

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28日(金) 9:00 ~ 11:40 🏢 [F]2403(第4学舎 2号館 [4階] 2403)

[[F]2403-3am] 15. 有機化学—脂肪族・脂環式化合物, 新反応技術

座長: 瀧野 純矢、平田 翼

◆ 日本語

9:00 ~ 9:10

[[F]2403-3am-01]

DYASIN法を基盤とするキラルアミノ酸合成法の開発 (I)

河崎 悠也^{1,2}、○石坪 壮祥²、堀 晋悟²、井川 和宣³、友岡 克彦^{1,2} (1. 九大先導研、2. 九大院総理工、3. 熊大院先端)

◆ 日本語

9:10 ~ 9:20

[[F]2403-3am-02]

DYASIN法を基盤とするキラルアミノ酸合成法の開発(II)

河崎 悠也^{1,2}、○堀 晋悟²、石坪 壮祥²、井川 和宣³、友岡 克彦^{1,2} (1. 九大先導研、2. 九大総理工、3. 熊大院先端)

◆ 日本語

9:20 ~ 9:30

[[F]2403-3am-03]

面不斉グリシンを含むオリゴグリシンの合成とその立体化学解析

○志波 光太郎¹、吉田 祐樹²、井川 和宣³、友岡 克彦⁴ (1. 熊大院自然、2. 九大院総理工、3. 熊大院先端科学、4. 九大先導研)

◆ 日本語

9:30 ~ 9:40

[[F]2403-3am-04]

軸不斉を有するブロモビフェニル誘導体の合成および動的立体化学挙動の解析

○江口 ちひろ¹、井川 和宣²、河崎 悠也³、友岡 克彦³、入江 亮² (1. 熊大院自然科学、2. 熊大院先端科学、3. 九大先導研)

◆ 日本語

9:40 ~ 9:50

[[F]2403-3am-05]

Seiricardine Aの合成研究

○加藤 有飛¹、瀧野 純矢²、谷野 圭持² (1. 北大院総化、2. 北大理)

◆ 日本語

9:50 ~ 10:00

[[F]2403-3am-06]

スクアリン酸イオンによるエポキシニトリルの開環反応を用いるケトンからカルボン酸への分子変換

○藤田 知之¹、佐藤 和都¹、池内 和忠²、谷野 圭持³ (1. 北大院総化、2. 星薬大、3. 北大理)

◆ 日本語

10:00 ~ 10:10

[[F]2403-3am-07]

嵩高いシリル基を活用した α,β -不飽和ニトリルの立体選択的合成法

○土田 有馬¹、加藤 蘭丸²、福田 俊一³、谷野 主持³ (1. 北大理、2. 北大院総化、3. 北大院理)

10:10 ~ 10:30

休憩

◆ 日本語

10:30 ~ 10:40

[[F]2403-3am-08]

反復クリック反応を用いた中分子合成法の開発

○山崎 朗人¹、谷長 優里¹、織本 雅久¹、吉田 優¹ (1. 東京理科大学)

◆ 日本語

10:40 ~ 10:50

[[F]2403-3am-09]

多彩な官能基を有するアジド化合物の選択的反応による分子構築法の開発

○安田 貴裕¹、吉田 優¹ (1. 東京理科大学)

◆ 日本語

10:50 ~ 11:00

[[F]2403-3am-10]

アルケニルアジドを有する対称型プラットフォーム分子の開発

○小田切 佳之¹、濱田 真代¹、吉田 優¹ (1. 東京理科大学)

◆ 日本語

11:00 ~ 11:10

[[F]2403-3am-11]

1,2-ジオールモノトシラート誘導体の酵素加水分解を活用した光学活性アダリンの合成

○饗庭 弘樹¹、榎本 睦¹、伊達 友紀¹、松本 一嗣¹ (1. 明星大学)

◆ 日本語

11:10 ~ 11:20

[[F]2403-3am-12]

N-メチルペプチドの効率的な合成法の開発

○高橋 春彦¹、中島 彩乃¹、白石 ともみ¹、佐藤 一樹¹、和田 猛¹ (1. 東京理科大学)

◆ 日本語

11:20 ~ 11:30

[[F]2403-3am-13]

メチル化シクロデキストリンダイマーのスケールアップ合成のための2-O-モノトシル化およびパー-O-メチル化条件検討

○大西 隆史¹、中上 敦貴¹、毛 斉悦¹、小寺 政人¹、北岸 宏亮¹ (1. 同志社大学)

◆ 日本語

11:30 ~ 11:40

[[F]2403-3am-14]

ヒガンバナアルカロイド類の合成を志向したエナンチオ選択的酸化的脱芳香族型ビアリールカップリング反応に有効なキラルヨウ素(III)触媒の開発

○三鍋 駿介¹、ウヤヌク ムハメット¹、石原 一彰¹ (1. 名古屋大学)

DYASIN 法を基盤とするキラルアミノ酸合成法の開発 (I)

(九大先導研¹・九大院総理工²・熊大院先端³)河崎 悠也^{1,2}・〇石坪 壮祥²・堀 晋悟²・井川 和宣³・友岡 克彦^{1,2}

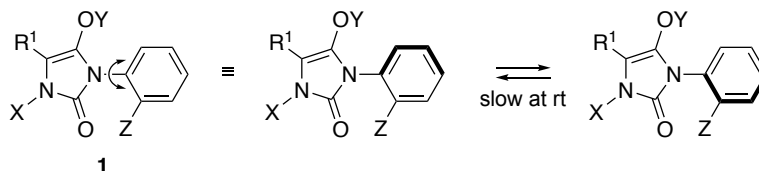
Preparation of Enantioenriched Amino Acid based on DYASIN (I)

(¹IMCE, Kyushu Univ., ²IGSES, Kyushu Univ., ³FAST, Kumamoto Univ.)Yuuya Kawasaki,^{1,2} 〇Soshi Ishitsubo,² Shingo Hori,² Kazunobu Igawa,³Katsuhiko Tomooka^{1,2}

As a part of our study on DYASIN (Dynamic Asymmetric Induction), we explored development of a novel approach to enantioenriched amino acid based on DYASIN. We designed and synthesized hydantoin enol derivatives **1** with dynamic-axial chirality as the key precursor. Stereochemical analysis revealed that **1** shows dynamic-axial chirality at ambient temperature and the stereochemical stability of **1** strongly depends on the substituents X~Z. Herein, the detail of the synthesis and stereochemical analysis of hydantoin enol derivatives will be presented.

