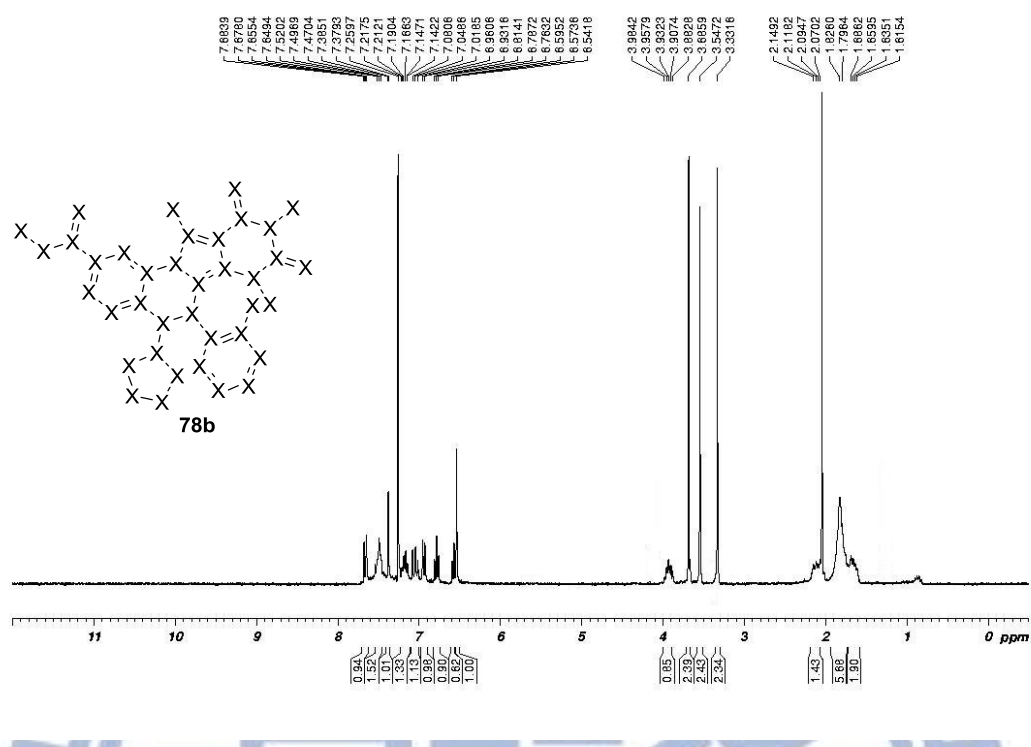
最後將化合物 **77** 加入醛基化合物與催化量的酸，在微波條件下反應 10 分鐘後點片發現產生了兩個點（式圖三十），經由 NMR 光譜測圖結果推測較濃的藍色亮點為胺基取代基 (R_5) 離去的結果 (**93**)，而另一較淡的桃紅色亮點則為終產物 **78**。從圖三十五 (a) 可以看到在 3.8 ppm 的位置有環戊基的一支氫訊號 (**78b** 標紅色位置)，而圖三十五 (b) 則沒有此氫的訊號 (**93c**)，因此判斷 (b) 為切除環戊基團之化合物 **93**。而根據此實驗結果我們推測化合物 **93** 可能為化合物 **78** 演變過去的產物，並推想其反應機轉可能為下式圖三十一所示。

因為微波條件使得反應變得較劇烈，導致主產物為化合物 **93**。為了提高化合物 **78** 的生成量，我們將反應條件改成傳統加熱迴流，並嘗試改變溶劑與不同的酸以觀察化合物 **78** 與 **93** 比例的消長趨勢。如下表十，一開始選用乙腈當溶劑，加熱迴流兩小時後發現幾乎沒什麼反應，原因為化合物 **77** 只有微溶

於乙腈裡面。於是再將溶劑換成鄰二氯乙烷 (1,2-dichloroethane, EDC)，經加熱兩小時後點片發現主產物為化合物 **78**，而化合物 **93** 的產率大幅度的降低。若將反應時間延長至 5 個小時 (entry 3)，化合物 **93** 的量則提高，也因此印證先前推測的想法。我們也嘗試使用會提供氫質子的氯仿 (chloroform, CHCl_3) 溶劑，在反應 24 小時後發現沒有任何產物 **78** 或是 **93** 的點生成。如果將酸換成三氟醋酸 (trifluoroacetic acid, TFA)，不到一小時就可以看到化合物 **93** 生成。



