

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

📅 2025年3月26日(水) 13:00 ~ 14:30 🏢 ポスター会場A(第4学舎 4号館 [B1階] 4001)

[[PA]-1pm] 15. 有機化学—脂肪族・脂環式化合物, 新反応技術

🇯🇵 日本語

[[PA]-1pm-01]

パラジウム触媒を用いるシクロプロペンの選択的水素添加

○徳永 大樹¹、川合 遥彦²、石澤 茉ひる²、西井 良典² (1. 信州大学大学院、2. 信州大学)

🇯🇵 日本語

[[PA]-1pm-02]

マロン酸エステル誘導体を利用したクロマン-4-オン類の合成

○石川 慎吾¹、伊藤 駿²、長谷川 真士²、普神 敬悟¹ (1. 東京医科大学、2. 北里大学)

🇯🇵 日本語

[[PA]-1pm-03]

ビニルピリジンの位置選択的ヒドロ官能基化に有効な光レドックス触媒とルイス酸触媒による協働触媒系の開発

平田 翼¹、○高橋 有紀¹、寄神 宗美¹、波多野 学¹ (1. 神戸薬科大)

🇯🇵 日本語

[[PA]-1pm-04]

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およびアニリンの高化学選択的トリフリル化反応

平田 翼¹、○坂井 千沙都¹、木村 高岳²、富田 廉²、秋山 勝宏²、波多野 学¹ (1. 神戸薬科大、2. セントラル硝子株式会社)

🇯🇵 日本語

[[PA]-1pm-05]

N-フルオロスルホニルイミダゾールを用いるフェノールの高化学選択的フルオロスルホニル化反応

平田 翼¹、○庄野 真白¹、木村 高岳²、富田 廉²、秋山 勝宏²、波多野 学¹ (1. 神戸薬科大、2. セントラル硝子株式会社)

🇯🇵 日本語

[[PA]-1pm-06]

テトラゼンの構造-酸化還元特性相関研究

○齋藤 周¹、大城 彩里¹、笹野 裕介¹、岩渕 好治¹ (1. 東北大)

🇯🇵 日本語

[[PA]-1pm-07]

二種類の異なる金属が担持された酸化チタン光触媒が促す三成分連結型 α -第三級アミン合成○加藤 鴻太郎¹、森 彰吾^{2,3}、斎藤 進^{2,3} (1. 名大理、2. 名大IRCCS、3. 名大院理)

🇯🇵 日本語

[[PA]-1pm-08]

トリフルオロ乳酸を原料とした環状ラクチドの合成

○平井 玲緒¹、片桐 利真¹ (1. 東京工科大学)

🇯🇵 日本語

[[PA]-1pm-09]

酵素反応を用いた光学活性な香気物質の合成

○川崎 正志¹、岡田 卓哉²、田中 康雄³、豊岡 尚樹² (1. 富山県立大学、2. 富山大学大学院理工学研究科、3. 大洋香料株式会社)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-10]

非晶質性トリチル化糖および糖アルコールのカラムフリー精製法の開発と天然物合成への応用

姜 法雄¹、○井下 舜介¹、季白 修真¹、Vy Dong² (1. 神戸大、2. カルフォルニア大学アーバイン校)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-11]

新規チオウレア光触媒によるラジカル反応

○新井 啓¹、長原 穂佳¹、原口 卓巳¹、小林 史尚¹、江上 寛通¹、濱島 義隆¹ (1. 静岡県大)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-12]

 α -ケトアミドの選択的O-アルキル化反応

○小林 潤也¹、安江 舞花¹、山本 彩輝¹、溝田 功¹ (1. 三重大院工)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-13]

ジフルオロベンゾシクロブテノン誘導体の付加反応の検討

○小林 未咲希¹、小茂田 和希、杉石 露佳¹、網井 秀樹¹ (1. 群馬大院理工)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-14]

安息香酸類の位置選択的C(sp³)-Hアルキル化反応の開発

○後藤 祐希¹、佐野 颯¹、林 裕樹²、山下 賢二¹、濱島 義隆¹ (1. 静岡県立大学、2. 北海道大学)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-15]

 α -イミノエステルのラジカルC-付加を基盤とする極性転換四級 α -アミノエステル合成法の開発

○兼松 透也¹、溝田 功¹ (1. 三重大院工)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-16]

フッ素化ラクトンの合成を目指したアリールジフルオロ酢酸類の変換反応

○田中 みどり¹、杉石 露佳¹、網井 秀樹¹ (1. 群馬大院理工)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-17]

ジフルオロベンゾシクロブテノール類の開環とジエノフィルとの環化付加反応

○星 真緒¹、小茂田 和希、杉石 露佳¹、網井 秀樹¹ (1. 群馬大学)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-18]

 α -イミノケトンの極性転換反応

○江里口 拓美¹、溝田 功¹ (1. 三重大学)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-19]

BINOL-リン酸触媒によるトリフルオロメチルケトイミンのエナンチオ選択的Friedel-Craftsアルキル化反応における立体制御機構と窒素上の置換基効果

○山中 正浩¹、山野 国士¹、成田 千裕²、秋山 隆彦² (1. 立教大学、2. 学習院大学)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-20]

第三級アルコールのヒドロキシ基に導入したカルボニル基を有する保護基導入に伴う¹H NMR化学シフト変化

○平賀 良知¹、呂 保鶴¹、小田 遼太¹、高木 隆吉²、庭山 聡美³ (1. 広島工業大学大学院、2. 広島大学大学院、3. 室蘭工業大学大学院)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-21]

精製手法を考慮したフラーレン誘導体PCBMの改良合成法

○岩井 利之¹、河合 笙²、村田 理尚³、隅野 修平¹、松元 深¹、伊藤 貴敏¹ (1. 大阪技術研、2. 阪工大院工、3. 阪工大工)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-22]

新規酸協働型マンガン-サレン錯体を用いたオレフィンのエポキシ化

○岩尾 恭介¹、田島 春瑠乃¹、内田 竜也^{1,2,3,4} (1. 九大院理、2. 九大基幹、3. 九大カーボンニュートラル国際研究所、4. 科学技術振興機構)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-23]

新規非ヘム型ルテニウム触媒の開発とそのC-H酸化挙動

○岡崎 浩志¹、土居内 大樹¹、下田 菜々子¹、山下 和洋¹、内田 竜也^{1,2,3,4} (1. 九大院理、2. 九大基幹、3. 九大カーボンニュートラル国際研究所、4. 科学技術振興機構)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-24]

des-D-ring interphenylene型ビタミンD誘導体開発の展開

○伊部 公太¹、掘田 稜二、中田 春樹、大上 真由、岡本 専太郎¹ (1. 神奈川大学)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-25]

爆発性を有するヒドロキシルアミン誘導体代替となるアミノ化試薬を用いた炭素-窒素結合形成反応の開発

○兵藤 憲吾¹、武 宇浩¹、富家 唯深¹、井上 雅智¹、阪倉 翔太¹ (1. 近畿大学)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-26]

鉄塩/活性炭触媒を用いたスルフィドの連続フロー酸化反応

○藤田 賢一¹、岡本 康¹、松本 和弘¹、崔 準哲¹ (1. 産総研触媒化学融合研究センター)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-27]

第2族元素の水酸化物を触媒として用いたマイクロ波照射下におけるホルモース反応

○浅田 悠司¹、中畑 雅樹¹、香門 悠里¹、橋爪 章仁¹ (1. 阪大)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-28]

電解マイクロフローリアクターにおけるチオール-電子酸化を介した迅速チオール-エンクリック反応の開発

○山本 駆流¹、荒井 堅太¹ (1. 東海大)

◆ 日本語

[[PA]-1pm-29]

メカノケミカル法によるグリーンなテルピリジン合成法の開発

○二宮 美緒¹、荒木 加永子¹、榎村 真一¹ (1. エム・テック株式会社)

◆ 英語

[[PA]-1pm-30]

キラルIr錯体を用いるマイクロ波アシスト不斉酸化ラクトン化反応

○Li Jianing¹、蔣 瑞¹、周 大揚¹、朝野 芳織¹、佐古 真¹、有澤 光弘¹、鈴木 孝禎¹、鈴木 健之¹ (1. 大阪大学)

◆ 英語

[[PA]-1pm-31]

ハーフエステルより合成した高分子ライブラリー構築研究と合成高分子に見られる生物活性

○庭山 聡美¹、Barsukova Tatiana¹、Kommula Dileep¹ (1. 室蘭工業大学)

パラジウム触媒を用いるシクロプロペンの選択的水素添加

(信州大学大学院¹・信州大学²)

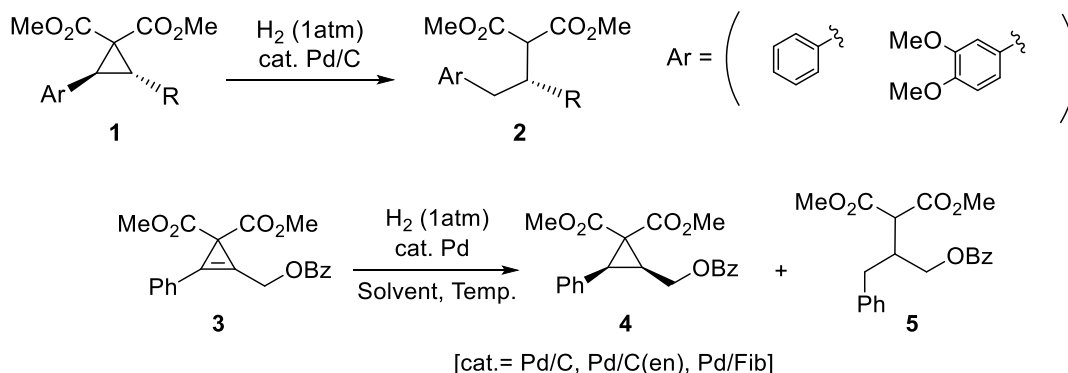
○徳永 大樹¹・川合 遥彦²・石澤 菜ひる²・西井 良典²

Selective hydrogenation of cyclopropenes using palladium catalyst under hydrogen atmosphere
(1Graduate School of Shinshu University, 2The Univ. of Shinshu) ○Taiki Tokunaga¹,
Haruhiko Kawai², Ishizawa Mahiru², Yoshinori Nishii²

We already reported the reductive ring-opening of multisubstituted cyclopropane **1** using palladium catalyst¹⁾. The ring-opening reaction includes carbon-carbon sigma bond cleavage. This time, we disclose the selective hydrogenation of cyclopropenes using palladium catalyst under hydrogen atmosphere to afford corresponding cyclopropanes without the ring-opening of cyclopropanes. We will report on the detailed investigation of the effects of a few protecting groups, benzene ring substituents, solvents, and the choice of palladium catalysts [Pd/C, Pd/C(en), Pd/Fib] on the reactivity to suppress the reductive ring-opening of cyclopropane **4** to afford ring-opened compound **5**.

Keywords : cyclopropane, cyclopropene, hydrogenation, ring-opening, palladium catalyst

我々は、すでにパラジウム触媒によるシクロプロパン **1** から開環体 **2** を与える還元的開環反応を報告している¹⁾。今回、1 気圧水素雰囲気下、ドナー・アクセプター (D-A) シクロプロペンのパラジウム触媒を用いる選択的水素添加によるシス置換 D-A シクロプロパンの合成を行った。本発表ではシクロプロパン **4** から開環体 **5** への還元的開環反応を抑えるために、溶媒および各種パラジウム触媒 [Pd/C, Pd/C(en), Pd/Fib] の選択による反応性への影響について詳細に検討を行った結果を報告する。また、各種保護基、ベンゼン環置換基と反応性についても報告する。



1) Y. Sone, Y. Kimura, R. Ota, T. Mochizuki, J. Ito, Y. Nishii, *Eur.J.Org.Chem.* **2017**, 2842-2847

マロン酸エステル誘導体を利用したクロマン-4-オン類の合成

(東京医大化¹・北里大理²) 石川 慎吾¹、伊藤 駿²、長谷川 真士²、普神 敬悟¹

Preparation of Chroman-4-ones Using Malonic Ester Derivatives

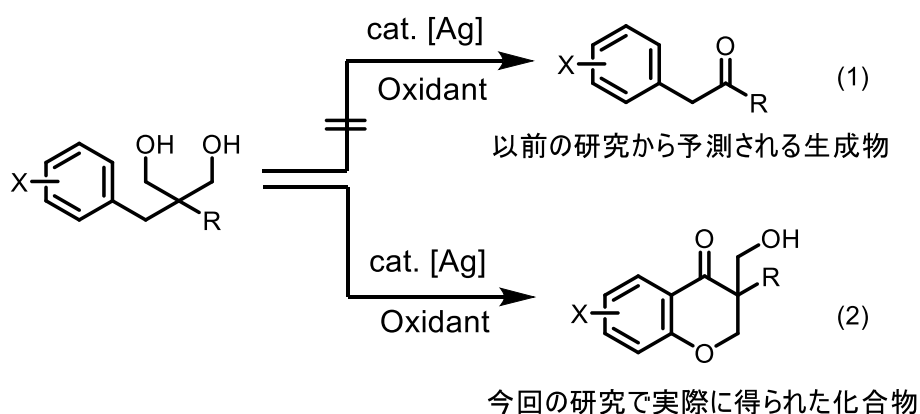
(¹Department of Chemistry, Tokyo Medical University, ²Graduate School of Science, Kitasato University) ○Shingo Ishikawa,¹ Shun Itou,² Masashi Hasegawa,² Keigo Fugami¹

Chroman-4-one is a fused ring of a benzene ring and 2,3-dihydro- γ -pyranone, which is one of the most well-known skeletons found in natural products and pharmaceuticals. Recently, we have found that 1,3-diols obtained by the reduction of malonate derivatives can be converted to carbonyl compounds by oxidation in the presence of silver salts and oxidants (1). In a similar manner, we have found that the use of malonic acid ester derivatives with benzyl groups gave chroman-4-one derivatives rather than carbonyl compounds as expected by previous studies. The reaction of the diol with a catalytic amount of silver nitrate and the ligand in the presence of the oxidant sodium persulfate gave the chroman-4-one derivative in about 50% yield.

