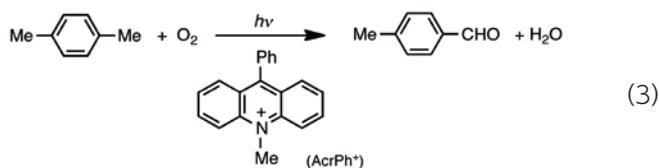


んど知られていなかった。本稿ではこれら高難度C-H酸化反応について、電子移動および水素移動の2種類の方法をもって容易に達成できることを見いだした著者らの研究成果を紹介したい。

アクリジニウム光触媒を用いた電子移動によるC-H酸化

02

式1に示すように、炭化水素基質のC-H結合を活性化するための方法として、基質の電子移動酸化によってラジカルカチオン種を生成させ、その後、酸素や水と反応させる方法がある。炭化水素の一電子酸化電位はサイクリックボルタンメトリーなどの方法を用いて電気化学的に決めることができ、一般的な芳香族化合物では+1.0 V~+2.5 V vs SCE程度であるものが多い。例えばトルエンで+2.2 V vs SCE、ベンゼンで+2.49 V vs SCE という値が知られている。このような炭化水素基質を電子移動酸化するためには、その一電子酸化電位よりも正側の還元電位をもつ還元剤が必要となる。有機合成でしばしば使用されるDDQ (2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-*p*-ベンゾキノン)で+0.51 V vs SCEであり、先に示した芳香族基質を電子移動酸化するには到底足りない。高い酸化力を得るためには、酸化剤を光励起する方法がある。光照射前(基底状態)ではほぼ酸化力が無い電子受容体であっても、光励起後は励起エネルギーの分だけ酸化力が増し、基質を一電子酸化することができる。例えば9-フェニル-10-メチルアクリジニウムイオン(AcrPh⁺)の基底状態の還元電位は-0.55 V vs SCEであるが、光励起後では励起エネルギー2.72 eVが加えられ、+2.17 V vs SCEとなり、極めて高い酸化力を有する。従って、種々の炭化水素を一電子酸化することができる。例えば、*p*-キシレンを基質として用いた場合、*p*-キシレンの一電子酸化電位は+1.93 V vs SCEであるためにより正側の還元電位を有するAcrPh⁺の励起状態で容易に酸化することができる。そこで、*p*-キシレンとアクリジニウムの光反応を酸素存在下で行うと、*p*-トルアルデヒドが選択的に得られる(式3)。*p*-キシレンのメチル基の酸化反応は、教科書的には過マンガン酸カリウムを用いた反応などが知られているが、この反応に興味深いのは片側のメチル基のみをアルデヒドで選択的に止めるところにある。これは、アクリジニウムの励起状態で、*p*-キシレンは電子移動酸化できるが、メチル基よりも強い電子吸引基であるホルミル基で置換された*p*-トルアルデヒドは電子移動酸化を受けないことに起因する。そのためこの部分酸化反応の選択率はほぼ100%となる。



しかし、反応の量子収率が4%であり、効率はあまり良くなかった^{1,2)}。光照射によって生成するAcrPh⁺の励起状態の寿命が数ナ

ノ秒と非常に短いために、励起状態が基質にアクセスする前に電子移動不活性な基底状態に戻ってしまうためである。

そこで、電子移動活性な状態ができるだけ長い光触媒の開発が必要となる。そこで、筆者らは光合成反応中心の電荷分離状態に着目した。光合成では、ポルフィリン骨格を有するクロロフィル二量体からキノン等への多段階電子移動によって、正電荷と負電荷を遠く引き離し、長寿命電荷分離状態を獲得して、これが水の酸化や二酸化炭素の還元を駆動力となっている。光合成における電子供与体と電子受容体は電子移動特性の優れたπ電子系化合物であることから、光合成電荷分離系を分子レベルで再現するためには、適切な電子ドナー・アクセプター連結分子を選択することによって実現できると考えた。そこで様々な組み合わせの電子ドナーとアクセプターを連結した分子において、その光電荷分離状態のエネルギーおよび寿命について比較した結果、アクリジニウムイオンの9位にメチレンを結合させた、9-メチル-10-メチルアクリジニウム(Acr⁺-Mes, 図1a)が、光励起と分子内電子移動によって、長寿命かつ高エネルギーの電荷分離状態を生成することがわかった³⁾。

