

令和 6 年 5 月 16 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05073

研究課題名(和文) 合成有機化学に対するマイクロ波特異効果の発現機構解明と適用一般化

研究課題名(英文) Study on the Mechanism and the General Application of Microwave Specific Effects on Synthetic Organic Chemistry

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：マイクロ波適用による有機合成反応の加速が1986年に報告されて以来、様々な反応系で効率向上が報告された。反応加速は反応系の直接加熱効果とする解釈が一般的であるが、触媒量低減や化学選択性向上などのマイクロ波特異効果が議論されてきた。報告者は不斉合成反応においてマイクロ波特異効果を熱的效果から分離する実験的検証に成功した。本研究では不斉ナザロフ環化-フッ素化反応においてエナンチオ選択性の維持を伴う反応収率向上が確認され、マイクロ波特異効果を確認した。また、不斉Diels-Alder反応においても、エナンチオ選択性を維持する若干の反応加速を確認し、マイクロ波特異効果を確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マイクロ波特異効果は2008年にマイクロ波化学の先駆的な研究者による論文で否定され、その後定説とされてきた。2013年ころ新たな実験事実に基づくマイクロ波特異効果に関する議論が再燃したが、マイクロ波特異効果の存在を明確に示す実験結果は報告されていないのが現状であった。報告者は不斉合成反応においてマイクロ波特異効果を熱的效果から分離する実験的検証に成功し、マイクロ波による反応加速が加熱効果だけではないことを明確に示し、本研究ではマイクロ波特異効果の一般化を目指した。

研究成果の概要(英文)：Since the acceleration of organic synthetic reactions by the microwave was reported in 1986, improvements in efficiency have been reported in various reaction systems. Although reaction acceleration is generally interpreted as a direct heating effect on the reaction system, microwave-specific effects, such as reducing the amount of catalyst and improving chemical selectivity, have been discussed. The author succeeded in experimentally verifying the separation of microwave-specific effects from thermal effects in asymmetric synthetic reactions. In this study, it was confirmed that the chemical yield was improved with maintaining enantioselectivity in the asymmetric Nazarov cyclization-fluorination reaction, and the microwave-specific effect was confirmed. Furthermore, in the asymmetric Diels-Alder reaction, microwave-specific effects were observed based on slight reaction acceleration with maintaining enantioselectivity.

研究分野：有機合成化学

キーワード：マイクロ波特異効果 触媒的不斉合成反応 エナンチオ選択性 反応加速 環化反応 熱環化付加反応

1. 研究開始当初の背景

マイクロ波加熱は電波技術から派生し、周波数は産業医療科学用 (IMS) バンドとして国際的に 2.45 GHz が割り当てられる。一般には交替電場中の水分子の双極子が周波数追従運動の位相遅れから熱エネルギーに変換されると説明される。このように水分子を永久双極子を有する剛体球とする物理学的モデルでは加熱現象に関して一定の理解は得られるが、水分子は単分子ではなく、より厳密かつ定量的な説明が求められている。しかし実用技術として十分完成され、伝熱加熱に対しマイクロ波加熱は反応系分子の直接加熱であるため、効率向上など効果は大きい。有機合成の加熱源としてのマイクロ波適用は、アミド加水分解などで油浴加熱を上回る反応加速効果が 1986 年に報告された (R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Leberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.)。以来、様々な反応系で主に効率向上が報告された。ただし、マイクロ波エネルギーは化学結合の切断には小さすぎ、またテラヘルツ領域の結合伸縮振動に対してもエネルギーは不十分である。そのため、マイクロ波の反応加速効果は、反応系直接加熱による熱的效果とする解釈が一般的である。しかし、触媒量低減や化学選択性など、熱的效果だけでは説明困難な現象も観測されており、非熱的效果またはマイクロ波特異効果として議論の対象となってきた。2008 年にマイクロ波化学の先駆的な研究者 C. Oliver Kappe らが発表した論文 (M. A. Herrero, J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 36.) では、非熱的效果が観測されたとする数例の反応について、非接触赤外線放射温度計による反応容器外壁温度ではなく、蛍光ファイバー温度計を用いて反応系を直接温度測定した結果、温度勾配やホットスポットの存在を示し、いずれの報告も実際は温度上昇による反応加速であると結論、マイクロ波特異効果の存在を否定、その後定説とされてきた。最近新たな実験事実に基づくマイクロ波特異効果に関する議論が再燃 (C. O. Kappe, B. Pieber, D. Dallinger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1088; G. B. Dudley, A. E. Stiegman, M. R. Rosana, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7918; C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7924; S. K. Ritter, *C&EN*, **2014**, 92(4), 26.) しているが、非熱的效果の存在を明確に示す実験結果は報告されていないのが現状であった。

