



行政院國家科學委員會專題研究計劃成果報告

降血糖作用之前導化合物合成研究

計畫編號：NCS 90-2320-B-038-060

執行期限：89年8月1日至90年7月31日

主持人：陳繼明 台北醫學大學藥學系

參與人員：蕭宏安 台北醫學大學藥學系；鄭瑞棠 成功大學藥理研究所

一、中文摘要

Isoferulic acid 為降血糖活性成分，對第一型糖尿病較第二型糖尿病老鼠作用較為顯著；今擬以 isoferulic acid 為目標進行構造修飾，合成一系列 isoferulic acid 衍生物，研討化學構造對降血糖藥效影響，23 種類似物經化學製備完成並經光譜分析確認其化學構造。初步選擇十五種化合物進行活性試驗。測試體肌母細胞對葡萄糖吸回作用，發現化合物 6、11、16、22 及 24 的作用較 isoferulic acid (1) 為佳，其中又以化合物 6 及 11 活性最為顯著。

關鍵字：

類似物之化學合成；降血糖作用；構造與活性關係；肌母細胞；葡萄糖回吸作用

Abstract

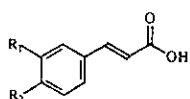
Isoferulic acid (1) has been identified to have *in vivo* antihyperglycemic activity. The lowering effect of plasma glucose by isoferulic acid in IDDM rats is more active than that in NIDDM rats. The antihyperglycemic mechanism is not only to enhance glucose utilization in peripheral tissues but also to reduce hepatic gluconeogenesis. In order to study the structure and activity relationship of isoferulic acid (1), 23 isoferulic acid analogues were prepared by chemical synthesis and their antidiabetic activities were evaluated. All these analogues were characterized by spectrometric analysis. Fifteen compounds were selected to evaluate the glucose uptake of soleus muscle cells from streptozotocin induced diabetic rats. It showed that 6, 11, 16, 22, and 24 were more active than that of isoferulic acid (1). Compound 6 and 11 have the most remarkable activities.

Keywords :

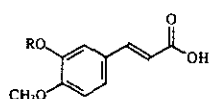
Isoferulic acid analogues; chemical synthesis, hypoglycemic activity; SAR studies; glucose uptake; soleus muscle cells

二、前言

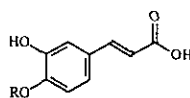
最近文獻常有報告發表天然物含有降血糖之活性成分，例如北升麻 (*Cimicifugae dahurica*)，坊間用以發汗解熱、引赤發泡、升發陽氣，亦具有降血糖及抗發炎的活性。最近徐鳳麟與鄭瑞棠等發現由北升麻分離出活性成分，isoferulic acid (1) 構造上屬 cinnamic acid 衍生物，靜脈注射 isoferulic acid (5~10 mg/kg)，對於先天糖尿病老鼠及 streptozotocin 誘導糖尿病老鼠具降血糖作用，且對前者之藥效比後者強，但對健康老鼠血糖變化輕微^{1,2}。Isoferulic acid 同時對老鼠靜脈 glucose challenge test 引起高血糖具有預防效應，證實本化合物於活體內有增加對葡萄糖利用。從 STZ 誘導之糖尿病鼠肌母細胞離體實驗，發現 isoferulic acid 可以增進肌母細胞對葡萄糖的回吸及增強細胞內肝糖的生合成，isoferulic acid 增進葡萄糖於體內利用而降低血糖，且與胰島素無關。降血糖作用機轉係由於 isoferulic acid 升高 GLUT4 mRNA level；同時可使 PEPCK mRNA level 下降，抑制肝糖的分解而使血中葡萄糖量降低。Isoferulic acid 是已知 cinnamic acid 類簡單化合物，其降血糖之劑量稍大 (5~10 mg/kg)，但與現今降血糖化合物，其化學結構及降血糖機轉完全不同，故 isoferulic acid 可發展具潛力之降血糖前導藥物，透過化學構造修飾，極可能創造比 isoferulic acid 更有效化合物，故本研究主要目的係製備一系列 isoferulic acid 類似化合物，並以離體肌母細胞測試葡萄糖吸回作用篩選其活性，探討其



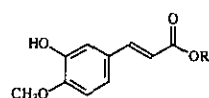
- 1 $R_1=OH; R_2=OCH_3$
 3 $R_1=R_2=OCH_3$
 4 $R_1+R_2=-OCH_2O-$
 6 $R_1=OC_2H_5; R_2=OCH_3$
 8 $R_1=OC_2H_5 (n-); R_2=OCH_3$
 10 $R_1=OCH_2C_6H_5; R_2=OCH_3$



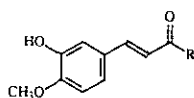
- 11 $R=COCH_3$
 12 $R=COC_2H_5$



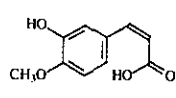
- 14 $R=C_2H_5$
 16 $R=CH_2C_6H_5$



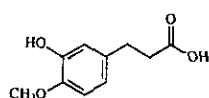
- 17 $R=CH_3$
 18 $R=C_2H_5$
 19 $R=C_6H_5 (n-)$



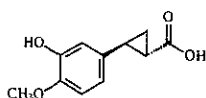
- 20 $R=NHCH_3$
 21 $R=N(CH_3)_2$
 22 $R=N(C_2H_5)_2$
 23 $R=N$ (piperidine ring)
 24 $R=N$ (morpholine ring)
 25 $R=N$ (piperazine ring)



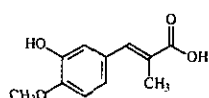
26



27



29

30 $R_1=CH_3; R_2=H$

構造與降血糖的關係，作為設計藥效較強化合物的重要參攷依據。

三、結果及討論

今以 isoferulic acid 為目標進行構造修飾，合成一系列 isoferulic acid 衍生物，研討化學構造對降血糖藥效影響，八種 3、4 位氧烷基取代 (1, 3, 4, 6, 8, 10, 14, 16) 及二種 3 位氧 acyl 基團取代類似物 (11, 12) 係由取代之 benzaldehydes 經 Knoevenagel 縮合反應製備而得，三種酯類類似物 (17~19) 則經由 isoferulic acid 與不同的醇類進行酯化反應而得。Isoferulic acid 經與胺類進行縮合反應，可得六種醯類類似物 (20~25)。isoferulic acid 以紫外光照射可得順式類似物 26。將 isoferulic acid 進行氫化反應可得到飽和類似物 27。若將 isoferulic acid methyl ester 與 diazomethane 及 palladium acetate 進行環化及水解可得環丙烷類似物 29。 α -甲基物 30 由 methyl malonic acid 與 3-hydroxy-4-methoxy benzaldehyde 進行縮合反應而得。共

