

Academic Program [Oral A] | 14. Organic Chemistry -Aromatic, Heterocyclic, and Heteroatom Compounds- : Oral A

📅 Tue. Mar 19, 2024 3:55 PM - 5:15 PM JST | Tue. Mar 19, 2024 6:55 AM - 8:15 AM UTC 🏢 E1141(1141, Bldg. 11 [4F])

[E1141-2vn] 14. Organic Chemistry -Aromatic, Heterocyclic, and Heteroatom Compounds-

Chair: Naoya Kumagai, Tsutomu Fukuda

🇯🇵 Japanese

3:55 PM - 4:05 PM JST | 6:55 AM - 7:05 AM UTC

[E1141-2vn-01]

Development of visible-light-induced dearomative [2+2] cycloaddition of quinolines through borate complex formations

○Asuha Shimose¹, Shiho Ishigaki, Yuki Nagashima¹, Ken Tanaka¹ (1. Tokyo Institute of Technology)

🇯🇵 Japanese

4:05 PM - 4:15 PM JST | 7:05 AM - 7:15 AM UTC

[E1141-2vn-02]

Synthesis and Properties of Quinoline-Naphthalene Hybridized Macrocycles as C/N-type Ligands

○Haru Nonaka¹, Wei Xu¹, Naoya Kumagai^{1,2} (1. Graduate School of Pharmaceutical Science, Keio University, 2. Institute of Microbial Chemistry)

🇯🇵 Japanese

4:15 PM - 4:25 PM JST | 7:15 AM - 7:25 AM UTC

[E1141-2vn-03]

Design and synthesis of *iso*-TetraQuinoline (*i*-TEQ) with Head-to-Head Connectivity

○Ryota Yagami¹, Wei Xu¹, Naoya Kumagai^{1,2} (1. Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Keio University, 2. Institute of Microbial Chemistry)

🇯🇵 Japanese

4:25 PM - 4:35 PM JST | 7:25 AM - 7:35 AM UTC

[E1141-2vn-04]

Synthesis of conjugated alkynyltriazene compounds using azido imidazolium salt

○Mayuko Wada¹, Masato Tsuzaki¹, Hironari Asano¹, Hirokazu Shimooka¹, Tatsuo Okauchi¹, Mitsuru Kitamura¹ (1. Kyushu Institute of Technology)

4:35 PM - 4:45 PM JST | 7:35 AM - 7:45 AM UTC

Break

🇯🇵 Japanese

4:45 PM - 4:55 PM JST | 7:45 AM - 7:55 AM UTC

[E1141-2vn-05]

Flavin-Iodine Catalyzed Aerobic Oxidative 1,3-Dipolar Cycloaddition of Isoquinoline Derivatives

○Nico Ishige¹, Hazuki Miyake², Iida Hiroki^{1,2} (1. Shimane University, 2. Graduate School of Natural Science and Technology, Shimane University)

🇯🇵 Japanese

4:55 PM - 5:05 PM JST | 7:55 AM - 8:05 AM UTC

[E1141-2vn-06]

Synthesis of heterocycles by the reaction of nitrile oxides with diazo compounds

○Ryo Iwamoto¹, Takuya Suga¹, Takahiro Soeta¹, Yutaka Ukaji¹ (1. Kanazawa university)

◆ Japanese

5:05 PM - 5:15 PM JST | 8:05 AM - 8:15 AM UTC

[E1141-2vn-07]

Efficient Synthesis of Quinoline Derivatives from Alcohols, Nitroarenes, and Alkenes via Hydrogen Transfer Reactions

○Rikiya Horikawa¹, Gen Onodera¹, Tsutomu Fukuda¹, Masanari Kimura¹ (1. Nagasaki University)

