

受賞講演・特別講演 | 受賞講演・特別講演：受賞講演・特別講演

🌱 2025年3月27日(木) 9:00 ~ 11:40 🏢 [F]4201(第4学舎 4号館 [2階] 4201)

[[F]4201-2am] 受賞講演・特別講演

座長：藤原 哲晶、平野 康次

🎤 日本語 🎤 若い世代の特別講演

9:00 ~ 9:30

[[F]4201-2am-01]

新規モジュラー型求電子剤が拓く非対称ジスルフィドの多様性合成

○金本 和也¹ (1. 東北大学)

🎤 日本語 🎤 若い世代の特別講演

9:30 ~ 10:00

[[F]4201-2am-02]

様々なカルボン酸誘導体の触媒的多彩分子変換法開拓

○荻原 陽平¹ (1. 岐阜大学)

10:00 ~ 10:05

休憩

🎤 日本語 🎤 若い世代の特別講演

10:05 ~ 10:35

[[F]4201-2am-03]

シアニドの自在反応性制御による有機合成化学の革新

○百合野 大雅¹ (1. 北海道大学)

🎤 日本語 🎤 若い世代の特別講演

10:35 ~ 11:05

[[F]4201-2am-04]

ホスホニウムイリドの特性を活かした有機分子触媒の設計開発

○戸田 泰徳¹ (1. 信州大学)

11:05 ~ 11:10

休憩

🎤 日本語 🎤 若い世代の特別講演

11:10 ~ 11:40

[[F]4201-2am-05]

アルキンに対する酸素求核剤の付加反応を高度に促進する酸-塩基協働触媒の開発

○東田 皓介¹ (1. 京大院理)

新規モジュラー型求電子剤が拓く非対称ジスルフィドの多様性合成

(東北大院薬) ○金本 和也

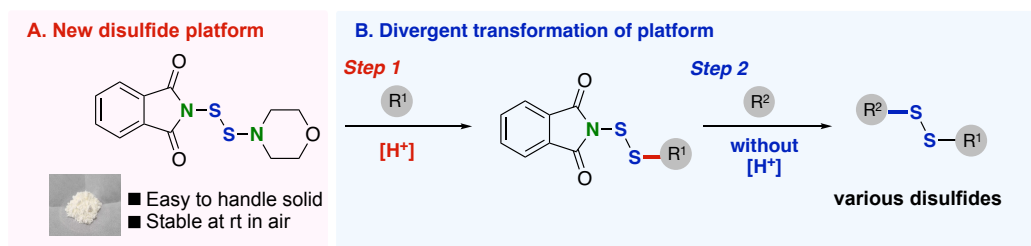
Diverse Synthesis of Unsymmetrical Disulfides Facilitated by a Novel Disulfurating Reagent
(Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University) ○Kazuya Kanemoto

Disulfide bonds are prevalent in diverse fields, including medicinal chemistry and linker chemistry. However, the synthesis of unsymmetrical disulfides is challenging because conventional methods tend to provide a mixture of symmetrical and unsymmetrical disulfides.

To address this issue, we devised a novel shelf-stable and easy-to-prepare bilateral disulfurating reagent,^{1,2)} *N*-(morpholine-4-dithio)phthalimide^{2a)} featuring amino and imide groups as orthogonal leaving groups. Under acidic conditions, the amino leaving group undergoes selective protonation and thus can be displaced by various carbon nucleophiles. Meanwhile, the remaining phthalimide moiety is substituted under basic or neutral conditions. The combination of these transformations provides access to diverse unsymmetrical disulfides through two C–S bond-forming reactions in a time-efficient manner.