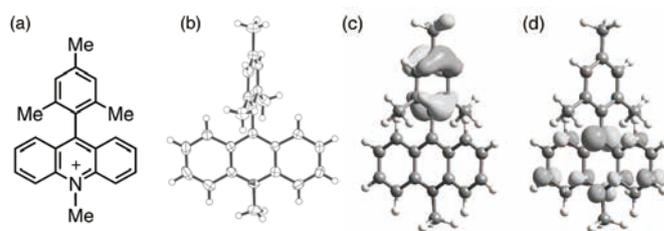


図1 (a) メチルアクリジニウム(Acr⁺-Mes); (b) 結晶構造; (c) HOMO軌道; (d) LUMO軌道³⁾

Acr⁺-Mesではドナー部位であるメチレンのベンゼン環は、オルト位2カ所がメチル基となっているため、アクセプター部位のアクリジニウム環と立体障害により直交している(図1b)。その結果、HOMOはドナー部位、LUMOはアクセプター部位に完全に分離している(図1c, 1d)。この電子移動状態のエネルギーは2.37 eVであり、光合成反応中心よりはるかに高く、その寿命も温度の低下とともに長くなり、-70℃では2時間という驚異的な長さになる。さらに、温度を液体窒素温度(77 K)にすると、電子移動状態は全く消失しなくなり、寿命はほぼ永久になることがわかった⁴⁾。

Acr⁺-Mesの電子移動状態(Acr⁺-Mes⁺)はメチレンラジカルカチオン部位の一電子還元電位が2.06 V vs SCEであることから非常に強力な酸化力を有している。それと同時に、アクリジニルラジカル部位の一電子酸化電位は-0.57 V vs SCEであり、比較的強い還元力も有している。すなわち、酸化剤と還元剤が同一分子内に存在することになり、様々な電子ドナー分子およびアクセプター分子の酸化と還元を同時に行うことが可能となる³⁾。従って、酸素を電子アクセプター分子として用いると、Acr⁺-Mes⁺との電子移動反応によって生成する基質ラジカルカチオン(S⁺)とスーパーオキシドイオン(O₂⁻)とのラジカルカップリングにより光触媒酸素化反応が進行する(図2)⁵⁾。

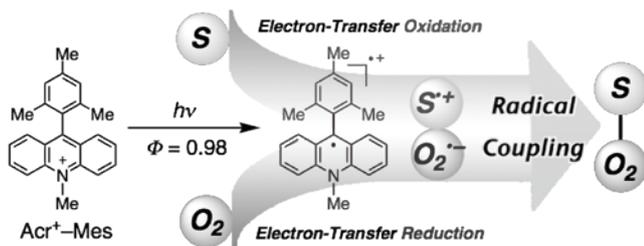


図2 炭化水素基質の一電子酸化と酸素還元を経由する基質の酸化反応

そこで、電子ドナー(基質)としてアントラセン、電子受容体として分子状酸素を用いて光反応を行うと、効率よくエンドペルオキシドが得られる。アントラセンエンドペルオキシドはさらに光反応が進行し、9-ヒドロキシアントロンを経由して最終的にアントラキノンと過酸化水素が生成する⁵⁾。この反応機構は図3に示すように、Acr⁺-Mesを光励起するとAcr⁺-Mesの電子移動状態(Acr⁻-Mes⁺)が生成する。

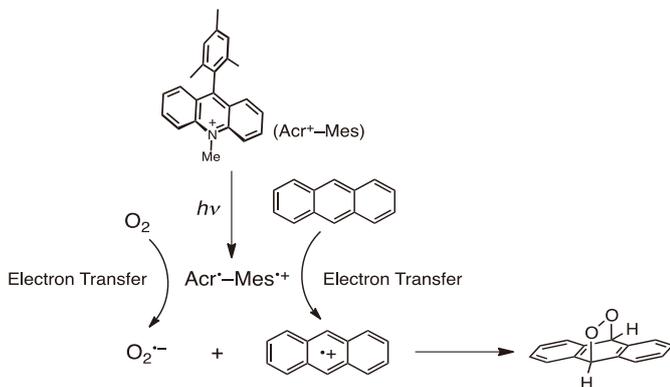


図3 アントラセンの[4+2]環化付加反応

アントラセンからAcr⁻-Mes⁺のMes⁺部位への電子移動によってアントラセンラジカルカチオンを与える。それと同時に、Acr⁺部位から酸素への電子移動が起こりスーパーオキシドイオンを生成する。次に生成したアントラセンラジカルカチオンとスーパーオキシドイオンは、ラジカルカップリングをすることでアントラセンエンドペルオキシドを与える。アントラセンエンドペルオキシドはさらに電子移動状態(Acr⁻-Mes⁺)によって酸化され、最終的にアントラキノンへと変換される(図4)⁵⁾。

