¹³C-核磁気共鳴スペクトルにおけるオルト置換フェノールの O-メチル化効果 (第2報¹⁾)

藤田正雄,^{a,2)} 井上隆夫,^a 永井正博*,^b

星薬科大学薬学部,^a 医薬品化学研究所^b

O-Methylation Effect on the Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance
Signals of *ortho*-Substituted Phenols. II¹⁾

MASAO FUJITA,^{a,2)} TAKAO INOUE,^a and MASAHIRO NAGAI*,^b

Faculty of Pharmaceutical Sciences^a and Institute of Medicinal Chemistry,^b
Hoshi University, Ebara 2-4-41, Shinagawa-ku, Tokyo, 142, Japan

(Received October 1, 1984)

O-Methylation effects on carbon-13 nuclear magnetic resonance chemical shifts (in DMSO-*d*₆) of *o*-, *p*-disubstituted phenols were investigated. In phenols (7—24), *o*-substituted phenols with another substituent conjugated to the benzene ring at *para* position, O-methylation caused downfield shifts by averages 1.1, 1.0 and 0.8 ppm for *ipso*-C (C-1), substituted *ortho*-C (C-2) and *para*-C (C-4) respectively, and upfield shifts by averages 1.1, 0.6 and 4.5 ppm for *meta*-C's (C-3 and C-5) and *ortho*-methine C (C-6) respectively. The trend of O-methylation effect on *ipso*-C (a smaller downfield shift) and *meta*-C's (larger upfield shifts) was different from that reported on *o*-substituted phenols with a proton or a nonconjugated substituent at *para* position; however this trend was observed also on O-methylation of *p*-monosubstituted phenols (1—6). The regularity of a downfield shift by about 1.0 ppm for substituted *ortho*-C and an upfield shift by about 4.1—4.5 ppm for *ortho*-methine C was found to be held not only on O-methylation of *o*-monosubstituted phenols but also on that of *o*-substituted phenols with other substituents at *meta* and/or *para* positions.

The above results were successfully applied to the ¹³C-NMR spectral interpretation of some natural products including coumarins (25—35) and flavonoids (36—42).

Keywords—¹³C-NMR; O-methylation shift (NMR); phenol *o*-, *p*-disubstituted (NMR); coumarin (NMR); flavonoid (NMR)

前報において,¹⁾ 著者らはオルト置換フェノールの O-メチル化がそのアリール炭素の核磁気共鳴 (NMR) スペクトルの化学シフトに及ぼす効果について検討し, フェノール性水酸基の結合位置 (C-1) から見て2つのオルト炭素 (C-2 と C-6) が互いに逆方向にシフトするという興味ある規則性を見出した. 天然物オルト置換フェノール化合物は, そのメチルエーテル誘導体と共存して見出されることも多く, また化学的にメチルエーテルに誘導されることも多い. このようなフェノールとそのメチルエーテルの ¹³C-NMR スペクトルを比較できる場合, 上記 O-メチル化効果は, アリール炭素の化学シフトの帰属に当り, かなり有効な手段となることがあり, 事実いくつかのフラボノイド,¹⁾ キサントン³⁾ 及びジアリールヘプタノイド⁴⁾ などに応用され, 満足しうる結果を与えている. また分子中に複数のフェノール性水酸基をもつフェノール化合物とそれら水酸基の一部がメチルエーテル化されている化合物がある場合に, 化学的方法によってそのメチル基の位置を特定することが困難あるいは労力を要する場合がある. このような構造決定の問題の一部において, 上記 O-メチル化効果の規則性を考慮することが有効な解決法となることもある.⁵⁾

前報において,¹⁾ この O-メチル化効果の規則性は, ベンゼン環とオルト置換基が直接共役しない場合にはよく成立するが, 両者が直接共役する場合にはオルトメチン炭素 (C-6) とパラ炭素 (C-4) を除く他の炭素においては成立しないことを同時に明らかにした. ところで, メチル化を受ける水酸基に対してパラ位にベンゼン環と直接共役した置換基をもつ天然化合物がかなり実在するが, これらにおける O-メチル化効果 (シフト値) については前報では検討されてなかった. 今回メチル化を受ける水酸基に対してパラ位にベンゼン環と直接共役した置換

基をもつオルト置換フェノールについて、一般的な *O*-メチル化効果並びに、それを若干の天然化合物へ応用した例を報告する。結論として、このようなフェノール化合物では、前報の *O*-メチル化効果(シフト値)¹⁾に一部の炭素において若干の修正を加える必要があるが、両オルト炭素(C-2 及び C-6)においてはほぼそのまま適用できることがわかった。

実験の部

¹³C-NMR は JEOL FX-100FT NMR 装置 (25.05 MHz) を使用し、サンプルは約 200 mg を 0.25 ml の dimethyl sulfoxide-*d*₆ (DMSO-*d*₆) に溶解し、外径 5 mm の測定管中、室温で測定した。ただし、フラボノイド C-配糖体は 15–50 mg を使用し、100°C で測定した。フェノール化合物の non-decoupled spectra は DMSO-*d*₆ 中と DMSO-*d*₆-D₂O (1:1) の混合液中の両方で測定した。FT 条件は次の通りである。使用データ点 8K, スペクトル幅 5000 Hz, パルス間隔 3s, パルス角 30°, ケミカルシフトはテトラメチルシラン (TMS) を内部基準とし δ 値 (ppm) で表示した。以下において m とサフィクスを付けた化合物番号は、対応するフェノール (1–24) のメチルエーテルを示している。各サンプルは後述の方法で調製した。合成品の純度と構造は薄層クロマトグラム (Merck, Kieselgel 60 F₂₅₄ precoated plates 使用), マススペクトル (MS) (JEOL JMS-D 300 で測定) 及び ¹H-NMR (DMSO-*d*₆) により確めた。Scopoletin (26) は標品を使用し, 7-hydroxy-8-methoxycoumarin (31) (これから 7,8-dimethoxycoumarin (32) を合成) はキレンゲショウマ *Kirengeshoma palmata* YATABE から,⁸⁾ isoswertiajaponin (39) 及び isoswertisin (40) はニオイイリス *Iris florentina* L. から⁹⁾それぞれ分離したものを使用した。その他のサンプルは市販品を使用した。⁷⁾

