サルスベリ属植物の成分研究 (第 5 報¹⁾) Gallic Acid から Lagertannin
非糖部 3,4-Di-O-methylellagic Acid の合成

高橋三雄, 上田條二, 佐々木純一
東北薬科大学²⁾

The Components of the Plants of *Lagerstroemia* Genus. V.¹⁾ Synthesis of the
Aglycon of Lagertannin 3,4-Di-O-methylellagic Acid from Gallic Acid

MITSUO TAKAHASHI, JOJI UEDA, and JUN-ICHI SASAKI
Tohoku College of Pharmacy²⁾

(Received May 4, 1977)

The aglycon of lagertannin, 3,4-di-O-methylellagic acid (I), was synthesized from gallic acid and methyl 3-O-methylgallate (II) which was obtained in a fairly good yield by one-step method according to the two layer procedure of Bredereck.

Keywords—gallic acid; methyl 3-O-methylgallate; 4-O-methylellagic acid; 3,4-di-O-methylellagic acid; 4-O-methyl-3',4'-O-diphenylmethylenellagic acid; 3,4-di-O-methyl-3',4'-O-diphenylmethylenellagic acid

前報¹⁾において著者等は, オオバナサルスベリ *Lagerstroemia speciosa* (L.) PERS. から 3-O-methylellagic acid を, シマサルスベリ *L. subcostata* KOEHNE. から 3,3',4-tri-O-methylellagic acid を, それぞれの葉から単離確認, また 3-O-methylellagic acid から diphenylmethylenedioxy 体を経て, 3,4-di-O-methylellagic acid (I) を合成し, I が Lagertannin³⁾ の aglycon に一致する事を報告した.

今回, gallic acid を出発原料として, I 即ち 3,4-di-O-methylellagic acid の合成を検討した.

Ellagic acid 誘導体の合成は, Jurd⁴⁾ らによって, 3,3'-di-O-methylellagic acid, 並びに 4,4'-di-O-methylellagic acid が報告され, methyl gallate を原料として実施している.

著者等は 4-O-methylellagic acid (III) を合成し, これから目的の I, 即ち 3,4-di-O-methylellagic acid を得た. これらの合成の経路を Chart 1 に示すが I は $C_{16}H_{10}O_8$ で mp 360° 以上, 塩化第二鉄, 三塩化チタンによる呈色反応いずれも陽性, 第 3 報³⁾ で報告した Lagertannin の非糖部 3,4-di-O-methylellagic acid, 並びに 3-O-methylellagic acid から合成した前報¹⁾ の 3,4-di-O-methylellagic acid と薄層クロマトグラフ (TLC), 赤外吸収 (IR) スペクトル, 紫外吸収 (UV) スペクトル, とともに一致し, さらに UV におけるシフト試薬添加による挙動も全く一致する. 以上の事実によって第 3 報³⁾ で報告した Lagertannin の非糖部が 3,4-di-O-methylellagic acid であることを更に確かめた.

尚, methyl 3-O-methylgallate (II) の合成は, Jurd の 3 行程の方法⁴⁾ を改め, 部分メチル化の方法によった. 即ち著者等の一人, 高橋らが resacetophenone の部分メチル化で Paeonol の合成⁵⁾ を実施した際利用した Bredereck の方法⁶⁾ によって, methyl gallate を部分メチル化して 1 行程で得ることに成功した. このものは無色針状結晶, $C_9H_6O_5$ で mp 178° (lit. 112°). 塩化第二鉄, 並びに三塩化チタンによる呈色反応, いずれも陽性で mass (MS) スペクトル, IR, UV 等のデータにより確認した.

II と methyl gallate の縮合で得られる 4-O-methylellagic acid の淡黄色結晶は $C_{15}H_8O_8$ で塩化第二鉄, 並

1) 第 4 報: 高橋三雄, 上田條二, 佐々木純一, 薬誌, 97, 880 (1977).

2) Location: Komatsujima, Sendai.

3) 高橋三雄, 大沢啓助, 上田條二, 山本文美, 蔡 哲宗, 薬誌, 96, 984 (1976).

4) L. Jurd, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 4610 (1959).

5) 刈米達夫, 高橋三雄, 高石清和, 薬誌, 76, 920 (1956).

6) H. Bredereck, I. Hennig, W. Raw, *Ber.*, 86, 1085 (1953).

