

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

📅 Wed. Mar 26, 2025 9:00 AM - 11:40 AM JST | Wed. Mar 26, 2025 12:00 AM - 2:40 AM UTC 🏛️

[F]2402(2402, Bldg. 2, Area 4 [4F])

[[F]2402-1am] 15. Organic Chemistry -Aliphatic and Alicyclic Compounds, and New Synthetic Technology-

Chair: Muhammet Uyanik, Kazunori Nagao

🇯🇵 Japanese

9:00 AM - 9:10 AM JST | 12:00 AM - 12:10 AM UTC

[[F]2402-1am-01]

1,2-Addition Reaction of Organometallic Reagents to Borylsilyliminomethanes

○Atsuhisa Mitsui¹, Kazunori Nagao¹, Hirohisa Ohmiya¹ (1. ICR, Kyoto Univ.)

🇬🇧 English

9:10 AM - 9:20 AM JST | 12:10 AM - 12:20 AM UTC

[[F]2402-1am-02]

Asymmetric Synthesis of Spiroisoxazolines and Zamamistatins via Chiral Hypoiodite-catalyzed Enantioselective Oxidative Dearomatization of Arenols

○Yaohan LIANG¹, Takehiro Kato¹, Muhammet Uyanik¹, Kazuaki Ishihara¹ (1. Nagoya University)

🇯🇵 Japanese

9:20 AM - 9:30 AM JST | 12:20 AM - 12:30 AM UTC

[[F]2402-1am-03]

Chiral Organoiodine(III)-catalyzed Enantioselective Oxidative Dearomative Fluorination of Arenols

○Masato Tsukamoto¹, Shogo Yamamoto, Shunsuke Minabe¹, Muhammet Uyanik¹, Kazuaki Ishihara¹ (1. Nagoya Univ.)

🇯🇵 Japanese

9:30 AM - 9:40 AM JST | 12:30 AM - 12:40 AM UTC

[[F]2402-1am-04]

Chiral Quaternary Ammonium Hypobromite-catalyzed Enantioselective Oxidative Dearomative Azidation of Electron-deficient (Hetero)arenols

○Sho Akagawa¹, Yasuo Tsukimori¹, Takaharu Morino¹, Muhammet Uyanik¹, Kazuaki Ishihara¹ (1. Nagoya University)

🇯🇵 Japanese

9:40 AM - 9:50 AM JST | 12:40 AM - 12:50 AM UTC

[[F]2402-1am-05]

Copper-catalyzed Aerobic Oxidative Generation of *ortho*-Quinone Methides and Chemoselective (4+2) Cycloadditions

○Takaharu Morino¹, Takehiro Kato, Muhammet Uyanik¹, Kazuaki Ishihara¹ (1. Nagoya University)

🇯🇵 Japanese

9:50 AM - 10:00 AM JST | 12:50 AM - 1:00 AM UTC

[[F]2402-1am-06]

Chiral π -Cu(II) Complex-catalyzed Enantioselective $[2\pi + 2\delta]$ Cycloaddition of Bicyclobutane-1-carboxamides with Quinoxalin-2(1*H*)-ones

○Dingbilige Nan¹, Jianhao HUANG¹, Kazuaki Ishihara¹ (1. Nagoya University)

◆ Japanese

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

[[F]2402-1am-07]

Development of Quaternary Ammonium Hypoiodite Catalyst for γ -selective Oxidative Coupling Reaction of α,β -unsaturated Carbonyl Compounds

○Kotaro Asada¹, Kai Matsui¹, Muhammet Uyanik¹, Kazuaki Ishihara¹ (1. The Univ. of Nagoya)

10:10 AM - 10:30 AM JST | 1:10 AM - 1:30 AM UTC

Break

◆ English

10:30 AM - 10:40 AM JST | 1:30 AM - 1:40 AM UTC

[[F]2402-1am-08]

Catalytic Enantioselective Addition of Alkynyllithiums to Aliphatic Ketones

○Chenhan Wang¹, Kazuaki Ishihara¹ (1. Nagoya University)

◆ Japanese

10:40 AM - 10:50 AM JST | 1:40 AM - 1:50 AM UTC

[[F]2402-1am-09]

Development of Chiral Carboxylic Acid for Asymmetric C–H Functionalization

○Ayu Maki¹, Kosuke Higashida¹, Tatsuhiko Yoshino¹, Shigeki Matsunaga^{1,2} (1. Kyoto University, 2. Hokkaido University)

◆ Japanese

10:50 AM - 11:00 AM JST | 1:50 AM - 2:00 AM UTC

[[F]2402-1am-10]

Dearomative asymmetric fluorination of arenes using chiral dicarboxylic acid-derived anionic phase-transfer catalyst

○Haruto Sugita¹, Yuki Matsubayashi¹, Kyosuke Fujiwara¹, Yoshihiro Miyake¹, Mio Shimogaki¹ (1. University of Hyogo)

◆ Japanese

11:00 AM - 11:10 AM JST | 2:00 AM - 2:10 AM UTC

[[F]2402-1am-11]

Ether ring synthesis through asymmetric α -oxylation of ketone via silyl enol ether using chiral hypervalent iodine reagents

○Shun Kato¹, Taiki Nakanishi¹, Yuko Tsuyuguchi¹, Itadoko Takumi¹, Yoshihiro Miyake¹, Mio Shimogaki¹ (1. The Univ. of Hyogo)

◆ Japanese

11:10 AM - 11:20 AM JST | 2:10 AM - 2:20 AM UTC

[[F]2402-1am-12]

Chiral hypervalent iodine catalyzed asymmetric α -oxidation of ketones to form ether rings

○Takumi Itadoko¹, Taiki Nakanishi, Yuko Tsuyuguchi, Shun Kato¹, Yoshihiro Miyake¹, Mio Shimogaki¹ (1. The University of Hyogo)

◆ Japanese

11:20 AM - 11:30 AM JST | 2:20 AM - 2:30 AM UTC

[[F]2402-1am-13]

Development of sulfide synthesis by reduction of *O,S*-acetal using a trityl cation catalyst and a hydrosilane

○Koki Ushioda¹, Kento Ishida¹, Norio Sakai¹ (1. Tokyo University of Science)

◆ Japanese

11:30 AM - 11:40 AM JST | 2:30 AM - 2:40 AM UTC

[[F]2402-1am-14]

Base-free Wittig Reaction via Ring-opening of Methylene cyclopropane by Phosphine and Its Application

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

ボリルシリルイミノメタンへの有機金属反応剤の付加反応

(京大化研) ○三井 惇央・長尾 一哲・大宮 寛久

1,2-Addition Reaction of Organometallic Reagents to Borylsilyliminomethanes

○Atsuhisa Mitsui, Kazunori Nagao, Hirohisa Ohmiya (*ICR, Kyoto Univ.*)