2. 研究の目的

報告者は特異効果を以下のように提案する。熱的效果ではマイクロ波は溶媒に作用し温度上昇、伝熱加熱と同様、基質の化学反応をもたらす。高極性溶媒中では熱的效果が支配的であるが、低誘電率溶媒中では基質分子が直接マイクロ波エネルギーを受け、熱的效果の溶媒と同様、活性化され、結果として化学反応が惹起され生成物に変換される。しかし熱的效果と非熱的效果の分離は困難であり、Kappe の報告以来、非熱的效果は存在せず不適切な温度測定による誤った観測と信じられてきた。

報告者は不斉合成反応のエナンチオ選択性を指標とし、マイクロ波特異効果を熱的效果から分離する実験的検証に成功した。エナンチオ選択性は鏡像体過剰率で評価され、これは光学活性な触媒により遷移状態に至る活性化エネルギーの差と関係付けられるので、鏡像体過剰率 (%ee) はアレニウスの式により反応温度 T の関数 (式 1) である。同じ反応経路であればエナンチオ選択性の維持は同一の反応温度を保証し、すなわち温度制御条件でマイクロ波照射下にエナンチオ選択性が維持され反応加速が認められた場合、熱的效果以外に加速要因を求める必要がある。

報告者はビアリアルラクトン類の触媒的不斉メタノリシス反応により、対応する生成物が高いエナンチオ選択性で得られることを報告した

$$\ln K = -\frac{\Delta\Delta H}{R} \frac{1}{T} + \frac{\Delta\Delta S}{R} = \ln \frac{100 + \%ee}{100 - \%ee} \quad (\text{式 1})$$

(T. Ashizawa, S. Tanaka, T. Yamada, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2521; T. Ashizawa and T. Yamada, *Chem. Lett.* **2009**, 38, 246.)。出発物質はラクトン骨格の架橋構造のため、鏡像異性体間の平衡にある。光学活性触媒は一方の異性体 ((*R*)-触媒に対して *M* 体) を活性化し、選択的な求核攻撃の結果、対応する光学活性ビアリアルエステルが得られる。反応成績は良好であるが長時間を要するため、マイクロ波照射を試みた。温度制御機能付きマイクロ波反応装置を用い、蛍光ファイバー温度計による測定温度は統計処理した。マイクロ波条件および外部加熱条件下、それぞれ $10.9 \pm 0.7^\circ\text{C}$ 、 $10.2 \pm 0.1^\circ\text{C}$ で 28 時間後に反応停止すると、生成物は収率 87%、57% で得られ、エナンチオ選択性はそれぞれ 73.1%、73.2% であった。すなわちマイクロ波条件ではエナンチオ選択性を維持し約 1.6 倍の反応加速が確認された。ビアリアルラクトン類の触媒的不斉 CBS 還元的開環反応も動的速度論的光学分割を伴い還元体をエナンチオ選択的に与える (G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44,

