

國立臺灣大學藥學專業學院藥學系



博士論文

School of Pharmacy

College of Medicine

National Taiwan University

Doctoral Dissertation

小西氏楠葉部成分、野薑花根莖成分及 coronarin D 衍
生物製備之研究

Chemical investigation of *Machilus konishii* leaves and
Hedychium coronarium rhizomes and preparation of
coronarin D derivatives

林憶珊

Yi-Shan Lin

指導教授：李水盛 博士

Advisor: Shoei-Sheng Lee, Ph.D.

中華民國 103 年 7 月

July 2014



國立臺灣大學博士學位論文
口試委員會審定書

小西氏楠葉部成分、野薑花根莖成分及 coronarin D 衍生物製備之研究

Chemical investigation of *Machilus konishii* leaves and *Hedychium coronarium* rhizomes and preparation of coronarin D derivatives

本論文係林憶珊君（學號 D97423007）在國立臺灣大學藥學研究所完成之博士學位論文，於民國 103 年 7 月 4 日承下列考試委員審查通過及口試及格，特此證明

口試委員：

李水盛

(簽名)

(指導教授)

徐鳳麟

沈雅淑

林妙蓮

張嘉銓

系主任、所長

顧紀華

(簽名)

Curriculum Vitae



學歷:

2005 年取得中國醫藥大學藥學系學士學位

2007 年取得臺灣大學藥學研究所碩士學位

2014 年取得臺灣大學藥學研究所博士學位

Publication list:

1. Shoei-Sheng Lee,* Yi-Shan Lin, and Chien-Kuang Chen. Three Adducts of Butenolide and Apigenin Glycoside from the Leaves of *Machilus japonica*. *Journal of Natural Products* **72**, 1249–1252 (2009).
2. Yi-Shan Lin, Sheng-Fa Tsai and Shoei-Sheng Lee*. Oligoepicatechins from the Leaves of *Machilus konishii*. *Journal of Chinese Chemical Society Taipei* **61**, 589-593 (2014).

Submission:

1. Yi-Shan Lin and Shoei-Sheng Lee*. Flavonol Glycosides with α -Glucosidase Inhibitory Activity and New Flavone C-diosides from the Leaves of *Machilus konishii*. *Helvetica Chimica Acta* Revised 2nd
2. Yi-Shan Lin and Shoei-Sheng Lee*. Tetrahydropyran or Tetrahydrofuran Containing Diarylheptanoids from *Hedychium coronarium* Rhizomes. *Journal of Natural Products*

誌謝

首先要謝謝我的指導教授李水盛老師，多年來於實驗、研究與生活方面嚴謹的指導，使我在過程中得以不斷地進步，習得做研究方面完整的思考模式，以及待人處事方面圓容婉轉的處事態度。並感謝口試委員徐鳳麟老師、林雲蓮老師、沈雅敬老師以及張嘉銓老師，對本論文的不吝指導與悉心修改，使本論文能更趨完整。

攻讀博士班的歲月是一段有點漫長的日子，過程中隨著實驗的成敗，心情總是容易起起伏伏，感謝過程中相識的朋友們，伴我渡過這一段日子。在研究上，感謝師母蘇慧娟女士平日對我們實驗記錄方面的嚴謹要求，使的在整理論文內容上得以更加輕鬆；感謝陳建光學長於實驗經驗上的傳授，成為我實驗研究上的榜樣；感謝少紅學姐實驗與生活經驗的分享，讓研究生生活得以更為豐富；感謝阿發學長對於實驗室儀器的維護與保養，讓做實驗能無後顧之憂；怡君學姐於實驗的熱誠與做實驗的效率，也是我的榜樣；感謝曉青學姐於研究生活中長期的經驗分享與討論，協助我奠定實驗研究上的基礎；感謝敬婷這位相伴最多年的朋友，謝謝你在實驗生活上的相互打氣，也謝謝你在合成方面的指點。此外，也很開心過程中認識了王震宇學長、泳平學長、士霖學長、佳錚學姐、苑翔、方盈、雅雯、吉智以及鐘民、伯鴻、建誠、東益、偉迪、韻婷、慧芬、靜嘉、欣苜、芮璋、承哲、歐孟、維康、代琳、怡頻和姿妘等學弟妹們，因為有了你們，讓實驗室的生活更加豐富而有趣。

特別要感謝兆武多年來的支持與陪伴，在合成部分指導我的實驗基礎，並總是包容著我的脾氣與個性，在我遭遇挫折沮喪時，總是能支持並鼓勵著我，讓我能克服所遭遇的難關。

最後要謝謝我的家人們，親愛的爸爸、媽媽和妹妹，因為有你們的愛，才有今天的我，有你們對我全力的支持，才有我今天的成就，我愛你們！

中文摘要



本論文包括三個部分：

第一部分 小西氏楠葉部成分之研究

小西氏楠 *Machilus konishii* (Hayata) 為樟科槿楠屬的植物，中型至大型常綠喬木，為台灣特有，分佈於臺灣中南部中低海拔的闊葉林區。 α -Glucosidase 抑制劑為臨床上一類口服降血糖藥物，用於治療第二型糖尿病，主要作用為抑制碳水化合物在腸道的消化吸收。本研究以抑制 α -glucosidase 活性為導向，利用 Sephadex LH-20 管柱、離心分配層析、矽膠管柱、低壓逆相層析管柱以及半製備高壓液相層析管柱進行分離，自小西氏楠葉部乙醇萃取物分離並鑑定出二十九個化合物，分別屬於黃酮類(1, 7-25)、epicatechin 聚合體類(2-6)、木脂素類(26-27)和酯類(28-29)。其中，化合物 6 為首次自天然物中分離得到，而化合物 20、22、23 及 27 為新化合物。活性測試結果顯示，化合物 cinnamtannin B-1 (4)、kaempferol 3-O-(2- β -D-apiofuranosyl)- α -L-rhamnopyranoside (16)、tiliroside (24) 和 kaempferol 3-O- α -L-(2'',4''-di-*E-p*-coumaroyl)-rhamnopyranoside (25) 之 IC₅₀ 分別為 24.2 μ M、30.3 μ M、18.3 μ M 和 23.1 μ M。

第二部分 野薑花之根莖部成分研究

野薑花 *Hedychium coronarium* Koenig 又稱為穗花山奈，為薑科蝴蝶薑屬的植物，分佈於印度、馬來西亞、越南、中國大陸南方和台灣，生長於低海拔的濕地。文獻報導其根莖部含有大量 coronarin D，為具細胞毒性的雙萜類化合物，本研究擬分離大量此化合物，以供第三部分化學修飾研究用。野薑花根莖乙醇萃取物以極性劃分為氯仿、正丁醇和水可溶部分後，氯仿可溶部分進一步以乙腈和己烷進行極性劃分成乙腈和己烷可溶部分，其中乙腈可溶部分以矽膠管柱分離可得到大量的 coronarin D (30) 成分。而正丁醇可溶部分則經 Sephadex LH-20 管柱、離心分配層析、矽膠管柱、低壓逆相層析管柱以及半製備高壓液相層析管柱進行分離，鑑定出十三個化合物，分別屬於 diaryheptanoids (31-37)、芳香環配糖體(38-40)和核苷類(41-43)，其中化合物 31-37 為新天然物，其結構係由光譜分析及化學反應而確定。

第三部分 Coronarin D 衍生物之製備

本研究擬以 coronarin D (**30**)作為起始物，以一系列反應，利用原有內脂環，開環再進一步重新形成七員環，合成 12,13-dihydrogalanal A/B，或進一步胺基化形成胺基衍生物。針對 *exo*-methylene 修飾成羥甲基與提高反應性的步驟方面，嘗試了包括硼氫化-氧化反應、形成 epoxide 和與二氧化硒反應引入酮基等許多方法，可惜在產率方面都偏低，以致無法順利得到七員環之標的產物。然過程中一些較為成功的反應方法，仍可以作為未來繼續研究之基石，包括以硫酸二甲酯/碳酸鉀進行甲基化反應，可針對內脂環進行開環形成 methyl ester；以 NiCl₂•6H₂O 和硼氫化鈉在甲醇中反應，產生(Ni₂B)₂H₃，可選擇性還原 Δ^{12} 位置上的共軛雙鍵，而不影響 Δ^8 位置上的 *exo*-methylene；以 pyridinium chlorochromate 作為氧化劑，可氧化 15 位置上屬於 hemiacetal 上的羥基，形成酸酐結構；以硼氫化鈉進行還原，再以濃硫酸和少量甲醇進行合環，兩階段反應可選擇性還原 15 位置上屬於 hemiacetal 上的羥基。

Abstract



This dissertation includes three parts:

Part 1. Chemical investigation of the leaves of *Machilus konishii*

Machilus konishii Hayata (Lauraceae) is a medium-sized evergreen tree, endemically distributed in the broadleaved forests from low to medium altitudes in the central to southern parts of Taiwan. α -Glucosidase inhibitors, a class of orally administered hypoglycemic agents for type 2 diabetes, can decrease the absorption of carbohydrates from the intestine. Bioassay-guided fractionation against α -glucosidase has resulted in isolation and characterization of 29 compounds from the EtOH extract of the leaves of *Machilus konishii* by repeated chromatography on Sephadex LH-20, silica gel, Lobar RP-18, semipreparative HPLC, and centrifugal partition chromatography. These compounds were characterized as flavonoids (**1**, **7-25**), epicatechin oligomers (**2-6**), lignans (**26**, **27**), and esters (**28**, **29**). Compound **6** is the first occurrence as natural product, and compounds **20**, **22**, **23** and **27** are new compounds. Cinnamtannin B-1 (**4**), kaempferol 3-*O*-(2- β -D-apiofuranosyl)- α -L-rhamnopyranoside (**16**), tiliroside (**24**), and kaempferol 3-*O*- α -L-(2'',4''-di-*E-p*-coumaroyl)-rhamnopyranoside (**25**) showed moderate inhibitory activity against α -glucosidase with the IC₅₀ values of 24.2 μ M, 30.3 μ M, 18.3 μ M and 23.1 μ M, respectively.

Part 2. Chemical investigation of *Hedychium coronarium* rhizome

Hedychium coronarium Koenig (Zingiberaceae) is a 1–3 m tall herb, distributed in wetlands at low elevations of India, Malaysia, Vietnam, southern China, and Taiwan. Several cytotoxic compounds have been identified from the rhizome of this plant. To supply some of these active ingredients for chemical modification and to disclose polar constituents, the constituents of this part were reinvestigated. The EtOH extract were divided to fractions soluble in CHCl₃, *n*-BuOH, and H₂O. The CHCl₃-soluble fraction was further partitioned into hexanes- and MeCN-soluble parts. The major component, coronarin D (**30**), was isolated from MeCN-soluble fraction by silica gel column chromatography and 13 compounds were isolated from *n*-BuOH -soluble fraction by repeated chromatography on Sephadex LH-20, silica gel, Lobar RP-18, semipreparative HPLC, and centrifugal partition chromatography. These compounds were characterized as diarylheptanoids (**31-37**), aromatic glycosides (**38-40**), and nucleosides (**41-43**). Of them, compounds **31-37** are new compounds. Their structures were established by spectroscopic analysis and chemical method.

Part 3. Preparation of coronarin D derivatives

The aim of this study is to prepare 12,13-dihydrogalanal A/B or their amine derivatives from coronarin D (**30**). After some attempts, our work was impeded by modification of *exo*-methylene to a hydroxymethyl group and failed to get cyclized target products. However, some successful methods could be helpful to the future study. Reaction with dimethyl sulfate/potassium carbonate could open the lactone ring besides forming methyl ester. Reaction with NiCl₂•6H₂O and NaBH₄ could selectively reduce the Δ^{12} conjugated double bond without affecting the *exo*-methylene ($\Delta^{8(17)}$). Oxidation of hemiacetal hydroxy group at C-15 with pyridinium chlorochromate could yield anhydride. Selective reduction of hemiacetal hydroxy group at C-15 could be achieved by NaBH₄ and then cyclized by conc. H₂SO₄ in MeOH.

總目錄



口試委員審定書.....	i
Curriculum Vitae.....	ii
誌謝.....	iii
中文摘要.....	I
英文摘要.....	III
目錄.....	VI
流程圖目錄 (List of schemes).....	X
表目錄 (List of tables).....	XI
圖目錄 (List of figures).....	XII
辭彙 (Glossary).....	XIV

目錄

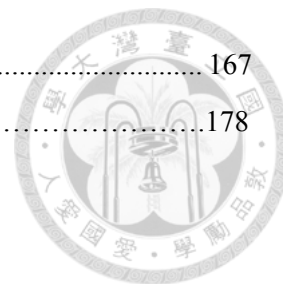
第一章：小西氏楠葉部成分之研究.....	1
壹、緒論及研究目的.....	1
1.1 研究目的.....	1
1.2 小西氏楠植物簡介.....	2
1.3 樟科楨楠屬(<i>Machilus</i>)植物成分之文獻回顧.....	3
1.4 糖尿病與臨床治療藥物.....	14
1.4.1 糖尿病之盛行率與簡介.....	14
1.4.2 糖尿病治療藥物.....	14
1.4.3 α -Glucosidase inhibitors 介紹.....	14
貳、實驗結果與討論.....	17
2.1 Epicatechin (1)與其寡聚物(2-5).....	19
2.1.1 (-)-Epicatechin (1)之結構解析.....	19
2.1.2 Procyanidin B-2 (2)、Procyanidin C-1 (3)、Cinnamtannin B-1 (4) 和 Proanthocyanidin A-2 (5)之結構解析.....	20
2.1.3 Dehydrodiepicatechin A (6)之結構解析.....	25
2.2 黃酮類化合物(7-25).....	28
2.2.1 Quercetin (7)及其配糖體(8-14)之結構解析.....	28

2.2.2	Kaempferol 3- <i>O</i> - β -D-galactopyranoside (15)及 kaempferol 3- <i>O</i> -(2- β -D-apiofuranosyl)- α -L-rhamnopyranoside (16)之結構解析	32
2.2.3	Apigenin (17)及其配糖體(18-23)之結構解析	34
2.2.4	Tiliroside (24)及 kaempferol 3- <i>O</i> - α -L-(2'',4''-di- <i>E</i> - <i>p</i> -coumaroyl)- rhamnopyranoside (25)之結構解析	45
2.2.5	醣基部分光學活性之確認	47
2.3	木脂素化合物(26)和新木脂素化合物(27)	49
2.3.1	Isolariciresinol (26)之結構解析	49
2.3.2	Isolicarin B (27) 之結構解析	51
2.4	其他類化合物(28 and 29)	53
2.4.1	2,4,6-trihydroxybenzoic acid methyl ester (28)與 3,4-dihydroxybenzoic acid (29)之結構解析	53
參、實驗部分		56
3.1	儀器與材料	56
3.1.1	理化性質測定儀器	56
3.1.2	成分分離之儀器及材料	56
3.1.3	試劑與溶媒	57
3.1.4	α -Glucosidase assay 之試劑與儀器	58
3.1.5	糖分析之試劑與儀器	58
3.2	植物來源	59
3.3	小西氏楠葉部成分萃取與純化	59
3.3.1	正丁醇可溶部分之分離	59
3.3.2	乙酸乙酯可溶部分之分離	62
3.4	化合物之物理數據	67
3.5	α -Glucosidase 抑制活性測試 (α -glucosidase inhibition assay)	72
3.5.1	原理	72
3.5.2	實驗方法	72
3.6	糖分析	75
3.6.1	酸水解	75
3.6.2	TMS 衍生物之製備	75
3.6.3	GC 分析	75
第二章: 野薑花根莖成分之研究		76

壹、緒論及研究目的.....	76
1.1 研究目的.....	76
1.2 野薑花植物簡介.....	77
1.3 薑科蝴蝶薑屬(<i>Hedychium</i>)植物之成分研究.....	79
貳、實驗結果與討論.....	87
2.1 Diterpene 類(30).....	89
2.2.1 Coronarin D (30)之結構解析.....	89
2.2 Diaryheptanoid 類(31-37).....	91
2.2.1 Hedycoropyran A (31)之結構解析.....	91
2.2.2 Hedycoropyran B (32)之結構解析.....	94
2.2.3 Hedycoropyran C (33)之結構解析.....	96
2.2.4 Hedycorofurans A-D (34-37)之結構解析.....	99
2.2.5 Hedycorofuran A-1,3-acetonide (34a)與 hedycorofuran D-2,3-acetonide (37a)之結構解析.....	107
2.2.6 具四氫吡喃環與具四氫呋喃環之 diarylheptanoid 類化合物討論.....	109
2.3 芳香環配糖體類(38-40)之結構解析.....	112
2.4 核苷類(41-43).....	116
2.4.1 Adenosine (41)、thymidine (42)和 uridine (43)之結構解析.....	116
2.5 結論.....	118
參、實驗部分.....	119
3.1 儀器與材料.....	119
3.1.1 理化性質測定儀器.....	119
3.1.2 成分分離之儀器及材料.....	119
3.1.3 試劑與溶媒.....	120
3.2 植物來源.....	120
3.3 野薑花根莖部成分萃取與純化.....	120
3.3.1 Coronarin D (30)之分離.....	121
3.3.2 正丁醇可溶部分之分離.....	122
3.4 Acetonide 衍生物之製備.....	126
3.4.1 Hedycorofuran A-1,3-acetonide (34a)之製備.....	126
3.4.2 Hedycorofuran D-2,3-acetonide (37a)之製備.....	126
3.5 化合物之物理數據.....	126

第三章: Coronarin D 衍生物之製備.....	130
壹、緒論及研究目的.....	130
1.1 研究目的.....	130
貳、實驗結果與討論.....	131
2.1 實驗設計.....	131
2.2 化合物的合成.....	133
2.2.1 化合物 I-IV 的合成(Scheme 14).....	133
2.2.2 化合物 Va 與 Vb 的合成(Scheme 15).....	136
2.2.3 化合物 VI 與 VII 的合成(Schemes 16-17).....	138
2.2.4 化合物 VIII 的合成(Scheme 18).....	139
2.2.5 化合物 IXa-IXc 的合成(Scheme 19).....	139
2.2.6 化合物 X-XII 的合成(Scheme 20).....	141
2.2.7 化合物 XIII-XVI 的合成(Scheme 22).....	142
2.2.8 化合物 IXb, XVII-XX 的合成(Schemes 23-24).....	144
2.2.9 Hydroboration model study：末端雙鍵氧化形成醇基之反應(Scheme 25).....	146
2.3 結論.....	147
參、實驗部分.....	148
3.1 儀器與材料.....	148
3.1.1 理化性質測定儀器.....	148
3.1.2 成分分離之儀器及材料.....	148
3.1.3 試劑與溶媒.....	148
3.2 Coronarin D 衍生物之製備與物理數據.....	150
3.2.1 化合物 I-IV 之製備(Scheme 14).....	150
3.2.2 化合物 Va 與 Vb 之製備(Scheme 15).....	152
3.2.3 化合物 VI 之製備(Scheme 16).....	153
3.2.4 化合物 VII 之製備(Scheme 17).....	154
3.2.5 化合物 VIII 之製備(Scheme 18).....	154
3.2.6 化合物 IXa-IXc 之製備(Schemes 19, 23 & 24).....	155
3.2.7 化合物 X-XII 之製備(Scheme 20).....	157
3.2.8 化合物 XIII-XVI 之製備(Scheme 22).....	159
3.2.9 化合物 XVII-XX 之製備(Scheme 24).....	163
3.2.10 化合物 L2 之製備(Scheme 25).....	166

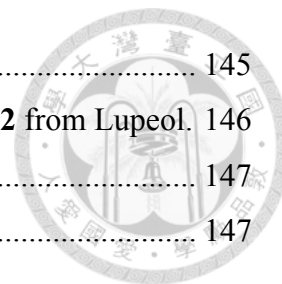
參考文獻.....	167
附圖.....	178



流程圖目錄 (List of schemes)

Scheme 1. Hydrolysis of quercetin 3- <i>O</i> - β -xylopyranoside (12) and trimethylsilylation of xylose.....	47
Scheme 2. Hydrolysis of isovitexin 2"- <i>O</i> - β -D-glucopyranoside (12) and trimethylsilylation of glucose.....	48
Scheme 3. Fractionation of the EtOH extract of <i>Machilus konishii</i> Hayata.....	59
Scheme 4. Separation scheme of <i>n</i> -BuOH-soluble part of the EtOH extract of <i>Machilus konishii</i> Hayata leaves.....	65
Scheme 5. Separation scheme of EtOAc-soluble part of the EtOH extract of <i>Machilus konishii</i> Hayata leaves.....	66
Scheme 6. The principle of α -glucosidase inhibition assay.....	72
Scheme 7. Biomimetic synthesis of centrolobine.....	110
Scheme 8. Total synthesis of renealtins A and B.....	111
Scheme 9. Fractionation of the EtOH extract of <i>Hedychium coronarium</i> rhizome.	121
Scheme 10. Separation scheme of <i>n</i> -BuOH-soluble part of the EtOH extract of <i>Hedychium coronarium</i> rhizome.....	125
Scheme 11. Synthetic targets.....	130
Scheme 12. Synthetic design of target T1	131
Scheme 13. Synthetic design of target T2	132
Scheme 14. Preparation of compounds I-IV	134
Scheme 15. Preparation of compounds Va and Vb	136
Scheme 16. Preparation of compound VI	138
Scheme 17. Preparation of compound VII	138
Scheme 18. Preparation of compound VIII	139
Scheme 19. Preparation of compounds IXa-IXc	140
Scheme 20. Preparation of compounds X-XII	142
Scheme 21. Auto-dimerization.....	142
Scheme 22. Preparation of compounds XIII-XVI	143
Scheme 23. Preparation of compound IXb	145

Scheme 24. Preparation of compounds IXb , XVII-XX	145
Scheme 25. Hydroboration model study: preparation of compound L2 from Lupeol.	146
Scheme 26. Preparation of compound IV	147
Scheme 27. Successful syhthetic methods.	147



表目錄 (List of tables)

Table 1. Compounds isolated from <i>Machilus</i> plants	3
Table 2. Oral antidiabetic agents	16
Table 3. α -Glucosidase inhibitors in clinical use.....	16
Table 4. Calculated total amount and yield of compounds 1-29	17
Table 5. ^1H and ^{13}C NMR data of 1 (CD_3OD , AVIII-600)	19
Table 6. ^{13}C -NMR data of compounds 2-5 (CD_3OD , AVIII-600 or AV-400).....	23
Table 7. ^1H -NMR data of compounds 2-5 (CD_3OD , AVIII-600 or AV-400).....	24
Table 8. ^1H -, ^{13}C - and 2D-NMR data of compound 6 (CD_3OD , AVIII-600)	27
Table 9. ^{13}C -NMR data of compounds 7-14 (CD_3OD , AVIII-600 or AV-400).....	30
Table 10. ^1H -NMR data of compounds 7-14 (CD_3OD , AVIII-600 or AV-400).....	31
Table 11. ^1H - and ^{13}C -NMR data of compounds 15 and 16 (CD_3OD , AVIII-600)	33
Table 12. ^1H - and ^{13}C -NMR data of compounds 17 and 18 (CD_3OD , AVIII-600)	35
Table 13. ^1H -, ^{13}C - and 2D-NMR data of compound 19 (CD_3OD , AVIII-600)	37
Table 14. ^1H -, ^{13}C - and 2D-NMR data of compound 20 (CD_3OD , AVIII-600)	38
Table 15. ^1H -, ^{13}C - and 2D-NMR data of compound 21 (CD_3OD , AVIII-600)	40
Table 16. ^1H -, ^{13}C - and 2D-NMR data of compound 22 (CD_3OD , AVIII-600, 278K or 300K).....	43
Table 17. ^1H -, ^{13}C - and 2D-NMR data of compound 23 (CD_3OD , AVIII-600, 278K or 300K).....	44
Table 18. ^1H - and ^{13}C -NMR data of compounds 24 and 25 (CD_3OD , AVIII-600)	46
Table 19. GC retention time (t_R) of monosaccharide TMS derivatives.....	48
Table 20. ^1H -, ^{13}C - and 2D-NMR data of compound 26 (CD_3OD , AVIII-600)	50
Table 21. ^1H -, ^{13}C - and 2D-NMR data of compounds 27 (CDCl_3 , AVIII-600).....	52
Table 22. ^1H - and ^{13}C -NMR data of compounds 28 and 29 (CD_3OD , AVIII-600)	53
Table 23. Inhibitory effect of compounds 1-7 , 10-12 , 14 , 16 , 18-21 , 24-25 and acarbose against α -glucosidase.....	54

Table 24. Compounds isolated from <i>Hedychium</i> plants	79
Table 25. Calculated total amount and yield of compounds 30-43	87
Table 26. ¹ H- and ¹³ C-NMR data of compound 30 (CDCl ₃ , AVIII-600).....	90
Table 27. ¹ H-, ¹³ C- and 2D-NMR data of compound 31 (CD ₃ OD, AVIII-600).....	93
Table 28. ¹ H-, ¹³ C- and 2D-NMR data of compound 32 (CD ₃ OD, AVIII-600).....	95
Table 29. ¹ H-, ¹³ C- and 2D-NMR data of compound 33 (CD ₃ OD, AVIII-600).....	98
Table 30. ¹ H-, ¹³ C- and 2D-NMR data of compound 34 (CD ₃ OD, AVIII-600).....	103
Table 31. ¹ H-, ¹³ C- and 2D-NMR data of compound 35 (CD ₃ OD, AVIII-600).....	104
Table 32. ¹ H-, ¹³ C- and 2D-NMR data of compound 36 (CD ₃ OD, AVIII-600).....	105
Table 33. ¹ H-, ¹³ C- and 2D-NMR data of compound 37 (CD ₃ OD, AVIII-600).....	106
Table 34. ¹ H-NMR data of compound 34 , 34a , 37 , and 37a ; 1D-selective NOESY data of 34a and 37a (CD ₃ OD, AVIII-600)	108
Table 35. ¹ H- and ¹³ C-NMR data of compounds 38-40 ; NOESY data of compounds 38 and 40 ; HMBC data of 40 (CD ₃ OD, AVIII-600).....	115
Table 36. ¹ H- and ¹³ C-NMR data of compounds 41-43 (CD ₃ OD, AVIII-600 of 41&42); (CD ₃ OD, AV-400 of 43)	117
Table 37. ¹ H- and ¹³ C-NMR data of compounds I-III (CDCl ₃ , AVIII-600).....	135
Table 38. ¹ H- and ¹³ C-NMR data of compounds Va and Vb (CDCl ₃ , AVIII-600).....	137
Table 39. ¹ H-NMR data of compounds IXa-IXc and ¹³ C-NMR data of compound IXc (CDCl ₃ , AV-400).....	140

圖目錄 (List of figures)

Figure 1. Alkaloids, terpenoids, butanolides, and lactones isolated from <i>Machilus</i> plants.	8
Figure 2. Lignans isolated from <i>Machilus</i> plants (A).....	9
Figure 3. Lignans isolated from <i>Machilus</i> plants (B).....	10
Figure 4. Flavonoids isolated from <i>Machilus</i> plants.	11
Figure 5. Proanthroquinones isolated from <i>Machilus</i> plants.....	12
Figure 6. Steroids and other compounds isolated from <i>Machilus</i> plants.	13
Figure 7. Structure of α -glucosidase inhibitors in clinical use.	15
Figure 8. Structures of compounds (1-29) from the leaves of <i>Machilus konishii</i> Hayata.	19

Figure 9. Steric structure of 6 , obtained from molecular dynamic calculation, followed by energy minimization, using ChemBio3D Ultra 12.0 software, and predicted exciton coupling for 6	26
Figure 10. CD spectrum of compound 6 (MeOH).	26
Figure 11. Expansion of NOESY spectrum of compound 22 (CD ₃ OD, AVIII-600).....	42
Figure 12. Structures of licarin B and licarin E.....	51
Figure 13. CD spectrum of compound 27 (MeOH).	52
Figure 14. 96 孔微量測試盤上各組測試樣品的排列情形，以 n = 3 為例。	73
Figure 15. 野薑花 <i>Hedychium coronarium</i> Koenig (Zingiberaceae).....	78
Figure 16. Diterpenoids isolated from <i>Hedychium</i> plants (A).....	83
Figure 17. Diterpenoids isolated from <i>Hedychium</i> plants (B).....	84
Figure 18. Sesquiterpenoids, monoterpene, and tetraterpene isolated from <i>Hedychium</i> plants.	85
Figure 19. Steroids, flavonoids and other compounds isolated from <i>Hedychium</i> plants.	86
Figure 20. Structure of compounds isolated from <i>Hedychium coronarium</i>	88
Figure 21. Structures of adrenaline and niasinamide.	92
Figure 22. Key HMBC (A) and key NOESY (B) correlations of hedycoropyran A (31).	92
Figure 23. Key HMBC (A) and key NOESY (B) correlations of hedycoropyran B (32).	94
Figure 24. Key HMBC (A) and key NOESY (B) correlations of hedycoropyran C (33).	97
Figure 25. Key HMBC (A) and key NOESY (B) correlations of hedycorofuran A (34).	100
Figure 26. 1D-selective NOESY correlations of hedycorofuran A-1,3-acetonide (34a).	100
Figure 27. Key HMBC (A) and key NOESY (B) correlations of hedycorofuran C (36).	101
Figure 28. 1D-selective NOESY correlations of hedycorofuran D-2,3-acetonide (37a).	102
Figure 29. Structures of (+)-centrolabin and (-)-centrolabin.	109
Figure 30. Structures of (1 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>E</i>)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-1,5-epoxy-3-	

hydroxyhept-6-ene.....	110
Figure 31. Structures of renealtins A and B.....	110
Figure 32. Key NOESY correlations of isotachioside (38).....	112
Figure 33. Key HMBC (A) and key NOESY (B) correlations of apinoside A (40).....	114
Figure 34. Structures of galanals A and B.	130

辭彙 (Glossary)

CD	Circular Dichroism
COSY	Correlation Spectroscopy
CPC	Centrifugal Partition Chromatography
DEPT	Distortionless Enhancement via Polarization Transfer
ESI-MS	Electron Spray Ionization Mass Spectroscopy
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Connectivity
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HR-ESI-MS	High Resolution Electron Spray Ionization Mass Spectroscopy
IC ₅₀	50% Inhibitory Concentration
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy



第一章：小西氏楠葉部成分之研究

壹、緒論及研究目的

1.1 研究目的

樟科 (Lauraceae) 楨楠屬 (*Machilus*) 的植物為臺灣暖溫帶闊葉林區的主要樹種。暖溫帶闊葉林分佈於海拔 500~1,800 公尺(在南部為海拔 700~1,800 公尺)之處，氣候潮濕溫暖，年均溫 17~23°C，土壤富含腐植質，森林鬱閉度高。本屬植物僅分布於台灣、東南亞區域及婆羅洲高地¹。

楨楠屬植物在台灣共有八種，包括了 *Machilus japonica* Sieb. & Zucc. var. *japonica* (假長葉楠)、*Machilus japonica* Sieb. & Zucc. var. *kusanoi* (Hayata) Liao (大葉楠)、*Machilus konishii* Hayata (小西氏楠)、*Machilus obovatifolia* (Hayata) Kanehira & Sasaki (恆春楨楠)、*Machilus philippinensis* Merr. (菲律賓楠)、*Machilus thunbergii* Sieb. & Zucc. (豬腳楠)、*Machilus zuihoensis* Hayata var. *zuihoensis* (香楠)、*Machilus zuihoensis* Hayata var. *mushaensis* (Lu) Y. C. Liu (青葉楠)等，其中香楠僅特產於台灣¹。

本實驗室近年來針對楨楠屬植物葉部成分，尋找 α -glucosidase 抑制劑，並已自菲律賓楠植物中得到數個活性成分^{2,3}，也針對大葉楠正丁醇可溶部分進行了成分分析⁴。

小西氏楠之成分研究尚未有文獻報告，於先導實驗顯示，該植物葉部酒精抽提物的正丁醇層，在最終濃度為 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 時展現了 68.3% 的酵素抑制活性百分比。因此本研究擬分離小西氏楠之成分並探討其抑制 α -glucosidase 之生物活性。

1.2 小西氏楠植物簡介⁵

小西氏楠 *Machilus konishii* Hayata，為樟科 (Lauraceae) 楨楠屬 (*Machilus*) 的植物，中至大型常綠喬木，樹皮平滑，呈深褐色。葉輪生，革質，倒卵形或橢圓形，6-8 公分長，2-3 公分寬，頂端漸尖，基部楔形，邊緣反捲，表面光滑，有軟毛，乾燥時葉背呈深紫色，羽狀脈，側脈有 5-6 對，葉背細葉脈有時凸起。葉柄有細毛，8 毫米長。聚繖圓錐花序，頂生或腋生，密生軟毛；花被 6 裂片，不等大，外層倒卵形，長寬各約 3 毫米及 1.2 毫米，尖銳樣，內層倒卵形或橢圓形，長寬各約 4 毫米及 2.5 毫米，鈍頭，兩層皆具纖毛。可孕雄蕊 9 枚，花藥 4 室，呈橢圓形，1 毫米長，第 1、2 輪不具腺，為 2.3 毫米長，基部具絨毛，第 3 輪具腺體，基部具絨毛，第 3 輪為退化雄蕊，1.5 毫米長；子房卵形，1.2 毫米長，柱頭為頭狀花序，2 毫米長。果實為球狀扁長形，1.2 公分寬，花被增大宿存於果實基部⁵。

本植物為台灣特有，分佈於臺灣中南部中低海拔的闊葉林區。本實驗用植物材料採集自福山植物園 (2007 年 9 月)。

1.3 樟科槿楠屬(*Machilus*)植物成分之文獻回顧

樟科槿楠屬(*Machilus*)植物為常綠喬木或灌木，在台灣原生槿楠屬植物有 *M. japonica* Sieb. & Zucc. var. *japonica* (假長葉楠)、*M. japonica* Sieb. & Zucc. var. *kusanoi* (Hayata) Liao (大葉楠)、*M. konishii* Hayata (小西氏楠)、*M. obovatifolia* (Hayata) Kanehira & Sasaki (恆春槿楠)、*M. philippinensis* Merr. (菲律賓楠)、*M. thunbergii* Sieb. & Zucc. (豬腳楠)、*M. zuihoensis* Hayata var. *zuihoensis* (香楠)、*M. zuihoensis* Hayata var. *mushaensis* (Lu) Y. C. Liu (青葉楠)等八種¹，文獻查詢已知之成分如 Table 1 所示(Fig. 1-6)。

Table 1. Compounds isolated from *Machilus* plants

No.	Compound	Species	Part
Alkaloid			
M-1	<i>dl</i> -Cocclaurine	<i>M. japonica</i> var. <i>kusanoi</i>	wood ⁶
M-2	L-(+)-Laudanidine	<i>M. obovatifolia</i>	root ⁷
M-3	L-(−)- <i>N</i> -Norarmepavine	<i>M. japonica</i> var. <i>kusanoi</i>	wood ^{6,8}
		<i>M. pseudolongifolia</i>	root ⁹
		<i>M. thunbergii</i>	root ¹⁰
		<i>M. thunbergii</i>	trunk ⁷
		<i>M. zuihoensis</i>	trunk ⁷
		<i>M. obovatifolia</i>	root ⁷
M-4	<i>dl</i> - <i>N</i> -Norarmepavine	<i>M. pseudolongifolia</i>	root ⁹
		<i>M. thunbergii</i>	root ¹⁰
		<i>M. thunbergii</i>	trunk ⁷
		<i>M. zuihoensis</i>	trunk ⁷
		<i>M. obovatifolia</i>	root ⁷
Terpenoid			
M-4	α -Pinene	<i>M. thunbergii</i>	leaves ¹¹
M-5	β -Pinene	<i>M. thunbergii</i>	leaves ¹¹
M-6	Limonene	<i>M. thunbergii</i>	leaves ¹¹
M-7	<i>cis</i> -Ocimene	<i>M. thunbergii</i>	leaves ¹¹
M-8	β -Selinene	<i>M. thunbergii</i>	leaves ¹¹
M-9	β -Elemene	<i>M. thunbergii</i>	leaves ¹¹
M-10	β -Caryophyllene	<i>M. thunbergii</i>	leaves ¹¹
M-11	3,4-Dihydroxy- β -bisabolol	<i>M. zuihoensis</i>	stem
			wood ¹²

No.	Compound	Species	Part
Butanolide			
M-12	Linderanolide E	<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ¹³
M-13	Isolinderanolide E	<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ¹³
M-14	(2 <i>E</i> ,3 <i>S</i>)-2-octadecylidene-3-hydroxy-4-methylenebutanolide	<i>M. thunbergii</i>	wood ¹⁴
M-15	Isolancifolide	<i>M. thunbergii</i>	bark ¹⁵
M-16	Zuihoenalide	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹⁶
M-17	3-(1-Methoxyoctadecyl)-5-methylene-5H-furan-2-one	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹⁶
M-18	Secoisolancifolide	<i>M. thunbergii</i>	bark ¹⁵
M-19	Secomahubanolide	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹⁶
Lactone			
M-20	Machicolide A	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹²
M-21	Machicolide B	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹²
M-22	Machilactone	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹²
M-23	Methyl (2 <i>E</i>)-2-(1-hydroxy-2-oxopropyl)eicos-2-enoate	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹²
Lignan			
M-24	Machilin A	<i>M. thunbergii</i>	bark ^{15,17-20}
M-25	Macelignan	<i>M. thunbergii</i>	bark ¹⁵
M-26	<i>erythro</i> -Austrobailignan-6	<i>M. thunbergii</i>	bark ¹⁷
M-27	<i>meso</i> -Dihydroguaiaretic acid	<i>M. thunbergii</i>	bark ^{15,17-21}
M-28	Monomethyl <i>meso</i> -dihydroguaiaretic acid	<i>M. thunbergii</i>	bark ¹⁷
M-29	Guaycasin	<i>M. thunbergii</i>	— ²²
M-30	Cinnamophilin	<i>M. philippinensis</i>	stem ²³
M-31	Oleiferin C	<i>M. thunbergii</i>	bark ¹⁵
M-32	(+)-Guaiacin	<i>M. thunbergii</i>	bark ²⁰
M-33	(-)-Isoguaiacin	<i>M. thunbergii</i>	bark ^{18,20}
M-34	Nudiposide	<i>M. thunbergii</i>	wood ¹⁴
M-35	Lyoniside/(-)-lyoniresinol 3- <i>O</i> -β-D-xylopyranoside	<i>M. thunbergii</i>	wood ¹⁴
M-36	Ssioriside	<i>M. thunbergii</i>	wood ¹⁴
M-37	<i>rel</i> -Methyl (2 <i>S</i>)-2-hydroxy-2-2'-((2" <i>R</i> ,3" <i>R</i>)-4"-guaiacyl-2",3"dimethylbutyl)-5'-oxo-2',5'-dihydro-2-furanylethnoate	<i>M. thunbergii</i>	bark ²⁴
M-38	<i>rel</i> -Methyl(2 <i>S</i>)-2-hydroxy-2-2'-((2" <i>R</i> ,3" <i>S</i>)-4"-guaiacyl-2",3"dimethylbutyl)-5'-oxo-2',5'-dihydro-2-furanylethnoate	<i>M. thunbergii</i>	bark ²⁴
M-39	Machilolin-A	<i>M. zuihoensis</i>	leaves ²⁵
M-40	(±)-9,9'- <i>O</i> -Diferuloylsecoisolariciresinol	<i>M. thunbergii</i>	wood ¹⁴

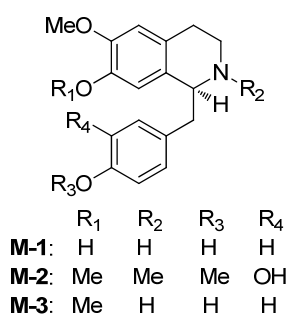
No.	Compound	Species	Part
M-41	(–)-Acuminatin	<i>M. thunbergii</i>	bark ^{17,18}
		<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ¹³
M-42	Machilin B	<i>M. thunbergii</i>	bark ¹⁹
M-43	Licarin A	<i>M. thunbergii</i>	leaves ¹⁴
		<i>M. thunbergii</i>	bark ^{15,18-20}
		<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ¹³
		<i>M. thunbergii</i>	— ²²
M-44	Licarin B	<i>M. thunbergii</i>	leaves ¹⁴
		<i>M. thunbergii</i>	bark ^{15,19}
		<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ¹³
M-45	Machilusol A	<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ²⁶
M-46	Machilusol B	<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ²⁶
M-47	Machilusol C	<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ²⁶
M-48	Machilusol D	<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ²⁶
M-49	Machilusol E	<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ²⁶
M-50	4- <i>O</i> -Demethylkadsurenin M	<i>M. thunbergii</i>	bark ¹⁷
M-51	Perseal F	<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ¹³
M-52	Perseal G	<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ¹³
M-53	Machilusol F	<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ²⁶
M-54	Machilin F	<i>M. thunbergii</i>	bark ^{15,17,27}
M-55	Machilin G	<i>M. thunbergii</i>	bark ^{18,27}
M-56	Machilin H	<i>M. thunbergii</i>	bark ²⁷
M-57	Nectandrin A	<i>M. thunbergii</i>	bark ^{17,18,27}
M-58	Nectandrin B	<i>M. thunbergii</i>	bark ^{15,17,18}
M-59	Zuonin B	<i>M. thunbergii</i>	bark ¹⁵
M-60	Machilin I	<i>M. thunbergii</i>	bark ²⁷
M-61	(+)-Galbacin	<i>M. thunbergii</i>	bark ^{17,18}
M-62	(+)-Galbelgin	<i>M. thunbergii</i>	bark ^{18,20}
M-63	Machilin C	<i>M. thunbergii</i>	bark ¹⁹
M-64	Machilin D	<i>M. thunbergii</i>	bark ¹⁹
M-65	Machilin E	<i>M. thunbergii</i>	bark ¹⁹
M-66	(–)-Sesamin	<i>M. thunbergii</i>	bark ^{18,20}
M-67	(±)-Syringaresinol	<i>M. thunbergii</i>	wood ¹⁴
	(+)-Syringaresinol	<i>M. philippinensis</i>	stem ²³

No.	Compound	Species	Part
Flavonoid			
M-68	2"-O- α -L-Rhamnopyranosylisovitexin	<i>Machilus japonica</i> var. <i>kusanoi</i>	leaves ⁴
M-69	2"-O- α -L-Rhamnopyranosylvitexin	<i>Machilus japonica</i> var. <i>kusanoi</i>	leaves ⁴
M-70	Apigenin 4'-O- β -D-glucopyranoside	<i>M. philippinensis</i>	stem ²³
M-71	Kaempferol	<i>Machilus japonica</i> var. <i>kusanoi</i>	leaves ⁴
		<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
		<i>M. thunbergii</i>	wood ¹⁴
M-72	Kaempferol 3-O- β -D-galactopyranoside	<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
M-73	Kaempferol-3-O- β -D-glucoside	<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
M-74	Kaempferol-3-O- α -L-rhamnoside	<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
M-75	Kaempferol-3-O- α -L-arabinofuranoside	<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
M-76	Kaempferol 3-O- α -L-arabinopyranoside	<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
M-77	Kaempferol-3-O- β -D-xylopyranoside	<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
M-78	Kaempferol	<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
M-79	3-O-(2-O- β -D-apiofuranosyl)- α -L-arabinofuranoside Kaempferol 3-O-(2-O- β -D-apiofuranosyl)- α -L-rhamnopyranoside	<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
M-80	Quercetin	<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
		<i>M. thunbergii</i>	wood ¹⁴
M-81	Quercetin-3-O- β -D-galactopyranoside	<i>M. philippinensis</i>	leaves ^{2,3}
		<i>Machilus japonica</i> var. <i>kusanoi</i>	leaves ⁴
M-82	Quercetin-3-O- β -D-glucopyranoside	<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
		<i>Machilus japonica</i> var. <i>kusanoi</i>	leaves ⁴
M-83	Quercetin-3-O- α -L-rhamnoside	<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
M-84	Quercetin-3-O- α -L-arabinofuranoside	<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
M-85	Quercetin 3-O- α -L-arabinopyranoside	<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
M-86	Quercetin-3-O- β -D-xylopyranoside	<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
M-87	Quercetin 3-O- α -rhamnopyranosyl-(1 \rightarrow 6)- β -galactopyranoside	<i>M. philippinensis</i>	leaves ³
M-88	(+)-Catechin	<i>M. thunbergii</i>	wood ¹⁴
M-89	(-)-Epicatechin	<i>M. philippinensis</i>	leaves ²
		<i>M. thunbergii</i>	wood ¹⁴
M-90	(\pm)-Aromadendrin	<i>M. thunbergii</i>	wood ¹⁴
M-91	(\pm)-Naringenin	<i>M. thunbergii</i>	wood ¹⁴
M-92	(\pm)-Taxifolin	<i>M. thunbergii</i>	wood ¹⁴
M-93	Apigenosylide A	<i>Machilus japonica</i> var. <i>kusanoi</i>	leaves ⁴
		<i>Machilus japonica</i> var. <i>kusanoi</i>	leaves ⁴
M-94	Apigenosylide B	<i>Machilus japonica</i> var. <i>kusanoi</i>	leaves ⁴
		<i>Machilus japonica</i> var. <i>kusanoi</i>	leaves ⁴
M-95	Apigenosylide C	<i>Machilus japonica</i> var. <i>kusanoi</i>	leaves ⁴

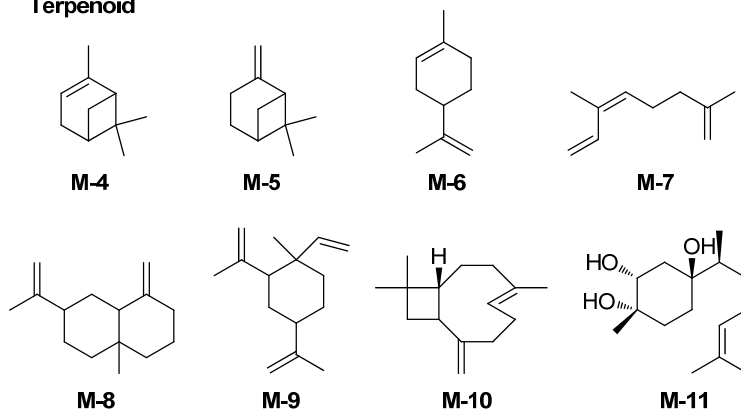
No.	Compound	Species	Part
Proanthroquinone			
M-96	Aesculitannin B	<i>M. philippinensis</i>	leaves ²
M-97	Cinnamtannin B-1	<i>M. philippinensis</i>	leaves ²
M-98	Cinnamtannin D-1	<i>M. philippinensis</i>	leaves ²
M-99	Pavetannin C-1	<i>M. philippinensis</i>	leaves ²
M-100	Parameritannin A-1	<i>M. philippinensis</i>	leaves ²
M-101	Epicatechin-(4 β →8)-parameritannin A-1	<i>M. philippinensis</i>	leaves ²
M-102	Epicatechin-(4 β →8)-epicatechin-(4 β →8)-parameritannin A-1	<i>M. philippinensis</i>	leaves ²
Steroid			
M-103	β -Sitosterol	<i>M. zuihoensis</i>	leaves ²⁵
		<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹⁶
		<i>M. philippinensis</i>	stems ²³
		<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ¹³
M-104	β -Sitosteryl-3- <i>O</i> - β -D-glucoside/Daucosterol	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹⁶
		<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ¹³
M-105	Stigmasterol	<i>M. zuihoensis</i>	leaves ²⁵
M-106	Stigmastan-3 β ,5 α ,6 β -triol	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹⁶
M-107	β -Sitostenone	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹⁶
		<i>M. philippinensis</i>	stems ²³
M-108	Friedelin	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹⁶
Other			
M-109	4-Hydroxybenzaldehyde	<i>M. philippinensis</i>	stem ²³
M-110	4-Hydroxybenzoic acid	<i>M. philippinensis</i>	stem ²³
M-111	Methyl 4-hydroxy-benzoate	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹⁶
M-112	Vanillin	<i>M. zuihoensis</i>	leaves ²⁵
M-113	Vanillic acid	<i>M. philippinensis</i>	stem ²³
M-114	Syringaldehyde	<i>M. obovatifolia</i>	stem wood ¹³
M-115	Scopoletin	<i>M. thunbergii</i>	wood ¹⁴
M-116	Scopolin	<i>M. thunbergii</i>	wood ¹⁴
M-117	3,5-Dimethoxy-4-hydroxycinnamaldehyde/sinapaldehyde	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹⁶
M-118	(+)-Abscisic acid	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹⁶
M-119	<i>n</i> -Butyl β -D-fructopyranoside	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹⁶
M-120	Machillene	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹⁶

No.	Compound	Species	Part
M-121	(+)- α -Tocopherol	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹⁶
M-122	N-(<i>E</i>)-feruloyltyramine	<i>M. zuihoensis</i>	stem wood ¹⁶

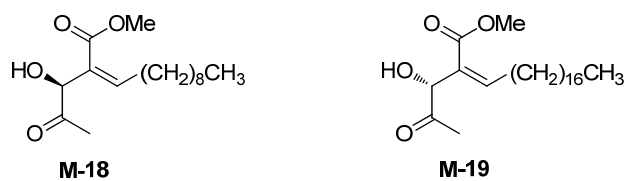
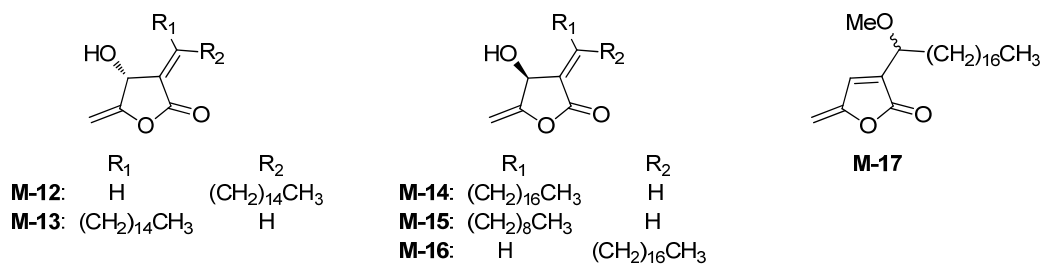
Alkaloid



Terpenoid



Butanolide



Lactone

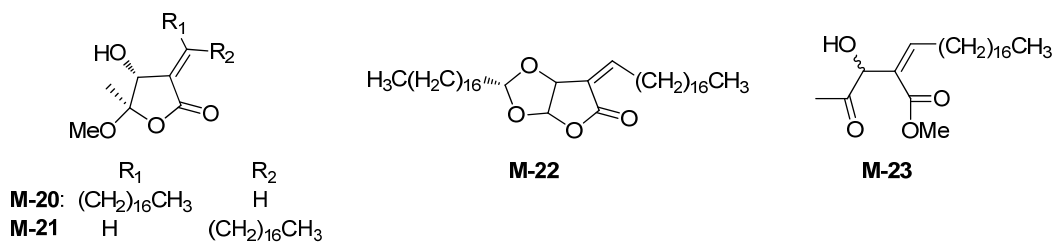
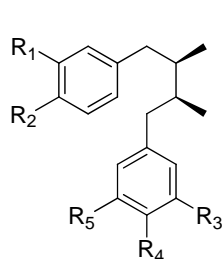
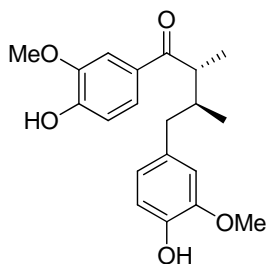


Figure 1. Alkaloids, terpenoids, butanolides, and lactones isolated from *Machilus* plants.

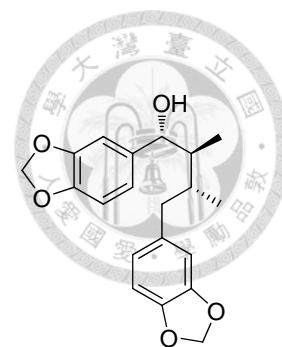
Lignan-1



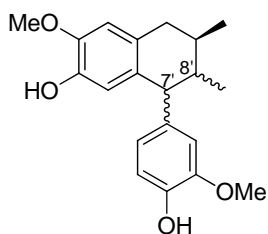
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
M-24:	OCH ₂ O		OCH ₂ O		H
M-25:	OCH ₂ O		OMe	OH	H
M-26:	OCH ₂ O		OMe	OH	H (<i>erythro</i>)
M-27:	OMe	OH	OMe	OH	H
M-28:	OMe	OH	OMe	OMe	H
M-29:	OMe	OH	OMe	OH	OMe



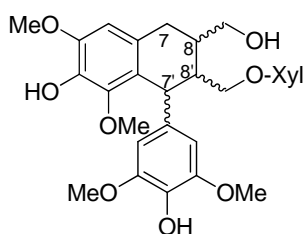
M-30



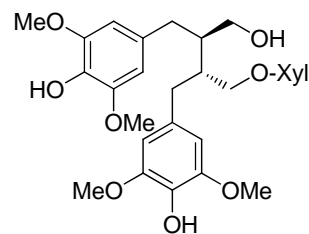
M-31



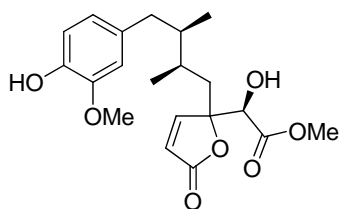
M-32: 7'*R*, 8'*S*
M-33: 7'*S*, 8'*R*



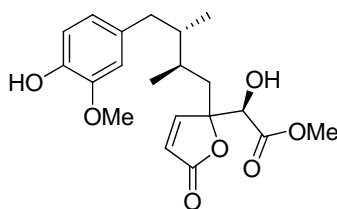
M-34: 7'*R*, 8'*S*, 8'*S*
M-35: 7'*S*, 8'*R*, 8'*R*



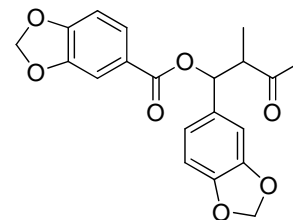
M-36



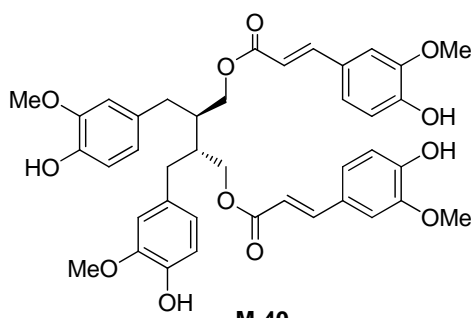
M-37



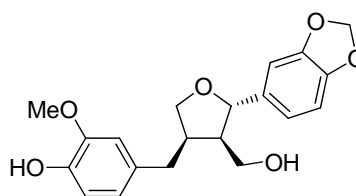
M-38



M-39



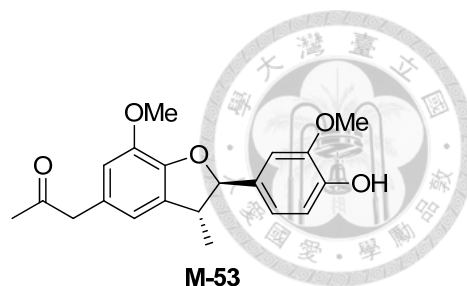
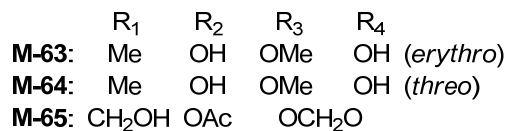
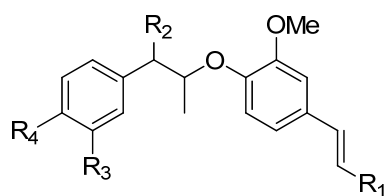
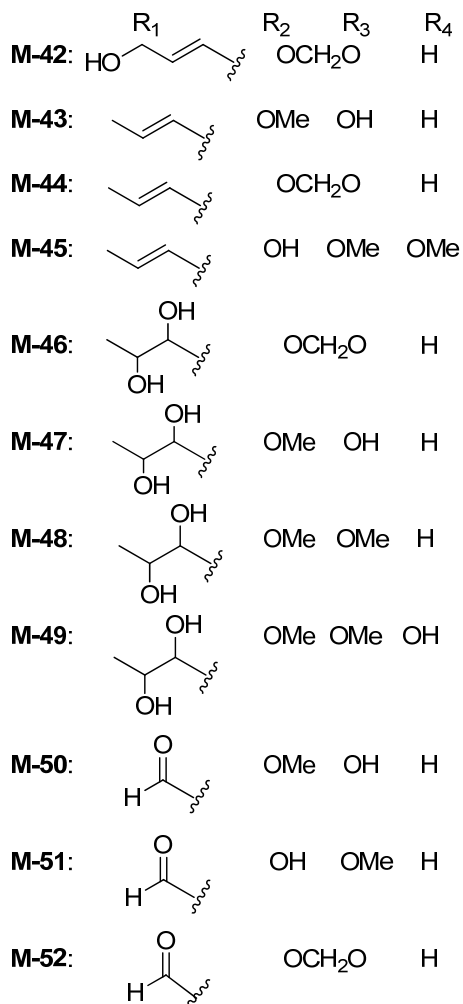
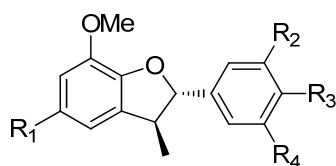
M-40



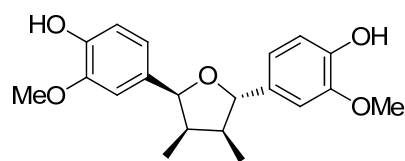
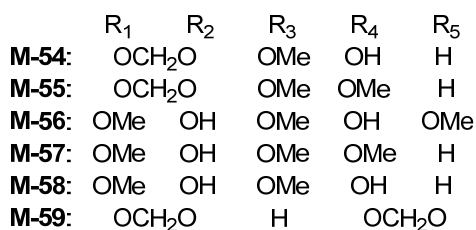
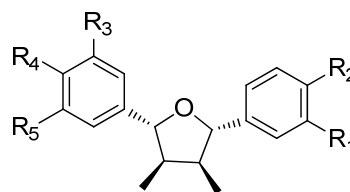
M-41

Figure 2. Lignans isolated from *Machilus* plants (A).

Lignan-2



M-53



M-60

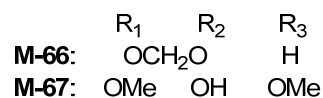
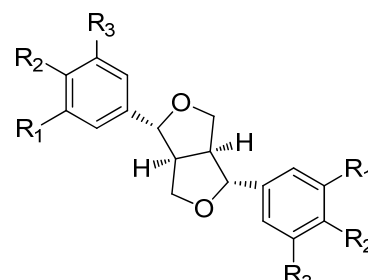
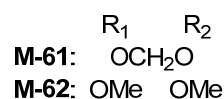
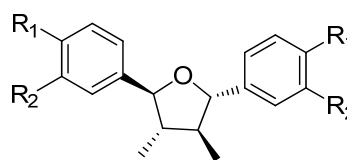
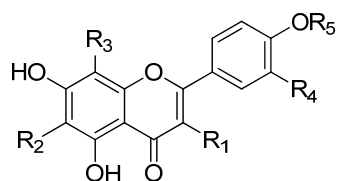
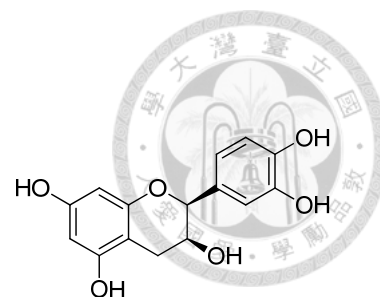


Figure 3. Lignans isolated from *Machilus* plants (B).

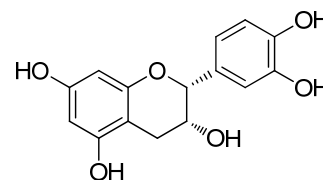
Flavonoid



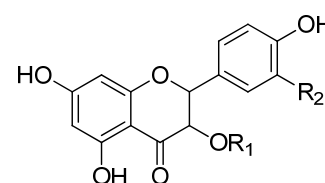
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
M-68:	H	Rha-(1→2)-Glc	H	H	H
M-69:	H	H	Rha-(1→2)-Glc	H	H
M-70:	H	H	H	H	Glc
M-71:	OH	H	H	H	H
M-72:	O-Gal	H	H	H	H
M-73:	O-Glc	H	H	H	H
M-74:	O-Rha	H	H	H	H
M-75:	O-Araf	H	H	H	H
M-76:	O-Arap	H	H	H	H
M-77:	O-Xyl	H	H	H	H
M-78:	Araf-(1→2)-O-Apif	H	H	H	H
M-79:	Rha-(1→2)-O-Apif	H	H	H	H
M-80:	OH	H	H	OH	H
M-81:	O-Gal	H	H	OH	H
M-82:	O-Glc	H	H	OH	H
M-83:	O-Rha	H	H	OH	H
M-84:	O-Araf	H	H	OH	H
M-85:	O-Arap	H	H	OH	H
M-86:	O-Xyl	H	H	OH	H
M-87:	Rha-(1→6)-O-Gal	H	H	OH	H



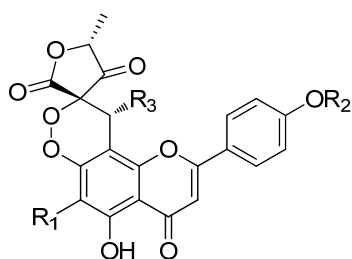
M-88



M-89



	R ₁	R ₂
M-90:	OH	H
M-91:	H	OH
M-92:	OH	OH

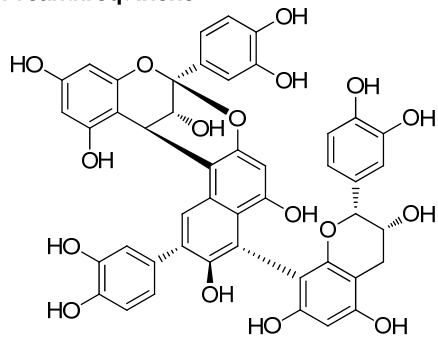


	R ₁	R ₂	R ₃
M-93:	Rha-(1→2)-Glc	H	(CH ₂) ₉ CH ₃
M-94:	Rha-(1→2)-Glc	H	(CH ₂) ₇ CH ₃
M-95:	H	Glc	(CH ₂) ₉ CH ₃

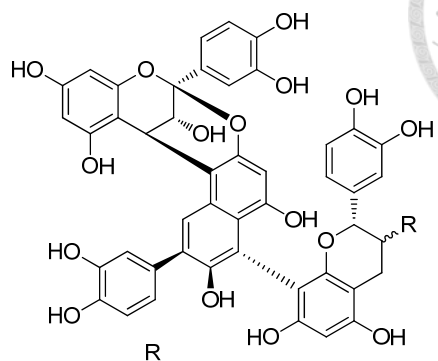
Figure 4. Flavonoids isolated from *Machilus* plants.



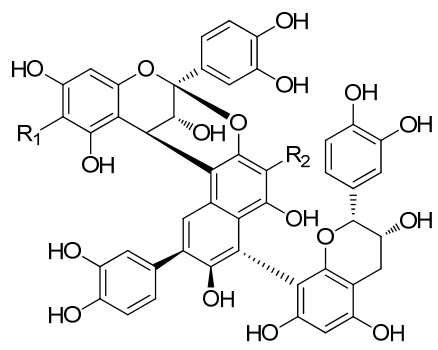
Proanthroquinone



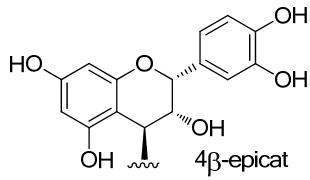
M-96



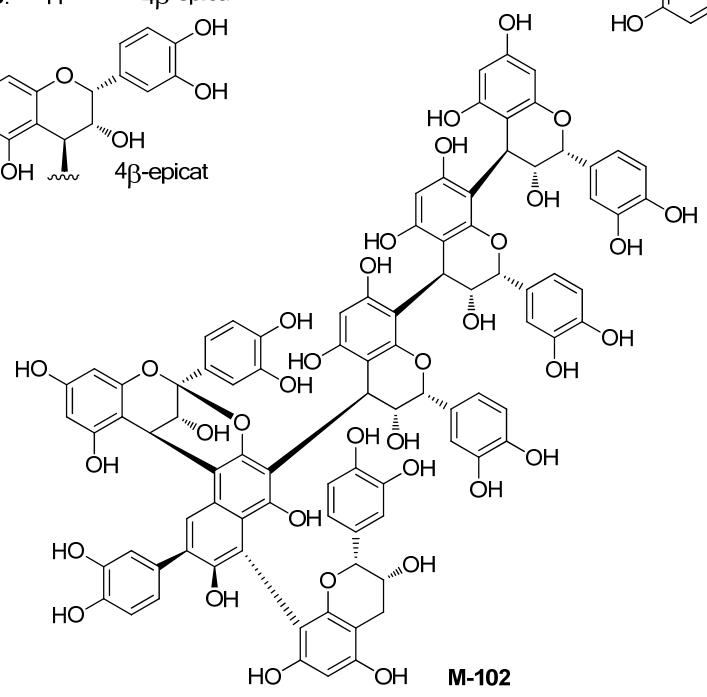
M-97: α -OH
M-98: β -OH



M-99: 4β -epicat R_1 H R_2
M-100: H 4β -epicat

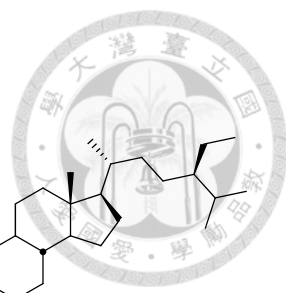


M-101

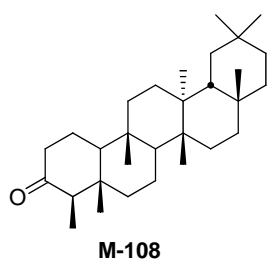
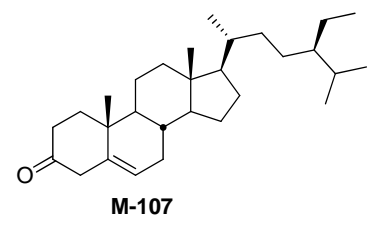
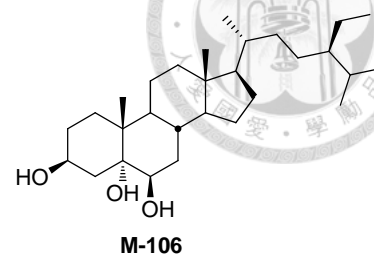
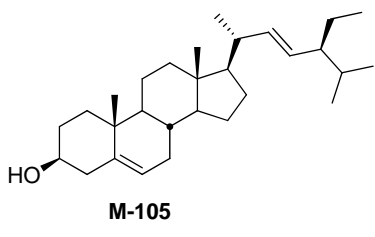
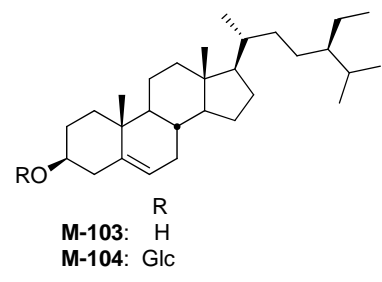


M-102

Figure 5. Proanthroquinones isolated from *Machilus* plants.



Steroid



Other

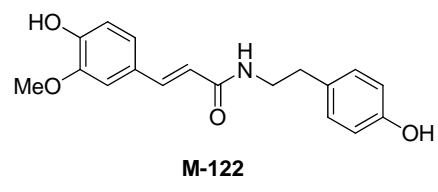
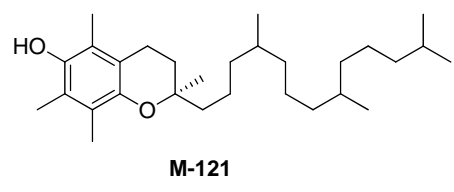
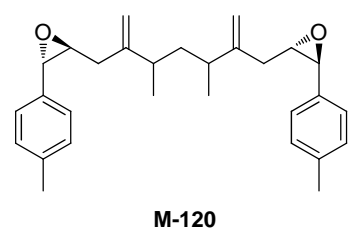
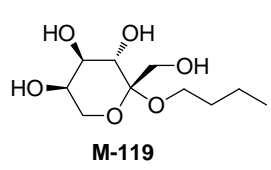
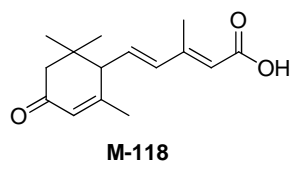
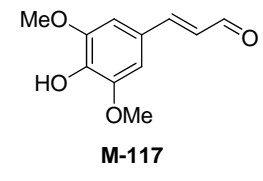
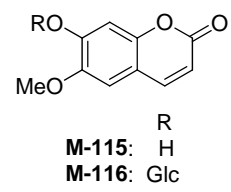
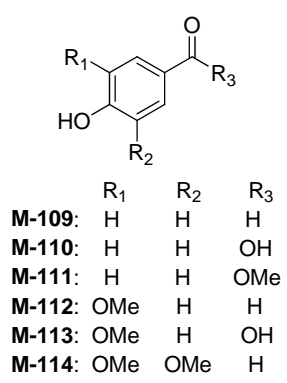


Figure 6. Steroids and other compounds isolated from *Machilus* plants.



1.4 糖尿病與臨床治療藥物

1.4.1 糖尿病之盛行率與簡介

糖尿病為一種慢性疾病，隨著現代人生活型態的改變，肥胖的高度盛行，已成為二十一世紀全世界最重要的公共衛生課題之一。根據世界衛生組織的統計，全球罹患糖尿病的人數有逐年增加的趨勢，並預估至 2030 年病患人數會是現今的兩倍以上²⁸。在台灣，根據衛生署國民健康局的統計，自 1987 年起，糖尿病始終高居國內十大死亡原因的前五名²⁹，可知糖尿病所造成之社會成本相當可觀。

美國糖尿病協會(American Diabetes Association, ADA)於 2003 年將糖尿病分為四種類型：

第一型糖尿病：胰臟 β 細胞受損，無法分泌胰島素(insulin)。

第二型糖尿病：持續性地胰島素分泌不足與組織對胰島素產生抵抗性，此種類型的病患佔 90%以上。

懷孕期糖尿病：於懷孕期間診斷出糖尿病。

其他特別原因所造成的糖尿病：如 β 細胞基因缺失使胰島素失去功能。

1.4.2 糖尿病治療藥物

第一型糖尿病，由於自身抗體破壞自體胰島 β 細胞，無法分泌胰島素，因此治療方式為施打胰島素。第二型糖尿病，患者多為胰島素分泌不足或細胞對胰島素有抵抗性，因此治療方式有飲食控制配合運動、口服降血糖藥物和施打胰島素。臨床上所使用的口服降血糖藥物包括 α -glucosidase inhibitors、biguanides、insulin secretagogues、insulin sensitizers、intestinal lipase inhibitors 和 depeptidyl peptidase IV (DPP IV) inhibitors，分類整理於 Table 2^{30,31}。

1.4.3 α -Glucosidase inhibitors 介紹

α -Glucosidase inhibitors 為臨床上一類口服降血糖藥物，用於治療第二型糖尿病，主要作用為抑制碳水化合物的消化吸收。因為碳水化合物必須在小腸先被酵素(α -glucosidase)分解為小分子的單糖，才能為身體所吸收，因此藉由抑制 α -glucosidase 的水解作用可以降低血糖或減緩血糖上升的速度³²。臨床上所使用的



α -glucosidase inhibitors 整理於 Table 3。

碳水化合物需被酵素分解為單糖分子才能被小腸吸收，而其中最重要的酵素就是 α -glucosidase，它能將末端含葡萄糖的寡糖和雙糖分解為單糖。在大量攝取碳水化合物後，會在小腸的前段就快速被酵素水解，使得血糖迅速地升高。在過程中，小腸後段雖然也具有同樣的酵素，但卻沒有發揮作用，有鑑於此，Puls 等人³³ 提出藉由抑制糖解酵素(glucosidase)的作用，使原本在小腸前段就完全進行的糖解作用受到抑制，而延遲至小腸後段進行。因此推測藉由抑制 α -glucosidase 的作用，可減弱飲食造成的高血糖(hyperglycaemia)、高胰島素(hyperinsulinaemia)及高三酸甘油酯(hypertriglyceridaemia)的效應³⁴。

α -Glucosidase inhibitors 的代表性藥物為 acarbose，結構類似於典型的寡糖，抑制作用為可逆的競爭性反應，藉由較高的親和力(affinity)和一般受質(碳水化合物)競爭 α -glucosidase 酵素上的結合位置。結合後因為 acarbose 上的 C-N 鍵無法被酵素水解，因此暫停了酵素的反應³⁴。然而 acarbose 並不影響口服葡萄糖的吸收。此類藥物由於抑制碳水化合物在小腸的分解作用，及本身的口服吸收不佳，因此常見的副作用為腹痛、腹瀉、胃腸氣脹等胃腸道問題³²。

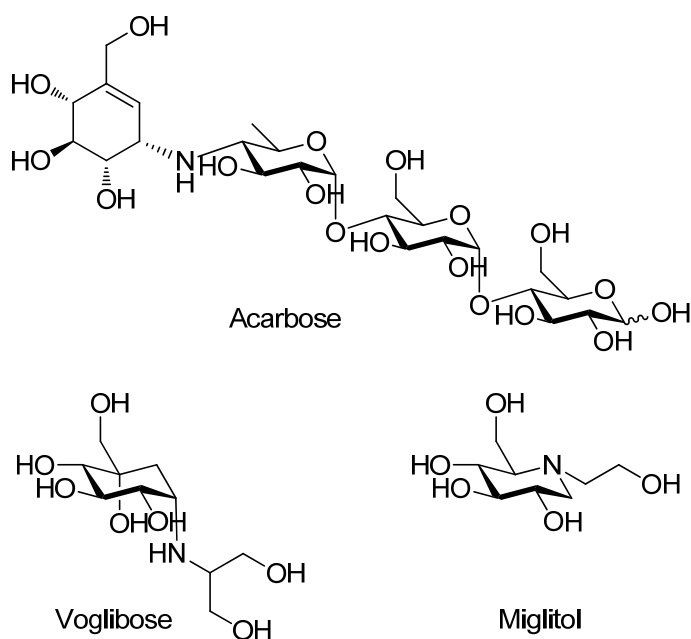


Figure 7. Structure of α -glucosidase inhibitors in clinical use.



Table 2. Oral antidiabetic agents

Drug class	代表性藥物	Mechanisms of action	Main side effects
α -Glucosidase inhibitor	acarbose	減少腸胃道碳水化合物的吸收	胃腸道不適
Biguanide	metformin	增加肝臟和肌肉對胰島素的敏感性；減少肝糖製造	胃腸道不適，乳酸酸血症 (lactic acidosis)
Insulin secretagogue			
1. Sulfonylureas	gliclazide, glimepiride, glyburide	增加胰島素的分泌	低血糖、體重增加
2. Non-sulfonylureas	repaglinide, nateglinide	快速增加胰島素的分泌	低血糖、體重增加
Insulin sensitizer: thiazolidinedione	rosiglitazone, pioglitazone	增加脂肪與肌肉細胞對於胰島素的敏感性	體重增加、水腫、貧血、肺水腫、鬱血性心衰竭
Intestinal lipase inhibitor	orlistat	減少腸胃道脂肪的吸收	胃腸道不適、減少脂溶性維生素吸收
DPP IV inhibitor	sitagliptin, vildagliptin	增加內在產生的升糖素胜肽 (GLP-1)	影響免疫功能

Table 3. α -Glucosidase inhibitors in clinical use

Generic name	Trade name	Tablet dose (mg)	Frequency of administration
Acarbose	Glucobay	50	3 times/day
	Precose	25; 50; 100	
Miglitol	Glyset	100	3 times/day
Voglibose	Basen	0.2	3 times/day



貳、實驗結果與討論

小西氏楠(*M. konishii*)的酒精萃取物以極性劃分為二氯甲烷、乙酸乙酯、正丁醇和水可溶部分，測試對 α -glucosidase (type IV from *Bacillus stearothermophilus*)之抑制活性，在濃度 100 $\mu\text{g/mL}$ 時，乙酸乙酯和正丁醇可溶部分的抑制百分比分別為 89%和 99%，將此二部分利用 Sephadex LH-20、CPC (Centrifugal Partition Chromatography)、silical gel、Lobar RP-18 和半製備 HPLC 等管柱分離，得到 20 個黃酮類(flavonoids) (**1**, **7-25**)，5 個 epicatechin 寡聚物(oligomers) (**2-6**)，2 個木脂素(lignans) (**26-27**)和 2 個酯類(**28-29**) (Fig. 8)。

經文獻查詢檢視，化合物 **6** 為首次自天然物中分離得到，而化合物 **20**、**22**、**23** 及 **27** 為新化合物。

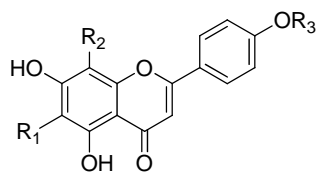
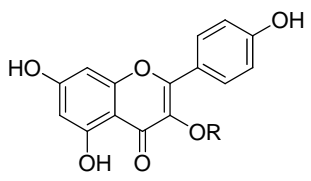
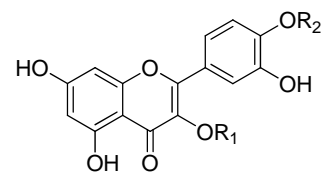
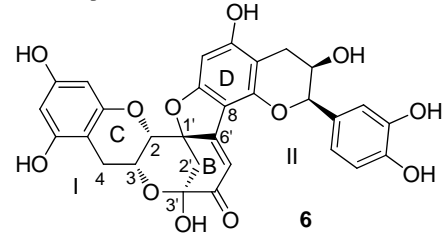
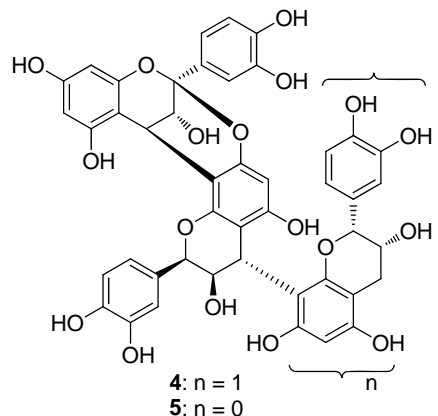
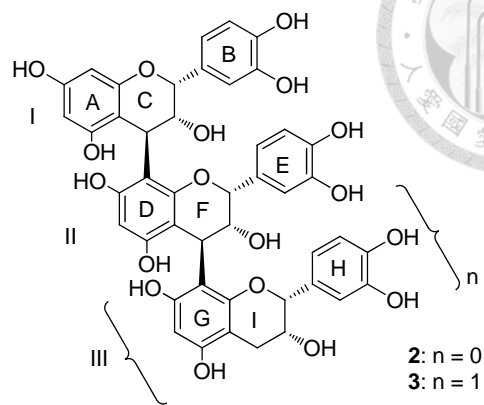
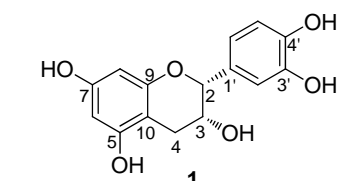
分離出之純化合物進行活性測試結果，其中 cinnamtannin B-1 (**4**)、kaempferol 3-*O*-(2- β -D-apiofuranosyl)- α -L-rhamnopyranoside (**16**)、tiliroside (**24**)和 kaempferol 3-*O*- α -L-(2'',4''-di-*E-p*-coumaroyl)-rhamnopyranoside (**25**)展現出較佳之活性， IC_{50} 分別為 23.7 μM 、29.3 μM 、18.2 μM 和 22.8 μM 。

Table 4. Calculated total amount and yield of compounds **1-29**

Compds	Amount (mg) ^a	Yield (%) ^b	Compds	Amount (mg) ^a	Yield (%) ^b	Compds	Amount (mg) ^a	Yield (%) ^b
1	1453.8	0.036	11	602.3	0.015	21	41.7	0.001
2	995.7	0.025	12	133.4	0.003	22 *	16.2	< 0.001
3	483.0	0.012	13	2.6	< 0.001	23 *	18.7	< 0.001
4	301.9	0.008	14	154.8	0.004	24	24.6	< 0.001
5	176.3	0.004	15	12.9	< 0.001	25	98.0	0.002
6 [#]	33.4	< 0.001	16	18.0	< 0.001	26	29.8	< 0.001
7	39.4	0.001	17	6.6	< 0.001	27 *	22.0	< 0.001
8	163.2	0.004	18	21.4	< 0.001	28	3.1	< 0.001
9	16.2	< 0.001	19	325.7	0.008	29	8.6	< 0.001
10	10.2	< 0.001	20 *	86.7	0.002			

^a Calculated total amount; ^b Calculated total amount of dry leaves; [#] New natural product;

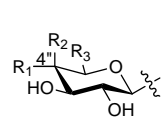
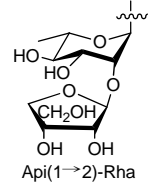
* New compounds.



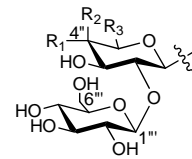
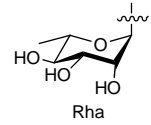
	R ₁	R ₂
7:	H	H
8:	Gal	H
9:	Glc	H
10:	Rha	H
11:	Arap	H
12:	Xyl	H
13:	Glc	Me
14:	Rha	Me

	R
15:	Gal
16:	Api-(1→2)-Rha

	R ₁	R ₂	R ₃
17:	H	H	H
18:	H	H	Glc
19:	Glc-(1→2)-Glc	H	H
20:	Glc-(1→2)-Xyl	H	H
21:	Glc-(1→2)-Arap	H	H
22:	H	Glc-(1→2)-Arap	H
23:	H	Glc-(1→2)-Xyl	H



	R ₁	R ₂	R ₃
Gal:	H	OH	CH ₂ OH
Glc:	OH	H	CH ₂ OH
Xyl:	OH	H	H
Arap:	H	OH	H



	R ₁	R ₂	R ₃
Glc-(1→2)-Glc:	OH	H	CH ₂ OH
Glc-(1→2)-Xyl:	OH	H	H
Glc-(1→2)-Arap:	H	OH	H

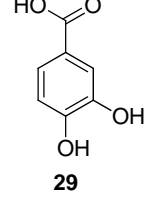
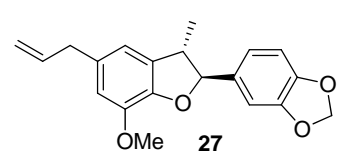
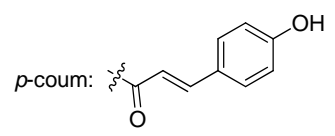
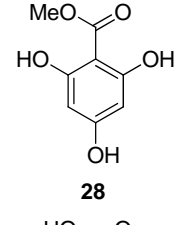
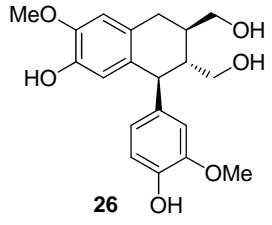
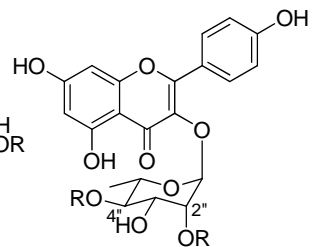
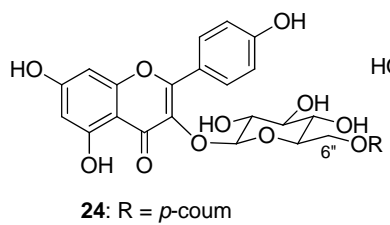
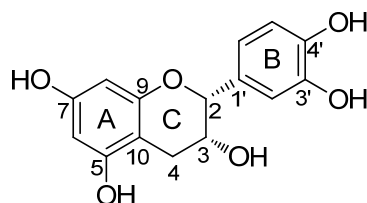


Figure 8. Structures of compounds (**1-29**) from the leaves of *Machilus konishii* Hayata.



2.1 Epicatechin (**1**)與其寡聚物(**2-5**)

2.1.1 (-)-Epicatechin (**1**)之結構解析



化合物 **1** 為固體，ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 313，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 289，配合氫譜與碳譜資料，推測分子式為 $C_{15}H_{14}O_6$ 。在氫譜 (CD_3OD , Table 5) 中，芳香區有一組間位取代苯環的 AX 耦合系統訊號 (δ_H 5.90, H-6; δ_H 5.93, H-8; $J = 2.2$ Hz) 和一組 1',3',4'-取代苯環的 ABX 耦合系統訊號 (δ_H 6.96, d, $J = 1.9$ Hz, H-2'; δ_H 6.75, d, $J = 8.0$ Hz, H-5'; δ_H 6.79, dd, $J = 8.2, 1.9$ Hz, H-6')。此外，於脂氫區部分有三組氫訊號 (δ_H 4.81, br. s, H-2; δ_H 4.17, ddd, $J = 4.3, 2.9, 1.3$ Hz, H-3; δ_H 2.85, dd, $J = 16.7, 4.6$ Hz, H-4a; δ_H 2.74, dd, $J = 16.7, 2.8$ Hz, H-4b)，由耦合常數確認 2,3 位置為 *cis* 取代。搭配 ^{13}C -NMR 圖譜中 δ_C 79.9 (C-2)、67.5 (C-3) 和 29.3 (C-4) 的訊號，推斷化合物 **1** 具有 flavan-3-ol 的架構。另外，由 CD 資料顯示於 238 nm 有正向 Cotton effect 訊號，和文獻資料比對確認絕對立體結構為 2*R*, 3*R*。綜合上述資料經比對文獻確認化合物 **1** 為 (-)-epicatechin^{35,36}。

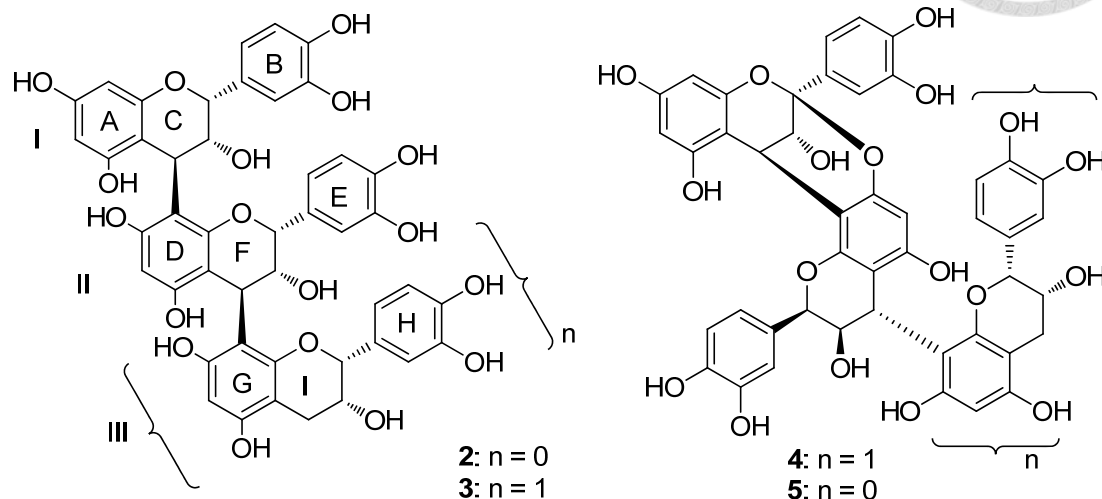
Table 5. 1H and ^{13}C NMR data of **1** (CD_3OD , AVIII-600)

No.	δ_C m	δ_H m(J/Hz)
2	79.9 d	4.81 br. s
3	67.5 d	4.17 ddd (4.3, 2.9, 1.3)
4	29.3 t	2.85 dd (16.7, 4.6) 2.74 dd (16.7, 2.8)
5	158.0 s	
6	96.4 d	5.90 d (2.2)
7	157.7 s	
8	95.9 d	5.93 d (2.2)
9	157.4 s	
10	100.0 s	
1'	132.3 s	
2'	115.9 d	6.96 d (1.9)
3'	145.8 s	
4'	145.9 s	

5'	115.3 d	6.75 d (8.0)
6'	119.4 d	6.79 dd (8.2, 1.9)

2.1.2 Procyanidin B-2 (2)、Procyanidin C-1 (3)、Cinnamtannin B-1 (4)

和 Proanthocyanidin A-2 (5)之結構解析



化合物 **2** 為固體，ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 601，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 577，配合氫譜與碳譜資料，推測其為 epicatechin 的二聚物，且分子式為 $C_{30}H_{26}O_{12}$ 。在氫譜(CD_3OD , Table 7)中，顯示具有兩組 3',4'-雙取代的 flavan-3-ol 單元訊號，即芳香區有兩組 ABX 耦合系統訊號(δ_H 6.64-7.10)，為環 B 和環 E 上的氫訊號，一組間位取代苯環的 AX 耦合系統訊號(δ_H 5.96, H-6; δ_H 5.99, H-8; br. s)和一個單峰訊號(δ_H 5.87)；在脂氫區部分則有七個氫訊號，其中四個屬於 epicatechin 的 H-2、H-3 和 H₂-4 的訊號(δ_H 4.95, br. s, H-2; δ_H 4.27, br. s, H-3; δ_H 2.93, br. d/ δ_H 2.80, br. d, H₂-4)，為環 F 上的氫訊號，另外三個氫訊號則呈現寬廣的單峰訊號(δ_H 5.00, H-2; δ_H 3.85, H-3; δ_H 4.63, H-4)，為 C-4 被取代的 epicatechin 的 H-2、H-3 和 H-4 的訊號。此外，碳譜(CD_3OD , Table 6)中， δ_C 37.0 (C-4, Unit I)和 δ_C 107.2 (C-8, Unit II)較 epicatechin 的 C-4 與 C-8 訊號往低磁場偏移，亦為兩個 flavan-3-ol 單元經由 C-4 和 C-8 相連接的佐證。另外，由 CD 資料顯示於 236 nm 有強的正向 Cotton effect 訊號，表示各單元的 2-phenyl 取代在 α -位向，即絕對立體結構皆為 2R。綜合上述資料經比對文獻確認化合物 **2** 為 procyanidin B-2³⁷。

化合物 **3** 為固體，ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 889，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 865，配合氫譜與碳譜資料，推測其為 epicatechin 的三聚物，且分子式為 $C_{45}H_{38}O_{18}$ 。在氫譜(CD_3OD , Table 7)中，顯示具有三組 3',4'-雙取代的 flavan-3-ol 單元訊號，即

芳香區有三組 ABX 偶合系統訊號(δ_H 6.68-7.12)，為環 B、環 E 和環 H 上的氫訊號，一組間位取代苯環的 AX 偶合系統訊號(δ_H 5.99, H-6; δ_H 6.02, H-8; br. s)和兩個單峰訊號(δ_H 5.90 和 δ_H 5.93)；在脂氫區部分則有兩個亞甲基(methylene)的氫訊號，分別位於 δ_H 2.81 和 δ_H 2.95，為環 I 上的 H-4 訊號，和八個氫訊號，落於 δ 3.97 到 δ 5.22 之間，為環 C、環 F 和環 I 上的氫訊號。此外，碳譜(CD₃OD, Table 6)中往低磁場(down-field)偏移的 C-4 和 C-8 訊號各有兩個[δ_C 37.2 (C-4, Unit I)、 δ_C 37.3 (C-4, Unit II)、 δ_C 107.1 (C-8, Unit II) 和 δ_C 107.6 (C-8, Unit III)]，為三個 flavan-3-ol 單元經由 C-4 和 C-8 相連接的佐證。另外，由 CD 資料顯示於 240 nm 有強的正向 Cotton effect 訊號，表示各單元的 2-phenyl 取代在 α -位向，即絕對立體結構皆為 2*R*。綜合上述資料經比對文獻確認化合物 **3** 為 procyanidin C-1^{37,38}。

化合物 **4** 為固體，ESI-MS 顯示[M - H]⁻之 m/z 為 863，和化合物 **3** 相比少了 2 amu，顯示其較化合物 **3** 多了一個不飽和度，配合氫譜與碳譜資料，推測其亦為 epicatechin 的三聚物，分子式為 C₄₅H₃₆O₁₈。在氫譜(CD₃OD, Table 7)中，顯示具有三組 3',4'-雙取代的 flavan-3-ol 單元訊號，即芳香區有三組 ABX 偶合系統訊號(δ_H 6.70-7.32)，為環 B、環 E 和環 H 上的氫訊號，一組間位取代苯環的 AX 偶合系統訊號(δ_H 5.96, H-6; δ_H 6.01, H-8; d, $J = 2.3$ Hz)和兩個單峰訊號(δ_H 5.80 和 δ_H 6.10)；在脂氫區部分則有一組 AX 偶合系統訊號(δ 3.28, H-3 和 δ 4.15, H-4; d, $J = 3.5$)，為 C-2 及 C-4 雙取代的 epicatechin 的 H-3 和 H-4 訊號，和三個寬廣的單峰訊號(δ_H 5.70, H-2; δ_H 4.12, H-3; δ_H 4.68, H-4)，為 C-4 被取代的 epicatechin 的 H-2、H-3 和 H-4 的訊號，和四個屬於 epicatechin 的 H-2、H-3 和 H₂-4 的訊號(δ_H 4.38, br. s, H-2; δ_H 3.86, br. s, H-3; δ_H 2.84, m, H₂-4)。其氫譜和化合物 **3** 很類似，最大的差別在於缺少了環 C 上的 H-2 訊號。此外，在碳譜(CD₃OD, Table 6)中，和化合物 **3** 相比，多了一個位於 δ_C 99.9 的四級碳，為接了兩個氧取代造成的化學位移，並少了一個含氧次甲基(oxymethine)碳訊號，符合對環 C 上 C-2 與 C-4 雙取代的推論。綜合上述資料經比對文獻確認化合物 **4** 為 cinnamtannin B-1³⁹。

化合物 **5** 為固體，ESI-MS 顯示[M + Na]⁺之 m/z 為 599，而[M - H]⁻之 m/z 為 575，和化合物 **2** 相比少了 2 amu，顯示其較化合物 **2** 多了一個不飽和度，配合氫譜與碳譜資料，推測其為 epicatechin 的二聚物，且分子式為 C₃₀H₂₄O₁₂。在氫譜(CD₃OD, Table 7)中，顯示具有兩組 3',4'-雙取代的 flavan-3-ol 單元訊號，即芳香區

有兩組 ABX 偶合系統訊號(δ_{H} 6.79-7.14)，為環 B 和環 E 上的氫訊號，一組間位取代苯環的 AX 偶合系統訊號(δ_{H} 5.99, H-6; δ_{H} 6.06, H-8; d, $J = 2.3$ Hz)和一個單峰訊號(δ_{H} 6.08)；在脂氫區部分則有一組 AX 偶合系統訊號(δ 4.05, H-3 和 δ 4.40, H-4; d, $J = 3.5$)，為 C-2 及 C-4 雙取代的 epicatechin 的 H-3 和 H-4 訊號，和四個屬於 epicatechin 的 H-2、H-3 和 H₂-4 的訊號(δ_{H} 4.92, br. s, H-2; δ_{H} 4.23, d, H-3; δ_{H} 2.94, dd/ δ_{H} 2.75, dd, H₂-4)。氫譜和化合物 **2** 相比很類似，最大的差別在於缺少了環 C 上的 H-2 訊號。此外，在碳譜(CD₃OD, Table 6)中，和化合物 **2** 相比，多了一個位於 δ_{C} 100.2 的四級碳，為接了兩個氧取代造成的化學位移，並少了一個含氧次甲基碳訊號，符合對環 C 上 C-2 與 C-4 雙取代的推論。綜合上述資料經比對文獻確認化合物 **5** 為 proanthocyanidin A-2^{40,41}。

Table 6. ¹³C-NMR data of compounds **2-5** (CD₃OD, AVIII-600 or AV-400)*

No.	2		3			4			5	
	unit I	unit II	unit I	unit II	unit III	unit I	unit II	unit III	unit I	unit II
	δ _C m	δ _C m	δ _C m	δ _C m	δ _C m	δ _C m	δ _C m	δ _C m	δ _C m	δ _C m
2	77.0 d	79.6 d	76.9 d	77.0 d	79.6 d	99.9 s	78.8 d	80.3 d	100.2 s	81.8 d
3	73.5 d	67.0 d	73.5 d	73.0 d	66.8 d	67.1 d	72.5 d	67.5 d	68.1 d	67.0 d
4	37.0 d	29.8 t	37.2 d	37.3 d	29.9 t	28.8 d	38.2 d	29.8 t	29.3 d	29.9 t
5	157.9 s	156.6 s	158.2 s	156.7 s	156.6 s	156.7 s	155.7 s	156.0 s	157.0 s	156.6 s
6	96.3 d	97.2 d	96.1 d	97.3 d	97.5 d	98.3 d	96.1 d	96.5 d	98.3 d	96.5 d
7	158.32 s	156.6 s	158.4 s	157.1 s	156.6 s	157.8 s	151.0 s	156.5 s	158.1 s	152.3 s
8	96.0 d	107.2 s	96.4 d	107.1 s	107.6 s	96.6 d	106.4 s	108.8 s	96.6 d	107.2 s
9	158.26 s	154.5 s	157.9 s	154.9 s	154.6 s	154.1 s	151.8 s	155.8 s	154.3 s	152.2 s
10	101.5 s	100.2 s	101.6 s	102.2 s	100.4 s	104.9 s	106.7 s	100.0 s	104.2 s	102.4 s
1'	132.5 s	132.1 s	132.6 s	132.5 s	132.1 s	132.4 s	131.7 s	133.1 s	132.5 s	131.2 s
2'	115.1 d	115.1 d	115.2 d	115.0 d	115.1 d	115.72 d	116.7 d	115.4 d	115.6 d	116.0 d
3'	145.8 s	145.9 s	145.7 s	145.9 s	146.0 s	145.4 s	145.9 s	145.3 s	146.0 s	145.7 s
4'	145.6 s	145.6 s	145.4 s	145.5 s	145.7 s	146.6 s	146.2 s	145.7 s	146.8 s	146.3 s
5'	115.9 d	115.8 d	116.0 d	115.9 d	116.0 d	116.1 d	115.75 d	116.0 d	115.7 d	115.9 d
6'	119.1 d	118.9 d	119.2 d	118.7 d	119.0 d	119.9 d	121.3 d	119.4 d	119.8 d	120.4 d

***5** was detected by AVIII-600 at 300 K, **2** and **3** were detected by AVIII-600 at 280 K, and **4** was detected by AV-400.

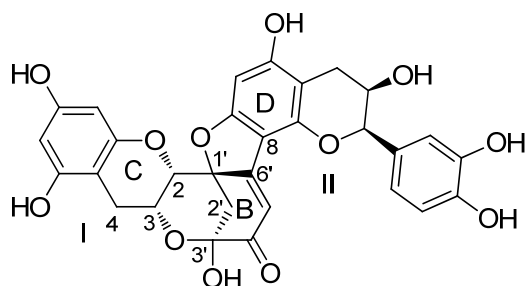
Table 7. ¹H-NMR data of compounds **2-5** (CD₃OD, AVIII-600 or AV-400)*

NO.	2		3			4			5	
	unit I	unit II	unit I	unit II	unit III	unit I	unit II	unit III	unit I	unit II
	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)
2	5.00 br. s	4.95 br. s	5.06 br. s	5.22 br. s	4.99 br. s		5.70 br. s	4.38 br. s		4.92 br. s
3	3.85 br. s	4.27 br. s	3.99 br. s	3.97 br. s	4.32 br. s	3.28 d (3.5)	4.12 br. s	3.86 br. s	4.05 d (3.4)	4.23 d (3.3)
4	4.63 br. s	2.93 d (13.6)	4.70/4.71 br. s	4.70/4.71 br. s	2.95 dd (16.5, 4.1)	4.15 d (3.5)	4.68 br. s	2.84 m	4.40 d (3.4)	2.94 dd (17.1, 5.0)
		2.80 d (16.7)			2.81 d (16.0)					2.75 dd (17.3, 2.4)
5										
6	5.96 br. s	5.87 s	5.99 br. s	5.90 s	5.93 s	5.96 d (2.3)	5.80 s	6.10 s	5.99 d (2.3)	6.08 s
7										
8	5.99 br. s		6.02 br. s			6.01 d (2.3)			6.06 d (2.3)	
9										
10										
1'										
2'	6.85 br. s	7.10 br. s	6.90 br. s	7.02 br. s	7.12 br. s	7.03 d (1.8)	7.31 d (2.0)	6.82 d (1.4)	7.12 d (2.0)	7.14 d (2.0)
3'										
4'										
5'	6.64 d (7.9)	6.70 d (8.2)	6.68 ~ 6.76	6.68 ~ 6.76	6.68 ~ 6.76	6.84 d (8.2)	6.78 d (8.2)	6.76 d (8.0)	6.79 d (8.4)	6.80 d (8.2)
6'	6.74 d (7.9)	6.88 d (7.9)	6.68 ~ 6.76	6.68 ~ 6.76	6.68 ~ 6.76	6.86 dd (8.3, 1.9)	7.19 dd (8.2, 2.0)	6.72 dd (8.2, 1.5)	7.01 dd (8.3, 2.3)	6.98 dd (8.2, 2.0)

***5** was detected by AVIII-600 at 300 K, **2** and **3** were detected by AVIII-600 at 280 K, and **4** was detected by AV-400.



2.1.3 Dehydrodiepicatechin A (6)之結構解析



化合物**6**為固體，ESI-MS顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為599，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為575，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 $C_{30}H_{24}O_{12}$ ，和化合物**5**相同。在氫譜(CD_3OD , Table 8)中，脂氫區部分有八個氫訊號，分別屬於兩個epicatechin的H-2、H-3和H-4的訊號(unit I: δ_H 3.86, δ_H 4.47, δ_H 2.66和 δ_H 2.84, H-2-H-4; unit II: δ_H 5.06, δ_H 4.30, δ_H 2.82 和 δ_H 2.90, H-2-H-4)；在芳香區則僅有一組ABX偶合系統訊號[δ_H 7.03, d, $J = 1.9$ Hz, H-2'; δ_H 6.81 d, $J = 8.2$ Hz, H-5'; δ_H 6.86, dd, $J = 8.2, 2.0$ Hz, H-6')，一組間位取代苯環的AX偶合系統訊號(δ_H 5.91, H-6; δ_H 5.95, H-8; d, $J = 2.2$ Hz)和兩個單峰訊號(δ_H 6.17和 δ_H 6.56)；此外，尚有兩個成對偶合(geminal coupling)的氫訊號(δ_H 2.10, δ_H 2.95; d, $J = 11.2$ Hz)。以上資料暗示兩組epicatechin單元是經由環B和環D進行連接。此外，在碳譜(CD_3OD , Table 8)中，觀察不到原有epicatechin上環B應該看到的芳香環訊號，取而代之的是一個共軛的羰基($\delta_C=O$ 193.9)、兩個接氧四級碳(δ_C 91.8 和 δ_C 95.6)和一個亞甲基(δ_C 41.0)。綜合上述資料經比對文獻確認化合物**6**為 dehydrodiepicatechin A⁴²。此化合物根據文獻報導曾由epicatechin經peroxyl radical 反應得到⁴²，但並未正式命名，在此則是作為天然物首次分離得到並命名，命名的方式根據其同分異構物 dehydrodicocatechin A，此化合物為兩個(+)-catechin經 peroxidase 氧化結合形成⁴³。

在NMR的氫碳訊號標定(assignment)方面，是根據二維NMR圖譜(COSY、HSQC 和HMBC)的分析，結果和文獻報告大部分相同。然而根據COSY圖譜的資訊： δ_{H-2} 3.86 \leftrightarrow δ_{H-3} 4.47 \leftrightarrow δ_{H-4} 2.66/2.84 (環C, unit I); δ_{H-2} 5.06 \leftrightarrow δ_{H-3} 4.30 \leftrightarrow δ_{H-4} 2.82/2.90 (環F, unit II)，以及HSQC圖譜的資訊： δ_H 2.66/2.84 \leftrightarrow δ_C 25.1和 δ_H 2.82/2.90 \leftrightarrow δ_C 29.5，確認unit I的氫碳訊號應為 δ_H 2.66/2.84和 δ_C 25.1，而unit II的氫碳訊號應為 δ_H 2.82/2.90和 δ_C 29.5，訊號和文獻所報導的相反。

另外在環B上C-1'和C-3'的絕對立體結構文獻則並未決定。這部分以一維

NOESY的資訊來確定。選擇性激發unit I中環B上的H-2'a (δ_H 2.10)和H-2'b (δ_H 2.95) (Fig. S17)，並未看到環C上的H-2、H-3和H-4訊號被增強；搭配化學模型研究(chemical model study)和分子動力學計算(molecular dynamic calculation)，顯示環C上的C-2和O-3分別以 β 位向和環B上的C-1'和C-3'連接(Fig. 9)。因此，化合物**6**為1'S-與3'S-構形(configuration)。且為了符合上述NOE的結果，環C'應為椅形(chair form)。此外，選擇性激發unit I中環C上的H-4 β (δ_H 2.66)，可增強環C上H-2的訊號，顯示H-4 β 為pseudoaxial位向。另外，由CD資料(Fig. 10)顯示於391 nm有正向Cotton effect訊號，為環A和環B/D上共軛的phenylpropenoyl基團所造成的正向手性(chirality)，上述資料亦支持Fig. 7中所繪的絕對立體結構。

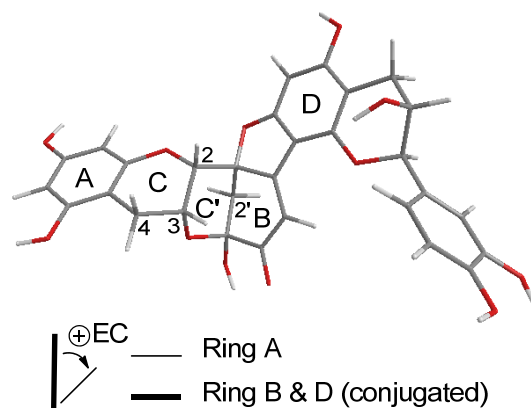


Figure 9. Steric structure of **6**, obtained from molecular dynamic calculation, followed by energy minimization, using ChemBio3D Ultra 12.0 software, and predicted exciton coupling for **6**.

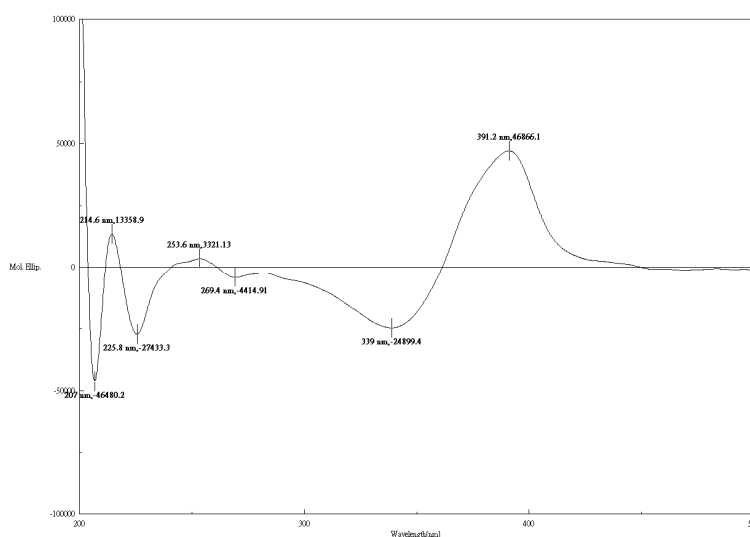


Figure 10. CD spectrum of compound **6** (MeOH).

Table 8. ¹H-, ¹³C- and 2D-NMR data of compound **6** (CD₃OD, AVIII-600)

No.	6					reference ^{42#}	
	δ_c	δ_H (J/Hz)	COSY (H#)	HMBC (C#)	NOESY	δ_c	δ_H (J/Hz)
Unit I							
2	73.0 d	3.86 br. s	3	3, 1', 2', 6' (w)*	3	73.2 d	3.85 s
3	65.1 d	4.47 ddd (4.9, 1.8, 1.3)	2, 4s	2, 4, 10, 3' (w)	2, 4s	65.3 d	4.49 m
4	25.1 t	2.84 dd (17.6, 1.4) α	3, 4 β	3, 5, 8, 9, 10	4 β	29.7 t	2.82 brd (16.8)
		2.66 dd (16.8, 4.4) β	3, 4 α	2, 3, 5, 9, 10, 1' (w)	3, 4 α		2.90 dd (16.8, 4.2)
5	157.6 s					157.7* s	
6	96.6 d	5.91 d (2.2)	8	5, 8, 10		96.8 d	5.93 d (1.8)
7	157.8 s					157.9* s	
8	95.5 d	5.95 d (2.2)	6	6, 7, 9, 10		95.7 d	5.97 d (1.8)
9	155.7 s					155.9 s	
10	98.9 s					99.1 s	
1'	91.8 s					91.9 s	
2'	41.0 t	2.20 d (11.2) a	2'b	2, 1', 3', 6'	2'b	41.1 t	2.20 d (10.8)
		2.95 d (11.2) b	2'a	2, 1', 3', 4', 6', 8 (II) (w)	2'a		2.95 d (10.8)
3'	95.6 s					95.6 s	
4'	193.9 s					193.5 s	
5'	113.8 d	6.56 s		1', 3', 8 (II)		112.8 d	6.54 s
6'	164.7 s					165.0 s	
Unit II							
2	80.9 d	5.06 br. s	3	3, 9 (vw)*, 1', 2', 6'	3, 4s, 2', 6'	81.0 d	5.05 s
3	66.5 d	4.30 ddd (4.0, 2.4, 1.4)	2, 4s	2, 10, 1'	2, 4s	66.7 d	4.31 m
4	29.5 t	2.90 dd (16.9, 4.1) α	3, 4 β	2, 3, 5, 9, 10	3, 4 β	25.2 t	2.67 dd (17.4, 4.8)
		2.82 dd (17.0, 1.8) β	3, 4 α	2, 3, 5, 9, 10	4 α		2.85 brd (17.4)
5	166.8 s					169.0 s	
6	91.7 d	6.17 s		5, 7, 8, 10		92.3 d	6.13 s
7	166.5 s					167.0 s	
8	104.7 s					104.2 s	
9	156.4 s					156.5 s	
10	103.6 s					104.4 s	
1'	131.2 s					131.4 s	
2'	115.1 d	7.03 d (1.9)	6'	2, 1', 3', 4', 6'	2, 3, 5', 6'	115.3 d	7.05 d (1.8)
3'	146.19 s					146.4 s	
4'	146.25 s					146.3 s	
5'	116.1 s	6.81 d (8.2)	6'	2, 1', 2', 3', 4'	6'	116.3 d	6.82 d (7.8)
6'	119.2 d	6.86 dd (8.2, 2.0)	2', 5'	2, 2', 3', 4'	2, 3, 2', 5'	119.4 d	6.87 dd (7.8, 1.8)

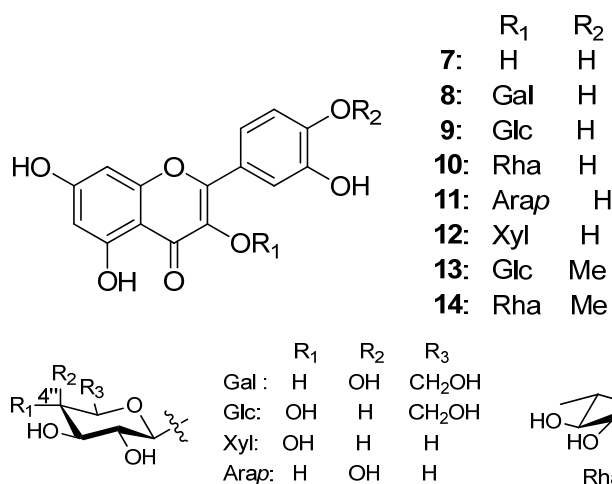
*w: weak; vw: very weak; *Assignments may be interchanged in each column;

¹H- and ¹³C-NMR data of reference (CD₃OD, 600 MHz)



2.2 黃酮類化合物(7-25)

2.2.1 Quercetin (7)及其配糖體(8-14)之結構解析



化合物 7-14 為黃色固體，在氫譜(CD₃OD, Table 10)中皆具有 flavonol 類 quercetin 基團的特徵性訊號^{3,44}，即芳香區有一組間位取代苯環的 AX 偶合系統訊號(δ_{H} 6.20, H-6; δ_{H} 6.40, H-8; d, $J = 2.2$ Hz; **8**)和一組 1',3',4'-取代苯環的 ABX 偶合系統訊號(δ_{H} 7.83, d, $J = 2.1$ Hz, H-2'; δ_{H} 6.85, d, $J = 8.5$ Hz, H-5'; δ_{H} 7.58, dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, H-6'; **8**)。

化合物 7 的 ESI-MS 顯示[M + Na]⁺之 m/z 為 325，而[M - H]⁻之 m/z 為 301，氫譜與碳譜顯示其為單純的 flavonol 類，即 quercetin⁴⁴。

化合物 8 的 ESI-MS 顯示[M + Na]⁺之 m/z 為 487，而[M - H]⁻之 m/z 為 463，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 C₂₁H₂₀O₁₂。氫譜(CD₃OD, Table 10)中，除了 quercetin 基團的特徵性訊號外，尚可看到一組單糖醣基(glycone)的訊號： $\delta_{\text{H-1"}}$ 5.15 (d, $J = 7.8$ Hz)和 $\delta_{\text{H-4"}}$ 3.84 (br. d, $J = 3.0$ Hz)，為 β -galactopyranosyl (Gal)基團的特徵訊號，配合光學活性的資料： $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -10$ (c 0.10, MeOH)，比對文獻確認化合物 8 為 quercetin 3-*O*- β -D-galactopyranoside^{3,44,45}。

化合物 9 的 ESI-MS 顯示[M + Na]⁺之 m/z 為 487，而[M - H]⁻之 m/z 為 463，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 C₂₁H₂₀O₁₂，和化合物 8 為同分異構物。氫譜(CD₃OD, Table 10)中，除了 quercetin 基團的特徵性訊號外，看到的一組單糖醣基訊號為： $\delta_{\text{H-1"}}$ 5.24 (d, $J = 7.6$ Hz)和 $\delta_{\text{H-4"}}$ 3.34 (t, $J = 9.3$ Hz)，為 β -glucopyranosyl (Glc)基團的特徵訊號，配合光學活性的資料： $[\alpha]_{\text{D}}^{25} -10$ (c 0.10, MeOH)，比對文獻確認化合物 9 為 quercetin 3-*O*- β -D-glucopyranoside^{3,44,46}。

化合物 **10** 的 ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 471，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 447，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 $C_{21}H_{20}O_{11}$ 。氫譜(CD_3OD , Table 10)中，除了 quercetin 基團的特徵性訊號外，看到的一組單糖醣基訊號為： $\delta_{H-1''}$ 5.33 (d, $J = 1.5$ Hz) 和 $\delta_{H-6''}$ 0.93 (d, $J = 6.1$ Hz)，為 α -rhamnopyranosyl (Rha) 基團的特徵訊號，配合光學活性的資料： $[\alpha]^{25}_D -130$ (c 0.10, MeOH)，比對文獻確認化合物 **10** 為 quercetin 3-*O*- α -L-rhamnopyranoside^{3,44,45}。

化合物 **11** 的 ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 457，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 433，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 $C_{20}H_{18}O_{11}$ 。氫譜(CD_3OD , Table 10)中，除了 quercetin 基團的特徵性訊號外，看到的一組單糖醣基訊號為： $\delta_{H-1''}$ 5.15 (d, $J = 6.5$ Hz) 和 $\delta_{H-3''}$ 3.64 (dd, $J = 8.4, 3.2$ Hz)，為 α -arabinopyranosyl (Arap) 基團的特徵訊號，配合光學活性的資料： $[\alpha]^{25}_D -53$ (c 1.0, MeOH)，比對文獻確認化合物 **11** 為 quercetin 3-*O*- α -L-arabinopyranoside^{3,44,47}。

化合物 **12** 的 ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 457，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 433，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 $C_{20}H_{18}O_{11}$ ，和化合物 **11** 為同分異構物。氫譜(CD_3OD , Table 10)中，除了 quercetin 基團的特徵性訊號外，看到的一組單糖醣基訊號為： $\delta_{H-1''}$ 5.16 (d, $J = 7.3$ Hz) 和 $\delta_{H-3''}$ 3.41 (t, $J = 8.7$ Hz)，為 β -xylopyranosyl (Xyl) 基團的特徵訊號，配合光學活性的資料： $[\alpha]^{25}_D +10$ (c 0.10, MeOH)，並進一步以酸水解得到 xylose 後，合成 trimethylsilylated thiazolidine (TMS) 衍生物，並以 GC 比對 L-xylose 和 D-xylose 標準品之 TMS 衍生物，確認醣基為 D-xylose，綜合上述資料，比對文獻確認化合物 **12** 為 quercetin 3-*O*- β -D-xylopyranoside⁴⁴。

化合物 **13** 的 ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 501，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 477，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 $C_{22}H_{22}O_{12}$ ，和化合物 **9** 相差 14 amu，相差一個甲氧基取代。化合物 **13** 的氫譜(CD_3OD , Table 10)和化合物 **9** 相類似，主要的差異除了多了一個甲氧基(δ_H 3.92, s, 3H)訊號。甲氧基連接位置的確定則是根據 NOESY 來判斷： δ_H 3.92 \leftrightarrow δ_H 7.03 (H-5')，因此確認甲氧基的取代位置是在 C-4' 上，比對文獻確認化合物 **13** 為 4'-*O*-methyl-quercetin 3-*O*- β -D-glucopyranoside⁴⁸。

化合物 **14** 的 ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 485，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 461，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 $C_{22}H_{22}O_{11}$ ，和化合物 **10** 相差 14 amu，相差一個甲氧基取代。化合物 **14** 的氫碳譜(CD_3OD , Table 9 & 10)資料和化合物 **10** 相

類似，主要的差異除了多了一個甲氧基(δ_{H} 3.93, s, 3H; δ_{C} 56.4)訊號，根據 NOESY 圖譜： δ_{H} 3.93 \rightarrow δ_{H} 7.07 (H-5')，判斷甲氧基的取代位置是在 C-4'上，比對文獻確認化合物 **14** 為 4'-O-methyl-quercetin 3-O- α -L-rhamnopyranoside⁴⁹。



Table 9. ¹³C-NMR data of compounds **7-14** (CD₃OD, AVIII-600 or AV-400)*

No.	7	8	9	10	11	12	13	14
	δ_{C} m	δ_{C} m	δ_{C} m	δ_{C} m	δ_{C} m	δ_{C} m	δ_{C} m	δ_{C} m
2	148.0 s	158.8 s	158.5 s	159.1 s	158.7 s	158.8 s	159.2 s	158.7 s
3	137.2 s	135.8 s	135.6 s	136.1 s	135.7 s	135.4 s	135.7 s	136.3 s
4	177.3 s	179.5 s	179.5 s	179.4 s	179.5 s	179.3 s	178.5 s	179.4 s
5	162.5 s	163.0 s	163.1 s	163.1 s	163.1 s	162.9 s	162.6 s	163.1 s
6	99.2 d	99.9 d	100.0 d	100.5 d	99.9 d	99.9 d	102.8 d	100.8 d
7	165.6 s	166.1 s	166.4 s	168.1 s	166.0 s	165.8 s	170.3 s	168.7 s
8	94.4 d	94.7 d	94.8 d	95.2 d	94.7 d	94.7 d	96.7 d	95.4 d
9	158.2 s	158.5 s	159.0 s	158.7 s	158.4 s	158.3 s	157.4 s	158.6 s
10	104.5 d	105.4 s	105.6 s	105.3 s	105.7 s	105.6 s	105.2 s	105.2 s
1'	124.1 s	122.9 s	123.1 s	123.0 s	122.9 s	123.0 s	124.8 s	124.5 s
2'	116.0 d	116.1 d	116.0 d	116.4 d	117.5 d	117.2 d	117.2 d	116.6 d
3'	146.2 s	145.8 s	145.9 s	146.5 s	146.0 s	145.9 s	147.0 s	147.7 s
4'	148.8 s	150.0 s	149.9 s	149.9 s	150.0 s	149.8 s	151.3 s	151.6 s
5'	116.2 d	117.8 d	117.5 d	116.8 d	116.2 d	116.0 d	112.0 d	112.4 d
6'	121.7 d	122.9 d	123.2 d	122.8 d	123.0 d	123.3 d	122.8 d	122.6 d
1''		105.4 d	104.3 d	103.5 d	104.6 d	104.7 d	105.2 d	103.5 d
2''		73.2 d	75.7 d	72.1 d	72.9 d	71.0 d	75.8 d	72.1 d
3''		75.1 d	78.4 d	72.0 d	74.1 d	77.5 d	78.4 d	72.0 d
4''		70.0 d	71.2 d	73.3 d	69.1 d	75.2 d	71.2 d	73.2 d
5''		77.2 d	78.1 d	71.9 d	66.9 t	67.2 t	78.2 d	71.9 d
6''		61.9 t	62.5 t	17.7 q			62.6 t	17.7 q
OMe							56.3 q	56.4 t

***7, 9-14** were detected by AVIII-600, and **8** was detected by AV-400.

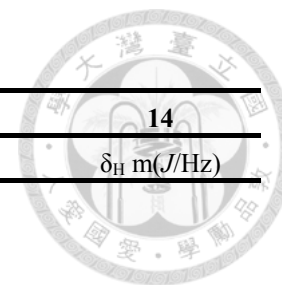
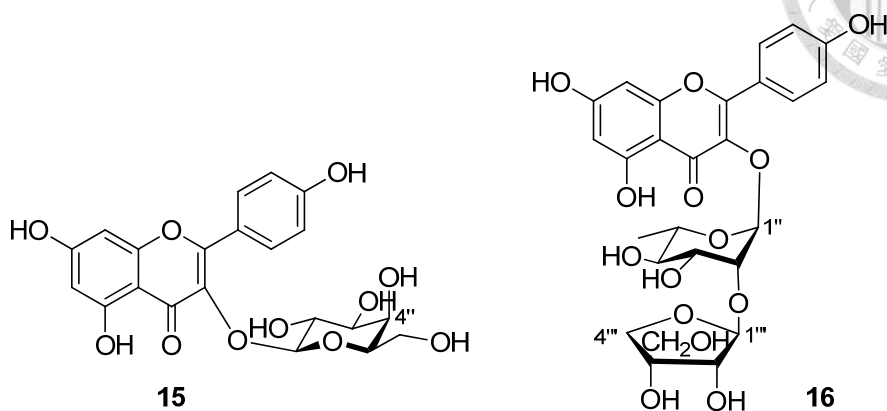


Table 10. ¹H-NMR data of compounds **7-14** (CD₃OD, AVIII-600 or AV-400)*

No.	7	8	9	10	11	12	13	14
	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)	δ_{H} m(J/Hz)
2								
3								
4								
5								
6	6.17 d (2.0)	6.20 d (2.0)	6.19 d (1.6)	6.15 d (2.0)	6.20 d (2.3)	6.17 d (1.9)	6.05 d (2.0)	6.15 d (2.0)
7								
8	6.38 d (2.0)	6.40 d (2.0)	6.38 d (0.8)	6.31 d (2.0)	6.39 d (1.9)	6.34 d (1.8)	6.20 d (2.0)	6.30 d (2.0)
9								
10								
1'								
2'	7.72 d (2.0)	7.83 d (2.1)	7.70 d (1.9)	7.32 d (2.1)	7.73 d (2.1)	7.60 d (2.0)	7.70 d (2.1)	7.32 d (2.1)
3'								
4'								
5'	6.87 d (8.3)	6.85 d (8.5)	6.86 d (8.5)	6.89 d (8.3)	6.86 d (8.6)	6.84 d (8.4)	7.03 d (8.6)	7.07 d (8.3)
6'	7.62 dd (8.6, 2.1)	7.58 dd (8.5, 2.1)	7.58 dd (8.5, 1.9)	7.29 dd (8.3, 2.1)	7.57 dd (8.3, 2.2)	7.56 dd (8.5, 2.1)	7.68 dd (8.6, 2.1)	7.40 dd (8.3, 2.1)
1''		5.15 d (7.8)	5.24 d (7.6)	5.33 d (1.5)	5.15 d (6.5)	5.16 d (7.3)	5.13 d (7.7)	5.36 d (1.6)
2''		3.81 dd (9.7, 8.0)	3.47 t (8.4)	4.20 dd (3.3, 1.7)	3.89 dd (8.4, 6.6)	3.52 dd (8.7, 7.3)	3.46 dd (9.2, 7.9)	4.20 dd (3.4, 1.7)
3''		3.55 dd (6.4, 3.1)	3.42 t (9.0)	3.74 dd (9.5, 3.2)	3.64 dd (8.4, 3.2)	3.41 t (8.7)	3.41 t (8.8)	3.72 dd (9.1, 3.4)
4''		3.84 br d (3.0)	3.34 t (9.3)		3.81 d (3.4)	3.51 dd (9.5, 5.2)	3.34 t (9.4)	3.31 m
5''		3.46 t-like (5.7)	3.21 ddd (9.5, 5.4, 2.3)		3.44 dd (13.5, 3.1)	3.11 dd (11.7, 9.5)	3.20 ddd (10.0, 5.3, 2.4)	3.31 m
6''a		3.54 m	3.57 dd (11.9, 5.4)	0.93 d (6.1)	3.80 dd (13.5, 3.6)	3.78 dd (11.6, 5.2)	3.56 dd (12.0, 5.2)	0.91 d (5.6)
6''b		3.64 dd (11.1, 6.0)	3.70 dd (11.9, 2.2)				3.69 dd (11.8, 2.4)	
OMe							3.92 s	3.93 s

***7, 9-14** were detected by AVIII-600, and **8** was detected by AV-400.

2.2.2 Kaempferol 3-*O*- β -D-galactopyranoside (**15**)及 kaempferol 3-*O*-(2- β -D-apiofuranosyl)- α -L-rhamnopyranoside (**16**)之結構解析



化合物 **15** 和 **16** 為黃色固體，在氫譜(CD₃OD, Table 11)中皆具有 flavonol 類 kaempferol 基團的特徵性訊號³，即芳香區有一組間位取代苯環的 AX 耦合系統訊號(δ_{H} 6.19, H-6; δ_{H} 6.38, H-8; d, $J = 2.0$ Hz; **15**)和一組對位取代苯環的 AA'XX' 耦合系統訊號(δ_{H} 6.87, H-3'/H-5'; δ_{H} 8.06, H-2'/H-6'; d, $J = 8.8$ Hz; **15**)。

化合物 **15** 的 ESI-MS 顯示[M + Na]⁺之 m/z 為 471，而[M - H]⁻之 m/z 為 447，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 C₂₁H₂₀O₁₁。氫譜(CD₃OD, Table 11)中，除了 kaempferol 基團的特徵性訊號外，尚可看到一組單糖糖基的訊號： $\delta_{\text{H}-1''}$ 5.12 (d, $J = 7.7$ Hz)和 $\delta_{\text{H}-4''}$ 3.81 (br. d, $J = 2.8$ Hz)，為 β -D-galactopyranosyl 基團的特徵訊號，比對文獻確認化合物 **15** 為 kaempferol 3-*O*- β -D-galactopyranoside³。

化合物 **16** 的 ESI-MS 顯示[M + Na]⁺之 m/z 為 587，而[M - H]⁻之 m/z 為 563，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 C₂₆H₂₈O₁₄。氫譜(CD₃OD, Table 11)中，除了 kaempferol 基團的特徵性訊號外，尚可看到兩組單糖糖基的訊號： $\delta_{\text{H}-1''}$ 5.42 (d, $J = 1.4$ Hz)和 $\delta_{\text{H}-6''}$ 0.95 (d, $J = 6.2$ Hz)，為 α -L-rhamnopyranosyl 基團的特徵訊號；和 $\delta_{\text{H}-1'''}$ 5.11 (d, $J = 2.6$ Hz)和 $\delta_{\text{H}-4'''}$ 3.68 & 3.82 (d, $J = 9.7$ Hz)，為 β -D-apiofuranosyl 基團的特徵訊號比對文獻確認化合物 **16** 為 kaempferol 3-*O*-(2- β -D-apiofuranosyl)- α -L-rhamnopyranoside³。

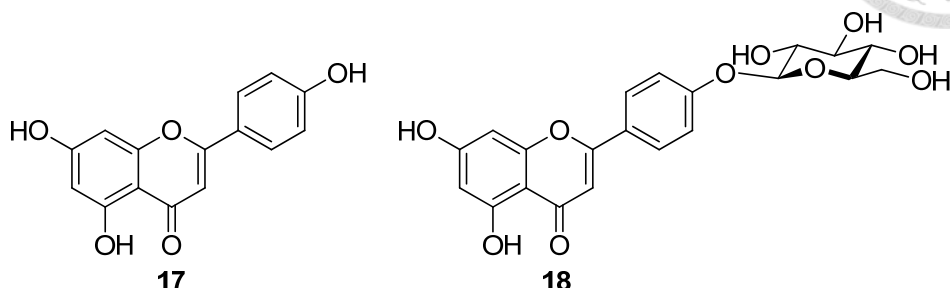
Table 11. ¹H- and ¹³C-NMR data of compounds **15** and **16** (CD₃OD, AVIII-600)

No.	15		16	
	δ_C m	δ_H m(J/Hz)	δ_C m	δ_H m(J/Hz)
2	159.1 s		159.3 s	
3	135.6 s		136.4 s	
4	179.7 s		179.6 s	
5	163.1 s		163.2 s	
6	99.9 d	6.19 d (2.0)	99.8 d	6.19 d (2.0)
7	166.0 s		165.9 s	
8	94.7 d	6.38 d (2.0)	94.8 d	6.36 d (1.9)
9	158.5 s		158.6 s	
10	105.7 s		105.9 s	
1'	122.7 s		122.6 s	
2', 6'	132.4 d	8.06 d (8.8)	131.8 d	7.75 d (8.8)
3', 5'	116.1 d	6.87 d (8.8)	116.6 d	6.93 d (8.8)
4'	161.6 s		161.6 s	
1''	105.0 d	5.12 d (7.7)	102.7 d	5.42 d (1.4)
2''	73.0 d	3.77 dd (9.7, 7.8)	79.4 d	4.17 dd (3.1, 1.7)
3''	75.0 d	3.52 dd (9.9, 3.4)	71.7 d	3.81 dd (9.7, 3.4)
4''	70.0 d	3.81 br d (2.8)	73.6 d	3.28
5''	77.1 d	3.42 t-like (5.9)	72.0 d	3.48 dd (9.5, 6.3)
6''a	62.0 t	3.61 dd (11.2, 5.9)	17.8 q	0.95 d (6.2)
6''b		3.51 dd (11.9, 6.3)		
1'''			112.2 d	5.11 d (2.6)
2'''			77.9 d	3.91 d (2.6)
3'''			80.4 s	
4'''a			75.1 t	3.68 d (9.8)
4'''b				3.82 d (9.7)
5'''			65.6 t	3.52 s/2H



2.2.3 Apigenin (17)及其配糖體(18-23)之結構解析

2.2.3.1 Apigenin (17)及 apigenin 4'-O-β-D-glucopyranoside (18)之結構解析



化合物 **17** 和 **18** 為黃色固體，在氫譜(CD₃OD, Table 12)中皆具有 flavone 類 apigenin 基團的特徵性訊號⁵⁰，即芳香區有一組間位取代苯環的 AX 偶合系統訊號(δ_{H} 6.18, H-6; δ_{H} 6.42, H-8; d, $J = 2.0$ Hz; **18**)、一組對位取代苯環的 AA'XX'偶合系統訊號(δ_{H} 7.24, H-3'/H-5'; δ_{H} 7.93, H-2'/H-6'; d, $J = 8.9$ Hz; **18**)和一個單峰訊號(δ_{H} 6.62, s, H-3)。

化合物 **17** 的 ESI-MS 顯示[M + Na]⁺之 m/z 為 293，而[M - H]⁻之 m/z 為 269，氫譜與碳譜顯示其為單純的 flavone 類，即 apigenin⁵⁰。

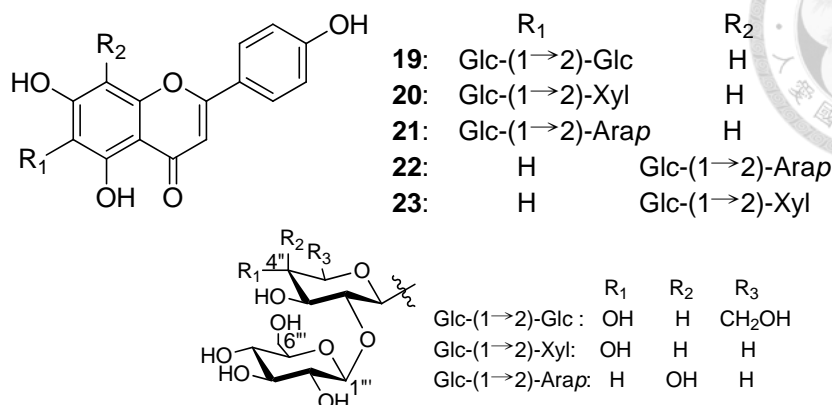
化合物 **18** 的 ESI-MS 顯示[M - H]⁻之 m/z 為 431，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 C₂₁H₂₀O₁₀。氫譜(CD₃OD, Table 12)中，除了 apigenin 基團的特徵性訊號外，尚可看到一組單糖醣基的訊號： $\delta_{\text{H-1"}}$ 5.03 (d, $J = 7.5$ Hz)和 $\delta_{\text{H-5"}}$ 3.40 t-like, $J = 9.4$ Hz)，推測為 β-D-glucopyranosyl 基團的特徵訊號，配合碳譜(CD₃OD, Table 12)中： $\delta_{\text{C-3"}}$ 77.9、 $\delta_{\text{C-4"}}$ 71.3 和 $\delta_{\text{C-4"}}$ 78.3 等訊號，確認醣基為 β-D-glucopyranosyl 基團。此外，在氫譜中，觀察到 H-2'/6' (δ_{H} 7.93)與 H-3'/5' (δ_{H} 7.24)的化學位移較未接醣基的化合物 **17** 往低磁場偏移；在碳譜中，觀察到 C-4' (δ_{C} 165.4)的化學位移往低磁場偏移，因此推測化合物 **18** 的 β-D-glucopyranosyl 基團是連接在 C-4'上，比對文獻確認化合物 **18** 為 apigenin 4'-O-β-D-glucopyranoside^{3,51}。

Table 12. ¹H- and ¹³C-NMR data of compounds **17** and **18** (CD₃OD, AVIII-600)

No.	17		18	
	δ_C m	δ_H m(J/Hz)	δ_C m	δ_H m(J/Hz)
2	166.0 s		167.8 s	
3	103.9 d	6.59 s	104.7 d	6.62 s
4	183.9 s		183.7 s	
5	163.2 s		162.0 s	
6	100.1 d	6.20 d (2.2)	100.7 d	6.18 d (2.0)
7	166.3 s		163.2 s	
8	95.0 d	6.45 d (2.2)	95.5 d	6.42 d (2.0)
9	159.4 s		159.6 s	
10	105.3 s		105.0 s	
1'	123.3 s		126.3 s	
2', 6'	129.5 d	7.84 d (8.8)	129.1 d	7.93 d (8.9)
3', 5'	117.0 d	6.92 d (8.8)	118.0 d	7.24 d (8.9)
4'	162.8 s		165.4 s	
1''			101.7 d	5.03 d (7.5)
2''			74.8 d	3.48-3.52 m
3''			77.9 d	3.48-3.52 m
4''			71.3 d	3.48-3.52 m
5''			78.3 d	3.40 t-like (9.4)
6''a			62.5 t	3.71 dd (12.2, 5.8)
6''b				3.91 dd (12.2, 2.2)



2.2.3.2 Apigenin C-diosides (**19-23**)之結構解析



化合物 **19-23** 為黃色固體，在氫譜(CD₃OD, Table 13-17)中，芳香區有一組對位取代苯環的 AA'XX'偶合系統訊號(δ_H 6.92, H-3'/H-5'; δ_H 7.84, H-2'/H-6'; d, $J = 8.9$ Hz; **20**)和兩個單峰訊號，為 H-3 和 H-8 的訊號(ca δ_{H-3} 6.60; ca δ_{H-8} 6.48; **19-21**)，或是 H-3 和 H-6 的訊號(ca δ_{H-3} 6.60; ca δ_{H-6} 6.24; **22** 和 **23**)；還有一個落在 δ_H 4.90 附近的雙峰(doublet)訊號，為 anomeric 氫訊號，偶合常數約 10 Hz，為 C-連接糖基之 H-1 特徵訊號。因此推測化合物 **19-21** 為 apigenin 6-C-glycosides，而化合物 **22** 和 **23** 為 apigenin 8-C-glycosides⁵²。

化合物 **19** 的 ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 617，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 593，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 C₂₇H₃₀O₁₅。在氫譜(CD₃OD, Table 13)中，除了上述之芳香氫訊號外，可觀察到兩個 anomeric 氫訊號，為 δ_H 4.94 (d, $J = 9.9$ Hz) 和 δ_H 4.39 (d, $J = 6.3$ Hz)，根據偶合常數可知 δ_H 4.94 為 C-連接之糖基 H-1，而 δ_H 4.39 則是 O-連接之糖基 H-1。配合 COSY 圖譜資訊：可知 δ_{H-1} 4.94 \leftrightarrow δ_{H-2} 4.88 和 δ_{H-3} 4.68 \leftrightarrow δ_{H-4} 4.50 \leftrightarrow δ_{H-5} 4.41 \leftrightarrow δ_{H-6} 4.72/4.89 為同一組糖基的氫訊號；而 δ_{H-1} 4.39 \leftrightarrow δ_{H-2} 3.08 \leftrightarrow δ_{H-3} 3.25 \leftrightarrow δ_{H-4} 3.17 \leftrightarrow δ_{H-5} 2.89 \leftrightarrow δ_{H-6} 3.38 為另一組糖基的氫訊號。分析偶合常數： δ_{H-4} 3.50 (t, $J = 9.4$ Hz) 和 δ_{H-4} 3.17 (t, $J = 9.4$ Hz)，可知兩糖基皆為 β -glucopyranosyl 基團。由於同一植物，推測糖基皆為 β -D-glucose，並進一步以酸水解得到 glucose 後，合成 trimethylsilylated thiazolidine (TMS) 衍生物，並以 GC 比對 L-glucose 和 D-glucose 標準品之 TMS 衍生物，確認糖基為 D-glucose，詳見 2.2.5 單元。根據 HMBC 圖譜： $\delta_{H-1'}$ 4.94/ δ_{C-5} 162.7、 δ_{C-6} 109.1 和 δ_{C-7} 164.9； $\delta_{H-1''}$ 4.39/ $\delta_{C-2''}$ 81.7，可確認兩糖基為 Glc-(1→2)-Glc 的連接方式，並以 C-連接方式接在 apigenin 的 C-6 位置上，比對文獻確認化合物 **19** 為 isovitexin 2''-O- β -D-glucopyranoside⁵³。

Table 13. ¹H-, ¹³C- and 2D-NMR data of compound **19** (CD₃OD, AVIII-600)

No.	19				
	δ_C m	δ_H m (J/Hz)	COSY	HMBC (C #)	NOESY
2	166.1 s				
3	103.8 d	6.57 s		2, 4, 10, 1',	7.8
4	184.0 s				
5	162.7 s				
6	109.1 s				
7	164.9 s				
8	95.1 d	6.47 s		4, 6, 7, 9, 10, 1''(w)	
9	158.7 s				
10	105.2 s				
1'	123.1 s				
2', 6'	129.4 d	7.80 d (8.8)	6.9	2, 2'/6', 3'/5'(w), 4'	6.57, 6.90
3', 5'	117.0 d	6.90 d (8.8)	7.8	1', 3'/5', 4'	7.8
4'	162.7 s				
1''	73.3 d	4.94 d (9.9)	4.88	5, 6, 7, 3'', 5'',	3.41, 3.68
2''	81.7 d	4.88*			
3''	80.0 d	3.68 t (8.9)	3.5	2'', 4''	
4''	71.6 d	3.50 t (9.4)	3.41, 3.68	3'', 5'', 6''	3.68
5''	82.5 d	3.41 m	3.50, 3.68, 3.72, 3.89	4''	3.72, 4.94
6''a	62.9 t	3.72 dd (12.1, 5.2)	3.41, 3.89	5''	3.41, 4.94
6''b		3.89 dd (12.1, 2.1)	3.41, 3.72	4'', 5''	3.41, 3.72, 4.88
1'''	106.2 d	4.39 d (6.3)	3.08	2'''	2.89
2'''	76.0 d	3.08 t (8.0)	3.25, 4.39	1''', 3'''	
3'''	77.8 d	3.25 t (9.6)	3.08, 3.17	2''', 4'''	
4'''	70.9 d	3.17 t (9.4)	2.89, 3.25		
5'''	77.5 d	2.89 dd (9.4, 3.0)	3.17, 3.38		3.17
6'''a	62.2 t	3.38 m	2.89	5'''	
6'''b					

*Signal was overlapped with H₂O peak.

