

## 薬学研究科・生命有機薬化学研究室

### 1. 研究課題名

「補完代替医療素材由来機能性成分の構造活性相関に関する研究」

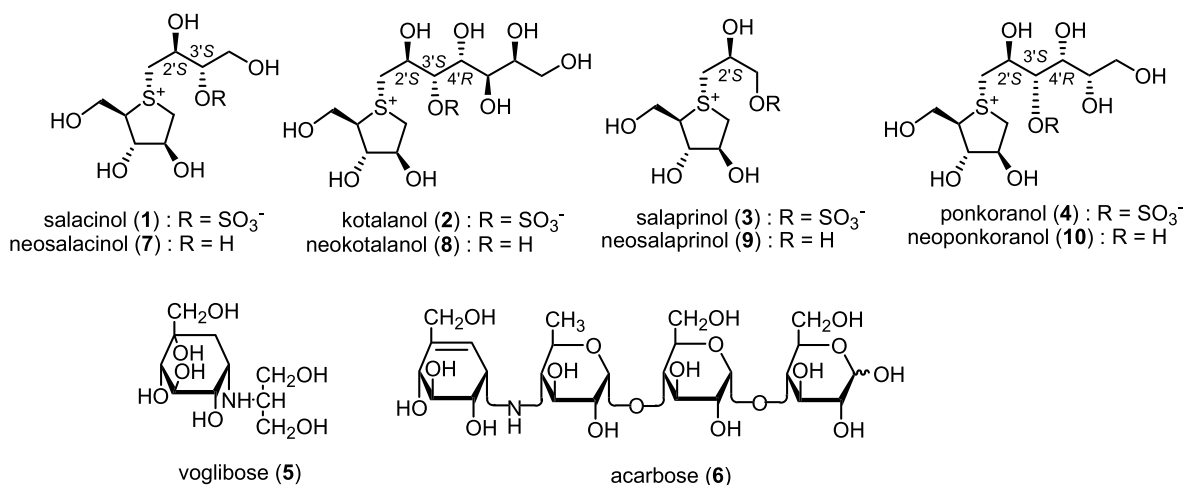
### 2. 研究メンバー

村岡 修	近畿大学薬学研究科・同薬学総合研究所 教授
田邊元三	近畿大学薬学研究科・准教授
Gorre Balakishan	ハイテクリサーチセンター 博士研究員 ハイテクリサーチセンター、リサーチ アシスタント
筒井 望	ハイテクリサーチセンター 研究補助員

### 3. 研究成果

#### サラシア

サラシアは、デチンムル科 (*Hippocrateaceae*) の *Salacia* (サラキア) 属植物を素材として開発された健康食品素材の一般名称で、属名 *Salacia* の日本語読み由来している。 *Salacia* 属植物 [*Salacia reticulata*, *S. oblonga* および *S. chinensis* (*S. prinoidea*)] はインドやスリランカをはじめ、タイやインドネシアなどの東南アジアおよびブラジルなどの熱帯地域に広く分布し、約120種が知られている。これらの植物はインドやスリランカの伝統医学であるアーユルヴェーダで、糖尿病の初期の治療薬として用いられている。当初、活性寄与成分として salacinol<sup>1)</sup> (1), kotalanol<sup>2)</sup> (2), salaprinol<sup>3)</sup> (3) および ponkoranol<sup>3)</sup> (4) が単離・構造決定され、その後、脱硫酸エステル体 neosalacinol<sup>4)</sup> (7) および neokotalanol<sup>3,5)</sup> (8) および neosalaprinol<sup>6)</sup> (9) および neoponkoranol<sup>6)</sup> (10) も単離され、いずれも強い  $\alpha$ -glucosidase 阻害作用を示すことが判明している。

