

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 4 月 28 日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K13700

研究課題名(和文)円偏波マイクロ波によるキラリティ制御の合成化学的研究

研究課題名(英文)Synthetic Study on Chirality Control with Circular Polarized Microwave

研究代表者

山田 徹(Yamada, Tohru)

慶應義塾大学・理工学部(矢上)・教授

研究者番号：40296752

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：円偏波マイクロ波の効果を調べた。無照射、右旋・左旋照射で反応し、ケトン還元の不斉収率を調べた。光学活性な触媒反応に12.4 GHz円偏波マイクロ波を照射すると、右旋条件の不斉収率は無照射より向上し、左旋条件では低下した。一方、ラセミ触媒反応の2.45 GHz / 50 W円偏波マイクロ波照射では、右旋・左旋いずれも向上、マイクロ波効果を考慮すべきである。
アトロプ異性化に対する円偏波マイクロ波の効果を調べた。2.45 GHz / 20 W円偏波照射後にラセミ化を抑制、還元後に不斉収率を調べた。統計処理の結果ラセミ体の95%信頼区間にあるが、左旋右旋で逆方向に不斉収率が観測される条件を見出した。

研究成果の概要(英文)：The effect of circularly polarized microwave irradiation was examined. Substrate was charged, without irradiation, or under right-handed / left-handed CPM irradiation, and the ee of the reduced product was analyzed. When the asymmetric catalysis was irradiated with 12.4 GHz CPM, the ee under the right-handed conditions was improved more than the non-irradiated conditions, but decreased in the left-handed conditions. In the 2.45 GHz / 50 W CPM irradiation to the racemic catalytic reaction, both the right-handed and the left-handed conditions improved, and the microwave effect should be considered.
The CPM effect on atropo-isomerization reaction was examined. After 2.45 GHz / 20 W CPM irradiation, the ee was analyzed after reduction to prevent from racemization. As a result of the statistical processing, we found reaction conditions that the enantiomeric excess was observed in the opposite directions on the left-handed and the right-handed, though in the racemic 95% confidence interval.

研究分野：有機合成化学

キーワード：キラリティ マイクロ波 円偏波 不斉還元 軸不斉 触媒的不斉合成反応

1. 研究開始当初の背景

生命発生の起源に迫る実験として1953年にスタンリー・ミラーとハロルド・ユリーが行った実験はあまりにも有名である。原始大気を還元的な雰囲気と仮定し、メタン・アンモニア・水素の混合ガスに雷鳴に見立てた放電を続けたところ、溶液中に数種類のアミノ酸やプリン、ピリミジン、アデニンなど生体構成の素材となる化合物の生成が検出された。しかし、地球上の生命体は例外なくL-アミノ酸/D-糖から構成されているが、この実験ではホモキラリティの起源には言及していない。ホモキラリティは生命現象の起源解明に残された最重要課題である。これまでに、コバルトの β 崩壊の電子スピンのパリティの破れから宇宙は本質的に非対称であると説明する必然説、右/左水晶のような光学活性なキラリティを有する無機鉱物がペプチドなど生命体化合物合成の触媒となったとする偶然説、他天体からの飛来生命体を起源とする説などが検討されている。1997年にCroninとPizzarelloは、オーストラリアのマーチソン村に落下した隕石に含まれるアミノ酸をGC/MSで精密に分析し、非タンパク質アミノ酸であるイソバリン、ノルバリンなどの4種のアミノ酸がいずれもL体過剰に存在することを報告した。これらのアミノ酸は地球上では非常に稀で地上落下後の混入とは考えにくい。すなわち、ホモキラリティの起源を宇宙空間に求める根拠とされている。また太陽周辺に円偏波マイクロ波が観測されることから、円偏波マイクロ波によりキラリティが誘起されたとする説も唱えられている。

マイクロ波領域の電磁波と光学活性化合物の相互作用は、物理学分野でも最近注目され始めている。2012年廣田はマイクロ波分光において三重共鳴を考慮することによりキララル分子の光学純度が精度良く測定できると予言した(E. Hirota, *Proc. Jpn. Acad., Ser. B* 88, 120-127 (2012).)。これを受けて多くの物理学者がチャレンジし、実際に1,2-プロパンジオールのマイクロ波分光によりキラリティの精密測定に成功した報告が注目を集めている(D. Patterson, M. Schnell, and J. M. Doyle, *Nature* 497, 475-478 (2013).)。その後も多くの物理学者がテルペン類を中心としてそれぞれの光学活性有機化合物をモデルに実験を進め、マイクロ波分光におけるキラリティの精密測定の成功例が次々と報告され始めている。

2. 研究の目的

有機合成反応にマイクロ波照射が適用された1986年以来、極めて効果的な反応加速や目的化合物の収率向上が報告されてきた。マイクロ波照射による反応加速は、反応系内部からの迅速加熱による熱的効果が支配的ではあるが、それだけでは説明が困難な現象も多数報告されており、これらは「非熱的効果」