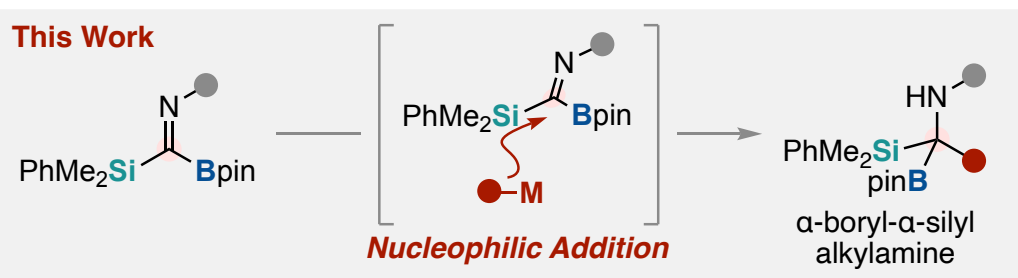
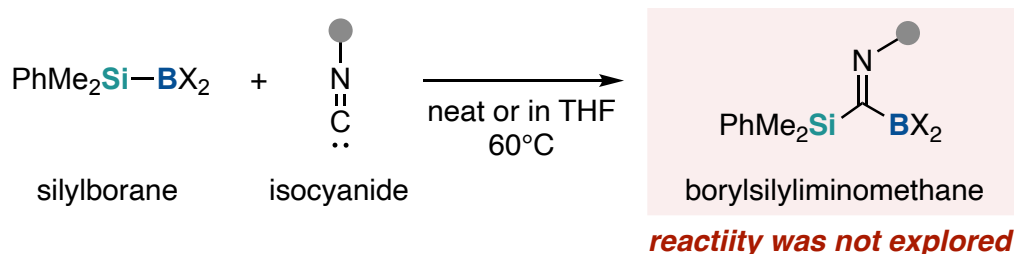
Borylsilyliminomethane is a unique imine that contains both boryl and silyl groups attached to the imine carbon. While borylsilyliminomethane is readily synthesized from silylboronate and isocyanide, its reactivity has not been explored so far. Herein, we report nucleophilic addition reactions of organometallic reagents to borylsilyliminomethanes. These reactions provided access to various α -boryl- α -silylamines, which are conventionally inaccessible moieties.

Keywords : Borylsilyliminomethanes, silylboronate ester, isocyanide, organometallic reagent

ボリルシリルイミノメタンは、イミノ炭素上にホウ素とケイ素置換基をもつユニークなイミン誘導体であり、シリルボランとイソシアニドの反応により容易に合成可能である¹⁾。しかし、その反応性に関する詳細な研究は、これまで行われてこなかった。このような背景のもと、我々は、ボリルシリルイミノメタンにおけるホウ素およびケイ素置換基としての潜在的な有用性に着目し、その反応開発に取り組んでいる²⁾。

今回我々は、ボリルシリルイミノメタンに対する有機金属反応剤の付加反応を見出した。有機金属反応剤として、Grignard 試薬や有機銅試薬が適用可能であり、アルキル化またはアリール化が効率よく進行した。本反応により、従来の手法では困難な α -ボリル- α -シリルアミンが合成可能である。また、得られた α -ボリル- α -シリルアミンにおけるケイ素およびホウ素置換基は、化学選択的に変換することが可能であった。³⁾

Previous Work



- 1) M. Suginome, T. Fukuda, H. Nakamura, Y. Ito, *Organometallics* **2000**, 19, 719–721.
- 2) 三井惇央・長尾一哲・大宮寛久 日本化学会第 104 春期年会, E1143-2am-07 (2024).
- 3) K. Watanabe, K. Nagao, H. Ohmiya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, 63, e202411990.

Asymmetric Synthesis of Spiroisoxazolines and Spirooxazines via Chiral Hypoiodite-catalyzed Enantioselective Oxidative Dearomatization of Arenols

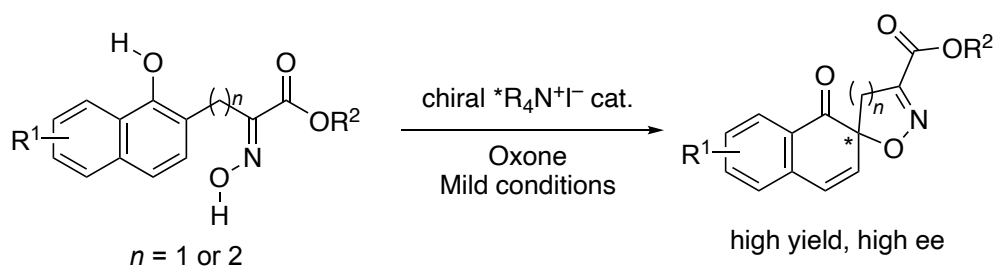
(Graduate School of Engineering, Nagoya University) ○ Yaohan Liang, Takehiro Kato, Muhammet Uyanik, Kazuaki Ishihara

Keywords: Chiral hypoiodite catalyst, Oxidative dearomatization, Arenol, Oxime, Spiroisoxazoline

Optically active spiroisoxazolines and spirooxazines are important molecular scaffolds found in various natural products and biologically active substances.¹

We have developed enantioselective oxidative dearomative coupling reactions of arenols catalyzed by chiral quaternary ammonium hypoiodite species,² generated *in situ* via the oxidation of corresponding iodides with suitable oxidants such as hydrogen peroxide and oxone.³ Compared to the conventional methods using transition-metal catalysts or hypervalent iodine reagents, this oxidation system is environmentally benign and operates under mild reaction conditions, producing only water or inorganic salts as byproducts. However, the enantioselective reactions developed to date have been limited to the spirocyclization of arenols bearing carboxylic acids as internal nucleophiles.³

Our findings suggest that the Brønsted acidity of the internal nucleophile in the substrate (e.g., carboxylic acids) is critical for achieving high asymmetric induction in these oxidative dearomatization reactions. Therefore, we hypothesized that α -acyl oximes, which exhibit acidity comparable to carboxylic acids, would be suitable substrates for this enantioselective oxidation system. Herein, we report the enantioselective oxidative dearomative spirocyclization of hydroxyaryl oximes catalyzed by chiral ammonium hypoiodite. This work represents the first catalytic enantioselective synthesis of spiroisoxazolines and spirooxazines, achieved with high yield and high enantioselectivity.



- 1) (a) Jin, Z. *Nat. Prod. Rep.* **2011**, 28, 1143.; (b) Kita, M.; Tsunematsu, Y.; Hayakawa, I.; Kigoshi, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5383.
- 2) Uyanik, M.; Ishihara, K. *ChemCatChem* **2012**, 4, 177.
- 3) (a) Uyanik, M.; Sasakura, N.; Kaneko, E.; Ohori, K.; Ishihara, K. *Chem. Lett.* **2015**, 44, 179. (b) Uyanik, M.; Kato, T.; Katade, O.; Sahara, N.; Ishihara, K. *ACS Catal.* **2019**, 9, 11619. (c) Uyanik, M.; Sahara, N.; Katade, O.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2020**, 22, 560.