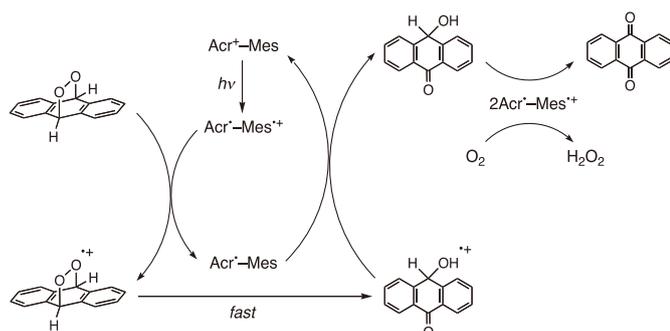
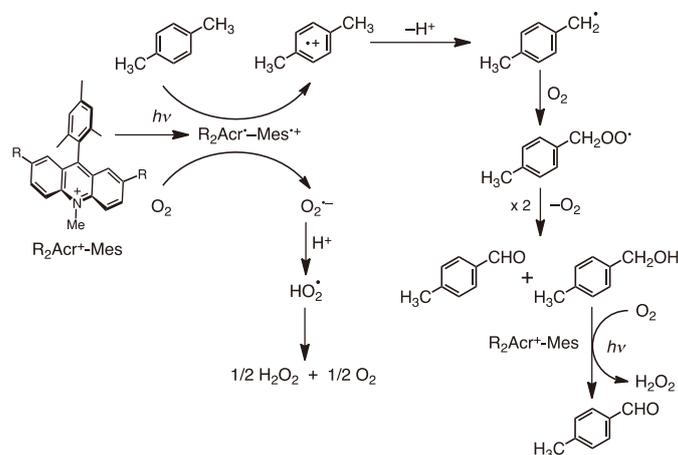


図4 アントラセンエンドペルオキシドの光触媒酸化

基質としては、メチレンラジカルカチオンによって電子移動酸化できるものであれば基本的には適用可能である。アルキル芳香族の中では

-キシレンのメチル基をAcr⁺-Mesの電子移動状態によって選択酸化することができる。この光触媒反応は、まずAcr⁺-Mesの電子移動状態によって、*p*-キシレンは電子移動酸化されて*p*-キシレンラジカルカチオンが生成する。この脱プロトン化によって生成した*p*-メチルベンジルラジカルに酸素が付加してパーオキシルラジカルとなり、これが不均化して*p*-メチルベンジルアルコールと*p*-トルアルデヒドが得られる。一方、酸素はAcr⁻-Mesにより還元されてスーパーオキシドイオンとなり、プロトン化、不均化を経て過酸化水素を生成する。*p*-メチルベンジルアルコールはさらにAcr⁺-Mesの電子移動状態によって酸化されて*p*-トルアルデヒドを与える(図5)⁶⁾。ここで*p*-トルアルデヒドはAcr⁺-Mesの電子移動状態によって酸化されないため、選択的な部分酸化反応が可能になったものと考えられる。さらに光触媒能の向上を目指して、電子移動状態(Acr⁻-Mes⁺)の還元力を強化するために、電子受容基であるアクリジニウムイオンの2箇所にメチル基を導入したMe₂Acr⁺-Mes過塩素酸塩を光触媒とし、同様に*p*-キシレンの光酸化反応を行うと、*p*-トルアルデヒドと過酸化水素の収率・選択性は、それぞれほぼ100%に達する。また、光反応の量子収率も25%から37%へ向上する。Acr⁺-Mesに比べてMe₂Acr⁺-Mesの方が電子移動状態における酸素の還元速度が約10倍速いことも分かった。すなわち、酸素をいかに速く還元し、光触媒自身が基底状態に戻るかが反応の鍵となっている⁶⁾。

図5 メチルアクリジニウム(R = H, Me)による*p*-キシレンの酸化反応と過酸化水素生成⁶⁾

キシレンの代わりにトルエンを用いると酸化反応は全く進行しない。これはトルエンの一電子酸化電位は+2.20 V vs SCE⁷⁾であり、Acr⁺-Mesの電子移動状態の還元電位(+2.06 V vs SCE)よりも正側であるためにトルエンラジカルカチオンを生成させることはエネルギー的に不可能であるからである。しかし、電子移動酸化ができなくてもトルエンのメチル基の水素を引き抜き、ベンジルラジカルを生成させることができれば、基質の酸化電位によらず酸化反応が可能となる。そこで、次に強力な水

