

2024M-521  
2026年4月27日

2024年度 JKA補助事業  
不安定カチオン種の発生・反応および分析を可能とする  
電気化学反応装置の開発研究補助事業に関する完了報告書

北海道大学大学院理学研究院  
芦刈 洋祐



## 目次

1.	研究背景	2
2.	高速電解反応装置開発に関する研究	3
3.	高速電解反応装置を用いたカチオン反応の開発	4
4.	高速電解反応装置を用いたチオニウムイオン発生法の開発	10
5.	結論	11

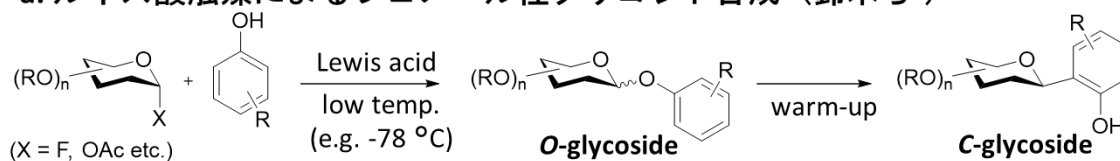
## 1. 研究背景

有機化学では化学反応により望みの化合物を得ることが最も重要なゴールの一つであるが、そのためには、望みの反応を選択的に進行させる必要がある。一般に、反応選択性には、反応の活性化エネルギーに支配される速度論的选择性と、平衡状態における生成物の相対的な安定性に依存する熱力学的選択性の2種類が存在する。多くの化学反応では速度論的な生成物と熱力学的な生成物が異なるため、化学選択的な反応を達成するためには、その反応の速度論的および熱力学的な理解が必須である。

初期生成物がさらに別の生成物へと変換される競争的逐次反応もまた、速度論的および熱力学的にその選択性が決定される反応である。このような反応では、まず速度論的生成物が生じ、その後、より安定な熱力学的生成物へと変換される。特に、多くの生体反応もこのような逐次反応制御の恩恵を受けている。例えば、グリコシド結合の形成は可逆的であるため、解糖系においては糖の構造、特にアノマー位が精密に制御されている。

有機合成化学においても同様の戦略による糖構築が利用されている。その代表例が鈴木らによって見出されたフェノール性グリコシドのO-Cグリコシド転位である(図1a)。この反応では、ルイス酸が共存する条件においてグリコシル供与体とフェノールを反応させ、速度論的生成物であるO-グリコシドへと変換し、その後より熱力学的に安定なC-グリコシドへと変換する。一般に、低温や弱いルイス酸といった穏やかな条件ではO-グリコシドが選択的に生成し、より厳しい条件ではC-グリコシドが生じる。

