

綜	説
---	---

中沢浩一：ギンゲチンの化学構造

—その分解研究から完全合成までの研究経過—

Koichi Nakazawa: The Structure of Ginkgetin

—The progress from its degradation studies to the total synthesis—

目 次

1. 緒 言
2. ギンゲチンの構造研究 (1939~1941)
 - 2.1 1939年以前の研究
 - 2.2 ギンゲチンの抽出, 精製および性状
 - 2.3 ギンゲチンの誘導体およびそれらの一般性
 - 2.4 ギンゲチンの分解的研究
 - 2.5 ギンゲチンおよびその誘導体の特殊性ならびに構造式の推定
3. ギンゲチン分解フラボン (ケトフラボン) メチル誘導体の合成研究 (1953~1955)
 - 3.1 5-Hydroxy-4',7-dimethoxyflavone の 8- および 6-chloromethyl 置換体の合成
 - 3.2 5-Hydroxy-4',7-dimethoxyflavone の 8-(*p*-methoxyphenacyl) 置換体およびその完全メチル化合物の合成
 - 3.3 5-Hydroxy-4',7-dimethoxyflavone の 6-(*p*-methoxyphenacyl) 置換体およびその完全メチル化合物の合成
4. ギンゲチンの構造に関する W. Baker らの研究 (1946~1959)
5. 松柏科植物の二重分子フラボンに関する刈米らの研究 (1953~1960)
6. ギンゲチンテトラメチルエーテル (完全メチル化合物) およびジメチルエーテルの合成 (1958~1959)
7. ギンゲチンの合成 (1960~1962)
8. ギンゲチンに関するその他の研究 (1941~1962)

1. 緒 言

ギンゲチン (Ginkgetin) は 1932 年古川がイチョウ葉から発見した新フラボンである。1941年筆者はこの化合物を純粋に抽出することに成功し、これに分子式 ($C_{32}H_{22}O_{10}$) および推定構造式 (VII) を与えたが、この二重分子構造式は内外の化学者の注目をひいた。

1953~1955 年, 筆者はこの推定式確定のため, ギンゲチンのアルカリ溶液分解物である分解フラボン (ケトフラボン) (VI) をメチル誘導体として合成したが, 天然の分解フラボン誘導体と同一化合物は得られなかった。

イギリス本国では, Bristol 大学の W. Baker らは予て 1946 年頃から筆者とは関係なしにギンゲチンの研究

を続けていたが、1959年の初めにこれに別の構造式 (XLI) を提出した。ところがわが国においても、1953～60年の間に京都大学の刈米らは松柏科植物の葉からギンゲチン誘導体を発見し、それらの化学構造を研究したので、筆者の構造式提出後20年近くを経てギンゲチン式の再検討を巡る研究競争が、たまたま日英両国において花々しく展開された。しかし幸にも両国において同時に、同じ結論が得られた。

筆者は Baker の構造式の発表された年 (1959年) の8月にギンゲチンのテトラメチルエーテル (L) およびジメチルエーテル (LII) の合成に成功し、今年3月、遂にギンゲチン (XLI) の全合成を完成したので、筆者のギンゲチンの化学構造に関する研究発表から21年、また古川のギンゲチンの発見から30年振りでその化学構造は全く解決された。

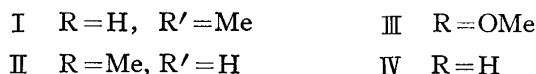
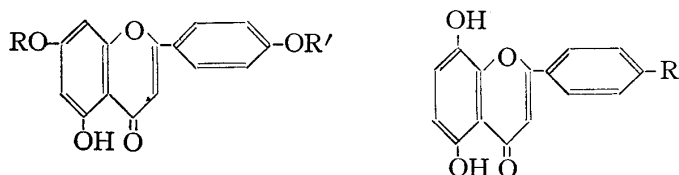
この綜説は筆者のギンゲチンの分解研究からその完全合成に至るまでの20数年間の研究の回顧録である。

ギンゲチンを中心とする二重分子フラボンに関する1960年までの各国の研究成果は次の単行書に詳しく記載してある。W. D. Ollis: "Recent Developments in the Chemistry of Natural Phenolic Compounds" (Pergamon Press) 152～184 (1961).

2. ギンゲチンの構造研究 (1939～1941)¹⁾

2.1 1939年以前の研究

1932年、理化学研究所の古川 周はイチョウ (*Ginkgo biloba* L.) の葉に含まれる除虫成分と黄色色素研究のため、そのエタノールエキスから5種の成分を系統的に分離した。その一は同氏がB物質と命名した化学式 $C_{16}H_{12}O_5 = C_{15}H_7O_2(OH)_2(OMe)$ の新フラボンであるが、既知のアカセチン (I) やゲンクワニン (II) と異るところから、これに推定構造式 (III) を提出した。²⁾



この式はプリメチン (IV) (ユキワリソウの葉に含まれるフラボン) の4'-メトキシ誘導体に該当するから、1939年堀井善一およびこれとは別に W. Baker らによりプリメチンの合成法³⁾に準じた方法でIIIの誘導体が合成されたが、天然Bの誘導体と同一物は得られず、B物質は再検討を要することとなった。⁴⁾

さてイチョウ樹から既に分離された成分のうちには、果肉からのギンノール、ピロボール、また葉からのギンノール、シキミ酸等の特殊な化合物があったが、イチョウ樹の植物分類学上に占める位置、その発生の歴史等を考えると、この新フラボン、ギンゲチンの特異性が予想できたので、筆者は独自の立場においてその構造研究を始めた。

2.2 ギンゲチンの抽出、精製およびその性状

1) 中沢: 薬誌 **61**, 174, 228 (1941); Chem. Abstr. **44**, 9441 (1950); 中沢: 本誌 **1**, 46 (1951).

2) S. Furukawa: Sci. Papers Inst. Phys. Chem. Research (Tokyo) **19**, 27 (1932); **21**, 273, 278 (1933).

3) 中沢: 薬誌 **59**, 524 (1939); 堀井: 同誌 **59**, 552 (1939); W. Baker, N. C. Brown, J. A. Scott: J. Chem. Soc. **1939**, 1922.

4) 堀井: 薬誌 **60**, 222 (1940); W. Baker, W. H. C. Simonds: J. Chem. Soc. **1940**, 1370.

晩秋のイチョウの落葉を熱エタノールで抽出し、抽出液からエキスを造り、これを熱湯でよく洗ってから一夜放置すれば半固化する。これをエーテルで処理して溶液 (a) と不溶分 (b) に分け、後者は乾燥後エタノールに溶し、エーテルを加え、生じた沈澱を濾去し、濾液 (b) を得る。a と b を別々に 10% 炭酸カリウム溶液と振って放置すればギンゲチンカリウムの鮮黄色砂状結晶が沈定する。これを濾取し、10% 炭酸カリウム溶液から再結晶して精製する。ここに得たカリウム化合物を熱湯に溶し、硫酸で分解し、アセトンより再結晶すればギンゲチンが得られる。a および b より得られるその分量比はほぼ 1 : 2 であって、これを合併したときの収率は原料葉に対し 0.02~0.03% である。

天然フラボンの抽出にその炭酸アルカリ溶性を利用することは珍しくないが、アルカリ化合物が水に難溶性の結晶をつくることは稀有の性質に違いない。筆者は偶然の機会にギンゲチンの炭酸カリウム水溶液からモノカリウム化合物の鮮黄色、難溶性の見事な結晶のできることを発見したが、この性質はギンゲチンの精製を可能にし、従ってまた、筆者の構造研究の礎石となり、また最近ギンゲチンの合成研究においても着色した樹脂状反応物からのギンゲチンの抽出、精製に決定的な役割を果たした。

ギンゲチンは mp 297° の黄白色、微細な針状結晶 (アセトン) であって、そのエタノール溶液は FeCl₃ にて紫褐色 (試薬の少いときは緑色⁵⁾ を帯びた紫褐色)、Mg+HCl 反応は橙赤色を呈し、濃硫酸には黄色に溶ける。炭酸水素ナトリウム溶液には冷温時とも溶けない。炭酸アルカリ溶液には冷時難溶であるが、熱すれば溶け、冷後アルカリ化合物の美しい砂状結晶を析出する。水酸化アルカリ溶液には冷時鮮黄色に溶け、これを空気中に放置しても変色せず、ここへ二酸化炭素を飽和すればギンゲチンを析出する。ギンゲチンは氷酢、ピリジン等によく溶け、アセトンには少し溶けるが、他の多くの有機溶媒には極めて難溶である。

2・3 ギンゲチンの誘導体およびそれらの一般性

ギンゲチンを常法でアセチル化すれば FeCl₃ 反応陰性、無色のアセチル化合物 (mp 258°) となる。ヨウ化メチル+炭酸カリウム (アセトン) で軽くメチル化すれば FeCl₃ 反応紫褐色、水酸化アルカリ溶液に溶けない黄色のメチル化合物 (mp 282°) を生じ、そのアセチル化合物 (mp 230°) は無色である。またジメチル硫酸と水酸化カリウムで完全メチル化すれば FeCl₃ 反応陰性、無色のメチル化合物 (mp 228°) を生ずる。なお硫酸ジエチルと水酸化カリウムでエチル化すれば無色の完全エチル化合物 (mp 175°) が得られる。ギンゲチンをヨウ化水素酸と煮沸すれば 330° 以上の mp を持った黄色の脱メチル化合物となり、これより無色のアセチル化合物 (mp 240°) が導かれる。ギンゲチンおよび黄色のメチル化合物についてピリジン溶媒中で慎重にオキシム化反応を試みても反応しないが、無色のメチル化合物よりは mp 250° のオキシムを生ずる。これは無色の結晶で、その Mg+HCl 反応は陰性である。

以上の諸反応と生成物の性状により、ギンゲチンには OH 基、OCH₃ 基および反応力の低下した CO 基が (ピロン核の 4-位に) 含まれ、その隣接の 5-位にはメチル化され難く、FeCl₃ 反応陽性の OH 基の存在することと明である。以上のようにギンゲチンには普通フラボンの一般反応が認められる。