9m, 13m 及び 17m の合成 フェノール (9, 13 または 17) (20 mm) を 10% NaOH 10 ml に溶解し、ジメチル硫酸 (22 mm) を加えて 1 h 加熱還流、冷後、反応物を氷中に注ぎエーテルで抽出、抽出液は 20% NaOH 及び水で洗浄したのち、CaCl₂ で乾燥、溶媒留去後、得られた 9m と 17m は再結晶により、13m は減圧蒸留によって、それぞれ精製した。9m: 微褐色プリズム状結晶 (希 EtOH), mp 50°C. MS *m/z*: 180 (M⁺). NMR δ_H : 1.36 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 3.87 (3H, s), 4.08 (2H, q, *J*=7.1 Hz). 13m: 無色油状物質。MS *m/z*: 164 (M⁺). NMR δ_H : 2.20, 3.36, 3.87 (各 3H, s). 17m: 無色針状晶 (希 MeOH), mp 93–94°C. MS *m/z*: 187 (M⁺), 189 (M⁺). NMR δ_H : 4.01 (3H, s).

6, 18, 18m, 21, 22, 23, 23m 及び 24 の合成 相当するカルボン酸 (20 mm) を無水 MeOH 20 ml に溶解し、濃硫酸 0.6 ml を加えて 5 h 加熱還流してエステル化した。冷後、少量の水で希釈し、大部分の MeOH を留去し、生じた沈殿を再結晶により精製した。6: 無色プリズム状結晶 (希 MeOH), mp 137°C. MS *m/z*: 178 (M⁺). NMR δ_H : 3.71 (3H, s). 18: 無色プリズム状結晶 (水), mp 132–133°C. MS *m/z*: 168 (M⁺). NMR δ_H : 3.76 (3H, s). 18m: 無色プリズム状結晶 (希 MeOH), mp 62–64°C. MS *m/z*: 182 (M⁺). NMR δ_H : 3.78, 3.82 (各々 3H, s). 21: 微褐色プリズム状結晶 (CHCl₃), mp 110–112°C. MS *m/z*: 167 (M⁺). NMR δ_H : 3.74 (3H, s). 22: 無色針状晶 (希 MeOH), mp 102°C. MS *m/z*: 186 (M⁺), 188 (M⁺). NMR δ_H : 3.80 (3H, s). 23: 無色針状晶 (水), mp 152–153°C. MS *m/z*: 194 (M⁺). NMR δ_H : 3.73 (3H, s). 23m: 無色針状晶 (希 MeOH), mp 69–71°C. MS *m/z*: 208 (M⁺). NMR δ_H : 3.72, 3.82 (各々 3H, s). 24: 無色針状晶 (CHCl₃-hexane), mp 72–73°C. MS *m/z*: 208 (M⁺). NMR δ_H : 3.71, 3.83 (各々 3H, s).

20 の合成 3-Ethoxy-4-hydroxybenzaldehyde (9) 6 g を 12% NaOH 溶液に溶解し、50°C で攪拌下に AgNO₃ 溶液 (AgNO₃ 8.5 g を水 12.5 ml に溶解したもの) を加える。混合物は 50°C で 5 min, 引き続き室温で 25 min 攪拌したのち、沈殿を濾別、この沈殿を温水で洗浄、洗液は先の母液と合わせ、SO₂ ガスで酸性としたのち、一夜放置。生じた沈殿を水から再結晶、3-ethoxy-4-hydroxybenzoic acid の微褐色結晶性粉末を得た。この酸 3 g を上と同様の方法でエステル化、希 MeOH から再結晶、無色プリズム状結晶、mp 85–86°C の 20 を得た。MS *m/z*: 196 (M⁺). NMR δ_H : 1.35 (3H, t, *J*=7.0 Hz), 3.78 (3H, s), 4.05 (2H, q, *J*=7.0 Hz).

6m, 20m, 21m, 22m 及び 24m の合成 相当するカルボン酸 (*p*-hydroxycinnamic acid, 3-methoxy-4-hydroxycinnamic acid, 3-amino-4-hydroxycinnamic acid, 3,4-dihydroxycinnamic acid 又は 3,4-dimethoxycinnamic acid) (10 mm) を 10% NaOH 10 ml に溶解し、ジメチル硫酸 22 mm を加えて 1 h 煮沸、反応液は水で希釈したのち、生成物をエーテルに取り、5% K₂CO₃ 100 ml で 3 回洗浄後、水洗。エーテル層は乾燥 (無水 Na₂SO₄) したのち、濃縮乾固し、残渣を再結晶により精製した。6m: 無色プリズム状結晶 (MeOH), mp 88–89°C. MS *m/z*: 192 (M⁺). NMR δ_H : 3.71, 3.80 (各々 3H, s). 20m: 無色プリズム状結晶 (希 MeOH), mp 81°C. MS *m/z*: 210 (M⁺). NMR δ_H : 1.34 (3H, t, *J*=7.1 Hz), 3.81, 3.83 (各々 3H, s), 4.05 (2H, q, *J*=7.1 Hz). 21m: 無色針状晶 (希 MeOH), mp 65–66°C. MS *m/z*: 181 (M⁺), NMR δ_H : 3.77, 3.83 (各々 3H, s). 22m: 無色針状晶 (希 MeOH),

mp 93—94°C. MS m/z : 200 (M^+), NMR δ_H : 3.83, 3.94 (各々 3H, s). **24m**: 無色プリズム状結晶 (希 MeOH), mp 61—62°C. MS m/z : 222 (M^+). NMR δ_H : 3.73, 3.80, 3.82 (各々 3H, s).

