油脂の酸化防止に関する研究 (第 3 報) Hydroxycoumarin 類の抗酸化性

田村三郎, 大熊和彦, 林 忠彦 (東京大学農学部農芸化学科)

昭和 27 年 4 月 1 日 受理

Studies on the Inhibition of the Autoxidation of Fats and Oils. Part 3. On the Antioxygenic Property of Hydroxycoumarins

By Saburo TAMURA, Kazuhiko OHKUMA and Tadahiko HAYASHI

(Department of Agricultural Chemistry, Faculty of Agriculture, University of Tokyo)

ま え が き

CLARK ら⁽¹⁾は rutin の作用機作をしらべるため、アドレナリンの銅融媒による酸化を rutin 等の flavonoid がどの程度阻止するかをしらべているが、彼らはその報告のなかで esculetin (6, 7-dihydroxycoumarin) が rutin の 2 倍の効力を持ち N. D. G. A. 等のそれにまさっていることを述べている。著者等はいかねてからクマリン誘導体の生理作用について研究⁽²⁾を行つてゐるが、著者らは前報⁽³⁾に述べたように hydroxycoumarin とかなり類似した化学構造を持つ caffeic ester が相当顕著な抗酸化性を有することを認めたので、各種の hydroxycoumarin 類を合成してそれらの抗酸化能を methyl caffeate 及び hydroxycoumarin 類合成の母体を示すレゾルシン、ハイドロキノン、ピロガロール等の抗酸化能と比較検討した。

なお合成した化合物のうち 3, 4-dimethyl-及び 3-iso-propyl-4-methyl-esculetin ならびに 3, 4-dimethyl-daphnethin, 4-methyl-3, 4-dihydro-esculetin はいずれも文献未記載の化合物である。

実 験

A. 被検物質の合成

Coumarin 市販のものを稀アルコールから再結して用いた。mp. 66°.

6-Hydroxy-4-methyl⁽⁴⁾, 7-hydroxy⁽⁵⁾, 7-hydroxy-4-methyl⁽⁵⁾, 5, 7-dihydroxy-4-methyl⁽⁶⁾, 6, 7-dihydroxy⁽⁷⁾, 6, 7-dihydroxy-4-methyl⁽⁸⁾, 7, 8-dihydroxy⁽⁵⁾, 及び 7, 8-dihydroxy-4-methyl-coumarin⁽⁹⁾ それぞれ文献記載の方法により合成し融点により同定した。

6, 7-Dihydroxy-3, 4-dimethyl-coumarin “Organic Syntheses⁽⁸⁾” 記載の 4-methyl-esculetin の合成法に準じ、メチルアセト酢酸エチル 1.4 g と hydroxyhydroquinone triacetate 2.5 g とを混合し、振とうしながら 75% 硫酸 10 cc を少量ずつ加えて行くと糊状物は溶解し深紅色を呈して来る。80° の湯浴中で 30 分温めた後放冷し 50 cc の冷水中に注ぐと灰白色の沈澱を生ずる。吸引濾過、水洗後 100° で乾燥すると 2 g (計算量の 97%) の粗製品が得られる。これをアルコールから再結すると mp. 280° (無補正) の無色針状結晶が得られる。C₁₁H₁₀O₄ として 計算値 C 64.08, H 4.85; 実験値 C 64.21, H 4.84.

6, 7-Dihydroxy-3-isopropyl-4-methyl-coumarin 上述の合成例に準じ iso-プロピルアセト酢酸エチルと hydroxyhydroquinone triacetate とから合成する。微黄色針状結晶・収量は計算量の 15%. mp. 260° (無補正). C₁₅H₁₄O₄ として 計算値 C 66.67, H 5.98; 実験値 C 66.59, H 6.21.

7, 8-Dihydroxy-3, 4-dimethyl-coumarin 上述の合成例に準じメチルアセト酢酸エチルとピロガロールとから合成する。

無色針状結晶。収量は計算量の 87%. mp. 278° (無補正). C₁₁H₁₀O₄ として 計算値 C 64.08, H 4.85; 実験値 C 63.97, H 4.91.

6, 7-Dihydroxy-3-methyl-3, 4-dihydro-coumarin 6, 7-Dihydroxy-3, 4-dihydrocoumarin の合成法⁽¹⁰⁾に準じ、6, 7-dihydroxy-4-methyl-coumarin を 3% ナトリウムアマルガムで還元して合成した。mp. 155° (無補正). 収量は計算量の 11%. C₁₀H₈O₄ として 計算値 C 61.86, H 5.16; 実験値 C 62.0, H 5.24.

B. 抗酸化力の検定

前報⁽³⁾と同様の方法により、ethyl gallate を標準抗酸化剤としてそれを鰵肝油 (産地及び採油法不明。E_{1cm}^{1%} 328 mμ=7.78) 中に 0.05% になるように加え、他の化合物は ethyl gallate の量に相当するモル数だけ加えて rotatory shaker にのせ、24° の恒温室中で振とうを続ける。一定時間毎に Beckman spectrophotometer にて残存するビタミン A を測定して各被検物質の Stability Value を決定する。その結果は

Table 1. The Antioxygenic Activity of Antioxidants for Vitamin A in Cod-liver Oil at 24°.

