

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) 15:55 ~ 17:15 ■ [F]2402(第4学舎 2号館 [4階] 2402)

[[F]2402-1vn] 15. 有機化学—脂肪族・脂環式化合物, 新反応技術

座長: 森山 克彦、齋藤 由樹

◆ 日本語

15:55 ~ 16:05

[[F]2402-1vn-01]

酸触媒の活性点の切り替えに基づくインダン類の分岐合成

○大川 広登¹、高須賀 川崎 智子¹、森 啓二¹ (1. 東京農工大学)

◆ 日本語

16:05 ~ 16:15

[[F]2402-1vn-02]

化学選択的なヒドリド移動の連続系に基づく二重C(sp³)-H結合官能基化反応の開発○菊地 結衣^{1,2}、長岐 潤¹、高須賀(川崎) 智子¹、森 啓二¹ (1. 東京農工大学、2. 工学部)

◆ 日本語

16:15 ~ 16:25

[[F]2402-1vn-03]

トレースレス活性化基戦略の活用による分子内redox反応の革新: 多環性炭素縮環構築骨格への応用

○松野 昂之¹、酒井 暖¹、高須賀(川崎) 智子¹、森 啓二¹ (1. 東京農工大学)

◆ 日本語

16:25 ~ 16:35

[[F]2402-1vn-04]

シリルルイス酸触媒を用いた5-endo-tet型酸化的遠隔位アリール転位反応

○亀田 紘樹¹、森山 克彦¹ (1. 千葉大院理)

◆ 日本語

16:35 ~ 16:45

[[F]2402-1vn-05]

二官能性チオウレア触媒による不斉1,3-ジオキサン合成

○小野 裕介¹、松本 晃²、下澤 渉¹、浦口 大輔¹、浅野 圭佑¹ (1. 北大触媒研、2. 金沢大院薬)

◆ 日本語

16:45 ~ 16:55

[[F]2402-1vn-06]

リン酸ジエステルの触媒的ワンポット合成法の開発

○今野 太郎¹、Dario Mrdović¹、鈴木 健太²、齋藤 由樹¹、小林 修¹ (1. 東京大学大学院理学系研究科、2. 東京化成工業株式会社)

◆ 日本語

16:55 ~ 17:05

[[F]2402-1vn-07]

触媒的リン酸化反応を用いたオリゴヌクレオチド合成

○鈴木 健太¹、Dario Mrdović²、今野 太郎²、齋藤 由樹²、小林 修² (1. 東京化成工業株式会社、2. 東京大学)

◆ 日本語

17:05 ~ 17:15

[[F]2402-1vn-08]

金属機能とハロゲン結合を融合する*anti*選択的触媒的不斉Henry反応

○岩間 英賢¹、荒井 孝義¹ (1. 千葉大院理)

酸触媒の活性点の切り替えに基づくインダン類の分岐合成

(東農工大院工) ○大川 広登・高須賀 (川崎) 智子・森 啓二

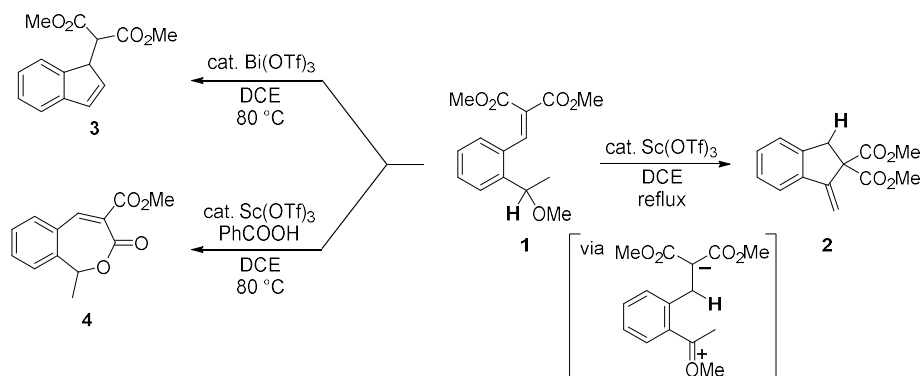
Divergent synthesis of indanes by switching of Lewis acid catalysis (*Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology*) ○Hiroto Okawa, Tomoko Kawasaki-Takasuka, Keiji Mori

