

公益財団法人富山第一銀行奨学財団

理事長 金岡 純二 殿

助成研究成果概要報告書

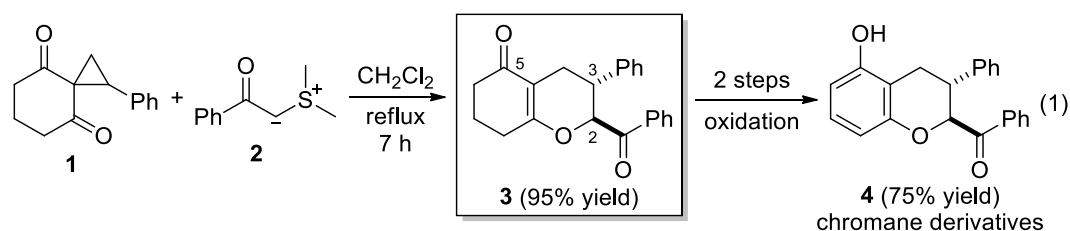
教育機関名 : 富山大学	助成金額 : 500 千円	
研究代表者 : 南部 寿則	所属 : 大学院医学薬学研究部(薬学)	職位 : 准教授
研究題目 : 創薬に活かせる多置換複素環化合物の高効率かつ網羅的合成法の開発		

研究概要

複素環骨格は数多くの医薬品に含まれており、興味深い生物活性を有するものが多いことから、医薬品創製のためのシーズ分子として長年注目を集め続けている。従って、複素環化合物およびその誘導体の効率的かつ網羅的合成法の開発は、創薬研究における非常に重要な課題である。最近、独自に開発した反応を駆使した独創性に富む多置換インドール合成法を開発した。すなわち、スピロシクロプロパンのアミンによる開裂—環化反応により得られる2位置換インドール前駆体が様々な反応点をもつ有用な化合物であったことから、この前駆体から効率良く多置換インドールが網羅的に合成できることを見出している。既存の置換インドール合成法では、インドールに対して直接的に置換基導入するため、位置選択的に行うことは容易ではないが、開発した合成法では反応点を多く持つインドール前駆体に位置選択的に置換基を導入し、その後インドールへと変換することから、置換インドールが選択的に合成可能であり、これまでにない革新的な方法である。そこで、この合成法を他の複素環合成に応用し、様々な多置換複素環化合物の網羅的合成へと展開した。

成果要約

スピロシクロプロパン **1** にスルホニウムイリド **2** を反応させると、**1** のシクロプロパン開裂—環化反応が進行し、2,3-トランス配置のテトラヒドロベンゾピラン-5-オン **3** が高収率で得られることを見出した (式1)。本反応は、様々なスピロシクロプロパンおよびスルホニウムイリドが適用できる汎用性の高い方法であった。これまでに、スルホニウムイリドを用いるシクロプロパンの開裂反応はなかったため、本反応は初めての例である。また、化合物 **3** は2段階で容易にクロマン誘導体 **4** へと変換できることも明らかにした。ところで、このエノン中間体 **3** は先の多置換インドール合成法と同様に様々な反応点をもつため、位置選択的に置換基を導入できることから、多置換クロマン誘導体が網羅的に合成できる方法となりうる。



本研究課題の多置換複素環化合物の合成法は様々な誘導体が効率良く合成できることから、複素環骨格を母核とする構造活性相関研究に必要な化合物ライブラリーが簡便に構築できる。従って、本合成法が医薬品創製へ大きく貢献できると考えている。

<p>研究成果 発表状況</p>	<p>【雑誌論文、学会発表、図書、新聞掲載、作成 Web ページ、特許権等の出願・取得状況】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 雑誌論文 1) Nambu H., Onuki Y., Ono N., Yakura T. Ring-opening cyclization of cyclohexane-1,3-dione-2-spirocyclopropanes with stabilized sulfonium ylides for the construction of a chromane skeleton (現在, 投稿準備中) ・ 学会発表 1) Nambu H. An efficient method for the synthesis of highly substituted indoles from spirocyclopropanes for drug discovery The third International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (3rd TAA-Pharm Symposium), 2018 Sep 10-12; Toyama. (Invited lecture) 2) 南部寿則 スピロシクロプロパンの環ひずみを活用した複素環化合物の高効率的合成法の開発 第 16 回有機合成化学協会関西支部賞受賞講演会, 2018 年 12 月 4 日, 大阪 3) 大貫悠太, 南部寿則, 矢倉隆之 求核部位と脱離基を併せもつスルホニウムイリドを用いるスピロシクロプロパンの開裂—環化反応 日本薬学会第 139 年会, 2019 年 3 月 20~23 日, 千葉 																																									
<p>経費の 執行状況</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">区 分</th> <th style="text-align: center;">執行額 (円)</th> <th style="text-align: center;">備 考</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">【物品費】</td> </tr> <tr> <td>試薬類</td> <td style="text-align: right;">189,427</td> <td></td> </tr> <tr> <td>溶媒 (反应用, カラム用)</td> <td style="text-align: right;">119,358</td> <td></td> </tr> <tr> <td>実験器具</td> <td style="text-align: right;">189,937</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他 (文房具等)</td> <td style="text-align: right;">1,278</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">【旅費】</td> </tr> <tr> <td>なし</td> <td style="text-align: right;">0</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">【謝金】</td> </tr> <tr> <td>なし</td> <td style="text-align: right;">0</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="3">【その他】</td> </tr> <tr> <td>なし</td> <td style="text-align: right;">0</td> <td></td> </tr> <tr> <td style="text-align: right;">合計</td> <td style="text-align: right;">500,000 円</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	区 分	執行額 (円)	備 考	【物品費】			試薬類	189,427		溶媒 (反应用, カラム用)	119,358		実験器具	189,937		その他 (文房具等)	1,278		【旅費】			なし	0		【謝金】			なし	0		【その他】			なし	0		合計	500,000 円			
区 分	執行額 (円)	備 考																																								
【物品費】																																										
試薬類	189,427																																									
溶媒 (反应用, カラム用)	119,358																																									
実験器具	189,937																																									
その他 (文房具等)	1,278																																									
【旅費】																																										
なし	0																																									
【謝金】																																										
なし	0																																									
【その他】																																										
なし	0																																									
合計	500,000 円																																									