

2-[氮-取代苄基-2'-氟基(或甲氧基)]苯胺基-4-酮基-4,5-二氫呋喃-3-羧酸乙酯之合成及其生理活性

中國醫藥大學藥物化學研究所

黃士鳴

中文摘要

著者合成了一系列 2-[氮-取代苄基-2'-氟基(或甲氧基)]苯胺基-4-酮基-4,5-二氫呋喃-3-羧酸乙酯化合物，且經各種圖譜資料予以確認之後，將所有合成經結構判定正確之化合物分別測試其抗心律不整與抗血管收縮活性。

在心律測試方面，化合物 Ethyl 2-[*N*-benzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**2**) 在 30 μ M 抑制活性最強，但在 100 μ M 會抑制右心房自發性節律；化合物 Ethyl 2-[*N*-*o*-methoxybenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**3**)，Ethyl 2-[*N*-*o*-fluorobenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**6**) 與 Ethyl 2-[*N*-*p*-methoxybenzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**16**) 呈現較佳之抑制活性，且不會抑制右心房自發性節律；而 Ethyl 2-[*N*-*p*-fluoro benzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**8**) 在 30 μ M 也具較好之抑制活性，但在 100 μ M 卻會抑制右心房自發性節律。而在強心測試方面，化合物 Ethyl 2-[*N*-*o*-methoxybenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**3**)、Ethyl 2-[*N*-*o*-fluorobenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**6**) 與 Ethyl 2-[*N*-*m*-fluoro benzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**7**) 在強心方面有較好之藥理活性。

總結，本系列化合物基本上大部份皆具有增加心收縮力與減慢心跳頻律作用。

SUMMARY

Synthesis and Biological Activity of Ethyl 2-[*N*-substituted benzyl-(2'-fluoro(or methoxy))]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate

by

Shih-Ming Huang

Graduate Institute of Pharmaceutical Chemistry
China Medical University

A series of ethyl 2-{*N*-substituted benzyl- [2'-fluoro(or methoxy)]} anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate and related compounds has been synthesized and assigned by their spectra data. All of these synthetic compounds were evaluated for anti-arrhythmias activity and cardiovascular effect.

Among the investigations of the inhibitory effect on the heart rate , ethyl 2-[*N*- benzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**2**) was found to exhibit the most significant activities at 30 μ M while pacemaker S.A. node *was inhibited* at concentrations up to 100 μ M. Ethyl 2-[*N*-*o*-methoxybenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**3**) , ethyl 2-[*N*-*o*-fluorobenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**6**) and ethyl 2-[*N*-*p*-methoxybenzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**16**) exhibited better activities and no inhibitory effect on the pacemaker S.A. node. Ethyl 2-[*N*-*p* fluorobenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**8**) also exhibited a better inhibitory effect at 30 μ M , but inhibition to pacemaker S.A. node. occurred at concentrations up to 100 μ M.

Among the results of the contractivity , ethyl 2-[*N*-*o*-methoxybenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**3**) , ethyl 2-[*N*-*o*- fluoro benzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-

carboxylate (**6**) and ethyl 2-[*N-m*- fluoro benzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**7**) exhibited better activities.

In conclusion, most of this series of compounds basically exhibited activities of increasing contractility and lowering heart rate.

論文正文

第一章 緒言

本實驗室已合成一系列以 Furoquinoline 為標的之類緣化合物，而著者合成了其開環衍生物 ethyl 2- $\{N$ -substituted benzyl-[2'-fluoro(or methoxy)]}anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate。生理活性評估則以抗心律不整與抗血管收縮為主。在此首先將 furoquinolones 類化合物之研究概況及其生理活性加以敘述。

第一節 Furoquinolones 類化合物之研究概況

一、自然界中已知之 Furoquinolones 類植物成分

線型呋喃喹啉類 (linear furoquinolines) 生物鹼常見於自然界芸香科 (*Rutaceae*) 植物中，此類生物鹼有顯著之生理活性，例如：skimmianine (茵芋鹼) 有抗菌、鎮靜、降溫及抗利尿作用，pteleatinium chloride 具有抗菌作用，hapliphllidine、dubinidine、perfoline 具有鎮靜安神之作用，foliosidine 具有抗心律不整作用活性，dictamnine (白蘚鹼) 具有強烈平滑肌收縮，子宮收縮作用¹，抗菌作用²及抑制鈣離子通道而造成血管擴張³，confusameline 及 *o*-methylconfusameline 則有抗血小板凝集活性⁴，skimmianine 和 kakusaginine 有選擇性抑制 5-HT₂ 活性⁵ 等等。但此類生物鹼未被廣泛應用於臨床上，主要可能是因為溶解度太低之故。

然而結構與之相近之呋喃喹啉酮 (furoquinolones) 生物鹼則較少見於文獻。根據文獻報告此類生物鹼在自然界較為罕見，自 1968 年 F.N.Lahey 等由 *Acronychia* 分離出 acrophylline 及 acrophyllidine⁶ 以來，迄今已知此類生物鹼 (如 **Table 1** 所示) 大多存在於 *Acronychia* 屬、*Dictamnus* 屬、*Ptelea* 屬、*Glycosmis* 屬和 *Ruta* 屬植物中⁶⁻⁹。

根據文獻記載芸香科植物白蘚 (*Dictamnus dasycarpus*.Turcz.) 之根皮含有多種成分如 limonoids, limonin, fraxinellone (梣皮酮), isofraxinellone¹², 6 β -hydroxyfraxinellone, calodendrolide, obacunon (白蘚酮) 等內酯環 (lactones) 類及一些 furoquinoline alkaloids, 例如: dictamnine(白蘚鹼), haplopine²。此外, 亦曾由 *Dictamnus albus* 得

到 skimmianine (茵芋鹼), γ -fagarine (崖椒鹼), maculosidine 及 isomaculosidine⁸。

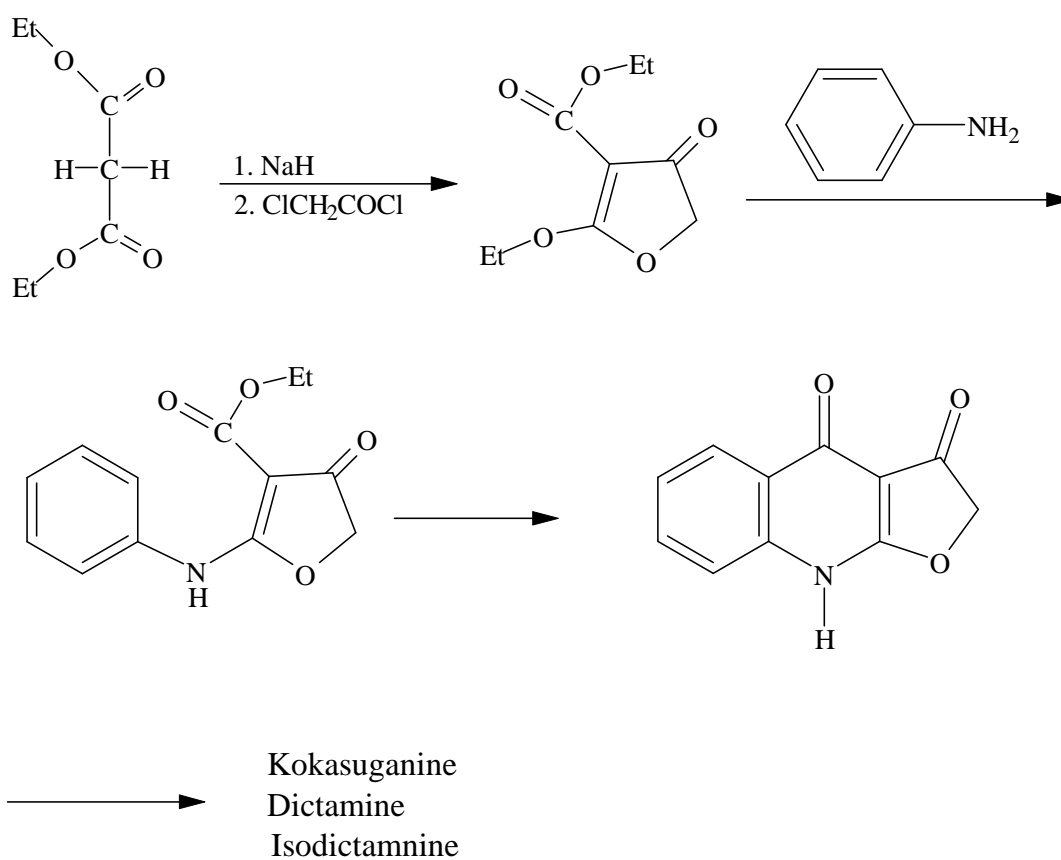
其中 acrophyllidine 具有強烈之抗心律不整活性其抑制缺血/再灌注-誘導多型性之心室心律不整 (ischemia /reperfusion-induced polymorphic ventricular tachyarrhythmias) 之 EC₅₀ 為 4.4 μ M¹⁰; acrophylline 具有抗過敏活性, 其活性略低於 diphenhydramine¹¹。鑒於本實驗室已合成一系列 furoquinoline 類緣化合物, 其具融合環結構。故著者想嘗試合成其開環衍生物並探究其生理活性。

Table 1 some furoquinolones have been isolated from plants

Alkaloids	Botanical source (genus)	Structures				
		5	6	7	8	R
1. Acrophylline	<i>Acronychia</i> ⁶	-	-	-OMe	-	-CH ₂ CH=C(Me) ₂
2. Acrophyllidine	<i>Acronychia</i> ⁶	-	-	-OMe	-	-(CH ₂) ₂ C(OH)Me ₂
3. Glycarpine	<i>Glycosmis</i> ⁷	-OMe	-	-OMe	-	-CH ₃
4. Isomaculosidine	<i>Dictamnus</i> ⁷ , <i>Ptelea</i>	-	-OMe	-	-OMe	-CH ₃
5. Isotafine	<i>Ruta</i> ⁹	-	-	-	-OMe	-CH ₂ CH ₃
6. 8-Methoxytaifine	<i>Ruta</i> ⁹	-	-	-OMe	-OMe	-CH ₂ CH ₃
7. Taifine	<i>Ruta</i> ⁹	-	-	-OMe	-	-CH ₂ CH ₃

二、Furoquinolones 類化合物之合成方法

關於一般線型呋喃喹啉酮類 (linear furoquinolones) 之合成法見之文獻有 Ramachandran¹ 法; Tüppy-Böhm¹ 法; Lemieux-Von Rudloff¹ 法; Govindachari^{1,13} 法; Narasimhan^{1,14-17} 法; Huffman^{1,18,19} 法; Grundon^{1,20,21} 法; Kuwayama^{1,22} 法及其它等方法。本實驗參照上述文獻後, 以合成簡易及方便為考量, 擬定採用 Tüppy-Böhm¹ 法, 並稍加修飾做為合成呋喃喹啉酮類之方法。



第二節 心肌細胞的電氣生理概述

依照 Hoffman 等人所述將心室肌肉細胞的動作電位 (transmembrane action potential) 分為 phase 4, phase 0, phase 1, phase 2, phase 3 等分期：

phase 4：細胞內外的 Na^+ ， K^+ ，及 Ca^{2+} 處於平衡狀態而將電位維持在 -90mv (millivolt)。

phase 0： Na^+ 通道快速打開，使得 Na^+ 快速內流產生去極化 (depolarization)，然後通道隨即關閉，在此期間 Ca^{2+} 通道打開， Ca^{2+} 因濃度梯度的關係而開始內流。

phase 1：因一部分 K^+ 外流使得細胞內電位下降。

phase 2： Ca^{2+} 大量內流，而 K^+ 持續外流維持一個動態平衡，即維持在高原期，而 Ca^{2+} 在此期間造成心肌收縮。

phase 3： Ca^{2+} 通道關閉， K^+ 大量外流使得動作電位再次下降至靜止膜電位。最後再由 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ pump 將細胞內 Na^+ 及細胞外 K^+ 交換以備下次細胞的再極化。而細胞內 Ca^{2+} 會藉由 Ca^{2+} -pump 將 Ca^{2+} 帶出細胞外。如 Fig 1 所示。

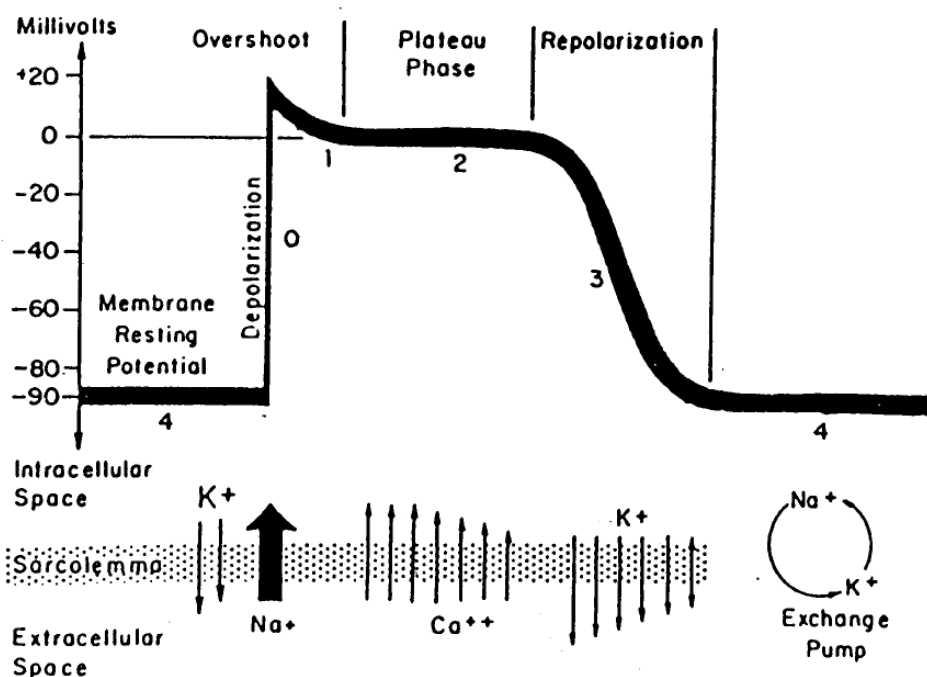


Fig 1. Time course of events of a single contraction.
(transmembrane action potential)

第三節 心律不整疾病之概述

心臟血管疾病的發生率一直在隨時代進步及人口老化而增加，現已高居國人十大死因的前五名，而心律不整在心臟疾病中並不罕見。所謂心律不整，顧名思義就是心臟節律不正常。心律不整的症狀包括心悸、胸悶、氣促、頭暈、胸痛，嚴重時甚至有全身無力、倦怠、心臟衰竭、呼吸困難、低血壓、昏厥及意識改變等。異常心律 (cardiac dysrhythmias) 包括偶發性期外興奮 (sporadic ectopic excitation)、快速異常心律 (tachydysrhythmias)、和緩慢異常心律 (bradydysrhythmias) 三類。異常心律的臨床重要性，自令病人感到心悸、胸前不舒服，至產生血行動態異常，和猝死，有不同程度的嚴重性。過去十年間，對異常心律的瞭解，有深入的研究，由於心臟電生理學的進步，闡明多種電離子管道和電流，對引發心律不整機制，可以瞭解到遺傳基因和分子生物學的境界，而且治療模式和藥品的種類，也有可觀的發展和增加。

異常心律不整的病因和機制

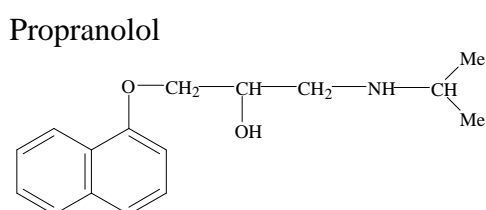
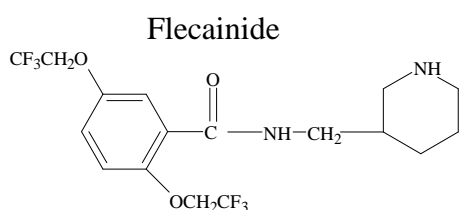
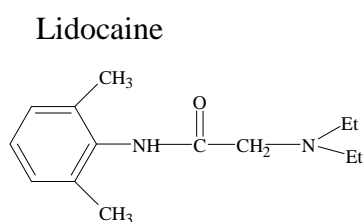
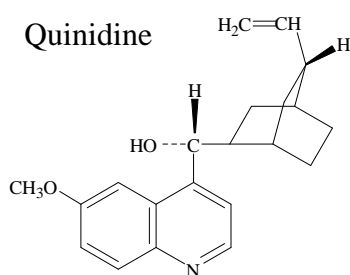
異常心律可以在健康人出現，也可能是先天性遺傳基因異常或是構造異常的表現，嚴重心臟病的警訊，或是藥物治療的不良反應。異常心律的發作機制，可歸為兩大類，即電流衝動 (impulse) 的形成和/或傳導異常。心臟的去極化 (depolarization)，分別由流入細胞內的鈉離子 (I_{Na}) 和鈣離子 (I_{Ca}) 主導快速和緩慢電流所擔當。再極化 (repolarization)，由內流緩慢電流的停止和由鉀離子流出細胞外所造成，再極化初期有一時性向外電流 (I_{to}) 的作用，此電流在細胞膜發生去極化時即已被啟動，再極化後期由延遲啟動向外整流鉀電流 (outward delayed rectifier K^+ currents, I_k) 擔當，此群電流由兩股電流所構成，其中較快啟動的 I_{kr} 在細胞膜發生去極化時即已被啟動，引發第三相再極化 (phase III repolarization)，由 human ether-a-go-go-related gene (HERG) 基因產物帶動，另一股緩慢消失活性的鉀電流 I_{ks} ，由 *kvLQT1* 基因在 *minK* 基因的配合下表現，此股電流在心律快速時，活性增加而縮短再極化。

第四節 抗心律不整藥物之概述

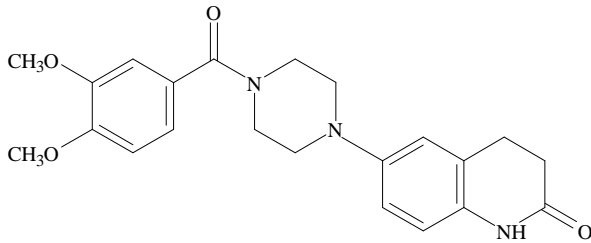
心血管系統疾病為國人常見之死亡原因。其中又以高血壓，心律不整及心臟衰竭為主。嚴重之心臟衰竭的病人，其實發生死亡原因大多是由於心室之纖維撲動所引起的，很少是單純由於心室功能喪失所致²³⁻²⁶。因此預防及治療心臟衰竭的藥物除了必須具有強心作用外尚須具抗心律不整的作用。目前心臟衰竭的治療法包括使用血管張素轉換酶(ACE)抑制劑、血管擴張劑、利尿劑、強心劑及 β -受體阻斷劑，若有心律不整則給予抗心律不整作用藥。

而心律不整的療法中，藥物治療佔了相當重要的一環。現今之抗心律不整的藥物，依據其電生理的效應，大致可分成下列四大類：

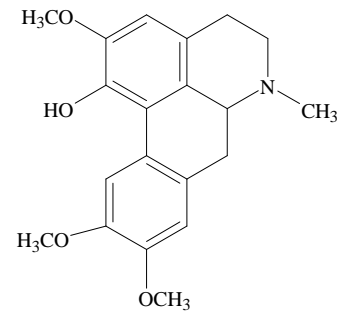
(I) 鈉管道阻斷劑 (sodium channel blockers)，如 quinidine、lidocaine、flecainide 等能抑制心肌鈉離子之快速內流，因此延長有效不反應期及減少第四期之去極化。(II) 乙型腎上腺素接受體阻斷劑 (β -adrenergic receptor blockers)，如 propranolol 等，能減少心臟受到交感傳導物質兒茶酚胺(catecholamine)之刺激，抑制第四期之去極化。(III) 鉀管道阻斷劑 (potassium channel blockers)，抑制鉀管道，延長動作電位期(action potential duration)導致細胞內鈣離子濃度增加，產生正性肌性效應 (positive inotropic effect)，例如 OPC-8212^{27,28}、thaliporphine²⁹、RP-62719³⁰ 等近年來被開發出來之藥物。(IV) 鈣管道阻斷劑(Calcium channel blocker)，如 verapamil 等，能選擇性的阻斷慢速鈣離子孔道。



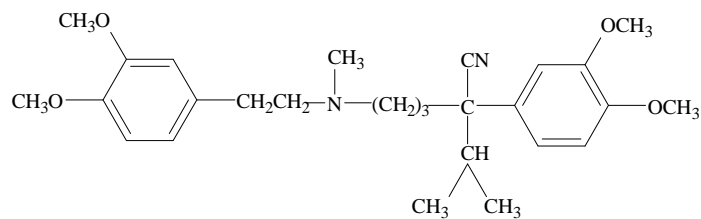
Vesnarinone(OPC-8212)



Thaliporphine

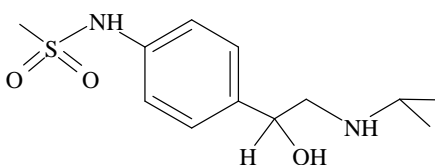


Verapamil

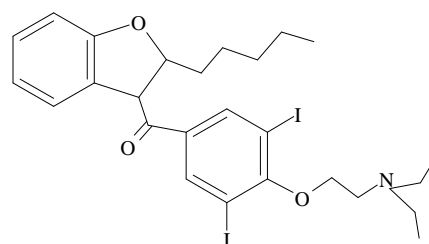


然而臨床研究發現許多 class I, II, IV 抗心律不整藥物常常會產生負性肌性效應 (negative inotropic effect) 之副作用，因此限制了心衰竭病患之使用³¹⁻⁶⁰。由於臨床試驗研究發現許多 class I 藥物反而會增加病人死亡率，近來研究的方向已集中在發展可延長動作電位期間同時具 positive inotropic effect 的 class III 藥物，適用心衰竭之心律不整病患，為理想目標的藥物。鉀離子通道抑制劑(class III 藥物)的特性為藉延長動作電位期間進而延長鈣離子流入細胞時間，可避免或減低藥物抑制心肌功能之副作用。然而研究發現純 class III 藥物如 *d*-sotalol 卻有導致心律不整的不良副作用，而限制其使用。Class III 藥物 amiodarone 具有多重作用機轉，臨床研究發現其可改善心臟射出比率與心衰竭病患之存活率。然而 amiodarone 仍有許多嚴重副作用而限制其臨床使用。有鑑於此，未來仍有必要持續發展高效能低副作用之新藥。

Sotalol

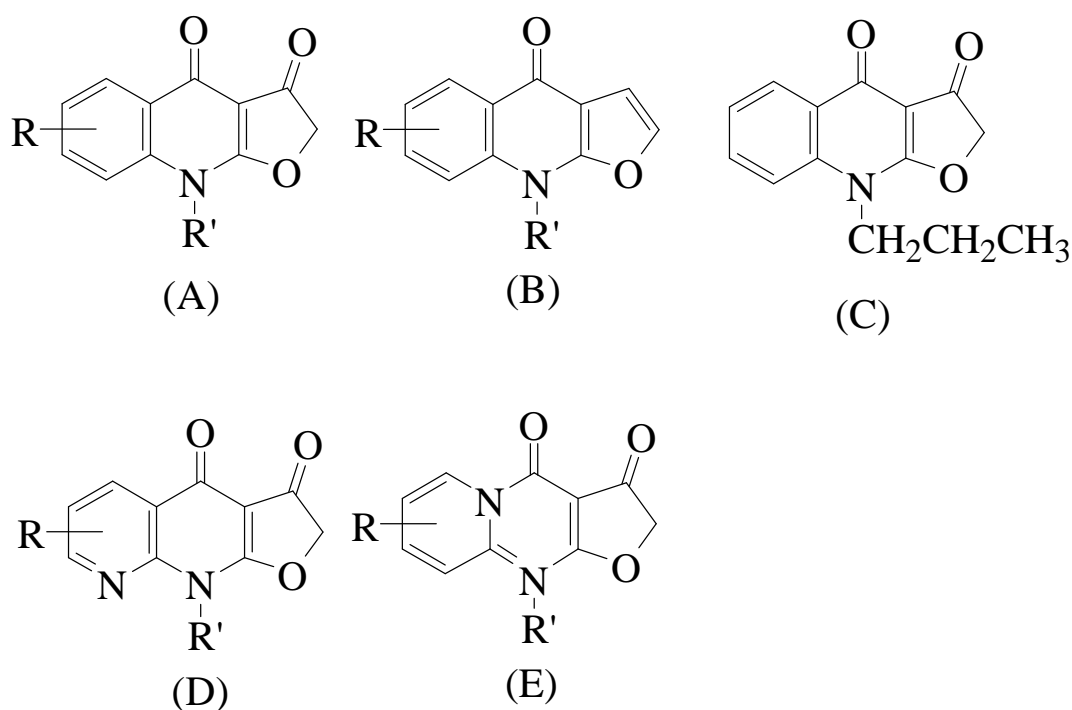


Amiodarone



第五節 研究動機與目的

關於 Substituted-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (A) 之相關文獻，最初是在 Furo[2,3-*b*]quinolin-4-one 類(B)生物鹼全合成報告中，以中間體之形式出現。其生理活性之相關報告直到最近郭等⁶¹⁻⁷² 才開始合成出一系列 *N*-烷基衍生物，並測其抗過敏、抗發炎活性，結果發現 *N*-propyl-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (B)具有抗過敏活性；隨後又合成一系列 A 化合物之生物等價性化合物(Bioisosteres)：*N*-alkylfuro[2,3-*b*][1,8]naphthyridine-3,4(2*H*,9*H*)-dione (C)及 4*H*-furo[2,3-*b*]pyrido[1,2-*a*]pyrimidine-3,4-dione (D)。



自然界熟知的呋喃喹啉酮類生物鹼廣泛幾乎存在於芸香科植物中。這些生物鹼大都具有有趣的藥理活性。Acrophylline 及 Acrophyllidine 為兩個由植物 *Acronychia halophylla* 分離出的呋喃喹啉酮類生物鹼具有抗過敏活性^{69,70}。

近年來，在本實驗室合成的呋喃喹啉酮類生物鹼之研究中發現其具有抗過敏活性⁷³⁻⁷⁵，並且 Acrophyllidine 及其衍生物 HA-7 顯示能轉換游離老鼠心臟冠狀動脈的網紮缺血/再灌注-誘導之心室心律不整^{76,77}。HA-7 (F, *N*-benzyl-7-methoxy-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]

quinolin-3,4-dione)對瞬間外流鉀電流具有抑制活性，使得動作電位週期延長，心收縮力增強，但對心跳頻率幾乎不會影響，係屬於第三類鉀管道阻斷劑，也可以說是最適用於心衰竭之心律不整病人的預防與治療。

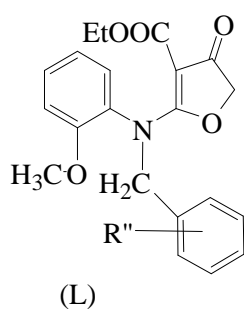
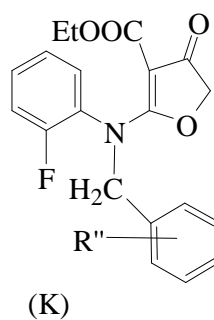
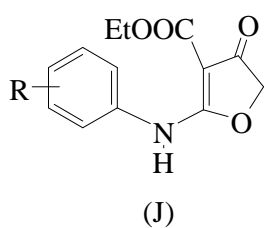
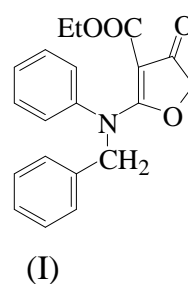
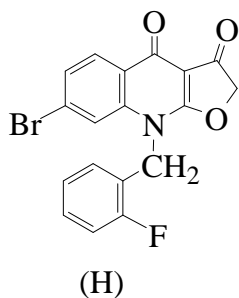
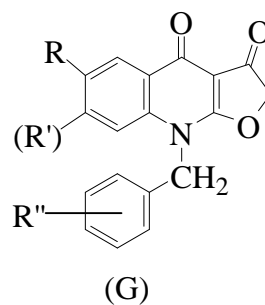
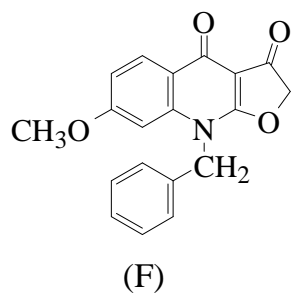
陸續本研究室又發現 *N*-benzyl-6(or7)-monosubstituted-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (**G**)類化合物，幾乎對 HR 都有輕微的抑制作用。

當第 7 位有 alkyl、alkoxy 及 halogen 等官能基置換時，對右心室 (R.V.) 收縮力都會增加。而其中以第 7 位為 ethyl(or ethoxy)取代的化合物 (例如：*N*-benzyl-7-ethoxy-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione) 對左心房 (L.A.) 收縮力的增加明顯大於對 R.V. 的收縮力。此結果顯示這兩個衍生物不僅會抑制鉀電流而且對鈣電流的抑制也相當明顯。

另外，經由本實驗室初步研究發現，benzyl furoquinoline 類之化合物 CIJ-3-2F{*N*-*o*-fluorobenzyl-7-bromo-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione (**H**)}，在離體大白鼠心臟可對抗冠狀動脈結紮缺血/再灌流所誘發之心律不整，而此作用與其以多重作用機轉改變心肌組織之電生理學性質有關。

本實驗室在多年合成研究發現，Substituted-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-dione(**A**)的中間產物 Ethyl 2-(substituted anilino)-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate(**I**)比起本實驗室所要合成的各種以 Furoquinoline 為標的之化合物都有較好之溶解度，而且發現 Ethyl 2-(3'-chloroanilino)-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 等單氯取代化合物有生理作用。本論文之目的在於探討若將先前本實驗室合成 Benzyl furoquinoline 類改成開環結構是否仍具有藥理活性，並希望藉此找出理想心血管疾病治療用藥。

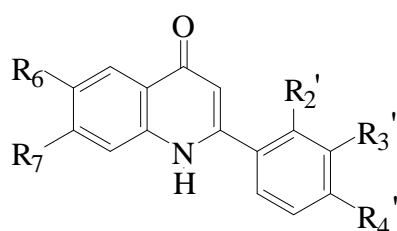
因此，著者乃從事有關 ethyl 2-{*N*-substituted benzyl-[2'-fluoro(or methoxy)]}anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 之合成及心血管活性的研究。分別以(**J**)為先導物，在其 aniline nucleus 之第 2 位上導入 F 或 OCH₃ 及在 *N*-benzyl group 導入 F、Cl、OCH₃、等取代基合成一系列 ethyl 2-[*N*-substituted benzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**K**)及 ethyl 2-[*N*-substituted benzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**L**) 衍生物。



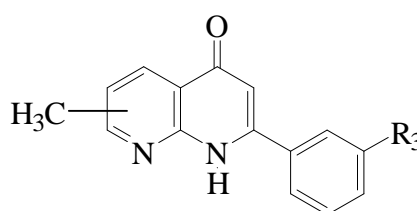
而後測試這些衍生物之心收縮力、自發性心跳頻率與鬆弛血管活性並探討其結構與活性關係，以期能從中尋覓出比化合物(E)及(F)更理想且具潛力的化合物。

此外，在 1993 年由本校郭盛助教授研究室以自然界存在之 azaflavone 為基本骨架設計並合成一系列 2-phenyl-4-quinolone 類衍生

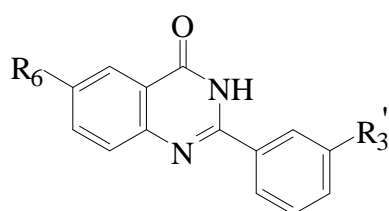
物，並與北卡李國雄教授及 E. Hamel 等合作測試 cytotoxicity 及 inhibition of tubulin polymerization (ITP)，且進一步委託美國 NCI 以 patterns of differential cytotoxicity toward human tumor cell lines 方式確認此類衍生物具有類似 colchicine 之作用機轉，但因其 ITP 與 ICB (inhibition of colchicines binding)並未呈現對應關係，故推測其 tubulin binding 之情形與 colchicine 不全然相同。之後在陸續合成的類緣化合物中諸如 multiple substituted 2-phenylquinoline-4-ones (2-PQ)(M)、2-phenylnaphthyridin-4-ones (2-PN)(N)、2-phenylquinazolin-4-ones (2-PZ)(O)及 tetrahydro-2-phenylquinoline-4-ones (2-PQ-H₂)(P)等，除了建立起此類化合物之化學結構與抗微管活性的關係之外，也發現其中有不少化合物在 *in vitro* 試驗中呈現相當強的細胞致毒活性。因此上述化合物能作為一新型之 antimitotic agent，極為值得進一步研究。



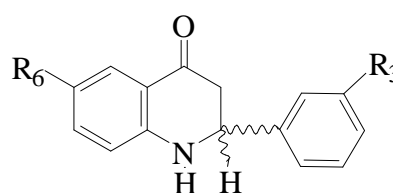
(2-PQ)(M)



(2PN)(N)



(2PZ)(O)



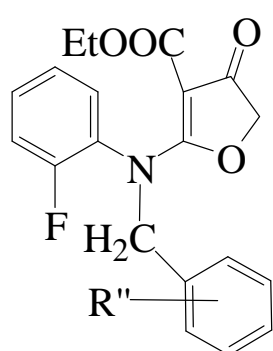
(2-PQ-H₂)(P)

於目前接續的研究計劃中，在設計標的化合物時也將 Ethyl 2-[N-substituted benzyl-(2'-fluoro(or methoxy))] anilino-4-oxo-4,5-dihydro-furan-3-carboxylate 衍生物列為其中並測試其 cytotoxicity 及 antimitotic activity。

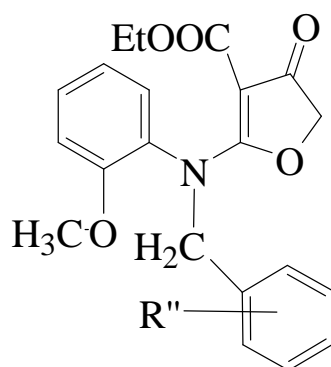
第二章 研究經過

第一節 化學合成部分

茲將 Ethyl 2-[N-substituted benzyl-(2'-fluoro(or methoxy))anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (I,J) 等衍生物之合成過程分下面幾個單元逐一討論。



(I)



(J)

1、(K) 系列化合物：代號 (2) ~ (11)。

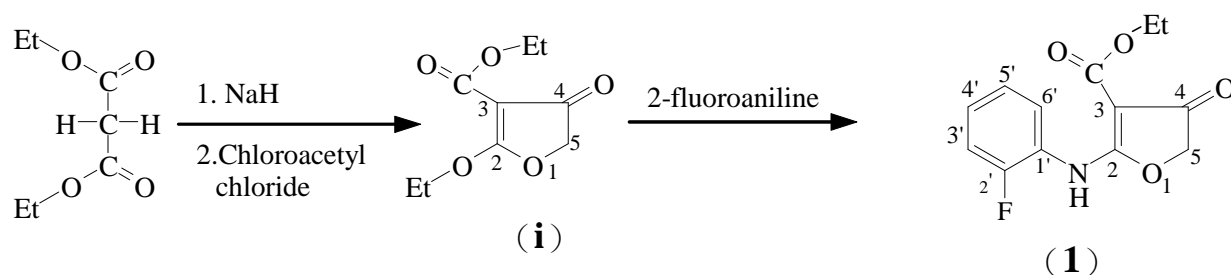
2、(L) 系列化合物：代號 (13) ~ (22)。

(註：R 分別代表了 *ortho* 位、*meta* 位、*para* 位之 F、Cl、OCH₃、等取代基)

(一)、Ethyl 2-(2'-fluoroanilino)-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (1) 之合成

以丙二酸二乙酯 (diethyl malonate) 為起始原料，加入懸浮在無水四氫呋喃 (tetrahydrofuran 以下簡稱 THF) 的氫化鈉 (sodium hydride, NaH) 與之反應，反應所得之 diethyl sodiomalonate 再與 chloroacetyl chloride 反應可得中間產物 Ethyl 2-ethoxy-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (i)，然後再與 2-fluoroaniline 進行縮合反應即可得化合物 1。(如 Scheme 1 所示)

Scheme 1



化合物 1 的結構分析：

- 1、化合物 1 的熔點為 140~142°C。
- 2、其質譜 (MS) 之分子離子峰 (M^+) 為 265。(圖 1-1)
- 3、其 IR 光譜分別於 3153.2 cm^{-1} 為 NH 的吸收峰；1711.1 cm^{-1} 及 1656.5 cm^{-1} 顯示 2 個羰基，分別為呋喃環上及乙基酯的羰基吸收峰。
(圖 1-2)
- 4、UV 光譜則在 270.0 nm 處有最大吸收。(log $\epsilon = 4.68$)
- 5、NMR 圖譜：

a、¹H-NMR 圖譜：(圖 1-3)

由其積分值顯示此化合物有 12 個氫。出現在最高磁場的 δ 1.38 (3H, *t*, $J=7.0\text{Hz}$) 與 δ 4.38 (2H, *q*, $J=7.0\text{Hz}$) 分別歸屬於乙基酯上乙基之訊號；其次，受到氧原子之影響，呋喃環上次甲基之訊號往低磁場移動，出現在 δ 4.70 (2H, *s*)； δ 7.14~7.26 (3H, *m*) 為 H-4', H-5'與 H-6'； δ 7.70~7.74

(1H, *m*) 為 H-3' 之訊號；而 δ 10.44 為 NH 之訊號。

b、 ^{13}C -NMR 與 HMQC 圖譜：(圖 1-4、圖 1-5)

由碳譜顯示有 13 個碳原子訊號。由 HMQC 圖譜與氫譜之相關，推測 δ 14.25 與 δ 60.49 分別為乙基酯上乙基之訊號；因為受到氧原子之影響呋喃環上 C₅ 之訊號往低磁場移動，出現在 δ 75.39； δ 115.76、 δ 122.44、 δ 124.48 與 δ 126.68 分別為 C_{6'}、C_{3'}、C_{4'} 與 C_{5'} 之訊號；而其餘四級碳， δ 88.16 則被歸屬 C₃ 之訊號；而 δ 123.27 與 δ 153.48 則分別被歸屬於 C_{1'} 與 C_{2'} 之訊號；而 C₄ 之訊號出現在最低磁場 δ 188.24，把 δ 177.82 歸屬為乙基酯上羰基之訊號， δ 165.08 歸屬為 C₂ 之訊號。

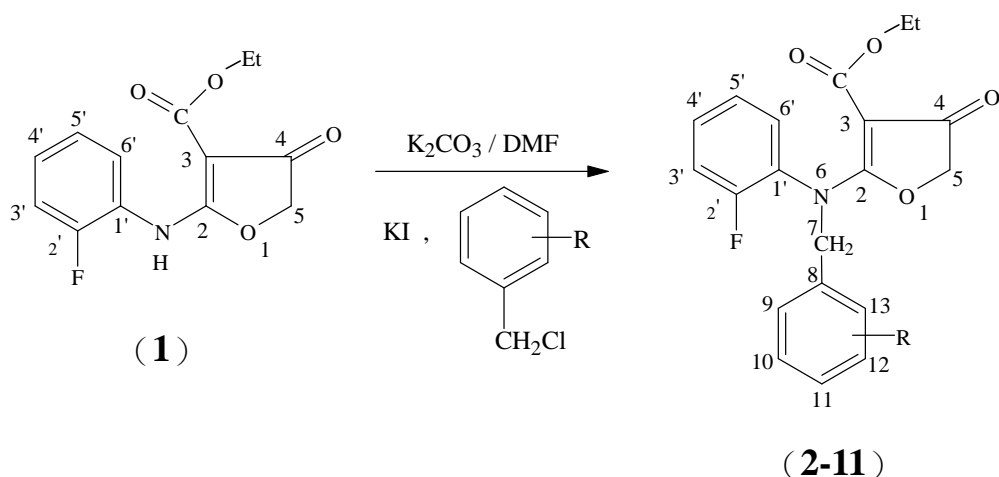
6、綜合以上之光譜數據分析，Ethyl 2-(2'-fluoroanilino)-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**1**) 為預期之結構無誤。

(二)、Ethyl 2-[N-substituted benzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 類化合物 (2-11) 之合成

取化合物 **1** 懸著於 DMF 中，加入無水碳酸鉀，於 50°C 溫度使之溶解（呈透明狀），分別加入碘化鉀與各種不同取代的 benzyl chloride，所得各種初產物以矽膠管柱層析（CHCl₃ / EtOAc）梯度沖提法沖提，然後再以 CHCl₃ / EtOH 作再結晶，而得化合物 **2-11**。

（如 Scheme 2 所示）

Scheme 2



R = OCH₃ (*ortho*、*meta*、*para*)
 R = F (*ortho*、*meta*、*para*)
 R = Cl (*ortho*、*meta*、*para*)

(2-11)
 2、R = H
 3、R = *ortho* OCH₃
 4、R = *meta* OCH₃
 5、R = *para* OCH₃
 6、R = *ortho* F
 7、R = *meta* F
 8、R = *para* F
 9、R = *ortho* Cl
 10、R = *meta* Cl
 11、R = *para* Cl

化合物 **2** 的結構分析：

1、化合物 **2** 的熔點為 134~135°C。

2、其質譜 (MS) 之分子離子峰 (M⁺) 為 355。(圖 2-1)

3、IR 光譜分別於 1705.6 cm^{-1} 及 1672.8 cm^{-1} 顯示 2 個羰基的吸收峰。

(圖 2-2)

4、UV 光譜則在 274.0 nm 處有最大吸收。(log $\epsilon = 4.79$)

5、NMR 圖譜：

a、 $^1\text{H-NMR}$ 圖譜：(圖 2-3)

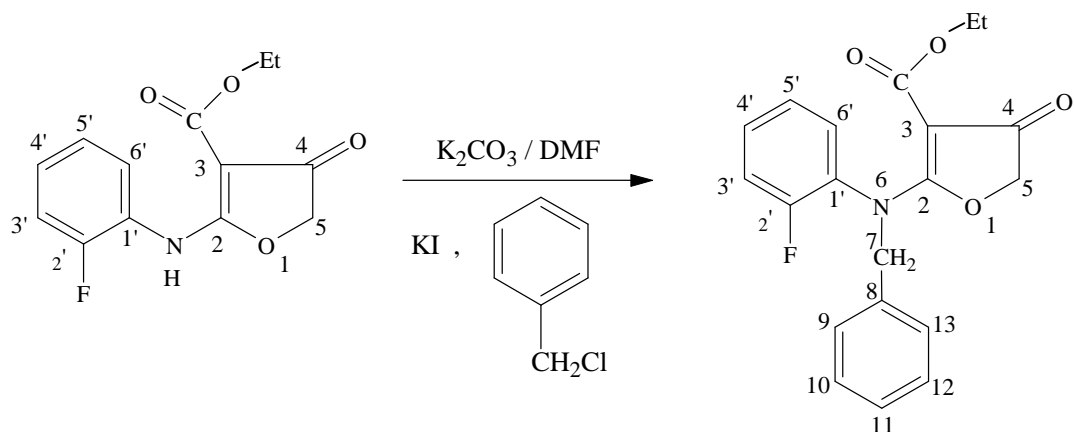
由其積分值顯示此化合物有 16 個氫。出現在最高磁場的 δ 1.04 (3H, *t*, $J=7.0\text{Hz}$) 與 δ 3.79 (2H, *q*, $J=7.0\text{Hz}$) 分別歸屬於乙基酯上乙基之訊號；其次，受到氧原子之影響，呋喃環上次甲基之訊號往低磁場移動，出現在 δ 4.66 (2H, *s*)； δ 5.04 (1H, *s*) 為 H-7 之訊號。 δ 6.94~7.00 (2H, *m*,) 為 H-4' 與 H-5'； δ 7.02~7.18 (3H, *m*,) 為 H-3', H-6' 與 H-11； δ 7.14~7.26 (4H, *m*) 為 H-9, H-10, H-12 與 H-13。

b、 $^{13}\text{C-NMR}$ 與 HMQC 圖譜：(圖 2-4、圖 2-5)

由碳譜顯示有 16 個碳原子訊號，但由分子式得知應共有 20 個碳原子，故推測分別有 2 組各 2 個碳的訊號且有碳原子與其它碳原子重疊。由 HMQC 圖譜與氫譜之相關，推測 δ 13.83 與 δ 60.08 分別為乙基酯上乙基之訊號；因為受到氧原子之影響呋喃環上 C_5 之訊號往低磁場移動，出現在 δ 74.16； δ 55.11 為 C_7 之訊號。 δ 116.58、 δ 124.36、 δ 128.09 與 δ 129.66 分別為 $\text{C}_{6'}$ 、 $\text{C}_{4'}$ 、 $\text{C}_{3'}$ 與 $\text{C}_{5'}$ 之訊號；由碳譜上得知 δ 128.43 與 δ 128.66 分別有較強的訊號意味著分別有 2 組各兩各碳因化學位移相同而重疊，於此從 HMQC 與氫譜可推得 δ 128.43 與 δ 128.66 分別為 C_9 、 C_{13} 與 C_{10} 、 C_{11} 與 C_{12} ；而其餘四級碳， δ 91.39 被歸屬為 C_3 之訊號； δ 134.47 被歸屬 C_8 之訊號； δ 153.48 則被歸屬 C_2 之訊號；而 C_4 之訊號出現在最低磁場 δ 191.69，把 δ 177.16 歸屬為乙基酯上羰基之訊號， δ 161.67 歸屬為 C_2 之訊號。

6、綜合以上之光譜數據分析，Ethyl 2-[*N*-benzyl-(2'-fluoro)] anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**2**) 為預期之結構無誤。其餘資料如 Table 3 所示。

Table 2 化合物 1 和 2 的氫波譜數據對照表：

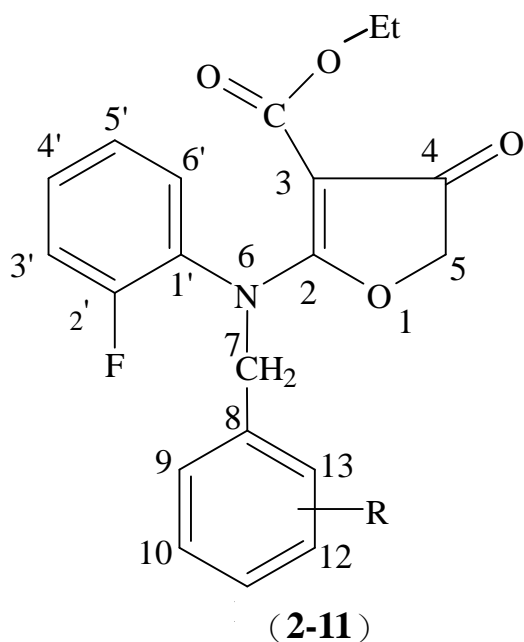


	1	2
CO-O-CH ₂ -CH ₃	1.38	1.04
CO-O-CH ₂ -CH ₃	4.38	3.79
H-5	4.70	4.66
H-7	無	5.04
NH	10.44	無

由 Table 2 可知：

原本在化合物 1 上之 NH 在化合物中已消失，且化合物 2 有苄基之氫
由此知化合物 1 已在 N 上行苄基化而成化合物 2，如先前所預期。

Table 3 化合物 2~11 的氫波譜數據對照表：



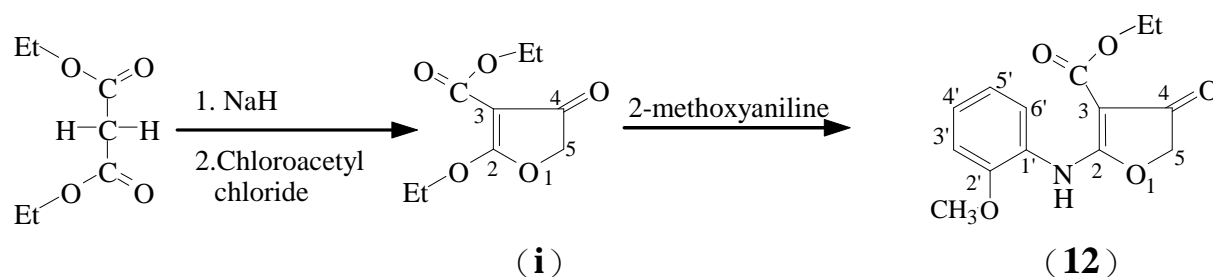
compound	R	CO-O-CH ₂ -CH ₃	CO-O-CH ₂ -CH ₃	H-5	H-7
2	H	1.04(<i>t</i>)	3.79(<i>q</i>)	4.66(<i>s</i>)	5.04(<i>s</i>)
3	<i>o</i> -OCH ₃	1.05(<i>t</i>)	3.80(<i>q</i>)	4.63(<i>s</i>)	5.10(<i>s</i>)
4	<i>m</i> -OCH ₃	1.04(<i>t</i>)	3.70~3.90(<i>m</i>)	4.65(<i>s</i>)	5.01(<i>s</i>)
5	<i>p</i> -OCH ₃	1.04(<i>t</i>)	3.70~3.90(<i>m</i>)	4.66(<i>s</i>)	4.96(<i>s</i>)
6	<i>o</i> -F	1.05(<i>t</i>)	3.80(<i>q</i>)	4.65(<i>s</i>)	5.14(<i>s</i>)
7	<i>m</i> -F	1.05(<i>t</i>)	3.81(<i>q</i>)	4.66(<i>s</i>)	5.04(<i>s</i>)
8	<i>p</i> -F	1.04(<i>t</i>)	3.80(<i>q</i>)	4.66(<i>s</i>)	5.01(<i>s</i>)
9	<i>o</i> -Cl	1.06(<i>t</i>)	3.82(<i>q</i>)	4.63(<i>s</i>)	5.22(<i>s</i>)
10	<i>m</i> -Cl	1.05(<i>t</i>)	3.81(<i>s</i>)	4.66(<i>s</i>)	5.01(<i>s</i>)
11	<i>p</i> -Cl	1.05(<i>t</i>)	3.80(<i>q</i>)	4.65(<i>s</i>)	5.01(<i>s</i>)

* 化合物所用之溶媒為 Chloroform-*d*₁。

(三)、Ethyl 2-(2'-methoxyanilino)-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (12) 之合成

以丙二酸二乙酯為起始原料，加入懸浮在無水四氫呋喃的氫化鈉與之反應，反應所得之 diethyl sodiomalonate 再與 chloroacetyl chloride 反應可得中間產物 Ethyl 2-ethoxy-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate(i)，然後再與 2-methoxyaniline 進行縮合反應即可得化合物 12。(如 Scheme 3 所示)

Scheme 3



化合物 12 的結構分析：

- 1、化合物 12 的熔點為 180~181°C。
- 2、其質譜 (MS) 之分子離子峰 (M^+) 為 277。(圖 12-1)
- 3、其 IR 光譜分別於 3313.3 cm^{-1} 為 NH 的吸收；1733.8 cm^{-1} 及 1658.6 cm^{-1} 顯示 2 個羰基，分別為乙基酯羰基及呋喃上的羰基吸收。(圖 12-2)
- 4、UV 光譜則在 275.4 nm 處有最大吸收。(log $\epsilon = 4.44$)
- 5、NMR 圖譜：
 - a、 $^1\text{H-NMR}$ 圖譜：(圖 12-3)