Keywords: Disulfide; Orthogonal leaving groups; Electrophilic thiolation; *N*-Dithiophthalimide; Thiosulfonate

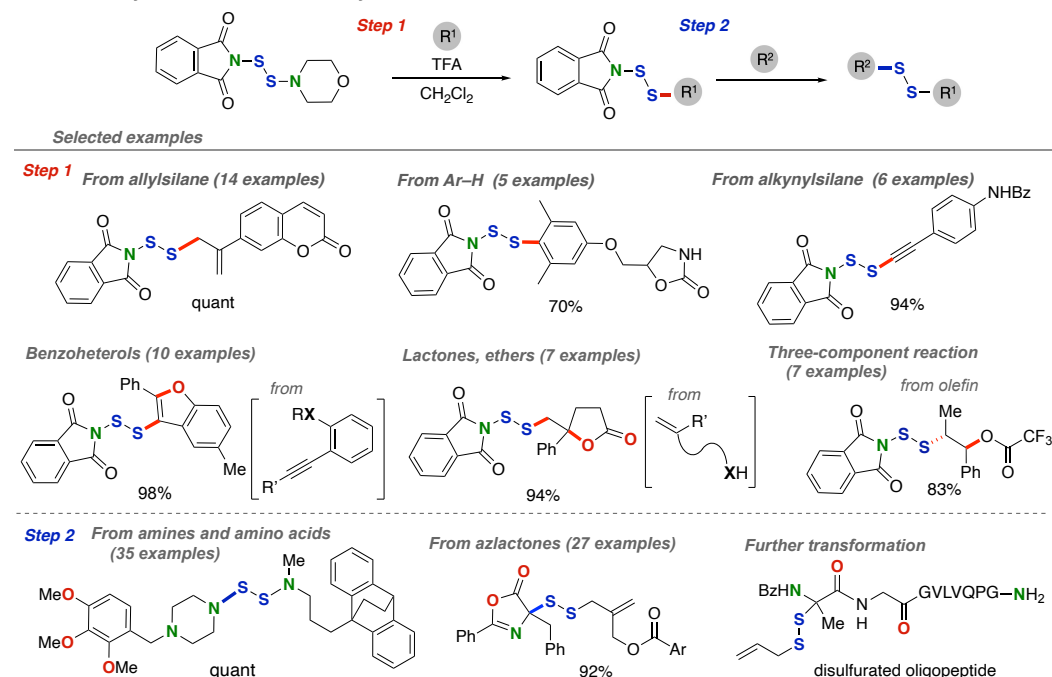
ジスルフィド構造は、さまざまな生物活性天然物を構成するのみならず、生体内での切り離しが可能なリンカーや環状ペプチド、リチウムイオン電池などにおいて戦略的に用いられており、創薬化学や材料化学において重要である。しかし、対称ジスルフィドの合成はチオール酸化などを用いて簡便に行える一方で、非対称ジスルフィドの精密合成は、異なる置換基の選択的導入の難しさや置換基のスクランブルの起こりやすさから困難であり、新たな手法の開発が求められてきた。



このような背景のもとで我々は、非対称ジスルフィドの多様性合成を目指して、直交的に変換可能な2種の脱離基を有する新たなジスルフィドプラットフォーム分子を設計した。^{1,2)} 具体的には、ジスルフィド上に脱離基としてアミノ基とイミド基を配置した分子^{2a)}を合成し(図A)、この反応剤がBrønsted酸の存在下では選択的なプロトン化を経てアミノ基側で置換反応を起こす一方、中性/塩基性条件下では電子求引性の高いイミド基側で優先的に求核剤と反応することを見出した(図B)。本反応剤は、無臭・安定な取り扱いやすい固体として、入手容易なジチオビスフタルイミドとモルホリンから高収率、グラムスケールで合成できる点も特徴である。本試薬は、極めて多彩な求核剤との反応に利用することができ(図C)、TFAを活性化剤として

用いることで、アミノ基側でアリル/アルキニルシラン誘導体や電子豊富な芳香族化合物との置換反応が進行した.^{2a)} また、分子内に求核部位を有するアルキンやオレフィンとの反応によって、複素環や炭素環の構築を伴いながらジスルフィドを導入することができた。また、残ったフタルイミド部位は優れた脱離能を示し、チオール,^{2a)} アミン,^{2b)} アミノ酸等価体のアズラクトン^{2c)}などと効率よく反応した。

