触媒的光異性化を鍵とする(Z)-アルケンの合成

南條 毅

Synthesis of (Z)-Alkenes by Catalytic Photoisomerization

Takeshi Nanjo

Stereocontrol of alkenes is important concern in organic synthesis and particularly the practical method for the formation of thermodynamically less stable (Z)-alkenes is still demanded. This review highlights the recent development on catalytic photoisomerization of alkenes as a classic, meanwhile novel approach toward (Z)-alkenes.

はじめに

炭素-炭素二重結合は、有機化学における最も基本的な不飽和構造の1つであり、多くの有用分子内に遍在するとともに、多様な分子変換に利用できる合成化学上重要な官能基でもある。それらいずれの用途においてもアルケンのE/Z立体異性の制御は大きな関心事であり、それゆえ、E/Z選択的アルケン合成法の開発は古くから取り組まれてきた。そのなかでも、(Z)-アルケンは(E)-アルケンより熱力学的に不安定であることが多いため、立体選択的合成にはより大きな困難が伴う。有機化学の教科書的アプローチとしては、不安定イリドのWittig反応やPeterson反応、アルキンの立体選択的還元等が知られ、最近ではZ選択的オレフィンメタセシス等が注目を集めている¹⁾。一方で、基質一般性や選択性、経済性に課題を残す反応も多く、Z選択的なアルケン合成法の確立は依然として重要な研究課題といえる。

以上の背景を踏まえ、本稿では(Z)-アルケンを選択的に得るためのアプローチの1つであるアルケンの光異性化について、最近の報告例を中心に紹介する。

1. 等量の光増感剤を用いたスチレン誘導体の異性化

アルケンのE-Z光異性化自体は、1950年代から知られているアルケン類の代表的な光化学反応である(スキーム1)²⁾。そのうちいくつかの例を抜粋すると、Hammondらは(E)-スチルベンに対してベンズ[a]アントラセン存在下、光照射することで、92:8の比率でZ体に異性化することを報告している[スキーム1(a)]^{2d)}。また新井らは、2'-アセトナフトンを光増感剤として用いた同様の光異性化で、(Z)-アルキルスチレンを得ることに成功している[スキーム1(b)]^{2e)}。このように熱力学的に安定な(E)-アルケンからより不安定な(Z)-アルケンへ異性化するという、一見不思議な反応が実現した理由は次のように説明できる[スキーム1(c)]。(Z)-アルキルスチレンは対応するE体より熱力学的に不安

定であるだけでなく、その立体障害の影響でベンゼン環とアルケンが共鳴するために必要な平面配座をとりにくい。その結果、E体はZ体と比べて著しく大きなモル吸収率を特定波長の光に対して有することとなり、E体はZ体より効率的に励起される。このことは光増感剤を用いた場合も同様で、適切な化学種を光増感剤として選択することで、E体を選択的に励起し、そのほとんどをZ体に異性化させることが理論上可能となる。

Scheme 1 Early examples of photoisomerization of styrenes and their mechanistic concepts.

以上に述べたように、その反応機構上ある程度基質適用範囲に制限が生じることは避けられないものの、入手容易な(E)-アルケンから(Z)-アルケンへ定量的に変換できる本アプローチは、経済性、原子効率等、様々な観点から非常に魅力的である。一方で、過去の文献では等量以上の光増感剤を用いた例のみであり、反応の触媒化といった合成化学的応用に焦点を当てた報告はごく最近まで少数であった。

2. Ir(ppy)₃ 錯体を用いた触媒的光異性化

2014年にWeaverらは、(E)-シンナミルアミン誘導

体に対して、触媒量の $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ 錯体存在下、光照射することで、 Z 体への異性化が進行することを見出した[スキーム 2(a)]^{3a)}。本反応は 0.7 mol% の触媒で円滑に進行し、単純なスチレン誘導体を含む様々な基質から対応する (Z)-アルケンを受率よく与えている。また、Gilmour らは最近、本触媒系を (Z)-アルケニルボロン酸誘導体の合成にも適用しており、鈴木-宮浦カップリングを始めとする様々な分子変換に利用できる有用なビルディングブロックを簡便に調製可能である[スキーム 2(b)]^{3b)}。

Scheme 2 $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ -catalyzed photo-isomerization.

