

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

📅 Tue. Mar 19, 2024 3:45 PM - 5:15 PM JST | Tue. Mar 19, 2024 6:45 AM - 8:15 AM UTC 🏠 Poster Site
5(理エスポーツホール [1階] アリーナ)

[P5-2vn] 15. Organic Chemistry -Aliphatic and Alicyclic Compounds, and New Synthetic Technology-

🇯🇵 Japanese

[P5-2vn-01]

Development of novel synthetic method for chiral phosphine-containing β -amino acid precursors through asymmetric conjugate addition reaction

○Kosei Miyake¹, Kazuki Fujita¹, Akane Iwamura¹, Naoki Yasukawa¹, Shuichi Nakamura¹ (1. Nagoya Institute of Technology)

🇯🇵 Japanese

[P5-2vn-02]

Asymmetric Aza-Friedel-Crafts Reaction of 2-Naphthols and Imines Using Chiral Phosphoric Acid Catalysts

○Tomoki Marui¹, Akira Yanagisawa¹ (1. Chiba University)

🇯🇵 Japanese

[P5-2vn-03]

Highly Chemoselective Triflation of Phenols Using *N*-Trifluoromethanesulfonylimidazole

○Momoko Ishikawa¹, Ranmaru Terasawa¹, Honoka Jinda¹, Emi Ikebe¹, Yukiko Fujiyama¹, Tsubasa Hirata¹, Manabu Hatano¹, Junki Nitta², Takako Yamazaki², Ren Tomita², Katsuhiko Akiyama² (1. Kobe Pharmaceutical University, 2. Central Glass Co., Ltd.)

🇯🇵 Japanese

[P5-2vn-04]

Development of stereoselective reactions using tertiary alkyl halides

○Naoki Tsuchiya¹, Takashi Nishikata¹ (1. The Univ. of Yamaguchi)

🇯🇵 Japanese

[P5-2vn-05]

Study on Efficient Introduction of Silyl Protecting Groups into Borneol and Isoborneol as Secondary Alcohols

○Yoshikazu Hiraga^{1,2}, Koya Tayama², Mio Sugiura², Yuki Takahashi², Baohe Lyu¹, Ryukichi Takagi³ (1. Graduate School of Science and Technology, Hiroshima Institute of Technology, 2. Hiroshima Institute of Technology, 3. Graduate School of Science, Hiroshima University)

🇬🇧 English

[P5-2vn-06]

Selective Monooxidation of Symmetric Dialdehydes in Aqueous Media

Pullaiah Kattanguru¹, Ren Ogawa¹, Yutaro Suzuki¹, ○Satomi Niwayama¹ (1. Muroran Institute of Technology)

🇯🇵 Japanese

[P5-2vn-07]

Gold-Catalyzed Tandem Allylation/Enyne Cycloisomerization of Propargyl Acetate with Allylsilanes

○Yoshikazu Horino¹, Shota Nakagawa¹, Nene Murata¹, Sota Akima¹ (1. Chitose Inst. Sci. Tech.)

◆ Japanese

[P5-2vn-08]

Transformation focused on the carbonyl groups of fluorinated benzocyclobutenones

○Jo Kashiwabuchi¹ (1. Gunma university)

◆ Japanese

[P5-2vn-09]

Stereoselective Synthesis of (*Z*)-*anti*-Homoallylic Alcohols Using Palladium-Catalyzed Three-Component Reaction

○Ayumu Natsubori¹, Mizuki Akagawa¹, Yoshikazu Horino¹ (1. Chitose Inst. Sci. Tech.)

◆ Japanese

[P5-2vn-10]

O-Alkylation of α -Ketoamides Suppressing the Hydride Reduction

○Maika Yasue¹, Ayaki Yamamoto¹, Isao Mizota¹ (1. Mie University)

◆ Japanese

[P5-2vn-11]

Thiazolidine Amide Synthesis Utilizing Umpolung of α -Imino Amide

○Kotomi Kanda¹, Takehiro Shimizu¹, Isao Mizota¹ (1. Mie University)

◆ English

[P5-2vn-12]

Synthesis of 5-spiroproline derivatives by organocatalytic enantioselective [3+2] cycloaddition between enals and isatinimines

○Qian Liu¹, Kazuaki Kudo¹ (1. The University of Tokyo)

◆ Japanese

[P5-2vn-13]

Development of 1,4-oxazin-2-one Synthesis Utilizing Umpolung Reaction to α -Hydrazonoketone

○Nozomi Hoshiai¹, Keiji Oshima¹, Isao Mizota¹ (1. Mie University)

◆ English

[P5-2vn-14]

Dynamic kinetic resolution of axially chiral heterobiaryl N-oxides via peptide catalyzed aldol reaction

○JIAQI TIAN¹, Kazuaki Kudo¹ (1. The University of Tokyo)

◆ Japanese

[P5-2vn-15]

Quaternary Amino Ester Synthesis Utilizing Tandem Umpolung/Radical Addition Reaction of α -Iminoester

○Yuki Ito¹, Isao Mizota¹ (1. Mie University)

◆ English

[P5-2vn-16]

Synthesis of α -chloro- β -ketoesters and chlorine-containing polyketides via decarboxylative condensation of chloromalononic acid half-esters

○Yihao Shi¹, Kazuaki Kudo¹ (1. The University of Tokyo)

◆ Japanese

[P5-2vn-17]

[Withdraw] Synthesis of Functionalized C₂ Symmetric Compounds with Dibenzosuberane Skeleton and Their Use in Organic Synthesis

○Yusei Minagawa¹, Takanori Shibata¹ (1. Waseda University)

◆ Japanese

[P5-2vn-18]

Study on Alkoxylation of Alkyl Halide under External Electric Field

○Asato Gake¹, Gen Onodera¹, Hironobu Tahara¹, Taichi Otsuji¹, Tsutomu Fukuda¹, Masanari Kimura¹ (1. Nagasaki University)

◆ Japanese

[P5-2vn-19]

Direct Synthesis of Thioamide from Ketones

○Ishin Tomiya¹, Kengo Hyodo¹ (1. Kindai University)

◆ Japanese

[P5-2vn-20]

Synthesis of substituted cyclobutanones and application to γ-aminobutyric acid esters.

○Yuhao Wu¹, Issin Tomiya¹, Kengo Hyodo¹ (1. Kindai University)

◆ Japanese

[P5-2vn-21]

Development of rapid electrochemical thiol-ene click reaction in a microfluidic reactor

○Kakeru Yamamoto¹, Kenta Arai¹ (1. Tokai Univ.)

◆ Japanese

[P5-2vn-22]

Green Manufacturing: Reaction Condition Optimization for the Pseudo-Steady Flow Synthesis of the Functional Group Evaluation Kit

○Tomoki Sugimura¹, Kohei Sato¹, Tetsuo Narumi¹, Nobuyuki Mase¹ (1. Shizuoka University)

◆ Japanese

[P5-2vn-23]

Fine Bubble Organic Chemistry: Development of Atmospheric Pressure Gas-Liquid Phase Reactions of Highly Viscous Liquids Using a Microporous Method

○Houto MORITA¹, Hiroto SAKURAI², Kohei SATO¹, Tetsuo NARUMI¹, Nobuyuki MASE¹ (1. Shizuoka University, 2. Shizuoka University Graduate School of Integrated Science and Technology)

◆ English

[P5-2vn-24]

Microwave Flow Chemistry: Estimation Dielectric Loss Tangent Using Machine Learning

○Azmi Aisi¹, Kohei Sato¹, Tetsuo Narumi¹, Nobuyuki Mase¹ (1. Shizuoka Univ.)

◆ Japanese

[P5-2vn-25]

Hydrogen/deuterium exchange of acyl hydrogens in cyclodextrin D₂O solutions

○Takatoshi Kawaji¹, Yuua Nishikawa¹ (1. NIT, Wakayama College)

◆ Japanese

[P5-2vn-26]

Single-process desalting of pyridine hydrochloride derivatives and water forbidden reactions using integrated flow reactors

○Hiroki Soutome^{1,2}, Yusuke Kimuro³, Yosuke Ashikari², Aiichiro Nagaki² (1. AGC Inc., 2. Hokkaido University, 3. Juzen Chemical Corp.)

◆ Japanese

[P5-2vn-27]

PCBM Synthesis by using Flow Photoreactor

○Shuheii Sumino¹, Yuya Tanaka², Michihisa Murata², Fukashi Matsumoto¹, Toshiyuki Iwai¹, Takatoshi Ito¹ (1. ORIST, 2. Osaka Institute of Technology)

◆ Japanese

[P5-2vn-28]

Exploring the application of Highly volatile organic compounds in flow reactions

○Kensuke Muta^{1,2}, Kazuhiro Okamoto², Aiichiro Nagaki² (1. Central Glass Co., Ltd., 2. The Univ. of Hokkaido)

◆ Japanese

[P5-2vn-29]

Alkylation of β -dicarbonyl compounds by microwave irradiation in the presence of $\text{NaHSO}_4/\text{SiO}_2$

○Keisuke Kumada¹, Mamiko Hayakawa¹, Shinpei Suzuki¹, Tadashi Aoyama¹ (1. College of Science and Technonology, Nihon University)

◆ Japanese

[P5-2vn-30]

Synthesis of Esters and Amids under Microwave Irradiation and Investigation of Their Reaction-Promoting Effects

○Riko Arai¹, Hirokazu Iida¹ (1. Kanto Gakuin University)

◆ Japanese

[P5-2vn-31]

A simple synthesis of 4-phenylbutanoic acid and related compounds using microwave irradiation

○Akane Takahashi¹, Mika Sakai¹, Ai Tsudo¹, Hirokazu Iida¹ (1. Kanto Gakuin Univ.)

不斉共役付加反応による新規キラルリン含有 β -アミノ酸前駆体合成法の開発

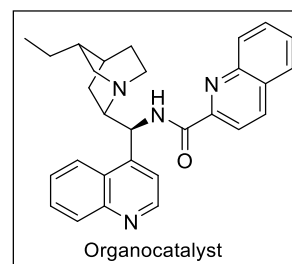
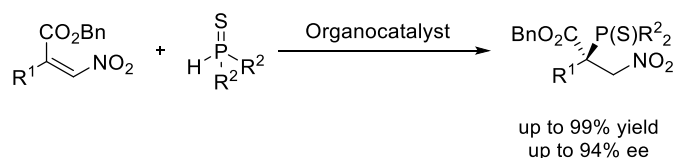
(名工大工¹) ○三宅 航成¹・藤田 和樹¹・岩村 朱音¹・安川 直樹¹・中村 修一¹
 Development of novel synthetic method for chiral phosphine-containing β -amino acid precursors through asymmetric conjugate addition reaction (¹*Graduate School of Engineering, Nagoya Institute of Technology*) ○Kosei Miyake¹, Kazuki Fujita¹, Akane Iwamura¹, Naoki Yasukawa¹, Shuichi Nakamura¹

Chiral β -amino acids are important structural motifs found in various biologically active compounds and pharmaceuticals. One of the efficient methods for the synthesis of chiral β -amino acids is the enantioselective conjugate addition reactions of some nucleophiles with β -nitroacrylates. However, there are no reports for the synthesis of phosphine-containing chiral β -amino acids bearing the tetrasubstituted carbon center through the enantioselective conjugate addition reactions to β -nitroacrylates. Herein, we report the synthesis of phosphine-containing chiral β -amino acid precursors by the enantioselective conjugate addition reaction to β -nitroacrylates using phosphine sulfides as nucleophiles. The organocatalyst with the unique skeleton which was developed in our laboratory enables the reaction to proceed in high yield and high enantioselectivity. Especially, the conversion of the heteroarene amide part of the organocatalyst from 2-picolinamide to 2-quinolinamide improves the enantioselective control.

Keywords: *Asymmetric synthesis; Conjugated addition reaction; β -Amino acid precursors; Organocatalyst; Chiral tetrasubstituted carbon center*

キラル β -アミノ酸は様々な生物活性物質や医薬品の部分骨格に見られる重要な構造モチーフである。この構造モチーフを合成する手法の一つとして、 β -ニトロアクリル酸エステルへの不斉共役付加反応が数多く報告されているが、四置換不斉炭素を構築し、かつキラルリン含有 β -アミノ酸を合成した例はなかった。そこで我々は、ホスフィンスルフィドを用いた不斉共役付加反応によるキラルリン含有 β -アミノ酸前駆体の合成を行った。

本研究では、当研究室で開発した基本骨格を含む有機触媒を用いることで高収率、高立体選択的な反応開発を実現した。特に触媒構造におけるヘテロアレーンアミド部分をピコリンアミドから 2-キノリンアミドに変えることで更なる立体制御が可能になった。



キラルリン酸触媒を用いた 2-ナフトール類とイミン類との不斉アザ-フリーデル-クラフツ反応

(千葉大院融合理工¹・千葉大院理²) ○丸井 友貴¹・柳澤 章²

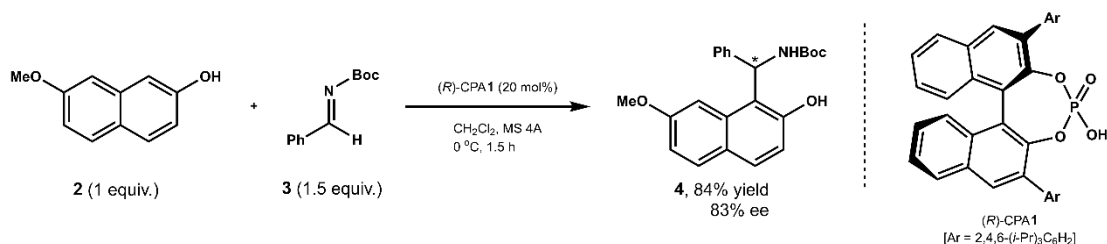
Asymmetric Aza-Friedel-Crafts Reaction of 2-Naphthols and Imines Using Chiral Phosphoric Acid Catalysts (*Chiba University*)○Tomoki Marui¹, Akira Yanagisawa²

The benzylamine motif is a useful substructure found not only in natural products but also in pharmaceuticals. Since aromatic C-H bonds can be converted to chiral benzylamines, the enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction has attracted notice. An efficient skeleton-forming reaction of 2-naphthols with *N*-Boc imines is, however, still undeveloped today¹⁾. We have previously developed enantioselective chiral amine synthesis reactions using chiral silver catalysts or chiral tin catalysts^{2,3)}. Here, we attempted an asymmetric aza-Friedel-Crafts reaction between 2-naphthols and imines using chiral phosphoric acid catalysts, and report the results. As a result of various studies, a chiral binaphthol phosphoric acid having bulky substituents at the 3,3'-positions showed excellent catalytic activity and yielded the target chiral amines with good enantioselectivity.

