

# 脱メチル化反応およびエステル化反応を用いたマイクロ波化学合成における電磁波効果の検証研究

酒見大輔<sup>a)</sup>, 鮫島実桜里<sup>a)</sup>, 堀越 智<sup>a)</sup>

Verification of electromagnetic wave effect(s) in microwave chemical synthesis using demethylation reaction and esterification reaction

In order to clarify the presence or absence of the electromagnetic effect(s) of microwaves on organic synthesis, we constructed a highly accurate experimental system and proceeded with the experiment. As a device for the experimental system, a single mode applicator connected to a semiconductor microwave generator (2.45 GHz) was adopted and the effects of the electric field and the magnetic field were separated and verified. In addition, the reaction temperature was rigorously defined using an optical fiber type fluorescence thermometer, and the experiment with the existing oil bath heating was compared with the synthetic yield. Demethylation reaction and esterification reaction which proceeded by S<sub>N</sub>2-type mechanism were selected as model reactions. When the reaction substrate is an aromatic compound, it is suggested that the magnetic field of microwave may influence the reaction, and it is expected to lead to the electromagnetic wave effect.

**Keywords :** Electromagnetic wave effect, Magnetic field effect, Microwave chemistry, Demethylation, Esterification

Received July 10, 2020 ; Accepted August 11, 2020

## 1 緒 言

マイクロ波は、周波数が約 300 MHz から 30 GHz の電磁波であり、2000 年ごろから化学合成の熱源としても世界中で利用されている。その歴史は古く、マイクロ波を化学反応に用いたマイクロ波化学としての初期の事例は、1986 年に発表された Giguere らの報告があり<sup>1)</sup>、過マンガン酸による酸化、安息香酸のエステル化、S<sub>N</sub>2 型のエーテル化などの反応が、マイクロ波によって促進さ

れることが示されていた。その後、多くの総説<sup>2~5)</sup>や専門書<sup>6~8)</sup>も報告されてきた。マイクロ波化学の魅力は、既存の合成に比べ、迅速な反応を達成できる点にある。これは、マイクロ波化学の3つの特徴に由来している。1つ目は、加熱効率が高いことである。通常の合成ではヒーターやスチームなどの伝熱加熱を用いるが、基質への熱伝達は反応容器の表面積によって制限される。一方、マイクロ波は基質を直接加熱することができるため、伝熱面積の制限が無く、直接的に物質へエネルギーを与えることができることから、加熱速度が著しく向上する。2つ目は、選択的な加熱である。マイクロ波は交流電場あるいは交流磁場で形

a) 上智大学大学院理工学研究科理工学専攻応用化学領域  
〒102-8510 東京都千代田区紀尾井町 7-1

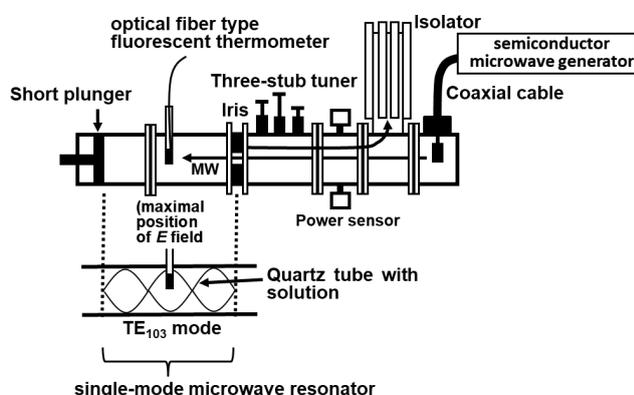
成されており、極性、磁性、適度な導電率をもつ分子はマイクロ波を吸収し発熱するため、複数の成分が混在する系であっても、これらを示す成分へ選択的にエネルギーを与えることができる。3つ目は、電磁波効果（あるいは非熱的効果）と呼ばれるものである。これは熱では説明がつかない反応促進効果である。しかし、この電磁波効果に関する主原因は未だ分かっておらず、その存在に対しても世界中で議論が続いている。例えば、Dudleyらは、マイクロ波化学を用いたFriedel-Craftsアルキル化の合成速度が促進することを報告し<sup>9)</sup>、この原因を基質の有効衝突頻度の増加によるものと推測した。しかしKappeらは、Dudleyらの結果はIRセンサによる容器外壁温度の測定に問題があると指摘し、実際の反応温度は測定温度より高いことから、反応速度が向上したと、この結果を否定した<sup>10)</sup>。同氏はこの根拠として、マイクロ波の影響を受けない光ファイバー式蛍光温度計を用いて厳密に反応温度を規定して実験を行うと、反応速度が向上しないことを示し、マイクロ波化学を用いてもFriedel-Craftsアルキル化の反応速度は加速しないと主張した。しかし、この否定に対してDudleyらは、蛍光温度計による内温測定を用いて反応の詳細な速度論解析を行い、マイクロ波照射下100°CにおけるFriedel-Craftsアルキル化の反応速度定数がオイルバス使用時のそれよりも約7.8倍高いことを示し、マイクロ波化学による反応加速効果を改めて主張した<sup>11)</sup>。

