光化学反応を利用した天然物合成

安藤 吉勇

Photochemical Reactions in Natural Product Synthesis

Yoshio Ando

Photochemical reactions provide powerful methods for synthesizing complex molecules. They have attracted considerable attention due to their unique reaction pathways through the excited states. This mini-review surveys some recent literatures, which show the potential and capacity of photochemical reactions in natural product total syntheses.

光エネルギーを有機化合物の変換へ利用することは、古くから盛んに研究されてきた。こうした光化学反応を利用すると、熱や金属触媒などでは活性化が困難な基質の変換が、驚くほど短工程で可能になることもある。オレフィン同士の[2+2]光付加環化反応¹⁾は、その代表例として有機合成に最もよく利用されている。これ以外にも、各種の光化学反応の使いどころを見極めれば、合成経路を立案する上で強力な武器となる。

まず光化学反応の概要を述べる(図1)²⁾。通常の光を照射しない条件では、分子は基底状態(M)から反応する。一方、分子が光(主に紫外領域の光)を吸収すると励起状態(M*)となる。この状態では、反応の様相が大きく変化し、基底状態では見られない現象が観測されることが多い。しかし、励起状態は熱力学的に不利なため、分子は速やかに基底状態へ戻る。このとき、蛍光やりん光など、あるいは熱の形でエネルギーが放出される。また、その特異な反応性ゆえ、励起状態から所望の経路のみを選択的に進行させることは容易ではない。そのため、失活の前に、この励起状態からいかにして化学結合の生成や切断を起こさせるかが鍵となり、反応基質の設計が重要になる。ここでは、最近、天然物合成の中で利用された光化学反応を紹介したい。

Mulzer らは、先に Wender らの報告した[3+2]光付

加環化付加反応³⁾を用いたペニフルビン A の全合成を行った(スキーム1)⁴⁾。ここでは、芳香環上のメチル基とベンジル位の置換基とが1,3-アリルひずみを避けるように反応が進行し、1つの不斉中心から一挙に5つの不斉中心が確立される。ビラジカル環化の位置選択性に問題を残すものの、このように、通常であれば安定な芳香族環を活性化して1段階で複雑な四環性骨格を構築することは光化学反応ならではのものであり、また、励起状態の高い反応性を物語っている。

Scheme 1 [3+2] photocycloaddition.

同じく Mulzer らはケンドマイシンの全合成にも光化学反応を利用している(スキーム2)⁵⁾。この合成の鍵は、ひずみのかかった炭素大環状構造をどのようにして構築するかにあるが、あらかじめ構築した大環状マクロクトンを、光 Fries 転位⁶⁾により環縮小させ、良好な収率で目的大環状構造の合成に成功している。光 Fries 転位では位置選択性の問題や低収率に悩まされることが少なくないが、5置換芳香環を転位の前駆体として用いて転位可能な位置を限定しておくことと、環状構造にすることにより、エステル結合が開裂して転位する段階を分子内反応としたために、好結果を生んだと考えられる。

光化学反応による立体制御は、最初の例のように基質

Fig. 1 Abstract of photochemistry.

Scheme 2 Photo-Fries rearrangement.

自体を持つ不斉要素を利用したジアステレオ選択的な反応例が多い。これは光付加環化反応のエナンチオ選択的制御を試みる場合、反応のきっかけとして関与する光に対しては不斉情報を付与することが困難なためである。これに対し Bach らは、エナンチオ選択的[2+2]光付加環化反応⁷⁾を用いた(+)-メロサインの全合成を報告している(スキーム3)⁸⁾。すなわち、2-キノロンを基質として用い、キラル配位子 A との水素結合形成により付加の面を制御し、79% ee で目的の付加体を得ている。これは通常困難なエナンチオ選択的な光化学反応を利用して天然物を合成した希有な例である。今後、ee の改善や配位子の触媒化ができれば、より汎用的な合成法としての発展が期待される。

Scheme 3 Enantioselective [2+2] photocycloaddition.

