



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Taming of Halogen-Containing Metal Carbenoid Species Using Flow Microreactors [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	牟田, 健祐
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第16372号
Issue Date	2025-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94924
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	MUTA_Kensuke_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 牟田 健祐

審査担当者	主査	教授	澤村 正也
	副査	教授	永木 愛一郎
	副査	教授	鈴木 孝紀
	副査	准教授	仙北 久典

学 位 論 文 題 名

Taming of Halogen-Containing Metal Carbenoid Species Using Flow Microreactors
(フローマイクロリアクターを用いた含ハロゲン金属カルベノイド種の反応制御)

高反応性活性種として知られる含ハロゲン金属カルベノイド種は求核的、求電子的な性質および反応性を備えており、遷移金属フリーでの複雑な分子を作るための普遍的な手法の一つである。しかしながら、これらハロゲン含有の活性種は有用な活性種として利用される一方で、極めて反応性が高く、不安定なものも多く、その取り扱いが難しい。そのため、このような不安定な高反応性活性種をいかに精密に制御し、反応に適応できるかが鍵となってくる。このような背景のもと、本博士論文では、高反応性不安定活性種をより精密に制御するためにフローマイクロリアクターを用いた、リチウムハロカルベノイド種の選択的モノ重水素化反応およびその安定性評価、トリフルオロメチル化合物の脱フッ素官能基化反応について述べている。

第1章の序論では高反応性活性種であるリチウムハロカルベノイド種をはじめ、金属カルベノイド種の特性和安定性を解説し、反応例を示しながら、その有用性を述べている。またフローマイクロリアクターの特性とバッチ型反応器との相違点を示しながら、フローマイクロリアクターのメリットを生かした反応例をまとめた。

第2章では、フローマイクロリアクターを用い、リチウムジハロカルベノイド種の高選択的モノ重水素化反応について述べている。重水素化合物は重水素同位体効果により反応機構の解析にしばしば用いられ、近年、創薬分野においても代謝反応の速度のみを遅くすることが出来るため、重医薬品として注目を集めている。しかしその一方で、選択的に重水素化する手法は限定的である。モデル基質としてジヨードメタン、リチウムジイソプロピルアミド (LDA)、重水素化剤として重メタノールを使用し、従来のバッチ型反応器で重水素化反応の検討を行ったところ、低い選択性でしか目的物であるモノ重水素化ジハロメタンを与えなかった。一方で、フローマイクロリアクターを用い、ジハロメタン、LDA から発生させたリチウムジハロカルベノイド種を -40°C 、滞留時間 0.98 秒で精密に制御し、重メタノールと反応させることで高い選択性でモノ重水素化ジハロメタンが得られることを明らかにした。フローマイクロリアクターでオーバーリアクション体であるジ重水素体を抑制できた理由は、高速混合によって活性種であるリチウムジハロカルベノイド種を素早く発生させ、分解する前に重メタノールで素早く活性種と過剰量存在する LDA のクエンチを可能にしたことである。また温度、滞留時間を検討し、それぞれ収率を算出したところ、高温下、滞留時間が長い場合、低収率であり、活性種であるリチウムジハロカルベノイド種の分解が確認された。一方で、低温下、滞留時間が短い場合も同様に収率の低下が見受けられ、活性種が完全には発生していないことが明らかとなった。すなわち、高選択的モノ重水素化反応を達成するには、適切な温度、滞留時間制御が極めて重要なことが示唆された。さらに得られたモノ重水素化ジヨードメタンに対し、Simmons-Smith 反応や Matteson 反応など、さらなる誘導化を行い、高いモノ重水素化率かつ良好な収率でいくつかのモノ重水素化化合物を得ることができた。