14, 14m, 16 及び 16m の合成 相当するアルデヒド 6 g を 2 N NaOH 25 ml に溶解し, これに塩酸ヒドロキシルアミン 3.5 g の水溶液 4 ml を加えて室温で一晩放置. 生じた沈殿は再結晶により精製し, aldoxime を得た. この aldoxime を Ac_2O 20 ml に溶解し, 125°C で 4 h 加温後, 反応物を 100 ml の氷水中に注ぎ, 一夜放置. 生じた結晶性沈殿を濾取, 水洗し, ニトリルのアセテートを得た. このアセテートは 2 N NaOH 15 ml に溶解し, 2 h 放置. 反応混合物は 1 N HCl で酸性として生ずる微褐色の粗ニトリルの沈殿を再結晶により精製した. **14**: 無色針状晶 (水), mp 156—157°C. MS m/z : 135 (M^+). **14m**: 無色針状晶 (水), mp 123—124°C. MS m/z : 149 (M^+). **16**: 無色プリズム状結晶 (水), mp 74—75°C. MS m/z : 163 (M^+). **16m**: 無色プリズム状結晶 (希 EtOH), mp 69—70°C. MS m/z : 177 (M^+).

10 の合成 **10m** (10 g) を 57% HI 25 g とともに 30 min 加熱還流する. 冷後, 反応液は $NaHSO_3$ 飽和溶液で常法通り処理したのち, エーテルで抽出, 抽出液は水洗後 5% NaOH で 2 回抽出. アルカリ層はエーテルで洗浄後, 希 HCl で酸性としたのち, エーテルで抽出. エーテル抽出液は水洗, 乾燥 ($CaCl_2$) 後, 溶媒を留去. 微褐色の残渣を水から再結晶し **10** の無色針状晶, mp 114°C を得た. MS m/z : 136 (M^+).

11 の合成 **12** (10 g) を **10** の合成の場合と同様に HI で脱メチル化, 反応液は $NaHSO_3$ 飽和溶液で処理したのち, エーテルに取り, 水洗後 $CaCl_2$ で乾燥後, 濃縮乾固. 残渣はシリカゲルクロマト (展開溶媒, C_6H_6 -AcOEt=3:1) で精製, 粗製物は水から再結晶し **11** の無色プリズム状結晶, mp 118—119°C を得た. MS m/z : 152 (M^+).

11m の合成 **11** (0.8 g) を乾燥アセトン 20 ml に溶解し, CH_3I 2 g と無水 K_2CO_3 2 g を加え, 2 h 加熱還流する. 冷後, 沈殿物を濾去し, 濾液に水 10 ml を加え, アセトンを留去したのち, エーテルで抽出. エーテル層は 5% NaOH で抽出し, アルカリ層を希塩酸で酸性としたのち, AcOEt で抽出. AcOEt 抽出液は水洗後, 濃縮乾固. 残渣はシリカゲルカラムクロマト (展開溶媒, C_6H_6 -AcOEt=4:1) で精製後, ベンゼンから再結晶, **11m** の無色プリズム状結晶, mp 89—91°C を得た. MS m/z : 166 (M^+). NMR δ_H : 3.27, 3.83 (各々 3H, s).

Esculetin (25) 及び 6,7-Di-O-methylesculetin (28) 市販の esculin (**29**) を酸加水分解して esculetin (**25**) を得た. 微黄色プリズム状結晶, mp 227—228°C. MS m/z : 178 (M^+). **25** (200 mg) を乾燥アセトン (100 ml) に溶解し, これに無水 K_2CO_3 1 g 及びジメチル硫酸 2 ml を加えて 2 h 攪拌後, ジメチル硫酸 2 ml を追加し, さらに 5 h 攪拌. 反応物は沈殿を濾別したのち, 水 100 ml を加え, 減圧下で大部分のアセトンを留去, 生じた結晶性沈殿を MeOH から再結晶, **28** の無色針状晶, mp 140—141°C を得た. MS m/z : 206 (M^+). NMR δ_H : 3.80, 3.86 (各々 3H, s).

7-O-Methylesculin (30) **29** (1 g) を無水 MeOH 100 ml に溶解し, これに CH_2N_2 のエーテル溶液を加えて 1 h 放置. 反応液は常法通り処理し, 生成物を MeOH から再結晶, **30** の無色針状晶, mp 226°C を得た. NMR δ_H : 3.89 (3H, s).

7-O-Methylesculetin (27) **30** (500 mg) を濃塩酸 3 ml と MeOH 20 ml の混合液中で 5 h 加熱還流. 冷後, 反応物に水を加えたのち, MeOH を留去し, 生じた沈殿を MeOH から再結晶, **27** の無色針状晶, mp 187—189°C を得た. MS m/z : 192 (M^+). NMR δ_H : 3.87 (3H, s).

6-Hydroxy-7-methoxy-4-methylcoumarin (34) 市販の 6,7-dihydroxy-4-methylcoumarin (**33**) 2 g を乾燥アセトン 800 ml に溶解し, これに無水 K_2CO_3 10 g とジメチル硫酸 30 ml を加えて 1 h 攪拌. 反応後, 沈殿物を濾去し, 濾液に水 300 ml を加え, 減圧下にアセトンを留去. 生じた沈殿を集め, 水洗したのち, シリカゲルクロマト (展開溶媒, $CHCl_3$ -EtOH=50:1) で精製後, EtOH から再結晶, **34** の無色羽毛状結晶, mp 208°C を得た. MS m/z : 206 (M^+). NMR δ_H : 3.88 (3H, s).

6,7-Dimethoxy-4-methylcoumarin (35) **33** (9 g) を 5% NaOH 25 ml に溶解し, 攪拌下にジメチル硫酸 5 ml を少量ずつ加える. 3 h 後, 生成物を AcOEt に取り, 5% NaOH で 2 回洗浄したのち, 水洗, 乾燥 ($CaCl_2$). 溶媒留去後の残渣は MeOH から再結晶, **35** の無色羽毛状結晶, mp 145—146°C を得た. MS m/z : 220 (M^+). NMR δ_H : 3.85, 3.86 (各々 3H, s).

