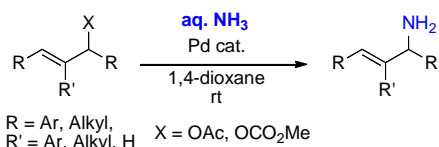


SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY

Annual Research Highlights

(1) Palladium-Catalyzed Allylic Amination Using Aqueous Ammonia

Palladium-catalyzed allylic amination is a well-established method for the synthesis of allyl amines. During the past three decades, a variety of nitrogen nucleophiles have been applied for this useful transformation. Surprisingly, however, there are no reports on the use of ammonia for metal-catalyzed allylic amination to give primary amines, even though ammonia is one of the most attractive nitrogen sources from a cost and atom-economy point of view. We have developed for the first time palladium-catalyzed allylic amination using aqueous ammonia for the preparation of primary amines. It is noteworthy that the use of aqueous ammonia is essential and that ammonia gas did not react at all. We have also demonstrated the first catalytic asymmetric synthesis using aqueous ammonia as a nitrogen source.

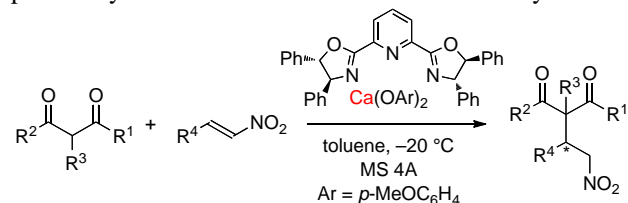


Scheme 1 Palladium-Catalyzed Allylic Amination Using Aqueous Ammonia

1.(1)-7) *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 4200 (2009)

(2) Chiral Calcium Catalysts with Neutral Coordinative Ligands

Alkaline earth metals are among the most promising metallic species in organic synthesis owing to their abundance and low toxicity. Recently, we developed the 1,4-addition and the [3+2]-cycloaddition reactions of glycine Schiff bases using chiral calcium catalysts and 1,4-addition reactions of malonates using a chiral strontium catalyst. However, there are some limitations of the catalyst systems such as low reactivity, less flexible ligand design, etc. This time, we have developed novel coordinative calcium pybox catalysts that effectively mediate catalytic asymmetric additions of 1,3-dicarbonyl compounds to nitroalkenes. This reaction is the first example of using a chiral, coordinative alkaline earth metal catalyst in catalytic asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions. This result can expand possibility of alkaline earth metals as chiral catalysts



Scheme 2 Asymmetric 1,4-Addition Reactions of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes using a Chiral Ca catalyst

1.(1)-13) *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 9117 (2009)

(3) A Gold-Immobilized Microchannel Flow Reactor for Oxidation of Alcohols with Molecular Oxygen

Continuous flow reactor is quite efficient reaction system to realize high performance of the reaction in synthetic organic chemistry. Recently, microchannel flow reactors offer reaction environments with large interfacial areas between different phases, and thus efficiently promote liquid-liquid, gas-liquid, and gas-liquid-solid reactions. This time, we have developed a gold-immobilized capillary column reactor for the oxidation of alcohols with molecular oxygen. The oxidation of various alcohols proceeded easily to give the corresponding aldehydes and ketones in good to excellent yields. No leaching of gold was observed, and the gold-immobilized capillary column could be continuously used for at least four days without loss of activity. To the best of our knowledge, this is the first example of a microreactor that allowed full conversion of alcohols by aerobic oxidation of alcohols in microchannels.

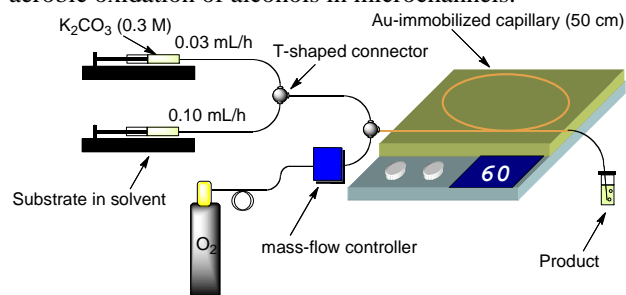
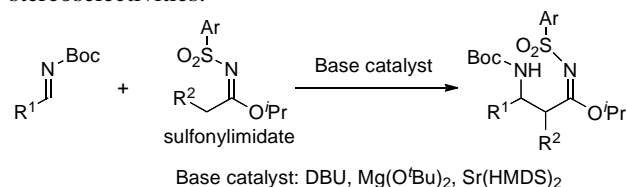


