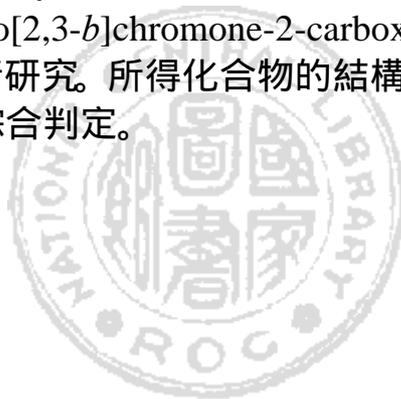


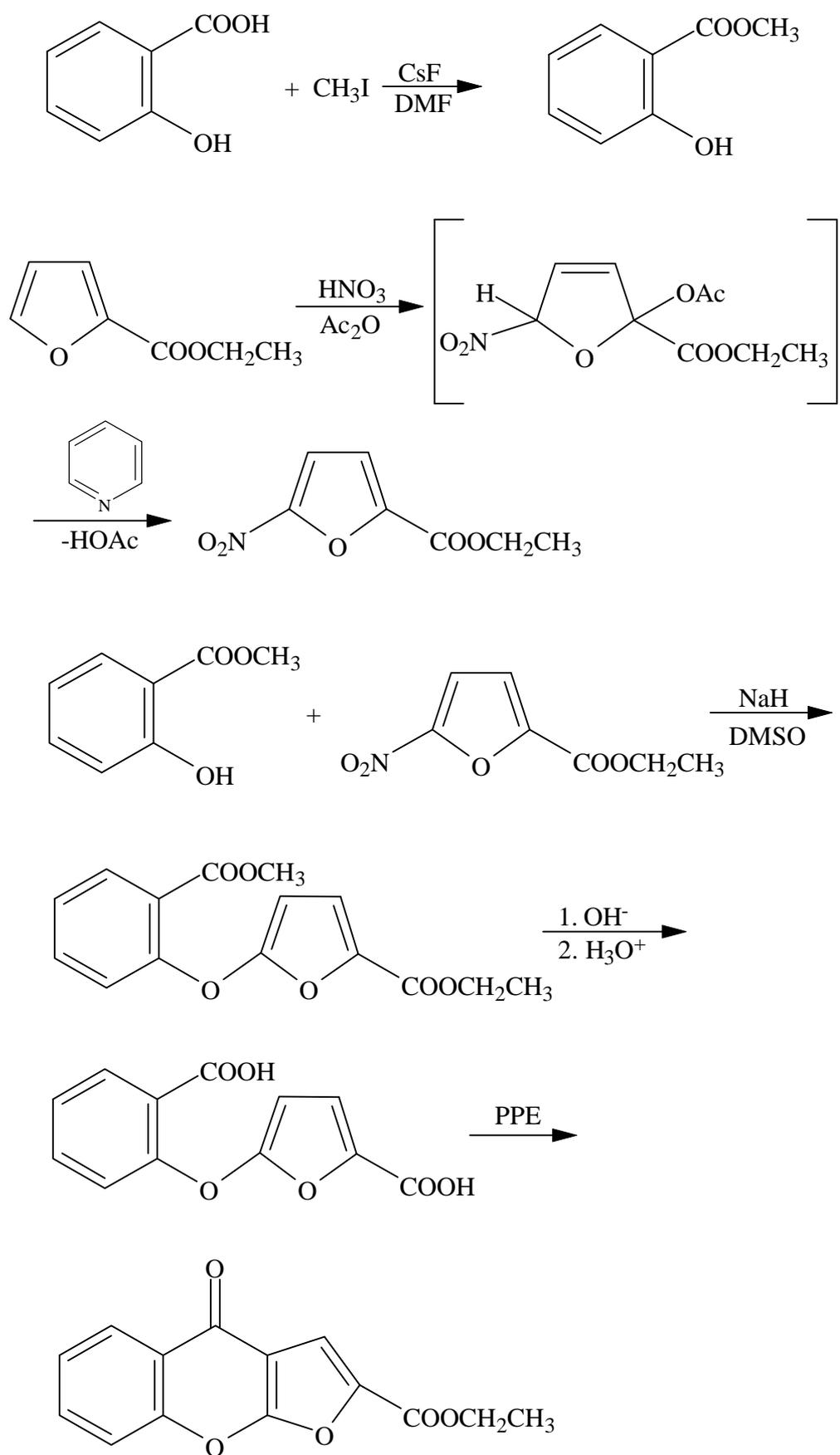
## 第二章 結果與討論

### 第一節 化學合成

本研究之標的化合物為 ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylate derivatives，其合成步驟是根據本實驗室過去曾對 ethyl furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate 之合成方法<sup>(3)</sup>如 Scheme 3所示來進行研究。所得化合物的結構確認是經由各種光譜分析儀器測定的數據綜合判定。



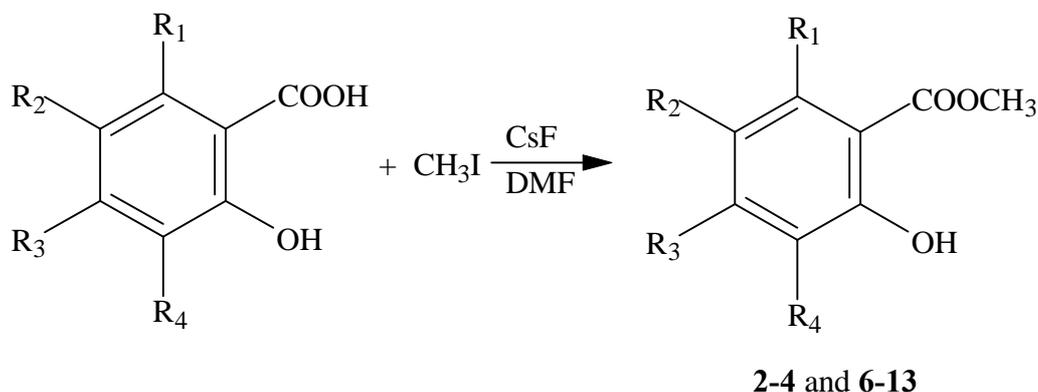
### Scheme 3



## 壹、Substituted salicylic acid methyl esters (2-4 及 6-13)之合成

化合物2-4及6-13之合成方法，是利用CsF促進羧酸化合物之酯化反應進行<sup>(76)</sup>，其反應方程式如Scheme 4所示。

### Scheme 4



- |  |  |
|--|--|
| 2: R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H, R <sub>4</sub> =CH <sub>3</sub>  | 9: R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>1</sub> =OCH <sub>3</sub> |
| 3: R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub>  | 10: R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>3</sub> =Cl              |
| 4: R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =CH <sub>3</sub>  | 11: R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =Cl              |
| 6: R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H, R <sub>4</sub> =OCH <sub>3</sub> | 12: R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =Br              |
| 7: R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>3</sub> =OCH <sub>3</sub> | 13: R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =I               |
| 8: R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> |  |