結 果 と 考 察

本論文において使用するフェノール類のアリール炭素のナンバリングはメチルエーテル化を受けた水酸基の付く炭素を C-1 とし, オルト置換基をもつ炭素を C-2, 以下順に各炭素を C-3 から C-6 として表示した (Chart 1). フェノール類の O-メチル化効果 (シフト値, δ , ppm) は各メチルエーテルの化学シフトから元のフェノールの対

1: $R_1=CHO, R_2=H$	13: $R_1=COCH_3, R_2=CH_3$
2: $R_1=COCH_3, R_2=H$	14: $R_1=CN, R_2=OH$
3: $R_1=CN, R_2=H$	15: $R_1=CN, R_2=OCH_3$
4: $R_1=NO_2, R_2=H$	16: $R_1=CN, R_2=OC_2H_5$
5: $R_1=COOCH_3, R_2=H$	17: $R_1=NO_2, R_2=Cl$
6: $R_1=CH^tCH-COOCH_3, R_2=H$	18: $R_1=COOCH_3, R_2=OH$
7: $R_1=CHO, R_2=OH$	19: $R_1=COOCH_3, R_2=OCH_3$
8: $R_1=CHO, R_2=OCH_3$	20: $R_1=COOCH_3, R_2=OC_2H_5$
9: $R_1=CHO, R_2=OC_2H_5$	21: $R_1=COOCH_3, R_2=NH_2$
10: $R_1=CHO, R_2=CH_3$	22: $R_1=COOCH_3, R_2=Cl$
11: $R_1=COCH_3, R_2=OH$	23: $R_1=CH^tCH-COOCH_3, R_2=OH$
12: $R_1=COCH_3, R_2=OCH_3$	24: $R_1=CH^tCH-COOCH_3, R_2=OCH_3$

Chart 1

応する炭素の化学シフトを差し引くことにより算出した。本実験で NMR 測定に使用した溶媒は DMSO である。我々の経験で測定溶媒として他のものを使用した場合、*O*-メチル化シフト値が DMSO を使用した場合とは異なる値となることがある。⁸⁾ パラ置換フェノール (1—6) とそれらのメチルエーテル (1m—6m) の ^{13}C 化学シフトの帰属は off-resonance decoupled spectra (OFR spectra) における多重度と nuclear Overhauser effect (NOE) 効果を除去した proton-coupled spectra のシグナル強度を基にして行った。オルト、パラ二置換フェノール (7—24) と、それらのメチルエーテル (7m—24m) の ^{13}C 化学シフトの帰属は、主として OFR spectra における多重度及び proton-coupled spectra における ^{13}C - 1H 間の long-range couplings の解析⁹⁾ によって行った。化合物 23, 23m, 24 及び 24m のプロトンを持つ芳香環炭素とオレフィン炭素の帰属は proton selective decoupled spectra によっても確かめた。また、化合物 22 及び 22m の C-2 と C-4 の帰属は以下の方法で決定した。18 の ^{13}C 化学シフトを pyrocatechol の化学シフトと比較することにより、 $COOCH_3$ を導入した場合の芳香環各炭素に対する効果が算出できる。この効果 (値) を *o*-chlorophenol 及び *o*-chloroanisole の化学シフトに適用して、それぞれ 22 と 22m の C-2 と C-4 を決定した。¹⁰⁾

Table I にオルト位に置換基をもたないフェノール (1—6) とそれらのメチルエーテル (1m—6m) の ^{13}C 化学シフトと *O*-メチル化シフト値 (Δ) の平均値を示す。また Table II にはメチル化を受ける水酸基に対して、パラ

TABLE I. Carbon Chemical Shifts of *para*-Substituted Phenols (1—6) and Methyl Ethers (1m—6m) in DMSO- d_6

Comp.	Carbon No.					
	C-1	C-2, 6	C-3, 5	C-4	O-CH ₃	Others
1	163.7	116.2	132.4	128.9		190.9 (C=O)
1m	164.3	114.4	131.7	129.8	55.5	191.0 (C=O)
2	162.3	115.5	130.9	129.0		26.2 (COCH ₃), 196.2 (C=O)
2m	163.0	113.4	130.2	129.9	55.0	25.7 (COCH ₃), 195.6 (C=O)
3	162.0	116.8	134.4	101.7		119.9 (CN)
3m	162.4	114.7	133.7	102.9	55.3	118.9 (CN)
4	163.7	115.6	125.6	140.3		
4m	164.1	113.7	124.9	140.8	55.4	
5	162.3	115.6	131.7	120.8		166.4 (C=O), 51.7 (ester)
5m	163.0	113.8	131.1	121.9	55.3	165.9 (C=O), 51.5 (ester)
6	160.0	115.9	130.2	125.2		114.0 (C-8), ^{a)} 144.7 (C-7) ^{a)}
6m	161.1	114.3	130.0	126.6	55.2	167.1 (C=O), 51.2 (ester)
						115.0 (C-8), 144.2 (C-7), 166.8 (C=O), 51.2 (ester)
Δ (mean) ^{b)}	+0.7	-1.9	-0.6	+1.0		

a) C-7 and C-8 in 6 and 6m are carbons in β and α positions to the carbonyl group respectively.

b) Shift values (Δ) quoted represent averaged value in phenols (1—6). *O*-Methylation shift values (Δ) are calculated by subtracting the carbon chemical shifts of phenols from the corresponding chemical shifts of their methyl ethers.

TABLE II. Carbon Chemical Shifts of *ortho*-, *para*-Disubstituted Phenols (7–24) and Methyl Ethers (7m–24m), and *O*-Methylation Shifts in DMSO-*d*₆