### a. ルイス酸触媒によるフェノール性グリコシド合成 (鈴木ら<sup>1)</sup>)



### b. 高速電解フロー法<sup>3</sup>によるフェノール性グリコシド合成 (本研究)

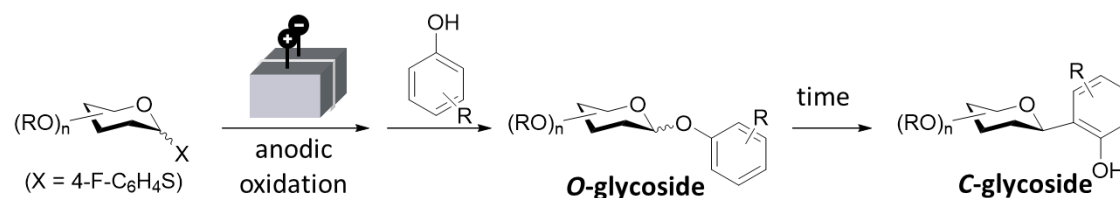


図1. フェノール性グリコシド合成

フェノール性グリコシドは多くの天然物や薬理活性物質に見られる構造であることから(図2)、本研究ではその合成研究を進めることとした。特にグリコシル化においては、不

可逆的にカルボカチオンが発生可能な電解酸化を活用した、糖受容体非共存条件におけるグリコシル化が達成できれば、多様なフェノール性グリコシドの合成が可能と期待される。しかしカルボカチオンは一般に不安定であり、極低温条件における電解酸化により一部の比較的安定な有機カチオン種の発生と蓄積は達成されているものの、極めて不安定なグリコシルカチオンをバッチ型反応器内で蓄積することは困難である。そこで本研究においては、微小空間から成るフロー型の電解リアクターを開発し、秒単位、あるいはそれ以下の時間スケールでの反応時間制御による不安定中間体の発生と反応の研究に取り組んだ (図 1b)。

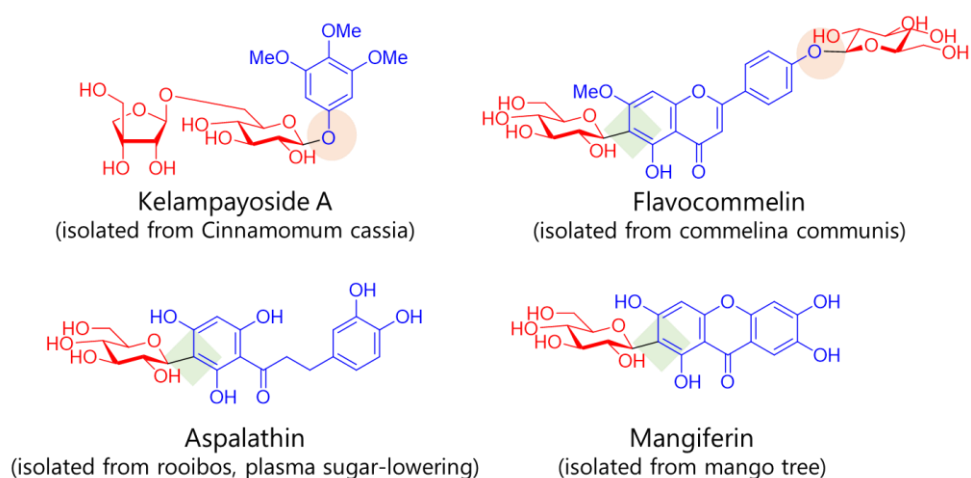


図2. 天然物または薬理活性物質におけるフェノール性グリコシド

## 2. 高速電解反応装置開発に関する研究

まず2023年補助事業において開発した水の電気分解を活用するフロー電解装置を改良し、下図に示す電極および流路を設計した。模式図を図3（上）に示す。ステンレス製の電極の間にスペーサーとフィルターを挟み込み、スペーサー内部に同体積の電極触媒を設置した。これを図3（下）に示すように組み立て、電源装置、シリンジポンプ、フローマイクロリアクターおよび冷却装置に接続した。本フローセルは内部体積が0.4 mLであり、以前の研究（2023年補助事業）で開発した水素還元型電解フローセルにおいて我々が用いてきた反応条件（1 mL/min）では電解時間は24秒となる。流速に反比例して電解時間を短縮可能であることから、実験においては高流速化による短時間化を検討した。

