

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：32612

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2011

課題番号：23655089

研究課題名（和文）マイクロ波照射の特異効果の検証と有機合成反応への新展開

研究課題名（英文）Extraordinary Effect of Microwave Irradiation on Catalytic Organic Syntheses

研究代表者

山田 徹 (YAMADA TORU)

慶應義塾大学・理工学部・教授

研究者番号：40296752

研究成果の概要（和文）：我々は最近、銀-BINAP 触媒による動的速度論的光学分割を伴うビアリールラクトン類の触媒的アトロプ不斉メタノリシス反応において、マイクロ波照射によりエナンチオ選択性の低下を伴うことなく大幅に反応が加速されることを報告した。今回、マルチモード型マイクロ波反応装置を用いて、照射条件と温度制御条件下の反応をそれぞれ同一時間で行い、収率を比較することでより厳密にこの効果の検証を行った。その結果複数の基質においてエナンチオ選択性を損なうことなく反応加速が確認された。さらに多数回の実験からアレニウスプロットを作成し、反応温度とエナンチオ選択性との関係を詳細に検討した結果、マイクロ波照射による反応加速が単なる温度上昇によるものだけではないことを検証した。

研究成果の概要（英文）：We here report the effect of microwave irradiation on the atropo-enantioselective ring-opening reaction of biaryl lactones with dynamic-kinetic resolution catalyzed by AgBF<sub>4</sub>-phosphine complexes. The multimode microwave reactor with a cooling system was employed and the fiber-optic sensor was used for measurement of the accurate internal reaction temperature. It was found that the reaction was accelerated by microwave irradiation without any loss of enantioselectivity at almost the same internal temperature as the conventional conditions. On the basis of Arrhenius plots on the present reaction, it was confirmed that the microwave effect was not only their simple heating effect.

交付決定額

(金額単位：円)

|       | 直接経費      | 間接経費    | 合計        |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 3,200,000 | 960,000 | 4,160,000 |

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：合成化学，触媒・化学プロセス，マイクロ波，選択的合成，不斉合成

## 1. 研究開始当初の背景

有機化学反応にマイクロ波を照射すると、極めて効果的に反応が加速され目的化合物が高収率で得られることが1986年に報告されて以来、様々な有機合成反応への適用が検討されてきた。反応時間の大幅な短縮の他、化学選択性の向上も期待できることから、省エネルギー・環境調和の観点からも注目を集めている。汎用のマイクロ波照射反応装置も

入手しやすくなり、報告例はますます増加している。マイクロ波照射は日常生活で食品の加熱に利用するように、化学反応に対しても反応系内部からの迅速加熱が結果として反応加速をもたらすと考えられている。しかし、迅速加熱による効果（熱的効果 Thermal effect）だけでは説明が困難な現象も観測されており、これらは非熱的効果または特異効果（Non-thermal effect）として永ら

く議論の対象となっている。しかし、特異効果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。2008年初頭、マイクロ波照射利用の専門研究者から、非熱的效果の存在を否定する論文が発表された (C. O. Kappe, *et al.*, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 36-47.)。一方、申請者らは、銀・光学活性ホスフィン錯体を触媒とすると、メタノールによりピアリールラクトン類の動的速度論的光学分割を伴うアトロプ不斉開環反応により対応するエステルが高い不斉収率で得られることを見出した (*Chem. Lett.* **2009**, *38*, 246-247.)。しかしこの触媒的不斉合成反応では反応完結までに長時間を要することから、反応系に温度制御しながらマイクロ波を照射することにより、反応時間の大幅な短縮が観測され、しかもエナンチオ選択性は維持することを見出した (*Chem. Lett.* **2010**, *39*, 574-575.)。すなわち、反応加速が熱的效果のみに依存するのであれば、反応温度上昇に応じたエナンチオ選択性の低下が予想されるにもかかわらず、不斉収率は維持したことから、反応加速は熱的效果だけではなく非熱的效果も考慮せざるを得ないと考えた。本研究では、この触媒的不斉合成反応系の詳細な検討に基づき、永らく議論の対象となっているマイクロ波照射の非熱的效果の検証とともに、実用化のためには反応加速などの効率化が求められる有機触媒反応など有機合成反応への新たな展開を目的とする。

## 2. 研究の目的

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效果が支配的であるが、それだけでは説明が困難な現象が多数報告されており、非熱的效果または特異効果と言われ永らく議論の対象となっている。最近、マイクロ波利用研究の権威者から特異効果を否定する論文が発表された。申請者は、銀・光学活性ホスフィン錯体を触媒として用いると、メタノールによるピアリールラクトン類の動的速度論的光学分割を伴うアトロプ不斉開環反応により対応するエステルが高い不斉収率で得られることを報告した。さらにこの反応はマイクロ波照射により著しく加速され、しかもエナンチオ選択性は損なわれないことを見出した。本研究ではこの実験事実に基づき、マイクロ波照射における特異効果の検証と有機合成反応への新たな展開を目的とする。

