

フローマイクロ法に基づくグルコノラクトンの反応とそのスケールアップ検討

(十全化学株式会社¹・北大院理²) ○木室 佑亮^{1,2}・宮岸 拓路²・芦刈 洋祐²・永木 愛一郎²

Reaction of gluconolactones and its scaling-up based on flowmicro synthesis (¹JUZEN CHEMICAL CORPORATION, ²Faculty of Science, Hokkaido University) ○Yusuke Kimuro,^{1,2} Hiromichi V. Miyagishi,² Yosuke Ashikari,² Aiichiro Nagaki²

Organometallic compounds are crucial chemical species as carbanion equivalents, often used for carbon–carbon bond formation. In particular, organolithiums are the most reactive intermediates of commonly used organometallic compounds; therefore, conventional batch reactions involving organolithiums are often performed at cryogenic temperatures, such as -78°C or below. To overcome these challenges, we have developed the flow microreactor technology, which allows precise control of reaction conditions, leading to the generation of various organolithiums and reactions with electrophiles at ambient temperature.¹⁾ In this work, as an application of this method, we focused on the *C*-aryl glucosides, a typical structure of SGLT2 inhibitors known as drugs for diabetes. Typically, *C*-aryl glucoside synthesis is conducted under cryogenic temperature to control reaction selectivity.²⁾ Herein, we report the flow synthesis of *C*-aryl glucosides at ambient temperature, its substrate scope, and scale-up investigation.

Keywords : *flow microreactor; gluconolactone; scaling up;*

有機金属化合物は、有機合成における炭素–炭素結合形成に用いるカルバニオン等価体として非常に重要な化学種である。特に有機リチウム試薬は一般的に使用される有機金属化合物の中で最も高い反応性を有する中間体であり、従来のバッチ反応では基本的に -78°C 以下の極低温で実施される。以上の制約を解消するために、我々は温度および反応時間を緻密に制御することが可能なフローマイクロリアクターを活用して極低温条件を回避し、様々な有機リチウム種の発生と求電子剤との反応を報告している¹⁾。本研究ではこのアプローチの応用として、糖尿病治療薬として広く用いられているSGLT2阻害薬の共通骨格である*C*-アリールグルコシドの構築に着目した。本骨格を構築するための一般的な手法として、有機リチウム種とグルコノラクトン保護体を反応させる方法が広く知られているが、その多くは極低温下バッチ式の反応で実施されている²⁾。今回、我々はフローマイクロリアクターを用いることで、室温に近い条件での*C*-アリールグルコシド骨格形成反応を達成したため、その基質一般性とスケールアップ評価について詳細を報告する。

1) Nagaki, A.; Ashikari, Y.; Takumi, M.; Tamaki, T. *Chem. Lett.* **2021**, 50, 485–492.

2) Aguillón, A. R.; Mascarello, A.; Segretti, N. D.; de Azevedo, H. F. Z.; Guimaraes, C. R. W.; Miranda, L. S. M.; de Souza, R. O. M. A. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, 22, 467–488.