

SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY

Annual Research Highlights

(1) Development of asymmetric hydroxy methylation in pure water.

Aqueous formaldehyde solutions (i.e. formalin) are one of the most important single carbon electrophiles and are representative of a hydrophilic substrate. On the other hand, hydrophobicity of the substrates is very important for organic reactions in water and hydrophilic substrates are often difficult to handle in water. However, We revealed that a catalytic hydroxymethylation reaction with aqueous formaldehyde in pure water proceeded smoothly with high enantioselectivity by using a chiral Lewis acid-surfactant combined catalyst prepared scandium tris(dodecylsulfate) ($\text{Sc}(\text{DS})_3$) and chiral bipyridine or chiral bis-*N*-oxide ligand. This result indicated that the hydrophobic reaction environment formed by the scandium-surfactant catalyst could take hydrophilic substrates such as formaldehyde in efficiently.

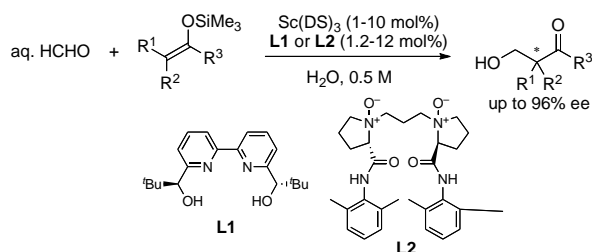
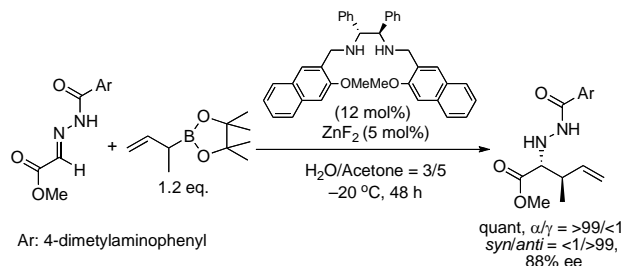


Fig. 1 Catalytic asymmetric hydroxymethylation using formalin in pure water

1. (1)-19 *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 6909 (2008)

(2) Development of asymmetric α -allylation to hydrazoneesters using a chiral zinc catalyst

Zn-catalyzed asymmetric allylation of hydrazone esters with allylboronates has been developed. The reactions proceeded smoothly in high yields and high stereoselectivities. Remarkably, formal α -addition occurred for α -substituted allylboronates exclusively, and excellent stereoselectivities were observed. This is the first example of catalytic regio- and stereoselective allylations with formal α -addition. In addition, the reaction proceeded in aqueous media, and the use of water is essential.

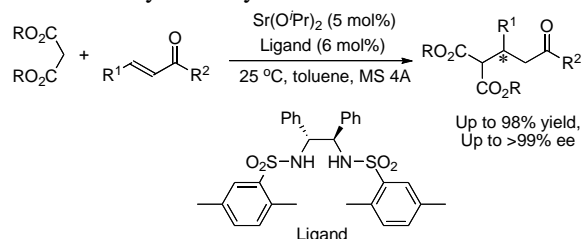


Scheme 2 Asymmetric allylation to hydrazoneesters

2. (1)-10 *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 2914 (2008)

(3) Development of chiral strontium catalyst

In recent organic synthesis, development of chemical process using ubiquitous elements on the earth is well desired for preventing exhaustion of rare elements, especially rare metals. Regarding to this concept, we have developed a novel catalyst system based on a chiral strontium complex, which promoted the catalytic asymmetric Michael addition reactions of malonates to enones. The conjugate addition reactions proceeded smoothly in the presence of 5 mol % of the chiral strontium catalyst, at room temperature, to afford the desired adducts in high yields and excellent enantioselectivities. This method provides an efficient approach to the preparation of building blocks possessing various functional groups and possible sites for further functionalization. This is the first example of a chiral strontium catalyst for asymmetric reactions.

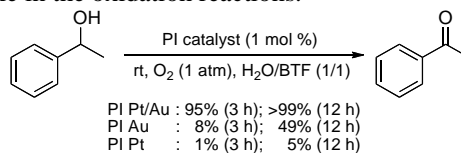


Scheme 3 Asymmetric Michael reactions using a chiral strontium catalyst

3. (1)-9 *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 2430 (2008)

(4) Development of polymer-incarcerated (PI) alloyed bimetallic cluster catalyst

Organometallic compounds as catalysts are valuable and often used in several organic transformations. However, those are often harmful to human health and also to earth environment. Therefore, development of recoverable and reusable catalysts using those metals is a quite important research topic. Our group has already developed an organic polymer supported -metal catalysts prepared from styrene derivatives. This time we have developed gold/platinum alloyed bimetallic cluster catalysts supported on a cross-linked polystyrene derivative, which present much higher activity and selectivity than single metal gold or platinum clusters for aerobic oxidation of alcohols under ambient conditions. This is the first successful example of catalytic alcohol oxidation reaction under 1 atm oxygen atmosphere at room temperature. This methodology showed wide substrate scope, and the PI catalyst was recoverable and reusable in the oxidation reactions.