2・4 ギンゲチンの分解的研究

ギンゲチンをカリ熔融すればフロログルシン、酢酸、*p*-オキシ安息香酸および微量ながら mp 188° (dec.) の有機酸 (C₉H₁₀O₅) (V) を生ずる。次にギンゲチンをアルカリ性で過マンガン酸カリウム酸化しても水に不溶の酸化物を捕えることはできないが、黄色のメチル化合物を同様に酸化すれば始めてアニス酸が得られる。以上

5) 緑色の FeCl₃ 反応はフラボン核 8-位の置換物の存在を暗示する (3・2)。

の実験結果からギンゲチンのピロン核はフロログルシンから構成され、また側フェニル基の 4'-位はOH基と考えられる。なおカリ熔融で酢酸の生じたことはギンゲチンがフラボンであってフラボノールでないことを示す。

ギンゲチンを 20% 水酸化カリウム水溶液とともに煮沸すればフロログルシンモノメチルエーテル、*p*-オキシアセトフェノンおよび FeCl₃ 反応暗緑色、ケトン反応陽性の分解フラボン (ケトフラボン) (C₂₄H₁₈O₇) (mp 280°) (VI) が得られる。この結果フラボン核の 7-位に OMe 基の存在することがわかる。*p*-オキシアセトフェノンの生成はギンゲチンがフラボンであることの証拠である。またギンゲチンはアルカリ溶液分解によって完全に分解されることなく、その一部が中間物 (VI) として残ったが、これはフラボン核上 (多分 8-位に) 置換物存在の可能性を暗示する。⁶⁾

2.5 ギンゲチンおよびその誘導体の特殊性ならびに構造式の推定

ギンゲチンにはフラボンの通性 (2.3) とともに分子の複雑さを暗示する次のような諸性質が認められる。

- 1) 融点 原体、各誘導体とも融点は割合に高く、アピゲニンおよびそのモノメチルエーテル類に比べ平均 50~60° だけ高い。
- 2) 燃焼の困難さ 各化合物は元素分析のとき燃焼管内で初めタール状と化し、その後の燃焼はやや困難である。アピゲニン系化合物はこのとき揮発しながら速に燃焼する。
- 3) 溶解度 各化合物とも溶解度は極めて小さい。
- 4) 結晶性アルカリ化合物の生成 ギンゲチンは温時炭酸アルカリ溶液に溶け、冷後アルカリ化合物の結晶として析出する。普通のフラボン類はこのとき不溶か、あるいは溶けても結晶を析出しない。
- 5) 中間物の生成 カリ熔融のとき mp 188° (dec.) の有機酸 (V)、また水酸化カリウム溶液分解のとき mp 280° の分解フラボン (ケトフラボン) (VI) を生ずる。
- 6) 分子量 ギンゲチンおよびその完全エチル化合物のテスト法による分子量測定値は C₁₆H₁₂O₅, C₂₀H₂₀O₅ の約 2 倍、即ち 572, 700 である。

よって以上の特殊性を考えながら、次にギンゲチンおよびそのメチル誘導体の分析結果からギンゲチンの分子式を求める。

ギンゲチン化合物の分析値

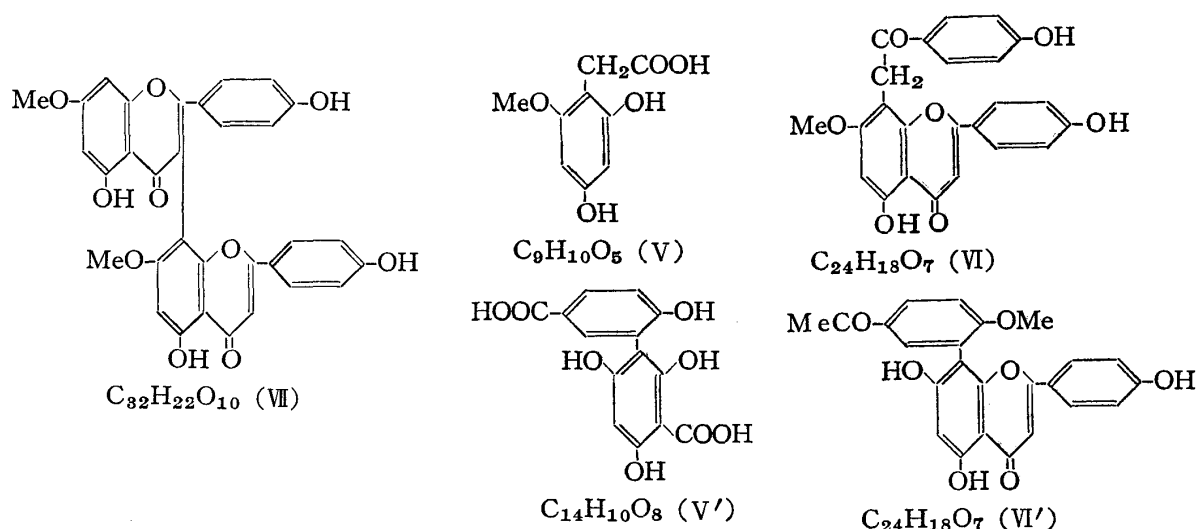
種類	組成		C%	H%	OMe%	分子量	
原体	C ₁₆ 系	C ₁₆ H ₁₂ O ₅ · ½H ₂ O	計算値	65.73	4.14	10.58	293
	C ₁₉ 系	C ₁₉ H ₁₄ O ₆ · ½H ₂ O	計算値	65.65	4.35	8.93	347
	C ₂₂ 系	C ₂₂ H ₁₆ O ₇ · ½H ₂ O	計算値	65.78	4.27	7.73	401
			実験値	65.80	4.41	10.18	572
メチル誘導体	C ₁₆ 系	C ₁₇ H ₁₄ O ₅	計算値	68.45	4.73	20.80	298
	C ₁₉ 系	C ₂₀ H ₁₆ O ₆	計算値	68.18	4.58	17.61	352
			実験値	68.22	4.75	20.32	—
完全メチル誘導体	C ₁₆ 系	C ₁₈ H ₁₆ O ₅	計算値	69.22	5.16	29.80	312
	C ₁₉ 系	C ₂₁ H ₁₈ O ₆	計算値	68.84	4.95	25.40	366
			実験値	69.05	5.11	29.30	—
完全エチル誘導体	C ₁₆ 系	C ₂₀ H ₂₀ O ₅	計算値	70.57	5.92	—	340
			実験値	70.74	5.48	—	700

6) フラボン核の 8-位にイソアミル連鎖を有するイカリチン類は 40% 水酸化カリウム溶液と煮沸しても殆んど分解しない (赤井: 薬誌 55, 546 (1935).)

先ずギンゲチンおよび2種のメチル誘導体のC, H分析値だけから計算すればギンゲチンの分子式としては $C_{16}H_{12}O_5$ の外に $C_{19}H_{14}O_6$, $C_{22}H_{16}O_7$ 等も成立する。しかしOMe分析値はこれらの諸式中の何れかを決定できる最も有力な根拠を提供する。即ちギンゲチンのOMe分析値は C_{16} 系化合物の計算値によく適合するが(-0.4%), C_{19} 系および C_{22} 系化合物の計算値とはかなり相違する(+1.25%, +2.45%)。またメチル誘導体および完全メチル誘導体においても、それらのOMe分析値は C_{16} 系化合物の計算値とよく一致するのに対し(-0.48%, -0.50%), C_{19} 系化合物の計算値とは既に著しく相違する(+2.71%, +3.90%)。

従ってC, HおよびOMeの分析値ならびに分子量測定値を基礎に、ギンゲチンおよび各誘導体の性状、反応(特に分解反応)等を考慮することによってギンゲチンの分子式は $C_{32}H_{22}O_{10}$, またその構造式としては4',5-dihydroxy-7-methoxyflavone (genkwanin (II))のbis体としての構造式(VII)が推定できる。そしてこの式によって各分解反応が説明できる。なお3'-6結合のbis体式も成立し得るが、3'-8式に比べてかなりの立体障害が予想できるので、これを保留した。

当時は資料不足のため有機酸(V)および分解フラボン(VI)の十分な検討ができなかったところにギンゲチン推定式の欠陥が潜在していたが、ギンゲチンの構造式が確定した今日から考えればこの両化合物の構造式としてそれぞれ(V'), (VI')を当てることができる。



3. ギンゲチン分解フラボン(ケトフラボン)メチル誘導体の合成研究(1953~1955)

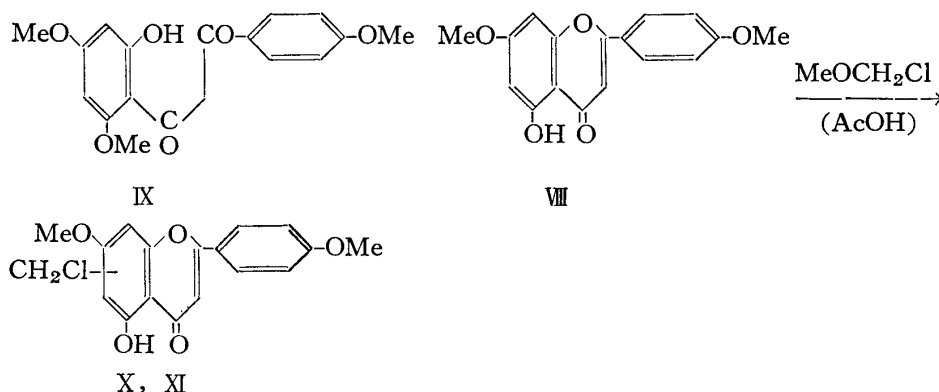
3.1 5-Hydroxy-4',7-dimethoxyflavoneの8-および6-chloromethyl置換体の合成

筆者のギンゲチンの構造研究は、1941年以後第二次世界戦争および戦後の混乱のため10年以上も中断した、研究再開に当ってはギンゲチンの推定式(VII)検討の前に、同じく推定式として提出した分解フラボン(ケトフラボン)(VI)の構造を確定するため、そのメチル誘導体の合成研究に着手した。