合成 23 個類似物經光譜分析確認化學構造。初步選擇十五種化合物進行活性試驗。經由 streptozotocin 誘導糖尿病鼠的離體肌母細胞對葡萄糖吸回作用³，發現化合物 6、11、16、22 及 24 的作用較 isoferulic acid 為佳，其中又以化合物 6 及 11 活性最為顯著。由構造與活性關係而言，苯環上第四位 $-OCH_3$ 及不飽和雙鍵乃活性所必需，而三級醯胺、第三位氧乙基取代或第三位氧 acyl 基團取代能增強其降血糖活性。

四、化學合成實驗

3-Hydroxy-4-methoxycinnamic acid (Isoferulic acid) (1)

isovanillin (10.0 g, 65.8 mmole)、malonic acid (13.0g, 125.0 mmole) 溶於 pyridine (20 ml)，並加入 piperidine (5 ml) 迴流一個小時後，冷卻倒入 1:1 稀鹽酸 (10 ml)，有白色沈澱析出。抽濾以乙醇再結晶，得化合物 1，(11.0 g, 86%)；m.p.: 232~234°C (Lit.⁴ 232~233°C)

3,4-Dimethoxycinnamic Acid (3)

取 veratraldehyde (2.0 g, 12.0 mmole)、malonic acid (2.5 g, 24.0 mmole) 溶於 6 ml pyridine，並加入 1 ml piperidine，依化合物 1 之方法製備，以乙醇作再結晶，得化合物 3，(2.2 g, 88%)；m.p.: 182~184°C (Lit.⁵ 180~182°C)；

3,4-Methylenedioxcinnamic acid (4)

取 piperonal (2.0 g, 13.3 mmole)、malonic acid (3.0 g, 28.8 mmole) 溶於 6 ml pyridine，並加入 1 ml piperidine，依化合物 1 之方法製備，以乙醇作再結晶，得化合物 4，(2.1 g, 82%)；m.p.: 244~245°C (Lit.⁶ 242~243°C)

3-Ethoxy-4-methoxybenzaldehyde (5)

取 isovanillin (2.0 g, 13.2 mmole)、ethyl bromide (1.0 ml, 13.4 mmole)、potassium carbonate (1.0 g, 7.2 mmole) 與 10 ml 甲醇，迴流 32 小時，冷卻加水並以二氯甲烷萃取。脫水減壓以甲醇及少許水作再結晶，得化合物 5，(1.7 g, 71%)；m.p.: 51~52°C (Lit.⁷ 51°C)

3-Ethoxy-4-methoxycinnamic acid (6)

取化合物 5 (1.0 g, 5.6 mmole)、malonic acid (1.0 g, 9.6 mmole) 溶於 5 ml pyridine, 並加入 0.1 ml piperidine, 依化合物 1 之方法製備, 以乙醇再結晶, 得化合物 6, (1.0 g, 81 %); m.p.: 176~177°C (Lit.⁸ 176~177.5°C)

4-Methoxy-3-propoxybenzaldehyde (7)

取 isovanillin (2.0 g, 13 mmole)、propyl bromide (2.5 ml, 27.5 mmole)、potassium carbonate (1.0 g, 7.2 mmole)、potassium iodide (1.0 g, 6 mmole) 與 10 ml 甲醇, 依化合物 5 之方法製備, 以乙醇再結晶得化合物 7, (1.9 g, 74 %); m.p.: 48~50°C (Lit.⁹ 51°C)

4-Methoxy-3-propoxycinnamic acid (8)

取化合物 7 (1.0 g, 5.15 mmole)、malonic acid (1.0 g, 9.6 mmole) 溶於 5 ml pyridine, 並加入 0.1 ml piperidine, 依化合物 1 之方法製備, 甲醇作再結晶得化合物 8, (0.97 g, 80 %); m.p.: 158~159°C; IR (KBr) cm^{-1} : 1672 (C=O), 1628 and 1597 (C=C); ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 1.04 (3H, *t*, *J*=7.5 Hz, -CH₃), 1.83~1.90 (2H, *m*, -CH₂-), 3.97 (3H, *s*, 4-OCH₃), 3.99 (2H, *t*, *J*=6.8 Hz, 3-OCH₂-), 6.28 (1H, *d*, *J*=15.9 Hz, H- α), 6.86 (1H, *d*, *J*=8.3 Hz, H-5), 7.06 (1H, *d*, *J*=1.8 Hz, H-2), 7.10 (1H, *dd*, *J*₁=8.3 Hz, *J*₂=1.8 Hz, H-6), 7.70 (1H, *d*, *J*=15.8 Hz, H- β); ¹³C-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 10.4 (-CH₃), 22.4 (-CH₂-), 56.0 (-OCH₃), 70.6 (-OCH₂-), 111.4 (C₅), 111.5 (C₂), 114.7 (C _{β}), 123.0 (C₆), 127.0 (C₁), 147.1 (C _{α}), 148.8 (C₃), 152.0 (C₄), 172.4 (-COOR); EIMS *m/z* (rel.int) (%): 236 [M]⁺ (71), 194 (100), 179 (43), 133 (15), 77 (15), 51 (11). Anal. Calcd for C₁₃H₁₆O₄: C, 66.09; H, 6.83. Found: C, 66.05; H, 6.84.

