Monoterpene 香料의 化學構造와 Olfaction과의 構造活性 相關作用

柳 忠 珪

梨花女子大学校 薬学大学 薬学科

Bifuntional Derivatives of the Monoterpene Odorants and Olfaction —The Structure-Activity-Relationships between Odorants and Olfaction—

Chung-Kyu Ryu

College of Pharmacy, Ewha womans University, Seoul 120, Korea

ABSTRACT - A odoriferous class of monoterpenones is described where the odor is associated with the interaction of two functional groups, one being an proton-doner (AH function), and the other a proton-acceptor (B funtion). In general, odor occurs only the intramolecular minimal distance between the functional elements (AH/B System) is less than 3 Å by Ohloff's postulation. Bifunctional derivatives of the pinane, thujane, carane, carvomenthone and menthone series served as models for deriving this postulation. The stereochemical structure of bifunctional monoterpens were clearly related to olfactory perception. Bifunctional monoterpens as 2α-hydroxymethyl-pinan-3-one (1), 3β-hydroxymethyl-caran-4-one (5), 1-hydroxymethyl-menthan-2-one (2), 4-hydroxymethyl-menthan-3-one (4), 4β-hydroxymethyl-thujan-3-one (3), 2α-carboxyl-pinan-3-one (6), 3α-carboxylmethyl-menthan-2-one (8), 4-carboxyl-menthan-3-one (9) and 4β-carboxyl-thujan-3-one (7), all have a aromatic odor, dependently of the arrangement of the bifunctional unit (HA=OHor COOH/B=CO), the intramolecular minimal distance between which are always less than 3Å. If the H-doner function OH or COOH is converted into a non-H-doner function by acetylation or methylation, the odor disappears.

Keywords□Bifunctional Monoterpenes, Odorant, Olfaction, Functional group, Receptor site, Structure-Activity-Relationships

식품, 화장품, 의약품 등에 널리 사용되는 香料는 일반적으로 terpene類, 방향족 화합물, aliphatic alcohol, aldehyde, 기타 화합물 등으로 구성되어 있는 혼합물이다[1]. 이들 혼합물중 香으로 중요한 역할을 하는 것은 menthane, pinane, carane, thujane 및 bornane 등의 monoterpene 유도체들이다[4]. 이들의 화학구조와 臭覺作用과는 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다[1,4]. 香料物質이 臭覺器官의 受容體(olfactory receptor)와 상호작용할 경우 그 화학구조가 香 혹은 臭의 質과 强度를 결정짓는 중요한 인자로 알려져 있다. 그 인자는 香料物質의 分子量(300 이하), 이 화학적 성질(상온에서 휘발성, 혹은 승화성), 관능기의 종류와 수, 그리고 立體構造 등이다[1,2,3,4].

Ohloff[1,5] 등은 monoterpene의 일종인 p-menthane 유도체의 香과 化學構造에 대한 연구

Received for publication 22 June; 1987
Reprint requests; Dr. C.K. Ryu at the above address

를 하여 다음과 같은 說(이하는 Ohloff 가설로 약함)을 발표했다. 分子量 250 이하의 bifunctional p-menthane 유도체중 proton doner (AH function)로서 alcohol기 (OH)와 proton acceptor (B-function)로서 carbonyl기 (C=O)를 갖는 경우에, 첫째, 分子內의 OH기와 C=O기의 立體配位的 최소거리 (intramolecular minimal distance)가 3 Å 이하인 경우는 香을 가지며(odoriferous), 둘째, 3 Å 이상인 경우는 香을 갖지 않는다(odorless)고 제창했다[5]. 이들은 olfactory receptor와 상호작용 하는 경우, proton doner (A H), acceptor(B)와 hydrophobic portion (X)이 three point attachment하여야만 構造活性 相關作用 (structure-activity relationship)를 나타낼 수 있는 필요조건이다[5]. 한편 모든 monofunctional monoterpene류는 예외없이 香이 있다고 알려져 있다[1,2,3].