合成計画のルートは3.2の通りであって、出発の主原料としては5-hydroxy-4',7-dimethoxyflavone(VIII)を選んだが、その相当量を収得できる実用的な合成法はその当時明でなかったため、新緑のハリエンジュ葉より抽出したアカシインを加水分解して得たアカセチン(I)のメチル化によってこれを造った。今日ではキサントキシリン(XLVIII)より容易に造られるジケトン(IX)⁷⁾をニトロベンゼンに溶し、無水塩化アルミニウムとともに 100° に5分間加熱することによってVIIIが好収率に得られる。

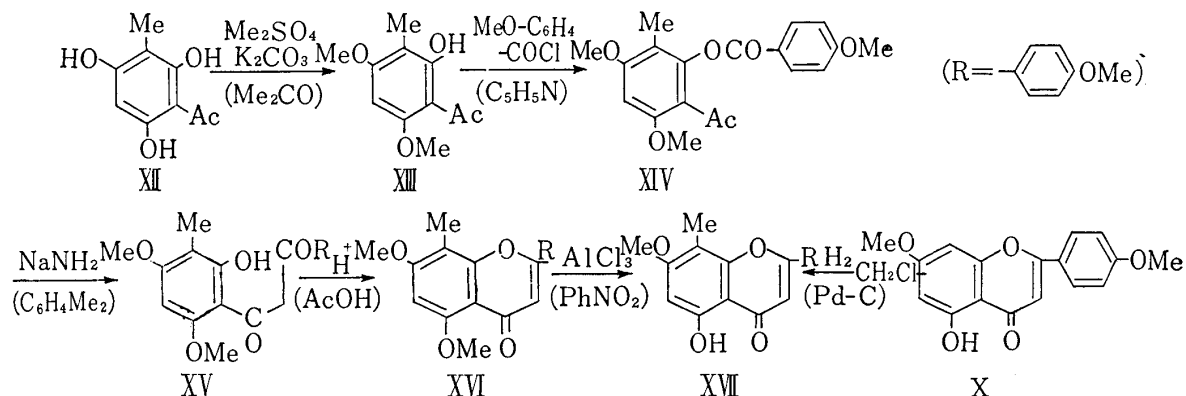
7) “有機化合物合成法” 13, 111 (1961).

初めⅧのクロルメチル化を常法に従い、塩酸とホルマリン（あるいはパラホルム）で行って見たが、反応物は常に樹脂化したので、水を除外し、また反応はできるだけ低温で行う方針の下にⅧのクロロホルム溶液にクロルメチルエーテルおよび氷酢を加え、室温に一夜放置した後、低温で溶媒を除き、初めてクロルメチル化合物の粗結晶を得た。⁸⁾これはモノクロルメチル置換体の混合物であるが、アセトン再結晶によってこれを難溶のX (mp 218° (dec.)) (理論の19%) および易溶のXI (mp 185° (dec.)) (理論の15%) の二成分に分離した。アセトンの(I)のクロルメチル化は、この温和な条件の下でも生成物の樹脂化に終わった。



この二種のクロルメチル置換体のクロルメチル基は、Ⅷの反応性より考えればその8-および6-位置換の可能性が大きい。事実両クロルメチル置換体をパラジウム炭触媒の下で接触還元して得た還元物 (mp 226°, mp 175°) がそれぞれⅧの8-および6-メチル置換体であることを、別途の合成法によって確定した。

まずX (mp 218° (dec.)) の場合、その還元物と次のように合成によって得た8-メチル置換体 (mp 226°) との一致により、Xのクロルメチル基の位置は8-位と決定した。⁹⁾

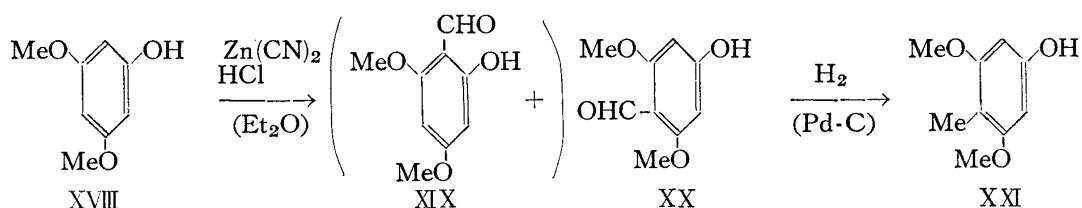


XI (mp 185° (dec.)) のクロルメチル基の位置は次のようにして決定した。¹⁰⁾フロログルシンジメチルエーテル (XVIII) をガッターマン反応によってアルデヒド化し、アルデヒド混合物のベンゼンに対する溶解性の差によってこれを可溶部と難溶部に分離し、後者 (mp 224°, FeCl₃反応陰性) (XX) を氷酢中パラジウム炭触媒の下に接触還元してメチル誘導体 (mp 148°) (XXI) とし、そのヘッシュ反応およびフリーデル・クラフツ反応によるアセチル化を試みたが意外にも何れの場合も未反応に終わった。

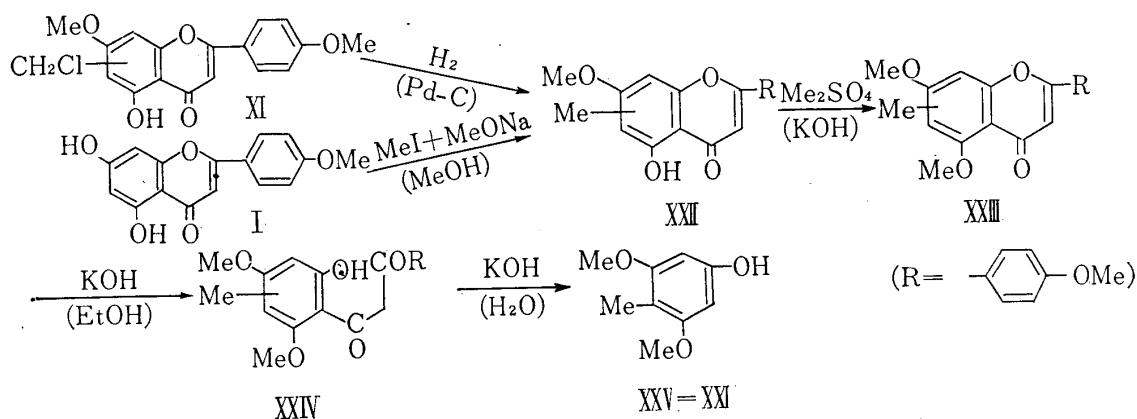
8) 中沢, 松浦: 薬誌 **73**, 481 (1953).

9) 中沢, 松浦: 薬誌 **73**, 484 (1953).

10) 中沢, 松浦: 薬誌 **73**, 751 (1953).

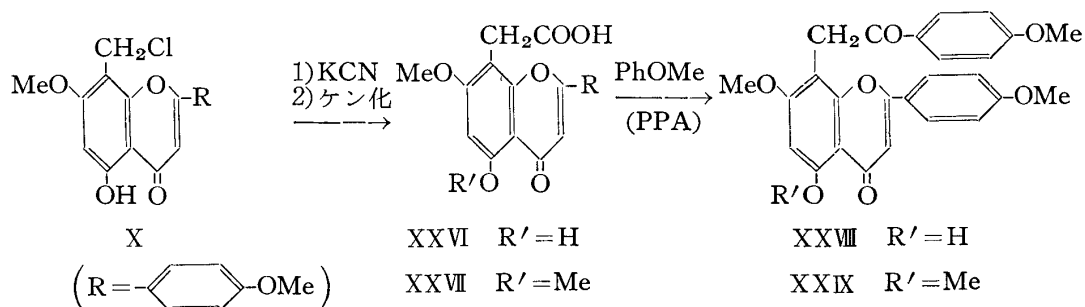


よって方針を変更し、アカセチン (I) のヨウ化メチルとナトリウムメチラート (メタノール) によるメチル化反応によって核メチル化合物 (mp 179°) (XXII) を造り、その核メチル基の位置を定めるため、完全メチル化合物 (XXIII) のエタノール性水酸化カリウム溶液と煮沸、開環して得たジケトン (XXIV) を水酸化カリウム水溶液と煮沸して分解し、生成物中からフェノール部として取出した核メチル化合物 (mp 148°) (XXV) が上の合成品 (mp 148°) (XXI) と一致したことから XX I の核メチル基を6-位と定め、最後に XI の還元物 (mp 175°) が XXII と一致したことによって X のクロルメチル基を6-位と確定することができた。



3・2 5-Hydroxy-4',7-dimethoxyflavone の8-(*p*-methoxyphenacyl) 置換体およびその完全メチル化合物¹¹⁾の合成

上に得た8-クロルメチル置換体 (X) を常法によりシアン化カリウムによりシアン化、次にケン化してカルボキシメチル化合物 (XXVI) とし、またその完全メチル化合物 (XXVII) を造った。次に収量の乏しいこれらの化合物を最も有効にフェナシル化合物へ導くため、差当り考えられたのは XXVI のカルボキシル基をクロル化してからアニソールと縮合するフリーデル・クラフツ反応であるが、XXVI のクロル化反応のときに物質は十分に溶解せず、また縮合生成物も樹脂化して目的は達成できず、また塩化チオニルを用いたときには辛うじて縮合物 (XXVIII) を得たが、収率は極めて不良であった。



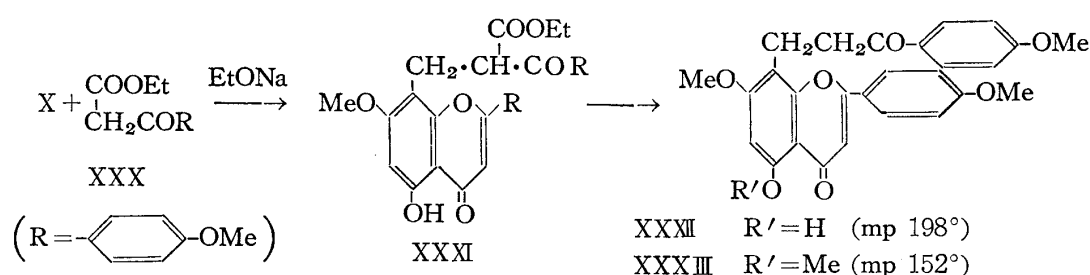
11) 中沢, 松浦: 薬誌74, 40 (1954).