キラルヨウ素(III)触媒を用いるアレノールのエナンチオ選択的酸化的脱芳香族型フッ素化反応

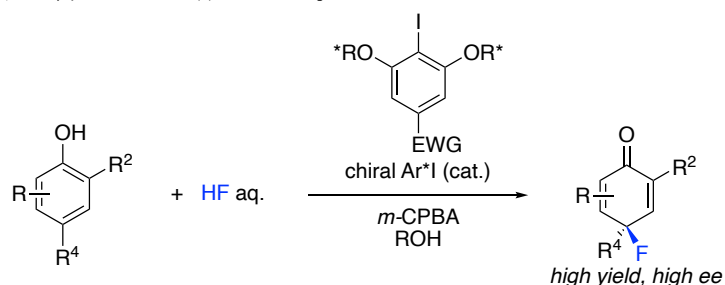
(名大院工) ○塚本 雅人・山本 翔吾・三鍋 駿介・ウヤヌク ムハメット・石原 一彰
Chiral Organoiodine(III)-catalyzed Enantioselective Oxidative Dearomative Fluorination of Arenols (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*)

○Masato Tsukamoto, Shogo Yamamoto, Shunsuke Minabe, Muhammet Uyanik, Kazuaki Ishihara

The development of efficient synthetic methods for organofluorine compounds is of great importance due to their widespread applications in pharmaceuticals and agrochemicals. Among various fluorination methods, dearomative fluorination reactions have been explored; however, enantioselective examples in this field remain scarce. Herein, we describe a chiral organoiodine(III)-catalyzed enantioselective dearomative fluorination of arenols, employing *meta*-chloroperbenzoic acid as a co-oxidant, aqueous hydrofluoric acid as the fluorine source, and alcohol as an additive. This method affords the desired fluorinated products with high chemical yields and enantioselectivity.

Keywords: Hypervalent Organoiodine(III) Catalysts; Enantioselective Fluorination; Dearomatization; Oxidation; Arenol

フェノール類の酸化的脱芳香族化反応は、様々な生物活性物質の合成において鍵となる有用な反応である¹⁾。また、含フッ素化合物は医薬品や農薬に広く含まれる重要な分子であるため、その効率的な構築法の開発は極めて重要である。このような背景から、超原子価ヨウ素化合物を用いた脱芳香族型フッ素化反応がこれまでに開発されているが、不斉反応の例は依然として限られている^{2,3)}。今回、我々はキラルヨウ素(III)触媒を用い、共酸化剤としてメタクロロ過安息香酸 (*m*-CPBA)、フッ素源としてフッ化水素酸水溶液、添加剤としてアルコールを組み合わせたエナンチオ選択的酸化的脱芳香族型フッ素化反応を開発した。その結果、対応するフッ素化体を高い化学および不斉収率で得ることに成功した。



- 1) S.-L. You, *Asymmetric Dearomatization Reactions*, John Wiley & Sons, Hoboken, **2016**.
- 2) T. S. K. Siebold, D. Okumatsu, K. Murata, L. Ruyet, C. G. Daniliuc, R. Gilmour. *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 13574.
- 3) (a) R. J. Phipps, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1268. (b) H. Egami, T. Rouno, T. Niwa, K. Masuda, K. Yamashita, Y. Hamashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 14101.

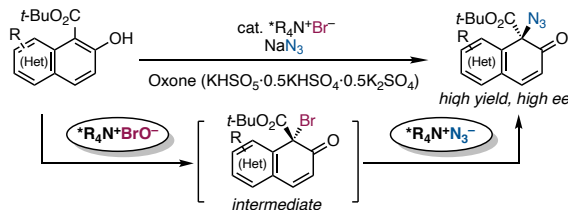
キラル第四級アンモニウム次亜臭素酸塩触媒を用いた電子不足(ヘテロ)アレノールのエナンチオ選択的酸化的脱芳香族型アジド化反応

(名大院工) ○赤川 翔・月森 康夫・森野 高晴・ウヤヌク ムハメット・石原 一彰
Chiral Quaternary Ammonium Hypobromite-catalyzed Enantioselective Oxidative Dearomative Azidation of Electron-deficient (Hetero)arenols (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*) ○Sho Akagawa, Yasuo Tsukimori, Takaharu Morino, Muhammet Uyanik, Kazuaki Ishihara

The dearomative azidation of arenols is an important reaction in the synthesis of nitrogen-containing compounds. However, its asymmetric version has been reported only once, employing transition metal catalysts.¹ We have already developed an oxidative dearomative azidation of electron-rich arenols using hypiodite catalysts generated *in situ* from the corresponding quaternary ammonium iodides with hydrogen peroxide as an oxidant.² Here, we succeeded in the dearomative azidation of less reactive electron-deficient arenols by employing ammonium bromides³ instead of iodides as catalysts in the presence of oxone as a mildly acidic oxidant. Furthermore, we achieved the dearomative azidation of heteroarens, which are anticipated to be challenging substrates for transition metal catalysts.¹ Notably, we also realized the enantioselective dearomative azidation of arenols and heteroarens by using a chiral quaternary ammonium bromide catalyst and sodium azide as an inexpensive and relatively safe azide source.

Keywords: Hypobromite catalysis, Oxidative dearomatization, Azidation, Arenols, Enantioselective oxidation

アレノールの脱芳香族型アジド化反応は含窒素化合物の合成において重要であるが、不斉反応に関しては遷移金属触媒を用いた一報のみが報告されている¹⁾。既に、我々は第四級アンモニウムヨウ化物と過酸化水素から *in situ* で調製される次亜ヨウ素酸塩触媒を用いた電子豊富なアレノールの酸化的脱芳香族型アジド化反応を開発している²⁾。今回、我々は酸化剤として **oxone** を使用し、触媒をヨウ化物から臭化物に置き換えることで、高活性 **Br⁺**種³⁾ (次亜臭素酸塩) を *in situ* で調製し、酸化が困難な電子不足アレノールの脱芳香族型アジド化反応を達成した。また、遷移金属触媒¹⁾では適用が難しいヘテロアレノール類への基質適応範囲の拡大に成功した。さらに、キラル第四級アンモニウム臭化物を用いることで、有機触媒を用いる(ヘテロ)アレノール類のエナンチオ選択的脱芳香族型アジド化反応にも初めて成功した。



- 1) C. Wang, J. Sun, W. Zhou, J. Xue, B. Ren, G. Zhang, Y. Mei, Q. Deng, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 731.
- 2) M. Uyanik, K. Nishioka, K. Ishihara, *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 353.
- 3) T. Kato, N. Sahara, S. Akagawa, M. Uyanik, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2024**, *26*, 7255.

