

# マイクロ波によるナザロフ環化反応の加速効果

## Microwave Enhancement on Nazarov Cyclization

久保田 悠介、川乗 辰紀、澤田 太一、齊藤 巧泰、山田 徹\*

Yusuke Kubota, Tatsuki Kawanori, Taichi Sawada, Kodai Saito, Tohru Yamada

慶應義塾大学 理工学部化学科 反応有機化学研究室

〒223-8522 神奈川県横浜市港北区日吉 3-14-1

Laboratory of Organic Reaction, Department of Chemistry, Keio University

3-14-1, Hiyoshi, Kohoku-ku, Yokohama, Kanagawa, 223-8522, Japan

corresponding author\*, e-mail address : yamada@chem.keio.ac.jp

キーワード: マイクロ波、有機合成反応、ナザロフ環化反応、マイクロ波特異効果、反応加速

Keywords: microwave, organic synthesis, Nazarov cyclization, microwave specific effect, reaction acceleration

### Abstract

Nazarov cyclization, a conrotatory  $4\pi$  electrocyclic reaction of a divinyl ketone through the formation of the pentadienyl cation intermediate, is promoted by a Lewis acid to provide cyclopentenone. Our group has reported an enhancement of a reaction rate based on a microwave specific effect. An activation of an equilibrium of conformers was hypothesized and the microwave irradiation could formally increase a frequency of a formation of the suitable conformer, resulting in the acceleration of the reaction rate. In this work, our strategy for the acceleration of the ring-closure in Nazarov cyclization is the microwave-assisted activation of the equilibrium between conformers of the pentadienyl cation intermediate. When a copper-catalyzed Nazarov cyclization using aryl vinyl ketone derivative containing 1,3-dicarbonyl moiety was carried out under microwave irradiation conditions, the Nazarov cyclization was dramatically accelerated and the kinetic rate by the microwave irradiation was 5.8 times higher than that by a conventional heating conditions. We discussed about the microwave specific effect in terms of a reaction dynamics and the hypothesis of the conformational equilibrium activation by the microwave specific effect was theoretically supported.

### 1. 緒言

本論文では、ナザロフ環化に対するマイクロ波照射によって誘起された反応加速現象について報告する。

有機合成へのマイクロ波の利用は 1986 年に初めて報告され[1-2]、それ以降、様々な有機合成反応に対し

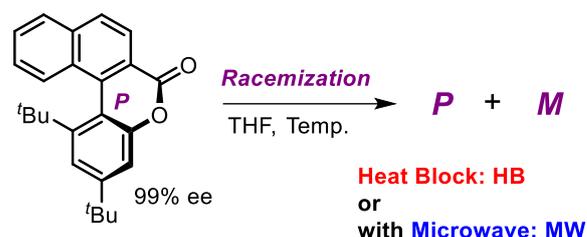
てマイクロ波の適用がされてきた。マイクロ波照射によってもたらされる効果として、反応時間の大幅な短縮や副反応の抑制、収率の向上等が報告されてきた[3]。これらのマイクロ波照射による効果は、マイクロ波の

エネルギー領域的に化学結合の切断や分子振動の励起にはあまりにも小さいことから、反応内部の直接迅速加熱による「熱的効果(Thermal effect)」によるものとする解釈が一般的である。一方で、マイクロ波照射による特異な化学選択性の発現など、熱的効果だけでは説明が困難な現象も観測されており[4-5]、これらの現象は「非熱的効果(Non-thermal Effect)」または「マイクロ波特異効果(Microwave Specific Effect)」として永らく議論の対象となってきた[6-9]。熱的効果を期待するマイクロ波照射実験ではマイクロ波吸収が効果的に起こる極性溶媒を用いるのに対し、マイクロ波特異効果を期待する実験では、溶液中の基質に直接マイクロ波エネルギーを届けるため、低極性溶媒を用いることが特徴的である。特に、特異効果を議論するには熱的効果を分離する必要があるため、反応系中における内部温度の制御と精度の高い計測が必要不可欠である。一般に温度計測で利用される熱電対は応答の速い一方でマイクロ波によるアンテナ効果が懸念されるとして、現在は蛍光式光ファイバー(FO)プローブを使用した内部温度の直接測定法を採用することが推奨されている[10-11]。

我々の研究グループは、これまでに様々な有機合成反応に対するマイクロ波特異効果に基づく反応加速を報告した[12]。例えば、ビアリアルラクトン類の触媒的アトロプ不斉開環反応[13-15]、不斉 Claisen 転位[16]、Conia-エン反応[17]、閉環メタセシス[18]などのマイクロ波加速が挙げられる。これらの現象がマイクロ波特異効果に基づくとする論拠として、不斉合成反応におけるエナンチオ選択性を保持した反応加速現象がある[14-17]。エナンチオ選択性は鏡像体過剰率(%ee)として評価されるが、アレニウスの式から反応温度の関数として関係づけられる。すなわち、同一の反応経路ならば等しいエナンチオ選択性は等しい反応温度を保証する。したがって、前述の不斉合成反応におけるエナンチオ選択性を保持した反応加速は、単純な熱的効果では説明することができず、マイクロ波特異効果を考慮する必要がある。

エナンチオ選択性を保持した反応加速が見られたビ

Table 1: Temperature dependence of microwave enhancement on racemization of biaryl lactone.



