

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27日(木) 9:00 ~ 11:40 🏢 [F]2402(第4学舎 2号館 [4階] 2402)

**[[F]2402-2am] 15. 有機化学—脂肪族・脂環式化合物, 新反応技術**

座長: 近藤 梓、大村 修平

## ◆ 日本語

9:00 ~ 9:10

[[F]2402-2am-01]

不活性アルケンをアルキル化剤として用いる触媒的不斉四級炭素構築

○榎島 蓮太郎<sup>1</sup>、久田 智也<sup>1</sup>、山下 恭弘<sup>1</sup>、小林 修<sup>1</sup> (1. 東大院理)

## ◆ 日本語

9:10 ~ 9:20

[[F]2402-2am-02]

強塩基性キラルブレンステッド塩基触媒を用いた2-アリールアセトアミドの不均付加反応

○鳩貝 蒼士<sup>1</sup>、小嶋 理白<sup>1</sup>、近藤 梓<sup>1</sup>、寺田 眞浩<sup>1</sup> (1. 東北大学)

## ◆ 日本語

9:20 ~ 9:30

[[F]2402-2am-03]

亜鉛-NHC反応系によるシクロプロパノールのマンニッヒ型反応: シクロプロパン組込γ-アミノアルコールの立体選択的合成

○築地 健人<sup>1</sup>、金本 和也<sup>1</sup>、吉戒 直彦<sup>1</sup> (1. 東北大学)

## ◆ 日本語

9:30 ~ 9:40

[[F]2402-2am-04]

N-フルオロベンズアミドのエナンチオ選択的分子内フッ素移動反応に有効なキラル鉄(II)触媒の開発

○張 養浩<sup>1</sup>、大村 修平<sup>1</sup>、石原 一彰<sup>1</sup> (1. 名古屋大学)

## ◆ 英語

9:40 ~ 9:50

[[F]2402-2am-05]

2,2'-ビス(1,3,2-ジオキサボロラン-4-オン)触媒を用いる温和な条件下でのアミノ酸の脱水的縮合反応

○Qianchun HUANG<sup>1</sup>、大村 修平<sup>1</sup>、石原 一彰<sup>1</sup> (1. 名古屋大学)

## ◆ 日本語

9:50 ~ 10:00

[[F]2402-2am-06]

アルケンのジアステレオ選択的ブromoアジド化反応に有効なビスホスフィンオキシド触媒の開発

○浦田 真由<sup>1</sup>、永見 圭悟<sup>1</sup>、大村 修平<sup>1</sup>、石原 一彰<sup>1</sup> (1. 名古屋大学)

## ◆ 日本語

10:00 ~ 10:10

[[F]2402-2am-07]

Lewis塩基-シリルLewis酸協奏型触媒を用いるアルケンのハロホスホリロキシ化反応の開発

○永見 圭悟<sup>1</sup>、大村 修平<sup>1</sup>、石原 一彰<sup>1</sup> (1. 名古屋大学)

---

10:10 ~ 10:30

休憩

---

◆ 英語

10:30 ~ 10:40

[[F]2402-2am-08]

イリジウム触媒を用いる不斉ティシチェンコ反応によるシンカシンA<sub>1</sub>の全合成

○趙 潤澤<sup>1</sup>、周 大揚<sup>1</sup>、朝野 芳織<sup>1</sup>、鈴木 孝禎<sup>1</sup>、鈴木 健之<sup>1</sup> (1. 大阪大学産業科学研究所)

---

◆ 日本語

10:40 ~ 10:50

[[F]2402-2am-09]

次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物によるプロリン類の酸化的脱炭酸反応

○酒井 歩武<sup>1</sup>、原田 結衣菜<sup>1</sup>、川合 巧真<sup>1</sup>、滝澤 忍<sup>2</sup>、桐原 正之<sup>1</sup> (1. 静岡理工科大学、2. 大阪大学産業科学研究所)

---

◆ 日本語

10:50 ~ 11:00

[[F]2402-2am-10]

プロピンを出発原料とする $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物の迅速合成

○榎井 里花子<sup>1</sup>、高柳 ひろ<sup>1</sup>、山崎 賢<sup>1</sup>、三浦 智也<sup>1</sup> (1. 岡山大学)

---

◆ 日本語

11:00 ~ 11:10

[[F]2402-2am-11]

モレキュラーシーブによるキラルリン酸のカチオン交換

○水谷 若菜<sup>1</sup>、村上 萌南<sup>1</sup>、内倉 達裕<sup>1</sup>、秋山 隆彦<sup>1</sup> (1. 学習院大学)

---

◆ 日本語

11:10 ~ 11:20

[[F]2402-2am-12]

キラルリン酸を用いたイミンに対するエナンチオ選択的ラジカル付加反応

○白石 千夏<sup>1</sup>、内倉 達裕<sup>1</sup>、秋山 隆彦<sup>1</sup> (1. 学習院大学)

---

◆ 日本語

11:20 ~ 11:30

[[F]2402-2am-13]

ペプチジルアミジンを不斉触媒とするストレッカー反応とその動的非線形効果

○伊吾田 光平<sup>1</sup>、緑川 泰生<sup>1</sup>、町田 雄太郎<sup>1</sup>、川崎 常臣<sup>1</sup> (1. 東京理科大学)

---

◆ 日本語

11:30 ~ 11:40

[[F]2402-2am-14]

キラルな $\alpha$ -ヒドロキシ酸を不斉触媒とするストレッカー反応と引き続く $\alpha$ -アミノニトリルの不斉増幅 (2)

○新倉 航平<sup>1</sup>、小林 諒大<sup>1</sup>、川崎 常臣<sup>1</sup> (1. 東理大理)

---

## 不活性アルケンをアルキル化剤として用いる触媒的不斉四級炭素構築

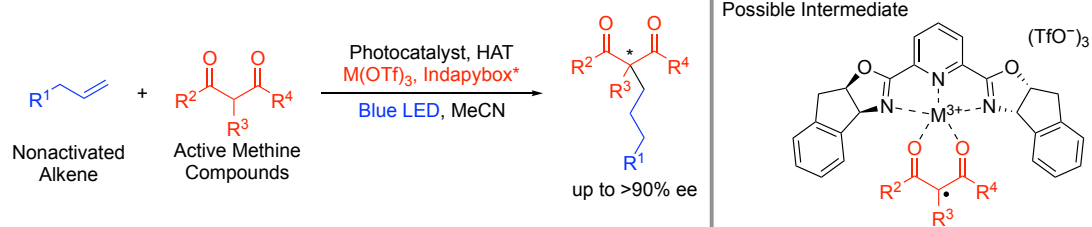
(東大院理) ○榎島蓮太郎・山下恭弘・久田智也・小林修

Catalytic Construction of Chiral Quaternary Carbon Centers Using Nonactivated Alkenes as Alkylation Reagents (School of Science, The Univ. of Tokyo) ○Rentaro ENOKIJIMA, Yasuhiro YAMASHITA, Tomoya HISADA, Shū KOBAYASHI

The use of alkenes as alkylating agents is an ideal methodology for carbon–carbon bond formation, because it enables highly atom-economical reactions. Our laboratory recently reported that the addition of  $Y(OTf)_3$  as a Lewis acid to the alkylation reaction of active methine compounds with non-activated alkenes effectively accelerates the reaction in the presence of a photocatalyst under blue light irradiation.<sup>1</sup> However, the construction of an optically active all-carbon quaternary stereogenic center remains a fascinating yet challenging research topic. Therefore, by combining an appropriate Lewis acid and a chiral ligand, we discovered that this reaction proceeds with high enantioselectivity. We hypothesize that the chiral Lewis acid works by coordinating to the radical intermediate of the active methine compound, thereby controlling the chirality. The details of the investigation and the substrate scope will be presented.

