

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 4 月 27 日現在

機関番号：34533

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25460028

研究課題名(和文)ラジカル反応プロセスの触媒化研究

研究課題名(英文)Study on Catalytic Radical Reaction Process

研究代表者

宮部 豪人(MIYABE, Hideto)

兵庫医療大学・薬学部・教授

研究者番号：10289035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：研究代表者らは、水溶媒中で光触媒を用いるラジカル反応を基盤として、連続的に炭素-炭素結合を形成する方法を開発した。水溶性光触媒としてのルテニウム触媒やローダミンの有効性は、可視光照射下での水溶媒中ラジカル付加-閉環補足反応により確認された。励起状態のローダミンからの電子移動は、ローダミンの蛍光スペクトルの消光により調べた。クマリン色素を吸着させた酸化チタン光触媒を用いれば、紫外線でしか応答しない酸化チタンを可視光領域で働かせることができた。

研究成果の概要(英文)：Our laboratory developed the method for the sequential construction of carbon-carbon bonds based on the radical reactions using a photocatalyst in aqueous media. The utility of ruthenium catalyst and rhodamine B as water-soluble photocatalysts was confirmed in aqueous-medium radical addition-cyclization-trapping reactions under visible light irradiation. The electron transfer from rhodamine B in the excited state was studied by the fluorescence quenching of rhodamine B. The use of titanium dioxide adsorbing coumarin dyes successfully extended the UV response of titanium dioxide toward visible light region.

研究分野：有機化学

キーワード：有機合成 ラジカル 光触媒 触媒反応 還元反応 環境調和

### 1. 研究開始当初の背景

現在の有機合成研究においては、環境に優しい反応や合成法を開拓することが、最重要研究課題の一つになっている。近年、ラジカル関連化学の活発な研究により、ラジカル反応への注目も高まり、環境調和型合成反応としての可能性が検証され始めている。実際、“ラジカル種”は、有機合成分野において注目を集めはじめた化学種の一つであるが、過度に活性であるために、その制御が難しく、未開拓な領域や解決すべき課題が多く残されている。特に、ラジカル種の発生には、化学量論以上の試薬を用いるなど、環境への負荷が大きく、有機合成への利用という観点からも、それらの解決が求められている。近年、ラジカル化学研究が活発に展開されているが、“ラジカル反応の触媒化”は、未だ十分に達成されていない。ラジカル反応の中には、連鎖反応として触媒サイクルのように図示される反応もあるが、ラジカル開始剤自身が再生・再利用されないため、本当の意味での“触媒反応”とは言えず、実際にラジカル開始剤を触媒量まで減らせる反応は極めて少ない。

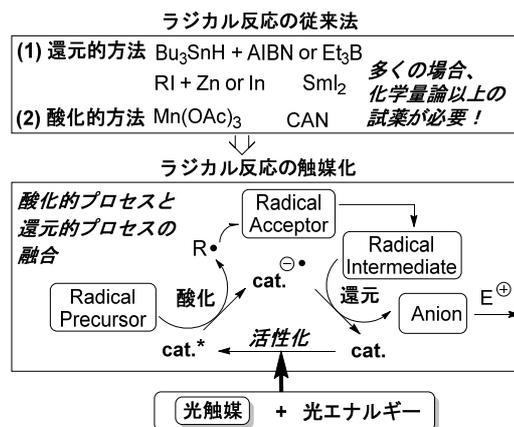
長年にわたり、研究代表者らは、ラジカル種を活用した有機合成反応の開発研究を推進している。これまでに、イミン類のラジカル反応を開発し、水中反応や固相反応などに拡張してきた。また、ラジカル種を活用した連続結合形成反応の開発にも取り組んできた。これらの研究基盤をもとに、新たに研究代表者らは、ラジカル反応の“触媒化”を達成しようとする研究に取り組んだ。本研究は、“光触媒”を再生・再利用可能なラジカル開始剤として活用する研究であり、“真のラジカル反応の触媒化研究”と言える。

### 2. 研究の目的

ラジカル反応の従来法は、還元的方法と酸化的方法に分類でき、いずれも化学量論以上の試薬を用いる場合がほとんどである。研究代表者らは、「酸化的プロセス」と「還元的プロセス」を同一反応系内で進行させることにより、ラジカル反応の触媒化が可能であると考えている。そこで、研究代表者らは、酸化反応と還元反応を同時に誘起できる“光触媒と光エネルギー”に着目し、新しい“酸化-還元融合型ラジカル触媒サイクル”の開発を行うことを目指した。