3-Benzoyloxy-4-methoxybenzaldehyde (9)

取 isovanillin (2.0 g, 13 mmole)、benzyl chloride (2.0 ml, 17.4 mmole)、potassium carbonate (1.0

g, 7.2 mmole) 與 10 ml 甲醇, 依化合物 5 之方法製備, 以乙醇再結晶得化合物 9, (2.3 g, 72 %); m.p.: 61~63°C (Lit.¹⁰ 63°C)

3-Benzoyloxy-4-methoxycinnamic acid (10)

取化合物 9 (2.0 g, 8.3 mmole)、malonic acid (2.0 g, 19.2 mmole) 溶於 5 ml pyridine, 並加入 0.1 ml piperidine, 依化合物 1 之方法製備, 以乙醇作再結晶得化合物 10, (2.15 g, 92 %); m.p.: 214~216°C (Lit.¹¹ 214~216°C)

3-Acetoxy-4-methoxycinnamic acid (11)

取化合物 1 (2.0 g, 10.3 mmole), 無水醋酸酐 (5.0 ml, 52.9 mmole), 滴入濃硫酸三滴於室溫反應五分鐘, 倒入冰水中以甲醇再結晶, 得化合物 11, (2.12 g, 87 %); m.p.: 205~206°C (Lit.¹² 202°C)

4-methoxy-3-Propionoxycinnamic acid (12)

取化合物 1 (1.0 g, 5.15 mmole), propionic anhydride (5.0 ml, 39.0 mmole), 依化合物 11 之方法製備, 可得白色沈澱。以乙醇再結晶, 得化合物 12, (0.31 g, 24 %); m.p.: 160~162°C; IR (KBr) cm^{-1} : 1761 (-OC=O), 1674 (C=O), 1627 and 1608 (C=C); ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 1.27 (3H, *t*, *J*=7.6 Hz, -CH₃), 2.61 (2H, *q*, *J*=7.6 Hz, -CH₂-), 3.84 (3H, *s*, 4-OCH₃), 6.28 (1H, *d*, *J*=15.8 Hz, H- α), 6.95 (1H, *d*, *J*=8.6 Hz, H-5), 7.25 (1H, *d*, *J*=2.0 Hz, H-2), 7.37 (1H, *dd*, *J*₁=8.5 Hz, *J*₂=2.1 Hz, H-6), 7.68 (1H, *d*, *J*=15.9 Hz, H- β); ¹³C-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 9.1 (-CH₃), 27.3 (-CH₂-), 56.0 (-OCH₃), 112.3 (C₅), 115.7 (C _{α}), 122.2 (C₂), 127.2 (C₁), 128.0 (C₆), 140.2 (C₃), 145.8 (C _{β}), 153.3 (C₄), 172.0 (-OCOR), 172.3 (-COOH); EIMS *m/z* (rel.int) (%): 250 [M]⁺ (14), 194 (100), 179 (23), 57 (28). Anal. Calcd for C₁₃H₁₄O₅: C, 62.39; H, 5.64. Found: C, ; H.

4-Ethoxy-3-hydroxybenzaldehyde (13)

取 3,4-dihydroxybenzaldehyde (2.0 g, 14.5 mmole)、potassium carbonate (2.0 g, 14.5

mmole)、ethyl bromide (1.2 ml, 16.1 mmole) 及 DMF (20 ml), 於油浴下攪拌 20 小時, 加水並以 ethyl acetate 萃取, 脫水, 加入少量甲醇及水並以甲醇及少量水再結晶, 得化合物 **13**, (1.03g, 43 %); m.p.: 127~128°C (Lit.¹³ 125~126°C)

4-Ethoxy-3-hydroxycinnamic acid (14)

取化合物 **13** (1.0 g, mmole)、malonic acid (1.0 g, 9.6 mmole) 溶於 pyridine (5 ml), 並加入 piperidine (0.5 ml), 依化合物 **1** 之方法製備, 以乙醇作再結晶得化合物 **14**, (1.07g, 85 %); m.p.: 211~212°C (Lit.¹⁴ 208~209°C)

4-Benzyloxy-3-hydroxybenzaldehyde (15)

取 3,4-dihydroxybenzaldehyde (2.0 g, 14.5 mmole)、potassium carbonate (2.0 g, 14.5 mmole)、benzyl bromide (2.0 ml, 16.8 mmole) 及 DMF (20 ml), 依化合物 **13** 之方法製備, 以 ether 再結晶得化合物 **15**, (1.02 g, 31 %); m.p.: 119~121°C (Lit.¹⁵ 120~121°C)

4-Benzyloxy-3-hydroxycinnamic acid (16)

取化合物 **15** (1.0 g, 4.4 mmole)、malonic acid (1.0 g, 9.6 mmole) 溶於 pyridine (5 ml), 並加入 piperidine (0.5 ml), 依化合物 **1** 之方法製備, 以乙醇作再結晶得化合物 **16**, (0.98 g, 87 %); m.p.: 191~192°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3547 (Ar-OH), 1685 (C=O), 1669 and 1612 (C=C); ¹H-NMR (500MHz, DMSO-*d*₆) δ : 5.15 (2H, *s*, -CH₂-), 6.22 (1H, *d*, *J*=16.0 Hz, H- α), 6.99 (1H, *d*, *J*=8.4 Hz, H-5), 7.04 (1H, *dd*, *J*₁=8.3 Hz, *J*₂=1.8 Hz, H-6), 7.08 (1H, *d*, *J*=1.8 Hz, H-2), 7.31 (1H, *t*, *J*=7.3 Hz, H-4'), 7.37 (2H, *t*, *J*=7.5 Hz, H-3' and H-5'), 7.43 (1H, *d*, *J*=16.0 Hz, H- β), 7.46 (2H, *d*, *J*=7.3 Hz, H-2' and H-5'), 9.23 (1H, *s*, Ar-OH), 12.18 (1H, *bs*, -COOH); ¹³C-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 69.7 (-CH₂-), 113.8 (C₅), 114.5 (C₂), 116.4 (C _{α}), 120.7 (C₆), 127.3 (C₁), 127.6 (C₂' & C₆'), 127.8 (C₄'), 128.3 (C₃' & C₅'), 137.0 (C₁'), 144.1 (C _{β}), 147.0 (C₃),

148.7 (C₄), 167.7 (-COOH); EIMS *m/z* (rel.int) (%): 270 [M]⁺ (4), 91 (100), 65 (12), 51 (5). Anal. Cald for C₁₆H₁₄O₄: C, 71.10; H, 5.22. Found: C, 70.84; H, 5.26.

