

神経再生医薬を目指した「フラボノイド+ヘテロ環」ライブラリーの構築
 荒井 緑¹, ○柳瀬 なつき¹, 小柳津 和音¹, 石橋 正己¹ (¹千葉大院薬)

【目的】当研究室において確立されたタンデム型 Michael-aldol 反応を用いた、ヘテロ環を有するクロモン・フラボノイド誘導体の効率的合成法¹⁾を拡張し、芳香環上の Br 基に対して鈴木-宮浦、あるいは菌頭-萩原クロスカップリング反応を行うことで更なる多様性の導入を検討する。これらの反応を固相合成に応用しライブラリー構築を行い、神経幹細胞の分化促進作用を持つ化合物の探索を行う。

【方法・結果】ポリスチレンシリルビーズにアセトフェノン誘導体を担持させた出発物質から塩基性条件下、アルデヒドとの反応により種々のクロモンまたはフラボノイド誘導体が得られた。更に Br 基を持つ化合物に対して Pd 触媒による 2 種のクロスカップリング反応を行うことで多様性を拡大し、計 561 種のヘテロ環を有するクロモン・フラボノイド誘導体の合成を達成した。これらの化合物のリプレッサー型 bHLH 因子 Hes1 プロモーターに対する作用を当研究室で構築したアッセイ系により評価したところ、6 種の化合物に濃度依存的な阻害作用が見出された。Hes1 は神経幹細胞を未分化状態で増殖させるため、その発現が抑制されることにより神経幹細胞の分化が促進される。

多様性3

Measurement of
 chemical luminescence