

伍、結果與討論

5-1 結構判定

本次研究中共完成三個天然物 dinklagin C (**11**)、ephedroidin (**13**)、xanthohumol D (**21**)的全合成及十一個衍生物 **15**、**16**、**18**、**19**、**23**、**24**、**26**、**27**、**29**、**30**、**31**的合成。所合成的最終產物皆經由 NMR、FT-IR、EI-MS 來確定其結構。

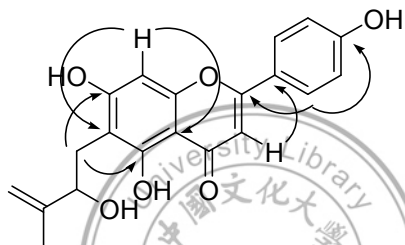
以化合物 **11** 為例，其結構中之 NMR 碳與氫化學位移判定如下：由 ^1H NMR (Fig. 34)圖譜中 δ_{H} 6.92 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)及 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H)互相耦合且其積分值為 2 個氫，因此可以判斷此為 2'、6'及 3'、5'位置上兩組對稱結構的氫， δ_{H} 6.58 (s, 1H)與 6.48 (s, 1H)為兩個單重峰(singlet)， δ_{H} 2.87 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 1H)、3.01 (dd, $J = 13.5, 6.5$ Hz, 1H)及 4.41 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H)為相互耦合的三個氫， δ_{H} 4.71 (s, 1H)、4.78 (s, 1H)及 1.82 (s, 3H)為 isopropenyl 基團，因此綜合以上六個訊號則判斷為 2-hydroxy-3-methyl-3-butenyl group 的化學位移。

由 ^{13}C NMR (Fig. 35)光譜上顯示有 18 個碳訊號，由於在 2'、6'及 3'、5'位置具有對稱結構關係，故在 δ_{C} 129.4 及 117.0 各為 2 個碳，故總數為 20 個碳，而且在 δ_{C} 184.0 則為 carbonyl 的化學位移，和產物相吻合。

由 HMQC 光譜(Fig. 36)可判斷氫對應到一個鍵結的碳，由 HMBC

光譜(Fig. 37)可判斷氫對應到 2 或 3 個鍵結的碳，如下表所示：

position	δ_H	δ_C	HMBC
3	6.58 (s)	103.8	C-2, C-4a, C-1'
8	6.48 (s)	94.7	C-6, C-7 C-4a, C-8a,
2' and 6'	7.83 (d)	129.4	C-2, C-4'
3' and 5'	6.92 (d)	117.0	C-1', C-4'
1''	2.87 (dd) 3.01 (dd)	29.7	C-5, C-6, C-7, C-2'', C-3''
2''	4.41 (t)	76.3	C-6, C-1'', C-3'', C-4'', C-5''
4''	4.71 (s) 4.78 (s)	111.1	C-2'', C-5''
5''	1.82 (s)	17.8	C-2'', C-3'', C-4''



由 HMBC 圖譜中，先由 H-3 的位置去找相對應的碳，發現有四個，但 C-4 (δ_C 184.0) 為 carbonyl group 的碳化學位移，利用 H-2' 和 H-3' 即可對應出連接 hydroxy group 的 C-4' 為 δ_C 162.7，H-2' 則可對應到 C-2 位置而 H-3' 卻對應不到，故得知其 C-2 為 δ_C 166.1，同時也可分辨出 C-2' 和 C-3' 分別為 δ_C 129.4 和 117.0，因為有對稱結構的關係 C-6' 和 C-5' 也是相同為 δ_C 129.4 和 117.0，並可確定 C-1' 為 δ_C 123.4。

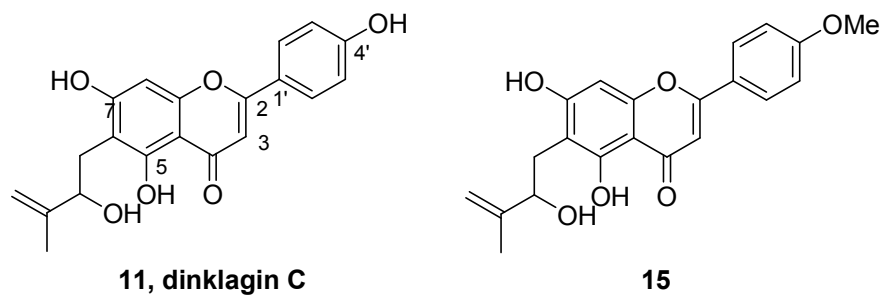
由 H-8 和 H-2'' 即可對出 C-6 為 δ_C 110.5，利用 H-8 和 H-1'' 即可對應出 C-7 為 δ_C 164.5，而從 HMQC 得之 C-1''、C-2''、C-4''、C-5'' 的化學位移分別為 δ_C 29.7、76.3、111.1、17.8，由上述四個位置的氫同