Entry <sup>a</sup>	Temp. / °C <sup>b</sup>	$\tau_{HB}$ / days <sup>c</sup>	$\tau_{MW}$ / days <sup>d</sup>	$\tau_{HB} / \tau_{MW}$
1	13	16.4	8.7	1.88
2	15	7.2	3.6	2.00
3	20	4.1	2.2	1.86
4	25	2.4	1.6	1.50
5	30	1.0	0.76	1.32

<sup>a</sup> The reactions were carried out on a 0.67 mmol scale under the microwave conditions and the heat block conditions. <sup>b</sup> The temperature was monitored by a fiber-optic sensor (the microwave conditions) and a thermocouple sensor (the heat block conditions). <sup>c</sup> Half-life under the heat block conditions. <sup>d</sup> Half-life under the microwave conditions.

アリアルラクトン類を例にとり、マイクロ波特異効果が反応に与える影響について実験的検証を行った[15]。光学的に純粋なビアリアルラクトン(P体)を調製し、そのラセミ化について、マイクロ波照射効果を調べた。その結果、通常加熱条件(HB: Heat block)と比較して、マイクロ波照射条件(MW)においてラセミ化が著しく加速されることを見出した(表1,  $\tau_{HB} = 2.4$  日,  $\tau_{MW} = 1.6$  日 / 25°C,  $\tau$ :半減期)。さらにこの効果は、低温ほど顕著であることがわかった。この実験事実は、マイクロ波による二つのエナンチオマー(P体とM体)間の配座平衡活性化を示唆している。これらの観測結果および前述の有機反応における反応加速効果から、我々の研究グループは、マイクロ波による反応加速効果が、分子の配座平衡の活性化に起因するものであるという作業仮説を提唱した。

本論文では、分子内環化反応として新たにナザロフ環化反応に注目し、マイクロ波特異効果に基づく反応加速効果について報告する。

## 2. 方法

### 2-1. ナザロフ環化反応および本作業仮説

ナザロフ環化反応は、ルイス酸の作用によってジビ

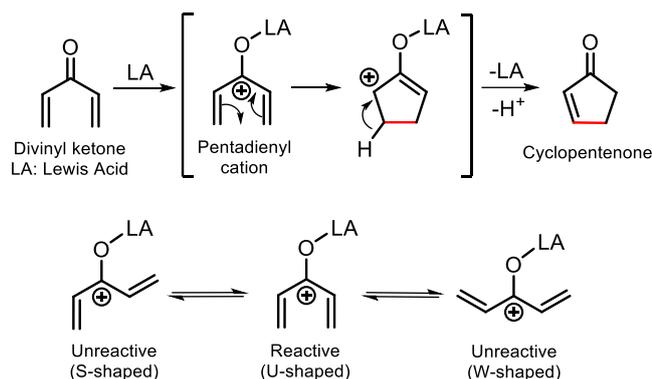


Fig. 1: Nazarov cyclization and conformers of intermediate.

ニルケトンから発生するペンタジエニルカチオン中間体の  $4\pi$  電子環状反応を経由して、シクロペンテノンを与える反応である(図1)[19]。古典的なナザロフ環化反応における課題点として、触媒化、立体選択性の低さ、反応時間が長い点などが挙げられてきた。これらの解決策として、基質制御に基づく中間体の反応性を向上させる戦略が開発され、ナザロフ環化反応の発展に大きく貢献した[20-24]。すなわち、基質への極性置換基の導入により、大きく分極したペンタジエニルカチオン中間体を発生させ、ナザロフ環化反応で律速段階とされる閉環過程を大幅に加速する作戦である。

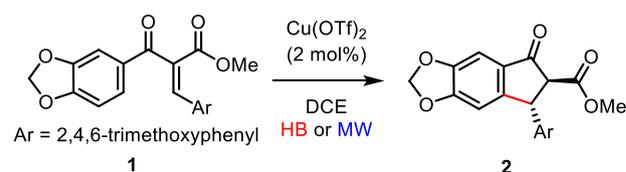
一方、我々は基質制御以外の方法、すなわちマイクロ波特異効果による配座平衡の活性化を利用する新たなナザロフ環化反応の反応加速手法の開発に興味を持った。ペンタジエニルカチオン中間体には安定な配座異性体が複数存在し、各々の配座は平衡関係にある(図1)[25-27]。ナザロフ環化反応の閉環過程は電子環状反応であることから、反応至適配座はU字型配座であるが、分子内の電子的・立体的要因を考慮するとS型・W型配座に比べて不安定な分子配座であることが反応速度向上の妨げになっていると考えた。マイクロ波特異効果による配座平衡の活性化の作業仮説によれば、ナザロフ環化反応に対しマイクロ波照射併用の場合、ペンタジエニルカチオン中間体の配座平衡がマイクロ波により活性化され、単位時間あたりのU字型配座を形成する機会が形式的に増大し、結果として反応加速が期待できる。本研究では、以上の作業仮説に基づき、マイクロ波照射を試みたところ、ナザロフ環化

