12. 中澤浩一, 松浦 信: フラボノイド及び近縁化合物の核置換体の合成研究 (第4報¹⁾)

8-(*p*-ヒドロキシフェナチル)-5,7,4'-トリヒドロキシフラボンのメチルエーテル
類の合成 (ギンクゲチン分解フラボンの化学構造について)

Koichi Nakazawa and Shin Matsuura: Synthesis of Nuclear Substituted
Flavonoids and Allied Compounds. IV. Synthesis of 8-(*p*-Hydroxy-
phenacyl)-5,7,4'-trihydroxyflavone Methyl Ethers. (On the Structure
of the Degradation Flavone formed from Ginkgetin)

(Gifu College of Pharmacy*)

著者の一人中沢は嘗てイチヨウ (*Ginkgo biloba* L.) 葉のフラボン化合物 ginkgetin の化学構造を研究し、これに genkwanin (5,4'-デヒドロキシ-7-メトキシフラボン) 2 分子の縮合体としての 3',8-bisgenkwanin (I), 或は 3',6-bisgenkwanin の構造を推定した²⁾。然しそのイチヨウ葉中の含有量は少く (収率 0.02%), 且構造決定上有力な中間物としての分解フラボン (アルカリ溶液分解物) の生成率も低いので (理論の 10%以下), 十分な構造上の研究を行っていない。従つてこの分解物自体の構造式 (II) も未だ推定式のみである。

著者等は本研究第 1~3 報³⁾ で構造を確定した 5,7-デヒドロキシ-4'-メトキシフラボン (アカセチン) の核置換体を用い、最近 8-(*p*-ヒドロキシフェナチル) 置換の (V) ((II) のメチル誘導体) 及びその完全メチル化合物 (VI) を合成し、この結果から分解フラボンの推定式 (II) を検討したのでここに報告する。なお本研究中ポリリン酸の存在でカルボン酸とフェノールエーテルを直接縮合して *p*-アチルフェノールエーテルを得る新合成反応を発見した。

既報のようにアカセチン-7-メチルエーテルの 8- 及び 6- 両置換体の Fe 反応は前者が暗緑色であるのに対し、後者は一般に (緑色を帯びた) 紫褐色である。一方分解フラボンの Fe 反応は 8- 置換体のそれと同様に暗緑色であるから、これを 8- 置換体と推定して次の合成に着手した。

アカセチンメチルエーテルの 8-置換-CH₂Cl, -CH₂CN, -CH₂COOH の各化合物は何れも (V) 及び (VI) 合成の原料と考えられるが、ここでは易変性の CH₂Cl 化合物を除外し、他の化合物についてアニソイル化を研究した。先ず標型実験において C₆H₅CH₂CN をエーテル中 NaNH₂ の存在でアニス酸フェニルによつて収率よくアニソイル化⁴⁾し、その鹼化によつて目的の 4'-メトキシデスオキシベンゾインを取得したので、難溶性の 8-シアンメチルアカセチンの完全メチル化合物をジオキサン溶液とし、同じ方法でアニソイル化を試みたが意外にも成功せず、原料の回収に終つた。

次に C₆H₅NO₂ 中でフリーデル・クラフツ反応による縮合を実施した。(III) を PCl₃+CHCl₃, PCl₅+CH₃COCl 等でクロル化を試みたが物質の溶解が不十分であり、又縮合物樹脂化のため結晶質が得られず。よつて SOCl₂⁵⁾ に溶解し、常温に放置して作ったクロル化合物を低温時にアニソールと反応させてアニソイル置換体 (V) を取得したが収率は不良であつた。(IV) の時もほぼ同一の結果に終つた。

ポリリン酸 (polyphosphoric acid) は分子内脱水反応の縮合剤として近年注目されてきた⁶⁾。著者等は当面の問題解決の爲この試薬の分子間反応の縮合剤としての応用を研究し、多少の成果を取めたので⁷⁾ (III) とアニソールを多量のポリリン酸と混和し、煮沸水浴上に 1.5 時間加熱反応させ相当の収率で容易に (V) を得ることができた。

* Kokonoe-cho, Gifu.

1) 第3報: 中沢, 松浦: 本誌 73, 751 (1953).

2) 中沢: 本誌 61, 174, 228 (1941). 当時の C, H; OCH₃ 等の分析値によれば Methylenebisgenkwanin の構造も否定できない。

3) 中沢, 松浦: 本誌 73, 481, 484, 751 (1953).

