茵陳蒿の研究 (第2報¹⁾) Capillarisin 類縁化合物および Flavonoids の研究²⁾

小宮威彌,^{3a)} 成瀬義知, 大塩春治^{3b)}

武田薬品工業株式会社 中央研究所 生薬研究所³⁾

Studies on "Inchinko." II.¹⁾ Studies on the Compounds related to Capillarisin and Flavonoids²⁾

TAKEYA KOMIYA,^{3a)} YOSHITOMO NARUSE and HARUJI OSHIO^{3b)}

Pharmacognostic Research Laboratory, Central Research Division,
Takeda Chemical Industries, Ltd.³⁾

(Received December 6, 1975)

Four new 2-phenoxychromone derivatives were isolated from *Artemisiae Capillaris Herba* (Japanese name, "Inchinko" 茵陳蒿). Their structures were established on the basis of chemical and spectroscopic evidences as 2-(*p*-methoxyphenoxy)-6-methoxy-5,7-dihydroxychromone (4'-methylcapillarisin), 6,7-dimethoxy-2-(*p*-hydroxyphenoxy)-5-hydroxychromone (7-methylcapillarisin), 2-(*p*-methoxyphenoxy)-5,7-dihydroxychromone (6-demethoxy-4'-methylcapillarisin), and 2-(*p*-hydroxyphenoxy)-5,7-dihydroxychromone (6-demethoxycapillarisin), respectively. Four flavonoids, cirsilineol, cirsimaritin, genkwanin, and rhamnocitrin, were also isolated from this herb.

前報¹⁾ では茵陳蒿から新規な利胆作用成分として capillarisin (I) を単離し、その構造を明らかにしたことを報告した。著者らは本研究の過程において茵陳蒿のメタノールエキスを薄層クロマトグラフィー (TLC) により検討すると塩化第二鉄で I と同様赤紫色を呈するスポットのほか、緑色ないし褐色を呈するスポットが 10 個以上あることを見出した。そこで各スポットに対応する化合物を単離しそれぞれの構造を明らかにした。⁴⁾

茵陳蒿のメタノールエキスを前報に準じて分画し、各々の化合物を単離した (Table I)。なお化合物の TLC 上

TABLE I. Compounds Isolated from *Artemisiae capillaris Herba*

Constituents	Yield (g)	Crystal form	Solvent	mp (°C)	FeCl ₃ test
P-1	2.8	colorless needles	acetone	221—224	wine red
P-2	1.5	colorless plates	acetone- <i>n</i> -hexane	203—204	wine red
P-3	1.0	colorless needles	methanol	221—225	wine red
P-4	0.1	colorless needles	methanol	237—245	wine red
D-1	1.7	yellow needles	methanol	206—209	greenish black
D-2	3.0	yellow plates	80%-methanol	260—265	greenish black
D-3	2.0	yellow plates	acetone-water	285—294	greenish black
B-1	0.05	yellow plates	acetone	178—184	brown
B-2	0.2	yellow bars	acetone	289—294	brown
G-2	1.0	yellow needles	chloroform	220—226	green
Capillarisin	26	colorless prisms	acetone- <i>n</i> -hexane	226—228	wine red
Dimethylesculetin	75	colorless needles	methanol	143—145	—

1) 第1報：小宮威彌，津久井誠，大塩春治，薬誌，96，841 (1976)。

2) 本報は後藤 實：生物試験法による生薬ならびに生薬方剤の研究第 52 報である。

3) Location: a) 11, Ichijoji-Takenouchi-cho, Sakyo-ku, Kyoto; b) 2-17-85, Juso-Honmachi, Yodogawa-ku, Osaka.

4) 本報の1部は第19回天然有機化合物討論会において発表，広島，1975年10月。

Fig. 1. Thin-Layer Chromatogram of the Methanol Extract from "Inchinko"

adsorb. Kieselgel 60 F₂₅₄ (Merck)
solv. CHCl₃-(C₂H₅)₂O (10:1)
color FeCl₃, UV 254 mμ

の位置および仮称名を Fig. 1 に示した。

P-1 (II) はアセトンから再結晶すると無色針状晶, mp 221—224° として得られる。分子式はマスペクトルおよび元素分析値から C₁₇H₁₄O₇ と決定された。核磁気共鳴スペクトル (NMR) は I と近似しているが (Table II), δ 3.78 および δ 3.83 に 2 本のメトキシ基に基づくシグナルが観察されることから I のモノメチル体と考えられる。そこで 1% 水酸化カリウム-メタノール溶液中で加熱還流すると *p*-メトキシフェノールおよび化合物 (III) が得られ, 本品は 2,6-dimethoxy-5,7-dihydroxychromone¹⁾ と一致した。従って II は 2-(*p*-methoxyphenoxy)-6-methoxy-5,7-dihydroxychromone と決定された (Chart 1)。