Keywords : *Asymmetric Aza-Friedel-Crafts Reaction; Chiral Phosphoric Acid; 2-Naphthol; Imine; Betti Base*

ベンジルアミンは、天然物のみならず医薬品にもしばしばみられる有用な化合物群である。不斉アザ-フリーデル-クラフツ反応は、芳香族の C-H 結合をキラルなベンジルアミンへと変換する反応として注目されてきた。しかしながら、2-ナフトール類と *N*-Boc イミン類の効率的な骨格形成反応は未だ達成されていない¹⁾。当研究室ではこれまでに、不斉銀触媒や不斉スズ触媒を用いたエナンチオ選択的キラルアミン合成反応を開発している^{2,3)}。そこで今回、キラルリン酸触媒を用いた 2-ナフトール類とイミン類との不斉アザ-フリーデル-クラフツ反応を試みたので、その結果を報告する。

種々検討の結果、3,3'-位にかさ高い置換基を有するキラルビナフチルリン酸 **1** がすぐれた触媒活性を示し、目的とするキラルアミン **4** を良好なエナンチオ選択性で与えた。



1) Niu, L.-F.; Xin, Y.-C.; Wang, R.-L.; Jiang, F.; Xu, P.-F.; Hui, X.-P. *Synlett* **2010**, 5, 765.

2) Yanagisawa, A.; Kasahara, S.; Takeishi, A.; Marui, T. *Synlett* **2022**, 33, 2019.

3) Yanagisawa, A.; Takagi, K.; Horiguchi, M.; Dezaki, K.; Marui, T.; Saito, E.; Ebihara, T.; Russell, G. M.; Watanabe, T.; Midorikawa, K. *Asian J. Org. Chem.* **2023**, 12, e202300213.

N-トリフルオロメタンスルホニルイミダゾールを用いるフェノール類の高化学選択的トリフリル化反応

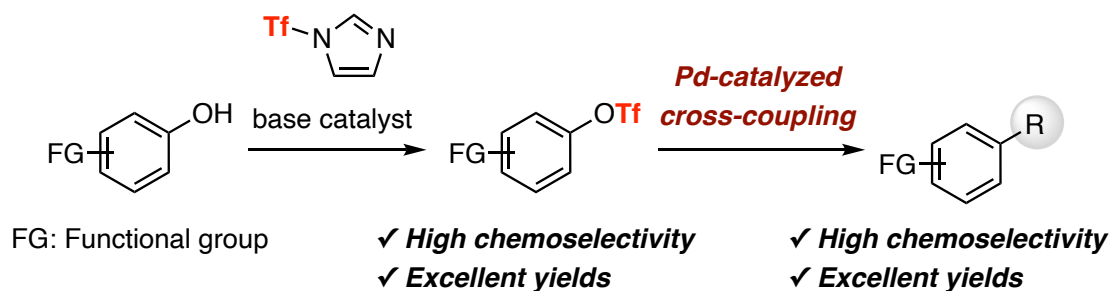
(神戸薬大薬¹・セントラル硝子株式会社²) ○石川 桃子¹・寺澤 蘭丸¹・神田 萌乃夏¹・池部 絵美¹・藤山 幸子¹・平田 翼¹・波多野 学¹・新田 純基²・山崎 貴子²・富田 廉²・秋山 勝宏²

Highly Chemoselective Triflation of Phenols Using *N*-Trifluoromethanesulfonylimidazole (¹*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Pharmaceutical University*, ²*New-STEP Research Center; Central Glass Co. Ltd.*) ○Momoko Ishikawa,¹ Ranmaru Terasawa,¹ Honoka Jinda,¹ Emi Ikebe,¹ Yukiko Fujiyama,¹ Tsubasa Hirata,¹ Manabu Hatano,¹ Junki Nitta,² Takako Yamazaki,² Ren Tomita,² Katsuhiro Akiyama²

Aryl triflates (ArOTf), which can be synthesized by trifluoromethanesulfonylation (triflation) of the hydroxy groups of phenols, are used as substrates for transition metal-catalyzed coupling reactions such as the Suzuki-Miyaura reaction, and are therefore important in organic synthesis. However, the reaction using conventional trifluoromethanesulfonic anhydride (Tf₂O) is often non-selective when the substrates have other reactive functional groups, and undesired byproducts are given. In this study, we developed a highly chemoselective triflation of phenols using *N*-trifluoromethanesulfonylimidazole, and the desired *O*-triflated products were obtained in high yields. We will propose the reaction mechanism of the chemoselective triflation of the hydroxy groups of phenols, and show some Pd-catalyzed transformations of the obtained *O*-triflated products.

Keywords: Triflation; Chemoselectivity; Phenol; Sulfonylation; Coupling reaction

フェノール類のヒドロキシ基をトリフルオロメタンスルホニル化（トリフリル化・Tf化）することで合成できるアリールトリフレート（ArOTf）は、鈴木-宮浦反応に代表される触媒的カップリング反応の基質として用いられるため、有機合成上重要である。ところが、反応性の高いトリフルオロメタンスルホン酸無水物（Tf₂O）を用いるフェノール類のトリフリル化反応では、競合する他の官能基も非選択的に反応しうするため、しばしば混合物を与える。我々は *N*-トリフルオロメタンスルホニルイミダゾールを用いることで、フェノール性のヒドロキシ基を高化学選択的かつ高収率でトリフリル化できることを見出した。反応機構の考察とパラジウム触媒を用いるカップリング反応による誘導も発表する。



第三級アルキルハロゲン化物に対する立体選択的反応の検討

(山大院創成¹) ○土屋 直輝¹・西形 孝司¹

Development of stereoselective reactions using tertiary alkyl halides (¹Graduate School of Sciences and Technology, Yamaguchi University)

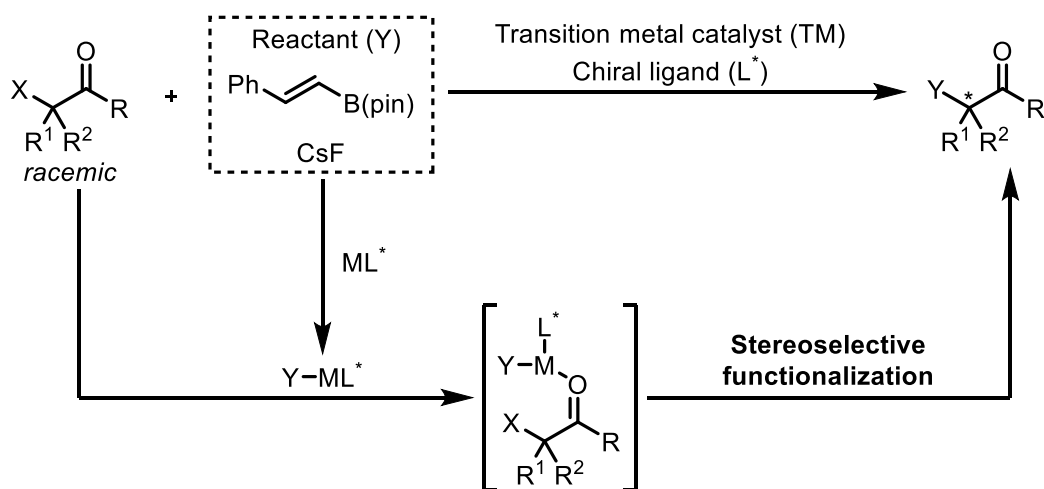
○Naoki Tsuchiya,¹ Takashi Nishikata¹

Quaternary carbon compounds are very important skeleton including natural products or physiologically active compounds. As synthesis method of their compounds, various substitution reaction to tertiary alkyl electrophile has been developed using transition metal catalyst. However, since substitution reaction to tertiary alkyl electrophile often require harsh reaction conditions, there are still many limitations on the development of stereoselective substitution to tertiary alkyl electrophile. In this research, we examined various stereoselective substitution reaction of α -halocarbonyl compounds in the presence of chiral transition metal catalyst.

Keywords : Tertiary alkyl halides, Stereoselective reaction, Chiral transition metal catalyst

四置換炭素骨格は生理活性分子などの様々な有用物質に含まれる重要な骨格である。この四置換炭素骨格を形成するために、遷移金属触媒を利用した第三級アルキル化合物に対する官能基導入反応の開発が盛んに研究されている。しかし、第三級アルキル化合物に対する官能基導入反応ではしばしば過酷な反応条件が必要となるため、不斉空間を制御しながら官能基導入を行う立体選択的官能基化反応の開発には未だ制限が多いのが現状である。今回我々は、第三級アルキルハロゲン化物に対して、キラル遷移金属触媒存在下、様々な反応剤を作用させることで、立体選択的官能基化反応が進行するか調査した。

例えば、以下に示した α -ハロカルボニル化合物に対して、アルケニル誘導体やフッ化セシウムなどの反応剤を作用させた立体選択的官能基導入反応においてキラル配位子の検討を実施した。その結果、立体選択的フッ素化反応の検討で、キニーネ配位子を使用すると若干の立体選択性を発現した。



第二級アルコールとしてのボルネオールおよびイソボルネオールに対する効率的シリル保護基導入に関する研究

(広島工業大院生命¹・広島工業大生命²・広島大院先進理工³) ○平賀良知^{1,2}・田山馨彩²・杉浦美桜²・高橋侑希²・呂 保鶴¹・高木隆吉³

Study on efficient introduction of silyl protecting groups into borneol and isoborneol as secondary alcohols (¹Graduate School of Science and Technology, Hiroshima Institute of Technology, ²Hiroshima Institute of Technology, ³Graduate School of Advanced Science and Engineering, Hiroshima University) ○Yoshikazu Hiraga^{1,2}, Koya Tayama², Mio Sugiura², Yuki Takahashi², Baohe Lyu¹, Ryukichi Takagi³

Various reaction conditions have been reported for the introduction of silyl protecting groups into secondary alcohols. Previously, we discovered that silyl protecting groups (TBDPS, TBDMS, TIPS, TPS) can be efficiently introduced to secondary alcohols in the presence of iodine and iodide ions. Here, we investigated the effects of iodine and iodide ions, as well as the effect of the polarity of reaction solvents used, in order to examine the optimal conditions for introducing various silyl protecting groups into the hydroxyl groups of borneol and isoborneol as secondary alcohols.

Keywords : Silyl protective group, Secondary alcohol, Iodine, Iodide ion, Borneols

これまでに、第二級アルコールへの *tert*-ブチルジフェニルシリル (TBDPS) 基など様々なシリル保護基導入を検討した。その際、ヨウ素 (I₂) およびヨウ化物イオンの存在下で、効率的にシリル保護基が導入できることを見出した。¹⁾ 本研究では、嵩高い第二級アルコールとして、ボルネオールとイソボルネオールを用い、それぞれのヒドロキシ基への TBDPS 基の導入における溶媒および添加剤の検討を行った。

塩基はイミダゾールを用い、反応溶媒として、テトラヒドロフラン (THF) とアセトニトリル (MeCN)、添加剤として、I₂ とヨウ化カリウム (KI) の効果を調査した。

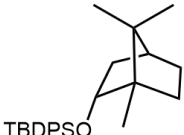
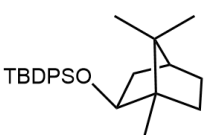
ボルネオールに TBDPS を導入する際、溶媒に THF を用いると、添加剤は I₂ より KI の方が効果的であった。

一方、MeCN を用いた場合、いずれの添加剤であっても TBDPS 基が導入できた。特に、添加剤を KI にすると、反応は定量的であった。

イソボルネオールは、構造的な嵩高さから、いずれも低収率であった。溶媒を MeCN、添加剤を KI の条件が最も収率が高かった。現在、他のシリル保護基導入における溶媒効果および添加剤の効果を調査している。

1) 平賀, 永井, 高木, 杉浦, 他, 日本化学会第 103 春季年会, P4-2am-09 (2023) .

Table 1. Effect of solvent and additive in the formation of TBDPS protected borneol and isoborneol

Product				
Solvent	THF	MeCN	THF	MeCN
Additive	I ₂ KI	I ₂ KI	I ₂ KI	I ₂ KI
Yield (%)	36 60	66 100	0 1	2 31

Reaction conditions: Borneol or isoborneol (1.0 mmol), imidazole (3.0 mmol), additive (3.0 mmol), TBDPS-Cl (1.1 mmol), solvent (5.0 mL), 25°C. Yields were determined by ¹H NMR spectra of the reaction mixture after 24 h.

