

Academic Program [Oral A] | 15. Organic Chemistry -Aliphatic and Alicyclic Compounds, and New Synthetic Technology- : Oral A

🏠 Tue. Mar 19, 2024 1:00 PM - 3:40 PM JST | Tue. Mar 19, 2024 4:00 AM - 6:40 AM UTC 🏠 E1143(1143, Bldg. 11 [4F])

[E1143-2pm] 15. Organic Chemistry -Aliphatic and Alicyclic Compounds, and New Synthetic Technology-

Chair: Minami Odagi, Shuhei Kusumoto

🇯🇵 Japanese

1:00 PM - 1:10 PM JST | 4:00 AM - 4:10 AM UTC

[E1143-2pm-01]

Synthetic Study of a Lysosomal Stain, LysoTracker Green

Takatsugu Murata¹, ○Kyoka Komukai¹, Yingjia Lu¹, Eri Murata¹, Fumi Sato¹, Haruka Hirai¹, Yuta Semba², Syunsuke Takahashi², Yukitoshi Nagahara², Isamu Shiina¹ (1. Tokyo University of Science, 2. Tokyo Denki University)

🇯🇵 Japanese

1:10 PM - 1:20 PM JST | 4:10 AM - 4:20 AM UTC

[E1143-2pm-02]

Efficient synthesis of photofunctional compounds using environmentally benign one-pot tandem coupling reactions and their evaluation

○Aki Miyoshi¹, Satoshi D Ohmura², Norikazu Miyoshi¹, Masaharu Ueno¹ (1. Graduate School of Science and Technology, Tokushima University, 2. National Institute of Technology, Niihama College)

🇯🇵 Japanese

1:20 PM - 1:30 PM JST | 4:20 AM - 4:30 AM UTC

[E1143-2pm-03]

Development of synthetic methodology for 3-aryl-2-oxindoles using guanidium hypiodite catalyst

○Yuta Shimizu¹, Io Mori¹, Minami Odagi¹, Kazuo Nagasawa¹ (1. University of Agriculture and Technology)

🇯🇵 Japanese

1:30 PM - 1:40 PM JST | 4:30 AM - 4:40 AM UTC

[E1143-2pm-04]

Synthesis and performance evaluation of recoverable and reusable reagents for trifluoromethylation

○Hiromu Ikeda¹, Tsuyuka Sugiishi¹, Hideki Amii¹ (1. The Univ. of Gunma)

🇯🇵 Japanese

1:40 PM - 1:50 PM JST | 4:40 AM - 4:50 AM UTC

[E1143-2pm-05]

Synthesis of 1,5-anhracenophane derivatives oriented toward interlock molecules

○Hiroki Kashiwagura¹, Yixuan Zhu¹, Ken Ohmori¹ (1. Tokyo Institute of technology)

🇯🇵 Japanese

1:50 PM - 2:00 PM JST | 4:50 AM - 5:00 AM UTC

[E1143-2pm-06]

Relative Stability of Medium-sized Alicyclic Enones Depending on the Position of C–C Double Bonds. Unsaturation of C–C Single Bonds at Remote Positions via Transfer Dehydrogenation.

○Megumi Iwasaki¹, Shuhei Kusumoto¹, Kyoko Nozaki¹ (1. Graduate school of engineering, the University of Tokyo)

◆ Japanese

2:00 PM - 2:10 PM JST | 5:00 AM - 5:10 AM UTC

[E1143-2pm-07]

Synthesis of the C5-C20 segment of aplyronine A

○Ryutaro Sawada¹, Shinji Nagumo¹ (1. Kogakuin University)

2:10 PM - 2:20 PM JST | 5:10 AM - 5:20 AM UTC

Break

◆ Japanese

2:20 PM - 2:30 PM JST | 5:20 AM - 5:30 AM UTC

[E1143-2pm-08]

Synthetic study of HPCB-5, a novel ceramide transport protein inhibitor for mass supply

Masaharu Ueno¹, ○Miku Tashima¹, Norikazu Miyoshi¹ (1. Tokushima University)

◆ Japanese

2:30 PM - 2:40 PM JST | 5:30 AM - 5:40 AM UTC

[E1143-2pm-09]

Dearomative asymmetric fluorination of phenols and naphthols using a chiral dicarboxylate phase-transfer catalyst

○Kyosuke Fujiwara¹, Yuki Matsubayashi, Yoshihiro Miyake¹, Mio Shimogaki¹ (1. University of Hyogo)

◆ Japanese

2:40 PM - 2:50 PM JST | 5:40 AM - 5:50 AM UTC

[E1143-2pm-10]

Development and application of Wittig reaction using phosphonium ylide generated by ring-opening of a Methylenecyclopropane

○Yume Komaki¹, Itaru Suzuki², Ikuya Shibata^{1,2} (1. Graduate School of Engineering Osaka University, 2. Research Center for Environment Preservation. Osaka University)

◆ Japanese

2:50 PM - 3:00 PM JST | 5:50 AM - 6:00 AM UTC

[E1143-2pm-11]

Annulation of Activated Alkenes with a Methylenecyclopropane via Ring-Opening by Lewis Bases

○Sayami Matsumoto¹, Itaru Suzuki², Ikuya Shibata² (1. Graduate School of Engineering Osaka University, 2. Research Center for Environmental Preservation, Osaka University)

◆ Japanese

3:00 PM - 3:10 PM JST | 6:00 AM - 6:10 AM UTC

[E1143-2pm-12]

Development of stereoselective [3+2] cycloaddition reaction by synergistic catalysis of chiral Brønsted base and photosensitizer

○Kenshin Nishi¹, Yaoki Kansaku¹, Ken Yamanomoto¹, Yoshitaka Aramaki¹, Daisuke Uraguchi², Takashi Ooi¹ (1. Graduate School of Engineering and Institute of Transformative Bio-Molecules (ITbM), Nagoya University, 2. Institute for Catalysis, Hokkaido University)

🇯🇵 Japanese

3:10 PM - 3:20 PM JST | 6:10 AM - 6:20 AM UTC

[E1143-2pm-13]

Chiral phosphoric acid catalyzed enantioselective allylation of *N*-unsubstituted alkynyl trifluoromethyl ketimines○Shihomi Kasai¹, Kureha Aruga¹, Tatsuhiko Uchikura¹, Takahiko Akiyama¹ (1. Gakushuin University)

🇯🇵 Japanese

3:20 PM - 3:30 PM JST | 6:20 AM - 6:30 AM UTC

[E1143-2pm-14]

Synthesis of Chiral Diarylalkane Derivatives by Auto-Tandem Catalysis with Chiral Organosuperbase

○Takuro Kato¹, Hao Chen¹, Azusa Kondoh¹, Masahiro Terada¹ (1. The Univ. of Tohoku)

🇯🇵 Japanese

3:30 PM - 3:40 PM JST | 6:30 AM - 6:40 AM UTC

[E1143-2pm-15]

Synthetic Study of Bastimolide A Using Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Allylation