Keywords: DYASIN; Amino Acid; Dynamic Chirality; Axial Chirality

DYASIN 法の応用展開¹⁻³⁾の一環として、今回、光学活性キラルアミノ酸の合成を指向して、その鍵前駆体となり得る動的軸不斉を有するヒダントインエノール誘導体 **1** を設計、合成した。各種スペクトル分析、およびキラル固定相を用いたHPLC分析の結果、**1** が室温下で動的なキラリティーを有することが、また、その立体化学的安定性が置換基 X~Z の構造をわずかに変えることで大きく変化することが明らかになった。講演時には、**1** の設計と合成、および立体化学挙動の詳細を報告する。



- 1) K. Igawa, Y. Kawasaki, Y. Ano, T. Kashiwagi, K. Ogawa, J. Hayashi, R. Morita, Y. Yoshioka, K. Uehara, K. Tomooka, *Chem. Lett.* **2019**, 48, 726.
- 2) Y. Kawasaki, R. Kamikubo, Y. Kumegawa, K. Ogawa, T. Kashiwagi, Y. Ano, K. Igawa, K. Tomooka, *Chem. Commun.* **2022**, 58, 1605.
- 3) 河崎悠也, 井川和宣, 友岡克彦, *化学*, **2022**, 77, 24.

DYASIN 法を基盤とするキラルアミノ酸合成法の開発 (II)

(九大先導研¹・九大院総理工²・熊大院先端³)河崎 悠也^{1,2}・〇堀 晋悟²・石坪 壮祥²・井川 和宣³・友岡 克彦^{1,2}

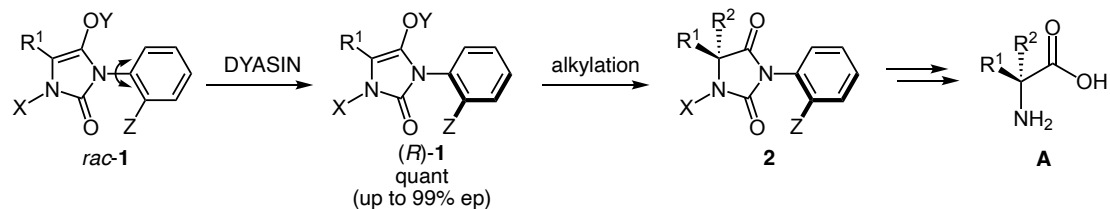
Preparation of Enantioenriched Amino Acid based on DYASIN (II)

(¹IMCE, Kyushu Univ., ²IGSES, Kyushu Univ., ³FAST, Kumamoto Univ.)Yuuya Kawasaki,^{1,2} 〇Shingo Hori,² Soshi Ishitsubo,² Kazunobu Igawa,³Katsuhiko Tomooka^{1,2}

We found that enantioenriched hydantoin enol derivatives **1** can be obtained with high enantiopurity from racemate by DYASIN. The transformation of **1** provided a variety of chiral amino acids without loss of enantiopurity. The details of the DYASIN and the transformation will be presented.

Keywords: DYASIN; Amino Acid; Dynamic-Chiral Molecules; Axial Chirality

DYASIN 法の応用研究の一環¹⁻³⁾として、今回、光学活性キラルアミノ酸 **A** 合成への展開を検討した。**A** の前駆体として動的キラルなヒダントインエノール誘導体 **1** を設計し、そのラセミ体 *rac*-**1** を効率的に調製した。*rac*-**1** の DYASIN は(*R*)-**1** を高い光学純度で与え、またそのアルキル化反応により **2** を、またその変換により多様なキラルアミノ酸 **A** を高い光学純度で得ることに成功した。講演時にはそれらの詳細について報告する。



- 1) K. Igawa, Y. Kawasaki, Y. Ano, T. Kashiwagi, K. Ogawa, J. Hayashi, R. Morita, Y. Yoshioka, K. Uehara, K. Tomooka, *Chem. Lett.* **2019**, 48, 726.
- 2) Y. Kawasaki, R. Kamikubo, Y. Kumegawa, K. Ogawa, T. Kashiwagi, Y. Ano, K. Igawa, K. Tomooka, *Chem. Commun.* **2022**, 58, 1605.
- 3) 河崎悠也, 井川和宣, 友岡克彦, *化学*, **2022**, 77, 24.

面不斉グリシンを含むオリゴグリシンの合成とその立体化学解析

(九大先導研¹・九大院総理工²・熊大院先端科学³・熊大院自然⁴)

○志波 光太郎⁴・吉田 祐樹²・井川 和宣³・友岡 克彦^{1,2}

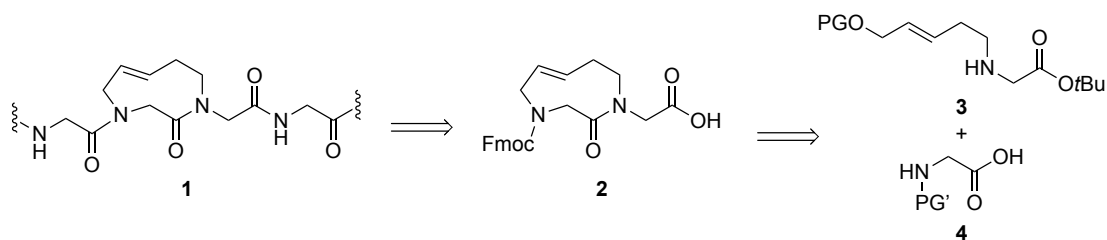
Synthesis and Stereochemical Analysis of Oligoglycine containing Planar-chiral Glycine (¹IMCE, Kyushu Univ. ²GSES, Kyushu Univ. ³FAST, Kumamoto Univ. ⁴GSST, Kumamoto Univ.)

○Kotaro Shiwa,⁴ Yuki Yoshida,² Kazunobu Igawa³ Katsuhiko Tomooka^{1,2}

As a part of study on the planar-chiral heterocycles, we designed chiral oligoglycine **1** containing planar-chiral glycine to demonstrate the stereochemical effects of planar-chirality on the conformation of peptides. In order to synthesize the variety of chiral oligoglycine **1** by using solid-phase peptide synthesis, we designed *N*-Fmoc planar-chiral diglycine **2**, which synthesized by condensation of amine **3** having *E*-alkene moiety and glycine derivative **4**. Details of the synthesis of **1** and **2** and their stereochemical behavior will be presented.

