

研究成果報告書

研究テーマ (和文) AB		連続する不斉第四級炭素構築を鍵とするテルペンドール E の合成と高活性アナログの創製			
研究テーマ (欧文) AZ		Synthesis, design, and biological evaluation of terpendole E			
研究氏 代表名 者	カタカナ CC	姓) ハヤカワ	名) イチロウ	研究期間 B	2018~2019年
	漢字 CB	早川	一郎	報告年度 YR	2019年
	ローマ字 CZ	Hayakawa	Ichiro	研究機関名	岡山大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		岡山大学大学院自然科学研究科応用化学専攻・准教授			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>インドールジテルペンであるテルペンドール E は糸状菌から発見された KSP (kinesin spindle protein) 阻害剤である。キネシンモータータンパク質の1つである KSP の阻害剤は紡錘体異常を引き起こし、単極紡錘体を形成する。この単極紡錘体は腫瘍細胞特異的にアポトーシス(細胞死)を誘導することから、KSP 阻害剤は副作用の少ない、新たな抗癌剤として注目されている。そこで我々は、構造多様性指向型合成戦略によりテルペンドール E の全合成と立体構造活性相関研究を行い、テルペンドール E をリード化合物とした高活性天然物アナログの開発を目指すことにした。</p> <p>テルペンドール E の構造的特徴として、3, 4 位に連続する不斉第四級炭素を有することがあげられる。我々はこの部分の構築を「エポキシ基を Lewis 酸で活性化し、メチル基の 1,2-転位反応で構築する」ことを鍵反応として構築することを計画した。</p> <p>市販のスクラレオリドから、既知のアリルアルコールを合成し、スズメチルエーテルへと変換後、2,3-Wittig 転位と分子内 McMurry カップリングにより、三環性のアルケンを合成した。この三環性アルケンに対し、立体選択的エポキシ化と、続く super Lewis 酸である $B(C_6F_5)_3$ を用いたメチル基の 1,2-転位反応を行うことで、連続する不斉第四級炭素を構築した。得られたケトンに対し、Fischer インドール合成を行うことで、テルペンドール E の A-E 環部分を構築することができた。現在連続する不斉第四級炭素の立体化学の確認を行っている。今後は、この中間体から2つの C-H 酸化反応を鍵反応として、テルペンドール E の全合成を目指す。</p>					
キーワード FA	テルペンドール E	KSP 阻害剤	連続不斉第四級炭素	スーパーLewis酸	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	～	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Terpendole E, an indole diterpene, is a KSP (kinesin spindle protein) inhibitor. The structural feature of terpendole E is the contiguous asymmetric quaternary carbon centers at the C3–C4 positions. In this study, we tried to develop the stereoselective construction of contiguous asymmetric quaternary carbon centers of terpendole E by using stereoselective epoxidation and subsequent super Lewis acid $[B(C_6F_5)_3]$ mediated 1,2-rearrangement of methyl group as key steps. As results, we have established a method for constructing the A–E ring portion of terpendole E.