○Naoya Shinagawa¹, Shigenobu Umemiya¹, Masahiro Terada¹ (1. Tohoku University)

リソソーム染色剤 LysoTracker[®] Green の合成研究

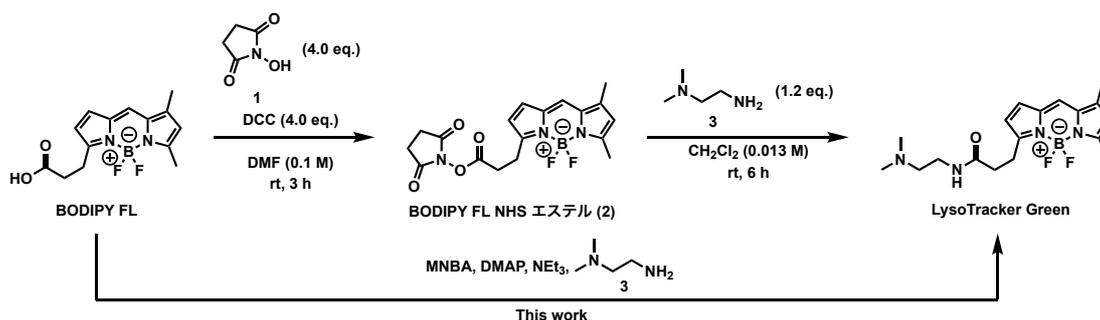
(東理大理¹・電機大理工²) 村田 貴嗣¹・○小向 杏佳¹・陸 穎佳¹・村田 絵理¹・佐藤 芙美¹・平井 陽楓¹・仙波 悠太²・高橋 俊介²・長原 礼宗²・椎名 勇¹
 Synthetic Study of a Lysosomal Stain, LysoTracker[®] Green (¹Faculty of Science, Tokyo University of Science, ²Faculty of Science and Engineering, Tokyo Denki University)
 Takatsugu Murata,¹ ○Kyoka Komukai,¹ YingJia Lu,¹ Eri Murata,¹ Fumi Sato,¹ Haruka Hirai,¹ Yuta Semba,² Syunsuke Takahashi,² Yukitoshi Nagahara,² Isamu Shiina¹

LysoTracker[®] Green is used as the first choice of lysosomal stains. There is only one report of the synthetic method of LysoTracker[®] Green via the *N*-hydroxysuccinimide. In this study, we synthesized LysoTracker[®] Green with a method of MNBA-mediated dehydration reaction from BODIPY FL and evaluated the synthetic LysoTracker[®] Green as a lysosomal stain.

Keywords : BODIPY FL; LysoTracker[®] Green; MNBA

BODIPY FL を代表とするボロンジピロメテン構造を有する化合物は、さまざまな化合物への導入により多様な蛍光色素の合成に利用されている。中でも有用な化合物としてリソソーム染色色素である LysoTracker[®] Green が挙げられる。これまでに報告されている LysoTracker[®] Green の合成は活性エステルである BODIPY FL NHS エステル (2) を経由した方法が 1 例報告されているのみである^{1,2)}。また、そのほかの類縁体の多くも活性エステルを経由することで合成されており、BODIPY FL とアミンとを 1 工程で縮合する反応の開発が求められている。

我々は、抗腫瘍性化合物の作用機序解明を目的に薬理活性化合物と BODIPY FL との縮合体を種々得ている。これにより、当研究室で開発された脱水縮合剤 MNBA が BODIPY FL を用いた 1 工程での縮合反応に有効であることが示された³⁾。そこで MNBA を用いた BODIPY FL の 1 工程の脱水縮合による LysoTracker[®] Green の合成を試みた。さらに、合成した LysoTracker[®] Green の染色剤としての品質評価を行った。本講演ではこれらの詳細を報告する。



- 1) Y.-Z. Zhang, Z. Diwu, R. P. Haugland, **1999**, US 005869689A.
- 2) D. J. Vocadlo, G. J. Davies, P. J. Robinson, A. McCluskey, *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2020**, *59*, 9601–9609.
- 3) 村田貴嗣、米岡雨音、小向杏佳、安川優大、陸穎佳、浅原侑季、下仲基之、椎名勇、日本化学会第 103 春季年会、K704-1am-09 (2023).

環境調和型ワンポット・タンデムカップリング反応を用いた光機能性化合物の効率的合成及びその評価

(徳大院理工¹・新居浜工業高等専門学校²) ○三好 亜季¹・大村 聡²・三好 徳和¹・上野 雅晴¹

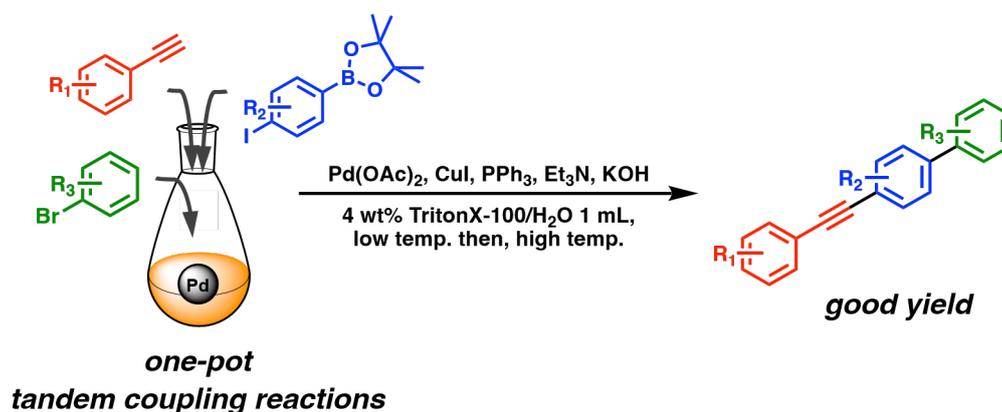
Efficient synthesis of photofunctional compounds using environmentally benign one-pot tandem coupling reactions and their evaluation (¹Graduate School of Science and Technology, Tokushima University, ²National Institute of Technology, Niihama College) ○Aki Miyoshi,¹ Satoshi D Ohmura,² Norikazu Miyoshi,¹ Masaharu Ueno¹

Although many studies on green chemistry have been reported recently, the purification process to obtain the products remains challenging. We have already developed the Sonogashira-Suzuki one-pot tandem coupling reaction using a nonionic surfactant (TritonX-100) and water as the reaction solvent. To realize an ideal green chemistry including the purification process, we have developed a synthesis method without organic solvents and silica gel for the purification, which is modeled on the synthesis of photofunctional compounds.