由其積分值顯示此化合物有 14 個氫。出現在最高磁場的 δ 1.39 (3H, *t*, $J=7.0\text{Hz}$) 與 δ 4.38 (2H, *q*, $J=7.0\text{Hz}$) 分別歸屬於乙基酯上乙基之訊號；其次，受到氧原子之影響，呋喃環上次甲基之訊號往低磁場移動，出現在 δ 4.70 (2H, *s*)； δ 3.95 為 $\text{C}_2\text{-OCH}_3$ 之訊號。 δ 6.93~7.00 (2H, *m*) 為 H-4' 與 H-6' 之訊號； δ 7.12~7.26 (1H, *m*) 為 H-5' 之訊號； δ 7.73 (1H, *dd*) 為與 H-3' 之訊號，；而 δ 10.64 為 NH 之訊號。

b、¹³C-NMR 與 HMQC 圖譜：(圖 12-4、圖 12-5)

由碳譜顯示有 14 個碳原子訊號。由 HMQC 圖譜與氫譜之相關，推測 δ 14.31 與 δ 60.20 分別為乙基酯上乙基之訊號；因為受到氧原子之影響呋喃環上 C₅ 之訊號往低磁場移動，出現在 δ 75.20； δ 55.87 為 C₂-OCH₃ 之訊號； δ 110.68、 δ 120.46、 δ 120.63 與 δ 125.86 分別為 C_{4'}、C_{6'}、C_{3'}與 C_{5'} 之訊號；而其餘四級碳， δ 87.91 則被歸屬 C₃ 之訊號；而 δ 124.57 與 δ 149.20 則分別被歸屬於 C_{1'}與 C_{2'}之訊號；而 C₄ 之訊號出現在最低磁場 δ 188.24，把 δ 177.10 歸屬為乙基酯上羰基之訊號， δ 164.94 歸屬為 C₂ 之訊號。

6、綜合以上之光譜數據分析，ethyl 2-(2'-methoxyanilino)-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**12**) 為預期之結構無誤。

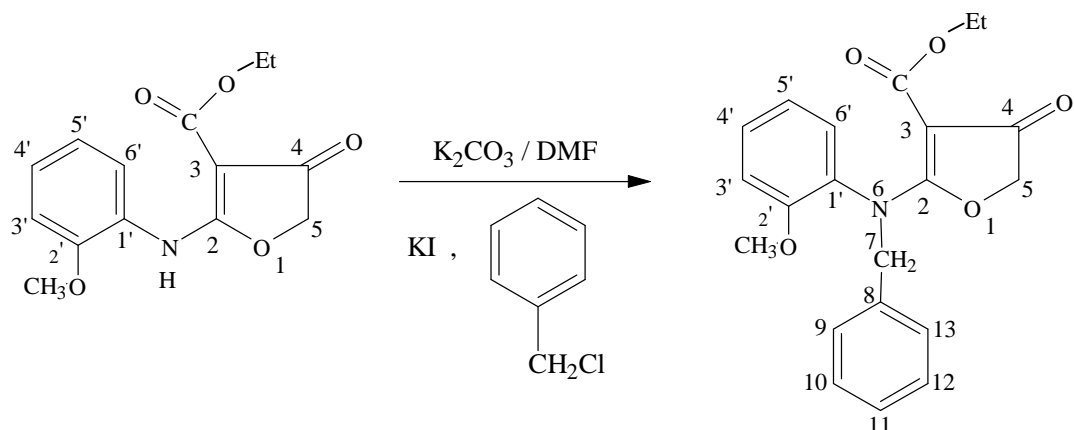
δ 7.21~7.30 (4H, *m*) 為 H-9、H-10、H-11 與 H-12。

b、 ^{13}C -NMR 與 HMQC 圖譜：(圖 13-4、圖 13-5)

由碳譜顯示有 18 個碳原子訊號，但由分子式得知應共有 21 個碳原子，故推測分別有 2 組各 2 個碳的訊號且有一碳原子與其它碳原子重疊。由 HMQC 圖譜與氫譜之相關，推測 δ 13.90 與 δ 59.65 分別為乙基酯上乙基之訊號；因為受到氧原子之影響呋喃環上 C_5 之訊號往低磁場移動，出現在 δ 73.98； δ 54.47 為 C_7 之訊號。 δ 55.55 為 C_2 - OCH_3 之訊號； δ 111.89、 δ 120.41、 δ 127.70、 δ 129.44 與 δ 129.66 分別為 C_4 、 C_6 、 C_3 與 C_5 之訊號；由碳譜上得知 δ 128.21 與 δ 128.34 分別有較強的訊號意味著分別有 2 組各兩各碳因化學位移相同而重疊，且 δ 128.21 又為兩者中訊號最強者。於此從 HMQC 與氫譜可推得 δ 128.21 與 δ 128.34 分別為 C_9 、 C_{11} 、 C_{13} 與 C_{10} 、 C_{12} ；而其餘四級碳， δ 91.26 被歸屬為 C_3 之訊號； δ 135.13 被歸屬 C_8 之訊號； δ 156.26 則被歸屬 C_2 之訊號；而 C_4 之訊號出現在最低磁場 δ 188.38，把 δ 177.10 歸屬為乙基酯上羰基之訊號， δ 162.02 歸屬為 C_2 之訊號。

6、綜合以上之光譜數據分析，ethyl 2-[*N*-benzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**13**) 為預期之結構無誤。其餘資料如 Table 4 所示。

Table 4 化合物 12 和 13 的氫波譜數據對照表：

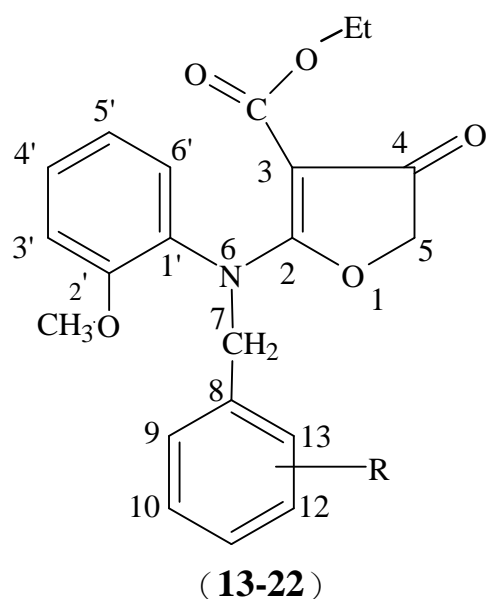


	12	13
CO-O-CH ₂ -CH ₃	1.39	1.04
CO-O-CH ₂ -CH ₃	3.95	3.79
H-5	4.69	4.66
H-7	無	4.9~5.3 (<i>m</i>)
NH	10.64	無

由 Table 3 可知：

原本在化合物 12 上之 NH 在化合物中已消失，且化合物 13 有苄基之氫由此知化合物 1 已在 N 上行苄基化而成化合物 13，如先前所預期。

Table 5 化合物 13~22 的氫波譜數據對照表：



compound	R	CO-O-CH ₂ -CH ₃	CO-O-CH ₂ -CH ₃	H-5	H-7
13	H	1.00(<i>t</i>)	3.50~3.90 (<i>m</i>)	4.61(<i>s</i>)	4.90~5.30(<i>m</i>)
14	<i>o</i> -OCH ₃	1.02(<i>t</i>)	3.60~3.90 (<i>m</i>)	4.59(<i>s</i>)	4.90~5.30(<i>m</i>)
15	<i>m</i> -OCH ₃	1.00(<i>t</i>)	3.60~3.85 (<i>m</i>)	4.61(<i>s</i>)	4.90~5.30(<i>m</i>)
16	<i>p</i> -OCH ₃	1.04(<i>t</i>)	3.60~3.85 (<i>m</i>)	4.62(<i>s</i>)	4.90~5.30(<i>m</i>)
17	<i>o</i> -F	1.01(<i>t</i>)	3.60~3.85 (<i>m</i>)	4.61(<i>s</i>)	4.90~5.30(<i>m</i>)
18	<i>m</i> -F	1.02(<i>t</i>)	3.60~3.85 (<i>m</i>)	4.61(<i>s</i>)	4.90~5.30(<i>m</i>)
19	<i>p</i> -F	1.01(<i>t</i>)	3.60~3.85 (<i>m</i>)	4.61(<i>s</i>)	4.90~5.30(<i>m</i>)
20	<i>o</i> -Cl	1.02(<i>t</i>)	3.60~3.90 (<i>m</i>)	4.59(<i>s</i>)	5.22(<i>m</i>)
21	<i>m</i> -Cl	1.01(<i>t</i>)	3.60~3.90 (<i>m</i>)	4.61(<i>s</i>)	4.90~5.30(<i>m</i>)
22	<i>p</i> -Cl	1.01(<i>t</i>)	3.60~3.85 (<i>m</i>)	4.60(<i>s</i>)	4.90~5.30(<i>m</i>)

* 化合物所用之溶媒為 Chloroform-*d*₁。

第二節 藥理活性試驗結果與討論

如緒論所述現今被公認為最理想之抗心律不整藥物為能使心率 (Heart Rate) 降低，而對正性肌性效應 (positive inotropic effect) 增加之藥物。

因此著者將所合成之茲將 Ethyl 2-[*N*-substituted benzyl-(2'-fluoro (or methoxy))]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 及其衍生物測試 heart rate 與 inotropic effect，其結果分述如下：

關於 Ethyl 2-[*N*-substituted benzyl-(2'-fluoro)]anilino -4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 類化合物在 heart rate 方面之藥理測試如 **Table 6** 所示，化合物 **3,6** 皆有減緩心律之作用，其中以化合物 **3** 具有較好之活性；而化合物 **2,4,5,7,8** 等在高濃度 $100\ \mu\text{M}$ 時會抑制右心房 (R.A.) 之心跳興奮性而化合物 **9-11** 在 $30\ \mu\text{M}$ 即會抑制右心房 (R.A.) 之心跳興奮性。推測可能是右心房之 pacemaker S.A. node 興奮性電流受阻斷所致。在心收縮力 (contraction force) 方面之藥理試驗結果如 **Table 8** 所示，化合物 **2-11** 在 $30\ \mu\text{M}$ 以下都會使 R.V. 及 L.A. 之收縮力增加，這表示這些化合物在此濃度以下對鉀電流有抑制作用，若右心室 (R.V.) 作用小於左心房 (L.A.)，這些化合物也具有輕微之鈣電流抑制作用，而在 $100\ \mu\text{M}$ 時這些化合物對 R.V.、L.A. 與 R.A. 有收縮力降低的現象，此結果可能是因抑制鈣離子通道電流作用增強所致。

關於 Ethyl 2-[*N*-substituted benzyl-(2'-methoxy)] anilino -4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 類化合物在 heart rate 方面之藥理測試如 **Table 6** 所示，化合物 **16** 有減緩心律之作用；而化合物 **13,14,15,17-20** 等在高濃度 $100\ \mu\text{M}$ 時會抑制右心房 (R.A.) 之心跳興奮性而化合物 **21,22** 在 $30\ \mu\text{M}$ 即會抑制右心房 (R.A.) 之心跳興奮性。推測可能是右心房之 pacemaker S.A. node 興奮性電流受阻斷所致。在心收縮力方面之藥理試驗結果如 **Table 8** 所示，化合物 **13-22** 在 $30\ \mu\text{M}$ 以下都會使 R.V. 及 L.A. 之收縮力增加，這表示這些化合物在此濃度以下對鉀電流有抑制作用，若右心室 (R.V.) 作用小於左心房 (L.A.)，這些化合物也具有輕微之鈣電流抑制作用，而

在100 μ M時這些化合物對R.V.、L.A. R.A.有收縮力降低的現象，此結果可能是因抑制鈣離子通道電流作用增強所致。

Ethyl 2-(2'-substitued anilino)-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (1) 在 heart rate 方面如 **Table 7** 所示，化合物 1 及化合物 12 在各受測濃度 (10,30,100 μ M) 下皆無明顯減緩心律之作用。而其 inotropic effect 如 **Table 9** 所示，化合物 1 對 R.V. L.A. R.A. 具有些微抑制收縮之現象推測在其受測濃度下對鈣離子對鈣電流有些許抑制作用而化合物 12 對 R.V.及 L.A.收縮力些微增強，推測其對鉀電流有些許抑制作用。

目前所列之化合物其強心機轉應相當類似，主要是以抑制心肌細胞膜之鉀離子通道，延長動作電位再極化時間而使Ca²⁺內流之時間延長，使的細胞內Ca²⁺濃度增加而增強心肌收縮力。不過是否具有強心作用之判別應以R.V.及L.A.以固定頻率刺激組織為準，因在R.A.藥物若改變心率即會影響收縮力量，詳細機轉尚待進一步確認。

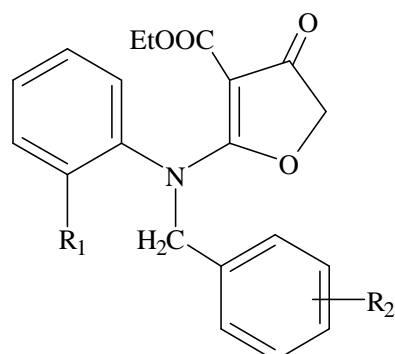
某些化合物在 L.A.之positive inotropic effect大於R.V.，其原因複雜，有一個可能是心房與心室細胞電生理學性質不同，心房之動作電位持續期 (action potential duration, APD) 較短，若藥物影響其再極化 (repolarization) (如抑制K⁺ channel)，即可明顯增加APD進而導致心收縮力增強。

這些化合物作用機轉，根據先前對相關furoquinoline類化合物所進行研究，判定也應屬於阻斷心肌之鉀離子通道 (potassium channel)，進而使得延長動作電位期間會造成降低心跳頻率，同時增強心收縮力的這一類藥物，至於是否具有抗心律不整及血管鬆弛活性作用有待進一步證實。

基本上著者所合成之系列化合物大部份都具有增加心收縮力以及減慢心跳頻律作用。某些在高濃度如 100 μ M 甚或 30 μ M 會抑制右心房 (R.A.) 自發性心跳興奮性。此現象可能肇因於 S.A. node 之 pacemaker 之興奮性電流 (如鈣離子電流) 受到抑制所致。而高濃度下左右心室收縮力降低可能是因為抑制了鈣離子通道電流作用增強所致。

著者進一步將所合成之 Ethyl 2-{N-substituted benzyl-[2'-fluoro

(or methoxy)]}anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 類化合物分別委託台大及國衛院測試其對前列腺癌、乳癌、肺癌與星細胞瘤等細胞株之細胞致毒活性。從目前部份藥理結果中發現（如 **Table 10** 與 **Table 11** 所示），在對前列腺癌細胞（PC-3 cell）生長抑制活性測試中，化合物 **19** 與 **22** 在 $10\ \mu\text{M}$ 分別有 23.9% 及 27.6% 的良好抑制活性，其餘受測之化合物活性皆不強。對其它細胞株的生長抑制活性除化合物 **7** 與 **8** 效果較好之外其餘受測之化合物活性皆不強。

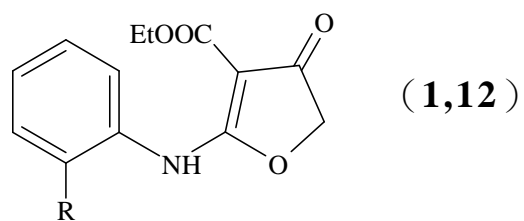
Table 6 Cardiac effect (Heart rate) in rat heart preparation

(2-11,13-22)

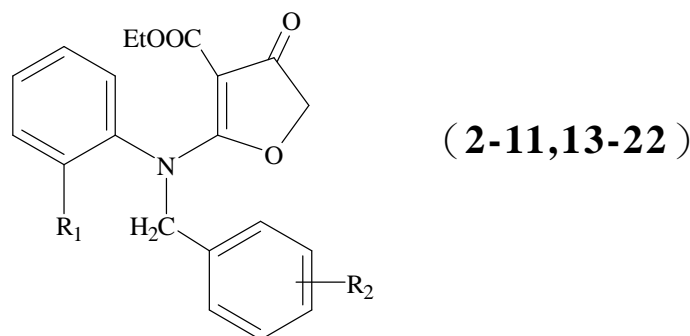
compound	R ₁	R ₂	Conc. (μ M)	R.A.	
				H.R. (beats/min)	H.R. (% of control)
2	F	H	0	180	XXX
			10	172	96
			30	5	3
			100	Stop	-----
3	F	<i>o</i> -OCH ₃	0	240	XXX
			10	210	88
			30	165	69
			100	120	50
4	F	<i>m</i> -OCH ₃	0	210	XXX
			10	195	93
			30	180	86
			100	Stop	-----
5	F	<i>p</i> -OCH ₃	0	195	XXX
			10	195	100
			30	180	92
			100	Stop	-----
6	F	<i>o</i> -F	0	240	XXX
			10	225	94
			30	210	87.5
			100	150	62.5
7	F	<i>m</i> -F	0	240	XXX
			10	225	94
			30	195	81
			100	Stop	-----
8	F	<i>p</i> -F	0	240	XXX
			10	210	87.5
			30	150	62.5
			100	Stop	-----
9	F	<i>o</i> -Cl	0	255	XXX
			10	255	100
			30	Stop	-----

Table 6 continued

10	F	<i>m</i> -Cl	0	240	XXX
			10	180	75
			30	Stop	-----
			100		
11	F	<i>p</i> -Cl	0	240	XXX
			10	180	75
			30	Stop	-----
			100		
13	OCH ₃	H	0	280	XXX
			10	270	95
			30	255	89
			100	stop	-----
14	OCH ₃	<i>o</i> -OCH ₃	0	270	XXX
			10	255	92
			30	210	78
			100	Stop	-----
15	OCH ₃	<i>m</i> -OCH ₃	0	240	XXX
			10	240	100
			30	240	100
			100	stop	-----
16	OCH ₃	<i>p</i> -OCH ₃	0	240	XXX
			10	225	94
			30	210	87.5
			100	150	62.5
17	OCH ₃	<i>o</i> -F	0	225	XXX
			10	255	100
			30	195	87
			100	Stop	-----
18	OCH ₃	<i>m</i> -F	0	240	XXX
			10	225	94
			30	195	81
			100	Stop	-----
19	OCH ₃	<i>p</i> -F	0	210	XXX
			10	195	93
			30	165	79
			100	stop	-----
20	OCH ₃	<i>o</i> -Cl	0	195	XXX
			10	180	92
			30	165	85
			100	Stop	-----
21	OCH ₃	<i>m</i> -Cl	0	240	XXX
			10	195	81
			30	stop	-----
22	OCH ₃	<i>p</i> -Cl	0	210	XXX
			10	Stop	-----

Table 7 Cardiac effect (Heart rate) in rat heart preparation

compound	R	Conc. (μ M)	R.A.	
			H.R. (beats/min)	H.R. (% of control)
1	F	0	216	XXX
		10	216	100
		30	210	97
		100	210	97
12	OCH ₃	0	270	XXX
		10	270	100
		30	270	100
		100	285	106

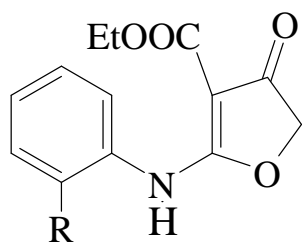
Table 8. Cardiac effect (contractile force) in rat heart preparation

Compound	R ₁	R ₂	Conc.(μ M)	R.A. Tension%	L.A. Tension%	R.V. Tension%
2	F	H	10	101	114	109
			30	16	123	148
			100	Stop	79	41
3	F	<i>o</i> -OCH ₃	10	183	160	150
			30	233	240	150
			100	233	160	112.5
4	F	<i>m</i> -OCH ₃	10	133	150	111
			30	167	175	111
			100	Stop	200	78
5	F	<i>p</i> -OCH ₃	10	120	150	86
			30	140	150	86
			100	Stop	150	57
6	F	<i>o</i> -F	10	160	125	100
			30	200	125	100
			100	160	100	112.5
7	F	<i>m</i> -F	10	150	100	143
			30	200	110	200
			100	Stop	100	Stop
8	F	<i>p</i> -F	10	125	100	125
			30	212.5	111	175
			100	Stop	125	125
9	F	<i>o</i> -Cl	10	140	125	114
			30	Stop	125	114
			100	-----	75	71
10	F	<i>m</i> -Cl	10	180	100	100
			30	Stop	86	83
			100	-----	43	83
11	F	<i>p</i> -Cl	10	150	82	100
			30	Stop	91	78.5
			100	-----	27	43

Table 8 continued

13	H	10	150	100	107
		30	183	100	120
		100	Stop	62.5	120
14	<i>o</i> -OCH ₃	10	180	100	127
		30	220	100	181
		100	Stop	57	191
15	<i>m</i> -OCH ₃	10	167	120	133
		30	200	120	156
		100	233	100	156
16	<i>p</i> -OCH ₃	10	120	114	112.5
		30	160	143	137.5
		100	210	128.5	150
17	<i>o</i> -F	10	130	117	133
		30	150	133	183
		100	Stop	83	183
18	<i>m</i> -F	10	117	114	80
		30	133	143	100
		100	Stop	128.5	120
19	<i>p</i> -F	10	133	107	111
		30	167	136	111
		100	Stop	143	67
20	<i>o</i> -Cl	10	128.5	100	100
		30	143	114	87.5
		100	Stop	86	50
21	<i>m</i> -Cl	10	175	100	114
		30	Stop	100	114
		100	-----	86	114
22	<i>p</i> -Cl	10	Stop	117	112.5
		30	-----	117	112.5
		100	-----	83	87.5

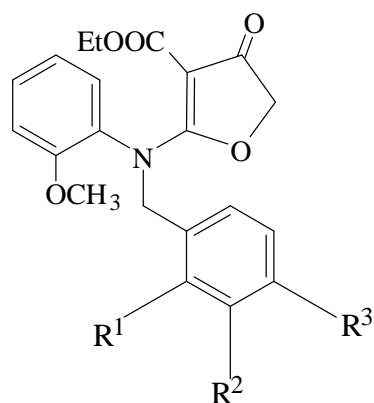
Table 9. Cardiac effect (contractile force) in rat heart preparation



(1,12)

Compound	R	Conc.(μ M)	R.A. Tension%	L.A. Tension%	R.V. Tension%
1	F	10	100	96	99
		30	101	91	98
		100	103.5	87	94
12	OCH ₃	10	111	100	100
		30	133	129	120
		100	156	129	160

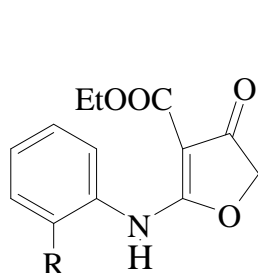
Table 10. Cytotoxic effect (已完成部分)



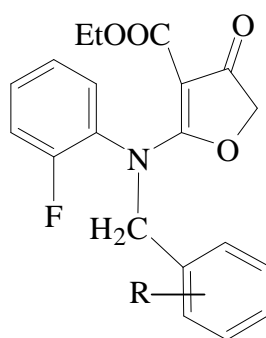
(13-15,17-22)

Compound	R ¹	R ²	R ³	μM	PC-3 cell (SRB) (% Inhibition of cell growth)	Normal prostate cells(MTT) (% Cytotoxicity)
13	H	H	H	10	6.7	4.0
14	H ₃ CO	H	H	10	6.4	0
15	H	H ₃ CO	H	10	8.3	0
17	F	H	H	10	6.6	0
18	H	F	H	10	0	0
19	H	H	F	10	23.9 Good	0
20	Cl	H	H	10	6.9	0
21	H	Cl	H	10	0	0
22	H	H	Cl	10	27.6 Good	0

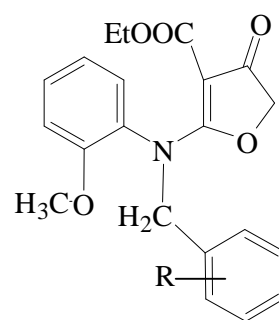
Table 11. Cytotoxic effect (已完成部分)



(1, 12)



(2-11)



(13-22)

Compound	R	MCF 7		NCI-H460		SF-268	
		4μg/ml	20μg/ml	4μg/ml	20μg/ml	4μg/ml	20μg/ml
1	F	115%	133%	101%	99%	108%	137%
2	H	138%	148%	100%	93%	126%	145%
3	<i>o</i> -OCH ₃	113%	123%	102%	100%	104%	117%
4	<i>m</i> -OCH ₃	133%	157%	99%	96%	1114%	148%
5	<i>p</i> -OCH ₃	114%	120%	100%	97%	105%	117%
6	<i>o</i> -F	134%	143%	98%	72%	131%	92%
7	<i>m</i> -F	123%	4%	96%	11%	85%	1%
8	<i>p</i> -F	90%	-2%	98%	23%	66%	-1%
9	<i>o</i> -F	116%	126%	100%	100%	104%	113%
10	<i>m</i> -F	116%	135%	99%	91%	133%	142%
11	<i>p</i> -F	138%	154%	101%	98%	135%	158%
12	OCH ₃	131%	149%	100%	98%	122%	134%
16	<i>p</i> -OCH ₃	118%	119%	99%	98%	122%	134%

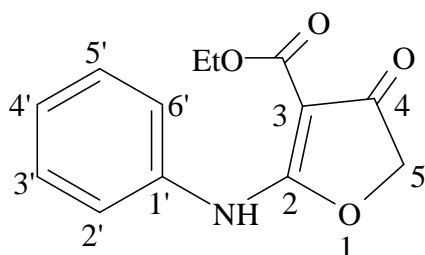
第三章 結論

為了探討 Ethyl 2-{*N*-substituted benzyl-[2'-fluoro(or methoxy)]} anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 類化合物及其衍生物之生理活性，著者合成出一系列化合物，除經由光譜分析儀器之測定，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確認各個化合物結構之正確性；並將這些化合物提供抗心律不整、抗血管收縮及細胞致毒之活性試驗，而根據目前之體外活性試驗結果，敘述如下：

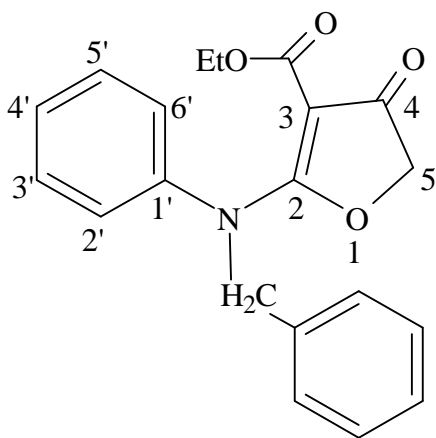
一、抗心律不整之實驗結果：

針對化合物 **1-22** 進行影響大白鼠心跳速率與心肌收縮力之實驗後發現，在心律測試方面，化合物 Ethyl 2-[*N*-benzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**2**) 在 30 μ M 活性最強，但在 100 μ M 會抑制右心房自發性節律；化合物 Ethyl 2-[*N*-*o*-methoxybenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**3**)，Ethyl 2-[*N*-*o*-fluorobenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**6**) 與 Ethyl 2-[*N*-*p*-methoxybenzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**16**) 呈現較佳之抑制活性，且不會抑制右心房自發性節律；而 Ethyl 2-[*N*-*p*-fluorobenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**8**) 在 30 μ M 也具較好之抑制活性，但在 100 μ M 卻會抑制右心房自發性節律。而在強心測試方面，其中化合物 Ethyl 2-[*N*-*o*-methoxybenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**3**)、Ethyl 2-[*N*-*o*-fluorobenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**6**) 與 Ethyl 2-[*N*-*m*-fluorobenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**7**) 在強心方面有較好之藥理活性。

根據以上實驗結果我們可歸納出：



* *N* 上 phenyl group 在 2' 位置有 F 與 OCH₃ 取代均無多大抑制作用。



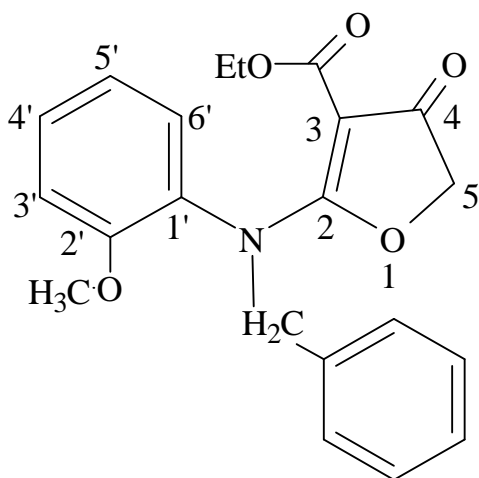
- *2'位置有 F 取代時比有 OCH₃ 取代活性較強。
- * N 上 benzyl group 在 *ortho*、*para* 位有取代比在 *meta* 位有取代時有較強心率之抑制活性。
- * N 上 benzyl group 上不同位置取代在心收縮力的表現：
ortho > *meta* > *para*
- * N 上 benzyl group 有 F 或 OCH₃ 取代時其心率之抑制活性及心收縮力較 Cl 取代為強。

二、抗癌活性實驗結果：

(1) 對前列腺癌細胞 (PC-3 cell) 生長抑制活性

針對合成化合物 **13,14,16-22** 來進行 PC-3 cells 抑制活性試驗後發現。化合物 Ethyl 2-[*N-p*-fluorobenzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**19**) 與 ethyl 2-[*N-p*-chlorobenzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (**22**) 在 10 μ M 分別有 23.9% 及 27.6% 的良好抑制活性，其餘受測之化合物活性皆不強。

由以上實驗結果我們可以歸納出：

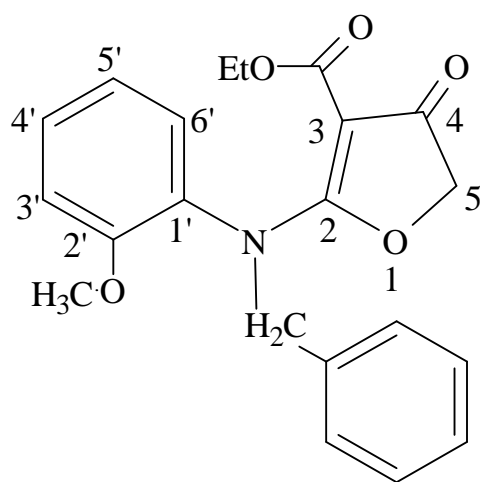


當 N 上 phenyl group 在 2' 位置為 OCH₃ 時，N 上 benzyl group 在 *para* 位置有取代時活性佳。

(2) 對乳癌細胞 (MCF 7)、肺癌細胞 (NCI-H460) 與 星細胞瘤 (SF-268) 的生長抑制活性：

針對化合物 1-12 與 16 來進行上述細胞株的生長抑制實驗後發現 Ethyl 2-[*N-m*-fluoro benzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (7) 與 Ethyl 2-[*N-p* fluoro benzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (8) 有較好抑制活性而其他化合物並無明顯抑制活性。

由以上實驗結果我們可以歸納出：



當 N 上 phenyl group 在 2' 位置為 OCH₃ 時，N 上 benzyl group 在 *meta*、*para* 位置有 F 取代時有較好抑制活性。

第四章 實驗部份

第一節 試藥、溶媒與材料

一、試藥

(1) 購自德國 E.Merck 公司者

Anhydrous potassium carbonate
Benzyl chloride (>99%)
Chloroacetyl chloride (>98%)
Diethyl malonate (>98%)
Diphenyl ether (>98%)
Sodium hydride suspension (60% in paraffin oil)

(2) 購自美國 Acros 公司者

o-Fluorobenzyl chloride (98%)
p-Fluorobenzyl chloride (98%)
m-Fluorobenzyl chloride (>98%)

(3) 購自日本東京化成工業株式會社者

o-Chlorobenzyl chloride
p-Chlorobenzyl chloride

(4) 購自英國 Lancarster 公司者

2-Fluorolaniline (99%)
2-Methoxyaniline (99%)
m-Chlorobenzyl chloride (97%)
o-Methoxybenzyl chloride (98%)
m-Methoxybenzyl chloride (97%)
p-Methoxybenzyl chloride (97%)

(5) 購自日本昭和化學株式會社

Magnesium sulfate anhydrous
Potassium bromide

(6) 購自美國 Tedia 公司者

Potassium Iodide

二、溶媒

(1) 購自德國 E.Merck 公司者

Chloroform-*d* for NMR spectroscopy (99.8%)

Chloroform ACS.

Dimethyl sulfoxide-*d*₆ for NMR spectroscopy (99.8%)

Ethanol absolute

Ethyl acetate

n-Hexane

Methanol

Trifluoroacetic acid-*d*₆ for NMR spectroscopy (99.5%)

(2) 購自景明化工公司者

Acetone

N,N-Dimethylformamide(>99.5%) (簡稱 DMF)

Tetrahydrofuran (簡稱 THF)

(3) 購自台灣煙酒公賣局者

95% Ethanol

三、材料

(1) 購自德國 E.Merck 公司者

Molecular sieve 0.4 nm

Silica gel 60 for C.C.(70-230 mesh , ASTM)

Pre-coated aluminium TLC sheets (Silica gel 60F₂₅₄, 20×20cm, 0.2mm layer)

第二節 儀器

一、熔點測定器 (Melting Point Apparatus) :

Yanaco MP-500D Micro Melting Point Apparatus, 測定範圍在 40-500°C 之間, 其測定溫度數據為未經校正者。

二、紫外-可見光譜儀 (UV - Visible Spectrophotometer) :

Shimadzu UV-160A UV-Visible Recording Spectrometer 紫外可見光譜儀測定。使用氯仿為溶劑, 最大吸收波長 (λ_{\max}) 單位為 nm, 而以 $\log \epsilon$ 表示 Molar absorptivity。

三、紅外線光譜儀 (Infrared Spectrophotometer, 簡稱 IR) :

使用 Nicolet Impact 400FT- IR Spectrophotometer, 以 KBr 打錠法測定, 光譜單位為波數 (cm^{-1}), 其波數測定數據為經過校正。

四、質譜儀 (Mass Spectrophotometer) :

EIMS 以 VG Platform II GC-MS Instruments 測定, 離子化電壓 (ionization vantage) 為 75eV, 單位為 m/z 。

五、核磁共振光譜儀 (Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer) :

氫及碳的核磁共振光譜分析係採用 Bruker Advance DRX-200 FT-NMR Spectrometer 測定。

Internal standard : Tetramethyl Silane (TMS), 化學位移 (Chemical Shift) 以 δ 表示, 單位 ppm, 以 J 表示偶合常數 (coupling constant), 單位 Hz; 峰線訊號以 s 表示單峰 (singlet), d 表示雙重峰 (doublet), t 表示三重峰 (triplet), q 表示四重峰 (quartet), m 表示多重峰 (multiplet)。

第三節 實驗方法

(一)、Ethyl 2-(2'-fluoroanilino)-4-oxo-4,5-dihydro-furan-3-carboxylate (1) 之合成

取 NaH (60%, 8.0g, 0.2 mole) (預先以乾燥之 *n*-hexane 洗去 NaH suspension 所含之 paraffin oil) 懸浮於無水之 THF 40ml 中後，緩慢滴入 diethyl malonate (32.0g, 0.2 mole) 與 THF 50ml 之混合溶液，當滴加完後冷卻至 10-12°C，再慢慢滴加 chloroacetyl chloride (11.3g, 0.1 mole) 之 THF 100ml 溶液，滴加完後保持低溫 (10-12°C) 一小時，隨後改用溫水 (40-45°C) 溫之，約一小時，再冷卻至 10-12°C。將 2-fluoroaniline (11.1g, 0.1 mole) 之 THF 50ml 溶液滴入上述反應液中，於室溫攪拌一小時後，在水浴上加熱一小時，減壓濃縮去除大部份 THF。倒入冰水中，再以 CHCl₃ 萃取多次，其萃取液經水洗之後，以無水 MgSO₄ 乾燥，減壓濃縮去除 CHCl₃，取濃縮液置於室溫下令其結晶，收集結晶用乙醇再結晶，收集白色針狀結晶為化合物 1 (14.38g, 54.26%)，mp: 140~142°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (265)

IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹) :

1711.1 (C₃=O), 1656.5 (C₄-CO-OEt)

3153.2 (NH)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 270.0 (log ϵ = 4.68)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.38 (3H, *t*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

4.38 (2H, *q*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

4.70 (2H, *s*, H-5)

7.14~7.26 (3H, *m*, H-4', H-5', H-6')

7.70~7.74 (1H, *m*, H-3')

7.11 (3H, *s*, H-2', H-5', H-6')

10.44 (1H, *s*, NH)

^{13}C -NMR (δ ppm, CDCl_3):

- 14.25 (-CO-O-CH₂-CH₃)
- 60.49 (-CO-O-CH₂-CH₃)
- 75.39 (C₅)
- 88.16 (C₃)
- 115.76 (C_{6'})
- 122.44 (C_{3'})
- 123.27 (C_{1'})
- 124.48 (C_{4'})
- 126.68 (C_{5'})
- 153.48 (C_{2'})
- 165.08 (C₂)
- 177.82 (-CO-O-CH₂-CH₃)
- 188.24 (C₄)

(二)、Ethyl 2-[N-benzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydro-furan-3-carboxylate (2) 之合成

取化合物 1 (1.33g, 0.005 mole) 懸著於 DMF 15 ml 中，加入無水 K_2CO_3 (0.69g, 0.005 mole) 加熱 (約 50~60°C) 半小時，接著加入 KI (1.15g, 0.007mole) 及 benzyl chloride (0.9g, 0.007 mole)，加熱 (70~80°C) 反應三小時後加冰水，以 $CHCl_3$ 萃取，取 $CHCl_3$ 層，以無水 $MgSO_4$ 乾燥脫水，減壓濃縮後，再以短程矽膠管柱層析 ($CHCl_3/EtOAc$) 沖提，再以 EtOH 及 $CHCl_3$ 做再結晶，得白色塊狀產物，為化合物 2 (0.54g, 30.42%)，mp: 134~135°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M^+ (355)

IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1}) : 1705.6 ($C_3=O$) , 1672.8 ($C_4=O$)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 274.0 ($\log \epsilon = 4.79$)

1H -NMR (δ_{ppm} , $CDCl_3$) :

1.04 (3H, *t*, $J=7.0\text{Hz}$, $-CO-O-CH_2-CH_3$)

3.79 (2H, *q*, $J=7.0\text{Hz}$, $-CO-O-CH_2-CH_3$)

4.66 (2H, *s*, H-5)

5.04 (2H, *s*, H-7)

6.94~7.00 (2H, *m*, H-4', H-5')

7.02~7.18 (3 H, *m*, H-3', H-6', H-11)

7.20~7.29 (4H, *m*, H-9~12)

^{13}C -NMR (δ_{ppm} , $CDCl_3$) :

13.83 ($-CO-O-CH_2-CH_3$)

55.11 (C_7)

60.08 ($-CO-O-CH_2-CH_3$)

74.16 (C_5)

91.39 (C_3)

116.58 ($C_{6'}$)

124.36 ($C_{4'}$)

128.09 (C_{3'})
128.43 (C₉ , C₁₃)
128.66 (C₁₀ , C₁₁ , C₁₂)
129.66 (C_{5'})
134.47 (C₈)
157.37 (C_{2'})
161.67 (C₂)
177.16 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.69 (C₄)

(三)、Ethyl 2-[*N*-*o*-methoxybenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (3) 之合成

取化合物 1 (1.33g, 0.005 mole) 和 *o*-methoxybenzyl chloride (1.1g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 3 (0.94g, 48.94%)，mp: 170~171°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (385)

IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹) : 1727.5 (C₃=O) , 1667.4 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 275.0 (log ϵ = 4.70)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.05 (3H, *t*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.63 (3H, *s*, C₈-OCH₃)

3.80 (2H, *q*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

4.63 (2H, *s*, H-5)

5.10 (2H, *s*, H-7)

6.74~6.78 (1H, *d*, *J*=8.2Hz, H-10)

6.80~6.91 (1H, *m*, H-12)

6.98~7.03 (2H, *m*, H-4', H-5')

7.12 (1H, *dd*, *J*=9.8Hz, 1.2Hz, H-13)

7.19~7.27 (3H, *m*, H-3', H-6', H-11)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.84 (-CO-O-CH₂-CH₃)

50.19 (C₉-OCH₃)

54.85 (C₇)

60.05 (-CO-O-CH₂-CH₃)

74.16 (C₅)

91.37 (C₃)

109.98 (C₁₀)

116.13 (C_{6'})

120.26 (C₁₂)
122.62 (C₁₁)
123.94 (C₁₃)
124.00 (C₈)
128.25 (C_{3'})
129.69 (C_{1'})
129.36 (C_{4'})
129.50 (C_{5'})
157.08 (C₉-OCH₃)
157.59 (C_{2'})
161.90 (C₂)
177.14 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.76 (C₄)

(四)、Ethyl 2-[*N*-*m*-methoxybenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran -3-carboxylate (4) 之合成

取化合物 1 (1.33g, 0.005 mole) 和 *m*-methoxybenzyl chloride (1.1g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 4 (1.16g, 60.25%)，mp: 113~114°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (385)

IR (ν_{max} cm⁻¹) : 1711.1 (C₃=O) , 1672.8 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 276.0 (log ϵ = 4.59)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.04 (3H, *t*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.70~3.90 (5H, *m*, -CO-O-CH₂-CH₃, C₉-OCH₃)

4.65 (2H, *s*, H-5)

5.01 (2H, *s*, H-7)

6.70~6.77 (3H, *m*, H-9, H-11, H-13)

7.01~7.05 (2H, *m*, H-4', H-6)

7.14~7.27 (1H, *m*, H-3', H-5', H-12)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.83 (-CO-O-CH₂-CH₃)

54.96 (C₇, C₉-OCH₃)

60.08 (-CO-O-CH₂-CH₃)

74.17 (C₅)

91.45 (C₃)

113.20 (C₁₁)

113.84 (C₉)

116.59 (C_{6'})

120.30 (C₁₃)

124.40 (C₁₂)

128.30 (C_{3'})

124.63 (C_{1'})

129.49 (C_{4'})
129.71 (C_{5'})
136.02 (C₈)
157.08 (C₁₀)
157.32 (C_{2'})
161.64 (C₂)
177.19 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.70 (C₄)

(五)、Ethyl 2-[N-*p*-methoxybenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran -3-carboxylate (5) 之合成

取化合物 1 (1.33g, 0.005 mole) 和 *p*-methoxybenzyl chloride (1.1g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 5 (1.16g, 60.25%)，mp: 103~104°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (385)

IR (ν_{max} cm⁻¹) : 1732.9 (C₃=O) , 1656.5 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 274.2 (log ϵ = 4.87)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.04 (3H, *t*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.70~3.90 (5H, *m*, -CO-O-CH₂-CH₃, C₉-OCH₃)

4.66 (2H, *s*, H-5)

4.96 (2H, *s*, H-7)

6.78 (2H, *dd*, *J*=6.7Hz, 2.0 Hz, H-10, H-12)

6.94~7.10 (4H, *m*, H-4', H-6', H-9, H-13,)

7.17 (1H, *dd*, *J*=10.2Hz, 1.4 Hz, H-5')

7.20~7.27 (1H, *m*, H-3')

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.84 (-CO-O-CH₂-CH₃)

54.53 (C₁₁-OCH₃)

54.98 (C₇)

60.05 (-CO-O-CH₂-CH₃)

74.12 (C₅)

91.23 (C₃)

113.73 (C₁₀, C₁₂)

116.54 (C_{6'})

124.29 (C_{3'})

126.38 (C_{4'})

128.56 (C_{1'}, C_{5'})

129.563 (C₉, C₁₃)
129.81 (C₈)
157.42 (C_{2'})
159.26 (C₁₁-OCH₃)
161.69 (C₂)
177.04 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.64 (C₄)

(六)、Ethyl 2-[*N*-*o*-fluorobenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran -3-carboxylate (6) 之合成

取化合物 1 (1.33g, 0.005 mole) 和 *o*-fluorobenzyl chloride (1.01g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 6 (1.25g, 67.02%)，mp: 144~145°C。

光譜數據如下：

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (373)

IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹) : 1708.7 (C₃=O) , 1679.8 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 272.2 (log ϵ = 4.69)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.05 (3H, *t*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.80 (2H, *q*, *J*=7.0Hz -CO-O-CH₂-CH₃)

4.65 (2H, *s*, H-5)

5.14 (2H, *s*, H-7)

6.91~7.06 (5H, *m*, H-3', H-4', H-5', H-6', H-10)

7.07~7.32 (3H, *m*, H-9, H-10, H-11)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.82 (-CO-O-CH₂-CH₃)

48.51 (C₇)

60.13 (-CO-O-CH₂-CH₃)

74.20 (C₅)

91.50 (C₃)

115.27 (C₁₀)

116.49 (C_{6'})

121.62 (C_{1'})

124.09 (C_{3'})

124.31 (C_{4'})

128.16 (C₁₂)
128.36 (C_{5'})
129.73 (C₁₁)
129.91 (C₁₃)
130.10 (C₈)
157.51 (C₉)
161.49 (C_{2'})
161.70 (C₂)
177.19 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.74 (C₄)

(七)、Ethyl 2-[*N*-*m*-fluorobenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran -3-carboxylate (7) 之合成

取化合物 1 (1.33g, 0.005 mole) 和 *m*-fluorobenzyl chloride (1.01g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 7 (0.98g, 52.55%)，mp: 144~145°C。

光譜數據如下：

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (373)

IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹) : 1711.1 (C₃=O) , 1678.3 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 274.0 (log ϵ = 4.57)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.05 (3H, *t*, *J*=7.2Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.81 (2H, *q*, *J*=7.2Hz -CO-O-CH₂-CH₃)

4.66 (2H, *s*, H-5)

5.04 (2H, *s*, H-7)

6.89~7.06 (5H, *m*, H-4', H-5', H-9, H-11, H-13)

7.11~7.33 (3H, *m*, H-3', H-6', H-12)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.83 (-CO-O-CH₂-CH₃)

54.562 (C₇)

60.15 (-CO-O-CH₂-CH₃)

74.20 (C₅)

91.52 (C₃)

115.04 (C₁₁)

116.69 (C_{6'})

123.71 (C₉)

124.47 (C_{3'})

128.16 (C_{4'})

128.57 (C_{1'})

129.73 (C₁₃)
129.96 (C_{5'})
130.12 (C₁₂)
137.06 (C₈)
157.29 (C₁₀)
162.53 (C_{2'})
161.60 (C₂)
177.22 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.67 (C₄)

(八)、Ethyl 2-[*N-p*-fluorobenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran -3-carboxylate (8) 之合成

取化合物 1 (1.33g, 0.005 mole) 和 *p*-fluorobenzyl chloride (1.01g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 8 (1.06g, 56.84%)，mp: 137~138°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (373)

IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹) : 1705.6 (C₃=O) , 1672.8 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 274.0 (log ϵ = 4.44)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.04 (3H, *t*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.80 (2H, *q*, *J*=7.0Hz -CO-O-CH₂-CH₃)

4.66 (2H, *s*, H-5)

5.01 (2H, *s*, H-7)

6.90~7.04 (4H, *m*, H-4', H-5', H-10, H-12)

7.08~7.19 (3H, *m*, H-6', H-9, H-13)

7.24~7.31 (1H, *m*, H-3)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.83 (-CO-O-CH₂-CH₃)

54.31 (C₇)

60.12 (-CO-O-CH₂-CH₃)

74.16 (C₅)

91.37 (C₃)

115.39 (C₁₀, C₁₂)

116.64 (C_{6'})

124.48 (C_{3'})

128.25 (C_{4'})

129.72 (C_{1'})

129.88 (C₈)

130.11 (C_{5'})

130.26 (C₉, C₁₃)
157.37 (C_{2'})
162.32 (C₁₁)
161.66 (C₂)
171.13 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.64 (C₄)

(九)、Ethyl 2-[N-*o*-chlorobenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran -3-carboxylate (9) 之合成

取化合物 **1** (1.33g, 0.005 mole) 和 *o*-chlorobenzyl chloride (1.13g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 **2** 的合成法及處理步驟，得化合物 **9** (0.99g, 50.76%)，mp：145~146°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (390)

IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹) : 1729.9 (C₃=O) , 1666.3 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 273.6 (log ϵ = 4.56)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.06 (3H, *t*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.82 (2H, *q*, *J*=7.0Hz -CO-O-CH₂-CH₃)

4.63 (2H, *s*, H-5)

5.22 (2H, *s*, H-7)

7.02~7.16 (3H, *m*, H-4', H-5', H-11)

7.19~7.31 (4H, *m*, H-3', H-6', H-12, H-13)

7.32~7.39 (1H, *m*, H-10)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.84 (-CO-O-CH₂-CH₃)

52.56 (C₇)

60.18 (-CO-O-CH₂-CH₃)

74.23 (C₅)

91.70 (C₃)

114.84 (C₁₀)

116.48 (C_{6'})

124.35 (C₁₂)

126.89 (C_{3'})

127.95 (C₁₁)

128.38 (C_{1'})

129.21 (C_{4'})

129.47 (C_{5'})
129.69 (C₁₃)
129.84 (C₁₀)
132.23 (C₉)
133.24 (C₈)
157.41 (C_{2'})
161.73 (C₂)
177.26 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.82 (C₄)

(十)、Ethyl 2-[*N*-*m*-chlorobenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran -3-carboxylate (10) 之合成

取化合物 1 (1.33g, 0.005 mole) 和 *o*-chlorobenzyl chloride (1.13g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 10 (0.95g, 48.71%)，mp: 150~151°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (390)

IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹) : 1729.9 (C₃=O) , 1666.3 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 275.4 (log ϵ = 4.56)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.05 (3H, *t*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.81 (2H, *q*, *J*=7.0Hz -CO-O-CH₂-CH₃)

4.66 (2H, *s*, H-5)

5.01 (2H, *s*, H-7)

7.01~7.12 (3H, *m*, H-4', H-5', H-6')

7.15~7.24 (4H, *m*, H-3', H-9, H-11, H-13)

7.25~7.31 (1H, *m*, H-12)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.83 (-CO-O-CH₂-CH₃)

54.52 (C₇)

60.17 (-CO-O-CH₂-CH₃)

74.21 (C₅)

91.53 (C₃)

116.71 (C_{6'})

124.49 (C_{3'})

126.20 (C_{4'})

128.22 (C_{5'}, C₁₁, C₁₃)

129.84 (C₉, C₁₂)

134.31 (C₁₀)

136.53 (C₈)
157.30 (C_{2'})
161.60 (C₂)
177.20 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.68 (C₄)

(十一)、Ethyl 2-[*N*-*m*-chlorobenzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran -3-carboxylate (11) 之合成

取化合物 1 (1.33g, 0.005 mole) 和 *o*-chlorobenzyl chloride (1.13g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 11 (0.95g, 48.71%)，mp: 132~134°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (390)

IR (ν_{max} cm⁻¹) : 1722.0 (C₃=O) , 1683.6 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 275.0 (log ϵ = 4.63)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.05 (3H, *t*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.80 (2H, *q*, *J*=7.0Hz -CO-O-CH₂-CH₃)

4.65 (2H, *s*, H-5)

5.01 (2H, *s*, H-7)

6.98~7.23 (4H, *m*, 3', H-4', H-5', H-6')

7.24~7.33 (2H, *m*, H-9, H-10, H-12, H-13)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.84 (-CO-O-CH₂-CH₃)

54.41 (C₇)

60.15 (-CO-O-CH₂-CH₃)