Recently, we have been concentrating on the development of novel molecular transformation based on hydride shift-mediated C(sp³)-H bond functionalization (internal redox reaction). In this method, an electronic assistance is important for the promotion of hydride shift and an alkoxy group is the effective choice. In the course of our studies of alkoxy group promoted [1,4]-hydride shift process, we accidentally found the divergent synthetic system to indanes and benzoxepines by switching of acid catalysis. When a benzyldiene malonate having methoxy group at benzylic position was treated with a catalytic amount of Sc(OTf)₃, [1,4]-hydride shift/cyclization followed by elimination of methoxy group proceeded successively to afford *exo*-methylene-type indanes. On the other hand, indanes with different substitution pattern were obtained by employing Bi(OTf)₃ as an acid catalyst. In addition, we found that synthesis of benzoxepines was possible by the combination of Sc(OTf)₃ and benzoic acid.

Keywords : Hydride shift; Lewis acid; C(sp³)-H bond functionalizations; indanes

近年当研究室では、ヒドリド転位型 C(sp³)-H 結合官能基化法の開発に精力的に取り組んでいる。今回、ベンジル位にアルコキシ基を持つベンジリデンマロナートを用いた[1,4]-ヒドリド転位を介する分子変換法の開発の途上で、酸触媒の切り替えにより置換様式の異なるインダン類およびベンゾオキセピン類への分岐合成が可能となることを見出したので報告する。

ベンジリデンマロナート **1** の 1,2-ジクロロエタン溶液に対して触媒量の Sc(OTf)₃ を作用させると、当初想定していた[1,4]-ヒドリド転位/環化、それに続くメトキシ基の脱離反応が進行したエキソメチレン型インダン **2** が良好な収率で得られた。興味深いことに、酸触媒として Bi(OTf)₃ を用いた場合や、Sc(OTf)₃ に当モル量の安息香酸を添加した場合には、[1,4]-ヒドリド転位は進行せず、置換様式の異なるインダン **3** およびベンゾオキセピン **4** を与えた。



化学選択的なヒドリド移動の連続系に基づく二重 C(sp³)-H 結合官能基化反応の開発

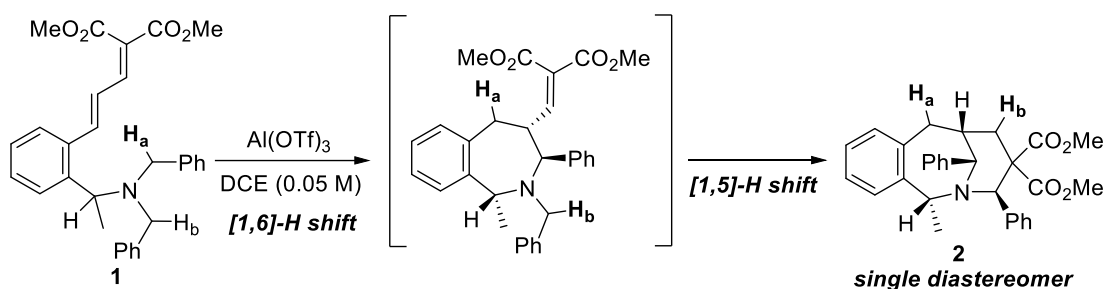
(東農工大工) ○菊地結衣・長岐 潤・高須賀(川崎)智子・森 啓二

Double C(sp³)-H Bond Functionalization Involving Chemoselective Hydride Shift Sequence
(Faculty of engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology) Yui Kikuchi, Jun Nagaki, Tomoko Kawasaki-Takasuka, Keiji Mori

