

含フッ素非対称置換トレハロース誘導体の合成と皮膚に対する保湿性と親和性の検討

北里大学 看護学部

森 島 直 彦

α,α -Trehalose derivatives are known to have a moisture-holding ability and has already been used as an additive for cosmetics. As a trial to enhance the moisturizing effect of α,α -trehalose without introducing any hydrophilic functional groups, substitution of hydroxyl groups with fluorine atoms and/or introduction of one or two glucopyranosyl residues to α,α -trehalose were performed to give the following oligosaccharides: 1) 6,6'-Difluoro-2-O- α - and β -D-glucopyranosyl- α,α -trehaloses were synthesized through the reductive cleavage of 2,2',4,6,4',6'-tri-O-benzylidene- α,α -trehalose giving the 2,3,4,3',4'-penta-O-benzyl derivative, against which selective fluorination at the 6- and 6'-positions with DAST, and then α - or β -glycosylation. 2) 3-Deoxy- α -D-mannopyranosyl 3-deoxy- α -D-glucopyranoside was synthesized from 2,2',3-tri-O-tosyl- α,α -trehalose with epoxidation at 2'- and 3'-positions followed by the simultaneous ring-opening and reduction. 3) Tri- and tetrasaccharides including α,α -trehalose moiety were prepared with the glycosylation of partially benzylated derivatives of 4,6,4',6'-di-O-benzylidene- α,α -trehalose. Remarkable increase in moisture content after being exposed in wet atmosphere was observed for some trisaccharides.

1. 緒 言

長時間、直接皮膚に接触している化粧品については、近年、皮膚に対する安全性とともに乾燥防止効果が要求されている。保湿剤の化粧品への利用においては、基剤との混合性に加えて皮膚との適合性や親和性も重要である。保湿剤として用いられる物質として、天然物からの抽出物質を用いるのが1つの方法であるが、それらをさらに化学修飾あるいは化学変換してより適切な配合添加物を得る手段も有効であろう。その1例として、 α,α -トレハロースの硫酸化誘導体には保水効果が認められており、クリーム、ローションなどの化粧品に保湿剤としてすでに利用されている。

トレハロースは、グルコース2分子が互いに(1→1)グリコシド結合した二糖の総称であり、 α,α -、 α,β -および β,β -の3つの異性体があるが、天然に存在するのは α,α -トレハロースのみである。したがって、 α,α -トレハロースはしばしば単にトレハロースと表される。 α,α -トレハロースは化学的に極めて安定で、スクロースの約45%の良質な甘味を有している¹⁾。また、還元末端をもたないため、甘味料として用いる場合にアミノ酸やタンパク質とともに加熱しても着色しないという利点を持ち、さらに、食品や医薬の分野においても安定化剤として利用されている。近年、デンプンを酵素的に分解することによる α,α -

トレハロースの大量合成法が確立され、容易に入手可能となり、その利用も盛んになってきている。

α,α -トレハロースは通常二水和物として存在しているが、それ自身に保水性は見出されてはいない。糖は、その分子内に多くのヒドロキシル基をもつので高い親水性を有するが、保水性については、単糖や二糖のような単純な構造のものよりも、三次元的に複雑な構造をもつオリゴ糖に期待すべきであろう。

α,α -トレハロース分子の化学構造は、その核磁気共鳴スペクトルにおいて2つのグルコース分子のスペクトルがまったく重なり合った単糖のようなパターンがみられることから解るように、グリコシド酸素に対して対称である。したがって、一般には、その誘導体もやはり対称形をしているものが多いが、これまでに酵素による非対称グリコシル化²⁾や部分置換の例^{3,4)}もいくつか報告されている。

また、医薬品の分野でその有効性が認められている含フッ素有機化合物では、フッ素原子のもつ高い水素結合形成能が活性発現に寄与していると考えられている。したがって、オリゴ糖のヒドロキシル基のいくつかをフッ素原子に置換した誘導体は、その優れた水素結合形成能により水分子を包含しやすくなることが考えられる。フッ素置換のもう1つの興味ある点は、分子内水素結合による部分的な疎水化ができることである。保湿剤がその分子中に疎水部分をもつということは一見矛盾しているように思えるが、この疎水部分は脂質やタンパク質と疎水結合を形成できるため、フッ素を含むオリゴ糖は基剤との混合性や皮膚との親和性に優れていることが予想される。