「特異効果」として永らく議論の対象となっている。報告者は触媒的不斉合成反応に対し精密な温度管理条件でマイクロ波照射を併用すると、反応温度に極めて敏感なエナンチオ選択性を完全に維持し、大幅な反応加速効果が得られることを見いだした。すなわちエナンチオ選択性は反応温度の関数として記述されることから、この現象はマイクロ波の効果について、単純な熱的効果に対して特異的な効果を分離して観測したことを示す結果である。最近、マイクロ波特異効果の報告とそれに対抗する議論が再び活発になっており、決定的な証拠となる現象の観測が求められている。このような背景で、研究分担者はプロキラルケトンの光学活性なCBS系触媒による不斉ボラン還元において、右旋および左旋円偏波マイクロ波を照射すると、得られる還元体の不斉収率が大きく影響されることを見いだした。すなわち(S)触媒と右旋、または(R)触媒と左旋の組み合わせの場合、生成物の不斉収率が向上し、逆の組み合わせでは不斉収率が低下する。この結果は、絶対不斉合成の可能性を示すものであるとともに、マイクロ波照射条件の有機合成反応において、熱的効果以外の「特異効果」が存在する決定的な証拠となる観察事実である。

光学活性化合物は、医薬品原料や、液晶など機能性材料の原料物質として現代社会に重要不可欠な化合物群であり、効率的な入手方法の開発研究はなお活発に行われている。光学活性化合物の入手法のうち、光学活性触媒による不斉合成反応法は最も有望な方法であり、2001年の野依先生らのノーベル化学賞で広く理解されているように、次世代の光学活性化合物の入手方法として確立している。しかし従来法では、触媒的不斉合成反応を含めて、所望の絶対立体配置の光学活性化合物を得るには、それぞれに対応した絶対立体配置の触媒を用意する必要がある。たとえば、(R)体の生成物には(R)体の触媒が対応する場合、(S)体の生成物には(S)体の触媒を用意する必要がある。一般に光学活性触媒における光学活性配位子は、自然界から入手される光学活性アミノ酸、糖質化合物、アルカロイドなどを不斉源とする場合が多く、したがって必ずしも両鏡像体が容易に入手可能ということではない。例えば、プロリンの非天然型は天然型の50倍以上のコストとされるし、酒石酸も非天然型の供給は検討を要する。エナンチオマーの入手が事実上不可能であることもあり得る。工業的スケールの不斉合成のコスト試算では、触媒の中心金属、光学活性配位子が最も高価であることが示されている。これに対し本研究で検討する円偏波マイクロ波を物理的不斉源とする合成では、外部から照射するマイクロ波の偏波の回転方向を変えるだけで容易に両鏡像体を供給することが可能になる。たとえばスイッチひとつで、またはアンテナの交換だけで、所望の鏡像体を製造することができる。画期

的な方法の基本的発明である。以上の観点から、次世代社会を支える光学活性化合物の入手方法を原理的に革新する可能性を持った大きな発明である。

本研究では、上述の現象の本質に迫り、反応条件、照射条件の最適化により、実用的レベルを指向した絶対不斉合成反応の実現を目指し、さらに円偏波マイクロ波がエナンチオ選択性を発現するメカニズムの解明を目指した。

3. 研究の方法

マイクロ波は周波数 300 MHz から 3 THz 領域の電磁波であり、古くから通信やレーダー用途に利用されてきた。最近では周波数 11.7-12.2 GHz の円偏波マイクロ波が BS 放送に、12.25-12.75 GHz が CS 放送に利用されている。また GPS 機能にも円偏波マイクロ波は利用されており、発振装置やアンテナの設計製造は一般的な技術である。しかし電子レンジ用途など汎用のマイクロ波周波数は通信や放送への干渉を避けるため国際電気通信連合憲章に基づいて産業科学医療バンド (ISM バンド) として電波法で規定された 2.45 GHz が用いられている。また 2.45 GHz のマイクロ波発生にはマグネトロン発振器が使われてきたが民生用に大量生産されるため他の周波数に比べて価格は圧倒的に安価である。科学研究用途でも法規制による制約とともにコスト的な理由で 2.45 GHz を利用することが一般的である。本研究では、3種類の円偏波マイクロ波発生装置を用意した。

(1) 2.45 GHz / 最大 20W : 富士電波工機株式会社製の半導体式マイクロ波発振装置 GNU-200AA, 円偏波発生は同社製作のエンドファイア型ヘリカルアンテナ, 全長 225 mm、ピッチ 25 mm を右旋・左旋用にそれぞれ用意した。