化合物 **20-23** 根據 HR-ESI-MS ($[M - H]^-$ 之 m/z 分別為 563.1392、563.1391、563.1394 和 563.1391；calcd for C₂₆H₂₇O₁₄: 563.1406) 與碳譜資料，可確認分子式皆為 C₂₆H₂₈O₁₄，扣除掉 apigenin 基團的分子式，剩下 C₁₁H₁₉O₉，為一個六碳糖和一個五碳糖的總合。化合物 **20** 的氫譜(CD₃OD, Table 14) 中，可觀察到兩個 anomeric 氫訊號，為 δ_H 4.84 (d, $J = 10.2$ Hz) 和 δ_H 4.37 (d, $J = 6.8$ Hz)，根據偶合常數可知 δ_H 4.84 為 C-連接之醣基 H-1，而 δ_H 4.37 則是 O-連接之醣基 H-1。配合 COSY 圖譜資訊：可知 δ_{H-1} 4.84、 δ_{H-2} 4.88 (由 HSQC 獲得) 和 δ_{H-3} 3.59 (t) \leftrightarrow δ_{H-4} 3.68 (ddd) \leftrightarrow δ_{H-5} 3.30 (t)/3.95 (dd) 為同一組醣基的氫訊號；而 δ_{H-1} 4.37 \leftrightarrow δ_{H-2} 3.07 (dd) \leftrightarrow δ_{H-3} 3.24 (t) \leftrightarrow δ_{H-4} 3.18 (t) \leftrightarrow δ_{H-5} 2.87 (dt) \leftrightarrow δ_{H-6} 3.30 (dd)/3.39 (dd) 為另一組醣基的氫訊號。分析偶合常數： δ_{H-3} 3.59 (t, $J = 9.0$ Hz) 和 δ_{H-4} 3.18 (t, $J = 9.0$ Hz)，可知兩醣基分別為

β -xylopyranosyl (Xyl)基團和 β -glucopyranosyl 基團。由於分離自同一植物，推測醣基分別為 D-xylose 和 D-glucose。根據 HMBC 圖譜： $\delta_{H-1'}$ 4.84 (Xyl H-1)/ δ_{C-5} 162.8、 δ_{C-6} 109.0 和 δ_{C-7} 165.1； $\delta_{H-1''}$ 4.37/ $\delta_{C-2''}$ 81.7 (Xyl C-2)，可確認兩醣基為 Glc-(1 \rightarrow 2)-Xyl 的連接方式，並以 C-連接方式接在 apigenin 的 C-6 位置上。進一步根據 NOESY 圖譜中， δ_{H-1} 4.37 (Glc H-1)、 δ_{H-3} 3.24 (Glc H-3)和 δ_{H-5} 2.87 (Glc H-5) 三者的相關連性，確認 β -D-glucopyranosyl 基團。綜合上述資料，確認化合物 **20** 為 apigenin-6-C- β -D-xylopyranosyl-2''-O- β -D-glucopyranoside，為新化合物。

Table 14. 1H -, ^{13}C - and 2D-NMR data of compound **20** (CD₃OD, AVIII-600)

No.	20				
	δ_C m	δ_H m (J/Hz)	COSY	HMBC (C #)	NOESY
2	166.2 s				
3	103.9 d	6.60 s		2, 4, 10, 1'	
4	184.1 s				
5	162.8 s				
6	109.0 s				
7	165.1 s				
8	94.9 d	6.48 s		4, 6, 7, 9, 10	
9	158.8 s				
10	105.2 s				
1'	123.2 s				
2', 6'	129.5 d	7.84 d (8.9)	6.92	2, 2'/6', 4'	6.92
3', 5'	117.0 d	6.92 d (8.9)	7.84	1', 3'/5', 4'	7.84
4'	162.8 s				
1''	74.1 d	4.84 d (10.2)		5, 6, 7, 2'', 3'', 5''	
2''	81.7 d	4.88*			
3''	80.1 d	3.59 t (9.0)	3.68	1'', 2'', 5''	
4''	71.3 d	3.68 ddd (10.4, 9.2, 5.4)	3.30, 3.59, 3.95	2'', 3'', 5''	3.30, 3.95
5''a	71.5 t	3.30 t (9.2)	3.68, 3.95	1'', 3'', 4''	3.59, 3.68, 3.95
5''b		3.95 dd (11.1, 5.3)	3.30, 3.68	1'', 3'', 4''	3.30, 3.68
1'''	106.4 d	4.37 d (6.8)	3.07	2'''	2.87, 3.24
2'''	76.0 d	3.07 dd (9.0, 8.0)	3.24, 4.37	1''', 3'''	3.24, 4.37
3'''	77.9 d	3.24 t (9.0)	3.07, 3.18	1''', 2''', 4'''	2.87, 3.07, 3.18, 3.39, 4.37
4'''	70.9 d	3.18 t (9.0)	2.87, 3.24	2''', 3'''	2.87
5'''	77.6 d	2.87 dt (9.3, 3.2)	3.18, 3.39		3.18, 3.24, 3.30, 3.39, 4.37
6'''a	62.2 t	3.31 [#]			
6'''b		3.39 dd (11.4, 4.0)	2.87, 3.30	4''', 5'''	2.87

*Data was picked from HSQC; [#]Signal was overlapped with MeOH peak.

化合物 **21** 的氫碳譜(CD₃OD, Table 15)和化合物 **20** 相似,主要的不同為 xylosyl 基團被另一五碳糖基團所取代,其 anomeric 氫訊號為 δ_{H} 4.83 (d, $J = 8.9$ Hz), 由 HSQC 圖譜獲得(δ_{H} 4.83/ δ_{C} 74.4), 偶合常數則是由 1D-TOCSY 圖譜獲得。合併 COSY 和 TOCSY 圖譜資料:可知 $\delta_{\text{H}-1}$ 4.83、 $\delta_{\text{H}-2}$ 4.84 \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-3}$ 3.81 (dd) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-4}$ 3.96 (d) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-5}$ 3.70 (d)/3.97 (dd)為同一組醣基的氫訊號;而另一組 $\delta_{\text{H}-1}$ 4.34 \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-2}$ 3.06 (dd) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-3}$ 3.23 (t) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-4}$ 3.13 (t) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-5}$ 2.88 (dt) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-6}$ 3.34 (m)則為 glucosyl 基的氫訊號。分析五碳糖的偶合常數: $\delta_{\text{H}-3}$ 3.81 (dd, $J = 9.1, 2.7$ Hz)、 $\delta_{\text{H}-4}$ 3.96 (d, $J = 3.1$ Hz) 和 $\delta_{\text{H}-5}$ 3.70 (d, $J = 12.2$ Hz)/3.97 (d, $J = 10.0, 3.1$ Hz), 可知 H-2、H-3 和 H-4 分別位於 axial、axial 和 equatorial 的方向,因此此醣基為 α -arabinopyranosyl 基團。進一步根據 NOESY 圖譜中, $\delta_{\text{H}-1}$ 4.83 (Arap H-1)、 $\delta_{\text{H}-3}$ 3.81 (Arap H-3)和 $\delta_{\text{H}-5}$ 3.70 (Arap H α -5)三者的相關連性,和 $\delta_{\text{H}-3}$ 3.81 (Arap H-3)和 $\delta_{\text{H}-4}$ 3.96 (Arap H-4)之間的相關連性,可佐證此基團的結構。由於均分離自同一植物,推測所含醣基為 L-arabinose 和 D-glucose。根據 HMBC 圖譜: $\delta_{\text{H}-1}$ 4.83 (Arap H-1)/ $\delta_{\text{C}-5}$ 162.8、 $\delta_{\text{C}-6}$ 109.2 和 $\delta_{\text{C}-7}$ 165.4; $\delta_{\text{H}-1}$ 4.34 (Glc H-1)/ $\delta_{\text{C}-2}$ 79.9 (Arap C-2), 可確認兩醣基為 Glc-(1 \rightarrow 2)-Arap 的連接方式,並以 C-連接方式接在 apigenin 的 C-6 位置上。綜合上述資料,確認化合物 **21** 為 apigenin-6-C- α -L-arabinopyranosyl-2"-O- β -D-glucopyranoside, 即 isomollupentin 2"-O- β -D-glucopyranoside⁵⁴。雖然此化合物已有文獻報導自 *Cerastium arvense* 中分離得到,並以 MS 分析解析結構⁵⁴, ¹H-和 ¹³C-NMR 圖譜資料並未被報導過。在此化合物 **21** 所有 NMR 資料的確認都是根據 2D-NMR 圖譜,並為首次提出。

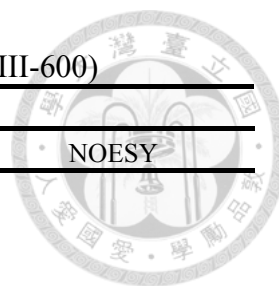


Table 15. ¹H-, ¹³C- and 2D-NMR data of compound **21** (CD₃OD, AVIII-600)

No.	21				
	δ_C m	δ_H m (J/Hz)	COSY	HMBC (C #)	NOESY
2	166.2 s				
3	103.9 d	6.61 s		2, 4, 10, 1'	
4	184.1 s				
5	162.9 s				
6	109.2 s				
7	165.4 s				
8	95.4 d	6.50 s		4, 6, 7, 9, 10, 1''	
9	158.9 s				
10	105.1 s				
1'	123.2 s				
2', 6'	129.5 d	7.85 d (8.8)	6.92	2, 5, 2'/6', 3'/5'	
3', 5'	117.0 d	6.92 d (8.8)	7.85	2, 5, 1', 2'/6', 3'/5'	
4'	162.9 s				
1''	74.4 d	4.83 d (8.9)		5, 6, 7, 2'', 3'', 5''	3.70, 3.81
2''	79.9 d	4.84*			
3''	76.0 d	3.81 dd (9.1, 2.7)	3.97	2'', 4''	3.70, 3.97, 4.83
4''	70.7 d	3.96 d (3.1)	3.70, 3.81	2''	3.81
5''a	71.9 t	3.70 d (12.2)	3.97	1'', 3'', 4''	3.97, 4.83, 3.81
5''b		3.97 dd(10.0, 3.1)	3.7	1'', 3'', 4''	3.7
1'''	106.1 d	4.34 br. s	3.06		2.88, 3.06, 3.23, 4.83
2'''	76.0 d	3.06 dd (9.2, 7.9)	3.23, 4.34	1''', 3'''	3.13, 3.23, 4.34
3'''	77.9 d	3.23 t (9.1)	3.06, 3.13	2''', 4'''	2.88, 3.06, 3.13
4'''	71.1 d	3.13 t (9.2)	2.88, 3.23		2.88, 3.23
5'''	77.5 d	2.88 dt (9.7, 3.6)	3.13, 3.34	1''', 3''', 4'''	3.13, 3.23, 3.34, 4.34
6'''a	62.5 t	3.34 m	2.88		2.88, 3.13
6'''b					

*Signal was overlapped with H₂O peak.

化合物 **22** 和 **23** 兩者皆為 HPLC 無法分離的 rotamers，根據氫譜和碳譜 (CD₃OD, Table 16 & 17)，可以觀察到兩組訊號。兩個 rotamers 之間的平衡關係，可由 TOCSY 圖譜或 NOESY 圖譜中，同一位置的氫訊號在兩個 rotamers 中，具有顯著交換峰 (strong exchange peaks) 訊號 (Fig. S68, S69, S76 & S77)。例如，化合物 **22** 的兩個 rotamers 的 H-2'/6' 訊號分別位在 δ_H 7.88 (**22a**) 和 δ_H 8.19 (**22b**)，但於 NOESY 圖譜 (Fig. 11) 中可觀察到這兩個氫之間的關連性 (cross-correlation)。此現象為 glycosyl 基團和 flavone 之間的 C(sp³)-C(sp²) 連結的旋轉障礙 (rotational hindrance) 所造成，文獻報導 flavone 8-C-diosides，如 apigenin 8-C-neohesperidoside，會出現這樣的現象⁵⁵。化合物 **22** 和 **23** 的氫譜和碳譜訊號是由一維和二維的 NMR 圖譜，於 300K 或 278K 溫度下測得。化合物 **22** 的氫譜 (CD₃OD, Table 16) 中， δ_H 7.88/8.19 (d, H-2',6')、 δ_H 6.94

(d, H-3',5')、 δ_{H} 6.59/6.65 (s, H-3)、和 δ_{H} 6.24 (s, H-6) 以及碳譜(CD₃OD, Table 16)中， δ_{C} 184.1/184.2 (C-4)、 δ_{C} 162.8 (C-5&4')和 δ_{C} 165.3 (C-7) 等特徵訊號，和文獻中 apigenin 8-C-glycoside 中相對的訊號一致⁵⁵。以 278K 測得的氫譜(Fig. S63)中，H-2',6'的訊號比(δ_{H} 8.19, **22a**; δ_{H} 7.88, **22b**)作為依據，兩個 rotamers **22a** 和 **22b** 的比例約為 1.00 : 0.94。化合物 **22** 糖基部分的氫訊號，是根據 COSY、TOCSY 和選擇性的 1D-TOCSY 圖譜資料做確認，結果和化合物 **21** 相類似： $\delta_{\text{H}-1}$ 4.96 (d) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-2}$ 4.76 (t) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-3}$ 3.85 (dd) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-4}$ 4.06 (d) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-5}$ 3.76(d)/4.07 (br. d) (Arap; **22a**)； $\delta_{\text{H}-1}$ 4.17 (d) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-2}$ 2.99 (t) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-3}$ 3.10 (t) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-4}$ 3.19 (d) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-5}$ 2.64 (br. d) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-6}$ 3.22 (d)/3.41 (dd) (Glc; **22a**)。根據化合物 **22a** 的 HMBC 圖譜： $\delta_{\text{H}-1}$ 4.93 (d, $J = 10.1$ Hz, Arap H-1)/ $\delta_{\text{C}-7}$ 165.3、 $\delta_{\text{C}-8}$ 104.9 和 $\delta_{\text{C}-9}$ 158.5； $\delta_{\text{H}-2}$ 4.76 (Arap H-2)/ $\delta_{\text{C}-2''}$ 106.4 (Glc C-1)，可確認兩糖基為 Glc-(1 \rightarrow 2)-Arap 的連接方式，並以 C-連接方式接在 apigenin 的 C-8 位置上。綜合上述資料，確認化合物 **22** 為 apigenin-8-C- α -L-arabinopyranosyl-2''-O- β -D-glucopyranoside，為新化合物。

以 278K 測得的氫譜(Fig. S71)中，H-2',6'的訊號比(δ_{H} 7.84, **23a**; δ_{H} 7.89, **23b**)作為依據，化合物 **23** 中兩個 rotamers **23a** 和 **23b** 的比例約為 0.69 : 1.00。化合物 **23** 糖基部分的氫訊號，是根據 COSY、TOCSY 和選擇性的 1D-TOCSY 圖譜資料做確認，結果和化合物 **20** 相類似： $\delta_{\text{H}-1}$ 5.01 (d) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-2}$ 4.40 (t) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-3}$ 3.68 (t) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-4}$ 3.73 (dd) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-5}$ 3.38(t)/4.03 (dd) (Xyl; **23a**)； $\delta_{\text{H}-1}$ 4.31 (d) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-2}$ 2.97 (t) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-3}$ 3.20 (t) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-4}$ 3.09 (t) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-5}$ 2.86 (dt) \leftrightarrow $\delta_{\text{H}-6}$ 3.37 (m) (Glc; **23a**)。據化合物 **23a** 的 HMBC 圖譜： $\delta_{\text{H}-1}$ 5.01 (d, $J = 9.6$ Hz, Xyl H-1)/ $\delta_{\text{C}-7}$ 164.9、 $\delta_{\text{C}-8}$ 104.3 和 $\delta_{\text{C}-9}$ 157.8； $\delta_{\text{H}-2}$ 4.40 (Xyl H-2)/ $\delta_{\text{C}-2''}$ 106.3 (Glc C-1)，可確認兩糖基為 Glc-(1 \rightarrow 2)-Xyl 的連接方式，並以 C-連接方式接在 apigenin 的 C-8 位置上。綜合上述資料，確認化合物 **23** 為 apigenin-8-C- β -D-xylopyranosyl-2''-O- β -D-glucopyranoside，為新化合物。

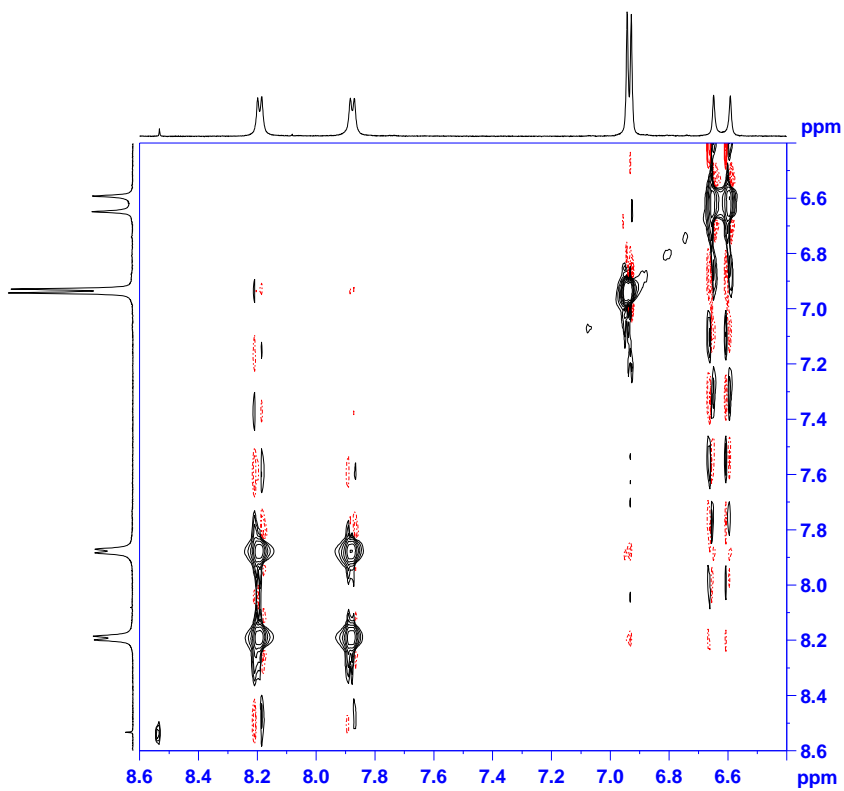


Figure 11. Expansion of NOESY spectrum of compound **22** (CD₃OD, AVIII-600).

Table 16. ¹H-, ¹³C- and 2D-NMR data of compound **22** (CD₃OD, AVIII-600, 278K or 300K)

No.	22a					22b				
	δ_C m	δ_H m (J/Hz)	COSY	HMBC (C #)	NOESY	δ_C m	δ_H m (J/Hz)	COSY	HMBC (C #)	NOESY
2	166.7 s					166.3 s				
3	103.3 d	6.65 s		2, 4, 10, 1'		103.9 d	6.59 s		2, 4, 10, 1'	
4	184.2 s					184.1 s				
5	162.8 s					162.8 s				
6	99.6/100.8 d	6.24 s/2H		4, 5, 7, 8, 10		99.6/100.8 d	6.24 s/2H		4, 5, 7, 8, 10	
7	165.3 s					165.3 s				
8	104.9 s					104.6 s				
9	158.5 s					157.2 s				
10	105.5 s					105.3 s				
1'	123.0 s					123.6 s				
2', 6'	130.6 d	8.19 d (8.2)/2H	6.94	2, 2', 4', 6'	7.88	129.8 d	7.88 d (8.0)/2H	6.94	2, 2', 4', 6'	8.19
3', 5'	117.1 d	6.94 d (8.5)/4H	7.88, 8.19	1', 3', 4', 5'		117.1 d	6.94 d (8.5)/4H	7.88, 8.19	1', 3', 4', 5'	
4'	162.8 s					162.8 s				
1''	74.6 d	4.93 d (10.1) [#]		7 (w), 8, 9, 2''		75.73 d	5.04 d (9.6) [#]	4.39	8, 9, 2''	
2''	80.4 d	4.76 t (9.3)		3'', 1'''		80.8 d	4.39 t (9.3)	3.92, 5.04	1''	
3''	76.7 d	3.85 dd (9.1, 3.0) [*]	4.06, 4.76		3.92	75.66 d	3.92 br.d (7.5) [*]	4.02, 4.39		3.85
4''	71.0 d	4.06 d (3.5) [*]	3.76, 3.85			70.4 d	4.02 br. s	3.83, 3.92	3''	
5''a	72.7 t	3.76 d (12.4)	4.07	4''	3.83	72.0 t	3.83 d (12.3)	4.02, 4.07		3.76
5''b		4.07 br. d (10.5)	3.76, 3.83	4''			4.07 br. d (10.5)	3.76, 3.83		
1'''	106.4 d	4.17 d (7.6)	2.99	2''	4.28	105.9 d	4.28 d (7.6)	2.89	2''	4.17
2'''	75.79 d	2.99 t (8.3)	3.10, 4.17	1''', 3'''	2.89	76.1 d	2.89 d (8.5)	3.17, 4.28	1''', 3'''	2.99
3'''	77.75 d	3.10 t (9.0)	2.99, 3.19	2''', 4'''	3.17	77.84 d	3.17 d (10.8)	2.89, 2.97	2''', 4'''	3.1
4'''	70.7 d	3.19 d (8.6)	2.64, 3.10	6'''	2.97	71.6 d	2.97 t (8.8)	2.87, 3.17	5'''	3.19
5'''	77.2 d	2.64 br.d (9.7)	3.19, 3.41		2.87	77.2 d	2.87 d (7.9)	2.97, 3.30	1''', 3'''	2.64
6'''a	61.9 t	3.22 d (11.0)	3.41			62.9 t	3.30 ^a	2.87, 3.35		
6'''b		3.41 dd (11.5, 2.5) [*]	2.64, 3.22		3.22		3.35 ^a	3.30		

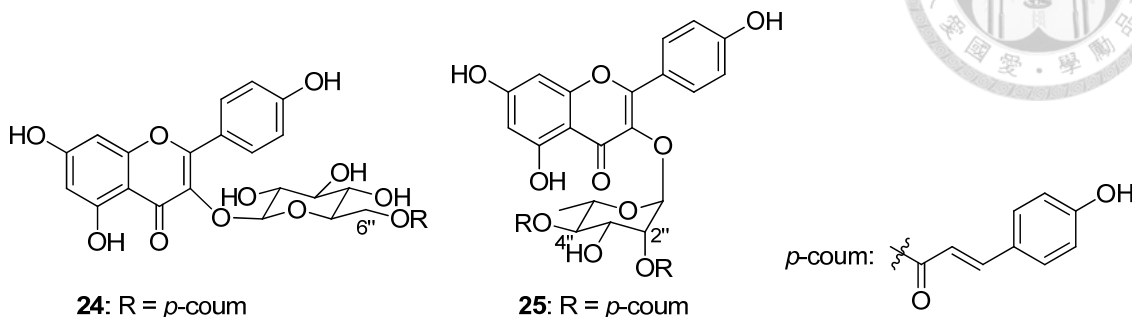
^{*}Data was picked up from 278K; [#]Data was picked up from HMQC and *J* from 1D-TOCSY; ^aSignal was overlapped with MeOH peak.

Table 17. ¹H-, ¹³C- and 2D-NMR data of compound **23** (CD₃OD, AVIII-600, 278K or 300K)

No.	23a					23b				
	δ_C m	δ_H m (J/Hz)	COSY	HMBC (C #)	NOESY	δ_C m	δ_H m (J/Hz)	COSY	HMBC (C #)	NOESY
2	166.3 s					166.4 s				
3	104.0 d	6.60 s/2H		2, 4, 10, 1'		104.0 d	6.60 s/2H		2, 4, 10, 1'	
4	184.3 s					184.1 s				
5	162.7/162.8 s					162.7/162.8 s				
6	100.5 d	6.24 s*		4, 5, 7, 8, 10		99.6 d	6.22 s*		4, 5, 7, 8, 10	
7	164.9 s					165.0 s				
8	104.3 s					105.0 s				
9	157.8 s					158.2 s				
10	105.4 s					105.6 s				
1'	123.7 s					123.7 s				
2', 6'	129.6 d	7.84 d (7.9)/2H	6.95	2, 2', 4', 6'	7.89	129.8 d	7.89 d (8.0)/2H	6.95	2, 2', 4', 6'	7.84
3', 5'	117.0 d	6.95 d (8.3)/4H	7.84, 7.89	1', 3', 4', 5'		117.0 d	6.95 d (8.3)/4H	7.84, 7.89	1', 3', 4', 5'	
4'	162.8 s					162.7 s				
1''	74.5 d	5.01 d (9.6)	4.40	7, 8, 9, 2'' (w)		75.5 d	4.96 d (10.7)	4.3	7, 8, 9, 2''	
2''	82.3 d	4.40 t (9.0)	3.68, 5.01	1'', 3'', 1'''	4.3	81.6 d	4.30 d (9.5)	3.66, 4.96	1'', 3'', 1'''	4.40
3''	80.0 d	3.68 t (9.3)*	3.73, 4.40			80.2 d	3.66 t (9.4)*	3.83, 4.30	2''	
4''	71.1 d	3.73 dd (10.0, 5.6)*	3.38, 3.68, 4.03		3.83	71.8 d	3.83 m	3.38, 3.66, 4.08		3.73
5''a	71.8 t	3.38 t (11.0)	3.73, 4.03	1'', 3'', 4''		71.8 t	3.38 t (11.0)	3.83, 4.08	1'', 3'', 4''	
5''b		4.03 dd (10.9, 4.5)	3.38, 3.73		3.38, 4.08		4.08 dd (10.0, 4.4)	3.38, 3.83		3.38, 4.03
1'''	106.3 d	4.31 d (8.6)	2.97	2''	4.2	105.8 d	4.20 d (7.6)	2.99	2''	4.31
2'''	76.1 d	2.97 t (8.6)	3.20, 4.31	3'''		75.8 d	2.99 t (8.7)	3.12, 4.20	1'''	
3'''	77.9 d	3.20 t (9.2)*	2.97, 3.09	4'''		77.7 d	3.12 t	2.99	4'''	
4'''	71.1 d	3.09 t (9.7)	2.86, 3.20	3'''		71.1 d	3.13 t	2.7	3'''	
5'''	77.6 d	2.86 dt (9.5, 3.2)*	3.09, 3.37		2.7	77.1 d	2.70 dt (8.9, 3.2)*	3.13		2.86
6'''a	62.4 t	3.37 m	2.86			62.2 t	3.28 ^a	2.7		
6'''b										

*Data was picked up from 278K; #Data was picked up from HMQC and J from 1D-TOCSY; ^aSignal was overlapped with MeOH peak.

2.2.4 Tiliroside (**24**)及 kaempferol 3-*O*- α -L-(2'',4''-di-*E*-*p*-coumaroyl)-rhamnopyranoside (**25**)之結構解析



化合物 **24** 和 **25** 為黃色固體，在氫譜(CD₃OD, Table 18)中皆具有 flavonol 類 kaempferol 基團的特徵性訊號³，即芳香區有一組間位取代苯環的 AX 偶合系統訊號(δ_{H} 6.20, H-6; δ_{H} 6.39, H-8; d, $J = 2.2$ Hz; **25**)和一組對位取代苯環的 AA'XX'偶合系統訊號(δ_{H} 7.03, H-3'/H-5'; δ_{H} 7.80, H-2'/H-6'; d, $J = 8.8$ Hz; **25**)。

化合物 **24** 的 ESI-MS 顯示[M + Na]⁺之 m/z 為 617，而[M - H]⁻之 m/z 為 593，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 C₃₀H₂₆O₁₃。氫譜(CD₃OD, Table 18)中，除了 kaempferol 基團的訊號外，尚顯示一組 β -D-glucopyranosyl 糖基的訊號($\delta_{\text{H-1''}}$ 5.23, d, $J = 7.3$ Hz 和 $\delta_{\text{H-4''}}$ 3.32, t, $J = 9.3$ Hz)，和一組 *E*-coumaroyl 基團訊號，其 $J_{\text{H-2''}/\text{H-3''}}$ 為 15.9 Hz。此外，由於糖基上 H₂₋₆ 的訊號(δ_{H} 4.18 和 δ_{H} 4.29)往低磁場偏移，因此推測 *E*-coumaroyl 基團以酯鍵(ester)方式接在糖基的 C-6 位置上。綜合上述資料，並比對文獻，確認化合物 **24** 為 kaempferol 3-*O*- β -D-(6''-*E*-*p*-coumaroyl)-glucopyranoside，即 tiliroside⁵⁶。

化合物 **25** 的 ESI-MS 顯示[M + Na]⁺之 m/z 為 747，而[M - H]⁻之 m/z 為 723，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 C₃₉H₃₂O₁₄。氫譜(CD₃OD, Table 18)中，除了 kaempferol 基團的特徵性訊號外，尚顯示一組 α -L-rhamnosyl 糖基的訊號($\delta_{\text{H-1''}}$ 5.76, d, $J = 1.3$ Hz 和 $\delta_{\text{Me-6''}}$ 0.84, d, $J = 6.2$ Hz)，和兩組 *E*-coumaroyl 基團訊號，其中 $J_{\text{H-2''}/\text{H-3''}}$ 和 $J_{\text{H-2''}/\text{H-3''}}$ 均為 15.9 Hz。由於糖基上 H-2 (δ_{H} 5.53, dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz)和 H-4 (δ_{H} 4.96, t, $J = 9.9$ Hz)的訊號皆往低磁場偏移，因此推測 *E*-coumaroyl 基團以酯鍵方式接在糖基的 C-2 和 C-4 位置上。綜合上述資料，並比對文獻，確認化合物 **25** 為 kaempferol 3-*O*- α -L-(2'',4''-di-*E*-*p*-coumaroyl)-rhamnopyranoside⁵⁷。

Table 18. ¹H- and ¹³C-NMR data of compounds **24** and **25** (CD₃OD, AVIII-600)

No.	24		25	
	δ_C m	δ_H m (J/Hz)	δ_C m	δ_H m (J/Hz)
2	159.4 s		159.3 s	
3	135.2 s		134.6 s	
4	179.4 s		179.3 s	
5	163.0 s		163.3 s	
6	100.0 d	6.12 br. s	100.0 d	6.20 d (2.2)
7	165.9 s		166.1 s	
8	94.8 d	6.30 br. s	94.8 d	6.39 d (2.2)
9	158.4 s		158.6 s	
10	105.6 s		105.9 s	
1'	122.7 s		122.5 s	
2', 6'	132.2 d	7.98 d (8.8)	132.0 d	7.80 d (8.7)
3', 5'	116.0 d	6.81 d (8.5)	116.7 d	7.03 d (8.8)
4'	161.5 s		161.9 s	
1''	103.9 d	5.23 d (7.3)	99.1 d	5.76 d (1.3)
2''	75.7/75.8 d	3.45 m	73.1 d	5.53 dd (3.5, 1.7)
3''	78.0 d	3.45 m	68.5 d	4.15 dd (9.8, 3.4)
4''	71.7 d	3.32 t (9.3)	74.6 d	4.96 t (9.9)
5''	75.7/75.8 d	3.45 m	69.8 d	3.26 dd (9.9, 6.2)
6''	64.3 t	4.18 dd (11.7, 6.6) 4.29 dd (11.7, 1.9)	17.7 q	0.84 d (6.2)
1'''	168.8 s		168.2 s	
2'''	114.7 d	6.06 d (15.9)	114.7 d	6.42 d (15.9)
3'''	146.5 d	7.38 d (15.9)	147.5 d	7.68 d (15.9)
4'''	127.1 s		127.2 s	
5''', 9'''	131.2 d	7.30 d (8.5)	131.4 d	7.49 d (8.7)
6''', 8'''	116.8 d	6.79 d (8.5)	116.8 d	6.80 d (8.6)
7'''	161.2 s		161.4 s	
1''''			168.5 s	
2''''			115.0 d	6.30 d (15.9)
3''''			147.0 d	7.57 d (15.9)
4''''			127.2 s	
5''', 9''''			131.4 d	7.53 d (8.6)
6''', 8''''			116.8 d	6.82 d (8.6)
7''''			161.4 s	

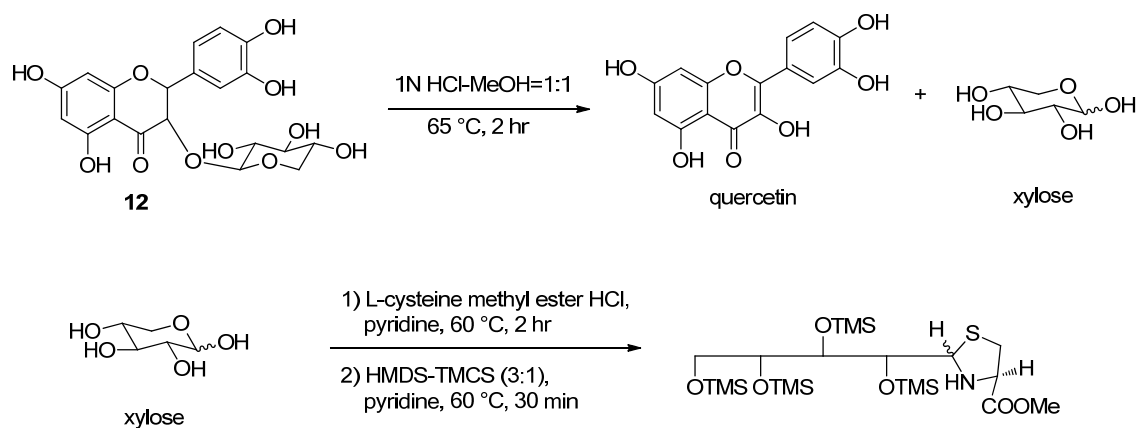


2.2.5 糖基部分光學活性之確認

糖基部分的左旋性或右旋性之確認，是以 quercetin 3-*O*-glycosides 比對文獻具相同配糖體光學活性者作為確認。所依據之文獻皆以酸水解分離糖基，並進一步驗證糖基光學活性。

分離得到的 quercetin 3-*O*-glycosides 包括 quercetin 3-*O*- β -galactopyranoside (**8**)、quercetin 3-*O*- β -glucopyranoside (**9**)、quercetin 3-*O*- α -rhamnopyranoside (**10**)、quercetin 3-*O*- α -arabinopyranoside (**11**)和 quercetin 3-*O*- β -xylopyranoside (**12**)，光學活性測試結果分別為 $[\alpha]^{25}_D -10$ (*c* 0.10, MeOH) (**8**)、 $[\alpha]^{25}_D -10$ (*c* 0.10, MeOH) (**9**)、 $[\alpha]^{25}_D -130$ (*c* 0.10, MeOH) (**10**)、 $[\alpha]^{25}_D -53$ (*c* 1.0, MeOH) (**11**)和 $[\alpha]^{25}_D +10$ (*c* 0.10, MeOH) (**12**)，比對文獻可確認糖基分別為 D-galactose⁴⁵、D-glucose⁴⁶、L-rhamnose⁴⁵和 L-arabinose⁴⁷。Quercetin 3-*O*- β -xylopyranoside 的部分由於並未有文獻報導，因此無法由此確認。

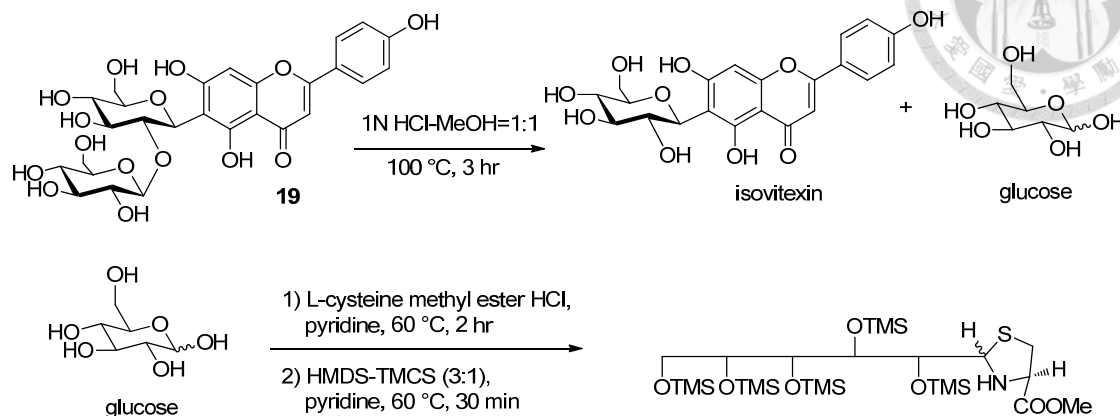
因而將 quercetin 3-*O*- β -xylopyranoside (**12**)進行酸水解，取得 xylose 後，合成 trimethylsilylated thiazolidine (TMS)衍生物(Scheme 1)，以 GC 分析(180-300°C, 5°C/min)，滯留時間為 *t*_R 13.766 min，比對 L-xylose 和 D-xylose 標準品之 TMS 衍生物 (Table 18)，其滯留時間分別為 *t*_R 14.195 min 和 *t*_R 13.766 min，因此確認糖基為 D-xylose。



Scheme 1. Hydrolysis of quercetin 3-*O*- β -xylopyranoside (**12**) and trimethylsilylation of xylose.

Glucose 的部分，除了上述光學活性之文獻比對外，並進一步取 isovitexin 2''-*O*- β -D-glucopyranoside (**19**)進行酸水解為 isovitexin 和 glucose 後，將 glucose 合成為 TMS 衍生物(Scheme 2)，以 GC 分析(180-300°C, 5°C/min)，滯留時間為 *t*_R 17.263

min，比對 L-glucose 和 D-glucose 標準品之 TMS 衍生物(Table 19)，其滯留時間分別為 t_R 17.553 min 和 t_R 17.278 min，因此確認醣基為 D-glucose。



Scheme 2. Hydrolysis of isovitexin 2''-O- β -D-glucopyranoside (**12**) and trimethylsilylation of glucose.

由於同一植物來源，假定所分離之化合物之醣基光學活性一致，即 D-galactose、D-glucose、L-rhamnose、L-arabinose 和 D-xylose。

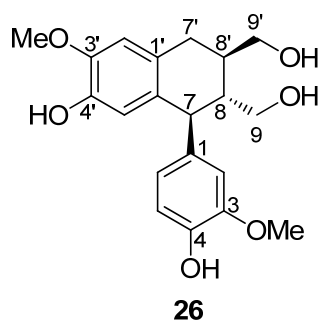
Table 19. GC retention time (t_R) of monosaccharide TMS derivatives.

	L-xylose-TMS	D-xylose-TMS	L-glucose-TMS	D-glucose-TMS
t_R (min)	14.195	13.766	17.553	17.278



2.3 木脂素化合物(26)和新木脂素化合物(27)

2.3.1 Isolariciresinol (26)之結構解析



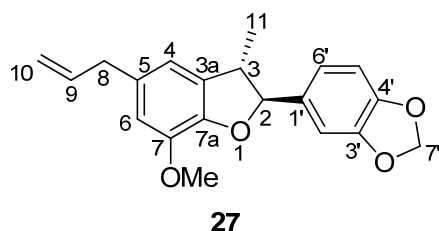
化合物 **26** 為白色固體，ESI-MS 顯示 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 359，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 $C_{20}H_{24}O_6$ 。其碳譜(CD_3OD , Table 20)顯示七個屬於芳香環上的四級碳訊號(四個接氧)、八個次甲基(methine)，其中五個為芳香碳(aryl carbon)、一個亞甲基(methylene)、兩個接氧亞甲基(oxy-methylene)和兩個甲氧基，扣除兩個甲氧基外，可觀察到兩組(C_6+C_3)的訊號，因而 **26** 為木脂素。在氫譜(CD_3OD , Table 20)中，芳香區有一組 1,3,4-取代苯環的 ABX 偶合系統訊號(δ_H 6.76, d, $J = 1.9$ Hz, H-2; δ_H 6.71, d, $J = 8.0$ Hz, H-5; δ_H 6.59, dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, H-6)和屬於 1',3',4',6'-取代苯環的兩個單峰訊號(δ_H 6.65, s, H-2'; δ_H 6.19, s, H-5')；脂氫區則有三個次甲基、一個亞甲基、兩個含氧亞甲基和兩個甲氧基。綜合上述氫碳譜資料可知化合物 **26** 為 aryl-tetralin 類的木脂素。CD 光譜中，在 275 nm 及 291 nm 分別有一正向和負向的 Cotton effect，比對文獻可確認 7*S* 立體結構⁵⁸，即 C-7 上的芳香環為 β 位向。而根據氫譜 H-7 和 H-8 間的偶合常數($J = 10.6$ Hz)，確認 C-8 上的取代基為 α 位向。綜合上述資料，並比對文獻，確認化合物 **26** 為 (+)-isolariciresinol^{58,59}。

Table 20. ¹H-, ¹³C- and 2D-NMR data of compound **26** (CD₃OD, AVIII-600)

No.	26				
	δ_C m	δ_H m (J/Hz)	COSY (H#)	HMBC (C#)	NOESY (H#)
1	138.5 s				
2	114.4 d	6.76 d (1.9)	6	3, 4, 6, 7	
3	148.8 s				
4	145.8 s				
5	116.1 d	6.71 d (8.0)	6	1, 3, 4, 6	6
6	123.0 d	6.59 dd (8.1, 1.9)	2, 5	2, 4, 7	5, 7, 8
7	47.9 d	3.94 d (10.6)	8	1, 2, 6, 8, 9, 1', 2', 3', 4', 5', 6', 8'	2, 6, 8 (w), 5' (w), 8'
8	45.2 d	1.89 tt (10.3, 2.8)	7, 9a, 8', 9s	1, 7, 7', 8', 9'	2, 6, 9s, 7', 8'
9a	67.3 t	3.86 dd (9.9, 2.8)	8, 9b	7, 8, 8',	8, 9b
9b		4.09 dd (9.8, 3.0)	8, 9a	7, 8, 8'	7, 8, 9a, 9'a
1'	129.2 s				
2'	112.4 d	6.65 s		3', 4', 6', 7'	7', 3'-OMe
3'	147.2 s				
4'	145.2 s				
5'	117.4 d	6.19 s		7, 1', 3', 4'	2, 6, 7
6'	133.9 s				
7'	33.6 t	2.82 m/2H	8'	7, 1', 2', 3', 4', 6', 8', 9'	8, 2', 8', 9's
8'	39.1 d	2.05 m	8, 7', 9's	7, 8, 7', 9'	7 (w), 8, 7', 9's
9'a	64.8 t	3.70 dd (11.0, 6.4)	8, 9'b	8, 7', 8'	8(w), 9b, 7', 8', 9'b
9'b		3.78 dd (11.0, 3.4)	8, 9'a	8, 7', 8'	8(vw), 9b, 7', 8', 9'a
3-OMe	56.3 q	3.79 s		2, 3, 4	2
3'-OMe	56.3 q	3.80 s		2', 3', 4'	2'



2.3.2 Isolicarin B (27) 之結構解析



化合物 **27** 為白色固體，ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 347，HR-ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 347.1261 (calcd for $C_{20}H_{20}O_4Na$, 347.1254)，配合氫譜與碳譜資料，可確認其分子式為 $C_{20}H_{20}O_4$ 。其碳譜($CDCl_3$, Table 21)顯示七個屬於芳香環上的四級碳訊號(四個接氧)、八個次甲基，其中五個為芳香碳、三個亞甲基、一個甲基和一個甲氧基。在氫譜($CDCl_3$, Table 21)中，芳香區有一組 1',3',4'-取代苯環的 ABX 偶合系統訊號(δ_H 6.91, d, $J = 1.6$ Hz, H-2'; δ_H 6.76, d, $J = 7.9$ Hz, H-5'; δ_H 6.86, dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, H-6')和一組間位取代苯環的 AX 偶合系統訊號(δ_H 6.57, H-4; δ_H 6.60, H-6; br. s)；此外，尚顯示 *trans*-2-aryl-3-methyl-2,3-dihydrobenzofuran 的脂氫特徵訊號(δ_H 5.06, d, $J = 9.2$ Hz, H-2； δ_H 3.38, dq, $J = 8.8, 6.9$ Hz, H-3； δ_H 1.35, d, $J = 6.9$ Hz, Me)，及一組 propenyl 基團的氫訊號(δ_H 3.33/2H, br. d, $J = 6.7$ Hz, H-8； δ_H 5.96, ddt, $J = 17.0, 10.0, 6.9$ Hz, H-9； δ_H 5.04, ddd, $J = 8.9, 3.3, 1.6$ Hz, H-10E； δ_H 5.10, ddd, $J = 17.0, 3.3, 1.6$ Hz, H-10Z)，與 methylenedioxy 特徵氫訊號(δ_H 5.92, s)和一個甲氧基。配合氫譜與碳譜資料，可推測 **27** 由兩組(C_6+C_3)組成之新木脂素。

進一步以 NOESY 圖譜資料： $7-OMe$ δ_{OMe} 3.86 (s) \leftrightarrow δ_{H-6} 6.60 (s) \leftrightarrow δ_{H-8} 3.33 (br. d) \leftrightarrow δ_{H-4} 6.57 (s) \leftrightarrow δ_{Me} 1.35 (d) \leftrightarrow δ_{H-3} 3.38 (dq) \leftrightarrow δ_{H-2} 5.06 (d)，可確認甲氧基連接位置為 C-7，而 propenyl 基團的連接位置為 C-5。

在絕對立體結構方面，其 CD 圖譜(Fig. 13)和結構相似之化合物 licarin B 之 ORD 資料相符合⁶⁰，因此推斷化合物 **27** 之立體結構和 licarin B 類似，為 2*S*,3*S*-，如上圖所示，係一新化合物，並擬命名為 isolicarin B。

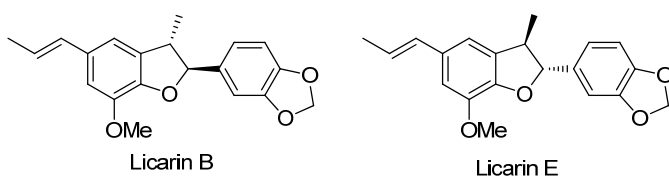


Figure 12. Structures of licarin B and licarin E.

Table 21. ¹H-, ¹³C- and 2D-NMR data of compounds **27** (CDCl₃, AVIII-600)

No.	27				
	δ_C m	δ_H m (J/Hz)	COSY (H#)	HMBC (C#)	NOESY (H#)
2	93.3 d	5.06 d (9.2)	3	3, 3a, 7a, 11, 1', 2', 6'	3, 11, 6'
3	45.9 d	3.38 dq (8.8, 6.9)	2, 11	2, 3a, 7a, 11, 1'	2, 11
3a	133.0 s				
4	115.6 d	6.57 br. s	6	3, 3a (w), 6, 7, 7a, 8	8, 11
5	133.5 s				
6	111.9 d	6.60 br. s	5	4, 5 (w), 7, 7a, 8	8, 7-OMe
7	144.0 s				
7a	145.6 s				
8	40.2 t	3.33 br. d (6.7)/2H	9, 10a (w), 10b	4, 5, 6, 9, 10	4, 6
9	137.9 d	5.96 ddt (17.0, 10.0, 6.9)	8, 10s	5, 8	8, 10s
10E	115.5 t	5.04 ddd (8.9, 3.3, 1.6)	8, 9, 10b	8	9
10Z		5.10 ddd (17.0, 3.3, 1.6)	8, 9, 10a	8, 9	8 (w), 9
11	17.8 q	1.35 d (6.9)/3H	3	2, 3, 3a	2, 3
1'	134.4 s				
2'	106.8 d	6.91 d (1.6)	6'	2, 4', 6'	2, 3, 11
3'	147.9 s				
4'	147.5 s				
5'	108.0 d	6.76 d (7.9)	6'	1', 3'	6'
6'	120.2 d	6.86 dd (7.9, 1.6)	2', 5'	2, 2', 4'	2, 3, 11, 5'
7'	101.1 t	5.92 s/2H		3', 4'	
7-OMe	56.0 q	3.86 s		7	6

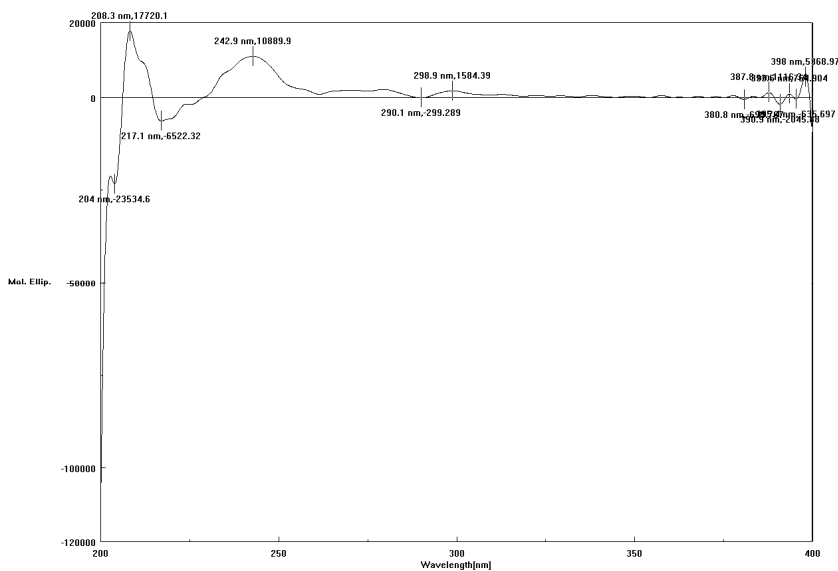
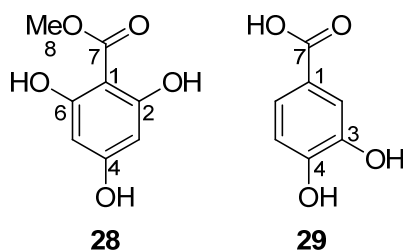


Figure 13. CD spectrum of compound **27** (MeOH).



2.4 其他類化合物(28 and 29)

2.4.1 2,4,6-trihydroxybenzoic acid methyl ester (28)與 3,4-dihydroxybenzoic acid (29)之結構解析



化合物 **28** 為白色固體，ESI-MS 顯示 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 183，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 $C_8H_8O_5$ 。在氫譜(CD_3OD , Table 22)中，有一芳香單峰雙氫訊號(δ_H 5.85, s, 2H, H-3,5)和一個甲氧基單峰訊號(δ_H 3.97, s, 3H)，推測化合物為對稱性結構。在碳譜(CD_3OD , Table 22)中，可看到三個屬於芳香環上的四級碳訊號，其中兩個為接氧碳(δ_C 164.0, C-2,6; δ_C 166.2, C-4)、一個芳香次甲基(δ_C 96.4, C-3,5)、一個酯碳(δ_C 171.6, C=O)和一個甲氧基(δ_C 52.7)。綜合上述資料，並比對文獻，確認化合物 **28** 為 2,4,6-trihydroxybenzoic acid methyl ester⁶¹。

化合物 **29** 為白色固體，ESI-MS 顯示 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 153，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 $C_7H_6O_4$ 。在氫譜(CD_3OD , Table 22)中，僅觀察到芳香區有一組 1,3,4-取代苯環的 ABX 耦合系統訊號(δ_H 7.41, d, $J = 2.0$ Hz, H-2; δ_H 6.72, d, $J = 8.2$ Hz, H-5; δ_H 7.36, dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, H-6)。在碳譜(CD_3OD , Table 22)中，除了屬於 1,3,4-取代苯環的碳訊號，尚可觀察到一個酯碳(δ_C 174.6, C=O)。綜合上述資料，並比對文獻，確認化合物 **29** 為 3,4-dihydroxybenzoic acid⁶²。

Table 22. 1H - and ^{13}C -NMR data of compounds **28** and **29** (CD_3OD , AVIII-600)

No.	28		29	
	δ_C m	δ_H m (J/Hz)	δ_C m	δ_H m (J/Hz)
1	94.2 s		129.3 s	
2	164.0 s		117.8 d	7.41 d (2.0)
3	96.4 d	5.85 s	145.4 s	
4	166.2 s		149.4 s	
5	96.4 d	5.85 s	115.3 d	6.72 d (8.2)
6	164.0 s		123.2 d	7.36 dd (8.2, 1.8)
7	171.6 s		174.6 s	
8	52.7 q	3.97 s/3H		



2.5 α -Glucosidase 抑制活性測試結果

化合物 **1-7**, **10-12**, **14**, **16**, **18-21**, **24** 及 **25** 對於 α -glucosidase (type IV from *Bacillus stearothermophilus*) 之抑制活性結果列於 Table 23，本實驗所採用之正向控制組為 acarbose。

結果顯示 epicatechin 聚合體(**2-6**)部分大多不具抑制活性，當中最佳的為 cinnamtannin B-1 (**4**)， IC_{50} 為 24.2 μ M。在黃酮類的部分，大部分的活性都偏弱，甚至不具抑制活性。經測試的三個 apigenin 6-C-diosides (**19-21**)皆不具抑制活性。其中具中等抑制活性的為 4'-*O*-methyl-quercetin 3-*O*- α -L-rhamnopyranoside (**14**) (IC_{50} 82.9 μ M)，有較佳活性的則為 kaempferol 3-*O*-(2- β -D-apiofuranosyl)- α -L-rhamnopyranoside (**16**) (IC_{50} 30.3 μ M)、tiliroside (**24**) (IC_{50} 18.3 μ M)和 kaempferol 3-*O*- α -L-(2'',4''-di-*E-p*-coumaroyl)-rhamnopyranoside (**25**) (IC_{50} 23.1 μ M)。

Table 23. Inhibitory effect of compounds **1-7**, **10-12**, **14**, **16**, **18-21**, **24-25** and acarbose against α -glucosidase.

Compounds	IC_{50}^a (μ M)
1	> 100 μ g/mL
2	> 100 μ g/mL
3	> 100 μ g/mL
4	24.2 \pm 7.0
5	123.4 \pm 45.1
6	117.3 \pm 37.6
7	112.8 \pm 14.2
10	> 100 μ g/mL
11	> 100 μ g/mL
12	> 100 μ g/mL
14	82.9 \pm 21.7
16	30.3 \pm 6.1
18	> 100 μ g/mL
19	> 100 μ g/mL
20	> 100 μ g/mL
21	> 100 μ g/mL
24	18.3 \pm 3.1
25	23.1 \pm 2.4
Acarbose	0.040 \pm 0.001

^a The IC_{50} values were calculated from the dose-response curve of six concentrations of each sample in triplicate

2.6 結論

本研究抑制 α -glucosidase 活性為導向，分離小西氏楠葉部乙醇萃取物，利用 Sephadex LH-20 管柱、離心分配層析、矽膠管柱、低壓逆相層析管柱以及半製備高壓液相層析管柱進行分離，分離並鑑定出 29 個化合物，包括 20 個黃酮類(1, 7-25)、5 個 epicatechin 寡聚物(2-6)、2 個木脂素(26-27)和 2 個酯類(28-29)。其中，化合物 6 為首次自天然物中分離得到，為 2 個 epicatechin 所組成的二聚體，在此正式命名為 dehydrodiepicatechin A，並以 COSY 搭配 HSQC 圖譜更正了先前文獻報導 4 號位置的 NMR 氫碳訊號標定；而化合物 20、22、23 及 27 為新化合物，為 apigenin 以 C-連接的方式接上一個五碳糖和六碳糖及新木脂素，分別命名為 apigenin-6-C- β -D-xylopyranosyl-2"-O- β -D-glucopyranoside (20)、apigenin-8-C- α -L-arabinopyranosyl-2"-O- β -D-glucopyranoside (22)、apigenin-8-C- β -D-xylopyranosyl-2"-O- β -D-glucopyranoside (23)和 isolicarin B (27)。

活性測試結果有四個具較佳活性之化合物，即 cinnamtannin B-1 (4)、kaempferol 3-O-(2- β -D-apiofuranosyl)- α -L-rhamnopyranoside (16)、tiliroside (24)和 kaempferol 3-O- α -L-(2",4"-di-*E-p*-coumaroyl)-rhamnopyranoside (25)，其 IC₅₀ 分別為 24.2 μ M、30.3 μ M、18.3 μ M 和 23.1 μ M。



參、實驗部分

3.1 儀器與材料

3.1.1 理化性質測定儀器

各化合物之物理數據係由下列儀器測定：

UV: Hitachi U-2001 spectrophotometer

MS: Esquire 2000 ion trap mass spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen, Germany)

MicroOTOF orthogonal ESI-TOF mass spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen, Germany)

Circular Dichroism: Jasco J-710 spectropolarimeter

Optical rotation $[\alpha]_D^{25}$: Jasco DIP-370 digital polarimeter

NMR: Bruker Avance 400 spectrometer

Bruker Avance III 600 spectrometer, equipped with a 5mm cryoprobe

溶劑校正值如下：

CD₃OD: δ_H 3.30, δ_C 49.0

CDCl₃: δ_H 7.24, δ_C 77.0

3.1.2 成分分離之儀器及材料

Silica gel : Silica gel 60, 40~63 μm /230~400 mesh, Batch No.: Merck/TA 1259185

TLC (Thin Layer Chromatography):

TLC plate, Silica gel 60 F₂₅₄, aluminum sheets, Merck

TLC plate, RP-18 60 F_{254s}, aluminum sheets, Merck

SEC (Size-exclusion Chromatography):

Sephadex LH-20 (Pharmacia, Fine Chemicals, Inc., New Market, N.J.)



C.P.C. (Centrifugal Partition Chromatography)

Model L.L.B-M (230mL), Sanki Engineering Limited, Kyoto, Japan.

C.C. (Column Chromatography)

Lobar[®], Lichrospher[®] RP-18, Type A (40-63 μ m, 240-10 mm), Merck

Lobar[®], Lichrospher[®] RP-18, Type B (40-63 μ m, 310-25 mm), Merck

HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

Column: 分析型 : Lichrospher[®] 100 RP-18 endcapped (5 μ m, 250 \times 4 mm), Merck

Phenomenex[®] Prodigy ODS(3) 100A (5 μ m, 250 \times 4.6 mm),

Phenomenex

製備型 : Phenomenex[®] Prodigy ODS(3) 100A (5 μ m, 250 \times 10 mm),

Phenomenex

Pump: Hitachi L-7100 (Tokyo, Japan)

Detector: UV-VIS, Hitachi L-7400 (Tokyo, Japan)

3.1.3 試劑與溶媒

HPLC grade solvent: MeOH (Mallinckrodt Baker Inc. USA)

MeCN (Merck KGaA, 64271 Darmastadt, Germany)

THF (Mallinckrodt Baker Inc. USA)

D-solvent: CD₃OD (Merck KGaA, 64271, Darmastadt, Germany)

CDCl₃ (Cambridge Isotope Lab. Inc.) (Andover, MA, USA)

AR grade solvent: Hexane, CH₂Cl₂, EtOAc, MeOH, CHCl₃, Acetone, *n*-BuOH

(Mallinckrodt Baker Inc., USA)

顯色劑 : Anisaldehyde (Merck, Germany)

3.1.4 α -Glucosidase assay 之試劑與儀器

試劑：

α -Glucosidase Type IV (來自 *Bacillus stearothermophilus*) (Sigma-Aldrich CO., Germany)

PNPG (*p*-nitrophenyl α -D-glucopyranoside) (Sigma-Aldrich CO., Germany)

Acarbose (Glucobay[®], 醣祿錠, 50 mg/tablet), 拜耳藥廠

K₂HPO₄ (Merck, Germany)

KH₂PO₄ (Merck, Germany)

儀器：

Microplate spectrophotometer : SPECTRAmax[®] PLUS, Molecular Devices

3.1.5 糖分析之試劑與儀器

試劑：

HCl, 37% (J.T. Baker, USA)

L-Cysteine methyl ester HCl (Acros, USA)

HMDS-TMCS (Hexamethyldisilazane-Trimethylchlorosilane) (3:1) (Supelco, USA)

儀器：

GC-2014 series (Japan)

capillary column, DB-5 (0.25 mm × 30 m)



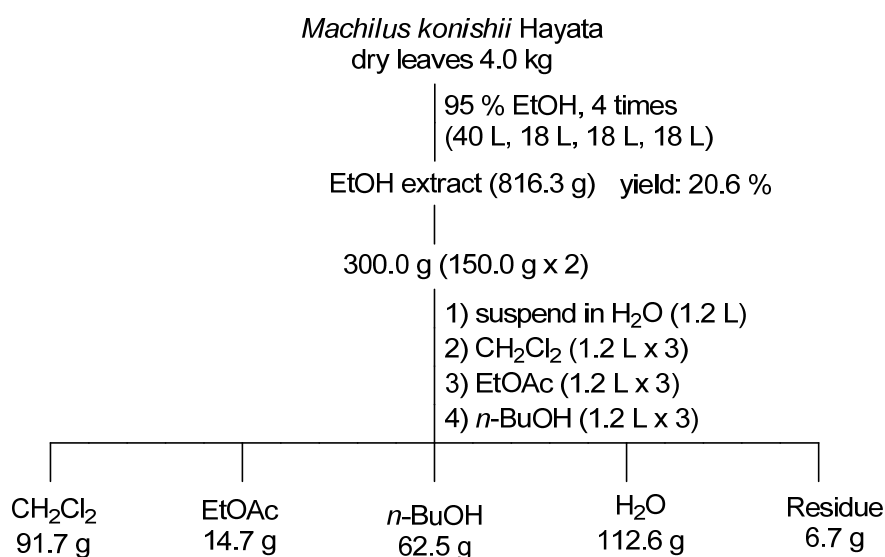


3.2 植物來源

小西氏楠於2007年9月採集於福山植物園，並由研究員林則桐先生協助鑑定，編號為 NTUSP200709MP。

3.3 小西氏楠葉部成分萃取與純化

小西氏楠葉部採集後經 40°C 烘乾，得乾葉 3.97 kg。乾葉以打粉機磨碎後，於室溫下以 95% 乙醇浸泡萃取四次(加入的乙醇量分別為 40 L、18 L、18 L、18 L)，經減壓濃縮乾燥後可得乙醇萃取物 816.3 g。取 300.0 g 乙醇萃取物分兩批(各 150.0 g)進行極性分割。每 150.0 g 萃取物溶於 1.2 L 水中成懸浮液，接著依序以等體積之二氯甲烷、乙酸乙酯和正丁醇各萃取三次，將各層分別合併經減壓濃縮後可得二氯甲烷可溶部分 91.7 g、乙酸乙酯可溶部分 14.7 g、正丁醇可溶部分 62.5 g、水可溶部分 112.6 g 和不溶物 6.7 g (Scheme 3)。



Scheme 3. Fractionation of the EtOH extract of *Machilus konishii* Hayata.

3.3.1 正丁醇可溶部分之分離

正丁醇可溶部分於濃度 100 µg/mL 下，展現 99% 對 α-glucosidase 的抑制活性，當濃度降至 10 µg/mL 時，仍有 25% 的抑制活性，此部分取 20.0 g 以 Sephadex LH-20 管柱(2.6 L)進行層析分離，以甲醇作為沖提液，經 TLC 鑑定，分為八個部分

(Fr.B-I~B-VIII) (Scheme 4)。



3.3.1.1 Fr.B-II 之純化 (化合物 **19-23** 之分離)

Fr.B-II (1.9 g)於濃度 100 $\mu\text{g/mL}$ 時，對 α -glucosidase 有 86%的抑制活性，濃度降至 10 $\mu\text{g/mL}$ 時，有 19%的抑制活性，此部分以 Sephadex LH-20 管柱(180 mL)進行層析分離，以甲醇-水(1:1) 作為沖提液，經 TLC 鑑定後分成四個次組分(Fr.B-II-1~4)。次組分 Fr.B-II-2 (974.4 mg)以低壓逆相管柱(Lobar-B)分離，27-30% 甲醇/水作為沖提液，流速 2 mL/min，得到化合物 **19** (472.2 mg)。次組分 Fr.B-II-3 (974.4 mg) 以低壓逆相管柱(Lobar-A)分離，甲醇-水(35:65)作為沖提液，流速 1 mL/min，分成四個次組分(Fr.B-II-3-1~7)。其中 Fr.B-II-3-2 和 Fr.B-II-3-4 分別為化合物 **19** (38.3 mg)和 **20** (10.2 mg)。次組分 Fr.B-II-3-6 (12.5 mg)進一步以半製備 RP-18 HPLC 管柱分離，四氫呋喃-水(18:82)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 280 nm 波長偵測，得到化合物 **21** (4.9 mg; t_R 31.1 min)、**22** (1.9 mg; t_R 38.4 min)和 **23** (2.2 mg; t_R 41.4 min) (Scheme 4)。

3.3.1.2 Fr.B-III 之純化 (化合物 **13-14** 之分離)

Fr.B-III (1.3 g)於濃度 100 $\mu\text{g/mL}$ 時，對 α -glucosidase 有 96%的抑制活性，濃度降至 10 $\mu\text{g/mL}$ 時，有 42%的抑制活性，此部分以 CPC 進行分離，溶媒系統為氯仿-甲醇-水-正丙醇 (9:12:8:1)，轉速 800 r.p.m.，流速 1.2 mL/min，以上層作為靜相，下層作為動相，沖提液以 TLC 鑑定劃分為四個次組分(Fr.B-III-1~4)，改以上層作為動相的沖提液則劃分為兩個次組分(Fr.B-III-5~6)。次組分 Fr.B-III-2 (6.9 mg)以半製備 RP-18 HPLC 管柱純化，甲醇-水(45%)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 254 nm 波長偵測，得到化合物 **14** (1.2 mg; t_R 167.4 min)。次組分 Fr.B-III-3 (6.4 mg)以半製備 RP-18 HPLC 管柱純化，甲醇-水(3:7)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 254 nm 波長偵測，得到化合物 **13** (0.3 mg; t_R 177.8 min) (Scheme 4)。

3.3.1.3 Fr.B-V 之純化 (化合物 **1-2, 8-10, 18** 和 **26** 之分離)

Fr.B-V (0.9 g) 於濃度 100 $\mu\text{g/mL}$ 時，對 α -glucosidase 有 96%的抑制活性，濃度降至 10 $\mu\text{g/mL}$ 時，有 42%的抑制活性，此部分以低壓逆相管柱(Lobar-B)分離，

甲醇-水(2:8)作為沖提液，流速 2 mL/min，沖提液以 TLC 鑑定後劃分為五個次組分 (Fr.B-V-1~5)。其中次組分 Fr.B-V-1、Fr.B-V-2 和 Fr.B-V-3 分別為化合物 **26** (3.5 mg)、**2** (5.0 mg) 和 **1** (11.3 mg)。次組分 Fr.B-V-4 (55.4 mg) 進一步以半製備 RP-18 HPLC 管柱分離，乙腈-水(9:91)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 254 nm 波長偵測，得到化合物 **8** (1.2 mg; t_R 206.4 min) 和 **9** (1.7 mg; t_R 235.6 min)。次組分 Fr.B-V-5 (15.5 mg) 進一步以半製備 RP-18 HPLC 管柱分離，甲醇-水(3:7)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 254 nm 波長偵測，得到化合物 **18** (2.5 mg; t_R 163.8 min) 和 **10** (1.2 mg; t_R 176.0 min) (Scheme 4)。

3.3.1.4 Fr.B-VI 之純化 (化合物 **1-3** 和 **8** 之分離)

Fr.B-VI (1.2 g) 於濃度 100 $\mu\text{g/mL}$ 時，對 α -glucosidase 有 97% 的抑制活性，濃度降至 10 $\mu\text{g/mL}$ 時，有 36% 的抑制活性，此部分以 CPC 進行分離，溶媒系統為正丁醇-水(1:1)，轉速 1100 r.p.m.，流速 1.0 mL/min，以上層作為靜相，下層作為動相，沖提液以 TLC 鑑定劃分為兩個次組分 (Fr.B-III-1~2)，改以上層作為動相的沖提液則劃分為四個次組分 (Fr.B-III-3~6)。次組分 Fr.B-VI-5 為化合物 **1** (154.7 mg)。次組分 Fr.B-VI-2 (243.8 mg) 和 Fr.B-VI-6 (92.3 mg) 合併後以低壓逆相管柱 (Lobar-B) 分離，甲醇-水(20%) 作為沖提液，流速 2 mL/min，得到化合物 **2** (112.1 mg) 和 **3** (56.8 mg)。次組分 Fr.B-VI-4 (69.0 mg) 以 Sephadex LH-20 管柱 (30 mL) 進行純化，甲醇作為沖提液，得到化合物 **8** (6.5 mg) (Scheme 4)。

3.3.1.5 Fr.B-VIII 之純化 (化合物 **4** 之分離)

Fr.B-VIII (6.5 g) 於濃度 100 $\mu\text{g/mL}$ 時，對 α -glucosidase 有 95% 的抑制活性，濃度降至 10 $\mu\text{g/mL}$ 時，有 76% 的抑制活性，此部分取 1.00 g 以 CPC 進行分離，溶媒系統為正丁醇-水(1:1)，轉速 1100 r.p.m.，流速 1.0 mL/min，以上層作為靜相，下層作為動相，沖提液以 TLC 鑑定劃分為兩個次組分 (Fr.B-III-1~2)，改以上層作為動相的沖提液則劃分為三個次組分 (Fr.B-III-3~5)。次組分 Fr.B-VIII-2 (80.7 mg) 和 Fr.B-VIII-4 (25.6 mg) 合併後以低壓逆相管柱 (Lobar-A) 分離，甲醇-水(1:4) 作為沖提液，流速 1 mL/min，得到化合物 **4** (35.5 mg) (Scheme 4)。



3.3.2 乙酸乙酯可溶部分之分離

乙酸乙酯可溶部分於濃度 100 $\mu\text{g/mL}$ 下，展現 89% 對 α -glucosidase 的抑制活性，當濃度降至 10 $\mu\text{g/mL}$ 時，仍有 25% 的抑制活性，此部分取 14.0 g 以 Sephadex LH-20 管柱(3.1 L)進行層析分離，以甲醇作為沖提液，經 TLC 鑑定，分為十個部分(Fr.E-I~E-X) (Scheme 5)。

3.3.2.1 Fr.E-II 之純化 (化合物 **27** 之分離)

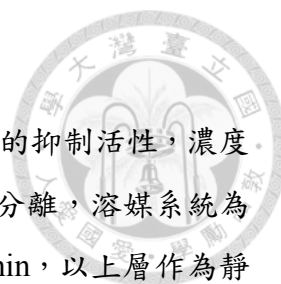
Fr.E-II (0.7 g)於濃度 100 $\mu\text{g/mL}$ 時，對 α -glucosidase 有 95% 的抑制活性，濃度降至 10 $\mu\text{g/mL}$ 時，有 39% 的抑制活性，此部分以 CPC 進行分離，溶媒系統為氯仿-甲醇-水-正丙醇 (9:12:8:1)，轉速 800 r.p.m.，流速 1.2 mL/min，以上層作為靜相，下層作為動相，沖提液以 TLC 鑑定劃分為兩個次組分(Fr.E-II-1~2)，改以上層作為動相的沖提液則劃分為兩個次組分(Fr.E-II-3~4)。次組分 Fr.E-II-1 (37.2 mg)以矽膠管柱進行分離，0~100%乙酸乙酯/己烷作為沖提液，得到化合物 **27** (7.7 mg) (Scheme 5)。

3.3.2.2 Fr.E-III 之純化 (化合物 **16** 和 **29** 之分離)

Fr.E-III (0.5 g)於濃度 100 $\mu\text{g/mL}$ 時，對 α -glucosidase 有 96% 的抑制活性，濃度降至 10 $\mu\text{g/mL}$ 時，有 44% 的抑制活性，此部分以低壓逆相管柱(Lobar-B)分離，20~100%甲醇/水作為沖提液，流速 2 mL/min，得到化合物 **29** (3.0 mg)和 **16** (6.3 mg) (Scheme 5)。

3.3.2.3 Fr.E-IV 之純化 (化合物 **14** 和 **15** 之分離)

Fr.E-IV (0.3 g)於濃度 100 $\mu\text{g/mL}$ 時，對 α -glucosidase 有 93% 的抑制活性，濃度降至 10 $\mu\text{g/mL}$ 時，有 13% 的抑制活性，此部分以氯仿-甲醇-水-正丙醇 (9:12:8:1) 溶媒系統之上層溶解時，有沉澱物產生，沉澱物過濾，得到化合物 **15** (4.5 mg)。濾液以上述之溶媒系統之上層作為靜相，下層作為動相，轉速 800 r.p.m.，流速 1.2 mL/min，沖提液以 TLC 鑑定劃分為三個次組分(Fr.E-IV-1~3)，改以上層作為動相的沖提液則劃分為兩個次組分(Fr.E-IV-4~5)。其中次組分 Fr.E-IV-2 為化合物 **14** (26.8 mg) (Scheme 5)。



3.3.2.4 Fr.E-V 之純化 (化合物 **14** 之分離)

Fr.E-V (1.4 g)於濃度 100 $\mu\text{g/mL}$ 時，對 α -glucosidase 有 83%的抑制活性，濃度降至 10 $\mu\text{g/mL}$ 時，有 6%的抑制活性，此部分以 CPC 進行分配分離，溶媒系統為氯仿-甲醇-水-正丙醇 (9:12:8:1)，轉速 800 r.p.m.，流速 1.2 mL/min，以上層作為靜相，下層作為動相，沖提液以 TLC 鑑定劃分為三個次組分(Fr.E-V-1~3)，改以上層作為動相的沖提液則劃分為兩個次組分(Fr.E-V-4~5)。其中次組分 Fr.E-V-2 為化合物 **14** (23.8 mg) (Scheme 5)。

3.3.2.5 Fr.E-VI 之純化 (化合物 **8** 和 **11** 之分離)

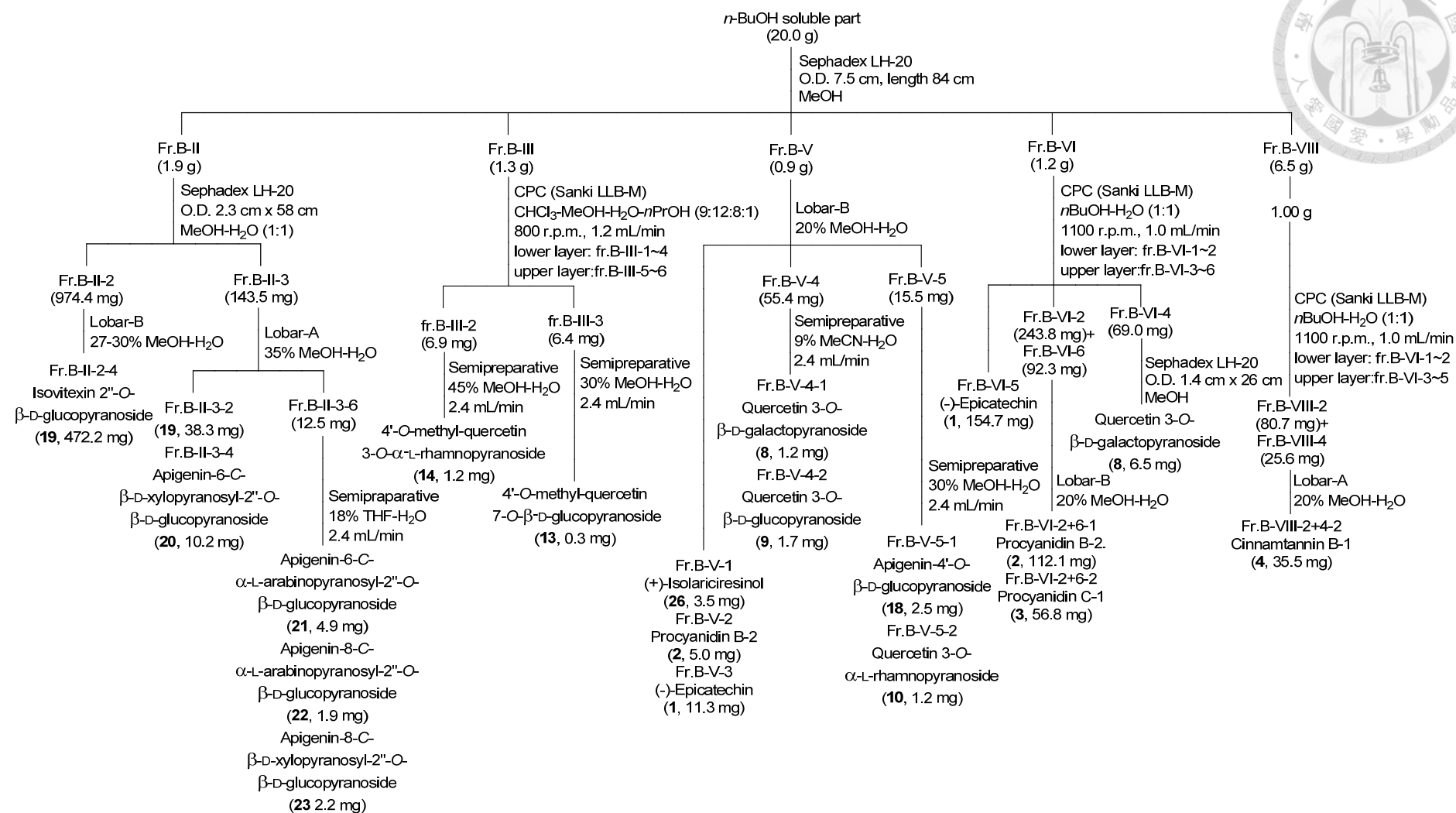
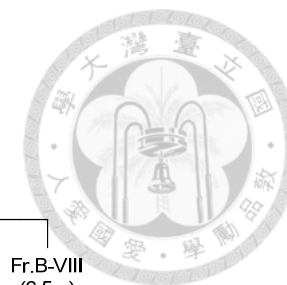
Fr.E-VI (2.3 g)於濃度 100 $\mu\text{g/mL}$ 時，對 α -glucosidase 有 66%的抑制活性，濃度降至 10 $\mu\text{g/mL}$ 時，有 6%的抑制活性，此部分以少量甲醇溶解時有沉澱物產生，沉澱物過濾，得到化合物 **5** (87.6 mg)。濾液濃縮乾重為 2.23 g，此部分以 CPC 進行分離，溶媒系統為氯仿-甲醇-水-正丙醇 (9:12:8:1)，轉速 800 r.p.m.，流速 1.2 mL/min，以上層作為靜相，下層作為動相，沖提液以 TLC 鑑定劃分為兩個次組分 (Fr.E-VI-1~2)，改以上層作為動相的沖提液則劃分為三個次組分(Fr.E-VI-3~5)。其中次組分 Fr.E-VI-2 和 Fr.E-VI-4 分別為化合物 **11** (40.1 mg)和 **8** (34.2 mg) (Scheme 5)。

3.3.2.6 Fr.E-VII 之純化 (化合物 **1**, **11-12**, **17** 和 **24** 之分離)

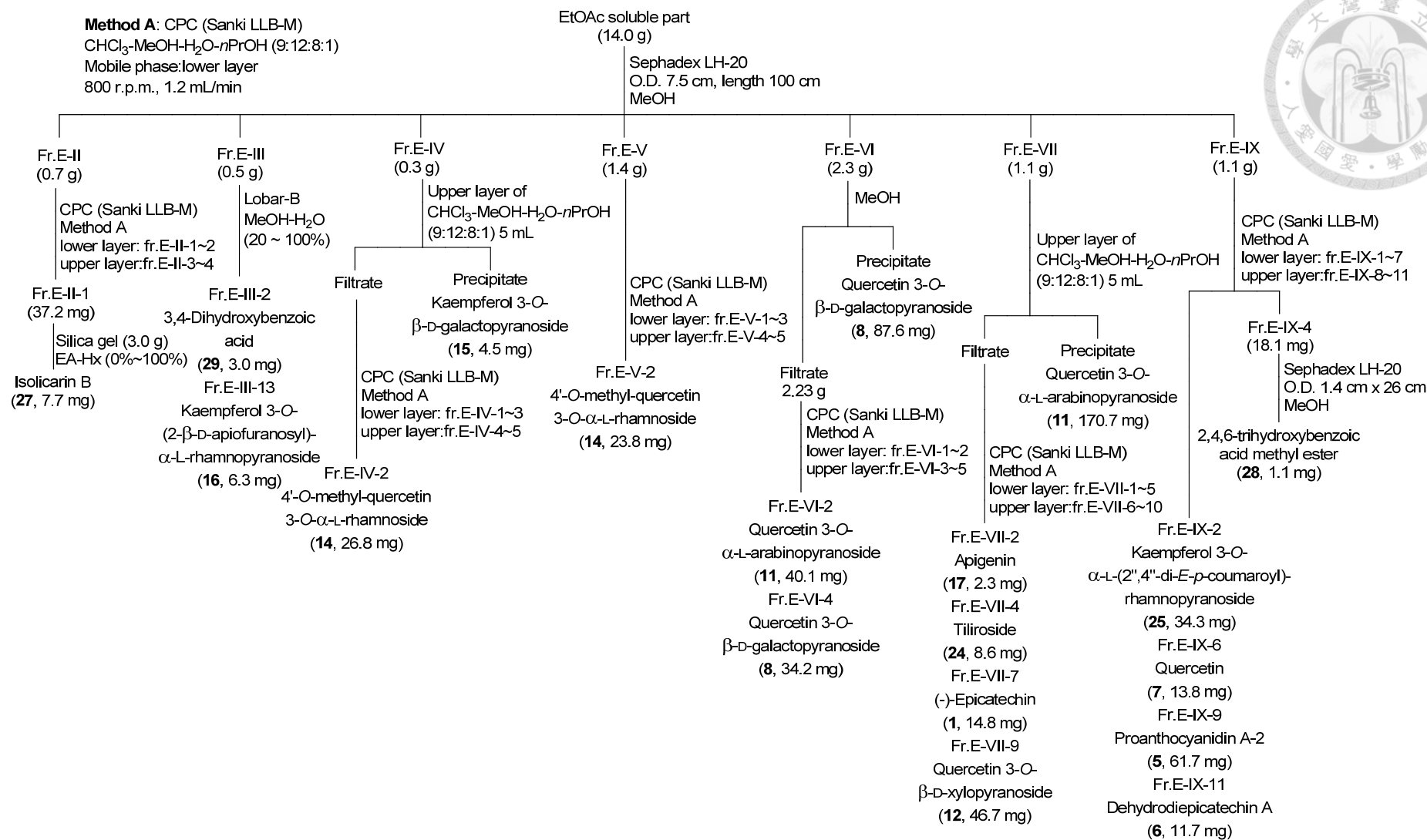
Fr.E-VII (1.1 g)於濃度 100 $\mu\text{g/mL}$ 時，對 α -glucosidase 有 95%的抑制活性，濃度降至 10 $\mu\text{g/mL}$ 時，有 11%的抑制活性，此部分以氯仿-甲醇-水-正丙醇 (9:12:8:1) 溶媒系統之上層溶解時，有沉澱物產生，沉澱物過濾，得到化合物 **11** (170.7 mg)。濾液以 CPC 進行分離，以上述之溶媒系統之上層作為靜相，下層作為動相，轉速 800 r.p.m.，流速 1.2 mL/min，沖提液以 TLC 鑑定劃分為五個次組分(Fr.E-VII-1~5)，改以上層作為動相的沖提液則劃分為五個次組分(Fr.E-VII-6~10)。其中次組分 Fr.E-VII-2、Fr.E-VII-4、Fr.E-VII-7 和 Fr.E-VII-9 分別為化合物 **17** (2.3 mg)、**24** (8.6 mg)、**1** (14.8 mg)和 **12** (46.7 mg) (Scheme 5)。

3.3.2.7 Fr.E-IX 之純化 (化合物 **5-7, 25** 和 **28** 之分離)

Fr.E-IX (1.1 g)於濃度 100 $\mu\text{g/mL}$ 時，對 α -glucosidase 有 98%的抑制活性，濃度降至 10 $\mu\text{g/mL}$ 時，有 14%的抑制活性，此部分以 CPC 進行分離，溶媒系統為氯仿-甲醇-水-正丙醇 (9:12:8:1)，轉速 800 r.p.m.，流速 1.2 mL/min，以上層作為靜相，下層作為動相，沖提液以 TLC 鑑定劃分為七個次組分(Fr.E-IX-1~7)，改以上層作為動相的沖提液則劃分為四個次組分(Fr.E-IX-8~11)。其中次組分 Fr.E-IX-2、Fr.E-IX-6、Fr.E-IX-9 和 Fr.E-IX-11 分別為化合物 **25** (34.3 mg)、**7** (13.8 mg)、**5** (61.7 mg)和 **6** (11.7 mg)。次組分 Fr.E-IX-4 (18.1 mg)以 Sephadex LH-20 管柱(30 mL)進行純化，甲醇作為沖提液，得到化合物 **28** (1.1 mg) (Scheme 5)。



Scheme 4. Separation scheme of *n*-BuOH-soluble part of the EtOH extract of *Machilus konishii* Hayata leaves.



Scheme 5. Separation scheme of EtOAc-soluble part of the EtOH extract of *Machilus konishii* Hayata leaves.

3.4 化合物之物理數據

(-)-epicatechin (1): Amorphous solid; UV (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) 281 (3.56) nm; CD (MeOH, c 3.45×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{238} +4.05$, $\Delta\epsilon_{279} -0.37$; ^1H - and ^{13}C -NMR data, see Table 5; ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 313.0, $[\text{M} - \text{H}]^-$ 288.9.

Procyanidin B-2 (2): Amorphous solid; $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +27$ (c 1.0, MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) 281 (3.92) nm; CD (MeOH, c 1.73×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{216} +22.60$, $\Delta\epsilon_{236} +8.86$; ^1H - and ^{13}C -NMR data, see Tables 6 & 7; ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 601.1, $[\text{M} - \text{H}]^-$ 577.0.

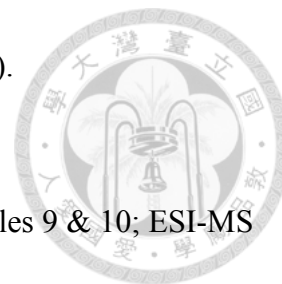
Procyanidin C-1 (3): Amorphous solid; $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +64$ (c 1.0, MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) 281 (4.12) nm; CD (MeOH, c 1.15×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{218} +45.11$, $\Delta\epsilon_{240} +18.97$; ^1H - and ^{13}C -NMR data, see Tables 6 & 7; ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 889.1, $[\text{M} - \text{H}]^-$ 865.2.

Cinnamtannin B-1 (4): Amorphous solid; $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +74$ (c 0.50, MeOH); CD (MeOH, c 1.16×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{230} +46.68$, $\Delta\epsilon_{272} -4.18$; ^1H - and ^{13}C -NMR data, see Tables 6 & 7; ESI-MS m/z : $[\text{M} - \text{H}]^-$ 863.1.

Proanthocyanidin A-2 (5): Amorphous solid; $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +40$ (c 0.50, MeOH); CD (MeOH, c 1.74×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{223} +22.10$, $\Delta\epsilon_{271} -3.42$; ^1H - and ^{13}C -NMR data, see Tables 6 & 7; ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 599.2, $[\text{M} - \text{H}]^-$ 575.0.

Dehydrodiepicatechin A (6): Amorphous solid; $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +184$ (c 0.50, MeOH); UV (MeOH) λ_{\max} (log ϵ) 258 (4.05), 279 (4.02) and 376 (4.17) nm; CD (MeOH, c 1.74×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{215} +4.05$, $\Delta\epsilon_{226} -8.31$, $\Delta\epsilon_{254} +1.01$, $\Delta\epsilon_{269} -1.34$, $\Delta\epsilon_{339} -7.55$, $\Delta\epsilon_{391} +14.20$; ^1H - and ^{13}C -NMR data, see Table 8; ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 599.2, $[\text{M} - \text{H}]^-$ 575.0;

HR-ESIMS m/z 575.1235 $[M - H]^-$ (calcd for $C_{30}H_{23}O_{12}$, 575.1195).



Quercetin (7): Yellow amorphous solid; 1H - and ^{13}C -NMR, see Tables 9 & 10; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 325.1, $[M - H]^-$ 300.9.

Quercetin 3-*O*- β -D-galactopyranoside (8): Yellow amorphous solid; $[\alpha]^{25}_D -10$ (c 0.10, MeOH); 1H - and ^{13}C -NMR, see Tables 9 & 10; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 487.0, $[M - H]^-$ 463.0.

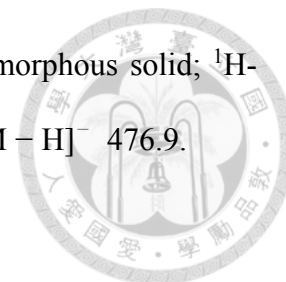
Quercetin 3-*O*- β -D-glucopyranoside (9): Yellow amorphous solid; $[\alpha]^{25}_D -10$ (c 0.10, MeOH); 1H - and ^{13}C -NMR, see Tables 9 & 10; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 487.0, $[M - H]^-$ 462.9.

Quercetin 3-*O*- α -L-rhamnopyranoside (10): Yellow amorphous solid; $[\alpha]^{25}_D -130$ (c 0.10, MeOH); 1H - and ^{13}C -NMR, see Tables 9 & 10; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 471.0, $[M - H]^-$ 446.9.

Quercetin 3-*O*- α -L-arabinopyranoside (11): Yellow amorphous solid; $[\alpha]^{25}_D -53$ (c 1.0, MeOH); 1H - and ^{13}C -NMR, see Tables 9 & 10; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 457.1, $[M - H]^-$ 432.9.

Quercetin 3-*O*- β -D-xylopyranoside (12): Yellow amorphous solid; $[\alpha]^{25}_D +10$ (c 0.10, MeOH); 1H - and ^{13}C -NMR, see Tables 9 & 10; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 457.1, $[M - H]^-$ 433.0.

4'-O-Methyl-quercetin 3-O-β-D-glucopyranoside (13): Yellow amorphous solid; ¹H- and ¹³C-NMR, see Tables 9 & 10; ESI-MS *m/z*: [M + Na]⁺ 501.1, [M - H]⁻ 476.9.



4'-O-Methyl-quercetin 3-O-α-L-rhamnopyranoside (14): Yellow amorphous solid; [α]²⁵_D -107 (*c* 1.0, MeOH); ¹H- and ¹³C-NMR, see Tables 9 & 10; ESI-MS *m/z*: [M + Na]⁺ 485.1, [M - H]⁻ 460.9.

Kaempferol 3-O-β-D-galactopyranoside (15): Yellow amorphous solid; ¹H- and ¹³C-NMR, see Table 11; ESI-MS *m/z*: [M + Na]⁺ 471.1, [M - H]⁻ 447.0

Kaempferol 3-O-(2-β-D-apiofuranosyl)-α-L-rhamnopyranoside (16): Yellow amorphous solid; ¹H- and ¹³C-NMR, see Table 11; ESI-MS *m/z*: [M + Na]⁺ 586.8, [M - H]⁻ 562.8.

Apigenin (17): Yellow amorphous solid; ¹H- and ¹³C-NMR, see Table 12; ESI-MS *m/z*: [M + Na]⁺ 293.0, [M + H]⁺ 271.1, [M - H]⁻ 268.9.

Apigenin 4'-O-β-D-glucopyranoside (18): Yellow amorphous solid; ¹H- and ¹³C-NMR, see Table 12; ESI-MS *m/z*: [M - H]⁻ 430.9.

Isovitexin 2''-O-β-D-glucopyranoside (19): Yellow amorphous solid; ¹H- and ¹³C-NMR, see Table 13; ESI-MS *m/z*: [M + Na]⁺ 617.1, [M - H]⁻ 593.0.

Apigenin-6-C-β-D-xylopyranosyl-2''-O-β-D-glucopyranoside (20): Yellow

amorphous solid; $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -62.5$ (c 0.40, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} ($\log \epsilon$) 273 (4.37) and 337 (4.20) nm; CD (MeOH, c 1.77×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{212} +1.44$, $\Delta\epsilon_{218} -2.39$, $\Delta\epsilon_{228} -1.09$, $\Delta\epsilon_{273} +1.78$; ^1H - and ^{13}C -NMR, see Table 14; ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 587.1, $[\text{M} - \text{H}]^-$ 563.1; HR-ESI-MS m/z 563.1392 $[\text{M} - \text{H}]^-$ (calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_{14}$, 563.1406).

Apigenin-6-C- α -L-arabinopyranosyl-2''-O- β -D-glucopyranoside (21): Yellow amorphous solid; $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +10$ (c 0.20, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} ($\log \epsilon$) 215 (4.37), 272 (4.18) and 338 (4.18) nm; CD (MeOH, c 1.77×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{212} +2.27$, $\Delta\epsilon_{224} -1.82$, $\Delta\epsilon_{271} +6.00$, $\Delta\epsilon_{320} -1.56$; ^1H - and ^{13}C -NMR, see Table 15; ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 587.1, $[\text{M} - \text{H}]^-$ 563.1; HR-ESI-MS m/z 563.1391 $[\text{M} - \text{H}]^-$ (calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_{14}$, 563.1406).

Apigenin-8-C- α -L-arabinopyranosyl-2''-O- β -D-glucopyranoside (22): Yellow amorphous solid; $[\alpha]^{22}_{\text{D}} +50$ (c 0.10, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} ($\log \epsilon$) 220 (5.30), 267 (4.80), 273 (4.78) and 335 (4.30) nm; CD (MeOH, c 1.77×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{212} -1.57$, $\Delta\epsilon_{217} -53.55$, $\Delta\epsilon_{222} +37.46$, $\Delta\epsilon_{226} -3.83$, $\Delta\epsilon_{232} +5.06$, $\Delta\epsilon_{241} +0.80$, $\Delta\epsilon_{269} -3.73$, $\Delta\epsilon_{326} +2.89$; ^1H - and ^{13}C -NMR, see Table 16; ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 587.1, $[\text{M} - \text{H}]^-$ 563.1; HR-ESI-MS m/z 563.1394 $[\text{M} - \text{H}]^-$ (calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{O}_{14}$, 563.1406).

Apigenin-8-C- β -D-xylopyranosyl-2''-O- β -D-glucopyranoside (23): Yellow amorphous solid; $[\alpha]^{22}_{\text{D}} -10$ (c 0.10, MeOH); UV (MeOH) λ_{max} ($\log \epsilon$) 217 (5.32), 231 (5.32), 244 (5.32), 250 (5.32), 270 (5.21) and 331 (4.54) nm; CD (MeOH, c 1.77×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{213} -18.18$, $\Delta\epsilon_{219} +32.30$, $\Delta\epsilon_{229} -3.30$, $\Delta\epsilon_{235} +14.78$, $\Delta\epsilon_{242} -18.88$, $\Delta\epsilon_{250} -13.98$, $\Delta\epsilon_{254} +3.08$, $\Delta\epsilon_{258} -37.88$, $\Delta\epsilon_{262} +37.80$, $\Delta\epsilon_{271} -7.55$, $\Delta\epsilon_{286} -2.48$, $\Delta\epsilon_{325} +1.30$; ^1H - and ^{13}C -NMR, see Table 17; ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 587.1, $[\text{M} - \text{H}]^-$ 563.1; HR-ESI-MS

m/z 563.1391 $[M - H]^-$ (calcd for $C_{26}H_{27}O_{14}$, 563.1406).



Tiliroside (24): Yellow amorphous solid; 1H - and ^{13}C -NMR, see Table 18; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 617.2, $[M - H]^-$ 593.0.

Kaempferol 3-*O*- α -L-(2'',4''-di-*E*-*p*-coumaroyl)-rhamnopyranoside (25): Yellow amorphous solid; 1H - and ^{13}C -NMR, see Table 18; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 747.2, $[M - H]^-$ 723.1.

(+)-Isolariciresinol (26): White amorphous solid; UV (MeOH) λ_{max} ($\log \epsilon$) 282 (3.68) nm; CD (MeOH, c 2.78×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{239}$ +5.09, $\Delta\epsilon_{275}$ +0.52, $\Delta\epsilon_{291}$ -1.02; 1H - and ^{13}C -NMR data, see Table 20; ESI-MS m/z : $[M - H]^-$ 359.

Isolicarin B (27): White amorphous solid; $[\alpha]^{26}_D$ +20 (c 0.4, $CHCl_3$); CD (MeOH, c 3.09×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{217}$ -1.98, $\Delta\epsilon_{243}$ +3.30, $\Delta\epsilon_{290}$ -0.09, $\Delta\epsilon_{299}$ +0.48, $[\theta]_{391}$ -0.62, $\Delta\epsilon_{298}$ +1.60; 1H - and ^{13}C -NMR, see Table 21; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 347.1; HR-ESI-MS m/z 347.1261 $[M + H]^+$ (calcd for $C_{20}H_{20}O_4Na$, 347.1254).

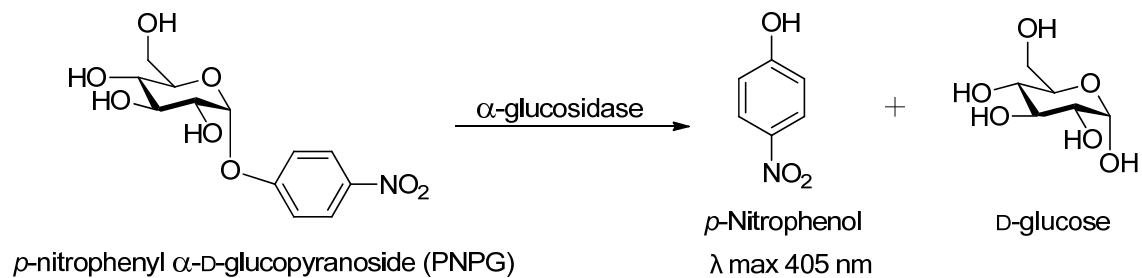
2,4,6-Trihydroxybenzoic acid methyl ester (28): White amorphous solid; 1H - and ^{13}C -NMR data, see Table 22; ESI-MS m/z : $[M - H]^-$ 182.6.

3,4-Dihydroxybenzoic acid (29): White amorphous solid; 1H - and ^{13}C -NMR data, see Table 22; ESI-MS m/z : $[M - H]^-$ 152.6.

3.5 α -Glucosidase 抑制活性測試 (α -glucosidase inhibition assay)

3.5.1 原理

以 *p*-nitrophenyl α -D-glucopyranoside (PNPG) 為受質，進行 α -glucosidase 之酵素催化水解反應，產生黃色生成物 *p*-nitrophenol，於波長 405nm 偵測其吸光值，據此可計算出酵素之活性。在 pH 6.8，37°C 下，一個活性單位之甲型葡萄糖水解酶每分鐘催化 PNPG 可得到 1.0 μ mol D-glucose。



Scheme 6. The principle of α -glucosidase inhibition assay.

3.5.2 實驗方法：

3.5.2.1 試劑配製

磷酸鹽緩衝液(phosphate buffer solution, PBS): 0.5M 的溶液中含有 0.22M K_2HPO_4 和 0.256M KH_2PO_4 , pH 6.5~6.75

酵素： α -D-glucosidase，溶於 PBS 中，濃度 3 U/mL

受質：*p*-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside，溶於 PBS 中，濃度 7.5 mM

測試樣品：

初步分離之樣品，溶於 10% 甲醇溶液中，濃度 1000 $\mu\text{g/mL}$ 、100 $\mu\text{g/mL}$ 和 10 $\mu\text{g/mL}$ (最終濃度為 100 $\mu\text{g/mL}$ 、10 $\mu\text{g/mL}$ 和 1 $\mu\text{g/mL}$)；

正向控制組：

Acarbose(Glucobay[®]，醣祿錠)，藥錠磨碎後以甲醇萃取，再以 0.45 μm 之濾膜過濾，濾液濃縮乾燥後，溶於 10% 甲醇溶液中，配製 0.5 $\mu\text{g/mL}$ 、0.3 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.1 $\mu\text{g/mL}$ 三種濃度(最終濃度為 0.05 $\mu\text{g/mL}$ 、0.03 $\mu\text{g/mL}$ 和 0.01 $\mu\text{g/mL}$)。



3.5.2.2 實驗步驟

採用 96 孔微量測試盤(96-well microtiter plate)。將 20 μL 去離子水, 10 μL 樣品, 40 μL 磷酸鹽緩衝液和 20 μL 酵素加入盤中, 置於 37°C 恆溫箱中, 靜置 15 分鐘。接著再加入 10 μL 受質, 置於 37°C 恆溫箱中, 靜置 10 分鐘後, 以分光光度計測量每一孔(well)在波長 405nm 下之吸光值, 再根據下列公式計算出酵素的活性抑制百分比。

$$\text{抑制百分比(\%)} = \left(1 - \frac{\text{實驗組之吸光值, Absorbance}_{\text{sample}}}{\text{對照組之吸光值, Absorbance}_{\text{control}}}\right) \times 100\%$$

在實驗中除了測試樣品的實驗組外, 尚需有空白實驗組、控制組和正向控制組。每一組測試樣品具有各自的空白實驗組, 可扣除樣品本身於波長 405nm 下之吸光度而對實驗造成之影響; 控制組為不加入測試樣品或抑制物時, 酵素與受質反應之程度, 作為酵素活性之比較基準; 正向控制組則是加入已知的甲型葡萄糖水解酶抑制劑(Acarbose), 可與實驗中測試樣品的酵素活性抑制百分比作為比較。而在 96 孔微量測試盤上各組測試樣品的排列情形如下圖所示:

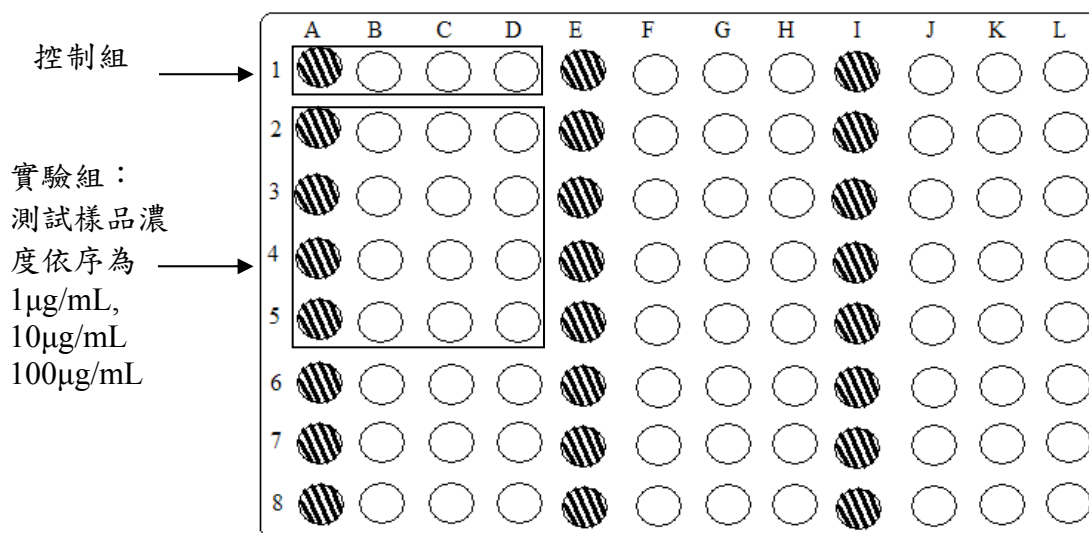


Figure 14. 96 孔微量測試盤上各組測試樣品的排列情形, 以 n=3 為例。

(其中實心圓”●”代表空白實驗組: 不加酵素, 改加等量之磷酸緩衝液; 而控制組: 不加測試樣品, 改加等量之 10% MeOH; 正向控制組: 不加測試樣品, 改加不同濃度之 Acarbose)

3.5.2.3 IC₅₀ 之計算

將純化合物配製成 1000 µg/mL、100 µg/mL 和 10µg/mL 溶於 10% 甲醇之溶液，進行 α-glucosidase 之抑制活性測試，依據測試結果預推 IC₅₀ 之落點，再將此值依 1 : 3 : 10 : 30 : 100 : 300 的比例(預估之 IC₅₀ 落於比例為 30 之位置)配製為六種不同濃度，進行活性測試，將測試結果所得之抑制百分比作為 y 軸，濃度對數為 x 軸，作 S 型曲線，即可得到抑制百分比為 50% 時所對應之濃度對數值，由此可推得化合物對於 α-glucosidase 之 IC₅₀。



3.6 糖分析

3.6.1 酸水解

黃酮苷以 1N HCl-MeOH (1:1), 65°C 下反應兩小時(化合物 **12**, 2.0 mg), 或是 4N HCl-MeOH (1:1), 100°C 下反應三小時(化合物 **19**, 21.0 mg)進行水解, 冷卻後, 加入樹脂 Amberlite IRN 150L 攪拌半小時進行中和, 溶液過濾後以減壓濃縮, 殘留物以正丁醇和水進行萃取, 減壓濃縮後正丁醇可溶部分和水層可溶部分, 分別為 aglycone 和醣基部分。

3.6.2 TMS 衍生物之製備

上述酸水解所得水層可溶部分, 以無水 pyridine (0.5 mL)作為溶劑, 加入 L-Cysteine methyl ester HCl (7.0 mg), 在氮氣環境下於 60°C 下反應一小時, 接著再加入 HMDS-TMCS (3:1) (0.5 mL), 於 60°C 下反應三十分鐘, 加入水終止反應。溶液減壓濃縮乾後, 以水和正己烷進行分配萃取, 正己烷層濃縮乾後可得 TMS 衍生物。

3.6.3 GC 分析

3.6.3.1 實驗條件

儀器: GC-2014 series

管柱: DB-5, 0.25 mm × 30 m, I.D. 0.25 μm film

分析條件: 180-300°C, 5°C/min; 氣體流速為 0.8 mL/min

Injection: 25°C : Detector : 300°C

Injection volume: 1 μL

樣品濃度: 0.5 mg/mL 溶於正己烷中

3.6.3.2 結果分析

醣基 TMS 衍生物以上述 GC 分析條件所得之滯留時間, 比對標準品左旋糖及右旋糖之 TMS 衍生物所得之滯留時間, 即可確認醣基之光學活性。

第二章: 野薑花根莖成分之研究



壹、緒論及研究目的

1.1 研究目的

野薑花(*Hedychium coronarium* Koenig)為薑科蝴蝶薑屬植物，文獻報導其根莖部含有大量具細胞毒性的雙萜類化合物，包括 coronarins A-D 等，其中 coronarin D 的含量較多，本研究擬以此化合物作為起始物，進行化學反應，並探討其活性。

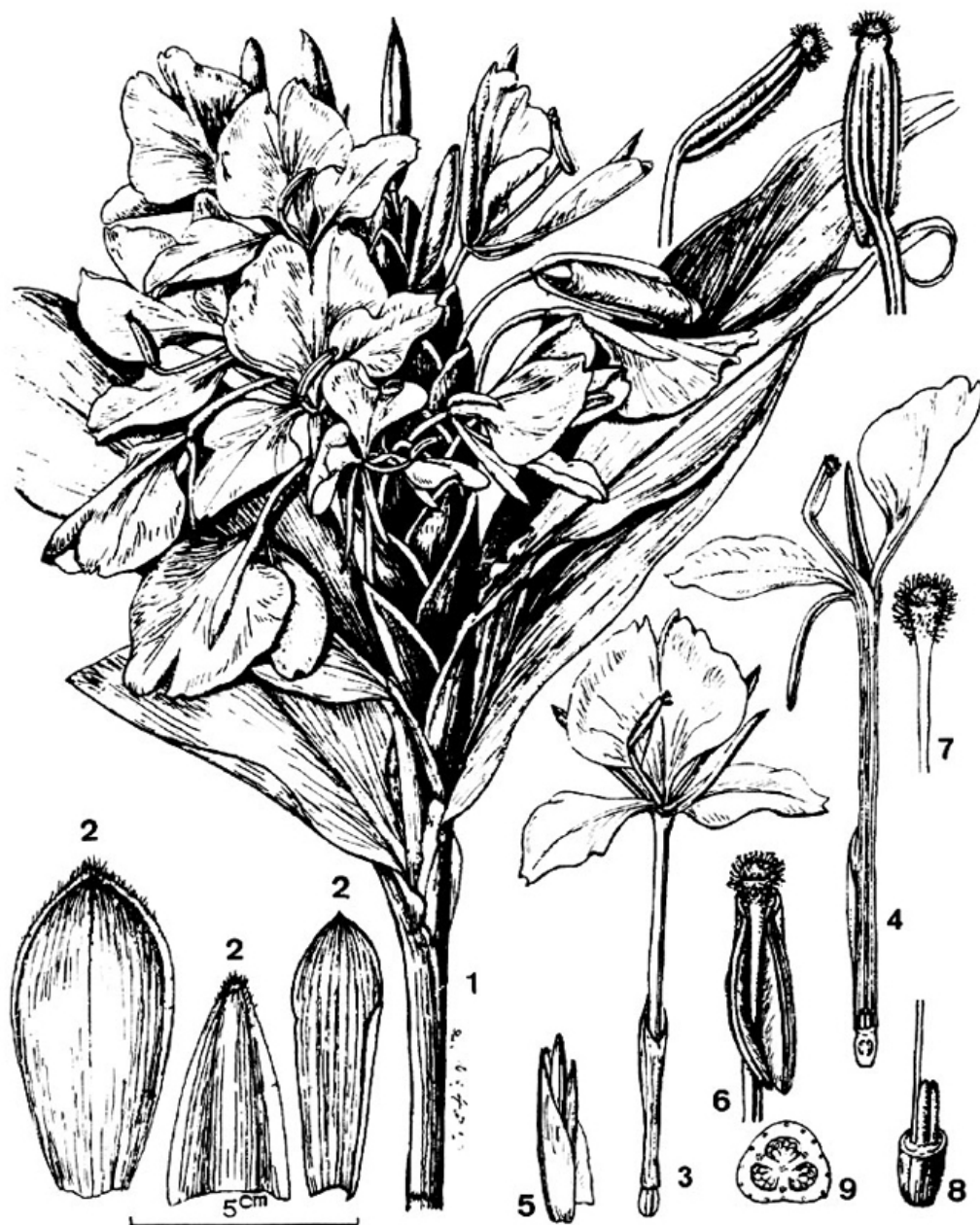
此外，由於過去的成分研究多著重於較低極性的雙萜類化合物，對於較高極性的化學成分研究較少，因此本研究除了有效率地分離出 coronarin D 以進行後續的化學反應外，並將深入分析高極性部分的成分。

本研究採集大量的野薑花根莖部，以乙醇萃取後依極性劃分成二氯甲烷層、正丁醇層和水層三部分，自二氯甲烷層中提取出大量的 coronarin D 外，並深入研究較微量的高極性正丁醇層化合物。

1.2 野薑花植物簡介⁶³

野薑花 *Hedychium coronarium* Koenig 又稱為穗花山奈，為薑科(Zingiberaceae) 蝴蝶薑屬(*Hedychium*)的植物，分佈於印度、馬來西亞、越南、中國大陸南方和台灣，生長於低海拔的濕地。

植物高約 1-3 公尺，根莖為塊莖，具芳香味。嫩枝葉狀、叢生，舌葉矛尖形，薄膜質，2-3 公分，葉片無柄或近無柄，橢圓形至矛尖形或矛尖形，長 30-40 公分，寬約 5-8 公分，基部尖銳，頂端長漸尖，革質，近軸處光滑無毛，軸外有細微的軟毛或稀疏的茸毛，特別是沿著中脈的部分。花為穗狀花序，橢圓形；苞片宿存，覆瓦狀排列，倒卵形，長約 4.5-5 公分，寬約 2.5-4 公分，花 2—3 朵腋生於苞片之內。花白色，香氣濃郁；花萼管短，頂端鋸齒狀，一側開裂；花冠管細長，長約 8 公分，裂片矛尖形，長約 5 公分，背側的裂片呈匙形，頂端有短尖頭；側面的退化雄蕊為橢圓形至矛尖形，長約 5 公分；唇瓣呈倒心形，長寬約 4-6 公分，白色，基部與中線為淡黃色，頂端兩裂化；花絲約 3 公分長，花藥 1.5 公分長；子房具絲狀軟毛。蒴果有三室，部分被宿存的苞片圍住，果皮為淺黃色，內部橘色。種子多，具紅色黏性假種皮。



Pl. 305. *Hedychium coronarium* Koenig (ZINGIBERACEAE)

1. flowering stem; 2. bracts; 3. flower; 4. longitudinal section of flowers; 5. bract and two flower buds; 6. stamen, style and stigma; 7. style and stigma; 8. ovary with nectar glands; 9. cross-section of ovary. (Moo, 1978: Pl. 1536)

Figure 15. 野薑花 *Hedychium coronarium* Koenig (Zingiberaceae)⁶³

1.3 薑科蝴蝶薑屬(*Hedychium*)植物之成分研究

薑科蝴蝶薑屬(*Hedychium*)植物為陸生或附生草本植物，約有五十種，分布於亞洲熱帶地區及馬達加斯加，在台灣原生蝴蝶薑屬植物僅野薑花(*H. coronarium* Koenig)一種⁶³，文獻查詢已知成分如 Table 24 所示(Fig. 16-19)



Table 24. Compounds isolated from *Hedychium* plants

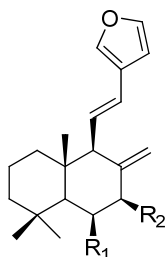
No.	Compound	Species	Part
Terpenoid			
Diterpene			
H-1	Coronarins A	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁶⁴⁻⁶⁶
		<i>H. gardnerianum</i>	rhizome ⁶⁷
H-2	Coronarins E	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{64,68-71}
		<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷²
		<i>H. gardnerianum</i>	rhizome ⁶⁷
		<i>H. villosum</i>	stem ⁷³
H-3	Yunnancoronarins A	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷⁴
		<i>H. gardnerianum</i>	rhizome ⁶⁷
		<i>H. forrestii</i>	rhizome ⁷⁵
H-4	Hedyctenon	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷⁶
H-5	Yunnacoronarins D	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷²
		<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷⁷
H-6	Hedychenone	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{68,69,78}
		<i>H. spicatum</i>	rhizome ^{76,77}
H-7	7-Hydroxyhedychenone	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{68,69}
		<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷⁷
H-8	7-Hydroxyhydichinal	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷²
H-9	9-Hydroxy hedychenone	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷⁴
H-10	7-Acetoxyhedychenone	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷⁷
H-11	Coronarins C	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{66,78}
			flower ⁷⁹
H-12	Coronarins G	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁸⁰
H-13	Yunnancoronarins C	<i>H. forrestii</i>	rhizome ⁷⁵
H-14	6-Oxo-7,11,13-labdatriene-16,15-olide	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁷⁸
H-15	15-Hydroxy-6-oxo-7,11,13-labdatriene-16,15-olide	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁷⁸
H-16	6-Oxo-7,11,13-labdatrien-17-al-16,15-olide	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁷⁸
H-17	Villosin/labda-8(17),11,13-trien-16,15-olide	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{64,65,81}
		<i>H. gardnerianum</i>	rhizome ⁶⁷
		<i>H. villosum</i>	stem ⁷³

No.	Compound	Species	Part
H-18	Hedycorone A	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁶⁴
H-19	(<i>E</i>)-15-Hydroxylabda-8(17),11,13-trien-16,15-olide	<i>H. coronarium</i>	flower ⁷⁹
H-20	Yunnan coronarin B	<i>H. gardnerianum</i>	rhizome ⁶⁷
		<i>H. forrestii</i>	rhizome ⁷⁵
H-21	Hedyforrestin B	<i>H. gardnerianum</i>	rhizome ⁶⁷
H-22	Hedyforrestin D	<i>H. forrestii</i>	rhizome ⁷⁵
H-23	15ξ-Ethoxy-hedyforrestin D	<i>H. forrestii</i>	rhizome ⁷⁵
H-24	Coronarin D	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{66,68-70,78,80,81} flower ⁷⁹
H-25	Isocoronarin D	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{70,81}
H-26	Coronarin D methyl ether	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{65,68,69,78,80}
H-27	Coronarin D ethyl ether	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{65,70}
H-28	(<i>E</i>)-Labda-8(17),12-dien-16,15-olide	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁶⁵
H-29	Hedychilactone A	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{68,69}
		<i>H. spicatum</i>	rhizome ^{74,77}
H-30	Hedychilactone B	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{68,69}
H-31	Hedychilactone C	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{68,69}
H-32	15-Hydroxy-6-oxo-8(17),12-labdadien-16,15-olide	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷⁴
H-33	Hedychilactone D	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷⁴
H-34	6-Oxo-7,11,13-labdatrien-16,15-olide	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷⁷
H-35	Spicatanol	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷⁷
H-36	Spicatanol methyl ether	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷⁷
H-37	7,17-Dihydroxy-6-oxo-7,11,13-labdatrien-16,15-olide	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁷⁸
H-38	16-Hydroxylabda-8(17),11,13-trien-15,16-olide	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{64,65,80}
H-39	Hedycoronen B	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁶⁴
H-40	Hedyforrestin C	<i>H. gardnerianum</i>	rhizome ⁶⁷
H-41	Labda-8(17),13(14)-dien-15,16-olide	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{68,69}
H-42	Pacovatinin A	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁷⁸
H-43	Coronalactoside I	<i>H. coronarium</i>	flower ⁷⁹
H-44	Coronalactoside II	<i>H. coronarium</i>	flower ⁷⁹
H-45	Coronarin F	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁷¹
H-46	Coronarin B	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{66,81} flower ⁷⁹
H-47	7β-Hydroxycoronarin B	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁸¹
H-48	Coronarin H	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁸⁰
H-49	Coronarin I	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁸⁰
H-50	16-Formyllabda-8(17),12-dien-15,11-olide	<i>H. coronarium</i>	flower ⁷⁹
H-51	Hedycoronal A	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁶⁵

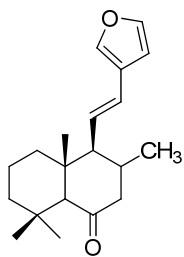
No.	Compound	Species	Part
H-52	Hedycoronol B	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁶⁵
H-53	15-Hydroxy-11,15-epoxyabda-8(17),12-dien-16-al	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁶⁵
H-54	Coronadiene	<i>H. coronarium</i>	flower ⁷⁹
H-55	Spicatanic acid	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷²
H-56	(<i>E</i>)-Labda-8(17),12-diene-15,16-dial	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{66,81} flower ⁷⁹
Sesquiterpene			
H-57	(<i>E</i>)-Nerolidol	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{68,80}
H-58	Hedychiol A	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{68,82}
H-59	Hedychiol B 8,9-diacetate	<i>H. coronarium</i>	rhizome ^{68,82}
H-60	Cryptomeridiol	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁷⁸
		<i>H. spicatum</i>	rhizome ^{83,84}
H-61	Hydroxycryptomeridiol	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-62	β -Eudesmol-4 α ,14-epoxide	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-63	5,6-Dehydro- α -eudesmal	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-64	γ -Eudesmal	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-65	3-Hydroxy- γ -eudesmal	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-66	Anhuenosol	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-67	Dehydrocarissonol	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-68	1,2-Dehydrocarrissonol	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-69	4(15)-Eudesmen-11-ol	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-70	Eudesma-4(15)-ene- β -11-diol	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-71	3 β -Eudesm-4(14)-ene-3,11-diol	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-72	Mucrolidin	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-73	Elemol	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-74	$\Delta^7\beta$ -Eudesmol	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-75	Oplodiol	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-76	Drim-8(12)-ene	<i>H. spicatum</i>	rhizome ^{72,77}
H-77	β -Caryophyllene-4 β ,5 α -epoxide	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-78	Oplapanone	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
Monoterpene			
H-79	α -Terpineol	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
Tetraterpene			
H-80	An ester of labda-8(17),11,13-trien-15-al-16-oic acid	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁸¹
Steroid			
H-81	β -Sitosterol	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁸⁰
		<i>H. villosum</i>	stem ⁷³
H-82	β -Sitosteryl-3-O- β -D-glucoside/daucosterol	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁸⁰

No.	Compound	Species	Part
H-83	Stigmasterol	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁸⁰
Flavonoid			
H-84	Kaempferol 3- <i>O</i> - β -(2"- <i>O</i> - α -L-rhamnopyranosyl) glucopyranoside uronic acid	<i>H. coronarium</i>	flower ⁷⁹
H-85	5-Hydroxy-3,7,4'-trimethoxyflavone	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁶⁸
H-86	5,7-Dihydroxy flavone	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷²
H-87	5-Hydroxy-7-methoxyflavone	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷⁴
H-88	5,7-Dihydroxyflavonol	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷⁴
Other			
H-89	Ethyl cinnamate	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷²
H-90	4-Methoxy ethyl cinnamate	<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁷²
H-91	Coniferaldehyde	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁷⁸
		<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-92	Ethyl 4-hydroxy-3-methoxycinnamate	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁷⁸
		<i>H. spicatum</i>	rhizome ⁸³
H-93	(4 <i>E</i> ,6 <i>E</i>)-1,7-Bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-4,6-dien-3-one	<i>H. coronarium</i>	rhizome ⁶⁵

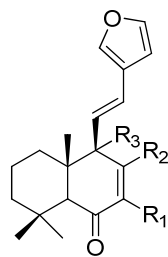
Diterpenoid-1



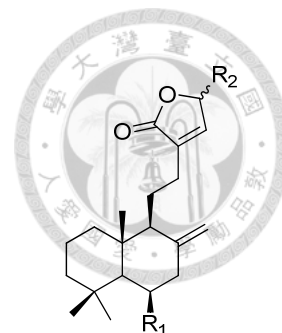
	R ₁	R ₂
H-1:	H	OH
H-2:	H	H
H-3:	OH	H



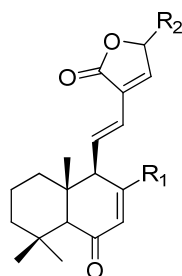
H-4



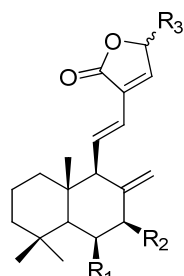
	R ₁	R ₂	R ₃
H-5:	H	CH ₂ OH	H
H-6:	H	Me	H
H-7:	OH	Me	H
H-8:	OH	CHO	H
H-9:	H	Me	OH
H-10:	OAc	Me	H



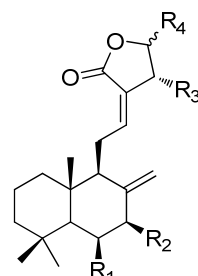
	R ₁	R ₂
H-11:	H	β-OH
H-12:	H	OMe
H-13:	OH	OH



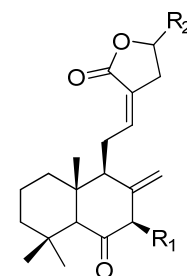
	R ₁	R ₂
H-14:	Me	H
H-15:	Me	OH
H-16:	CHO	H



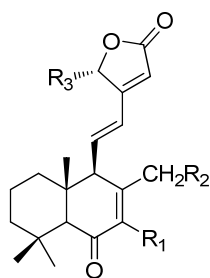
	R ₁	R ₂	R ₃
H-17:	H	H	H
H-18:	H	H	OMe
H-19:	H	H	β-OH
H-20:	OH	H	H
H-21:	H	OH	H
H-22:	OH	H	OH
H-23:	OH	H	OEt



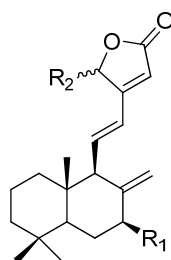
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
H-24:	H	H	H	OH
H-25:	H	H	OH	H
H-26:	H	H	H	OMe
H-27:	H	H	H	OEt
H-28:	H	H	H	H
H-29:	H	OH	H	H
H-30:	OH	H	H	H



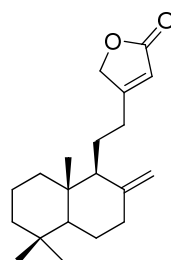
	R ₁	R ₂
H-31:	OH	H
H-32:	H	OH



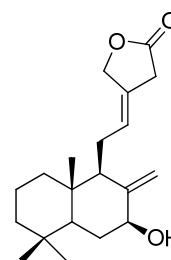
	R ₁	R ₂	R ₃
H-33:	OH	H	H
H-34:	H	H	H
H-35:	H	H	OH
H-36:	H	H	OMe
H-37:	OH	OH	H



	R ₁	R ₂
H-38:	H	OH
H-39:	H	OMe
H-40:	OH	OH



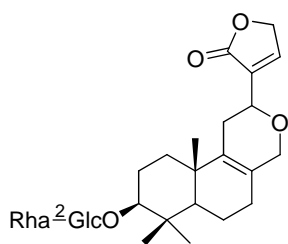
H-41



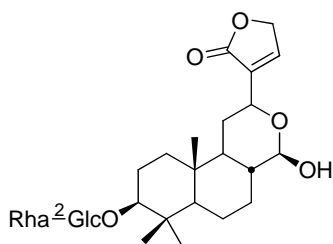
H-42

Figure 16. Diterpenoids isolated from *Hedychium* plants (A).

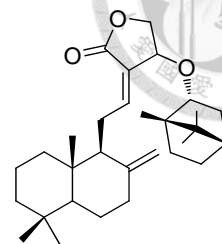
Diterpenoid-2



H-43

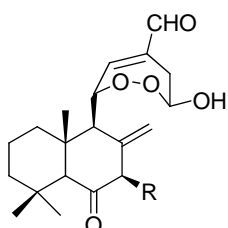


H-44

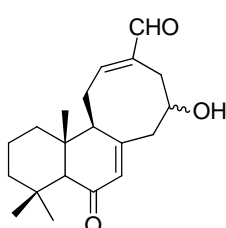


H-45

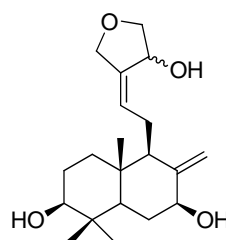
Glc: β -D-glucopyranosyl
Rha: α -L-rhamnopyranosyl



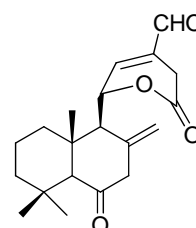
R
H-46: H
H-47: OH



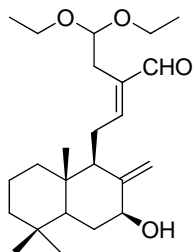
H-48



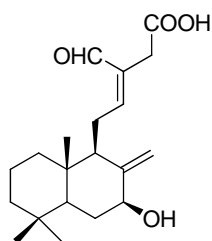
H-49



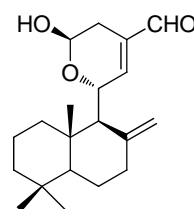
H-50



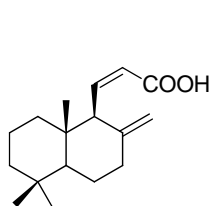
H-51



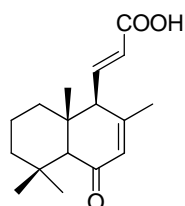
H-52



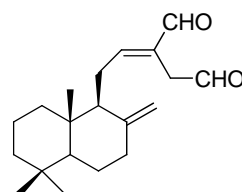
H-53



H-54

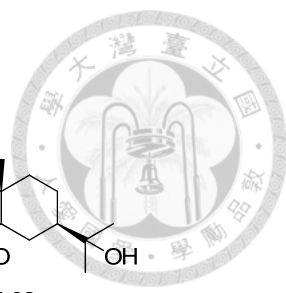


H-55

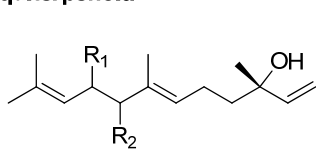


H-56

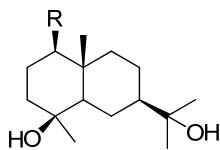
Figure 17. Diterpenoids isolated from *Hedychium* plants (B).



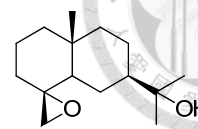
Sesquiterpenoid



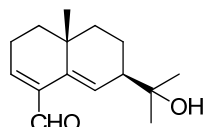
H-57: R₁: H, R₂: H
H-58: R₁: H, R₂: OH
H-59: R₁: OAc, R₂: OAc



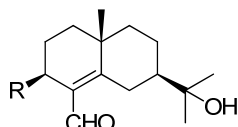
H-60: R: H
H-61: R: OH



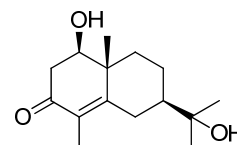
H-62



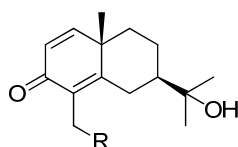
H-63



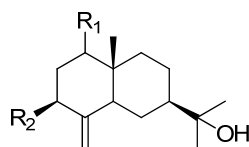
H-64: R: H
H-65: R: OH



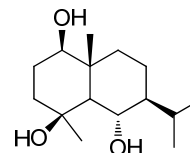
H-66



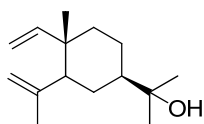
H-67: R: H
H-68: R: OH



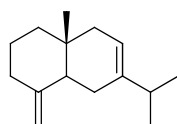
H-69: R₁: H, R₂: H
H-70: R₁: OH, R₂: H
H-71: R₁: H, R₂: OH



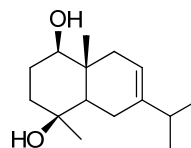
H-72



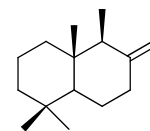
H-73



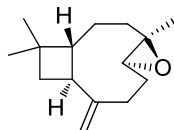
H-74



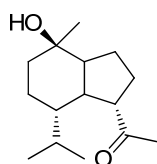
H-75



H-76

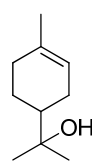


H-77



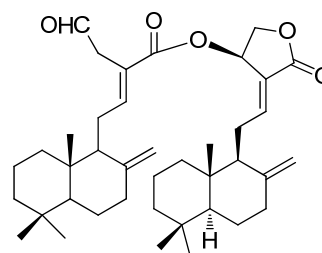
H-78

Monoterpenoid



H-79

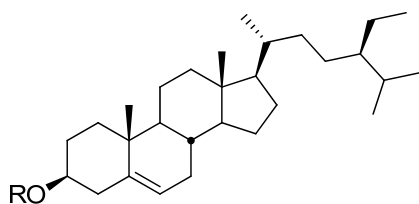
Tetraterpenoid



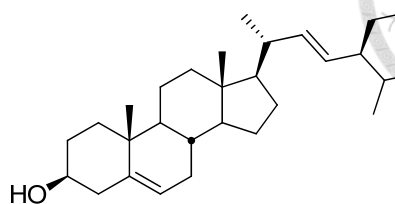
H-80

Figure 18. Sesquiterpenoids, monoterpenoid, and tetraterpenoid isolated from *Hedychium* plants.

Steroid



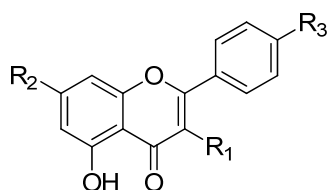
R
H-81: H
H-82: Glc



H-83



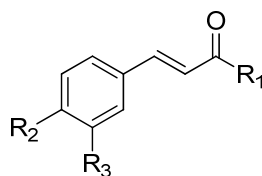
Flavonoid



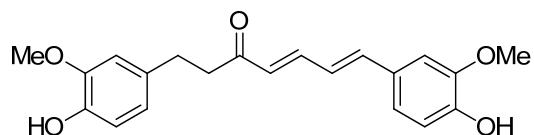
	R ₁	R ₂	R ₃
H-84:	Rha(1→2)OGlcA	OH	OH
H-85:	OMe	OMe	OMe
H-86:	H	OH	H
H-87:	H	OMe	H
H-88:	OH	OH	H

GlcA: β-D-glucuronopyranosyl

Other



	R ₁	R ₂	R ₃
H-89:	OEt	H	H
H-90:	OEt	OMe	H
H-91:	H	OH	OMe
H-92:	OEt	OH	OMe



H-93

Figure 19. Steroids, flavonoids and other compounds isolated from *Hedychium* plants.

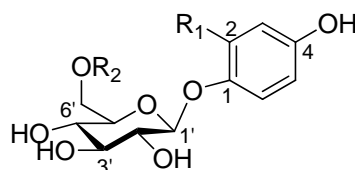
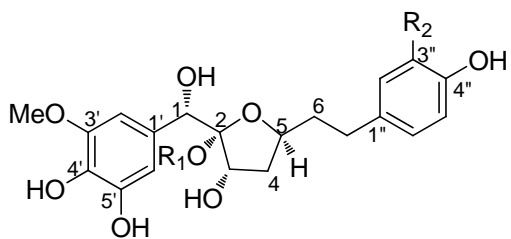
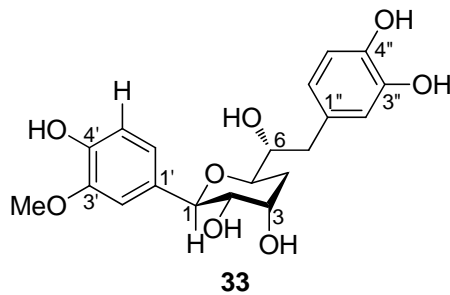
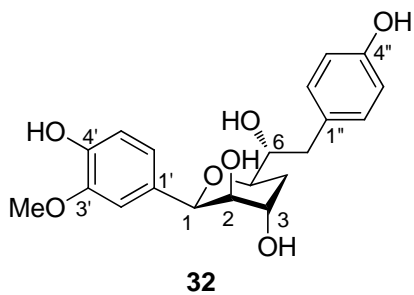
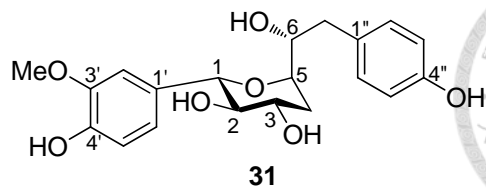
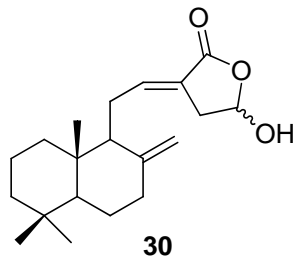
貳、實驗結果與討論

野薑花(*H. coronarium* Koenig) 的酒精萃取物以極性劃分為氯仿、正丁醇和水可溶部分，其中氯仿可溶部分取部分進一步以乙腈和己烷進行極性劃分成乙腈和己烷可溶部分，並將乙腈可溶部分以 silical gel 管柱分離得到大量的 coronarin D (**30**) 成分。而正丁醇可溶部分則經 Sephadex LH-20、CPC (Centrifugal Partition Chromatography)、silical gel、Lobar RP-18 和半製備 HPLC 等管柱分離，得到 13 個化合物，包括 7 個 diaryheptanoids (**31-37**)，3 個芳香環配糖體(**38-40**)和 3 個核苷類(**41-43**)，其中化合物 **31-37** 為新化合物。

Table 25. Calculated total amount and yield of compounds **30-43**

Compounds	Amount (mg) ^a	Yield (%) ^b	Compounds	Amount (mg) ^a	Yield (%) ^b
30	93473.0	0.645	40	0.6	< 0.001
31 *	0.2	< 0.001	41	42.1	< 0.001
32 *	0.4	< 0.001	42	0.3	< 0.001
33 *	0.4	< 0.001	43	50.5	< 0.001
34 *	4.4	< 0.001			
35 *	12.2	< 0.001			
36 *	4.4	< 0.001			
37 *	21.8	< 0.001			
38	57.9	< 0.001			
39	2.0	< 0.001			

^a Calculated total amount; ^b Calculated total amount of dry rhizome; *New compounds.



	R ₁	R ₂
34:	Me	OMe
35:	H	OMe
36:	Me	H
37:	H	H

	R ₁	R ₂
38:	OMe	H
39:	H	H
40:	OMe	syringoyl

syringoyl:

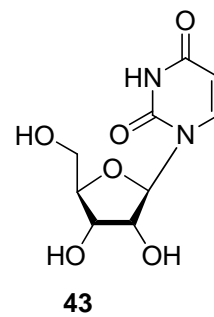
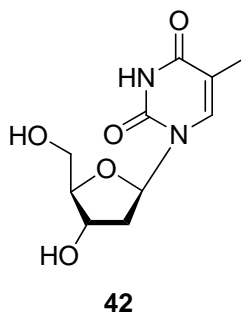
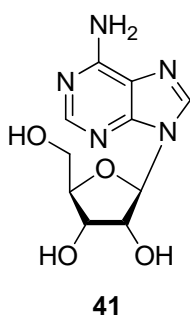
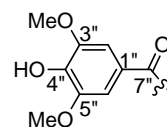
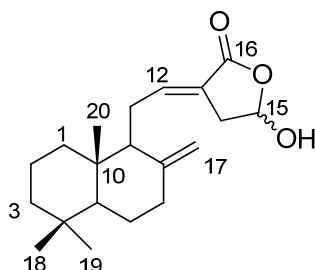


Figure 20. Structure of compounds isolated from *Hedychium coronarium*.