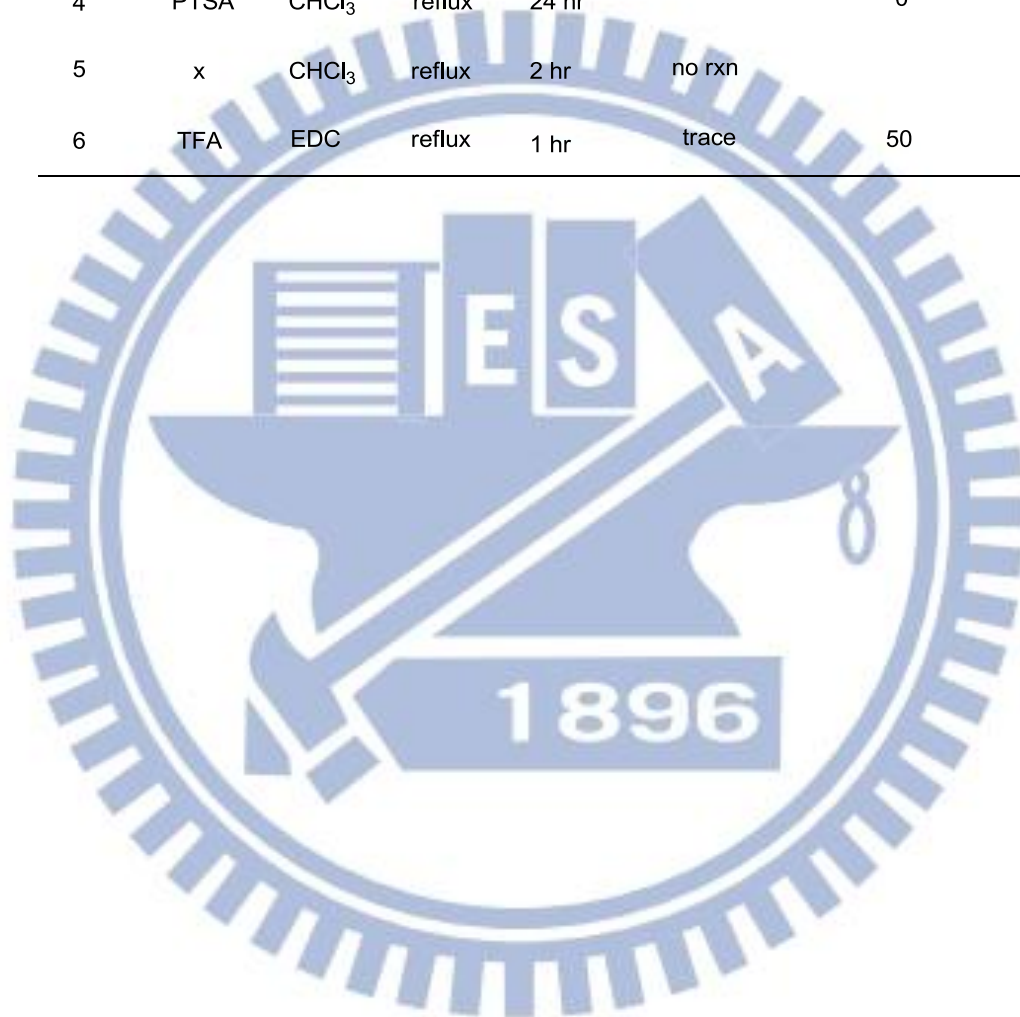
式圖三十一、推測形成化合物 **93** 之反應機轉。



圖三十五、(a) 化合物 **78b** 之 ¹H 光譜圖。(b) 化合物 **93c** 之 ¹H 光譜圖。

表十、不同溶劑與酸對合成化合物 **73** 與 **89** 的影響探討。

entry	acid	solvent	temp	time (hr)	yield of 78 (%)	yield of 93 (%)
1	PTSA	ACN	reflux	2 hr	trace	0
2	PTSA	EDC	reflux	2 hr	90	20
3	PTSA	EDC	reflux	5 hr	trace	50
4	PTSA	CHCl ₃	reflux	24 hr		0
5	x	CHCl ₃	reflux	2 hr	no rxn	
6	TFA	EDC	reflux	1 hr	trace	50