Recently, we have successfully developed a double C(sp³)-H bond functionalization reaction based on the sequential utilization of hydride shift mediated C(sp³)-H bond functionalization. Herein, we want to report a novel type of double C(sp³)-bond functionalization involving quite rare, chemoselective hydride shift sequence. When a cinnamylidene malonate having 1-aminoethyl group at *ortho* position was treated with a catalytic amount of Al(OTf)₃ in refluxing 1,2-dichloroethane, a [1,6]-hydride shift of benzylic hydrogen on *N*-benzyl group and a [1,5]-hydride shift of benzylic hydrogen on another *N*-benzyl group occurred successively to afford bicyclo[4.3.1]decane as single diastereomer.

Keywords : hydride shift; C-H bond functionalization; heterocyclic compound; Lewis acid catalyst; diastereoselective reaction

近年、我々はヒドリド移動型 C(sp³)-H 結合官能基化の連続利用による二重 C(sp³)-H 結合官能基化反応の開発に成功している^{1),2)}。“C(sp³)-H 結合の二連続官能基化”と“複雑な縮環骨格の構築”という、分子変換法としての斬新性と骨格構築法としての有用性を兼ね備えた合成手法である。今回、ほとんど実現例のない連続的な化学選択的ヒドリド転位に基づく反応の開発に成功したので報告する。すなわち、オルト位に1-アミノエチル基を持つシンナミリデンマロナート **1** の1,2-ジクロロエタン溶液に対して触媒量の Al(OTf)₃ を加えて加熱すると、*N*-ベンジル基上のベンジル位水素(H_a)の[1,6]-ヒドリド転位と異なるベンジル基上のベンジル位水素(H_b)の[1,5]-ヒドリド転位が連続的に進行し、ビスクロ[4.3.1]デカン類 **2** が単一のジアステレオマーとして得られた。



1) Mori, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, 95, 296.

2) Mori, K.; Okawa, H. *Tetrahedron Lett.*, **2022**, 110, 154178.

トレースレス活性化基戦略の活用による分子内 redox 反応の革新：多環性炭素縮環骨格構築への応用

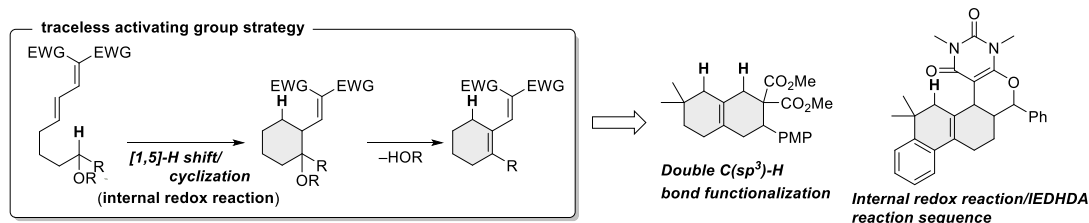
(東農工大院工) ○松野 昂之・酒井 暖・高須賀(川崎) 智子・森 啓二

Innovation of internal redox reaction by traceless activating group strategy: application to the construction of fused-carbocycles (*Graduate School of Engineering, Tokyo University of Agriculture and Technology*) ○Takayuki Matsuno, Dan Sakai, Tomoko Kawasaki-Takasuka, Keiji Mori

Recently, we have developed a hydride shift mediated $C(sp^3)$ -H bond functionalization (internal redox reaction). This method has several useful features such as no need of transition metal catalysts, and construction of fused-heterocycles. Although extension of this system to challenging double $C(sp^3)$ -H bond functionalization by sequential utilization of internal redox process have been achieved, we could only show its effectiveness to the formation of heterocycles. Herein we want to report an effective approach to fused-carbocyclic skeleton via double $C(sp^3)$ -H bond functionalization. The key to achieving this goal was the employment of “traceless activating group strategy”, in which an alkoxy group, a promoter of hydride shift, is disappeared after the event. Application of this strategy to internal redox reaction/hetero Diels-Alder reaction sequence will also be discussed.

