

アカデミックプログラム [A講演] | 14. 有機化学—芳香族・複素環・ヘテロ原子化合物：口頭A講演

📅 2025年3月28日(金) 13:00 ~ 15:40 🏢 [F]2303(第4学舎 2号館 [3階] 2303)

[[F]2303-3pm] 14. 有機化学—芳香族・複素環・ヘテロ原子化合物

座長：荒川 幸弘、梅宮 茂伸

◆ 日本語

13:00 ~ 13:10

[[F]2303-3pm-01]

三成分組立法による官能基化ピリジン類の合成

○戸島 初菜¹、西脇 永敏¹ (1. 高知工科大学)

◆ 英語

13:10 ~ 13:20

[[F]2303-3pm-02]

アセチレンの位置選択的集積化によるピリドインドール骨格のワンポット合成

○南川 亮¹、Tay Gavin¹、大栗 博毅¹ (1. 東京大学大学院)

◆ 日本語

13:20 ~ 13:30

[[F]2303-3pm-03]

ヘテロハロゲン錯体によるイソキノリン骨格の構築

○山本 実奈¹、松原 浩¹ (1. 大阪公立大学)

◆ 日本語

13:30 ~ 13:40

[[F]2303-3pm-04]

ヨード型アライン前駆体を用いたチオキサントン類の新規合成法の開発

○新垣 陸¹、川田 真由¹、吉田 優¹ (1. 東理大)

◆ 日本語

13:40 ~ 13:50

[[F]2303-3pm-05]

フロー合成の手法を用いた光環化反応によるベンゾジチオフェンおよびチアヘテロヘリセンの効率的な合成

○山本 泰誠²、大須賀 秀次^{1,2}、坂本 英文^{1,2} (1. 和歌山大学、2. 和歌山大学大学院)

◆ 日本語

13:50 ~ 14:00

[[F]2303-3pm-06]

ビニルピロールの置換位置の違いによる固体発光性への影響の評価

○大川原 徹¹、松本 心春¹、アリヤー ビンティアズリザル¹、竹原 健司¹、小野 利和^{2,3}、松嶋 茂憲^{1,4}
(1. 北九州高専、2. 九大院工、3. 九大CMS、4. 九大院総理工)

◆ 日本語

14:00 ~ 14:10

[[F]2303-3pm-07]

亜鉛触媒存在下、ピナコールボランによる2H-アジリンの還元

○久次米 智裕¹、芝田 育也^{1,2}、鈴木 至 (1. 大阪大学、2. 大阪大学環境安全研究管理センター)

14:10 ~ 14:20

休憩

◆ 日本語

14:20 ~ 14:30

[[F]2303-3pm-08]

Baeyer-Villiger酸化を鍵反応とする2-フェニル-3-クロマノールの合成

○加藤 優一¹、星野 雄二郎¹ (1. 横浜国立大学大学院)

◆ 日本語

14:30 ~ 14:40

[[F]2303-3pm-09]

メカノケミカル生成二酸化塩素を用いた有機硫黄化合物の固相酸素化

○関口 健昌¹、板橋 勇輝²、大久保 敬²、井上 豪^{1,2}、浅原 時泰^{1,2} (1. 阪大院薬、2. 阪大先導学際研)

◆ 英語

14:40 ~ 14:50

[[F]2303-3pm-10]

1,10-架橋型フラビン触媒の脱水素酸化能を活用した3級アミンと炭素求核剤による酸素酸化的交差カップリング反応

○三宅 葉月¹、飯田 拡基¹ (1. 島根大院自然科学)

◆ 日本語

14:50 ~ 15:00

[[F]2303-3pm-11]

イソアロキサジン環6位にグアニジニウム基を有するフラビン分子触媒の開発

○上田 航¹、南川 慶二^{1,2}、荒川 幸弘¹ (1. 徳島大院理工、2. 徳島大教養)

◆ 日本語

15:00 ~ 15:10

[[F]2303-3pm-12]

ルイス酸活性化によるニトロソ化合物と硫黄イリドを用いたニトロ合成: 1,3-双極子付加環化反応への応用

○前川 優弥¹、菅 拓也¹、添田 貴宏¹、宇梶 裕¹ (1. 金沢大学)

◆ 日本語

15:10 ~ 15:20

[[F]2303-3pm-13]

キラルリン酸触媒を用いたCF₃基を有するアルキニルケトンとトリプタミン誘導体とのエナンチオ選択的Pictet-Spengler反応の開発○奈良 真之介¹、梅宮 茂伸¹、寺田 眞浩¹ (1. 東北大学)

◆ 日本語

15:20 ~ 15:30

[[F]2303-3pm-14]

新規アリアルトリフルオロボラート触媒によるハロゲンダンスの促進

○樋口 昇吾¹、井上 拳悟¹、森 敦紀^{1,2}、岡野 健太郎¹ (1. 神戸大院工、2. 神戸大膜セ)

◆ 日本語

15:30 ~ 15:40

[[F]2303-3pm-15]

*in situ*トランスメタル化を鍵とする多置換β-カルボリン類の合成

○松田 和将¹、中尾 彩佳¹、森 敦紀^{1,2}、岡野 健太郎¹ (1. 神戸大院工、2. 神戸大膜セ)

三成分組立法による官能基化ピリジン類の合成

(高知工大院工) ○戸島初菜・西脇永敏

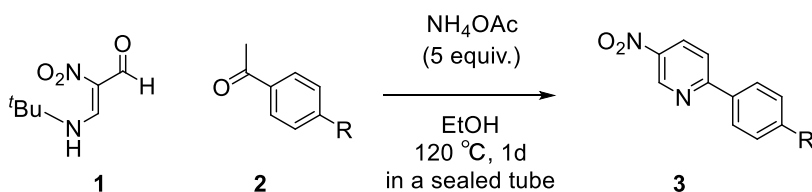
Synthesis of Functionalized Pyridines by Three Component Condensation (*School of Engineering Science, Kochi University of Technology*) ○Hatsuna Toshima, Nagatoshi Nishiwaki

β -Formyl- β -nitroenamine possesses multi-functionalities such as nitro, amino, and formyl groups besides a C=C double bond with a biased electron density. These structural features reveal versatile reactivities leading to functionalized compounds which are not easily available by alternative methods. In this study, we used nitroenamine as dielectrophilic reagent and studied the construction of a pyridine framework by three component reaction using ketone and ammonium acetate. When formylnitroenamine was reacted with acetophenone in the presence of ammonium acetate, 2-arylated 5-nitropyridine was obtained. This method facilitates the modification of pyridine ring by only altering the ketone. In addition, this method can obtain the desired pyridine even when electron-withdrawing or donating groups are substituted, or when substrates with different substitution positions are used, confirming that the pyridine ring can be easily modified.