3. (−)-リボフラビンを触媒とするアルケンの光異性化

レチナールは我々の視覚制御を司る共役ポリエンであるが、その二重結合の 1 つがリボフラビン(ビタミン B_2) によって E 体から Z 体へ異性化することが 1967 年に報告されていた[スキーム 3(a)]⁴⁾。Gilmour らはこの論文をヒントに、リボフラビンを触媒としたアルケンの光異性化を検討し、 E 体のケイ皮酸誘導体に対して触媒量のリボフラビン存在下、光照射することで、 Z 体が高い収率、選択性で得られることを見出した[スキーム 3(b)]⁵⁾。リボフラビンは上述の $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ 錯体と比べて約 1,000 倍安価であり、シリカゲルによる単純なろ過で十分な純度の目的物を与えるため、実用面でも申し分ない。

Scheme 3 (−)-Riboflavin-catalyzed photoisomerization.

4. アルケンの光異性化を利用した環化反応

Gilmour らは、上記の光異性化反応を基盤とした複素環合成を報告している(スキーム 4)⁶⁾。ケイ皮酸誘導体をリボフラビン触媒と酸素存在下、光照射することで、(Z)-アルケンへの異性化と環化反応が一挙に進行し、クマリン骨格を高収率で得ることに成功した[スキーム 4(a)]^{6a)}。また、アントラセンを触媒とした光異性化とパラジウム触媒による環化反応を連続的に行うことで

CF_3 基を有するクロメン骨格の構築も達成した[スキーム 4(b)]^{6b)}。

Scheme 4 Photoisomerization-cyclization sequence.

おわりに

本稿では触媒的光異性化による (Z)-アルケンの合成と、それを基盤とした環化反応についていくつか紹介した。立体障害等の因子で、熱力学的に不利とされる化合物や異性体を合成する反応の実現はいつでも困難が伴うが、本稿で紹介したアルケンの光異性化は、従来問題となる立体障害を逆手に取った戦略とも捉えることができ、非常に興味深い。今後のさらなる検討により、本アプローチが (Z)-アルケンの実用的な合成手法の 1 つとして確立されることを期待したい。

文 献

- 1) W.-Y. Siau, Y. Zhang, Y. Zhao, *Top. Curr. Chem.*, **327**, 33 (2012)
- 2) (a) G. M. Wyman, *Chem. Rev.*, **55**, 625 (1955); (b) G. S. Hammond, N. J. Turro, P. A. Leermakers, *J. Phys. Chem.*, **66**, 1144 (1962); (c) D. Schulte-Frohlinde, H. Blume, H. Güsten, *J. Phys. Chem.*, **66**, 1144 (1962); (d) G. S. Hammond, J. Saltiel, A. A. Lamola, N. J. Turro, J. S. Bradshaw, D. O. Cowan, R. C. Counsell, V. Vogt, C. Dalton, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 3197 (1964); (e) T. Arai, H. Sakuragi, K. Tokumaru, *Chem. Lett.*, **1980**, 261
- 3) (a) K. Singh, S. J. Staig, J. D. Weaver, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 5275 (2014); (b) J. J. Molloy, J. B. Metternich, C. G. Daniliuc, A. J. B. Watson, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **57**, 3168 (2018)
- 4) A. G. Walker, G. K. Radda, *Nature*, **215**, 1483 (1967)
- 5) J. B. Metternich, R. Gilmour, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 11254 (2015)
- 6) (a) J. B. Metternich, R. Gilmour, *J. Am. Chem. Soc.*, **138**, 1040 (2016); (b) S. I. Faßbender, J. B. Metternich, R. Gilmour, *Org. Lett.*, **20**, 724 (2018)

(2018 年 6 月 30 日受理)

南條 毅 京都大学大学院薬学研究科・特定助教
博士(薬科学)
[研究室主催者] 竹本佳司教授
[経歴] 2010 年京都大学薬学部卒業, 2012-15 年
日本学術振興会特別研究員 (DC1), 2015 年京
都大学大学院薬学研究科博士後期課程修了(指導教
官: 竹本佳司教授), 2015-17 年イリノイ大学アーバナ・シャンペ
ン校博士研究員, 2017-18 年京都大学大学院薬学研究科特定研究
員, 2018 年 4 月より現職。[研究テーマ] 有機合成化学。[連絡先]
e-mail: tnanjo@pharm.kyoto-u.ac.jp