P-2 (IV) はアセトン-*n*-ヘキサンから再結晶すると無色板状晶, mp 203—204°, として得られる。IV は I をジアゾメタンによってメチル化して得られたモノメチル体¹⁾ と一致した。IV を 1% 水酸化カリウム-メタノール溶液中で加熱すると 2,6,7-trimethoxy-5-hydroxychromone (V)¹⁾ が得られたことから IV は 2-(*p*-hydroxyphenoxy)-6,7-dimethoxy-5-hydroxychromone と決定された (Chart 1)。

P-3 (VI) はメタノールから再結晶すると無色針状晶, mp 221—225°, として得られる。分子式はマスペクトルおよび

TABLE II. NMR Spectra of I, II, IV, VI, and VIII (*d*₆-DMSO)

I	II	IV	VI	VIII	No. of protons	Multiplicity	Assignment
3.73	3.78	3.70	3.80		3	s	-OCH ₃
	3.83	3.86			3	s	-OCH ₃
5.01	5.08	5.09	5.04	4.99	1	s	C-3-H
6.41	6.46	6.69			1	s	C-8-H
			6.19	6.15	1	d (<i>J</i> =2 Hz)	C-6,8-H
			6.33	6.29	1	d (<i>J</i> =2 Hz)	
6.84	7.05	6.85	7.04	6.82	2	d (<i>J</i> =9 Hz)	C-2',3'
7.10	7.31	7.14	7.48	7.10	2	d (<i>J</i> =9 Hz)	
9.70		9.69			1	s	-OH
10.54	10.66		10.60		1	s	-OH
				10.10	2	s	-OH
12.91	12.97	12.76	12.82	12.76	1	s	-OH

Chart 1

元素分析値から $C_{10}H_{12}O_6$ と決定された。VI はメタノリシスによって *p*-メトキシフェノールと化合物 (VII), $C_{10}H_8O_5$, mp 189—193°, を与え, VII は 2-methoxy-5,7-dihydroxychromone の合成品¹⁾ と一致した。従って P-3 は 2-(*p*-methoxyphenoxy)-5,7-dihydroxychromone と決定された (Chart 2)。

P-4 (VIII) はメタノールより再結晶すると無色針状晶, mp 237—245°, として得られる。分子式はマスペクトルおよび元素分析値から $C_{15}H_{10}O_6$ と決定された。NMR スペクトル (Table II) においてメトキシル基が観察されないことから 6-desmethoxycapillarisim と考えられた。そこで VIII をジアゾメタン, ついでヨウ化メチル-炭酸カリウムでメチル化すると VI をジアゾメタンでメチル化して得られた化合物 6-desmethoxy-4',7-dimethylcapillarisin (X) と一致した。従って VIII は 2-(*p*-hydroxyphenoxy)-5,7-dihydroxychromone と決定された (Chart 2)。

Chart 2

TABLE III. NMR Spectra of XI, XXII, XXIV, and XXV (d_6 -DMSO)

Compd. No.	$-OCH_3$	Aromatic H	$-OH$
XI	3.71 (3H, s)	6.84 (1H, s)	9.88 (1H, s)
	3.88 (6H, s)	6.85 (1H, s)	12.94 (1H, s)
		6.90 (1H, d, $J=8$ Hz)	
		7.50 (1H, d, $J=2$ Hz)	
		7.52 (1H, q, $J=2, 8$ Hz)	
XXII	3.72 (3H, s)	6.66 (1H, s)	10.33 (1H, s)
	3.91 (3H, s)	6.84 (1H, s)	12.94 (1H, s)
		6.91 (2H, d, $J=9$ Hz)	
		7.91 (2H, d, $J=9$ Hz)	
XXIV	3.83 (3H, s)	6.31 (1H, d, $J=2$ Hz)	10.35 (1H, s)
		6.69 (1H, d, $J=2$ Hz)	12.93 (1H, s)
		6.78 (1H, s)	
		6.89 (2H, d, $J=8$ Hz)	
		7.90 (2H, d, $J=8$ Hz)	
XXV	3.82 (3H, s)	6.27 (1H, d, $J=2$ Hz)	9.36 (1H, s)
		6.65 (1H, d, $J=2$ Hz)	10.04 (1H, s)
		6.88 (2H, d, $J=8$ Hz)	12.46 (1H, s)
		7.04 (2H, d, $J=8$ Hz)	

D-1 (XI) はメタノールから再結晶すると黄色針状晶, mp 206—209°, として得られる. 分子式は元素分析値およびマススペクトルから $C_{18}H_{16}O_7$ と決定された. XI はマグネシウム-塩酸反応, 亜鉛-塩酸反応ともに陽性で, 紫外線吸収スペクトル (UV) は 275, 343 nm に極大吸収を示し, 赤外線吸収スペクトル (IR) は 1655 cm^{-1} にカルボニル基に基づく吸収がみられることからフラボン誘導体と考えられた. NMR スペクトル (Table III) においては 3 個のメトキシル基, 2 個の水酸基, 5 個の芳香性プロトンに由来するシグナルが観察され, これらのうち δ 6.90, 7.50, 7.52 の芳香性プロトンのシグナルは ABC タイプのカップリングと考えられ, 1, 2, 4-三置換ベンゼンの存在が推定された.

