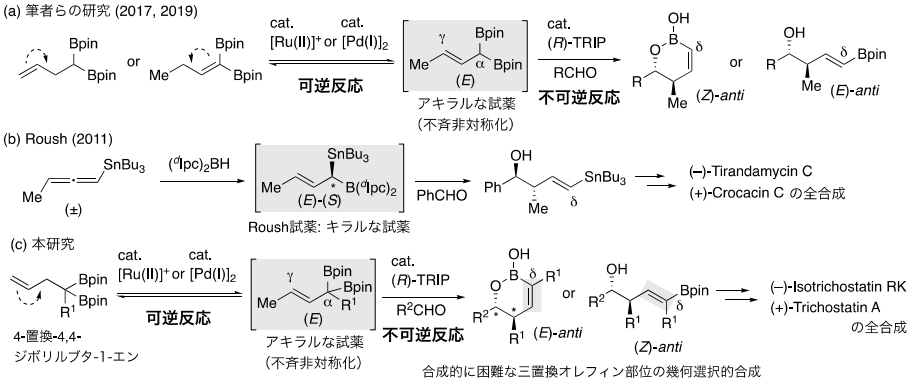
18　創薬開発を指向したポリケチド天然物の効率合成	三浦　智也

【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（$[Ru(II)]^+$）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、$[Pd(m\text{-}Br)(P\textit{t}\text{-}Bu_3)]_2$触媒（$[Pd(I)]_2$）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



18. 創薬開発を指向したポリケチド天然物の効率合成

三浦　智也

岡山大学 大学院自然科学研究科 応用化学専攻 応用化学講座

Key words：不斉アリルホウ素化反応，ドミノ触媒反応，ワンポット反応，トリコスタチン A，ポリケチド天然物

緒　言

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、Brown（米）、Roush（米）らによって開発された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反応が用いられてきたが、Hall（加）、宮浦先生らによってキラルルイス酸触媒（chiral LA）による不斉反応も開発されている。2010 年には、Antilla（米）がキラルリン酸触媒（chiral PA）による不斉反応を報告し、より使い勝手がよい方法になっている（図 1）。

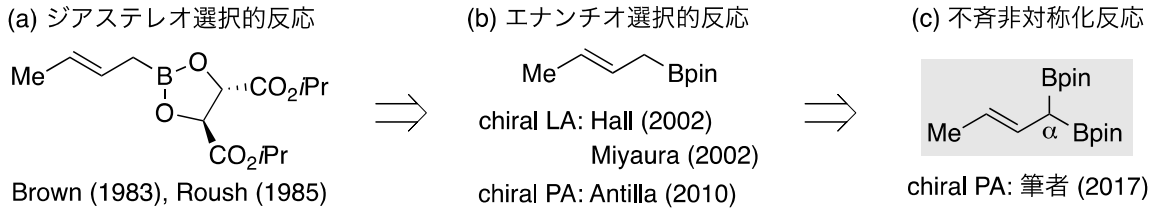


図 1. 不斉アリル化試薬および反応
a）ジアステレオ選択的反応。
b）エナンチオ選択的反応。
c）不斉非対称化反応。

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。これに対して筆者は、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［1〜3］。また筆者は最近、2 重結合異性化反応を利用して、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することに成功し、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［4〜7］。本手法（図 2a）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（図 2b）のように試薬を不斉合成する必要がない。

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。これらを合成するには、まず別途、4 級不斉炭素を持つアリルホウ素化試薬を調製する必要がある。また、Hoveyda（米）はメチル基とシクロヘキシル基ほどの立体的な差があっても幾何選択性が発現しないことを報告している（図 3）。そのため、これまで