2.1 Diterpene 類(30)

2.2.1 Coronarin D (30)之結構解析



化合物 **30** 為淡黃色膏狀，為乙腈可溶部分中的主要成分，其 ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 341，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 317，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 $C_{20}H_{30}O_3$ 。在氫譜($CDCl_3$, Table 26)中，可以觀察到有三個甲基單峰(δ_H 0.85, H-18; δ_H 0.79, H-19; δ_H 0.69, H-20)、屬於 exomethylene 基團的兩組氫訊號(δ_H 4.32 & 4.78 s 和 δ_H 4.37 & 4.79 s)、一個含氧次甲基(oxy methine) (δ_H 5.91, H-15)和一個 olefinic 氫訊號(δ_H 6.71, H-12)。在碳譜($CDCl_3$, Table 26)中，可以觀察到三個甲基(δ_C 33.5、 δ_C 21.7 和 δ_C 14.3)、一個接氧次甲基(δ_C 96.2, C-15)、屬於 olefinic 上的碳訊號(δ_C 124.29/124.35 和 δ_C 143.55/143.64)以及一個共軛的羰基($\delta_{C=O}$ 170.4)。綜合上述資料，並比對文獻確認化合物 **30** 為 coronarin D^{66,85}。此外，由於在氫、碳譜中可觀察到呈現兩組訊號，如 H-17、C-8、C-12、C-17 等，因此化合物 **30** 為 coronarin D 為兩個 C-15 epimer 混合物。

Table 26. ¹H- and ¹³C-NMR data of compound **30** (CDCl₃, AVIII-600)

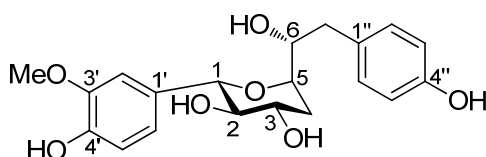
No.	30		reference ^{85*}	
	δ_C m	δ_H (J/Hz)	δ_C m	δ_H (J/Hz)
1 α	39.20/39.23 t	1.04 ^a	39.2 t	1.05 ^a
1 β		1.70 ^a		1.79 ^a
2 α	19.3 t	1.47 ^a	19.3 t	1.50 ^a
2 β		1.55 ^a		1.58 ddd (13, 3, 3)
3 α	42.0 t	1.17 ^a	42.0 t	1.20 ^a
3 β		1.38 m		1.41 br. d (13)
4	33.7 s		33.6 s	
5	55.28/55.32 d	1.09 ^a	55.3 d	1.12 br. d (13)
6 α	24.1 t	1.66 ^a	24.1 t	1.74 ^a
6 β		1.30 dd (13.0, 4.1)		1.33 dd (13, 4)
7 α	37.7 t	1.97 ^a	37.8 t	2.00 ^a
7 β		2.36 ^a		2.39 ^a
8	147.9/148.1 s		147.9/148.1 s	
9	56.1 d	1.83 ^a	56.1 d	1.87 ^a
10	39.4 s		39.4 s	
11	25.5 t	2.17/2.31 ^a	25.5 t	2.20/2.35 ^a
12	143.55/143.64 d	6.71 m	143.5/143.6 d	6.75 m
13	124.29/124.35 s		124.1 s	
14	33.6 t	2.68/2.99	33.5 t	2.71 br. d (17)/3.04 m
15	96.2 d	5.91 m	95.9 d	5.93 m
16	170.4 s		170.0 s	
17	107.3/107.6 t	4.32/4.78 s; 4.37/4.79 s	107.3/107.6 t	4.35/4.81 s; 4.40/4.83 s
18	33.5 q	0.85 s	33.6 q	0.88 s
19	21.7 q	0.79 s	21.7 q	0.82 s
20	14.3 q	0.69 s	14.3 q	0.72 s

*¹H- and ¹³C-NMR data of reference (CDCl₃, 400 MHz)⁸⁵; ^a Overlapped peaks.



2.2 Diaryheptanoid 類(31-37)

2.2.1 Hedycoropyran A (31)之結構解析



化合物**31**之HR-ESI-MS顯示 $[M - H]^-$ 之 m/z 為375.1445 (calcd for $C_{20}H_{23}O_7$, 375.1449), 配合碳譜資料, 可確認其分子式為 $C_{20}H_{24}O_7$ 。在碳譜(CD_3OD , Table 27)中, 可觀察到十二個芳香碳訊號(三個接氧四級碳、兩個不接氧四級碳和七個次甲基)、五個接氧次甲基及兩個亞甲基(methylene)和一個甲基。在氫譜(CD_3OD , Table 27)中, 芳香區有一組1',3',4'-取代苯環的ABX偶合系統訊號(δ_H 7.02, d, $J = 1.8$ Hz, H-2'; δ_H 6.76, d, $J = 8.2$ Hz, H-5'; δ_H 6.89, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, H-6')和一組對位取代苯環的AA'XX'偶合系統訊號(δ_H 6.69, H-3"/H-5"; δ_H 7.06, H-2"/H-6"; d, $J = 8.5$ Hz); 脂肪區則有五個含氧次甲基、兩個亞甲基和一個甲氧基。根據COSY圖譜資料: δ_H 4.48 (d) \leftrightarrow δ_H 3.38 (t) \leftrightarrow δ_H 3.98 (ddd) \leftrightarrow δ_H 1.85 (ddd)/2.16 (ddd) \leftrightarrow δ_H 3.77 (td) \leftrightarrow δ_H 4.04 (td) \leftrightarrow δ_H 2.60 (dd)/2.82 (dd), 可知脂氫區訊號的連接順序。搭配HSQC圖譜, 可知相對應的碳訊號。

進一步配合HMBC圖譜之關連資料: δ_H 4.48 (H-1)/ δ_C 133.0 (C-1')、 δ_C 112.6 (C-2')、 δ_C 122.1 (C-6')和 δ_C 76.5 (C-5), δ_H 2.60 & 2.82 (H-2-7)/ δ_C 130.9 (C-1'')和 δ_C 131.5 (C-2''/6''), δ_H 3.77 (H-5)/ δ_C 78.6 (C-1), 可知化合物**31**為1,7-diaryheptanoid類, 且C-1和C-5以醚鍵(ether-linked)連接形成四氫吡喃(tetrahydropyran)架構。分析偶合常數: $J_{1,2} = 9.2$ Hz和 $J_{2,3} = 8.3$ Hz, 可知H-1、H-2和H-3皆為axial的位向, 而H-5則為equatorial的位向。

CD資料顯示於229 nm有正向的Cotton effect訊號, 和文獻報導的adrenaline及nyasicoside (Fig. 21)相反⁸⁶, 因此判定C-1上的氧為 α 位向取代, 為1S構形(configuration)。

NOESY圖譜資料, δ_H 4.48 (H-1)、 δ_H 3.98 (H-3)和 δ_H 4.04 (H-6)三者的相關連性, 可確認H-1和H-3為axial的位向, 且C-5/C-6鍵亦為axial的位向。而由NOESY圖譜資料, δ_H 3.86 (OMe)和 δ_H 7.02 (H-2')之間的相關連性, 可確認甲氧基位於C-3'上。另一方面, NOESY圖譜中可觀察到 δ_H 2.16 (H_{eq-4})和 δ_H 2.82 (H-7)之間的相關連性, 但

觀察不到H₂-7和H-1之間的相關連性。這部分搭配化學模型研究(chemical model study)和分子動力學計算(molecular dynamic calculation)，顯示當6-OH位於 α 位向時，即C-6為*R* form時，NOE關連符合上述觀察到的現象。綜合上述資料，確認化合物 **31** 為 (1*S*,2*R*,3*S*,5*R*,6*R*)-1,5-epoxy-2,3,6-trihydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)- heptane，為新化合物，並命名為hedycoropyran A。

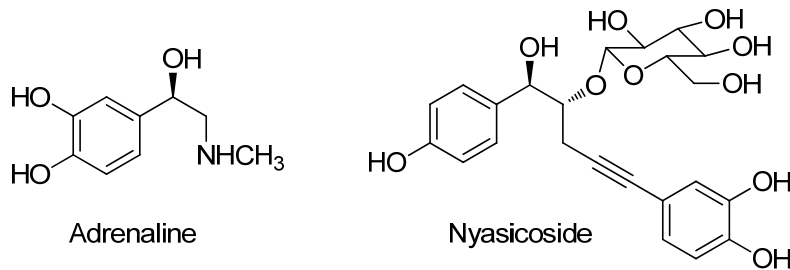


Figure 21. Structures of adrenaline and nyasicoside.

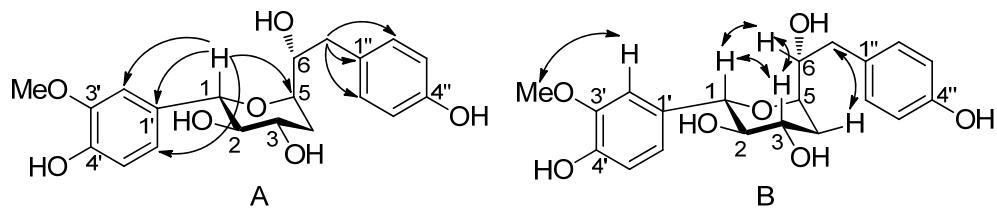


Figure 22. Key HMBC (A) and key NOESY (B) correlations of hedycoropyran A (**31**).

Table 27. ¹H-, ¹³C- and 2D-NMR data of compound **31** (CD₃OD, AVIII-600)

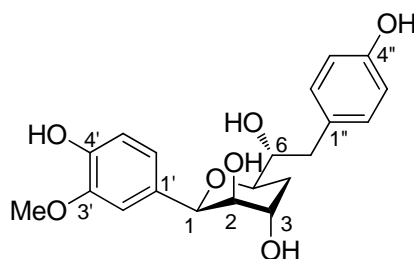
No.	31				
	δ_C m	δ_H m (J/Hz)	COSY	HMBC (C#)	NOESY (H#)
1	78.6 d	4.48 d (9.2)	3.38	2 (w)*, 3, 5 (vw)*, 1', 2', 6'	2, 3, 6, 2', 6'
2	77.9 d	3.38 t (8.8)	3.98, 4.48	1, 3, 4, 1'	1, 3, 4a, 2', 6'
3	70.7 d	3.98 ddd (10.9, 8.3, 5.0)	1.84, 2.16, 3.38	2, 4 (vw)*	1, 2, 4a, 4b, 6
4a	35.2 t	1.84 ddd (13.6, 11.0, 6.5)	2.16, 3.77, 3.98	2 (w)*, 3, 5, 6	2(w)*, 4b, 5
4b		2.16 ddd (13.7, 5.2, 2.2)	1.84, 3.77, 3.98	2, 3	3, 4a, 5(w), 6, 7b
5	76.5 d	3.77 td (6.6, 2.0)	1.84, 2.16, 4.04	1, 3, 4, 6 (w)*, 7 (vw)*	4a, 4b, 6, 7a, 7b, 2''/6''(w)*
6	73.9 d	4.04 td (7.2, 4.9)	2.60, 2.82, 3.77	4 (vw)*, 5 (vw)*, 7, 1''	1, 3, 4b, 5, 7a, 7b, 2''/6''
7a	40.6 t	2.60 dd (13.9, 7.8)	2.82, 4.04	5, 6, 1'', 2''/6''	5, 6, 7b, 2''/6''
7b		2.82 dd (13.9, 4.9)	2.60, 4.04	5, 6, 1'', 2''/6''	4b, 5, 6, 7a, 2''/6''
1'	133.0 s				
2'	112.6 d	7.02 d (1.8)	6.89	1, 1' (w)*, 3', 4', 6'	1, 2, 6', 3'-OMe
3'	148.7 s				
4'	147.3 s				
5'	115.7 d	6.76 d (8.2)	6.89	1', 2' (w)*, 3', 4', 6'	6'
6'	122.1 d	6.89 dd (8.1, 1.8)	6.76, 7.02	1, 2', 4', 5'	1, 2, 5'
1''	130.9 s				
2'', 6''	131.5 d	7.06 d (8.5) (2H)	6.69	7, 4'', 3''/5'' (w)*	6, 7a, 7b, 3''/5''
3'', 5''	116.0 d	6.69 d (8.3) (2H)	7.06	2''/6'', 4''	2''/6''
4''	156.8 s				
3'-OMe	56.4 q	3.86 s (3H)		3'	2'

*w: weak; vw: very weak.





2.2.2 Hedycoropyran B (32)之結構解析



化合物 **32** 之 HR-ESI-MS 顯示 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 375.1442 (calcd for $C_{20}H_{23}O_7$, 375.1449), 配合碳譜資料, 可確認其分子式為 $C_{20}H_{24}O_7$, 和化合物 **31** 相同。化合物 **32** 之氫、碳譜資料 (CD_3OD , Table 28) 和化合物 **31** 相類似。在氫譜方面, 和化合物 **31** 最大的差異為脂氫區的氫訊號, 此部分搭配 COSY 圖譜資料: δ_H 4.72 (br. s) \leftrightarrow δ_H 3.55 (br. d) \leftrightarrow δ_H 4.03 (q-like) \leftrightarrow δ_H 1.41 (dt)/2.21 (ddd) \leftrightarrow δ_H 3.75 (dt) \leftrightarrow δ_H 3.60 (td) \leftrightarrow δ_H 2.76 (dd)/2.93 (dd), 可知脂氫區氫訊號的連接順序, 分析偶合常數, 可知 H-3 為 equatorial 的位向 (δ_H 4.03 q-like, $J = 3.0$ Hz), 而 H-5 則為 axial 的位向 (δ_H 3.75 dt, $J = 12.4, 2.4$ Hz)。

進一步搭配 NOESY 圖譜資料中, δ_H 4.72 (H-1)、 δ_H 3.55 (H-2) 和 δ_H 3.75 (H-5) 的相關連性, 可確認 H-1 為 axial 的位向, 而 H-2 由於和 H-1 間的偶合常數很小, 顯示其為 equatorial 的位向。

和化合物 **31** 相似, HMBC 圖譜資料顯示下列關連: δ_H 4.72 (H-1)/ δ_C 133.1 (C-1')、 δ_C 111.6 (C-2')、 δ_C 119.9 (C-6') 和 δ_C 74.2 (C-5), δ_H 2.76 & 2.93 (H-2,7)/ δ_C 131.0 (C-1'') 和 δ_C 131.4 (C-2''/6''), 可知化合物 **32** 亦為 1,7-diaryheptanoid 類, 且 C-1 和 C-5 以醚鍵連接形成四氫吡喃架構。另外, CD 資料顯示於 231 nm 有負向的 Cotton effect 訊號, 和化合物 **31** 相反, 因此化合物 **32** 為 1R 構形。綜合上述資料, 確認化合物 **32** 為 (1R,2R,3S,5R,6R)-1,5-epoxy-2,3,6-trihydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-heptane, 為新化合物, 並命名為 hedycoropyran B。

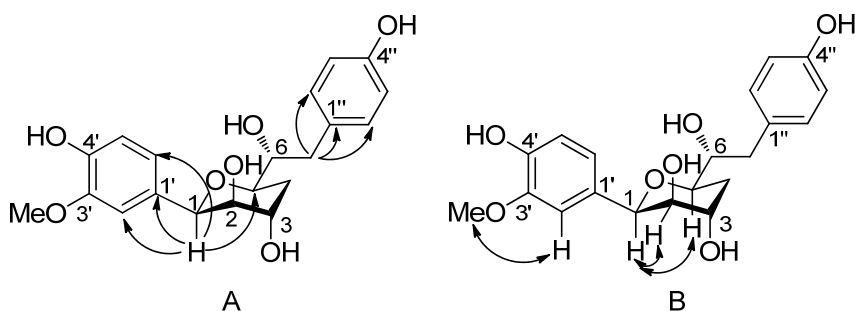


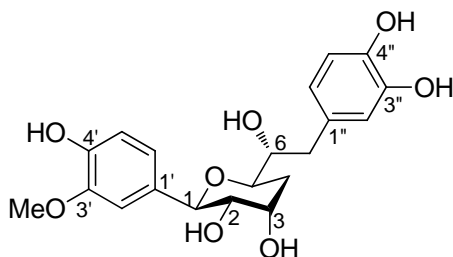
Figure 23. Key HMBC (A) and key NOESY (B) correlations of hedycoropyran B (**32**).

Table 28. ¹H-, ¹³C- and 2D-NMR data of compound **32** (CD₃OD, AVIII-600)

No.	32				
	δ_C m	δ_H m (J/Hz)	COSY	HMBC (C#)	NOESY (H#)
1	77.1 d	4.72 br.s	3.55	2, 5, 1', 2', 6'	2, 5, 2' (w)*, 6'
2	72.3 d	3.55 br.d (3.4)	4.03, 4.72	3(w)*	1, 3, 2' (vw)*, 6' (w)*
3	69.6 d	4.03 q-like (3.0)	1.41 (w)*, 2.21 (w)*, 3.55		2 (w)*, 4a, 4b
4a		2.21 ddd (14.2, 12.4, 3.1)	1.41, 3.75, 4.03 (w)*	5 (w)*	3, 4b
4b	30.2 t	1.41 dt (14.2, 1.9)	2.21, 3.75 (ww)*, 4.0 3(w)*	2, 3	3 (w)*, 4a, 5 (w)*, 6 (w)*
5	74.2 d	3.75 dt (12.4, 2.4)	1.41 (w)*, 2.21, 3.60		1, 4b
6	76.3 d	3.60 td (7.1, 2.5)	2.76, 2.93, 3.75	7 (w)*	4b (w)*, 7a (w)*, 2''/6'' (vw)*
7a	40.1 t	2.76 dd (13.4, 7.1)	2.93, 3.60	5, 6, 1'', 2''	6 (w)*, 7b, 2''/6''(w)*
7b		2.93 dd (12.4, 7.3)	2.76, 3.60	5, 6, 1'', 2''	7a, 2''/6''
1'	133.1 s				
2'	111.6 d	7.12 d (1.8)	6.86	1, 1' (w)*, 3', 4', 6'	1 (w)*, 2 (w)*, 3'-OMe
3'	148.7 s				
4'	146.5 s				
5'	115.7 d	6.78 d (8.1)	6.86	1', 3', 4'	
6'	119.9 d	6.86 dd (8.3, 1.6)	6.78, 7.12	1, 2', 4'	1 (w), 2 (vw)
1''	131.0 s				
2'', 6''	131.4 d	7.01 d (8.5) (2H)	6.66	7, 1'', 3''/5'' (w)*, 4''	6 (w)*, 7a (w)*, 7b, 3''/5''
3'', 5''	116.1 d	6.66 d (8.5) (2H)	7.01	1'', 4''	2''/6''
4''	156.7 s				
3'-OMe	56.4 q	3.88 s (3H)		3'	2'

*w: weak; vw: very weak.

2.2.3 Hedycoropyran C (33)之結構解析



化合物 **33** 之 HR-ESI-MS 顯示 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 391.1392 (calcd for $C_{20}H_{23}O_8$, 391.1398), 配合碳譜資料, 可確認其分子式為 $C_{20}H_{24}O_8$, 和化合物 **31** 相比, 多了一個氧原子。在氫譜 (CD_3OD , Table 29) 方面, 和化合物 **32** 相類似, 最大的差異為芳香區呈現兩組 1,3,4-取代苯環的 ABX 耦合系統訊號 (δ_H 7.08, d, $J = 1.8$ Hz, H-2'; δ_H 6.78, d, $J = 8.2$ Hz, H-5'; δ_H 6.92, dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, H-6' 和 δ_H 6.64, d, $J = 2.1$ Hz, H-2''; δ_H 6.65, d, $J = 8.1$ Hz, H-5''; δ_H 6.51, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz, H-6''), 取代了化合物 **32** 中的一組對位取代苯環的 AA'XX' 耦合系統訊號, 在脂氫區部分則是 H-1 (δ_H 4.38, d, $J = 9.8$ Hz) 和 H-2 (δ_H 3.51, dd, $J = 9.8, 3.0$ Hz) 的耦合常數和化合物 **32** 差異較大。分析耦合常數: $J_{1,2} = 9.8$ Hz 和 $J_{5,4s} = 11.8, 2.1$ Hz, 可知 H-1、H-2 和 H-5 皆為 axial 的位向, 而 H-3 則為 equatorial 的位向 (δ_H 4.14 q-like, $J = 2.9$ Hz)。進一步搭配 NOESY 圖譜之關連: δ_H 4.38 (H-1) \leftrightarrow δ_H 3.77 (H-5) 及 δ_H 3.51 (H-2) \leftrightarrow δ_H 2.02 (H_{ax}-4), 可確認上述對各氫位向的推測。

HMBC 圖譜顯示下列關連: δ_H 4.38 (H-1)/ δ_C 133.5 (C-1')、 δ_C 112.7 (C-2')、 δ_C 122.0 (C-6') 和 δ_C 73.75 (C-5), δ_H 2.61 & 2.77 (H₂-7)/ δ_C 131.9 (C-1'')、 δ_C 117.7 (C-2'') 和 δ_C 121.8 (C-6''), 可知化合物 **33** 亦為 1,7-diarylheptanoid 類, 且 C-1 和 C-5 以醚鍵 (ether-linked) 連接形成四氫吡喃架構。由 HMBC 圖譜之關連資料: δ_H 3.89 (OMe)/ δ_C 148.3 (C-3') 及 δ_H 6.78 (H-5')/ δ_C 148.3 (C-3'), 可確認甲氧基位於 C-3' 上。

根據 H-5 和 H-6 間的耦合常數 ($J_{5,6} = 3.2$ Hz), 及 NOESY 圖譜資料中, 可觀察到 δ_H 3.59 (H-6) 和 δ_H 1.75 及 δ_H 2.02 (H₂-4) 之間的相關連性, 但觀察不到 H₂-4 和 H₂-7 之間的相關連性, 搭配化學模型研究, 推測 C-6 為 *R* form, 和化合物 **31** 相同。

CD 資料顯示於 233 nm 有負向的 Cotton effect 訊號, 和化合物 **32** 相同, 為 1*R* 構形。綜合上述資料, 確認化合物 **33** 為 (1*R*, 2*S*, 3*S*, 5*R*, 6*R*)-1,5-epoxy-2,3,6-trihydroxy-1-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(3,4-dihydroxyphenyl)-heptane, 為新化合物, 並命名為 hedycoropyran C。

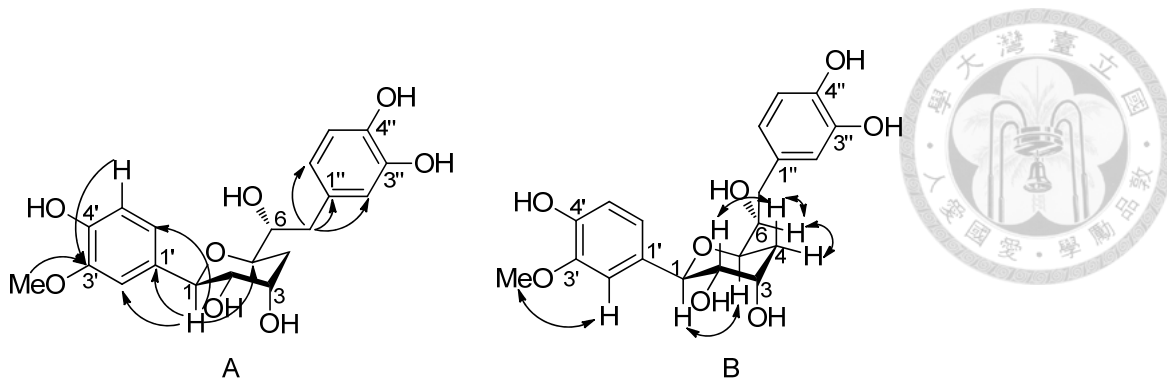


Figure 24. Key HMBC (A) and key NOESY (B) correlations of hedycoropyran C (**33**).

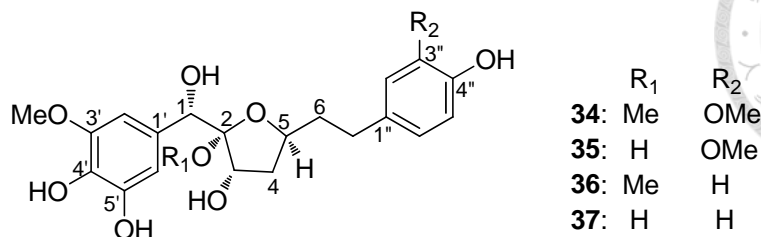


Table 29. ¹H-, ¹³C- and 2D-NMR data of compound **33** (CD₃OD, AVIII-600)

33					
No.	$\delta_{\text{C m}}$	$\delta_{\text{H m}}$ (J/Hz)	COSY	HMBC (C#)	NOESY (H#)
1	79.3 d	4.38 d (9.8)	3.51	2, 5, 1', 2', 6'	2, 5, 2', 6'
2	73.71 d	3.51 dd (9.8, 3.0)	4.14, 4.38	1, 1'(w)*	1, 3, 4a, 2', 6'
3	69.3 d	4.14 q-like (2.9)	1.75, 2.02, 3.51	2 (w)*, 5 (w)*	2, 4a, 4b
4a	35.5 t	2.02 ddd (14.1, 11.8, 2.4)	1.75, 3.77, 4.14	2 (w)*, 5 (w)*, 6 (vw)*	2(w)*, 3, 4b
4b		1.75 ddd (14.0, 3.3, 2.1)	2.02, 3.77, 4.14	2 (vw)*, 3 (vw)*, 5 (vw)*	3, 4a, 5, 6 (w)*
5	73.75 d	3.77 ddd (11.8, 3.0, 2.1)	1.75 (ww)*, 2.02, 3.59		1, 4b, 7b (w)*
6	75.9 d	3.59 ddd (7.1, 7.1, 3.2)	2.61, 2.77, 3.77 (www)*		4a (w)*, 4b, 7a, 7b
7a	40.1 t	2.61 dd (13.4, 7.4)	2.77, 3.59	5 (w)*, 6, 1'', 2'', 6''	6 (w)*, 7b
7b		2.77 dd (13.4, 6.7)	2.61, 3.59	5 (w)*, 6, 1'', 2'', 6''	6 (w)*, 7a
1'	133.5 s				
2'	112.7 d	7.08 d (1.8)	6.92(w)	1, 1' (w)*, 3', 4', 6'	1, 2, 3'-OMe
3'	148.3 s				
4'	147.2 s				
5'	115.7 d	6.78 d (8.2)	6.92	1', 3', 4'	6'
6'	122.0 d	6.92 dd (8.1, 1.9)	6.78, 7.08(w)	1, 2', 4', 5' (w)*	1, 2 (w)*, 5'
1''	131.9 s				
2''	117.7 d	6.64 d (2.1)	6.51	7, 4'', 6''	6, 7a, 7b
3''	146.1 s				
4''	144.6 s				
5''	116.2 d	6.65 d (8.1)	6.51	1'', 3'', 4''(w)*	6''
6''	121.8 d	6.51 dd (8.1, 2.0)	6.64, 6.65	7, 2'', 4'', 5''	6 (w)*, 7a (w)*, 7b (w)*, 5''
3'-OMe	56.5 q	3.89 s (3H)		3'	2'

*w: weak; vw: very weak.

2.2.4 Hedycorofurans A-D (34-37)之結構解析



化合物 **34** 之 HR-ESI-MS 顯示 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 435.1655 (calcd for $C_{22}H_{27}O_9$, 435.1661), 配合碳譜資料, 可確認其分子式為 $C_{22}H_{28}O_9$ 。在碳譜 (CD_3OD , Table 30) 中, 可觀察到十二個芳香碳訊號 (五個接氧四級碳、兩個不接氧四級碳和五個次甲基), 一個縮酮碳 (ketal carbon) (δ_C 107.1, s), 三個含氧次甲基, 三個亞甲基和三個甲基。在氫譜 (CD_3OD , Table 30) 中, 芳香區之五個氫訊號, 由一組的 ABX 偶合系統 (δ_H 6.69, d, $J = 1.7$ Hz, H-2''; δ_H 6.66, d, $J = 7.9$ Hz, H-5''; δ_H 6.56, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, H-6'') 和兩個重疊呈寬單峰雙氫訊號 (δ_H 6.65, br. s) 組成, 分別為 1,3,4-取代苯環及 1,3,4,5-取代苯環的氫訊號; 脂氫區則有三個含氧次甲基, 其中一個呈單峰 (δ_H 4.82, s)、三個亞甲基和三個甲氧基。根據下列 COSY 圖譜關連資料: δ_H 4.23 (dd) \leftrightarrow δ_H 1.28 (dt)/1.80 (ddd) \leftrightarrow δ_H 4.05 (ddt) \leftrightarrow δ_H 1.50 (m)/1.58 (m) \leftrightarrow δ_H 2.42 (ddd)/2.56 (ddd), 可知脂肪區氫訊號的連接順序。搭配 HSQC 圖譜, 可知相對應的含氫碳訊號。

進一步配合下列 HMBC 圖譜關連資料: δ_H 4.82 (H-1)/ δ_C 131.8 (C-1')、 δ_C 104.7 (C-2')/ δ_C 110.0 (C-6')、 δ_C 107.1 (C-2) 和 δ_C 78.2 (C-3), δ_H 2.42 & 2.56 (H₂-7)/ δ_C 134.8 (C-1'')、 δ_C 113.1 (C-2'') 和 δ_C 121.8 (C-6''), δ_H 3.38 (2-OMe)/ δ_C 107.1 (C-2), 可知化合物 **34** 為 2-methoxy-1,2,3,5-tetraoxygenated-1,7-diaryheptanoid。

由下列 NOESY 圖譜關連資料: δ_H 3.81 (3'-OMe) \leftrightarrow δ_H 6.65 (H-2') \leftrightarrow δ_H 4.82 (H-1)/ δ_H 4.23 (H-3); δ_H 4.82 (H-1) \leftrightarrow δ_H 3.38 (2-OMe) \leftrightarrow δ_H 4.05 (H-5) \leftrightarrow δ_H 1.80 (H-4 α); δ_H 3.82 (3''-OMe) \leftrightarrow δ_H 6.69 (H-2''), 可確認甲氧基取代的位置, 並可知 2-OMe 和 H-5 為 *cis* 關係, 而和 H-3 則為 *trans* 關係。此外, 為了符合上述之資料, 此化合物結構中需含有由 C-2 和 C-5 以醚鍵連接形成四氫呋喃 (tetrahydrofuran) 架構。綜合上述資料, 化合物 **34** 的結構為 2,5-epoxy-1,3-dihydroxy-1-(4,5-dihydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methoxyheptane。

另外, CD 資料顯示於 240 nm 有正向的 Cotton effect 訊號, 和文獻報導的

adrenaline 及 nyasicoside (Fig. 21)相反⁸⁶，因此推測 1-OH 在 α -位向，具 1*S* 構形。因此，化合物 **34** 的構形應為 1*S*,2*S*,3*S*,5*S*-或 1*S*,2*R*,3*R*,5*R*-。

為了確認其構形，化合物 **34** 以 *p*-TsOH 催化下與 2,2-dimethoxypropane 反應得到 1,3-acetonide (**34a**)，並進一步進行一維 NOESY 的實驗。當選擇性激發 H-1 (δ_{H} 4.63, s)時，可觀察到屬於 acetonide 上的一個甲基(Me- α , δ_{H} 1.33, s)、和 H-2'/ H-6' (δ_{H} 6.62, br. s)訊號被增強；而當選擇性激發 H-3 (δ_{H} 4.29, d)時，則可觀察到屬於 acetonide 上的另一個甲基(Me- β , δ_{H} 1.45, s)訊號被增強(Fig. 26)。合併考量上述資訊，配合化學模型研究且 C-1 為 *S* 構形下，2-OMe 與 3-OH 皆位於 α 位向。綜合上述資料，化合物 **34** 的絕對立體結構為 (1*S*,2*S*,3*S*,5*S*)-2,5-epoxy-1,3-dihydroxy-1-(4,5-dihydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-methoxyheptane，為新化合物，並命名為 hedycorofuran A。

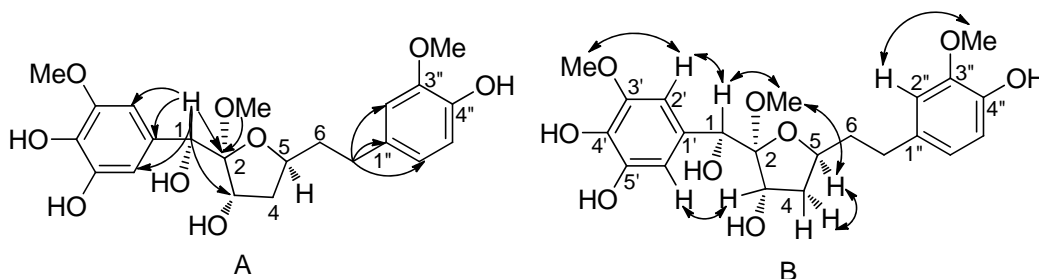


Figure 25. Key HMBC (A) and key NOESY (B) correlations of hedycorofuran A (**34**).

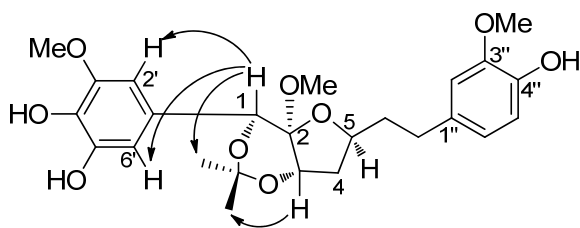


Figure 26. 1D-selective NOESY correlations of hedycorofuran A-1,3-acetonide (**34a**).

化合物 **35** 之 HR-ESI-MS 顯示 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 421.1500 (calcd for $C_{21}H_{25}O_9$, 421.1504)，配合碳譜資料，可確認其分子式為 $C_{21}H_{26}O_9$ ，和化合物 **34** 相比，少了 CH_2 。氫譜與碳譜(CD_3OD , Table 31)和化合物 **34** 幾乎相同，最大的差異為較化合物 **34** 少了一個甲氧基訊號(δ_{H} 3.38/ δ_{C} 49.6, 2-OMe)，因此化合物 **35** 為 2 號位置去甲基化之化合物 **34**，即 (1*S*,2*S*,3*S*,5*S*)-2,5-epoxy-1,2,3-trihydroxy-1-(4,5-dihydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-heptane，為新化合物，並命名為

hedycorofuran B。

化合物 **36** 之 HR-ESI-MS 顯示 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 405.1547 (calcd for $C_{21}H_{25}O_8$, 405.1555)，配合碳譜資料，可確認其分子式為 $C_{21}H_{26}O_8$ ，和化合物 **34** 相比，少了 CH_2O 。在氫譜 (CD_3OD , Table 32) 方面，和化合物 **34** 很相似，最大的差異為較化合物 **34** 少了一個芳香環上的甲氧基單峰訊號，且芳香區存在一組對位取代苯環的 AA'XX' 偶合系統訊號 (δ_H 6.66, H-3''/H-5''; δ_H 6.95, H-2''/H-6''; d, $J = 8.5$ Hz)，取代了化合物 **34** 中的一組 1,3,4-取代苯環的 ABX 偶合系統，因此化合物 **36** 為 3'' 號位置去甲氧基化之化合物 **34**。搭配 HMBC 圖譜之關連資料： δ_H 3.38 (2-OMe)/ δ_C 107.1 (C-2)， δ_H 3.80 (3'-OMe) & δ_H 6.64 (H-2')/ δ_C 148.9 (C-3')，可確認兩甲氧基之取代位置。

此外，CD 資料顯示於 242 nm 有正向的 Cotton effect 訊號，和化合物 **34** 相同。綜合上述資料，化合物 **36** 為 (1*S*,2*S*,3*S*,5*S*)-2,5-epoxy-1,3-dihydroxy-1-(4,5-dihydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-2-methoxyheptane，為新化合物，並命名為 hedycorofuran C。

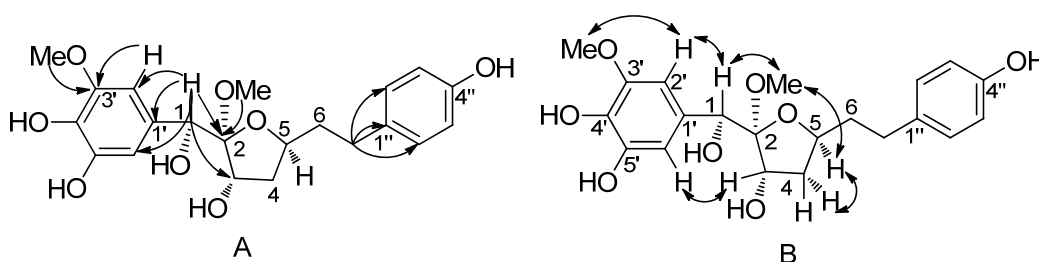


Figure 27. Key HMBC (A) and key NOESY (B) correlations of hedycorofuran C (**36**).

化合物 **37** 之 HR-ESI-MS 顯示 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 391.1380 (calcd for $C_{20}H_{23}O_8$, 391.1398)，配合碳譜資料，可確認其分子式為 $C_{20}H_{24}O_8$ ，和化合物 **36** 相比，少了 CH_2 。氫譜與碳譜 (CD_3OD , Table 33) 和化合物 **36** 幾乎相同，最大的差異為較化合物 **36** 少了一個甲氧基 (δ_H 3.38/ δ_C 49.6, 2-OMe)，因此化合物 **37** 為 2 號位置去甲基化之化合物 **36**，即 (1*S*,2*S*,3*S*,5*S*)-2,5-epoxy-1,2,3-trihydroxy-1-(4,5-dihydroxy-3-methoxyphenyl)-7-(4-hydroxyphenyl)-heptane，為新化合物，並命名為 hedycorofuran D。

化合物 **37** 在 *p*-TsOH 催化下與 2,2-dimethoxypropane 反應得到 acetonide 產物 (**37a**)，在一維 NOESY 的實驗中，當選擇性激發 H-1 (δ_H 4.61, s) 或 H-3 (δ_H 4.66, d)

時，皆可觀察到屬於 acetone 上的一個甲基(Me- β , δ_H 1.41, s)、H-2' (δ_H 6.61, d)和 H-6' (δ_H 6.59, d)訊號被增強；而當選擇性激發 H-5 (δ_H 4.17, m)時，則可觀察到屬於 acetone 上的另一個甲基(Me- α , δ_H 1.42, s)訊號被增強(Fig. 28)。由上述資料可確認產物 **37a** 為 hedycorofuran D-2,3-acetonide，且 2-OH 與 3-OH 皆位於 α 位向。

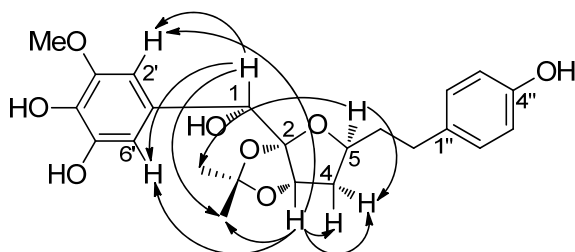


Figure 28. 1D-selective NOESY correlations of hedycorofuran D-2,3-acetonide (**37a**).

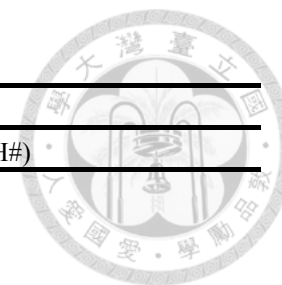


Table 30. ^1H -, ^{13}C - and 2D-NMR data of compound **34** (CD_3OD , AVIII-600)

No.	34				
	δ_{C} m	δ_{H} m (J/Hz)	COSY	HMBC (C#)	NOESY (H#)
1	73.1 d	4.82 s ^a		2, 3, 1', 2', 6'	2', 6', 2-OMe
2	107.1 s				
3	72.8 d	4.23 dd (7.4, 5.9)	1.28, 1.80	1, 2, 4, 5	1 (w)*, 4a, 4b, 2', 6'
4a	39.6 t	1.28 dt (12.4, 7.0), β	1.80, 4.05, 4.23	2, 3, 5, 6	3 (w)*, 4b, 6a (w)*, 6b (w)*
4b		1.80 ddd (12.5, 6.7, 5.8), α	1.28, 4.05, 4.23	2, 3, 5, 6	3 (w)*, 4a, 5
5	77.7 d	4.05 ddt (12.3, 7.0, 5.2)	1.28 (w)*, 1.50, 1.58, 1.80	3, 7	4a (w)*, 4b, 6a, 6b, 7a (w)*, 7b (vw)*, 2-OMe (w)*
6a	38.7 t	1.5 m	1.58, 2.42, 2.56, 4.05 (w)*	4 (w)*, 5 (w)*, 7, 1" (w)*	4a (w)*, 5, 6b, 7a, 7b, 2" (w)*, 6" (vw)*
6b		1.58 m	1.50, 2.42, 2.56, 4.05 (w)*	4, 5, 7, 1"	4a (w)*, 5, 6a, 7a, 7b, 2" (w)*, 6" (vw)*
7a	32.5 t	2.42 ddd (13.7, 9.4, 6.8)	1.50, 1.58, 2.56	5, 6, 1", 2", 6"	5, 6a, 6b, 7b, 2", 6"
7b		2.56 ddd (13.7, 9.7, 5.4)	1.50, 1.58, 2.42	5, 6, 1", 2", 6"	5, 6a, 6b, 7a, 2", 6"
1'	131.8 s				
2'	104.7 d	6.65 s		1, 1', 3', 4', 6'	1, 3, 3'-OMe
3'	148.9 s				
4'	134.6 s				
5'	145.9 s				
6'	110.0 d	6.65 s		1, 1', 2', 4', 5'	1, 3
1"	134.8 s				
2"	113.1 d	6.69 d (1.7)	6.56	7, 3" (w)*, 4", 6"	6a, 6b, 7a, 7b, 3"-OMe
3"	148.8 s				
4"	145.5 s				
5"	116.0 d	6.66 d (7.9)	6.56	1", 3"	6"
6"	121.8 d	6.56 dd (8.1, 1.8)	6.66, 6.69	7, 2", 4"	6a, 6b, 7a, 7b, 5"
2-OMe	49.6 q	3.38 s		2	1, 5
3'-OMe	56.6 q	3.81 s		3'	2'
3"-OMe	56.4 q	3.82 s		3"	2"

^a: chemical shift was picked up from HSQC; *w: weak; vw: very weak.

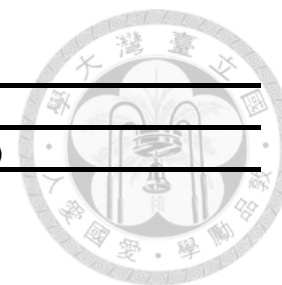


Table 31. ^1H -, ^{13}C - and 2D-NMR data of compound **35** (CD_3OD , AVIII-600)

No.	35				
	δ_{C} m	δ_{H} m (J/Hz)	COSY	HMBC (C#)	NOESY (H#)
1	77.1 d	4.56 s		2, 3, 1', 2', 6'	3, 2'
2	106.4 s				
3	71.8 d	4.27 dd (6.6, 3.3)	1.16, 1.77	2, 5 (w)	1 (w)*, 4a, 4b, 2'
4a	40.6 t	1.16 m, β	1.77, 4.13, 4.27	2, 3, 5, 6	3, 4b, 5 (vw)*
4b		1.77 ddd (12.7, 5.7, 3.5), α	1.16, 4.13, 4.27	2, 3, 5 (w), 6	3, 4a, 5
5	77.4 d	4.13 tt (7.9, 5.7)	1.16, 1.53, 1.67, 1.77	3 (vw), 7	4a (vw)*, 4b, 6a (w)*, 6b, 7a (vw)*, 7b (vw)*
6a	38.4 t	1.53 m	1.67, 2.45, 2.57, 4.13 (w)*	4, 5, 7, 1"	4a (vw)*, 5 (vw)*, 6b, 7a, 7b (w)*, 2" (vw)*, 6" (vw)*
6b		1.67 m	1.52, 2.45, 2.57, 4.13 (w)*	4, 5, 7, 1"	4a (vw)*, 5 (vw)*, 6a, 7a (w)*, 7b, 2" (vw)*, 6" (vw)*
7a	32.8 t	2.45 ddd (13.8, 9.7, 6.5)	1.53, 1.67, 2.57	5, 6, 1", 2", 6"	5 (w)*, 6a, 6b, 7b, 2" (w)*, 6" (w)*
7b		2.57 ddd (13.8, 9.8, 5.4)	1.53, 1.67, 2.45	5, 6, 1", 2", 6"	5 (vw)*, 6a, 6b, 7a, 2" (w)*, 6" (w)*
1'	131.5 s				
2'	104.9 d	6.65 d (1.8)		1, 4', 5', 6'	1, 3, 3'-OMe
3'	148.9 s				
4'	134.6 s				
5'	145.8 s				
6'	110.1 d	6.63 d (1.7)		1, 2', 4', 5'	1, 3
1"	134.9 s				
2"	113.1 d	6.71 d (1.9)	6.57	3", 4", 6"	7a, 7b, 3"-OMe
3"	148.8 s				
4"	145.4 s				
5"	116.0 d	6.66 d (7.8)	6.57	1", 3", 4"	6"
6"	121.7 d	6.57 dd (8.0, 1.9)	6.66, 6.71	2", 4"	7a, 7b, 5"
3'-OMe	56.6 q	3.80 s		3'	2'
3"-OMe	56.4 q	3.82 s		3"	2"

*w: weak; vw: very weak.

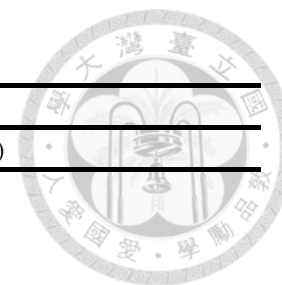


Table 32. ¹H-, ¹³C- and 2D-NMR data of compound **36** (CD₃OD, AVIII-600)

No.	36				
	δ_C m	δ_H m (J/Hz)	COSY	HMBC (C#)	NOESY (H#)
1	73.1 d	4.81 s		2, 3, 1', 2', 6'	2', 6', 2-OMe
2	107.1 s				
3	72.8 d	4.22 dd (7.3, 5.6)	1.25, 1.78	1, 2 (w)*, 4 (w)*, 5	1, 4a, 4b, 2', 6'
4a	39.7 t	1.25 dt (12.4, 7.1), β	1.78, 4.04, 4.22	2, 3, 5, 6	3 (w)*, 4b, 6a (vw)*, 6b (vw)*
4b		1.78 ddd (12.4, 6.7, 5.7), α	1.25, 4.04, 4.22	2, 3, 5, 6	3 (w)*, 4a, 5
5	77.7 d	4.04 ddt (12.4, 7.1, 5.3)	1.2 5 (w)*, 1.50, 1.58, 1.78	3 (vw)*, 7	4a (vw)*, 4b, 6a, 6b (w)*, 7a (vw)*, 7b (vw)*, 2-OMe
6a	38.7 t	1.50 m	1.58, 2.42, 2.54, 4.04 (w)*	4 (w)*, 5, 7, 1"	4a (vw)*, 5 (w)*, 6b, 7a, 7b, 2"/6" (vvw)*
6b		1.58 m	1.50, 2.42, 2.54, 4.04 (w)*	4, 5, 7, 1"	4a (vw)*, 5 (vw)*, 6a, 7a, 7b, 2"/6" (vvw)*
7a	32.1 t	2.42 ddd (13.8, 9.2, 6.8)	1.50, 1.58, 2.54	5, 6, 1", 2", 6"	5 (vvw)*, 6a (vw)*, 6b (vw)*, 7b, 2"/6" (w)*
7b		2.54 ddd (13.7, 9.6, 5.6)	1.50, 1.58, 2.42	5, 6, 1", 2", 6"	5 (vvw)*, 6a, 6b, 7a, 2"/6" (w)*
1'	131.8 s				
2'	104.7 d	6.64 br. s		1, 1', 3', 4', 6'	1, 3, 3'-OMe
3'	148.9 s				
4'	134.6 s				
5'	145.8 s				
6'	109.9 d	6.64 br. s		1, 1', 2', 4', 5'	1, 3
1"	134.0 s				
2", 6"	130.3 d	6.95 d (8.5)	6.66	7, 3"/5" (w)*, 4"	6a (vw)*, 6b (vw)*, 7a (w)*, 7b (w)*, 3"/5"
3", 5"	116.1 d	6.66 d (8.6)	6.95	1", 4"	2"/6"
4"	156.4 s				
2-OMe	49.6 q	3.38 s		2	1, 5, 2' & 6' (w)*
3'-OMe	56.6 q	3.80 s		3'	2'

*w: weak; vw: very weak; vvw: very very weak.

Table 33. ¹H-, ¹³C- and 2D-NMR data of compound **37** (CD₃OD, AVIII-600)

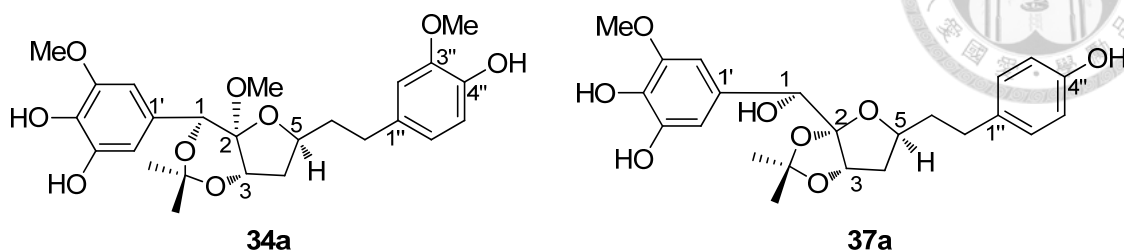
37					
No.	δ_C m	δ_H m (J/Hz)	COSY	HMBC (C#)	NOESY (H#)
1	77.1 d	4.55 s		2, 3, 1', 2', 6'	3, 2', 6'
2	106.4 s				
3	71.8 d	4.26 dd (6.6, 3.2)	1.15, 1.77	1, 2 (w)*, 4 (vw)*, 5	1 (vw)*, 4a, 4b, 2', 6'
4a	40.6 t	1.15 ddd (12.7, 8.7, 6.8), β	1.77, 4.13, 4.26	2, 3, 5, 6	3 (w)*, 4b, 6a (vw)*, 6b (vw)*
4b		1.77 ddd (12.7, 5.7, 3.3), α	1.15, 4.13, 4.26	2, 3, 5 (vw)*, 6 (w)*	3 (vw)*, 4a, 5, 6a (vw)*
5	77.4 d	4.13 m	1.15, 1.51, 1.65, 1.77	3 (w)*, 7	4b, 6 a(w)*, 6b (vw)*, 7a (vw)*, 7b (vw)*
6a	38.4 t	1.51 m	1.65, 2.44, 2.55, 4.13	4, 5, 7, 1"	4a (vw)*, 5 (w)*, 6b, 7a (w)*, 7 b(vw)*
6b		1.65 m	1.51, 2.44, 2.55, 4.13	4, 5, 7, 1"	4a (vw)*, 5 (vw)*, 6a, 7a (vw)*, 7b (w)*
7a	32.3 t	2.44 ddd (13.9, 9.6, 6.5)	1.51, 1.65, 2.55	5, 6, 1", 2" & 6"	5 (vw)*, 6a (w)*, 6b (vw)*, 7b, 2" & 6" (w)*
7b		2.55 ddd (13.9, 9.6, 5.4)	1.51, 1.65, 2.44	5, 6, 1", 2" & 6"	5 (vw)*, 6a, 6b, 7a, 2" & 6" (w)*
1'	131.5 s				
2'	104.9 d	6.64 d (1.6)		1, 1', 3', 4', 6'	1, 3, 3'-OMe
3'	148.8 s				
4'	134.6 s				
5'	145.8 s				
6'	110.1 d	6.63 d (1.3)		1, 2', 4', 5'	1, 3
1"	134.1 s				
2", 6"	130.3 d	6.96 d (8.3) 2H	6.66	7, 3" & 5" (w)*, 4"	7a, 7b, 3"&5"
3", 5"	116.0 d	6.66 d (8.4) 2H	6.96	1", 4"	2" & 6"
4"	156.3 s				
3'-OMe	56.6 q	3.79 s		3'	2'

*w: weak; vw: very weak.



2.2.5 Hedycorofuran A-1,3-acetonide (**34a**)與

hedycorofuran D-2,3-acetonide (**37a**)之結構解析



Hedycorofuran A (**34**)在 *p*-TsOH 催化下與 2,2-dimethoxypropane 反應得到 hedycorofuran A-1,3-acetonide (**34a**)。此化合物之 HR-ESI-MS 顯示[M - H]⁻之 *m/z* 為 475.1881 (calcd for C₂₅H₃₁O₉, 475.1974), 與分子式為 C₂₅H₃₂O₉ 之預期符合。在氫譜(CD₃OD, Table 34)方面, 和化合物 **34** 相比, 脂氫區多了兩個甲基單峰訊號(δ_{H} 1.33 和 δ_{H} 1.45), 即為 acetonide 基團上的甲基訊號, 其他部分的訊號則和化合物 **34** 相類似。

Hedycorofuran D (**37**)在 *p*-TsOH 催化下與 2,2-dimethoxypropane 反應則僅得到 hedycorofuran D-2,3-acetonide (**37a**), 推測可能原因為 2-OH 和 3-OH 距離較近, 且為同向(*cis*)關係, 易於接上 acetonide 基團。此化合物之 HR-ESI-MS 顯示[M - H]⁻之 *m/z* 為 431.1692 (calcd for C₂₃H₂₇O₈, 431.1711), 與分子式為 C₂₃H₂₈O₈ 之預期符合。在氫譜(CD₃OD, Table 34)方面, 和化合物 **37** 相比, 脂氫區多了兩個很相近的甲基單峰訊號(δ_{H} 1.41 和 δ_{H} 1.42), 即為 acetonide 基團上的甲基訊號, 其他部分的訊號則和化合物 **37** 相類似。

Table 34. ¹H-NMR data of compound **34**, **34a**, **37**, and **37a**; 1D-selective NOESY data of **34a** and **37a** (CD₃OD, AVIII-600)

No.	34		34a		37		37a	
	δ_{H} m (J/Hz)	δ_{H} m (J/Hz)	ΔJ	1D-NOESY (H#)	δ_{H} m (J/Hz)	δ_{H} m (J/Hz)	ΔJ	1D-NOESY (H#)
1	4.82 s	4.63 s	-0.19	Me- α , H-2', H-6'	4.55 s	4.61 s	+0.06	Me- β , H-2', H-6'
3	4.23 dd (7.4, 5.9)	4.29 d (5.8)	+0.06	Me- β	4.26 dd (6.6, 3.2)	4.66 d (4.1)	+0.40	Me- β , H-4a, H-4b, H-2', H-6'
4a	1.28 dt (12.4, 7.0)	0.88 m	-0.40		1.15 ddd (12.7, 8.7, 6.8)	0.85 ddd (12.9, 11.0, 4.1)	-0.30	
4b	1.8 ddd (12.5, 6.7, 5.8)	2.33 m	+0.53		1.77 ddd (12.7, 5.7, 3.3)	1.81 dd (13.0, 4.3)	+0.04	
5	4.05 ddt (12.3, 7.0, 5.2)	4.39 m	+0.34		4.13 m	4.17 m	+0.04	Me- α , H-4b, H-6, H-7
6a	1.50 m	1.83 m	+0.33		1.51 m	1.54 m	+0.03	
6b	1.58 m	2.00 m	+0.42		1.65 m	1.67 m	+0.02	
7a	2.42 ddd (13.7, 9.4, 6.8)	2.64 m	+0.22		2.44 ddd (13.9, 9.6, 6.5)	2.47 ddd (13.8, 9.4, 7.0)	+0.03	
7b	2.56 ddd (13.7, 9.7, 5.4)	2.72 m	+0.16		2.55 ddd (13.9, 9.6, 5.4)	2.57 ddd (13.8, 9.2, 5.0)	+0.02	
2'	6.65 br. s	6.62 br. s	-0.03		6.64 d (1.6)	6.61 d (1.9)	-0.03	
6'	6.65 br. s	6.62 br. s	-0.03		6.63 d (1.3)	6.59 d (1.7)	-0.04	
2''	6.69 d (1.7)	6.80 d (1.8)	+0.11		6.96 d (8.3)	6.97 d (8.4)	+0.01	
3''					6.66 d (8.4)	6.66 d (8.6)	0	
5''	6.66 d (7.9)	6.70 d (7.9)	+0.04		6.66 d (8.4)	6.66 d (8.6)	0	
6''	6.56 dd (8.1, 1.8)	6.65 dd (8.1, 1.8)	+0.09		6.96 d (8.3)	6.97 d (8.4)	+0.01	
2-OMe	3.38 s (3H)	3.63 s (3H)	+0.25					
3'-OMe	3.81 s (3H)	3.82 s (3H)	+0.01		3.79 s	3.80 s	+0.01	
3''-OMe	3.82 s (3H)	3.83 s (3H)	+0.01					
Me- α		1.33 s				1.42 s		
Me- β		1.45 s				1.41 s		

2.2.6 具四氫吡喃環與具四氫呋喃環之 diarylheptanoid 類化合物討論

Diarylheptanoid 類化合物為結構上具有兩個芳香環，之間以七個碳連結。連接兩芳香環的碳鏈進一步氧化形成四氫吡喃環架構(tetrahydropyran ring)，或是四氫呋喃環架構(tetrahydrofuran ring)者較為罕見，本章節主要針對這兩類化合物文獻上如何決定立體結構進行介紹。

2.2.6.1 具四氫吡喃環架構之 diarylheptanoids

搜尋文獻報告，僅少數具有四氫吡喃架構的diarylheptanoid類化合物曾被報告，以*Brosimum potabile* (Moreceae)分離得到的(-)-centrolobine (Fig. 29)為一例⁸⁷，其絕對立體結構的決定，則是根據模擬生合成(biomimetic synthesis)的方法而決定^{88,89}。起始物為(+)-(*S*)-和(-)-(*R*)-*O*-methylcentrolobol，其3-OH的絕對立體結構由前驅物以Mosher's method所決定。以一系列擬生合成的反應形成(+)-centrolobine和(-)-centrolobine (Scheme 7)。由於在合環過程中，3-OH的氧作為親核基，因此合環後位向不會改變，(3*R*)-起始物可得到(6*R*)-產物，即(-)-centrolobine，從而確認(-)-centrolobine之絕對立體結構。反之亦然⁸⁸。

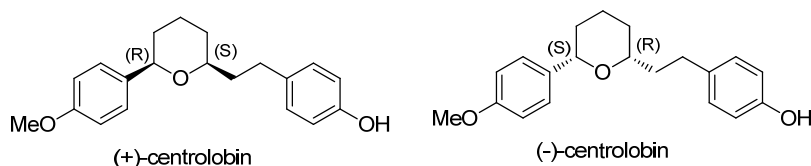
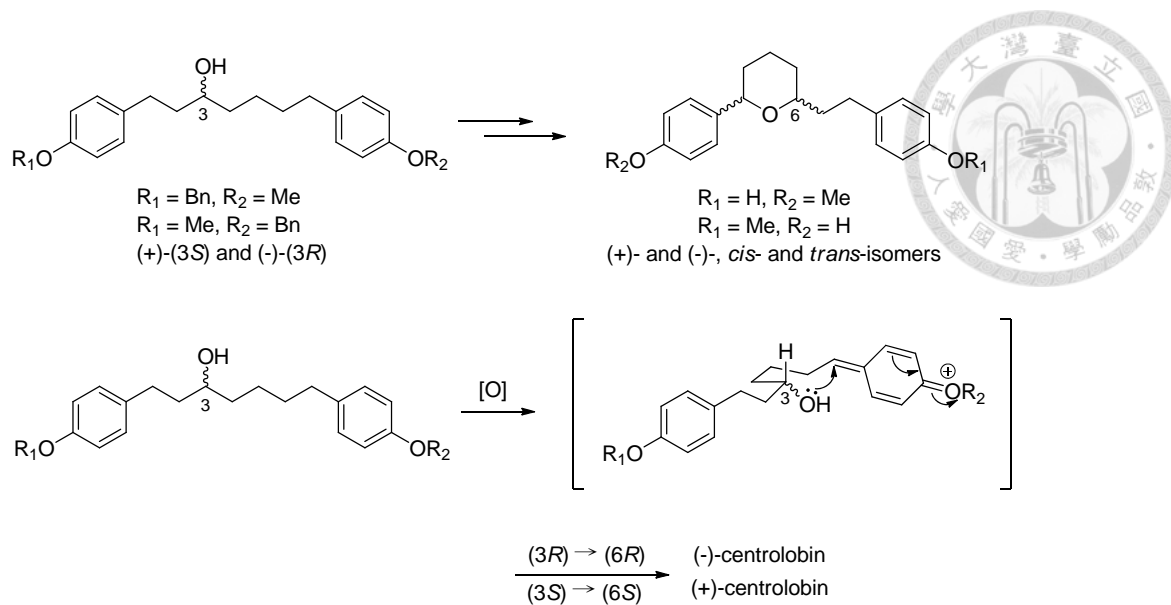
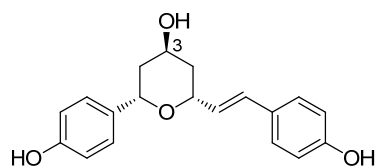


Figure 29. Structures of (+)-centrolobin and (-)-centrolobin.

另外，以 *Dioscorea villosa* (Dioscoreaceae) 分離得到的 1*S*,3*S*,5*R*,6*E*)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-1,5-epoxy-3-hydroxyhept-6-ene (Fig. 30) 為例⁹⁰，其結構於四氫吡喃環上多了一個羥基，其立體結構之決定為，先以 ROESY 圖譜確認四氫吡喃環為椅形，且環上 H-1、H-5 和 H-3 的相關連性，確認其同向或反向關係，定下相對立體結構。再以 Mosher's method 決定 3-OH 的絕對立體，反推 H-1 和 H-5 的位向⁹⁰。



Scheme 7. Biomimetic synthesis of centrolobine⁸⁸.



(1*S*,3*S*,5*R*,6*E*)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-1,5-epoxy-3-hydroxyhept-6-ene

Figure 30. Structures of (1*S*,3*S*,5*R*,6*E*)-1,7-bis(4-hydroxyphenyl)-1,5-epoxy-3-hydroxyhept-6-ene.

2.2.6.2 具四氫呋喃環架構之 diarylheptanoids

四氫呋喃架構的diarylheptanoid類化合物方面，過去文獻報導僅有兩個化合物，renealtin A和B⁹¹(Fig. 31)，其絕對立體結構的決定，則是由合成方法來決定⁹²。以4-hydroxy-3-methoxycinnamaldehyde作為起始物，以一系列反應形成具 δ -lactone之中間物，進一步還原形成lactol後和Horner's phosphonate反應，可得到由兩個非鏡像異構物組成的混合物，純化分離後除去保護基可分別得到renealtin A和B (Scheme 8)，比對文獻物理數據可確認結構⁹²。

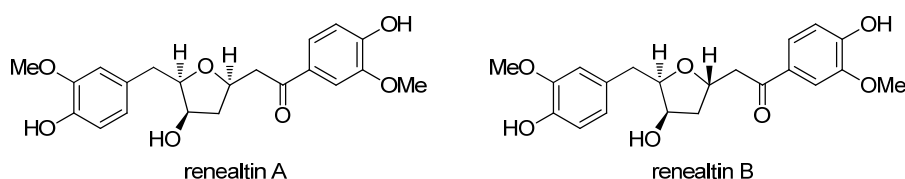
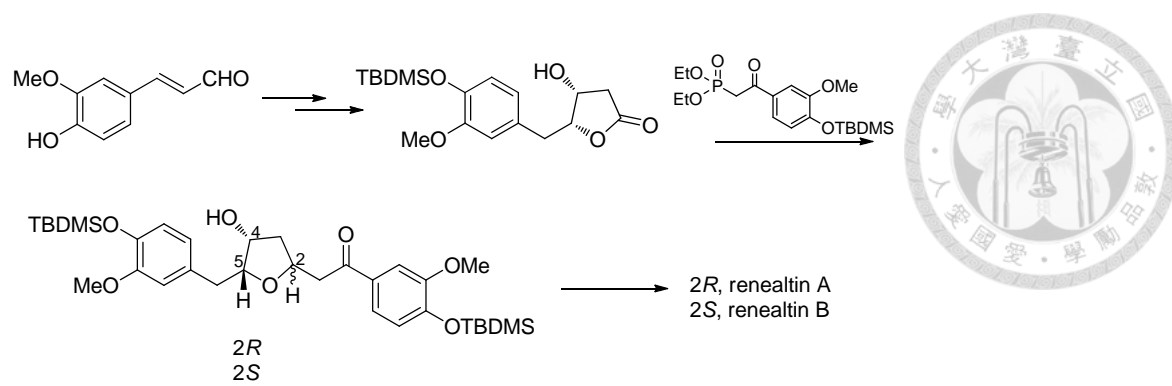


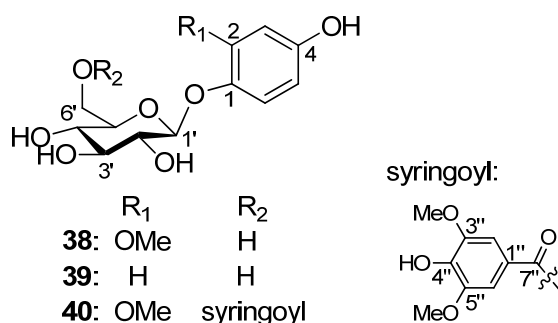
Figure 31. Structures of renealtins A and B.



Scheme 8. Total synthesis of renealtins A and B⁹².



2.3 芳香環配糖體類(38-40)之結構解析



化合物 **38-40** 在氫譜(CD₃OD, Table 35)中皆具有 β -glucopyranosyl 基團的糖基特徵訊號(δ_{H-1} 4.70, d, $J = 7.7$ Hz 和 δ_{H-4} 3.40, t, $J = 9.4$ Hz, **40**), 和芳香環區的訊號(δ_H 6.0~7.1), 屬於芳香環配糖體類結構。

化合物 **38** 為透明針狀結晶, $[\alpha]^{26}_D -52.5$ (c 0.4, MeOH), ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 325, 而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 301, 配合氫譜與碳譜資料, 推測其分子式為 C₁₃H₁₈O₈。在氫譜(CD₃OD, Table 35)中, 除了 β -glucopyranosyl (Glc)基團的糖基特徵訊號(δ_{H-1} 4.69, d, $J = 7.6$ Hz 和 δ_{H-4} 3.37, dd, $J = 9.5, 8.9$ Hz)外, 芳香環區可觀察到一組 1,3,4-取代苯環的 ABX 偶合系統訊號(δ_H 6.46, d, $J = 2.6$ Hz; δ_H 6.29, dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz; δ_H 7.01, d, $J = 8.8$ Hz), 此外, 還觀察到一個甲氧基訊號(δ_H 3.80, s)。在碳譜(CD₃OD, Table 35)中, 糖基的一號位置為 δ_C 104.3 (Glc C-1), 較未接取代之糖基往低磁場偏移, 為芳香環取代接於糖基一號位置之特徵。另外, 由 NOESY 圖譜(Fig. 32)可觀察到 δ_H 4.69 (Glc H-1) \leftrightarrow δ_H 3.32(Glc H-5)/ δ_H 7.01 (d)的相關連性, 而非觀察到 δ_H 4.69 (Glc H-1) \leftrightarrow δ_H 6.29 (dd)/ δ_H 6.46 (d)的相關連性, 顯示芳香環為 1,2,4-取代, 且糖基接於 C-1 位置上。因此 δ_H 7.01、 δ_H 6.29 和 δ_H 6.46 分別為 H-6、H-3 和 H-5。而由 NOESY 圖譜中: δ_H 3.80 (OMe) \leftrightarrow δ_H 6.46 (H-3)兩者之間的相關連性, 可確認甲氧基取代的位置為 C-2。綜合上述資料, 比對文獻確認化合物 **38** 為 1-*O*-(4-hydroxy-2-methoxyphenyl)- β -D- glucopyranose, 即 isotachioside⁹³。

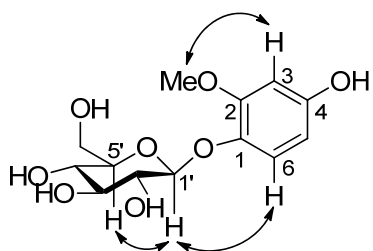


Figure 32. Key NOESY correlations of isotachioside (**38**).

化合物 **39** 為透明針狀結晶， $[\alpha]_D^{26} -20$ (c 0.1, MeOH)，ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 295，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 271，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 $C_{12}H_{16}O_7$ ，和化合物 **38** 相比少了 CH_2O 。在氫譜(CD_3OD , Table 35)方面，和化合物 **38** 很相似，最大的差異為較化合物 **38** 少了一個芳香環上的甲氧基單峰訊號，且芳香區存在一組對位取代苯環的 AA'XX' 偶合系統訊號(δ_H 6.68, H-3"/H-5"; δ_H 6.95, H-2"/H-6"; $d, J = 9.0$ Hz)，取代了化合物 **34** 中的一組 1,3,4-取代苯環的 ABX 偶合系統，因此化合物 **39** 為 2 號位置去甲氧基化之化合物 **38**。在碳譜(CD_3OD , Table 35)中，同樣可觀察到糖基一號位置連接芳香環的特徵訊號， δ_C 103.7 (glc C-1)。綜合上述資料，比對文獻，確認化合物 **39** 為 1-*O*-(4-hydroxyphenyl)- β -D-glucopyranose，即 arbutin⁹⁴。

化合物 **40** 為白色固體， $[\alpha]_D^{26} -23.3$ (c 0.03, MeOH)，ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 505，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 481，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 $C_{22}H_{26}O_{12}$ 。在氫譜(CD_3OD , Table 35)方面，和化合物 **38** 很相似，最大的差異為多了一個單峰雙氫訊號(δ_H 7.30, s)，為 1,3,4,5-取代苯環的氫訊號。在碳譜(CD_3OD , Table 35)方面，和化合物 **38** 相比，多了四個屬於芳香環上的碳訊號，包括兩個含氧四級碳、一個不含氧四級碳和一個次甲基，另外，還多了一個羰基($\delta_{C=O}$ 167.9)，配合氫譜訊號可知為對稱性結構，為 syringoyl 基團的特徵性訊號。此外，在氫譜方面， δ_H 4.38 (dd, glc H_a-6)和 δ_H 4.67 (dd, glc H_b-6)，較未接取代之糖基往低磁場偏移，為糖基六號位置接有取代基之特徵。搭配 HMBC 圖譜資料(Fig. 33): δ_H 4.70 (glc H-1)/ δ_C 140.9 (C-1)， δ_H 4.38 & δ_H 4.67 (glc H₂-6)/ $\delta_{C=O}$ 167.9 (C-7")， δ_H 7.30(H-2"/6")/ $\delta_{C=O}$ 167.9 (C-7")， δ_H 3.76 (2-OMe)/ δ_C 152.2 (C-2)， δ_H 3.84 (3"-OMe/5"-OMe)/ δ_C 149.0 (C-3"/5")，可確認芳香環接於糖基一號位置，而 syringoyl 基團接於糖基六號位置，並可確認甲氧基之取代位置。進一步由 NOESY 圖譜(Fig. 33)中： δ_H 4.70 (glc H-1) \leftrightarrow δ_H 6.89 (H-6)， δ_H 3.76 (2-OMe) \leftrightarrow δ_H 6.41 (H-3)， δ_H 3.84 (3"-OMe/5"-OMe) \leftrightarrow δ_H 7.30(H-2"/6")的相關連性，亦可佐證上述結構的判斷。綜合上述資料，比對文獻，確認化合物 **40** 為 1-*O*-(4-hydroxy-2-methoxyphenyl)-6-*O*-syringoyl- β -D-glucopyranose，即 apinose A⁹⁵。

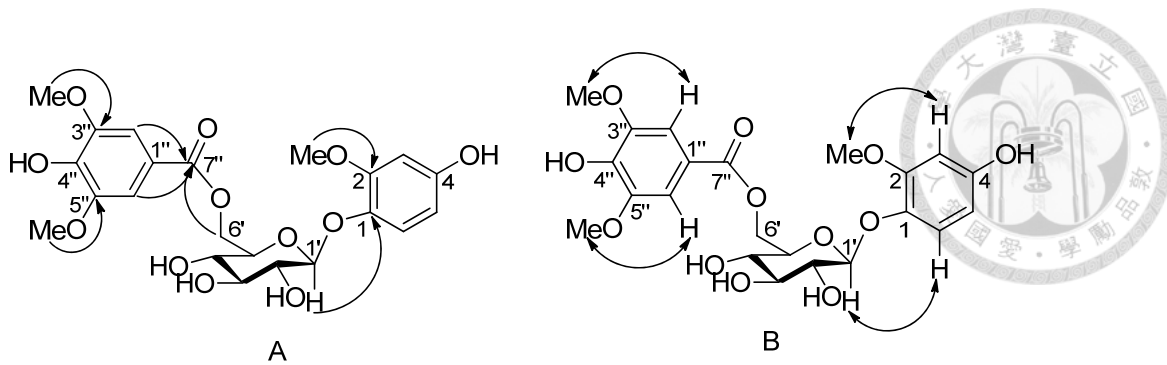


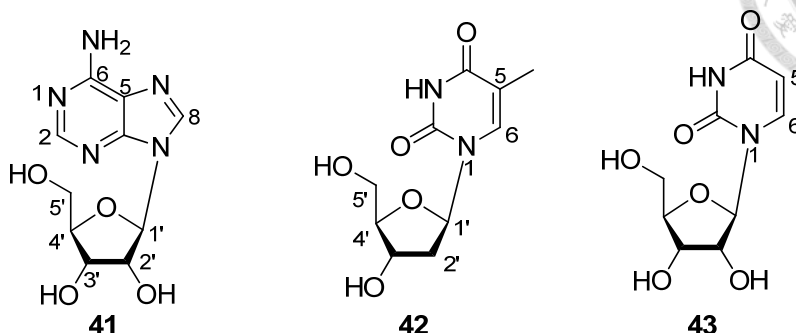
Figure 33. Key HMBC (A) and key NOESY (B) correlations of apinoside A (**40**).

Table 35. ¹H- and ¹³C-NMR data of compounds **38-40**; NOESY data of compounds **38** and **40**; HMBC data of **40** (CD₃OD, AVIII-600)

No.	38			39		40			
	δ_{C} m	δ_{H} m (J/Hz)	NOESY (H#)	δ_{C} m	δ_{H} m (J/Hz)	δ_{C} m	δ_{H} m (J/Hz)	HMBC (C#)	NOESY (H#)
1	141.1 s			153.8 s		140.9 s			
2	152.0 s			119.4 d	6.95 d (9.1)/2H	152.2 s			
3	101.8 d	6.46 d (2.6)	2-OMe	116.6 d	6.68 d (8.9)/2H	101.8 d	6.41 d (2.7)	1, 2, 4, 5	2-OMe
4	154.9 s			152.5 s		155.0 s			
5	107.6 d	6.29 dd (8.7,2.5)	6	116.6 d		107.5 d	6.05 dd (8.7, 2.9)	1, 3, 4	6
6	120.5 d	7.01 d (8.8)	5, 1'	119.4 d		120.6 d	6.89 d (8.7)	1, 2, 3, 4	5, 1'
1'	104.3 d	4.69 d (7.6)	6, 5'	103.7 d	4.72 d (7.4)	104.3 d	4.70 d (7.7)	1, 2', 3', 4', 5'	6, 3'
2'	75.1 d	3.42 d (8.2)		75.0 d	3.35-3.42 overlap	75.0 d	3.47 overlap	1', 3', 4'	
3'	77.8 d	3.42 d (8.2)		78.0 d	3.35-3.42 overlap	77.7 d	3.47 overlap	1', 2', 4'	1'
4'	71.4 d	3.37 dd (9.5, 8.9)		71.5 d	3.35-3.42 overlap	72.1 d	3.40 t (9.4)	2', 3', 5', 6'	
5'	78.1 d	3.32 dd (5.6, 2.3)	1'	78.1 d	3.35-3.42 overlap	75.6 d	3.66 ddd (9.6, 7.4, 2.2)	1', 3', 4', 6'	1'
6'a	62.6 t	3.68 dd (12.0, 5.4)	6'b	62.6 t	3.68 dd (11.9, 5.0)	65.2 t	4.38 dd (11.8, 7.2)	4', 5', 7''	4', 5', 6'b
6'b		3.85 dd (11.9, 2.3)	6'a		3.88 dd (11.8, 0.8)		4.67 dd (11.8, 2.1)	4', 7''	5', 6'a
1''						121.2 s			
2'', 6''						108.4 d	7.30 s/2H	1'', 2''/6'', 3''/5'', 4'', 7''	3''-OMe/5''-OMe
3'', 5''						149.0 s			
4''						142.3 s			
7''						167.9 s			
2-OMe	56.5 q	3.80 s	3			56.5 q	3.76 s/3H	2	3
3''-OMe/ 5''-OMe						56.9 q	3.84 s/6H	3''/5''	2''/6''

2.4 核苷類(41-43)

2.4.1 Adenosine (41)、thymidine (42)和 uridine (43)之結構解析



化合物 **41** 為透明針狀結晶，ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 290，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 266，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 $C_{10}H_{13}N_5O_4$ 。在氫譜(CD_3OD , Table 36)中，芳香區可觀察到兩個單峰訊號(δ_H 8.17 和 δ_H 8.30, s)，為 adenine 的特徵訊號；在脂氫區則可觀察到一組五碳糖的訊號(δ_H 5.96, d, $J = 6.4$ Hz, H-1; δ_H 3.74, dd, $J = 12.5, 2.7$ Hz, H-5a; δ_H 3.88, dd, $J = 12.5, 2.6$ Hz, H-5b)，為 ribofuranosyl 基團的訊號。在碳譜(CD_3OD , Table 36)中，則可觀察到三個四級碳及兩個次甲基，以上符合 adenine 的訊號特徵。此外，碳譜中尚可觀察到四個含氧次甲基和一個含氧亞甲基，符合 ribofuranosyl 基團的推測。綜合上述資料，比對文獻，確認化合物 **41** 為 adenosine⁹⁶。

化合物 **42** 為白色固體，ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 265，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 241，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 $C_{10}H_{14}N_2O_5$ 。在氫譜(CD_3OD , Table 36)中，芳香區僅可觀察到一個單峰訊號(δ_H 7.80, s)，配合脂氫區觀察到的甲基訊號(δ_H 1.87, s)，為 thymine 的特徵訊號；此外，根據脂肪區的醣基特徵訊號 (δ_H 6.27, t, $J = 6.8$ Hz, H-1; δ_H 3.72, dd, $J = 12.1, 3.6$ Hz, H-5a; δ_H 3.79, dd, $J = 12.1, 3.2$ Hz, H-5b)，為二號位置上去氧化的 ribofuranosyl 基團訊號。在碳譜(CD_3OD , Table 36)中，屬於醣基部分的訊號可觀察到三個含氧次甲基、一個含氧亞甲基和一個亞甲基，符合 2-deoxyribofuranosyl 基團的推測。綜合上述資料，比對文獻，確認化合物 **42** 為 thymidine⁹⁷。

化合物 **43** 為白色固體，ESI-MS 顯示 $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 267，而 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 243，配合氫譜與碳譜資料，推測其分子式為 $C_9H_{12}N_2O_6$ 。在氫譜(CD_3OD , Table 36)中，芳香區可觀察到兩個臨位偶合的雙峰訊號(δ_H 5.70 和 δ_H 7.99, d, $J = 8.1$

Hz), 為 uracil 的特徵訊號; 脂氫區則和化合物 **41** 相類似, 可觀察到屬於 ribofuranosyl 基團的特徵訊號(δ_{H} 5.89, d, $J = 4.6$ Hz, H-1; δ_{H} 3.72, dd, $J = 12.3, 3.1$ Hz, H-5a; δ_{H} 3.83, dd, $J = 12.2, 2.7$ Hz, H-5b)。綜合上述資料, 比對文獻, 確認化合物 **43** 為 uridine⁹⁸。

Table 36. ¹H- and ¹³C-NMR data of compounds **41-43** (CD₃OD, AVIII-600 of **41&42**); (CD₃OD, AV-400 of **43**)

No.	41		42		43	
	δ_{C} m	δ_{H} m (J/Hz)	δ_{C} m	δ_{H} m (J/Hz)	δ_{C} m	δ_{H} m (J/Hz)
2	153.5 d	8.17 s	152.4 s		152.4 s	
4	150.0 s		166.4 s		166.2 s	
5	121.1 s		111.5 s		102.7 d	5.70 d (8.1)
6	157.6 s		138.2 d	7.80 s	142.7 d	7.99 d (8.1)
8	142.0 d	8.30 s				
1'	91.3 d	5.96 d (6.4)	86.3 d	6.27 t (6.8)	90.7 d	5.89 d (4.6)
2'	75.5 d	4.73 br. t (5.9)	41.2 t	2.22 m/2H	75.7 d	4.18 t (4.9)
3'	72.7 d	4.31 dd (2.6, 5.0)	72.2 d	4.39 dt (5.9, 3.4)	71.2 d	4.14 t (4.9)
4'	88.2 d	4.16 dt (2.6, 2.5)	88.8 d	3.89 q-like (3.4)	86.3 d	4.00 dt (4.4, 2.9)
5'a	63.5 t	3.74 dd (12.5, 2.7)	62.8 t	3.72 dd (12.1, 3.6)	62.2 t	3.72 dd (12.3, 3.1)
5'b		3.88 dd (12.6, 2.5)		3.79 dd (12.1, 3.2)		3.83 dd (12.2, 2.7)
5-Me			12.4 q	1.87 s/3H		

2.5 結論

本研究於野薑花根莖部之乙醇萃取物中分離出七個新 diaryheptanoid 類化合物，其中三個具有四氫吡喃架構(31-33)，而另外四個則具有四氫呋喃架構(34-37)，並根據植物來源與結構特徵命名為 hedycopyrans A-C (31-33)和 hedycofurans A-D (34-37)。搜尋文獻報告，僅少數具有四氫吡喃架構的 diaryheptanoid 類化合物曾被報告，其中在 *Brosimum potabile* (Moreceae)分離得到的(-)-centrolobine⁸⁷ 為一例，其絕對立體結構的決定，則是根據模擬生合成(biomimetic synthesis)的方法而決定^{88,89}。而在四氫呋喃架構的 diaryheptanoid 類化合物方面，過去文獻報導僅有兩個化合物，renealtin A 和 B⁹¹，其絕對立體結構的決定，則是由合成方法來決定⁹²，如前所述。

本研究分離得到的 diaryheptanoid 類化合物(31-37)，含量都相當少，且每個化合物都含有五個以上的羥基(hydroxy)基團，在絕對立體結構的決定上更顯困難。本研究所使用的方法主要是利用 CD 和 NOESY 圖譜資料的分析，並搭配兩個 acetone 衍生物(34a & 37a)的一維 NOESY 圖譜資訊。化合物 31-33 結構當中的 C-6 位置絕對立體位置則是暫時根據 NOESY 圖譜資訊搭配化學模型研究而決定，更具決定性的方法，如 Mosher's method，則受限於分離出的化合物含量實在太少而無法進行。



參、實驗部分

3.1 儀器與材料

3.1.1 理化性質測定儀器

各化合物之物理數據係由下列儀器測定：

UV: Hitachi U-2001 spectrophotometer

MS: Esquire 2000 ion trap mass spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen, Germany)

MicroOTOF orthogonal ESI-TOF mass spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen, Germany)

Circular Dichroism: Jasco J-710 spectropolarimeter

Optical rotation $[\alpha]_D^{25}$: Jasco DIP-370 digital polarimeter

NMR: Bruker Avance 400 spectrometer

Bruker Avance III 600 spectrometer, equipped with a 5mm cryoprobe

溶劑校正值如下：

CD₃OD : δ_H 3.30, δ_C 49.0

CDCl₃ : δ_H 7.24, δ_C 77.0

3.1.2 成分分離之儀器及材料

Silica gel: Silica gel 60, 40~63 μm /230~400 mesh, Batch No.: Merck/TA 1259185

TLC (Thin Layer Chromatography):

TLC plate, Silica gel 60 F₂₅₄, aluminum sheets, Merck

TLC plate, RP-18 60 F₂₅₄s, aluminum sheets, Merck

SEC (Size-exclusion Chromatography):

Sephadex LH-20 (Pharmacia, Fine Chemicals, Inc., New Market, N.J.)

C.P.C. (Centrifugal Partition Chromatography)

Model L.L.B-M (230mL), Sanki Engineering Limited, Kyoto, Japan.

HPLC (High Performance Liquid Chromatography)

Column: 分析型：Lichrospher® 100 RP-18 endcapped (5µm, 250×4 mm), Merck

製備型：Phenomenex® Prodigy ODS(3) 100A (5µm, 250×10 mm),

Phenomenex

Pump: Hitachi L-7100 (Tokyo, Japan)

Detector: UV-VIS, Hitachi L-7400 (Tokyo, Japan)

3.1.3 試劑與溶媒

HPLC grade solvent: MeOH (Mallinckrodt Baker Inc., USA)

MeCN (Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany)

D-solvent: CD₃OD (Merck KGaA, 64271 Darmstadt, Germany)

CDCl₃ (Cambridge Isotope Lab. Inc.) (Andover, MA, USA)

AR grade solvent: Hexane, CH₂Cl₂, EtOAc, MeOH, MeCN, CHCl₃, Acetone, *n*-BuOH

(Mallinckrodt Baker Inc., USA)

顯色劑：Anisaldehyde (Merck., Germany)

3.2 植物來源

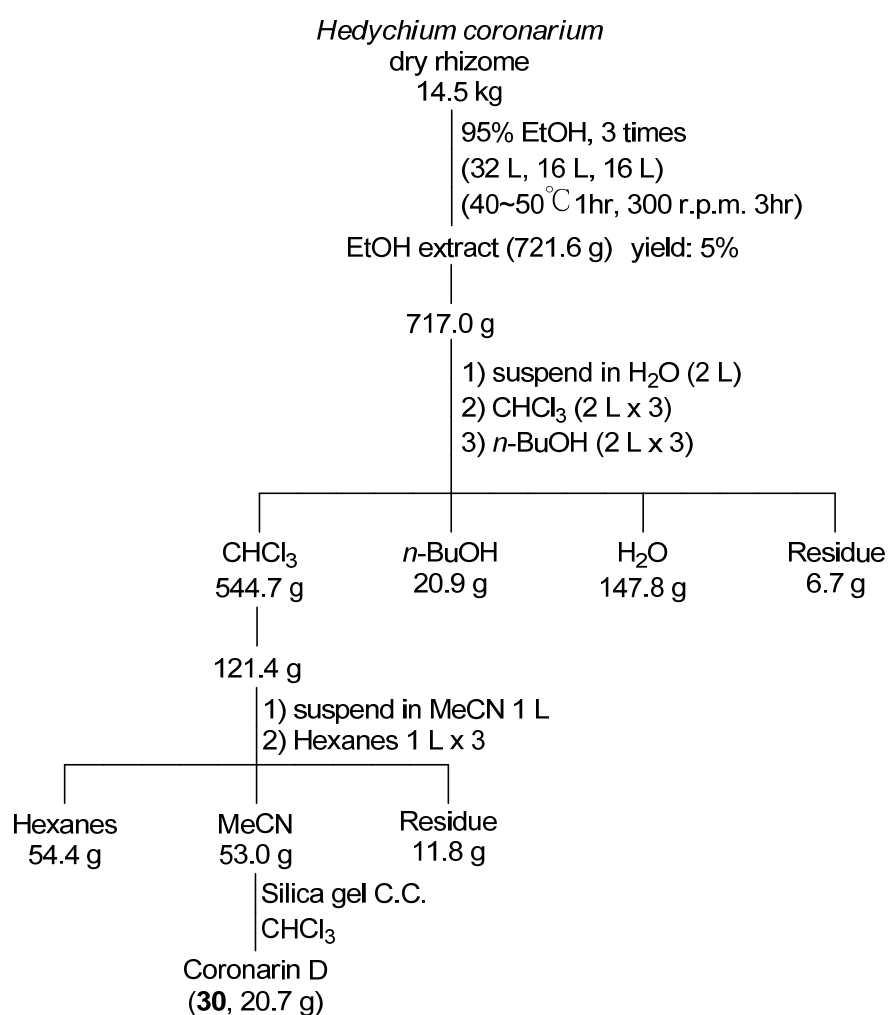
野薑花於 2011 年 2 月及 3 月採集於文山藥園。

3.3 野薑花根莖部成分萃取與純化

野薑花根莖部採集後洗淨，切片後經 40°C 烘乾，得乾燥根莖部切片 14.5 kg。切片以打粉機磨碎後，以 95% 乙醇加熱攪拌萃取三次(加入的乙醇量分別為 32 L、16 L 與 16 L)(於 40~50°C、300 r.p.m. 下攪拌一小時，接著停止加熱並繼續攪拌兩小時)，萃取液過濾後經減壓濃縮乾燥後可得乙醇萃取物 721.6 g。取 717.0 g 乙醇萃



取物分兩批進行極性分割。兩批萃取物分別溶於 1 L 氯仿與等體積之水中成懸浮液，接著依序以等體積之氯仿和正丁醇各萃取三次，將各層分別合併經減壓濃縮後可得氯仿可溶部分 544.7 g、正丁醇可溶部分 20.9 g、水可溶部分 147.8 g 和不溶物 1.0 g (Scheme 1)。水層部分經 NMR 測定主成分為蔗糖。氯仿可溶部分取 121.4 g 溶於 1 L 乙腈中，並以等體積之己烷萃取三次，經減壓濃縮後可得己烷可溶部分 54.4 g 和乙腈可溶部分 53.0 g。過程中有不溶之黑色軟膏狀物質出現，過濾後以氯仿可溶解，減壓濃縮得不溶物 11.8 g (Scheme 9)。



Scheme 9. Fractionation of the EtOH extract of *Hedychium coronarium* rhizome.

3.3.1 Coronarin D (30)之分離

乙腈可溶部分 53.0 g 以矽膠管柱進行分離，樣品與矽膠的比例為 1:10，以氯仿作為沖提液，得到化合物 **30** (20.7 g) (Scheme 9)。



3.3.2 正丁醇可溶部分之分離

正丁醇可溶部分，此部分取 20.0 g 以 Sephadex LH-20 管柱(3.0 L)進行層析分離，以甲醇作為沖提液，經 TLC 鑑定，分為十三個部分(Fr.B-I~B-XIII) (Scheme 10)。

3.3.2.1 Hedycoropyran A (**31**)、hedycoropyran B (**32**)和 thymidine (**42**)之分離

Fr.B-III (0.71 g)以 CPC 進行分離，溶媒系統為氯仿-甲醇-水(10:10:5)，轉速 800 rpm，流速 1.2 mL/min，以上層作為靜相，下層作為動相，沖提液以 TLC 鑑定劃分為五個次組分(Fr.B-III-1~5)，改以上層作為動相的沖提液則劃分為五個次組分(Fr.B-III-6~10)。次組分 Fr.B-III-5 (63.1 mg)和 Fr.B-III-10 (29.2 mg)合併，以矽膠管柱進行分離，0~20%甲醇/氯仿作為沖提液，分成五個次組分(Fr.B-III-5+10-1~5)。其中次組分 Fr.B-III-5+10-3 (2.7 mg)進一步以半製備 RP-18 HPLC 管柱純化，乙腈-水(18:82)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 280 nm 波長偵測，得到化合物 **31** (0.8 mg; t_R 10 min)。另外，次組分 Fr.B-III-5+10-4 (26.4 mg)先以 Sephadex LH-20 管柱 (30 mL)進行層析分離，以甲醇作為沖提液，再進一步以半製備 RP-18 HPLC 管柱純化，乙腈-水(16:84)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 280 nm 波長偵測，得到化合物 **31** (0.2 mg; t_R 16 min)、化合物 **32** (0.4 mg; t_R 30 min)和化合物 **42** (0.3 mg; t_R 7 min) (Scheme 10)。

3.3.2.2 Hedycoropyran C (**33**)之分離

組分 Fr.B-III-9 (95.2 mg)先以矽膠管柱進行分離，0~20%甲醇/氯仿作為沖提液，分成十五個次組分(Fr.B-III-9-1~15)。其中次組分 Fr.B-III-9-8 (3.4 mg)進一步以半製備 RP-18 HPLC 管柱純化，甲醇-水(25:75)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 280 nm 波長偵測，得到化合物 **33** (0.4 mg; t_R 25 min) (Scheme 10)。

3.3.2.3 Hedycorofuran A (**34**)之分離

組分 Fr.B-III-3 (58.2 mg)先以矽膠管柱進行分離，0~20%甲醇/氯仿作為沖提液，分成五個次組分(Fr.B-III-3-1~5)。其中次組分 Fr.B-III-3-2 (14.6 mg)進一步以半製備 RP-18 HPLC 管柱純化，乙腈-水(20:80)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 280 nm

波長偵測，得到化合物 **34** (4.2 mg; t_r 42 min) (Scheme 10)。



3.3.2.4 Hedycorofuran B (**35**)之分離

次組分 Fr.B-III-3-4 (4.1 mg)進一步以半製備 RP-18 HPLC 管柱純化，乙腈-水 (20:80)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 280 nm 波長偵測，得到化合物 **35** (1.5 mg; t_r 17 min)。另外，Fr.B-IV (0.52 g)以 CPC 進行分離，溶媒系統為氯仿-甲醇-水-正丙醇 (9:12:8:1)，轉速 800 rpm，流速 1.2 mL/min，以上層作為靜相，下層作為動相，沖提液以 TLC 鑑定劃分為八個次組分(Fr.B-IV-1~8)，改以上層作為動相的沖提液則劃分為三個次組分(Fr.B-IV-9~11)。次組分 Fr.B-IV-5 (94.2 mg)先以 Sephadex LH-20 管柱(30 mL)進行層析分離，甲醇-水(3:1)作為沖提液，再進一步以半製備 RP-18 HPLC 管柱純化，甲醇-水(20:80)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 280 nm 波長偵測，得到化合物 **35** (11.6 mg; t_r 112 min) (Scheme 10)。

3.3.2.5 Hedycorofuran C (**36**)之分離

次組分 Fr.B-III-5+10-2 (10.7 mg)進一步以半製備 RP-18 HPLC 管柱純化，乙腈-水(20:80)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 280 nm 波長偵測，得到化合物 **36** (4.2 mg; t_r 22 min) (Scheme 10)。

3.3.2.6 Hedycorofuran D (**37**)之分離

次組分 Fr.B-IV-6 (95.3 mg)先以 Sephadex LH-20 管柱(30 mL)進行層析分離，甲醇-水(3:1)作為沖提液，再進一步以半製備 RP-18 HPLC 管柱純化，甲醇-水(20:80)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 280 nm 波長偵測，得到化合物 **37** (20.7 mg; t_r 92 min) (Scheme 10)。

3.3.2.7 Isotachioside (**38**)之分離

Fr.B-II (1.38 g)以 CPC 進行分離，溶媒系統為氯仿-甲醇-水-正丙醇 (9:12:8:1)，轉速 800 rpm，流速 1.2 mL/min，以上層作為靜相，下層作為動相，沖提液以 TLC 鑑定劃分為三個次組分(Fr.B-II-1~3)，改以上層作為動相的沖提液則劃分為三個次組分(Fr.B-II-4~6)。次組分 Fr.B-II-5 (175.2 mg)以甲醇進行結晶，得到透明無色的針

狀結晶(**38**, 55.1 mg) (Scheme 10)。



3.3.2.8 Arbutin (**39**)之分離

組分 Fr.B-III-6 (62.6 mg)先以矽膠管柱進行分離，甲醇-氯仿(0~20%)作為沖提液，分成十個次組分(Fr.B-III-6-1~10)。其中次組分 Fr.B-III-6-5 (6.2 mg)進一步以甲醇進行結晶，得到透明無色的針狀結晶(**39**, 1.9 mg) (Scheme 10)。

3.3.2.9 Apinoside A (**40**)之分離

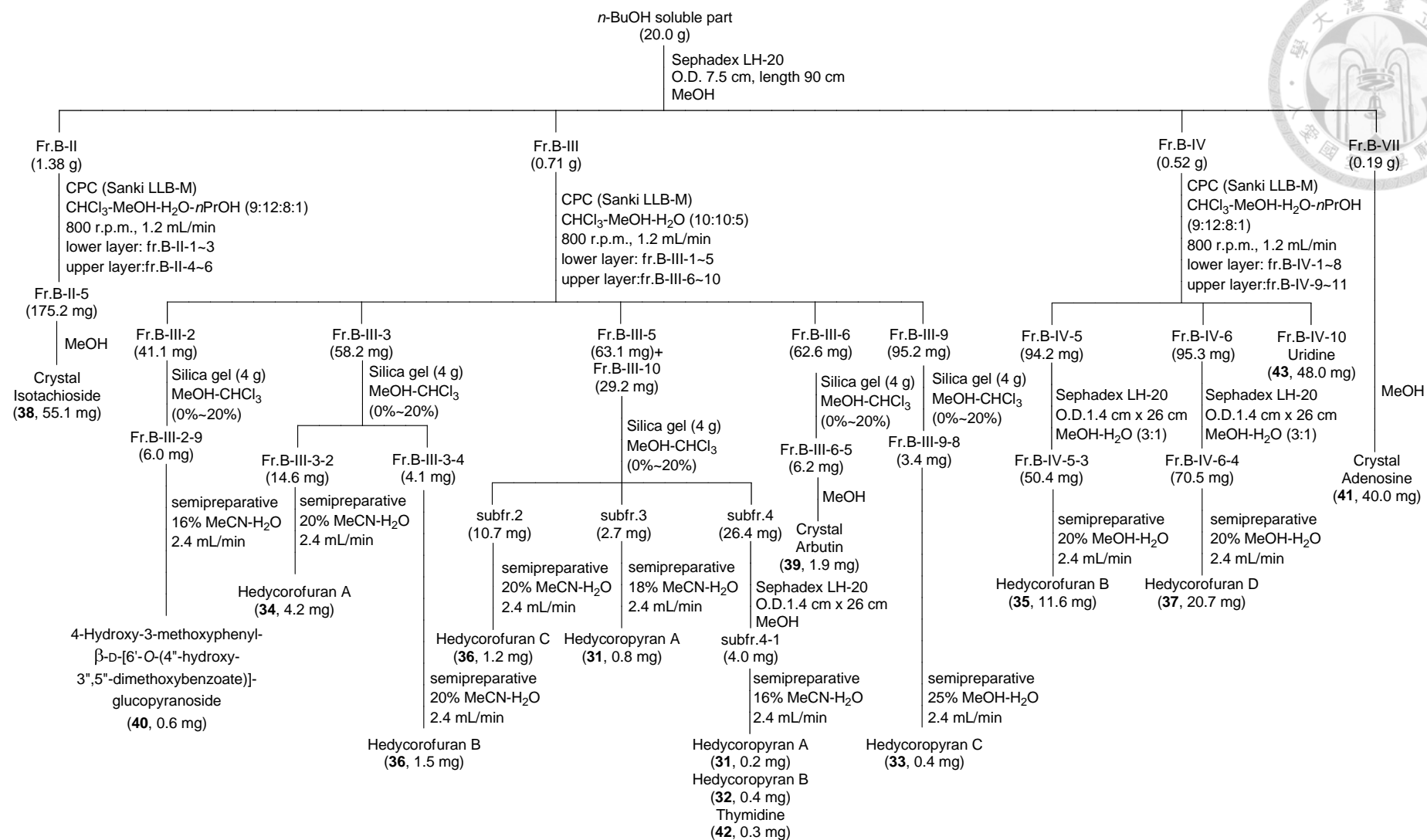
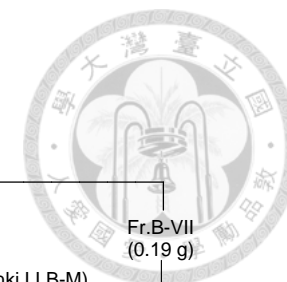
組分 Fr.B-III-2 (41.1 mg)先以矽膠管柱進行分離，甲醇-氯仿(0~20%)作為沖提液，分成十四個次組分(Fr.B-III-2-1~14)。其中次組分 Fr.B-III-2-9 (6.0 mg)進一步以半製備 RP-18 HPLC 管柱純化，乙腈-水(16%)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 280 nm 波長偵測，得到化合物 **40** (0.6 mg; t_r 51 min) (Scheme 10)。

3.3.2.10 Adenosine (**41**)之分離

Fr.B-VII (0.19 g)以甲醇進行結晶，得到透明無色的針狀結晶(**41**, 40.0 mg) (Scheme 10)。

3.3.2.11 Uridine (**43**)之分離

Fr.B-IV (0.52 g)經 CPC 進行分離，所得到之次組分 Fr.B-IV-10 即為化合物 **43** (48.0 mg) (Scheme 10)。



Scheme 10. Separation scheme of *n*-BuOH-soluble part of the EtOH extract of *Hedychium coronarium* rhizome.



3.4 Acetonide 衍生物之製備

3.4.1 Hedycorofuran A-1,3-acetonide (**34a**)之製備

化合物 **34** (1.2 mg) 溶於 2,2-dimethoxypropane (2.0 mL) 中後加入含有 *p*-TsOH (2 mg) 的雙頸瓶中，於氮氣環境下，在水浴鍋環境中，0°C 下反應 30 分鐘後，於常溫環境下繼續反應 30 分鐘。接著以氯仿稀釋後，以 5%KHCO₃ 溶液和水依續沖洗後，以無水硫酸鎂除水，並經減壓濃縮乾燥。乾燥所得之粗產物進一步以半製備管 RP-18 HPLC 管柱純化，乙腈-水(35:65)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 280 nm 波長偵測，得到化合物 **34a** (0.6 mg; *t_R* 38 min)。

3.4.2 Hedycorofuran D-2,3-acetonide (**37a**)之製備

化合物 **37** (2.5 mg) 以上述(3.4.1)相同之方法反應得到粗產物後，以半製備管 RP-18 HPLC 管柱純化，乙腈-水(26:74)作為沖提液，流速 2.4 mL/min，UV 280 nm 波長偵測，得到化合物 **37a** (0.6 mg; *t_R* 55 min)。

3.5 化合物之物理數據

Coronarin D (30): Yellow-brown liquid; ¹H- and ¹³C-NMR data, see Table 26; ESI-MS *m/z*: [M + Na]⁺ 341.0, [M - H]⁻ 316.8.

Hedycoropyran A (31): Amorphous solid; [α]²²_D -86 (*c* 0.035, MeOH); UV (MeCN) λ_{max} (log ε) 225 (3.93) and 279 (3.39) nm; CD (MeCN, *c* 2.66 × 10⁻⁵ M) Δε₂₁₇ +1.47, Δε₂₂₉ +2.65, Δε₂₈₃ +0.52; 1D- and 2D-NMR, see Table 27; ESI-MS *m/z*: [M + Na]⁺ 399, [M - H]⁻ 375; HR-ESI-MS *m/z* 375.1445 [M - H]⁻ (calcd for C₂₀H₂₃O₇, 375.1449).

Hedycoropyran B (32): Amorphous solid; [α]²²_D -100 (*c* 0.02, MeOH); UV (MeCN) λ_{max} (log ε) 222 (3.86) and 277 (3.37) nm; CD (MeCN, *c* 2.66 × 10⁻⁵ M) Δε₂₃₁ -0.98, Δε₂₈₅ +0.47; 1D- and 2D-NMR, see Table 28; HR-ESI-MS *m/z* 375.1442 [M - H]⁻

(calcd for C₂₀H₂₃O₇, 375.1449).



Hedycoropyran C (33): Amorphous solid; $[\alpha]^{26}_D -150$ (c 0.02, MeOH); UV (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) 229 (4.14) and 277 (3.76) nm; CD (MeCN, c 2.55×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{233} -1.41$, $\Delta\epsilon_{273} +0.13$, $\Delta\epsilon_{287} -0.33$; 1D- and 2D-NMR, see Table 29; ESI-MS m/z : $[M-H]^-$ 391; HR-ESI-MS m/z 391.1392 $[M-H]^-$ (calcd for C₂₀H₂₃O₈, 391.1398).

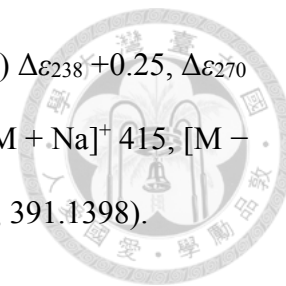
Hedycorofuran A (34): Amorphous solid; $[\alpha]^{22}_D -70$ (c 0.10, MeOH); UV (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) 230 (4.09) and 280 (3.59) nm; CD (MeCN, c 4.59×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{240} +0.56$, $\Delta\epsilon_{276} -0.63$; 1D- and 2D-NMR, see Table 30; ESI-MS m/z : $[M+Na]^+$ 459, $[M-H]^-$ 435; HR-ESI-MS m/z 435.1655 $[M-H]^-$ (calcd for C₂₂H₂₇O₉, 435.1661).

Hedycorofuran B (35): Amorphous solid; $[\alpha]^{22}_D -65$ (c 0.20, MeOH); UV (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) 230 (4.07) and 280 (3.53) nm; CD (MeOH, c 2.47×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{239} +0.14$, $\Delta\epsilon_{277} -0.60$, $\Delta\epsilon_{298} +0.71$; 1D- and 2D-NMR, see Table 31; ESI-MS m/z : $[M+Na]^+$ 445, $[M-H]^-$ 421; HR-ESI-MS m/z 421.1500 $[M-H]^-$ (calcd for C₂₁H₂₅O₉, 421.1504).

Hedycorofuran C (36): Amorphous solid; $[\alpha]^{22}_D -100$ (c 0.06, MeOH); UV (MeCN) λ_{\max} (log ϵ) 226 (4.21) and 278.5 (3.50) nm; CD (MeCN, c 2.46×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{242} +1.18$, $\Delta\epsilon_{288} -0.21$; 1D- and 2D-NMR, see Table 32; ESI-MS m/z : $[M+Na]^+$ 429, $[M-H]^-$ 405; HR-ESI-MS m/z 405.1547 $[M-H]^-$ (calcd for C₂₁H₂₅O₈, 405.1555).

Hedycorofuran D (37): Amorphous solid; $[\alpha]^{26}_D -30$ (c 0.1, MeOH); UV (MeOH) λ_{\max}

(log ϵ) 225 (4.16) and 278.5 (3.57) nm; CD (MeOH, c 2.55×10^{-5} M) $\Delta\epsilon_{238} +0.25$, $\Delta\epsilon_{270} -0.24$, $\Delta\epsilon_{309} +0.32$; 1D- and 2D-NMR, see Table 33; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 415, $[M - H]^-$ 391; HR-ESI-MS m/z 391.1380 $[M - H]^-$ (calcd for $C_{20}H_{23}O_8$, 391.1398).



Isotachioside (38): Colorless needle crystal; $[\alpha]_D^{26} -52.5$ (c 0.4, MeOH); 1H and ^{13}C NMR, see Table 35; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 325.1, $[M - H]^-$ 300.9.

Arbutin (39): Colorless needle crystal; $[\alpha]_D^{26} -20$ (c 0.1, MeOH); 1H and ^{13}C NMR, see Table 35; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 295.1, $[M - H]^-$ 270.9.

Apinoside A (40): Amorphous solid; $[\alpha]_D^{26} -23$ (c 0.03, MeOH); 1H and ^{13}C NMR, see Table 35; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 504.8, $[M - H]^-$ 480.7.

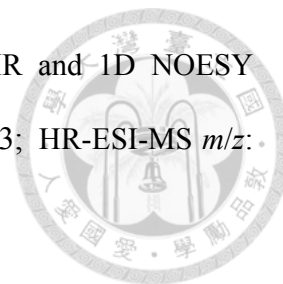
Adenosine (41): Colorless needle crystal; 1H - and ^{13}C -NMR data, see Table 36; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 290.1, $[M - H]^-$ 265.9.

Thymidine (42): White amorphous solid; 1H - and ^{13}C -NMR data, see Table 36; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 264.8, $[M - H]^-$ 240.7.

Uridine (43): White amorphous solid; 1H - and ^{13}C -NMR data, see Table 36; ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 266.8, $[M - H]^-$ 242.7.

Hedycorofuran A-1,3-acetonide (34a): Amorphous solid; 1H -NMR and 1D NOESY data, see Table 34; HR-ESI-MS m/z : 475.1881 $[M - H]^-$ (calcd for $C_{25}H_{31}O_9$, 475.1974).

Hedycorofuran D-2,3-acetonide (37a): Amorphous solid; $^1\text{H-NMR}$ and 1D NOESY data, see Table 34; ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 455, $[\text{M} - \text{H}]^-$ 413; HR-ESI-MS m/z : 431.1692 $[\text{M} - \text{H}]^-$ (calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{O}_8$, 431.1711).



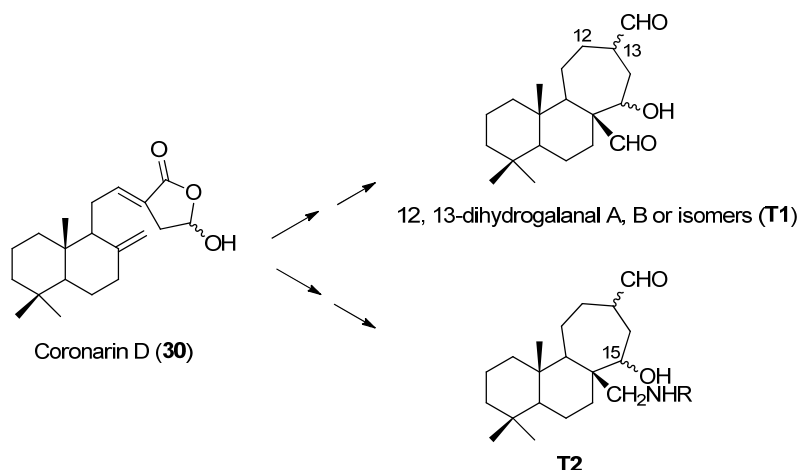


第三章: Coronarin D 衍生物之製備

壹、緒論及研究目的

1.1 研究目的

Coronarin D (**30**)⁹⁹與galanals A和B¹⁰⁰ (Fig. 34)皆有細胞毒性方面的文獻報導，其中coronarin D (**30**)針對Chinese hamster V-79細胞，IC₅₀為17.0 μg/mL⁹⁹，而galanals A和B則是作為human T lymphoma Jurkat cells強力的細胞凋亡誘導物(apoptosis inducers)¹⁰⁰。此外，coronarin D (**30**)此化合物於野薑花根莖中含量相當豐富，3.0 kg的乾燥根莖中可分離到11.2 g⁹⁹，且野薑花於台灣低海拔的溼地中普遍生長，因此本研究擬以coronarin D (**30**)作為起始物，經過一系列反應，利用原有的內脂環(lactone ring)，開環後進一步重新形成七員環，製備12,13-dihydrogalanal A/B (**T1**)，或進一步胺基化形成胺基衍生物(**T2**) (Scheme 11)。



Scheme 11. Synthetic targets.

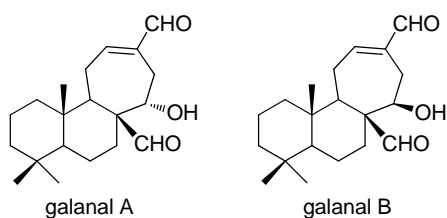


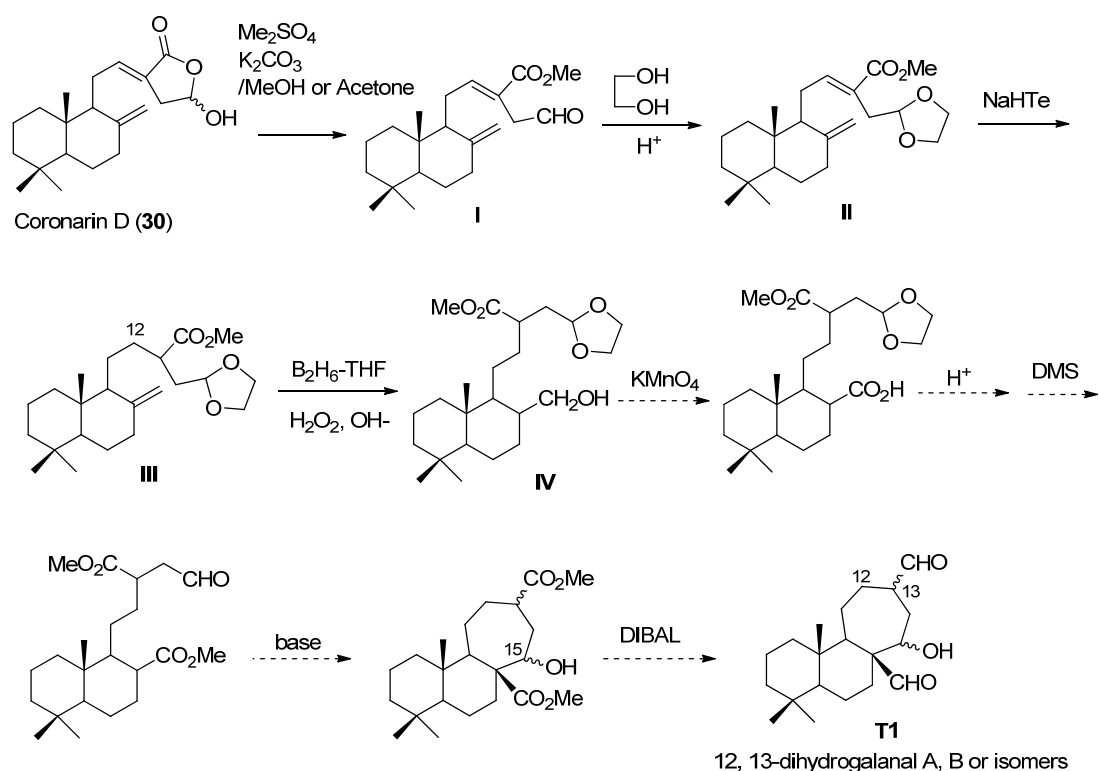
Figure 34. Structures of galanals A and B.



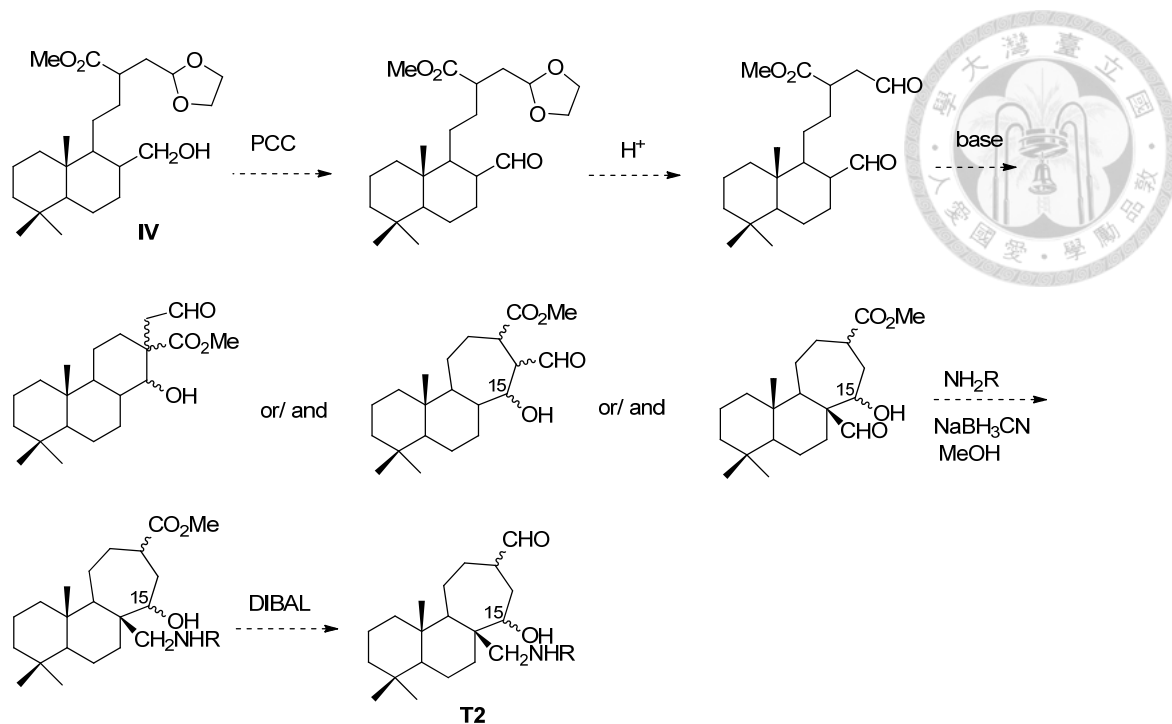
貳、實驗結果與討論

2.1 實驗設計

實驗設計如 Schemes 12 及 13 所示，以 coronarin D (**30**)作為起始物，首先將內脂環開環後並甲基化(**I**)，接上保護基團後，針對末端雙鍵進行修飾，最後將保護基團水解回復醛基，和末端雙鍵修飾後的基團進行合環反應形成七員環，得到合成 12,13-dihydrogalanal A/B 或其異構物(**T1**)，或進一步胺基化形成胺基衍生物(**T2**)。



Scheme 12. Synthetic design of target **T1**.



Scheme 13. Synthetic design of target **T2**.



2.2 化合物的合成

2.2.1 化合物 I-IV 的合成(Scheme 14)

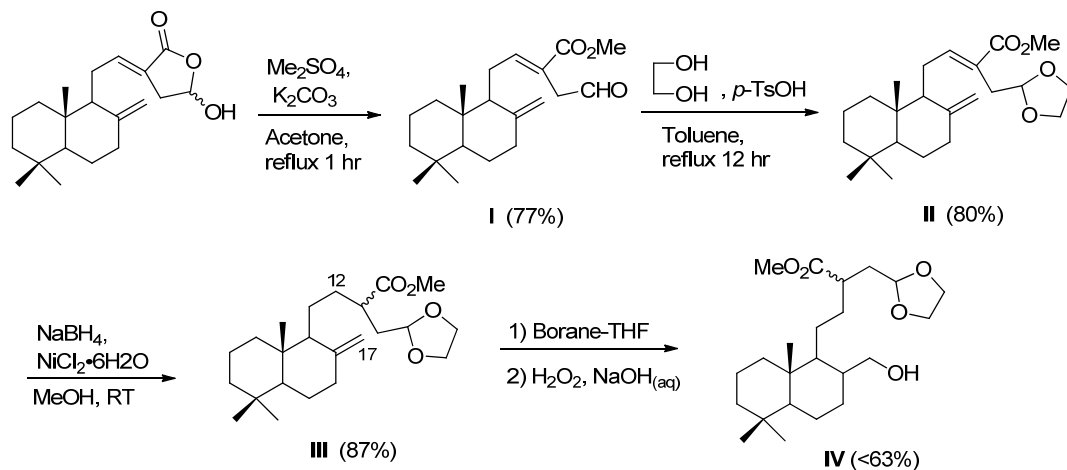
以化合物 **30** 作為起始物，丙酮作為溶劑，以硫酸二甲酯/碳酸鉀進行甲基化反應¹⁰¹，加熱迴流攪拌一小時，可得到內脂環開環之 methyl ester 化合物 **I**，產率最佳為 77% (Scheme 14)。氫譜(CDCl₃, Table 37)中，和起始物相比可觀察到多了甲氧(δ 3.69)及醛氫訊號(δ 9.62, d, $J = 1.0$ Hz)，以及原有的 H-15 訊號消失，配合碳譜(CDCl₃, Table 33)， δ 51.9 (q, CO₂Me)及 198.3 (d, CHO)，可確認化合物 **I** 的結構。ESIMS 資料， $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 355，亦支持化合物 **I** 的結構。

接著為了將醛基進行保護取代，以甲苯作為溶劑，加入少量 *p*-TsOH 為催化劑，化合物 **I** 和乙二醇在 Dean-Stark water separator 裝置下，加熱迴流攪拌十二小時¹⁰²，可得化合物 **II** (Scheme 14, 80%)。氫譜(CDCl₃, Table 37)中，可觀察到醛氫訊號的消失，以及多了屬於保護基團的訊號(δ 3.80&3.93, t, $J = 6.6$ Hz, O-CH₂-CH₂-O)及 H-15 的訊號(δ 5.01, t, $J = 5.0$ Hz)，配合碳譜(CDCl₃, Table 37)， δ 64.8 (t, C-22 & 23) 及 δ 103.4 (d, C-15)，可確認化合物 **II** 的結構。ESI-MS 資料， $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 399 和 $[M - H]^-$ 之 m/z 為 375，亦支持化合物 **II** 的結構。

接著在共軛雙鍵還原的反應步驟，實驗設計是預設以 NaHTE 進行反應(scheme 12)，然而由於 NaHTE 需要自行製備，且會產生惡臭，因此首先考慮其他替代的反應條件。在嘗試了一些反應條件後，發現以 NiCl₂•6H₂O 和硼氫化鈉(NaBH₄)在甲醇中反應，所產生的(Ni₂B)₂H₃ 可選擇性還原共軛雙鍵¹⁰³。利用此試劑將化合物 **II** 轉變成化合物 **III** (Scheme 14, 87%)。氫譜(CDCl₃, Table 37)中，可觀察到原烯氫 H-12 訊號的消失，配合碳譜(CDCl₃, Table 37)，原有的 C-12 與 C-13 訊號消失，增加的一個 CH 的訊號(δ 40.97/41.01, d, C-13)以及可能為 C-12 的訊號(δ 21.0/21.2, t)，可確認化合物 **III** 的結構。ESI-MS 資料， $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 401，亦支持化合物 **III** 的結構。此外，由於碳譜訊號明顯呈現兩組訊號，顯示此還原反應並無位向選擇性，產物為非鏡像異構物所構成的混合物。

接著對末端雙鍵進行氧化，目標物為醇基。步驟一為無水反應，以 borane-THF 複合物(1.0 M)和雙鍵進行反應，接著步驟二加入氫氧化鈉水溶液與過氧化氫水溶液，進行氧化(Scheme 14)。所得產物氫譜(見 3.3.1.4 物理數據部分)可觀察到，原有烯氫 H₂-17 訊號消失，此外可觀察到 δ 3.45-3.70 有增加之訊號，推測可能為醇

基上的 H₂-17 訊號。此反應由於第一步驟為無水條件，borane-THF 複合物吸潮後效力會下降，反應時往往需加入過量之反應劑，且開封過久之反應劑也會失效，此反應在多次嘗試後，更換為新買的反应劑後，可確認第一步驟確實可成功反應。此產物為少量反應所得，未經純化，因此產率粗估應小於 63%。



Scheme 14. Preparation of compounds **I-IV**.

Table 37. ¹H- and ¹³C-NMR data of compounds I-III (CDCl₃, AVIII-600)

No.	I		II		III	
	δ _C m	δ _H (J/Hz)	δ _C m	δ _H (J/Hz)	δ _C m	δ _H (J/Hz)
1α	39.1 t	1.02 td (12.8, 3.6)	39.1 t	1.05 td (13.0, 3.8)	38.3/38.9 t	0.96 m
1β		1.69 br. d (12.8)		1.71 ^c		1.22-1.71
2α	19.2 t	1.45 m	19.3 t	1.47 m	19.34/19.36 t	1.22-1.71
2β		1.53 m		1.55 m		1.22-1.71
3α	41.9 t ^a	1.15 td (13.3, 3.9)	42.1 t	1.16 td (13.5, 4.0)	42.1 t	1.13 m
3β		1.36 br. d (13.1)		1.38 m		1.22-1.71
4	33.5 s		33.5 s		33.5 s	
5	55.3 d	1.08 dd (12.5, 3.4)	55.4 d	1.10 dd (12.6, 2.7)	55.5 d	1.03 m
6α	24.0 t ^b	1.64 br. d (12.5)	24.0 t ^a	1.71 ^c	24.4 t	1.22-1.71
6β		1.29 dd (12.9, 4.4)		1.31 dd (12.9, 4.4)		1.22-1.71
7α	37.8 t	1.96 dd (13.0, 5.0)	37.9 t	1.99 td (13.0, 5.1)	35.9/36.5 t	1.92 m
7β		2.35 br. d (13.0)		2.36 ddd (12.9, 6.5, 2.3)		2.34 m
8	148.0 s		148.3 s		148.3/148.5 s	
9	56.4 d	1.80 br. d (10.9)	56.5 d	1.82 br. d (10.6)	56.6/57.0 d	1.22-1.71
10	39.5 s		39.5 s		39.62/39.66 s	
11a	24.1 t ^b	2.14 ddd (14.1, 11.1, 7.1)	24.1 t ^a	2.26 ddd (16.8, 11.2, 6.7)	24.4 t	1.22-1.71
11b		2.30 ddd (16.5, 6.3, 2.6)		2.47 ddd (16.8, 6.3, 2.9)		
12	148.6 d	6.96 t (6.6)	147.6 d	6.83 t (6.5)	21.0/21.2 t	1.22-1.71
13	124.2 s		126.0 s		40.97/41.01 d	2.52 m
14	42.0 t ^a	3.40 q-like (17.0, 9.5)	32.0 t	2.70 t (5.0)	32.0/32.1 t	2.04 m
15	198.3 d	9.62 d (1.0)	103.4 d	5.01 t (5.0)	102.82/102.84 d	4.85 m
16	167.2 s		168.1 s		176.3/176.4 s	
17	107.7 t	4.32 s	107.8 t	4.42 d (1.0)	106.1/106.4 t	4.41
		4.80 s		4.80 d (1.2)		4.77
18	33.5 q	0.84 s	33.6 q	0.86 s	33.6 q	0.83 s
19	21.7 q	0.77 s	21.7 q	0.79 s	21.7 q	0.76 s
20	14.3 q	0.68 s	14.4 q	0.70 s	14.36/14.38 q	0.62 s
21	51.9 q	3.69 s	51.7 q	3.68 s	51.4 q	3.65 s
22			64.8 t	3.80 t (6.6) ^b	64.92/64.96 t	3.79-3.94 m
23			64.8 t	3.93 t (6.6) ^b	64.92/64.96 t	3.79-3.94 m

^{a, b}: Assignments with the same superscript could be exchangeable;

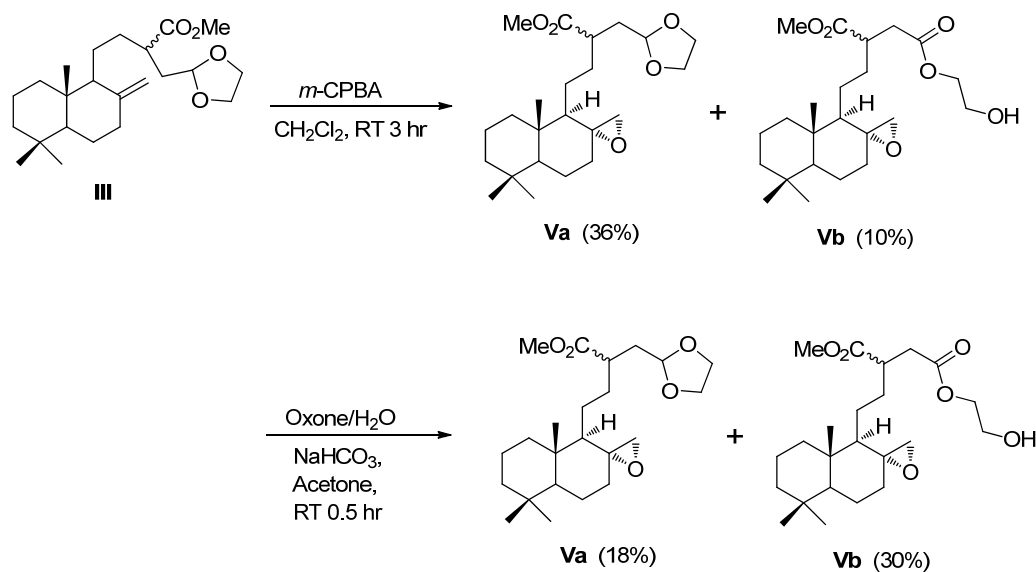
^c: Signals overlapped

2.2.2 化合物 **Va** 與 **Vb** 的合成(Scheme 15)

由於當初針對末端雙鍵氧化為醇基的反應並不太順利，因而思索改變策略將末端雙鍵氧化為 epoxide，以化合物 **III** 作為起始物，*m*-CPBA (*meta*-chloroperbenzoic acid) 作為氧化劑進行反應¹⁰⁴ (Scheme 15)，然而產率並不高，且有副產物(**Vb**)產生，推測可能保護基於此反應條件下不穩定，容易開環。此外，反應物中仍還有殘留的 *meta*-chlorobenzoic acid，此部分推測可能萃洗時處理不完全所致，雖難以矽膠管柱純化，但改以 Sephadex LH-20 管柱則可順利除去殘留之酸。嘗試改變氧化劑，使用 Oxone 進行反應^{105,106} (Scheme 15)，然而仍然會有保護基開環之副產物產生。

在化合物 **Va** 的氫譜(CDCl₃, Table 38)中，可觀察到屬於末端雙鍵(H₂-17)的訊號消失，於較高磁場處出現屬於 epoxide 的氫訊號(δ 2.44&2.45, d, $J = 4.1$ Hz; δ 2.67&2.68, d, $J = 4.3$ Hz)。在碳譜(CDCl₃, Table 38)方面，C-17 的訊號則是往高磁場移動至 δ 50.7& δ 50.8，符合 epoxide 的特徵訊號。ESI-MS 資料， $[M + Na]^+$ 之 m/z 為 417，支持化合物 **Va** 的結構。

在化合物 **Vb** 的氫譜(CDCl₃, Table 38)中，和化合物 **Va** 相比，可觀察到屬於 H-15 的訊號消失了。在碳譜(CDCl₃, Table 38)方面，同樣可觀察到屬於 C-15 的訊號消失，然後在低磁場處增加了一個屬於羰基的四級碳訊號(δ 171.9 & 172.2)，搭配高磁場區處，屬於保護基上的碳訊號由原本的重疊訊號，成為兩組訊號(δ 61.0 & δ 66.3)，因而推測保護基團也受到氧化作用而開環，形成化合物 **Vb**。配合 ESI-MS 資料， $[M + Na]^+$ m/z 433，支持化合物 **Vb** 的結構。



Scheme 15. Preparation of compounds **Va** and **Vb**.

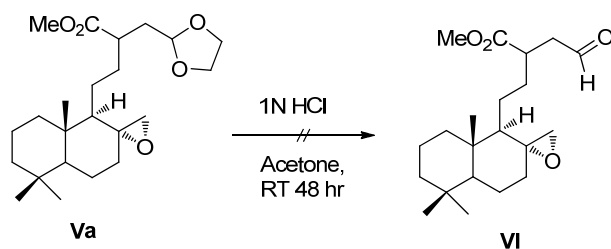
Table 38. ¹H- and ¹³C-NMR data of compounds **Va** and **Vb** (CDCl₃, AVIII-600)

No.	Va		Vb	
	δ_C m	δ_H (J/Hz)	δ_C m	δ_H (J/Hz)
1	38.9/39.0 t	0.96-1.85 overlap	38.9 t	0.96-1.87 overlap
2	18.7 t	0.96-1.85 overlap	18.6/18.7 t	0.96-1.87 overlap
3	42.0 t	0.96-1.85 overlap	41.9 t	0.96-1.87 overlap
4	33.4 s		33.4 s	
5	55.5 d	0.96-1.85 overlap	55.0 d	0.96-1.87 overlap
6	21.8 t	0.96-1.85 overlap	21.8 t	0.96-1.87 overlap
7	34.3-36.5 t	0.96-1.85 overlap	36.4 t	0.96-1.87 overlap
8	58.87/58.94 s		59.1/59.2 s	
9	53.8/54.3 d	0.96-1.85 overlap	53.7/54.2 d	0.96-1.87 overlap
10	40.3 s		40.3 s	
11	21.8 t	0.96-1.85 overlap	21.8 t	0.96-1.87 overlap
12	19.3/19.6 t	0.96-1.85 overlap	19.6 t	0.96-1.87 overlap
13	40.8/41.2 d	2.49 m	41.3/42.0 d	2.74/2.83 m
14	34.3-36.5 t	2.04 m	33.7/35.5 t	0.96-1.87 overlap
15	102.86/102.90 d	4.86 t (4.4)/4.87 t (4.4)	171.9/172.2 s	
16	176.2/176.4 s		175.6/175.6 s	
17	50.7/50.8 t	2.44 d (4.1)/2.45 d (4.1) 2.67 d (4.3)/2.68 d (4.3)	50.8 t	2.48 m 2.68 m
18	33.5 q	0.87 s	33.5 q	0.87 s
19	21.6 q	0.79 s	21.6 q	0.80 s
20	14.6 q	0.75 s	14.6 q	0.75/0.76 s
21	51.5 q	3.64 s	51.9 q	3.67/3.68 s
22	64.93/64.96 t	3.80 m/3.91 m	61.0 t	4.20 m
23	64.93/64.96 t	3.80 m/3.91 m	66.3 t	3.78 m

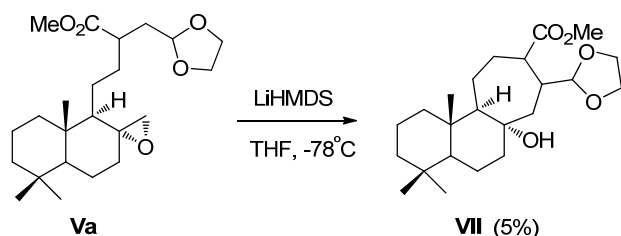
2.2.3 化合物 VI 與 VII 的合成(Schemes 16-17)

將化合物 **Va** 以酸進行水解除去保護基，重新形成醛基，進一步和 epoxide 進行合環反應。以 1N HCl 水溶液進行酸水解反應(Scheme 16)，反應複雜，氫譜雖可觀察到醛基的訊號，但屬於 epoxide 的訊號則消失不見，可能 epoxide 於此反應條件下並不安定。

因此改變策略先進行合環，之後再水解保護基。以二(三甲基矽基)氨基鋰 (LiHMDS)和化合物 **Va** 在無水條件下，以無水四氫呋喃作為溶劑，在丙酮乾冰下 (-78°C)進行反應¹⁰⁷，產物複雜，分離得到 **VII** (產率 5%) (Scheme 17)。其氫譜和碳譜(見 3.2.4 物理數據部分)可觀察到屬於 epoxide 的訊號消失不見，配合 ESI-MS 資料， $[\text{M} + \text{Na}]^+$ m/z 417，符合化合物 **VII** 的結構推測。



Scheme 16. Preparation of compound **VI**.

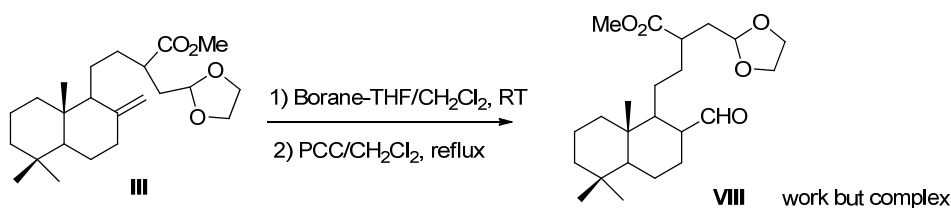


Scheme 17. Preparation of compound **VII**.



2.2.4 化合物 VIII 的合成(Scheme 18)

由於 epoxide 基團可能較不穩定，造成產率低或容易開環等可能性，改變策略為將末端雙鍵氧化為醛基，此處採用 H. C. Brown 等人提出的方法，步驟一以 borane-THF 複合物(1.0 M)和雙鍵進行反應，步驟二則以 PCC (pyridinium chlorochromate)進行氧化¹⁰⁸，產物複雜(Scheme 18)。產物氫譜(見 3.2.5 物理數據部分)可看到醛氫的訊號，但未分離到純化合物 VIII。



Scheme 18. Preparation of compound VIII.

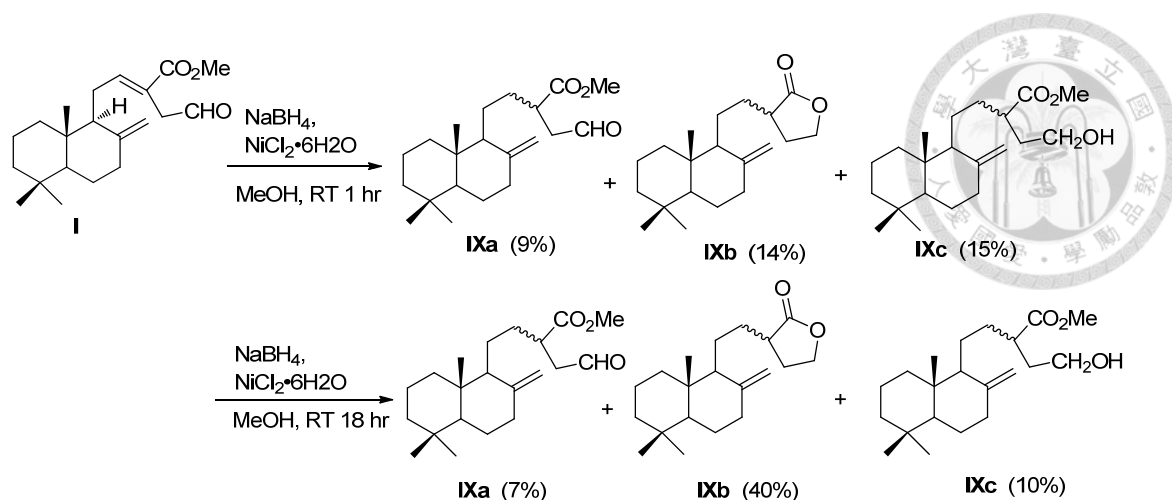
2.2.5 化合物 IXa-IXc 的合成(Scheme 19)

改變策略期望能以不接保護基團的方式進行反應，嘗試不接保護基以化合物 I 直接進行共軛雙鍵的還原反應，然而產物不只有預期的化合物 IXa，還發現到醛基被還原的產物 IXc 以及更進一步合環的產物 IXb。當反應時間較短時，可獲得較多的化合物 IXc，當反應時間較長時，則化合物 IXb 為主要的產物(Scheme 19)。

化合物 IXa 的氫譜(CDCl₃, Table 39)和化合物 I 相比，在 δ 2.52 和 δ 2.85 多出兩組訊號，推測分別為 H-13 和 H-14b 的訊號，為共軛雙鍵被還原的訊號，此外在低磁場區仍可觀察到醛氫訊號(δ 9.74, t, $J = 5.6$ Hz)，符合化合物 IXa 的結構推測。

化合物 IXb 的氫譜(CDCl₃, Table 39)和化合物 I 相比，甲氧基和醛基訊號消失不見，在 δ 2.49 多出一組訊號，推測為 H-14b 的訊號，此外在 δ 4.17 (m) 和 δ 4.32 (m) 多出兩組訊號，推測為 H₂-15 的訊號，因此推測除了共軛雙鍵被還原外，原有甲氧基側鍊和醛基於反應條件下合環成內酯環，為化合物 IXb 的結構。

化合物 IXc 的氫譜(CDCl₃, Table 39)和化合物 I 相比，醛氫訊號消失不見，在 δ 2.49 和 δ 3.61 多出兩組訊號，推測分別為 H-13 和 H₂-15 的訊號，因此推測除了共軛雙鍵被還原外，醛基也被進一步還原成醇基，結構如 IXc 所示。在碳譜(CDCl₃, Table 39)方面，在 δ 60.8/60.9 可觀察到一組含氧二級碳(CH₂)訊號，符合還原反應形成醇基之特徵訊號。



Scheme 19. Preparation of compounds **IXa-IXc**.

