

フラボノイド 2 量 体

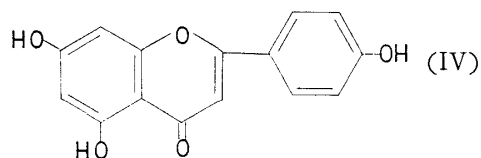
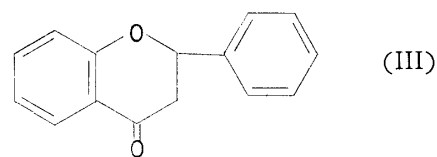
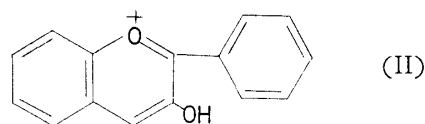
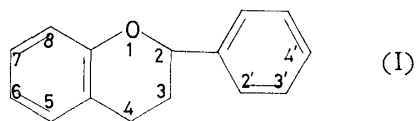
北 尾 弘 一 郎*

Dimeric Flavonoids

Koichiro KITAO*

は じ め に

フラボノイドの中で (I) の型を flavan という。3 位に OH があるものがカテキン類である。3, 4 位に OH があるものを leucoanthocyanidin または monomeric proanthocyanidin などという。酸と加熱することによって脱水, 脱水素されて赤色の色素 anthocyanidin 類 (II) が生成するからである。(III) は flavanone, (IV) は flavone と呼ばれる。特に (IV) に示した OH の配置のものを apigenin といい本稿に関係が深いものである。主題のフラボノイド 2 量体とは, (I), (III), (IV) が C—C あるいは —O— により結合したものであって, 果実, 葉, 樹皮, 心材などにかなり多く分布している。フラバン—フラバン, フラバン—フラバノン, フラバノン—フラバノン, フラボン—フラボンの結合が知られている。



これらの中にはフラバン 2 量体のように, タンニンや果実, 果汁の色, 味に重要な関係を有するものもあり, 材の色に関係がありそうなものもある。そのほかのものは特に著しい性質はないが, 樹種化学分類学の立場からきわめて重要で興味ある示唆をわれわれに与えてくれるものである。このような分け方が適切かどうか疑問であるが, 以下にフラボンの 2 量体とそれ以外の 2 量体とに分けて記述することとした。前者は特にわが国の研究者によって発展させられた分野である。広く針葉樹の葉に分布しており針葉樹の葉のメタボリズムの特徴を示すものである。ただマツ科に見られないので非常に不思議に思われるものである。しかし近年広葉樹のゴムの葉から, さらに最近同じトウダイグサ科の広葉樹の葉からも見いだされているので, こ

* 木材化学部門 (Division of Wood Chemistry)

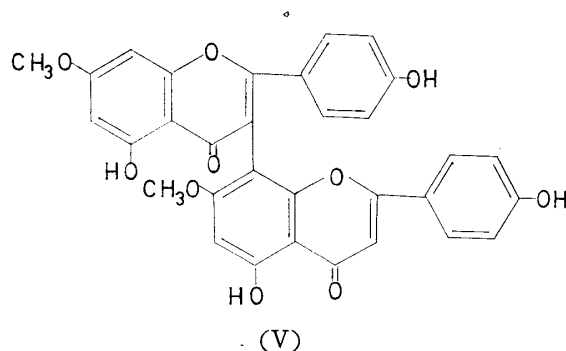
のような発見が続くようでは新しい見解が生まれるかもしれない。第二の群の中で、フラバンの 2 量体は、研究例はかなりの数に達しているが、フラバノン—フラバノンなどの他の 2 量体はまだ僅かな例が報告されているだけである。これらの物質はまだ発見されることと思われる。それによって新しい結論が生み出され、樹木の生合成機構が一そう明らかになることと思われる。

I フラボン 2 量体 (Biflavones, Biflavonyls)

昭和 4 年理化学研究所久保田研究室の古川周氏がイチヨウの葉の成分について報告した¹⁾。この中で氏はイチヨウの樹や葉が虫害に強いことから、殺虫成分があるのではないかと考え、またイチヨウの黄葉の色素を研究しようとして、信州上田から送られた黄葉を抽出し、その中から一種のフラボノイドと考えられる結晶性の物質を取り出し、substance B と命名した。分子式 $C_{16}H_{12}O_5 \cdot H_2O$ 、5,8-ジヒドロキシ-4'-メトキシフラボンと推定した。

イチヨウはわが国では珍らしくないが、近年メタセコイアが生きた化石として騒がれたのと同様に、海外ではイチヨウは化石時代から生き残った針葉樹として関心をもたれしばしば研究の対象となった。その例に洩れず、このイチヨウの黄色物質も、W. BAKER, W. H. C. SIMMONDS らに注目された。彼等は本物質に ginkgetin という名を与え、分子式を $C_{19}H_{14}O_6$ と考え、いろいろ推定物質を合成して比較したが一致しなかった。この間の事情は OLLIS²⁾ らの総説にくわしい。

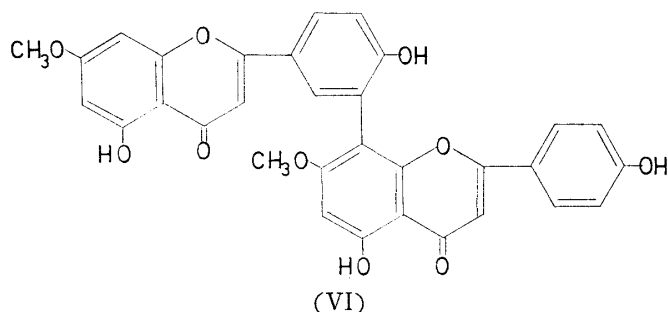
昭和 16 年中沢浩一博士が ginkgetin について本格的研究を始め³⁾、岐阜市内のイチヨウの黄葉を集めアルコールで抽出して黄色結晶を得た。この時 K-塩が特に溶解性が低く結晶性が良いことが見出された。K-塩を分解してアセトンから再結して淡黄色針状晶 m.p. 297°。精製品収率乾葉に対し 0.02~0.03%。 $C_{32}H_{22}O_{10}$ 、2 個の OMe を有する。そしてこのものがフラボン 2 量体であるという画期的見解が始めて提出された。しかしこの時推定された構造 (V) の 2 量体間結合 (3-8') が正しくなかったのは残念である。



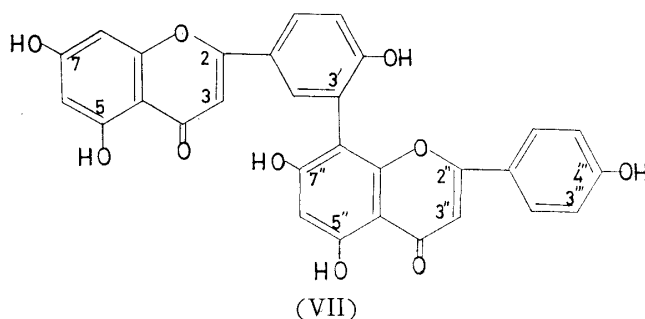
一方刈米博士一門の研究により、ginkgetin 類縁物質が広く針葉樹の葉に発見されるようになった。1956 年コウヤマキ⁴⁾ から sciadopitysin が、1958 年にカヤ⁵⁾ から kayaflavone、ソテツ⁶⁾ から sotetsuflavone が見いだされ、この種の物質が針葉樹の特徴として注目されるに至った。これらの物質の遊離のフェノール水酸基を全部メチル化すると ginkgetin からのものと同一物になるので同じ骨格であることは明らかであったが、2 量体結合については決定されなかった。

