

研究トピックス



不斉合成反応とマイクロ波効果

Microwave Effect on Enantioselective Catalysis

慶應義塾大学工学部化学科 山田 徹

〒223-8522 横浜市港北区日吉 3-14-1

e-mail: yamada@chem.keio.ac.jp

1. はじめに

水やアルコールなど大きな分極を持つ化合物はマイクロ波エネルギーをよく吸収し、結果として温度上昇をもたらす。1986年に始まった有機合成化学反応¹⁾に対するマイクロ波の利用はもっぱらこの原理に基づくもので、マイクロ波照射は効果的な加熱手段であった。すなわち、化学反応は迅速な反応系の温度上昇によって加速され、マイクロ波の「熱的效果」とされる。一方、単純な加熱効果だけでは説明しきれない現象も報告されており、「非熱的效果」または「マイクロ波特異効果」といわれ、永らく議論の対象となっている。マイクロ波の熱的效果を利用するには分極の大きな反応溶媒を用いるが、分極の小さい溶媒を用いるとマイクロ波エネルギーは反応基質に直接届けられ「マイクロ波特異効果」が観測されることが期待される。本稿では不斉合成反応における「マイクロ波特異効果」の実験的な検証について紹介したい。

2. 不斉合成反応と反応温度

不斉合成反応のエナンチオ選択性は反応温度に極めて敏感で、実験的に低温ほど高い選択性を示す。不斉反応をアレニウスの式を用いて表現すると、不斉収率は活性化エネルギーの差を反映するため、(図1)のように記述できる。すなわち、エナンチオ選択性(%ee)は反応系の温度の関数である。このことはエナンチオ選択性が等しい場合、反応温度が等しいことを示す。不斉合成反応にマイクロ波照射を適用したとき、反応加速が熱的效果のため反応温度の上昇によってもたらされたとすればエナンチオ選択性は低下するはずである。エナンチオ選択性を維持しながら反応加速が観測されたとき、エナンチオ選択性と反応温度の関係式に

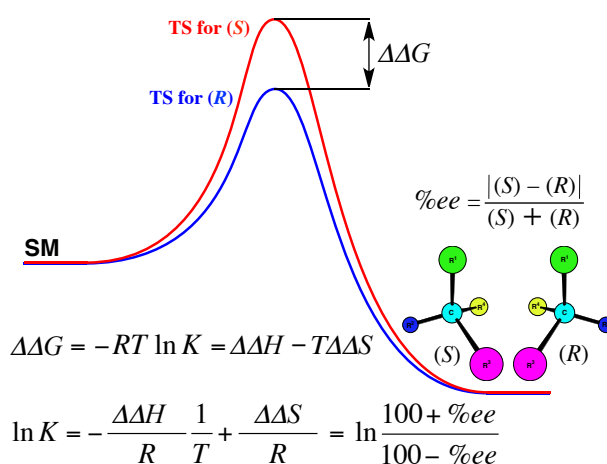
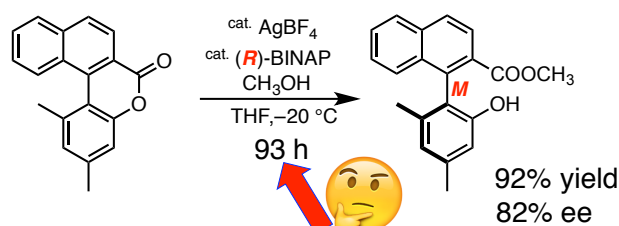


図1. エナンチオ選択性と反応温度の関係式

よれば反応系の温度は同一であり、マイクロ波の「熱的效果」と「特異効果」を分離して議論することができる。この作業仮説に基づいて、種々の不斉合成反応に対するマイクロ波の効果を検証した。