素引き抜き能力を有する塩素ラジカルの生成を伴う酸素化反応について検討した。この反応を塩酸存在下で同様に行うと、塩化物イオンが酸化されて塩素ラジカルが生成するため、トルエンの酸化反応も進行して安息香酸が生成する(図6)⁹⁾。またこの反応ではトルエンのパラ位にニトロ基やシアノ基などの電子求引基で置換した誘導体においても、同様の酸化反応が効率よく進行し、対応したカルボン酸及びアルデヒド体が高収率で得られる⁹⁾。この反応では前項の電子移動酸化の場合とは異なり、生成物の生成速度が光強度の平方根に比例することから、ラジカル連鎖反応によって進行していると考えられる。この反応ではハロゲン化物イオンが一電子酸化されることによって生成するラジカル種による水素引き抜きによって開始されるため(図6)、基質の酸化電位によらずにトルエン類からベンズアルデヒドの生成を経由して安息香酸誘導体への酸素化反応が進行する⁹⁾。

p-キシレン以外でも炭化水素が電子移動酸化できれば、基質を

酸素化し、酸素は過酸化水素へ還元される。例えば、石油精製の時に廃棄物として排出されるコールタールに含まれる芳香族化合物をAcr⁺-Mesを使うことで光酸化し、それと同時に過酸化水素を得ることに成功している⁹⁾。これは新しい安価な過酸化水素製造法として実用化が期待される。

塩素ラジカルにより炭化水素の炭素-水素結合を切断することで活性ラジカル種を生成させ、酸素付加による酸素化を行うことは、脂肪族の酸素化反応にも適用できる。例えば、Acr⁺-Mes過塩素酸塩、シクロヘキサン、塩酸を含む酸素飽和アセトニトリル溶液にキセノンランプ光を3時間照射すると、シクロヘキサノールとシクロヘキサノンが得られる。基質の転化率は16%、生成物はそれぞれ31%、50%の選択率で得られた。また同時に過酸化水素が生成していることも分かった¹⁰⁾。このシクロヘキサノールの酸素化反応は図7に示す反応機構で進行する。