## 3. 研究の方法

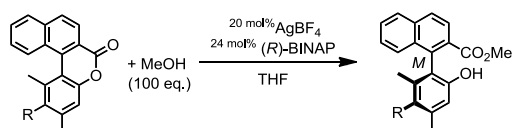
本研究計画は平成23年度の単年度計画であり、マイクロ波照射の特異効果に関して【検証】と【展開】から構成する。【検証】上述の触媒的アトロプ不斉開環反応はこれまでに東京理化学器械社製マルチモードマイクロ

波反応装置 MWO-1000S を用いた検討を行なってきた。この装置では外部冷却ユニットから冷媒を送り込み、反応室内の冷媒浴により、反応系温度の制御を可能にしている。反応系温度は装置固有の熱電対に加え、蛍光式光ファイバー温度計 AMOTH FL-2000 でもモニターした。様々な温度領域で反応を得られた生成物の光学収率から Arrhenius プロットを作成したところ、きわめて良い直線性を示したことから、反応温度と不斉収率に関するグラフに書き直した結果、少ない標本数ながら実験値は予測値に対し、誤差範囲内に収まることがわかった。今回、マイクロ波照射による特異効果が観測されたと考えたのは、反応加速が単純に温度上昇による結果であるとする仮定に基づいて予測される不斉収率に対し、実測データが誤差範囲を越えて上回ったことによる。そこで、複数の基質に対して Arrhenius プロットを作成し、触媒的不斉合成反応におけるマイクロ波照射の特異効果の基質一般性を確認する。【展開】では外部冷却を併用するマイクロ波照射条件を長時間の反応を要する合成反応、特に触媒的不斉合成反応に展開し、エナンチオ選択性の低下を招くことなく反応時間の短縮を目指す。上記の反応は第三級アミンの添加またはマイクロ波照射により加速される。前者は塩基によるメタノールの求核性向上と考えられる。一方後者は、反応化合物群のうちメタノールが最も誘電損失が大きく、実測でもマイクロ波照射による温度上昇効果が大きいこと、エナンチオ選択性を維持した反応加速は単純な温度上昇ではないと考えられることから、溶媒分子の熱運動に至る以前のメタノール分子の活性化が要因であると考えている。すなわち、この反応系では求核剤のメタノール分子の選択的な活性化とみなすことができる。そこで、本研究では外部冷却を併用するマイクロ波照射条件を、長時間の反応を要する合成反応、特にメタノールや水などの極性分子を求核剤とする触媒的不斉合成反応に展開し、エナンチオ選択性の低下を招くことなく反応時間の短縮を目指す。メソ体の酸無水物を適切な触媒の存在下、アルコール類で開環すると非対称化により対応する光学活性ジカルボン酸モノエステルが得られる。この反応は、光学活性金属錯体触媒またはアルカロイド誘導体などアミン塩基系の有機触媒による検討が盛んである。有機触媒による不斉合成は様々な利点から発展目覚ましいが、一般に触媒活性が低く、10モル%程度の触媒ロード量でもなお数時間～数日の反応時間を要することが実用化への課題である。本研究では、求核剤となる極性分子の選択的な活性化を鍵反応として、立体選択性を維持しつつ反応時間の短縮を試み、この課題への解答の提示を目指す。モデル反

応として例えば、メソ酸無水物のメタノールによる不斉開環反応について検討する。光学活性アルカロイド誘導体を触媒とする反応では高い化学収率・高いエナンチオ選択性が実現されるが、反応時間は15~20時間を要する。反応機構は塩基によるアルコールの求核性向上と、チオウレアによるカルボニルの活性化であるとされている。また予備的な検討では、銀-BINAP系錯体でも同様の非対称化反応が触媒されることを観測した。これらの反応で温度制御を伴うマイクロ波照射により立体選択性を維持した反応時間の短縮効果を確認する。

#### 4. 研究成果

マイクロ波照射による反応エネルギーの供給を利用する有機合成反応は反応時間の大幅な短縮のほか、収率の向上も期待される場合もあることから近年効率的な合成手法として広く注目を集めており、多くの反応例が報告されているとともに安全性を十分に確保した反応装置も市販され実用的な利用も始まっている。マイクロ波照射による反応加速効果は、一般には反応系内部からの迅速加熱によるものとして理解されているが、単純な熱的効果だけでは説明できない現象も見出されており、いわゆる「非熱的効果」ないし「特異効果」として議論の対象となっている。我々は最近、銀-BINAP触媒による動的速度論的光学分割を伴うピアリアルラクトン類の触媒的アトロプ不斉メタノリシス反応において、マイクロ波照射によりエナンチオ選択性の低下を伴うことなく大幅に反応が加速されることを報告した。