一方 BAKER ら英国の人達も研究を進め、粗 ginkgetin をアセトンから再結精製するうち溶けにくい成分として異性体 isoginkgetin を分離することができた。また bilobetin⁷⁾ もイチヨウから見いだした。BAKER らは 7-OMe-アピゲニンと 4'-OMe-アピゲニンの uv 吸収が ginkgetin のそれとよく一致していることから、これらが構成要素であると推定した。また 2 量体間結合は 3'-8' がもっとも確からしいと考えた。厳密な根拠からの結論と言えないにしてもこの推定は当を得ていた⁷⁾。(VI)

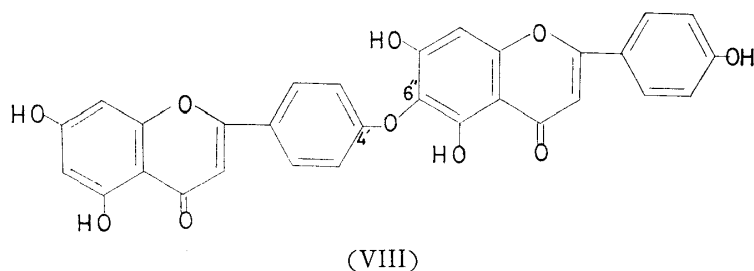
中沢博士は 1962 年、全部の水酸基がメチル化されたアピゲニンの 3'-ヨード化合物および 8'-ヨード化合物



を合成し、これらを Cu を触媒として結合させる反応 (ULLMAN 反応) によって 3'-8'' 結合のメチル化アピゲニン 2 量体を合成し、ginkgetin のメチルエーテルと比較し、2 量体結合が 3'-8'' であることを確かめた。なお翌1963年の報告には ginkgetin そのものの合成を発表している⁸⁾。ginkgetin の骨格は 3'-8'' biapigenyl であり、その後 amentoflavone (VII) と名づけられ、近年実際に種々の針葉樹に見つかっている。現在までに見いだされたフラボン 2 量体は amentoflavone 型のものがもっとも多い。

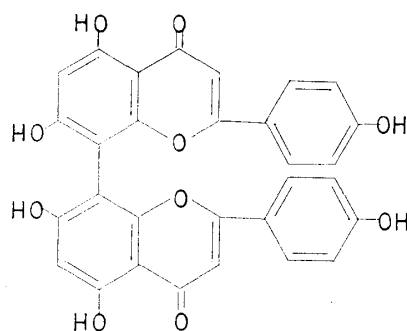


1960年 hinokiflavone⁹⁾ (VIII) が発見された。分布の広いビフラボンであった。OMe は持っておらず、遊離の OH は 5 個であるので 1 個の OH が結合にあずかったエーテル結合の 2 量体と考えられた。1967年中沢博士¹⁰⁾は、4'-ヨード-5,7-ジメトキシ-3'-ニトロフラボンと 6-ヒドロキシ-4',5,7-トリメトキシフラボンを縮合させて 4'-6'' エーテル結合のビフラボンを合成し、ニトロ基を除き脱メトキシして天然の hinokiflavone に一致させた。



次に1967年 SESHADRI らはヒマラヤサイプレス (*Cupressus torulosa*) および地中海サイプレス (*C. sempervirens*) の葉より、今までに知られていない型のビフラボンを見いだした。これはピリジンおよびジメチルホルムアミドに易溶であるが、その他の通常溶媒には溶解度が低いものであった。8-ヨードアピゲニントリメチルエーテルより ULLMAN 反応によって合成することにより、その構造は 8-8'' 結合 (IX) であることが確定された。この新しい型のビフラボンは cupressuflavone¹¹⁾ と名づけられた。

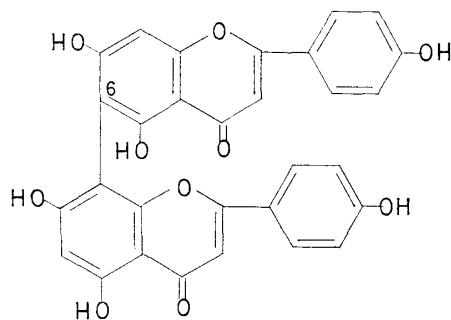
このころより以前の報告には旋光度が記載されていない。上記の cupressuflavone も旋光度を示しても



(IX)

よい構造であるのにこれを示さなかった。光学活性の最初のもは“Queensland plywood”と呼ばれる *Araucaria cunninghamii* および *A. cookii* の葉から得られた¹²⁾。葉のアセトン抽出物より, Mg-silicate column chromat. および silicagel prep. TLC を用いて数種のビフラボンが分離された。その中に, $[\alpha]_{600} -10^\circ$, m.p. 151° の $(-)-4', 4'', 7, 7''$ -tetra-O-methylcupressuflavone と $[\alpha]_D^{32} +65^\circ$, m.p. $301\sim 304^\circ$ の $(+)-4', 4''$ -di-O-methylcupressuflavone とが見いだされた。なおこのとき 2 量体が cupressuflavone 型すなわち 8-8'' 結合であることは NMR によって確かめられた。すなわち全部の水酸基がメチル化されたビフラボンの NMR は分子の対称性を要求するので, まず 6-6'' か 8-8'' でなければならない。その後者であることは, メトキシルのシグナルの solvent induced shift によって定められた。8-8'' では全てのメトキシルの α -位に H があるが, 6-6'' ではそうでないメトキシルがあり, 判別できるのである。

1969年には, 多分最後と思われる新しい結合のビフラボンが見いだれた。ナンヨウスギ科の *Agathis palmerstonii* の葉から抽出された 2 種, $C_{31}H_{20}O_{10}$, m.p. $>320^\circ$, $[\alpha]_D^{34} -50^\circ$ のものと $C_{32}H_{22}O_{10}$, m.p. $212\sim 213^\circ$, $[\alpha]_D^{34} -55^\circ$ のものである。これらを完全にメチル化して得られるヘキサメチルエーテルは従来のどの型のもでもなかった。その NMR は非対称であったので 6-8'' の結合が考えられた。メトキシルシグナルの溶媒による shift もこれを裏書きした。この新しい結合のビフラボンは agathisflavone (X) と名づけられた¹³⁾。上記の 2 種の新物質はそれぞれ $(-)-7$ -O-methylagathisflavone および $(-)-4''$, 7-di-O-methylagathisflavone と決定された。



(X)

たまたま古川氏によってイテヨウの黄葉から見いだされたフラボン 2 量体は, とりわけ刈米博士一門の努力によって広く針葉樹の葉の特徴成分として知られるようになった。そしてあらゆる針葉樹の葉が検索された。特にわが国の樹種は大部分調べられていることと思われる。特にヒノキ科, ナンヨウスギ科などは多種類のビフラボンを含むことで知られている。*Araucaria bidwilli*, *A. palmerstoni*, *A. alba*, *A. cookii*, *A. cunninghamia* などの葉は 4 種の基本ビフラボンを始めそのモノメチル, ジメチル, トリメチル, テトラ