第三章 結論

本論文第一部分利用一鍋化三分子反應成功合成產率不錯的 benzoimidazoisoquinolinones 並快速建立其分子庫。而此多分子合成方法可以提供一個有效率合成具有結構變異與複雜的分子衍生物平台。第二部分我們藉由微波合成儀的輔助快速合成 pyrimido-pyrrolo-quinoxalinediones。並將其重要的中間體 (化合物 **74**) 成功的做延伸，得到產率良好的化合物 **77**。接著，從化合物 **77** 合成化合物 **78** 的過程，我們也意外發現到在酸性條件下化合物 **78** 的胺基取代基會被酸的共軛鹼給切除，進而得到沒有取代的化合物 **93**。未來我們希望可以利用不同酸的強弱來設計化合物 **78** 變成化合物 **93** 的實驗探討。目前 pyrimido-pyrrolo-quinoxalinediones 分子庫已經建立完成，並將合成完的產物送交送予中央研究院基因體中心進行活性測試，已經得知有不錯的結果。希望未來來能將有生物活性結果的結構做最佳化外，更要做結構變異性，以增加分子庫的複雜性。

第四章 實驗步驟

4.1 溶液相合成化合物 37、39

將 4-氟-3 硝基苯甲酸 **34** (1 g, 5.4 mmol) 放進 100 mL 圓底瓶並溶於甲醇 (50 mL)，加入催化量的硫酸，並置於油浴鍋上加熱迴流 12 小時，以薄膜層析 (thin layer chromatography, TLC) 點片監控反應，待反應完全後，先將甲醇抽乾，再加入二氯甲烷與碳酸氫鈉進行萃取至中性 ($\text{pH} = 7$)，收集有機層並加硫酸鎂除水，再將過濾硫酸鎂後所得的溶液以減壓濃縮機抽乾後即可得到化合物 **35** (1.07 g, 產率 99 %)。

取化合物 **35** (1 g, 5 mmol) 放入 100 mL 圓底瓶溶於二氯甲烷中，加入三當量的一級胺類，在室溫下攪拌 6 小時後以 TLC 片監控至化合物 **35** 反應完全，將溶劑抽乾後，加入二氯甲烷與 1 N 稀鹽酸進行萃取，收集有機層並加入硫酸鎂除水過濾。接著將收集好的有機層以減壓濃縮機抽乾溶劑可得到化合物 **36**，產率 98 %。

取一 250 mL 的圓底瓶加入一當量化合物 **36** 溶於甲醇中，加入 7.5 當量的蟻酸銨 (ammonium formate) 先攪拌至溶解，再加入 15 當量的鋅粉室溫下快速攪拌 15 分鐘，反應完後顏色會從深黃色褪色至透明澄清狀，或是利用點片確定化合物 **36** 已反應完。接著將鋅粉過濾並將甲醇抽乾使蟻酸銨析出，再加入二氯甲烷使產物回溶 (利用蟻酸銨不溶於二氯甲烷的特性) 並過濾掉蟻酸銨，

抽乾溶劑後可得到化合物 **37**，產率 99 %。

取一 100 mL 圓底瓶加入一當量化合物 **37** 溶於甲醇中，並加入 5 當量的 **38** 室溫反應 8 小時，點片確定反應完全後，使用濃縮機將溶劑抽乾，加入 80 mL 冰乙醚攪拌 30 分鐘讓雜質完全溶於其中，接著將雜質溶液過濾除去後的析出產物即為化合物 **39**，產率 99 %。

4.2 溶液相合成 benzoimidazoisoquinolinones (化合物 **41**)

取一當量化合物 **39** 置於 100 mL 的圓底瓶並溶於 50 mL 二氯甲烷中，加入 1.2 當量的二酯基苯甲酸甲酯 **2**、1.5 當量的六氫吡啶以及 1 克硫酸鎂當除水劑，在加熱迴流下反應 7 小時點片可看到一黃點產生，接著將二氯甲烷以減壓濃縮機抽乾後可得化合物 **40**。