反応の加速現象を観測したので以下に報告する。

## 2-2. 反応加速効果の検証モデルの選定

マイクロ波による反応加速効果の検証モデル反応として、2003年にFrontierらが報告した銅触媒を用いるナザロフ環化反応を採用した(式1)[20]。基質の1,3-ジカルボニルを有するアリールビニルケトン **1** に対し1,2-ジクロロエタン(DCE)溶媒中、触媒量の  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  を作用させると、ナザロフ環化体 **2** を高収率で与えることが報告されている。

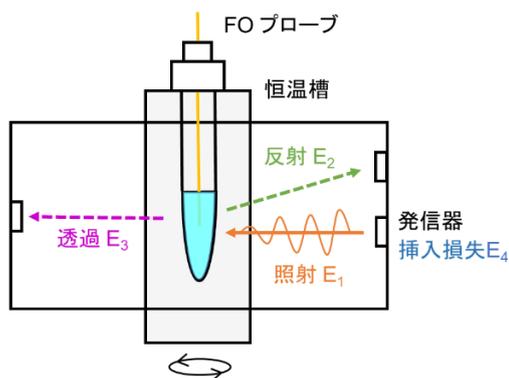
本研究では、マイクロ波照射による反応加速効果を検証するために、式1のナザロフ環化反応に関して、通常加熱条件(HB)およびマイクロ波照射条件(MW)における比較対照実験を行った。



Scheme 1: Nazarov cyclization catalyzed by  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ .

## 2-3. マイクロ波反応装置と温度制御

マイクロ波反応装置は、シングルモード型のEYELA WavePro (GPS-1000C)を用いた。本装置のマイクロ波発信器は半導体方式であり、一定出力で周波数変動の小さいマイクロ波照射を行うことができる。また、反応容器の対面にはマイクロ波受信アンテナを装備しており、反応系に対するマイクロ波の透過・反射エネルギー量を経時的に観測することが可能である。加えて発信器内における整合回路上の特性として生じるエネルギー損失量を計測し、挿入損失エネルギーを算出している。それらのエネルギー量を全照射エネルギー量から差し引くことで、反応系が吸収したマイクロ波吸収エネルギー量を定量化できる(図2)。また、反応容器は加熱・冷却可能なアルミニウムブロックの恒温槽で支持され、反応系の内部温度はFOプローブによって経時的に計測しフィードバック制御されているため、マイクロ波照射条件の厳密な温度制御が可能である。



$$\text{吸収} E [\text{W}] = \{\text{照射} E_1 - (\text{反射} E_2 + \text{透過} E_3 + \text{挿入損失} E_4)\} [\text{W}]$$

Fig. 2: Microwave reactor EYELA WavePro.

通常加熱条件は、加熱装置の違いによる影響を抑えるため、マイクロ波反応装置 WavePro (マイクロ波照射エネルギー量を 0 W と設定) を用い、反応容器や攪拌子も同じものを用い、厳密な温度制御のもと、実験を行った。なお、反応の内部温度は、マイクロ波照射条件および Heat block 条件とも開始から約 200-400 秒後に目標温度に到達した。それ以降の内部温度は一定に保たれ、誤差は生じていない。

#### 2-4. 試薬および実験器具

基質 **1** は文献の方法により調製した[20]。脱水 1,2-ジクロロエタン(関東化学)、Cu(OTf)<sub>2</sub> (東京化成工業)、(R)-リモネン(東京化成工業)、シリカゲル(富士シリシア化学)、15×150 mm 反応容器(IWAKI 社)、2-5 mL 用攪拌子(Biotage 社)。

#### 2-5. 実験手順

反応は脱水溶媒を用いて窒素雰囲気下で行った。反応容器は加熱乾燥後、放冷してから用いた。

反応容器に基質 **1** (60.1 mg, 0.150 mmol) と Cu(OTf)<sub>2</sub> (1.09 mg, 0.003 mmol)、DCE (2.50 mL) を加えた。マイクロ波照射条件(熱量モード)もしくは、通常加熱条件下(内温モード)で反応を行った。反応溶液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 20 g、展開溶媒は酢酸エチル)によって銅触媒を除去した後、溶出液を減圧濃縮することで粗生成物を得た。**2** の収率は粗生成物に対して(R)-リモネンを内部標準として添加し、

<sup>1</sup>H NMR において化学シフト 4.70 ppm 付近におけるピーク(エキソメチレン水素、2H、重クロロホルム中)を基準として、**2** の収率を算出した。さらに分取薄層クロマトグラフィーによる精製後、**2** を単離した。

Compound **2**: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.09 (s, 1H), δ 6.53 (s, 1H), δ 6.19 (s, 1H), δ 6.02 (s, 3H), δ 5.40 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), δ 3.98 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), δ 3.87 (s, 3H), δ 3.80 (s, 3H), δ 3.76 (s, 3H), δ 3.45 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 198.0, 170.3, 160.6, 156.3, 154.5, 148.0, 129.1, 109.1, 104.6, 102.1, 91.2, 90.6, 59.9, 56.2, 55.3, 55.2, 52.5, 37.7.