そこで、本研究では、ターゲット物質をフッ素を含む非対称置換トレハロース誘導体とし、皮膚への保湿効果と親和性の両者を有する保湿剤としてコスメトロジーにおける評価と化粧品における有効利用が期待される物質の合成を行った。



Synthesis of Fluorine-Containing Unsymmetrically Substituted Trehalose Derivatives and their Moisture-Holding Ability and Affinity for Skin

Naohiko Morishima

School of Nursing, Kitasato University

2. 実験

α, α -トレハロースを基本構造とするオリゴ糖の合成には純粋な有機合成化学的手法を用いた。目的とする化合物として、[1] フッ素を含むオリゴ糖、[2] デオキシ糖からなる α, α -トレハロース型のオリゴ糖、および [3] 三次元的に込み入った構造が考えられる α, α -トレハロースを含む三糖ならびに四糖を選んだ。

[1] は、 α, α -トレハロースの糖残基間ベンジリデンアセタールの還元的開裂反応により生成する部分保護 α, α -トレハロースの遊離ヒドロキシル基のフッ素置換とグリコシル化により合成した。[2] の合成には、 α, α -トレハロースの4,6;4',6'-ジ-O-ベンジリデン誘導体の非対称部分トシル化とその還元反応を利用した。[3] は、 α, α -トレハロースまたはその4,6;4',6'-ジ-O-ベンジリデン誘導体の部分ベンジル化を利用して得られる部分保護体のグリコシル化により合成した。