XI をジアゾメタンまたはジメチル硫酸-炭酸カリウムでメチル化するとそれぞれモノメチル体 (XII), ジメチル体 (XIII) を与えた. XIII の塩化第二鉄反応は陰性であり, IR および NMR スペクトルにおいても水酸基に基づく吸収またはシグナルはみられず XI の完全メチル体であることを示している. XIII の融点は 3', 4', 5-, 6, 7-pentamethoxyflavone と近似していることから標品と比較したところ混融によって融点降下を認めず, IR スペクトルも一致した. 従って置換位置は確定した.

つぎに 2 個の水酸基の結合位置に関しては XI は塩化第二鉄反応で強い呈色 (汚緑色) を示すこと, NMR スペクトルにおいては δ 12.94 に強く水素結合したシグナルがみられることから 5 位に水酸基が結合していることは明らかである. 残る 1 個の水酸基はフラボン骨格の 6, 7, 3' または 4' 位に結合していると考えられる. XI をヨウ化エチル-炭酸カリウムで 1 個の水酸基をエチル化し, ついでヨウ化メチル-酸化銀で残余の水酸基をメチル化して化合物 (XV) を得た. XV を 50% メタノール中 30% 水酸化ナトリウムで 9 hr 加熱還流すると化合物 (XVI) および (XVII) を得た. XVI は 3-methoxy-4-ethoxybenzoic acid, XVII は 2, 3, 4-trimethoxy-6-hydroxyacetophenone の合成成分とそれぞれ一致した (Chart 3). 従って XI は 3', 6, 7-trimethoxy-4', 5-dihydroxyflavone (cirsilineol)⁵⁾ と決定され, 標品と同定された.

D-2 (XXII) は 80% メタノールから再結晶すると黄色板状晶, mp 260—265°, として得られる. 分子式は元素分析値およびマススペクトルから $C_{17}H_{14}O_6$ と計算された. XXII は塩化第二鉄反応が汚緑色, マグネシウム-塩酸, 亜鉛-塩酸反応はいずれも陽性でフラボンまたはフラボノールと考えられた. UV スペクトルは 275, 333 nm に極大吸収を示し, IR スペクトルは 1655 cm^{-1} にカルボニル基に基づく吸収を示す. NMR スペクトル (d_6 -DMSO) においては 2 個のメトキシル基, 2 個の水酸基および 5 個の芳香性プロトンに由来するシグナル

5) N. Morita, M. Shimizu, M. Arisawa, *Phytochemistry*, 12, 421 (1973).

が観察された (Table III). δ 6.91 および δ 7.91 の芳香性プロトンのシグナルは A_2B_2 タイプのカップリングと考えられ, 1,4-二置換ベンゼンの存在が推定された. XXII を無水酢酸-ピリジンでアセチル化するとジアセチル体 (XXIII), mp 203—205°, を与え, XXIII の IR および NMR スペクトルには水酸基に基づく吸収またはシグナルはみられず, XXII は 2 個の水酸基を含む. 従って XXII の 6 個の酸素原子は水酸基 2 個, メトキシ基 2 個, フラボン骨格の 2 個である.

XXII は塩化第二鉄反応で強い呈色を示すこと, NMR スペクトルにおいて δ 12.94 に強く水素結合したシグナルがみられることから 5 位に水酸基が結合していると考えられる. また XXII の NMR スペクトルにおいて δ 6.66, 6.84 の芳香性プロトンのシグナルはそれぞれシングレットであることから両者は互にオルトまたはメタの関係にない. 従ってフラボン骨格の 3 位には水素が結合していることになり置換基の位置は 4', 5, 6, 7 および 8 位のいずれかである. XXII の特性値は文献にみられる *cirsimaritin*⁶⁾ と近似している. そこで標品と混融したところ融点降下を示さず, また IR スペクトルも一致した.