著者는 Ohloff 가설의 타당성을 확대 검토하고, p-menthane류 香料 外의 저자 등[6,7,8,9]에 의해서 합성, 발표된 pinane, carane, thujane, menthane 등의 誘導體의 화학구조와 olfaction과의 구조활성상호작용 (SAR), 그리고 香의 有無 등과 質을 비교, 연구하였다. 시료로 사용된 탄소 11개로 구성된 monoterpene 유도체는 proton doner로는 hydroxymethyl group (-CH_2OH), 혹은 carboxylic acid (-COOH)를 갖고, proton acceptor로는 carbonyl기(C=O)를 갖는 화합물으로서, 그 구조와 olfaction 사이에 밀접한 관계가 있음을 알았다.

材料 및 方法

分子 Model—Dreiding-Model (swiss)과 Prentice-Hall-Model (USA)을 사용하였다.

IR-Spectrum—IR 4240 of Fa. Beckmann (liquid membrane)을 사용하였다.

^{1}H-NMR-Specturm—100 MHz, JEOL. Solvent ($CDCl_3$) **MS:** LKB 2091을 사용하였다.

시료—1, 2, 3a, 4a, 4b, 5 등 hydroxymethyl-monoterpenone 유도체는 pinocamphone, menthone, carvomenthone, thujane, caran-4-one 등을 alkali性 용매에서 formaldehyde로 hydroxymethylation하여 필자가[6,7,8] 합성 발표한 것을 사용했고, 6, 7, 8a, 8b, 9a, 9b 등의 carboxy-monoterpenone은 1, 2, 3a, 3b, 4a, 4b 등을 John's oxidation시켜서 얻었으며, 기타 시료로 사용된 10~25 b 까지의 monoterpene 유도체에 관한 合成法 및 이화학적 성질은 前報[6,7,8]에 상세히 보고했다. 이들 화합물의 입체구조는 Fig.1과 Fig.2와 같다. 명명법은 IUPAC systcm에 따랐다.