PI Pt/Au : 95% (3 h); >99% (12 h)
PI Au : 8% (3 h); 49% (12 h)
PI Pt : 1% (3 h); 5% (12 h)

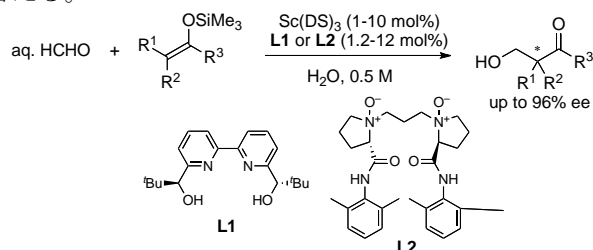
Scheme 4 Oxidation reaction using PI alloyed bimetallic cluster catalyst

4. (1)-14 *Chem. Commun.* 2031 (2008)

研究ハイライト

(1) 完全水中での不斉ヒドロキシメチル化反応

水溶性ホルムアルデヒド（ホルマリン）は最も重要な1炭素求電子剤の一つであり、典型的な親水性化合物である。しかしながら、ホルマリン自体はその親水性のために有機反応に必要な疎水性反応場に入りづらく、水中での反応に適用することは難しいと考えられていた。しかし種々検討の結果、ケイ素エノラートとホルムアルデヒドとの触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応が、水のみを溶媒とする完全水中での反応において、ルイス酸-界面活性剤一体型触媒であるスカンジウムトリソドデシルスルフェート (Sc(DS)₃) と不斉配位子を用いることにより、高い不斉収率にて進行することを見いだした。この結果から、Sc(DS)₃ と不斉配位子より構成される疎水性反応場にはホルムアルデヒド等の親水性化合物をも効率的に取り込むことができると考えられ、本結果は水中での親水性化合物を用いる反応に対する新たな指針を示していると言える。

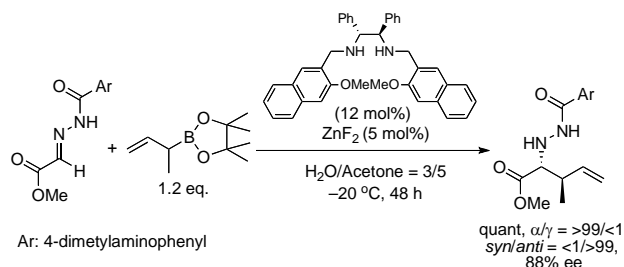


式1 不斉ルイス酸-界面活性剤一体型触媒を用いる完全水中での不斉ヒドロキシメチル化反応

1. (1)-19 *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**, 6909 (2008)

(2) キラル亜鉛触媒を用いるヒドラゾノエステルへのアリルホウ素の不斉 α 付加反応の開発

イミン等価体への不斉アリル化反応は、含窒素中間体を効率的に合成する有用な反応の一つである。当研究室では、フッ化亜鉛-キラルジアミン触媒がアリルホウ素を求核剤とするヒドラゾノエステルとの反応において、水存在下対応するアリル化体を高収率・高エナンチオ選択的に与えることを見いだした。本反応では、ホウ素の α 位に置換基を持つアリルホウ素を用いると、形式的な α 付加体が得られることから、トラン

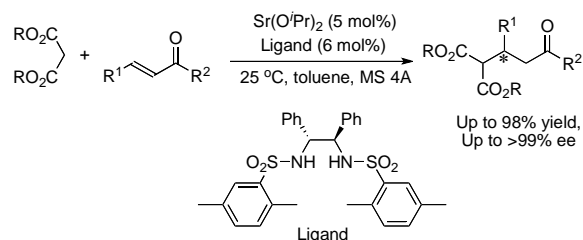


式2 ヒドラゾノエステルへの不斉アリル化反応の開発
2. (1)-10 *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 2914 (2008)