Keywords : One-pot; Tandem; Pd; Polyaryl; Green chemistry

ポリアリアル化合物は医薬品や機能性材料において重要な基本骨格の 1 つであるが、その合成は複数のユニットを結合するため多段階の操作が必要となる。そのため、ポリアリアル化合物の合成をワンポットで一挙に遂行することができれば非常に有用である。我々は既にノニオン型界面活性剤 (TritonX-100) を用いた水溶媒の下、菌頭-鈴木ワンポット・タンデムカップリング反応の開発に成功している¹⁾。

一方で、近年グリーンケミストリーの研究は数多く報告されているものの、精製過程は依然として課題が多い。今回我々は真のグリーンケミストリーを目指し、反応終了後においても有機溶媒やシリカゲル等を用いない精製により光機能性化合物の合成を行った。その詳細について報告する。



1) 三好 亜季・三好 徳和・上野 雅晴, 日本化学会第 103 春季年会, P4-2am-33.

グアニジウム/次亜ヨウ素酸塩触媒を用いた 3-アリール-2-オキシインドールの合成法の開発

(東農工大院工) ○清水 祐汰・森 偉央・小田木 陽・長澤 和夫

Development of synthetic methodology for 3-aryl-2-oxindoles using guanidium hypoiodite salt catalyst

(Faculty of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology)

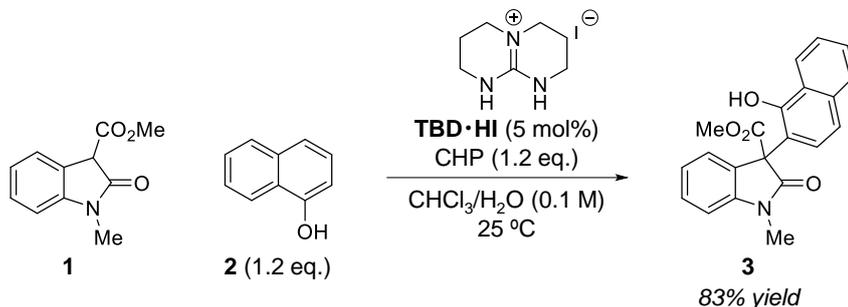
○Yuta Shimizu, Io Mori, Minami Odagi, Kazuo Nagasawa

3-Aryl-2-oxindoles are found in a variety of natural products and pharmaceuticals. Previous synthetic methodologies for these structures require transition metal catalysts and strong bases, and an environmentally friendly methodologies are required. In this study, we investigated a Friedel-Crafts-type α -arylation of oxindole **1** with phenol derivatives in the presence of guanidium hypoiodite salt as a catalyst for the synthesis of 3-aryl-2-oxindoes. We found that the arylation of **1** and 1-naphthol (**2**) proceeded to give the corresponding 3-aryl-2-oxindole **3** in 75% yield under the conditions in chloroform in the presence of TBD·HI catalyst with CHP as an oxidant. The yield of **3** increased to 83% by applying the biphasic conditions of chloroform in water.

Keywords : organocatalyst; hypoiodite; aryl-oxindole; guanidine

【目的】 3-アリール-2-オキシインドール骨格は、天然有機化合物や医薬品に広く見られる骨格である。当該構造はこれまで、遷移金属触媒や強塩基を用いた合成が報告されているが、より環境負荷の少ない合成法の開発が望まれている¹⁾。本研究では、環境調和型の触媒系として、グアニジウム/次亜ヨウ素酸塩触媒²⁾を用いた、オキシインドール化合物 **1** とフェノール類 **2** の Friedel-Crafts 型 α -アリール化反応による、3-アリール-2-オキシインドール類の合成について検討を行った。

【実験・結果】 TBD·HI 触媒存在下、クロロホルム溶媒中、酸化剤として CHP を用い、**1** に対して 1-ナフトール(**2**)を 1.2 等量反応させたところ、望むアリール化反応が進行し、3-アリール-2-オキシインドール **3** が収率 73% で得られた。反応条件を最適化したところ、クロロホルム-水の混合溶媒を用いることで、**3** の収率が 83% まで向上することを見出した。



【参考文献】

1) Hao, Y. J.; Hu, X. S.; Zhou, Y.; Zhou, J.; Yu, J. S. *ACS Catal.* **2019**, *10*, 955-993.

2) Odagi, M.; Nagasawa, K. *Chem. Rec.* **2023**, *23*, e202300030.

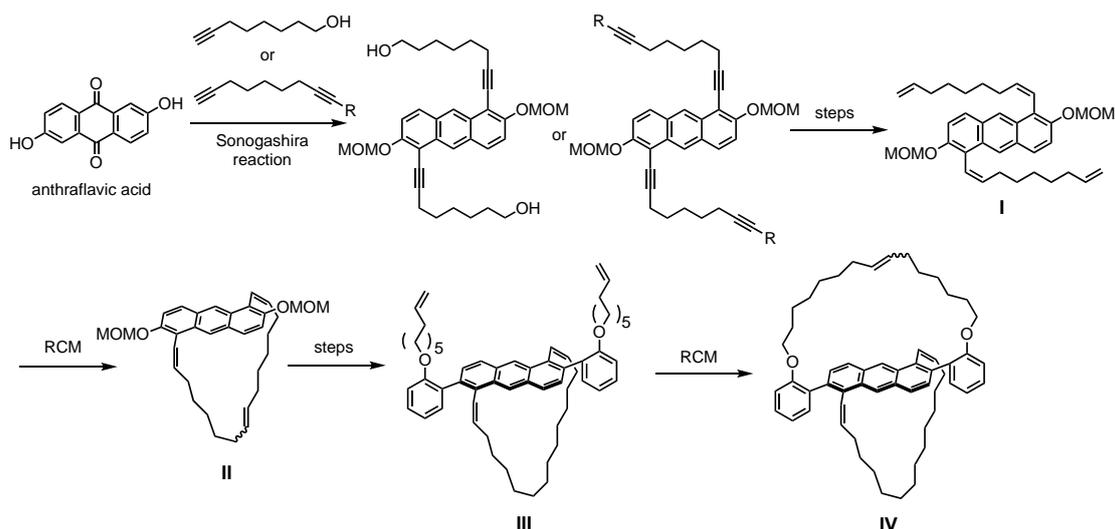
インターロック分子を指向した 1,5-アントラセノファン誘導体の合成

(東工大理) ○柏倉大樹・Yixuan Zhu・大森 建
(Department of Chemistry, Tokyo Institute of Technology) ○Hiroki Kashiwagura, Yixuan Zhu, Ken Ohmori

Cyclophanes are interesting structural motifs, potentially serving as a building block of an interlocking molecules. Previously, we reported an efficient synthetic approach to 1,5-anthracenophane derivatives bearing a simple hydrocarbon ansa-chain. We will report here a further study on the synthesis of the 1,5-anthracenophane derivative, developing an alternative synthesis approach. In addition, we attempted synthesis of double-stranded anthracenophane derivatives. Details will be reported in this presentation.