時可對應到 C-3”為 δ_C 148.7，即可確定 C-5 為 δ_C 160.7，H-8 和 H-3 即可對應出 C-4a 為 δ_C 105.1，並且確定 C-8a 為 δ_C 157.6。

化合物 **11** 結構上的氫和碳之化學位移經由上述方法確定出來，其餘的最終產物 **11**、**13**、**15**、**16**、**18**、**21**、**23**、**24**、**26**、**27**、**29**、**30** 及 **31** 亦是使用相同之分析方法確定其結構，結果分別列於 Table 1-7。



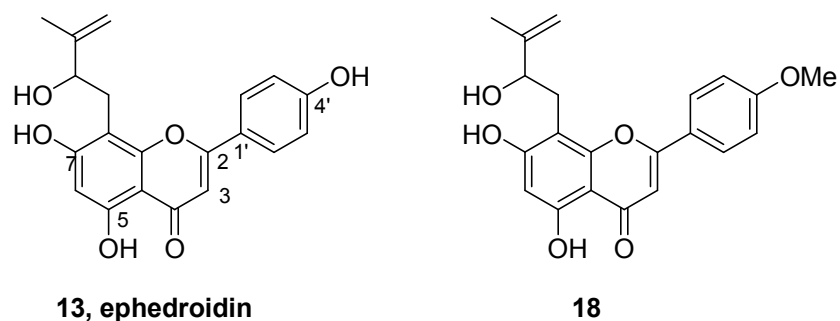
Table 1. The ^1H and ^{13}C NMR data of **11** and **15** in CD_3OD .



position	11		15	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	δ_{C}
2	-	166.1	-	165.6
3	6.58 (s)	103.8	6.60 (s)	104.3
4	-	184.0	-	183.9
4a	-	105.1	-	105.1
5	-	160.7	-	160.7
6	-	110.5	-	110.6
7	-	164.5	-	164.6
8	6.48 (s)	94.7	6.48 (s)	94.7
8a	-	157.6	-	157.6
1'	-	123.4	-	124.6
2' and 6'	7.83 (d, 8.5)	129.4	7.90 (d, 9.0)	129.2
3' and 5'	6.92 (d, 8.5)	117.0	7.06 (d, 9.0)	115.6
4'	-	162.7	-	164.3
1''	2.87 (dd, 13.5, 6.5)	29.7	2.87 (dd, 13.5, 6.5)	29.7
	3.01 (dd, 13.5, 6.5)		3.00 (dd, 13.5, 6.5)	
2''	4.41 (t, 6.5)	76.3	4.40 (t, 6.5)	76.3
3''	-	148.7	-	148.7
4''	4.71 (s)	111.1	4.71 (s)	111.1
	4.78 (s)		4.78 (s)	
5''	1.82 (s)	17.8	1.82 (s)	17.8
4'-OCH ₃	-	-	3.87 (s)	56.1

^a(Multiplicity, J in Hz) in ppm.

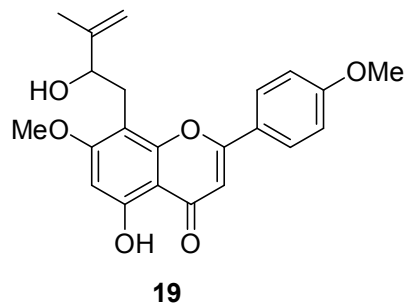
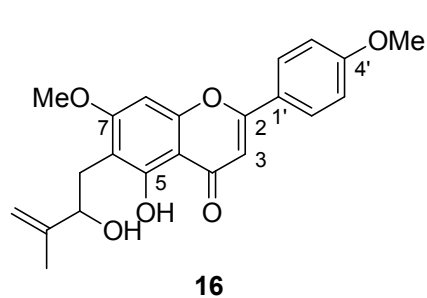
Table 2. The ^1H and ^{13}C NMR data of **13**、**18** and **19** in CD_3OD .