可視光とホウ素錯体形成を利用したキノリンの脱芳香族的[2+2]付加環化反応の開発

(東工大物質理工¹) ○下世明日葉¹・石垣信穂¹・永島佑貴¹・田中健¹

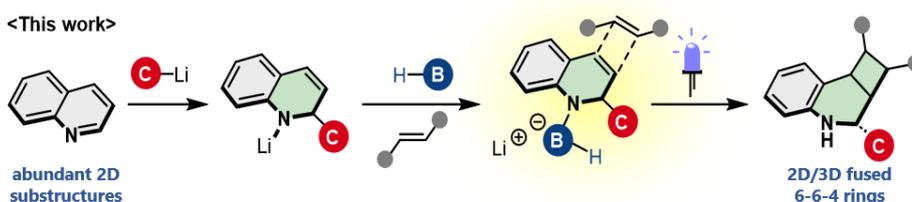
Development of visible-light-induced dearomative [2+2] cycloaddition of quinolines through borate complex formations (¹*Department of Chemical Science and Engineering, Tokyo Institute of Technology*) ○Asuha Shimose,¹ Shiho Ishigaki,¹ Yuki Nagashima,¹ Ken Tanaka¹

2D/3D fused heterocyclic frameworks, consisting of both two-dimensional (2D) aromatic rings and three-dimensional (3D) saturated rings, are one of the most important components in pharmaceuticals due to their high affinity and specificity with target biomolecules. Photocycloaddition reactions enable a versatile and straightforward access to such highly fused ring systems. Here, we report the dearomative construction of 2D/3D fused ring systems from readily available quinolines (2D) via nucleophilic additions followed by borate-mediated intermolecular [2+2] photocycloadditions. As a result, multiply functionalized 6-6-4-membered 2D/3D tetrahydroquinoline derivatives were successfully obtained in a chemo-, regio-, and diastereoselective manner without any photocatalysts.

Keywords : [2+2] photocycloaddition; quinoline; dearomative reaction; borate complex; 2D/3D fused ring

平面の芳香族 2 次元 (2D) 骨格と飽和環状 3 次元 (3D) 骨格を併せ持つ 2D/3D 化合物は、生体分子と良好に相互作用するための母核として、創薬分野での利用が期待される。しかし、 sp^2 炭素で構成される 2D 環はカップリング反応の発達によって様々な誘導体の合成が容易なことに対して、 sp^3 炭素で構成される 3D 環は修飾化が困難であるため、より多様な 3D 環骨格を与える新たな合成法の開発が望まれていた。

当研究室では 2023 年に、リチウム試薬を用いたキノリンの脱芳香族化と、ホウ素錯体の光励起を利用することで、高度に官能基化されたテトラヒドロキノリンの簡便な合成法を報告した¹⁾。そこで本研究では、さらなる高度に縮環したテトラヒドロキノリン誘導体の合成法を開発すべく、キノリン-ホウ素錯体の光励起特性を利用して、アルケンと分子間で[2+2]付加環化反応させることを考えた。その結果、入手容易な 2D 芳香族化合物であるキノリンから、脱芳香族的手法により、シクロブタン環を有する 6-6-4 縮環 2D/3D 骨格を化学/位置/ジアステレオ選択的に得ることに成功した。さらに、分光学的手法と計算化学的手法を組合せた反応機構解析を行い、本反応におけるホウ素錯体の重要性を明らかにした。



1) S. Ishigaki, Y. Nagashima, M. Uchiyama, K. Tanaka, *et al. Nat. Commun.* **2023**, *14*, 652.

新規 C/N 型配位子を志向したキノリン-ナフタレン複合型マクロサイクルの合成と物性

(慶大院薬¹・微化研²) ○野仲はる¹・Wei Xu¹・熊谷直哉^{1,2}

Synthesis and Properties of Quinoline-Naphthalene Hybridized Macrocycles as C/N-type Ligands

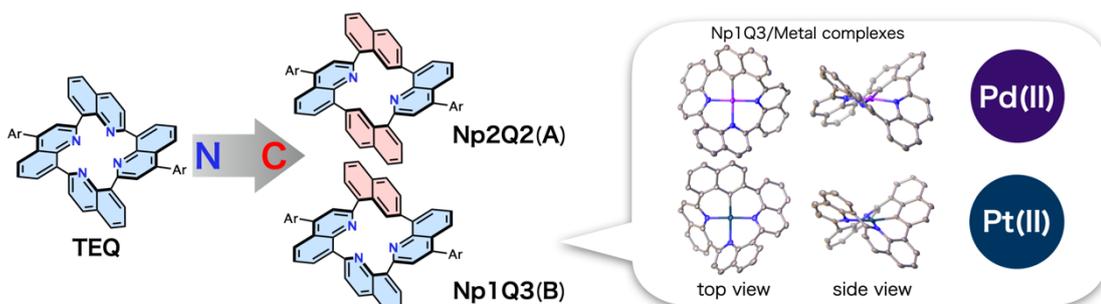
(¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Keio University, ²Institute of Microbial Chemistry)