Selective Monooxidation of Symmetric Dialdehydes in Aqueous Media

(Graduate School of Engineering, Muroran Institute of Technology) ○Pullaiah Kattanguru, Ren Ogawa, Yutaro Suzuki, ○Satomi Niwayama*

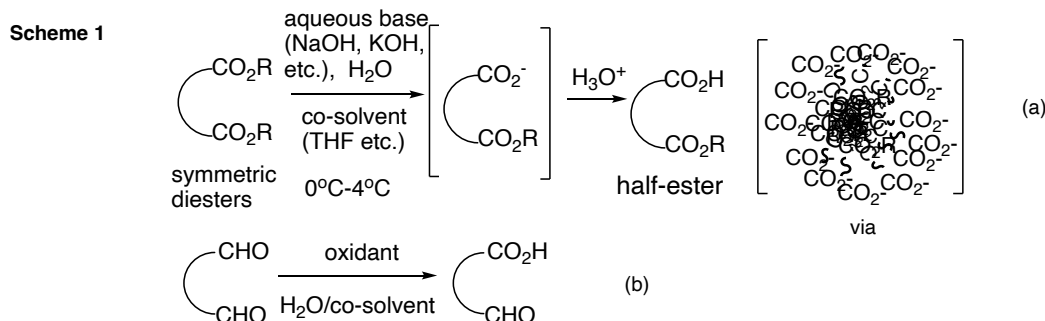
Keywords: Desymmetrization; Water-mediated Reaction; Monooxidation; Symmetric Dialdehyde; Formyl-Carboxylic Acid

Organic reactions mediated by water are typical green chemistry. Many symmetric compounds are inexpensive or can be prepared on a large scale at low cost. Therefore, desymmetrization reactions of symmetric compounds in aqueous media significantly advance the development of environmentally-benign and practical organic synthesis, although distinguishing the two identical functional groups in symmetric compounds is a non-trivial task.

Earlier, we reported highly efficient and practical selective monohydrolysis reactions of symmetric diesters without enzymes (Scheme 1a).¹ The mechanism has been proposed to proceed through intermediary micellar aggregates, in which the hydrophilic carboxylate anions formed by the hydrolysis are directed outward and the remaining hydrophobic groups including the ester groups are directed inward.²

According to this mechanism, it should be possible to desymmetrize symmetric compounds when the desymmetrization leads to change of hydrophilicity/hydrophobicity. Therefore, we reasoned that selective monooxidation of symmetric dialdehydes can produce formyl-carboxylic acids in aqueous media, since the formyl groups in the starting symmetric dialdehydes are hydrophobic, and their oxidation yields carboxyl groups, which are hydrophilic (Scheme 1b).

We investigated various conditions such as oxidizing reagent, co-oxidant, co-solvent, reaction time, and temperature on improvement of the reactivity and selectivity. The best conditions apply 1.1 equivalents of H_5IO_5 with 0.02 equivalents of a co-oxidant PCC in H_2O containing CH_3CN as a co-solvent ($\text{H}_2\text{O}/\text{CH}_3\text{CN}=10/1$). The reaction conditions are simple, mild, and practical, yielding the corresponding formyl carboxylic acids in modest to high yields.



1) For example, a) S. Niwayama, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5834. b) T. Barsukova, T. Sato, H. Takumi, S. Niwayama, *RSC Adv.* **2022**, 12, 25669. 2) S. Niwayama, Y. Hiraga, *ACS Omega.* **2023**, 8, 33819.

金触媒によるプロパルギル位アリル化と環化異性化のタンデム反応

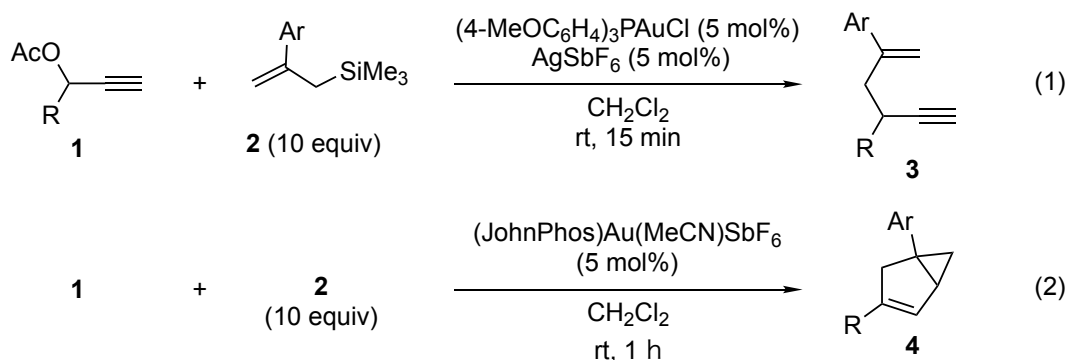
(公立千歳科技大¹) ○堀野 良和¹・中川 翔太¹・村田 寧々¹・秋間 想太¹

Gold-Catalyzed Tandem Allylation/Enyne Cycloisomerization of Propargyl Acetate with Allylsilanes (¹*Department of Applied Chemistry and Bioscience, Chitose Institute of Science and Technology*) ○Yoshikazu Horino,¹ Shota Nakagawa,¹ Nene Murata,¹ Sota Akima¹

It is known that the reaction of propargylic acetates with allylsilanes in the presence of Lewis acids leads to propargylic allylation to give 1,5-enynes. A similar allylation of propargylic alcohols occurs with gold (III) catalyst, but the yield is significantly lower when the reaction is carried out in the presence of gold (I) catalyst. In this study, we found that when the reaction was carried out using propargylic acetate **1** and allylsilane **2** having an aryl group at the β -position in the presence of a gold (I) catalyst, the propargylic allylation of **1** proceeded successfully to afford 1,5-enynes **3** (eqn 1). Furthermore, a tandem allylation/1,5-enyne cycloisomerization proceeded to afford bicyclo[3.1.0]hexene derivatives **4** when (JohnPhos)Au(MeCN)SbF₆ was applied (eqn 2).

Keywords : Gold; Allylation; Cycloisomerization; Allylsilanes; Tandem Reaction

ルイス酸存在下、プロパルギルアセテートとアリルシランとの反応を行うと、プロパルギル位アリル化反応が進行し 1,5-エンイン化合物が得られることが知られている¹⁾。三価の金触媒を用いても同様のプロパルギル位アリル化反応が進行するが、一価の金触媒で行うと収率が著しく低下する²⁾。今回、一価の金触媒存在下、プロパルギルアセテート **1** と β 位にアリール基を有するアリルシラン **2** を用いて反応を行うと、プロパルギル位アリル化反応が首尾良く進行し 1,5-エンイン化合物 **3** が得られることを見出した (式 1)。さらに、(JohnPhos)Au(MeCN)SbF₆ 触媒存在下で反応を行うと、プロパルギル位アリル化反応と環化異性化反応が連続的に進行しビシクロ[3.1.0]ヘキセン誘導体 **4** を与えることも見出した (式 2)³⁾。



1) T. Schweir, M. Rubin, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1999.

2) M. Georgy, V. Boucard, O. Debleds, C. D. Zotto, J.-M. Campagne, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 1758.

3) J. P. Reeds, A. C. Whitwood, M. P. Healy, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Chem.* **2010**, 46, 2046.

フッ素化ベンゾシクロブテノンのカルボニル部位の変換反応

(群馬大院理工¹⁾) ○柏渕 城¹・杉石露佳¹・網井秀樹¹

○Jo Kashiwabuchi,¹ Tsuyuka Sugiishi,¹ Hideki Amii¹

Transformation focused on the carbonyl groups of fluorinated benzocyclobutenones
(¹Graduate School of Science and Technology, Gunma University)

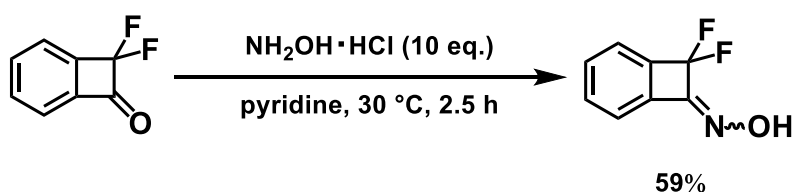
Indoline is useful for many pharmaceutical intermediates and is synthesized by ring expansion reaction using DIBAL. However, the introduction of a difluoromethylene group into indoline has not yet been reported. In this study, we have achieved the synthesis of fluorinated benzocyclobutenone oximes from fluorinated benzocyclobutenones for synthesis of indolines with difluoromethylene group.

In fact, by using 10 equivalents of hydroxylamine hydrochloride and pyridine as a solvent for fluorinated benzocyclobutenones, the fluorinated benzocyclobutenone oximes were obtained in 59% isolated yield, including the geometric isomers, *E* and *Z* forms. Furthermore, we will present synthetic application of difluoro benzocyclobutenone oximes

Keywords : Fluorine, Difluoromethylene group, Benzocyclobutenone, Oxime

インドリンは多くの医薬品中間体などに利用されており、現在はベックマン転位や DIBAL を用いた環拡大反応を用いて合成する手法がある¹⁾。しかし、インドリンへのジフルオロメチレン基の導入は未だに報告例がない。本研究では、ジフルオロメチレン基を有するインドリン合成を目指し、フッ素化ベンゾシクロブテノンからフッ素化ベンゾシクロブテノンオキシムの合成を試みた。

実際に、フッ素化ベンゾシクロブテノンに対し、ヒドロキシルアミン塩酸塩 10 当量と溶媒としてピリジンを用いることで、目的のフッ素化ベンゾシクロブテノンオキシムを、幾何異性体である *E* 体と *Z* 体の混合物として、単離収率 59% で得ることができた。



本発表では、フッ素化ベンゾシクロブテノンオキシムの変換反応についても述べる。

1) Cho, H.; Iwama, Y.; Sugimoto, K.; Mori, S.; Tokuyama, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 627-636.

パラジウム触媒を用いた三成分連結反応によるホモアリルアルコール誘導体の合成

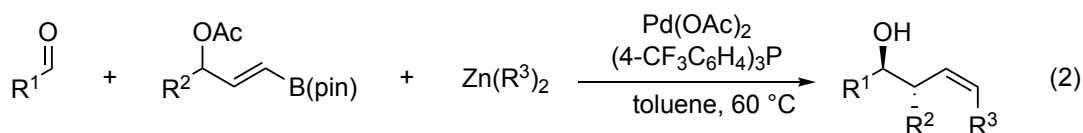
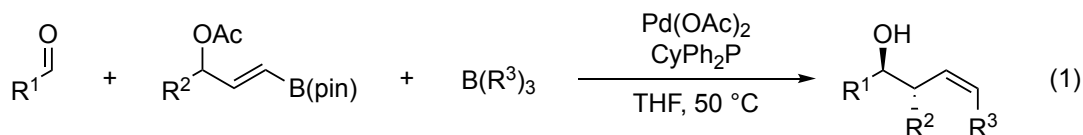
(公立千歳科技大¹) ○夏堀 歩¹・赤川 美月¹・堀野 良和¹

Stereoselective Synthesis of (*Z*)-*anti*-Homoallylic Alcohols Using Palladium-Catalyzed Three-Component Reaction (¹*Department of Applied Chemistry and Bioscience, Chitose Institute of Science and Technology*) ○Ayumu Natsubori,¹ Mizuki Akagawa,¹ Yoshikazu Horino¹

Multi-component reactions are useful synthetic methods as they not only shorten the reaction process but also enable efficient stereoselective synthesis of target molecules. We have reported the palladium-catalyzed three-component reaction of 3-(pinacolatoboryl)allyl acetates, aldehydes, and triorganoboranes that provides wide variety of functionalized (*Z*)-*anti*-homoallylic alcohols (eqn. 1).¹⁾ However, the method offers narrow functional group tolerance as the trialkylboranes used in this reaction was prepared by hydroboration of the corresponding alkenes. On the other hand, organozinc reagents are easily prepared by either the direct insertion of zinc metal or transmetalation with zinc salts. In this study, we investigated a three-component coupling reaction using organozinc reagents instead of the trialkylboranes, and found that a highly diastereoselective three-component coupling reaction proceeded to give (*Z*)-*anti*-homoallyl alcohols (eqn. 2).

Keywords : Palladium; Allylation; Three-Component Reaction; Homoallylic Alcohols

多成分連結反応は、反応工程を短縮できるだけでなく、目的分子を効率よく立体選択的に合成することもできるため有用な合成手法である。当研究室では、パラジウム触媒を用いた三成分連結反応により、*Z*体の *anti*-ホモアリルアルコール誘導体が立体選択的に得られることを報告している (式 1)¹⁾。しかしながら、有機ホウ素反応剤はヒドロホウ素化反応によって調製していたため、多くの場合、導入できる置換基 R^3 はアルキル基に限定され、アリール基やメチル基の導入は困難であった。また、官能基許容性が低い問題点もあった。そこで本研究では、有機亜鉛化合物を用いることで、導入できる置換基 R^3 の一般性の拡張と官能基許容性により優れた反応開発を目指した。トリアルキルホウ素反応剤の代わりに有機亜鉛反応剤を用いた三成分連結反応を検討したところ、高ジアステレオ選択的な三成分連結反応が進行し、*Z*体の *anti*-ホモアリルアルコールが与えることを見出したので報告する (式 2)。



1) Y. Horino, A. Aimono, H. Abe, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2824.

