



芦刈洋祐

(北海道大学 大学院理学研究院 化学部門)

### フローマイクロ合成化学に立脚した高反応性化学種の自在制御法の開拓

有機合成反応では、しばしば中間体としてイオン性の高反応性化学種が利用される。これらの豊富な反応性は効率的な分子変換に適用可能な一方、副反応につながるため合成利用が困難な場合が少なくない。本研究では、有機合成化学の進展に資する研究課題として、新規高反応性化学種のデザインと、これらを用いた精密な有機合成に取り組んだ。特に不可逆的なカチオン種の発生が可能な電解反応と、高反応性化学種の制御が可能なフローマイクロリアクターを活用し、従来のフラスコ化学では達成困難な有機合成を達成した。以下にその概要を述べる。

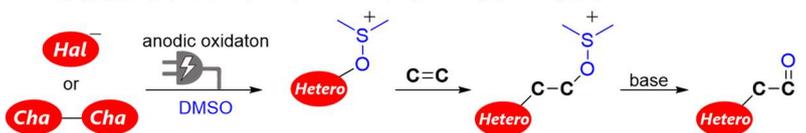
#### 1. 炭素およびヘテロアトムのスルホキシカチオン化とその精密反応

炭素カチオンやヘテロアトムカチオンは反応性が高く、発生と同時に共存する求核剤で捕捉し、生成物へと変換することが一般的であった。筆者はカルボカチオンおよびハロゲンやカルコゲンのカチオン種を電解酸化により発生させDMSOで捕捉し、対応するイオン種に変換可能であることを初めて実証した。前者は塩基との反応あるいは加水分解により対応するカルボニル化合物またはアルコールへと変換可能である。またヘテロアトムカチオンは不飽和結合種と反応し、β-ヘテロアトム置換アルコキシスルホニウムイオンを与える。

DMSOで安定化されたカルボカチオンの発生と反応

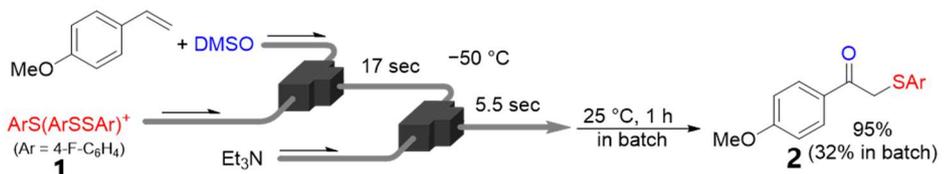


DMSOで安定化されたヘテロアトムカチオンの発生と反応



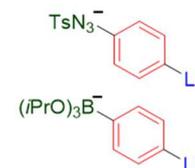
このヘテロアトムカチオンの内、アリールスルフェニウムイオンは、種々のアルケンと反応した一方で、スチレンなどの重合性アルケンではカチオン重合反応により生成物の収率が大きく低下した。筆者は、重合反応が進行する前に全てのスチレンをカチオンと反応させることにより重合反応を原理的に抑制すべく、より反応性の高いカチオン **1** を、混合性能の高いフローマイクロリアクターによりスチレンと混合させた。その結果、目的物 **2** を高い収率で得た。中でも混合性能の高い条件においては収率の向上とオリゴマーの減少が確認されたことから、フローマイクロリアクターにより重合反応を制御し、目的の反応を進行させたことが示された。本知見を活用し、超強酸とエナミンの反応によるイミニウムカチオンの発生も達成している。すなわち通常は求核剤として作用するエナミンを、トリフルオロメタンスルホン酸により高速にイミニウムカチオンへと変換することにより、

