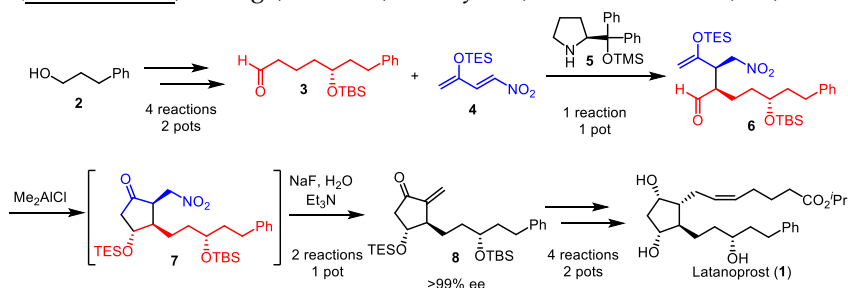


# 研究奨励事業報告書

(理学研究科・研究科長裁量経費)

Latanoprost(**1**)は、Pharmacia社により開発されたPGF<sub>2α</sub>誘導体の緑内障治療薬である。全世界で広く使用されている重要な医薬品であることから、その効率的な合成法の開発は重要な課題の一つである。また、その構造的な特徴として、4つの連続する不斉点を有する五員環骨格が挙げられる。今回、有機分子触媒を用いた不斉マイケル反応と分子内向山アルドール反応による五員環骨格の構築を鍵とする、Latanoprost(**1**)の効率的な合成法を開発した。

アルコール**2**より2ポットで変換されるアルデヒド**3**と、ニトロアルケン**4**に対し、有機分子触媒ジフェニルプロリノールシリルエーテル**5**を作用させると、不斉マイケル反応が進行し、化合物**6**が高いジアステレオ選択性で得られた。続いて、化合物**6**に対して塩化ジメチルアルミニウムを作用させると、分子内向山アルドール反応が進行し、五員環**7**が形成された。更に、化合物**7**を単離することなくワンポットで塩基を加えると、亜硝酸の脱離が進行し、化合物**8**が生成した。得られた**8**に対し、2ポットの変換反応を行うことで、Latanoprost(**1**)を合成した。この手法は、6ポット、総収率24%と高収率かつこれまでで最もポット数の少ない合成ルートである。また、本成果はChemical Science誌に受理され、Cover Pictureに選出されている(G. Kawauchi, Y. Suga, S. Toda, Y. Hayashi, *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 10081-10086.)。



**11 reactions, 6 pots, total yield : 24%, >99% ee**

Amphotericin B(**20**)は、放線菌 *Streptomyces nodosus* が生産するポリエンマクロリド系天然物である。その構造的な特徴として、38員環マクロリド中にポリエン部位及び複数の1,3-ジオール骨格を含むポリオール部位を有することが挙げられる。真菌感染症治療薬として用いられる重要な医薬品である一方で、重篤な副作用を引き起こす場合があるため、毒性の少ない誘導体が求められている。今回、有機分子触媒を用いた不斉アルドール反応を活用し、Amphotericin Bのポリオールユニット**19**の合成を行った。

始めに、以前確立した手法を基に、有機分子触媒ジアリルプロリノールを用いた**9**と**10**、**13**と**10**、**16**と**9**の不斉アルドール反応を利用し、3種の化合物**11**、**14**、**17**をそれぞれ高エナンチオ選択的に合成後、それぞれの化合物から各種変換反応を行うことで、大きさの類似した3つのフラグメント**12**、**15**、**18**を得た。その後、それぞれのフラグメントのカップリング反応、及び各種官能基変換反応を経て、ポリオールユニット**19**を合成した。

