

## 새로운 코직산 유도체의 합성과 티로시나제 저해활성

김지연 · 임세진\*

동덕여자대학교, 약학대학

(Received December 31, 1998)

### Synthesis of Novel Kojic Acid Derivatives and Their Tyrosinase Inhibitory Activities

Jeeyeon Kim and Sejin Lim\*

College of Pharmacy, Dongduk Women's University, Seoul 136-714, Korea

**Abstract**—Four derivatives of kojic acid were synthesized and their inhibitory activities against tyrosinase were evaluated. The C-2 hydroxymethyl and C-7 hydroxyl of kojic acid were replaced by carboxylate and amine, respectively. These derivatives were coupled to L-phenylalanine, producing two amide compounds. The carboxylate derivative (3), its amide compound (5), and the amine derivative (7) were weak inhibitors. The amide compound (9) where amine derivative (7) coupled to L-phenylalanine showed strong inhibitory activity ( $IC_{50}=24.6 \mu M$ ) comparable to kojic acid.

**Keywords** □ Kojic acid derivatives, tyrosinase inhibitory activity.

코직산(kojic acid, 5-hydroxy-2-hydroxymethyl-4H-pyrone-4-one)은 *Aspergillus*와 *penicillium*종의 진균으로부터 생성되는 대사산물이다.<sup>1)</sup> 지금까지 알려진 코직산의 활성으로는 항균작용과<sup>2)</sup> 멜라닌생합성 저해작용이<sup>3)</sup> 있는데, 후자의 활성이 우수하여 화장품의 피부미백성분으로 널리 사용된다.<sup>4)</sup> 코직산은 멜라닌의 생합성 경로에 관여하는 티로시나제(tyrosinase)를 저해함으로써 멜라닌 생합성을 억제하며, 티로시나제 활성부위의  $Cu^{2+}$  이온에 작용하여 효소활성을 저해한다.<sup>5)</sup> 코직산의 효력과 안정성을 향상시키고 약물동력학적 성질을 개선하기 위해 고분자 다수의 유도체가 합성되었는데, 주로 7번 탄소의 일차 수산기를 에스테르,<sup>6-9)</sup> 에테르,<sup>10)</sup> phosphate,<sup>11)</sup> 글리코시드<sup>12)</sup> 등으로 변환시킨 유도체가 합성되었다. 본 연구에서는 코직산의 2번탄소 히드록시메틸기를 카르복실기로 전환하고, 7번탄소 수

산기를 아민기로 각각 전환한 유도체를 합성하였으며, 이 두 유도체에 소수성 아미노산인 L-페닐알라닌을 커플링한 아마이드 화합물을 합성하였다. 합성된 코직산 유도체들의 티로시나제 저해활성을 측정하였다.

#### 실험방법

**시약 및 기기** - 본 실험에 사용된 시약들은 Aldrich사와 Fluka사의 것을 사용하였으며 각종 용매는 일체특급시약을 사용하였다. 디클로메탄(DCM)은  $CaH_2$  존재하에 증류하여 수분을 제거하였고, dicyclohexylcarbodiimide(DCC)는 진공증류하여 정제한후 사용하였다.  $^1H$  NMR과  $^{13}C$  NMR spectra는 Bruker DPX400 spectrometer를 사용하여 얻었으며,  $CDCl_3$ 의 경우 내부표준물질로 tetramethylsilane(TMS)을 사용하였고, deuterated dimethylsulfoxide(DMSO- $d_6$ )와  $CD_3OD$ 의 경우 잔류해 있는 DMSO와 메탄올을 internal reference로 하였다. Chemical shift는  $\delta$ 단위로 나타내었다. Mass spectra는 Finnigan Mat TSQ

\* 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로  
(전화) 02-940-4526 (팩스) 02-940-4195  
e-mail: sl@www.dongduk.ac.kr

700을 사용하여 얻었다. TLC는 Merck 60F<sub>254</sub> 실리카겔 plate를 사용하였으며, UV lamp(254 nm)를 사용하거나 7% phosphomolybdic acid의 에탄올용액을 사용하여 시각화 하였다. 칼럼 크로마토그래피는 실리카 겔(Merck, 230~400 mesh)을 사용하였다. 흡광도는 UV/VIS Spectrophotometer(JASCO V-530)로 측정하였다.