これらの論争の原点は、装置の問題に伴うマイクロ波や温度の制御が原因であり、その点が不十分であるため物質と電磁波の相互作用の議論に至らない問題点を含んでいる。すなわち「電磁波の効果はあるのか？」に対する結論を導き出すには、精度の高い実験手法を確立する必要がある。

本研究では、マイクロ波が化学反応に及ぼす電磁波効果の影響を検討するため、温度測定には光ファイバー式蛍光温度計、マイクロ波照射アプリケーションはシングルモードアプリケーション、マイクロ波発振器は半導体式発振器、電力測定はパワーセンサーを用いて、高精度の実験を進めた。また、マイクロ波の電場と磁場が化学反応に与える影響についても検討した。モデル反応として、マイクロ波による反応促進が報告されている、 $S_N2$ 型の機構を経由したアリアルエーテルの脱メチル化<sup>12~13)</sup>と、エステル化<sup>14~16)</sup>を選択した。

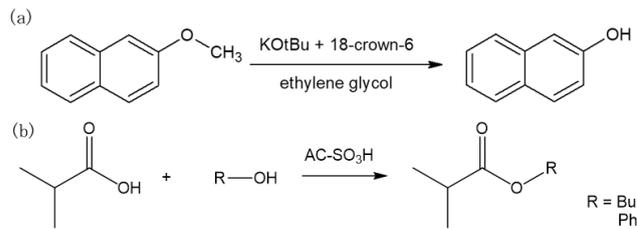
## 2 実験方法

マイクロ波加熱装置として、半導体式マイクロ波発振機(2.45GHz, アンプレオン株式会社製M2)を接続したシングルモードアプリケーションを用いた(Fig.1)。マイクロ波の入射電力と反射電力はパワーセンサー(アジレントテクノロジー株式会社E9300A)で測定し、反応容器はマイクロ波吸収が低い石英試験管(内径14.5 mm)を使用した。反応液温度の測定は、光ファイバー式蛍光温度計(安立計器株式会社FS100-2M)を用いて行った。シングルモードアプリケーションの共振を利用して、試料をマイクロ波電場( $E$ -field)または磁場( $H$ -field)が最大になる位置に設置した。既存の化学合成として、オイルバスを用いた伝熱加熱を比較実験として行った。また、この時の実験条件(石英試験管, 光ファイバー温度計, 試料スケール)はマイクロ波化学合成と同様にした。本論文では、マイクロ波の電場最大で照射して反応を進めたものをMWH-E, 磁場を最大で照射して反応を進めたものをMWH-H, オイルバスで反応を進めたものをCH (conventional heating) と略す。



**Fig.1. Image of Microwave organic synthesis equipment with a single-mode microwave resonator, a semiconductor microwave generator, power sensors and an optical fiber type fluorescent thermometer**