Chart 1

Fig. 1. Mass Spectrum of 4-O-Methylellagic Acid

びに三塩化チタンによる呈色反応いずれも陽性で MS, IR, UV 等のデータにより構造を確認した。このものは文献を検索するが、未だ報告がない新化合物である。MS では Fig. 1 に示す通り、 m/e 316 に M^+ イオン・ピーク、 m/e 302 [$(M^+ - CH_3) + H$] にベースイオン・ピークが認められる。フラグメントパターンは ellagic acid のそれとよく似ている。IR では Fig. 2 に示す通り、3400—3200 cm^{-1} に OH 基が、1715 cm^{-1} にカルボニル基が、1600,

Fig. 2. IR Spectrum of 4-O-Methylellagic Acid

1580, 1500 cm^{-1} にベンゼン核に基づく吸収が認められる。UV では EtOH 溶液では 255, 352 (sh), 365 nm に吸収極大があり、NaOEt および NaOAc 添加で 278 nm に新しい吸収極大が表われる。この挙動は 3-O-methylellagic acid のそれとは異なり、⁷⁾ MS で m/e 316 であることを併せて考えれば III の構造中 3,3' 位の 2 個の OH 基は遊離の状態で存在しなければならない。NaOAc + H_3BO_3 添加では、265, 383 nm と bathochromic shift する。このことはベンゼン核に付いた III の OH 基 2 個が隣接していなければならない。⁷⁾ 以上の事か

7) 小竹無二雄 (ed), “実験化学講座 続 5 巻,” 有機化合物の定性確認法 (上), 日本化学会編, 丸善, 東京 1965, p. 436.

ら III は 4 位の OH 基にメチル基が付いた 4-O-methylellagic acid であることを確認した。念の為、III をエーテル性ジアゾメタンでメチル化した 3,3',4,4'-tetra-O-methylellagic acid は標品の ellagic acid より得たそれと IR において一致する。

尚、III の収率をあげる為に II と methylgallate のモル比をかえて縮合したが良い収率は得られなかった。

4-O-methyl-3,4'-O-diphenylmethylenellagic acid (IV) を経て得られる 3,4-di-O-methyl-3',4'-O-diphenylmethylenellagic acid (V) は天然から得た 3-O-methylellagic acid から合成したそれ⁹⁾に TLC, IR, とともに一致している。

本研究によって得られた 4-O-methylellagic acid (III), 並びに 4-O-methyl-3',4'-O-diphenylmethylenellagic acid (IV) の両化合物は、新化合物である。

実 験 の 部

Methyl 3-O-methylgallate (II) の合成 Gallic acid を常法によりメチル化した methyl gallate 10 g をエーテル 100 ml に溶解し、これにジメチル硫酸 16.4 ml (1.3 モル比) を 10 分間隔で 3 回に分けて加え、窒素気流中 40° で 30 分攪拌し 20% NaOH 水溶液 24 ml を 2.5 時間かけて滴加する。次に 10% H₂SO₄ 水溶液で反応液を中和し、エーテルで抽出、水洗して無水 Na₂SO₄ で脱水乾燥後エーテル留去して粗結晶を得。ベンゼンで再結晶を繰り返し無色針状結晶を得。収率 20%. mp 178° (lit. 112°).⁴⁾ FeCl₃ 反応陽性、三塩化チタン反応陽性。Anal. Calcd. C₉H₁₀O₅: C, 54.54; H, 5.09. Found: C, 54.36; H, 4.81. TLC [Wakogel B-5, 展開溶媒ベンゼン: AcOH: ジオキサン (90: 4: 25)] R_f 0.33. MS⁸⁾ m/e: 198(M⁺), 184[(M⁺-CH₃)+H]. IR⁹⁾ ν_{max}^{Nujol} cm⁻¹: 3400—3200, 1700, 1590, 1500, 1280, 1260, 1165, 1090, 1060, 1100, 990, 910, 870. UV¹⁰⁾ λ_{max}^{EtOH} nm (log ε): 262 (3.72), 295 sh¹¹⁾ (3.28).

4-O-Methylellagic Acid (III) の合成 II 5 g と methyl gallate 5 g を 160 ml の H₂O にけんだくさせ、それに過硫酸カリウム 11 g と H₂SO₄ 4 ml を H₂O 少量に液解したものを加え、遮光して 24 時間室温で攪拌する。反応後、ろ過し H₂O, アセトン, MeOH で十分に洗浄し粗結晶を得。これを MeOH で再結晶を行ない淡黄色粉末結晶を得。収率 2.7%. mp 314°. FeCl₃ 反応陽性、三塩化チタン反応陽性。Anal. Calcd. C₁₅H₈O₈: C, 56.96; H, 2.53. Found: C, 56.83; H, 2.61. TLC [Wakogel B-5, 展開溶媒ベンゼン: AcOH: ジオキサン (90: 4: 25)]. R_f 0.13. MS m/e: 316 (M⁺), 302 [(M⁺-CH₃)+H], 79 (C₆H₅+2H). IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3450—3150, 1710, 1610, 1580, 1500, 1440, 1395, 1315, 1260, 1200, 1105, 1050, 910, 880, 805, 760. UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ε): 255 (4.13), 352 sh (3.16), 365 (3.16). λ_{max}^{EtOH+NaOEt}: 254 (3.56), 278 (4.13), 355 (3.16). λ_{max}^{EtOH+NaOAc}: 254 (3.62), 278 (3.93), 355 (3.20). λ_{max}^{EtOH+NaOAc+H₃BO₃}: 265 (4.13), 383 (3.15).

