

**【目的】** 漢方薬の有効成分であるアルテミシニンには、赤血球内に侵入したマラリア原虫をほぼ一掃する薬効を示し、マラリア治療に革新をもたらした。最近では、がんや他の感染症の治療に適用する試みも活発になってきた。従来、アルテミシニン類を誘導化するアプローチとしては、ラクトンを活用する半合成法にほぼ限定されていた。次世代の抗感染症・制ガン剤開発や分子プローブ創出を目指し、本研究ではアルテミシニン系薬剤の構造を簡略化せずに窒素官能基や非天然型置換基を導入した 6-アザアルテミシニン群を設計した。四環性母骨格 6 位に存在する不斉炭素を窒素に置き換える“元素置換戦略”により、①迅速合成、②骨格の改変、③置換基の多様化、④母骨格の水溶性改善を目論んだ。実際、三つの構築ブロック連結から 3 工程で 6-アザアルテミシニンを触媒的不斉合成するプロセスを開発した。*De novo* 化学合成した化合物群の中からアルテミシニンよりも優れた抗マラリア活性を発現するリード化合物の創製に成功した。

**【方法】** 窒素の反応性を活用したアプローチで、シンプルな三つのセグメントから僅か 3 工程の変換で 6-アザアルテミシニンの四環性骨格を触媒的不斉合成するプロセスを開発した。キラルな銅触媒でアミン・アルデヒド・アセチレンを一挙に集積化する三成分連結反応を適用し、高い光学純度のエンイン環化前駆体を高収率で得た。次に、三置換ビニルシランを導入しながらピペリジン環を構築した。低原子価チタンを活用するエンインの環化により、ピペリジン骨格を高ジアステレオ選択的に構築できることを見出した。ペルオキシド架橋を持つ縮環骨格の構築については、i) カルボニル保護基の除去、ii) アミノ基の保護、iii) ビニルシランとオゾンとの 1, 3-双極子付加、iv) シリルペルオキシドとアルデヒドの導入、v) 連続的なアセタール形成をワンポットで進行させるアプローチを実現した。これにより、構築ブロックの連結から僅か 3 工程で 6-アザアルテミシニン骨格を触媒的不斉合成することができた。

**【結果】** 合成した四環性骨格に導入した窒素を足掛かりとして還元的アミノ化やアシル化を施し、ベンジル基やベンゾエートを連結した 6-アザアルテミシニン群を合成した。*N*-メチル基を導入した化合物の X 線結晶構造解析から、6-アザアルテミシニンがアルテミシニンとほぼ同一の三次元構造を持つことが分かった。

北里大学と共同で、マラリアを感染させたマウスモデルに 6-アザアルテミシニン群をそれぞれ 1 日おきに四回投与 (15 mg/kg x 4) し、*in vivo*でのマラリア治療効果をアルテミシニンや半合成薬アルテスネートと比較した。窒素にベンジル型の置換基を導入した 6-アザアルテミシニン群では、アルテミシニンよりも優れた治療効果を発現することを発見した。更に、9 位メチル基、6 位を *N*-ベンジル基としたアザアルテミシニンは、マラリア化学療法のカギとなっている第一選択薬アルテスネートとほぼ同等の治療効果を示した。赤血球へ感染するマラリア原虫の成長や増殖を強力に阻害し、即効性が高く副作用の少ない抗マラリア治療効果が確認された。天然物の構造と機能の知見に基づいた元素置換戦略により、第一選択薬に比肩する抗マラリア活性を示す 6-アザアルテミシニン群の設計と *de novo* 化学合成に成功した。

#### 6-アザアルテミシニン群の設計とモジュラー式迅速合成プロセス開発