上述の酸素化反応と同様に、光照射によってAcr⁺-Mesの電子

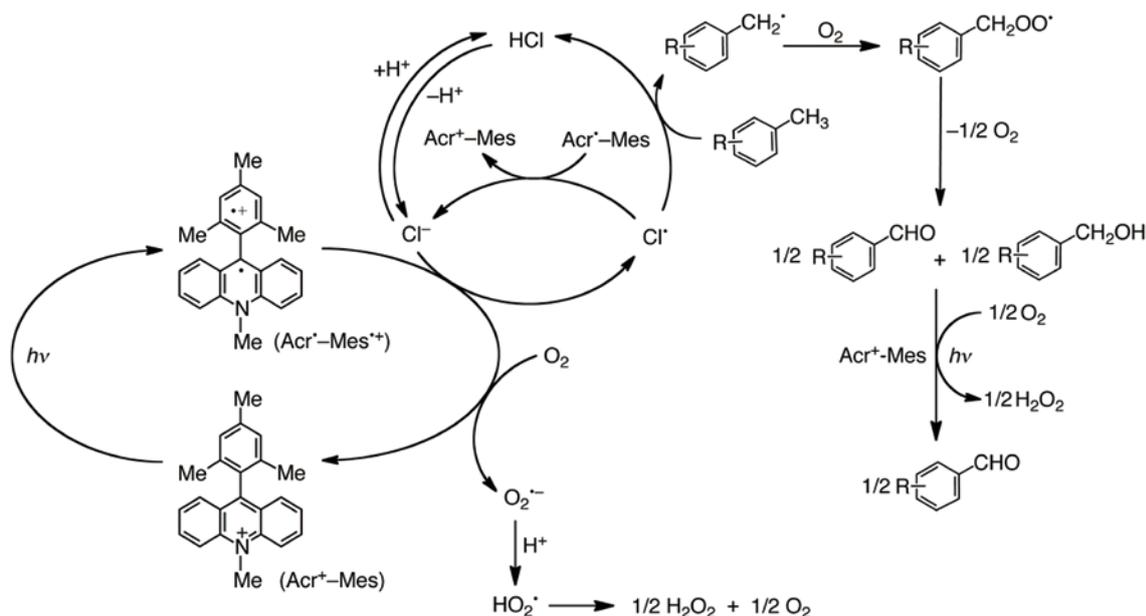


図6 塩化物イオンとアクリジニウムイオンによるアルキルベンゼンの酸素化反応⁹⁾

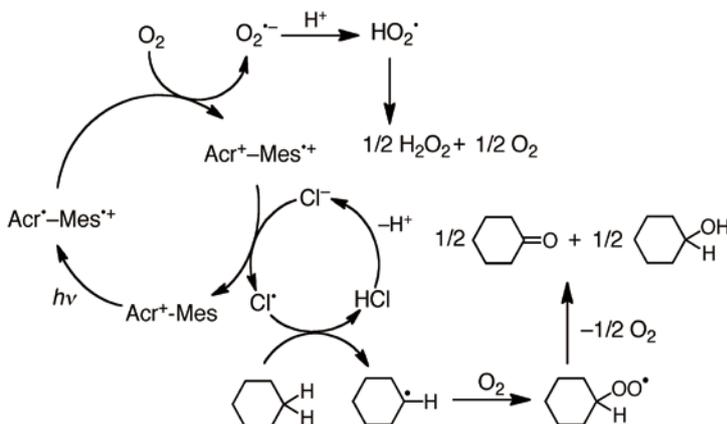


図7 塩化物イオンとアクリジニウムイオンによるシクロヘキサンの酸素化反応¹⁰⁾

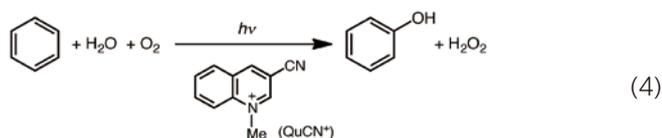
移動状態(Acr⁺-Mes⁺)が生成する。Acr⁺-Mes⁺は塩化物イオンを電子移動酸化、酸素を電子移動還元し、塩素ラジカルとスーパーオキシドイオンを与える。塩素ラジカルの水素引き抜き能力は非常に強いので、系中に大過剰に存在するシクロヘキサンの水素を引き抜く。それに続く酸素付加、不均化反応によってシクロヘキサンの酸化物である、シクロヘキサノールとシクロヘキサノンを与える。一方、スーパーオキシドイオンは塩酸酸性中では容易にプロトン化され不均化反応により過酸化水素を与える。通常、シクロヘキサンのような飽和炭化水素の酸素化反応は金属酸化物や金属錯体を必要とするが、ここでは、Acr⁺-Mes⁺の強力な酸化力と塩素ラジカルの強力な水素引き抜き力を利用することで、有機光触媒によるシクロヘキサンの酸素化が可能となった¹⁰⁾。

ベンゼンの電子移動酸化によるフェノール合成

03

ベンゼンを電子移動酸化でフェノールへ一段階で変換するのは最もチャレンジングな有機反応の一つである。現在、フェノールの製造法であるクメン法は、過酸化物を經由した多段階反応で高エネルギー消費であり、加えて低収率であるなどの問題点を抱えている。そこで、ベンゼンの直接酸化による、高効率かつ高選択的なフェノール合成プロセスの開発が切望されている。最近では固体触媒を用いた不均一系における研究が広く行われているが、未だ高効率な触媒反応系は見いだされていなかった。前章までに述べたAcr⁺-Mes⁺の電子移動状態の還元電位は+2.06 V vs SCE であるので、ベンゼン($E_{ox} = +2.48$ V vs SCE)を電子移動酸化することはエネルギー的に不可能である。一方、塩化物イオンを電子移動酸化して塩素ラジカルを発生させる方法は、ベンゼンのクロロ化反応が副反応として進行する可能性があり、特に6塩素化物であるベンゼンヘキサクロリド(BHC)は猛毒である。

そこで電子移動でベンゼンの酸素化反応を行うために、アクリジニウムよりも高い酸化力を有するキノリニウム誘導体を用いることにより、ベンゼンの電子移動酸化が可能になる。中でも、3-シアノキノリニウム(QuCN⁺)過塩素酸塩は、励起状態の還元電位が+2.72 V vs SCEであり、ベンゼンを電子移動酸化することが出来る。実際には、QuCN⁺、ベンゼン、水を含む酸素飽和アセトニトリル溶液にキセノンランプ光を照射すると、収率30%でフェノールと過酸化水素が得られる(式4)¹¹⁾。さらに5時間まで光照射を続けると、73%の転化率で収率51%まで達する。本反応は、グラムスケール合成への拡張も可能であり、2.3gのベンゼンからフェノール1.1gを収率41%で与えることも見いだしている¹¹⁾。



次に、H₂¹⁶Oの代わりに、H₂¹⁸Oを用いて同様の光反応を行うと、Ph¹⁸OHが生成することから、酸素源は水であることが分かった¹¹⁾。蛍光消光実験や過渡吸収スペクトル測定でその反応機構を詳細に検討した結果、図8に示すようであることがわかった。ベンゼンから励起一重項状態のシアノキノリニウムへの電子移動が効率良く進行し、ベンゼンラジカルカチオンとシアノキノリニルラジカルが生成する¹¹⁾。ベンゼンラジカルカチオンは水と反応して水酸化反応が進み、最終生成物であるフェノールを与える。同時にシアノキノリニルラジカル(QuCN[•])は効率良く酸素を還元でき、過酸化水素が得られる。