Table 39. $^1\text{H-NMR}$ data of compounds **IXa-IXc** and $^{13}\text{C-NMR}$ data of compound **IXc** (CDCl_3 , AV-400)

No.	IXa	IXb	IXc
	δ_{H} (J/Hz)	δ_{H} (J/Hz)	δ_{H} (J/Hz)
1	0.96-2.00 overlap	0.96-1.73 overlap	0.93-1.75 overlap
2	0.96-2.00 overlap	0.96-1.73 overlap	0.93-1.75 overlap
3	0.96-2.00 overlap	0.96-1.73 overlap	0.93-1.75 overlap
4			
5	0.96-2.00 overlap	0.96-1.73 overlap	0.93-1.75 overlap
6	0.96-2.00 overlap	0.96-1.73 overlap	0.93-1.75 overlap
7 α	0.96-2.00 overlap	1.93 m	1.94 td (12.9, 5.0)
7 β	2.35 m	2.36 m	2.35 ddd (12.7, 4.1, 2.4)
8			
9	0.96-2.00 overlap	0.96-1.73 overlap	0.93-1.75 overlap
10			
11	0.96-2.00 overlap	0.96-1.73 overlap	0.93-1.75 overlap
12	0.96-2.00 overlap	0.96-1.73 overlap	0.93-1.75 overlap
13	2.52 m	2.49 m	2.49 m
14	2.85 m	1.93 m	1.83 m
		2.36 m	
15	9.74 t (5.6)	4.17 m	3.61 m
		4.32 m	
16			
17	4.41	4.48	4.44
	4.48	4.81	4.79
18	0.84 s	0.85 s	0.84 s
19	0.77 s	0.78 s	0.77 s
20	0.63 s	0.66 s	0.63 s
21	0.67/0.68 s		3.66/3.67 s

IXc
δ_{C} m
38.3/39.0 t
19.3/19.4 t
42.1 t
33.5 s
55.5 d
24.4 t
34.8/35.3 t
148.4/148.6 s
56.7/57.1 d
39.6/39.7 s
24.4 t
21.2/21.4 t
42.8/42.9 d
31.5/31.6 t
60.8/60.9 t
176.9 s
106.1/106.4 t
33.6 q
21.7 q
14.4 q
51.5/51.6 q

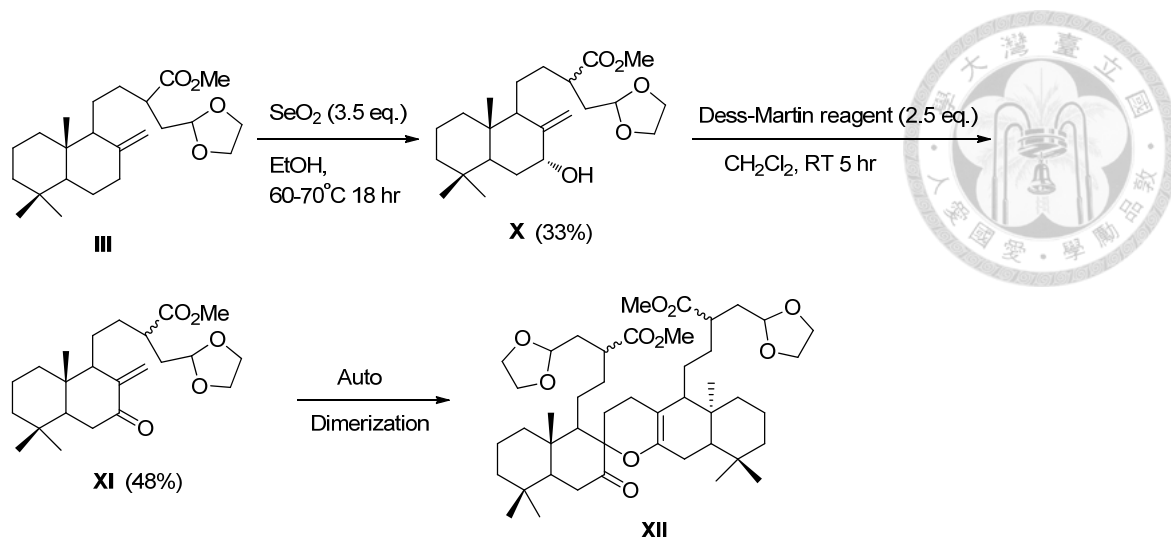
2.2.6 化合物 X-XII 的合成(Scheme 20)

改變策略為在末端雙鍵相鄰位置引入一活化基團，提高末端雙鍵的反應性，以利未來的合環反應步驟。以化合物 III 作為起始物，乙醇作為溶劑，在 60-70°C 下和二氧化硒(SeO₂)進行反應¹⁰⁹，可以獲得化合物 X，產率為 33%。化合物 X 進一步以 Dess-Martin periodinane (DMP)進行反應^{110,111}，可獲得化合物 XI，產率為 48%。然而，放置一段時間後，化合物 XI 會自行形成二聚體(Scheme 20)。Raju Karmakar 和 Dipakranjan Mal 於 2011 年在 Tetrahedron Letters 發表的文章¹¹²指出，具有末端雙鍵和相鄰羰基的化合物(如化合物 A)，於低溫環境下放置三到四天可完全行成二聚體(如化合物 B) (Scheme 21)，因此推測化合物 XI 所形成二聚體，結構為化合物 XII。

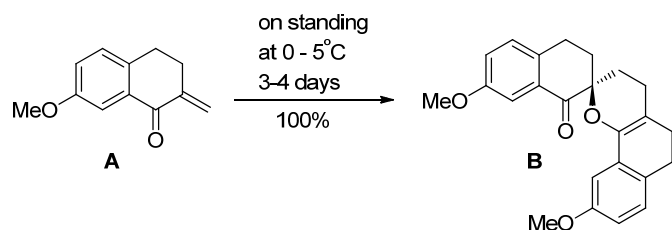
化合物 X 的氫譜(見 3.2.7.1 物理數據部分)和化合物 III 相比，屬於 H₂-17 的訊號往低磁場區偏移(δ 4.55/4.88 vs 4.41/4.97)，且原本 H-7 α 和 H-7 β 的訊號消失，於 δ 4.31 (t, $J=2.7$ Hz) 多出一組訊號，符合 C-7 接上氫氧基團的特徵訊號；在碳譜(見 3.2.7.1 物理數據部分)方面，C-17 的訊號亦略往低磁場區偏移(δ 109.5/109.7 vs 106.1/106.4)，在 δ 73.9 & 74.0 多出一個含氧三級碳訊號(CH)，為 C-7 的訊號，符合化合物 X 的結構推測。

化合物 XI 的氫譜(見 3.2.7.2 物理數據部分)和化合物 X 相比，屬於 H₂-17 的訊號往更低磁場區偏移(δ 5.07 & 5.75, m)，且屬於 H-7 的訊號消失；在碳譜(見 3.2.7.2 物理數據部分)方面，C-17 的訊號往更低磁場區偏移至 δ 118.2，且在 δ 203.7 多出一個共軛酮碳訊號，為 C-7 進一步被氧化成酮基的特徵訊號。

化合物 XII 的氫譜(見 3.2.7.3 物理數據部分)方面，可觀察到 H₂-17 的訊號消失；在碳譜(見 3.2.7.3 物理數據部分)方面，可觀察到屬於形成二聚體後新形成之環的特徵訊號： δ 85.4 (s, C-8)、 δ 102.7 (s, C-8')、 δ 145.6 (s, C-7') 和 δ 208.0 (s, C-7)；配合 ESI-MS 資料， $[M+H]^+$ 之 m/z 為 785，符合化合物 XII 的結構推測。



Scheme 20. Preparation of compounds **X-XII**.



Scheme 21. Auto-dimerization¹¹².

2.2.7 化合物 **XIII-XVI** 的合成(Scheme 22)

由於反應中加上保護基團，需多花上一步反應水解，且保護基團可能在後續反應條件下不穩定，因此嘗試另一合成途徑，如 Scheme 22 所示，首先以 PCC 氧化化合物 **30** 的 C-15 上的羥基，得到酸酐 **XIII** (anhydride)。此酸酐化合物並不安定，試圖純化會破壞化合物，因此直接進行下一步反應。嘗試以一步反應將化合物 **XIII** 開環並甲基化形成化合物 **XIV** 並未成功，因此採用兩階段反應，先開環再進行甲基化，第一步驟利用化合物 **XIII** 在甲醇中加熱會開環並甲基化的性質，加熱迴流三小時，直到反應物全數開環並部分甲基化，接著減壓濃縮除去溶媒後，以化合物 **I** 的反應條件進行甲基化，純化後得到化合物 **XIV**，產率為 32%。接著化合物 **XIV** 以化合物 **III** 的反應條件進行共軛雙鍵的還原，得到化合物 **XV** (~100%)。化合物 **XV** 以化合物 **VIII** 的反應條件進行兩步驟反應，得到末端雙鑑被氧化成醛的化合物 **XVI**，然產率僅 18%。

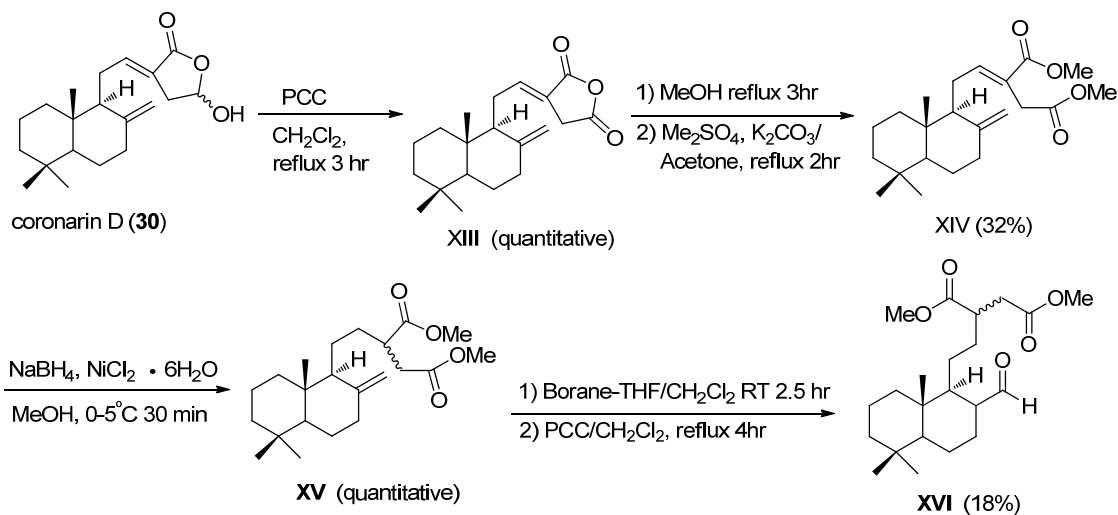
化合物 **XIII** 的氫譜(見 3.2.8.1 物理數據部分)和化合物 **30** 相比，屬於 H-15 的訊號消失，且 H₂-14 的訊號往低磁場偏移至 δ 3.46；在碳譜(見 3.2.8.1 物理數據部

分)方面，則是除了原有 C-15 的三級碳訊號消失，在低磁場區則多出一組羰基，共兩組羰基訊號(δ 164.8 和 δ 168.5)，為 C-15 和 C-16 的訊號，符合氧化程酸酐結構的推測。

化合物 **XIV** 的氫譜(見 3.2.8.2 物理數據部分)，出現兩組甲氧基訊號(δ 3.67 和 δ 3.70)；其碳譜(見 3.2.8.2 物理數據部分)可觀察到屬於甲氧基的兩組訊號(δ 51.9 和 δ 52.0)，符合結構開環並甲基化的推測。

化合物 **XV** 的氫譜(見 3.2.8.3 物理數據部分)和化合物 **XIV** 相比，H-14 的訊號往高磁場偏移，於 δ 2.40-2.85 有三組訊號： δ 2.42 (m)、 δ 2.69 (dd, $J=16.3, 9.3$ Hz) 和 δ 2.80 (m)，推測分別為 H-14a、H-14b 和 H-13 的訊號；其碳譜(見 3.2.8.3 物理數據部分)相較於 **XIV** 少二個烯碳(C-12 和 C-13 的三級碳和四級碳訊號)，增加二個烷碳訊號(CH_2 , δ 20.9&21.0; CH , δ 41.56 & 41.60)，符合化合物 **XV** 的結構推測。

在化合物 **XVI** 的氫譜(見 3.2.8.4 物理數據部分)方面，和化合物 **XV** 相比，屬於末端雙鍵的 H₂-17 訊號消失，此外，在低磁場區則可觀察到醛氫訊號(δ 9.92, br. s)，為末端雙鍵氧化成醛基的特徵；在碳譜(見 3.2.8.4 物理數據部分)方面，同樣可觀察到原烯碳 C-17 訊號消失，而被 δ 204.8 (d, C-7)之醛碳所取代。上述資料支持化合物 **XVI** 的結構推測。



Scheme 22. Preparation of compounds **XIII**-**XVI**.

2.2.8 化合物 IXb, XVII-XX 的合成(Schemes 23-24)

Scheme 19 顯示硼氫化鈉/ $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 可選擇性地還原 Δ^{12} 及醛基(**I** \rightarrow **IXb**)，因而直接以化合物 **30** 作為起始物，在此條件下反應，確可得到 **IXb**，然而產率相當低(7.6%，Scheme 23)。可能係 C-15 上的羥基造成反應複雜化，因此以硼氫化鈉進行選擇性還原反應，由於此條件下內酯環會開環，因此在步驟二加入濃硫酸和少量甲醇，於 70-80°C 下加熱攪拌一小時，進行合環，而獲得化合物 **XVII** (~100%)，再進行共軛雙鍵之還原，而獲得化合物 **IXb** (~100%)。接著進行硼氫化-氧化反應($\text{H}_2\text{B}_6/\text{OH}/\text{H}_2\text{O}_2$)，可得到化合物 **XVIII** (40%)。接著化合物 **XVIII** 再以 PCC 進行氧化，然而卻沒得到預期的產物 **XIX** (Scheme 24)。化合物 **IXb** 直接進行硼氫化反應，但氧化劑改成 PCC (如製備 **VIII**, Scheme 18) 的條件進行兩步驟反應，仍然沒得到預期的產物 **XIX** (scheme 24)。

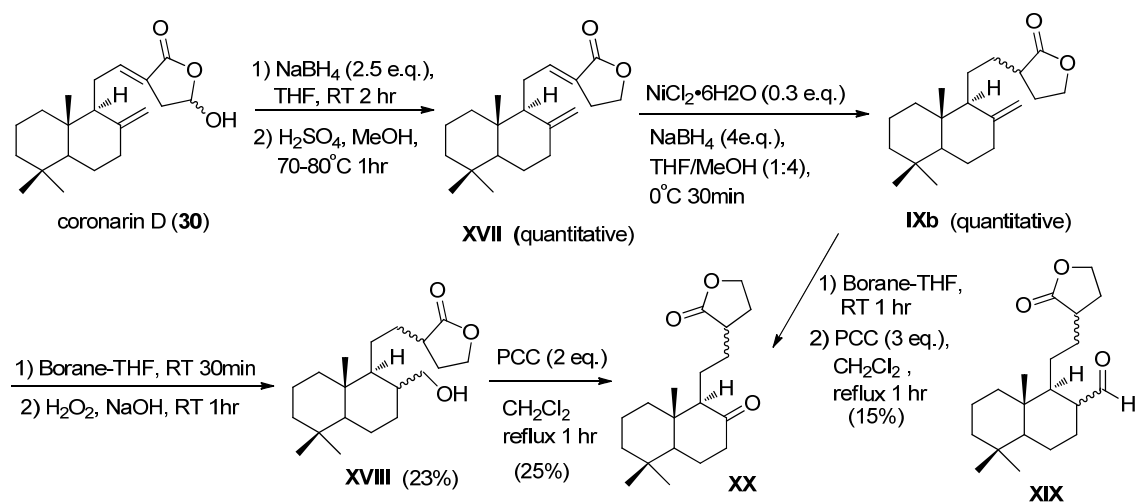
化合物 **XVII** 的氫譜(見 3.2.9.1 物理數據部分)顯示，原化合物 **30** 之 H-15 的訊號已消失，而呈現在 δ 4.33 & 4.35 & 4.37 處(3H, H₂-15 & H-17a)。其碳譜(見 3.2.9.1 物理數據部分)亦顯示原有 C-15(δ 96.2, **30**)消失，而在 δ 65.3 有一含氧二級碳訊號，上述資料符合化合物 **XVII** 的結構推測。比對文獻，確認化合物 **XVII** 為已知天然化合物，即(*E*)-labda-8(17),12(13)-dien-15,16-olide¹¹³。

化合物 **XVIII** 的氫譜(見 3.2.9.2 物理數據部分)和化合物 **IXb** 相比，原烯氫 H₂-17 的訊號往高磁場偏移至 δ 3.52 (m) 和 δ 3.63 (m)；在碳譜(見 3.2.9.2 物理數據部分)方面，則多了一個含氧二級碳訊號(δ 61.3, t)。上述資料符合化合物 **XVIII** 的結構推測。

化合物 **XX** 的氫譜(見 3.2.9.3 物理數據部分)和化合物 **XVIII** 相比，可觀察到屬於 H₂-17 的訊號消失，但在低磁場區卻沒觀察到屬於醛基的特徵訊號；其碳譜(見 3.2.9.3 物理數據部分)方面則顯示一個酮基碳訊號(δ 212.0 & 212.1)，另 C-9 亦往低磁場偏移(δ 64.2 & 64.3 vs δ 52.7 & 53.4 **XVIII**)，符合對結構 **XX** 的推測。此外，ESI-MS 資料， $[\text{M} + \text{H}]^+$ 之 m/z 為 307、 $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 之 m/z 為 329 和 $[\text{M} - \text{Na}]^-$ 之 m/z 為 305，亦符合化合物 **XX** 分子式為 $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_3$ 的結構推測。



Scheme 23. Preparation of compound **IXb**.

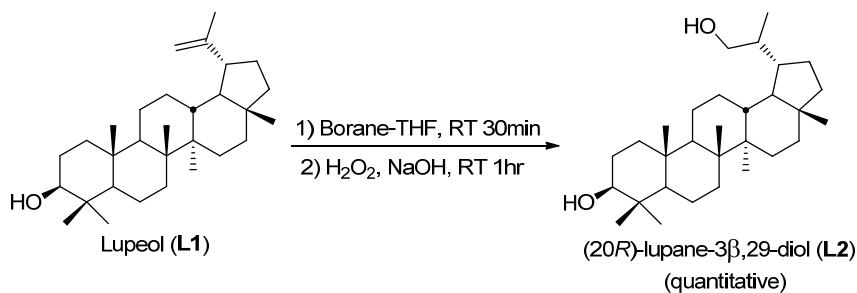


Scheme 24. Preparation of compounds **IXb**, **XVII-XX**.

2.2.9 Hydroboration model study：末端雙鍵氧化形成醇基之反應

(Scheme 25)

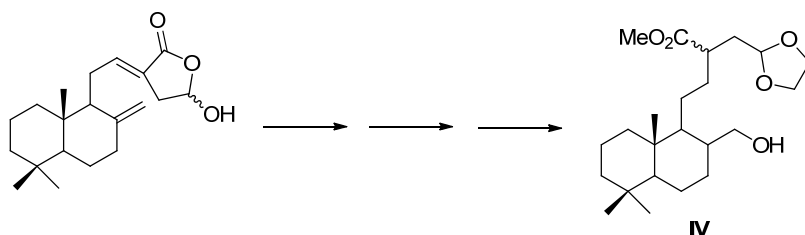
由於上述反應對末端雙鍵的氧化產率都偏低，懷疑可能結構上的內酯環或保護基團的存在造成產率偏低或產物複雜，因此取 lupeol (**L1**) 作為起始物進行 model study，以反應 **IV** 的條件進行氧化，可得到相當量的(20*R*)-lupane-3 β ,29-diol (**L2**) (Scheme 25)。在氫譜(見 3.2.10 物理數據部分)中可觀察到 H₂-29 末端雙鍵被氧化成醇基的特徵訊號： δ 3.38 (t-like, $J = 9.4$ Hz, H-29a)和 δ 3.80 (dd, $J = 10.3, 4.0$ Hz, H-29b)；在碳譜(見 3.2.10 物理數據部分)方面，屬於末端雙鍵的二級碳訊號消失，在較高磁場區增加一個接氧二級碳訊號： δ 64.4 (t)，符合末端雙鍵被氧化成醇基的推測。



Scheme 25. Hydroboration model study: preparation of compound **L2** from Lupeol.

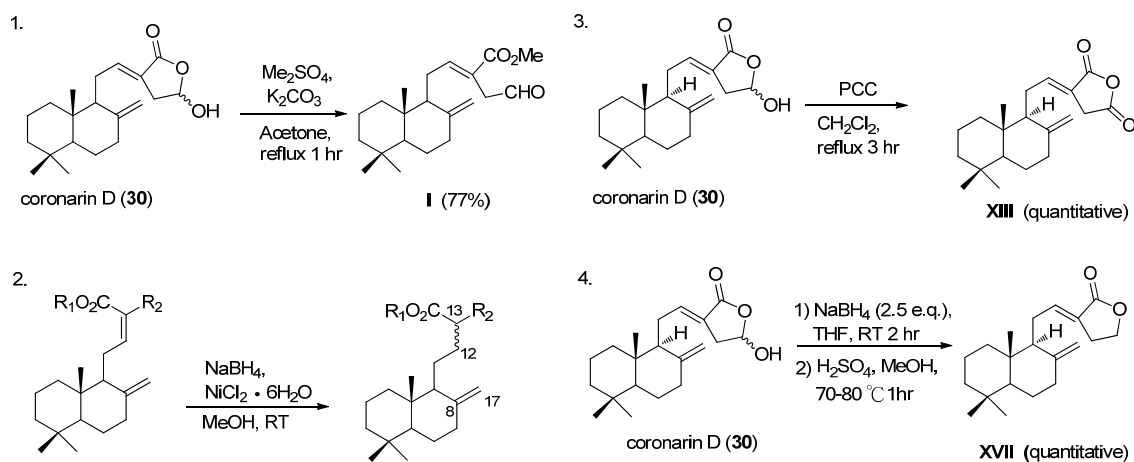
2.3 結論

本研究原先預期以 coronarin D (**30**) 作為起始物，經由一系列反應，利用原有內脂環，開環再進一步重新形成七員環，合成 12,13-dihydrogalanal A/B，或進一步胺基化形成胺基衍生物。然而根據原有之反應設計，成功的反應步驟僅達到第四步，且第四步反應結果僅根據少量反應之氘譜結果推定，且未經純化，實際產率將比估算值更低(<63%) (Scheme 26)。



Scheme 26. Preparation of compound IV.

嘗試其他針對 *exo*-methylene 的修飾與提高反應性的策略後，仍然在產率方面無法突破，以致無法進一步合成七員環之標的產物。雖然現階段的努力尚未達成目標，然過程中一些較為成功的反應方法，仍可以作為未來繼續研究之基石，包括以 1) 硫酸二甲酯/碳酸鉀進行甲基化反應，可針對內脂環進行開環且形成 methyl ester；2) 以 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 和硼氫化鈉在甲醇中反應，產生 $(\text{Ni}_2\text{B})_2\text{H}_3$ ，可選擇性還原 Δ^{12} 位置上的共軛雙鍵，而不影響 $\Delta^{8(17)}$ 位置上的 *exo*-methylene；3) 以 pyridinium chlorochromate 作為氧化劑，可氧化 15 位置上屬於 hemiacetal 上的羥基，形成酸酐結構；4) 以硼氫化鈉進行還原，再以濃硫酸和少量甲醇進行合環，兩階段反應可選擇性還原 15 位置上屬於 hemiacetal 上的羥基 (Scheme 27)。



Scheme 27. Successful sythetic methods.



參、實驗部分

3.1 儀器與材料

3.1.1 理化性質測定儀器

各化合物之物理數據係由下列儀器測定：

UV: Hitachi U-2001 spectrophotometer

MS: Esquire 2000 ion trap mass spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen, Germany)

MicroOTOF orthogonal ESI-TOF mass spectrometer (Bruker Daltonics, Bremen, Germany)

NMR: Bruker Avance 400 spectrometer

Bruker Avance III 600 spectrometer, equipped with a 5mm cryoprobe

溶劑校正值如下：

CDCl_3 : δ_{H} 7.24, δ_{C} 77.0

3.1.2 成分分離之儀器及材料

Silica gel: Silica gel 60, 40~63 μm /230~400 mesh, Batch No.: Merck/TA 1259185

TLC (Thin Layer Chromatography):

TLC plate, Silica gel 60 F₂₅₄, aluminum sheets, Merck

SEC (Size-exclusion Chromatography):

Sephadex LH-20 (Pharmacia, Fine Chemicals, Inc., New Market, N.J.)

3.1.3 試劑與溶媒

D-solvent: CDCl_3 (Cambridge Isotope Lab. Inc.) (Andover, MA, USA)

AR grade solvent: Hexane, CH_2Cl_2 , EtOAc, MeOH, MeCN, CHCl_3 , Acetone, *n*-BuOH,

EtOH (Mallinckrodt Baker Inc., USA)



顯色劑：Anisaldehyde (Merck, Germany)

試藥：

Dimethyl sulfate (Aldrich)

Potassium carbonate (Sigma-Aldrich)

Ethylene glycol (Merck)

Toluene-*p*-sulfonic acid (Merck)

Toluene (J.T.Baker) (Merck)

Sodium borohydride (Sigma-Aldrich)

Nickel chloride (Acros)

MeOH, anhydrous (Merck)

Borane THF complex 1.0 M (Aldrich)

Hydrogen peroxide (Wako, Japan)

meta-Chloroperbenzoic acid (Acros)

Oxone (potassium peroxomonosulfate) (Acros)

Sodium bicarbonate (Acros)

Hydrochloric acid, min. 37% (RDH)

Lithium bis(trimethylsilyl)amide; Lithium hexamethyldisilazide (LiHMDS) (Acros)

Pyridinium chlorochromate (Aldrich)

Selenium dioxide (Acros)

Dess-Martin periodinane (DMP) 自行合成

Sodium sulfate, anhydrous (Showa, Japan)

Magnesium sulfate, anhydrous (Wako, Japan)

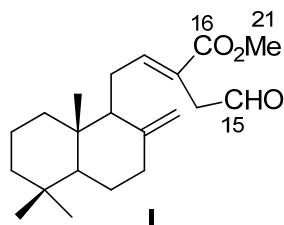
Diatomaceous earth (Celite) (First Chemical company)



3.2 Coronarin D 衍生物之製備與物理數據

3.2.1 化合物 I-IV 之製備(Scheme 14)

3.2.1.1 化合物 I 之製備



取化合物 **30** (1.2 g, 3.7 mmol) 和 K_2CO_3 (840 mg, 6.0 mmol) 於 50 mL 雙頸瓶中，於氮氣環境下，加入 30 mL 丙酮，待溶解後，於冰浴環境下加入 Me_2SO_4 (620 μ L, 6.5 mmol)，接著加熱迴流直到起始物反應完畢(1 h)，停止加熱並加入 50 滴醋酸，於常溫下攪拌一段時間後，以濾紙過濾，濾液經減壓濃縮乾燥後，以乙酸乙酯萃取(10 mL \times 3)，萃取液依序以 $NaHCO_3$ 水溶液(30 mL)、飽和氯化鈉水溶液(30 mL)和水(30 mL)萃洗後，有機層以無水硫酸鈉除水，濃縮乾燥，再以矽膠管柱純化(32.5 g)，乙酸乙酯-己烷(3:97~8:92)為沖提液，得到透明油狀物，為產物 **I** (966.2 mg, 產率 77%)。

化合物 **I** 之物理數據如下：

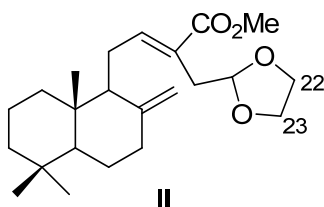
R_f : 0.45 (20% EtOAc/Hexanes)

1H NMR ($CDCl_3$, 600 MHz): 見 Table 37

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 150 MHz): 見 Table 37

ESI-MS m/z : $[M + Na]^+$ 355.3

3.2.1.2 化合物 II 之製備



化合物 **I** (656.1 mg, 2.0 mmol) 溶於 12 mL 甲苯中，加入 25 mL 圓底瓶中，加入少量 *p*-TsOH 為催化劑與 ethylene glycol (500 μ L, 9.0 mmol)，接上 Dean-Stark 裝置(water separator)後，於氮氣下加熱迴流十二小時，冷卻後依序以 $NaHCO_3$ 水溶液

(15 mL)、飽和氯化鈉水溶液(15 mL)和水(15 mL)萃洗後，有機層以無水硫酸鈉除水，濃縮後之殘留物再以矽膠管柱純化(19.0 g)，乙酸乙酯-己烷(8:92)為沖提液，得到透明油狀產物 **II** (595.7 mg, 產率 80%)。

化合物 **II** 之物理數據如下：

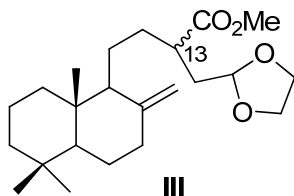
R_f : 0.37 (20% EtOAc/Hexanes)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): 見 Table 37

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): 見 Table 37

ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 399.3, $[\text{M} - \text{H}]^-$ 375.1

3.2.1.3 化合物 **III** 之製備



將化合物 **II** (531.8 mg, 1.4 mmol) 溶於 11 mL 無水甲醇，加入含有 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (50 mg, 0.2 mmol) 之 25 mL 雙頸瓶中。接著於冰浴環境下，以固體加料管緩慢加入 NaBH_4 (400 mg, 10.5 mmol)，移除產生的氫氣後，於常溫下攪拌反應至起始物反應完畢(1 h)。溶液以甲醇稀釋後，以矽藻土過濾(Celite)，濾液以 1N HCl 水溶液中中和，減壓濃縮乾燥後，以水(10 mL)/乙酸乙酯(10 mL \times 3)分配萃取，有機層以飽和氯化鈉水溶液(30 mL)和水(30 mL)萃洗，有機層以無水硫酸鎂除水，濃縮得到透明油狀物，為產物 **III** (465.8 mg, 產率 87%)。

化合物 **III** 之物理數據如下：

R_f : 0.37 (20% EtOAc/Hexanes)；沒有 UV 吸收

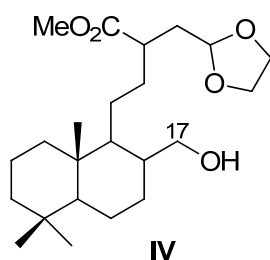
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz): 見 Table 37

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz): 見 Table 37

ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 401.3



3.2.1.4 化合物 IV 之製備



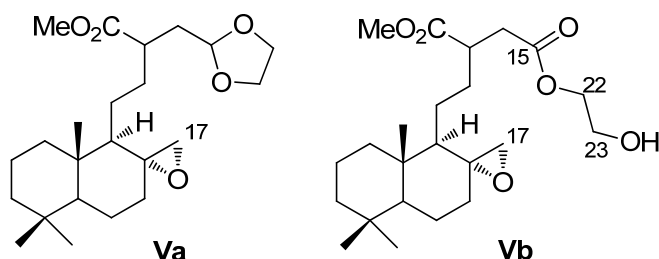
取化合物 III (11.1 mg, 0.03 mmol) 於 10 mL 雙頸瓶中，於氮氣環境下加入無水四氫呋喃(4 mL)，待均勻溶解後，於冰浴環境下加入過量的 borane-THF complex (1.0 M) (60 μ L)，接著於常溫下反應至起始物全數反應完畢(3.5 小時)，加入水(1 mL)終止反應；再加入兩滴 1N 氫氣化鈉水溶液與過氧化氫水溶液(30%, 20 μ L)，於常溫下反應五小時。溶液以冰水(10 mL)稀釋，以乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取，以無水硫酸鎂除水，濃縮得透明油狀物(7.3 mg)。

化合物 IV 之物理數據如下：

R_f : 0.21 (80% EtOAc/Hexanes)；沒有 UV 吸收

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.65 (H_3 -20), 0.76-0.86 (H_3 -18,19), 1.04-2.13 (m, overlap, H-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 14), 2.54 (m, H-13), 3.45-3.70 (m, H_2 -17), 3.66 (s, H_3 -21), 3.81 & 3.92 (m, H_2 -22 & H_2 -23), 4.88 (m, H-15).

3.2.2 化合物 Va 與 Vb 之製備(Scheme 15)



方法一：

化合物 III (121.0 mg, 0.3 mmol) 溶於 3 mL 的無水二氯甲烷中，於氮氣下，置入於含有 *m*-CPBA (90.7 mg, 0.5 mmol) 之 10 mL 雙頸瓶中，於室溫下攪拌三小時後，加入 10% NaHCO_3 水溶液終止反應。溶液以 10% NaHCO_3 水溶液萃洗至中性後，再以飽和氯化鈉水溶液(10 mL)和水(10 mL)萃洗，有機層減壓濃縮，所得殘留物再以矽膠管柱純化(4.0 g)，乙酸乙酯-己烷(0:100~40:60)為沖提液，得到透明油狀產物



Va (58.4 mg, 產率 36%)和 **Vb** (17.2 mg, 產率 10%)。

方法二：

化合物 **III** (200.0 mg, 0.5 mmol)溶於 7.5 mL 丙酮，於 25 mL 圓底瓶中，加入 NaHCO_3 (232.0 mg, 28.7 mmol)。於冰浴環境下，以加料漏斗緩慢加入 Oxone 水溶液 7.5 mL (433.5 mg, 0.05 mmol 溶於 7.5 mL 的水中)，接著於室溫下攪拌反應半小時，以少量乙酸乙酯(10 mL \times 2)萃取，合併萃取液以飽和氯化鈉水溶液(20 mL)和水(20 mL)萃洗，有機層以無水硫酸鎂除水，濃縮所得殘留物再以矽膠管柱純化(7.0 g)，甲醇-氯仿(0:100~2:98)為沖提液，得到透明油狀產物 **Va** (38.4 mg, 產率 18%) 和 **Vb** (66.0 mg, 產率 30%)。

化合物 **Va** 之物理數據如下：

R_f : 0.63 (60% EtOAc/Hexanes)；沒有 UV 吸收

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz)：見 Table 38

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz)：見 Table 38

ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 417.3

化合物 **Vb** 之物理數據如下：

R_f : 0.34 (60% EtOAc/Hexanes)；沒有 UV 吸收

ESI-MS m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ 433.3, $[\text{M} - \text{H}]^-$ 409.1

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 600 MHz)：見 Table 38

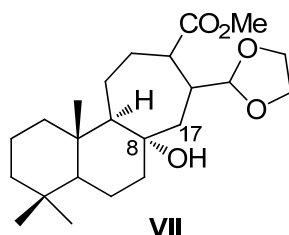
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 150 MHz)：見 Table 34

3.2.3 化合物 **VI** 之製備(Scheme 16)

於 10 mL 雙頸瓶加入化合物 **Va** (18.3 mg, 0.05 mmol) (溶於 2 mL 的丙酮)，於氮氣下加入十滴 1N HCl 水溶液，於常溫下攪拌反應四十八小時後，加入 5% NaHCO_3 水溶液(800 μL)終止反應。溶液減壓濃縮乾燥後，以二氯甲烷萃取(3 mL \times 3)，有機層依序以 5% NaHCO_3 水溶液(10 mL)、飽和氯化鈉水溶液(10 mL)和水(10 mL)萃洗，經無水硫酸鈉除水，濃縮得到透明油狀物(8.1 mg)。



3.2.4 化合物 VII 之製備(Scheme 17)



化合物 **Va** (9.5 mg, 0.02 mmol) 溶於 3 mL 的無水四氫呋喃，置入於 10 mL 雙頸瓶中，在氮氣中，乾冰環境下 (-78°C) 下，加入 LiHMDS (30 μL)，並攪拌反應六小時。溶液以二氯甲烷 (3 mL) 稀釋後，加水 (5 mL) 並以二氯甲烷 (5 mL \times 3) 萃取，有機層合併後以無水硫酸鈉除水後，濃縮乾燥，再以矽膠管柱 (0.4 g) 純化，氣仿為沖提液，得到透明油狀產物 **VII** (0.5 mg, 產率 5%)。

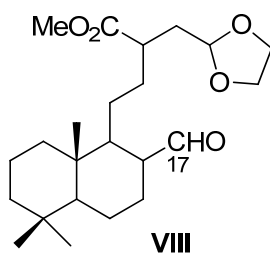
化合物 **VII** 之物理數據如下：

R_f : 0.18 (20% EtOAc/Hexanes)；沒有 UV 吸收

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.66-0.93 (H_3 -18, 19, 20), 1.10-2.52 (m, overlap, H-1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14), δ 3.66 (H_3 -21), 3.81&3.91 (m, H_2 -22 & H_2 -23), 4.86 (m, H-15).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 150 MHz): δ 14.6 (q, C-20), 18.7 (t, C-2), 21.7 (q, C-19), 33.4 (q, C-18), 39.1 (t, C-1), 40.7 (d, C-13), 42.0 (t, C-3), 51.2 (q, C-21), 65.0 (t, C-22, 23), 102.8 (d, C-15).

3.2.5 化合物 VIII 之製備(Scheme 18)



1) 置化合物 **III** (12.8 mg, 0.03 mmol) 於 10 mL 雙頸瓶中，於氮氣下加入無水二氯甲烷 (2 mL)，待溶解後，於冰浴環境下加入過量的 borane-THF complex (1.0 M) (140 μL)，接著於常溫下反應至起始物反應完畢 (1 h) 後，以減壓濃縮除去有機溶媒；
2) 於 10 mL 雙頸瓶中加入 PCC (25.4 mg, 0.11 mmol) 和 NaOAc (10.1 mg, 0.12 mmol)，於氮氣環境下，將上述步驟之產物溶於無水二氯甲烷 (5 mL) 中加入，加熱迴流攪拌

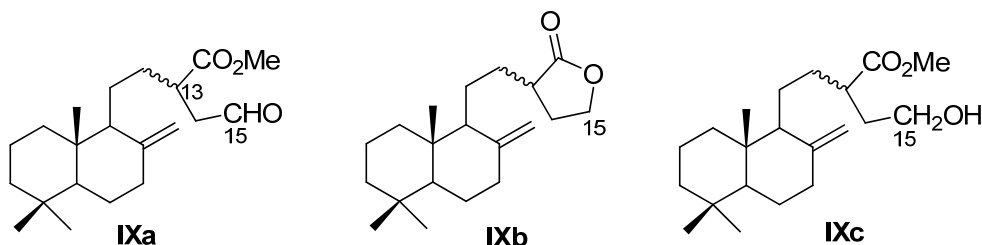
四小時後，以二氯甲烷(5 mL)稀釋並以矽藻土過濾，濾液減壓濃縮後以二氯甲烷(5 mL)溶解並以水(5 mL)萃洗，有機層減壓濃縮後再以矽膠管柱(0.5 g)純化，二氯甲烷為沖提液，得到透明油狀產物 **VIII** (34.8 mg)。

化合物 **VIII** 之物理數據如下：

R_f : 0.75 (20% EtOAc/Hexanes)；沒有 UV 吸收

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.82-0.90 (H_3 -18, 19, 20), 1.10-2.66 (m, overlap, H-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 14), δ 3.67 (m, H_3 -21), 3.82 & 3.93 (m, H_2 -22 & H_2 -23), 4.88 & 5.01 (m, H_2 -17), 5.3 (m, H-15), 9.93 (m, -CHO).

3.2.6 化合物 **IXa-IXc** 之製備(Schemes 19, 23 & 24)



方法一：化合物 **I** (103.4 mg, 0.3 mmol) 溶於 4 mL 的無水甲醇後，加入於含有 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (46 mg, 0.2 mmol) 之 10 mL 雙頸瓶中。接著於冰浴環境下，以固體加料管緩慢加入 NaBH_4 (60 mg, 1.6 mmol)，移除產生的氫氣後，於常溫下攪拌反應一小時。溶液以甲醇(5 mL)稀釋後，以矽藻土過濾(Celite)，濾液以 1N HCl 水溶液中中和，減壓濃縮後，加水(5 mL)稀釋後以乙酸乙酯(5 mL \times 3)萃取，萃取液再以飽和氯化鈉水溶液(15 mL)和水(15 mL)萃洗，無水硫酸鎂除水，濃縮後之殘留物再以矽膠管柱純化(3.7 g)，乙酸乙酯-己烷(0:100~10:90)為沖提液，得到透明油狀產物 **IXa** (8.9 mg, 產率 9%)、**IXb** (13.6 mg, 產率 14%) 和 **IXc** (15.9 mg, 產率 15%)。

方法二：化合物 **I** (91.1 mg, 0.3 mmol) 溶於 4 mL 的無水甲醇後，加入於含有 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (50 mg, 0.2 mmol) 之 10 mL 雙頸瓶中。接著於冰浴環境下，以固體加料管緩慢加入 NaBH_4 (73 mg, 1.9 mmol)，移除產生的氫氣後，於常溫下攪拌反應十八小時。溶液以甲醇(5 mL)稀釋後，以矽藻土過濾(Celite)，濾液以 1N HCl 水溶液中中和，減壓濃縮乾燥後，加水(5 mL)稀釋後以乙酸乙酯(5 mL \times 3)萃取，萃取液以飽和氯化鈉水溶液(15 mL)和水(15 mL)萃洗，經無水硫酸鎂除水，濃縮所得殘留物再以矽膠管柱純化(3.5 g)，乙酸乙酯-己烷(0:100~15:85)為沖提液，得到透明油狀產物

IXa (6.1 mg, 產率 7%)、**IXb** (34.4 mg, 產率 40%)和 **IXc** (9.1 mg, 產率 10%)。

以下為針對合成 **IXb** 之方法：

方法三(**IXb**)：化合物 **30** (1.2 g, 3.8 mmol)溶於 30 mL 的無水甲醇後，加入於含有 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (180 mg, 0.7 mmol)之 100 mL 雙頸瓶中。接著於冰浴下，以固體加料管緩慢加入 NaBH_4 (833 mg, 22.0 mmol)，移除產生的氫氣後，於冰浴下攪拌反應半小時。溶液以甲醇(30 mL)稀釋後，以矽藻土過濾(Celite)，濾液以 1N HCl 水溶液中中和，減壓濃縮後，加水(20 mL)稀釋後以乙酸乙酯(20 mL \times 3)萃取，萃取液以飽和氯化鈉水溶液(60 mL)和水(60 mL)萃洗，經無水硫酸鎂除水，濃縮所得殘留物再以矽膠管柱純化(13.5 g)，乙酸乙酯-己烷(8:92~10:90)為沖提液，得到透明油狀產物 **IXb** (86.8 mg, 產率 7.6%)。

方法四(**IXb**)：化合物 **XVII** (214.5 mg, 0.67 mmol)溶於甲醇-四氫呋喃(1:4, 10 mL)中，置入於含有 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (50 mg, 0.2 mmol)之 25 mL 雙頸瓶中。接著於冰浴下，以固體加料管緩慢加入 NaBH_4 (144 mg, 3.8 mmol)，移除產生的氫氣後，於冰浴下攪拌反應半小時。溶液以甲醇(10 mL)稀釋後，以矽藻土過濾(Celite)，濾液以 1N HCl 水溶液中中和，減壓濃縮後，加水(10 mL)稀釋後以乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取，接著萃取液以飽和氯化鈉水溶液(30 mL)和水(30 mL)萃洗，經無水硫酸鎂除水後，濃縮得相當量的產物 **IXb** (200.0 mg)。

化合物 **IXa** 之物理數據如下：

R_f : 0.46 (20% EtOAc/Hexanes)；沒有 UV 吸收

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)：見 Table 39

化合物 **IXb** 之物理數據如下：

R_f : 0.37 (20% EtOAc/Hexanes)；沒有 UV 吸收

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)：見 Table 39

化合物 **IXc** 之物理數據如下：

R_f : 0.13 (20% EtOAc/Hexanes)；沒有 UV 吸收

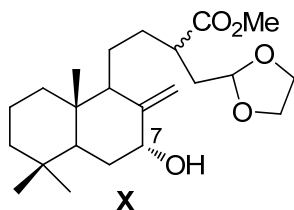
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz)：見 Table 39

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz)：見 Table 39



3.2.7 化合物 X-XII 之製備(Scheme 20)

3.2.7.1 化合物 X 之製備



取化合物 III (202.0 mg, 0.5 mmol) 溶於乙醇(5 mL)後，置入於含有 SeO_2 (199.5 mg, 1.8 mmol) 之 10 mL 雙頸瓶中，於氮氣下，加熱 $60-70^\circ\text{C}$ 二十小時，溶液由透明轉為橘紅色，減壓濃縮除去有機溶媒後，以乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取，萃取液以飽和氯化鈉水溶液(30 mL)和水(30 mL)萃洗，經無水硫酸鎂除水後，濃縮所得殘留物再以矽膠管柱純化(8.0 g)，乙酸乙酯-己烷(10:90~40:60)為沖提液，得到透明油狀產物 X (69.4 mg, 產率 33%)。

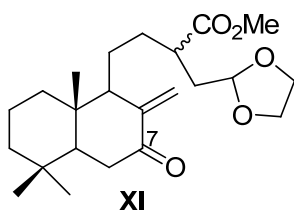
化合物 X 之物理數據如下：

R_f : 0.23 (40% EtOAc/Hexanes)

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.59 (s, H₃-20), 0.75 (s, H₃-19), 0.83 (s, H₃-18), 1.02 (m, H-1 α), 1.11-1.84 (m, overlap, H-1 β , 2, 3, 5, 6, 9, 11, 12), 2.05 (m, H-14), 2.53 (m, H-13), 3.64 (s, H₃-21), 3.78 & 3.90 (m, H₂-22 & H₂-23), 4.31 (t, $J = 2.7$ Hz, H-7), 4.55 & 4.88 (m, H₂-17), 4.84 (t, $J = 4.4$ Hz, H-15).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 13.3 (q, C-20), 19.3 (t, C-2), 20.8 (t, C-11), 21.4 (q, C-19), 30.8 (t, C-12), 31.4 (t, C-6), 33.0 (s, C-4), 33.2 (q, C-18), 36.5 (t, C-14), 38.6 (t, C-1), 39.7 (s, C-10), 40.7 (d, C-13), 42.0 (t, C-3), 47.6 (d, C-5), 50.5 (d, C-9), 51.4 (q, C-21), 64.9 (t, C-22, 23), 73.9 & 74.0 (d, C-7), 102.7 (d, C-15), 109.5 & 109.7 (t, C-17), 149.3 & 149.5 (s, C-8), 176.3 & 176.4 (s, C-16).

3.2.7.2 化合物 XI 之製備



取化合物 X (69.4 mg, 0.2 mmol) 溶於無水二氯甲烷(5 mL)後，置入於含有

Dess-Martin periodinane (DMP, 199.0 mg, 0.5 mmol)之 10 mL 雙頸瓶中，於氮氣下，常溫下攪拌反應十九小時，溶液倒入 10%Na₂S₂O₃ 水溶液(5 mL)中，以二氯甲烷(5 mL × 3)萃取，有機層合併後，依序以 NaHCO₃ 水溶液(15 mL)、飽和氯化鈉水溶液(15 mL)和水(15 mL)萃洗後，經無水硫酸鈉除水，濃縮所得殘留物再以矽膠管柱純化(3 g)，乙酸乙酯-己烷(8:92~15:85)為沖提液，得到透明油狀產物 **XI** (33.4 mg, 產率 48%)。

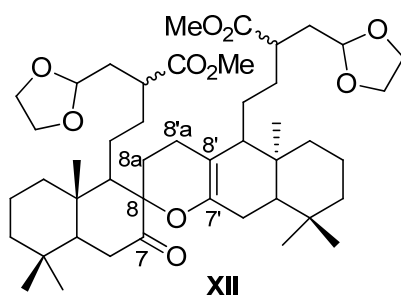
化合物 **XI** 之物理數據如下：

R_f: 0.37 (40% EtOAc/Hexanes)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.72 (s, H₃-20), 0.79 (s, H₃-19), 0.80 (s, H₃-18), 1.00 (m, H-1α), 1.11-1.85 (m, overlap, H-1β, 2, 3, 5, 6, 9, 11, 12), 2.02 (m, H-14), 2.22 (dd, *J* = 17.0, 14.2 Hz, H-6a), 2.52 (dd, *J* = 16.9, 4.2 Hz, H-6b), 2.52 (m, H-13), 3.63 (s, H₃-21), 3.76 & 3.87 (m, H₂-22 & H₂-23), 4.82 (t, *J* = 4.2 Hz, H-15), 5.07 & 5.75 (m, H₂-17).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 13.8 (q, C-20), 18.8 (t, C-2), 20.7 (q, C-19), 22.5 (t, C-11), 31.8 (t, C-12), 32.5 (q, C-18), 33.5 (s, C-4), 36.4 (t, C-14), 38.1 (s, C-10), 38.5 (t, C-1 & C-6), 40.8 (d, C-13), 41.6 (t, C-3), 51.4 (q, C-21), 51.8 (d, C-5), 55.3 (d, C-9), 64.85 & 64.89 (t, C-22, 23), 102.5 & 102.6 (d, C-15), 118.2 (t, C-17), 148.2 (s, C-8), 175.9 (s, C-16), 203.7 (s, C-7).

3.2.7.3 化合物 **XII** 之製備



化合物 **XI** 測完 NMR 圖譜後，以二氯甲烷回收，減壓濃縮乾燥，常溫下保存數天，重新鑑定結構發現大部分化合物已形成化合物 **XI** 的二聚體，即化合物 **XII**。

化合物 **XII** 之物理數據如下：

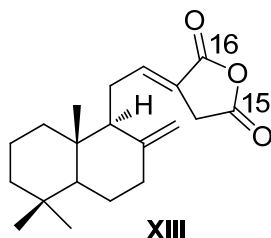
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 0.65-0.98 (H₃-18, 19, 20 & H₃-18', 19', 20'), 3.61 & 3.63 & 3.64 (s, H₃-21&21'), 3.78 & 3.90 (m, H₂-22, 23 & H₂-22', 23'), 4.84 (m, H-15 & H-15').

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 13.4 & 15.4 (q, C-20,20'), 18.2 & 18.8 (t, C-2,2'), 21.0 & 21.4 (q, C-19), 22.3 (t, C-8a), 24.8 & 25.2 (t, C-11,11'), 25.9 (t, C-8'a), 32.8 & 33.0 (q, C-18,18'), 33.0&33.8 (s, C-4,4'), 34.5 & 34.8 (t, C-12,12'), 35.7 & 35.8 & 36.6 (t, C-14,14'), 37.2 & 38.9 (s, C-10), 36.6 (t, C-6,6'), 38.6 & 39.8 (t, C-1,1'), 40.8 & 41.0 (d, C-13), 41.5 & 42.1 (t, C-3,3'), 51.4 & 51.5 (q, C-21), 49.6 & 52.4 & 55.8 (d, C-5',9,9'), δ 60.4 (d, C-5), 64.9 (t, C-22, 23, 22', 23'), 85.4 (s, C-8), 102.7 (s, C-8'), 102.7 & 102.8 (d, C-15,15'), 145.6 (s, C-7'), 176.0&176.3 (s, C-16,16'), 208.0 (s, C-7).

ESIMS m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ 785

3.2.8 化合物 XIII-XVI 之製備(Scheme 22)

3.2.8.1 化合物 XIII 之製備



置化合物 **30** (116.9 mg, 0.37 mmol)和 PCC (151.0 mg, 0.67 mmol)於 10 mL 雙頸瓶中，於氮氣下，加入無水二氯甲烷(6 mL)，待溶解後，加熱迴流三小時，待冷卻後加入乙醚(6 mL)稀釋，以矽藻土過濾，並以乙醚萃洗，濾液減壓濃縮可得化合物 **XIII** (116.2 mg)。

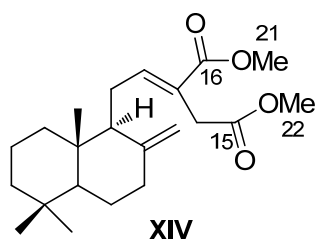
化合物 **XIII** 之物理數據如下：

R_f : 0.40 (20% EtOAc/Hexanes)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.71 (s, H₃-20), 0.81 (s, H₃-19), 0.88 (s, H₃-18), 1.00-2.43 (m, overlap, H-1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 12), 3.46 (s, H₂-14), 4.31 (s, H_a-17), 4.83 (s, H_b-17).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.3 (q, C-20), 19.3 (t, C-2), 21.7 (q, C-19), 24.0 (t, C-6), 26.1 (t, C-11), 31.9 (t, C-14), 33.5 (q, C-18), 33.6 (s, C-4), 37.7 (t, C-7), 39.4 (t, C-1), 39.5 (s, C-10), 41.9 (t, C-3), 55.4 (d, C-5), 56.1 (d, C-9), 107.5 (t, C-17), 121.9 (s, C-13), 147.6 (d, C-12), 147.9 (s, C-8), 164.8 (s, C-16), 168.5 (s, C-15).

3.2.8.2 化合物 XIV 之製備



化合物 XIII (116.2 mg, 0.37 mmol) 溶於甲醇(6 mL)中，置入 10 mL 雙頸瓶中，於氮氣下，加熱迴流三小時，直到起始物反應完畢，減壓濃縮除去有機溶媒後，加入 K_2CO_3 (210.8 mg, 1.5 mmol) 及丙酮(6 mL)，待溶解後，於氮氣及冰浴下，加入 Me_2SO_4 (160 μ L, 1.7 mmol)，加熱迴流兩小時，冷卻後，以濾紙過濾，濾液經減壓濃縮後，以乙酸乙酯(5 mL \times 3)萃取，依序以 $NaHCO_3$ 水溶液(15 mL)、飽和氯化鈉水溶液(15 mL)和水(15 mL)萃洗後，經無水硫酸鈉除水，濃縮所得殘留物再以矽膠管柱純化(4 g)，乙酸乙酯-己烷(3:97~8:92)為沖提液，得到透明油狀產物 XIV (42.5 mg, 產率 32%)。

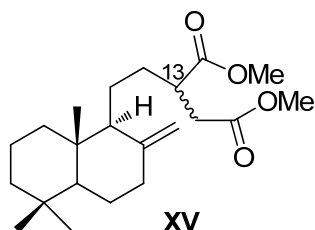
化合物 XIV 之物理數據如下：

R_f : 0.40 (20% EtOAc/Hexanes)

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 0.69 (s, H_3 -20), 0.79 (s, H_3 -19), 0.86 (s, H_3 -18), 1.03 (td, J = 12.8, 4.1 Hz, H-1 α), 1.09 (dd, J = 12.6, 2.7 Hz, H-5), 1.16 (td, J = 13.3, 4.2 Hz, H-3 α), 1.31 (dd, J = 12.9, 4.2 Hz, H-6 β), 1.38 (m, H-3 β), 1.49 (m, H-2 α), 1.55 (dt, J = 13.4, 3.3 Hz, H-2 β), 1.67 (m, H-6 α), 1.71 (m, H-1 β), 1.84 (br. d, J = 10.5 Hz, H-9), 2.00 (td, J = 13.0, 5.1 Hz, H-7 α), 2.19 (ddd, J = 16.6, 11.0, 7.0 Hz, H-11a), 2.36 (m, H-7 β , 11b), 3.35 (d, J = 1.8 Hz, H-14), 3.67 (s, H_3 -22), 3.70 (s, H_3 -21), 4.38 (d, J = 0.8 Hz, H-17a), 4.81 (d, J = 1.1 Hz, H-17b), 6.87 (t, J = 6.6 Hz, H-12).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 14.3 (q, C-20), 19.3 (t, C-2), 21.7 (q, C-19), 24.1 (t, C-6, 11), 32.4 (t, C-14), 33.5 (s, C-4), 33.6 (q, C-18), 37.9 (t, C-7), 39.2 (t, C-1), 39.5 (s, C-10), 42.0 (t, C-3), 51.9 & 52.0 (q, C-21 & 22), 55.3 (d, C-5), 56.4 (d, C-9), 107.8 (t, C-17), 124.8 (s, C-13), 147.4 (d, C-12), 148.1 (s, C-8), 167.3 (s, C-16), 171.2 (s, C-15).

3.2.8.3 化合物 **XV** 之製備



方法同化合物 **III** 的製備(Scheme 14)。化合物 **XIV** (42.5 mg, 0.12 mmol) 溶於 5 mL 的無水甲醇後，置入含有 $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (14.0 mg, 0.06 mmol) 之 10 mL 雙頸瓶中。接著於冰浴環境下，以固體加料管緩慢加入 NaBH_4 (24.8 mg, 0.65 mmol)，移除產生的氫氣後，繼續攪拌三十分鐘，以甲醇(5 mL)稀釋後，經矽藻土過濾(Celite)，濾液以 1N HCl 水溶液中中和，減壓濃縮後，加水(5 mL)稀釋後以乙酸乙酯(5 mL \times 3)萃取，萃取液再以飽和氯化鈉水溶液(15 mL)和水(15 mL)萃洗，經無水硫酸鎂除水，濃縮得到透明油狀產物 **XV** (42.7 mg)。

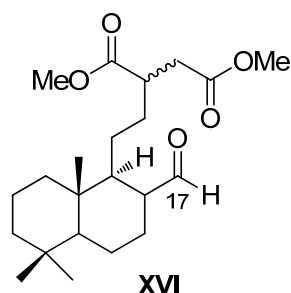
化合物 **XV** 之物理數據如下：

R_f : 0.43 (20% EtOAc/Hexanes)；沒有 UV 吸收

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.63 (s, H₃-20), 0.77 (s, H₃-19), 0.84 (s, H₃-18), 0.93-1.72 (m, overlap, H-1, 2, 3, 5, 6, 9, 11, 12), 1.93 (td, $J = 12.9, 4.9$ Hz, H-7 α), 2.35 (m, H-7 β), 2.42 (m, H-14a), 2.69 (dd, $J = 16.3, 9.3$ Hz, H-14b), 2.80 (m, H-13), 3.64 & 3.65 (s, H₃-22), 3.67 & 3.68 (s, H₃-21), 4.40 & 4.42 (s, H-17a), 4.78 (s, H-17b).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.4 (q, C-20), 19.4 (t, C-2), 20.9 & 21.0 (t, C-12), 21.7 (q, C-19), 24.4 (t, C-6,11), 29.7 & 31.1 (t, C-14), 33.5 (s, C-4), 33.6 (q, C-18), 35.6 & 36.2 (t, C-7), 38.3 & 38.9 (t, C-1), 39.7 (s, C-10), 41.56 & 41.60 (d, C-13), 42.1 (t, C-3), 51.7 (q, C-21 & 22), 55.5 (d, C-5), 56.6 & 56.9 (d, C-9), 106.1 & 106.3 (t, C-17), 148.3 & 148.4 (s, C-8), 172.5 (s, C-16), 175.5 (s, C-15).

3.2.8.4 化合物 XVI 之製備



方法同化合物 VIII 的製備(Scheme 18)。取化合物 XV (42.7 mg, 0.12 mmol) 溶於無水二氯甲烷(2 mL)中，待溶解後，於氮氣下置入 10 mL 雙頸瓶中，接著於冰浴下加入過量的 borane-THF complex (1.0 M) (220 μ L)，於常溫下攪拌反應至起始物反應完畢(1 h)，以減壓濃縮除去有機溶媒；於 10 mL 雙頸瓶中加入 PCC (104.4 mg, 0.47 mmol)，於氮氣環境下，加入上述步驟之產物(溶於無水二氯甲烷 5 mL)，加熱迴流四小時後，以乙醚(5 mL)稀釋並以矽藻土過濾，濾液減壓濃縮後以乙醚(5 mL \times 3)萃取並依序以飽和氯化鈉水溶液(15 mL)和水(15 mL)萃洗，減壓濃縮所得殘留物再以矽膠管柱純化(2.5 g)，乙酸乙酯-己烷(3:97~8:92)為沖提液，得到透明油狀產物 XVI (7.8 mg)。

化合物 XVI 之物理數據如下：

R_f : 0.25 (20% EtOAc/Hexanes)；沒有 UV 吸收

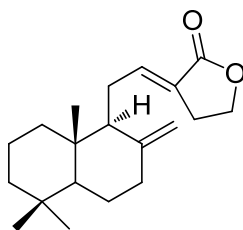
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.69 (s, H₃-20), 0.76 (s, H₃-19), 0.83 (s, H₃-18), 1.06-1.92 (m, overlap, H-1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 12), 2.29-2.50 (m, H-8), 2.62-2.76 (m, H₂-14), 2.85(m, H-13), 3.66 & 3.69 (s, H₃-21,22), 9.92 (s, H-17).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 15.2&15.3 (q, C-20), 18.6 & 18.8 (t, C-2,7), 21.5 & 21.7 (q, C-19), 22.3 & 22.4 (t, C-6), 26.4 & 26.5 (t, C-11), 29.7 & 30.6 (t, C-12), 33.19 & 33.24 (s, C-4), 33.4 & 33.5 (q, C-18), 35.5 & 36.1 (t, C-14), 37.7 (s, C-10), 38.4 & 38.6 (t, C-1), 41.2 & 41.3 (d, C-13), 41.9 & 42.0 (t, C-3), 47.1 & 47.2 (d, C-9), 51.8 & 51.9 (q, C-21, 22), 53.5 & 53.8 (d, C-8), 54.5 & 55.7 (d, C-5), 172.3 (s, C-15,16), 204.8 (d, C-7).



3.2.9 化合物 XVII-XX 之製備(Scheme 24)

3.2.9.1 化合物 XVII 之製備



置化合物 **30** (214.8 mg, 0.68 mmol)於 10 mL 雙頸瓶中，於氮氣下，加入無水四氫呋喃(5 mL)，待溶解後，於冰浴下，以固體加料管緩慢加入 NaBH_4 (122.8 mg, 3.24 mmol)，於常溫下攪拌反應兩小時，直到起始物反應完畢；再於冰浴環境下加入甲醇(1 mL)和濃硫酸(200 μL)，在氮氣下，加熱 70-80 $^\circ\text{C}$ 一小時，冷卻後加水(5 mL)稀釋，以乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取，萃取液依序以 NaHCO_3 水溶液(30 mL)、飽和氯化鈉水溶液(30 mL)和水(30 mL)萃洗後，經無水硫酸鈉去水，濃縮得到相當量的產物 **XVII** (214.5 mg)。

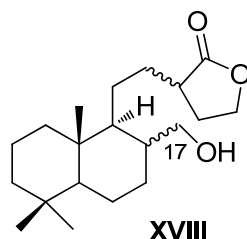
化合物 **XVII** 之物理數據如下：

R_f : 0.40 (40% EtOAc/Hexanes)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.69 (s, H₃-20), 0.79 (s, H₃-19), 0.85 (s, H₃-18), 1.04 (td, $J = 12.7, 4.1$ Hz, H-1 α), 1.09 (dd, $J = 12.5, 2.7$ Hz, H-5), 1.16 (td, $J = 13.3, 4.2$ Hz, H-3 α), 1.30 (dd, $J = 12.9, 4.3$ Hz, H-6 β), 1.38 (m, H-3 β), 1.48 (m, H-2 α), 1.55 (m, H-2 β), 1.67 (m, H-6 α), 1.71 (m, H-1 β), 1.84 (br. d, $J = 11.0$ Hz, H-9), 1.96 (td, $J = 13.0, 5.1$ Hz, H-7 α), 2.18 (m, H-11a), 2.35 (m, H-7 β , 11b), 2.84 (m, H-14), 4.33 & 4.35 & 4.37 (s, H₂-15 & H-17a), 4.79 (d, $J = 1.2$ Hz, H-17b), 6.68 (m, H-12).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.3 (q, C-20), 19.3 (t, C-2), 21.7 (q, C-19), 24.0 (t, C-6), 25.2 & 25.4 (t, C-11, 14), 33.5 (s, C-4), 33.5 (q, C-18), 37.7 (t, C-7), 39.2 (t, C-1), 39.4 (s, C-10), 41.9 (t, C-3), 55.3 (d, C-5), 56.1 (d, C-9), 65.3 (t, C-15), 107.4 (t, C-17), 124.4 (s, C-13), 142.4 (d, C-12), 148.0 (s, C-8), 171.3 (s, C-16).

3.2.9.2 化合物 XVIII 之製備



方法同化合物 IV&XVIII 的製備。置化合物 IXb (200.0 mg, 0.66 mmol)於 10 mL 雙頸瓶中，於氮氣下加入無水四氫呋喃(5 mL)，待溶解後，於冰浴下加入過量的 borane-THF complex (1.0 M) (900 μ L)，接著於常溫下反應至起始物反應完畢(1 h)，加入水(1 mL)終止反應；加入 2N 氫氧化鈉水溶液與過氧化氫水溶液(30%)，於常溫下反應一小時。溶液以冰水(5 mL)稀釋，以乙酸乙酯(10 mL \times 3)萃取，以無水硫酸鎂去水，濃縮後殘留物再以 Sephadex LH-20 管柱純化，甲醇-二氯甲烷(1:1)為沖提液，得到透明油狀產物 XVIII (48.4 mg, 產率 23%)。

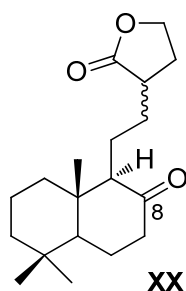
化合物 XVIII 之物理數據如下：

R_f : 0.27 (60% EtOAc/Hexanes)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.66 (s, H₃-20), 0.76 (s, H₃-19), 0.82 (s, H₃-18), 1.07-2.03 (m, overlap, H-1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 12), 1.93 & 2.37 (m, H₂-14), 2.49 (m, H-13), 3.52 & 3.63 (m, H₂-17), 4.16 & 4.32 (m, H₂-15).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 15.7 (q, C-20), 17.6 (t, C-2), 18.6 (t, C-6), 21.4 (q, C-19), 22.7 & 23.2 (t, C-11,14), 28.3 & 28.7 & 28.8 & 29.2 (t, C-7,12), 33.2 (s, C-4), 33.4 (q, C-18), 37.9 & 38.0 (s, C-10), 39.1 (t, C-1), 39.3 & 39.5 & 39.6 & 39.9 (d, C-8,13), 41.9 (t, C-3), 52.7 & 53.4 (d, C-9), 56.5 (d, C-5), 61.3 (t, C-17), 66.5 & 66.6 (t, C-15), 179.6 & 179.7 (s, C-16).

3.2.9.3 化合物 XX 之製備



方法一：置化合物 XVIII (48.3 mg, 0.15 mmol)和 PCC (76.2 mg, 0.35 mmol)於 10 mL 雙頸瓶中，於氮氣下，加入無水二氯甲烷(6 mL)，待溶解後，加熱迴流一小時，待冷卻後加入乙醚(5 mL)稀釋，經矽藻土過濾，並以乙醚萃洗，濾液減壓濃縮，再以矽膠管柱純化(2.0 g)，乙酸乙酯-己烷(20:80)為沖提液，得到透明油狀產物 XX (12.1 mg)。

方法二：方法同化合物 VIII&XVI 的製備。取化合物 IXb (105.6 mg, 0.35 mmol)溶於無水四氫呋喃(5 mL)中，待溶解後，於氮氣下置入 10 mL 雙頸瓶中，於冰浴下加入過量的 borane-THF complex (1.0 M) (600 μ L)，於常溫下攪拌反應至起始物反應完畢(1 小時)後，以減壓濃縮除去有機溶媒；於 10 mL 雙頸瓶中加入 PCC (242.6 mg, 1.10 mmol)，於氮氣環境下，加入上述步驟之產物(溶於無水二氯甲烷 6 mL)，加熱迴流一小時，冷卻後以乙醚(5 mL)稀釋，經矽藻土過濾，濾液減壓濃縮後以乙醚(5 mL \times 3)萃取，並依序以飽和氯化鈉水溶液(15 mL)和水(15 mL)萃洗，減壓濃縮所得殘留物再以矽膠管柱純化(3.9 g)，乙酸乙酯-己烷(10:90~40:60)為沖提液，得到透明油狀產物 XX (16.5 mg)。

反應 XIX 之產物物理數據如下：

R_f : 0.35 (40% EtOAc/Hexanes)

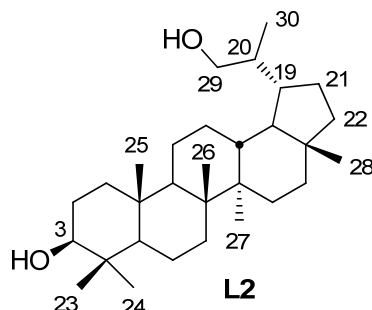
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.67 & 0.68 (s, H₃-20), 0.78-0.83 (s, H₃-19), 0.94 (s, H₃-18), 1.11-2.72 (m, overlap, H-1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 14), 4.16 & 4.31 (m, H₂-15).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.62 & 14.64 (q, C-20), 18.4 & 18.9 & 19.0 & 20.3 (t, C-2,6), 21.6 (q, C-19), 24.0 (t, C-11), 28.0 & 28.8 & 29.7 & 30.5 (t, C-12,14), 33.5 (q, C-18), 33.7 (s, C-4), 39.1 & 39.3 (t, C-1), 39.2 & 39.8 (d, C-13), 41.8 & 42.48 & 42.54 (t, C-3, 7), 42.7 & 42.8 (s, C-10), 54.17 & 54.21 (d, C-5), 64.2 & 64.3 (d, C-9), 66.5 & 66.7 (t, C-15), 179.4 & 179.7 (s, C-16), 212.0 & 212.1 (s, C-8).

ESI-MS m/z : $[M + H]^+$ 307, $[M + Na]^+$ 329, $[M - H]^-$ 305.



3.2.10 化合物 L2 之製備(Scheme 25)



方法同化合物 IV&XVIII 的製備。將化合物 lupeol (25.0 mg, 0.66 mmol) 置於 10 mL 雙頸瓶中，於氮氣下加入無水四氫呋喃(5 mL)，待溶解後，於冰浴下加入過量的 borane-THF complex (1.0 M)，於常溫下反應至起始物反應完畢(1 h)，加入水(1 mL)終止反應；加入 2N 氫氧化鈉水溶液與過氧化氫水溶液(30%)，於常溫下反應一小時。溶液以冰水(5 mL)稀釋，以乙酸乙酯(5 mL × 3)萃取，合併萃取液以水(15 mL)萃洗，經無水硫酸鎂除水，濃縮得到白色固體，為化合物 L2 (34.2 mg)。

化合物 L2 之物理數據如下：

R_f : 0.31 (40% EtOAc/Hexanes)

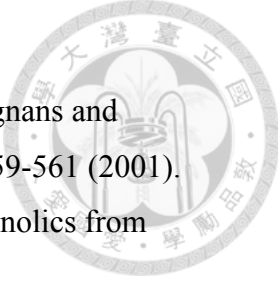
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 0.71 (s, H₃-24), 0.74 (s, H₃-28), 0.81 (s, H₃-25), 0.90 (s, H₃-23), 0.95 (s, H₃-27), 1.01 (s, H₃-26), 1.41 (s, H₃-30), 1.21-1.98 (m, overlap, H-1, 2, 5, 6, 7, 9, 11, 12, 13, 15, 16, 18, 19, 20, 21, 22), 3.18 (dd, $J = 11.2, 4.9$ Hz, H-3), 3.38 (t-like, $J = 9.4$ Hz, H-29a), 3.80 (dd, $J = 10.3, 4.0$ Hz, H-29b).

$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz): δ 14.4 (q, C-27), 15.4 (q, C-24), 15.9 (q, C-26), 16.0 (q, C-25), 17.6 (q, C-28), 18.0 (q, C-30), 18.3 (t, C-6), 20.9 (t, C-11), 23.1 (t, C-21), 27.2 (t, C-12), 27.3 (t, C-15), 29.7 (t, C-2), 30.3 (q, C-23), 34.3 (t, C-7), 35.4 (t, C-16), 37.1 (s, C-10), 37.8 (d, C-13), 38.0 (d, C-20), 38.4 (t, C-1), 38.8 (s, C-4), 40.1 (t, C-22), 40.8 (s, C-8), 42.98 (s, C-14), 43.04 (s, C-17), 43.6 (d, C-19), 47.4 (d, C-18), 50.0 (d, C-9), 55.2 (d, C-5), 64.4 (t, C-29), 79.0 (d, C-3).

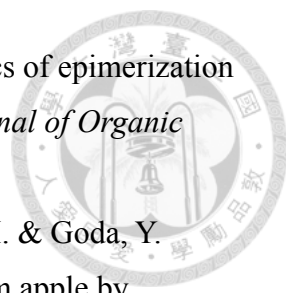
參考文獻：




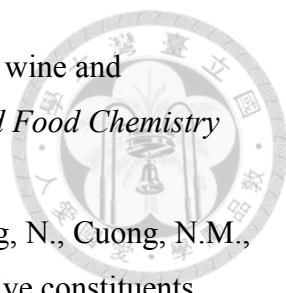
1. Huang, T.C. (editor-in chief) *Flora of Taiwan*, Editorial Committee of the Flora of Taiwan, Taipei, Taiwan, **2**, 477-484 (1996).
2. Lin, H.C. & Lee, S.S. Proanthocyanidins from the leaves of *Machilus philippinensis*. *Journal of Natural Products* **73**, 1375-1380 (2010).
3. Lin, H.C., Tsai, S.F. & Lee, S.S. Flavonoid glycosides from the Leaves of *Machilus philippinensis*. *Journal of the Chinese Chemical Society Taipei* **58**, 555-562 (2011).
4. Lee, S.S., Lin, Y.S. & Chen, C.K. Three adducts of butenolide and apigenin glycoside from the leaves of *Machilus japonica*. *Journal of Natural Products* **72**, 1249-1252 (2009).
5. Huang, T.C. (editor-in chief) *Flora of Taiwan*, (Editorial Committee of the Flora of Taiwan, Taipei, Taiwan, **2**, 479-484 (1996).
6. Lu, S.T. Studies on the alkaloids of Formosan Lauraceous plants. II Alkaloids of *Machilus kusanoi* Hayata. (2). The isolation of *dl*-Coclaurine. *Journal of the pharmaceutical society of Japan* **83**, 19-21 (1963).
7. Tomita, M., Lu, S.T. & Lan, P.K. Studies on the alkaloids of Formosan Lauraceous plants. IV Alkaloids of the several *Machilus* genus plants. *Journal of the pharmaceutical society of Japan* **85**, 588-593 (1965).
8. Tomita, M., Yang, T.H. & Lu, S.T. Studies on the alkaloids of Formosan Lauraceous plants. I Alkaloids of *Machilus kusanoi* Hayata. (1). The isolation of L(-)-N-Norarmepavine. *Journal of the pharmaceutical society of Japan* **83**, 15-18 (1963).
9. Lu, S.T. Studies on the alkaloids of Formosan Lauraceous plants. III Alkaloids of *Machilus pseudolongifolia* Hayata. *Journal of the pharmaceutical society of Japan* **83**, 214-216 (1963).
10. Tomita, M. & Kozuka, M. On the alkaloids of *Machilus thunbergii* Sieb. et Zucc. *Journal of the pharmaceutical society of Japan* **84**, 362-365 (1964).
11. Komae, H. & Hayashi, N. Terpenes from *Actinodaphne*, *Machilus* and *Neolitsea* species. *Phytochemistry* **11**, 1181-1182 (1972).
12. Cheng, M.J., Jayaprakasam, B., Ishikawa, T., Seki, H., Tsai, I.L., Wang, J.J. & Chen, I.S. Chemical and cytotoxic constituents from the stem of *Machilus*

- 
- zuihoensis*. *Helvetica Chimica Acta* **85**, 1909-1914 (2002).
13. Tsai, I.L., Chen, J.H., Duh, C.Y. & Chen, I.S. Cytotoxic neolignans and butanolides from *Machilus obovatifolia*. *Planta Medica* **67**, 559-561 (2001).
 14. Karikome, H., Mimaki, Y. & Sashida, Y. A butanolide and phenolics from *Machilus thunbergii*. *Phytochemistry* **30**, 315-319 (1991).
 15. Park, B.Y., Min, B.S., Kwon, O.K., Oh, S.R., Ahn, K.S., Kim, T.J., Kim, D.Y., Bae, K.W. & Lee, H.K. Increase of caspase-3 activity by lignans from *Machilus thunbergii* in HL-60 cells. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **27**, 1305-1307 (2004).
 16. Cheng, M.J., Tsai, I.L., Lee, S.J., Jayaprakasam, B. & Chen, I.S. Steryl epoxide, secobutanolide and butanolides from the stem wood of *Machilus zuihoensis*. *Phytochemistry* **66**, 1180-1185 (2005).
 17. Li, G., Lee, C.S., Woo, M.H., Lee, S.H., Chang, H.W. & Son, J.K. Lignans from the bark of *Machilus thunbergii* and their DNA topoisomerases I and II inhibition and cytotoxicity. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **27**, 1147-1150 (2004).
 18. Yu, Y.U., Kang, S.Y., Park, H.Y., Sung, S.H., Lee, E.J., Kim, S.Y. & Kim, Y.C. Antioxidant lignans from *Machilus thunbergii* protect CCl₄-injured primary cultures of rat hepatocytes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **52**, 1163-1169 (2000).
 19. Shimomura, H., Sashida, Y. & Oohara, M. Lignans from *Machilus thunbergii*. *Phytochemistry* **26**, 1513-1515 (1987).
 20. Ma, C.J., Sung, S.H. & Kim, Y.C. Neuroprotective lignans from the bark of *Machilus thunbergii*. *Planta Medica* **70**, 79-80 (2004).
 21. Moon, H.I. & Chung, J.H. *Meso*-dihydroguaiaretic acid from *Machilus thunbergii* Sieb et Zucc., and its effects on the expression of matrix metalloproteinase-2,9 cause by ultraviolet irradiated cultured human keratinocyte cells (HaCaT). *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **28**, 2176-2179 (2005).
 22. Miyazawa, M., Okuno, Y., Oshiro, K., Kasahara, H., Shimamura, H., Nakamura, S. & Kameoka, H. Suppression of the SOS-inducing activity of Trp-P-1 and aflatoxin B1 by *Meso*-dihydroguaiaretic acid from *Machilus thunbergii* in the *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002 *umu* test. *Bioscience Biotechnology*

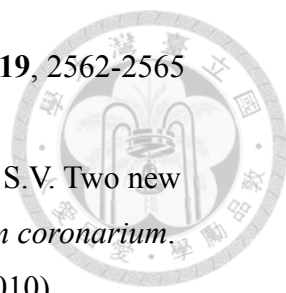
- and Biochemistry* **62**, 1425-1427 (1998).
23. Hsui, Y.R., Chen, H.L., Chen, C.T. & Chen, C.Y. Chemical constituents from the stems of *Machilus philippinensis*. *Chemistry of Natural Compounds* **49**, 79-80 (2013).
 24. Ma, C.J., Sung, S.H. & Kim, Y.C. New neuroprotective dibenzylbutane lignans isolated from *Machilus thunbergii*. *Natural Product Research* **24**, 562-568 (2010).
 25. Chen, C.Y., Cheng, M.-J., Chiang, Y.J., Bai, J.C., Chiu, C.T., Lin, R.J., Hsui, Y.R. & Lo, W.L. Chemical constituents from the leaves of *Machilus zuihoensis* Hayata var. *mushaensis* (Lu) YC Liu. *Natural Product Research* **23**, 871-875 (2009).
 26. Tsai, I.L., Chen, J.H., Duh, C.Y. & Chen, I.S. Cytotoxic neolignans from the stem wood of *Machilus obovatifolia*. *Planta Medica* **66**, 403-407 (2000).
 27. Shimomura, H., Sashida, Y. & Oohara, M. Lignans from *Machilus thunbergii*. *Phytochemistry* **27**, 634-636 (1988).
 28. Gershell, L. Type 2 diabetes market. *Nature Reviews Drug Discovery* **4**, 367-368 (2005).
 29. 行政院衛生署網站. <http://www.doh.gov.tw/cht/index.aspx>
 30. Cheng, A.Y.Y. & Fantus, I.G. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Canadian Medical Association Journal* **172**, 213-226 (2005).
 31. Nyenwe, E.A., Jerkins, T.W., Umpierrez, G.E. & Kitabchi, A.E. Management of type 2 diabetes: evolving strategies for the treatment of patients with type 2 diabetes. *Metabolism-Clinical and Experimental* **60**, 1-23 (2011).
 32. Martin, A.E. & Montgomery, P.A. Acarbose: An alpha-glucosidase inhibitor. *American Journal of Health-System Pharmacy* **53**, 2277-2290 (1996).
 33. Puls, W., Keup, U., Krause, H.P., Thomas, G. & Hoffmeister, F. Glucosidase inhibition - New approach to treatment of diabetes, obesity, and hyperlipoproteinaemia. *Naturwissenschaften* **64**, 536-537 (1977).
 34. Bischoff, H. Pharmacology of alpha-glucosidase inhibition. *European Journal of Clinical Investigation* **24**, 3-10 (1994).
 35. Balde, A.M., Pieters, L.A., Gergely, A., Kolodziej, H., Claeys, M. & Vlietinck, A.J. A-type proanthocyanidins from stem-bark of *Pavetta owariensis*. *Phytochemistry* **30**, 337-342 (1991).


- 
36. Kiatgrajai, P., Wellons, J.D., Gollob, L. & White, J.D. Kinetics of epimerization of (+)-catechin and its rearrangement to catechinic acid. *Journal of Organic Chemistry* **47**, 2910-2912 (1982).
37. Shoji, T., Mutsuga, M., Nakamura, T., Kanda, T., Akiyama, H. & Goda, Y. Isolation and structural elucidation of some procyanidins from apple by low-temperature nuclear magnetic resonance. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **51**, 3806-3813 (2003).
38. Hor, M., Heinrich, M. & Rimpler, H. Proanthocyanidin polymers with antisecretory activity and proanthocyanidin oligomers from *Guazuma ulmifolia* bark. *Phytochemistry* **42**, 109-119 (1996).
39. Ben Amor, N., Bouaziz, A., Romera-Castillo, C., Salido, S., Linares-Palomino, P.J., Bartegi, A., Salido, G.M. & Rosado, J.A. Characterization of the intracellular mechanisms involved in the antiaggregant properties of cinnamtannin B-1 from bay wood in human platelets. *Journal of Medicinal Chemistry* **50**, 3937-3944 (2007).
40. Lou, H.X., Yamazaki, Y., Sasaki, T., Uchida, M., Tanaka, H. & Oka, S. A-type proanthocyanidins from peanut skins. *Phytochemistry* **51**, 297-308 (1999).
41. Kamiya, K., Watanabe, C., Endang, H., Umar, M. & Satake, T. Studies on the constituents of bark of *Parameria laevigata* Moldenke. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **49**, 551-557 (2001).
42. Sang, S.M., Tian, S.Y., Wang, H., Stark, R.E., Rosen, R.T., Yang, C.S. & Ho, C.T. Chemical studies of the antioxidant mechanism of tea catechins: Radical reaction products of epicatechin with peroxy radicals. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **11**, 3371-3378 (2003).
43. Guyot, S., Vercauteren, J. & Cheynier, V. Structural determination of colourless and yellow dimers resulting from (+)-catechin coupling catalysed by grape polyphenoloxidase. *Phytochemistry* **42**, 1279-1288 (1996).
44. Park, B.J., Matsuta, T., Kanazawa, T., Park, C.H., Chang, K.J. & Onjo, M. Phenolic compounds from the leaves of *Psidium guajava* II. Quercetin and its glycosides. *Chemistry of Natural Compounds* **48**, 477-479 (2012).
45. Guzhva, N.N., Kazakov, A.L., Dzhumyrko, S.F. & Sarkisov, L.S. Flavonoids of *Astragalus lagurus*. *Chemistry of Natural Compounds* **20**, 627-628 (1984).
46. Dalakishvili, T.M., Zurabishvili, T.S. & Kemertelidze, E.P. Phytochemical

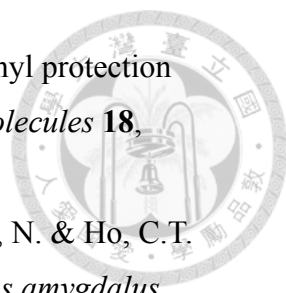
- 
- investigation of *Paliurus spina-christi*. *Chemistry of Natural Compounds* **22**, 602-603 (1986).
47. Elazizi, M.M., Ateya, A.M., Svoboda, G.H., Schiff, P.L., Slatkin, D.J. & Knapp, J.E. Chemical constituents of *Curatella americana* (Dilleniaceae). *Journal of Pharmaceutical Sciences* **69**, 360-361 (1980).
 48. Fico, G., Rodoni, G., Flamini, G., Passarella, D. & Tome, F. Comparative phytochemical and morphological analyses of three Italian *Primula* species. *Phytochemistry* **68**, 1683-1691 (2007).
 49. Umbetova, A.K., Choudhary, M.I., Sultanova, N.A., Burasheva, G.S. & Abilov, Z.A. Flavonoids of plants from the genus *Tamarix*. *Chemistry of Natural Compounds* **41**, 728-729 (2005).
 50. Al-Qudah, M.A. Inhibition of copper corrosion by flavonoids in nitric acid. *E-Journal of Chemistry* **8**, 326-332 (2011).
 51. Oyama, K. & Kondo, T. Total synthesis of apigenin 7,4'-di-*O*- β -glucopyranoside, a component of blue flower pigment of *Salvia patens*, and seven chiral analogues. *Tetrahedron* **60**, 2025-2034 (2004).
 52. Wang, P.H. & Lee, S.S. Polar chemical constituents from *Phoebe formosana*. *Journal of the Chinese Chemical Society Taipei* **46**, 215-219 (1999).
 53. Cheng, G., Bai, Y.J., Zhao, Y.Y., Tao, J., Lin, Y., Tu, G.Z., Ma, L.B., Liao, N. & Xu, X.J. Flavonoids from *Ziziphus jujuba* Mill var. *spinosa*. *Tetrahedron* **56**, 8915-8920 (2000).
 54. Dubois, M.A., Zoll, A. & Chopin, J. Isomollupentin-*O*-glucosides from *Cerastium arvense*. *Phytochemistry* **24**, 1077-1080 (1985).
 55. Rayyan, S., Fossen, T., Nateland, H.S. & Andersen, O.M. Isolation and identification of flavonoids, including flavone rotamers, from the herbal drug 'Crataegi Folium Cum Flore' (Hawthorn). *Phytochemical Analysis* **16**, 334-341 (2005).
 56. Aderogba, M.A., McGaw, L.J., Bezabih, M. & Abegaz, B.M. Isolation and characterisation of novel antioxidant constituents of *Croton zambesicus* leaf extract. *Natural Product Research* **25**, 1224-1233 (2011).
 57. Yang, N.Y., Tao, W.W. & Duan, J.A. Antithrombotic flavonoids from the faeces of *Troglodytes xanthipes*. *Natural Product Research* **24**, 1843-1849 (2010).
 58. Baderschneider, B. & Winterhalter, P. Isolation and characterization of novel


- 
- benzoates, cinnamates, flavonoids, and lignans from Riesling wine and screening for antioxidant activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **49**, 2788-2798 (2001).
59. Jutiviboonsuk, A., Zhang, H.J., Tan, G.T., Ma, C.Y., Van Hung, N., Cuong, N.M., Bunyapraphatsara, N., Soejarto, D.D. & Fong, H.H.S. Bioactive constituents from roots of *Bursera tonkinensis*. *Phytochemistry* **66**, 2745-2751 (2005).
 60. Aiba, C.J., Correa, R.G.C. & Gottlieb, O.R. Natural occurrence of Erdtman's dehydrodiisoeugenol. *Phytochemistry* **12**, 1163-1164 (1973).
 61. Pettigrew, J.D. & Wilson, P.D. Synthesis of xyloketal A, B, C, D, and G analogues. *Journal of Organic Chemistry* **71**, 1620-1625 (2006).
 62. Xu, S., Shang, M.Y., Liu, G.X., Xu, F., Wang, X., Shou, C.C. & Cai, S.Q. Chemical Constituents from the rhizomes of *Smilax glabra* and their antimicrobial activity. *Molecules* **18**, 5265-5287 (2013).
 63. Huang, T.C. (editor-in chief) *Flora of Taiwan*, (Editorial Committee of the Flora of Taiwan: Taipei, Taipei, Taiwan, **5**, 717 (1996).
 64. Kiem, P.V., Hoang, L.T.A., Nhiem, N.X., Minh, C.V., Nguyen, T.K.T., Yen, P.H., Hang, D.T., Tai, B.H., Mathema, V.B., Koh, Y.S. & Kim, Y.H. Labdane-type diterpenoids from the rhizomes of *Hedychium coronarium* inhibit lipopolysaccharide-stimulated production of proinflammatory cytokines in bone marrow-derived dendritic cells. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **60**, 246-250 (2012).
 65. Zhan, Z.J., Wen, Y.T., Ren, F.Y., Rao, G.W., Shan, W.G. & Li, C.P. Diterpenoids and a diarylheptanoid from *Hedychium coronarium* with significant anti-angiogenic and cytotoxic activities. *Chemistry & Biodiversity* **9**, 2754-2760 (2012).
 66. Itokawa, H., Morita, H., Katou, I., Takeya, K., Cavalheiro, A.J., Deoliveira, R.C.B., Ishige, M. & Motidome, M. Cyto-toxic diterpenes from the rhizomes of *Hedychium coronarium* *Planta Medica*, 311-315 (1988).
 67. Kumrit, I., Suksamrarn, A., Meepawpan, P., Songsri, S. & Nuntawong, N. Labdane-type diterpenes from *Hedychium gardnerianum* with potent cytotoxicity against human small cell lung cancer cells. *Phytotherapy Research* **24**, 1009-1013 (2010).
 68. Matsuda, H., Morikawa, T., Sakamoto, Y., Toguchida, I. & Yoshikawa, M.

- Labdane-type diterpenes with inhibitory effects on increase in vascular permeability and nitric oxide production from *Hedychium coronarium*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **10**, 2527-2534 (2002).
69. Matsuda, H., Morikawa, T., Sakamoto, Y., Toguchida, I. & Yoshikawa, M. Antiinflammatory principles and three new labdane-type diterpenes, hedychilactones A, B, and C, from the rhizome of *Hedychium coronarium* KOENG. *Heterocycles* **56**, 45-50 (2002).
70. Singh, S., Gray, A.I., Skelton, B.W., Waterman, P.G. & White, A.H. (+)-14- β -Hydroxylabda-8(17),12-dieno-16,15-lactone (+)-isocoronarin D - a new diterpene from *Hedychium coronarium* (Zingiberaceae) *Australian Journal of Chemistry* **44**, 1789-1793 (1991).
71. Itokawa, H., Morita, H., Takeya, K. & Motidome, M. Diterpenes from rhizomes of *Hedychium coronarium*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **36**, 2682-2684 (1988).
72. Reddy, P.P., Rao, R.R., Shashidhar, J., Sastry, B.S., Rao, J.M. & Babu, K.S. Phytochemical investigation of labdane diterpenes from the rhizomes of *Hedychium spicatum* and their cytotoxic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **19**, 6078-6081 (2009).
73. Xiao, P., Sun, C.R., Zahid, M., Ishrud, O. & Pan, Y.J. New diterpene from *Hedychium villosum*. *Fitoterapia* **72**, 837-838 (2001).
74. Reddy, P.P., Rao, R.R., Rekha, K., Babu, K.S., Shashidhar, J., Shashikiran, G., Lakshmi, V.V. & Rao, J.M. Two new cytotoxic diterpenes from the rhizomes of *Hedychium spicatum*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **19**, 192-195 (2009).
75. Zhou, Q., Qing, C., Hao, X.J., Han, J., Zuo, G.Y., Zou, C. & Xu, G.L. Cytotoxicity of labdane-type diterpenoids from *Hedychium forrestii*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **56**, 210-212 (2008).
76. Sharma, S.C., Tandon, J.S., Uprety, H., Shukla, Y.N. & Dhar, M.M. Hedychenone - furanoid diterpene from *Hedychium spicatum*. *Phytochemistry* **14**, 1059-1061 (1975).
77. Reddy, P.P., Tiwari, A.K., Rao, R.R., Madhusudhana, K., Rao, V.R.S., Ali, A.Z., Babu, K.S. & Rao, J.M. New Labdane diterpenes as intestinal alpha-glucosidase inhibitor from antihyperglycemic extract of *Hedychium spicatum* (Ham. Ex

- 
- Smith) rhizomes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **19**, 2562-2565 (2009).
78. Suresh, G., Reddy, P.P., Babu, K.S., Shaik, T.B. & Kalivendi, S.V. Two new cytotoxic labdane diterpenes from the rhizomes of *Hedychium coronarium*. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **20**, 7544-7548 (2010).
79. Nakamura, S., Okazaki, Y., Ninomiya, K., Morikawa, T., Matsuda, H. & Yoshikawa, M. Medicinal flowers. XXIV. Chemical structures and hepatoprotective effects of constituents from flowers of *Hedychium coronarium*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **56**, 1704-1709 (2008).
80. Kiem, P.V., Nguyen, T.K.T., Anh, H.L.T., Nhiem, N.X., Minh, C.V., Yen, P.H., Ban, N.K., Hang, D.T., Tai, B.H., Tuyen, N.V., Mathema, V.B., Koh, Y.S. & Kim, Y.H. Chemical constituents of the rhizomes of *Hedychium coronarium* and their inhibitory effect on the pro-inflammatory cytokines production LPS-stimulated in bone marrow-derived dendritic cells. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **21**, 7460-7465 (2011).
81. Nakatani, N., Kikuzaki, H., Yamaji, H., Yoshio, K., Kitora, C., Okada, K. & Padolina, W.G. Labdane diterpenes from rhizomes of *Hedychium coronarium*. *Phytochemistry* **37**, 1383-1388 (1994).
82. Morikawa, T., Matsuda, H., Sakamoto, Y., Ueda, K. & Yoshikawa, M. New farnesane-type sesquiterpenes, hedychiols A and B 8,9-diacetate, and inhibitors of degranulation in RBL-2H3 cells from the rhizome of *Hedychium coronarium*. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* **50**, 1045-1049 (2002).
83. Suresh, G., Poornima, B., Babu, K.S., Yadav, P.A., Rao, M.S.A., Siva, B., Prasad, K.R., Nayak, V.L. & Ramakrishna, S. Cytotoxic sesquiterpenes from *Hedychium spicatum*: Isolation, structure elucidation and structure-activity relationship studies. *Fitoterapia* **86**, 100-107 (2013).
84. Sharma, S.C., Shukla, Y.N. & Tandon, J.S. Alkaloids and terpenoids of *Ancistrocladus heyneanus*, *Sagittaria sagitifolia*, *Lyonia fromosa* and *Hedychium spicatum*. *Phytochemistry* **14**, 578-579 (1975).
85. Chimnoi, N., Pisutjaroenpong, S., Ngiwsara, L., Dechtrirut, D., Chokchaichamnankit, D., Khunnawutmanotham, N., Mahidol, C. & Techasakul, S. Labdane diterpenes from the rhizomes of *Hedychium coronarium*. *Natural Product Research* **22**, 1249-1256 (2008).

- 
86. Chang, W.L., Chen, C.H. & Lee, S.S. Three novel constituents from *Curculigo capitulata* and revision of C-2 stereochemistry in nyasicoside. *Journal of Natural Products* **62**, 734-739 (1999).
87. Alcantara, A.F.d.C., Souza, M.R. & Pilo-Veloso, D. Constituents of *Brosimum potabile*. *Fitoterapia* **71**, 613-615 (2000).
88. Rogano, F. & Ruedi, P. The biomimetic synthesis and final structure determination of (+)- and (-)-centrolobine, naturally occurring diarylheptanoid 2,6-*cis*-disubstituted tetrahydro-2*H*-pyrans. *Helvetica Chimica Acta* **93**, 1281-1298 (2010).
89. Rogano, F., Froidevaux, G. & Ruedi, P. The biomimetic synthesis and first characterization of the (+)- and (-)-isocentrolobines, 2,6-*cis*- and 2,6-*trans*-disubstituted tetrahydro-2*H*-pyrans. *Helvetica Chimica Acta* **93**, 1299-1312 (2010).
90. Dong, S.H., Nikolic, D., Simmler, C., Qiu, F., van Breemen, R.B., Soejarto, D.D., Pauli, G.F. & Chen, S.-N. Diarylheptanoids from *Dioscorea villosa* (Wild Yam). *Journal of Natural Products* **75**, 2168-2177 (2012).
91. Sekiguchi, M., Shigemori, H., Ohsaki, A. & Kobayashi, J. Renealtins A and B, new diarylheptanoids with a tetrahydrofuran ring from the seeds of *Renealmia exaltata*. *Journal of Natural Products* **65**, 375-376 (2002).
92. Sabitha, G., Yadagiri, K. & Yadav, J.S. A short and efficient synthesis of renealtins A and B. *Tetrahedron Letters* **48**, 8065-8068 (2007).
93. Inoshiri, S., Sasaki, M., Kohda, H., Otsuka, H. & Yamasaki, K. Aromatic glycosides from *Berchemia racemosa*. *Phytochemistry* **26**, 2811-2814 (1987).
94. Odinkov, V.N., Galyautdinov, I.V., Mel'nikova, D.A., Muslimov, Z.S., Khalilov, L.M., Denisenko, O.N., Mogilenko, T.G., Zaripova, E.R. & Zakirova, L.M. Isolation and identification of phytoecdysteroids from juice of *Serratula quinquefolia*. *Chemistry of Natural Compounds* **49**, 392-394 (2013).
95. Hiltunen, E., Pakkanen, T.T. & Alvila, L. Phenolic compounds in silver birch (*Betula pendula* Roth) wood. *Holzforschung* **60**, 519-527 (2006).
96. Patching, S.G., Baldwin, S.A., Baldwin, A.D., Young, J.D., Gallagher, M.P., Henderson, P.J.F. & Herbert, R.B. The nucleoside transport proteins, NupC and NupG, from *Escherichia coli*: specific structural motifs necessary for the binding of ligands. *Organic & Biomolecular Chemistry* **3**, 462-470 (2005).

- 
97. Saudi, M. & van Aerschot, A. A straightforward diphenylmethyl protection method and deprotection of some pyrimidine nucleosides. *Molecules* **18**, 8524-8534 (2013).
98. Sang, S.M., Kikuzaki, H., Lapsley, K., Rosen, R.T., Nakatani, N. & Ho, C.T. Sphingolipid and other constituents from almond nuts (*Prunus amygdalus* Batsch). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **50**, 4709-4712 (2002).
99. Itokawa, H., Morita, H., Katou, I., Takeya, K., Cavalheiro, A.J., De Oliveira, R.C.B., Ishige, M. & Motidome, M. Cytotoxic diterpenes from the rhizomes of *Hedychium coronarium*. *Planta Medica* **54**, 311-315 (1988).
100. Miyoshi, N., Nakamura, Y., Ueda, Y., Abe, M., Ozawa, Y., Uchida, K. & Osawa, T. Dietary ginger constituents, galanals A and B, are potent apoptosis inducers in Human T lymphoma Jurkat cells. *Cancer Letters* **199**, 113-119 (2003).
101. Ballini, R. & Carotti, A. A simple and mild procedure for the preparation of bile-acid methyl esters. *Synthetic Communications* **13**, 1197-1201 (1983).
102. Remy, D.C., King, S.W., Cochran, D., Springer, J.P. & Hirshfield, J. Facile intramolecular tosylhydrazone-mediated cyclopropanation reactions of 4-(2-formylphenyl)-1,4-dihydropyridines. *Journal of Organic Chemistry* **50**, 4120-4125 (1985).
103. Khurana, J.M. & Gogia, A. Synthetically useful reactions with nickel boride. *Organic Preparations and Procedures International* **29**, 1-32 (1997).
104. Nanduri, S., Nyavanandi, V.K., Thunuguntla, S.S.R., Kasu, S., Pallerla, M.K., Ram, P.S., Rajagopal, S., Kumar, R.A., Ramanujam, R., Babu, J.M., Vyas, K., Devi, A.S., Reddy, G.O. & Akella, V. Synthesis and structure-activity relationships of andrographolide analogues as novel cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **14**, 4711-4717 (2004).
105. Hashimoto, N. & Kanda, A. Practical and environmentally friendly epoxidation of olefins using oxone. *Organic Process Research & Development* **6**, 405-406 (2002).
106. Broshears, W.C., Esteb, J.J., Richter, J. & Wilson, A.M. Simple epoxide formation for the organic laboratory using oxone. *Journal of Chemical Education* **81**, 1018-1019 (2004).
107. Williams, R.M. & Maruyama, L.K. Synthesis of functionalized bicyclic dioxopiperazines via intramolecular epoxide opening *Journal of Organic*

- 
- Chemistry* **52**, 4044-4047 (1987).
108. Brown, H.C., Kulkarni, S.U., Rao, C.G. & Patil, V.D. Organoboranes for synthesis. 4. Oxidation of organoboranes with pyridinium chlorochromate. A direct synthesis of aldehydes from terminal alkenes via hydroboration. *Tetrahedron* **42**, 5515-5522 (1986).
109. del Corral, J.M.M., Castro, M.A., Rodriguez, M.L., Chamorro, P., Cuevas, C. & Feliciano, A.S. New cytotoxic diterpenyl-naphthohydroquinone derivatives obtained from a natural diterpenoid. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **15**, 5760-5774 (2007).
110. Parker, K.A. & Dermatakis, A. Enantioselective synthesis of the enyne A-ring synthon of the 1 α -hydroxy vitamins D. *Journal of Organic Chemistry* **62**, 6692-6696 (1997).
111. Uttaro, J.P., Audran, G., Palombo, E. & Monti, H. First enantioselective synthesis and absolute stereochemistry assignment of new monocyclic sesquiterpenes from *Artemisia chamaemelifolia*. *Journal of Organic Chemistry* **68**, 5407-5410 (2003).
112. Karmakar, R. & Mal, D. *N*-Methylanilinium trifluoroacetate-promoted Prins reaction of α -methylene- α -tetralone dimers: generation of new molecular scaffolds. *Tetrahedron Letters* **52**, 6098-6102 (2011).
113. Chareonkla, A., Pohmakotr, M., Reutrakul, V., Yoosook, C., Kasisit, J., Napaswad, C. & Tuchinda, P. A new diarylheptanoid from the rhizomes of *Zingiber mekongense*. *Fitoterapia* **82**, 534-538 (2011).



附圖

附圖目錄 (List of supporting figures)

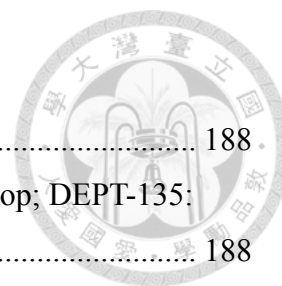


Figure S1. ¹ H-NMR spectrum of compound 1 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	188
Figure S2. ¹³ C-NMR spectra of compound 1 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).....	188
Figure S3. ¹ H-NMR spectrum of compound 2 (CD ₃ OD, 600 MHz, 280K).....	189
Figure S4. ¹³ C-NMR spectra of compound 2 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz, 280K).....	189
Figure S5. ¹ H-NMR spectrum of compound 3 (CD ₃ OD, 600 MHz, 280K).....	190
Figure S6. ¹³ C-NMR spectra of compound 3 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz, 280K).....	190
Figure S7. ¹ H-NMR spectrum of compound 4 (CD ₃ OD, 400 MHz).....	191
Figure S8. ¹ H-NMR spectra of compound 4 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 100 MHz).....	191
Figure S9. ¹ H-NMR spectrum of compound 5 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	192
Figure S10. ¹³ C-NMR spectra of compound 5 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).....	192
Figure S11. ¹ H-NMR spectrum of compound 6 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	193
Figure S12. ¹³ C-NMR spectra of compound 6 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).....	193
Figure S13. COSY spectrum of compound 6 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	194
Figure S14. HSQC spectrum of compound 6 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	194
Figure S15. HMBC spectrum of compound 6 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	195
Figure S16. NOESY spectrum of compound 6 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	195
Figure S17. 1D-selective NOESY spectra of 6 (A) (600MHz, CD ₃ OD).....	196
Figure S18. 1D-selective NOESY spectra of 6 (B) (600MHz, CD ₃ OD).....	196
Figure S19. ¹ H-NMR spectrum of compound 7 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	197
Figure S20. ¹³ C-NMR spectra of compound 7 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).....	197
Figure S21. ¹ H-NMR spectrum of compound 8 (CD ₃ OD, 400 MHz).....	198
Figure S22. ¹³ C-NMR spectra of compound 8 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 100 MHz).....	198
Figure S23. ¹ H-NMR spectrum of compound 9 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	199
Figure S24. ¹³ C-NMR spectra of compound 9 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135:	

mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	199
Figure S25. ¹ H-NMR spectrum of compound 10 (CD ₃ OD, 600 MHz).	200
Figure S26. ¹³ C-NMR spectra of compound 10 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	200
Figure S27. ¹ H-NMR spectrum of compound 11 (CD ₃ OD, 600 MHz).	201
Figure S28. ¹³ C-NMR spectra of compound 11 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	201
Figure S29. ¹ H-NMR spectrum of compound 12 (CD ₃ OD, 600 MHz).	202
Figure S30. ¹³ C-NMR spectra of compound 12 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	202
Figure S31. ¹ H-NMR spectrum of compound 13 (CD ₃ OD, 600 MHz).	203
Figure S32. ¹³ C-NMR spectra of compound 13 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	203
Figure S33. NOESY spectrum of compound 13 (CD ₃ OD, 600 MHz).	204
Figure S34. ¹ H-NMR spectrum of compound 14 (CD ₃ OD, 600 MHz).	205
Figure S35. ¹³ C-NMR spectra of compound 14 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	205
Figure S36. NOESY spectrum of compound 14 (CD ₃ OD, 600 MHz).	206
Figure S37. ¹ H-NMR spectrum of compound 15 (CD ₃ OD, 600 MHz).	207
Figure S38. ¹³ C-NMR spectra of compound 15 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	207
Figure S39. ¹ H-NMR spectrum of compound 16 (CD ₃ OD, 600 MHz).	208
Figure S40. ¹³ C-NMR spectra of compound 16 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	208
Figure S41. ¹ H-NMR spectrum of compound 17 (CD ₃ OD, 600 MHz).	209
Figure S42. ¹³ C-NMR spectra of compound 17 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	209
Figure S43. ¹ H-NMR spectrum of compound 18 (CD ₃ OD, 600 MHz).	210
Figure S44. ¹³ C-NMR spectra of compound 18 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	210
Figure S45. ¹ H-NMR spectrum of compound 19 (CD ₃ OD, 600 MHz).	211
Figure S46. ¹³ C-NMR spectra of compound 19 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	211

Figure S47. COSY spectrum of compound 19 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	212
Figure S48. HMQC spectrum of compound 19 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	212
Figure S49. HMBC spectrum of compound 19 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	213
Figure S50. NOESY spectrum of compound 19 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	213
Figure S51. ¹ H-NMR spectrum of compound 20 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	214
Figure S52. ¹³ C-NMR spectra of compound 20 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).....	214
Figure S53. COSY spectrum of compound 20 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	215
Figure S54. HMQC spectrum of compound 20 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	215
Figure S55. HMBC spectrum of compound 20 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	216
Figure S56. NOESY spectrum of compound 20 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	216
Figure S57. ¹ H-NMR spectrum of compound 21 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	217
Figure S58. ¹³ C-NMR spectra of compound 21 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).....	217
Figure S59. COSY spectrum of compound 21 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	218
Figure S60. HMQC spectrum of compound 21 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	218
Figure S61. HMBC spectrum of compound 21 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	219
Figure S62. NOESY spectrum of compound 21 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	219
Figure S63. ¹ H-NMR spectra of compound 22 (CD ₃ OD, 600 MHz); 278K (upper) & 300K (lower).....	220
Figure S64. ¹³ C-NMR spectra of compound 22 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).....	220
Figure S65. COSY spectrum of compound 22 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	221
Figure S66. HMQC spectrum of compound 22 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	221
Figure S67. HMBC spectrum of compound 22 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	222
Figure S68. NOESY spectrum of compound 22 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	222
Figure S69. TOCSY spectrum of compound 22 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	223
Figure S70. 1D-TOCSY and 1D-NOESY spectra of compound 22 (CD ₃ OD, 600 MHz).	223
Figure S71. ¹ H-NMR spectra of compound 23 (CD ₃ OD, 600 MHz) 278K (upper) &300K (lower).....	224
Figure S72. ¹³ C-NMR spectra of compound 23 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).....	224

Figure S73. COSY spectrum of compound 23 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	225
Figure S74. HMQC spectrum of compound 23 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	225
Figure S75. HMBC spectrum of compound 23 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	226
Figure S76. NOESY spectrum of compound 23 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	226
Figure S77. TOCSY spectrum of compound 23 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	227
Figure S78. 1D-TOCSY and 1D-NOESY spectra of compound 23 (CD ₃ OD, 600 MHz).	227
Figure S79. ¹ H-NMR spectrum of compound 24 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	228
Figure S80. ¹³ C-NMR spectra of compound 24 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).....	228
Figure S81. ¹ H-NMR spectrum of compound 25 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	229
Figure S82. ¹³ C-NMR spectra of compound 25 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).....	229
Figure S83. ¹ H-NMR spectrum of compound 26 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	230
Figure S84. ¹³ C-NMR spectra of compound 26 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).....	230
Figure S85. COSY spectrum of compound 26 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	231
Figure S86. HMQC spectrum of compound 26 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	231
Figure S87. HMBC spectrum of compound 26 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	232
Figure S88. NOESY spectrum of compound 26 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	232
Figure S89. ¹ H-NMR spectrum of compound 27 (CDCl ₃ , 600 MHz).....	233
Figure S90. ¹³ C-NMR spectra of compound 27 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 150 MHz).....	233
Figure S91. COSY spectrum of compound 27 (CDCl ₃ , 600 MHz).....	234
Figure S92. HSQC spectrum of compound 27 (CDCl ₃ , 600 MHz).....	234
Figure S93. HMBC spectrum of compound 27 (CDCl ₃ , 600 MHz).....	235
Figure S94. NOESY spectrum of compound 27 (CDCl ₃ , 600 MHz).....	235
Figure S95. ¹ H-NMR spectrum of compound 28 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	236
Figure S96. ¹³ C-NMR spectra of compound 28 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).....	236
Figure S97. ¹ H-NMR spectrum of compound 29 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	237
Figure S98. ¹³ C-NMR spectra of compound 29 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).....	237

Figure S99. ^1H -NMR spectrum of compound 30 (CDCl_3 , 600 MHz).	238
Figure S100. ^{13}C -NMR spectra of compound 30 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl_3 , 150 MHz).	238
Figure S101. ^1H -NMR spectrum of compound 31 (CD_3OD , 600 MHz).	239
Figure S102. ^{13}C -NMR spectra of compound 31 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).	239
Figure S103. COSY spectrum of compound 31 (CD_3OD , 600 MHz).....	240
Figure S104. HSQC spectrum of compound 31 (CD_3OD , 600 MHz).	240
Figure S105. HMBC spectrum of compound 31 (CD_3OD , 600 MHz).	241
Figure S106. NOESY spectrum of compound 31 (CD_3OD , 600 MHz).....	241
Figure S107. ^1H -NMR spectrum of compound 32 (CD_3OD , 600 MHz).	242
Figure S108. ^{13}C -NMR spectra of compound 32 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).	242
Figure S109. COSY spectrum of compound 32 (CD_3OD , 600 MHz).....	243
Figure S110. HSQC spectrum of compound 32 (CD_3OD , 600 MHz).....	243
Figure S111. HMBC spectrum of compound 32 (CD_3OD , 600 MHz).....	244
Figure S112. NOESY spectrum of compound 32 (CD_3OD , 600 MHz).....	244
Figure S113. ^1H -NMR spectrum of compound 33 (CD_3OD , 600 MHz).....	245
Figure S114. ^{13}C -NMR spectra of compound 33 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).	245
Figure S115. COSY spectrum of compound 33 (CD_3OD , 600 MHz).....	246
Figure S116. HSQC spectrum of compound 33 (CD_3OD , 600 MHz).....	246
Figure S117. HMBC spectrum of compound 33 (CD_3OD , 600 MHz).	247
Figure S118. NOESY spectrum of compound 33 (CD_3OD , 600 MHz).....	247
Figure S119. ^1H -NMR spectrum of compound 34 (CD_3OD , 600 MHz).....	248
Figure S120. ^{13}C -NMR spectra of compound 34 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).	248
Figure S121. COSY spectrum of compound 34 (CD_3OD , 600 MHz).....	249
Figure S122. HSQC spectrum of compound 34 (CD_3OD , 600 MHz).	249
Figure S123. HMBC spectrum of compound 34 (CD_3OD , 600 MHz).	250
Figure S124. NOESY spectrum of compound 34 (CD_3OD , 600 MHz).....	250
Figure S125. ^1H -NMR spectrum of compound 35 (CD_3OD , 600 MHz).	251
Figure S126. ^{13}C -NMR spectra of compound 35 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135:	

mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	251
Figure S127. COSY spectrum of compound 35 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	252
Figure S128. HSQC spectrum of compound 35 (CD ₃ OD, 600 MHz).	252
Figure S129. HMBC spectrum of compound 35 (CD ₃ OD, 600 MHz).	253
Figure S130. NOESY spectrum of compound 35 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	253
Figure S131. ¹ H-NMR spectrum of compound 36 (CD ₃ OD, 600 MHz).	254
Figure S132. ¹³ C-NMR spectra of compound 36 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	254
Figure S133. COSY spectrum of compound 36 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	255
Figure S134. HSQC spectrum of compound 36 (CD ₃ OD, 600 MHz).	255
Figure S135. HMBC spectrum of compound 36 (CD ₃ OD, 600 MHz).	256
Figure S136. NOESY spectrum of compound 36 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	256
Figure S137. ¹ H-NMR spectrum of compound 37 (CD ₃ OD, 600 MHz).	257
Figure S138. ¹³ C-NMR spectra of compound 37 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	257
Figure S139. COSY spectrum of compound 37 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	258
Figure S140. HSQC spectrum of compound 37 (CD ₃ OD, 600 MHz).	258
Figure S141. HMBC spectrum of compound 37 (CD ₃ OD, 600 MHz).	259
Figure S142. NOESY spectrum of compound 37 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	259
Figure S143. ¹ H-NMR and 1D-NOESY spectra of compound 34a (CD ₃ OD, 600 MHz).	260
Figure S144. ¹ H-NMR and 1D-NOESY spectra of compound 37a (CD ₃ OD, 600 MHz).	260
Figure S145. ¹ H-NMR spectrum of compound 38 (CD ₃ OD, 600 MHz).	261
Figure S146. ¹³ C-NMR spectra of compound 38 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	261
Figure S147. NOESY spectrum of compound 38 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	262
Figure S148. ¹ H-NMR spectrum of compound 39 (CD ₃ OD, 600 MHz).	263
Figure S149. ¹³ C-NMR spectra of compound 39 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	263
Figure S150. ¹ H-NMR spectrum of compound 40 (CD ₃ OD, 600 MHz).	264
Figure S151. ¹³ C-NMR spectra of compound 40 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	264

Figure S152. COSY spectrum of compound 40 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	265
Figure S153. HSQC spectrum of compound 40 (CD ₃ OD, 600 MHz).	265
Figure S154. HMBC spectrum of compound 40 (CD ₃ OD, 600 MHz).	266
Figure S155. NOESY spectrum of compound 40 (CD ₃ OD, 600 MHz).....	266
Figure S156. ¹ H-NMR spectrum of compound 41 (CD ₃ OD, 600 MHz).	267
Figure S157. ¹³ C-NMR spectra of compound 41 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	267
Figure S158. ¹ H-NMR spectrum of compound 42 (CD ₃ OD, 600 MHz).	268
Figure S159. ¹³ C-NMR spectra of compound 42 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 150 MHz).	268
Figure S160. ¹ H-NMR spectrum of compound 43 (CD ₃ OD, 400 MHz).	269
Figure S161. ¹³ C-NMR spectra of compound 43 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD ₃ OD, 100 MHz).	269
Figure S162. ¹ H-NMR spectrum of compound I (CDCl ₃ , 600 MHz).....	270
Figure S163. ¹³ C-NMR spectra of compound I (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 150 MHz).	270
Figure S164. ¹ H-NMR spectrum of compound II (CDCl ₃ , 600 MHz).	271
Figure S165. ¹³ C-NMR spectra of compound II (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 150 MHz).	271
Figure S166. ¹ H-NMR spectrum of compound III (CDCl ₃ , 600 MHz).....	272
Figure S167. ¹³ C-NMR spectra of compound III (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 150 MHz).	272
Figure S168. ¹ H-NMR spectrum of product of reaction IV (CDCl ₃ , 400 MHz).	273
Figure S169. ¹ H-NMR spectrum of compound Va (CDCl ₃ , 600 MHz).....	274
Figure S170. ¹³ C-NMR spectra of compound Va (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 150 MHz)	274
Figure S171. ¹ H-NMR spectrum of compound Vb (CDCl ₃ , 600 MHz).	275
Figure S172. ¹³ C-NMR spectra of compound Vb (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 150 MHz)	275
Figure S173. ¹ H-NMR spectrum of compound VII (CDCl ₃ , 400 MHz).	276
Figure S174. ¹³ C-NMR spectra of compound VII (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 150 MHz)	276
Figure S175. ¹ H-NMR spectrum of compound VIII (CDCl ₃ , 400 MHz).....	277

Figure S176. ¹ H-NMR spectrum of compound IXa (CDCl ₃ , 400 MHz).....	278
Figure S177. ¹ H-NMR spectrum of compound IXb (CDCl ₃ , 400 MHz).....	278
Figure S178. ¹ H-NMR spectrum of compound IXc (CDCl ₃ , 400 MHz).....	279
Figure S179. ¹³ C-NMR spectra of compound IXc (BBD: bot.; DEPT-135: top) (CDCl ₃ , 100 MHz).....	279
Figure S180. ¹ H-NMR spectrum of compound X (CDCl ₃ , 400 MHz).	280
Figure S181. ¹³ C-NMR spectra of compound X (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 100 MHz).	280
Figure S182. ¹ H-NMR spectrum of compound XI (CDCl ₃ , 400 MHz).....	281
Figure S183. ¹³ C-NMR spectra of compound XI (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 100 MHz).	281
Figure S184. ¹ H-NMR spectrum of compound XII (CDCl ₃ , 400 MHz).	282
Figure S185. ¹³ C-NMR spectra of compound XII (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 100 MHz).	282
Figure S186. ¹ H-NMR spectrum of compound XIII (CDCl ₃ , 400 MHz).....	283
Figure S187. ¹³ C-NMR spectra of compound XIII (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 100 MHz).	283
Figure S188. ¹ H-NMR spectrum of compound XIV (CDCl ₃ , 400 MHz).	284
Figure S189. ¹³ C-NMR spectra of compound XIV (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 100 MHz).	284
Figure S190. ¹ H-NMR spectrum of compound XV (CDCl ₃ , 400 MHz).....	285
Figure S191. ¹³ C-NMR spectra of compound XV (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 100 MHz).	285
Figure S192. ¹ H-NMR spectrum of compound XVI (CDCl ₃ , 400 MHz).	286
Figure S193. ¹³ C-NMR spectra of compound XVI (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 100 MHz).	286
Figure S194. ¹ H-NMR spectrum of compound XVII (CDCl ₃ , 400 MHz).	287
Figure S195. ¹³ C-NMR spectra of compound XVII (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 100 MHz).	287
Figure S196. ¹ H-NMR spectrum of compound XVIII (CDCl ₃ , 400 MHz).....	288
Figure S197. ¹³ C-NMR spectra of compound XVIII (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl ₃ , 100 MHz).	288
Figure S198. ¹ H-NMR spectrum of compound XX (CDCl ₃ , 400 MHz).....	289

Figure S199. ^{13}C -NMR spectra of compound XX (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl_3 , 100 MHz).	289
Figure S200. ^1H -NMR spectrum of compound L2 (CDCl_3 , 400 MHz).....	290
Figure S201. ^{13}C -NMR spectra of compound L2 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl_3 , 100 MHz).	290

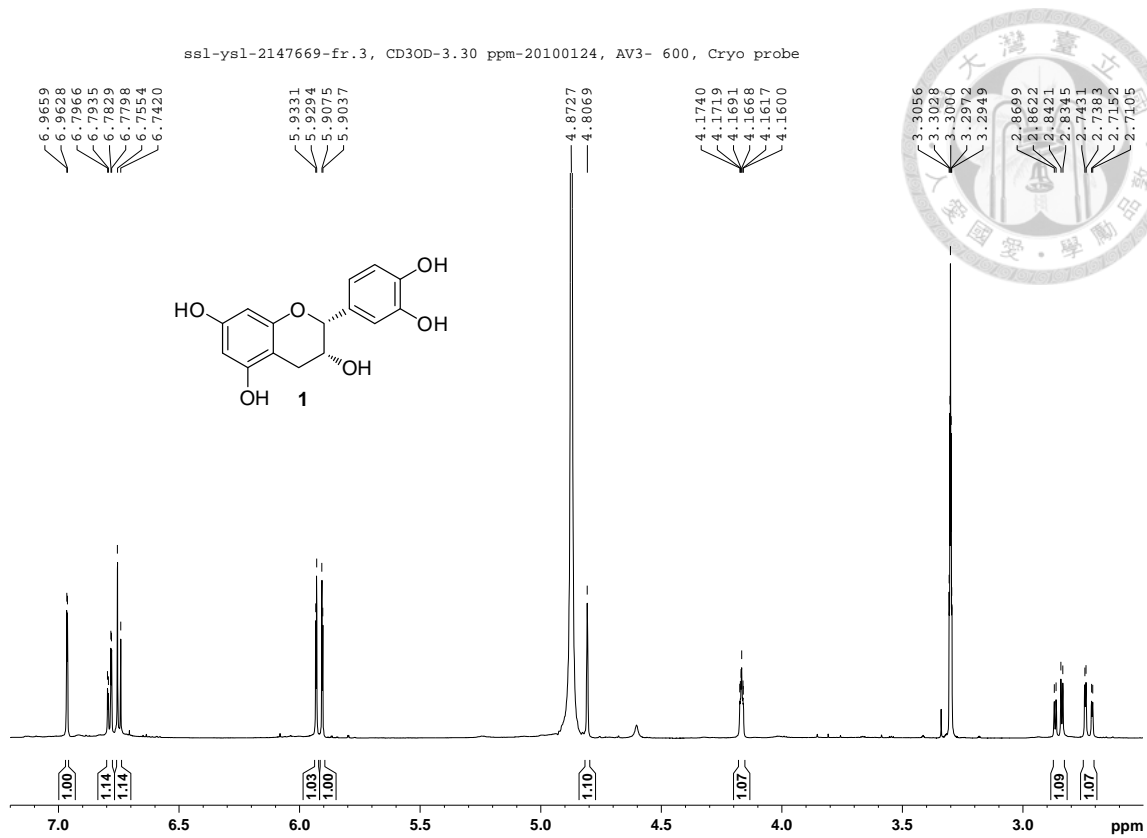


Figure S1. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **1** (CD_3OD , 600 MHz).

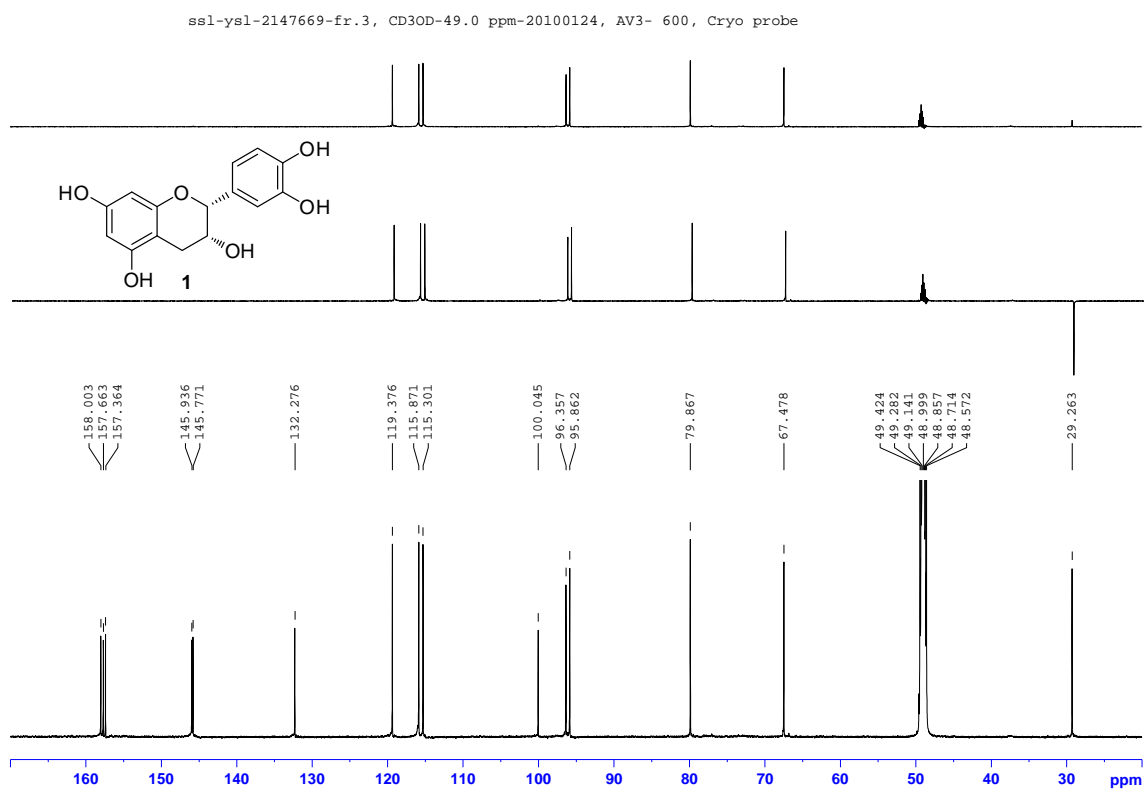


Figure S2. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **1** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

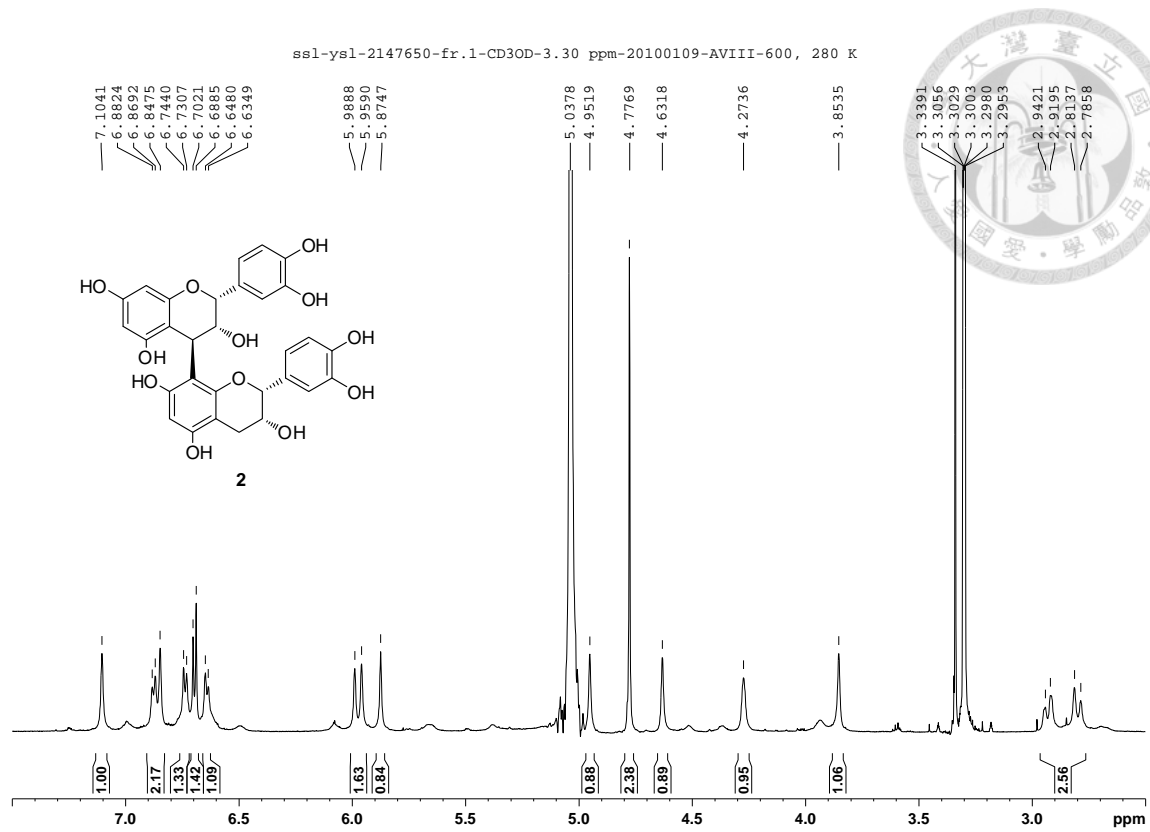


Figure S3. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **2** (CD_3OD , 600 MHz, 280K).

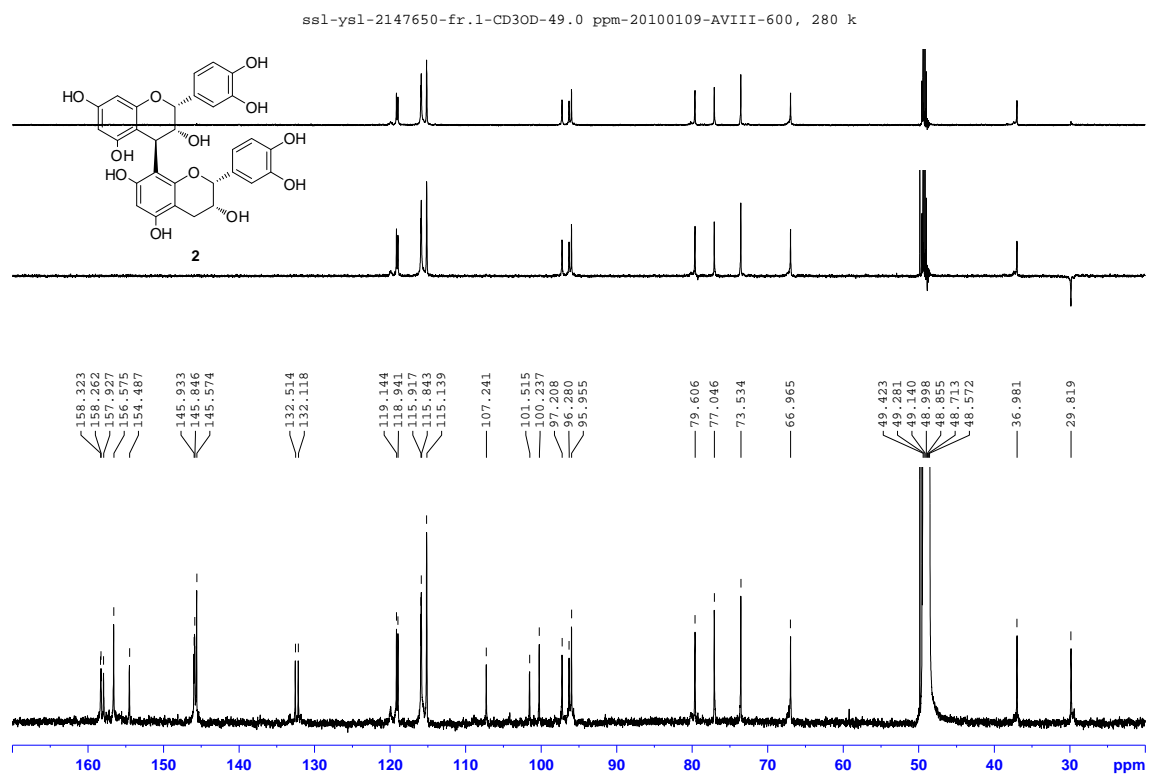


Figure S4. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **2** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz, 280K).

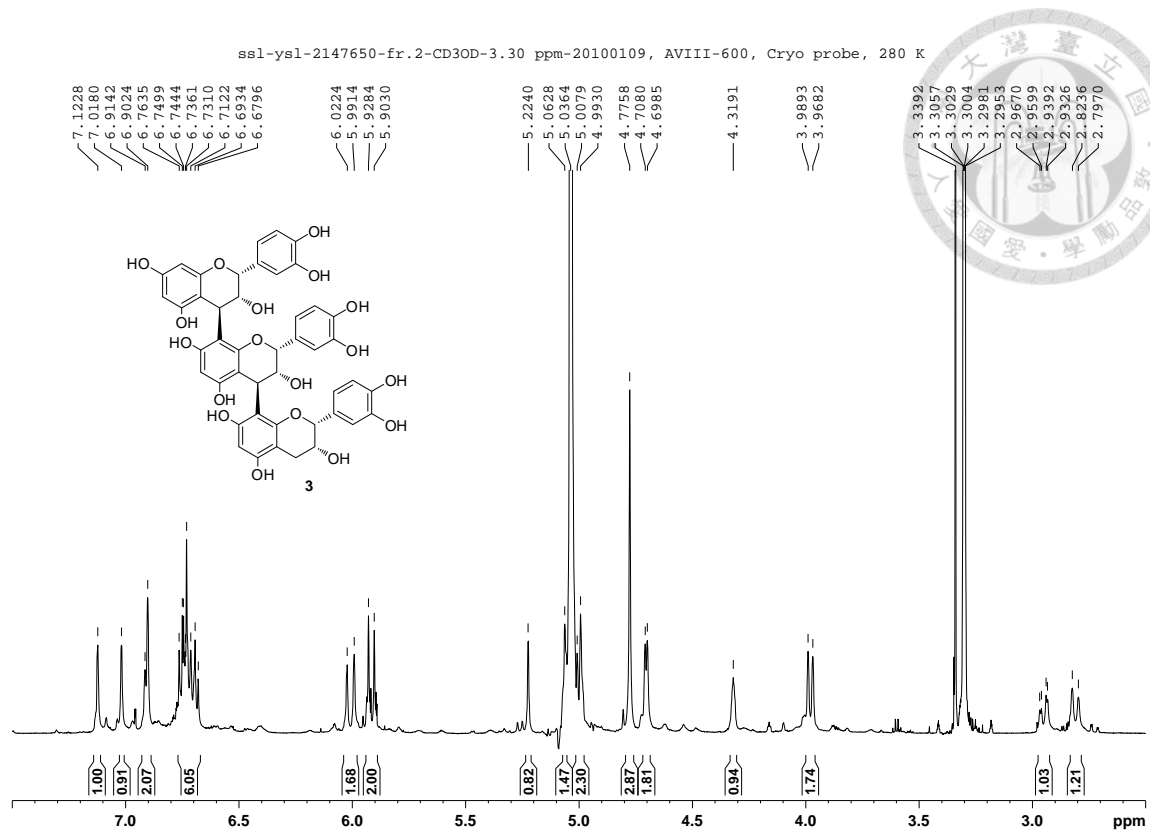


Figure S5. ¹H-NMR spectrum of compound 3 (CD₃OD, 600 MHz, 280K).

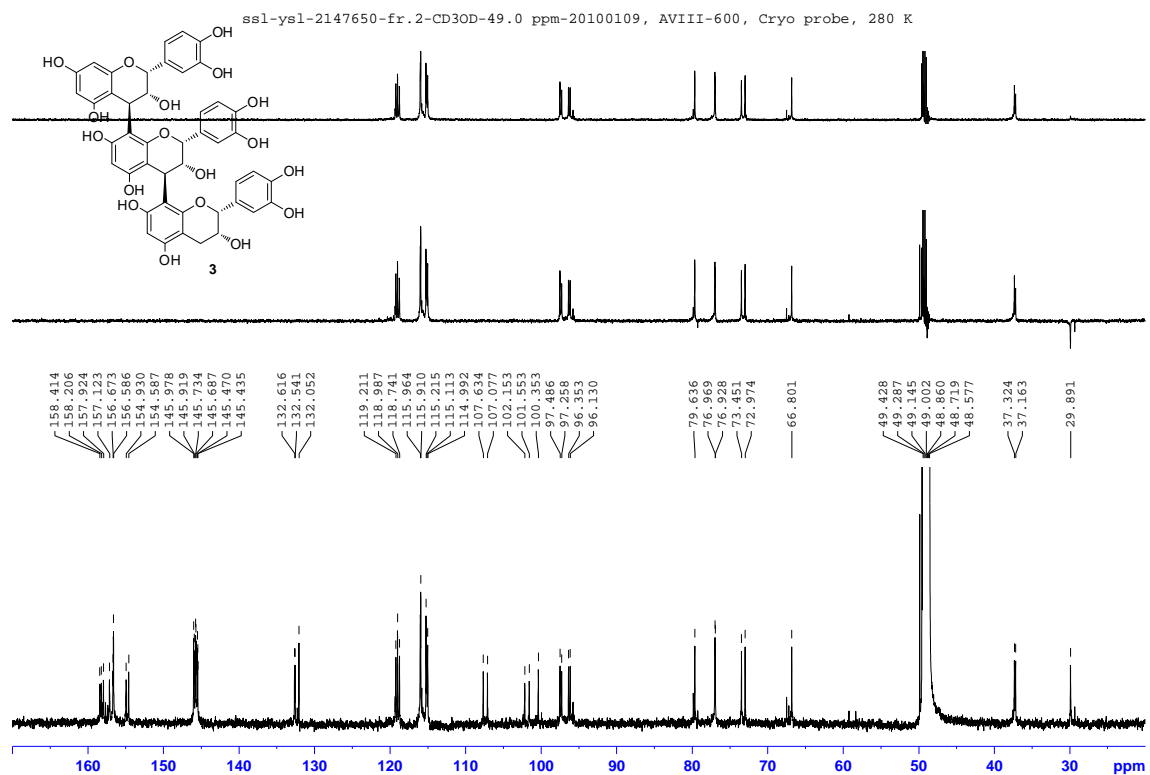


Figure S6. ¹³C-NMR spectra of compound 3 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD₃OD, 150 MHz, 280K).

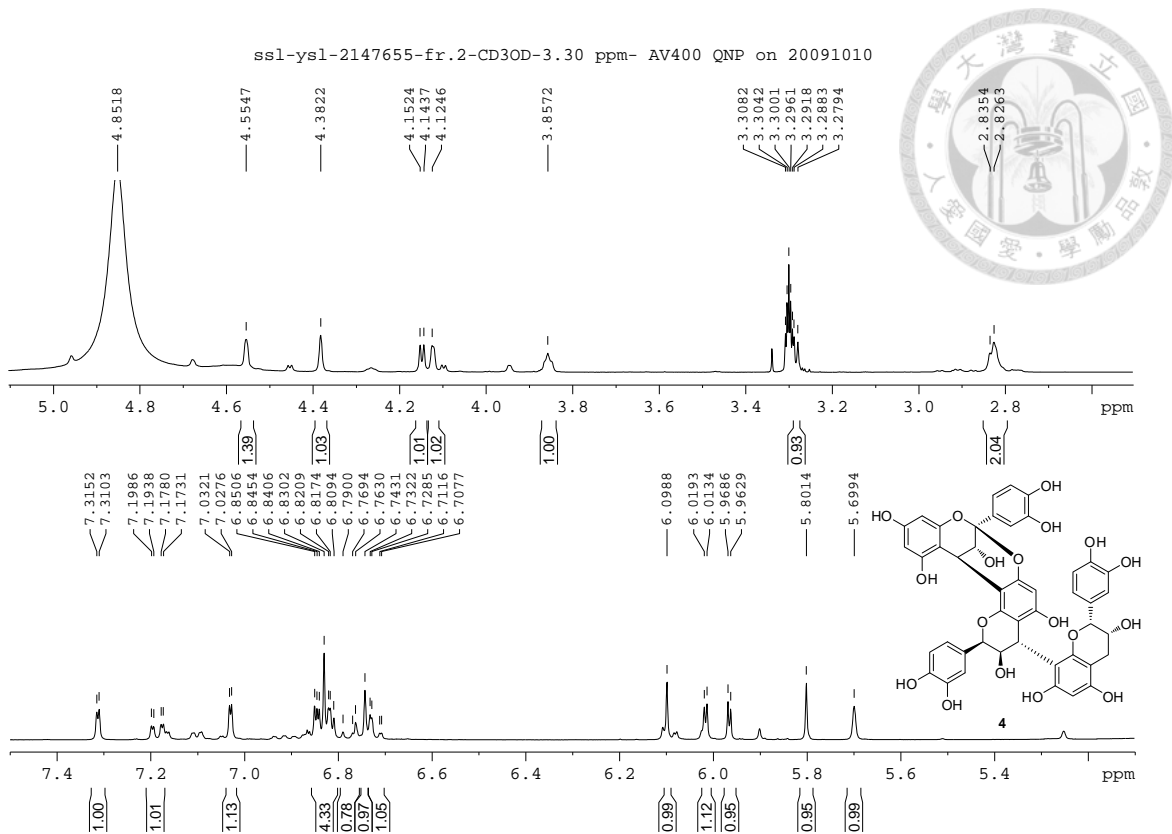


Figure S7. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound 4 (CD_3OD , 400 MHz).