### 3. 結果

#### 3-1. マイクロ波照射条件の最適化

初期検討として、本反応における最適なマイクロ波照射条件を探索するため、反応時間を 2 時間、反応温度を 50 °C に固定し、マイクロ波出力(照射エネルギー量)を変えて実験を行った。一定時間後の生成物収率とマイクロ波出力の関係およびマイクロ波吸収エネルギー量(absorbed energy)とマイクロ波照射エネルギー量(input energy)の相関について調べた(表 2)。

表 2 から、マイクロ波を照射しない場合、2 時間後の生成物 **2** の収率は 52% であった(entry 1)。マイクロ波出力の増加とともに **2** の収率も向上し、マイクロ波出力が約 70 W 以上では収率が一定となった。また、

Table 2: Examination of microwave conditions.

Entry <sup>a</sup>	Input E / W <sup>b</sup>	Absorbed E / W <sup>b</sup>	Yield / % <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	-	-	52
2	7.83 ± 0.00	3.64 ± 0.00	47
3	15.52 ± 0.00	4.36 ± 0.00	60
4	27.56 ± 1.06	8.10 ± 0.56	59
5	41.70 ± 0.00	11.34 ± 0.00	59
6	53.43 ± 2.29	13.35 ± 0.37	65
7	66.69 ± 0.00	15.15 ± 0.00	74
8	73.96 ± 4.80	14.75 ± 0.72	72
9	89.97 ± 1.61	14.15 ± 0.51	74

<sup>a</sup> Substrate (0.150 mmol) and Cu(OTf)<sub>2</sub> (2 mol%) were used in DCE (2.50 mL). Reaction temperature: 50 °C. Reaction time: 2 h. <sup>b</sup> MW irradiation was carried out using WavePro (GPS-1000C, Calorie mode). <sup>c</sup> <sup>1</sup>H NMR yield ((R)-limonene was used as internal standard). <sup>d</sup> Heat block conditions.

マイクロ波吸収エネルギー量も 15 W 付近で飽和点に達し、生成物収率は 72-74% とほぼ一定で推移した (entries 7-9)。以上の結果から、マイクロ波出力 70 W 付近がマイクロ波照射条件として最適であるとした。また、この結果から、反応温度が一定であるにもかかわらず、生成物収率はマイクロ波出力(吸収エネルギー量)に依存することから、マイクロ波照射併用による反応が単純な熱的効果によるものではなく、マイクロ波の非熱的効果に由来することが示唆された。

### 3-2. 反応加速効果の実験的検証

反応加速効果の実験的検証として、通常加熱条件およびマイクロ波照射条件(照射エネルギー: 74 W)における生成物収率の反応時間依存性を調べた。反応温度 50 °C では、いずれの条件でも生成物 2 が高収率で得られた。また、反応時間に依らず、マイクロ波照射条件(MW)の生成物収率の方が通常加熱条件(HB)よりも高かった(図 3)。マイクロ波照射条件および通常加熱条件における一次反応速度定数は、それぞれ  $k_{MW} = (0.63 \pm 0.02) \text{ h}^{-1}$  および  $k_{HB} = (0.29 \pm 0.02) \text{ h}^{-1}$  と算出された。速度定数の比は  $k_{MW}/k_{HB} = 2.2 \pm 0.2$  となり、50 °C においてマイクロ波照射により本反応が 2.2 倍加速されたことが明らかとなった。

マイクロ波による反応加速効果の温度依存性についてさらに検討した結果(表 3)、より低い反応温度ほど速度定数の比  $k_{MW}/k_{HB}$  は大きく、反応の加速効果がよ

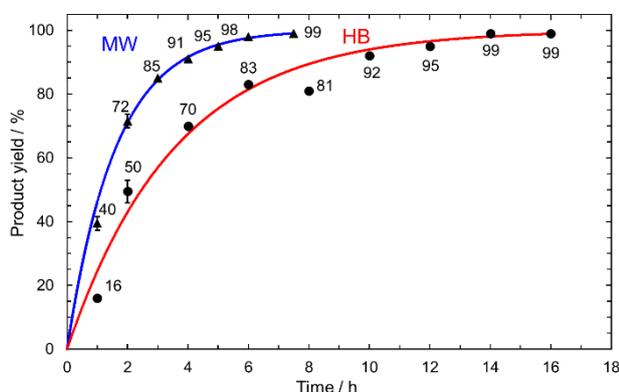


Fig. 3: Time course of product yield 2 (Input E: 74 W, reaction temperature: 50 °C).