將前一步得到的化合物 **40** 以 10 mL 甲苯溶解並加入 1.5 當量六氫吡啶與 2.5 當量的異氰化物在封管迴流中反應 12 小時，待點片確定反應完後將溶劑甲苯抽乾，加入甲醇溶劑則有固體物析出，此析出物即是產物 **41**，產率 34 ~ 94 %。

4.3 合成離子液體 (ionic liquid, IL)

取 1-甲基咪唑 **82** (3.8g, 47.4 mmol) 與 2-溴乙醇 **83** (5g, 40 mmol) 放於 100 mL 圓底瓶，接著將圓底瓶置入裝有 1/4 水的 250 mL 燒杯中。在微波條件下 (270 瓦特) 分別反應 60 秒 + 40 秒 + 30 秒 + 30 秒後會得到固狀的化合物 **84**，

再以冰乙醚清洗化合物 **84** 將多於的反應試劑清洗掉。將清洗乾淨的化合物 **84** 溶於乙腈中並加入四氟硼鈉 (8.8g, 80.2 mmol) 加熱迴流 24 小時做離子交換，反應完後過濾掉溴化鈉 (NaBr) 並以冰乙醚清洗即可得到離子交換的化合物 **85** (8.5g, 產率 85 %)。

4.4 離子載體輔助合成化合物 **89**

取一當量化合物 **85** 溶於 30 mL 乙腈中並加入 1.2 當量的 4-氟-3 硝基苯甲酸 **34** 以及催化量的二甲胺基吡啶 (DMAP)，隨後在圓底瓶上方架設加料漏斗，裡面加入已溶於乙腈的二環己基碳化二環己亞胺 (DCC) 1.5 當量，慢慢滴加 1 小時入圓底瓶，滴加完後移除加料漏斗並在室溫下攪拌 12 小時，反應完後，將白色固副產物 1,3-二環己基脲 (DCU) 過濾掉，以冰乙醚清洗完後即可得化合物 **86**，產率 99 %。

取一 100 mL 圓底瓶加入一當量化合物 **86** 溶於 30 mL 乙腈中，加入 3 當量的一級胺類在室溫下反應 6 小時後，將乙腈抽掉約 25 mL 的量並加入 5 mL 的甲醇 (使過量的一級胺類可以順利除去)，緩慢加入冰乙醚使固體物慢慢析出並將固體物以抽氣過濾簡單分離，最後再使用乙腈回溶固體物並抽乾即可得到化合物 **87**，產率 93 %。

將上一步的化合物 **87** 取一當量置入 100 mL 圓底瓶並溶於 50 mL 甲醇。先加入 7.5 當量的蟻酸胺攪拌 5 分鐘之再加 15 當量的鋅粉，在室溫下反應攪拌

15 分鐘，顏色變化為黃色、深黃色、酒紅色、淡黃色至金黃色即反應完全。將鋅粉過濾並抽乾甲醇，以乙腈回溶固體並將蟻酸胺過濾掉，抽乾溶劑後就可得到化合物 **88**，產率 99 %。

取一當量化合物 **88** 放入 100 mL 圓底瓶溶於 30 mL 乙腈中，加入 1.3 當量的溴化腈在室溫下反應 12 小時，反應完後將溶劑些許抽離並加入冰乙醚清洗，再將固體析出物以乙腈回溶抽乾即可得到化合物 **89**，產率 98 %。

4.5 溶液相合成化合物 **74**

取 6-methyluracil **71** (1g, 7.9 mmol) 溶於 HPLC 級的丙酮，加入碳酸鉀 (potassium carbonate, K_2CO_3) (2.7g, 19.8 mmol) 攪拌 20 分鐘，再加入硫酸二甲酯 (2.4g, 19 mmol)，隨後把溫度調至 60 °C 反應 3 小時。重覆上述步驟，將溫度降至室溫後追加一當量的碳酸鉀攪拌 20 分鐘，之後再補加一當量的硫酸二甲酯並加熱迴流 5 小時，待點片確定反應完全。將碳酸鉀過濾完抽乾溶劑，加入乙酸乙酯進行再結晶即可得到 1,3,6-trimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione **72** (1.2g, 產率 100 %)。