○Haru Nonaka,¹ Wei Xu,¹ Naoya Kumagai^{1,2}

Our group has recently synthesized cyclic saddle-shaped quinoline tetramer characterized by inwardly oriented four pyridyl nitrogen atoms, TEtraQuinoline (TEQ, Q4), which behaves as a neutral N4 ligand, and can be regarded as a chiral variant of porphyrin. Given the recent advances of chemistry of carbaporphyrins, in which nitrogen atoms are arbitrary swapped with carbon atoms, we envisaged introducing CH units in place of nitrogen atoms of TEQ. Thereby we newly designed hybrid molecules of naphthalenes (Np) and quinolines (Q) as ring-isomeric TEQ analogs. We synthesized tetrameric macrocycles Np2N2 (**A**) and Np1Q3 (**B**) as -2 and -1 ligands, respectively. Despite similar molecular architectures, **A** and **B** exhibited distinctive propensity to accommodate metal cations compared with TEQ. The details of the synthesis and physicochemical properties of **A**, **B** and their metal complexes will be discussed.

Keywords : Macrocycle, Porphyrinoid, Quinoline

我々はこれまでに、窒素型4座配位子であるポルフィリンの立体化アナログとして、サドル型キラル構造を有するキノリン (Q) 4量体 TEtraQuinoline (TEQ, Q4) をデザイン・合成し、その特性を精査してきた¹。一方ポルフィリンに対し、任意のピリジル窒素を炭素に置換したアナログであるカルバポルフィリン類は、ポルフィリンと異なる反応性を示すとともに、それらの金属錯体は特徴的な炭素-金属結合を有することから、近年幅広く研究が展開されている。今回、TEQの炭素置換アナログとして、TEQの構成キノリン (Q) をナフタレン (Np) へ逐次置換した環状4量体をデザインし、ナフタレン構成数により2種のアナログ Np2Q2 (**A**), Np1Q3 (**B**) を合成した。これら TEQ アナログは C-H 活性化によりそれぞれ-2/-1 価の配位子性能を発現し、カルバポルフィリン類の立体型バリエーションとして新機能開拓が期待される。本発表では、**A**, **B** の合成と構造特性、ならびに Np1Q3/金属錯体の構造・機能について報告する。



1) Xu, W.; Nagata, Y.; Kumagai, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 4, 2609–2618.

Head-to-Head 連結型 *iso*-TEtraQuinoline (*i*-TEQ)の創製

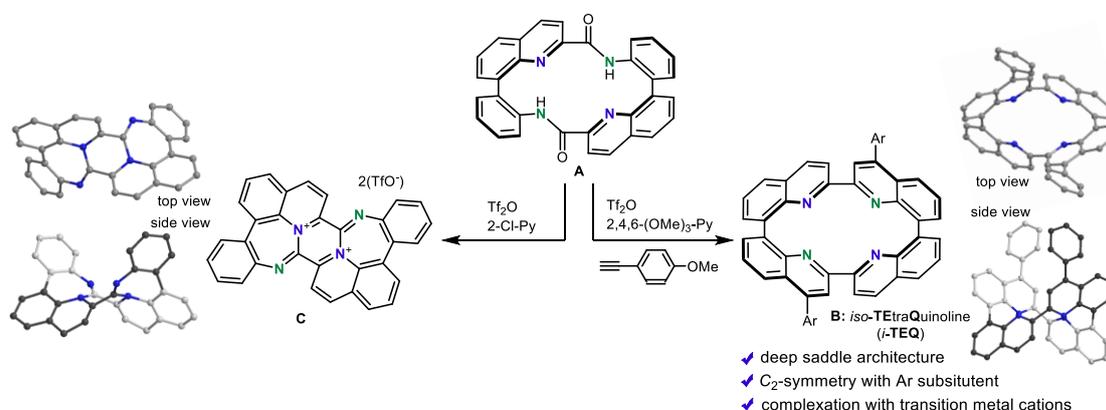
(慶大院薬¹・微化研²) ○八神 諒汰¹・Wei Xu¹・熊谷 直哉^{1,2}

