[薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
103 (6) 675-678 (1983)]

5,7-ジヒドロキシ-4',8-ジメトキシフラボンの合成:

Cirsitakaogenin と Cirsitakaoside の構造の訂正

中山 充,^a 堀江徳愛,^b 林 忠男,^c 有沢宗久,^d 清水岑夫,^d 森田直賢^d

広島大学理学部化学教室,^a 徳島大学工業短期大学部応用化学科,^b

高雄医学院薬学系,^c 富山医科薬科大学薬学部^d

The Synthesis of 5,7-Dihydroxy-4',8-dimethoxyflavone : Revised

Structures for Cirsitakaogenin and Cirsitakaoside

MITSURU NAKAYAMA,^a TOKUNARU HORIE,^b CHUN-NAN LIN,^c MUNEHISA ARISAWA,^d
MINEO SHIMIZU,^d and NAKATA MORITA^d

Department of Chemistry, Faculty of Science, Hiroshima University,^a Higashisenda-machi, Naka-ku,
Hiroshima, 730, Japan, Department of Applied Chemistry, Technical College of Tokushima
University,^b Minamijosanjima-cho, Tokushima, 770, Japan, School of Pharmacy,
Kaohsiung Medical College,^c No. 19, Shin-Chuan 1st Road, Kaohsiung,
Taiwan, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama
Medical and Pharmaceutical University,^d
Sugitani 2630, Toyama, 930-01, Japan

(Received December 6, 1982)

5,7-Dihydroxy-4',8-dimethoxyflavone (1) was synthesized for the structural confirmation of cirsitakaogenin. However, it was not identical with the natural pigment but it was found that cirsitakaogenin and cirsitakaoside should be read as cirsimaritin (3) and cirsimaritin (4), respectively.

Keywords—synthesis; 5,7-dihydroxy-4',8-dimethoxyflavone; cirsitakaogenin; cirsitakaoside; *Cirsium japonicum* D.C. var. *takaoense*; revised structure

1978年林らは *Cirsium japonicum* D.C. var. *takaoense* KITAMURA から新フラボノイド cirsitakaogenin と cirsitakaoside とを単離し、諸スペクトルの解析から 5,7-dihydroxy-4',8-dimethoxyflavone (1) とその 7-O-β-D-glucoside (2) と推定した。¹⁾ 今回、1 を Baker-Venkataraman 転位反応を利用して合成し、天然産フラボンの諸性質と比較検討したが、一致しなかった。そこで、cirsitakaogenin と cirsitakaoside の性質を再検討した結果、これらの構造は既に単離報告した 1 および 2 の異性体である 4',5-dihydroxy-6,7-dimethoxyflavone (cirsimaritin) (3)²⁾ およびその 4'-O-β-D-glucoside (cirsimaritin) (4)²⁾ であることを確認したので報告する。

- 1 : R=R'=H
2 : R=H, R'=glu.
7 : R=Me, R'=PhCH₂
8 : R=Me, R'=H
9 : R=R'=Ac

- 3 : R=H
4 : R=glu.

- 5 : R=H
6 : R=COC₆H₄OMe(p)

4-Benzyloxy-2-hydroxy-3,6-dimethoxyacetophenone (5)³⁾ と *p*-methoxybenzoyl chloride とをピリジン中でエステル化後、水酸化カリウムを用いて Baker-Venkataraman 転位反応を行いジケトン誘導体 (6) を得た。6

TABLE I. Comparison of the Characteristics of Cirsitakaogenin and Cirsitakaoside with those of the Synthesized Flavonoids