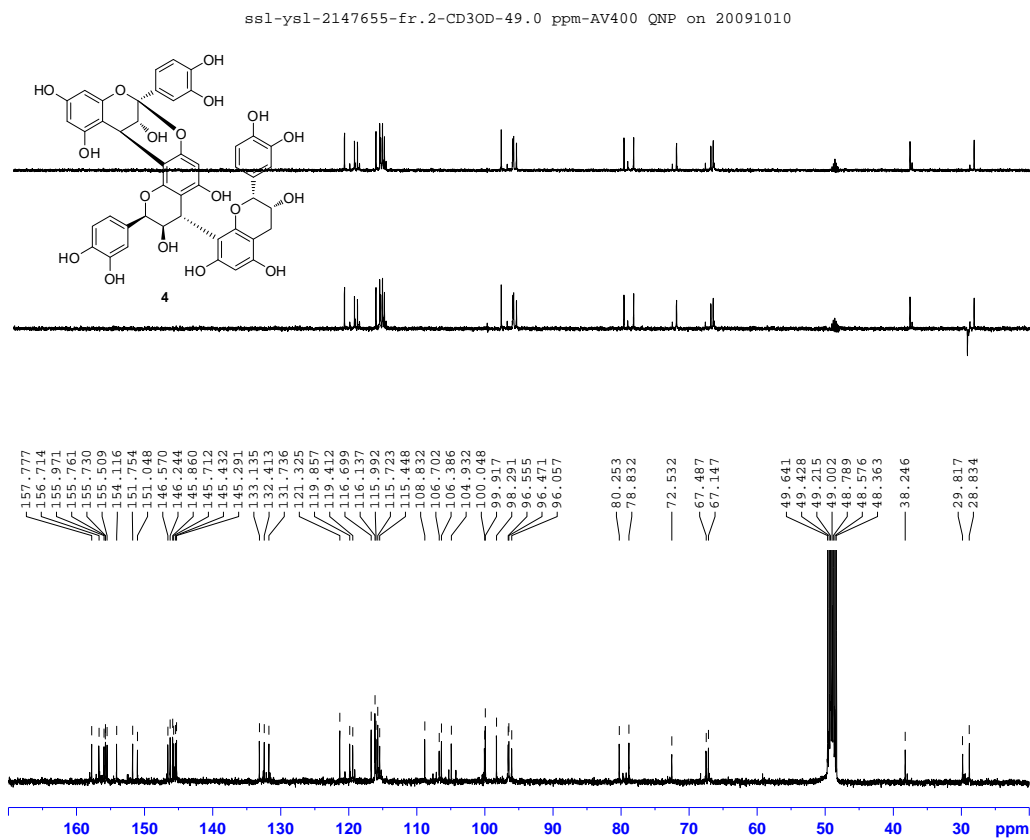


Figure S8. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound 4 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 100 MHz).

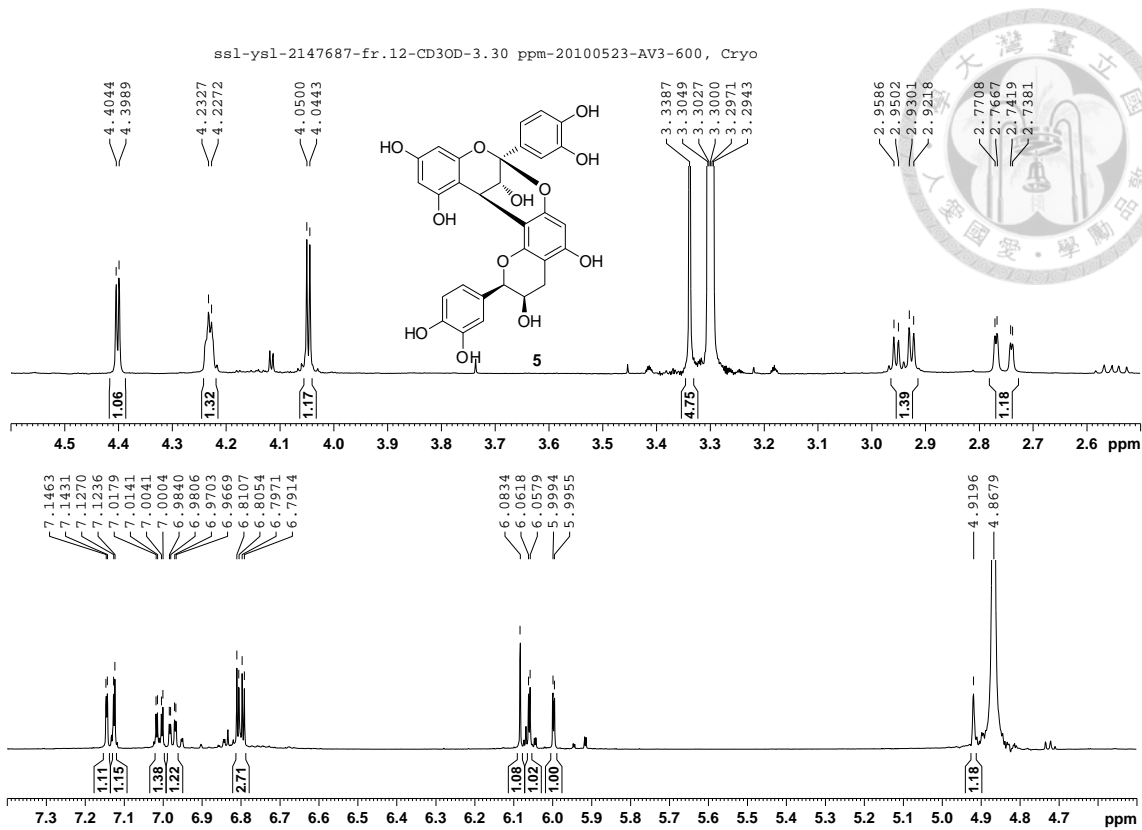


Figure S9. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound 5 (CD_3OD , 600 MHz).

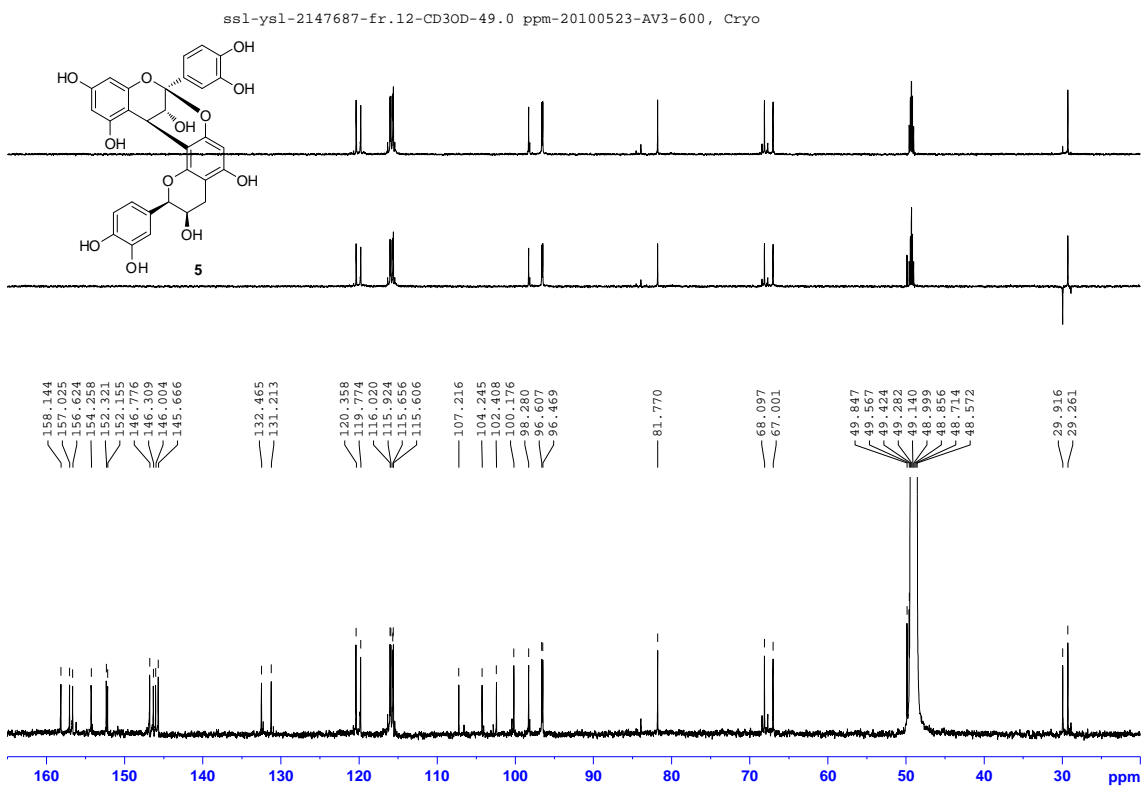


Figure S10. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound 5 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

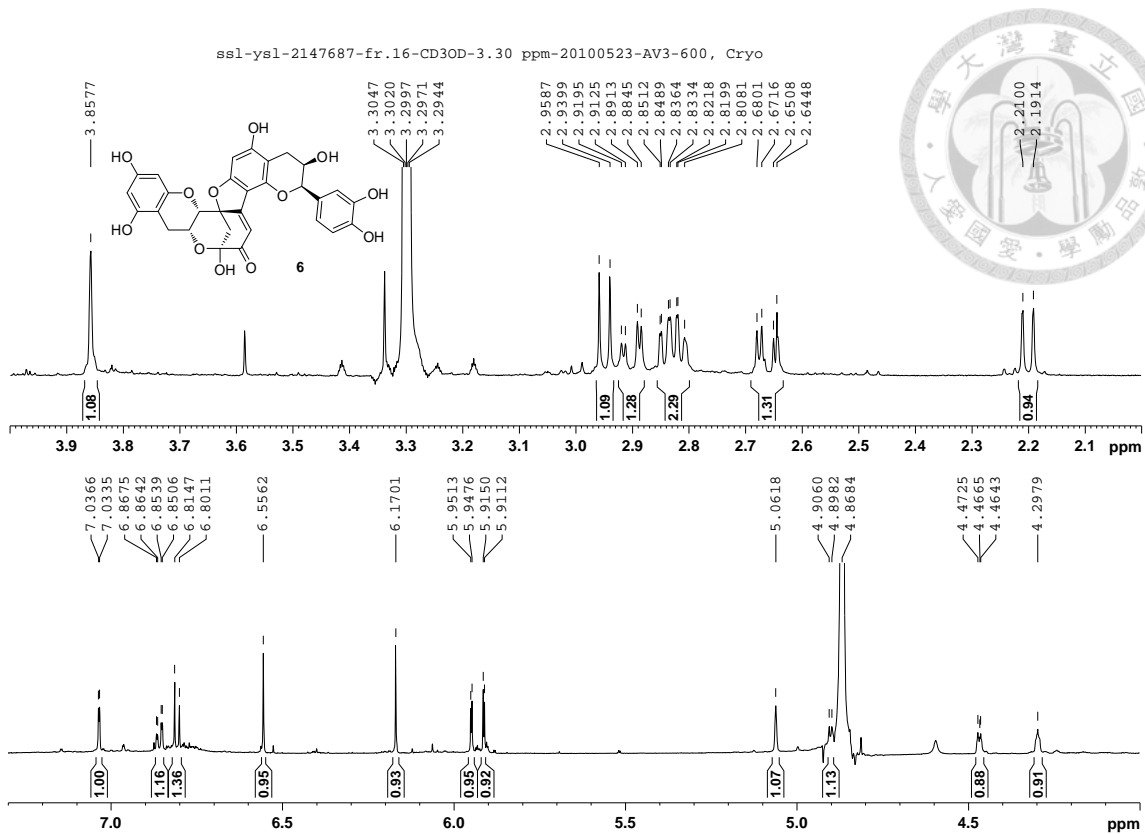


Figure S11. ¹H-NMR spectrum of compound 6 (CD₃OD, 600 MHz).

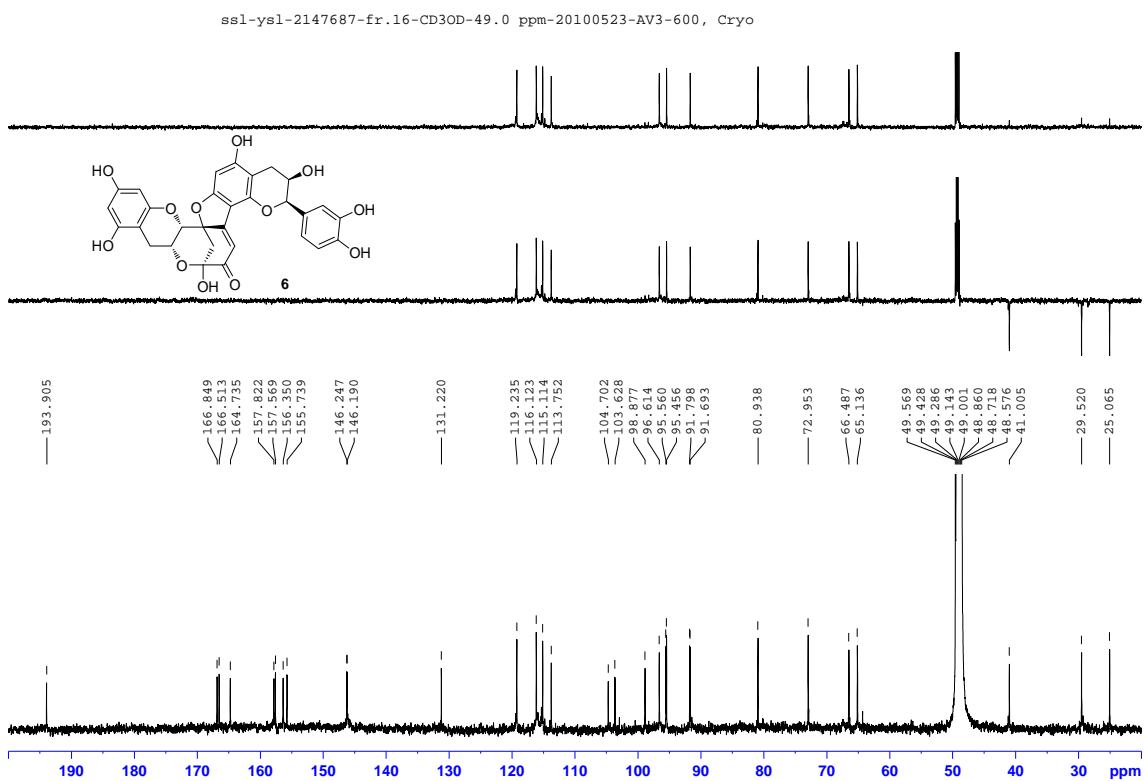


Figure S12. ¹³C-NMR spectra of compound 6 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD₃OD, 150 MHz).

COSY-ssl-ysl-2147687-fr.16-CD3OD-3.30 ppm-2010-530-AV3-600, Cryo

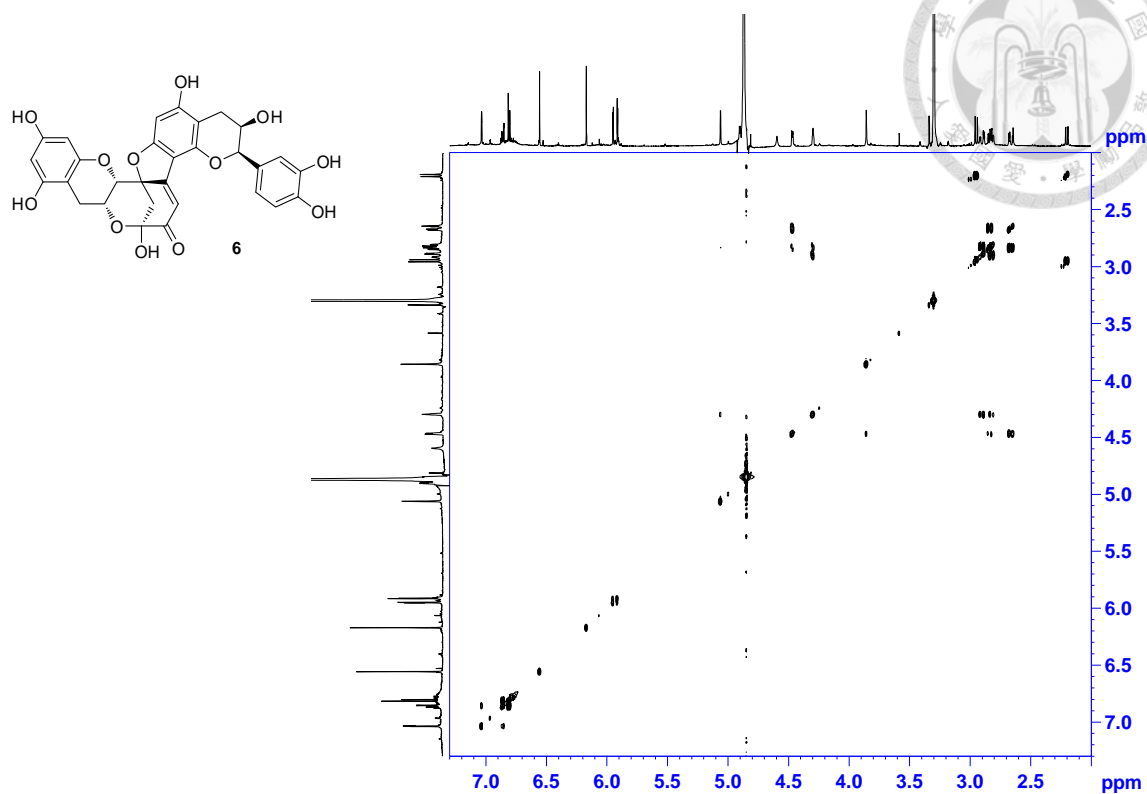


Figure S13. COSY spectrum of compound **6** (CD₃OD, 600 MHz).

HSQC-ssl-ysl-2147687-fr.16-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20100530-AV3-600, Cryo

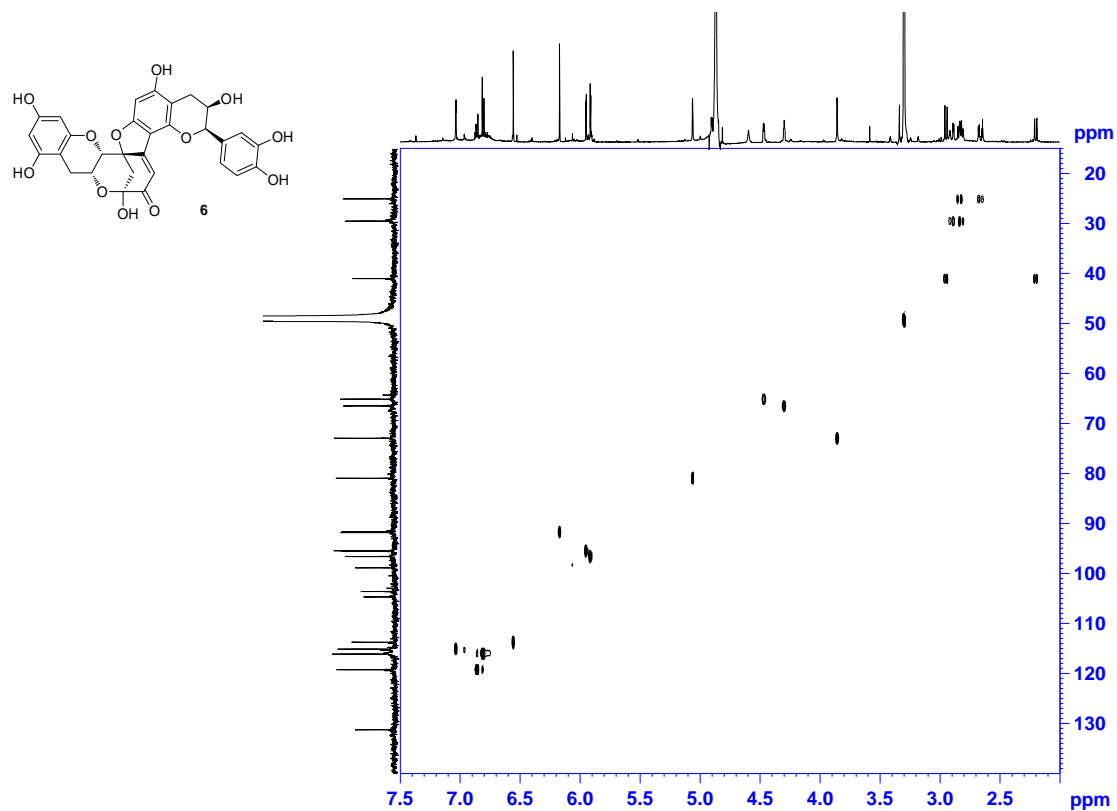


Figure S14. HSQC spectrum of compound **6** (CD₃OD, 600 MHz).

HMBC-ssl-yyl-2147687-fr.16-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20100530-AV3-600, Cryo

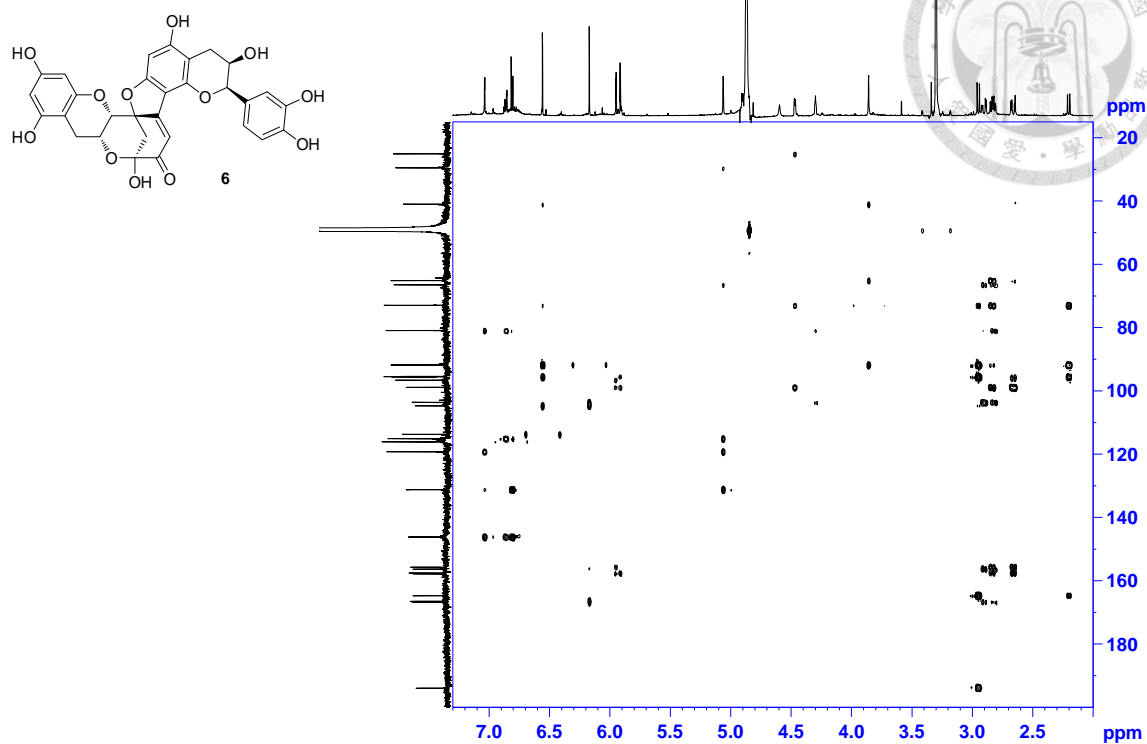


Figure S15. HMBC spectrum of compound 6 (CD₃OD, 600 MHz).

NOESY-ssl-yyl-2147687-fr.16-CD3OD-3.30 ppm-20100530-AV3-600, Cryo

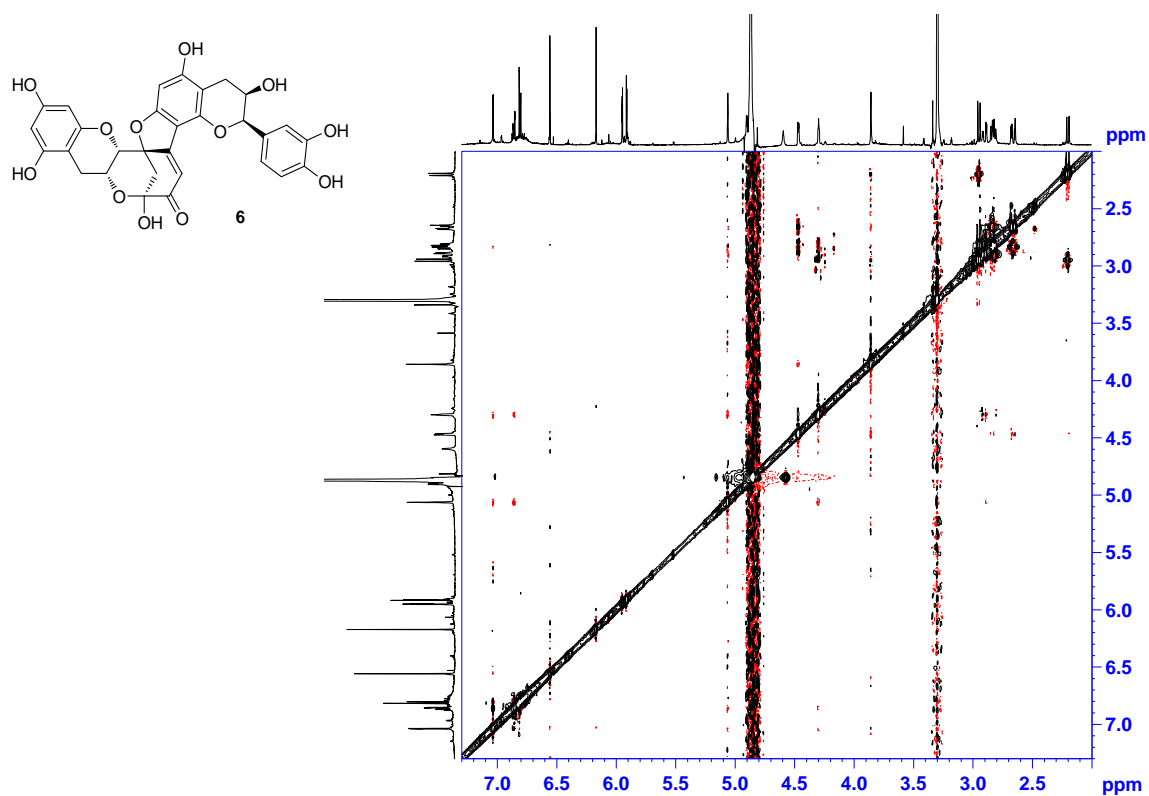


Figure S16. NOESY spectrum of compound 6 (CD₃OD, 600 MHz).

03028 ssl-ysl-2147687-fr.16(cpd20)-CD3OD-3.30 ppm-20130611, Bruker AV-III 600 MHz, Cryo probe

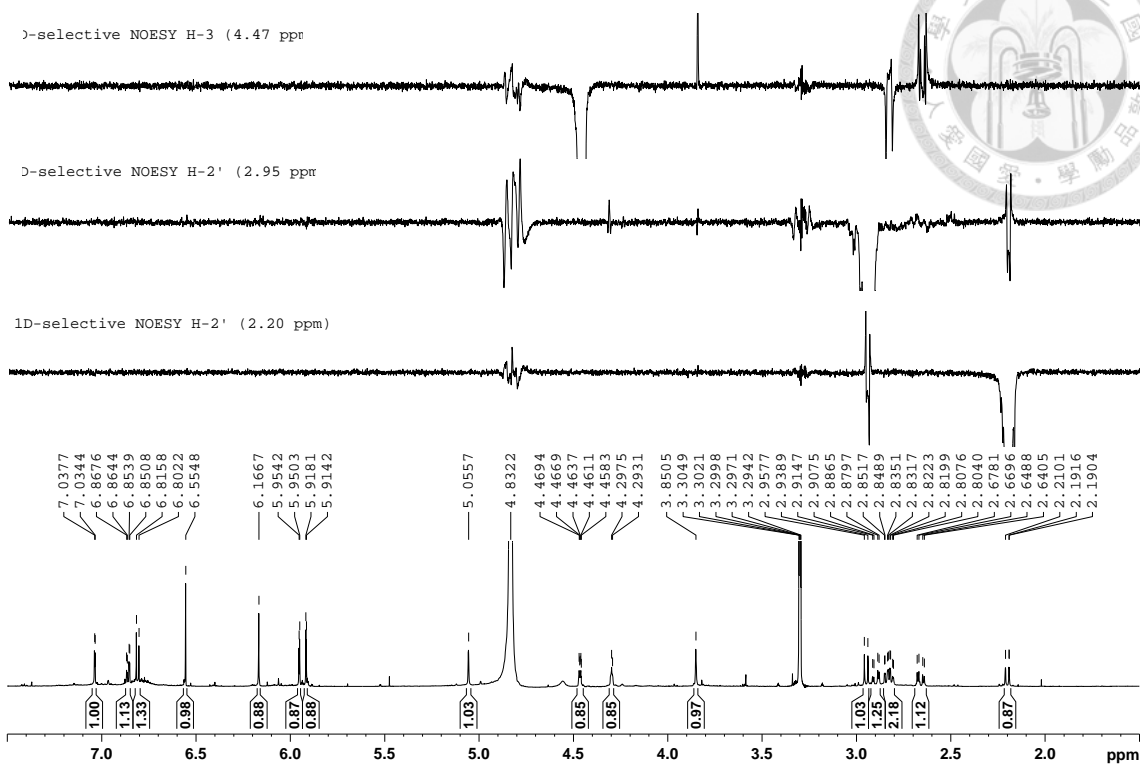


Figure S17. 1D-selective NOESY spectra of 6 (A) (600MHz, CD₃OD)

03028 ssl-ysl-2147687-fr.16(cpd20)-CD3OD-3.30 ppm-20130619, Bruker AV-III 600 MHz, Cryo probe

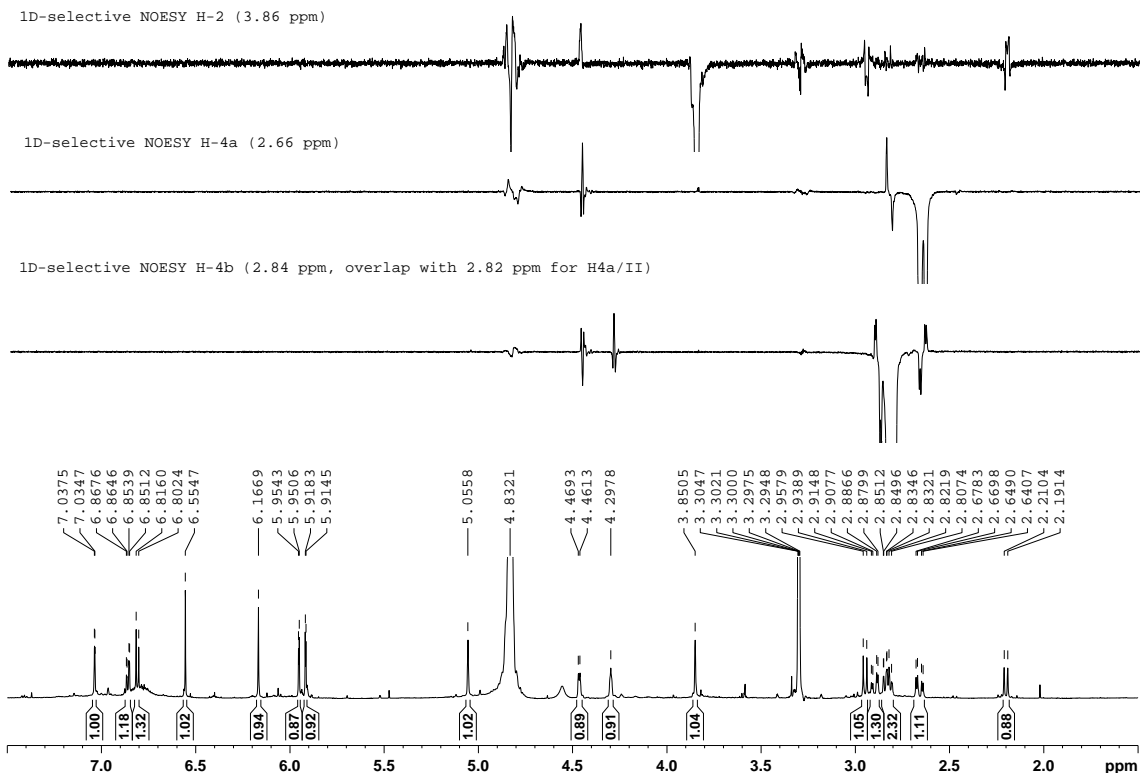


Figure S18. 1D-selective NOESY spectra of 6 (B) (600MHz, CD₃OD)

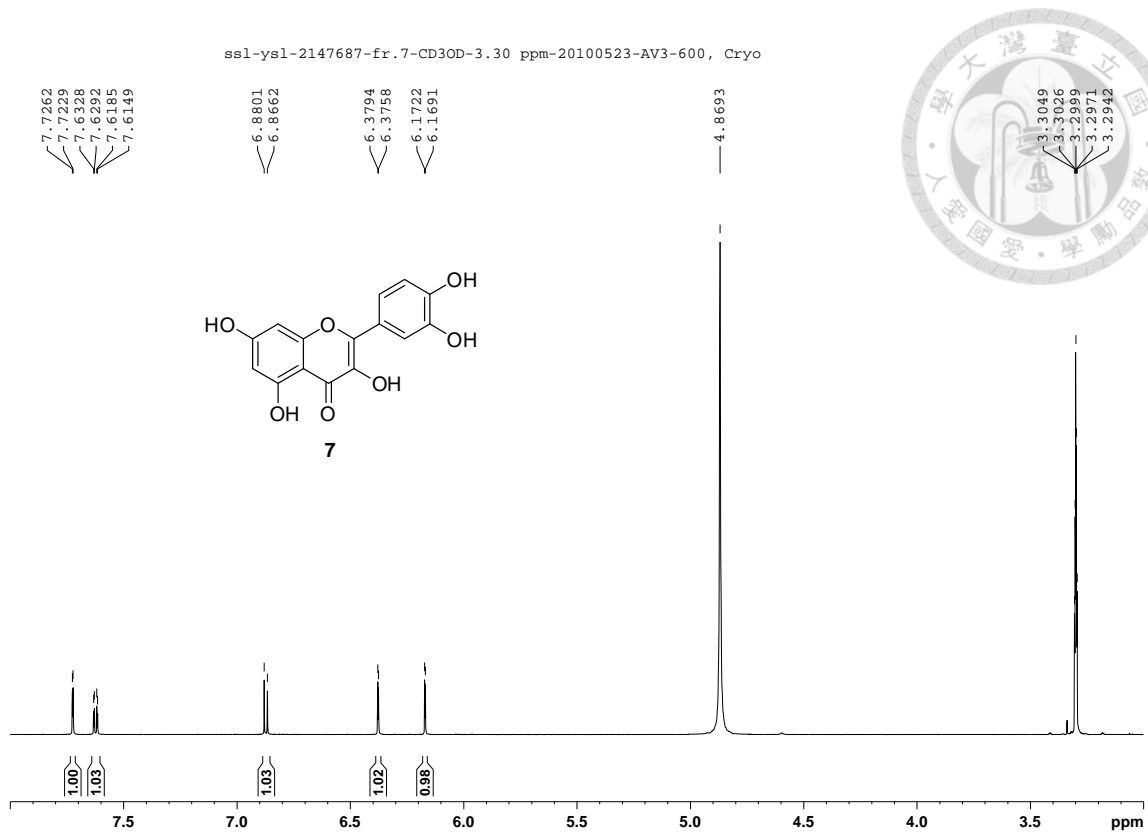


Figure S19. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound 7 (CD_3OD , 600 MHz).

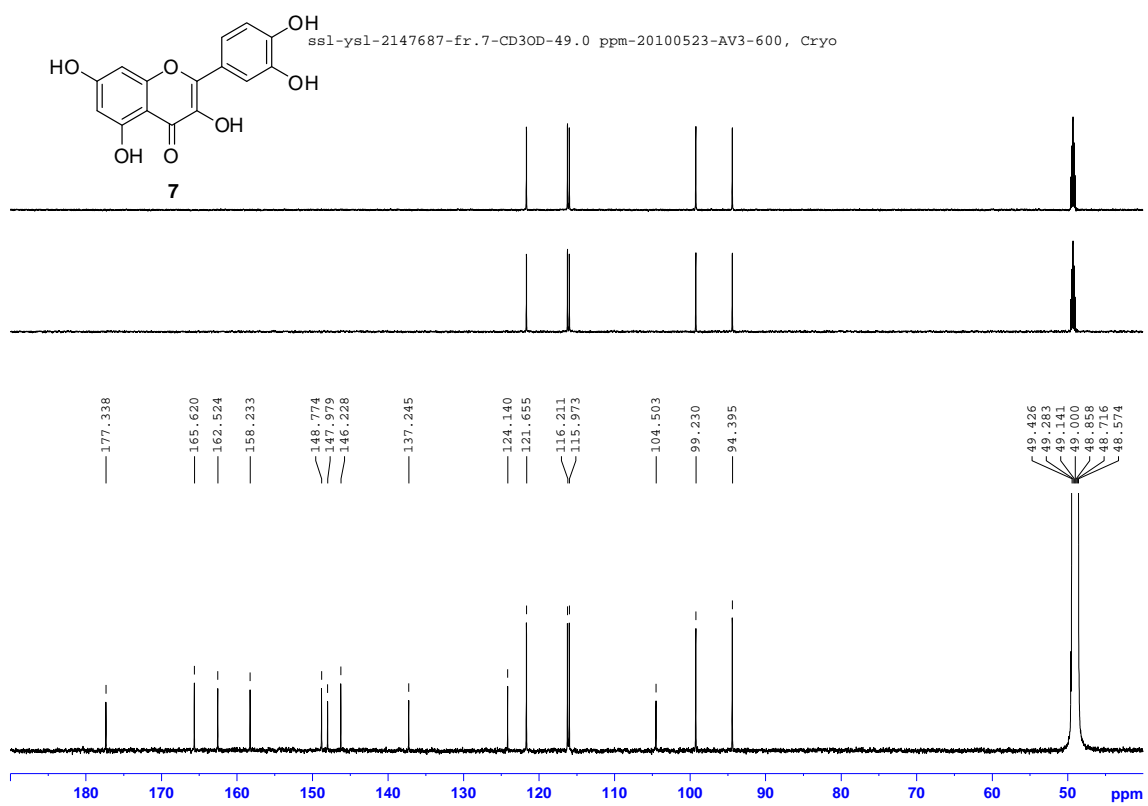


Figure S20. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound 7 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

ssl-ysl-2147648-fr.4-CD3OD-3.30 ppm-AV400 QNP on 20090901

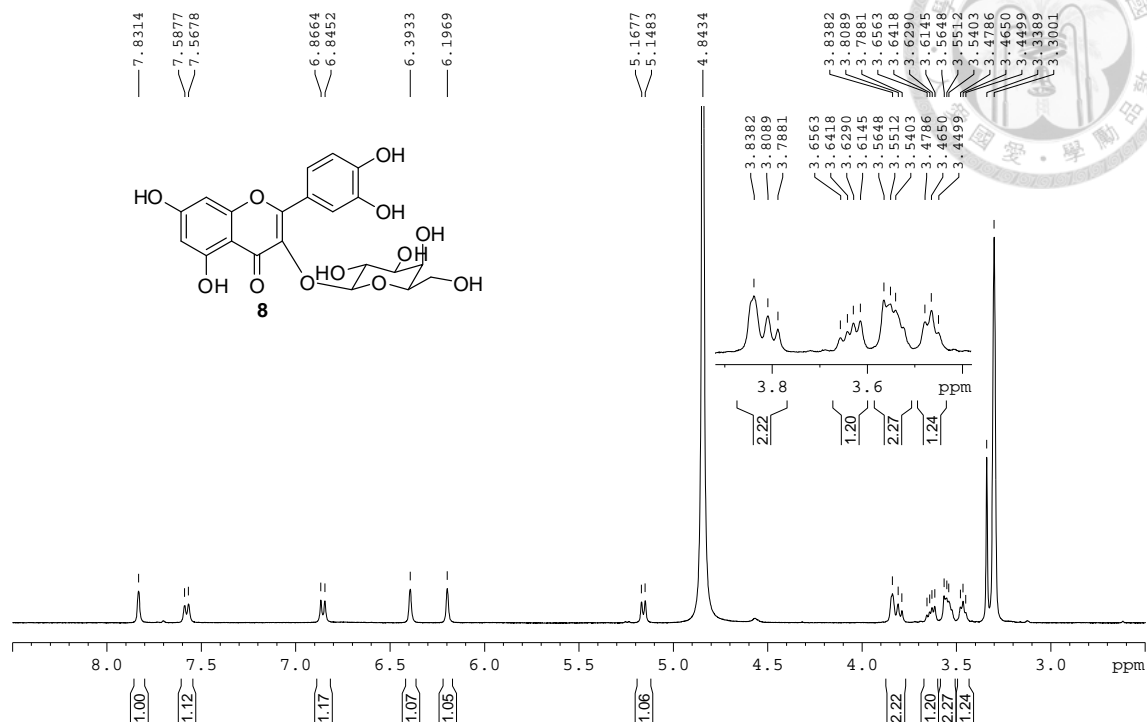


Figure S21. ¹H-NMR spectrum of compound **8** (CD₃OD, 400 MHz).

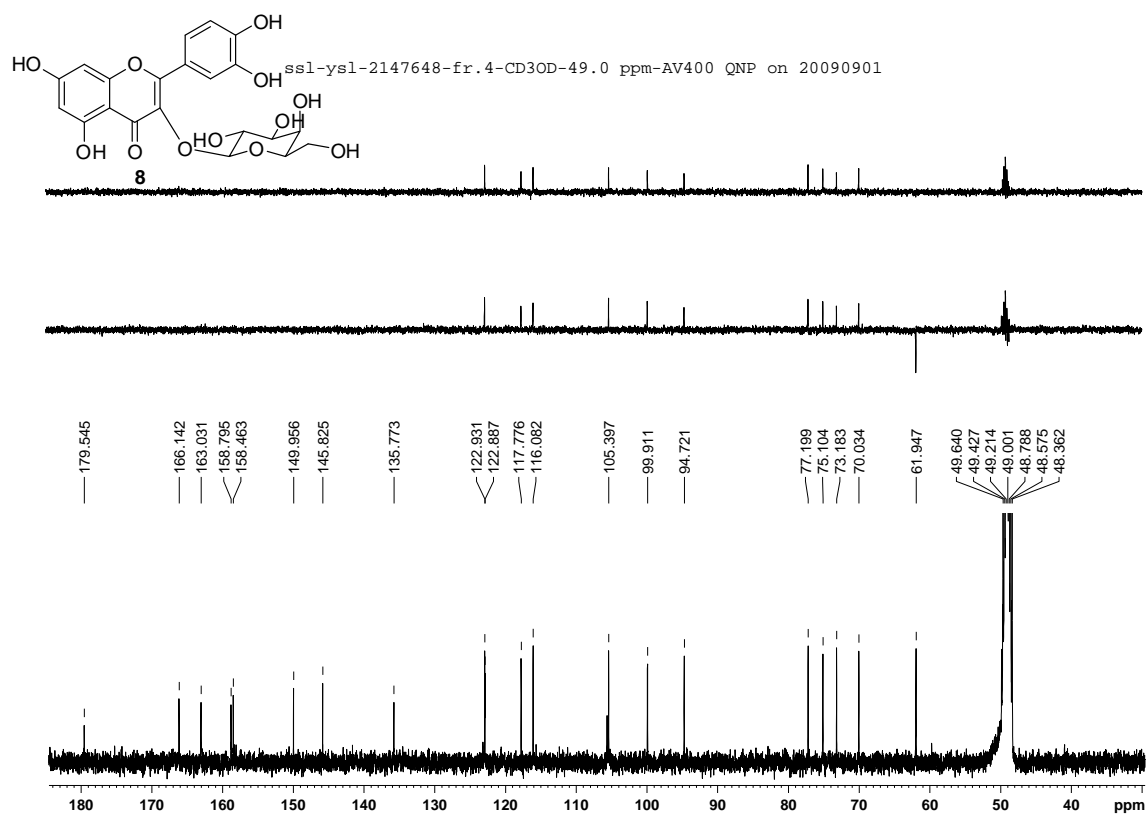


Figure S22. ¹³C-NMR spectra of compound **8** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD₃OD, 100 MHz).

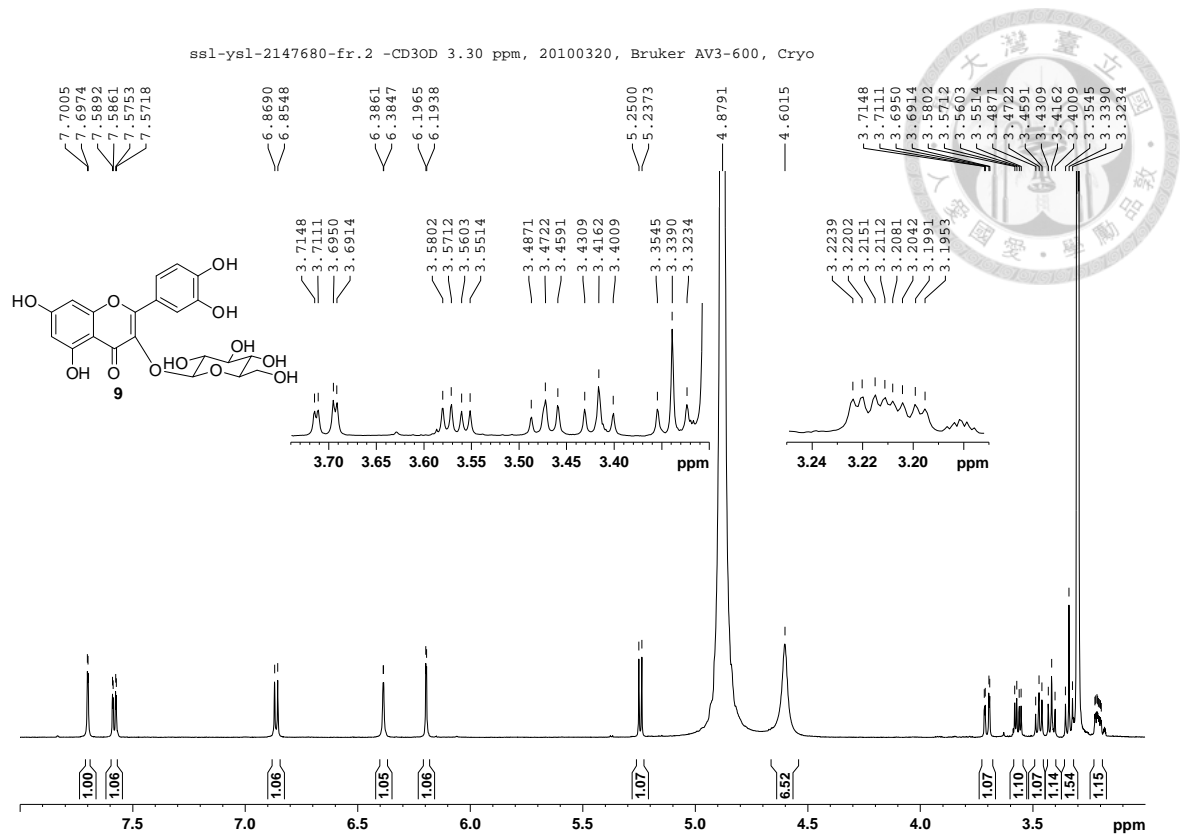


Figure S23. ¹H-NMR spectrum of compound **9** (CD₃OD, 600 MHz).

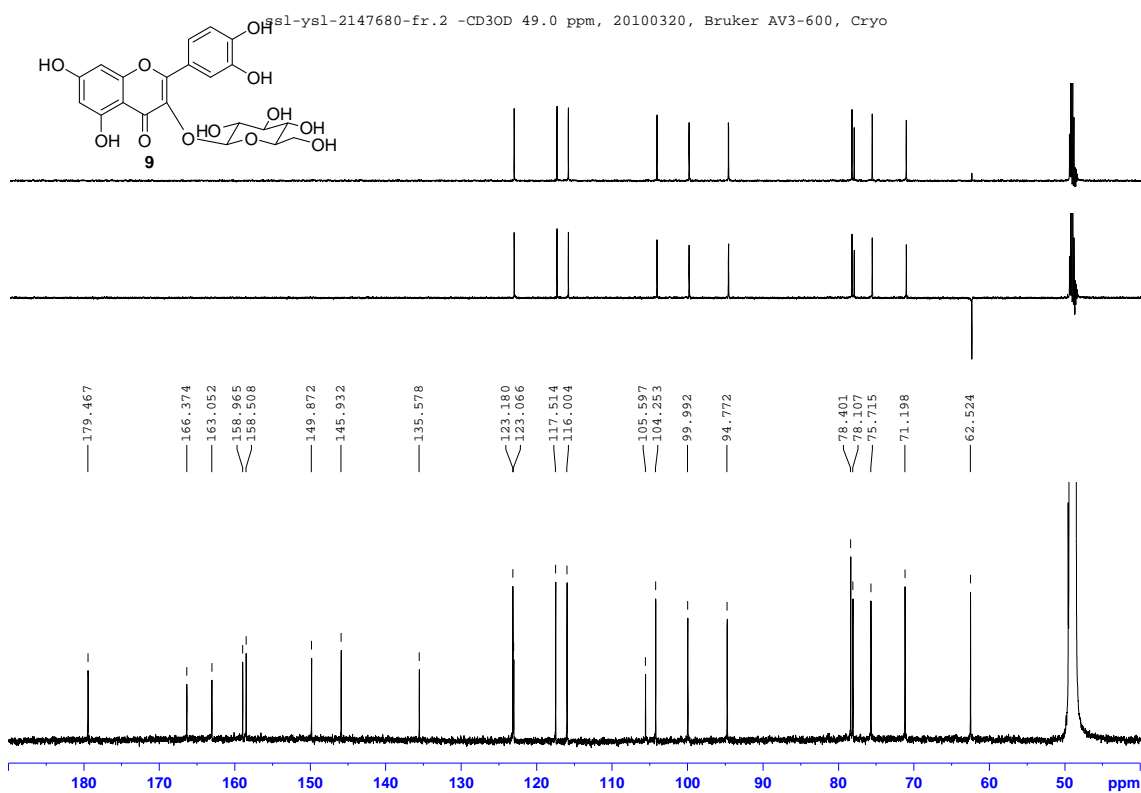


Figure S24. ¹³C-NMR spectra of compound **9** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD₃OD, 150 MHz).

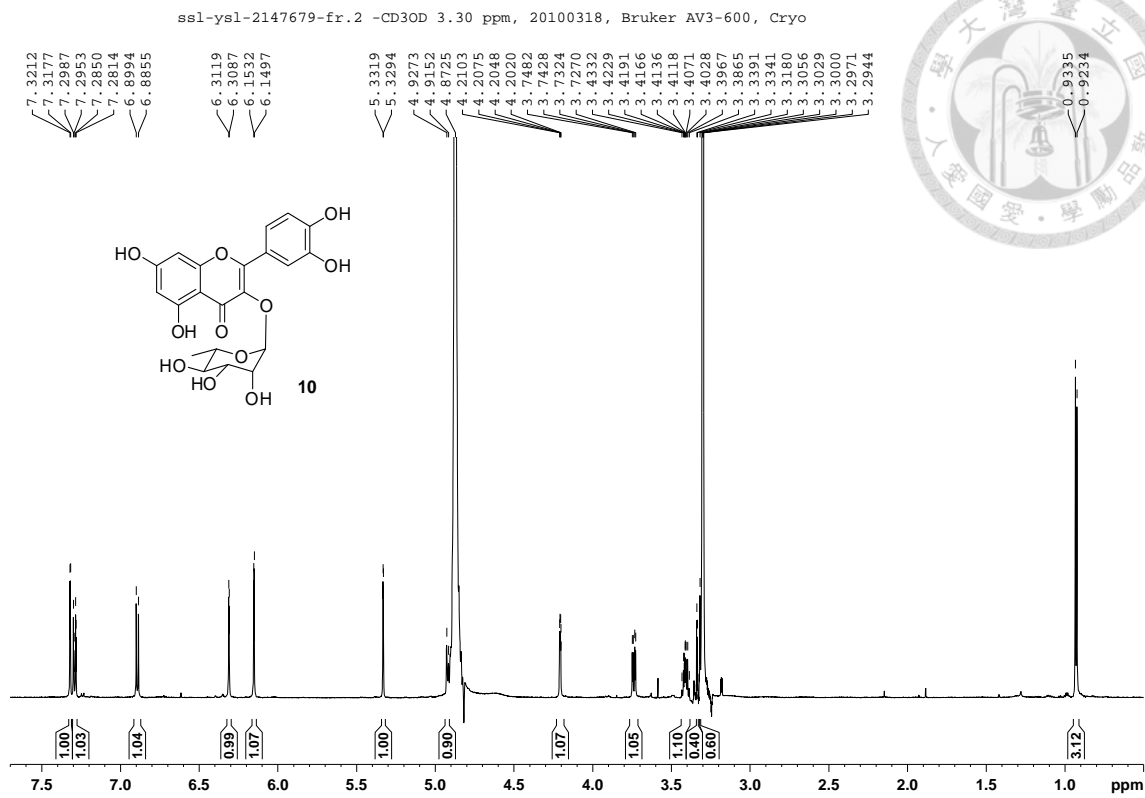


Figure S25. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **10** (CD_3OD , 600 MHz).

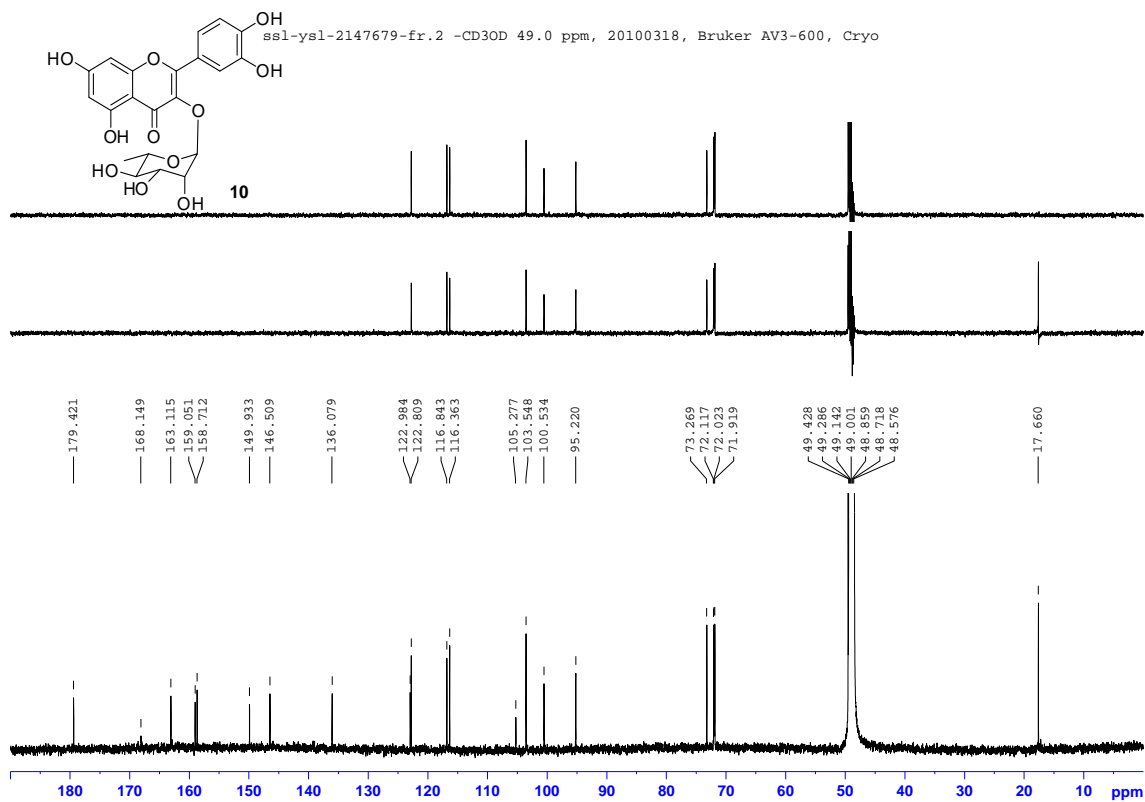


Figure S26. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **10** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

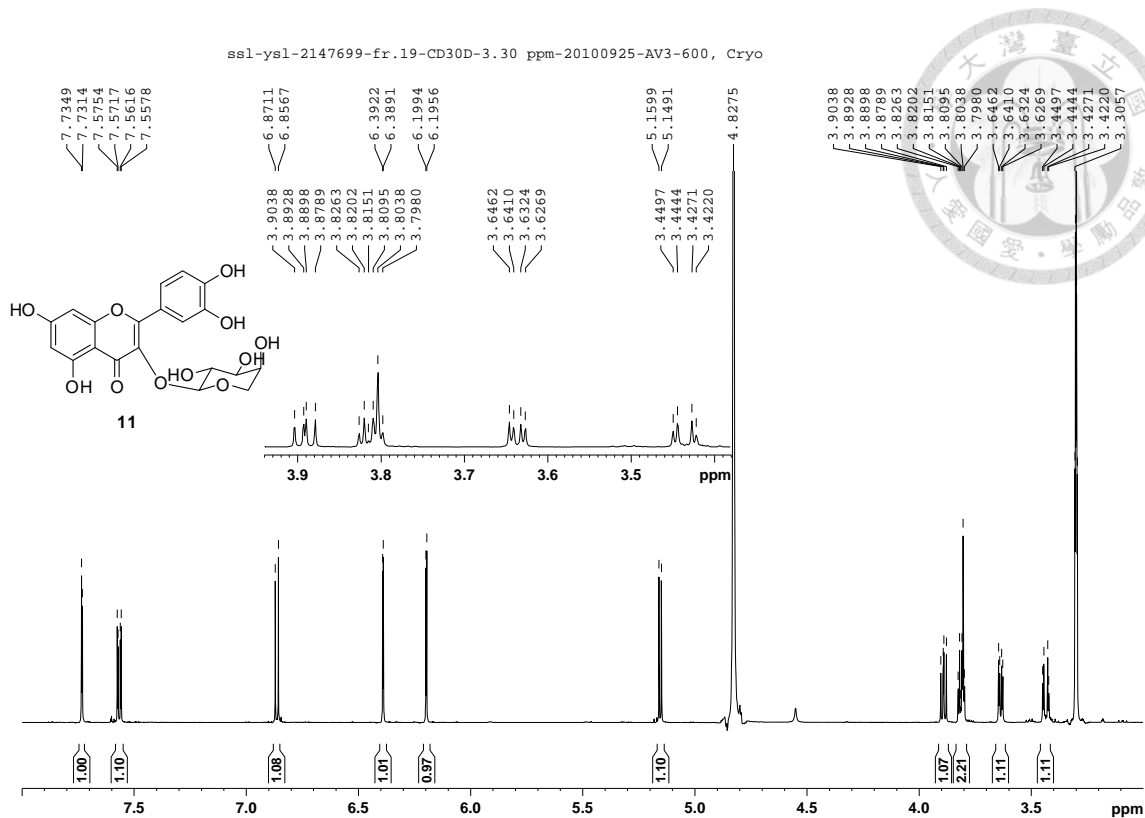


Figure S27. ¹H-NMR spectrum of compound **11** (CD₃OD, 600 MHz).

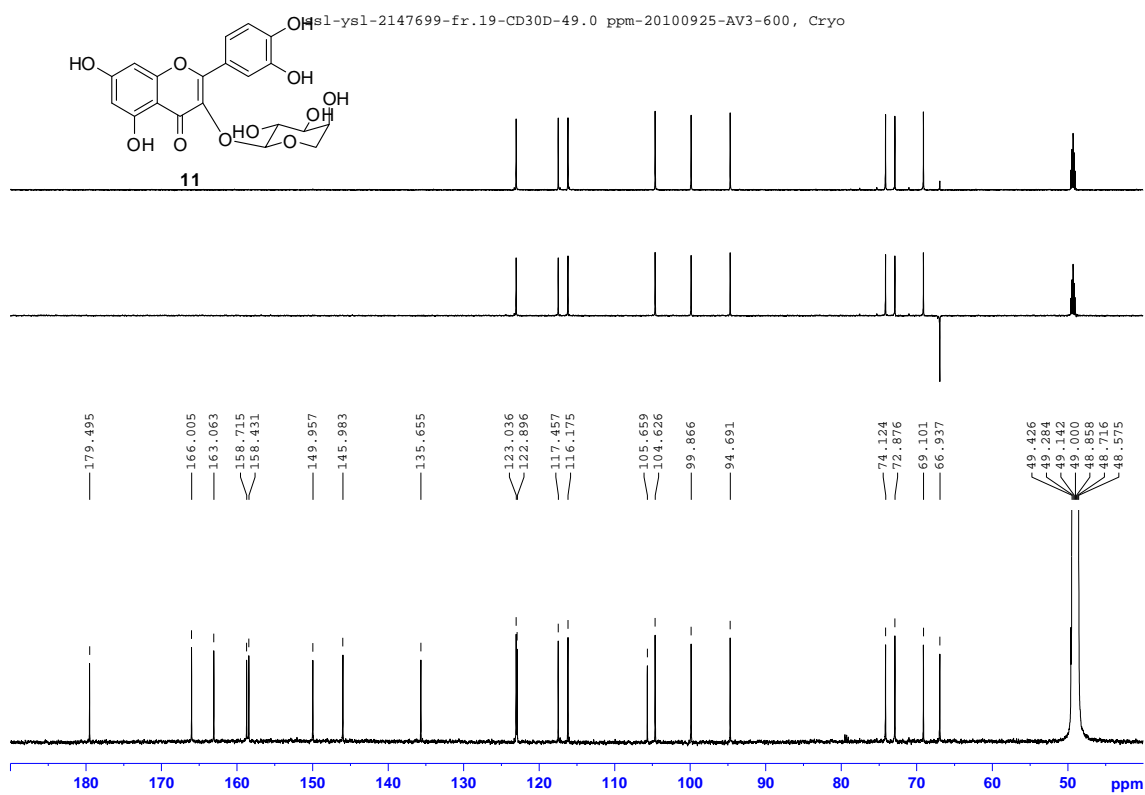


Figure S28. ¹³C-NMR spectra of compound **11** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD₃OD, 150 MHz).

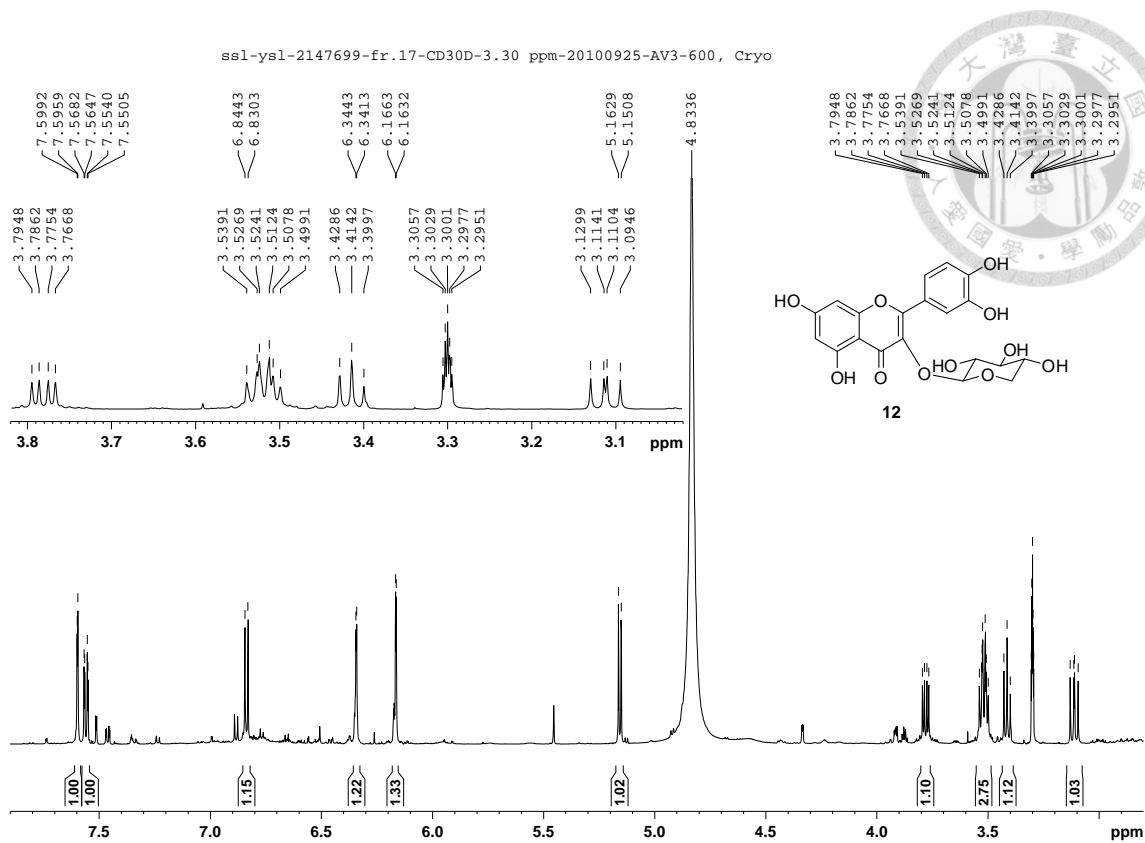


Figure S29. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **12** (CD_3OD , 600 MHz).

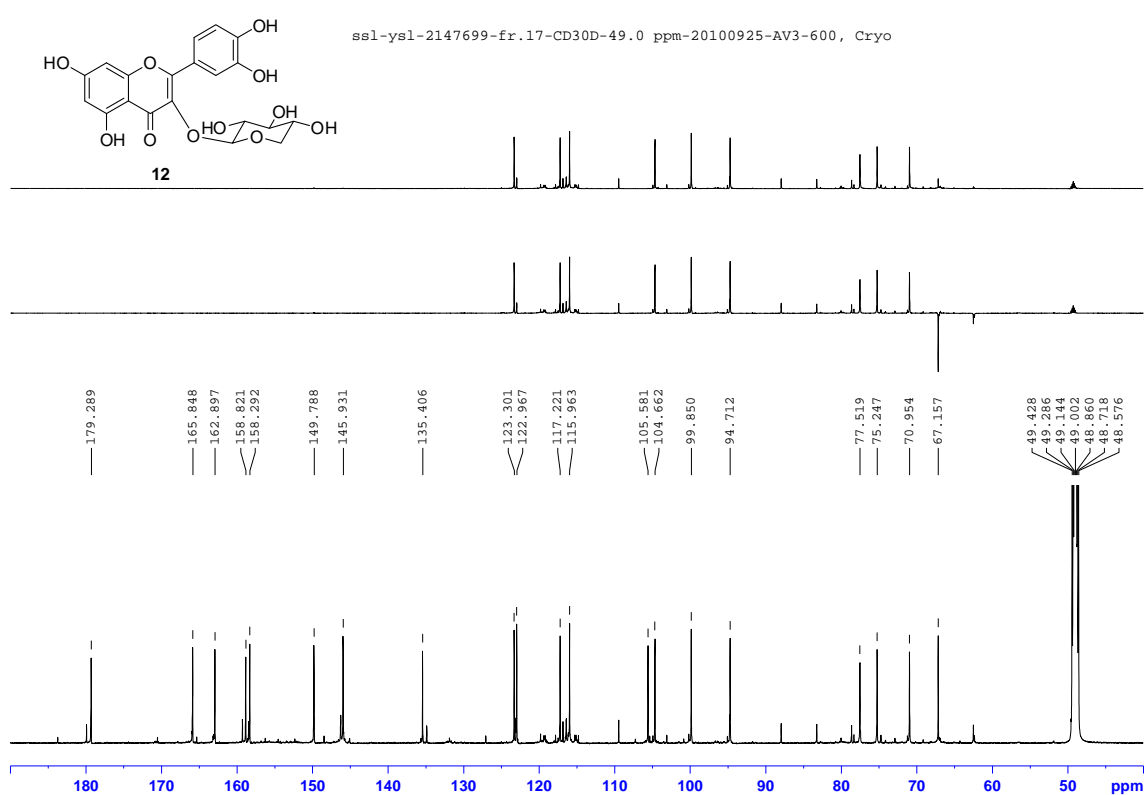


Figure S30. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **12** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

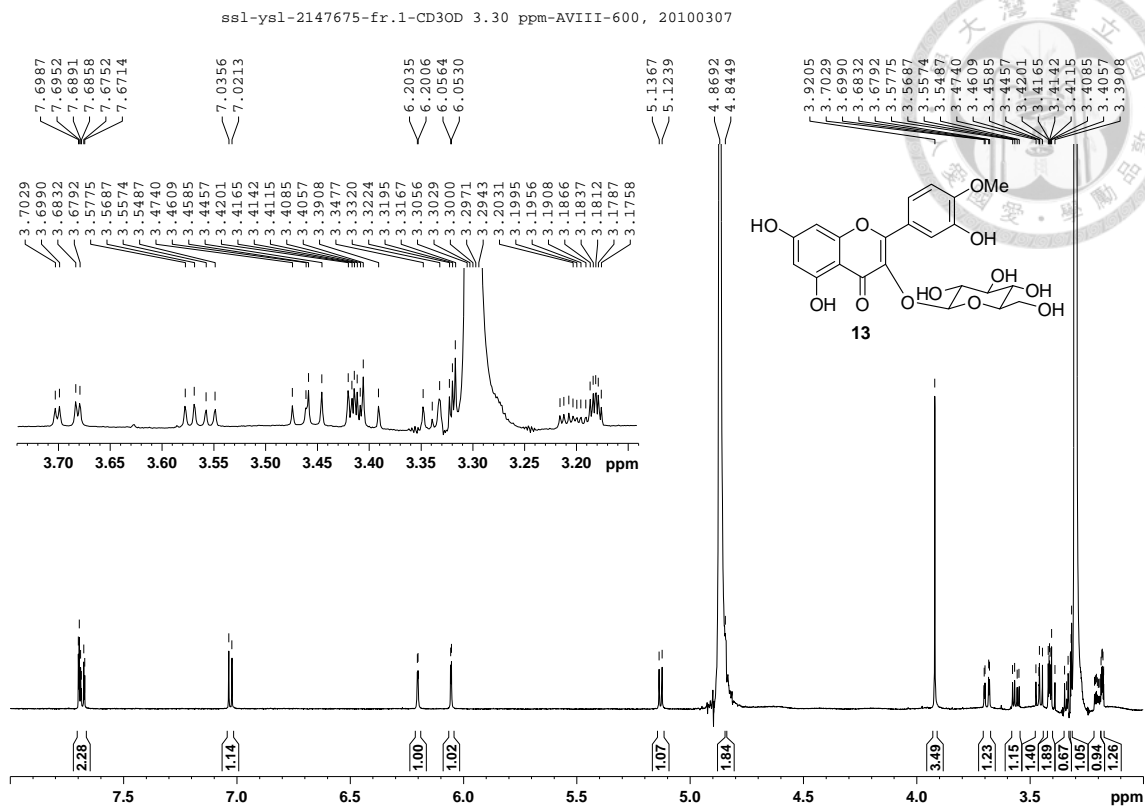


Figure S31. ¹H-NMR spectrum of compound **13** (CD₃OD, 600 MHz).

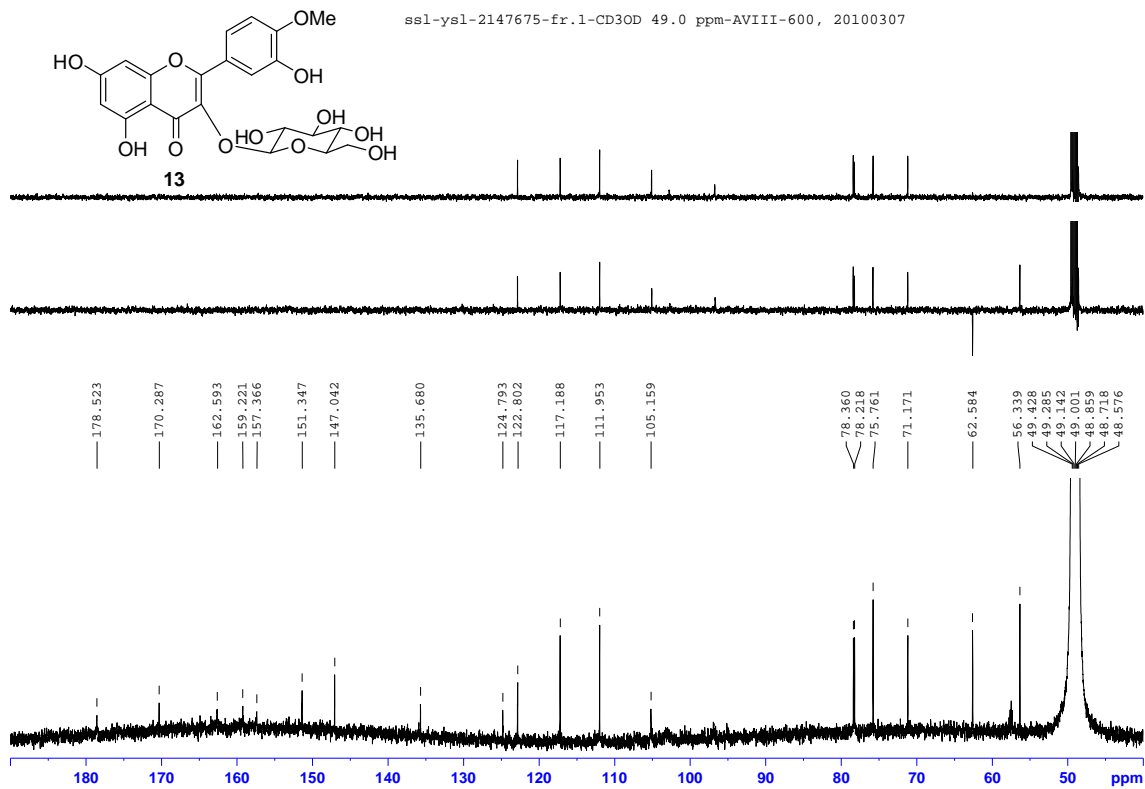


Figure S32. ¹³C-NMR spectra of compound **13** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD₃OD, 150 MHz).

NOESY-ssl-ysl-2147675-fr.1-CD3OD 3.30 ppm-AVIII-600, 20100311

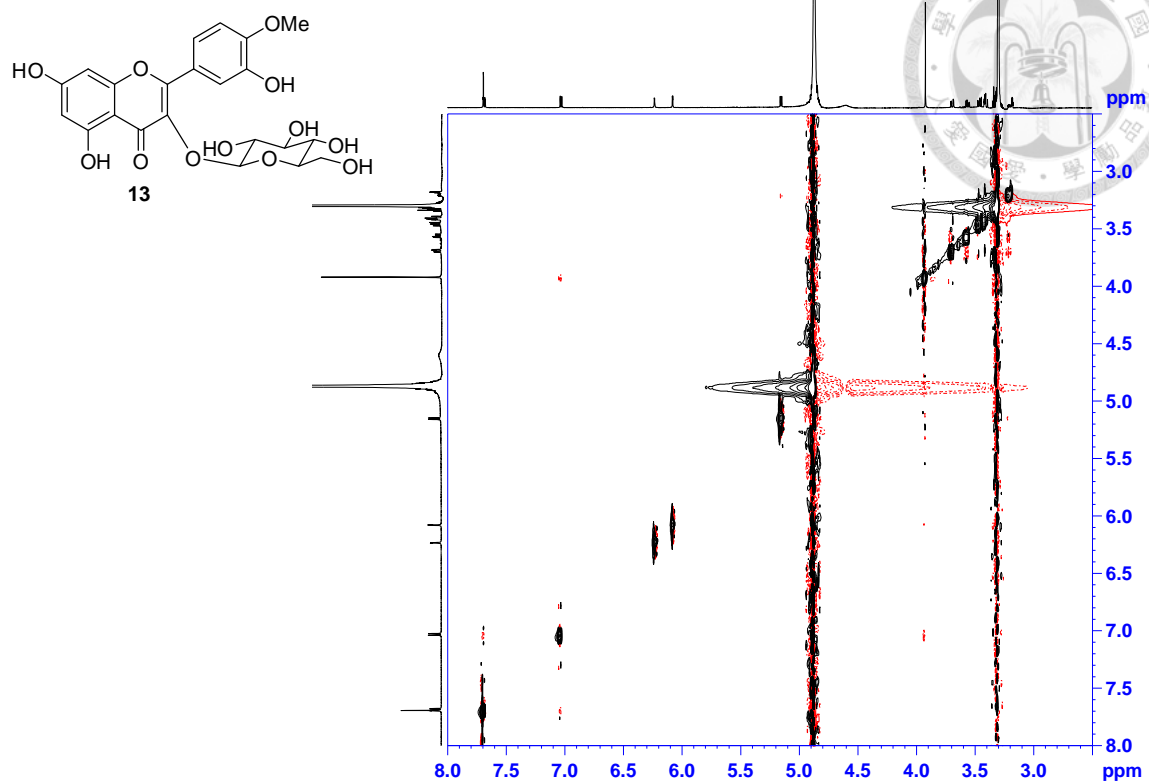


Figure S33. NOESY spectrum of compound **13** (CD_3OD , 600 MHz).

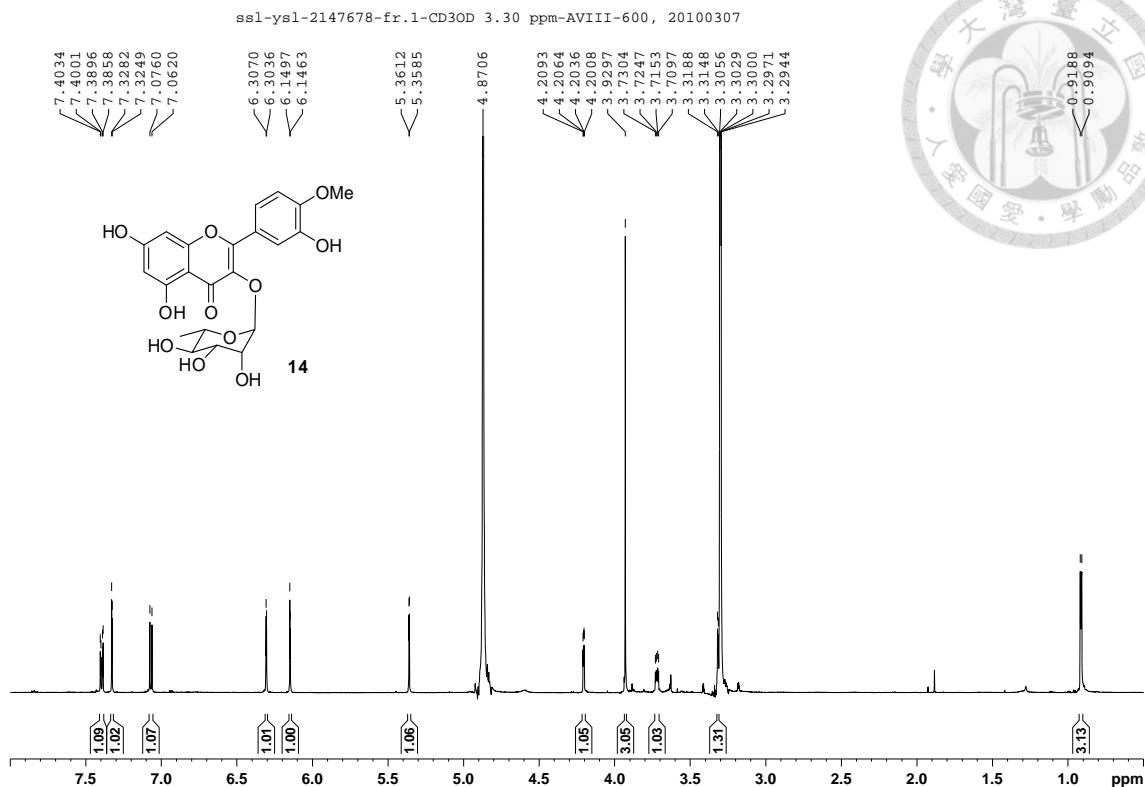


Figure S34. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **14** (CD_3OD , 600 MHz).

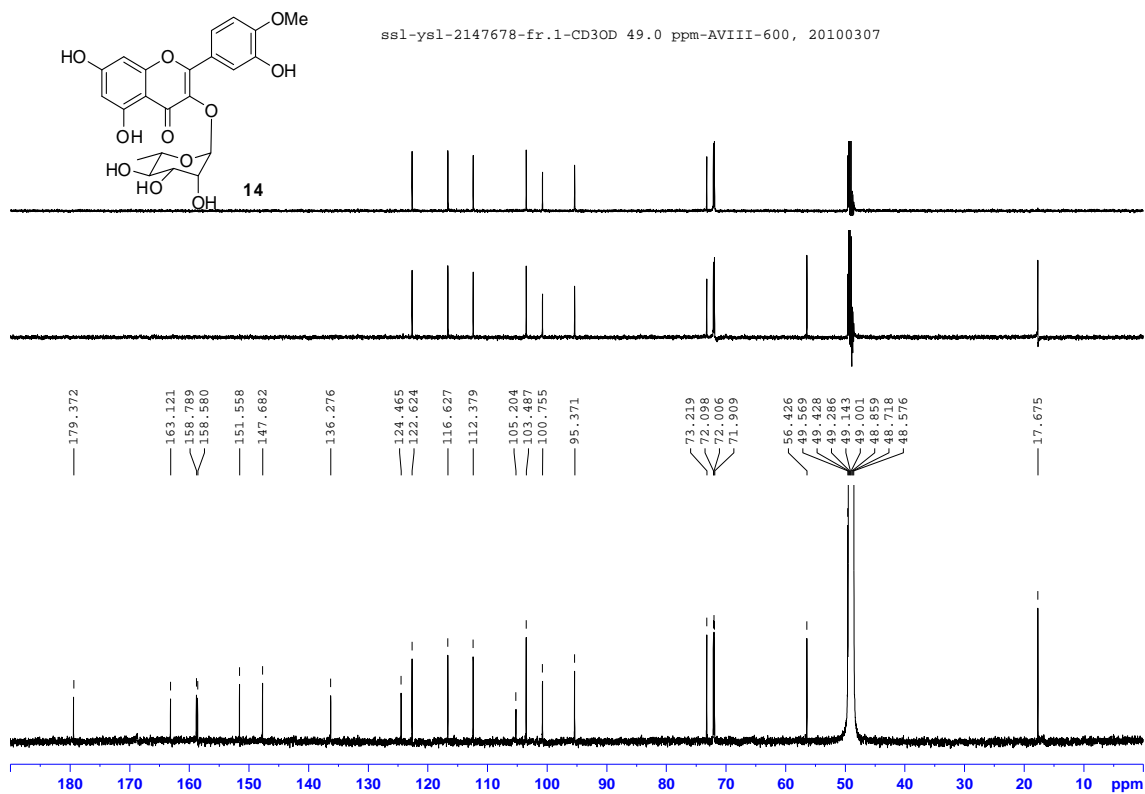


Figure S35. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **14** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

NOESY-ssl-ysl-2147678-fr.1-CD3OD 3.30 ppm-AVIII-600-Cryo, 20100318

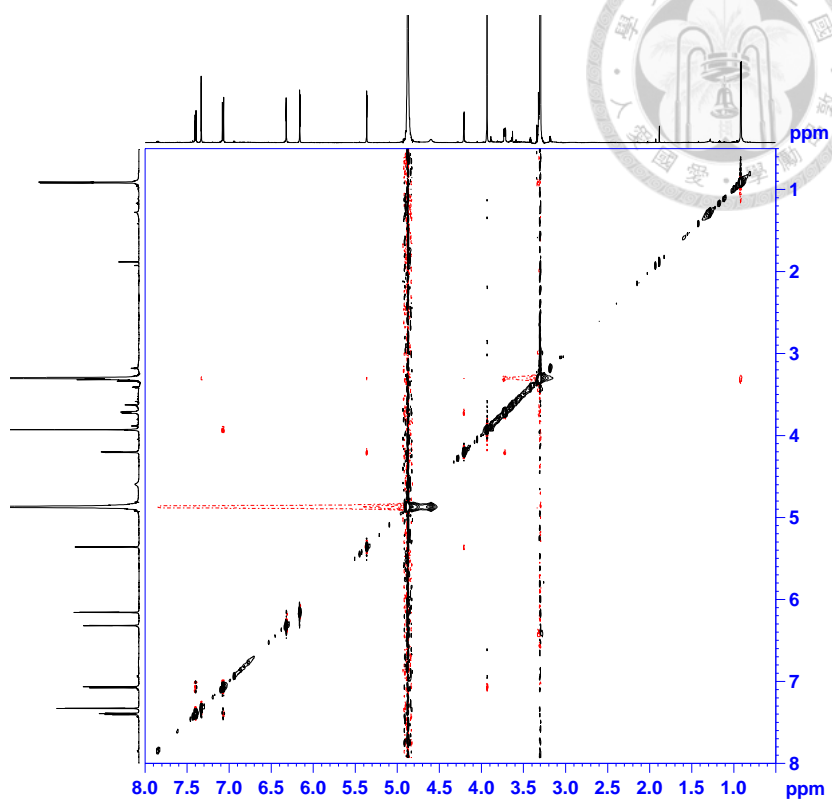
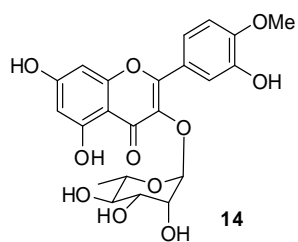


Figure S36. NOESY spectrum of compound 14 (CD₃OD, 600 MHz).

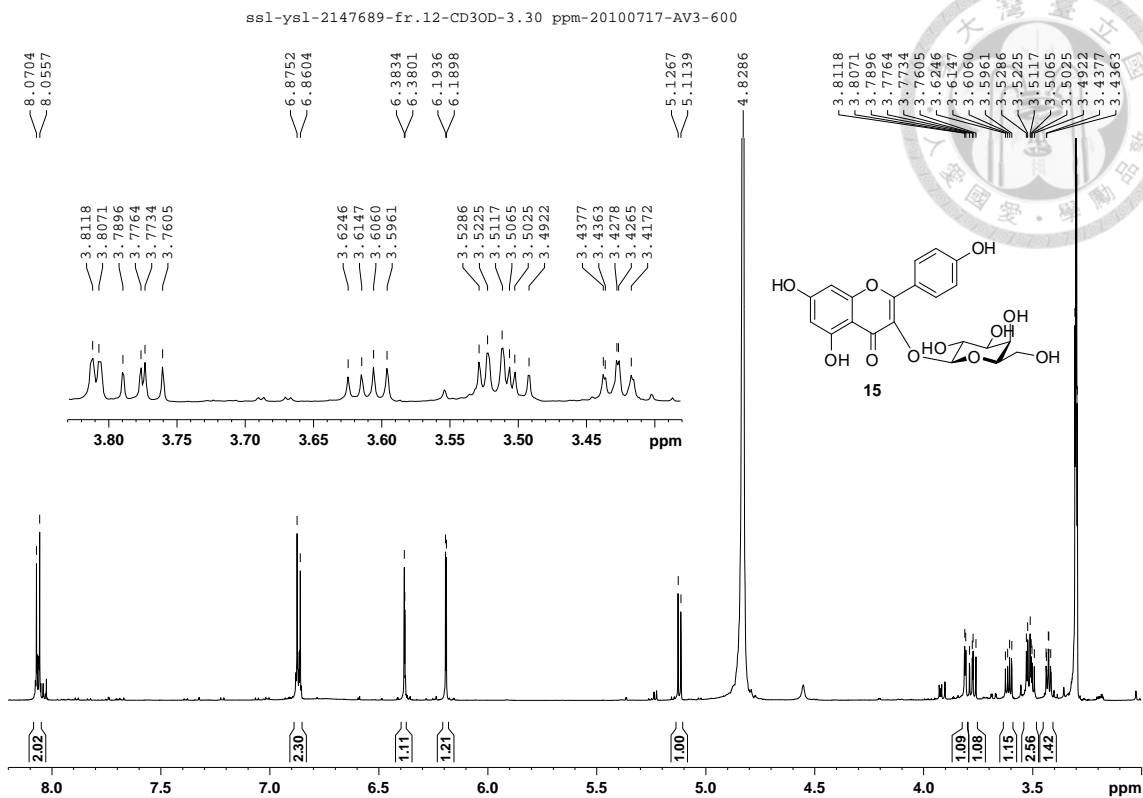


Figure S37. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **15** (CD_3OD , 600 MHz).

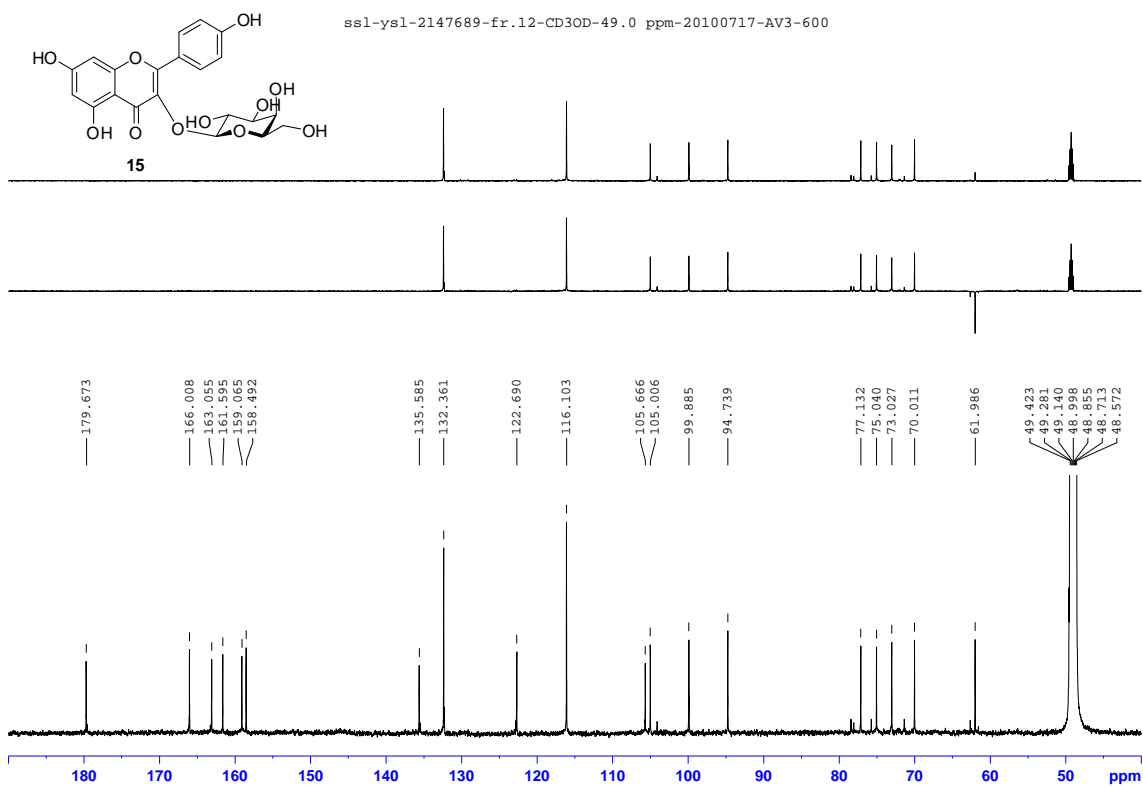


Figure S38. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **15** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

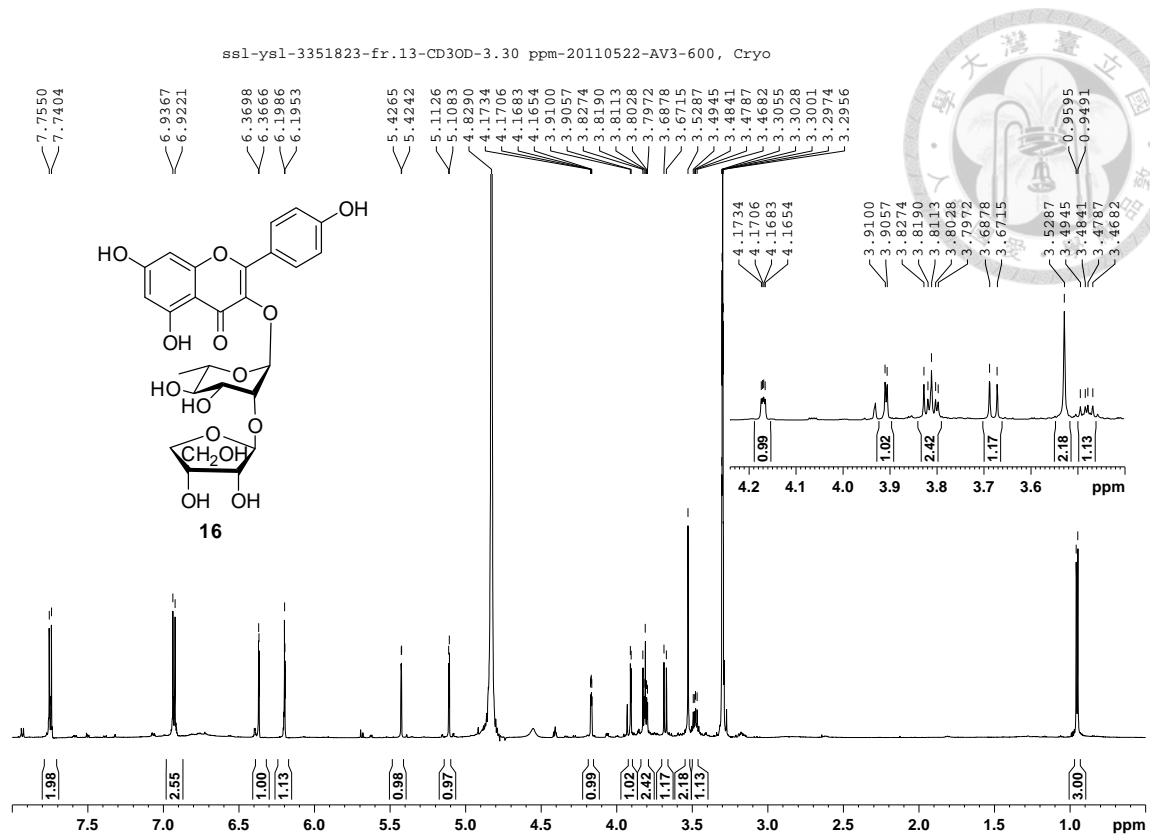


Figure S39. ¹H-NMR spectrum of compound **16** (CD₃OD, 600 MHz).

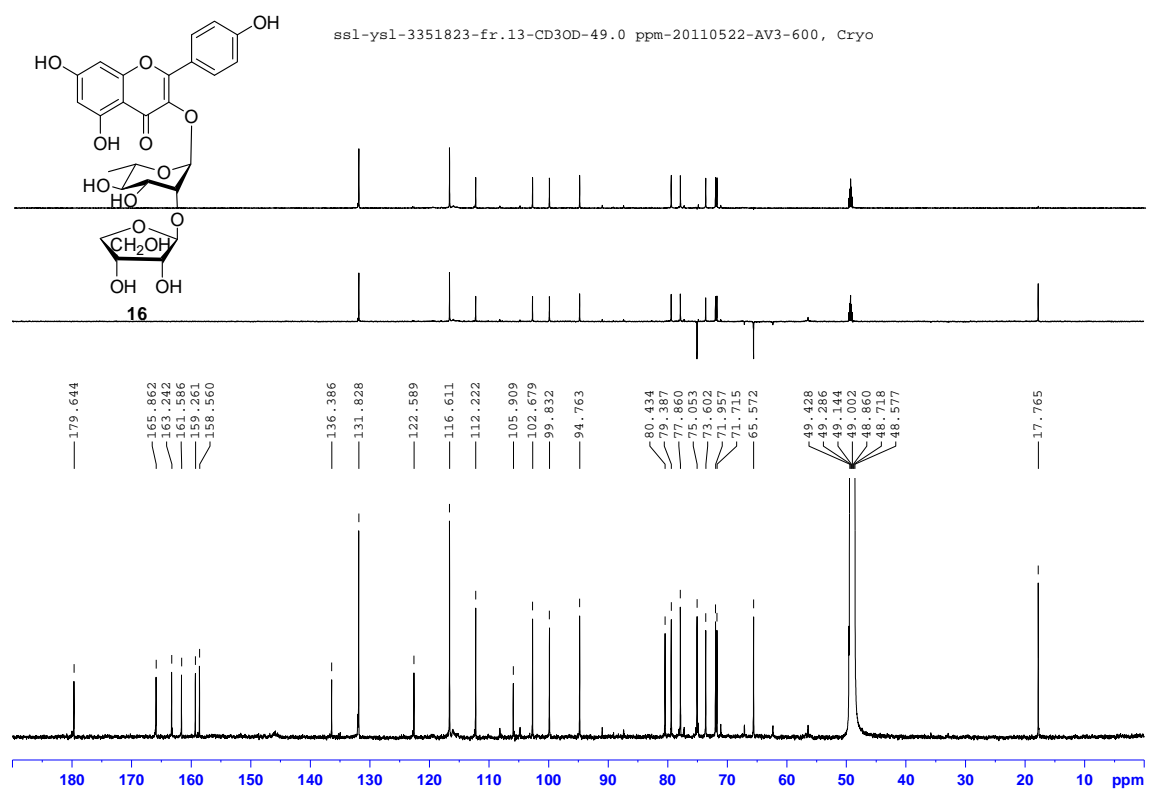


Figure S40. ¹³C-NMR spectra of compound **16** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD₃OD, 150 MHz).

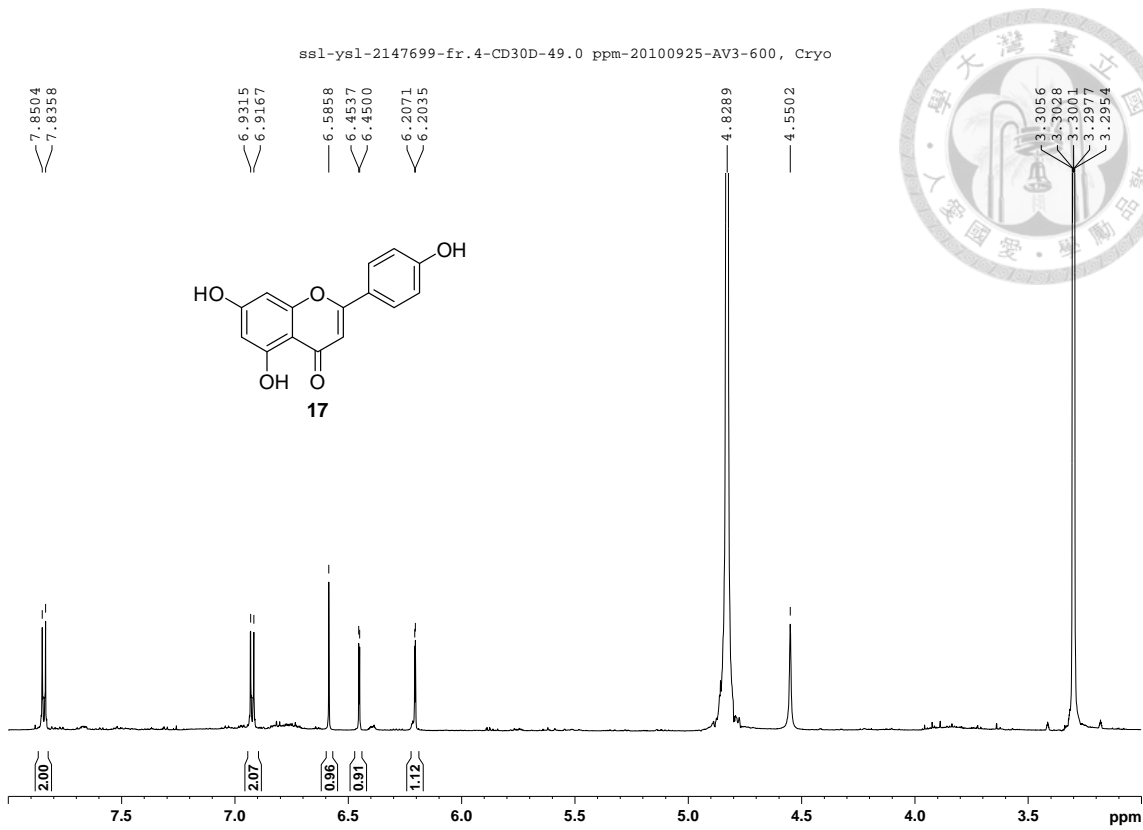


Figure S41. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound 17 (CD_3OD , 600 MHz).

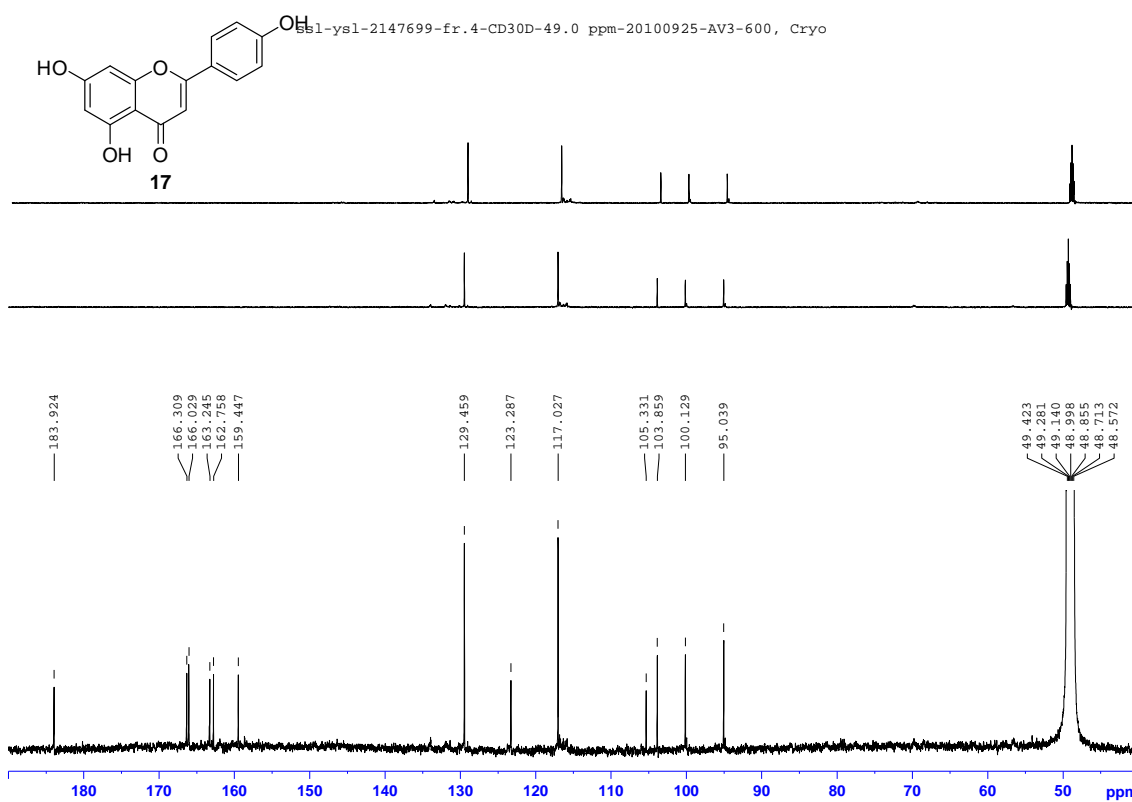


Figure S42. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound 17 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

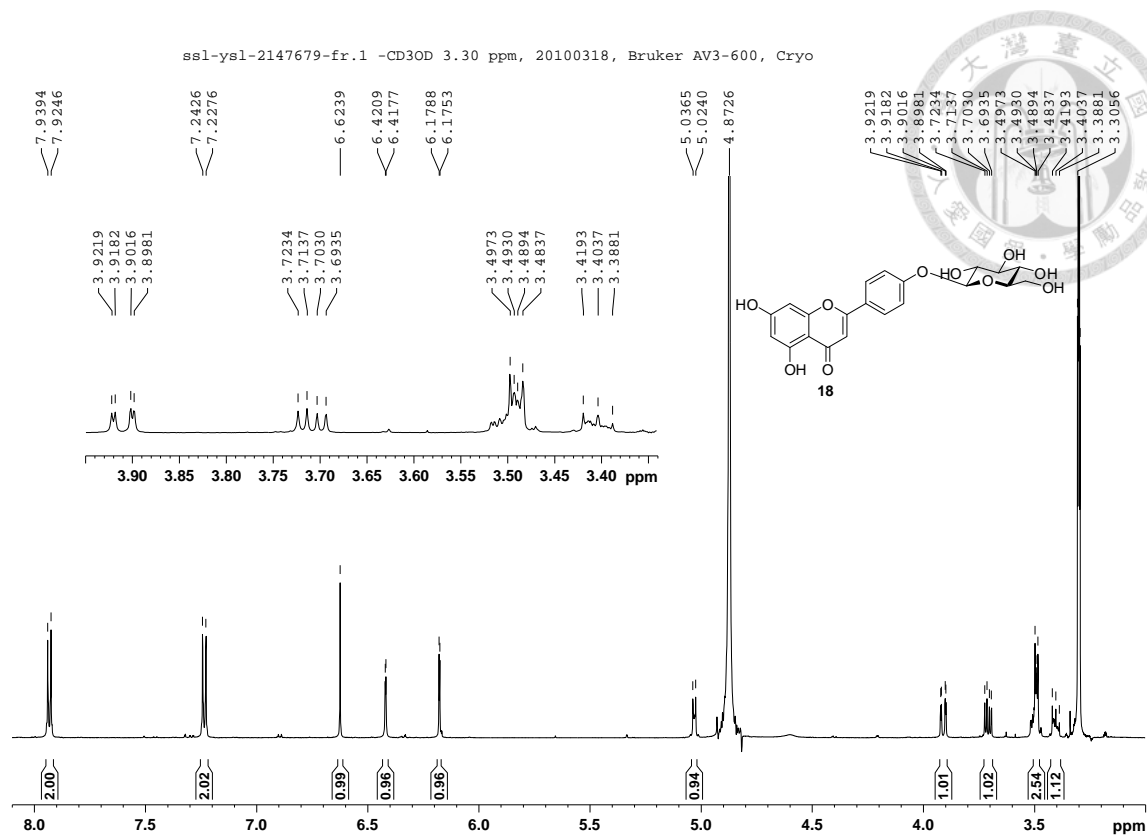


Figure S43. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **18** (CD_3OD , 600 MHz).

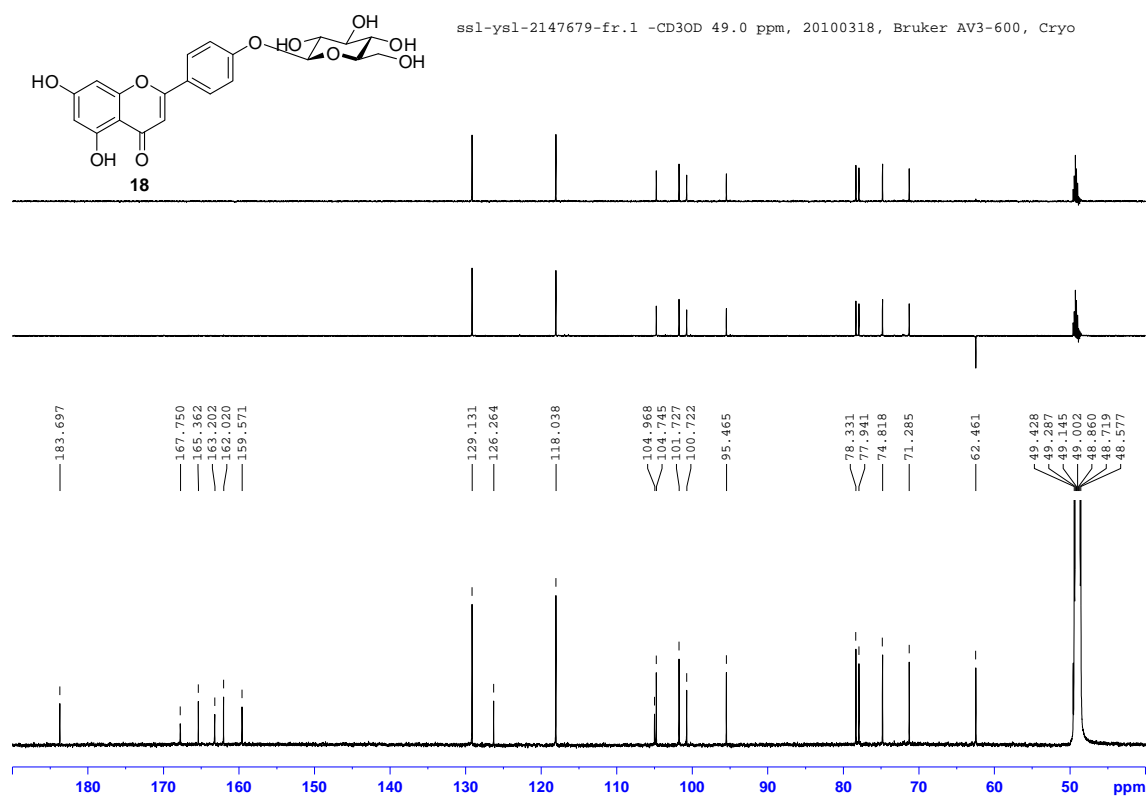


Figure S44. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **18** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

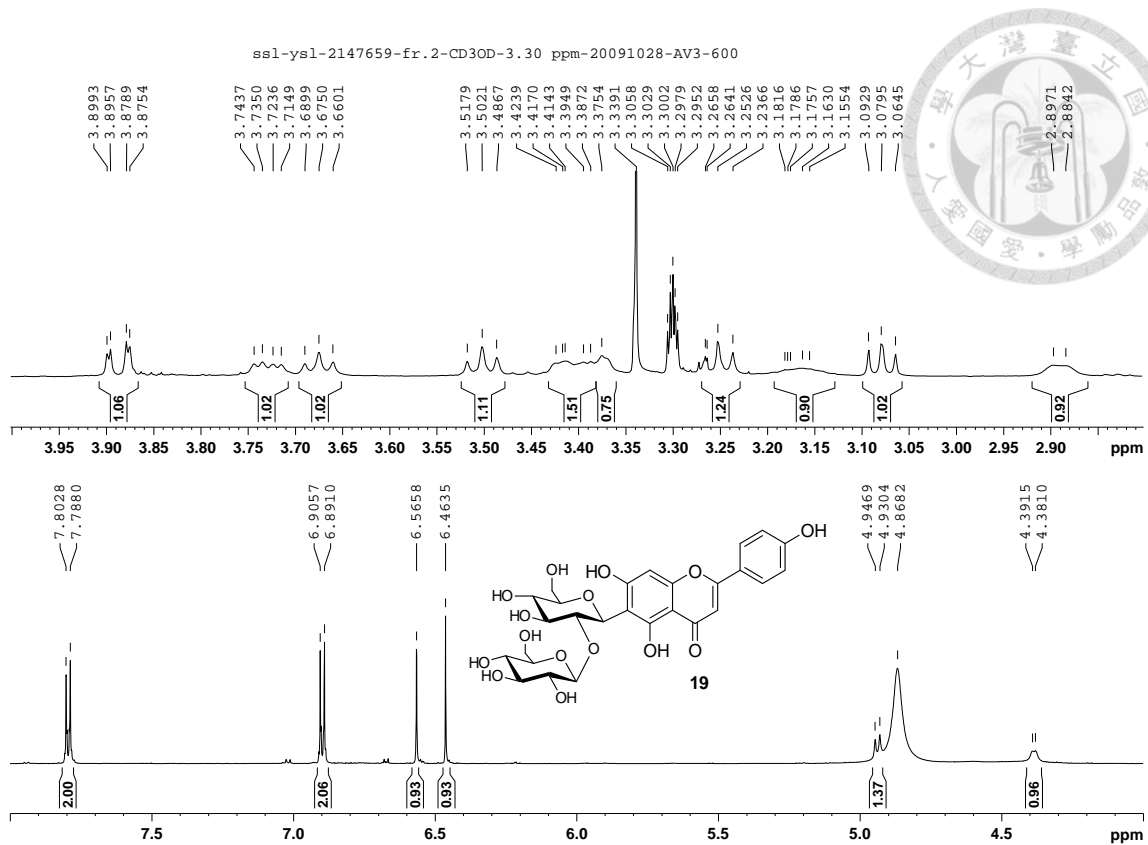


Figure S45. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **19** (CD_3OD , 600 MHz).

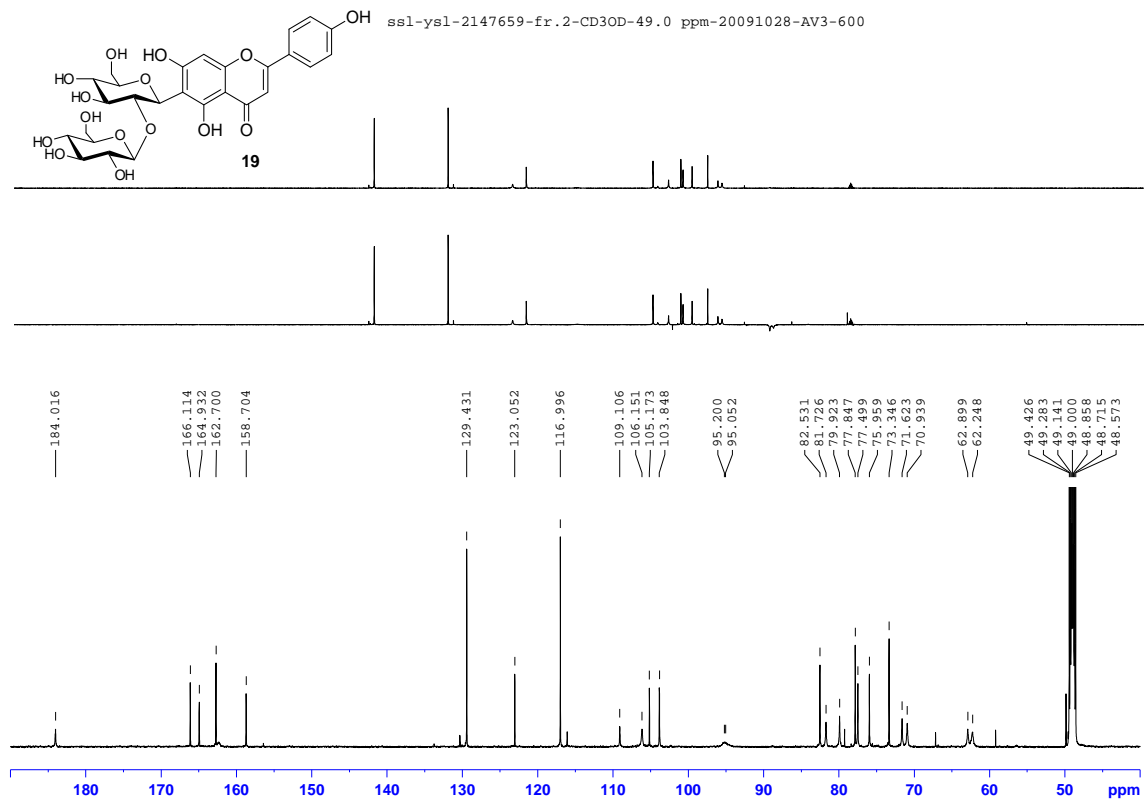


Figure S46. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **19** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

COSY-ssl-ysl-2147659-fr.2-CD3OD-3.30 ppm-20091028-AV3-600

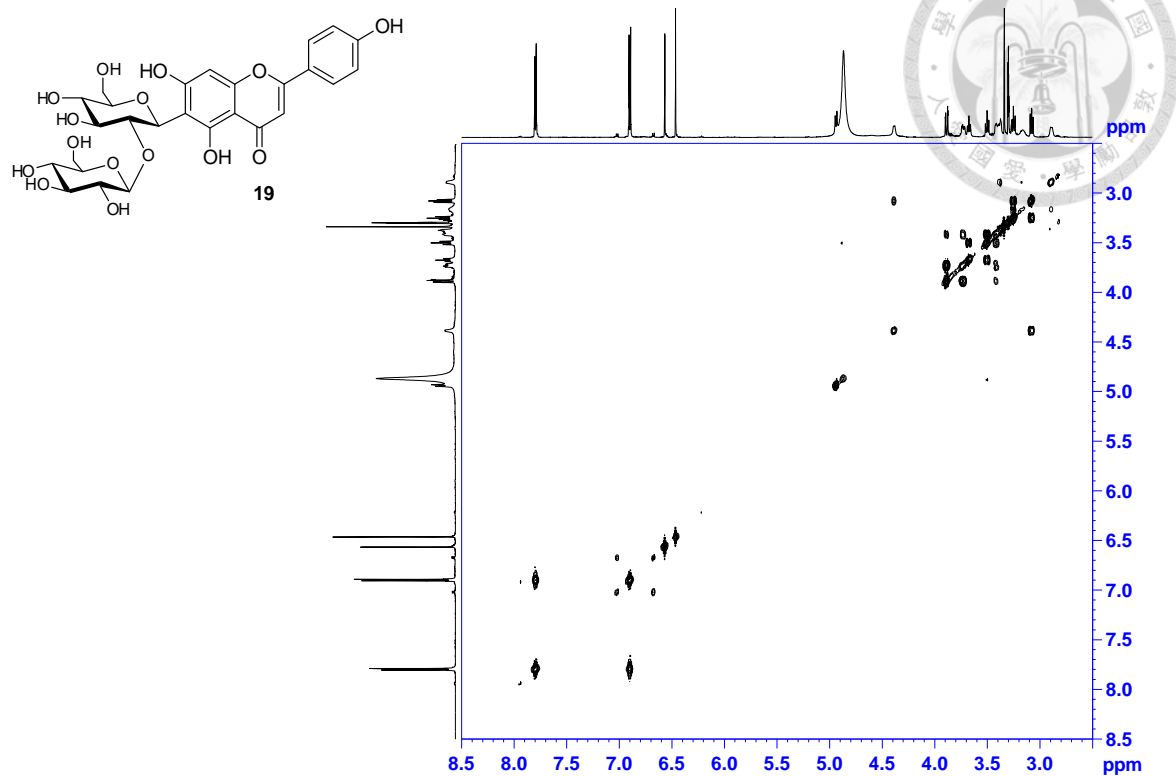


Figure S47. COSY spectrum of compound **19** (CD₃OD, 600 MHz).

HMQC-ssl-ysl-2147659-fr.2-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20091028-AV3-600

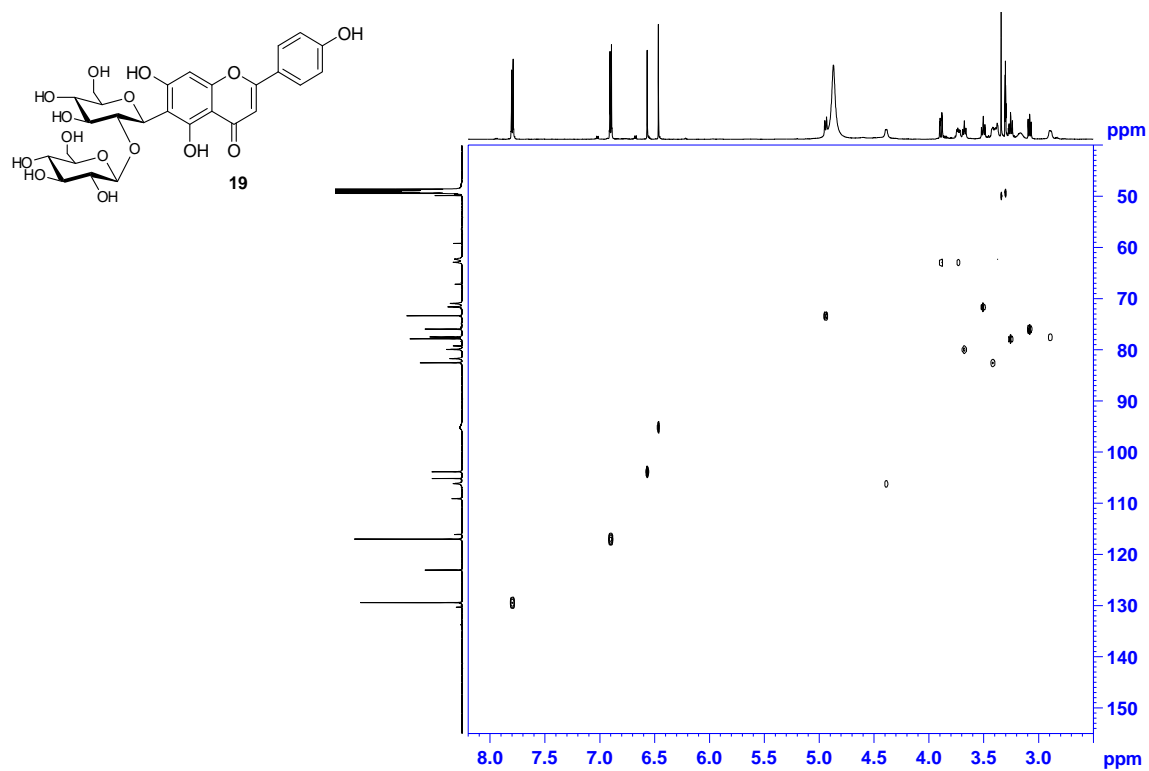
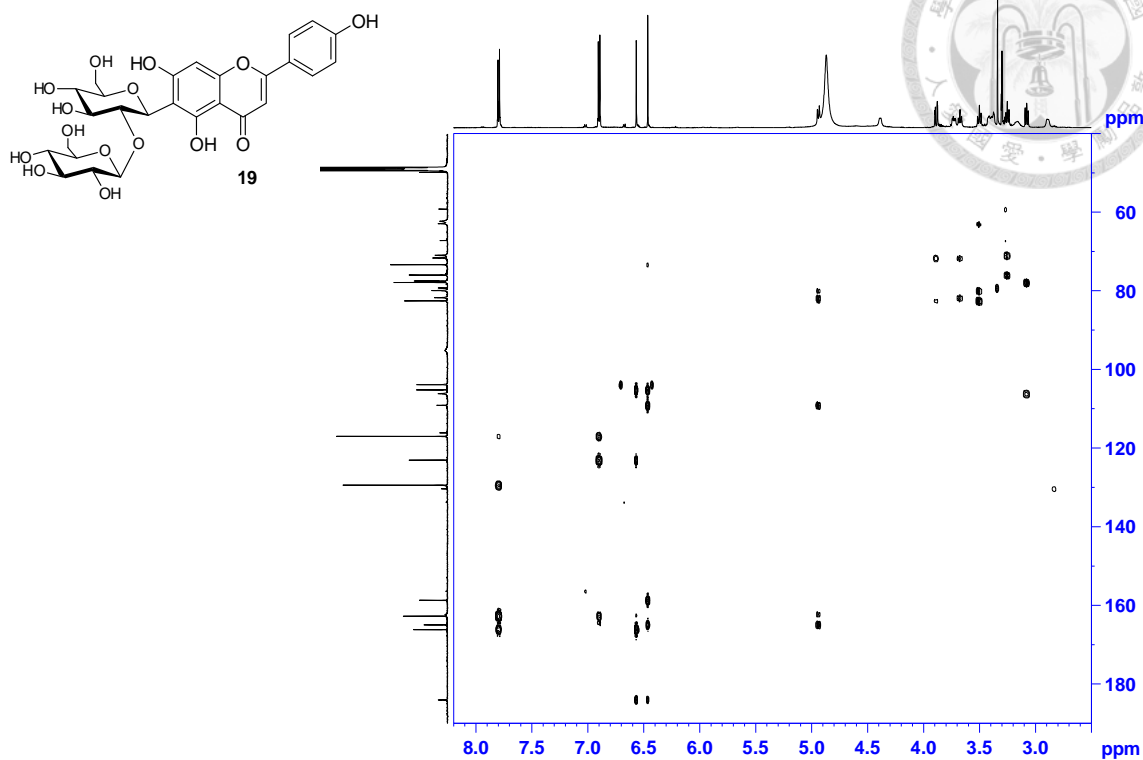
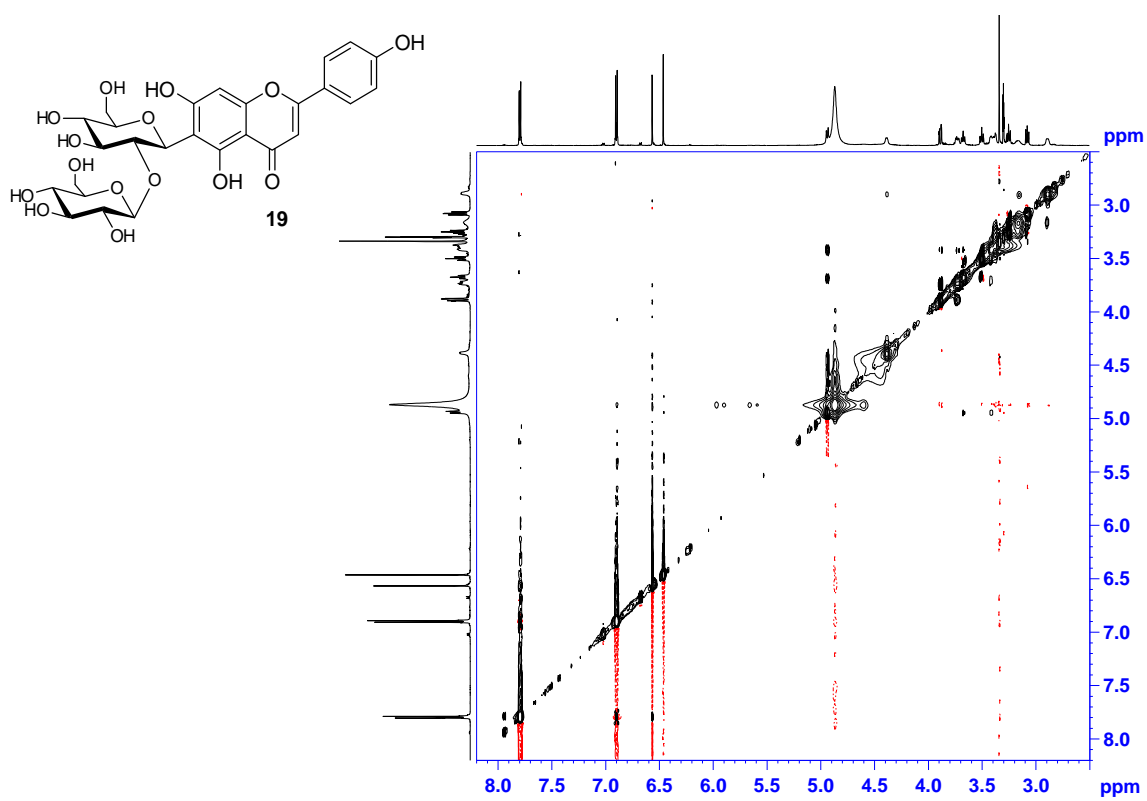


Figure S48. HMQC spectrum of compound **19** (CD₃OD, 600 MHz).

HMBC-ssl-ysl-2147659-fr.2-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20091028-AV3-600



NOESY-ssl-ysl-2147659-fr.2-CD3OD-3.30 ppm-20091028-AV3-600



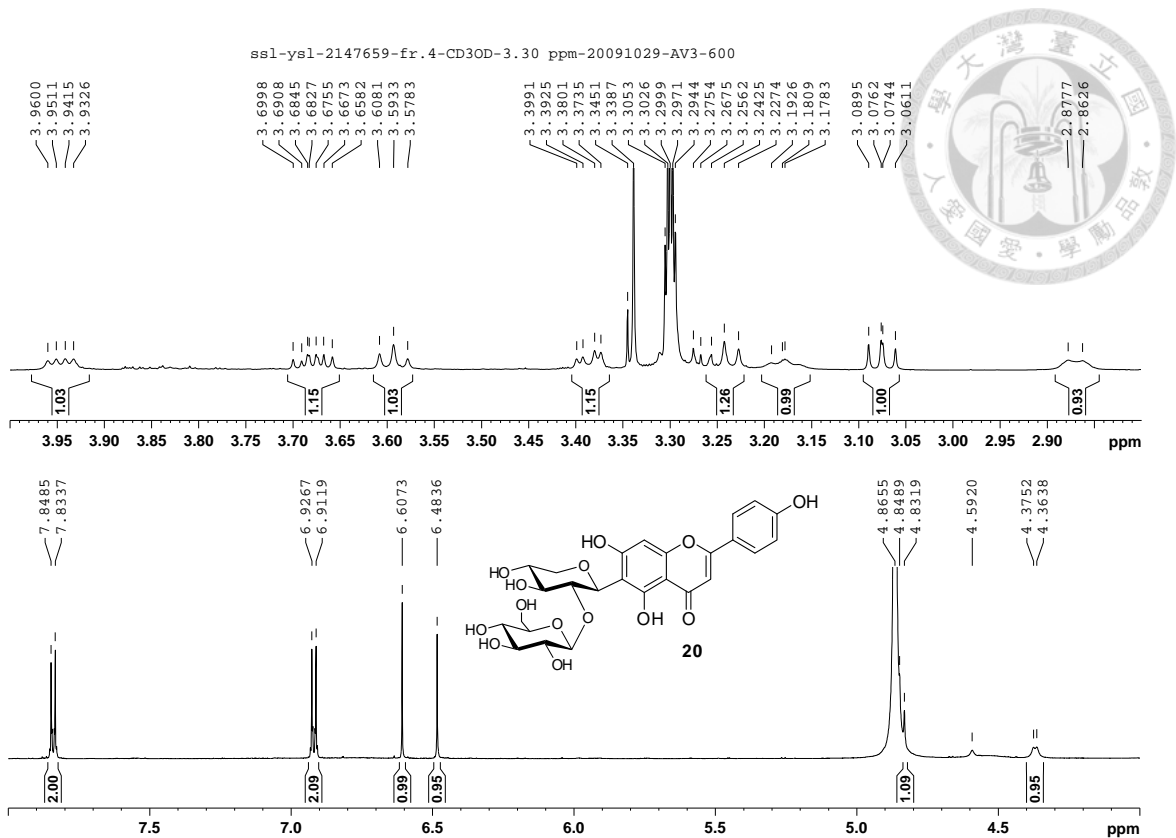


Figure S51. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **20** (CD_3OD , 600 MHz).

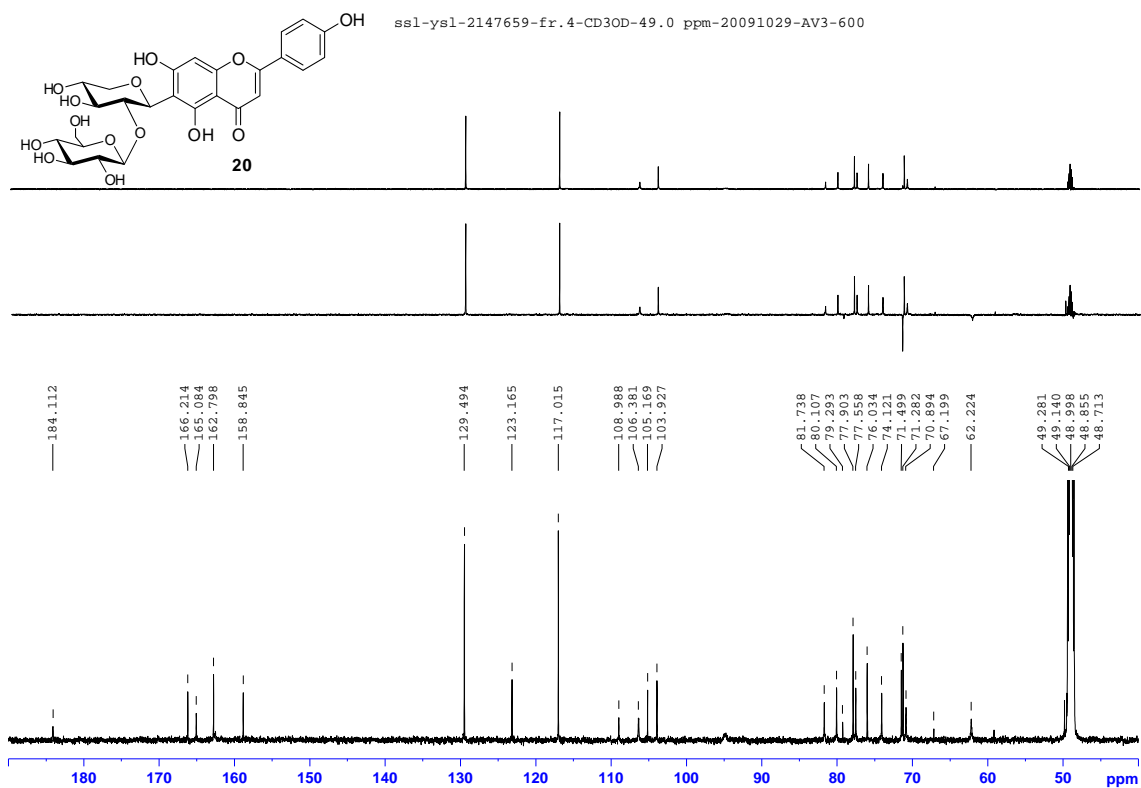
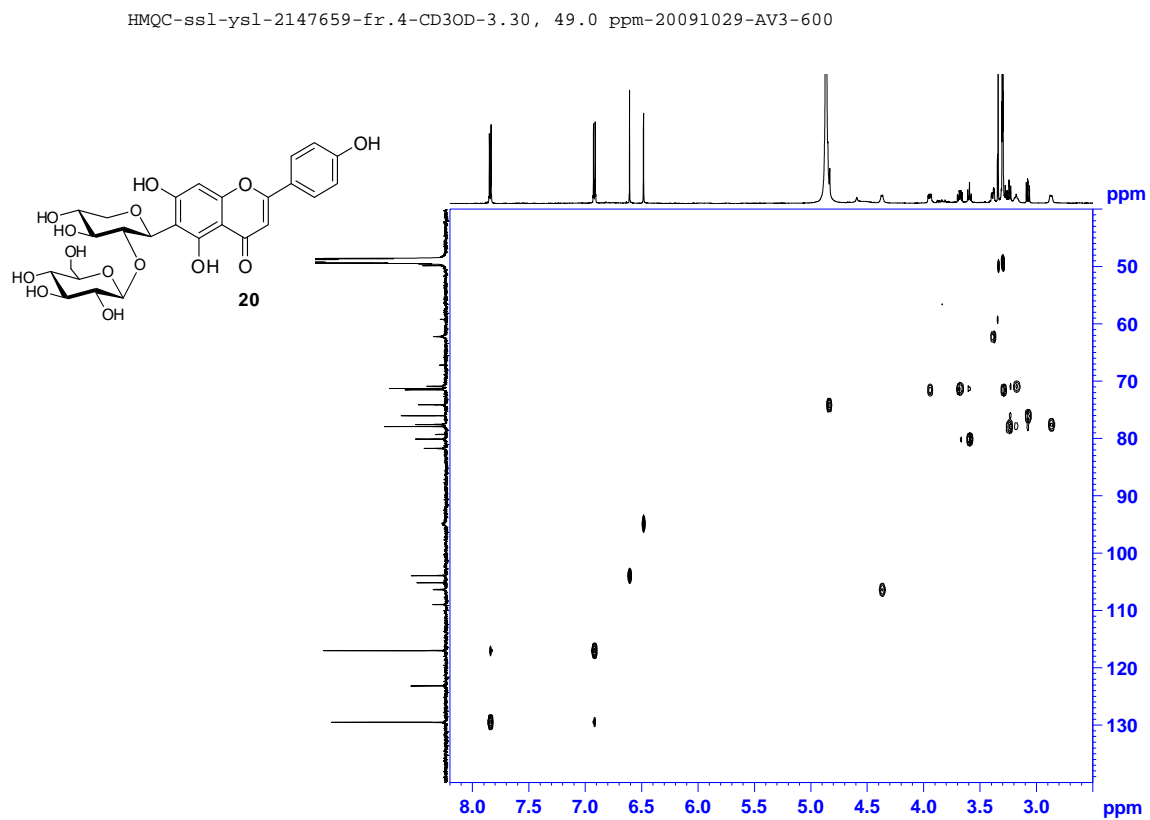
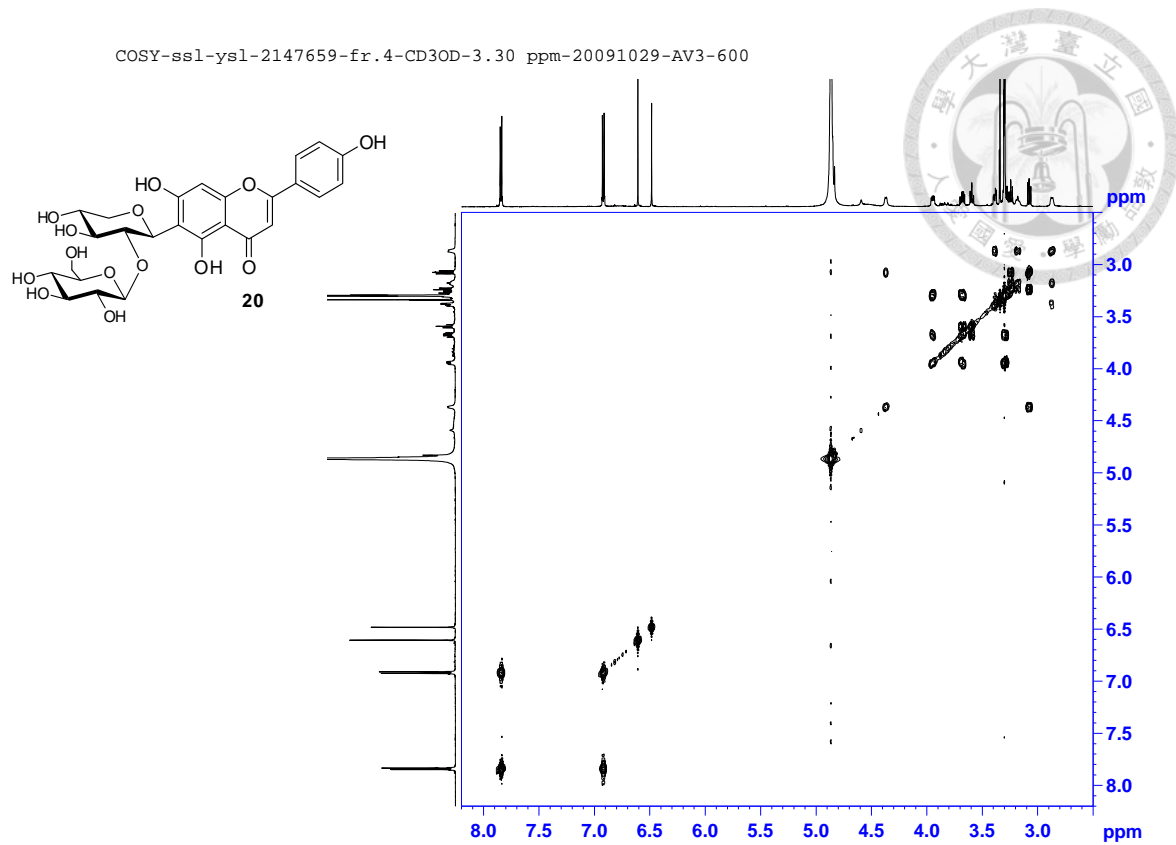
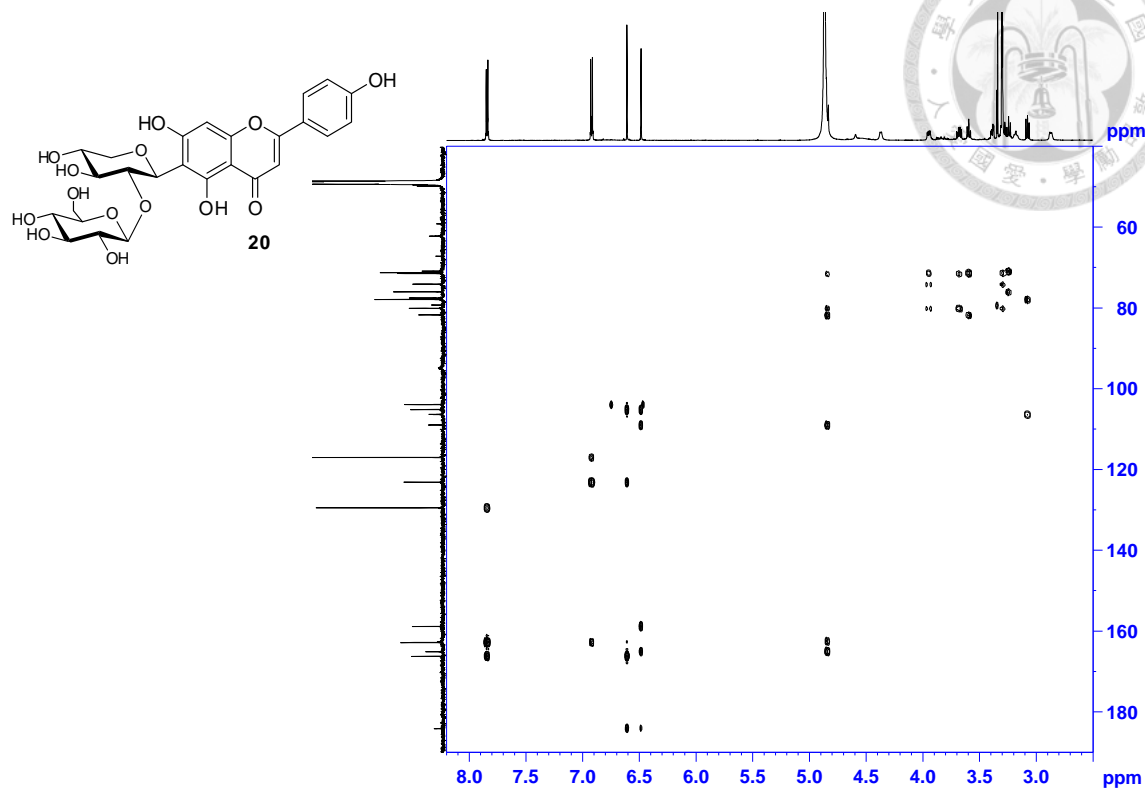


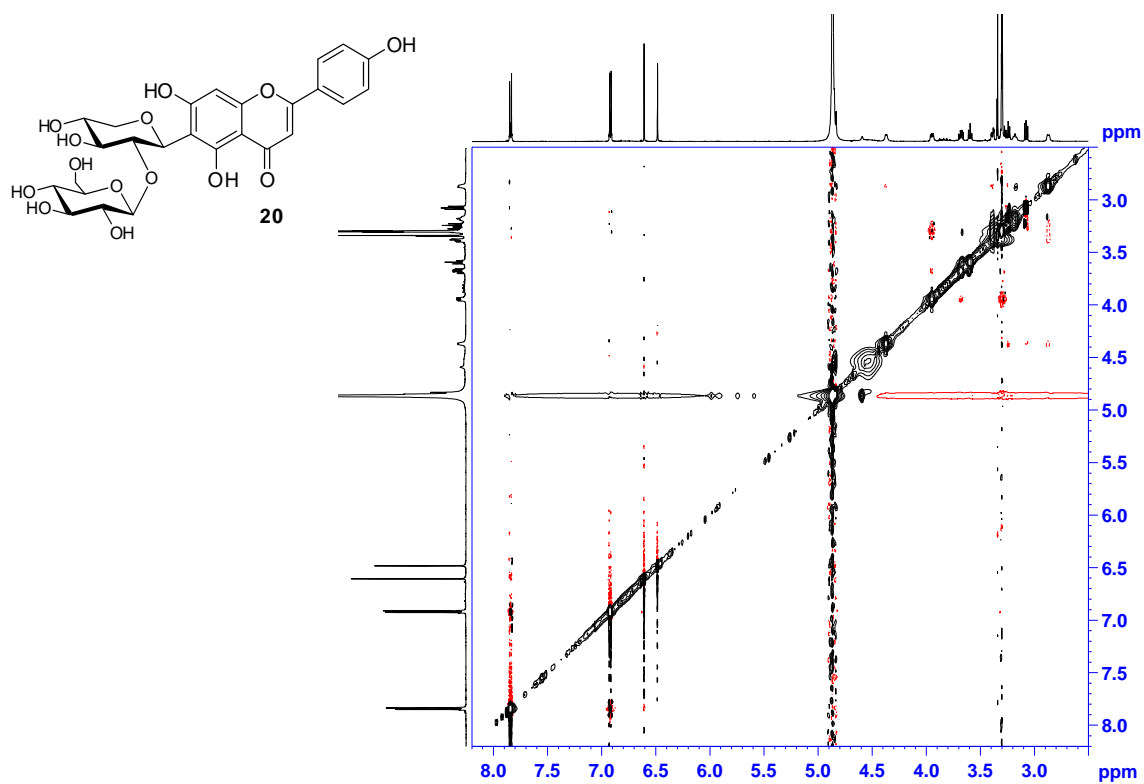
Figure S52. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **20** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).