3. 軸不斉化合物の動的速度論的不斉合成

当初我々はアトロプ軸不斉を有するビアリアルラクトン類に対する触媒的不斉開環反応の研究を行っていた²⁾。この反応系はすでに Bringmann らにより詳細に報告³⁾されていたが、等量反応がほとんどであり、我々は触媒的反応系に注目した。検討の結果、触媒量の銀



式1. ビアリアルラクトンの触媒的不斉開環反応

塩と光学活性 BINAP 配位子の存在下、メタノールによる開環反応により、高い収率・高いエナンチオ選択性を達成することができたものの、長い反応時間を要することが課題として残されていた (式1)。そこでこの反応系にマイクロ波照射を併用したところ、エナンチオ選択性をほぼ維持しながら反応時間の大幅な短縮が実現されたことから、この研究はスタートしている。

メタノールを開環反応の求核剤とする反応系は、メタノールがマイクロ波エネルギーを強く吸収することから反応温度の制御が難しく、ファントムプロットなどデータの統計的処理からマイクロ波による加速効果の存在を確認⁴⁾した。

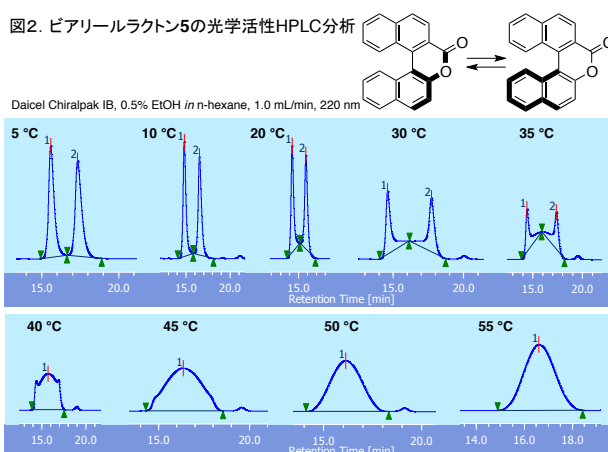
次に同様の不斉開環反応に触媒的 CBS 還元を適用した。CBS 還元は、Corey らにより開発された触媒的不斉還元反応⁵⁾で、天然アミノ酸のプロリンから誘導されるオキシアザボロリジンを経由して、すでに医薬品の中間体合成などに適用実績がある。実験は、東京理化学製のマルチモード型マイクロ波合成装置 Wave Magic MWO-1000S を用いて行った。オプションの冷却ユニットを装着し、標準装備の熱電対により出力制御するとともに、蛍光ファイバー温度計でも反応系の温度を直接測定した。また温度勾配が発生しないように十分な速さで撹拌を行った。

この反応系では、温度制御を伴うマイクロ波照射により、エナンチオ選択性を維持しながら大幅な反応加速が観測された。すなわち、反応基質 **1** に対し CBS 還元を適用すると 30 °C では反応終了までに 1,000 分を要するのに対し、同じ温度でマイクロ波照射を併用すると反応はわずか 15 分で完結し、いずれの反応生成物も 91% ee のエナンチオ選択性で得られた。その他の基質 **2**~**4** についても同様に、マイクロ波照射を併用した場合

表1. マイクロ波特異効果: ピアリアルラク톤の不斉開環反応

Biaryl lactone	Time / min	Temp / °C	Yield / %	Ee / %
R = Cl : 1	Microwave	15	31.6 ± 0.4	91
	Heat block	1080	31.3 ± 0.4	91
R = H : 2	Microwave	20	30.0 ± 0.2	82
	Heat block	20	29.4 ± 0.5	37
	Heat block	4320	29.7 ± 0.1	86
R = Me : 3	Microwave	20	25.2 ± 0.5	96
	Heat block	1100	25.0 ± 0.6	89
4	Microwave	20	30.9 ± 0.2	94
	Heat block	8880	30.0 ± 0.3	62