在此僅以 2-hydroxy-3-methoxybenzoic acid methyl ester (6) 為例來說明之。茲敘述如下：

化合物 6 之合成如 Scheme 4 所示，秤取 2-hydroxy-3-methoxy-benzoic acid、cesium fluoride、methyl iodide；(1:1.5:1.5)；於室溫下加入 DMF 中攪拌 24 小時，反應液過濾後將濾液倒入乙酸乙酯中，再以 5% 碳酸氫鈉溶液清洗，取乙酸乙酯層，以無水硫酸鎂脫水，過濾後，減壓濃縮蒸除溶媒，所得之粗產物以矽膠管柱層析法 (乙酸乙酯:正己烷=1:5) 分離純化，得到白色粉末狀結晶之化合物 6 (產率 74.0%)。其融點為 67-67.5，質譜分子離子峰為  $m/z$  182 [M]<sup>+</sup>，<sup>1</sup>H NMR 圖譜中積分值顯示有 10 個氫，判斷於 3.86 (3H, *s*) 為 COOCH<sub>3</sub>、3.90 (3H, *s*) 為 OCH<sub>3</sub>-3、6.77 (1H, *t*, *J*= 8.0 Hz) 為 H-5、7.00 (1H, *d*, *J*=8.0 Hz) 為 H-4、7.38 (1H, *d*, *J*=8.1 Hz) 為 H-6、10.96 (1H, *s*) 為 OH 之訊號，<sup>13</sup>C NMR 圖譜中顯示有 9 個碳的訊號，初步判斷 52.3 為 COOCH<sub>3</sub>、56.1 為 OCH<sub>3</sub>-3、170.8 為 C=O 之訊號，其餘的訊號於 112.5 為 C-1、116.4 為 C-4、118.4

為 C-5、 120.9 為 C-6、 148.4 為 C-2、 151.9 為 C-3 之訊號。綜合上述光譜分析數據 (見附錄 Figure 1 至 Figure 3)，可判定確為化合物 6 之結構。其他化合物個別之產率、融點及光譜分析數據詳見實驗部份。

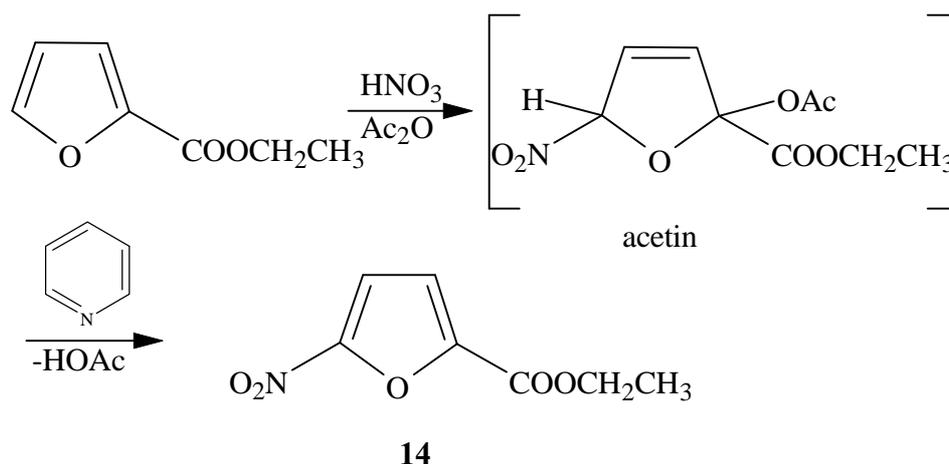
由於 methyl salicylate 及 2-hydroxy-6-methylbenzoic acid ethyl ester 可以從市面上買到，因此不需要再做合成。

在做實驗之前，使用的 DMF 必須先以分子篩進行脫水，反應時也要加上乾燥管，以確保反應過程中的無水狀態，才能夠提高反應性及產率。另外，利用 CsF 促進羧酸化合物之酯化反應進行時，其反應的莫爾數比例為羧酸：CsF：MeI=1：1.5：1.5。

## 貳、Ethyl 5-nitro-2-furoate (14)之合成

化合物14之合成方法，是先將ethyl furoate形成acetin中間體，接著在pyridine的作用下可得到產物<sup>(77)</sup>，其反應方程式如Scheme 5所示。

### Scheme 5



茲敘述如下：

化合物 14 之合成如 Scheme 5 所示，取醋酸酐加入三頸瓶中，降低溫度至 $-10^{\circ}\text{C}$ ，再取發煙硝酸，緩慢滴加入醋酸酐中，保持溫度於 $-10^{\circ}\text{C}$ 下。另外，將 ethyl furoate 溶於醋酸酐中，而後將此溶液緩慢滴加入反應液中，整個滴加過程維持反應溫度於 $-10^{\circ}\text{C}$ 下，加完後保持於 $-10^{\circ}\text{C}$  –  $-5^{\circ}\text{C}$  下攪拌 2 小時，然後將其倒入碎冰水溶液中攪拌，而後以 10% NaOH 溶液中中和，接著以乙醚萃取，取乙醚層，而後加入 pyridine，於室溫下攪拌 1 小時，減壓濃縮去除多餘的乙醚，將 pyridine 溶液倒入冰水中，攪拌後，過濾，固體部份直接溶於乙醚中，而水溶液以乙醚萃取，混和乙醚層以無水硫酸鎂脫水，減壓濃縮至乾，以醇水混合溶媒做再結晶，得到化合物 14 之亮黃棕色結晶（產率 47.1%）。其融點為  $102-102.5^{\circ}\text{C}$ ，質譜分子離子峰為  $m/z$  185  $[\text{M}]^+$ ， $^1\text{H}$  NMR 圖譜中積分值顯示有 7 個氫，判斷於  $1.39$  (3H,  $t$ ,  $J=7.1$  Hz) 為  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $4.42$  (2H,  $q$ ,  $J=7.1$  Hz) 為  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $7.28$  (1H,  $d$ ,  $J=3.8$  Hz) 為 H-4、 $7.34$  (1H,  $d$ ,  $J=3.8$  Hz) 為 H-3 之訊號， $^{13}\text{C}$  NMR 圖譜中顯示有 7 個碳的訊號，初步判斷  $14.1$  為  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $62.3$  為  $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $156.9$  為 C=O 之訊號，其餘的訊號於  $111.5$  為 C-3、 $118.6$  為 C-4、 $145.0$  為 C-2、 $152.3$  為 C-5 之訊號。綜合上述光譜分析數據（見附錄 Figure 4 至 Figure 6），可判定確為化合物

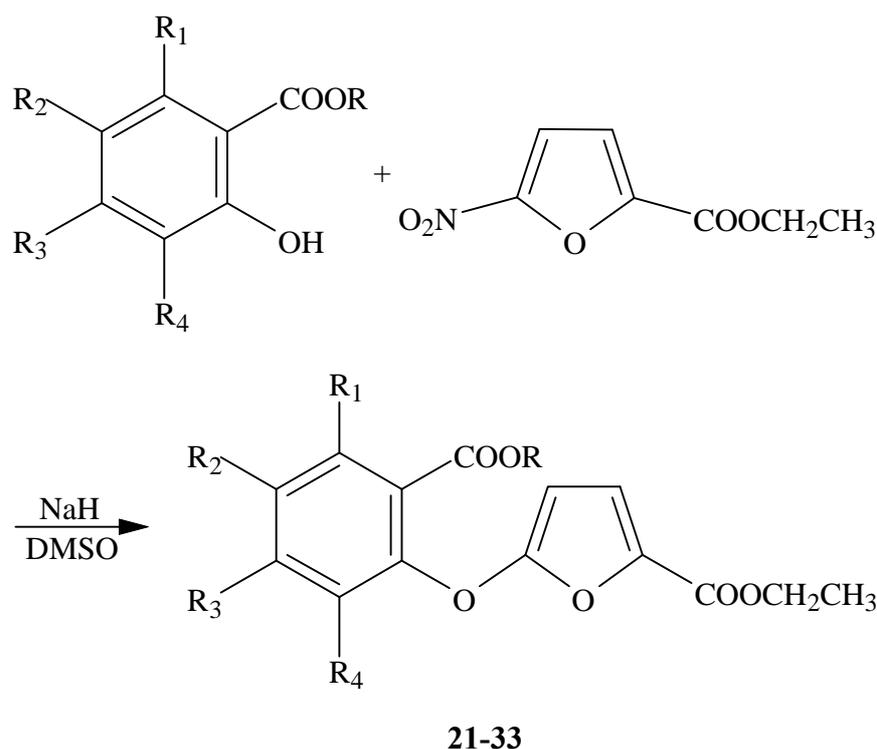
#### 14 之結構。

在做實驗時必須先將溫度控制在-10℃，然後取發煙硝酸緩慢滴加到醋酸酐中，並將溫度保持在-10℃，以免發生危險。此外，操作時要注意的是，以少量的方式將其倒入碎冰水溶液中攪拌，中和時以少量的 10% NaOH 溶液加入，並在冰浴中進行，以免影響產率。