(2) 2.45 GHz / 最大 50W : iDX 社製の半導体式マイクロ波発振装置 IMG-2502, 円偏波発生は日本アンテナ社製のエンドファイア型ヘリカルアンテナ, 全長 225 mm、ピッチ 25 mm を右旋・左旋用にそれぞれ用意した。

(3) 12.4 GHz / 最大 1W : 電波法の規制範囲に収めるため最大出力は 1W とした。マイクロ波発振器 HP8350B および 8345A から発振する 0.1W マイクロ波を増幅器 R&K AA360 により 1W に増幅した。波長が 5cm 程度であるのでアイソレーター (Microwave Associates inc. I-155L) を経由して導波管で移相器に導き、左旋および右旋の円偏波マイクロ波を発生させる構成とした。

4. 研究成果

プロキラルなケトンのボランによる不斉還元反応をモデル系として、円偏波マイクロ波照射がエナンチオ選択性に及ぼす効果を確認する実験を行った。同一ロットの不斉触媒と還元剤の混合溶液に対して、照射無し (blank) もしくは右旋照射 (RL)・左旋照射 (LR)

しながら基質 (アセトフェノン, α -クロロアセトフェノン, α -ブromoアセトフェノン) を滴下し、得られた還元生成物の不斉収率から円偏波マイクロ波の影響を調べた。円偏波マイクロ波照射装置は、2.45 GHz / 50 W と 12.4 GHz / 1W を作成した。その結果、光学活性なボラン触媒を用いる反応系に対して 12.4 GHz の円偏波マイクロ波を照射すると、右旋条件の不斉収率はブランクに対して向上したのに対し、左旋条件では低下する傾向が観測された。単独触媒による 2.45 GHz 50 W のマイクロ波照射実験では、3種の基質に対して (S)-AMP, (R)-AMP のいずれを用いても $\Delta_{\text{ee}}(\text{RR-blank})$ と $\Delta_{\text{ee}}(\text{LR-blank})$ に符号の逆転は確認できない。計算化学的に求めた、3基質の回転定数 (アセトフェノン: 3.70 GHz, α -クロロアセトフェノン: 2.15 GHz, α -ブromoアセトフェノン: 1.80 GHz) に対して、 $\Delta_{\text{ee}}(\text{RR-blank})$ と $\Delta_{\text{ee}}(\text{LR-blank})$ をプロットすると α -クロロアセトフェノンが最も大きな値を示した。これは α -クロロアセトフェノンの回転定数がマイクロ波周波数に近いことと関係しているものと考えられる。次に、右旋と左旋の効果を確かめるために $\Delta_{\text{ee}}(\text{RR-LR})$ を計算すると、3基質とも (S)-AMP を用いると $\Delta_{\text{ee}}(\text{RR-LR})$ の符号はマイナスに、(R)-AMP を用いると $\Delta_{\text{ee}}(\text{RR-LR})$ の符号がプラスになり、この逆転は円偏波マイクロ波の旋光性を反映したものであると考えることができる。

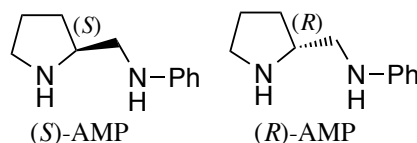


Fig.1. Optically active ligands

一方、ラセミ触媒を用いる条件で、12.4 GHz で 1 W の円偏波マイクロ波を照射する実験では、 $\Delta_{\text{ee}}(\text{RR-blank})$ と $\Delta_{\text{ee}}(\text{LR-blank})$ の値が 1% 以下であるが、2.45 GHz で 50 W の円偏波マイクロ波を照射する実験では、 α -ブromoアセトフェノンを用いた場合 $\Delta_{\text{ee}}(\text{RR-blank})$ と $\Delta_{\text{ee}}(\text{LR-blank})$ の値が 2% を越える変化が観測された。しかしいずれも向上に作用し、円偏波の影響よりもマイクロ波効果を考慮すべき結果が得られた。

アトロプ軸不斉化合物に対する反応系の探索では、動的速度論的光学分割を伴う、ピアリールラクトン類の触媒的不斉還元反応に対する円偏波マイクロ波の影響を調べた。光学活性触媒を用いる反応では、マイクロ波照

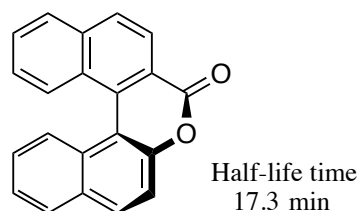


Fig.2. atropo-Enantiomer of binaphthylactone

射による軸不斉に関する配座平衡が活性化されると考えられる現象が見出されており、円偏波によるエナンチオ選択性の観測を期待した。その結果、半減期 17.3 分¹⁾のラセミ体ビナフチルラク톤のアトロプ異性化平衡に対する円偏波マイクロ波の照射効果を調べた。2.45 GHz / 20 W 円偏波 8 時間照射後に速やかに深冷しラセミ化を抑制、引き続く還元反応により、ラセミ化が起こらないピアリールジオールとして鏡像体過剰率を調べた。この場合も HPLC の検出限界に近いことが懸念されたので、統計処理による解析を行った。その結果、別途合成したラセミ体の多数回測定から得られる 95%信頼区間にあるものの、左旋と右旋では逆方向に鏡像体過剰率が観測される実験条件があることを見出した。今後、再現性を含めて、統計処理によるデータの確度向上が求められる。