74.18 (C₅)

91.44 (C₃)

114.84 (C₁₀)

116.68 (C_{6'})

124.51 (C_{3'})

128.24 (C_{4'})

128.54 (C₉, C₁₃)

129.18 (C₁₀, C₁₂)

129.91 (C_{5'})

132.95 (C₁₁)

134.01 (C₈)
157.32 (C_{2'})
161.63 (C₂)
177.19 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.65 (C₄)

(十二)、Ethyl 2-(2'-methoxyanilino)-4-oxo-4,5-dihydro-furan-3-carboxylate (12) 之合成

取 NaH (60%, 8.0g, 0.2 mole) (預先以乾燥之 *n*-hexane 洗去 NaH suspension 所含之 paraffin oil) 懸浮於無水之 THF 40ml 中後，緩慢滴入 diethyl malonate (32.0g, 0.2 mole) 與 THF 50ml 之混合溶液，當滴加完後冷卻至 10-12°C，再慢慢滴加 chloroacetyl chloride (11.3g, 0.1 mole) 之 THF 100ml 溶液，滴加完後保持低溫 (10-12°C) 一小時，隨後改用溫水 (40-45°C) 溫之，約一小時，再冷卻至 10-12°C。將 2-methoxyaniline (12.3g, 0.1 mole) 之 THF 50ml 溶液滴入上述反應液中，於室溫攪拌一小時後，在水浴上加熱一小時，減壓濃縮去除大部份 THF。倒入冰水中，再以 CHCl₃ 萃取多次、其萃取液經水洗之後，以無水 MgSO₄ 乾燥，減壓濃縮去除 CHCl₃，取濃縮液置於室溫下令其結晶，收集結晶用乙醇再結晶，收黃色針狀結晶為化合物 **12** (16.7g, 60.29%)，mp: 180~181°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (277)

IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹) :

1733.8 (C₃=O), 1658.6 (C₄-CO-OEt)

3313.3 (NH)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 275.4 (log ϵ = 4.44)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.39 (3H, *t*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.95 (3H, *s*, C_{2'}-OCH₃)

4.38 (2H, *q*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

4.69 (2H, *s*, H-5)

6.93~7.00 (2H, *m*, H-4', H-6')

7.12~7.26 (1H, *m*, H-5')

7.73 (1H, *dd*, *J*=8.3Hz, 1.8Hz, H-3')

10.64 (1H, *s*, NH)

^{13}C -NMR (δ_{ppm} , CDCl_3):
14.31 ($-\text{CO}-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\underline{\text{C}}\text{H}_3$)
55.87 ($\underline{\text{C}}_{2'}-\text{OCH}_3$)
60.20 ($-\text{CO}-\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_2-\text{CH}_3$)
75.20 (C_5)
87.91 (C_3)
110.68 ($\text{C}_{4'}$)
120.46 ($\text{C}_{6'}$)
120.63 ($\text{C}_{3'}$)
124.57 ($\text{C}_{1'}$)
125.86 ($\text{C}_{5'}$)
149.20 ($\text{C}_{2'}$)
164.94 (C_2)
177.10 ($-\underline{\text{C}}\text{O}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)
188.38 (C_4)

(十三)、Ethyl 2-[N- benzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran -3-carboxylate (13) 之合成

取化合物 12 (1.39g, 0.005 mole) 和 benzyl chloride (1.1g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 13 (0.59g, 32.15%)，mp : 106~108°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (367)

IR (ν_{max} cm⁻¹) : 1731.9 (C₃=O) , 1656.5 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 272.4 (log ϵ = 4.52)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.00 (3H, *t*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.50~3.90 (2H, *m*, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.84 (3H, *s*, C₂-OCH₃)

4.61 (2H, *s*, H-5)

4.90~5.30 (2H, *m*, H-7)

6.78 (1H, *dd*, *J*=7.6Hz, 1.1Hz, H-6')

6.83~6.88 (1H, *m*, H-4')

6.91~6.96 (1H, *m*, H-5')

7.11~7.18 (2H, *m*, H-3', H-11)

7.21~7.30 (4H, *m*, H-9, H-10, H-12, H-13)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.90 (-CO-O-CH₂-CH₃)

54.47 (C₇)

55.55 (C₂-OCH₃)

59.95 (-CO-O-CH₂-CH₃)

73.98 (C₅)

91.26 (C₃)

111.89 (C₄)

120.41 (C₆)

127.70 (C_{3'})
128.21 (C₉, C₁₁, C₁₃)
128.34 (C₁₀, C₁₂)
129.00 (C_{1'})
129.44 (C_{5'})
135.13 (C₈)
154.26 (C_{2'})
162.02 (C₂)
177.10 (-CO-O-CH₂-CH₃)
188.38 (C₄)

(十四)、Ethyl 2-[*N*-*o*-methoxybenzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran -3-carboxylate (14) 之合成

取化合物 12 (1.39g, 0.005 mole) 和 *o*-methoxybenzyl chloride (1.1g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 14 (0.51g, 25.69%)，mp: 160~162°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (397)

IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹) : 1731.9 (C₃=O) , 1668.2 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 274.4 (log ϵ = 4.54)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.02 (3H, *t*, *J*=6.8Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.62 (1H, *s*, C₉-OCH₃)

3.60~3.90 (2H, *m*, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.84 (1H, *s*, C_{2'}-OCH₃)

4.59 (2H, *s*, H-5)

4.90~5.30 (2H, *m*, H-7)

6.75 (2H, *d*, *J*=8.1Hz, H-6', H-10)

6.83 (1H, *d*, *J*=6.8Hz, H-4')

6.88~6.96 (2H, *m*, H-5', H13)

7.16~7.26 (3H, *m*, H-3', H-11, H-13)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.89 (-CO-O-CH₂-CH₃)

49.52 (C₇)

54.88 (C₉-OCH₃)

55.51 (C_{2'}-OCH₃)

59.93 (-CO-O-CH₂-CH₃)

73.96 (C₅)

91.31 (C₃)

109.91 (C_{4'})
111.51 (C₁₀)
120.09 (C_{6'}, C₁₂)
123.32 (C_{3'})
127.97 (C₁₁)
129.18 (C_{1'}, C_{5'})
129.36 (C₈)
154.42 (C_{2'})
135.13 (C₈)
157.05 (C₉)
162.24 (C₂)
176.60 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.68 (C₄)

(十五)、Ethyl 2-[*N*-*m*-methoxybenzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran -3-carboxylate (15) 之合成

取化合物 12 (1.39g, 0.005 mole) 和 *m*-methoxybenzyl chloride (1.1g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 15 (0.58g, 29.74%)，mp: 113~115°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (397)

IR (ν_{max} cm⁻¹) : 1716.5 (C₃=O) , 1683.8 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 274.4 (log ϵ = 4.74)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.00 (3H, *t*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.71 (1H, *s*, C₁₀-OCH₃)

3.60~3.85 (2H, *m*, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.86 (1H, *s*, C_{2'}-OCH₃)

4.61 (2H, *s*, H-5)

4.90~5.30 (2H, *m*, H-7)

6.69~6.85 (4H, *m*, H-6', H-9, H-11, H-13)

6.91 (1H, *t*, *J*=2Hz, H-4')

6.95 (1H, *t*, *J*=1.8Hz, H-5')

7.17 (1H, *d*, *J*=7.8Hz, H-12)

7.24 (1H, *dd*, *J*=8.9Hz, 2.2Hz, H-3')

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.89 (-CO-O-CH₂-CH₃)

54.39 (C₇)

54.93 (C₁₀-OCH₃)

55.57 (C_{2'}-OCH₃)

59.93 (-CO-O-CH₂-CH₃)

73.98 (C₅)

91.33 (C₃)

111.92 (C_{4'})
112.91 (C₁₁)
114.02 (C₉)
120.50 (C_{6'}, C₁₃)
128.18 (C_{3'})
129.10 (C_{1'})
129.23 (C₁₂)
129.41 (C_{5'})
136.70 (C₈)
154.21 (C_{2'})
159.36 (C₁₀)
161.98 (C₂)
176.61 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.60 (C₄)



(十六)、Ethyl 2-[*N-p*-methoxybenzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran -3-carboxylate (16) 之合成

取化合物 12 (1.39g, 0.005 mole) 和 *p*-methoxybenzyl chloride (1.1g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 16 (0.4g, 20.51%)，mp: 134~135°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (397)

IR (ν_{max} cm⁻¹) : 1720.3 (C₃=O) , 1660.5 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 273.0 (log ϵ = 4.81)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.00 (3H, *t*, *J*=6.7Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.75 (1H, *s*, C₁₁-OCH₃)

3.60~3.85 (2H, *m*, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.85 (1H, *s*, C_{2'}-OCH₃)

4.62 (2H, *s*, H-5)

4.90~5.30 (2H, *m*, H-7)

6.74~6.86 (4H, *m*, H-4', H-6', H-10, H-12)

6.95 (1H, *d*, *J*=8.4Hz, H-5')

7.04 (2H, *d*, *J*=8.6Hz, H-9, H-13)

7.21~7.26 (1H, *m*, H-3')

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.89 (-CO-O-CH₂-CH₃)

53.82 (C₇)

54.97 (C₁₁-OCH₃)

55.55 (C_{2'}-OCH₃)

59.93 (-CO-O-CH₂-CH₃)

73.93 (C₅)

91.13 (C₃)

111.87 (C_{4'})

113.51 (C₁₀ , C₁₂)
120.38 (C_{6'})
127.10 (C_{8'})
128.41 (C_{3'})
128.85 (C_{1'})
129.40 (C_{5'})
129.92 (C₉ , C₁₃)
154.30 (C_{2'})
159.06 (C₁₁)
162.03 (C₂)
176.44 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.54 (C₄)

(十七)、Ethyl 2-[*N*-*o*-fluorobenzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (17) 之合成

取化合物 12 (1.39g, 0.005 mole) 和 *o*-fluorobenzyl chloride (1.01g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 17 (0.78g, 40.52%)，mp: 102~103°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (385)

IR (ν_{max} cm⁻¹) : 1722.0 (C₃=O) , 1656.5 (C₄=O)

UV λ_{max} (CHCl₃) nm : 271.4 (log ϵ = 4.68)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.01 (3H, *t*, *J*=6.8Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.60~3.85 (2H, *m*, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.84 (1H, *s*, C₂-OCH₃)

4.61 (2H, *s*, H-5)

4.90~5.30 (2H, *m*, H-7)

6.76~6.88 (1H, *m*, H-6')

6.91~7.01 (1H, *m*, H-4', H-10, H-12)

7.06 (1H, *dd*, *J*=7.5Hz, 1.2Hz, H-5')

7.21~7.31 (3H, *m*, H-3', H-11-, H-13)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.88 (-CO-O-CH₂-CH₃)

47.74 (C₇)

55.52 (C₂-OCH₃)

59.99 (-CO-O-CH₂-CH₃)

74.03 (C₅)

91.13 (C₃)

111.78 (C₄)

115.09 (C₁₀)

120.37 (C₆)

122.27 (C₁₂)
123.88 (C₈)
128.00 (C_{3'})
128.69 (C_{1'})
129.62 (C₁₃)
130.30 (C_{5'})
154.40 (C_{2'})
160.55 (C₉)
162.06 (C₂)
176.66 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.65 (C₄)

(十八)、Ethyl 2-[*N*-*m*-fluorobenzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran -3-carboxylate (18) 之合成

取化合物 12 (1.39g, 0.005 mole) 和 *m*-fluorobenzyl chloride (1.01g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 18 (0.54g, 28.05%)，mp: 139~140°C。光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (385)

IR ($\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹) : 1719.1 (C₃=O) , 1648.5 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 272.2 (log ϵ = 4.50)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.02 (3H, *t*, *J*=7.0Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.60~3.85 (2H, *m*, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.85 (1H, *s*, C_{2'}-OCH₃)

4.61 (2H, *s*, H-5)

4.90~5.30 (2H, *m*, H-7)

6.83~6.98 (6H, *m*, H-4', H-5', H-6', H-11, H-12, H-13)

7.17~7.32 (2H, *m*, H-3', H-12)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.89 (-CO-O-CH₂-CH₃)

54.02 (C₇)

55.55 (C_{2'}-OCH₃)

60.01 (-CO-O-CH₂-CH₃)

74.01 (C₅)

91.39 (C₃)

111.97 (C_{4'})

114.66 (C₁₁)

115.20 (C₉)

120.53 (C_{6'})

123.85 (C₁₃)

128.04 (C_{3'})
128.90 (C_{1'})
129.57 (C_{5'})
129.82 (C₁₂)
137.69 (C₈)
154.18 (C_{2'})
162.45 (C₁₀)
161.94 (C₂)
176.68 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.60 (C₄)

(十九)、Ethyl 2-[*N-p*-fluorobenzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran -3-carboxylate (19) 之合成

取化合物 12 (1.39g, 0.005 mole) 和 *m*-fluorobenzyl chloride (1.01g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 19 (0.34g, 17.67%)，mp：138~139°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (385)

IR (ν_{max} cm⁻¹) : 1735.4 (C₃=O) , 1656.6 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 272.6 (log ϵ = 4.67)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.01 (3H, *t*, *J*=6.5Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.60~3.85 (2H, *m*, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.83 (1H, *s*, C₂-OCH₃)

4.61 (2H, *s*, H-5)

4.90~5.30 (2H, *m*, H-7)

6.81~6.88 (2H, *m*, H-4', H-6)

6.94 (2H, *d*, *J*=8.5Hz, H-3', H-5')

7.07~7.14 (2H, *m*, H-10, H-12)

7.22~7.31 (2H, *m*, H-9, H-13)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.90 (-CO-O-CH₂-CH₃)

53.65 (C₇)

55.54 (C₂-OCH₃)

59.98 (-CO-O-CH₂-CH₃)

73.97 (C₅)

91.24 (C₃)

111.93 (C₄)

115.08 (C₁₀ , C₁₂)

120.47 (C₆)

128.23 (C_{3'})
128.68 (C_{1'})
129.55 (C_{5'})
130.31 (C₉ , C₁₃)
130.90 (C₈)
154.25 (C_{2'})
162.15 (C₁₁)
162.01 (C₂)
176.54 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.54 (C₄)

(二十)、Ethyl 2-[*N*-*o*-chlorobenzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (20) 之合成

取化合物 12 (1.39g, 0.005 mole) 和 *o*-chlorobenzyl chloride (1.13g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 20 (0.74g, 36.82%)，mp: 114~116°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (402)

IR (ν_{max} cm⁻¹) : 1729.9 (C₃=O) , 1664.4 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 272.4 (log ϵ = 4.51)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.02 (3H, *t*, *J*=6.9Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.60~3.90 (2H, *m*, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.86 (1H, *s*, C₂-OCH₃)

4.59 (2H, *s*, H-5)

5.22 (2H, *m*, H-7)

6.80 (1H, *d*, *J*=7.6Hz, H-6')

6.91 (1H, *d*, *J*=8.3Hz, H-4')

7.00 (1H, *d*, *J*=7.8Hz, H-5')

7.16~7.39 (5H, *m*, H-3', H-10, H-11, H-12, H-13)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.88 (-CO-O-CH₂-CH₃)

51.89 (C₇)

55.53 (C₂-OCH₃)

60.04 (-CO-O-CH₂-CH₃)

74.05 (C₅)

91.56 (C₃)

111.77 (C₄')

120.39 (C₆')

126.63 (C₃')

127.80 (C_{1'})
128.87 (C₁₂, C_{5'})
129.30 (C₁₁, C₁₃)
129.52 (C₁₀)
132.91 (C₉)
133.25 (C₈)
154.33 (C_{2'})
162.08 (C₂)
176.75 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.75 (C₄)

(二十一)、Ethyl 2-[*N*-*m*-chlorobenzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate (21) 之合成

取化合物 12 (1.39g, 0.005 mole) 和 *m*-chlorobenzyl chloride (1.13g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 21 (0.52g, 25.87%)，mp: 108~110°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (402)

IR (ν_{max} cm⁻¹) : 1706.8 (C₃=O) , 1677.9 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 272.8 (log ϵ = 4.67)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.01 (3H, *t*, *J*=6.9Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.60~3.90 (2H, *m*, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.84 (1H, *s*, C₂-OCH₃)

4.61 (2H, *s*, H-5)

4.90~5.30 (2H, *m*, H-7)

6.83~6.88 (1H, *m*, H-6')

6.94 (2H, *dd*, *J*=7.9Hz, 1.9Hz, H-4', H-13)

7.03 (1H, *dd*, *J*=8.0Hz, 1.8Hz, H-5')

7.13~7.31 (4H, *m*, H-3', H-9, H-11, H-12)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.89 (-CO-O-CH₂-CH₃)

53.99 (C₇)

55.55 (C₂-OCH₃)

60.02 (-CO-O-CH₂-CH₃)

74.02 (C₅)

91.41 (C₃)

111.97 (C₄)

120.55 (C₆)

126.37 (C₁₃)

127.87 (C_{3'})
128.04 (C₁₁)
128.37 (C₉)
128.82 (C_{1'})
129.47 (C₁₅)
129.62 (C₁₂)
134.03 (C₈)
137.19 (C₁₀)
154.17 (C_{2'})
161.92 (C₂)
176.64 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.63 (C₄)

(二十二)、Ethyl 2-[*N-p*-chlorobenzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5-dihydro-furan-3-carboxylate (22) 之合成

取化合物 12 (1.39g, 0.005 mole) 和 *p*-chlorobenzyl chloride (1.13g, 0.007 mole) 為原料，比照化合物 2 的合成法及處理步驟，得化合物 22 (0.71g, 35.32%)，mp: 142~144°C。

光譜數據如下：

MS(m/z) : M⁺ (402)

IR (ν_{max} cm⁻¹) : 1737.6 (C₃=O) , 1656.6 (C₄=O)

UV λ_{max} (MeOH) nm : 272.4 (log ϵ = 4.55)

¹H-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

1.01 (3H, *t*, *J*=6.6Hz, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.60~3.90 (2H, *m*, -CO-O-CH₂-CH₃)

3.83 (1H, *s*, C₂'-OCH₃)

4.60 (2H, *s*, H-5)

4.90~5.30 (2H, *m*, H-7)

6.81~6.91 (2H, *m*, H-4', H-6')

6.94 (1H, *d*, *J*=8.5Hz, H-5')

7.08 (2H, *d*, *J*=8.3Hz, H-9, H-13)

7.19~7.31 (3H, *m*, H-3', H-10, H-12)

¹³C-NMR (δ_{ppm} , CDCl₃) :

13.90 (-CO-O-CH₂-CH₃)

53.77 (C₇)

55.54 (C₂'-OCH₃)

60.00 (-CO-O-CH₂-CH₃)

73.98 (C₅)

91.30 (C₃)

111.96 (C₄')

120.51 (C₆')

128.12 (C₃')

128.36 (C₉, C₁₃)
128.76 (C_{1'})
129.58 (C_{5'})
129.80 (C₁₀, C₁₂)
133.62 (C₁₁)
154.20 (C_{2'})
161.96 (C₂)
176.61 (-CO-O-CH₂-CH₃)
191.54 (C₄)

第四節 2-[氮-取代苄基-2' 氟基(或甲氧基)]苯胺基-4-酮基-4,5-二氫呋喃-3-縮酸乙酯類圖譜之研究

往昔對於結構之判定常使用化學方法(裂解 Degradaation)，質譜、元素分析等方法，再加上圖譜(紫外，紅外， ^1H -核磁共振， ^{13}C -核磁共振等)加以證實。而著者整理所合成之標的化合物圖譜後，可歸納出下列幾項特徵：

- 1、紫外光譜：此類化合物，一般在 270.0~276.0 nm 處有一最強之吸收帶。
- 2、紅外光譜：此類化合物，一般在 $1700\sim 1732\text{ cm}^{-1}$ 處有其 3 號位置羰基之吸收峰，而在 $1656\sim 1680\text{ cm}^{-1}$ 處有其乙酯之羰基吸收峰。
- 3、 ^1H -核磁共振光譜：

(a) Ethyl 2-[*N*-substituted benzyl-(2'-fluoro)]anilino-4-oxo-4,5 dihydrofuran-3-carboxylate 系列化合物：

此系列化合物，其 H-5 之訊號一般均在 $\delta 4.63\sim 4.66\text{ ppm}$ 。乙酯之甲基訊號一般均在 $\delta 1.04\sim 1.06\text{ ppm}$ 。乙酯之次甲基訊號一般均在 $\delta 3.79\sim 3.90\text{ ppm}$ 。H-7 之訊號一般均在 $\delta 4.96\sim 5.10\text{ ppm}$ 偶而也有高於 $\delta 5.10\text{ ppm}$ 。苯環上之氫訊號一般在 $\delta 6.70\sim 7.30\text{ ppm}$ 。

(b) Ethyl 2-[*N*-substituted benzyl-(2'-methoxy)]anilino-4-oxo-4,5 dihydrofuran-3-carboxylate 系列化合物：

此系列化合物，其 H-5 之訊號一般均在 $\delta 4.59\sim 4.62\text{ ppm}$ 。乙酯之甲基訊號一般均在 $\delta 1.00\sim 1.02\text{ ppm}$ 。乙酯之次甲基並無明顯四重峰，其訊號一般均在 $\delta 3.50\sim 3.90\text{ ppm}$ 呈現一寬帶。H-7 之訊號一般均在 $\delta 4.90\sim 5.30\text{ ppm}$ 為一不明顯之寬帶。苯環上之氫訊號一般在 $\delta 6.70\sim 7.40\text{ ppm}$ 。

- 4、 ^{13}C -核磁共振光譜：

(a) 綜觀 Ethyl 2-[*N*-substituted benzyl-(2'-fluoro(or methoxy))]

anilino-4-oxo-4,5-dihydrofuran-3-carboxylate 這兩個系列化合物可以發現 C_5 之訊號一般均於 $\delta 74\text{ ppm}$ 附近；乙酯之甲基與次甲基一般均分別於 $\delta 14\text{ ppm}$ 及 $\delta 60\text{ ppm}$ 附近。 C_7 之訊號一般均於 $\delta 54\sim 55\text{ ppm}$ ，偶爾也會低於此範圍。 C_3 之訊號一般均於 $\delta 91\sim 92\text{ ppm}$ 。 C_2 之訊號一般均於 $\delta 162\sim 164\text{ ppm}$ ，偶而訊號也會低於此範圍；酯類之羰基訊號一般均於 $\delta 176\sim 177\text{ ppm}$ 附近； C_4 之訊號一般均於 $\delta 192\text{ ppm}$ 附近。

第五節 藥理試驗方法與材料

抗心律不整藥理活性試驗方法：

1、心肌收縮力與自發性收縮頻率之測量：

成年大白鼠 (WKY strain) 重約 200-300 克，先腹腔注射 heparin (300U/kg) 並以 pentobarbital sodium (50 mg/kg) 麻醉；以頸椎分離 (cervical dislocation) 方式犧牲，迅速取出心臟，置於通混合氣 (95% O₂ + 5% CO₂) 之 Tyrode 溶液中，將左、右心房及右心室分離，心室肌則修剪成約 4 mm × 6 mm 之長方形條塊。各組織一端以細絲線固定於電極底部，置入內含 Tyrode 溶液充以混合氣的組織浴器 (organ bath) 中，溫度維持 37°C，另一端則連接張力轉能器 (force transducer, Type BG 25, Cleveland, Ohio, U.S.A) 並經由記錄器 (Gould Recorder RS 3200) 記錄等長收縮張力。

標本給予最適當靜止張力約 0.5~1.0 克，待平衡後始進行實驗。左心房及右心室肌標本以波寬 1 ms，兩倍閾值 (threshold) 方形波的電刺激強度，頻率 2 Hz 來引起收縮反應。右心房組織因內含竇房節節律組織，可記錄其自律性收縮頻率及收縮力。各離體心肌標本至少平衡 20 分鐘後始進行實驗。

2、實驗用溶液組成：

(1) Tyrode 溶液 (mM)：

A、NaCl 137, KCl 5.4, MgCl₂ 1.1, CaCl₂ 1.8, NaHCO₃ 11.9, NaH₂PO₄ 0.33, dextrose 11.0, 95% O₂ + 5% CO₂。

B、NaCl 137.0, KCl 5.4, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.22, CaCl₂ 1.8, dextrose 11.0, HEPES 6.0, 100% O₂, 以 NaOH 滴定至 pH 7.4。

(2) 酵素溶液：

無鈣 HEPES-buffered Tyrode 溶液含 collagenase (Sigma type I) 1 mg/ml 及 protease (Sigma type XIV) mg/ml。

(3) 電極溶液 (internal solution)：

A、NaCl 10.0, KCl 120.0, MgATP 5.0, EGTA 5.0, cAMP 0.3,

HEPES 10.0 , 以 KOH 滴定至 pH 7.2 。

B、含 Cs⁺ 電極溶液 (mM) :

CsCl 130.0 , TEACl 15.0, EDTA 5.0 , cAMP 0.03 , HEPES 10.0 , dextrose 5.0 , 以 CsOH 滴定至 pH 7.2 。

3、實驗用試劑：

Quinidine , Propranolol , 4-aminopyridine (4-AP) , (±) Verapamil , Lidocaine , Prazosin , Pyrilamine , Tetrodotoxin 皆購自 Sigma Chem. Co. U.S.A。除 4-AP , Prazosin , Pyrilamine 及 TTX 以去離子水為溶劑外，其餘藥品皆以 dimethyl sulfoxide (DMSO) 為溶劑作 stock solution。在對照組實驗 DMSO 不超過 0.1% 對實驗結果無明顯作用。

4、實驗數據的統計：

實驗數據以平均值±標準誤差 (Mean±S.E) 表示。而實驗組與對照組間之差異，以 Student's-test 加以評估。

抗血管收縮活性試驗方法：

1、Arterial rings 之製備：

成年大白鼠(SD strain)重約 250-300 克，先腹腔注射 pentobarbital sodium (50 mg/kg) 麻醉，以頸椎分離 (cervical dislocation) 方式犧牲，迅速取出血管細胞，置於通混合氣(95 % O₂ + 5% CO₂)之 5ml krebs 溶液中，血管細胞則被修剪成約 5mm 之環狀構造。以兩個 platinum hooks，一端固定在動脈管壁，置入內含 krebs 溶液充以混合氣之組織浴器 (organ bath) 中，溫度維持 37 °C，另一端則連接張力轉能器 (FORT 10, WPI CO. Sarasota , FL., U.S.A.) 並經由紀錄器 (Windowgraf , Gould Inc. , Cleveland , Ohio, U.S.A) 紀錄結果。

標本給最予適當靜止張力約 1.0 克，待平衡後始進行實驗。各離體標本至少平衡 60-90 分鐘後始進行實驗。接著把內皮細胞從 aortic rings 中移出，先用 ACh(3 μM) 讓內皮細胞鬆弛後，再用 phenylephrine (PE , 3 μM) 讓內皮細胞再次收縮，以進行實驗。

(ps : krebs 溶液 (mM) 之組成：

NaCl 118.2 , KCl 4.7 , MgSO₄ 1.2 , NaHCO₃ 25.0 , KH₂PO₄ 1.2 , CaCl₂ 1.9 , dextrose 11.7)

2、收縮力之測量：

- a. 第一組：先給細胞 PE (濃度從 3×10^{-10} 到 3×10^{-6} M) 可以得到一個濃度-收縮依賴曲線，再用 krebs 溶液來清洗細胞直到張力回到基準線，然後給待測化合物或是 prazosin (α_1 -adrenergic receptor bloker) 可以得到另一個濃度-收縮依賴曲線。
- b. 第二組：用一個由 PE (3μ M)， endothelin I (10nM)， PGF_{2 α} (10μ M)， U46619 (20nM)， angiotensin II (0.3μ M)， serotonin (10μ M)， phorbol (1μ M)， K⁺ (60 nM) 等組成之血管收縮劑來誘發細胞收縮，接著再用各種不同濃度之待測化合物來進行實驗。以百分比來表示所測得結果。(註：U46619 是一個 thromboxane 的類似物。)
- c. 第三組：這組之主要目的是探討，內皮細胞在血管收縮中所扮演的角色；及待測化合物之作用機轉。
一開始先給 aortic rings 一種由 L-NAME (0.3mM)， hemoglobin (10μ M)， methyl blue (10μ M)， ODQ (30μ M)， atropine (1μ M)， tetraethylammonium (10 mM)， indomethacin (10μ M)， glibenclamide (10μ M)， 4-AP (0.1 mM)， charydotoxin (0.1μ M)， apamin (0.1 mM) 所組成之試劑溶液，30 分鐘後再給待測化合物來進行實驗，以觀察結果。
(註：L-NAME 為 NO 合成抑制劑，hemoglobin 為 NO 清除劑，methyl blue 為 guanylate cyclase 抑制劑，atropine 為 muscarinic receptor antagonist，tetraethylammonium 為非選擇性 K⁺ 通道阻斷劑，indomethacin 為 cyclooxygenase 抑制劑，glibenclamide 為 K⁺ 通道阻斷劑，4-AP 為有電位依賴性之 K⁺ 通道阻斷劑，charydotoxin 為有 Ca²⁺ 依賴性之 K⁺ 通道阻斷劑。)

參考文獻

- (1) Mitscher L. A., T. Suzuki and Clark G., Total synthesis of 2,4-dioxyquinoline alkaloids, *Heterocycles*, 1976, **5**, 565-604 .
- (2) Zhao W., Wolfender J. L., Hostettmann K., Xu R. and Qin G., Antifungal alkaloids and limonoid derivatives from *Dictamnus dasycarpus*, *Phytochemistry*, 1998, **47** (1), 7-11 .
- (3) Yu S. M. , Ko F. N., Su M. J., Wu T. S., Wang M. L., Ltuang T. F. and Teng C.M., Vaasorelaxing effect in rat thoracic aorta caused by Yaxinellon and dictamnine isolated from the Chinese herb *Dictamnus daycarpus* Turcz : comparison with cromakalim and Ca⁺² channel blockers. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 1992, **345**, 349-355 .
- (4) Chen K. S., Chang Y. L., Teng C. M., Chenand C. F., Wu Y. C., Furoquinolines with antiplatelet aggregation activity from leaves of *Melicope confusa*. *Planta Medica*, 2000, **66**, 80-81.
- (5) Cheng J. T., Chang T. K., and Cheng I. S., Skimmianine and related furoquinolines function as antagonists of 5-hydroxytryptamine receptors in animals. *J. Auto. Pharmacol.*, 1994, **14**, 365- 374.
- (6) Lahey F. N. and McCamish M., Acrophylline and Acrophyllidine. Two new alkaloids from *Acronychia haplophylla*. *Tetrahedron Letters*, 1968, **12**, 1525-1527 .
- (7) Sakar M., Kundu S. and Chakraborty D.P., Glycarpine, a new alkaloid from *Glycosmis cyanocarpa*. *Phytochemistry*, 1978, **17**, 2145 -2146.
- (8) Storer R. and Young D. W., Constituents of the root of *Dictamnus albus* L. *Tetrahedron*, 1973, **29**, 1217-1222 .
- (9) Mohr N., Budzikiewicz H., El-Tawil B. A. H. and El-Beih F. K. A., Further

- furoquinolone alkaloids from *Ruta chalepensis*. *Phytochemistry*, 1982 ,**21** (7), 1838-1839 .
- (10) Woo W. S., Lee E. B., Kang S. S., Shin K. H. and Chi H. J., Antifertility principle of *Dictamnus albus* root bark. *Planta Medica*, 1987 , **53** (5), 399-401 .
- (11) Chang G. J., Wu M. H., Chen W. P., Kuo S. C. and Su M. J., Electrophysiological characteristics of antiarrhythmic potential of acrophyllidine, a filroquinoline alkaloid isolated from *Acronychia halophylla*. *Drug development research*, 2000 , **50**, 170-185 .
- (12) Huang A. C., Lin T. P., Kuo S. C. and Wang J. P., The antiallergic activities of synthetic acrophylline and acrophyllidine. *J. Nat. Prod.*, 1995, **58**, 117-120 .
- (13) Govindachari T. R., Prabhakal S., Ramachandran V. N., and Pal B. R., Synthetic of Medicosmine. *Indian J. Chem.* ,1971, **9**, 1031-1041 .
- (14) Narasimhan N. S., Paradkar M. V. and Alurkar R. H., Synthetic application of lithiation reactions-IV novel synthesis of linear furoquinoline alkaloids and a synthesis of edulitine. *Tetrahedron*, 1971, **27**, 1351-1356 .
- (15) Narasimhan N. S. and Mall R. S., Synthetic application of lithiation reactions -VI new synthesis of linear furoquinoline alkaloids. *Tetrahedron*, 1974 , **30**, 4153 - 4157 .
- (16) Narasimhan N. S. and Alurkar R. H., Synthesis of dihydro- γ -fagarine and edulitine, *Chem. Ind.*, 1968, 515 .
- (17) Narasimhan N. S. and Paradkar M. V., A new synthesis of the furo[2,3-*b*]quinolines : a synthesis of dictamnine. *Chem. Ind.*, 1967,831-832 .
- (18) Huffman J. W., Garg S. P. and Cecil J. H., The furanoquinoline alkaloids III. An attempted synthesis of dl-lunacrine and correction of the structure of

- demethoxylunacrine. *J. Org. Chem.*, 1966, **31**, 1276-1279 .
- (19) Huffman J. W. and Cecil J. H., Reaction of some acylquinolones with diazomethane,. *J. Org. Chem.*, 1969 , **34**, 2183-2187 .
- (20) Bowman R. M. and Grundon M. F., Quinoline alkaloids IX. A partial asymmetric synthesis of orixine. *J. Chem. Soc. C. Org.*, 1967,1504 .
- (21) Clarke E. A. and Grundon M. F., Synthesis of (\pm)-lunacridine and (\pm)lunacrine. *Chem. Ind.*, 1962,556-557 .
- (22) Kuwayama Y., Studies on the use of γ -Butyrolactone VI. A new synthesis of dihydrodictamnine. *Chem. Pharm. Bull.*, 1961, **9**,719-722 .
- (23) Franciosa J. A., Wilen M. Z., Cohn J. N. S., Survival in man with severe chronic left ventricular failure due to either coronary artery disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1983, **51**, 831-836 .
- (24) Wilson J. R., Schwartz J. S., Sutton M. S., Prognosis in severe heart failure, relation to hemodynamic measurement and ventricular ectopic activity. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1983,**2**, 403 .
- (25) Meinertz T., Hoffmann T., Kasper W., Significance of ventricular arrhythmias in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.*, 1984 , **53**, 902 -907 .
- (26) Chakko C. S., Gheorghide M., Ventricular arrhythmia in severe heart failure incidence significance and effectiveness of antiarrhythmic therapy. *Am. J. Cardiol.*, 1985, **52**, 14 .
- (27) Lathrop D. A., Varro A., Schwartz A., Rate-dependent electrophysiological effects of OPC-8212, Comparison to Sotalol. *Eur. J. Pharmacol.*, 1989, **164**, 487-496 .

- (28) Lathrop D. A., Nanasi P. P., Schwartz A., Varro A., Ionic basis for OPC-8212 induced increase in action potential duration in isolated rabbit guinea-pig and humaventricula myocytes. *Eur. J. Pharmacol.*, 1993, **240**, 127-137 .
- (29) Su M. J., Chang Y. M., Chi J. F., Lee S. S., Thaliporphine, a positive inotropic agent with a negative chronotropic action. *Eur. J. Pharmacol.*, 1994, **254**, 141-150 .
- (30) Beregi J. P., Escande P., Coudray N., Mery P., Mestre M., Chamta D., Lecarpentier Y., Positive inotropic effects of RP- 62719, a new pure class 3 antiarrhythmic agent, on guinea-pig myocardium. *Eur J. Pharmacol., Exp. Ther.*, 1992, **263**, 1369 .
- (31) Bain A. I., Barrett T. D., Beatch G. N., Fedida D., Hayes E. S., Plouvier B., Pugsly M. K., Walker M. J. A., Walker M. L., Wall R. A., Yong S. L., Zolotoy A., Better arrhythmics? Development of antiarrhythmic drugs selective for ischemia-dependent arrhythmias. *Drug Dev. Res.* 1997, **42**, 198-210 .
- (32) Camm A. J., Yap Y.G., What should we expect from the next generation of antiarrhythmic drugs? *J. Cardiovasc Electrophysiol.*, 1999, **10**, 307-317 .
- (33) Coplen S. E., Antman E. M., Berlin J. A., Hewitt P., Chalmers T. C., Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. *Circulation* , 1990, **82**,1106-1116 .
- (34) Curtis M. J., Hearse D. J., Ischemia-induced and reperfusion-induced arrhythmias differ in their sensitivity to potassium: implications for mechanisms of initiation and maintenance of ventricular fibrillation. *J. Mol. Cardiol.*, 1989, **21**, 21-40 .
- (35) Danish Investigator of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide. Dof-

- etilide in patients with left ventricular dysfunction and either heart failure or acute myocardial infarction: rational design, and patient characteristics of the DIAMOND studies. *Clin. Cardiol.*, 1997, **20**, 704-710 .
- (36) Doval H. C., Nul D. R., Grancelli H. O., Perrone S. V., Bortman G.R., Curiel R., Randomized trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. *Lancet* ,1994, **344**, 493-498 .
- (37) Garg R., Packer M., Pitt B., Yusuf S., Heart failure in the 1990s: evolution of a major public health problem in cardiovascular medicine. *J. Am. Coll. Cardio.*, 1993, **22(Suppl A)**: 3A-5A .
- (38) Echt D. S., Liebson P. R., Mitchel L. B., Peters R. W., Obiasmanno D., Baker A. H., and The CAST Investigators., Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The cardiac arrhythmia suppression trial. *N. Engl. J. Med.*, 1991, **324**, 781-788 .
- (39) Gibson J. K., Kersten J. A., In vivo assessment of class III antiarrhythmic agents and their antiarrhythmic activity. *Drug Dev. Res.*,1990, **19**, 173-185.
- (40) Hamill O. P., Marty J. A., Neher E., Sakmann B., Sigworth F. J., Improved patch-clamp techniques for high resolution current recording from cells and cell-free membrane patches. *Pflügers Arch.*,1981, **391**, 85 -100 .
- (41) Hilleman D., Miller M. A., Paker R., Doering P., Pieper J. A., Optimal management of amiodarone therapy: efficacy and side effects. *Pharmacotherapy*, 1998, **18**, 138S-145S .
- (42) Hondeghem L. M., Development of class II antiarrhythmic agents . *J. Cardiovasc Pharmacol.*,1992, **20(Suppl. 2)**, S17-22 .

- (43) Hondeghem L. M., Synders D. J., Class II antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go. Reduced effectiveness and dangers of reverse use-dependence. *Circulation*, 1990, **81**, 680-690 .
- (44) Jafari-Fesharaski M., Scheinman M. M., Adverse effects of amiodarone. *Pacing Clin. Electrophysiol.* ,1998, **21**, 108-120 .
- (45) Jewitt D. W., Haemodynamic effects of a newer antiarrhythmic agents. *Am. Heart J.* , 1989, **100**,984-989 .
- (46) Josephson M. E., Seides S. F., Clinical cardiac electrophysiology. Technique and interpretations. Philadelphia: *Lea and Febiger*, **1979**, 41-65 .
- (47) Julian D. G., Camm A. J., Frangin G., Janse M. J., Munoz A., Schwartz P. J., Simon P., Randomized trial of effect of aminodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infraction: EMIAT-European Myocardial Infract Amiodarone Trial, Investigators, *Lancet.* , 1997, **349**, 667-674 .
- (48) Julian D. G., Jackson F. S., Szekely P., Prescott R. J., A controlled trial of sotalol for 1 year after myocardial infraction: EMIAT-European Myocardial Infraction, *Circulation*, 1993, **67**, 667-674 .
- (49) Massie B. M., Fisher S. G., Radford M., Deewania P. C., Singh B. N., Fletcher R. D., Singh S. N., Effect of amiodarone on clinic status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *Circulation*, 1996, **3**, 2112-2134 .
- (50) Mättyus P., Varro A., Papp J. G., Wamhoff H., Varga I., Virag L., Antiarrhythmic agents: current status and perspectives. *Med. Res. Rev.* , 1997, **17**, 427-451 .

- (51) Mätyus P., Rettegi T., Varro A., Papp J. G. Y., New antiarrhythmic agents : a conceptually novel approach. *Med. Res. Rev.* , 2000, **20**, 294-303 .
- (52) O'Connor C. M., Gattis W. A., Swedberg K., Current and novel pharmacological approaches in advanced heart failure. *Am. Heart J.*, 1998, **135**, S249- S263 .
- (53) Olshausen K. V., Witt T., Pop T., Treese N., Bethge K., Meyer J., Sudden cardiac death while wearing a Holter monitor. *Am.J. Cardiol*, 1991, **67**: 381-386 .
- (54) Sanguinetti M. C., Modulation of potassium channels by antiarrhythmic and antihypertensive drugs. *Hypertension*, 1992, **19**, 228-236 .
- (55) Schlepper M., Cardiodepressive effects of antiarrhythmic drugs. *Eur. Heart J.*, 1999, **10**, E73-E80 .
- (56) Sim I., McDonald K. M., Lavori P. W., Norbutas C. M., Hlatky M. A., Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death. *Circulation*, 1997, **96**, 2823-2829 .
- (57) Singh B. N., Nademanee K., Control of cardiac arrhythmia by selective lengthening of repolarization: Therapeutic considerations and clinic observations. *Am. Heart J.*, 1985, **109**, 421- 430 .
- (58) Smith 3rd E. F., Griswold D. E., Egan J. W., Hillegass L. M., Dimartino M. J., Reduction of myocardial damage and polymorphonuclear leucocyte accumulation of following coronary artery occlusion and reperfusion by the thromboxane receptor antagonist BM 13.505. *J. Cardiovasc Pharmacol.*, 1989, **13**, 715-722 .
- (59) Waldo A. L., Camm A. J., de Ruyter H., Friedman P. L., MacNiel D. J., Pauls J. F., Pitt B., Pratt C. M., Schwartz P. J., Veltri E. P., Effect

of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. The SWORD Investigators, Survival With Oral d-Sotalol. *Lancet*, 1996, **348**, 7-12 .

- (60) Walker M. J., Curtis M. J., Hearse D. J. et al., The Lambeth Conventions : guidelines for the study of arrhythmias in ischemia infarction, and reperfusion. *Cardiovasc Res.*, 1998, **22**, 447-455 .
- (61) Kuo S. C., Lin T. P., Lin L. D., Hsu H. Y. and Wu C. H., Synthetic Investigation of Glycarpine. *J. Nat Prod*, 1984, **47**, 47-51 .
- (62) Kuo S. C., Lin T. P., Chang S. S., Wu C. H., Shieh B. J. and Chou T. C., Synthetic Investigation of Taifine, *J. Nat. Prod.*, 1986, **49**, 48-55.
- (63) Lin T. P. and Shieh B. J., Study on the constituents of Furoquinoline alkaloids from *Pai-Shen pi* (*Dictamnus dasycarpus* Turz) in Rutaceae , *Chemistry (Chinese)*, 1986, **44**, 96-100 .
- (64) Lin T. P., Shieh B. J. and Kuo S. C., Study on the constituents of Furoquinolone alkaloids in *Rutaceae*, Synthetic Investigation of Isomaculosidine, *J. Nat. Prod.* ,1986, **44**, 631 .
- (65) Lin T. P., Shieh B. J. and Kuo S. C., Study on the constituents of Furoquinolone alkaloids in *Rutaceae*, Synthetic Investigation of Isodictamnine. *Chemistry (Chinese)*, 1987, **45**, 45-49 .
- (66) Shieh B. J. and Lin T. P., Study on the constituents of Furoquinolone alkaloids in *Rutaceae*, Synthetic Investigation of Isotaifine³ *Chemistry, (Chinese)*, 1990, **48**, 309-316 .
- (67) Shieh B. J. and Lin T. P., Study on the constituents of Furoquinolone alkaloids in *Rutaceae*, Synthetic Investigation of acrophylline. *Chemistry, (Chinese)*, 1990, **48**, 259-264 .

- (68) Kuo S. C., Huang S. C., Cheng H. E., Lin T. P., Wu C. H., Ishii K. and Nakamura H. K., Synthesis and antiinflammatory and antiallergic activity of *N*-Alkyl-2,3,4,9-tetrahydrofuroquinolindione and Related compounds. *J. Heterocyclic Chem.* 1991, **28**, 955-963 .
- (69) Huang A. C., Lin T. P., Kuo S. C. and Wang J. P., The antiallergic activities of synthetic Acrophylline and Acrophyllidine. *J. Nat. Prod.* 1995, **58**, 955-963 .
- (70) Wang J. P., Tsao L. T., Raung S. L., Hsu M. F., and Kuo S. C., Inhibition by HAJ11 of respiratory burst in neutrophils and the involvement of protein tyrosine phosphorylation and phospholipase D activation, 1997, **120**, 79-83 .
- (71) Tsai C. C., Wang L. Y., Huang L. J., Teng C. M., Lin T. P., Li H. T. and Kuo S. C., Synthesis and antiplatelet activity of 1,3-disubstituted 5-methylfuro[2,3-*c*]pyrroles and Related compounds. *Chim. Pharm. J.* ,1995,**47**. 407- 419 .
- (72) Lin T. P., Luo Y. J., Teng C. M. and Kuo S. C., Synthesis and antiplatelet activity of 5-methyl-2-furyl methyl ketone phenylhydrazones and related compounds, *Chin. Med. Coll. J.*, 1998,**7(4)**, 113-126 .
- (73) Lin T. P., Chang J. P., Jou W. H., Teng C. M. and Kuo S. C., Synthesis and antiplatelet activity of diaryl ketone phenylhydrazones and related compounds . *J. Chin. Med. Sci.*, 2001, **2(2)**, 75-90 .
- (74) Chang C. P., Lin T. P., Wang J. P, and Kuo S. C., Synthesis and biological activity of *N*-substituted benzyl-6(or7)-ethyl-2,3,4,9-tetrahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-diones. *Chin. Pharm. J.*,2001,**53(5)**,239-256 .
- (75) Lin T. P., Chang C. P., Tsung Z. T. and Wang J. P., Synthesis and biological activity of *N*-substituted benzyl-6(or7)-chloro-2,3,4,9-tet-

rahydrofuro[2,3-*b*]quinolin-3,4-diones. *Chin. Pharm. J.*, 2002, **54**, 115-126.

- (76) Su M. J., Chang G. J., Wu M. H. and Kuo S. C, Electrophysiological basis for the antiarrhythmic action and positive inotropy of HA-7, a furoquinoline alkaloid derivative, in rat heart. *British J. of Pharmacology*, 1997, **122**,1285-1298 .
- (77) Chang G. J., Wu M. H., Chen W. P., Kuo S. C., Su M. J. , The electrophysiological characteristics of the antiarrhythmic potential of acrophyllidine, an alkaloid isolated from *Acrophylla hallophylla*. *Drug Dev. Res.* , 2000, **50**, 170-185 .

