

京都大学	博士 (工学)	氏名	宅見 正浩
論文題目	Rapid Electrochemical Synthesis via Cationic Intermediates in Flow (カチオン性中間体を用いたフローでの高速電解合成)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>本学位論文は、高速な電解酸化が可能な新規電解フローリアクターの開発を含む、電解酸化により発生させた高反応性有機カチオン種を用いた高速なフロー合成手法の開発について述べたものであり、全五章より構成されている。</p> <p>第一章は、新規隔膜分離型電解フローリアクターの開発およびこれを用いた短寿命炭素カチオン種の高速発生と合成的利用について述べたものである。申請者は、プレート積層式の隔膜分離型電解フローリアクターを設計し、内部流路形状および電極量を最適化することで、高流速条件下、チオアセタールの電解酸化をわずか数秒で完結させることに成功した。そして、この電解装置を活用して種々の短寿命炭素カチオン種を高速発生させ、それらが分解する前に求核剤で速やかに捕捉して分子変換反応に活用できることを見出し、従来のバッチ型電解装置に対して大きな優位性を持つことを示した。また、この本手法が糖鎖合成上有用なグリコシルカチオン種および Ferrier 中間体発生に対しても有効であることを明らかにした。さらに、<i>N</i>-アシルイミニウムイオンの発生とケテンシリルアセタールの反応を 60 分間連続して行い、ADHD 治療薬であるメチルフェニデート前駆体のグラムスケール合成を達成した。</p> <p>第二章は、電解フローリアクターによる不安定スルホニウムトリフラートの高速発生と、これを起点としたカチオン性有機トリフラート化合物の高速合成および逐次的発生について述べたものである。申請者はまず、第一章で開発した電解フローシステムによりジアリールジスルフィドの電解酸化を行い、不安定スルホニウムトリフラートの高速発生に成功した。次に、この中間体を速やかにアルキンと反応させることでビニルトリフラートの迅速合成に利用できることを明らかにした。さらに、この中間体がチオアセタールとの反応によって短寿命なオキシカルベニウムトリフラートを発生させる活性化剤として機能することを示すとともに、温度および滞留時間の精密な制御によってその安定性に関する詳細な知見を得ることに成功した。この手法はグリコシルトリフラートに展開可能であり、総反応時間 40 秒という従来のバッチ手法では達成困難な時間スケールでの高速な二糖合成を達成した。なお、本反応システムでは支持電解質の変更によりスルホニウムイオンおよびオキシカルベニウムイオンのカウンターアニオンを変更することが可能であり、各中間体の安定性比較を行う有効な手法であることが示されている。</p> <p>第三章は、電気化学的 <i>C</i>-アリアルグリコシド合成法の開発および電解フローリアクターによる連続製造について述べたものである。<i>C</i>-アリアルグリコシドは天然物合成および創薬分野において重要な研究対象であるが、電気化学的な合成手法はほとんど報告されていなかった。申請者は、<math>\text{Bu}_4\text{NBF}_4</math> を支持電解質としてチオグリコシドを電解酸化した後にフェノール類と反応させることで、<math>O \rightarrow C</math> グリコシド転位を経て <i>C</i>-アリアルグリコシドが得られることを見出した。続いて、この手法を電解フローシステムに適用し、開発した電解フローリアクターの特徴である狭い電極間距離および精密な温度制御能力によって従来のバッチ型反応器と比較して温和な条件かつ短時間での合成が可能であることを実験的に明らかにした。そして、対象化合物のグラムスケール合成を通してこのシステムが有機電解合成における強力な製造ツールとなり得ることを示した。</p>			

第四章は、電解酸化により発生させた dendritic 炭素カチオンを重合開始剤としたビニルエーテル類の高速カチオン重合について述べたものである。Dendritic 状（樹状）構造と直鎖状構造を併せ持つリニアードendritic ポリマーはその特徴的な構造からドラッグデリバリーなどへの応用が期待されている。申請者は、電解酸化により発生させた dendritic 状ジアルキルカルベニウムイオンによって開始されるビニルエーテルのカチオン重合をフローマイクロリアクターで制御することで、精密に構造制御されたリニアードendritic ポリマーの高速合成手法を確立した。重合系の詳細な検討によって、ピリジン系プロトン捕捉剤添加による副生ポリマーの抑制、マイクロミキサー内径および溶液導入流量の最適化に基づく高速混合達成による分子量分布の制御および精密な温度・滞留時間制御による不安定カチオン生長末端の炭素求核剤による捕捉やブロック共重合への利用に成功した。