Keywords : *C-H bond functionalization; sequential reaction; traceless activating group strategy; construction of polycycles*

近年、我々はヒドリド転位を介する $C(sp^3)$ -H 結合官能基化による分子内 redox 反応の開発に成功した。本手法は従来の $C-H$ 結合官能基化で多用されてきた遷移金属触媒を必要としない、複雑な縮環骨格の構築を可能とする、などの特徴を持つ有用な合成手法である。最近では分子内 redox 反応を連続的に利用することで、二重 $C(sp^3)$ -H 結合官能基化に発展させることにも成功したが、ヘテロ原子の隣接位の官能基化であるためにヘテロ環構築に限定的であった¹⁾。今回、ヒドリド転位の駆動力となるヘテロ原子を反応後に脱離させる“トレースレス活性化基戦略”を利用することで、二重 $C(sp^3)$ -H 結合官能基化による多環性炭素縮環骨格の構築に成功した。さらにこの戦略を、分子内 redox 反応と逆電子要請型ヘテロ Diels-Alder 反応の連続系へと展開することにも成功したので合わせて報告する。



- 1) Mori, K, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2022**, 95, 296.

シリルルイス酸触媒を用いた 5-endo-tet 型酸化的遠隔位アリール転位反応

(千葉大院理) ○亀田 紘樹・森山 克彦

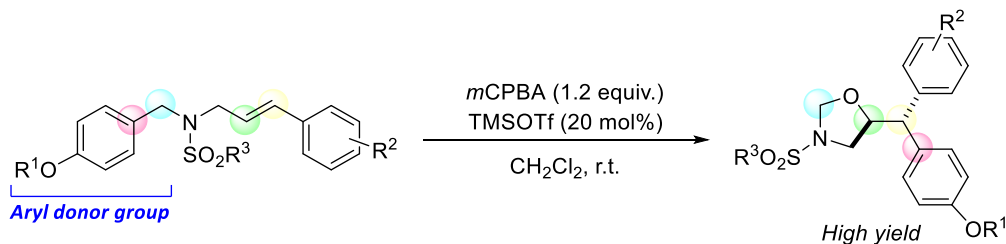
Silyl Lewis acid-catalyzed 5-endo-tet type Oxidative Remote Aryl Rearrangement (*Graduate School of Science, Chiba University*) ○Hiroki Kameda, Katsuhiko Moriyama

Rearrangement has been utilized as one of the ways of functionalization with high atom economy. Compared to the 1,2-rearrangements, the remote rearrangements are intriguing but less versatile. On the other hand, arylation reactions involving C-C bond formation can introduce aryl groups at specific positions. However, most of these reactions rely on transition metal catalysts and activating functional groups, posing challenges from a green chemistry perspective. In this work, we developed the silyl Lewis acid-catalyzed oxidative remote aryl rearrangement of *N*-cinnamyl-*N*-alkoxybenzylsulfonamides with an oxidant to furnish the diaryloxazolidine derivatives in high yield, and the oxazolidine derivatives could be converted to 1,2-amino alcohol derivatives which are used as pharmaceutical intermediates.

Keywords : Arylation; Epoxidation; Oxazolidine; Lewis acid catalyst; Remote rearrangement

転位反応は原子効率の高い官能基導入法の 1 つとして利用されており、その多くが軌道相互作用に基づく 1,2-転位反応である。最近、分子内にある遠隔位の適切な位置に転位させる遠隔位転位反応(1,n-転位反応)が興味を集めているが、汎用性が低いままである。一方、鈴木カップリング反応を代表とした炭素-炭素結合形成によるアリール化反応は、適切な位置に芳香環を導入できるが、遷移金属触媒及び活性官能基を必要とするため、グリーンケミストリーの観点において課題が残る。今回我々は、保護基として用いられる *p*-アルコキシベンジル基を芳香族官能基供与体として利用するアリール化反応に着目し、シリルルイス酸触媒を用いた *N*-シンナミル-*N*-アルコキシベンジルスルホンアミドの酸化的遠隔位アリール転位反応を検討した。