#### 5-Benzoyloxy-2-hydroxymethyl-4-pyrone (1)의 합성

- 코직산 1.21 g(10 mmol)을 90°C에서 메탄올 25 ml에 녹인후, NaOH 0.48 g(12 mmol)의 용액을 가한 후 benzyl chloride 1.25 ml(1.08 mmol)를 넣고 90°C에서 5시간 환류하였다. 용매를 제거한 후 빙수에 가하고, 이후 생성된 고체를 여과하여 1.692 g(73%)을 얻었다.

Tlc(MeOH : DCM=1:9) R<sub>f</sub> 0.67; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.44(s, 2H, C<sub>7</sub>-H), 5.04 (s, 2H, benzyl H), 6.51 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H), 7.34(m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.52(s, 1H, C<sub>6</sub>-H); <sup>13</sup>C NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 60.19, 71.45, 112.05, 129.04, 137.04, 142.14, 147.48, 168.90, 174.09; MS(z/e) 232.1(M<sup>+</sup>)

#### 5-Benzoyloxy-4-pyrone-2-carboxylic acid (2)의 합성

- CrO<sub>3</sub> 8.9 g(89 mmol)을 물 20 ml에 녹인후 c-H<sub>2</sub>-SO<sub>4</sub>(97%) 76.7 ml를 가하고, 전체 부피가 33 ml가 되도록 물을 가하여 Jones reagent를 만들었다. 화합물 1 465 mg(2 mmol)을 acetone 70 ml에 녹인후 ice bath(0°C)에서 30분간 방치하였다. Jones reagent도 30분간 ice bath에 방치한후 1.48 ml를 30분에 걸쳐 가하였다. 0°C에서 2시간 45분간 교반한후 이소프로필 알콜 1.5 ml를 가하고 실온에서 1시간 더 교반하였다. 여과후 여액을 모아서 용매를 제거하고 건조후, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(10~50% gradient MeOH/CHCl<sub>3</sub>)로 분리하여 380 mg(77%)을 얻었다.

Tlc(BuOH : AcOH : H<sub>2</sub>O=4:1:1) R<sub>f</sub> 0.41; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.94 (s, 2H, benzyl H), 6.73 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H), 7.38(m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 8.11 (s, 1H, C<sub>6</sub>-H); <sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 71.44, 115.32, 129.16, 137.12, 141.82, 148.24, 161.70, 175.21

#### 5-Hydroxy-4-pyrone-2-carboxylic acid (3)의 합성

- 화합물 2 380 mg과 10% Pd/C 120 mg을 MeOH 7 ml에 녹인후 수소기류하에서 2.5시간 교반하였다. 여과한후 여액을 감압증류하여 제거하고 진공건조한 후 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(0~10% MeOH/

CHCl<sub>3</sub>)로 분리하여 73 mg(65%)을 얻었다.

Tlc(MeOH : CHCl<sub>3</sub>=1:5) R<sub>f</sub> 0.5; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.88(s, 1H, C<sub>3</sub>-H), 8.13(s, 1H, C<sub>6</sub>-H); <sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 17.66, 21.79, 117.11, 144.66, 148.70, 179.87