將所得到的 1,3,6-trimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (1g, 6.5 mmol) 加入氧化鋅 (0.26g, 3.2 mmol) 與苯甲醯氯 (1.06g, 7.8 mmol) 混合液中，將溫度加熱至 200 °C 反應 30 分鐘。等待反應完後加入乙酸乙酯與 1N 的氫氧化鈉水溶液

進行萃取，收集到的有機層以硫酸鎂除水過濾，接著把溶劑抽乾並以管柱層析法純化就可以得到 5-benzoyl-1,3,6-trimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione **73** (1.3g, 產率 80 %)。

取 5-benzoyl-1,3,6-trimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (0.5mg, 1.9 mmol) 放入 10 mL 高壓玻璃反應瓶並溶於 2 mL 乙腈，加入氮-溴代丁二烯亞胺 (*N*-bromosuccinimide, NBS) (0.7g, 3.9 mmol) 與催化量的偶氮二異丁腈 (azo-bis-(isobutyronitril), AIBN)，在微波條件下 (150 W, 130 °C) 反應 30 分鐘，以 TLC 片監控反應，待反應完後先將溶劑抽乾再以管柱層析法純化即可拿到 5-benzoyl-6-(bromomethyl)-1,3-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione **74** (0.55g, 85 %)。

4.6 溶液相合成化合物 **76**

取一當量 5-benzoyl-6-(bromomethyl)-1,3-dimethylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-Dione 置入 10 mL 高壓玻璃反應瓶並溶於 4 mL 乙醇 (ethanol, EtOH)，加入 1.3 當量胺醇類化合物與 1 當量三乙胺，在微波下加熱 (180 W, 140 °C) 反應 10 分鐘，將溶劑抽乾並加入乙酸乙酯做再結晶及可得到化合物 **75**，產率 99 %。

將一當量化合物 **75** 放進 10 mL 高壓玻璃反應瓶並溶於 4 mL 乙醇，加入 1.1 當量的醛類化合物，在微波輔助下 (180 W, 140 °C) 反應 5 分鐘，待反應結

束後先將溶劑抽乾並以管柱層析法純化即可得到化合物 **76**，產率 65 %。

4.7 溶液相合成化合物 **77**、**78**

取一當量化合物 **74** 溶於 50 mL 乙腈中，加入 1.02 當量化合物 **37** 與 1 當量的三乙胺，在油浴鍋中加熱至 88 °C 反應 3 小時，以 TLC 片監控反應至化合物 **74** 反應結束。將溶劑乙腈抽乾並以管柱層析法純化可得化合物 **77**，產率 65 ~ 99 %。

取一 50 mL 圓底瓶放入一當量化合物 **77** 並溶於 1,2-二氯乙烷 (1,2-dichloroethane, EDC)，加入 1.1 當量的醇類化合物與催化量的對甲苯磺醯胺 (*p*-toluenesulfonic acid, PTSA)，在加熱迴流下反應 2 小時，點片監控反應，待反應完後將溶劑抽乾並以管柱層析法純化即可得化合物 **78**，產率 50 ~ 95 %。

第五章 實驗儀器

5.1 儀器部分

1、核磁共振光譜儀 (Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer, NMR)：德國製 Bruker DRX-300 為 300 MHz，核磁共振光譜儀操作溶劑為氘氯仿(chloroform-d_1 , CDCl_3)、氘乙腈 (acetonitrile -d_3 , $\text{C}_2\text{D}_3\text{N}$) 與氘丙酮 (acetone- d_6 , $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$)、氘甲醇 (methanol- d_4 , CD_3OD)。 δ 表示化學位移 (chemical shift)，單位為 ppm； J 表示耦合常數 (coupling constant)，單位為 Hz；s 表示單峰 (singlet)；d 表示雙峰 (doublet)；t 表示三峰 (triplet)；q 表示四峰 (quartet)；quin 表示五峰 (quintet)；sextet 表示六峰；而 m 代表多重峰。

2、高效能液相層析儀 (High Performance Liquid Chromatometer, HPLC)：型號為 SHIMADZU LC-10AT。Column：250*4.6mm, particle size：5 μm ，靜相為使用正相 (Normal phase) 層析管柱，內填充物為矽膠 (Silica gel)，移動相為乙酸乙酯與正己烷依照不同比例混合。