分子間反応を制御し、続く求核剤との反応を可能にした。

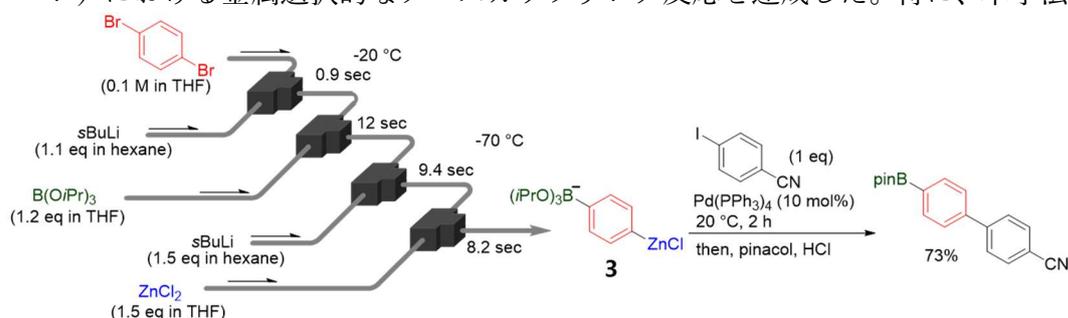


## 2. アジド基およびボリル基のアニオンマスク化とその精密反応

炭素アニオン等価体である有機リチウム種は一般に、対応するハロゲン化物から発生させる。有機リチウム種は求核性を有するため、分子内に求電子性部位を有する有機リチウム種は極めて不安定である。フローマイクロリアクターの反応時間制御を活用し、不安定有機リチウム種が発生してから分解するまでの秒からミリ秒の間に、求電子剤と反応させる手法が報告されている。しかしこの手法では、リチウム前駆体部位であるハロゲノ基よりも反応性の高い官能基を有する有機リチウム種を原理的に発生できない。筆者は、アジド基やボリル基などハロゲノ基よりも反応性の高い官能基をアニオン性高配位型の等価体に変換し、これらの求電子性を低減させ相対的にハロゲノ基の反応性を向上させるアニオンマスク法を提案した。実際にこの手法を用いることにより、アジド基あるいはボリル基等価体を有する芳香族リチウム種(右図)の発生と反応を達成した。この反応においてはジアニオン種の発生と分解を制御するため、フローマイクロリアクターにより反応温度と時間を精密に制御した。

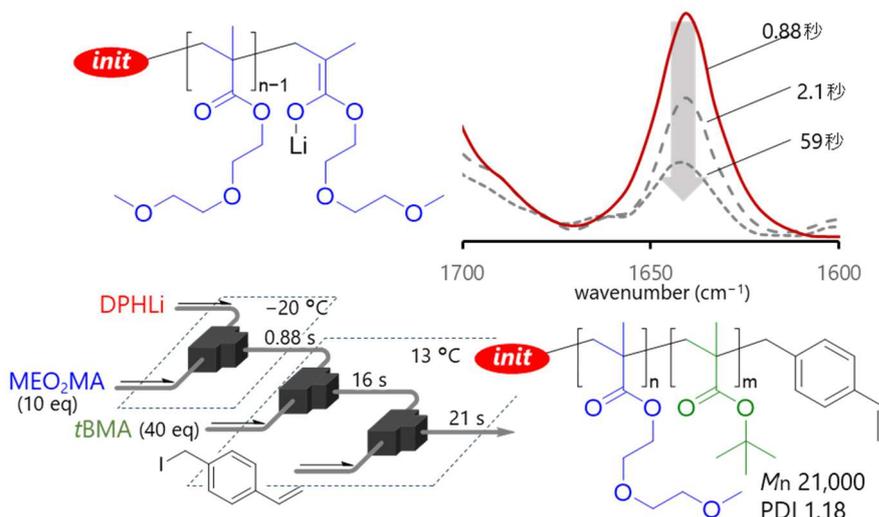


特にボリル基等価体を有する有機リチウム種では種々の金属試薬とのトランスメタル化が可能であり、同一芳香環に二種類の異なる金属官能基を導入可能である。これを活用し、複数金属置換基を有する芳香族化合物(バイメタリックアレーン)における金属選択的なクロスカップリング反応を達成した。特に、本手法で初めてボリル基を有する芳香族亜鉛化合物**3**を合成し、これを用いた亜鉛選択的なクロスカップリング反応を報告した。



## 3. アニオン種の反応性制御およびインライン分析に基づく精密重合反応

アニオン種を用いる合成化学において、最も重要な形式の反応がアニオン重合である。筆者は、フローマイクロリアクターの選択制御能を活用し、ブロモスチレンの選択的ハロゲン-リチウム交換反応およびアニオン重合のスイッチングを達成した。加えて、フローマイクロリアクターの時間制御能を活用し、インライン分析によりアニオン重合の活性中間体の構造および反応性を解析し、従来法では不可能だったオリゴエチレングリコール置換メタクリレートの重合およびブロック重合を達成した。



## 謝辞

本研究は北海道大学大学院理学研究院有機反応論研究室で行われたものであり、ご指導いただいた永木愛一郎教授に深謝申し上げます。また本研究を進めるにあたりご協力いただいた学内外の共同研究者の皆様、そしてなにより日夜実験に尽力している学生諸氏に心より感謝いたします。本奨励賞を励みとし、有機合成化学のさらなる発展の一助となるよう研鑽を続ける所存です。