參、Ethyl 5-(2'-alkoxycarbonyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylates (21-33)之合成

化合物21-33之合成方法，是利用phenoxide對ethyl 5-nitro-2-furoate進行親核性取代反應<sup>(78)</sup>，其反應方程式如Scheme 6所示。

Scheme 6



- |  |   |
|--|---|
| 21: R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H                                | 28: R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> |
| 22: R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H, R <sub>4</sub> =CH <sub>3</sub>               | 29: R=CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>1</sub> =OCH <sub>3</sub> |
| 23: R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub>               | 30: R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>3</sub> =Cl               |
| 24: R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =CH <sub>3</sub>               | 31: R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =Cl               |
| 25: R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub> | 32: R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =Br               |
| 26: R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H, R <sub>4</sub> =OCH <sub>3</sub>              | 33: R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =I                |
| 27: R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>3</sub> =OCH <sub>3</sub>              |   |

在此僅以 ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-6'-methoxyphenoxy)furan-2-carboxylate (26)為例來說明之。茲敘述如下：

化合物26之合成如Scheme 6所示，取DMSO於三頸瓶，加入2-hydroxy-3-methoxybenzoic acid methyl ester (6)，將其攪拌，取80% NaH分次加入，繼而取ethyl 5-nitro-2-furoate溶於DMSO中，慢慢滴加此溶液至上述白色懸浮液中，保持溫度於84–86 攪拌24小時後，倒

入冰水中攪拌，以氯仿抽取，再以5% KOH溶液清洗，再水洗掉KOH，氯仿層以無水硫酸鎂脫水，減壓濃縮為深棕色液體，經矽膠管柱層析法（乙酸乙酯:正己烷=1:3）分離純化，得到淡黃色液體之化合物26（產率31.4%）。其質譜分子離子峰為 $m/z$  320  $[M]^+$ ，IR圖譜於 $1725\text{ cm}^{-1}$ 為C=O之吸收， $^1\text{H}$  NMR圖譜中積分值顯示有16個氫，判斷於 1.31 (3H, *t*,  $J=7.1\text{ Hz}$ )為 $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 3.78 (3H, *s*)為 $\text{COOCH}_3$ 、 3.79 (3H, *s*)為 $\text{OCH}_3$ -6'、 4.28 (2H, *q*,  $J=7.1\text{ Hz}$ )為 $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 5.10 (1H, *d*,  $J=3.6\text{ Hz}$ )為H-4、 7.06 (1H, *d*,  $J=3.6\text{ Hz}$ )為H-3、 7.15 (1H, *dd*,  $J=8.1, 1.7\text{ Hz}$ )為H-5'、 7.26 (1H, *t*,  $J=8.1\text{ Hz}$ )為H-4'、 7.47 (1H, *dd*,  $J=8.1, 1.7\text{ Hz}$ )為H-3'-之訊號， $^{13}\text{C}$  NMR圖譜中顯示有16個碳的訊號，初步判斷 14.4為 $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 52.4為 $\text{COOCH}_3$ 、 56.4為 $\text{OCH}_3$ -6'、 60.4為 $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 158.4為 $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$ 、 165.1為 $\text{COOCH}_3$ 之訊號，檢視HMQC（見附錄Figure 11）圖譜發現 85.5為C-4、 116.8為C-5'、 121.0為C-3、 122.8為C-3'、 126.6為C-4'之訊號，其餘的訊號於 125.2為C-2'、 135.2為C-2、 141.6為C-1'、 152.3為C-6'、 161.5為C-5之訊號。綜合所得光譜分析數據（見附錄Figure 7至Figure 10），並根據HMQC氫磁譜與碳磁譜之關係圖比對，可判定確為化合物26之結構。其他化合物個別之產率及光譜分析數據詳見實驗部份。

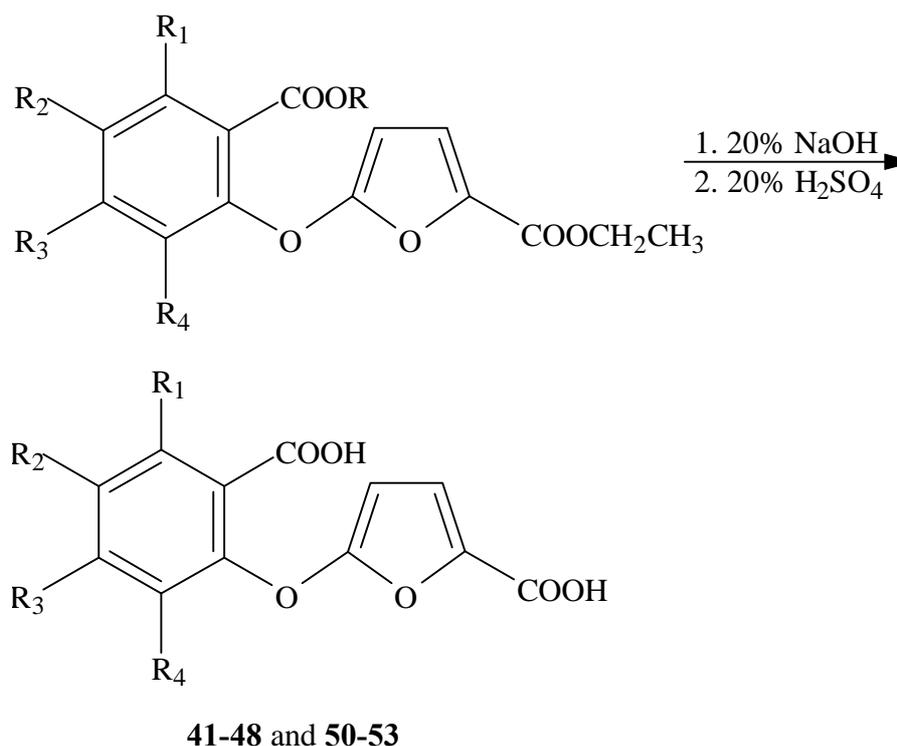
由於2-hydroxy-6-methylbenzoic acid從市面上買不到，而且2-hydroxy-6-methylbenzoic acid ethyl ester的市價又很昂貴，若將2-hydroxy-6-methylbenzoic acid ethyl ester水解成2-hydroxy-6-methylbenzoic acid再酯化成2-hydroxy-6-methylbenzoic acid methyl ester，則耗費的成本過高，因此就直接拿2-hydroxy-6-methylbenzoic acid ethyl ester來做實驗。

在做實驗之前，使用的DMSO必須先以分子篩進行脫水，反應時也要加上乾燥管，以確保反應過程中的無水狀態，才能夠提高反應性及產率。此外，為了避免發生危險，操作時要注意的是，取80% NaH必須分次少量地加入，而且取ethyl 5-nitro-2-furoate溶於DMSO中時要慢慢地滴加到反應液中。