メテル誘導体を12~13種含むことが報告されている¹⁴⁾。ソテツ, イテヨウを始めイテイ科, イヌガヤ科, マキ科, スギ科など広く裸子植物に分布しているのかかわらずマツ科には報告されない。沢田¹⁵⁾はマツ科の42種を検索したが見いださなかったと報告している。そしてマツ科は化石学的にもっとも新しい針葉樹であることを考え合せると非常に興味があると述べている。狭い意味のマツ以外に, トウヒ, モミ, カラマツなど広く pinaceae に含まれないのはまことに興味がある。

一方針葉樹以外の例外的なものとして従来モクマオウ類の hinokiflavone のほか, マツバラノ類¹⁶⁾ (*Psilotum triquetrum*) に amentoflavone および少量の hinokiflavone の存在, およびガマズミ類¹⁷⁾ (*Viburnum prunifolium*) の樹皮より amentoflavone が報告されていたが, 1969年トウダイグサ科のゴム (*Hevea brasiliensis*) の葉から光学活性のビフラボンが見つけれられた¹⁸⁾。4'', 7, 7''-tri-O-methylamentoflavone であることがわかった。heveaflavone と名づけられた。ゴムの葉のアルコール抽出液を水でうすめ, 石油エーテル, エーテルおよび醋酸エテルに溶けるものを除くと淡黄色の結晶として得られた。最近同じ科に属する東南アジアの樹木 *Putranjiva roxburghii* の葉からも類似のものがみつけられ, putraflavone と名づけられた¹⁹⁾。淡黄色, m.p. 280~282° の結晶で, NMR と mass スペクトルから, 7, 4''-di-O-methylame-

Table 1. BIFLAVONES

Amentoflavone	ネ ズ	(16)(17)(21)(53)(54)
4'-OMe-Amentoflavone (Bilobetin)	イ テ ヨ ウ	(7)
4', 7-Di-OMe-Amentoflavone (Ginkgetin)	イ テ ヨ ウ	(7)
4', 4''-Di-OMe-Amentoflavone (Isoginkgetin)	イ テ ヨ ウ	(7)
4', 4'', 7-Tri-OMe-Amentoflavone (Sciadopitysin)	コ ウ ヤ マ キ	(4)
4', 4'', 7''-Tri-OMe-Amentoflavone (Kayaflavone)	カ ヤ	(5)
7''-OMe-Amentoflavone (Sotetsuflavone)	ソ テ ツ	(6)(21)
7-OMe-Amentoflavone (Sequoiaflavone)	イ ヌ ガ ヤ	(48)
4'''-OMe-Amentoflavone (Podocarpusflavone A)	イ ヌ マ キ	(23)
4'', 7-Di-OMe-Amentoflavone (Podocarpusflavone B)	イ ヌ マ キ	(23)
4'', 7, 7''-Tri-OMe-Amentoflavone (Heveaflavone)	ゴ ム	(18)
7, 4''-Di-OMe-Amentoflavone (Putraflavone)	Putranjiva sp.	(19)
4', 4'', 7, 7''-Tetra-OMe-Amentoflavone	Araucaria sp.	(14)
Cupressuflavone	Cupressus sp.	(11)
(-)-4', 4'', 7, 7''-Tetra-OMe-Cupressuflavone	Araucaria sp.	(12)
(+)-4', 4'', Di-OMe-Cupressuflavone	Araucaria sp.	(12)
7-OMe-Cupressuflavone	Agathis sp.	(49)
7, 7''-Di-OMe-Cupressuflavone	Agathis sp.	(49)
Agathisflavone	Araucaria sp.	(13)(14)
(-)-7-OMe-Agathisflavone	Agathis sp.	(13)
(-)-4'', 7-Di-OMe-Agathisflavone	Agathis sp.	(13)
(-)-7, 7''-Di-OMe-Agathisflavone	Araucaria sp.	(50)(14)
Hinokiflavone	ヒ ノ キ	(9)
4'''-OMe-Hinokiflavone (Cryptomerin A)	ス ギ	(51)
7-OMe-Hinokiflavone (Neocryptomerin)	イ ヌ マ キ	(23)
7''-OMe-Hinokiflavone (Isocryptomerin)	チ ヤ ボ ヒ バ	(52)(23)
7, 7''-OMe-Hinokiflavone (Charmaecyparin)	チ ヤ ボ ヒ バ	(23)

ntoflavone であることがわかった。さらに広い範囲にわたって広葉樹の葉が検索されたら面白い結果が得られるかも知れない。

最近までに報告された約25種のビフラボンを表にまとめた (Table 1)。この表には樹種が記入してあるが必ずしもその樹種に限るというのではない。一樹種にいくつか種類のちがうビフラボンが共存しているようである。最近ドイツの人達²⁰⁾によって報告されたメタセコイアの葉のビフラボンおよび類縁物質の表を引用しよう。この中に後述するジヒドロビフラボンと共に、アピゲニンがかなり多く含まれていることは興味深い。全てのビフラボンは形式的に言えばアピゲニンの2量体であるからである。

ビフラボンの単離にあたっては、結晶化に用いる溶媒系の撰択に苦心が払われるほか、各種の溶媒系による向流分配法、シリカゲル TLC, ポリアミド TLC およびカラム²⁰⁾, Sephadex カラム²¹⁾などが組合せ用いられている。SESHADRI²²⁾らがインドの針葉樹についての報告の中で、シリカゲル TLC の溶剤系は toluene:pyridine:AcOH=10:1:1 or 20:1:1 または toluene:DMF:AcOH=10:1:1 が良好であったと述べ、また溶剤系に前者を用いた“dry silicagel column chromat.”が良好であったといっている。

単離されたものの同定については、これらが前記の4群のどれかに属するとすれば比較的簡単であろう。まず完全メチル化物を作って比較すればどの群に属するかわかるはずである。メチル化されている OH の位置については、まず5位の OMe は選択的に脱メチルが容易であることが判断される。他の OMe については、アルカリ分解の生成物、*p*-ヒドロキシアセトフェノン、フロログルシン、*p*-メトキシアセトフェノン、2,6-ジヒドロキシ-4-メトキシアセトフェノン、*p*-メトキシ安息酸などから考えることができる²⁰⁾。NMR および mass スペクトルがもちろん利用される。2量体の結合の決定に NMR が用いられたことは先に述べたが、OMe の位置決定を分解反応によらずになされた一例に次のものがある。イヌマキの葉から2種のビフラボン、podocarpus A および B が見いだされた。それぞれの完全アセチル化物を、amentoflavone の完全アセチル化物および完全メチル化物と NMR の比較をすることにより、Aは 4'''-O-methyl amentoflavone であり、Bは 4''',7-di-O-methylamentoflavone であることがわかった²³⁾。