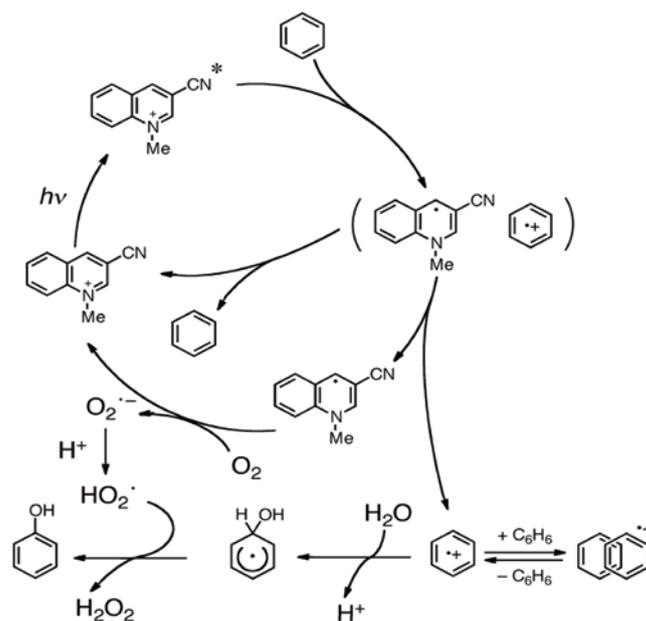


図8 シアノキノリニウムを光触媒とするベンゼンの水酸化反応機構¹¹⁾

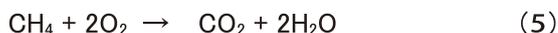
ベンゼンラジカルカチオンは、非常に強力な求電子剤となり得るので、弱い求核剤との反応も可能となる。上記の水はベンゼンラジカルカチオンに対して求核付加することで、フェノールを効率よく与えたが、水の代わりにアルコールを使用しても同様の求核付加反応が起こる。例えばメタノールを添加して光反応を行った場合、アニソールが得られる¹²⁾。さらに、フッ化物イオンを用いた場合でも同様にフッ素化反応が進行することを見いだしている¹³⁾。

メタンのC-H引き抜きによるメタノール・ギ酸合成

04

メタンから酸素を使ってメタノールを一段階で作出す反応は、アメリカ化学会が1990年代当時に21世紀に開発を望んでいる10個の反応の1つに含まれ、いわゆる「ドリームリアクション」と言われていた。それが常温・常圧条件下となるとさらに難易度は高くなる。現在においても、メタンを基質とした化学反応の開発が盛んに行われているが、メタンの安定なC-H結合を活性化させ

することは非常に困難であり、特に常温・常圧反応となると今日に至るまで有用な反応は見いだされていない。それ故、天然ガスの主成分として産生されているメタンの大部分は、火力発電や都市ガスなどの「燃やす」ことによる熱源として消費されているのが現状である。このメタンの酸素燃焼反応を化学式で表記すると式5のようになり、二酸化炭素と水へと変化する発熱反応である。



メタンは強固な炭素-水素結合が4つからなる非常に安定な分子である。そのためメタンを反応剤とした化学反応は例が非常に少なく、強力な水素引き抜き剤が必要である。このメタンの強力なC-H結合を開裂させることができる化学種として塩素ラジカルが知られている。通常、塩素ラジカルは、塩素分子(Cl₂)に光照射を行うことで生成させるが、基質から水素を引き抜いた後、即座に塩素付加が起こるなど連鎖反動的に塩化メタン(CH₃Cl)のみを与える。仮にこの反応系に酸素分子があったとしても、中間体のメチルラジカルは酸素分子と出会うことなく即座に塩素化されるので、メタノールへの酸素化反応は進行しない。この方法では2分子の塩素ラジカルが同時に生成することが問題であり、塩素ラジカルが水素を引き抜いた後に即座に酸素が付加するような反応系を設計すればうまくいくことになる。そこで我々が着目したのが二酸化塩素(ClO₂)である。