HMBC-ssl-ysl-2147659-fr.4-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20091029-AV3-600



NOESY-ssl-ysl-2147659-fr.4-CD3OD-3.30 ppm-20091029-AV3-600



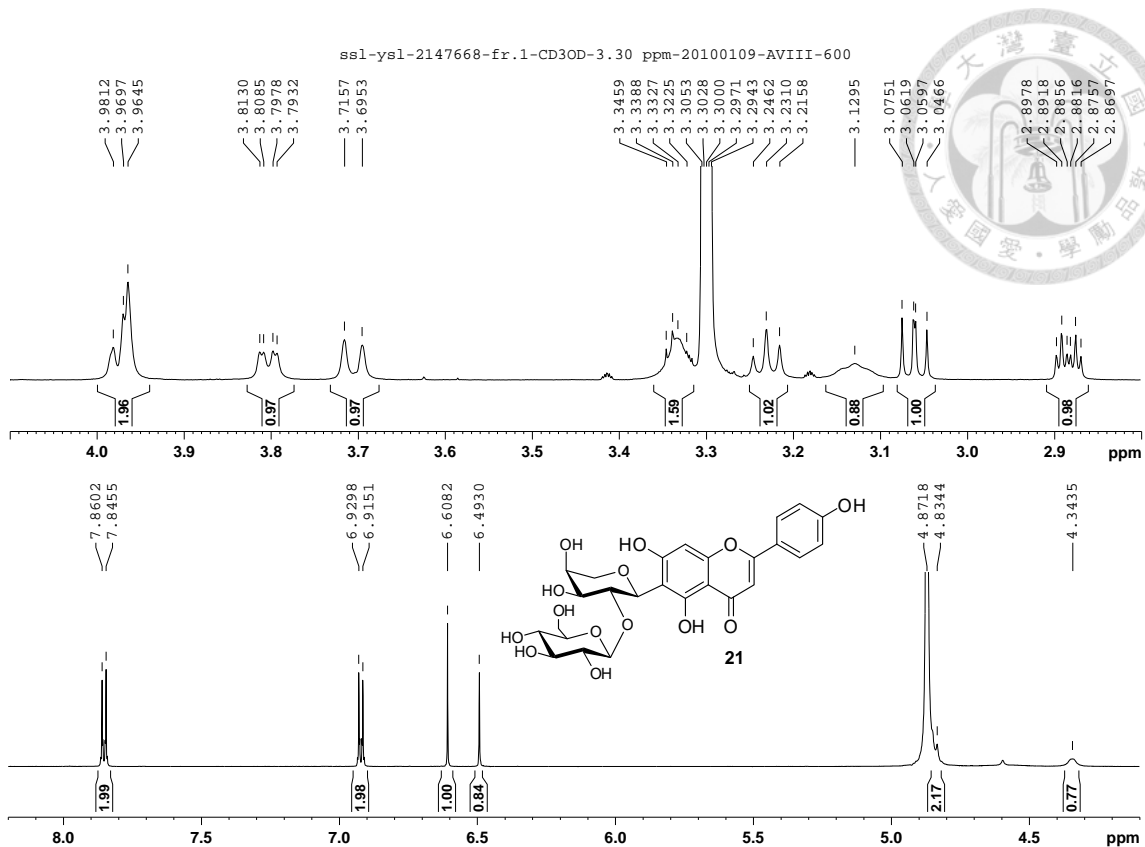


Figure S57. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **21** (CD_3OD , 600 MHz).

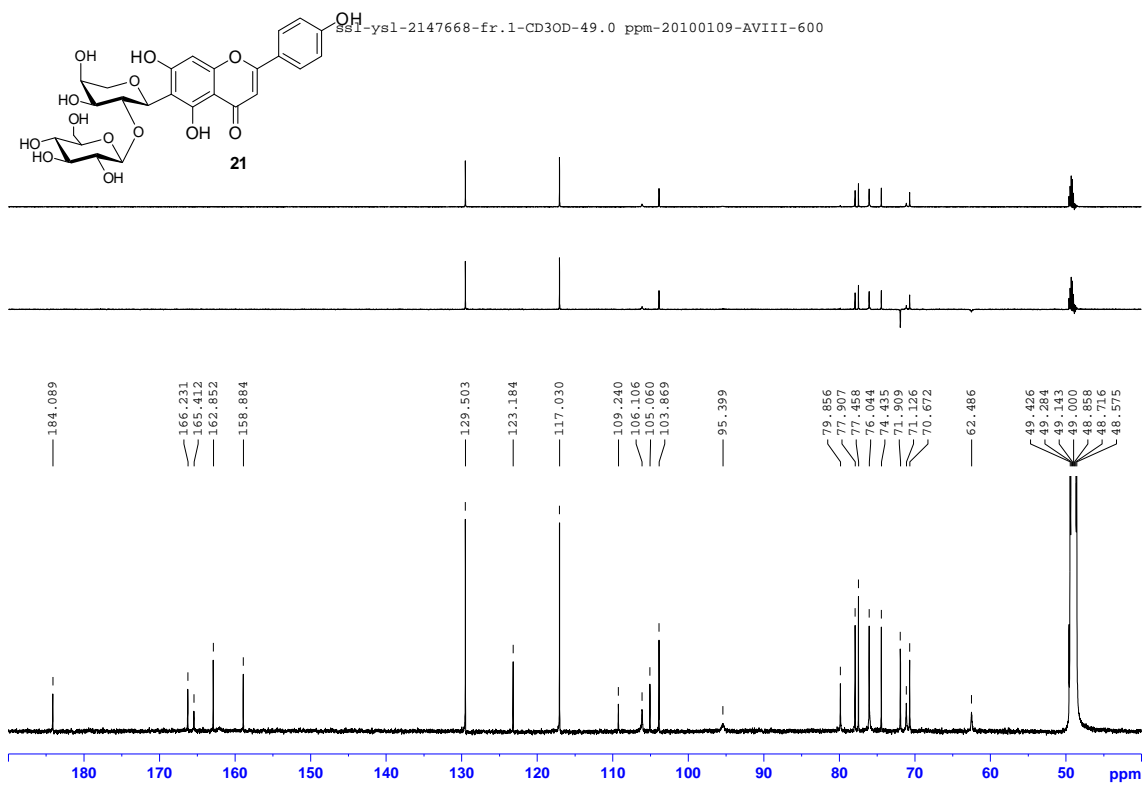
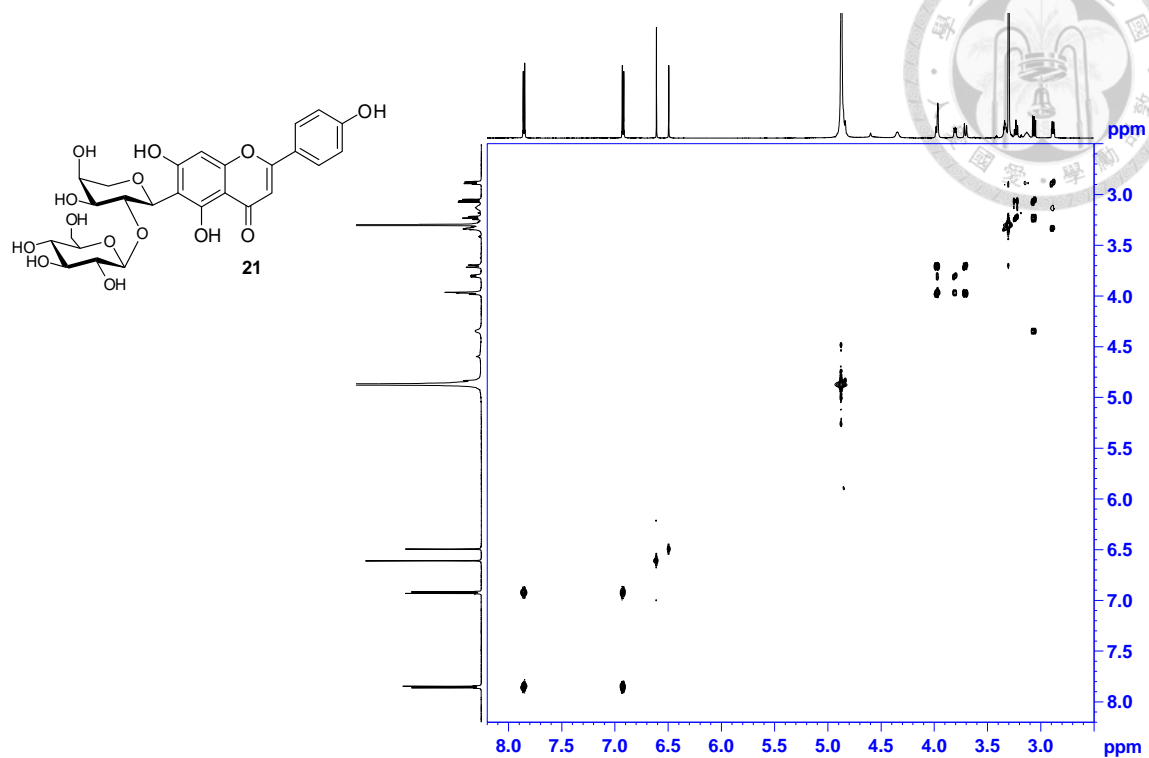
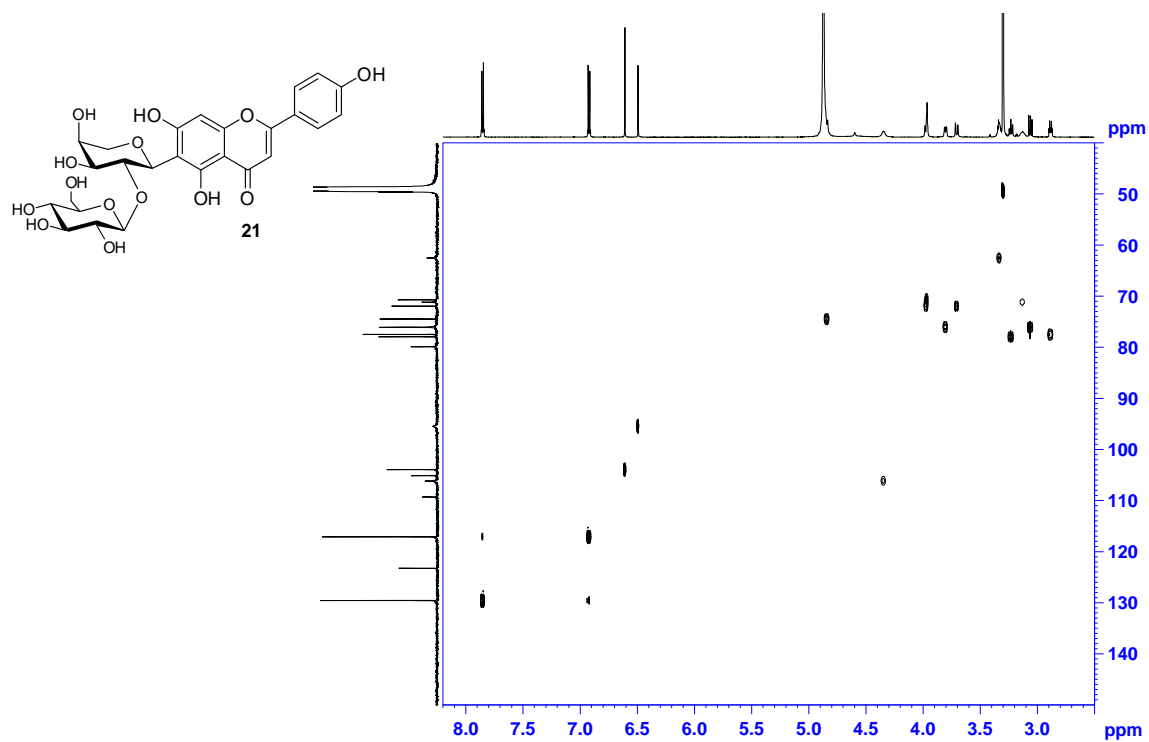


Figure S58. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **21** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

COSY ssl-ysl-2147668-fr.1-CD3OD-3.30 ppm-20100109-AVIII-600, Cryo probe



HMQC-ssl-ysl-2147668-fr.1-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20100109-AVIII-600, Cryo probe



HMBC, ssl-ysl-2147668-fr.1-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20100109-AVIII-600, Cryo probe

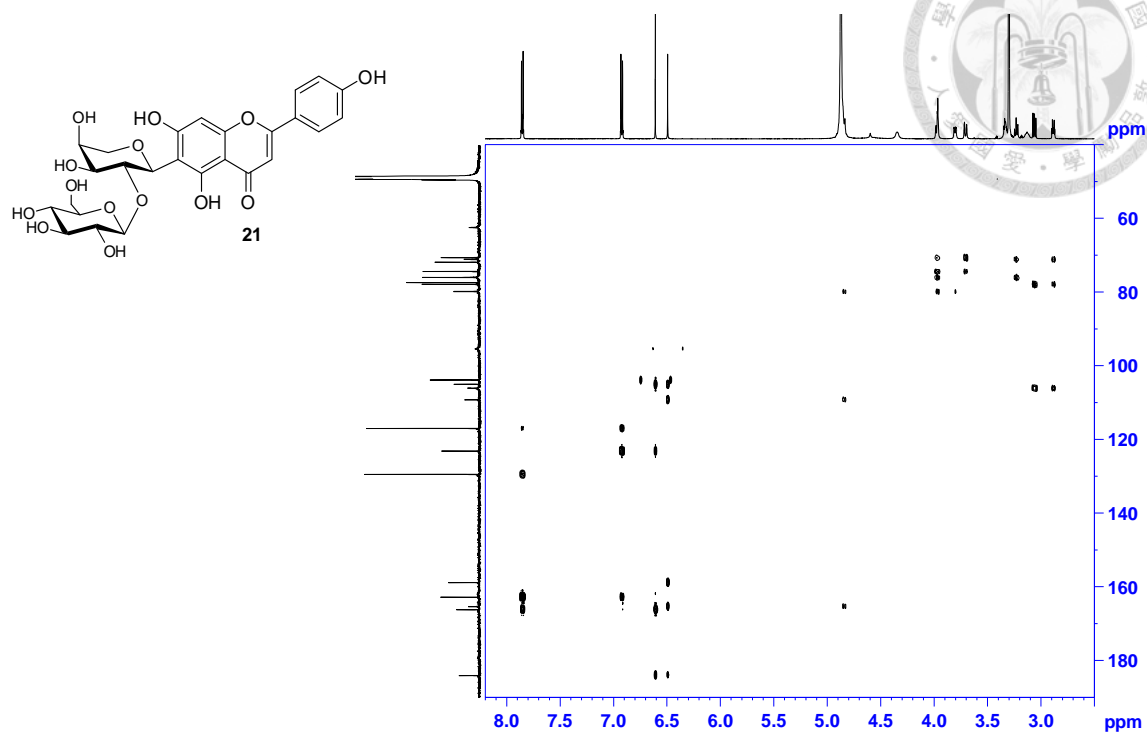


Figure S61. HMBC spectrum of compound **21** (CD₃OD, 600 MHz).

NOESY ssl-ysl-2147668-fr.1-CD3OD-3.30 ppm-20100109-AVIII-600, Cryo probe

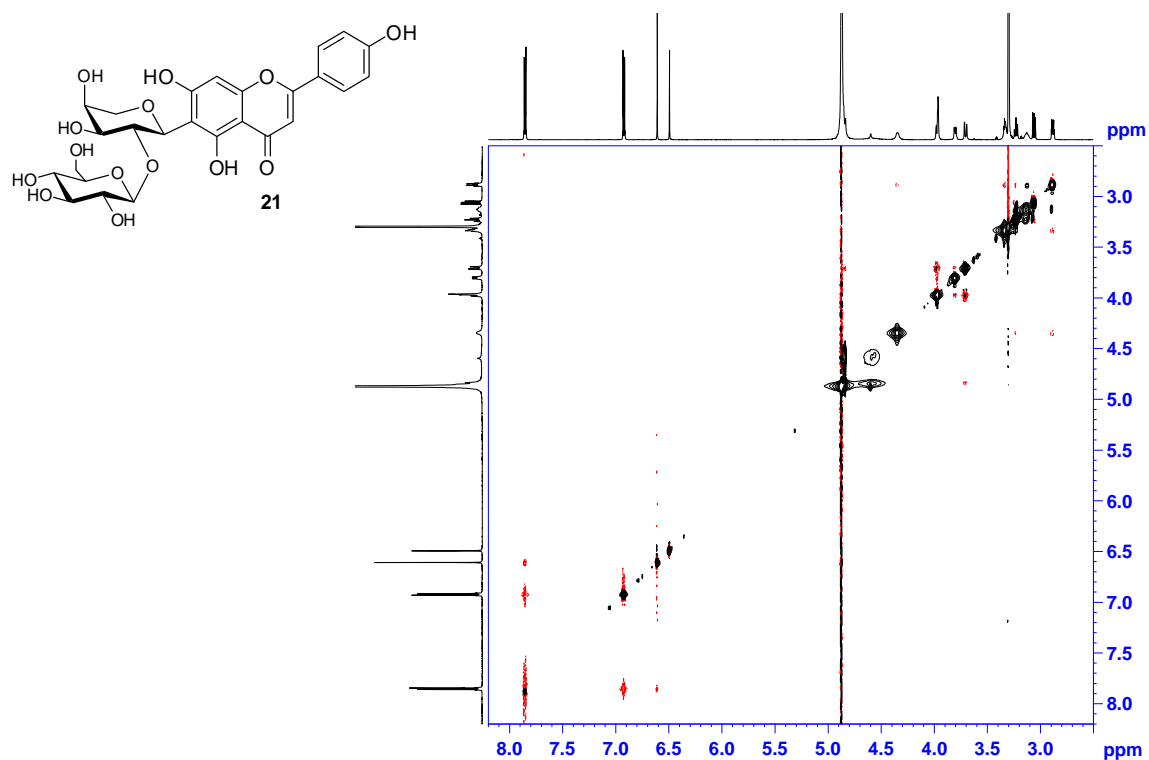
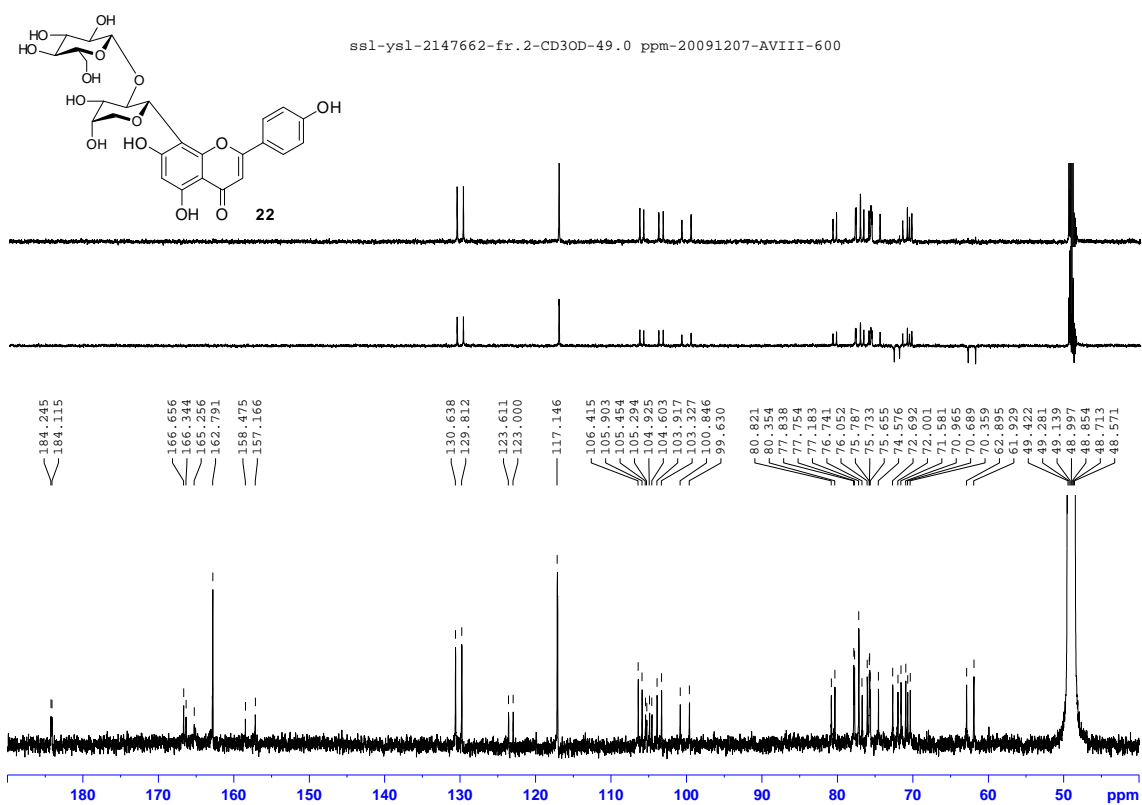
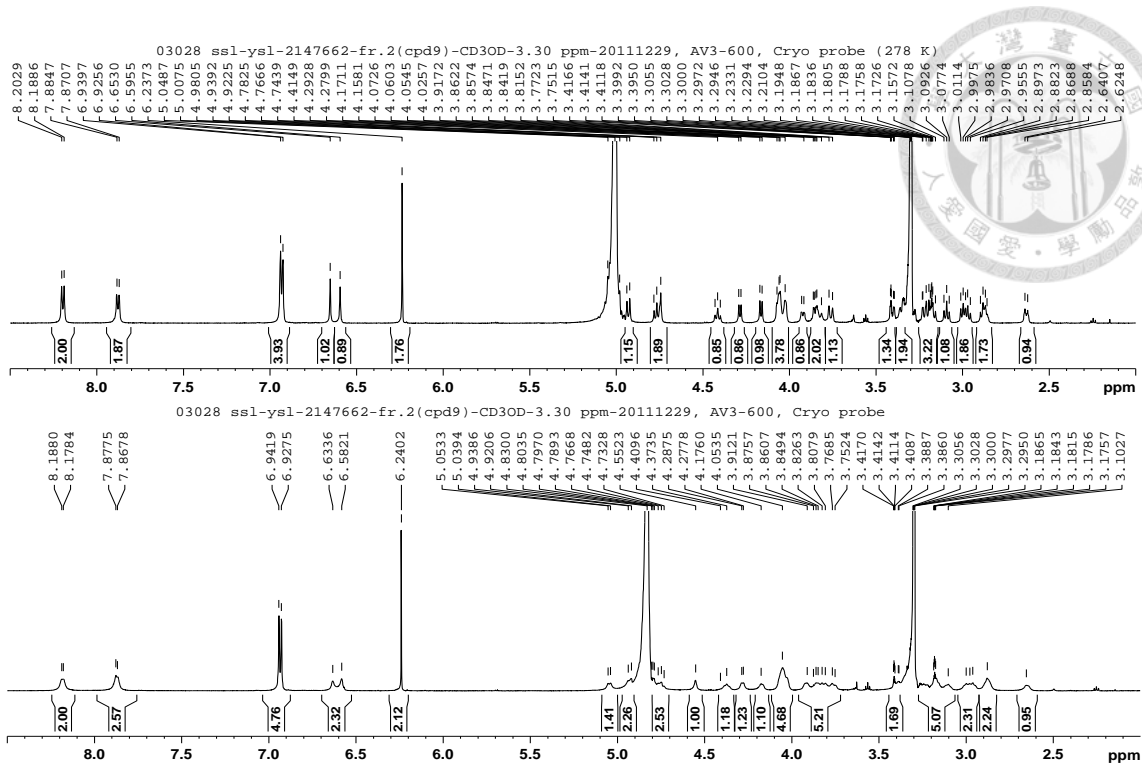


Figure S62. NOESY spectrum of compound **21** (CD₃OD, 600 MHz).



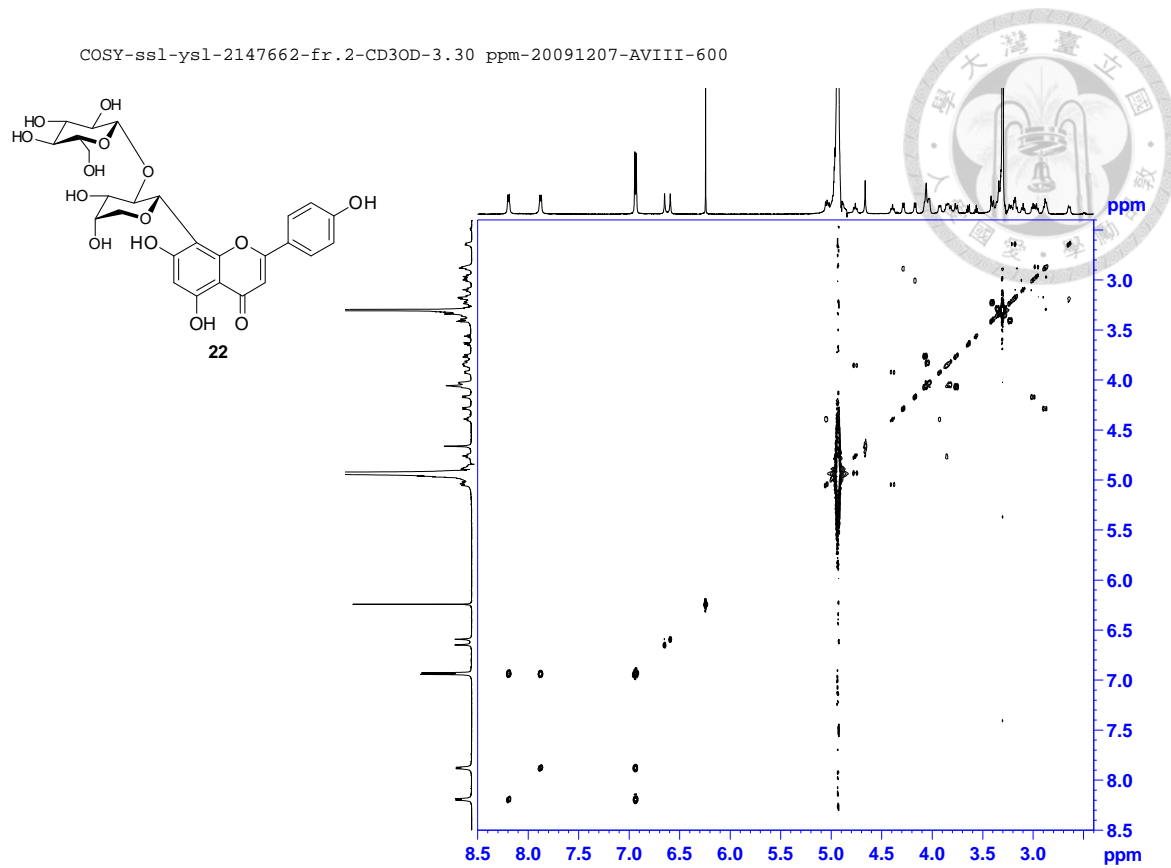


Figure S65. COSY spectrum of compound **22** (CD₃OD, 600 MHz).

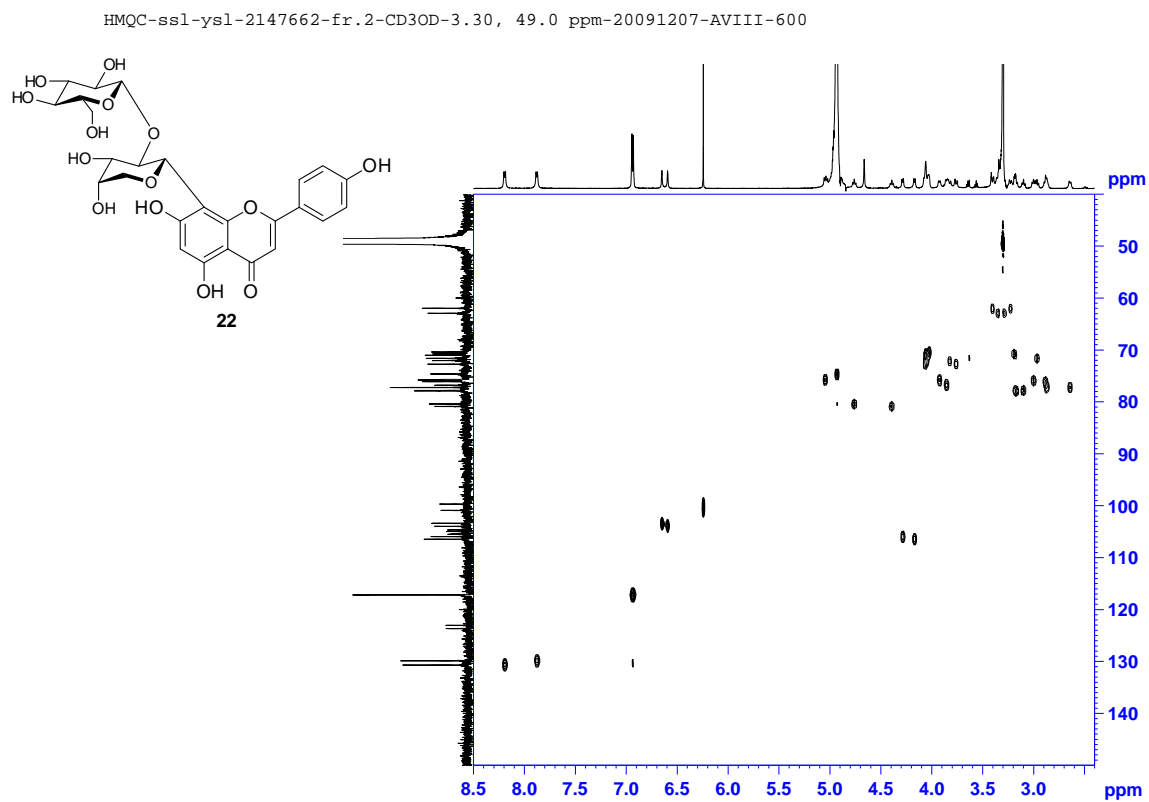


Figure S66. HMQC spectrum of compound **22** (CD₃OD, 600 MHz).

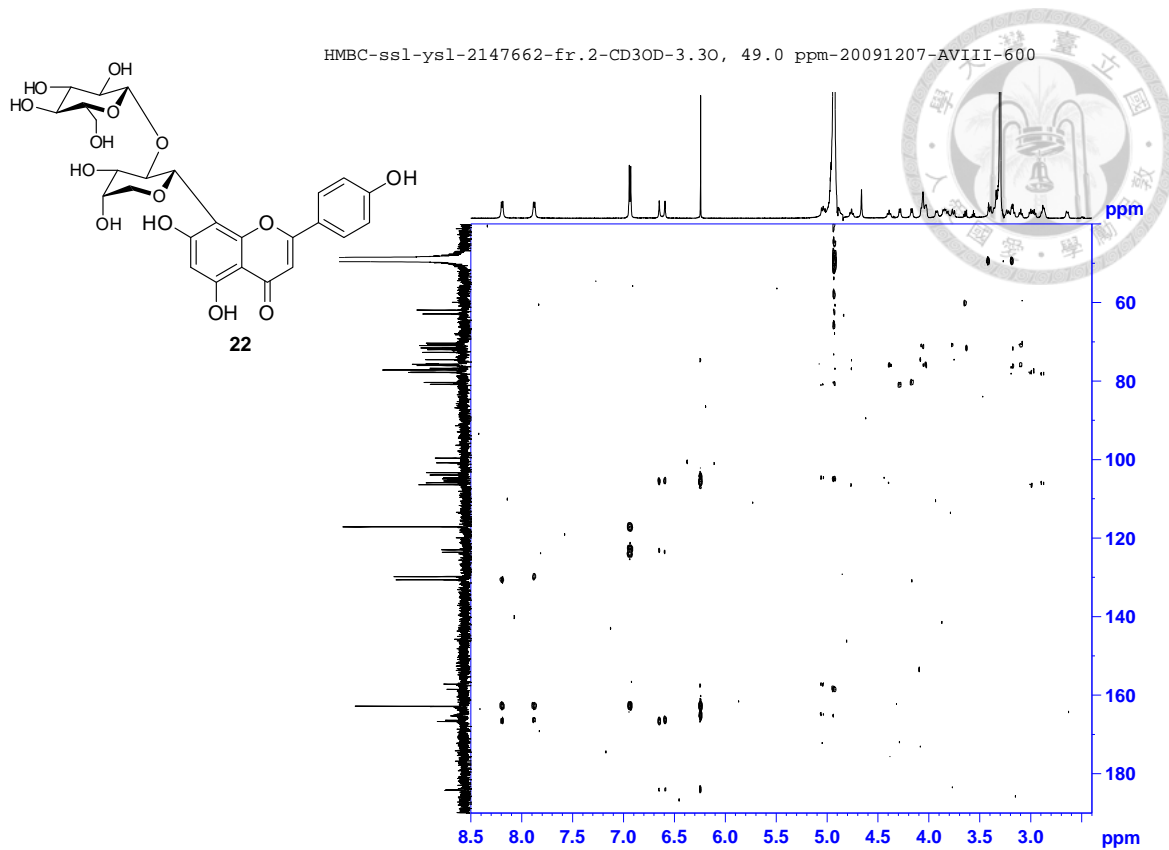


Figure S67. HMBC spectrum of compound **22** (CD₃OD, 600 MHz).

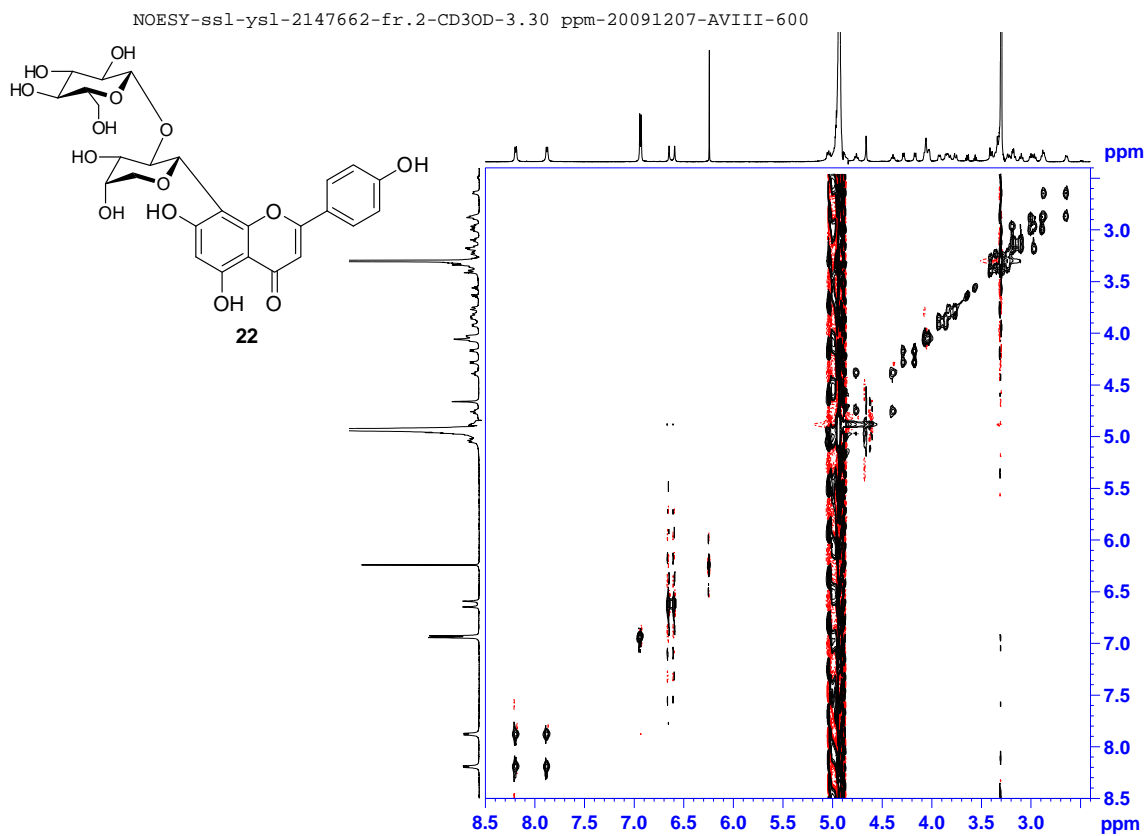


Figure S68. NOESY spectrum of compound **22** (CD₃OD, 600 MHz).

TOCSY-ssl-ysl-2147662-fr.2-CD3OD-3.30 ppm-20091212

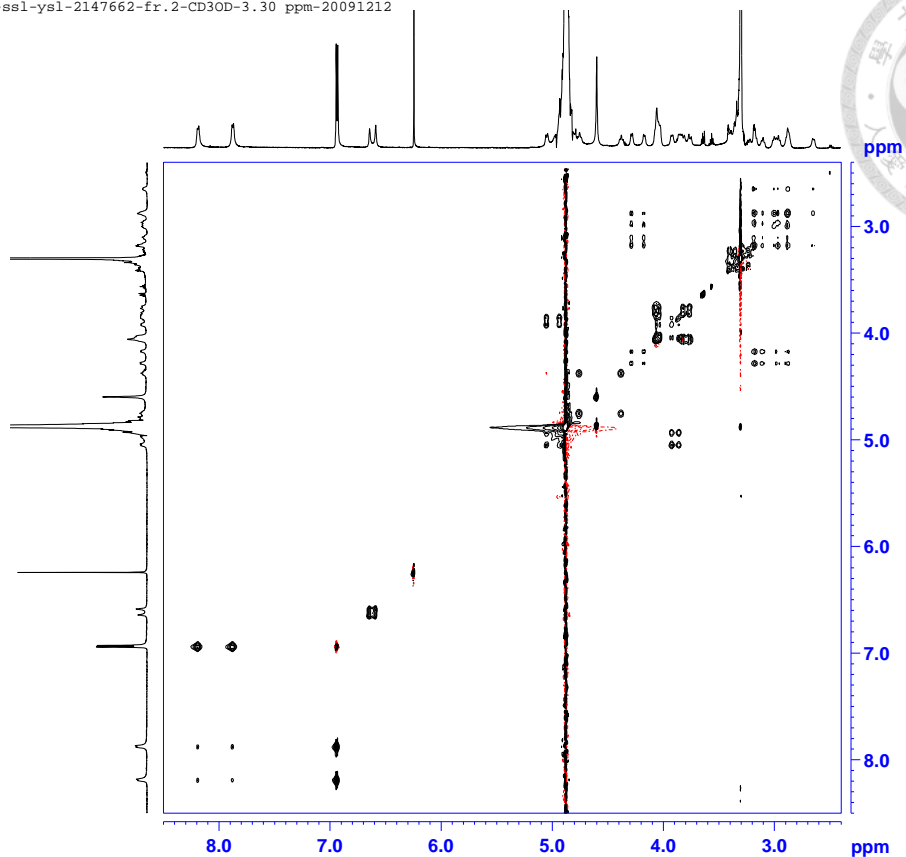
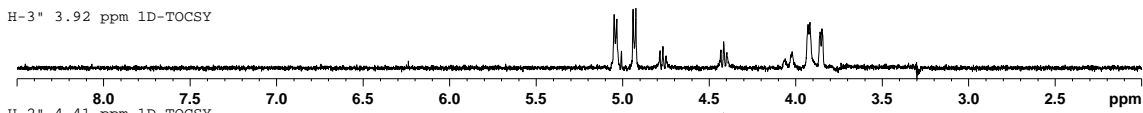


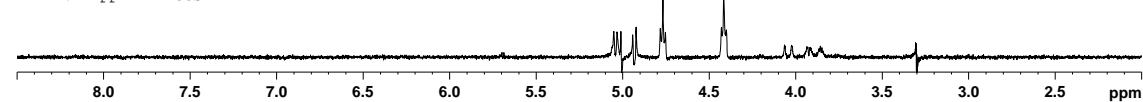
Figure S69. TOCSY spectrum of compound **22** (CD₃OD, 600 MHz).

03028 ssl-ysl-2147662-fr.2(cpd9)-CD3OD-3.30 ppm-20111229, AV3-600, Cryo probe (278 K)

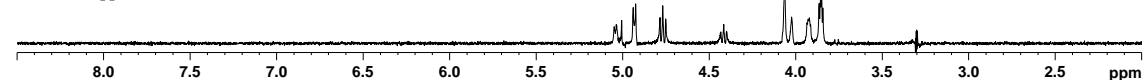
H-3" 3.92 ppm 1D-TOCSY



H-2" 4.41 ppm 1D-TOCSY



H-1" 4.93 ppm 1D-TOCSY



H-2', 6' 8.19 ppm 1D-NOESY

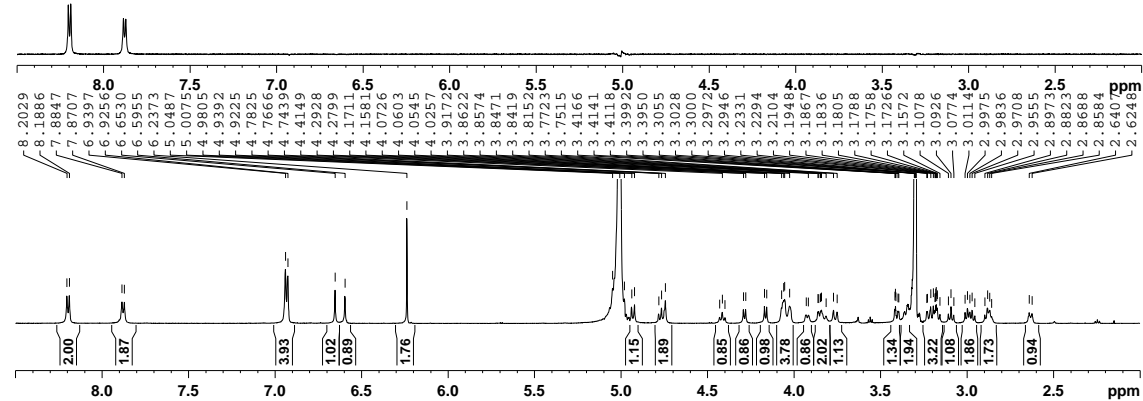


Figure S70. 1D-TOCSY and 1D-NOESY spectra of compound **22** (CD₃OD, 600 MHz).

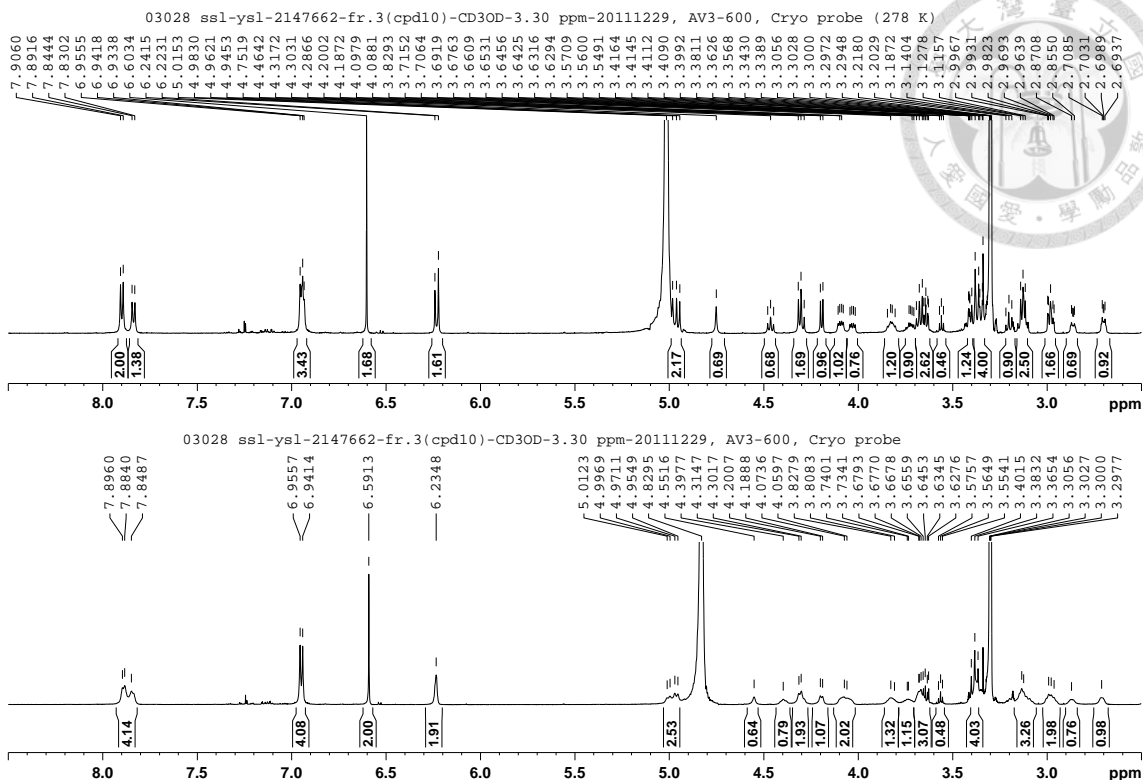


Figure S71. $^1\text{H-NMR}$ spectra of compound **23** (CD_3OD , 600 MHz) 278K (upper) & 300K (lower).

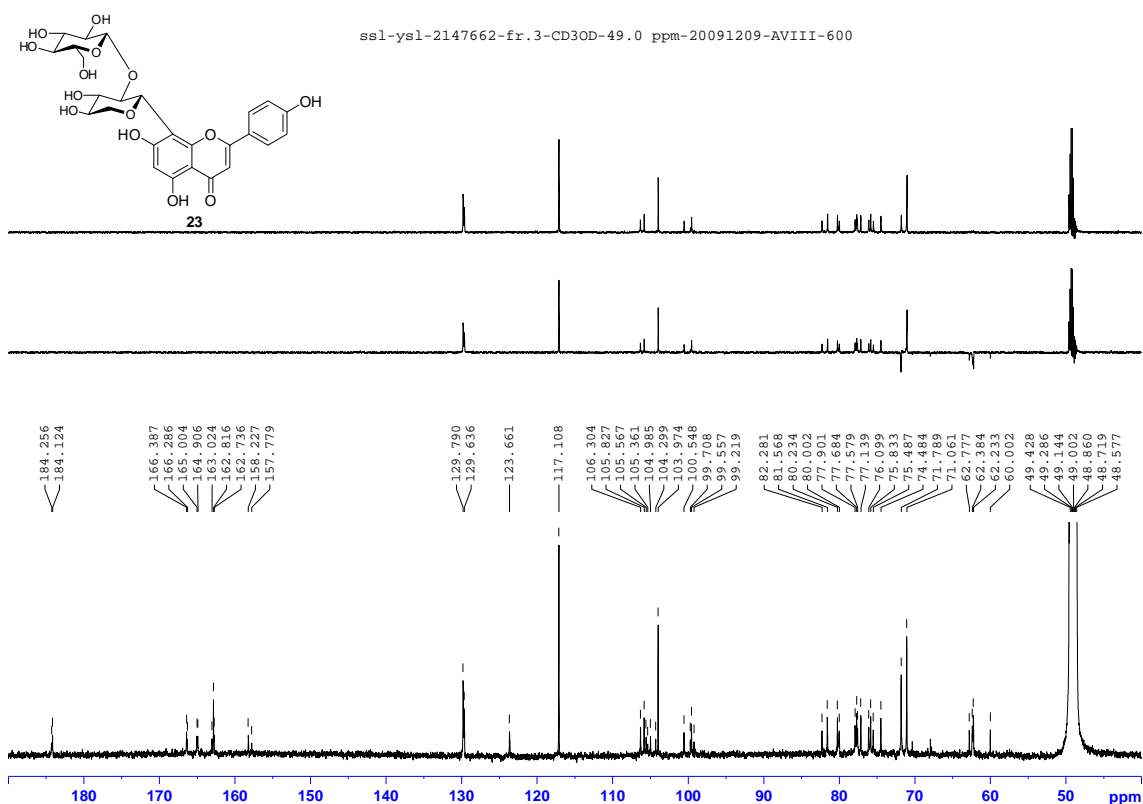
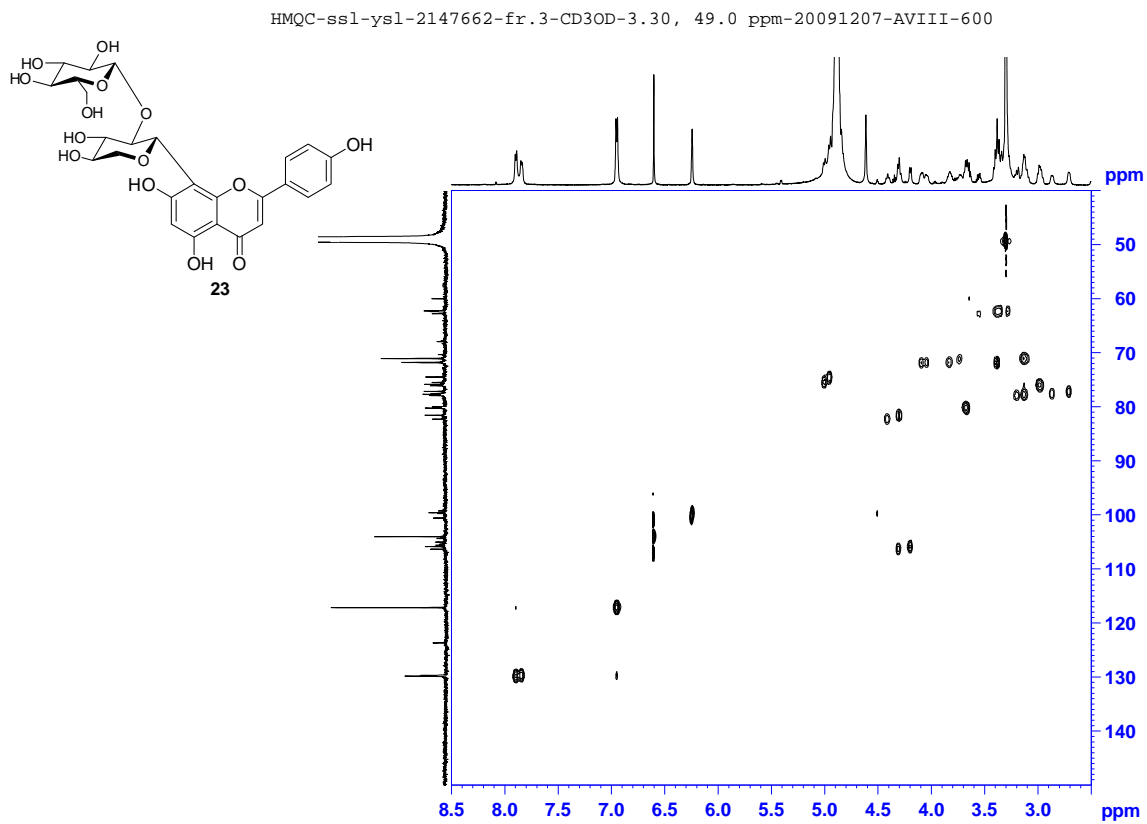
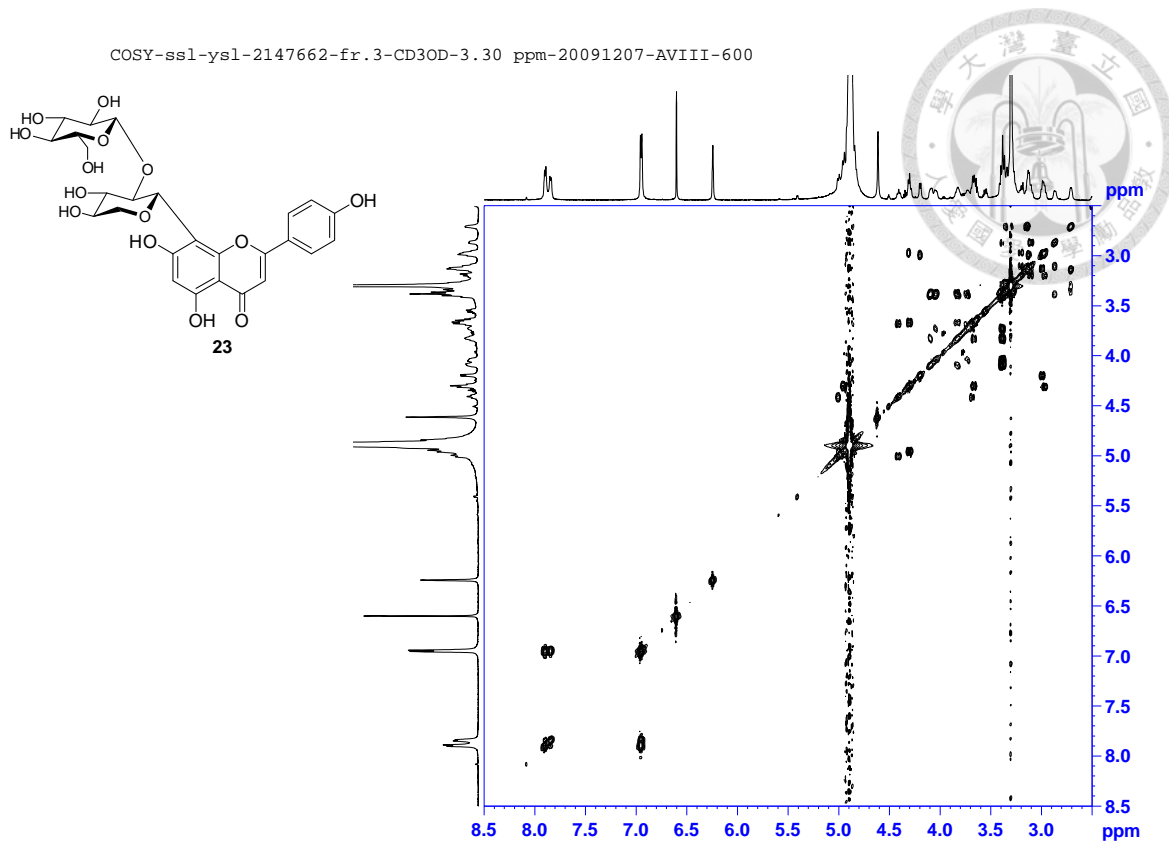
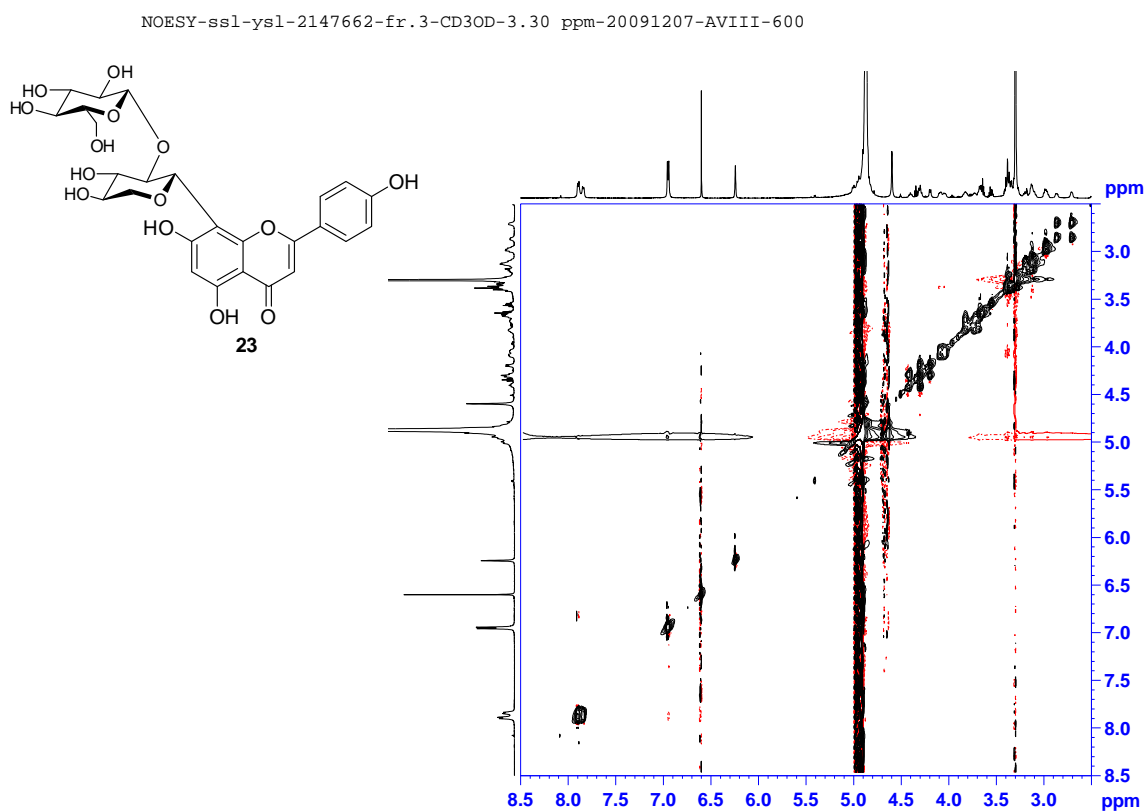
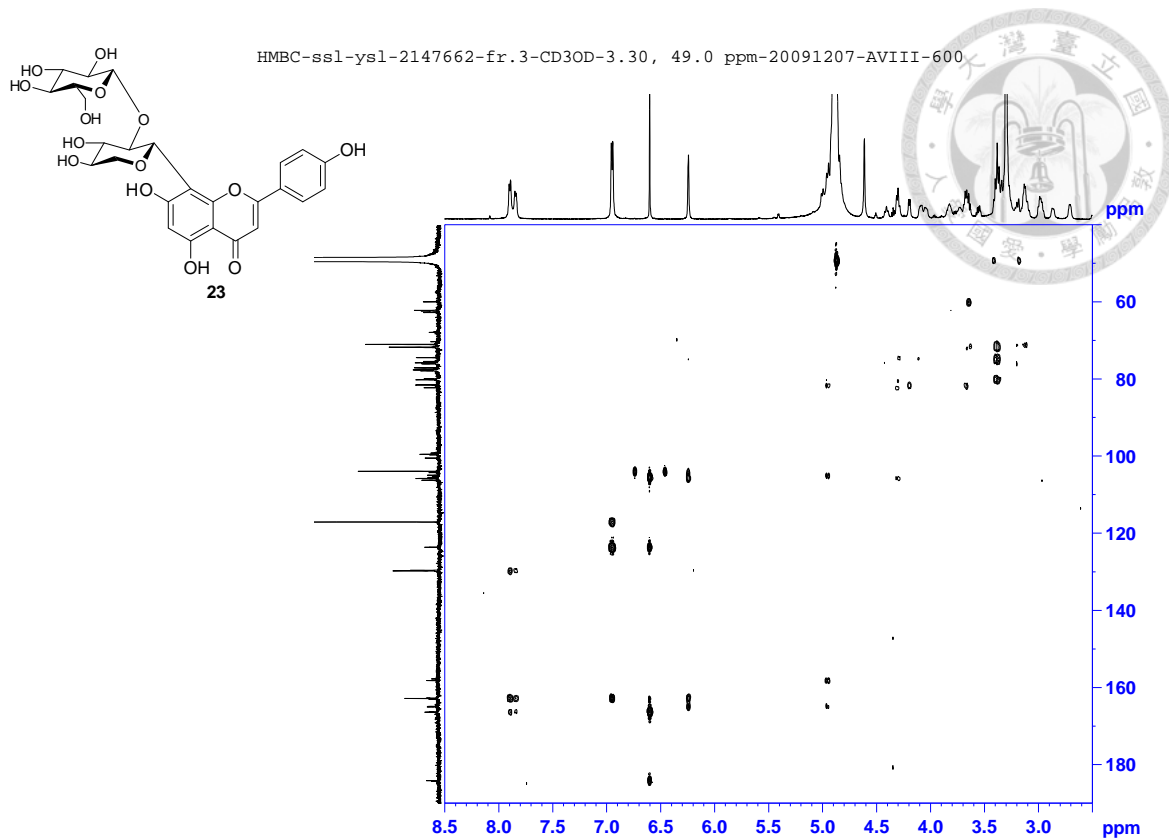


Figure S72. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **23** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).





TOCSY-ssl-ysl-2147662-fr.3-CD3OD-3.30 ppm-20091212-AVIII-600

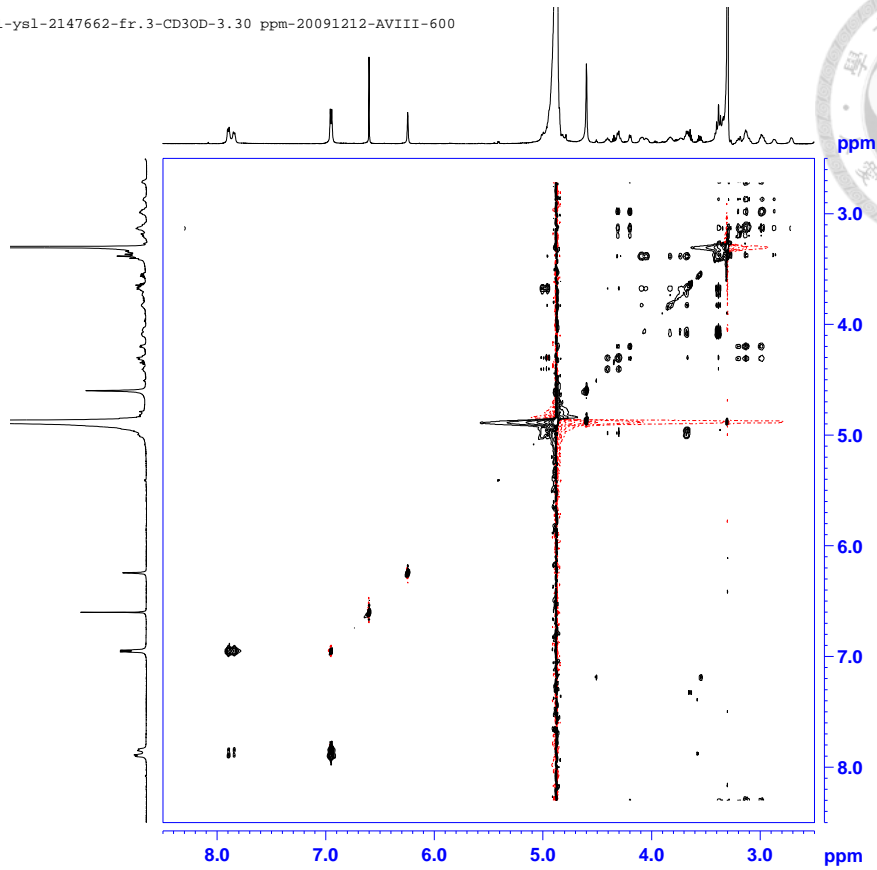


Figure S77. TOCSY spectrum of compound **23** (CD₃OD, 600 MHz).

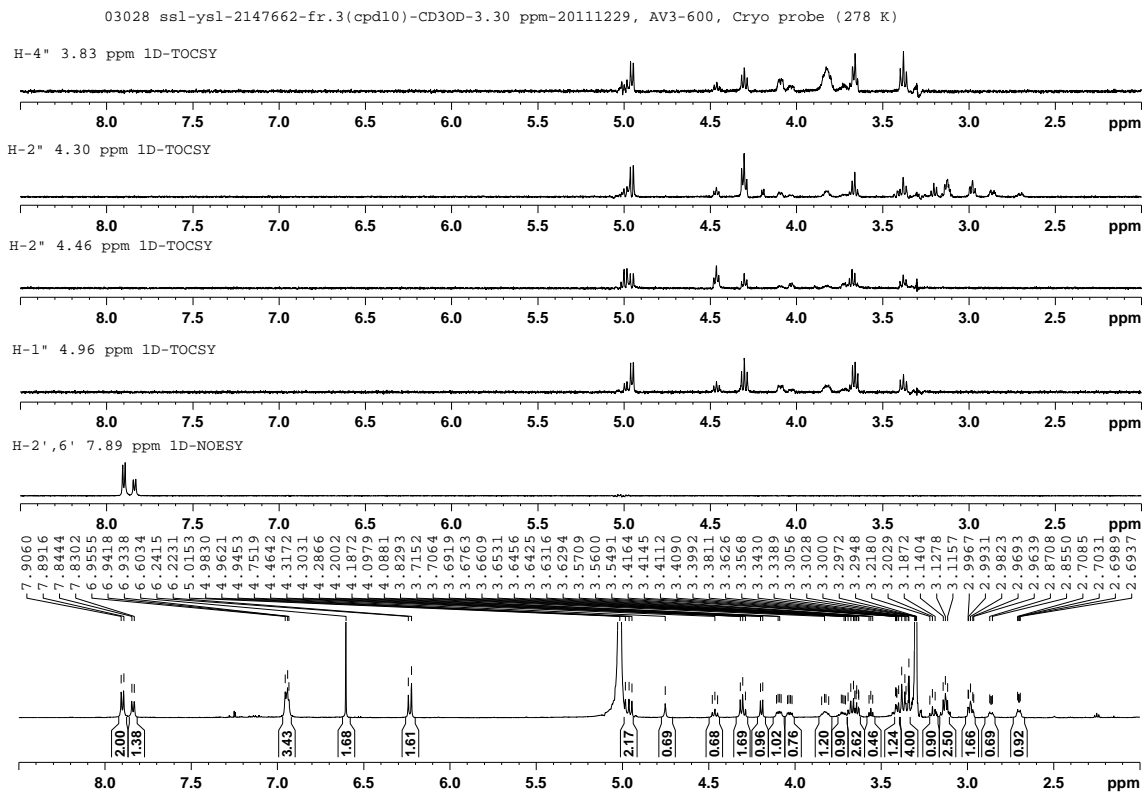


Figure S78. 1D-TOCSY and 1D-NOESY spectra of compound **23** (CD₃OD, 600 MHz).

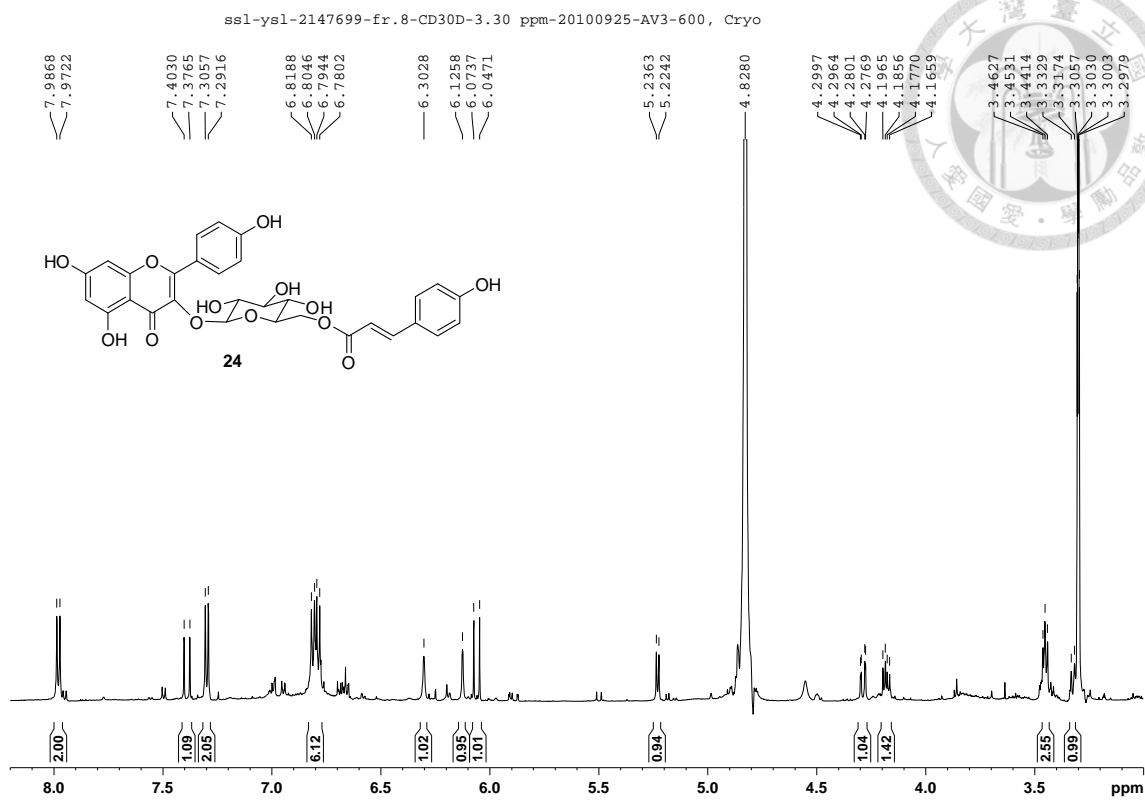


Figure S79. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **24** (CD_3OD , 600 MHz).

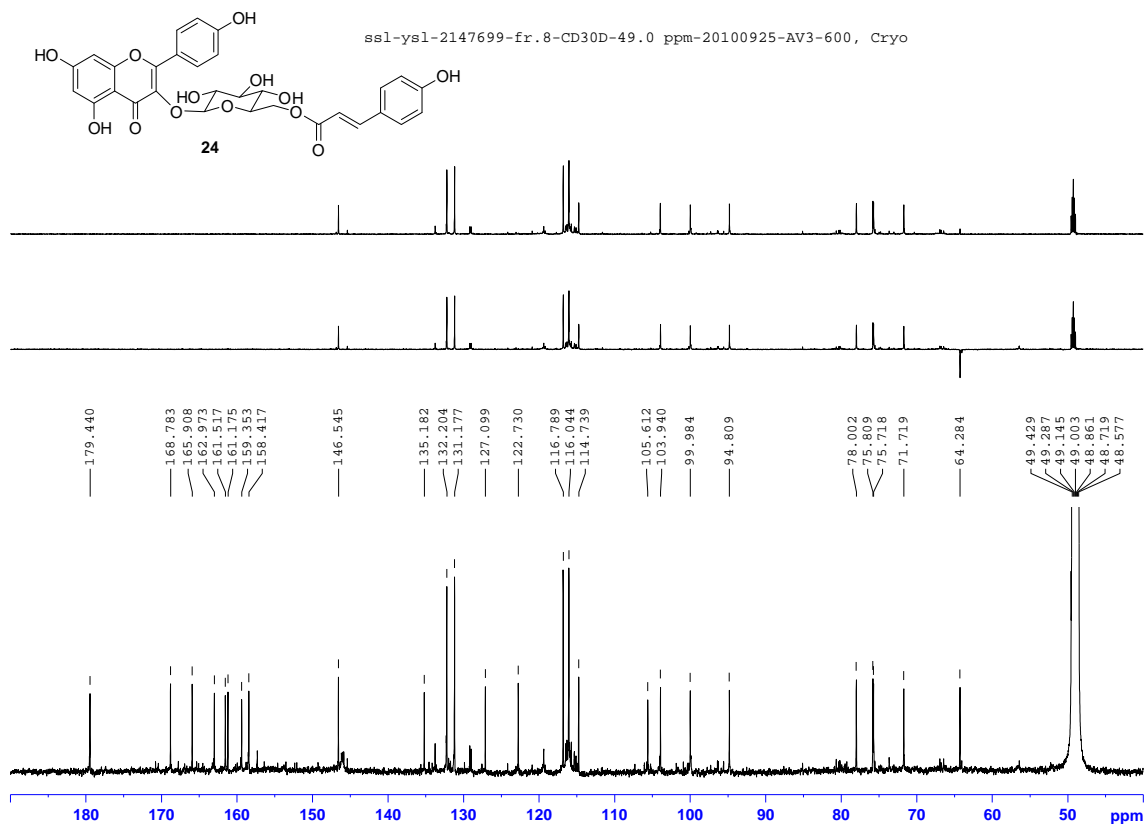


Figure S80. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **24** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

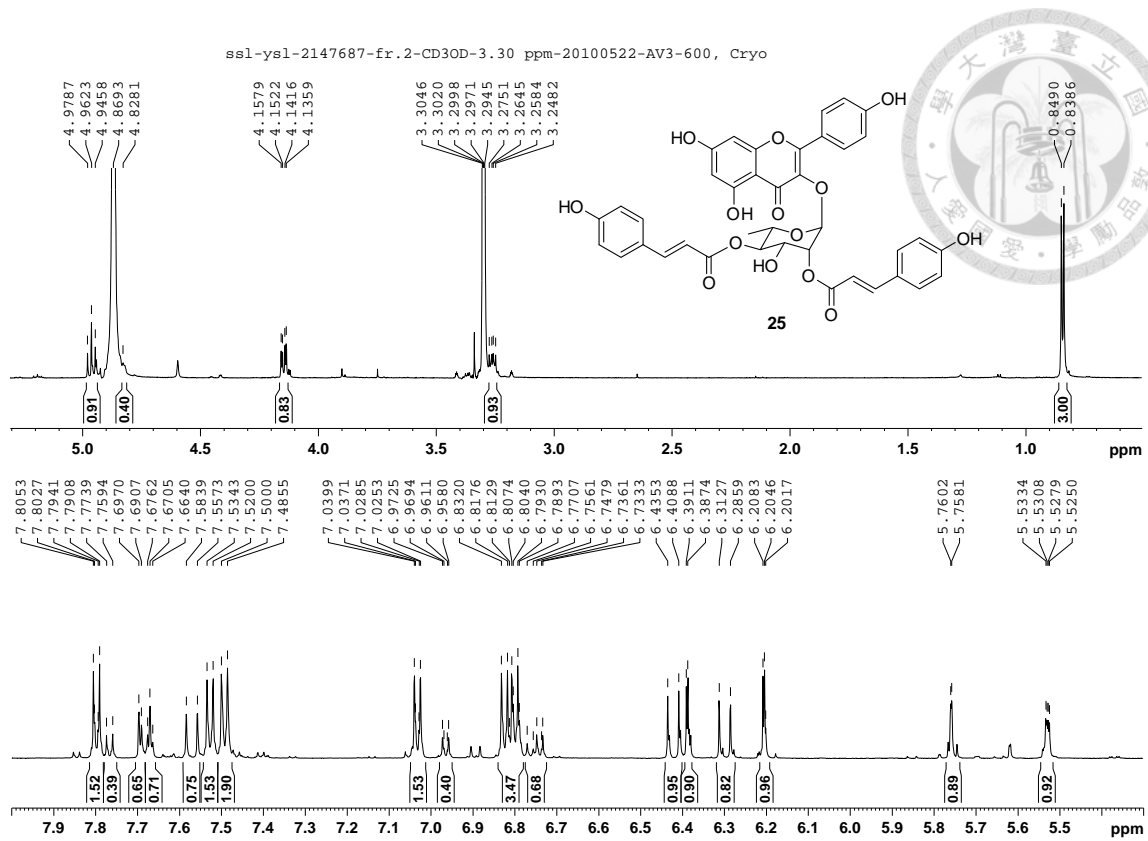


Figure S81. ¹H-NMR spectrum of compound **25** (CD₃OD, 600 MHz).

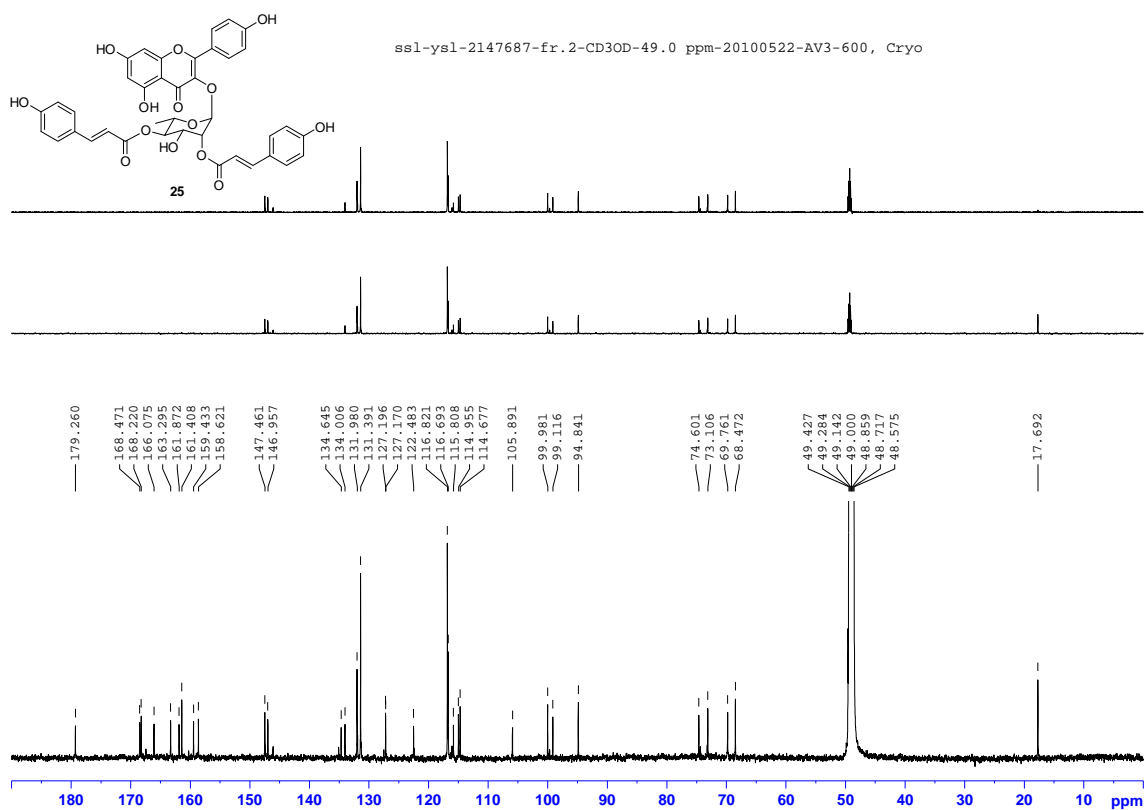


Figure S82. ¹³C-NMR spectra of compound **25** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD₃OD, 150 MHz).

ssl-yyl-2147669-fr.1, CD3OD-3.30 ppm, AV 600-CRP, 2010/1/23

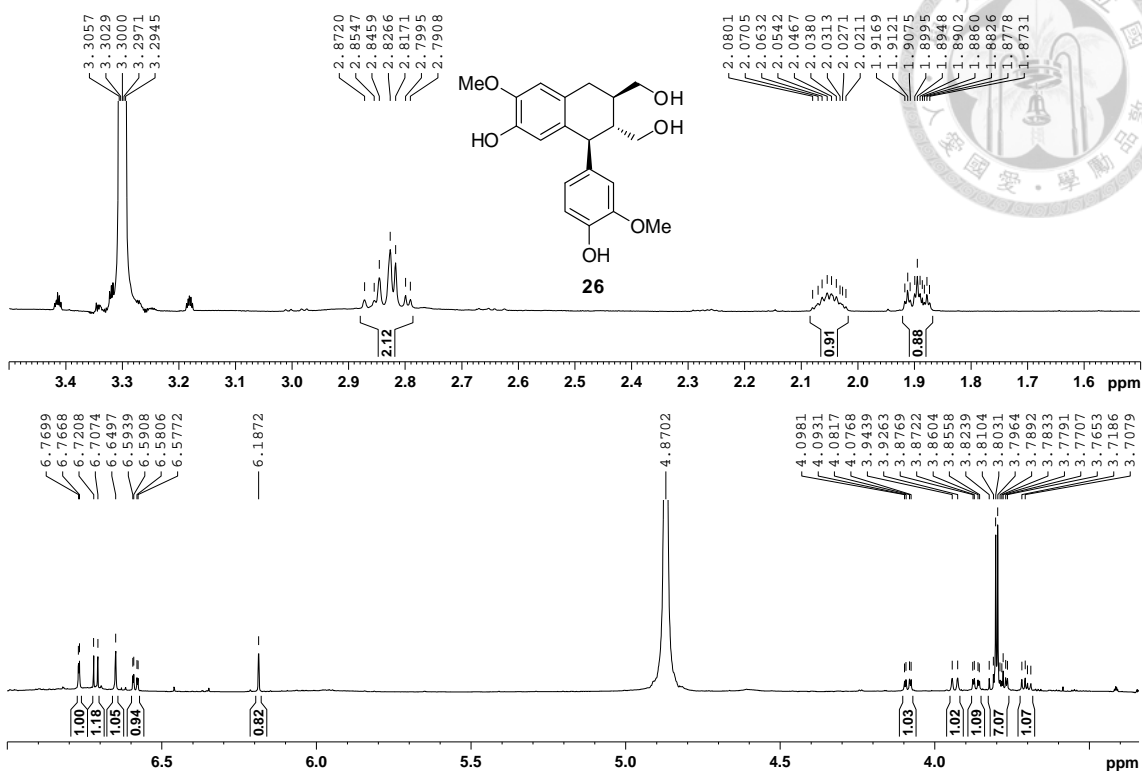


Figure S83. ¹H-NMR spectrum of compound **26** (CD₃OD, 600 MHz).

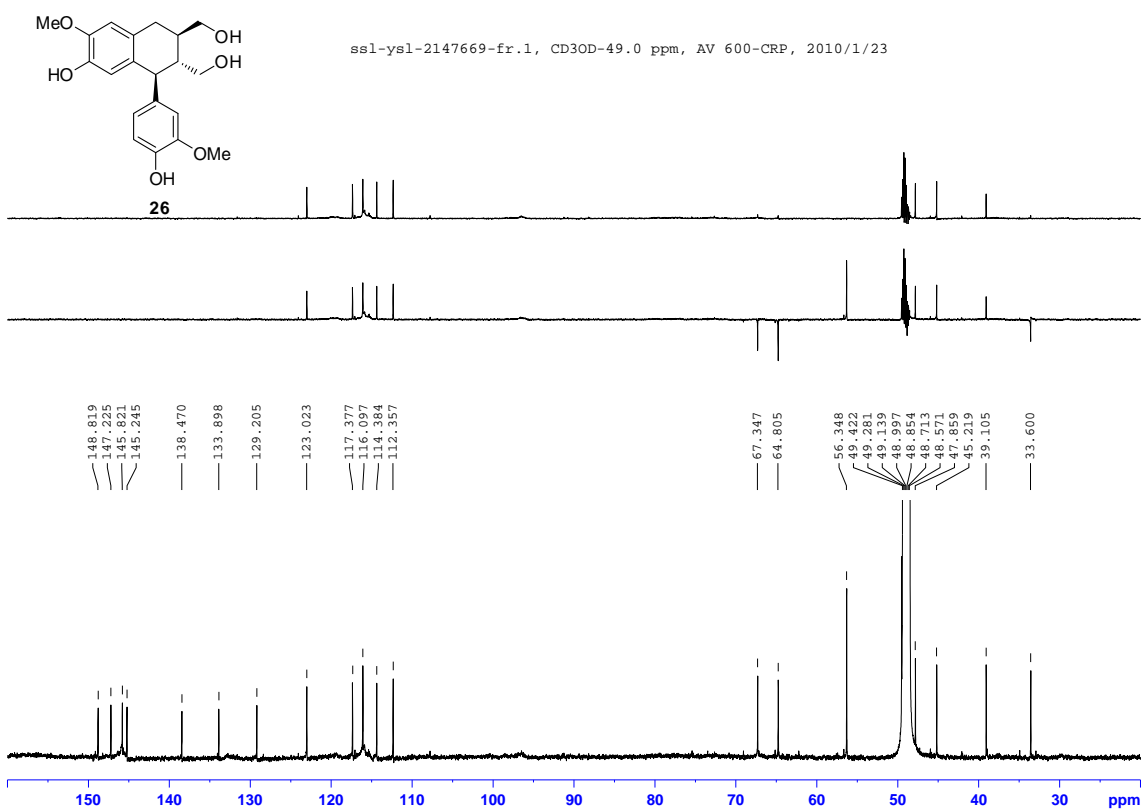


Figure S84. ¹³C-NMR spectra of compound **26** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD₃OD, 150 MHz).

COSY, ssl-ysl-2147669-fr.1-CD3OD-3.30 ppm-AVIII 600-CRP, 20100123

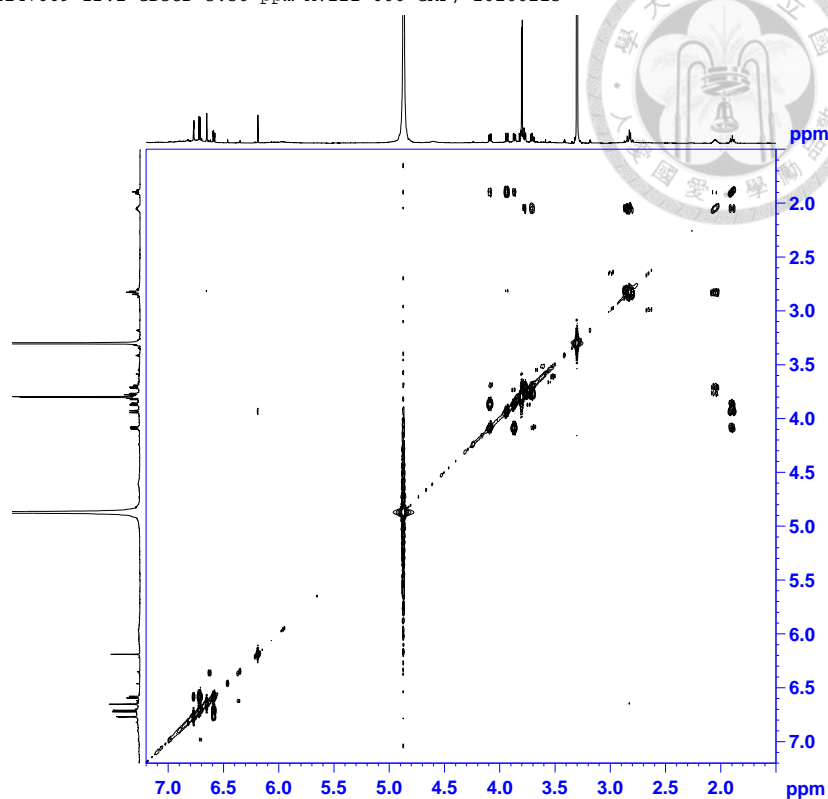
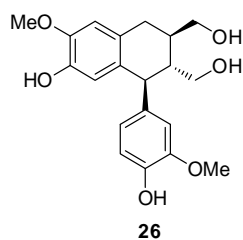


Figure S85. COSY spectrum of compound **26** (CD₃OD, 600 MHz).

HMQC, ssl-ysl-2147669-fr.1-CD3OD-3.30, 49.0 ppm, AVIII 600-CRP, 20100123

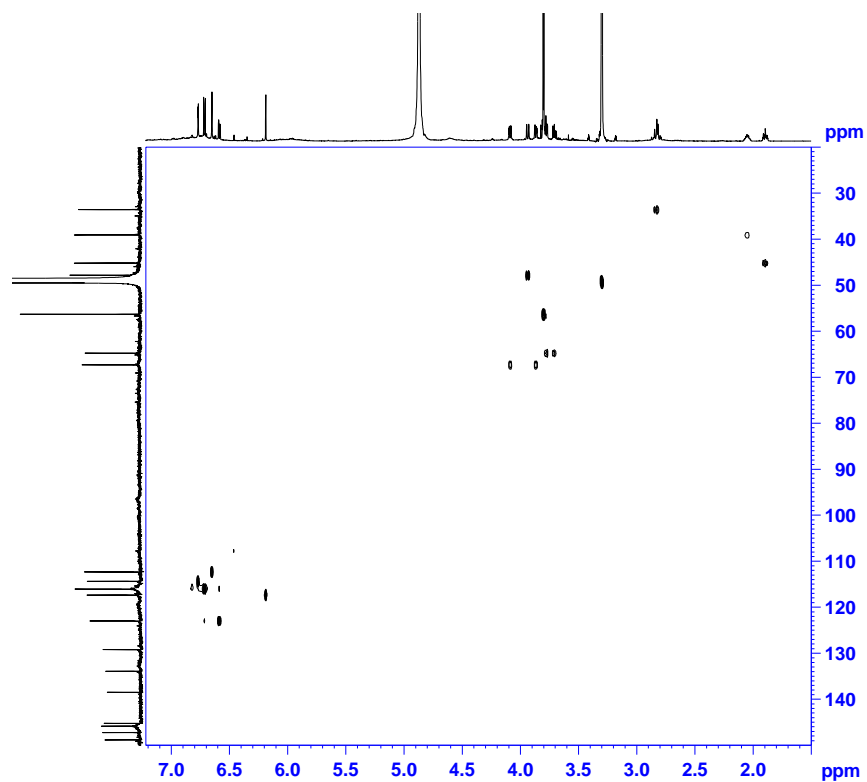
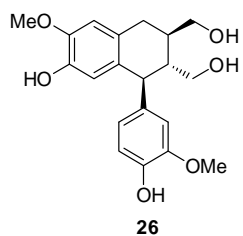


Figure S86. HMQC spectrum of compound **26** (CD₃OD, 600 MHz).

HMBC, ssl-ysl-2147669-fr.1-CD3OD-3.30, 49.0 ppm, AVIII 600-CRP, 20100123

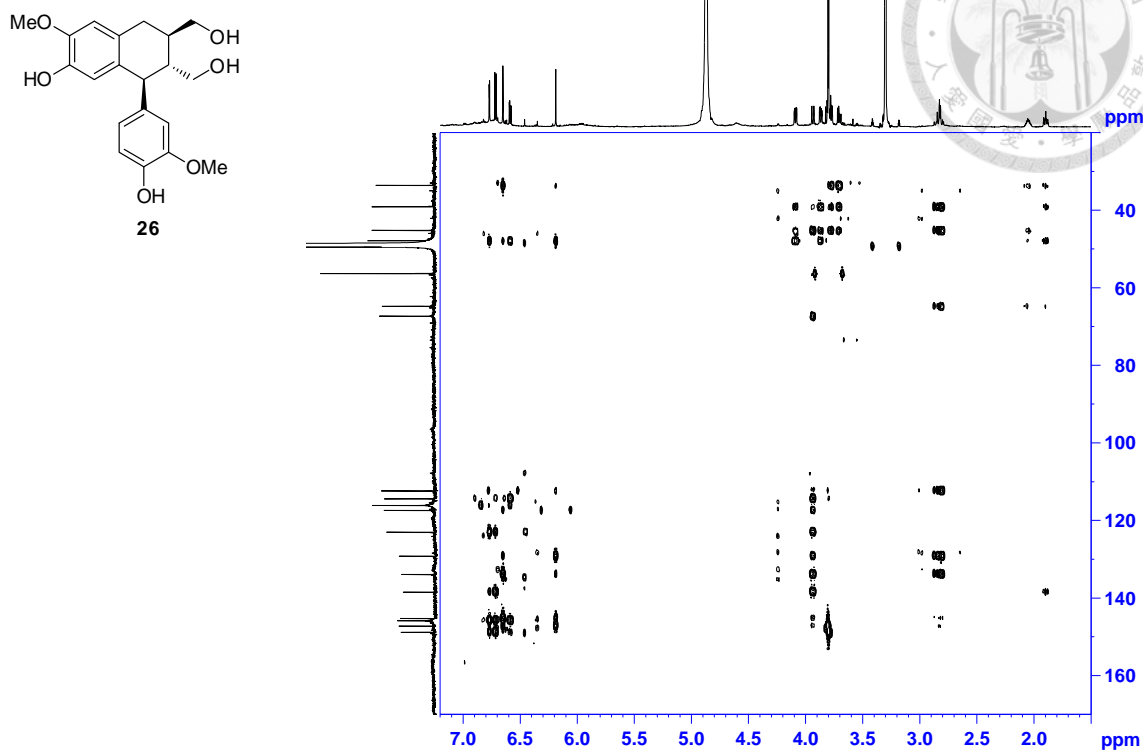


Figure S87. HMBC spectrum of compound 26 (CD₃OD, 600 MHz).

NOESY, ssl-ysl-2147669-fr.1-CD3OD-3.30 ppm, AVIII 600-CRP, 20100123

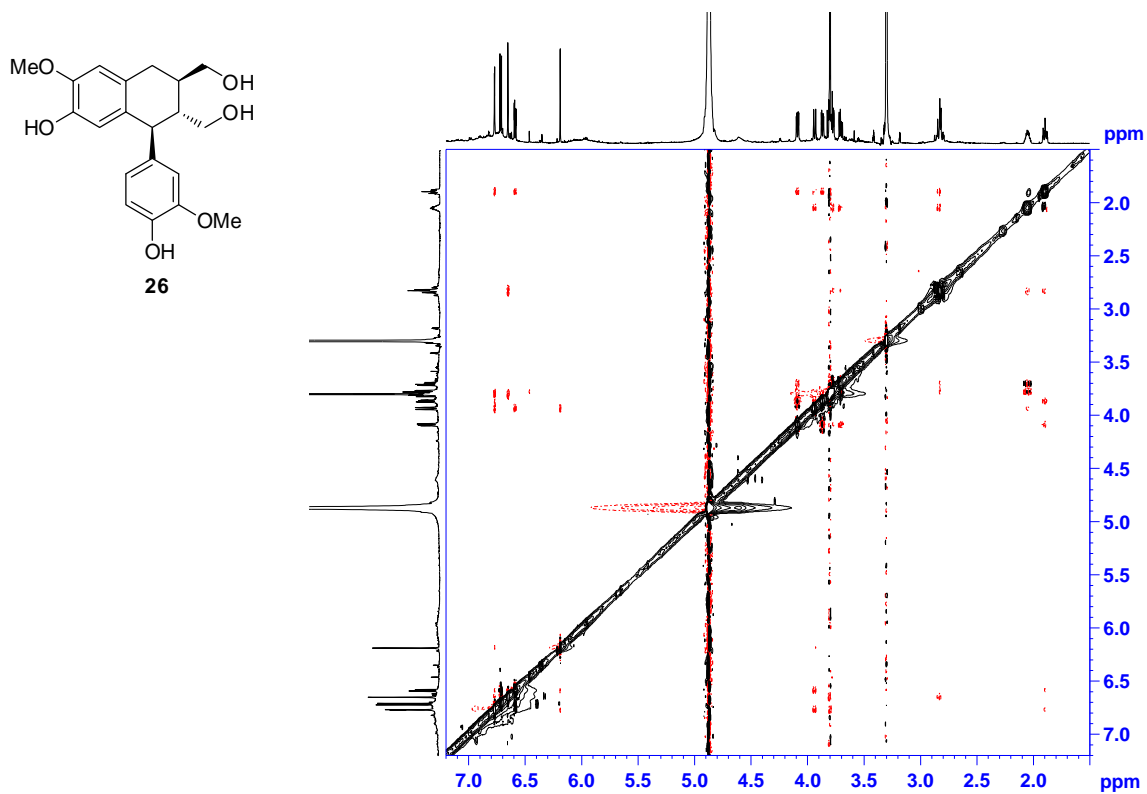


Figure S88. NOESY spectrum of compound 26 (CD₃OD, 600 MHz).

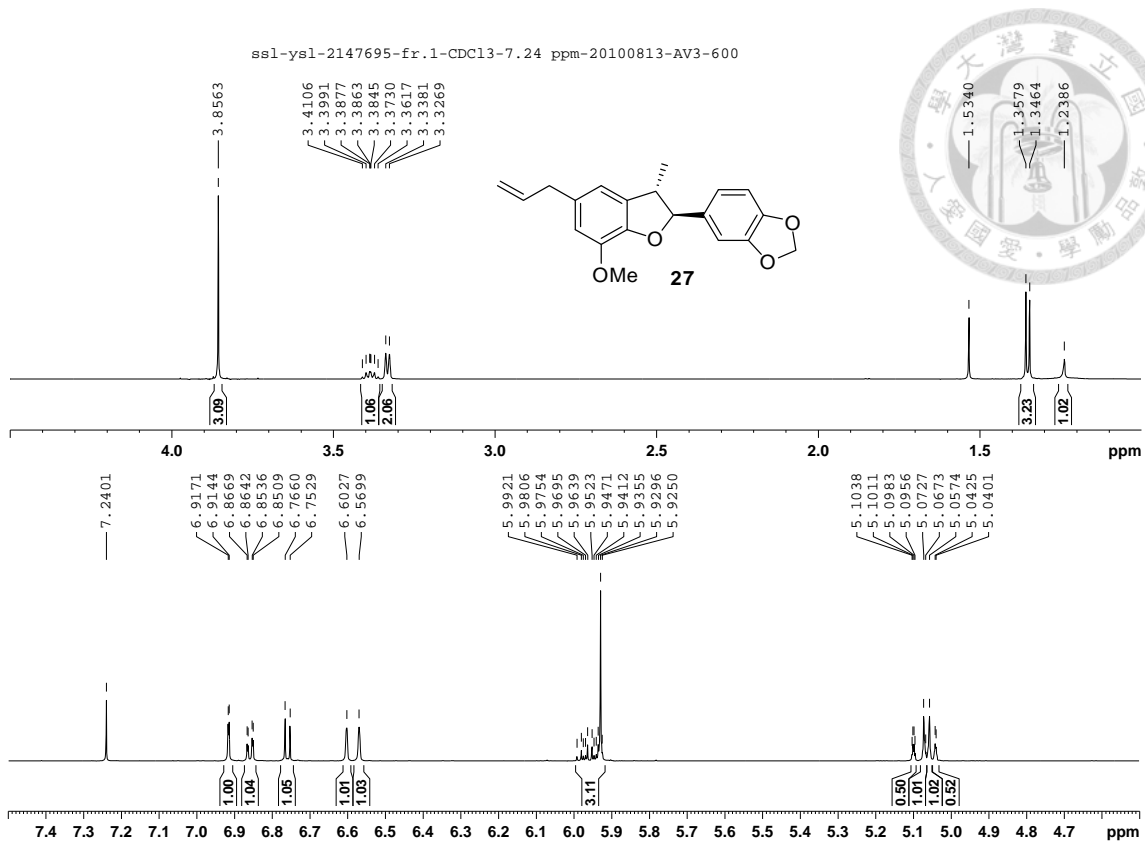


Figure S89. ¹H-NMR spectrum of compound **27** (CDCl₃, 600 MHz).

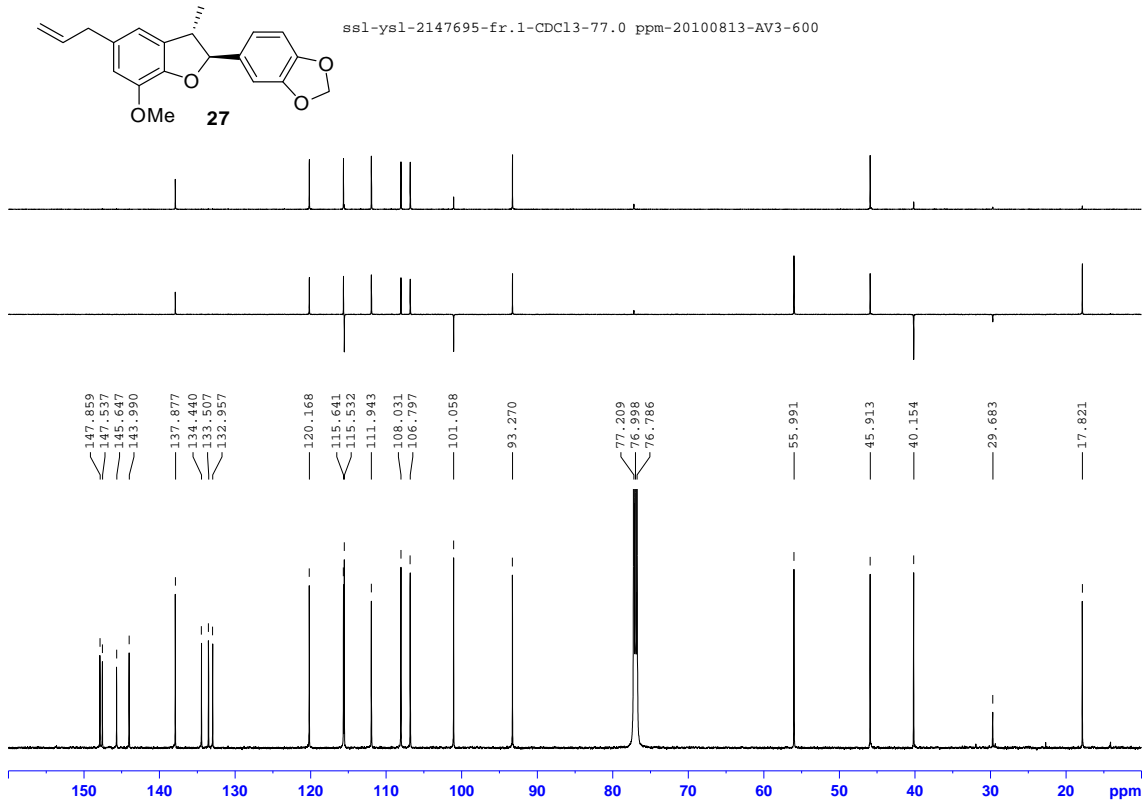


Figure S90. ¹³C-NMR spectra of compound **27** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl₃, 150 MHz).

COSY-ssl-yyl-2147695-fr.1-CDC13-7.24 ppm-20100813-AV3-600

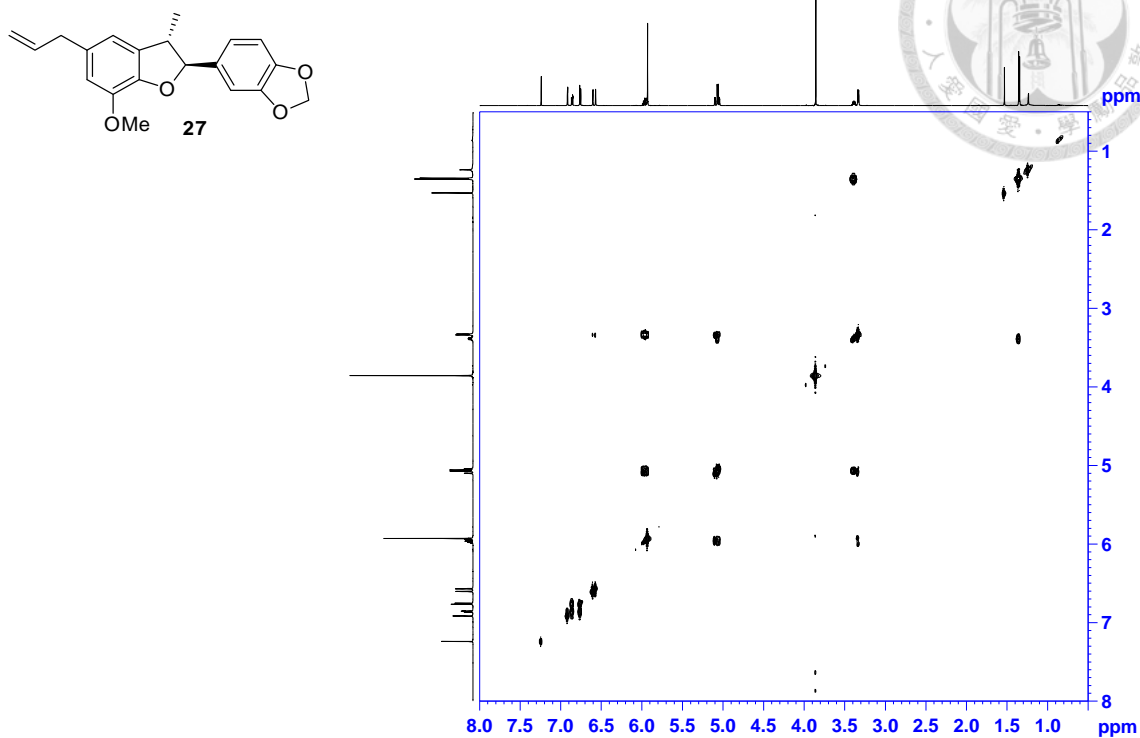


Figure S91. COSY spectrum of compound **27** (CDCl₃, 600 MHz).

HSQC-ssl-yyl-2147695-fr.1-CDC13-7.24, 77.0 ppm-20100813-AV3-600

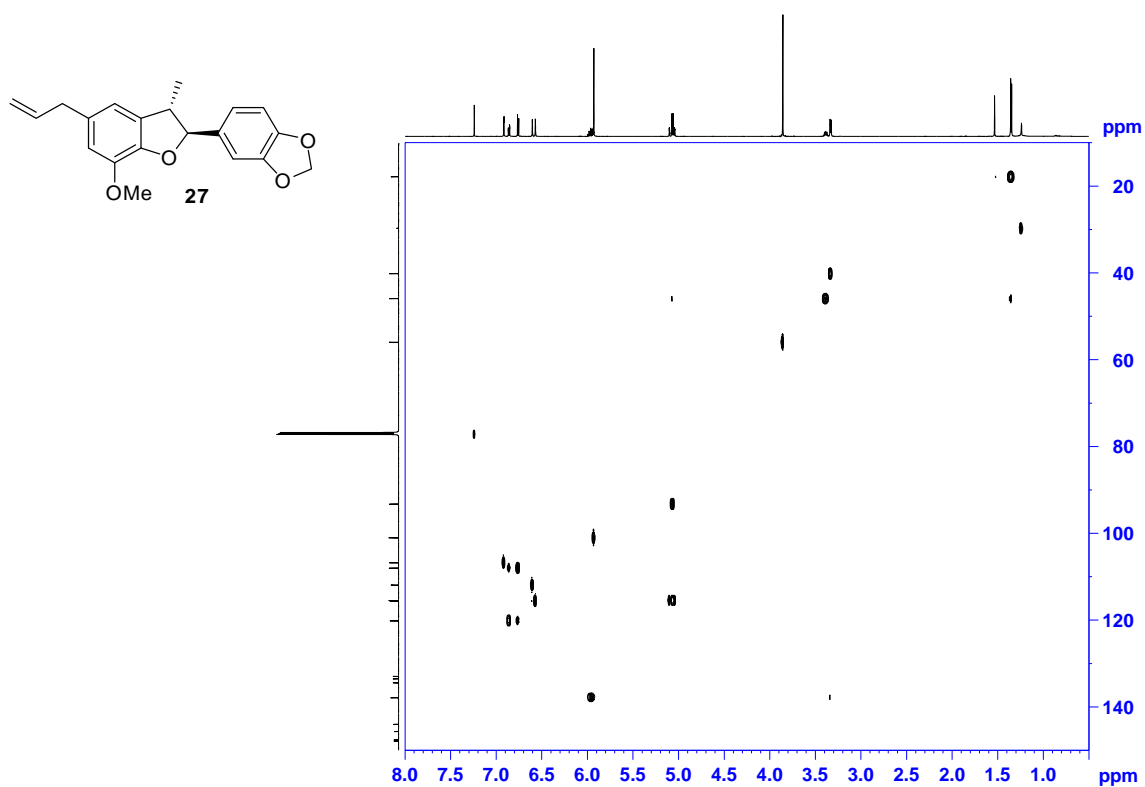


Figure S92. HSQC spectrum of compound **27** (CDCl₃, 600 MHz).

HMBC-ssl-ysl-2147695-fr.1-CDC13-7.24, 77.0 ppm-20100813-AV3-600

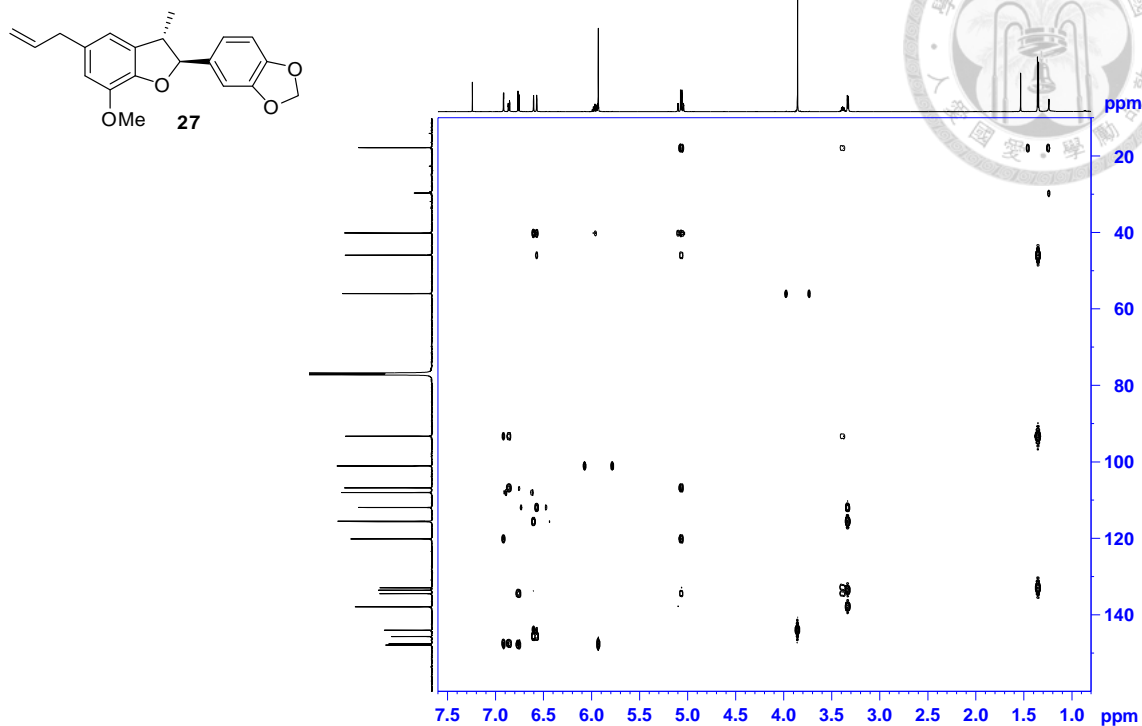


Figure S93. HMBC spectrum of compound 27 (CDCl₃, 600 MHz).

NOESY-ssl-ysl-2147695-fr.1-CDC13-7.24 ppm-20100813-AV3-600

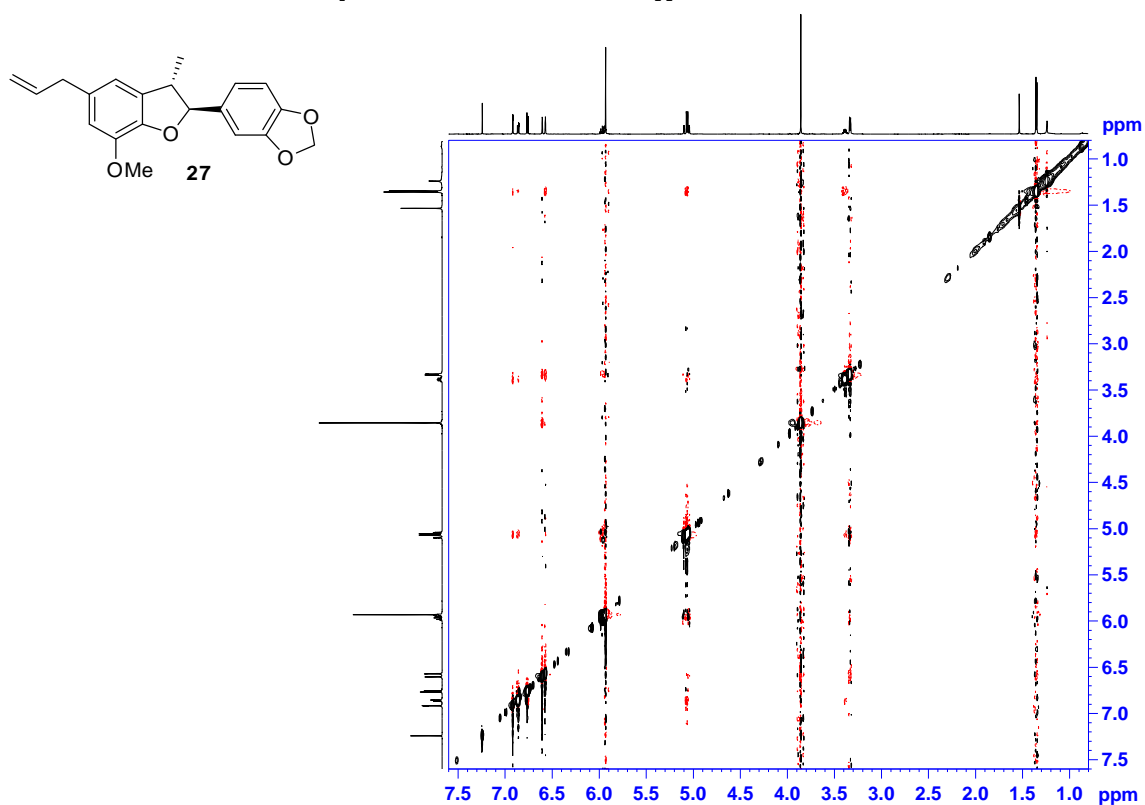


Figure S94. NOESY spectrum of compound 27 (CDCl₃, 600 MHz).

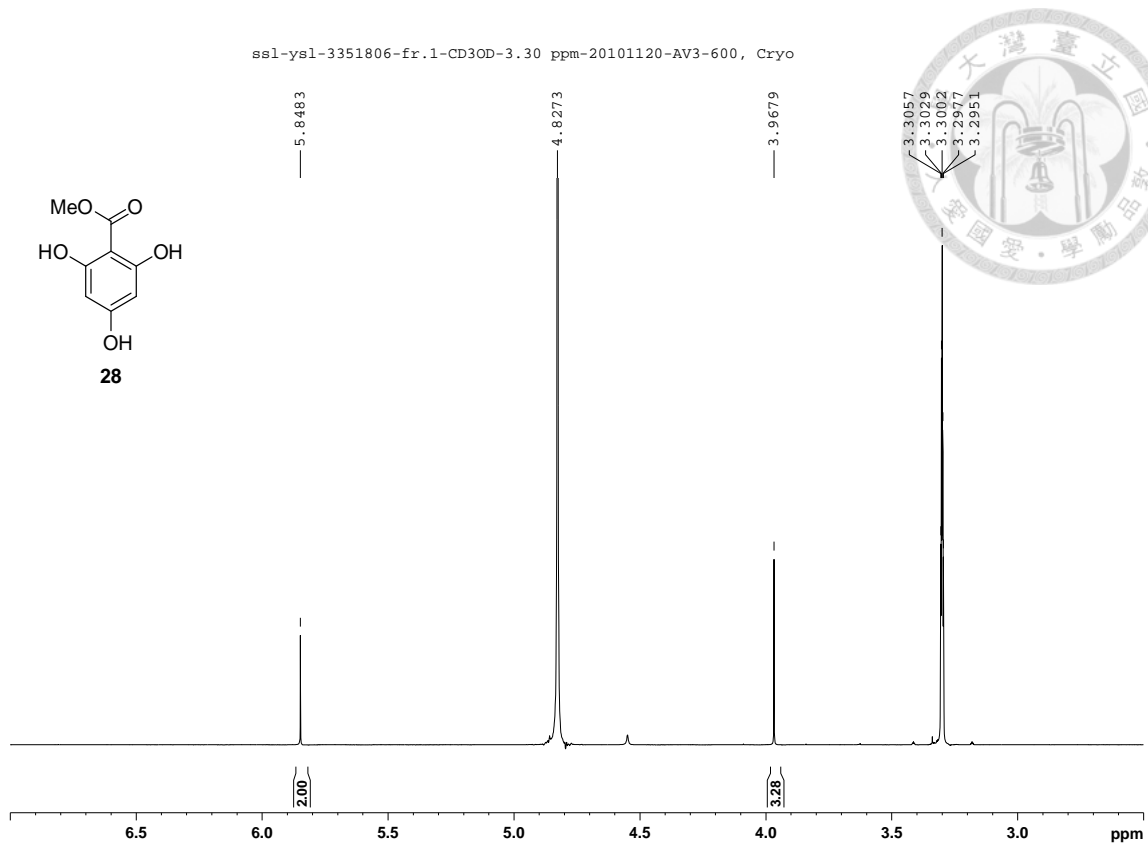


Figure S95. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **28** (CD_3OD , 600 MHz).

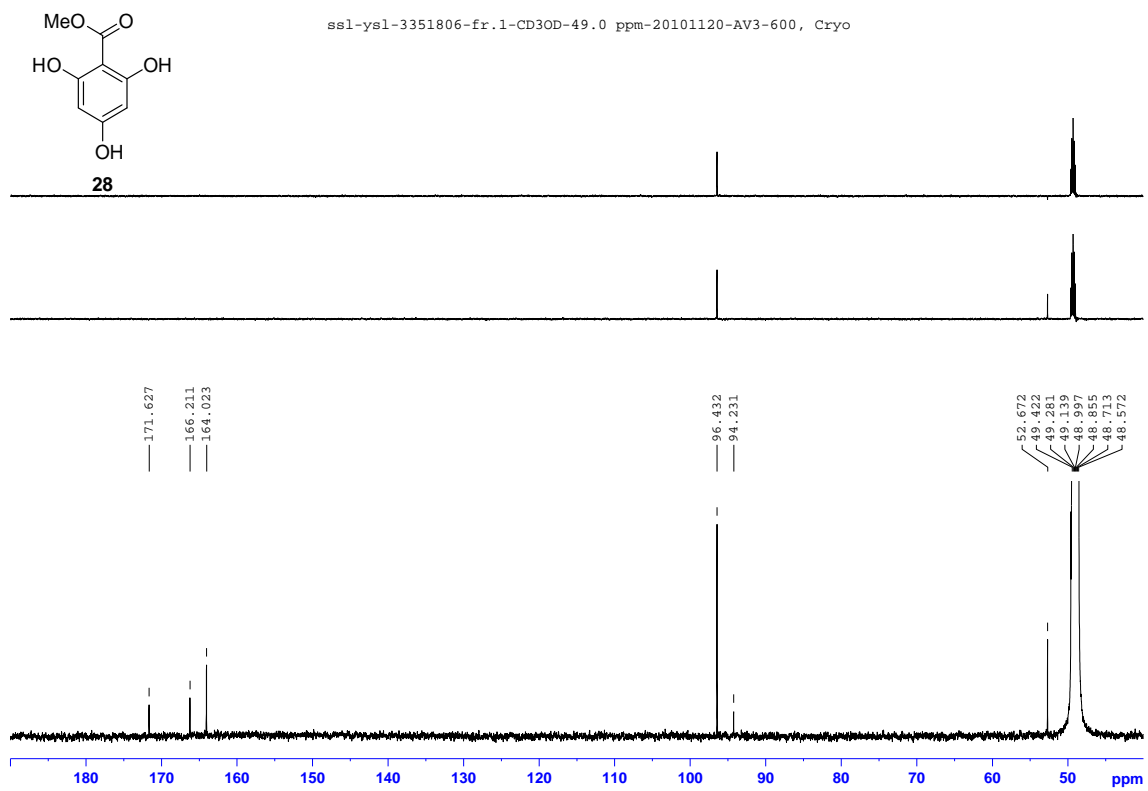


Figure S96. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **28** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

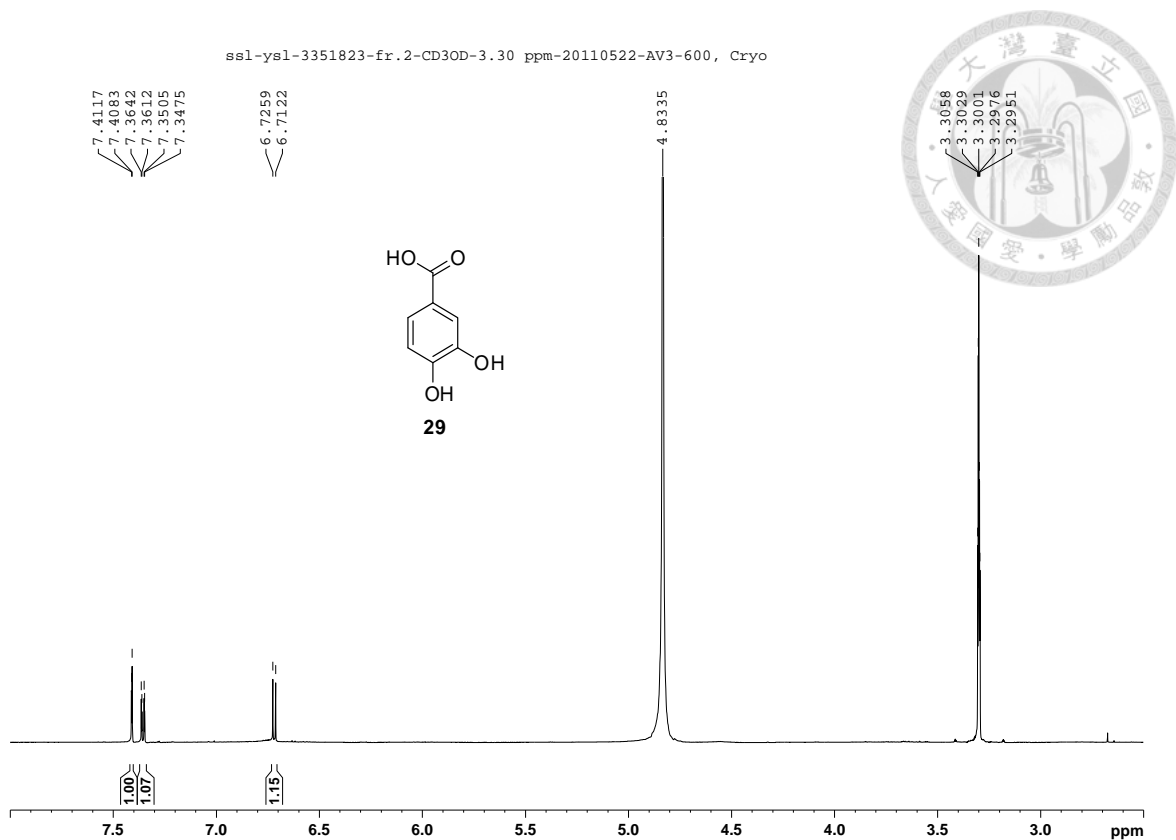


Figure S97. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **29** (CD_3OD , 600 MHz).

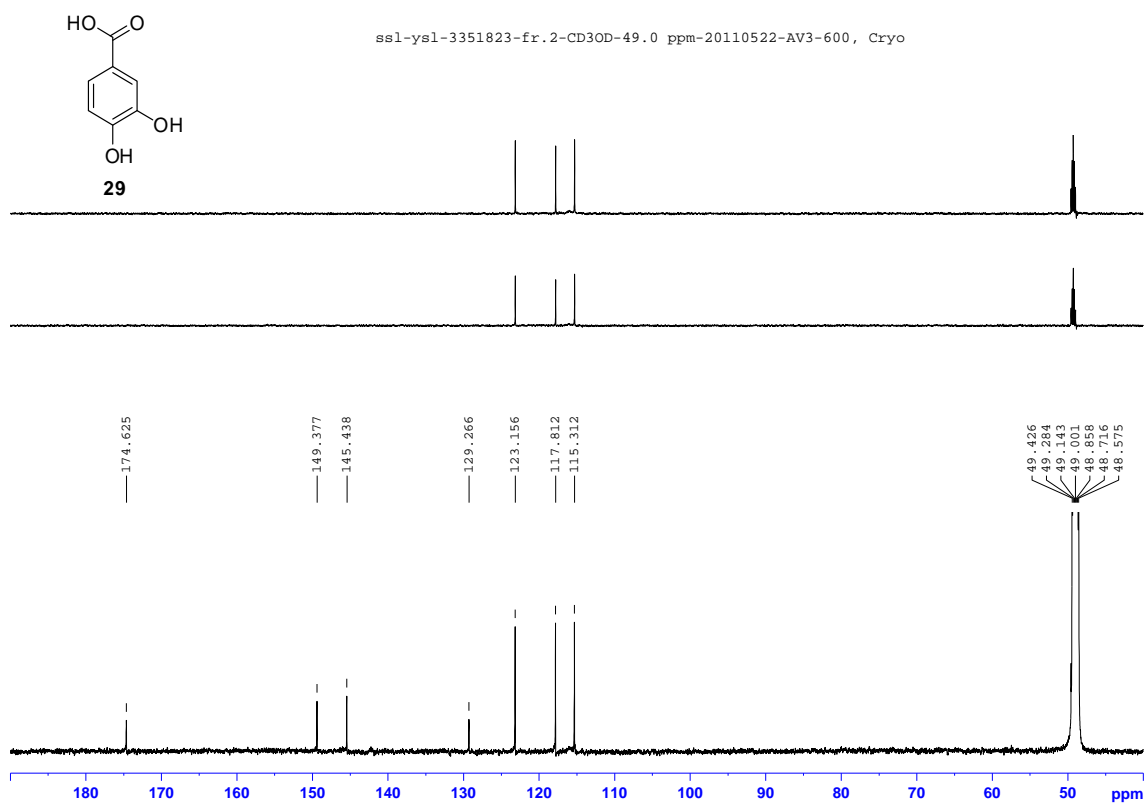


Figure S98. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **29** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

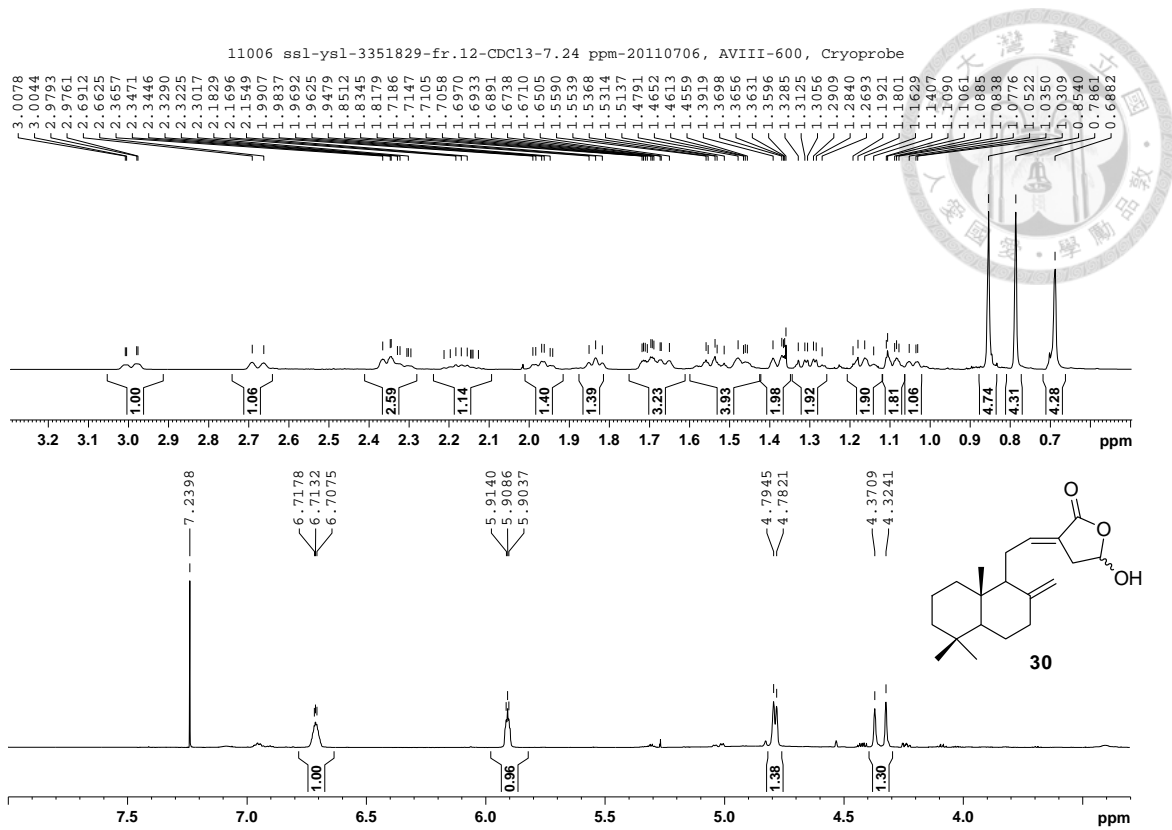


Figure S99. ¹H-NMR spectrum of compound **30** (CDCl₃, 600 MHz).

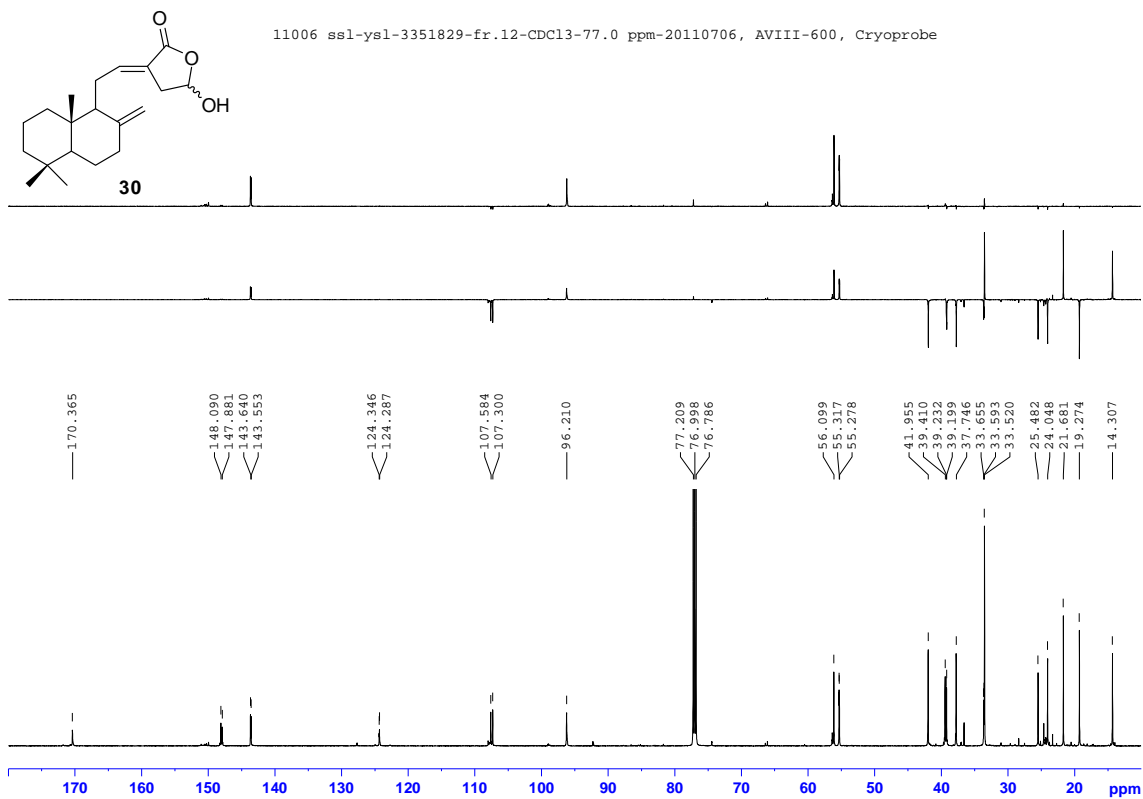


Figure S100. ¹³C-NMR spectra of compound **30** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl₃, 150 MHz).

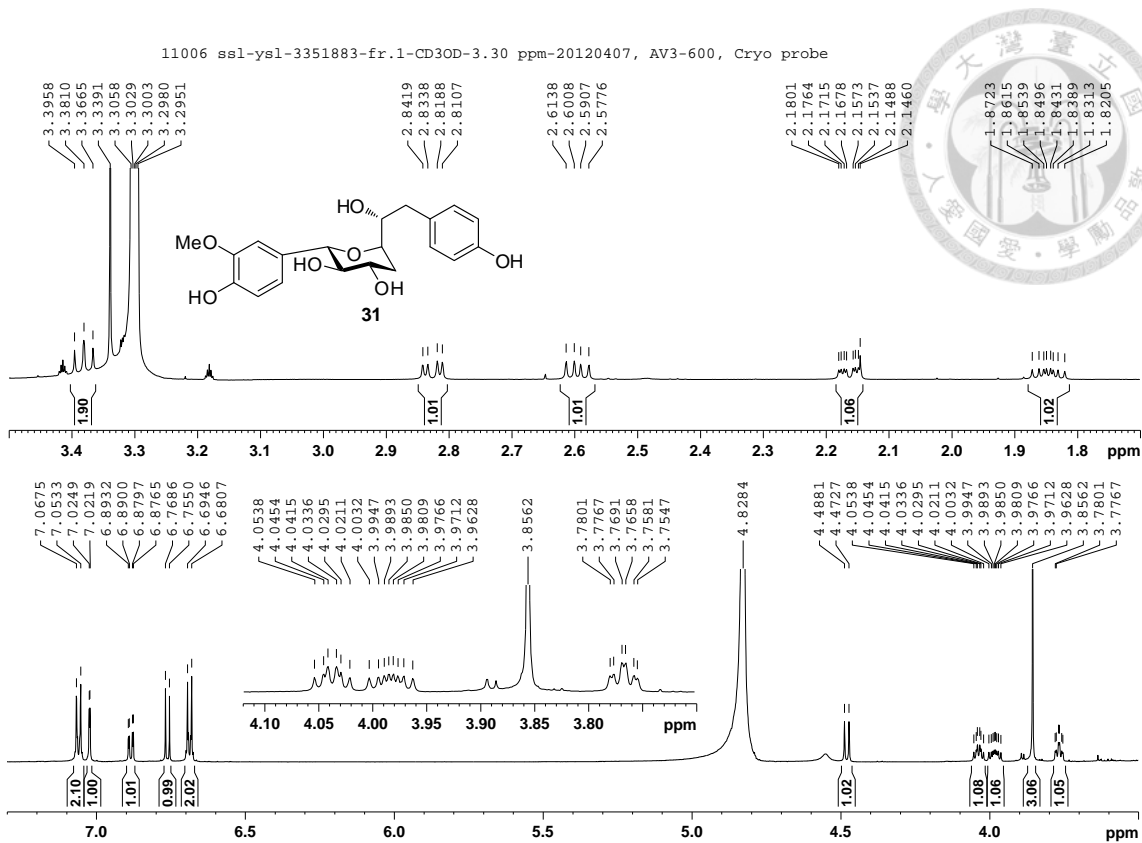


Figure S101. ¹H-NMR spectrum of compound 31 (CD₃OD, 600 MHz).

