

アカデミックプログラム [A 講演] | 15. 有機化学—脂肪族・脂環式化合物, 新反応技術: 口頭A 講演

📅 2025年3月26日(水) 9:00 ~ 11:40 🏢 [F]2401(第4学舎 2号館 [4階] 2401)

[[F]2401-1am] 15. 有機化学—脂肪族・脂環式化合物, 新反応技術

座長: 岡本 和紘、北之園 拓

◆ 英語

9:00 ~ 9:10

[[F]2401-1am-01]

ナトリウムまたはマグネシウムアレノキシド触媒を用いる位置選択的エステル交換反応

○Chengyi Shan¹、今 利真¹、山本 真洋²、山下 誠²、石原 一彰¹ (1. 名古屋大学、2. 東京科学大学)

◆ 日本語

9:10 ~ 9:20

[[F]2401-1am-02]

コーリー・チャイコフスキー反応の実験手法を改良した実用的なビニルオキシラン合成

○水原 義葵¹、松本 祥治¹、赤染 元浩¹ (1. 千葉大院工)

◆ 日本語

9:20 ~ 9:30

[[F]2401-1am-03]

可視光照射を鍵としたジシアノベンゼンを用いるカルボニル化合物のシアノ化反応の開発

○江口 由真¹、西本 能弘¹、安田 誠¹ (1. 阪大院工)

◆ 日本語

9:30 ~ 9:40

[[F]2401-1am-04]

アミノ酸由来のキラル二級アミン触媒の開発と不斉Mannich反応への応用

○石曾根 実¹、小島 皆人²、福田 優衣²、加納 太一¹ (1. 東京農工大学、2. 京都大学)

◆ 日本語

9:40 ~ 9:50

[[F]2401-1am-05]

亜硝酸2-メトキシエチルを用いた環境調和的ジアゾ化反応と多置換インドリン合成への展開

○橋床 亜伊瑠¹、北之園 拓¹、山下 恭弘¹、小林 修¹ (1. 東京大学)

◆ 日本語

9:50 ~ 10:00

[[F]2401-1am-06]

複合金属酸化物を用いる水中での1,4-付加反応の開発(1)

○長田 理那¹、北之園 拓¹、山下 恭弘¹、小林 修¹ (1. 東京大学大学院)

◆ 日本語

10:00 ~ 10:10

[[F]2401-1am-07]

複合金属酸化物を用いる水中での1,4-付加反応の開発(2)

北之園 拓¹、○岩寄 颯太¹、長田 理那¹、山下 恭弘¹、小林 修¹ (1. 東京大学大学院)

10:10 ~ 10:30

休憩

◆ 日本語

10:30 ~ 10:40

[[F]2401-1am-08]

窒素ドーブカーボン担持コバルト触媒を用いたニトレン挿入反応の開発

○中尾 優希¹、安川 知宏²、小林 修¹ (1. 東京大学、2. モナシュ大学)

◆ 日本語

10:40 ~ 10:50

[[F]2401-1am-09]

フローマイクロリアクター中での有機硫黄置換基を持つリチウムカルベノイドの反応制御

○和田 崇斗¹、牟田 健祐^{1,2}、土橋 祐太¹、岡本 和紘¹、永木 愛一郎¹ (1. 北大院理、2. セントラル硝子株式会社)

◆ 日本語

10:50 ~ 11:00

[[F]2401-1am-10]

フローインライン分析を活用した自動滴定による超分子相互作用の定量

○冨手 響介¹、宮岸 拓路¹、永木 愛一郎¹ (1. 北大院理)

◆ 日本語

11:00 ~ 11:10

[[F]2401-1am-11]

ジアリール銅種のフロー発生と酸化的カップリングにおける反応挙動の探索

○蛸澤 瑠架¹、岡本 和紘¹、永木 愛一郎¹ (1. 北大院理)

◆ 英語

11:10 ~ 11:20

[[F]2401-1am-12]

Efficient and Selective Transformations of α -Keto Esters into α -Arylated α -Hydroxy Esters Using Continuous-Flow System○Mohmmad Samir Ali Qenawy¹, Kazuhiro Okamoto¹, Aiichiro Nagaki¹ (1. Department of Chemistry, Faculty of Science, Hokkaido University)

◆ 日本語

11:20 ~ 11:30

[[F]2401-1am-13]

エボカルセト連続合成を指向した連続フローN-アリール化反応

○坂本 梨緒¹、石谷 暖郎¹、小林 修¹ (1. 東京大学)

◆ 日本語

11:30 ~ 11:40

[[F]2401-1am-14]

レナリドミドの連続合成を指向した環状イミドおよびラクタム合成

○降矢 裕一¹、石谷 暖郎¹、小林 修¹ (1. 東京大学)

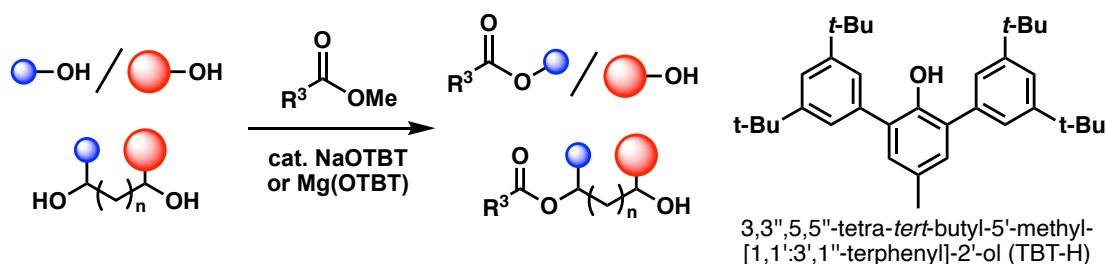
Site-selective Transesterification Catalyzed by Sodium(I) or Magnesium(II) Arenoxides

(¹Graduate School of Engineering, Nagoya University, ²School of Science, Institute of Science Tokyo) ○ Chengyi Shan,¹ Kazumasa Kon,¹ Masahiro Yamamoto,² Makoto Yamashita,² Kazuaki Ishihara¹

