# コスメトロジー素材に向けてのアロエ*C*-グリコシルクロモン類の高機能化

神戸大学大学院理学研究科
林　昌彦

Isolation and determination of structure of acacetin-7-*O*-β-D-galactopyranoside, a natural flavonoid isolated from flower heads of *Chrysanthemum morifolium*, has been reported in 1994. We achieved the total synthesis of compound acacetin-7-*O*-β-D-galactopyranoside by employing a one-pot synthesis of the aglycon. The key reactions in this approach include the modified Baker-Venkataraman reaction and regio- and stereoselective *O*-glycosylation. Furthermore, we synthesized 3-feruloyl-γ-quinide and examined the glycosidation using 1-fluoro sugar.

## 1. 緒　言

フラボノイド類は自然界、特に植物界に多く存在し、現在7000種を超える報告がある。フラボノイドの基本骨格は図1のように示される[1)]。

フラボノイドの中には糖と結合した配糖体の形で存在するものも多く、*O*-グリコシドあるいは*C*-グリコシドの形で存在する。*O*-グリコシドの代表として、グアイヤペリン、チュリパニン、アピゲニン4'-グリコシドおよびアカセチン-7-β-D-ガラクトピラノシドの構造を図2に示す。

一方、*C*-グリコシドには、ビテキシン、イソビテキシン、オリエンチン、マンギフェリンなどが知られている(図3)。

一般にフラボノイドのようなポリフェノール類は抗酸化作用がある。さらに配糖化することによって非糖化合物単体に比べ生体への吸収効率が高く、生理活性が高くなる。さらに、単体の糖、あるいは非糖化合物にはない生理活性を獲得できる可能性もある。そこで、本研究では、コスメトロジー素材に向けてフラボノイドの配糖化研究を行った。

図1　フラボノイドの基本骨格

図2　代表的なフラボノイド*O*-グリコシドの構造

図3　代表的なフラボノイド*C*-グリコシドの構造

High performance of alone *C*-glycosyl chromone towards cosmetology
Masahiko Hayashi
Graduate School of Science, Kobe University

## 2. 実　験

まず、代表的なフラボノイド*O*-グリコシドとしてアカセチン-7-β-D-ガラクトピラノシドの合成を行い、次に、これまでに配糖化の報告例のない3-フェルロイル-γ-キニドの合成および、そのモデル化合物の配糖化実験を行った。

## 3. 結果および考察

### 3. 1. アカセチン-7-β-D-ガラクトピラノシドの合成

アグリコン部分は改良型Baker-Venkataraman転位反応[2,3]を用いて式1の方法で合成した。

次に、配糖化の際に、グリコシル供与体として用いる1-フルオロ糖はHF-ピリジンあるいはDASTを用いて調製した(式2および表1)[4]。

種々のルイス酸触媒を用いて配糖化を検討した結果、表2、エントリー4に示したように、グリコシル供与体としてβ-ガラクトピラノシドを用い、塩化メチレン中、ルイス酸として三フッ化ホウ素を用いた場合に、収率78%、α/β=3:97で目的とする配糖化生成物が得られた。最後に、アセチル基を脱保護し、アカセチン-7-β-D-ガラクトピラノシド(図4)の合成を完了した(式3および表2)。

天然から得られたもの(文献5)と今回合成した化合物の物性値を表3にまとめる。天然からでは未報告の物性も今回の合成品で明らかにできた。

### 3. 2. 3-フェルロイル-γ-キニドの合成

Hofmannらの方法[6]を参考に、適宜改良を加えながら、スキーム1の方法で、3-フェルロイル-γ-キニドを合成した。

式1

式2

Table 1　Fluorination of *O*-pentaacetylated-*α*-D-galactopyranoside

| Entry | Fluorinating agent | Solvent | Yield (%)[a] | α/β[b] |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 70% HF-pyridine | No solvent | 82 | 96/4 |
| 2 | DAST | $CH_2Cl_2$ | 87 | 67/33 |

[a] Isolated yield. [b] Determined by $^1$H NMR analysis.

式3

Table 2　Glycosidation using lewis acid catalyst

| Entry | Anomeric config. of 1-F sugar | Solvent | Lewis acid | Yield (%)[a] | α/β[b] |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | α | $CH_2Cl_2$ | $BF_3.Et_2O$ | 68 | 12:88 |
| 2 | α | $CH_2Cl_2$ | $SnCl_4$ | 64 | 16:84 |
| 3 | β | $CH_2Cl_2$ | $ZnCl_2$ | 76 | 4:96 |
| 4 | β | $CH_2Cl_2$ | $BF_3.Et_2O$ | 78 | 3:97 |
| 5 | α and β (1:1) | $CH_3CN$ | $ZnCl_2$ | 69 | 8:92 |

[a] Isolated yield after column chromatography. [b] Ratio was determined by $^1$H NMR analysis.