脱メチル化反応(Fig.2a)では $\beta$ -methoxy naphthalene(東京化成工業株式会社, 98.0%) 0.79 g, KOtBu(東京化成工業株式会社, 97.0%) 1.12 g, 18-crown-6(富士フイルム和光純薬株式会社, 98.0%) 0.26 g, ethylene glycol(富士フイルム和光純薬株式会社, 99.5%) 35.9 gを混合した溶液を用い、これを90分間加熱して脱メチル化反



**Fig.2. Reaction formula of (a) demethylation of  $\beta$ -methoxy naphthalene and (b) esterification of isobutyric acid.**

応を行った。

ButanolとIsobutyric acidのエステル化反応 (Fig.2b) では、活性炭表面にスルホン基修飾した固体触媒 (AC-SO<sub>3</sub>H) を用いた。1-Butanol (富士フィルム和光純薬株式会社, 98.0%) 0.42 g, Isobutyric acid (富士フィルム和光純薬株式会社, 98.0%) 1.00 gに AC-SO<sub>3</sub>H 0.04 gを分散させ、マグネチックスターラーで溶液を攪拌しながら60分間エステル化反応を行った。AC-SO<sub>3</sub>Hは、硫酸 (富士フィルム和光純薬株式会社, 95.0%) 40 mlと活性炭 (富士フィルム和光純薬株式会社) 2.0 gを三口フラスコに加え、アルゴンガス流通下155℃で16時間加熱処理を行った後、熱水で洗浄して濾過、回収し、110℃で24時間減圧乾燥して調製した。

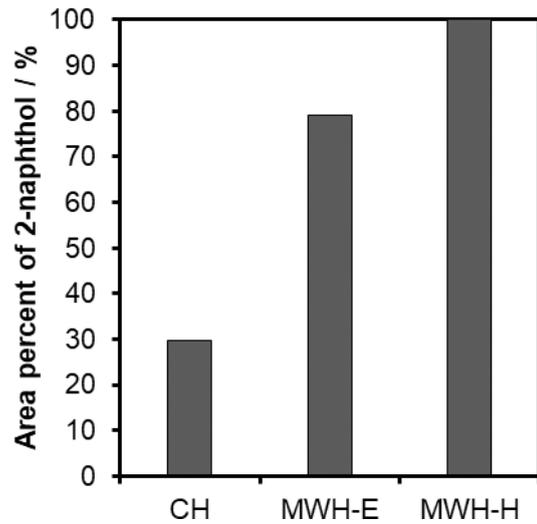
PhenolとIsobutyric acidのエステル化反応では、Phenol (富士フィルム和光純薬株式会社, 99.5%) 0.53 g, Isobutyric acid 1.00 g, AC-SO<sub>3</sub>H 0.05 gを混合した溶液を攪拌しながら60分間反応を行った。

生成物はガスクロマトグラフ質量分析計 (株式会社島津製作所 GCMS-QP2010) により分析し、原料と生成物の総ピーク面積中における生成物のピーク面積の比率を合成収率として比較した。