Keywords : Planar-chirality, Glycine, Peptide, Stereochemical Analysis

面不斉ヘテロ中員環¹⁾を組み込んだ新しいペプチドの創製を指向して今回、アキラルなオリゴグリシンに面不斉を付与したキラルオリゴグリシン **1** を設計した。その鍵構成要素として *N*-Fmoc 面不斉ジグリシン **2**²⁾を設定した。**2** は保護基 (PG, PG') を適切に選択した *E*-アルケン部位を有するアミン **3** と、*N* 保護グリシン **4** の縮合によって効率的に合成した。**2** と別途調製した *N*-Fmoc グリシン誘導体の固相ペプチド合成反応は円滑に進行し、キラルオリゴグリシン **1** の合成を達成した。発表時にはそれらの合成と立体化学挙動の詳細について報告する。



- 1) a) K. Tomooka, M. Suzuki, M. Shimada, S. Yanagitsuru, K. Uehara, *Org. Lett.* **2006**, 8, 963.
b) K. Tomooka, M. Suzuki, K. Uehara, M. Shimada, T. Akiyama, *Synlett* **2008**, 2518.
c) K. Tomooka, T. Akiyama, P. Man, M. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 6327.
- 2) 吉田 祐樹・井川 和宣・友岡 克彦 日本化学会第 101 春季年会公演予稿集, A20-2am-06 (2021)

軸不斉を有するブロモビフェニル誘導体の合成および動的立体化学挙動の解析

(熊大院自然科学¹・熊大院先端科学²・九大先導研³) ○江口 ちひろ¹・井川 和宣²・河崎 悠也³・友岡 克彦³・入江 亮²

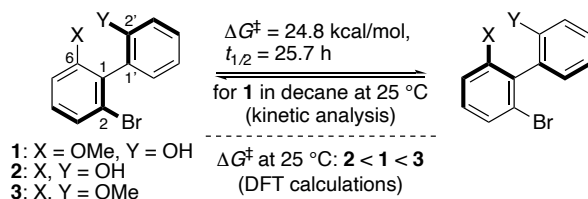
Synthesis and Analysis of the Dynamic Stereochemical Behavior of Axial-Chiral Bromobiphenyl (¹GSST, Kumamoto University, ²Fast, Kumamoto University, ³IMCE, Kyushu University) ○Chihiro Eguchi,¹ Kazunobu Igawa,² Yuuya Kawasaki,³ Katsuhiko Tomooka,³ Ryo Irie²

Axial-chiral 1,1'-biphenyls with a functional group at the C2-position are expected to be applied as chiral ligands and asymmetric organocatalysts and required to be prepared as optical active forms. To this end, it is a critical challenge to control their racemization. In this study, we successfully synthesized the biphenyl derivatives **1–3** bearing a bromo group introduced at the 2-position, which can be converted into various functional groups, as well as hydroxy and/or methoxy groups at the 2' and 6 positions and evaluated their stereochemical stability. Consequently, **1** was demonstrated to exhibit dynamic stereochemical behavior at 25 °C in a non-polar solvent (decane) with an activation Gibbs energy ($\Delta G^\ddagger_{298K}$) of 24.8 kcal/mol and a half-life for optical purity ($t_{1/2}$) of 25.7 h. Furthermore, DFT calculations indicated that the racemization barriers increase in the order of **2** < **1** < **3**. Details of the synthesis, optical resolution, and stereochemical studies of axial-chiral 2- bromobiphenyl derivatives **1–3** will be reported in this presentation.

Keywords : Biphenyl; Axial-chiral molecules; Racemization; Kinetic analysis; Dynamic stereochemical behavior

2 位に官能基を有する軸不斉 1,1'-ビフェニル類は、キラル配位子や不斉有機触媒としての応用が期待されることから、光学活性体として調製することが求められる。このために、キラルなビフェニルのラセミ化を制御することは重要な課題である。これに対して今回、様々な官能基に変換可能なブロモ基を 2 位に導入した各種のビフェニル誘導体の立体化学的安定性を精査した。

2'および 6 位にヒドロキシ基やメトキシ基を導入した 2-ブロモビフェニル誘導体 **1–3** を合成するとともに、それぞれキラル固定相を用いた HPLC によりエナンチオマーを分離し、光学活性体を得ることに成功した。それらのラセミ化の速度論解析により、**1** は非極性溶媒（デカン）中 25 °C で動的立体化学挙動を示し、その活性化 Gibbs エネルギー ($\Delta G^\ddagger_{298K}$) は 24.8 kcal/mol, 光学純度の半減期 ($t_{1/2}$) は 25.7 時間であることが明らかとなった。また、DFT 計算から、ラセミ化のエネルギー障壁は **2** < **1** < **3** の順に大きいことが示唆された。本発表では、2-ブロモビフェニル誘導体 **1–3** の合成、光学分割、およびラセミ化の速度論解析ならびに DFT 計算結果の詳細について報告する。



Seiricardine A の合成研究

(北大院総化¹・北大理²) ○加藤有飛¹・瀧野純矢²・谷野圭持²

Synthetic studies on seiricardine A

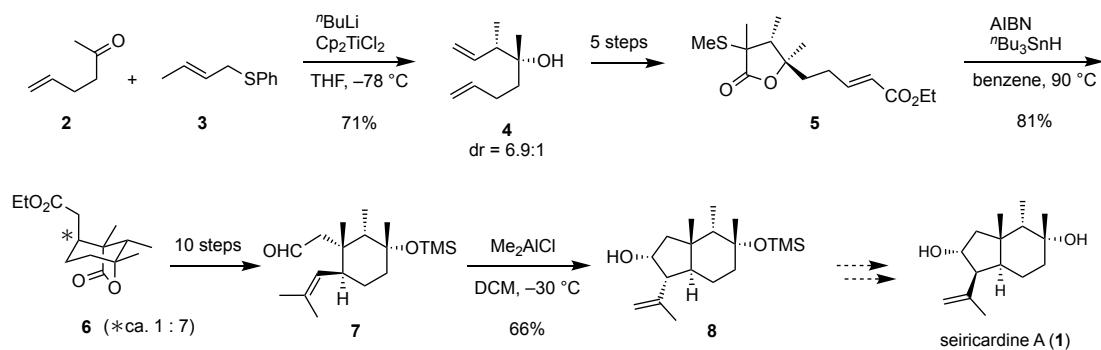
(¹Graduate School of Chemical Sciences and Engineering, Hokkaido University, ²Faculty of Science, Hokkaido University) ○Aruto Kato,¹ Junya Takino,² Keiji Tanino²

Seiricardine A, a bioactive terpenoid isolated from *Seiridium cardinale*, has a trans-bicyclo[4.3.0]nonane skeleton with six consecutive stereogenic centers, three of which have methyl groups in opposite stereo configurations to each other. In this study, the three contiguous methyl groups were constructed by an intramolecular cyclization reaction of a lactone derivative, and the bicyclic skeleton was formed through an intramolecular ene reaction.