還元反応を抑制する α -ケトアミドの *O*-アルキル化反応の開発

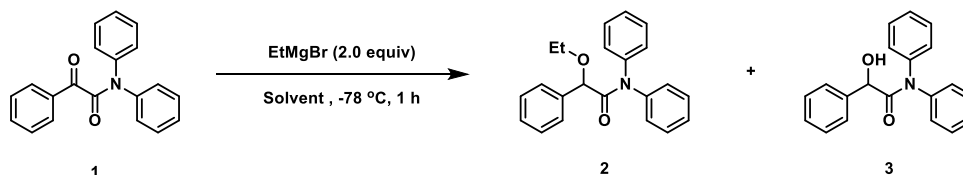
(三重大院工) ○安江 舞花・山本 彩輝・溝田 功

O-Alkylation of α -Ketoamides Suppressing the Hydride Reduction (*Graduate School of Engineering, Mie University*) ○Maika Yasue, Ayaki Yamamoto, Isao Mizota

Ether (R-O-R') is one of the most fundamental class of organic compounds widely existing around us. Among them, α -alkoxy carbonyl compounds are very important skeletons in that they are found in natural products and biologically active compounds, and are also synthetic intermediates of such compounds. In particular, α -alkoxy amides are known as compounds having fungicidal and PDE10A inhibitory (antipsychotic) effects, and many synthetic methods have been reported so far. We have already developed umpolung reactions of α -imino esters (*N*-alkylation) and integrated reactions utilizing *N*-alkylation. In this study, we examined the umpolung reaction (*O*-alkylation) of α -ketoamides suppressing the hydride reduction from Grignard reagents. **Keywords** : α -Ketoamide; Umpolung Reaction; *O*-Alkylation; α -Alkoxy Carbonyl Compound; Hydride Reduction

当研究室では α -イミノエステルに対する *N*-アルキル化反応が円滑に進行することを見出し、多くの反応集積化に成功している。^{1,2)}今回 α -ケトアミドに対する極性転換反応 (*O*-アルキル化) において副生成物である還元体を抑制し選択的に *O*-アルキル化が進行する条件を検討したので報告する。

α -ケトアミド **1** に対しエチル Grignard 反応剤を 2.0 当量、また様々な種類の溶媒や添加剤を用いて、-78 °C で 1 時間反応させ、副生成物 **3** である還元体とともに目的の *O*-エチル化体 **2** を得た。



Entry	Solvent	Yield (%)		Entry	Solvent	Yield (%)	
		2	3			2	3
1	DCM	40	51	4	Xylene	44	42
2	Benzene	31	16	5	Mesitylene	50	23
3	Toluene	33	21	6	Pyridine	23	17

1) I. Mizota, M. Shimizu, *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 688.

2) I. Mizota, Y. Nakamura, S. Mizutani, N. Mizukoshi, S. Terasawa, M. Shimizu, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4168.

α -イミノアミドの極性転換を活用するチアゾリジンアミド合成

(三重大院工) ○神田 琴巳・清水 健弘・溝田 功

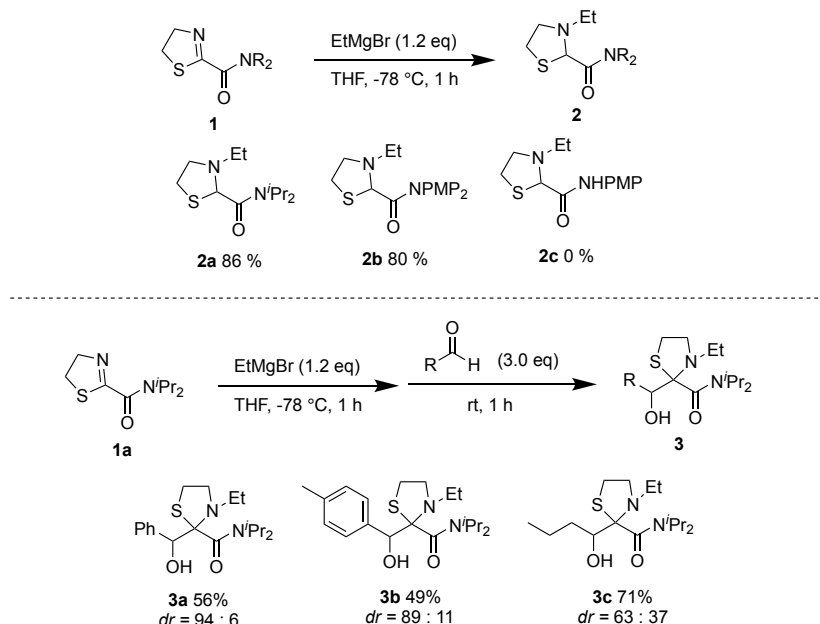
Thiazolidine Amide Synthesis Utilizing Umpolung of α -Imino Amide (Graduate School of Engineering, Mie University) ○Kotomi Kanda, Takehiro Shimizu, Isao Mizota

We have already reported that the umpolung reaction of α -imino esters with organometallic reagents proceeded smoothly to give corresponding *N*-alkylated products in high yields. In this study, we examined umpolung reactions of α -imino amides with a thiazoline skeleton to afford the desired thiazolidine products. We also found tandem *N*-alkylated / aldol reaction proceeded to give the product in good to high yields.

Keywords : α -Imino Amide; Umpolung Reaction; *N*-Alkylation; Thiazoline Skeleton; Thiazolidine Amide

当研究室では α -イミノエステルに対し、有機金属反応剤を用いることで、極性転換反応である *N*-アルキル化が円滑に進行することを見出し報告している。¹⁻³⁾ 今回出発物質としてチアゾリン骨格含有 α -イミノアミドに対する極性転換反応を検討し、生物活性物質にみられるチアゾリジンアミドを合成することに成功したので報告する。

チアゾリン骨格を有する α -イミノアミド **1** に対し、THF 溶媒中 EtMgBr を作用させたところ、対応するチアゾリジアミド **2** を得た。また、*N*-アルキル化後、求電子剤としてアルデヒドを作用させ、反応が円滑に進行し、対応するアミノアルコール **3** を得た。



- 1) Y. Niwa, M. Shimizu, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3720.
- 2) I. Mizota, Y. Shimizu, *Chem. Rec.* **2016**, 16, 688.
- 3) I. Mizota, C. Ueda, T. Yun, Y. Tsujimoto, M. Shimizu, *Org. Lett.* **2018**, 20, 2291.

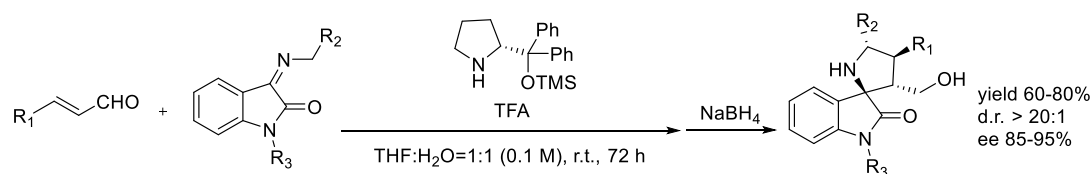
Synthesis of 5-spiroproline derivatives by organocatalytic enantioselective [3+2] cycloaddition between enals and isatinimines

(Institute of Industrial Science, The University of Tokyo) ○Qian Liu, Kazuaki Kudo

Keywords: Asymmetric Synthesis, Organocatalysis, [3+2] Cycloaddition, 5-Spiroproline Derivatives, Aqueous Conditions

5-spiroproline derivatives, especially spiro[proline-5,3'-oxindole]s are known to show specific bioactivity such as antibacterial, antimalarial or antitubercular activities.¹ Therefore, stereocontrolled synthesis of such class of compounds is highly important. So far, they have been prepared by [3+2] cycloaddition of isatin-derived azomethine ylides. The reaction includes the formation of imines from a glycinate ester and the isatin, followed by the ylide formation and the cycloaddition. In many cases the cycloaddition occurs in a highly diastereoselective manner.² However, an enantioselective version of this cycloaddition has not been developed to date. Due to this situation, bioassays have been carried out only with racemates. On the other hand, there are several reports on the asymmetric synthesis of spiro[pyrrolidine-2,3'-oxindoles] by chiral amine catalysts.³ In those papers, there is no example for the synthesis of a spiro[proline-5,3'-oxindole].

This time, our group has established the catalytic enantioselective synthesis of spiro[proline-5,3'-oxindole]s. In the presence of 20 mol% of Hayashi-catalyst, the [3+2] cycloaddition of N-alkoxycarbonylmethyl isatinimines and enals proceeded in a highly stereoselective manner. The key factor was the use of water as a co-solvent. In the absence of water, the reaction proceeded sluggishly with lower stereoselectivity.



- 1) a) S. Haddad, S. Boudriga, T. N. Akhaja, J. P. Raval, F. Porzio, A. Soldara, M. Askri, M. Knorr, Y. Rousselin, M. M. Kubicki, D. Rajani, *New J. Chem.* **2015**, 39, 520. b) Y. Huang, Y.X. Huang, J. Sun, C.G. Yan, *New J. Chem.*, **2019**, 43, 8903. 2) a) A. Toumi, S. Boudriga, K. Hamden, M. Sobeh, M. Cheurfa, M. Askri, M. Knorr, C. Strohmann, L. Brieger, *Bioorg. Chem.*, **2021**, 106, 104507. b) Y. Villarreal, B. Insuasty, R. Abonia, A. Ortiz, P. Romo, J. Quiroga, *Monatshefte Fur Chemie.*, **2021**, 152, 497. 3) a) J.L. Vicario, S. Reboredo, D. Badía, L. Carrillo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 5168. b) Y.R. Chen, G. Zhan, W. Du, Y.C. Chen, *Adv. Synth. Catal.*, **2016**, 358, 3759.

α -ヒドラゾノケトンに対する極性転換反応を活用した 1,4-オキサジン-2-オン合成

(三重大院工) ○星合 希美・大島 慶二・溝田 功

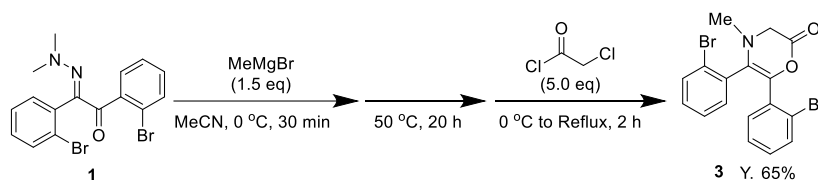
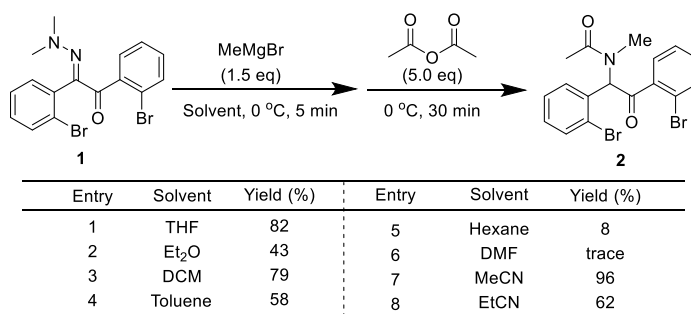
Development of 1,4-Oxazin-2-one Synthesis Utilizing Umpolung Reaction to α -Hydrazonoketone (Graduate School of Engineering, Mie University) ○Nozomi Hoshiai, Keiji Oshima, Isao Mizota

We have already reported the umpolung *N*-alkylation of α -iminoester with various organometallic reagents proceeded to give the corresponding *N*-alkylated products in high yields. We succeeded in the synthesis of 1,4-oxazin-2-one utilizing tandem *N*-alkylation/reduction of α -hydrazonoketone as a novel starting material in good to high yields.

Keywords: α -Hydrazonoketone, Umpolung Reaction, *N*-Alkylation, Hydride Reduction, 1,4-Oxazin-2-one

当研究室では α -イミノエステルに対し、有機金属反応剤を用いることで、極性転換反応である *N*-アルキル化が良好に進行することを既に見出している。¹⁻³⁾今回新たな出発物質として α -ヒドラゾノケトンを用い、有機金属反応剤と反応させることで窒素上置換基の脱離およびヒドリド還元を伴った α -アミノケトン合成に成功した。さらに、クロロアセチルクロリドを連続的に反応させることで、*N,O*-ジアルキル化した 1,4-オキサジン-2-オンを得ることに成功した。

α -ヒドラゾノケトン **1** に対し MeMgBr を 1.5 当量、アセトニトリル溶媒中 0 °C で 30 分間反応させた後、5.0 当量の無水酢酸を加えることで、 α -アミノケトン **2** を得た。また、*N*-メチル化後、50 °C で 20 時間攪拌し、クロロアセチルクロリド 5.0 当量を加えることで、1,4-オキサジン-2-オン **3** を得た。



- 1) I. Mizota, M. Shimizu, *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 688.
- 2) I. Mizota, M. Maeda, K. Imoto, M. Shimizu, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3079.
- 3) I. Mizota, Y. Nakamura, S. Mizutani, N. Mizukoshi, S. Terasawa, M. Shimizu, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4168.

Dynamic kinetic resolution of axially chiral heterobiaryl N-oxides via peptide catalyzed aldol reaction

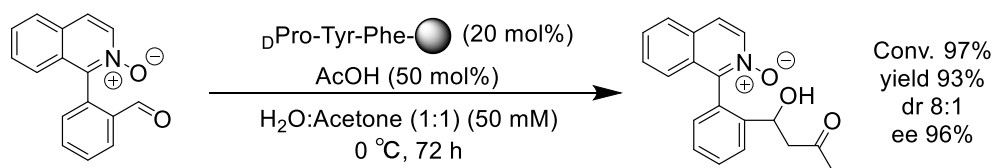
(Institute of Industrial Science, The University of Tokyo) ○Jiaqi Tian, Kazuaki Kudo

Keywords: Peptide Catalyst; Heterobiaryl N-Oxides; Aqueous Media; Dynamic Kinetic Resolution; Aldol Reaction

Axially chiral heterobiaryl N-oxides have attracted increasing attention due to their widespread presence in natural products, bioactive molecules, and functional materials. The asymmetric synthesis of chiral heterobiaryl N-oxides typically involves multiple steps, leading to reduced yields. Kinetic resolution of racemic mixtures is a common method to obtain axially chiral compounds. However, like other resolution techniques, it is constrained by a maximum theoretical yield of only 50%. Addressing this limitation, dynamic kinetic resolution emerges as an effective approach in response to the challenge. Notably, since Clayden and Turner's group reported biological dynamic kinetic resolution using enzymes in 2016,¹⁾ only two dynamic kinetic resolutions employing organic catalysts have been published.²⁾³⁾ There remains a scope for the development of reactions in this context.