さてその頃多環式環状ケトン合成のため芳香族カルボン酸の分子内脱水縮合剤として応用され初めたポリリン酸 (PPA) の特異な脱水機能は注目に値するものであった。筆者は分子間脱水縮合剤としての PPA 転用の可能性を想像して、研究を重ねた結果、この予想は見事に実現し、ここに芳香族フェノールケトンの新合成反応¹²⁾が誕生した。この反応の長所として挙げられる点は、カルボン酸を変形することなく、そのままアシル化反応に使い得ること、反応は短時間の加熱によって完結すること、反応物の処理簡単なこと、生成物の純度は高く、収率も良好なこと等である。

この新反応を XXVI および XXVII の各カルボン酸とアニソールとの混合物の縮合に応用したところ、極めて円滑に、かつ好収率に目的のフェナシル化合物 XXVIII および XXIX を合成することができた。

さてここに得た合成ケトフラボン (mp 229°) (XXVIII) をギンゲチン分解フラボンのメチル化合物 (mp 224°)⁵⁾と比較したところ、何れも暗緑色の FeCl₃ 反応を示し、また mp, 溶解性等も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 (mp 246°) (XXIX) は分解フラボンの完全メチル化合物 (mp 223°) と融点において 23° の開きはあったが、混融試験においても 210° で収縮し、230° で不鋭敏に溶けた。結局、この合成研究によって分解フラボンの推定式 VI は否定的となった。

しかし上の合成フラボン (XXVIII) とギンゲチン分解フラボンのメチル誘導体との近似性のため、参考までに XXVIII のホモ体 XXXII およびその完全メチル化合物 XXXIII をも合成した。¹³⁾



3・3 5-Hydroxy-4',7-dimethoxyflavone の 6-(*p*-methoxyphenacyl) 誘導体およびその完全メチル化合物の合成¹⁴⁾

本項の目的のため上の 3・2 のときのように、6-クロルメチル置換体 (XI) に対し、先ずシアン化カリウムによるシアン化反応を試みたが、出発物のクロルメチル体はかなり変質し易く、生成物の単離、精製も困難であったので、方針を変更し、目的物の合成は全く別法によることにした。

フロログルシンジメチルエーテル (XVIII) またはフロルアセトフェノンジメチルエーテル (キサントキシリン) (XLVIII) と氷酢から、PPA 反応によって、極めて簡単に得られるようになった 2,4-ジアセチル-3,5-ジメトキシフェノール (XXXIV)¹⁵⁾ を出発原料として、3・1 の完全メチル化合物 (XVI) のときのようにアニソール化、転位、閉環の諸反応を順次行って 6-アセチル化フラボン (XXXV) を造り、更にその部分的脱メチル化合物 (XXXVI) に対するウィルゲロット反応によって 6-カルボキシメチル化合物 (XXXVII) を比較的容易に収得

12) 中沢および協力者: 薬誌 **74**, 69, 495, 498, 836, 1254, 1256 (1954); **75**, 258, 378, 716 (1955).

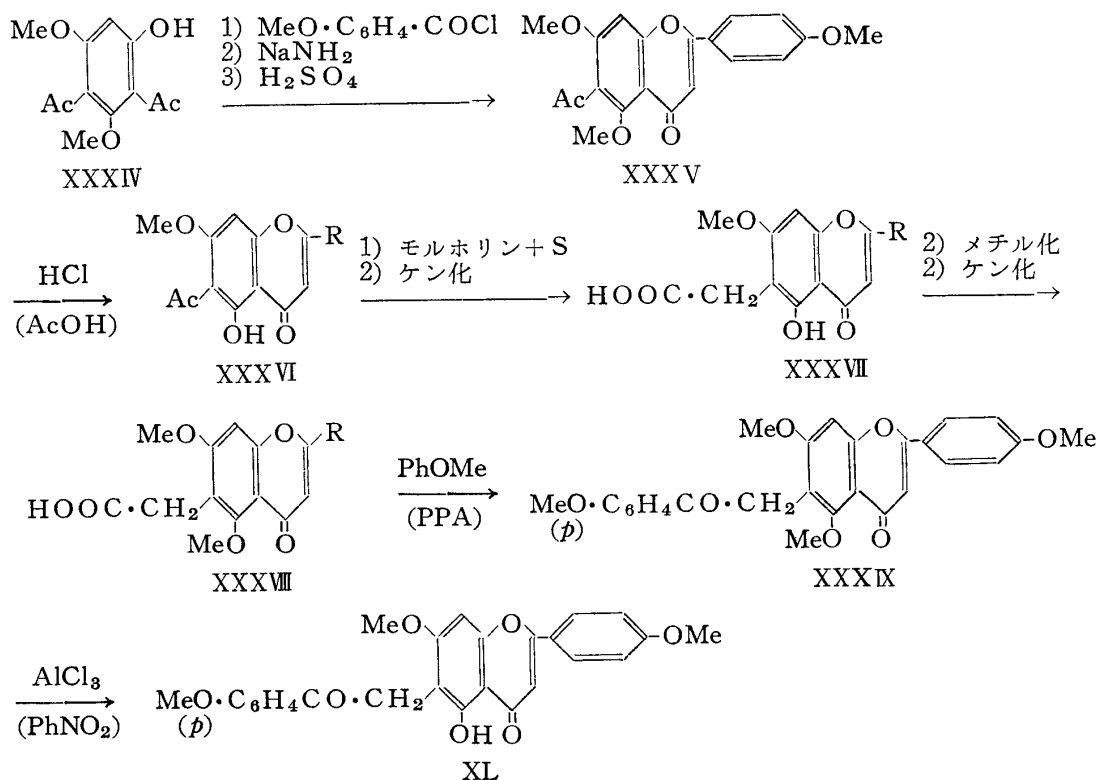
Chem. Rev. **58** 321 (1958). R. A. Raphael, E. C. Taylor, H. Wynberg: "Advances in Organic Chemistry, Methods and Results" Vol. 1, 60 (1960).

13) 中沢, 松浦: 薬誌 **75**, 68 (1955).

14) 中沢, 坪内: 薬誌 **75**, 716 (1954).

15) 中沢, 松浦: 薬誌 **74**, 1254 (1954).

することができた。しかしこれはアニソールとの PPA 反応実施のとき、縮合前に既にラクトン化するので、また完全メチル化合物 (XXXVIII) へ導き (XXXV への直接の W. 反応によるこの化合物合成の試みは、生成物の樹脂化により目的は達成できなかった)、これとアニソールから PPA 反応によって 6-(*p*-methoxyphenacyl) 完全メチル化合物 (mp 243°) (XXXIX), またその部分的脱メチル化によって 5-ヒドロキシ化合物 (XL) を合成した。この最後の両合成物の mp はギンゲチン分解フラボンの両メチル化合物 (mp 223°, mp 224°) に比べてそれぞれ 20°, 24° だけ高く、混融の結果も互に不一致であった。



以上のように本章の両合成研究 (3・2, 3・3) によってギンゲチンの分解フラボンは VI あるいはその 6-位置換異性体の何れにも一致しないことがわかった。従ってギンゲチンの推定式 (VII) は検討を要することとなった。

最後に本章で合成した主な化合物を総括する。

5-Hydroxy-4',7-dimethoxyflavone の 8- および 6- 置換化合物の融点

	R	R'						
		H	CH ₂ Cl	Me	CH ₂ ·COOH	CH ₂ CO·C ₆ H ₄ ·OMe	分解フラボンメチルエーテル	
	8-置換化合物	H	171°	218° (dec.)	226°	261°	229°	224°
		Me	157°	—	226°	269°	246°	223°
	6-置換化合物	H	171°	185° (dec.)	175°	262° (dec.)	248°	224°
		Me	157°	—	193°	276° (dec.)	243°	223°

4. ギンゲチンの構造に関する W. Baker らの研究 (1946~1959)

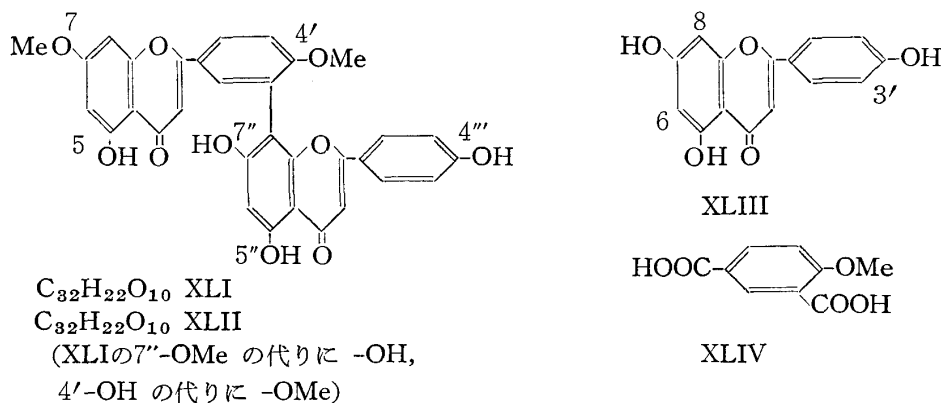
筆者のギンゲチンの構造研究は雑誌発表の直後に始まった第二次世界戦争および戦後の混乱のため、1941 年か