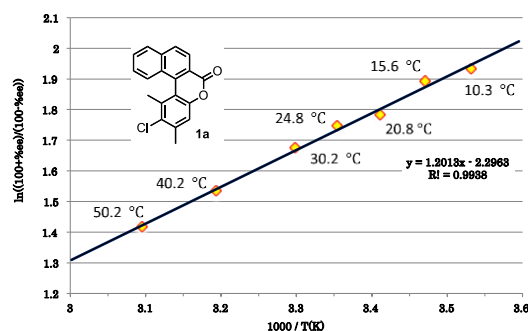


| entry          | substrate | Microwave <sup>a</sup>    |               |              |           | Heat block <sup>b</sup>   |               |              |           |
|----------------|-----------|---------------------------|---------------|--------------|-----------|---------------------------|---------------|--------------|-----------|
|                |           | temp <sup>c</sup><br>/ °C | time<br>/ min | yield<br>/ % | ee<br>/ % | temp <sup>c</sup><br>/ °C | time<br>/ min | yield<br>/ % | ee<br>/ % |
| 1              |           | 21.5 ± 0.7                | 90            | 95           | 68.0      | 21.9 ± 0.1                | 240           | 87           | 69.0      |
| 2              | R = Cl    | 11.7 ± 1.1                | 540           | 98           | 73.0      | 12.1 ± 0.2                | 8460          | 55           | 76.6      |
| 3 <sup>d</sup> | R = H     | 11.5 ± 1.5                | 450           | 99           | 66.9      | 10.6 ± 0.2                | 1340          | 97           | 67.7      |
| 4 <sup>d</sup> | R = Me    | 11.5 ± 0.7                | 660           | 98           | 70.1      | 10.2 ± 0.1                | 2700          | 90           | 71.1      |
| 5              | R = AcO   | 11.5 ± 1.2                | 690           | 99           | 68.7      | 10.0 ± 0.2                | 3450          | 61           | 70.0      |

<sup>a</sup>The substrate (0.27 mmol) was used (EYELA Wave Magic MWO-1000S). <sup>b</sup>The substrate (0.1 mmol) was used (EYELA ChemiStation PPS-5510). <sup>c</sup>Temperature was monitored by fiber-optic sensor (AMOTH FL-2000). Average temperature and 2σ (σ: standard deviation). <sup>d</sup>(R)-H<sub>8</sub>-BINAP was used instead of (R)-BINAP.

一般に不斉合成反応では反応温度に伴いエナンチオ選択性が低下し、本反応でも高い反応温度ではエナンチオ選択性が低下することを確認しており、マイクロ波照射における反応加速効果が反応系内の単なる温度上昇によるものではないと考え研究に着手した。今回、マルチモード型マイクロ波反応装置を用いて、照射条件と温度制御条件下の反応をそれぞれ同一時間で行い、収率を比較することでより厳密にこの効果の検証を行っ

た。その結果複数の基質においてエナンチオ選択性を損なうことなく反応加速が確認された。さらに多数回の実験からアレニウスプロットを作成し、反応温度とエナンチオ選択性との関係を詳細に検討した結果、マイクロ波照射による反応加速が単なる温度上昇によるものだけではないことを検証した。



この反応加速の機構として(1)反応点近傍の微小領域の温度と反応系全体のバルク温度の差異に依る、(2)アトロプ異性平衡を含む特定の分子の自由度の活性化に起因する、などの作業仮説のもと、検証実験を継続中である。

なお、ごく最近、マイクロ波照射によって反応の加速が観測されるにもかかわらず、不斉収率が完全に維持される、2つめの反応系を発見した。また、温度制御条件およびマイクロ波照射条件におけるアレニウスプロットをそれぞれ作成したところ、ほぼ同様の結果が得られたことから、温度制御条件およびマイクロ波照射条件のいずれも反応機構に大きな変化はなく、またバルク温度と微小領域温度の差が加速効果をもたらしたとは考えにくいと考えている。アトロプ不斉の平衡にマイクロ波照射が関与することを示唆する結果も得られており、さらなる検証が必要である。

#### 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0件)

〔学会発表〕(計1件)

主代和也・菊地 哲・山田 徹, ピアリアルラクトンの触媒的アトロプ不斉メタノリシス反応におけるマイクロ波照射による加速効果, 第92日本化学会春季年会, 2012年3月25日, 横浜市・慶應義塾大学。

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

○取得状況（計◇件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

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

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

該当なし