は一置換オレフィン部位を持つホモアリルアルコールを合成し、数工程を経て 3 置換オレフィン部位に分子変換していた。

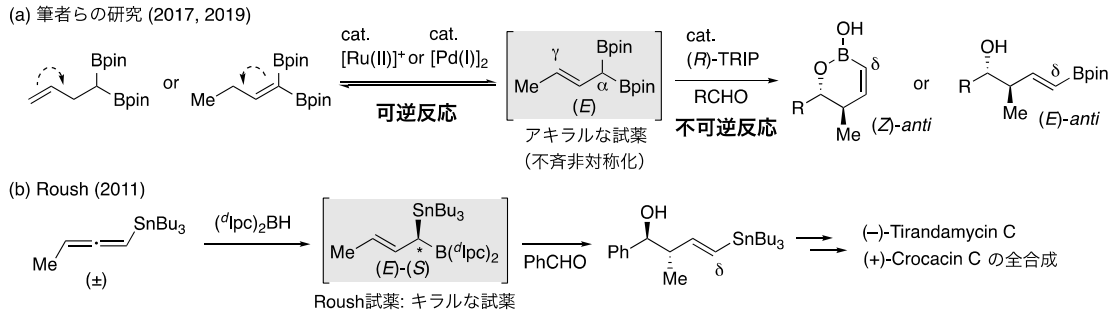


図 2. δ 位にボリル基やスタニル基が置換したホモアリルアルコールの不斉合成
ボリル基（a）、スタニル基（b）。

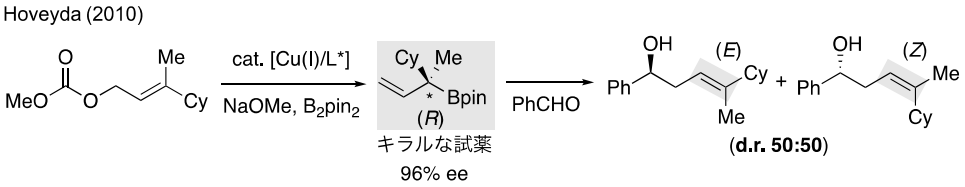


図 3. 不斉アリルホウ素化反応による「3 置換オレフィン部位を持つ」ホモアリルアルコールの合成

そこで本研究では、置換ジボリルメタンと塩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、「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の幾何選択的な合成法の確立を目指すことにした。さらに、この反応を用いて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」を行った［8］。

方　法

1. 4,4-ジ（ピナコラトボリル）ペンタ-1-エン（4-メチル-4,4-ジ（ピナコラトボリル）ブタ-1-エン）の合成

アルゴン雰囲気下で、1,1-ジ（ピナコラトボリル）エタン（30 mmol、1.0 当量）にテトラヒドロフランを加えた。次いで、0℃に冷やした後に、リチウムジイソプロピルアミド（LDA、1.1 当量）を加えた。15 分後、臭化アリル（1.0 当量）を加え、室温に戻した。室温で、2 時間撹拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加えた。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。ロータリーエバポレーターで濃縮操作を行った後に、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 20/1）で精製すると、4,4-ジ（ピナコラトボリル）ペンタ-1-エンが収率 84%で得られた（図 4）。

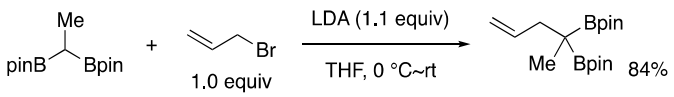


図 4. 反応試剤の合成

2. *E* 体のホモアリルアルコール誘導体（1,2-オキサボリナン-3-エン）の不斉合成

グローブボックスの中で、4,4-ジ（ピナコラトボリル）ペンタ-1-エン（1.2 当量）、(*R*)-TRIP（5.0 mol%）、ベンズアルデヒド（0.3 mmol、1.0 当量）に、Grotjahn 触媒（$[Ru(II)]^+$、2.5 mol%）、モレキュラーシーブ、ジクロロエタンを加えた。次いで、反応容器を密閉し、グローブボックスの外に持ち出した。20℃で、24 時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。ロータリーエバポレーターで濃縮操作を行った後に、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 7/1）で精製すると、*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）が収率 85%（*anti*/*syn*＞95:5、94% ee）で得られた（図 5）。