**Keywords:** Organo-photocatalyst; Metal Lewis acid; Chiral ligand; Green chemistry; Quaternary stereogenic carbon center

アルケンをアルキル化剤とする反応は、高い原子効率を実現する炭素–炭素結合形成のための理想的な手法である。近年、当研究室では、光触媒存在下、 $Y(OTf)_3$  をルイス酸として用いることで、不活性アルケンを用いた活性メチン化合物のアルキル化反応が青色光照射下、高収率で進行することを報告した<sup>1</sup>。しかし、全炭素不斉四級炭素中心の触媒的かつ高原子効率な構築は、依然として困難な課題である。そこで我々は、適切な不斉配位子とルイス酸を組み合わせることで、この反応が高エナンチオ選択的に進行することを見出した。不斉ルイス酸は、活性メチン化合物のラジカル中間体に配位することで、生成物の立体を制御していると考えられる。本講演では、検討結果および基質適用範囲について報告する。



1) Yamashita, Y.; Enokijima, R.; Hisada, T.; Kobayashi, S. Submitted.

## 強塩基性キラルブレンステッド塩基触媒を用いた 2-アリールアセトアミドの不斉付加反応

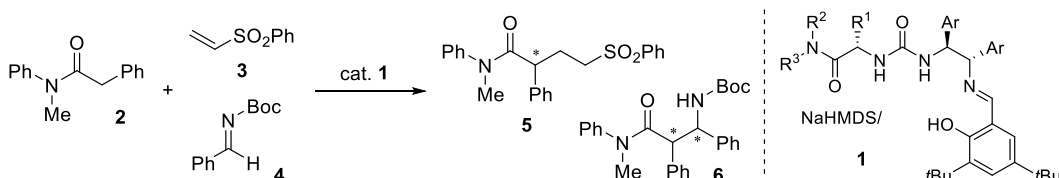
(東北大院理) ○鳩貝 蒼士・小嶋 理白・近藤 梓・寺田 眞浩

Enantioselective Addition Reaction of 2-Arylacetamides Catalyzed by Chiral Strong Brønsted Base (*Graduate School of Science, Tohoku University*) ○Soshi Hatogai, Rihaku Ojima, Azusa Kondoh, Masahiro Terada

Recently, our group developed a chiral strong Brønsted base catalyst having a *N,N'*-dialkyl ureate moiety as a basic site. One of the characteristic features of this catalyst is that the substituents on the catalyst molecule are readily modifiable. Based on this feature, we modified aryl groups on a chiral alkyl linker between an ureate moiety and a Schiff base moiety and/or an alkyl group at the position  $\alpha$  to an amide moiety to improve enantioselectivity of addition reactions in our previous study. In this study, we envisioned a different approach to improve enantioselectivity, that is the modification of the substituents on a nitrogen of the amide moiety. Specifically, we synthesized a chiral ureate catalyst having a newly-designed chiral amide moiety and evaluated its catalytic activity in enantioselective addition reaction of 2-arylacetamide with vinyl sulfone or *N*-Boc imine.

**Keywords :** Base Catalysis; Addition Reaction; Asymmetric Reaction; Urea; Organocatalyst

キラルブレンステッド塩基触媒を用いた不斉付加反応は、入手容易な化合物から光学活性化合物を直接的に合成する有用な方法論の一つである。我々は、従来のキラルブレンステッド塩基触媒に比べて格段に高い塩基性を有する独自の触媒の設計開発と、これを用いた酸性度の低い化合物をプロト化剤とする不斉付加反応の開発に取り組んでいる<sup>1)</sup>。その中で最近、ウレアの N-H を脱プロトン化することで生じるウレエートを強塩基性部位とするキラルブレンステッド塩基触媒 **1** を開発した<sup>2)</sup>。この触媒は、「強塩基性を持つこと」、「高い基質認識能を持つこと」に加え、「触媒上の置換基のチューニングが容易であること」を特長としている。この触媒を用いたこれまでの不斉付加反応の開発においては、ジアミンリンカー上のアリール基 Ar およびアミド  $\alpha$  位の置換基  $R^1$  のチューニングによって立体選択性の向上を図ってきた。これに対し今回新たな指針として、アミド窒素上の置換基  $R^2$  および  $R^3$  のチューニングによって立体選択性の向上を図ることにした。具体的には、アミド窒素上に新たに設計した置換基を導入した触媒を合成し、2-アリールアセトアミド **2** のビニルスルホン **3** およびイミン **4** への不斉付加反応においてその触媒機能を評価した。



1) A. Kondoh, M. Terada, *Aldrichimica Acta* **2022**, 55, 9. 2) A. Kondoh, S. Ishikawa, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 7472.

## 亜鉛-NHC 反応系によるシクロプロパノールのマンニッヒ型反応: シクロプロパン組込 $\gamma$ -アミノアルコールの立体選択的合成

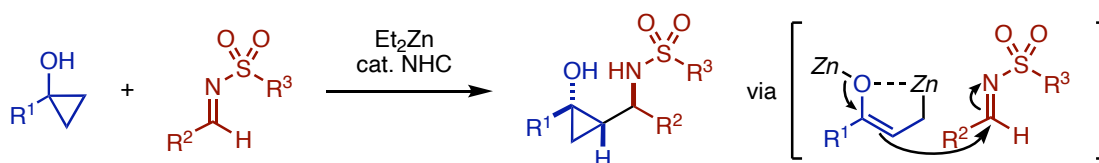
(東北大院薬) ○築地 健人・金本 和也・吉戒 直彦

Zinc/NHC-Mediated Mannich-Type Reaction of Cyclopropanol: Stereoselective Synthesis of Cyclopropane-Fused  $\gamma$ -Amino Alcohols (*Graduate School of Pharmaceutical Science, Tohoku University*,) ○Kento Tsukiji, Kazuya Kanemoto, Naohiko Yoshikai

$\gamma$ -Amino alcohol and cyclopropane rings are important structural motifs in medicinal and synthetic chemistry. We report herein a stereoselective method for constructing novel motifs combining both, that is, cyclopropane-fused  $\gamma$ -amino alcohols. Exposure of tertiary cyclopropanols and N-sulfonyl aldimines to diethylzinc and catalytic N-heterocyclic carbene results in the formal Mannich-type addition of the  $\beta$ -carbon of the cyclopropanol, affording  $\gamma$ -amino alcohol derivatives with high diastereoselectivity. Notably, the skeleton of the products is not accessible by existing approaches to  $\gamma$ -amino alcohols, such as Mannich reaction–reduction sequence. This reaction likely proceeds via the generation of transient "enolized homoenolate"<sup>1)</sup> and its addition to the aldimine as enolate.