Table 3: Temperature dependence of microwave enhancement.

Temp. / °C	$k_{MW} / \text{h}^{-1}$	$k_{HB} / \text{h}^{-1}$	$k_{MW} / k_{HB}$
35	$0.16 \pm 0.01$	$0.027 \pm 0.004$	$5.8 \pm 0.9$
40	$0.23 \pm 0.04$	$0.063 \pm 0.003$	$3.6 \pm 0.6$
45	$0.39 \pm 0.03$	$0.16 \pm 0.01$	$2.4 \pm 0.2$
50	$0.63 \pm 0.02$	$0.29 \pm 0.02$	$2.2 \pm 0.2$

り顕著に観測されることがわかった。すなわち 35 °C においては  $k_{MW}/k_{HB} = 5.8 \pm 0.9$  となり、マイクロ波照射により実に 5.8 倍の反応加速が起きていることが明らかになった。反応系の熱エネルギーが小さくなる低温条件ほど反応加速効果が顕著になることから(表 1)でも同様の傾向がみられた)、マイクロ波による反応加速効果が非熱的効果、すなわちマイクロ波特異効果に起因することが強く示唆される結果となった。

## 4. 考察

### 4-1. アレニウスプロットによる解析

マイクロ波が分子の配座平衡活性化に影響するという作業仮説では、マイクロ波はアレニウスの式における頻度因子に影響を与えると考え、反応動学的観点からマイクロ波特異効果に関して考察した。

アレニウスの式は(1)式であり、速度定数  $k$  の温度依存性を示す[28]。  $A$  は頻度因子、  $E_a$  は活性化エネルギーである( $R$ : 気体定数、  $T$ : 絶対温度)。

$$k = A \exp(-E_a/RT) \quad (1)$$

別の表式では(1)式は(2)式のように表され、  $\ln k$  対  $1/T$  のプロットはアレニウスプロットとして知られている。

$$\ln k = -E_a/RT + \ln A \quad (2)$$

各反応温度における速度定数を求め、アレニウスプロットを作成することで、傾きから  $E_a$  を、切片から  $A$  を算出することができる。表 3 の速度定数データから、マイクロ波照射条件(MW)および通常加熱条件(HB)におけるアレニウスプロットを作成した(図 4)。また、最小二乗法を用いて作成した近似直線(a)、(b)から、  $E_a$  と  $A$  をそれぞれ算出した(表 4)。なお、直線(c)については後述する。図 4 において、(a)式と(b)式は 60 °C 付近で交点を持つ。これは前述したマイクロ波の特異効果が

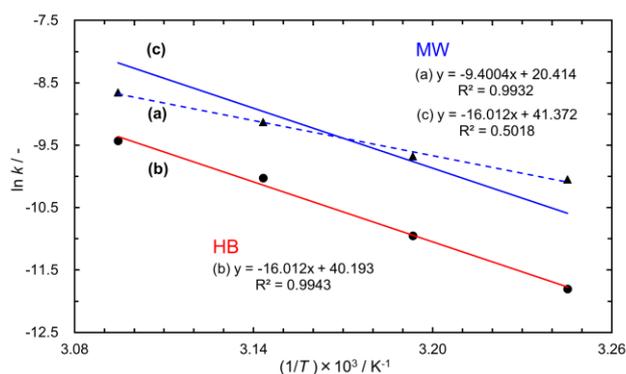


Fig. 4: Arrhenius plot under MW or HB conditions.

Table 4: Arrhenius parameters ( $E_a$ ,  $A$ ) for MW or HB conditions.

	(a)	(b)	(c)
$E_a$ [kJmol <sup>-1</sup> ]	78	133	133
$A$ [s <sup>-1</sup> ]	$7.28 \times 10^8$	$2.88 \times 10^{17}$	$9.55 \times 10^{17}$

低温で支配的であるのに対し、高温では熱的な効果が支配的になる傾向を反映した結果であり、高温ほどマイクロ波照射条件と Heat block 条件の反応速度の差はより小さくなり、いずれマイクロ波特異効果に起因する反応加速効果が観測されなくなる領域が来ると考えられる。

今回のナザロフ環化反応のマイクロ波による反応加速現象は、非熱的な効果としてマイクロ波が関与するため、(1)式に示した温度依存の単純なアレニウスの式には従わないことが考えられる。そこで、我々はマイクロ波照射条件においても適用可能なアレニウスパラメータの解釈を検討することにした。マイクロ波による分子の配座平衡活性化の仮説では、単位時間当たりの至適配座を形成する機会が形式的に増大することで反応に有効な衝突回数が向上し、その結果として反応加速が起こると解釈できる。したがって、マイクロ波照射条件下において影響を受けるアレニウスパラメータは、反応における分子の立体配座の影響を反映するファクター：頻度因子  $A$  であると考えられる。また、マイクロ波照射の有無で反応経路に変化はないと考えると、マイクロ波照射の有無に依らず、活性化エネルギー  $E_a$  は同じであると仮定し、マイクロ波照射実験によ

