生理活性を有する Isocoumarin 誘導体の合成 (第 3 報¹⁾) 3,4-Dihydroisocoumarin 類の甘味と化学構造について

大和正利, 北村武夫, 橋垣国子, 桑野泰代, 村上彰子,^{2a)} 小山鷹二^{2b)}

第一薬科大学,^{2a)} 岡山大学医学部薬学科^{2b)}

Syntheses of biologically Active Isocoumarins. III.¹⁾ Chemical Structure and Sweet Taste of 3,4-Dihydroisocoumarins

MASATOSHI YAMATO, TAKEO KITAMURA, KUNIKO HASHIGAKI,

YASUYO KUWANO, SHOKO MURAKAMI^{2a)}

and TAKAJI KOYAMA^{2b)}

Daiichi College of Pharmaceutical Sciences^{2a)} and Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Okayama^{2b)}

(Received November 17, 1971)

As modification of β -(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)ethylbenzene (I) having the essential part of sweet phyllodulcin molecule, β -(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)ethylbenzene (II), 3-hydroxy-4-methoxyphenylmethylbenzene (III), 3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)phthalide (IV), γ -(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)propylbenzene (V), δ -(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)butylbenzene (VI), and β -(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)cyclohexylethane (VII) were synthesized. II, III, IV, and VI were tasteless, while V and VII revealed a moderate sweet taste. Consequently, it seemed that not only the position of the hydroxyl and methoxyl groups but the distance between the two phenyl groups in these molecules may be important factors for the appearance of sweet taste, and π -electrons of the phenyl group in I may not be necessary for interaction with the receptor site.

前報¹⁾において 3,4-dihydroisocoumarin 骨格を有する phyllodulcin およびその構造変換化合物の甘味についての知見を報告した中でそれらの甘味を有する化合物の基本構造物質として β -(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-ethylbenzene (I) が甘味を有することをのべたが今回はさらにその後の知見を追加する。

β -(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-ethylbenzene (I) と同様の方法によって isovanillin の代わりに vanillin と phenylacetic acid を反応させて β -(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-ethylbenzene (I) の構造に対して hydroxy 基と methoxy 基の位置が入れ換った β -(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-ethylbenzene (II) を合成したところ、このものは無味であった。このことは第一報にのべた 3-(3-methoxy-4-hydroxyphenyl)-3,4-dihydroisocoumarin も無味であったことと共にこれらの化合物の hydroxy 基と methoxy 基のしめる位置が甘味を発現するためには重要なファクターであることを示している。したがって今後は phenyl 基の 3 位に hydroxy 基と 4 位に methoxy 基を有する誘導体のみを合成して β -(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-ethylbenzene (I) の構造と甘味との関係について検討することにした。まず β -(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-ethylbenzene (I) のエチレン結合をはさんで存在する 2 コの phenyl 基間の距離について検討するために Chart 1 に示した方法により 3-hydroxy-4-methoxyphenylmethylbenzene (III) を合成した。また、3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-phthalide (IV) を Chart 2 に示した方法で得たが二つの化合物ともに両 phenyl 基間の距離はメチレン結合 1 コであり、無味であった。つぎに phenethylbromide と O-benzyl-isovanillin より grignard 反応により γ -(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-propylbenzene (V) を合成した。このものは弱いながらも甘味をもっていた。同様に γ -phenylpropyl bromide と O-benzyl-isovanillin より δ -(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-butylbenzene (VI) を合成したところこの化合物は無味であった。これらの事実より β -(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-ethylbenzene (I)

1) 第 2 報: 大和正利, 橋垣国子, 桑野泰代, 小山鷹二, 薬誌, 92, 535 (1972).

2) Location: a) Takamiya, Tamagawa-cho, Fukuoka-shi; b) Tsushima, Okayama-shi.