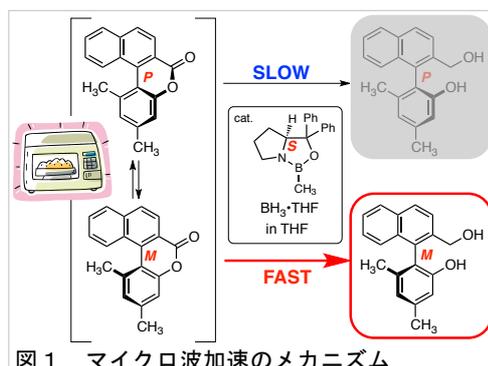


図 1 マイクロ波加速のメカニズム

5384.)。加熱装置で $31.3 \pm 0.4^\circ\text{C}$ の反応では、完結に 1,080 分を要したのに対し、 $31.6 \pm 0.4^\circ\text{C}$ のマイクロ波条件では、15 分で反応完結し、収率 91% で生成物が得られた。エナンチオ選択性は完全に保持され、いずれも 91% ee であった。他の基質でもエナンチオ選択性を維持し 50 倍から 200 倍もの反応加速が観測された。この結果は、マイクロ波による反応加速が単純な温度上昇によるものではなく、実験的にマイクロ波特異効果を熱的效果から分離することに成功した事例である。

報告者はマイクロ波特異効果の発現機構として異性化平衡に着目し、軸不斉ビアリールラクトンのラセミ化を誘電損失の低い THF 溶液中で追跡した。その結果、 25°C のラセミ化半減期は実測値 2.4 日に対し、同温度でマイクロ波照射併用では 1.6 日であった。さらに低温条件ほどマイクロ波によるラセミ化促進効果は顕著である。すなわち上述の反応加速は、マイクロ波により基質の配座平衡が活性化、単位時間当たりの衝突回数は反応温度で規定されるものの、単位時間当たりの反応至適構造の出現頻度が向上するため反応有効機会が向上、反応加速として観測されたと考えることができる (図 1)。この作業仮説はエナンチオ選択性の保持とも矛盾しない。

配座平衡の活性化仮説によれば環状遷移状態経由の反応加速も期待され、触媒的不斉 Claisen 転位反応ではエナンチオ選択性を維持し約 10 倍の反応加速を観測した (図 2, K. Nushiro, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8371.)。最近、触媒的 Nazarov 環化反応でもマイクロ波条件で最大で 5.8 倍の加速効果が観測された。速度定数の温度依存性から、低温ほどマイクロ波効果が大きいことがわかった。すなわち、反応加速は熱的效果ではなく、マイクロ波特異効果である (図 3, Y. Kubota, T. Kawanori, T. Sawada, K. Saito, T. Yamada, *Chem. Lett.*, accepted.)。速度解析では頻度因子 A は約 5 倍になり、マイクロ波効果の発現に対する配座平衡の活性化仮説を支持する。

これらの結果からマイクロ波特異効果を以下の作業仮説として考察している。マイクロ波エネルギーは有機分子の伸縮振動の活性化には小さく、反応活性化に直接マイクロ波エネルギーは供給されない。一方、双極子の回転運動の緩和過程から加熱現象をもたらすこと、軸不斉化合物のラセミ化を加速することから、マイクロ波エネルギーは結合角に関する双極子に作用し、結合角の摂動を起こすと考えた。微小な偏位が累積し分子全体で大きな配座偏位の結果、平衡の活性化をもたらす。また、アレニウスの式ではボルツマン分布の分子の衝突回数のうち、一定確率で反応に至るものとし、頻度因子 A と定数で表現する。衝突理論を分子軌道論で解釈すれば、衝突軌跡に HOMO / LUMO 対称軸が一致した場合に反応が起こる (図 4)。頻度因子 A は、総衝突回数のうち反応に有効な軌道の重なりが実現した確率である。すなわち、マイクロ波エネルギーで起こる結合角の摂動の累積として配座平衡が活性化、単位時間当たりの衝突回数は反応系の温度で規定されるが、反応至適構造の出現頻度が向上するため反応有効回数が向上、これが反応加速として観測されたと考えた。実際、上述のナザロフ環化反応の反応速度解析では頻度因子 A が 5 倍になった。

