

### 第三章 結論

為了探討 ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylate derivatives 的生理活性，著者已經分別成功地合成出一系列化合物：ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylates (21-33)、5-(2'-carboxyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylic acids (41-48 及 50-53)、substituted furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylic acid ethyl esters (61-68 及 70-73)、5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furfurals (81-93)、5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)-2-furanacrylic acids (101-109) 及 5-(2'-carboxyl substituted phenoxy)-2-furanacrylic acids (111-114, 116-118 及 120-123)。上述化合物除了經由光譜分析儀器的測定，建立各個化合物光譜分析資料外，同時也藉著這些光譜分析資料，來確認各個化合物結構的正確性，並將這些化合物分別提供各種抗血小板凝集、抗過敏及抗發炎活性試驗。得到的結論如下：

化學合成，利用氟化銫促進水楊酸化合物的酯化反應，得到化合物 substituted salicylic acid methyl esters (2-4 及 6-13)。利用發煙硝酸將 ethyl furoate 進行硝化反應，得到化合物 ethyl 5-nitro-2-furoate (14)。取化合物 substituted salicylic acid methyl esters 和 ethyl 5-nitro-2-furoate 在氫化鈉存在下進行親核性取代反應，得到化合物 ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylates (21-33)，接著取化合物 21-33 進行水解反應，得到化合物 5-(2'-carboxyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylic acids (41-48 及 50-53)，然後取化合物 41-48 及 50-53 利用 PPE 進行環化反應，得到化合物 substituted furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylic acid ethyl esters (61-68 及 70-73)。

取化合物 substituted salicylic acid methyl esters 和 5-nitrofurfural 同樣在氫化鈉存在下進行親核性取代反應，得到化合物 5-(2'-alkoxy-carbonyl substituted phenoxy)furfurals (81-93)，接著取化合物 81-93 進行 Knoevenagel reaction，得到化合物 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)-2-furanacrylic acids (101-109) 和 5-(2'-carboxyl substituted phenoxy)-2-furanacrylic acids (111、113、117 及 120-123)，然後取化合物 102、104、106 及 108 進行水解反應，得到化合物 5-(2'-carboxyl substituted phenoxy)-2-furanacrylic acids (112、114、116 及 118)。

從目前所送化合物 21-33、41-48、50-53、61-68、70-73、81-93、101-109、111-114、116-118 及 120-123 的體外試驗結果如下：

#### 壹、抗血小板凝集活性試驗的結果：

從目前的體外測試結果，發現化合物 32 有高度的抗血小板凝集活性，化合物 24、25、27、28、30、31 及 72 有中度的抗血小板凝集活性，化合物 22、26、61、62、64、68 及 73 有低度的抗血小板凝集活性。由此可知，ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)-furan-2-carboxylates 類及 substituted furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylic acid ethyl esters 類衍生物呈現明顯的抗血小板凝集活性。此外，探討其結構與活性間的關係發現，在苯環上第 4' 位有溴原子取代的 ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-bromophenoxy)furan-2-carboxylate (32) 化合物 (其抑制 AA-及 FAF-induced platelet aggregation 的  $IC_{50} = 71.1 \mu M$  及  $124.9 \mu M$ ) 及在環上第 6 位有溴原子取代的 ethyl 6-bromofuro[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate (72) 化合物 (其抑制 AA-及 collagen-induced platelet aggregation 的  $IC_{50} = 55.4 \mu M$  及  $88.0 \mu M$ )，具有最明顯的抗血小板凝集活性。

#### 貳、抗過敏活性試驗的結果：

從目前的體外測試結果，對於 compound 48/80 誘導的肥滿細胞去顆粒作用抑制試驗中，呈現明顯的抑制活性，有化合物 32。由此可知，ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylates 類衍生物呈現明顯的抗過敏活性。而探討其結構與活性間的關係發現，在苯環上第 4' 位有溴原子取代的 ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-bromophenoxy)furan-2-carboxylate (32) 化合物 (其抑制  $\beta$ -glucuronidase 的  $IC_{50} = 40.5 \pm 1.2 \mu M$  及抑制 histamine 的  $IC_{50} = 42.7 \pm 1.9 \mu M$ )，具有最明顯的抗過敏活性。

