

最近の多様性指向型有機合成の進歩による複雑な非天然低分子化合物の合成と Multidimensional screening による生物活性のプロファイル

齊藤安貴子

ケミカルバイオロジー研究を進めるためには、スクリーニングに用いる化合物ライブラリーを充実させることが重要な課題の一つである。これまでスクリーニングに用いられている化合物は、多くがコンビナトリアル合成による比較的単純な化合物群であり、生物活性の非特異性などが問題となっていたが、最近はかなり複雑な化合物の合成も可能となっている。Schreiber らは、以前からコンビナトリアル合成や固相合成を用いて多様性指向型合成の研究を進め、複雑な化合物を一度に立体選択的に合成する手法の開発を行ってきた。本セミナーでは、合成法自体には殆ど触れないが、最近の Schreiber らの論文を中心とする多様性指向型有機合成の進歩と、立体構造や骨格による活性の変化を Multidimensional screening を用いて評価した例を紹介する。

紹介論文

1、“Relationship of stereochemical and skeletal diversity to cellular measurement space”, Young-kwon Kim, *et al.* and Stuart L. Schreiber*

(Harvard Univ.; Broad Institute of Harvard and MIT)

JACS, 126, 14740–14745, 2004.

2, “Synthesis and cellular profiling of diverse organosilicon small molecules”

Annaliese K. Franz, *et al.* and Stuart L. Schreiber*

(Harvard Univ.; Broad Institute of Harvard and MIT)

JACS, 129, 1020–1021, 2007.

他

要旨

論文1では40種類、論文2では41種類の細胞等を使った生物活性試験を平行して行い、その骨格、立体による活性の変化をプロファイルした。論文1では、monocyclic 化合物と bicyclic な化合物を比較した。論文2では、bortezomib (Velcade、ホウ素を含むプロテアソーム阻害剤)のような、新たなタイプの drug 開発のために、spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindoles 骨格(天然由来のアルカロイドでよく見られる基本骨格)にケイ素を含んだユニットを結合させ、生物活性のプロファイルを行った。