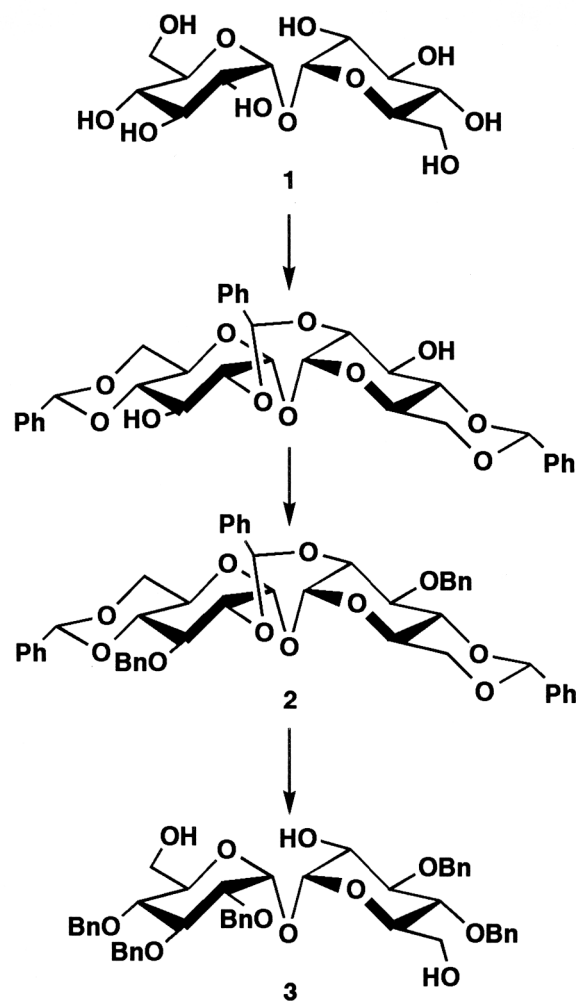
3. 結果

3.1 α, α -トレハロースから誘導される含フッ素オリゴ糖の合成

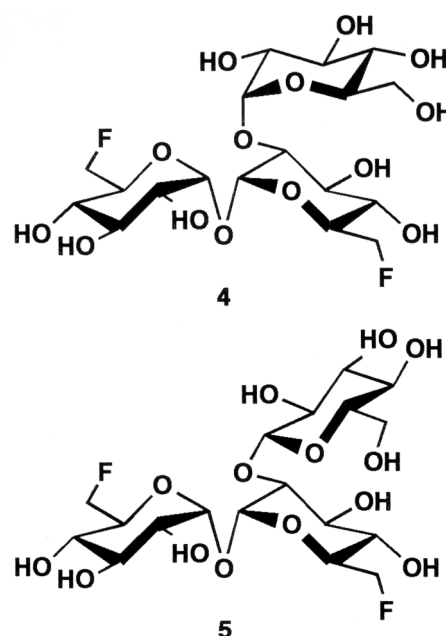
α, α -トレハロース(1)をN,N-ジメチルホルムアミド中、4倍モルの1,1-ジメトキシトルエンと120℃で2時間反応させると、2,2';4,6;4',6'-tri-O-benzylidene- α, α -trehalose (2)が主生成物として得られた。2の遊離ヒドロキシル基をベンジル保護したのち、3つのベンジリデンアセタールを、エーテル中水素化アルミニウムリチウムと塩化アルミニウムを作用させる^{5,6)} ことにより還元的に開裂させると、1の非対称部分保護誘導体3が生成した (Scheme 1)。化合物3の6および6'のヒドロキシル基のみを選択的にフッ素置換したのち、2'に α -および β -グリコシル化を行い、生成物を脱保護することにより4および5を得た。 α -グリコシル化には、2,3,4,6-テトラ-O-ベンジル-D-グルコピラノースをグリコシル供与体とし、塩化p-ニトロベンゼンスルホン、トリフルオロメタンスルホン酸銀、N,N-ジメチルアセトアミドおよびトリエチルアミンを作用させる方法⁷⁾を用いた。また、 β -グリコシル化には、アセトブロモグルコースを供与体とし、トリフルオロメタンスルホン酸銀とテトラメチル尿素を用いる方法を適用した。

3.2 デオキシ糖からなる α, α -トレハロース型オリゴ糖の合成

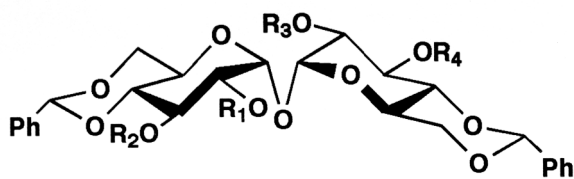
1のベンジリデンアセタール化を、用いる1,1-ジメトキシトルエンの量を2.4倍モルに減じて行ったところ、4,6;4',6'-ジ-O-ベンジリデン誘導体6を収率よく得ることができた。6にピリジン中、過剰量の塩化トシルを加え、40℃で20時間反応させてもテトラ-O-トシル誘導体はほ



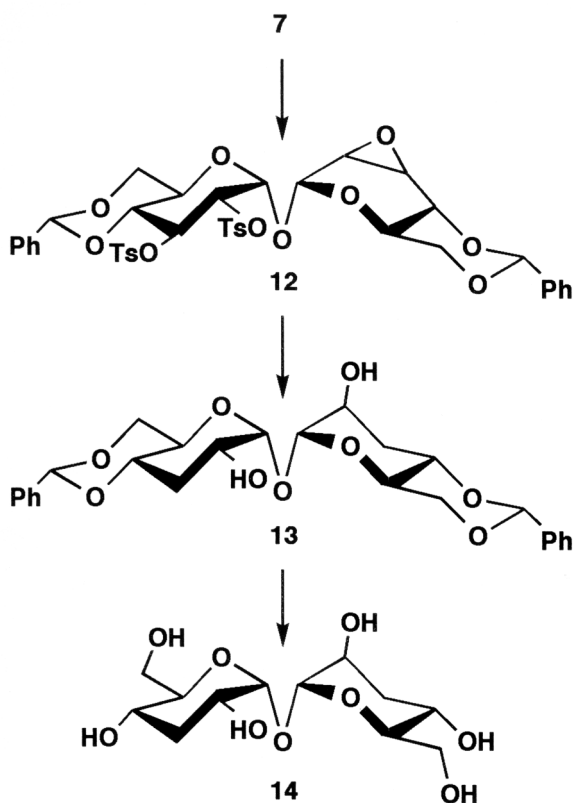
Scheme 1



とんど生成せず、主生成物は2,2',3'-トリ-O-トシル誘導体**7**であった。このほかに、2,3,3'-トリ-O-トシル誘導体**8**、2,2', 2,3'-および3,3'-ジ-O-トシル誘導体 (**9**, **10** および **11**) も単離された。しかし、塩化トシルの量を多少増減させても**7**の優位は変化しなかった。そこで、**7**にメタノール中、ナトリウムメトキシドを作用させることによりモノエポキシド**12**とし、**12**にエーテル-テトラヒドロフラン混合溶液中、水素化アルミニウムリチウムを作用させ、エポキシドの開環と2位の立体配置を保持した3-