銅触媒による *ortho*-キノンメチドの空気酸化的生成および化学選択的(4+2)環化付加反応

(名大院工)○森野 高晴・加藤 丈裕・ウヤヌク ムハメット・石原 一彰

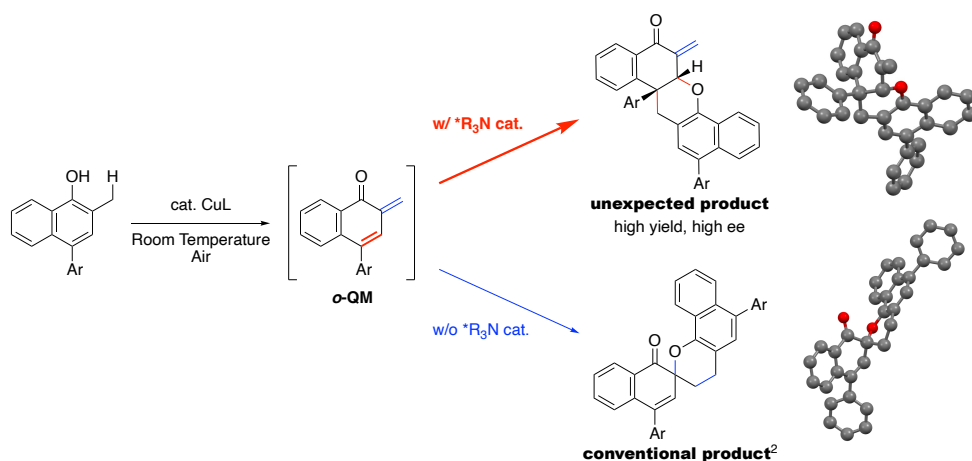
Copper-catalyzed Aerobic Oxidative Generation of *ortho*-Quinone Methides and Chemoselective (4+2) Cycloadditions (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*)

○Takaharu Morino, Takehiro Kato, Muhammet Uyanik, Kazuaki Ishihara

Quinone methides (QMs) are valuable synthetic intermediates for various biologically active compounds.¹ We have already developed a method for oxidative generation of *o*-QMs catalyzed by quaternary ammonium hypoiodite using alkyl hydroperoxides as an oxidant.² Here, we report a hybrid catalytic system that combines the Cu-catalyzed aerobic oxidation to generate *o*-QMs with a chiral amine catalyst to achieve site-, regio-, and enantioselective (4+2) cycloaddition reactions.

Keywords: Aerobic oxidation; Oxidative dearomatization; Quinone methide; Enantioselective; Hybrid catalysts

キノンメチド (QM) は、多様な生物活性物質の合成中間体として有用であり、それを利用した反応は数多く開発されている¹。当研究室では第四級アンモニウムヨウ化物と過酸化水素から *in situ* で調製される次亜ヨウ素酸塩触媒を用いた *o*-QM の酸化的生成法をすでに開発している²。今回、我々は酸化剤として大気中の酸素を用いるより理想的な酸化システムの構築を目指し、銅触媒に基づく *o*-QM の空気酸化的生成法を検討した。その結果、従来型(4+2)環化付加体が高い化学収率で得ることに成功し、*o*-QM の新しい触媒的空気酸化的生成法を確立した。また、求核触媒としてキラルアミンを添加することで、従来法^{1,2} では見られなかった異なる位置での環化付加が進行し、新規縮合環型二量化体を高い化学および不斉収率で得ることに成功した。



1) R. V. V. D. Water, T. R. R. Pettus, *Tetrahedron* **2002**, 58, 5367.

2) M. Uyanik, K. Nishioka, R. Kondo, K. Ishihara, *Nat. Chem.* **2020**, 12, 353.

キラル π -銅(II)触媒を用いるビスクロブタン-1-カルボン酸アミドとキノキサリン-2(1*H*)-オンのエナンチオ選択的[2 π + 2 δ]環化付加反応

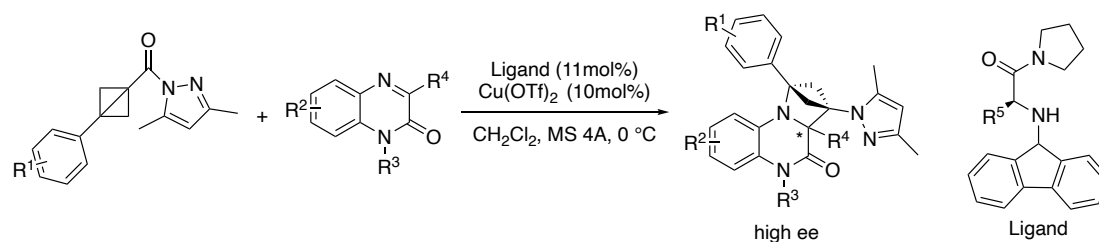
(名大院工)○南 丁畢力格・黄 劍豪・石原 一彰

Chiral π -Cu(II) Complex-catalyzed Enantioselective [2 π + 2 δ] Cycloaddition of Bicyclobutane-1-carboxamides with Quinoxalin-2(1*H*)-ones (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*) ○Dingbilige Nan, Jianghao Huang, Kazuaki Ishihara

Bicyclobutanes (BCBs) are synthetic equivalents of cyclobutane-1,3-zwitterions. Enantioselective cycloaddition of BCBs could be a powerful strategy for constructing bicyclo[n.1.1]alkanes, which has received considerable attention in drug discovery.¹ In our group, we have studied to develop enantioselective reactions catalyzed by π -Cu(II) complexes, which are prepared from CuX₂ and L-amino acid-derived amides (mono-peptides) *in situ*.² Here we report a chiral π -copper(II) complex-catalyzed enantioselective [2 π + 2 δ] cycloaddition of bicyclobutane-1-carboxamides with quinoxalin-2(1*H*)-ones. As a result of examining various ligands and reaction conditions, the reaction proceeded to give desired quinoxaline-fused azabicyclo[2.1.1]hexanes in good yield with high enantioselectivity.

Keywords: [2 π + 2 δ] Cycloaddition; Bicyclobutane; Azabicyclo[2.1.1]hexanes; Chiral π -Cu(II) Catalyst; Enantioselectivity

ビスクロブタン (BCBs) はシクロブタン-1,3-双性イオンの合成等価体である。BCBsのエナンチオ選択的環化付加反応はビスクロ[n.1.1]アルカン骨格構築の有力な方法となりえるため、創薬において大きな注目を集めている¹⁾。当研究室では、銅塩とL-アミノ酸由来のアミド（モノペプチド）から *in situ* で調製される π -Cu(II)錯体を触媒とするエナンチオ選択的反応を開発している²⁾。今回、キラル π -銅(II)錯体触媒による BCB-1-カルボン酸アミドとキノキサリン-2(1*H*)-オンへのエナンチオ選択的[2 π + 2 δ]環化付加反応に成功したので報告する。触媒と種々の反応条件を検討した結果、高エナンチオ選択的に反応が進行し、中程度の収率で目的のキノキサリン縮環アザビスクロ[2.1.1]ヘキサンを得ることに成功した。



1) (a) P. Mykhailiuk, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2839–2849; (b) N. Meanwell, *J. Agric. Food Chem.* **2023**, *71*, 18087–18122.