Comp. and shift value (Δ)	Carbon No.							Others
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	O-CH ₃	
7	152.7	146.4	115.2	129.7	125.5	116.2		191.7 (C=O)
7m	153.6	147.3	114.0	130.2	124.6	111.7	55.9	191.5 (C=O)
Δ	+0.9	+0.9	-1.2	+0.5	-0.9	-4.5		
8	153.4	148.5	111.0	129.2	126.3	115.8	55.8	191.0 (C=O)
8m	154.3	149.3	109.3	129.8	125.9	110.8	55.2	190.9 (C=O)
							55.5	
Δ	+0.9	+0.8	-1.7	+0.6	-0.4	-5.0		
9	153.6	147.8	112.1	129.4	126.4	116.0		14.9 (CH ₃), 64.5 (OCH ₂), 191.3 (C=O)
9m	154.3	148.4	110.4	129.7	125.6	111.0	55.5	14.4 (CH ₃), 63.8 (OCH ₂), 190.9 (C=O)
Δ	+0.7	+0.6	-1.7	+0.3	-0.8	-5.0		
10	161.6	125.0	132.3	128.3	130.5	114.9		15.8 (CH ₃), 190.9 (C=O)
10m	162.3	126.2	130.7	129.2	129.9	110.1	55.6	15.7 (CH ₃), 190.9 (C=O)
Δ	+0.7	+1.2	-1.6	+0.9	-0.6	-4.8		
11	150.5	145.1	115.7	130.1	122.1	115.5		25.8 (COCH ₃), 196.7 (C=O)
11m	151.8	146.2	114.7	130.5	120.8	111.4	55.6	25.5 (COCH ₃), 195.7 (C=O)
Δ	+1.3	+1.1	-1.0	+0.4	-1.3	-4.1		
12	151.9	147.7	111.3	129.2	123.6	115.1	55.3	25.8 (COCH ₃), 196.1 (C=O)
12m	153.1	148.5	110.1	129.9	122.9	110.5	55.2	25.9 (COCH ₃), 196.0 (C=O)
							55.5	
Δ	+1.2	+0.8	-1.2	+0.7	-0.7	-4.6		
13	160.8	124.8	131.8	128.7	129.1	114.8		16.1 (CH ₃), 26.2 (COCH ₃), 196.2 (C=O)
13m	161.2	125.6	130.2	129.3	128.3	109.4	55.2	15.7 (CH ₃), 25.9 (COCH ₃), 195.9 (C=O)
Δ	+0.4	+0.8	-1.6	+0.6	-0.8	-5.4		
14	150.9	146.4	119.2	102.2	125.6	117.0		120.2 (CN)
14m	151.9	147.1	118.2	103.3	124.5	112.7	55.8	118.2 (CN)
Δ	+1.0	+0.7	-1.0	+1.1	-1.1	-4.3		
15	151.9	148.6	115.5	102.0	127.3	116.8	56.6	120.5 (CN)
15m	152.7	148.9	114.1	102.7	126.2	111.7	55.6	119.2 (CN)
							55.6	
Δ	+0.8	+0.3	-1.4	+0.7	-1.1	-5.1		
16	151.8	147.2	116.3	101.3	126.5	116.3		14.6 (CH ₃), 64.4 (OCH ₂), 119.7 (CN)
16m	152.8	148.1	115.0	102.6	126.1	111.9	55.6	14.4 (CH ₃), 64.1 (OCH ₂), 119.2 (CN)
Δ	+1.0	+0.9	-1.3	+1.3	-0.4	-4.4		
17	159.2	120.2	125.1	139.7	123.6	116.1		
17m	159.4	121.6	124.5	140.4	123.4	111.9	56.6	
Δ	+0.2	+1.4	-0.6	+0.7	-0.2	-4.2		
18	150.2	145.0	117.0	121.8	122.5	115.6		166.7 (C=O), 51.4 (ester)
18m	151.9	146.4	116.5	122.8	121.9	111.7	55.7	166.1 (C=O), 51.1 (ester)
Δ	+1.7	+1.4	-0.5	+1.0	-0.6	-3.9		
19	151.4	147.2	113.4	120.8	123.2	115.1	55.8	165.6 (C=O), 50.9 (ester)
19m	152.9	148.4	111.6	121.9	123.0	110.7	55.2	165.9 (C=O), 51.5 (ester)
							55.4	
Δ	+1.5	+1.2	-1.8	+1.1	-0.2	-4.4		
20	151.8	146.3	115.0	121.2	123.5	115.2		14.1 (CH ₃), 64.6 (OCH ₂), 165.9 (C=O), 50.9 (ester)
20m	153.4	147.7	114.4	122.2	122.8	111.6	55.3	13.9 (CH ₃), 64.2 (OCH ₂), 165.4 (C=O), 50.7 (ester)
Δ	+1.6	+1.4	-0.6	+1.0	-0.7	-3.6		

TABLE II. (Continued)

Comp. and shift value (Δ)	Carbon No.							
	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	O-CH ₃	Others
21	148.5	136.1	115.1	121.1	119.1	113.9		166.4 (C=O), 50.8 (ester)
21m	150.2	137.1	114.3	122.4	118.7	109.7	55.1	166.3 (C=O), 50.7 (ester)
Δ	+1.7	+1.0	-0.8	+1.3	-0.4	-4.2		
22	157.2	120.1	130.9	121.9	129.1	116.3		164.9 (C=O), 51.2 (ester)
22m	158.0	121.4	130.2	122.7	128.7	111.8	55.8	164.3 (C=O), 51.0 (ester)
Δ	+0.8	+1.3	-0.7	+0.8	-0.4	-4.5		
23	148.7	145.9	115.2	126.1	121.8	116.2		114.3 (C-8), ^{a)} 145.4 (C-7), ^{a)} 167.4 (C=O), 51.5 (ester)
23m	150.0	146.8	115.0	127.0	121.3	111.9	55.6	114.4 (C-8), 144.8 (C-7), 167.0 (C=O), 51.3 (ester)
Δ	+1.3	+0.9	-0.2	+0.9	-0.5	-4.3		
24	149.4	148.0	111.4	125.6	123.0	115.5	55.5	114.3 (C-8), 145.0 (C-7), 167.0 (C=O), 50.9 (ester)
24m	150.9	149.0	110.5	126.8	122.5	111.3	55.5	115.2 (C-8), 144.4 (C-7), 55.5 166.6 (C=O), 50.9 (ester)
Δ	+1.5	+1.0	-0.9	+1.2	-0.5	-4.2		
Δ (mean) ^{b)}	+1.1	+1.0	-1.1	+0.8	-0.6	-4.5		

^{a)} C-7 and C-8 in **23**, **23m**, **24** and **24m** are carbons in β and α positions to the carbonyl group respectively.

^{b)} Averaged value in phenols (**7**—**24**). O-Methylation shift values (Δ) are calculated by subtracting the carbon chemical shifts of phenols from the corresponding chemical shifts of their methyl ethers.

