

連続不斉四級炭素の構築

M1 松田優一郎

現在まで報告されている天然物由来の生理活性物質には、不斉炭素を有する化合物が数多く存在している。不斉炭素の構築は、野依不斉還元等の既存の方法が知られているが、それらの方法では合成できない不斉炭素も存在する。

最難関の不斉合成の1つとして考えられているのは、不斉四級炭素が連続的に結合した連続不斉四級炭素構造の構築である。連続不斉四級炭素は立体的に混雑していることから反応条件が厳しく、さらに複雑な構造であることから目的の鏡像異性体以外の多くの副生成物を生じることから、効率的かつ立体選択的な構築は困難であった。しかし近年、パラジウム触媒による不斉環化反応を用いた方法を始めとし、様々な合成戦略により、立体選択的な連続不斉四級炭素の構築法が報告されてきた。今回、連続不斉四級炭素の構築法について、いくつかの天然物の全合成および部分合成を例に紹介する。

【参考文献】

(1) *Angew. Chem.* **2016**, 55, 4156–4186.

昆虫由来化学防衛物質の 新規医薬品候補化合物としての可能性

M1 長屋 裕貴

世界には約 100 万種の昆虫が生息しており、あらゆる文化圏で食料品や衣料品等、様々な用途で使用されてきた。中でも、昆虫が外敵から身を守る際に使用する化学防衛物質は医薬的用途としての可能性が注目されてきた。しかし、化学防衛物質の生合成経路等、昆虫の化学防衛についての研究は一部の昆虫でしか解明されていない。本論文では、世界中の各地域における昆虫の医薬的使用例、昆虫の化学防衛例および現代の天然物分析法の概要、薬学的生物活性を有する昆虫由来化合物の例を紹介する。また、昆虫由来の化学防衛物質の新たな医薬品候補化合物としての有用性について述べる。

【参考文献】

(1) *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1737-1757.

Protein-Templated Fragment Ligation による 新規タンパク質リガンド探索手法

M1 手嶋真武

医薬品の創製研究では、合成および評価を反復することで有用な新規化合物を探索している。しかしながら、その探索方法は、コストや時間などを大幅に要することから、創薬の場において、より効率的な新規探索手法が求められている。そこで近年、タンパク質の分子認識機能と低分子 fragment を用いた protein templated fragment ligation が着目されている。本手法は、タンパク質と相互作用を示す低分子 fragment 同士をタンパク質上で反応させ、生成するリガンドと結合させることで、合成と評価の統合を可能にした。本論文では、反応産物の検出法や本手法における実例、将来性などについて解説する。

【参考文献】

(1) *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 7358-7378.

創薬におけるシクロプロパン骨格の有用性

M1 深澤 隼介

シクロプロパンは、3つの炭素が結合角 60 度で結合しているためゆがんだ構造をとる。その結果、シクロプロパンは C-H の結合エネルギーが他のアルキル基と比較し強力であり、医薬品の候補にアルキル基の代わりとしてそれを導入すると、酸化的代謝がされにくくなる。また、シクロプロパンが導入された化合物は平面性が消失し、一方でコンフォメーションが固定化し柔軟性が低下するため、医薬品の候補にシクロプロパンを導入するとオフターゲットの減少、阻害活性の向上などが期待できる。

以上より、医薬品の候補を非臨床から臨床試験へ発展させるために、シクロプロパンを導入することが近年になり増加しており、また FDA に承認された多くの医薬品にも導入されている。

本総説では、医薬品の候補に対しシクロプロパンを導入したとき、どのような特長を獲得したのかを多数の実例を交えて紹介する。

【参考文献】

(1) *J. Med. Chem.* **2016**, 59, 8712-8756.

小胞体を標的とする天然物の作用機序と医薬品としての可能性

M1 佐藤 慶吾

タンパク質の合成やフォールディング等を担う小胞体の機能異常は、“小胞体ストレス”としてがんや神経変性疾患（アルツハイマー病等）の発症への関与が報告されている。小胞体ストレスとは、生活習慣の乱れや遺伝等の原因により、異常タンパク質が小胞体内に過度に蓄積される、または、小胞体内のカルシウムイオン動態に異常をきたす状態のことである。小胞体ストレスが長期にわたって生じることで細胞にアポトーシスが誘導されることが判明しており、上記疾患発症に寄与する。

本論文では、天然由来の小胞体を標的とする化合物に注目し、小胞体ストレスのメカニズムと、小胞体を標的とする様々な天然由来化合物の作用機序を解説し、標的としての小胞体の有効性と、天然物の医薬シードとしての可能性を示す。

【参考文献】

(1) *Nat. Prod. Rep.* **2015**, 32, 705-722.