Keywords: Site-selective; Transesterification; Sodium; Magnesium; Catalysis

The site-selective acylation of hydroxyl groups is pivotal in the synthesis of complex molecules, especially in producing carbohydrates containing multiple hydroxyl groups with similar reactivity. Various catalysts have been developed for site-selective acylation. In 1993, Yamamoto group has developed methods for the selective acylation of diols with primary and secondary alcohols using acetyl chloride as acylation reagent, facilitated by 2,4,6-collidine or DIPEA.¹ In 2017, Suga group has introduced a phosphonium ylide catalyst that enables primary alcohol-selective acylation of diols with acid anhydrides.²

We recently developed magnesium(II) and sodium(I) complexes (Mg(BHT)₂ and Na(BHT)), derived from 2,6-di-*tert*-butyl-*p*-cresol (BHT-H) in 2021,³ which emerged as efficient and chemoselective for the transesterification of methyl acrylates (MA) and methyl methacrylate (MMA). In 2023, we further enhanced our catalysts' effect by developing magnesium(II) and sodium(I) arenoxides derived from 6,6'-(propane-2,2'-diyl)bis(2,4-di-*tert*-butylphenol) (PBTP-H₂)⁴, which is proved to be more effective than Mg(BHT)₂ and Na(BHT) for the transesterification of MA and MMA. Based on these advancements, we developed new and bulkier catalysts, NaTBT and Mg(TBT)₂, for the substrate-selective transesterification of mixed alcohols and site-selective transesterification of polyols.



1) K. Ishihara, H. Kurihara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3791. 2) Y. Toda, T. Sakamoto, Y. Komiyama, A. Kikuchi, H. Suga, *Acs. Catal.* **2017**, 7, 6150. 3) J. Ng, H. Arima, T. Mochizuki, K. Toh, K. Matsui, M. Ratanasak, J. Hasegawa, M. Hatano, K. Ishihara, *Acs. Catal.* **2021**, 11, 199. 4) X. Zhao, M. Ratanasak, K. Kon, J. Hasegawa, K. Ishihara, *Chem. Sci.* **2023**, 14, 566.

コーリー・チャイコフスキー反応の実験手法を改良した実用的なビニルオキシラン合成

(千葉大院工¹⁾) ○水原 義葵¹・松本 祥治¹・赤染 元浩¹

A Practical Vinyloxirane Synthesis Based on An Improved Experimental Method for The Corey-Chaykovsky Reaction (¹*Graduate School of Engineering, Chiba University*) ○Yoshiki Mizuhara,¹ Shoji Matsumoto,¹ Motohiro Akazome¹

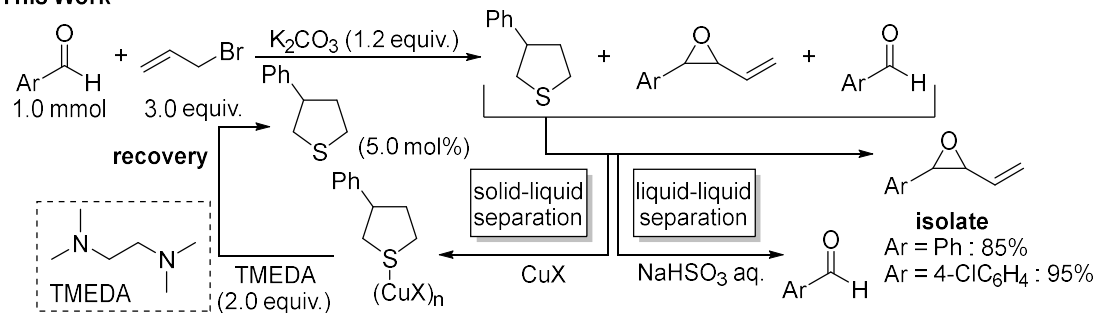
To suppress bad odor of the Corey-Chaykovsky reaction, we reported that the molecular weight of sulfide was increased and the sulfide was reduced to a catalytic amount.¹⁾ However, 3-phenyltetrahydrothiophene (PhTHT) is not easily volatilized to separate from the reaction mixture. At this meeting, we will report the separation of PhTHT from the reaction mixture was achieved by complexation with copper halide. We successfully recovered the free sulfide by adding a chelating agent (TMEDA). The residual aldehyde was removed by working up with aqueous sodium hydrogen sulfite,²⁾ and the purposed vinyloxirane could be isolated without column chromatography.

For example, 4-chlorobenzaldehyde was reacted with allyl bromide in the presence of potassium carbonate and a catalytic amount (5.0 mol%) of PhTHT. The reaction mixture was treated with copper(I) iodide to give the vinyloxirane at 95% without column chromatography.
Keywords : Corey-Chaykovsky Reaction; Oxirane; Copper Halide; Chelate Exchange; Sulfide

コーリー・チャイコフスキー反応の悪臭を抑制するため、スルフィドの分子量を大きくした 3-フェニルテトラヒドロチオフェン(PhTHT)を開発し、触媒量に低減した反応を報告した¹⁾。しかし、PhTHT は揮発しにくいいため、分離の問題が生じた。そこで今回、PhTHT とハロゲン化銅を錯体化し、固液分離することで問題を解決した。さらにキレート剤(TMEDA)を加えることで遊離した PhTHT を回収した。残存原料のアルデヒドは、亜硫酸水素ナトリウム水溶液との分液操作で除去でき²⁾、目的とするビニルオキシランをカラム操作なく単離できた。

例えば、PhTHT (5.0 mol%) および炭酸カリウム存在下、4-クロロベンズアルデヒドと臭化アリルと反応させた。反応混合物にヨウ化銅(I)を加え、固液分離することで、カラム操作なくビニルオキシランを 95%で得た。

This Work



1) 水原, 望月, 松本, 赤染 日本化学会第 103 春季年会, P1-1vn-52 (2023). 2) M. M. Boucher, M. H. Furigay, P. K. Quach, C. S. Brindle, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1394.