合、エナンチオ選択性を維持しながら反応時間の大幅な短縮が観測された。これらの観測結果は、「はじめに」でも述べたように、反応加速がマイクロ波による反応系の温度上昇によるものではなく、「マイクロ波特異効果」を考慮しなければならないことを明らかに示している。反応完結に要する時間と反応温度の関係も調べた。30 °C のマイクロ波照射併用では 20 分で反応完結するが、温度条件だけで 20 分で反応を完結させるためには 80 °C に設定しなければならない、エナンチオ選択性が低下することがわかった。



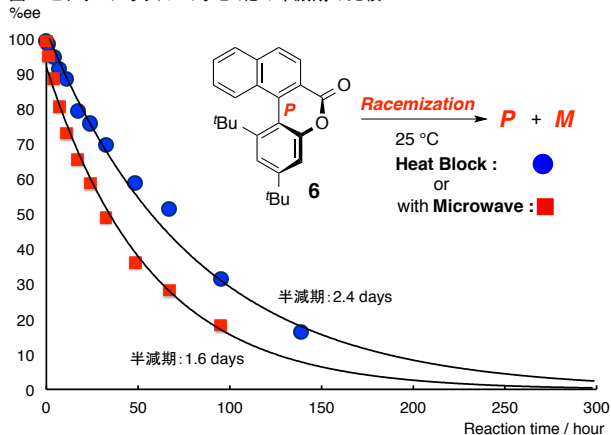
同様の効果は、ビナフチル骨格を有するピアリアルラクトン類の還元的不斉開環反応でも観測された。この反応基質 **5** は *M* 体と *P* 体の 2 つのエナンチオマー間の速い熱平衡にある。光学活性カラムによる HPLC 分析によれば 50 °C では両鏡像異性体間の平衡は十分に速い。そこで、この反応に 50 °C のマイクロ波照射併用を適用した結果、温度条件だけでは反応完結までに 1,000 分以上を要するのに対し、わずか 10 分以下で反応が完結し、しかも両条件のエナンチオ選択性は同じ結果を示した。

以上のように、マイクロ波照射併用により、エナンチオ選択性を維持しながら大幅な反応加速が観測されたことから、これらの結果はマイクロ波の「非熱効果」を実験的に明確に示したものである⁶⁾。

4. アトロプエナンチオマーのラセミ化

上述のマイクロ波による反応加速効果を説明する実験事実がある。軸不斉を有するピアリアルラクトン類はラクトン環による架橋構造のため *M* 体と *P* 体の両鏡像異性体は平衡状態にあり熱運動により容易にラセミ化する。基質の構造に応じてラセミ化の半減期は異な

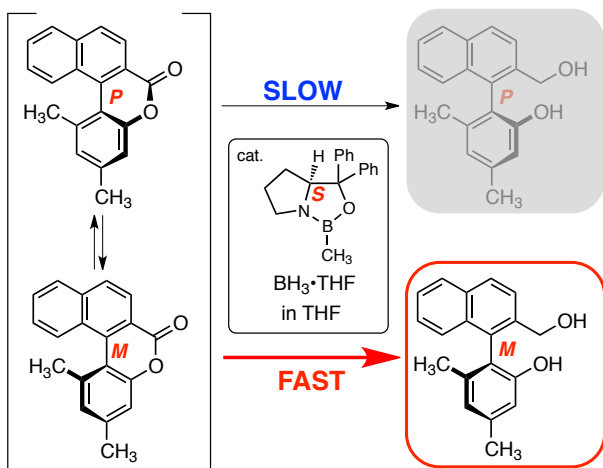
図3. ビアリールラク톤のラセミ化の半減期の比較



り, Bringmann らの報告⁷⁾では化合物 **1** の半減期は 30 秒程度, 化合物 **5** は 17.3 分である。これらの時間スケールは HPLC 分析には速すぎるため, 立体的に高い *tert*-ブチル基を有する化合物 **6** でラセミ化への半減期を追跡することにした。反応溶媒としてマイクロ波吸収の比較的小さな THF を用い, 25°C で測定を行った。その結果, 25°C ではラセミ化半減期は文献値 2.2 日のところ 2.4 日であるのに対し, 同じ温度でマイクロ波照射を併用すると 1.6 日に短縮されることが明らかになった。この効果を様々な温度で確認したところ, 低温ほどマイクロ波照射の影響は大きく, マイクロ波が基質分子に直接作用したことを強く示唆する結果となった⁸⁾。