スメタル化によりキラルアリル亜鉛種が生成する反応機構が示唆される。これまでアリルホウ素は γ 付加しか知られておらず、本結果は反応論的にも極めて興味深い。

(3) 不斉ストロンチウム触媒の開発

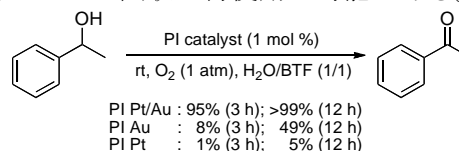
近年の有機合成化学の分野において、貴金属等の希少元素の枯渇が危惧される中、既存の豊富な元素を活用した反応プロセスの開発が重要視されている。当研究室ではこのような社会的要求のもと、天然に豊富に存在するアルカリ土類金属であるストロンチウムを中心金属として用いる触媒開発を行った。種々検討を行ったところ、ストロンチウムアルコキシドとキラルビススルホンアミドからなる触媒が有効なキラルブレステッド塩基として機能することを見いだした。本触媒はストロンチウムを用いる不斉触媒の初めての例である。



式3 キラルストロンチウム触媒を用いるアリル化反応
3. (1)-9 *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 2430 (2008)

(4) 高分子固定化複合金属触媒の開発

金属触媒は、医薬品等の有機合成に非常に有用であるが、その中には人体や環境に対して有害であるものが数多くあるため、使用後は環境に放出しないように回収、再利用できることが望まれる。今回、当研究室では二種の金属を高分子上に固定化し、両者の協働的機能発現を指向することによる効率的反応の開発を行った。これまで開発を行っている高分子カルセランド法 (PI法) を用いて調製した新規金・白金クラスター触媒を用いることにより、塩基を添加しない中性条件下でのアルコールの酸素酸化反応が、室温・常圧で初めて進行することを見出した。本複合触媒は金および白金の単体から調製した触媒に比べて非常に高い活性を示した。また、本触媒は広範な基質に適用できるとともに、簡便な操作で活性を維持したまま回収・再使用が可能である。



式4 高分子固定化複合金属触媒を用いる酸化反応
4. (1)-14 *Chem. Commun.* 2031 (2008)

有機合成化学研究室 業績リスト

(1) 発表論文

1. Enamides and Enecarbamates as Nucleophiles in Stereoselective C-C and C-N Bond-Forming Reactions, R. Matsubara, S. Kobayashi, *Acc. Chem. Res.* **41**, 292-301 (2008).
2. A Heterochiral Triangulo Nickel Complex as Evidence of Large Positive Nonlinear Effect in Catalysis, J. S. Fossey, R. Matsubara, H. Kiyohara, S. Kobayashi, *Inorg. Chem.*, **47**, 781-783 (2008).
3. Sulfonylimidates as Nucleophiles in Catalytic Addition Reactions, R. Matsubara, F. Berthiol, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 1804-1805 (2008).
4. Immobilization of Ruthenium in Organic-Inorganic Hybrid Copolymers: Reusable Heterogeneous Catalyst for Oxidation of Alcohols with Molecular Oxygen, T. Matsumoto, M. Ueno, N. Wang, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **3**, 239-243 (2008).
5. Development of Polysilane-supported Palladium/Alumina Hybrid Catalysts and Their Application to Hydrogenation, H. Oyamada, T. Naito, S. Miyamoto, R. Akiyama, H. Hagio and S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 61-65 (2008).
6. Development of Microchannel Reactors Using Polysilane-Supported Palladium Catalytic Systems in Capillaries, M. Ueno, T. Suzuki, T. Naito, H. Oyamada and S. Kobayashi, *Chem. Comm.*, **2008**, 1647-1649.
7. Recent Advances in Immobilized Metal Catalysts for Environmentally Benign Oxidation of Alcohols, T. Matsumoto, M. Ueno, N. Wang, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **3**, 196-214 (2008).
8. Development of General Catalytic Allylation of Acylhydrazones with Pinacolyl Allylboronate Using an Indium(I) Catalyst, U. Schneider, I.-H. Chen, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, **10**, 737-740 (2008)
9. Strontium-Catalyzed Highly Enantioselective Michael Additions of Malonates to Enones, M. Agostinho, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 2430-2431 (2008).
10. Zn-Catalyzed Asymmetric Allylation for the Synthesis of Optically Active Allylglycine Derivatives. Regio- and Stereoselective Formal α -Addition of Allylboronates to Hydrazone Esters, M. Fujita, T. Nagano, U. Schneider, T. Hamada, C. Ogawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 2914-2915 (2008).
11. Calcium-Catalyzed Diastereo- and Enantioselective 1,4-Addition of Glycine Derivatives to α,β -Unsaturated Esters, S. Kobayashi, T. Tsubogo, S. Saito, Y. Yamashita, *Org. Lett.*, **10**, 807-809 (2008).

