

「光エネルギーを活用した共役ポリエンへの付加反応の精密制御法の開発」

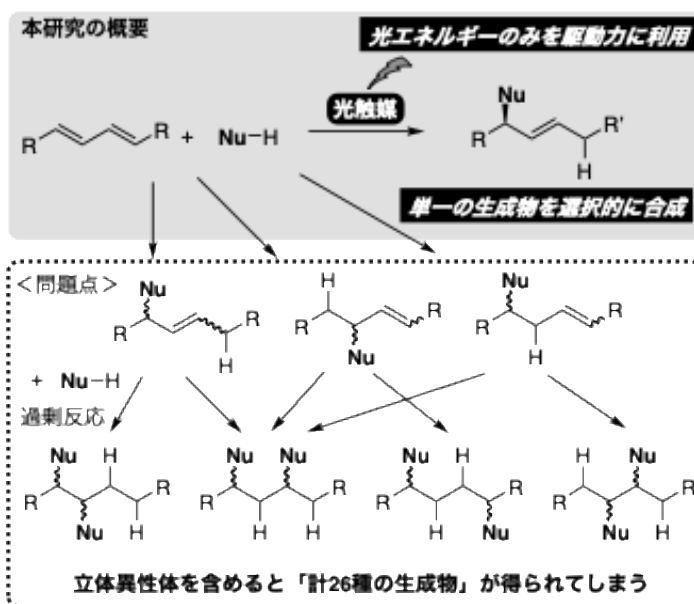
神戸薬科大学 薬学部

平田 翼

1 研究の背景と目的

共役ポリエン構造はビタミン A1 や D2 などの生理活性物質やイソプレンなどの高分子のモノマーに含まれており、重要な分子構造の一つである。したがって、共役ポリエン化合物の精密な誘導化が求められている。しかしながら、反応点が多いため多数の生成物を生じる可能性があり、ポリエンの誘導化における選択性を制御することは非常に挑戦的な課題である。比較的構造が単純である対称ジエンへの付加反応であっても、位置

選択性及び過剰反応が原因で立体異性体を含めると計 26 種類の生成物が得られてしまう。これに対して、可視光照射下で光酸化還元触媒を用いることで、既存の手法とは異なる反応機構で目的の反応を進行させることに着目した。このような戦略によって、高次選択的（位置・立体選択的）な共役ポリエンへの付加反応を実現することを目的とする。



2 研究方法・研究内容

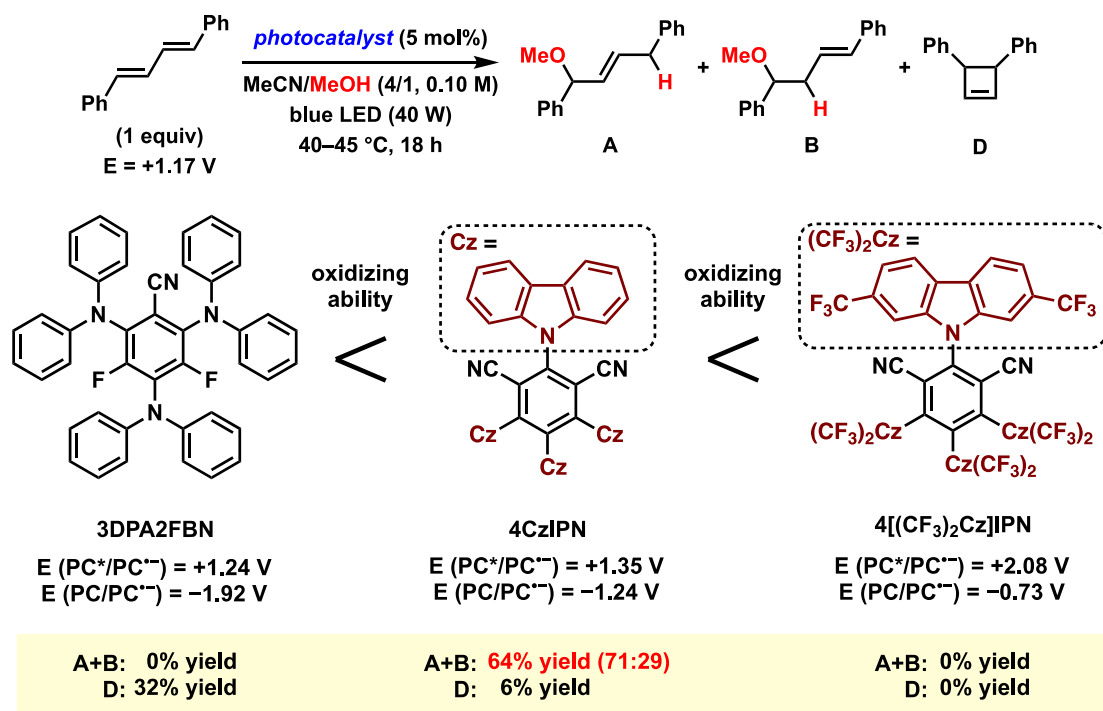
従来の共役ジエンへの付加反応として、酸性条件下での反応やニッケルなどの遷移金属触媒を用いる手法が報告されている。しかし、いずれの手法でもマルコフニコフ型で反応が進行し、求核剤がジエンの 1 位と 2 位の両方に導入されてしまう。本研究では、光触媒によるジエンの酸化によって生じるラジカルカチオン中間体に着目した。すなわち、ジエンがラジカルカチオン中間体となることで求電子性が向上し反応が促進され、ラジカルカチオン中間体に求核剤が作用することでより安定なアリルラジカル中間体を生じるように付加が進行し、求核剤がジエンの 1 位のみを選択的に導入される。以上のような戦略に基づいて、本研究では、(1) 適切な光触媒の探索、(2) 様々な求核剤やジエンでの付加反応の実施、(3) 付加体の水素化による収束的変換、(4) 単一の付加体の単離の 4 項目について研究を実施した。