における両 phenyl 基間の距離が甘味を発現するためには重要なファクターであることを示し、その距離がメチレン結合 2 コ (約 4.6 Å) の場合が最も甘味を強く発現し、メチレン結合が 3 コ (約 6.1 Å) の場合がこれにつき、メチレン結合が 1 コ (約 3.1 Å) または 4 コ (約 7.7 Å) の場合には味蕾の receptor との結合が困難になるものと考えられる。つぎに β -(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-ethylbenzene (I) の構造の両 phenyl 基の一方を cyclohexyl 基に換えた β -(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-cyclohexylethane (VII) を合成したところこの化合物はわずかに苦味をもっているがかなり強い甘味を発現することがわかった。したがって β -(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-ethylbenzene (I) の構造の置換基がついていない方の phenyl 基の π 電子は甘味発現には必要なものではなく、恐らく味蕾の receptor との結合にあたって Van der Waals 力によって吸着されるために phenyl 基や cyclohexyl 基が役立っているものと考えられる。この大きな基から一定の間隔と方向性をもった位置にある hydroxy 基と methoxy 基が味蕾の receptor の構造の B 部や AH 部とそれぞれ水素結合をなし得たときにこの骨格の化合物においては甘味を発現するものと考えられる。

実験の部³⁾

3-Methoxy-4-hydroxyphenyl Ethyl Benzene (II) の合成 Vanillin 10 g (0.066M) とフェニル酢酸 10.8 g (0.08M) および無水酢酸カリウム 7 g との混合物を 170—180° に油浴上 2 時間熔融し攪拌する。さらにピリジン 30 ml を加えて 4 時間加熱還流し、冷後水を加えて塊を砕き酢酸エチルで抽出、水洗後溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルを用いてクロロホルムを溶媒としてカラムクロマトを行ない分離精製すると無色結晶を得た。70% エタノールより再結晶すると mp 123—126° の 3-methoxy-4-hydroxystilbene 2.5 g (17%) が得られた。Anal. Calcd. $C_{15}H_{14}O_2$: C, 79.32; H, 6.23. Found: C, 79.62; H, 6.24. このものを 1.3 g (0.006M) と 100 ml のエタノールの溶液に 0.3 g の 20% パラジウム炭を加えて接触還元をおこない、もはや水素の吸収がなくなった後、触媒を濾別してエタノールを留去すると無色の結晶を残留した。エタノールより再結晶すると mp 38.5—39° の 3-methoxy-4-hydroxyphenylethyl benzene (II) が 1.0 g (75%) 得られた。Anal. Calcd. $C_{15}H_{16}O_2$: C, 79.06; H, 7.04. Found: C, 78.92; H, 7.06.