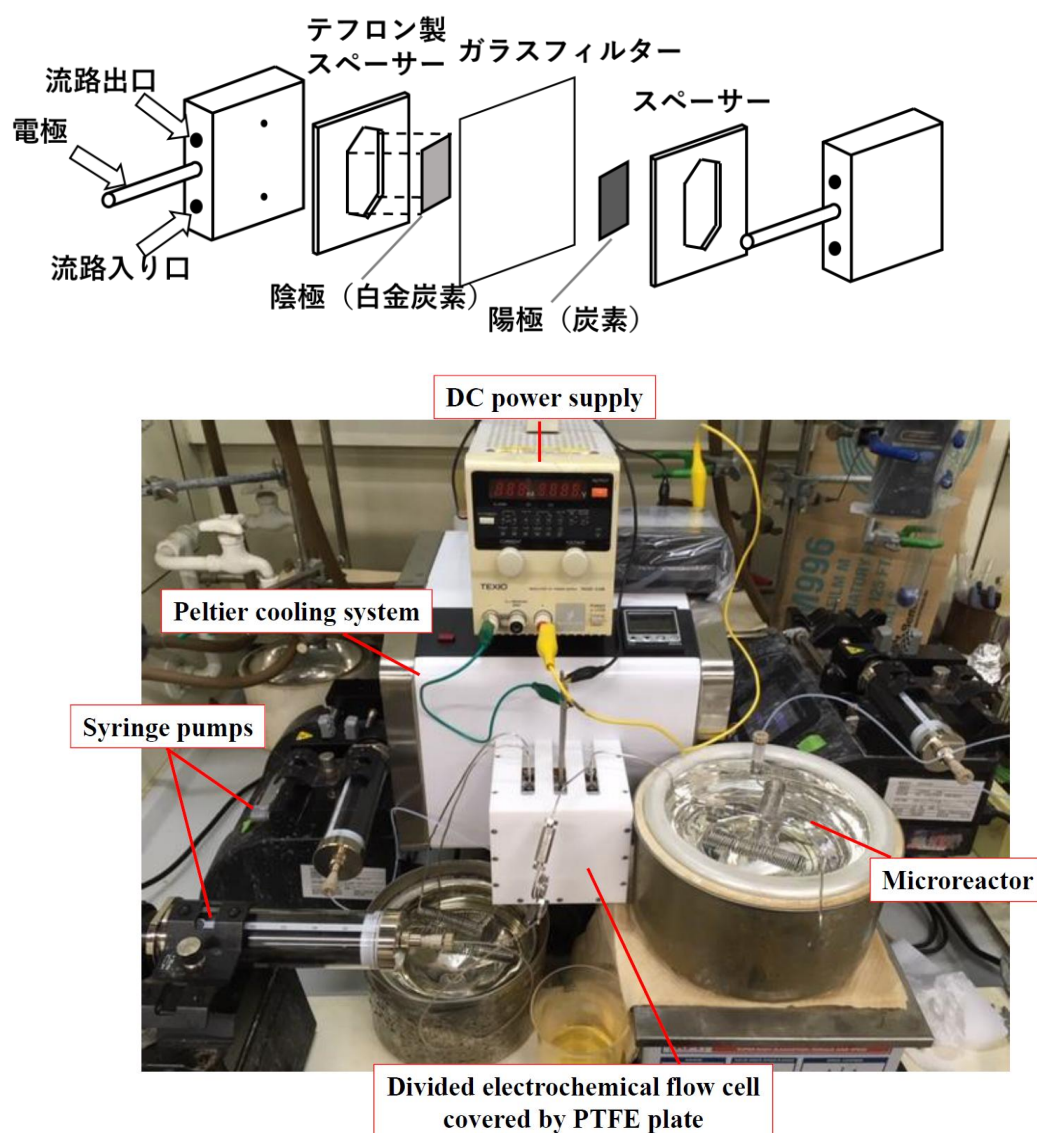


図3. フロー電解セルの模式図および組み立て図

### 3 高速電解反応装置を用いたカチオン反応の開発

開発した高速電解反応装置を用いたO-Cグリコシド転位反応の検討を行った。初期検討として、図4に示すチオグリコシド **1** と 2-ナフトール (**2**) を選択した。まず、流速5.0 mL/minで原料の溶液を送液して5秒間で電解酸化を実施した後、**2** と 29 秒間反応させたところ、**1** はほとんど消失しており、さらにC-グリコシド体**3C** が高選択的かつ高収率で得られた。これは、本装置を用いた高速な電解酸化により高効率的に **1** の電解酸化が進行し対応するグリコシルカチオンが生じたこと、および2-ナフトールの O-C グリコシド転位が 29 秒以内に完結したことを示唆している。この時、フローマイクロリアクターのチューブ R2 の長さを短くすると、すなわちグリコシルカチオンに **2** を添加した後の反応時間を短くしたところ、O-グリコシド **3O** の量が増加していく傾向があった。最終的に反応時間  $t$  が0.25秒の条件において、**3O** が75%の収率で得られた。