Compounds		$\lambda_{\max}$ nm (log ϵ)			
Cirsitakaogenin ¹⁾ (mp 259—260°C)	EtOH		274 (4. 12)		332 (4. 32)
	(+ AlCl ₃)	264 _{sh}	292 _{sh}	301	360
	(+ AcONa)		272	335	385
1 (mp 216—217°C)	EtOH		277 (4. 37)	295 _{sh} (4. 33)	350 _i (4. 08)
	(+ AlCl ₃)	261 (3. 96)	285 (4. 29)	309. 5 (4. 38)	340 (4. 31)
	(+ AcONa)		285 (4. 50)	300 _{sh} (4. 40)	397 (3. 98)
3 ¹⁴⁾ (mp 257°C)	EtOH		277 (4. 24)		378 (4. 00)
	(+ AlCl ₃)	265 _i (3. 95)	292 _i (4. 27)	301 (4. 31)	337 (4. 42)
	(+ AcONa)		275 (4. 20)	340 (4. 27)	355 (4. 43)
Cirsitakaoside ¹⁾ (mp 241—247°C (dec))	EtOH	250 _{sh} (4. 03)	276 (4. 34)		397 (4. 22)
	(+ AlCl ₃)	260	290 _{sh}	302	323 (4. 37)
					349
4 ¹⁴⁾ (mp 247.5—248.5°C)	EtOH		277 (4. 33)		327 (4. 39)
	(+ AlCl ₃)	258 (3. 96)	290 _{sh} (4. 36)	298 (4. 37)	343 (4. 39)

TABLE II. Comparison of the Characteristics of Cirsitakaogenin Diacetate with that of the Synthesized Diacetoxylavone

Compounds	mp (°C)	¹ H-NMR ^{a)}				
		C ₈ -H	A-ring	B-ring	OMe	OAc
Cirsitakaogenin diacetate ¹⁾	186—187	6. 53 _s	6. 87 _s	7. 21 _d	3. 87 _s	2. 33 _s
				7. 86 _d	3. 99 _s	2. 49 _s
9	211—212	6. 54 _s	6. 76 _s	6. 98 _d	3. 85 _s	2. 37 _s
				7. 82 _d	4. 00 _s	2. 41 _s
Diacetate of 3 ¹⁴⁾	197—198	6. 53 _s	6. 88 _s	7. 21 _d	3. 84 _s	2. 35 _s
				7. 85 _d	3. 97 _s	2. 51 _s

a) δ -value in CDCl₃, d : J = 9 Hz.

は酢酸中無水酢酸ナトリウムにより閉環し 7-benzyloxy-4',5,8-trimethoxyflavone (**7**) とした後、水素化分解して 7-hydroxyflavone (**8**) を得た。 **8** はアセトニトリル中無水塩化アルミニウムにより定量的に 5 位のメトキシル基が開裂し、目的の 5,7-dihydroxyflavone (**1**) を与えた。 **1** は容易に diacetate (**9**) に導かれる。 Flavone **1** と **9** は先に天然から単離した cirsitakaogenin とその diacetate に相当するが、それらの性質は一致しなかった (Table I と II)。

Cirsitakaogenin の紫外吸収スペクトル (UV) における第 1 吸収帯は酢酸ナトリウムの添加により bathochromic shift し 335 と 385 nm の 2 つの吸収帯に分裂しているが、第 2 吸収帯はむしろ hypochromic shift している。 この事実は水酸基が flavone 核の 7 位でなく 4' 位に存在することを示している。⁴⁾ また、cirsitakaogenin diacetate のプロトン核磁気共鳴スペクトル (¹H-NMR) における δ 7.21 の doublet の吸収は以下の理由から 4'-acetoxyflavone であることを示している : 4'-acetoxyflavone の C_{3',5'}-H の化学シフトは δ 7.2—7.3 の範囲に、4'-methoxyflavone のそれは δ 7.0 付近に現われている。⁴⁻⁷⁾ 一方、diacetate における δ 6.87 の singlet は 5-acetoxy-7,8-dimethoxyflavones⁸⁾ の C₆-H よりもむしろ 5-acetoxy-6,7-dimethoxyflavone⁹⁾ の C₈-H の吸収に良く対応している。