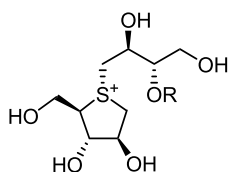


化合物 **1, 2, 3, 4, 7, 8, 9, 10** は Fig. 1 に示すように、いずれも新奇なチオ糖スルホニウム塩構造を有している。それゆえ、その強い  $\alpha$ -glucosidase 阻害活性のみならず、構造化学的にも興味を持たれ、その関連化合物も含めた構造と活性の相関に関する研究が国内外において活発に行われている。これまでの構造活性相関研究では、チオ糖構造と alditol 型の側鎖部についてそれぞれ研究されており、チオ糖構造については、salacinol (**1**), kotalanol (**2**), ponkoranol (**4**) に共通の 1,4-dideoxy-1,4-epithio-D-arabinitol 型チオ糖の立体化学が強い阻害活性発現に深くかかわっていることを支持する結果が得られている。一方、側鎖部については、以下に示す ①～⑦ の要件が示唆されている。

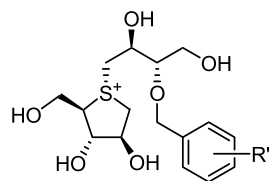
ポリヒドロキシ側鎖をもつ化合物の要件

- ① 2'S 配置の水酸基の立体化学が重要。これに加えて 2' 位および 4' 位の水酸基の酵素との相互作用の相乗効果が大きく関わる。
- ② 3'位の硫酸エステル基は阻害活性に関与せず、活性を低下させる効果をもつ。
- ③ 3'位 S 配置の水酸基は阻害活性発現に必須である。
- ④ 4'R 配置の水酸基が必要
- ⑤ 5'位以降の水酸基の立体化学は活性発現に大きく関与していない。
- ⑥ 5'位以降の置換基はアルキル置換でも強い活性が得られる。なお、アルキル側鎖の炭素数は、10 ~ 14 が好ましい。
- ⑦ 3'位 S 配置の水酸基の疎水性化(アルキル化およびベンジル化)は阻害活性を著しく増強する。<sup>7)</sup>

本年度は、これまでに判明している側鎖部に関する活性発現に関わる要因 ⑦<sup>7)</sup> についてさらに検討するために、これまでに合成した neosalacinol (**1**) の 3'位 O-アルキル化体 (**11a-11c**) およびベンジル化体 (**11g**) の関連 O-アルキル化体 **11d, 11e, 11f** および一置換ベンジル化体 **11h-11w** を合成し、疎水性化が阻害活性に及ぼす影響についてさらに検討した。