3 研究成果

(1) 適切な光触媒の探索

共役ジエンを一電子酸化しラジカルカチオン中間体に変換するために適切な光触媒を見出すために、サイクリックボルタンメトリーによりジエンの酸化電位を測定した。測定した酸化電位に基づいて、3DPA2FBN, 4CzIPN, 4[(CF₃)₂Cz]IPN のような様々な光触媒を用いてメタノールのジエンへの付加反応の検討を行った。その結果、4CzIPN を用いた際に望む付加反応が 64%の収率で進行した。また、1,4-付加体 A と 1,2-付加体 B, C が生成したが、当初の目的通り求核剤は 2 位に導入されることはなく、1 位のみ

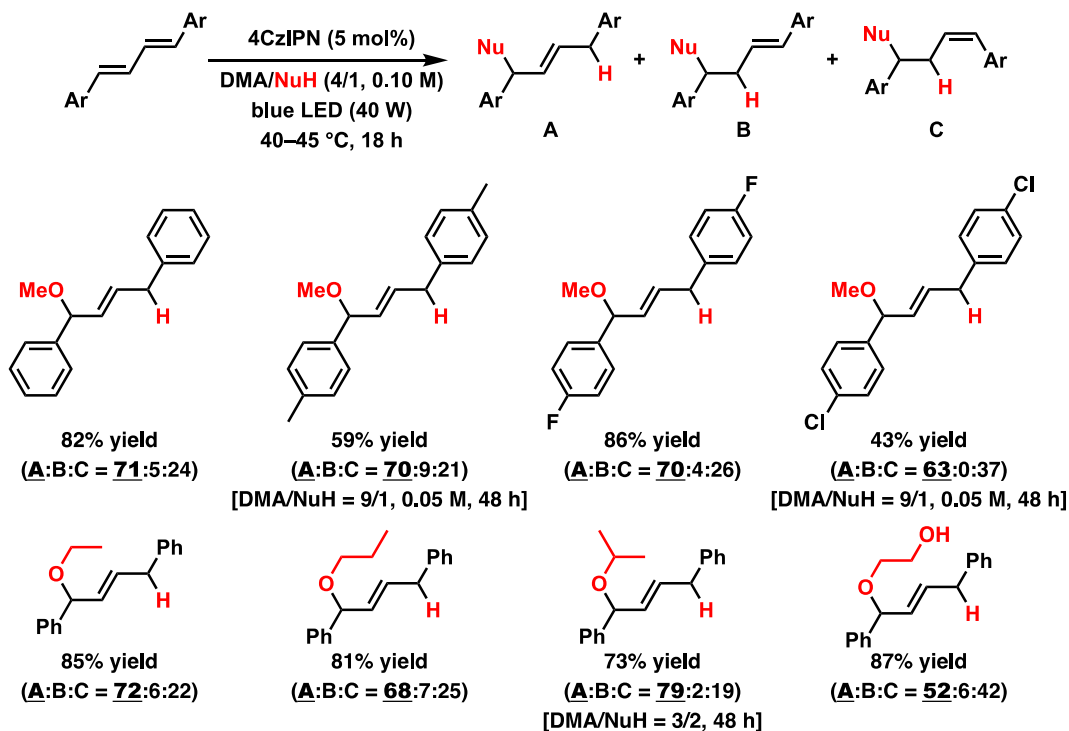