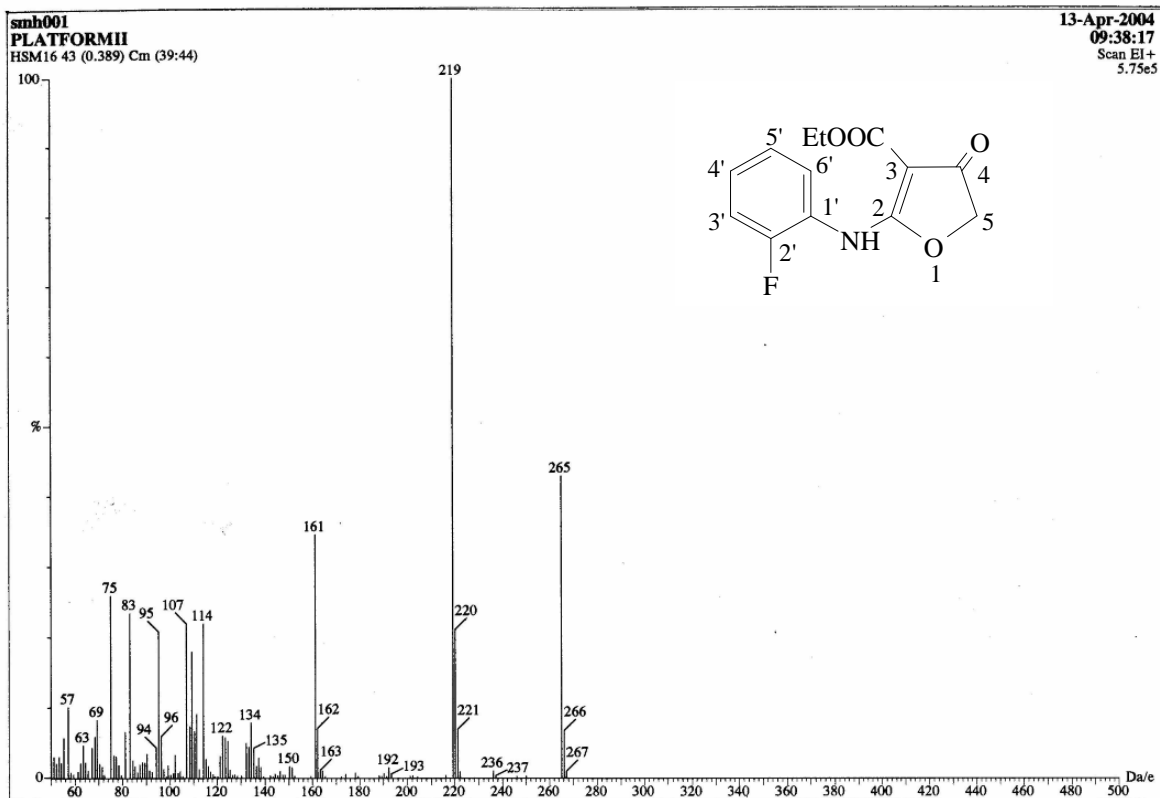


圖 1-1 MS spectrum of compound 1

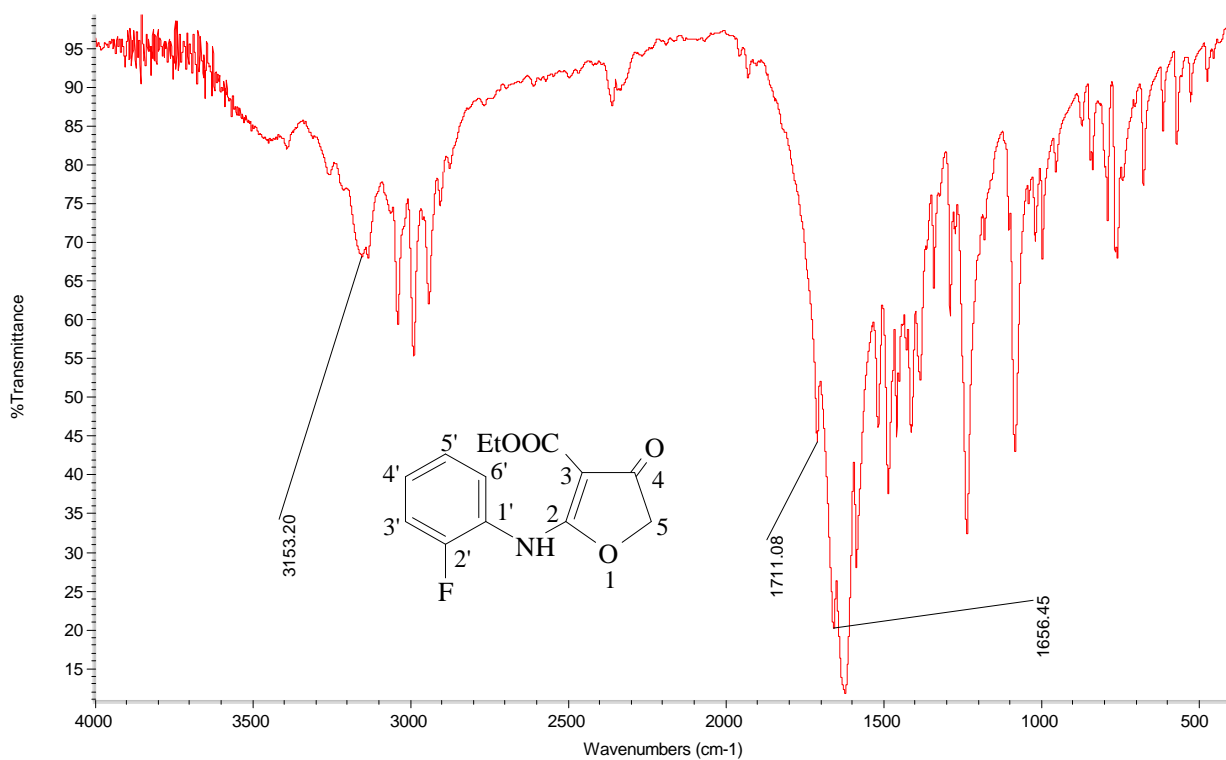


圖 1-2 IR (KBr) spectrum of compound 1

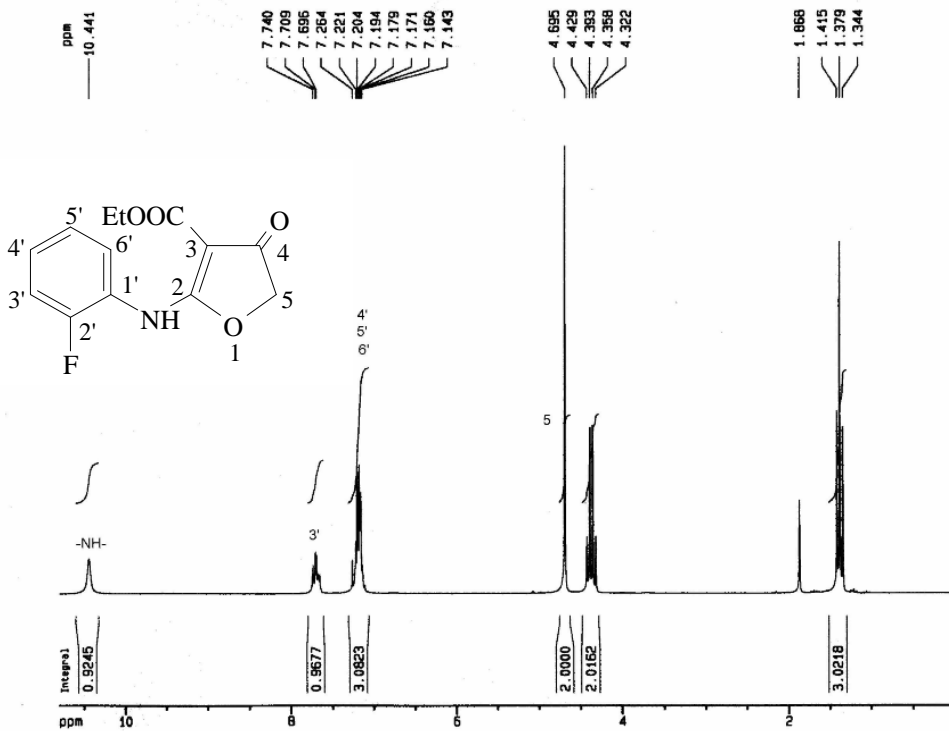


圖 1-3 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) spectrum of compound 1

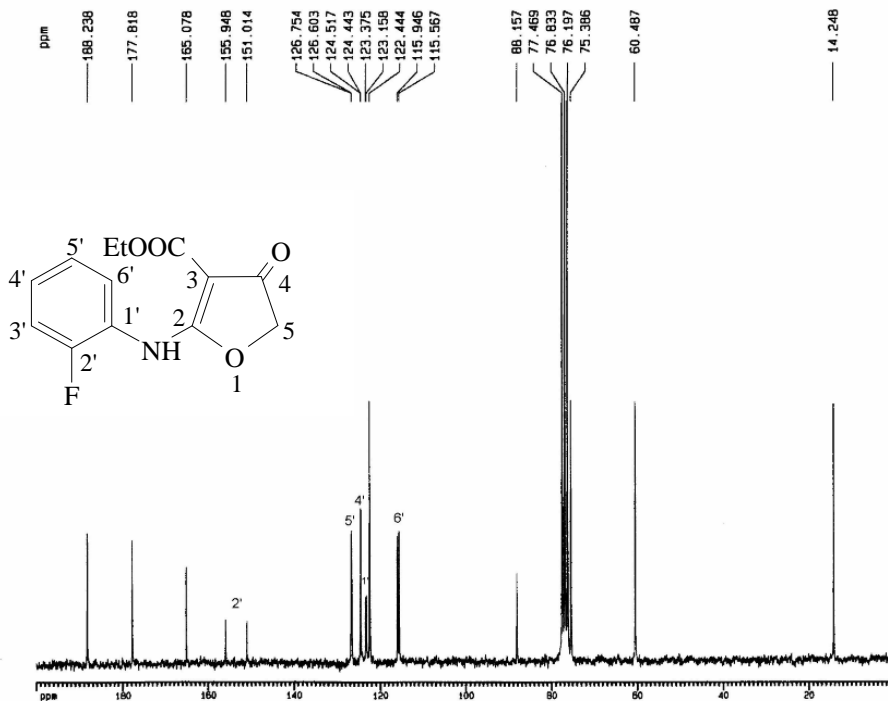


圖 1-4 ¹³C-NMR (CDCl₃, 50MHz) spectrum of compound 1

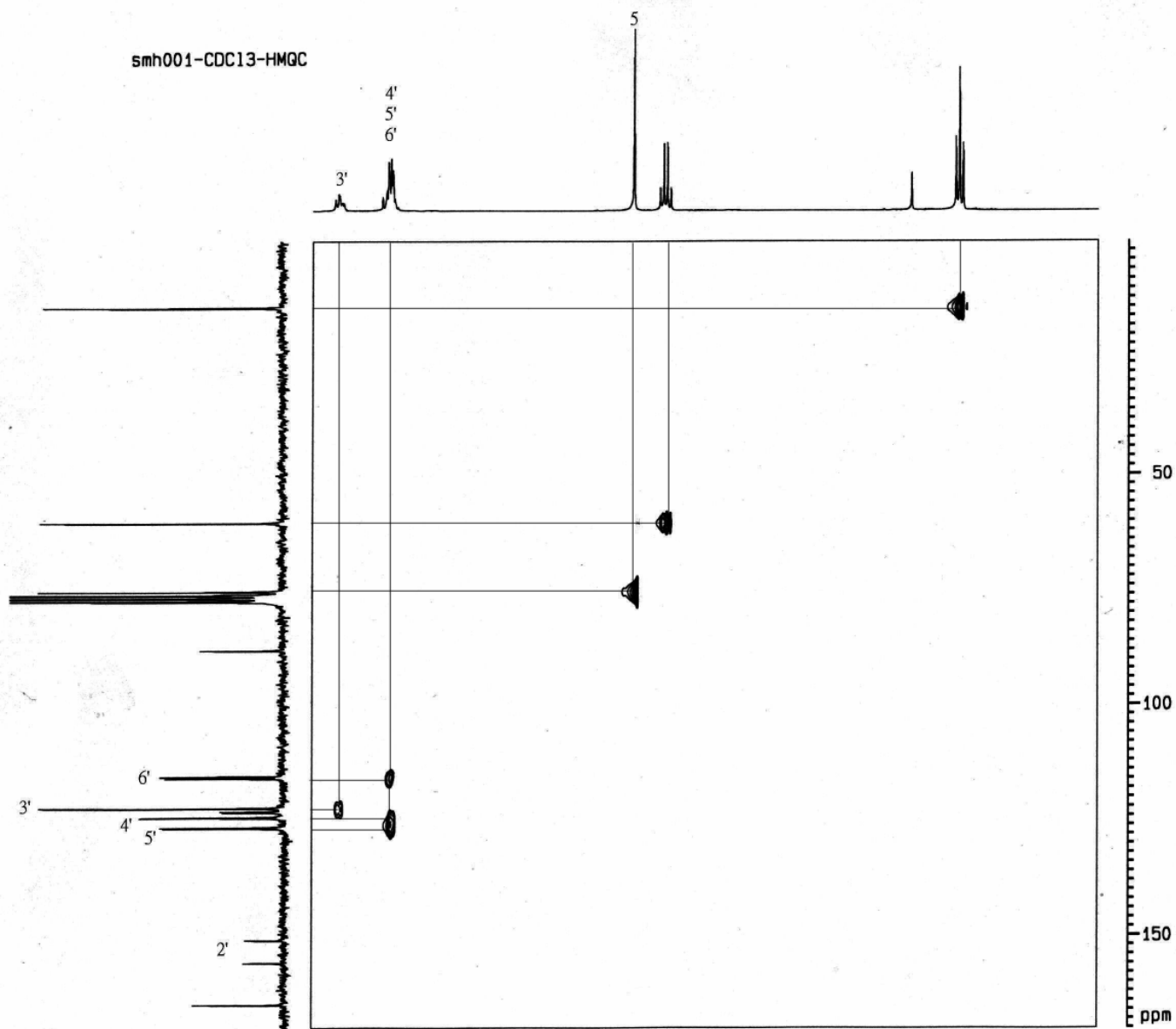
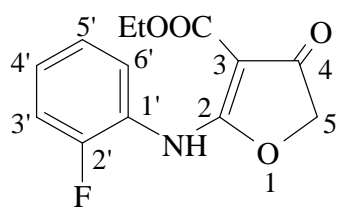


圖 1-5 HMQC spectrum of compound 1

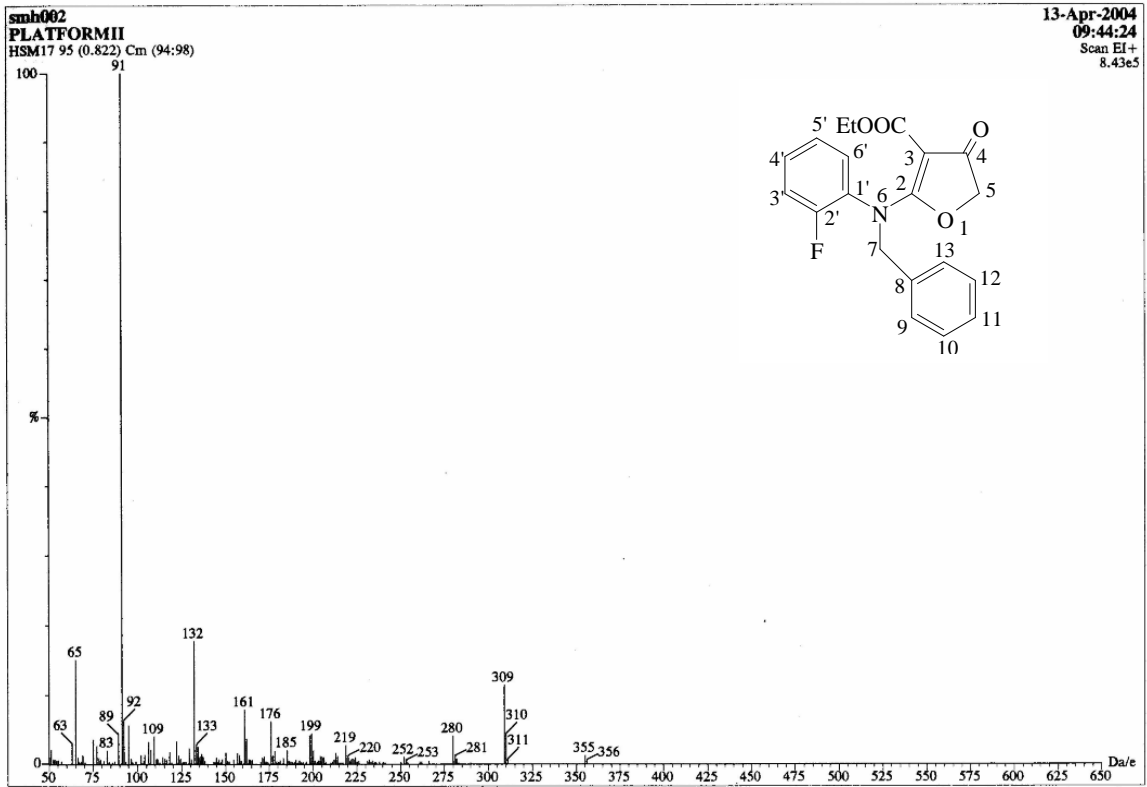


圖 2-1 MS spectrum of compound 2

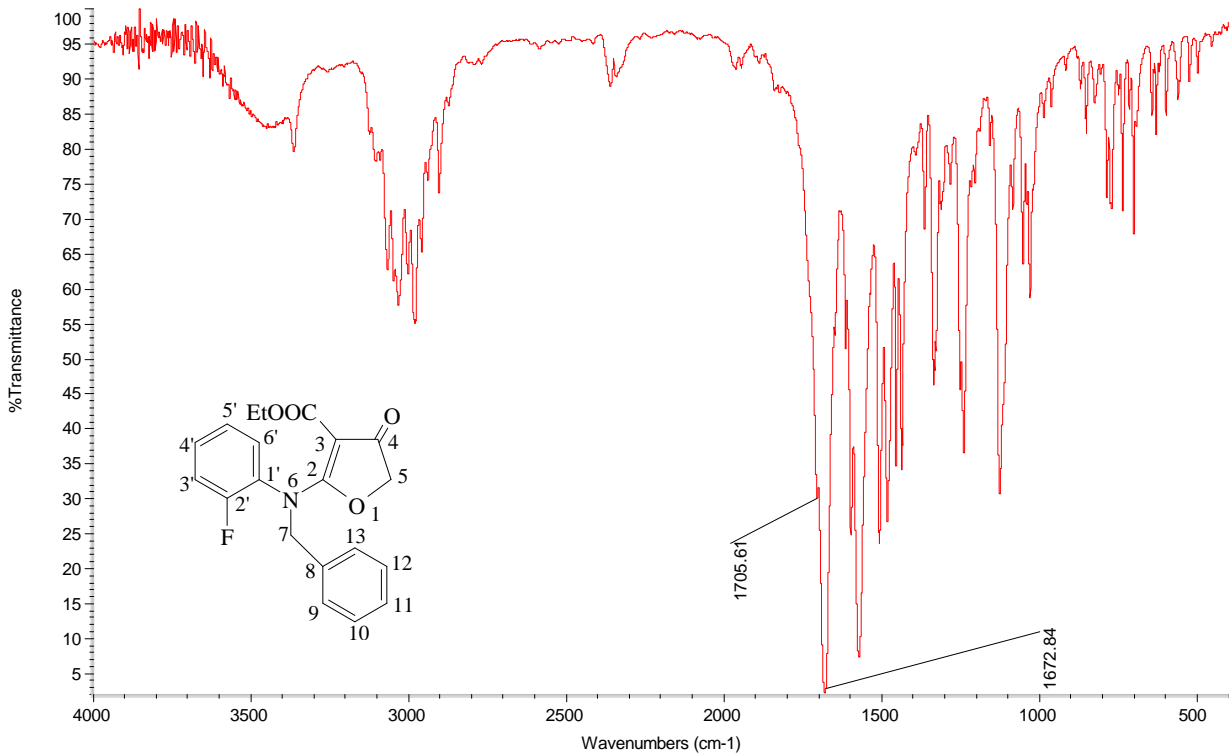


圖 2-2 IR (KBr) spectrum of compound 2

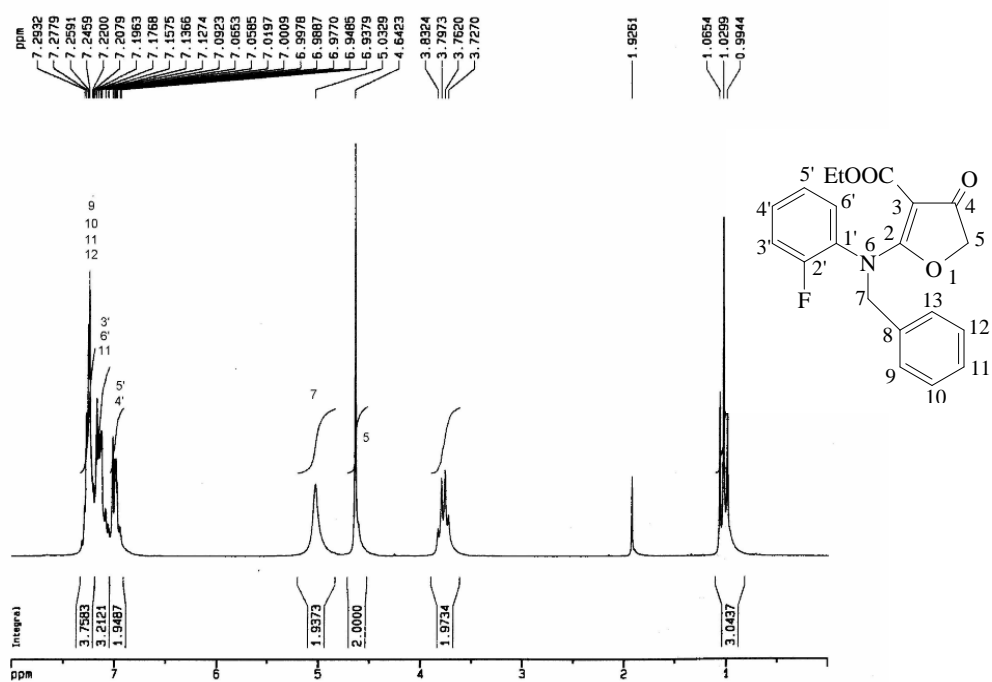


圖 2-3 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) spectrum of compound 2

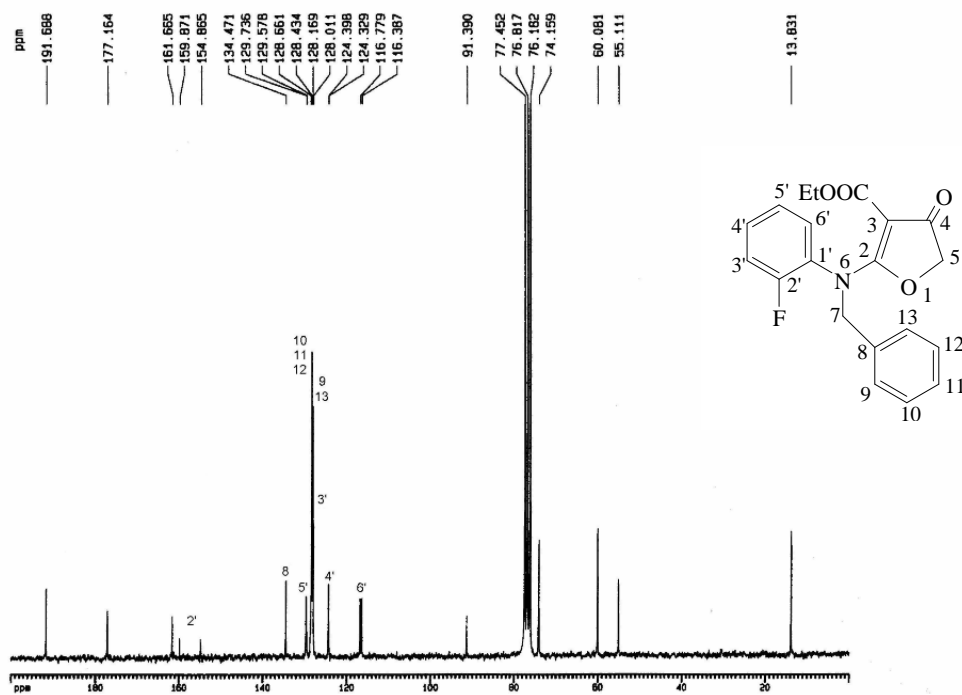


圖 2-4 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 50 MHz) spectrum of compound 2

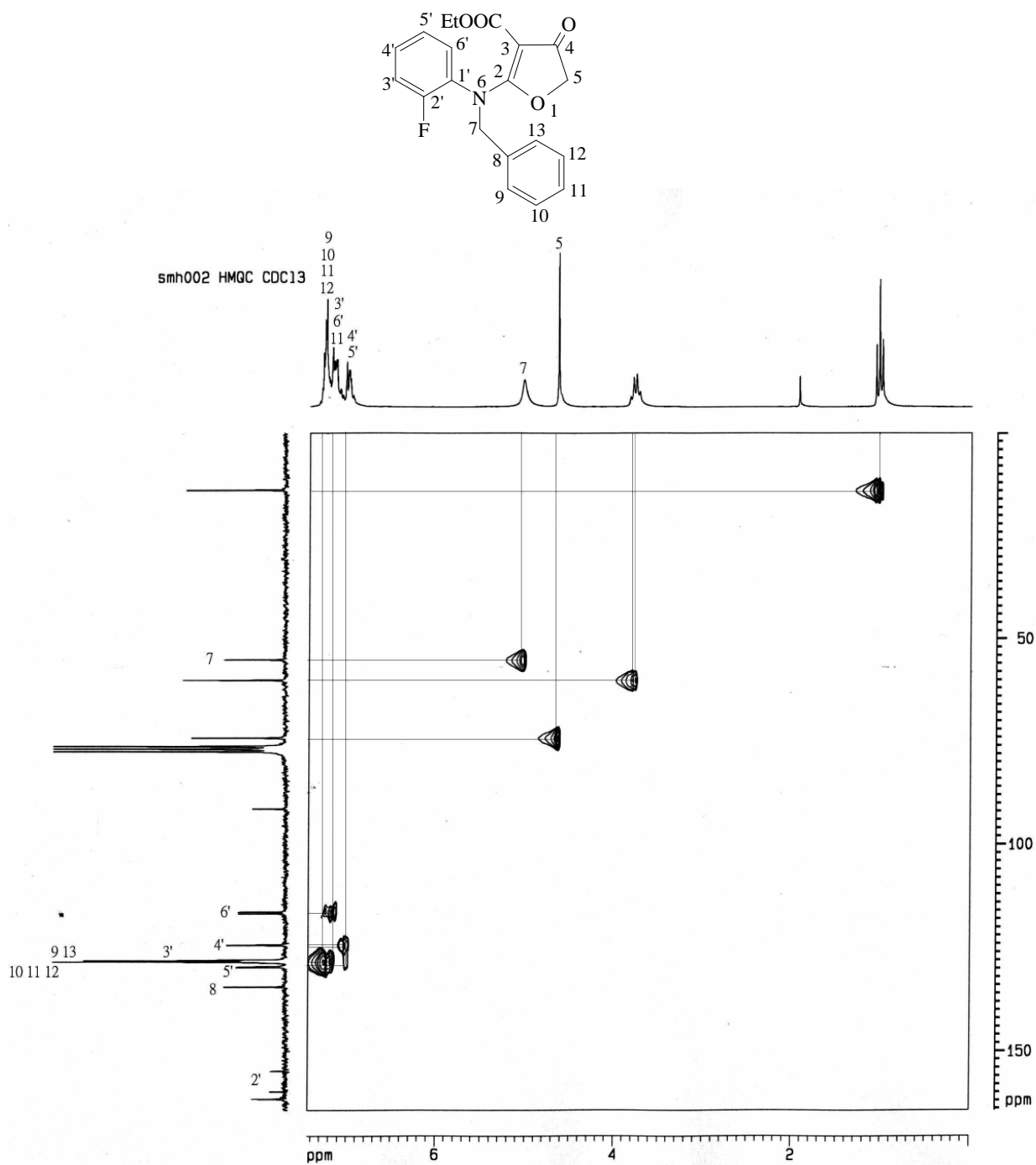


圖 2-5 HMQC spectrum of compound 2

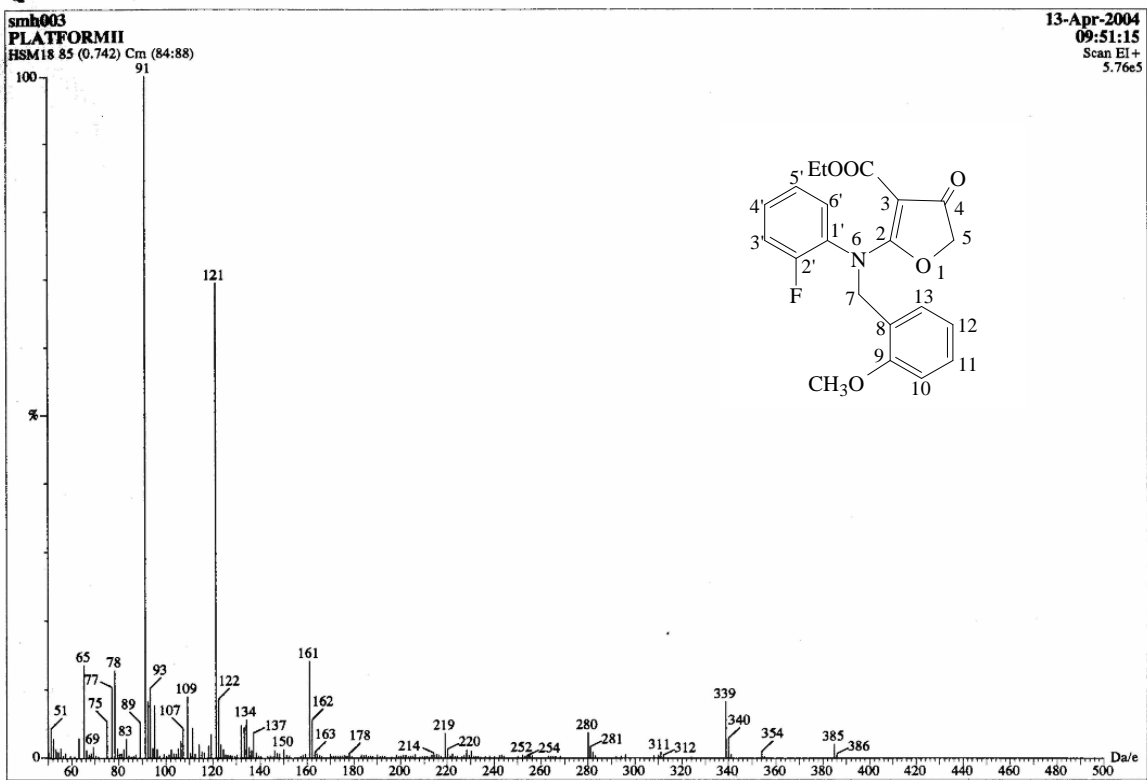


圖 3-1 MS spectrum of compound 3

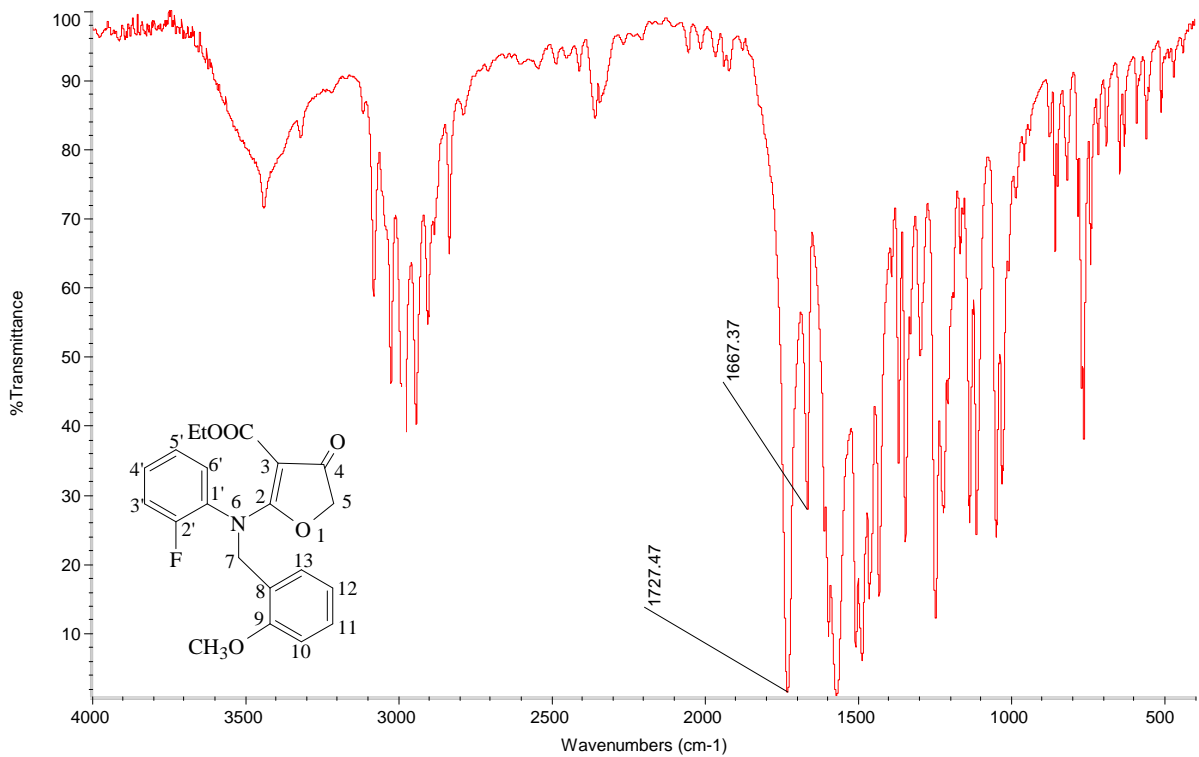


圖 3-2 IR (KBr) spectrum of compound 3

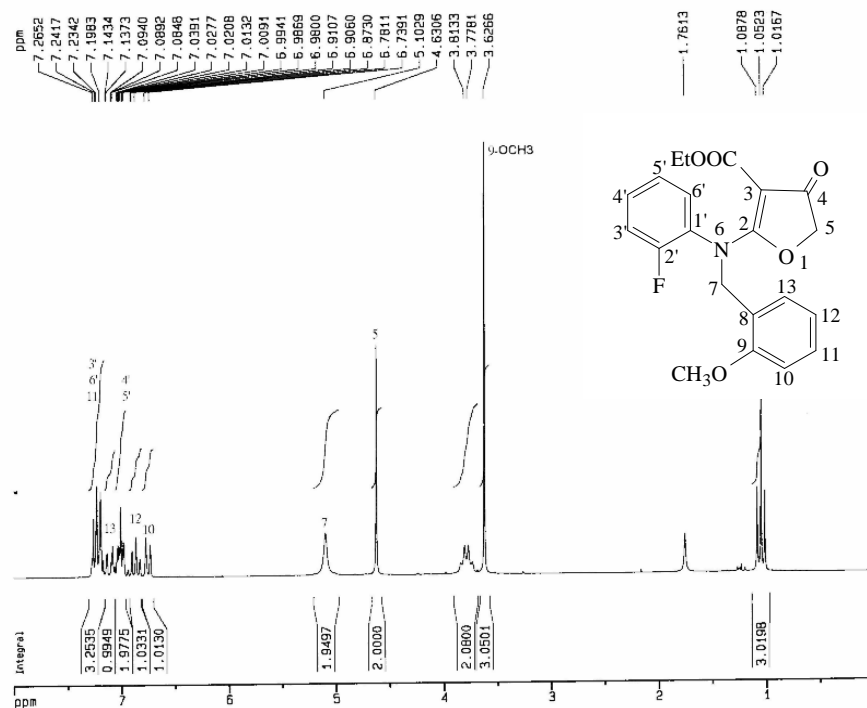


圖 3-3 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) spectrum of compound 3

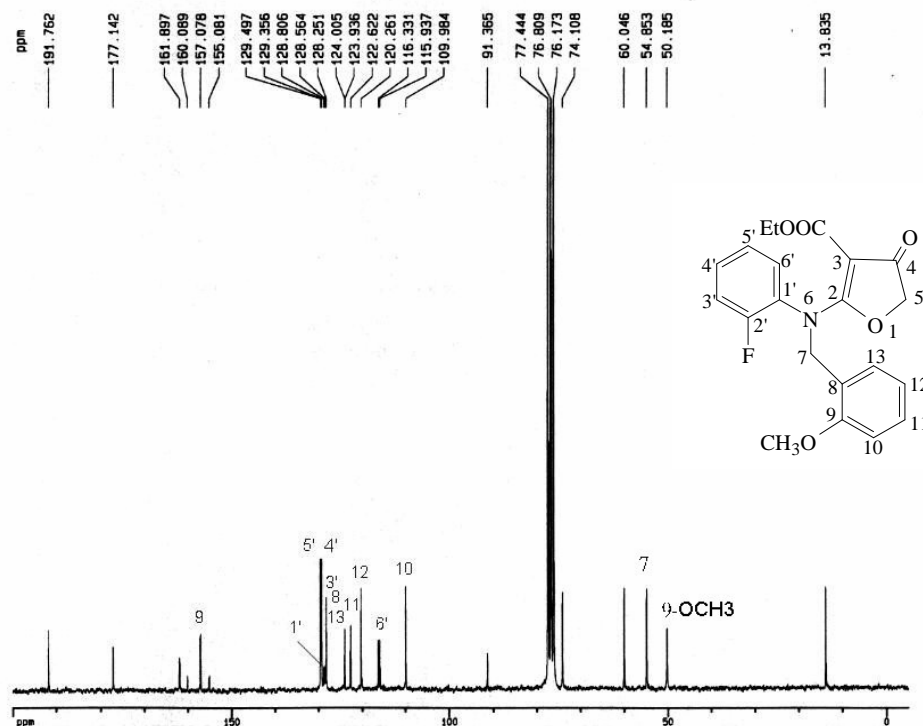


圖 3-4 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50MHz) spectrum of compound 3

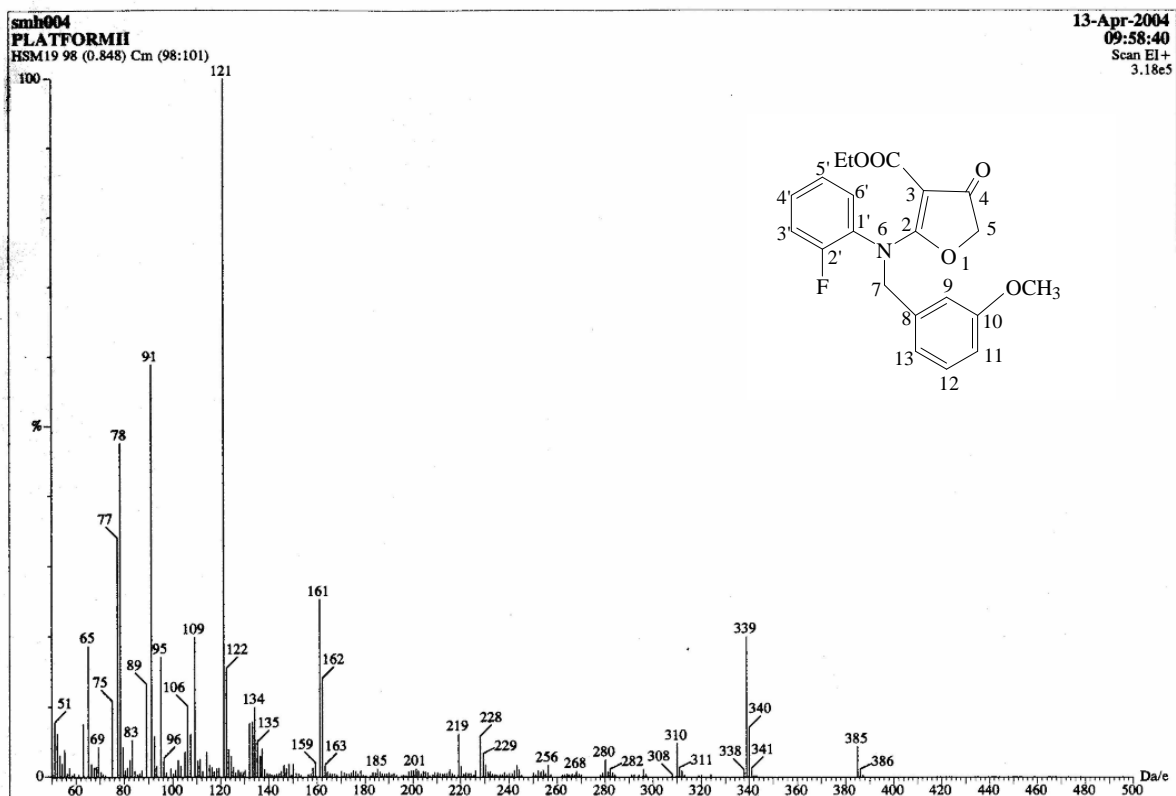


圖 4-1 MS spectrum of compound 4

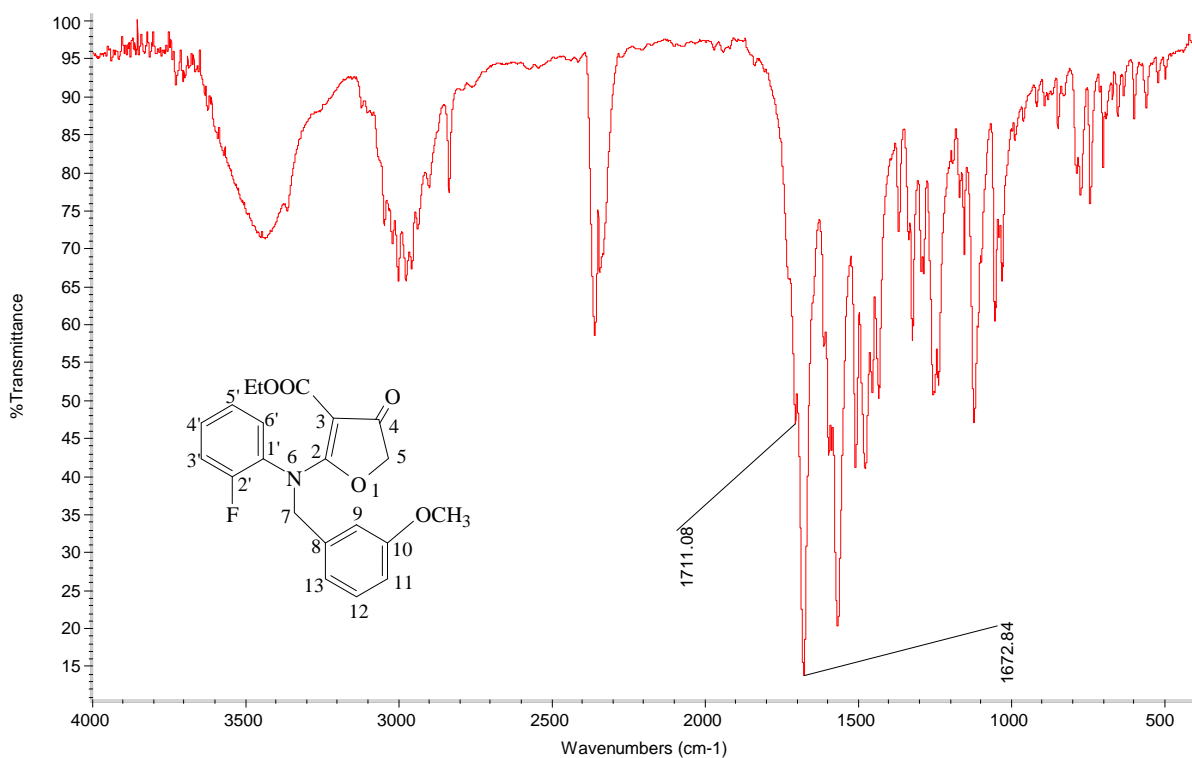


圖 4-2 IR (KBr) spectrum of compound 4

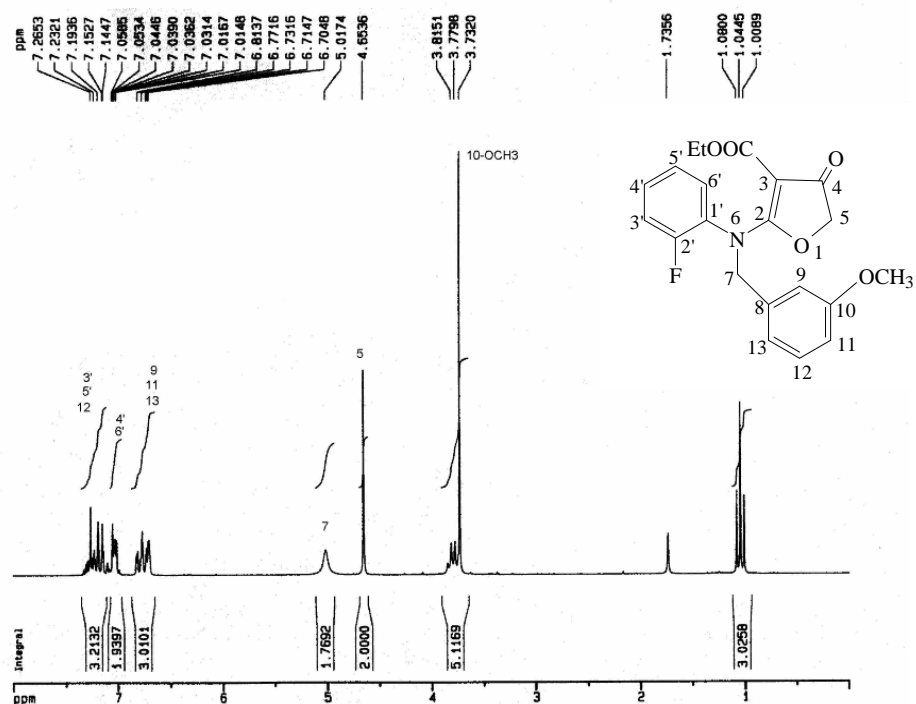


圖 4-3 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200MHz) spectrum of compound 4

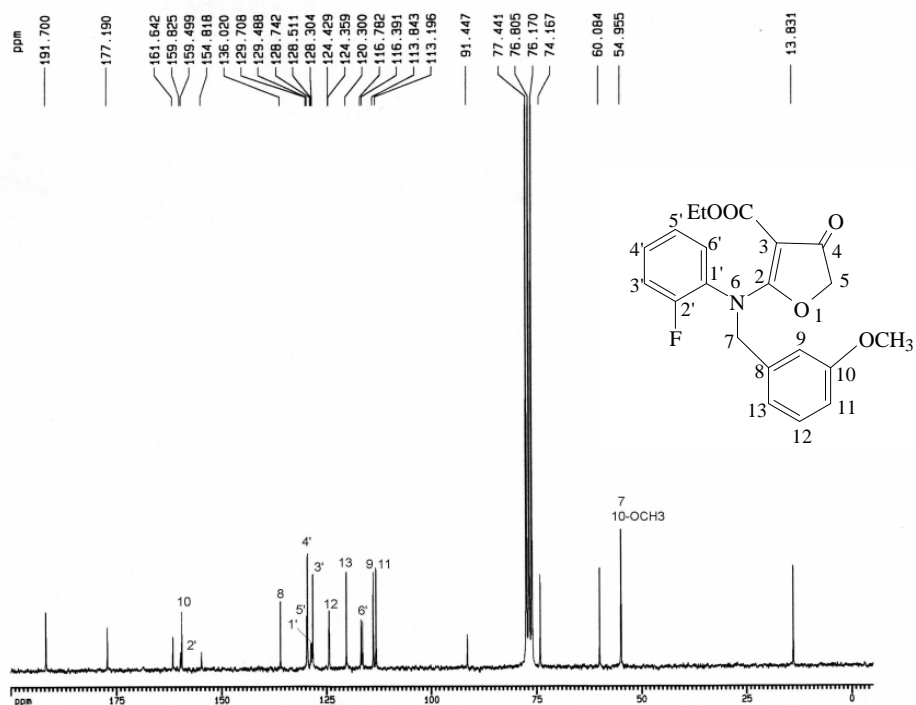


圖 4-4 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 50MHz) spectrum of compound 4

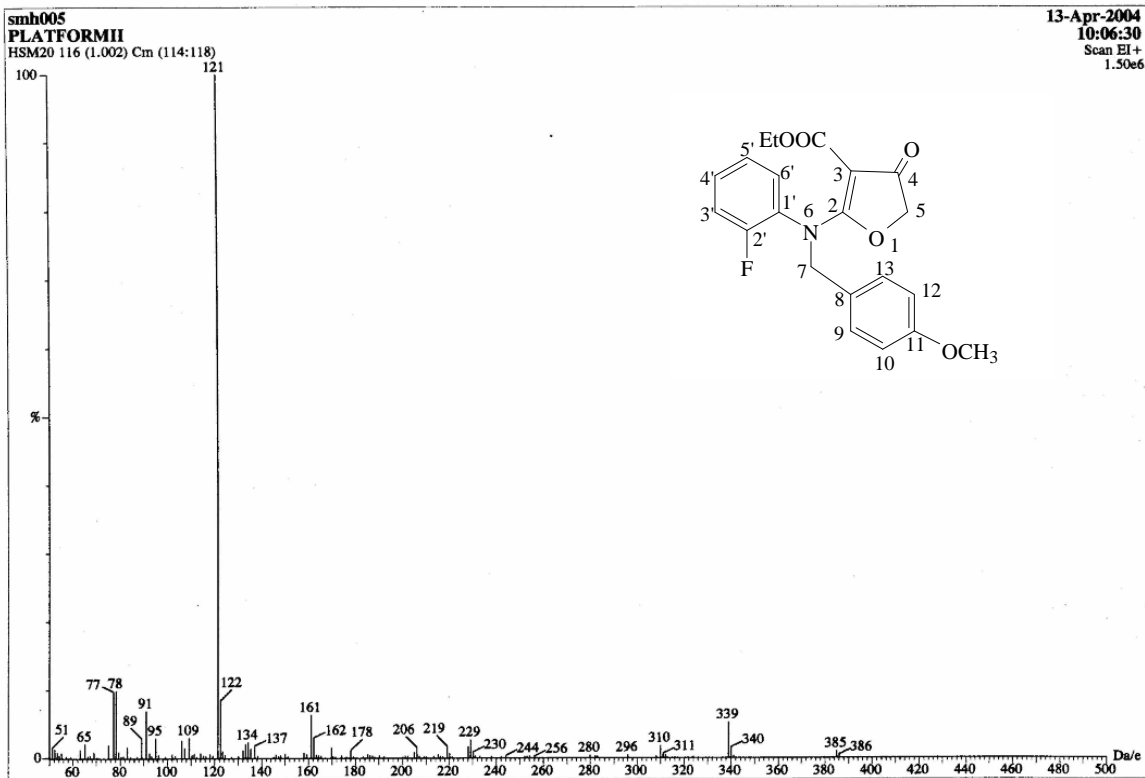


圖 5-1 MS spectrum of compound 5

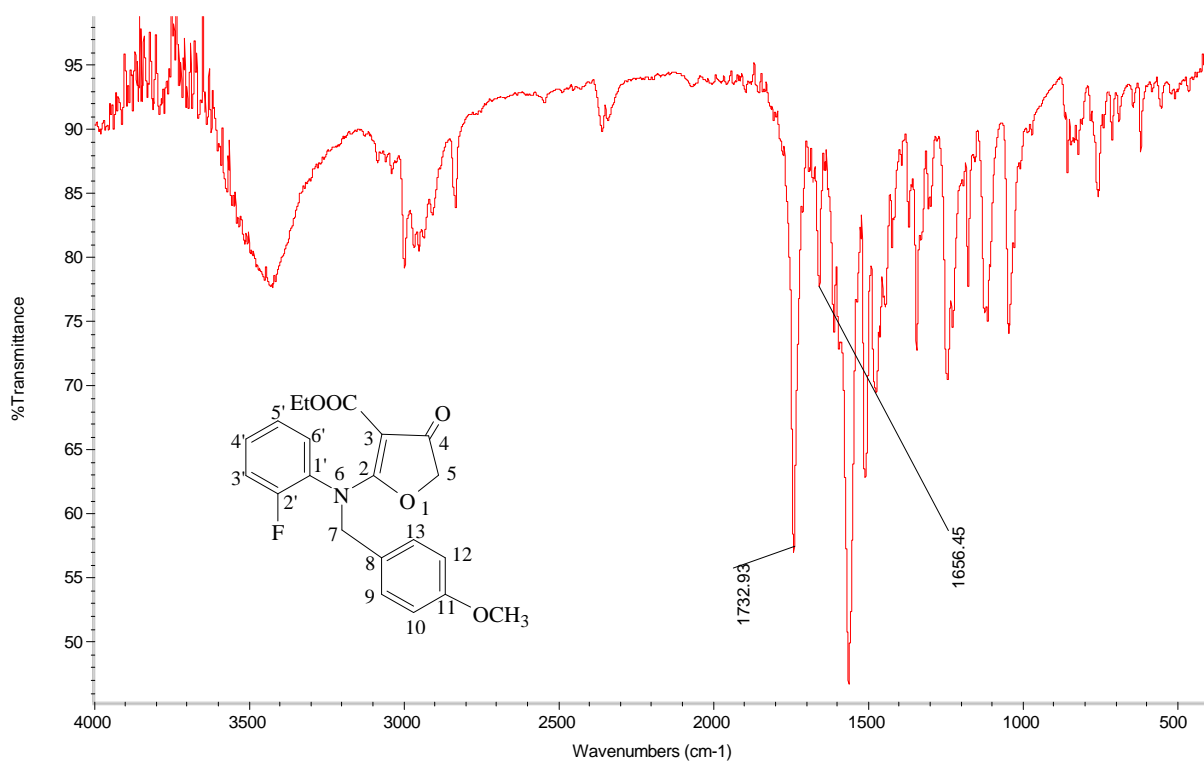


圖 5-2 IR (KBr) spectrum of compound 5

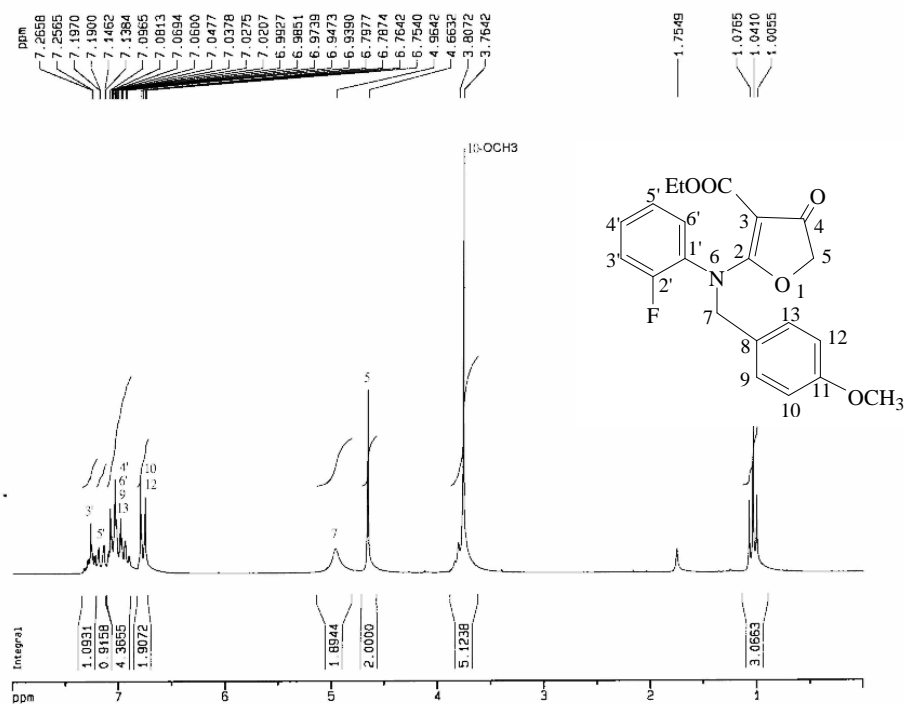


圖 5-3 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) spectrum of compound 5