ら10余年間中断されたが、その研究の要旨は1950年になってようやくケミカル・アブストラクツに発表され、¹⁶⁾ 海外の化学者の注目をひくようになった。

その年の終り頃イギリス Bristol 大学の W. Baker 教授は11月7日付の私信を筆者へ寄せられ、同教授が4年前からギンゲチンの研究を続けていること、気候の関係でイチョウ樹の大きく成育しないかの地においては材料の入手が困難で研究が思うようには進まないことなどの情報が得られた。しかしついに1959年初めに、イギリス学派の誇りとする高度の物理化学的手段の活用および生化学的考察の結論と考えられるギンゲチンの決定的新構造式 4',7-dimethoxy-4''',5,5'',7''-tetrahydroxy-3',8''-biflavone (XLI) が、W. Baker らにより速報として発表された。¹⁷⁾ 次にその要旨を記す。

イチョウ葉にはギンゲチン (mp 342~344°) (XLI) の外にその異性体、イソギンゲチン (含水物) (mp 355°) (XLII) が含まれ、両者は同じ完全メチルエーテルおよび脱メチル化反応によって同じアセタートを生ずる6価フェノールを与える。従ってこの両者は同じ骨格を持ち、OMe 基の位置を異にするフラボンと推定される。

この両ギンゲチン (XLI), (XLII), アピゲニン (XLIII) および アカセチン (I) の UV は驚く程類似することからこれらが互に同族化合物とわかり、また初めの二者の各対応する吸収帯の吸収の強度は後の二者のほぼ2倍に相当し、ギンゲチンおよびイソギンゲチン各1分子について2分子のフラボン原子団の存在が暗示される。



ギンゲチンをアルカリ性過酸化水素で酸化すれば4-メトキシイソフタル酸 (XLIV) および *p*-オキシ安息香酸を生ずる。ここで XLIV 生成の意義は大きい。何故ならばこれはアピゲニン (XLIII) 単位のフラボン分子の3'-位に炭素連鎖のあること、換言すれば2分子のアピゲニン分子の結合点の一角が3'-位であることの決定になる。同時にギンゲチンの2個の OMe 基の1個の位置が明になった。IR スペクトルは 1660cm^{-1} に5-ヒドロキシフラボンに特有の CO 基吸収帯が唯一個あるから、5-および5''-位の OH 基は遊離していることがわかる。次にギンゲチンに塩基を作用させたときの UV スペクトルの変化を詳しく比較研究した結果から、一つの CO 基の *p*-位にはプロトンを除くことが困難で、立体的に保護された OH 基の存在が証明され、この OH 基が7''-位に存在することによってこの現象が証明できるとした。従って残る一個の OMe 基は7-位に存在しなければならないこととなる。以上の実験および考察の結果としてギンゲチンに XLI の構造式が与えられた。ギンゲチンテトラメチルエーテルをアルカリ性過酸化水素で酸化すればアニス酸、2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ安息香酸およびジフェニル誘導体と考えられる示性式 $C_{12}H_4(OMe)_3(OH)(COOH)_2$ のジカルボン酸が生じた。

16) Chem. Abstr. 44, 9441 (1950).

17) W. Baker, A. C. M. Finch, W. D. Ollis, K. W. Robinson: Proc. Chem. Soc. 1959, 91.

次にギンゲチン生合成の過程としては、2分子のフェノール性前駆物質アピゲニン (XLIII) の脱水素結合の可能性が大きい。そうだとすれば両アピゲニン分子の結合点は、その分子中で反応性の最も高い点でなければならないから、側フェニル基では3'-位、ピロン核では6-あるいは8-位の2点である。そして上に述べた分解反応の結果から両分子の結合点として3'-6あるいは3'-8の可能性が残る。しかしギンゲチンは容易に完全メチル化されるから両アピゲニン分子は3'-8結合とするのが妥当であり、もし3'-6結合を採用すれば6-位のジフェニル結合と4-位のCO基に挟まれる5-位のOH基は立体障害の結果そのメチル化は極めて困難であろう。

5. 松柏科植物の二重分子フラボンに関する刈米らの研究 (1953~1960)

第3章に述べた筆者のギンゲチン分解フラボン (ケトフラボン) メチル誘導体の合成研究が着落しかけた頃から、京都大学においては刈米達夫教授およびその一門の河野信助、沢田徳之助らを中心とする研究者達によって松柏科植物成分の系統的研究が始められた。そして間もなくこれら植物の葉から偶然ギンゲチン誘導体が発見され、2~3年の間にその種類と分布の状況がわかった。しかもギンゲチン誘導体の外にジフェニルエーテル型の二重分子フラボン (ヒノキフラボン) も発見され、二重分子フラボンへの化学者の関心は深まった。また二重分子フラボンの分布と各松柏科植物の分類学上に占める位置との間に密接な関連のあることが明になった。

ギンゲチンと上のような奇縁で結ばれたこれら二重分子フラボンの化学構造が逐次解決されるとともにギンゲチンの植物化学上、有機化学上における価値と興味はいよいよ大きいものとなった。

このようにして京大における二重分子フラボン類の研究は比較的短期間に着落したが、その理由として考えられる点は、従来唯一の新型化合物であったギンゲチンの外にその同類化合物が相次いで発見されたので相互の比較ができるようになり、殊に構造研究上で有利な点はギンゲチンに比べて遥かに簡単な操作によって、かつ好収率で (例えばシアドピチジン (XLV) はギンゲチンの20~25倍の収率で) 資料が入手できたためであろう。

なお京大の刈米らの研究と、時を同じくして行われた Baker¹⁷⁾ らの研究とが互に協調できたことは喜ばしいことであった。

松柏科植物葉から発見されたジフェニル型の二重分子フラボンを次に挙げる。¹⁸⁾

	名称 (所在)	mp	R	R'	R''	R'''
	Sciadopitysin (コウヤマキ)	286~287° (dec.)	Me	Me	H	Me
	Kayaflavone (カヤ)	314~315° (dec.)	H	Me	Me	Me
	Sotetsuflavone (ソテツ)	264~265° (dec.)	H	H	Me	H
	Amentoflavone (ウラジロイヌガヤ)	> 350°	H	H	H	H

次に河野のシアドピチジン (XLV) の構造研究の概要を記す。これはコウヤマキ葉の二重分子フラボンであって、そのトリメチルエーテル (完全メチル化合物) がギンゲチンのテトラメチルエーテルと同一物と決定したことからギンゲチンのモノメチルエーテルであることがわかった。初めそのトリメチルエーテル (完全メチル化合物) の水酸化カリウム溶液による分解物としてのフェノールケトン $C_{19}H_{20}O_6$ (XLVI) およびフェノールカル

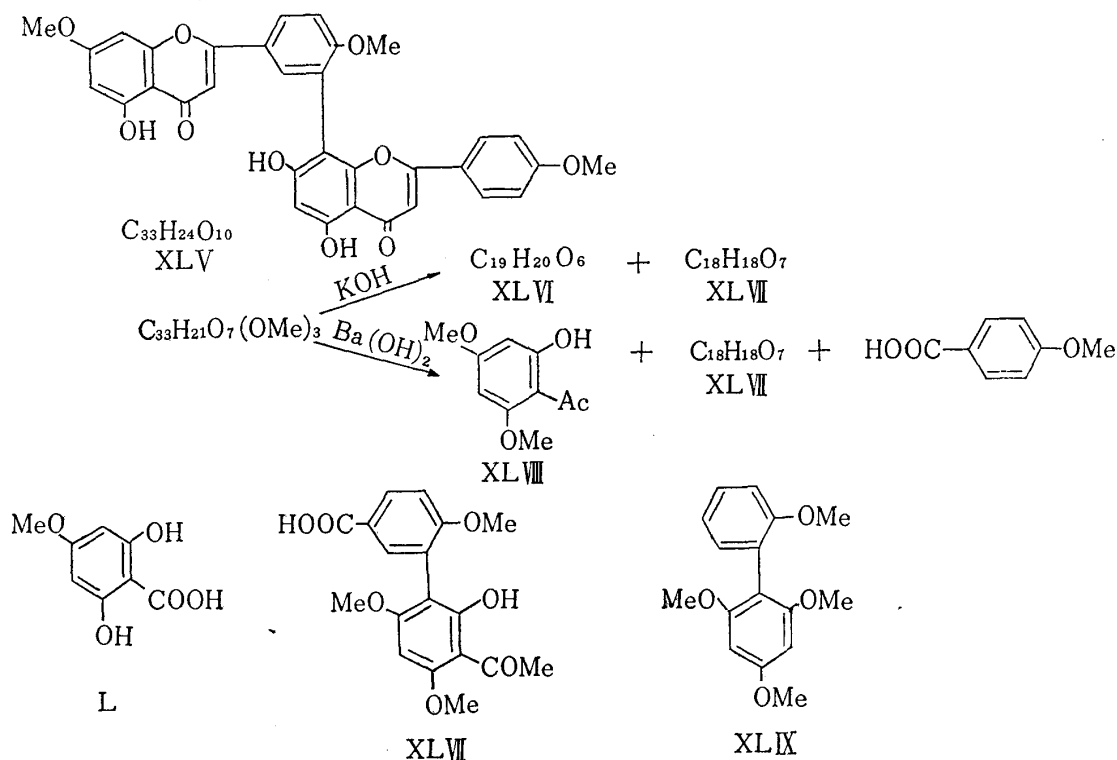
18) “刈米教授退官記念論文集”13(1956); 沢田: 薬誌78, 1023 (1958); “天然有機化合物討論会講演要旨集”177 (1959).