2) (a) W. Guo, J. Huang, K. Ishihara, *Chem. Sci.* **2024**, *16*, 10926–10934; (b) W. Guo, M. Hori, Y. Ogura, K. Nishimura, K. Oki, T. Ikai, E. Yashima, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 27080–27088; (c) L. Yao, K. Takeda, K. Ando, K. Ishihara, *Chem. Sci.* **2023**, *14*, 2441–2446.

α,β -不飽和カルボニル化合物の γ 位選択的酸化的カップリング反応に有効な第四級アンモニウム次亜ヨウ素酸塩触媒の開発

(名大院工)○浅田 康太朗・松井 開・ウヤヌク ムハメット・石原 一彰

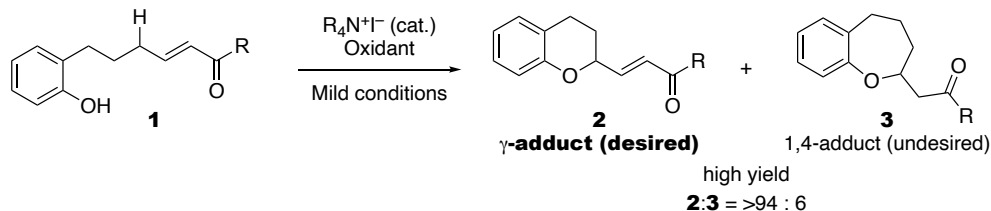
Development of Quaternary Ammonium Hypoiodite Catalyst for γ -Selective Oxidative Coupling Reaction of α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*) ○Kotaro Asada, Kai Matsui, Muhammet Uyanik, Kazuaki Ishihara

We have already developed intramolecular oxidative enantioselective α -coupling reactions of carbonyl compounds using chiral quaternary ammonium hypoiodites salts, which are generated *in situ* from the corresponding iodides with hydrogen peroxide or alkyl hydroperoxides as oxidants. Here, we extended this approach to γ -selective oxidative coupling reactions of α,β -unsaturated carbonyl compounds. After optimizing the catalysts and reaction conditions, the formation of 1,4-adduct was successively suppressed, and the desired γ -coupling product was obtained with high selectivity.

Keywords: Oxidative cycloetherification; Chiral hypoiodite catalyst; Oxidative umpolung; α,β -Unsaturated carbonyl; γ -Selective functionalization

α,β -不飽和カルボニル化合物は求核剤と 1,4-付加反応を起こすが、 γ 位の脱プロトン化に伴い生成する共役ジェノラートは γ 位で求電子剤とビニロガス反応を起こす。これまで、酸・塩基触媒を用いた α,β -不飽和カルボニル化合物の求電子剤とのビニロガス型反応は数多く報告されている¹⁾。一方で、酸化的手法では、求核種の極性転換が可能となるため、求核剤とのビニロガス型 γ 位カップリング反応が原理的に実現可能である。この手法により、従来の酸・塩基触媒では合成が困難であった生成物の合成が期待される。しかし、 α,β -不飽和カルボニルは通常、求核剤との 1,4-付加反応が優先して進行するため、 γ 位での反応制御は非常に困難であり、 α,β -不飽和カルボニル化合物を用いた γ 位選択的酸化的カップリング反応の報告例はほとんどない。

当研究室では第四級アンモニウムヨウ化物と過酸化水素、またはアルコールの過酸化化物から *in situ* で調製される次亜ヨウ素酸塩を触媒活性種とした、分子内エナントオ選択的酸化的 α -カップリング反応をこれまでに開発している²⁾。この技術を基に、今回、我々は α,β -不飽和カルボニル化合物の γ 位選択的酸化的カップリング反応への拡張を試みた。触媒の構造や反応条件を検討した結果、1,4-付加体 **3** の生成を抑制し、 γ 位カップリング体 **2** を選択的に得ることに成功した。



1) H. Joshi, L. V. Singh, *Asian. J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202100053. 2) M. Uyanik, H. Hayashi, K. Ishihara, *Science* **2014**, *345*, 291.

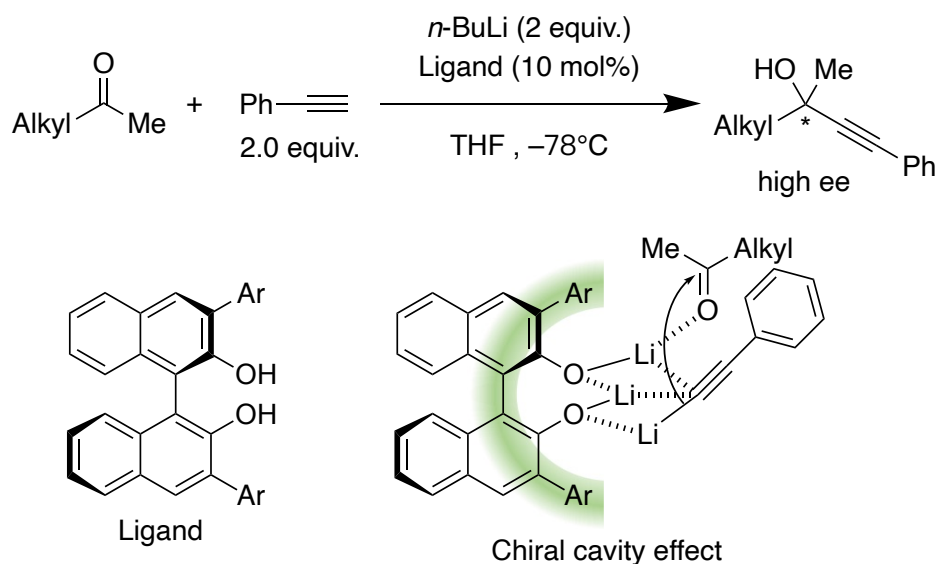
Catalytic Enantioselective Addition of Alkynyllithiums to Aliphatic Ketones

(Graduate School of Engineering, Nagoya University) ○Chenhan Wang, Kazuaki Ishihara

Keywords: Enantioselective Addition; Aliphatic Ketone; Alkynyllithium; Chiral Ligand; Steric Hindrance

The enantioselective alkynyl addition reaction to aldehydes and ketones is a valuable synthetic method for producing optically active propargyl alcohols capable of undergoing diverse chemical transformations. While we have recently achieved catalytic enantioselective alkynyl addition to conjugated ketones such as arylalkyl ketones and enones,¹ enantioselective addition to aliphatic ketones remains an unmet challenge due to their low reactivity and the difficulty of enantiofacial discrimination. Herein, we report the enantioselective addition of alkynyllithiums to a variety of aliphatic ketones using lithium binaphtholates as catalysts.

