

分子内アザ電子環状反応を利用したがん細胞現地での天然物誘導体合成研究

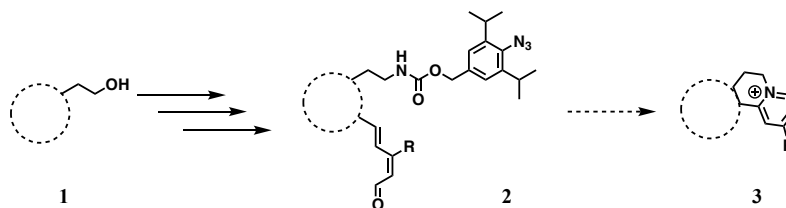
(東工大物質理工¹・理研 開拓研究本部 田中生体研²) ○寺島 一輝¹・プラディプタ アンバラ¹・田中 克典^{1,2}

Synthetic study of natural product derivative in cancer cells via intramolecular aza electrocyclization (¹*School of Materials and Chemical Technology, Tokyo Institute of Technology*, ²*Biofunctional Synthetic Chemistry Laboratory, Cluster for Pioneering Research, RIKEN*,) ○Kazuki Terashima,¹ Ambara R. Pradipta,¹ Katsunori Tanaka^{1,2}

We have previously reported that cancer cells overexpress acrolein. Based on this finding, we have developed a prodrug that takes advantage of the reaction between phenyl azide and acrolein in cancer cells to deprotect the amino group on the drug molecule.¹ Our aim in the present study is to synthesize a natural product derivative **3** with a zwitterionic bicyclic backbone from an inactive precursor compound **2**. This will be achieved by deprotecting the amino group to induce a rapid intramolecular 6π -azaelectrocyclization directly in cancer cells. We expect the final products to have anticancer activity. We will be presenting further details about our findings at the symposium.

Keywords: Acrolein, Cycloaddition, Phenyl azide, In vivo synthesis, On-site synthesis

これまでに我々は、がん細胞においてアクロレインが特異的に大量発現していることを発見し、さらにフェニルアジド分子がアクロレイン分子と生体内においても選択的に反応できることを利用し、薬分子上のアミノ基を脱保護するプロドラッグの開発に成功した¹⁾。そこで今回我々は、このがん細胞上でのアミノ基の脱保護を起点として分子内 6π -アザ電子環状を含む一連の分子内反応を起こすことで、不活性な前駆体化合物 **2** から一挙にがん現地で抗がん活性を持つ天然物 **3** を合成し、治療を行う計画を考えた。ここでは、市販で購入可能な化合物 **1** から前駆体化合物 **2** の合成、及び化合物 **2** から **3** への変換、化合物 **3** の細胞毒性に関して検討をおこなったのでこれらの成果について報告する。



1. A. R. Pradipta, P. Ahmadi, K. Terashima, K. Muguruma, M. Fujii, T. Ichino, S. Maeda, K. Tanaka, *Chem. Sci.* **2021**, 12, 5438-5449.