3-Hydroxy-4-methoxyphenyl Methyl Benzene (III) の合成 Monacelli⁴⁾ らの方法によって得た 4-hydroxyphenylmethyl benzene 4.0 g (0.022M) を無水ベンゼン—無水エーテル各 50 ml の混合溶媒にとかし、水冷下に硝酸 6 ml と硫酸 4 ml の混酸を滴下して最初は 10° で 2 時間、つづいて 30° に 2 時間攪拌してニトロ化を行なった。冷後氷水中に注入し、上層を分取し、5% 炭酸水素カリウム溶液、ついで飽和食塩水で洗浄、乾燥後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルを用いクロロホルムを溶媒として分離精製し、mp 71.5—72.5° の黄色結晶として 3-nitro-4-hydroxyphenyl methyl benzene (1) 3.16 g (63.7%) を得た。Anal. Calcd. $C_{13}H_{11}O_3N$: C, 68.28; H, 4.91; N, 6.11. Found: C, 68.28; H, 4.91; N, 5.91. つぎにこの 3-nitro-4-hydroxyphenyl methyl benzene (1) 5.77 g (0.0249M) を乾燥アセトン 200 ml にとかし、攪拌しながら methyl iodide 28 g と無水炭酸カリウム 12 g をそれぞれ 4 回に分けて加え、20 時間加熱還流させた。反応終了後沈殿を濾過して得た濾液よりアセトンを留去し、残渣をアセトンより再結晶すると、mp 79.5—80.5° の淡黄色結晶として 3-nitro-4-methoxyphenyl methyl benzene (2) 4.84 g (79%) を得た。Anal. Calcd. $C_{14}H_{13}O_3N$: C, 69.12; H, 5.39; N, 5.76. Found: C, 68.91; H, 5.53; N, 5.71. この 3-nitro-4-methoxyphenyl methyl benzene (2) を 5 g (0.0205M) とり、200 ml のメタノールに溶かし、Adams の酸化白金 0.2 g を加えて接触還元を行ない水素の吸収が終ったのち触媒を濾去して濾液を濃縮すると mp 38—39° の 3-amino-4-methoxyphenyl methyl benzene (3) を 3.2 g (73%) 得た。Anal. Calcd. $C_{14}H_{15}ON$: C, 78.89; H, 7.10; N, 6.57. Found: C, 78.89; H, 7.10; N, 6.49. この 3-amino-4-methoxyphenyl methyl benzene (3) 2.05 g (0.0096M) を塩酸 9.6 ml と水 30 ml にとかし、これに亜硝酸ナトリウム 0.66 g の飽和溶液を水冷下に 10° 以下で滴下し、常法によってジアゾ化したのち、別に硼酸 1.6 g と 60% フッ化水素酸 4 ml より調製したフッ化ホウ素酸を一度に加えて攪拌すると付加生成物が沈殿した。この沈殿を濾取し、水洗、エーテルで洗浄後この沈殿をただちに 30ml の酢酸中に入れ加熱還流させた。ときどき反応液の一滴をとり、β-ナフトール試液で呈色が薄くなるまで約 10 時間加熱を続けた。冷後エーテルで抽出し、水洗し、ついで 5% 炭酸水素カリウムで洗浄したのち溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルを用いてクロロホルムを溶媒としてカラムクロマトで分離精製した。mp 66—68° の結晶 0.36 g (17.5%) が得られた。Anal. Calcd. $C_{14}H_{14}O_2$: C, 78.48; H, 6.59. Found: C, 78.66; H, 6.53. NMR (solution in $CDCl_3$) δ : 3.73 (3H, s, OCH_3), 3.82 (2H, s, CH_2), 5.20—5.70 (1H, broad, OH), 6.60—7.70 (8H, m, aromatic protons).

3-(4-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-phthalide (IV) の合成 Nourrisson⁵⁾ らの方法によって無水フタル酸と anisol より 3-(4-methoxyphenyl)-phthalide を合成しその 3 g (0.012 M) とピリジン塩酸塩 4.3 g (0.037M) との混合物を 200—210° に 5 時間加熱して脱メチル化した反応混合物を氷水を加えて分解し、酢酸エチルで抽出し、水洗乾燥後溶媒を留去する。残渣をクロロホルムで再結晶すると mp 150—152° の結晶として 3-(3-hydroxyphenyl)-phthalide (6) が得られた。収量 2.5 g (88%)。Anal. Calcd. $C_{14}H_{10}O_3$: C, 74.25; H, 4.30. Found: C, 74.33; H, 4.46. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3220 (OH), 1730 (C=O), この 3-(4-hydroxyphenyl)-phthalide (6) を 3 g (0.013M) と無水酢酸 40 ml (0.39M) と無水酢酸ナトリウム 3 g (0.036M) との混合物を 1 時間加熱還流させた後、氷水中に注ぐと結晶を析出する。これをメタノールより再結晶すると無色の針状晶 mp 126—128° の 3-(4-acetoxyphenyl)-phthalide (7) を 2.5 g (72%) 得た。Anal. Calcd. $C_{16}H_{12}O_4$: C, 71.53; H, 4.51. Found: C, 71.63; H, 4.51. IR ν_{max}^{NaCl} cm^{-1} : 1745 (C=O), 1780 (C=O), この 3-(4-acetoxyphenyl)-phthalide (7) を 9.7 g (0.036M) と無水塩化アルミ 2.5 g (0.187M) とを混和し、1 時間 150—160° に加熱したのち希塩酸を加えて分解し、酢酸エチルにとかし、水洗乾燥後溶媒を留去すると褐色油状物が残った。シリカゲルを用いてクロロホルムを溶媒としてカラムクロマトを行ない分離すると無色の結晶として 3-(3-acetyl-4-hydroxyphenyl)-phthalide (8) が得られた。ジオキサンより再結晶し mp 154—156° の結晶約 7 g (72%) が得られた。Anal. Calcd. $C_{16}H_{12}O_4$: C, 71.57; H, 4.37. Found: C, 71.63; H, 4.51. IR ν_{max}^{NaCl} cm^{-1} : 1650 (C=O), 1770 (C=O). NMR (10% solution in