position	13		18	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	δ_{C}
2	-	166.1	-	165.7
3	6.57 (s)	103.8	6.60 (s)	104.1
4	-	184.3	-	184.3
4a	-	105.3 ^b	-	105.4 ^b
5	-	161.3	-	161.3
6	6.24 (s)	99.8	6.25 (s)	99.8
7	-	164.3	-	164.3 ^c
8	-	105.5 ^b	-	105.6 ^b
8a	-	157.0	-	157.0
1'	-	123.5	-	124.8
2' and 6'	7.88 (d, 8.5)	129.6	7.96 (d, 8.5)	129.4
3' and 5'	6.92 (d, 8.5)	117.0	7.06 (d, 8.5)	115.6
4'	-	162.7	-	164.4 ^c
1''	3.06 (dd, 13.5, 7.0) 3.13 (dd, 13.5, 7.0)	30.4	3.06 (dd, 13.5, 7.0) 3.12 (dd, 13.5, 7.0)	30.5
2''	4.44 (t, 7.0)	76.3	4.43 (t, 7.0)	76.3
3''	-	148.8	-	148.8
4''	4.72 (s) 4.78 (s)	111.4	4.72 (s) 4.78 (s)	111.4
5''	1.79 (s)	17.8	1.80 (s)	17.8
4'-OCH ₃	-		3.88 (s)	56.1

^a(Multiplicity, J in Hz) in ppm. ^{b,c}interchangeable

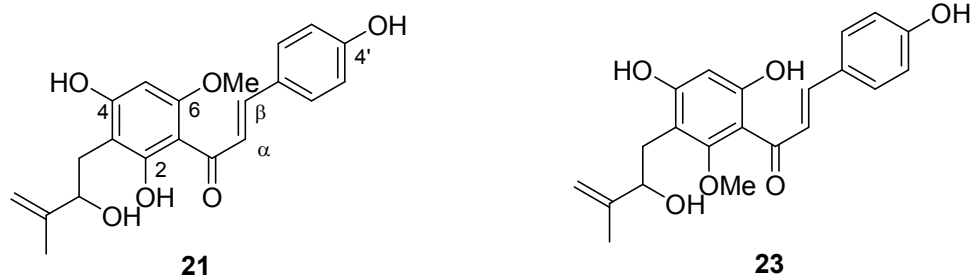
Table 3. The ^1H and ^{13}C NMR data of **16** and **19** in CD_3OD .



position	16		19	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	δ_{C}
2	-	165.8	-	165.0
3	6.63 (s)	104.6	6.67 (s)	104.1
4	-	184.0	-	183.7
4a	-	106.0	-	105.4
5	-	159.9	-	161.9
6	-	111.2	6.45 (s)	95.7
7	-	165.5	-	164.5
8	6.67 (s)	91.1	-	106.5
8a	-	157.9	-	155.9
1'	-	124.5	-	124.7
2' and 6'	7.92 (d, 9.0)	129.3	8.10 (d, 9.0)	129.3
3' and 5'	7.05 (d, 9.0)	115.6	7.13 (d, 9.0)	115.4
4'	-	164.4	-	163.7
1''	2.86 (dd, 13.0, 7.0) 2.95 (dd, 13.0, 7.0)	29.5	3.06 (dd, 13.5, 6.0) 3.10 (dd, 13.5, 8.0)	30.5
2''	4.36 (t, 7.0)	76.0	4.38 (dd, 8.0, 6.0)	75.4
3''	-	148.7	-	149.3
4''	4.65 (s)	111.2	4.70 (s) 4.81 (s)	110.2
5''	1.81 (s)	17.4	1.83 (s)	17.8
7-OCH ₃	3.92 (s)	56.6	3.95 (s)	56.6
4'-OCH ₃	3.87 (s)	56.1	3.92 (s)	56.0

^a(Multiplicity, *J* in Hz) in ppm.

