

連続照射マイクロ波を用いる有機合成化学



研究ノート

山田 真希人*, 秋山 敏毅**, 村井 健一***, 有澤 光弘****

Synthetic Organic Chemistry using Continuously Irradiating Microwave

Key Words : Microwave, Metal nano-particle, Organic synthesis,
Suzuki-Miyaura coupling

はじめに

電子レンジは今や一般的な調理器であり、読者もご家庭にお持ちのことと思う。電子レンジは通常2.45GHzのマイクロ波を利用しているが、このマイクロ波を有機合成などに利用する試みが進展している。

マイクロ波を有機合成に利用する場合、マイクロ波に熱的效果があることは異論のないところであるが、非熱的效果の存在については意見が分かれており、2013年の国際雑誌上で、米国・Gregory Dudley博士(肯定派)とオーストリア・Oliver Kappe博士(否定派)が議論を闘わせたことは有名である。¹⁾

本稿では、我々が独自に開発した「金属ナノ粒子触媒」と「連続照射マイクロ波」を用いる塩化アリール(ArCl)のリガンドフリー鈴木-宮浦カップリングに関する最近の研究成果について紹介する。

塩化アリールのリガンドフリー鈴木-宮浦カップリング

炭素-炭素結合形成反応である鈴木-宮浦カップリングは、医薬品をはじめとする機能性分子の合成において広く用いられているが、一般的に、反応性の高いヨウ化アリール(ArI)や臭化アリール(ArBr)を基質として用いる。一方、これらよりも安価でより多くの市販品が頒布されている塩化アリールを基質とする場合、一般的にリガンドの添加を必要とする。²⁾ しかし、ヘテロ元素を有することの多い医薬品合成では、これらリガンドとの分離が困難なことがあり、リガンドフリーでかつ金属漏えい量の少ない新しい方法論の開発が待たれている。

金属ナノ粒子触媒

ここ10年の間に、パラジウムナノパーティクル(PdNp)触媒とそれを用いる反応が報告されるようになった。³⁾ 従来の触媒に比べ、Npは表面積が広



* Makito YAMADA

大阪大学大学院 薬学研究科 博士前期課程 創製薬学専攻 (2019年)
現在、大阪大学大学院 薬学研究科 創製薬学専攻 生物有機化学分野 博士後期課程1年 修士(薬学) 薬学
TEL: 080-1514-5828
E-mail: yamada-m@phs.osaka-u.ac.jp



*** Kenichi MURAI

大阪大学大学院 薬学研究科 分子薬科学専攻 博士後期課程修了 (2008年)
現在、大阪大学大学院 薬学研究科 生物有機化学分野 (旧分子合成化学分野) 助教 博士(薬学) 有機合成化学
TEL: 06-6879-8227
FAX: 06-6879-8227
E-mail: murai@phs.osaka-u.ac.jp



** Toshiki AKIYAMA

大阪大学大学院 薬学研究科 創製薬学専攻 博士前期課程修了 (2017年)
現在、大阪大学大学院 薬学研究科 創製薬学専攻 博士後期課程3年 修士(薬学)
有機合成化学・有機金属化学
TEL: 06-6879-8227
E-mail: akiyama-t@phs.osaka-u.ac.jp



**** Mitsuhiro ARISAWA

7月生まれ
大阪大学大学院 薬学研究科 博士後期課程修了 (1999年)
現在、大阪大学大学院 薬学研究科 准教授 博士(薬学)
TEL: 06-6879-8226
FAX: 06-6879-8226
E-mail: arisaw@phs.osaka-u.ac.jp

く、より高活性であることから、より温和な環境調和的条件下で反応が進行する特徴を有している。リガンド添加が必須な0価/2価Pd触媒の伝統的な反応が、PdNpを用いると、リガンドフリーで進行することが可能になることが判明しつつあり、PdNpはコスト面だけでなく、後処理の面や生成物精製面でも利点が多く、特に医薬品や機能性分子の合成では今まで以上にその重要性が増すものと考えられる(図1)。



図1. 金属ナノパーティクル (Np) 触媒反応：医薬品や機能性分子の合成に好適

ところで、PdNpに代表される金属Np触媒の製造方法は、金属Npを、メソポーラスシリカのような無機化合物、官能基化されたシリカゲル、ポリマー、デンドリマーなどに担持させるものであり、何れの既知法も事前に作製したナノ細孔に金属Npを流し込むものとなっている。⁴⁾

このような状況下、筆者らは全く新しい概念の金属Np触媒の製造方法を開発した(日米など世界7カ国で特許取得済)。即ち、ナノ細孔の調製と、金属Npの調製を同時に進行させる新規「in situ ナノ空間制御法」を用いた金属Np触媒製造法である(図2)。⁵⁾ 本法は、パラジウムだけでなく他の金属ナノ粒子触媒の作製にも有効であり、筆者らはこれまでにin situ ナノ空間制御法が貴金属であるパラジウ