Hydroxymethyl group의 Acetylation[6,8]— acety-

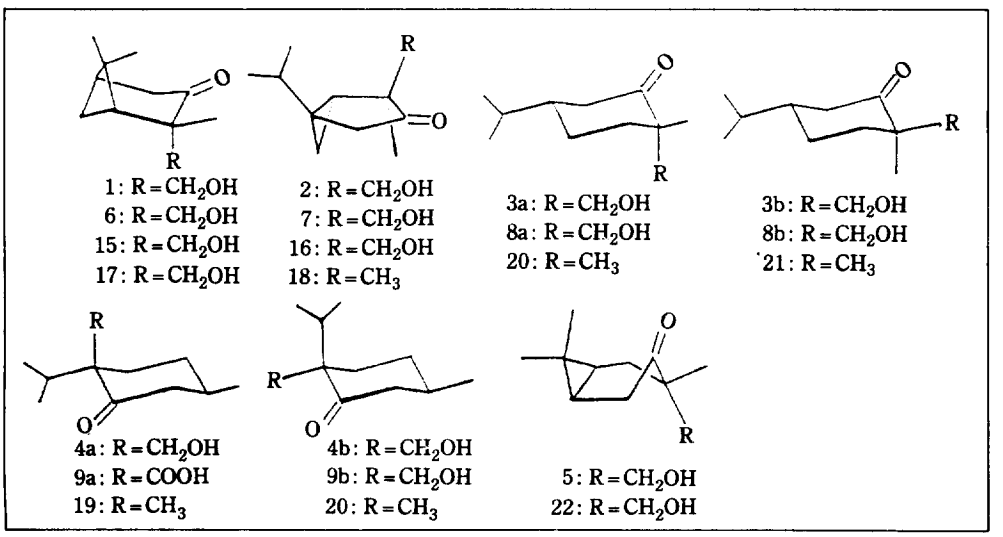

Fig. 1. Monoterpenones

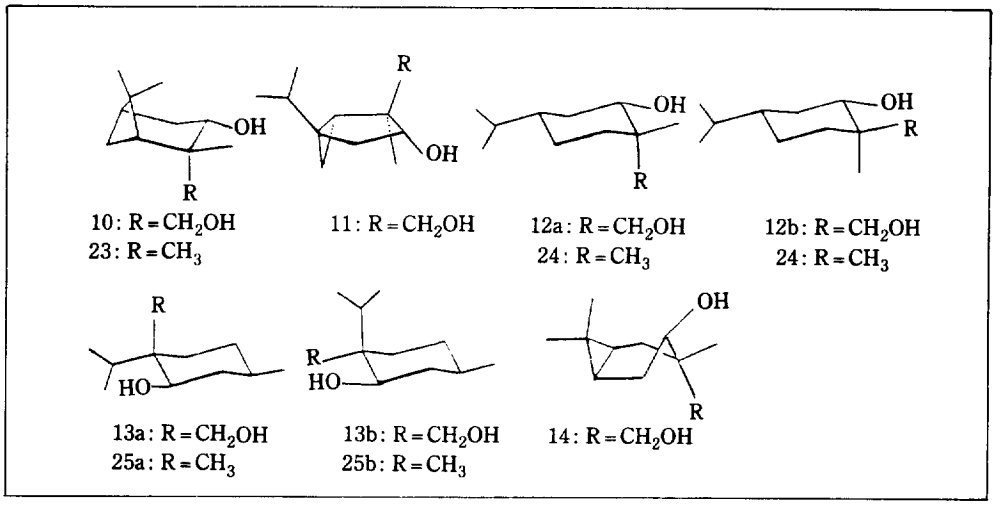

Fig. 2. Monoterpenols

lation 시키고자 하는 1, 2, 3a, 3b, 4a, 4b, 5 등 각각의 물질 200 mg을 pyridine 2 m*l*에 용해한 후 acetanhydride 2 m*l*을 가하여 실온에서 24시간 방치한 후 pyridine과 過量의 acetanhydride를 감압증류하였다. 증류잔사를 ether 20 m*l*에 용해한 후 5% H_2SO_4 수용액 50 m*l*로 2회 세척하고, 10% $NaHCO_3$ 수용액으로 中和세척한다. Ether 층을 取하여 Na_2SO_4로 탈수한 후 감압증류하여 각각의 acetate[5]를 얻었다(Fig.1, Fig.2).

Carboxylic Acid의 Methylation—nitrosomethylurea를 ether에 녹인 후 25% methanol 性 KOH로 분해시켜서 발생하는 diazomethane을 증류하여 etheral diazomethane으로 常法[5]에 의해서 6, 7, 8a, 8b, 9a, 9b 등을 methylation하여 각각의 methyl ester[5]를 얻었다(Fig.1, Fig.2).

香의 有無 判定—시료 약 100 mg을 petri dish에 놓고, 실온에서 코와 20~30 cm 떨어진 위치에서 1분간 냄새를 맡았다(3人). Odor의 有無判定은 强度를 고려하지 않은 채, odoriferous (有)와 oderless(無)로 엄격히 Ohloff방식[5]대로 二分法 구분했다. 香의 質은 Arctander 식[4,14]으로 分類 기록하였다(Tabe 1, Table 2).

분자內 Minimal distance의 측정—모든 시료를 Dreiding model과 Prentice-Hall model을 이용하여 분자 model을 만들어서, 각각의 proton doner AH기의 수소와 proton acceptor B의 산소와의 입체배위상의 최소거리 (intramolecular minimal distance)를 측정하여 실제 分子에서의 길이로 환산하였다.