Keywords: Nitroenamine; Nitropyridine; Three Component Synthesis; Ring Construction; Ammonium Acetate

ピリジン誘導体は、医薬品や農薬、配位子、光学材料などに幅広く利用されている重要な化合物群である。しかし、ピリジン環の低い反応性が官能基の導入を妨げていることから、合成ユニットを組み合わせることで環骨格を構築する方法が用いられている。私達は2カ所の求電子部位を有する β -ホルミル- β -ニトロエナミン **1** をこの目的に適した合成試剤と位置付け、酢酸アンモニウムの共存下でケトンと3成分系の反応を行なうことによりピリジン骨格の構築を検討した。

ニトロエナミン **1** のエタノール溶液に4-メチルアセトフェノン **2a** と2当量の酢酸アンモニウムを加え、封管中 120°C で1日加熱したところ、縮合反応が進行し、2位にアリアル基を有する5-ニトロピリジン **3a** を37%の収率で得た。本反応では、酢酸アンモニウムの当量数が大きく影響を及ぼし、5当量まで増量した際に、収率が78%にまで向上することを明らかにした。本法の特長は基質のケトンを変えるのみで2位の置換基を容易に修飾できることである。電子供与基や求引基が置換したケトン **2b-d** を基質に用いても同様の反応が進行し、対応するニトロピリジン **3b-d** を中程度の収率で与えた。



| R | | Yield/% |
|-----|----------|---------|
| Me | a | 78 |
| OMe | b | 62 |
| H | c | 64 |
| Cl | d | 55 |
| CN | e | 68 |

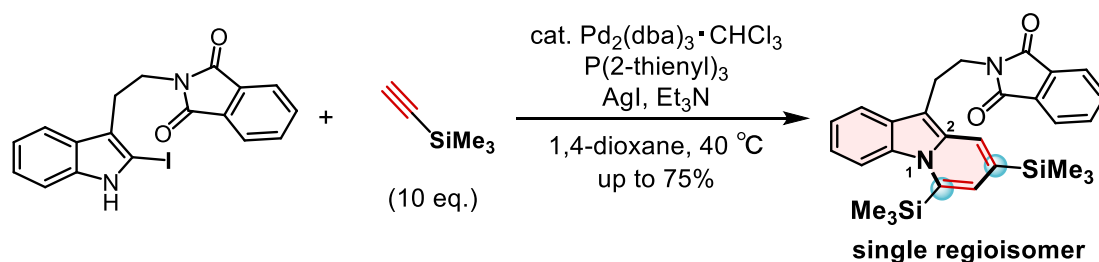
Regio-controlled dual acetylene incorporation for the one-pot synthesis of pyridoindole scaffolds

(Graduate School of Science, The University of Tokyo) ○Ryo Minamikawa, Tay Gavin, Hiroki Oguri

Keywords: Pyrido[1,2-*a*]indole; Acetylene incorporation; Cascade reaction; Nitrogen-containing scaffold; Palladium catalysts

The pyrido[1,2-*a*]indole unit, a tricyclic aromatic scaffold formed by the fusion of indole and pyridine rings, has attracted attention as a privileged structure for developing pharmaceuticals and fluorescent probes. Various synthetic strategies have been explored to access this nitrogen-containing scaffold.¹ Kundu previously reported an annulation approach using symmetrically disubstituted internal alkynes to generate pyridoindole scaffolds.² However, one-pot synthetic methodologies that integrate terminal alkynes with precise regioselectivity remain largely unexplored.

In this study, we developed a one-pot synthetic method to construct the pyridoindole scaffold in a single step, featuring a regio-controlled dual acetylene incorporation approach. Using a 2-iodinated tryptamine derivative as the substrate, the palladium-catalyzed reaction regioselectively incorporates two molecules of silyl acetylene along with the formation of a carbon–nitrogen bond at the indole nitrogen. Under optimized conditions with a silver salt additive, the tricyclic pyrido[1,2-*a*]indole scaffold was synthesized with high efficiency, achieving an isolated yield of 75% through a simple and streamlined procedure. In addition, regioselective mono-desilylation of the resulting pyrido[1,2-*a*]indole scaffold was achieved at the carbon adjacent to the indole nitrogen, highlighting the potential utility of this structure as a versatile synthetic intermediate for precise derivatization.



1) Yao, Y.; Alami, M.; Hamze, A.; Provot, O. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 3509.

2) Samala, S.; Kundu, B., *et al. Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 14344.

ヘテロハロゲン錯体によるイソキノリン骨格の構築

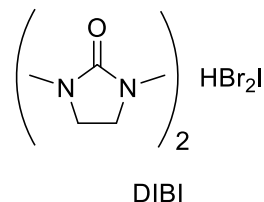
(阪公大院理) ○山本実奈・松原 浩

Preparation of isoquinoline framework using heterohalogen complexes (Osaka Metropolitan Univ)○Mina Yamamoto, Hiroshi Matsubara

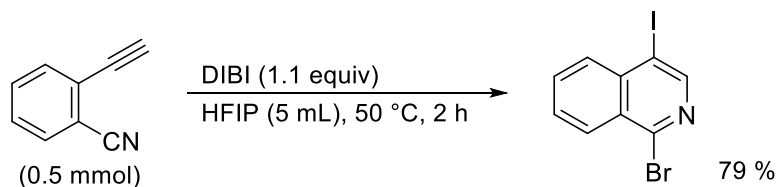
Halogen compounds bearing two or more different halogen atoms can introduce substituents sequentially or simultaneously because the reactivities of halides depend on the type of halogen atoms. IBr (Iodine monobromide) is generally used in preparation of bromine-iodine-containing compounds; however, IBr is difficult to handle because of its corrosivity and toxicity. Recently, we have reported the preparation of a novel heterohalogen complex DIBI (bis(1,3-dimethyl-2-imidazolidinone) hydrodibromiodide) as an alternative of IBr. DIBI is stable in air, dissolved in various solvents, and easy to handle. We disclosed reactions involving DIBI, for example, bromiodination of alkenes, iodoalkoxylation of styrenes, and bromiodination associated with intramolecular cyclization of o-diethynylbenzenes. In this presentation, we report that 2-ethynylbenzonitriles are reacted with DIBI to furnish 1-bromo-4-iodoisoquinolines in acceptable yields.

Keywords : Bromiodination, Isoquinoline, Heterohalogen complexes, Bromine, Iodine

様々な反応に用いられるハロゲン化物の反応性はハロゲンの種類により異なる。そのため、分子中に2種類以上のハロゲンを含む異種ハロゲン化物は置換基の導入を段階的に行うことができる。臭素とヨウ素を含む異種ハロゲン化物の合成に用いられる試薬として、IBr（一臭化ヨウ素）が挙げられるが、IBrには腐食性や毒性があり取り扱いが難しい。我々はこれまでに、IBrの代替試薬として取り扱いが容易な臭素・ヨウ素錯体DIBIを開発した[1]。DIBIは空气中で安定な固体であり、様々な有機溶媒に対して高い溶解性を示すなど、容易に取り扱うことができる有用な試薬である。



今回、オルト位にシアノ基を有するフェニルアセチレンに対してDIBIを作用させたところ、環化を伴うプロモヨード化反応が進行し、ヘテロハロゲン置換されたイソキノリン誘導体を得られた。



[1] Nishidai, Y.; Kawabata, T.; Yubata, K.; Ota, F.; Takamiya, H.; Fujiwara, H.; Matsubara, H. *Tetrahedron* **2022**, 119, 132854.