ボン酸 $C_{18}H_{18}O_7$ (XLVII) から、ある二重分子フラボノイド式が推定された¹⁹⁾。しかしその後作用の温和なメタノール性水酸化バリウム溶液による分解によって 2,4-dimethoxy-6-hydroxyacetophenone (xanthoxylin) (XLVIII), フェノールケトン (XLVII) およびアニス酸がほぼ定量的の好収率で得られたので、逆にこれら²⁰⁾成分の和から4分子の水を除くことによって原料トリメチルエーテルの組成のことができることが判明した。次いで XLVI および XLVII をアルカリ性過マンガン酸カリウム溶液で酸化し、XLIV を捕えた。更に XLVII のモノメチルエーテルの酸化物ケトジカルボン酸 ($C_{19}H_{18}O_9$) は熱分解によってモノカルボン酸 ($C_{17}H_{18}O_6$) となり、最後にこれは煮沸キノリン中銅末存在の下に脱炭酸され、テトラメトキシビフェニルと考えられる中性物質となった。

この中性物質は両ヨウ素化合物のウルマン反応によって合成され、2,2',4,6-テトラメトキシビフェニル (XLIX) と決定したので、側フェニル基とピロン核との直接結合がここに立証された²¹⁾。

OMe 基の位置決定については、先ずシアトピチジンが水酸化カリウム溶液分解によってアニス酸、2,6-ジヒドロキシ-4-メトキシ安息香酸 (L) を生じたことで2個の OMe 基の位置が定まった。次にトリエチルエーテルのメタノール性水酸化バリウム溶液分解によってアニス酸、2-ethoxy-6-hydroxy-4-methoxyacetophenone の外にフェノール性カルボン酸 $C_{20}H_{22}O_7$ が得られ、この酸より過マンガン酸カリウム酸化によって再び XLIV が生じたことで、残りの1個の OMe 基の位置はビフェニル結合を持っている側フェニル基の4''-位と決定した。従ってシアトピチジンの構造式 XLV が推定された。

しかしギンゲチン、シアトピチジンを通じていい得ることは、以上の構造研究においては両フラボン分子の結合点が-3'-8 か 3'-6 かを直接立証することはできなかった。



19) 河野: 薬誌76, 457 (1956).

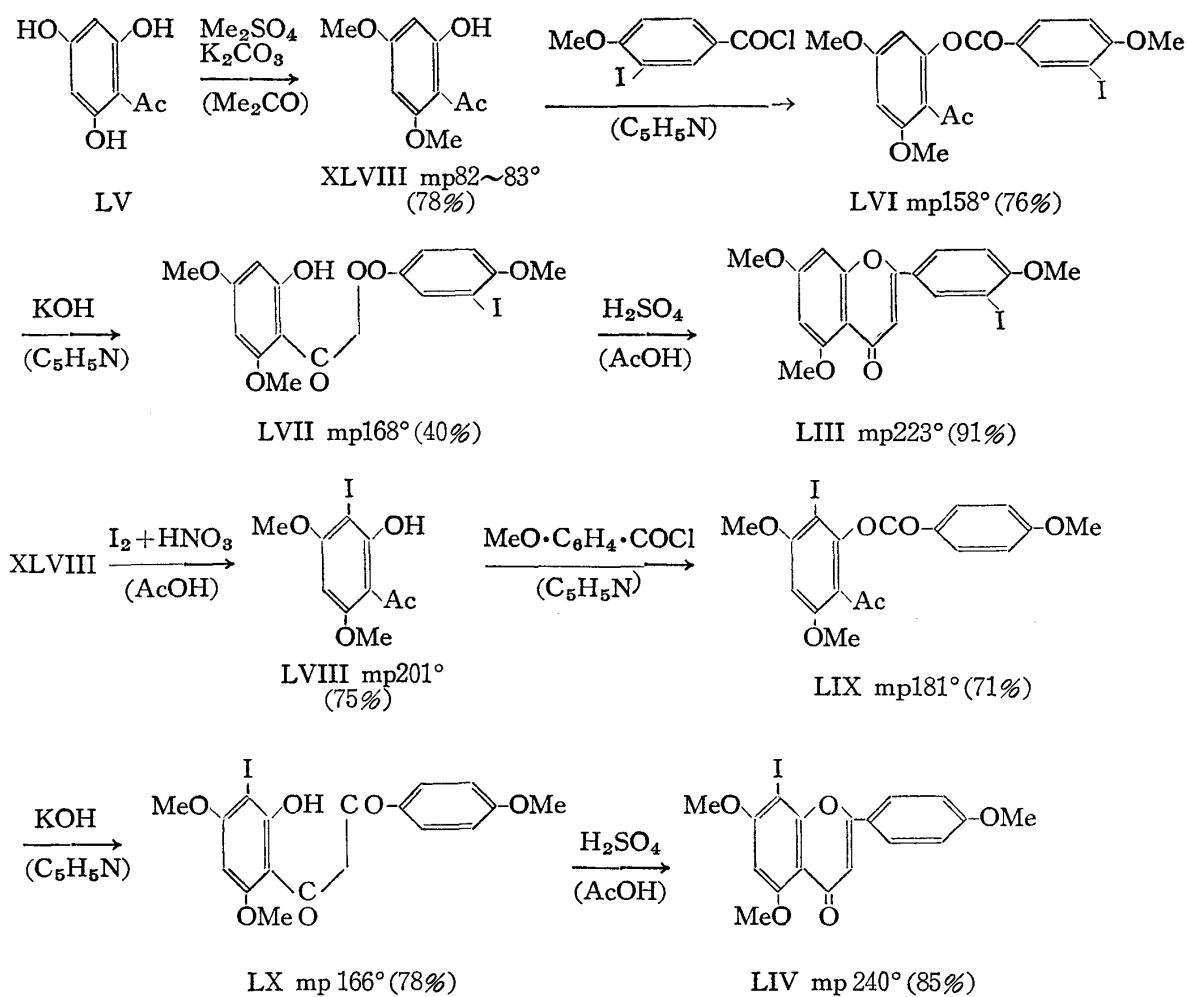
20) N. Kawano: Chem. & Ind. 1959, 368 この速報の投稿日はW. Bakar らのそれ¹⁷⁾と同日(1959年2月9日)である。

21) N. Kawano: Chem. & Ind. 1959, 852.

6. ギンゲチンのテトラメチルエーテル (完全メチル化合物) およびジメチルエーテルの合成 (1958~1959)²²⁾

筆者は1955年、ギンゲチンの分解フラボン (ケトフラボン) メチル誘導体の合成研究が一段落した機会に、2種のハロゲン化フラボンのウルマン反応による縮合によってギンゲチンを合成し、その構造を直接決定する方針を立て、芳香核のハロゲン化、フェノール性水酸基のアルキル化、フラボンの核合成等の基本反応を含めた効果的なハロゲン化フラボン合成の検討を始めた。

そしてギンゲチンの構造に関する W. Baker らの研究¹⁷⁾ が発表された直後に、ギンゲチンのテトラメチルエーテル (LI) およびジメチルエーテル (LII) 合成のため、その最終工程に用いる両ヨウ素化フラボン (LIII), (LIV) を合成した。それらの合成ルートを次に示す。



3'-ヨウ素化フラボン (LIII) 合成のためには、フロルアセトフェノン (LV)²³⁾ をアセトンに溶し、無水の炭酸カリウム存在の下でジメチル硫酸によってメチル化してジメチルエーテル (キサントキシリン)²⁴⁾ (XLVIII) とし、これを既知の 3'-ヨードアニス酸²⁵⁾ の塩化物でエステル化し (LVI), 水酸化カリウム (粉末) とともにピリジ

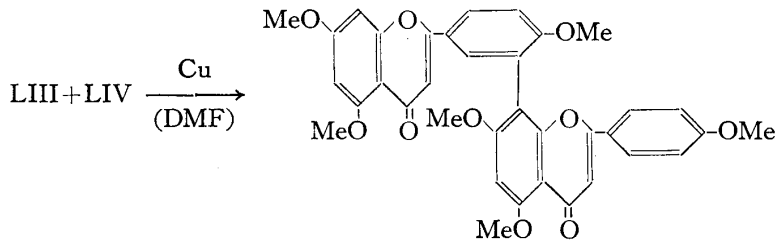
22) K. Nakazawa: Chem. Pharm. Bull. 7, 748 (1959). 詳報は *ibid.* 10, 1032 (1962).

23) “有機化合物合成法” 13, 103 (1961). これは簡易, 安全, 能率等の点から考えてこの化合物の最も優秀な合成法である。

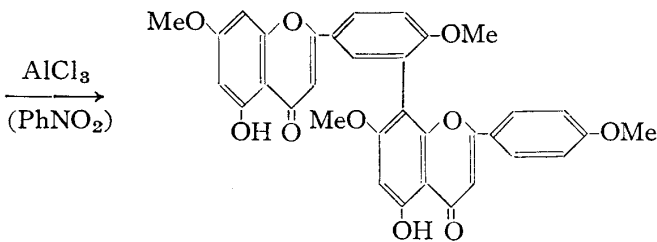
24) “有機化合物合成法” 13, 52 (1961).

25) “有機化合物合成法” 13, 55 (1961).

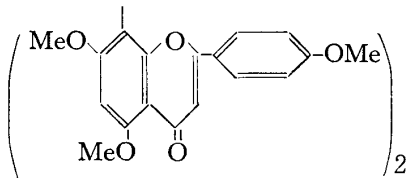
ン中で 100° に 5 分間熱してジケトン (LVII) へ転位し、最後に硫酸水酢で閉環してヨウ素化フラボン (LIII) とする。一方、8-ヨウ素化フラボン (LIV) を合成するには先ず XLVIII を水酢溶液中でヨウ素と硝酸によってヨウ素化合物 (LVIII)²⁶⁾ としてから上とほぼ同様の経過によってフラボン化合物 (LIV) へ導く。ヨウ素化合物 (LVIII) のヨウ素の位置は、これよりベンジル化、次亜塩素酸ナトリウム酸化、脱炭酸によって生じたヨウ素化合物 (LXI) と次の二方法で合成したヨウ素化合物 (LXII) との一致によって決定した。(a) 2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ安息香酸メチル (LXIII) よりベンジル化、ケン化 (LXIV), 銀塩とし、これとヨウ素とから脱カルボキシル化的ヨウ素化によって LXII とする。²⁷⁾ (b) 4-ヒドロキシ-2,6-ジメトキシ安息香酸 (LXV) より



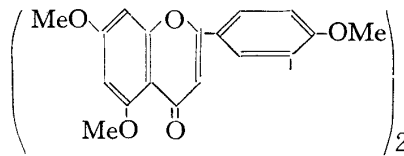
L mp 238° (28%)



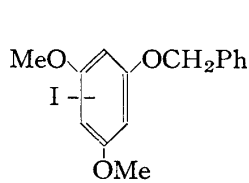
LII mp 282°



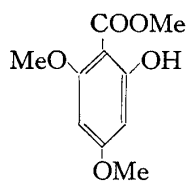
LXIX



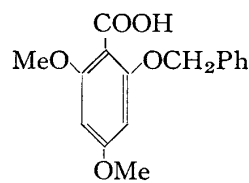
LXX



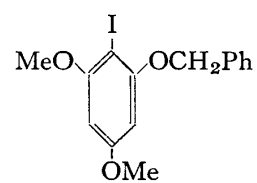
LXI (mp 88°)



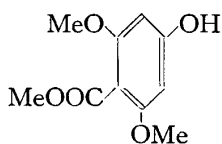
LXIII



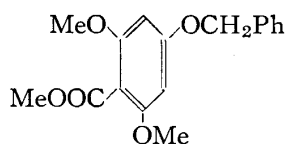
LXIV mp 164° (dec.)