Table 1. Odor of bifunctional monoterpenes

Monoterpene*)	Odor[4,14]
Group 1	
2α-Hydroxymethyl-pinan-3-one(1)	woody
4β-Hydroxymethyl-thujan-3-one(2)	woody
1α-Hydroxymethyl-menthan-2-one(3a)	woody
1β-Hydroxymethyl-menthan-2-one(3b)	woody
4α-Hydroxymethyl-menthan-3-one(4a)	minty
4β-Hydroxymethyl-menthan-3-one(4b)	minty
3α-Hydroxymethyl-caran-4-one(5)	oderless
Group 2	
2α-Carboxy-pinan-3-one(6)	camphory
4β-Carboxy-thujan-3-one(7)	camphory
1α-Carboxy-menthan-2-one(8a)	minty
1β-Carboxy-menthan-2-one(8b)	minty
4α-Carboxy-menthan-3-one(9a)	minty
4β-Carboxy-menthan-3-one(9b)	minty
Group 3	
2α-Hydroxymethyl-pinan-3 -ol(10)	oderless
4β-Hydroxymethyl-thujanol(11)	oderless
1α-Hydroxymethyl-menthan-2-ol(12a)	oderless
1β-Hydroxymethyl-menthan-2-ol(12b)	oderless
4α-Hydroxymethyl-menthan-3-ol(13a)	oderless
4β-Hydroxymethyl-menthan-3-ol(13b)	oderless
3α-Hydroxymethyl-caran-4-ol(14)	oderless
Group 4	
2α-Formyl-pinan-3-one(15)	camphory
4β-Formyl-thujan-3-one(16)	amber

*) IUPAC System Nomenclature

Table 2. Odor of monofunctional monoterpenes

Monoterpene	Odor
Group 5	
2-Methyl-pinan-3-one(17)	camphory
4-Methyl-thujan-3-one(18)	camphory
1-Methyl-menthan-2-one(19)	minty
4α-Methyl-menthan-3-one(20)	minty
4β-Methyl-menthan-3-one(21)	minty
3-Methyl-caran-4-one(22)	minty
2-Methyl-pinan-3-ol(23)	camphory
1β-Methyl-menthan-2-ol(24a)	minty
1β-Methyl-menthan-2-ol(24b)	minty
4β-Methyl-menthan-3-ol(25a)	minty
4α-Methyl-menthan-3-ol(25b)	minty

結果 및 考察

上記의 모든 monoterpene 誘導體는 分子量이 250 이하로 상온에서 휘발성이다. 이들은 官能基의 종류 및 수로 분류하여 각각의 향의 有無를 검토하였다.

Group 1. Hydroxymethyl基 (AH= CH_2OH)와 Carbonyl基 (B= C=O)를 갖는 Monoterpene—1, 2, 3a, 3b, 4a, 4b 등은 odoriferous (有)하고, Ohloff's postulation에 부합되는 화학적 조건을 지니고 있다(Fig. 1). 2-Hydroxymethyl-pinan-3-one (1)은 semi boat conformation[6,9]을 지니고 있고, AH-function과 B-function 사이의 立體配位的 최소 거리 (minimal distance, 즉 single bond의 rotation에 의해서 이루어지는 가능한 최소거리)는 Dreiding model 上에서 2.0 Å이다 (Fig.3). 4β-Hydroxy-thujane-3-one (2)에서는 1.95Å 이다. 1α-hydroxymethyl-menthan-2-one (3a)과 1β-hydroxymethyl-menthane-2-one(3b) 경우는 상온에서 chair conformation으로 존재하며, AH와 B-function 사이의 minimal distance가 3a에서 1.2Å이고, 3b에서 2.2Å이다.