C. Modular synthesis of various unsymmetrical disulfides



上記のような、本ジスルフィドプラットフォーム分子を用いた一連の変換反応は、ジスルフィド骨格に異なる置換基を化学選択的かつ高効率的に逐次導入する手法を提供するものである。そこで、これらの変換を組み合わせることで、これまで合成の難しかった置換基の組み合わせを有する多彩な非対称ジスルフィド誘導体を多様性合成することに成功した。特に、アズラクトン導入後の生成物は、様々な求核剤で開環を伴いながら連結が可能であり、医薬品/ジスルフィドリンカー/リガンドを併せ持った複雑な分子の構築や、オリゴペプチドとの連結にも利用することができた.^{2c)} これらの手法は、ジスルフィドを用いる創薬研究や薬物輸送におけるリンカーの導入等に大きく寄与するものと期待される。

- 1) Modular synthesis of monosulfides; (a) K. Kanemoto, Y. Sugimura, S. Shimizu, S. Yoshida, T. Hosoya, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 10640. (b) K. Kanemoto, S. Yoshida, T. Hosoya, *Org. Lett.* **2019**, 21, 3172. (c) K. Kanemoto, K. Furuhashi, Y. Morita, T. Komatsu, S.-i. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2021**, 23, 1582.
- 2) (a) H. Asanuma, K. Kanemoto, T. Watanabe, S.-i. Fukuzawa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2023**, 62, e202219156. (b) H. Asanuma, K. Kanemoto, *Org. Lett.* **2024**, 26, 438. (c) M. Iwata, Y. Takami, H. Asanuma, K. Hosono, H. Ohno, N. Yoshikai, K. Kanemoto. *Chem. Sci.* **2025** (DOI: 10.1039/D4SC07187E).

様々なカルボン酸誘導体の触媒的多彩分子変換法開拓

(岐阜大工¹⁾) 荻原 陽平¹

Carboxylic Acid Derivatives as Synthetic Building Blocks for Various Catalytic Transformations (¹*Faculty of Engineering, Gifu University*) ○Yohei Ogiwara¹

This presentation will discuss the catalytic reactions of various carboxylic acids and their derivatives. It will focus especially on the following carboxylic acid derivatives as the starting substrates of our novel molecular transformation methods: 1) levulinic acids, 2) salicylic acids, 3) acyl fluorides, and 4) polyesters.

Keywords : Carboxylic Acids; Homogeneous Catalysis

カルボン酸およびその誘導体は、有機化学における基幹的な化合物群である。したがって、これらを有機合成の出発物質として利用する手法は無数に存在し、現在でも盛んに新規方法論の開発研究が行なわれている。本講演ではカルボン酸誘導体の中で、比較的汎用的なカルボン酸（レブリン酸、サリチル酸）に加え、これまであまり有機合成に利用されてこなかった非汎用的カルボン酸誘導体（フッ化アシル、ポリエステル）にも焦点を当て、これらを用いた触媒的分子変換法の開発について発表する¹⁾。

(1) レブリン酸²⁾

インジウム触媒存在下、レブリン酸とアニリン類およびヒドロシランを反応させると、含窒素環状化合物が高収率かつ選択的に生成することがわかった。In(OAc)₃触媒系ではラクタムが得られる一方で、触媒をInI₃に変えると環状アミンが優先的に得られた。また、このラクタム形成反応を鍵過程として、市販の試薬から3工程で抗炎症剤インドプロフェンの合成に成功した。

(2) サリチル酸³⁾

パラジウム触媒を、サリチル酸やサリチルアミドから誘導される基質と反応させることで、高度に置換されたアリル化合物が生成する分子内環化反応を開発した。反応機構に関する実験・理論研究により、分子間反応への展開が可能であると考え検討したところ、サリチル酸と炭酸プロパルギルエステルからも同様の生成物が合成できることがわかった。