Methyl 3-hydroxy-4-methoxycinnamate (17)

取化合物 **1** (1.0 g, 5.1 mmole), *p*-TsOH (0.1 g, 0.5 mmole), 及無水甲醇 (40 ml, 1 mole) 於氮氣迴流 24 小時, 濃縮以二氯甲烷稀釋, 脫水, 濃縮後析出以乙醇再結晶, 得化合物 **17**, (0.87 g, 81 %); m.p.: 76~78°C (Lit.¹⁶ 78~79°C)

Ethyl 3-hydroxy-4-methoxycinnamate (18)

取化合物 **1** (1.0 g, 5.1 mmole), *p*-TsOH (0.1 g, 0.5 mmole), 及無水乙醇 (60 ml, 1 mole) 共置於 250 ml 梨形瓶中, 依化合物 **5** 之方法製備, 後析出黃色結晶, 以正己烷洗, 得化合物 **18**, (0.98 g, 86 %); m.p.: 55~57°C; IR (KBr) cm^{-1} : 3364 (Ar-OH), 1698 (C=O), 1640 and 1613 (C=C); ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 1.31 (3H, *t*, *J*=7.1 Hz, -CH₃), 3.90 (3H, *s*, 4-OCH₃), 4.23 (2H, *q*, *J*=7.1 Hz, -OCH₂-), 6.26 (1H, *d*, *J*=15.8 Hz, H- α), 6.82 (1H, *d*, *J*=8.3 Hz, H-5), 7.00 (1H, *dd*, *J*₁=8.3 Hz, *J*₂=2.1 Hz, H-6), 7.11 (1H, *d*, *J*=2.3 Hz, H-2), 7.57 (1H, *d*, *J*=15.9 Hz, H- β); ¹³C-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 14.3 (CH₃), 56.0 (-OCH₃), 60.3 (-CH₂-), 110.5 (C₅), 113.0 (C₂), 116.4 (C _{α}), 121.7 (C₆), 128.1 (C₁), 144.4 (C _{β}), 145.9 (C₃), 148.4 (C₄), 167.3 (-COOR); EIMS *m/z* (rel.int) (%): 222 [M]⁺ (100), 177 (86), 145 (26), 133 (32), 150 (56), 89 (61), 77 (59), 51 (64). Anal. Cald for C₁₂H₁₄O₄: C, 64.85; H, 6.35. Found: C, 65.68; H, 6.88.

Propyl 3-hydroxy-4-methoxycinnamate (19)

取化合物 **1** (1.0 g, 5.1 mmole), *p*-TsOH (0.1 g, 0.5 mmole), 及無水正丙醇 (75 ml, 1 mole), 依化合物 **17** 之方法製備, 可得黃色油狀物, 經

silica gel (60 mesh) 管柱層析，並以二氯甲烷作為沖提液，可得油狀 **19**，(1.08 g, 89%)；IR (KBr) cm^{-1} : 3545 (Ar-OH), 1701 (C=O), 1655 and 1618 (C=C)； $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 0.96 (3H, *t*, $J=7.4$ Hz, $-\text{CH}_3$), 1.70 (2H, *sxt*, $J=7.13$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 3.89 (3H, *s*, 4-OCH₃), 4.13 (2H, *t*, $J=6.8$ Hz, $-\text{OCH}_2-$), 6.27 (1H, *d*, $J=15.9$ Hz, H- α), 6.81 (1H, *d*, $J=8.3$ Hz, H-5), 7.00 (1H, *dd*, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, H-6), 7.11 (1H, *d*, $J=2.0$ Hz, H-2), 7.56 (1H, *d*, $J=16.0$ Hz, H- β)； $^{13}\text{C-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 10.4 ($-\text{CH}_3$), 22.1 ($-\text{CH}_2-$), 55.9 ($-\text{OCH}_3$), 66.0 ($-\text{OCH}_2-$), 110.5 (C_5), 113.0 (C_2), 116.3 (C_α), 121.7 (C_6), 128.1 (C_1), 144.4 (C_β), 145.8 (C_3), 148.5 (C_4), 167.4 ($-\text{COOR}$)；EIMS m/z (rel.int) (%): 236 [M]⁺ (74), 194 (82), 177 (100), 150 (43), 89 (33)。Anal. Cald for $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_4$: C, 66.09; H, 6.83。Found: C, 65.68; H, 6.88。

3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-*N*-methylacrylamide (**20**)

取化合物 **1** (1.0 g, 5.15 mmole)、氯仿 (10 ml)、及新鮮蒸餾之 SOCl_2 (1 ml, 14 mmole) 迴流二個小時，濃縮以正己烷洗三次，得黃色澄明油狀之 3-hydroxy-4-methoxycinnamoyl chloride，將此化合物溶於二氯甲烷 (10 ml)。另取 methylamine 40% 水溶液 (5 ml, 58 mmole) 懸浮於二氯甲烷 (10 ml)，於冰浴下攪拌，並緩慢滴加入 3-hydroxy-4-methoxycinnamoyl chloride。攪拌 0.5 小時。以二氯甲烷萃取，並以 1% 鹽酸及水洗，二氯甲烷層並乾燥脫水，濃縮得白色粉末，以氯仿再結晶，得化合物 **20**，(0.32g, 30%)；m.p.: 151~153°C；IR (KBr) cm^{-1} : 3347 (Ar-OH), 3244 ($-\text{NH}$), 1648 (Amide-I), 1585 and 1533 (C=C), 1556 (Amide-II)； $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ : 2.68 (3H, *d*, $J=4.7$ Hz, N-CH_3), 3.77 (3H, *s*, 4-OCH₃), 6.35 (1H, *d*, $J=15.7$ Hz, H- α), 6.91 (1H, *d*, $J=8.3$ Hz, H-5), 6.94