### 3 結果および考察

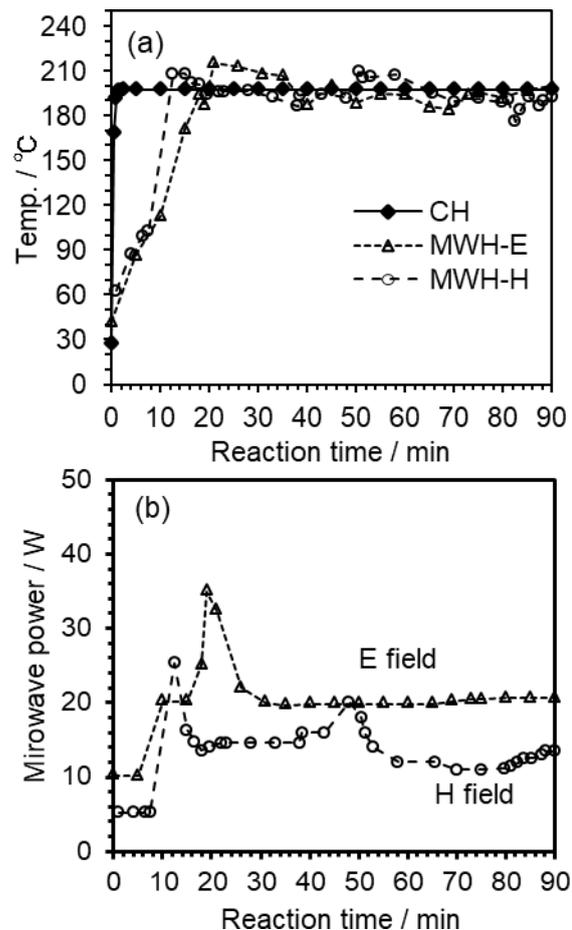
#### 3.1 脱メチル化反応へのマイクロ波の効果検証

マイクロ波電場加熱 (MWH-E), マイクロ波磁場加熱 (MWH-H), オイルバス加熱 (CH) を用いた,  $\beta$ -methoxy naphthalene の脱メチル化反応の合成収率を Fig.3 に示す。合成収率は MWH-E が 79.2%, MWH-H が 99%, CH が 29.8% であり, マイクロ波はオイルバスに比べ合成収率が著しく向上することが分かった。また磁場を用いることで反応収率が3倍以上になるこ



**Fig.3. Synthetic yields of 2-naphthol**

とも分かった。反応温度の平均値はマイクロ波が200℃で, CHが197℃となり, その差が3℃未満であった。この反応は酸塩基反応であり, 電子は電子対としてやり取りするため, スピンが打ち消



**Fig.4. Time courses of: (a) recorded temperature of reaction liquid (b) microwave power in the synthesis of 2-naphthol**

しあい、マイクロ波が与えた磁場エネルギーが直接的に反応へ寄与することはないと考えられる。しかし、芳香環の平面に対して外部磁場が垂直に位置する場合、環上の $\pi$ 電子に環電流が誘起されることが知られており<sup>17)</sup>、その結果として、基質が励起されて反応が進行し易くなったのではないかと考察した。また、マイクロ波が与えた外部磁場と $\pi$ 電子共役系の相互作用により遷移状態が安定化した可能性があることも予想した。

マイクロ波電場及び磁場における反応温度とマイクロ波出力の推移を Fig.4 に示す。試料を反応温度に加熱するために必要なマイクロ波電力は、磁場の方が電場より低く、マイクロ波の磁場エネルギーを用いることで省エネ的に高い加熱効率を達成できることが分かった。磁場による省エネ化は、反応中にエチレングリコールが還元剤となることでカリウムを還元し、微量の金属ナノ粒子が生成し<sup>18)</sup>、金属ナノ粒子表面で磁場が引き起こす誘導加熱により加熱が進行したと考察した。

### 3.2 エステル化反応へのマイクロ波の効果検証

Butyl isobutyrate のエステル化反応における合成収率を Fig.5 に示す。MWH-E は 82.5%，MWH-H は 77.8%，CH は 81.8% であり、脱メチル化反応とは異なって、合成収率に大きな差はなかった。反応温度の平均値は、MWH-E, MWH-H, CH 共に  $132.7 \pm 1^\circ\text{C}$  であった。次に合成収率に差が生じなかった理由を考察した。このモデル反応で用いた基質である Butanol の比誘電率  $\epsilon_r$  は 17.51 (25°C) であり<sup>19)</sup>、反応基質のマイクロ波による誘電加熱が進行する。このため各成分が