肆、5-(2'-Carboxyl substituted phenoxy)furan-2-carboxylic acids (41-48  
及50-53)之合成

化合物41-48及50-53之合成方法，是利用20% NaOH進行水解反應<sup>(79)</sup>，其反應方程式如Scheme 7所示。

Scheme 7



- |   |   |
|---|---|
| 41: R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H                   | 47: R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>3</sub> =OCH <sub>3</sub> |
| 42: R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H, R <sub>4</sub> =CH <sub>3</sub>  | 48: R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub> |
| 43: R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub>  | 50: R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>3</sub> =Cl               |
| 44: R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =CH <sub>3</sub>  | 51: R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =Cl               |
| 45: R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub>  | 52: R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =Br               |
| 46: R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H, R <sub>4</sub> =OCH <sub>3</sub> | 53: R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =I                |

在此僅以 5-(2'-carboxyl-6'-methoxyphenoxy)furan-2-carboxylic acid (46)為例來說明之。茲敘述如下：

化合物 46 之合成如 Scheme 7 所示，秤取 ethyl 5-(2'-methoxy-carboxyl-6'-methoxyphenoxy)furan-2-carboxylate (26) 加入 20% NaOH 溶液，在水浴中迴流 8 小時，以 TLC 追蹤至完全水解，放冷，以乙醚清洗，水層加熱蒸去乙醚後，以 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 溶液酸化至 Congo Red Paper 變色，產生白色沈澱物，以乙醚萃取，取乙醚層

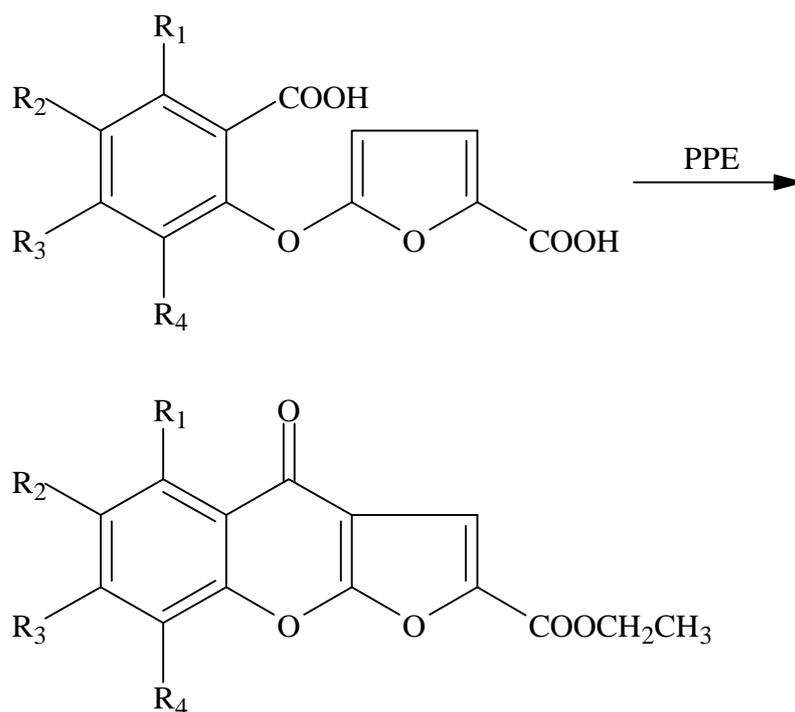
以無水硫酸鎂脫水，減壓濃縮得到白色粉末，以乙醇-水做再結晶，得到白色粉末狀結晶之化合物 46 (產率 61.8%)。其融點為 195.5-196 °C，質譜分子離子峰為  $m/z$  278  $[M]^+$ ，IR 圖譜於  $1682\text{ cm}^{-1}$  為 C=O 之吸收， $^1\text{H}$  NMR 圖譜中積分值顯示有 8 個氫，判斷於 3.79 (3H, *s*) 為 OCH<sub>3</sub>-6'、5.20 (1H, *d*,  $J=3.6\text{ Hz}$ ) 為 H-4、7.11 (1H, *d*,  $J=3.6\text{ Hz}$ ) 為 H-3、7.34-7.47 (3H, *m*) 為 H-3'、4'及 5'-之訊號， $^{13}\text{C}$  NMR 圖譜中顯示有 13 個碳的訊號，初步判斷 56.6 為 OCH<sub>3</sub>-6'、159.0 為  $\underline{\text{CO-C-2}}$ 、165.7 為  $\underline{\text{CO-C-2'}}$  之訊號，檢視 HMQC (見附錄 Figure 16) 圖譜發現 85.4 為 C-4、117.5 為 C-5'、121.3 為 C-3、122.5 為 C-3'、127.3 為 C-4'-之訊號，檢視 HMBC (見附錄 Figure 17) 圖譜發現，其餘的四級碳訊號於 126.1 為 C-2'、135.2 為 C-2、140.5 為 C-1'、152.0 為 C-6'、161.1 為 C-5 之訊號。綜合所得光譜分析數據 (見附錄 Figure 12 至 Figure 15)，並根據 HMQC 及 HMBC 氫磁譜與碳磁譜之關係圖比對，可判定確為化合物 46 之結構。其他化合物個別之產率、融點及光譜分析數據詳見實驗部份。

實 驗 時 將 ethyl 5-(2'-methoxycarbonyl-3'-methoxyphenoxy)furan-2-carboxylate (29) 進行水解反應，所得到的產物是 2-hydroxy-6-methoxy-benzoic acid，所以無法獲得 5-(2'-carboxyl-3'-methoxyphenoxy)furan-2-carboxylic acid (49)，可能的原因包括在苯環上第 3'位有推電子基甲氧基取代及操作時使用 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 溶液會將 ether linkage 分解斷裂，目前，化合物 29 的水解反應條件尚待進一步的檢討。此外，取 20% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 溶液酸化時，務必在冰浴中進行，且應慢慢滴加以免影響產率。

伍 Substituted furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylic acid ethyl esters (**61-68** 及 **70-73**)之合成

化合物 **61-68** 及 **70-73** 之合成方法，是利用 polyphosphoric acid ethyl ester (PPE)來促進羧酸化合物之環化反應<sup>(80,81)</sup>，其反應方程式如 Scheme 8 所示。

**Scheme 8**



- |                                       |                                       |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| <b>61:</b> $R_1=R_2=R_3=R_4=H$        | <b>67:</b> $R_1=R_2=R_4=H, R_3=OCH_3$ |
| <b>62:</b> $R_1=R_2=R_3=H, R_4=CH_3$  | <b>68:</b> $R_1=R_3=R_4=H, R_2=OCH_3$ |
| <b>63:</b> $R_1=R_2=R_4=H, R_3=CH_3$  | <b>70:</b> $R_1=R_2=R_4=H, R_3=Cl$    |
| <b>64:</b> $R_1=R_3=R_4=H, R_2=CH_3$  | <b>71:</b> $R_1=R_3=R_4=H, R_2=Cl$    |
| <b>65:</b> $R_2=R_3=R_4=H, R_1=CH_3$  | <b>72:</b> $R_1=R_3=R_4=H, R_2=Br$    |
| <b>66:</b> $R_1=R_2=R_3=H, R_4=OCH_3$ | <b>73:</b> $R_1=R_3=R_4=H, R_2=I$     |

在此僅以 ethyl 7-methoxyfuro[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate (**67**) 為例來說明之。茲敘述如下：