Compd.	Stability Value(day)
Coumarin (C.)	11
6-OH-4-Me-C.	11
7-OH-C.	11
7-OH-4-Me-C.	11
5, 7-Di-OH-4-Me-C.	11
6, 7-Di-OH-C. (Esculetin)	21
6, 7-Di-OH-4-Me-C.	17
6, 7-Di-OH-3, 4-Di-Me-C.	31
6, 7-Di-OH-3-iso-Pr-4-Me-C.	25
6, 7-Di-OH-4-Me-3, 4-dihydro-C.	42
7, 8-Di-OH-C. (Daphnetin)	17
7, 8-Di-OH-4-Me-C.	14
7, 8-Di-OH-3, 4-Di-Me-C.	12
Me caffeate	32
Et gallate	46
Resorcin	10
Hydroquinone	48
Pyrogallol	>50
None	11

Table 1 に表示した如くである.

む す び

上述のように大部分のhydroxycoumarinの抗酸化能は予期に反してハイドロキノン, ビロガロール等の抗酸化能には勿論, その類縁化合物たる caffeic ester の抗酸化能よりも著しく小さいことを見出した. Dihydroxycoumarinの抗酸化性が水酸基の位置及び3, 4の炭素に結合する置換基の種類により若干の差異を生ずることは興味がある. すなわち6, 7-dihydroxycoumarin 類はそれに相当する7, 8-dihydroxycoumarin よりも一般に抗酸化性が大であり, 6, 7-dihydroxycoumarin に於ては4の炭素にアルキル基を導入すると抗酸化性は減少し, 3の炭素にアルキル基を導入すると抗酸化性は増加する傾向があるようである. 6, 7-Dihydroxy-4-methyl-coumarin のカルボ

ニル基に隣接する炭素—炭素二重結合を還元して6, 7-dihydroxy-4-methyl-3, 4-dihydrocoumarin にかえると抗酸化能の著しい増加 (methyl caffeate よりも大きく, ethyl gallate にほぼ匹敵する) が生起することは前報に報告した caffeic ester と dihydrocaffeic ester との関係に関連して注目すべき事実であり, なお6, 7-dihydroxy-3, 4-dimethyl-coumarin を還元して相当する dihydrocoumarin を合成したならば恐らく強力な抗酸化剤が得られるものと予想される.

終りにのぞみ本実験に際し終始いろいろと指導を与えて下さった恩師住木教授に心から感謝致します. なほ分析を担当された当農芸化学科分析室山本, 中山嬢ならびにビタミンAの定量を担当された当農学部太田嬢に感謝します. 本研究に要した費用は文部省試験研究費によつたことを附記する.

(1) CLARK, GEISSMAN : <i>J. Pharm. Exp. Therap.</i> , 95, 363 (1949).	(6) V. PECHMANN, COHEN <i>Ber.</i> , 34, 423 (1901).
(2) 田村, 石井, 賀田 : <i>J. of Antibiotics</i> 3, 601 (1951).	(7) 島田 : 薬学, 68, 636 (1938).
(3) 田村, 大熊, 林 : 農化, 26, 415 (1952).	(8) <i>Organic Synthese</i> , Coll. Vol. I. 352.
(4) BORSCLRE : <i>Ber.</i> , 40, 2732 (1907).	(9) V. PECHMANN, DUISBERG : <i>Ber.</i> , 16, 2127 (1883).
(5) V. PECHMANN <i>Ber.</i> , 17, 931 (1884).	(10) LIEBERMANN LINDENBAUM : <i>Ber.</i> , 35, 2919 (1902).

Summary

In order to study the relation between the chemical structure and the antioxidant property, 12 hydroxycoumarin derivatives were synthesized and their activities for stabilizing vitamin A in cod-liver oil were examined using the same method described in the previous paper. The results were as follows :

1) 3, 4-Dimethyl-esculetin (mp. 260°), 3-iso-propyl-4-methyl-esculetin (mp. 280°), 3, 4-dimethyl-daphnetin (mp. 278°) and 4-methyl-3, 4-dihydro-esculetin (mp. 155°) were new compounds.

2) 6-Hydroxy-4-methyl-, 7-hydroxy-, 7-hydroxy-4-methyl-, 5, 7-dihydroxy-4-methyl-coumarins were found to be inactive.

3) The derivatives of esculetin were found to be more active than those of daphnetin in general.

4) The alkyl substitution into the 4-position of esculetin caused no enhancement in activity but the substitution into the 3-position increased activity.

5) Among all hydroxycoumarins which were tested, 3, 4-dimethylesculetin was the most effective but its activity was inferior to that of methyl caffeate.

6) 4-Methyl-3, 4-dihydro-esculetin prepared by the hydrogenation of 4-methyl-esculetin showed marked effectiveness and its activity was almost the same as that of ethyl gallate.