

研究区分	教員特別研究推進 地域振興
------	---------------

研究テーマ	含イミダゾール天然物の直接的官能基化による創薬ケミカルスペースの開拓				
研究組織	代表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	近藤 健
	研究分担者	所属・職名	薬学部・教授	氏名	滝田 良
		所属・職名	阪大産研・教授	氏名	滝澤 忍
		所属・職名		氏名	
	発表者	所属・職名	薬学部・助教	氏名	近藤 健

講演題目	含イミダゾール天然物の直接的官能基化による創薬ケミカルスペースの開拓
研究の目的、成果及び今後の展望	<p><b>【研究の目的】</b>  イミダゾール骨格は様々な天然物に含まれ、茶の成分であるカフェインやテオフィリン、テオブロミンにも含まれ、抗菌作用や抗腫瘍活性、気管支拡張作用を示す。また、静岡大学 河岸らがキノコから発見したフェアリー化合物にもイミダゾール骨格が含まれており、医農薬品への応用が期待されている (<i>Nature</i>, 2014, 505, 298)。これら含イミダゾール天然物の化学修飾法を開発することで創薬ケミカルスペースを開拓できれば静岡地域の産業に寄与できると考えた。申請者は令和5年度教員特別研究においてイミダゾール類のトリフルオロメチル化反応やアルケニル化反応を提案し、達成している。それら研究の更なる発展を目指すとともに、本研究では遷移金属触媒反応やラジカル反応を用いたイミダゾール部位のアルキル化反応やフルオロアルキル化反応を中心に検討する。</p> <p><b>【成果及び今後の展望】</b>  モデル基質として Ethyl imidazole-4-carboxylate を選択し、シュウ酸ハーフエステルを用いた脱炭酸アルキル化反応を検討した。酸化剤としてペルオキシ二硫酸アンモニウムを用いて、シュウ酸ハーフエステルを DMSO 中で反応させたところ、<i>tert</i>-ブチル基等の様々な第3級アルキル基をイミダゾール環の C2 位に選択的に導入できた。また得られた生成物のエステル部位をアミド化することで、フェアリー化合物の1つである ICA の誘導体を合成し、植物成長活性を評価したところ、導入したアルキル基の種類によって活性が変化することが分かった。また、Ethyl imidazole-4-carboxylate に対してトリフルオロメタンスルフィン酸ナトリウムと <i>tert</i>-ブチルヒドロペルオキシドを反応させたところ、67% 収率で C2 位選択的なトリフルオロメチル化反応が進行することを見出した。</p> <p>Ethyl imidazole-4-carboxylate の脱炭酸アルキル化反応の収率や再現性に課題を残しているため、機械学習によるマルチパラメータスクリーニングを行い、収率や再現性の改善を目指す。また、トリフルオロメチル化体のエステル部位のアミド化反応では副反応が進行し、目的生成物を得られていないため、反応条件検討を行う。さらに多様なラジカル種を検討し、基質適用範囲の拡大も行う。計算化学を利用した反応機構の解明を行うとともに、カフェインやテオフィリン、テオブロミンの官能基化にも展開する。</p>