4α-Hydroxymethyl-methane-3-one (4a) 와 4β-hydroxylmethyl-methane-3-one (4b)는

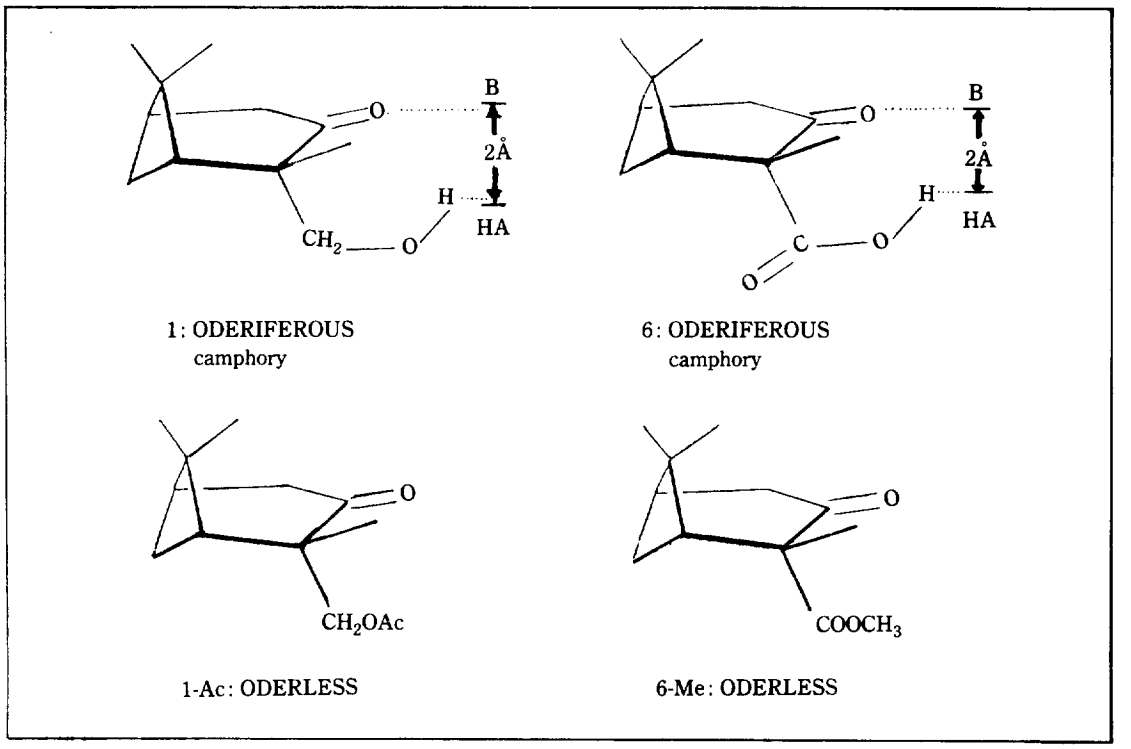

Fig. 3. The chemical structure of pinane derivatives and odor

chain conformation지니고 AH와 B-function 사이의 minimal distance는 각각 1.2Å과 2.2Å이다(Fig.1). 따라서 이들 1, 2, 3a, 3b, 4a, 4b는 Ohloff's postulation[4,5]에 잘 부합되어 모두 odoriferous 하다고 思料된다. 한편 1, 2, 3a, 3b, 4a, 4b의 acetate는(Fig.1) 모두 odorless하다. 이것은 proton doner인 $-CH_2OH$ group의 proton이 acetyl group으로 치환되어 ($-CH_2OAC$) odorless monoterpene으로 변한 것이다. 상온에서 고체성 결정인 3α-hydroxylmethyl-carane-4-one (5)는 승화성이 없어서 odorless하며, 5-acetate는 액체이지만 proton doner의 상실로 또한 odorless하다.

Group 2. Carboxyl group (AH-function: COOH)과 Carbonyl group (B-function: C=O)을 갖는 Monoterpene— group 1의 hydroxymethyl group을 산화하여 얻은 carboxyl monoterpene 유도체인 7, 8a, 8b, 9a, 9b 등은 모두 odoriferous 했다(Table 1). Carboxyl group이 이 경우에 proton doner로서의 역할을 담당했다. AH-function과 B-function 사이의 minimal distance는(Fig.1, Fig.3) 6과 7에서 2.0Å, 8a과 9b에서 약 1.3Å이었고, 8b, 9a에서 2.25Å에 해당되어 Ohloff's postulation[5]에 잘 부합되어 모두 香이 있는 것으로 사료된다. 한편 proton doner인 carboxylic acid group (-COOH)은 methylation 시킬 경우 proton의 상실로, 6, 7, 8a, 8b, 9a, 9b의 methyl ester (-COOMe)는 전부 odorless 했다.