Keywords : Cyclophane; Anthracenophane; Cyclization; Diels-Alder Reaction

シクロファンは、ユニークなトポロジー分子の構成単位となる化合物群であり、これまでに様々な合成研究が行われてきた。我々は、昨年の春季年会において、アントラフラビン酸を出発原料とし、単純な炭化水素基で架橋された 1,5-アントラセノファン誘導体前駆体 **I** の合成法を報告した。今回、新たな合成法として、脱水によって末端アルケン部を構築する方法とテトラインを経由する方法を検討した。さらに、合成した環化前駆体 **I** の閉環オレフィンメタセシス (RCM) にて得られるアントラセノファン **II** に新たな側鎖単位を連結 (**II**→**III**)、続く RCM を行い 2 つ目の架橋鎖を構築することに成功した。さらに、得られたアントラセノファン誘導体を用いてインターロック分子の合成を検討し、いくつかの興味深い知見を得たので報告する。



中員環脂環式エノンの不飽和位置による相対的安定性と、移動脱水素による遠隔位不飽和化

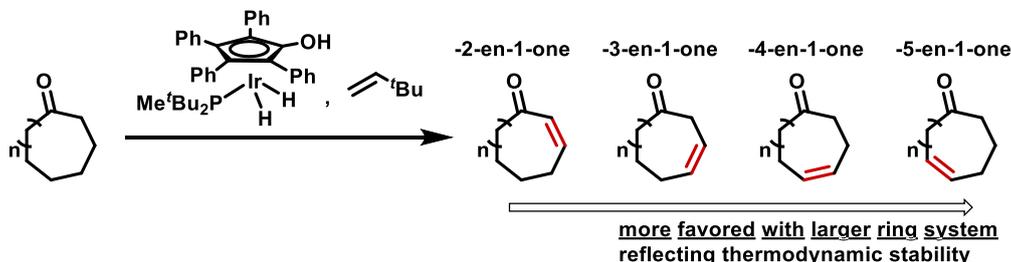
(東大院工¹) ○岩崎 恵¹・楠本 周平¹・野崎 京子¹

Relative Stability of Medium-sized Alicyclic Enones Depending on the Position of C–C Double Bonds. Unsaturation of C–C Single Bonds at Remote Positions via Transfer Dehydrogenation. (¹Graduate School of Engineering, the University of Tokyo)○Megumi Iwasaki,¹ Shuhei Kusumoto,¹ Kyoko Nozaki¹

In medium-ring cyclic systems, planar alignment of two or more π -bonding systems causes unfavorable conformations. Therefore, the stabilization and preference of the conjugated system is weakened compared to the unconjugated system. In 1966, Heap and Whitham reported the interconversion of α,β -unsaturated cycloalkenone and β,γ -unsaturated cycloalkenone¹⁾. The preference of β,γ -unsaturated cycloalkenone was reported to be more pronounced with larger ring system, 80% with C8 and >99% with C9 cycloalkenone. For medium-ring unsaturated ketones, theoretical calculations suggested that structures with olefin at distal positions become more stable as the number of ring members increases. The direct access to distal unsaturated ketones reflecting thermodynamic stability has been accomplished by iridium catalyzed transfer dehydrogenation. This result contrasts with reported α,β -dehydrogenation systems whose strategies rely on the high activity of $\alpha\text{C-H}$ bond.

Keywords : *Medium-Sized Cyclic Compounds, Dehydrogenation*

中員環化合物では、2 つ以上の π 結合が同一平面上に整列した構造が不利となり、非共役系に対する共役系の安定化と優先性が弱まる。1966年にHeapらは、中員環 α,β -不飽和ケトンと β,γ -不飽和ケトンの相互変換により、環員数の増加とともに β,γ -不飽和ケトンの比率が大きくなり、8員環では80%、9員環では99%が β,γ -不飽和ケトンに変換することを報告した¹⁾。本研究では、中員環不飽和ケトンでは環員数が大きくなるとより遠隔位に不飽和結合を持つ構造が安定になることを理論計算から予測した。また、イリジウム錯体を用いた中員環ケトンの移動脱水素反応による遠隔位不飽和ケトン合成を達成した。本反応では、これまでに報告されてきた官能基の $\alpha\text{C-H}$ 結合の高い反応性に依存した α,β -脱水素反応とは異なり、熱力学的安定性を反映した不飽和環状カルボニル化合物が得られる。



1) Heap, N.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc. B*, **1966**, 164-170

アプリロニン A の C5-C20 位セグメント合成

(工学院大学 先進工¹) ○澤田 龍太郎¹・南雲 紳史¹

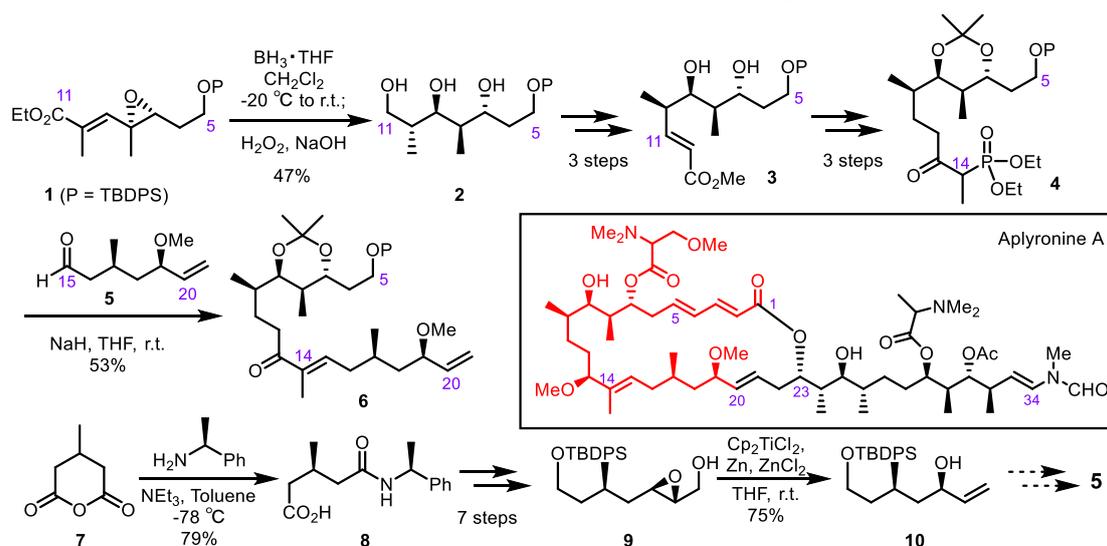
Synthesis of the C5-C20 segment of aplyronine A (¹*School of Advanced Engineering, Kogakuin University*) ○Ryutaro Sawada,¹ Shinji Nagumo¹

Aplyronine A is an antitumor active 24-membered macrolide isolated from *aplysia kurodai*. It has four-consecutive asymmetric centers at three sites. We present here the construction of C5-C20 segments based on originally developed constructing method of four-consecutive asymmetric centers. The treatment of epoxy unsaturated ester **1** with $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ followed by addition of $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ resulted in $\text{S}_{\text{N}}2'$ reaction by hydride, reduction of ester, and hydroboration to give triol **2** in a single step. Compound **2** was converted into phosphonate **4** through six steps, of which HWE reaction with aldehyde **5** generated the C5-C20 segment **6**.