ヨード型アライン前駆体を用いたチオキサントン類の新規合成法の開発

(東理大先進工) ○新垣 陸・川田 真由・吉田 優

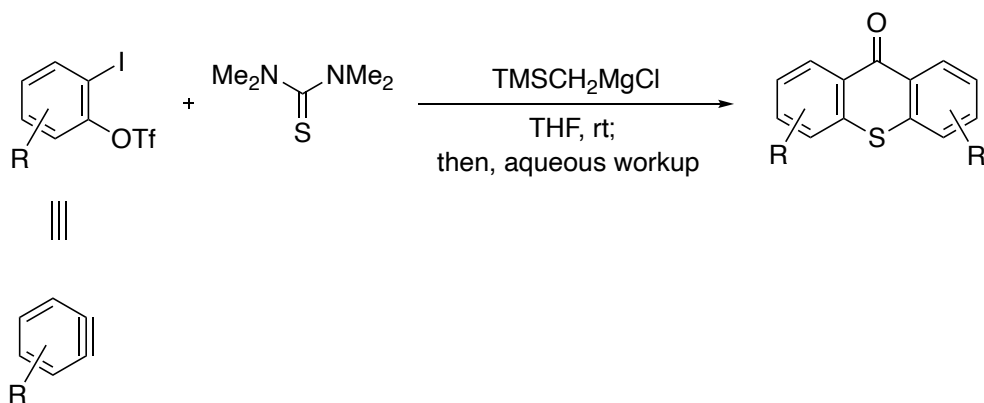
Synthesis of Thioxanthenes from Iodine-type Aryne Precursors (*Tokyo University of Science*)

○Riku Arakaki, Mayu Kawada, Suguru Yoshida

Thioxanthenes are used in a wide range of applications such as materials chemistry and catalytic chemistry. Conventional synthetic methods for thioxanthenes required many processes, such as reactions under harsh conditions, leading to the limitation of accessible thioxanthenes. Herein, we demonstrate that a variety of thioxanthenes can be synthesized from iodo-type aryne precursors under mild conditions via aryne generation and further reactions with thioureas.

Keywords : *Thioxanthenes; Arynes; Thioureas; Iodo group; Insertion*

チオキサントンは、材料化学や触媒化学など様々な用途で用いられる化合物群である。従来法では、強酸を用いた過酷な条件での反応を含む多くの工程が必要であるため、チオキサントンに導入できる置換基に制限があった¹⁾。以前私たちは、*o*-シリルアリアルトリフラートに対してチオウレアを用いることでチオキサントンを簡便に合成できることを明らかにした²⁾。しかし、*o*-シリルアリアルトリフラートの合成には、*n*-BuLiなどの強塩基を用いることから、多段階の工程が必要であること、さらに官能基許容性に課題があった。これに対して我々は、合成が容易であるヨード基を有するアライン前駆体を利用し、求核性および塩基性が低いシリルメチル Grignard 反応剤によるアラインの発生と、引き続くチオウレアとの反応によって、多彩な置換基を持つチオキサントンを穏和な条件下で合成できることを明らかにした。



1) S. Archer, C. M. Suter, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *17*, 4296

2) M. Kawada, S. Tabata, Y. Hoshi, S. Yoshida, *Org. Lett.* **2025**, *in press*.

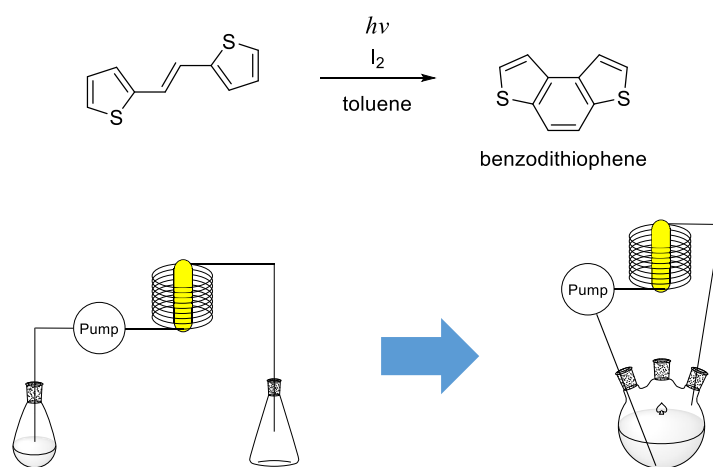
フロー合成の手法を用いた光環化反応によるベンゾジチオフェンおよびチアヘテロヘリセンの効率的な合成

(和歌山大院システム工) ○山本 泰誠・大須賀 秀次・坂本 英文

Efficient Synthesis of Benzodithiophenes and Thiaheterohelicenes by Photocyclization Reactions Using Flow Synthesis Techniques (*Graduate School of Systems Engineering, Wakayama University*) ○Taisei Yamamoto, Hideji Osuga, Hidefumi Sakamoto

In photochemical reactions, flow synthesis provides more uniform light irradiation compared to conventional batch synthesis, resulting in higher efficiency and reproducibility. Typically, reaction conditions are optimized to achieve completion in a single irradiation cycle. However, for compounds requiring extended reaction times, prolonged photoirradiation often leads to side reactions. In this study, we report an optimized approach involving increased pump flow rates and sample solution recycling to improve reaction efficiency and minimize side reactions. **Keywords :** *Flow Synthesis; Photocyclization Reaction; Benzo[1,2-b:4,3-b']dithiophene; Heterohelicene; Polycyclic Aromatic Compounds*

フロー合成は、反応試薬をポンプで細い管状の反応器に送り、混合、加熱・冷却、光照射などを行うことで連続的に合成する合成手法である。特に光反応では、従来のバッチ合成と比較して均一な光照射が可能となり、反応時間の短縮や副生成物の抑制などが期待できる。このような利点から、近年、フロー合成は様々な化合物の合成に応用されている。通常、フロー合成では1回の光照射で反応が完了する条件が設定されるが、反応時間が長い化合物では、長時間の光照射によって副反応が生じる可能性がある。また、基質濃度を低下させて光照射時間を短縮する方法も考えられるが、大量の溶媒を必要とするため、生産性が低下するという問題がある。本研究では、ポンプ流量を増加させて1回の光照射時間を短縮するとともに、試料溶液を循環させる方法を採用し、光環化反応の反応条件を最適化することで、この手法の有効性を検証したので報告する。



ビニルピロールの置換位置の違いによる固体発光性への影響の評価

(北九州高専¹・九大院工²・九大 CMS³・九大院総理工⁴) ○大川原 徹¹・松本 心春¹・アリヤー ビンティアズリザル¹・竹原 健司¹・小野 利和^{2,3}・松嶋 茂憲^{1,4}