B-2 (XXIV) はアセトンから再結晶すると黄色柱状晶, mp 289—294°, となる. マグネシウム-塩酸, 亜鉛-塩酸反応はいずれも陽性である. 分子式は元素分析値およびマスペクトルから $C_{16}H_{12}O_5$ と決定された. NMR スペクトル (d_6 -DMSO) においては 1 個のメトキシ基, 2 個の水酸基, 5 個の芳香性プロトンに由来するシグナルが観察された (Table III). δ 6.89 および 7.90 の芳香性プロトンのシグナルは A_2B_2 タイプのカップリングと考えられ, 1,4-二置換ベンゼンの存在が推定された. また δ 6.31, 6.69 のシグナルから互いにメタ位の関係にある 2 個のプロトンの存在が推定され, 一方, δ 6.78 のシングレットのシグナルは上記の芳香性プロトンとは異なる芳香環 (C 環) に属するものと推定された. 以上のことから XXIV の骨格としては 4', 5, 7 置換体が考えられる.

XXIV の融点が文献既知の *genkwanin*(7-methoxy-4',5-dihydroxyflavone) と近似していることから標品と直接比較した結果, 混融して融点降下を示さず IR スペクトルも一致した.

G-2 (XXV) はクロロホルムから再結晶すると黄色針状晶, mp 220—226°, となり, 塩酸-マグネシウム反応, 亜鉛-塩酸反応ともに陽性である. NMR スペクトルにおいては 1 個のメトキシ基, 3 個の水酸基, 6 個の芳香性プロトンに由来するシグナルが観察され (Table III), これを B-2 の NMR スペクトルと比較すると 3 位のプロトンに相当するシングレットのシグナルは認められず, かわりに δ 9.36 に水酸基のシグナルが観察されるところから XXV はフラボノールと考えられる. また塩化第二鉄反応で強い呈色 (緑色) を示すこと, NMR スペクトルにおいて δ 12.46 に強く水素結合した水酸基のシグナルが観察されることから 5 位に水酸基が存在するものと考えられた. 従って XXV の構造は 7-methoxy-3,5,4'-trihydroxyflavone (*rhamnocitrin*) または 4'-methoxy-3,5,7-trihydroxyflavone (*kaempferide*) のいずれかであると推察された. XXV の融点は *rhamnocitrin*⁷⁾ と近似しており IR スペクトルにより *rhamnocitrin* の標品と同定された.

以上茵陳蒿成分として *capillarisin* 類縁化合物 4 種ならびにフラボノイド 4 種の構造を明らかにした. なお各成分の生理活性について現在研究中である. また, B-1, G-1, D-3 と仮称するフラボノイド化合物を単離したが引き続き検討中である.

実験の部⁸⁾

茵陳蒿から $FeCl_3$ 反応陽性物質の単離 市販の茵陳蒿 (S. 49. 7. 大阪市場品, カワラヨモギと同定) 30 kg に MeOH 100 liter を加え, 室温で 6 日間放置したのを遠心分離し, 残渣にふたたび MeOH 100 liter を加えて室温で 2 日浸漬し, 抽出液を合せて 19 liter に減圧濃縮. 本濃縮物 18 liter を *n*-hexane 12 liter ずつで 3 回洗ったのち, 10 liter まで減圧濃縮した. これに acetone 25 liter を加え攪拌後 2° で 1 週間放置し生じた沈殿を除去して上澄液を約 10 liter に濃縮後, $CHCl_3$ 10 liter を加えると二層に分離した. 下層をとり 5 liter に濃縮, 1 夜放置して析出する 6,7-dimethylesculetin の結晶を除き, 母液を減圧濃縮して暗褐色粘稠物質 650 g を得た. 本物質 615 g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (Kieselgel 60, Merck 社製, 10 kg) に付し,

6) 森田直賢, 清水岑夫, 薬誌, 83, 615 (1963).

7) 木村雄四郎, 滝戸道夫, 高橋周七, 薬誌, 87, 1132 (1967).

8) 融点は未補正, NMR スペクトルは tetramethylsilane (TMS) を内部標準物質として Varian HA-100, IR スペクトルは日立 EPI-S-2 型, UV スペクトルは日立 EDS-3T 型, Mass スペクトルは日本電子 Type JMS-01SC を使用.

TABLE IV. Yield of the Fractions

Fr.	Solvent	Volume (l)	Yield (g)	Compounds
1	CHCl ₃	200	282	dimethylesculetin, P-1
2	CHCl ₃	40	16.5	B-1, B-2, P-2, P-3
3	CHCl ₃	40	6.5	B-1, B-2, D-1, G-2, P-2
4	CHCl ₃	40	19	D-2, P-2, capillarisin
5	CHCl ₃ -MeOH (20: 1)	40	52	D-2, capillarisin
6	CHCl ₃ -MeOH (20: 1)	40	90	D-3, capillarisin
7	CHCl ₃ -MeOH (20: 1)	40	40	D-3
8	CHCl ₃ -MeOH (20: 1)	40	25	D-3

CHCl₃ について CHCl₃-MeOH (100: 1) で順次溶出し, Fr. 1—9 を得た (Table IV).