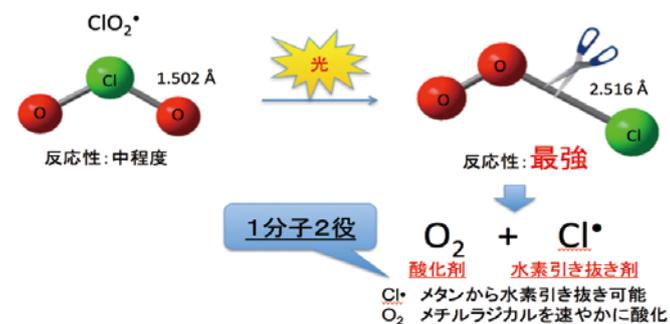


図9 二酸化塩素ラジカルへ光照射することによる活性化機構¹⁴⁾

二酸化塩素ラジカルは塩素とは異なり光照射あるいは熱分解で塩素ラジカルと酸素を1分子ずつ与える。これは、二酸化塩素ラジカルが光を吸収するとO-Cl-Oの結合様式がO-O-Clと組み替わり、O-Cl結合が切断される。その結果、一重項酸素と塩素ラジカルが生成する(図9)。この塩素ラジカルがメタンから水素を引き抜き、その後即座に酸素が付加する。塩素分子の連鎖反応とは異なり二酸化塩素ラジカルによる反応では、フリー塩素ラジカルによる連鎖停止反応は起こらないので酸素化反応が優先して起こる¹⁴⁾。

この反応の達成の鍵は反応系、特に溶媒であった。メタンは化学的に極めて安定な物質なので、メタンを酸化するためには、高

活性な反応中間体の反応性の制御を行わなければならなかった。すなわち塩素ラジカルやメチルラジカルなどが失活しないような反応系を設計する必要があった。そこで我々は、図10に示すようなフルオラス溶媒と水の二相反応系を考案した。このフルオラス溶媒として使用したパーフルオロヘキサンは(n-C₆F₁₄)、分子内にC-H結合がなくC-FとC-C結合だけで構成されている溶媒である。すなわち、反応中に生成する様々な高活性ラジカル種と反応することはない。またさらに都合が良いことに、メタンや酸素などのガスを多く溶かす性質を持ちあわせていたので、反応をより効率よく進めることができる¹⁴⁾。

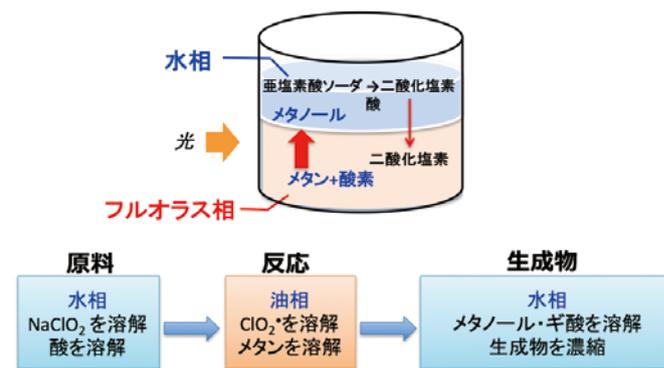
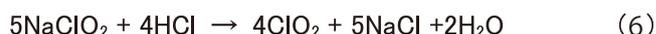


図10 フルオラス溶媒と水の二相反応系によるメタン酸化の概略

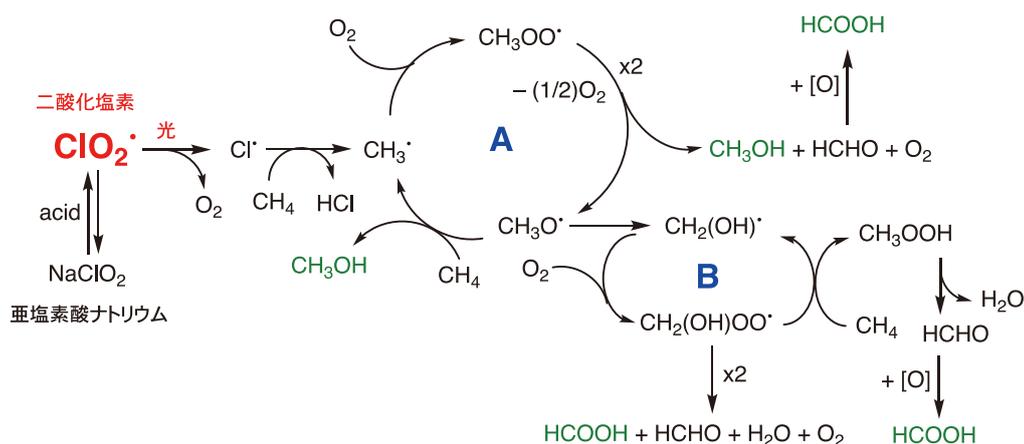
まず、水中では亜塩素酸ソーダと酸が反応して二酸化塩素が発生し(式6)¹⁴⁾、その後、二酸化塩素はフルオラス溶媒に溶け易いのでここでメタンと反応する。