Keywords : Four consecutive asymmetric centers; aplyronine A; Epoxy unsaturated ester; $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$; one-pot reaction

アプリロニン A は *aplysia kurodai* から単離される強力な抗腫瘍活性を有する 24 員環マクロライドである。その構造中には 4 連続不斉中心が 3 カ所存在する。それらの立体配置は当研究室で独自に開発した反応を利用することで構築できると考え、合成研究に取り組んでいる。今回は C5-C20 位の合成を検討した。

エポキシ不飽和エステル **1** に対し $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ を作用させると、ヒドリドの $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応、エステルの還元、ヒドロホウ素化が連続的に進行する。その反応系中に $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ を加えると 1 段階 47% の収率で **2** を得ることができた。6 工程でホスホネート **4** に変換後、別途合成した **5** との Horner-Wadsworth-Emmons 反応によりアプリロニン A の C5-C20 位にあたるエノン **6** を合成した。また、最初に行った **5** の合成は多段階を要したので、**7** の不斉非対称化で得られる **8** からの合成も検討している。



大量供給を志向した新規セラミド輸送タンパク質阻害剤 HPCB-5 の合成研究

(徳島大学理工学部) 上野雅晴・○田島美来・三好徳和

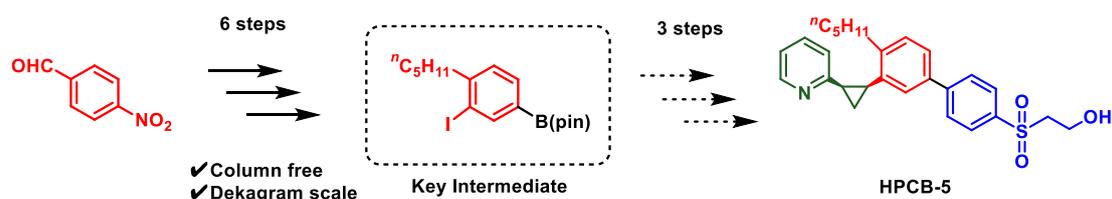
Synthetic study of HPCB-5, a novel ceramide transport protein inhibitor for mass supply (Faculty of Science and Technology Tokushima University) Masaharu Ueno, ○Miku Tashima, Norikazu Miyoshi

We recently developed HPCB-5, a ceramide transport inhibitor for proteins that transport ceramide biosynthesized in the endoplasmic reticulum to the Golgi apparatus with a ceramide-unmimetic biphenyl structure. Although previous HPCB-5 synthesis methods used efficient one-pot tandem coupling reactions and included analog synthesis, there are many improvements to be made in the synthesis of the unit of the intermediate. Therefore, we developed a new synthetic route for HPCB-5 aimed at mass supply and does not use column chromatography for purification.

Keywords : One-pot; Tandem; HPCB-5; Ceramide transport inhibitor; Green chemistry

当研究室で開発された HPCB-5 は小胞体で生合成されたセラミドをゴルジ体に輸送するタンパク質の阻害剤であり、セラミド非模倣型のビフェニル構造を持つ。これは現時点で最も高い活性を示すセラミド模倣型タンパク質阻害剤 HPA-12 と同等の活性を持つことが分かっている¹⁾。

しかしながら HPCB-5 はワンポットタンデムカップリング反応を用い類縁体も含めて効率的に合成しているものの、原料ユニットの合成には改善すべき点が多くある。そこで大量供給を志向すると同時に、環境調和の観点から精製過程における有機溶媒の使用量削減を目指し、精製にカラムクロマトグラフィーを利用しない新たなルートによる HPCB-5 の合成研究を行った。現在グラムスケールでの鍵中間体の合成に成功しており、講演ではその詳細を報告する。



- 1) N. Nakano, M. Ueno, S. Sakai, D. Egawa, S. Kawasaki, K. Kumagai, M. Suzuki, S. Kobayashi, K. Hanada, S. Kobayashi, *Communications. Chemistry*, **2019**, 2, Articlenuber:20;

キラルジカルボキシレート相関移動触媒を用いたフェノールおよびナフトールの脱芳香族的不斉フッ素化反応

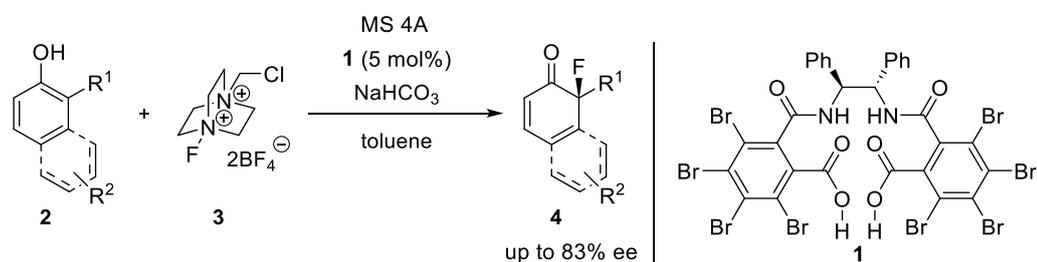
(兵庫県大理) ○藤原 杏輔・松林 祐希・三宅 由寛・下垣 実央
Dearomative asymmetric fluorination of phenols and naphthols using chiral dicarboxylate phase-transfer catalyst (School of Science, University of Hyogo) ○
Kyosuke Fujiwara, Matsubayashi Yuki, Yoshihiro Miyake, Mio Shimogaki

Organic fluorine compounds are widely used for pharmaceuticals and agrochemicals because of their metabolic stability and pharmacological activity derived from the small atomic size and high electronegativity. Thus, it is desirable to develop enantioselective fluorination. In this presentation, we describe the asymmetric fluorinative dearomatization of phenols and naphthols using a novel chiral dicarboxylate catalyst.

Keywords : dearomatization reaction, asymmetric fluorination, organocatalyst

有機フッ素化合物は、フッ素の原子サイズの小ささと電気陰性度に由来する代謝安定性や薬理活性の効果があるため、多くの医薬品や農薬などに利用されている。そのため、効率的エナンチオ選択的フッ素導入法の開発が望まれている。本研究では、当研究室で開発したキラルジカルボキシレート相関移動触媒 **1** を用いたフェノールやナフトール類の脱芳香族的な不斉フッ素化反応を検討した¹⁾。

触媒 **1** 存在下、フェノールまたはナフトール基質 **2**、フッ素化剤 **3** および塩基を混合し、トルエン中室温で反応を行ったところ、脱芳香族化反応が進行し、対応するフッ素化生成物 **4** が得られた。塩基として炭酸水素ナトリウムを用い、モレキュラーシーブ **4A** を加えることで、再現性高く反応が進行することが確認でき、最高 83%ee で生成物を得ることに成功した。発表では、基質の適用範囲を含め詳細を述べる予定である。