(1H, *dd*, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, H-6), 6.97 (1H, *d*, $J=1.7$ Hz, H-2), 7.25 (1H, *d*, $J=15.7$ Hz, H- β), 7.93 (1H, *q*, $J=4.6$ Hz, $-\text{NH}-$), 9.15 (1H, *s*, Ar-OH)； $^{13}\text{C-NMR}$ (500MHz, DMSO-d_6) δ : 25.6 ($-\text{NCH}_3$), 55.6 ($-\text{OCH}_3$), 112.1 (C_5), 113.3 (C_2), 119.4 (C_α), 120.2 (C_6), 127.8 (C_1), 138.4 (C_β), 146.7 (C_3), 149.1 (C_4), 165.7 ($-\text{CON}-$)；EIMS m/z (rel.int) (%): 207 [M]⁺ (100), 177 (90), 145 (26), 117 (21), 89 (22), 78 (22), 51 (23)。Anal. Cald for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_3$: C, 63.76; H, 6.32; N, 6.76。Found: C, 63.53; H, 6.27; N, 6.49。

3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-*N,N*-dimethylacrylamide (**21**)

取化合物 **1** (1.0 g, 5.15 mmole)、氯仿 (10 ml)、及新鮮蒸餾之 SOCl_2 (1 ml, 14 mmole) 製成 3-hydroxy-4-methoxycinnamoyl chloride，再與 dimethylamine (5 ml, 49 mmole)，依化合物 **20** 之方法製備，以甲醇作再結晶，可得化合物 **21**，(0.73g, 64%)；m.p.: 160~162°C；IR (KBr) cm^{-1} : 3158 (Ar-OH), 1645 (Amide), 1586 and 1534 (C=C)； $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 3.06 (3H, *bs*, N-CH_3), 3.08 (3H, *bs*, N-CH_3), 3.88 (3H, *s*, 4-OCH₃), 6.71 (1H, *d*, $J=15.2$ Hz, H- α), 6.80 (1H, *d*, $J=8.3$ Hz, H-5), 6.98 (1H, *dd*, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=1.9$ Hz, H-6), 7.15 (1H, *d*, $J=1.9$ Hz, H-2), 7.56 (1H, *d*, $J=15.4$ Hz, H- β)； $^{13}\text{C-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 36.0 and 37.4 ($-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 56.0 ($-\text{OCH}_3$), 110.6 (C_5), 112.6 (C_2), 115.4 (C_α), 121.6 (C_6), 129.0 (C_1), 142.2 (C_β), 145.8 (C_3), 148.0 (C_4), 167.0 ($-\text{CON}-$)；EIMS m/z (rel.int) (%): 221 [M]⁺ (71), 177 (100), 145 (28), 117 (20), 89 (21), 77 (14), 51 (13)。Anal. Cald for $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 65.14; H, 6.83; N, 6.33。Found: C, 65.13; H, 7.21; N, 6.28。

3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-*N,N*-diethylacrylamide (22)

取化合物 **1** (1.0 g, 5.15 mmole)、氯仿 (10 ml)、及新鮮蒸餾之 SOCl_2 (1 ml, 14 mmole) 製成 3-hydroxy-4-methoxycinnamoyl chloride, 再與 diethylamine (4 ml, 38 mmole), 依化合物 **20** 之方法製備, 經 silica gel (60 mesh) 管柱層析, 並以 Ethyl acetate : n-Hexane = 1 : 1 為沖提液純化, 以 Ethyl acetate 及少量 n-Hexane 再結晶, 得化合物 **22**, (0.53g, 41.3 %) ; m.p. : 99.5 ~ 101.5°C ; IR (KBr) cm^{-1} : 3155 (Ar-OH), 1643 (Amide), 1583 and 1528 (C=C) ; $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.17 (3H, *bs*, N-C- CH_3), 1.22 (3H, *bs*, N-C- CH_3), 3.45 (4H, *bs*, N-(CH_2 -C) $_2$), 3.88 (3H, *s*, 4-OCH $_3$), 5.92 (1H, *s*, Ar-OH), 6.65 (1H, *d*, $J=15.4$ Hz, H- α), 6.80 (1H, *d*, $J=8.3$ Hz, H-5), 6.98 (1H, *dd*, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, H-6), 7.15 (1H, *d*, $J=2.1$ Hz, H-2), 7.60 (1H, *d*, $J=15.3$ Hz, H- β) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 13.2 and 15.0 (-N(C-CH_3) $_2$), 41.1 and 42.3 (-N(CH_2 -C) $_2$), 56.0 (-OCH $_3$), 110.5 (C $_5$), 112.5 (C $_2$), 115.8 (C $_{\alpha}$), 121.6 (C $_6$), 129.1 (C $_1$), 142.1 (C $_{\beta}$), 145.8 (C $_3$), 148.0 (C $_4$), 166.0 (-CON-); EIMS m/z (rel.int) (%) : 249 [M] $^+$ (70), 177 (100), 145 (24), 117 (16), 89 (19), 72 (20). Anal. Calcd for C $_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3$: C, 67.45; H, 7.68; N, 5.62. Found : C, 67.46; H, 7.10; N, 5.48.

1-(3'-Hydroxy-4'-methoxycinnamoyl)pyrrolidine (23)

取化合物 **1** (1.0 g, 5.15 mmole)、氯仿 (10 ml)、及新鮮蒸餾之 SOCl_2 (1 ml, 14 mmole) 製成 3-hydroxy-4-methoxycinnamoyl chloride, 再與 pyrrolidine (4 ml, 50 mmole), 依化合物 **20** 之方法製備, 以乙醇再結晶, 得化合物 **23**, (0.77g, 61 %) ; m.p. : 160.5 ~ 161.5°C ; IR (KBr) cm^{-1} : 3177 (Ar-OH), 1645 (Amide), 1581 and 1533 (C=C) ; $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3)