Design and Synthesis of *iso*-TEtraQuinoline (*i*-TEQ) with Head-to-Head Connectivity
(¹Graduate School of Pharmaceutical Science, Keio University, ²Institute of Microbial Chemistry)
○Ryota Yagami,¹ Xu Wei,¹ Naoya Kumagai^{1,2}

TEQ (TEtraQuinoline), which we have recently developed, is a quinoline tetramer with a head-to-tail linkage displaying unique saddle-shaped structure. Originating from this specific molecular framework, TEQ can acquire charity upon substitution on two of the quinoline rings, and it can accommodate various kinds of transition metals. Herein we designed a novel structural isomer, *i*-TEQ **B**, with quinoline rings concatenated at the 2-2 positions and 8-8 positions in a head-to-head fashion, and established its synthetic route. *i*-TEQ was obtained in 23% yield from a cyclic diamide **A** and 4-ethynylanisole in the presence of Tf₂O/pyridine derivatives. *i*-TEQ has a deep saddle-shaped structure, which causes the lone-pair orbitals of the four nitrogen atoms to face each other in a twisted configuration. Compared with the original TEQ, *i*-TEQ has distinct properties and complexation abilities with metal cations. The synthesis of a polycyclic dicationic compound **C** by intramolecular cyclization of **A** will also be discussed.

Keywords : Macrocycle Compound; Quinoline; Porphyrinoid

当研究室では、4つのキノリン分子を2,8位でhead-to-tail型に逐次連結したTEtraQuinoline (TEQ)をデザイン・合成し、その物理化学的特性を明らかにしてきた。そこで、本研究では構成単位を維持し、連結部位を2,2位/8,8位連結に変更したTEQの構造異性体であるhead-to-head型*iso*-TEQ (*i*-TEQ)を新たにデザイン・合成した。*i*-TEQとTEQは、4つのピリジル窒素に囲まれた中心間隙のトポロジーが微妙に異なるため、異なる物理化学的性質の示現が期待される。分子構築法としてアミド化と環化付加反応による外郭補強法を採用し、より柔軟かつ効率的な分子構築・官能基導入を目指した。環化付加反応では、4-ethynylanisoleを用いた際、23%で所望の*i*-TEQの合成に至った。また、アルケン非存在下では分子内反応が進行し、ジカチオン構造を有する化合物**C**が生成した。*i*-TEQはPd(II)との錯形成が確認されており、金属錯体や類似誘導体の合成についても報告する。



- 1) S. Adachi, M. Shibasaki, N. Kumagai, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 3820.
- 2) W. Xu, Y. Nagata, N. Kumagai, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 2609-2618.

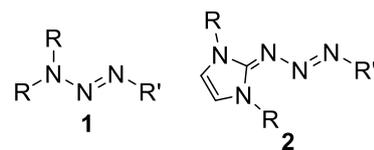
アジドイミダゾリニウムを用いるアルキニル共役トリアゼンの合成と反応

(九工大院工) ○和田麻友子・津崎諒人・浅野宏成・下岡弘和・岡内辰夫・北村充
 Synthesis of conjugated alkynyltriazene compounds using azidoimidazolium salt
 (*Department of Applied Chemistry, Kyushu Institute of Technology*) ○Mayuko Wada, Masato
 Tsuzaki, Hironari Asano, Kazuki Otsuka, Hirokazu Shimooka, Tatsuo Okauchi, Mitsuru
 Kitamura

Triazenes are organic compounds with the structure $-N=N-N<$, and are used as equivalents of diazonium salts. Triazenes are generally synthesized by the reaction of secondary amines with diazonium salts. Among triazenes, conjugated triazenes with extended conjugated systems are known and are synthesized by the reaction of organic azides and *N*-heterocyclic carbenes (NHC). We developed a new synthetic method of conjugated alkynyltriazene compounds by the reaction of metal acetylide with azidoimidazolium salt, IPrAP.