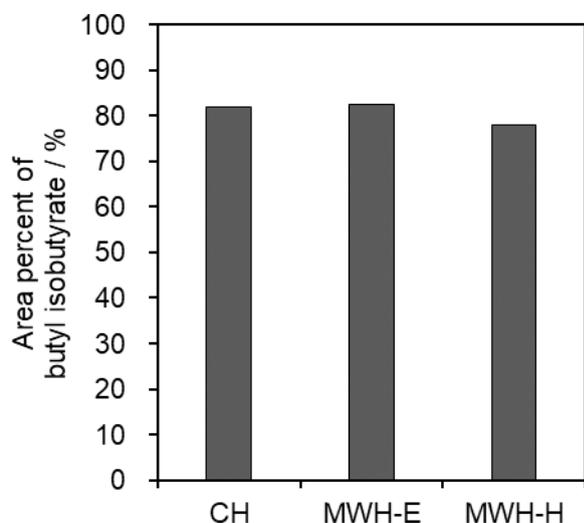


Fig.5. Synthetic yields of butyl isobutyrate

均一的に加熱され、触媒活性点や、活性点上で形成される反応遷移状態にマイクロ波が影響を及ぼしにくくなり、その結果としてマイクロ波による促進効果が失われてしまったと考察した。次に、マイクロ波電場および磁場における反応温度とマイクロ波出力の推移を Fig.6 に示す。試料を反応温度に加熱するために必要なマイクロ波電力は、電場の方が磁場より低く、マイクロ波の電場エネルギーを用いることで省エネ的に高い加熱効率を達成でき、脱メチル化反応とは逆の結果となった。これは、触媒表面にスルホン基が導入されることによって $\pi$ 共役系が寸断され、表面の導電性が低下し、磁場による誘導加熱が発生しにくくなると考察した。

次に、基質のアルコールを Butanol から Phenol

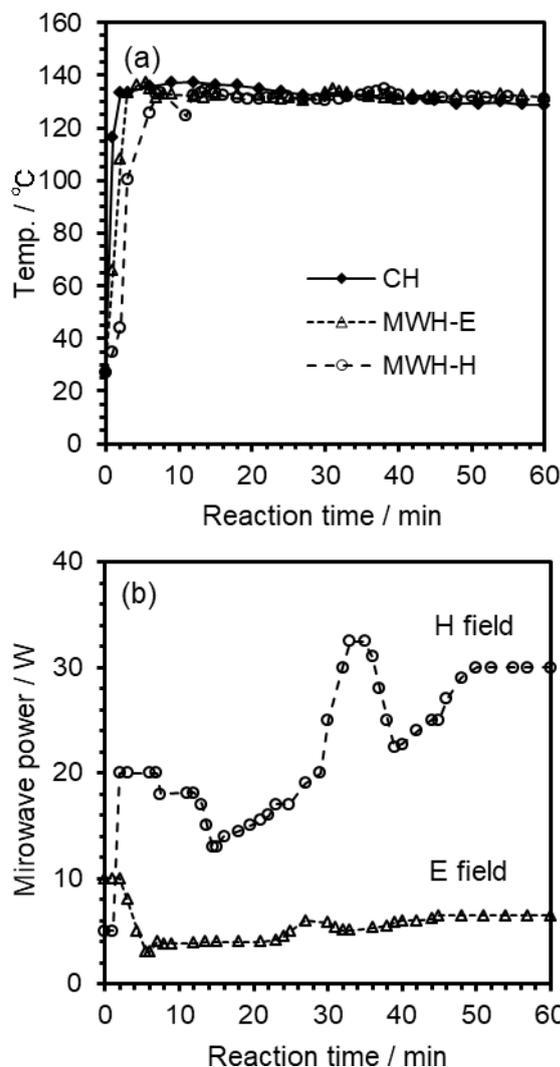


Fig.6. Time courses of: (a) recorded temperature of reaction liquid (b) microwave power in the synthesis of butyl isobutyrate