可視光照射を鍵としたジシアノベンゼンを用いるカルボニル化合物のシアノ化反応の開発

(阪大院工¹) 西本 能弘¹・○江口 由真¹・安田 誠¹

Cyanation of Carbonyl Compounds Using Dicyanobenzene by Visible Light Irradiation (¹*Graduate School of Engineering, Osaka University*) Yoshihiro Nishimoto,¹ ○Eguchi Yuma,¹ Makoto Yasuda,¹

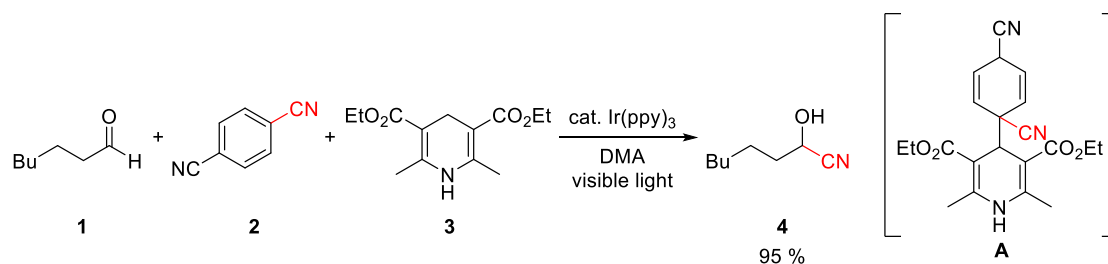
Cyano group is a useful functional group in organic synthesis. It is used for many types of transformations toward carbonyl, imino, and amino groups. However, the introduction of a cyano group to organic compounds generally requires toxic reagents such as HCN or CN salts. Therefore, the development of safe protocol for introduction of cyano group is highly demanded. In this study, we have found dicyanobenzene as a new type of cyano source aided by a photocatalyst system. This system was applied to cyanohydrization to unsaturated carbon-oxygen or carbon-nitrogen bonds.

The reaction of the aliphatic aldehyde **1** with 1,4-dicyanobenzene **2** in the presence of a catalytic amount of Ir(ppy)₃ and 1.5 equiv of Hantzsch ester **3** under blue LED irradiation gave the cyanohydrin **4** in 95 % yield. In this reaction, intermediate **A** was generated in-situ from dicyanobenzene and Hantzsch ester by photocatalysis and acted as an actual cyano source. This system was also applied to aromatic aldehydes and imines to give the corresponding cyanation products.

Keywords : Cyanation; Photocatalyst; Visible light, Dicyanobenzene

シアノ基は有機合成上多様に変換可能な有用な官能基である。しかし、一般的なシアノ基の導入には高毒性のシアニ化水素やシアニ化物塩を用いるなどの問題点があり、毒性の低い原料を使用する手法の開発が望まれている。本研究では光照射下、ジシアノベンゼンがシアノ源として作用することを見出した。この手法により、アルデヒドおよびイミンのシアノヒドリン化が効率よく進行することが判明した。

青色 LED 照射下、触媒量の Ir(ppy)₃ と 1.5 等量の Hantzsch エステル **3** 存在下で脂肪族アルデヒド **1** とジシアノベンゼン **2** を反応させるとカルボニルのヒドロシアノ化が進行し、シアノヒドリン **4** が 95 % の収率で得られた。本反応では、光触媒の作用によりジシアノベンゼンと Hantzsch エステルから発生した中間体 **A** がシアノ化剤として作用すると考えている。また、芳香族アルデヒドとイミンも本系に適用可能であった。



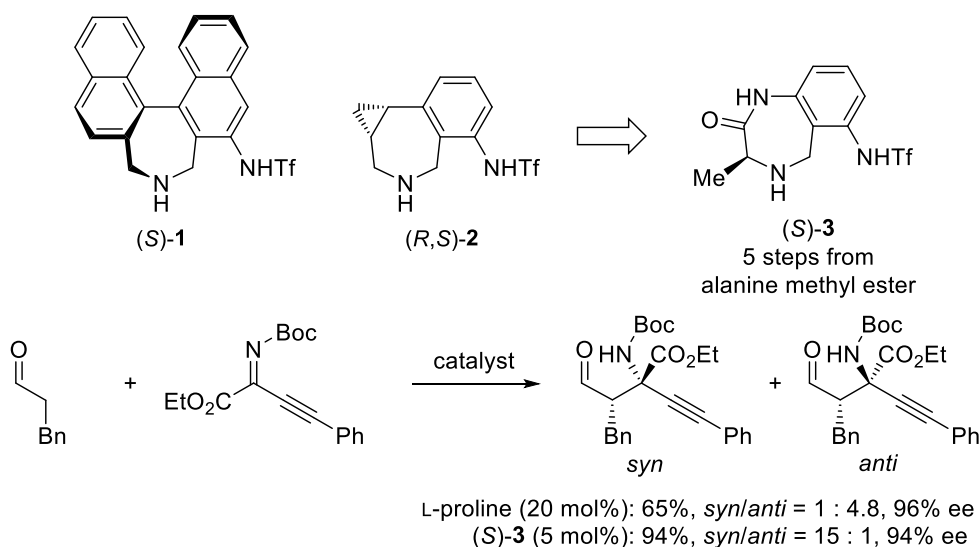
アミノ酸由来のキラル二級アミン触媒の開発と不斉反応への応用

(農工大院工¹・京大院理²) ○石曾根 実¹・小島 皆人²・福田 優衣²・加納 太一¹
 Development of an amino acid-derived secondary amine catalyst and its application to asymmetric Mannich reactions (¹Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology, ²Graduate School of Science, Kyoto University) ○Minoru Ishizone,¹ Kaito Kojima,² Yui Fukuda,² Taichi Kano¹

Organocatalysts are recognized as environmental-friendly catalysts for its metal-free reaction conditions. In our previous research, several secondary amine catalysts have been designed and applied to highly stereoselective reactions.^{1,2} However, the synthesis of catalysts such as (*S*)-**1** and (*R,S*)-**2** requires more than 10 steps. In this work, an alanine-derived secondary amine catalyst (*S*)-**3** was synthesized in 5 steps with 63% overall yield and employed in the Mannich reaction of α -alkynyl- α -ketiminoesters. The readily available catalyst (*S*)-**3** showed higher reactivity and *syn*-selectivity compared to those of previous catalysts.