Fr. 1—8: についておのおのシリカゲルカラムクロマトグラフィーを実施して下記溶媒で溶出し目的物を得た. Fr. 1: benzene-AcOEt (20: 1), Fr. 2: benzene-MeOH (10: 1), Fr. 3: CHCl₃-MeOH (200: 1), Fr. 4: CHCl₃-MeOH (200: 1), Fr. 5: CHCl₃-MeOH (50: 1), Fr. 6: CHCl₃-MeOH (50: 1), Fr. 7: CHCl₃-MeOH (30: 1), Fr. 8: CHCl₃-MeOH (30: 1). 各成分の特性値を Table I に示した.

P-1 (II) の特性値 mp 221—224°, IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1648 (C=O), 1580, 1500 (arom., C=C). NMR: Table II. *Anal.* Calcd. C₁₇H₁₄O₇: C, 61.82; H, 4.27. Found: C, 61.54; H, 4.28.

II のメタノリシス II 660 mg に 1% KOH-MeOH 溶液 200 ml を加えて IR-120 (H⁺) で中和後ろ過. ろ液を減圧下濃縮して MeOH を留去した後 AcOEt 300 ml で 3 回抽出. 抽出液を無水 Na₂SO₄ で乾燥後濃縮し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し benzene で溶出して無色油状物質 184 mg を得た. 本品は水より再結晶して無色リン片状晶, mp 52°, となり, *p*-methoxyphenol の標品と一致した. ついで benzene-AcOEt (20: 1) で溶出して無色針状晶 (acetone), mp 195—203°, 150 mg を得た. 本品は 2,6-dimethoxy-5,7-dihydroxychromone (III) と混融して融点降下を示さず, また IR スペクトルも一致した.

P-2 (IV) の特性値 mp 203—204°, IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3250 (OH), 1646 (C=O), NMR: Table II. *Anal.* Calcd. C₁₇H₁₄O₇: C, 61.82; H, 4.27. Found: C, 61.96; H, 4.13.

P-2 (IV) のメタノリシス IV 160 mg に 1% KOH-MeOH 溶液 50 ml を加え 1 hr 加熱還流した. 反応液を水 200 ml に注ぎ, IR 120 (H⁺) で中和したのち AcOEt 80 ml で 3 回抽出した. AcOEt 層を無水 Na₂SO₄ で乾燥後溶媒を留去し残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (C₂H₅)₂O で溶出した画分を acetone-*n*-hexane から再結晶して 2,6,7-trimethoxy-5-hydroxychromone (V) の無色針状晶, mp 129—130°, 42 mg を得た. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400 (OH), 1658 (C=O), 1610, 1571 (arom., C=C). UV $\lambda_{\max}^{\text{MeOH}}$ nm: 235, 285. NMR (CDCl₃) δ : 3.85 (3H, s, -OCH₃), 3.87 (3H, s, -OCH₃), 3.94 (3H, s, -OCH₃), 5.40 (1H, s, =CH), 6.34 (1H, s, arom.), 12.82 (1H, s, -OH). *Anal.* Calcd. C₁₂H₁₂O₆: C, 57.14; H, 4.80. Found: C, 57.41; H, 5.08.

P-3 (VI) の特性値 mp 221—225°, IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1650 (C=O), 1612, 1566, 1500 (arom., C=C). NMR: Table II. *Anal.* Calcd. C₁₆H₁₂O₆: C, 64.00; H, 4.03. Found: C, 63.70; H, 3.90.

VI のメタノリシス VI 72 mg に 1% KOH-MeOH 溶液 20 ml を加え, 70° で 1 hr 加熱し, IR-120 (H⁺) で中和後ろ過. 溶媒を留去した後シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し CHCl₃-(C₂H₅)₂O (10: 1) で溶出して無色油状物質 15 mg, ついで無色粉末 33 mg を得た. 油状物質は *n*-hexane より再結晶して無色板状晶, mp 50—52°, となり標品の *p*-methoxyphenol と一致した. 粉末は MeOH より再結晶して無色毛状晶, mp 189—192°, となり, 2-methoxy-5,7-dihydroxychromone (VII) の合成品と混融して融点降下を示さず IR スペクトルも一致した.

VI のジアゾメタンによるメチル化, 2-(*p*-Methoxyphenoxy)-7-methoxy-5-hydroxychromone (X) の生成 VI 20 mg を tetrahydrofuran (THF) に溶解し, これに CH₂N₂-(C₂H₅)₂O 溶液を加え 1 夜 5° で放置した後溶媒を留去. 無色板状晶 ((C₂H₅)₂O), mp 120—125°, (X) 15 mg を得. IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1658 (C=O), 1601, 1567 (arom., C=C). NMR ((CD₃)₂CO): 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.84 (3H, s, -OCH₃), 5.07 (1H, s, =CH), 6.27 (1H, d, *J*=2 Hz, arom.), 6.43 (1H, d, *J*=2 Hz, arom.), 7.01 (2H, d, *J*=9 Hz, arom.), 7.24 (2H, d, *J*=9 Hz, arom.), 12.85 (1H, s, -OH). *Anal.* Calcd. C₁₇H₁₄O₆: C, 64.96; H, 4.49. Found: C, 64.80; H, 4.43.