これらの考察に基づき、マイクロ波特異効果の一般化とマイクロ波効果の発現機構の理解に迫り、有機合成化学におけるマイクロ波適用の指針を示し、有機合成反応開発の革新発展に寄与することを目指す。

3. 研究の方法

配座平衡の活性化仮説によれば、例えば Diels-Alder 反応全般の反応速度向上の指針を示すことができる。Diels-Alder 反応ではジエンは熱力学的に不利な *s-cis* 構造が反応活性種であり、熱力学的に不利な *s-cis* 構造の供給は安定な *s-trans* 構造からの熱的な配座平衡に依存する。マイクロ波により *s-cis* / *s-trans* 配座平衡の活性化が実現され、単位時間当たりの反応至適構造の出現頻度が向上、結果として Diels-Alder 反応の加速が期待される。また、E2 脱離反応

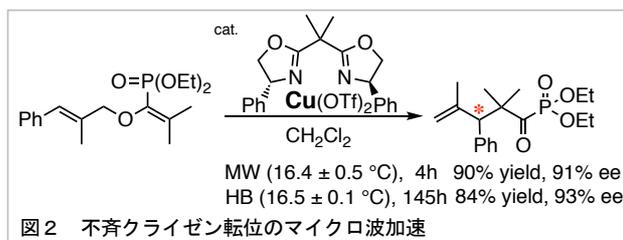
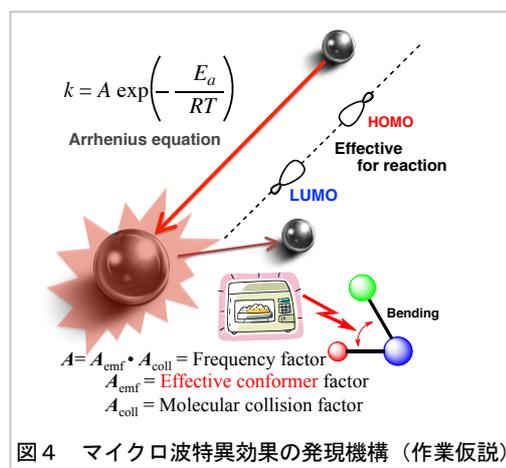
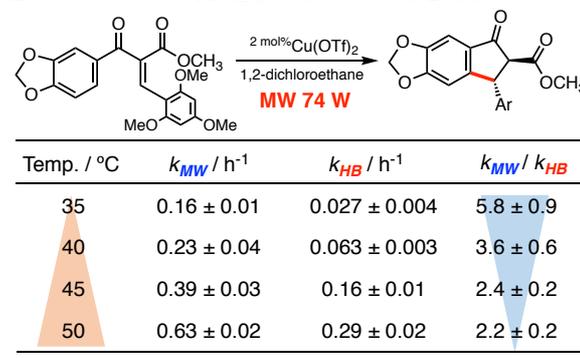
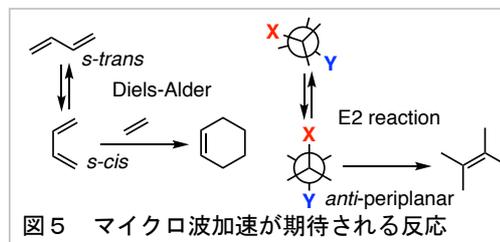