**11**



**11**

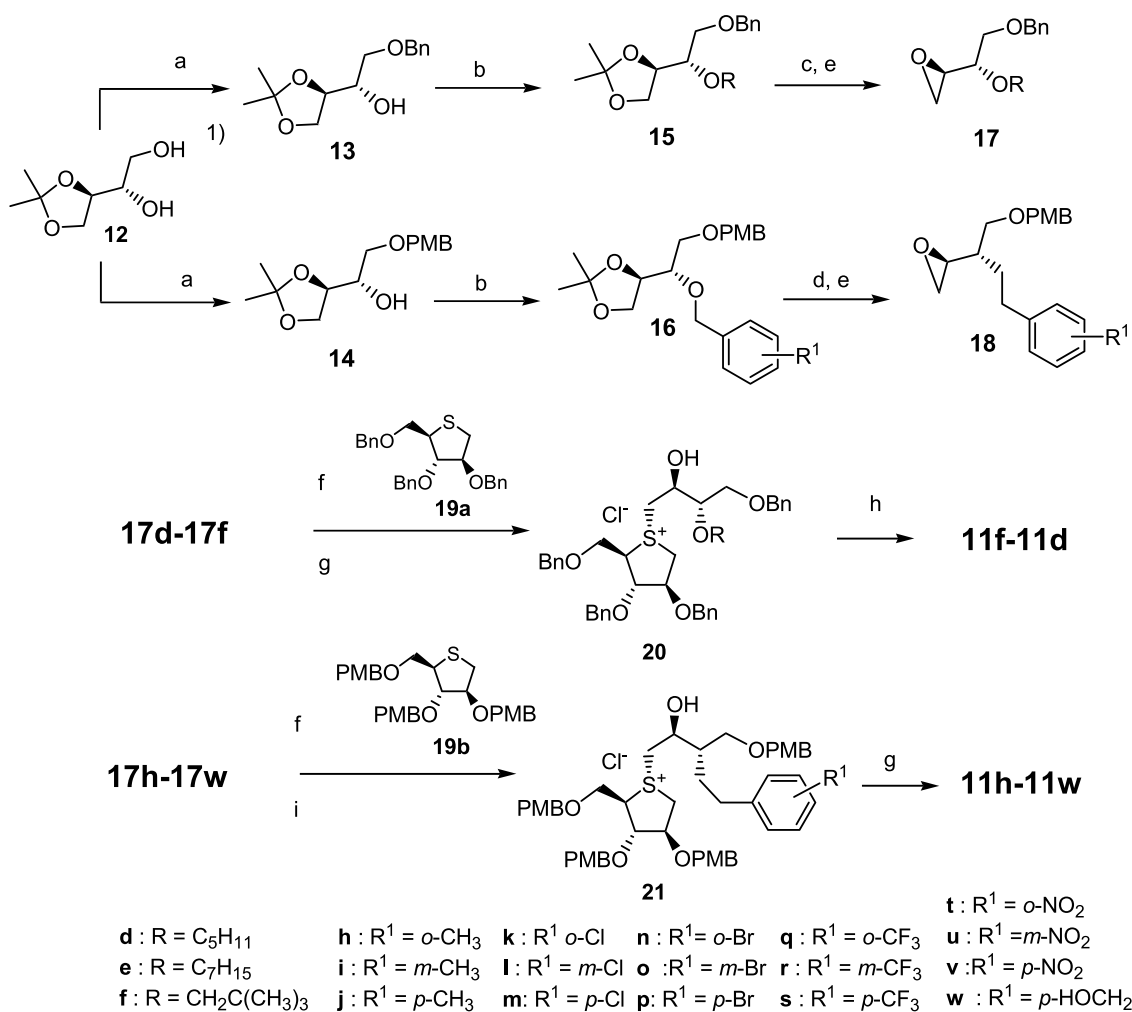
a: R = CH<sub>3</sub>,      d: R = C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>  
 b: R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>      e: R = C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>  
 c: R = C<sub>13</sub>H<sub>27</sub>    f: R = CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>

g: R<sup>1</sup> = H  
 h: R<sup>1</sup> = o-CH<sub>3</sub>    k: R<sup>1</sup> = o-Cl    n: R<sup>1</sup> = o-Br    q: R<sup>1</sup> = o-CF<sub>3</sub>    t: R<sup>1</sup> = o-NO<sub>2</sub>  
 i: R<sup>1</sup> = m-CH<sub>3</sub>    l: R<sup>1</sup> = m-Cl    o: R<sup>1</sup> = m-Br    r: R<sup>1</sup> = m-CF<sub>3</sub>    v: R<sup>1</sup> = p-NO<sub>2</sub>  
 j: R<sup>1</sup> = p-CH<sub>3</sub>    m: R<sup>1</sup> = p-Cl    p: R<sup>1</sup> = p-Br    s: R<sup>1</sup> = p-CF<sub>3</sub>    w: R<sup>1</sup> = p-HOCH<sub>2</sub>

### 3'-O-アルキル置換 neosalacinol 誘導体 (**11**) の合成

3'-O-アルキル置換 neosalacinol 誘導体 (**11d-11f** および **11h-11w**) の合成は、neosalacinol の合成法<sup>4c)</sup> に準じておこなった。すなわち、ジオール **12** の第一級水酸基を選択的にベン

