

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

研究テーマ	創薬研究を指向したキササンチン類の変換反応の開発				
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・准教授	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	創薬研究を指向したキササンチン類の変換反応の開発
研究の目的、成果及び今後の展望	<p>【研究の目的】茶に含まれる成分であるカフェインやテオフィリン、テオブロミンはイミダゾールとウラシルが縮環した構造を有しており、キササンチン類に分類される。玉露にはコーヒーの2倍以上のカフェインが含まれており、その有効活用法を開発することで静岡地域の産業に寄与できると考えた。カフェイン等のキササンチン類は生物活性物質を示す分子も多く、穏和な興奮作用や気管支拡張作用、眠気防止作用を示すことが知られている。また、抗菌作用や抗腫瘍活性を示すことも分かっており、創薬分野においても大きな注目を集めている。しかし、天然に存在するキササンチン類の種類や構造が限定され、高い薬理活性を示す分子を創出するためには有機合成化学を基盤とする変換反応が不可欠となる。本申請研究では遷移金属触媒や光レドックス触媒によるイミダゾールやウラシルの変換反応を活用し、天然に存在するキササンチン類から短工程で多様な非天然キササンチン類を合成することを目的とする。</p> <p>【研究成果と今後の展望】モデル基質として Ethyl imidazole-4-carboxylate を選択し、酸化剤や光レドックス触媒を用いて、ラジカル的なトリフルオロメチル化反応やアルキル化反応を検討したところ、収率に課題を残すものの、官能基化されたイミダゾール類の合成に成功した。一方、Imidazole-4-carboxamide を基質として用いたところ、同様の反応条件ではトリフルオロメチル化やアルキル化がほとんど進行しないことが分かった。また、パラジウム触媒によるイミダゾール類とアクリル酸ベンジルの直接的アルケニル化反応の開発も行い、59%収率で目的生成物を得た。イミダゾール類やインドール類のアルケニル化反応の条件検討を行う際に、データ駆動型スクリーニング法の1つであるベイズ最適化を適用したところ、効率的に最適反応条件を見出すことにも成功した。</p> <p>今後は Ethyl imidazole-4-carboxylate のラジカル官能基化の収率に課題を残しているため、ベイズ最適化によるマルチパラメータスクリーニングを行い、収率の改善を目指す。また、<i>tert</i>-ブチルラジカルとトリフルオロメチルラジカルの反応に限られているため、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>