化合物 **67** 之合成如 Scheme 8 所示，量取甲苯及 phosphorus pentoxide 加入三頸瓶中，慢慢滴加 absolute alcohol，置於 100 °C 下加熱攪拌迴流 1 小時，使其形成 PPE，將 5-(2'-carboxyl-5'-methoxy-

phenoxy) furan-2-carboxylic acid (47) 慢慢加入攪拌迴流 6 小時, 以 TLC 檢查後放冷攪拌, 而後加入水破壞 PPE, 甲苯層以 5% NaOH 溶液清洗, 再以水洗掉 NaOH, 取甲苯層以無水硫酸鎂脫水, 減壓濃縮為棕色固體, 經矽膠管柱層析法 (氯仿) 分離純化, 再經減壓濃縮至乾得到棕色固體, 粗產物以正己烷-氯仿做再結晶, 得到黃色粉末狀結晶之化合物 67 (產率 28.7%)。其融點為 171-172 °C, 質譜分子離子峰為  $m/z$  288  $[M]^+$ , IR 圖譜於  $1723\text{ cm}^{-1}$  為 COO、 $1657\text{ cm}^{-1}$  為 CO 之吸收,  $^1\text{H NMR}$  圖譜中積分值顯示有 12 個氫, 判斷於 1.38 (3H, *t*,  $J=7.1$  Hz) 為  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、3.91 (3H, *s*) 為  $\text{OCH}_3$ 、4.38 (2H, *q*,  $J=7.1$  Hz) 為  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、6.94 (1H, *d*,  $J=2.4$  Hz) 為 H-8、7.01 (1H, *dd*,  $J=8.8, 2.4$  Hz) 為 H-6、7.61 (1H, *s*) 為 H-3、8.19 (1H, *d*,  $J=8.8$  Hz) 為 H-5 之訊號,  $^{13}\text{C NMR}$  圖譜中顯示有 14 個碳的訊號, 由分子式得知有 15 個碳, 所以推測有 2 個碳的訊號重疊, 初步判斷 14.2 為  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、56.0 為  $\text{OCH}_3$ 、61.6 為  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、157.9 為  $\text{COO}$ 、173.0 為  $\text{CO}$  之訊號, 檢視 HMQC (見附錄 Figure 22) 圖譜發現 101.1 為 C-8、114.2 為 C-3、114.2 為 C-6、128.1 為 C-5 之訊號, 檢視 HMBC (見附錄 Figure 23) 圖譜發現, 其餘的四級碳訊號於 104.4 為 C-3a、116.7 為 C-4a、138.2 為 C-2、155.1 為 C-7、162.8 為 C-9a、164.4 為 C-8a 之訊號。綜合所得光譜分析數據 (見附錄 Figure 18 至 Figure 21), 並根據 HMQC 及 HMBC 氫磁譜與碳磁譜之關係圖比對, 可判定確為化合物 67 之結構。其他化合物個別之產率、融點及光譜分析數據詳見實驗部份。

由於過去本研究室曾經研究 polyphosphoric acid ethyl ester (PPE) 與 polyphosphoric acid (PPA) 的反應, 結果發現 PPA 會產生脫羧反應 (decarboxylation), 獲得主要產物為 furo[2,3-*b*]chromone, 而次要產物 ethyl furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate 卻非常微量很難獲得, 因此當時就改用 PPE 來進行環化反應, 避免 PPA 產生脫羧反應所造成的麻煩<sup>(4)</sup>。

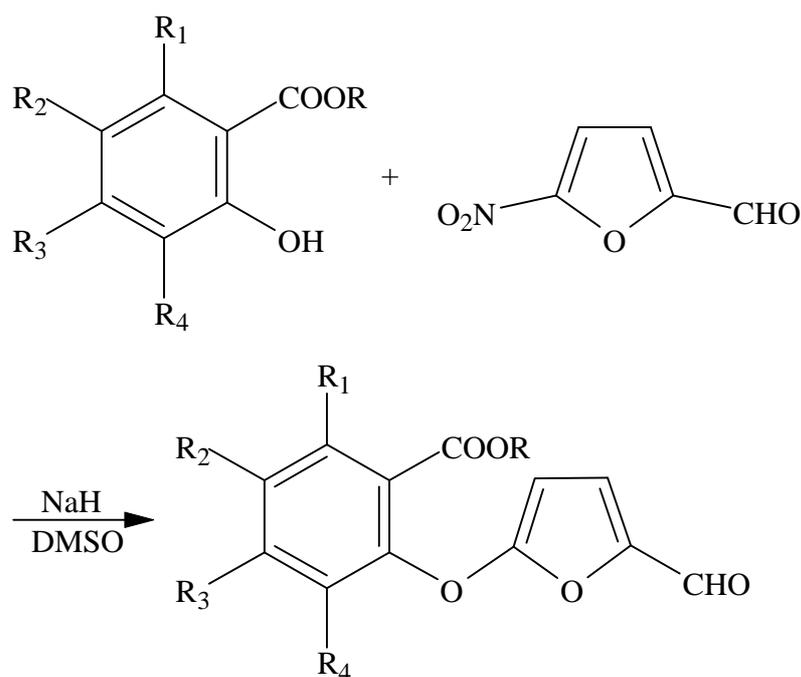
進行實驗前, 分別將 toluene 及 absolute alcohol 以分子篩進行脫水, 反應時也要加上乾燥管, 以確保反應過程中的無水狀態, 才能夠提高反應性及產率。此外, 利用 PPE 促進羧酸化合物的環化反應進行時, PPE 必須是新鮮製備的。

由於無法經由水解反應獲得 5-(2'-carboxyl-3'-methoxyphenoxy)-furan-2-carboxylic acid (49), 導致無法進一步得到 ethyl 5-methoxy-furo[2,3-*b*]chromone-2-carboxylate (69)。

## 陸、5-(2'-Alkoxy carbonyl substituted phenoxy)furfurals (**81-93**)之合成

化合物**81-93**之合成方法，是利用phenoxide對5-nitrofurfural進行親核性取代反應<sup>(82)</sup>，其反應方程式如Scheme 9所示。

**Scheme 9**



**81-93**

- |   |   |
|---|---|
| <b>81:</b> $\text{R}=\text{CH}_3$ , $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$                          | <b>88:</b> $\text{R}=\text{CH}_3$ , $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ , $\text{R}_2=\text{OCH}_3$ |
| <b>82:</b> $\text{R}=\text{CH}_3$ , $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$ , $\text{R}_4=\text{CH}_3$          | <b>89:</b> $\text{R}=\text{CH}_3$ , $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ , $\text{R}_1=\text{OCH}_3$ |
| <b>83:</b> $\text{R}=\text{CH}_3$ , $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ , $\text{R}_3=\text{CH}_3$          | <b>90:</b> $\text{R}=\text{CH}_3$ , $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ , $\text{R}_3=\text{Cl}$    |
| <b>84:</b> $\text{R}=\text{CH}_3$ , $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ , $\text{R}_2=\text{CH}_3$          | <b>91:</b> $\text{R}=\text{CH}_3$ , $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ , $\text{R}_2=\text{Cl}$    |
| <b>85:</b> $\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$ , $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ , $\text{R}_1=\text{CH}_3$ | <b>92:</b> $\text{R}=\text{CH}_3$ , $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ , $\text{R}_2=\text{Br}$    |
| <b>86:</b> $\text{R}=\text{CH}_3$ , $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$ , $\text{R}_4=\text{OCH}_3$         | <b>93:</b> $\text{R}=\text{CH}_3$ , $\text{R}_1=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{H}$ , $\text{R}_2=\text{I}$     |
| <b>87:</b> $\text{R}=\text{CH}_3$ , $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_4=\text{H}$ , $\text{R}_3=\text{OCH}_3$         |   |