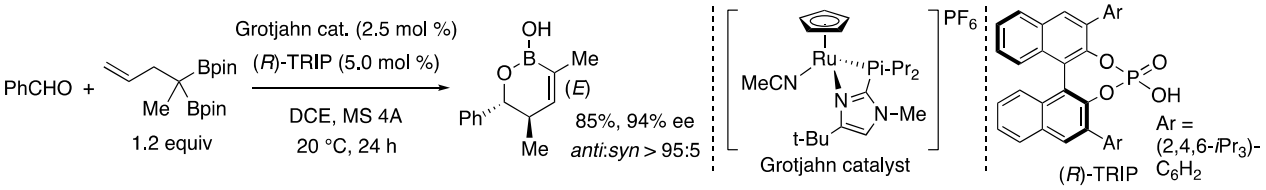


図 5. ドミノ触媒反応（その 1）

3. *Z*体のホモアリルアルコールの不斉合成

グローブボックスの中で、4,4-ジ（ピナコラトボリル）ペンタ-1-エン（1.2 当量）、(*R*)-TRIP（5.0 mol%）、ベンズアルデヒド（0.3 mmol、1.0 当量）に、$[Pd(m\text{-}Br)(P\textit{t}\text{-}Bu_3)]_2$（$[Pd(I)]_2$、5.0 mol%）、モレキュラーシーブ、ジクロロエタンを加えた。次いで、反応容器を密閉し、グローブボックスの外に持ち出した。20℃で、24 時間撹拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。ジエチルエーテルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。ロータリーエバポレーターで濃縮操作を行った後に、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン/酢酸エチル 5/1）で精製すると、*Z* 体のホモアリルアルコールが収率 70%（*anti*/*syn*＞95：5、96% ee）で得られた（図 6）。

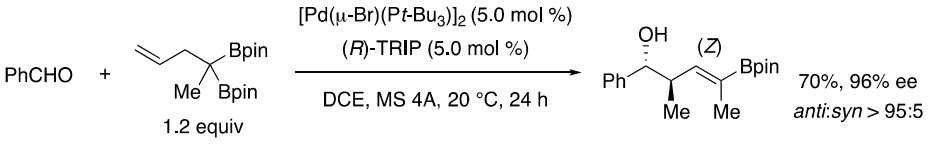


図 6. ドミノ触媒反応（その 2）

結果および考察

1. (+)-トリコスタチン A の形式全合成

本反応を用いた天然物の全合成研究に取り組んだ。トリコスタチン A は強力なヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）の阻害剤であり、抗がん剤の開発におけるリード化合物として知られている。そのため、様々なトリコスタチン類縁体の合成にも適用できる汎用的な合成手法の開発が求められている。トリコスタチン類は 3 置換アルケン部位を有するホモアリルアルコールの水酸基部分が酸化されてケトンとなった構造を共通して持つ。このような構造の立体選択的合成には、これまで不斉補助基を用いた遠隔不斉アルドール反応が信頼性の高い手法として用いられてきた。例えば竜田先生らは、不斉補助基を用いた遠隔不斉アルドール反応により、トリコスタチン酸およびトリコスタチン D の全合成を達成している［9］。筆者は本研究で開発した不斉アリルホウ素化反

応と鈴木・宮浦クロスカップリング反応を連続して行えば，トリコスタチン類に共通して見られる 3 置換アルケン部位を含む基本骨格を立体選択的に合成する強力な手法になるのではないかと考えた。

ジエンエステル **3** はトリコスタチン酸およびトリコスタチン類（トリコスタチン A を含む）の合成中間体である。筆者らは、4-ブロモベンズアルデヒドと 4,4-ジ（ピナコラトボリル）ペンタ-1-エンを出発原料として、3 ステップでジエンエステル **3** を合成することができた（図 7）。まず、Pd 触媒を用いた不斉アリルホウ素化反応によりホモアリルアルコール **1** を収率 68%、96% ee で得た。**1** と 3-ヨードアクリル酸エチルの鈴木・宮浦クロスカップリング反応によって化合物 **2** を収率 66%で得た。次いで、水酸基をシリル保護するとジエンエステル **3** が得られた。ジエンエステル **3** はトリコスタチン酸やトリコスタチン A へと変換できることが、竜田先生および Halquist（米）らによって報告されている［10］。