第五章は、フローマイクロリアクターによる両末端官能基化リニアードendritic ポリマーの高速合成とその末端修飾による構造高次化について述べたものである。申請者は、第四章で開発した重合手法においてカチオン生長末端捕捉剤に多官能エノールシリルエーテルを採用することで両重合末端に複数の反応点を有するリニアードendritic ポリマーの合成に成功した。両重合末端の官能基はパラジウム触媒によるクロスカップリング反応および銅触媒によるアジドアルキン付加環化反応によって定量的に修飾可能であり、Dendritic 構造の高次化およびさらなる高機能化が可能であることが明らかにされている。

以上、申請者は新規電解フローリアクターの開発とこれを駆使した有機カチオン種の高速発生を鍵とした高速合成手法の開発、ならびに電解酸化により発生させた炭素カチオン種を活用した高速なカチオン重合手法の開発に成功した。有機電解合成とフロー合成化学を組み合わせたこれらの高速な合成手法は、高速・効率化が求められる現代の有機合成化学においてますます重要になると予想される。さらに今回開発した電解フローリアクターは電気分解時間を大幅に短縮することを通して有機電解合成の新たな展開を切り拓くものと期待される。

氏名	宅見 正浩
----	-------

(論文審査の結果の要旨)

本学位論文は、新規電解フローリアクターの開発を含む、電解酸化により発生させた高反応性有機カチオン種を用いた高速なフロー合成手法の開発に関するものであり、得られた主な成果は次のとおりである。

1. 新規隔膜分離型電解フローリアクターを設計・開発し、内部構造の最適化によって高流速条件下、秒オーダーでのチオアセタールの定量的な電解酸化を達成した。
2. 上記1で述べた電解フローリアクターが種々の短寿命炭素カチオン種の高速発生と続く分子変換反応に利用可能であることを見出した。その種類は多岐に渡り、オキソカルベニウムイオン、*N*-アシルイミニウムイオン、糖鎖合成における重要中間体であるグリコシルカチオンおよび Ferrier 中間体などへの適用が可能であり、これらを活用した高速合成手法を確立した。
3. 上記1で述べた電解フローリアクターを不安定スルホニウムトリフラートの高速発生に適用し、このカチオン種を活性化剤とした短寿命炭素カチオン種の逐次的発生を達成した。また、本手法において温度および滞留時間を制御することで、短寿命オキソカルベニウムトリフラートの詳細な安定性に関する知見を得ることに成功した。さらに、支持電解質を変更することでカウンターアニオンの異なる短寿命オキソカルベニウムイオンの相対的な安定性比較へと展開可能である。
4. 開発した電解フローシステムを連続稼働させることで、ADHD 治療薬として使用される医薬品の前駆体および医薬品候補化合物である *C*-アリールグリコシドのグラムスケール製造を達成し、本手法が有機合成における強力なツールになることを示した。
5. 電解酸化により発生させた dendritic 炭素カチオンによって開始されるビニルエーテルのカチオン重合をフローマイクロリアクターで制御し、精密に構造制御された末端官能基化リニアードンドリティックポリマーの高速合成を達成した。そして、両重合末端に導入した官能基を遷移金属触媒による修飾反応によって定量的に変換し、ポリマー構造のさらなる高次化および高機能化が可能であることを明らかにした。

以上、本研究により秒オーダーでの高速電解酸化が可能な電解フローリアクターが開発され、高反応性有機カチオン種を活用した新たな高速合成手法が確立された。本成果は有機電解合成の社会実装を促進するとともに、新規で有用な知見を多く含んでおり、学術上、実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あるものと認める。また、令和5年1月7日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。