Keywords : chroman-4-one; malonic ester; silver; catalyst; selective oxidation

クロマン-4-オンは、ベンゼン環と 2,3-ジヒドロ- γ -ピラノンが縮環した、天然物や医薬品に多く見られる骨格の一つである。最近私たちは、マロン酸エステル誘導体を還元して得られる 1,3-ジオールに酸化剤存在下で銀塩を反応させると、酸化反応が進行してカルボニル化合物に変換できることを見出いだした（反応式 1）。同様にベンジル基を導入したマロン酸エステル誘導体を利用すると、以前の研究結果から予測されるカルボニル化合物ではなく、クロマン-4-オン誘導体を得られることがわかった（反応式 2）。

ジオールに対して、酸化剤の過硫酸ナトリウム存在下、触媒量の硝酸銀と配位子を反応させると、50%程度収率でクロマン-4-オン誘導体を得られた。



ビニルピリジンの位置選択的ヒドロ官能基化に有効な光レドックス触媒とルイス酸触媒による協働触媒系の開発

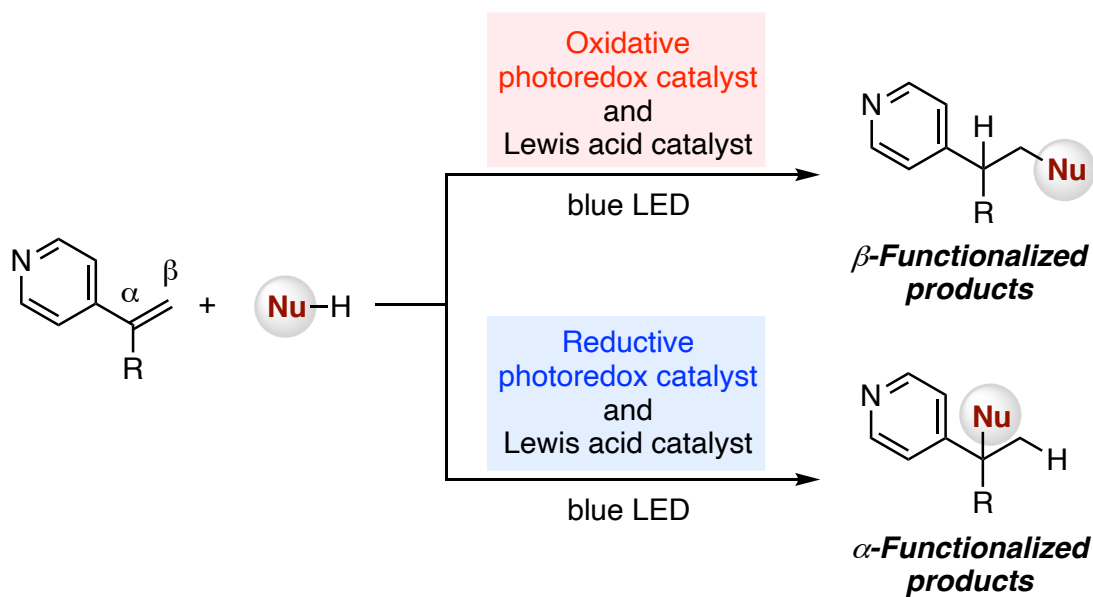
(神戸薬大薬) 平田 翼・○高橋 有紀・寄神 宗美・波多野 学

Development of Cooperative Catalytic Systems with Photoredox and Lewis Acid Catalysts for Regioselective Hydrofunctionalisation of Vinylpyridines (*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Pharmaceutical University*) Tsubasa Hirata, ○Yuki Takahashi, Motomi Yorikami, Manabu Hatano

The hydrofunctionalization of vinylpyridines is a pivotal reaction in the convenient synthesis of functionalized alkylpyridines. However, conventional nucleophilic addition reactions have yielded only β -functionalized alkylpyridines. In this study, we have developed a regioselective hydrofunctionalization of vinylpyridines with the cooperative use of photoredox catalysts and Lewis acid catalysts. This method affords α -functionalized alkylpyridines via reductive activation or β -functionalized alkylpyridines via oxidative activation in high yields.

Keywords: Cooperative catalysts; Hydrofunctionalization; Lewis acid; Photoredox catalyst; Regioselectivity

ビニルピリジンへのヒドロ官能基化反応は、官能基が導入されたアルキルピリジンを簡便に合成できる重要な反応である。しかし、従来は β 位への求核付加反応によるヒドロ官能基化に限られてきた。本研究では、適切な光レドックス触媒とルイス酸触媒を協働的に用いて、ビニルピリジンを還元的または酸化的に活性化することで、 α 位または β 位に官能基が導入されたアルキルピリジンを位置選択的に収率よく合成する手法を開発した。



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およびアニリン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) 平田 翼¹・○坂井 千沙都¹・木村 高岳²・富田 廉²・秋山 勝宏²・波多野 学¹

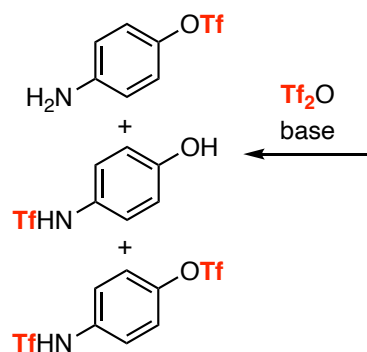
Highly Chemoselective Triflation of Phenols and Anilines Using *N*-Trifluoromethanesulfonylimidazole (¹*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Pharmaceutical University*, ²*New-STEP Research Center, Central Glass Co. Ltd.*) Tsubasa Hirata,¹ ○Chisato Sakai,¹ Kogaku Kimura,² Ren Tomita,² Katsuhiko Akiyama², Manabu Hatano¹

Aryl triflates (ArOTf), which can be synthesized by trifluoromethanesulfonylation (triflation) of the hydroxy groups of phenols, are used as equivalents of aryl halides for transition metal-catalyzed coupling reactions, and are therefore important in organic synthesis. However, the reaction is often non-selective when the substrates possess the additional reactive functional groups, and undesired byproducts are given. In this study, we developed a highly chemoselective triflation of phenols using *N*-trifluoromethanesulfonylimidazole. Under basic conditions, the reactions proceeded selectively at the hydroxy groups of phenols. On the other hand, under acidic conditions, the reactions proceeded selectively at the amino groups of anilines in the presence of the hydroxy groups of phenols. We will propose the reaction mechanism for these chemoselective triflations of phenols and anilines.

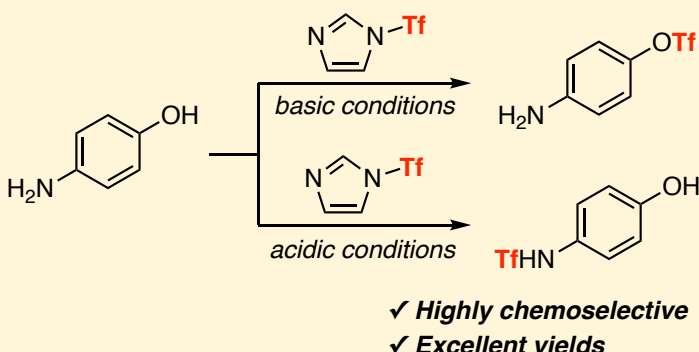
Keywords: Aniline; Chemoselectivity; Phenol; Sulfonylation; Triflation

アリールトリフレート (ArOTf) は、遷移金属触媒によるクロスカップリング反応におけるハロゲン化アリーール等価体として重要である。しかし、反応性の高いトリフルオロメタンスルホン酸無水物を用いるフェノール類のトリフリル (Tf) 化反応では、競合する他の官能基も非選択的に反応しうるため、しばしば混合物を与える。本研究では、*N*-トリフルオロメタンスルホニルイミダゾールを用いて、塩基性条件下でのフェノール類の高化学選択的 *O*-Tf 化に加え、酸性条件下でのアニリン類の高化学選択的 *N*-Tf 化に成功した。高化学選択性の発現機構についても考察した。

Conventional method



This work



N-フルオロスルホニルイミダゾールを用いるフェノールの高化学選択的フルオロスルホニル化反応

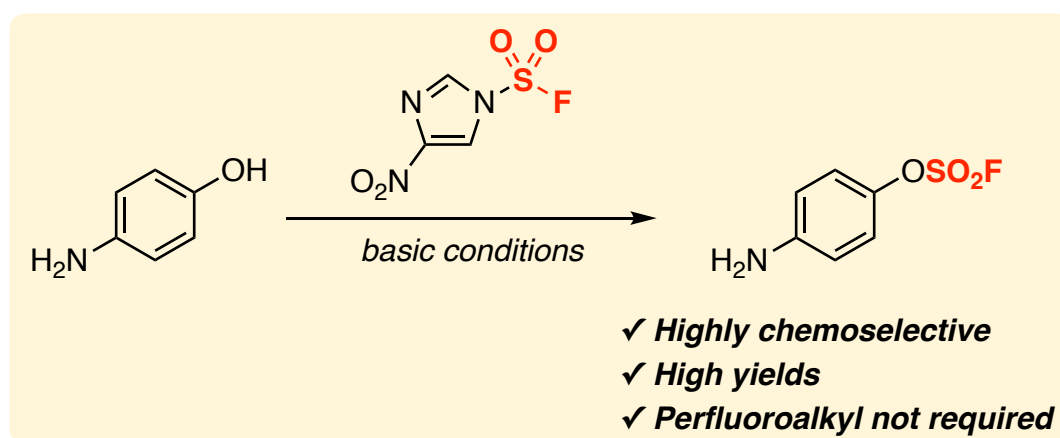
(神戸薬大薬¹・セントラル硝子株式会社²) 平田 翼¹・○庄野 真白¹・木村 高岳²・富田 廉²・秋山 勝宏²・波多野 学¹

Highly Chemoselective Fluorosulfonylation of Phenols Using *N*-Fluorosulfonylimidazole (¹*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kobe Pharmaceutical University*, ²*New-STEP Research Center, Central Glass Co. Ltd.*) Tsubasa Hirata,¹ ○Mashiro Shono,¹ Kogaku Kimura,² Ren Tomita,² Katsuhiko Akiyama,² Manabu Hatano¹

Aryl triflates (ArOTf) are important in organic synthesis as equivalents of aryl halides in transition metal catalyzed cross-coupling reactions. However, environmental concerns have led to restrictions on the use of persistent perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl compounds (PFAS). In addressing this issue, aryl fluorosulfates (ArOSO₂F) have emerged as a promising solution. However, the conventional fluorosulfonylation of phenols requires the use of highly toxic gaseous sulfonyl fluoride (SO₂F₂). In this study, as an alternative to conventional triflations, we have developed a highly chemoselective fluorosulfonylation of the hydroxy groups of phenols using *N*-fluorosulfonylimidazole. We will demonstrate some Pd-catalyzed transformations of the obtained aryl fluorosulfates.

Keywords: Chemoselectivity; Fluorosulfonylation; PFAS; Phenol; Sulfonylation

アリールトリフレート (ArOTf) は、遷移金属触媒によるクロスカップリング反応におけるハロゲン化アリール等価体として重要である。一方で、環境への懸念から難分解性のペルフルオロアルキル化合物およびポリフルオロアルキル化合物 (PFAS) の使用規制が進んでいる。こうした問題に対して、アリールフルオロスルフェート (ArOSO₂F) の利用が着目されている。従来のフルオロスルホニル化では、有毒な気体のフッ化スルフリル (SO₂F₂) を用いる必要があった。本研究では、従来のトリフルリル化反応に替わり、*N*-フルオロ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なフルオロスルホニル化反応を開発した。得られたアリールフルオロスルフェートのクロスカップリング反応による誘導も発表する。



テトラゼンの構造-酸化還元特性相関研究

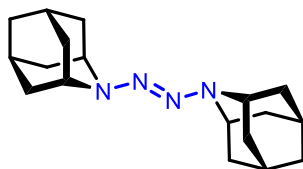
(東北大薬¹・東北大院薬²) ○齋藤 周¹・大城 彩里²・笹野 裕介²・岩渕 好治²
Studies on Structure-Redox Property Relationships of Tetrazene (¹*Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University*, ²*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University*) ○Shu Saito,¹ Ayari Oshiro,² Yusuke Sasano,² Yoshiharu Iwabuchi²

We have discovered that DAD, a novel compound incorporating a 2-tetrazene moiety within adamantane skeletons, serves as a highly active catalyst for alcohol oxidation. Notably, the radical cation salts generated via the one-electron oxidation of DAD are remarkably stable and can be isolated. In this presentation, we will discuss the synthesis of various DAD analogs, their catalytic activity in alcohol oxidation, and the stability of their corresponding radical cation salts in detail.