3、傅立葉轉換紅外光譜儀 (Fourier Transform Infrared, FT-IR)：廠牌型號 HORIBA FT-720，利用溴化鉀 (KBr) 當作基質輔助測量，光譜單位為 cm^{-1} 。

4、質譜儀 (Mass Spectrometer, MS)：本實驗使用質譜種類為 Electron Impact Ionization Spectromet (EI) 以及 Electrospray Ionization Spectrometer (ESI)。選用質譜儀分別為 Micromass 公司所出產，型號 TRIO-2000 的氣相層析質譜儀以及

Waters 公司所出產，型號 Quattro Micro 的液相層析串聯質譜儀。

5、高解析度質譜儀 (High Performance Mass Spectrometer, HR-MS)：高解析EI 是委託成大化學系使用日本 JEOL JMS-700及SHIMADZU QP2010儀器測定以及中興化學系與中央化學系測定高解析EI。高解析ESI則是由中山大學化學系與中興大學化學系分別以Bruker APEX II與Thermo Finnigan公司所產TSQ Quantum來測定高解析液相質譜。

6、微波化學合成儀 (Microwave synthesizer)：型號Panasonic NNS565 的家用微波、科安CEM MicrowaveTechnology Ltd. 所生產的聚焦式微波合成系統、瑞典 Biotage 公司所生產的Initiator Eight 微波合成儀。

7、X-ray 單晶繞射儀 (Single-Crystal Diffractometer, X-Ray/CCD)：委託清華大學化學系使用德國Simens Smart CCD 儀器所測得。

5.2 藥品與溶劑

- 反應所使用之二氯甲烷、乙腈與甲醇均經過蒸餾除水。
- 反應所使用之藥品與溶劑購自於TCI、ACROS、Aldrich、Lancaster、Fluka、Alfa 等公司。

第六章 參考文獻

1. Chen, K. Jen.; Lee, J.C. *J. Chin. Chem. Soc.* **2008**, 66, 269-267.
2. Liebler, D. C. *Humana Press Inc.* **2002**, 3-8.
3. <http://gc.chem.sinica.edu.tw/new-no-ionic.html>.
4. Dupont, J.; Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev* **2002**, 102, 3667-3692.
5. (a) Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 3773. (b) Seddon, K. R.; Mamantov, G.; Marassi, R. In *Molten Salt Chemistry* **1987**.
6. Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Moreira, D. N.; Zanatta, N.; Bonacorso, H. G. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 2015-2050.
7. Anastas, P. T.; Zimmerman, J. B. *Environ. Sci. Technol.*, **2003**, 37, 94.
8. (a) Wilkes, J. S.; Levisky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. L. *Inorg. Chem.* **1982**, 21, 1263. (b) Wilkes, J. S.; Zaworotko, M. J. *Chem. Commun.* **1992**, 965. (c) Davis, J. H. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 1072.
9. Fraga-Dubreuil, J.; Bazureau, J. P., *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6097-6100.
10. (a) Chen, M. *Chin. J. Chem. Educ.* **2002**, 7, 10-11. (b) Nadadougua, M. N.; Speth, T. F.; Varma, R. S. *Acc. Chem. Res.* **2011**, 7, 469-478.
11. Polshettiwar, V.; Varma, R. S. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1546-1557.
12. Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9225-9283.

13. Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Nat. Rev. Drug Dis.* **2006**, *5*, 51-63.
14. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K. et al. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 279.
15. (a) Stadler, A.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 624-630. (b) Pisani, L.; Prokopcova', H.; Kremsner, J. M.; Kappe, C. O. *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 415-421.
16. Willis, R. C. *TCAW* **2004**, 47-50.
17. Ganem, B. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 463-472.
18. Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *29*, 3168-3210.
19. (a) Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, *75*, 27. (b) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, *215*, 1. (c) Radziszewski, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, *15*, 1499. (d) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, *23*, 1474. (e) Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, *250*, 647. (f) Robinson, R. *J. Chem. Soc. (London)*, **1917**, *III*, 876. (g) Bucherer, T.; Barsch, H.; *J. Prakt. Chem.* **1934**, *140*, 151. (h) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, *53*, 331. (i) Ugi, I.; Mehr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386.
20. Matsumoto, K.; Kimb, J. C.; Iidaa, H.; Hamanaa, H.; Kumamotoc, K.; Kotsuki, H.; Jenner, G., *Helv. Chim. Acta.* **2005**, *88*, 1734-1753.
21. Singh, M. S.; Chowdhury, S. *RSC Adv.* **2012**, *10*, 1039.
22. Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89.