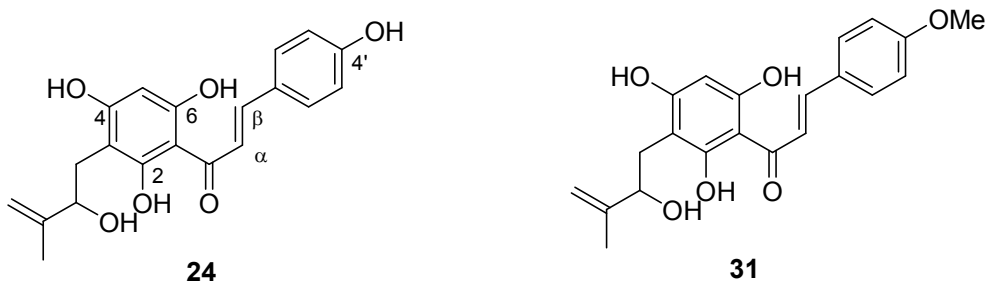
Table 4. The ^1H and ^{13}C NMR data of **21** and **23** in $\text{DMSO-}d_6$.



position	21		23	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	δ_{C}
C=O	-	191.7	-	192.3
α	7.74 (d, 15.5)	123.8	7.50 (d, 15.5)	123.1
β	7.65 (d, 15.5)	142.5	7.62 (d, 15.5)	143.6
1	-	104.5	-	109.1
2	-	165.2	-	160.8
3	-	105.2	-	111.9
4	-	163.3	-	162.5
5	6.05 (s)	91.0	6.15 (s)	98.9
6	-	160.6	-	161.7
1'	-	126.0	-	125.7
2' and 6'	7.56 (d, 8.5)	130.5	7.54 (d, 8.5)	130.5
3' and 5'	6.83 (d, 8.5)	116.0	6.83 (d, 8.5)	116.0
4'	-	159.9	-	160.0
1''	2.63 (dd, 13.5, 6.5) 2.74 (dd, 13.5, 6.5)	28.8	2.64 (dd, 13.5, 6.5) 2.68 (dd, 13.5, 6.5)	29.9
2''	4.21 (t, 6.5)	73.6	4.24 (t, 6.5)	73.6
3''	-	148.0	-	148.4
4''	4.59 (s) 4.63 (s)	109.8	4.67 (s) 4.74 (s)	109.7
5''	1.71 (s)	17.3	1.74 (s)	17.5
2-OH	14.7 (s)	-	-	-
4-OH	10.5 (s)	-	10.5 (br s)	-
6-OH	-	-	12.5 (s)	-
4'-OH	10.0 (s)	-	10.1 (s)	-
2-OMe	-	-	3.62 (s)	62.7
6-OMe	3.86 (s)	55.7	-	-

^a(Multiplicity, J in Hz) in ppm.

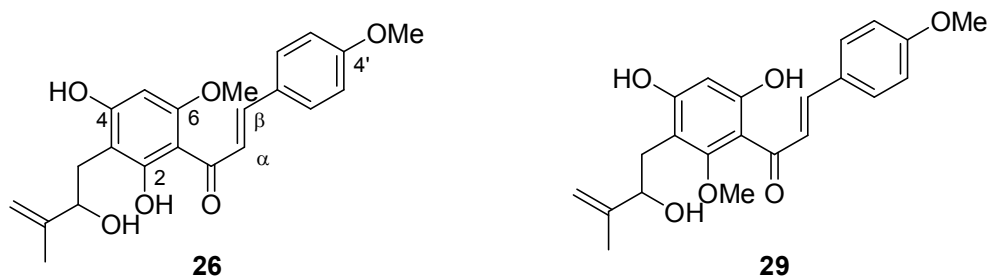
Table 5. The ^1H and ^{13}C NMR data of **24** and **31** in $\text{DMSO-}d_6$.



