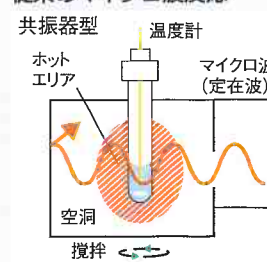


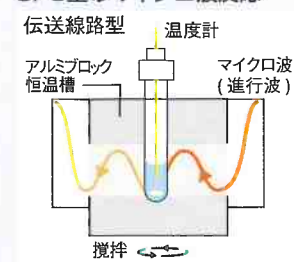
1. 氏名	有澤 光弘
2. 所属機関	大阪大学大学院薬学研究科
3. 研究題目	連続照射マイクロ波を用いた省電力合成法の開発
4. 研究の目的:	<p>医薬品・農薬・有機EL・色素など機能性材料の合成では反応釜を加熱することが一般的である。それは加熱により、分子の運動速度が速まり、反応が促進されることに起因する。一方、マイクロ波による加熱法は溶媒や基質そのものの分子振動により加熱することから、高効率な加熱方法として近年注目を集めている所であるが、従来のマイクロ波装置ではマイクロ波のエネルギーを有効利用できていないことや加熱による反応促進効果とマイクロ波独自の反応促進効果（いわゆる非加熱効果）との切り分けが困難なことが問題となっていた。</p> <p>本研究は、マイクロ波を積極的かつ論理的に利用し、反応中間体を能動的に制御し、新たな生産プロセス構築のための革新的化学反応技術創出を目的としている。すなわち、合成化学、触媒化学、分析化学（計測）、電磁気学、機械工学を融合・連携することにより、適切なマイクロ波を適切な化学反応場に照射し、電子やイオンを能動的に高度制御するエネルギー効率の良い持続可能型オンサイト・オンデマンド合成システムを構築する。</p>
5. 研究の内容(手法、経過、評価など。書ききれない場合には、同一様式のページを追加してください。):	<p>つい最近、申請者らはマイクロ波を反応系に連続的に照射することができる新しい装置（GPS型マイクロ波装置）の開発に成功した。従来の加熱方法（既存のマイクロ波合成装置含む）では全く進行しなかった反応が、この装置を用いると進行する様になり、目的物を最高93%の収率で得ることができる（反応例などの詳細は <i>Green Chem.</i> 2017, <i>19</i>, 3357. <i>Green Chem.</i> 2019, <i>21</i>, 4541-4549 参照）。このGPS型のマイクロ波反応装置を用いれば、マイクロ波を効率よく利用することが可能になり、これまででない、斬新な省電力合成法を開発することができる点で、本研究は独創的である。</p> <p>具体的には、次に示す2つの研究目標を立てて本研究を推進した。</p> <p>(I) マイクロ波の効果（非熱的效果・熱的效果の切り分けを含む）について、有機化学実験、最先端分析機器および計算化学を用いて系統的に学理検証し、従来の合成法では困難な分子変換を達成する。</p> <p>(II) 現在の装置をより良いものに改良し、連続合成装置および多検体迅速合成装置を作製し、オンサイト・オンデマンド合成を達成する。</p> <p>その結果、パラジウムナノ粒子触媒、連続照射マイクロ波と金属板（共存金属固体）を用いる生成物選択的リガンドフリーBuchwald-Hartwig反応の開発に成功した。一般にリガンドフリーカップリング反応では高温条件を必要とするが、本反応ではより低温での反応が可能である点やマイクロ波を用いたエネルギー効率の良い点で環境調和型である。</p>



従来のマイクロ波反応



GPS型のマイクロ波反応



6. 研究の成果と結論、今後の課題:

「パラジウムナノ粒子触媒 PdNPs; SGIPd」、「連続照射マイクロ波」と「金属板」を用いるリガンドフリー Buchwald-Hartwig 反応について種々検討した結果、表 1 に示した反応条件を用いると、目的のカップリング体が高収率で得られることがわかった。興味深いことに、同じ温度 (90 °C) での通常加熱では生成物が全く得られないことに加えて、反応温度を上げる (130 °C) とベンザインを経由する異性体得られる (図 1) ことから、表 1 の反応では 130 °C 以上の温度を有する hot spot が例え生成したとしても多くないことが示唆される。

本反応における、マイクロ波の影響について考察した (図 2)。マイクロ波照射条件において、双極子モーメントの大きなハロゲン化アリールにマイクロ波が選択的に吸収され分子運動が誘起される。また、PdNPs にマイクロ波が照射されることで活性点が生じる。基質分子と PdNPs との衝突頻度が増すとともに、触媒活性点において酸化的付加が促進される。また、反応温度を低く抑えることができたため、アライン中間体 (M1) の生成が最小限に抑えられる。その後生じた M2 は、さらに双極子モーメントが増加し、双極子モーメントの小さな M1 よりも強くマイクロ波の影響を受けるため、アミンとの衝突頻度の増加やトランスメタル化の

促進によりカップリング生成物が選択的に得られたと考えられる (図 2, 緑色矢印)。なお金属固体は、マイクロ波を反射またはわずかに吸収することが知られている。本反応においては、銅板がマイクロ波を反射または吸収し、反応系中へ集約するような役割を担ったものと考えられる。