Our group has been consistently dedicated to advancing enantioselective reactions catalyzed by resin-bound peptides.⁴⁾ These immobilized peptides offer advantages due to their straightforward synthesis and potential for reusability. In 2005, we successfully developed a resin-supported tripeptide/zinc chloride catalyst system for the direct asymmetric aldol reaction of acetone with aldehydes in aqueous media, achieving as high as 84% ee.⁵⁾

This time, we have successfully extended the application of this aldol reaction to the dynamic kinetic resolution of axially chiral substrates. Through a systematic screening of reaction conditions, we have achieved a significantly high diastereoselectivity (8:1) and improved enantioselectivity (96% ee) for the main isomer. Ongoing efforts are focused on exploring further substrate expansion and potential applications of the obtained products.



1) Staniland, S.; Adams, R. W.; McDouall, J. J. W.; Maffucci, I.; Contini, A.; Grainger, D. M.; Turner, N. J.; Clayden, J. *Angew Chem Int Ed.* **2016**, 55, 10755–10759 2) Yuan, X.; Wang, J. *Sci. China Chem.* **2022**, 65, 2512–2516. 3) Huth, S. E.; Stone, E. A.; Crotti, S.; Miller, S. J. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 12857–12862. 4) Akagawa, K.; Kudo, K. *Acc. Chem. Res.* **2017**, 50, 2429–2439. 5) Akagawa, K.; Sakamoto, S.; Kudo, K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8185–8187.

α -イミノエステルの極性転換/ラジカル付加を活用する四級アミノエステル合成

(三重大院工) ○伊藤 裕基・溝田 功

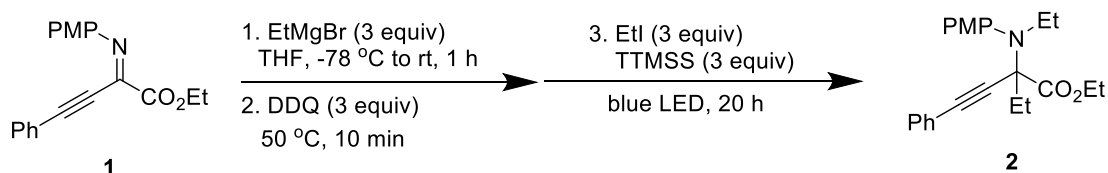
Quaternary Amino Ester Synthesis Utilizing Tandem Umpolung/Radical Addition Reaction of α -Iminoester (Graduate School of Engineering, Mie University) ○Yuki Ito, Isao Mizota

We have already reported that the umpolung reaction of α -iminoesters with organometallic reagents proceeded smoothly to give corresponding *N*-alkylated products in good to high yields. In 2023, we also developed the tandem *N*-alkylation/Claisen rearrangement of α -imino allylesters to afford γ,δ -unsaturated quaternary α -amino esters in good to high yield. In this study, we investigated the new type of tandem *N*-alkylation/radical addition reaction to α -iminoester to give the quaternary amino esters.

Keywords : α -Iminoester, Umpolung Reaction, *N*-Alkylation, Tandem Reaction, Radical Addition

当研究室では、 α -イミノエステルに対し有機金属反応剤を用いることで、極性転換反応である *N*-アルキル化が円滑に進行し、対応する *N*-アルキル化体が良好な収率で得られることを見出している。¹⁻⁴⁾今回 α -イミノエステルへの *N*-アルキル化/酸化により調製したイミニウム塩に対し、光照射下で調製したラジカルを付加させることで、四級アミノエステルを合成することに成功したので報告する。

β,γ -アルキニル α -イミノエステル **1** に対し、EtMgBr を 3 当量、THF 溶媒、-78 °C から室温で反応させ *N*-エチル化を進行させたのち、酸化剤に DDQ を 3 当量用い、50 °C で反応させイミニウム塩を系内調製した。その後、ヨウ化エチルを TTMSS とともに blue LED 照射下反応させたところ、望みの四級アミノエステル **2** を得ることができた。



- 1) I. Mizota, Y. Shimizu, *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 688.
- 2) I. Mizota, M. Maeda, K. Imoto, M. Shimizu, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3079.
- 3) I. Mizota, Y. Nakayama, S. Mizutani, S. Terasawa, M. Shimizu, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4168.
- 4) I. Mizota, T. Fukaya, Y. Miwa, Y. Kobayashi, T. Ejima, M. Yamaguchi, M. Shimizu, *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *in press*.

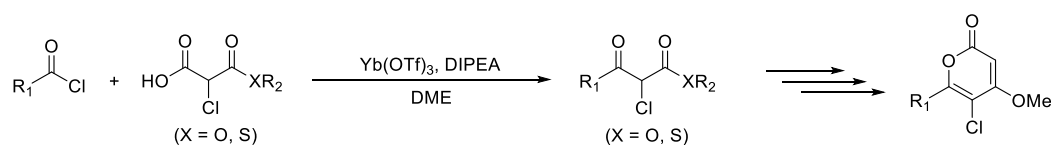
Synthesis of α -chloro- β -ketoesters and chlorine-containing polyketides via decarboxylative condensation of chloromalonic acid half-esters

(¹The University of Tokyo) ○Yihao Shi,¹ Kazuaki Kudo¹

Keywords: Decarboxylative Condensation; α -Chloro- β -ketoesters; Chlorine-containing Polyketides; Ytterbium Triflate

Chlorine is one of the most common heteroatoms found in small-molecule drugs and natural products. In some bioactive compounds, the substitution of hydrogen atom with chlorine profoundly improves their activity and potency. Conventional late-stage chlorination methods with a variety of chlorination reagents such as elemental chlorine, metal chlorides, NBS, and TCCA are well-known reactions. However, these methods are greatly limited by low chemical selectivity, site selectivity, and functional group compatibility. Existing solutions require extra steps for protecting group manipulation, directing group manipulation, harsh reaction conditions, and delivering moderate yields.¹ On the other hand, we have previously demonstrated an effective method for the decarboxylative condensation of malonic acid half-thioester into β -ketothioesters mediated by Grignard reagents, and further iteratively synthesis of polyketides.² Taking this finding into account, we envisioned that introducing chlorine atoms at designated sites, and synthesis of inert sites selective chlorinated polyketides, would be feasible by utilizing decarboxylative condensation of chloromalonic acid half-oxyester (Cl-MAHO).

Mediated by Yb(OTf)₃, the Cl-MAHO underwent decarboxylative condensation toward 3-phenylpropionyl chloride to afford α -chloro- β -ketoester in 89% yield. Different from precedent magnesium-mediated decarboxylation condensation,³ this method prevents the metal-halogen exchange on halogen-containing acyl chloride substrates and Cl-MAHO, allowing us to easily obtain α -chloro- β -ketoesters with a variety of functional groups. This method is also suitable for obtaining α -bromo- β -keto ester from bromomalonic acid half-ester. In addition, this Yb(OTf)₃ mediated C-C bond formation could be applied to the synthesis of 4-methoxy-5-chloro-2-pyrone in 29% overall yield. This product was successfully derivatized to a variety of potentially biologically active compounds by palladium-catalyzed cross-coupling reactions.



1) R. Das, M. Kapur, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 1524. 2) K. Akagawa, K. Kudo, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8645. 3) T. Xavier, P. Tran, A. Gautreau, E. Le Gall, *Synthesis*. **2022**, 55, 598.

ジベンゾスベラン骨格を有する官能基化された C_2 対称化合物の合成と有機合成における利用

(早大先進理工) ○皆川 有成・柴田 高範

Synthesis of Functionalized C_2 Symmetric Compounds with Dibenzosuberane Skeleton and Their Use in Organic Synthesis

(School of Advanced Science and Engineering, Waseda University) ○Yusei Minagawa, Takanori Shibata

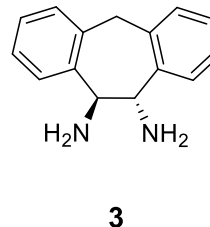
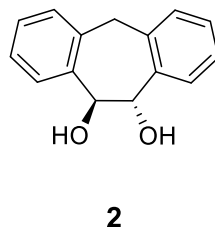
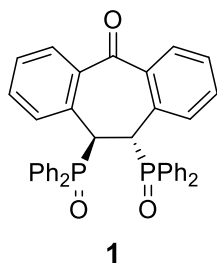
As represented by the axially chiral binaphthyl skeleton, asymmetric skeletons serve as chiral sources for chiral ligands and chiral organocatalysts, and the development of new asymmetric skeletons is crucial for the advancement of asymmetric synthetic chemistry. Therefore, we here investigated the asymmetric synthesis of functionalized C_2 symmetric compounds with a dibenzosuberane skeleton. There have been few examples of asymmetric catalysts and ligands possessing a seven-membered ring as the core skeleton and their use in organic synthesis.

In this research, C_2 symmetric diphosphine oxide **1** and diol **2**, as well as diamine **3**, possessing a dibenzosuberane skeleton, were synthesized. Optical resolution of the racemic compounds was achieved via chiral HPLC column or crystallization of their diastereomeric salts. Furthermore, we evaluated the synthesized optically active compounds as chiral catalysts or chiral ligand.

Keywords : Dibenzosuberane Skeleton, 7-Membered Ring Compound, Chiral Catalyst, Chiral Ligand

軸不斉ビナフチル骨格に代表されるように、キラル骨格は不斉配位子、不斉有機触媒における不斉源であり、新規なキラル骨格の開発は不斉合成化学の発展において重要である。そこで今回我々は、ジベンゾスベラン骨格を有する官能基化された C_2 対称化合物の不斉合成を目指した。これまで、七員環を基本骨格とする不斉触媒および配位子の合成や有機合成への応用は報告例が少ない。

本研究ではジベンゾスベラン骨格を有する C_2 対称のジホスフィンオキシド **1** およびジオール **2**、ジアミン **3** を合成し、キラルカラムを用いた HPLC による光学分割、あるいはジアステレオマー塩の結晶化による光学分割を達成した。さらに、合成した化合物を不斉触媒または不斉配位子として有機合成に応用し、その不斉骨格の評価を行った。



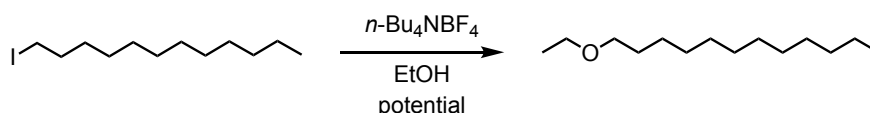
外部電場中におけるハロゲン化アルキルのアルコキシ化反応に関する検討

(長崎大院工) ○我毛 麻人・小野寺 玄・田原 弘宣・尾辻 太一・福田 勉・木村 正成
 Study on Alkoxylation of Alkyl Halide under External Electric Field (*Graduate School of Engineering, Nagasaki University*) ○Asato Gake, Gen Onodera, Hironobu Tahara, Taichi Otsuji, Tsutomu Fukuda, Masanari Kimura

In organic synthesis, Lewis acids are often used as catalysts to reduce the activation energy by inducing an electric polarization of organic molecules. However, Lewis acids are unstable under air and require special handling techniques. In addition, they must be removed after the reaction. On the other hand, if an external electric field could be used to induce an electric polarization instead of a Lewis acid catalyst, it would be a simple and useful “catalyst” for organic synthesis. In this case, there is no concern about stability under air, and the “catalyst” can be removed by turning off the switch. Actually, an organic synthesis using an external electric field was reported in 2016.¹⁾ However, it is difficult to use this methodology generally in organic synthesis, because it requires a special reaction field. In this system, starting materials should be supported on electrodes. We have investigated the alkoxylation of alkyl halide under an external electric field in order to construct a more versatile reaction system. We found that the reaction of 1-iodododecane with ethanol by using *n*-Bu₄NBF₄ as an electrolyte under voltage application proceeded to give 1-ethoxydodecane in 8% yield. A longer voltage-application time increased the yield of the product to 19%. This substitution reaction did not proceed in the cases of the polarity reversal and without electrodes. These results suggest that the voltage application is essential in this reaction system.

有機合成反応では、有機分子の電気分極を誘導することで活性化エネルギーが低下することが知られており、そのための触媒としてルイス酸がしばしば用いられる。しかし、ルイス酸は空気中で不安定なことが多く、取り扱いには専門的な技術が必要とされる。また、反応終了後には除去する必要がある。一方、外部電場による電気分極の誘導をルイス酸のように“触媒”として利用することができれば、空気中での安定性を気にする必要もなく、スイッチを切れば除去できる簡便な“触媒”となると考えた。実際に、外部電場を活用した有機合成反応が 2016 年に報告されている¹⁾。しかし、この反応では電極上に出発物質を担持する限定的な反応場が用いられており、有機合成に汎用的に用いることは難しい。そこで、我々は外部電場を用いてより汎用性の高い反応系を構築するべく、外部電場中におけるハロゲン化アルキルのアルコキシ化反応について種々検討した。

電解質として *n*-Bu₄NBF₄ を溶解させたエタノール中に 1-ヨードドデカンを加え、電圧を印加することで置換反応が進行し、1-エトキシドデカンが収率 8% で得られた。さらに、電圧印加時間を伸ばすことで目的物の生成量は 19% まで向上した。この置換反応は、電極の極性を反転させた場合や電極を使用しない場合には進行しないことから、電圧の印加が必須である。



1) A. C. Aragonès, N. L. Haworth, N. Darwish, S. Ciampi, N. J. Bloomfield, G. G. Wallace, I. Diez-Perez, M. L. Coote, *Nature*, **2016**, 531, 88.