Keyword : natural product synthesis, terpenoid, cyclization reaction, stereoselectivity, ene reaction

スポロカダ科の真菌 *Seiridium cardinale* より単離された Seiricardine A (**1**) は、抗菌・抗マalaria活性などを示すテルペノイドである。**1** は *trans*-ビスクロ[4.3.0]ノナン骨格上に 6 連続不斉中心を有し、そのうち 3 つのメチル基は互いに逆の立体配置をとっている。本研究では **1** の全合成を目指し、ラク톤の分子内ラジカル環化を鍵とするメチル基の立体制御法と、分子内エン反応によるビスクロ骨格構築法を検討した。

まず、武田らの報告¹⁾に従って、ケトン **2** とスルフィド **3** から第三級アルコール **4** を合成し、5 工程でラクトン **5** へと変換した。このものをラジカル環化反応に付すことで、3 つのメチル基が望みの立体化学を有する 6 員環化合物 **6** を合成した。続いて 10 工程でアルデヒド **7** へと導いた後、分子内エン反応に付して 5 員環を構築し、天然物 **1** のエピマーに相当する *trans*-ビスクロ体 **8** の合成に成功した。



1) Yatsumonji, Y.; Nishimura, T.; Tsubouchi, A.; Noguchi, K.; Takeda, T. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2680–2686.

スクアリン酸イオンによるエポキシニトリルの開環反応を用いる ケトンからカルボン酸への分子変換

(北大院総化¹・星薬大²・北大理³) ○藤田 知之¹・佐藤 和都¹・池内 和忠²・谷野 圭持³

Molecular transformation of ketones to carboxylic acids via ring-opening reaction of epoxynitriles with a squarate anion (¹*Graduate School of Chemical Sciences and Engineering, Hokkaido University*, ²*School of Pharmacy, Hoshi University*, ³*Faculty of Science, Hokkaido University*)

○Tomoyuki Fujita,¹ Kazuto Sato,¹ Kazutada Ikeuchi,² Keiji Tanino³

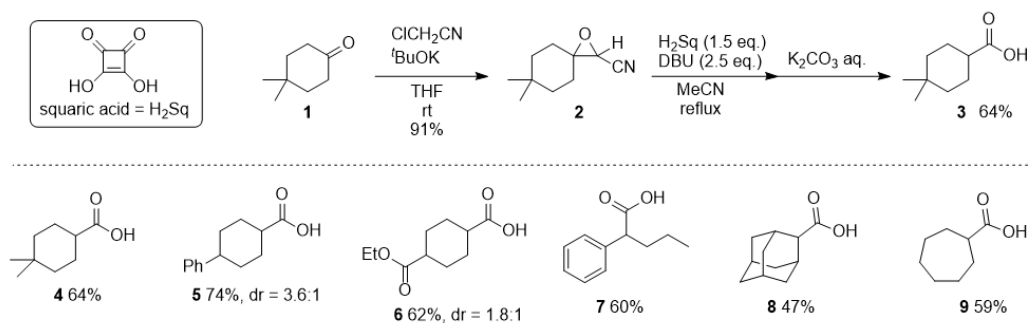
Synthesis of carboxylic acids through one-carbon homologation of ketones is one of important molecular transformations in organic synthesis. As an example, the transformation of epoxynitriles, which were prepared from ketones via Darzens condensation, to carboxylic acids is known. However, conventional methods require harsh reaction conditions, and the substrate scope has not been fully investigated. Herein, we describe an efficient method to convert epoxynitriles to carboxylic acids via epoxide-opening using squaric acid and DBU.

We synthesized epoxynitrile **2** from ketone **1** and optimized reaction conditions to transform **2** to carboxylic acid **3**. The screening results showed that treatment of **2** with 1.5 equivalents of squaric acid (H₂Sq) and 2.5 equivalents of DBU in refluxed MeCN, followed by the addition of aqueous K₂CO₃ solution gave the best result to afford **3** in 64% yield. This presentation will also discuss the substrate scope of our established reaction conditions.

Keywords : homologation reaction; ketone; squaric acid; carboxylic acid

ケトンの一炭素増炭反応によるカルボン酸の合成は、重要な分子変換法の一つである。その例として、ケトンから Darzens 縮合により得られるエポキシニトリルをカルボン酸へと変換する方法が知られている。しかし、既存手法は過酷な酸性条件等を必要とし、基質適用範囲も十分に調査されていない。今回私たちは、スクアリン酸 (H₂Sq) と DBU を作用させる条件で、エポキシニトリルからカルボン酸が収率よく得られることを見出した。

ケトン **1** から Darzens 縮合によりエポキシニトリル **2** を合成し、**2** を用いて反応条件の最適化を行った。その結果、1.5 当量の H₂Sq と 2.5 当量の DBU を加熱還流下で反応させた後、K₂CO₃ 水溶液で後処理する条件が最も良い結果を与え、カルボン酸 **3** を 64% の収率で得ることに成功した。確立した反応条件を様々なケトンに適用したところ、カルボン酸 **4-9** など幅広い基質に適用できることを明らかにした。



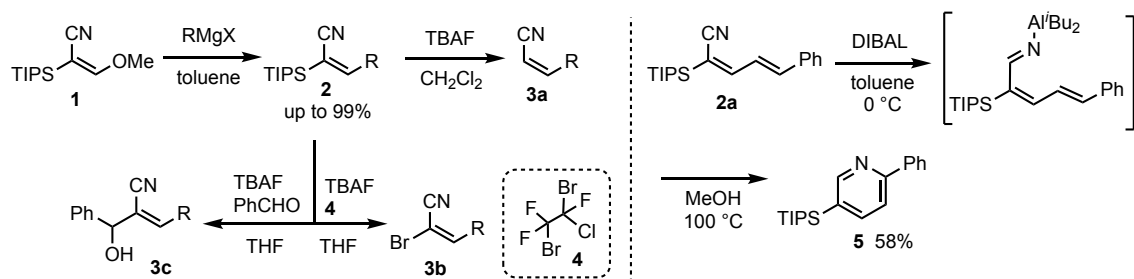
嵩高いシリル基を用いた *Z*-選択的 α,β -不飽和ニトリル合成法の開発

(北大理¹・北大院総化²・北大院理³) ○土田 有馬¹・加藤 蘭丸²・福田 俊一³・谷野 圭持³

Development of a Synthetic Method of (*Z*)- α,β -Unsaturated Nitriles Using a Bulky Silyl Group
(^{1,3}Faculty of Science, Hokkaido University, ²Graduate School of Chemical Sciences and Engineering, Hokkaido University) ○Yuma Tsuchida,¹ Ranmaru Kato,² Shunichi Fukuda,³ Keiji Tanino³

