

がん代謝物との反応を基盤とした生体内天然物合成研究

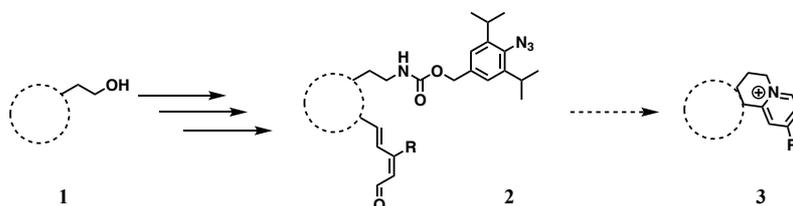
(東工大物質理工¹・理研 開拓研究本部 田中生体研²・カザン大 A.ブトレーロフ研 生体研³) ○寺島 一輝¹・Ambara R. Pradipta¹・田中 克典^{1,2,3}

In vivo natural product synthesis study based on the reaction with cancer metabolites (¹*School of Materials and Chemical Technology, Tokyo Institute of Technology*, ²*Biofunctional Synthetic Chemistry Laboratory, Cluster for Pioneering Research, RIKEN*, ³*Biofunctional Chemistry Laboratory, Alexander Butlerov Institute of Chemistry, Kazan Federal University*) ○Kazuki Terashima,¹ Ambara R. Pradipta,¹ Katsunori Tanaka^{1,2,3}

Previously, we have reported that acrolein is overexpressed in cancer cells and negligible in healthy cells. We also found that aryl azide selectively reacts with the acrolein of cancer cells. Subsequently, we developed a prodrug that selectively releases an anticancer drug in cancer cells by utilizing the azide-acrolein reaction.¹⁾ This time, we designed a strategy for the in vivo synthesis of compound **3**, a natural product derivative with anticancer reactivity, from the non-toxic compound **2**. We will adapt (1) azide-acrolein reaction to release the free alkyl amine and (2) the RIKEN click reaction to promote the cyclization. The details will be discussed at the symposium.

Keywords: Acrolein, 1,3-Dipolar cycloaddition, Phenyl azide, Therapeutic in vivo synthetic chemistry

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。さらにアリールアジド分子を用いることにより、アクロレイン分子を選択的に捕捉できることを見出した。このアジド-アクロレイン反応を利用することによりがん細胞で選択的に抗がん活性分子を放出するプロドラッグの開発に成功した¹⁾。そこで、このプロドラッグ機構によるアルキルアミンの脱保護、および速やかに進行する RIKEN クリック反応を利用し、不活性な化合物 **2** から抗がん活性を持つ天然化合物誘導体 **3** を生体内合成することを考えた。市販で購入可能な化合物 **1** から生体内合成の前駆体である化合物 **2** を合成した。細胞内や体内のがん細胞で化合物 **2** から化合物 **3** への変換を検討しているのでこれらの成果について報告する。



1) A. R. Pradipta, K. Terashima, K. Tanaka, et. al., *Chem. Sci.*, **2021**, *12*, 5438-5449