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
6	H	H	H	H
7	Ts	Ts	Ts	H
8	Ts	Ts	H	Ts
9	Ts	H	Ts	H
10	Ts	H	H	Ts
11	H	Ts	H	Ts



Scheme 2

デオキシ化を同時に起こさせて4,6-O-ベンジリデン-3-デオキシ- α -D-マンノピラノシル=4,6-O-ベンジリデン-3-デオキシ- α -D-グルコピラノシド (**13**) を得、これを脱ベンジリデン化することにより**14**を合成することができた (Scheme 2)。

3.3 α, α -トレハロースを構造中に含む三糖ならびに四糖の合成

α, α -トレハロースを、塩化ベンジルと水酸化アルカリによりベンジルエーテル化^{8,9)}する方法により部分保護誘導体を得る試みを行ったところ、**15-17**のような化合物が単離できた (Scheme 3) が、収率は極めて低く実用的な方法ではなかった。その原因は、塩化ベンジルに対する α, α -トレハロースの溶解性の乏しさにあると思われるので、次に α, α -トレハロースのジ-O-ベンジリデン誘導体**6**のベンジル化を試みた。

6を塩化ベンジルと水酸化アルカリを用いてベンジル化したところ、三置換体**18**および**19**、二置換体**20**, **21**, **22**および**23**がすべて生成した (Scheme 3) が、それらの生成比は反応条件や用いるアルカリの種類により著しく変化した。すなわち、水酸化ナトリウムを6倍モル用いて反応させると**22**が主生成物として収率36%で得られ、水酸化カリウム4倍モルでは**18**が、水酸化ルビジウム4倍モルでは**20**が、6倍モルでは**19**がそれぞれ約40%の収率で得られた。

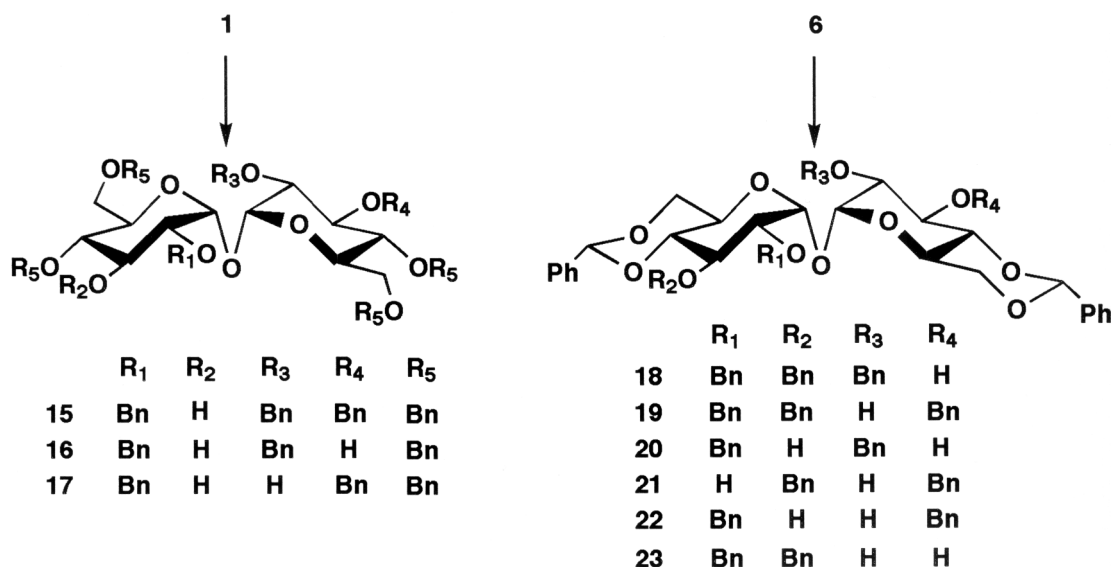
このようにして調製した α, α -トレハロースの部分保護誘導体**18**および**19**に対し、前述の α -および β -グリコシル化反応を適用し、続いて脱保護することにより、それぞれ三糖**24,25**および**26,27**を合成した。また、二置換体**20**および**22**に対し、同様にグリコシル化を行い、対称型四糖**28,29**および非対称型四糖**30**および**31**を合成した。