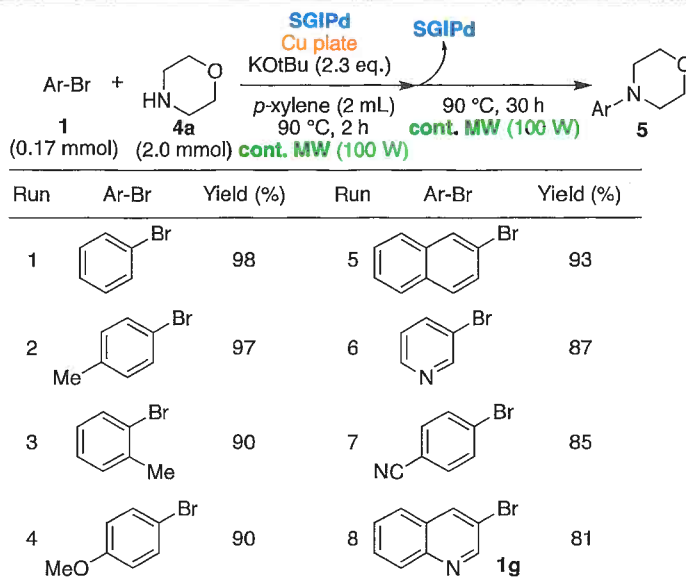


Table 1. 「金属ナノ粒子触媒」、「連続照射マイクロ波」と「金属板」を用いるリガンドフリー Buchwald-Hartwig 反応

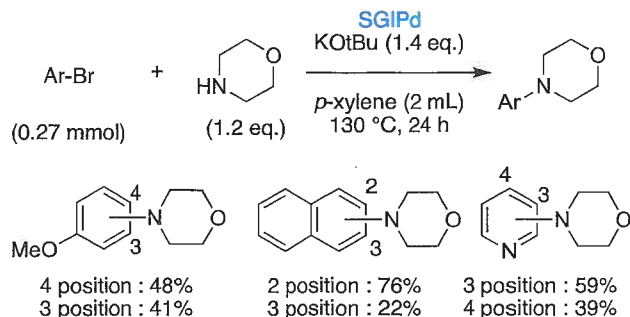


Figure 1. 「金属ナノ粒子触媒」を用いるリガンドフリー Buchwald-Hartwig 反応; 通常加熱条件 (130 °C)

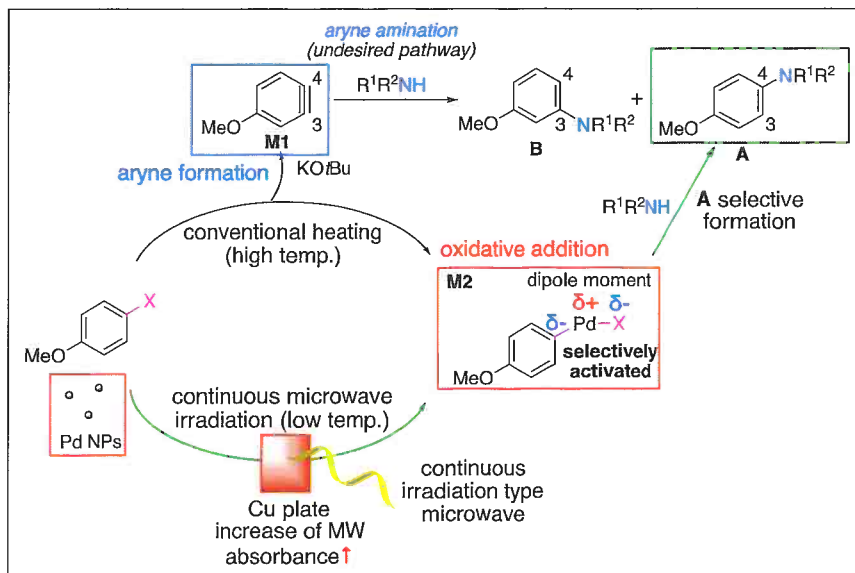


Figure 2. 反応機構とマイクロ波の影響

7. 成果の価値

7.1_学術的価値:

炭素-窒素結合形成反応である Buchwald-Hartwig 反応をリガンドフリー条件下従来の加熱法で実施すると、高温・強塩基条件下、アラインを経由した位置異性体が生成することが学術的問題となっていた。今回、我々は、パラジウムナノ粒子触媒、連続照射マイクロ波と金属板（共存金属固体）を用いることで、この副生成物が生成する反応経路を抑制し、目的のカップリング反応成績体のみを与える反応経路を促進する生成物選択的 Buchwald-Hartwig 反応を開発し、上記学術的問題を解決する方策を提案することができた。

7.2_社会的価値:

炭素-窒素結合形成反応である Buchwald-Hartwig 反応をリガンドフリー条件下で実施するためには、高温条件が必要であることが社会的問題となっていた。今回、我々は、パラジウムナノ粒子触媒、連続照射マイクロ波と金属板（共存金属固体）を用いることで、より低温条件でも目的のカップリング反応成績体のみを与える生成物選択的 Buchwald-Hartwig 反応を開発し、上記社会的問題を解決する方策を提案することができた。

7.3_研究成果:

「 研 究 論 文 （ 原 著 ） 」
Makito Yamada, Ryouyuke Ohta, Kazuo Harada, Tsunayoshi Takehara, Hitoshi Haneoka, Yosuke Murakami, Takeyuki Suzuki, Yuuta Ohki, Naoyuki Takahashi, Toshiki Akiyama, Natchanun Sirimangkalakitti, Makoto Sako, Kenichi Murai, Masayoshi Arai, Mitsuhiro Arisawa*
Product Selective Reaction Controlled by the Combination of a Palladium Nanoparticles, Continuous Microwave Irradiation, and a Co-existing Solid; Ligand-Free Buchwald-Hartwig Amination vs Aryne Amination
Green. Chem. **23**, 8131-8137 (2021).
[DOI: 10.1039/D1GC01782A](https://doi.org/10.1039/D1GC01782A) 【Open Access】