の位置 (C-4) にベンゼン環と共役した置換基をもつオルト置換フェノール (**7**—**24**) とそれらのメチルエーテル (**7m**—**24m**) の ¹³C 化学シフト, 及びそれぞれのフェノールにつき各炭素の O-メチル化シフト値 (Δ) を示す。

オルト位に置換基をもたないフェノール類 (**1**—**6**) をメチル化した場合, イプソ位の炭素 (C-1) は低磁場シフト (平均 0.7 ppm), オルト位の炭素 (C-2, 6) は高磁場シフト (平均 1.9 ppm), パラ位の炭素 (C-4) は低磁場シフト (平均 1.0 ppm) する。また, メタ位 (C-3, 5) の炭素は幾分しゃへいされる傾向がある。この効果を phenol を anisole にした時のメチル化シフト値¹⁾と比較すると, イプソ位の炭素 (C-1) についての低磁場シフト値がかなり小さいこと, 及びメタ位の炭素が幾らか高磁場シフトしていることが特徴的であるが, その他の炭素についてはあまり変りはない。

一方, オルト置換フェノール (**7**—**24**) の O-メチル化シフト値 (Δ) はイプソ位の炭素 (C-1) について +0.2—+1.7 ppm (平均 +1.1 ppm), 置換基の結合したオルト位の炭素 (C-2) について +0.3—+1.4 ppm (平均 +1.0 ppm), パラ位の炭素 (C-4) について +0.3—+1.3 ppm (平均 +0.8 ppm), オルト位のメチン炭素 (C-6) について -3.6—-5.4 ppm (平均 -4.5 ppm) であった。また, 両メタ位の炭素 (C-3, 5) は O-メチル化によって高磁場シフト (0.2—1.8 ppm, 平均 1.1 及び 0.6 ppm) しており, C-3 のシフト巾の方が C-5 のそれよりも幾分大きな傾向を示している。

これらの結果は C-4 に共役した置換基をもつフェノールの場合でも, 以前に報告したオルト置換フェノールの O-メチル化シフト値¹⁾が, オルト位の炭素 (C-2 と C-6) とパラ位の炭素 (C-4) については, そのまま適用できることを示している。

一方, フェノール (**7**—**24**) のイプソ位の炭素 (C-1) のシフト値に関しては, C-4 に共役系をもたないオルト置換フェノールのシフト値 (+2.0 ppm)¹⁾に比べて, かなり小さく, その平均値においておおよそ半分程度であった。しかし, このイプソ位についてのシフトの大きさは, オルト置換フェノールだけに特徴的なものではなく, オルト位に置換基がないフェノールの場合 (Table I) でも同じ位のシフトの大きさとして観測されている。また, メタ位の炭素のシフトも, フェノール (**7**—**24**) の方が前回のパラ位に共役系を持たないフェノールの場合よりも比較的大きな値を示している。なお, カルボン酸エステル類 (**18**—**24**) の C-1 についての O-メチル化シフト値は +0.8—+1.7 ppm (平均 +1.4 ppm) で, 前回のシフト値¹⁾に幾分近い値 (丁度, 両者の中間位) を示している。

- 25: $R_1=R_4=H$, $R_2=R_3=OH$
 26: $R_1=R_4=H$, $R_2=OH$, $R_3=OCH_3$
 27: $R_1=R_4=H$, $R_2=OCH_3$, $R_3=OH$
 28: $R_1=R_4=H$, $R_2=R_3=OCH_3$
 29: $R_1=R_4=H$, $R_2=OH$, $R_3=glucosyloxy$
 30: $R_1=R_4=H$, $R_2=OCH_3$, $R_3=glucosyloxy$
 31: $R_1=OCH_3$, $R_2=OH$, $R_3=R_4=H$
 32: $R_1=R_2=OCH_3$, $R_3=R_4=H$
 33: $R_1=H$, $R_2=R_3=OH$, $R_4=CH_3$
 34: $R_1=H$, $R_2=OCH_3$, $R_3=OH$, $R_4=CH_3$
 35: $R_1=H$, $R_2=R_3=OCH_3$, $R_4=CH_3$
 36: $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=OH$
 37: $R_1=R_2=R_4=H$, $R_3=OCH_3$
 38: $R_1=R_2=H$, $R_3=OH$, $R_4=CH_3$
 39: $R_1=glucosyl$, $R_2=CH_3$, $R_3=R_4=H$
 40: $R_1=glucosyl$, $R_2=R_3=R_4=H$
 41: $R_1=glucosyl$, $R_2=CH_3$, $R_3=OH$, $R_4=H$
 42: $R_1=glucosyl$, $R_2=R_4=H$, $R_3=OH$

Chart 2

TABLE III. Carbon Chemical Shifts of Coumarins (25—35) in DMSO- d_6

Carbon No.	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
2	161.2	160.8	160.9	160.5	160.6	160.5	160.0	159.7	160.3	159.9	160.0
3	111.8	111.7	112.5	112.5	112.1	112.8	111.4	112.6	110.3	110.9	111.0
4	144.4	144.3	144.2	144.1	144.5	144.4	144.7	144.4	152.5	152.2	152.4
5	112.7	109.4	112.1	108.8	114.7	113.1	123.6	123.4	109.4	109.0	106.2
6	143.1	145.3	143.7	145.8	142.7	143.3	113.4	109.0	142.5	143.2	145.6
7	150.5	151.2	151.9	152.4	151.5	152.8	153.9	155.2	149.8	151.2	152.9
8	103.0	102.9	99.9	99.9	103.2	100.3	134.2	135.1	102.7	99.8	99.8
9	148.8	149.6	148.5	149.3	150.5	150.0	148.1	147.2	147.8	147.4	148.5
10	111.1	110.6	111.6	111.1	110.8	111.3	112.2	113.3	111.6	112.2	111.7
O-CH ₃		56.0	56.2	55.8		56.3	60.6	56.2		55.8	55.8
				56.0				60.6			

Sugar carbon signals: 29, C-1', 102.4; C-2', 73.7; C-3', 77.4; C-4', 70.2; C-5', 76.3; C-6', 61.2;
 30, C-1', 100.3; C-2', 73.2; C-3', 77.1; C-4', 69.7; C-5', 76.9; C-6', 60.6.