#### N-(5-Benzoyloxy-4-pyrone-2-carboxyl)-L-phenylalanine benzyl ester (4)의 합성

- 화합물 2 441 mg(1.176 mmol)와 N-hydroxybenzotriazole(HOBT) 206.88 mg(1.53 mmol)을 DMF 10 ml에 녹이고 여기에 DCM 20 ml와, DCC 403 mg(1.954 mmol)를 가한후 0°C에서 30분간 교반하였다. 이 혼합물에 H-Phe-OBzl 499 mg(1.954 mmol)과 N-methylmorpholine(NMM) 0.22 ml(1.95 mmol)을 가하여 0°C에서 1시간 교반하고, 실온에서 36시간 더 교반하였다. 여과후 DCM과 5% citric acid용액을 가하여 추출하고 유기층을 10% NaHCO<sub>3</sub> 용액, brine으로 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 감압증류하여 용매를 제거하였다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(0~40% EtOAc/toluene)로 분리하여 295 mg(52%)을 얻었다.

Tlc(톨루엔 : EtOAc=1:1) R<sub>f</sub> 0.60; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.19(d, 2H, J=5.8 Hz, β-H), 5.10(m, 5H, α-H), 7.05 (m, 1H, C<sub>3</sub>-H), 7.29(m, 15H, aromatic H, 2x benzyl H), 7.49(s, 1H, C<sub>6</sub>-H)

#### N-(5-Hydroxy-4-pyrone-2-carboxyl)-L-phenylalanine (5)의 합성

- 화합물 4 295 mg과 10% Pd/C 170 mg을 methanol 7 ml에 녹이고, 수소기류하에서 4.5시간 교반하였다. 여과하고 감압증류하여 용매를 제거하고 진공에서 건조한 후 메탄올과 EtOAc를 사용하여 재결정하여 37 mg(21%)을 얻었다.

Tlc(MeOH : CHCl<sub>3</sub>=3:7) R<sub>f</sub> 0.5; <sup>1</sup>H NMR(CD<sub>3</sub>-OD) δ: 3.31(m, 2H, β-H), 4.89(s, 1H, α-H), 5.48 (s, 1H, C<sub>3</sub>-H), 7.19(s, 5H, aromatic H), 7.91(s, 1H, C<sub>6</sub>-H); <sup>13</sup>C NMR(CD<sub>3</sub>OD) δ: 10.79, 17.20, 35.32, 45.33, 57.88, 123.79, 125.90, 126.97, 135.38, 196.085; MS(z/e) 390.08(M<sup>+</sup>)

#### 2-Aminomethyl-5-benzoyloxy-4-pyrone (6)의 합성

- 화합물 1 232 mg(1 mmol)을 DMF 1 ml에 녹인후 29% aq. NH<sub>4</sub>OH 2.68 ml를 가하고 실온에서 54시간 교반하였다. 클로로포름 100 ml와 증류수 30 ml를 가하여 추출한후, 수층에 10% HCl를 적가하여 pH를 10으로 하여 백색의 침전을 얻었다. 이를 여과 건조하여 53 mg(30%)을 얻었다.

Tlc(BuOH : AcOH : H<sub>2</sub>O=4:1:1) R<sub>f</sub> 0.49; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.30(s, 2H, C7-H), 4.97(s, 2H, benzyl H), 6.06(s, 1H, C<sub>3</sub>-H), 7.27~7.38(m, 7H, NH<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ: 60.17, 71.20, 112.96, 122.96, 128.73, 138.18, 148.00, 148.81, 173.19; MS (z/e) 231.2 (M<sup>+</sup>)

**2-Aminomethyl-5-hydroxy-4-pyrone (7)의 합성** - 화합물 **6** 490 mg과 10% Pd/C 120 mg을 MeOH 7 ml에 녹인후 수소기류하에서 2.5시간 교반하였다. 여과후 용매를 제거하고, 진공에서 건조한 후, 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(0~10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>)로 분리하여 73 mg(21%)을 얻었다.