We report a new synthetic method of (*Z*)- α,β -unsaturated nitriles using α -triisopropylsilyl- β -(methoxy)acrylonitrile (**1**) and various Grignard reagents (RMgX). Under the influence of a Grignard reagent in toluene, substrate **1** underwent a 1,4-addition reaction followed by elimination of the methoxy group to form α,β -unsaturated nitrile **2** having the substituent R in *trans*-relationship with the bulky silyl group. Upon treatment with TBAF, the product **2** underwent desilylation with retention of the configuration, giving rise to the corresponding (*Z*)- α,β -unsaturated nitrile **3a** in high stereoselectivity. The combined use of TBAF and brominating agent **4** or benzaldehyde afforded α -bromide **3b** or aldol adduct **3c**, respectively. It was also revealed that nitrile **2a** can be converted to pyridine **5** through DIBAL reduction and 6 π -electrocyclization. **Keywords** : α,β -unsaturated nitriles; *Z*-selectivity; silyl group; Grignard reagents; 1,4-addition reaction

アルデヒドの2炭素増炭反応は α,β -不飽和ニトリルの重要な合成法の一つであるが、*Z*体を立体選択的に与える例は限られている。今回我々は、 α 位に嵩高いトリイソプロピルシリル基 (TIPS 基) を有する不飽和ニトリル **1** と Grignard 試薬の付加脱離反応を用いる *Z*-選択的な α,β -不飽和ニトリルの新規合成法を開発した。すなわち、ニトリル **1** にトルエン溶媒中で Grignard 試薬を作用させると、1,4-付加反応に続いてメトキシ基の脱離が進行し、 α,β -不飽和ニトリル **2** が得られた。この際、新たに導入される置換基 R は TIPS 基との立体反発を避けるように、トランス配置となる。生成物 **2** の TBAF による脱シリル化反応は立体保持で進行し、*Z*体の α,β -不飽和ニトリル **3a** を高立体選択的に与えた。一方、プロモ化剤 **4** やベンズアルデヒド等の求電子剤共存下で **2** に TBAF を作用させた場合には、対応するプロモ化体 **3b** やアルドール体 **3c** が得られた。さらに、本手法で得られる不飽和ニトリル **2a** は DIBAL 還元とワンポットでの 6 π 系電子環状反応を経てピリジン **5** を与えることも見出した。



反復クリック反応を用いた中分子合成法の開発

(東理大先進工) ○山崎朗人・谷長優里・織本雅久・吉田優

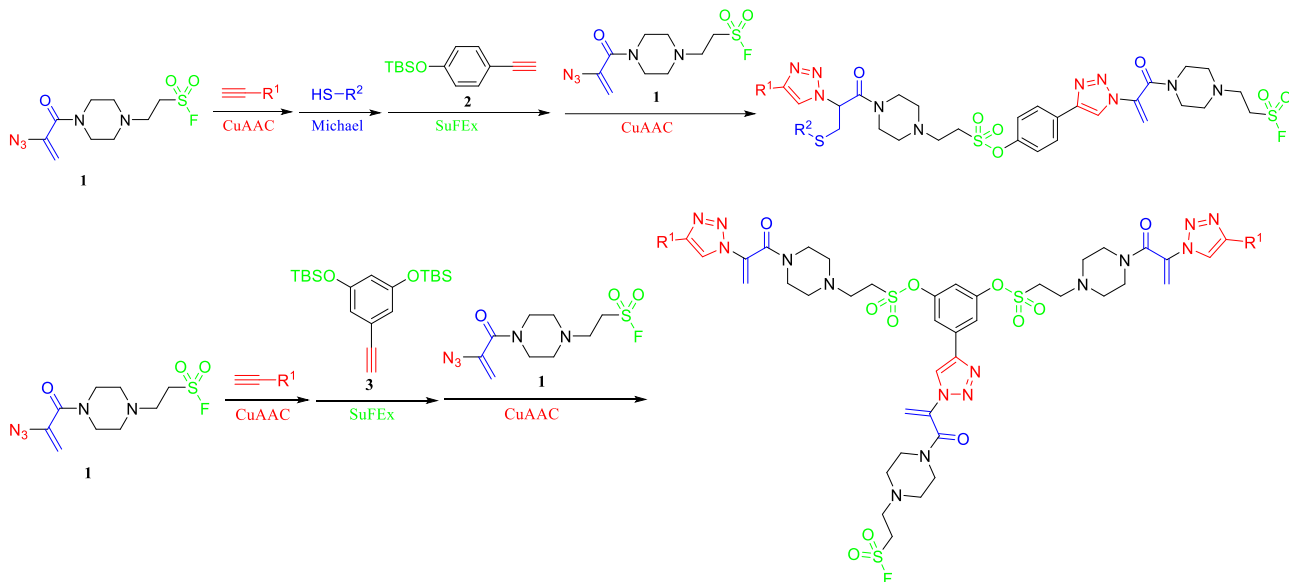
Synthesis of Middle-molecules by Iterative Click Reactions

(Tokyo University of Science) ○Akito Yamasaki, Yuri Taninaga, Gaku Orimoto, Suguru Yoshida

Recently, middle-molecules have gained attention in pharmaceutical sciences. Previously, we have succeeded in synthesizing platform molecules with three clickable functional groups and in establishing iterative click reactions. In this study, we achieved the convergent synthesis of middle molecules by the iterative click reaction. Furthermore, we have succeeded in synthesizing middle molecules with dendrimer-type skeletons. In addition, we achieved the synthesis of mid-molecules and dendrimer-type mid-molecules having Michael acceptor moieties.

Keywords : CuAAC reaction; SuFEx reaction; Michael addition reaction; Dendrime; middle molecules

近年創薬研究では中分子化合物が魅力的なモデル化合物として注目を集めている。これまでに、3つのクリック反応性官能基を併せ持つプラットフォーム分子 **1** の合成とリンカー **2** を用いたクリック反応を反復する系の確立に成功した。今回、反復クリック反応により、直線的な骨格の中分子を簡便に合成できることを明らかにした。さらに、リンカー **3** を用いてデンドリマー型の骨格をもつ中分子の合成にも成功した。また、リンカー **2**、リンカー **3** を用いて、Michael 反応部位を残したまま直線的な骨格の中分子、デンドリマー型の骨格の中分子を合成することもわかった。



1) G. Orimoto, S. Yoshida, *Chem. Commun.* **2024**, 60, 4545.