**Keywords :** Mannich reaction; cyclopropanol; NHC; amino alcohol; organozinc compound

$\gamma$ -アミノアルコールおよびシクロプロパンはともに創薬および有機合成における重要なモチーフである。今回我々は、この両者を併せもった新規モチーフとして、シクロプロパン組込  $\gamma$ -アミノアルコールの立体選択的な合成法を報告する。第三級シクロプロパノールと N-スルホニルアルジミンに対して、ジエチル亜鉛と触媒量の N-ヘテロサイクリックカルベン (NHC) を作用させると、シクロプロパノールの  $\beta$  位炭素を形式的な求核中心とするマンニッヒ型反応が進行し、 $\gamma$ -アミノアルコール生成物を高いジアステレオ選択性で与える。本生成物の骨格は、一般的な  $\gamma$ -アミノアルコールの合成手法、例えばマンニッヒ反応と引き続く還元反応では得ることができないユニークなものである。本反応は、過渡的な反応活性種「エノール化ホモエノラート」<sup>1)</sup>の生成と、そのエノラートとしてのアルジミンへの付加を経由するものと考えられる。発表では、反応条件の最適化、基質適用範囲、生成物の応用、および推定反応機構について述べる。



1) a) Y. Sekiguchi, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 18400. b) Y. Sekiguchi, N. Yoshikai, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 960. c) K. Tsukiji, A. Matsumoto, K. Kanemoto, N. Yoshikai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202412456.

## N-フルオロベンズアミドのエナンチオ選択的分子内フッ素移動反応に有効なキラル鉄(II)触媒の開発

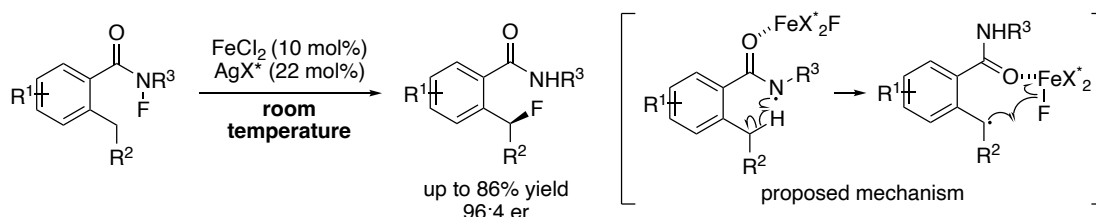
(名大院工)○張 養浩・大村 修平・石原 一彰

Development of Chiral Iron(II) Catalysts for Enantioselective Intramolecular Fluorine Transfer of *N*-Fluorobenzamides (Graduate School of Engineering, Nagoya University) ○Yanghao Zhang, Shuhei Ohmura, Kazuaki Ishihara

The replacement of C–H bonds for C–F bonds is known as an effective strategy to improve the metabolic stability and lipophilicity of pharmaceuticals, and therefore C–H fluorinations have received great attention in recent years. A variety of radical C–H functionalizations have been reported so far, but highly enantioselective fluorination has been accomplished only by enzymatic catalysis.<sup>1)</sup> Here, we found that enantioselective intramolecular fluorine transfers of *N*-fluorobenzamides proceeded in the presence of 10 mol% of FeCl<sub>2</sub> with 22 mol% of chiral silver salts. The cleavage of the C–H bonds under mild conditions was enabled by 1,5-hydrogen atom transfer (HAT),<sup>2)</sup> and the subsequent asymmetric radical fluorination by chiral iron(III) fluorinating species (FeX<sup>+</sup><sub>2</sub>F), which is assumed to be generated in the reaction system, afforded the corresponding C–H fluorinated compounds with high enantioselectivity.

**Keywords:** C–H Functionalization, Fluorination, Chiral Iron(II) Catalyst, *N*-Fluoroamide, Hydrogen Atom Transfer

医薬品の代謝安定性や脂溶性を向上させる手段として、分子内の水素をフッ素に置き換える手法が注目されている。こうした背景の下、C–H フッ素化反応が近年盛んに開発されている。近年、C–H 結合の均等開裂を利用した C–H 官能基化反応が注目されているものの、高エナンチオ選択的フッ素化反応の報告例は酵素触媒を用いる手法に限られている<sup>1)</sup>。今回、10 mol%の FeCl<sub>2</sub> と 22 mol%のキラル銀塩を組み合わせることで、フルオロベンズアミドの分子内フッ素移動反応がエナンチオ選択的に進行することを見出した。1,5-水素原子移動(HAT)を利用することで室温条件下での C–H 結合の切断が可能となり<sup>2)</sup>、反応系中で生成すると想定されるキラル鉄(III)フッ素化剤(FeX<sup>+</sup><sub>2</sub>F)を用いることで、目的生成物を高エナンチオ選択的に得た。



1) (a) Zhao, Q.; Chen, Z.; Soler, J.; Chen, X.; Rui, J.; Ji, N. T.; Yu, Q. E.; Yang, Y.; Garcia-Borràs, M.; Huang, X. *Nat. Synth* **2024**, 3, 958. (b) Zhao, L.-P.; Mai, B. K.; Cheng, L.; Gao, F.; Zhao, Y.; Guo, R.; Wu, H.; Zhang, Y.; Liu, P.; Yang, Y. *Nat. Synth* **2024**, 3, 967.

2) Groendyke, B. J.; AbuSalim, D. I.; Cook, S. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 12771.

