

京都大学	博士 (工 学)	氏名	富田 裕
論文題目	Multistep Transformations Based on Organolithium Intermediates Using Integrated Flow Microreactors (集積型フローマイクロリアクターを用いた有機リチウム種を中間体とする多段階分子変換)		
(論文内容の要旨) 新たな機能物質の創製は、科学の発展のみならず、我々の生活において極めて重要な位置を占め、その世界規模での要求はますます大きくなっている。しかしながら、それら新物質の開発には多大な時間と費用を要する。従って、それら開発課程においては効率性、選択性、一般性の高い合成方法論が要求される。さらに合成法の効率を飛躍的に向上させるためには、従来の一つ一つの反応を個別に行う方法では限界があり、複数の反応を連携、融合させた集積型合成法が不可欠であると考えられる。 一方、近年フローマイクロリアクターを用いた反応開発が盛んに行われており、高速混合、精密温度制御、精密滞留時間制御の特長を活かし、従来のマクロバッチ型反応器よりも効率的に反応を行う新たな展開が報告されている。さらに集積型のフローマイクロリアクターを用いて反応を集積化することにより、多段階分子変換への展開も可能であり、合成法の飛躍的な効率化が期待される。 本手法を実践するにあたり、どのような活性種を中間体に用いるかは極めて重要な問題である。申請者は、多種多様な発生並びに反応が可能である有機リチウム種の合成反応中間体としての潜在能力に着目した。有機リチウム種は合成化学において根幹をなし、極めて重要な金属種の一つである。しかしながら、その多くは非常に不安定であるため、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、滴下等の慎重な操作の下、反応を行わなければならない。これらに対し上記フローマイクロリアクターの特長を用いれば、その問題を解決できるのではないかと期待される。 本論文は、集積型フローマイクロリアクターを用いた有機リチウム種を中間体とする多段階分子変換の開発を行い、その研究成果をまとめたものである。 第一章はパラ並びにメタジブロモベンゼン類の連続的なハロゲン-リチウム交換反応による集積型フローマイクロリアクター合成について述べたものである。フローマイクロリアクターを用いてパラ並びのメタジブロモベンゼン類のハロゲン-リチウム交換反応の検討を行ったところ、従来のバッチ型反応器では制御困難な室温条件において高収率で目的生成物が得られることを明らかとした。さらに集積型フローマイクロリアクターを用いて連続的にハロゲン-リチウム交換反応を行うことによりワンフローで二置換ベンゼン類の集積型合成が可能であることも見出した。			

第二章はオルトジブロモベンゼンの連続的なハロゲン－リチウム交換反応による集積型フローマイクロリアクター合成について述べたものである。オルトジブロモベンゼンのハロゲン－リチウム交換反応により生成するオルトブロモフェニルリチウム種は極めて不安定であり、速やかにベンザインへと分解してしまうため、バッチ型反応器を用いた場合、反応を制御するためには $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 以下の非常に過酷な条件を必要とする。これに対し、フローマイクロリアクターを用いた場合、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ といったより高い温度で反応制御が可能であることを見出した。さらに本反応を連続的に行うことによりオルト二置換ベンゼン類の集積型合成が可能であることを明らかにした。

第三章は、フローマイクロリアクターによるスチレン類の精密アニオン重合法について述べたものである。本手法により従来法では困難な室温または $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ においてスチレン類のアニオン重合の制御が可能であることを明らかにした。また本手法を用いて、ポリマー末端の選択的修飾を行うことにより、ブロックコポリマーやケイ素をコアに有するブロックコポリマーなどの効率的な合成が可能であることを見出した。

第四章は、フローマイクロリアクターによるアルキルメタクリレート類の精密アニオン重合法について述べたものである。本手法を用いて精密に滞留時間を制御し、ポリマー末端からの副反応を抑えることにより、従来法よりも高い反応温度でアルキルメタクリレート類のアニオン重合が可能であることを明らかにした。

第五章は集積型フローマイクロリアクターを用いたアリアルリチウム種と共役エンイン化合物とのカルボリチオ化反応について述べたものである。集積型フローマイクロリアクターを用いて、上記第一章、第二章におけるハロゲン－リチウム交換並びに第三章、第四章におけるアニオン重合の鍵反応であるカルボリチオ化反応を反応集積化することにより、様々なアレニルシラン類の集積型合成が可能となることを見出した。

第六章は共役エンイン化合物に対するエナンチオ選択的なカルボリチオ化反応について述べたものである。フローマイクロリアクターを用いて精密に滞留時間を制御することにより、不斉配位子存在下、共役エンイン化合物のカルボリチオ化反応により発生させた立体化学的に不安定な有機リチウム種中間体がエピマー化する前に求電子置換反応に利用することが可能となり、このことにより、エナンチオ選択的な反応が実現できることを見出した。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、集積型フローマイクロリアクターを用いた有機リチウム種を中間体とする多段階分子変換について述べたものである。以下にその概要を示す。

1. フローマイクロリアクターを用いることによりパラ、メタ、並びにオルトジブロモベンゼン類のハロゲン-交換反応が可能であることを明らかにした。従来法では極低温が必要であるのに対して、より高い温度で反応制御が可能であることが特長である。さらに集積型フローマイクロリアクターを用いて連続的にハロゲン-リチウム交換反応を行うことにより、二置換ベンゼン類の集積型合成が可能であることを明らかにした。
2. フローマイクロリアクターを用いてスチレン類及びアルキルメタクリレート類のアニオン重合を行うことにより、従来法よりも高い反応温度で重合制御が可能となることを明らかにした。また本手法を用いて、ポリマー末端の選択的修飾を行うことにより、ブロックコポリマーやケイ素をコアに有するブロックコポリマーなどの精密構造ポリマーの効率的な合成が可能であることを明らかにした。
3. 集積型フローマイクロリアクターを用いて上記 1,2 のハロゲン-リチウム交換並びにアニオン重合の鍵反応であるカルボリチオ化反応を反応集積化することにより、アリールリチウム種と共役エンイン化合物とのカルボリチオ化反応の開発へと展開し、様々なアレニルシラン類の集積型合成が可能となることを明らかにした。
4. フローマイクロリアクターを用いて精密に滞留時間を制御することにより、不斉配位子存在下、共役エンイン化合物のカルボリチオ化反応により発生した立体的に不安定な有機リチウム種中間体がエピマー化する前に求電子置換反応に利用することにより、エナンチオ選択的な反応が可能となることを明らかにした。本手法により様々な光学活性なアレン類の合成が可能となった。

以上、本論文は、フローマイクロリアクターを用いた有機リチウム種の化学及び集積型合成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）の学位論文としての価値のあるものと認めた。また、平成23年1月21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。