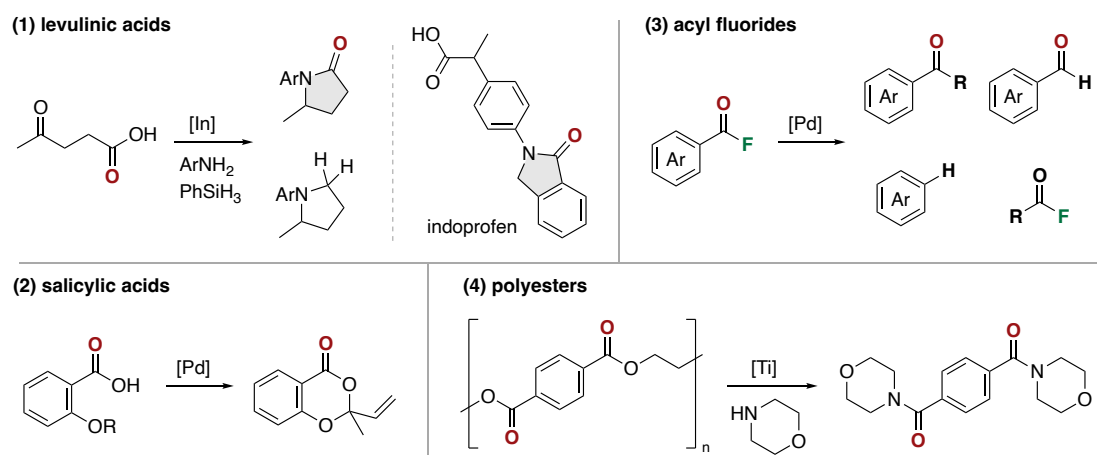
(3) カルボン酸フッ化物（フッ化アシル）⁴⁾

パラジウム触媒を用いて、有機合成化学分野での利用がほとんど未開拓であった「フッ化アシル」の反応開発を展開した。例えば、有機金属試薬とのクロスカップリング反応や複素芳香族化合物のC-Hアシル化などによって、ケトンへと誘導できることを見出した。ヒドロシランとの還元的反応では、単座のPCy₃配位子を用いるとアルデヒドが得られるのに対し、二座ホスフィン（DCPE）配位子の場合には脱カルボニル化が選択性良く進行し、アレーンが優先して生成した。カルボン酸無水物を用させると、アシル基交換反応によって、原料とは異なるフッ化アシルが合成できる

こともわかった。この結果は、フッ化アシルが「炭素源」だけでなく「フッ素源」としても活用できることを示すものである。一連の研究を通して、フッ化アシルが安定性と反応性をバランス良く併せ持ち、アシルカップリングや脱カルボニルカップリング、さらにはフッ素化などにおける優れた合成素子であることを明らかにした。

(4) ポリエステル⁵⁾

チタン触媒およびモルホリンによって、PET（ポリエチレンテレフタレート）などのポリエステルが解重合反応が選択的に進行することがわかった。得られたモルホリンアミドは、続く古典的な分子変換によって、PET 原料（テレフタル酸）へとリサイクルできるだけでなく、アルデヒドや共役ケトン、アミンなど、様々な有用分子へと誘導することも可能であった。



1) 本講演に関連する先駆的で優れた研究が国内外の様々なグループによって広く展開されているが、本予稿では講演者の報告例のみを参考文献として下記に記載させていただく。

2) (a) Ogiwara, Y.; Uchiyama, T.; Sakai, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 1864–1867. (b) Ogiwara, Y.; Sakurai, Y.; Sakai, N. *Chem. Lett.* **2017**, 46, 240–242. (c) Ogiwara, Y.; Sakai, N. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2018**, 76, 21–36.

3) (a) Ogiwara, Y.; Sato, K.; Sakai, N. *Org. Lett.* **2017**, 19, 5296–5299. (b) Ogiwara, Y.; Suzuki, Y.; Sato, K.; Sakai, N. *Org. Lett.* **2018**, 20, 6965–6969. (c) Sato, K.; Ogiwara, Y.; Sakai, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2020**, 93, 1595–1602.