Characterization of vinylpyrrole: substituent effects of the vinyl group on solid-state photophysical properties (¹NIT KIT, ²Graduate School of Engineering, Kyushu University, ³C MS, Kyushu University, ⁴Graduate School of Engineering Science, Kyushu University) ○Toru Okawara,¹ Koharu Matsumoto,¹ Aliyyah Binti Azreezal,¹ Kenji Takehara,¹ Toshikazu Ono,^{2,3} Shigenori Matsushima^{1,4}

2-Vinylpyrrole shows solid state luminescent properties. In the present research, we have investigated how the photophysical properties change depending on the substitution position. The target compounds were synthesized from 2- or 3-formylpyrrole. The compounds were characterized by single crystal X-ray diffraction and fluorescence spectroscopy. The X-ray diffraction revealed that both 2- and 3-substituted derivatives prefer planar structure. On the other hand, the solid-state fluorescence properties were dependent on the substituent position. **Keywords** : Pyrrole; Aggregation Induced Emission; Fluorescence; Crystal; Polymer

2 位に電子不足なビニル基を有するピロールは、固体発光性を有する一方、溶液中では発光しない、凝集誘起発光性(Aggregation Induced Emission; AIE)を示す¹⁾。しかしこれまで、ビニル基の置換位置の違いによって発光性がどのように変化するかに関する研究は全くなかった。そこで本研究では、電子不足なビニル基が2 位にある場合と3 位にある場合とで、固体発光性にどのような違いがあるかを評価した。

2 位または3 位にアルデヒド基を有するピロール誘導体を原料とし、マロノニトリル、メルドラム酸、1,3-ジメチルバルビツール酸、1,3-ジエチル-2-チオバルビツール酸などの活性メチレン化合物を縮合させることで電子不足二重結合を形成させた(図 1)。化合物 **1A**–**1D**、および **2A**–**2D** は、¹H NMR スペクトルによって合成を確認した。

また、化合物 **1A**、**1B**、**1C**、**2A**、**2B** の単結晶 X 線構造解析結果より、これらは分子内水素結合の強弱にかかわらず、平面構造が安定であることが明らかになった。これらの中では、化合物 **2A** が最も大きな固体蛍光量子収率を示した(24%)。固体発光性を示す化合物についてポリマーフィルム中での発光挙動を調べたところ、フィルム内の色素含有量が変わることによって凝集状態が変化し、発光色が変わることが明らかになった。

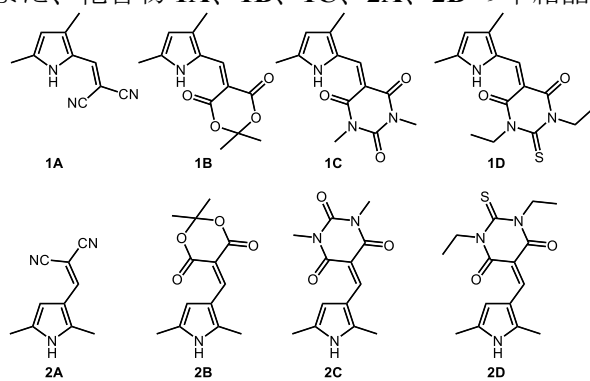


図 1. 本研究で用いた化合物

1) T. Okawara, Y. Matsufuji, K. Mizuno, K. Takehara, T. Nagamura, S. Iwasa, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 22817.

亜鉛触媒存在下、ピナコールボランによる 2H-アジリンの還元

(阪大院工¹・阪大環安セ²) ○久次米 智裕¹・芝田 育也^{1,2}・鈴木 至

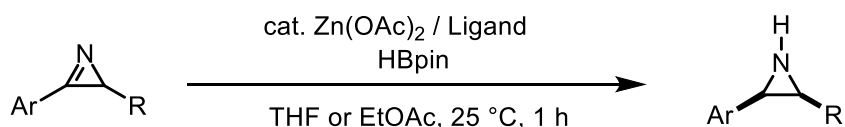
Synthesis of Unprotected Aziridines from 2H-Azirines Using Zinc Acetate and Pinacol Borane
(¹Graduate School of Engineering, Osaka University, ²Research Center for Preservation, Osaka University)○Tomohiro Kujime,¹ Ikuya Shibata,^{1,2} Itaru Suzuki

2H-azirines, the smallest nitrogen-containing heterocycles in the three-membered ring, are important building blocks for the synthesis of various heterocyclic compounds. Due to the elimination of large ring strain, various reactions with metal catalysts have been developed. Especially, for the synthesis of unprotected aziridines, the addition of nucleophiles to 2H-azirines has attracted much attention in recent years. Herein, we report the nucleophilic addition of hydride to 2H-azirines. With pinacol borane (1.75eq.) catalyzed by zinc acetate (10 mol%) and TMEDA (10 mol%), 2H-azirines were efficiently reduced in one hour, giving N-unprotected aziridines. This synthetic methodology produces only *cis*-isomer and is compatible with monosubstituted diphenyl azirines having both electron-donating groups and electron-withdrawing groups or phenylmethyl azirines. This protocol can be also used to synthesize various N-protecting aziridines by one-pot reaction, successfully introducing tosyl, nosyl, Boc, or Cbz groups to the aziridine.

Keywords : 2H-Azirines, Unprotected Aziridines, Pinacol Borane, Zinc Acetate

2H-アジリンは3員環中にケチミン部位をもつ含窒素ヘテロ環で、大きな環歪みの解消を駆動力としたさまざまな反応が開発されている。最近、2H-アジリンに対して求核種を付加させて、無保護アジリジン合成する手法が盛んに研究されており、当研究室でも2H-アジリンへの求核種付加を利用したアジリジンとピロリドンの作り分ける反応を報告している。¹⁾一方、アジリンにヒドリドを付加させる、すなわち 2H-アジリンの還元反応はあまり知られておらず、不斉反応の一例が報告されているだけにとどまっている。²⁾本研究では、酢酸亜鉛を触媒に用いてピナコールボランを作用させることで、幅広い 2H-アジリン基質の還元を達成した。

本反応では置換基 R を持つ二置換 2H-アジリンからシス体のアジリジンのみが選択的に生成した。一方で、フェニルメチルアジリンやジフェニルアジリンの一置換体においても良い収率を与えた。さらに、生成したアジリジンに様々な保護基を導入する反応をワンポットで行うことができ、トシル基や BOC 基、ノシル基のついた保護アジリジンの合成に成功した。



1) I. Shibata et al, *Chem. Lett.* **2022**, 51, 9

2) P. Somfai et al, *Chem. Commun.*, **2002**, 1752

Baeyer-Villiger 酸化を鍵反応とする 2-フェニル-3-クロマノールの合成

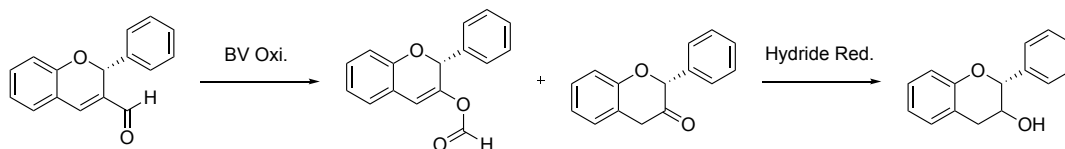
(横国大院環情¹⁾) ○加藤 優一¹・星野 雄二郎¹

Synthesis of 2-phenyl-3-chromanol using Baeyer-Villiger oxidation as the key reaction
(¹*Graduate School of Environment and Information Sciences, Yokohama National University*)
○Yuichi Kato,¹ Yujiro Hoshino¹