図 3 マイクロ波で加速される Nazarov 環化反応



でアンチペリプラナー配座を経由する回転配座平衡の活性化も検討対象とする。エネルギー効率と時間効率の改善が期待されるマイクロ波利用促進には、単純な試行錯誤ではなく、反応加速系を予測可能な一般化が強く求められている。本研究計画では、6員環遷移状態を経由する環化反応のほか、Diels-Alder 反応・E2 脱離反応 (図5) を中心に、マイクロ波照射併用で加速可能な反応系の開拓、半導体発振によるマイクロ波反応装置を用いてエネルギー収支を含めた定量的取扱い、反応速度の詳細な解析により、有機合成化学におけるマイクロ波適用の指針を示し、有機合成反応開発の革新発展に寄与することを目指す。

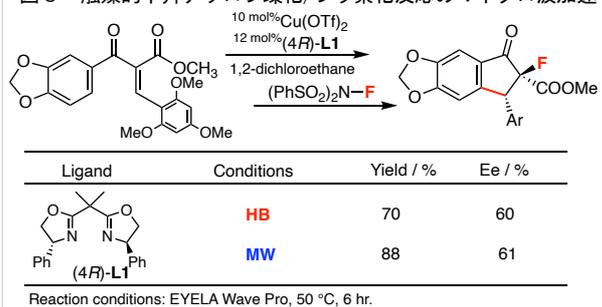


4. 研究成果

有機合成反応に対するマイクロ波作用は、熱的效果のほかにマイクロ波特異効果の存在が議論されてきた。報告者は触媒的不斉合成反応へのマイクロ波適用により、熱的效果と特異効果を分離することに成功した。さらにアトロプ不斉化合物のラセミ化追跡実験から特異効果発現機構は、マイクロ波による配座平衡活性化であるとの着想を得て、クライゼン転位反応、ナザロフ環化反応におけるマイクロ波照射併用による反応加速に成功した。本研究ではマイクロ波特異効果の適用一般化を目的として、環化反応を中心にマイクロ波照射併用で加速される反応系の開拓と、エネルギー収支を含めた定量的取扱い、反応速度論解析により、有機合成化学におけるマイクロ波照射適用の指針を示し、有機合成反応開発の革新発展に寄与することを目指した。令和3年度は、これまでにマイクロ波特異効果により反応加速が認められている、銅触媒によるナザロフ環化反応に対するエネルギー収支の検討とともに、この反応系を不斉合成反応に展開し、エナンチオ選択性を維持する反応加速を観測した。このナザロフ環化反応は、反応温度制御条件下、マイクロ波の照射エネルギーが大きくなるにつれ、一定反応時間における化学収率が向上する。また、透過エネルギーとの差額から計算される反応系の吸収エネルギー量の増加とともに一定反応時間における化学収率が向上するが、照射エネルギー量に対して、反応系の吸収エネルギー量には上限があり、また一定時間における化学収率にも同様に上限があることがわかった。これらの観測結果から、反応系の吸収エネルギー量とナザロフ環化成績体の化学収率には相関があることが明らかになった。また、触媒的不斉合成反応への展開では、現在のところ、エナンチオ選択性は、最大で50%eeであるが、反応加速は観測されており、マイクロ波特異効果の検証材料のひとつと考えられる。

令和4年度は、関連反応として Ma らが報告した不斉ナザロフ環化-フッ素化反応 (J. Nie, H.-W. Zhu, H.-F. Cui, M.-Q. Hua, J.-A. Ma, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3053.) をマイクロ波特異効果の検証モデルとして選定した。この反応ではナザロフ環化過程に引き続く活性メチンのフッ素化反応により、高いエナンチオ選択性が報告されており、エナンチオ選択性を維持する反応加速の確認を試みた。上記論文を参考に、基質 0.15 mmol に対し銅触媒 10 mol% とオキサゾリン配位子 12 mol% を加え、1,2-ジクロロエタン 2.5 mL (0.06 M) を用いて検討を行った。その結果、同一温度においてマイクロ波照射条件では非照射条件と比較して良好な反応収率が確認され、エナンチオ選択性は維持されたことから、マイクロ波特異効果による加速効果が観察されたと結論した。しかし、生成物のエナンチオ選択性は報告値を下回る結果であった。エナンチオ選択性改善を目的として、種々の BOX 配位子を探索したほか、原著者に直接コンタクトして実験操作を確認したが、不斉収率再現に至ることはなかった。生成物の不斉収率決定における HPLC 分析のサンプル調製工程を詳細に検討したところ、ナザロフ環化-フッ素化反応の生成物は、エナンチオマー間でヘテロダイマーを形成することがわかり、不斉収率の再現が不安定であり、報告値を再現できない要因は、ヘテロダイマーの結晶化によるサンプル調製に問題があったと結論した。