図4

Table 3　Comparison between the spectral data of acacetin-7-*O*-*β*-D-galactopyranoside obtained from natural sources and synthetic acacetin-7-*O*-*β*-D-galactopyranoside.

| Parameter | Natural product[2] | Synthetic product |
|---|---|---|
| Mp (°C) | 254 – 256 | 251 – 254 |
| $[\alpha]_D^T$ | Nd | +32.37 (*c*1.0 $CHCl_3$) |
| MS (*m/z*) | 446 ($M^+$) | 446.87 $(M+H)^+$ |
| IR ($cm^{-1}$) | Nd | 1595, 1645, 2930 |
| Elemental analysis | Nd | Anal. Calcd for $C_{22}H_{22}O_{10}$: C, 59.19; H, 4.97. Found: C, 58.98; H, 4.78. |
| $^1H$ NMR (DMSO) | δ 8.04 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-2`, 6`), 7.14 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-3`, 5`), 6.97 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-8), 6.86 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-6), 6.44 (1H, s, H-3), 5.1 – 3.2 (m, galactosy), 3.86 (3H, s, $OCH_3$, 4`). | δ 8.04 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2`, 6`), 7.14 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, H-3`, 5`), 6.97 (1H, s, H-8), 6.86 (1H, s, H-6), 6.49 (1H, s, H-3), 5.7 – 3.7 (m, galactosy), 3.41 (3H, s, $OCH_3$, 4`). |
| $^{13}C$ NMR (DMSO) | Nd | δ 22.51, 38.87, 40.13, 55.31, 113.38, 129.34, 161.58, 167.45, 171.53. |

Nd = No data.

Scheme 1

### 3. 3. 3-フェルロイル-γ-キニドのモデル化合物の配糖化実験

3-フェルロイル-γ-キニドの配糖化(グリコシル化反応)を行うにあたり、下に示すスキーム2からアグリコンとして*o*-メトキシフェノールをモデル化合物としてグリコシル化反応の検討を行った。

その結果、*O*-グリコシドと*C*-グリコシドが5:4の比率で合計収率90%で得られた。*O*-グリコシド、*C*-グリコシドいずれもα体のみが得られた。

ここで、*O*-グリコシドと*C*-グリコシドが得られた理由は次のように説明できる。ルイス酸である三フッ化ホウ素が1-フルオロ糖を活性化し、生じたオキソカルベニウムイオンに対してフェノールのヒドロキシ基が求核攻撃をし、まず、*O*-グリコシドが生成する。三フッ化ホウ素はこのフェノキシドも活性化し、アノメリック炭素(C)とフェノキシドの酸素(O)結合を切断し、オルト位のベンゼン環上の炭素が求核攻撃をすることによって、*C*-グリコシドが生成する(スキーム3)。

Scheme 2

式4

Scheme 3

## 4. 総　括

本研究によりフラボノイド配糖体のうち*O*-グリコシドの一つアカセチン-7-β-D-ガラクトピラノシドの立体選択的全合成を達成した。さらに、3-フェルロイル-γ-キニドの合成およびそのモデル化合物の配糖化実験を行った。今後、身体および環境にやさしいこれらのフラボノイド配糖体がコスメトロジー素材として利用されることを期待している。

**謝　辞**

本研究は公益財団法人コスメトロジー研究振興財団のご援助により遂行することができました。深く感謝申し上げます。

**（引用文献）**

1）武田幸作、齋藤規夫、岩科司,:植物色素フラボノイド, 文一総合出版, 2013.

2）Baker, W. *J. Chem. Soc.*, 1381-1389 (1933).

3）Mahal, H. S.; Venkataraman, K. *J. Chem. Soc.*, 1767-1771 (1934).

4）Hashimoto, S.; Hayashi, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.*, ***25***, 1379-1383 (1984).

5）Hu, C.-Q.; Chen, K.; Shi, Q.; Kilkuskie, R. E.; Cheng, Y.-C; Lee, K.-H. *J. Nat. Prod.*, ***57***, 42-51 (1994).

6）Frank, O.; Zehentbauer, G.; Hofmann, T.; *Eur. Food Res. Technol.* ***222***, 492-508 (2006).