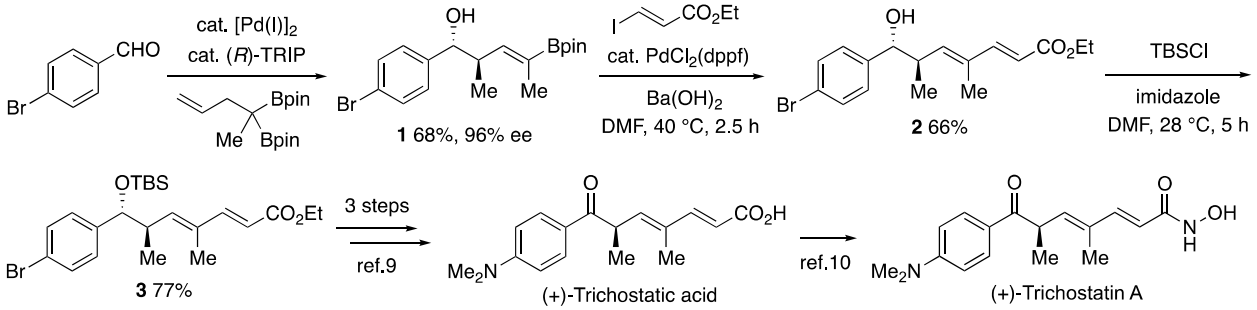


図 7. (+)-トリコスタチン A の形式全合成

2. (+)-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

次いで、イソトリコスタチン酸の合成に取り組んだ。イソトリコスタチン酸は 2015 年に単離が報告された比較的新しいトリコスタチン類の 1 つである。この化合物は 3 置換アルケン部位の幾何が他のトリコスタチン類とは逆であるというユニークな構造を有している。筆者が開発した手法を用いれば、使用する遷移金属触媒を換えるだけでアルケンの幾何を作り分けられるため、トリコスタチン酸の合成に用いたのと同じ出発原料から合成を始めてイソトリコスタチン酸の合成が可能であると考えた。まず、Grotjahn 触媒を用いて 4-ブロモベンズアルデヒドと 4,4-ジ（ピナコラトボリル）ペンタ-1-エンによる不斉アリルホウ素化反応により環状ボロン酸エステル **4** を収率 84%、93% ee で得た。**4** と 3-ヨードアクリル酸エチルの鈴木・宮浦クロスカップリング反応によりアルケン部位の幾何を保持したままジエンエステル **5** を得た。水酸基をシリル保護して **6** とした後に、エトキシカルボニル部位を塩基性条件で加水分解し、カルボン酸 **7** とした。続くジメチルアミンとの Buchwald-Hartwig アミノ化反応によりアニリン誘導体 **8** を収率 60%で得た。最後に 2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン（DDQ）を用いてベンジル位を酸化することでイソトリコスタチン酸を得た。さらに、イソトリコスタチン酸に対しメチルアミンを縮合させてアミド結合へと変換し、イソトリコスタチン RK に誘導した（図 8）。

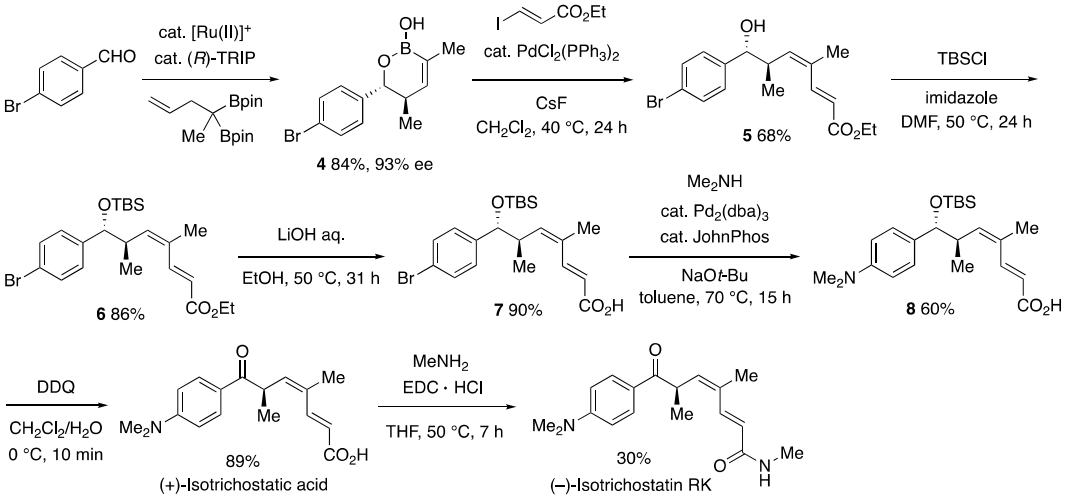


図 8. (+)-イソトリコスタチン酸および(–)-イソトリコスタチン RK の全合成

今回、筆者らが開発した反応は、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、トリコスタチン類縁体だけではなく「3 置換オレフィン部位を持つ」ポリケチド天然物を網羅的に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。