Keywords : 2-Tetrazene; Stable Radical; Redox; Molecular Catalysis

2-テトラゼンは、窒素原子が直列に 4 つつながった構造単位を持つ化合物である。当研究室では、2-テトラゼン構造の両端に堅牢なアダマンタン骨格を組み込んだ新規化合物 1,2-di(2-azaadamantam-2-yl)diazene (DAD)が、アルコール酸化触媒として高い活性を示し、DAD を一電子酸化して得られるラジカルカチオン塩が安定で単離可能であることを見出した^{1),2)}。一方で、DAD の高い触媒活性やラジカルカチオン塩の安定化に必要な構造的要因については分かっていなかった。

本発表では、アダマンタン骨格から炭素数を減らした DAD 類縁体や種々の官能基を導入した DAD 類縁体を合成し、それらのアルコール酸化触媒活性と、対応するラジカルカチオン塩の安定性を精査することで、DAD の構造-酸化還元特性相関を明らかにした。



DAD

- 1) 笹野裕介、大城彩里、吉永昌平、權根相、梶本真司、荒木保幸、高橋昌也、佐藤勝彦、信田尚毅、跡部真人、岩渕好治 日本化学会第 104 春季年会、E1143-4am-14 (2024).
- 2) 笹野裕介、岩渕好治、大城彩里、權根相 特願 2023-185949.

二種類の異なる金属が担持された酸化チタン光触媒が促す三成分連結型 α -第三級アミン合成

(名大理¹・名大 IRCCS²・名大院理³) ○加藤 鴻太郎¹・森 彰吾²・斎藤 進^{2,3}

Three-component synthesis of α -tertiary amines using two different metals-loaded TiO₂ photocatalyst (¹Sch. Sci., Nagoya Univ., ²IRCCS, Nagoya Univ., ³Grad. Sch. Sci., Nagoya Univ.) ○ Kotaro Kato,¹ Shogo Mori,² Susumu Saito,^{2,3}

α -Tertiary amines (ATA) are important molecular scaffolds widely found in natural products and pharmaceuticals. However, conventional synthesis methods for ATA via two-electron chemistry using amines, ketones and nucleophiles typically require the presynthesis of ketimines thought the dehydrative condensation of amines and ketones. Recently, Gaunt and co-workers reported a single-step reductive synthesis method for ATA via one-electron chemistry using amines, ketones and alkyl halides. However, this method necessitated an excess amount of reductants, leading to inevitable waste production.¹ In this work, we develop the three-component synthesis of ATA photocatalyzed by two different metals-loaded TiO₂, which involves dehydrative condensation between amines and ketones, coupled with decarboxylation of carboxylic acids. The present redox-neutral reaction is completed in a single step, releasing only water and carbon dioxide as by-products (Figure 1). Herein, we report the experimental results of reaction conditions optimization and substrate scope investigation.

Keywords : Semiconductor photocatalyst, TiO₂, three-component coupling, α -tertiary amines, radical reaction

α -第三級アミン (ATA) は生物活性をもつ天然物や医薬品分子に散見される重要な分子骨格である。アミン、ケトン、求核剤を用いる二電子の化学による ATA 合成の従来法では、アミンとケトンの脱水縮合によりケチミンを事前合成する必要があった。近年 Gaunt らはアミン、ケトン、ハロゲン化アルキルを用いる一電子の化学により一段階での還元的な ATA 合成を達成したものの、過剰量の還元剤の使用とそれに伴う廃棄物の副生が避けられなかった¹。本研究では異なる二種類の金属が担持された酸化チタン光触媒を用いることで、アミン、ケトン、カルボン酸の三成分連結反応によるレドックスニュートラルな ATA 合成を達成した (Figure 1)。本反応は一段階で添加物を必要とせずに水と二酸化炭素のみを副生し完結する。本発表では反応条件の最適化および基質適用範囲の検討の結果について報告する。

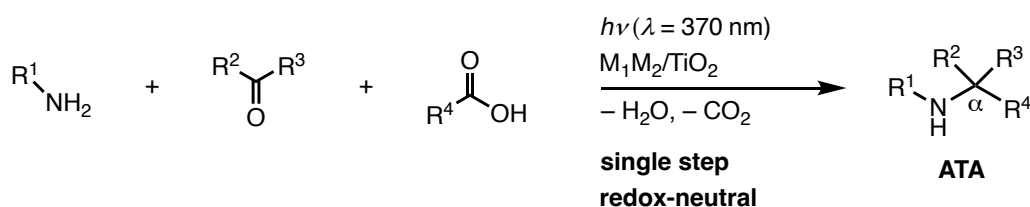


Figure 1. overview of this work.

1) (a) Blackwell, J. H.; Kumar, R.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 1598–1609. (b) Phelps, J. M.; Kumar, R.; Robinson, J. D.; Chu, J. C. K.; Flodén, N. J.; Beaton, S.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 9045–9062.

トリフルオロ乳酸を原料とした環状ラクチドの合成

(東京工科大院¹) ○平井 玲緒¹・片桐 利真¹

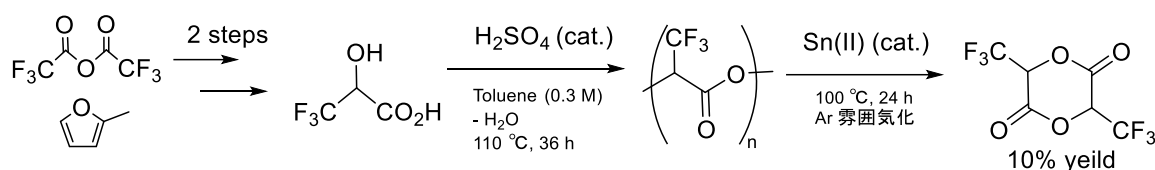
A preparation of lactide from 3,3,3-trifluorolactic acid.

(¹Graduate School of Engineering, Tokyo university of technology¹) ○Reo Hirai,¹ Toshimasa Katagiri,¹

Lactide is generally prepared from lactic acid via oligomerization, and/or by dehydration of a hydroxyl group at the β -position with a carboxylic acid moiety to form a cyclic structure. Similarly, preparation of trifluoromethylated lactide from 3,3,3-Trifluorolactic acid by using a sulfuric acid catalyzed dehydration reaction was tried. However, the reaction produced dark brown viscose compound. Thus, I tried depolymerization by Sn(II) catalyst for the compound. As a result, that reaction produced lactide in 10% yield. The product may be a mixture of (*R,R*), (*S,S*), and (*R,S*) diastereomers.

Keywords : Lactide; Polymer; Trifluoro methyl group.

一般的なラクチドは乳酸を原料としてオリゴマーを経由し解重合を用いて合成する方法や β 位の水酸基とカルボン酸部位を脱水縮合させて環状構造を作りラクチドを合成する方法について知られている。^[1]しかし、トリフルオロメチル基を有する、3,3,3-Trifluorolactic acid を原料としたラクチドの合成は行われていない。そこで、トリフルオロ乳酸を硫酸触媒の脱水反応を用いて環状ラクチドの合成を試みた。しかし、トリフルオロ乳酸の重合体であるポリマーを合成する結果となった。そこで、ポリマーのスズ触媒での環化解重合を行い、環状ラクチドを粗収率10%で得た。この時、二つの光学活性部位は(*R,R*)、(*S,S*)、(*R,S*)の組み合わせについて考えられる。現時点でそれらの混合比は明らかにできていない。



- [1] Melt Chain Dimensions of Polylactide. K. S. Andreson, M. A. Hillmyer, *Macromolecules*, **2004**, 37, 1857-1862.

酵素反応を用いた光学活性な香気物質の合成

(富山県大工¹・富山大院理工²・大洋香料³) ○川崎 正志¹・岡田 卓哉²・田中 康雄³・豊岡 尚樹²

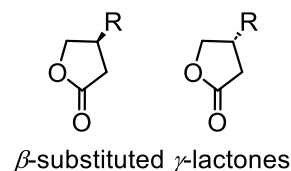
Synthesis of chiral compounds with fragrance using enzyme-catalyzed reaction (¹*Faculty of Engineering, Toyama Prefectural University*, ²*Graduate School of Science and Engineering, University of Toyama*, ³*Taiyo Corporation*) ○Masashi Kawasaki,¹ Takuya Okada,² Yasuo Tanaka,³ Naoki Toyooka²

The enantiomers of organic compounds have different odors.¹ We have synthesized the enantiomer of several alcohols, aldehydes, ketones, and lactones and evaluated the odors.² For example, we have synthesized the enantiomers of 8 kinds of β -substituted γ -lactones and reported on the differences in odors and the relationship between the structures (alkyl chain length) and odors (see figure below). The optically active synthetic intermediates have been prepared by using lipases, which are hydrolases, as chiral catalysts.

In this study, we prepared optically active compounds using lipases and synthesized the enantiomers of several organic compounds for the evaluations of the odors. Details will be reported in the poster session.

Keywords: *Odor; Asymmetric synthesis; Lipase*

鏡像異性体の関係にある有機化合物は香気が異なる¹⁾。我々はこれまでいくつかのアルコール、アルデヒド、ケトン、ラクトンについてそれぞれの両鏡像異性体を合成し香気評価を行ってきた²⁾。例えば、8種類の β -置換 γ -ラクトン(右図)それぞれの両鏡像異性体を合成し、同一ラクトンにおける鏡像異性体間での香気の差異および構造(アルキル鎖長)と香気の関係について調査、報告を行った。そして、香気評価を行う化合物の光学活性体を合成する際には、いずれの化合物の際でも加水分解酵素であるリパーゼを不斉触媒として用い光学活性な合成中間体を調製してきている。



今回も同様にリパーゼを用い光学活性な合成中間体を調製し、それらを用いていくつかの有機化合物の両鏡像異性体を合成し、香気評価を行った。詳細は講演にて報告する。

参考文献

- 1) R. Bentley, *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 4099.
- 2) 一例として、M. Kawasaki *et al.*, *Tetrahedron*, **2020**, 76, 130984.

非晶質性トリチル化糖および糖アルコールのカラムフリー精製法の開発と天然物合成への応用

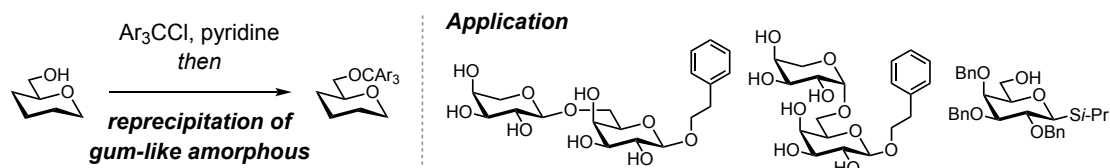
(神戸大院農¹・神戸大農²・カルフォルニア大学アーバイン校³) 姜 法雄¹・○井下 舜介²・季白 修真¹・Vy M. Dong³

Development of a Column-free Purification Method for Amorphous Tritylated Sugars and Sugar Alcohols and Its Application to Natural Product Synthesis (¹*Graduate School of Agricultural Science, Kobe University*, ²*Faculty of Agricultural Science, Kobe University*, ³*University of California, Irvine*) Bubwoong Kang,¹ ○Shunsuke Ijita,² Shuma Sueshiro,¹ Vy M. Dong³

Triarylmethyl, so-called trityl group, is mainly used for the protection of hydroxy groups and can selectively protect primary alcohols in the presence of secondary alcohols due to its steric bulkiness. Tritylated sugars and sugar alcohol derivatives are useful synthetic intermediates. However, it is difficult to purify them by crystallization, because they are often obtained as amorphous. Therefore, laborious column chromatography has been the only practical purification method for them. On the other hand, we have developed the first column-free purification method that reprecipitates them as a “gum-like” amorphous solids. The discovered method was applicable to a wide range of substrates and could be applied to 21 different tritylated sugars and sugar alcohols. The protocol is easily scalable, and target molecules were obtained in high yields of more than 70% even on a multi-decagram scale. Furthermore, as applications of this method, we efficiently synthesized the synthetic intermediate of bioactive glycolipids and the proposed structures of natural disaccharide glycoside.