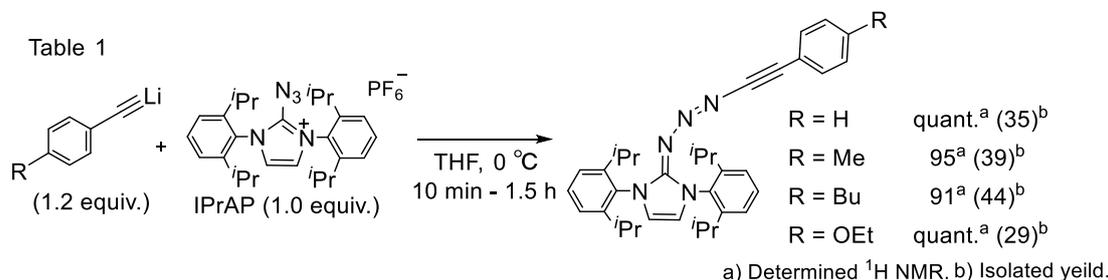
Keywords: Alkynyltriazene

トリアゼン化合物は $-N=N-N<$ の構造を持つ有機化合物で、一般型トリアゼン **1** と共役トリアゼン **2** が知られており、ジアゾニウム塩の等価体として利用されている。トリアゼン **1** は第二級アミンとジアゾニウム



塩との反応により、また共役トリアゼン **2** は有機アジド化合物と *N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) との反応により合成される。これまで置換基 R'がアリール基やアルキル基、アルケニル基のトリアゼンの合成は数多く報告されているが、アルキニルトリアゼンの合成例はほとんど報告されていない。

今回、我々は、ジアゾ移動剤として開発してきたアジドイミダゾリニウム塩 IPrAP にリチウムアセチリドを反応させるとアルキニル共役トリアゼン化合物を合成できることを見出した (Table 1)。すなわち THF 中、リチウムアセチリドを IPrAP に反応させると、高収率で対応するアルキニル共役トリアゼンを得ることができた。本発表ではこうして得られたアルキニル共役トリアゼンの反応についても報告する予定である。



1) M. Kitamura, T. Eto, K. Konai, S. Takahashi, H. Shimooka, T. Okauchi. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, 88, e202200307.

フラビン-ヨウ素触媒によるイソキノリン誘導体の酸素酸化的 1,3-双極子付加環化反応

(島根大総理工¹・島根大院自然科学²) ○石毛 丹子¹・三宅 葉月²・飯田 拓基^{1,2}
 Flavin-Iodine Catalyzed Aerobic Oxidative 1,3-Dipolar Cycloaddition of Isoquinoline
 Derivatives (¹*Interdisciplinary Faculty of Science and Engineering, Shimane University,*
²*Graduate School of Natural Science and Technology, Shimane University*) ○Nico Ishige,¹
 Hazuki Miyake,²Hiroki Iida^{1,2}

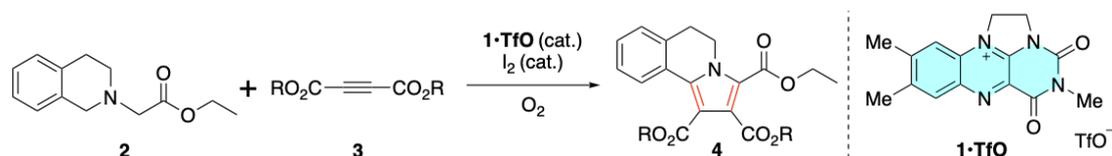
Flavin catalysts are vitamin B₂ derivatives and are known as redox organocatalysts that efficiently activate molecular oxygen. We have developed green aerobic oxidative C-S, C-N, and C-C bond formation reactions by combining the flavin catalysts and iodine catalysts. Pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline derivatives are heterocyclic compounds with pharmacological activities and have been synthesized by 1,3-dipolar cycloadditions, but the methods have required transition metals, photocatalysts and expensive oxidants.

In this work, we have developed an aerobic oxidative 1,3-dipolar cycloaddition of tetrahydroisoquinolines with dipolarophiles by the flavin-iodine coupled system. Using this approach, we were able to efficiently synthesize pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline derivatives.

