— ノ — ト —

コウジ酸構造を有するアルブチン誘導体の合成

(2001年5月22日受理)

門川 淳一*・西倉 利光・多賀谷英幸・福岡 直彦†

1 緒 言

アルブチン **1** (4-ヒドロキシフェニル= β -D-グルコピラノシド)はコケモモ, ナシ, イチヤクソウ等多くの植物に含有されている天然物として知られており, チロシナーゼの発生を抑制する親水性の抗酸化剤として幅広く用いられている¹⁾. チロシナーゼ(チロシンヒドロキシラーゼ, ドーパオキシダーゼ, 5, 6-ジヒドロキシインドールオキシダーゼ)の活性は, UV(290–400 nm)照射により生ずるスーパーオキシドアニオンラジカル, 過酸化水素, ヒドロキシルラジカル, 一重項酸素, などの活性酸素種(AOS)により増幅され, 過剰のメラニン生成の原因となる²⁾³⁾.

また, コウジ酸 **2** (5-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-4H-ピラン-4-オン)は主としてアスバルギルス子のう菌によって各種炭水化物から生成され, チロシナーゼ中の銅とキレーション形成が可能である. このため **1** と同様にチロシナーゼの活性を効果的に阻害する物質としてよく知られている⁴⁻⁹⁾. 過去には, ビタミンC(L-アスコルビン酸)のようなほかの生理活性物質と結合したコウジ酸誘導体が合成されており¹⁰⁾, このようなハイブリッド型化合物は, それぞれの単体の場合と比較して, 安定性や活性の向上が期待される.

本論文で著者らはコウジ酸がエーテル結合でアルブチンに置換した新規なハイブリッド化合物 **3** {4-ヒドロキシフェニル=6-O-(6-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン-3-イル)- β -D-グルコピラノシド}の簡便な合成を検討した. **1** と **2** のエーテル結合生成は, Scheme 1 に示したように, *p*-トルエンスルホニル(トシル)基を 6-O 位に持つアルブチン誘導体 **5** と **2** との求核置換反応により行った. その結果, この求核置換反応は **2** と **5** の 5 個のアルコール性ヒドロキシ基がフリーのままでも **2** の 5 位ヒドロキシ基で選択的に起こることを見いだした. このため, **1** のフェノール性ヒドロキシ基の保護のみが必要であり, ほかのヒドロキシ基の保護の段階を省略でき, きわめて簡便に **3** を合成できることが判明したので報告する.

2 実 験

2.1 4-ベンジルオキシフェニル= β -D-グルコピラノシド (**4**) の合成

室温で, **1** (25 g, 91.8 mmol) のメタノール溶液 (184 mL) に水酸化ナトリウム (4.4 g, 110.2 mmol) の水溶液 (16.5 mL) を加え, 続いて塩化ベンジル (13.9 g, 110.2 mmol) を加え, 6 時間還流した. 室温まで冷却した後, 溶液を冷水に注ぎ入れ, 沈殿物を得

山形大学工学部物質化学工学科, 992-8510 米沢市城南
4-3-16

† ケミプロ化成株式会社, 650-0044 神戸市中央区東川崎
町 1-3-3

Scheme 1

た。得られた沈殿物を水、シクロヘキサンの順で洗浄しながら吸引濾過し、減圧乾燥して **4** (28.4 g, 78.3 mmol) を得た (収率; 85.3%)。mp 161–165 °C; $[\alpha]_D -46.0^\circ$ (c 1.50, dioxane) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): $\delta = 3.07\text{--}3.73$ (m, H-2,3,4,5,6, 6H), 4.69 (d, $J = 7.0$ Hz, H-1, 1H), 5.02 (s, $\text{CH}_2\text{---C}_6\text{H}_5$, 2H), 6.91 and 6.97 (2d, $J = 9.8$ Hz, C_6H_4 , 4H), 7.29–7.43 (m, C_6H_5 , 5H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_7$: C, 62.97; H, 6.12%. Found: C, 63.02; H, 6.09%.