Group 3. Proton doner (-OH)만 갖는 Bifunctional Monoterpene—10, 11, 12a, 12b, 13a, 13b, 14 등(Fig.2)은 proton doner인 hydroxyl group만 갖는 bifunctional 유도체로 Ohloff의 조건에 맞지 않았으며 odorless한 것으로 사료된다. 그리고 이들은 상온에서 대부분이 固體상태로, 승화성이 없어서 香의 조건에 적합하지 않으며 이들의 acetate는 액체이지만, 또한 proton doner가 사라져서 odorless하다.

Group 4. Aldehyde基와 Ketone基 (Proton acceptor)를 갖는 Bifunctional Monoterpene 유도체—15, 16 등(Fig.1)은 이들 전부 오직 화학구조적으로 proton accepter로만 구성되어 있는 monoterpene으로 Ohloff's postulation에 맞지 않지만 예외적으로 전부 odoriferous하다. 여기서는 aldehyde(-CHO)가 가상적인 proton donor로, receptor와 hydrogen bond를 이루고, ketone (C=O)은 proton acceptor로 작용하리라 생각된다.

Group 5. Methyl-monoterpene류—17, 18, 19, 20, 21, 22(Fig. 1)은 ketone基 하나를 함유한 monoterpene인데, 모두 odoriferous 하다(Table 2). 일반적으로 monoterpene은 탄소 10개로 구성되어 있지만 필자 등[6,7,8,9]이 합성한 이들 유도체(17, 18, 19, 20, 21, 22)는 methyl기가 하나 더 치환된 탄소 11개의 terpene 화합물이다. 그러나 methyl기가 하나 더 증가, 즉 탄소단위 하나가 증가해도 香의 質과 强度에는 거의 영향을 미치지 못했다. 17, 18, 19, 20, 21, 22 등은 각각 탄소 10개로 구성된 pinan-3-one, thujane-3-one, menthane-2-one, menthane-3-one과 caran-4-one과 동일했다. 그리고 monofunctional monoterpene 유도체는 전부 odoriferous 하다는 가설[1,4,5]과 일치한다. Monofunctional monoterpenol인 23, 24a, 24b, 25a, 26b 등에서도 동일한 결과였다.

지금까지의 결과를 고찰해 보면, Ohloff의 가설은 p-menthane 계열의 화합물[4,5]에서만 적용되었지만, 본 실험 결과, carane, pinane, thujane 등의 화합물에서도 적용됨을 알 수 있다. 한편 aldehyde기를 함유하는 bifunctional monoterpene 유도체(15, 16)의 경우는 예외적으로 Ohloff 가설에 적합하지 않을지라도 odoriferous했다.

이상과 같이 monoterpene류의 화합물의 구조와 olfaction 사이에는 상호 밀접한 관계가 있음을 알 수 있다. 上記와 같이 Dreiding model의 立體구조에 의한 결과, 分子內 proton acceptor와 proton donor 사이의 立體配位상의 최소 길이가 3Å 이하인 경우 odoriferous한 물질임을 알 수 있다. 한편 proton donor인 alcohol기(OH)는 acetylation 시키거나 혹은 carboxyl기를 methylation 시켜서 proton을 잃어버림으로서 proton donor의 기능을 상실했을 경우는 전부 odorless해서 Ohloff의 가설에 잘 부합되었다.