3) 融点はすべて末補正, IR 吸収スペクトルは日本分光工業(株)製 IRA-I 型を使用。NMR スペクトルは日立パーキンエルマー R-20A 型を使用した。

4) Walter, J. Monacelli, G.F. Hennion, *J. Am. Chem. Soc.*, **63**, 1722 (1941).

5) C. Nourrisson, *Chem. Ber.*, **19**, 2103 (1886).

CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s, COCH_3), 6.35 (1H, s, $\text{C}_{(3)}\text{H}$), 6.50—8.05 (7H, m, aromatic protons), 12.42 (1H, s, OH). この 3-(3-acetyl-4-hydroxyphenyl)-phthalide (8) を 4.3 g (0.016M) をとり、乾燥したアセトン 100 ml にとかし、methyl iodide 10 g と無水炭酸カリウム 10 g を数回に分けて加え、塩化第二鉄反応により呈色しなくなるまで攪拌しながら加熱還流させた。反応終了後母液をとり、アセトンを留去し、残渣をメタノールより再結晶し、mp 160.5—161° の 3-(3-acetyl-4-methoxyphenyl)-phthalide (9) を収量 3.7 g (82%) 得た。Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$: C, 72.25; H, 4.96. Found: C, 72.33; H, 5.0. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 1675 (C=O), 1765 (C=O). NMR (10% solution in CDCl_3) δ : 2.56 (3H, s, COCH_3), 3.80 (3H, s, OCH_3), 6.36 (1H, s, $\text{C}_{(3)}\text{H}$), 6.50—8.10 (7H, m, aromatic protons). この 3-(3-acetyl-4-methoxyphenyl)-phthalide (9) を 3.5 g (0.012M) とって氷酢酸 150 ml にとかし、*p*-トルエンスルホン酸 0.72 g と 40% 過酢酸 18 ml (0.094M) を加え 40° で 16 時間加温しながら攪拌した。冷後氷水を加えて後、酢酸エチルにとり水洗乾燥後溶媒を留去し、残渣をエタノールより再結晶すると mp 123—125° の 3-(3-acetoxy-4-methoxyphenyl)-phthalide (10) を 2 g (56%) 得た。Anal. Calcd. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5$: C, 68.31; H, 4.86. Found: C, 68.45; H, 4.73. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 1760—1785 (C=O). NMR (10% solution in CDCl_3) δ : 2.80 (3H, s, OCOCH_3), 3.85 (3H, s, OCH_3), 6.39 (1H, s, $\text{C}_{(3)}\text{H}$), 6.90—8.05 (7H, m, aromatic protons). この 3-(3-acetoxy-4-methoxyphenyl)-phthalide (10) を加水分解するためにその 1.8 g (0.006M) を 10% エタノール性水酸化ナトリウム 20 ml と共に 1 時間加熱したのち希硫酸酸性として減圧でエタノールを留去し、水で希釈後酢酸エチルにとかし、水洗乾燥後溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルを用いたクロマトを行ない分離すると mp 123—125° の 3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-phthalide (IV) が得られた。収量 0.9 g (58.6%)。Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4$: C, 70.30; H, 4.72. Found: C, 70.24; H, 4.81. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3360 (OH), 1750 (C=O). Mass Spectrum m/e : 259 (M^+).