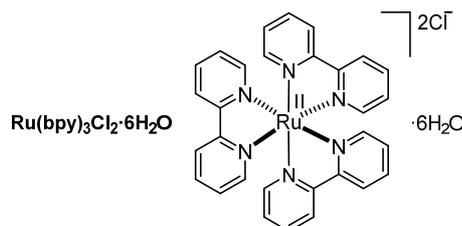
光触媒には、均一系触媒と不均一系触媒があり、それぞれ異なる機構で、酸化-還元反応を触媒する。本研究は、(1)均一系触媒として、Ru触媒のような「遷移金属光触媒」を活用したラジカル連続反応の開発、(2)均一系触媒として、Rhodamine Bのような「有機光触媒(有機染料系化合物)」を活用したラジカル連続反応の開発、(3)不均一系触媒として、酸化チタンTiO<sub>2</sub>を用いたラジカル芳香族ケトン類の還元反応の展開研究を行い、ラジカル合成化学の発展を目指した。

Ru光触媒やRhodamine B光触媒の研究に関しては、これらの触媒の励起種が「酸化剤にも還元剤にも成り得る」ため、“二つの触媒サイクル”が考えられる。そこで、触媒化研究を推進すると同時に、基質やスカベンジャーの酸化還元電位などを調べ、主要な触媒サイクルを解明することも目指した。

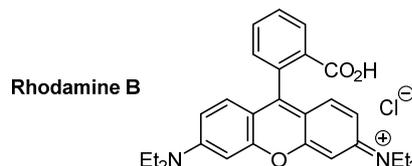


### 3. 研究の方法

(1) 均一系触媒である“Ru光触媒”を用いたラジカル連続反応を、可視光(LEDランプ)照射下で検討した。Ru光触媒は、水に溶けることが知られているが、水中ラジカル反応への応用研究はほとんど実施されていない。面白いことに、Ru光触媒の酸化還元電位を見ると、わずかな差ではあるが、水中の方が強い酸化還元力を示すことがわかる。そこで、研究代表者らは、水系溶媒を用いてラジカル連続反応を検討した。



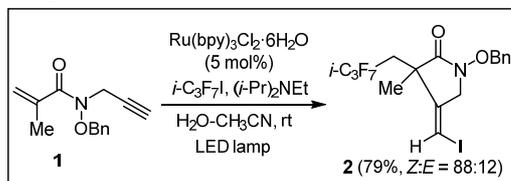
(2) 均一系触媒である“Rhodamine B”を用いたラジカル連続反応を、可視光(LEDランプ)照射下で検討した。Ru光触媒などの多くの光触媒は、1重項励起状態から3重項励起状態への項間交差が速く、光触媒から基質への電子移動は3重項励起状態から進行している。一方、Rhodamine Bは、3重項励起状態への変換が遅く、エネルギー損失を伴わない1重項励起状態からの直接的な電子移動を有機合成に活用できる可能性がある。そこで、研究代表者らは、1重項励起状態からの電子移動を期待し、Rhodamine Bを用いたラジカル連続反応を水系溶媒中で検討した。



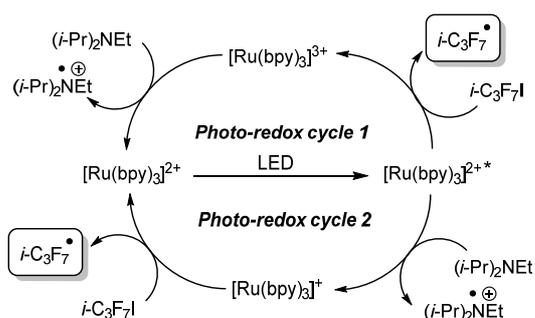
(3) 不系触媒である“酸化チタン  $\text{TiO}_2$ ”を用いたラジカル芳香族ケトン類の還元反応を検討した。 $\text{TiO}_2$ は紫外線に反応するが、可視光領域で作用しないという欠点がある。しかし、 $\text{TiO}_2$ を色素などで修飾して、色素から  $\text{TiO}_2$  伝導帯に注入された励起電子を活用することにより、可視光下で還元反応を行うことが可能となる(色素増感還元反応)。そこで、研究代表者は、 $\text{TiO}_2$ の色素増感還元反応を利用して、可視光下で芳香族ケトン還元する新たな手法を検討した。