生成物のメタノールやギ酸は、フルオラス溶媒に溶けにくく、速やかに水中に移動するので、これらが二酸化炭素などへ酸化されることなく生成物は次々に水中に濃縮される。フルオラス溶媒は、水や多くの有機溶媒と混ざり合わないという特徴を有しているので、生成物の分離、リサイクルの面で非常に優れており、さらに不燃性であることから可燃性ガスを使用する本反応において安全性に極めて適している。

メタンの酸化反応の収率は、メタンは仕込んだ分だけすべて消費され、メタノールが14%、ギ酸が85%の収率となった。収率の合計は99%となり、本反応により二酸化炭素は全く排出されない。また、二酸化塩素ラジカル1モルあたりメタンは2.1モル反応させることができることもわかった。光反応の反応速度のパラメータである反応量子収率は130%と異常に高い値を示した。光照射に用いる光源も上記実験ではキセノンランプを用いたが、LEDランプや太陽光でも反応は同様に進行する。

本反応の反応機構を図11に示すが、自動酸化によるかなり効率の良い連鎖サイクルが関与していることがわかった。サイクルAだけで進行することをまず想定したが、我々の反応はメタノールよりもギ酸が多く生成する。当初は、反応中に生成したメ

図11 二酸化塩素によるメタン酸素酸化の反応機構¹⁴⁾

タノールがさらに酸化されてギ酸に変換されていると予測したが、反応初期の生成比を調べると最初からギ酸が同じ比で生成していることがわかり、メタノールがさらに酸化されたわけではなかった。すなわち速度論的にメタノールとギ酸の生成比がコントロールされていることになり、サイクルAだけでは、どうしてもメタノールの生成比が多くなりこの矛盾を解決する必要があった。そこで、メトキシラジカルの異性化を経由しサイクルBが進むことを考案することによって、ギ酸の収率が多くなる反応機構で説明できることがわかった。すなわちギ酸とメタノールの生成比は、メトキシラジカル($\text{CH}_3\text{O}^\cdot$)の異性化反応の速度により決まっている¹⁴⁾。

まとめ

05

本稿では、光反応を利用した炭化水素の選択酸素化反応について概説した。その鍵となるステップは炭化水素基質の電子移動酸化と水素移動によるラジカル種の生成である。酸化反応では種々の重金属触媒を用いた高温・高圧のプロセスが実施されているものがあるが、メタルフリー光反応に置き換えることができれば、反応に必要なエネルギーを大きく削減することができる。限りある化石燃料を有効利用しながら、有用ケミカルに変換する方法の選択肢の一つになり得ると確信している。

参考文献

1. K. Ohkubo, K. Suga, K. Morikawa and S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 12850-12859.
2. K. Ohkubo and S. Fukuzumi, *Org. Lett.*, 2000, 2, 3647-3650.
3. S. Fukuzumi, H. Kotani, K. Ohkubo, S. Ogo, N. V. Tkachenko and H. Lemmetyinen, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 1600-1601.
4. K. Ohkubo, H. Kotani and S. Fukuzumi, *Chem. Commun.*, 2005, 4520-4522.
5. H. Kotani, K. Ohkubo and S. Fukuzumi, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, 126, 15999-16006.
6. K. Ohkubo, K. Mizushima, R. Iwata, K. Souma, N. Suzuki and S. Fukuzumi, *Chem. Commun.*, 2010, 46, 601-603.
7. S. Fukuzumi, K. Ohkubo, T. Suenobu, K. Kato, M. Fujitsuka and O. Ito, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 123, 8459-8467.
8. K. Ohkubo, K. Mizushima and S. Fukuzumi, *Res. Chem. Intermed.*, 2013, 39, 205-220.
9. H. Kotani, K. Ohkubo and S. Fukuzumi, *Appl. Catal. B*, 2008, 77, 317-324.
10. K. Ohkubo, A. Fujimoto and S. Fukuzumi, *Chem. Commun.*, 2011, 47, 8515-8517.
11. K. Ohkubo, T. Kobayashi and S. Fukuzumi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2011, 50, 8652-8655.
12. K. Ohkubo, T. Kobayashi and S. Fukuzumi, *Opt. Express*, 2012, 20, A360-A365.
13. K. Ohkubo, A. Fujimoto and S. Fukuzumi, *J. Phys. Chem. A*, 2013, 117, 10719-10725.
14. K. Ohkubo and K. Hirose, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2018, 57, 2126-2129.