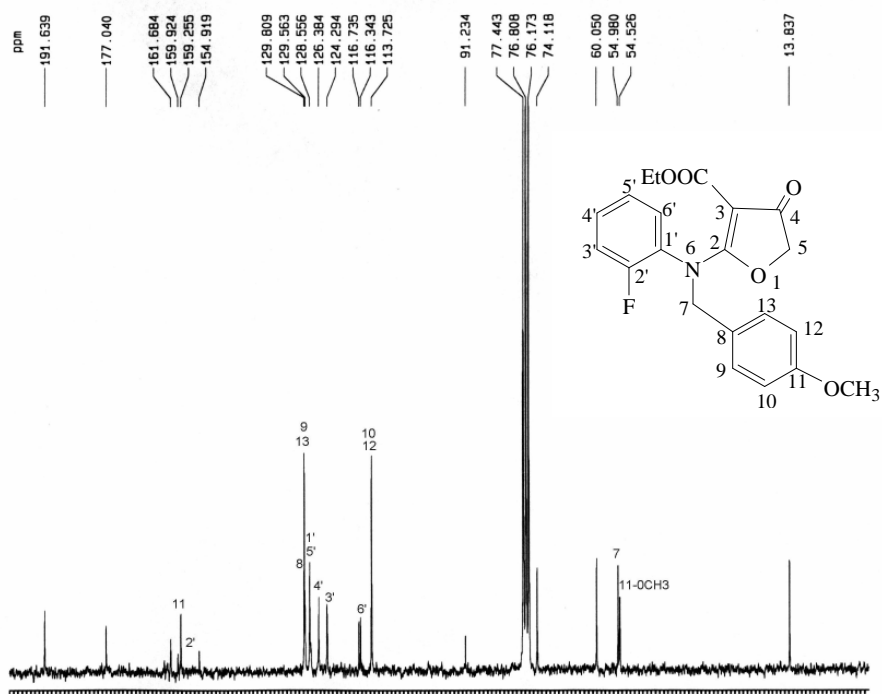


圖 5-4 ¹³C-NMR (CDCl₃, 50MHz) spectrum of compound 5

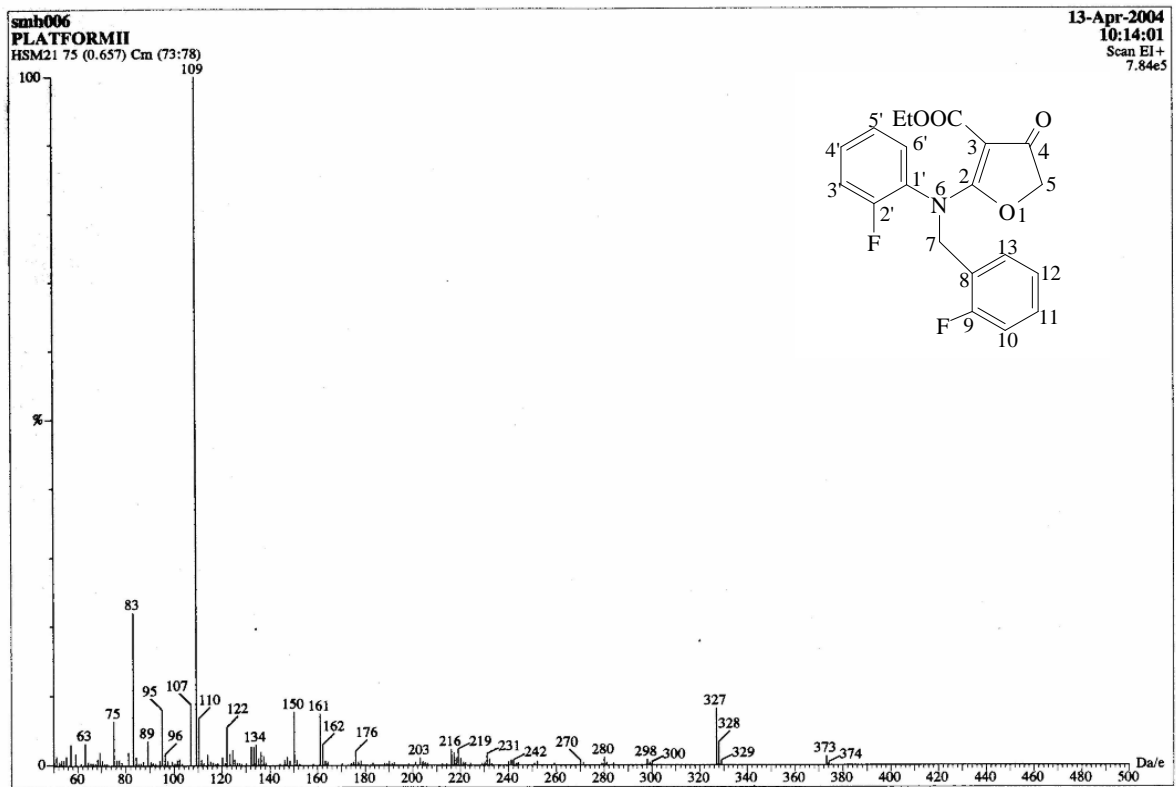


圖 6-1 MS spectrum of compound 6

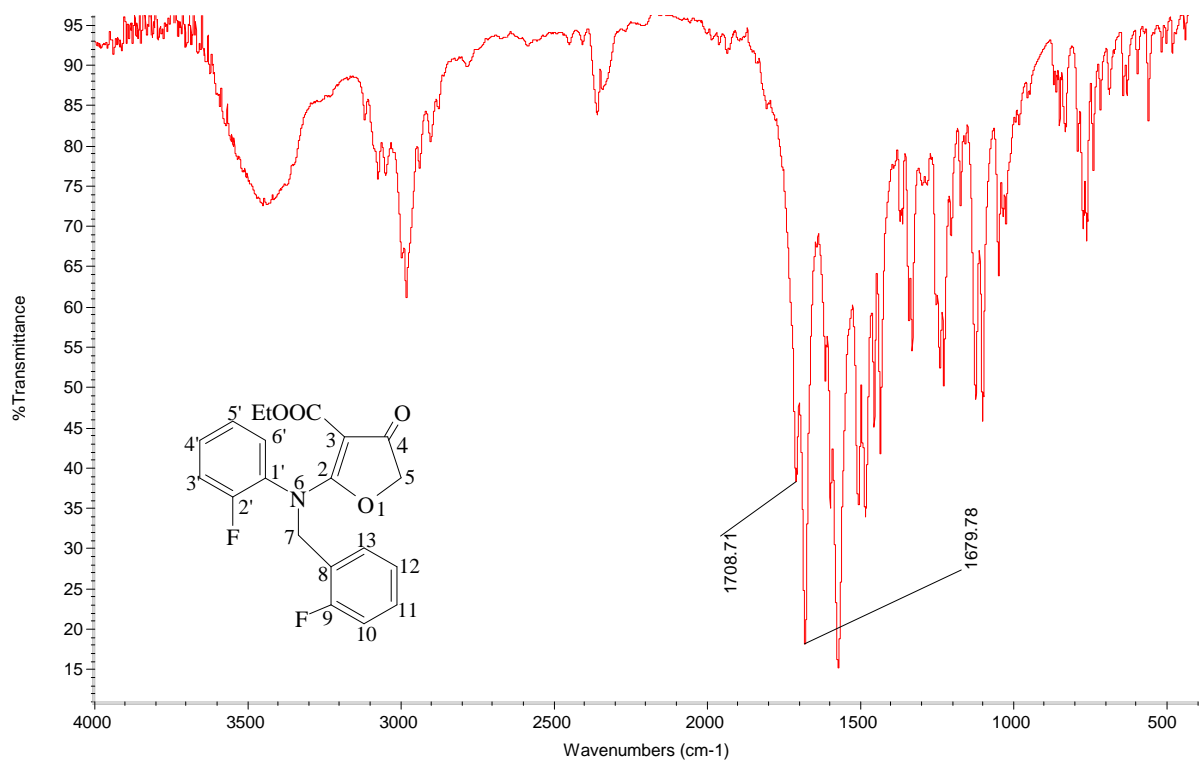


圖 6-2 IR (KBr) spectrum of compound 6

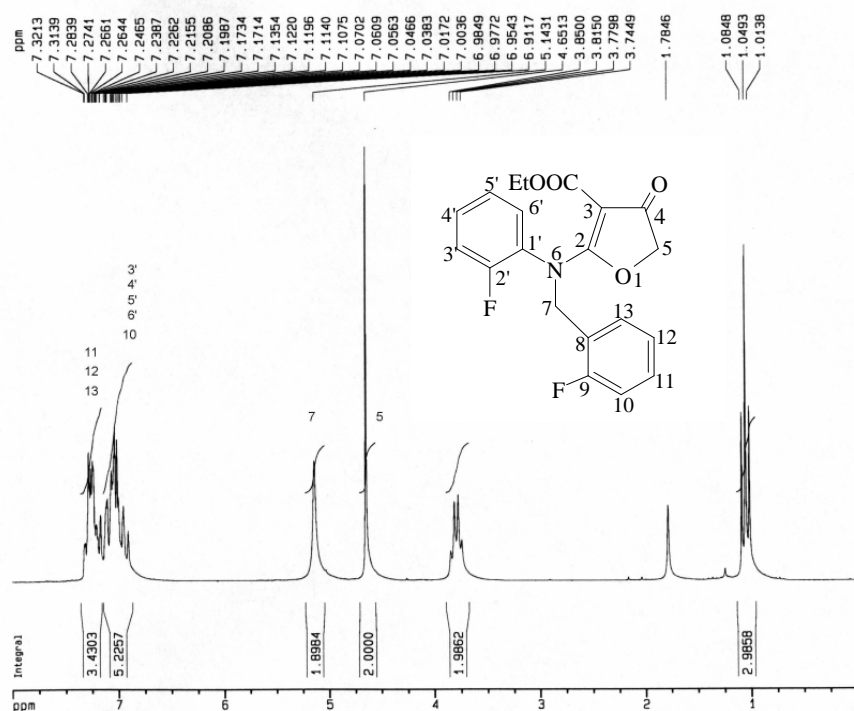


圖 6-3 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}$) spectrum of compound **6**

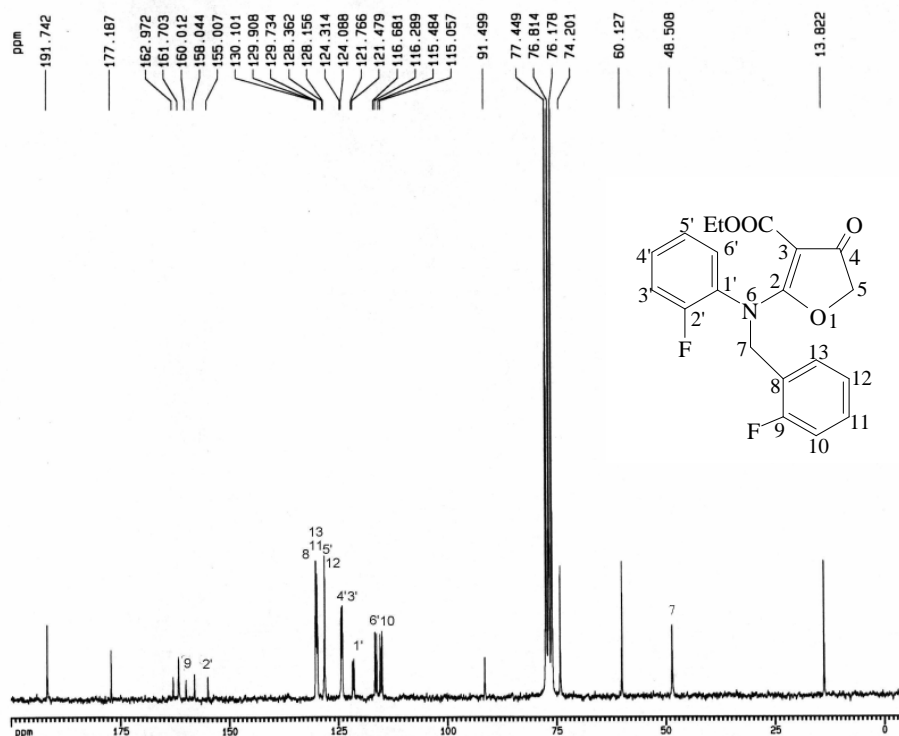


圖 6-4 $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 50\text{MHz}$) spectrum of compound **6**

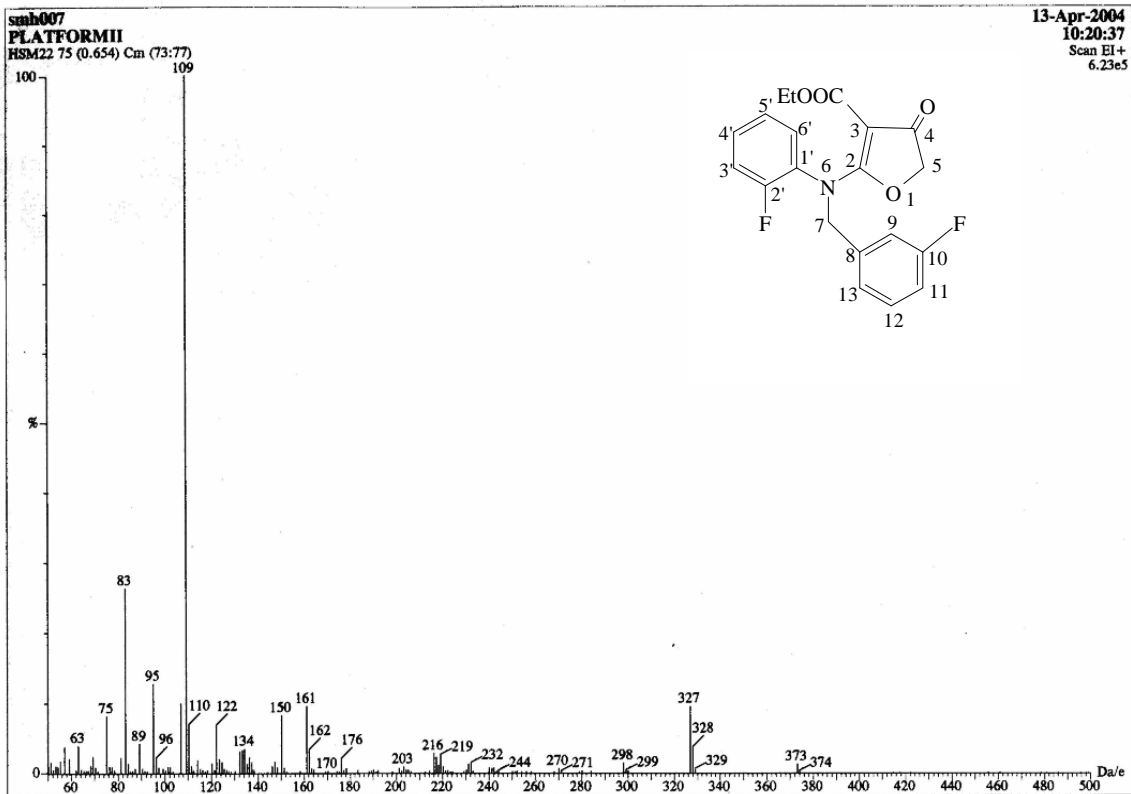


圖 7-1 MS spectrum of compound 7

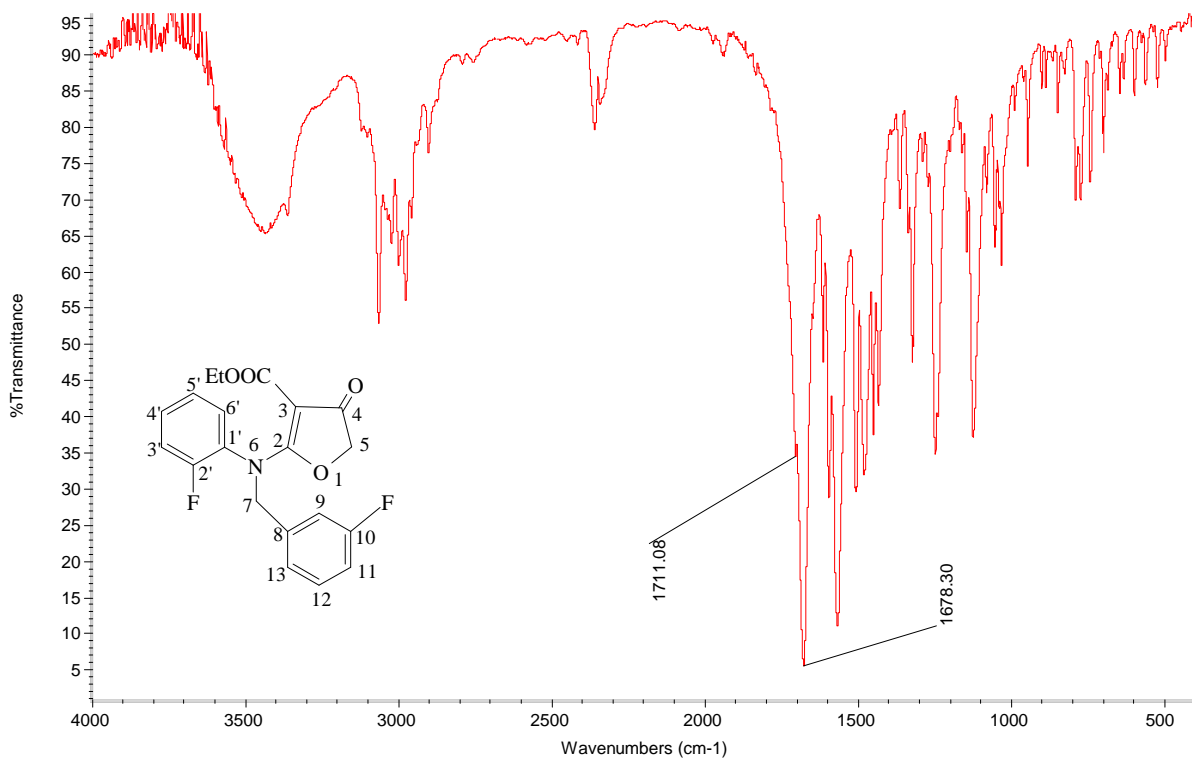


圖 7-2 IR (KBr) spectrum of compound 7

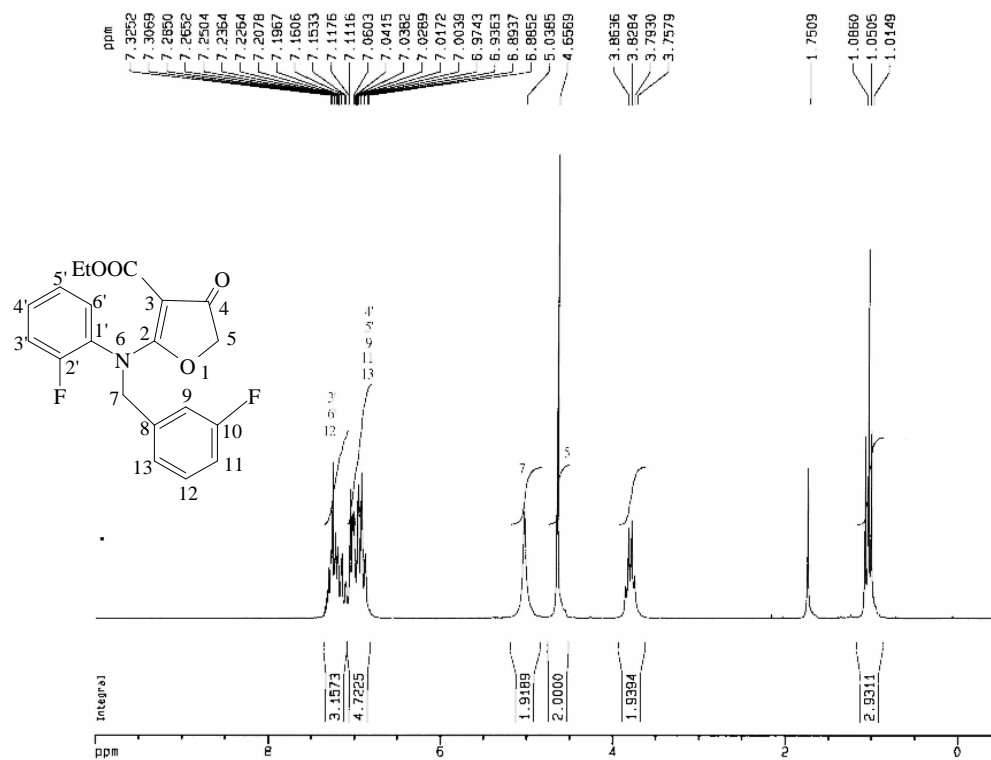


圖 7-3 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200MHz) spectrum of compound 7

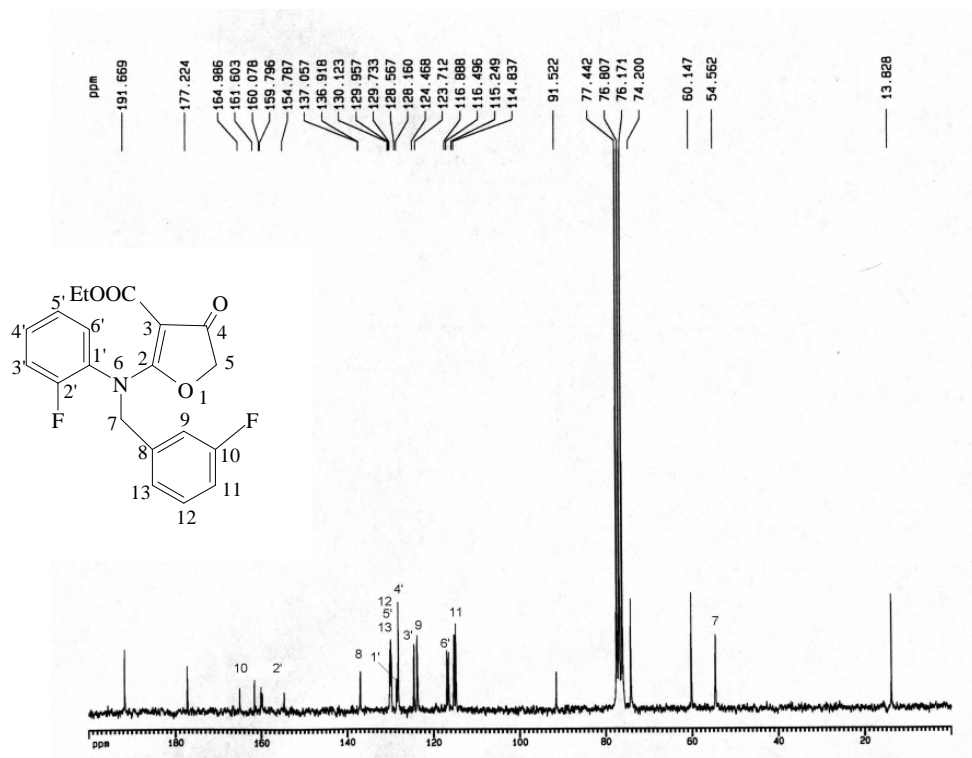


圖 7-4 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 50MHz) spectrum of compound 7

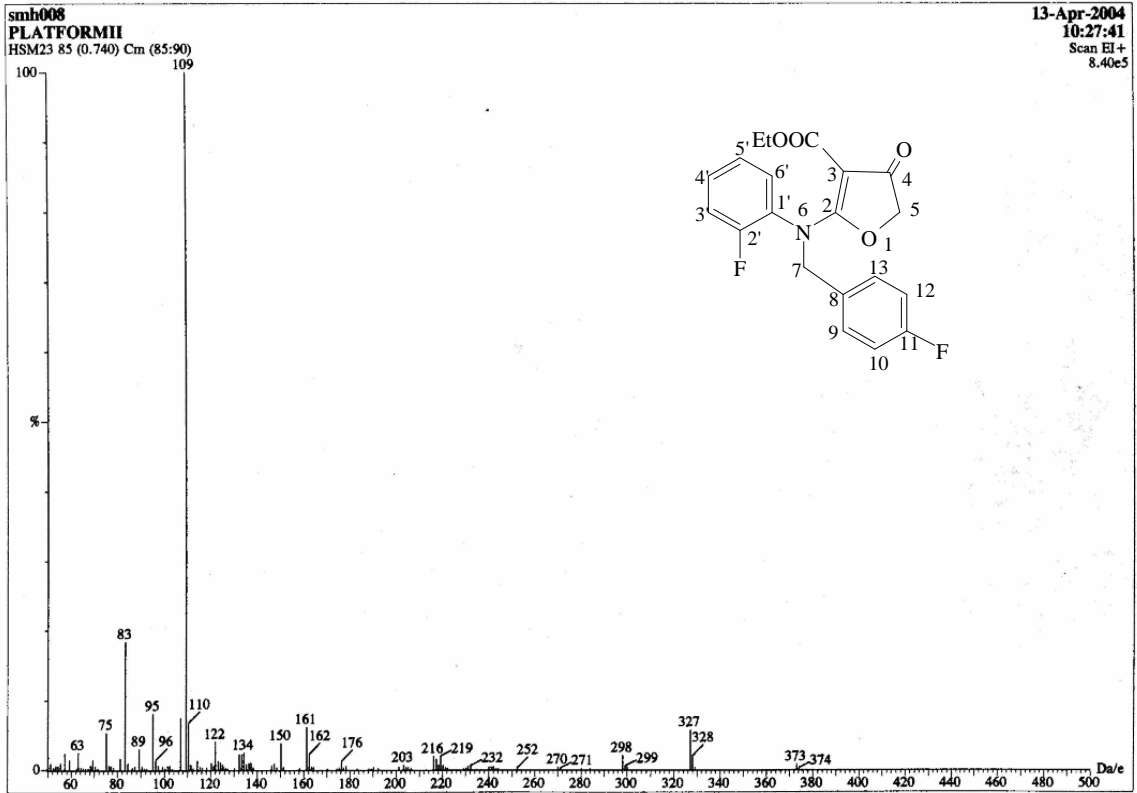


圖 8-1 MS spectrum of compound 8

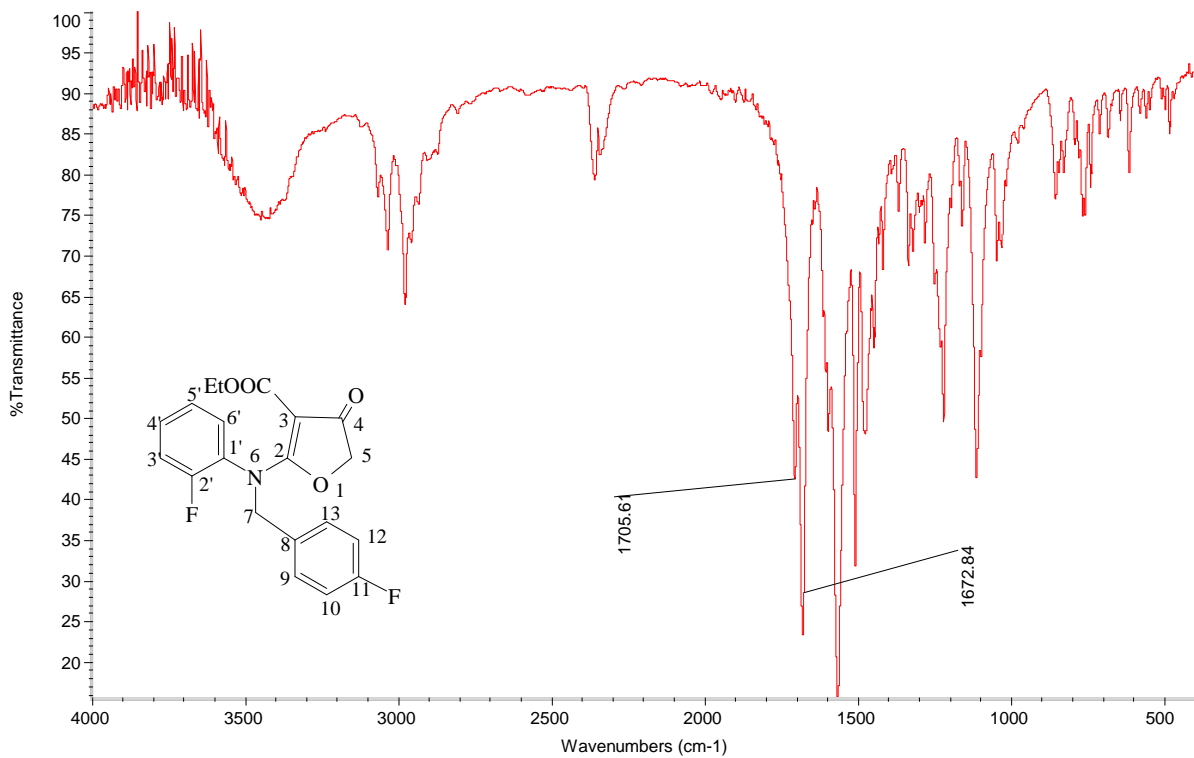


圖 8-2 IR (KBr) spectrum of compound 8

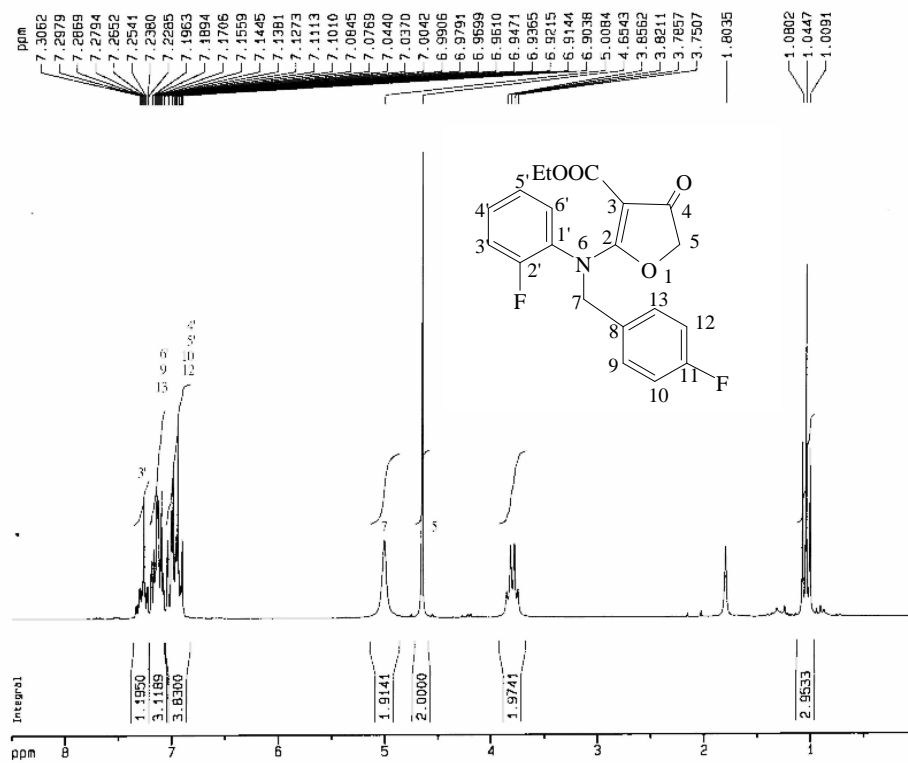


圖 8-3 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200MHz) spectrum of compound 8

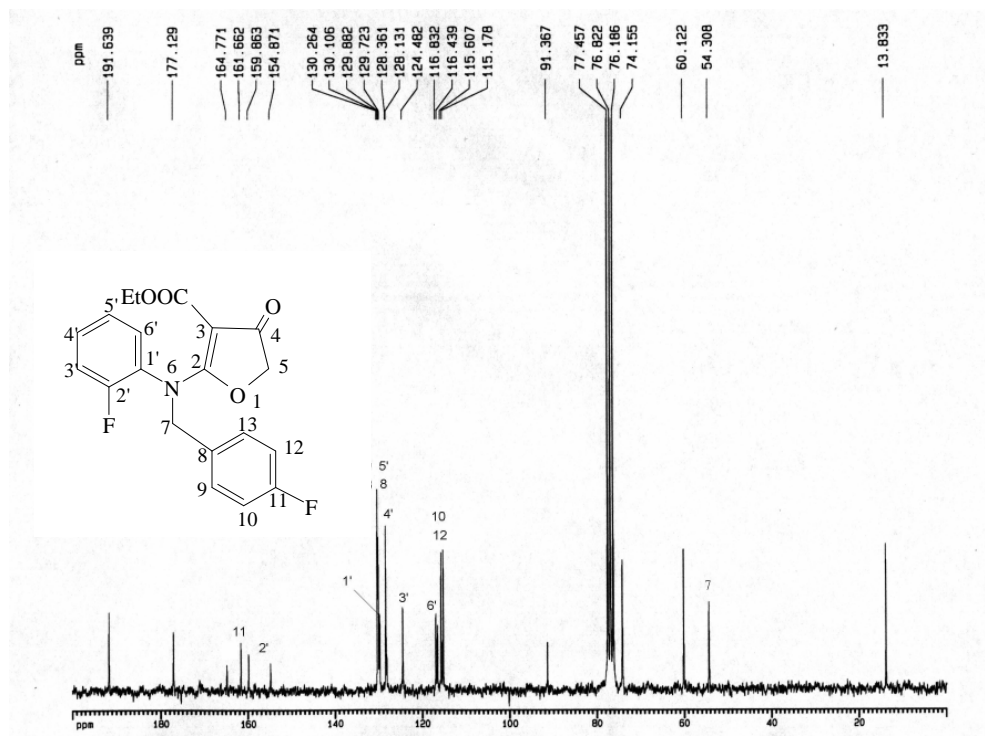


圖 8-4 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 50MHz) spectrum of compound 8

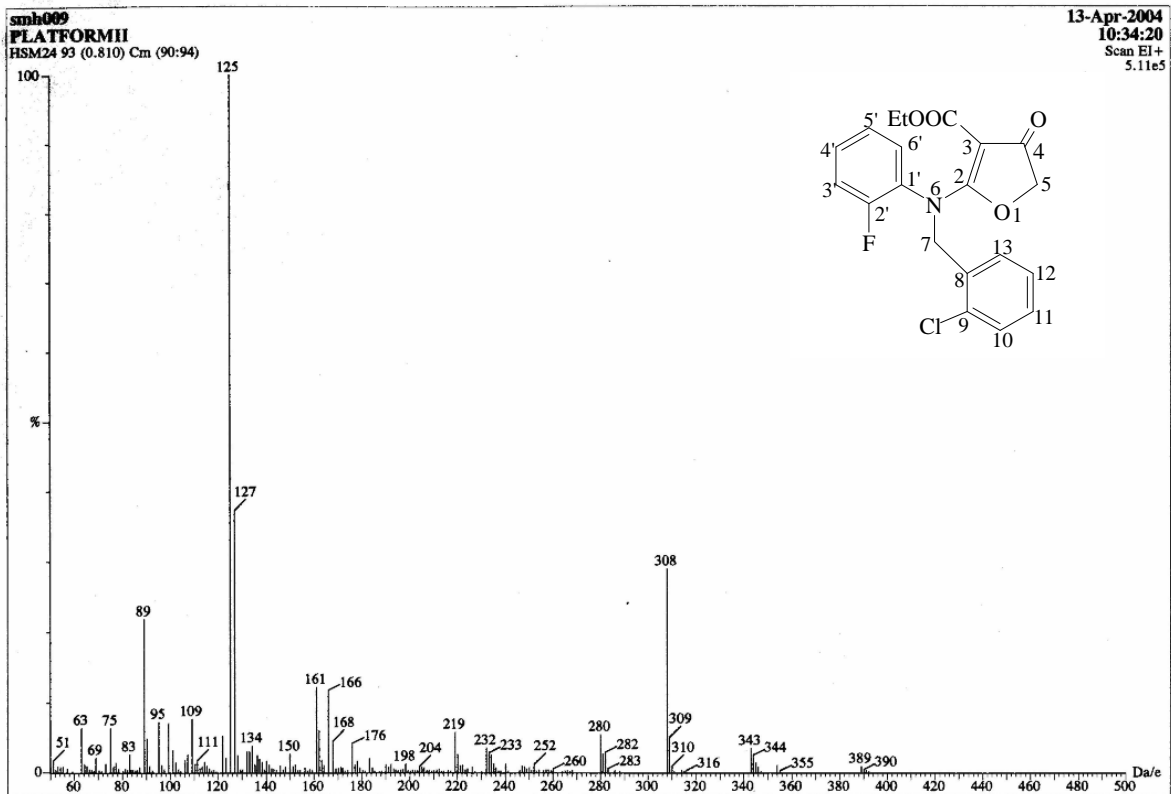


圖 9-1 MS spectrum of compound 9

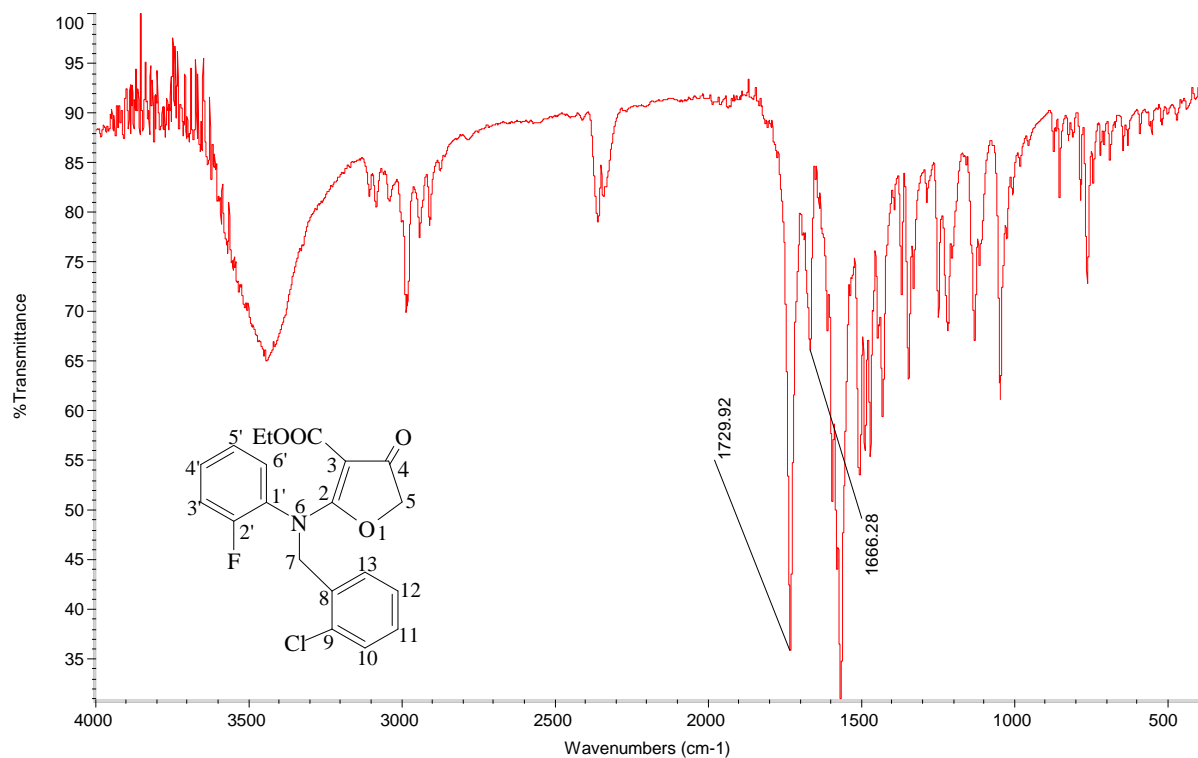


圖 9-2 IR (KBr) spectrum of compound 9

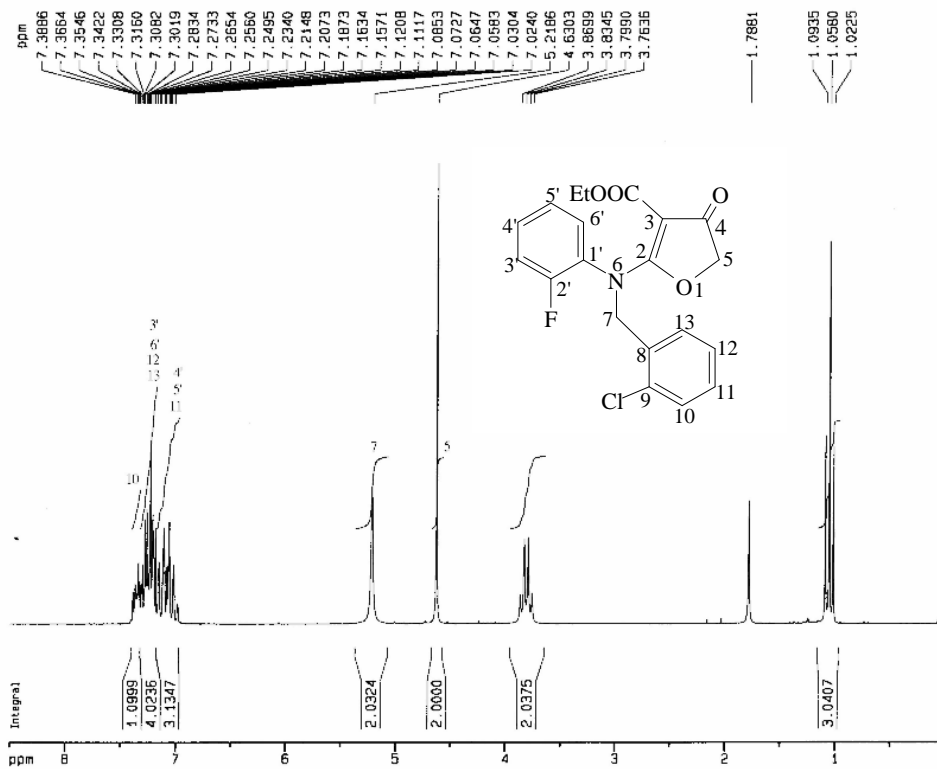


圖 9-3 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}$) spectrum of compound **9**

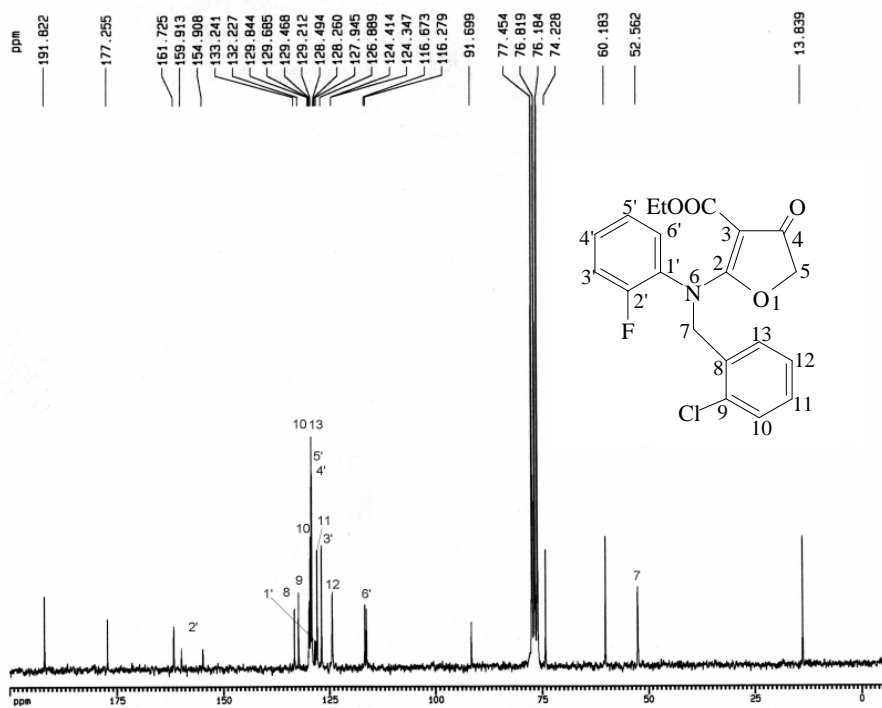


圖 9-4 $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 50\text{MHz}$) spectrum of compound **9**

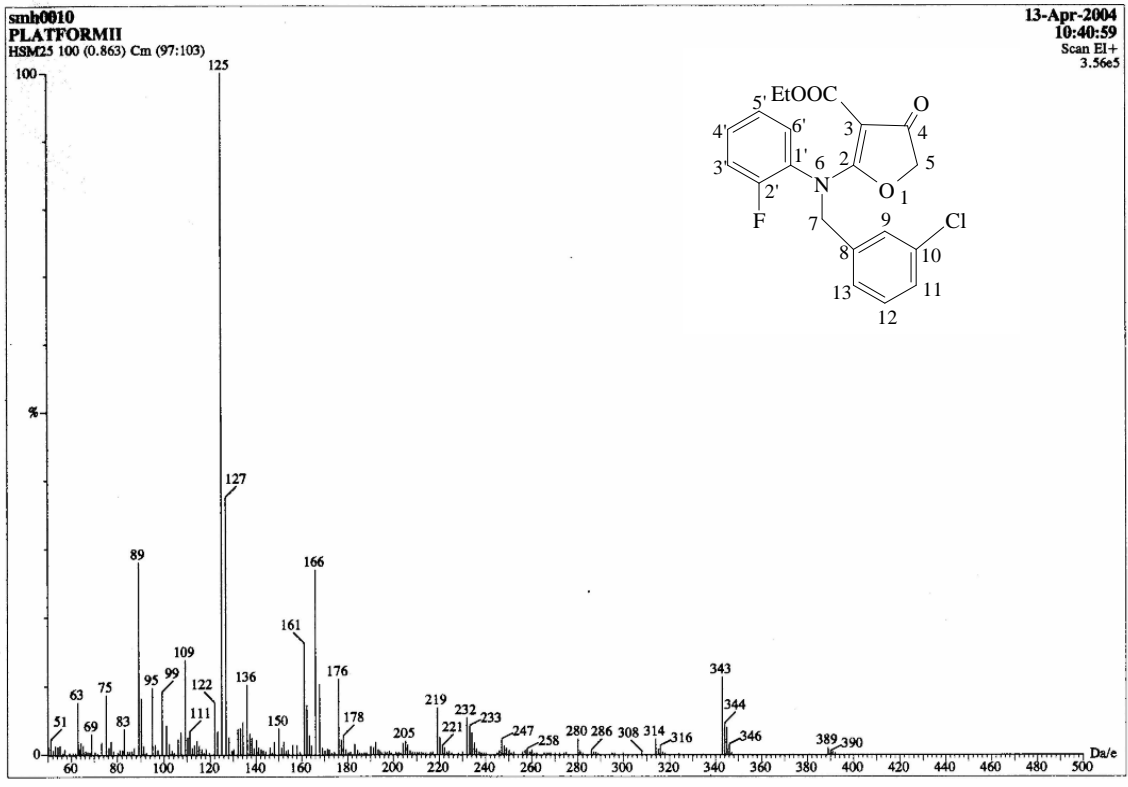


圖 10-1 MS spectrum of compound 10

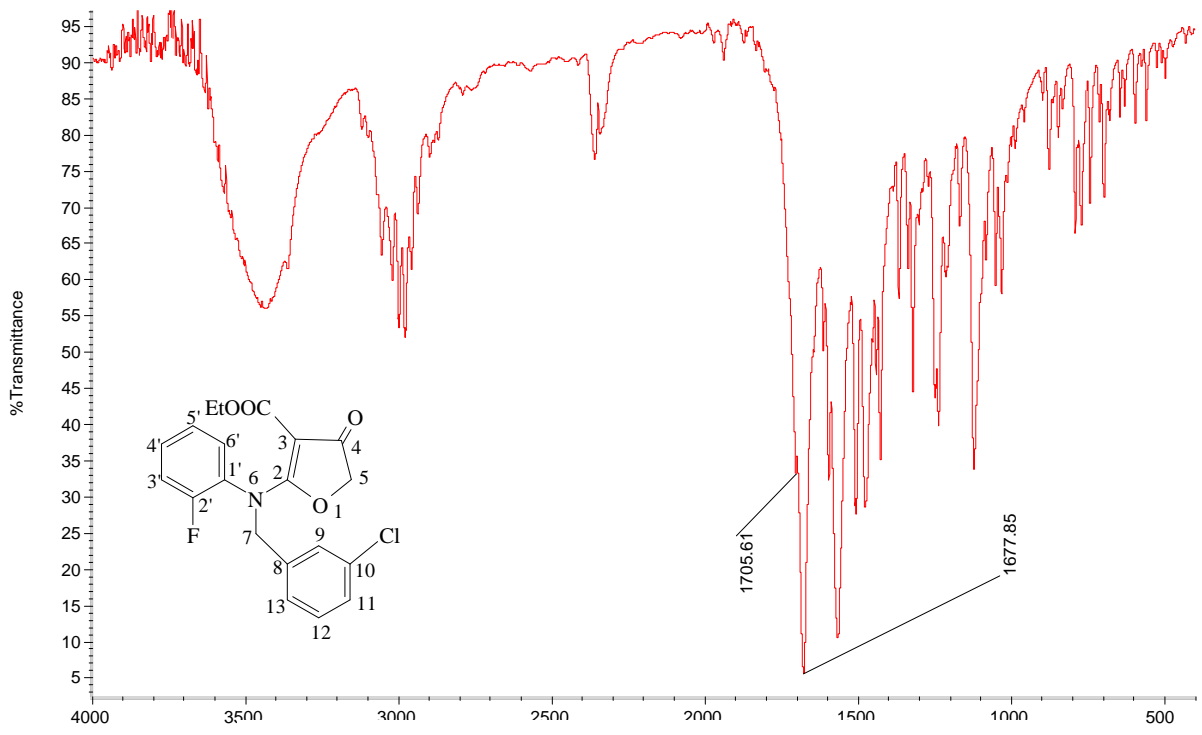


圖 10-2 IR (KBr) spectrum of compound 10

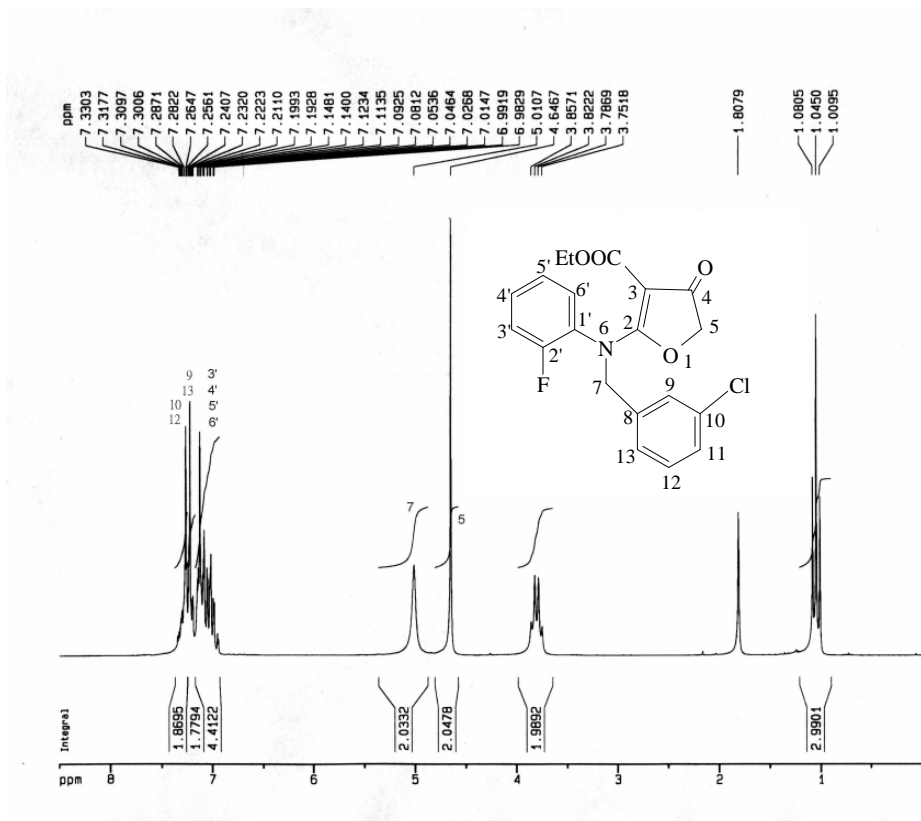


圖 10-3 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) spectrum of compound 10