#### 4. 研究成果

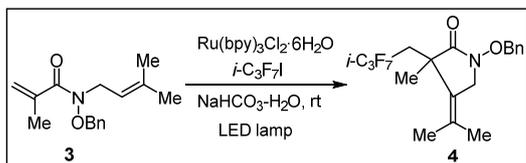
(1) 水系溶媒を用いてラジカル連続反応を検討したところ、無水条件よりも含水条件の方が、効率的に反応が進行することがわかった。例えば、基質 1 の光触媒反応は、ジイソプロピルエチルアミンを添加した場合に速やかに進行し、良好な収率で閉環体 2 が得られた。



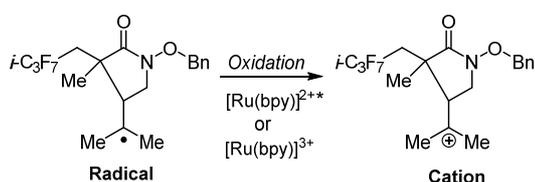
光触媒の酸化還元サイクルは、LED ランプ照射による励起種の発生から始まる。この励起種が  $i\text{-C}_3\text{F}_7\text{I}$  を還元する還元剤として働いた場合にはサイクル 1 で進行し、この励起種がジイソプロピルエチルアミンを酸化する酸化剤として働いた場合にはサイクル 2 で進行する。



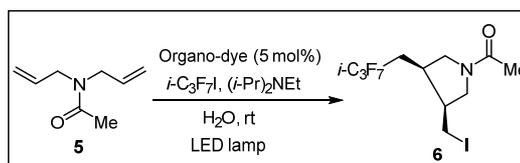
さらに、基質 3 の光触媒反応は、ジイソプロピルエチルアミン非存在下でも進行することがわかった。



本反応の酸化還元サイクルは、先の酸化還元サイクルとは異なり、光触媒による中間体 3 級ラジカルのカチオンへの酸化を経て進行している可能性があると考えている。

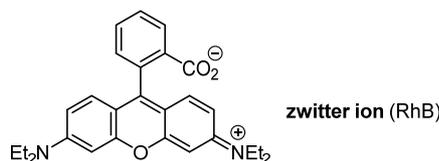


(2) 次に、Rhodamine B などの有機光触媒を用いて、基質 5 の光触媒反応を検討した。有機光触媒を用いた反応も、無水条件よりも含水条件で速やかに進行し、良好な収率で閉環体 6 が得られた。Rhodamine B を用いた場合だけでなく、不活性なラクトン構造を有する Rhodamine B base を用いた場合にも、良好な収率で閉環体 6 が得られた

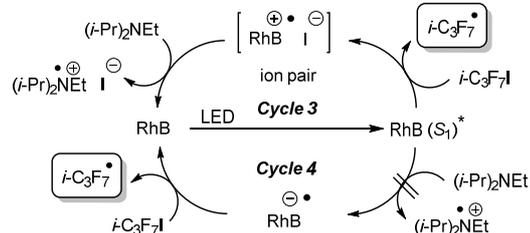


Organo-dye	Yield (%)	cis:trans
Rhodamine B	93	69:31
Rhodamine B base	89	69:31
Alizarin red S	5	70:30

本反応における活性触媒種は双性イオンの RhB と考えられることから、水の存在は、不活性な Rhodamine B base から活性な双性イオンの生成も助けていると考えられる。

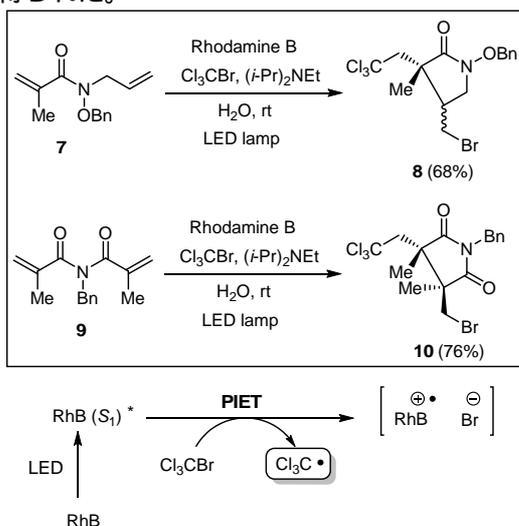


本反応の光触媒サイクルとして、サイクル 3 とサイクル 4 の二つ経路が予想できる。そこで、Rhodamine B の蛍光スペクトルの消光実験を行い、二つ経路の可能性を調べた。 $i\text{-C}_3\text{F}_7\text{I}$  を添加した場合には、蛍光スペクトルの消光が観測されたのに対し、ジイソプロピルエチルアミンを添加した場合には、蛍光スペクトルはほとんど変化しなかった。これらの結果から、本反応の光触媒サイクルは、励起種が  $i\text{-C}_3\text{F}_7\text{I}$  を還元する還元剤として働くサイクル 3 で進行していると考えている。



