

第60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 原稿の PDF ファイルを作成して下さい。作成後は必ず印刷を行い、図版の状態、文字化け、ズレなどの確認を行ってください。
- ③ 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。
- ④ ワードで作成した要旨集原稿と PDF ファイルをホームページより投稿してください。
- ⑤ ワードで作成した要旨集原稿を、A4 の用紙に単色（黒基調）片面印刷して、正 1 通・副（コピー）2 通の計 3 通の印刷原稿を郵送してください。
- ⑥ 封筒の表には、受付番号「TEN60 - P****（4 桁数字）」を記入してください。

要旨集原稿の受付締切は6月22日（金）必着です。

（投稿は同日23:59まで、郵送は同日郵送先に必着）

要旨集の印刷には、郵送原稿と PDF ファイルの両方を使用します。

要旨集原稿郵送先 〒540-0028 大阪市中央区常盤町1-2-13
大興印刷株式会社「第60回天然有機化合物討論会 要旨集原稿受付」係
TEL:06-4794-0086 FAX:06-4794-0087
営業時間 9:00～18:00（土・日・祝は休み）

[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注意ください。
- 2) **本文ページ**の1ページ目先頭は、書式例に従って、a) 講演題目、b) 所属の大学、会社、研究所名（略名）、c) 発表者名（講演者の名前に○印を付けてください）を明記してください。発表者の所属機関が複数となる場合は、書式（別例）の例にならって記入してください。
2ページ目以降は、書式に従って、上端からご記入ください。
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) 講演番号は事務局にて書き込みます。空欄のまま作成してください。
- 4) 最終ページは**要旨（英語）**としてください。書式に従って、先頭に a) 講演題目、b) 発表者名（講演者の名前に下線を付けてください）、c) 所属の大学、会社、研究所名を明記の上、1ページ（250word 程度）に行間をダブルスペースで作成してください。なお、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。
- 5) 英語要旨の発表者名・所属の記載順は日本語本文と同一か必ずご確認ください。
- 6) 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と異なる場合、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)
2.2cm

15mm

本文 1 ページ目の書式例

1.2cm

講演番号 (記入不要)

Syringolin A の母核変換による
機能指向型合成研究

↑ ↓ 1行アキ
(北大院薬)

○北畑 舜、市川 聡

↑ ↓ 1行アキ

大学・会社・研究所の名前(略称)
所属機関が複数の場合は
書式(別例)にならって表記してください。

【序論】

□天然物を基盤とした創薬... 構造活性相関研究や高活性誘導体創出のための合... 「step economy」が重視されて... 同程度以上の生物活性を有する誘導体を... 機能指向型合成」として注目されている¹⁾。

Syringolin A (図 1, 1) は、 α, β -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²⁾、プロテアソーム阻害活性を有する³⁾。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... や薬剤耐性の出現が... いるため、新規作用... 次世代プロテアソ... 発が求められている。Syringolin A の作用機序は、環状部の α, β -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... 結合形成による不可逆的... の機構は 12 員環の... 動力として進行... する... のプロテア... ことか... として複数... までに当研究室では syringolin A の全合... アミン 3、カルボン酸 4 を用いた分... 程の独自の合成経路を開発し... 員環部の構築に多工程を... そのため、側鎖部... 核の構造活性相... 母核合成の... 着手し

一字スペース

講演者の名前に
○印を付けてください。

作成見本

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)

Fig-3 成分反応

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。

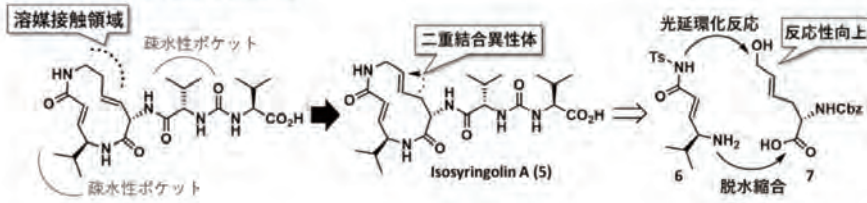
要旨集のサイズ (A5)

