

# 5-(2'-烷氧羰基具取代苯氧基) 喃-2-羧酸乙基酯類 衍生物之合成與生理活性研究

中國醫藥學院  
藥物化學研究所

張嘉麟

## 中文摘要

合成一系列 5-(2'-烷氧羰基具取代苯氧基) 喃-2-羧酸乙基酯類衍生物，所有化合物經結構判定正確後，分別提供抗血小板凝集、抗過敏及抗發炎活性試驗。

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'-alkoxycarbonyl 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)。最後將所合成之標的化合物 21-33、41-48、50-53、61-68、70-73、81-93、101-109、111-114、116-118 及 120-123 進行抗血小板凝集、抗過敏及抗發炎活性之評估。

進行抗血小板凝集活性體外試驗，結果發現化合物 ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-bromophenoxy)furan-2-carboxylate (32) 有高度的抗血小板凝集活性；而化合物 ethyl

5-(2'-methoxycarbonyl-4'-methyl- phenoxy)furan-2-carboxylate (24)、ethyl 5-(2'-ethoxycarbonyl-3'-methyl- phenoxy)furan-2-carboxylate (25)、ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-5'-methoxyphenoxy)furan-2-carboxylate (27)、ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl- 4'-methoxyphenoxy)furan-2-carboxylate (28)、ethyl 5-(2'-methoxy-carbonyl-5'-chlorophenoxy)furan-2-carboxylate (30)、ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-chlorophenoxy)furan-2-carboxylate (31)及ethyl 6-bromofuro[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate (72)有中度的抗血小板凝集活性；化合物 ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-6'-methylphenoxy)furan-2-carboxylate (22)、ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-6'-methoxyphenoxy)furan- 2-carboxylate (26)、ethyl furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate (61)、ethyl 8-methylfuro[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate (62)、ethyl 6-methylfuro-[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate (64)、ethyl 6-methoxyfuro[2,3-*b*]-chromone-2-carboxylate (68) 及 ethyl 6-iodofuro[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate (73)僅有低度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)及在環上第 6 位有溴原子取代的 ethyl 6-bromofuro[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate (72)，具有最明顯的抗血小板凝集活性。

進行抗過敏活性體外試驗，結果發現對於 compound 48/80 誘導的肥滿細胞去顆粒作用抑制試驗中，呈現明顯抑制活性的化合物有 ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-bromophenoxy)furan-2-carboxylate (32)。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)，具有最明顯的抗過敏活性。

進行抗發炎活性體外試驗，結果發現對於 fMLP 誘導的嗜中性白血球去顆粒作用抑制試驗中，呈現明顯抑制活性的有 ethyl 5-(2'-ethoxycarbonyl-3'-methylphenoxy)furan-2-carboxylate (25)、ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-methoxyphenoxy)furan-2-carboxylate (28) 及 ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-bromophenoxy)furan-2-carboxylate (32) 等化合物。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，呈現明顯抑制活性的有 ethyl 5-(2'-ethoxycarbonyl-3'-methyl-phenoxy)furan-2-carboxylate (25)、ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-methoxyphenoxy)furan-2-carboxylate (28)、

ethyl 5-(2'-methoxy-carbonyl-4'-bromophenoxy)furan-2-carboxylate (32)、5-(2'-carboxyl-5'-chlorophenoxy)furan-2-carboxylic acid (50)、ethyl 6-methylfuro[2,3-*b*]-chromone-2-carboxylate (64)、ethyl 6-chlorofuro[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate (71)、5-(2'-methoxycarbonyl-4'-bromophenoxy)furfural (92) 及 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-iodophenoxy)furfural (93) 等化合物。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。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)、在苯環上第 4' 位有溴原子取代的 ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-bromophenoxy)furan-2-carboxylate (32)、在環上第 6 位有氯原子取代的 ethyl 6-chlorofuro[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate (71) 及在苯環上第 4' 位有溴原子取代的 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-bromophenoxy)furfural (92)，具有最明顯的抗發炎活性。

進行 NO 及 TNF- $\alpha$  活性體外試驗，結果發現對於 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，呈現明顯抑制活性的有 5-(2'-methoxycarbonyl-5'-methylphenoxy)-furfural (83)、5-(2'-methoxycarbonyl-4'-methylphenoxy)furfural (84)、5-(2'-methoxycarbonyl-5'-chlorophenoxy)furfural (90)、5-(2'-methoxy-carbonyl-4'-chlorophenoxy)furfural (91)、5-(2'-methoxycarbonyl-4'-bromophenoxy)furfural (92) 及 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-iodophenoxy)-furfural (93) 等化合物。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，呈現明顯抑制活性的有 5-(2'-methoxycarbonyl-5'-methoxyphenoxy)furan-2-carboxylate (27)、ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-methoxyphenoxy)furan-2-carboxylate (28)、ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-bromophenoxy)furan-2-carboxylate (32)、5-(2'-methoxycarbonyl-5'-methylphenoxy)furfural (83)、5-(2'-methoxycarbonyl-4'-methylphenoxy)furfural (84)、5-(2'-methoxy-carbonyl-5'-methoxyphenoxy)furfural (87)、5-(2'-methoxycarbonyl-4'-methoxyphenoxy)furfural (88)、5-(2'-methoxycarbonyl-5'-chloro-phenoxy)furfural (90) 及 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-chlorophenoxy)-furfural (91) 等化合物。對於 LPS 刺激細胞培養液中 TNF- $\alpha$  形成作用抑制試驗 (Cell line: RAW 264.7 cells) 中，呈現明顯抑制活性的化合物有

5-(2'-methoxycarbonylphenoxy)furfural (81) 、  
 5-(2'-methoxy-carbonyl-5'-methylphenoxy)furfural (83) 、  
 5-(2'-methoxycarbonyl-5'-methoxyphenoxy)furfural (87) 、  
 5-(2'-methoxycarbonyl-5'-chloro-phenoxy)furfural (90) 、  
 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-chlorophenoxy)furfural (91) 、  
 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-bromophenoxy)furfural (92) 及  
 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-iodophenoxy)furfural (93)。對於 LPS+IFN- $\gamma$   
 刺激細胞培養液中 TNF- $\alpha$  形成作用抑制試驗 (Cell line: N9 cells)  
 中，呈現明顯抑制活性的化合物有  
 5-(2'-methoxycarbonyl-5'-methyl-phenoxy)furfural (83) 、  
 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-methylphenoxy)furfural (84) 、  
 5-(2'-methoxycarbonyl-5'-methoxyphenoxy)furfural (87) 、  
 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-methoxyphenoxy)furfural (88) 、  
 5-(2'-methoxy-carbonyl-5'-chlorophenoxy)furfural (90) 、  
 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-chlorophenoxy)furfural (91) 、  
 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-bromophenoxy)-furfural (92) 及  
 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-iodophenoxy)furfural (93)。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'-methylphenoxy)furfural (83)、在苯環上第 5'  
 位有氯原子取代的 5-(2'-methoxycarbonyl-5'-chlorophenoxy)furfural (90)  
 及在苯環上第 4' 位有氯原子取代的  
 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-chlorophenoxy)furfural (91)，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'-methoxy-carbonyl-5'-chlorophenoxy)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。