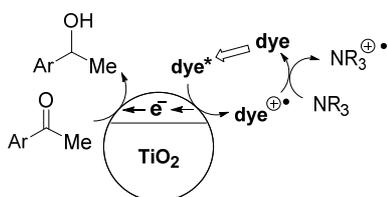
Rhodamine B の励起種の還元能を確認する目的で、反応性の低い  $\text{Cl}_3\text{CBr}$  を用いた反応を検討した。基質 7 と  $\text{Cl}_3\text{CBr}$  の反応は、ヨウ素

原子移動反応よりも効率の低い臭素原子移動反応を経由することになるが、Rhodamine B を用いることにより速やかに反応した。さらに、立体的にかさ高い基質 **9** の光触媒反応も進行し、4 級炭素原子が隣接する閉環体 **10** が得られた。



(3) 様々な色素 (dye) 吸着  $\text{TiO}_2$  を調整した後、可視光照射下で、アセトフェノンの還元反応を検討した。その結果、クマリン吸着  $\text{TiO}_2$  を用いた場合、トリエチルアミン存在下で、目的の反応が定量的に進行することが判明した。また、クマリン色素吸着  $\text{TiO}_2$  は、比較的良好な耐久性を示し、再利用することも可能であった。

さらに、Rhodamine B 吸着  $\text{TiO}_2$  を用いて、アセトフェノン (AP) のベンゼン環にフッ素原子を 1 個導入した芳香族ケトン類の反応性を検討した。その結果、反応性は、 $o$ -F-AP >  $m$ -F-AP > AP >  $p$ -F-AP の順となり、各芳香族ケトンの還元電位に依存する傾向が認められた。



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 8 件)

Eito Yoshioka, Shigeru Kohtani, Takahisa Jichu, Takuya Fukazawa, Toyokazu Nagai, Akira Kawashima, Yoshiji Takemoto, Hideto Miyabe, Aqueous-Medium Carbon-Carbon Bond-Forming Radical Reactions Catalyzed by Excited Rhodamine B as a Metal-Free Organic Dye Under Visible

Light Irradiation, *J. Org. Chem.*, 査読有, vol. 81, 2016, 7217-7229  
DOI: 10.1021/acs.joc.6b01102

Shigeru Kohtani, Takuya Kurokawa, Eito Yoshioka, Hideto Miyabe, Photoreductive Transformation of Fluorinated Acetophenone Derivatives on Titanium Dioxide: Defluorination vs. Reduction of Carbonyl Group, *Applied Catalysis A: General*, 査読有, vol. 521, 2016, 68-74  
DOI: 10.1016/j.apcata.2015.10.033

宮部 豪人、吉岡 英斗、甲谷 繁、ドミノ型ラジカル閉環反応の開発研究、有機合成化学協会誌、査読有、73 巻、2015、895-901  
DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.73.895

Shigeru Kohtani, Mizuho Mori, Eito Yoshioka, Hideto Miyabe, Photohydrogenation of Acetophenone Using Coumarin Dye-Sensitized Titanium Dioxide under Visible Light Irradiation, *Catalysts*, 査読有, vol. 5, 2015, 1417-1424  
DOI: 10.3390/catal5031417

Eito Yoshioka, Shigeru Kohtani, Eri Tanaka, Yukari Hata, Hideto Miyabe, Carbon Radical Addition-Cyclization Reaction Induced by Ruthenium-Photocatalyst under Visible Light Irradiation, *Tetrahedron*, 査読有, vol. 71, 2015, 773-781  
DOI: 10.1016/j.tet.2014.12.068

Eito Yoshioka, Shigeru Kohtani, Takahisa Jichu, Takuya Fukazawa, Toyokazu Nagai, Yoshiji Takemoto, Hideto Miyabe, Direct Photoinduced Electron Transfer from Excited State of Rhodamine B for Carbon-Radical Generation, *Synlett*, 査読有, vol. 26, 2015, 265-270  
DOI: 10.1055/s-0034-1379699