In our initial screening of chiral ligands for the enantioselective addition of alkynyllithiums to aliphatic ketones, we examined the chiral macrocyclic ligands reported by our group in catalytic enantioselective alkynyl addition to arylalkyl ketones.¹ However, high enantioselectivity was not observed. Next, we examined various 3,3'-diaryl-BINOLs as chiral ligands based on Nakajima's work.² Fortunately, we found that several 3,3'-diaryl-BINOLs were highly effective as chiral ligands for the enantioselective alkynylation to aliphatic ketones.



1) K. Yamashita, Y. Tabata, K. Yamakawa, T. Mochizuki, K. Matsui, M. Hatano, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 48, 26238–26248. 2) S. Kotani, K. Kukita, K. Tanaka, T. Ichibakase, M. Nakajima, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11, 4817–4825.

触媒的不斉 C-H 官能基化反応を志向した新規キラルカルボン酸の開発

(京大理¹・京大院理²・京大白眉³・北大院薬⁴) ○牧 愛友¹・東田 皓介²・吉野 達彦^{2,3}・松永 茂樹^{2,4}

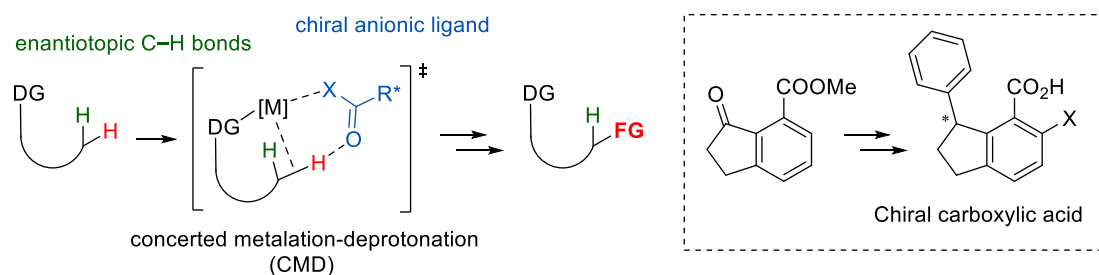
Development of chiral carboxylic acid for asymmetric C-H activation (¹*Faculty of Science, Kyoto University*, ²*Graduate School of Science, Kyoto University*, ³*The Hakubi Center for Advanced Research*, ⁴*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University*) ○Ayu Maki¹, Kosuke Higashida², Tatsuhiko Yoshino^{2,3}, Shigeki Matsunaga^{2,4}

C-H functionalization has attracted great attention as an environmentally benign synthetic method because it can directly convert inactive C-H bonds. Especially, high valent group 9 metal catalysts with a cyclopentadienyl-type ligand exhibit high catalytic activity and wide substrate scope. Our group reported asymmetric C-H functionalization reactions using an achiral Cp^xM(III) and chiral carboxylic acids¹ without using chiral Cp complexes². Here we report a new design of chiral carboxylic acids for asymmetric C-H functionalization with an indane skeleton³ and our efforts on their synthesis and application for asymmetric C-H functionalization reactions.

Keywords : C-H functionalization; C-H activation; Chiral carboxylic acids

遷移金属触媒を用いた C-H 官能基化反応は不活性な C-H 結合を直接変換できるため、環境調和性に優れた有機合成手法として注目を集めている。中でも、Cp 型配位子を有する高原子価第 9 族遷移金属錯体を触媒として用いた例は、優れた触媒活性や官能基許容性を有しており、現在盛んに研究が行われている。

当研究室では、既存のキラル CpM 錯体を用いた手法²とは異なり、アキラルな CpM 錯体とキラルカルボン酸を組み合わせることで不斉 C-H 官能基化反応が高エナンチオ選択的に進行することを報告している¹。今回我々は、キラルカルボン酸を用いた不斉 C-H 官能基化反応において、より高度な立体制御を目指し、インダン骨格³をもつ新たなキラルカルボン酸を設計し、その合成に取り組んだ。本発表ではその成果、及び合成したキラルカルボン酸を不斉 C-H 官能基化反応に適用した結果を示す。



1) Yoshino, T.; Matsunaga, S., *ACS Catal.* **2021**, *11*, 6455.

2) Cramer N. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 13198.

3) Hashimoto, T.; Kawamata, Y.; Maruoka, K., *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 702.

キラルジカルボン酸由来アニオン型相間移動触媒を用いたアレーン類の脱芳香族的な不斉フッ素化反応

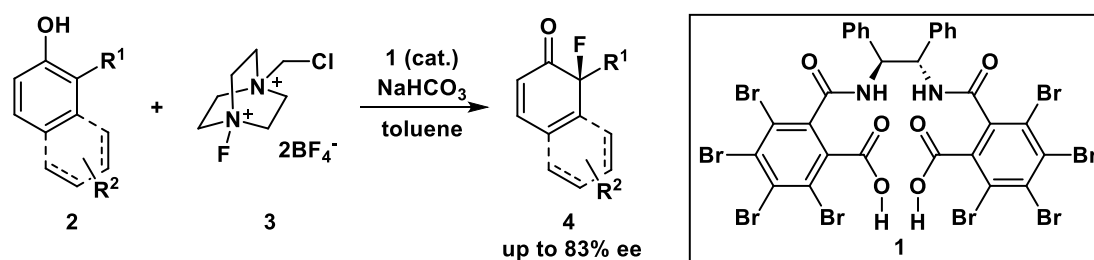
(兵庫県立大院理) ○杉田 陽渡、松林 祐希、藤原 杏輔、三宅 由寛、下垣 実央
Dearomative asymmetric fluorination of arenes using chiral dicarboxylic acid-derived anionic phase-transfer catalyst (*Graduate School of Science, University of Hyogo*) ○Haruto Sugita, Yuki Matsubayashi, Kyosuke Fujiwara, Yoshihiro Miyake, Mio Shimogaki

Chiral fluorine compounds are useful in terms of their metabolic stability and pharmacologically activity. In this study, dearomative asymmetric fluorination of arenes was attempted using a novel chiral dicarboxylic acid-derived anionic phase-transfer catalyst. A variety of phenol derivatives were applicable, and the desired product was obtained in high yield and high enantioselectivity.