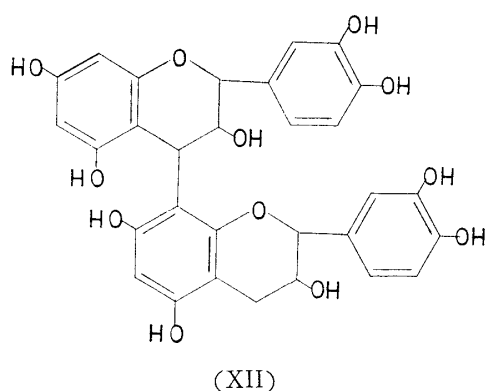
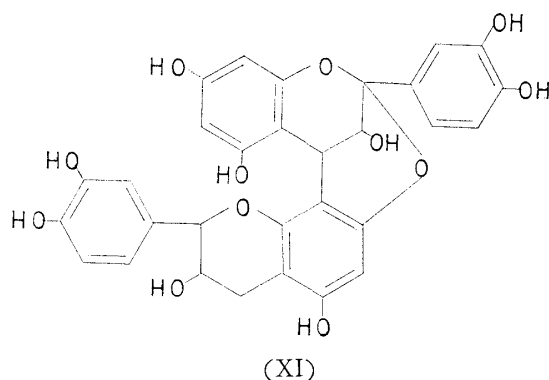
II 前項以外のフラボノイド 2 量体

ここに属するものの中で比較的多く研究されたものはフラバンの2量体である。アカシアの樹皮やケブラコ的心材に含まれる縮合タンニンはカテキン類の縮合したものと考えられ、その縮合の機構について、Freudenber²⁴⁾らは1934~1958酸触媒による反応機構を提案したこと、またこれに対抗して HATHWAY²⁴⁾らが酵素による酸化的カップリングによる重合機構を提案したことはよく知られている。

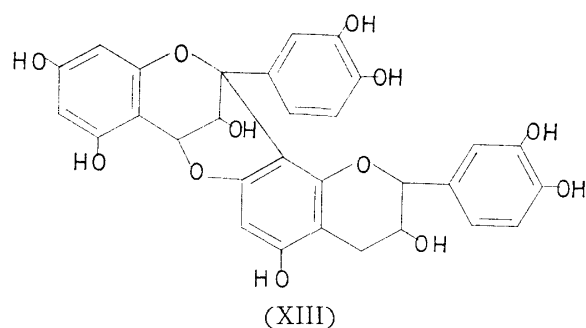
その後種々の果実にいわゆるプロアントシアニジンが含まれていることが注目され、実際にこの種の物質が取り出されるに至った。cacao bean, コケモモ (cranberries), サイカチ (gleditschia), avocado seeds, coca cola, イチゴなどである。一般にフラボノイド 2 量体の組成を有し、その結合は比較的酸により容易に解裂する。このとき通常アントシアニジン類1分子とカテキン類1分子を生じる。アントシアニジンを生成するため元物質がプロアントシアニジンと呼ばれるのである。またここに発色する赤色がしばしば予備試験として利用されている。この解裂反応は CREASY らによると2段階におこる。まず 100°, 5分, 0.1 N HCl という温和な条件でカテキン1分子と leuco form のアントシアニジン1分子に解裂し、次いでより強い条件で加熱すると leuco form は酸化されてアントシアニジンとなるという²⁵⁾。この反応には古く BROWNING²⁶⁾が述べた方法が用いられている。すなわち 3 N HCl: イソプロパノール (1:4) 中で加圧加熱するとよいといわれる。

果実のプロアントシアニジンについて、他の研究者の中で WEINGES²⁷⁾の研究がより詳細であると思われるので次にすこし引用しよう。プロアントシアニジンは果実、果汁の味に影響がある。またタンニンとして蛋白を沈殿させる。さらに酵素的脱水素によって赤褐色の高分子物質に変るので果汁の色に影響がある。約

60種の果実について予備的実験の結果、サンザシ (*Crataegus*), サイカチの類のサヤ (*Gledischia triacanthos*), コケモモ (*Vaccinium vitisidaea*) および特に多量のプロアントシアニジンが cola nut にあることがわかった。類似物質が混在しているので分離は容易でない。結晶状に得られても明確な融点を示さない。しかし acetate や methyl ether acetate は安定で、カラムクロマトで単離でき、明確な融点と旋光度を示す。これらの物質を、2分子のカテキンから2Hが脱水素されたと考えられる $C_{30}H_{26}O_{12}$ のものと、4Hが脱水素された $C_{30}H_{24}O_{12}$ のものの2群に分けられるとしている。前者をB群、後者をA群と名づけた。たとえば cola にはA群のもの1種、B群のもの4種を含む。コケモモはA群2種、B群2種。サイカチはB群2種、トチはA群1種などである。A, Bの構造は NMR および mass スペクトルより推定された (XI), (XII)。AとBとは同じ場所に存在することがあるから互に近縁と考えられ、Bからさらにエーテル結

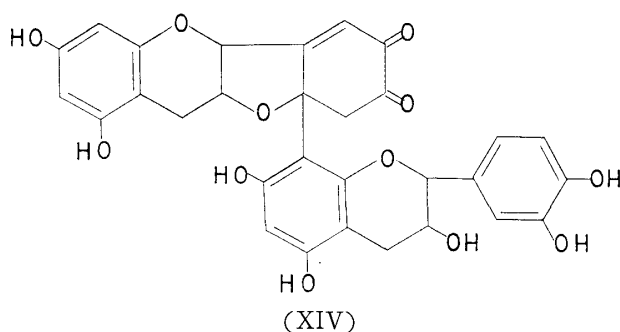


合が生じてAとなったと考えられる。またトチのものについては (XIII) の構造を示している。これに対し MAYER²⁸⁾ らはトチの樹皮やトチの種皮から同じような物質 $C_{30}H_{24}O_{12} \cdot H_2O$ $[\alpha]_D +63.7^\circ$ を取り出し、4-7'' (エーテル), 2-6'' (C-C) 結合であるといっているが大差はない。



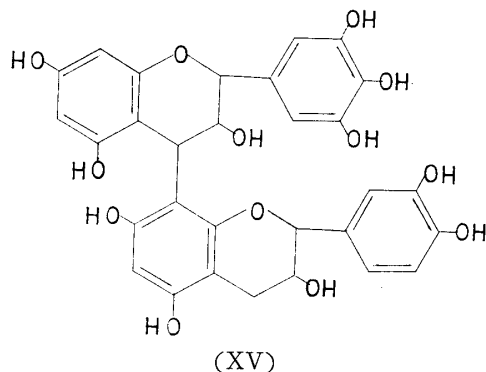
プロアントシアニジンが存在する同じ部位に (+)-カテキン, (−)-エピカテキンが見つかることから, カテキン類の酵素による脱水素によってこれらの 2 量体が生成すると考えられるので, WEINGES らは次の実験を行なった。

50 g の (+)-カテキンを 70~100 cc のアセトンにとかして 2 l の水に加え, これに 10 mg のパーオキシダーゼをとかした pH 5.6 の Sørensen citrate buffer 200 cc を加え, さらに攪はんしながら 0.3% H_2O_2 100 cc を加えた。毎日 5 mg の酵素と 50 cc の H_2O_2 を補給して反応させた。反応を 2 日で停止させたときには, 8-hydroxy-(+)-catechin が得られ, これに反し 8~14 日反応させると 7 g の黄色結晶が沈殿した。精製すると黄色針状晶, m.p. $>300^\circ$, $[\alpha]_{578}^{25} -407.6^\circ$, $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{O}_{12} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, dehydro-dicatechin A と名づけた。しかし前述の A 群の天然のものとは性質が異なり, 酸で加熱してもアントシアニジンを生成しなかった。その構造は研究の結果 (XIV) と決定された。しかし短時間の反応で 8-hydroxy-(+)-catechin が分離されたことは, ラジカル反応で 8 位が結合にあずかることを物語るようでもある。そこで WEINGES は 2 個のカテキンがまず 6'-8' で結合し, 次に 3 位の OH と 6' の間で脱水素がおこって (XIV) を与えるものと考えた。結論として天然のものは別の酵素で生成されるのであろうと推定している。