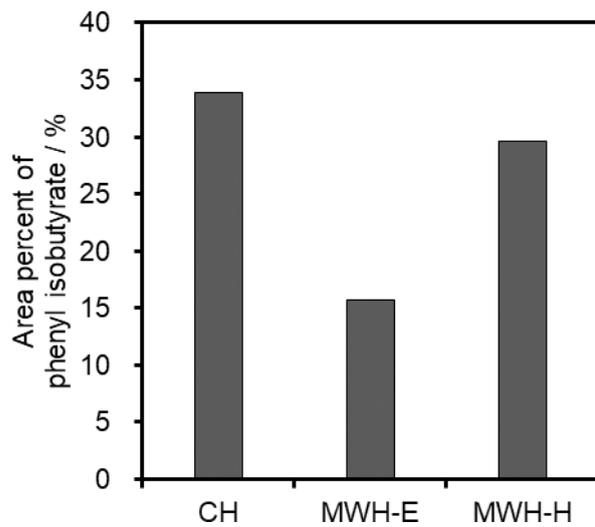


Fig. 7. Synthetic yields of phenyl isobutyrate

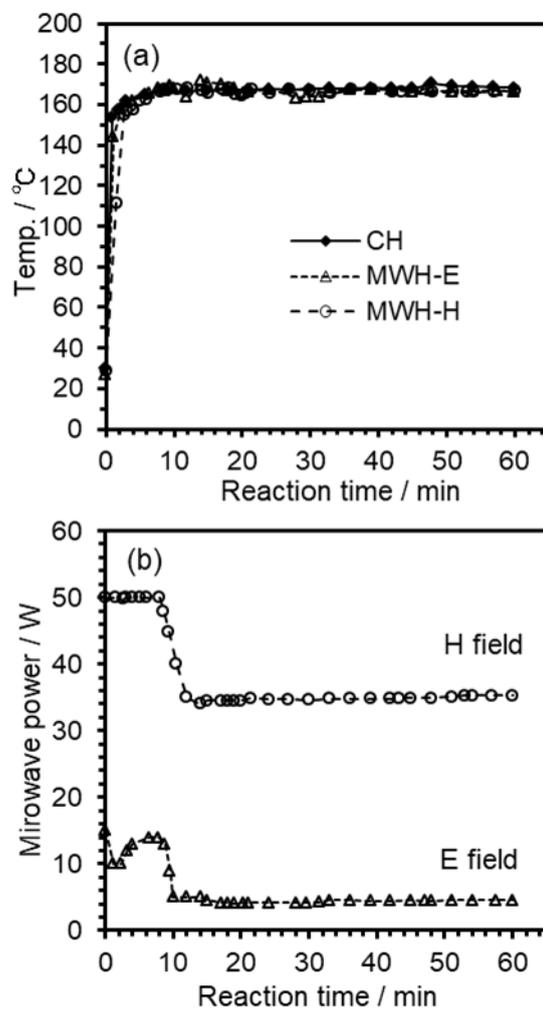


Fig. 8. Time courses of: (a) recorded temperature of reaction liquid (b) microwave power in the synthesis of phenyl isobutyrate

に変更し、エステル化反応を行った。各条件の反応温度は  $165.6 \pm 2^\circ\text{C}$  の範囲で合成を進めた。MWH-E および MWH-H は CH に比べ、低い合成収率が示された (Fig. 7)。また、MWH-H は MWH-E より反応が進行する傾向にあることが分かった。Phenol は芳香族性を示すことから、メチル化反応と同様に芳香族系の基質や遷移状態が磁場と相互作用したと考えられる。また、Phenol の比誘電率は  $9.78$  ( $60^\circ\text{C}$ ) であり<sup>19)</sup>、Butanol よりも低いことから、マイクロ波が反応の活性点へ届き易くなり、電場と磁場の差異がより顕著に観測されると考察した。マイクロ波電場および磁場における反応温度とマイクロ波出力の推移を Fig. 8 に示す。基質に Butanol を用いた場合と同様に電場の方が低電力で加熱を維持することができ、この加熱機構は誘電加熱が律速であると予想した。試料温度の推移は MWH と CH の差は無いが、合成収率には差が生じ、マイクロ波は化学反応に負の影響を与えることを明らかにした。