実際に、*N*-シンナミル-*N*-(4-メトキシベンジル)トシルアミドに触媒量の TMSOTf 存在下、*m*CPBA をジクロロメタン中で室温で反応させたところ、目的のジアリールオキサゾリジン誘導体が高収率で得られた。また、本反応はエポキシ化反応に続く 5-endo-tet 型遠隔位アリール転位で進行することがわかった。さらに、本反応で得られたオキサゾリジン誘導体は医薬品の中間体として利用される 1,2-アミノアルコール誘導体へと容易に変換することができた。



二官能性チオウレア触媒による不斉 1,3-ジオキサン合成

(北大触媒研¹・金沢大院薬²)

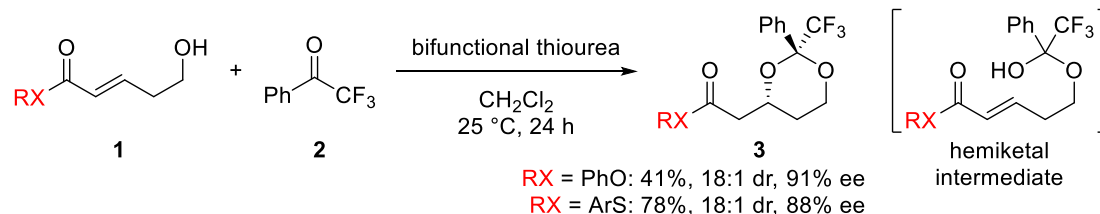
○小野 裕介¹・松本 晃²・下澤 渉¹・浦口 大輔¹・浅野圭佑¹

Asymmetric 1,3-Dioxane Synthesis with Bifunctional Thiourea Catalysts

(¹*Institute for Catalysis, Hokkaido University*, ²*Institute of Medical, Pharmaceutical, and Health Sciences, Kanazawa University*) ○Yusuke Ono,¹ Akira Matsumoto,² Sho Shimozaawa,¹ Daisuke Uruguchi,¹ Keisuke Asano¹

Optically active 1,3-diols are found in a number of pharmaceutically-relevant compounds, and hemiacetalization/oxy-Michael addition cascade reactions are known as one of efficient methods for their stereoselective synthesis. However, no catalytic enantioselective reaction of carboxylic acid derivatives as a Michael acceptor has been reported. In this study, catalytic asymmetric hemiketalization/oxy-Michael addition cascade reactions were developed using phenyl trifluoromethyl ketone as a carbonyl reagent with chiral bifunctional thiourea catalysts. The reactions proceeded in good yields with high enantio- and diastereoselectivities. In particular, this method was applicable to δ -hydroxy- α,β -unsaturated ester and thioester, thereby leading to efficient synthesis based on the high oxidation states of carboxylic acid derivatives. **Keywords** : 1,3-Diol; α,β -Unsaturated Carboxylic Acid Derivative; Trifluoromethyl Ketone; Bifunctional Thiourea Catalyst

光学活性な 1,3-ジオール構造は天然物や医薬品に広く存在しているため、1,3-ジオール構造の効率的な構築手法の開発は重要である。特に、 α,β -不飽和カルボニル部位を有するアルコールとアルデヒドから生成するヘミアセタールの分子内オキシマイケル付加により 1,3-ジオキサンを与える反応は、アセタール保護された 1,3-ジオール構造を高ジアステレオ選択的に構築する手法になる¹⁾。一方で所属研究室は、キラルリン酸触媒を用いて α,β -不飽和ケトンとアルデヒドから光学活性 1,3-ジオキサンを与える触媒的不斉反応を過去に報告した²⁾。しかし、酸化度が高いため合成化学的に有用だがマイケル受容体としての反応性は低い α,β -不飽和エステルを基質として用いるとリン酸触媒も関与した脱水反応が優先して起こり、目的の環化体は得られなかった。そこで、同様の副反応を抑制するために酸性度を抑えた穏和な触媒が適していると考え、二官能性チオウレア触媒に注目した。さらに、チオウレア触媒はリン酸触媒より活性が低いため、求電子性の高いトリフルオロメチルケトンを用いてヘミケタール中間体の濃度を高めることで反応を促進する方法を着想した。これらの反応設計に基づき今回新たに、二官能性チオウレア触媒を用いた不斉 1,3-ジオキサン合成法を開発した。本反応は高い立体選択性で進行し、基質として α,β -不飽和ケトンだけではなくカルボン酸誘導体 **1** も適用できることを明らかにした。



1) Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2446.

2) Matsumoto, A.; Asano, K.; Matsubara, S. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11693.

リン酸ジエステルの触媒的ワンポット合成法の開発

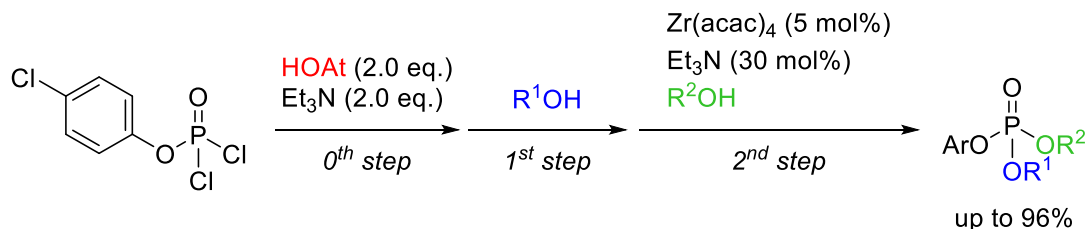
(東大院理) ○今野 太郎・Dario Mrdović・鈴木 健太・齋藤 由樹・小林 修

Development of a Catalytic One-pot Synthesis of Phosphate Diesters (School of Science, The Univ. of Tokyo) ○Taro KONNO, Dario MRDOVIĆ, Kenta SUZUKI, Yuki SAITO, Shū KOBAYASHI

Phosphate diester is the backbone structure of oligonucleotides. To synthesize oligonucleotide therapeutics, which are recently gathering attention as a new modality, it is crucial to construct this part in an efficient and environmentally friendly manner. However, the mainstream of synthetic method, namely the phosphoramidite method, can only achieve linear extension and produces a large amount of waste. To address this issue, we previously developed catalytic activation of the P=O bond in P(V) reagents by Lewis acid catalysts to achieve phosphorylation of two different alcohols.^[1,2] This research focused on the development of one-pot synthesis of asymmetric phosphate diesters based on the previous findings. We discovered that additional base had a crucial role in maintaining the catalytic ability. The investigation of substrate scope revealed that not only various alcohols but also amines could afford the products in high yields. The presentation will be delivered for detailed investigations and results.

Keywords: Phosphate Ester; Lewis Acid Catalyst; Zirconium Complex; One-pot Synthesis; Transesterification

リン酸ジエステル構造は、オリゴヌクレオチドの骨格構造の一部である。近年注目されている核酸医薬の合成においては、この構造をいかに効率よく、廃棄物を出さずに構築するかが課題となる。しかし、現在の主流であるホスホロアミダイト法は原理的に直線的合成に限られるうえ、大量の廃棄物が発生する。これに対して、我々は五価リン化合物の P=O 結合がルイス酸触媒によって活性化できることを見だし^[1,2]、液相での収束的・触媒的な非対称リン酸エステル合成が可能であることを示した。今回、我々はこの手法をもとに、リン酸ジエステルのワンポット合成法の開発を試みた。検討の結果、ワンポット条件においてはルイス酸触媒の活性を維持するために、触媒量の塩基の添加が重要であることが明らかになった。また、基質適用範囲の検討では、幅広い一級・二級アルコールに加え、アミン類のリン酸化も良好な収率で進行することを見いだした。講演では、これらの検討の詳細について報告する。