4) (a) Ogiwara, Y. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2015**, 73, 1020–1021. (b) Ogiwara, Y.; Maegawa, Y.; Sakino, D.; Sakai, N. *Chem. Lett.* **2016**, 45, 790–792. (c) Ogiwara, Y.; Sakino, D.; Sakurai, Y.; Sakai, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4324–4327. (d) Ogiwara, Y.; Sakurai, Y.; Hattori, H.; Sakai, N. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4204–4208. (e) Ogiwara, Y.; Iino, Y.; Sakai, N. *Chem. Eur. J.* **2019**, 25, 6513–6516. (f) Ogiwara, Y.; Sakai, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59, 574–594. (g) Ogiwara, Y.; Hosaka, S.; Sakai, N. *Organometallics* **2020**, 39, 856–861. (h) Sakurai, Y.; Ogiwara, Y.; Sakai, N. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 12972–12977. (i) Sakurai, Y.; Ogiwara, Y.; Sakai, N. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2020**, 78, 585–596. (j) Sakurai, Y.; Ikai, K.; Hayakawa, K.; Ogiwara, Y.; Sakai, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, 94, 1882–1893. (k) Hattori, H.; Ogiwara, Y.; Sakai, N. *Organometallics* **2022**, 41, 1509–1518.

5) (a) Ohki, Y.; Ogiwara, Y.; Nomura, K. *Catalysts* **2023**, 13, 421–430. (b) Ogiwara, Y.; Nomura, K. *ACS Org. Inorg. Au* **2023**, 3, 377–383.

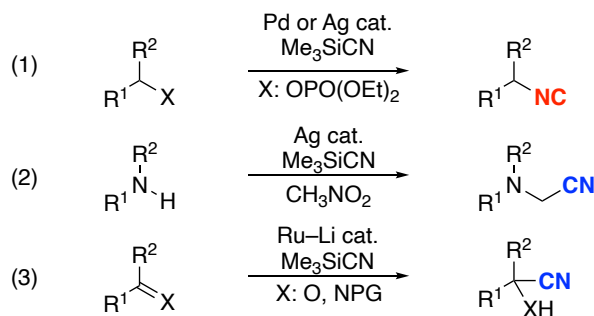
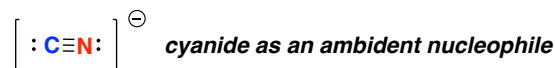
シアニドの自在反応性制御による有機合成化学の革新

(北大院工¹) ○百合野 大雅¹Innovation in Organic Synthesis by Controlling the Chemoselectivity of Cyanide (¹*Division of Applied Chemistry and Frontier Chemistry Center, Faculty of Engineering, Hokkaido University*) ○Taiga Yurino¹

Cyanide is the smallest anionic molecular nucleophile consists of carbon and nitrogen atoms. Both termini have nucleophilic reactivity, and it is known as a typical example of an ambident nucleophile. We explored the reactivity, especially the chemo- and stereoselectivity, of cyanide in the organic synthesis. Transition-metal catalysts play important roles in the transformation. In this presentation, we would like to report our recent achievement of the termini-selective novel organic transformations; (1) Pd- and Ag-catalyzed isocyanation, (2) Ag-catalyzed cyanomethylation of secondary amines, and (3) Ru-Li combined complex-catalyzed enantioselective cyanation of carbonyl derivatives. In all cases, the reactivity of cyanide precisely controlled. The corresponding valuable compounds were afforded in high yield and enantioselectivity.