すべての滞留時間において、**3O**の $\alpha/\beta$ 比は約1:4だった一方、**3C**は $\beta$ -選択的に得られた。同様の反応を0 °Cで行ったところ、同様の傾向が得られた。すなわち、フローマイクロリアクターで秒単位の時間制御を行うことで、フェノールグリコシドの熱力学的反応制御と速度論的反応制御が達成できることがわかった。

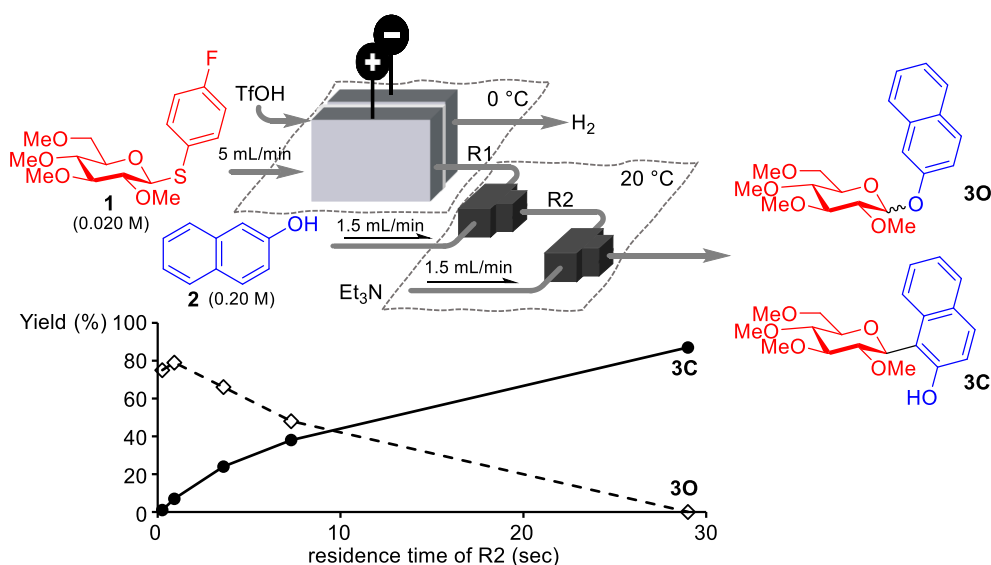
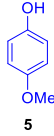
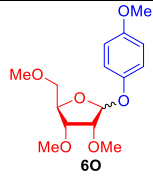
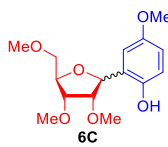

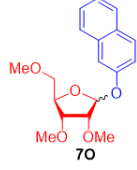
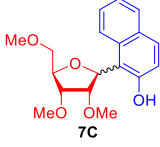


図4. チオグリコシド1の電解酸化

6員環糖の選択性制御を実証したので、次に5員環糖に展開した。表1に示すように、5員環チオグリコシド **4** を-50 °C、5秒で電解酸化し、フローマイクロリアクター内でフェノール類と混合した。求核剤として4-メトキシフェノール (**5**) を使用したところ、図4と同様、反応時間によるO-グリコシドとC-グリコシドの選択性変化が確認された。特に、反応を0.25