P-4 (VIII) の特性値 mp 237—245°, IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1653 (C=O), 1612, 1575, 1500 (arom., C=C). NMR: Table II. *Anal.* Calcd. C₁₅H₁₀O₆: C, 62.94; H, 3.52. Found: C, 62.82; H, 3.32.

VIII のジアゾメタンによるメチル化 VIII 37 mg を THF 20 ml に溶解させ, CH₂N₂-(C₂H₅)₂O 溶液を加え 1 夜放置後溶媒を留去して acetone から再結晶すると 2-(*p*-hydroxyphenoxy)-7-methoxy-5-hydroxychromone (IX) の無色針状晶 30 mg を得た. mp 212—218°, IR $\nu_{\max}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1664 (C=O), 1603, 1559 (arom., C=C).

Anal. Calcd. $C_{16}H_{12}O_6$: C, 64.00; H, 4.03. Found: C, 64.14; H, 4.27.

IX の CH_3I - K_2CO_3 によるメチル化 IX 30 mg に acetone 50 ml, K_2CO_3 200 mg, CH_3I 200 mg を加え, 1 hr 加熱還流した. 反応液をろ過, ろ液を減圧下濃縮し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, $(C_2H_5)_2O$ で溶出. 無色針状晶 ($(C_2H_5)_2O$), mp 120—125°, 20 mg を得た. 本品は X と一致した.

D-1 (XI) の特性値 mp 206—209°, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3300 (OH), 1655 (C=O), 1610, 1590, 1570 (arom., C=C), UV λ_{max}^{EtOH} nm (ϵ): 275 (25900), 343 (15900), NMR: Table III. Mass Spectrum m/e : 344 (M^+). *Anal.* Calcd. $C_{18}H_{16}O_7$: C, 62.79; H, 4.68. Found: C, 62.55; H, 4.49. 本品は cirsilineol の標品と混融, IR スペクトルにより同定された.

3',4',6,7-Tetramethoxy-5-hydroxyflavone (XII) XI 100 mg を THF 30 ml に溶解し, CH_2N_2 - $(C_2H_5)_2O$ 溶液を加え 2 日間放置後溶媒を留去し残留物を MeOH から再結晶して淡黄色針状晶 (XII), mp 191—194°, 62 mg を得た. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3500 (OH), 1658 (C=O), 1598, 1510 (arom., C=C), UV λ_{max}^{EtOH} nm: 243, 278, 340. *Anal.* Calcd. $C_{19}H_{18}O_7$: C, 63.68; H, 5.06. Found: C, 63.52; H, 4.97.

3',4',5,6,7-Pentamethoxyflavone (XIII) XI 100 mg を acetone 10 ml に溶解し, これに $(CH_3)_2SO_4$ 1.7 g, K_2CO_3 1.1 g を加え, 2 hr 加熱還流した. 反応液に水 100 ml を加えたのち, AcOEt 50 ml で 3 回抽出した. 抽出液を水洗, 無水 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, $(C_2H_5)_2O$ -acetone で精製して無色針状晶 (acetone-*n*-hexane) (XIII), mp 175—176°, 56 mg を得た. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1647 (C=O), 1602, 1543 (arom., C=C), UV λ_{max}^{EtOH} nm: 214, 241, 267, 328. NMR ($CDCl_3$) δ : 3.75 (3H, s, -OCH₃), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 3.83 (3H, s, -OCH₃), 3.87 (3H, s, -OCH₃), 3.94 (3H, s, -OCH₃), 6.74 (1H, s, arom.), 7.06 (1H, d, $J=8$ Hz, arom.), 7.14 (1H, s, arom.), 7.50 (1H, d, $J=2$ Hz, arom.), 7.61 (1H, q, $J=2, 8$ Hz, arom.). *Anal.* Calcd. $C_{20}H_{20}O_7$: C, 64.51; H, 5.41; Found: C, 64.35; H, 5.14.

4'-Ethoxy-3',6,7-trimethoxy-5-hydroxyflavone (XIV) XI 1.25 g を DMF 10 ml に溶解し, C_2H_5I 0.62 g, K_2CO_3 0.55 g を加え 1 hr 加熱還流した. 反応液に AcOEt 200 ml を加えてろ過. ろ液を水 200 ml で 3 回洗ったのち AcOEt 層を無水 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去. 黄色プリズム晶 (AcOEt) (XIV), mp 173—175°, 1.15 g を得た. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3400 (OH), 1655 (C=O), 1599, 1515 (arom., C=C), UV λ_{max}^{EtOH} nm: 275, 345. *Anal.* Calcd. $C_{20}H_{20}O_7$: C, 64.51; H, 5.41. Found: C, 64.46; H, 5.38.