って得た直線(a)の傾きを、通常加熱条件から算出した直線(b)の傾きに補正し、新たに直線(c)を導入した。直線(c)から、頻度因子を算出すると、マイクロ波照射条件の頻度因子は通常加熱条件の頻度因子に比べ3.32倍大きい値となった(表4, (b)と(c)における  $A$  値の比較)。

ここで、表4における(a)と(b)の  $E_a$  を比較すると、マイクロ波照射条件において  $55 \text{ kJmol}^{-1}$  の遷移状態の安定化を受けているという見方ができる[29]。しかし、有機合成で用いられている電界強度は  $55 \text{ kJmol}^{-1}$  もの遷移状態の安定化を得るためにはあまりにも小さいため[30]、本実験においてマイクロ波が  $E_a$  の低下に直接関与したとは言い難く、活性化エネルギーは、マイクロ波照射条件下において適用可能なアレニウスパラメータでは無いことが示唆される。

なお、マイクロ波照射条件下の  $A$  および  $E_a$  のアレニウスパラメータへの寄与以外に、新たなパラメータの導入も提唱されている。Dudley(2014)らは、マイクロ波照射によって基質分子が直接感じる温度  $T_{\text{eff}}$  (effective temperature) と呼ばれる新たなパラメータを用いて、マイクロ波特異効果について議論を行っている[31-32]。また、杉山(2020)はアレニウスの式における温度項において、ボルツマン因子の増大を引き起こすような新たな電磁波エネルギーパラメータを導入する理論を提唱している[33]。本論文では、マイクロ波照射条件においても通常の温度依存のアレニウスの式におけるパラメータへの寄与のみを考慮し、新たなパラメータの導入は行わないこととする。

#### 4-2. マイクロ波特異効果の反応動力学的考察

マイクロ波照射条件における頻度因子増加の反応動力学的な意味について、衝突理論と遷移状態理論の観点から考察した。

衝突理論(collision theory)では、分子同士の反応は構造のない剛体球同士の衝突とみなされ、Maxwell-Boltzmann 分布による熱的な速度定数として表される。衝突理論における頻度因子  $A_{\text{coll}}$  は、(3)式のように表される( $\sigma$ : 衝突断面積,  $k_B$ : ボルツマン定数,  $\mu$ : 換算質量)[34]。

$$A_{\text{coll}} = p\sigma \sqrt{\frac{8k_{\text{B}}T}{\pi\mu}} \quad (3)$$

この式で、 $p$  は立体因子と言われ、分子が反応するためにある程度特別な相対関係(立体配座)をとる必要があることを意味する経験的な補正係数である。

一方、遷移状態理論(transition state theory)では、反応系は遷移状態と熱平衡にあると仮定される。遷移状態理論では、反応系の統計学的性質のみに注目するため、衝突理論のように分子衝突のミクロな詳細については考慮しない。最終的な頻度因子  $A_{\text{tst}}$  は活性化エントロピー  $\Delta S_0^\ddagger$  を用いて、(4)式のように表される( $h$ : プランク定数)[34]。

$$A_{\text{tst}} = \frac{k_{\text{B}}T}{h} e^{(1+\Delta S_0^\ddagger/R)} \quad (4)$$

$A_{\text{coll}}$  と  $A_{\text{tst}}$  が近似的に等しいと仮定すると、室温付近においては(5)式が成り立つ。

$$p \approx \exp(\Delta S^\ddagger/R) \quad (5)$$

(5)式はさらに(6)式のように変形され、活性化エントロピー  $\Delta S^\ddagger$  と立体因子  $p$  を結びつけることができる。

$$\Delta S^\ddagger \approx R \ln p \quad (6)$$

統計熱力学におけるエントロピーに関するボルツマンの式は、その系で最も起こりそうな配置の重み  $W$  を用いて  $S = k_{\text{B}} \ln W$  と表される。したがって、エントロピー変化  $\Delta S$  は  $S_1$  と  $S_2$  におけるそれぞれの配置の重み  $W_1$  および  $W_2$  を用いて、 $\Delta S = S_1 - S_2 = k_{\text{B}} \ln (W_1/W_2)$  と表される。ボルツマンの式と(6)式を比較することで、(7)式に示すように立体因子  $p$  と条件付き確率因子  $W_{\text{A}^\ddagger\text{B}}/W_{\text{B}}$  を結びつけることができる。

$$p \approx W_{\text{A}^\ddagger\text{B}}/W_{\text{B}} \quad (7)$$

確率因子  $W_{\text{A}}$  と  $W_{\text{B}}$  のそれぞれの意味として、立体因子  $p$  の意味を考慮すると、 $W_{\text{B}}$  は分子同士が衝突する確率、 $W_{\text{A}}$  は分子同士が反応に適した立体配座を取る確率と捉えることができる[35]。

表4の(b)、(c)の頻度因子のデータおよび(4)式からマイクロ波照射条件および通常加熱条件の各温度における活性化エントロピー  $\Delta S^\ddagger$  を算出した結果を表5に示す。いずれの温度条件においても  $\Delta S_{\text{MW}}^\ddagger > \Delta S_{\text{HB}}^\ddagger$  が成り立つため、(6)式より立体因子についても同様に  $p_{\text{MW}} >$

Table 5: Entropy of activation on MW or HB conditions.