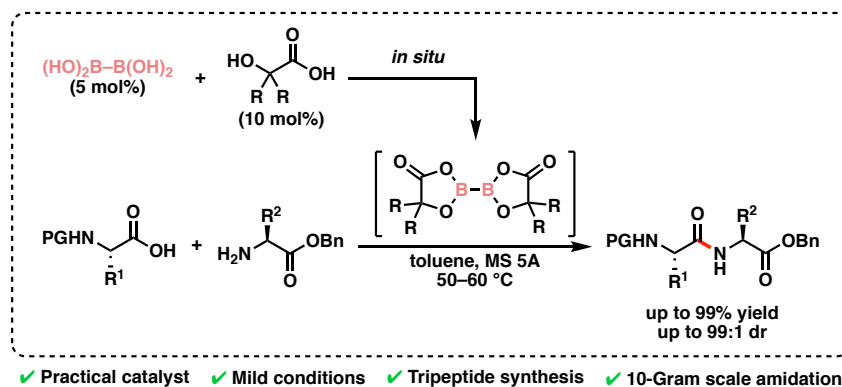
## 2,2'-Bis(1,3,2-dioxaborolan-4-one)-catalyzed Dehydrative Condensation of Amino Acids Under Mild Conditions

(Graduate School of Engineering, Nagoya University) ○Qianchun Huang, Shuhei Ohmura, Kazuaki Ishihara

**Keywords:** Tetrahydroxydiboron;  $\alpha$ -Hydroxycarboxylic Acid; Amino Acid; Peptide; Dehydrative Condensation

Dehydrative condensation of carboxylic acids with amines is one of the most straightforward methods to synthesize amides including peptides, which are present in various pharmaceuticals. Compared with the traditional methods using coupling reagents, catalytic methods are more environmentally friendly and atom-economic because they generate water as a sole byproduct. Since Yamamoto and Ishihara's pioneering work using boronic acids as catalysts,<sup>1</sup> great progress has been made in developing several highly effective boron catalysts for direct amidation. However, their involvements in longer oligopeptide synthesis were limited due to insufficient catalytic efficiency.<sup>2</sup> Recently, some innovative multi-boron catalysts were reported to perform high activities in catalytic peptide coupling, but they still suffer from increasing complexities and cost.<sup>3</sup> Therefore, with a target of practical boron catalysts for mild amide bond formation, our strategy is to enhance the catalytic efficiency of commercially available and simple  $(\text{HO})_2\text{B}-\text{B}(\text{OH})_2$ <sup>4</sup> by using an appropriate additive.

Here, we developed practical dehydrative condensations catalyzed by 2,2'-bis(1,3,2-dioxaborolan-4-one) that could be generated *in situ* from  $(\text{HO})_2\text{B}-\text{B}(\text{OH})_2$  with  $\alpha,\alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -hydroxycarboxylic acid as an additive. Under relatively mild conditions, protected amino acids were condensed to provide the corresponding amides and peptides in high yield with high diastereoselectivity.



1) K. Ishihara, S. Ohara, H. Yamamoto, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4196. 2) Wang, X, *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 98. 3) M. T. Sabatini, L. T. Boulton, H. F. Sneddon, T. D. Sheppard, *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 10. 4) D. N. Sawant, D. B. Bagal, S. Ogawa, K. Selvam, S. Saito, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4397.

## アルケンのジアステレオ選択的ブロモアジド化反応に有効な ビスホスフィンオキシド触媒の開発

(名大院工) ○浦田 真由・永見 圭悟・大村 修平・石原 一彰

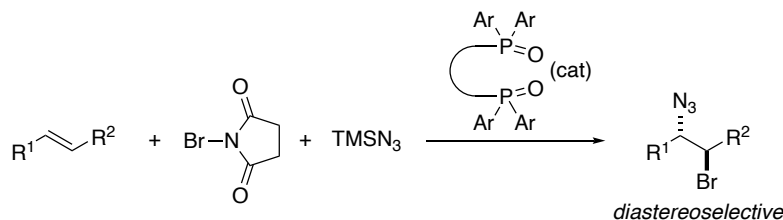
Development of Bisphosphineoxide Catalysts for Diastereoselective Bromoazidation of Alkenes (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*)

○Mayu Urata, Keigo Nagami, Shuhei Ohmura, Kazuaki Ishihara

Bromoazidation of alkenes has received great attention since the resulting 1,2-bromoazidated alkanes serve as valuable intermediates for the synthesis of nitrogen-containing compounds such as triazoles and amines. However, some of the products were obtained with low diastereoselectivity in the reported methods,<sup>1,2)</sup> so the development of alternative methods to control diastereoselectivity is highly desirable. Our group has previously reported Lewis base–silyl Lewis acid cooperative catalyst for iodochlorination of alkenes.<sup>3)</sup> Here, we found that bisphosphine oxides-catalyzed highly diastereoselective bromoazidation of alkenes using *N*-bromosuccinimide and trimethylsilyl azide. The optimization of the basicity and the distance between the two basic sites of bisphosphine oxides was effective in controlling the diastereoselectivity. Furthermore, we carried out <sup>31</sup>P NMR experiment to clarify the reaction mechanism.

**Keywords :** Bromoazidation; Lewis Base Catalyst; Electrophilic Brominating Reagent; Alkene; Bisphosphine Oxide

アルケンのブロモアジド化反応は、変換容易な臭素と、トリアゾールやアミンの前駆体となるアジド基を一挙に導入できる重要な手法である。しかし、基質によっては鍵中間体のブロミラニウムイオンが不安定になるため、目的生成物をジアステレオ選択的に得ることが難しい<sup>1,2)</sup>。一方、当研究室では、Lewis 塩基–シリル Lewis 酸協奏型触媒を用いるアルケンのヨードクロロ化反応を開発している<sup>3)</sup>。今回、我々は本触媒システムをブロモアジド化反応に応用し、ビスホスフィンオキシドを Lewis 塩基触媒として用いることで、様々な基質から目的生成物を高ジアステレオ選択的に得ることに成功した。詳細な検討の結果、ビスホスフィンオキシド触媒の塩基性や二塩基間の距離がジアステレオ選択性の制御に重要であることが明らかとなった。さらに、反応機構の解明に向けて <sup>31</sup>P NMR 実験を行なったので報告する。



1) Hajra, S.; Sinha, D.; Bhowmick, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7017–7019.

2) Ma, W.-W.; Wang, Z.-L.; Zhao, J.-B.; Xu, Y.-H. *Org. Chem. Front.* **2024**, 11, 1372–1381.

3) Nagami, K.; Ohmura, S.; Ishihara, K. *Asian. J. Org. Chem.* **2023**, 12, e202300228.