δ : 1.92 (4H, *bs*, 3' and 4'-CH $_2$ -), 3.57 (4H, *t*, $J=6.7$ Hz, 2' and 5'-CH $_2$ -), 3.89 (3H, *s*, 4-OCH $_3$), 6.56 (1H, *d*, $J=15.3$ Hz, H- α), 6.80 (1H, *d*, $J=8.3$ Hz, H-5), 6.99 (1H, *dd*, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, H-6), 7.17 (1H, *d*, $J=2.0$ Hz, H-2), 7.60 (1H, *d*, $J=15.5$ Hz, H- β) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 24.3 and 26.1 (C $_3$ and C $_4$), 46.1 and 46.6 (C $_2$ and C $_5$), 56.0 (-OCH $_3$), 110.6 (C $_5$), 112.8 (C $_2$), 116.8 (C $_{\alpha}$), 121.5 (C $_6$), 128.9 (C $_1$), 141.7 (C $_{\beta}$), 145.9 (C $_3$), 148.2 (C $_4$), 165.1 (-CON-); EIMS m/z (rel.int) (%) : 247 [M] $^+$ (56), 177 (100), 145 (27), 117 (18), 89 (22), 70 (33). Anal. Calcd for C $_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_3$: C, 68.00; H, 6.93; N, 5.66. Found : C, 65.33; H, 7.10; N, 5.48.

1-(3'-Hydroxy-4'-methoxycinnamoyl)piperidine (24)

取化合物 **1** (1.0 g, 5.15 mmole)、氯仿 (10 ml)、及新鮮蒸餾之 SOCl_2 (1 ml, 14 mmole) 製成 3-hydroxy-4-methoxycinnamoyl chloride, 再與 piperidine (4 ml, 40 mmole), 依化合物 **20** 之方法製備, 以甲醇再結晶得化合物 **24**, (0.64g, 48 %) ; m.p. : 160 ~ 161°C ; IR (KBr) cm^{-1} : 3163 (Ar-OH), 1638 (Amide), 1572 and 1534 (C=C) ; $^1\text{H-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 1.58 (4H, *qui*, $J=5.5$ Hz, 3' and 5'-CH $_2$ -), 1.65 (2H, *qui*, $J=5.5$ Hz, 4'-CH $_2$ -), 3.59 (4H, *bs*, 2' and 6'-CH $_2$ -), 3.89 (3H, *s*, 4-OCH $_3$), 6.73 (1H, *d*, $J=15.2$ Hz, H- α), 6.80 (1H, *d*, $J=8.3$ Hz, H-5), 6.97 (1H, *dd*, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=2.0$ Hz, H-6), 7.14 (1H, *d*, $J=2.1$ Hz, H-2), 7.54 (1H, *d*, $J=15.3$ Hz, H- β) ; $^{13}\text{C-NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ : 24.7 (C $_4$), 26.0 and 26.4 (C $_3$ and C $_5$), 46.0 and 47.3 (C $_2$ and C $_6$), 56.0 (-OCH $_3$), 110.6 (C $_5$), 112.6 (C $_2$), 115.7 (C $_{\alpha}$), 121.4 (C $_6$), 129.1 (C $_1$), 142.1 (C $_{\beta}$), 145.8 (C $_3$), 147.9 (C $_4$), 165.6 (-CON-); EIMS m/z (rel.int) (%) : 261 [M] $^+$ (100), 177 (78), 145 (22), 117 (20), 84 (46),

55 (15)。Anal. Calcd for $C_{15}H_{19}NO_3$: C, 68.94; H, 7.33; N, 5.36。Found: C, 68.78; H, 7.32; N, 5.36。

1-(3'-Hydroxy-4'-methoxycinnamoyl)morpholine (25)

取化合物 **1** (1.0 g, 5.15 mmole)、氯仿 (10 ml)、及新鮮蒸餾之 $SOCl_2$ (1 ml, 14 mmole) 製成 3-hydroxy-4-methoxycinnamoyl chloride, 再與 morpholine (1 ml, 11.5 mmole), 依化合物 **20** 之方法製備, 以甲醇作再結晶, 得化合物 **25**, (0.64g, 48%) ; m.p.: 195~197°C ; IR (KBr) cm^{-1} : 3180 (Ar-OH), 1643 (Amide), 1574 and 1533 (C=C) ; 1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ : 3.62 (4H, *bs*, 2' and 6'- CH_2 -), 3.70 (4H, *s*, 3' and 5'- CH_2 -), 3.90 (3H, *s*, 4-OCH₃), 5.73 (1H, *s*, Ar-OH), 6.67 (1H, *d*, $J=15.3$ Hz, H- α), 6.81 (1H, *d*, $J=8.3$ Hz, H-5), 6.98 (1H, *dd*, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=1.7$ Hz, H-6), 7.13 (1H, *d*, $J=1.7$ Hz, H-2), 7.59 (1H, *d*, $J=15.3$ Hz, H- β) ; ^{13}C -NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ : 42.5 and 46.2 (C_2 and C_6'), 56.0 (-OCH₃), 66.9 (C_3' and C_5'), 110.5 (C_5), 112.5 (C_2), 114.5 (C_α), 121.7 (C_6), 128.8 (C_1), 143.1 (C_β), 145.9 (C_3), 148.1 (C_4), 165.8 (-CON-); EIMS m/z (rel.int) (%): 263 [M]⁺ (28), 177 (100), 145 (21), 117 (24), 89 (37), 78 (27), 56 (48)。Anal. Calcd for $C_{14}H_{17}NO_4$: C, 63.87; H, 6.51; N, 5.32。Found: C, 63.46; H, 6.53; N, 4.83。

cis-3-Hydroxy-4-methoxycinnamic acid (26)

取化合物 **1** (2g, 10.3 mmole), 溶於 DMF (5 ml), 氬氣下, 以 5.5 瓦 UV 燈照射 2 小時。將反應液濃縮後, 以 silica gel (60 mesh) 作管柱層析, 並以二氯甲烷: 甲醇 = 100:1 為沖提液純化, 以甲醇作再結晶得化合物 **26**, (0.42 g, 21%) ; m.p.: 103~105°C ; IR (KBr) cm^{-1} : 3525 (Ar-OH), 1697 (C=O), 1608 and 1579 (C=C) ; 1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ : 3.78 (3H, *s*, 4-OCH₃), 5.75 (1H, *d*, $J=12.9$ Hz, H- α), 6.70 (1H, *d*, $J=12.9$ Hz, H- β),