- 1) 松林祐希、下垣実央、藤田守文、三宅由寛、日本化学会第 103 春季年会、K703-4am-10

メチレンシクロプロパンの開環により生成するリンイリドを利用した Wittig 反応の開発と応用

(阪大院工¹・環境安全研究管理センター²) ○小牧 由芽¹・鈴木 至²・芝田 育也^{1,2}
 Development and application of Wittig reaction using phosphonium ylide generated by ring-opening of a methylenecyclopropane (¹Graduate School of Engineering, Osaka University, ²Research Center for Environmental Preservation, Osaka University) ○Yume Komaki,¹ Itaru Suzuki,² Ikuya Shibata,^{1,2}

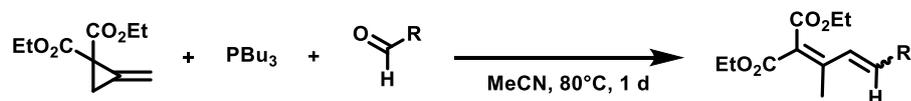
Wittig reaction is a reliable way to prepare alkenes from carbonyls. It requires phosphonium ylides generated from the corresponding alkyl halides and strong bases. Recently, the generation of phosphonium ylides *via* a Michael addition of phosphines to α,β -unsaturated esters? without using strong bases has been developed. Our group has focused on a methylenecyclopropane (MCP) that generates a reactive ring-opened intermediate by Lewis acids. In this study, phosphines were found to open the MCP to react with aldehydes without strong bases. The formation of the phosphonium ylide was confirmed by isolation. This method was applied to a catalytic Wittig reaction in the presence of silanes.

Examination of conditions using stoichiometric amounts of phosphine yielded the desired 1,3-dienes in good yield with *E*-selectively. When silane was added to this system to investigate catalyzing phosphine, no product above the catalytic amount was obtained. Therefore, we further added an acid catalyst that promotes ring-opening, and enabled the reaction catalytic to obtain 70% yield of the desired 1,3-diene.

Keywords : Wittig Reaction; Cyclopropane; Phosphonium Ylide; Ring-Opening Reaction

Wittig 反応はカルボニル類からアルケンを得る信頼性の高い合成法である。この反応ではリンイリド生成時に強塩基を使用するが、近年その使用を回避した手法が注目されている。本研究では、強塩基を用いずメチレンシクロプロパン (MCP) がホスフィン類によって開環することでリンイリドが生じ、カルボニル類と Wittig 反応を起こすことを見出した。また、シラン共存化によるホスフィン類の触媒化も試みた。

This Work



ホスフィン量論量での条件検討の結果、良好な収率かつ *E*体選択的に目的の 1,3-ジエンが得られた。基質展開を行ったところ、塩基に敏感なエステル基を持つアルデヒドや、反応性の低い脂肪族アルデヒドを含む幅広い基質で反応が進行した。本系にシランを加え、ホスフィンの触媒化を検討したが、触媒量以上の生成物は得られなかった。そこで、反応の追跡を行った結果、ホスフィンによる MCP の開環反応より速くアルデヒドが消費される副反応が原因であることが判明した。そのため、開環促進効果のある酸触媒を添加したところ、目的生成物の収率が 70%にまで向上した。

ルイス塩基によるメチレンシクロプロパンの環開裂を利用した活性アルケン類との環化反応

(阪大院工¹・阪大環境安全セ²) ○松本 紗耶未¹・鈴木 至²・芝田 育也²

Annulation of Activated Alkenes with a Methylene cyclopropane via Ring-Opening by Lewis Bases (¹Graduate School of Engineering, Osaka University, ²Research Center for Environmental Preservation, Osaka University) ○Sayami Matsumoto,¹ Itaru Suzuki,¹ Ikuya Shibata²

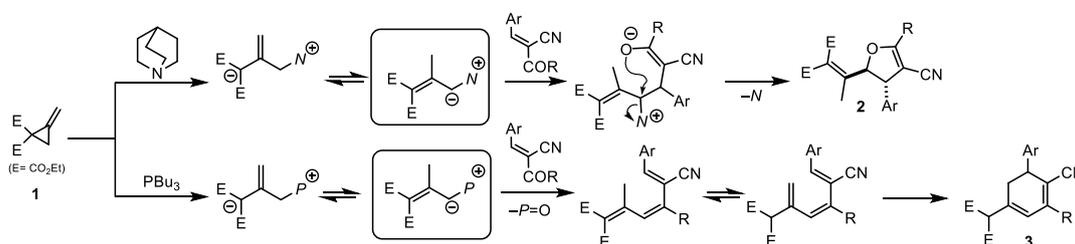
We have developed catalytic annulations of a ring-opened methylenecyclopropane (MCP **1**) with activated alkenes having cyano groups catalyzed by Lewis acids^{1,2}). In this study, a novel annulation of MCP with acyl cyanoalkenes in the presence of Lewis bases was investigated. As a result, dihydrofurans **2** were obtained with a catalytic amount of quinuclidine, and 1,3-cyclohexadiene **3** was generated with a stoichiometric amount of tributylphosphine.

As a possible reaction mechanism, in the case using quinuclidine catalyst, MCP **1** is isomerized after ring-opening to an *N*-ylide intermediate. After addition to the alkene, the ring closure gives rise to **2** and the catalyst is regenerated. On the other hand, in the presence of PBu₃, after ring-opening of MCP **1**, a *P*-ylide intermediate is formed, which undergoes a Wittig reaction with the ketone site of the alkene. After isomerization to the resulting 1,3,5-hexatriene, electrocyclic reaction proceeds to yield **3**.

Keywords : Methylenecyclopropane; Ring-Opening; Lewis Bases

我々は、メチレンシクロプロパン（以下、MCP **1**）の開環体と活性アルケンの触媒的付加環化反応に取り組んでおり、最近ではアシルシアノアルケンとのルイス酸触媒反応を報告している²⁾。本研究では、新たな触媒系として、ルイス塩基による MCP の開環を利用した環化反応を検討した。その結果、キノクリジン触媒存在下ではジヒドロフラン環 **2** が得られ、化学量論量の PBu₃ 存在下では 1,3-シクロヘキサジエン **3** が得られた。

下図に示すように、キノクリジン存在下では、MCP **1** は開環後に異性化し、*N*-イリド中間体が生成する。これがアルケンに付加後に閉環することで **2** が生じ触媒が再生する。一方で、PBu₃ 存在下では、MCP **1** の開環後に *P*-イリド中間体が生成し、アルケンのケトン部位と Wittig 反応を起こす。生じた 1,3,5-ヘキサトリエンが異性化後に電子環状反応が進行し、**3** が得られる。



- 1) a) I. Shibata *et al.*, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2690. b) I. Shibata *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3658.
2) I. Shibata *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *5*, 2785.