Keywords: Organocatalyst, Asymmetric Reaction, Mannich Reaction, Stereoselectivity

有機分子触媒は、金属触媒を用いずに不斉合成を達成する環境調和型の触媒として知られている。当研究室では、独自の二級アミン触媒(*S*)-**1** や(*R,S*)-**2** を設計し、高い反応性や立体選択性の獲得に成功している^{1,2}。本研究では、合成の煩雑さに問題があった従来の二級アミン触媒にかわり、安価で入手容易なアラニン誘導体を原料とした二級アミン触媒(*S*)-**3** を 5 工程、総収率 63% で合成した。アミン触媒(*S*)-**3** を α -アルキニル- α -ケチミノエステルを求電子剤とするマンニッヒ反応に適用したところ、従来の触媒を上回る高い収率および立体選択性で *syn* 付加体が得られた。



1) T. Kano, Y. Yamaguchi, O. Tokuda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16408.

2) A. Takeshima, T. Kano, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8071.

亜硝酸 2-メトキシエチルを用いた環境調和的ジアゾ化反応と多置換インドリン合成への展開

(東大院理) ○橋床 亜伊瑠・北之園 拓・山下 恭弘・小林 修

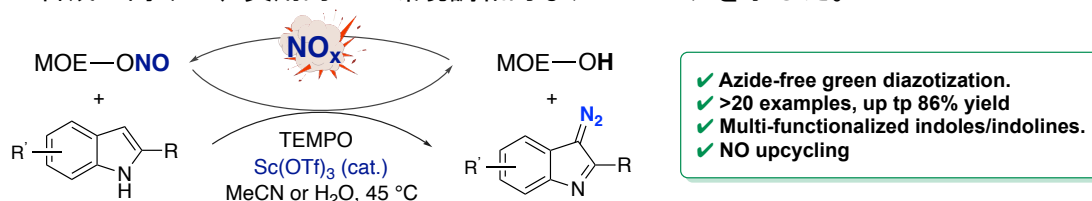
Development of a Green Direct Diazotization Using 2-Methoxyethyl Nitrite toward Multi-substituted Indoline Synthesis (School of Science, The University of Tokyo)

○ Airu HASHIDOKO, Taku KITANOSONO, Yasuhiro YAMASHITA, Shū KOBAYASHI

Diazo compounds are invaluable intermediates in organic synthesis, serving as carbene precursors for constructing diverse carbon frameworks. However, general diazotization methods often require azides or excessive amounts of acid/base, posing significant environmental and safety challenges. Herein, we developed an efficient diazotization protocol that overcomes these limitations. Our method utilizes 2-methoxyethyl nitrite (MOE-ONO), a stable and efficient NO source developed by our group.¹ The use of MOE-ONO with TEMPO and a catalytic amount of $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ directly gave 3-diazoindoles from 2-substituted indoles. The reaction proceeds even in water, underscoring its environmental advantages. The synthesized 3-diazoindoles exhibit broad reactivity such as Grignard reaction at the C2-position and rhodium-catalyzed cyclopropanation at the C3-position were achieved. This platform provides a practical solution for synthesizing highly functionalized indoles and indolines, which are important for the design and discovery of pharmaceutically active compounds.

Keywords: Diazo Compounds; Indoline; Lewis Acid; Organic Nitrite; TEMPO

ジアゾ化合物は、カルベン前駆体であり、多様な炭素骨格を構築する上で必要不可欠な合成中間体である。しかし、一般的なジアゾ化反応ではアジド化合物や過剰量の酸・塩基を使用するため、安全性や環境負荷の観点から改善が求められている。本研究ではこれらの制約を克服する効率的なジアゾ化法を開発した。以前開発した安定かつ効率的な NO 源である亜硝酸 2-メトキシエチル(MOE-ONO)を¹、TEMPO および触媒量の $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ と組み合わせることで、2-置換インドールの 3 位が直接的にジアゾ化されることを見出した。さらに、本反応は水中でも進行するため、環境面での優位性が高い。生成した 3-ジアゾインドールは興味深い反応性を有し、C2 位へのグリニャール試薬の導入や、ロジウムを用いた C3 位へのシクロプロパン環の導入が可能である。新しい薬理活性化合物の設計・発見に重要な多置換インドール・インドリン合成に向けて、実用的かつ環境調和的なアプローチを示した。



1) Kitanosono, T.; Hashidoko, A.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Asian J.* **2022**, *17*, e202200457.

複合金属酸化物を用いる水中での1,4-付加反応の開発(1)

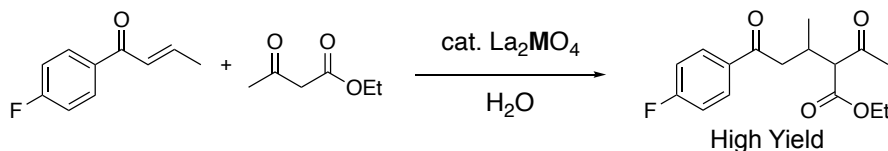
(東大院理) ○長田 理那・北之園 拓・山下 恭弘・小林 修

Development of 1,4-Addition Reactions in Water Using Mixed Metal Oxides (1) (School of Science, The Univ. of Tokyo) ○ Rina OSADA, Taku KITANOSONO, Yasuhiro YAMASHITA, Shū KOBAYASHI

Organic synthesis in water is advantageous because water is inexpensive and safe. In addition, they sometimes show unique reactivities that aren't found in organic solvents.¹⁾ Recently, our laboratory reported 1,4-addition reactions in water catalyzed by La_2O_3 .²⁾ This reaction proceeded only in water, but the hydrolysis of La_2O_3 was problematic. In this study, to address this issue, mixed metal oxides containing La were investigated. These materials exhibit various crystal structures. In 1,4-addition reactions of β -ketoester, mixed oxides with layered structure, La_2MO_4 , catalyzed the reaction effectively in water. The catalyst structure was affected by the preparation method and the calcination temperature was important to obtain the desired structure with high purity. Moreover, the crystal structures of the catalysts remained unchanged even after stirring in water for 1 h and high activity was maintained.

