

ラジカルの精密制御を基盤とする 光マクロラクトン化反応

田中 健太

Photochemical Macrolactonization by Controlling Radical Reactivity

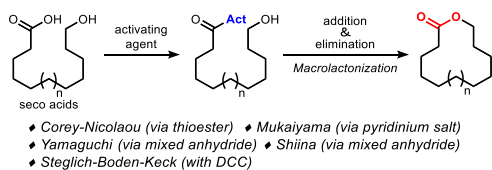
Kenta Tanaka

Macrolactones are structurally important motifs found in a variety of natural products and bioactive compounds. Conventional approaches to their synthesis include the use of seco acids via activation of acid. This short review focuses on the recent progress in photochemical macrolactonization by controlling radical reactivity. The macrolactonization via radical processes introduces a new methodology for total synthesis of natural products.

はじめに

マクロラクトン構造は、様々な生理活性物質に見られる構造であり、その効率的な合成法が精力的に研究されてきた。最も一般的な手法はセコ酸の分子内脱水縮合であり、スキーム 1 に示すようにこれまで様々な脱水縮合剤(あるいは活性化剤)を利用したマクロラクトン化反応が開発されてきた¹⁾。

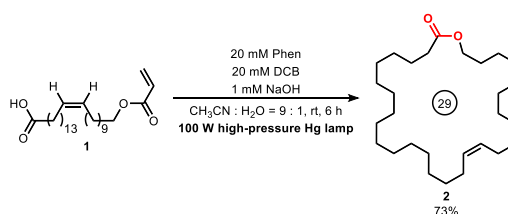
一方、近年では一電子酸化還元を鍵とするフォトレドックス触媒反応が注目を集めており、ラジカルを活用した合成反応が精力的に研究されている。このような背景から、本稿ではラジカルの反応性を巧みに利用した光マクロラクトン化反応の最新の研究について紹介する。



Scheme 1 Classical macrolactonization of seco acids.

1. 光脱炭酸を経由したマクロラクトン化反応

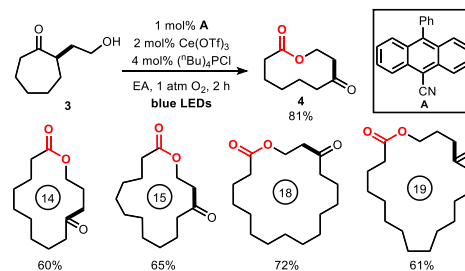
2019 年に吉見らは、フェナントレン(Phen)と 1,4-ジシアノベンゼン(DCB)の共触媒系を利用することにより、分子内に α,β -不飽和エステルを有するカルボン酸 1 の光脱炭酸を経由するマクロラクトン化反応を報告した(スキーム 2)²⁾。本手法は、基質 1 の(Z)-オレフィン部位がラジカル反応に関与することなく 29 員環マクロラクトン 2 を高収率で与える有用な手法である。



Scheme 2 Photocatalytic decarboxylative macrolactonization.

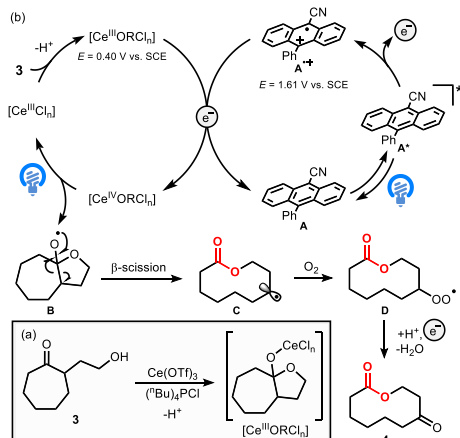
2. 環状ケトンの酸化的環拡大によるマクロラクトン化反応

2021 年に Zuo らは、青色光照射下、シアノアントラセンおよび $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ を共触媒とした環状ケトンの酸化的環拡大によるラクトン化反応を報告した(スキーム 3)。本反応は基質適応範囲が広く、中員環のみならず 14–19 員環マクロラクトンを高収率で与える³⁾。本反応の推定反応機構を示す(スキーム 4)。まず、ルイス酸である $\text{Ce}(\text{OTf})_3$ が環状ケトン 3 からラクトールの形成を促進することで $[\text{Ce}^{\text{III}}\text{ORCl}_n]$ 錯体が生じる[スキーム 4(a)]。次にシアノアントラセンのラジカルカチオン ($\text{A}^{\bullet+}$, $E = 1.61 \text{ V vs. SCE}$) が $[\text{Ce}^{\text{III}}\text{ORCl}_n]$ 錯体 ($E = 0.40 \text{ V vs. SCE}$) を一電子酸化することで $[\text{Ce}^{\text{IV}}\text{ORCl}_n]$ が生成する[スキーム 4(b)]。その後、光照射により



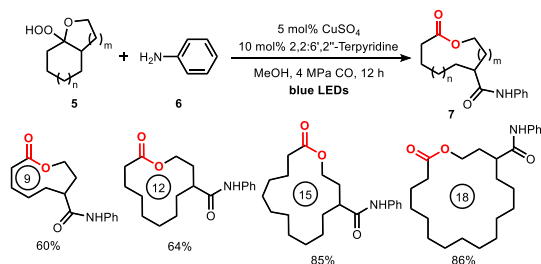
Scheme 3 Photocatalytic aerobic oxidative ring expansion of cyclic ketones to macrolactones.