4) 中沢, 松浦: 未発表. アニス酸のクロリド, エチルエステルによるアニソイル化は不成績であつた。

5) SOCl₂ の品質によつては全く結晶質の得られないことがあつた。又クロル化を微温時に行うと縮合物は樹脂化する。

6) R. C. Gilmore, W. J. Horton: J. Am. Chem. Soc. 73, 1411 (1951) 等。なお釘田: 薬学研究 25, 111 (1953) (綜説) 参照。ポリリン酸は文献に従い P₂O₅ 6.2 g を 85% H₃PO₄ 4 cc に溶し、水浴上に 2 時間加熱して作った。

7) 中沢, 松浦: 未発表。

この方法による縮合反応の利点を挙げるとカルボン酸をそのまま使用でき, 各原料が溶解状態で反応し, 操作及び反応物の処理が簡単であり, 純度の高い縮合物が好収率で得られることである. この反応は一般にカルボン酸とフェノールエーテルより *p*-アチルフエノールエーテルの合成に利用できる見込みである.

(V) は mp 229° の黄色の結晶, 水酸化アルカリ溶液に不溶, Fe 反応は暗緑色. アセチル化合物 (mp 229°) 及びモノオキシム [mp 238° (decomp)] を生ずる. (IV) より同様に合成した完全メチル化合物 (VI) は mp 246° の無色の結晶で Fe 反応は陰性. AlCl_3 で軽く脱メチル化すれば (V) を生ずる.

ここに得た合成品との比較用の標本が必要となつたので分解フラボンの以前の製法²⁾を再検討し, 煮沸分解時間を 30 分間に短縮し更に精製法を改良して⁸⁾ その収率を向上した. これを大過剰の CH_3I と K_2CO_3 (アセトン) によつてメチル化し⁹⁾ その完全メチル化合物 (推定式 (VI)) を作つた. mp 223° の無色稜柱状結晶である.

上に得た合成ケトフラボン (V) (mp 229°) とギンクゲチン分解フラボンのメチル化合物 (mp 224°)²⁾ は Fe 反応共に暗緑色, 又 mp, 溶解性等近似しているので混融したが mp は低下した. 合成した完全メチル化合物 (VI) (246°) は分解フラボンの完全メチル化合物 (mp 223°) と mp 約 20° 異なり, 混融試験も 230° (但し不鋭敏で 210° から収縮した) を示した. この結果分解フラボンの両メチル化合物はそれぞれ合成品 (V) 及び (VI) と一致しなかつたので, 分解フラボン, 従つて又ギンクゲチンの化学構造はなお研究を要することになつた.

本研究に対し御鞭撻を賜つた学長宮道悦男博士に謹謝し, 元素分析を御願ひした京大薬学科の穂積啓一郎氏に深謝する.

実 験 の 部

8-カルボキシメチル-5-ヒドロキシ-7,4'-ジメトキシフラボン (III) 完全メチル化合物 (IV)³⁾ と同様にシアンメチル化合物 1.35 g (0.004 mol) に水酢・硫酸 13 cc を加え, 105° の油浴中に 1.5 時間加熱して鹼化する. 黄色細針状結晶 (水酢より), mp 261°. 0.95 g (理論の 67%). Fe 反応暗緑色. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_7$ 計算値 C 64.0, H 4.5, 実験値 C 63.5, H 4.3.

8-(*p*-メトキシフェナチル)-5-ヒドロキシ-7,4'-ジメトキシフラボン (V) a) ポリリン酸による縮合: (III) 1.07 g (0.003 mol), アニソール 0.49 g (0.0045 mol) 及びポリリン酸 20 g を混合して煮沸水浴上に加熱すれば次第に混和して橙赤色均一の流動物となる. 1.5 時間加熱後冷却し水を加えてポリリン酸を分解し, 水蒸気を導入して揮発分を除き析出した鮮黄色の結晶質を吸出し 10% K_2CO_3 溶液, 水, 次にアルコールで洗い再結晶. 鮮黄色の細針状結晶 (水酢より) 或は黄白色小板状結晶 (アルコールより), mp 229°. 0.82 g (理論の 61%). Fe 反応暗緑色, 水酸化カリ溶液に不溶, アルコール, 酢酸エチルに難溶, 水酢に熱時溶解 冷時難溶. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_7$ 計算値 C 70.0, H 4.9, 実験値 C 70.4, H 5.2.

アセチル化合物 (V) 100 mg, 無水酢酸 3 cc 及び無水の酢酸ソーダ 50 mg の混合物を 2 時間煮沸してアセチル化する. 無色の稜柱状結晶 (アセトンより), mp 229°. 原料 (V) と混和すれば mp 低下. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_8$ 計算値 C 68.8, H 4.9, 実験値 C 69.1, H 4.9.