在此僅以 5-(2'-methoxycarbonylphenoxy)furfural (**81**)為例來說明之。茲敘述如下：

化合物**81**之合成如Scheme 9所示，取DMSO於三頸瓶，加入methyl salicylate，使其攪拌，取60% NaH分次加入，繼而取5-nitrofurfural溶於DMSO中，慢慢滴加此溶液至上述白色懸浮液中，於室溫下攪拌23小時後，倒入冰水中攪拌，以氯仿抽取，再以5% KOH溶液清洗，

再以水洗掉KOH，氯仿層以無水硫酸鎂脫水，減壓濃縮為深棕色液體，經矽膠管柱層析法（氯仿）分離純化，得到棕色液體之化合物81（產率13.0%）。其質譜分子離子峰為 $m/z$  246  $[M]^+$ ，IR圖譜於 $1729\text{ cm}^{-1}$ 為C=O、 $1675\text{ cm}^{-1}$ 為CHO之吸收， $^1\text{H}$  NMR圖譜中積分值顯示有10個氫，判斷於 3.82 (3H, *s*)為COOCH<sub>3</sub>、 5.44 (1H, *d*,  $J=3.7\text{ Hz}$ )為H-4、 7.20 (1H, *d*,  $J=3.7\text{ Hz}$ )為H-3、 7.25 (1H, *d*,  $J=1.1\text{ Hz}$ )為H-6'、 7.35 (1H, *ddd*,  $J=7.7, 1.1\text{ Hz}$ )為H-4'、 7.58 (1H, *ddd*,  $J=7.7, 1.8\text{ Hz}$ )為H-5'、 7.99 (1H, *dd*,  $J=7.7, 1.8\text{ Hz}$ )為H-3'、 9.37 (1H, *s*)為CHO之訊號， $^{13}\text{C}$  NMR圖譜中顯示有13個碳的訊號，初步判斷 52.4為COOCH<sub>3</sub>、 164.8為COOCH<sub>3</sub>、 175.6為CHO之訊號，檢視HMQC（見附錄Figure 28）圖譜發現 89.0為C-4、 121.6為C-3、 125.3為C-6'、 126.3為C-4'、 132.3為C-3'、 134.1為C-5'之訊號，檢視HMBC（見附錄Figure 29）圖譜發現，其餘的四級碳訊號於 123.0為C-2'、 144.8為C-2、 152.7為C-1'、 163.1為C-5之訊號。綜合所得光譜分析數據（見附錄Figure 24至Figure 27），並根據HMQC及HMBC氫磁譜與碳磁譜之關係圖比對，可判定確為化合物81之結構。其他化合物個別之產率、融點及光譜分析數據詳見實驗部份。

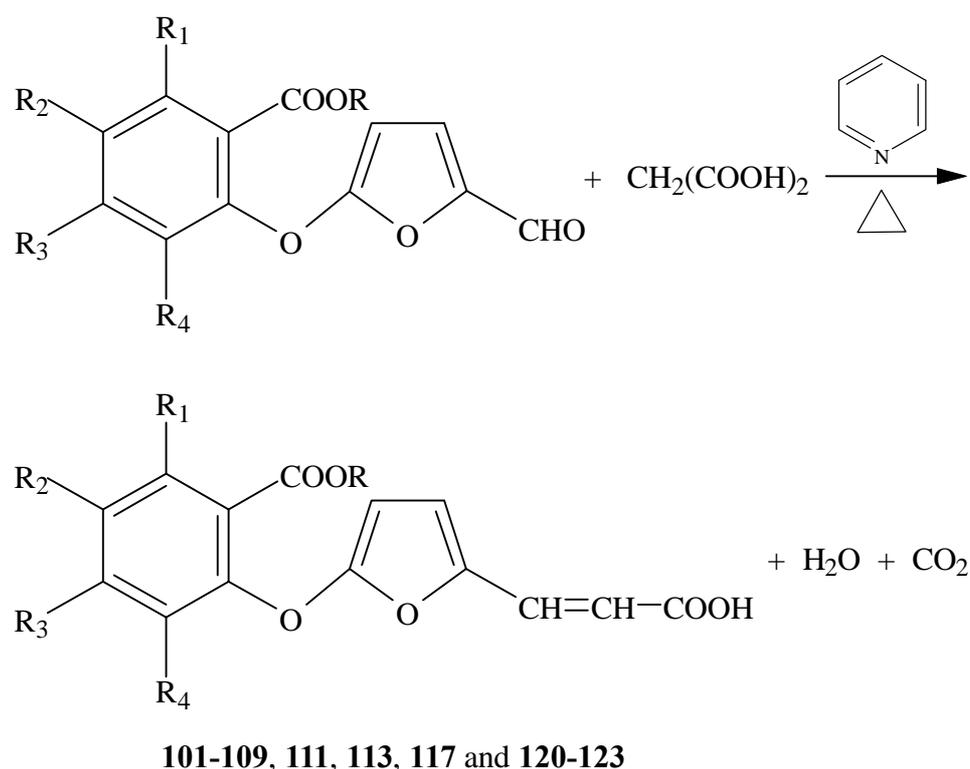
由於2-hydroxy-6-methylbenzoic acid從市面上買不到，而且2-hydroxy-6-methylbenzoic acid ethyl ester的市價又很昂貴，若將2-hydroxy-6-methylbenzoic acid ethyl ester水解成2-hydroxy-6-methylbenzoic acid再酯化成2-hydroxy-6-methylbenzoic acid methyl ester，則耗費的成本過高，因此就直接拿2-hydroxy-6-methylbenzoic acid ethyl ester來做實驗。

進行實驗前，使用的DMSO必須先以分子篩進行脫水，反應時也要加上乾燥管，以確保反應過程中的無水狀態，才能夠提高反應性及產率。此外，為了避免發生危險，操作時要注意的是，取60% NaH必須分次少量地加入，而且取5-nitrofurfural溶於DMSO中時要慢慢地滴加到反應液中。

柒、5-(2'-Alkoxy carbonyl substituted phenoxy)-2-furanacrylic acids (101-109)及5-(2'-Carboxyl substituted phenoxy)-2-furanacrylic acids (111-114, 116-118及120-123)之合成

化合物101-109, 111, 113, 117及120-123之合成方法，是利用 Knoevenagel reaction來進行<sup>(83)</sup>，其反應方程式如Scheme 10所示。

**Scheme 10**



- |  |   |
|--|---|
| <b>101:</b> R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H                                | <b>109:</b> R=CH <sub>3</sub> , R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>1</sub> =OCH <sub>3</sub> |
| <b>102:</b> R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H, R <sub>4</sub> =CH <sub>3</sub>               | <b>111:</b> R= H, R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H                                 |
| <b>103:</b> R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub>               | <b>113:</b> R= H, R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>3</sub> =CH <sub>3</sub>                |
| <b>104:</b> R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =CH <sub>3</sub>               | <b>117:</b> R= H, R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>3</sub> =OCH <sub>3</sub>               |
| <b>105:</b> R=C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> , R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>1</sub> =CH <sub>3</sub> | <b>120:</b> R= H, R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>3</sub> =Cl                             |
| <b>106:</b> R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>3</sub> =H, R <sub>4</sub> =OCH <sub>3</sub>              | <b>121:</b> R= H, R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =Cl                             |
| <b>107:</b> R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>2</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>3</sub> =OCH <sub>3</sub>              | <b>122:</b> R= H, R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =Br                             |
| <b>108:</b> R=CH <sub>3</sub> , R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =OCH <sub>3</sub>              | <b>123:</b> R= H, R <sub>1</sub> =R <sub>3</sub> =R <sub>4</sub> =H, R <sub>2</sub> =I                              |

