

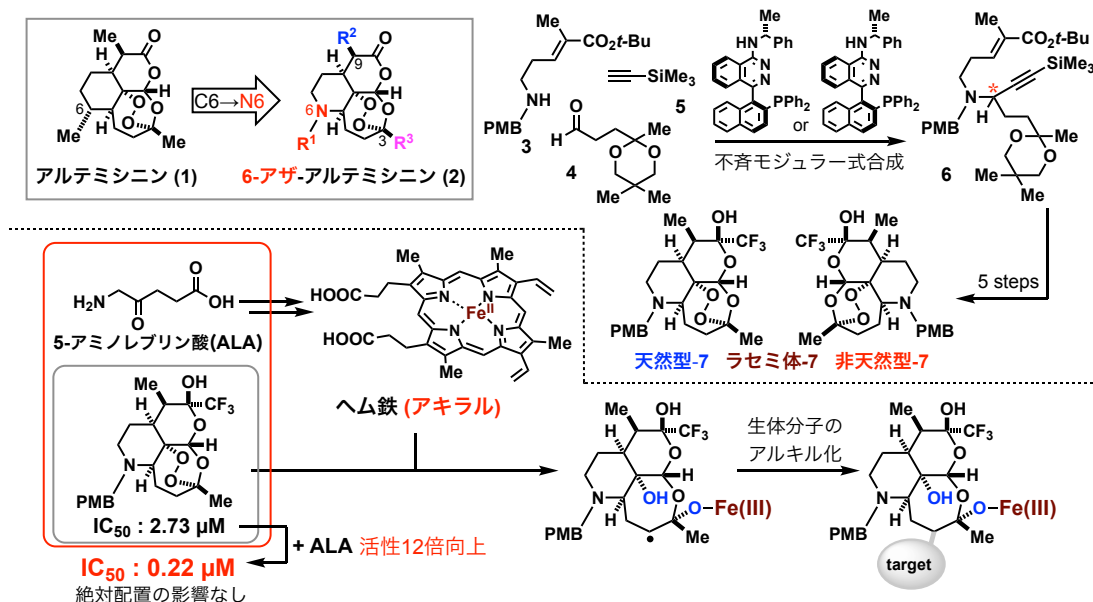
6-アザ-アルテミシニンの両鏡像体の触媒的不斉合成と作用機構研究

(東大院理¹・東京農工大院工²) ○石賀 健寛¹・高橋 紀人²・大栗 博毅¹

Enantio-divergent catalytic asymmetric synthesis of 6-aza-artemisinins and studies on their mechanism of action (¹Graduate School of Science, The University of Tokyo, ²Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology)○Takehiro Ishiga,¹ Norihito Takahashi,² Hiroki Oguri¹

We have achieved enantio-divergent catalytic asymmetric synthesis of both enantiomers of 6-aza-artemisinins as well as generation of their racemates. Evaluation of anticancer activities of the enantiomeric aza-artemisinins suggested involvement of ferroptosis in the mode of action. **Keywords** : Artemisinin; Element substitution; Anticancer effect; Unnatural enantiomer; Catalytic asymmetric synthesis

当研究室では、抗マラリア薬アルテミシニン **1** の 6 位炭素を窒素で置換した 6-アザ-アルテミシニン類 (**2** 等) の触媒的不斉合成法を開発している¹⁾。本研究では、構築ブロック **3-5** の触媒的不斉モジュラー式連結によって 3 種類のエンイン **6** (両鏡像体/ラセミ体) を効率的に作り分けた。ラクトン部をトリフルオロメチル化した 6-アザ-アルテミシニン **7** の両鏡像体とラセミ体を **6** から 5 工程で合成した。**7** の *in vitro* 制がん活性は絶対配置によってほとんど変化しないのに対し、ヘム鉄の生合成前駆体である 5-アミノレブリン酸との併用投与によって約 12 倍向上することを見出した。6-アザ-アルテミシニン **7** の制がん活性発現には、アキラルなヘム鉄によるペルオキシドの開裂を起点とするラジカル連鎖反応を伴う細胞死、フェルトーシスが関与していることが示唆されたので、フェルトーシスの関与を検証した結果を発表する。



1) Bonapally, K. R.; Takahashi, N.; Matsuoka, N.; Koi, H.; Mizoguchi, H.; Hiruma, T.; Iwatsuki, M.; Ishiyama, A.; Ōmura, S.; Oguri, H. *et al. J. Org. Chem.*, **2020**, 85, 9694.