12. Polymer Incarcerated Gold Catalyzed Aerobic Oxidation of Hydroquinones and Their Derivatives, H. Miyamura, M. Shiramizu, R. Matsubara, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **37**, 360-361 (2008).
13. Niobium-catalyzed Highly Enantioselective Aza Diels-Alder Reactions, V. Jurcik, K. Arai, M. M. Salter, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 647-651 (2008).
14. Gold-platinum Bimetallic Clusters for Aerobic Oxidation of Alcohols Under Ambient Conditions, H. Miyamura, R. Matsubara, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **2008**, 2031-2033.
15. Scandium (III) Fluoride as a Novel Catalyst for Hydroxymethylation of Dimethylsilyl Enolates in Aqueous Media, M. Kokubo, S. Kobayashi, *Synlett*, **2008**, 1562-1564.
16. Novel Gold (III) Polymer-Supported Catalyst for Indole Library Synthesis, Y. Miyazaki, S. Kobayashi, *J. Combi. Chem.*, **10**, 355-357 (2008).
17. Indium (I) Iodide-Catalyzed Regio- and Diastereoselective Formal α -Addition of an α -Methylallylboronate to *N*-Acylhydrazones, S. Kobayashi, H. Konishi, U. Schneider, *Chem. Commun.*, **2008**, 2313-2315.
18. The Fluorenone Imines of Glycine Esters and Their Phosphonic Acid Analogues, S. Kobayashi, R. Yazaki, K. Seki, Y. Yamashita, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 5613-5615 (2008).
19. Lewis Acid Catalysis in Water with a Hydrophilic Substrate: Scandium-Catalyzed Hydroxymethylation with Aqueous Formaldehyde in Water, M. Kokubo, C. Ogawa, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 6909-6911 (2008).
20. Development of Catalytic Asymmetric 1,4-Addition and [3+2] Cycloaddition Reactions Using Chiral Calcium Complexes, T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 13321-13332 (2008).
21. Aerobic Oxidation of Hydroquinones and Their Derivatives Catalyzed by Polymer-Incarcerated Platinum Catalysis, H. Miyamura, M. Shiramizu, R. Matsubara, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 8093-8095 (2008).
22. Aerobic Oxidation of Alcohols under Mild Conditions Catalyzed by Novel Polymer-Incarcerated, Carbon-Stabilized Gold Nanoclusters, C. Lucchesi, T. Inasaki, H. Miyamura, R. Matsubara, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **350**, 1996-2000 (2008).
23. Catalytic Use of Indium(0) for Carbon-Carbon Bond Transformations in Water: General Catalytic Allylations of Ketones with Allylboronates, U. Schneider, M. Ueno, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 13824-13825 (2008).
24. Iron Catalyst for Oxidation in Water : Surfactant-type Iron Complex-Catalyzed Mild and Efficient Oxidation of Aryl Alkanes Using Aqueous TBHP as Oxidant in Water, T. Nagano, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **37**, 1042-1043 (2008).

25. DBU-Catalyzed Addition Reactions of Sulfonylimidates, R. Matsubara, S. Kobayashi, *Synthesis*, **18**, 3009-3011 (2008).
26. Catalytic direct-type substitution reaction of α -alkyl enolates: a Pd/Bronsted base-catalysed approach to the decarboxylative allylation of sulfonylimidates, S. B. J. Kan, R. Matsubara, F. Berthiol, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **2008**, 6354-6356.

(2) 総説・解説

1. Toward Truly Efficient Organic Reactions in Water, C. Ogawa, S. Kobayashi, in *Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry*, ed by K. Gadamasetti, T. Braish, CRC-Press, PP. 249-265 (2008).
2. Scandium and Yttrium, C. Ogawa, Y. Gu, M. Boudou, S. Kobayashi, in *Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis*, ed by H. Yamamoto, K. Ishihara, Wiley-VCH, Weinheim, PP. 589-634 (2008).

(3) 新聞記事等

1. 日経産業新聞 2008年9月24日 <水中での有機合成 インジウムが補助>
2. 化学工業日報 2008年9月24日 <インジウム金属 水中で触媒機能 東大が確認>
3. 理学部ニュース 2008年9月号 <水中での有機合成における革新的技術を開発>
4. 化学工業日報 2008年8月19日 <パーソン 産学官プロでアクア・固定化触媒を開発へ >
5. 化学工業日報 2008年7月29日 <GSC国プロで基盤技術 東大、学内に集中研究体制>
6. 日経産業新聞 2008年7月28日 <水中で医薬品合成反応 東大、有機溶媒不要に>