在此僅以 5-(2'-methoxycarbonylphenoxy)-2-furanacrylic acid (**101**)和 5-(2'-carboxylphenoxy)-2-furanacrylic acid (**111**)為例來說明之。茲敘述如下：

化合物 101 和 111 之合成如 Scheme 10 所示，取化合物 5-(2'-methoxycarbonylphenoxy)furfural (81) 於茄形瓶，加入 malonic acid 及 pyridine 混合攪拌，並於 boiling water bath 中加熱反應 2 小時後，冷卻加水稀釋，加濃氨水 (ammonia water) 把酸溶解，過濾、水洗，合併濾液，再用 dil. HCl (1:1) 溶液酸化，酸化過程中需攪拌及冷卻，一直到 Congo Red Paper 變色，濾取沉澱物，得到棕色粉末，以乙醇-水做再結晶，得到棕色粉末狀結晶之化合物 111 (產率 30.9%)。其融點為 218.5-219.5，質譜分子離子峰為  $m/z$  274  $[M]^+$ ，IR 圖譜於 1690、1644  $\text{cm}^{-1}$  為 C=O 之吸收， $^1\text{H}$  NMR 圖譜中積分值顯示有 8 個氫，判斷於 5.66 (1H, *d*,  $J=3.5$  Hz) 為 H-4、5.94 (1H, *d*,  $J=15.7$  Hz) 為 CH=CH-COOH、6.90 (1H, *d*,  $J=3.5$  Hz) 為 H-3、7.18 (1H, *dd*,  $J=8.0, 1.1$  Hz) 為 H-6'、7.28 (1H, *d*,  $J=15.7$  Hz) 為 CH=CH-COOH、7.30 (1H, *ddd*,  $J=7.5, 1.1$  Hz) 為 H-4'、7.50 (1H, *ddd*,  $J=8.0, 1.8$  Hz) 為 H-5'、7.61 (1H, *dd*,  $J=7.5, 1.8$  Hz) 為 H-3' 之訊號， $^{13}\text{C}$  NMR 圖譜中顯示有 14 個碳的訊號，初步判斷 166.9 為 COOH、167.7 為 CH=CH-COOH 之訊號，檢視 HMQC (見附錄 Figure 34) 圖譜發現 90.9 為 C-4、113.9 為 CH=CH-COOH、118.6 為 C-3、119.0 為 C-6'、125.6 為 C-4'、130.1 為 C-3'、130.8 為 CH=CH-COOH、132.0 為 C-5' 之訊號，檢視 HMBC (見附錄 Figure 35) 圖譜發現，其餘的四級碳訊號於 128.3 為 C-2'、143.0 為 C-2、151.8 為 C-1'、158.7 為 C-5 之訊號。綜合所得光譜分析數據 (見附錄 Figure 30 至 Figure 33)，並根據 HMQC 及 HMBC 氫磁譜與碳磁譜之關係圖比對，可判定確為化合物 111 之結構。其他化合物個別之產率、融點及光譜分析數據詳見實驗部份。

另外，再結晶後的濾液，經矽膠管柱層析法 (氯仿) 分離純化，得到橘色粉末，以乙醇-水做再結晶，得到棕色片狀結晶之化合物 101 (產率 11.3%)。其融點為 151.5-152.5，質譜分子離子峰為  $m/z$  288  $[M]^+$ ，IR 圖譜於 1698、1667  $\text{cm}^{-1}$  為 C=O 之吸收， $^1\text{H}$  NMR 圖譜中積分值顯示有 11 個氫，判斷於 3.76 (3H, *s*) 為 COOCH<sub>3</sub>、5.59 (1H, *d*,  $J=3.5$  Hz) 為 H-4、5.92 (1H, *d*,  $J=15.7$  Hz) 為 CH=CH-COOH、6.89 (1H, *d*,  $J=3.5$  Hz) 為 H-3、7.27 (1H, *d*,  $J=15.7$  Hz) 為 CH=CH-COOH、7.32 (1H, *dd*,  $J=8.1, 1.1$  Hz) 為 H-6'、7.40 (1H, *ddd*,  $J=7.7, 1.1$  Hz) 為 H-4'、7.68 (1H, *ddd*,  $J=8.1, 1.8$  Hz) 為 H-5'、7.89 (1H, *dd*,  $J=7.7, 1.8$  Hz) 為 H-3' 之訊號， $^{13}\text{C}$  NMR 圖譜中顯示有 15 個碳的訊號，初步判斷 52.6 為 COOCH<sub>3</sub>、164.9 為 COOCH<sub>3</sub>、167.7 為 CH=CH-COOH 之訊號，檢視 HMQC (見附錄 Figure 40) 圖譜發現 89.9 為 C-4、113.7 為 CH=CH-COOH、118.6 為 C-3、120.7 為 C-6'、126.1 為 C-4'、130.7 為 CH=CH-COOH、131.8 為 C-3'、

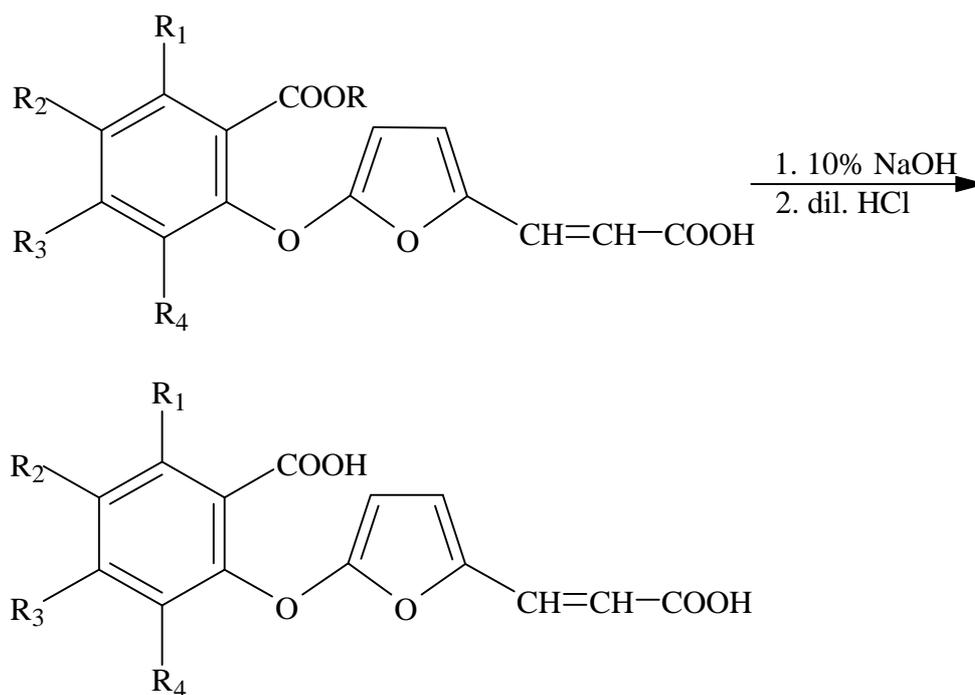
134.7 為 C-5'之訊號，檢視 HMBC (見附錄 Figure 41)圖譜發現，其餘的四級碳訊號於 122.4 為 C-2'、 142.8 為 C-2、 153.2 為 C-1'、 159.2 為 C-5 之訊號。綜合所得光譜分析數據 (見附錄 Figure 36 至 Figure 39)，並根據 HMQC 及 HMBC 氫磁譜與碳磁譜之關係圖比對，可判定確為化合物 **101** 之結構。其他化合物個別之產率、融點及光譜分析數據詳見實驗部份。