Keywords : Asymmetric reaction, 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、効率的な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ン酸由来アニオン型相間移動触媒 **1** を用いたアレーン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、基質のアレーン **2**、フッ素化剤 **3** および塩基を、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。なお、触媒を添加しない条件では反応がほとんど進行せず、触媒 **1** が効果的に反応を加速していることを確認した。種々の電子的効果をもつ基質で反応は進行し、特にかさ高い置換基をもつ基質を用いた場合、高収率・高エナンチオ選択性で目的物が得られた。



[1] 藤原杏輔、松林祐希、下垣実央、三宅由寛、日本化学会第 104 春季年会、E1143-2pm

キラル超原子価ヨウ素を用いたシリルエノールエーテル経由でのケトンの不斉 α -オキシ化反応によるエーテル環形成

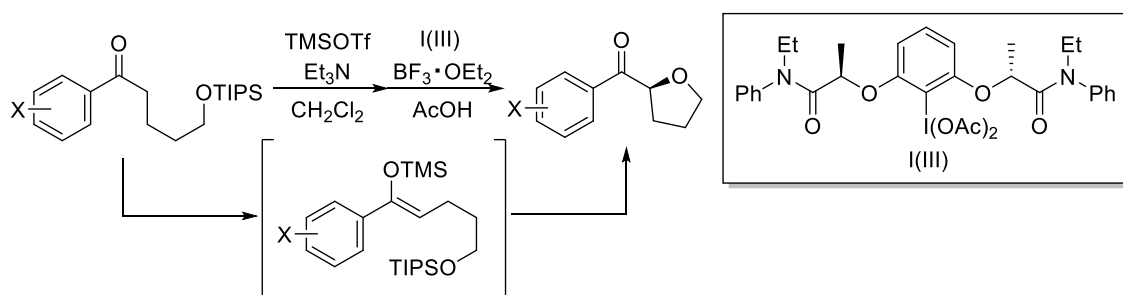
(兵庫県大理) ○加藤 駿・中西 泰己・露口 結子・板床 拓海・三宅 由寛・下垣実央

Ether ring synthesis through asymmetric α -oxidation of ketone via silyl enol ether using chiral hypervalent iodine reagents (*School of Science, University of Hyogo*) ○Shun Kato, Taiki Nakanishi, Yuko Tsuyuguchi, Takumi Itadoko, Yoshihiro Miyake, Mio Shimogaki

Chiral ether rings are known to be key structure in natural products and biological active substances, and many of them have interesting biological activities. Recently, we have developed chiral hypervalent iodine reagents using lactic acid as a chiral source for asymmetric oxidation reactions of alkenes. Herein, we performed asymmetric α -oxidation of ketones using chiral hypervalent iodine reagents. As a result of the investigation, the reaction of ketones with stoichiometric amounts of hypervalent iodine(III) via a silyl enol ether intermediate afforded the desired product in good yields with high enantioselectivities. This reaction was applicable to a variety of substrates bearing substituents on the aryl group.

Keywords : hypervalent iodine, oxidative cyclization, asymmetric synthesis

キラルな環状エーテル構造をもつ化合物は天然物や生理活性物質によくみられる構造であり、それらは興味深い生理活性を有している。当研究室では乳酸を不斉源とするキラル超原子価ヨウ素試薬を開発し、アルケンの不斉酸化反応を行ってきた^[1,2]。本研究では、キラル超原子価ヨウ素試薬を用いてケトンの不斉 α -オキシ化反応を行った。基質であるケトンからシリルエノールエーテル中間体を経由し、化学量論量の超原子価ヨウ素を反応させると、ワンポットで良好な収率かつ高エナンチオ選択性で目的のキラルエーテル環が得られた。本手法は、アリール基上に種々の置換基をもつ基質も適用可能であった。



[1] M. Fujita, K. Mori, M. Shimogaki, T. Sugimura, *Org. Lett.* 2012, **14**, 1294.

[2] M. Shimogaki, M. Fujita, T. Sugimura, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, **55**, 15797.

キラル超原子価ヨウ素触媒を用いたケトンの不斉 α -オキシ化によるエーテル環形成

(兵庫県大院理) ○板床 拓海・中西 泰己・露口 結子・加藤 駿・三宅 由寛・下垣 実央

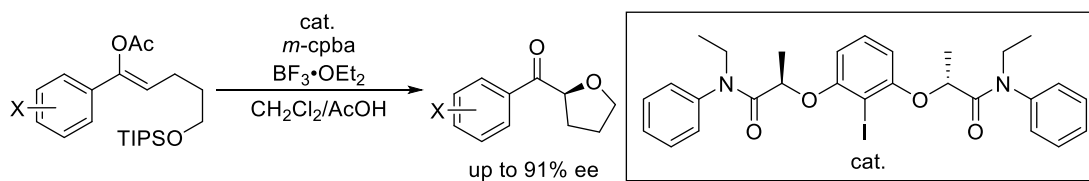
Chiral hypervalent iodine catalyzed asymmetric α -oxidation of ketones to form ether rings.
(Graduate School of Science, University of Hyogo) ○Takumi Itadoko, Taiki Nakanishi, Yuko Tsuyuguchi, Shun Kato, Yoshihiro Miyake, Mio Shimogaki

Hypervalent iodine catalysts are attracting attention in organic synthesis as environmentally friendly oxidants. We have previously achieved the oxidative lactonization and arylation of alkenes using a lactate-based chiral hypervalent iodine(III), where the silyloxy group of the substrate was found to promote the oxidative cyclization and to enhance the enantioselectivity. Herein, we report the asymmetric α -oxidation of ketones catalyzed by lactate-based chiral iodoarene to form ether rings. Reaction of acetyl enol ether with lactamide-based chiral iodoarene as a catalyst proceeds smoothly to give the desired product in moderate yield with high enantioselectivity.

Keywords : hypervalent iodine, oxidative cyclization, asymmetric synthesis

超原子価ヨウ素化合物を触媒的に用いる酸化変換反応の開発は有用な手法として多くのグループが研究を行っている。当研究室では、乳酸を不斉源とするキラル超原子価ヨウ素試薬を開発し、アルケンの不斉酸化反応を行ってきた。その中で、反応基質に組み込んだシリルオキシ基が有効な求核種となり、収率やエナンチオ選択性の向上に寄与することを見出している^[1,2]。本研究では、シリルオキシ基の効果をケトンの不斉 α -オキシ化反応に適用することを試みた。触媒量のキラルヨードアレーンを用い、分子内環化による立体選択的なテトラヒドロフラン環形成を行った。

基質としてアセチルエノールエーテルを用い、ジクロロメタンと酢酸の混合溶媒中、キラルヨードアレーンと酸化剤 *m*-cpba、ルイス酸 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を添加して反応させた結果、高いエナンチオ選択性で目的物が得られた。種々の反応条件を検討し、良好な収率及び高いエナンチオ選択性で目的物が得られる条件を見出した。



[1] M. Fujita, K. Mori, M. Shimogaki, T. Sugimura, *Org. Lett.* 2012, **14**, 1294.