光化学反応のような外部刺激による反応では、理想的に進行すれば、後処理が極めて簡便となり大量合成にも適する場合がある。Shair らは、セファロスタチン1の全合成の第1段階に、酢酸ヘコゲニンの光開裂反応を利用している(スキーム4)⁹⁾。すなわち、光照射によりヘコゲニンのC12とC13の結合がホモリティックに開裂し、生じたアシルラジカルが[1,5]-移動で14位の水素を引き抜き、高収率で環開裂生成物を与える。この光化学反応は40年以上前にBladon らによって報告されたものであるが、250グラムスケールでの実施が可能である¹⁰⁾。

以上、光化学反応を利用した天然物合成について述べた。紹介した例では、反応基質が巧みに設計され、重要な骨格変換の段階に応用されている。こうした変換は光

Scheme 4 Cleavage of C-C bond in hecogenin acetate.

励起なしには達成困難であり、それぞれ独創的な合成経路を提供している。一方、光化学反応は基質の分解や位置および立体制御に、いまだ問題があることも事実であり多様な反応形式があるにもかかわらず、合成への利用例は限られている。その意味で、合成化学者がそれぞれの反応の特徴を把握して積極的に応用し、反応を洗練していく必要がある。今後、より多くの光化学反応が各種の有用化合物の合成に適用できるようになれば、有機合成戦略の幅を拡大できると期待される。

文 献

- (a) G. Ciamician, P. Silber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **42**, 1386 (1909); (b) E. Paterno, G. Chieffi, *Gazz. Chim. Ital.*, **39**, 341 (1909); (c) J. D. Winkler, C. M. Bowen, F. Liotta, *Chem. Rev.*, **95**, 2003 (1995); (d) N. Hoffmann, *Chem. Rev.*, **108**, 1052 (2008)
- 井上晴夫, 高木克彦, 佐々木政子, 朴鐘震, 基礎化学コース光化学 I, 丸善 (1999)
- (a) P. A. Wender, J. J. Howvert, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 688 (1981); (b) D. Chappell, A. T. Russell, *Org. Biomol. Chem.*, **4**, 4409 (2006)
- (a) T. Gaich, J. Mulzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 452 (2009); (b) T. Gaich, J. Mulzer, *Org. Lett.*, **12**, 272 (2010)
- (a) T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 6032 (2009); (b) T. Magauer, H. J. Martin, J. Mulzer, *Chem. Eur. J.*, **16**, 507 (2010)
- (a) K. Fries, G. Finck, *Ber.*, **41**, 4271 (1909); (b) D. Bellus, P. Hrdlovic, *Chem. Rev.*, **67**, 599 (1967)
- (a) T. Bach, H. Bergmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 11525 (2000); (b) T. Bach, H. Bergmann, K. Harms, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **39**, 2302 (2000)
- (a) P. Selig, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 5082 (2008); (b) P. Selig, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem. Eur. J.*, **15**, 3509 (2009)
- K. C. Fortner, D. Kato, Y. Tanaka, M. D. Shair, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 275 (2010)
- P. Bladon, W. McMeekin, I. A. Williams, *J. Chem. Soc.*, **1963**, 5727

(2010年5月18日受理)

安藤吉勇 東京工業大学大学院理工学研究科化学専攻・助教〔所属研究室教授 鈴木啓介〕
〔経歴〕2002年東京工業大学工学部化学工学科応用化学コース卒業, 2007年3月東京工業大学大学院理工学研究科応用化学専攻博士課程修了, 2007年4月株式会社サイトバスファインダー契約社員, 2007年5月ー2008年8月米国スクリプス研究所博士研究員(D. L. Boger 教授), 2008年9月より現職。〔研究テーマと抱負〕有機合成化学, 情熱を持って研究に取り組む〔連絡先〕e-mail: yando@chem.titech.ac.jp