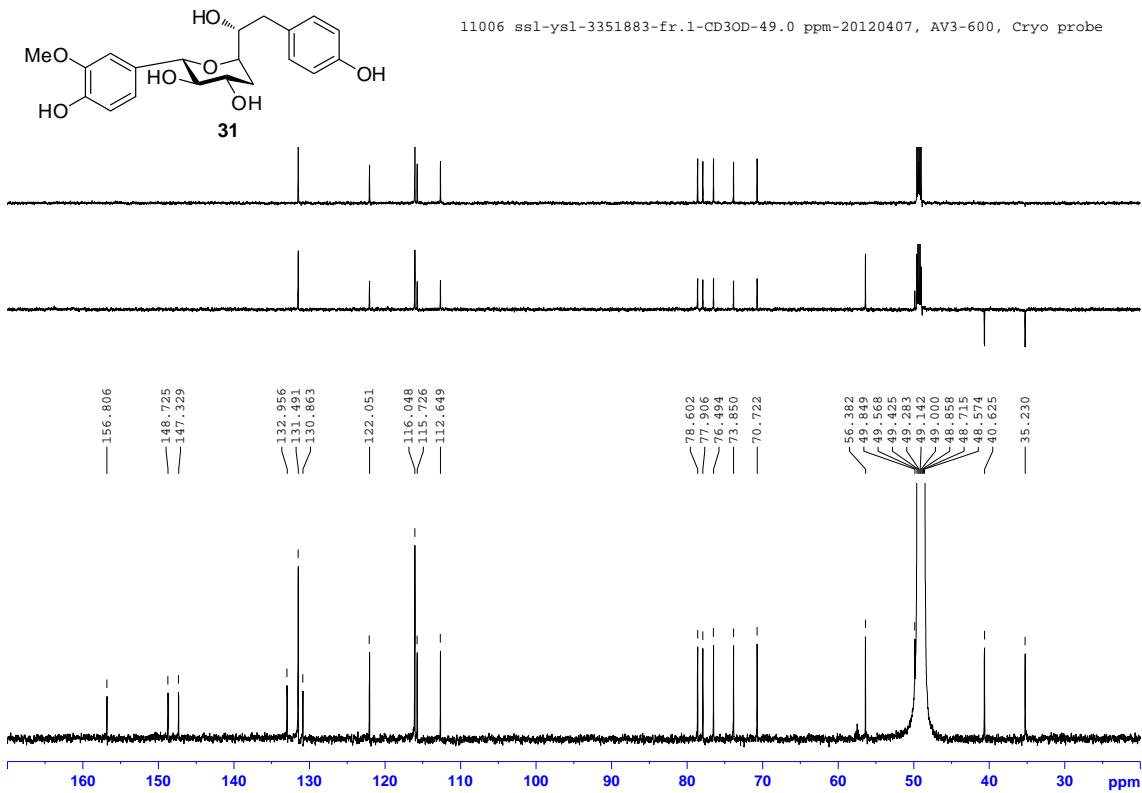


Figure S102. ¹³C-NMR spectra of compound 31 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD₃OD, 150 MHz).

11006 ssl-ysl-3351883-fr.1-CD3OD-3.30 ppm-20120407, AV3-600, Cryo probe
COSY

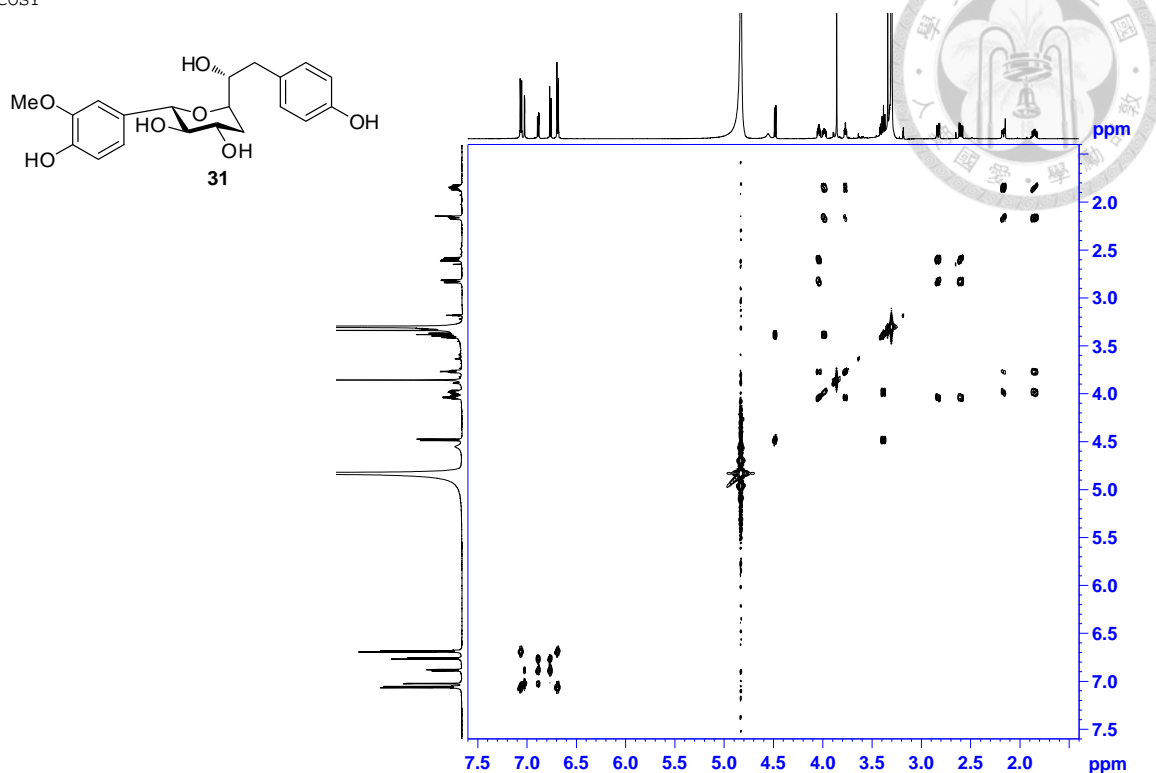


Figure S103. COSY spectrum of compound **31** (CD₃OD, 600 MHz).

11006 ssl-ysl-3351883-fr.1-CD3OD-3.30 ppm-20120407, AV3-600, Cryo probe
HSQC

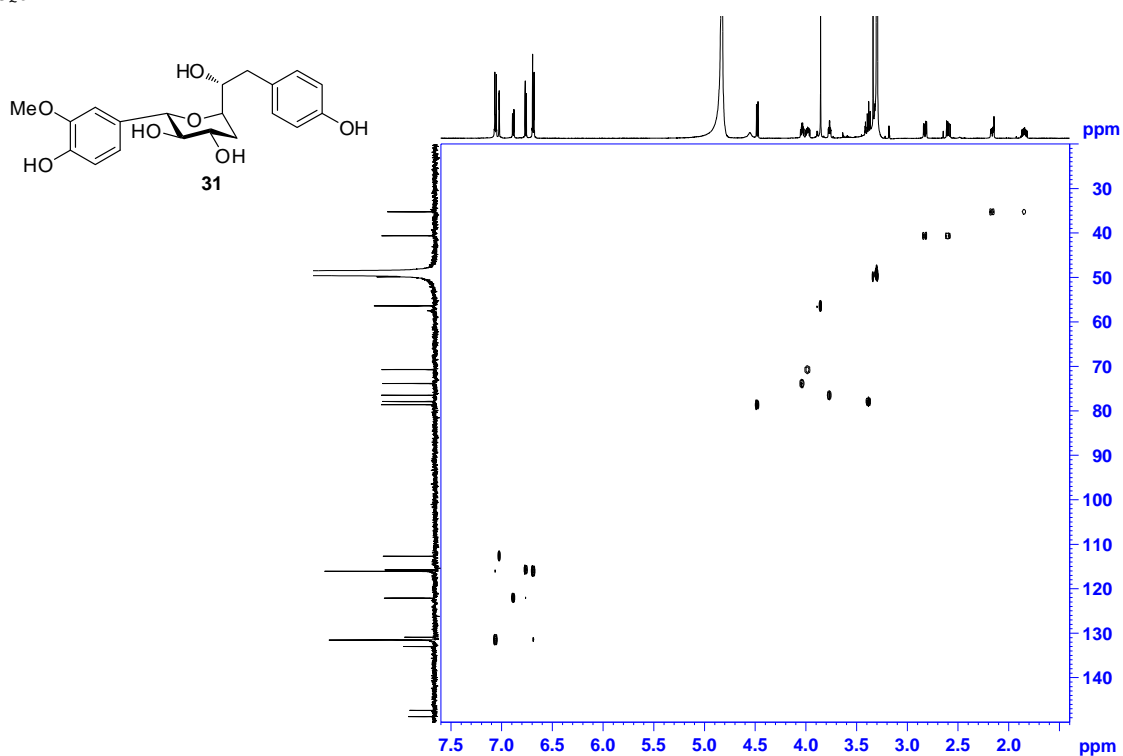
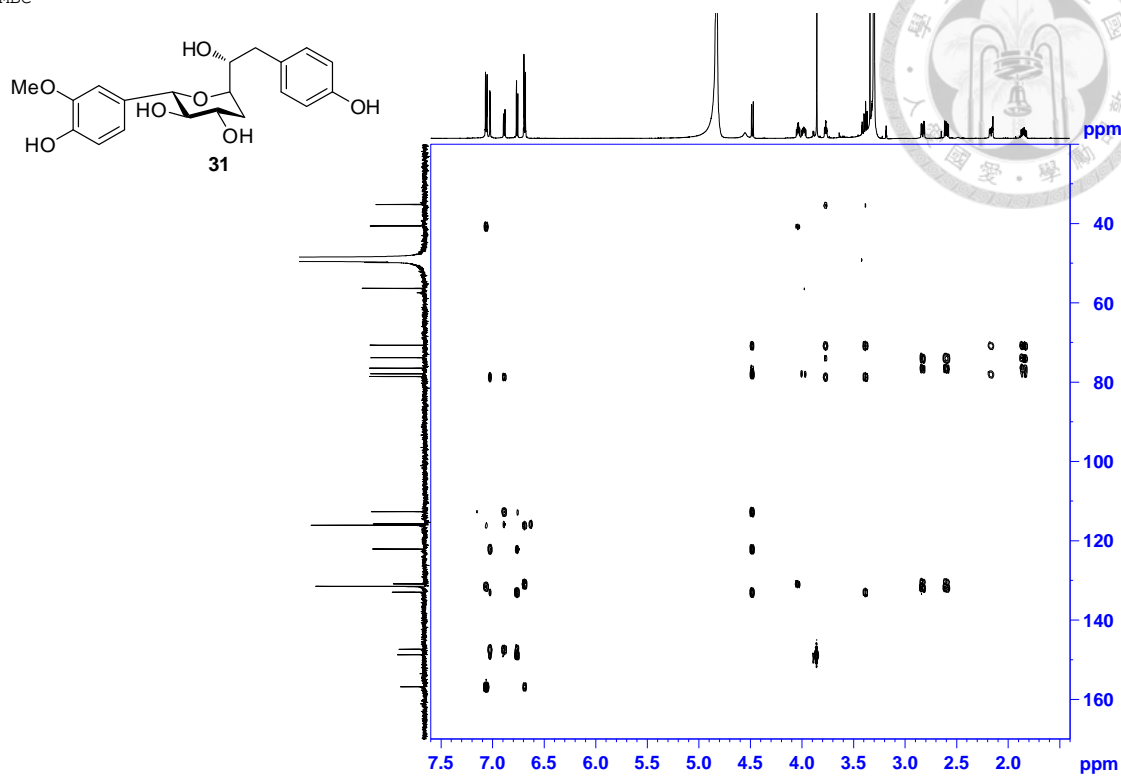
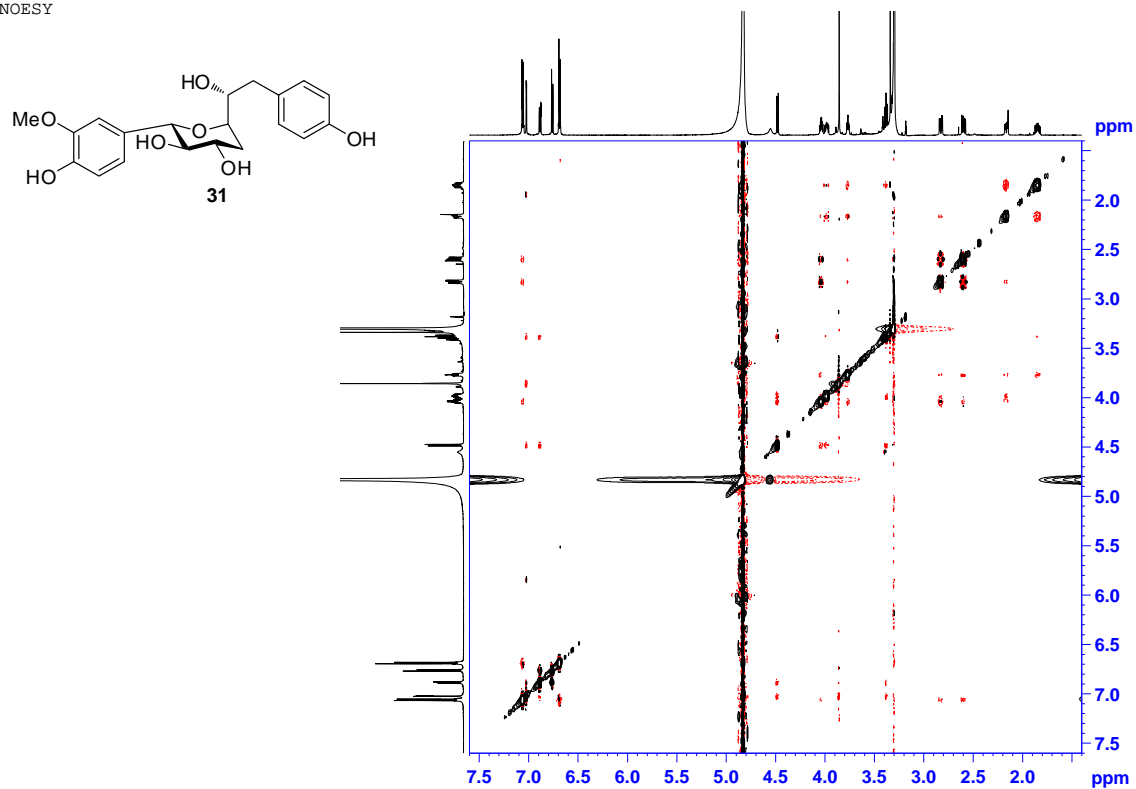


Figure S104. HSQC spectrum of compound **31** (CD₃OD, 600 MHz).

11006 ssl-ysl-3351883-fr.1-CD3OD-3.30 ppm-20120407, AV3-600, Cryo probe
HMBC



11006 ssl-ysl-3351883-fr.1-CD3OD-3.30 ppm-20120407, AV3-600, Cryo probe
NOESY



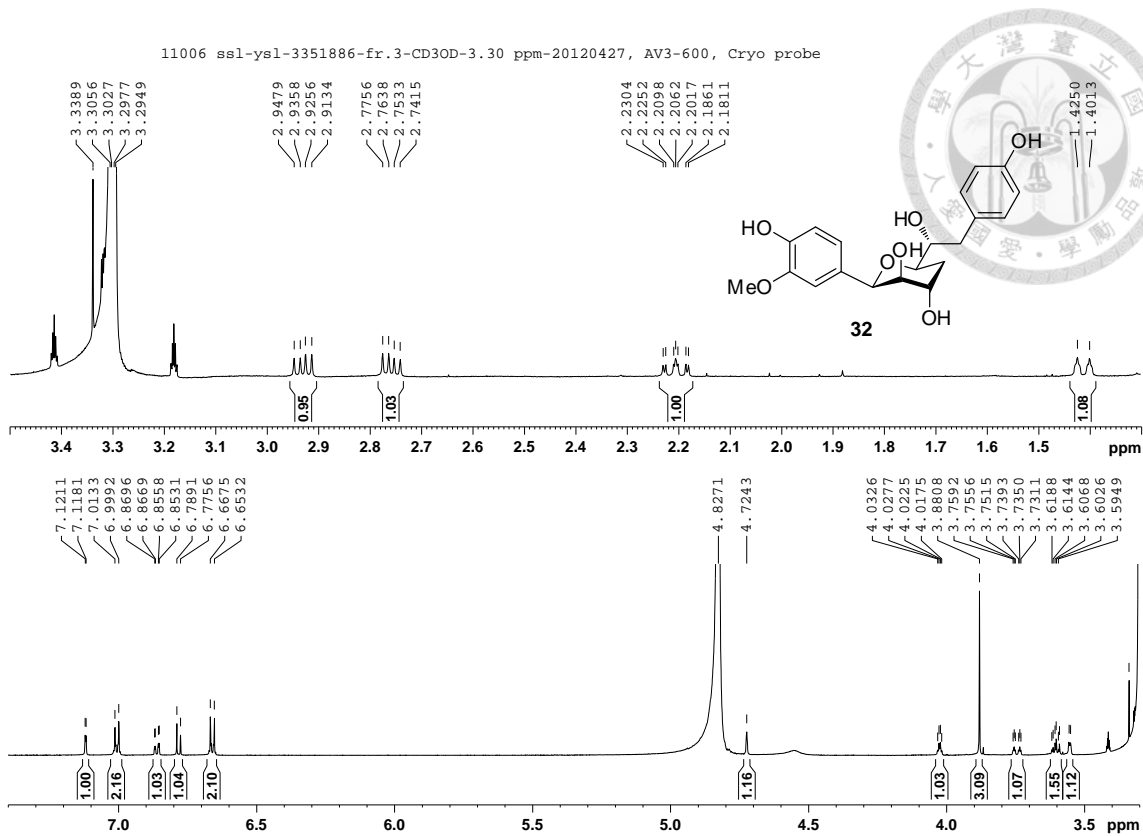


Figure S107. ¹H-NMR spectrum of compound 32 (CD₃OD, 600 MHz).

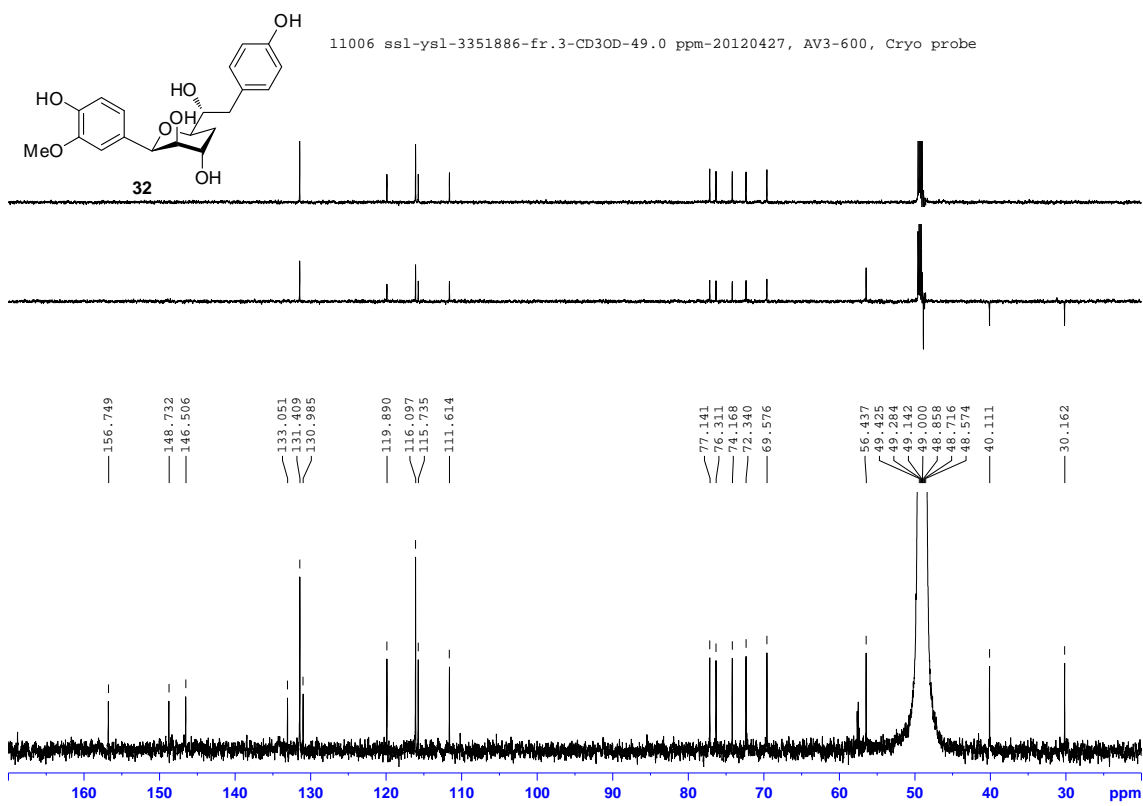


Figure S108. ¹³C-NMR spectra of compound 32 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD₃OD, 150 MHz).

11006 ssl-ysl-3351886-fr.3-CD3OD-3.30 ppm-20120427, AV3-600, Cryo probe
COSY

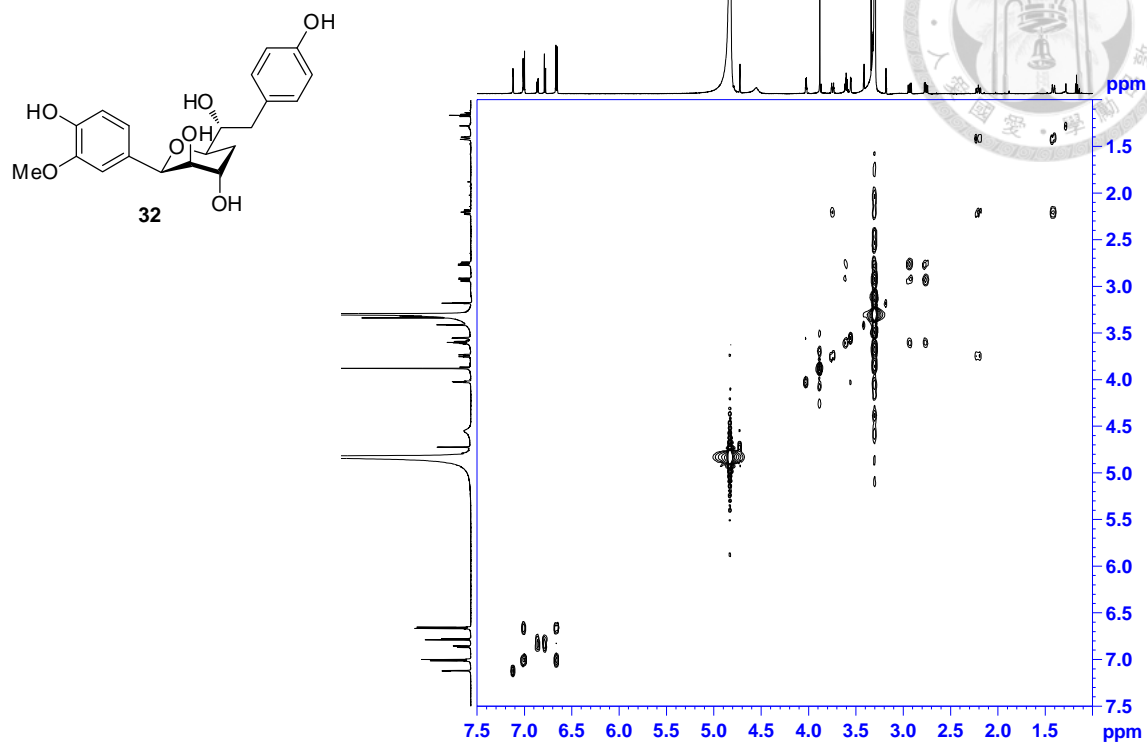


Figure S109. COSY spectrum of compound **32** (CD₃OD, 600 MHz).

11006 ssl-ysl-3351886-fr.3-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20120427, AV3-600, Cryo probe
HSQC

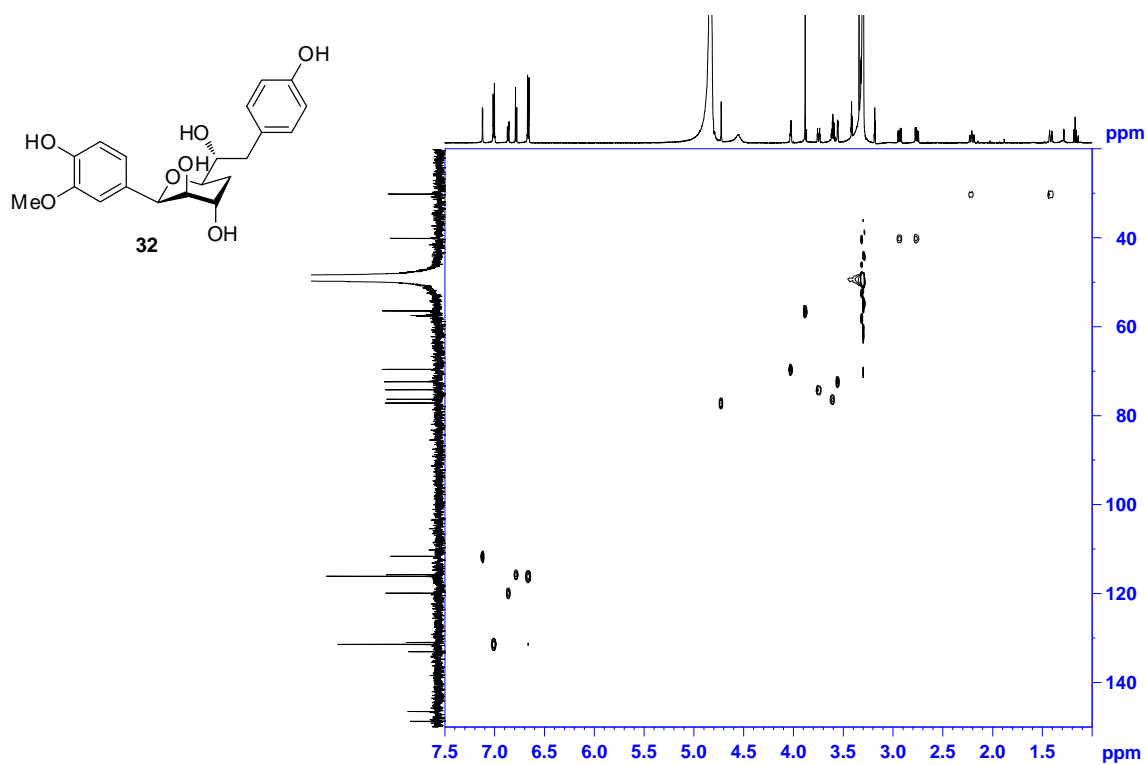
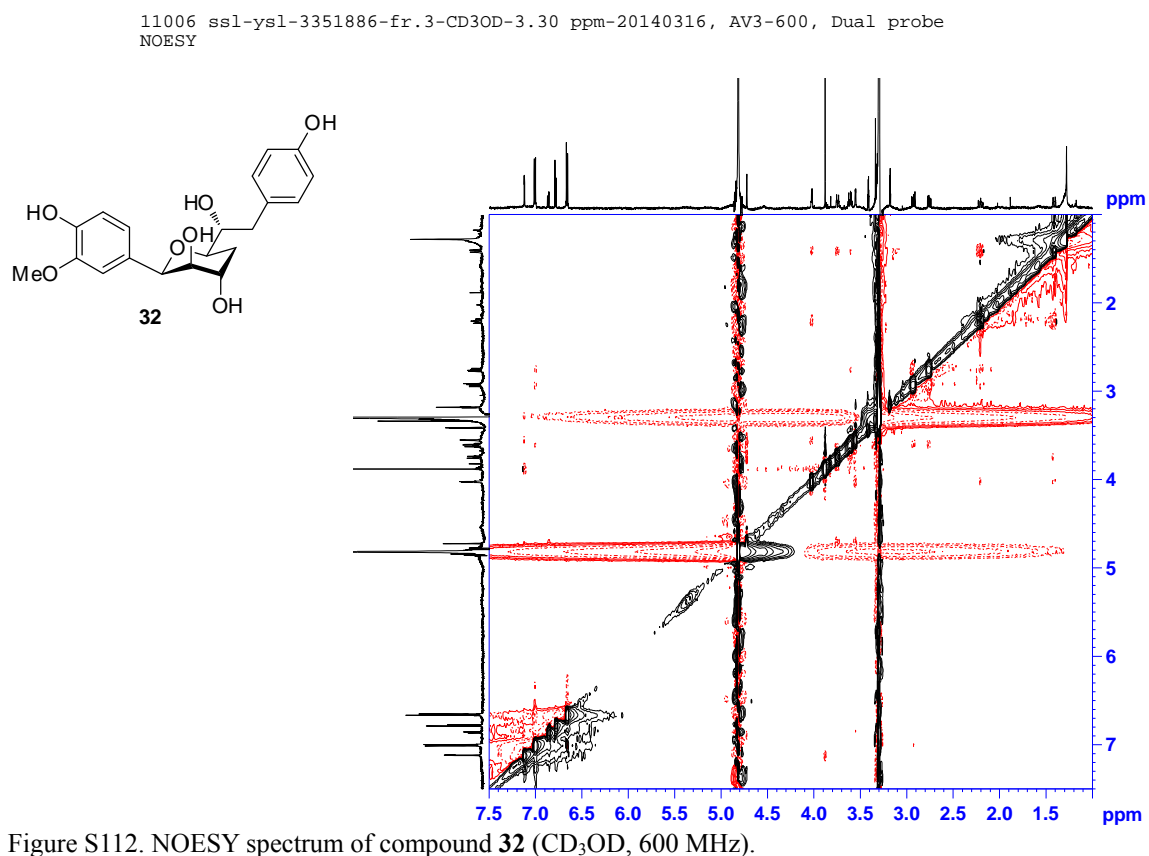
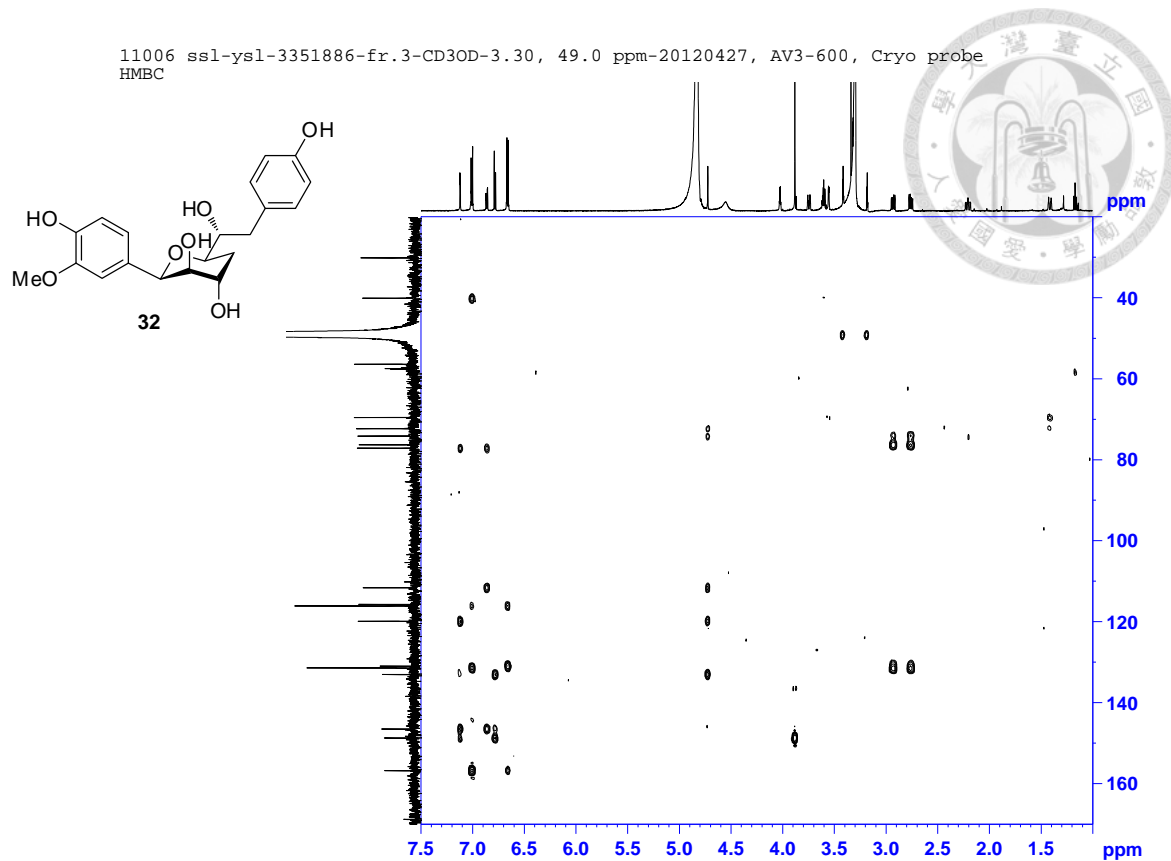


Figure S110. HSQC spectrum of compound **32** (CD₃OD, 600 MHz).



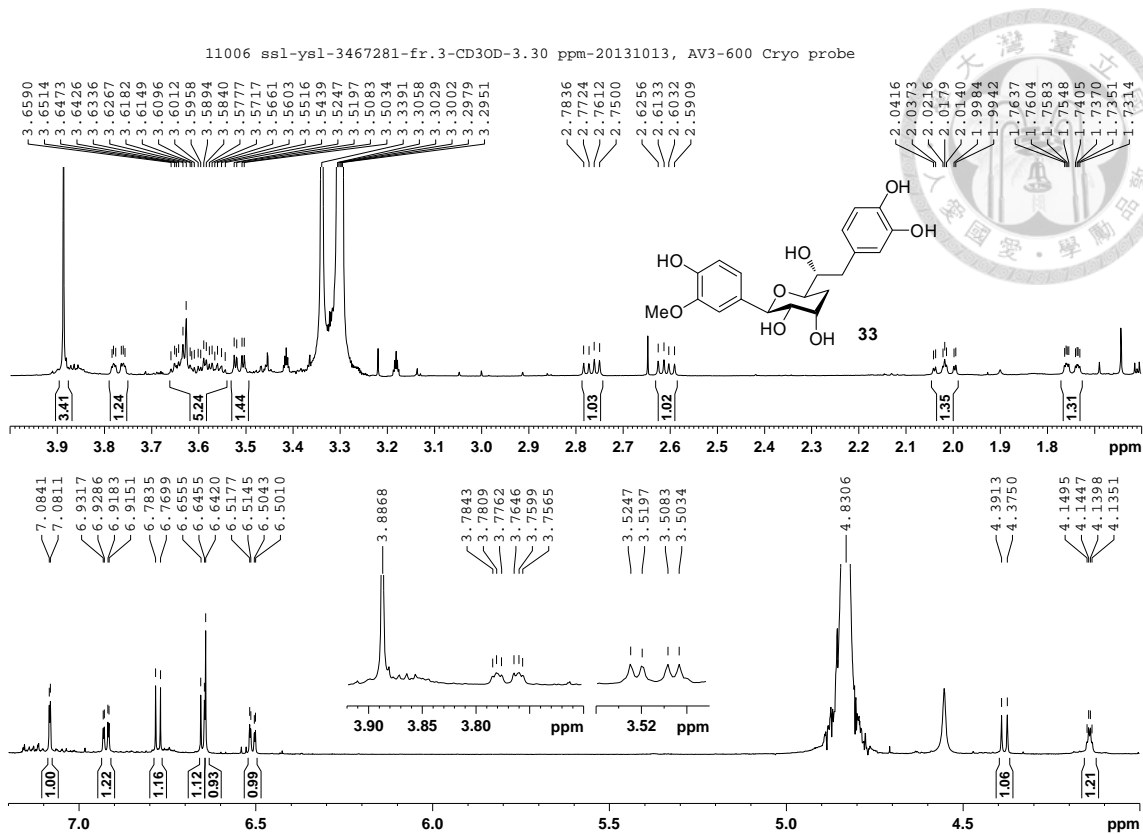


Figure S113. ¹H-NMR spectrum of compound **33** (CD₃OD, 600 MHz).

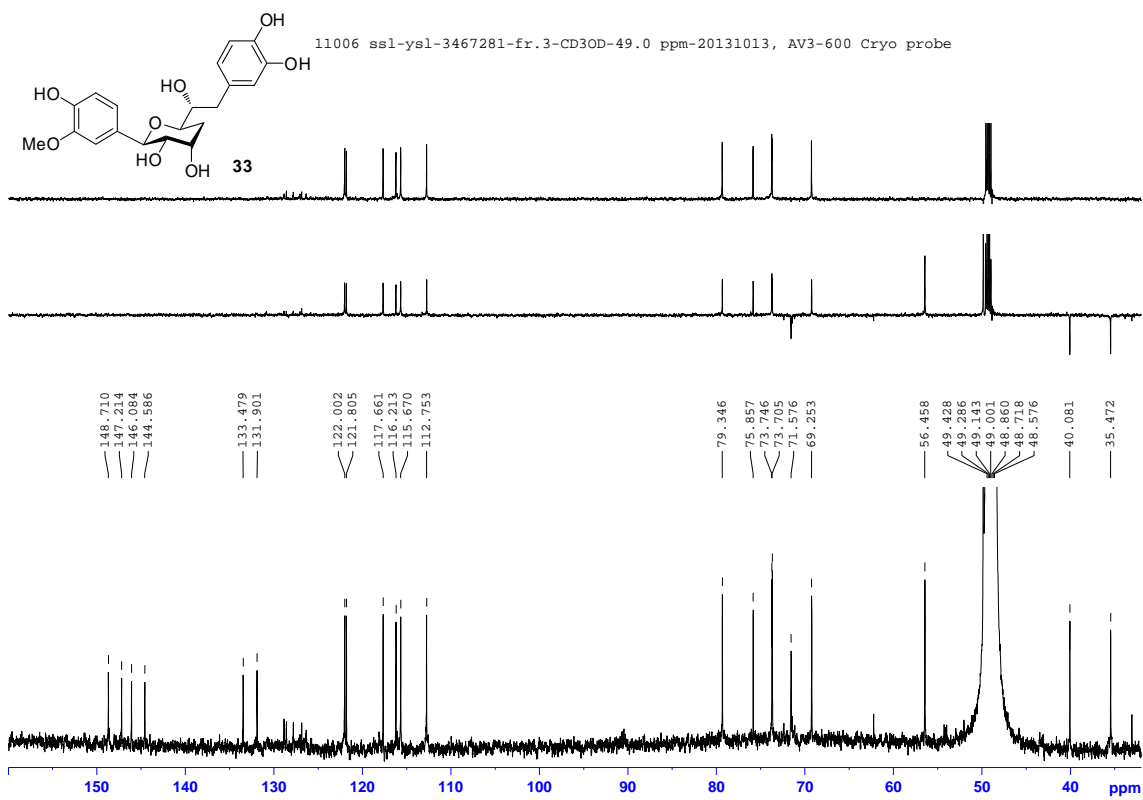


Figure S114. ¹³C-NMR spectra of compound **33** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD₃OD, 150 MHz).

COSY 1006 ssl-ysl-3467281-fr.3-CD3OD-3.30 ppm-20131013, AV3-600 Cryo probe

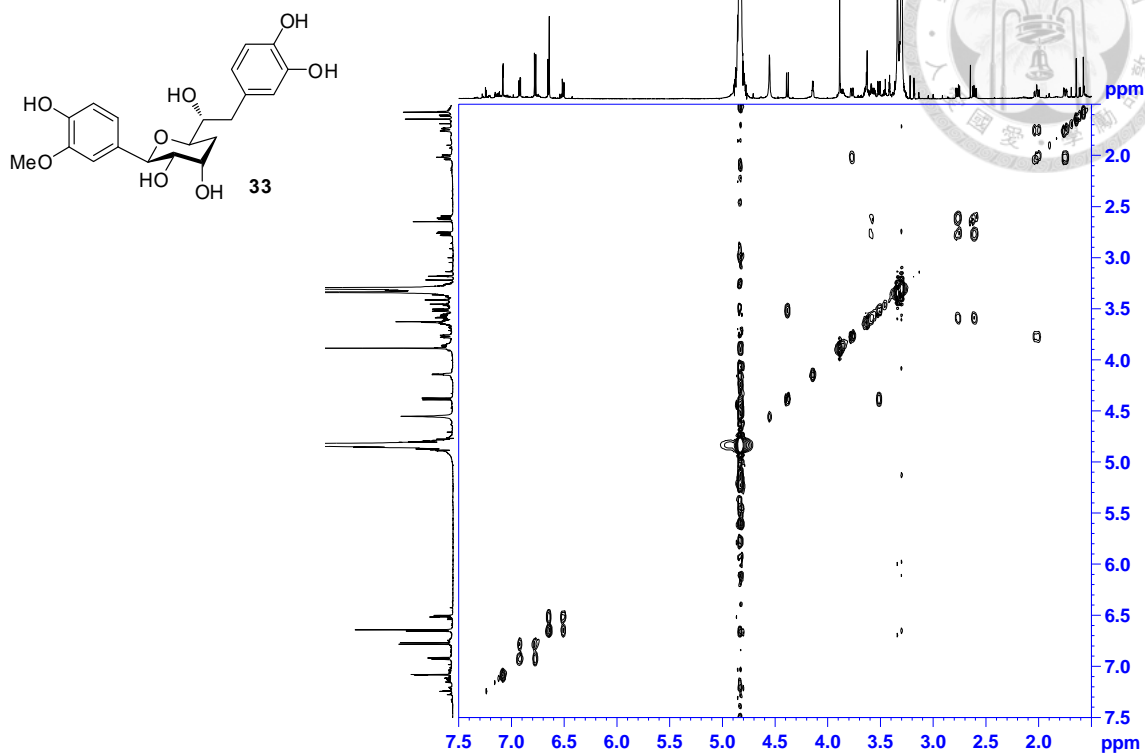


Figure S115. COSY spectrum of compound 33 (CD₃OD, 600 MHz).

HSQC 11006 ssl-ysl-3467281-fr.3-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20131013, AV3-600 Cryo probe

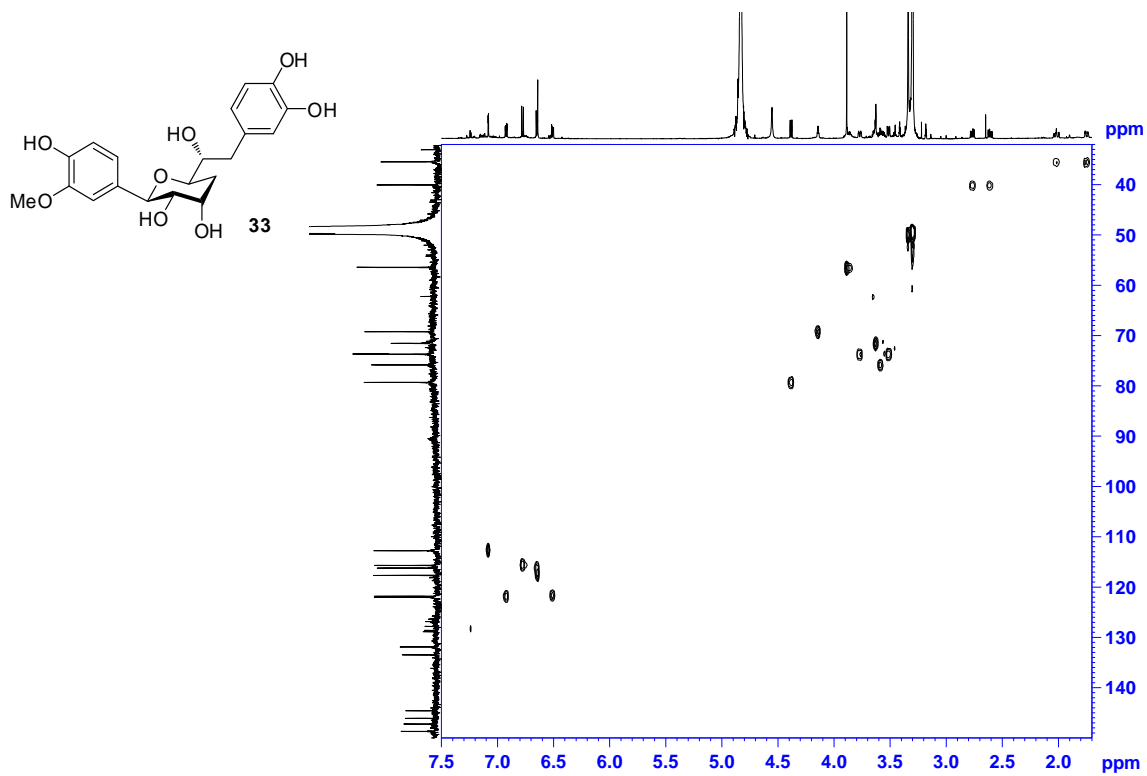


Figure S116. HSQC spectrum of compound 33 (CD₃OD, 600 MHz).

HMBC 11006 ssl-ysl-3467281-fr.3-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20131013, AV3-600 Cryo probe

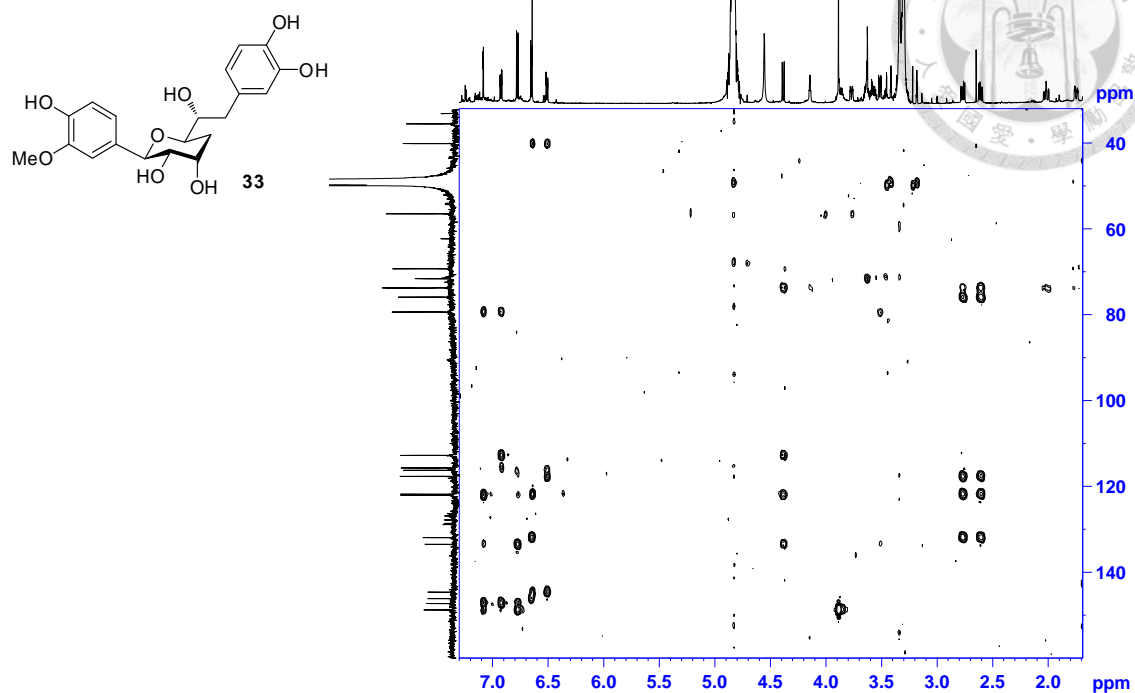


Figure S117. HMBC spectrum of compound **33** (CD₃OD, 600 MHz).

NOESY 11006 ssl-ysl-3467281-fr.3-CD3OD-3.30 ppm-20131013, AV3-600 Cryo probe

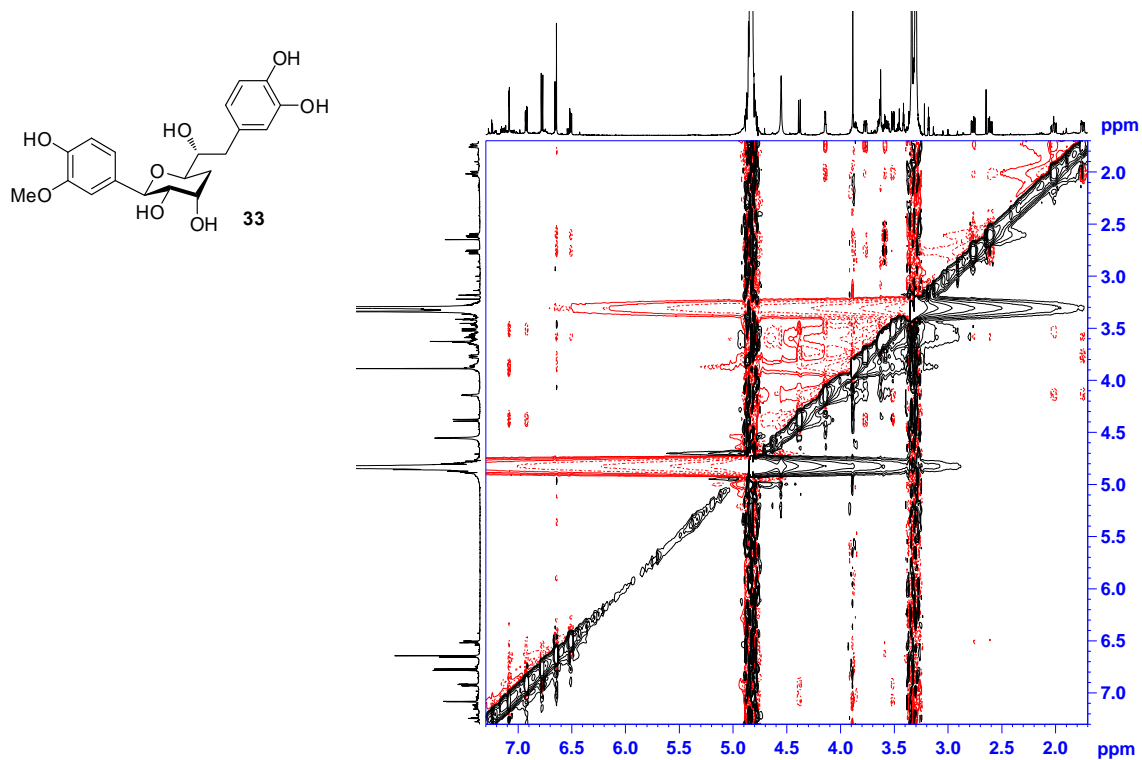


Figure S118. NOESY spectrum of compound **33** (CD₃OD, 600 MHz).

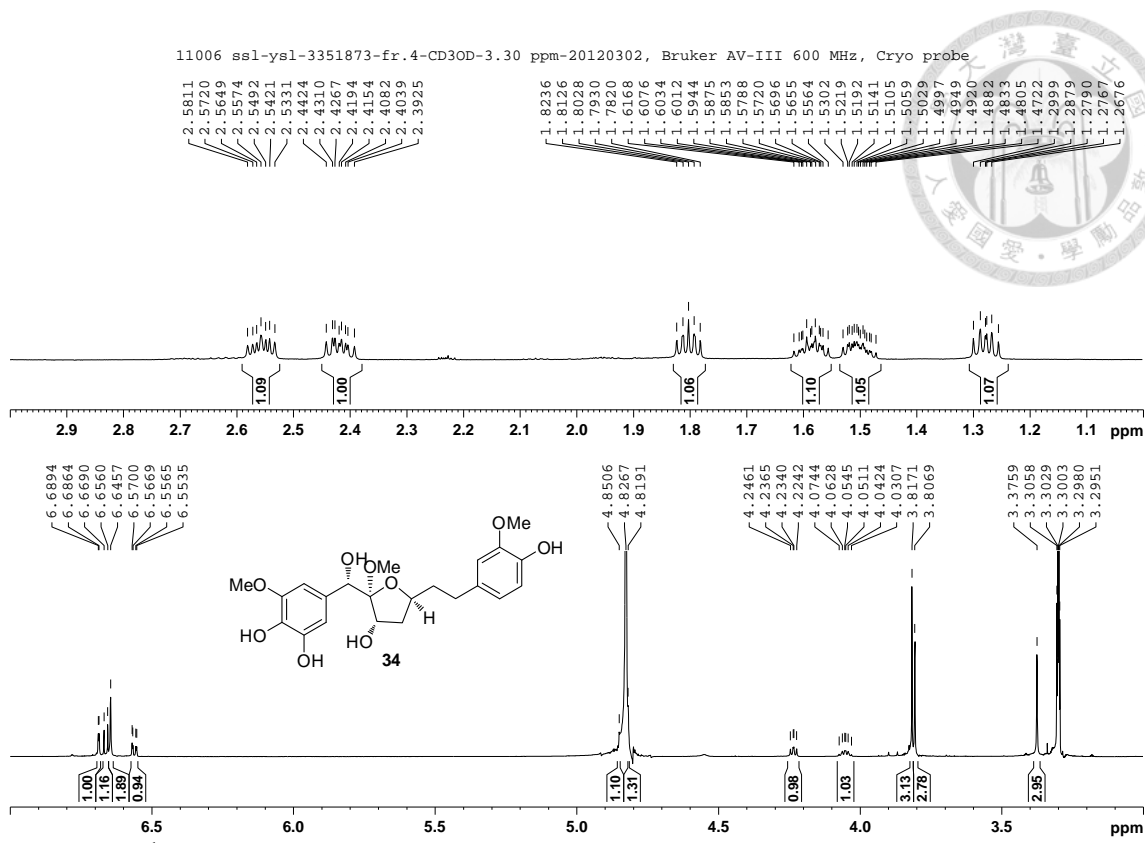


Figure S119. ¹H-NMR spectrum of compound **34** (CD₃OD, 600 MHz).

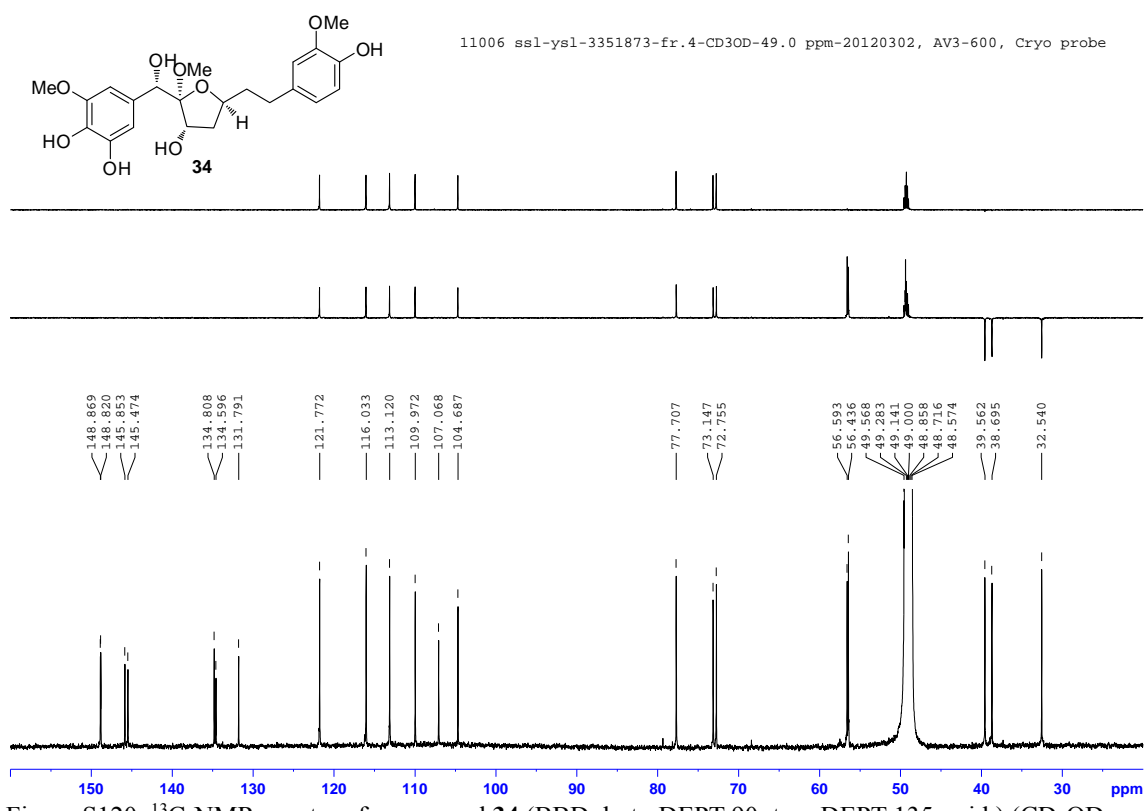
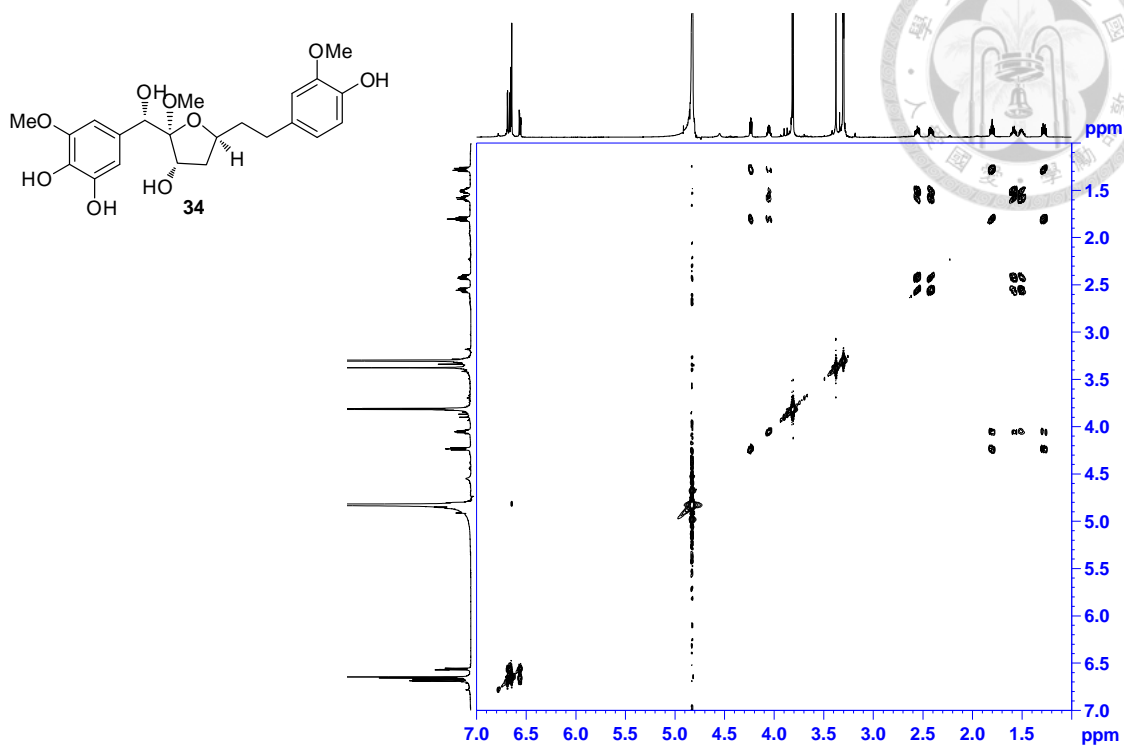
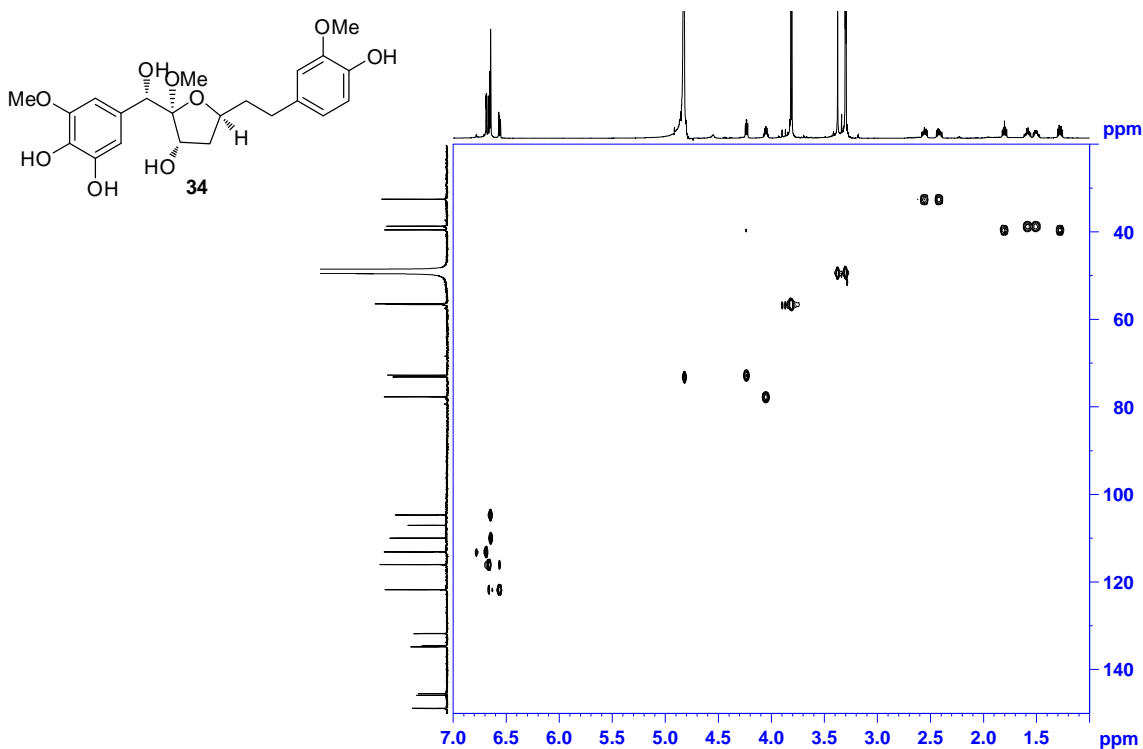


Figure S120. ¹³C-NMR spectra of compound **34** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD₃OD, 150 MHz).

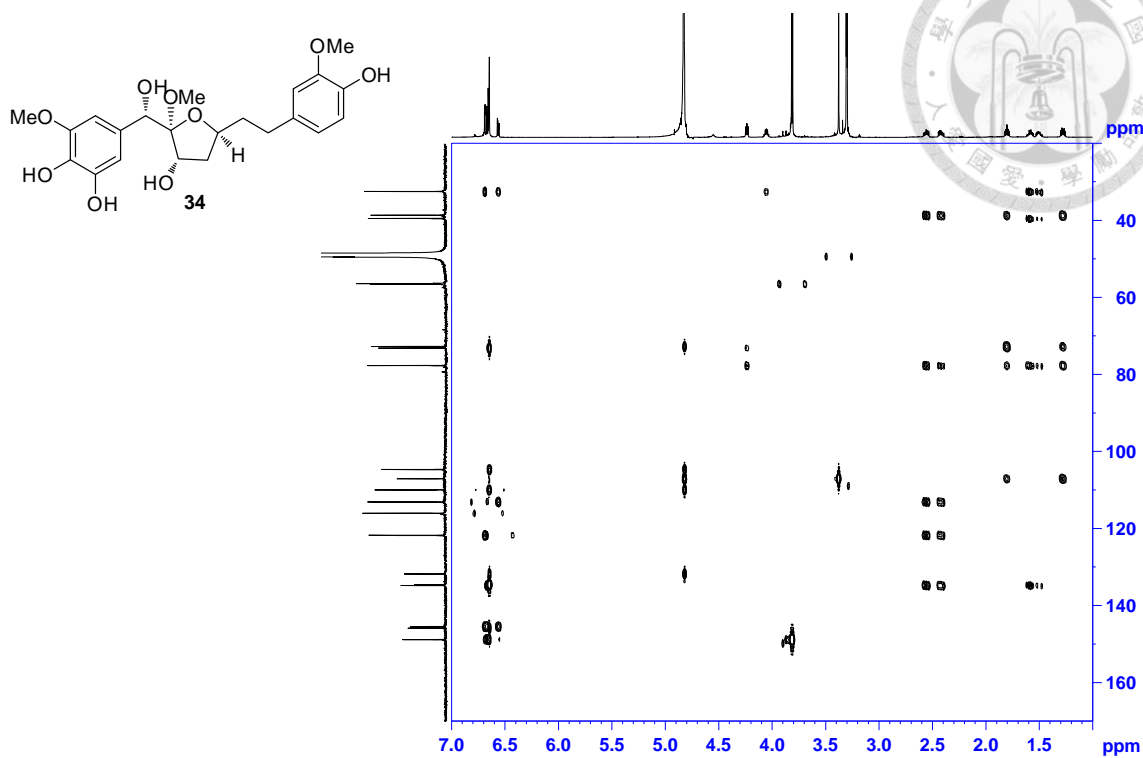
COSY 11006 ssl-ysl-3351873-fr.4-CD3OD-3.30 ppm-20120302, AV3-600, Cryo probe



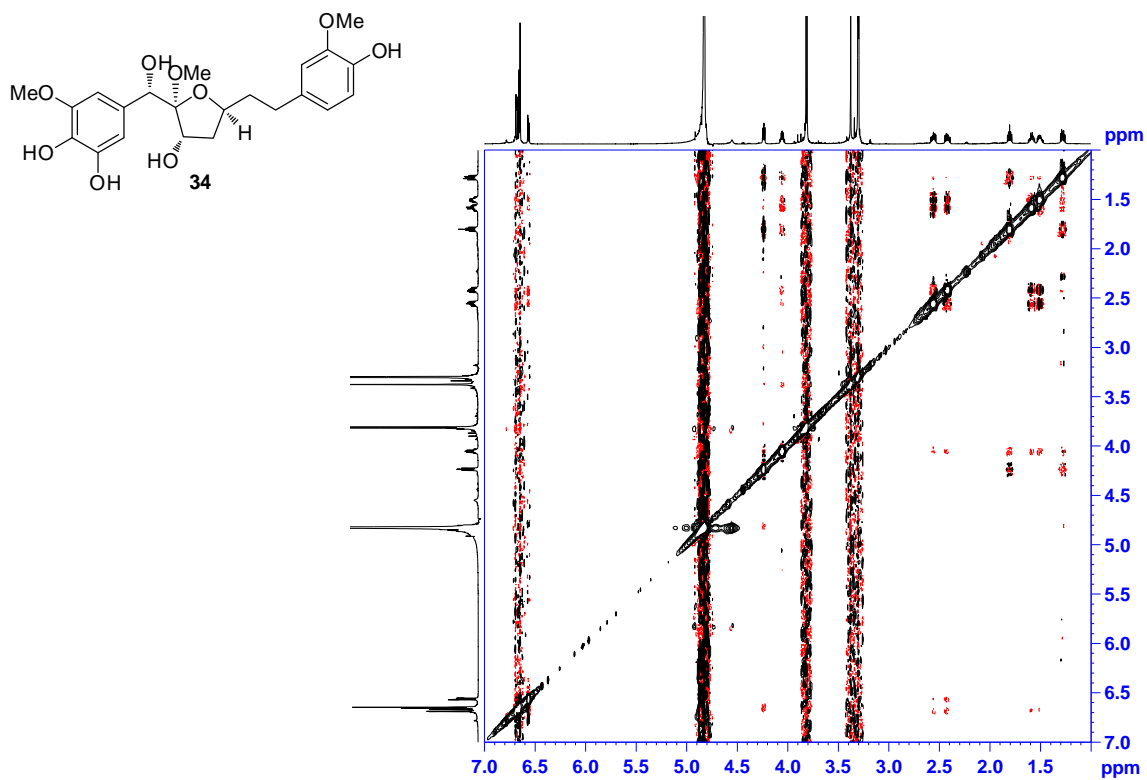
HSQC 11006 ssl-ysl-3351873-fr.4-CD3OD-3.30 ppm-20120302, AV3-600, Cryo probe



HMBC 11006 ssl-ysl-3351873-fr.4-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20120302, AV3-600, Cryo probe



11006 ssl-ysl-3351873-fr.4-CD3OD-3.30 ppm-20120302, AV3-600, Cryo probe



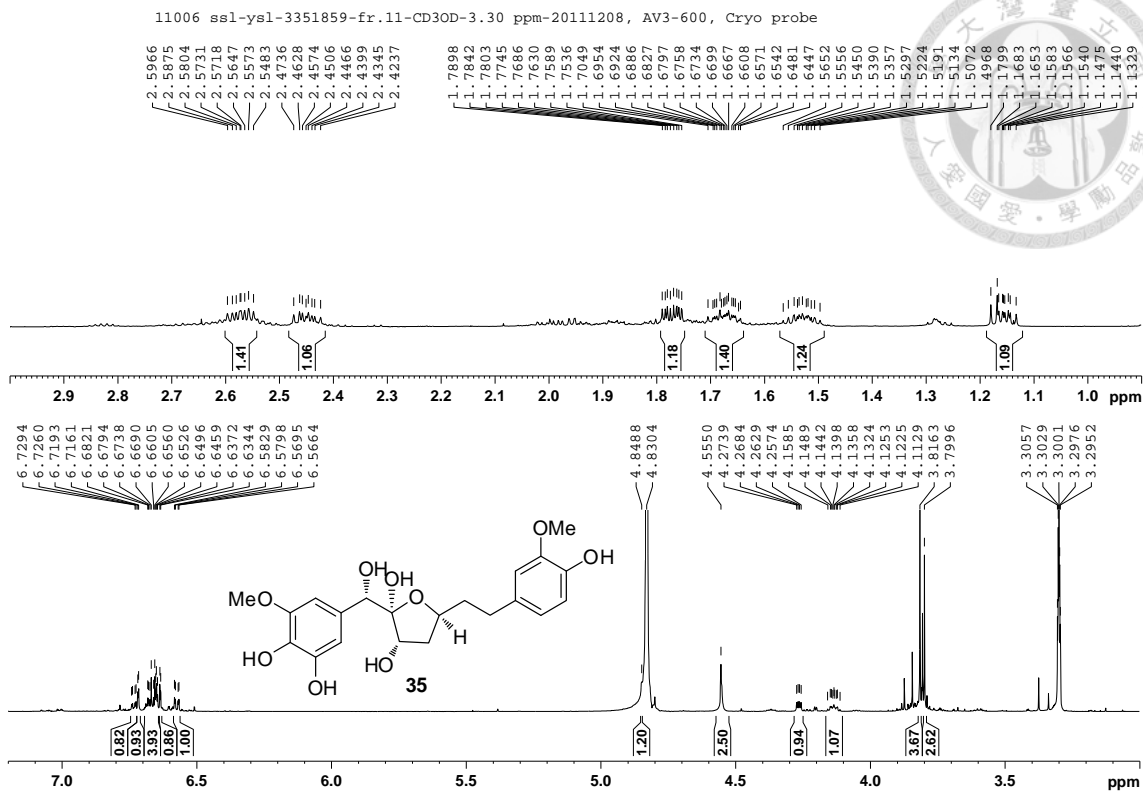


Figure S125. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **35** (CD_3OD , 600 MHz).

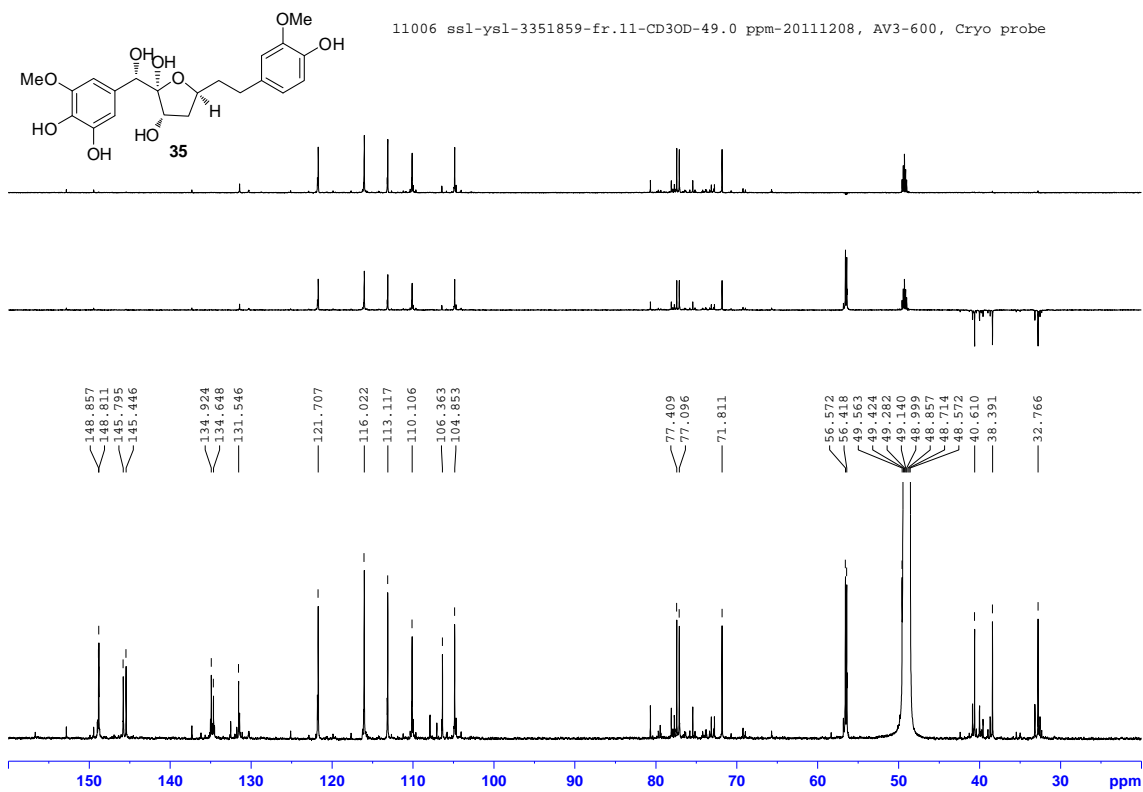


Figure S126. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **35** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

COSY 11006 ssl-ysl-3351859-fr.11-CD3OD-3.30 ppm-20111208, AV3-600, Cryo probe

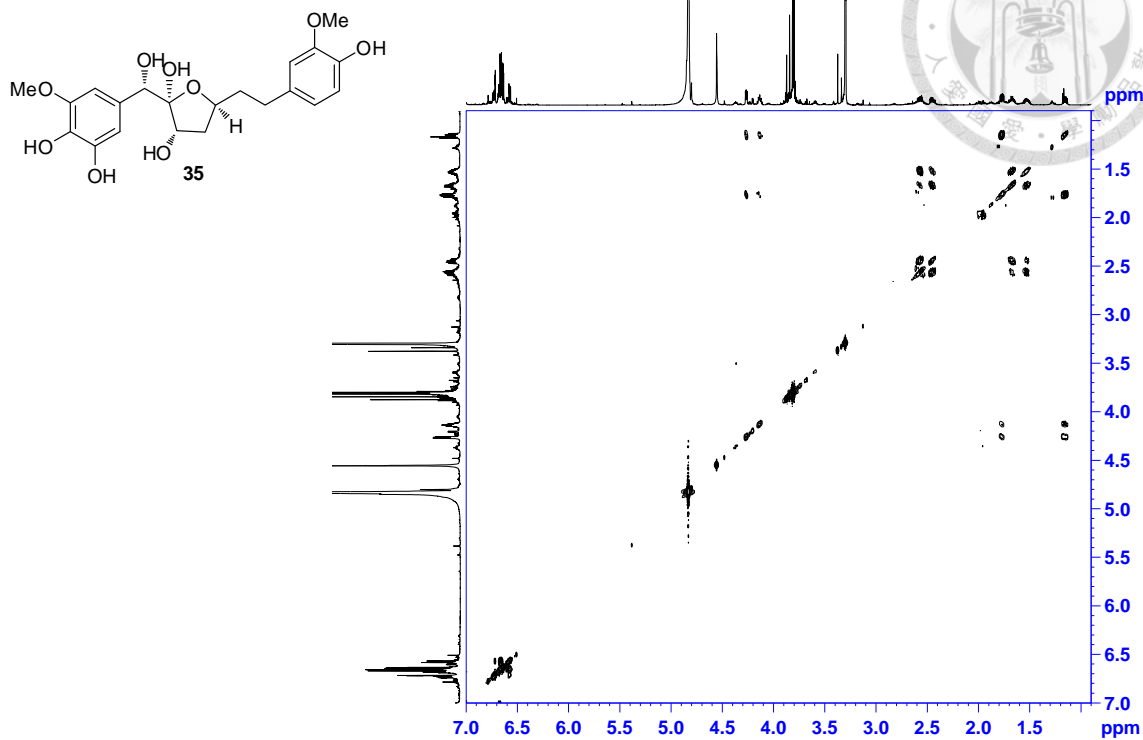


Figure S127. COSY spectrum of compound **35** (CD₃OD, 600 MHz).

HSQC 11006 ssl-ysl-3351859-fr.11-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20111208, AV3-600, Cryo probe

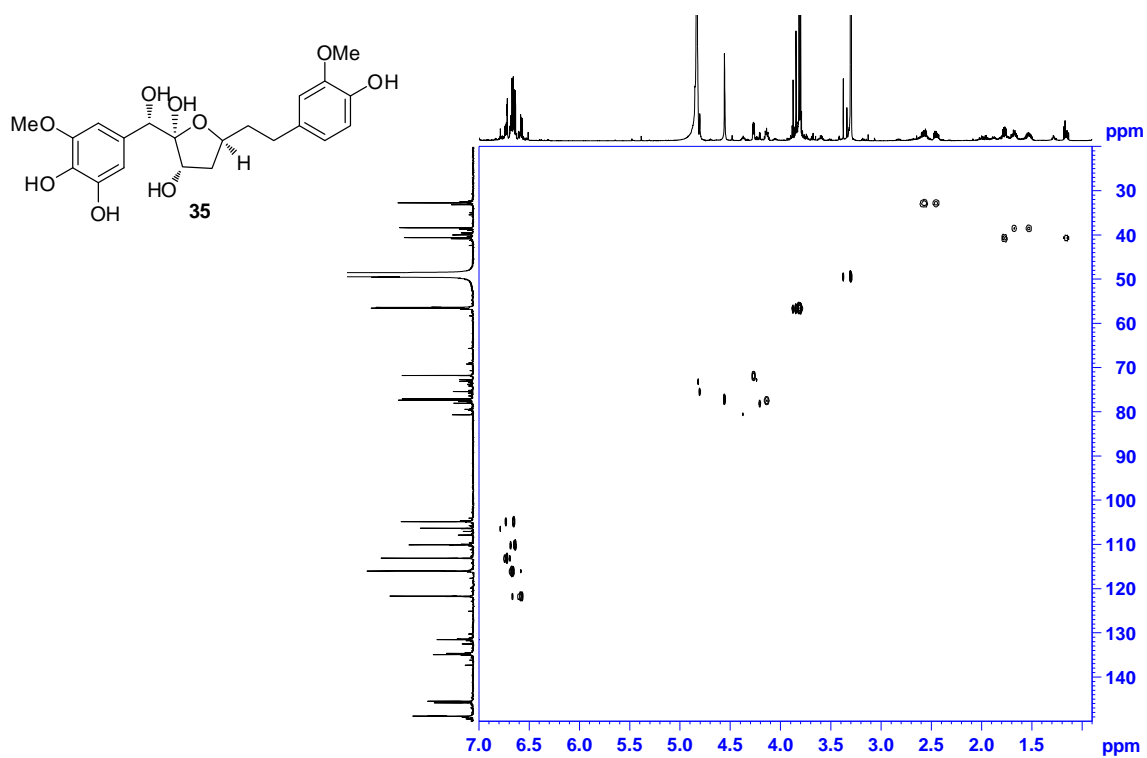


Figure S128. HSQC spectrum of compound **35** (CD₃OD, 600 MHz).

HMBC 11006 ssl-ysl-3351859-fr.11-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20111208, AV3-600, Cryo probe

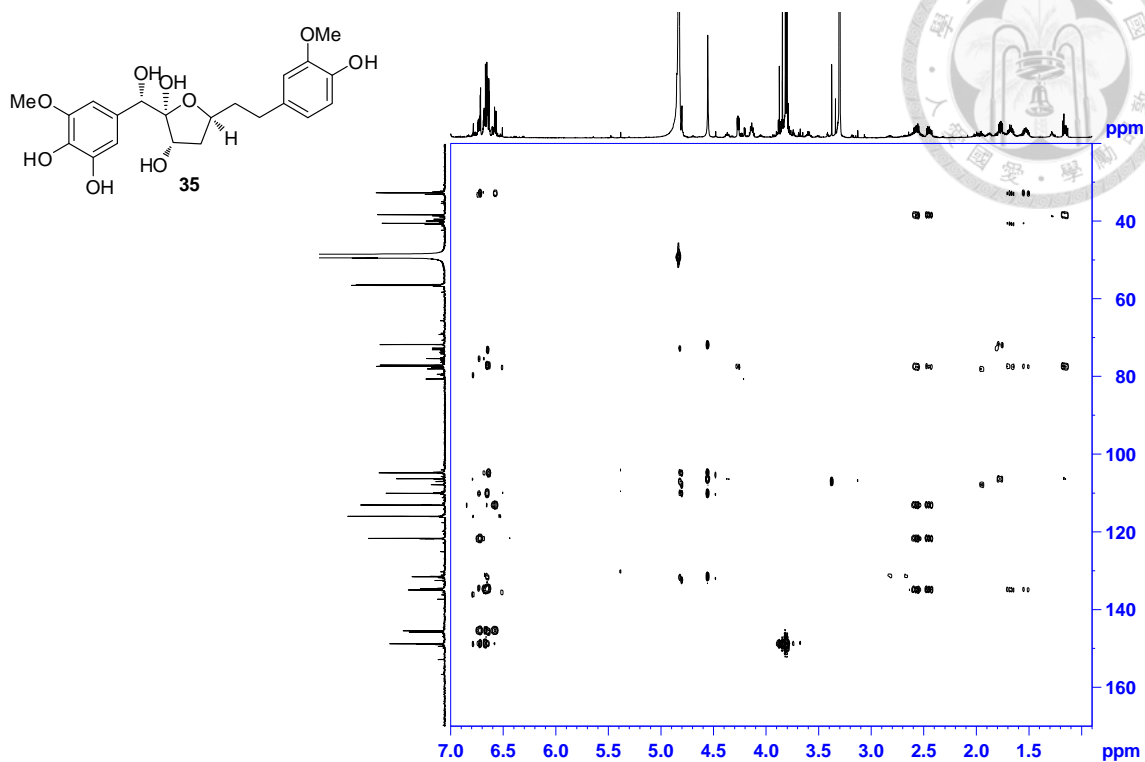


Figure S129. HMBC spectrum of compound 35 (CD₃OD, 600 MHz).

NOESY 11006 ssl-ysl-3351859-fr.11-CD3OD-3.30 ppm-20111208, AV3-600, Cryo probe

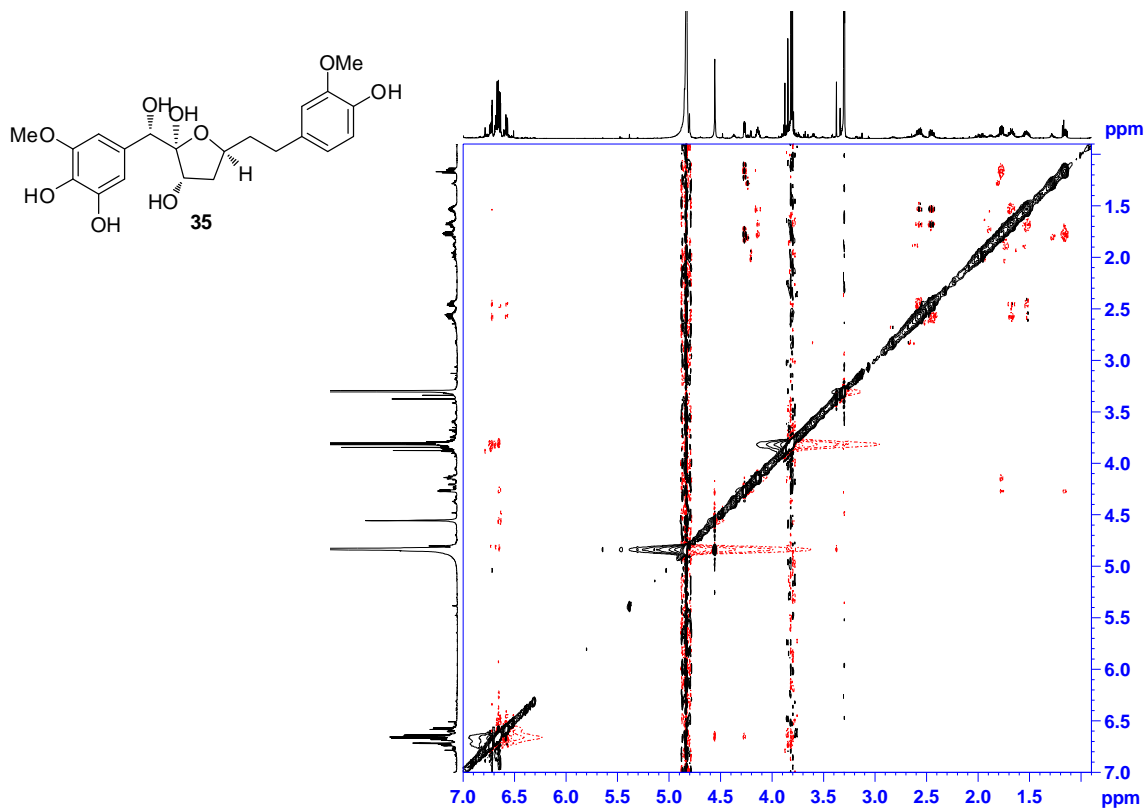


Figure S130. NOESY spectrum of compound 35 (CD₃OD, 600 MHz).

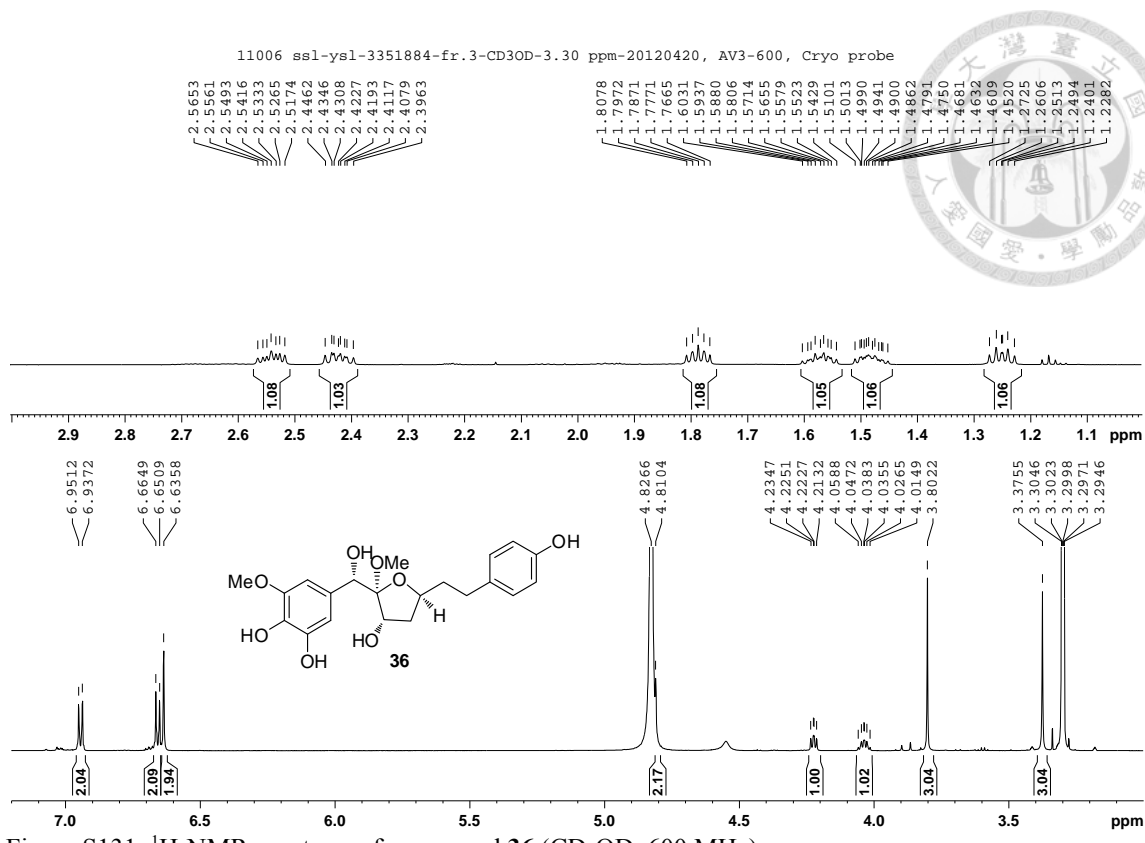


Figure S131. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **36** (CD_3OD , 600 MHz).

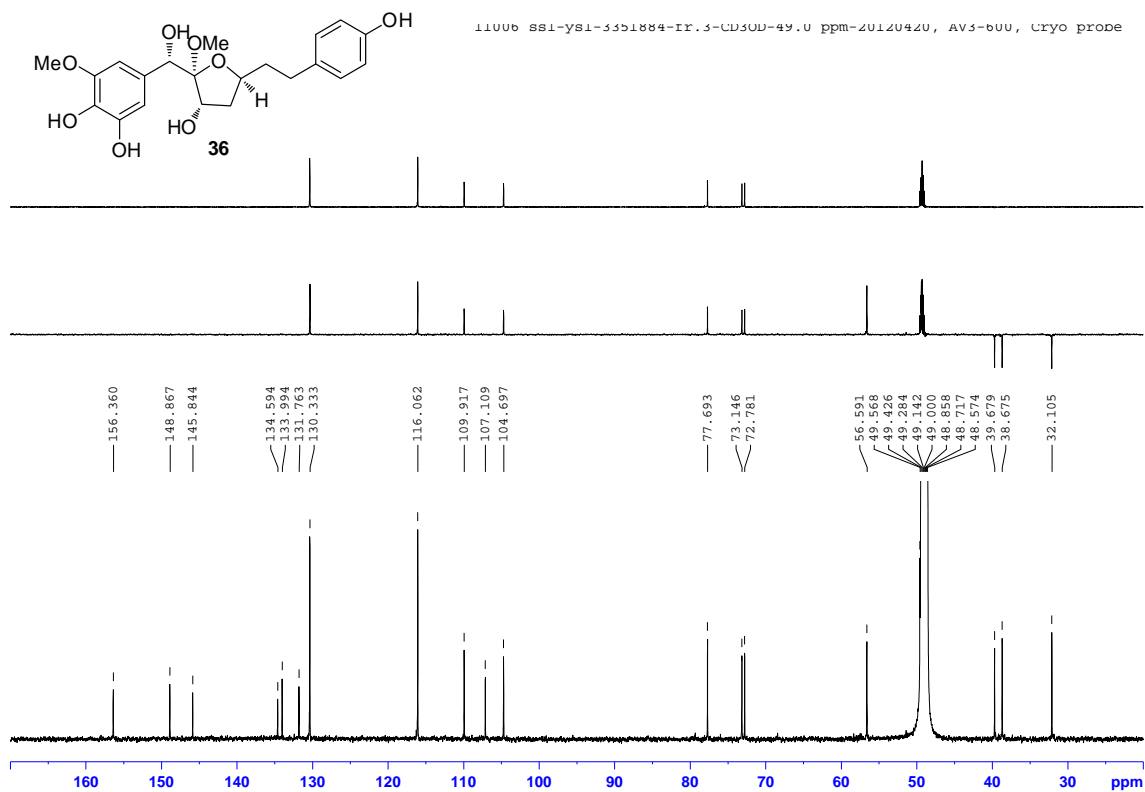


Figure S132. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **36** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

11006 ssl-ysl-3351884-fr.3-CD3OD-3.30 ppm-20120420, AV3-600, Cryo probe
COSY

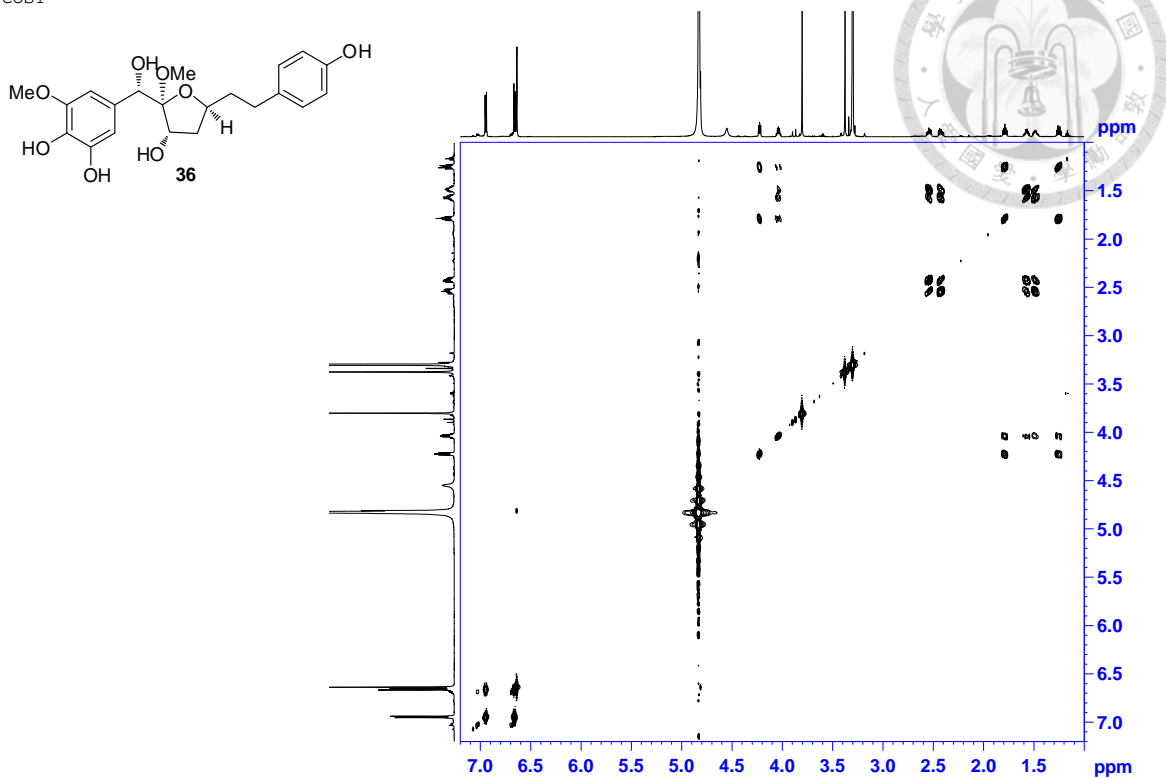


Figure S133. COSY spectrum of compound **36** (CD₃OD, 600 MHz).

11006 ssl-ysl-3351884-fr.3-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20120420, AV3-600, Cryo probe
HSQC

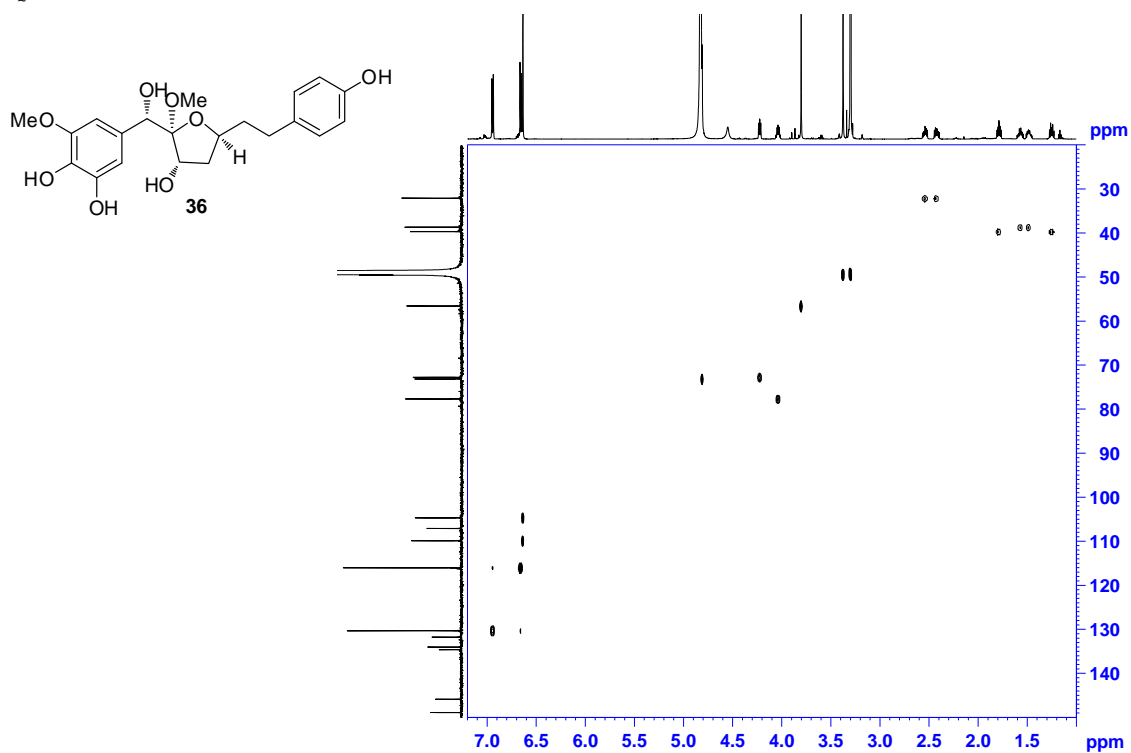


Figure S134. HSQC spectrum of compound **36** (CD₃OD, 600 MHz).

11006 ssl-ysl-3351884-fr.3-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20120420, AV3-600, Cryo probe
HMBC

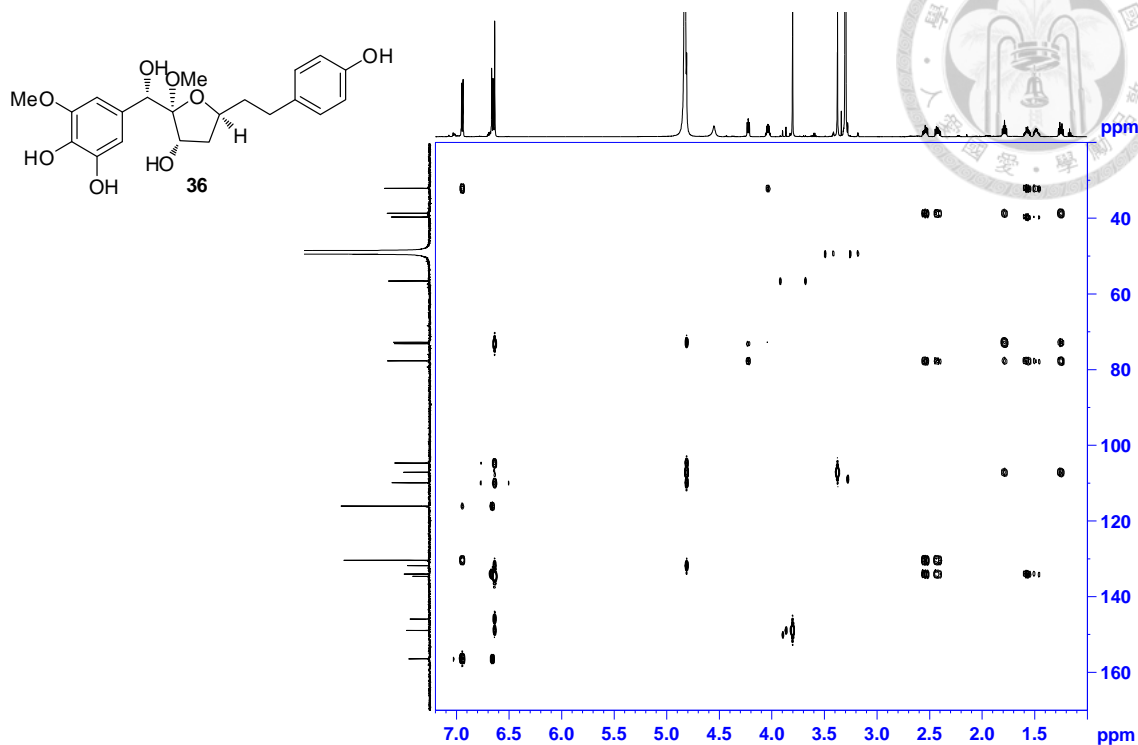


Figure S135. HMBC spectrum of compound 36 (CD₃OD, 600 MHz).

11006 ssl-ysl-3351884-fr.3-CD3OD-3.30 ppm-20120420, AV3-600, Cryo probe
NOESY

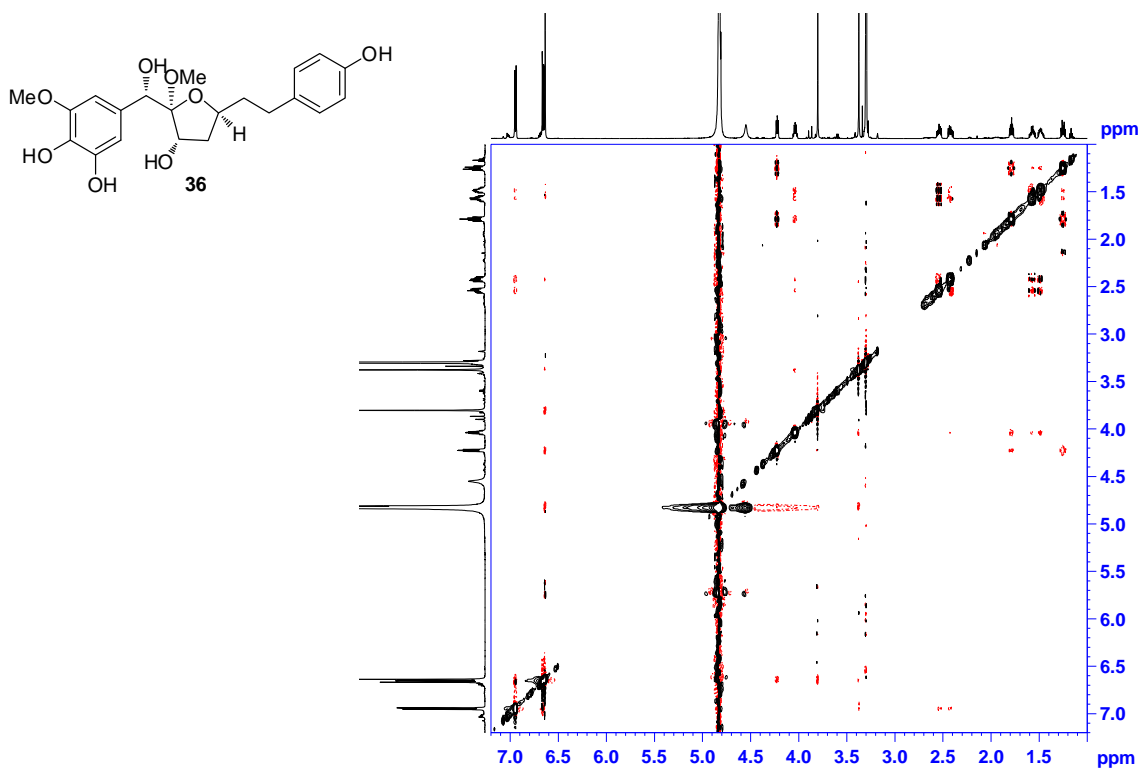


Figure S136. NOESY spectrum of compound 36 (CD₃OD, 600 MHz).

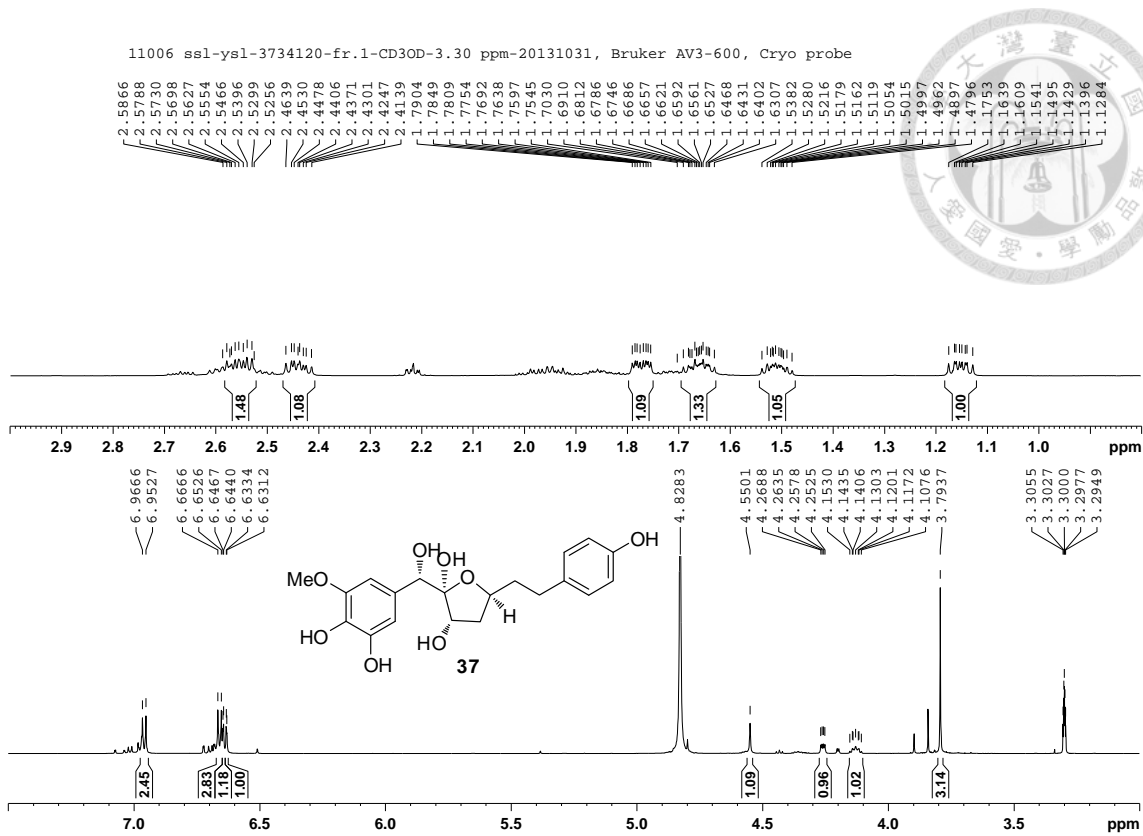


Figure S137. ^1H -NMR spectrum of compound **37** (CD_3OD , 600 MHz).

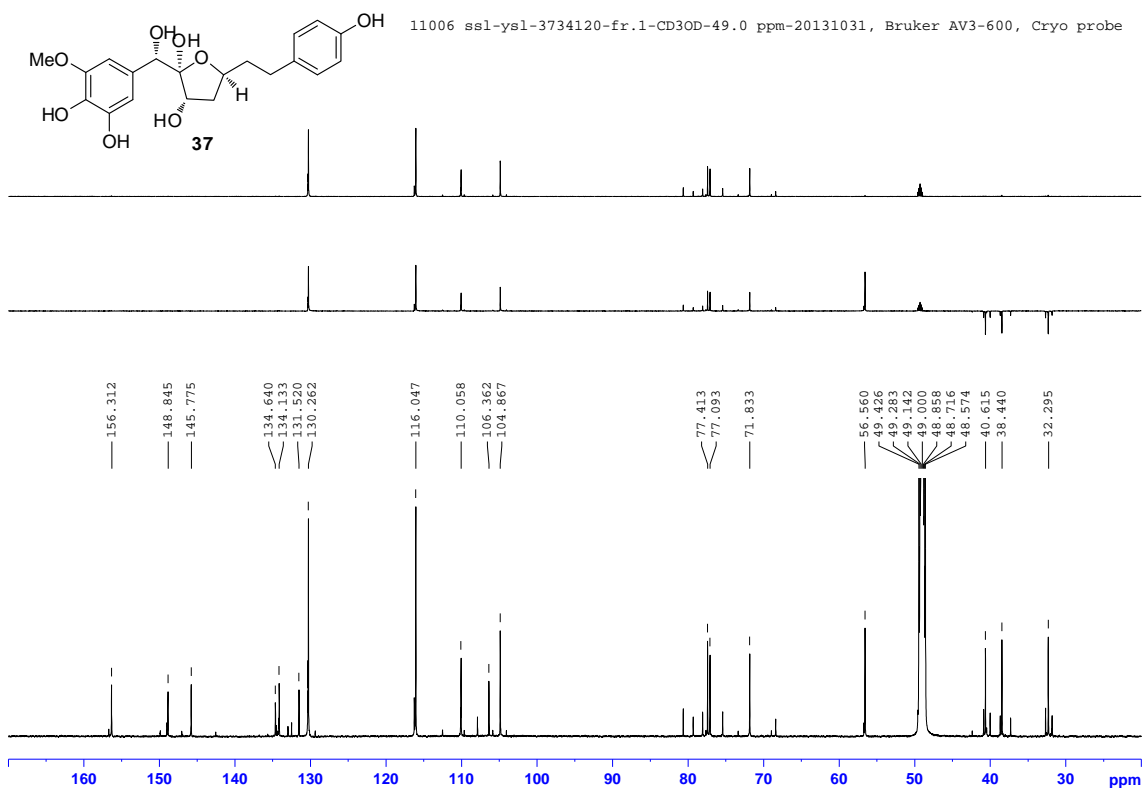
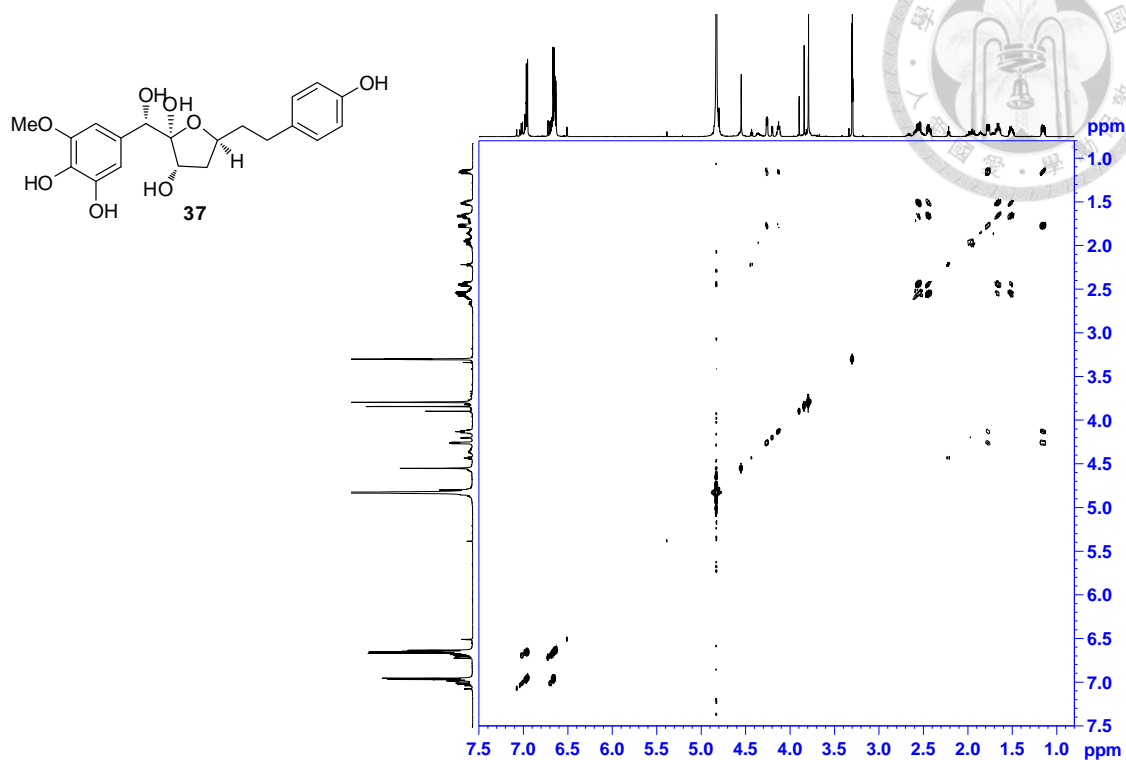
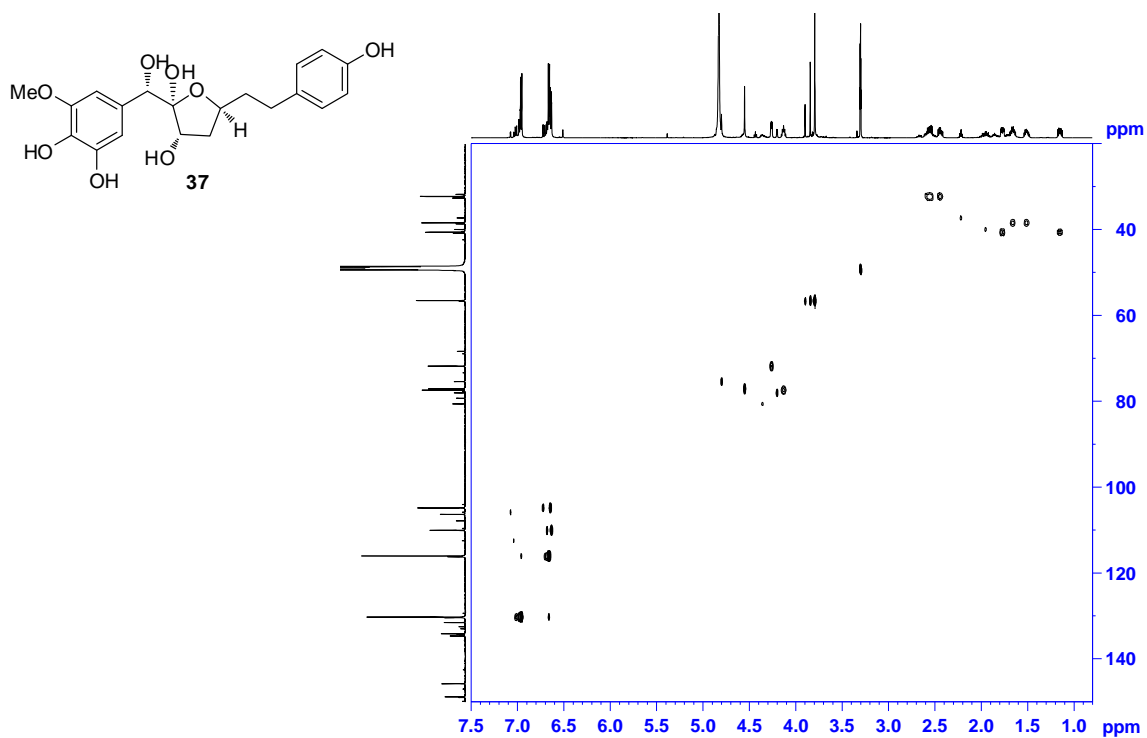


Figure S138. ^{13}C -NMR spectra of compound **37** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

COSY 11006 ssl-ysl-3734120-fr.1-CD3OD-3.30 ppm-20131031, Bruker AV3-600, Cryo probe



HSQC 11006 ssl-ysl-3734120-fr.1-CD3OD-3.30/49.0 ppm-20131031, Bruker AV3-600, Cryo probe



HMBC 11006 ssl-ysl-3734120-fr.1-CD3OD-3.30/49.0 ppm-20131031, Bruker AV3-600, Cryo probe

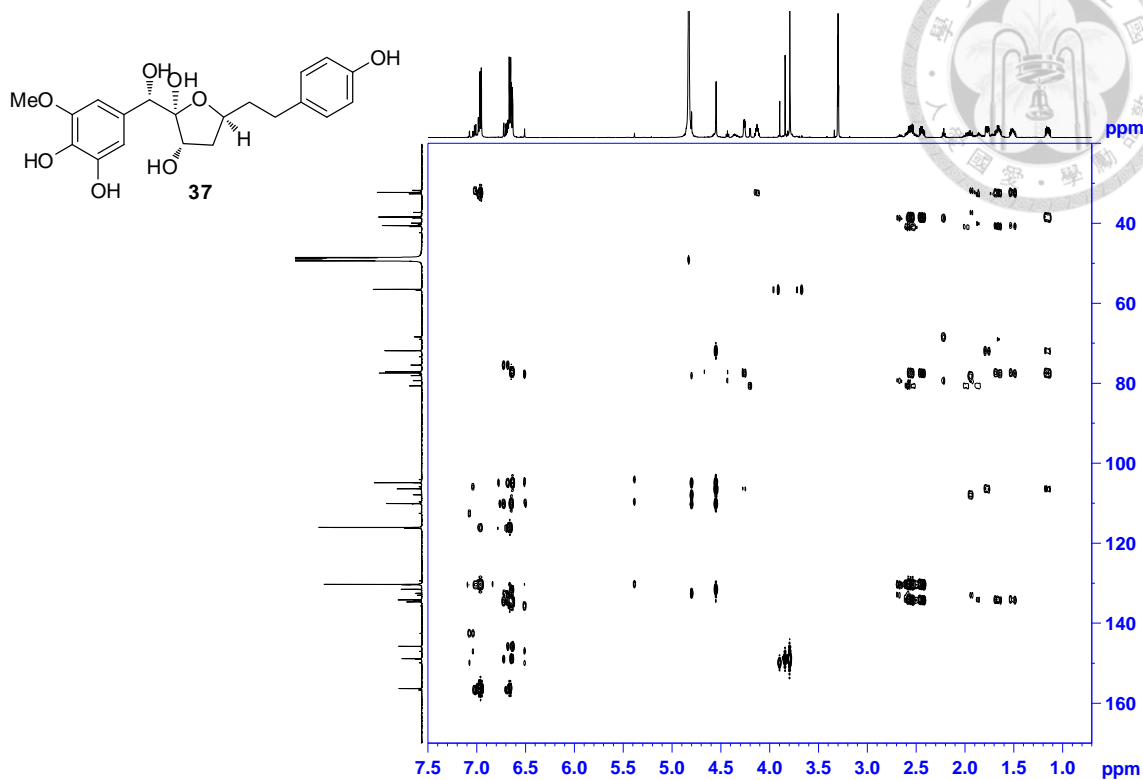


Figure S141. HMBC spectrum of compound 37 (CD₃OD, 600 MHz).

NOESY 11006 ssl-ysl-3734120-fr.1-CD3OD-3.30 ppm-20131031, Bruker AV3-600, Cryo probe

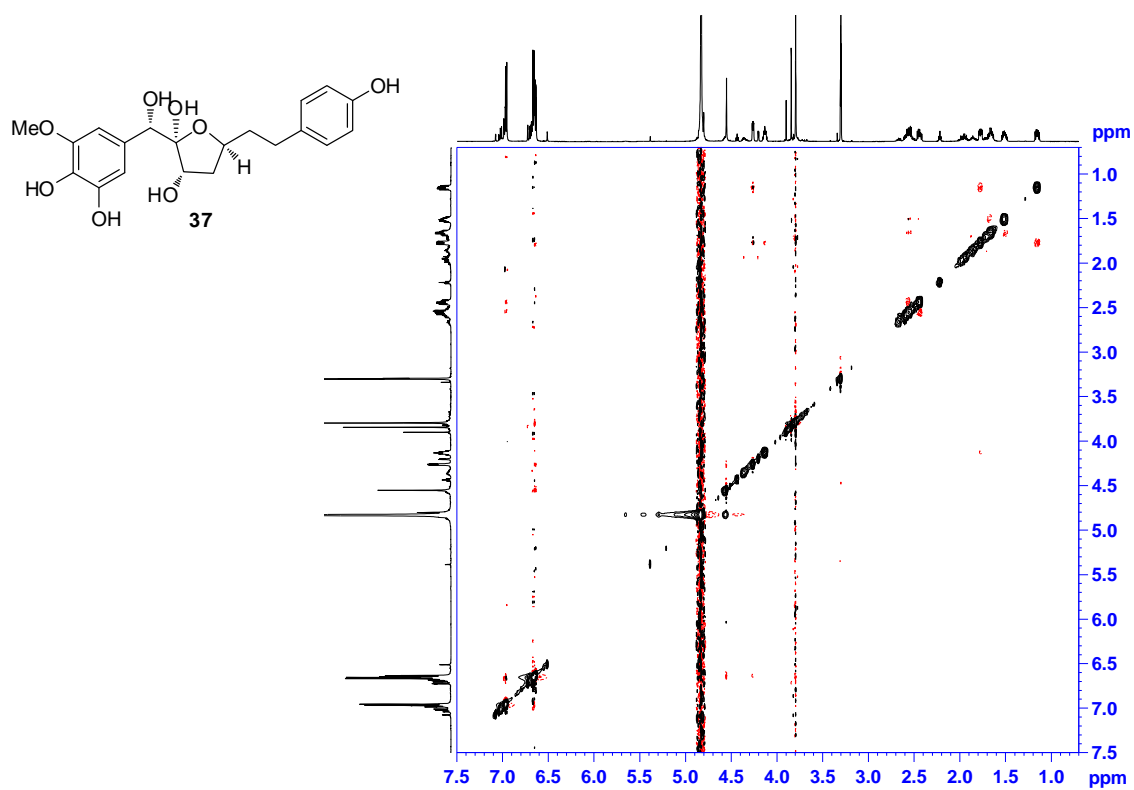


Figure S142. NOESY spectrum of compound 37 (CD₃OD, 600 MHz).

11006 ssl-ysl-3734129-fr.2-CD3OD-3.30 ppm-20131125, Bruker AV3-600, Cryo probe

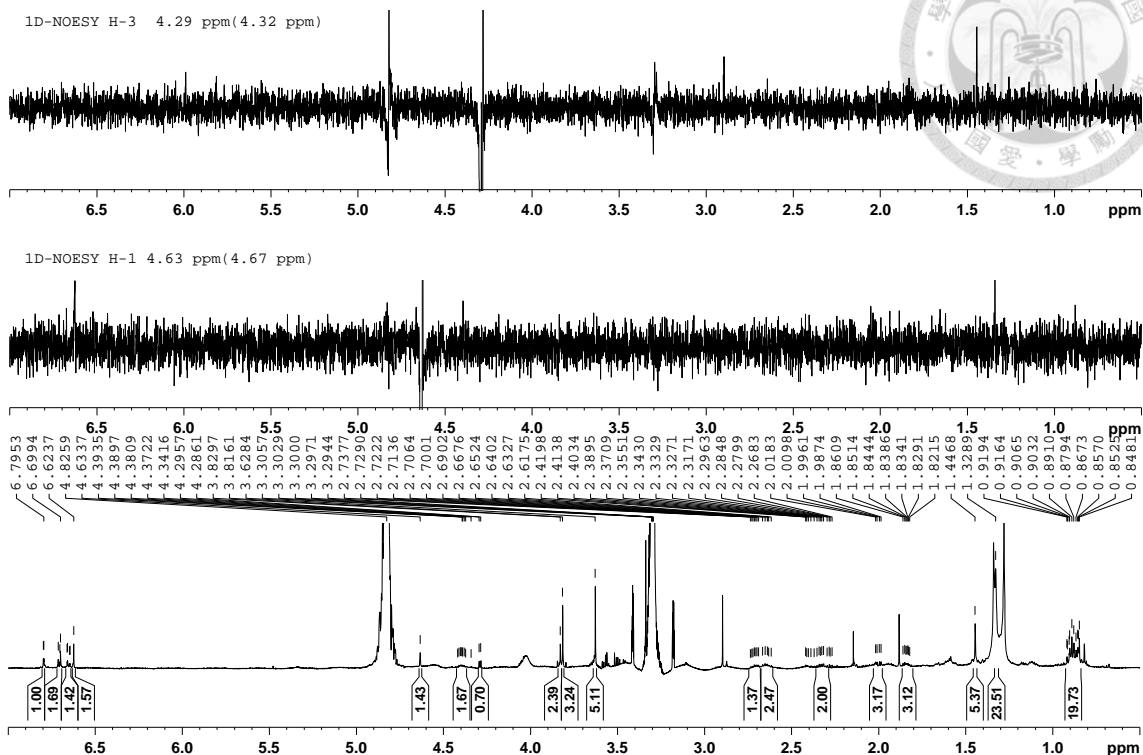


Figure S143. ¹H-NMR and 1D-NOESY spectra of compound **34a** (CD₃OD, 600 MHz).

11006 ssl-ysl-3734125-fr.2-CD3OD-3.30 ppm-20131031, Bruker AV-III 600 MHz, Cryo probe

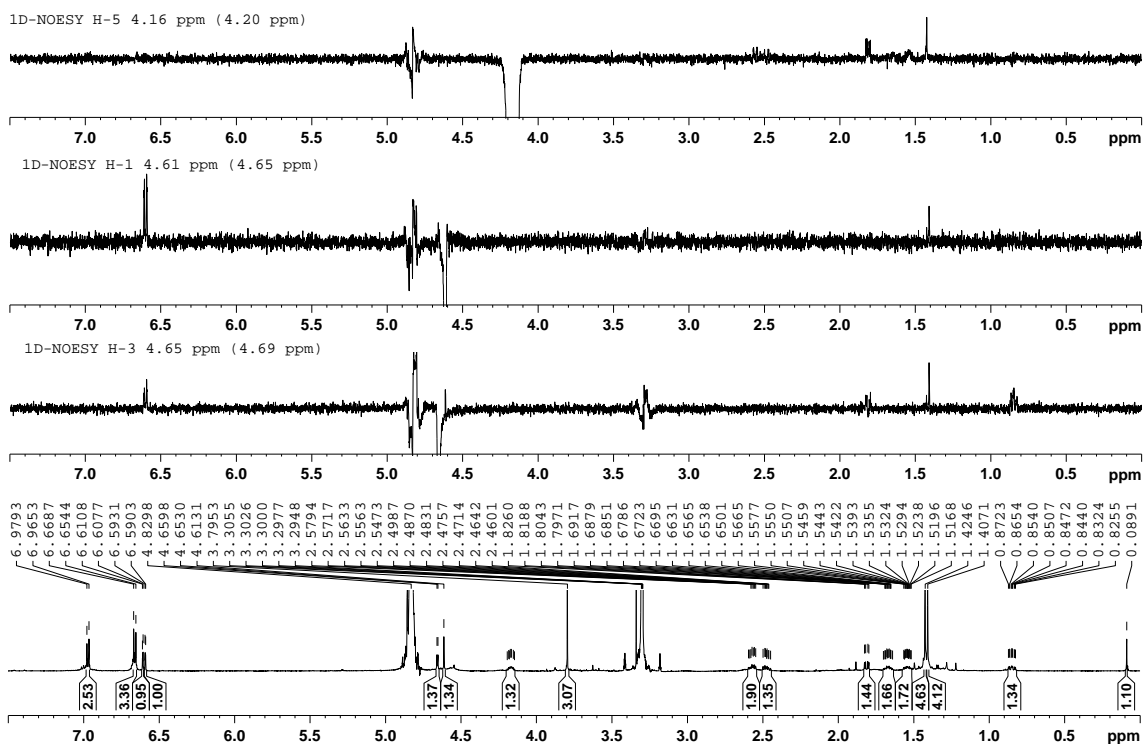


Figure S144. ¹H-NMR and 1D-NOESY spectra of compound **37a** (CD₃OD, 600 MHz).

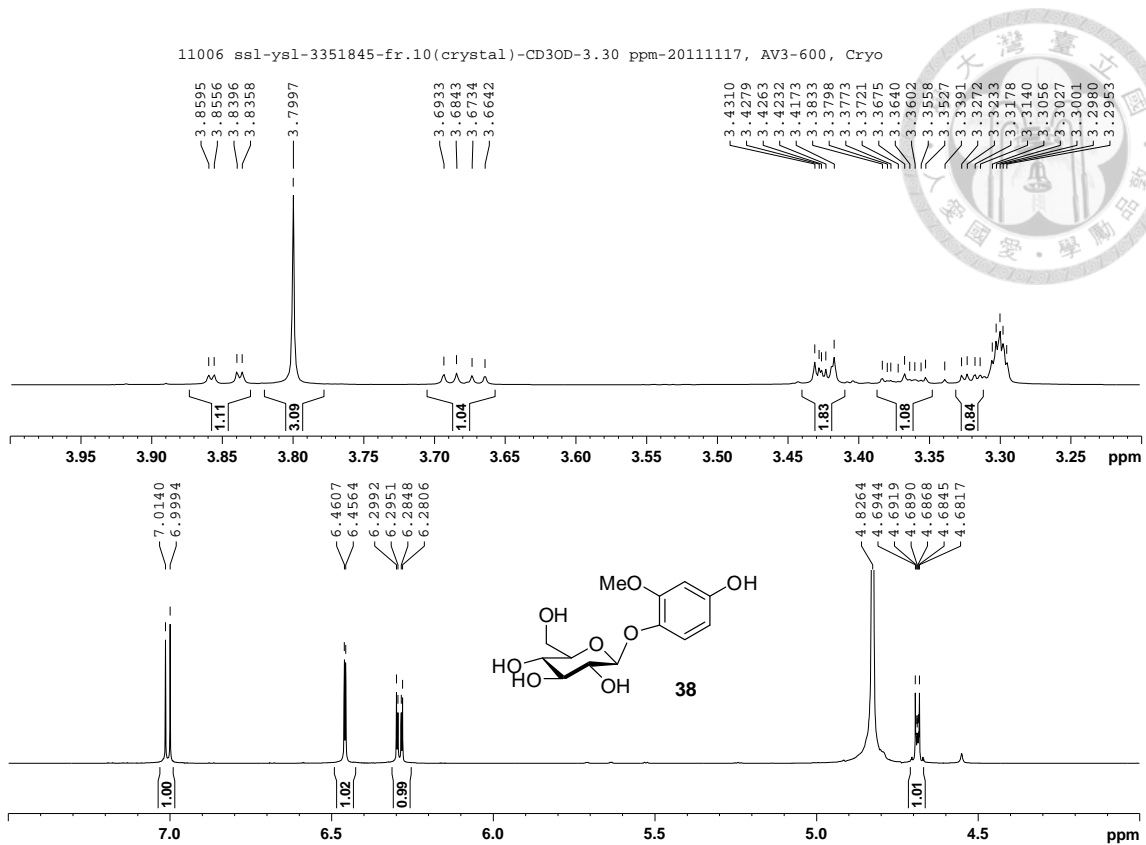


Figure S145. ¹H-NMR spectrum of compound **38** (CD₃OD, 600 MHz).

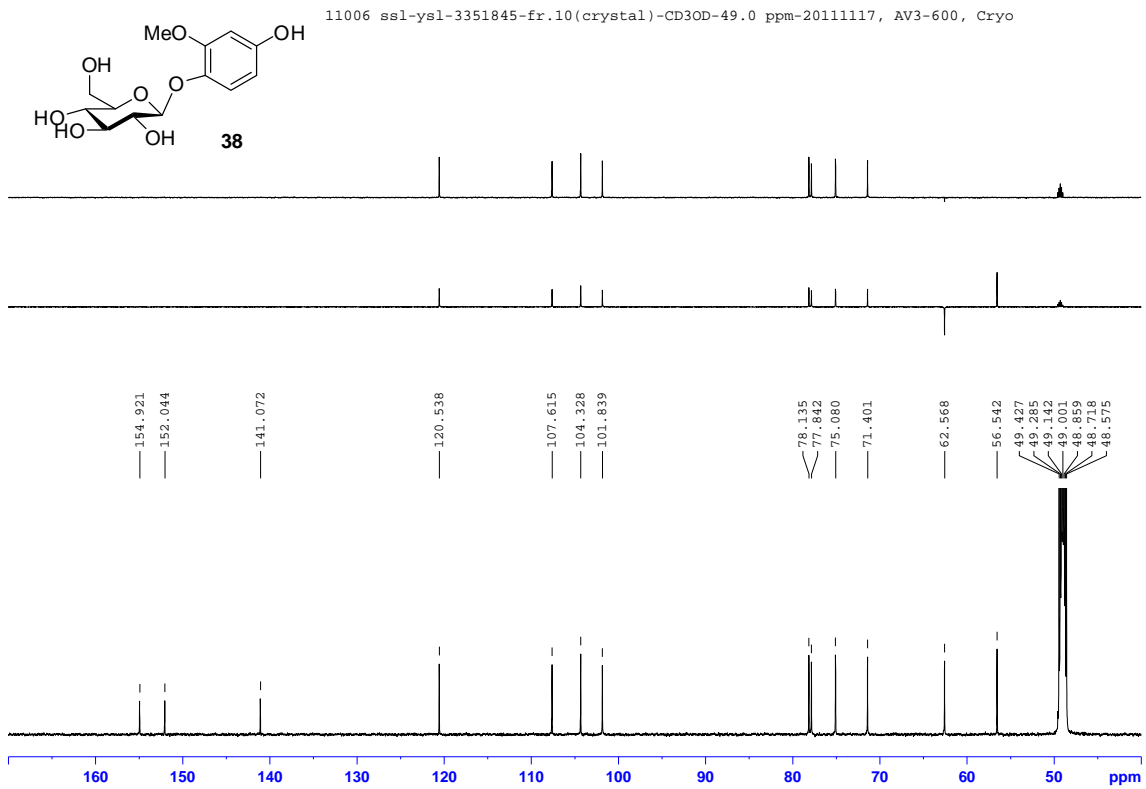


Figure S146. ¹³C-NMR spectra of compound **38** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD₃OD, 150 MHz).

NOESY 11006 ssl-ysl-3351845-fr.10(crystal)-CD3OD-3.30 ppm-20111117, AV3-600, Cryo probe

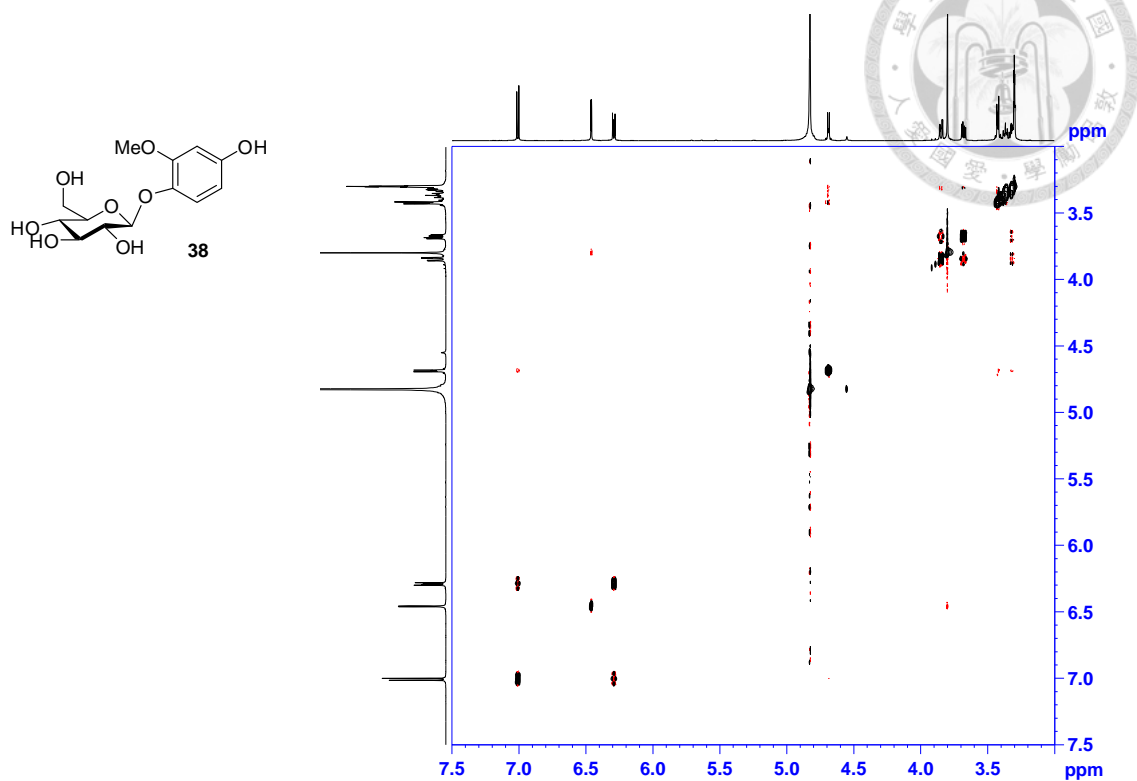


Figure S147. NOESY spectrum of compound **38** (CD₃OD, 600 MHz).

11006 ssl-ysl-3351885-fr.5-1 (crystal)-CD3OD-3.30 ppm-20120420, Bruker AV-III 600 MHz, Cryo probe

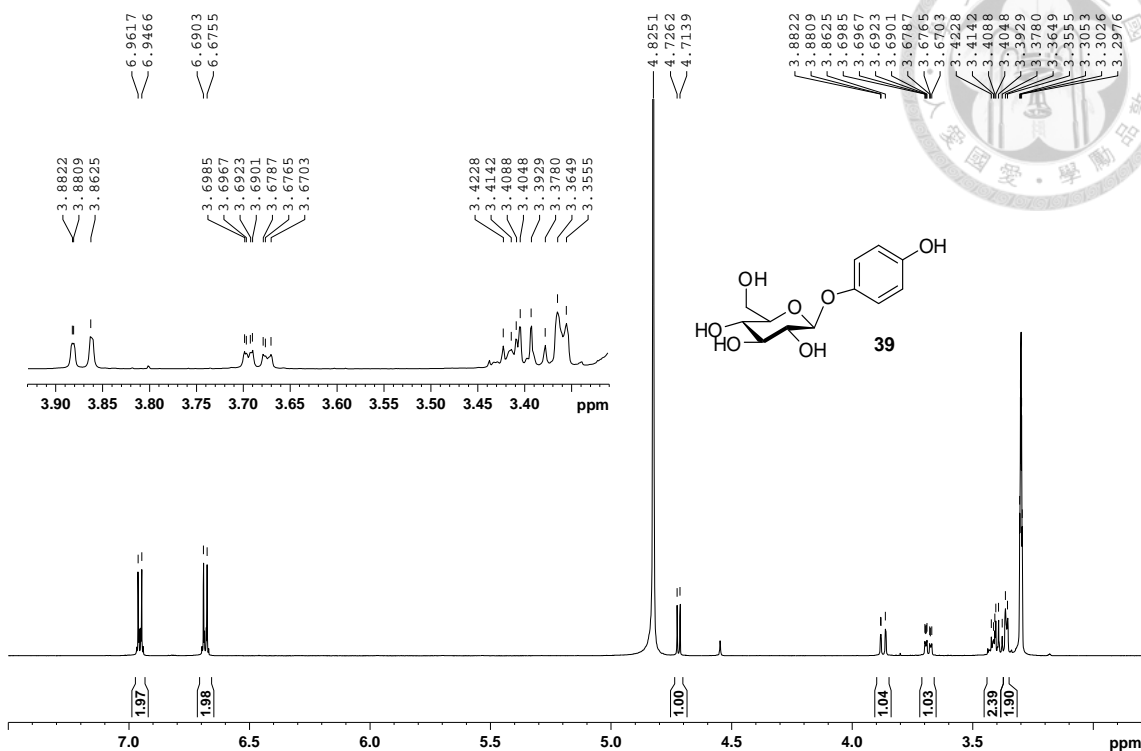


Figure S148. ¹H-NMR spectrum of compound 39 (CD₃OD, 600 MHz).