Tlc(MeOH : CHCl<sub>3</sub>=1:5) R<sub>f</sub> 0.5; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.32(m, 2H, C<sub>7</sub>-H), 6.08(s, 1H, C<sub>3</sub>-H), 7.21(s, 1H, C<sub>6</sub>-H); <sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 22.55, 38.46, 58.69, 107.76, 145.36, 146.618; MS(z/e) 158.0 (M<sup>+</sup>)

**2-(tert-Butyloxycarbonyl-L-phenylalanyl)aminomethyl-5-benzyloxy-4-pyrone (8)의 합성** - Boc-Phe-OH 855 mg(3.22 mmol)과 HOBT 565.7 mg(4.19 mmol)에 DMF 20 ml와 DCM 30 ml를 가하여 녹인후 DCC 730 mg(3.54 mmol)을 가하고 0°C에서 30분간 교반하였다. 이 혼합물에 화합물 **6** 820 mg(3.54 mmol)과 NMM 0.39 ml(3.54 mmol)을 가하고 0°C에서 1시간 교반하고, 실온에서 36시간 더 교반하였다. 여과후 DCM 과 5% citric acid로 추출하고, 유기층을 10% NaHCO<sub>3</sub> 용액, brine으로 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조하고 감압증류하여 용매를 제거하였다. 진공에서 건조한후 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(0~10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>)로 분리하여 1.306 g(63%)을 얻었다.

Tlc(MeOH : CHCl<sub>3</sub>=15:85) R<sub>f</sub> 0.7; <sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.27(s, 9H, Boc), 3.07(m, 2H, β-H), 4.49(m, 1H, α-H), 5.04(m, 5H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>5</sub>-benzyl H, C<sub>7</sub>-H<sub>2</sub>), 7.18(m, 10H, aromatic H), 7.33(s, 1H, C<sub>6</sub>-H)

**5-Hydroxy-2-(L-phenylalanyl)aminomethyl-4-pyrone (9)의 합성** - 화합물 **8** 490 mg과 10% Pd/C 120 mg을 MeOH 7 ml에 녹인후 수소기류하에서 2시간 교반하였다. 여과하고 여액을 감압증류하여 용매를 제거하고, 진공에서 건조한 후 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(0~10% MeOH/CHCl<sub>3</sub>)로 분리하여 73 mg(30%)의 2-(tert-Butyloxycarbonyl-L-phenylalanyl)aminomethyl-5-hydroxy-4-pyrone을 얻었다. TLC(MeOH :

CHCl<sub>3</sub>=1:5) R<sub>f</sub> 0.5. 2-(tert-Butyloxycarbonyl-L-phenylalanyl)aminomethyl-5-hydroxy-4-pyrone 73 mg을 DCM 1 ml에 녹이고 TFA 1 ml를 가하여 4시간 교반하고, 감압증류하여 용매를 제거하고, 진공에서 건조하여 TFA염으로 99 mg(100%)을 얻었다.

Tlc(MeOH : CHCl<sub>3</sub>=1:5) R<sub>f</sub> 0.15; <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.07(2H, β-H), 3.34(1H, α-H), 4.03(2H, C<sub>7</sub>-H), 7.20~7.35(7H, C<sub>3</sub>-H, C<sub>6</sub>-H, aromatic H); <sup>13</sup>C NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 32.95, 38.43, 52.50, 126.06, 127.50, 134.10, 155.49, 156.83, 157.47, 169.42, 177.74, 199.93; MS(z/e) 480.0(M<sup>+</sup>)