3.4 保水性の検討

皮膚に対する保水性を検討するための予備試験として、合成したオリゴ糖を湿潤空气中に放置し、質量の経時変化を調べたところ、 α, α -トレハロースではほとんど増加が認められなかったが、三糖**24-27**については顕著な質量の増加がみられた (図1)。

4. 考察

保湿効果をもつことが期待される化合物として、 α, α -トレハロース型の種々のオリゴ糖をターゲットに選び、それらの合成について検討した。基本的な考え方として、市販の α, α -トレハロースを原料に用い、これの化学修飾やグリコシル化を組み合わせた方法を採用した。大別して3種のオリゴ糖を合成したが、いずれにおいてもまず原料の



Scheme 3

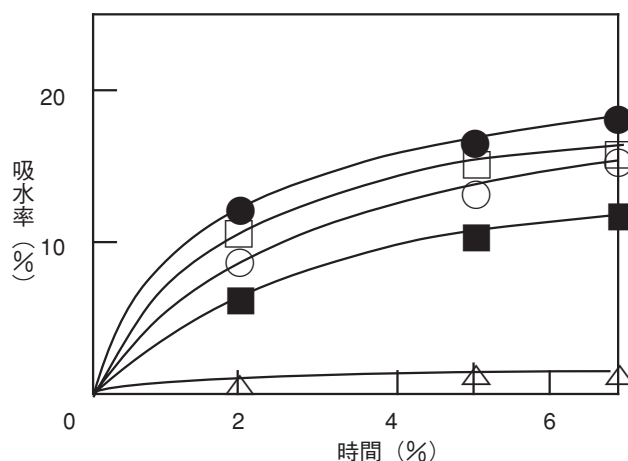
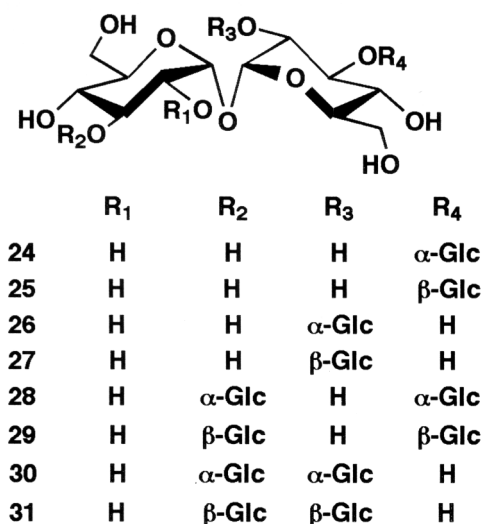


図1 吸水率の経時変化 (△:1, ○:24, ●:25, □:26, ■:27)

部分保護誘導体の調製を必要とした。

3・1に述べた合成では、糖残基間にベンジリデンアセタールが結合した誘導体の単離とその還元的開裂反応による部分ベンジル保護誘導体の合成が問題となった。2,2'位間のアセタールの形成には、グリコシド結合まわりの回転が必要となり、化合物は極めて不安定であるが、シリカゲルクロマトグラフィーを行う際に溶出溶媒にトリエチルアミンを0.1%混在させることで単離を可能にすることができた。2,2'-O-ベンジリデン基の還元的開裂反応は短い反応時間でスムーズに完結し、2位にベンジル基、2'位にヒドロキシル基をもつ部分保護体3へと変換できた。3のフッ素化に、6,6'-ジ-O-トシル誘導体のフッ素イオンによる置換反応を用いると不飽和化合物の生成が主反応になる¹⁰⁾と予想されたので、フッ素化剤として三フッ化ジエチルアミノ硫黄 (DAST)¹¹⁻¹³⁾を用いるヒドロキシル基の直