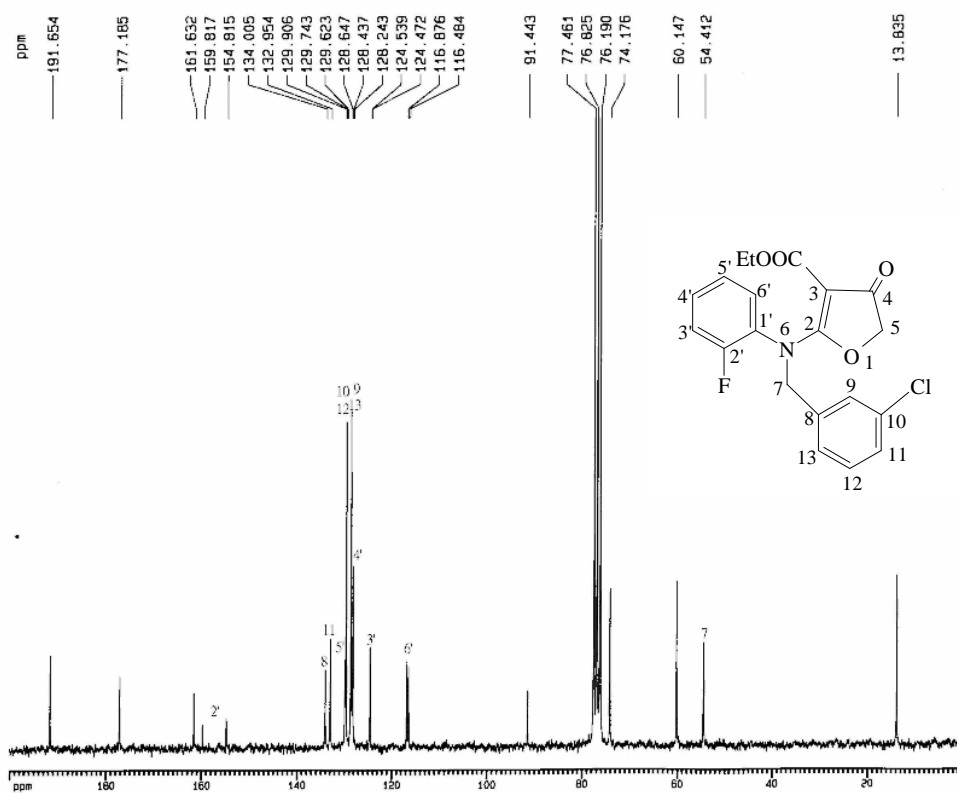


圖 10-4 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 50 MHz) spectrum of compound 10

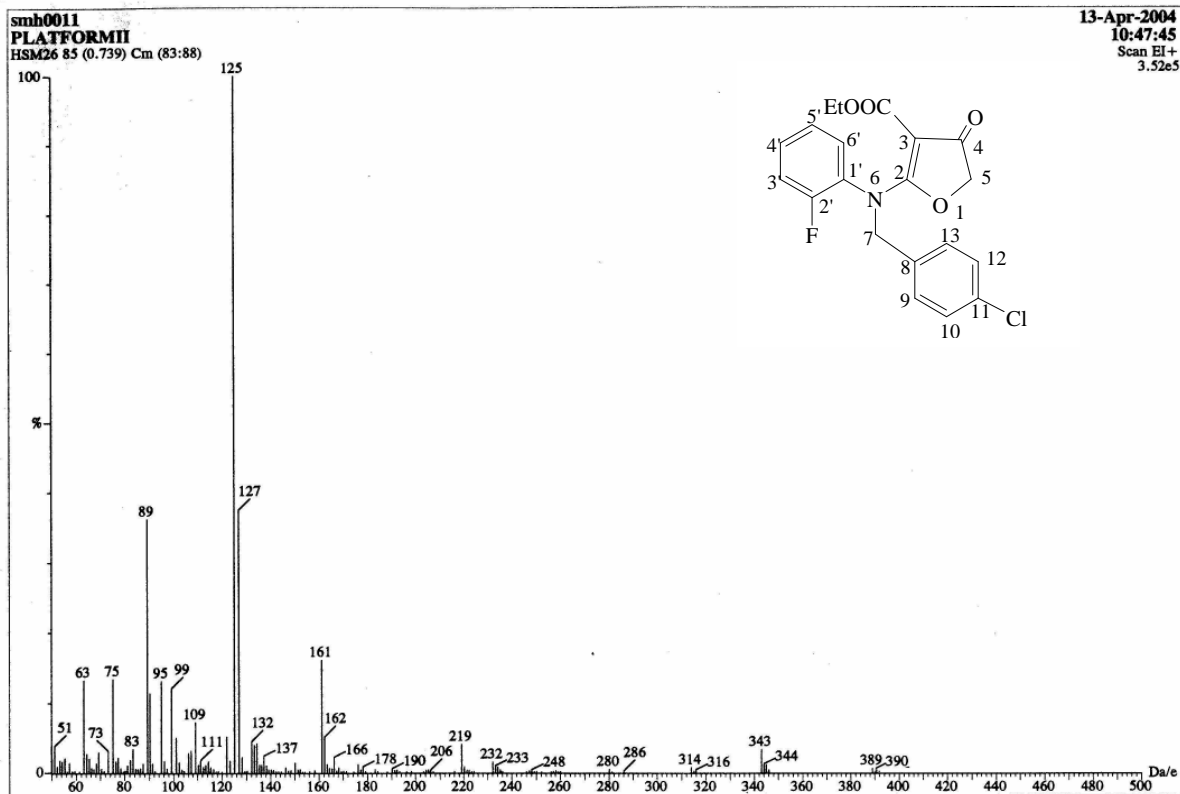


圖 11-1 MS spectrum of compound **11**

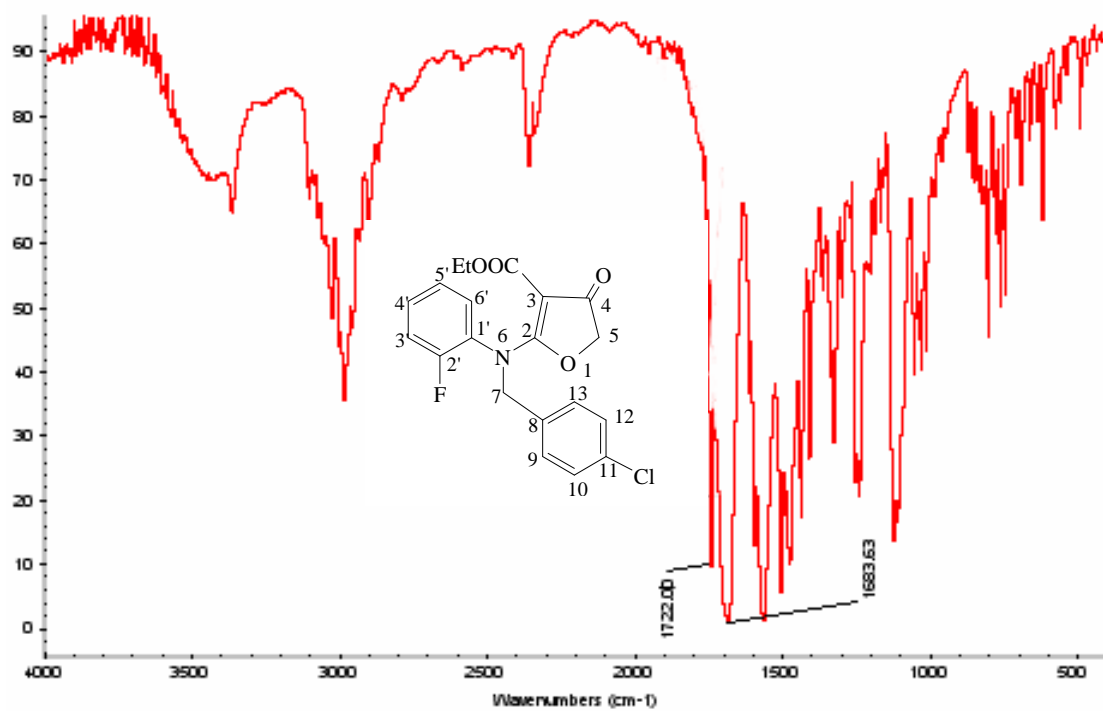


圖 11-2 IR (KBr) spectrum of compound **11**

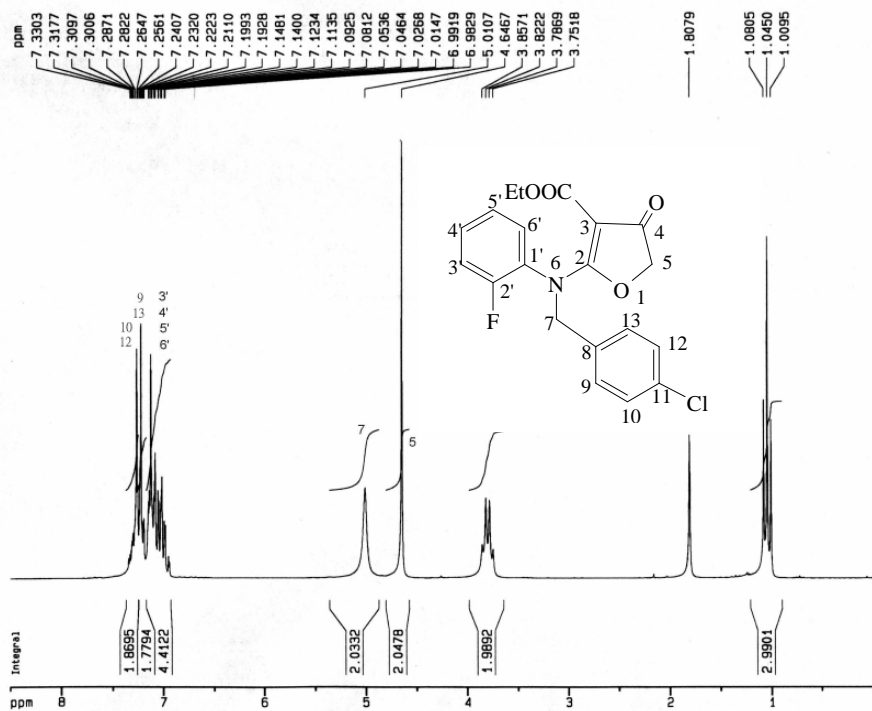


圖 11-3 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200MHz) spectrum of compound **11**

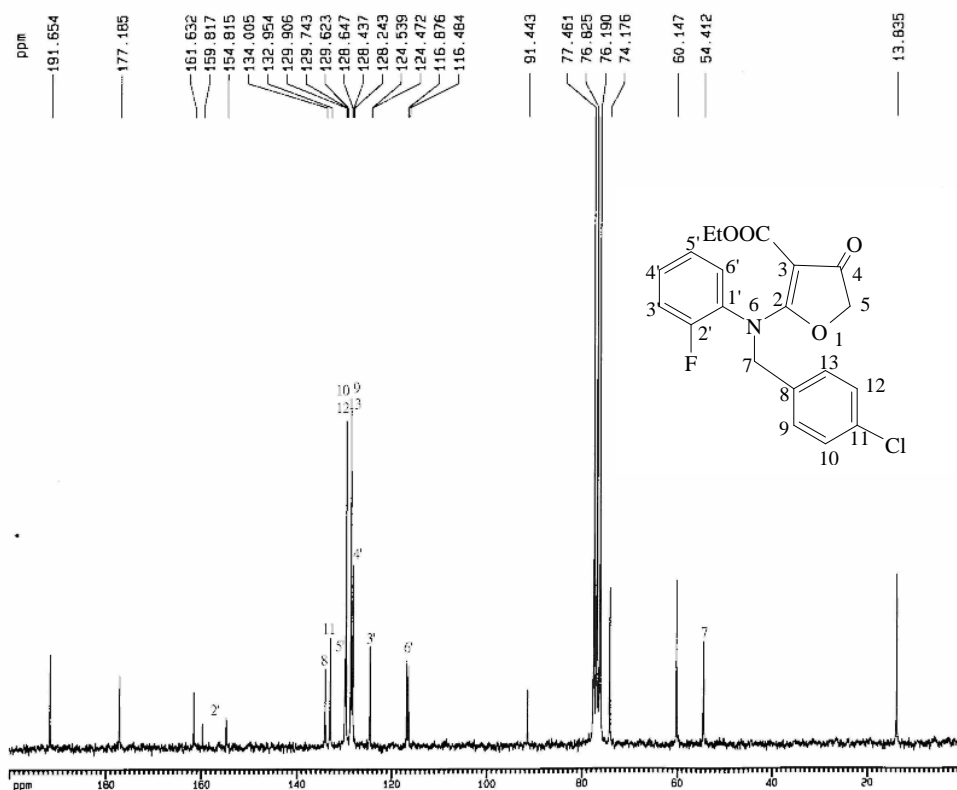


圖 11-4 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 50MHz) spectrum of compound **11**

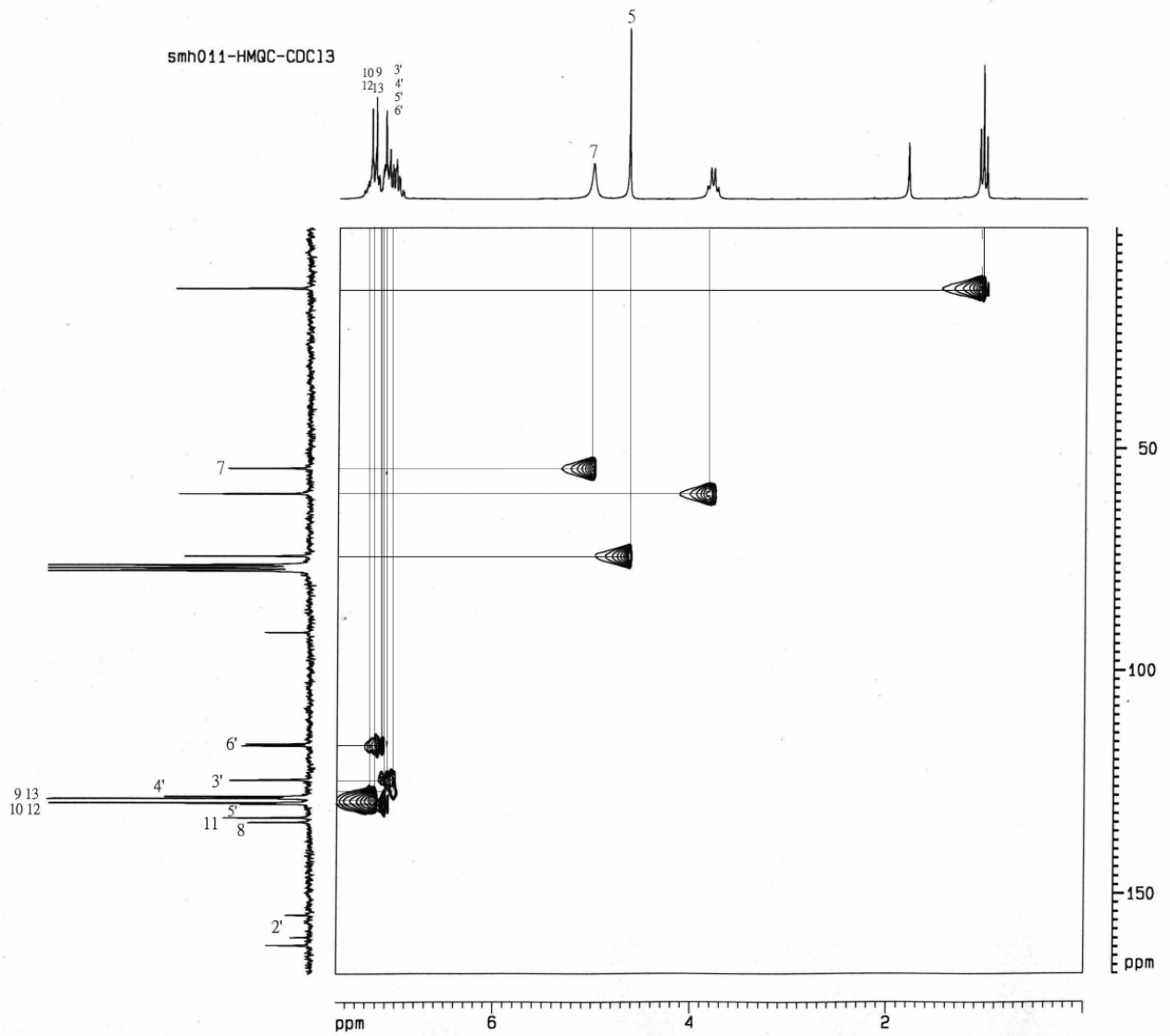
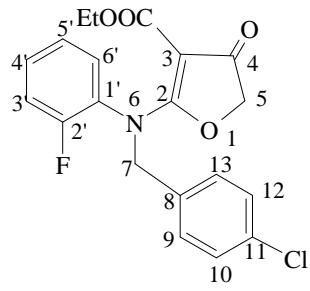


圖 11-5 HMQC spectrum of compound 11

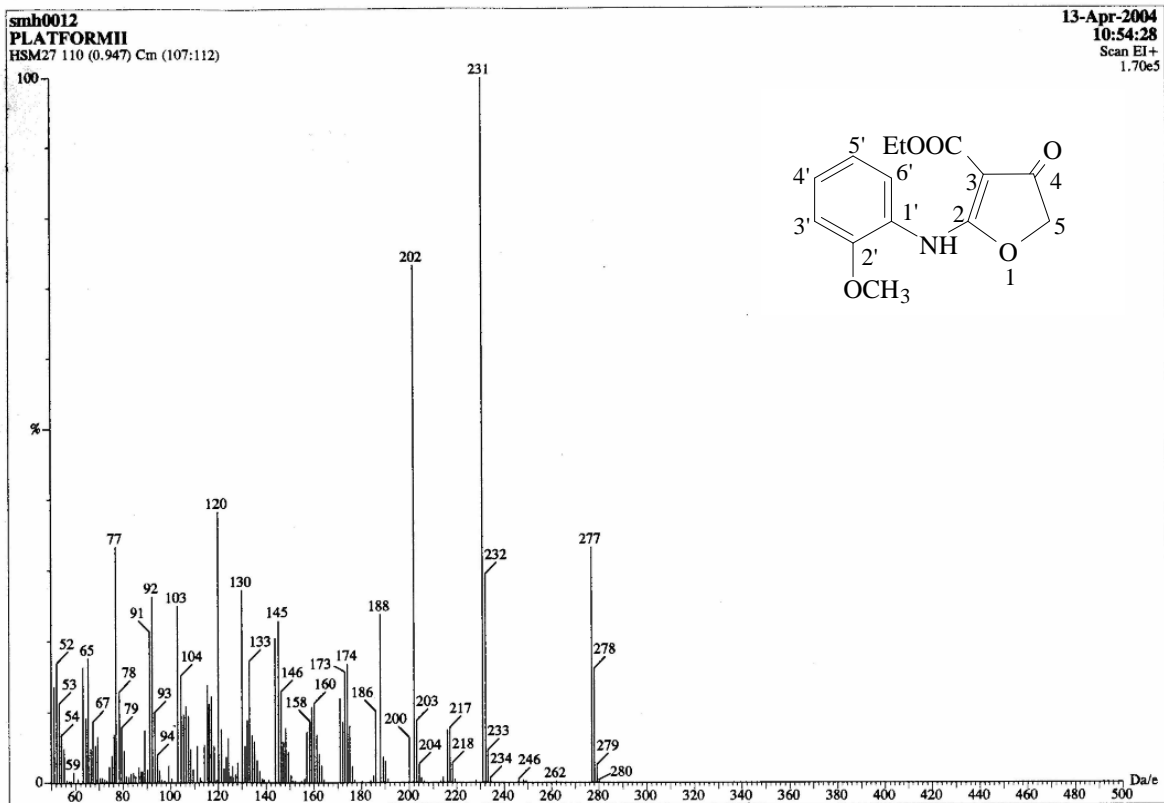


圖 12-1 MS spectrum of compound 12

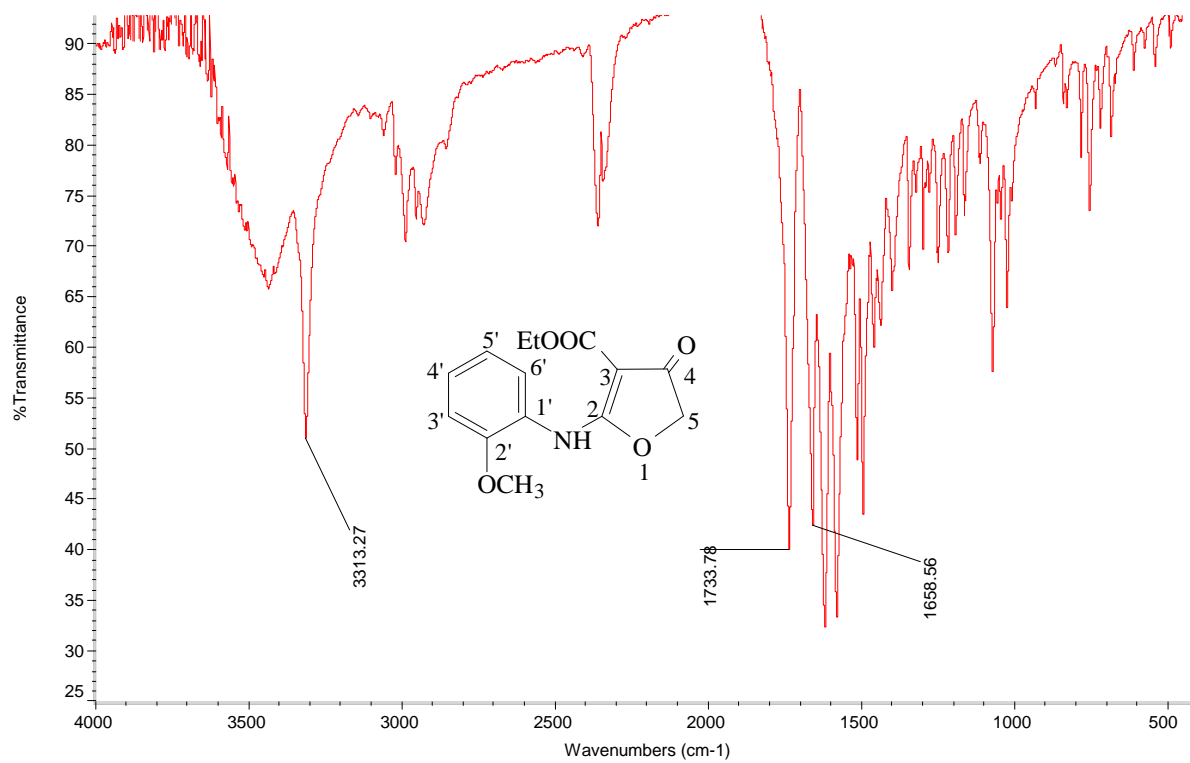


圖 12-2 IR (KBr) spectrum of compound 12

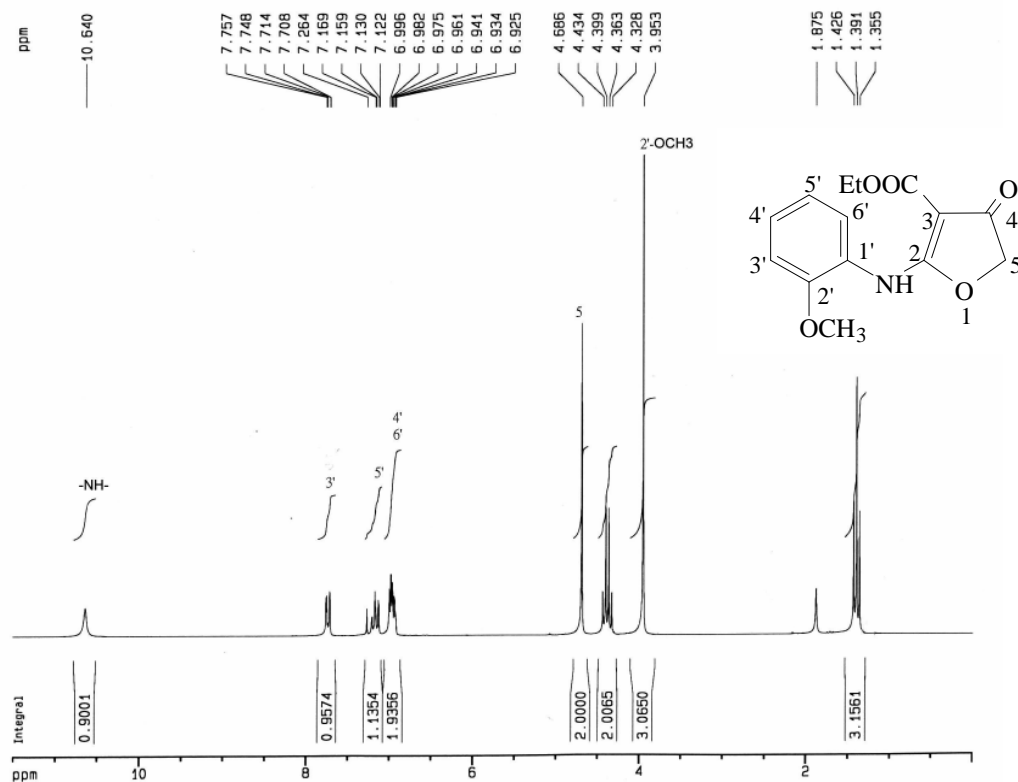


圖 12-3 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) spectrum of compound 12

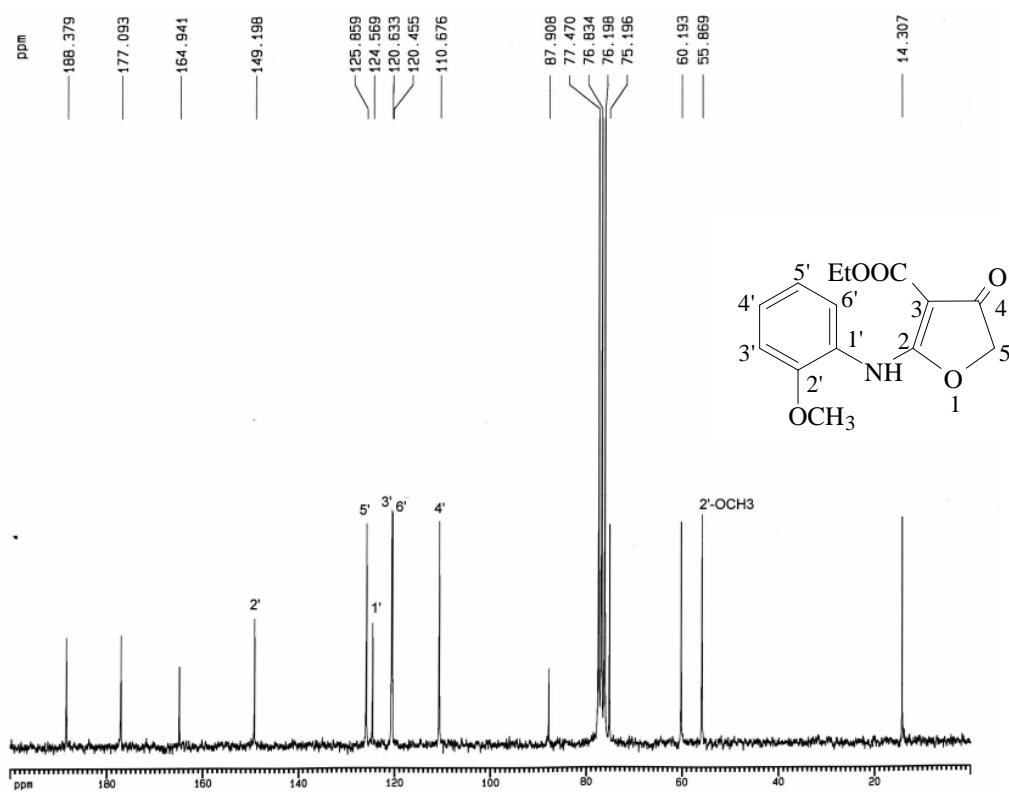


圖 12-4 ¹³C-NMR (CDCl₃, 50MHz) spectrum of compound 12

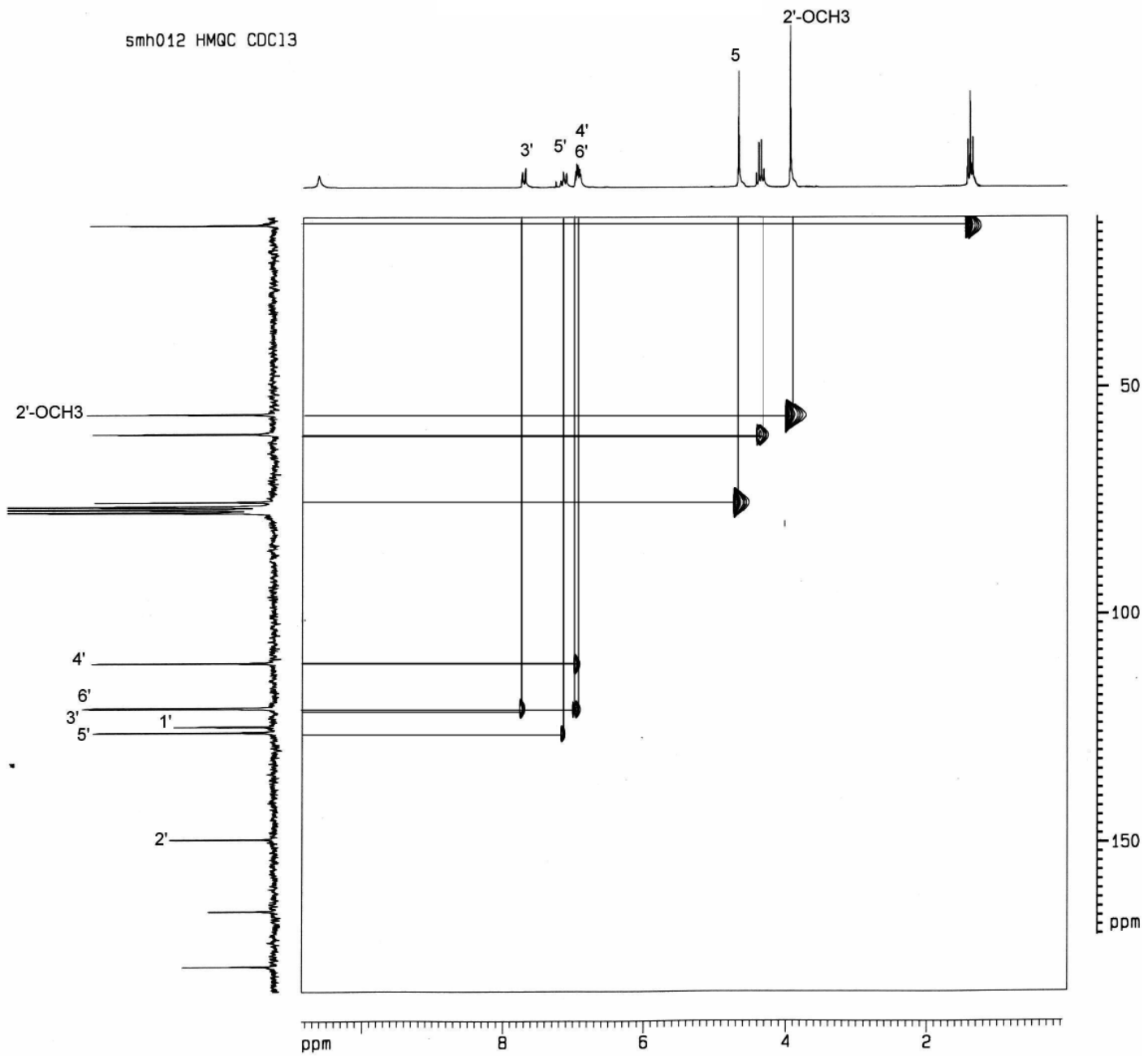
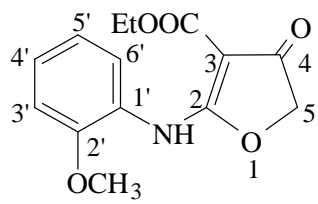


圖 12-5 HMQC spectrum of compound 12

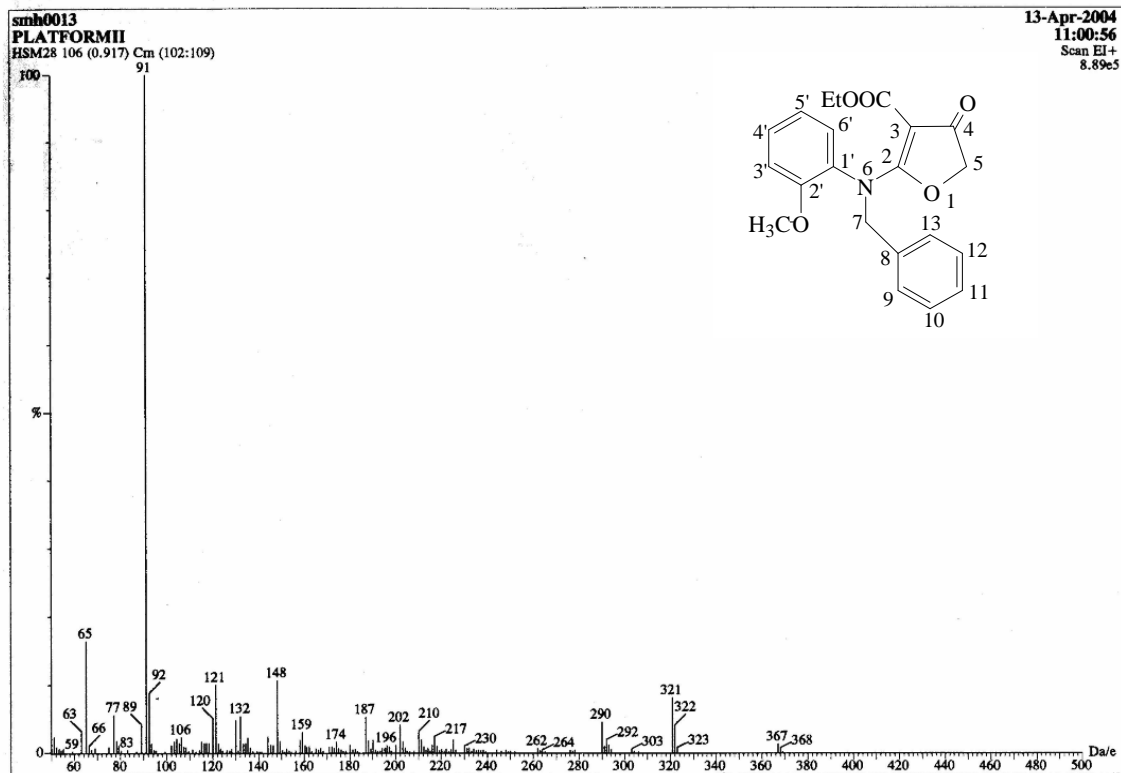


圖 13-1 MS spectrum of compound 13

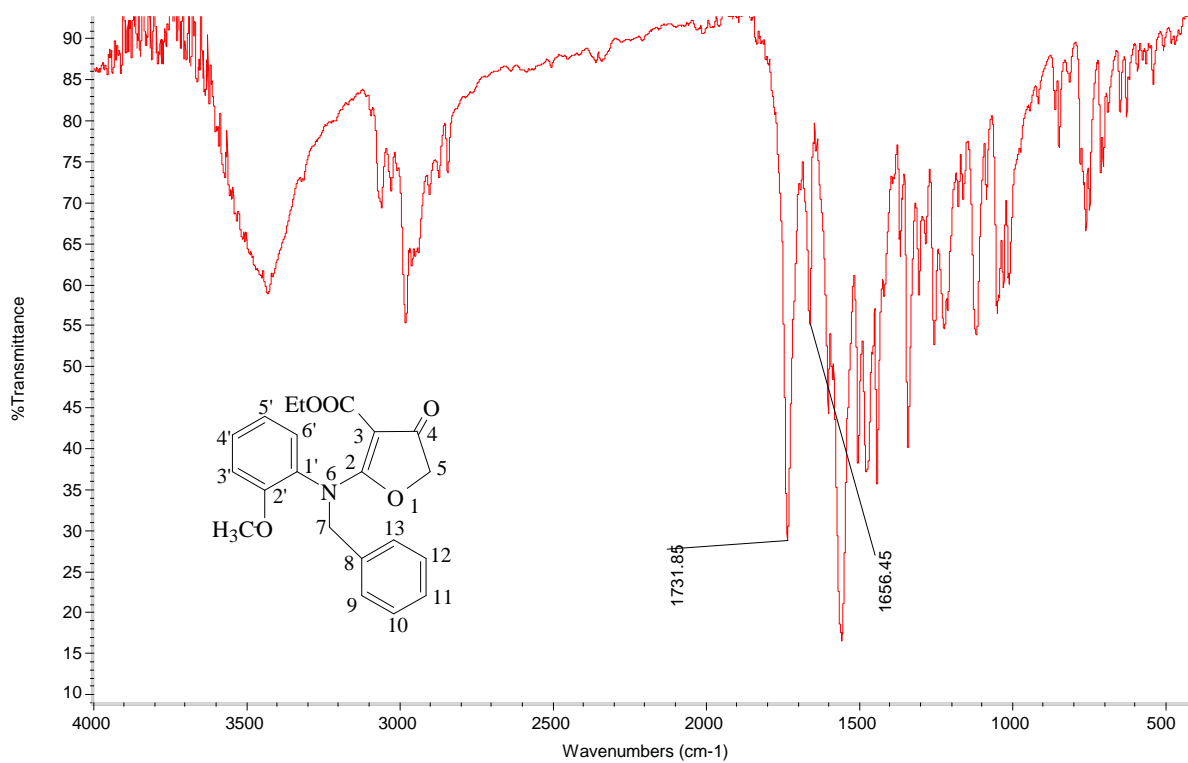


圖 13-2 IR (KBr) spectrum of compound 13

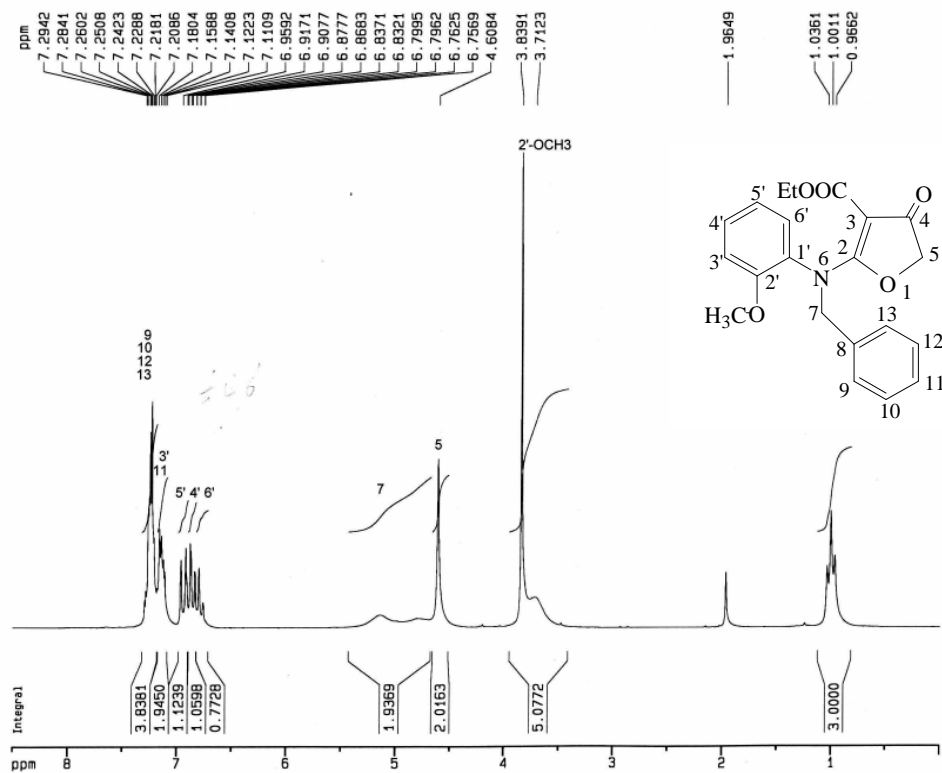


圖 13-3 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) spectrum of compound 13

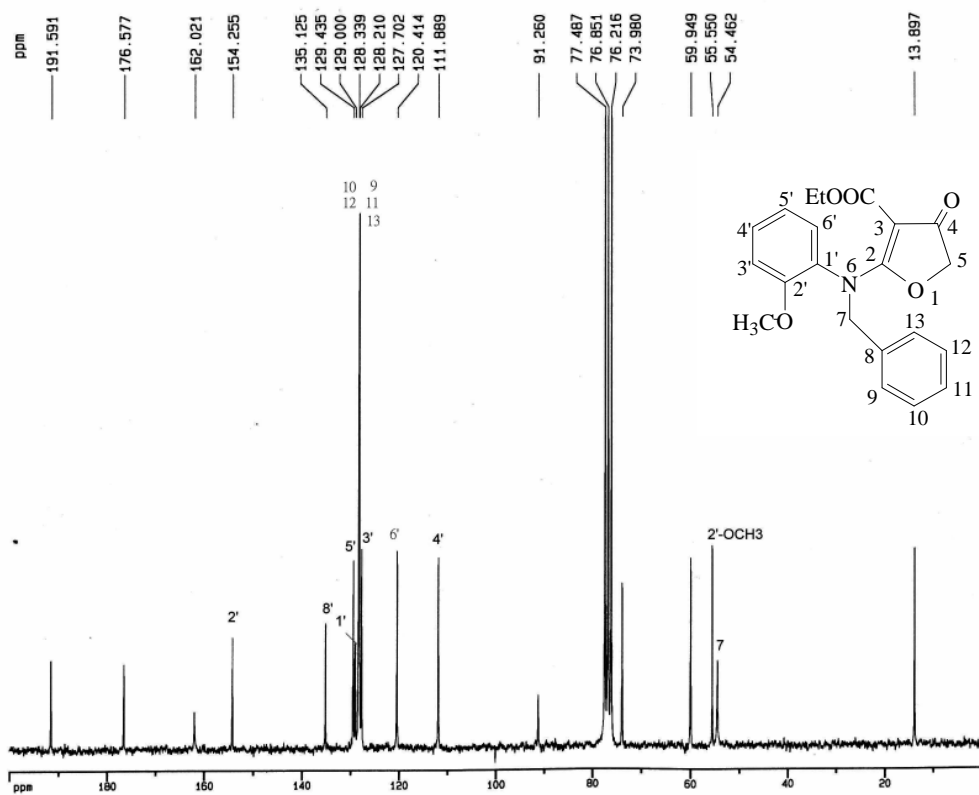


圖 13-4 ¹³C-NMR (CDCl₃, 50MHz) spectrum of compound 13

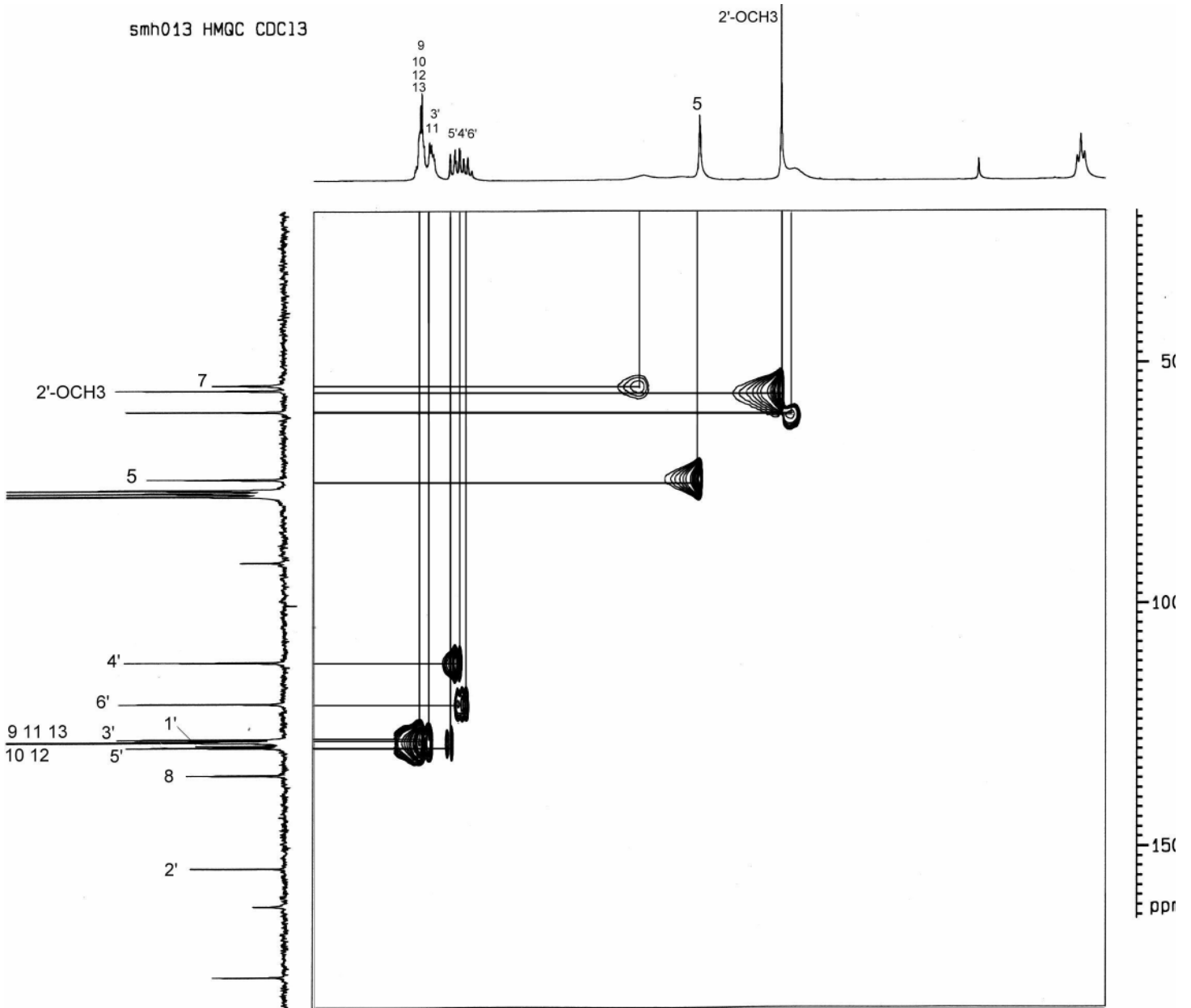
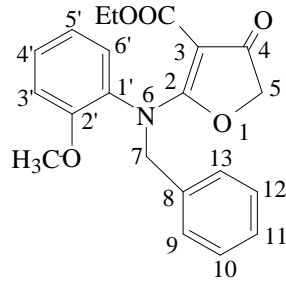