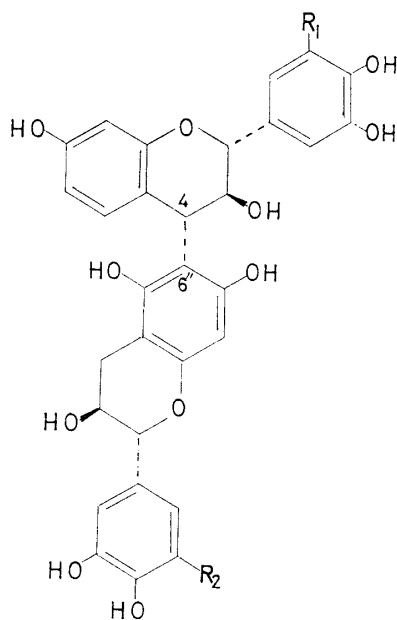
その後 KUHNLE²⁹⁾ らは上記のカテキンの脱水素縮合の実験を $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ を用いて化学的に, あるいはチロシナーゼおよびポリフェノールオキシダーゼを用いて酵素的に得た 2 量体を研究している。得られたものは WEINGES のものと同一と思われたが, WEINGES の構造のような α -ジケトン構造でなく, p -ヒドロキシステリール部分構造を持つといっている。

わが国のヤマモモ樹皮がタンニンを含み染色に供されるが, インドのヤマモモ (*Myrica nagi*) も同様で, SESHADRI³⁰⁾ らはその樹皮から一種のビフラバン (プロアントシアニジン) を得た。m.p. $>200^\circ$, 無色粉末, FeCl_3 反応は青緑色。熱い酸を作用させると濃赤色となり delphinidin と (+)-カテキンが生成する。NMR および mass スペクトルよりその構造を (XV) と決定した。



Roux³¹⁾ らはタンニンに関連して, ケブラコ心材やアカシアの樹皮, 心材の抽出成分につき勢力的研究を

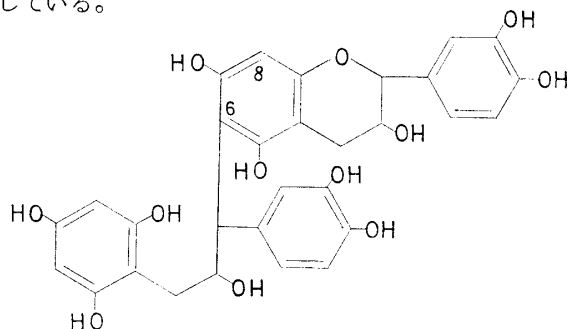
行なっている。Acacia mearnsii, A. decurrens, A. dealbata などアカシア属の樹皮や心材には (+)-カテキン, (-)-エピカテキン, (+)-ガロカテキン, (-)-エピガロカテキンなどのカテキン類とともに, ロイコデルフィニジン, ロイコシアニジン, ロイコロビネテジン, ロイコフィセチニジンなどのフラバン-3,4-ジオール類が単量体フラバノイドとしてあり, さらに2量体, 3量体より高分子に至るタンニン状物質が含まれる。この中2量体としてはロイコフィセチニジン-(+)-カテキン (F), ロイコロビネテジン-(+)-カテキン (B), ロイコロビネテジン-(+)-ガロカテキン (D) が見いだされている (XVI)。これらは 4-6'' 結合のものであるが, 4-8'' もあると思われる。また第2の分子が OH を3位のみならず4位に有する場合もあると考えられ, この場合には3量体以上にも縮合が進むことが可能で, このようにしてアカシア心材にある高分子ポリフェノールが生成するのであろうと Roux は推定している。Roux は2量体の生成に関して, 脱水素機構よりも, フラバン-3,4-ジオールからの 4-カルボニウムイオンとカテキンの nucleophilic center との結合による方が事実に近いと考えている³²⁾。



(XVI)

D : R₁=R₂=OH B : R₁=OH, R₂=H F : R₁=R₂=H

酸を触媒とするビフラバンの生成に関して L. C. CREASY and T. SWAIN²⁵⁾ (前出) はイチゴのビフラバンの研究のために, 2,3-ジヒドロケルセチンを NaBH₄ で還元して作ったフラバン-3,4-ジオールと (+)-カテキンとを 0.4 N HCl の存在で冷温で5分反応させて得たものをクロマトでイチゴのビフラバンと比較したら同一であったと報告している。

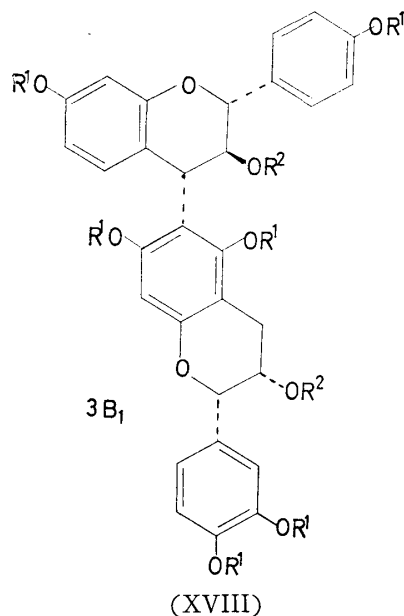


(XVII)

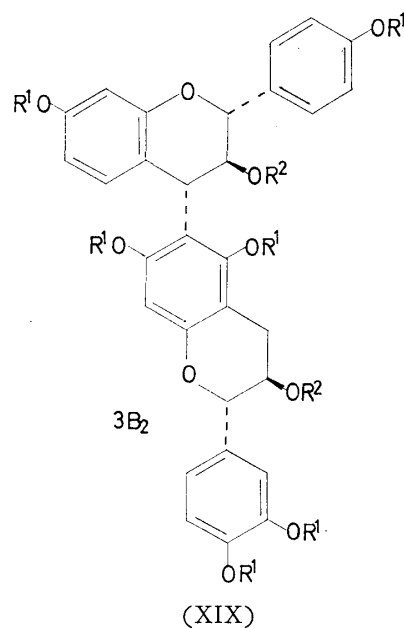
北尾：フラボノイド 2 量 体

同様に GEISSMAN³³⁾ らは、フラバン-3,4-ジオールと (+)-カテキンを 0° で 0.1 N HCl を含む含水ジオキサン中で反応させたところ 4-8'' 結合のビフラバンの混合物が67%の収率で得た。その混合物はおそらく 4 位の異性体であろうといっている。

要するにこの 2 量体が酸で生成するのか、脱水素で生成するのかよくわからない。WEINGES³⁴⁾ らも酸で (+)-カテキンを結合させる実験を行なっている。その結果一次的に構造 (XVII) のものができるといっている。なお (XVII) に示したものよりも 8 位が結合する方が可能性が多いといっている。