4'-Ethoxy-3',5,6,7-tetramethoxyflavone (XV) XIV 1.1 g を dimethyl formamide (DMF) 100 ml に溶解し, CH_3I 5 g, Ag_2O 5 g を加え, 室温で 1 hr 攪拌した. 塩化第二鉄反応が陰性となったのち AcOEt 200 ml を加えてろ過し, ろ液に水約 500 ml を加えてふり混ぜ AcOEt 層を水洗後無水 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮し, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し AcOEt で溶出して無色針状晶 (AcOEt) (XV), mp 180—181°, 820 mg を得た. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3400 (OH), 1628 (C=O), 1598, 1515 (arom., C=C). UV λ_{max}^{EtOH} nm: 242, 265, 329. NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 (3H, t, $J=3$ Hz, -CH₂-CH₃), 3.86 (3H, s, -OCH₃), 3.90 (3H, s, -OCH₃), 3.94 (6H, s, -OCH₃), 4.15 (2H, q, $J=7$ Hz, -CH₂-CH₃), 6.52 (1H, s, arom.), 6.73 (1H, s, arom.), 6.88 (1H, d, $J=9$ Hz, arom.), 7.26 (1H, d, $J=3$ Hz, arom.), 7.41 (1H, q, $J=3, 9$ Hz, arom.). *Anal.* Calcd. $C_{21}H_{22}O_7$: C, 65.27; H, 5.74. Found: C, 65.22; H, 5.70.

3-Methoxy-4-ethoxybenzoic Acid (XVI) の合成 Vanillic acid (XVIII) 500 mg に C_2H_5I 1 g, K_2CO_3 1 g を加え, acetone-DMF 混液 (3:1) 30 ml 中 5 hr 加熱還流後反応液をろ過. Acetone を留去した後水 50 ml を加え, $(C_2H_5)_2O$ 50 ml で 3 回抽出. 抽出液を水洗, 無水 Na_2SO_4 で乾燥後溶媒を留去して淡褐色油状物質 (XIX) を得. 精製することなく直ちに 3% NaOH-95% MeOH 溶液 30 ml を加え 1 hr 加熱還流後, 反応液に水 80 ml を加え c-HCl で酸性とした後析出した結晶をろ取, 水洗後 acetone から再結晶して無色針状晶 450 mg を得た. mp 194—198°. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3000—2500, 1690 (COOH), 1600, 1583, 1517 (arom.). UV λ_{max}^{MeOH} nm: 217, 259, 291. NMR ($CDCl_3$ -*d*₆-DMSO) δ : 1.48 (3H, t, $J=7$ Hz, -CH₂-CH₃), 3.94 (3H, s, -OCH₃), 4.18 (2H, q, $J=7$ Hz, -CH₂-CH₃), 6.91 (1H, d, $J=9$ Hz, arom.), 7.58 (1H, d, $J=2$ Hz, arom.), 7.68 (1H, q, $J=2, 9$ Hz, arom.), 10.13 (1H, s, -COOH). *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{12}O_4$: C, 61.21; H, 6.17. Found: 61.20; H, 6.07.

5-Acetoxy-1,2,3-trimethoxybenzene (XXI) の合成 3,4,5-trimethoxyphenol (XX)⁹⁾ 680 mg に Ac_2O 30 ml を加え, 110°, 2 hr 加熱後, Ac_2O を留去し, 残留物に氷片を加えて放置し析出物をろ取, 水洗後 $(C_2H_5)_2O$ より再結晶して無色針状晶 (XXI), mp 74—75°, 530 mg を得た. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1752 (acetyl C=O). *Anal.* Calcd. $C_{11}H_{14}O_5$: C, 58.40; H, 6.24. Found: C, 58.38; H, 6.10.

2,3,4-Trimethoxy-6-hydroxyacetophenone (XVII) の合成 XXI 500 mg に $AlCl_3$ 1 g を加えて十分混和した後, 170° で 3 hr 加熱. 冷後氷水 35 ml, ついで c-HCl 3 ml, さらに水 100 ml を加え, benzene 100 ml で 3 回抽出. 抽出液を水洗, 乾燥後溶媒を留去し, シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付しクロロホルムで精製, 無色油状物質を得. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1620 (C=O), 1593, 1496 (arom.). UV λ_{max}^{MeOH} nm: 281, 330. NMR ($CDCl_3$) δ : 2.62 (3H, s, -OCOCH₃), 3.82 (3H, s, -OCH₃), 3.94 (3H, s, -OCH₃), 4.03 (3H, s, -OCH₃), 6.22 (1H, s, arom.), 13.38 (1H, s, -OH). *Anal.* Calcd. $C_{11}H_{14}O_5$: C, 58.40; H, 6.24. Found: C, 58.16; H, 6.13. Mass Spectrum m/e : 226 (M^+).