圖 13-5 HMQC spectrum of compound 13

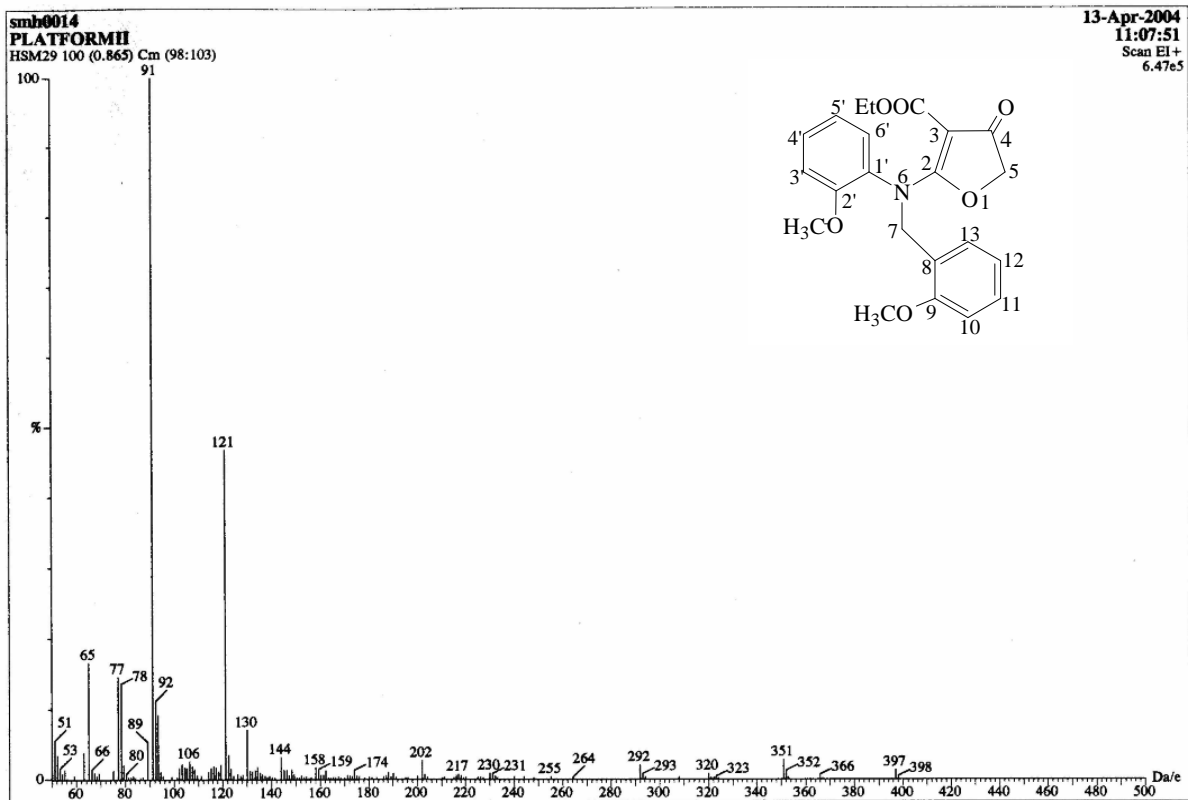


圖 14-1 MS spectrum of compound 14

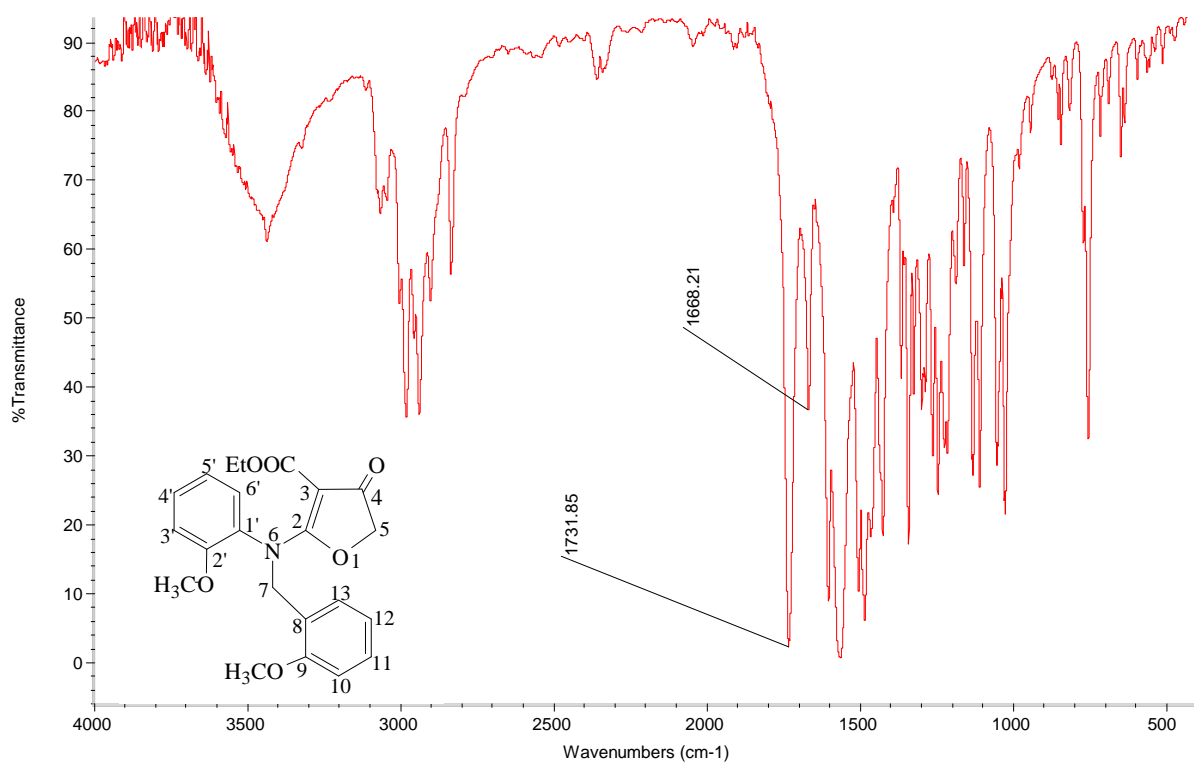


圖 14-2 IR (KBr) spectrum of compound 14

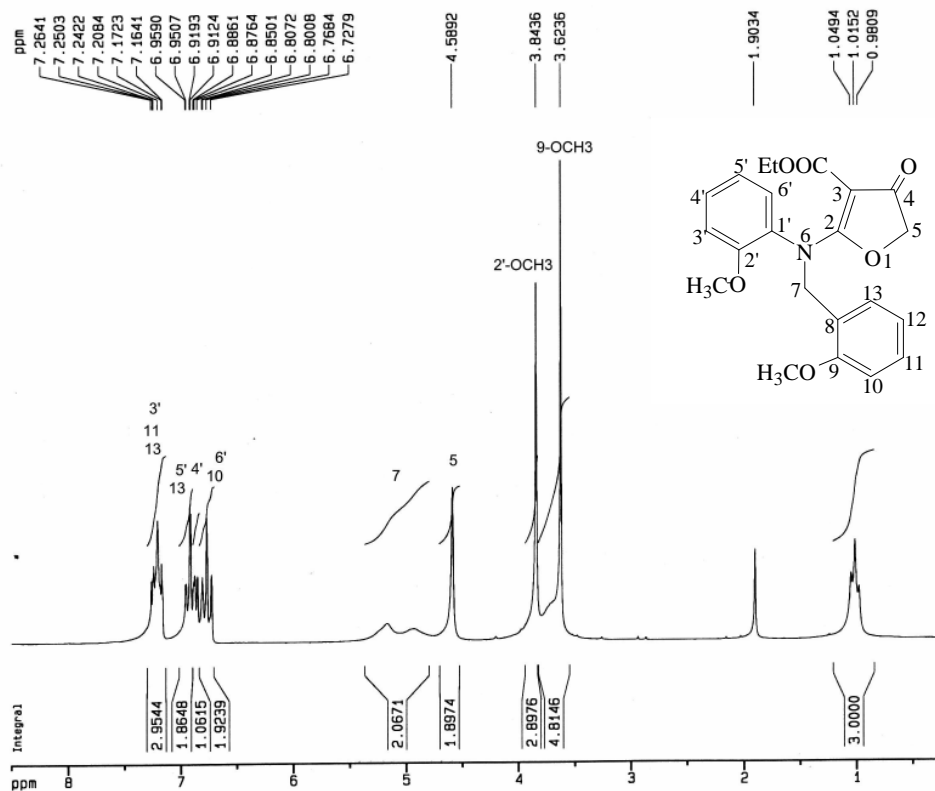


圖 14-3 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}$) spectrum of compound **14**

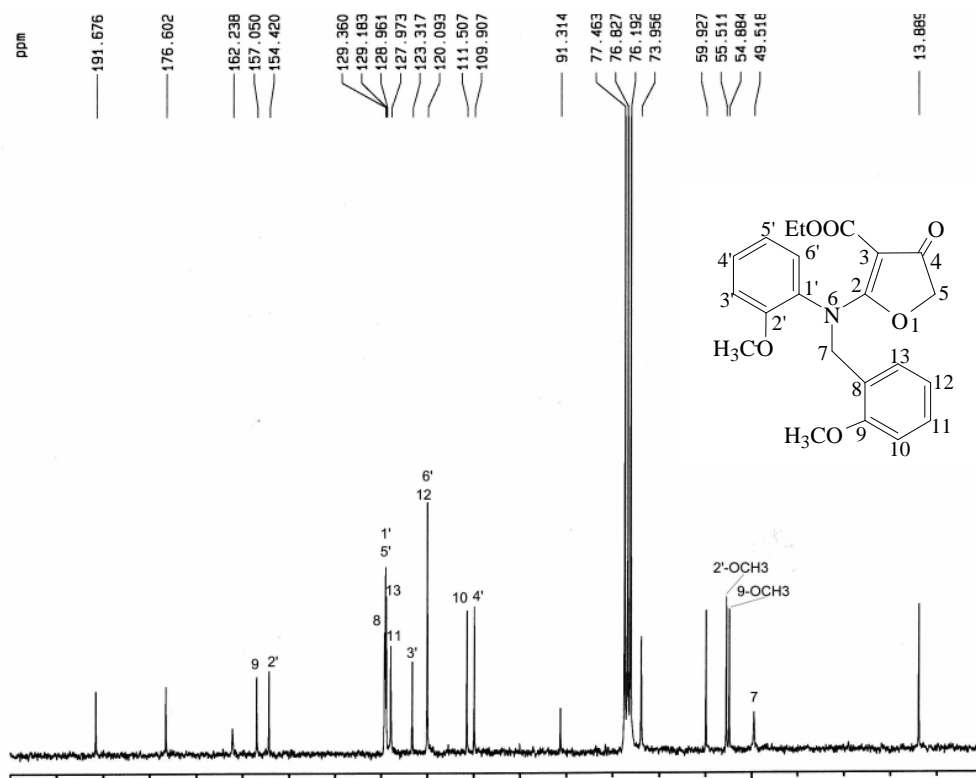


圖 14-4 $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 50\text{MHz}$) spectrum of compound **14**

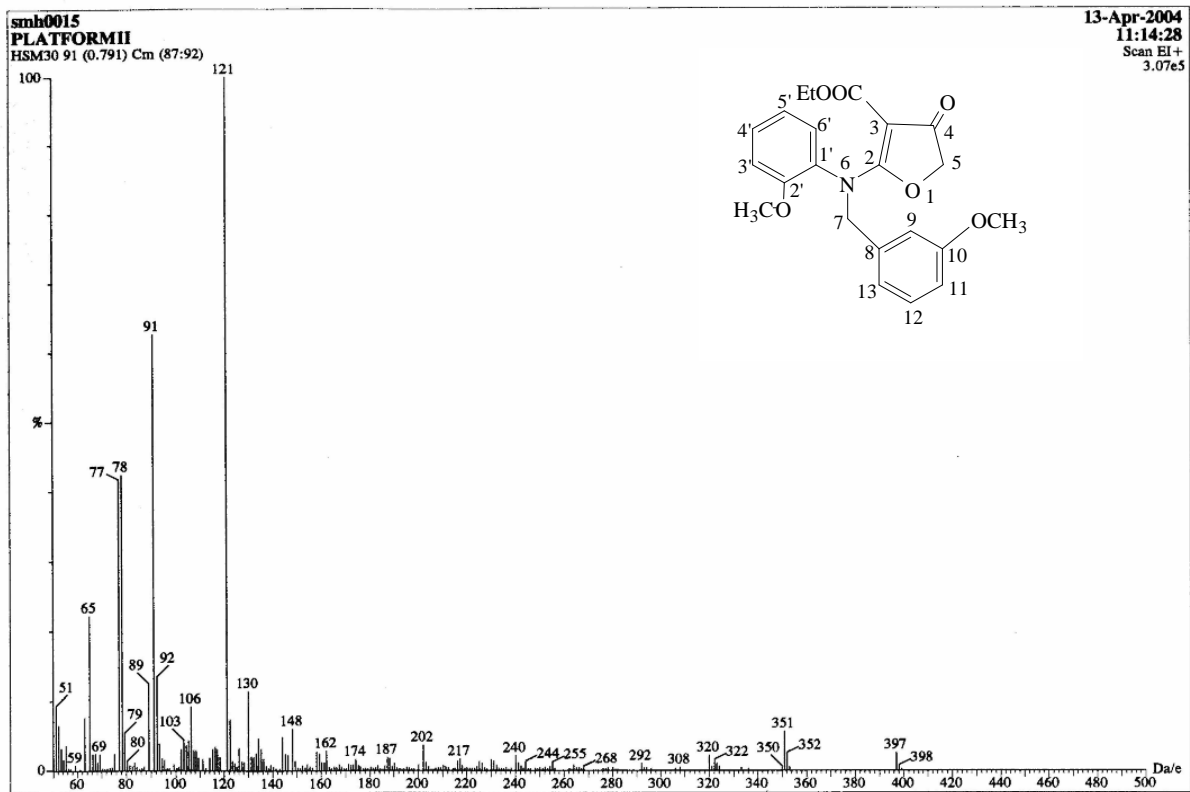


圖 15-1 MS spectrum of compound 15

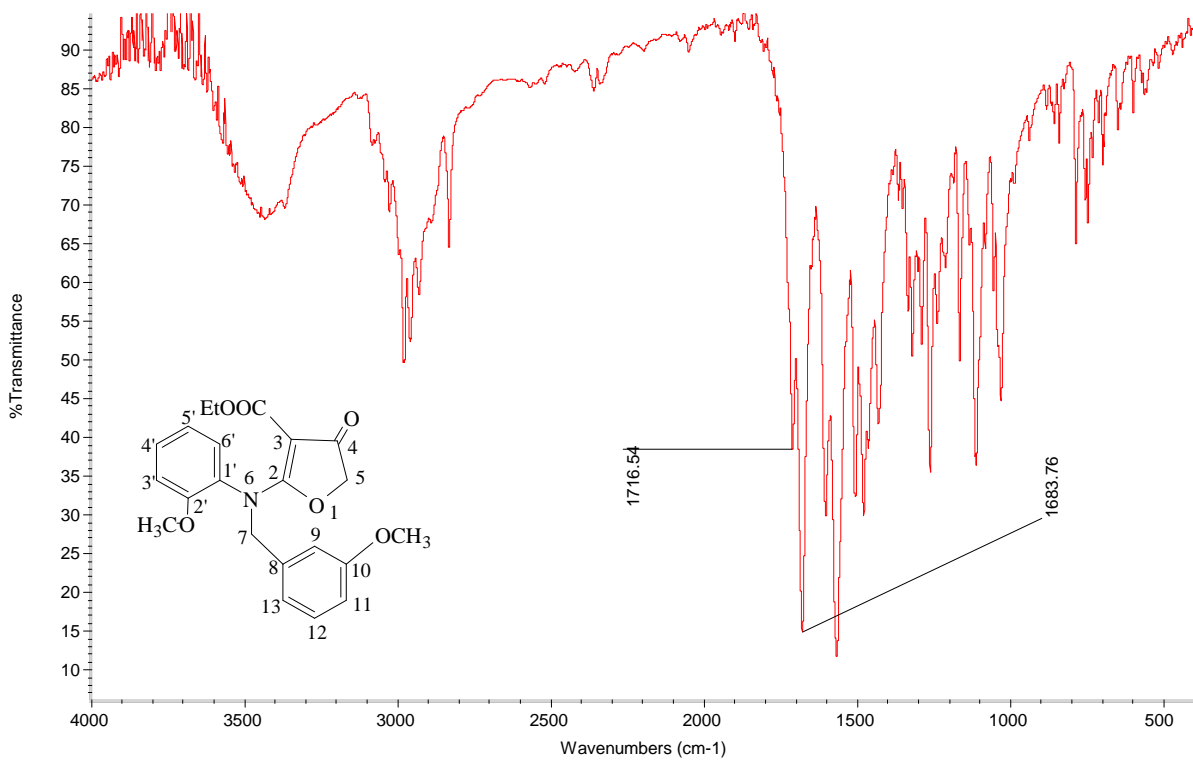


圖 15-2 IR (KBr) spectrum of compound 15

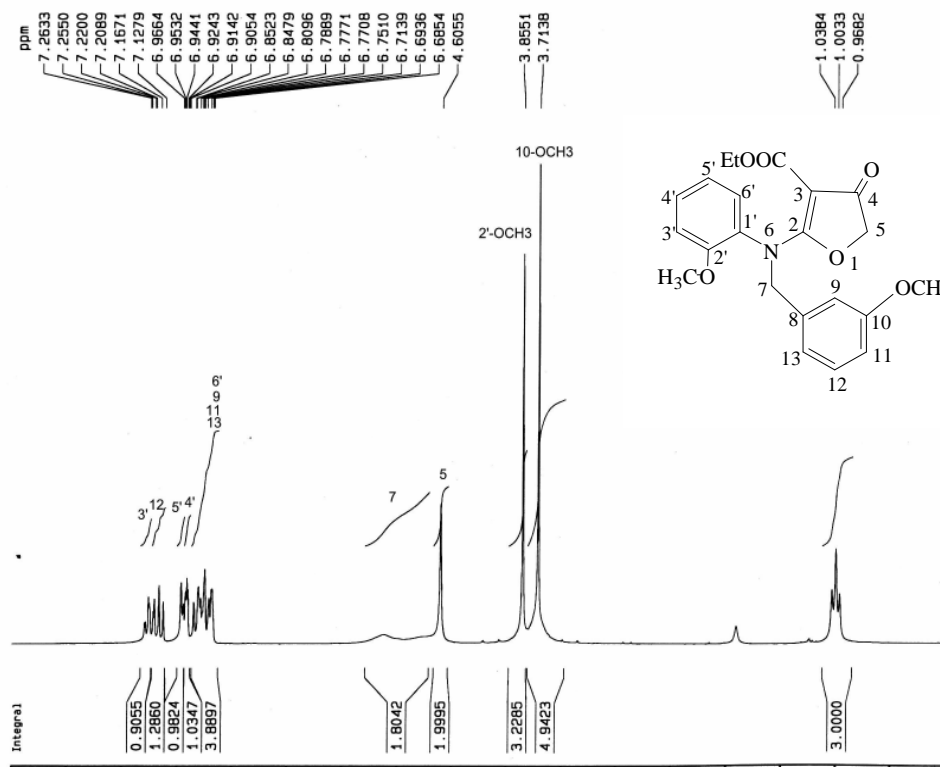


圖 15-3 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}$) spectrum of compound 15

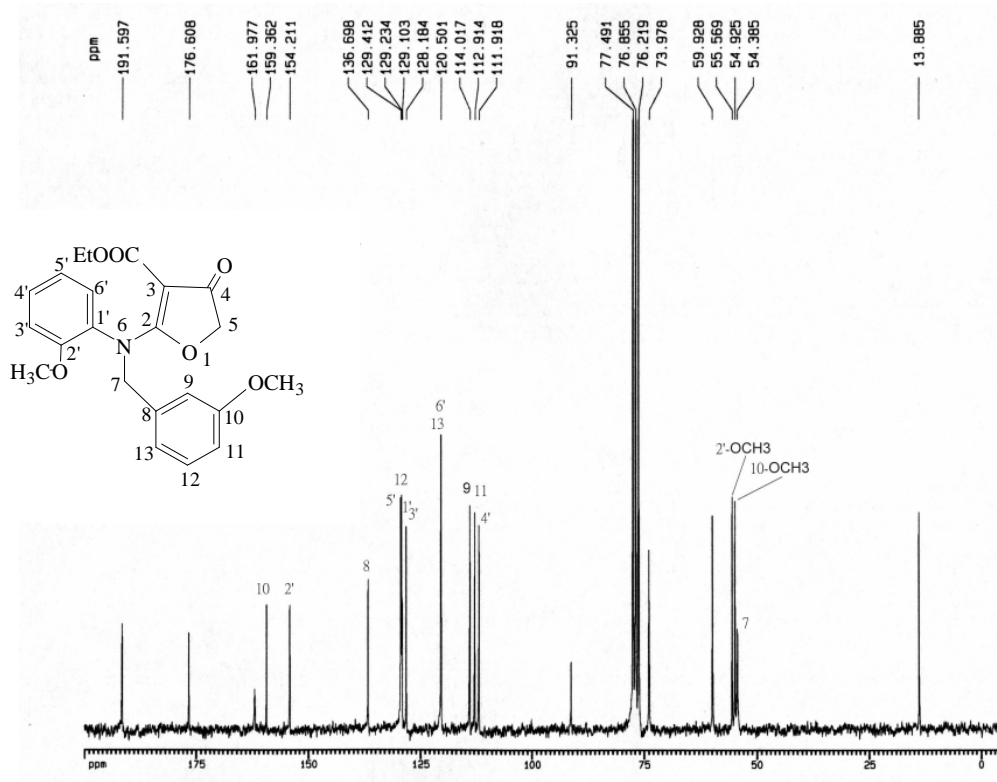


圖 15-4 $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 50\text{MHz}$) spectrum of compound 15

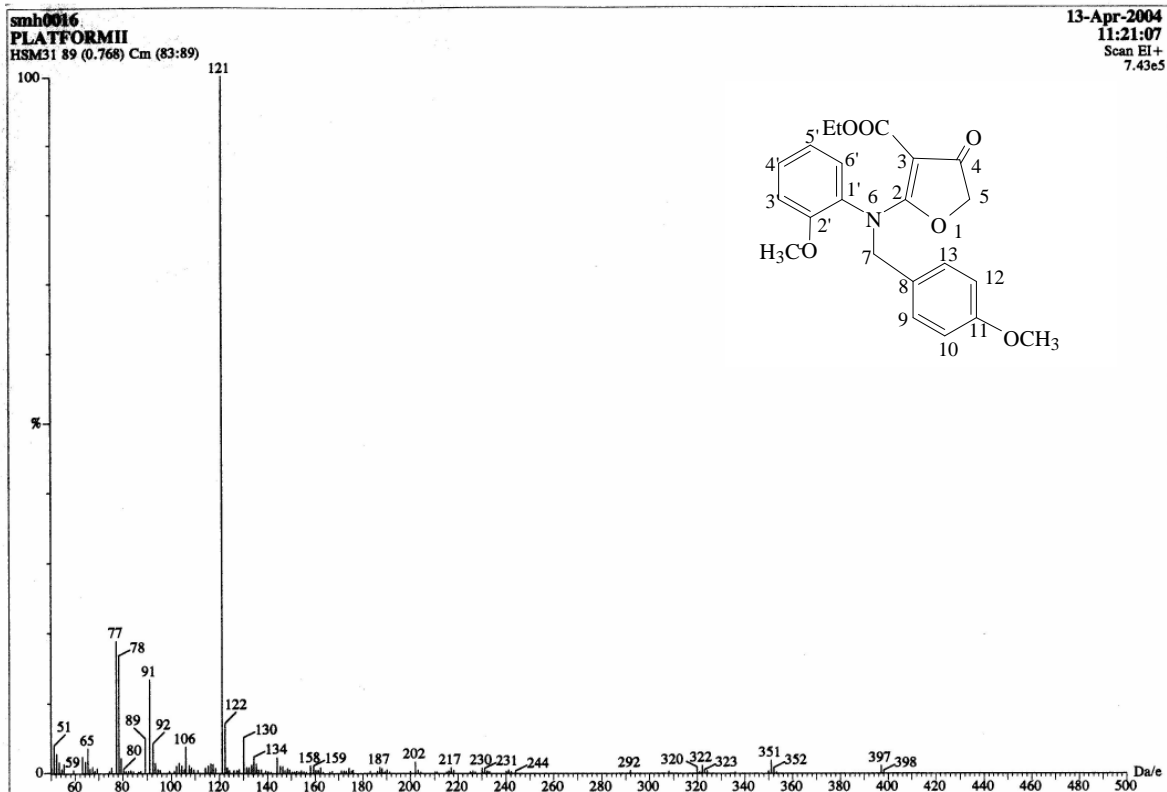


圖 16-1 MS spectrum of compound 16

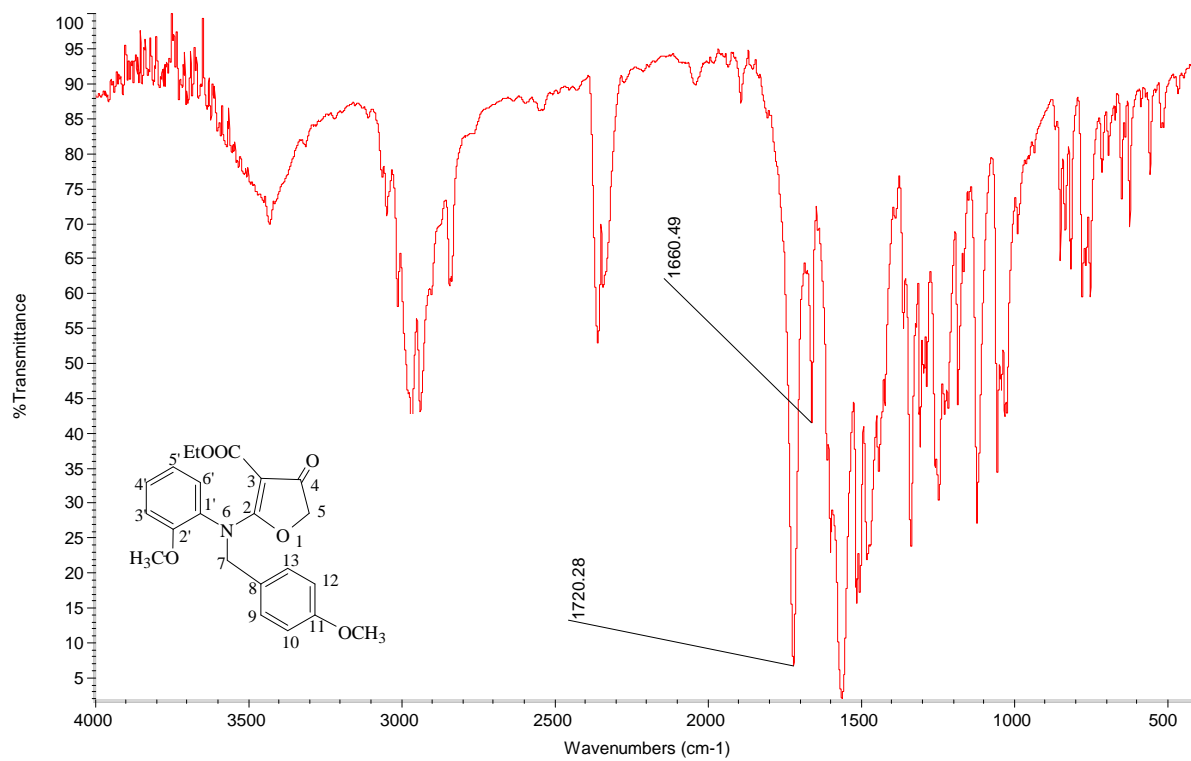


圖 16-2 IR (KBr) spectrum of compound 16

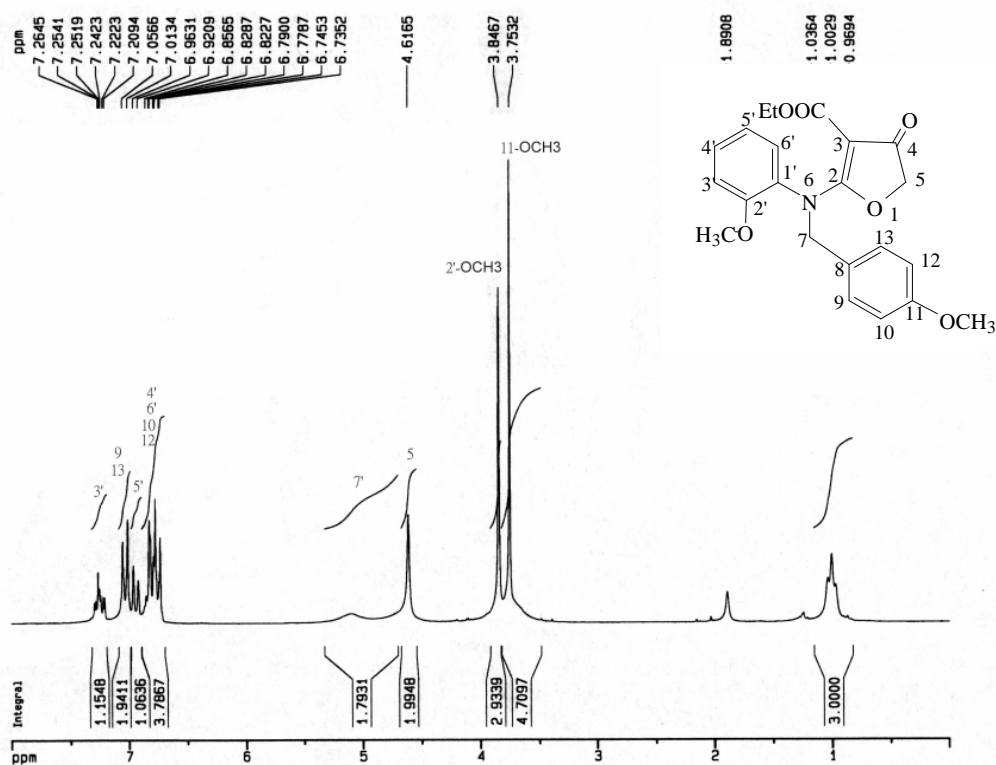


圖 16-3 ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) spectrum of compound 16

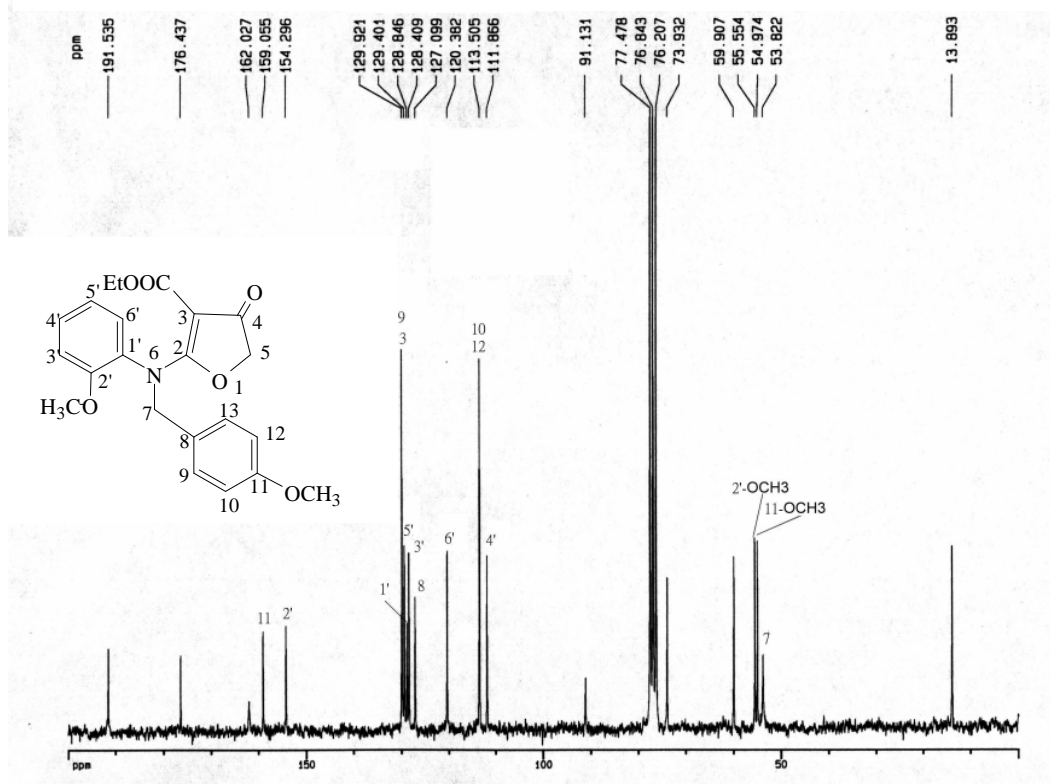


圖 16-4 ¹³C-NMR (CDCl₃, 50MHz) spectrum of compound 16

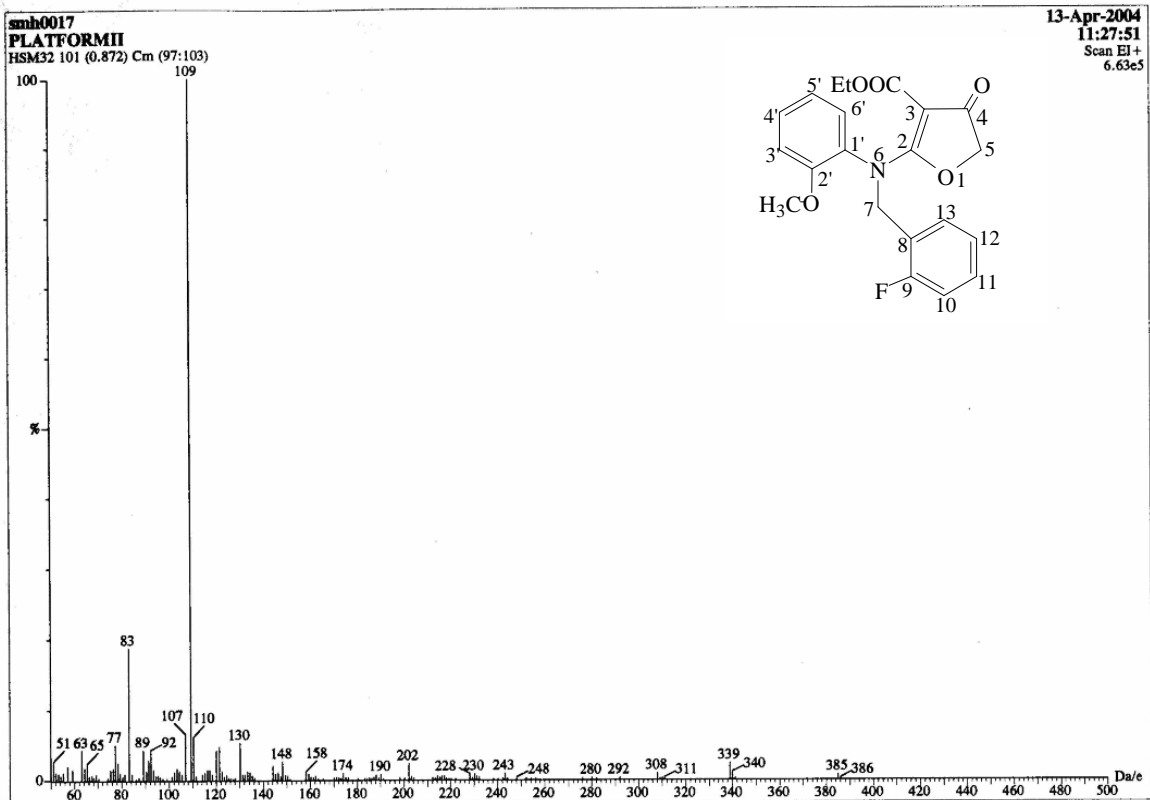


圖 17-1 MS spectrum of compound 17

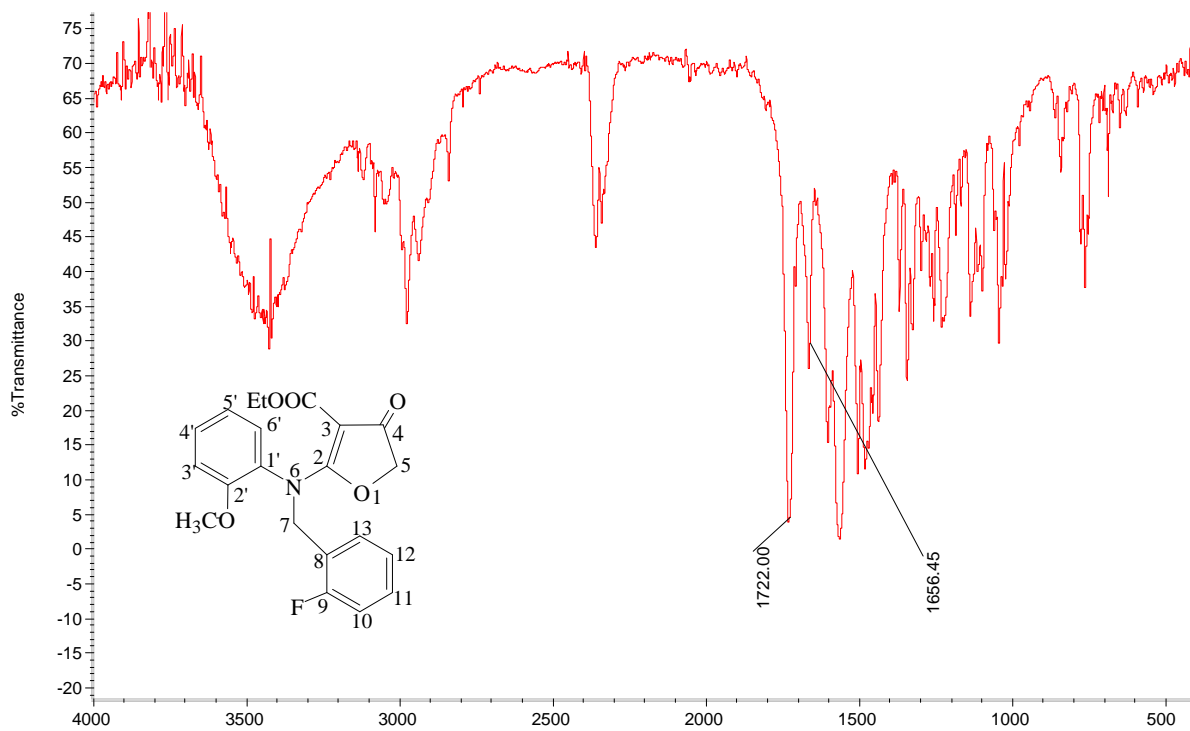


圖 17-2 IR (KBr) spectrum of compound 17

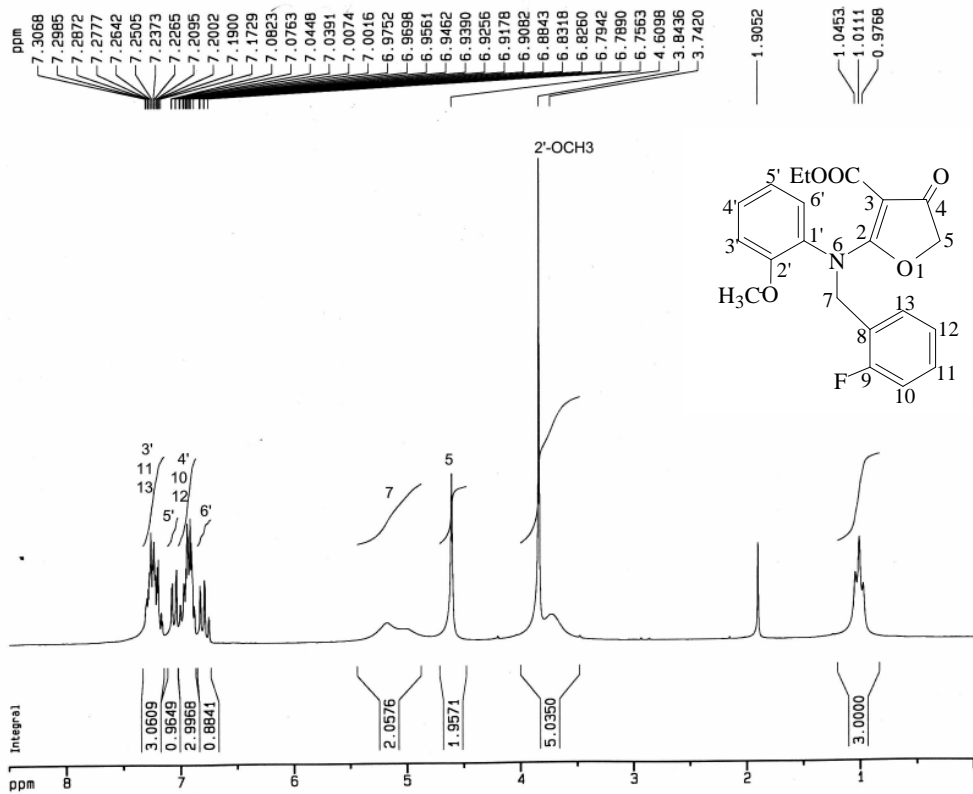


圖 17-3 ¹H-NMR (CDCl₃, 200 MHz) spectrum of compound 17

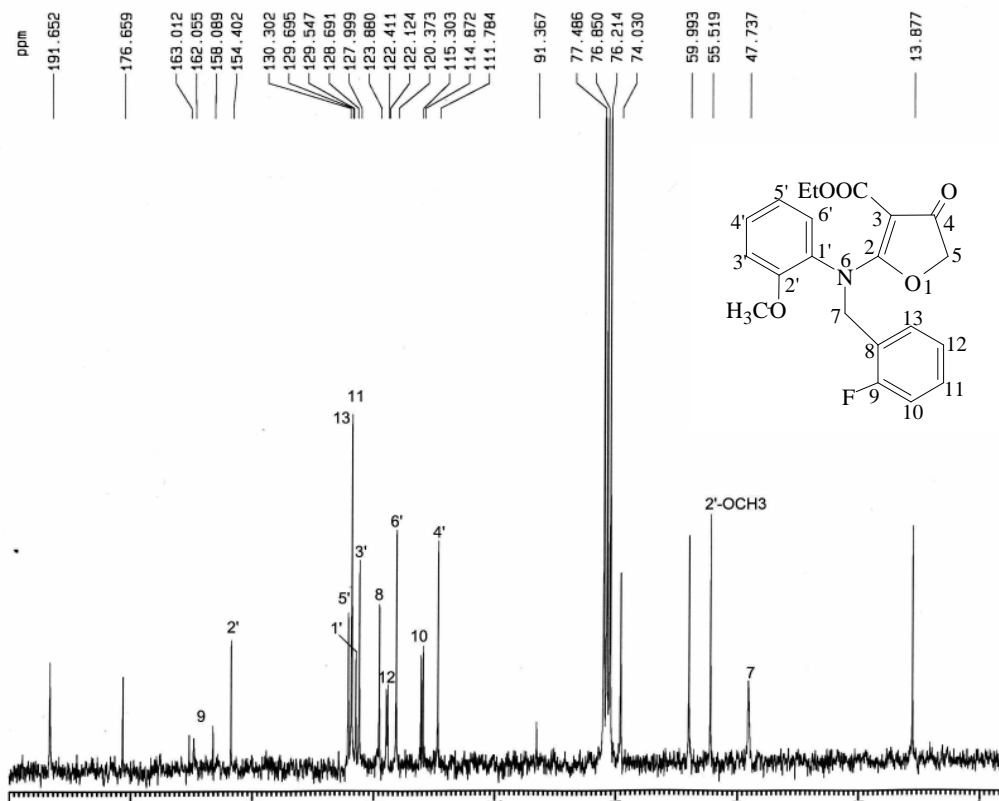


圖 17-4 ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) spectrum of compound 17

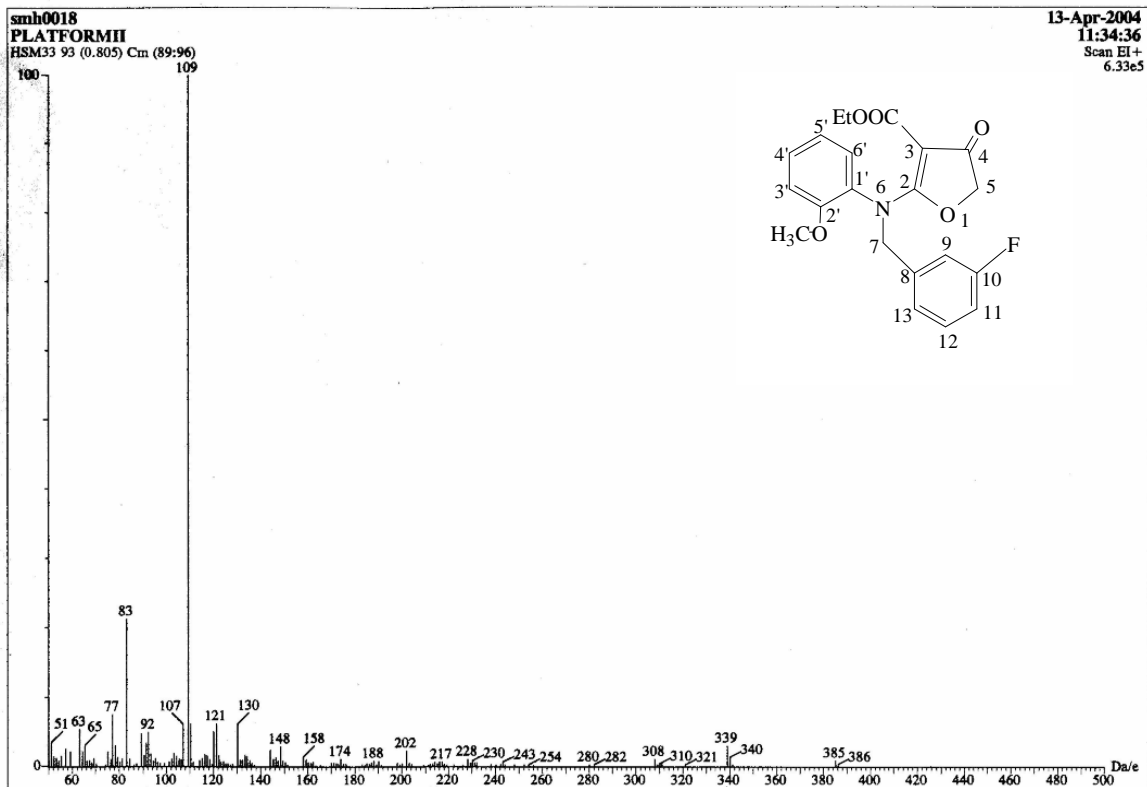


圖 18-1 MS spectrum of compound 18

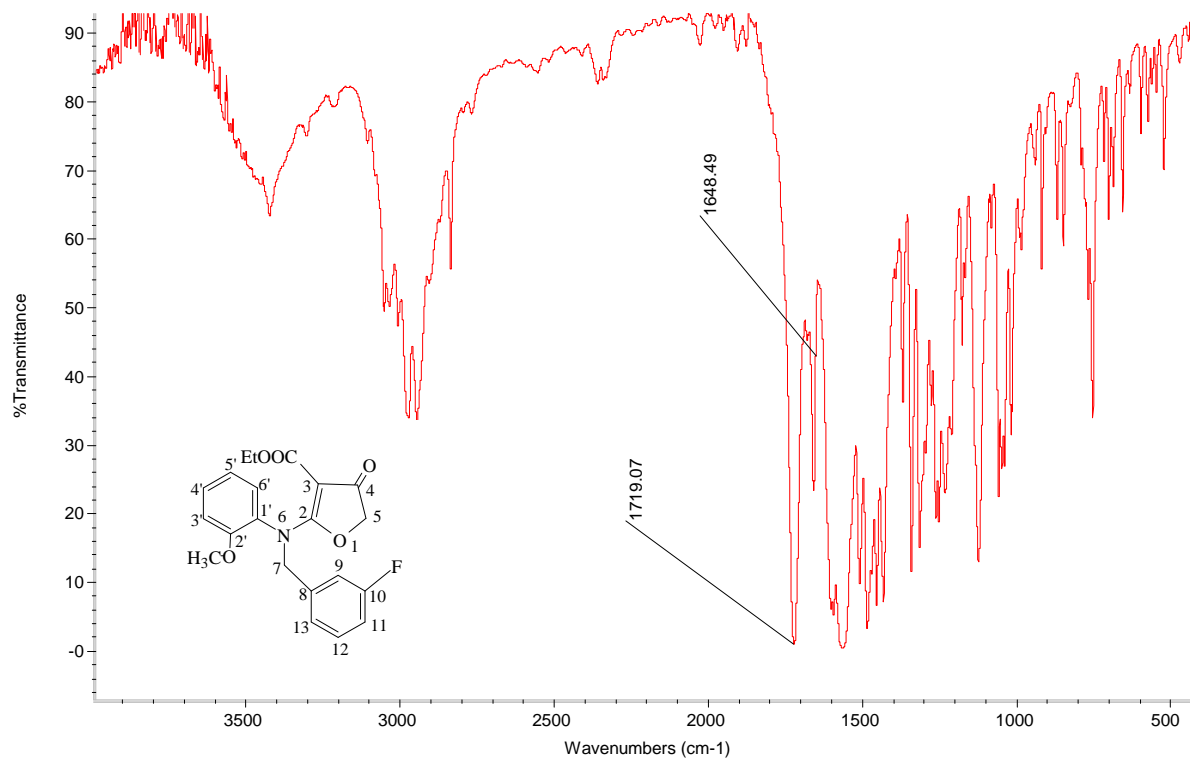


圖 18-2 IR (KBr) spectrum of compound 18

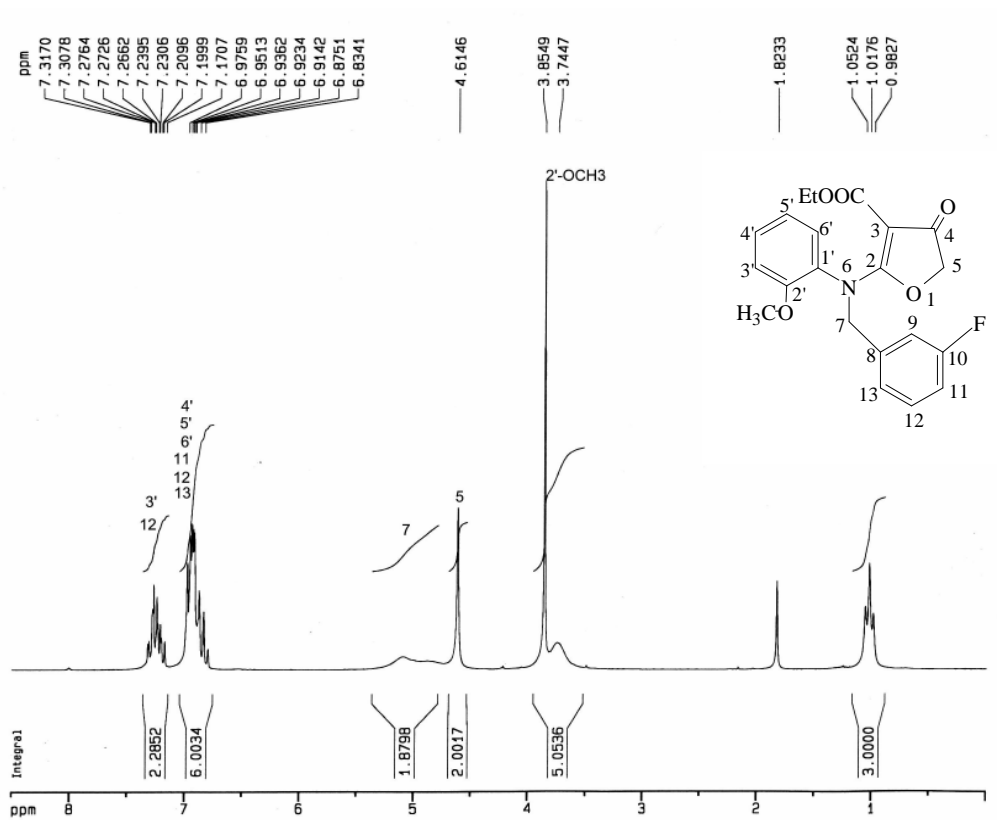


圖 18-3 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) spectrum of compound 18

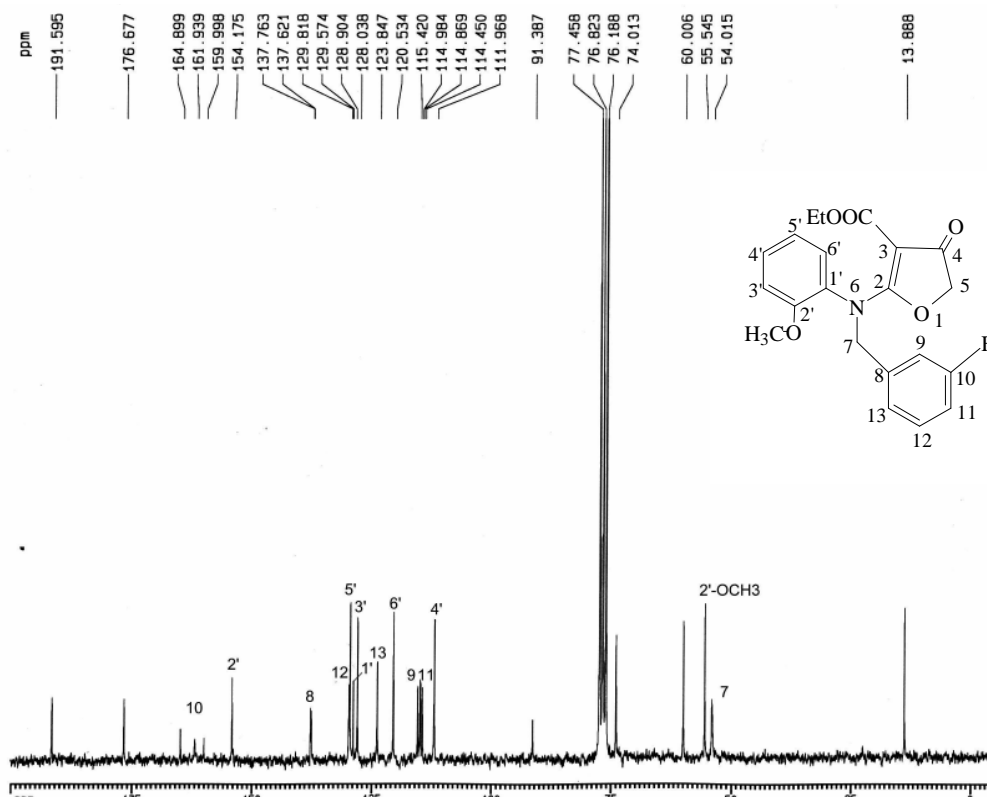


圖 18-4 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 50 MHz) spectrum of compound 18