進行實驗前，使用的 pyridine 必須先以分子篩進行脫水，反應時也要加上乾燥管，以確保反應過程中的無水狀態，才能夠提高反應性及產率。此外，利用 dil. HCl (1:1) 溶液酸化時，務必在冰浴中進行，且應慢慢滴加以免影響產率。

將 5-(2'-methoxycarbonylphenoxy)furfural (**81**)、5-(2'-methoxy-carbonyl-5'-methylphenoxy)furfural (**83**) 及 5-(2'-methoxycarbonyl-5'-methoxyphenoxy)furfural (**87**) 進行 Knoevenagel reaction 時，不僅得到產物 5-(2'-methoxycarbonylphenoxy)-2-furanacrylic acid (**101**)、5-(2'-methoxycarbonyl-5'-methylphenoxy)-2-furanacrylic acid (**103**) 和 5-(2'-methoxycarbonyl-5'-methoxyphenoxy)-2-furanacrylic acid (**107**)，同時也得到 5-(2'-carboxylphenoxy)-2-furanacrylic acid (**111**)、5-(2'-carboxyl-5'-methylphenoxy)-2-furanacrylic acid (**113**)、5-(2'-carboxyl-5'-methoxyphenoxy)-2-furanacrylic acid (**117**)等產物。此外，由於將 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**)進行 Knoevenagel reaction 時，直接獲得產物 5-(2'-carboxyl-5'-chlorophenoxy)-2-furanacrylic acid (**120**)、5-(2'-carboxyl-4'-chloro-phenoxy)-2-furanacrylic acid (**121**)、5-(2'-carboxyl-4'-bromophenoxy)-2-furanacrylic acid (**122**) 及 5-(2'-carboxyl-4'-iodophenoxy)-2-furan-acrylic acid (**123**)，導致無法獲得 5-(2'-methoxycarbonyl-5'-chloro-phenoxy)-2-furanacrylic acid、5-(2'-methoxycarbonyl-4'-chloro-phenoxy)-2-furanacrylic acid、5-(2'-methoxycarbonyl-4'-bromo-phenoxy)-2-furanacrylic acid 及 5-(2'-methoxycarbonyl-4'-iodophenoxy)-2-furanacrylic acid 等產物，可能的原因包括在苯環上有陰電性較高之氯、溴或碘原子取代及操作時使用 HCl 溶液會將羧酸甲基酯水解成羧酸，目前，化合物 **90**、**91**、**92** 及 **93** 進行 Knoevenagel reaction 之條件尚待進一步的檢討。

化合物112, 114, 116及118之合成方法，是利用10% NaOH進行水解反應<sup>(79)</sup>，其反應方程式如Scheme 11所示。

### Scheme 11



**112, 114, 116 and 118**

**112:**  $R_1=R_2=R_3=H$ ,  $R_4=CH_3$

**114:**  $R_1=R_3=R_4=H$ ,  $R_2=CH_3$

**116:**  $R_1=R_2=R_3=H$ ,  $R_4=OCH_3$

**118:**  $R_1=R_3=R_4=H$ ,  $R_2=OCH_3$

在此僅以 5-(2'-carboxyl-6'-methylphenoxy)-2-furanacrylic acid (**112**) 為例來說明之。茲敘述如下：

化合物 **112** 之合成如 Scheme 11 所示，取 5-(2'-methoxycarbonyl-6'-methylphenoxy)-2-furanacrylic acid (**102**)加入 10% NaOH 水溶液中，在水浴中加熱迴流 6 小時，以 TLC 追蹤至完全水解，放冷，以乙醚清洗，水層加熱蒸去乙醚後，再用 dil. HCl (1:1) 溶液酸化中和，酸化過程中需攪拌及冷卻，一直到 Congo Red Paper 變色，得到白色沈澱物，以乙醚萃取，取乙醚層以無水硫酸鎂脫水，減壓濃縮得到黃色粉末，以乙醇-水做再結晶，得到黃色粉末狀結晶

之化合物 **112** (產率 58.0%)。其融點為 198-199 °C，質譜分子離子峰為  $m/z$  288  $[M]^+$ ，IR 圖譜於 1690、1667  $\text{cm}^{-1}$  為 C=O 之吸收， $^1\text{H}$  NMR 圖譜中積分值顯示有 10 個氫，判斷於 2.21 (3H, *s*) 為  $\text{CH}_3$ -6'、5.11 (1H, *d*,  $J=3.6$  Hz) 為 H-4、5.86 (1H, *d*,  $J=15.6$  Hz) 為  $\text{CH}=\underline{\text{CH}}\text{-COOH}$ 、6.81 (1H, *d*,  $J=3.6$  Hz) 為 H-3、7.24 (1H, *d*,  $J=15.6$  Hz) 為  $\text{CH}=\text{CH}\text{-COOH}$ 、7.34 (1H, *t*,  $J=7.7$  Hz) 為 H-4'、7.58 (1H, *dd*,  $J=7.7, 1.8$  Hz) 為 H-5'、7.73 (1H, *dd*,  $J=7.7, 1.8$  Hz) 為 H-3' 之訊號， $^{13}\text{C}$  NMR 圖譜中顯示有 15 個碳的訊號，初步判斷 15.7 為  $\text{CH}_3$ -6'、166.0 為  $\text{COOH}$ 、167.8 為  $\text{CH}=\text{CH}\text{-COOH}$  之訊號，檢視 HMQC (見附錄 Figure 46) 圖譜發現 86.0 為 C-4、112.6 為  $\text{CH}=\underline{\text{CH}}\text{-COOH}$ 、119.3 為 C-3、129.8 為 C-4'、130.8 為 C-3'、131.8 為  $\text{CH}=\text{CH}\text{-COOH}$ 、135.9 為 C-5' 之訊號，其餘的訊號於 125.2 為 C-2'、126.7 為 C-6'、141.8 為 C-2、150.1 為 C-1'、160.8 為 C-5 之訊號。綜合所得光譜分析數據 (見附錄 Figure 42 至 Figure 45)，並根據 HMQC 氫磁譜與碳磁譜之關係圖比對，可判定確為化合物 **112** 之結構。其他化合物個別之產率、融點及光譜分析數據詳見實驗部份。

將 5-(2'-ethoxycarbonyl-3'-methylphenoxy)-2-furanacrylic acid (**105**) 進行水解反應時，得到化合物 2-hydroxy-6-methylbenzoic acid，導致無法獲得產物 5-(2'-carboxyl-3'-methylphenoxy)-2-furanacrylic acid。另外，將 5-(2'-methoxycarbonyl-3'-methoxyphenoxy)-2-furanacrylic acid (**109**) 進行水解反應時，得到化合物 2-hydroxy-6-methoxybenzoic acid，導致無法獲得產物 5-(2'-carboxyl-3'-methoxyphenoxy)-2-furanacrylic acid。其中可能的原因包括在苯環上第 3' 位有推電子基甲基或甲氧基取代及操作時使用 HCl 溶液會將 ether linkage 分解斷裂，目前，化合物 **105** 或 **109** 的水解反應條件尚待進一步的檢討。此外，進行實驗時利用 dil. HCl (1:1) 溶液酸化，務必在冰浴中進行，且應慢慢滴加以免影響產率。

從上述化學合成研究經過，著者已分別成功地完成化合物 2-4、6-14、21-33、41-48、50-53、61-68、70-73、81-93、101-109、111-114、116-118 及 120-123 的合成及其結構判定。

最後，將這些結構判定正確的化合物 21-33、41-48、50-53、61-68、70-73、81-93、101-109、111-114、116-118 及 120-123 進一步提供抗血小板凝集、抗過敏及抗發炎活性試驗。