#### 4 結論

$\beta$ -methoxy naphthalene の脱メチル化および Butyl isobutyrate のエステル化反応において、マイクロ波の磁場加熱によって反応が促進される傾向が示された。エステル化反応では芳香族性の基質と芳香族性を持たない基質を比較し、芳香族性の基質が磁場に応答している可能性が示唆された。この原因として、芳香環の  $\pi$  電子が外部磁場と相互作用することにより、環電流による基質の活性化や、遷移状態の安定化を引き起こした可能性が考えられる。一方で Butyl isobutyrate のエステル化反応では収率の変化が無いものや、むしろマイクロ波を用いることで収率が低下する物もあった。反応によって、マイクロ波の正または負の影響を受けるものがあり、この結果からマイクロ波化学は既存の加熱では得られない、電磁波独自の効果があることが分かった。

#### 5 謝辞

この研究は、科学研究費補助金 (No.19K22316) を受けたものである。

#### 参考文献

- 1) Raymond J. Giguere, Terry L. Bray, Scott M.

- Duncan, George Majetich, *Tetrahedron Lett.*, 1986, **27**, 41, 4945-4948.
- 2) Saskia A. Galema, *Chem. Soc. Rev.*, 1997, **26**, 233-238.
- 3) Manoj B. Gawande, Sharad N. Shelke, Radek Zboril, Rajender S. Varma, *Acc. Chem. Res.*, 2014, **47**, 4, 1338-1348.
- 4) Á. Díaz-Ortiz, P. Prieto, A. de la Hoz, *Chem. Rec.*, 2018, **18**, 1-14.
- 5) Sumitra Nain, Ruchi Singh, Subramanian Ravichandran, *Adv. J. Chem. A*, 2019, **2**, 2, 94-104.
- 6) 堀越智, 篠原真毅, 滝澤博胤, 福島潤, “マイクロ波化学-(反応, プロセスと工学応用)”, 三共出版, 2013.
- 7) 和田雄二, 竹内和彦, “マイクロ波の化学プロセスへの応用”, シーエムシー出版, 2006.
- 8) “Microwaves in Organic Synthesis, 3rd Edition”, eds. by Antonio de la Hoz and André Loupy, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2012.
- 9) M.R. Rosana, Y. Tao, A.E. Stiegman, G.B. Dudley, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 1240.
- 10) C.O. Kappe, B. Pieber, D. Dallinger, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2013, **52**, 1088-1094.
- 11) Michael R. Rosana, Jacob Hunt, Anthony Ferrari, Taylor A. Southworth, Yuchuan Tao, Albert E. Stiegman, Gregory B. Dudley, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 16, 7437-7450.
- 12) Oussaid A., Le Ngoc T., Loupy A., *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 2451.
- 13) A. Oussaid, R. Touzani, A. Loupy, *Mater. Environ. Sci.*, 2014, **5**, 3, 739-746.
- 14) R. Nagahata, T. Nakamura, Y. Mori, K. Takeuchi, *Natural Sci.*, 2017, **9**, 110-122.
- 15) T. Nakamura, R. Nagahata, S. Suemitsu, K. Takeuchi, *Polymer*, 2010, **51**, 329-333.
- 16) Hoang Chinh Nguyen, Kuan-Chieh Huang, Chia-Hung Su, *Chem. Eng. J.*, 2020, **382**, 122796.
- 17) Gabriel Merino, Thomas Heine, Gotthard Seifert, *Chem. Eur. J.*, 2004, **10**, 4367-4371.
- 18) Y. Wada, H. Kuramoto, T. Sakata, H. Mori, T. Sumida, T. Kitamura, S. Yanagida, *Chem. Lett.*, 1999, **28**, 7, 607-608.
- 19) 社団法人 日本科学協会編, “化学便覧 基礎編 改訂4版”, 丸善株式会社, 1993.