ジル化およびパラメトキシベンジル化してモノベンジル体 **13** あるいは **14** に導いた。次に、**13** の残存する第二級水酸基を  $C_5H_{11}Br$ ,  $C_7H_{15}Br$  および  $(CH_3)_3CCH_2Br$  を用いてアルキル化あるいは **14** の同水酸基を一置換ベンジルハライドを用いてアラルキル化した。引き続き、アルキル化体 **15d–15f** および **16h–16w** のアセトニド部を加水分解した後、光延反応により相当するエポキシド **17d–17f** および **18h–18w** を好収率で得た。つぎに、エポキシド **17d–17f** とチオ糖 **19a** とのカップリング反応で得られたスルホニウム塩 **20d–20f** の陰イオン交換を行った後、接触還元により脱保護して目的化合物 **11d–11f** を高収率で得た。一方、一置換ベンジル誘導体 **11h–11w** は、エポキシド **18d–18f** とチオ糖 **19b** とのカップリング反応で得られたスルホニウム塩 **20h–20w** の脱PMB化の後、陰イオン交換を行い合成した。



Reagents and conditions: (a)  $Bu_2SnO$ , toluene, reflux, then  $BnBr$  or  $PMBCl$ ,  $CsF$ , DMF,  $60\text{ }^\circ\text{C}$ ; (b)  $C_5H_{11}Br$ ,  $C_7H_{15}Br$ ,  $(CH_3)_3CCH_2Br$  or  $X-C_6H_4CH_2Y$  ( $X = CH_3, Cl, Br, CF_3, NO_2, HOCH_2, Y = Br$  or  $Cl$ ),  $NaH$ , DMF,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ -rt; (c) 0.5% aq.  $HCl$ ,  $EtOH$ , reflux; (d)  $AcOH/H_2O$  (2/1, v/v), rt. (e)  $Ph_3P$ ,  $DEAD$ , toluene, reflux; (f)  $HBF_4$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $-60\text{ }^\circ\text{C}$ ; (g)  $IRA400J$  ( $Cl^-$  form),  $MeOH$ , rt; (h)  $H_2$ ,  $Pd-C$ , 80% aq.  $AcOH$ ,  $50\text{--}60\text{ }^\circ\text{C}$ ; (i) 80% aq.  $TFA$ ,  $CHCl_3$ , rt.

## 合成品の $\alpha$ -Glucosidase 阻害活性の評価

今回合成したいずれの合成品も isomaltase, sucrase および maltase に対して salacinol (**1**) をはるかにしのぐ強い阻害活性を示した. 中でも neopentyl 体 (**11f**) がこれまでに合成されていたアルキル置換体 **11a**, **11b**, **11c** より強力な maltase 阻害活性を示し, その強度は **1** の約 20 倍強力であり, 嵩高いアルキル基の導入が阻害活性の増強に有効であることが判明した.

一方, ベンジル置換体については, いずれの化合物も無置換体 **11g** と同程度の強い阻害活性を示し, ベンゼン環への単純な置換基の導入の必要はないことが判明した.

以上のように, 天然スルホニウム塩の阻害活性をひと桁上回る化合物の創製に成功するとともに, **11f** が試験に用いた 3 種類の酵素に対して医薬品 voglibose をはるかに上回る優れた阻害活性を示すことが明らかになった.

表 1 IC<sub>50</sub> Values ( $\mu$ M) of salacinol (**1**), compounds **11**, and two antidiabetics against disaccharidases.