以上の結果は、cirsitakaogenin の構造は 4',5-dihydroxy-6,7-dimethoxyflavone (**3**) であることを示唆する。そこで、天然産 flavone と福井ら¹⁰⁾の方法で合成した **3** と比較した結果を Table I と II に示した。 Cirsitakaogenin およびその diacetate はそれぞれ **3** およびその diacetate と良く一致しており、また天然品と合成品との

混融試験は融点降下を示さなかった。したがって、その配糖体である *cirsitakaoside* の構造もまた 4',5-dihydroxy-6,7-dimethoxyflavone-4'-O- β -D-glucoside (4) であると推定できる。そこで、*cirsitakaoside* と以前に単離し、さらに文献記載の方法^{11,12)}で合成した *cirsimaritin* とを比較した結果同一物であると同定できた (Table I)。以上の結果から、*cirsitakaogenin* と *cirsitakaoside* は以前 *Cirsium martimum* MAKINO から単離した *cirsimaritin* (3)²⁾ および *cirsimaritin* (4)²⁾ であることを確認した。

実験の部¹³⁾

4-Benzoyloxy-2-hydroxy-3,6-dimethoxy- ω -(*p*-methoxybenzoyl)acetophenone (6) 4-Benzoyloxy-2-hydroxy-3,6-dimethoxyacetophenone (5)³⁾ 3.0 g, *p*-methoxybenzoyl chloride 2.2 g とピリジン 6.0 g の混合物を 120°C で 2 時間加熱する。反応混合物を氷-dil. HCl 中に注入し、析出する沈殿を濾集し、水ついで Et₂O で洗浄する。よく乾燥した粗 benzoate 4.3 g をピリジン 20 ml に溶解し、粉碎した KOH 4.0 g を加え、攪拌下 60°C で 3 時間反応させる。反応混合物を氷-dil. HCl 中に注入し、AcOEt で抽出する。AcOEt 層を水, aq. NaHCO₃ で洗浄したのち、溶媒を留去する。残留物を AcOEt から再結晶して黄色針状結晶の 6, mp 137—139°C, 収量 3.5 g (81%) を得た。Anal. Calcd C₂₅H₂₄O₇: C, 68.80; H, 5.54. Found: C, 68.92; H, 5.42.

7-Benzoyloxy-4',5,8-trimethoxyflavone (7) 6 3.2 g を AcOH 10 ml に溶かし、無水 AcONa 2.0 g を加えて 140°C で 3 時間加熱する。反応混合物に水を加えて析出する沈殿物を濾集し、水洗する。MeOH-AcOEt (1:1) から再結晶して無色針状結晶の 7, mp 181—182°C, 収量 2.8 g (90%) を得た。¹H-NMR (CDCl₃): δ 3.87 (6H, s), 3.97 (3H, s), 5.27 (2H, s, C₆H₅CH₂), 6.45 (1H, s, C₆-H), 6.57 (1H, s, C₈-H), 7.00 (2H, d, *J*=9 Hz, C_{3',5'}-H), 7.41 (5H, br s, C₆H₅CH₂), 7.87 (2H, d, *J*=9 Hz, C_{2',6'}-H). Anal. Calcd C₂₅H₂₂O₆: C, 71.76; H, 5.30. Found: C, 72.00; H, 5.03.

7-Hydroxy-4',5,8-trimethoxyflavone (8) 7 2.5 g を AcOEt-MeOH (1:1) 250 ml に溶解し、10% Pd-C 0.4 g を加えて水素気流中で 3 時間ふりまぜる。触媒を濾別したのち、溶媒を留去する。残留物を CHCl₃-MeOH (1:1) から再結晶して無色針状結晶の 8, mp 242—243°C, 収量 1.9 g (95%) を得た。UV $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ nm (log ϵ): 272 (4.40), 300_i (4.31), 335_{sh} (4.20); $\lambda_{\max}^{\text{EtOH-AcONa}}$ nm (log ϵ): 281 (4.56), 300_i (4.38), 370 (4.05). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 3.77 (3H, s), 3.85 (6H, s), 6.46 (1H, s, C₆-H), ¹⁵⁾ 6.60 (1H, s, C₈-H), ¹⁵⁾ 7.09 (2H, d, *J*=9 Hz, C_{3',5'}-H), 7.94 (2H, d, *J*=9 Hz, C_{2',6'}-H), 10.45 (1H, br). Anal. Calcd C₁₈H₁₆O₆: C, 65.85; H, 4.91. Found: C, 65.81; H, 4.78.