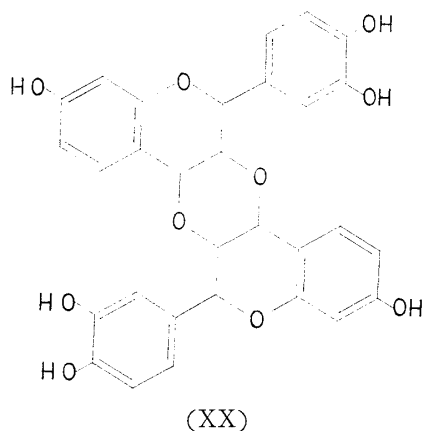
マメ科の中の *Caesalpineae* 属の *Julbernardia globiflora* という樹は東アフリカでタンニンならびに染料として広く使用されているという。その心材を脱脂した後抽出して粉末状のプロアントシアニジンを得て globiflorin と名づけた。酸で処理すると赤色となりアントシアニジンの吸収を示す。向流分配で数区分に分けもっとも簡単な成分と思われた “globiflorin 3B” を研究した。低温でジアゾメタンでメチル化したと



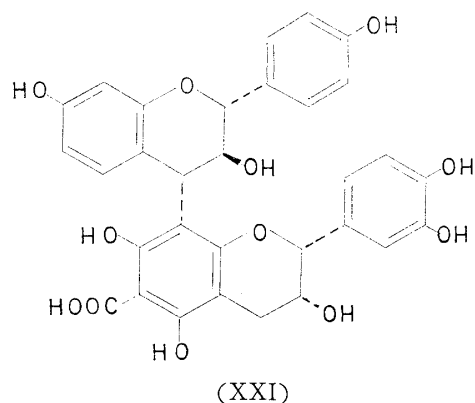
ころ, 3B₁ と 3B₂ の2つに分れた。どちらも mass スペクトルより C₃₆H₃₈O₁₀ である。なおアセチル化し得る水酸基が2個残っている。NMR および mass スペクトルよりその構造は (XVIII), (XIX) とされた³⁵⁾。これによれば前出アカシア樹皮のタンニンに関連する2量体に近縁のものである。

フラバン2量体間の結合は 4-6'', 4-8'' のほか次の報告にあるような興味あるものもある。

DREWS³⁶⁾ らは *Acacia mearnsii* (Black wattle) の心材 7.7 kg をアセトンで抽出して、まず 300 g の抽出物を得、これより向流分配ならびに, preparative paper chromat. によって粉末状のビフラバンを得た。3 N HCl-イソプロパノール中で加圧下に加熱するときフィセチニジンが生成するのでロイコフィセチニジンの2量体であることがわかった。KOH 熔融では、プロトカテキ酸と β-レゾルシン酸が得られた。ヘキサメテルエーテルは C₃₆H₃₆O₁₀, M⁺ 628, m.p. 175°, 光学活性であった。もはやアセチル化できないので脂肪属水酸基は残っていない。NMR は 3', 4', 7-トリメトキシ-2, 3-trans-フラバン-3, 4-cis-ジオールに非常によく似ており、またこの2量体が対称であることも示している。mass の fragmentation もまた 3, 4-ジエーテルの構造 (XX) を支持した。



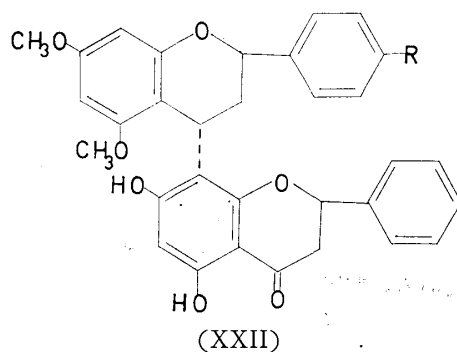
最近 *Acacia luederitzii* の材より, 4', 7-ジヒドロキシフラバン-3, 4-ジオール (guibourtinidin) が組み込まれた 4-8'' 結合のビフラバンが見いだされたが³⁷⁾, このものは 6'' 位に COOH を有する興味ある構造 (XXI) であった。アルカリ熔融で、レゾルシン, β-レゾルシン酸, *p*-ヒドロキシ安息酸, フロログルシン, プロトカテキ酸を与え, 3 N HCl-イソプロパノール中の加圧加熱では guibourtinidin を与えるのでこれとカテキンとの2量体であることがわかる。COOH の存在は, NaHCO₃ の反応で知られる。メチル化により $[\alpha]_D -110^\circ$ のヘキサメテルエーテルエステルが得られるがなお 2OH が残っている。これは3位の OH である。また COOH の位置は NMR より推定された。



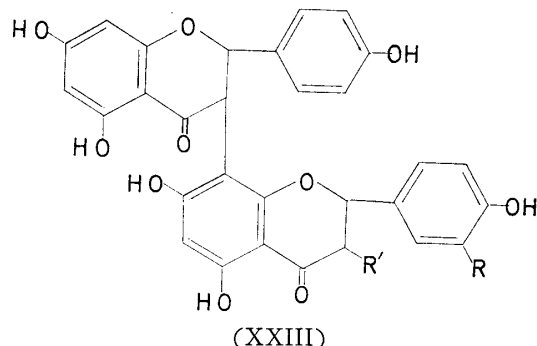
北尾：フラボノイド 2 量体

以上述べたところは要するにフラバン 2 量体であり、酸で解裂し易い 2 量体間結合を有するもので、中にはさらに進んで 3 量体以上の高分子に至る中間段階の不安定なものもあり、主としてタンニンに関連するものであり、一応まとまったものである。次にフラバノンの酸化段階にあるフラボノイドが組み込まれた 2 量体に移る。

オーストラリアの “grass tree” と呼ばれる *Xanthorrhoea* Spp. の樹、おそらく *X. preissii* の樹より流出する樹脂は黄赤色で古くアルコールワニスとして塗料に用いアカロイド樹脂と呼ばれた。本樹脂より xanthorrhone と名づけた $[M]_D^{20} +550^\circ$, m.p. $193\sim196^\circ$ の物質および hydroxyxanthorrhone $[M]_D^{20} +1320^\circ$, m.p. $190\sim193^\circ$ が得られた³⁸⁾。この樹脂には多量の pinocembrin というフラバノンが含まれていること、および xanthorrhone の uv 吸収が pinocembrin に酷似することから、pinocembrin が組み込まれていると推定された。構造は (XXII) に示したように決定された ($R=H$ および OH)。しかし 4-8' か 4-6'' 結合かは決定できない。次のような合成が試みられた³⁹⁾。5,7-ジメトキシフラバノンを $NaBH_4$ で還元して、5,7-ジメトキシ-4-ヒドロキシフラバンを得た。これは酸性で不安定で、4-カルボニウムイオンが容易に生成し、脱水および重合がおこる。このときフロログルシンが存在するとカップリングがおこることが知られている。よって上記の 4-ヒドロキシフラバン誘導体と (–)-pinocembrin とを酸の存在で縮合させたら少量ながら xanthorrhone と mass スペクトルで区別できないものが得られた。またこのような 2 量体はフラバン部の 3 位に OH がないので他のビフラバンのように酸で処理しても赤色を呈することがない。酸と加熱する呈色反応はしばしば行なわれるが、このように酸で呈色しない物質は予備試験で見逃されている可能性がある」と著者は述べている。