に選択的に導入されることもわかった。

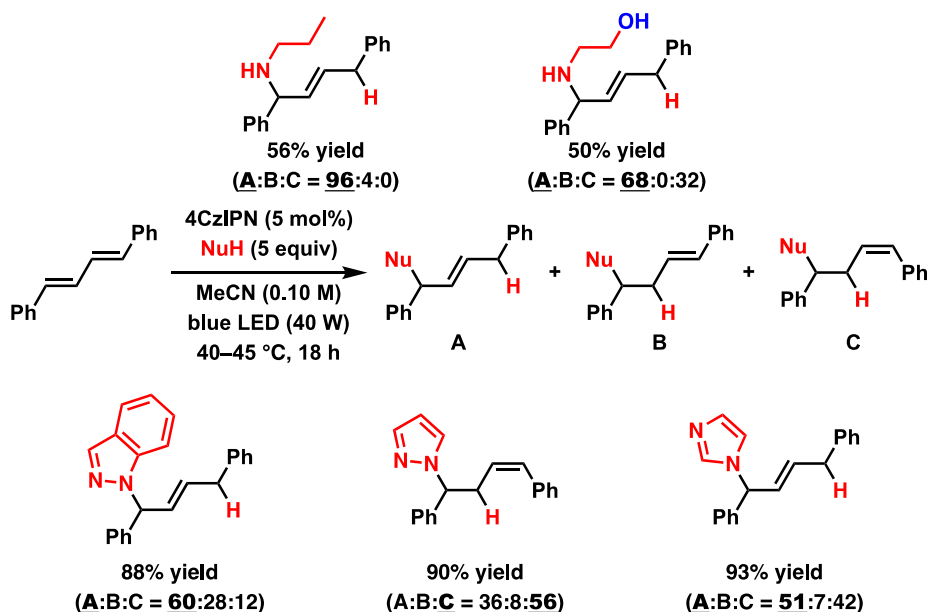


(還元電位: vs SCE)

(2) 様々な求核剤やジェンでの付加反応の実施

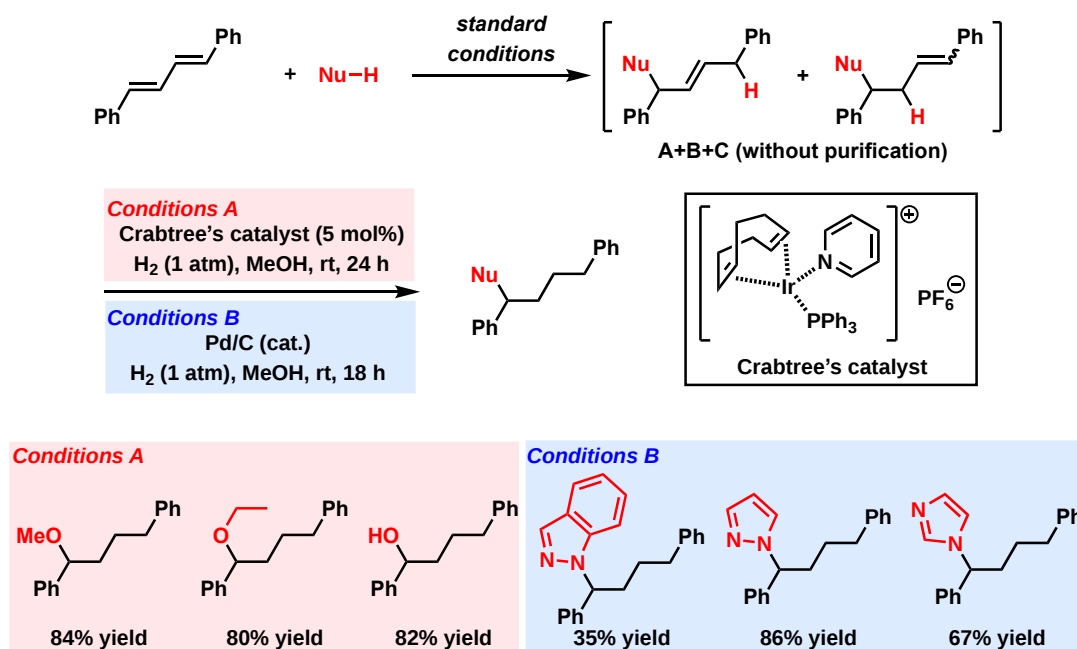
種々検討の結果、溶媒を *N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA) に変更することで収率が大幅に向上した。最適条件下で基質適応範囲の検討を実施した。その結果、種々のジェンや求核剤としては第1級、第2級アルコールやジオール、アルキルアミン、含窒素ヘテロ環化合物まで適応可能であった。