・ ケトンからの直接的チオアミド合成法の開発

Direct Synthesis of Thioamide from Ketones. (近大院) ○富家 唯深・兵藤 憲吾
(Faculty of Science and Engineering, Kindai University) ○ Ishin Tomiya, Kengo Hyodo

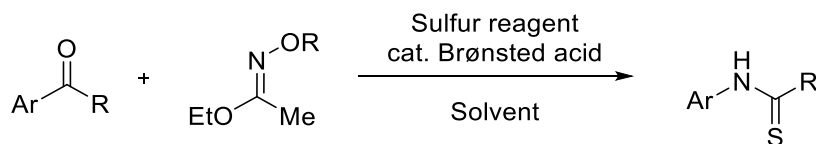
Syntheses of organic compounds having a sulfur heteroatom have been in the interest of many groups. This has been performed mainly through the reactions of thionating agents, the important ones of which is phosphorus decasulfide and Lawesson's reagent etc.¹

On the other hand, in our laboratory, we have synthesized secondary amides directly and catalytically from ketones using relatively stable oxime reagents as equivalents of unstable and explosive hydroxylamine derivatives.² In this study, we will apply this reaction to thioamide synthesis by using various sulfur sources instead of water. We expected the reaction would be proceeded *via* the addition of sulfur to nitrilium ion and sulfur. Under this strategy, we will attempt direct and catalytic thioamide synthesis and investigate the reaction conditions. In this presentation, we will introduce the details.

Keywords : Thioamide, Beckmann rearrangement, Transoximation.

硫黄原子を有する有機化合物の合成は、現在多くの関心を集めている。五硫化二リンやローソン試薬は、主に S 化剤としてチオアミド合成などの反応に用いられており、現在もなお重要な試薬である。¹

一方で、当研究室ではこれまでに不安定で爆発性があるヒドロキシルアミン誘導体の等価体として、比較的安定なオキシム試薬を用いて、ケトンから直接的かつ触媒的に二級アミドを合成した。² この反応ではオキシム試薬からケトンへのオキシム転移及びベックマン転位より生じたニトリリウムイオンに対して、水が付加反応を起こすことによりアミドが生成する。本研究では、S 源となる試薬を求核剤として求核付加反応を起こすことで、直接的かつ触媒的にチオアミド合成を行えるのではないかと考えた。ケトンから直接的にチオアミドを合成する方法はほとんどなく、私たちはこの合成戦略のもと、反応条件を種々検討した。



Scheme 1. 脱アセチル型アミノ化反応を応用したチオアミド合成

1) T. Ozturk, E. Ertas, O. Mert, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3419-3478.

2) K. Hyodo, G. Hasegawa, N. Oishi, K. Kuroda, K. Uchida, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 13080–13087.

置換型シクロブタノン類の合成と γ -アミノ酪酸エステル類への応用

(近大院) ○武 宇浩・富家 唯深・兵藤 憲吾

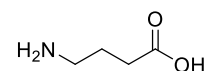
Synthesis of Substituted Cyclobutanones and Application to γ -aminobutyric acid esters (Graduate school of Science and Engineering, Kindai University) ○Yuhao Wu, Ishin Tomiya, Kengo Hyodo

γ -Aminobutyric acid (commonly known as GABA, figure 1) plays a role as an inhibitory neurotransmitter that relieves stress, calms excitement, and induces relaxation. γ -Aminobutyric acid appears to be a ring-opened product of cyclobutanone introduced with nitrogen. Previous research in our laboratory reported that an amide was created by introducing nitrogen into a ketone using an original oxime reactant ^{1,2)} In this research, we established an efficient synthesis method for cyclobutanones, synthesized various cyclobutanones, and developed ring-opening reactions using them (Figure 2).

In the presence of an acid catalyst, an oxime transfer reaction occurs between a ketone and an oxime reagent, followed by a Beckmann rearrangement, and finally, methanol added causes alcoholysis of the nitrilium ions generated after the Beckmann rearrangement. γ -aminobutyric acid esters were obtained.

Keywords: Cyclobutanone, [2+2] cyclization, Ring-opening reaction, γ -Aminobutyric acid.

γ -アミノ酪酸 (通称 GABA, figure 1)は抑制系の神経伝達物質として、ストレスを和らげ、興奮を鎮め、リラックスをもたらすなどの役割を果たす。 γ -アミノ酪酸はシクロブタノンの窒素導入し、開環した生成物と見られる。当研究室の先行研究は、オリジナルのオキシム反応剤 ¹⁾を使い、ケトンに窒素を導入し、アミドができたことを報告した。²⁾今回の研究ではシクロブタノン類を効率的な合成手法の確立と様々なシクロブタノン類の合成を行い、それらを用いた開環反応の開発を実施した (Figure 2)。

Figure 1. γ -アミノ酪酸の構造

酸触媒存在下、ケトンとオキシム試薬との間でオキシム転移反応を起こし、その後続けてベックマン転位、最後に添加したメタノールにより、ベックマン転位後に生じたニトリリウムイオンが加水分解を起こすことで、 γ -アミノ酪酸エステル類を得られた。

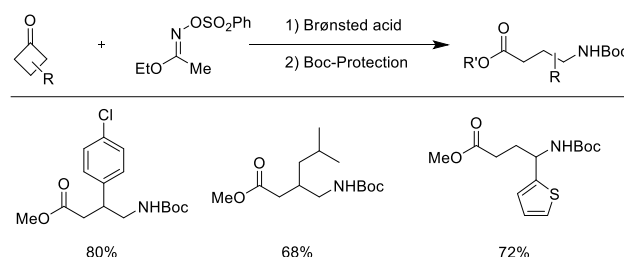


Figure 2. シクロブタノン類からの γ -アミノ酪酸エステル類の合成例

- 1) K. Hyodo, K. Togashi, N. Oishi, G. Hasegawa, K. Uchida, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3005-3008.
- 2) K. Hyodo, G. Hasegawa, N. Oishi, K. Kuroda, K. Uchida, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 13080-13087.

マイクロフローリアクター内における迅速な電気化学的チオール-エンクリック反応の開発

(東海大理化¹, 東海大先進生命研²) ○山本 駆流¹・荒井 堅太^{1,2}

Development of rapid electrochemical thiol-ene click reaction in a microfluidic reactor (¹Department of Chemistry, School of Science, Tokai University, ²Institute of Advanced Biosciences, Tokai University) ○Kakeru Yamamoto,¹ Kenta Arai^{1,2}

Thiol-ene click reaction is an oxidative radical addition that occurs between thiols and olefins. Although this reaction, which is initiated by one-electron oxidation of a thiol, allows selective bimolecular coupling, the use of radical initiators and photocatalysts is unfavorable in terms of synthetic cost and green chemistry. Electrolytic microreactor (ECMR) has a flow channel sandwiched between electrodes and enables rapid and efficient electrolysis of organic compounds owing to the high specific surface area and short diffusion distance in the flow channel.^[1] Applying the electrolysis by ECMR to thioradical generation, a low-cost and clean radical addition could be developed (Fig. 1).

When the electrochemical flow reaction of mixture of thiol **1** and olefin **2** was firstly conducted as a model reaction, sulfide **3** was obtained in up to 67% isolated yield within 5 min under optimal conditions. In the presentation, we will discuss the substrate scope of this reaction system and its applicability to chemical modification of biomolecules.

Keywords : Catalyst; Telluride; Peptide; Thiol; Oxidation

チオール-エンクリック反応はチオールおよびオレフィン間の酸化ラジカル付加反応である。チオールの一電子酸化反応によって開始される本反応は、選択的な二分子間カップリングを可能にするが、ラジカル開始剤や光触媒の使用は、合成コストと環境科学の観点から改善が求められている。電解マイクロリアクター(ECMR)はフローチャンネルが金属電極に挟まれた構造をもち、流路内の高い比表面積と短い拡散距離により迅速で効率的な有機電解反応を可能にする。ECMR による電解反応をチオラジカル生成に応用することで、低コストでクリーンなラジカル付加反応を開発できるものと考えた (Fig. 1)。

はじめにモデル反応として、チオール **1** とオレフィン **2** の混合溶液の電解フロー反応を行ったところ、最適条件下において反応時間 5 分以内でスルフィド **3** を最大単離収率 67%で得ることができた。発表では、本反応の基質一般性および生体分子の化学修飾への応用可能性についても議論する。

[1] *ChemistryOpen* **2014**, 3, 23–28.

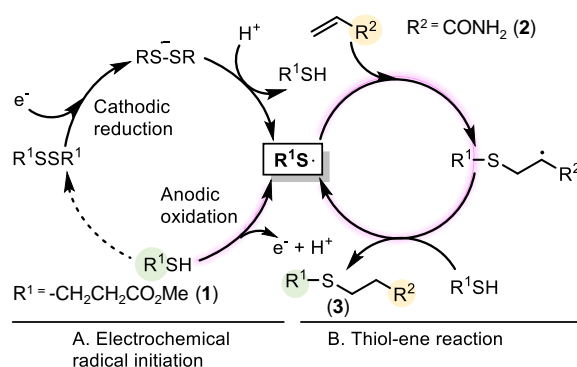


Fig. 1: Proposed mechanism of electrochemical radical initiation for thiol-ene reaction of thiol **1** and olefin **2**.

グリーンものづくり：官能基評価キット合成における 非定常フロー反応条件最適化法の開発

(静岡大工) ○杉村 茂紀・佐藤 浩平・鳴海 哲夫・間瀬 暢之

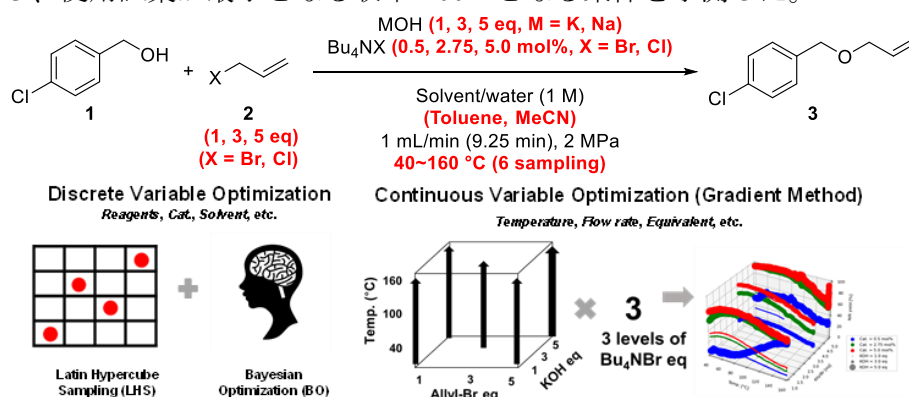
Green Manufacturing: Reaction Condition Optimization for the Pseudo-Steady Flow Synthesis of the Functional Group Evaluation Kit (*Faculty of Engineering, Shizuoka University*)

○Tomoki Sugimura, Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Nobuyuki Mase

The Functional Group Evaluation (FGE) kit is a valuable set of compounds for comprehensive reaction analysis. Some compounds, however, face supply issues, requiring efficient synthetic routes. We herein describe the flow synthesis and reaction optimization for allyl 4-chlorobenzyl ether. A combination of Latin hypercube sampling and Bayesian optimization was applied to discrete variable optimization, identifying optimal conditions with 83% probability from 8 of 16 experiments. For continuous variables (equivalents of Allyl-Br, KOH, Bu₄NBr), we set three levels and applied our developed gradient method for temperature, comprehensively collected data from 15 experiments. We created a regression model based on the obtained data to predict the conditions for a yield greater than 99%, minimizing the usage of reagents.

Keywords : Green manufacturing; Flow chemistry; Discrete variable optimization; Functional group evaluation kit; Bayesian optimization

官能基評価 (FGE) キットは、反応に対して官能基が与える包括的な情報を収集するために、大嶋らのグループによって開発された有用な化合物群である¹⁾。しかし、一部の化合物は供給面に課題があり、効率的合成法の開発が求められている。そこで、これら化合物の1つであるアリル 4-クロロベンジルエーテルのフロー合成と迅速反応条件最適化に取り組んだ。離散型変数である試薬類と溶媒の最適化は、ラテン超方格法による初期検討条件の設定と、続くベイズ最適化を組み合わせることで実施した。この結果、全16通りの組み合わせの中から8実験を実施すれば83%の確率で最適条件を特定できることが明らかになった。連続型変数である当量 (Allyl-Br, KOH, Bu₄NBr) について3水準を設定し、温度に対して我々の開発したグラジエント法を適用した²⁾。全15実験を実施し、データを網羅的に収集した。得られたデータを基に回帰モデルを作成し、使用試薬が最小となる収率>99%となる条件を予測した。



1) Ohshima, T. *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2023**, 96, 465. 2) Mase, N. *et al.* 2022 Asia-Pacific Microwave Conference (APMC), **2022**, 169.

ファインバブル有機化学：微細孔方式による高粘性液体の常圧気相—液相反応の開発

(静岡大工¹・静岡大院総²) ○盛田 鵬人¹・櫻井 大斗²・佐藤 浩平^{1,2}・
鳴海 哲夫^{1,2}・間瀬 暢之^{1,2}

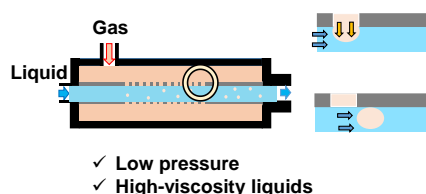
Fine Bubble Organic Chemistry: Development of Microporous-Mediated Gas-Liquid Phase Reactions of Highly Viscous Liquids Under Atmospheric Pressure (¹Shizuoka University, ²Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University) ○Houto Morita,¹ Hiroto Sakurai,² Kohei Sato,^{1,2} Tetsuo Narumi,^{1,2} Nobuyuki Mase^{1,2}

Fine bubbles (FB), with a diameter of less than 100 μm , offer better gas solubility than regular bubbles, and their applicability to gas-liquid reactions has been demonstrated. Herein, we describe FB generation by the microporous method, which does not require high-pressure components and is suitable for high-viscosity liquids. This method was successfully applied to catalytic hydrogenations even in high-viscosity solvents. The developed technique also enabled efficient hydrogenation of highly viscous substrates, namely oleic acid and linoleic acid, affording the desired products at 40 °C and ambient pressure.