したがって、オルト置換フェノールに *O*-メチル化シフトをあてはめる場合には、これらの事実を考慮に入れる必要があり、オルト置換フェノールとそのメチルエーテルのスペクトルの帰属を行おうとする場合（特にイプソ位の炭素については）上記の2つの化合物群のシフトの規則性を使い分ける方が一層効果的であると考えられる。

著者らは上述の *O*-メチル化効果が天然物のスペクトルにも成立するかどうか検討を加えたが、そのうちクマリン類のスペクトルについて以下に述べる。Table III に 11 種の 6,7- 及び 7,8-dioxygenated coumarins (25—35) (Chart 2) の炭素の化学シフトを示す。各炭素のシグナルの帰属は、OFR spectra における多重度、クマリン類について今までに報告されているデータ¹¹⁾及び proton-coupled spectra における ^{13}C - 1H 間の long range couplings の解析により行い、これらの化学シフトに基づいてクマリン類における *O*-メチル化シフト値 (Δ) を算出した。

Esculin (6,7-dihydroxycoumarin) (25), 6-hydroxy-7-methoxycoumarin (27) 及び 6-hydroxy-7-methoxy-4-methylcoumarin (34) の6位をメチル化した場合の各炭素のシフト値 (Δ) の平均は、イプソ位の炭素 (C-6) で +2.2 ppm, 置換基の結合した方のオルト位の炭素 (C-7) で +1.0 ppm, オルト位のメチン炭素 (C-5) で -3.1 ppm, そしてパラ位の炭素 (C-9) で +0.9 ppm であった。これらの値は前回報告した *O*-メチル化シフト値¹⁾とよく一致している。

一方, 25, scopoletin (7-hydroxy-6-methoxycoumarin) (26), esculin (6 β -D-glucosyloxy-7-hydroxycoumarin) (29) 及び 6,7-dihydroxy-4-methylcoumarin (33) の7位の水酸基をメチル化した場合のシフト値 (Δ) は、イプソ

位の炭素 (C-7) で +1.1—+1.4 ppm (平均 +1.3 ppm), 置換基の結合したオルト位の炭素 (C-6) で +0.6—+0.7 ppm (平均 +0.7 ppm), オルト位のメチン炭素 (C-8) で -2.9—-3.1 ppm (平均 -3.0 ppm) 及びパラ位の炭素 (C-10) で +0.5—+0.6 (平均 +0.6 ppm) であった. また, 両メタ位の炭素 (C-5 と C-9) については, *O*-メチル化によって例外なく高磁場シフト (0.3—1.7 ppm) しており, C-5 のシフト値の方が C-9 のそれよりも幾分, 大きな傾向にある. これらの値を前述のクマリンの 6-*O*-メチル化シフト値と比べると, 特にイプソ位の炭素のシフトの大きさに明瞭な差が見られる. すなわち 7-*O*-メチル化シフト値が前回報告した *O*-メチル化シフト値よりも今回報告したオルト置換フェノール (7—24) (よりよく 18—24) の *O*-メチル化シフト値の方に近いことが分かる. また, 1 例ではあるが, 7-hydroxy-8-methoxycoumarin (31) の 7-*O*-メチル化シフト値でも, 各炭素に対して上記の 6,7-dioxygenated coumarin の 7-*O*-メチル化シフトと似かよった値を示している.

以上のごとく, クマリン類のような芳香環部分に比較的複雑な置換様式を有する化合物でも, 本報及び前報で述べてきた *O*-メチル化効果の規則性がほぼ成立することがわかる.

著者らは前報¹⁾で, フラボンの luteolin (36) とその 3'-methyl ether (chrysoeriol) (37) 及び 4'-methyl ether (diosmetin) (38) の B 環炭素 (C-1'—C-6') のシグナルについて, オルト置換フェノールの *O*-メチル化シフトを参考にして, Markham らの報告したアサインを変更した. この修正したアサインに基づいて, それぞれ 36 と 37, 36 と 38 の化学シフトの比較から, 36 の 3',4'-dihydroxyphenyl 部分の一方の水酸基のメチル化が B 環の炭素の化学シフトに及ぼす影響, すなわち 3'-*O*-メチル化効果と 4'-*O*-メチル化効果が算出できる. この時の 3'-*O*-メチル化効果値は C-2' と C-4' (メチル化される水酸基に対して両オルト位に相当) 及び C-3' (イプソ位) について, それぞれ -3.6 ppm, +0.7 ppm 及び +1.8 ppm であり, 前報で述べたオルト置換フェノールの *O*-メチル化シフト値¹⁾と極めてよく一致する. 一方, 4'-*O*-メチル化効果の場合は, C-3' と C-5' (同じく両オルト位に相当) 及び C-4' (イプソ位) について, それぞれ +0.7 ppm, -4.3 ppm 及び +1.1 ppm であり, C-3' と C-5' については前報の *O*-メチル化シフト値はよく一致するが, C-4' についての Δ 値はよい一致とはいえない. しかし, この C-4' についてのシフトの大きさは, メチル化される水酸基に対してパラ位に共役系が存在する場合のイプソ位の炭素の *O*-メチル化シフトの大きさが, パラ位に共役系が存在しない時のそれに比べて半分程度であるという今回の知見を考慮すれば矛盾なく説明できる.

また, 著者らは先にアヤメ科のニオイイリス *Iris florentina* から C-glucosylflavone (Chart 2) の isoswertisin (39) と isoswertiajaponin (40) を分離した.³⁾ これらのうち 39 の炭素ケミカルシフトについては Dovoust ら¹²⁾と Chopin ら¹³⁾の報告があるが,

C-2, C-7, C-8 及び C-4a についてはいまだ帰属が確定していない. また 40 の炭素ケミカルシフトについては現在までに報告はない. したがって, 著者らは前述の *O*-メチル化シフト値をそれぞれ vitexin (41) と orientin (42) の化学シフト¹⁴⁾に適用することにより, 39 と 40 のすべての炭素の帰属を行うことができた (Table IV).