Keywords : Flavin, Aerobic oxidation, 1,3-Dipolar cycloaddition, Isoquinoline derivatives, Organocatalyst

フラビン触媒はビタミン B₂ の誘導体であり、理想的な酸化剤である分子状酸素を活性化する有機分子触媒として知られている。最近、我々の研究室では、フラビン触媒をヨウ素触媒と組み合わせることでグリーンな酸素酸化的 C-S や C-N、C-C 結合形成反応が進行することを報告している¹⁾。ピロロ[2,1-*a*]イソキノリン誘導体は、トポイソメラーゼ I 阻害作用などの薬理活性を有する含窒素複素環式化合物であり、様々な合成法が開発されてきた。2箇所 C-C 結合を一度に形成できる 1,3-双極子付加環化反応を用いた手法は²⁾、シンプルで原子効率に優れているが、金属触媒や比較的高価な酸化剤の使用、光照射が必要であり、新たなアプローチが求められてきた。

これらの背景をもとに本研究では、フラビン触媒(**1-TfO**)およびヨウ素触媒を用いてテトラヒドロイソキノリン(**2**)の C-H 結合を活性化させると、親双極子剤(**3**)との 1,3-双極子付加環化反応が可能になるのではないかと考え、検討を行った。その結果、**1-TfO** およびヨウ素触媒存在下で、**2** と **3** の 1,3-双極子付加環化反応が効率良く進行し、対応する生成物(**4**)が良好な収率で得られることを見出した。



1) a) T. Ishikawa, M. Kimura, T. Kumoi, H. Iida, *ACS Catal.*, **2017**, 7, 4986. b) R. Ohkado, T. Ishikawa, H. Iida, *Green Chem.*, **2018**, 20, 984. c) K. Tanimoto, H. Okai, M. Oka, R. Ohkado, H. Iida, *Org. Lett.*, **2021**, 23, 2084.

2) H.-M. Huang, Y.-J. Li, Q. Ye, W.-B. Yu, L. Han, J.-H. Jia, J.-R. Gao. *J. Org. Chem.*, **2014** 79, 1084.

ニトリルオキシドとジアゾ化合物による複素環合成

(金沢大学理工) ○岩本 遼・菅 拓也・添田 貴宏・宇梶 裕

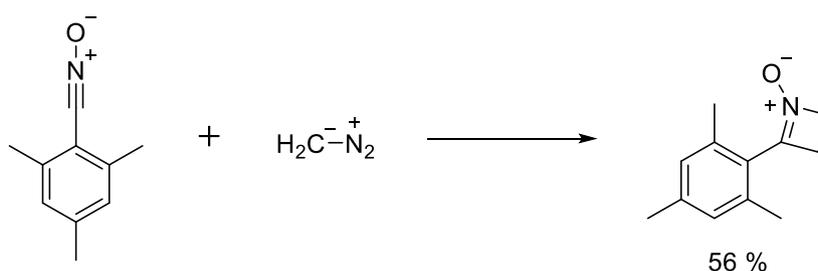
Synthesis of heterocycles by the reaction of nitrile oxides with diazo compounds

(Kanazawa University, College of Science and Engineering) ○Ryo Iwamoto, Takuya Suga, Takahiro Soeta, Yutaka Ukaji

Nitrile oxide is a type of 1,3-dipoles that undergoes [3+2] cycloaddition with alkenes to yield isoxazoline. In our laboratory, molecular transformations with 1,3-dipoles with carben-type reagents have been studied. By the reaction of nitrile oxides with diazomethane, the corresponding four-membered cyclic nitrones were yielded. In this reaction, the highly reactive azirine ring was generated as an intermediate followed by second attack of diazomethane to produce 1,5-dipole equivalent. The successive ring closure by imine-nitrogen afforded four-membered cyclic nitrone.