## Lewis 塩基-シリル Lewis 酸協奏型触媒を用いるアルケンのハロホスホリロキシ化反応の開発

(名大院工) ○永見 圭悟・大村 修平・石原 一彰

Development of Lewis Base-Silyl Lewis Acid Cooperative Catalysis for Halophosphoryloxylation of Alkenes (*<sup>1</sup>Graduate School of Engineering, Nagoya University*)

○Keigo Nagami, Shuhei Ohmura, Kazuaki Ishihara

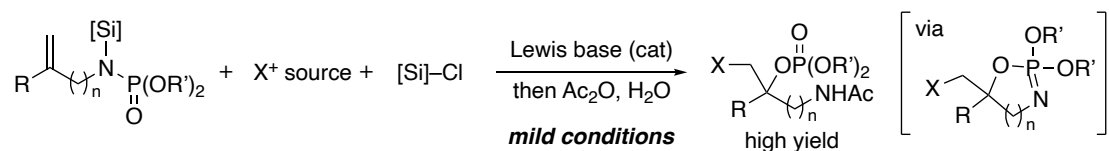
Halophosphoryloxylation of alkenes is an attractive reaction since the resulting 1,2-halophosphoryloxyated alkanes undergo several transformations owing to the high transformability of the introduced halogen to provide various phosphates that serve as important roles in drug discovery.<sup>1)</sup> However, to the best of our knowledge, there is only one report where a high reaction temperature is required.<sup>2)</sup>

Our group has previously reported Lewis base–silyl Lewis acid cooperative catalyst for iodochlorination of alkenes.<sup>3)</sup> Here, we found that the judicious choice of Lewis base catalyzed halophosphoryloxylation of alkenes having *N*-silyl phosphoramidate moiety even at low temperature, and subsequent treatment with acetic anhydride followed by water afforded the corresponding 1,2-halophosphoryloxyalkanes in high yield.

**Keywords :** Halofunctionalization; Halophosphoryloxylation; Lewis Base Catalyst; Electrophilic Halogenating Reagent; Alkene

アルケンのハロホスホリロキシ化反応は、変換容易なハロゲンと創薬の分野で広く利用されているリン酸エステル骨格を一挙に導入できるため、医薬品開発への応用が期待される<sup>1)</sup>。一方で、これまでに報告された手法は加熱条件を必要とする手法の一例のみにとどまっている<sup>2)</sup>。したがって、より温和な条件下で反応が進行する新たな手法の確立が強く望まれている。

当研究室では、Lewis 塩基-シリル Lewis 酸協奏型触媒を用いるアルケンのヨードクロロ化反応を報告している<sup>3)</sup>。今回、我々は本触媒システムを利用し、シリル保護された第三級ホスホルアミド部位を有するアルケンを基質に用いることで、ハロホスホリロキシ化反応が低温条件下でも円滑に進行することを見出した。さらに、反応系中で生成した想定されるハロ環化中間体に対して酢酸無水物と水を順次作用させることで、対応するハロホスホリロキシ化体を高収率で得ることに成功した。



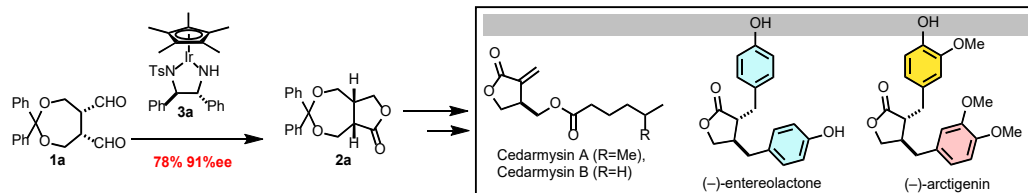
- 1) J. Rautio, H. Kumpulainen, T. Heimbach, R. Oliyai, D. Oh, T. Järvinen, J. Savolainen, *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2008**, *7*, 255.
- 2) C. Liu, M. Zhu, W. Wei, D. Yang, H. Cui, X. Liu, H. Wang, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1356.
- 3) K. Nagami, S. Ohmura, K. Ishihara, *Asian. J. Org. Chem.* **2023**, *12*, e202300228.

## Ir-catalyzed asymmetric Tishchenko reaction and total synthesis of Cinnassin A<sub>1</sub>

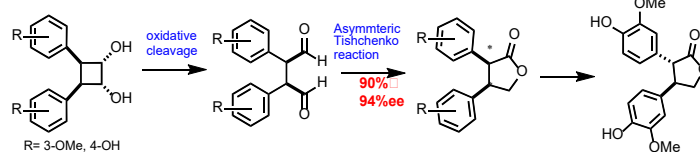
(*SANKEN, Osaka University*) ○Runze Zhao, Dayang Zhou, Kaori Asano, Takayoshi Suzuki, Takeyuki Suzuki\*

**Keywords:** Cinnassin A<sub>1</sub>, asymmetric Tishchenko reaction, *meso*-dialdehyde, asymmetric synthesis, Iridium Sota Okumura,<sup>1</sup> Chun-Hsuan Lin,<sup>1</sup> Youhei Takeda,<sup>1</sup> Satoshi Minakata,<sup>1</sup> Teruyuki Kondo<sup>2</sup>

Cinnassin A<sub>1</sub> is a natural product isolated from *Cinnamomum cassia* Presl.,<sup>1</sup> and was expected to possess neuroprotective activity. The racemic synthesis of Cinnassin A<sub>1</sub> has been reported by Nuriye,<sup>2</sup> but there is no example of asymmetric synthesis. Recently, we developed a catalytic asymmetric Tishchenko reaction using Ir complex. The reaction converted *meso*-1,4-dialdehyde **1a** to chiral lactone **2a** in 78% yield with 91%ee.<sup>3a</sup> Using this reaction, the synthesis of cedarmycin A, B,<sup>3a</sup> enterolactone,<sup>3b</sup> (–)-arctigenin<sup>3c</sup> have been accomplished (Scheme 1). In this study, we investigated the asymmetric Tishchenko reaction of acyclic *meso*-1,4-dialdehyde, which was prepared for the first time by our developed method.<sup>3d</sup> Based on this synthetic strategy, we developed synthetic route of natural product Cinnassin A<sub>1</sub>. The asymmetric Tishchenko reaction provided corresponding chiral lactone in 90% yield with 94%ee, and the final product was obtained with 94%ee (Scheme 2).



Scheme 1. Ir catalyzed asymmetric Tishchenko reaction



Scheme 2. Catalytic asymmetric synthesis of Cinnassin A<sub>1</sub>

- 1) Liu, X.; Fu, J.; Yao, X.-J.; Yang, J.; Liu, L.; Xie, T.-G.; Jiang, P.-C.; Jiang, Z.-H.; Zhu, G.-Y., *J. Nat. Pro.* **2018**, *81*, 1333. 2) Liu, X.; Fu, J.; Yao, X.-J.; Yang, J.; Liu, L.; Xie, T.-G.; Jiang, P.-C.; Jiang, Z.-H.; Zhu, G.-Y., *J. Nat. Prod.* **2018**, *81*, 1333. 3) a) Ismiyarto; Kishi, N.; Adachi, Y.; Jiang, R.; Doi, T.; Zhou, D.-Y.; Asano, K.; Obora, Y.; Suzuki, T.; Sasai, H.; Suzuki, T., *RSC Adv.* **2021**, *11*, 11606. b) Jiang, R.; Ismiyarto; Abe, T.; Zhou, D.Y.; Asano, K.; Suzuki, T.; Sasai, H.; Suzuki, T., *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 5051. c) Jiang, R.; Zhou, D. Y.; Asano, K.; Suzuki, T.; Suzuki, T., *Tetrahedron* **2023**, *133*, 133287. d) Zhao, R.; Ismiyarto; Zhou, D. Y.; Asano, K.; Suzuki, T.; Sasai, H.; Suzuki, T., *ACS Omega* **2024**, *9*, 17945.

