

京都大学	博士 (工 学)	氏名	滝澤 英二
論文題目	Oxiranyl and Aziridinyl Anion Methodologies Using Flow Microreactors (フローマイクロリアクターを用いたオキシラニルアニオンおよびアジリジニルアニオンの発生と反応に関する研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>ヘテロ環化合物は有機合成化学、生物有機化学、医農薬分野において重要な化合物群である。特に、エポキシドやアジリジンのなどのヘテロ3員環化合物は天然物の部分骨格として、あるいは生理活性物質として幅広く知られている。また、これらの化合物は複雑な化合物を合成する際のビルディングブロックとしてもしばしば用いられ、これらの化合物の迅速かつ効率的な合成法を確立することは重要課題である。</p> <p>置換基を有するエポキシドやアジリジン合成する方法として、オキシラニルアニオンあるいはアジリジニルアニオンを用いる手法が知られている。本手法はエポキシドやアジリジンに直接置換基を導入することができる点で非常に有用な手法であるが、オキシラニルアニオン種やアジリジニルアニオン種は非常に不安定であることが知られている。たとえば、エポキシドより発生させたオキシラニルリチウム種はカルベン様の反応性を示し、C-H 挿入反応、1,2-ヒドリドシフト、還元的アルキル化反応などの多くの分解経路が存在する。また、基質や反応条件によってはリチウム種の異性化が進行することが知られている。したがって、従来のマクロバッチ型反応器を用いる場合、極低温条件下、滴下速度を遅くする等の慎重な操作の下、反応を行わなければならない。さらにはこのような条件下においても反応の制御が困難である場合が多く、こうした制約は製造分野のみではなく、実験室における合成においてもその有用性を大きく低下させる要因となっている。</p> <p>一方、マイクロ化学が近年注目を集めており、特に合成化学に用いることができるフローマイクロリアクターは①高速混合②精密温度制御③精密滞留時間制御を行えることが特長である。このような特長を活かし、従来のマクロバッチ型反応器よりも効率的かつ高選択的に合成反応を行う試みが盛んに行われている。さらにフローマイクロリアクター合成では複数のリアクターを連結した集積型システムを用いることにより複数の反応を集積化することができ、集積化により多段階合成への展開も可能である。</p> <p>このようなフローマイクロリアクターの特長を活かすことにより、先に記載した非常に不安定な活性種であるオキシラニルアニオン種およびアジリジニルアニオン種を鍵中間体とした様々な分子変換反応が簡便かつ迅速に行うことができることが期待される。</p> <p>本論文は、フローマイクロリアクターを用いたオキシラニルアニオン種およびアジリジニルアニオン種の発生および反応について行った研究の成果について述べたものである。</p>			

第一章はフローマイクロリアクターを用いた α -アリールオキシラニルリチウム種の発生および反応について述べたものである。スチレンオキシド類の脱プロトン化反応は従来のバッチ型反応器を用いて反応を行う場合、発生したオキシラニルリチウム種が非常に不安定であるため、極低温条件を必要とする。これに対しフローマイクロリアクターを用いた場合には、極低温を必要とせず、より高い反応温度においてもオキシラニルリチウム種の分解が抑えられ、高収率で置換エポキシド類が得られることを見出した。

第二章はフローマイクロリアクターを用いた β -位に置換基を有する α -アリールオキシラニルリチウム種の発生および反応について述べたものである。 β -位に置換基を有するエポキシドを用いた場合には、オキシラニルリチウム種の分解のみでなく、異性化をも制御することができ、立体選択的に多置換エポキシドが合成できることを見出した。さらに、集積型フローマイクロリアクターシステムを用いて脱プロトン化反応と求電子剤との反応を連続的に行うことにより、スチルベンオキシド類よりワンフローで 4 置換エポキシド類の迅速合成が可能であることを見出した。