Keywords : *Purification method, Column-free, Protecting group, Sugar, Natural product synthesis*

トリアリールメチル、いわゆるトリチル基は主にヒドロキシ基の保護に用いられ、その立体的嵩高さから第二級アルコール存在下で第一級アルコールを選択的に保護可能である。トリチル化された糖および糖アルコール誘導体は有用な合成素子であるが、しばしば非晶質として得られるため晶析により精製することは困難である。それ故、カラムクロマトグラフィーのみがこれらの精製において唯一の実用的手段であった。一方で我々は、それらを「ガム状アモルファス固体として再沈殿させる」初のカラムフリー精製法を開発した。本精製法の基質適用範囲は広く、21種類のトリチル化糖に対して適用することができた。またスケールアップも容易であり、マルチデカグラムスケールにおいて70%以上の高収率で目的物が得られた。さらに本法の応用として、生理活性糖脂質の合成中間体および二糖配糖体天然物の推定構造を合成した。

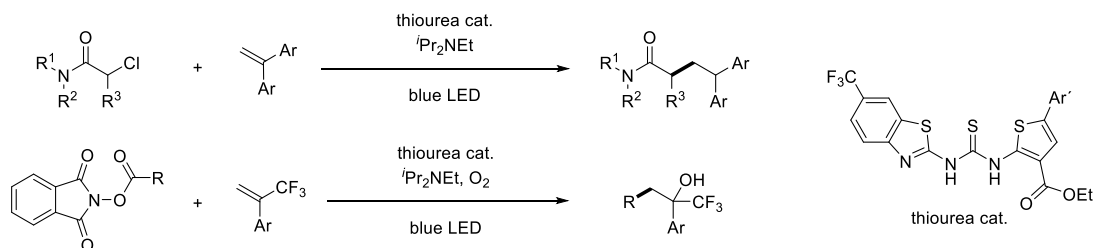


新規チオウレア触媒によるラジカル反応

(静岡県大薬) ○新井啓・長原穂佳・原口卓巳・小林史尚・江上寛通・濱島義隆
 Radical Reactions Catalyzed by Novel Thiourea Photocatalysts (*School of Pharmaceutical Sciences, University of Shizuoka*) ○Kei Arai, Honoka Nagahara, Takumi Haraguchi, Fumihisa Kobayashi, Hiromichi Egami, Yoshitaka Hamashima

Sulfur-containing molecules have been reported as photocatalysts for various organic transformations and thus have attracted much attention in recent years. In 2021, we have found that thiobenzoate ion acts as a photoexcited reducing agent under visible light irradiation. Since we considered that this reactivity is attributed to the thiocarbonyl (C=S) structure within its resonance form, we focused on thiourea as a photo-redox catalyst, expecting that thiourea structure is easy to modify. Various thioureas were synthesized, and their UV-Vis spectra indicated that thioureas containing a benzothiazole unit exhibited an absorption band in the visible light region. The photocatalytic activity of thioureas was investigated, revealing that the single-electron reduction of *N*-hydroxyphthalimide esters and α -chloroamides proceeded smoothly under visible light irradiation. Furthermore, it was found that the generated radicals reacted with alkenes when an appropriate alkene was present in the reaction system, resulting in the formation of the corresponding adduct. The details will be discussed in this presentation.
Keywords : Thiourea; Photocatalyst; *N*-hydroxyphthalimide ester; α -chloroamide; alkene

硫黄化合物は光照射下において様々な変換反応を触媒することが近年報告されており、注目を集めている。当研究室では 2021 年にチオ安息香酸イオンが可視光照射下で光励起性還元剤として働くことを報告した¹⁾。この反応性はチオ安息香酸イオンの共鳴構造式によって描かれるチオカルボニル構造に由来すると考えられた。そこで今回、我々は構造修飾が容易なチオウレアに着目し、その光レドックス触媒としての機能開拓を目指し、本研究に着手した。種々の置換基をもつチオウレアを合成し、それぞれの紫外可視吸収スペクトルを測定したところ、ベンゾチアゾール骨格をもつチオウレアが可視光領域に吸収帯をもつことがわかった。次にチオウレアの触媒作用について検討したところ、*N*-ヒドロキシフタルイミドエステル類や α -クロロアミド類の一電子還元が可視光照射下で速やかに進行することを見出した。この時系中に適切なアルケンが存在すると発生したラジカル種がアルケンへと付加した化合物を得ることができた。本発表ではこれらの詳細について報告する。



- 1) F. Kobayashi, M. Fujita, T. Ide, Y. Ito, K. Yamashita, H. Egami, Y. Hamashima, *ACS Catal.*, **2021**, *11*, 82-87.

α -ケトアミドの選択的 *O*-アルキル化反応

(三重大院工) ○小林 潤也・安江 舞花・山本 彩輝・溝田 功

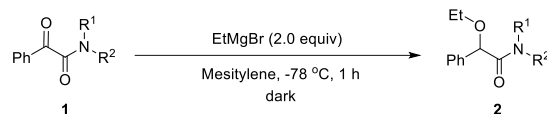
Selective *O*-Alkylation of α -Ketoamide (*Graduate School of Engineering, Mie University*) ○ Junya Kobayashi, Maika Yasue, Ayaki Yamamoto, Isao Mizota

We have already developed umpolung *N*-alkylation reactions for α -iminoesters with organometallic reagents and integrated synthesis of various nitrogen-containing compounds. We investigated a carbonyl umpolung *O*-alkylation for α -ketoamides and developed selective *O*-alkylation suppressing a hydride reduction. We also examined the tandem *O*-alkylation followed by aldol reactions.

Keywords : α -Ketoamide; Umpolung Reaction; *O*-Alkylation; α -Alkoxy Carbonyl Compound; Hydride Reduction

当研究室ではこれまでに 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。¹⁻³⁾今回 α -ケトアミドに対する極性転換反応 (*O*-アルキル化反応) 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。また、本反応を活用するタンデム反応も検討したので併せて報告する。

α -ケトアミド **1** に対してエチル Grignard 反応剤を 2.0 当量、メシチレン溶媒中、-78 °C で 1 時間、遮光条件下で反応させ、目的の *O*-エチル化体 **2** を得た。



Entry	R ¹	R ²	Yield (%)	Entry	R ¹	R ²	Yield (%)
1	Ph	Ph	66	4			45
2	PMP	PMP	32	5	Ph		48
3			45	6	Ph		48

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.

3) I. Mizota, T. Fukaya, Y. Miwa, Y. Kobayashi, T. Ejima, M. Yamaguchi, M. Shimizu, *Asian J. Org. Chem.* **2023**, *12*, e202300063.

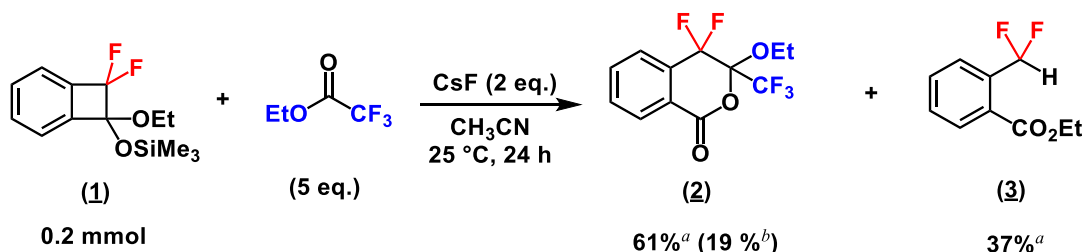
ジフルオロベンゾシクロブテノン誘導体の付加反応の検討

(群馬大院理工¹) ○小林 未咲希¹・小茂田 和希・杉石 露佳¹・網井 秀樹¹Addition reactions of difluorobenzocyclobutenone derivatives to esters (¹ *Graduate School of Science and Technology, Gunma University*) ○Misaki Kobayashi,¹ Kazuki Komoda, Tsuyuka Sugiishi,¹ Hideki Amii¹

Introduction of fluorine atoms into organic compounds can give the parent molecules with improved weather and chemical resistance properties. In particular, *gem*-difluoromethylene compounds, in which two fluorine atoms are bonded on the same carbon, have been applied in various fields such as pharmaceuticals, agrochemicals and materials. In our laboratory, addition reactions of difluoro compounds with aldehydes have been previously studied, but no reports exist on their addition reactions with carboxylic acid derivatives. In this study, we aimed to synthesize novel difluoromethylene compounds through addition reactions between difluoro compounds and carboxylic acid derivatives. Specifically, the reaction of *O*-silyl acetal of difluorobenzocyclobutenone (**1**) with ethyl trifluoroacetate (5 equivalents) in acetonitrile as a solvent yielded the desired difluoromethylene compound (**2**). In this presentation, we also describe application utilizing the synthesized difluoromethylene compounds.

Keywords : Fluorine, Difluoromethylene compounds, Benzocyclobutenone,

フッ素原子を有機化合物に導入することで耐候性や耐薬品性の効果が期待できる。また、有機フッ素化合物の中で、同一炭素上に2個のフッ素原子が結合したジフルオロメチレン基は医薬品、農薬、材料などの様々な分野で応用されている。当研究室ではジフルオロ化合物とアルデヒドとの付加反応は行われてきたが、カルボン酸誘導体との付加反応は行われていない。そこで、本研究ではジフルオロ化合物とカルボン酸誘導体との付加反応による新たなジフルオロメチレン化合物の合成を試みた。実際に、ジフルオロベンゾシクロブテノン誘導体 (**1**) に対し、トリフルオロ酢酸エチルを5当量、溶媒としてアセトニトリルを用いることで、目的の付加体であるジフルオロメチレン化合物 (**2**) を得ることができた。本発表では、得られた新たなジフルオロメチレン化合物を用いた反応の応用例についても述べる。



^a Determined by ¹⁹F NMR analysis using C₆F₆ as an internal standard.

^b Isolated yield.

安息香酸類の位置選択的 C(sp³)-H アルキル化反応の開発

(静岡県立大院薬¹ 北大 WPI-ICReDD²) ○後藤 祐希¹・佐野 颯¹・林 裕樹²
・山下 賢二¹・濱島 義隆¹

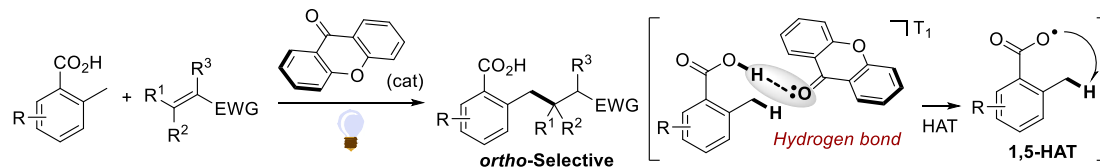
Development of Site-Selective C(sp³)-H Alkylation of Benzoic Acid Derivatives (¹Graduate School of Pharmacology, University of Shizuoka, ²WPI-ICReDD, Hokkaido University)

○Yuki Goto¹, Hayate Sano¹, Hiroki Hayashi², Kenji Yamashita¹, Yoshitaka Hamashima¹

Benzoic acids, abundant in nature and easily available, are widely employed as starting materials for the synthesis of pharmaceuticals and agrochemicals. Thus, the development of their precise chemical modification methods is highly desirable. In particular, the direct functionalization of C-H bonds has received great attention due to its high utility from the viewpoints of atom and step economy. Owing to the recent advance of photocatalytic reactions, even inert C-H bonds can now be functionalized under mild conditions.¹⁾ However, when a substrate possesses multiple C-H bonds with similar bond dissociation energies (BDEs), the selective functionalization of the targeted C-H bond becomes a significant challenge. Here, we present an *ortho*-selective benzylic C(sp³)-H alkylation of benzoic acid derivatives enabled by novel ketone photocatalysis. In this reaction, photoexcited ketone would cleave C(O)O-H bonds via hydrogen atom transfer (HAT) to deliver the corresponding benzoyloxy radicals. Thus-formed benzoyloxy radicals selectively cleave the benzylic C(sp³)-H bonds at the *ortho*-position through a 1,5-HAT mechanism. The resulting benzyl radicals then undergo a Giese-type addition to electron-deficient alkenes, providing the desired alkylated products. In the presentation, we will present detailed mechanistic studies and substrate generalities.

Keywords : Site-Selectivity, Carboxylic Acid, Photocatalyst, C(sp³)-H Functionalization, Hydrogen Atom Transfer

安息香酸類は天然に豊富に存在し、医農薬品開発における出発原料として広く利用されている。そのため、安息香酸類を化学修飾する手法の開発は重要な研究課題と言える。特に、C-H 結合を直接官能基化する手法は、アトム・ステップエコノミーの観点から優れており、更なる発展が望まれている。近年では光エネルギーを駆動力とすることで、温和な条件下で C-H 結合を官能基化できるようになってきた。¹⁾ しかし、基質中に似通った結合解離エネルギー(BDE)を持つ C-H 結合が複数存在する場合、狙いの C-H 結合のみを選択的に官能基化することは困難である。そのような中、我々はケトンの新奇光触媒作用を見出し、安息香酸類の *o* 位のベンジル位 C-H 結合を選択的にアルキル化することに成功した。本反応では、光励起されたケトンが化学選択的に C(O)O-H 結合を切断(HAT)することで、ベンゾイルオキシラジカルが発生する。生じたベンゾイルオキシラジカルは 1,5-HAT により *o* 位のベンジル位 C-H 結合を選択的に切断し、引き続き電子不足アルケンとの Giese 型付加により、所望のアルキル化体が得られる。発表では、詳細な機構解析と基質一般性について述べる。



- 1) Capaldo, L.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 1875–1924.

α -イミノエステルのラジカル C-付加を基盤とする極性転換四級 α -アミノエステル合成法の開発

(三重大院工) ○兼松 透也・溝田 功

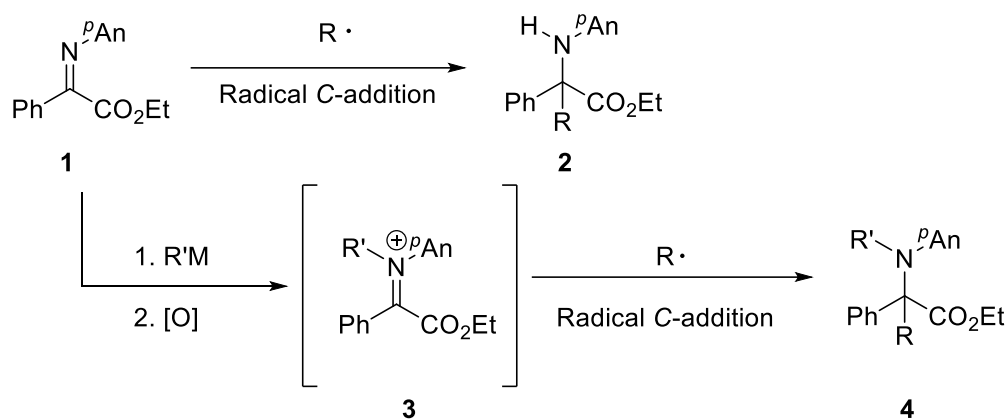
Synthesis of Quaternary α -Aminoesters Utilizing Umpolung Reaction and Radical Addition of α -Iminoester (Graduate School of Engineering, Mie University) ○Toya Kanematsu, Isao Mizota

We have already reported that umpolung reactions of α -iminoesters with organometallic reagents proceeded smoothly to give corresponding *N*-alkylated products in high yields. We examined radical C-addition reactions of α -iminoesters and applied to the synthesis of quaternary α -aminoesters utilizing the tandem umpolung reaction / oxidation / radical C-addition for α -iminoesters.