2-Phenyl-3-chromanol derivatives, commonly found in natural products such as polyphenols, are exemplified by catechins in tea. Although various synthetic methods for these derivatives have been reported, they often involve multi-step procedures or metal catalysts, underscoring the need for more straightforward approaches. In this study, we developed an efficient synthesis of 2-phenyl-3-chromanol using Baeyer-Villiger oxidation and hydride reduction, with 3-formyl-2-phenylchromene as the starting material. Baeyer-Villiger oxidation was performed using Oxone[®] (2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄) as the oxidant in N,N-dimethylformamide (DMF), yielding the desired ester along with its hydrolysis product, a ketone. The combined yield of these products was 58%. Subsequent hydride reduction of the obtained products afforded 2-phenyl-3-chromanol in high yield, demonstrating the practicality and efficiency of this synthetic method.

Keywords : *Organic synthetic chemistry; Heterocyclic compounds; Baeyer-Villiger Oxidation; Chromane*

2-フェニル-3-クロマノール誘導体は茶に含まれるカテキンなど天然物中に多く見られる。2-フェニル-3-クロマノール誘導体の合成例はいくつか報告されている¹⁻⁵⁾。しかし、工程数が多いことや金属触媒を用いる方法であり、より簡便な方法が求められている。本研究では、3-ホルミル-2-フェニルクロメンを原料としてバイヤー・ビリガー酸化とヒドリド還元を行うことで目的物である 2-フェニル-3-クロマノールの合成法を確立した。実際に、DMF 中で、原料である 3-ホルミル-2-フェニルクロメンと酸化剤として Oxone[®] (2KHSO₅・KHSO₄・K₂SO₄) を反応させると Baeyer-Villiger 酸化が進行した。目的のエステルと精製過程で得られた、その加水分解生成物であるケトンも合わせて 58%収率で合成できた。その後、得られた生成物をヒドリド還元することで、目的の 2-フェニル-3-クロマノールを高収率で得ることができた。



- 1) L. Li, T. H. Chan, *Org. Lett.* **2001**, 3, 739.
- 2) N. T. Zaveri, *Org. Lett.* **2001**, 3, 843.
- 3) B. Nay, V. Arnaudinaud, J. Vercauteren, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2001, 2379.
- 4) Y. Liu, X. Li, G. Lin, Z. Xiang, J. Xiang, M. Zhao, J. Chen, Z. Yang, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4625.
- 5) K. Ohmori, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2018**, 76, 1154.

メカノケミカル生成二酸化塩素を用いた有機硫黄化合物の固相酸素化

(阪大院薬¹・阪大先導学際研²) ○関口 健昌¹・板橋 勇輝²・大久保 敬²・井上 豪^{1,2}・浅原 時泰^{1,2}

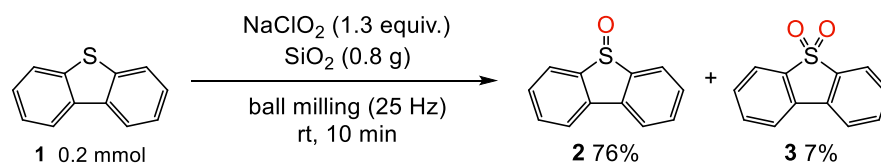
Solid-state oxygenation of organosulfur compounds with mechanochemical generated chlorine dioxide (¹*Grad. Sch. Pharm. Sci., Osaka Univ.*, ²*OTRI, Osaka Univ.*) ○Sekiguchi Kensho,¹ Yuki Itabashi,² Kei Ohkubo,² Tsuyoshi Inoue,^{1,2} Haruyasu Asahara^{1,2}

Chlorine dioxide (ClO₂·), known as a strong oxidant, oxidizes some organic solvents, which has limited the development of new reactions in a solvent. We have previously developed a solvent-free generation of ClO₂· using mechanochemical reactions. In this study, we have applied mechanochemically generated ClO₂· to the oxygenation of organosulfur compounds. Ball milling of dibenzothiophene (**1**), sodium chlorite and silica gel together efficiently yielded the corresponding sulfoxide and sulfone. Organosulfur compounds such as diphenyl sulfide also afforded the oxygenated products in moderate to good yields.

Keywords : Mechanochemistry; Ball Mill; Chlorine Dioxide; Oxidation Reaction; Organosulfur Compounds

二酸化塩素 (ClO₂·) は強い酸化力を持つ気体であり、有機合成において酸化剤として広く用いられている¹。しかしその強い酸化力により有機溶媒も酸化するため²、ClO₂· に対して不活性な溶媒を選択する必要がある、これが溶液系での反応開発における制限となっていた。そこで我々は無溶媒でも反応が行えるメカノケミカル反応に着目して ClO₂· 生成法の開発に取り組み、これまでに NaClO₂ および粉碎助剤のシリカゲル (SiO₂) をボールミルで粉碎することで、反応系中で ClO₂· が生成することを見出している。

今回我々は Dibenzothiophene (**1**) を固体基質として用い、メカノケミカル生成 ClO₂· による固相酸化反応を試みた。**1** (0.2 mmol) を NaClO₂ (1.3 当量)、SiO₂ (0.8 g) とともにボールミルで粉碎 (25 Hz, 10 min) したところ、生成物として対応するスルホキシド **2** (76%) 及びスルホン **3** (7%) を得た (Scheme 1)。また NaClO₂ を 6.3 当量に増やすことで **3** へとほぼ完全に反応させることに成功した。Diphenyl sulfide など種々の有機硫黄化合物を基質とした際にも酸素化体が良好な収率で得られた。



Scheme 1 Mechanochemical oxygenation of dibenzothiophene.

1) Y. Itabashi, H. Asahara, K. Ohkubo, *Chem. Commun.*, **2023**, 59, 7506.

2) S. Ohno, H. Asahara, T. Inoue, K. Ohkubo, *RSC Adv.*, **2022**, 12, 31412.