Test compound	$\alpha$ -Glucosidase enzymes		
	maltase	sucrase	isomaltase
Salacinol ( <b>1</b> )	5.2	1.6	1.3
Compound <b>11a</b> (R = CH <sub>3</sub> )	5.3	0.46	0.39
Compound <b>11b</b> (R = C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> )	1.66	0.12	0.27
Compound <b>11c</b> (R = C <sub>13</sub> H <sub>27</sub> )	1.04	1.29	0.95
Compound <b>11d</b> (R = C <sub>3</sub> H <sub>11</sub> )	1.52	0.50	0.47
Compound <b>11e</b> (R = C <sub>7</sub> H <sub>17</sub> )	0.80	0.24	0.25
Compound <b>11f</b> (R = CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )	0.30	0.09	0.28
Compound <b>11g</b> (R <sup>1</sup> = H, X = BF <sub>4</sub> )	0.44	0.32	0.12
Compound <b>11g</b> (R <sup>1</sup> = H, X = Cl)	0.68	0.74	0.29
Compound <b>11h</b> (R <sup>1</sup> = <i>o</i> -CH <sub>3</sub> )	0.66	0.41	0.48
Compound <b>11i</b> (R <sup>1</sup> = <i>m</i> -CH <sub>3</sub> )	0.84	1.3	0.35
Compound <b>11j</b> (R <sup>1</sup> = <i>p</i> -CH <sub>3</sub> )	0.86	1.1	0.68
Compound <b>11k</b> (R <sup>1</sup> = <i>o</i> -Cl)	0.31	0.09	0.26
Compound <b>11l</b> (R <sup>1</sup> = <i>m</i> -Cl)	0.53	0.80	0.31
Compound <b>11m</b> (R <sup>1</sup> = <i>p</i> -Cl)	0.89	0.72	0.68
Compound <b>11s</b> (R <sup>1</sup> = <i>p</i> -CF <sub>3</sub> )	0.98	0.56	0.38
Compound <b>11v</b> (R <sup>1</sup> = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> )	0.68	0.38	0.23
Compound <b>11w</b> (R <sup>1</sup> = <i>p</i> -CH <sub>2</sub> OH)	1.0	0.80	0.30
Voglibose ( <b>5</b> )	1.2	0.22	2.1
Acarbose ( <b>6</b> )	1.7	2.0	646

## 引用文献

- (a) Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Shimada, H.; Matsuda, H.; Yamahara, J.; Tanabe, G.; Muraoka, O. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8367; (b) Yoshikawa, M.; Morikawa, T.; Matsuda, H.; Tanabe, G.; Muraoka, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 1547.
- (a) Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Yashiro, K.; Matsuda, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, 46, 1339; (b) Structural elucidation of kotalanol (**2**): Muraoka O., Xie W., Osaki S., Kagawa A., Tanabe G., Amer M. F. A., Minematsu T., Morikawa T., Yoshikawa M. *Tetrahedron*, **2010**, 66, 3717-3722.
- Yoshikawa M., Xu F., Nakamura, S., Wang T., Matsuda H., Tanabe G., Muraoka O. *Heterocycles*, **2008**, 75, 1397; (b) Structural elucidation of salaprinol(**3**): Tanabe G., Sakano M., Minematsu T., Matsuda H., Yoshikawa M., Muraoka O. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 10080.
- Isolation of **7**: (a) Minami Y.; Kuriyama C.; Ikeda K.; Kato A.; Takebayashi K.; Adachi I.; Fleet W. J.

- G.; Kettawan A.; Okamoto T.; Asano N. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2734; synthesis of **7**: (b) Tanabe G.; Yoshikai K.; Hatanaka T.; Yamamoto M.; Shao Y.; Minematsu T.; Muraoka O.; Wang T.; Matsuda H.; Yoshikawa M. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 3926; Revision of the structure of **7**: (c) Tanabe G., Xie W., Ogawa A., Minematsu T., Yoshikawa M., Muraoka O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**, 2195 (2009).
5. Isolation of **8**: (a) Ozaki S.; Oe H.; Kitamura S. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 981; Revision of the structure of **8**: (b) Muraoka, O.; Xie, W.; Tanabe, G.; Amer, M. F. A.; Minematsu, T.; Yoshikawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7315.
  6. Isolation of **9** and **10**, and synthesis of **10**: (f) Xie W., Tanabe G., Akaki J., Morikawa T., Ninomiya K., Minematsu T., Yoshikawa M., Wu X., Muraoka O. *Bioorg. Med. Chem.*, **19**, 2015-2022 (2011).
  7. Tanabe G., Otani T., Cong W., Minematsu T., Ninomiya K., Yoshikawa M., Muraoka O. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **21**, 3159-3162 (2011).