Keywords : Iminium Intermediates; Umpolung Reaction; C-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することを既に見出している。¹⁻³⁾今回 α -イミノエステルに対するラジカル C-付加反応を検討し、これに基づいたタンデム極性転換反応/酸化により調製したイミニウム塩に対する反応検討を行ったので詳細に報告する。

α -イミノエステル **1** に対し、Et₃B、酸素存在下、BF₃・OEt₂ 2.0 当量、EtI 5.0 当量、TTMSS 2.5 当量をジクロロメタン溶媒中、室温で反応させたところ、対応する四級アミノエステル **2** を得た。



- 1) I. Mizota, Y. Shimizu, *Chem. Rec.* **2016**, 16, 688.
- 2) I. Mizota, Y. Nakayama, S. Mizutani, N. Mizukoshi, S. Terasawa, M. Shimizu, *Org. Lett.* **2021**, 23, 4168.
- 3) I. Mizota, T. Fukaya, Y. Miwa, Y. Kobayashi, T. Ejima, M. Yamaguchi, M. Shimizu, *Asian J. Org. Chem.* **2023**, 12, e202300063.

フッ素化ラク톤の合成を目指したアリールジフルオロ酢酸類の変換反応

(群馬大院理工¹) ○田中 みどり¹・杉石 露佳¹・網井 秀樹¹

Transformations of 2-aryldifluoroacetates for the synthesis of fluorolactones

(¹Graduate School of Science and Technology, Gunma University) ○Midori Tanaka¹, Tsuyuka Sugiishi¹, Hideki Amii¹

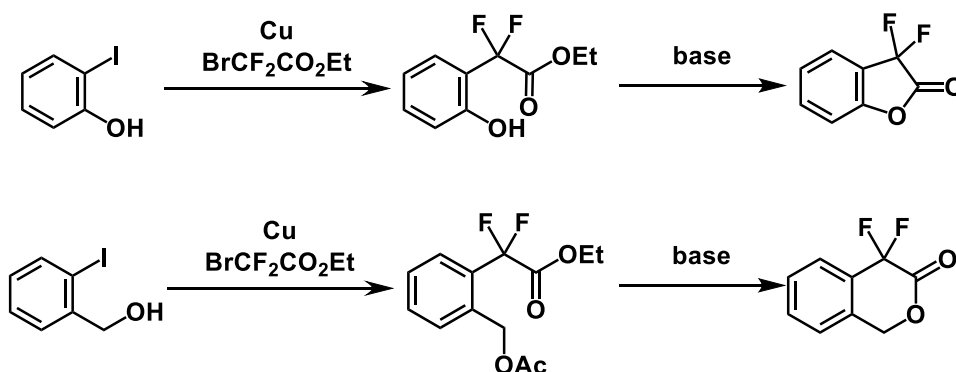
Organic compounds containing difluoromethylene groups are utilized in the design of biologically active molecules, including drug discovery, due to their unique steric and electronic properties. This study aims to develop new synthetic blocks and use them to synthesize fluorinated lactones. Additionally, efforts focus on synthesizing fluorine-containing organic compounds with five- and six-membered rings and examining the reaction behaviors from the viewpoint of the steric hindrance by fluorine substituents.

Actually, aryldifluoroacetate was obtained by cross-coupling of 2-iodobenzene with ethyl bromodifluoroacetate. Subsequently, we aimed to synthesize 3,3-difluoro-2-coumaranone by the lactonization of the obtained substance. Similarly, cross-coupling was performed for 2-iodobenzyl alcohol, and the reduction reaction was examined with the aim of cyclization.

Keywords : Fluorine; Difluoromethylene group; Lactone; Cross-coupling

ジフルオロメチレン基を有する有機化合物は、立体的な性質と極性から、創薬などの生理活性分子の設計に用いられる。本研究では、ジフルオロメチレン基を有する新たな合成ブロックの開発と、それを用いたフッ素化ラク톤の合成を目的としている。併せて、6員環を有する含フッ素有機化合物の生成に取り組み、フッ素置換基が与える立体障害について考察を行う。

2-ヨードベンゼンに対しクロスカップリングを行うことでアリールジフルオロ酢酸エチルを得ることができた。続いて、得られた化合物のラクトン化により、3,3-ジフルオロ-2-クマラノンの合成を目指した。同様に 2-ヨードベンジルアルコールに対してクロスカップリングを行い、環化を目指して検討を行った。



1) K. Sato, M. Omote, A. Ando, I. Kumadaki, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 509-515.

ジフルオロベンゾシクロブテノール類の開環とジエノフィルとの環化付加反応

(群馬大院理工¹) ○星 真緒・小茂田 和希・杉石 露佳・網井 秀樹

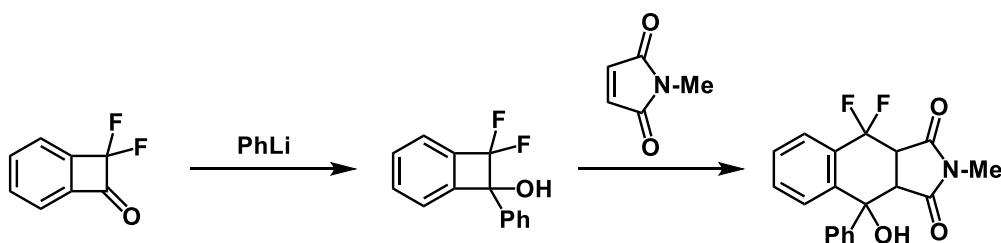
Ring-opening of difluorobenzocyclobutenols and cycloaddition with dienophiles

(Graduate School of Science and Technology, Gunma University) ○Mao Hoshi, Kazuki Komoda, Tsuyuka Sugiishi, Hideki Amii

Fluorine atoms have unique properties such as the largest electronegativity, and thus fluorination of organic compounds has been applied to pharmaceuticals, agrochemicals, and functional materials. In our laboratory, cycloaddition reactions of fluorinated benzocyclobutenone derivatives with dienophiles have been investigated. In this study, we aim to synthesize polycyclic compounds with difluoromethylene groups by reactions using various difluorobenzocyclobutenols. Phenyl lithium was applied to difluorobenzocyclobutenone to obtain difluorobenzocyclobutenol in 75% yield. The cycloaddition reaction with N-methylmaleimide afforded the target compound.

Keywords : Fluorine; Difluoromethylene group; Benzocyclobutenol; Cycloaddition

フッ素原子は最大の電気陰性度などの特異的な性質を持っていることから有機化合物にフッ素を導入することで、医薬・農薬・機能性材料などに応用されている。当研究室では、フッ素化ベンゾシクロブテノン誘導体とジエノフィルとの環化付加反応を開発している。本研究では、フッ素化ベンゾシクロブテノールの環化付加反応における基質適用範囲の精査などを行い、ジフルオロメチレン基を有する多環化合物の合成を行った。ジフルオロベンゾシクロブテノンに対しフェニルリチウムを作用させ、ジフルオロベンゾシクロブテノールを収率 75% で得た。N-メチルマレイミドとの環化付加反応によって、目的化合物を得ることができた。



α -イミノケトンの極性転換反応

(三重大院工) ○江里口 拓美・溝田 功

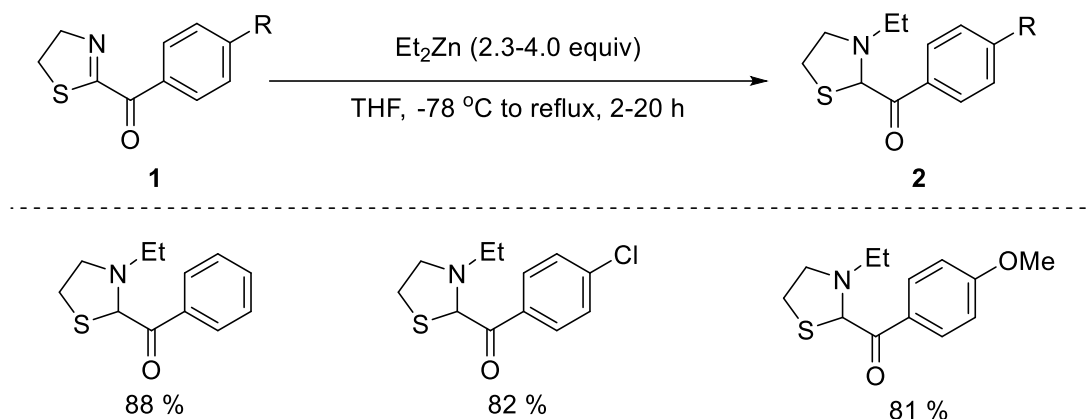
Umpolung Reaction of α -Iminoketone (Graduate School of Engineering, Mie University), ○Takumi Eriguchi, Isao Mizota

We have already reported that umpolung reactions of α -iminoesters with organometallic reagents proceeded smoothly to give corresponding *N*-alkylated products in high yields. We examined umpolung reactions of α -iminoketones as novel starting materials and found that umpolung reactions proceed to provide products in high yields. We also investigated the tandem reaction utilizing this umpolung reaction.

Keywords : α -Iminoketone, Umpolung Reaction, *N*-Alkylation, Tandem Reaction

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⁾今回新たな出発物質として α -イミノケトンに対する極性転換反応を検討し、有機亜鉛反応剤を用いることで反応が円滑に進行することを見出した。また本反応を活用するタンデム反応の検討も行なったため詳細に報告する。

α -ヒドラゾノケトン **1** に対し、 Et_2Zn を THF 溶媒中-78 °Cで添加し、加熱還流させたところ、対応する *N*-Et 化体 **2** を得た。



- 1) I. Mizota, M. Shimizu, *Chem. Rec.* **2016**, 16, 688.
- 2) I. Mizota, C. Ueda, Y. Tesong, Y. Tsujimoto, M. Shimizu, *Org. Lett.* **2018**, 20, 2291
- 3) I. Mizota, T. Fukaya, Y. Miwa, Y. Kobayashi, T. Ejima, M. Yamaguchi, M. Shimizu, *Asian J. Org. Chem.* **2023**, 12, e202300063.

BINOL-リン酸触媒によるトリフルオロメチルケトイミンのエナント選択的 Friedel-Crafts アルキル化反応における立体制御機構と窒素上置換基効果

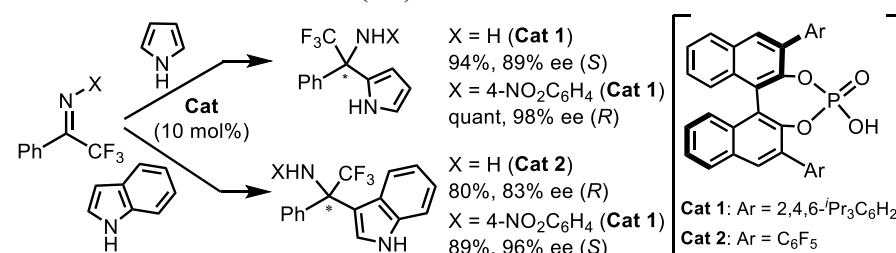
(立教大理¹・学習院大理²) ○山中 正浩¹・山野 国土¹・成田 千裕²・秋山 隆彦²
 Stereocontrol mechanism and *N*-substituent effect in BINOL-phosphoric acid catalyzed enantioselective Friedel-Crafts alkylation reaction of trifluoromethyl ketimines (¹*Faculty of Science, Rikkyo University*, ²*Faculty of Science, Gakushuin University*) ○ Masahiro Yamanaka¹, Kunio Yamano¹, Chihiro Narita², Takahiko Akiyama²

BINOL-phosphoric acid catalyzed enantioselective Friedel-Crafts (FC) alkylation reaction of trifluoromethyl ketimines with pyrrole and indole afforded the corresponding FC adducts with high yields and high enantioselectivities. A dramatic reversal of enantioselectivity was achieved depending on the *N*-substituent of ketimine. Herein, DFT calculation was conducted to elucidate the stereocontrol mechanism as well as the *N*-substituent effect.

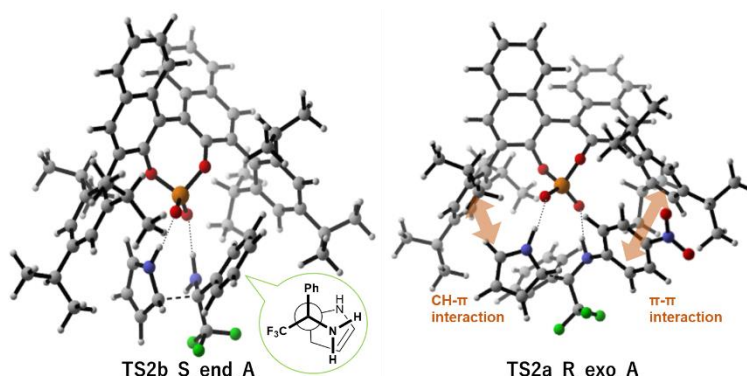
Keyword: Chiral phosphoric acid, Asymmetric Friedel-Crafts alkylation, Reversal of enantioselectivity, DFT calculation

BINOL-リン酸触媒(**Cat1**, **Cat2**)はトリフルオロメチルケトイミンとピロール、インドールとのエナント選択的 Friedel-Crafts(FC)アルキル化反応を促進し、高収率かつ

高エナント選択的に対応する FC 付加体を与える¹⁾。近年、ケトイミンの窒素上



置換基に応じてエナント選択性の反転が見出された。本研究では、DFT 計算 (B3LYP-D3/6-31G*) によって、立体制御機構と窒素上置換基効果を解明した。**Cat1** とピロールを用いた場合、優先するエナントオマーを与える **TS2b_S_end_A**, **TS2a_R_exo_A** が最も安定であり、実験事実と合致した。 $\text{X} = \text{H}$ では、触媒が提供する不斉空間に適合するための基質の配向制御が重要であり、 $\text{X} = 4\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$ では、基質とリン酸部位との水素結合に加えて 3,3'-位置換基の間の分散力が重要であった。発表ではインドールの場合の詳細も報告する。



1) Miyagawa, T.; Yoshida, M.; Kiyota, Y.; Akiyama, T. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 5677-5681.