Temperature [°C]	$\Delta S_{\text{MW}}^\ddagger$ [JK <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> ]	$\Delta S_{\text{HB}}^\ddagger$ [JK <sup>-1</sup> mol <sup>-1</sup> ]
35	90.7	80.7
40	90.6	80.6
45	90.4	80.5
50	90.3	80.3

$p_{\text{HB}}$  が成立する。したがって、(7)式の立体因子の統計学的解釈と照らし合わせると、マイクロ波照射条件では「分子が反応に適した配座を取る確率が増える」と結論することができる。以上の考察は、マイクロ波が分子の配座平衡活性化に寄与することを理論的に裏付けるものである。

一方、マイクロ波の有機分子への影響として、分子の結合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と考えることができよう。前述した立体因子の議論は、分子同士の反応が剛体球同士の衝突であるという前提で成り立っており、分子の結合角に関する概念は含まれていない。したがって、上記の結論だけではマイクロ波が分子のどのような性質に影響して、分子の配座平衡活性化がもたらされるのかを断定することはできず、理論的な結論としては未だ不十分である。

今後の展望として、分子の軌道および結合に関する理論として分子軌道論と前述した衝突理論を組み合わせるにより、有機分子に対するマイクロ波効果をより詳細に議論できることが期待される。

## 5. 結論

本論文では、銅触媒によるナザロフ環化反応がマイクロ波照射併用により最大 5.8 倍加速されることを明らかにした。また、生成物収率がマイクロ波出力(吸収エネルギー量)に依存すること、および低温条件ほどマイクロ波による反応加速効果がより顕著になることを見出し、マイクロ波特異効果の存在を明らかにした。さらにマイクロ波による配座平衡活性化を作業仮説として、ナザロフ環化反応におけるマイクロ波特異効果

に基づく反応加速効果について考察した。すなわち、マイクロ波特異効果がアレニウスの式における頻度因子  $A$  に関係すると考え、反応動力学的観点からマイクロ波特異効果に関して考察した結果、マイクロ波照射条件下において衝突理論における立体因子  $p$  の増加を定量的に見出だし、マイクロ波照射条件では単位時間当たりの反応至適配座の機会が増えるという理論的結論を導き出した。以上から、マイクロ波が有機分子の配座平衡活性化に影響するという作業仮説を理論的に裏付けることができた。

### 引用文献

1. R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Baldiserra, L. Laberge, J. Rousell, "The use of microwave ovens for rapid organic synthesis", *Tetrahedron Lett.*, **27** (1986), 279-282.
2. R. J. Giguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, G. Majetich, "Application of commercial microwave ovens to organic synthesis", *Tetrahedron Lett.*, **27** (1986), 4945-4948.
3. C. O. Kappe, "Controlled microwave heating in modern organic synthesis", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43** (2004), 6250-6284.
4. A. Loupy, F. Maurel, A. Sabatié-Gogová, "Improvements in Diels-Alder cycloadditions with some acetylenic compounds under solvent-free microwave-assisted conditions: experimental results and theoretical approaches", *Tetrahedron*, **60** (2004), 1683-1691.
5. M. R. Rosana, Y. Tao, A. E. Stiegman, G. B. Dudley, "On the rational design of microwave-actuated organic reactions", *Chem. Sci.*, **3** (2012), 1240-1244.
6. C. O. Kappe, B. Pieber, D. Dallinger, "Microwave effects in organic synthesis: myth or reality?", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52** (2013), 1088-1094.
7. G. B. Dudley, A. E. Stiegman, M. R. Rosana, "Correspondence on microwave effects in organic synthesis", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52** (2013), 7918-7923.
8. C. O. Kappe, "Reply to the correspondence on microwave effects in organic synthesis", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52** (2013), 7924-7928.
9. G. B. Dudley, A. E. Stiegman, "Changing perspective on the strategic use of microwave heating in organic synthesis", *Chem. Rec.*, **18** (2018), 381-389.
10. M. A. Herrero, J. M. Kremsner, C. O. Kappe, "Nonthermal microwave effects revisited: on the importance of internal temperature monitoring and agitation in microwave chemistry", *J. Org. Chem.*, **73** (2008), 36-47.
11. C. O. Kappe, "How to measure reaction temperature in microwave-heated transformations", *Chem. Soc. Rev.*, **42** (2013), 4977-4990.
12. T. Sawada, T. Yamada, "Microwave-specific effect on enantioselective reactions", *J. Jpn. Petrol. Inst.*, **61** (2018), 121-128.
13. T. Ashizawa, T. Yamada, "Catalytic *atropo*-enantioselective preparation of axially chiral biaryl compounds", *Chem. Lett.*, **38** (2009), 246-247.
14. K. Nushiro, S. Kikuchi, T. Yamada, "Extraordinary microwave effect on *atropo*-enantioselective catalytic reduction of biaryl lactones", *Chem. Lett.*, **42** (2013), 165-167.
15. S. Tashima, K. Nushiro, K. Saito, T. Yamada, "Microwave specific effect on catalytic *atropo*-enantioselective ring-opening reaction of biaryl lactones", *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **89** (2016), 833-835.
16. K. Nushiro, S. Kikuchi, T. Yamada, "Microwave effect on catalytic enantioselective Claisen rearrangement", *Chem. Commun.*, **49** (2013), 8371-8373.
17. S. Tashima, T. Sawada, K. Saito, T. Yamada, "Microwave specific effect on catalytic enantioselective Conia-ene reaction", *Chem. Lett.*, **45** (2016), 649-651.