多彩な官能基を有するアジド化合物の選択的反応による分子構築法の開発

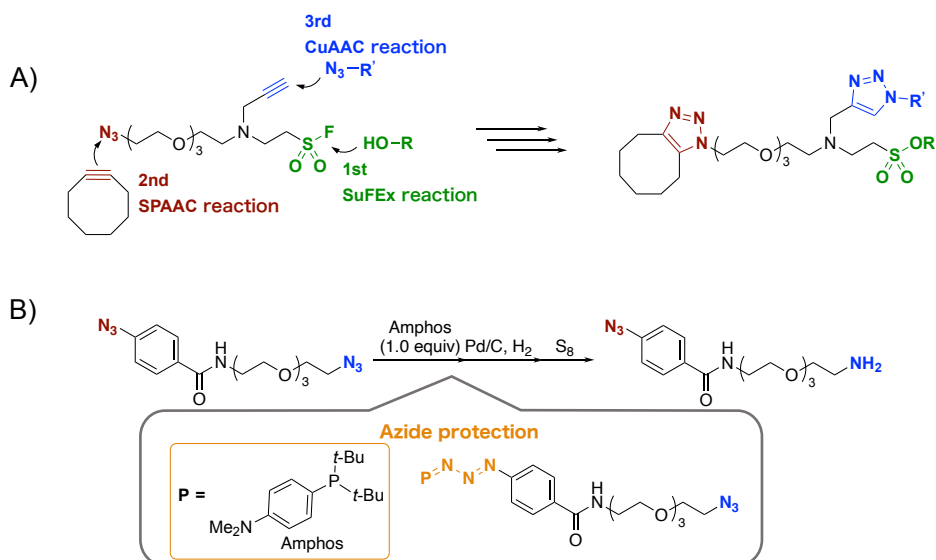
(東理大院先進工) ○安田 貴裕・吉田 優

Development of molecular construction methods by selective reactions of azide compounds with various functional groups (Tokyo University of Science) ○Takahiro Yasuda, Suguru Yoshida

As multifunctional molecules, molecular probes are important in the fields of drug discovery and chemical biology. However, it is not easy to synthesize multifunctional molecules. Herein, we investigated selective conversions of azide compounds that have multiple highly reactive sites, and succeeded in the facile synthesis of multifunctional compounds.

Keywords : Azide; Azide protection; Hydrogenation reaction; Click reaction

多機能成分として、分子プローブは創薬やケミカルバイオロジーの領域で重要な役割を果たしている。しかしながら、多機能性分子の合成は容易ではない。今回我々は、分子内に複数の高反応部位を有するアジド化合物の選択的変換について検討し、複数の反応性部位を制御して利用することで、多彩な機能性部位を併せ持った化合物を簡便に合成できることを明らかにした。具体的には、アジド基とエチニル基、フッ化スルホニル基を併せ持った分子に対し、それらを選択的に利用することで、多彩なマルチ(トリアゾール)の合成に成功した(下図 A)。さらに、アジド基の保護¹⁾を経て、ジアジド化合物に対して水素添加反応を行うことで、片方のアジド基を選択的に還元できることを明らかにした(下図 B)。



- 1) T. Meguro, S. Yoshida, K. Igawa, K. Tomooka, T. Hosoya, *Org. Lett.* **2018**, 20, 4126;
T. Aimi, T. Meguro, A. Kobayashi, T. Hosoya, S. Yoshida, *Chem. Commun.* **2021**, 57, 6062;
R. Namioka, M. Suzuki, S. Yoshida, *Front. Chem.* **2023**, 11, 1237878.

アルケニルアジドを有する対称型プラットフォーム分子の開発

(東理大先進工¹⁾) ○小田切 佳之・濱田 真代・吉田 優

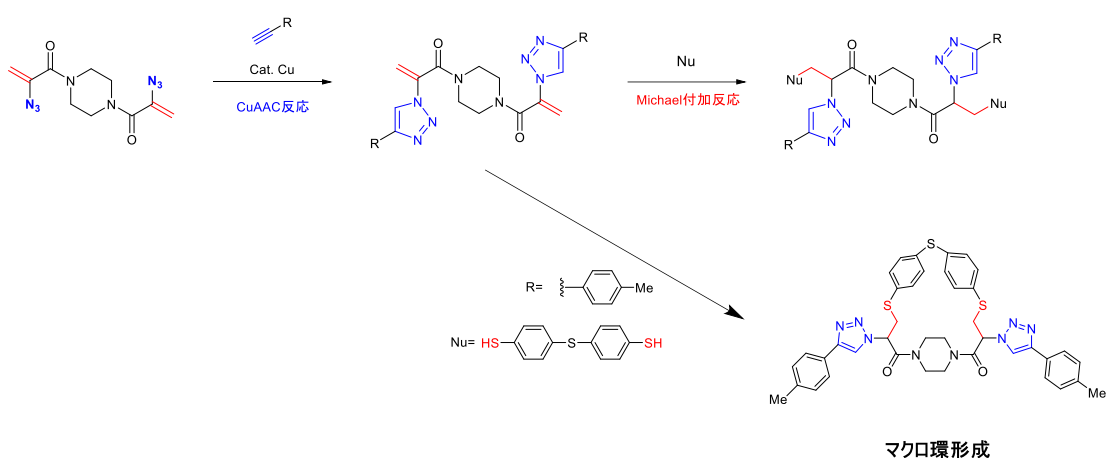
Symmetric Platform Molecules with Alkenyl Azides (*Tokyo University of Science*)

○Yoshiyuki Odagiri, Mayo Hamada, Suguru Yoshida,

Click reaction is known as a method for securely linking two molecules. Herein, we developed a symmetric platform molecule with two alkenyl azide moieties. Click reactions onto this platform molecule proceeded sequentially. Also, we achieved the formation of macrocyclic compounds using dithiols in Michael additons.

Keywords : Click chemistry; CuAAC; Michael additions; Intramolecular cyclization

クリック反応は、2分子を効率よく連結するために有効な手法である。私たちは以前アルケニルアジドを有するプラットフォーム分子を開発し、その特異的な反応性についての研究をしてきた^{1,2,3)}。これに対して今回我々は、アルケニルアジドを2ヵ所有する対称構造のアミド型プラットフォームを開発し、その反応性に関して検討をした。その結果、CuAAC 反応と続く Michael 付加反応がそれぞれ効率よく進行することを明らかにした。さらに、Michael 付加反応の際にジチオールを用いることで、マクロ環形成にも成功した。



1) H. Takemura, S. Goto, T. Hosoya, S. Yoshida, *Chem. Commun.* **2020**, 56, 15541.

2) H. Takemura, G. Orimoto, A. Kobayashi, T. Hosoya, S. Yoshida, *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 6007.

3) G. Orimoto, S. Yoshida *Chem. Commun.* **2024**, 60, 4545.