III の完全メチル化 III 50 mg をエーテルにけんだくさせ、エーテル性ジアゾメタンで室温 24 時間攪拌、エーテル留去後 MeOH で再結晶。mp 350° の黄色結晶を得。FeCl₃ 反応陰性。Anal. Calcd. C₁₈H₁₄O₈: C, 60.34; H, 3.94. Found: C, 60.43; H, 3.88. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 2920, 2850, 1730, 1610, 1570, 1490, 1460, 1400, 1360, 1320, 1250, 1200, 1170, 1105, 1000, 905, 790, 760, 740, 660, 610. 標品の ellagic acid より得た 3,3',4,4'-tetra-O-methylellagic acid と一致。

4-O-Methyl-3',4'-O-diphenylmethylenellagic Acid (IV) の合成 III 200 mg を Cl₂C(C₆H₅)₂ 800 mg にけんだくさせて、170—180° で 1.5 時間加熱還流する。冷後ベンゼンで洗いろ過する。MeOH で再結晶。FeCl₃ 反応陽性、三塩化チタン反応陰性の淡黄色粉末結晶を得。収率 69%. mp 344°. Anal. Calcd. C₂₈H₁₆O₈: C, 70.00; H, 3.36. Found: C, 70.11; H, 3.41. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3450, 3050, 1740, 1630, 1580, 1450, 1420, 1395, 1340, 1250, 1205, 1160, 1105, 1100, 910, 830, 760, 700, 640. UV λ_{max}^{EtOH} nm: 255, 365.

3,4-Di-O-methyl-3',4'-O-diphenylmethylenellagic Acid (V) の合成 IV 200 mg をエーテルにけんだくし、エーテル性ジアゾメタンで室温 2 昼夜放置後エーテル留去。MeOH で再結晶。mp 241° の淡黄色粉末結晶を得。収率 92%. FeCl₃ 反応陰性。Anal. Calcd. C₂₉H₁₈O₈: C, 70.44; H, 3.67. Found: C, 70.51; H, 3.41. TLC [Wakogel B-5, 展開溶媒ベンゼン: AcOH: ジオキサン (90: 4: 25)] R_f 0.89. IR ν_{max}^{KBr} cm⁻¹: 3070, 1740, 1630, 1580, 1480, 1450, 1420, 1400, 1340, 1250, 1210, 1160, 1105, 1020, 910, 820, 760, 700, 640.

3,4-Di-O-methylellagic Acid (I) の合成 V 180 mg に氷酢酸 6.4 ml, H₂O 1.6 ml を加え、150—160° で 15 時間加熱還流、冷後酢酸を減圧留去後、H₂O を加えてけんだくさせ、ヘキサン 5 ml で 3 回洗い、H₂O を減圧留去後、粗結晶を MeOH より再結晶。mp 360° 以上の淡黄色結晶を得。収率 10%. FeCl₃ 反応陽性、三塩化チタン反応陽性。Anal. Calcd. C₁₆H₁₀O₈: C, 58.19; H, 3.05. Found: C, 58.21; H, 3.04. UV λ_{max}^{EtOH} nm (log ε): 252

8) 日立製 RMU-7M 型を使用した。

9) 日立製作 EPI-G2 型回析格子型赤外分光光度計を使用した。

10) 島津製 Double Beam Spectrophotometer UV-200 を使用した。

11) sh: shoulder.

(3.83), 368 (3.15). $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}+\text{NaOEt}}$: 281 (3.49), 415 (3.13). $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}+\text{NaOAc}}$: 255 (3.14), 270 (3.41), 360 (3.14). $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}+\text{NaOAc}+\text{H}_3\text{BO}_3}$: 259 (3.41), 372 (3.14). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400—3200, 1730, 1610, 1590, 1500, 1420, 1360, 1210, 1110, 1070, 1025, 990, 910, 880, 805, 760, 700. TLC[Wakogel-B-5, 展開溶媒ベンゼン: AcOH: ジオキサン (90: 4: 25)] R_f 0.25.

謝辞 マススペクトルを測定された本学, 菊地正雄博士, 並びに元素分析を測定された本学, 榊原房夫氏に謝意を表します.