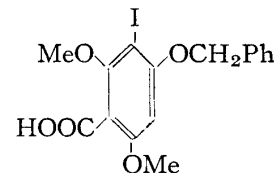
LXII mp 88°



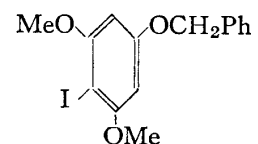
LXV



LXVI mp 99°



LXVII mp 169° (dec.)



LXVIII mp 120°

26) “有機化合物合成法” 13, 53 (1961).

27) E. Fischer, O. Pfeffer: Ann. **389**, 207 (1912).

ベンジル化 (LXVI), ヨウ素化, ケン化 (LXVII), 脱カルボキシル化によって同じ LXII が得られた. 序に LXVI よりケン化して得たカルボン酸を銀塩とし, ヨウ素化すれば, LXII の異性体 LXVIII が得られた.

この章の合成反応の最後の工程としての両ヨウ素化フラボン LIII と LIV との縮合は初め常法に従い, 活性化銅粉存在の下に乾熱で試みた. しかし反応物の樹脂化が甚だしく結晶物を得ることができなかつたので, 種々研究の結果ジメチルホルムアミド (DMF)²⁸⁾ 溶液として数時間煮沸することによって反応を行い, ようやく目的を達成した. 即ち反応物の濾液にエタノールを加えて放置したところ目的物 L は難溶性結晶として析出し (28%), 傍生した筈の両 bis 体 (LXIX, LXX) より分離できた. この合成物は, DMF より再結晶後 mp 238° を示し, 融点 (混融), 溶解性, 元素分析, IR, オキシム等について比較して天然ギンゲチンのテトラメチルエーテルと同一物と断定し, 更にその無水塩化アルミニウムによる脱メチル化合物 (mp 282°) (LII) も天然物誘導体と全く一致した. この合成の成功によって, W. Baker の二重分子フラボン式 (XLI)¹⁵⁾ の骨格が決定した.

そしてこの合成の最も大きい成果は Baker, 河野両者の何れの研究においてもその直接証明を欠いていたアピゲニン骨格の結合点 3'8- が, 初めて確定したことである.

なお参考までに 8-8bis 体 (mp 297°) (LXIX) および 3'-3'bis 体 (mp 354°) (LXX) を上と同じ溶媒法によって試製した.

7. ギンゲチンの合成 (1960~1962)²⁹⁾

W. Baker のギンゲチン式 (XLI) は 5,5'',7'' および 4''' に OH 基を有する. 従ってこれに相当する化合物を第 6 章のときのようにウルマン反応によって合成するためには, 両ハロゲン化フラボンのときに対応する OH 基を反応後容易に脱離できるベンジル基, ベンゾイル基等の原子団によって保護しておくことが必要である.

3'-ヨウ素化フラボン LXXII, LXXIII は, 第 6 章の 3'-ヨウ素化フラボン (LIII) をニトロベンゼンに溶し, 無水塩化アルミニウムとともに 100° に 10 分間加熱して 5-ヒドロキシ化合物とし, ベンジル化およびベンゾイル化によって造る. しかし 8-ヨウ素フラボン LXXV, LXXVII では, それらのヨウ素化合物はもちろん, ヨウ素化前の完全ベンジル化合物も未知であったが, 研究を重ねてその相当量を確保できる次の合成方法を確立した. 先ず XLVIII からの簡易, 実用的なアピゲニン (XLIII) 合成法³⁰⁾ を作り, その完全ベンジル化法としては塩化ベンジル, アルカリおよびメタノールあるいはアセトンを用いる常法は低能率 (樹脂化, 長時間, 反応不完全等) のため利用できないので種々検討の末 DMF を溶媒として用いる新しいベンジル化反応³¹⁾ を発見し, 極めて容易に, かつ好収率に完全ベンジル化合物 (LXXIV) を得るルートを開拓した. これを氷酢中でヨウ素と硝酸によってヨウ素化した (LXXV). この化合物のヨウ素の位置を定めるため, これを 10% 硫酸 (氷酢) と 80~90° に 50 分間温め, ここに得た脱ベンジル化合物を完全メチル化したものが第 6 章の LIV に一致したことから 8-位と定まった. 次に LXXV の一部分を 10% リン酸 (氷酢) と 100° に数分間加熱して, 暗緑色の FeCl₃ 反応を示

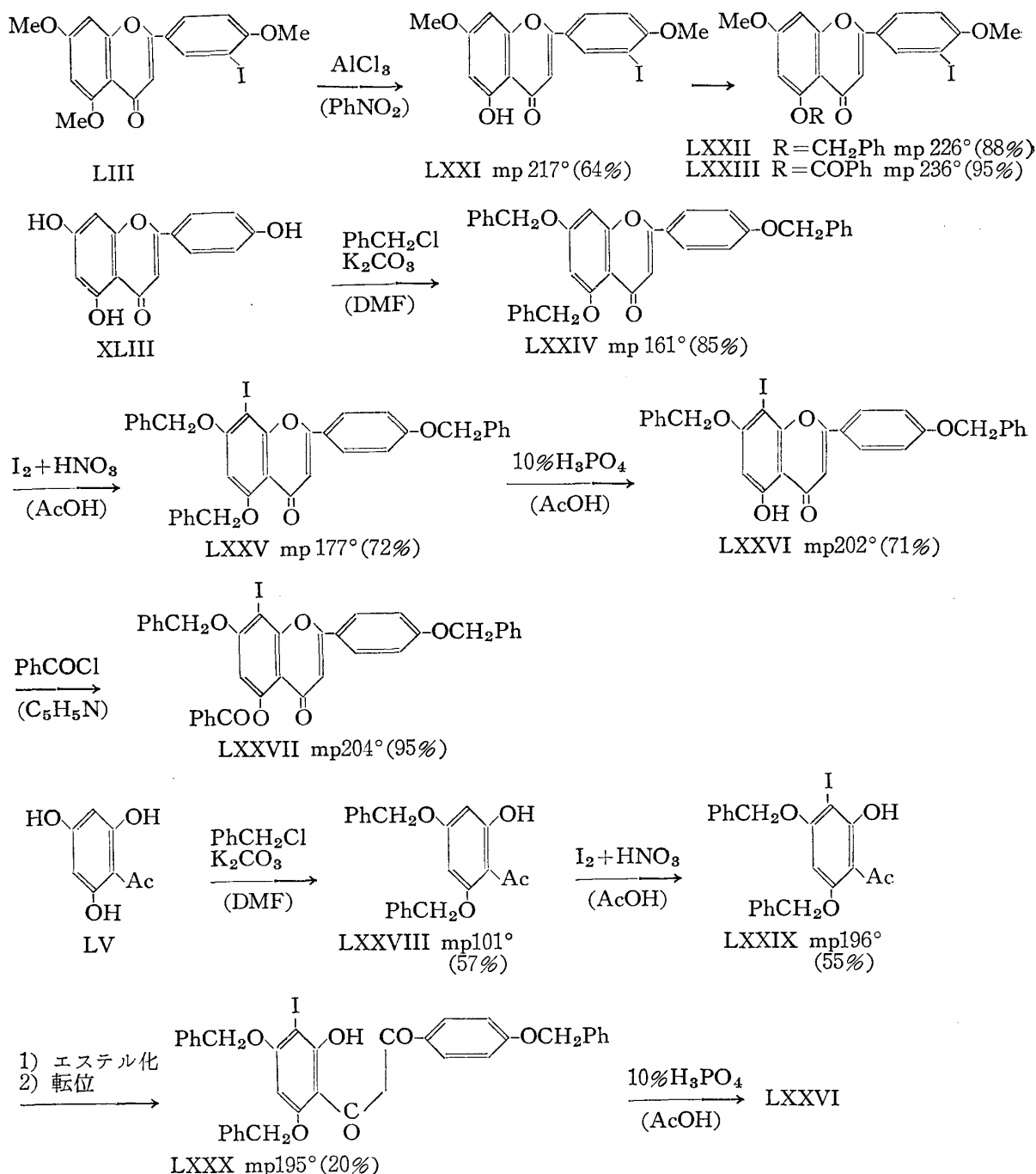
28) ジメチルホルムアミドは近年, ある置換反応, 縮合反応等の促進に有効なことが判明し, 反応溶媒として用いられる. 原: 有機合成化学協会誌 **16**, 144 (1958); Chem. & Eng. News. Aug. **10**, 27 (1959), *ibid.* Nov. **14**, 81 (1960). なお, 天然ギンゲチンのテトラメチルエーテルの mp 223° は DMF より再結晶後 mp 238° となった.

29) K. Nakazawa, M. Ito: Tetrahedron Letters No. 8, 317~319 (1962), 詳報は Chem Pharm. Bull. へ投稿中である.

30) “有機化合物合成法” **13**, 111 (1961).

31) 中沢, 宮田: 薬誌 **82**, 927 (1962).