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



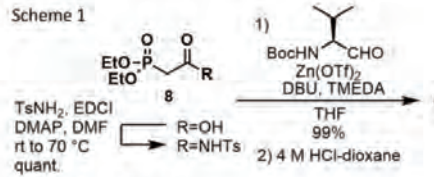
我々は syringolin A の機能指向型合成のために、プロテアソームと syringolin A の X 線共結晶構造解析³⁾から母核の溶媒接触領域に着目した(図 2)。この部分の変換は合成経路の短縮につながるだけでなく、活性発現に直接関わる α,β -不飽和アミド部周辺や疎水性ポケットには影響を与えないためプロテアソーム阻害活性を保持すると考えた。また、活性発現に重要となる環ひずみや配座の変化による高活性誘導体の創出も期待できると考えた。そこで、まずは天然物の二重結合位置異性体である isosyringolin A (図 2、5) を設計した。側鎖部は合成終盤に導入することとし、母核はアミン 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、アミノ基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 をトシルドと脱水縮合した後、*N*-Boc バルコニル基を付与する工程で合成したアルデヒド 6 を Horner-Wadsworth-Emmons 反応を用いて *trans* オレフィン 7 を合成した。Boc 基を除去する工程はよく得られる。

Scheme 1



Scheme 2

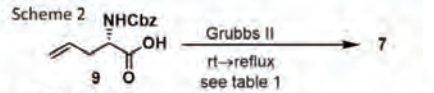


table 1

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

要旨集のサイズ (A5) 15mm

要旨(英語)ページの書式例

Function-Oriented Synthesis of Syringolin A Analogues
↓ 1行アキ
Shun Kitahata, Satoshi Ichikawa
(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University)
↓ 1行アキ

In recent drug discovery based on natural products, it is important to design target molecules with biological activity and to consider the synthetic step economy to synthesize analogues that have the same biological activity as the original analogues by the natural product. This is a strategy for innovation within the medicinal chemistry community.

Syringolin A (**1**, Figure 1), which has been identified as a potent $\beta 5$ proteasome-inhibitory agent, inhibits catalytic activities of eukaryotic proteasomes by covalent modification of a threonine residue in the active site. Our group has accomplished the total synthesis of syringolin A by Ugi three-component reaction. However, this route requires a lot of synthetic steps to build a highly strained 12-membered macrolactam, the yield of the cyclization reaction was low. We describe a design and synthesis of syringolin A analogues in order to improve a step-economy as well as biological activity.

To develop analogues with biological activities that are step-economical and accessible in a simple manner, we designed isosyringolin A (**5**, Figure 2), where one of the C-C double bonds of **1** is isomerized. Its double-bond transposition doesn't cause a significant conformational change of the α, β -unsaturated carboxamide moiety, which is relevant for it to covalently link to the active site. The alkene isomerization results in an allylcarboxamide functionality, which can be disconnected to the corresponding *N*-acylsulfonamide **6** and allylamine **7**.

Fragment **6** was prepared from commercially available diethyl phosphonoacetic acid. Fragments **6** and **7** were connected by a reliable amide forming reaction. The total number of steps required for the synthesis of **5** from **6** and **7** is 12 with an overall chemical yield of 1.2%. Among the reported total syntheses of **1**, this is the most efficient $\beta 5$ proteasome-inhibitory agent synthesis. Additionally, we designed isosyringolin A (**5**) as a potent $\beta 5$ proteasome-inhibitory agent against human myeloma cell lines. The structure of **5** is shown in Figure 2. The structure of **17** (Z)-

講演者の名前に
下線を付けてください。

大学・会社・研究所の名前
所属機関が複数の場合は
書式(別例)にならって表記してください。

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。
※本文は250words程度、
行間はダブルスペースで作成してください。

書式（別例）

<日本語の場合>

天然有機化合物の構造決定、合成、反応、作用機構、
ならびに生合成・代謝に関する研究

(^a天然大院理, ^b合成大薬, ^cNatural Product 大化学)

○合成一郎^a, 単離花子^a, 作用耕三^b, 日化政春^b,

Michael C. Smith^c, 天然太郎^a

所属機関が複数にわたる場合は、上記のように、まず所属機関のみ
まとめて（ ）内に書き（上付のアルファベットで所属機関を区別）、
次行に発表者名を記入する。

<英語の場合>

**Studies of Structural Determination, Synthesis, Reactions, and
Mechanism of Action of Natural Products, and
Biosynthesis and Metabolism**

Ichiro Gosei^a, Hanako Tanri^a, Kozo Sayo^b, Masaharu Nikka^b,

Michael C. Smith^c, Taro Tennen^a

(^aGraduate School of Science, Tennen University, ^bSchool of Pharmacy,
Gosei University, ^cDepartment of Chemistry, University of Natural
Product)

所属機関が複数にわたる場合は、上記のように、まず発表者のみまと
めて書き（上付のアルファベットで所属機関を区別）、次行に所属機
関を（ ）内に書き並べる。