2.2 4-ベンジルオキシフェニル=6-O-トシル- β -D-グルコピラノシド (**5**) の合成

アルゴン雰囲気下, **4** (10.0 g, 27.6 mmol) と 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) (0.169 g, 1.38 mmol) のピリジン溶液 (18 mL) に塩化 *p*-トルエンスルホン (10.5 g, 55.1 mmol) のピリジン溶液 (18 mL) を加え室温で 1 時間攪拌した。反応終了後, 反応液を酢酸エチルで抽出し, 1 mol/L 硫酸, 炭酸水素ナトリウム水溶液, 飽和食塩水の順に洗浄し, 無水硫酸ナトリウムで脱水乾燥した。これを濾過, 濃縮, 減圧乾燥した。続いてトルエンを用いて再結晶し, **5** (9.26 g, 17.9 mmol) を得た (収率; 64.9%)。mp 149–152 °C; $[\alpha]_D -56.3^\circ$ (c 1.50, chloroform) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$): $\delta = 2.33$ (s, CH_3 , 3H), 3.02–3.26 (m, H-2,3,4, 3H), 3.48–3.60 (m, H-5, 1H), 4.00–4.25 (m, H-6, 2H), 4.70 (d, $J = 7.2$ Hz, H-1, 1H), 5.04 (s, $\text{CH}_2\text{---C}_6\text{H}_5$, 2H), 6.89 (s, O- C_6H_4 -O, 4H), 7.35, 7.70 (2d, $J = 8.4$ Hz, C- C_6H_4 -S, 4H), 7.37–7.41 (m, C_6H_5 , 5H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{S}$: C, 60.45; H, 5.46; S, 6.21%. Found: C, 60.01; H, 5.43; S, 6.48%.

2.3 4-ベンジルオキシフェニル=6-O-(6-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン-3-イル)- β -D-グルコピラノシド (**6**) の合成

アルゴン雰囲気下, **2** (7.39 g, 52.0 mmol) の DMF 溶液 (33.6 mL) を 100 °C に加熱し, 1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) (7.93 g, 52.0 mmol) の DMF 溶液 (8.4 mL) を加えた。続いて, **5** (22.4 g, 43.4 mmol) の DMF 溶液 (83 mL) を加え, 温度を 100 °C に保ちながら 2 時間攪拌した。続いて反応液を濃縮し, 少量のメタノールを加えたものをクロロホルムに滴下した。

得られた固体を吸引濾過し, 減圧乾燥して **6** (10.2 g, 21.0 mmol) を得た (収率; 48.4%)。mp 179–181 °C; $[\alpha]_D -33.7^\circ$ (c 1.00, 1-propanol) $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$): $\delta = 3.22\text{--}3.27$ (m, H-2,3,4,5, 4H), 3.88–4.10 (m, H-6, 2H), 4.26 (s, CH_2OH , 2H), 4.78 (d, $J = 7.4$ Hz, H-1, 1H), 5.02 (s, $\text{CH}_2\text{---C}_6\text{H}_5$, 2H), 5.17, 5.27, 5.37 (3d, $J = 4.5, 4.5, 5.0$ Hz, OH of sugar, 3H), 5.69 (t, $J = 6.5$ Hz, CH_2OH , 1H), 6.31 (s, CH-C=O, 1H), 6.90, 6.97 (2d, $J = 9.2$ Hz, C_6H_4 , 4H), 7.29–7.40 (m, C_6H_5 , 5H), 8.03 (s, O-CH=, 1H). Anal. Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{O}_{10}(\text{H}_2\text{O})_{1.2}$: C, 59.04; H, 5.63%. Found: C, 58.96; H, 5.35%.

2.4 4-ヒドロキシフェニル=6-O-(6-ヒドロキシメチル-4-オキソ-4H-ピラン-3-イル)- β -D-グルコピラノシド (**3**) の合成

水素雰囲気下, **6** (2.64 g, 5.43 mmol) のメタノール溶液 (85 mL) に 10% パラジウム炭素 0.396 g を加え, 40 °C で 10 時間攪拌した。これを濾過, 濃縮した後, シリカゲルカラムクロマトグラフィー (関東化学シリカゲル 60 N, 展開溶媒: クロロホルム: メタノール = 4 : 1) により精製し, **3** (0.818 g, 2.06 mmol) を得た (収率; 37.9%)。mp 120–125 °C; $[\alpha]_D -30.3^\circ$ (c 1.00, methanol). $^1\text{H-NMR}$ (D_2O): $\delta = 3.57\text{--}3.73$ (m, H-2,3,4, 3H), 3.82–3.95 (m, H-5, 1H), 4.12–4.33 (m, H-6, 2H), 4.49 (s, CH_2OH , 2H), 5.06 (d, $J = 8.0$ Hz, H-1, 1H), 6.54 (s, =CH-C=O, 1H), 6.83, 7.01 (2d, $J = 9.2$ Hz, C_6H_4 , 4H), 8.03 (s, O-CH=, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (D_2O): $\delta = 60.8$ (CH_2OH), 69.3 (C-6), 70.3 (C-5), 74.0, 75.5, 76.6 (C-2,3,4), 101.8 (C-1), 112.0 (=CH-C=O), 117.2, 119.2 (aromatic CH), 143.5 (O-CH=), 147.8 (C- CH_2OH), 151.1, 152.2 (aromatic C-O), 169.7 (O-C-C=O), 177.5 (C=O). Anal. Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_{10}(\text{H}_2\text{O})_{1.1}$: C, 51.95; H, 5.38%. Found: C, 51.91; H, 5.43%.