感覺기관과 이를 자극하는 물질의 化學構造사이

에는 밀접한 相互作用이 있다[3,11,13]. Shallenberger[10,11]는 감미물질의 구조와 receptor분자와의 相互補足的이어야 한다고 다음과 같이 주장했다. 첫째, 감미물질은 분자내의 proton doner (AH)와 proton acceptor (B) gorup은 각각의 receptor 분자의 proton acceptor와 proton donor group과 수소결합(H-Bonding)을 이루어야 한다[12]. Sugar의 경우 AH와 B의 立體配位上 최소 평균거리는 3Å 정도이어야 한다는 조건을 지닌다. Torisonal angle은 60° 정도의 조건을 지녀야 한다. 둘째, 당의 비극성 부위가 부수적 조건으로 receptor와 hydrophobic interaction을 한다. 따라서 당과 receptor는 proton donor, proton acceptor에 의한 H-bonding과 하나의 hydrophobic interaction으로 "three point interaction"이 일어나서 감미를 느끼게 된다고 주장했다. 이 이론은 glucose, galactose 등에 적용된다[4,13]. 또한 caramel 냄새의 주성분인 maltol과 furaneol에도 적용된다[4]. 즉 上記한 AH/B system의 분자적 조건에 합당하다.

Shallenberger[10]의 생체기전 가설은 감미와 caramel의 香, bifunctional pheromone 등에 적용되고, p-menthane 유도체에 대한 Ohloff 가설의 생체기전은 물질의 AH/B system과 감각기관의 receptor 분자사이에 three-point attachment에 의한 상호작용이 필수조건으로 思料된다. 그리고 이 이론은 다른 monoterpene香 분자에 적용시키면 bifunctional monoterpenone은 olfactory receptor와 three point attachment에 의한 상호작용을 하는 것으로 본 실험 결과 인식됐다. 香은 proton doner (AH)와 proton acceptor (B)를 구성하는 bifunctional 구조를 지녀야 하고, 제 3의 소수성 부위가 또한 three-point interaction을 하리라고 생각된다. 그리고 이 경우 중요한 필수조건 (Fig.4)은 분자內의 proton donor AH와 proton acceptor B 사이의 立體配位上 최소거리는 3Å 이하이어야 하고, 香分子와 olfactory receptor 사이의 interaction은

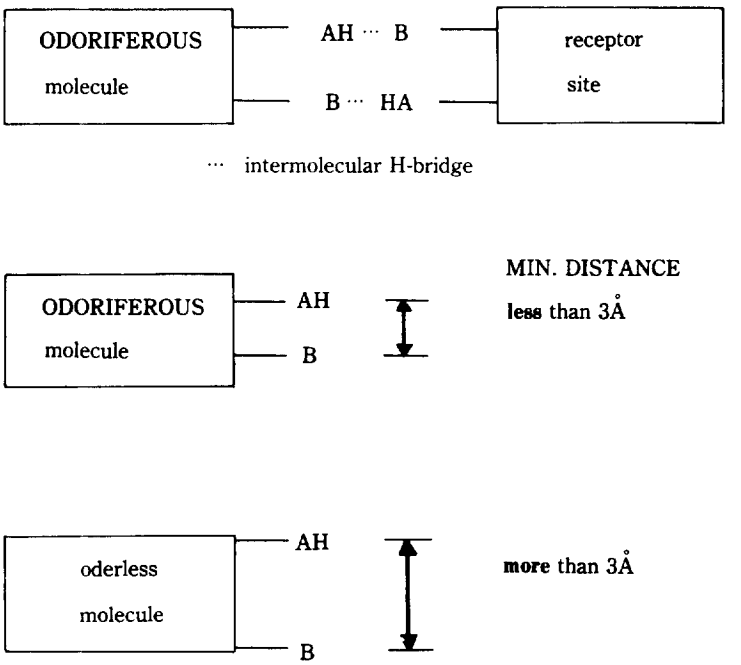

Fig. 4. Interaction of oderant with olfactory receptor site and intramolecular minimal distance

수소 결합이라고 사료된다. 따라서 Ohloff의 가설은 bifunctional p-menthane 유도체 뿐[5]만 아니라 일반적인 monoterpene 유도체에도 적용되는 것으로 사료되며, 부분적으로는 예외가 있는 것으로 생각되어진다. 그러나 香의 구조와 强度와의 상호관계에 대한 연구는 아직 미흡하므로 계속 연구되어야 할 과제이다.