共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は、京都大学大学院工学研究科有機金属化学研究室の村上正浩教授である。有益な議論と協力をいただきましたこと、および、献身的に研究に努力した学生諸君に、心よりお礼申し上げます。末筆ながら研究費の助成により、本研究を行う機会を与えていただいた上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文　献

1） Shimizu H, Igarashi T, Miura T, Murakami M. Rhodium-catalyzed reaction of 1-alkenylboronates with aldehydes leading to allylation products. Angew. Chem. Int. Ed. 2011 Nov 25;50(48):11465-9. Epub 2011 Oct 4. PMID: 21976365 DOI: 10.1002/anie.201105148.

2） Miura T, Nishida Y, Morimoto M, Murakami M. Enantioselective synthesis of anti homoallylic alcohols from terminal alkynes and aldehydes based on concomitant use of a cationic iridium complex/a chiral phosphoric acid. J. Am. Chem. Soc. 2013 Aug 7;135(31):11497-500. Epub 2013 Jul 30. PMID: 23886015 DOI: 10.1021/ja405790t.

3） Miura T, Nishida Y, Murakami M. Construction of homoallylic alcohols from terminal alkynes and aldehydes with installation of syn-stereochemistry. J. Am. Chem. Soc. 2014 Apr 30;136(17):6223-6. Epub 2014 Apr 22. PMID: 24735355 DOI: 10.1021/ja502169d.

4） Miura T, Nakahashi J, Murakami M. Enantioselective synthesis of (*E*)-δ-boryl-substituted anti-homoallylic alcohols using palladium and a chiral phosphoric acid. Angew. Chem. Int. Ed. 2017 Jun 6;56(24):6989-93. Epub 2017 May 10. PMID: 28488388 DOI: 10.1002/anie.201702611.

5) Miura T, Nakahashi J, Zhou W, Shiratori Y, Stewart S. G. Murakami M. Enantioselective synthesis of anti-1,2-oxaborinan-3-enes from aldehydes and 1,1-di(boryl)alk-3-enes using ruthenium and chiral phosphoric acid catalysts. J. Am. Chem. Soc. 2017 Aug 9;139(31):10903-8. Epub 2017 Jul 28. PMID: 28708391 DOI: 10.1021/jacs.7b06408.

6) Miura T, Nakahashi J, Sasatsu T, Murakami M. Synthesis of γ-boryl-substituted homoallylic alcohols with anti stereochemistry based on a double-bond transposition. Angew. Chem. Int. Ed. 2019 Jan 21;58(4):1138-42. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30474905 DOI: 10.1002/anie.201811205.

7) Miura T, Oku N, Murakami M. Diastereo- and enantioselective synthesis of (*E*)- δ-boryl-substituted *anti*-homoallylic alcohols in two steps from terminal alkynes. Angew. Chem. Int. Ed. 2019 Oct 7;58(41):14620-14624. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31392816 DOI: 10.1002/anie.201908299.

8) Miura T, Oku N, Shiratori Y, Nagata Y, Murakami M. Stereo- and enantioselective synthesis of propionate-derived trisubstituted alkene motifs. Chem. Eur. J. 2021 Feb 19;27(11):3861-8. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33277755 DOI: 10.1002/chem.202004930.

9) Hosokawa S, Ogura T. Togashi H. Tatsuta K. The first total synthesis of trichostatin D. Tetrahedron Lett. 2005, Jan 10;46(2):333-7. Epub 2004 Nov 25. DOI: 10.1016/j.tetlet.2004.11.004.

10) Cosner C C, Helquist P. Concise, convergent syntheses of (±)-trichostatin A utilizing a Pd-catalyzed ketone enolate α-alkenylation reaction. Org. Lett. 2011 Jul 15;13(14):3564-7. Epub 2011 Jun 21. PMID: 21688856 DOI: 10.1021/ol200964m.