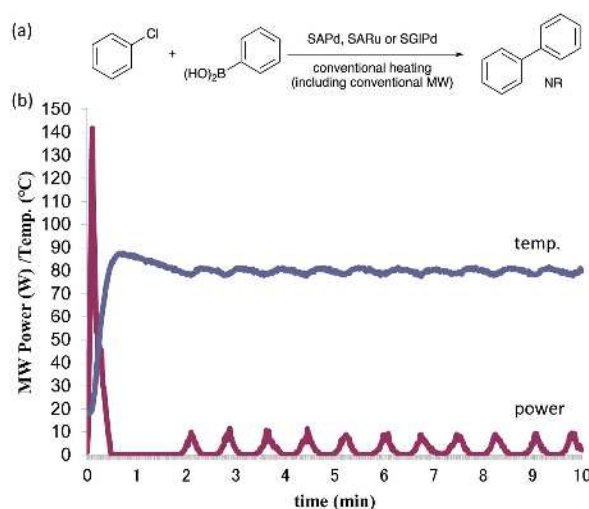


図3. SARuと従来型マイクロ波装置を用いた塩化アリールの鈴木-宮浦カップリング(困難)

ム(Sulfur-modified Au-supported Pd Np; SAPd)、ルテニウム(SARu)に加え、卑金属であるニッケル(SANi)、鉄ナノ粒子触媒(SAFc)の作製に有効であることを見いだしている。なお、担持固体は金基板に限定されるものでなく、ガラス板を用いることも可能である(Sulfur-modified Glass-supported Pd Np; SGIPd)。

連続照射マイクロ波

これまでに合成化学で用いられるマイクロ波装置は、マイクロ波のon/offが温度センサーに制御され、反応系の温度が一定に達すると、マイクロ波照射が停止するシステムとなっており、反応開始後のマイクロ波照射はパルス状となっていた。図3(a)の反応中、照射されるマイクロ波強度(W)と反応温度(°C)を図3(b)に記した。

そこで我々は、マイクロ波を連続的に照射すれば、図3(a)の塩化アリールのリガンドフリー鈴木-宮浦カップリングが進行するのではないかと仮説のもと、連続照射型マイクロ波装置を開発した(図4)。

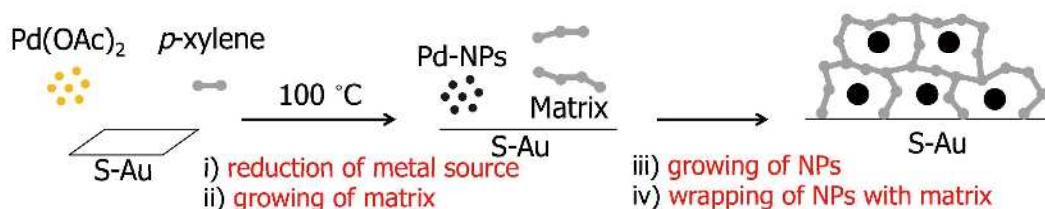


図2. 新規金属Np触媒製造法：ナノ細孔と金属Npを同時調製する「in situ ナノ空間制御法」を使用

具体的には、反応溶液の横にアルミブロックを置き、マイクロ波照射で生じた熱を除去するシステムを構築した。

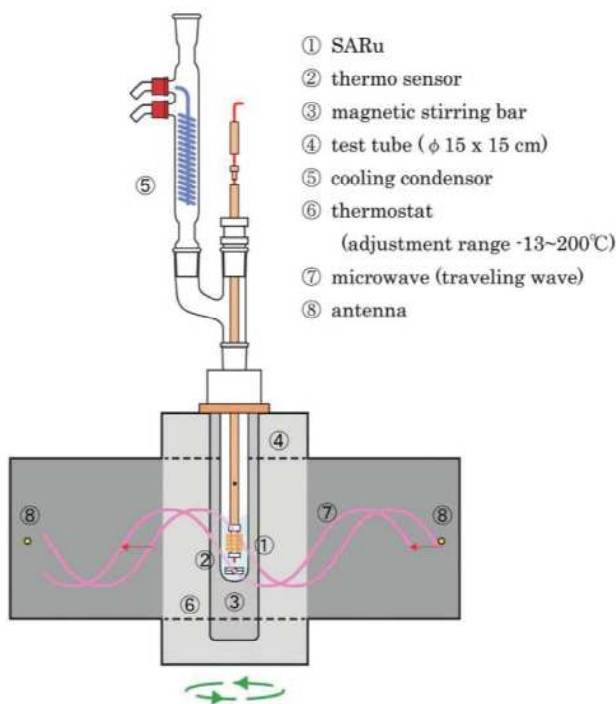


図4. 連続照射マイクロ波装置の概念図

「金属ナノ粒子触媒」と「連続照射マイクロ波」を用いる塩化アリールのリガンドフリー鈴木－宮浦カップリング

本装置（図4）の使用により可能となった連続照射マイクロ波を図3(a)の反応に適用したところ、塩化アリールのリガンドフリー鈴木－宮浦カップリングが進行した（図5(a)）。すなわち、塩化ベンゼン、フェニルボロン酸、SARu およびリン酸三カリウムのジメトキシエタン（DME）溶液を 80 °C、マイクロ波出力 70 W で 1.5 時間攪拌し（1段階目）、その後 SARu を除去し水を加えて 100 °C で 24 時間攪拌した結果、カップリング体であるビフェニルを 97 % の収率で得た。⁶⁾