γ -(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-poroylbenzene (V) の合成 Isovanillin 10 g (0.065M) を乾燥アセトン 200 ml にとかし、12.6 g (0.1M) の benzylchloride および 15 g の無水炭酸カリウムを常法によって 2 日間、ジブチル試薬に対して呈色しなくなるまで加熱して benzylisovanillin (mp, 45° bp 120°/5 mmHg, 収量 12.3 g) を作り、このもの 6 g (0.0246M) を用いて、別に市販の phenethylbromide 4.55 g (0.0246M) の無水エーテル 100 ml と金属マグネシウム 0.6 g (0.0246M) より作ったグリニャー試薬とを常法により水温で 1 時間、ついで 43° に 4 時間加熱攪拌した。反応終了後希硫酸を加えてのち水洗、ついで飽和亜硫酸水素ナトリウム溶液で洗浄後エーテルを留去した。残渣の油状物を 180° の油浴中 5 mmHg の減圧下に 30 分間加熱し、これをアルミナを用いてエーテルを溶出溶媒としてカラムクロマトで分離精製すると mp 78—80° の鱗片状結晶として 1-(3-benzoyloxy-4-methoxyphenyl)-3-phenyl-1-propene が 2.3 g (28%) 得られた。Anal. Calcd. $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 83.60; H, 6.71. Found: C, 83.73; H, 6.91. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 1580 (C=C), 1600 (phenyl C=C). このものを 2.2 g をとり、エタノール 200 ml に溶解し、20% パラジウム炭 0.2 g とともに接触還元を行ない、水素の吸収が終ったとき触媒を濾過して除きエタノールを留去し、残渣をシリカゲルを用いてクロロホルムを溶媒としカラムクロマトを行ない分離すると mp 64—65° の結晶を得た。これをエタノールより再結晶すると 1.5 g (93%) の γ -(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)-propyl benzene が得られた。Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_2$: C, 79.31; H, 7.49. Found: C, 79.50; H, 7.39. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3420 (OH), 1600 (phenyl C=C). NMR (10% solution in CDCl_3) δ : 1.62—2.10 (2H, m, CH_2), 2.25—2.72 (4H, m, $2 \times \text{CH}_2$), 3.22 (3H, s, OCH_3), 5.15—5.65 (1H, broad, OH), 6.35—6.76 (3H, m, aromatic protons), 6.90—7.35 (5H, m, aromatic protons).

β -(3-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-ethylcyclohexane (VII) の合成 Hiers⁶⁾ らの方法によって合成した cyclohexylmethylbromide 12.9 g (0.073M) とエーテル 100 ml および金属マグネシウム 1.07 g (0.044M) と少量のヨウ素より約 10 時間攪拌して調製したグリニャー試薬に O-benzylisovanillin 6 g (0.025M) を 360 ml の無水エーテルに溶解させた溶液を滴下して約 5 時間還流させながら攪拌した。反応後、水および希硫酸を加えて分解し、弱酸性としたのちエーテル層を分取し、水洗乾燥後エーテルを留去した。残渣を減圧下に 30 分間 180° に加熱して脱水させたのちそのまま 200 ml のエタノールに溶かし 20% パラジウム炭 0.5 g を加えて接触還元を行ない水素の吸収が終るまで還元を続けた。還元終了後、触媒を濾取した母液よりアルコールを留去して得た残渣をシリカゲルを用いてクロロホルムを溶媒としてカラムクロマトで分離し mp 73—75° の結晶約 1 g (17%) を得た。Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 76.88; H, 9.46. Found: C, 77.04; H, 9.45. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}} \text{cm}^{-1}$: 3380 (OH).

謝辞 本研究にあたり元素分析を担当された西依徳光氏および熱心に協力していただいた第一薬科大学薬品製造学教室の学生諸氏に感謝する。

6) G.S. Hiers, R. Adams, *J. Am. Chem. Soc.*, **48**, 2388 (1926).