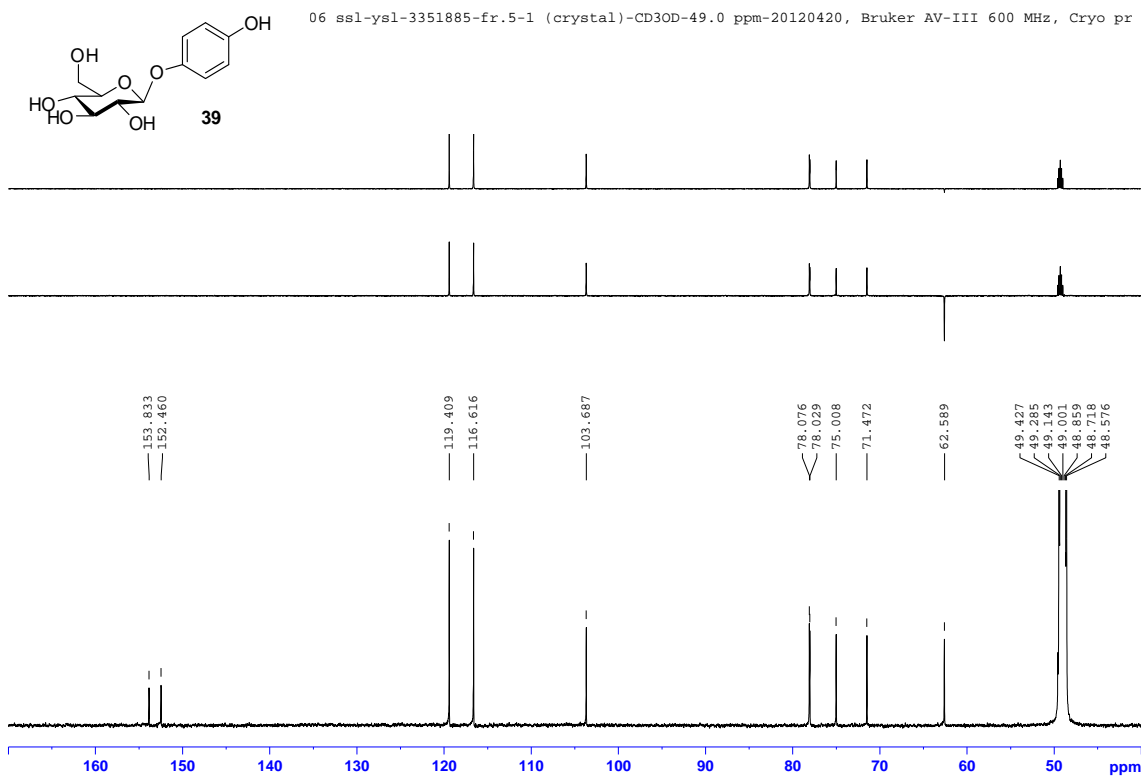


Figure S149. ¹³C-NMR spectra of compound 39 (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD₃OD, 150 MHz).

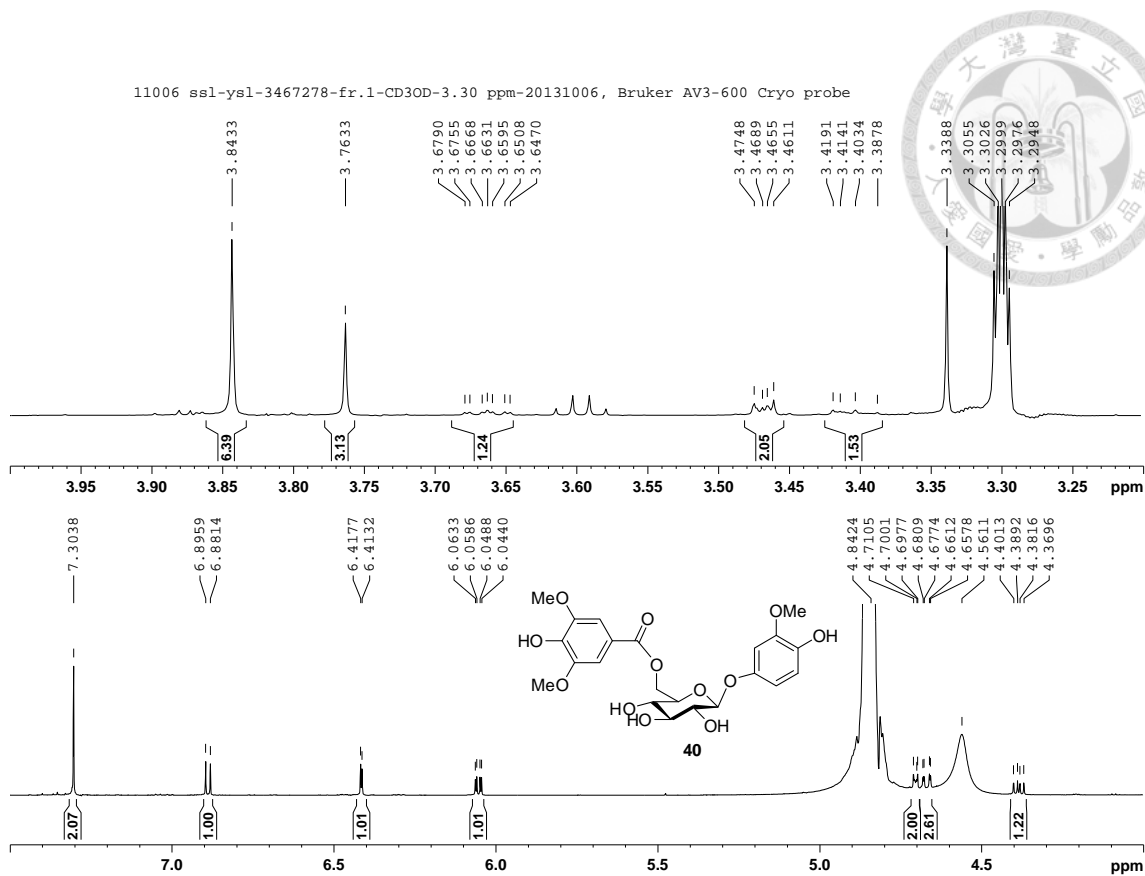


Figure S150. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **40** (CD_3OD , 600 MHz).

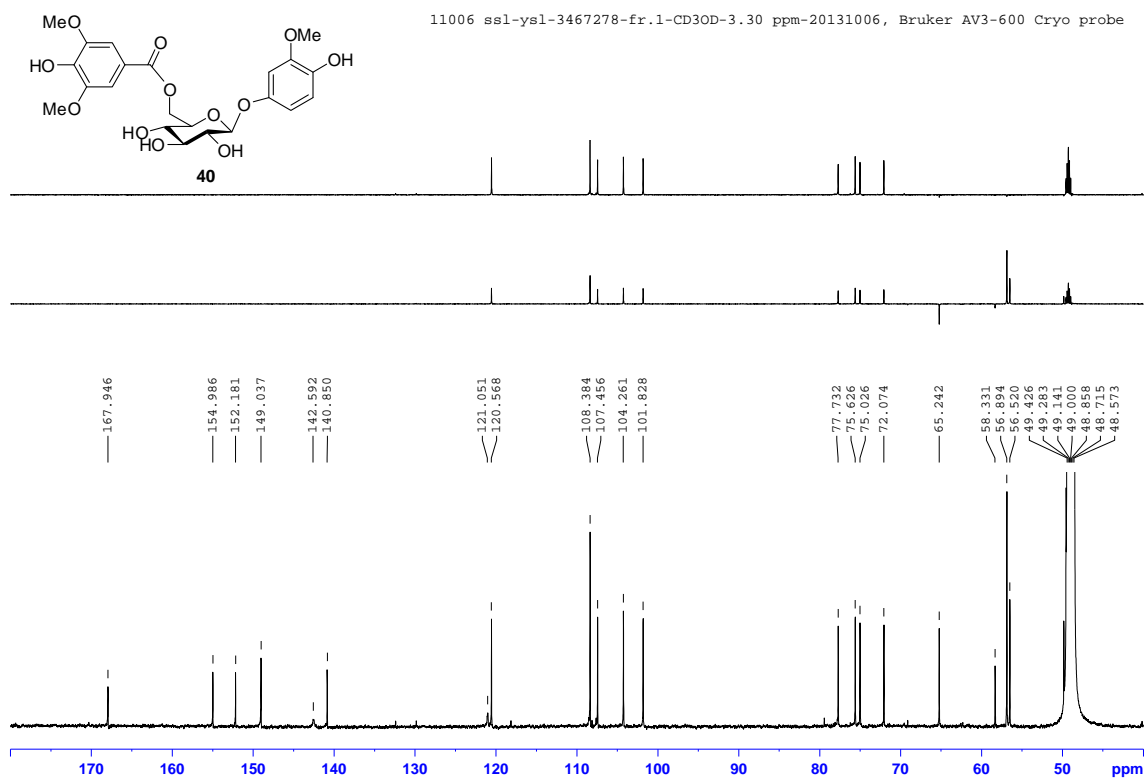


Figure S151. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **40** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 150 MHz).

COSY 11006 ssl-ysl-3467278-fr.1-CD3OD-3.30 ppm-20131012, AV3-600 Cryo probe

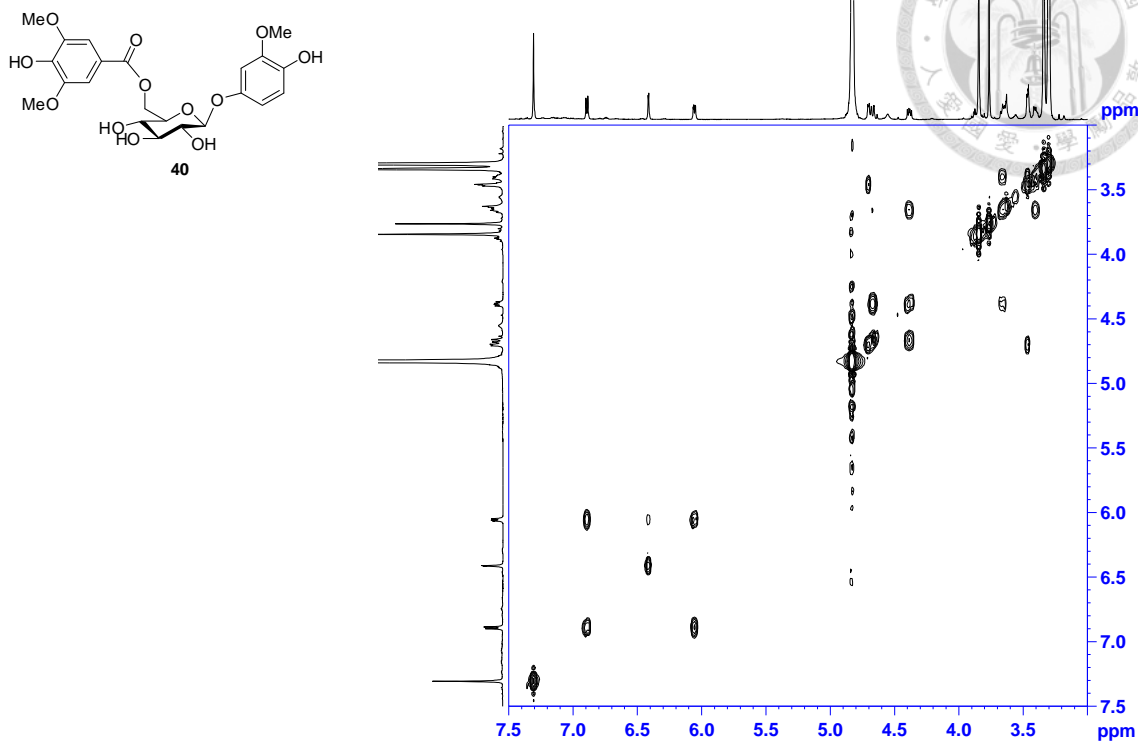


Figure S152. COSY spectrum of compound **40** (CD₃OD, 600 MHz).

HSQC 11006 ssl-ysl-3467278-fr.1-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20131012, AV3-600 Cryo probe

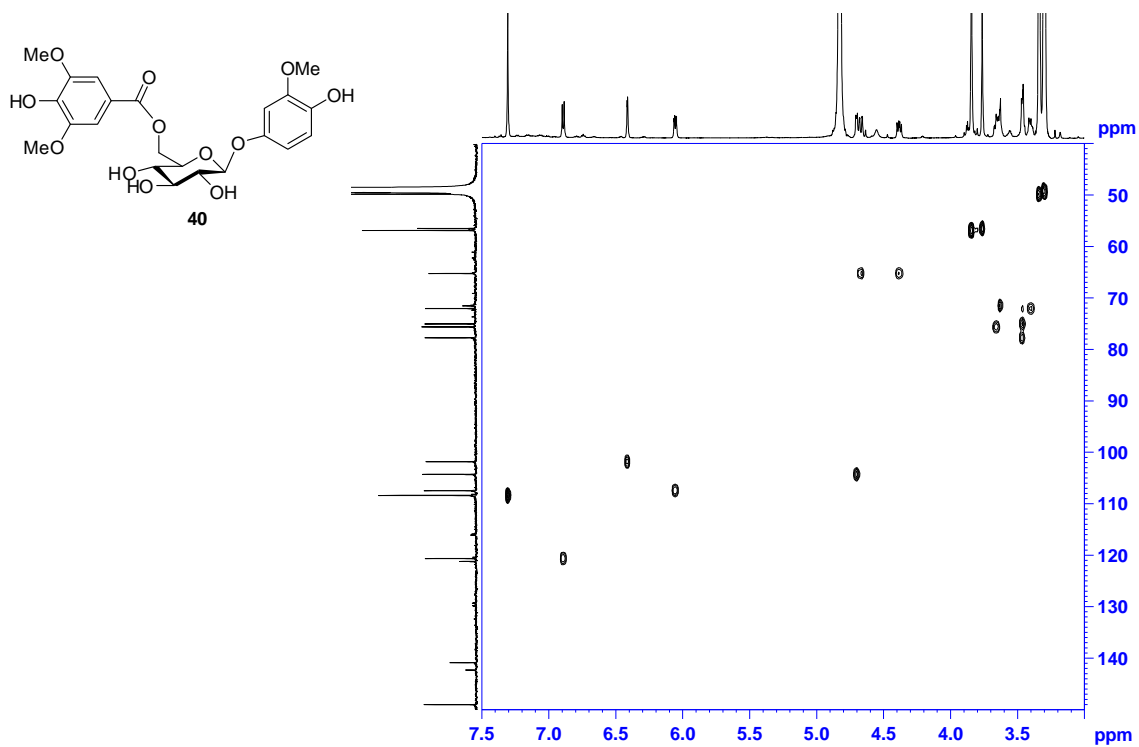


Figure S153. HSQC spectrum of compound **40** (CD₃OD, 600 MHz).

HMBC 11006 ssl-ysl-3467278-fr.1-CD3OD-3.30, 49.0 ppm-20131012, AV3-600 Cryo probe

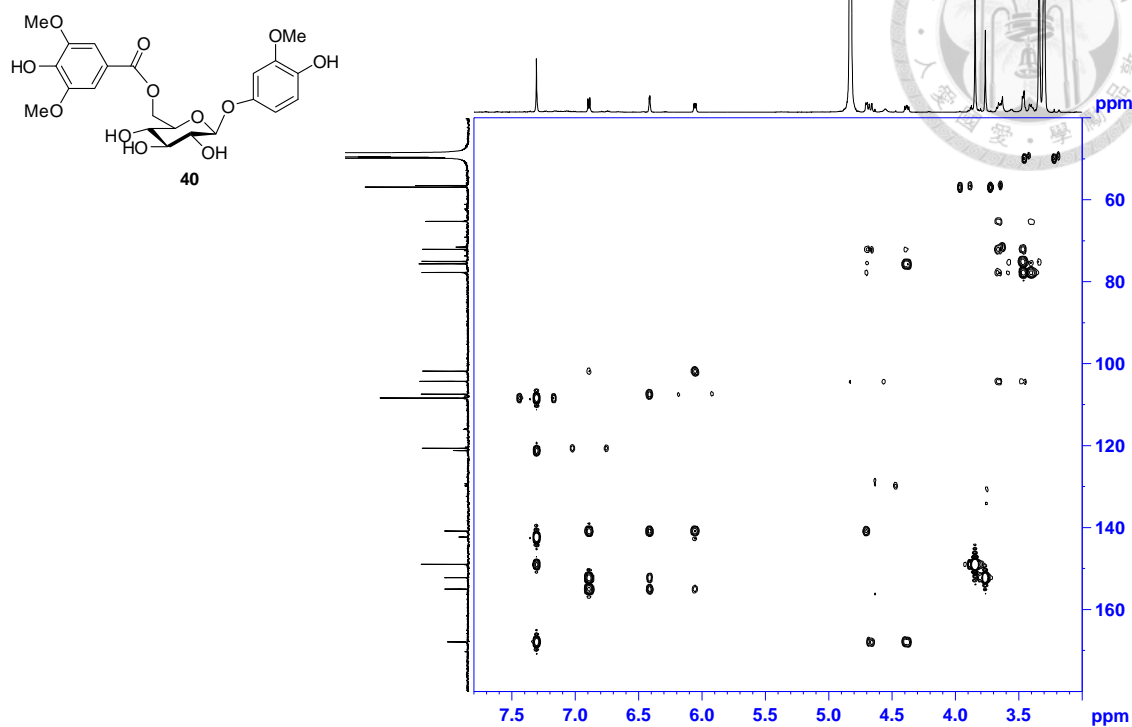


Figure S154. HMBC spectrum of compound **40** (CD₃OD, 600 MHz).

NOESY 11006 ssl-ysl-3467278-fr.1-CD3OD-3.30 ppm-20131012, AV3-600 Cryo probe

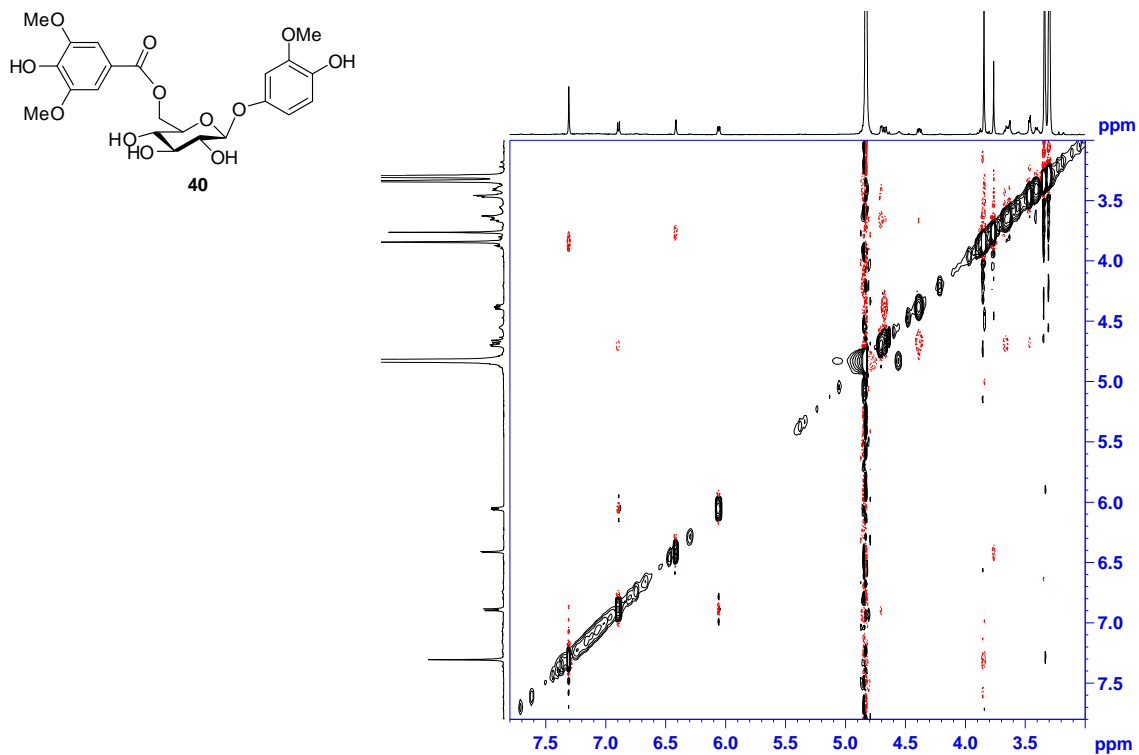


Figure S155. NOESY spectrum of compound **40** (CD₃OD, 600 MHz).

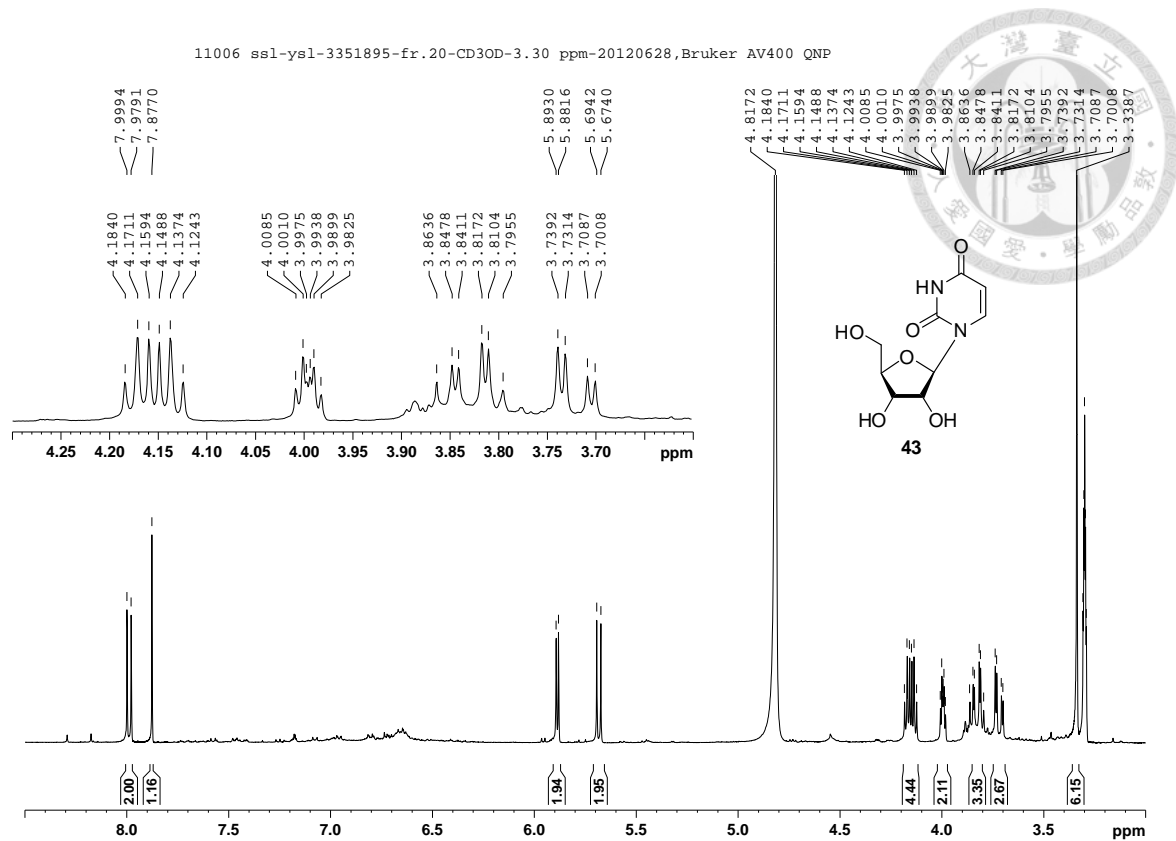


Figure S160. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **43** (CD_3OD , 400 MHz).

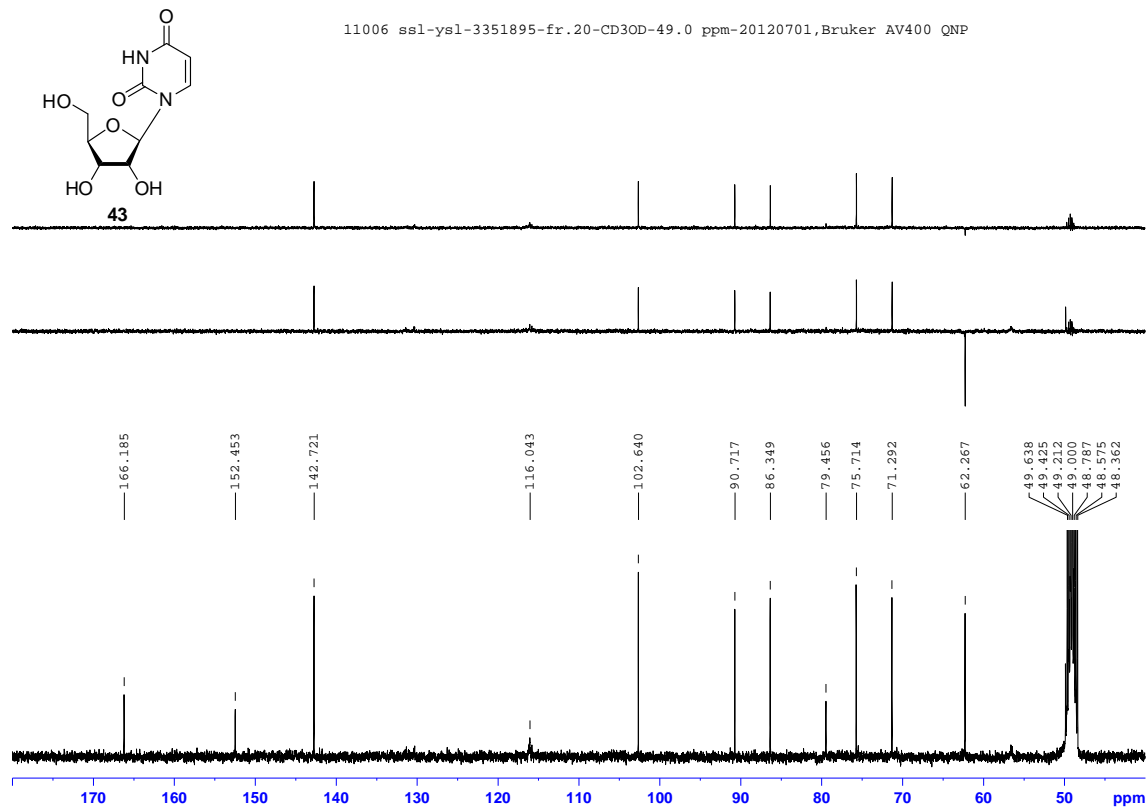


Figure S161. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **43** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CD_3OD , 100 MHz).

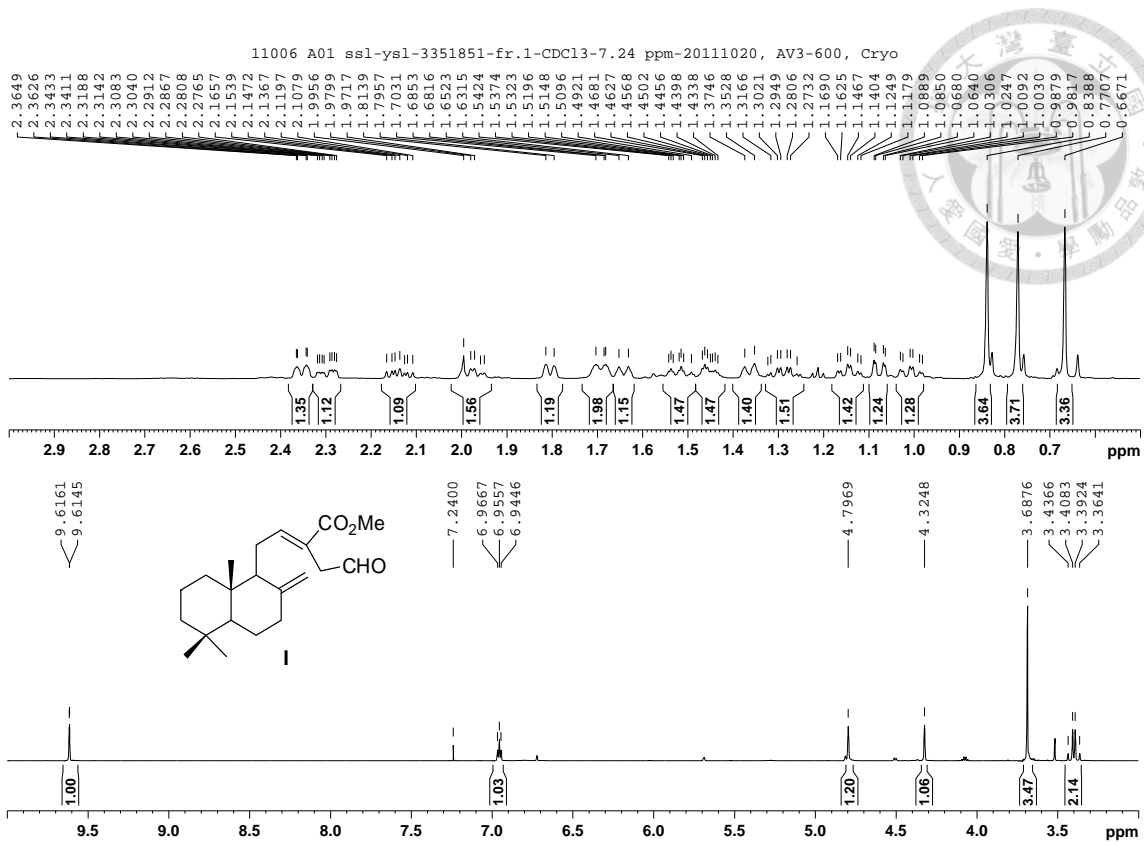


Figure S162. ¹H-NMR spectrum of compound I (CDCl₃, 600 MHz).

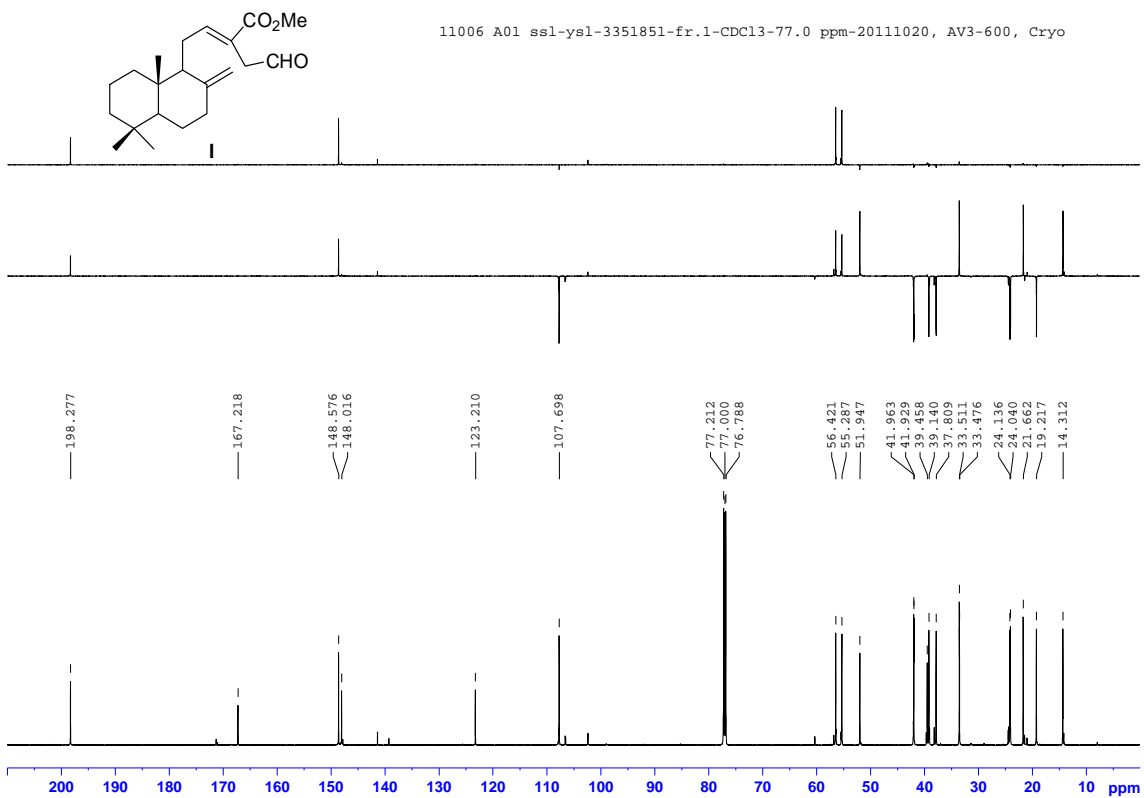


Figure S163. ¹³C-NMR spectra of compound I (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl₃, 150 MHz).

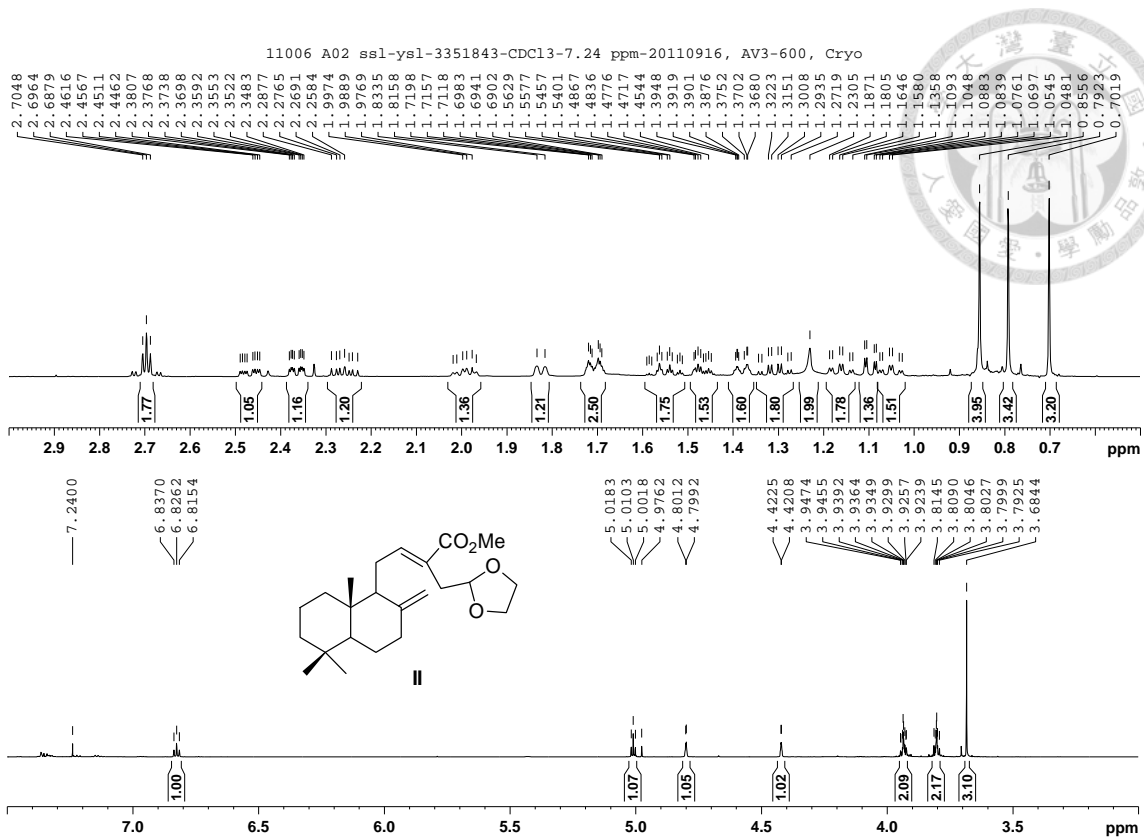


Figure S164. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound II (CDCl_3 , 600 MHz).

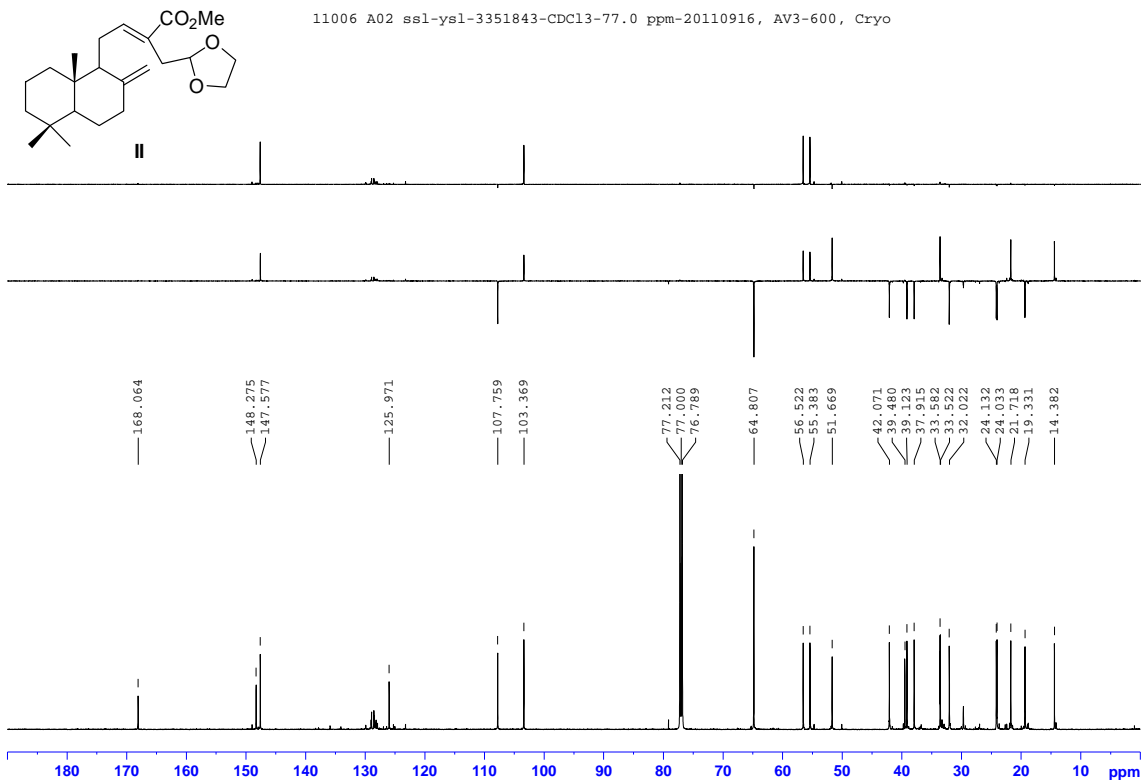


Figure S165. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound II (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl_3 , 150 MHz).

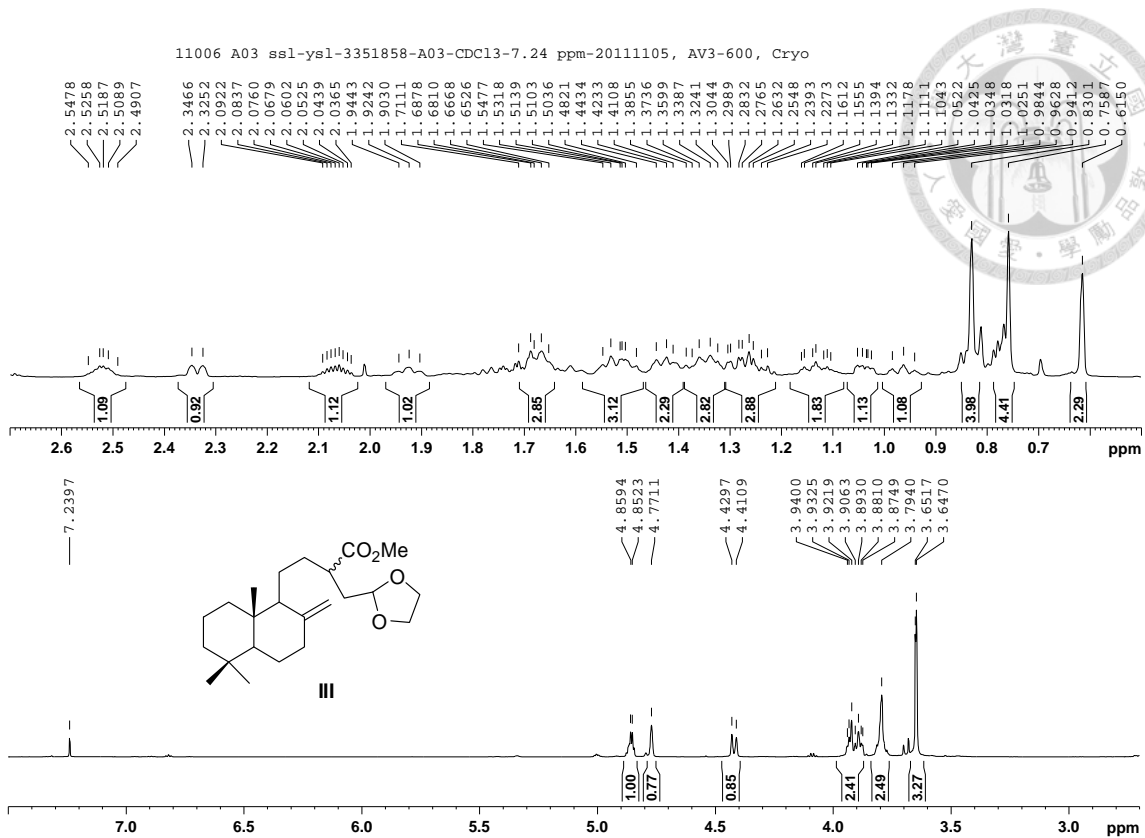


Figure S166. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **III** (CDCl_3 , 600 MHz).

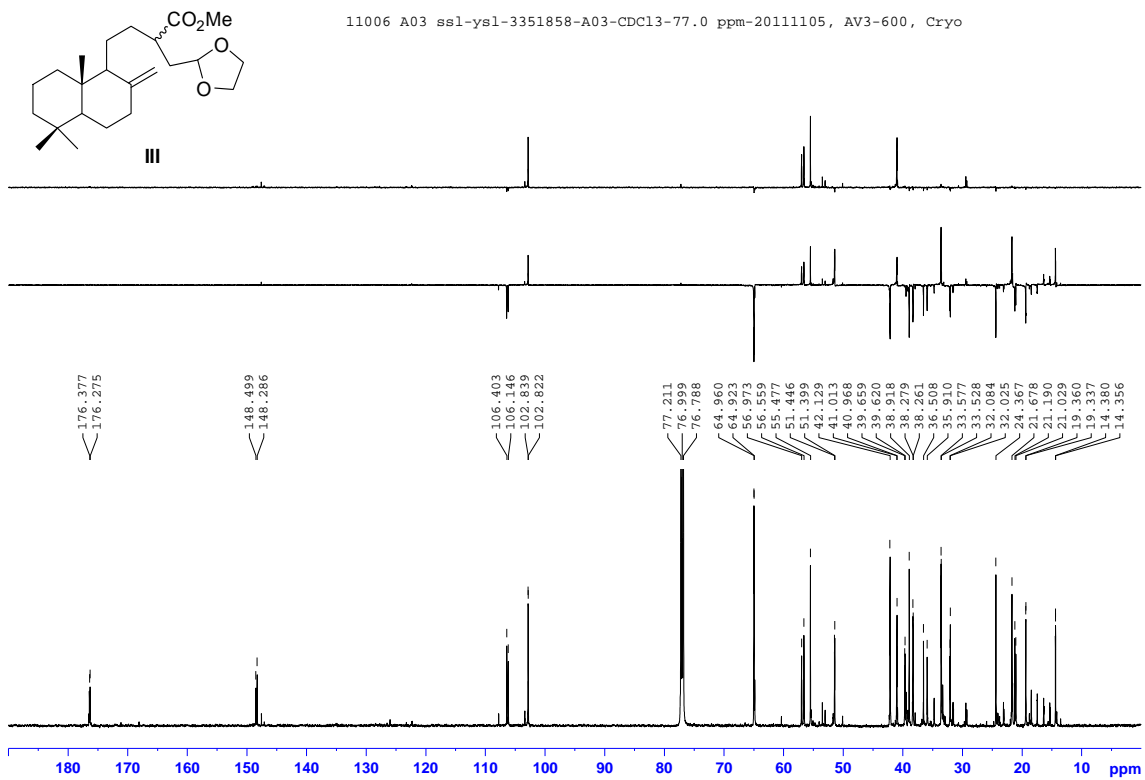


Figure S167. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **III** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl_3 , 150 MHz).

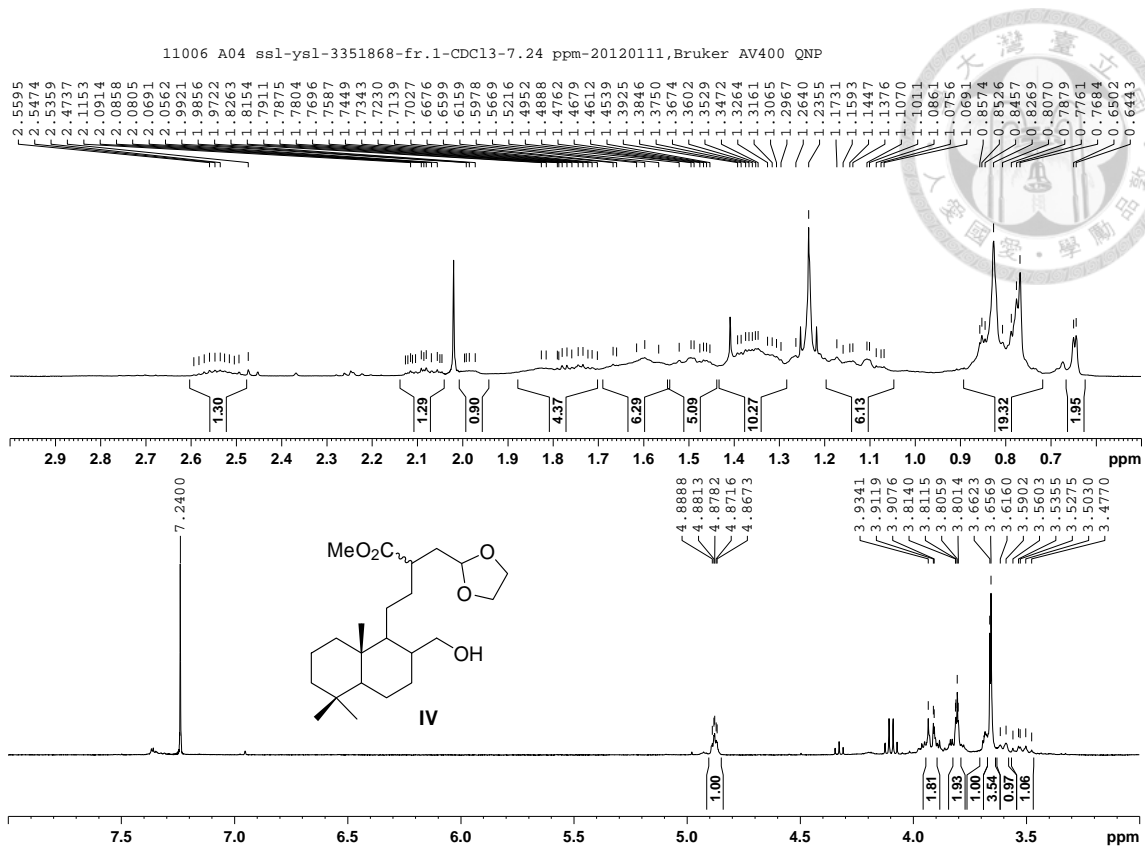


Figure S168. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of product of reaction **IV** (CDCl_3 , 400 MHz).

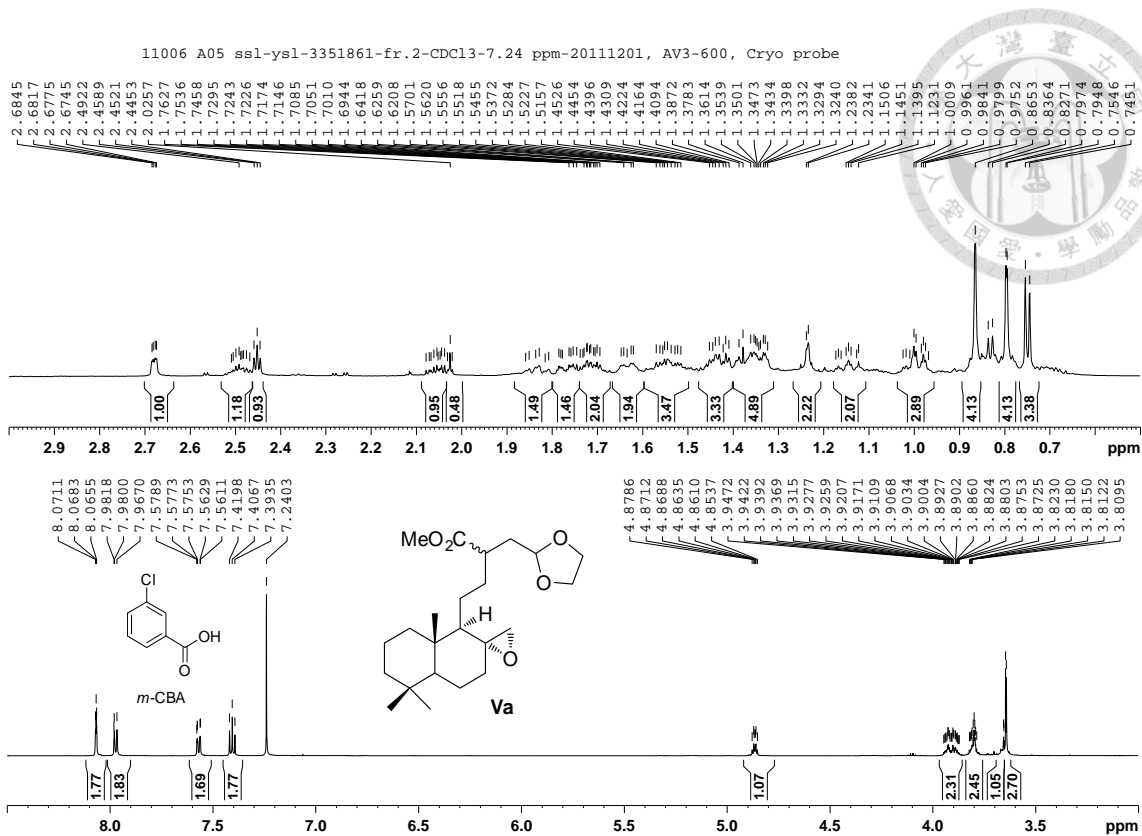


Figure S169. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound **Va** (CDCl_3 , 600 MHz).

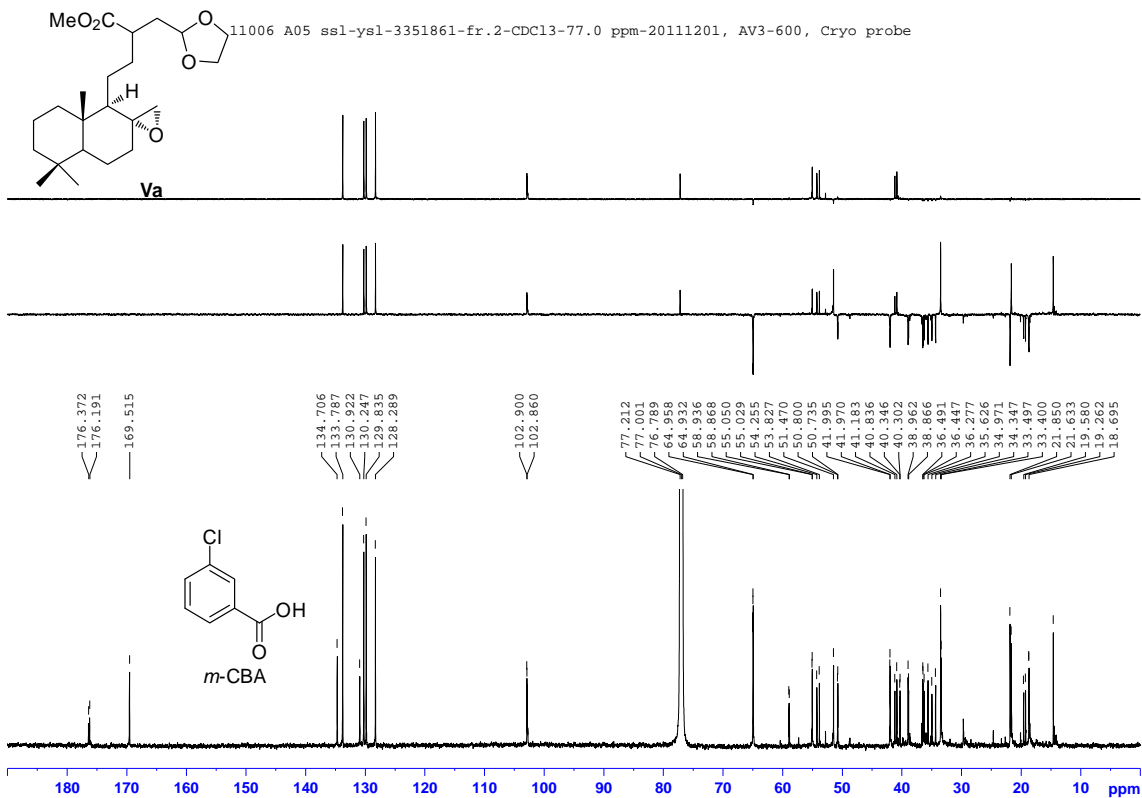


Figure S170. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound **Va** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl_3 , 150 MHz)

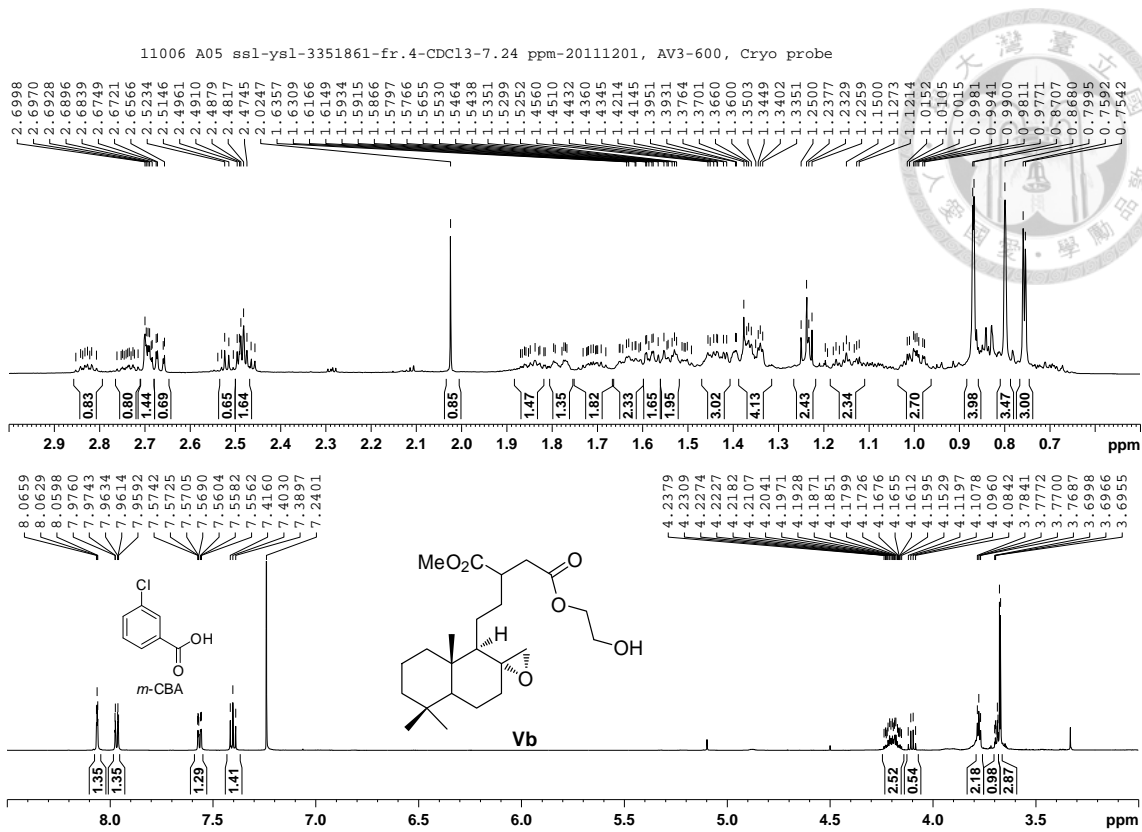


Figure S171. ¹H-NMR spectrum of compound **Vb** (CDCl₃, 600 MHz).

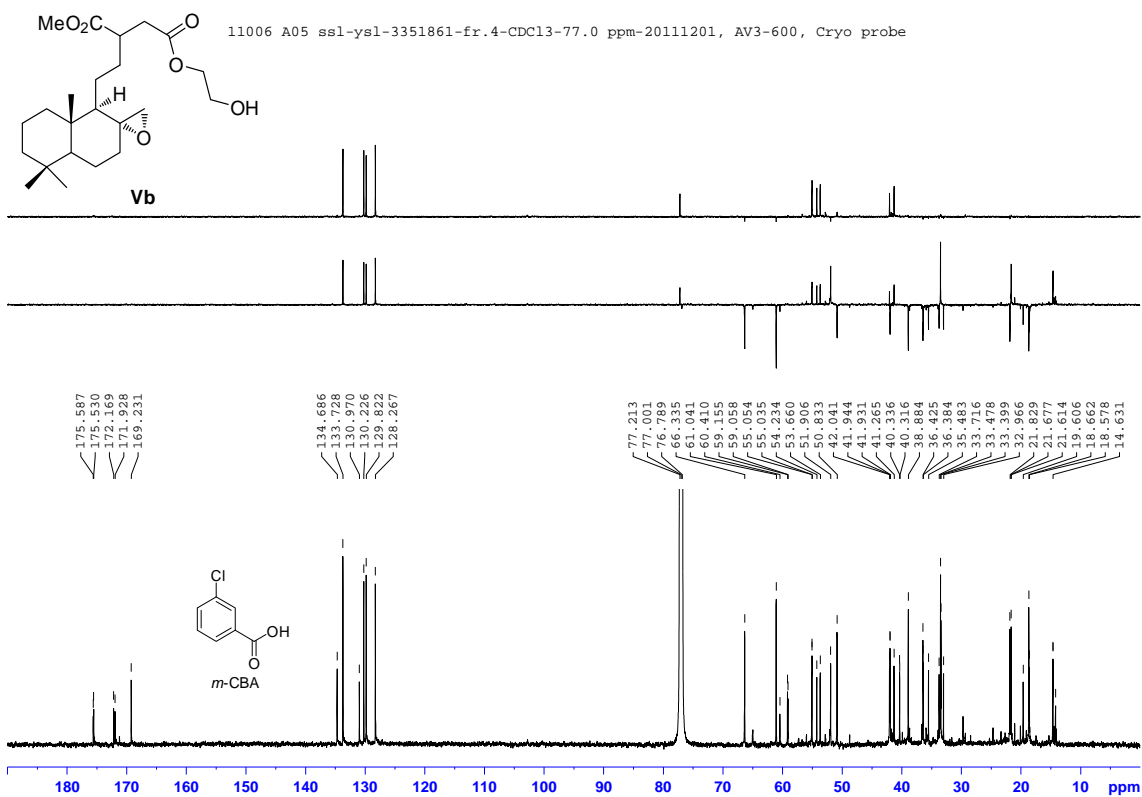


Figure S172. ¹³C-NMR spectra of compound **Vb** (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl₃, 150 MHz)

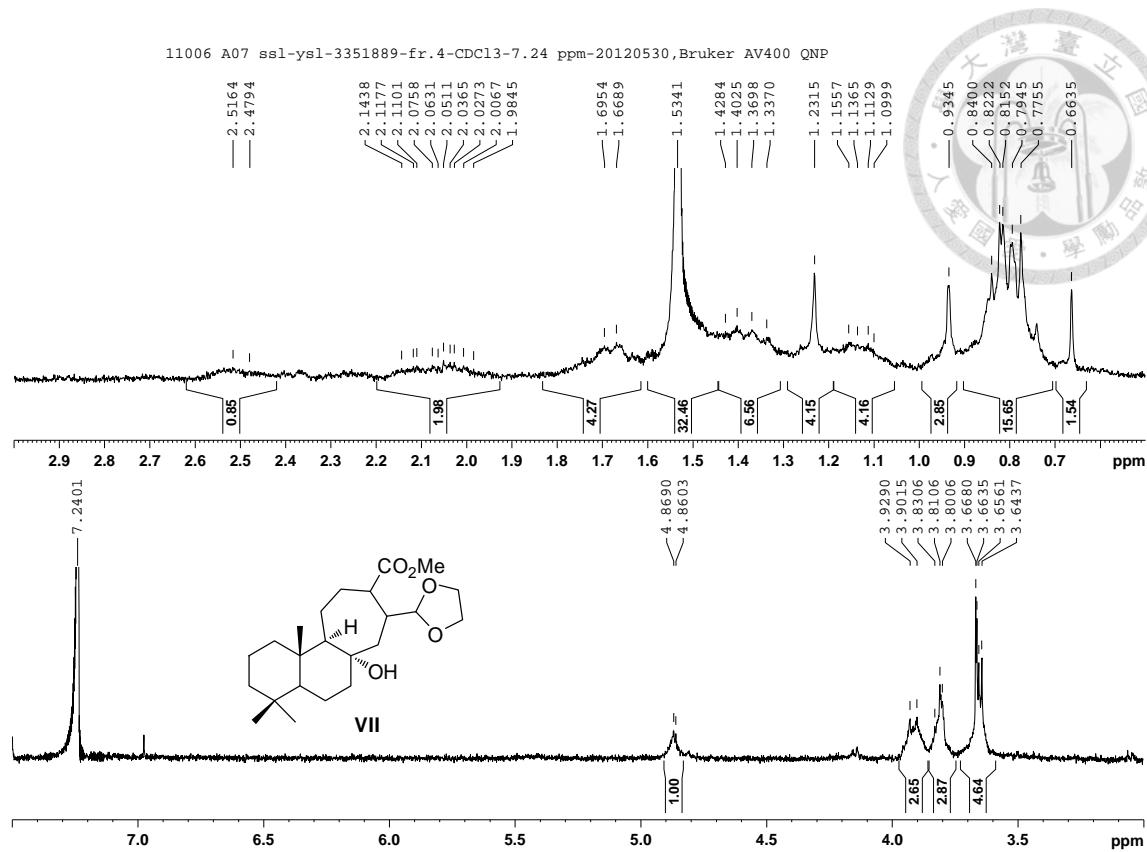


Figure S173. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound VII (CDCl_3 , 400 MHz).

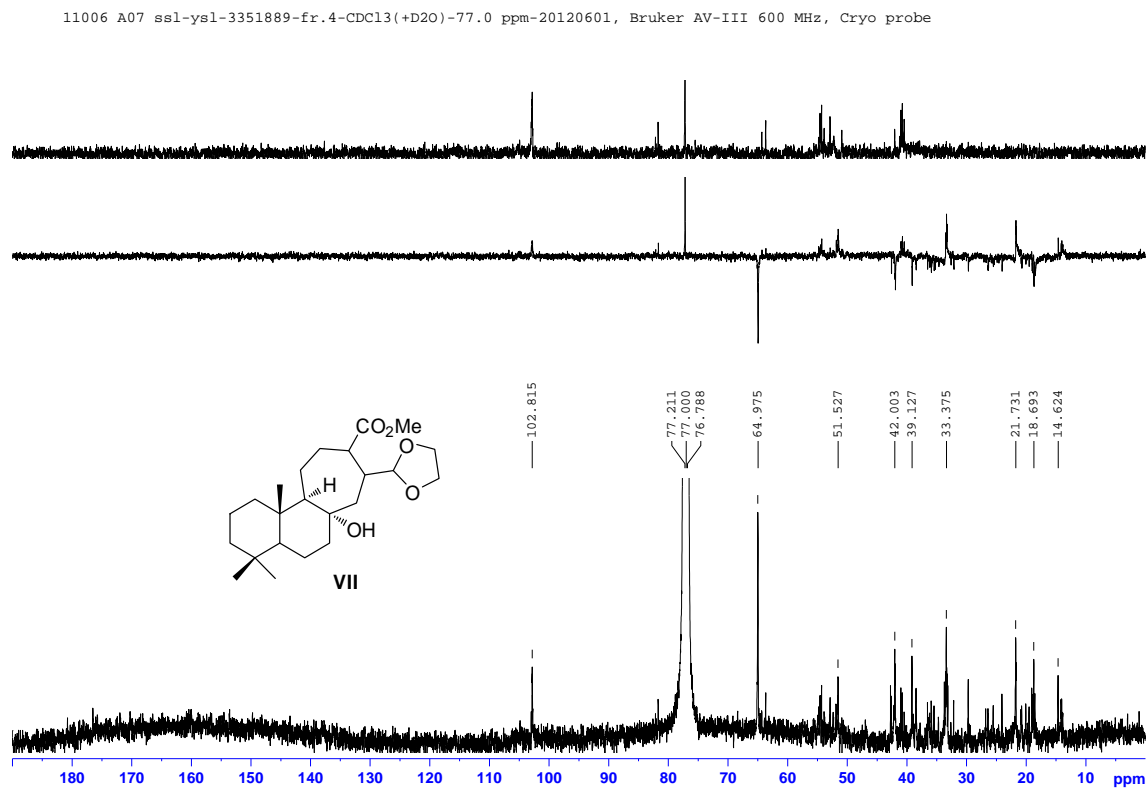


Figure S174. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound VII (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl_3 , 150 MHz)

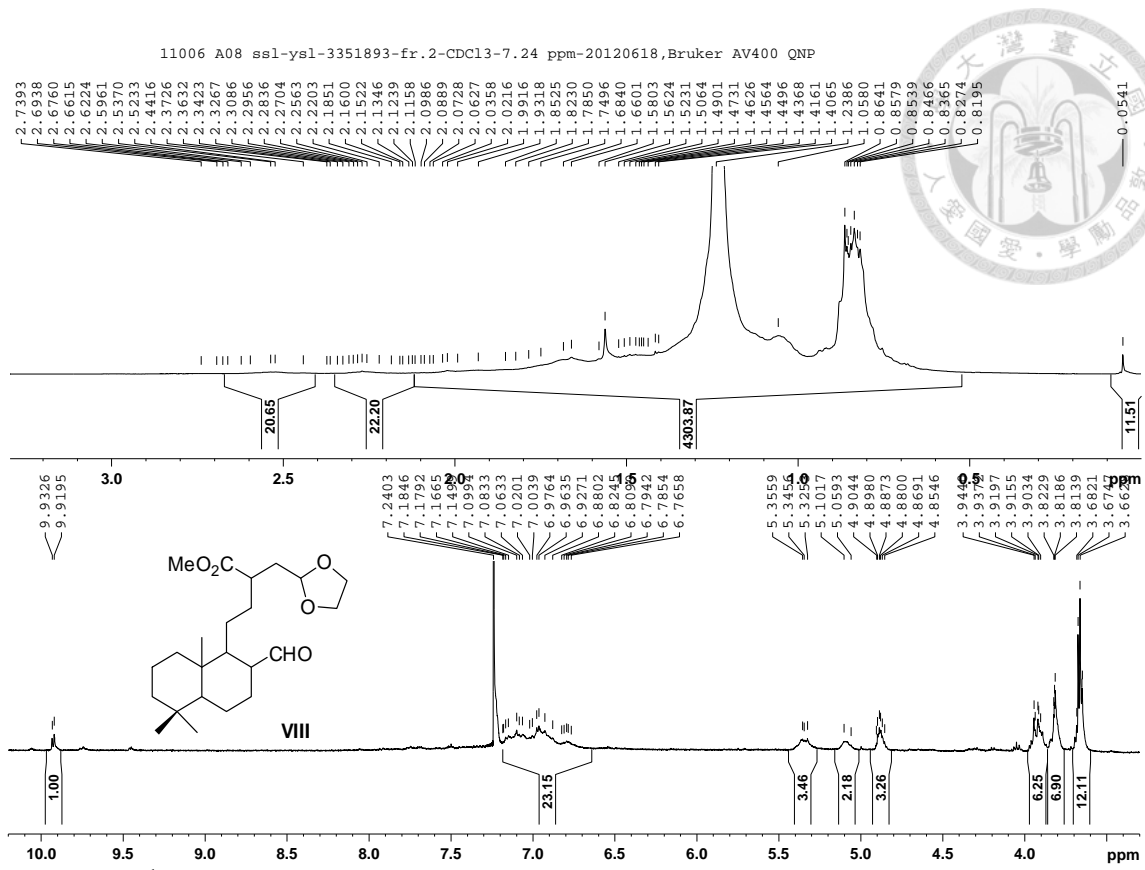
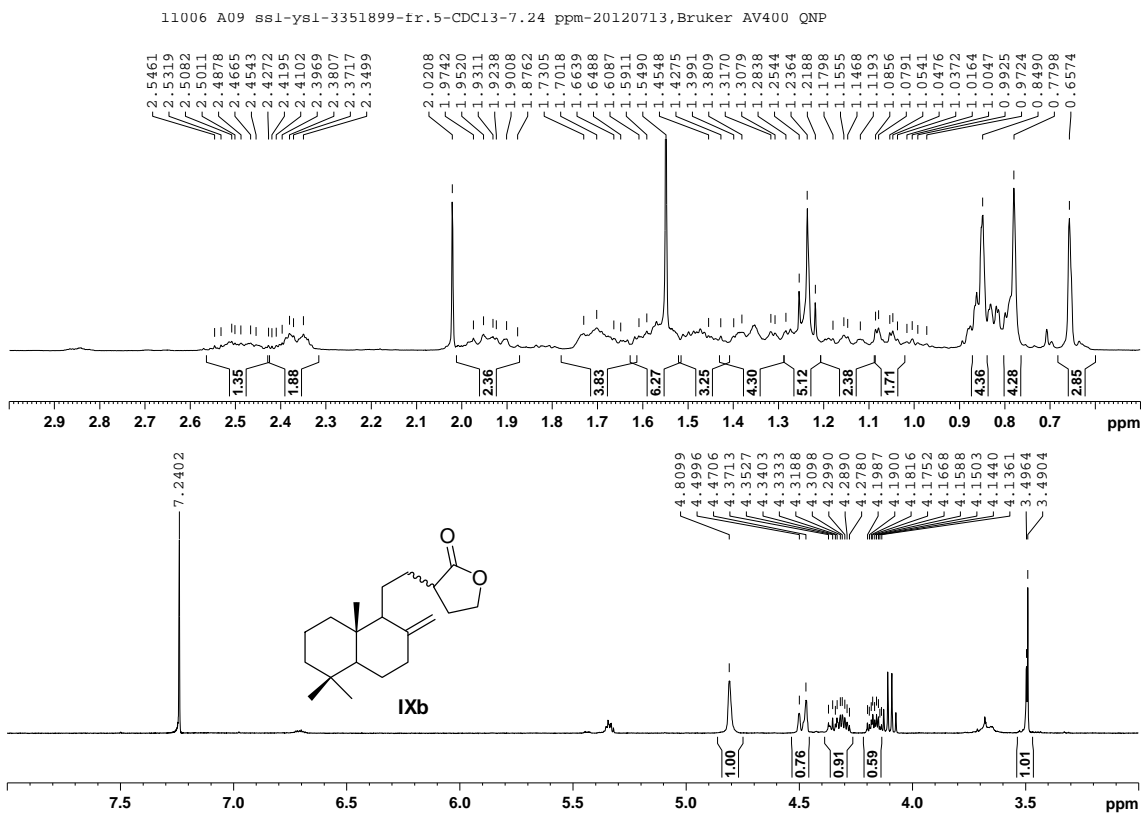
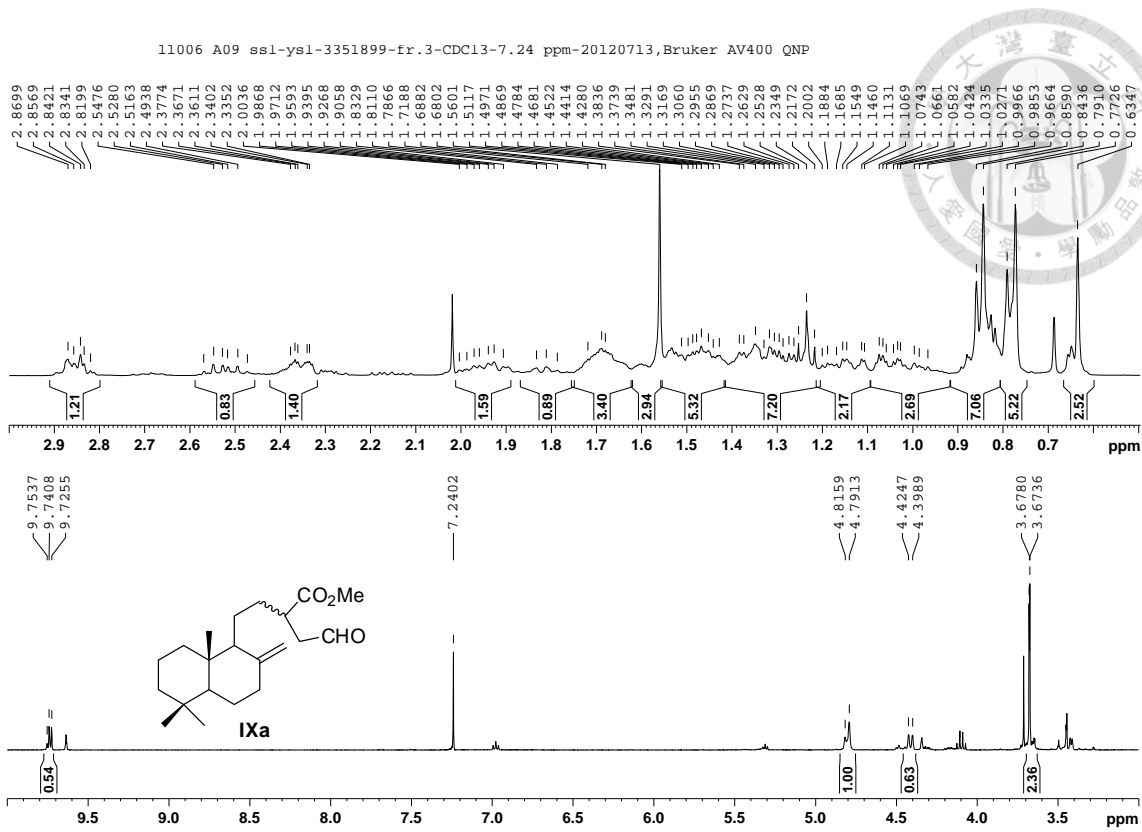


Figure S175. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound VIII (CDCl_3 , 400 MHz).



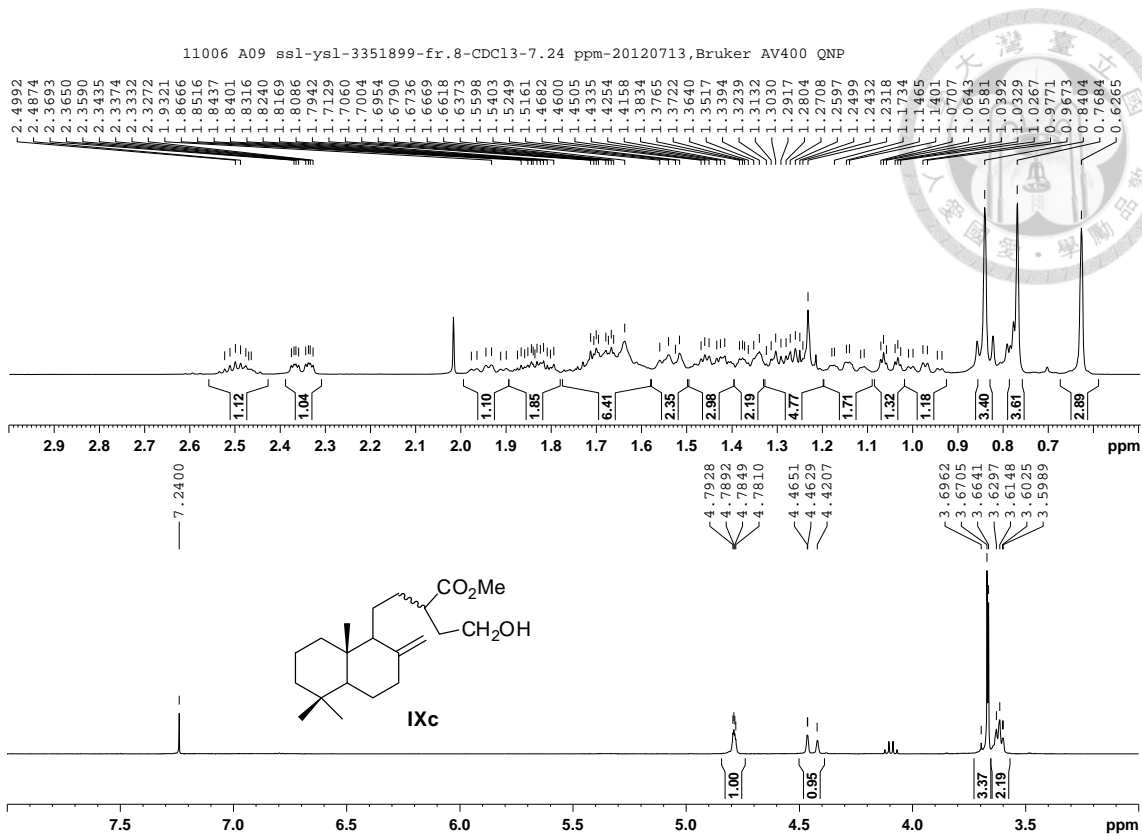


Figure S178. ¹H-NMR spectrum of compound IXc (CDCl₃, 400 MHz).

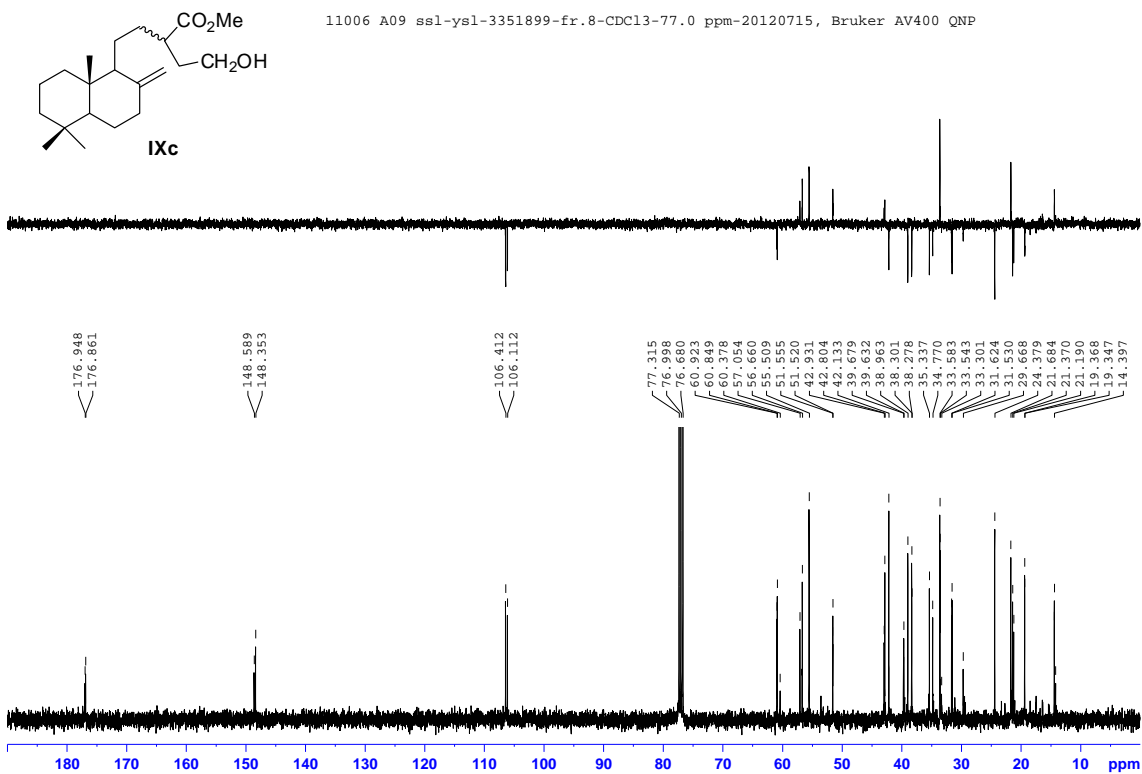
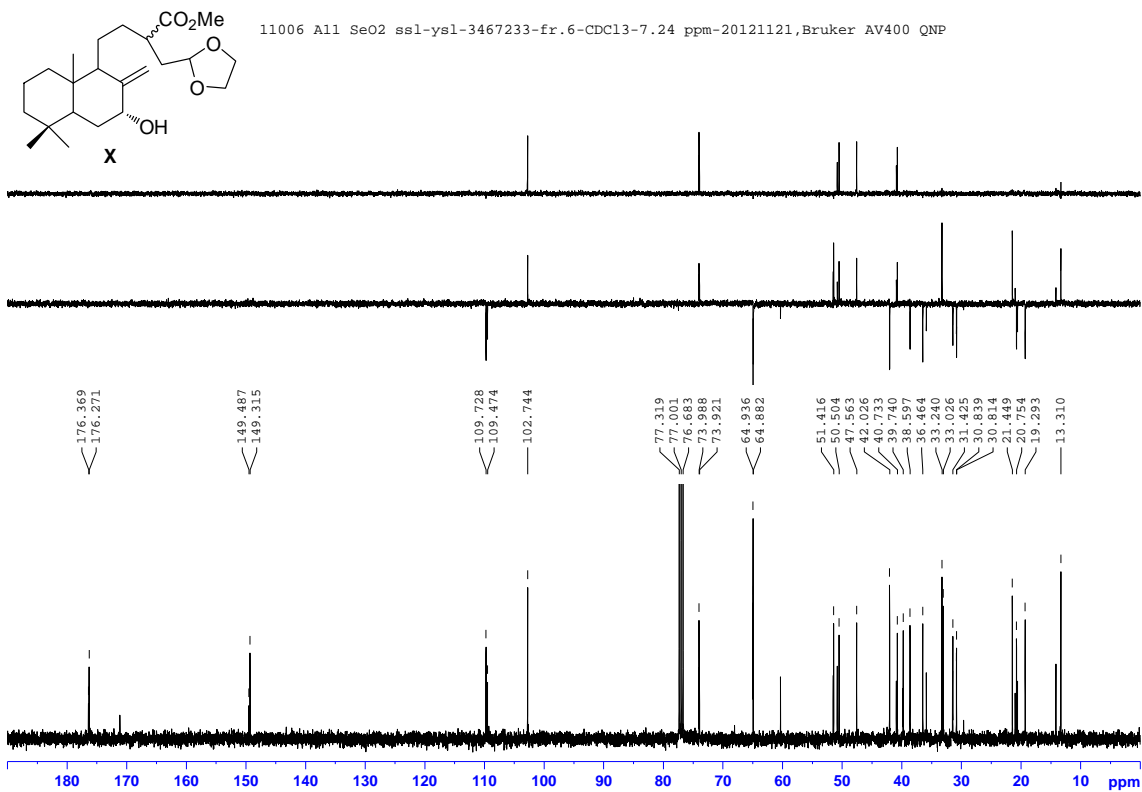
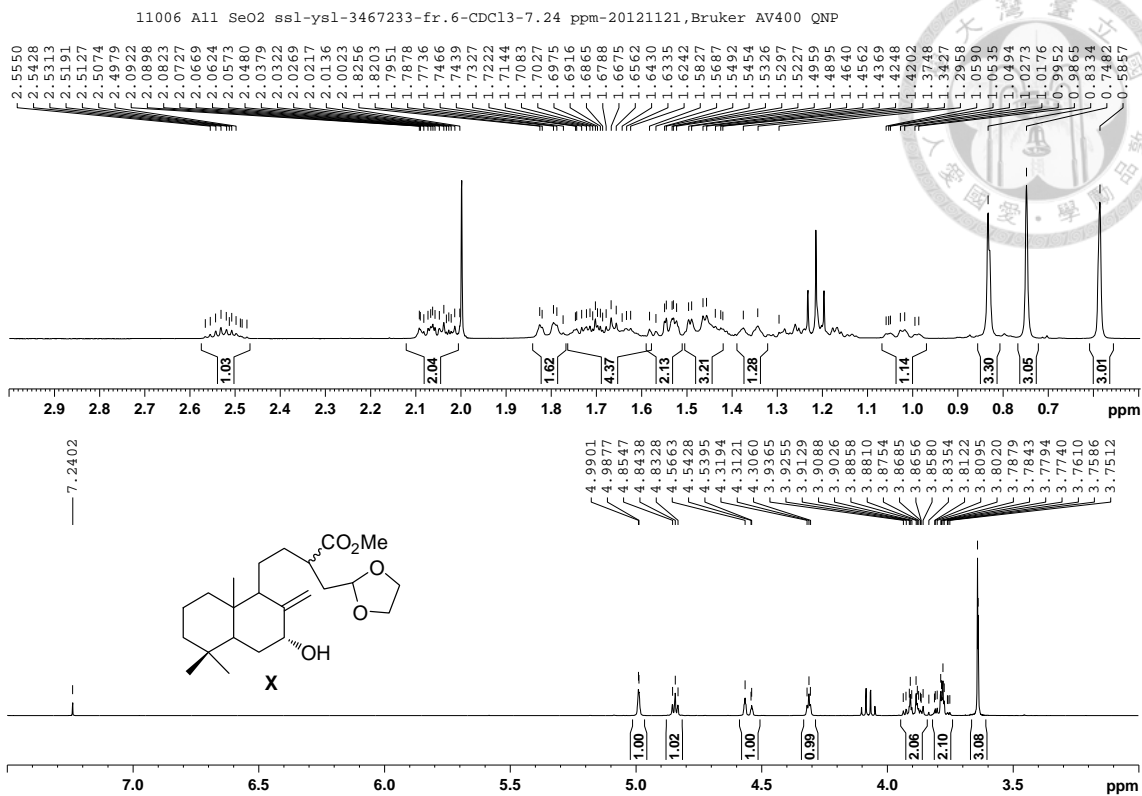
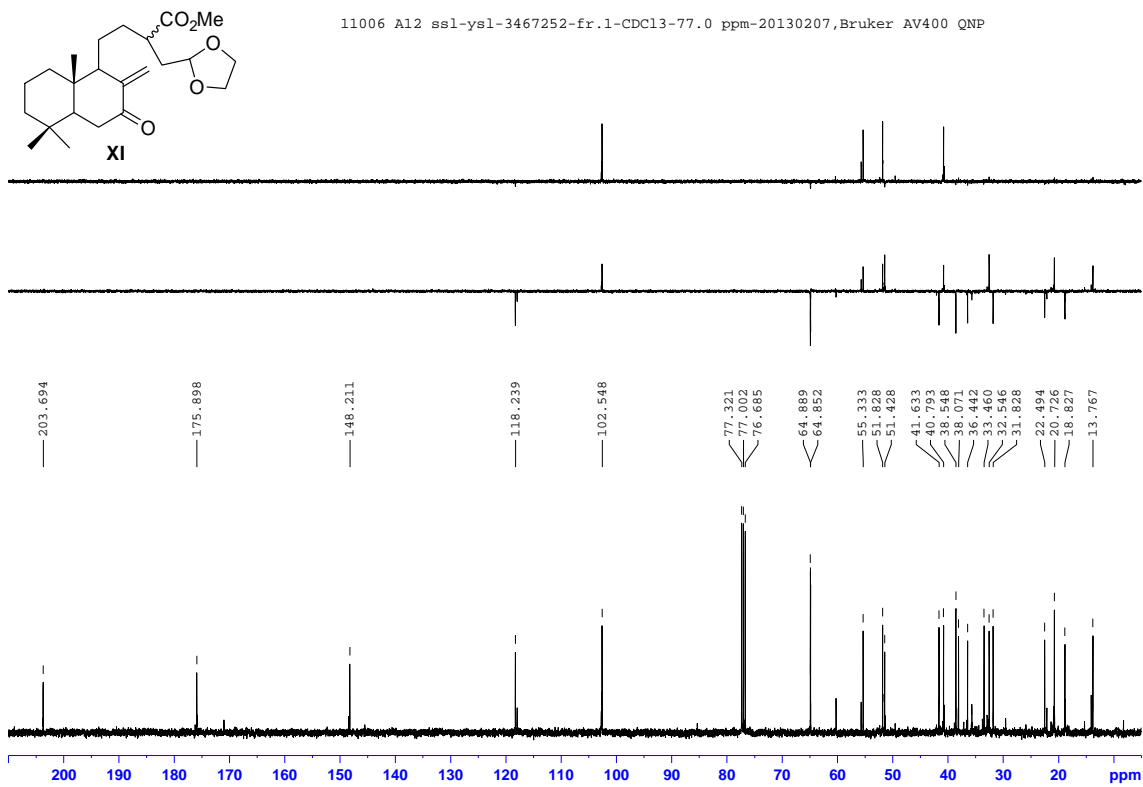
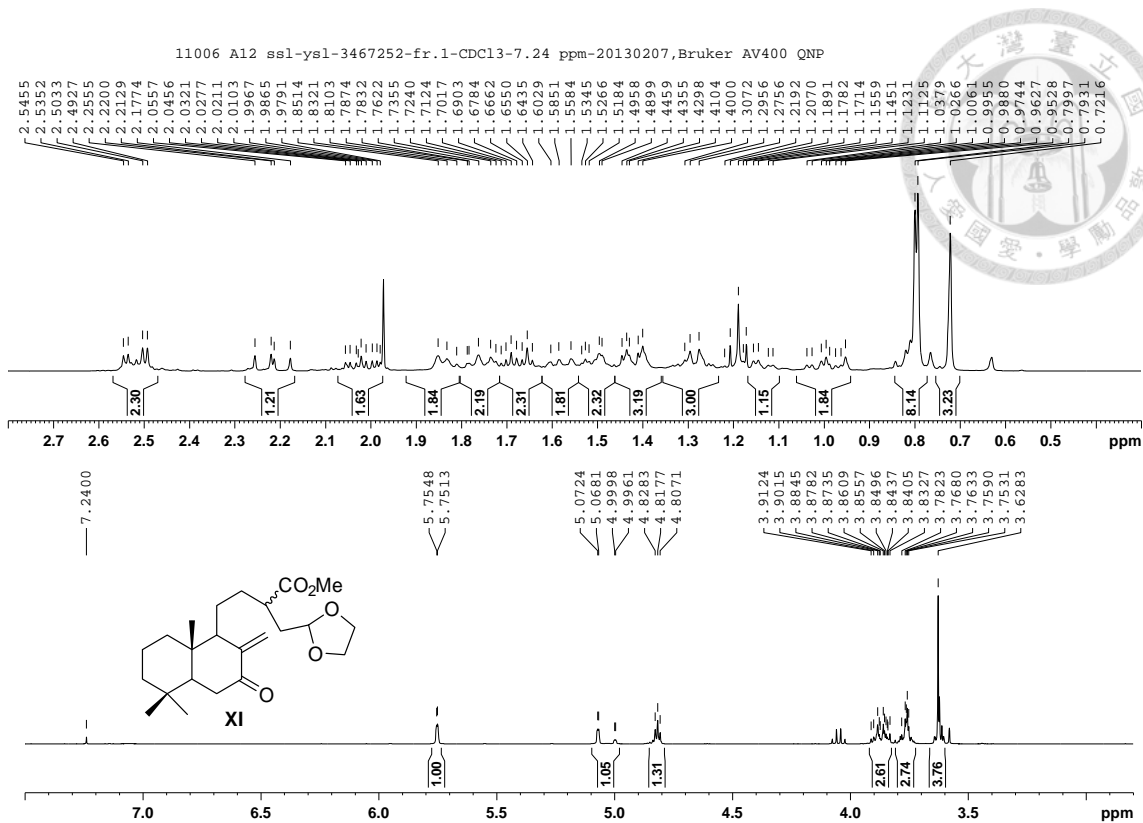


Figure S179. ¹³C-NMR spectra of compound IXc (BBD: bot.; DEPT-135: top) (CDCl₃, 100 MHz).





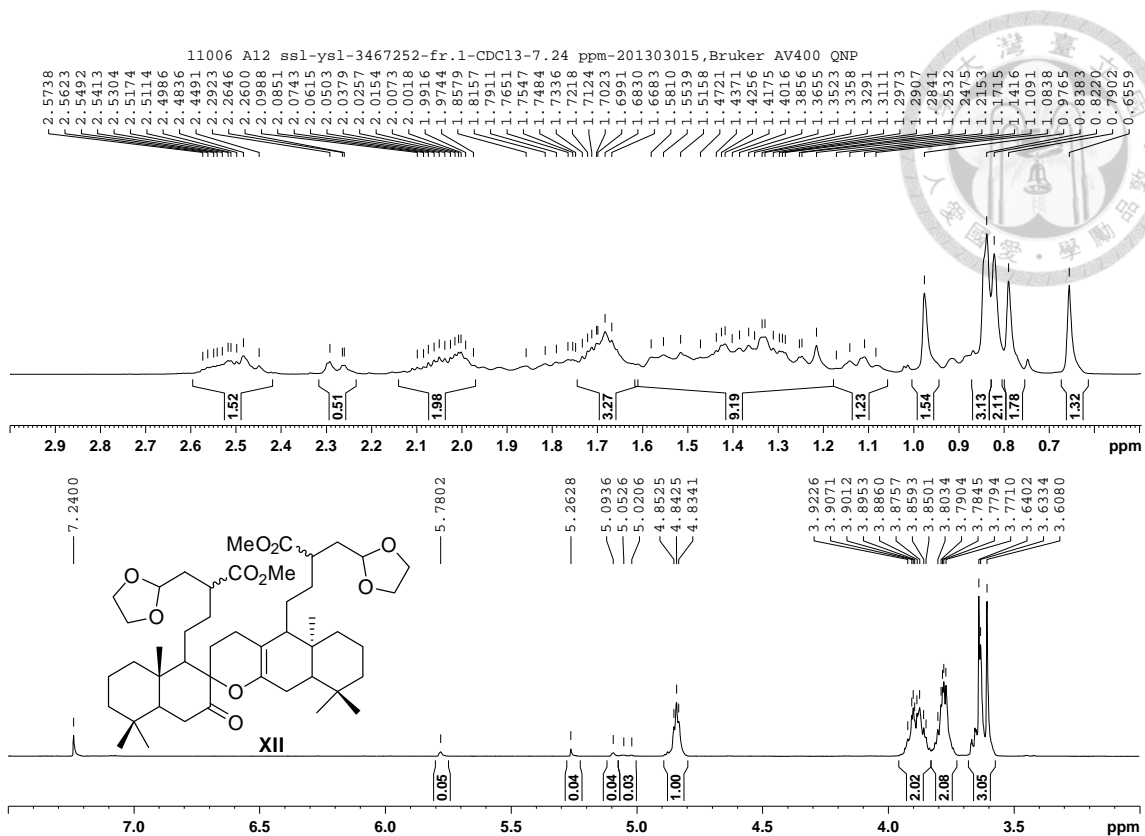


Figure S184. ¹H-NMR spectrum of compound XII (CDCl₃, 400 MHz).

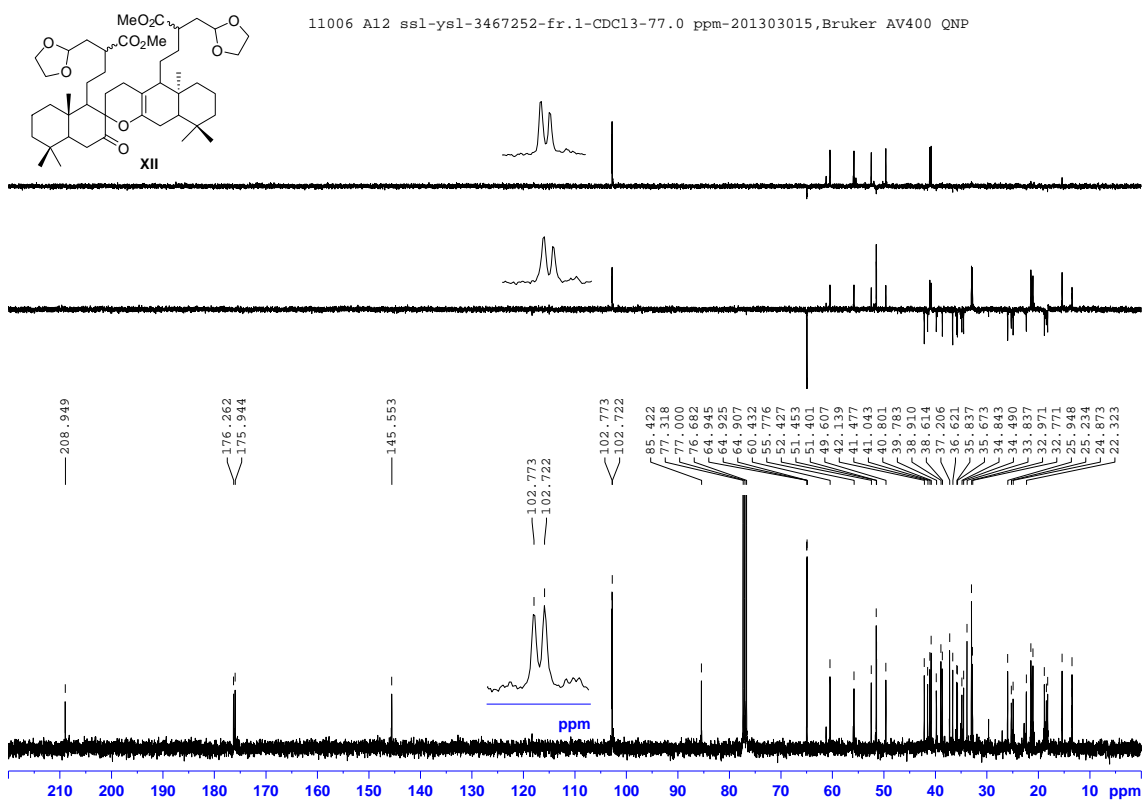


Figure S185. ¹³C-NMR spectra of compound XII (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl₃, 100 MHz).

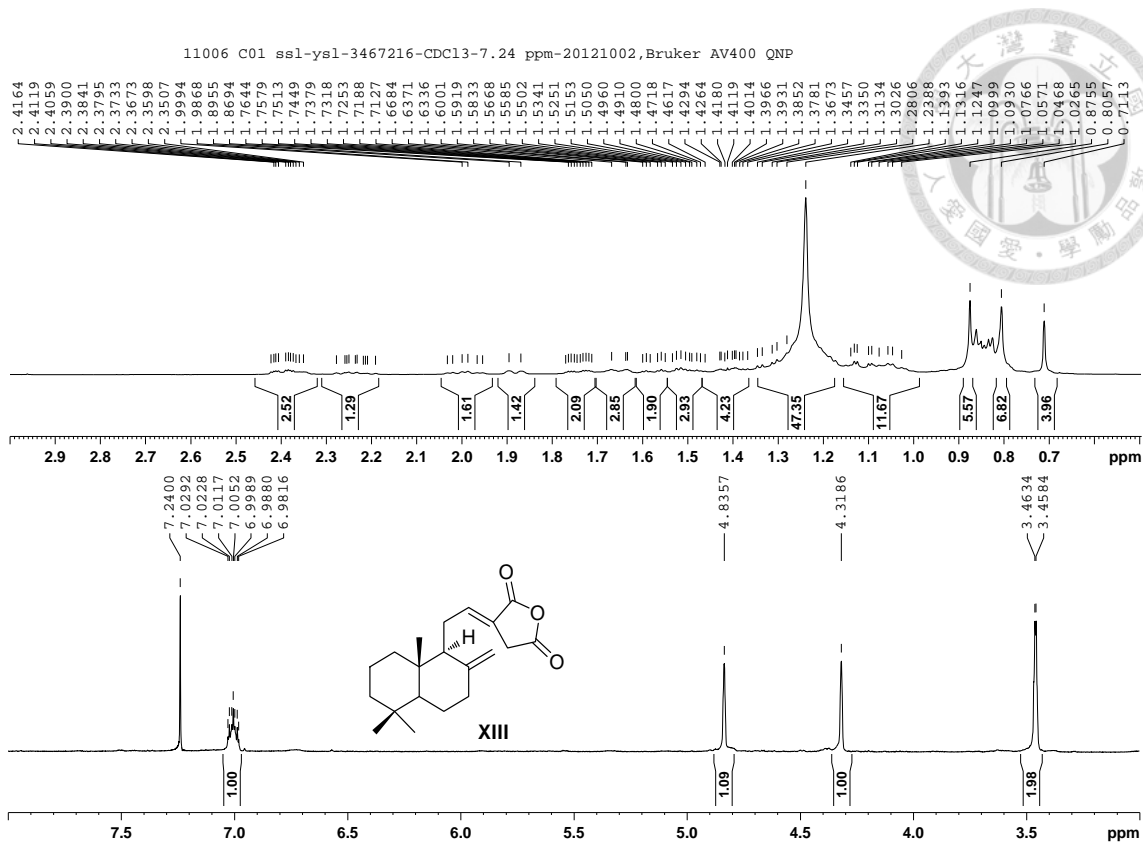


Figure S186. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound XIII (CDCl_3 , 400 MHz).

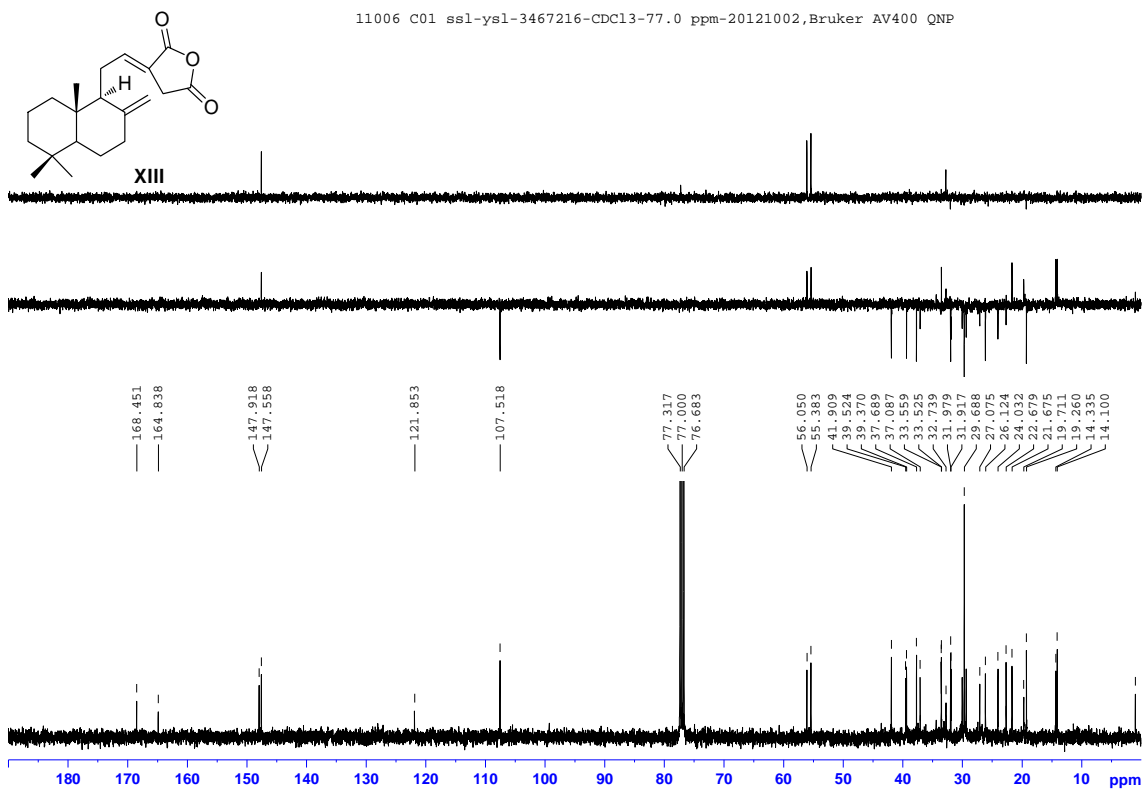


Figure S187. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound XIII (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl_3 , 100 MHz).

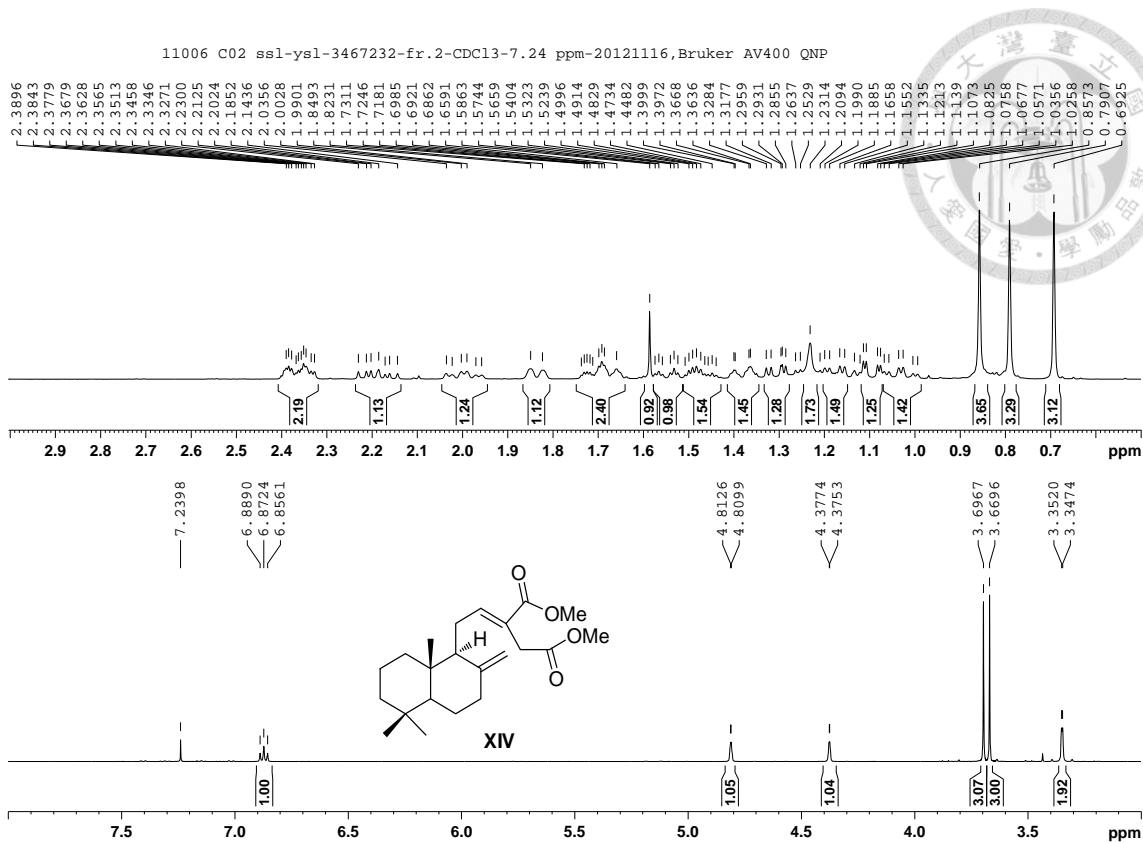


Figure S188. ¹H-NMR spectrum of compound XIV (CDCl₃, 400 MHz).

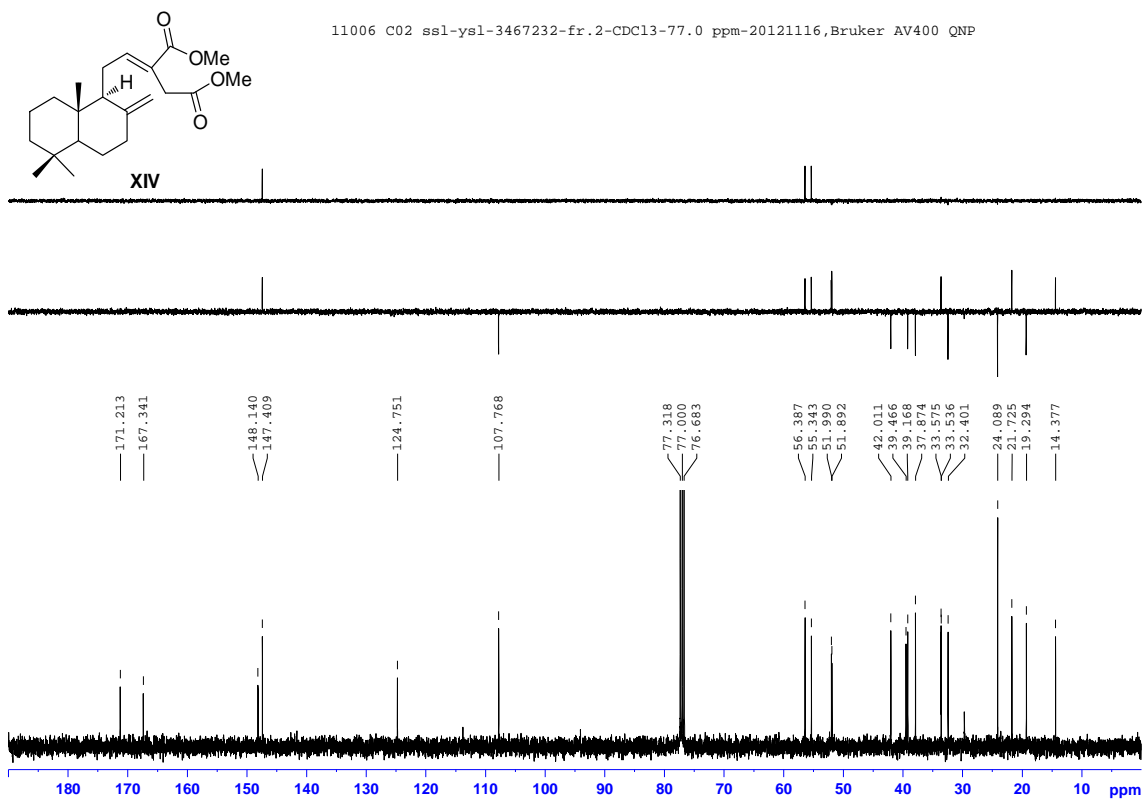


Figure S189. ¹³C-NMR spectra of compound XIV (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl₃, 100 MHz).

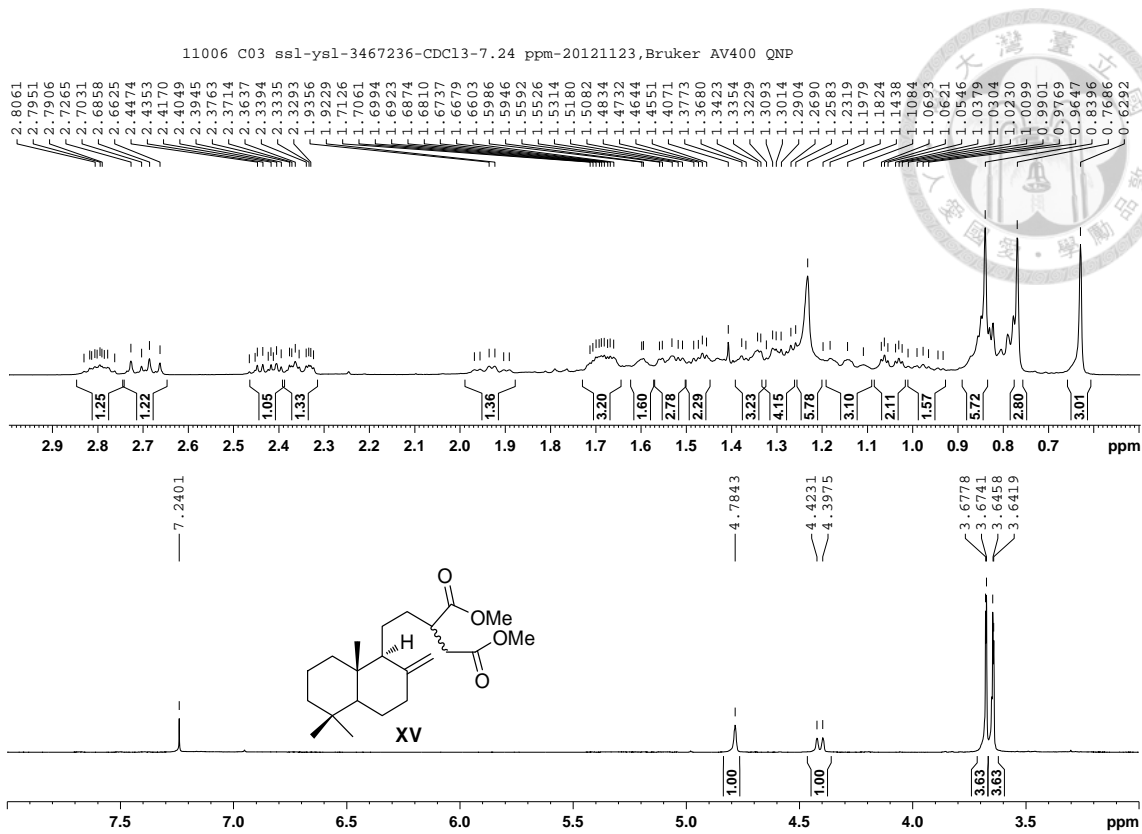


Figure S190. ¹H-NMR spectrum of compound XV (CDCl₃, 400 MHz).

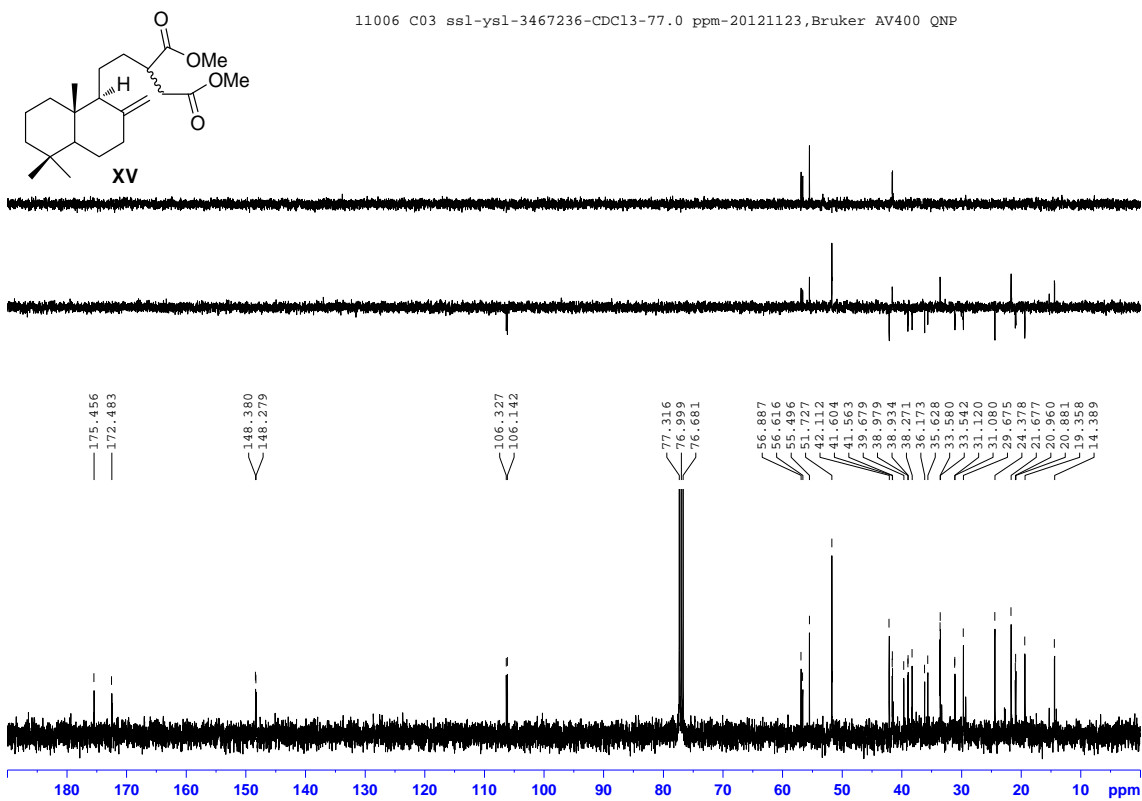


Figure S191. ¹³C-NMR spectra of compound XV (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl₃, 100 MHz).

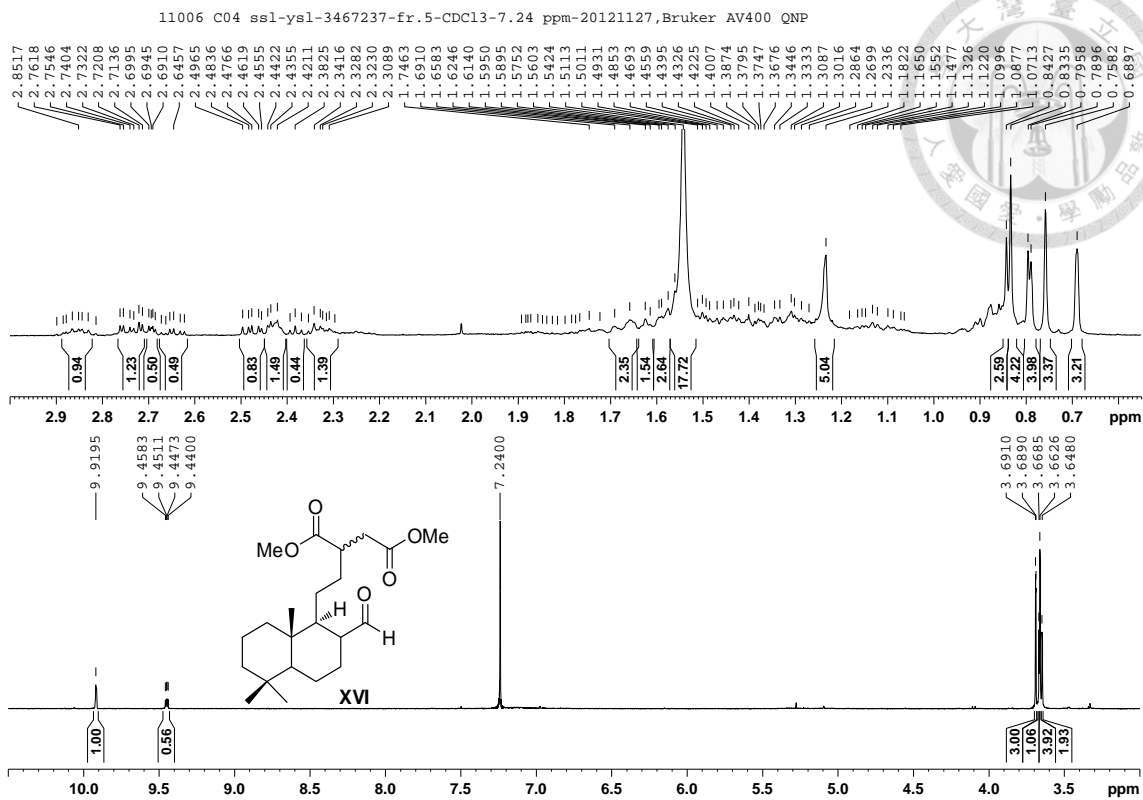


Figure S192. ¹H-NMR spectrum of compound XVI (CDCl₃, 400 MHz).

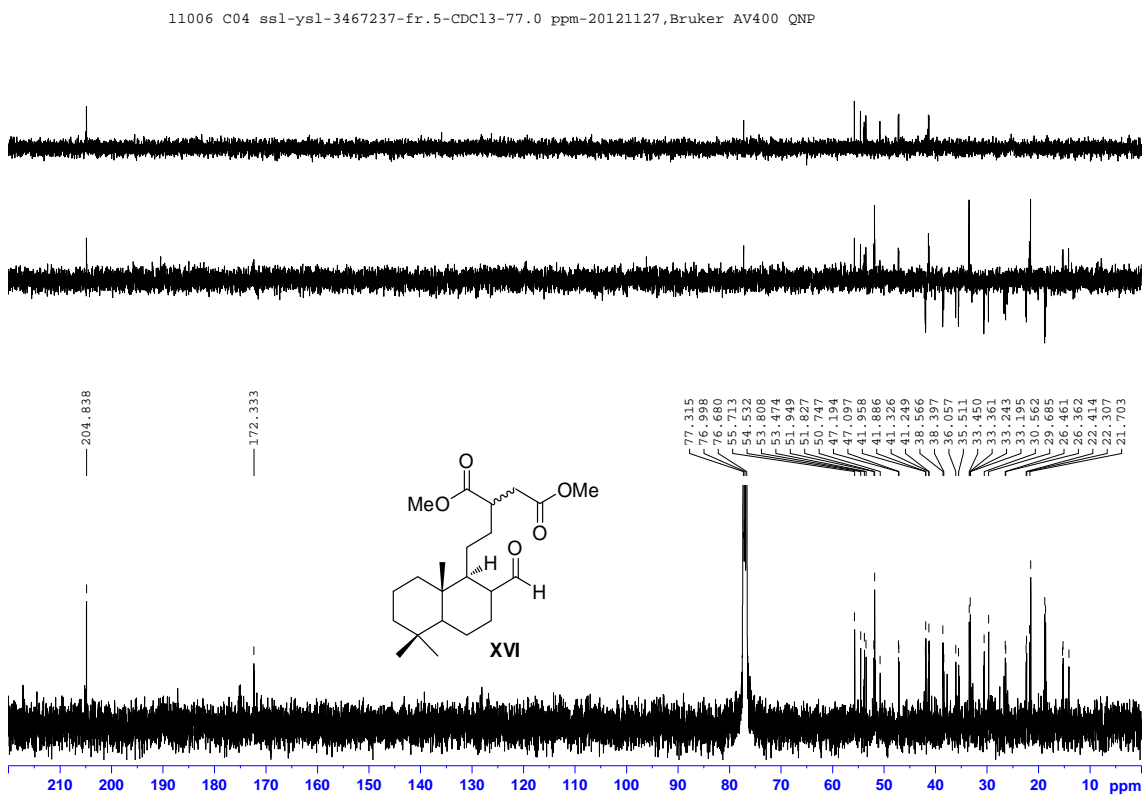


Figure S193. ¹³C-NMR spectra of compound XVI (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl₃, 100 MHz).

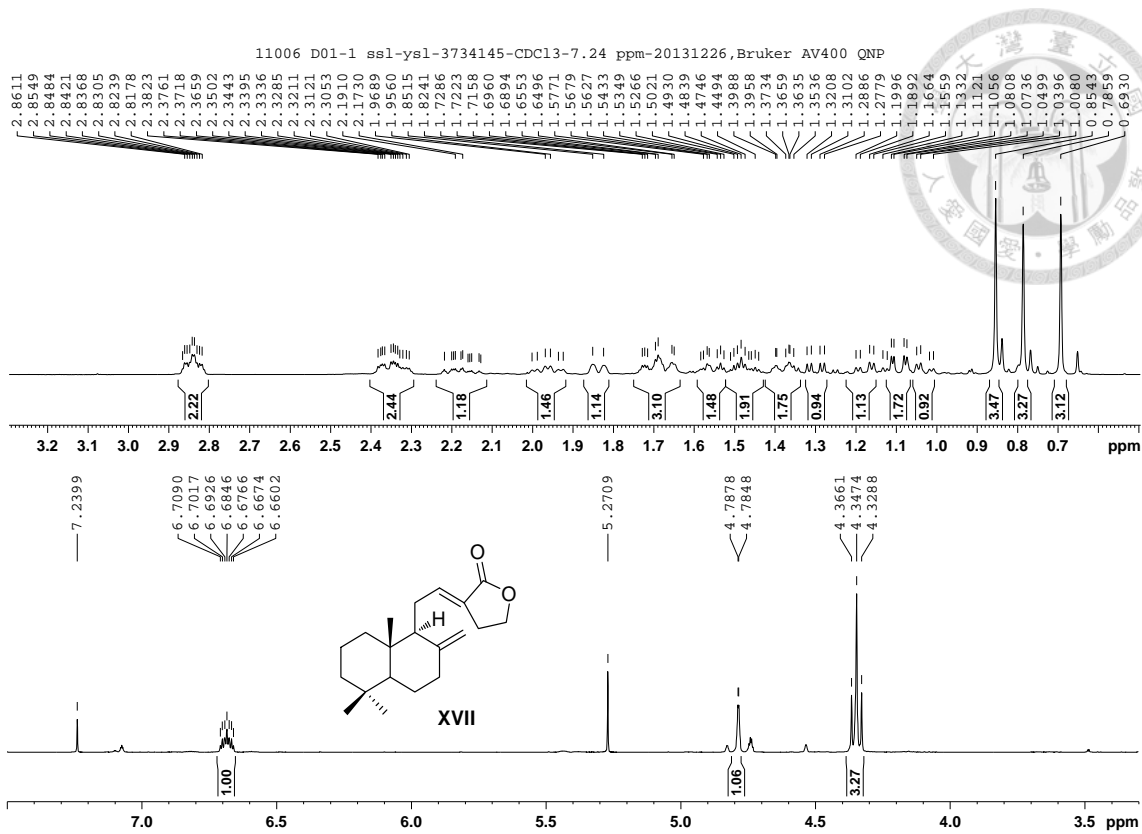


Figure S194. ¹H-NMR spectrum of compound XVII (CDCl₃, 400 MHz).

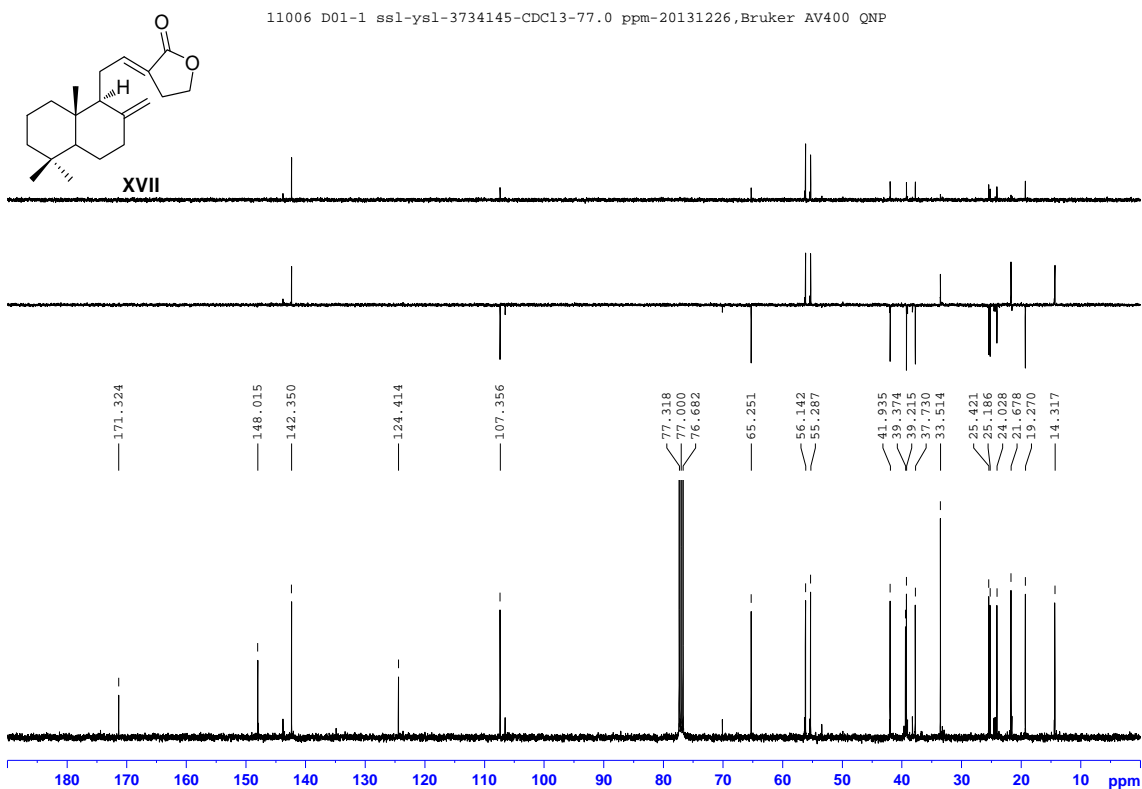


Figure S195. ¹³C-NMR spectra of compound XVII (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl₃, 100 MHz).

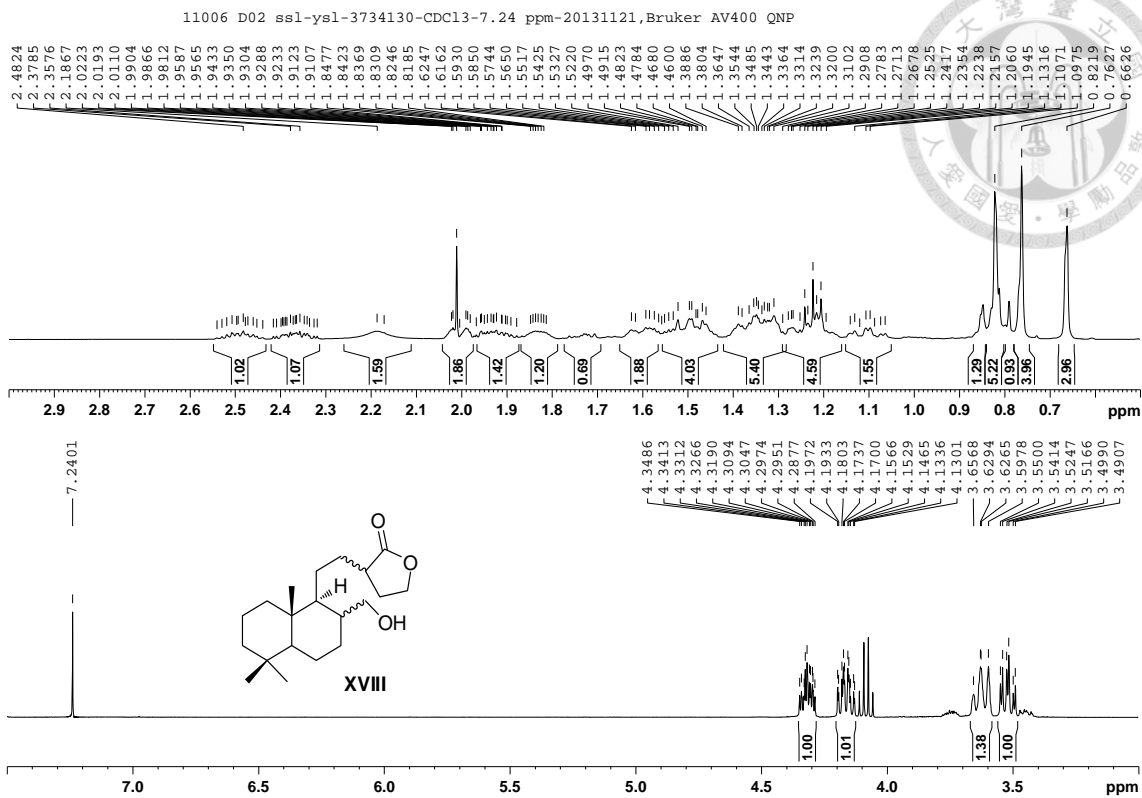


Figure S196. $^1\text{H-NMR}$ spectrum of compound XVIII (CDCl_3 , 400 MHz).

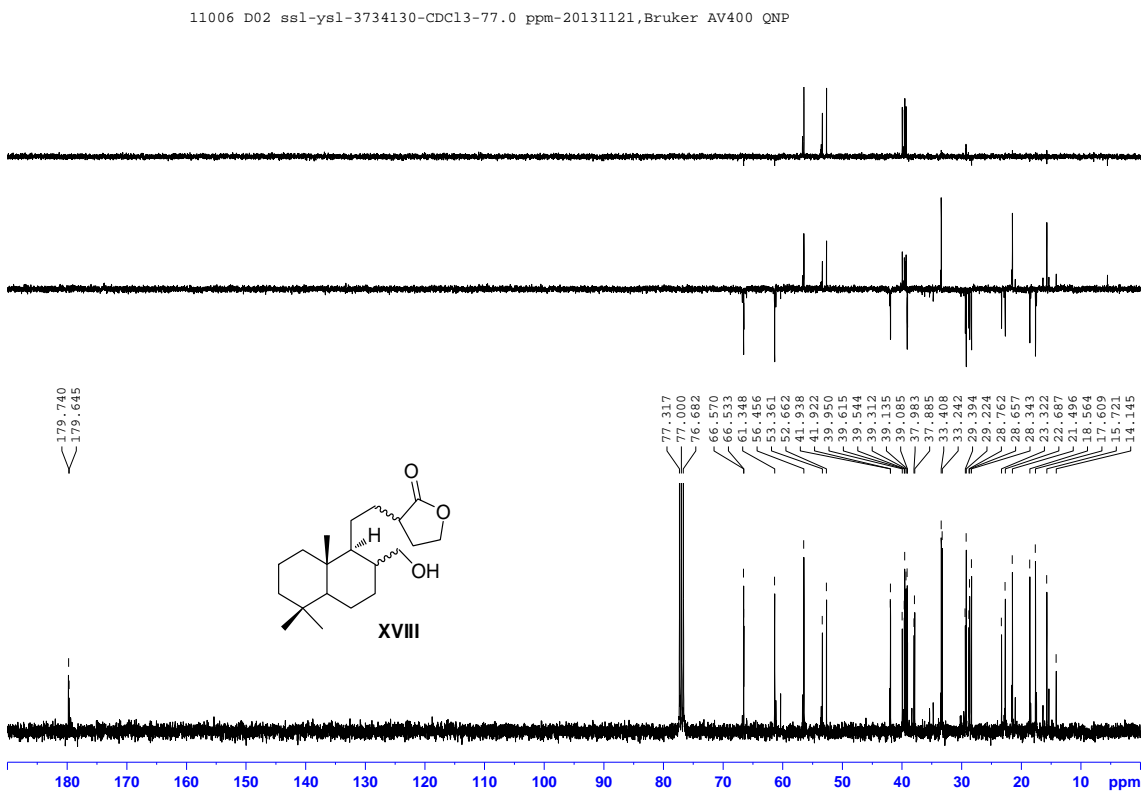


Figure S197. $^{13}\text{C-NMR}$ spectra of compound XVIII (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl_3 , 100 MHz).

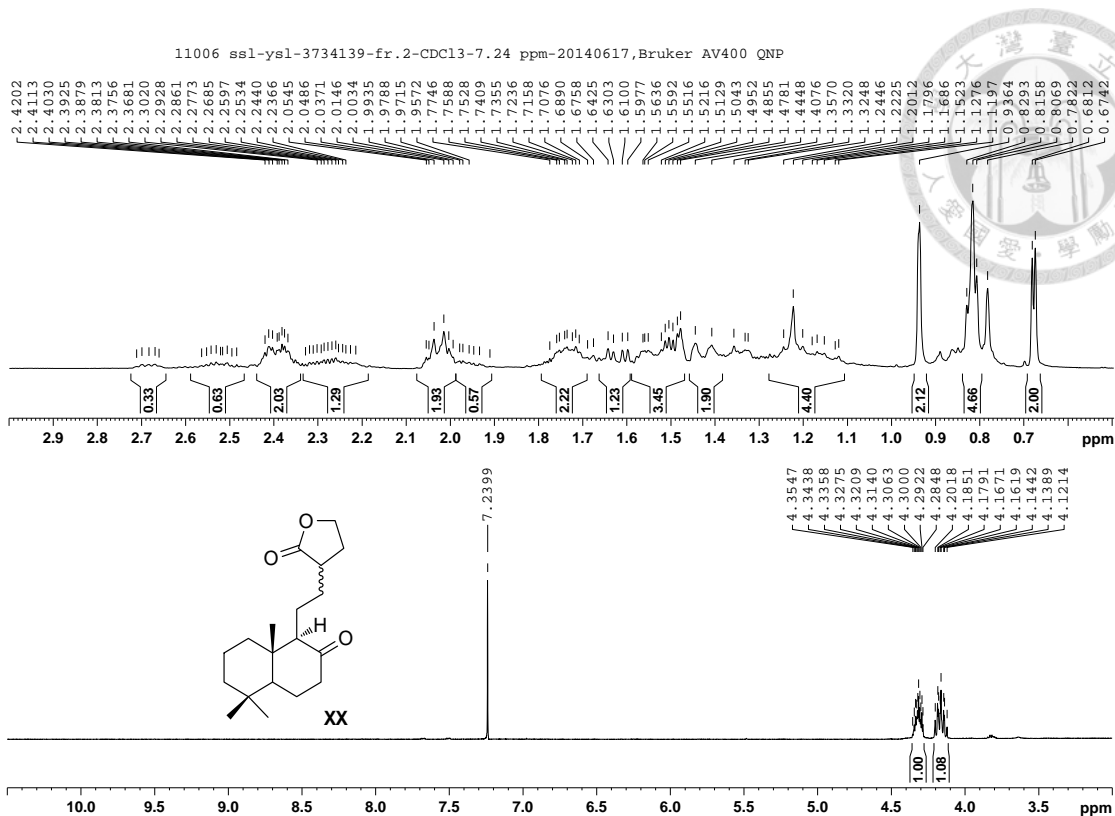


Figure S198. ¹H-NMR spectrum of compound XX (CDCl₃, 400 MHz).

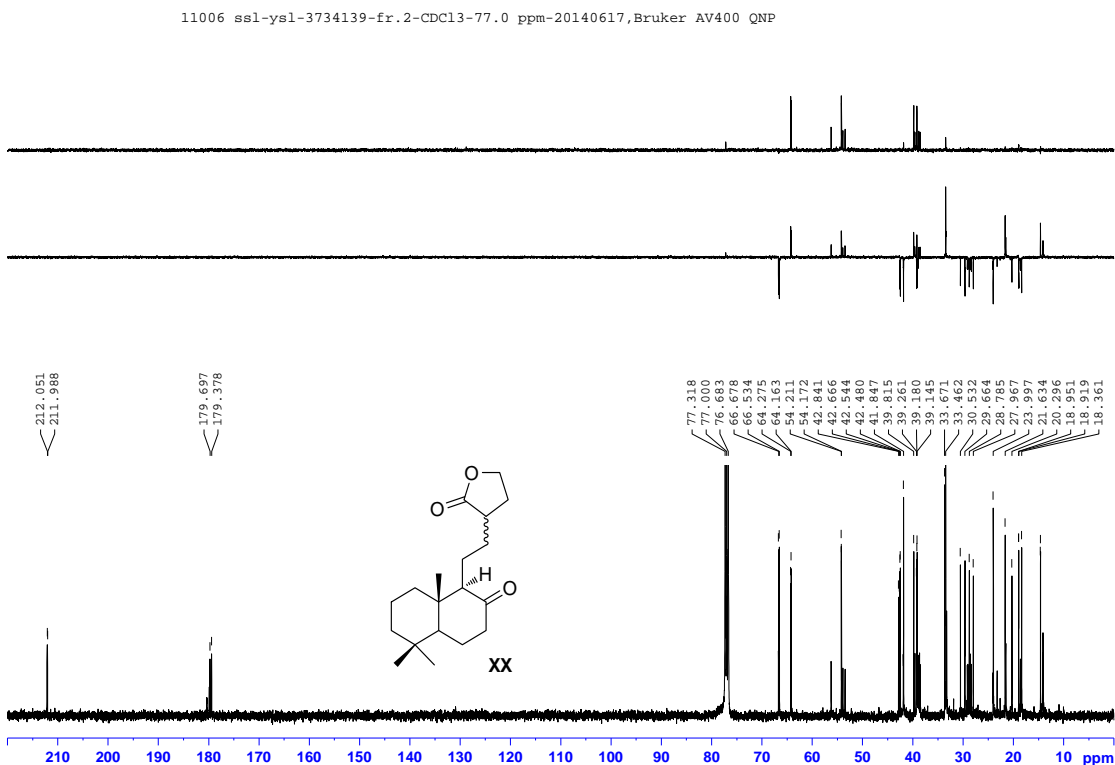


Figure S199. ¹³C-NMR spectra of compound XX (BBD: bot.; DEPT-90: top; DEPT-135: mid.) (CDCl₃, 100 MHz).