続いて、担持固体として金基板ではなくガラス板を用いる SGIPd を用いて同様の研究を進めた。種々検討した結果、図5(b)に示した通り、連続照射マイクロ波を用いると塩化アリールのリガンドフリー鈴木－宮浦カップリングが進行した。

SARu を用いた反応条件（図5(a)）と SGIPd を用

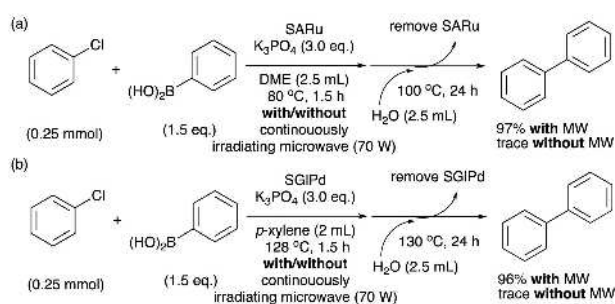


図5. 「金属ナノ粒子触媒」と「連続照射マイクロ波」を用いる塩化アリールのリガンドフリー鈴木－宮浦カップリング

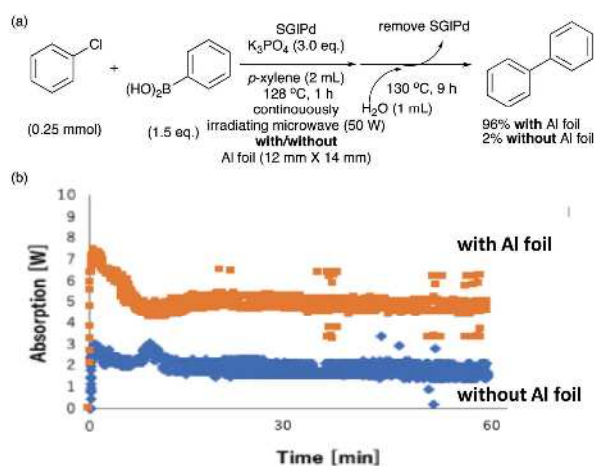


図6. 「金属ナノ粒子触媒」と「連続照射マイクロ波」を用いる塩化アリールのリガンドフリー鈴木－宮浦カップリングにおけるアルミ箔の効果

いた反応条件（図5(b)）を比較すると、SGIPd を用いた場合の方が過酷な反応条件を要したことから、担持固体が金かガラスかで、マイクロ波の利用効率に差異があると考えた。そこで、SGIPd を用いた反応において、入手容易で安価なアルミ箔をマイクロ波連続照射（50 W）時に加えた。その結果、アルミ箔を加えた場合にマイクロ波吸収量が増加していることが確認された（図6(b)）。さらに、このマイクロ波エネルギー吸収量の収率へ与える影響は劇的であり、図6(a)に示した反応条件では、反応系中にアルミ箔を加えた場合目的のカップリング体が定量的に得られたのに対し、同条件でアルミ箔を加えなかった場合、目的のカップリング体の収率はわずか 2 % であった。これらの結果、連続マイクロ波照射時に金属固体が共存すると、反応系中へのマイクロ波吸収量が増大し、塩化アリールのリガンドフリー鈴木－宮浦カップリングが促進されるという新たな知見を得た。⁶⁾

おわりに

「金属ナノ粒子触媒」と「連続照射マイクロ波」を用いると、塩化アリールのリガンドフリー鈴木—宮浦カップリングの進行することが明らかになった。その詳しい理由については、現在解析を進めているところであるが、今後、マイクロ波を含む光を再活用した有機合成化学が今よりも盛んになることが予想される。

参考文献

- 1) C. O. Kappe, B. Pieber, D. Dallinger, *Angewandte Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 1088. G. B. Dudley, A. E. Stiegman, M. R. Rosana, *Angewandte Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7918. C. O. Kappe, *Angewandte Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7924.
- 2) P. G. Glidner, T. J. Colacot, *Organometallics* **2015**, 34, 5497.
- 3) A. Balanta, C. Godard, C. Claver, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 4973.
- 4) C. Deraedt, D. Astruc, *Acc. Chem. Res.* **2014**, 47, 494. Á Moknár, *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2251.
- 5) N. Hoshiya, M. Shimoda, H. Yoshikawa, Y. Yamashita, S. Shuto, M. Arisawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 7270.
- 6) T. Akiyama, T. Taniguchi, N. Saito, R. Doi, T. Honma, Y. Tamenori, Y. Ohki, N. Takahashi, H. Fujioka, Y. Sato, M. Arisawa, *Green Chem.* **2017**, 19, 3357.