Aerobic Cross-Dehydrogenative Coupling of Tertiary Amines and Carbon Nucleophiles using Dehydrogenative Catalysis of 1,10-Bridged Flavin

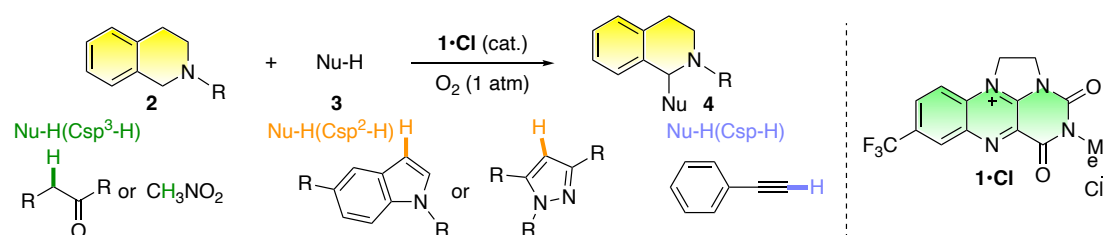
(Graduate School of Natural Science and Technology, Shimane University)

○Hazuki Miyake, Hiroki Iida

Keywords: Flavin; Dehydrogenative Oxidation; Cross-Dehydrogenative Coupling; Tertiary Amine; Organocatalyst

Flavin catalysts, developed by mimicking the enzymatic function of flavin monooxygenase, have attracted attention as biomimetic redox organocatalysts that enable efficient activation of oxygen molecules. Recently, we have applied the flavin catalysts to electrolysis, photoreactions, and a two-component catalyst system hybridized with an iodine catalyst.¹ Aerobic oxidation systems based on flavin catalysts have primarily been used for oxygen atom transfer reactions of various substrates, but their application to other oxidative transformations involving dehydrogenative oxidation is expected to provide environmentally friendly processes that meet the requirements of green chemistry. However, few successful examples of the dehydrogenative oxidation of substrates have been reported due to the low oxidative power of the commonly used flavin catalysts.

In this study, we focused on flavin catalysts with improved oxidation ability by designing the π -conjugated system with electron-withdrawing substituents. We anticipated that the catalyst would activate the α -C-H bond of tertiary amines by dehydrogenation, allowing cross-dehydrogenative coupling (CDC) with carbon nucleophiles to form a C-C bond. As a result, in the presence of a catalytic amount of 1,10-bridged cationic flavin catalyst **1**·Cl, the CDC reaction between tetrahydroisoquinolines **2** and sp^3 , sp^2 , and sp carbon nucleophiles **3** proceeded efficiently under molecular oxygen (1 atm) to give the corresponding product **4** in good yield.²



- 1) a) T. Ishikawa, M. Kimura, T. Kumoi, H. Iida, *ACS Catal.*, **2017**, 7, 4986. b) R. Ohkado, T. Ishikawa, H. Iida, *Green Chem.*, **2018**, 20, 984. c) H. Okai, K. Tanimoto, R. Ohkado, H. Iida, *Org. Lett.*, **2020**, 22, 8002. d) M. Oka, D. Katsube, T. Tsuji, H. Iida, *Org. Lett.*, **2020**, 22, 9244. e) T. Mizushima, M. Oka, Y. Imada, H. Iida, *Adv. Synth. Catal.*, **2022**, 364, 2443. 2) H. Miyake, H. Iida, *Adv. Synth. Catal.*, **2024**, 366, 402.

イソアロキサジン環 6 位にグアニジニウム基を有するフラビン分子触媒の開発

(徳島大院理工¹・徳島大教養²) ○上田 航¹・南川 慶二^{1,2}・荒川 幸弘¹

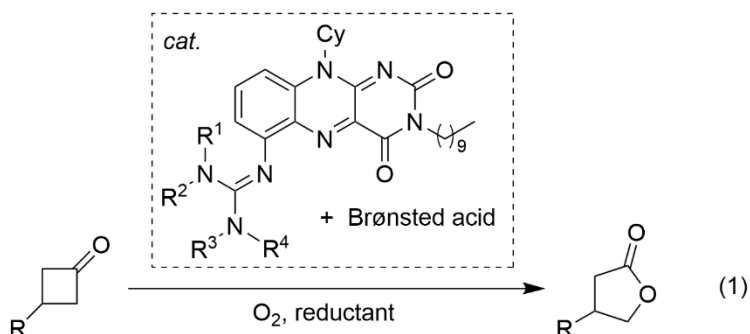
Development of 6-guanidinated flavin catalysts for aerobic oxygenations (¹*Department of Applied Chemistry, Tokushima University*, ²*Institute of Liberal Arts and Sciences, Tokushima University*) ○Wataru Ueta,¹ Keiji Minagawa,^{1,2} Yukihiro Arakawa¹

The active species of flavin monooxygenases, 4a-hydroperoxyisoalloxazine, is inherently a highly labile structure and rapidly decomposed to lose its oxygenation ability without an apoenzyme environment. In this study, we have designed and synthesized 6-guanidinated flavin molecules and found that their conjugate acids obtained by combining Brønsted acids could catalyze flavoenzyme-like aerobic oxygenation reactions.

Keywords : *Flavin; Guanidine; Organocatalyst; Oxygenation*

フラビンモノオキシゲナーゼ (FMO) は、補酵素のイソアロキサジン環を活性中心として、生体内で酸素分子 (O₂) を活性化し、基質への酸素添加を行う酵素である。FMO の優れた酸素添加機能は、イソアロキサジン由来のヒドロペルオキシ活性種が周辺タンパク質との水素結合によって適度に安定化されるため発現する。本研究では、FMO 類似の酸素酸化触媒能を有する有機分子触媒の開発¹⁾を志向し、イソアロキサジン環 6 位にグアニジノ基を有する新規フラビン分子を設計した。

イソアロキサジン環 6 位にアミノ基を有するフラビン分子を調製し、イソチオシアネートとの付加反応によりチオ尿素体へと変換後、続く脱硫反応を第一級アミン共存下で行うことにより、イソチオシアネートと第一級アミンの構造に由来した *N,N'*-二置換グアニジノ基をイソアロキサジン環 6 位に有する各種フラビン分子を合成した。また、6-アミノフラビンと四置換クロロホルムアミジニウム塩との反応により、*N,N,N',N'*-四置換グアニジノ基含有フラビン分子を合成した。これらの 6-グアニジノフラビンは、適当な Brønsted 酸共触媒および犠牲還元剤の存在下、O₂ を酸化剤とする酸素酸化 Baeyer-Villiger 反応に対して触媒活性を示した (式 1)。単独では触媒活性を示さないため、共役酸のグアニジニウム基が供与する分子内水素結合によって FMO 類似の 4a-ヒドロペルオキシ活性種が安定化され、酸素添加能が発現したと考えられる。



1) Y. Arakawa *et al.*, *Chem. Sci.* **2017**, 8, 5468–5475.

