

【目的】ポリケチド天然物を合成する際に、ホモアリルアルコールは重要なビルディングブロックの1つである。そのため、これらを立体選択的に合成する方法が数多く報告されている。なかでもアリルホウ素化反応は、簡便で信頼性の高い方法である。長い間、キラル補助基を持つアリルやクロチルホウ素化試薬を使用するジアステレオ選択的の反応が用いられてきたが、2010年に Antilla (米) がキラルリン酸触媒 (chiral PA) による不斉反応を報告し、エナンチオ選択的な方法も可能になっている。しかし、アリルやクロチルホウ素化試薬など原料合成法が確立されているものを除き、 α 位や γ 位に置換基を持つアリルホウ素化試薬を立体選択的に調製することは必ずしも容易ではなく、試薬の簡便な合成手法の開発が望まれている。そこで筆者は、遷移金属触媒による2重結合異性化反応を利用して、 γ 位に置換基を持つアリルホウ素化試薬を、入手容易な末端アルキンからワンポットで合成する新しい方法を開発した。さらに筆者は最近、本方法を利用して α 位にホウ素がさらに置換したアリルホウ素化試薬を調製し、次いで、キラルリン酸触媒を用いたアルデヒドとの不斉アリルホウ素化反応と結びつけること (ドミノ触媒反応化) により、ワンポットで δ 位にホウ素が置換したホモアリルアルコールが得られることを報告した。本手法 (下式 (a)) では、 α 位に置換基を持つアリルホウ素化試薬を用いた不斉反応にもかかわらず、「不斉非対称化」を利用した不斉アリルホウ素化反応であるため、Roush 試薬 (下式 (b)) のように試薬を不斉合成する必要がない。本研究では、この手法を基盤とする発展的なドミノ触媒反応を開発し、ヒストン脱アセチル化酵素の阻害作用を有し抗がん剤としての応用が期待されているポリケチド天然物「トリコスタチン A とその類縁体の網羅的合成」を行うことを目的とする。

【方法】置換ジボリルメタンと臭化アリルより簡便に調製される 4-置換-4,4-ジボリルブタ-1-エンを用いたドミノ触媒反応を開発した。これにより「3置換オレフィン部位を持ち」 δ 位にボリル基が置換したホモアリルアルコールを幾何選択的に合成することができた (下式 (c))。2重結合異性化触媒として Grotjahn 触媒 ($[\text{Ru}(\text{II})]^+$) を用いた場合、*E*体のホモアリルアルコール誘導体 (環状ボロン酸エステル) が得られた。一方、 $[\text{Pd}(\text{m-Br})(\text{P}t\text{-Bu}_3)_2]$ 触媒 ($[\text{Pd}(\text{I})_2]$) を用いた場合には、*Z*体のホモアリルアルコールが得られた。

【結果】本研究で開発したドミノ触媒反応を用いてヒストン脱アセチル化酵素阻害剤として重要な(+)-トリコスタチン A の形式全合成、さらに(+)-イソトリコスタチン酸および(-)-イソトリコスタチン RK の全合成を達成した。ポリケチド天然物には3置換オレフィン部位を持つものが数多くある。今回、開発した反応は、簡便かつ両方の幾何異性体を作り分けることができるため、これらを合成するのに有用な一つの手法になり得ると考えている。また最近、上記の2重結合異性化を伴うドミノ触媒反応では合成することができない3,3-ジ (ピナコラトボリル) ブタ-1-エンを、別の方法により合成することができることを見出した。これにより「3置換オレフィン部位を持つ」ポリケチド天然物を合成する際に、 α 位にボリル基とメチル基を置換基に持つアリルとクロチルホウ素化試薬の両方を使用することが可能となった。

δ 位にボリル基やスタニル基が置換したホモアリルアルコールの不斉合成