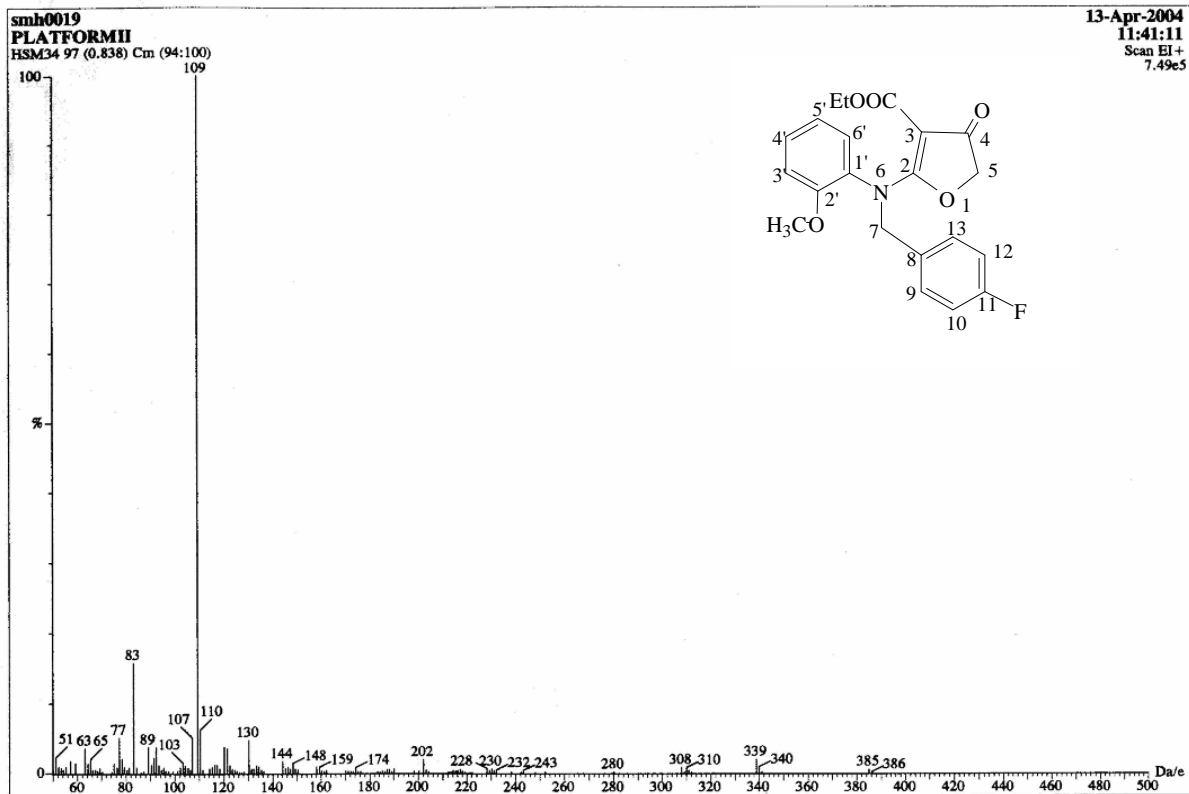


圖 19-1 MS spectrum of compound 19

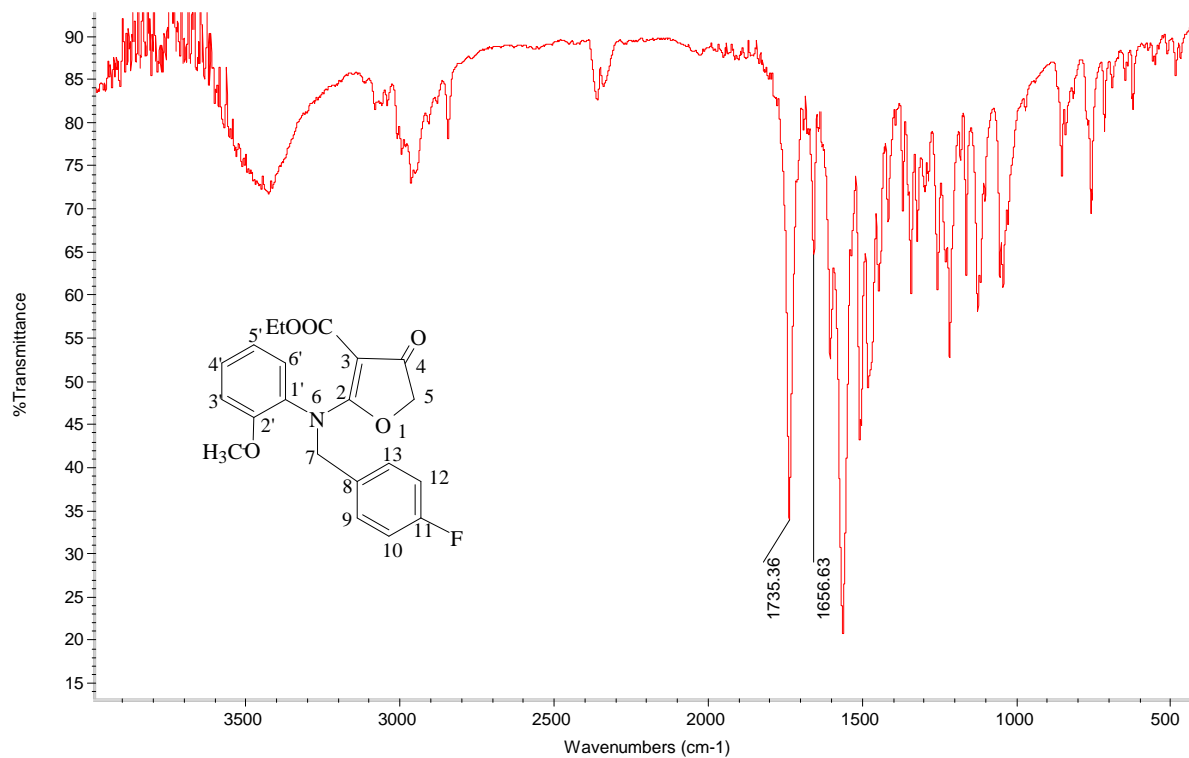


圖 19-2 IR (KBr) spectrum of compound 19

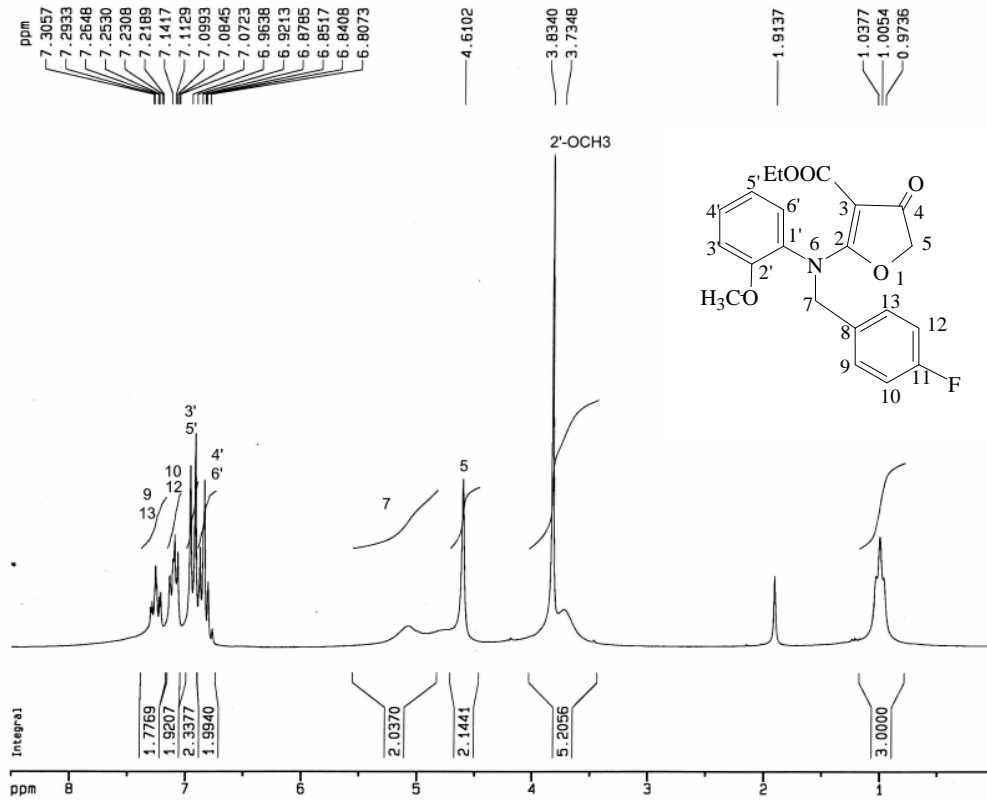


圖 19-3 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) spectrum of compound 19

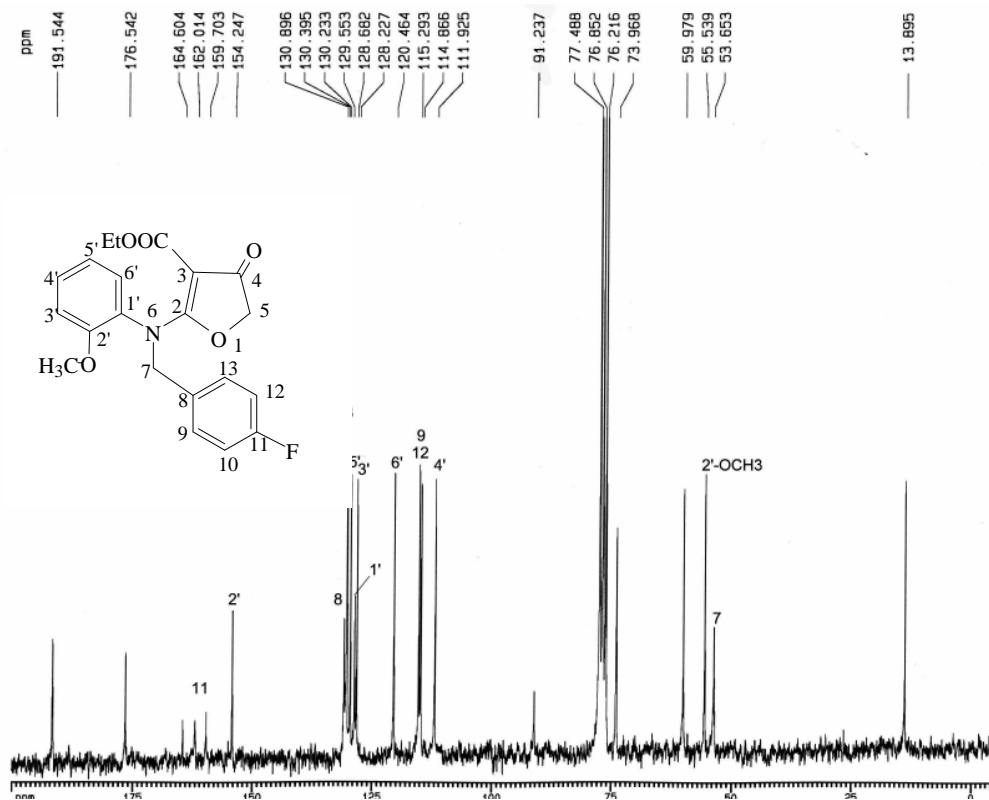


圖 19-4 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 50 MHz) spectrum of compound 19

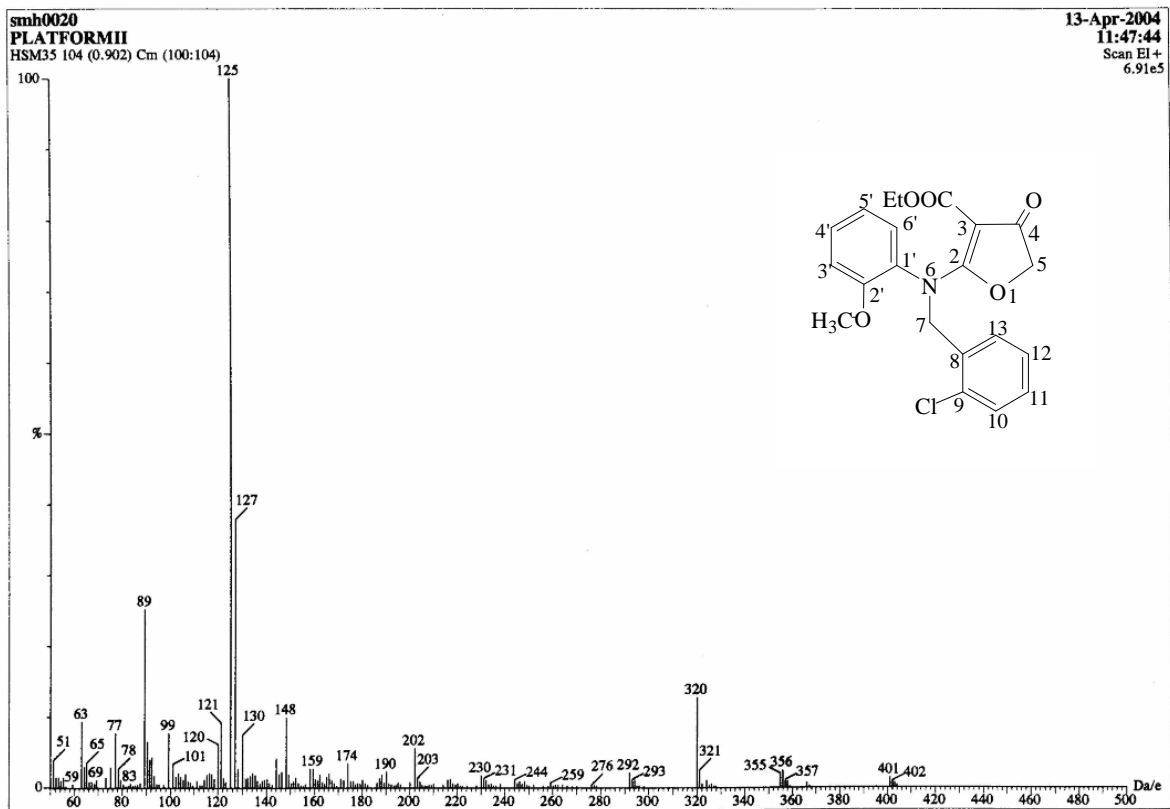


圖 20-1 MS spectrum of compound 20

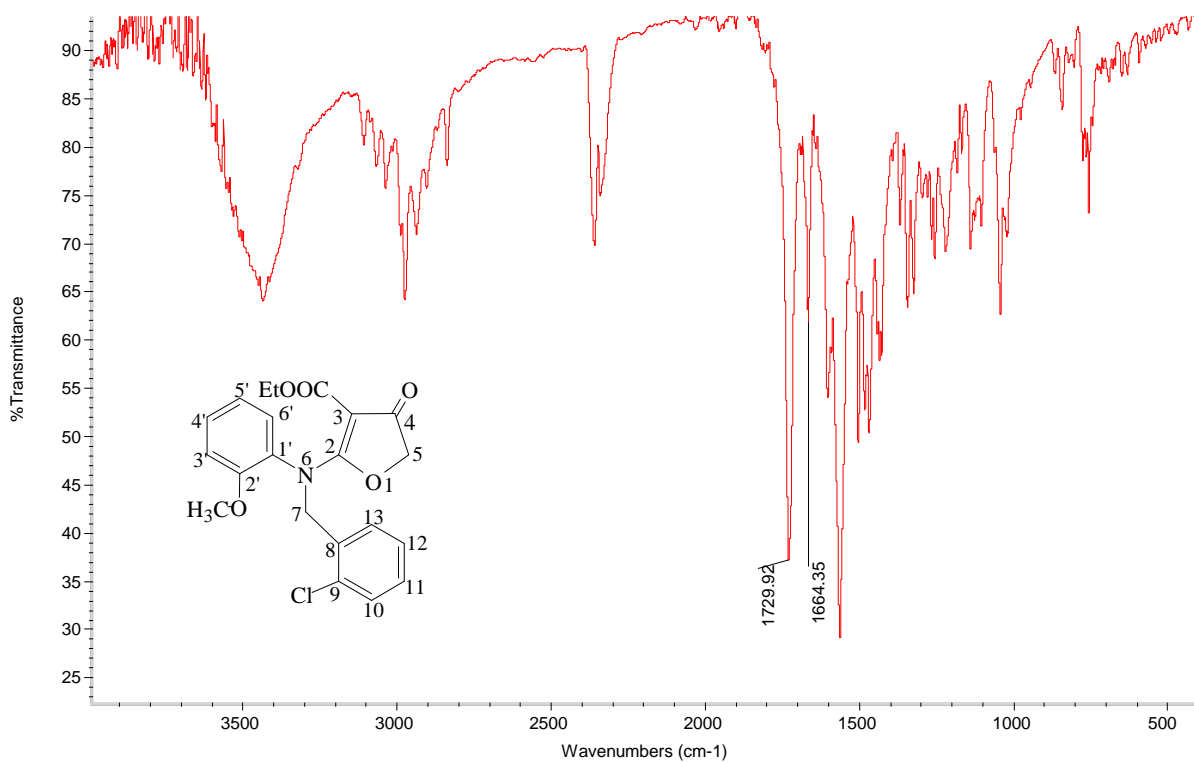


圖 20-2 IR (KBr) spectrum of compound 20

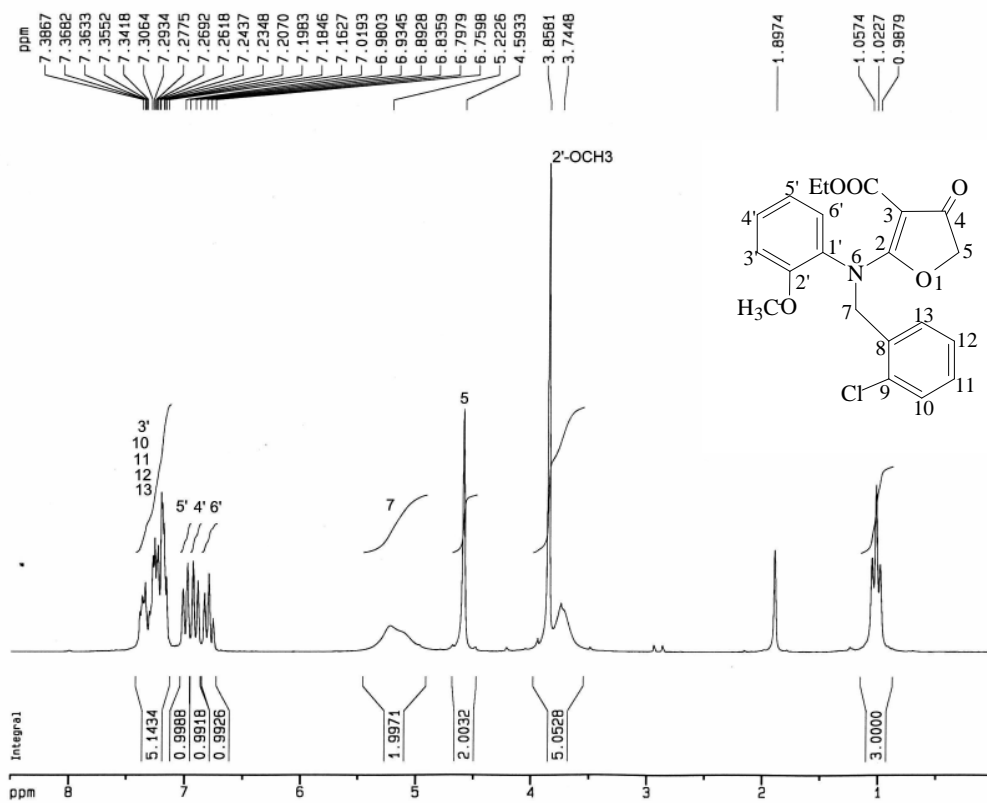


圖 20-3 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃, 200 MHz) spectrum of compound 20

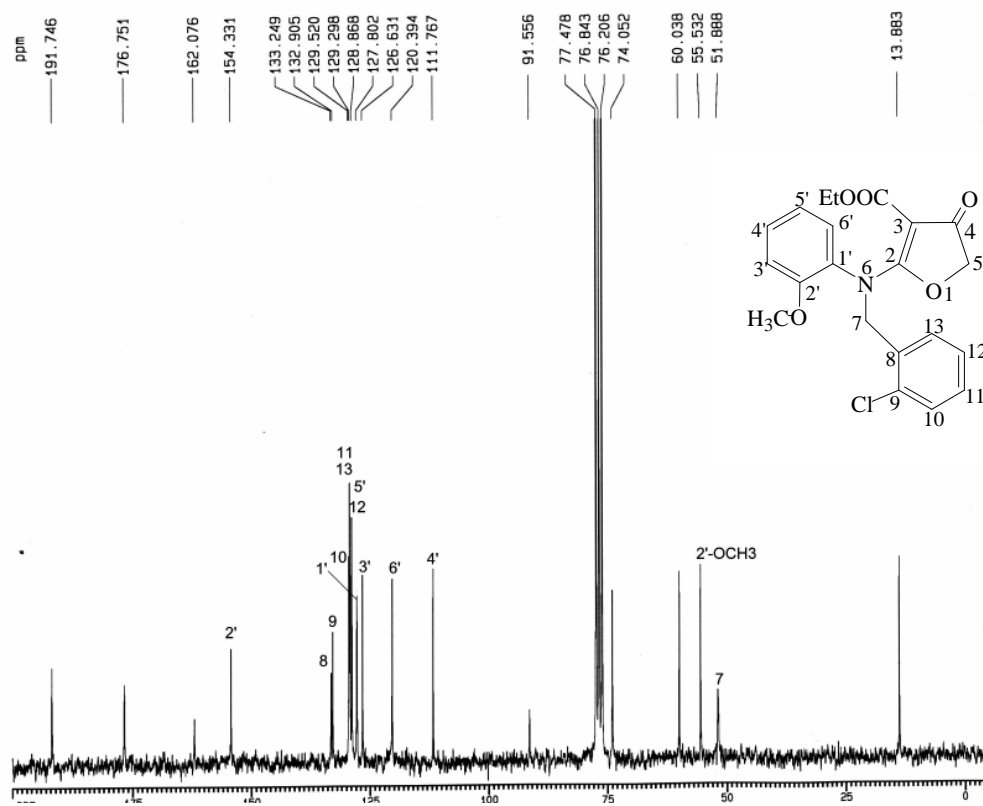


圖 20-4 $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl₃, 50 MHz) spectrum of compound 20

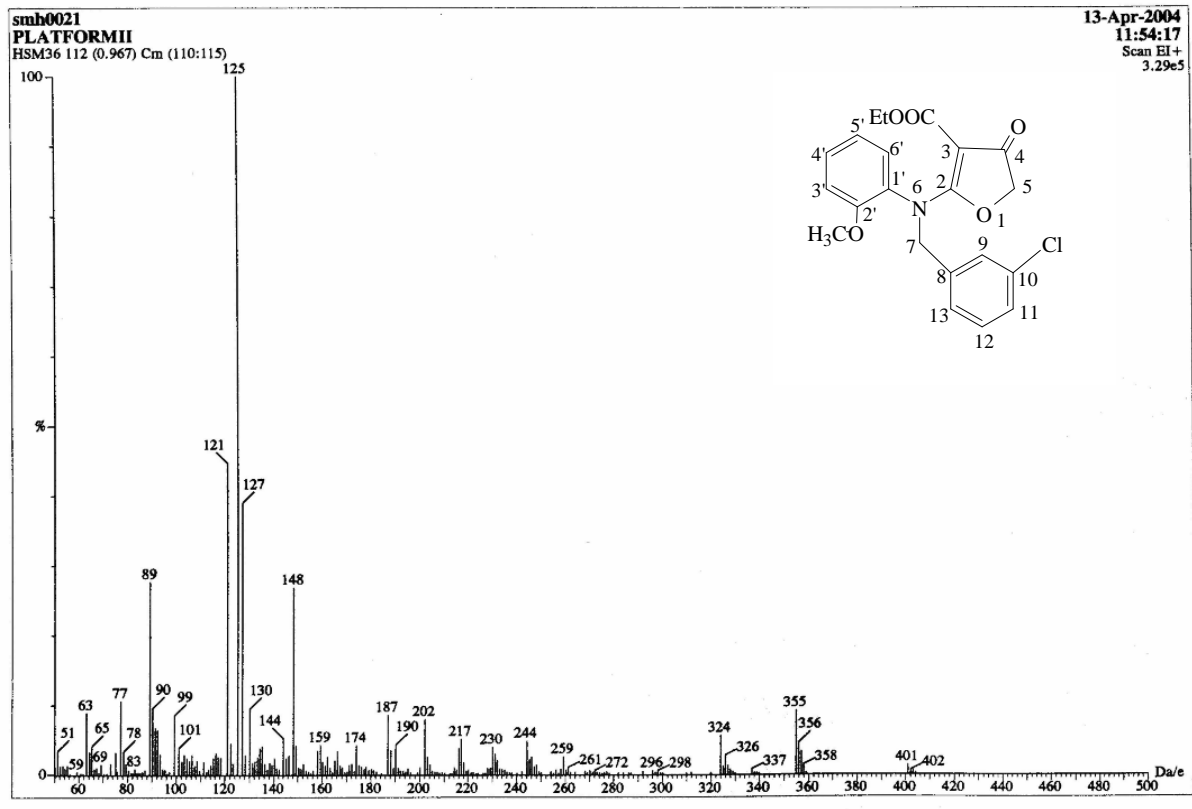


圖 21-1 MS spectrum of compound 21

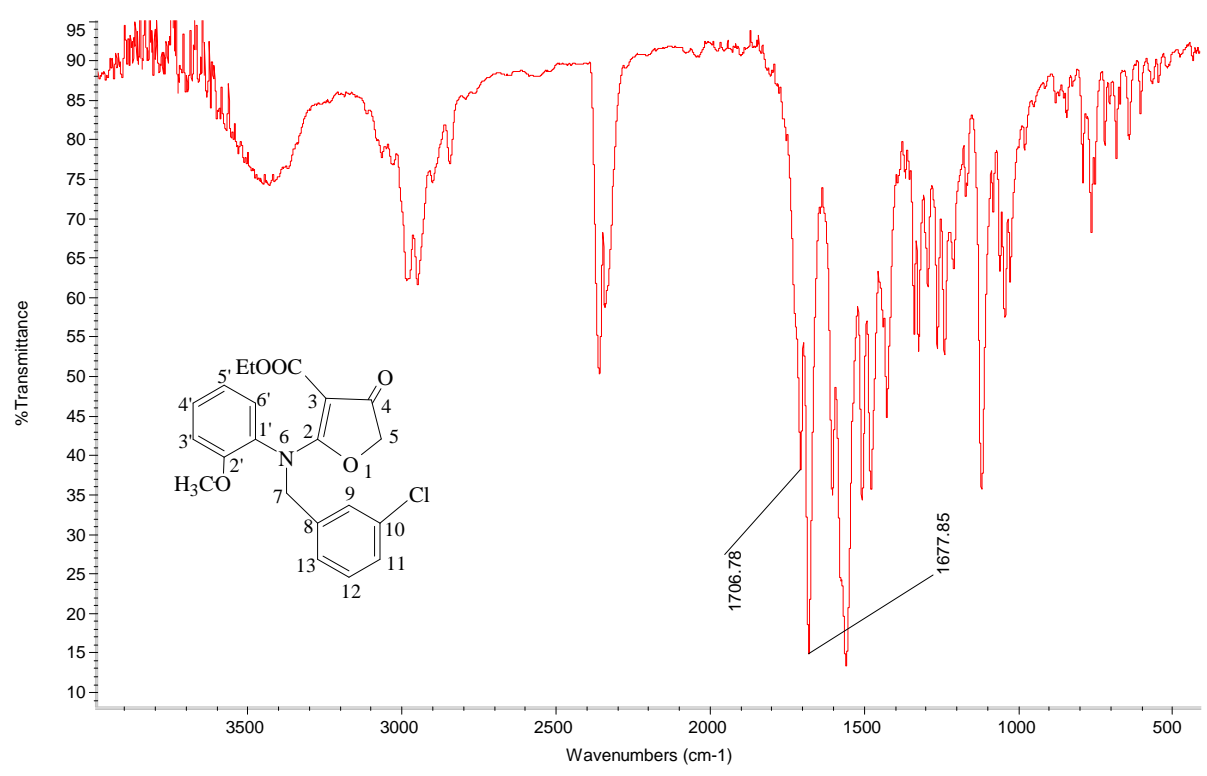


圖 21-2 IR (KBr) spectrum of compound 21

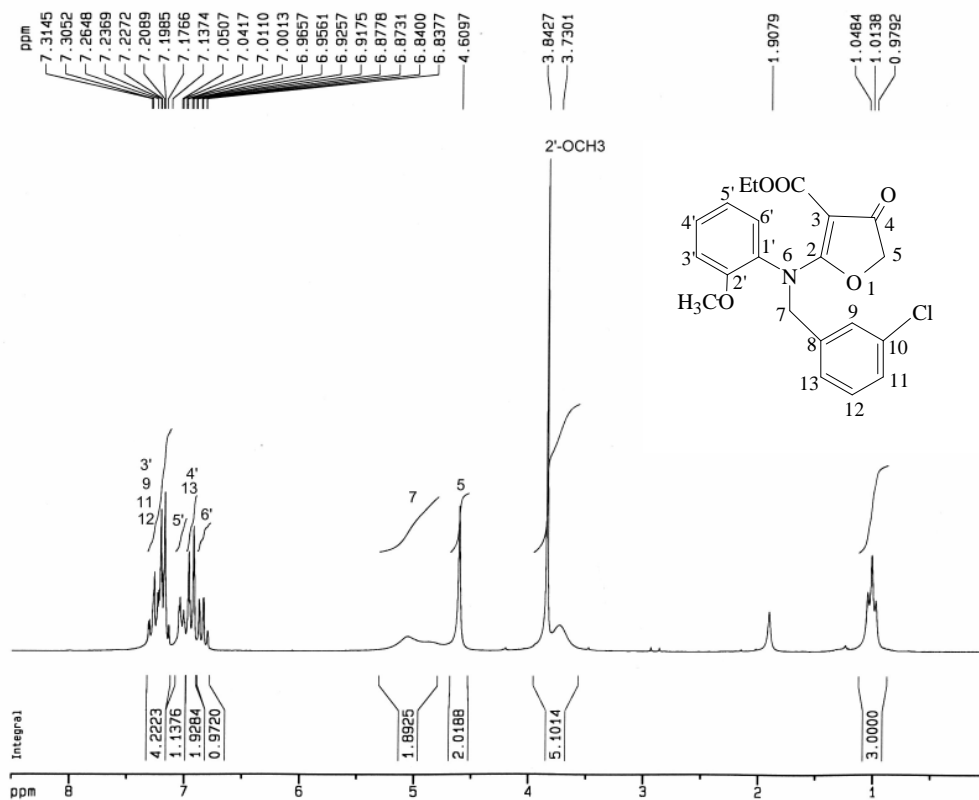


圖 21-3 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}$) spectrum of compound **21**

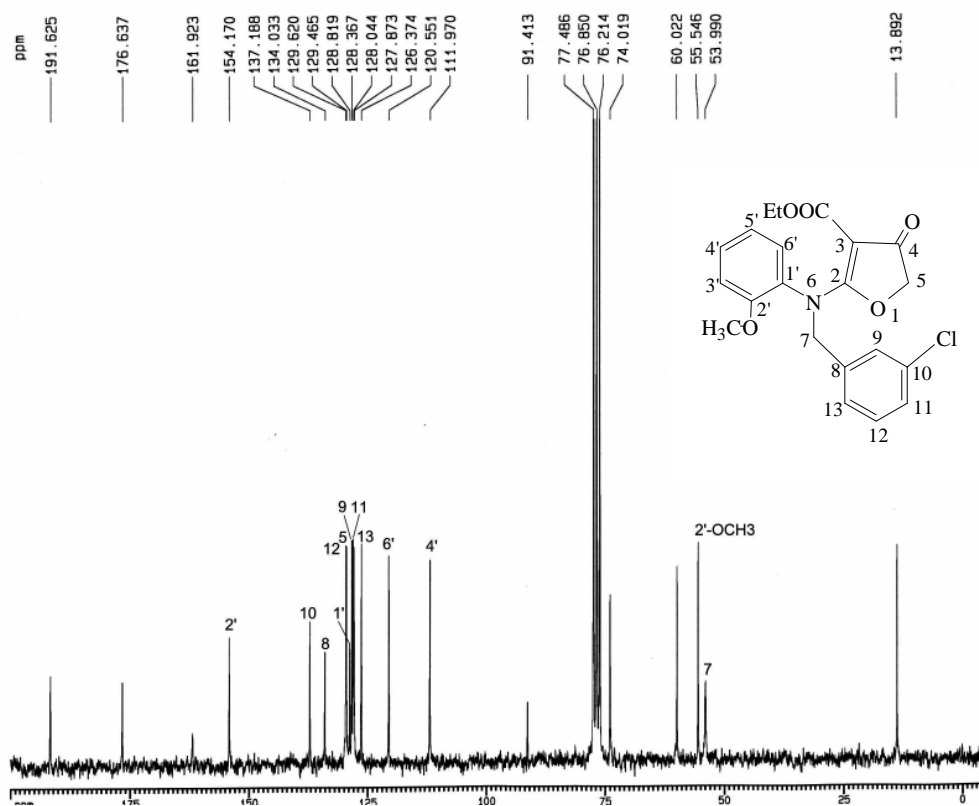


圖 21-4 $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 50\text{MHz}$) spectrum of compound **21**

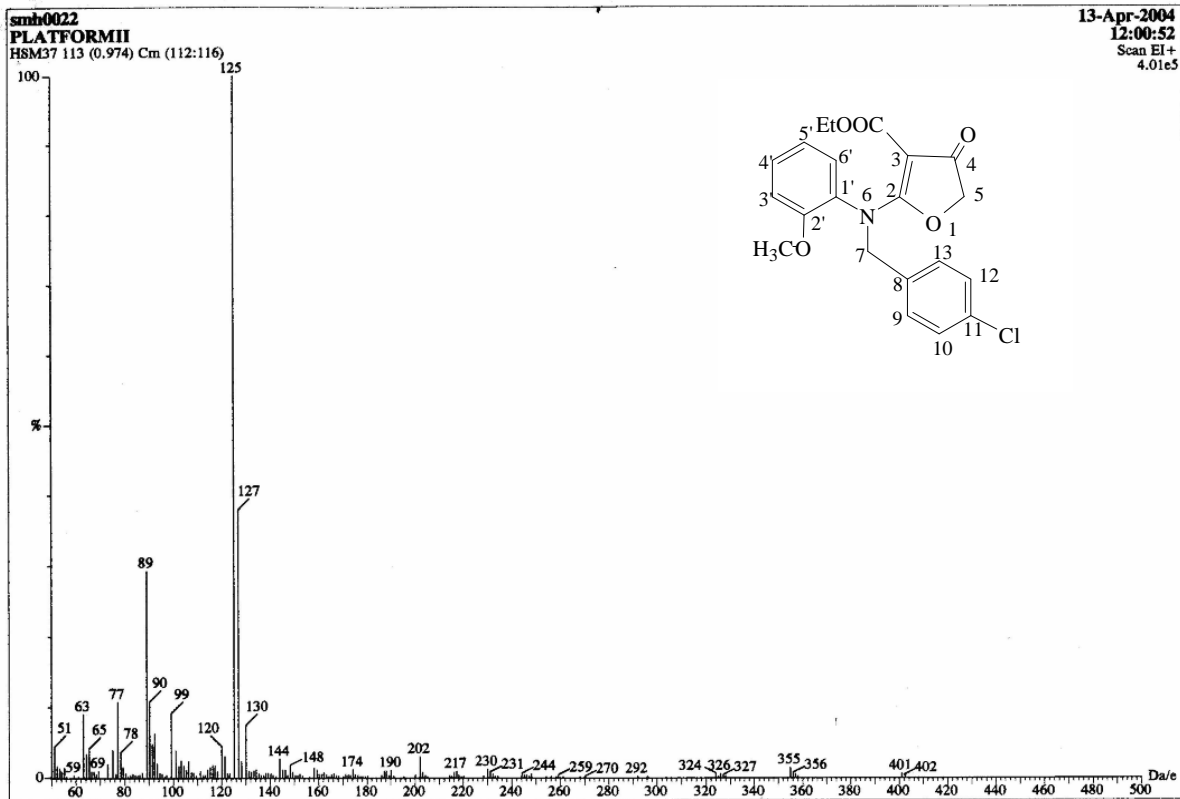


圖 22-1 MS spectrum of compound 22

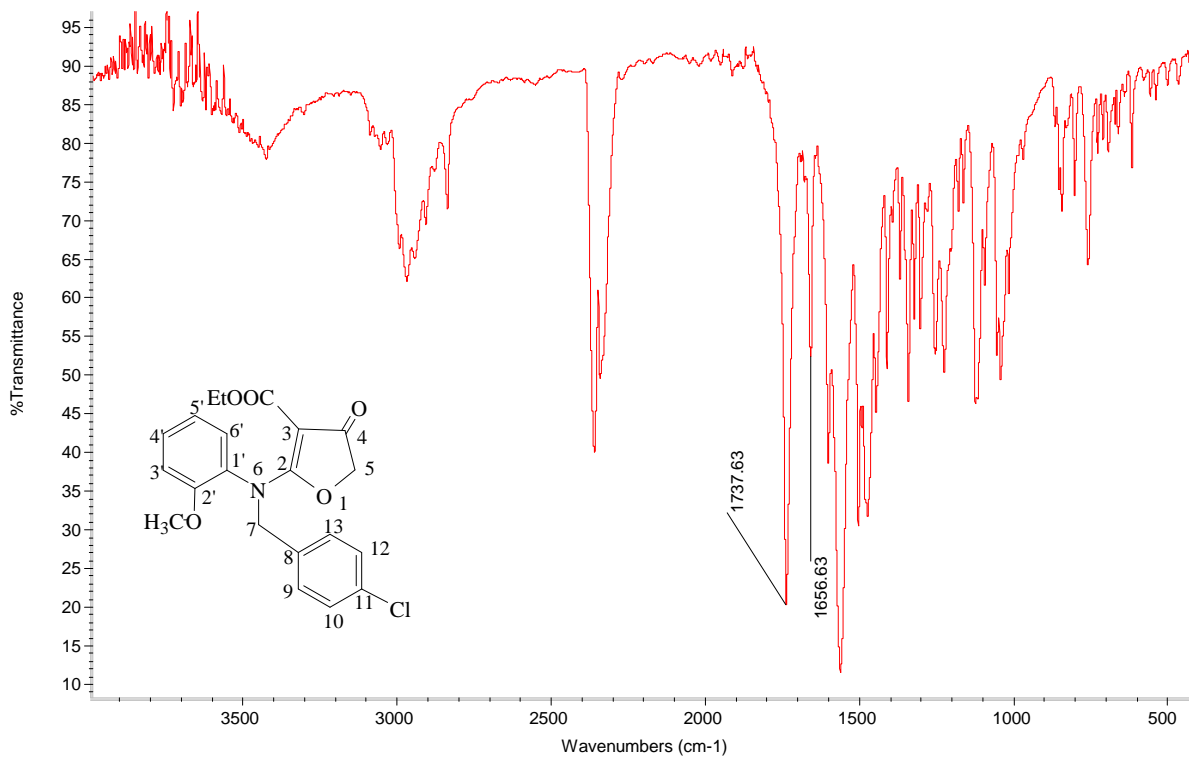


圖 22-2 IR (KBr) spectrum of compound 22

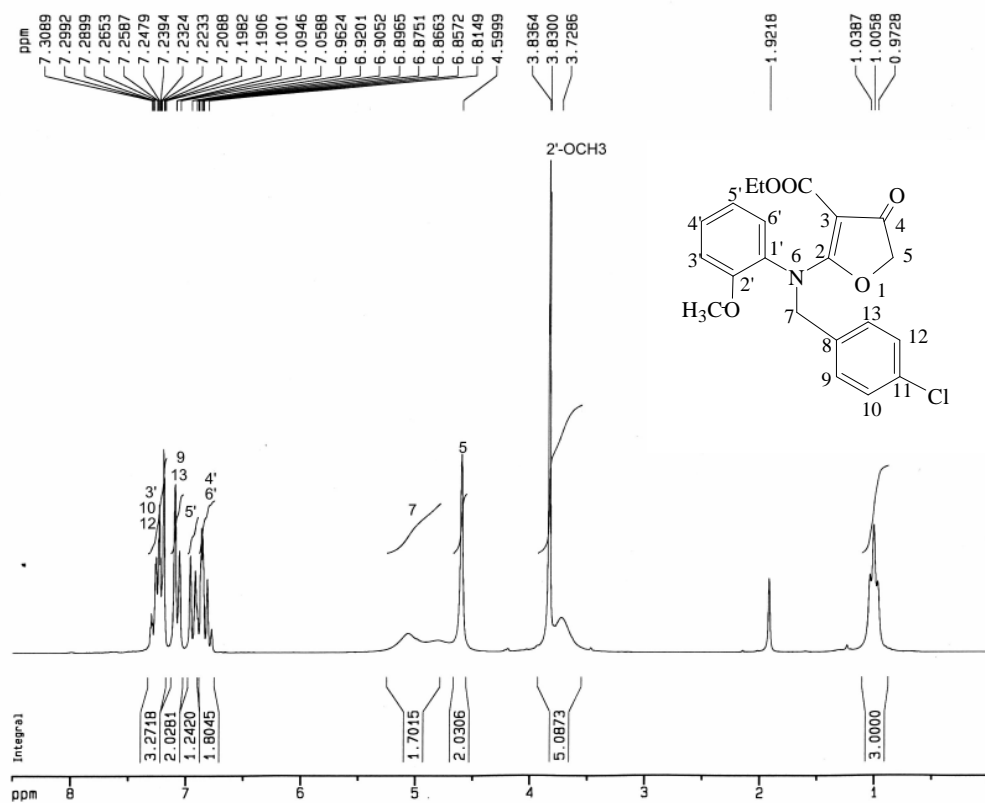


圖 22-3 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 200\text{MHz}$) spectrum of compound **22**

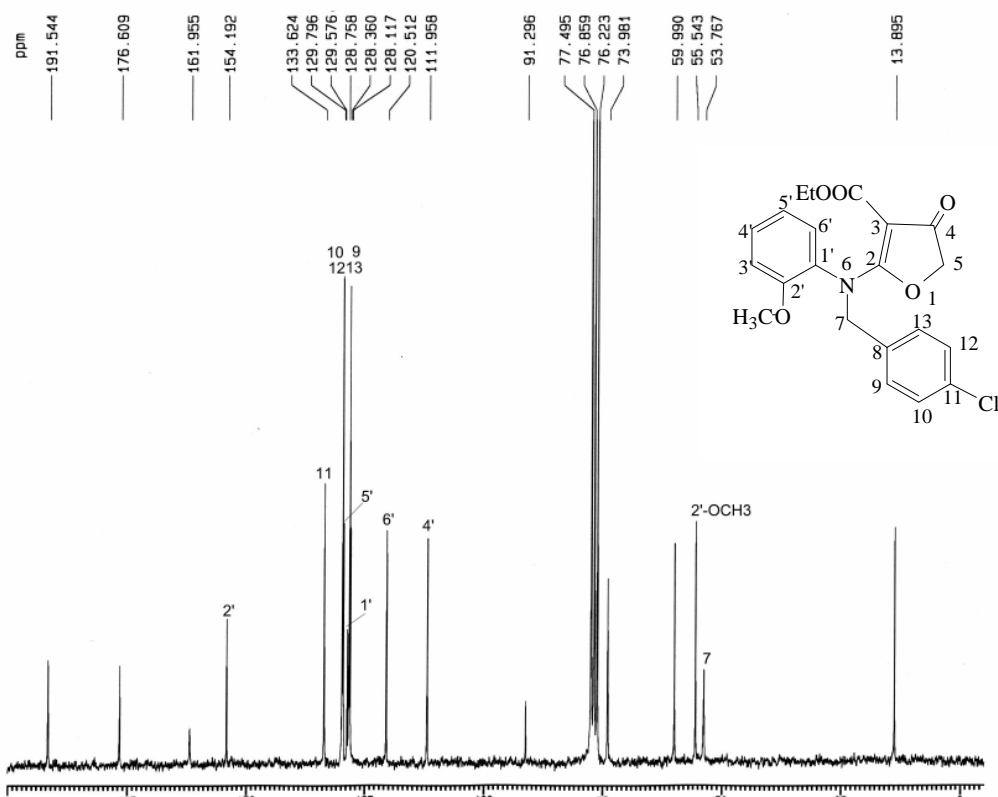
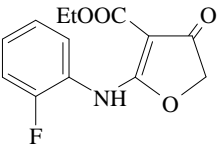
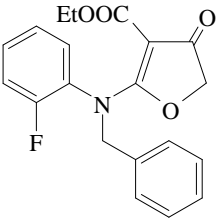
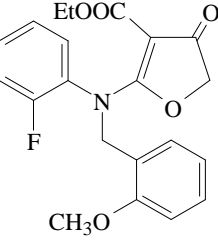
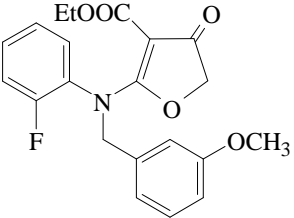
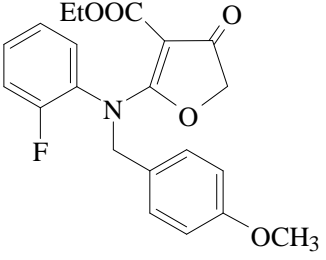
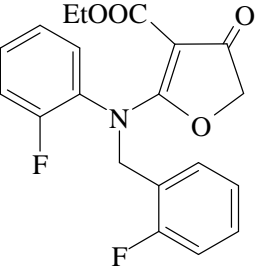
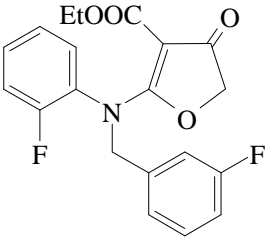
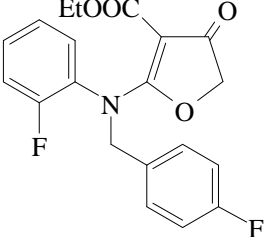
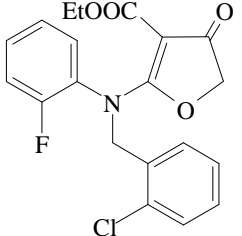
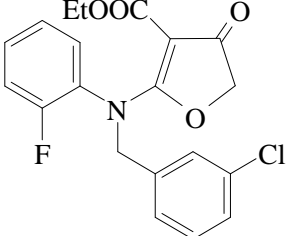
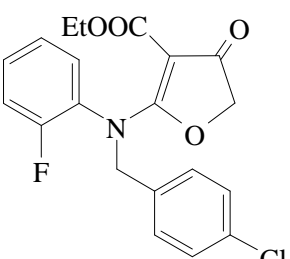
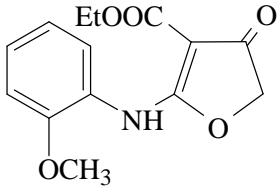
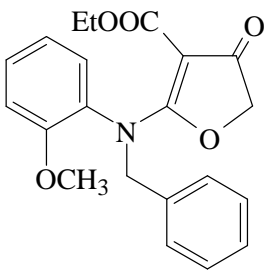
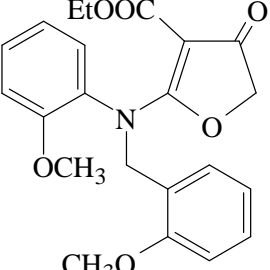
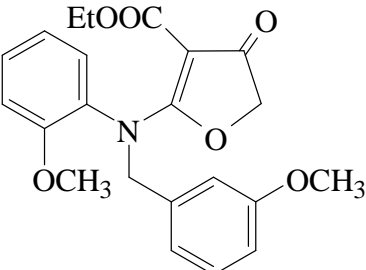
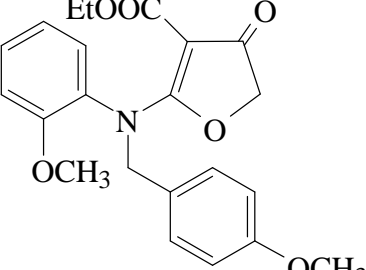
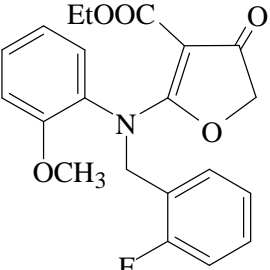
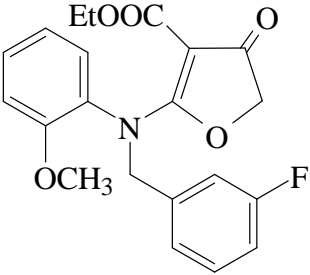
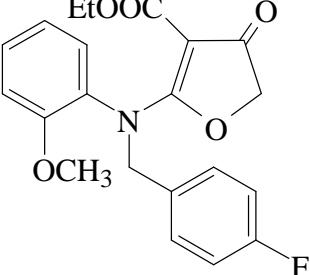
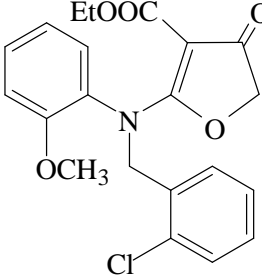
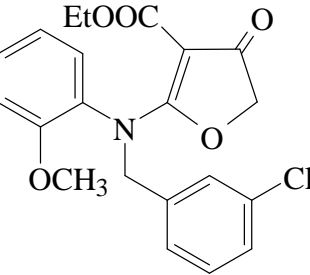


圖 22-4 $^{13}\text{C-NMR}$ ($\text{CDCl}_3, 50\text{MHz}$) spectrum of compound **22**

代號	分子量	結構
1	265	
2	355	
3	385	
4	385	
5	385	
6	373	

7	373	
8	373	
9	390	
10	390	
11	390	
12	277	

13	367	
14	397	
15	397	
16	397	
17	385	

18	385	
19	385	
20	402	
21	402	
22	402	