図6 触媒的不斉ナザロフ環化/フッ素化反応のマイクロ波加速



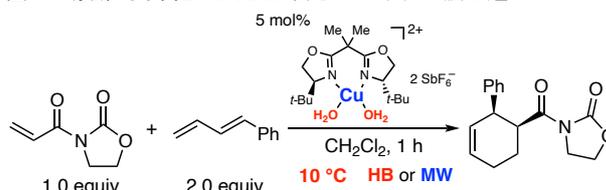
令和5年度は、熱環化付加反応へのマイクロ波特異効果の検証として Diels-Alder 反応をモデルとした。Diels-Alder 反応では熱力学的に不利な *s-cis* 構造のジエンが反応活性種であり、*s-cis* 構造の供給は熱力学的に安定な *s-trans* 構造からの熱的な配座平衡に依存する。マイクロ波により *s-cis* / *s-trans* 配座平衡の活性化が実現されれば、単位時間当たりの反応至適構造の出現頻度が向上、結果として Diels-Alder 反応全体の加速が期待されると考え、エナンチオ選択性の維持を伴う反応加速現象の観測を試みた。モデル反応として Evans らの報告による触媒的不斉 Diels-Alder 反応 (D. A. Evans, D. M. Barnes, J. S. Johnson, T. Lectka, P. von Matt, S. J. Miller, J. A. Murry, R. D. Norcross, E. A. Shaughnessy, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7582.) を参考に、マイクロ波反応装置に適した反応系を構築した。すなわち、蛍光ファイバー

プローブの装着のためテフロン栓を使うことから密閉性が不十分なマイクロ波照射用の反応フラスコでは、ルイス酸触媒の失活が懸念されるため、アクア配位子を有する比較的安定な光学活性銅(II)BOX錯体を適用することにより、マイクロ波照射が可能な温度制御下で反応条件の設定が可能になった

(図7)。加熱条件およびマイクロ波照射条件における生成物収率の経時変化を追跡した結果、エナンチオ選択性を維持する若干の反応加速を確認した

(図8)。一次反応近似による反応速度定数の見積りの結果、マイクロ波条件では同温度の反応に比べて7%程度の反応加速が確認された(図9)。さ

図7 触媒的不斉Diels-Alder反応のマイクロ波加速



Time / hr	HB			MW ^{a)}		
	Yield / %	RSM / % ^{b)}	Ee / % ^{c)}	Yield / %	RSM / % ^{b)}	Ee / % ^{c)}
1	26	73	88	31	66	89
2	49	47	91	49	44	90
3	64	31	92	67	28	93
6	90	4	94	90	4	96
8	92	3	94	94	3	95

Reaction conditions: dienophile (0.20 mmol), diene (2.0 equiv.), 2.5 mol% of catalyst were employed in dichloromethane (4.0 mL). a) EYELA Wave Pro (Irradiation energy HB: 0 W, MW: 20 W). b) Refer to ¹H NMR yield of cycloadducts. Triphenylmethane was used as internal standard. c) Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis with Daicel CHIRALPAK ID. RSM = Recovery of Starting Material.