第三級アルコールのヒドロキシ基に導入したカルボニル基を有する保護基導入に伴う ^1H NMR 化学シフト変化

(広島工業大院生命¹・広島大院先進理工²・室蘭工業大院工¹) ○平賀良知¹・呂 保鶴¹・小田遼太¹・高木隆吉²・庭山聡美³

^1H NMR Chemical Shift Changes as a Result of Introduction of Carbonyl-containing Protecting Groups Observed in Tertiary Alcohols (¹Graduate School of Science and Technology, Hiroshima Institute of Technology, ²Graduate School of Advanced Science and Engineering, Hiroshima University, ³Graduate School of Engineering, Muroran Institute of Technology) ○Yoshikazu Hiraga¹, Baohe Lyu¹, Ryota Oda¹, Ryukichi Takagi², Satomi Niwayama³

Four tertiary alcohols, linalool, tetrahydrolinalool, α -terpineol, and 4-terpineol, were protected with acetyl group or benzoyl group, and each of their ^1H NMR chemical shift changes as a result of the protection were observed in different solvents (CDCl_3 , benzene- d_6). For generalization of the extent of these chemical shift changes upon the protection, the degrees of shielding effects were compared with the use of Nucleus-Independent Chemical Shifts (NICS) and quantum chemical calculations, and quantitative analysis was performed.

Keywords : Tertiary alcohols, NMR Chemical shift change, Carbonyl-containing Protecting Group, Quantum chemical calculations

これまでに、第二級アルコールであるボルネオールおよびイソボルネオールに、カルボニル基を有する保護基（アセチル基、ベンゾイル基）を導入することで、解析困難であった ^1H NMR スペクトルの完全な帰属ができることを報告した。¹⁾ 第三級アルコールであるリナロール、テトラヒドロリナロール、 α -テルピネオール、4-テルピネオールにおいても、それぞれの ^1H NMR スペクトルはシグナルの重なりが激しく、解析が困難である。そこで、本実験では、上記の第三級アルコールに対して、アセチル基およびベンゾイル基を導入し、 ^1H NMR 化学シフトの変化を調査した。

リナロールをアセチル基とベンゾイル基でそれぞれ保護した際の ^1H NMR スペクトル変化 (CDCl_3 , Benzene- d_6) を図 1 に示した。保護基の導入によって、10 位メチル基が特に低磁場シフトした。また、不斉炭素原子の隣の 4 位メチレンプロトンが、保護基の導入によってシグナルが分離した。現在、これらのスペクトル変化について量子化学計算との比較を行っている。また、他の第三級アルコールについても、保護基の導入によるスペクトル変化を調査している。

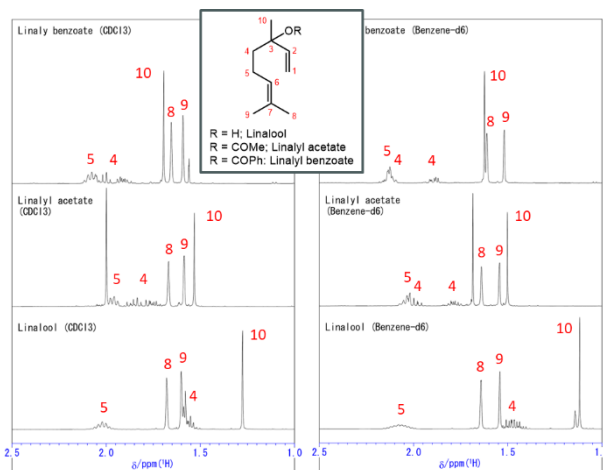


図 1 リナロール誘導体における ^1H NMR スペクトル変化

1) B. Lyu, H. Sako, M. Sugiura, Y. Hiraga, R. Takagi, S. Niwayama, *Molbank* **2024**, 2024, M1899.

精製手法を考慮したフラーレン誘導体 PCBM の改良合成法

(大阪技術研¹・阪工大院工²・阪工大工³) ○岩井 利之¹、河合 笙²、村田 理尚³、隅野 修平¹、松元 深¹、伊藤 貴敏¹

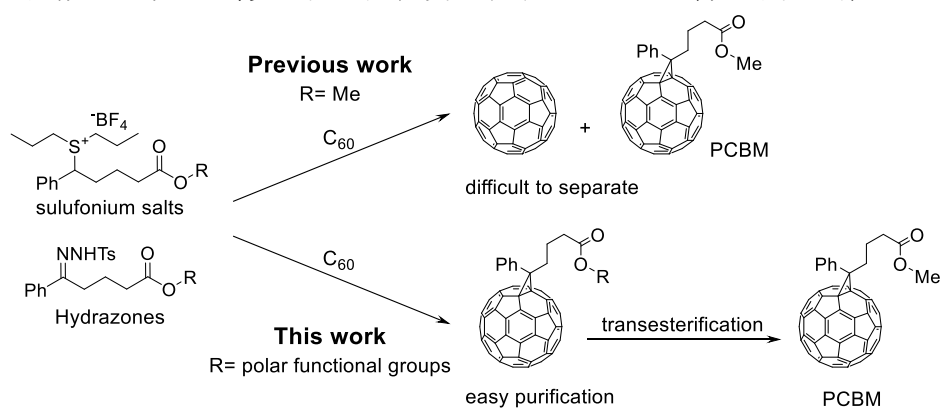
Improved synthetic method of fullerene derivative PCBM considering purification procedures (¹ ORIST, ² Graduate School of Engineering, Osaka Institute of Technology, ³ Osaka Institute of Technology) ○Toshiyuki Iwai¹, Sho Kawai², Michihisa Murata³, Shuhei Sumino¹, Fukashi Matsumoto¹, Takatoshi Ito¹

In the synthesis of fullerene derivatives, especially PCBM, an organic semiconductor material, it has always been a problem in the development of synthetic methods that a large amounts of silica gel and solvents are required to separate PCBM from the remaining fullerene.

In this study, PCBM analogues bearing polar ester group were found to be easy to purify, and the analogues were quantitatively converted to PCBM by transesterification. This procedure makes purification process much easier than synthesizing PCBM directly.

Keywords : Fullerene; PCBM; Transesterification; Purification

フラーレン誘導体、特に有機半導体材料である PCBM の合成では、残存する原料フラーレンとの分離・精製に非常に大量のシリカゲルや溶剤が必要であり、合成法開発の中で常に課題となっていた。我々は有機薄膜太陽電池のアクセプター材料として様々なフラーレン誘導体を合成してきた中で、極性官能基を有する誘導体はフラーレンとの分離・精製が容易であることを経験してきた。アクセプター材料としての性能を追求する中では分離・精製の容易さに注目していなかったが、合成・精製プロセス改良にこの観点を活用することを考えた。本研究では、極性基の導入と PCBM 合成を両立させるため、エステル基に極性基を導入した類縁体を合成・精製し、エステル交換により PCBM に変換する手法を採用した。本コンセプトを我々の開発した水系ヒドラゾン法¹⁾や硫黄イリド法²⁾に適用したところ、精製に用いるシリカゲルや溶剤を大幅に削減したうえで、既知法と同程度の収率で PCBM を得る手法を確立できた。



1) T. Iwai, F. Matsumoto, K. Hida, K. Moriwaki, Y. Takao, T. Ito, T. Mizuno, T. Ohno, *Synlett*, **2015**, 26, 960. 2) T. Ito, T. Iwai, F. Matsumoto, K. Hida, K. Moriwaki, Y. Takao, T. Mizuno, T. Ohno, *Synlett*, **2013**, 24, 1988.

新規酸協働型マンガン- salen 錯体を用いたオレフィンのエポキシ化

(九大院理¹・九大基幹²・九大カーボンニュートラル国際研究所³・科学技術振興機構
4) ○岩尾恭介¹・田島春瑠乃¹・内田竜也^{1,2,3,4}

Acid-Cooperative Manganese-salen-Catalyzed Epoxidation using Hydrogen Peroxide as the Co-oxidant (¹*Graduate School of Sci., Kyushu Univ.*, ²*Faculty of Arts and Sci., Kyushu Univ.*, ³*WIP-I2CNER Kyushu Univ.*, ⁴*JST*) ○Iwao kyousuke¹, Tajima Hruno¹, Uchida Tatsuya^{1,2,3,4}

Metal(oxo) intermediates are highly reactive electrophilic oxidants that facilitate reactions such as C–H oxygenation and olefin epoxidation. Due to their utility, the development of oxidation reactions involving oxo species continues to be a highly active area of research in organic synthesis. Recent studies have revealed that acids can significantly influence the reactivity of metal(oxo) species, enabling precise control over their catalytic performance.

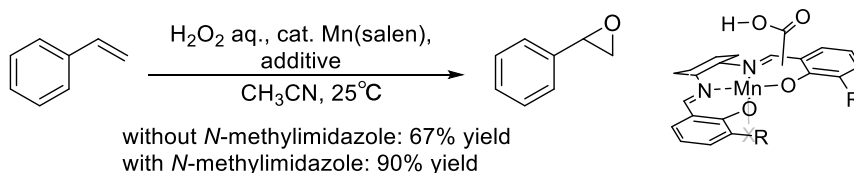
In our research, we also found that a ruthenium catalyst incorporating carboxylic acid as an auxiliary ligand exhibits excellent reactivity when hydrogen peroxide is used as the terminal oxidant. This finding suggests that the complex bearing a carboxylic acid at an appropriate position can induce novel catalytic activity.

Specifically, Mn(salen) complexes are well-known as highly effective catalysts for epoxidation. In this study, we synthesized a novel manganese-salen complex containing an intramolecular carboxylic acid group and investigated its performance in epoxidation reactions. As a result, the complex enabled the effective use of hydrogen peroxide, which has previously seen limited application (Scheme 1). Furthermore, the addition of *N*-methylimidazole (NMI) significantly enhanced the reactivity, achieving the target epoxide in a yield of 90%.

Keyword : *Manganese-salen; Epoxidation; Hydrogen peroxide; Acid-cooperative effect*

金属オキソ中間体は、求電子的な酸化活性種であり、オレフィンのエポキシ化や C–H 酸化反応を進行させる。その有用性から、金属オキソ種を経る酸化反応は、活発に研究されている。これらの研究から酸がオキソ種に作用して反応性を制御できることが報告されている。我々もカルボン酸を補助配位子とするルテニウム触媒が、過酸化水素を共酸化剤に優れた反応性を示すことを見出している。このような知見は、カルボン酸を適切に配置した酸化触媒は新たな反応性を誘起する可能性が示唆された。そこで、オレフィンのエポキシ化の優れた触媒として知られる Mn(salen)錯体におけるカルボン酸の与える効果について興味をもたれた。

そこで、本研究では分子内にカルボン酸を有する Mn(salen)錯体を新たに合成し、エポキシ化の検討を行った。その結果、カルボン酸を有する錯体は、従来は利用が難しかった過酸化水素の効果的な使用を可能にした (Scheme 1)。さらに、NMI を添加する事で反応性が向上し、90%の収率で目的のエポキシドが得られることが明らかとなった。



Scheme 1. Carboxylic acid-cooperative Mn-salen-catalyzed epoxidation.

新規非ヘム型ルテニウム触媒の開発とその C-H 酸化挙動

(九大院理¹・九大基幹²・九大カーボンニュートラル国際研究所³・科学技術振興機構⁴) ○岡崎 浩志¹・土居内 大樹¹・下田 菜々子¹・山下 和洋¹・内田 竜也^{1,2,3,4}
 Development of a Novel Non-Heme Ruthenium Catalyst and Its C-H Oxidation Behavior
 (¹Graduate School of Sci, Kyushu Univ. ²Faculty of Arts and Sci., Kyushu Univ. ³WIP-I2CNER Kyushu Univ. ⁴JST) ○Koushi Okazaki¹, Doiuchi Daiki¹, Shimoda Nanako¹, Yamashita Kazuhiro¹, Uchida Tatsuya^{1,2,3,4}

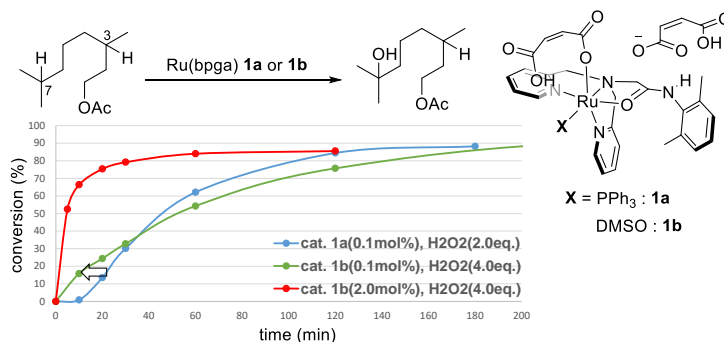
Carbon-hydrogen (C-H) bond functionalization is a useful tool to simplify the synthesis process of target molecules. Because of its benefits, this transformation has received much attention. Recently, we found that a non-heme ruthenium complex **1a**, bearing malic acid as an auxiliary ligand, is an excellent catalyst for highly regioselective C-H oxidation reactions using hydrogen peroxide as the terminal oxidant. However, the mechanistic details of the reaction remain unclear. In this study, to gain mechanistic insight, we started monitoring the reaction.