接フッ素置換を試みた。DASTの使用量を制限することで2位のフッ素化を起こさず、6,6'位のみを選択的にフッ素置換することができた。

α, α -トレハロースは対称型分子であるため、これに対する反応も両方のグルコース残基に同等に進行すると考えがちであるが、実際には不均等に反応し非対称の化合物を与えることがある。 α, α -トレハロースのジ-O-ベンジリデン誘導体6のトシル化では、40℃で20時間反応させると2,2',3'-トリ-O-トシル誘導体7が選択的に収率よく得られたが、テトラ置換体が主生成物となるためには1週間を要した。この非対称置換体7を利用し2位と2'位の立体化学の異なるデオキシ糖14を合成した。13が生成する際、副生成物としてエポキシドが逆方向に開環して生成した3,3'-ジ-デオキシ誘導体も得られた。

結晶水をもつ α, α -トレハロースの有機溶媒に対する溶

解性は極めて乏しく、塩化ベンジルと水酸化アルカリによる α, α -トレハロースのベンジル化は容易ではなかった。15-17のような部分保護体を単離することができたが収率は高々10%であった。そこで、溶媒への溶解性の向上と未保護のヒドロキシル基の位置を限定する目的でジ-O-ベンジリデン誘導体6の部分ベンジル化を行った。結果の項に述べたように、用いる水酸化アルカリや反応条件を選ぶことにより、選択性よく部分保護体18, 19, 20, 22を得ることができた。

これらの部分保護 α, α -トレハロース誘導体の α -グリコシル化には、報告者が以前に開発した選択的 α -グリコシル化法⁷⁾を試みた。その方法は、反応性に乏しいヒドロキシル基にも適用可能であるので、良好な収率で目的とする三糖および四糖の保護体を得ることができた。また、 β -グリコシル化は汎用されているKoenigs-Knorr反応を利用し収率よく目的物を得た。保護基は、ナトリウムメトキシドによるエステル交換反応および水酸化パラジウムを触媒とする接触還元により定量的に除去し、遊離のオリゴ糖を得た。

含水率の経時変化をいくつかのオリゴ糖について調べたところ、顕著な増加傾向を示したが、 α, α -トレハロースではほとんど増加しなかったことから、 α, α -トレハロースの2 または3 にグルコース残基が結合した形のオリゴ糖には保水作用が期待できそうである。これはあくまで予備実験の結果であり、さらに精密な保水性の測定を要することはいうまでもない。

(参考文献)

- 1) 日本化学会編, “化学総説 No.40, 味とにおいの分子認識”, 学会出版センター, 1999, pp50-60.
- 2) Kurimoto M, Nishimoto T, Nakada T, Chaen H, Fukuda S, Tsujisaka Y, *Biosci. Biotech. Biochem.*, **61**, 699-703, 1997.
- 3) Wallace PA, Minnikin DE, *Carbohydr. Res.*, **263**, 43-59, 1994.
- 4) Boucha M, Gelas J, *Carbohydr. Res.*, **305**, 17-25, 1997.
- 5) Liptak A, Jodal I, Nanasi P, *Carbohydr. Res.*, **44**, 1-11, 1975.
- 6) Mori Y, Morishima N, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 2061-2067, 1993.
- 7) Koto S, Morishima N, Owa M, Zen S, *Carbohydr. Res.*, **130**, 73-83, 1984.
- 8) Morishima N, Koto S, Oshima M, Sugimoto A, Zen S, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **56**, 2849-2850, 1983.
- 9) Koto S, Takenaka K, Morishima N, Sugimoto A, Zen S, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 3603-3604, 1984.
- 10) Mori Y, Morishima N, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **67**, 236-241, 1994.
- 11) Middleton WJ, *J. Org. Chem.*, **40**, 574-577, 1975.
- 12) Tsuchiya T, *Adv. Carbohydr. Chem. Biochem.*, **48**, 91-277, 1990.
- 13) Mori Y, Morishima N, *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 826-828, 1992.