Figure 1 A Gold-Immobilized Microchannel Flow Reactor for Oxidation of Alcohols with Molecular Oxygen

1.(1)-9) *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 4744 (2009)

(4) Catalytic Mannich-Type Reactions of Sulfonylimidates

Recently much attention has been paid to direct-type reactions, in which no pre-activation of carbonyl compound is necessary. Because the desired adduct through direct-type reaction is formed formally only via C-C bond formation and proton transfer, no co-product is formed, which makes these types of reactions attractive. Here we developed sulfonylimidate as an effective ester equivalent in direct-type reactions. The acidity of α -hydrogen is enhanced so that sulfonylimidate bearing no activating functional group at α -position is deprotonated by relatively weak base. It was found that DBU or Sr(HMDS)₂, Mg(O^{*i*}Bu)₂ could catalyze Mannich reaction of sulfonylimidate to Boc imines smoothly to afford the desired products in high yields with high stereoselectivities.



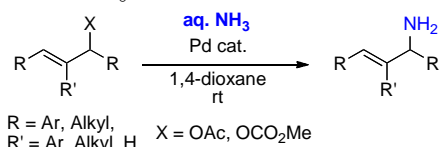
Scheme 3 Mannich Reaction using Sulfonylimidate

1.(1)-11) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **82**, 1083-1102 (2009)

研究ハイライト

(1) アンモニア水を用いる触媒的アリル位置換反応

パラジウム触媒を用いるアリル位アミノ化反応はアリルアミン合成において汎用される手法である。この反応においては、長年種々の窒素求核剤が用いられてきているが、経済効率と原子効率に非常に優れていると考えられるアンモニア水を、パラジウム触媒を含む金属触媒によるアリル位アミノ化反応に適用した例はこれまで報告が無かった。しかし当研究室の検討により、アンモニア水を用いるパラジウム触媒によるアリル化反応が、反応条件を最適化することにより効率的に進行し、目的とする一級アリルアミンが高収率にて得られることを初めて見いだした。本反応では、アンモニアのみでは反応は進行せず、水の存在が不可欠であることがわかった。また、不斉配位子を用いることにより、触媒的不斉反応へも展開できることも初めて明らかにした。

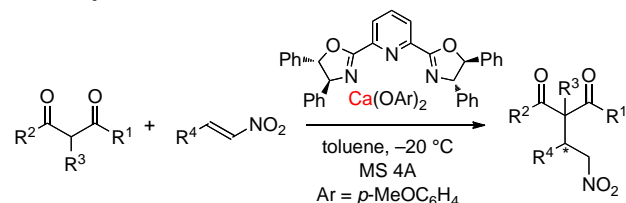


式1 アンモニア水を用いるアリル位アミノ化反応

1. (1)-7) *J. Am. Chem. Soc.* **131**, 4200 (2009)

(2) 中性配位型配位子を用いるキラルカルシウム触媒の開発

アルカリ土類金属はその低毒性やユビキタス性から有機合成化学で有望な化学種の一つである。最近当研究室では、キラルカルシウム触媒を用いるグリシン Schiff 塩基の不斉 1,4 付加反応や不斉 [3+2] 付加環化反応、キラルストロンチウム触媒を用いるマロン酸エステルの不斉 1,4 付加反応等を開発している。しかし、これらの触媒では、その活性が低いことや不斉配位子のデザインに制限がある等の問題が残されていた。そこで種々検討を行ったところ、1,3-ジカルボニル化合物とニトリアルケンとの反応において、pybox で不斉修飾したキラルカルシウム触媒が有効に機能することを見いだした。本例は中性配位型不斉配位子を有するアルカリ土類金属による触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の初めての例である。本結果はアルカリ土類金属の不斉触媒としての可能性を大きく広げるものである。



式2 キラルカルシウム触媒を用いる 1,3-ジカルボニル化合物とニトリアルケンとの触媒的不斉 1,4 付加反応

1.(1)-13) *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 9117 (2009)