#### 參、抗發炎活性試驗的結果：

從目前的體外測試結果，對於 fMLP 誘導的嗜中性白血球去顆粒作用抑制試驗中，呈現明顯的抑制活性，有化合物 25、28 及 32。對於 fMLP 誘導的嗜中性白血球超氧自由基生成作用抑制試驗中，呈現明顯的抑制活性，有化合物 25、28、32、50、64、71、92 及 93。對於 PMA 誘導的嗜中性白血球超氧自由基生成作用抑制試驗中，均無明顯的抑制活性。由此可知，ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylates 類、substituted furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylic acid ethyl esters 類及

5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furfurals類衍生物呈現明顯的抗發炎活性。此外，探討其結構與活性間的關係發現，在苯環上第3'位有甲基取代的 ethyl 5-(2'-ethoxycarbonyl-3'-methylphenoxy)furan-2-carboxylate (25) 化合物、在苯環上第4'位有溴原子取代的 ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-bromo-phenoxy)furan-2-carboxylate (32) 化合物、在環上第6位有氯原子取代的 ethyl 6-chlorofuro[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate (71) 化合物及在苯環上第4'位有溴原子取代的 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-bromophenoxy)-furfural (92) 化合物，具有最明顯的抗發炎活性。

#### 肆、NO及TNF- 實驗的結果：

從目前的體外測試結果，對於LPS刺激細胞培養液中亞硝酸鹽蓄積作用抑制試驗 (Cell line: RAW 264.7 cells) 中，呈現明顯的抑制活性，有化合物83、84及90-93。對於LPS+IFN- $\gamma$ 刺激細胞培養液中亞硝酸鹽蓄積作用抑制試驗 (Cell line: N9 cells) 中，呈現明顯的抑制活性，有化合物27、28、32、83、84、87、88、90及91。對於LPS刺激細胞培養液中TNF- 形成作用抑制試驗 (Cell line: RAW 264.7 cells) 中，呈現明顯的抑制活性，有化合物81、83、87及90-93。對於LPS+IFN- $\gamma$ 刺激細胞培養液中TNF- 形成作用抑制試驗 (Cell line: N9 cells) 中，呈現明顯的抑制活性，有化合物83、84、87、88及90-93。由此可知，5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furfurals類衍生物呈現明顯的抗發炎活性。此外，探討其結構與活性間的關係發現，在苯環上第5'位有甲基取代的5-(2'-methoxycarbonyl-5'-methyl-phenoxy)furfural (83) 化合物、在苯環上第5'位有氯原子取代的5-(2'-methoxycarbonyl-5'-chlorophenoxy)furfural (90) 化合物及在苯環上第4'位有氯原子取代的5-(2'-methoxycarbonyl-4'-chlorophenoxy)furfural (91) 化合物，具有最明顯的抗發炎活性。其中化合物 5-(2'-methoxycarbonyl-5'-methylphenoxy)furfural (83)、5-(2'-methoxycarbonyl-5'-chloro-phenoxy)furfural (90) 及 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-chlorophenoxy)furfural (91) 為最具潛力的物質，可做為未來開發抗發炎藥物的新型先導化合物。

綜合前述可知：

- (一) 化合物化學結構的光譜分析，是經由光譜分析儀器如MS、IR、UV、<sup>1</sup>H-NMR、<sup>13</sup>C-NMR、HMQC、HMBC等來鑑定。
- (二) 顯示ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furan-2-

carboxylates類及substituted furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylic acid ethyl esters類衍生物，具有抗血小板凝集活性。

(三)顯示ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylates類衍生物，具有抗過敏活性。

(四)顯示ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylates類、substituted furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylic acid ethyl esters類及5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furfurals類衍生物，具有抗發炎活性。

(五)對於ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylate derivatives結構與活性的探討，目前觀察起來尚無一定的規則性，所以仍然需要合成更多相關的化合物做更進一步的探討。

總之，本研究的結果可以提供一些抗血小板凝集、抗過敏及抗發炎藥物的重要資訊，並且供作相關研究學者參考的依據。