秒で停止すると、*O*-グリコシド**60**が選択的に得られた一方、反応を29秒まで延長すると、*C*-グリコシド**6C**が選択的に得られた。求核剤として **2** を使用した場合、0.91秒で*C*-グリコシド**7C**が選択的に得られ、**7**の*O*-*C*転位は1秒以内に完結する極めて高速な反応であることがわかった。この時、フローマイクロリアクターを活用し滞留時間を極めて短くすることで*O*-グリコシド**70**が選択的に得られると期待したが、0.25秒という短時間でも、**7C**が主生成物であり**70**の収率は低かった。これは、**70**から**7C**への*O*-*C*転位が**60**から**6C**への転位にくらべ極めて速いことを示唆しており、本転位反応の反応速度がフェノール類によって影響を受けることを示している。

表1. 5員環糖の*O*-*C*グリコシド転位検討

entry	フェノール	支持電解質	反応時間 (秒)	<i>O</i> -グリコシド	<i>C</i> -グリコシド
		Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>			
1			0.25	73% (8/65)	3% (0/3)
2			0.91	72% (10/62)	5% (1/4)
3			1.8	46% (4/42)	19% (8/11)
4			3.6	26% (3/23)	44% (7/37)
5			7.3	15% (2/13)	64% (8/56)
6			29	2% (1/1)	77% (3/74)
		Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub>			
7			0.25	30% (0/30)	58% (24/34)
8			0.91	n.d.	93 (29/64)
9		1.8	n.d.	95 (23/72)	
		Bu <sub>4</sub> NOTf			
10			0.91	81% (38/43)	3% (0/3)
11			1.8	72% (32/40)	4% (0/4)
12			7.3	74% (19/55)	7% (0/7)

70 の選択性向上には、チューブリアクターをさらに短く、すなわち反応時間をさらに短くする、という方法が考えられるが、本研究では反応速度を制御できる別の戦略、すなわち支持電解質としてテトラ-*n*-ブチルアンモニウムトリフラート (Bu<sub>4</sub>NOTf) を用いたグリコシルトリフラートを経る戦略を選択した。アノマー位にトリフラートが結合したグリコシルトリフラート種は、化学的なグリコシル化の重要な中間体であり、Bu<sub>4</sub>NOTf を支持電解質としたチオグリコシドの陽極酸化により生じることが知られている。グリコシルカチオンに比べて安定な化学種になると期待されることから、*O*-*C*グリコシド転位が遅くなる可能性が期待される。そこで、フロー電気化学的手法によるグリコシルトリフラートの生成と*O*-*C*グリコシド転位の検討を行った。種々反応条件を検討したところ、70 を選択的に得ることができた。予想した通り、本条件では*O*-*C*グリコシド転位の反応速度は低下したが、反応時間をより長くすることで70が7Cへと変換されることがわかった。すなわち5員環糖における*O*-*C*グリコシド転位の時間的な制御が、本電解フローリアクターで可能であることが実証された。

本高速電解フローリアクターを用いたカチオン種の転位反応制御が可能であることがわかったため、次に種々のフェノールを用いた転位反応の速度論研究を行った。すなわちチオグリコシド 1 から発生したグリコシルカチオンと種々の置換様式を有するメトキシフェノール類の反応における*O*-*C*グリコシド転位の速度論的研究を行った (図5)。