23. (a) Znabet, A.; Zonneveld, J.; Janssen, E.; De Kanter, F. J. J.; Helliwell M.; Turner, N. J.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7706-7708. (b) Wang, W.; Ollio, S.; Herdtweck, E.; Dömling, A., *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 637–644.
24. Erlanson, D. A. *Curr. Chem.* **2012**, 317, 1-32.
25. Navratilova, I.; Hopkins, A. L. *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, 1, 44–48.
26. Shuker, S. B.; Hajduk, P. J.; Meadow, R. P. et al *Science* **1996**, 274, 1531-1534.
27. Huth, J. R.; Park, C.; Petros, A. M. et al *Chem. Biol. Drug Des.* **2007**, 70, 1–12.
28. Che, C.; Xiang, J.; Wang, G. X.; Fathi, R.; Quan, J. M.; Yang, Z. *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 982–989.
29. Meng, T.; Zhang, Z.; Hu, D.; Lin, L.; Ding, J.; Wang, X.; Shen, J. *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 739-741.
30. Rhee, H. K.; Lim, S. Y.; Jung, M. J.; Kwon, Y.; Kim, M. H.; Choo, H. Y. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 17, 7537–7541.
31. Guchhait, S. K.; Madaan, C. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3631–3634.
32. Altmeyer, M.; Messner, S.; Hassa, P. O.; Fey, M.; Hottiger, M. O. *Nucleic Acids Res.* **2009**, 37, 3723–3738.
33. Peralta-Leal, A.; Rodríguez, M. I.; Oliver, F. J. *Clin. Transl. Oncol.* **2008**, 10,

318-323.

34. Akamatsu, H.; Fukase, K.; Kusumoto, S. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 475-483.
35. Chen, C. H.; Kuo, J.; Yellol, G. S.; Sun, C. M. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1557-1565.
36. Bonham, S.; O'Donovan, L.; Carty, M. P.; Aldabbagh, F. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 6700-6706.
37. Narasimhan, B.; Sharma, D.; Kumar, P. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 269-283.
38. Huang, S. T.; Hsei, I. J.; Chen, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6106-6119.
39. Patel, R. V.; Patel, P. K.; Kumari, P.; Rajani, D. P.; Chikhalia, K. H. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *53*, 41-51.
40. http://www.versapharm.com/product_family.php?pf=7
41. <http://www.cdc.gov.tw/professional/diseaseinfo.aspx?treeid=beac9c103df952c4&nowtreeid=6b7f57aafde15f54&tid=BAB48CF8772C3B05>, Center for Disease Control, Taiwan.
42. Schwander, S.; Dheda, K. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* **2011**, *183*, 696-707.
43. Tsupak, E. B.; Shevchenko, M. A. *Russ. Chem. Bull., Int.Ed.* **2006**, *55*, 2265-2270.
44. Snyder, D. S.; Tradtrantip, L.; Yao, C.; Kurth, M. J.; Verkman, A. S. *J. Med.*

Chem. **2011**, *54*, 5468-5477.

45. Tradtrantip, L.; Sonawane, N. D.; Namkung, W.; Verkman, A. S. *J Med. Chem.* **2009**, *20*, 6447-6455.

46. Butini, S. et al *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6614-6618.

47. More, J. C. A.; Troop, H. M.; Dolman, N. P.; Jane, D. E. *Br. J. Pharmacol.* **2003**, *138*, 1093-1100.

48. Dolman, N. P. et al *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 7867-7881.

49. 蕭雅珊, 碩士論文, 國立交通大學, **2008**。

50. Mandair, G. S.; Light, M.; Russell, A.; Hursthouse, M.; Bradley, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4267-4269.

51. Miao, W.; Chan, T. H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 5003-5005.

52. Sarvari, M. H.; Sharghi, H. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6953-6956.