6.89 (1H, *d*, $J=8.4$ Hz, H-5), 7.09 (1H, *dd*, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=1.6$ Hz, H-6), 7.28 (1H, *d*, $J=1.7$ Hz, H-2) ; EIMS m/z (rel.int) (%): 194 [M]⁺ (100), 179 (38), 133 (37), 105 (15), 77 (15)。

3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)propionic acid (27)

取化合物 **1** (1.0 g, 5.15 mmole)、10% palladium charcoal (0.1 g) 及 12% potassium hydroxide (20 ml), 充入氬氣, 並用 Parr Shaker 反應振搖一小時。用 celite 濾除, 濾液以 6N 鹽酸酸化, 並用 ethyl acetate 萃取, 乾燥脫水濃縮後, 以 ether 再結晶, 得化合物 **27**, (0.82 g, 81.2%) ; m.p.: 145~148°C (Lit.¹⁷ 146~150°C)

trans-2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl) cyclopropanecarboxylic acid methyl ester (28)

取氬氧化鉀 (2.0 g, 35.8 mmole) 溶於乙醚 (10 ml)、蒸餾水 (10 ml), 及 carbitol (30 ml) 中, 加熱至 65°C。另取 N-nitroso-N-methyl-4-toluenesulfonamide (10 g, 46.7 mmole) 溶於乙醚 (50 ml), 並將其緩慢滴入上述之反應液中, 即生成 diazomethane 黃色氣體。將此新鮮蒸餾出的 diazomethane 乙醚溶液, 於 -5 ~ -10°C 之下, 緩慢滴入另一含有化合物 **17** (2.0 g, 4.8 mmole)、乙醚 (40 ml)、二氯甲烷 (16 ml), 及 palladium (II) acetate (16 mg) 的反應液中, 於 -5 ~ -10°C 之下繼續攪拌一個小時。待反應完全後, 將未反應之 palladium (II) acetate 以 celite 過濾, 反應減壓得黃褐色油狀物。經 silica gel (60 mesh) 管柱層析, 並以氯仿: 甲醇 = 200:1 為沖提液, 即得油狀化合物 **28** (1.8 g, 86%) ; IR (KBr) cm^{-1} : 3544 (Ar-OH), 1725 (C=O) ; 1H -NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ : 1.23 (1H, *ddd*, $J_{1'3'\alpha}=8.3$ Hz, $J_{2'3'\alpha}=6.5$ Hz, $J_{3'\alpha3'\beta}=4.6$ Hz, H-3' α), 1.52 (1H, *qui*, $J_{1'3'\beta}=4.7$ Hz, $J_{2'3'\beta}=9.3$ Hz, $J_{3'\alpha3'\beta}=4.7$ Hz, H-3' β), 1.80 (1H, *sep*, $J_{1'2}=4.1$ Hz, $J_{1'3'\alpha}=8.6$ Hz, $J_{1'3'\beta}=4.8$ Hz, H-1'), 2.43 (1H, *ddd*, $J_{1'2}=4.0$ Hz, $J_{2'3'\alpha}=6.3$ Hz, $J_{2'3'\beta}=9.3$ Hz, H-2'), 3.68 (3H, *s*, -OCH₃), 3.82 (3H,

s, 4-OCH₃) , 5.73 (1H, *bs*, Ar-OH) , 6.60 (1H, *dd*, $J_1=8.2$ Hz, $J_2=2.1$ Hz, H-6) , 6.62 (1H, *d*, $J=2.0$ Hz, H-2) , 6.73 (1H, *d*, $J=8.2$ Hz, H-5) ; ¹³C-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 16.7 (C_{3'}) , 23.7 (C_{1'}) , 25.8 (C_{2'}) , 51.8 (-OCH₃) 56.0 (4-OCH₃) , 110.7 (C₅) , 112.3 (C₂) , 118.1 (C₆) , 133.2 (C₁) , 145.3 (C₃) , 145.7 (C₄) , 174.0 (-COOR) ; EIMS *m/z* (rel.int) (%) : 222 [M]⁺ (87) , 163 (71) , 131 (89) , 103 (100) , 91 (52) 。 Anal. Cald for C₁₂H₁₄O₄ : C, 64.85; H, 6.35 。 Found : C, 64.86; H, 6.39 。

***trans*-2-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl) cyclopropanecarboxylic acid (29)**

取化合物 28 (1 g, 4.5 mmole) , 溶於甲醇 (15 ml) 及 50% 氫氧化鈉水溶液 (3 ml) , 於室溫下攪拌 5 小時。將反應液倒入冰塊 (10 g) 、蒸餾水 (70 ml) 及濃鹽酸 (3 ml) 中, 移至分液漏斗, 以 Ethyl acetate 萃取三次後, 脫水, 經濃縮得淡黃色油狀物, 加入少許甲醇及蒸餾水, 至於冰箱隔夜, 析出白色結晶, 以乙醇及蒸餾水再結晶, 得化合物 29 (0.8 g, 84 %) ; m.p. : 99~100°C ; IR (KBr) cm⁻¹ : 3527 (Ar-OH) , 1680 (C=O) ; ¹H-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 1.32 (1H, *ddd*, $J_{1'3'\alpha}=8.0$ Hz, $J_{2'3'\alpha}=6.8$ Hz, $J_{3'\alpha\beta}=4.7$ Hz, H-3' α) , 1.59 (1H, *qui*, $J_{1'3'\beta}=4.7$ Hz, $J_{2'3'\beta}=9.3$ Hz, $J_{3'\alpha\beta}=4.7$ Hz, H-3' β) , 1.80 (1H, *qui*, $J_{1'2}=4.4$ Hz, $J_{1'3'\alpha}=8.4$ Hz, $J_{1'3'\beta}=4.4$ Hz, H-1') , 2.51 (1H, *sep*, $J_{1'2}=3.7$ Hz, $J_{2'3'\alpha}=6.3$ Hz, $J_{2'3'\beta}=9.5$ Hz, H-2') , 3.85 (3H, *s*, OCH₃) , 5.60 (1H, *bs*, Ar-OH) , 6.61~6.64 (2H, *m*, H-2 and H-6) , 6.75 (1H, *d*, $J=8.1$ Hz, H-5) ; ¹³C-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 17.2 (C_{3'}) , 23.7 (C_{1'}) , 26.7 (C_{2'}) , 56.1 (-OCH₃) , 110.7 (C₅) , 112.3 (C₂) , 118.2 (C₆) , 132.8 (C₁) , 145.5 (C₃) , 145.7 (C₄) , 179.4 (-COOH) ; EIMS *m/z* (rel.int) (%) : 208 [M]⁺ (46) , 163 (45) , 131 (79) , 103 (100) , 91 (70) , 77 (46) 。 Anal. Cald for C₁₁H₁₂O₄ : C, 63.45; H,