(3) 付加体の水素化による収束的変換

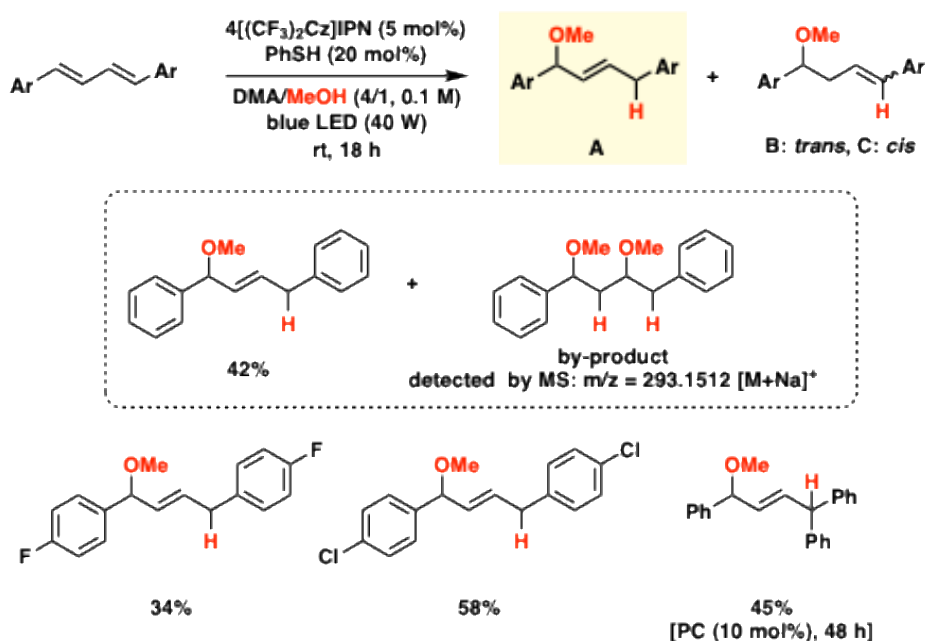
本研究の手法では、1,4-付加体 A と 1,2-付加体 B, C の混合物が生成物として得られるが、いずれも求核剤自体は 1 位に導入された付加体である。したがって、オレフィン部位を水素化すれば、収束的に同一の化合物に変換可能である。実際に遷移金属触媒を用いて水素化を検討したところ、良好な収率で望む反応が進行した。従来の共役ジェンへの付加反応ではジェンの 1 位と 2 位の両方に求核剤が導入されるためこのような誘導化には不適であるため、このような誘導化が可能である点は本研究の特筆すべき点である。



(4) 単一の付加体の単離

上記のように、項目(1)、(2)でジェンの 1 位に選択的に求核剤を導入することができたが、生成物は 1,4-付加体 A と 1,2-付加体 B, C の混合物であり、これらは単理が困難であった。また、項目(3)ではそれらの混合物を収束的に同一の化合物に変換でき

ることを見出した。しかし、単一の付加体のみを得ることが達成できていないため、本項目は主生成物である 1,4-付加体 **A** のみを得ることを目指した。種々検討を行い、選択性の向上を試みたが困難であった。そこで、1,2-付加体 **B**, **C** が 1,4-付加体 **A** よりも酸化されやすい点に着目して、酸化力が強い $4[(\text{CF}_3)_2\text{Cz}]\text{IPN}$ とベンゼンチオールを水素移動触媒として用いて、1,2-付加体 **B**, **C** のみをさらに付加反応させ、1,4-付加体 **A** のみを単離する検討を行った。その結果、1,2-付加体 **B**, **C** が消失し、中程度の収率で 1,4-付加体 **A** を得ることができ、これを単離することにも成功した。粗生成物の質量分析から 1,2-付加体 **B**, **C** が二重付加体に変換されていることが示唆された。



4 生活や産業への貢献および波及効果

本研究では、共役ジエンへの付加反応において光触媒を用いることで位置選択性の制御が可能であった。本手法では、高温条件など過酷な反応条件を必要とせず温和な条件で反応が進行するため、生理活性物質などの複雑分子の中に存在する共役ポリエン構造を選択的に誘導化できる可能性を秘めている。また、本反応は原料と少量の光触媒に光照射するだけで円滑に進行するため、グリーンサステイナブルケミストリーの観点からも優れた反応システムである。今後はジエンだけでなく、トリエンやテトラエンなどより長い共役を持つポリエンへの展開を計画している。これらが達成できれば様々な官能基が導入されたジエンなどが合成可能となり、新規の機能性ポリマーの原料などの合成に応用可能である。以上のことから、本研究の発展は、環境に負荷をかけずに付加価値の高い化合物を供給することで、持続可能で豊かな社会の実現につながることが期待される。