

学会賞受賞記念



マイクロ波化学との出会い

A Wonderful Encounter with Microwave Chemistry

慶應義塾大学理工学部化学科 山田 徹

Department of Chemistry, Keio University, Tohru Yamada

〒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：理学部化学科の卒研生

私が有機合成化学研究に入門したのは 1980 年代で、理学部化学科の有機第 2 講座の卒研生として、指導教授は我が国の有機合成化学を牽引する向山光昭先生でした。それほど研究室でも、実験機器は現在と比べると極めて貧弱でした。加熱装置はオイルバスですが、食用の白絞油に秋葉原の坂口電熱で調達したニクロム線を投入し、スライダックで電圧調節、というものでした。比熱の大きな水を加熱するときには、100℃にしたければ 100 V に、油を加熱する場合は 80℃ならば半分の 40 V に設定、ということが先輩から後輩に受け継がれるノウハウでした。その後の進歩は、アメリカ講演旅行から戻った助教授の先生がサーモスタット式の温調を導入した、という程度でした。有機合成反応に初めてマイクロ波加熱を適用した、歴史的な論文¹⁾が発表されたのは、博士課程の頃ですが、当時は興味もなく知る由もありませんでした。学位取得後は総合化学会社²⁾に就職したのですが、創立 30 年事業で立ち上げた基礎研究部門に配属され、千葉県袖ヶ浦に建設された新研究所で実験機器をゼロから調達する機会に恵まれました。ここでは、デジタル温調と熱電対という近代的な加熱装置を使うようになりました。

2. 研究室主宰者：触媒的不斉合成反応の研究室

十年後、三井系化学会社の統合に伴い、基礎研究部門も再編され、これを機にアカデミックに移ることにしました。ちょうど空いていた現所属に異動しました。30 代半ばで研究室主宰を任され、自由に研究テーマを設定できる恵まれた環境になりました。当時思い描いていたプリミティブなテーマは 5 つありましたが、四半世紀の学生諸君の奮闘の結果として、ほぼ全てのアイデアで一定の成果が得られています。そのひとつ

が、化学反応に対する「外部場」の影響でした。有機合成ではオイルバス加熱が一般的ですが、当時は、超高压下の有機合成³⁾や、超音波照射条件の反応⁴⁾など、単純な加熱以外の「外部場」が反応にもたらす影響が議論されていました。私のマイクロ波化学への興味は、ここに遡ります。

博士論文のテーマは、触媒的不斉合成反応の開発でした。会社では、酸素酸化反応向けの錯体触媒の開発を担当し、そこで開発された光学活性なコバルト錯体触媒は、水素化ホウ素ナトリウムをヒドリド還元剤とするケトン類の還元反応の触媒的不斉化に適用され、試薬として市販⁵⁾されていました(図 1)。国内数社の製薬企業で製造ルートへの採用が検討されましたが、いずれも標的化合物の副作用のため残念ながらゴールには至りませんでした。しかしこのコバルト錯体触媒は、不斉還元触媒のほか、電子供与性化合物の共存下でもルイス酸触媒として機能するユニークな性質が、計算化学を併用した反応機構研究から見つかりました。この特性を活用して、ラセミ体のグリンジリアミン類に対し、一方のエナンチオマーを認識活性化して二酸化

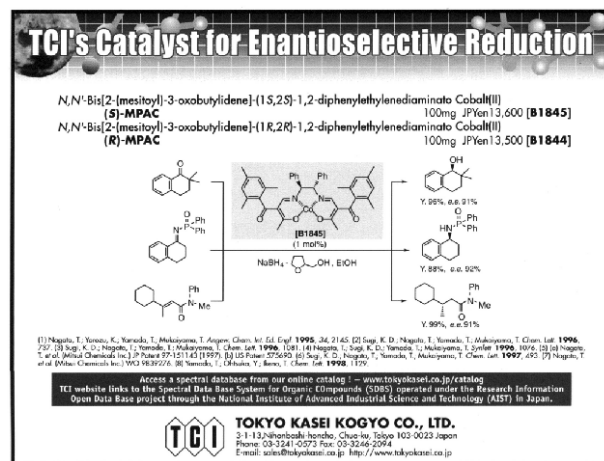
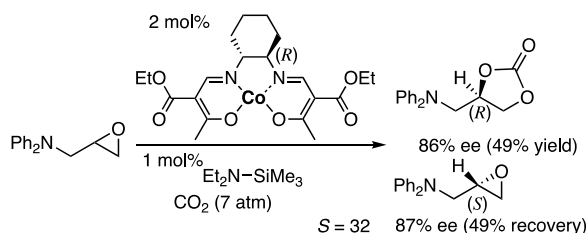