Keywords : diazomethane, nitrile oxide, nitrone, 1,3-dipole

ニトリルオキシドは 1,3-双極子の一種であり、例えばアルケンとの[3+2]付加環化反応により、イソオキサゾリンの合成に利用されてきた。当研究室では、1,3-双極子とカルベン型反応剤による分子変換反応について検討を行っている。本研究では、ニトリルオキシドを出発原料とし、ジアゾメタンを反応させることで、4員環ニトロンの合成を達成した。この反応は、ニトリルオキシドを出発原料とし、ジアゾメタンを反応させることで、中間体として生成した反応性の高いアジリン環に対し、二分子目のジアゾメタンが反応して 1,5-双極子に相当する中間体が生成し、続いてイミン窒素による閉環により 4員環ニトロンが生成したと考えられる。なお、生成物の構造は X 線結晶構造解析により決定した。本反応は、4員環アゼチジン骨格を有する生理活性化化合物などの合成に有効であると期待できる。



Scheme 1. Synthesis of 4-membered cyclic nitrone by reaction of nitrile oxide with diazomethane

アルコール、ニトロアレーン、アルケンを用いた水素移動型反応を介するキノリン誘導体の高効率合成

(長崎大院工) ○堀河 力也・小野寺 玄・福田 勉・木村 正成

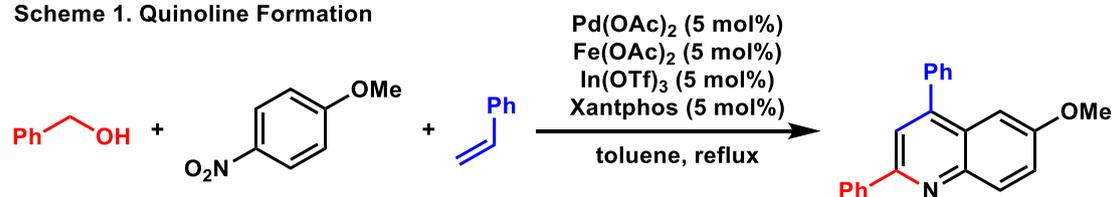
Efficient Synthesis of Quinoline Derivatives from Alcohols, Nitroarenes, and Alkenes via Hydrogen Transfer Reactions (*Graduate School of Engineering, Nagasaki University*) ○ Rikiya Horikawa, Gen Onodera, Tsutomu Fukuda, Masanari Kimura

Quinoline scaffold is recognized as a well-known entity under an alkaloid class of natural products and is present in various biologically active compounds of plants, pharmaceuticals, agrochemicals, dyes, *etc.* The synthesis of quinoline skeletons can be achieved via Povarov reaction, which employs a condensation reaction of aldehydes, anilines, and alkenes, followed by the oxidation of tetrahydroquinolines. The synthesis of quinoline skeletons from alcohols, nitroarenes, and alkenes requires multistep processes: oxidation of alcohols, reduction of nitroarenes, Povarov reaction, and oxidation of tetrahydroquinolines. In this study, we succeeded in efficiently synthesizing quinoline skeletons from alcohols, nitroarenes, and alkenes by treatment with Pd catalyst, Fe co-catalyst, and Lewis acid catalyst in a single operation. This environmentally friendly multi-component coupling reaction proceeds via a hydrogen transfer system without stoichiometric oxidizing agents and hydrogen gas as a reducing agent.

Keywords : *Quinoline; Hydrogen Transfer Reaction; Palladium; Nitroarene; Povarov Reaction*

アルカロイド等の生理活性物質をはじめ、医薬品、農薬、染料等の有用含窒素複素環化合物にはキノリンを母体骨格として含むものが多い¹⁾。キノリンは、アルデヒド、アニリン、アルケンの3成分縮合反応である Povarov 反応を介して生じるテトラヒドロキノリンを酸化することによって合成できることが知られている²⁾。アルコール、ニトロアレーン、アルケンを出発原料として用いることでキノリン骨格形成を行う際には、アルコールの酸化、ニトロアレーンの還元、Povarov 反応、テトラヒドロキノリンの酸化という多段階工程を必要とする。本研究では、パラジウム触媒、鉄助触媒、ルイス酸触媒共存下において、アルコール、ニトロアレーン、アルケンから単工程でキノリン骨格を形成することに成功した (Scheme 1)。本反応では、水素移動型の酸化反応と還元反応が進行するため、化学量論量の酸化剤や水素ガスを必要とせず、環境調和に優れた合成手法である。

Scheme 1. Quinoline Formation



- 1) L. M. Nainwal, S. Tasneem, W. Akhtar, G. Verma, M. F. Khan, S. Parvez, M. Shaquiquzzaman, M. Akhter, M. M. Alam, *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *164*, 121.
- 2) L. S. Povarov, *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656.