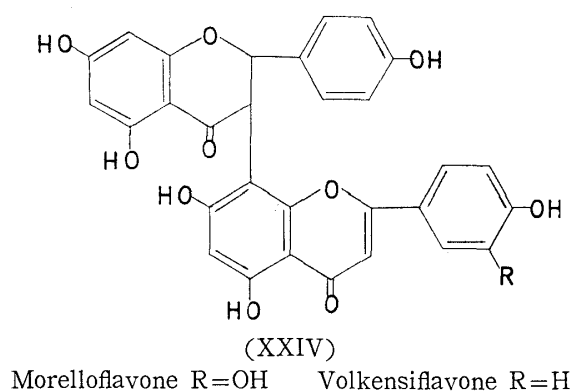


オトギリソウ科の *Garcinia* 属の樹はキサントン類を含むことで著名であるが、以下に述べるように、新しい型のフラボノイド 2 量体が見いだされることでも注目されるようになった。*Garcinia buchananii* の心材から SCHEINMANN⁴⁰⁾ らは 3 種の “new class of reduced biflavonyl” を見だし、GB-1, GB-1a, GB-2 と名づけその構造を (XXIII) のように決定した。フラバノン—フラバノン結合である。



GB-1 : $R'=OH$, $R'=H$ GB-1a : $R=R'=H$ GB-2... $R=R'=OH$ GB-2a : $R'=H$, $R=OH$

次に *Garcinia morella* の心材からフラバノン-フラボン結合の2量体が見出された⁴¹⁾。心材のアセトン抽出物からシリカゲルカラムおよび prep. layer chromat. によって鮮黄色の m.p. 298° (d.) の物質が分離され, morelloflavone と名付けられた。FeCl₃ 反応緑色 Mg-HCl 反応濃赤, (CH₃)₂SO₄-K₂CO₃-acetone で全部の OH がメチル化されてヘプタメチルエーテルを与えた。NMR, mass スペクトルから (XXIV) の構造が与えられた。



SCHEINMANN⁴²⁾ らは最近 *Garcinia buchananii*, *G. eugeniifolia*, *G. morella*, *G. spicata*, *G. volkensii* を再検討し, フラバノン-フラバノンとして GB-1, GB-1a, GB-2 のほか新しく GB-2a を加え, フラバノン-フラボンとして morelloflavone のほか新物質 volkensiflavone も存在することを示した。最近やはり *Garcinia* の一種インドの大きい樹である *G. talboti* の根から morelloflavone とともに talbotaflavone と名付けられた C₃₀H₂₀O₁₀ の物質が報告⁴³⁾されているが, その構造は前記の volkensiflavone と同じようである。

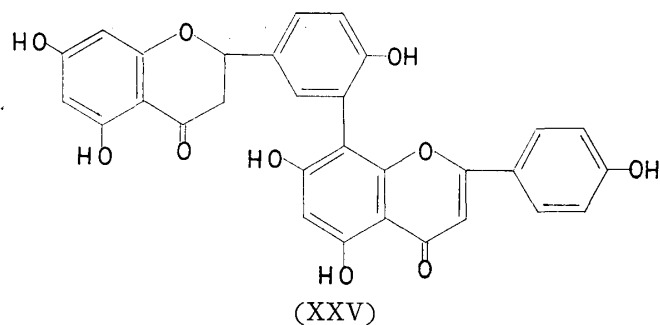
フラバノン-フラボン2量体は最近針葉樹の葉の方からも報告されるようになってきた。Table 2 に示すように, メタセコイアの葉²⁰⁾から amentoflavone メチルエーテル類のジヒドロ体, hinokiflavone のジヒドロ体が見出され, さらにソテツの葉²¹⁾からも 2,3-dihydroamentoflavone (XXV) および 2,3-dihydrohinokiflavone の存在が報告されている。前出の *Garcinia* の2量体の volkensiflavone などと比べれば構成要素の OH pattern は全く同じものがあるが, 2量体の結合に関してはやはりはっきりした相異があることがわかる。

Table 2. メタセコイアの葉の成分

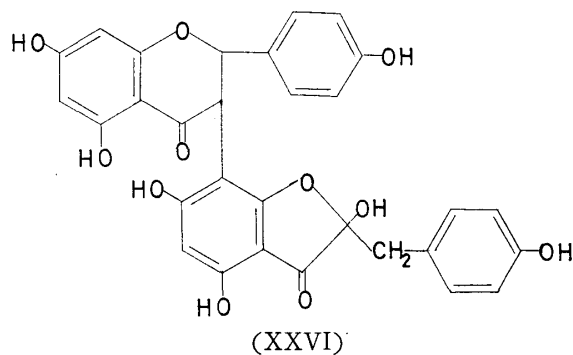
	乾 葉 中 %
Hinokiflavone	0.16
Isocryptomerin	0.0014
Amentoflavone	0.0028
Sotetsuflavone	0.0036
Amentoflavone-7'',4'''-dimethyl ether	0.0088
Sociadopitysin	0.013
2,3-Dihydrohinokiflavone	0.012
2,3-Dihydroamentoflavone-7'',4'''-dimethyl ether	0.0017
2,3-Dihydrosciadopitysin	0.0007
Apigenin	0.0096

S. BECKMANN, H. GEIGER und W. DE GROOT Pfeleiderer, *Phytochem.*, 10, 2465 (1971).

北尾：フラボノイド 2 量体



アフリカに“red ivory” (*Phyllogeiton zeyheri*) と呼ばれる樹木があり、その心材に *maesospsin* が存在することが知られているが、最近 Roux⁴⁴⁾ らはこのものがジヒドロアピゲニンに結合したものを同じ心材から見出し、*zeyherin* (XXVI) と名づけた。結合はやはり 3-8'' であった。



む す び

裸子植物の葉のビフラボンと被子植物の果実、樹皮、心材に含まれる種々のフラボノイド 2 量体について一通り述べた。いくらかの例外はあるが、ビフラボンが裸子植物の一群に限られていることは、C-グリコシルフラボノイド⁴⁵⁾が針葉樹に報告されていないことと対照的で興味深い。2 量体結合は古くからフェノールの酸化的カップリングにより説明されているが⁴⁶⁾、フラバン 2 量体にあつてはカルボニウムイオンの反応とも考えられ、両方の見地から生合成的合成実験が行なわれていることは本文に述べた通りであるが、他の 2 量体については、この種の実験はまだ行なわれていないようである。フラバノン (シヤルコン) がフラボノイド生合成の中心であるという見解⁴⁷⁾に従えば、フラバノン 2 量体がまず成立してつぎにフラボンへと脱水素されると考えられる。これに関して最近針葉樹のビフラボンのジヒドロ体が見いだされたことが興味がある。同じようなフラバノンとフラバノンならびにフラバノン-フラボン 2 量体が広葉樹心材から最近見いだされているのも興味深い。しかし広葉樹のものは 3-6'' (3-8'') 結合であつて、ここにも針葉樹と広葉樹の生合成機構のちがいを見せつけられた感じがする。

文 献

- 1) 古川 周, 理研集報, 昭8, 8集, P.62.
- 2) W. BAKER and W. OLLIS, Chemistry of Natural Phenolic Compounds, p. 152 Pergamon Press (1961).
- 3) 中沢浩一, 薬誌, **61**, 174 (1941).
- 4) 刈米達夫, 河野信助, 薬誌, **76**, 448, 451, 453 (1956).
- 5) 刈米達夫, 沢田徳之助, 薬誌, **78**, 1010 (1958).
- 6) 刈米達夫, 沢田徳之助, 薬誌, **78**, 1013, 1016 (1958); N. KAWANO and M. YAMADA, J. Amer. Chem. Soc., **82**, 1505 (1960).