Keywords: Rare Earth Metal; Reaction in Water; Lewis Acid-Brønsted Base Hybrid Catalyst; 1,4-Addition Reaction; Mixed Oxide

水中有機合成は、水が安価で安全であることから経済的、環境的な負担を軽減でき、また有機溶媒中ではみられないユニークな反応性が期待できる。この中でも、近年では有機溶媒も界面活性剤も用いない水中触媒反応が注目されている¹⁾。最近当研究室では酸点と塩基点を有する La_2O_3 を触媒とした水中 1,4-付加反応を見出した²⁾。本反応は水中でのみ進行するものの、触媒の加水分解による失活が課題であった。今回演者らは、様々な結晶構造を示すランタン含有複合金属酸化物に着目し、本課題の解決を目指した。 β -ケトエステルの 1,4-付加反応について活性評価を行ったところ、層状構造を持つ複合金属酸化物 La_2MO_4 が、加水分解による失活なく、高い活性を維持することを見出した。本触媒は調製法に敏感であり、最も高い活性を与える構造を高純度で得るためには焼成温度が重要であることがわかった。本講演では、これらの詳細について報告する。



1) Kitanoosono, T.; Kobayashi, S. *ACS Cent. Sci.* **2021**, 7, 739.

2) Hisada, T.; Osada, R.; Kitanoosono, T.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2024**, 60, 9994.

複合金属酸化物を用いる水中での 1,4-付加反応の開発(2)

(東大院理) 北之園 拓・〇岩 颯太・長田 理那・山下 恭弘・小林 修

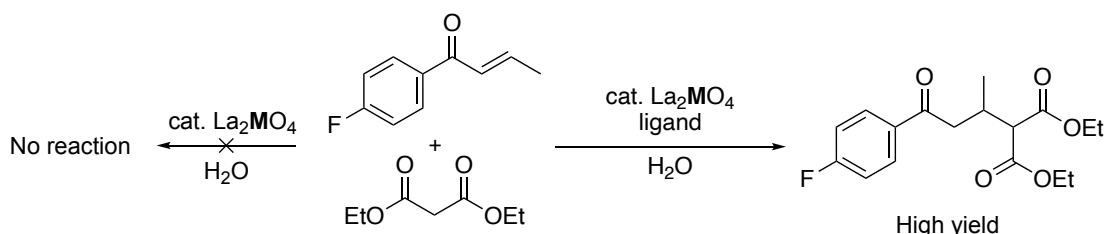
Development of 1,4-Addition Reactions in Water Using Mixed Metal Oxides (2) (School of Science, The Univ. of Tokyo) Taku KITANOSONO, 〇 Sota IWASAKI, Rina OSADA, Yasuhiro, YAMASHITA, Shū KOBAYASHI

Organic reactions in water have attracted much attention by their several advantages.¹⁾ Recently, our group reported that La_2O_3 which possesses both Lewis acid and Brønsted base sites efficiently catalyzed the 1,4-addition reactions in water.²⁾ However, the hydrolysis and resulting limited substrate scope were problematic. It was found that La_2MO_4 which have layered structures are water-tolerant and have high catalytic activity. In this study, substrate scopes of 1,4-addition reaction in water were expanded using La_2MO_4 catalyst. La_2MO_4 catalyst did not catalyze the addition of diethyl malonate. However, it was revealed that addition of the ligand gave the desired product in high yield. In this presentation, the recent progress will be reported.

Keywords: Reaction in Water; Heterogeneous Catalyst; Lewis Acid-Brønsted Base Hybrid Catalyst; 1,4-Addition Reaction; Mixed Metal Oxide

水中有機反応は、有機溶媒中の反応と比較し、経済性、環境調和性、特有の反応性などの観点から注目されている¹⁾。最近当研究室は、酸点と塩基点を有する酸化ランタン(III)が 1,4-付加反応を水中で効率的に触媒することを見出したが²⁾、触媒の加水分解による失活と、それにより適用可能な基質が限定されることが課題であった。

これまでに、我々は、層状構造を有するランタン含有複合金属酸化物 La_2MO_4 の加水分解への耐性と高い触媒活性、そして結晶構造がそれらの特性に大きく寄与していることを報告している。そこで La_2MO_4 を触媒に用いることで水中 1,4-付加反応の基質適用範囲の拡大を目指した。複合金属酸化物触媒や酸化ランタン(III)のみでは反応が進行しないマロン酸ジエチルを基質に用い、配位子の検討を行った結果、特定の配位子を添加することで反応が促進されることを明らかにした。本講演では、これらの検討の詳細について報告する。



1) Kitanosono, T.; Kobayashi, S. *ACS Cent. Sci.* **2021**, 7, 739.

2) Hisada, T.; Osada, R.; Kitanosono, T.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2024**, 60, 9994.

窒素ドーブカーボン担持コバルト触媒を用いたニトレン挿入反応の開発

(東大院理¹・モナシュ大学²) ○中尾 優希¹・安川 知宏^{1,2}・小林 修¹

Nitrogen-Doped Carbon-Supported Cobalt Catalysts for Nitrene Insertion Reactions
(School of Science, The Univ. of Tokyo¹・Monash Univ.²) ○Yuki NAKAO,¹ Tomohiro YASUKAWA,^{1,2} Shū KOBAYASHI¹

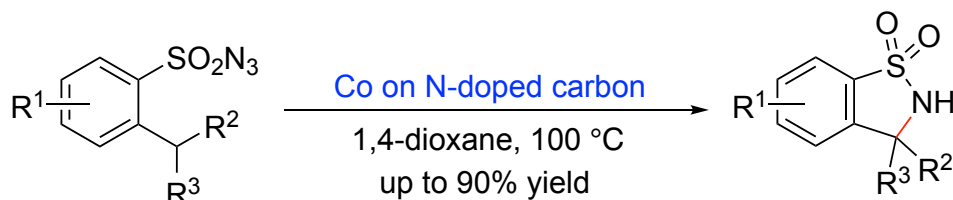
Single-atom catalysts (SACs) are a type of heterogeneous catalyst with metal sites dispersed at the single-atom level. Since they are expected to have the high catalytic activity of homogeneous catalysts with the stability and reusability of heterogeneous catalysts, recently they have attracted attention.¹⁾

C–H nitrene insertion reactions using organic azides as substrates are a useful and atom-economical method for forming C–N bonds, as N₂ is the only byproduct.²⁾ While SACs have been utilized in carbene insertion reactions, their application to nitrene insertion reactions is still underexplored. We developed new nitrogen-doped carbon-supported cobalt catalysts using ZIF-8 as the nitrogen source by modifying reported SACs preparation methods by our group³⁾ and applied them to C–H nitrene insertion reactions. We found that the desired intramolecular C–H nitrene insertion of various sulfonazides proceeded with high yields. In this presentation, we will discuss the recent progress of this research project.