2.5 測定

NMR 測定には Varian 製 Mercury 200 を使用した。融点測定には Yanaco 製 micro melting point apparatus, 旋光度測定には Jasco 製 DIP-3700 digital polarimeter をそれぞれ用いた。

3 結果と考察

Scheme 1 に示すようにアルブチン誘導体 **5** は **1** から 2 段階で合成した。はじめに, **1** のフェノール性ヒドロキシ基を水酸化ナトリウム存在下, 塩化ベンジルを用いてベンジル化し, 4-ベンジルオキシフェニル= β -D-グルコピラノシド (**4**) を得た。続いてピリジン中, DMAP 存在下, 塩化トシルを用いて 6 位にトシル基を導入し, **5** を得た。**2** と **5** の求核置換反応は DMF 溶媒中, K_2CO_3 , $KHCO_3$, ピリジン, イミダゾール, 1,2,4-トリアゾール, DBU などさまざまな塩基存在下で行った。これらの塩基の中で DBU を用いたときのみ反応が進行し, **1** と **2** のハイブリッド型化合物が得られた。この生成物の 1H -NMR スペクトル ($DMSO-d_6$) において **2** の 5 位の OH 由来のピークが観測されなかったことから反応は **2** および **5** の 5 個のヒドロキシ基のうち酸性度の大きい **2** の 5 位のヒドロキシ基からの求核攻撃によってのみ起こり, **6** が得られたことが確認された。すなわち, **1** のフェノール性ヒドロキシ基以外のヒドロキシ基の保護の必要はないことがわかった。6 位にトシル基の代わりにメタンスルホニル基を導入して, **2** との求核置換反応を行った場合には, 反応は全く進行しなかった。これはトシラートと比較してメタンスルホナートの脱離能が低いためであると考えられる。最後に Pd-C を用いて接触水素還元により **6** の脱ベンジル化を行ってアルブチンとコウジ

酸のハイブリッド型化合物 **3** を得た。**3** の構造は 1H -NMR, ^{13}C -NMR および元素分析により確認した。

結論として, 著者らは **1** と **2** の新規なハイブリッド型化合物を 4 段階で合成することができた。これらの反応において, 鍵段階は **2** を求核試薬, **5** を求電子試薬とした求核置換反応であり, トシラートを脱離基に持つアルブチン誘導体 **5** は良い求電子試薬として働き **6** を得ることができた。今後, ここで得られた **3** の活性, 安定性を **1**, **2** と比較する予定である。

- 1) S. Akiu, Y. Suzuki, Y. Fujinuma, T. Asahara, M. Fukuda, *Proc. Jpn. Soc. Invest. Dermatol.*, **12** 138 (1988).
- 2) Y. Tomita, A. Harui, C. Kato, M. Seiji, *J. Invest. Dermatol.*, **82** 573 (1984).
- 3) Y. Tomita, *J. Act. Oxy. Free. Rad.*, **3** 284 (1992).
- 4) Y. Murakami, K. Mera, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **35** 52 (1962).
- 5) Y. Murakami, K. Mera, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **24** 679 (1962).
- 6) Y. Murakami, K. Mera, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **39** 396 (1966).
- 7) Y. Higa, *Fragrance J.*, **1983**, 40.
- 8) Y. Mishima, S. Hatta, Y. Ohyama, M. Inazu, *Pigm. Cell. Res.*, **1** 367 (1988).
- 9) H. Izumida, *Fragrance J.*, **1989**, 109.
- 10) K. Morisaki, S. Ozaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **44** 1647 (1996).

—Note—

Synthesis of Arbutin Derivative with a Kojic Acid Moiety

Jun-ichi KADOKAWA*, Toshimitsu NISHIKURA,
Hideyuki TAGAYA and Naohiko FUKUOKA†

*Department of Chemistry and Chemical Engineering, Faculty of Engineering,
Yamagata University; Yonezawa-shi 992-8510 Japan*

†Chemipro Kasei Kaisha, Ltd.; Chuo-ku, Kobe-shi 650-0044 Japan

This paper describes synthesis of new hybrid compound **3** consisting of arbutin (**1**) and kojic acid (**2**). The compound was synthesized in four step reactions from **1**. At first, phenolic hydroxy group of **1** was protected, and then tosyl group was introduced at position 6, giving rise to the electrophile-type arbutin derivative **5**. Then, the nucleophilic substitution of **2** with **5** successfully took place in the presence of DBU in DMF solvent to produce the hybrid compound **6**. Finally, the deprotection of the benzyl group was carried out by the catalytic hydrogenation to give the desired compound **3**. The analytical data of the compound fully supported the structure of **3**.

~~~~~