キラルブレンステッド塩基と光増感剤の協奏的触媒作用による立体選択的[3+2]環化付加反応の開発

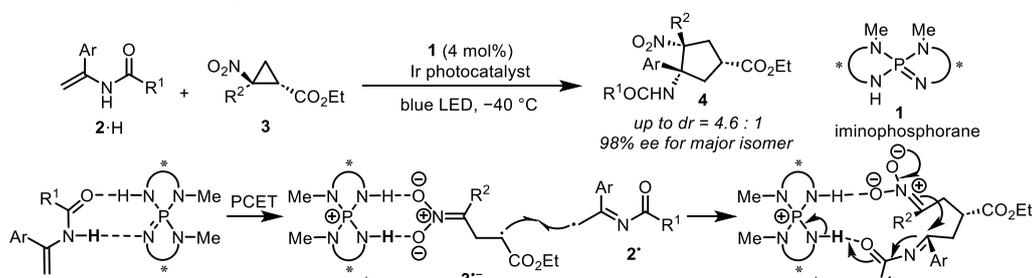
(名大院工・ITbM¹・北大触研²) ○西 健伸¹・神作 八起¹・山野本 健¹・浦口 大輔²・荒巻 吉孝¹・大井 貴史¹

Development of Stereoselective [3+2] Cycloaddition Reaction by Synergistic Catalysis of Chiral Brønsted Base and Photosensitizer (¹Graduate School of Engineering and ITbM, Nagoya University, ²Institute for Catalysis, Hokkaido University) ○Kenshin Nishi,¹ Yaoki Kansaku,¹ Ken Yamanomoto,¹ Daisuke Uraguchi,² Yoshitaka Aramaki,¹ Takashi Ooi¹

Stereoselective bond-forming reactions utilizing chiral ion-pair catalysts offer powerful tools for the construction of stereochemically defined molecular frameworks, but catalytic control of ionic radicals remains a significant challenge. In this study, we developed a stereoselective [3+2] cycloaddition reaction between enamides and nitrocyclopropanes under the synergistic catalysis of iminophosphorane as a chiral Brønsted base and iridium-based photosensitizer with visible-light irradiation. Iminophosphorane **1** activates enamide **2**·H as a Brønsted base for effecting proton-coupled electron transfer (PCET) with the excited state of the photosensitizer to generate **2**[•]. The resultant chiral aminophosphonium **1**·H⁺ controls the stereochemistry of both radical-radical coupling between nitrocyclopropane-derived anion radical **3**^{•-} and **2**[•], and intramolecular nitro-Mannich reaction to afford multi-functionalized cyclopentane **4** in a stereoselective manner.

Keywords : Chiral Brønsted base; Stereoselective cycloaddition; Proton-coupled electron transfer (PCET); Photoredox catalyst; Radical-radical coupling reaction

分子性の触媒を用いた不斉合成の著しい進展の中で、イオンラジカルを活性種とする反応の触媒的な立体制御法の開拓は未だ発展途上にある。我々はこれまで、キラルアミノホスホニウム塩 **1**·H⁺によるアニオンラジカルの制御に基づく立体選択的なラジカル-ラジカルカップリング反応を実現している¹⁾。今回我々は、その共役塩基であるイミノホスホラン **1**とイリジウム光触媒の協奏的な触媒作用による、エナミド **2**·Hとニトロシクロプロパン **3**の立体選択的な[3+2]環化付加反応を開発した。**1**は励起光触媒の存在下、プロトン共役型電子移動(PCET)により **2**[•]を発生させ、その結果生じる **1**·H⁺が **3**から生成するアニオンラジカル **3**^{•-}と **2**[•]とのラジカル-ラジカルカップリング反応と分子内ニトロマンニヒ反応を制御することで多官能基化されたシクロペンタン **4**の立体選択的な合成が可能となる。



1) D. Uraguchi, N. Kinoshita, T. Kizu, T. Ooi . *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13768.

キラルリン酸を用いた窒素上無置換のアルキニルトリフルオロメチルケトイミンに対するエナンチオ選択的アリル化反応

(学習院大理) ○葛西志保美・有賀紅葉・内倉達裕・秋山隆彦

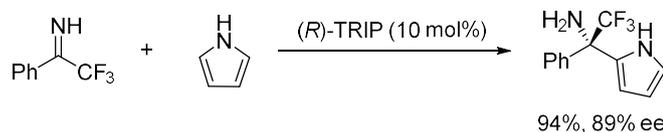
Chiral phosphoric acid catalyzed enantioselective allylation of *N*-unsubstituted alkynyl trifluoromethylketimines

(Faculty of Science, Gakushuin University) ○Shihomi Kasai, Kureha Aruga, Tatsuhiro Uchikura, Takahiko Akiyama

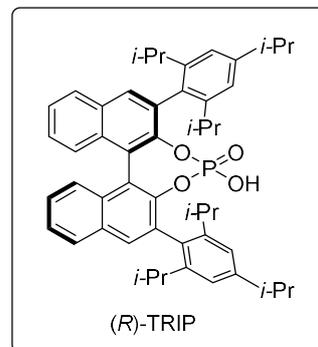
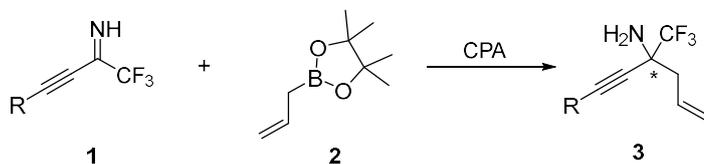
Because α -trifluoromethylated amines have attracted much attention due to their high biological activities, enantioselective synthesis of those compounds is an important issue in organic synthesis. We previously reported enantioselective Friedel–Crafts alkylation reaction of pyrrole with *N*-unprotected trifluoromethyl ketimines using chiral phosphoric acid. In this study, we focused on allylation reaction and found that allylboronate is a suitable nucleophile. Keywords: asymmetric catalyst, trifluoromethyl group, chiral phosphoric acid, ketimine

α 位にトリフルオロメチル基を有する光学活性アミン類の中には、高い生理活性を有する化合物が存在する。これらのアミンを光学純度良く合成する不斉合成反応の開発は有機合成化学において重要な研究課題の一つである。当研究室では、キラルリン酸存在下、窒素上無置換のトリフルオロメチルケトイミンに対するエナンチオ選択的Friedel-Craftsアルキル化反応が効率よく進行することを報告している (Scheme 1)¹⁾。本研究では、窒素上無置換のアルキニルトリフルオロメチルケトイミンのエナンチオ選択的アリル化反応に注目し、アリルホウ素酸エステル **2** を作用させるとアリル化体 **3** が効率よく得られることを見出した (Scheme 2)。

Scheme 1



Scheme 2



- 1) Miyagawa, M.; Yoshida, M.; Kiyota, Y.; Akiyama, T. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 5677-5681.
 Uchikura, T.; Suzuki, R.; Suda, Y.; Akiyama, T. *ChemCatChem* **2020**, *12*, 4784-4787.
 Aruga, K.; Suzuki, R.; Uchikura, Y.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 4699-4703.