1,2-ジオールモノトシラート誘導体の酵素加水分解を活用した光学活性アダリンの合成

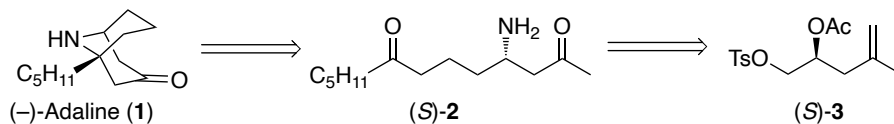
(明星大理工) ○饗庭 弘樹・榎本 睦・伊達 友紀・松本 一嗣

Synthesis of (–)-Adaline via Enzymatic Hydrolysis of a 1,2-Diol Monotosylate Derivative as the Key Reaction (*Faculty of Science and Engineering, Meisei University*) ○Hiroki Aiba, Atsushi Enomoto, Yuuki Date, Kazutsugu Matsumoto

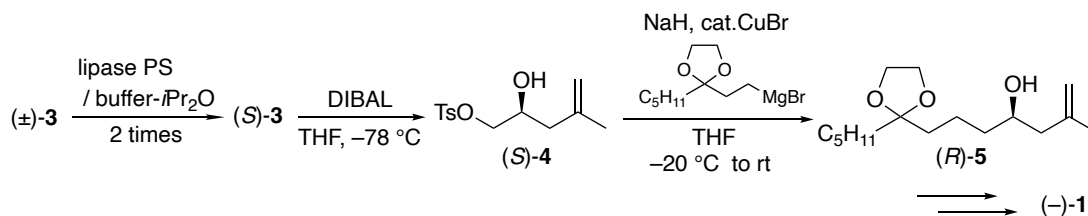
(–)-Adaline, a natural product having a hetero-bicyclic ring, could be constructed from the corresponding acyclic amine, which could be synthesized from a 1,2-diol monotosylate derivative bearing a β -methallyl group. In this study, we succeeded in a gram-scale enzymatic hydrolysis of the 1,2-diol monotosylate derivative to afford the chiral synthon of the acyclic amine, and accomplished the total synthesis of (–)-adaline in several steps.

Keywords : *Enzymatic Hydrolysis; 1,2-Diol Monotosylates; Optically active adaline*

アザビシクロ環骨格からなる天然物(–)-Adaline (**1**)は、対応するアミン(*S*)-**2** の分子内環化で誘導可能である¹⁾。従って、(*S*)-**2** を如何に効率的に合成するかが課題となる。当研究室では既に、 β -メタリル基を有する 1,2-ジオールモノトシラート誘導体($\pm$)-**3** の酵素加水分解に成功している²⁾。今回、(*S*)-**2** のキラルシントンである(*S*)-**3** を効率的に得るために酵素反応を再検討するとともに、実際に(–)-**1** の全合成を試みた。



Lipase PS を用いる酵素加水分解の基質濃度を検討したところ、エナンチオ選択的酵素加水分解としては高濃度といえる、160 mM (基質 1.0 g, 3.2 mmol; 溶媒 20 mL) においても反応は問題なく進行することがわかった。又、未反応の(*S*)-**3** (>90% ee) を基質として酵素反応を再度行い、99% ee 以上のものに誘導できた。得られた(*S*)-**3** を DIBAL で処理してアルコール(*S*)-**4** とした後、Grignard 試薬とカップリングして(*R*)-**5** とした。その後、立体反転を伴う水酸基のアミノ基への変換、Lemieux–Johnson 酸化、及び分子内 Mannich 反応を経て、短行程で(–)-**1** を合成することに成功した。



1) F. A. Davis, R. Eduquganti, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 848-851.

2) 饗庭弘樹, 高橋啓仁, 西山昇吾, 松本一嗣, 日本化学会第 104 春季年会, E1143-2am-03 (2024).

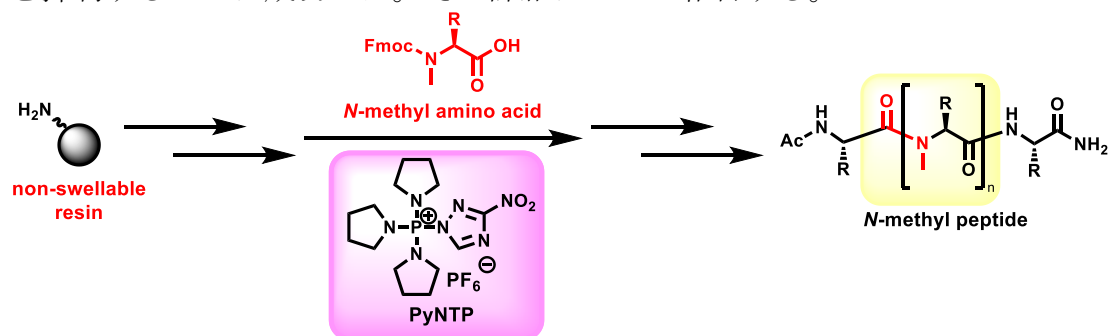
N-メチルペプチドの効率的な合成法の開発

(理科大院薬) ○高橋 春彦・中島 彩乃・白石 ともみ・佐藤 一樹・和田 猛
 Development of highly efficient synthesis method of *N*-methyl peptides (Tokyo University of Science) ○Haruhiko Takahashi, Ayano Nakashima, Tomomi Shiraishi, Kazuki Sato, Takeshi Wada

Although *N*-methyl peptides are known for its attractive features as a drug candidate, synthesis of *N*-methyl peptides is challenging. The reactivity of methylated amino group is reduced due to the steric hinderance and racemization of an amino acid residue is a serious problem ^[1]. To solve these problems, we have investigated solid-phase synthesis of *N*-methyl oligopeptides using a non-swellable solid support and phosphonium type condensing reagent. We eventually found the reaction conditions which can significantly suppress racemization during the reaction of an *N*-methylated amino group with a phenylglycine monomer. The details are discussed in the presentation.

Keywords : *peptide, solid-phase synthesis, non-swellable solid support, phosphonium type condensing reagent.*

医薬品としてのペプチドは、*N*-メチル化によって経口投与時の生物学的利用能、細胞膜透過性、酵素耐性など、薬剤として求められる性質を向上可能であることが知られている。一方、*N*-メチルアミノ酸残基はペプチド合成時に側鎖の立体障害の影響を特に受けやすいため縮合効率が低く、アミノ酸残基のラセミ化が進行しやすい^[1]。本研究では、非膨潤性固相担体と当研究室で開発したホスホニウム型縮合剤である PyNTP を用いることで^[2]、*N*-メチルペプチドの効率的な合成法の開発を目指した。極めてラセミ化が進行しやすいアミノ酸として知られている phenylglycine モノマーを、固相担体上のメチルアミノ基と反応させる条件について検討したところ、一般的に用いられている膨潤性固相担体とカルベニウム型縮合剤を用いた手法に比べて顕著にラセミ化を抑制することに成功した。その詳細について報告する。



1) Fernandez-Llamazares, A.I., Spengler, J., Albericio F. *Pept. Sci.* **2015**, *104*, 435-452.

2) Hara, R. I., Mitsunashi, Y., Saito, K., Maeda, Y., Wada, T. *ACS comb. Sci.* **2018**, *20*, 132-136.