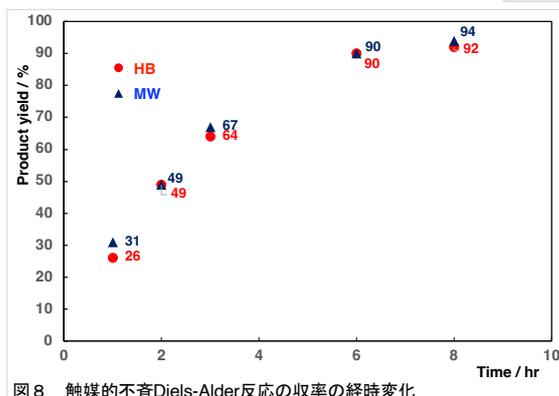


図8 触媒的不斉Diels-Alder反応の収率の経時変化

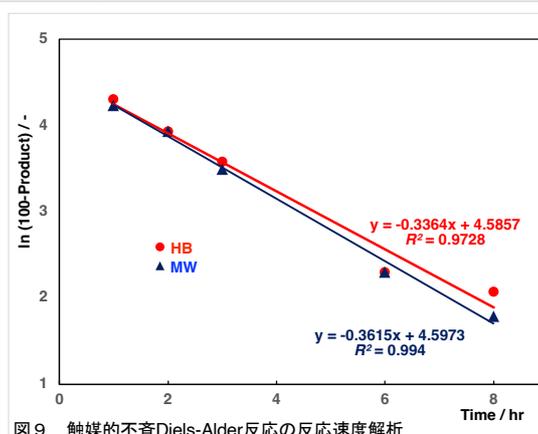


図9 触媒的不斉Diels-Alder反応の反応速度解析

ざまな置換基を有する共役ジエン3種(2b, 2c, 2d)を用いて経時変化を追跡した。その

結果、電子供与性置換基を有するジエン2b, 2cでは若干の加速効果が認められたが、電子求引性と考えられる置換基を有するジエン2dでは反応速度の低下が観測された。これはジエンのHOMOの低下による反応性の低下が関係していると考えられる。今後はジエンに*s-cis* / *s-trans*配座平衡に影響する置換基導入することにより、マイクロ波効果がより顕著に観測される反応系の構築が期待される。

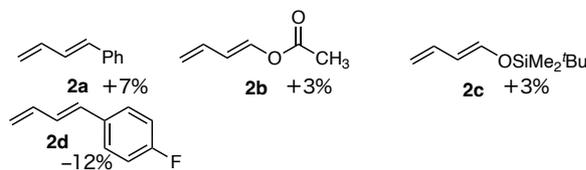


図10 触媒的不斉Diels-Alder反応の種々のジエンの加速効果

以上の検討により、マイクロ波照射によって、特に環化反応では反応加速が期待される傾向があることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Y. Kubota, J. Fukuzumi, K. Saito, T. Yamada	4. 巻 95
2. 論文標題 Experimental Investigation of Microwave-specific Effect on Nazarov Cyclization	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bull. Chem. Soc. Jpn.	6. 最初と最後の頁 1730-1740
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20220254	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田 徹	4. 巻 7(2)
2. 論文標題 マイクロ波化学との出会い(受賞記念寄稿)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JEMEA Bulletin	6. 最初と最後の頁 10-12
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田 徹	4. 巻 81
2. 論文標題 マイクロ波特異効果はあるのか？有機合成反応における実験的検証	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 341-352
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Y. Kubota, T. Kawanori, T. Sawada, K. Saito, and T. Yamada	4. 巻 50
2. 論文標題 Microwave-Specific Enhancement on Nazarov Cyclization	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 144-146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200617	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山田 徹
2. 発表標題 有機合成反応におけるマイクロ波特異効果の実験的検証（受賞講演）
3. 学会等名 第18回 日本電磁波エネルギー応用学会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

受賞2件：2021年度有機合成化学協会 協会賞（学術的）『二酸化炭素の資源化を指向する触媒的精密有機合成反応の開発』 日本電磁波エネルギー応用学会 第4回JEMEA学会賞『有機合成反応におけるマイクロ波特異効果の実験的検証』

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------