Figure 1. Optically active cobalt(II) complex catalysts.

炭素と反応させ、環状カーボネートを光学活性体として得るとともに、未反応の原料エポキシドも光学活性体として回収できる反応系、いわゆる速度論的光学分割反応の開発⁸⁾に成功しました(式1)。さらに分子内反応で完結するのではなく、次の原料化合物へ連続的に反応すれば、二酸化炭素を原料とするポリカーボネート樹脂合成触媒にも適用できるはず、ということで、NEDO プロジェクト⁷⁾に参加させていただきました。この頃、重合反応がマイクロ波条件で加速されるという論文に触れ、また得られたポリカーボネート樹脂の物性探索のためにも、許された予算から、バイオタージ社⁸⁾のマイクロ波合成装置 Initiator を導入⁹⁾しました。



Scheme 1. Enantioselective CO₂ fixation catalyzed by cobalt complex.

3. マイクロ波化学そして最高の師匠との出会い

また、2004年9月には徳島大学工学部に集中講義講師として招かれました。同じ研究室出身の後輩¹⁰⁾が助教として勤務しており、マイクロ波有機化学¹¹⁾の師匠となる、津嘉山正夫先生と出会いました。四国計測の改造マイクロ波合成装置や、安立計器の蛍光ファイバー温度計など、マイクロ波化学への興味を沸かせるものばかりでした。院生時代に研究生として同じ実験室でお世話になった方¹²⁾が、大塚製薬に勤めていたこともあり、その後も徳島へは数度訪問する機会に恵まれ、その度に津嘉山先生にマイクロ波化学のお話を伺ったのでした。

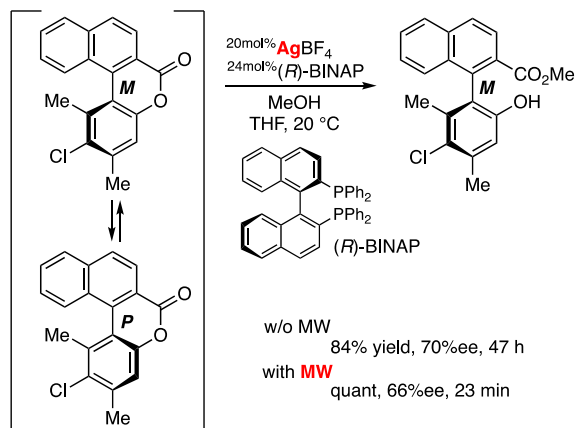
こうして、マイクロ波合成装置が導入され、最高の師匠も得て、マイクロ波化学へ参入する準備が整いました。当時研究室では、軸不斉を有するビアリールラクTONのエナンチオ選択的な触媒的開環反応¹³⁾を検討していました。ビアリールラクTONは、2つの芳香環の結合を軸とする軸不斉を考えることができ、熱振動で両エナンチオマーは速い平衡にあります。ここに、光学活性な BINAP 配位子の存在下に銀触媒を作用させると、一方のエナンチオマーが選択的にラクTONカルボニルの活性化を受け、共存させたメタノールの求核付加を受け、ラクTONが開環、メチルエステルに変換されます。ラクTON架橋がなくなった生成物の異性化障壁エネルギーは大きく、もはや両エナンチオマー間