[1] 日本化学会第104春季年会、E1142-3vn-05、今野太郎・齋藤由樹・小林修

[2] 日本化学会第104春季年会、E1142-3vn-06、齋藤由樹・小林修

触媒的リン酸化反応を用いたオリゴヌクレオチド合成

(東京化成工業株式会社¹・東大院理²) ○鈴木 健太¹・Dario Mrdović²・今野 太郎²・齋藤 由樹²・小林 修²

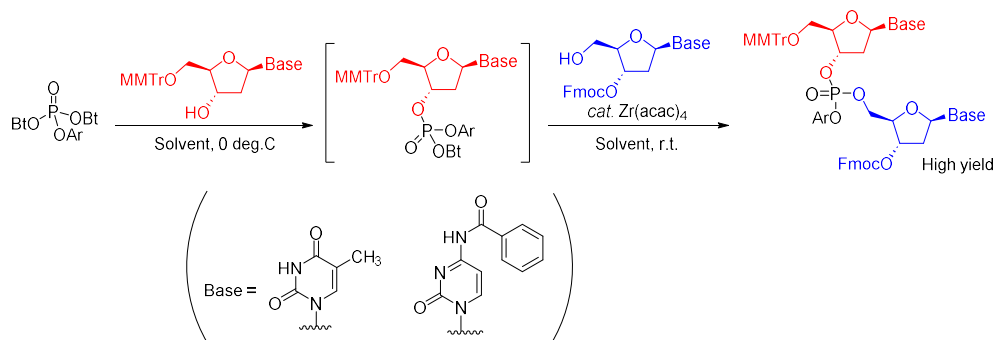
Synthesis of Oligonucleotides via Catalytic Phosphorylation (¹Tokyo Chemical Industry Co., Ltd., ²School of Science, The Univ. of Tokyo) ○Kenta SUZUKI,¹ Dario MRDOVIĆ,² Taro KONNO,² Yuki SAITO,² Shū KOBAYASHI,²

Oligonucleotide therapeutics have garnered increasing attention as a new drug modality. However, conventional industrial production requires large excesses of substrates, reagents, and activators, resulting in substantial amounts of waste. Therefore, the development of more efficient and environmentally benign synthetic methods is highly desired. We have recently discovered a novel reaction for the synthesis of asymmetric phosphate triesters. We found that in the presence of an organic base catalyst and a Lewis acid catalyst, two different alcohols react sequentially with a pentavalent phosphorus reagent to afford the desired product, reported the high-yielding synthesis of protected thymidine dimers.¹ In this study, we have further investigated the substrate scope of this reaction, and revealed that thymidine and cytidine dimers could be obtained in high yields via one-pot reactions using unprotected thymidine derivatives or benzoyl-protected cytidine derivatives.

Keywords : Phosphate Ester; Oligonucleotide Therapeutic; Phosphorylation; Nucleic Acid Synthesis; Deoxyribonucleic Acid

近年、オリゴヌクレオチド医薬品は、新たな創薬モダリティとして注目されている。しかしながら従来の工業的生産法では、過剰の基質・試薬や、活性化剤が必要で、多量の廃棄物が生じる。そのため、環境負荷の少ない、より効率的な合成法が求められている。我々は、有機触媒・Lewis酸触媒存在下、2種類のアルコールを逐次的に五価のリン酸化剤に作用させることで、非対称リン酸トリエステルを得る新規反応を見出し、第104回日本化学会春季年会において、保護チミジン二量体が高収率で得られることを報告した。今回は、さらなる基質適用範囲の拡大を目指し検討を行った。

検討の結果、核酸塩基が無保護のチミジン誘導体やベンゾイル基で保護されたシチジン誘導体を用いることで、チミジン二量体やシチジン二量体がワンポット反応条件下、高収率で得られることを明らかにした。