Keywords : Cyanide, Catalytic Isocyanation, Cyanomethylation, Asymmetric Cyanation, Transition-metal Catalysis

シアニドは、炭素と窒素からなる最小の分子状アニオンである。また、その両末端には非共有電子対が存在し、両端がともに反応性を有するアンビデントな求核剤として知られている。我々は、シアニドの反応性、特に、その化学選択性や立体選択性を精密に制御する新たな有機合成反応の開発を目指し研究をおこなってきた。本研究の実現には、遷移金属触媒のはたらきが重要であった。本講演では特に末端選択的な新規有機合成反応の開発について発表する。すなわち、(1) Pd および Ag 触媒を用いた触媒的イソシアノ化反応の実現、(2) Ag 触媒を用いた第二級アミンのシアのメチル化反応の開発、および、(3) Ru-Li 協働錯体触媒を用いたカルボニル化合物の不斉シアノ化反応である。いずれの場合においても、シアニドの反応性が精密に制御されており、合成的に有用な高付加価値化合物の合成につながっている。



ホスホニウムイリドの特性を活かした有機分子触媒の設計開発

(信州大工) ○戸田 泰徳

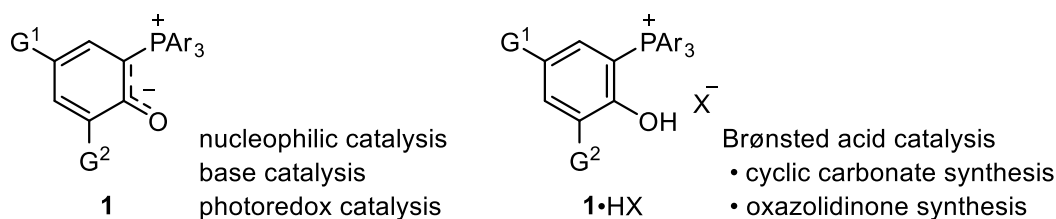
Design and development of organocatalysts utilizing the characteristics of phosphonium ylides
(Department of Materials Chemistry, Faculty of Engineering, Shinshu University)

○Yasunori Toda

Phosphonium ylides – the cationic site is composed of a phosphonium ion and the negatively charged atom directly attached to the phosphorus center – are a specific type of zwitterion as well as phosphorus(V) compounds. Taking account of the nucleophilicity of the anionic carbon, versatile transformations have been accomplished. Despite being attractive chemical species, however, their catalytic ability has remained elusive. We focused on carbonyl-stabilized phosphonium ylides **1**, which are synthesized from phosphonium salts **1**•HX, and has been exploring their catalytic functions as organocatalysts. The design of **1** and the reactions using **1** as a nucleophilic catalyst, base catalyst, and photoredox catalyst will be presented. **1**•HX-catalyzed [3+2] reactions between epoxides and heteroallenes will also be presented.

Keywords : Ylide; Organocatalyst; Nucleophilic catalyst; Base catalyst; Photoredox catalyst

ホスホニウムイリドは、正電荷を持つリン原子と負電荷を持つ炭素原子が隣接した構造を有する 5 価のリン化合物の総称である。これまでにイリド炭素の求核性を利用した合成反応が数多く報告されてきたが、その触媒能に関する研究は、ホスホニウム塩やホスフィンオキシド、リン酸誘導体などの 5 価のリン化合物と比較すると、極めて少ない。我々は、カルボニル基によって安定化されたホスホニウムイリドに π 共役系を導入した独自のホスホニウムイリド **1** を設計し、この分子の特性を最大限に活かすことによって、有機分子触媒としての利用を目指した。本講演では、これまでに開拓した求核触媒¹⁾、塩基触媒²⁾、フォトレドックス触媒³⁾としての機能を紹介する。また、同イリド前駆体のホスホニウム塩 **1**•HX を触媒として用いる反応^{4,5)}についても併せて紹介する。



- 1) Y. Toda, T. Sakamoto, Y. Komiyama, A. Kikuchi, H. Suga, *ACS Catal.* **2017**, 7, 6150.
- 2) Y. Toda, K. Hashimoto, Y. Mori, H. Suga, *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 10980.
- 3) Y. Toda, K. Tanaka, R. Matsuda, T. Sakamoto, S. Katsumi, M. Shimizu, F. Ito, H. Suga, *Chem. Commun.* **2021**, 57, 3591.
- 4) Y. Toda, Y. Komiyama, A. Kikuchi, H. Suga, *ACS Catal.* **2016**, 6, 6906.
- 5) Y. Toda, S. Gomyou, S. Tanaka, Y. Komiyama, A. Kikuchi, H. Suga, *Org. Lett.* **2017**, 19, 5786.

