

# 第61回天然有機化合物討論会 講演要旨集原稿作成要領

下記の注意を熟読して正しく作成してください。

- ① A4 用紙に所定のマージン（上 15mm 下 102mm 右 46mm 左 46mm）をとって、実際の要旨集サイズ（A5: A4 の半分）の大ききで作成してください。
- ② 原稿に未発表データ等を記載の際には、論文投稿や特許等を十分考慮した上でご判断頂くようご注意ください。
- ③ ワードで作成した要旨集原稿（本文）と要旨集原稿（英語要旨）をホームページより投稿してください。
- ④ 投稿の確認画面で要旨集原稿用に変換されたワードファイルが自動作成されますので、ダウンロードしてください。
- ⑤ ダウンロードしたワードデータを PDF に変換し、再度アップロードしてください。  
必ず印刷を行い、図版の状態、文字化け、ズレなどの確認を行ってください。

**要旨集原稿の受付締切は6月21日(金)  
(投稿は同日23:59まで)です。**

**必ずシステムで書き出されたワードデータをダウンロードし、  
PDFのアップロードまで完了してください。**

## [要旨集原稿作成要領]

口頭発表、ポスター発表いずれも、下記の書式に従って作成してください。

- 1) A4 サイズの用紙に上15mm 下102mm 左46mm 右46mmのマージンをとってください。また、原稿は4ページ～5ページの本文(日本語または英語)と英語1ページの要旨で作成してください。原稿は、図・グラフを含めて、極端に小さいフォントは避け、読みやすい仕上がりになるようご配慮ください。
- 2) 本文ページの1ページ目先頭は、システムで利用するテキストを入れたまま、本文のみ追記してください。英語1ページについても、システムで利用するテキストを入れたまま、要旨のみ追記してください。図式や反応式も、マージンからはみ出さないようご注意ください。
- 3) 要旨ページには構造図は記入せず、本文ページの構造図に対応した化合物番号を使用してください。
- 4) システムに入力した英語演題名は次の大文字表記ルール(キャピタライゼーション)に従っているか確認してください。
  - ① 演題名の最初と最後の単語、②を除く単語の語頭は大文字にする。
  - ② 冠詞(a an the)、等位接続詞(and or not but for)、前置詞、不定詞のtoは小文字にする。

## 図・グラフ引用上の注意

提出された出力書類をそのまま使用して印刷します。単色(黒基調)のものでクリアなものを引用してください。

## 網かけ(グラデーション)

単色印刷のため、鮮明に印刷できません。網かけの使用を避けてください。

※要旨集原稿提出後の変更・差し替えは一切認められません。(演題名・発表者名が最初の申込のもの異なる場合、要旨集原稿に書かれている内容を優先し、それに沿って発表申込データを修正します)。

要旨集のサイズ (A5) 15mm

本文 1 ページ目の書式例

[P\_NO]

[KOUENDAIMOKU]  
[SYOZOKUMEI]  
[HAPPYOUSHAMEI]

システムで自動挿入されます。  
確認画面でご確認ください。

この行より上は修正しないでください。システムで利用しています。

【序論】

□天然物を基盤とした創薬化学においては、構造活性相関研究や高活性誘導体創出のための合成経路の短縮、いわゆる「step economy」が重視されている。そのため、天然物本来の構造を変換することで同程度以上の生物活性を有する誘導体を短工程で合成することは、「機能指向型合成」として注目されている<sup>1)</sup>。

Syringolin A(図 1、1)は、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボキサミドを含むひずんだ 12 員環ラクタム構造を有する天然物であり<sup>2)</sup>、プロテアソーム阻害活性を有する<sup>3)</sup>。プロテアソーム阻害剤は血液がんである多発性骨髄腫の治療薬として臨床で用いられているが、既存薬では薬剤耐性の出現が問題となっているため、新規作用機序を持つ次世代プロテアソーム阻害剤の開発が求められている。Syringolin A の作用機序は、環状部の  $\alpha,\beta$ -不飽和アミド部とプロテアソームの触媒活性残基である N 末端トレオニン残基との結合形成による不可逆的阻害が主として進行すると考えられている。このプロテアソーム阻害剤のリード化合物として複数回までに当研究室では syringolin A の全合成を達成し、アミン 3、カルボン酸 4 を用いた分岐点の独自の合成経路を開発し、12 員環部の構築に多工程を要した。そのため、側鎖部を保護し、母核合成の効率化に着手し

一字スペース

図1 Syringolin Aの構造と生物活性

Syringolin A (1)  
プロテアソーム阻害活性)  
骨髄腫細胞増殖抑制活性)

1,2,3,4-成分反応

作成見本

46mm

46mm

102mm

※用紙サイズはA4を使用し、  
天地・左右書式例通りのマージンをとってください。  
※本文冒頭は、1字スペースを空けて  
書き始めてください。

要旨集のサイズ (A5)

15mm

本文 2 ~ 5 ページ目の書式例

【合成計画】

図2. Isosyringolin A の設計と合成計画



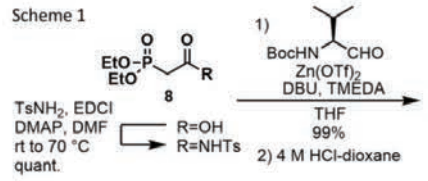
我々は syringolin A の機能指向型合成のために、プロテアソームと syringolin A の X 線共結晶構造解析<sup>3)</sup>から母核の溶媒接触領域に着目した(図 2)。この部分の変換は合成経路の短縮につながるだけでなく、活性発現に直接関わる  $\alpha,\beta$ -不飽和アミド部周辺や疎水性ポケットには影響を与えないためプロテアソーム阻害活性を保持すると考えた。また、活性発現に重要となる環ひずみや配座の変化による高活性誘導体の創出も期待できると考えた。そこで、まずは天然物の二重結合位置異性体である isosyringolin A (図 2、5) を設計した。側鎖部は合成終盤に導入することとし、母核はアミン 6 とカルボン酸 7 の脱水縮合と続く光延環化反応により構築することとした。二重結合の位置を変えることで、母核の反応性向上を期待した。

作成見本

【Isosyringolin A の

まずは環化前駆体を合成するためのフラグメント合成を行った (Scheme 1)。カルボン酸 8 をトシルドして脱水縮合した後、*N*-Boc バルチン酸を Horner-Wadsworth-Emmons 反応を用いて *trans* オレフィン 9 を合成し、*N*-Boc 基を除去して

Scheme 1



Scheme 2

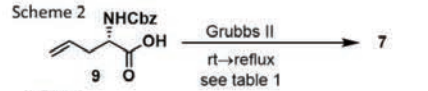


table 1

entry	conditions	yield (%)
1	allyl alcohol (10 eq.), CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	64
2	allyl alcohol (3 eq.), CuI, Et <sub>2</sub> O	42
3	allyl alcohol (20 eq.), CuI, Et <sub>2</sub> O	18
4	allyl alcohol (10 eq.), CuI, Et <sub>2</sub> O	81

※用紙サイズはA4を使用し、

天地・左右書式例通りのマージンをとってください。

10 等量の

102mm

46mm

46mm

# A4 サイズ