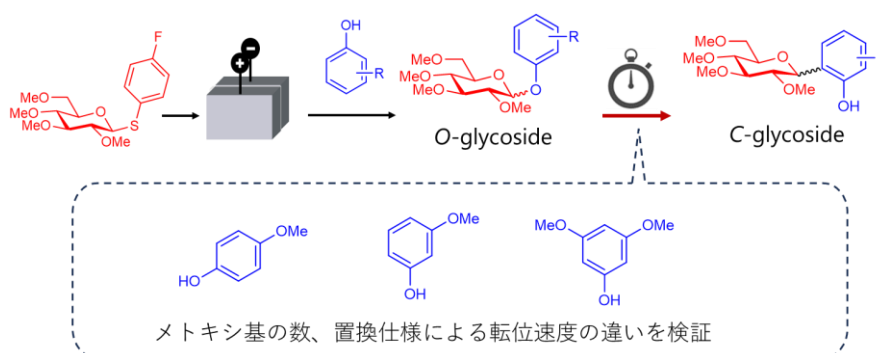


図5. *O*-*C*グリコシド転位の速度研究の概要

具体的にはフェノール類とグリコシルカチオンを混合した後の時間 (滞留時間) を種々変化させ、その際の*O*-および*C*-グリコシド体の収率を<sup>1</sup>H NMRにより算出した。結果を図6に示す。3-メトキシフェノールおよび3,5-ジメトキシフェノールを用いたいずれの反応においても、*O*-グリコシドと*C*-グリコシドの収率が秒スケールで変化した。それぞれの転位反応の速度が異なることから、当初の想定通りベンゼン環上の電子密度が反応速度に影響を与えることが示唆されたが、予想外に、*O*-グリコシル化の速度も置換基による影響を受け

ることがわかった。すなわち、4-メトキシフェノールではO-グリコシドが高速で発生した一方そのO-C転位が極めて遅かったのとは対照的に、O-グリコシドの発生が遅いフェノール類ではO-C転位が速いことがわかった。これらの結果は、4位のメトキシ基がO-グリコシド化反応を加速し、3位と5位のメトキシ基がそれを遅くすることを示唆している。これらの傾向は、3,4,5-トリメトキシフェノールを用いた反応においても確認できた。このメトキシ基による活性の傾向はフェノールの酸性度と一致する。フェノールの2位と4位の電子供与基はヒドロキシ基の酸性度を低下させるのに対し、3位の電子供与性基は誘起効果により酸性度を上昇させると考えられる。実際、2-メトキシフェノール ( $pK_a$  9.93)、3-メトキシフェノール ( $pK_a$  9.65)、4-メトキシフェノール ( $pK_a$  10.20) の酸性度にはその傾向が表れている。すなわち酸性度が高いフェノールではO-グリコシドの生成は不利になり、一方でC-グリコシド形成反応が加速する、と考えられる。

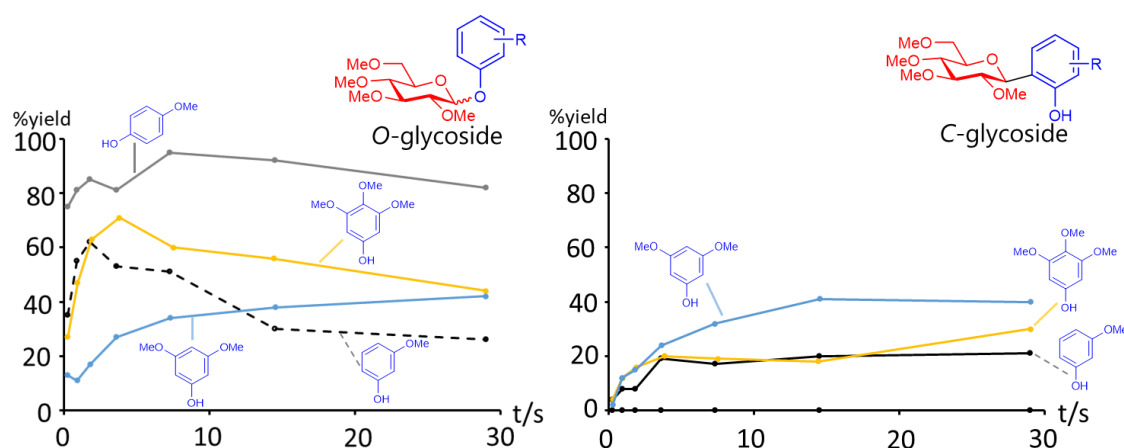
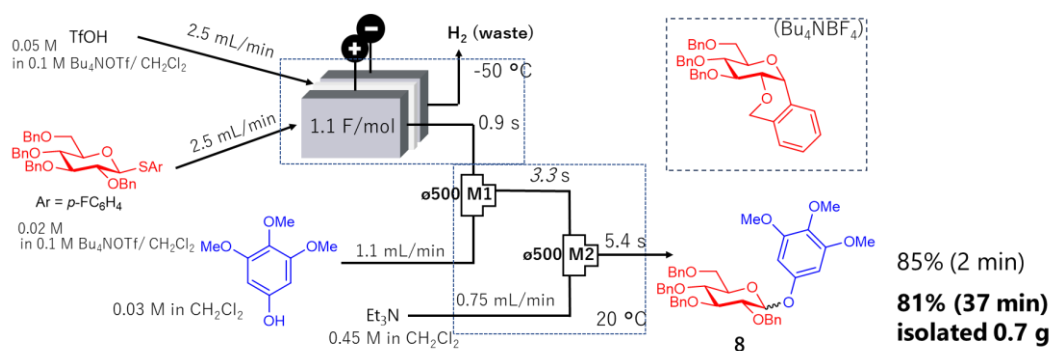