不斉有機超強塩基触媒を用いたオートタンデム触媒反応による光学活性ジアリールアルカン誘導体の合成

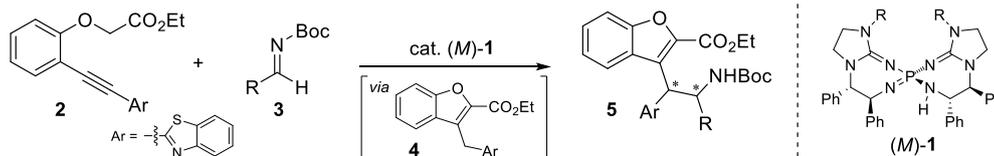
(東北大院理) ○加藤 拓郎・Hao Chen・近藤 梓・寺田 眞浩

Synthesis of Chiral Diarylalkane Derivatives by Auto-Tandem Catalysis with Chiral Organosuperbase (*Graduate School of Science, Tohoku University*) ○Takuro Kato, Hao Chen, Azusa Kondoh, Masahiro Terada

The auto-tandem catalysis is a process in which one catalyst promotes more than two mechanistically distinct processes in a single reactor. Auto-tandem catalysis with a Brønsted base catalyst is particularly attractive due to its operational simplicity and the mildness of the reaction conditions. We have been focusing on the development of new reactions based on auto-tandem catalysis with a strong Brønsted base, in which less acidic compounds are employed as a substrate and an intermediate. In this study, we investigated the enantioselective reaction which involved the intramolecular cyclization of less acidic alkynyl esters and the subsequent intermolecular addition of diarylmethanes with *N*-Boc imines. A chiral organosuperbase catalyst efficiently promoted the reaction, and the corresponding chiral diarylalkanes were obtained in good yields with high diastereo- and enantioselectivities.

Keywords : Base Catalysis; Tandem Reaction; Addition Reaction; Asymmetric Reaction; Organocatalysis

オートタンデム触媒反応は、一つの触媒が独立した複数の素反応を触媒する連続反応である¹⁾。ブレンステッド塩基を触媒として適用する場合、基質に対しブレンステッド塩基を作用させるという極めて簡便な操作によって、複雑な化合物を一挙に合成することができる。しかしながら、一般に触媒として用いられるブレンステッド塩基の塩基性が低いことに起因して、これまでに開発された反応は酸性度の高い基質を用いた画一的な反応に限られていた。これに対し、我々はオートタンデム触媒反応に強塩基性ブレンステッド塩基触媒を適用し、酸性度が低い化合物を基質および中間体として利用する新たな反応の開発に取り組んでいる²⁾。今回、強塩基性を有するキラルブレンステッド塩基触媒を用い、アルキニルエステル **2** の分子内環化および異性化とこれにより生じるジアリールメタン **4** のイミン **3** への分子間付加を組み合わせた不斉オートタンデム触媒反応の開発に取り組んだ。検討の結果、不斉有機超強塩基触媒 (*M*)-**1** を用いることで、アルキン末端にベンゾチアゾリル基を有するアルキニルエステル **2** と *N*-Boc イミン **3** の反応が速やかに進行し、対応する光学活性ジアリールメタン誘導体 **5** が高い立体選択性で得られることを見いだした。



1) D. E. Gog, E. N. dos Santos, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2365. 2) A. Kondoh, C. Ma, M. Terada, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 10894.

キラルリン酸触媒による不斉アリル化反応を用いた Bastimolide A の合成研究

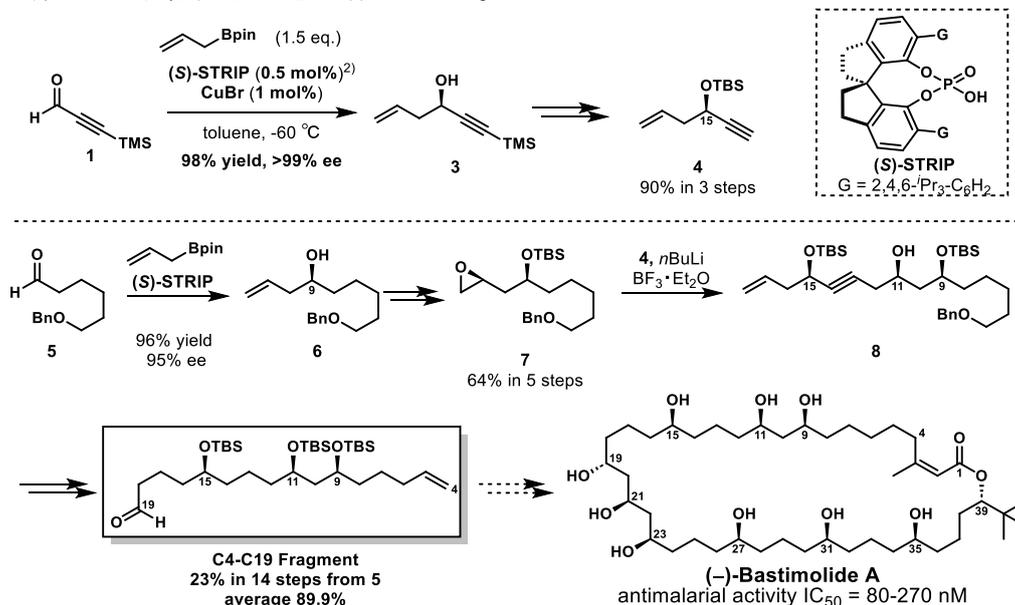
(東北大院理) ○品川尚弥・梅宮茂伸・寺田眞浩

Synthetic Study of Bastimolide A Using Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Allylation (*Graduate School of Science, Tohoku University*) ○Naoya Shinagawa, Shigenobu Umemiya, Masahiro Terada

Bastimolide A is a 40-membered polyhydroxy macrolide possessing potent antimalarial activity.¹⁾ We established an efficient synthetic route toward the key C4-C19 fragment of bastimolide A in a total of 23% yield with a longest linear sequence of 14 steps from simple starting materials. The key steps in the present synthesis are the enantioselective allylation reaction by chiral phosphoric acid/transition metal cooperative catalysis,²⁾ and the epoxide opening reaction by enantioenriched alkyne **4**. Our synthetic route can efficiently afford a 1, 3, 7-*syn* triol structure in highly stereoselective and catalytic manner.

Keywords : Organocatalyst, Chiral Phosphoric Acid, Total Synthesis, Macrolide

Bastimolide A は 2015 年に Gerwick らによって単離・構造決定された強力な抗マラリア活性を有する 40 員環ポリヒドロキシマクロリドである¹⁾。我々は、特徴的なポリオール構造を有する本化合物並びにその類縁体を網羅的に合成可能な合成戦略の確立を目指し研究を行った。その結果、キラルリン酸/遷移金属共触媒を用いた不斉アリル化²⁾を鍵反応として用いることで、Bastimolide A の C4-C19 フラグメントを 14 工程、総収率 23% で合成することに成功した。本合成ルートでは、キラルリン酸触媒を用いた不斉アリル化によって得られる末端アルキン **4** とエポキシド **7** を連結することで 1, 3, 7-*syn* トリオール構造を触媒的に構築することに成功した。



1) W. H. Gerwick *et al.*, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 7849. For the total synthesis of bastimolide A, see: A. B. Smith *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202204884.

2) S. Umemiya and M. Terada, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 3767.