position	24		31	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	δ_{C}
C=O	-	191.8	-	191.7
α	7.98 (d, 16.0)	124.1	8.03 (d, 16.0)	125.2
β	7.64 (d, 16.0)	142.0	7.67 (d, 16.0)	141.4
1	-	104.0 ^b	-	104.0 ^b
2	-	164.5	-	164.5
3	-	104.1 ^b	-	104.1 ^b
4	-	163.2	-	163.3
5	5.97 (s)	94.5	5.98 (s)	94.5
6	-	160.1	-	160.1
1'	-	126.2	-	127.7
2' and 6'	7.50 (d, 8.5)	130.3	7.62 (d, 9.0)	130.0
3' and 5'	6.82 (d, 8.5)	115.9	7.01 (d, 9.0)	114.6
4'	-	159.8	-	161.0
1''	2.58 (dd, 13.5, 7.0) 2.72 (dd, 13.5, 7.0)	28.9	2.59 (dd, 13.5, 7.0) 2.72 (dd, 13.5, 7.0)	28.9
2''	4.18 (t, 7.0)	73.9	4.18 (m)	73.9
3''	-	148.1	-	148.1
4''	4.60 (s) 4.65 (s)	109.7	4.60 (s) 4.65 (s)	109.7
5''	1.71 (s)	17.4	1.71 (s)	17.4
2-OH	14.3 (s)	-	14.3 (s)	-
4-OH	10.3 (s)	-	10.3 (s)	-
6-OH	10.9 (s)	-	10.9 (s)	-
4'-OH	10.0 (s)	-	-	-
4'-OCH ₃	-	-	3.80 (s)	55.3

^a(Multiplicity, J in Hz) in ppm. ^binterchangeable

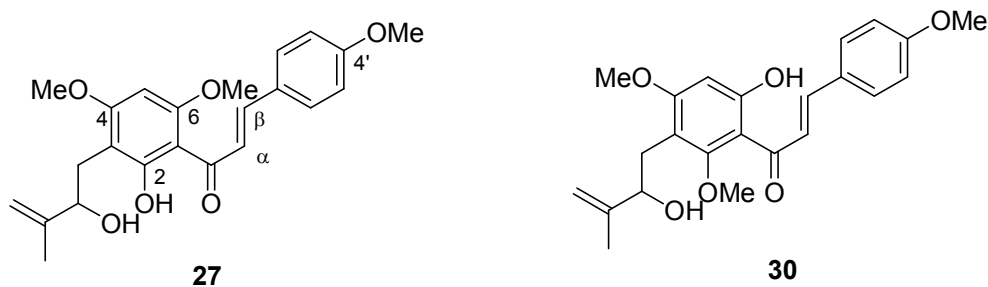
Table 6. The ^1H and ^{13}C NMR data of **26** and **29** in $\text{DMSO-}d_6$.



position	26		29	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	δ_{C}
C=O	-	191.7	-	192.3
α	7.79 (d, 16.0)	125.0	7.55 (d, 16.0)	124.2
β	7.68 (d, 16.0)	141.9	7.65 (d, 16.0)	143.0
1	-	104.5	-	109.2
2	-	165.2	-	161.3
3	-	105.2	-	112.0
4	-	163.4	-	162.5
5	6.05 (s)	91.1	6.16 (s)	98.9
6	-	160.7	-	161.6
1'	-	127.6	-	127.3
2' and 6'	7.66 (d, 9.0)	130.2	7.64 (d, 8.5)	130.2
3' and 5'	7.00 (d, 9.0)	114.6	7.01 (d, 8.5)	114.6
4'	-	161.1	-	160.8
1''	2.63 (dd, 13.0, 7.0) 2.74 (dd, 13.0, 7.0)	28.8	2.64 (dd, 13.5, 7.0) 2.68 (dd, 13.5, 7.0)	29.9
2''	4.21 (t, 7.0)	73.7	4.24 (m)	73.6
3''	-	148.3	-	148.4
4''	4.59 (s) 4.63 (s)	109.8	4.67 (s) 4.74 (s)	109.7
5''	1.71 (s)	17.3	1.74 (s)	17.5
2-OH	14.6 (s)	-	-	-
4-OH	10.6 (s)	-	10.5 (s)	-
6-OH	-	-	12.4 (s)	-
2-OMe	-	-	3.62 (s)	62.7
6-OMe	3.89 (s)	55.7	-	-
4'-OMe	3.83 (s)	55.4	3.80 (s)	55.4

^a(Multiplicity, J in Hz) in ppm.