す5-ヒドロキシ化合物 (LXXVI) とし、そのベンゾイル化合物 (LXXXVII) を造った。別に LXXVI を得るため LV→LXXVIII→LXXIX→LXXX→LXXVI のルートも検討したが、このルートは概して収率が低かった。

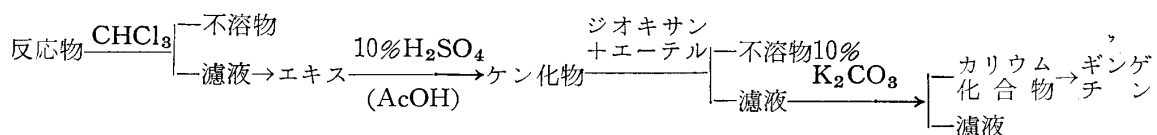
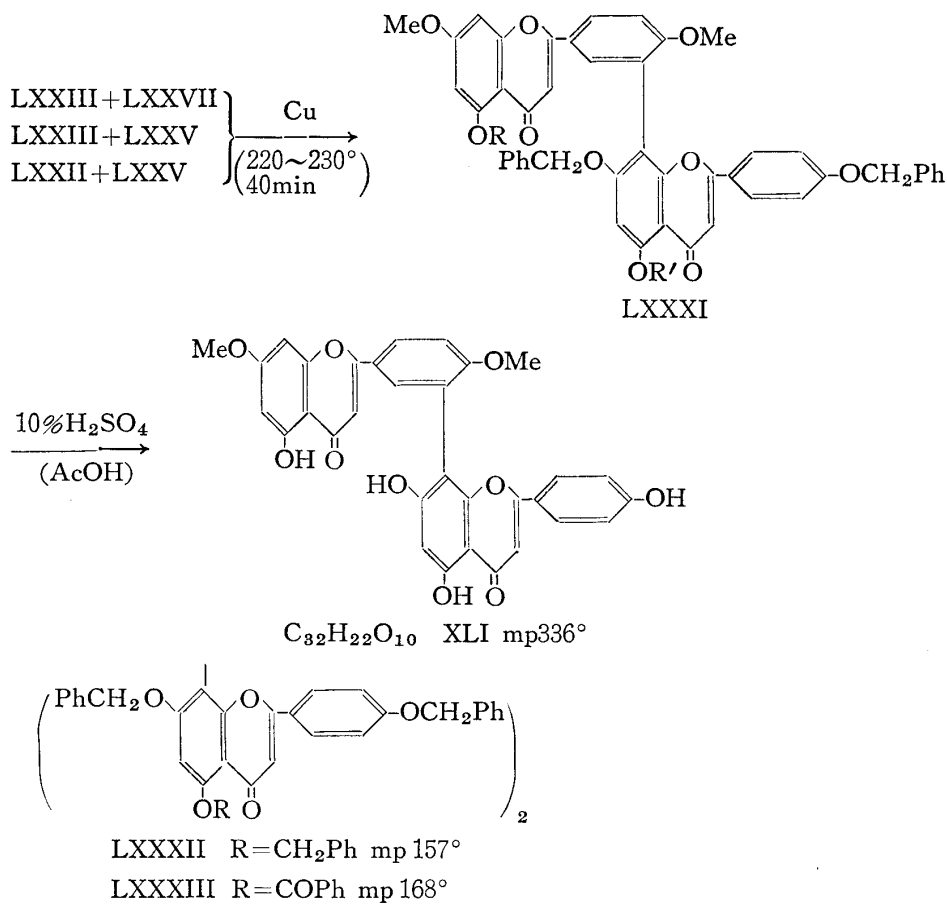


最後に上に得られた両ヨウ素化フラボン LXXIII, LXXVII の縮合反応を、第6章のときのように DMF 中で試みたが、このときには合憎 8-8bis 体 (LXXXIII) を取得し、目的物 (LXXXI) は捕捉できなかった。よって乾熱反応を検討し、結局 220~230° に 40 分間加熱して反応を行った。しかしこの反応物は FeCl₃ 反応陽性を示し、5-, 5'-位の置換物の部分的脱離が予想され、また相当に樹脂化しているため、目的物 LXXXI の抽出を断念し、直接ギンゲチン取得のためエキスを 10% 硫酸 (氷酢) とともに 100° に 5 分間温めて分解後生成物をジオキ

サンに溶し、エーテルを加え、沈澱物濾去後の濾液を10%炭酸カリウム溶液と振り、ここに沈定した鮮黄色、難溶性のギンゲチンカリウム¹⁾の結晶を濾集し、10%炭酸カリウム溶液より再結晶した。

ここに精製したカリウム化合物を熱湯に溶し、酸で分解後メチルエチルケトンより再結晶し、黄白色リン片状のギンゲチン(XLI)を得た。これはmp336°の高融点を示し、合成物の純粋さが伺われた。天然物はmp297°であったが、これをアセタートを経て精製後再生し、メチルエチルケトンより再結晶したものは矢張りmp336°まで上昇した。合成物の誘導体としてはアセタート、ジメチルエーテル、テトラメチルエーテルを造り、原体および各誘導体の性状(特に融点、IR等)を天然物のそれらと比較し、各互に同一物と決定した。

以上の合成に用いた両ヨウ素化フラボンは何れも5-ベンゾイル化合物であるが、その何れかあるいは両者をベンジル化合物に変更することもできる。ギンゲチンの収率は両ヨウ素化フラボンの組合せによって変動し、上記のように、LXXIIIとLXXVIIのときは最高で21%、またLXXIIとLXXVのときは最低で僅かに6%であった。



以上のように第6～7章の両合成反応の完成によってギンゲチンの構造式(XLI)は全く確定した。よって最後に両反応成功の核心と考えられる次の諸点を指摘してみよう。

一般に合成研究においては、ある一工程の能率の低下によってその合成が不成功に終ることは珍しくない、従

って長い工程から組立てられる合成反応を実現するためには、各工程ともそれぞれかなりの能率を挙げることが特に大切である。上の両合成反応を通じ、ヨウ素化フラボン合成の出発原料は高価なフロログルシンであったので、メチル化、ベンジル化、ヨウ素化、フラボン化等の各工程については相当の期間にわたって研究を重ね、それらの能率化を実現した。

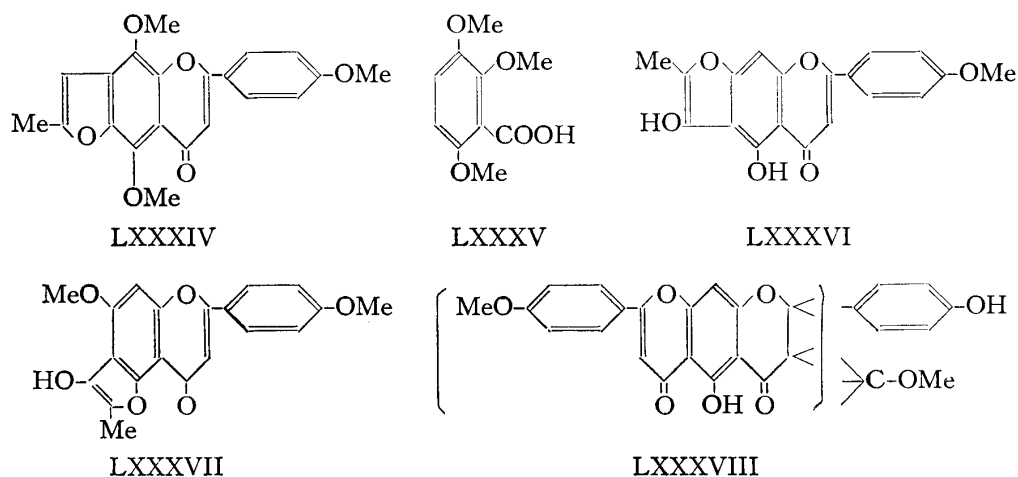
最終工程の両ヨウ素化フラボン縮合のためのウルマン反応成功の原因は、第6章のときは溶媒としてのジメチルホルムアミドの使用を見出したことであり、また第7章のときは樹脂化した乾熱反応物よりのギンゲチンの精製に当り、よく結晶化する難溶性のカリウム化合物へこれを誘導したことである。

8. ギンゲチンに関するその他の研究 (1941~1962)

1941年、W. Baker らはギンゲチンに対しメチルフラノフラボン式の可能性を暗示したが、³¹⁾ 1941年東大(理)の伊川正久は LXXXIV 型のメチル誘導体合成のため 2,3,6-トリメトキシ安息香酸 (LXXXV) を合成した。³²⁾

大阪市大(理)の木檜章らは1950年頃からギンゲチンの構造研究を続けていたが、1951年 LXXXVI および LXXXVII のメチルフラボン³³⁾ を合成した。しかし天然物またはその誘導体と同一物は得られなかった。そして最近ギンゲチンに対して分子式 (C₂₆H₂₀O₈) および部分構造式 (LXXXVIII) を提出した。³⁴⁾

台北大(理)の F. C. Chen らはウルマン反応による二重分子フラボン合成のため、1949年以來モノハロゲン化フラボンおよび関連化合物の多数を合成したが、1959年 3-, 6-, 7-, 8-, 3'-, 4'-位等(このうちに少数の 4'-OMe 化合物が含まれる)にハロゲン置換された10種のフラボンおよびそれらの縮合による対称二重分子フラボン10種を合成した。³⁵⁾ また最近では 3'-および 8-iodo-4', 5, 7-trimethoxyflavone (LIII), (LIV) 並びに関連化合物³⁶⁾ を合成した。



32) 伊川: 日化**62**, 1052 (1941).

33) 木檜: 日化**73**, 271, 308 (1952).

34) 木檜: 日化**80**, 1352 (1959).

35) F. C. Chen, C. T. Chang, M. Hung, Y. C. Lin, S. T. Choong: Proc. Chem. Soc. **1959**, 232.

36) F. C. Chen, C. T. Chang, T. S. Chen: J. Org. Chem. **27**, 85 (1962).