これらの観測結果を受けて, 上述の不斉開環反応の加速効果は以下のように理解することができる。軸不斉を有するビアリールラクトン類は *M* 体と *P* 体の 2 つのエナンチオマー間の速い平衡にあるが, *S* 体のオキシアザボロリジン触媒は *M* 体を認識・活性化して開環反応を促進, 還元生成物を与える。通常の反応条件では消費された *M* 体は熱平衡により *P* 体から供給される。

図4. 動的速度論的光学分割による不斉開環反応



これに対し, マイクロ波照射併用条件では, *M* 体と *P* 体のエナンチオマー間の平衡が活性化されるため *P* 体からの *M* 体の供給が促進され, 結果として反応全体の速度が高まった, と理解することができる。

5. 不斉クライゼン転位反応の加速

クライゼン転位反応は, [3,3]シグマトロピー転位のひとつであり, 6員環遷移状態を経由する。反応基質は安定なリニアな配座構造と立体的に混み合った環状構造の配座構造の間の熱的な平衡にある。上述の結果からマイクロ波照射が配座平衡を活性化するならば, クライゼン転位反応の加速も可能であると考え検討を行った。モデル反応として Yamamoto らが報告した触媒的不斉クライゼン転位反応⁹⁾を採用した。この反応では, 光学活性 Box 配位子を有する銅(II)塩が効果的に触媒として作用し, 高いエナンチオ選択性を実現しているが, 長い反応時間を要することが課題であった。

表2. マイクロ波特異効果: 不斉クライゼン転位

Entry	Conditions	Temp / °C	Time / h	Yield / %	Ee / %
1	Heat block	15.0±0.1	40	86	91
2	Heat block	15.2±0.1	4	55	90
3	Microwave	15.4±0.8	4	84	92
4	Heat block	30.2±0.4	4	83	77

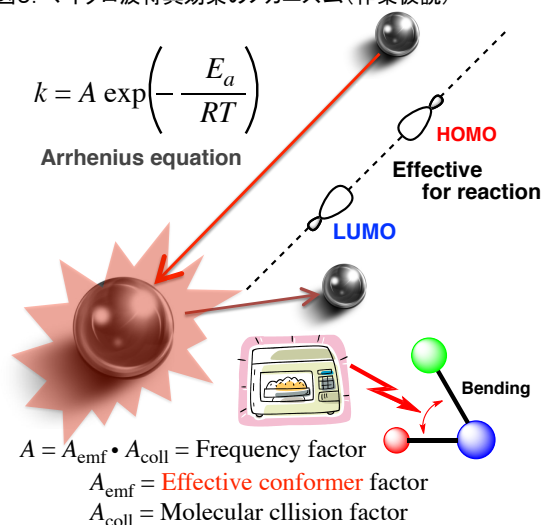
実際, この反応を 15°C で行くと反応完結までに 40 時間を要したのに対し, 同じ温度でマイクロ波照射を併用すると反応は 4 時間で完結し, いずれの生成物も不斉収率はそれぞれ 91%ee, 92%ee であった。マイクロ波を用いない条件で反応を 4 時間で停止するためには 30°C に加熱しなければならず, この場合, エナンチオ選択性は 77%ee まで低下する。その他の基質でも, マイクロ波照射併用によりエナンチオ選択性を維持しながら同様の加速効果が観測された¹⁰⁾。