Keywords: Cobalt Heterogeneous Catalysts; N-Doped Carbon; Nitrene Insertion; Sulfonamide; Radical Reaction

単原子触媒 (SACs) は、金属原子が単一原子レベルで担体上に分散した構造を持つ不均一系触媒である。均一系触媒の高い触媒活性と不均一系触媒の安定性、回収・再使用性を兼ね備える触媒として期待され、近年注目されている¹⁾。

有機アジド化合物を基質とする C–H ニトレン挿入反応は、C–N 結合を形成するうえで窒素のみが副生する原子効率の良い有用な手法である²⁾。SACs はこれまでにカルベン挿入反応に利用されてきたが、ニトレン挿入反応への応用は十分に検討されていない。そこで、当研究室で報告された SAC 調製方法を参考に³⁾、ZIF-8 を窒素源として用いた窒素ドーブカーボン担持コバルト触媒を開発し、C–H ニトレン挿入反応へと応用した。様々な検討を行った結果、種々のスルホンアジドを基質とする分子内 C–H ニトレン挿入反応が高収率で進行することがわかった。本講演では、これらの検討の詳細について報告する。



1) You, B.; Tang, C. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 4142.

2) Zhang, X. P. *et al. Org. Lett.* **2007**, *9*, 4889.

3) Yasukawa, T.; Kobayashi, S. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 11939.

フローマイクロリアクター中での有機硫黄置換基を持つリチウムカルベノイドの反応制御

(北大院理¹・セントラル硝子株式会社²) ○和田 崇斗¹・牟田健祐^{1,2}・土橋祐太¹・岡本 和紘¹・永木 愛一郎¹

Reaction Control of Lithium Carbenoid Containing Sulfur Substituents in Flow Microreactor
(¹Department of Chemistry, Faculty of Science, Hokkaido University, ²Central Glass Co., Ltd.)
○Shuto Wada,¹ Kensuke Muta,^{1,2} Yuta Tsuchihashi,¹ Kazuhiro Okamoto,¹ Aiichiro Nagaki,¹

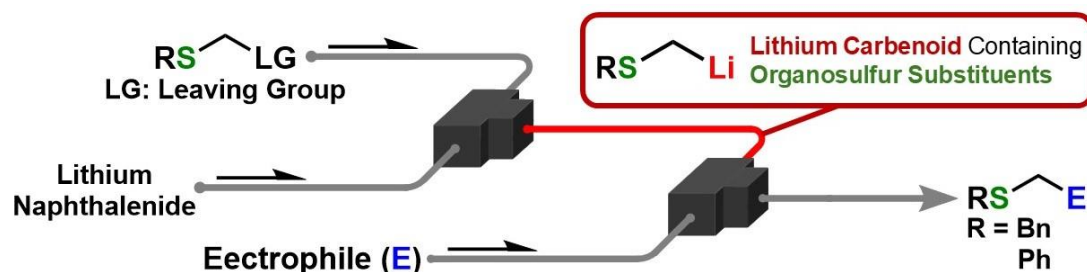
Carbenoids are active species that have a leaving group and a metal on the same carbon. Alkali metal carbenoids are difficult to handle because they rapidly decompose by side reactions such as conversion to carbenes when the leaving group and the metal are desorbed. For such unstable reactive species, our group has achieved their fast generation and utilization before decomposition using flow microreactors.

In this study, we focused on carbenoids with organosulfur substituents, especially benzylthio or phenylthio groups. We have succeeded in introducing organosulfur substituents to electrophiles by using reductive lithiation with lithium naphthalenide to generate reactive species at high speed in a flow microreactor and reacting them with electrophiles before decomposition. Thus, the present development provides the introduction of a thiol unit to various electrophiles through deprotection of benzylthio group or two-step methylene modification by lithiation of phenylthio group.

Keywords : flow microreactor; carbenoid; organosulfur substituents

カルベノイドは脱離基と金属が同一炭素上に結合した構造を持つ活性種である。アルカリ金属をもつカルベノイドは、脱離基と金属が脱離することで速やかにカルベンが生成するなどの副反応により分解するため取り扱いの難しい活性種である。このような不安定活性種に対して、当研究室ではフローマイクロリアクターを用いて高速な発生と分解前の利用を達成してきた。

本研究では脱離基として有機硫黄置換基、特にベンジルチオ基またはフェニルチオ基を持つカルベノイドに着目した。リチウムナフタレニドによる還元的リチオ化を用いてフローマイクロリアクター中で高速に活性種を発生させ、分解前に求電子剤と反応させることで求電子剤へ有機硫黄置換基を導入することに成功した。これにより、ベンジルチオ基の脱保護によるチオール導入やフェニルチオ基のリチオ化による二段階のメチレン修飾が可能となる。



フローインライン分析を活用した自動滴定による超分子相互作用の定量

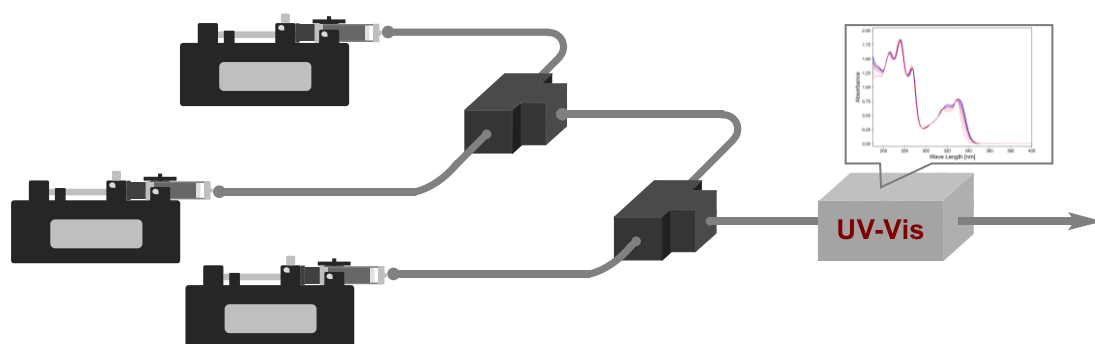
(北大院理¹) ○富手 響介¹・宮岸 拓路¹・永木 愛一郎¹

Automated Flow Inline Titration System for the Evaluation of Supramolecular Interactions
(¹*Department of Chemistry, Faculty of Science, Hokkaido University*) ○Kyosuke Tomite¹,
Hiromichi V. Miyagishi¹, Aiichiro Nagaki¹

The evaluation of intermolecular interactions is essential for supramolecular chemistry. Typically, binding constants are determined through titration experiments using NMR or UV-Vis spectroscopy, and thermodynamic parameters such as enthalpy and entropy are evaluated through variable temperature measurements. The selection of an appropriate binding model requires a sufficient amount of titration data. However, conventional titration experiments often face challenges in providing detailed insights into the binding model due to limited data. In this study, we developed an automated system for titration experiments with multiple degrees of freedom, utilizing a flow-in-line analysis method. This system enables faster and more efficient evaluation of intermolecular interactions with reduced manual labor.