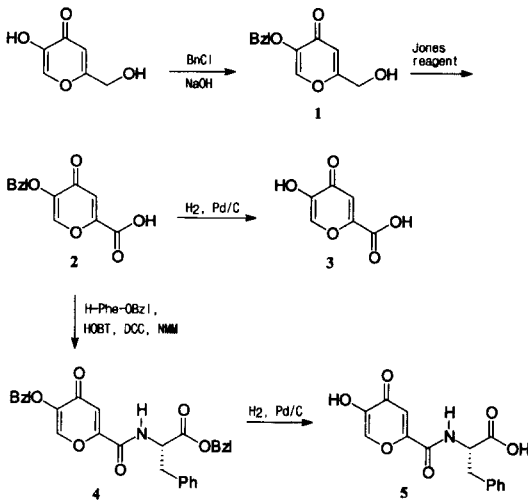
**티로시나제 저해활성 측정**<sup>13)</sup> - 티로시나제(mu-shroom)는 Sigma Chemical Co.에서 구입하여 사용하였다. 30°C에서 10분간 미리 항온처리한 초산완충용액(pH 6.8) 1.05 ml와 0.3 mg/ml 티로시나제(1.66 mM) 1 ml, 그리고 시료용액(완충용액 또는 10% DMSO/완충용액에 용해) 0.9 ml를 큐벳에 넣고 혼합하였다. 여기에 480 units/ml의 티로시나제 용액 0.05 ml를 가하고 마이크로피펫으로 잘 혼합한후 30°C에서 10분간 배양하고 475 nm에서 흡광도를 측정하였다. Control에서는 시료용액 대신 완충용액을 사용하였으며, 다음식에 의해 IC<sub>50</sub>값을 계산하였다:

$$\% \text{활성} = 100 / (1 + [I] / IC_{50})$$

% 활성은 여러가지 농도의 저해제를 가하여 얻은 효소활성값을 control의 효소활성에 대한 백분율로 표시한 값이며, [I]은 저해제의 농도이다. IC<sub>50</sub>값은 Marquardt algorithm을 이용하여 non-linear least squares regression으로 구하였다.<sup>14)</sup>

## 결과 및 고찰

코직산의 4번 위치 케톤기와 5번 위치 페놀성 수산기는 금속과 반응할 때 필수적 역할을 하므로 이를 변경하면 티로시나제 저해활성을 쉽게 잃을 수 있다. 지금까지 알려진 코직산유도체들은 주로 7번 위치 수산기를 에스테르로 변경한 화합물인데, 그 구조-활성 상관관계에 의하면 일반적으로 소수성이 클수록 저해활성도 증가한다. 코직산의 7번 위치 수산기에 Z-아미노산을 에스테르로 도입하면 활성이 증가하는데 Z-Ala-OH를 도입하면 5배 증가하지만 Z-Phe-OH를 도입하면 82배 증가한다.<sup>15)</sup> 코직산의 7번 위치 수산기에 urethan형으로

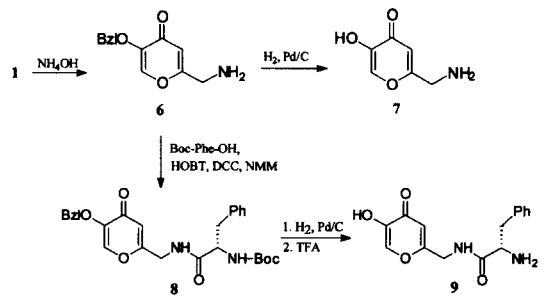


**Scheme I**—Synthesis of kojic acid carboxylate derivative and its amide compound.

아미노산을 결합하였을 경우 알라닌을 도입하면 코직산과 활성이 동등하나 페닐알라닌을 도입하면 활성이 3배 증가한다.<sup>7)</sup> 본 실험에서는 지금까지 보고된 코직산 화합물과 달리 2번위치의 히드록시메틸기를 카르복실기와 아미노메틸기로 각각 전환하고, 여기에 페닐알라닌을 아마이드결합으로 도입하였다.