9) R. Hüe, A. Jubier, J. Andrieux, A. Resplandy, *Bull. Soc. Chim. France*, 1970, 3617.

XV のアルカリ分解 XV 770 mg に 30% NaOH-50% MeOH 溶液 150 ml を加え, 9 hr 150—160° で加熱還流した。原料のスポットが消失したのち反応液に水 600 ml を加え, 氷冷下 c-HCl で酸性とし, $(C_2H_5)_2O$ 200 ml で 3 回抽出。抽出液を合わせて飽和 $NaHCO_3$ 水 100 ml で 2 回抽出。これを HCl 酸性とすると無色の沈殿が析出。本沈殿をろ取, 水洗後 acetone から再結晶して無色針状晶, mp 194—197°, 342 mg を得た。Anal. Calcd. $C_{10}H_{12}O_4$: C, 61.21; H, 6.17. Found: C, 60.98; H, 6.00. 本品は 3-methoxy-4-ethoxybenzoic acid (XVI) の合成品と一致した。

また $NaHCO_3$ 水で抽出後の $(C_2H_5)_2O$ 層を水洗後無水 Na_2SO_4 で乾燥し溶媒を留去。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, benzene-acetone (100:1) で溶出して淡黄色油状物質 381 mg を得た。本品を再びシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, $CHCl_3$ で精製して無色油状物質を得た。Anal. Calcd. $C_{11}H_{14}O_5$: C, 58.40; H, 6.24. Found: C, 58.47; H, 6.30. 本品は 1,2,3-trimethoxy-6-hydroxyacetophenone (XVII) の合成品と一致した。

D-2 (XXII) の特性値 mp 260—265°. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3250 (OH), 1658 (C=O), 1640, 1568, 1570 (arom., C=C). UV λ_{max}^{EtOH} nm: 275, 333. NMR: Table III. Anal. Calcd. $C_{17}H_{14}O_6$: C, 64.96; H, 4.49. Found: C, 65.04; H, 4.34. 本品は cirsimaritin の標品と一致した。

D-2 (XXII) のアセチル化 XXII 100 mg を C_5H_5N 3 ml に溶解し Ac_2O 6 ml を加えて 1 夜室温で放置後反応液を減圧濃縮し氷水を加え攪拌した後, $AcOEt$ 20 ml で 2 回抽出。抽出液を水洗, 無水 Na_2SO_4 で乾燥し, 溶媒を留去して残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して $(C_2H_5)_2O$ で溶出。無色針状晶 ($AcOEt$ -*n*-hexane), mp 203—205°, (XXIII) 100 mg を得た。IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1760 (acetyl C=O), 1635 (C=O). UV λ_{max}^{EtOH} nm: 213, 264, 310. NMR (d_6 -DMSO) δ : 2.29 (3H, s, $-OCOCH_3$), 2.34 (3H, s, $-OCOCH_3$), 3.72 (3H, s, $-OCH_3$), 3.96 (3H, s, $-OCH_3$), 6.74 (1H, s, arom.), 7.30 (2H, d, $J=8$ Hz, arom.), 7.32 (1H, s, arom.), 8.07 (2H, d, $J=8$ Hz, arom.). Anal. Calcd. $C_{21}H_{18}O_8$: C, 63.31; H, 4.55. Found: C, 63.49; H, 4.38.

B-2 (XXIV) の特性値 mp 289—294°, IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3270 (OH), 1670 (C=O), 1610, 1592 (arom., C=C). UV λ_{max}^{EtOH} nm: 270, 340. NMR: Table III. Anal. Calcd. $C_{16}H_{12}O_5$: C, 67.60; H, 4.26. Found: C, 67.70; H, 4.20. Mass Spectrum m/e : 274 (M^+). 本品は genkwanin の標品と一致した。

G-2 (XXV) の特性値 mp 220—226°. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3300 (OH), 1663 (C=O), 1612, 1590, 1502 (arom., C=C). UV λ_{max}^{EtOH} nm: 269, 368. NMR: Table III. Anal. Calcd. $C_{16}H_{12}O_6$: C, 64.00; H, 4.03. Found: C, 64.39; H, 4.08. Mass Spectrum m/e : 300 (M^+). 本品は rhamnocitrin の標品と一致した。

謝辞 Cirsilineol, cirsimaritin, genkwanin, 3', 4', 5, 6, 7-pentamethoxyflavone の標品を御恵与いただいた富山大学薬学部 森田直賢教授, rhamnocitrin の IR チュートをお送りいただいた日本大学理工学部 滝戸道夫教授に深謝致します。