Keywords : *host-guest chemistry, flow reactor, automation, titration*

超分子化学において、分子間相互作用の定量は必要不可欠な技術である。分子間相互作用を表す会合定数は一般に NMR や UV-Vis を用いた滴定実験により計測され、温度可変測定と併用することで結合エンタルピー、エントロピーなどの熱力学的に重要な情報を得ることが可能となる。このような会合定数の決定においては、十分なデータ数を用意することで適切なモデルを選定することが必要となる。しかしながら、従来の滴定実験手法では溶液調製を人力で行うためスループットに限界があり、限られたデータ量での議論になる場面が多く存在する。本研究では、フローインライン分析により滴定実験を自動化することで、多自由度の滴定実験を高速化・省力化することに成功した。



ジアリール銅種のフロー発生と酸化的カップリングにおける反応挙動の探索

(北大院理) ○蛭澤 瑠架・岡本 和紘・永木 愛一郎

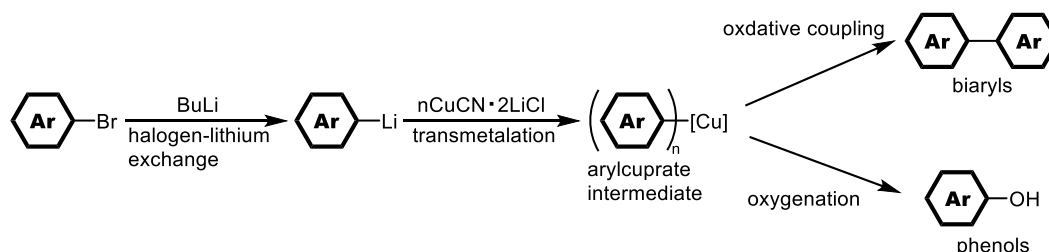
Flow Generation of Diarylcopper Species and Exploration of Their Reaction Behavior in Oxidative Coupling (*Faculty of Science, Hokkaido University*) ○Ruka Ebisawa, Kazuhiro Okamoto, and Aiichiro Nagaki

Biaryl compounds, synthesized by C-C bond formation reactions, are important building blocks of functional materials and natural products, and the development of simple and environmentally benign reactions for the preparation of biaryls has been a subject of intense research. The synthesis of biaryls has been extensively studied, starting with the classical Ullmann coupling. Meanwhile, oxidative dimerization of organometallic species has emerged as another option. However, the detailed structures and mechanism of the intermediates in the reaction have not been studied sufficiently. In this study, we explored the reaction behavior of arylcopper intermediates by varying the equivalent amount of copper reagents and the reaction time with copper. In fact, oxidative coupling of arylcopper species with different equivalents of copper reagents selectively yielded biaryls and phenols. Furthermore, short-lived aryllithium species containing bromo, cyano, and nitro substituents were successfully controlled under fast flow conditions, despite the instability after transmetalation giving organocopper species.

Keywords : *flow microreactor; organocopper reagents; biaryls*

C-C 結合形成反応によって合成されるビアリール化合物は、機能性材料や天然物の重要な構成要素であり、ビアリールの調製のための簡単で環境に優しい反応の開発は、熱心な研究の対象となっている。ビアリールの合成は、古典的なウルマンカップリングから始まり、幅広く研究されてきたが、現在是有機金属種の酸化的二量化が別の選択肢として浮上している。しかしながら、反応における詳しい中間体の構造や機構は分かっていない。そこで本研究では、銅試薬の当量や銅との反応時間を変えることにより、アリール銅中間体の反応挙動を探索した。

実際に、アリール銅の酸化的カップリングを、銅試薬の当量を変えて行った場合、ビアリールとフェノールが選択的に得られた。さらに、ブロモ、シアノまたはニトロ基を含む短寿命のアリールリチウム種を、有機銅種を与えるトランスメタル化後の不安定性にもかかわらず、高速フロー条件下で制御することに成功した。



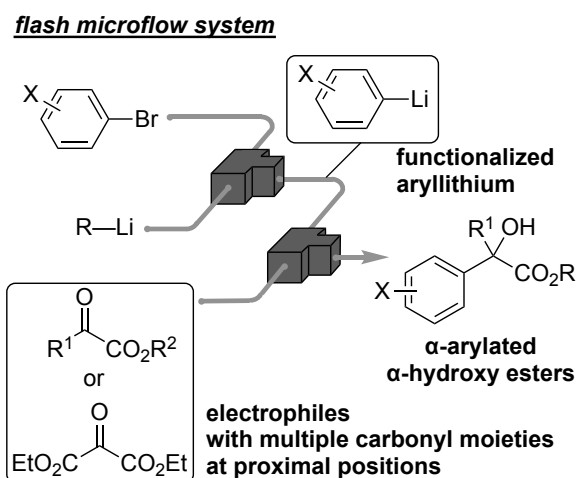
Efficient and Selective Transformations of α -Keto Esters into α -Arylated α -Hydroxy Esters Using Continuous-Flow System

Mohammad S. Qenawy, Prof. Kazuhiro Okamoto, and Prof. Aiichiro Nagaki

*Department of Chemistry, Faculty of Science
Hokkaido University*

Keywords: organolithium compounds; α -keto esters; α -hydroxy esters; flow microreactor

This research explores the selective reactions of organolithium reagents with α -keto esters using a flow microreactor system. The study highlights the influence of precise temperature control and rapid mixing on enhancing reaction yield and selectivity. By optimizing conditions for aryllithium reagents bearing electrophilic functional groups and α -keto esters, the system demonstrated superior performance over traditional batch methods. This method efficiently minimized byproduct formation, providing high yields and excellent selectivity for sterically hindered substrates. The flow microreactor thus offers an innovative platform for complex organometallic transformations.