第3章では、フローマイクロリアクターを用い、リチウムジハロカルベノイド種の安定性評価について述べている。リチウムハロカルベノイド種は最もポピュラーな金属カルベノイド種であり、分子骨格を作るうえで最も重要な活性種の一つである。しかしながら、リチウムハロカルベノイド種は、極低温でもハロゲンの α 脱離が速やかに進行しカルベン等へ分解するため、実際にどの程度の安定性を有するか不明であった。そこで第2章で述べたモノ重水素化反応を応用し、フローマイクロリアクターを用いることで、求電子剤と非共存下でリチウムハロカルベノイド種を発生させることで、その

分解速度を見積もれるのではないかと考えた。フローマイクロリアクター中、ジハロメタンに対し、LDA を作用させ、反応停止剤と非共存条件下でリチウムジハロカルベノイド種を発生させ、次いで重メタノールでクエンチを行った。それぞれのジハロメタンに対し、温度、滞留時間変化における収率から、リチウムジハロカルベノイド種の分解速度 k_{dec} を算出し、ハロゲン原子の種類の違いによるリチウムジハロカルベノイド種の安定性を正確に見積もることに成功した。また MP2 計算により均等開裂のエネルギーと実験的な安定性に相関がみられることもわかった。

第4章では、フローマイクロリアクターを用い、トリフルオロメチル化合物の脱フッ素官能基化について述べている。ジフルオロメチル化合物は水素結合能を有することや、チオールやエーテル等の官能基のバイオイソスター（生物学的等価体）としてふるまうことから近年注目されている官能基の一つである。しかしながら、その合成法は極めて限定的であり、依然簡便な合成法はほとんどない。ジフルオロメチルユニットの最も効率的な合成法はすでに多くの合成法が確立されているトリフルオロメチル化合物から直接脱フッ素官能基変換する方法である。一方で、選択的に強固な C-F 結合を切断し官能基化することは難しく、様々な官能基を直接導入する例はこれまで知られていない。本研究では、極めて不安定なジフルオロメチルアニオン種に着目し、トリフルオロメチル基の極性変換によってジフルオロメチルアニオン種を瞬時に発生させ、分解する前に求電子剤で素早く捕捉することが出来れば、トリフルオロメチル化合物から直接ジフルオロメチルユニットを合成できると考えた。フローマイクロリアクターを用い、ベンゾトリフルオリド誘導体に対し、求電子剤と非共存条件下で還元的メタル化剤を作用させると、選択的に一つだけ C-F 結合を切断し、様々な官能基を導入できることを見出した。本反応はカウンターカチオンの影響が顕著であり、還元的メタル化剤としてリチウムナフタレニドを使用した場合、対応する脱フッ素水素化体はほとんど得なかったのに対し、ナトリウム、カリウムとカウンターカチオンがよりソフトになるにつれ、目的の脱フッ素水素化された生成物が良好な収率で得られた。本手法は、基質の官能基許容性が優れているだけでなく、より広範な官能基を導入することにも成功し、分子内に多数の官能基を有する複雑な医薬・農薬品の Late-stage functionalization も達成した。加えて、抗 HIV 薬としても知られる分子は、その鍵中間体の合成にこれまで8段階必要であったが、本手法を使用することで3段階に短工程化し、精製はわずか2回に減らすことに成功した。さらに不安定なジフルオロメチルアニオン種の発生を確認すべく、フロー条件下、原料のベンゾトリフルオリドと還元的メタル化剤であるカリウムナフタレニドを混合し、0.3秒後にインライン赤外分光分析を行ったところ、原料のピークが減少し、原料とは異なる特徴的なピークが観測された。この特徴的なピークは DFT 計算によって得られた計算値と首尾よく一致しており、不安定な活性種として知られるジフルオロメチルアニオン種の発生が示唆された。

本博士論文は、高反応性不安定活性種をより精密に制御するためにフローマイクロリアクターを用いた、リチウムハロカルベノイド種の選択的モノ重水素化反応およびその安定性評価、トリフルオロメチル化合物の脱フッ素官能基化反応についての発展に寄与するものである。よって著者は、北海道大学博士（理学）の学位を授与される資格あるものと認める。