<引用文献>

1) G. Bringmann, M. Heubes, M. Breuning, L. Göbel, M. Ochse, B. Schöner, O. Schupp, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 722-728.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

(1) T. Sawada, S. Tashima, K. Saito, T. Yamada, Microwave Enhancement on Ring-closing Metathesis of Macrocyclic Bisazole, *Chemistry Letters* 第46巻第2巻, 274-276ページ (2017). 査読有 : doi:10.1246/cl.160982

(2) S. Tashima, K. Nushiro, T. Yamada, Microwave Specific Effect on Catalytic atropo-Enantioselective Ring-Opening Reaction of Biaryl Lactones, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 第87巻第7号, 833-835ページ (2016). 査読有 : doi:10.1246/bcsj.20160104

(3) S. Tashima, T. Sawada, K. Saito, T. Yamada, Microwave Specific Effect on Catalytic Enantioselective Conia-Ene Reactions, *Chemistry Letters* 第45巻第6号, 649-651ページ (2016). 査読有 : doi:10.1246/cl.160200

[学会発表] (計 12 件)

(1) T. Yamada, Microwave Effect on Enantioselective Catalysis, 10th CaRLa Winter School, 2017年2月14日, ハイデルベルク(ドイツ連邦共和国).

(2) 山田 徹, マイクロ波加熱: 熱的效果だけじゃない反応加速, マイクロ波による有機合成反応と生化学分野への適用~マイクロ波の特殊効果について(全2題), 2017年1月20日, 豊田中研(愛知県長久手市).

(3) T. Yamada, Microwave Effect on Enantioselective Catalysis, C&FC2016 (Catalysis and Fine Chemicals 2016), 2016

年11月12日, 台北(中華民国(台湾)).

(4) 坪井 克, 原園久生, 今枝健一, 山田 徹, 堤内 要, 不斉還元反応における 12.4 GHz 円偏波マイクロ波効果, 第47回中部化学関係学協会連合秋季大会, 2016年11月5日, 豊橋技術科学大学(愛知県豊橋市).

(5) 山田 徹, 超熱的效果: マイクロ波合成有機化学の新しいパラダイム, 電磁波励起反応場第188委員会平成28年度第1回全体委員会講演会, 2016年6月13日, 東京工業大学(東京都目黒区).

(6) 田島繁希, 山田 徹, 有機合成反応におけるマイクロ波照射の特異効果の検証, 日本化学会第96春季年会, 2016年3月24日, 同志社大学(京都府京田辺市).

(7) T. Yamada, Microwave Effect on Enantioselective Catalysis of Biaryl Lactones, PACHIFICHEM 2015, 2015年12月18日, ホノルル, ハワイ, アメリカ合衆国.

(8) K. Imaeda, K. Ohtake, T. Yamada, Application of circularly microwave to asymmetric synthesis, PACHIFICHEM 2015, 2015年12月18日, ホノルル(アメリカ合衆国).

(9) T. Yamada, Non-thermal Effect of Microwave Assisted Catalytic Enantioselective Reactions, 2015年12月16日, ホノルル(アメリカ合衆国).

(10) 田島繁希, 山田 徹, 有機合成反応におけるマイクロ波照射の特異効果の検証, 第70回記念有機合成化学協会関東支部シンポジウム-新潟(長岡)シンポジウム, 2015年11月21日, 長岡工業高等専門学校(新潟県長岡市).

(11) 清水颯一郎, 谷出智裕, 今枝健一, 堤内 要, 山田 徹, アセトフェノンおよびその誘導体への円偏波マイクロ波効果, 第9回日本電磁波エネルギー応用学会シンポジウム, 2015年11月19日, 上智大学(東京都千代田区).

(12) 大竹一輝, 今枝健一, 堤内 要, 山田 徹, ラセミ触媒を用いた不斉還元への円偏波マイクロ波効果, 第9回日本電磁波エネルギー応用学会シンポジウム, 2015年11月19日, 上智大学(東京都千代田区).

6. 研究組織

(1) 研究代表者

山田 徹 (YAMADA Tohru)
慶應義塾大学・理工学部・教授
研究者番号: 40296752

(2) 研究分担者

今枝健一 (IMAEDA Ken-ichi)
中部大学・工学部・教授
研究者番号: 60314085