

2019 年度アンチエイジングセンター研究実績・研究成果報告書

所属	薬学部医療薬学科有機薬化学研究室	氏名	田邊 元三
----	------------------	----	-------

課題名	天然資源由来新規アンチエイジングシーズの簡便合成法の確立および構造活性相関研究		
研究分担者	氏名	所属	職位
	石川 文洋	薬学部医療薬学科有機薬化学研究室	講師

研究概要

本研究課題では、世界各地で疾病の予防や初期症状の緩和などの生体調節機能を期待して利用されている補完代替医療素材から単離・構造決定された機能の化学的評価を有する分子（機能性成分）の簡便合成法の開発を行う。また、機能性成分をシーズとした高活性な医薬品候補化合物の創製を志向して、ここでは特にメタボリックシンドロームと関連深い糖尿病について、強い食後過血糖抑制効果を有する化合物鑄型としたリード化合物を網羅的に合成し、構造活性相関研究も合わせて実施することを目的とする。

研究成果

Salacinol (1), neosalacinol (2) およびその関連スルホニウム塩は、インドやスリランカの伝統医学、アーユル・ヴェーダにおいて糖尿病の治療に使用されている *Salacia* 属植物から単離された強い α -グルコシダーゼ阻害活性を示す化合物である。関連スルホニウム塩の阻害強度は、糖尿病治療薬 voglibose および acarbose に匹敵することが判明し、特に、neokotalanol (2) の活性が極めて高い。これらのスルホニウム塩は5員環チオ糖の硫黄原子上にポリオール側鎖を備えた新奇な構造を有しており、構造化学的にも国内外で注目され、その合成法が既に報告されている。いずれも、チオ糖 (3) の *S*-アルキル化が鍵反応として用いられているが、ジアステレオ選択性 (dr, 4/1~9/1) が低く、かなりの割合で不都合な立体異性体が生成する欠点を有している。また、その異性体と目的異性体の極性が著しく近似しているため、目的異性体の単離・精製が極めて困難になり高いジアステレオ選択性でスルホニウム塩を合成する手法の確立が急務である。この欠点を解決し、2 の簡便大量供給を目的として、チオ糖 (3) の *S*-アルキル化の原料となるエポキシド (4) を入手容易な天然糖 D-galactose から簡便に合成する方法を確立するとともに *S*-アルキル化について詳細に検討した。その結果、本反応がジアステレオ選択的に進み、目的のスルホニウム塩が高い立体選択性 (dr, ~ca. 30/1) で生成することを見出し、neokotalanol (2) の効率的合成法を確立することに成功した。

研究発表

【原著論文】

- Facile synthesis of neokotalanol, a potent α -glycosidase inhibitor isolated from the Ayurvedic traditional medicine "*Salacia*". Genzoh Tanabe, Satoshi Ueda, Kazuho Kurimoto, Naoki Sonoda, Shinsuke Marumoto, Fumihiro Ishikawa, Weijia Xie, Osamu Muraoka. *ACS Omega*, 2019, 4, 7533-7542.

- 2) Design, synthesis and biological evaluation of nitrate derivatives of sauropunol A and B as potent vasodilatory agents. Lu Lu, Xuemin Rao, Rigang Cong, Chenxi Zhang, Zhimei Wang, Jinyi Xu, Genzoh Tanabe, Osamu Muraoka, Xiaoming Wu, Weijia Xie. *Molecules*, **2019**, *24*, 583.
- 3) A practical route to neokotalanol and its natural analogues, sulfonium sugars with antidiabetic activities. Yuhao Huang, Yunlong Gao, Weigang He, Zihao Wang, Wei Li, Aijun Lin, Jinyi Xu, Genzoh Tanabe, Osamu Muraoka, Xiaoming Wu, Weijia Xie. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 6400-6404.
- 4) Chemical strategies for visualizing and analyzing endogenous nonribosomal peptide synthetase (NRPS) megasynthetases. Fumihiro Ishikawa, Genzoh Tanabe. *ChemBioChem*, **2019**, *20*, 2032-2040.
- 5) An engineered aryl acid adenylation domain with an enlarged substrate binding pocket. Fumihiro Ishikawa, Akimasa Miyana, Hinano Kitayama, Shinya Nakamura, Isao Nakanishi, Fumitaka Kudo, Tadashi Eguchi, Genzoh Tanabe. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, 6906-6910.
- 6) Synthesis of thiazinoimidazoles by lewis acid-catalyzed [3+3] cycloaddition reactions of propargyl alcohols with 2-mercaptoimidazoles. Naoya Mishima, Takahiro Ogawa, Genzoh Tanabe, Osamu Muraoka, Hiroaki Wasada, Noriyuki Hatae, Mitsuhiro Yoshimatsu. *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 3117-3121.
- 7) Precise Probing of Residue Roles by NRPS Code Swapping: Mutation, Enzymatic Characterization, Modeling, and Substrate Promiscuity of Aryl Acid Adenylation Domains. Fumihiro Ishikawa, Maya Nohara, Shinya Nakamura, Isao Nakanishi, and Genzoh Tanabe. *Biochemistry*, **2020**, *59*, 351-363.

【学会発表】

- 1) Facile synthesis of neokotalanol, a potent α -glycosidase inhibitor isolated from the Ayurvedic traditional medicine “*Salacia*”. Genzoh Tanabe, Satoshi Ueda, Kazuho Kurimoto, Naoki Sonoda, Shinsuke Marumoto, Fumihiro Ishikawa, Osamu Muraoka.
27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (27th ISHC), Kyoto, Japan, 2019.9.
- 2) アーユルヴェーダ植物 “サラシア” 由来, α -グルコシダーゼ阻害剤, ネオコタラノールの合成. 林 紗也子, 石川 文洋, 田邊 元三.
第 69 回日本薬学会関西支部総会・大会 (神戸), 2019.10.
- 3) 有機ゲルマニウム化合物 repagermanium は H_2S により誘起される $Ca_v3.2$ T 型カルシウムチャネル活性上昇とマウスにおけるアロディニアを直接的に阻害する. 小池寧々, 杉本果歩, 増田寛志, 島田康弘, 佐藤克行, 中村宜司, 山口浩明, 田邊元三, 丸本真輔, 笠波嘉人, 関口富美子, 川畑篤史.
第 136 回日本薬理学会近畿部会, (枚方), 2019. 11
- 4) タイ天然薬物 “*Melodorum*” 由来ブテノリド類の合成およびそのメラニン産生抑制活性評価. 塩谷 友梨, 石川 文洋, 森川 敏生, 二宮 清文, 田邊 元三.
日本薬学会第 140 年会, (京都), 2020.3.