18. T. Sawada, S. Tashima, K. Saito, T. Yamada, "Microwave enhancement on ring-closing metathesis of macrocyclic bisazole", *Chem. Lett.*, **46** (2017), 274-276.
19. K. L. Habermas, S. E. Denmark, T. K. Jones, "The Nazarov cyclization", *Org. React.*, **45** (1994), 1.
20. W. He, X. Sun, A. J. Frontier, "Polarizing the Nazarov cyclization: efficient catalysis under mild conditions", *J. Am. Chem. Soc.*, **125** (2003), 14278-14279.
21. W. T. Spencar III, T. Vaidya, A. J. Frontier, "Beyond the divinyl ketone: innovations in the generation and Nazarov cyclization of pentadienyl cation intermediates", *Eur. J. Org. Chem.*, (2013) 3621-3633.
22. M. J. Di Grandi, "Nazarov-like cyclization reactions", *Org. Biomol. Chem.*, **12** (2014), 5331-5345.
23. D. R. Wenz, J. Read de Alaniz, "The Nazarov cyclization: a valuable method to synthesize fully substituted carbon stereocenters", *Eur. J. Org. Chem.*, (2015), 23-37.
24. M. G. Vinogradov, O. V. Turova, S. G. Zlotin, "Nazarov reaction: current trends and recent advances in the synthesis of natural compounds and their analogs", *Org. Biomol. Chem.*, **15** (2017), 8245-8269.
25. F. Douelle, L. Tal, M. F. Greaney, "Reagent-free Nazarov cyclisations", *Chem. Commun.*, (2005), 660-662.
26. M. A. Tius, "Cationic cyclopentannulation of allene ethers", *Acc. Chem. Res.*, **36** (2003), 284-290.
27. A. Jolit, S. Vazquez-Rodriguez, G. P. A. Yap, M. A. Tius, "Diastereospecific Nazarov cyclization of fully substituted dienones: generation of vicinal all-carbon-atom quaternary stereocenters", *Angew. Chem., Int. Ed.*, **52** (2013), 11102-11105.
28. S. Arrhenius, *Z. physic. Chem.* **4** (1889), 226.
29. L. Perreux, A. Loupy, "A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations", *Tetrahedron*, **57** (2001), 9199-9223.
30. 高谷光, "マイクロ波による有機合成反応促進効果の理解と現状", *化学と工業*, **73** (3) (2020), 230-231.
31. P. K. Chen, M. R. Rosana, G. B. Dudley, A. E. Stiegman, "Parameters affecting the microwave-specific acceleration of a chemical reaction", *J. Org. Chem.*, **79** (2014), 7425-7436.
32. M. R. Rosana, J. Hunt, A. Ferrari, T. A Southworth, Y. Tao, A. E. Stiegman, G. B. Dudley, "Microwave-specific acceleration of a Friedel-Crafts reaction: evidence for selective heating in homogeneous solution", *J. Org. Chem.*, **79** (2014), 7437-7450.
33. 杉山順一, "マイクロ波化学の理論", *化学と工業*, **73** (3) (2020), 232-233.
34. 加茂直樹, 平田博文, "初歩の化学反応速度論: 反応速度を決めるものは何か? (化学反応: その本質にせまる)", *化学と教育*, **44** (2) (1996), 114-118.
35. 高谷光, "マイクロ波を用いる有機合成: 学理探求と社会実装の狭間で", *日本電磁波エネルギー応用学会技術研究報告*, (2019), 95-112.

Manuscript received: Jun. 26, 2020

Revised: Aug. 1, 2020

Accepted: Aug. 10, 2020