エボカルセトの連続合成を指向した連続フローN-アリール化反応

(東大院理¹・東大院理 GSC 社会連携講座²) ○坂本梨緒¹・石谷暖郎²・小林修^{1,2}

Continuous-flow N-arylation Reaction Toward Synthesis of Evocalcet

(¹School of Science, ²GSC Social Cooperation Laboratory, The Univ. of Tokyo)

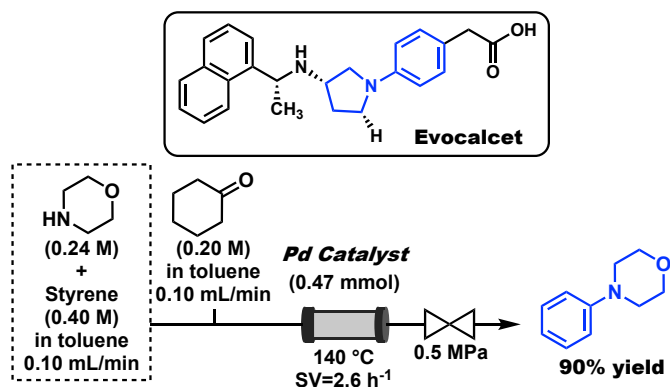
○Rio SAKAMOTO,¹ Haruro ISHITANI,² Shū KOBAYASHI^{1,2}

Since sequential and continuous-flow synthesis is advantageous for on-demand manufacturing, it can be an efficient method for the synthesis of drug candidates when combined with late-stage derivatization. Aiming at the sequential synthesis and sequential derivatization of evocalcet, the calcium receptor agonist, we investigated the hydrogen-transfer N-arylation reaction between secondary amines and cyclohexanone. Heterogeneous Pd catalysts prepared from PdCl₂ as a precursor and activated carbon-calcium phosphate composite as a support material showed high activity under continuous-flow conditions. The corresponding N-arylated product was obtained in about 90% yield under the conditions of SV = 3 h⁻¹ in the model studies. This activity was superior to the reported commercial Pd(OH)₂ on carbon¹ especially at the higher SV conditions.

Keywords: Heterogeneous Catalyst; Palladium; Arylation Reaction; Continuous-flow Reaction; API Synthesis

連結・連続フロー合成はオンデマンド製造に有利であり、後期誘導体化と組み合わせることにより、多様な医薬品候補化合物を効率的に合成するプロセスとなり得る。本研究はカルシウム受容体作動薬エボカルセトの連続合成と連続誘導体化を目的とし、まず連続合成の鍵段階を検討した。鍵段階の一つである、2級アミンとシクロヘキサノンとの水素移動型 N-アリール化反応をモデル基質を用いて検討したところ、PdCl₂を前駆体とし、活性炭-リン酸カルシウム複合体を担体とした不均一系 Pd 触媒が、連続フロー条件で高い機能を発揮することを明らかにした。比較実験では、SV = 3 h⁻¹ 条件下、約 90% の収率で対応する N-アリール化体を得ることができた。特に高 SV 条件では、報告されている Pd(OH)₂/炭素触媒¹を用いた場合よりも優れていた。

講演では、この触媒作用を利用した、エボカルセト前駆体の連続合成、エボカルセトの原料となるピロリジン誘導体のフロー合成検討結果も併せて述べる。



1) Ichitsuka, T. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 15891.

レナリドミドの連続合成を指向した環状イミドおよびラクタム合成

(東大院理¹・東大院理GSC社会連携講座²) ○降矢裕一¹・石谷暖郎²・小林修^{1,2}

Cyclic Imide and Lactam Synthesis for the Continuous-Flow Synthesis of Lenalidomide

(School of Science¹ and GSC Social Cooperation Laboratory², The Univ. of Tokyo)

○Yuichi FURIYA,¹ Haruro ISHITANI,² Shū KOBAYASHI^{1,2}

Lenalidomide is an analogue of thalidomide and has been attracting attention in recent years for its potent anticancer activity, and efforts are being made to develop drug candidates with high pharmacological selectivity through derivatization. Flow synthesis, which is the focus of us, has advantages in terms of productivity, safety, and reproducibility compared to batch synthesis, and may contribute to the stable supply of pharmaceuticals. In addition, by combining it with continuous late-stage derivatization, it can be applied to various structural diversifications. This study focused on establishment of a suitable route for continuous-flow synthesis of lenalidomide. First, in batch investigations, we confirmed that the lactam moiety of lenalidomide could be synthesized by substitution reaction between readily available 2-bromomethyl-3-nitrobenzoate and an amine, followed by hydrogenation of the resulting nitrolactam. By optimizing the solvent system, we identified conditions that prevented salt precipitation, enabling a continuous-flow catalytic hydrogenation reaction. This allowed for the efficient synthesis of the desired aminolactam.

Keywords: Lenalidomide, Sequential Synthesis, Heterogeneous Catalyst, Continuous-flow Reaction

サリドマイドの誘導体であるレナリドミドは、近年その強力な抗がん作用が注目を集めており、様々な誘導体化により薬理選択性の高い薬剤の開発に取り組まれている。当研究室で重点的に取り組んでいるフロー合成は、バッチ合成と比較し、生産性、安全性、再現性において有利で、連続的な後期誘導体化と組み合わせることにより、多様な構造変換に応用できると考えられる。本研究は、レナリドミドの連続フロー合成に適したルートの確立を目的とし、種々検討を行った。まず、バッチ反応において、レナリドミドのラクタム部位は、入手容易な2-ブロモメチル-3-ニトロ安息香酸エステルとアミンとの置換・環化反応、および生成するニトロラクタムの水素化により合成できることを確認した。この反応を連続フロー系に展開したところ、ラクタム化の際に生成する塩を析出させることなくフローを進行させ、連続フロー触媒の水素化反応と連結することで目的の水素化体を得る条件を見つけた。