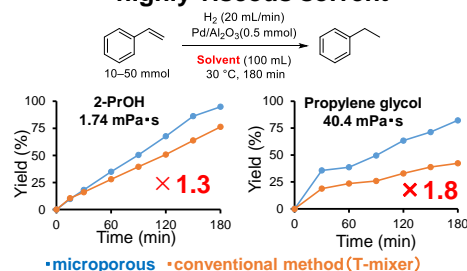
Keywords : Fine bubble; Microbubble; Ultra-fine bubble; Microporous; Catalytic hydrogenation

ファインバブル (FB) は直径 100 μm 以下の気泡の総称であり、通常の気泡と比較して優れた気体溶解性を示す。我々は気—液反応において、気体を FB として供給することで反応性が向上することを示してきた¹⁻²⁾。しかし、FB 発生 の原理上、加圧が必要であり高粘性液体への適用は制限されてきた。本研究では、高圧部を必要としない FB 発生方式として微細孔方式を採用し、気—液反応に適用した。微細孔方式では微細孔膜外側から気体を滲出させ、膜内側を流れる液体の剪断力による押出しで FB を常圧で発生できる。本手法を接触水素化反応に適用したところ反応は円滑に進行し、溶媒の粘度上昇に伴う反応性の低下は認められなかった。本手法を高粘性基質であるオレイン酸およびリノール酸の水素化反応に適用し、40 °C・常圧で生成物を得た。

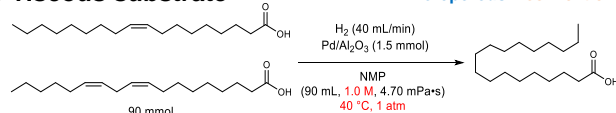
● Microporous method



✓ highly viscous solvent



✓ highly viscous substrate



- 1) Mase, N.; Isomura, S.; Toda, M.; Watanabe, N.; *Synlett* **2013**, 24, 2225.
- 2) Iio, T.; Nagai, K.; Kozuka, T.; Sammi, A. M.; Sato, K.; Narumi, T.; Mase, N.; *Synlett* **2020**, 31, 1919.

Microwave Flow Chemistry: Estimation Dielectric Loss Tangent Using Machines Learning

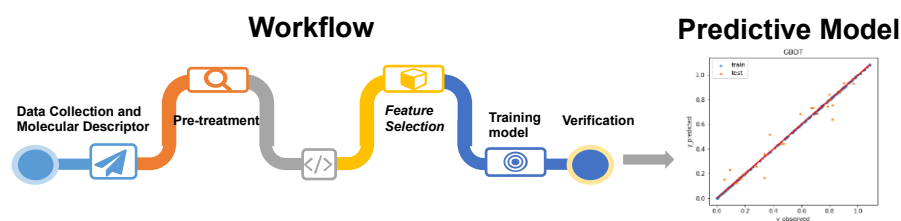
(Graduate School of Integrated Science and Technology, Shizuoka University)

○Aisi Azmi, Kohei Sato, Tetsuo Narumi, Nobuyuki Mase

Keywords: Flow Chemistry, Microwave, Machine Learning, Dielectric Loss Tangent, Molecular Descriptors

Microwave heating is an effective and unique method, offering advantages such as accelerated reactions and selective heating of materials. However, setting the operating parameters can be challenging due to the variation in heating efficiency, which depends on the physical properties of the target material. One crucial parameter is the dielectric loss tangent, which characterizes a material's ability to convert microwave energy into heat. Despite its importance, experimentally measuring the dielectric loss tangent is technical, as it varies with compounds, temperature, and frequency. Machine learning (ML) techniques have great potential in various scientific and engineering applications.^{1,2} They can effectively capture complicated patterns and relationships in large datasets, thus enabling the development of predictive models.³ Considering this potential, we describe a machine-learning method to estimate the dielectric loss tangent.

This study used molecular descriptors to represent chemicals and collected data on the dielectric loss tangent from literature. The dataset was divided into training and testing data. The proposed model was trained using different algorithms, and the best results were obtained with nonlinear Gradient-boosted decision trees (GBDT) algorithms, which produced excellent performance with significant metrics and the ability to capture complex non-linear relationships in data. This allows GBDT to capture intricate patterns and complexities within the data that linear models might miss.⁴ The model performance shows that the predicted $\tan \delta$ values are in good agreement with the experimental ones, with the root mean square error (RMS) being 0.002 ($R^2=0.99$) and 0.06 ($R^2=0.95$) for the test set. Thus, the present model is more useful in predicting compounds' dielectric loss tangent values.



1) Horikoshi, S., Serpone, N. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 118; 2) Michael, G., *et al. Chem. Sci.* **2021**, *12*, 11473; 3) Schmidt, J., *et al. npj Comput. Mater.* **2019**, *5*, 83; 4) Gonzalez, S. C., *et al. Energy Fuels* **2021**, *35*, 9332.

シクロデキストリン重水溶液を用いたアシル基水素の重水素交換反応

(和歌山高専¹) 河地 貴利¹・西川 侑亜¹

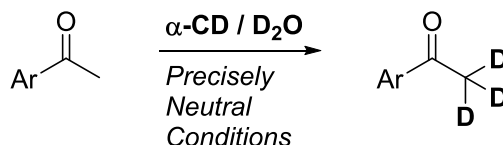
Hydrogen/deuterium exchange of acyl α -hydrogens using cyclodextrin D_2O solutions
(¹Department of Applied Chemistry and Biochemistry, National Institute of Technology, Wakayama College) Takatoshi Kawaji,¹ Yuua Nishikawa¹

The development of a method to exchange specific hydrogen atoms in biomolecules into its isotopes ($^2H = D$, $^3H = T$) under mild conditions will contribute to medicinal chemistry and life science research. Usually, hydrogen/deuterium (H/D) exchange of the α -position hydrogens of the acyl group proceeds efficiently via enol or enolate in D_2O with an acid or base catalyst. On the other hand, the H/D exchange on biomolecules that have vulnerable sites for acids and bases have to be conducted under precisely neutral conditions. In this study, we used a D_2O solution of α -cyclodextrin (α -CD) to discover the H/D exchange reaction of acetyl methyl hydrogens under neutral and normal pressure conditions without the addition of acid, base or heavy metal catalysts. When an acetophenone (33 mM) D_2O solution was kept at $50^\circ C$ and the deuteration rate of acetyl methyl hydrogen was followed by integral of methyl signals in 1H NMR spectra, the reaction rate was significantly accelerated by the coexistence of α -CD (10–100 mol%).

Keywords : *Hydrogen/Deuterium Exchange, Cyclodextrin, Deuterium Oxide, Acyl Group*

生体分子中の特定水素原子を穏和な条件下に水素同位体 ($^2H = D$, $^3H = T$) へ交換する手法の開発は薬化学および生命科学研究に寄与する。通常、アシル基 α -位水素の水素/重水素 (H/D) 交換は、 D_2O 中、酸または塩基触媒的作用によりエノールまたはエノラートを経由して効率的に進行する。一方、酸や塩基に脆弱な部位を持つ生体分子に対しては真に中性の条件下に H/D 交換反応を進行させる必要があるが、中性かつ穏和な温度・圧力下でのアシル基水素 H/D 交換反応はこれまでに殆ど知られていない¹⁾。本研究では、 α -シクロデキストリン (α -CD) の D_2O 溶液を用い、酸塩基および重金属触媒を添加しない中性・常圧下でのアセチルメチル水素の H/D 交換反応を見出した。

アセトフェノン (33 mM) D_2O 溶液を $50^\circ C$ に保持し、アセチルメチル水素の重水素化率を 1H NMR スペクトルのメチルシグナル積分値を用いて追跡したところ、 α -CD を共存 (10 - 100 mol%) させることによって反応速度の有意な加速が認められた。



- 1) Recent review for the deuterium labeling of organic compounds. M. Beller et al, *Chem. Rev.* **2022**, 122, 6634–6718.

集積型リアクターを用いたピリジン塩酸塩の脱塩と禁水反応の単工程化

(北大院理¹・AGC株式会社²・十全化学株式会社³) ○早乙女広樹^{1,2}・木室佑亮^{1,3}・芦刈洋祐¹・永木愛一郎¹

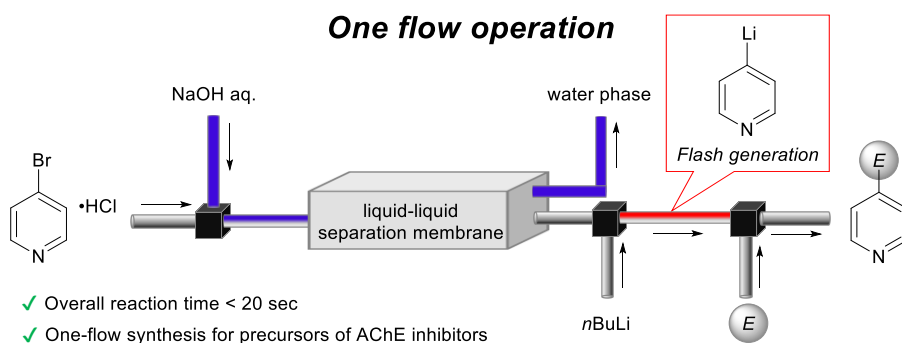
Single-process desalting of pyridine hydrochloride and water-forbidden reactions using integrated reactors (*Graduate School of Science, Hokkaido University*¹, *AGC Inc.*², *Juzen Chemical Co*³) ○Hiroki Soutome, Yusuke Kimuro, Yosuke Ashikari, and Aiichiro Nagaki

Commercially available low-stability compounds often require stabilizers or exist as salts. Pyridine derivatives, for instance, are sold as hydrochloride salts due to oligomerization. In the case of water-prohibited reactions, a pretreatment process of desalting followed by separation, dehydration, and evaporation is necessary, but decomposition of the unstable desalted compounds is feared in this process. In this study, we successfully integrated flow microreactors and a liquid-liquid separator to perform desalting, halogen-lithium exchange reaction, and subsequent reaction with electrophiles in a single-flow, using 4-bromopyridine hydrochloride as a model. This one-flow system allowed skipping the drying step, enabling the reaction completed in less than 20 seconds. The Suzuki coupling reaction was allowed to be integrated, yielding the pharmaceutical precursor.

Keywords : *Flow microreactor; One-flow operation; Flash chemistry; Bromopyridine hydrochloride; Liquid-liquid separate membrane*

不安定化合物の中には、安定化剤の添加や塩の状態での保存・市販されるものが珍しくない。例えば、ピリジン系化合物には多量化などの副反応を抑制するため塩酸塩として市販されるものがあり、反応前には塩基性水溶液による脱塩処理が必要である。特に禁水反応を行う場合は、前処理として脱塩後に分液・脱水・乾固といった水分除去の工程が必須だが、この工程の間に不安定な脱塩体の分解が懸念される。

今回我々は、フローマイクロリアクターと液-液分離装置を集積化し、4-ブロモピリジン塩酸塩をモデルとして、脱塩と、禁水反応であるハロゲン-リチウム交換反応および続く求電子剤との反応の単工程化に成功した¹。この集積化システムでは有機溶媒の脱水が不要であり、全工程を20秒以内に完結可能である。さらにこの集積反応によりボロン酸エステルを合成し、連続的に鈴木カップリング反応を行うことにより医薬品前駆体の高速合成を実証した。



¹Soutome, H.; Kimuro, Y.; Kawaguchi, T.; Yoo, D. E.; Yao, Y.; Oshida, S.; Nakayama, H.; Iwata, M.; Ebisawa, R.; Kikuchi, R.; Tomite, K.; Wada, S.; Ashikari, Y.; Nagaki, A. *Synthesis* in press. DOI: 10.1055/a-2218-9048

光フロー法における PCBM 合成の検討

(大阪技術研¹・大阪工大²) ○隅野 修平¹・田中 雄也²・村田 理尚²・松元 深¹・岩井 利之¹・伊藤 貴敏¹

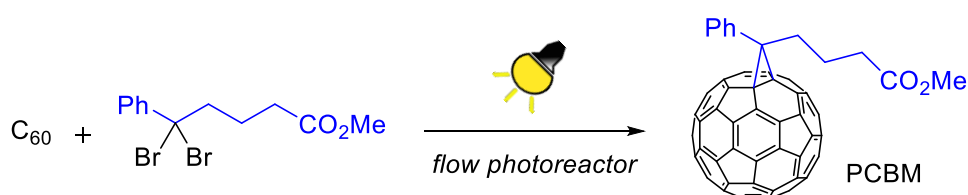
PCBM Synthesis by using Flow Photoreactor (¹ORIST, ²Department of Applied Chemistry, Faculty of Engineering, Osaka Institute of Technology) ○Shuhei Sumino,¹ Yuya Tanaka,² Michihisa Murata,² Fukashi Matsumoto,¹ Toshiyuki Iwai,¹ Takatoshi Ito¹

PCBM, a fullerene derivative, is used as an acceptor molecule for organic thin-film solar cells. However, reports on the synthesis methods of PCBM are limited, and conventional methods often result in low yields. Recently, we reported that PCBM can be obtained in high yield by discovering a photosynthetic method. In this paper, we report on the results of our investigations aimed to high yields by using flow photo system.