アルキンに対する酸素求核剤の付加反応を高度に促進する酸-塩基協働触媒の開発

(京大院理) ○東田 皓介

Development of Cooperative Catalysis for Nucleophilic Addition of *O*-nucleophiles to Alkynes
(Graduate School of Science, Kyoto University) ○Kosuke Higashida

Nucleophilic addition of *O*-nucleophiles to alkynes is one of the most straightforward method to prepare vinyl ether derivatives, valuable intermediates in organic synthesis. Soft Lewis acids such as silver and gold serve as efficient catalysts for the nucleophilic addition due to high affinity for the alkyne π -system. However, promoting nucleophilic addition with poorly reactive *O*-nucleophiles, such as carboxylic acids, is challenging for simple π -acid catalysts. In this report, I introduce acid-base cooperative catalysis, including silver-organic base¹ and gold-zinc catalysts (Figure 1),²⁻⁴ which not only activates alkyne moiety as a π -acid but also enhances the reactivity of *O*-nucleophile through deprotonation. These cooperative systems enable effective nucleophilic addition of carboxylic acids to alkynes, producing enol esters in high yield.

Keywords : Cooperative Catalysis; Gold Catalyst; Alkyne; Hydroacyloxylation

アルキンに対する酸素求核剤の触媒的付加反応は合成化学において利用価値が高いビニルエーテル類を与える最も直接的手法であるが、単純な π 酸を触媒とするだけでは反応性に乏しいカルボン酸に代表される酸素求核剤を用いた付加反応を円滑に触媒することが困難である。 π 酸によるアルキンの活性化と同時に塩基による求核剤の脱プロトンを経た活性化を同時に行う酸-塩基協働触媒を設計することができれば、本課題の解決が可能となる。本発表では、始めに銀と有機塩基を組み合わせた協働作用触媒による分子内ヒドロアシルオキシ化反応¹⁾について述べると共に、有機塩基を塩基点として利用した酸-塩基触媒の問題点について論じる。さらに、本問題点を解決した金と塩基性亜鉛塩を組み合わせた酸-塩基協働触媒による分子間ヒドロアシルオキシ化及び7員環ラク톤を与える分子内ヒドロアシルオキシ化について紹介する (Figure 1)²⁻⁴⁾。これらの酸-塩基協働触媒を紹介する中で、コントロール実験や量子化学計算の結果を交えた触媒の設計方法についても論じる。

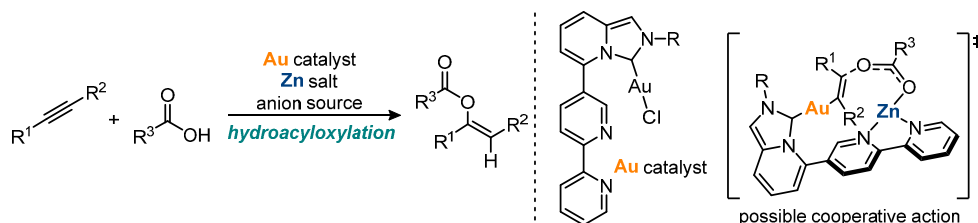


Figure 1. Nucleophilic addition of carboxylic acids to alkynes with Au-Zn cooperative catalysis.

- 1) Rawat, V. K.; Higashida, K.; Sawamura, M. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1631-1637.
- 2) Rawat, V. K.; Higashida, K.; Sawamura, M. *ACS Catal.* **2022**, 12, 8325-8330.
- 3) Sato, M.; Rawat, V. K.; Higashida, K.; Sawamura, M. *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202301917.
- 4) Sakurada, A.; Sato, M.; Higashida, K.; Sawamura, M. *Adv. Synth. Catal.* **2024**, 366, 2507-2513.