生じたオキシラジカル B の β -開裂によりアルキルラジカル C が生成し、これが酸素で捕捉されることでペルオキシラジカル D が生じる。最後に光励起されたシアノアントラセン A* の一電子還元により目的のラクトン 4 が得られたと考えられる。本手法は環状ケトンを経由して用いることができ、環拡大により容易にマクロラクトン環を構築することができる点が特筆すべき点である。



Scheme 4 Proposed catalytic cycle.

類似の環拡大によるラクトン化反応として、2024年に Guo らは、青色光照射下、CuSO₄ を用いた一酸化炭素雰囲気下におけるラクトン化反応を報告した (スキーム 5)⁴⁾。これは光励起された銅錯体とヘミケタールヒドロペルオキシド 5 との一電子移動を鍵とする環拡大およびアミノカルボニル化反応であり、9–18 員環ラクトン 7 をよい収率で与える。

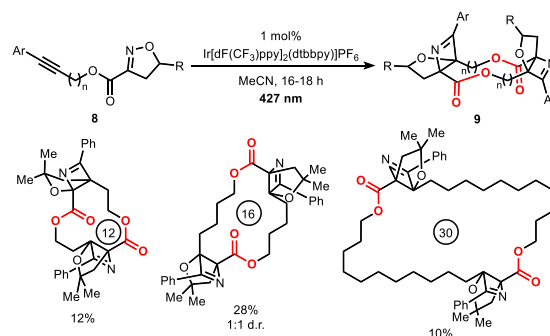


Scheme 5 Photochemical copper-catalyzed macrolactonization of hemiketal hydroperoxides.

3. 光エネルギー移動によるマクロラクトン化反応

2024 年に Schindler らは青色光 (427 nm) 照射下、イリジウム光触媒を利用した分子内にアルキンを含む 4,5-ジヒドロイソオキサゾール 8 の二量化によるマ

クロラクトン化反応を報告した (スキーム 6)⁵⁾。生成物の収率には改善の余地があるものの、イリジウム光触媒による 4,5-ジヒドロイソオキサゾール部位へのエネルギー移動およびアルキンとの分子間 [2+2] 付加環化反応により、二量化した 10–30 員環ラクトン 9 が得られる興味深い反応である。



Scheme 6 Photochemical macrocyclic dimerization via energy transfer.

おわりに

以上、ラジカルを活用した光マクロラクトン化反応の最新の研究について紹介した。本手法は研究が開始されたばかりで報告例が少ないため、光や電気を活用した新手法の開発や光フロー合成などを駆使したスケールアップ技術の発展に期待したい。

文 献

- 1) (a) A. Parenty, X. Moreau, Gilles Niel, J.-M. Campagne, *Chem. Rev.*, **113**, PR1 (2013); (b) M. V. Hoofa, G. Force, D. Leboeuf, *Synthesis*, **56**, 714 (2024)
- 2) T. Iwasaki, Y. Tajimi, K. Kameda, C. Kingwell, W. Wcislo, K. Osaka, M. Yamawaki, T. Morita, Y. Yoshimi, *J. Org. Chem.*, **84**, 8019 (2019)
- 3) J. Du, X. Yang, X. Wang, Q. An, X. He, H. Pan, Z. Zuo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **60**, 5370 (2021)
- 4) J.-Q. Tao, S. Liu, T.-Y. Zhang, H. Xin, X. Yang, X.-H. Duan, L.-N. Guo, *Chin. Chem. Lett.*, **35**, 109263 (2024)
- 5) C. H. Ng, S. L. Kim, I. Kevlishvili, G. G. Terrones, E. R. Wearing, H. J. Kulik, C. S. Schindler, *ACS Catal.*, **14**, 4175 (2024)

(2024 年 11 月 7 日受理)



田中健太 岡山大学異分野基礎科学研究所・助教
博士 (工学)
〔研究室主宰者〕 門田功教授
〔経歴〕 2018 年横浜国立大学大学院環境情報学部
博士課程後期修了 (本田清教授), 2022 年 4 月より
現職。〔専門〕 有機合成化学, 有機光化学, 有
機電気化学。〔連絡先〕 e-mail: ktanaka@okayama-u.ac.jp