ルイス酸活性化によるニトロソ化合物と硫黄イリドを用いた ニトロン合成：1,3-双極子付加環化反応への応用

(金沢大院自然科学)○前川 優弥、菅 拓也、添田 貴宏、宇梶 裕

Lewis acid-Promoted Nitron Formation from Nitroso Compounds and Sulfur Ylides:
Application to Sequential 1,3-Dipolar Cycloaddition

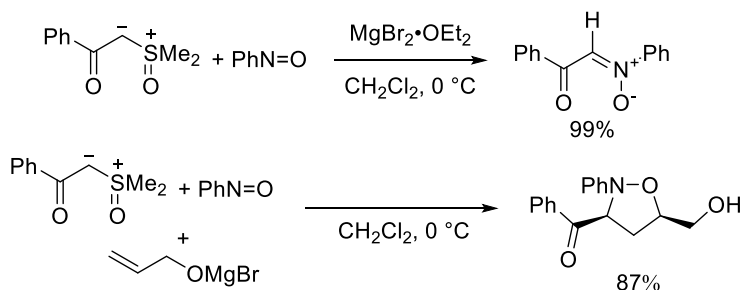
(Graduate School of Natural Science and Technology, Kanazawa University)○Masaya
Maegawa, Takuya Suga, Takahiro Soeta, Yutaka Ukaji

Nitron is an important chemical species as a 1,3-dipole and usually prepared from carbonyl compound and hydroxylamine. On the other hand, the reaction between nitroso compounds and sulfur ylides was reported to give the corresponding nitrones under relatively high temperature conditions. In this study, we investigated activation of the above reaction by Lewis acid and magnesium salts were found to activate the reaction. Furthermore, by use of the magnesium salt of allyl alcohol, the successive 1,3-dipolar cycloaddition to ally alcohol moiety smoothly proceeded after the formation of the nitron.

Keywords: Lewis acid; Nitron; Sulfur ylide; 1,3-Dipolar cycloaddition

ニトロンは医薬品や天然物の合成中間体として用いられる有用な 1,3-双極子であり、アルケンと 1,3-双極子付加環化反応を起こすことによりヘテロ五員環が得られることが知られている。ニトロンは、一般にカルボニル化合物とヒドロキシルアミンの縮合反応により合成される。一方、ニトロソ化合物と硫黄イリドの反応により、反応系中でニトロンを生成し、アルケンとの反応によりイソオキサゾリジンを生成する反応が報告されている¹⁾。しかし、この反応では加熱条件が必要である。本研究では、ルイス酸としてマグネシウム塩を用いることにより、上記のニトロン生成反応の活性化を達成した。

ベンゾイルスルホキシニウムイリドとニトロソベンゼンを臭化マグネシウム存在下で 0 °C で混合すると、目的のニトロンが 99% 収率で得られた。さらにアリルアルコールのマグネシウム塩を用いると、アリルアルコールとの 1,3-双極子付加環化までジアステレオ選択的に一挙に進行し、対応するイソオキサゾリジンが生成することも明らかになった。



1) P Zhai, W Gao, *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 988.

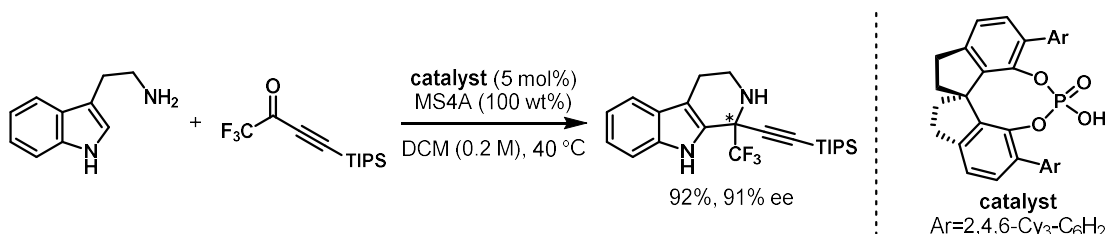
キラルリン酸触媒を用いた CF₃ 基をもつアルキニルケトンとトリプタミン誘導体とのエナンチオ選択的 Pictet-Spengler 反応の開発

(東北大院理¹・東北大理²) 梅宮茂伸¹・○奈良真之介²・寺田眞浩¹

Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Enantioselective Pictet-Spengler Reaction of Tryptamine Derivatives and Alkynyl Ketones with CF₃ Groups. (¹Graduate School of Science, Tohoku University, ²School of Science, Tohoku University,) Shigenobu Umemiya,¹ ○Shinnosuke Nara,² Masahiro Terada¹

Fluorine-containing compounds have a wide range of applications in the pharmaceutical, agrochemical, polymer, and other chemical industries and are essential to modern society. Particularly, compounds containing chiral trifluoromethyl groups exhibit excellent properties in terms of metabolic stability, lipophilicity, and membrane permeability in vivo. Because of their importance in the area of medicinal chemistry, there has been much effort to develop methodologies for the efficient synthesis of chiral building blocks containing trifluoromethyl groups. Herein, we have developed an enantioselective CPA-catalyzed Pictet-Spengler reaction of trifluoromethyl ketones containing triple bonds with tryptamines to produce tetrahydro-β-carboline derivatives having trifluoromethyl groups. We also investigated a wide range of derivatization of the obtained products and succeeded in constructing CF₃-containing tetrahydro-β-carboline derivatives. **Keywords** : *Organocatalyst; Pictet-Spengler reaction; tetrahydro-β-carboline; Chiral phosphoric acid; Fluorine-containing compound*;

含フッ素化合物は医薬品や農薬、高分子など、創薬から工業製品に至るまで幅広い用途があり、現代社会を支える高機能材料の一角を成している。特にトリフルオロメチル基を有する化合物は、代謝安定性、親油性、生体内膜透過性などの点で優れた特性を示すことから、創薬化学の分野において注目を集めている。そのため、トリフルオロメチル基を有する化合物の立体選択的な合成法の開発は有機合成上重要である。テトラヒドロ-β-カルボリン構造は様々な天然物や医薬品に見られる骨格であり、幅広い生物活性を示すことが知られている。近年、トリフルオロメチル基が導入された誘導体を用いた生物学的研究が盛んに行われており、ますますその重要性が高まっている一方、未だにエナンチオ選択的な合成手法は限られている¹⁾。今回我々はキラルリン酸を触媒とする、トリプタミンとトリフルオロメチルケトン誘導体との Pictet-Spengler 反応が高収率かつ高エナンチオ選択的に進行することを見出した。



1) (a) S. Sarkar, O. I. Shmatova, V. G. Nenajdenko, K. Bhadra, *Bioorg. Chem.* **2019**, 86, 61–79. (b) E. Xie, A. Rahman, X. Lin, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 1407–1410.