The reaction involved an initial induction period, and further investigation suggested that the phenomenon was caused by the PPh₃ ligand (Scheme 1). Therefore, we synthesized a new complex **1b**, with DMSO replacing the phosphine ligands, and evaluated its catalytic activity in C-H oxidation. As a result, we succeeded in eliminating the initial induction period. The catalyst converted the substrate to the desired product with comparable site-selectivity and conversion as observed with the **1a**-catalyzed reaction, using four equivalents of hydrogen peroxide as the co-oxidant.

Keywords : ruthenium; C-H oxidation; acid cooperative effect; hydrogen peroxide

有機化合物中に広く存在する炭素-水素 (C-H) 結合を直接官能基化することができれば合成工程を大幅に簡略化できる。そして、天然物や生物活性物質の C-H 結合を直接修飾できれば新たな生物活性物質の創出にもつながると期待されている。そこで、多様な C-H 結合を位置選択的に変換する効率的な手法の開発が求められている。

最近、我々は、非ヘム型ルテニウム錯体 **1a** が過酸化水素を共酸化剤に高位置選択的 C-H 酸化反応の優れた触媒となることを見出している (Scheme 1)。そこで、同反応の追跡実験を進めたところ初期誘導期間が観測された。その後の検討から PPh₃ が初期誘導期間に関与していることが示唆された。同知見から、新たに DMSO を補助配位子にもつ錯体 **1b** を合成し、その触媒活性を評価した。その結果、初期誘導期間が消失することが明らかとなった。また、**1b** を用いた反応は、過酸化水素を 4 等量用いることで **1a** と同程度の変換率で進行させることに成功した。



Scheme 1. Activity evaluation of a new Ru-catalyst in C-H oxidation

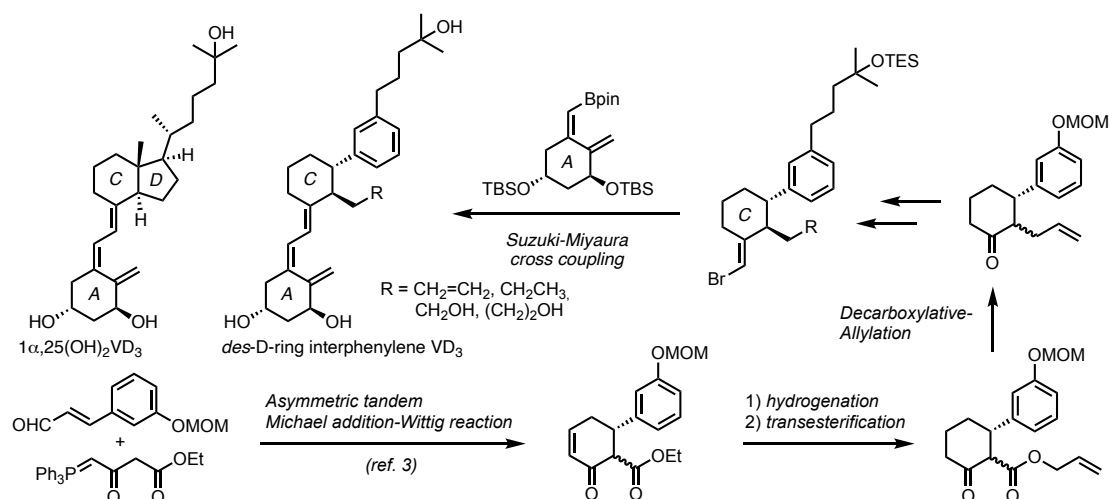
Development of *des*-D-ring interphenylene vitamin D derivatives

(¹Department of Frontier Bioscience, Kanagawa University) ○Kouta Ibe,¹ Ryoji Hotta, Haruki Nakada, Mayu Ohgami, Sentaro Okamoto¹

Keywords: 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃; *des*-D-ring interphenylene vitamin D derivatives; vitamin D receptor

1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ is a *seco*-steroidal hormone, that have physiological role as the regulation of calcium and phosphorous metabolism as well as bone remodeling. Moreover, 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ possesses cell proliferation-differentiation, and immunoregulation as pharmacological activity.¹ However, the therapeutic application has been limited by developing hypercalcemia and hyperphosphatemia. Therefore, an unmet need remains for development of more safer and topically treatable vitamin D₃ analogues.

Novel *des*-D-ring interphenylene vitamin D₃ as a C,D-modified 1 α ,25-Dihydroxy vitamin D₃ analogues have simplified form C,D-ring core structure by omitted few-carbon atm/bond of D-ring moiety and the attached an interphenylene structure. Among these analogues having a sidechain with at a *meta*-position showed binding affinity to vitamin D receptor (VDR) and gene transcription promoting activity with the same order of magnitude than 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ and its 19-*nor* analogue.² Therefore, these analogues expected to further derivatization for biological screening. Herein, we report the development of more efficient synthetic process by the method developed by Ying-Chun Chen using Asymmetric Tandem Michael addition-Wittig reaction³ for further exploration of *des*-D-ring interphenylene vitamin D₃ derivatives.



1) G. Jones, S. A. Strugnell, H. F. DeLuca, *Physiol. Rev.*, **1998**, 78, 1193. 2) K. Ibe, H. Nakada, M. Ohgami, T. Yamada, S. Okamoto, *Eur. J. Med. Chem.*, **2022**, 243, 114795. 3) L. Yan-kai, M. Chao, L. Tian-Yu, C. Ying-Chun, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2848.

爆発性を有するヒドロキシルアミン誘導体代替となるアミノ化試薬を用いた炭素-窒素結合形成反応の開発

(近大理工¹) ○兵藤 憲吾¹・武 宇浩¹・富家 唯深¹・井上 雅智¹・阪倉 翔太¹
 Aminating Reagents as Greener Alternatives of Explosive Hydroxylamine Derivatives for C-N Bond Formation (¹*Faculty of Science and Engineering, Kindai University*) ○Kengo Hyodo,¹
 Yuhao Wu,¹ Ishin Tomiya,¹ Masanori Inoue,¹ Shota Sakakura¹

The hydroxylamine is one of nitrogen oxide, and an important reagent to perform the valuable C-N bond formation reaction. On the other hand, the hydroxylamine and the derivatives have explosive property, therefore the treatment is needed carefully. In this work, we developed more stable aminating reagents as a greener alternative equivalent inspired by enzymatic reactions. Using this reagent with carbonyl compounds, we explored various C-N bond formation reactions to give nitrile and amide, amine, amino ester, etc (Figure 1).¹⁻⁵

Keywords : Greener Alternatives; Aminating Reagents; Transoximation; Hydroxylamines.

ヒドロキシルアミンは窒素酸化物の 1 つであり、炭素-窒素結合形成反応を行える重要な試薬である。その一方で、ヒドロキシルアミン及びその誘導体には、爆発性を有する性質があり、取り扱いに注意を要する。自然界に存在する酵素には、直接的にヒドロキシルアミンを使用せずに、カルボニル化合物からオキシムを形成できるオキシム転移反応が知られる。本研究では、この酵素反応から着想を得て、爆発性を有するヒドロキシルアミン誘導体の等価体として振る舞える、比較的安定で取り扱いやすい新規オキシム試薬を開発し、カルボニル化合物との反応から種々の炭素-窒素結合形成反応を開発した (Figure 1)¹⁻⁵。本発表ではその詳細について報告する。

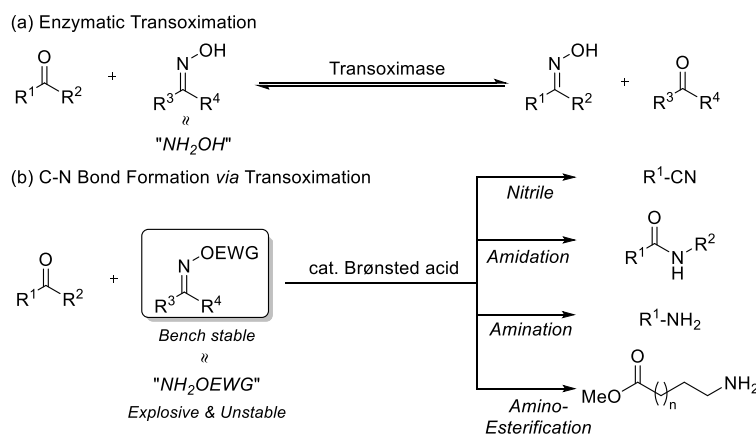


Figure 1. (a) 酵素によるオキシム転移反応, (b) アミノ化試薬による C-N 結合形成反応

- 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.
- 3) K. Hyodo, G. Hasegawa, H. Maki, K. Uchida, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2818-2822.
- 4) I. Tomiya, Y. Wu, K. Hyodo, *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 1606-1614.
- 5) Y. Wu, M. Inoue, S. Sakakura, K. Hyodo, *Org. Biomol. Chem.* **2024**, *22*, 4364-4368.

鉄塩/活性炭触媒を用いたスルフィドの連続フロー酸化反応

(産総研触媒化学融合研究センター) ○藤田賢一・岡本康・松本和弘・崔準哲
Continuous-flow Oxidation Reaction of Sulfides Catalyzed by Fe/Activated Carbon
(*Interdisciplinary Research Center for Catalytic Chemistry, AIST*) ○Ken-ichi Fujita, Yasushi Okamoto, Kazuhiro Matsumoto, Jun-Chul Choi

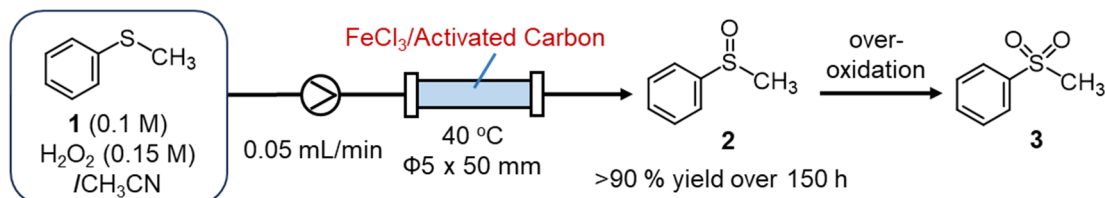
Sulfoxide is one of the important skeletons in biologically active compounds. Therefore, highly selective synthesis of sulfoxides has been required to reduce the corresponding sulfones produced from the over-oxidation of the obtained sulfoxides. We report that FeCl_3 on activated carbon can catalyze oxidation reactions of sulfides to the corresponding sulfoxides with high selectivity by a continuous-flow method using H_2O_2 as an oxidant.

After packing the mixture of FeCl_3 and activated carbon to a flow reactor column, an acetonitrile solution of methyl phenyl sulfide **1** and H_2O_2 was flowed at 40 °C. As a result, the corresponding sulfoxide **2** was continuously obtained more than a 90 % chemical yield over 150 h. Furthermore, the over-oxidation of **2** to the corresponding sulfone **3** was suppressed. Based on these results, it was found that sulfoxides are synthesized with high selectivity by the continuous-flow oxidation of sulfides in a good chemical yield by use of H_2O_2 under catalysis of FeCl_3 on activated carbon packed in flow reactor column.

Keywords : Continuous-flow Reaction; Activated carbon; Oxidation; Sulfide

スルホキシドは生理活性物質等にみられる重要な骨格であるが、この合成におけるスルフィドの酸化ではスルホキシドの逐次酸化に伴うスルホンが副生するためスルホキシドの高選択的合成が求められている。今回我々は過酸化水素を酸化剤、鉄塩/活性炭を触媒として用いることにより、スルフィドの連続フロー酸化反応が進行し、目的とするスルホキシドが収率よく高選択的に得られることを見出したので以下に報告する。

触媒カラムに塩化鉄(III)と活性炭の混合物を充填し、40 °C でメチルフェニルスルフィド **1** と過酸化水素水のアセトニトリル溶液を送液した。その結果、スルホキシド **2** が 90 % 以上の収率で 150 時間連続的に得られた。また、スルホキシドの過剰酸化により得られるスルホン **3** の生成は抑えられた。これらの結果より過酸化水素を用いたスルフィドの連続フロー酸化反応により、高選択的かつ連続的にスルホキシド **2** が合成されることが分かった。ポスター発表ではフロー酸化反応における鉄塩/活性炭触媒の活性化方法や基質展開についても報告する。



この成果は、国立研究開発法人新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) の委託業務 (JPNP19004) の結果得られたものである。

第2族元素の水酸化物を触媒として用いたマイクロ波照射下におけるホルモース反応

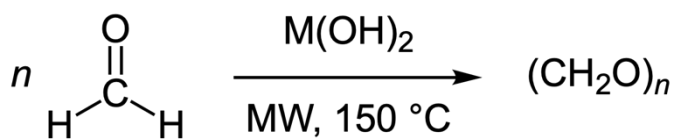
(阪大院理¹⁾) ○浅田 悠司¹・中畑 雅樹¹・香門 悠里¹・橋爪 章仁¹

Selective formose reaction under microwave irradiation catalyzed by hydroxides of group 2 elements (¹*Graduate School of Science, Osaka University*) ○Yuji Asada,¹ Masaki Nakahata,¹ Yuri Kamon,¹ Akihito Hashidzume¹

Formose reaction produces formose, i.e., sugar-like products, from formaldehyde under basic conditions. Formose is a complicated mixture of more than 30 species of monosaccharides and sugar alcohols. However, some pioneering works realized selective formose reaction under optimized conditions. Our previous study has exhibited that formose reaction produces preferentially branched hexose and heptose using calcium hydroxide under microwave (MW) irradiation (the set temperature: 150 °C) for 1 min. In this study, we conducted formose reaction using the hydroxides of group 2 elements (i.e., magnesium, strontium, and barium) as catalysts under MW irradiation and compared the catalytic activities and product selectivities with those of formose reaction catalyzed by calcium hydroxide under MW irradiation.