Hideto Miyabe, Yoshiji Takemoto, Cascade Radical Reactions via Carbon-Carbon/Heteroatom Bond-Forming Process, *Universal Org. Chem.*, 査読有, vol. 2, 2014, 1-9  
DOI: 10.7243/2053-7670-2-1

Shigeru Kohtani, Saki Nishioka, Eito Yoshioka, Hideto Miyabe, Dye-Sensitized Photo-Hydrogenation of Aromatic Ketones on Titanium Dioxide

under Visible Light Irradiation, *Catal. Commun.*, 査読有, vol. 43, 2014, 61-65  
DOI: 10.1016/j.catcom.2013.09.006

〔学会発表〕(計 8 件)

宮部 豪人、Photocatalytic carbon-carbon bond forming reaction in aqueous media、2015 環太平洋国際化学会議、ハワイコンベンションセンター(米国ハワイ州ホノルル)、2015 年 12 月 15-20 日

吉岡 英斗、寺中 孝久、深澤 拓也、長井 豊和、甲谷 繁、宮部 豪人、ローダミン B の一重項励起状態からの一電子移動を介したラジカル生成と反応、第 45 回複素環化学討論会、早稲田大学国際会議場(東京都新宿区)、2015 年 11 月 19-21 日

甲谷 繁、黒川 拓哉、吉岡 英斗、宮部 豪人、酸化チタン上で起こるフッ素化アセトフェノン誘導体の光水素化反応と光脱フッ素化反応に関する考察、2014 年光化学討論会、北海道大学(北海道札幌市)、2014 年 10 月 11-13 日

吉岡 英斗、甲谷 繁、寺中 孝久、深澤 拓也、長井 豊和、中川 僚太郎、竹本 佳司、宮部 豪人、ローダミン B の励起一重項状態からの光誘起電子移動：パーフルオロアルキルラジカル有機反応への応用、2014 年光化学討論会、北海道大学(北海道札幌市)、2014 年 10 月 11-13 日

甲谷 繁、西岡早希、森みづ穂、吉岡 英斗、宮部 豪人、色素増感酸化チタン光触媒による芳香族カルボニル化合物の可視光水素化反応、2014 年光化学討論会、北海道大学(北海道札幌市)、2014 年 10 月 11-13 日

吉岡 英斗、池田 朋子、井元 勇希、吉川 知宏、中野 博明、甲谷 繁、宮部 豪人、塩化鉄を用いたピシクロラクタム環の構築、第 44 回複素環化学討論会、札幌市民ホール(北海道札幌市)、2014 年 9 月 10-12 日

甲谷 繁、西岡 早希、吉岡 英斗、宮部 豪人、色素増感 TiO<sub>2</sub> 光触媒による芳香族ケトン類の可視光水素化反応、第 63 回日本薬学会近畿支部総会大会、同志社女子大学京田辺キャンパス(京都府京田辺市)、2013 年 10 月 12 日

吉岡 英斗、田中 絵理、甲谷 繁、宮部 豪人、Ru 光酸化還元触媒を用いたラジカルカスケード反応の開発 触媒的水中ラジカル反応、第 63 回日本薬学会近畿支部総会大会、同志社女子大学京田辺キャン

パス(京都府京田辺市)、2013 年 10 月 12 日

〔図書〕(計 2 件)

Hideto Miyabe, Cyclization Reactions Promoted by Perfluoroalkyl Radical Additions, *Advances in Chemistry Research, Vol. 32*. Ed. Taylor, J. C., Nova Science Pub Inc: NY, 2016, pp. 123-140  
ISBN 978-1-63485-466-5

Shigeru Kohtani, Hideto Miyabe, Titanium Dioxide-Induced Photocatalytic Reduction for Organic Synthesis, *Titanium Dioxide: Chemical Properties, Applications and Environmental Effects*. Ed. Brown, J., Nova Science Pub Inc: NY, 2014, pp. 157-176  
ISBN: 978-1-63321-391-3

〔その他〕

ホームページ等

<http://www2.huhs.ac.jp/~h070012h/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

宮部 豪人 (MIYABE, Hideto)  
兵庫医療大学・薬学部・教授  
研究者番号：10289035

(2) 研究分担者

甲谷 繁 (KOHTANI, Shigeru)  
兵庫医療大学・薬学部・准教授  
研究者番号：00242529