## 次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物によるプロリン類の酸化的脱炭酸反応

(静岡理工科大理工<sup>1</sup>・阪大産研<sup>2</sup>) ○酒井 歩武<sup>1</sup>, 原田 結衣菜<sup>1</sup>, 川合 巧真<sup>1</sup>, 滝澤 忍<sup>2</sup>, 桐原 正之<sup>1</sup>

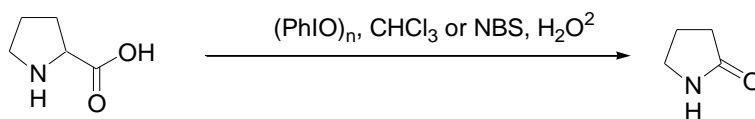
Oxidative decarboxylation of prolines by sodium hypochlorite pentahydrate (<sup>1</sup>*Shizuoka Institute of Science & Technology*, <sup>2</sup>*SANKEN, Osaka University*) ○Ayumu Sakai,<sup>1</sup> Yuina Harada,<sup>1</sup> Takuma Kawai,<sup>1</sup> Shinobu Takizawa,<sup>2</sup> Masayuki Kirihara<sup>1</sup>

$\gamma$ -Lactams are formed through the oxidative decarboxylation of prolines utilizing hypervalent iodine reagents<sup>1</sup> or N-bromosuccinimide (NBS)<sup>2</sup>. In this study, we discovered that  $\gamma$ -lactam could be quantitatively produced by reacting proline with sodium hypochlorite pentahydrate ( $\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ )<sup>3</sup>, a cost-effective and easily handled reagent, in acetonitrile. Additionally, when pipecolic acid was subjected to the same reaction conditions, the corresponding  $\delta$ -lactam was obtained in quantitative yield. Notably, no lactam formation was observed when the nitrogen atom was protected with a carbobenzyloxy (Cbz) group or when the carboxyl group was esterified. Based on these findings, we propose that the reaction proceeds via chlorination of the nitrogen atom in cyclic amino acids by  $\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ .

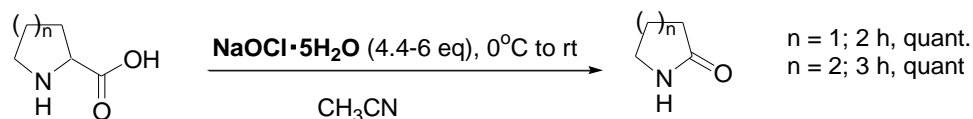
**Keywords :** Sodium Hypochlorite Pentahydrate, Oxidative Decarboxylation, Prolines,  $\gamma$ -Lactams

プロリン類を超原子価ヨウ素試薬<sup>1</sup>やNBS<sup>2</sup>と反応させると、酸化的脱炭酸反応がおこり  $\gamma$ -ラクタムが生成する。今回我々は、これらの試薬よりも安価な、次亜塩素酸ナトリウム 5 水和物 ( $\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ )<sup>3</sup>を、アセトニトリル中でプロリンと反応させると、 $\gamma$ -ラクタムが定量的に生成することを見出した。さらにピペコリン酸と同様に反応させると、対応する  $\delta$ -ラクタムが定量的に得られた。窒素上に Cbz 基のような保護基を結合させたり、カルボキシ基をエステルとして保護すると、ラクタムは全く得られなくなるので、本反応は、環状アミノ酸類の窒素原子が  $\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  によって塩素化されて進行すると推定している。

### Conventional Methods



### This Work



- 1) M. Ochiai, M. Inenaga, Y. Nagao, R. M. Moriarty, R. K. Vaid, M. P. Duncan, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6917.
- 2) Q. W. Stevnsen, J. M. Luck, *J. Biol. Chem.* **1961**, 236, 715.
- 3) 桐原正之、岡田倫英、浅輪智丈、杉山幸宏、木村芳一、*有合化*, **2020**, 78, 11

## プロピンを出発原料とする $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物の迅速合成

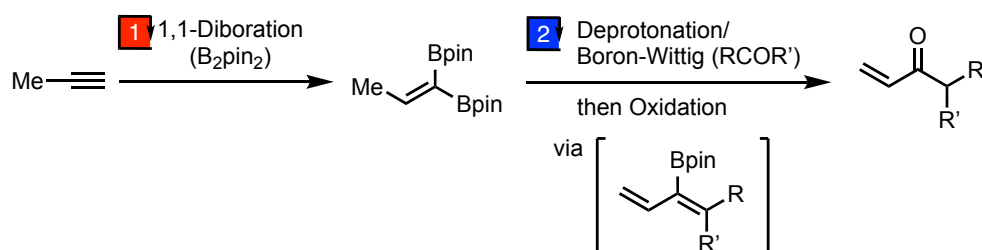
(岡山大工<sup>1</sup>・岡山大院環境生命自然<sup>2</sup>) ○榊井 里花子<sup>1</sup>・高柳 ひろ<sup>2</sup>・山崎 賢<sup>2</sup>・三浦 智也<sup>2</sup>

A Rapid Synthesis of  $\alpha, \beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds from Propyne as the Starting Material (<sup>1</sup>*School of Engineering, Okayama University*, <sup>2</sup>*Graduate School of Environmental, Life, Natural Science and Technology, Okayama University*) ○ Rikako Masui,<sup>1</sup> Hiro Takayanagi,<sup>2</sup> Ken Yamazaki,<sup>2</sup> Tomoya Miura<sup>2</sup>

$\alpha, \beta$ -Unsaturated carbonyl compounds are very useful functional groups in organic synthesis because they undergo various chemical transformations such as 1,2-addition, conjugate addition, and Diels-Alder reactions. In addition, propyne is produced in the cracking processes mostly as a byproduct. This feedstock is easily available and an attractive C3 source for fine synthetic chemistry. We now report a rapid two-step synthesis of  $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl compounds from propyne as the starting material. First, propyne was converted to 1,1-diborylpropene by a cobalt-catalyzed 1,1-diborylation reaction with  $B_2pin_2$ . Second, the deprotonation of 1,1-diborylpropene with LiTMP as the base followed by boron-Wittig reaction with aldehydes and ketones allowed the *in-situ* formation of 2-boryl-1,3-dienes, which were then subjected to oxidation with  $NaBO_3$  to yield  $\alpha, \beta$ -unsaturated carbonyl compounds.