Keywords : Fullerene; PCBM; Photo Reaction; Flow Reaction

炭素 60 個からなるフラーレンは電気伝導性、熱伝導性、などの点において優れた特性を有する次世代の炭素素材として注目されており、さらにフラーレンを修飾したフラーレン誘導体は有機薄膜太陽電池のアクセプター材料として注目されている。代表格である PC₆₁BM ([6,6]-Phenyl-C₆₁-Butyric Acid Methyl Ester) の合成法は、Wudl らの超高温条件による手法¹⁾や Jin らの過剰のマンガンなどの金属と反応させる手法²⁾がある。また、我々が見出した硫黄イリドを用いる合成法³⁾もあるが、いずれも収率面に課題が残っている。

最近我々は、フラーレンの光応答性に注目し、ジブロマイドを反応基質とした PCBM を含むメタノフラーレンの光合成を達成した⁴⁾。本光合成法を PCBM の効率的合成法と昇華すべく光フロー化への適応検討を行った。発表では、その結果について詳細を述べる。



1) J. C. Hummelen, B. W. Knight, F. LePeq, F. Wudl, J. Yao, C. L. Wilkins, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 532-538.

2) W. Si, X. Zhang, S. Lu, T. Yasuda, N. Asao, L. Han, Y. Yamamoto, T. Jin, *Sci. Rep.* **2015**, *5*, 13920.

3) T. Ito, T. Iwai, F. Matsumoto, K. Hida, K. Moriwaki, Y. Takao, T. Mizuno, T. Ohno, *Synlett* **2013**, *24*, 1988-1992.

4) S. Sumino, F. Matsumoto, T. Iwai, T. Ito, *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8500-8507.

高揮発性有機化合物のフロー反応への適用探索

(セントラル硝子株式会社¹・北大院理²) ○牟田 健祐¹・岡本 和紘²・永木 愛一郎²
 Exploring the Application of Highly Volatile Organic Compounds in Flow Reactions (¹*Central Glass Co., Ltd.*, ²*Graduate school of science, Hokkaido University*) ○Kensuke Muta,¹
 Kazuhiro Okamoto,² Aiichiro Nagaki²

Low molecular weight substances such as volatile organic compounds (VOCs) play crucial roles for highly atom-economy in organic synthesis. Furthermore, they are easily purified through distillation or other methods due to their volatile nature, making them highly favorable from an industrial standpoint. However, incorporating VOCs into the reactions contingent upon meticulous residence time control is a formidable challenge due to their too high volatility even at room temperature. We found that VOCs with boiling points (bp) near or below room temperature were successfully applied to the fast flow reactions with organolithium compounds using a jacketed syringe pump.

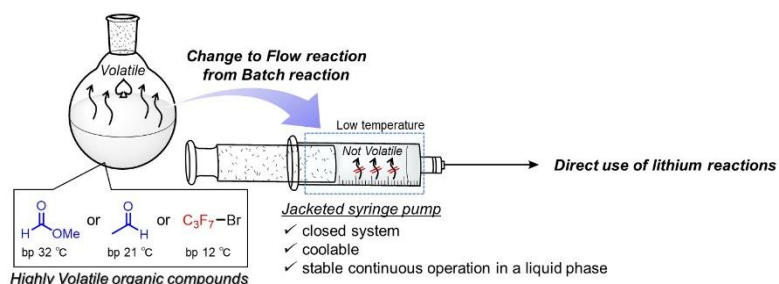
We initially adopted methyl formate (bp 32°C) as a model substrate, which enabled the formylation of organolithium species using a jacketed syringe pump in flow. This flow system was successfully delivered to the continuous operation for over 30 minutes. Moreover, this methodology was successfully expanded to the application of acetaldehyde (bp 21 °C) and heptafluoropropyl bromide (bp 12 °C).

Keywords : *Flow microreactor; Volatile organic compounds; Organolithium reagents*

揮発性有機化合物 (VOCs) のような低分子量化合物は、その原子効率の高さから有機合成において極めて重要な役割を果たし、さらに蒸留等の方法で容易に精製可能であるため、工業プロセスの観点からも有用性は高い。しかしながら、室温付近に沸点を持つ VOCs は、その揮発性の高さからフロー条件下で精密な反応を行うことは困難であった。我々は冷却ジャケット付きシリンジポンプを使用することで、室温付近またはそれ以下の沸点をもつ VOCs を有機リチウムとの高速反応に適用可能であることを見出した。

我々はまずモデル VOCs としてギ酸メチル (沸点32°C) を採用し、ジャケット付きシリンジポンプを用い、フロー条件下、有機リチウム種

のホルミル化反応に適用し、30分間の連続運転も可能であった。また本手法は、より低沸点でVOCsあるアセトアルデヒド (沸点21°C)、ヘプタフルオロプロピルブロミド (沸点12°C) に適用拡大できた。



NaHSO₄/SiO₂ 存在下マイクロ波照射による β-ジカルボニル類のアルキル化反応

(日大理工) ○熊田 佳祐・早川 麻美子・鈴木 眞平・青山 忠

Alkylation of β-dicarbonyl compounds by microwave irradiation in the presence of NaHSO₄/SiO₂ (College of Science and Technology, Nihon University) ○Keisuke Kumada, Mamiko Hayakawa, Shinpei Suzuki, Tadashi Aoyama

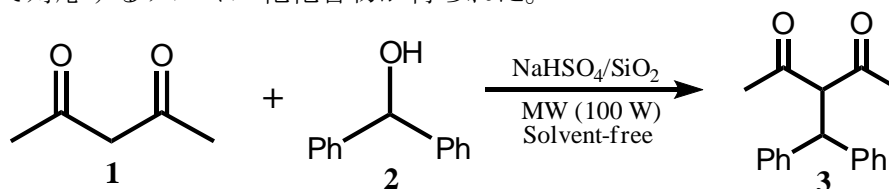
Recently microwave assisted organic synthesis have been taken much attention. Notable differences between conventional and microwave assisted organic synthesis are: conventional organic synthesis is carried out by conductive heating with external heat sources such as oil baths whereas microwave irradiation produces efficient internal heating by direct coupling of microwave energy with the molecules. Thus, microwave assisted organic synthesis can reduce a reaction time dramatically and allow solvent-free synthesis. Recently we have reported alkylation by using acetyl acetone and benzylic alcohols in the presence of Silica-gel supported sodium hydrogen sulfate in dichloroethane. In this presentation we introduce an alkylation of β-dicarbonyls using MW in the absence of solvents (Scheme).

For example, 3-(benzhydryl)pentane-2,4-dione **3** was obtained at 99 % by adding NaHSO₄/SiO₂ (1.0 g) to a mixture of acetylacetone **1** (6 mmol) and diphenylmethanol **2** (2 mmol) and microwaving at 100 W output until 60 °C.

Keywords : Alkylation, Alcohol, Microwave, Solid acid, Solvent free

マイクロ波(MW)を用いた有機合成反応は、外壁からの熱伝導により徐々に内部が加熱される外部加熱とは異なり、容器内の物質を直接加熱するため反応時間の短縮が可能となり、近年では多くの反応が MW を用いて行われている。先に我々は、シリカゲル担持硫酸水素ナトリウム(NaHSO₄/SiO₂)存在下、アルコールを用いた β-ジカルボニル類の α-位アルキル化が効率的に進行することを報告した¹⁾。そこで、本研究では NaHSO₄/SiO₂ 存在下、無溶媒中マイクロ波を照射することでより簡便な β-ジカルボニル類の α-位アルキル化を検討した(Scheme)。

例えば、アセチルアセトン **1** (6 mmol) とジフェニルメタノール **2** (2 mmol) の混合液に NaHSO₄/SiO₂ (1.0 g) を加え、出力 100 W で 60 °C になるまでマイクロ波を照射したところ 3-(ベンズヒドリル)ペンタン-2,4-ジオン **3** が 99 % で得られた。同様の手法で、ジフェニルメタノール類を用いた反応では 90~99 % の収率で対応するアルキル化化合物が得られた。また、1-フェニルエタノール類を用いた反応では 69~97 % の収率で対応するアルキル化化合物が得られた。



1) T. Aoyama, S. Miyota, T. Takido, K. kodomri, *Synlett* **2011**, 20, 2971-2976

マイクロ波を利用したエステル・アミドの簡便合成とその反応促進効果に関する考察

(関東学院大院工¹) ○荒井 りこ¹・飯田 博一¹

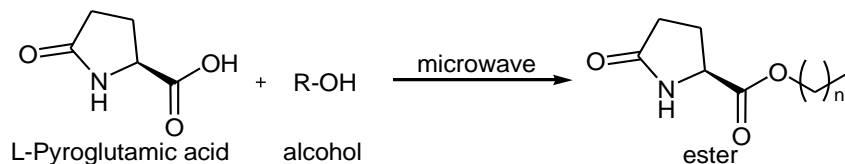
Synthesis of Esters and Amids under Microwave Irradiation and Investigation of Their Reaction-Promoting Effects (¹Graduate School of Engineering, Kanto Gakuin University) ○Riko Arai,¹ Hirokazu Iida¹

Microwaves possess several characteristics, including higher heating efficiency than conventional heating such as oil baths and the ability to heat the target substance selectively even if the solution consists of mixed components. It is also thought microwaves have a reaction-promoting effect that is not found in conventional heating. Even though it had been studied for many years, the details haven't been clarified yet. In this study, we investigated short-time synthesis of esterification and amidation reactions while microwave irradiation without catalyst and/or solvent. In addition, we investigated the effects that accelerate reactions by comparison the reaction conditions using a low-temperature microwave device.

In the esterification, we performed the reactions between L-pyroglutamic acid and alcohols under microwave irradiation. The reaction progress was found according to shortening the chain length of the alcohol to yield corresponding ester up to 93%.

Keywords : Reaction-promoting effects; Esterification; Amidation; No catalysts and solvents reaction

マイクロ波にはいくつかの特徴があり、オイルバス等を用いた従来加熱より加熱効率が低いこと、溶液が混合成分で構成されている場合でも目的物質への選択的加熱が可能であることなどが挙げられる。また通常加熱にはない非熱的な反応促進効果があるとされ、長年研究が行われているが、詳細は未だ解明されていない。本研究ではエステル化やアミド化反応において無触媒・無溶媒でマイクロ波照射を行い、短時間での合成を検討した。また低温マイクロ波装置を用いて反応条件を比較し、それに基づき反応促進効果の本質について考察を行った。L-ピログルタミン酸のアルコール溶液にマイクロ波を 200 W、150℃で 60 分照射してエステル化を試みた。アルコールの鎖長を短くしながら反応進行を比較したところ、使用したアルコールがヘキサノールの時にエステルは最高収率 93%で得られた。



Entry	alcohol	ester	yield
1	R=C ₁₂ H ₂₅ (Dodecanol)	n=11	84%
2	R=C ₈ H ₁₇ (Octanol)	n=7	92%
3	R=C ₆ H ₁₃ (Hexanol)	n=5	93%

マイクロ波照射法を用いた 4-フェニル酪酸等の簡便な合成法の検討

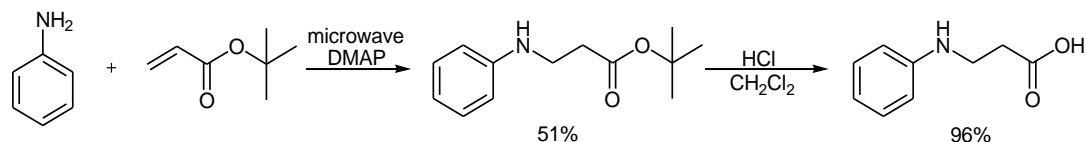
(関東学院大院工¹・理工²) ○高橋 朱音¹・酒井 美佳²・都藤 藍²・飯田 博一¹

A Simple Synthesis of 4-Phenylbutanoic Acid and Related Compounds using Microwave Irradiation (¹Graduate School of Engineering, Kanto Gakuin University, ²College of Science and Engineering, Kanto Gakuin University) ○Akane Takahashi,¹ Mika Sakai,² Ai Tsudo,² Hirokazu Iida¹

Microwaves are used in the synthesis of pharmaceuticals and cosmetics. Microwave irradiation method does not require heat conduction and directly heats reactants or reaction solvents, so it possesses advantages to perform rapid internal heating and easy temperature control. 4-Phenylbutanoic acid is a type of chemical chaperone and is known to prevent protein aggregation, which is one of the causes of neurodegenerative diseases. 4-PBA and its analogues have been suggested to promote plant growth. In this study, we investigated a simple method for the synthesis of 4-PBA, its derivatives, and analogues by using microwave irradiation reactions such as Friedel-Crafts reaction and Michael addition. In addition, we investigated the reaction using low-temperature microwave device to know whether reactions proceeded a heating effect or a microwave effect.

Keywords : microwave irradiation; 4-phenylbutanoic acid analogue; a short time method

マイクロ波照射法は熱伝導を必要とせず、直接反応物または反応溶媒を加熱するため、迅速に内部を加熱できることや温度調節がしやすいことが利点として挙げられる^{1,2)}。そのため、現在では医薬品や化粧品などの化学合成にも利用されている。4-フェニル酪酸（4-PBA）はケミカルシャペロンの一種であり、神経変性疾患の原因の一つであるたんぱく質の凝集を改善することが知られている。また、植物の成長にも関与できうると示唆されている。本研究では、Friedel-Crafts 反応や Michael 付加反応などマイクロ波照射が有効な反応を用いて、短工程で簡便な 4-PBA やその誘導体、類似体の合成法を検討した。



さらに、低温マイクロ波でも反応の進行を確認、合成を行い、加熱効果なのかマイクロ波効果なのかを明らかにする検討も行ったので併せて報告する。

- 1) H. Iida, K. Takahashi, Y. Akatsu and K. Mizukami, *Current Microwave Chem.*, **4**(2), 108-114 (2017).
- 2) H. Iida, M. Okawa, S. Lecaansaksiri, and K. Takahashi, *Lett. Org. Chem.*, **19**(8), 608-615 (2022).