8) 分解フラボンの mp 280° を今回 mp 272° に訂正する.

9) この完全メチル化法は生成物の樹脂化し易い $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$ とアルカリによる常法に較べ, 特に資料の少いときに有利である.

モノオキシム (V) 100 mg, 塩酸ヒドロキシルアミン, 無水の酢酸ソーダ各 40 mg, ビリジン 2 cc の混合物を 6 時間煮沸. 黄色の稜柱状結晶 (酢酸エチルより) mp 238° (decomp). Fe 反応青緑色. $C_{26}H_{23}O_7N$ 計算値 N 3.0, 実験値 N 3.2.

b) フリーデル・クラフツ反応による縮合: (III) 0.36 g (0.001 mol) を $SOCl_2$ 5 cc に溶し, 室温に 5 時間放置後低温で揮発分を除き, エーテルで洗う. 橙赤色結晶性の残渣を $AlCl_3$ 0.3 g, $C_6H_5NO_2$ 5 cc 及びアニソール 0.16 g の混液に溶かし, 50~60° に 40 分間反応させた後塩酸 1 滴を加え, 水蒸気を導入して揮発分を除き暗褐色の固形物をアルコール, 次に酢酸より再結晶. 黄色の針状結晶, mp 228°. 75 mg (理論の 17%). a) の生成物と混融し mp 低下せず.

8-(*p*-メトキシフェナチル)-5,7,4'-トリメトキシフラボン (VI) (IV) 0.37 g (0.001 mol), アニソール 0.16 g (0.0015 mol) 及びポリリン酸 8 g を (V) の時と同様に反応させる. 無色の稜柱状結晶 (ジオキサソールより), mp 246°. 0.31 g (理論の 67%). Fe 反応陰性. 多くの溶媒に難溶性. $C_{27}H_{24}O_7$ 計算値 C 70.4, H 5.2, 実験値 C 70.8, H 5.3.

脱メチル化 (V) の生成 $AlCl_3$ 0.1 g を $C_6H_5NO_2$ 4 cc に溶かし (VI) 0.12 g を加え 110° の油浴中に 1 時間加熱後塩酸で分解し, 水蒸気蒸留すれば黄褐色の結晶質を残す. 酢酸エチルより黄色の小板状結晶. 0.09 g, mp 227°, (V) と混融し mp 低下せず.

ギンクゲチンの分解フラボン ギンクゲチン 0.57 g (0.001 mol) を 20% KOH 水溶液 25 g に溶解し, 30 分間煮沸. 黄色の分解液を水 40 cc でうすめ CO_2 を導入して析出した黄色絮状物を吸滲, 水洗, 乾燥後アセトンに溶かし石油エーテル少量を加え, 脱色炭で軽く処理し滲液にリグロインを加えて放置すれば分解フラボンは美しい黄色の稜柱状結晶として析出. 吸滲しアルコールで軽く洗う. mp 272°, 65 mg (理論の 16%).

分解フラボンの完全メチル化合物 分解フラボン 29 mg (0.00007 mol) をアセトン 5 cc に溶かし, CH_3I 0.5 cc, K_2CO_3 0.2 g を加えて水浴上に 2 時間煮沸後内容物をビーカーに移し, 低温で蒸発乾固し, 水を加えて温め, 白色の不溶分を吸滲し, 水洗, 乾燥後アルコールより再結晶. 無色の稜柱状結晶, mp 223°, 17 mg. Fe 反応陰性. mp 224° のメチル化合物 (Fe 反応暗緑色)³⁾ と混融すれば mp 低下. $C_{27}H_{24}O_7$ 計算値 C 70.4, H 5.2, 実験値 C 70.4, H 5.4.

岐阜薬科大学

Summary

8-(*p*-Methoxyphenacyl) derivatives (V), m.p. 229°, and (VI), m.p. 246°, were prepared by the respective condensation of anisole to 8-carboxymethyl-5-hydroxy-7,4'-dimethoxyflavone (III) and its methyl ether (IV) in the presence of polyphosphoric acid. Depression of the melting point occurred on respective admixture of these derivatives with the methyl compound, m.p. 224°, of the degradation flavone obtained from ginkgetin, a flavone compound from the leaves of *Ginkgo biloba* L., and its permethylated product, m.p. 223°. It became necessary, therefore, to carry on further studies on the structure of ginkgetin.

(Received October 28, 1953)