以上の結果は, マイクロ波による反応系の温度上昇を経由する反応加速を否定するものであり, 「マイクロ波特異効果」を実験的に検証した結果である。

6. マイクロ波効果の作業仮説

汎用のマイクロ波は2.45 GHzであり、そのエネルギーは結合エネルギー相当のUV領域や結合振動のIR領域 (THz) に比べ極めて小さく、結合の組み替えを伴う化学反応を直接引き起こすことはできない、ということが、「マイクロ波特異効果」は存在しないとする論拠であった。一方でマイクロ波は双極子モーメントに作用し、分子の回転モードを活性化するとされている。また上述のように、マイクロ波照射併用条件では配座平衡が活性化されたと考えないと合理的に理解できる複数の実験事実を報告した。

図5. マイクロ波特異効果のメカニズム(作業仮説)



以上のことから「マイクロ波特異効果」のメカニズムを以下のように提案したい。マイクロ波は結合角に関する双極子モーメントに作用し、結合角の摂動を引き起こす。それぞれの結合角では微少な偏位が累積すれば分子全体では大きな配座平衡の活性化をもたらすと考えられる。アレニウスの式では温度で規定される運動エネルギーを持つ分子が違いに衝突する回数のうち、一定の確率で反応に至るものとし、これを頻度因子 A と定数で表現している。ところで衝突理論に分子軌道論を組み合わせれば、分子の衝突軌跡に HOMO / LUMO の対称軸が一致した場合に反応が起こる。すなわち、マイクロ波エネルギーにより結合角の摂動が起こり、その累積として分子の配座平衡が活性化、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回数も向上、これが反応加速として観測されたと考えることができよう。これは、マイクロ波照射によりアレニウスの式の頻度因子 A が大きくな

ったと考えることである。この作業仮説はエナンチオ選択性の保持とも矛盾せず、上述の現象を理解することができる。

7. 終わりに

オーストリアのマイクロ波化学の研究者 Kappe により存在が否定¹¹⁾された「マイクロ波特異効果」はいま再び注目されている¹²⁾。アメリカではフロリダ州立大学の Dudley と Stiegman のグループが積極的にマイクロ波による反応加速の再検討を報告¹³⁾している。我々もマイクロ波効果が観測される反応例を新たに報告¹⁴⁾した。合成化学者が感触として存在を信じてきたプラスアルファ効果がいま明らかにされようとしており、マイクロ波利用合成化学に新しいパラダイムが拓かれようとしている。

8. 引用文献

- 1) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldisera, L. Leberge, J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279-282.
- 2) T. Ashizawa, T. Yamada, *Chem. Lett.* 2009, **38**, 246-247.
- 3) G. Bringmann, A. J. P. Mortimer, P. A. Keller, M. J. Gresser, J. Garner, M. Breuning, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5384-5427.
- 4) S. Kikuchi, T. Tsubo, T. Ashizawa, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2010**, 39, 574-575.
- 5) E. J. Corey, S. Shibata, R. K. Bakshi, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 2861.
- 6) K. Nushiro, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2013**, 42, 165-167.
- 7) G. Bringmann, M. Heubes, M. Breuning, L. Göbel, M. Ochse, B. Schöner, O. Schupp, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 722-728.
- 8) S. Tashima, K. Nushiro, K. Saito, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2016**, 89, 855-855.
- 9) J. Tan, C.-H. Cheon, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8264-8267.
- 10) K. Nushiro, S. Kikuchi, T. Yamada, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 8371-8373.
- 11) M. A. Herrero, J. M. Kremsner, C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 36-47.
- 12) S. K. Ritter, *C&EN*, **2014**, 92(4), 26-28.
- 13) M. R. Rosana, J. Hunt, A. Ferrari, T. A. Southworth, Y. Tao, A. E. Stiegman, G. B. Dudley, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7437-7450.
- 14) S. Tashima, T. Sawada, K. Saito, T. Yamada, *Chem. Lett.* **2016**, 45, 649-651.