코직산의 2번 위치의 히드록시메틸기에 카르복실기를 도입하기 위하여 우선 5번 위치의 페놀성 수산기를 선택적으로 벤질 보호하였다(Scheme I). 화합물 1은 코직산의 7번 위치에 있는 1차 수산기를 THP로 보호한후 5번 위치의 수산기에 벤질기를 도입하고 그후 THP를 탈보호하여 얻기도 하였으나 과정이 길고 마지막 탈보호과정의 수율이 71%로 낮아 이 방법 대신 5번 위치의 수산기를 직접 benzyl chloride를 사용하여 보호하였다(73% 수율). 2번 위치의 히드록시 메틸기를 Jones reagent로 산화하여 화합물 2를 77%의 수율로 얻고, 촉매 수소화반응으로 탈보호하여 화합물 3을 얻었다. 화합물 2의 카르복실기를 HOBT와 DCC를 사용하여 활성화시킨 후 H-Phe-OBzl과 반응시켜 52%의 수율로 화합물 4를 합성하고, 촉매 수소화반응으로 벤질기를 제거하여 화합물 5를 합성하였다.

코직산 7번 위치의 수산기를 아민기로 전환하기 위하여 화합물 1에 암모니아수를 반응시켜 30%의 수율로 화합물 6을 합성하고, 촉매 수소화반응으로 벤질기를 제거하여 화합물 7을 얻었다(Scheme II). Boc-Phe-OH와 화합물 6을 DCC와 HOBT를 사용하여 커플링



**Scheme II**—Synthesis of kojic acid amine derivative and its amide compound.

**Table I**—Inhibitory activities of kojic acid derivatives against tyrosinase

Compound	IC <sub>50</sub> (μM)
3	1,300
5	3,100
7	206.4
9	24.6
Kojic acid	22.9

하여 63%의 수율로 화합물 8을 합성하고, Pd촉매를 사용한 수소화반응에 의해 벤질기를 제거한후, trifluoroacetic acid(TFA)로 Boc기를 제거하여 화합물 9를 합성하였다.

합성된 코직산 유도체들의 티로시나제 저해활성을 측정된 결과 카르복실산 유도체(3)와 아민유도체(7)의 IC<sub>50</sub>는 각각 1,300과 206.4 μM로서 코직산의 2번 위치에 극성이 높은 카르복실산 이나 아미노메틸기를 도입하면 활성이 크게 저하됨을 알 수 있다(Table 1). 카르복실산 유도체에 페닐알라닌을 도입하였을 때(화합물 5) IC<sub>50</sub>가 3,100 μM로서 활성이 더욱 저하되었다. 화합물 5는 화합물 3보다 소수성이 높아 활성도 더 클것으로 예상되었으나 오히려 작았는데 이는 화합물 5의 분자구조가 경직되어 있고 효소활성부위 친화도가 낮은데 기인하는 것으로 추정된다. 코직산의 7번 위치 수산기에 페닐알라닌을 urethane형으로 결합한 화합물도 역시 카르복실기를 함유하나 활성은 코직산만큼 높는데<sup>7)</sup> 이 화합물은 화합물 5에 비해 원자 두개만큼 더 길고, 에스테르 구조로서 더 유연하다. 화합물 5는 카르복실산이 직접 pyrone환에 결합되어 있고 여기에 페닐알라닌이 아마이드결합으로 도입되어 비교적 경직된 구조를 지닌다. 코직산의 아민유도체 에 페닐알라닌을 결합하였을 때 활성이 크게 증가하였는데, 화합물 9는 IC<sub>50</sub>가 24.6 μM로서 활성이 아민유도체보다 약 8배 높

으며 코직산과 동등하였다. 화합물 9는 초산완충용액 (pH 6.8)에 대한 용해도에 있어서 화합물 3, 5, 7 보다 높아 기존의 코직산유도체가 가진 낮은 용해도의 단점을 극복할 수 있으리라 기대된다.