図6. 種々のフェノール類を用いたO-Cグリコシド転位の速度研究

最後に、本反応装置を用いたフェノール性グリコシドのグラムスケール合成を検討した。3,4,5-トリメトキシフェノール由来のO-グリコシド結合を有する、天然物の部分構造体 **8** をターゲットとした。上記の通り、3,4,5-トリメトキシフェノールはO-グリコシド化およびO-C転位のいずれも穏やかに進行し、O-グリコシド化が完了する前にO-C転位が進行してしまう。すなわちO-グリコシド体を選択的に得ることは極めて困難である。そこで、C-グリコシドの生成を抑制するため、支持電解質としてBu<sub>4</sub>NOTfを用いた。

図7に示すように、ベンジル保護を有するチオグリコシドを用いて反応を行ったところ、2分間の反応で目的生成物 **8** を収率86%で得た。この反応を、支持電解質としてBu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>を用いて行ったところ、分子内環化反応が進行したことから、グリコシルトリフラートを

いることによりベンジル保護されたチオグリコシドのグリコシド化が可能であることがわかった。さらに本反応条件で連続運転を行ったところ、37分間の運転で収率を損なわず、**8**を**0.7 g** 得ることができた (収率**81%**)。これらの結果は、本電解フローリアクターの高いスケラビリティにより、実験室スケールと同一の反応条件および装置を用いてスケールアップ合成が可能であることを示している。

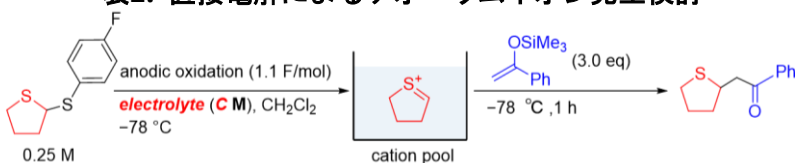


#### 4. 高速電解反応装置を用いたチオニウムイオン発生法の開発

最後にチオニウムイオンへと展開した。糖などのオキシニウムカチオンの類縁体であるチオニウムイオンは、重要な活性種であるがその電解反応はほとんど例がない。そこで、開発した電解リアクターによる発生および反応の検討を行うことにした。まず、その予備検討として、バッチ型反応器による発生検討を行った。

まず直接電解反応で検討した。ジチオアセタールを種々の支持電解質を用いて低温電解酸化し、その後エノールシリルエーテルと反応させた (表2)。その結果、支持電解質としてBu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>を用いた場合に中程度で目的生成物を得ることができた。一方でいずれの条件においても原料の消費率が低かった。