の異性化平衡は起きないので、触媒的不斉合成反応が完成¹⁴⁾します。しかし高いエナンチオ選択性は実現されるものの、課題は長い反応時間でした。反応完結までに93時間も要するのです。

4. 夢のお告げ：触媒的不斉合成とマイクロ波

この課題を抱えつつ、2008年9月に10日間のアメリカ東部の講演旅行の機会に恵まれました。金曜日にウェイン州立大学の旧友を訪ね、講演やディスカッション、そしてディナーと濃密な一日を過ごし、デトロイト市内中心部のホテルに戻って来ました。スイートルームの大きな部屋でしたが立地はギリシャ人街のカジノ地区で、当時、自動車関連の会社に勤めていた従兄弟がデトロイト在住でしたが、同僚から「あそこは夜は行くな!」と止められ、ひとりホテルのバーで飲んでそのまま寝てしまいました¹⁵⁾。1週間そこで毎日のタイトスケジュールですから、時差ボケで朝4時に目が覚めると、窓外はGM本社ビルが朝日の中に聳え立つ絶景の部屋でした。そうだ!マイクロ波で反応は速くなるはずだ!前日の午後、マイクロ波を使った天然物合成の研究者¹⁶⁾と議論したばかりで、それが頭にあったのだと思います。すぐに学生に詳細な実験計画を電子メールで送りマイクロ波照射を提案しました。

結果は、ズバリの中で、反応完結まで47時間かかった反応が、わずか23分で完了。しかもエナンチオ選択性は、70%eeから66%eeへと、ほとんど選択性には影響がない、驚くべきデータが私の帰国を待っていました(式2)。しかしバイオタージ装置の温度制御は、圧縮空気による空冷。20℃を維持するのは無理。そこで、バイアルを装置にセットして温度をモニターしながらマイクロ波を照射、20℃になる前に照射を止め、バイアルをドライアイス/アセトンバス(−78℃)に浸け反



Scheme 2. Preliminary result on MW chemistry.

応停止。その後またマイクロ波照射，アセトンバスで反応停止，の繰り返しで，反応時間はマイクロ波照射時間の積算でした。温度測定も当時は非接触赤外線センサーでしたので，2008年のKappeの論文¹⁷⁾が出たばかりだし，とても論文として発表できる精度¹⁸⁾の実験ではありませんでした。

5. JEMEA との出会い

ちょうどこの頃，前述のNEDOプロジェクト終了後，企業メンバー¹⁹⁾から，マイクロ波装置を使う受託研究を提案されました。彼の事業所²⁰⁾は松山にあったのですが，間伐材から液体燃料を作る触媒を探す，その加熱手段としてマイクロ波を使いましょう，というミッションでした。当時の東京理化のマイクロ波合成装置²¹⁾は，マグネトロン式のマルチモードでしたが，テフロン試験管をアルミスリーブで強化したオートクレーブのオプションがありましたので，「現代版炭焼き」の目的に導入しました。この装置は外部チラーから冷却が可能で，アトロプ不斉反応へのマイクロ波照射実験にも最適の装置でした。反応温度に敏感なエナンチオ選択性を維持しながら，マイクロ波照射によって反応加速が見られる，これは単純な熱的効果ではなく，マイクロ波特異効果を観測したことになる，このアイデア²²⁾はこうして生まれてきました。

「現代版炭焼き」プロジェクトには2年ほど携わり，特許出願²³⁾までは至りましたが，実用化はずっと遠い話でした。このテーマで調査していると，JEMEAのバイオマスの利用という研究発表があることを知り，東工大でのJEMEA講演会²⁴⁾に初めて参加し，椿先生のご研究に出会うのでした。

