

## 分子内アザ電子環状反応によるがん細胞現地での天然物合成研究

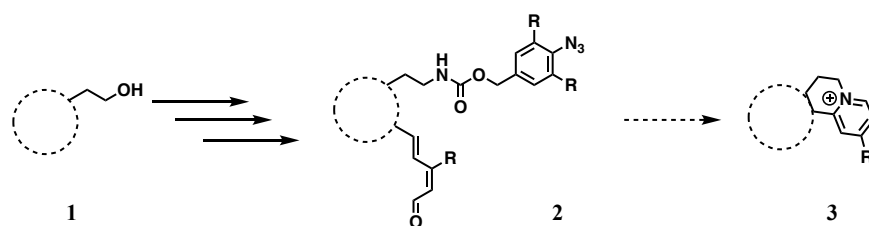
(東工大物質理工<sup>1</sup>・理研 開拓研究本部 田中生体研<sup>2</sup>) ○寺島 一輝<sup>1</sup>・プラディプタ アンバラ<sup>1</sup>・田中 克典<sup>1,2</sup>

Cancer on-site natural product synthetic study based on the intramolecular aza-electrocyclization (<sup>1</sup>*School of Materials and Chemical Technology, Tokyo Institute of Technology*, <sup>2</sup>*Biofunctional Synthetic Chemistry Laboratory, Cluster for Pioneering Research, RIKEN*) ○Kazuki Terashima,<sup>1</sup> Ambara R. Pradipta,<sup>1</sup> Katsunori Tanaka<sup>1,2</sup>

Previously, we reported that acrolein is highly generated in cancer cells. Furthermore, we have developed a prodrug that can be activated selectively by utilizing the reaction between phenyl azide and endogenous acrolein.<sup>1)</sup> In the present study, we designed azide derivatives that could selectively react with endogenous acrolein to produce zwitterionic bicyclic compounds. The idea was to synthesize anticancer natural product compounds directly in cancer cells. We have completed the synthesis, and the details will be discussed in the symposium.

**Keywords :** *Acrolein, 1,3-Dipolar 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た。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<sup>1)</sup>。そこで今回我々は、このプロドラッグにおけるアミノ基の脱保護を利用して、分子内の共役アルデヒドと高速アザ-6 $\pi$ 電子環状反応を起こすことにより、不活性な前駆体化合物 **2** から一挙に双生イオン性二環骨格を構築することで、がん細胞現地で直接抗がん活性を持つ天然物 **3** を合成することを考えた。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** への変換に関して検討を行ったのでこれらの成果に関して報告する。



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