**Keywords :**  $\alpha, \beta$ -Unsaturated carbonyl compounds; Boron-Wittig reaction; Rapid synthesis; Terminal alkyne

$\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物は、1,2-付加や共役付加、Diels-Alder 反応などの様々な化学変換を受けることから有機合成において非常に有用な官能基である。また、石油精製においてクラッキングの副産物として生成されるプロピンは入手容易で魅力的な C3 炭素源である。今回、我々はプロピンを出発原料として二段階で  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物を合成する方法を開発したので報告する。まず、コバルト触媒を用いた 1,1-ジボリル化反応によりプロピンを 1,1-ジボリルプロペンに変換した<sup>1)</sup>。ついで、LiTMP を用いた脱プロトン化<sup>2)</sup>とアルデヒドまたはケトンとの boron-Wittig 反応により系中で 2-ボリル置換 1,3-ジエンを調製し、続けて  $NaBO_3$  を用いた酸化反応に付すことで  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物を得た。



1) S. Krautwald, M. J. Bezdek, P. J. Chirik, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 3868.

2) H. Takayanagi, N. Oku, K. Yamazaki, T. Miura, *Org. Lett.* **2024**, 26, 10108.

## モレキュラーシーブによるキラルリン酸のカチオン交換

(学習院大理) ○水谷若菜・村上萌南・内倉達裕・秋山隆彦

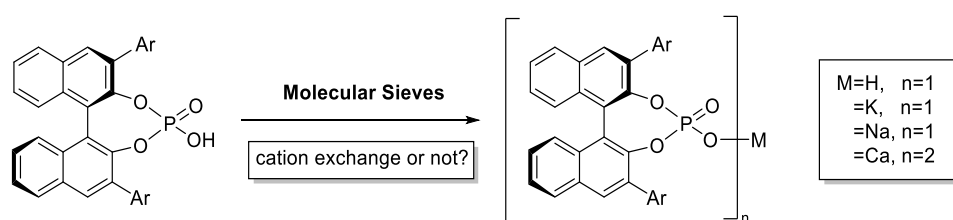
Cation Exchange of Chiral Phosphoric Acid by Molecular Sieves

(Faculty of Science, Gakushuin University) ○Wakana Mizutani, Mona Murakami, Tatsuhiko Uchikura, Takahiko Akiyama

Chiral phosphoric acid (CPA) has been extensively employed as a chiral Brønsted acid, and its metal salts (CPA-M: M = Na, Mg, Ca) have been also employed as chiral Lewis acids. Molecular sieves (MS) are sometimes added in the CPA catalyzed reactions as a dehydrating agent. We hypothesized that cation exchange may take place by mixing CPA with MS. In this study, we investigated whether CPA undergo cation exchange on treatment with MS. Upon treatment of CPA with MS, we measured the abundance of metal cation using both  $^{31}\text{P}$  NMR and ICP-MS. Furthermore, we studied the change of enantioselectivity by pre-treatment of CPA with MS using the known catalyzed reactions. We have found experimental results supporting the cation exchange of CPA by molecular sieves.

**Keywords:** *Molecular sieves; Chiral phosphoric acid; Cation exchange*

キラルリン酸 (CPA) はキラルブレンステッド酸として幅広く用いられている。一方、その金属塩 (CPA-M: M=Na, Mg, Ca) もキラルルイス酸として用いられている。キラルリン酸を用いた反応では、脱水剤としてモレキュラーシーブ (MS) を添加することが多い。本研究では、キラルリン酸に MS を添加することにより、カチオン交換が起こり、キラルリン酸金属塩が生成する可能性があると考え、カチオン交換の有無を調べた。CPA を MS と処理したのち、金属の含有量を  $^{31}\text{P}$  NMR、ICP-MS を用いて調べた。また、既知の不斉触媒反応を用いて収率および不斉収率の変化を調べた。その結果、モレキュラーシーブと処理することにより CPA のカチオン交換が一部起こっていることを示唆する結果が得られた。



# キラルリン酸を用いたイミンに対するエナンチオ選択的ラジカル付加反応

(学習院大理) ○白石千夏・内倉達裕・秋山隆彦

Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Radical Addition to Imines

(Faculty of Science, Gakushuin University)

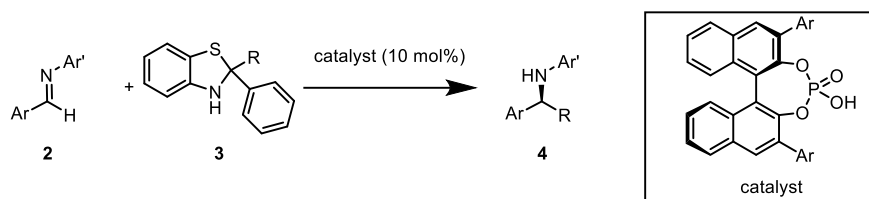
○Chinatsu Shiraishi, Tatsuhiko Uchikura, Takahiko Akiyama

Chiral amines are existed in pharmaceuticals and agrochemicals and the development of efficient synthetic methods of them is attracted much attentions. In our previous work, visible-light driven chiral phosphoric acid catalyzed enantioselective radical addition to imines **2** by using 2-alkyl-substituted benzothiazoline derivatives **3** as radical precursors (Table).<sup>1)</sup> In this study, we developed enantioselective radical addition to imines **2** by generating alkyl radicals from **3** under heating conditions catalyzed by chiral phosphoric acid, and the corresponding amines were obtained in good yield with high enantioselectivity.

Keywords: Asymmetric organocatalyst, Radical reaction, Chiral phosphoric acid, Imine

医薬品や農薬には、キラルなアミン化合物が多く存在し、その効率的な合成手法の開発が活発に行われている。当研究室では、キラルリン酸 (10 mol%)存在下光照射条件において、2-アルキル置換ベンゾチアゾリン誘導体 **3** をラジカル前駆体として用いたイミン **2** に対するエナンチオ選択的アルキルラジカル付加反応を見出している (Table)<sup>1)</sup>。

本研究では、キラルリン酸の存在下、**3** を加熱条件に付すことでアルキルラジカルを発生させ、**2** に対するラジカル付加反応がエナンチオ選択的に進行し、対応するアミンが良好な収率・光学純度で得られることを見出した。



Table

Previous work (photochemical reaction)	White LED	up to 98% ee
This work (thermal reaction)	80 °C	up to 85% ee

1) Uchikura, T.; Kamiyama, N.; Mouri, T.; Akiyama, T. *ACS Catal.* **2022**, *12*, 5209–5216.