Keywords : *Formose Reaction; Formaldehyde; Microwave Irradiation; Hydroxides of Group 2 Elements*

ホルモース反応は、塩基性条件下でホルムアルデヒドからホルモースと呼ばれる糖類似生成物を生成する。ホルモースは 30 種以上の単糖と糖アルコールの複雑な混合物である。しかし、いくつかの先駆的な研究は、最適化された条件下で選択的なホルモース反応を実現した。当研究室の先行研究では、水酸化カルシウムを触媒として用い、マイクロ波 (MW) 照射下 (設定温度 150 °C)、1 分間のホルモース反応により、分岐した六炭糖と七炭糖が優先的に生成することを示した¹⁾。本研究では、第2族元素 (マグネシウム、ストロンチウム、バリウム) の水酸化物を触媒として MW 照射下でホルモース反応を行い、水酸化カルシウムを触媒とした場合との触媒活性および生成物選択性を比較した。



M = Mg, Sr, Ba

1) A. Hashidzume, T. Imai, N. Deguchi, T. Tanibayashi, T. Ikeda, T. Michitaka, S. Kuwahara, M. Nakahata, Y. Kamon, Y. Todokoro, *RSC Adv.*, **2023**, *13*, 4089.

電解マイクロフローリアクターにおけるチオール電子酸化を介した迅速チオール-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 Thio-ene Click Reaction via One-Electron Oxidation of Thiol in an Electrochemical Microflow Reactor (¹Department of Chemistry, School of Science, Tokai University, ² Institute of Advanced Biosciences, Tokai University) ○Kakeru Yamamoto,¹ Kenta Arai^{1,2}

The thiol-ene click reaction is a radical addition that occurs between thiols and alkenes. This reaction, which is initiated by one-electron oxidation of thiols, allows selective bimolecular coupling. Electrochemical 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] We previously reported that the electrolytic reaction by ECMR can be applied to thiol radical generation for low-cost and clean thiol-ene clicks (Fig. 1).^[2] In this study, the potential application of this reaction system to the chemical modification of amino acids was evaluated. By using cysteine and dehydroalanine derivatives as thiol and olefin substrates, respectively, the corresponding sulfides were obtained in reasonable yields. The developed electrolytic thiol-ene click reaction is expected to be applied as a chemical modification methodology for proteins and peptides. **Keywords** Electrochemistry, Amino acid; Thiol; One-electron oxidation, Click reaction

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。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^[1]、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。以前我々は、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チオール-エンクリック反応を実現できることを報告した (Fig. 1) ^[2]。本研究では、本反応システムをアミノ酸の化学修飾への応用の可能性を評価した。システイン誘導体およびデヒドロアラニン誘導体をそれぞれチオール基質、オレフィン基質として用いることで、対応するスルフィドを妥当な収率で得ることができた。開発した電解チオール-エンクリック反応はタンパク質やペプチドの簡便な化学修飾技術として応用が期待される。

[1] *ChemistryOpen* **2014**, 3, 23–28. [2] 日本化学会第 104 回春季年会、P5-2vn-21

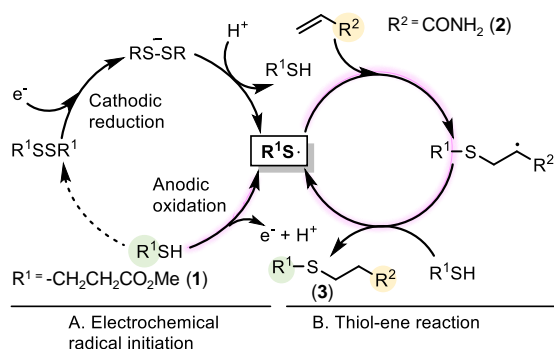


Fig. 1: Proposed mechanism of electrochemical radical initiation for thiol-ene reaction of thiol **1** and olefin **2**.

メカノケミカル法によるグリーンなテルピリジン合成法の開発

(エム・テクニック) ○二宮 美緒・荒木 加永子・榎村 真一

Development of a mechanochemical green synthesis of terpyridine. (*Mtechnique Co., Ltd.*)

○Mio Ninomiya, Kaeko Araki, Masakazu Enomura

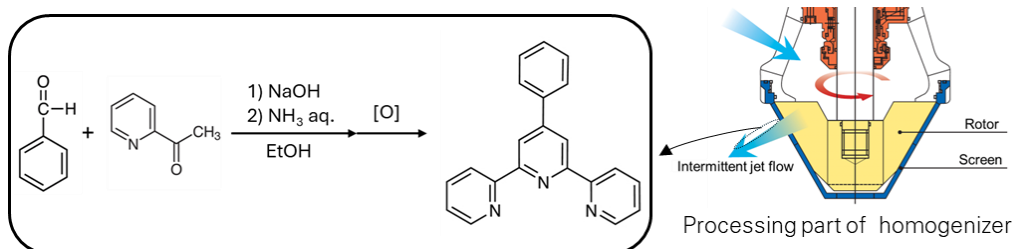
Pyridine-type ligands are useful for organometallic chemistry. 2,2':6',2''-terpyridine is used as a chelate ligand, and the terpyridine-metal complexes have excellent stability. Many types of pyridine synthesis methods are known. The Hantzsch-pyridine synthesis method is known as a famous classical method.

By using benzaldehyde, 2-Acetylpyridine, and aqueous ammonia solution as raw materials, a study of reaction conditions about terpyridine synthesis in hydrous ethanol under basic condition was carried out. This base-assisted Hantzsch-pyridine synthesis method was carried out by mechanochemical technique, using a shear flow generated by a stirring type of emulsifier/disperser as the mechanical stimuli. 4-Phenylterpyridine was obtained in high purity by only filtration and washing with methanol, and the yield was improved to 63% from 46% by mechanochemical technique.

Keywords : *Green chemistry; Pyridine synthesis; Terpyridine; Mechanochemical synthesis; Mechanochemistry*

ピリジン系配位子は有機金属化学分野において有用である。2,2':6',2''-テルピリジンはキレート配位子として使用され、ビステルピリジン金属錯体は安定性に優れている。様々なピリジンの合成法が知られており、ハンチュ-ピリジン合成法が古典的な方法としては有名である。

ベンズアルデヒドと 2-アセチルピリジンとアンモニアを原料に用いて、塩基性条件下含水エタノール中で進行するテルピリジン合成条件を検討した。この塩基でアシストされたハンチュ-ピリジン合成法を、攪拌式の乳化・分散機を用いて生じさせた剪断流を機械的刺激としてメカノケミカル法で実施することで、46%から 63%に収率の向上が確認された。また本反応は、濾過とメタノールによる洗浄だけで、4-フェニルテルピリジンが純度よく得られている。



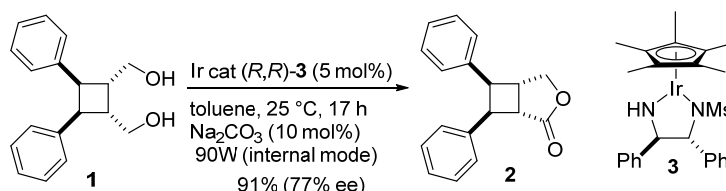
Microwave-Assisted Asymmetric Oxidative Lactonization Using Chiral Ir Complexes

(¹SANKEN, Osaka University, ²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University) ○Jianing Li,¹ Rui Jiang,¹ Da-Yang Zhou,¹ Kaori Asano,¹ Makoto Sako,² Mitsuhiro Arisawa,² Takayoshi Suzuki,¹ Takeyuki Suzuki^{1,*}

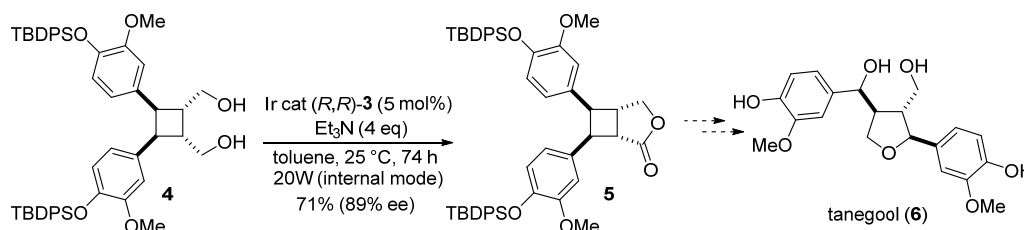
Keywords: Oxidative Lactonization; Ir Catalyst; Catalytic Asymmetric Synthesis; Microwave

Asymmetric catalytic oxidative lactonization of *meso*-diol is an important reaction that is used to synthesize the optically active lactones. In a series of our studies,¹ we reported the Ir-catalyzed asymmetric lactonization of *meso*-diol using acetone as an oxidant and solvent, giving up to 81% ee.^{1b} Although the method shows a high turnover number (about 200) under mild condition, the reaction is a reversible process and 2-propanol is produced as a side product. This time, we investigated the microwave effect² on the catalytic asymmetric oxidative lactonization of *meso*-diol without using acetone.

First, we selected *meso*-1,4-diol **1** as a model substrate and investigated the catalytic asymmetric lactonization reaction (Scheme 1). After optimization of various conditions, the chiral lactone **2** was obtained in up to 81% ee using chiral Ir complexes **3** without any loss of the enantioselectivities under the 90W microwave irradiation. Without microwave irradiation the lactone was obtained less than 10% yield. Next, we investigated the catalytic asymmetric synthesis of tanegool (**6**) with anticancer, antioxidant, and antibacterial activities. The key intermediate lactone **5** was obtained from **4** in 71% yield and 89% ee (Scheme 2). The possible reaction mechanism will be discussed at the conference.



Scheme 1. Microwave assisted Ir-catalyzed asymmetric oxidative lactonization of **1**.



Scheme 2. Catalytic asymmetric synthesis of tanegool **6**.

1) a) Suzuki, T.; Morita, K.; Tsuchida, M.; Hiroi, K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2361. b) Suzuki, T.; Morita, K.; Matsuo, Y.; Hiroi, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2003. 2) Yamada, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2023**, 81, 341.

Synthetic Studies of Libraries of Polymers from Half-esters and Their Biological Activities

(Graduate School of Engineering, Muroran Institute of Technology) ○Satomi Niwayama, Tatiana Barsukova, Dileep Kommula

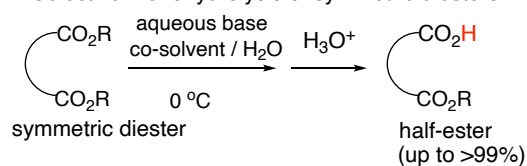
Keywords: Green Chemistry; Desymmetrization; Anticancer Activity; Polymers;

Half-esters are versatile building blocks typically applied to the synthesis of a variety of significant compounds such as pharmaceuticals, natural products, and polymers. We previously reported highly efficient selective monohydrolysis reactions of symmetric diesters, producing the corresponding half-esters in high yields in environmentally benign manner (Scheme 1 (A)).¹ In particular, the monohydrolysis of symmetric diesters having norbornadiene (bicyclo[2.2.1]hept-2,5-diene) or norbornene (bicyclo[2.2.1]hept-2-ene) skeletons tend to afford the corresponding half-esters in near quantitative yields. Norbornene or norbornadiene derivatives are known to undergo facile ring-opening metathesis polymerization (ROMP) because of the ring strain. Therefore, we applied the half-esters obtained by the above selective monohydrolysis reactions to the construction of a library of polymers by the ROMP, producing amphiphilic homopolymer libraries with diverse kinds of functional groups in a well-controlled and living manner (Scheme 1 (B)).²

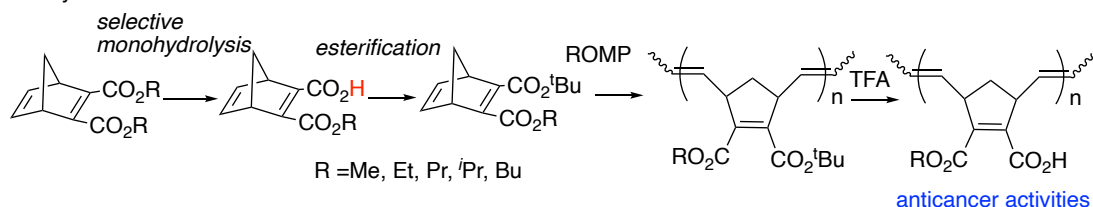
After the construction of the polymer libraries, their anticancer activities were assayed using 39 cell lines. As a result, we found characteristic anticancer activities in the polymers having the half-ester units, particularly in the cell lines from the central nerve systems. We are therefore hoping to develop additional structure-activity-relationship (SAR) studies.

Scheme 1

A. Selective monohydrolysis of symmetric diesters



B. Polymer libraries



1) S. Niwayama, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5834. 2) a) J. Shi, Y. Hayashishita, T. Takata, Y. Nishihara, S. Niwayama. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, 18, 6634. b) X. Lin, J. Shi, S. Niwayama, *RSC Adv.* **2023**, 13, 3494.