1) 齋藤 由樹・小林 修, 日本化学会 第104春季年会(2024), E1142-3vn-06, 2024年3月

金属機能とハロゲン結合を融合する *anti* 選択的触媒的不斉 Henry 反応

(千葉大院理) ○岩間英賢、荒井孝義

(Graduate School of Science, Chiba University) ○Hidesato Iwama, Takayoshi Arai

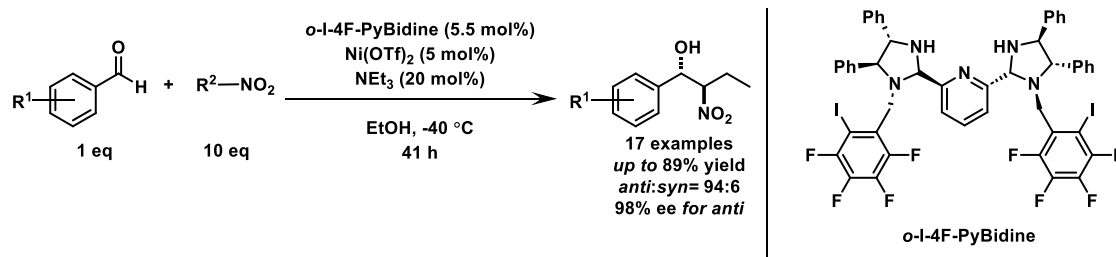
Halogen bond (XB) is a non-covalent interaction between a positive charge (σ -hole) on the halogen atom with Lewis base. Due to the directional character of halogen bond, it has been examined in the fields of material science and organic synthesis. In this study, we applied the XB to the metal catalyzed asymmetric reactions.

Our originally developed chiral bisimidazolidine pyridine (PyBidine) ligands have enabled wide range of metal-catalyzed asymmetric reactions. From the recent study, the substituent on the nitrogen atom of PyBidine showed significant role on the stereoselectivity and the catalytic activity. An *o*-I-4F-PyBidine ligand was newly designed for employing the XB effect for the metal-catalyzed Henry reaction. The *o*-I-4F-PyBidine-Ni(OTf)₂ catalyst established highly *anti*-selective asymmetric Henry reaction for a wide range of substrates.

Keywords : Asymmetric catalyst; Halogen bond; nitroaldol; Iodine; Nickel

ハロゲン結合は、ハロゲン原子が他の原子と共有結合した分子構造において、その共有結合の 180 度反対方向のハロゲン表面に生じる正電荷 (σ -ホール) とルイス塩基との非共有結合性相互作用である。当研究室ではこれまでに六員環遷移状態を経る不斉 Henry 反応において *syn*-選択的な反応を報告している¹⁾。本研究では配位子にハロゲン結合(XB)の Lewis 酸性を組み入れることで *anti*-選択的な Henry 反応の開発を目指した。

まず、当研究室が独自に開発したビスイミダゾリジンピリジン(PyBidine) 配位子²⁾にハロゲン結合能を導入するため、PyBidine のベンジル基をハロゲン結合ドナーとして機能する官能基に置換した分子(*o*-I-4F-PyBidine)を設計した。新たに合成した *o*-I-4F-PyBidine-Ni(OTf)₂ 錯体をジアステレオ選択的な不斉 Henry 反応へ適用したところ、既存の PyBidine-Ni(OTf)₂ 錯体よりも優れた触媒活性を示し、高い *anti*-選択性を発現することを見出した。その後、反応の条件最適化を経て幅広い基質範囲において高い *anti*-選択性とエナンチオ選択性を達成した(Scheme 1)。



Scheme 1. *o*-I-4F-PyBidine-Ni(OTf)₂-catalyzed *anti*-selective Henry reaction

参考文献

- 1) a) Arai, T.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3595-3597. b) Arai, T.; Joko, A.; Sato, K. *Synlett* **2015**, 209-214.
- 2) Arai, T.; Mishiro, A.; Yokoyama, N.; Suzuki, K.; Sato, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5338-5339.