## ペプチジルアミジンを不斉触媒とするストレッカー反応とその動的非線形効果

(東理大理) ○伊吾田 光平・緑川 泰生・町田 雄太郎・川崎 常臣

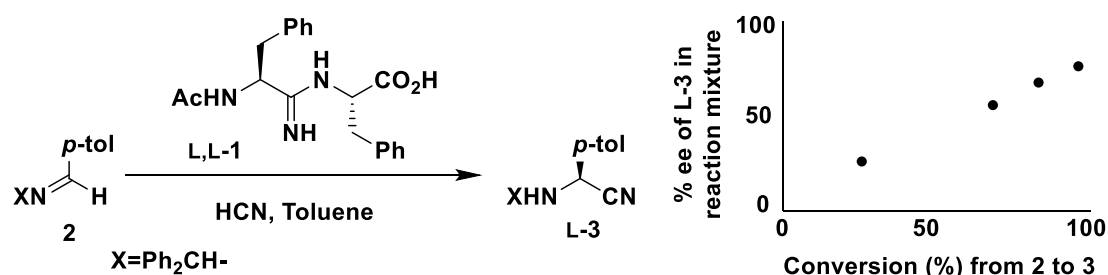
Dynamic nonlinear effect in the asymmetric Strecker reaction catalyzed by chiral peptidyl amidine (*Department of Applied Chemistry, Tokyo University of Science*) ○Kohei Igota, Taiki Midorikawa, Yutaro Machida, Tsuneomi Kawasaki

Dynamic nonlinear effects in asymmetric catalysts are phenomena that enhance the product's enantiomeric excess (ee) as the reaction progresses.<sup>1,2)</sup> On the other hand, Powner et al. reported prebiotic coupling reaction of amino acids and amidonitriles to give peptidyl amidines.<sup>3)</sup> We have reported peptidyl amidine **L,L-1** which synthesized from phenylalanine acts as an asymmetric catalyst for HCN addition to aromatic aldimines. In this report, we found that dynamic nonlinear effects in asymmetric HCN addition to imine **2** catalyzed by **L,L-1**. Thus, product's ee was increasing from 26% ee at 30% reaction conversion to 76 % ee at 98% conversion. Moreover, we will investigate the structures of peptidyl amidines as asymmetric catalysts of Strecker reaction.

**Keywords** : *Asymmetric Strecker reaction; Dynamic nonlinear effect; Amidine; Asymmetric catalysis; Amplification of ee*

不斉触媒反応における動的非線形効果は、反応の進行と共に生成物の鏡像体過剰率が増加する現象を指す<sup>1,2)</sup>。一方、アミドニトリルとアミノ酸の前生物的なカップリング反応によるペプチジルアミジンの合成が報告された<sup>3)</sup>。

これまでに我々は、フェニルアラニンとその前駆体アミドニトリルのカップリング反応によって合成されるペプチジルアミジン **1** が、芳香族アルジミンに対するシアン化水素付加反応の不斉触媒として有効に作用することを報告した。本発表では、イミン **2** に対するシアン化水素付加反応において、生成物 **3** の鏡像体過剰率が、反応の進行に伴って向上する動的非線形効果を見出した。変換率 30%の際には 26% ee だった **L-3** が、反応の最終段階では 76% ee に増加した。発表では、不斉触媒 **1** の動的非線形効果の範囲と、ペプチジルアミジンの構造、触媒活性についてもあわせて議論する。



1) Alberts, A. H.; Wynberg, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7265-7266. 2) Bryliakov, K. P. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 5418-5438. 3) Foden, C. S.; Islam, S.; Fernandez-Garcia, C.; Maugeri, L.; Sheppard, T. D.; Powner, M. W. *Science* **2020**, *370*, 865-869.

## キラルな $\alpha$ -ヒドロキシ酸を不斉触媒とするストレッカー反応と引き続く $\alpha$ -アミノニトリルの不斉増幅 (2)

(東理大理) ○新倉 航平・小林 諒大・川崎 常臣

Chiral  $\alpha$ -hydroxy acid catalyzed enantioselective Strecker reaction and asymmetric amplification of resulting  $\alpha$ -aminonitrile (2) (*Department of Applied Chemistry, Tokyo University of Science*)

○Kohei Niikura, Ryota Kobayashi, Tsuneomi Kawasaki

Previously, we reported that chiral  $\alpha$ -hydroxy acids catalyze the asymmetric Strecker reaction. We also achieved highly enantioselective synthesis of  $\alpha$ -aminonitrile by combining it with an asymmetric amplification process, that we had previously developed.<sup>1, 2)</sup>

Here we investigate the asymmetric induction of hydroxy acids and the corresponding imines with various aryl groups. We found that the bulkier the aryl group, the higher the enantioselectivity.

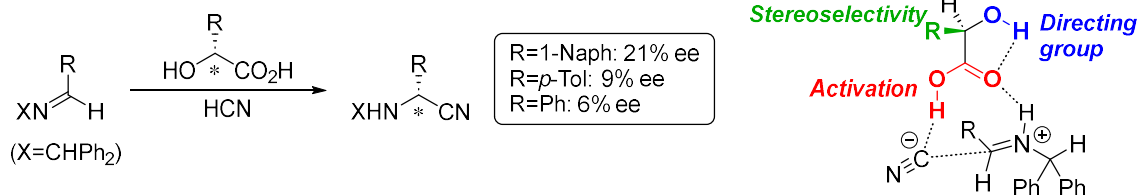
In addition, quantum chemical calculations suggested the transition state structures and the roles of the functional groups in the asymmetric catalysis by hydroxy acids. Namely, the OH group acts as a directing group and the COOH group activates the substrates. The aryl group R, whose absolute position relative to the COOH group is fixed by the OH group, manifests the enantioselectivity of HCN addition to imine catalyzed by the hydroxy acid.

**Keywords :** Strecker Reaction; Amplification of ee;  $\alpha$ -Hydroxy Acid;  $\alpha$ -Aminonitrile;  $\alpha$ -Amino Acid

我々は、キラルな  $\alpha$ -ヒドロキシ酸を触媒とする不斉ストレッカー反応を見出し、不斉増幅との組み合わせにより、アミノニトリルの高エナンチオ選択的合成を報告した<sup>1,2)</sup>。

その後、種々の置換基を有するヒドロキシ酸、および、それに連動した構造のイミンを用いてストレッカー反応を検討した。その結果、ヒドロキシ酸の置換基が嵩高いほど立体選択性が向上する傾向が見られたので報告する。

また、計算化学による検討の結果、遷移状態構造が見出され、ヒドロキシ酸の不斉触媒作用における各官能基の機能が示唆された。すなわち、ヒドロキシ基とカルボキシ基は、ヒドロキシ酸の配座の固定と、基質イミンおよびシアン化水素の活性化をそれぞれ担っていると考えられる。さらに、ヒドロキシ基により置換基 R とカルボキシ基の配座が固定されることによって、カルボキシ基による反応促進とあわせて、エナンチオ選択性が制御されているものと想定された。



- 1) S. Aiba, N. Takamatsu, T. Sasai, Y. Tokunaga, T. Kawasaki, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 10834.
- 2) 新倉航平, 小林諒大, 川崎常臣, キラルな  $\alpha$ -ヒドロキシ酸を不斉触媒とするストレッカー反応と引き続く  $\alpha$ -アミノニトリルの不斉増幅, 日本化学会第 101 春季年会.