[2] M. Shimogaki, M. Fujita, T. Sugimura, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, **55**, 15797.

トリチルカチオン触媒とヒドロシランを用いた *O,S*-アセタールの還元によるスルフィド合成法の開発

(東理大創域理工) ○潮田 昂生・石田 健人・坂井 教郎

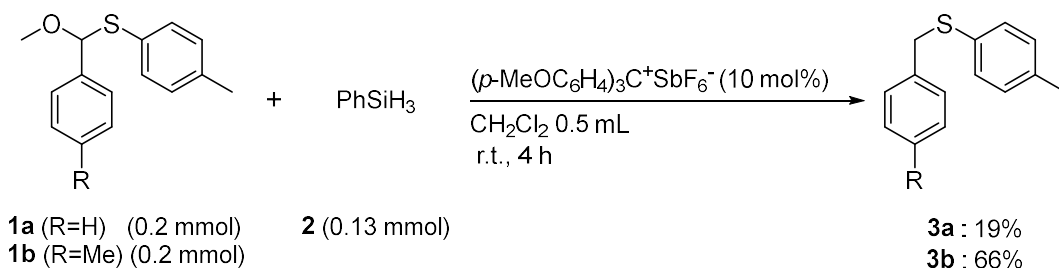
Development of sulfide synthesis by reduction of *O,S*-acetal using a trityl cation catalyst and a hydrosilane (*Faculty of Science and Technology, Tokyo University of Science*) ○Koki Ushioda, Kento Ishida, Norio Sakai

Sulfides are useful compounds, and the development of their synthetic methods is an important issue. One of the method is the reduction of *O,S*-acetals, but there are few examples because of their low availability. Limiting the reaction to those using hydrosilane and Lewis acids, there are reports by Mukaiyama group using indium chloride^{1,2)} and by our group using indium bromide³⁾. In this study, we focused on the trityl cation as a Lewis acid and investigated the synthesis of sulfides. As a result, we found that the desired reduction of *O,S*-acetal proceeded in the presence of a trityl cation catalyst and a hydrosilane.

Keywords : trityl cation; hydrosilanes; *O,S*-acetals; sulfides

スルフィドは有用な化合物であり、その合成法の開発は重要な課題である。スルフィドの合成手法として、ジチオアセタールの還元や *O,S*-アセタールの還元反応が挙げられるが、*O,S*-アセタールに関しては原料がやや特殊であるために例が少ない。ヒドロシランとルイス酸を用いた反応に限定すると、向山らの塩化インジウムを用いた報告^{1,2)}と、我々の臭化インジウムを用いた報告³⁾がある。今回我々は、ルイス酸としてトリチルカチオンに着目し、スルフィド合成について検討した。

O,S-アセタール **1a** とフェニルシラン **2** の塩化メチレンの混合溶液に対し、触媒量のトリチル塩 (*p*-MeOC₆H₄)₃C⁺SbF₆⁻を加え、室温で反応を行ったところ、目的のスルフィド **3a** が得られることがわかった。続いて、同様の反応条件にて **1b** を用いて反応を行ったところ、スルフィド **3b** が収率良く得られた。



- 1) Mukaiyama, T.; Ohno, T.; Nishimura, T.; Han, J. S.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1990**, 64, 2239–2242.
- 2) Mukaiyama, T.; Ohno, T.; Nishimura, T.; Han, J. S.; Kobayashi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2524–2527.
- 3) Miyazaki, T.; Kasai, S.; Ogiwara, Y.; Sakai, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1043–1049.

ホスフィンによるメチレンシクロプロパンの開環を利用した塩基フリーWittig 反応の開発およびその応用

(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

Base-free Wittig Reaction via Ring-opening of Methylene cyclopropane by Phosphine and Its Application (¹Graduate School of Engineering, Osaka University, ²Resach Center for Environmental Preservation, Osaka University) ○Sayami Matsumoto,¹ Itaru Suzuki,² Ikuya Shibata²

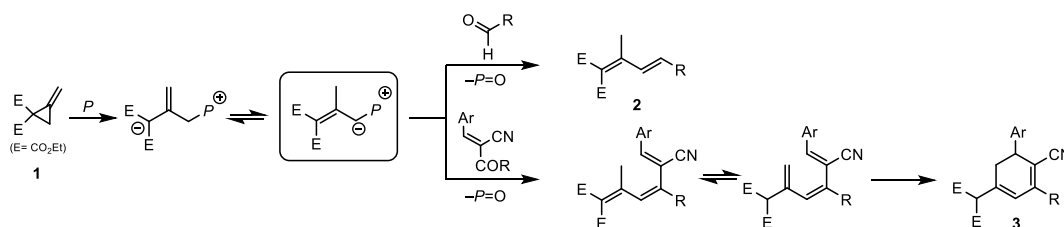
We have developed catalytic annulations of methylenecyclopropane (MCP **1**) with 1,1'-acylciano alkenes in the presence of an amine catalyst to give dihydrofranes¹⁾. In this study, when a phosphine was used in place of an amine, we found a base-free Wittig reaction that proceeded with aldehydes to give 1,3-dienes **2**. When 1,1'-acylciano alkenes were used in place of aldehyde, 1,3-cyclohexadienes **3** were obtained.

As a mechanism, the phosphine works as a nucleophile to open MCP **1**. Hydrogen transfer then occurs to form an active intermediate *P*-ylide. The *P*-ylide undergoes a Wittig reaction with the aldehyde to yield dienes **2**. On the other hand, in the case of 1,1'-acylciano alkenes, the *P*-ylide undergoes a Wittig reaction with the ketone site of the alkene to give 1,3,5-hexatriene. After isomerization, an electron cyclization proceeds to yield cyclohexadienes **3**.

Keywords : Methylenecyclopropane; Ring-Opening; Phosphine

我々は、アミン触媒存在下でメチレンシクロプロパン（以下、MCP **1**）とアシルシアノアルケンとの環化反応を報告している¹⁾。本研究では、アミンに変えてホスフィンを用いたところ MCP とアルデヒドから 1,3-ジエン **2** が得られた。一方、MCP とアシルシアノアルケンとの反応では 1,3-シクロヘキサジエン **3** が得られた。いずれも塩基フリーの Wittig 反応が進行した。

下図に推定反応機構を示す。ホスフィンが求核種として働き、MCP **1** を開環する。その後、開環体の水素転移が起こり、活性な *P*-イリド中間体が生成する。*P*-イリド中間体が、アルデヒドと Wittig 反応を起こし、ジエン **2** が得られる。アシルシアノアルケンとの反応では、アルケンのケトン部位と Wittig 反応を起こし、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することでシクロヘキサジエン **3** が得られる。



1) I. Shibata *et al.*, *Chem. Eur. J.* **2023**, e202302365.