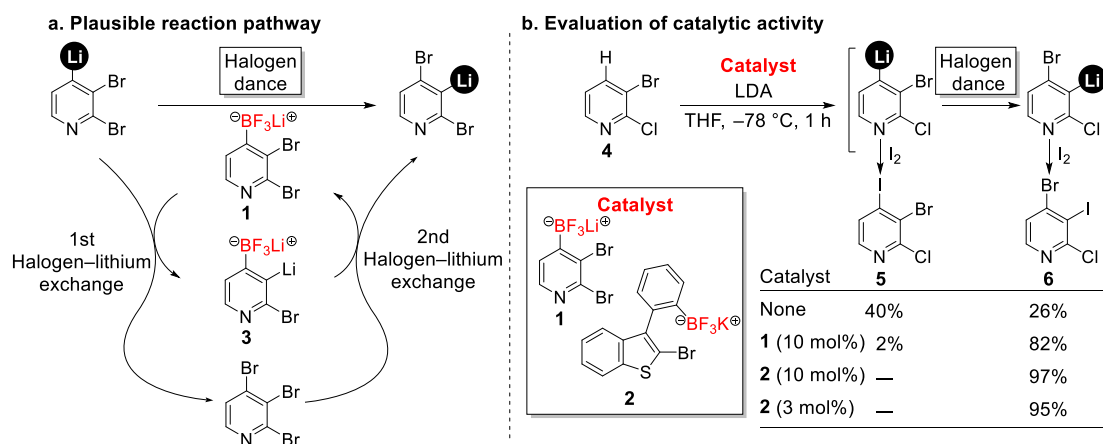
Halogen Dance Reaction Promoted by Novel Aryltrifluoroborate Catalysts

(¹Department of Chemical Science and Engineering, Kobe University, ²Research Center for Membrane and Film Technology, Kobe University) ○Shogo Higuchi,¹ Kengo Inoue,¹ Atsunori Mori,^{1,2} Kentaro Okano¹

Keywords: Halogen dance reaction; Trifluoroborate; Organocatalyst

Halogen migration of halogenated arenes, referred to as halogen dance, is of great importance for the synthesis of various arenes with hitherto unachievable substitution patterns.¹ In 2023, our group reported lithium pyridyltrifluoroborate **1** as an effective catalyst for broadening the limited substrate scope of this reaction.² In this work, we further explored various arenes as the core structure of the catalyst and found that potassium benzothienyltrifluoroborate **2** showed an extremely high catalytic activity.

First, we designed the catalyst based on the reaction pathway, which suggests that the first halogen–metal exchange generating thermodynamically unfavored organolithium species **3** is the rate-determining step.² An appropriate choice of the framework of catalysts that stabilizes the organolithium species would accelerate this step. The calculated pK_a values of the conjugate acids of the organolithium species suggested that benzothienyltrifluoroborate **2** would exhibit high catalytic activity. We evaluated the catalytic activity of these catalysts using 3-bromo-2-chloropyridine (**4**) as a model substrate, which is less reactive toward the halogen dance reaction. As a control experiment, a THF solution of 3-bromo-2-chloropyridine (**4**) was treated with LDA at –78 °C for 1 h without a catalyst. Subsequent iodination gave a mixture of iodopyridines **5** and **6** in 40% and 26% yields, respectively. In the presence of lithium pyridyltrifluoroborate **1**, iodopyridine **6** was obtained in 82% yield, exclusively. The use of potassium benzothienyltrifluoroborate **2** resulted in full conversion of the pyridyllithium and improved the yield of iodopyridine **6** in 97% yield. Decreasing the catalytic loadings (3 mol%) gave iodopyridine **6** in comparable yield. We will discuss the effect of counterions on the catalytic activity.



1) Schnürch, M.; Spina, M.; Khan, A. F.; Mihovilovic, M. D.; Stanetty, P. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1046.

2) Inoue, K.; Hirano, K.; Fujioka, S.; Uchiyama, M.; Mori, A.; Okano, K. *ACS Catal.* **2023**, *13*, 3788.

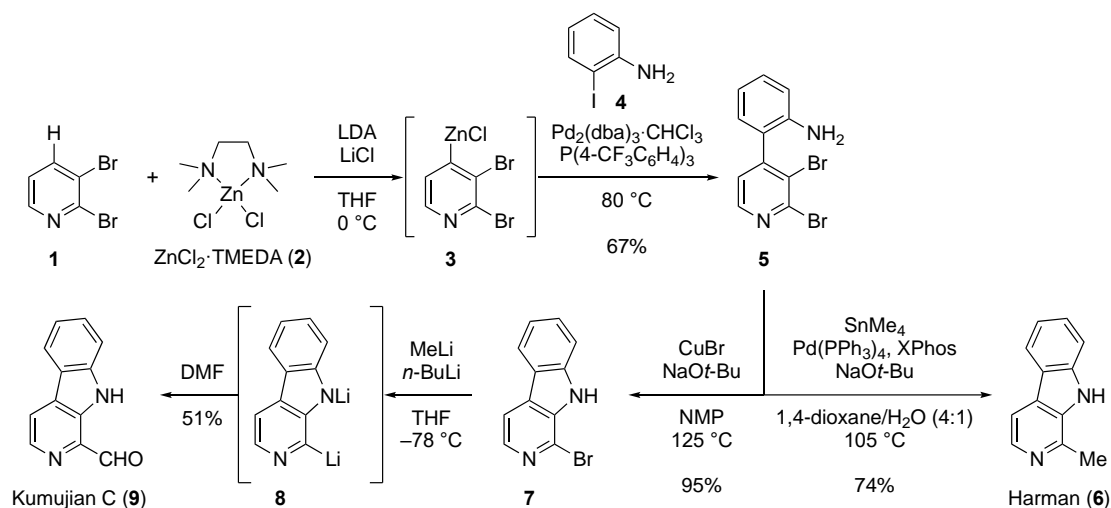
Synthesis of β -Carboline Derivatives Using *in situ* Transmetalation

(¹Department of Chemical Science and Engineering, Kobe University, ²Research Center for Membrane and Film Technology, Kobe University) ○Kazumasa Matsuda,¹ Sayaka Nakao,¹ Atsunori Mori,^{1,2} Kentaro Okano¹

Keywords: Pyridine; Carboline; Amination; *in situ* Transmetalation

β -Carbolines bearing a substituent at the position 1 exhibit a wide range of biological activities. Although tryptamine derivatives undergo Pictet–Spengler reaction followed by oxidation to form β -carbolines,¹ an efficient synthetic method is still required. Herein, we report synthesis of functionalized β -carbolines by using *in situ* transmetalation of a pyridyllithium species generated from 2,3-dibromopyridine (**1**).

A THF solution of dibromopyridine **1** and $\text{ZnCl}_2\cdot\text{TMEDA}$ (**2**) was treated with LDA at 0 °C for 1 h to generate the corresponding organozinc **3** without the halogen dance reaction,² which was subjected to Negishi coupling with 2-iodoaniline (**4**) to provide 4-aryl-2,3-dibromopyridine **5** in 67% yield. The resultant biaryl compound **5** was converted to harman (**6**) in 74% yield in a single flask through Migita–Kosugi–Stille coupling and intramolecular Buchwald–Hartwig amination. Moreover, the intramolecular amination can be performed with the bromo group at the position 1 remained untouched. Thus, a combination of CuBr and NaOt-Bu was effective to form the β -carboline skeleton under heating conditions, providing 1-bromo- β -carboline (**7**) in 95% yield. This compound was treated with MeLi and *n*-BuLi to generate the dianion species **8**, which reacted with DMF to provide kumujian C (**9**) in 51% yield. In this presentation, details of the intramolecular amination will be discussed.



1) Zhang, H.; Zhang, R. H.; Wang, L. X.; Li, Y. J.; Liao, S. G.; Zhou, M. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 429. 2) Inoue, K.; Feng, Y.; Mori, A.; Okano, K. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 10267.