メチル化シクロデキストリンダイマーのスケールアップ合成のための 2-*O*-モノトシル化およびパー-*O*-メチル化条件検討

(同志社大理工) ○大西 隆史・中上 敦貴・毛 齊悦・小寺 政人・北岸 宏亮
Optimization of 2-*O*-tosylation and per-*O*-methylation of cyclodextrins for the scale up synthesis of the methylated cyclodextrin dimer. (*Faculty of Science and Engineering, Doshisha University*) ○Takashi Onishi, Atsuki Nakagami, Qiyue Mao, Masahito Kodera, Hiroaki Kitagishi

We previously reported “hemoCD-P” as an antidote for carbon monoxide poisoning. However, the component of hemoCD-P, Py3CD, can currently be synthesized only in small quantities using existing synthesis methods. For practical use, a large-scale synthesis of Py3CD is challenging. In this study, we reconsidered the synthetic conditions for the first step (2-*O*-tosylation) and the third step (per-*O*-methylation). In the 2-*O*-tosylation reaction, the use of recrystallization as an alternative method to column chromatography significantly shortened the time required for purification at 26% yield. In the per-*O*-methylation reaction, it was found that the reaction posed a safety risk, as the temperature of the solution suddenly rose to 50°C and the internal pressure of the reaction vessel increased to 3.6 atm at 3 hours after the reaction started. Current optimization in this study improved the yield from 48% to 63% while suppressing the temperature to 34°C.

Keywords : Cyclodextrin, Tosylation, Methylation, Scale-up, Consideration of conditions

当研究室では以前に一酸化炭素中毒解毒剤である hemoCD-P を開発した(Fig 1)¹⁾。hemoCD-P の構成部分であるパー-*O*-メチル-β-シクロデキストリン二量体(Py3CD)は以前の合成方法²⁾では少量しか合成できず、実用化に向けた大量合成が困難であった。本研究では、Py3CD 合成プロセスの中で、第 1 段階目の 2-*O*-モノトシル化、第 3 段階目のパー-*O*-メチル化(Scheme 1)条件の再検討を行った。2-*O*-モノトシル化反応では、現在はカラム精製しているが大量合成には不向きである。今回、再沈殿および再結晶の条件を最適化することで、精製に必要な時間を大幅に短縮し、収率 26%で高純度の目的物を得た。パー-*O*-メチル化反応では、反応系が反応開始 3 時間後に約 50°C、3.6 気圧まで上昇する危険な反応であることが判明した。これに対して、溶媒の種類と量を変えることで、収率を 63%に改善し、温度上昇を 34°Cに抑制した。

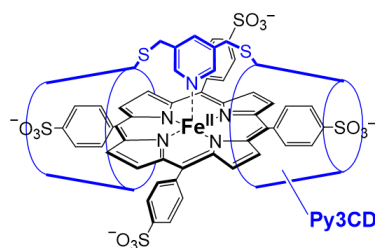
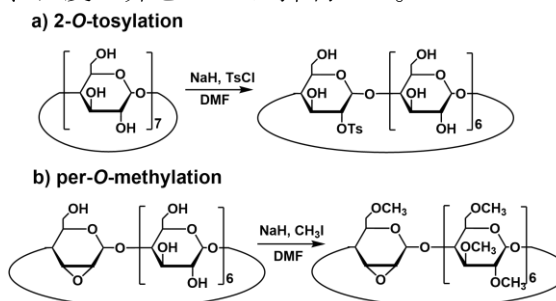


Fig 1. Structure of hemoCD-P.



Scheme 1. Synthetic steps optimized in this study.

- 1) Q. Mao et al., *PNAS*, **2023**, 120, e2209924120.
- 2) K. Kano et al., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 435.

ヒガンバナアルカロイド類の合成を志向したエナンチオ選択的酸化的脱芳香族型ビアリールカップリング反応に有効なキラルヨウ素(III)触媒の開発

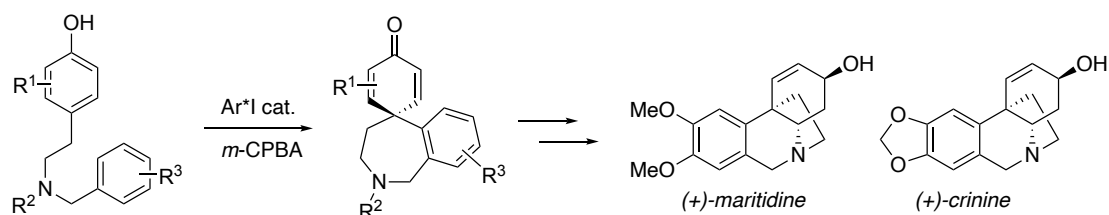
(名大院工) ○三鍋 駿介・ウヤヌク ムハメット・石原 一彰

Development of Chiral Organoiodine(III) Catalysts for Enantioselective Oxidative Dearomative Biaryl Coupling toward Synthesis of Amaryllidaceae Alkaloids (*Graduate School of Engineering, Nagoya University*) ○ Shunsuke Minabe, Muhammet Uyanik, Kazuaki Ishihara

Amaryllidaceae alkaloids, including crinine and maritidine, exhibit diverse biological activities such as antitumor and antiviral effects, emphasizing the importance of developing efficient methods for their asymmetric synthesis.¹⁾ Although various synthetic approaches to crinine and maritidine derivatives have been reported, they often require multiple steps.²⁾ Herein, we successfully developed a chiral organoiodine(III)-catalyzed³⁾ enantioselective oxidative dearomative biaryl coupling as a key reaction for constructing seven-membered rings, enabling the asymmetric synthesis of crinine and maritidine derivatives.

Keywords: *Amaryllidaceae alkaloids; Chiral organoiodine(III) catalysts; Oxidative biaryl coupling; Dearomatization; Enantioselective*

Crinine や maritidine を含むヒガンバナアルカロイドは、抗腫瘍活性や抗ウイルス活性などの重要な生物活性を示し、それらの効率的な不斉合成法の開発は非常に重要である¹⁾。これまで、crinine 及び maritidine 誘導体の不斉全合成に関して様々な手法が開発されているが、反応工程の多さなど、依然として課題が残されている²⁾。今回、我々は当研究室で開発したキラルヨウ素(III)触媒³⁾を用いるエナンチオ選択的酸化的脱芳香族型ビアリールカップリング反応を鍵反応として、7員環骨格を効率的に形成し、crinine および maritidine 誘導体の不斉合成に成功した。



1) Jin, Z.; Yao, G. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, 36, 1462.

2) (a) Yamada, S.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 17, 57. (b) Kita, Y.; Takada, T.; Gyoten, M.; Tohma, H.; Zenk, M. H.; Eichhorn, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5857. (c) Zuo, X.-D.; Guo, S.-M.; Yang, R.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *Chem. Sci.* **2017**, 8, 6202.

3) Uyanik, M.; Ishihara, K. *TCI Mail* **2019**, 182, 2.