## 결 론

코직산의 2번위치에 있는 히드록시메틸을 카르복실기로 산화하여 카르복실산 유도체(3)를 합성하고, 7번위치의 수산기를 아민기로 치환하여 아민 유도체(7)를 합성하였다. 화합물 3의 카르복실기에 소수성 아미노산인 페닐알라닌을 커플링하여 화합물 5를 합성하고, 화합물 7의 아민기에 페닐알라닌을 커플링하여 화합물 9를 합성하였다. 합성한 카르복실산 유도체(3)와 아민 유도체(7)는 IC<sub>50</sub>가 1,300 μM과 206.4 μM로서 티로시나제에 대하여 낮은 저해활성을 나타내었다. 페닐알라닌과 커플링한 2종의 아미드화합물중 화합물 5는 IC<sub>50</sub>가 3,100 μM이었으나, 화합물 9는 IC<sub>50</sub>가 24.6 μM로서 화합물 7보다 활성이 8.4배 높았으며 코직산과 활성이 동등하였다.

## 문 헌

- Parrish, F. W., Wiley, B. J., Simmons, E. G., Long, L., Jr. : Production of aflatoxins and kojic acid by species of *Aspergillus and Penicillium*. *Appl. Microbiol.* **14**, 139 (1966).
- Saruno, R., Kato, F., Ikeno, T. : Kojic acid, a tyrosinase inhibitor from *Aspergillus albus*. *Agric. Biol. Chem.*, **43**(6), 1337 (1979).
- Ohyama, Y. : Melanogenesis-inhibitory effect of kojic acid and its action mechanism. *Fragrance J.* **6**, 53 (1990).
- Obara, Y., Ito, T., Hizu, Y. : Cosmetic skin whitening by food containing kojic acid and its esters. *Jpn. Kokai Tokyo Koho*, 137253 (1985).
- Winkler, M. E., Lerch, K., Solomon, E. I. : Competitive inhibitor binding to the binuclear copper active site in tyrosinase. *J. Am. Chem. Soc.* **103**, 7001 (1981).
- Whitening cosmetic material contains kojic acid and guanosine-3'-5'-cyclic monophosphate. JP 01121206 (1989).
- Kobayashi, Y., Kayahara, H., Tadasa, K., Tanaka, H. : Synthesis of N-kojic-amino acid and N-konic-amino acid-kojiolate and their tyrosinase inhibitory activity. *Bioorg. Medicin. Chem. Lett.* **6**(12), 1303 (1996).
- Tomita, I., Mitsuhashi, K., Endo, T. : Synthesis and radical polymerization of styrene derivative bearing kojic acid moieties. *J. Pol. Sci. Pt. A-Pol. Chem.* **34**(2), 271 (1996).
- 하용호, 유성운, 김동섭, 임세진, 최영욱 : 멜라닌생성 억제제인 코직산 모노스테아레이트의 가수분해와 피부투과특성 및 *in vivo*미백효과. *약학회지.* **42**(1), 39 (1998).
- Pharmaceutical compsn. contg. kojic acid for treatment of endogenous chloasma, senile moles, sunlight-induced moles or pigmented-spot after inflammation. EP-417632 (1990).
- Kojic acid phosphate(s) for external skin care prepd. from 7-hydroxy (un)protected kojic acid halide in organic solvent followed by hydrolysis. JP 61289086 (1986).
- Nishimura, T., Kometani, T., Takii, H., Terada, Y., Okada, S. : Comparison of some properties of kojic acid glucoside with kojic acid. *J. Jpn. Soc. Food Sci. Tech.* **42**(8), 602 (1995).
- Shimizu, K., Kondo, R., Sakai, K., Lee, S., Sato, H. : The inhibitory components from *Artocarpus incisus* on melanin biosynthesis. *Planta Med.* **64**, 408 (1998).
- Marquardt, D. W. : An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters. *J. Soc. Ind. Appl. Math.* **11**, 431 (1963).
- Kobayashi, Y., Kayahara, H., Tadasa, K., Nakamura, T., Tanaka, H. : Synthesis of amino acid derivatives of kojic acid and their tyrosinase inhibitory activity. *Biosci. Biotech. Biochem.* **59**(9), 1745 (1995).