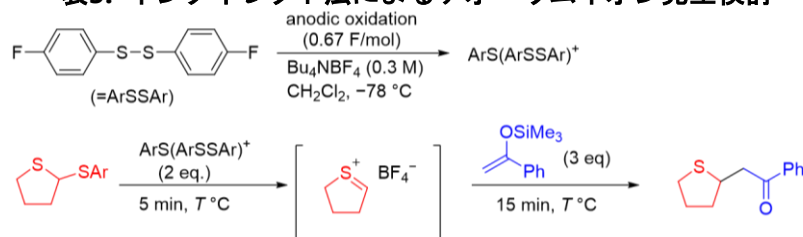
表2. 直接電解によるチオニウムイオン発生検討



electrolyte	recovery of thioacetal	product yield
Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub> (0.1 M)	31%	40%
Bu <sub>4</sub> NBF <sub>4</sub> (0.3 M)	36%	22%
Bu <sub>4</sub> NB(C <sub>6</sub> F <sub>5</sub> ) <sub>4</sub> (0.1 M)	19%	20%
Bu <sub>4</sub> NClO <sub>4</sub> (0.1 M)	15%	13%
Bu <sub>4</sub> NOTf (0.1 M)	14%	3%

そこで電解発生させたイオウカチオンを用いるインダイレクト法を検討した。表2の結果より支持電解質をBu<sub>4</sub>NBF<sub>4</sub>として種々の温度で検討を行ったところ、-20 °Cにおいて良好な収率で目的物が得られたが、原料の消費率は低いままであった (表3)。

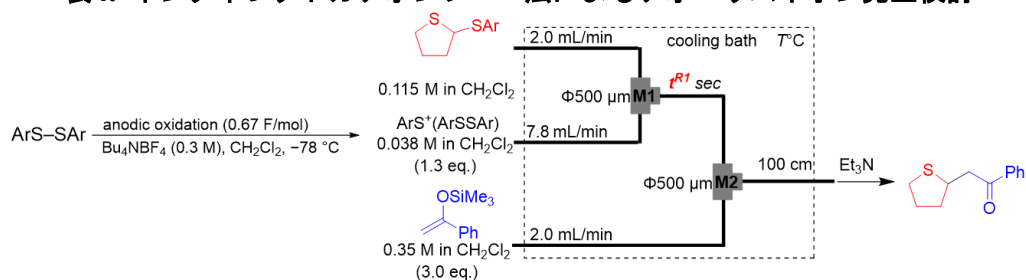
表3. インダイレクト法によるチオニウムイオン発生検討



entry	T (°C)	recovery of thioacetal	product
1	-78	38%	4%
2	-40	45%	44%
3	-20	54%	52%
4	0	35%	32%

そこでフロー法を適用した。すなわち電解発生させたイオウカチオンをフローマイクロリアクター中でジチオアセタールと反応させ、その後の反応時間を制御して求核剤と反応させる、という装置を用いた検討である。その結果、種々検討を行った結果、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ の条件で滞留時間を0.04秒に制御することにより高い収率で目的物が得られた（表4）。

表4. インダイレクトカチオンフロー法によるチオニウムイオン発生検討



temperature	$t^{R1}$ (sec)	yield of 2a (%)	recovery of 1 (%)
$-20\text{ }^{\circ}\text{C}$	1.20	20	30
	0.60	25	36
	0.29	19	47
	0.04	17	39
$0\text{ }^{\circ}\text{C}$	1.20	45	17
	0.60	50	20
	0.29	49	21
	0.04	61	21
$20\text{ }^{\circ}\text{C}$	0.04	<b>71</b>	8

## 5. 結論

高速な電解酸化が可能なフロー電解リアクターを開発し、これを用いた分子変換を達成した。本手法の活用により、グリコシルカチオンやチオニウムイオンなどの不安定活性種の反応や、これらを用いた有用分子合成が可能である。今後はこれを活用し、さらなる有用化合物合成や連続運転による大スケール合成へと展開していきたい。