6. マイクロ波化学との「腳踏兩條船」

こうして理学部化学科有機第2講座で博士号を得た研究者が，触媒の不斉合成反応を引っ提げて，マイクロ波化学との「腳踏兩條船」的研究生活に突き進んで行くことになります。その後の研究成果は，すでにJEMEA学会誌でも報告²⁵⁾していますので，ご参照いただければ幸いです。日本電磁波エネルギー「応用」学会の，この2文字²⁶⁾は理学部出身者にはどうしても重く，しばらくは金額的には倍の貢献をしつつ（非会員として）シンポジウムなどに参加させていただいていましたが，慶應に思い入れの深い佐藤さんに口説かれて，ついに正会員になったのは割と最近2018年のことでした。

7. 参考文献

- 1) R. Gedye, F. Smith, K. Westawy, H. Ali, L. Baldisera, L. Laberge, and J. Rousell, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279-282.
- 2) 三井石油化学工業（株）は1997年10月，三井東圧化学（株）と統合し，三井化学（株）になる。
- 3) 例えば，小槻 日吉三・隈本 康司，*有機合成化学協会誌*，第63巻第8号，770ページ（2005）。
- 4) 例えば，木村 隆英・安藤 喬志，*有機合成化学協会誌*，第46巻第12号，1124ページ（1988）。
- 5) 東京化成工業（株）から以下の商品コードで市販されている。B2314, B2315。
- 6) W. Yamada, Y. Kitaichi, H. Tanaka, T. Kojima, M. Sato, T. Ikeno, and T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 1391-1401.
- 7) CO₂を利用した高機能脂肪族ポリカーボネート樹脂の開発，代表 野崎京子教授（東大院工），2005～2009年度。
- 8) スウェーデン車（Saab）に乗っていたので，CEMよりもスタイリッシュなBiotageを選んだ。
- 9) この装置はバイアルセプタムの圧力で出力フィードバックするためリッドを閉めて運転する。セプタムに蛍光ファイバープローブを刺せば反応系温度を直接測定できるので，2013年9月に同社のウプサラの本社研究所を訪問して改造を依頼，米メルク社向けの設計図が見つかり，費用の一部を共同研究名目で改造した。世界で第2台目。
- 10) 現在，徳島大学総合科学部教授 三好徳和さん。
- 11) 加熱反応をすべてマイクロ波で行った，ヒドロキシソフラボンの全合成研究はマイクロ波有機化学の完成形。M. M. Hossain, Y. Kawamura, K. Yamashita, and M. Tsukayama, *Tetrahedron* **2006**, 62, 8625-8635.
- 12) 田房不二男博士は研究生として向山研に派遣されていた。
- 13) T. Ashizawa, S. Tanaka, and T. Yamada, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2521-2524.
- 14) T. Ashizawa and T. Yamada, *Chem. Lett.* **2009**, 38, 246-247.
- 15) 翌土曜日朝，従兄弟夫妻にピックアップされ，月曜の訪問地，クイーンズ大学（キングストン）への道中という名目で，ナイアガラ瀑布とワイナリー巡りの週末でした。
- 16) Prof. Peter R. Andreana, 現在 The University of Toledo.
- 17) M. A. Herrero, J. M. Kremsner, and C. O. Kappe, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 36-47.
- 18) *The Journal of Organic Chemistry* の投稿規定には，家庭用電子レンジ改造装置の実験データは受け付けない，とある。
- 19) 帝人（株）松山のNEDOメンバー 鈴岡 章黄さんの発案。
- 20) 池田興行（キャリアテック）という，ちょっと身構えてしまいそうな名前の人材派遣会社がスポンサーでした。
- 21) Eyela WaveMagic WMO-1000S。
- 22) アメリカ化学会にこの結果を投稿したが，査読意見は「The authors go against all current thinking in the area of microwave heating. just that – heating.」の一点張り。
- 23) 特願 2011-162565。
- 24) 第3回JEMEA講演会－バイオマスの最先端技術動向およびマイクロ波物理化学への展開－@東工大，2012年5月31日。
- 25) 山田 徹，研究トピックス 不斉合成反応とマイクロ波効果，*JEMEA Bulletin*, Vol. 6 No. 2 (2019)。
- 26) 慶應の理工学部には応用化学科と化学科があり，よく比較され，「応用」の2文字は私には大変に重いものでした。