Table 7. The ^1H and ^{13}C NMR data of **27** and **30** in CDCl_3 .



position	27		30	
	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	δ_{C}	$\delta_{\text{H}}^{\text{a}}$	δ_{C}
C=O	-	193.0	-	192.7
α	7.75 (d, 16.0)	125.2	7.79 (d, 16.0)	123.5
β	7.79 (d, 16.0)	142.6	7.85 (d, 16.0)	143.8
1	-	106.4	-	109.1
2	-	164.7	-	160.9
3	-	107.3	-	112.6
4	-	163.6	-	164.2
5	6.01 (s)	86.6	6.29 (s)	96.3
6	-	161.7	-	165.4
1'	-	128.3	-	127.9
2' and 6'	7.55 (d, 8.5)	130.1	7.58 (d, 8.5)	130.3
3' and 5'	6.91 (d, 8.5)	114.4	6.92 (d, 8.5)	114.4
4'	-	161.4	-	161.6
1''	2.84 (dd, 14.0, 9.0) 2.95 (dd, 14.0, 3.5)	29.1	2.76 (dd, 14.0, 9.0) 2.92 (dd, 14.0, 3.5)	30.0
2''	4.20-4.23 (m)	76.0	4.24 (dd, 9.0, 3.5)	75.7
3''	-	147.9	-	147.6
4''	4.79 (s) 4.97 (s)	109.8	4.83 (s) 4.98 (s)	110.2
5''	1.83 (s)	18.1	1.84 (s)	18.1
2-OH	14.5 (s)	-	-	-
6-OH	-	-	13.4 (s)	-
2-OMe	-	-	3.68 (s)	63.0
4-OMe	3.89 (s)	55.6	3.85 (s)	55.9
6-OMe	3.95 (s)	55.9	-	-
4'-OMe	3.84 (s)	55.4	3.83 (s)	55.4

^a(Multiplicity, J in Hz) in ppm.

5-2 結構與抗發炎活性

總共合成十四個黃酮類最終產物，有 **11、13、15、16、18、19、21、23、24、26、27、29、30** 及 **31**，並且對其作抑制發炎活性的測試，活性部分由國立中國醫藥研究所抗發炎核心實驗室測試完成，結果列於 Table 8。

Table 8. The inhibitory effects of synthesized compounds on LPS-induced nitric oxide (NO) production in RAW264.7 macrophages

Compd	毒性分析 TC ₅₀ (μM)	有效性分析 EC ₅₀ (μM)
11	> 100	17.0
13	> 100	6.28
15	> 100	> 100
16	> 100	> 100
18	> 100	> 100
19	> 100	96.6
21	> 100	23.8
23	> 100	6.78
24	49.1	26.5
26	> 100	27.3
27	> 100	6.70
29	> 100	26.5
30	> 100	28.0
31	> 100	22.4
Positive control-AMG	> 100	22.1

除了 **24** 外，所有化合物在大於 100 μM 濃度下對巨噬細胞 RAW264.7 皆無毒性，不會造成細胞死亡。

化合物 **11**、**13**、**15**、**16**、**18** 及 **19** 的結構為 flavone 類化合物，其中 **11** 及 **13** 顯示具有抗發炎活性，**11** 為天然物 dinklagin C，**13** 為天然物 ephedroidin，兩個化合物苯環上的取代基皆為 hydroxyl group，而將 hydroxyl group 置換成一個或兩個 methoxyl group 的類似物 **15**、**16**、**18** 及 **19** 則顯示沒有抗發炎活性，此結果顯示 flavone 類化合物結構上的 hydroxyl group 在抗發炎活性上扮演重要的角色。

化合物 **21**、**23**、**24**、**26**、**27**、**29**、**30** 及 **31** 的結構為 chalcone 類化合物，皆顯示具有不同程度的抗發炎活性，其中 **21** 為天然物 xanthohumol D，這些化合物的苯環上取代基為 hydroxyl 及 methoxyl groups，抗發炎活性最好的為 **23** 與 **27**，其 EC_{50} 分別為 6.78 與 6.70 μM ，而其他化合物與參考化合物(Aminoguanidine hemisulfate, AMG) 則顯示差不多的活性，但由以上結果無法有效的觀察出這些化合物的結構與抗發炎活性間之關係。

本論文中以簡易的合成方法，合成出三個天然物 dinklagin C (**11**)、ephedroidin (**13**)及 xanthohumol D (**21**)，以及十一個類似物，這些化合物也檢測抗發炎活性，其中 **13**、**23** 與 **27** 顯示很強的抗發炎活性，其 EC_{50} 分別為 6.28、6.78 與 6.70 μM 。