TABLE IV. Carbon Chemical Shifts of Isoswertisin (39), Isoswertiajaponin (40), Vitexin (41) and Orientin (42) in DMSO-*d*₆

Carbon No.	39	40	41	42
2	164.0	163.8	164.3	164.1
3	102.4	102.3	102.2	102.4
4	181.8	181.9	182.0	182.1
5	161.0	160.5 ^{a)}	161.1	160.8
6	95.4	98.4	94.7	98.2
7	163.2	162.4	163.1	162.3
8	105.2	104.4	105.5	104.6
4a	104.6	103.9	104.3	103.8
8a	155.3	155.8	155.0	155.3
1'	121.3	121.5	121.8	122.1
2'	128.8	128.7	113.9	113.8
3'	115.8	115.7	145.6	146.0
4'	161.0	161.0 ^{a)}	149.5	149.7
5'	115.8	115.7	115.6	116.3
6'	128.8	128.6	119.3	119.0
O-CH ₃	56.2		56.4	

a) Assignments may be reversed, but those given are more probable.

引用文献及び注

- 1) 第1報: M. Fujita, M. Nagai, T. Inoue, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 1151 (1982). 本論文中で述べられている *O*-メチル化シフト値の平均値 (ppm) はイプソ位炭素 (C-1) は +2.0, 置換基の結合したオルト位炭素

- (C-2) とパラ位炭素 (C-4) は +1.1, 水素が結合したオルト位炭素 (C-6) は -4.1 である. また 2 つのメタ位炭素 (C-3, 5) は *O*-メチル化により, いずれも大きな変化は受けなかった.
- 2) 現住所: 株式会社ウチダ和漢薬研究開発室, 東京都荒川区東日暮里 4-4-10.
 - 3) M. Fujita, T. Inoue, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 2342 (1982).
 - 4) M. Kubo, M. Nagai, T. Inoue, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 1917 (1983).
 - 5) M. Fujita, M. Yamada, S. Nakajima, K. Kawai, M. Nagai, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2622 (1984).
 - 6) 伊沢一男, 桜井信子, 永井正博, 井上隆夫, 日本薬学会第 93 年会, 東京, 1973 年 4 月. 講演要旨集, (第 2 分冊), p. 223.
 - 7) 化合物 **3m**, **5m**, **9** は和光純薬株式会社, **10m**, **12m**, **13**, **15m**, **19**, **19m** は Aldrich Chemical Co., その他のものは, 東京化成工業株式会社からそれぞれ購入した.
 - 8) 例を挙げれば, 2 種のフェノール 2-methoxy-4-methylphenol と vanillin (**8**) 及びそれらのメチルエーテルの ^{13}C -NMR を CDCl_3 溶媒中測定し, それぞれのフェノールについての *O*-メチルシフト値 (Δ , ppm) を算出すると, 前者における Δ は C-1 (+3.5), C-2 (+2.5), C-3 (+0.8), C-4 (+0.8), C-5 (-0.7), C-6 (-2.8) であり, 後者 **8** の Δ は, C-1 (+2.3), C-2 (+2.1), C-3 (-0.2), C-4 (+0.5), C-5 (-1.0), C-6 (-4.3) である.
 - 9) G. C. Levy, R. L. Lichten, G. L. Nelson, "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy," 2nd ed., John Wiley and Sons, Inc., New York, 1980, pp. 102-135; J. L. Marshall, "Carbon-Carbon and Carbon-Proton NMR couplings: Applications to Organic Stereochemistry and Conformational Analysis," Verlag Chemie International, Florida, 1983, pp. 42-51.
 - 10) Pyrocatechol の $\text{DMSO}-d_6$ 中での化学シフト (ppm) は, 前報 (文献 1) のデータから C-1, 2 (145.7), C-4 (120.2) である. **18** の化学シフトは C-2 (145.0), C-4 (121.8) であるので両化合物の化学シフトを比較することによって pyrocatechol への COOCH_3 導入効果が算出でき, その値は C-2 で -0.7 ppm, C-4 で +1.6 ppm である. また, 化合物 **18m**, **19**, **19m**, **20**, **20m**, **22**, **22m** の化学シフトを前報中のオルト置換フェノール及びアニソール類の化学シフトと比較することからも, ほぼ同じ値を得ることができる. 上記の効果値を前報の *o*-chlorophenol の化学シフトの実測値 (C-2 と C-4, 120.1 ppm) に適用すると, それぞれ C-2, 119.4; C-4, 122.1 ppm となり, したがって **22** のシグナルのうち, 120.1 を C-2, 121.9 ppm を C-4 に帰属した. 同様の手順でこの効果値を *o*-chloroanisole の化学シフト (C-2, 121.2; C-4, 121.0) にも適用し, **22m** の 121.4 を C-2 に, 122.7 ppm を C-4 に帰属した.
 - 11) N. J. Cussans, T. N. Huckerby, *Tetrahedron*, **31**, 2719 (1975); A. Pelter, R. S. Ward, T. I. Gray, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1976**, 2475, 及び引用文献.
 - 12) D. Davoust, M. Massias, D. Molho, *Org. Magn. Reson.*, **13**, 218 (1980).
 - 13) J. Chopin, M. L. Bouillant, A. G. Ramachandran-Nair, P. Ramesh, T. J. Mabry, *Phytochemistry*, **17**, 299 (1978).
 - 14) **41** と **42** の炭素の帰属については, B.-G. Österdahl, *Acta Chem. Scand. Ser. B*, **32**, 93 (1978) に従った. ただし, **41** の C-8 と C-4a のシグナルは彼らの報告によれば, 104.2 ppm に重なって現われることになっているが, 著者らのスペクトルでは 103.9 と 104.4 ppm に別々に観測された. 著者らは **41** と **39** のケミカルシフトの比較から算出される *O*-メチル化シフト値及び Österdahl の上記文献における apigenin に対する C-glucosidation shift を考慮して, 104.4 のシグナルを C-8 に, 103.9 を C-4a に帰属した. また, apigenin における C-5 と C-8a のシグナルの帰属について, Wehrli は proton-coupled spectra の解析により行っており, (F. W. Wehrli, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1975**, 663), これを適用することにより, 著者らも Österdahl の上記文献中の **41** と **42** の C-5 と C-8a の炭素についての帰属を入れかえた.