국문 요약

Bifunctional monoterpene 유도체의 香의 有無는 分子內에 존재하는 두개의 관능기인, proton donor(AH)와 proton acceptor(B)가 olfaction과 構造活性 相互作用(SAR)과 밀접한 관계가 있다.

일반적으로 Ohloff가설에 의하면, p-menthane monoterpene 분자內의 AH와 B의 입체배위적 최소거리가 3Å 이하인 경우 香을 갖고, 3Å 이상인 경우는 香을 갖지 않는다.

Bifunctional pinanone, thujane, carane, carvomenthone 및 기타 menthone 유도체 등을 이용하여 이 가설을 확대 연구하였다. Bifunctional monoterpene인 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9 등은 분자내에 각각 AH(OH 혹은 COOH)와 B(C=O)의 立體配位的 최소 거리가 항상 3Å 이하여서 香을 가지며, 이들은 olfactory three point attachment에 의한 구조활성 상관관계를 가지는 것으로 사료된다. 上記 화합물의 proton donor인 OH, 혹은 COOH가 각각 acetylation이나 methylation되는 경우에는 proton donor로서의 기능 상실로 香이 사라지게 된다.

참고문헌

1. Belitz, H.D., and Grosch, W.: Strukture und Geruch, Lehrbuch der Lebensmittelchemie, 303 pp, Springer-Verlag, Berlin (1982).
2. Pfaffmann, C.: Olfaction and Taste, in "Proceedings of the third international symposium," Rockfeller university press. N.Y. (1969).
3. Bowman, W.C., and Rund, M.J.: The special chemical sense; Sweet taste, in "Textbook of pharmacology" 2ed, P 30. 15, Blackwell, Oxford (1980)
4. Akiyama, Takashi: Olfaction and aroma substances-the relation between odour and chemical structure, *Koryo* (Japan), **133**, 38 (1981).
5. Ohloff, G. and Giersch, W.: Steroechemistry-activity relationships in olfaction. Odorants containing a proton donor/proton acceptor unit, *Helv. Chim. Acta*, **63**(8), 76 (1980).
6. Brieskorn, K.H. and Ryu, C.K.: Regioselective und stereoselective Addition von Formaldehyde and Monoterpenone, *Arch. Pharm.* (Weinheim), **318**, 261 (1985).
7. Brieskorn, K.H. and Schwack, W.: Reactionen des (+)-Thujons und (-)-Isothujons mit Formaldehyde, *Chem. Ber.*, **114**, 1993 (1981).
8. Brieskorn, C.H. and Ryu, C.K.: Oxidations und Reductionsprodukte einiger Hydroxymethyl-monoterpene, *Arch. Pharm.* (Weinheim), **315**, 207 (1982).
9. Ryu, C.K.: The conformations of pinane, carane and thujane derivatives, *J. Kor. Res. Inst. for Better Living*, **38**,145 (1986).
10. Shallenberger, R.S. and Acree, T.E.: Chemical structure of compounds and their sweet and bitter taste, in "Handbook of sensory physiology". Vol. IV, part 2, 221 pp, Springer- Verlag, Berlin (1971).
11. Belitz, H.D. and Grosch, W.: Strukturelle Voraussetzungen für süβen Geschmack, Lehrbuch der Lebensmittelchemie, 333 pp, Springer-Verlag, Berlin (1982).
12. Birch, G.G.: Structural relationships of sugars to taste, *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, **8**, 57 (1967).
13. Belitz, H.D. and Grosch, W.: Monosaccharide und sensorische Eigenschaften, Lehrbuch der Lebensmittelchemie, 213 pp, Springer-Verlag, Berlin (1982).
14. Harmann and Reimer Contact, No. 21, 20 pp, (1979); Arctander, perfumer and flavour chemicals (1969).