第三章はフローマイクロリアクターシステムを用いた α -シリルオキシラニルリチウム種の発生および反応について述べたものである。ビルディングブロックとして有用なエポキシシラン類を基質として用いた場合にもフローマイクロリアクターを用いることにより脱プロトン化反応および求電子剤との反応が効率よく行うことが可能であることを見出した。本手法により、様々な置換基を有するエポキシシラン類が簡便に合成できることを明らかとした。

第四章はフローマイクロリアクターシステムを用いた*N*- (*t*-ブチルスルホニル) アジリジニルリチウム種の発生および反応について述べたものである。第一章～第三章のフローマイクロリアクターを用いたエポキシド類の脱プロトン化反応および求電子剤との反応の手法を、生理活性物質および有機中間体として有用なアジリジン類にも適用できることを明らかとした。本手法により、アジリジン類の脱プロトン化反応により不安定活性種であるアジリジニルリチウム種を発生させ、求電子剤との反応を効率よく行えることを見出し、多置換アジリジン類の迅速合成手法を確立した。

第五章はフローマイクロリアクターを用いた環状スルホンアミドの合成について述べたものである。*N*-トシルアジリジニルリチウム種は、速やかにトシル基ベンゼン環上への分子内求核付加反応を起こすことが知られている。フローマイクロリアクターを用いて精密に反応条件を制御することにより、アジリジニルリチウム種の発生および分子内求核付加反応がバッチ反応のような極低温を必要とせず効率よく行えることを見出した。本手法により新しい生理活性が期待できる多種多様な多環性環状スルホンアミド類の合成が可能であることを明らかとした。また、グラムスケールの多環性環状スルホンアミド合成も達成した。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、フローマイクロリアクターを用いたオキシラニルアニオンおよびアジリジニルアニオンの発生と反応について述べたものである。以下にその概要を示す。

1. スチレンオキシド類の脱プロトン化反応によりオキシラニルリチウム種を発生させ求電子剤との反応を選択的に行うためには、従来のバッチ型反応器を用いる場合 $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下という極低温が必要であったが、フローマイクロリアクターを用いることにより、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ や $-68\text{ }^{\circ}\text{C}$ といった温度で反応が可能であることを明らかにした。このことはオキシラニルリチウム種の合成化学的利用の可能性を大きく広げるものである。さらに、集積型フローマイクロリアクターを用いて脱プロトン化反応と求電子剤との反応を連続的に行うことにより、スチルベンオキシド類よりワンフローで4置換エポキシド類の迅速合成が可能であることを明らかにした。
2. エポキシシラン類を基質として用いた場合にもフローマイクロリアクターを用いることにより脱プロトン化反応および求電子剤との反応を効率よく行えることを見出した。本手法により、様々な置換基を有するエポキシシラン類が簡便に合成できることを明らかとした。
3. 上記1,2のフローマイクロリアクターを用いた精密な反応制御が、生理活性物質および有機中間体として有用なアジリジン類にも適用できることを明らかとした。本手法により、アジリジン類の脱プロトン化反応により不安定活性種であるアジリジニルリチウム種を発生させ、求電子剤との反応を効率よく行えることを見出し、多置換アジリジン類の迅速合成手法を確立した。
4. フローマイクロリアクターを用いて精密に反応条件を制御することにより、アジリジニルリチウム種の発生および分子内求核付加反応が、バッチ型反応器を用いる場合に必要である $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ といった低温を必要とせず、 $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ で効率よく行えることを見出した。本手法により新しい生理活性が期待できる多種多様な多環性環状スルホンアミド類の合成が可能であることを明らかとした。また、多環性環状スルホンアミドのグラムスケールの合成も達成した。

以上、本論文は、フローマイクロリアクターを用いたオキシラニルアニオンやアジリジニルアニオンの化学の新しい可能性を開くもので、新規で有用な知見を多く含んでおり、学術上、實際上、寄与するところが少なくない。よって、本論文は、博士(工学)の学位論文として価値のあるものと認めた。また、平成23年2月22日、論文内容とそれに関連する事項について試問を行った結果、合格と認めた。