5,7-Dihydroxy-4',8-dimethoxyflavone (1) 8 300 mg を CH₃CN 10 ml に溶解し、無水 AlCl₃ 2 g を加えて 70°C で 5 時間加熱する。反応混合物を dil. HCl 中に注入し、湯浴上で 10 分間加熱する。冷却後、析出する沈殿物を濾集し、水洗して、AcOEt-MeOH (1:1) から再結晶して黄色針状結晶の 1, mp 216—217°C, 収量 240 mg (84%) を得た。¹H-NMR (DMSO-*d*₆): δ 3.85 (6H, s), 6.29 (1H, s, C₆-H), 6.83 (1H, s, C₈-H), 7.11 (2H, d, *J*=9 Hz, C_{3',5'}-H), 7.99 (2H, d, *J*=9 Hz, C_{2',6'}-H), 10.7 (1H, br), 12.53 (1H, s). Anal. Calcd C₁₇H₁₄O₆: C, 64.96; H, 4.49. Found: C, 65.07; H, 4.41.

5,7-Diacetoxy-4',8-dimethoxyflavone (9) 1 を Ac₂O-ピリジン法でアセチル化し、CHCl₃-AcOEt (1:1) から再結晶して無色針状結晶の 9, mp 211—212°C を得た。Anal. Calcd C₂₁H₁₈O₈: C, 63.31; H, 4.55. Found: C, 63.49; H, 4.53.

引用文献および注

- 1) C.-N. Lin, M. Arisawa, M. Shimizu, N. Morita, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 2036 (1978).
- 2) 森田直賢, 清水岑夫, 薬誌, **83**, 615 (1963).
- 3) T.A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3514 (1951); H.H. Lee, C.H. Tan, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 2743.
- 4) T. Horie, H. Korai, N. Fujita, unpublished data.
- 5) T. Horie, *J. Sci. Hiroshima Univ.*, Ser. A-II, **33**, 221 (1969).
- 6) K. Fukui, M. Nakayama, T. Horie, *J. Sci. Hiroshima Univ.*, Ser. A-II, **33**, 305 (1969).
- 7) M. Nakayama, K. Fukui, T. Horie, M. Tsukayama, M. Masumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **44**, 1143 (1971).
- 8) M. Nakayama, S. Hayashi, K. Fukui, T. Horie, M. Masumura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 2202 (1972).
- 9) S.M. Kupchan, C.W. Sigel, R.J. Hemingway, J.R. Knox, M.S. Udayamurthy, *Tetrahedron*, **25**, 1603 (1969).

- 10) K. Fukui, T. Matsumoto, T. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **37**, 662 (1964).
- 11) L. Farkas, J. Strelisky, Á. Major, *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.*, **53**, 211 (1967).
- 12) 中山 充, 江口鎮子, 林 修一, 堀江徳愛, 鈴木真言, 原田健一, 武田直仁, 立松 晃, 質量分析, **27**, 53 (1979).
- 13) 融点はすべて未補正である. UV スペクトル (sh=shoulder; i=inflection point) は日立 124 形自記分光計を, ¹H-NMR (s=singlet; d=doublet; br=broad) スペクトルはテトラメチルシランを内部標準として日立 R-24B 形高分解能核磁気共鳴装置 (60 MHz) を用いて測定した.
- 14) 文献 10) の方法で得た **3** と文献 2) および 11) の方法で得た **4** の本実験での測定データ.
- 15) 化学シフトの帰属は NOE 実験で決定した.