5.81 。 Found : C, 62.79; H, 5.75 。

3-(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-2-methylacrylic acid (30)

取 isovanillin (1.0 g, 6.6 mmole) 、methyl malonic acid (1.5 g, 12.7 mmole) 溶於 pyridine (5 ml) , 並加入 piperidine (1.3 ml, 13.2 mmole) , 迴流四個小時後, 緩慢倒入 1:1 稀鹽酸 (10 ml) , 並以乙醇及少許水作再結晶, 得化合物 30 , (0.64 g, 47 %) ; m.p. : 173~175°C ; IR (KBr) cm⁻¹ : 3276 (Ar-OH) , 1668 (C=O) , 1611 and 1580 (C=C) ; ¹H-NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ : 2.01 (3H, *s*, α -CH₃) , 3.78 (3H, *s*, 4-OCH₃) , 6.90 (1H, *d*, $J=8.4$ Hz, H-5) 6.94~6.96 (2H, *m*, H-2 and H-6) , 7.45 (1H, *s*, H- β) , 9.12 (1H, *s*, Ar-OH) , 12.29 (1H, *bs*, -COOH) ; ¹³C-NMR (500MHz, CDCl₃) δ : 14.2 (α -CH₃) , 55.9 (-OCH₃) , 112.3 (C₆) , 116.8 (C₂) , 122.4 (C₅) , 126.2 (C α) , 128.5 (C₁) , 138.3 (C β) , 146.3 (C₃) , 148.4 (C₄) , 167.0 (-COOH) ; EIMS *m/z* (rel.int) (%) : 208 [M]⁺ (100) , 162 (21) , 147 (28) , 91 (23) , 65 (18) 。 Anal. Cald for C₁₁H₁₂O₄ : C, 63.45; H, 5.81 。 Found : C, 62.40; H, 5.90 。

五、肌母細胞對葡萄糖吸回作用³

將 streptozotocin (STZ) 誘導之糖尿病鼠的離體 C₂C₁₂ 肌母細胞 (5×10⁶) 置於 DEDM 中, 於 37°C 恆溫水槽內反應 30 分鐘。接著, 給予 C₂C₁₂ 肌母細胞訊息傳遞阻斷劑, 於 37°C 恆溫水槽內繼續反應 30 分鐘, 再分別加入各種不同濃度 (10⁻⁸、10⁻⁷、10⁻⁶ 及 10⁻⁵M) 的待測化合物 1~4、6、11、16、17、20、22、24、25、27、29 及 30。30 分鐘後, 給予 2-[1-¹⁴C]-deoxy-D-glucose (2-DG) 反應 5 分鐘 (isotope 之最終濃度為 0.25 μ Ci/ml) , 然後將試管置於冰塊上以終止反應。待反應終止後, 去掉溶液, 以適當的緩衝液分別將 C₂C₁₂ 肌母細胞沖洗三次, 再以 1M NaOH 將細胞 lysed 後置入 scintillation vial , 與 1 ml scintillation fluid 充分震盪, 利用 β

-counter 測知 radioactivity, 則可得到細胞對 2-DG 的總吸回量。同樣的, 藉由 cytochalasin B (50 μ M) 的存在, 於另一組細胞可測得非專一性吸回量。利用總吸回量扣除了非專一性吸回量, 即可得到細胞對 2-DG 的專一性吸回量。

16. March, J. Addition to Carbon-Hetero Multiple Bonds. in *Advanced Organic Chemistry*. 4th ed.; March, J. Eds.; Wiley Interscience Co.: New York, 1992; pp 929-931.

17. McCorkindale, N. J.; McCulloch, A. W.; Magrill, D. S. *Tetrahedron*, 1969, 25, 5475-5483

六、參考文獻

1. Liu, I. M.; Chi, T. C.; Hsu, F. L. *Planta Med.*, 1999, 65, 712-714.
2. Liu, I. M.; Hsu, F. L. *Br j Pharmacol.*, 2000, 129, 631-636.
3. Chang, C.J., Kao, J.T., Lee, T.L., Lai, C.W. and Cheng, J.T., *J. Auton. Nerv. Syst.* 1996, 61, 191-194.
4. Blase, F. R.; Banerjee, K. *ynth. Commun.*, 1995, 25, 20, 3187-3198.
5. Stuart, J. G.; Khora, S; McKenney, J. D; Castle, R. N.. *J. Heterocycl. Chem.*, 1987, 24, 1589-1594.
6. Sampath Kumar, H. M.; Subareddy, B.V. , *Synth. Commun.*, 1998, 28, 3811-3815.
7. Sarma, J. A. R. P.; Nagaraju, *J. Chem Soc. Perkin Trans. 2.*, 2000, 6, 1119-1124.
8. Shishido.. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1937, 12, 419-424.
9. Sugasawa; Kakemi. *Yakugaku Zasshi.*, 1935, 55, 1283-1284.
10. Janin, Y. L.; Bisagni, E., *Tetrahedron*, 1993, 49, 45, 10305-10316.
11. Rosazza et al., *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 2564-2568.
12. Gupta, S. K. and Ray, S. K. , *J. Indian Chem. Soc.*, 1988, 65, 187-191.
13. Gurudutt, K. N. and Seshadri, T. R., *Phytochemistry.*, 1974, 13, 2845-2847.
14. Moore et al.. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 3656-3662.
15. Sekine, Y.; Creveling, C., *Helv. Chim. Acta.*, 1990, 73, 426-432.