- 7) W. BAKER, A. C. M. FINCH, W. D. OLLIS and K. W. ROBINSON, J. Chem. Soc., 1477 (1963).
- 8) Koichi NAKAZAWA and MANZO ITO, Chem. Pharm. Bull., 11, 283 (1963).
- 9) 刈米達夫, 福井義雄, 薬誌, 80, 746 (1960); 河野信助, 福井義雄, 薬誌, 80, 749 (1960); 福井義雄, 薬誌, 80, 752, 756 (1960).
- 10) K. NAKAZAWA, Tetrahedron Letters, 5223 (1967).
- 11) V. S. MURTI, P. V. RAMAN and T. R. SESHADRI, Tetrahedron, 23, 397 (1967).
- 12) M. ILYAS, J. N. USMANI, S. P. BHATNAGAR, W. RAHMAN and A. PELTER, Tetrahedron Letters, 5515 (1968).
- 13) A. PELTER, R. WARREN, J. N. USMANI, R. H. RIZVI, M. ILYAS and W. RAHMAN, Experientia, 25, 351 (1969).
- 14) U. KHAN, W. H. ANSARI, J. N. USMANI, M. ILYAS and R. W. RAHMAN, Phytochem., 10, 2129 (1971).
- 15) 沢田徳之助, 薬誌, 78, 1023 (1958).
- 16) B. VOIRIN and P. LEBRETON, Compt. rend. Serie D, 262, 707 (1966).
- 17) L. HÖRHAMMER, H. WAGNER and H. REINHARDT, Naturwiss., 52, 161 (1965).
- 18) R. MADHAV, Tetrahedron Letters, 2017 (1969).
- 19) H. S. GARG and C. R. MITRA, Phytochem., 10, 2787 (1971).
- 20) S. BECKMANN, H. GEIGER and W. DE GROOT Pflleiderer, Phytochem., 10, 2465 (1971).
- 21) H. GEIGER and W. DE GROOT Pflleiderer, Phytochem., 10, 1936 (1971).
- 22) S. NATARAJAN, V. V. S. MURTI and T. R. SESHADRI, Phytochem., 9, 575 (1970).
- 23) H. MIURA and N. KAWANO, Tetrahedron Letters, 2339 (1968).
- 24) E. HASLAM, Chemistry of Vegetable Tannins, Academic Press (1966).
- 25) L. C. CREASY and T. SWAIN, Nature, 208, 151 (1965).
- 26) W. PIGMAN, E. ANDERSON, R. FISCHER, M. A. BUCHANAN and B. L. BROWING, Tappi, 36, 4 (1953).
- 27) K. WEINGES, W. KALTENHAUSER, H.-D. MARX, E. NADER, F. NADER, J. PERNER and D. SEILER, Liebigs Ann. Chem., 711, 184 (1968); K. WEINGES, W. EBERT, D. D. HUTHWELKER, H. MATTAUCH and J. PERNER, Liebigs Ann. Chem., 726, 114 (1969).
- 28) W. MAYER, L. GOLL, E. MORITZ VON ARNDT and A. MARMSCHRECK, Tetrahedron Letters, 429 (1966).
- 29) J. A. KUHNLE, A. C. WAISS, JUN., H. SÖRENSEN and G. C. STARK, Chem. Commun., 487 (1970).
- 30) V. KRISHNAMOORTY and T. R. SESHADRI, Tetrahedron, 22, 2367 (1966).
- 31) M. D. TINDALE and D. G. ROUX, Phytochem., 8, 1727 (1969).
- 32) D. G. ROUX, Comprehensive Biochemistry Vol. 20 Editor, Florkin and Stotz, p. 173 Elsevier Publ. Co. (1968).
- 33) T. A. GEISMAN and N. N. YOSHIMURA, Tetrahedron Letters, 2669 (1966).
- 34) K. WEINGES and D. NAGEL, Phytochem., 7, 157 (1968).
- 35) A. PELTER, P. I. Ameneci, R. WARREN and S. H. HARPER, J. Chem. Soc. (C), 2572 (1969).
- 36) S. E. DREWS and A. H. ILSLEY, J. Chem. Soc. (C), 897 (1969).
- 37) I. C. DU PREEZ, A. C. ROWAN and D. G. ROUX, Chem. Commun., 492 (1970).
- 38) A. J. BIRCH, C. J. DAHL and A. PELTER, Tetrahedron Letters, 481 (1967).
- 39) A. J. BIRCH, C. J. DAHL and A. PELTER, Australian J. Chem., 22, 423 (1969).
- 40) B. JACKSON, H. D. LOCKSLEY, F. SCHEINMANN and W. A. WOLSTENHOLME, Tetrahedron Letters, 787 (1967).
- 41) C. C. KARANJGAOKAR, P. V. RADHAKRISCHNAN and K. VENKATARAMAN, Tetrahedron Letters, 3195 (1967).
- 42) G. A. HERBIN, B. JACKSON, H. D. LOCKSLEY and F. SCHEINMANN, Phytochem., 9, 221 (1970).
- 43) B. S. JOSHI, V. N. KAMAT and N. VISWANATHAN, Phytochem., 9, 881 (1970).
- 44) F. DU R. VOLSTEEDT and D. G. ROUX, Tetrahedron Letters, 1647 (1971).
- 45) R. E. ALSTON, Recent Advances in Phytochemistry Vol. I, Editor, T. J. MABRY, p. 305 North-Holland Publ. Co. (1968).
- 46) A. I. SCOTT, Oxidative Coupling of Phenolic Compounds, Quaterly Review, 19, No. 1, p. 1 (1965)

- 47) H. GRIESBACH, Recent Advances in Phytochemistry, Editor T. J. MABRY, p. 379 North-Holland Publ. Co. (1968).
- 48) N. U. KHAN, M. ILYAS, W. RAHMAN, M. OKIGAWA and N. KAWANO, Phytochem., **10**, 2541 (1971).
- 49) T. MASHIMA, M. OKIGAWA, N. KAWANO, N. U. KHAN, M. ILYAS and W. RAHMAN, Tetrahedron Letters, 2937 (1970).
- 50) N. U. KHAN, M. ILYAS, W. RAHMAN, M. OKIGAWA and N. KAWANO, Tetrahedron Letters, 2941 (1970).
- 51) H. MIURA, N. KAWANO and A. C. WAISS, Chem. Pharm. Bull., **14**, 1404 (1966).
- 52) 三浦博史, 薬誌, **87**, 871 (1967).
- 53) 馬島富行, 沖川正善, 河野信助, 薬誌, **90**, 512 (1970).
- 54) A. PELTER, R. WARREN, N. HAMED, N. U. KHAN, M. ILYAS and W. RAHMAN, Phytochem., **9**, 1897 (1970).