(3) 金担持型マイクロチャンネルフローリアクターを用いる酸素によるアルコールの効率的酸化反応

連続フローリアクターは有機合成化学において、高反応効率性を実現できる有効な反応システムである。この中でもマイクロチャンネルリアクターを用いる反応は異相間の大きな接触界面積を実現することができるため、液相-液相反応、気相-液相反応、気相-液相-固相反応が効率的に進行する。当研究室ではこの概念のもと、高分子固定化触媒を用いるアルコールの空気酸化反応開発を行った。金触媒担持型キャピラリーカラムを用いて酸素酸化反応の検討を行ったところ、望みの反応が円滑に進行し、目的とするアルデヒドやケトンが極めて高い収率で得られた。このカラムからは使用中金触媒の漏れ出しは見られず、また少なくとも4日間の連続使用において触媒活性の低下は見られなかった。本例はマイクロチャンネルリアクターを用いる高効率のアルコールの空気酸化反応の初の例である。

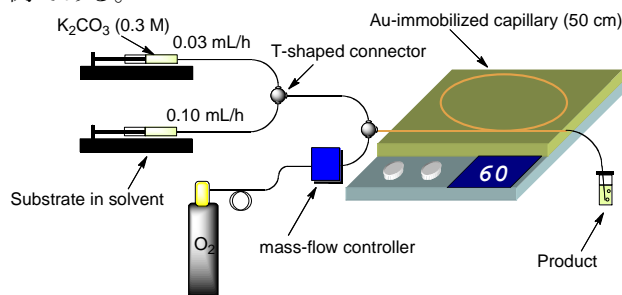
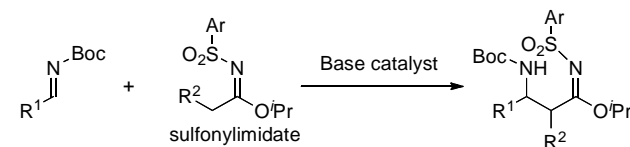


図1 金担持型マイクロチャンネルフローリアクターを用いるアルコールの酸素酸化反応システム

1.(1)-9) *Angew. Chem. Int. Ed.* **48**, 4744 (2009)

(4) スルホニルイミデートを用いる Mannich 反応

近年原子効率に優れた反応が指向される中で、事前活性化を必要としないカルボニル化合物の直接的付加反応の開発が盛んに行われている。これは、反応が炭素-炭素結合とプロトン移動のみを伴って進行するため、非常に効率的な反応系であるためである。当研究室では、直接的付加反応をするエステル等価体としてスルホニルイミデートを開発した。スルホニルイミデートのα位の水素は対応するエステルに比べてその酸性度が大幅に向上しており、活性化基が隣接していなくても弱塩基で脱プロトン化をすることができる。本基質を用いることにより、DBUやMg(O^tBu)₂、Sr(HMDS)₂触媒による Boc イミンへの Mannich 反応が高収率、高立体選択的に進行することを明らかにした。



Base catalyst: DBU, Mg(O^tBu)₂, Sr(HMDS)₂

式3 スルホニルイミデートを用いる Mannich 反応

1.(1)-11) *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **82**, 1083-1102 (2009)

1. 原著論文

(1) Refereed Journals

- 1) Titanium(IV)/Tridentate BINOL-Derivative as Catalyst for meso-Aziridine Ring-Opening Reactions: High Enantioselectivity, Strong Positive Nonlinear, Effect and Structural Characterization, R. Yu, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 147-152 (2009).
- 2) Particle Size Effects of Gold on the Kinetics of the Oxygen Reduction at Chemically Prepared Au/Catalysts, T. Inasaki, S. Kobayashi, *Electrochim. Acta*, **54**, 4893-4897 (2009).
- 3) "Microencapsulated" and Related Catalysts for Organic Chemistry and Organic Synthesis, R. Akiyama, S. Kobayashi, *Chem. Rev.*, **109**, 594-642 (2009).
- 4) Nazarov-type Reactions in Water, M. Kokubo, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **4**, 526-528 (2009).
- 5) Spin Trapping of Au-H Intermediate in the Alcohol Oxidation by Supported and Unsupported Gold Catalysts, M. Conte, H. Miyamura, S. Kobayashi, V. Chechik, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 7189-7196 (2009).
- 6) Catalytic Use of Strontium Hexamethyldisilazide in the Asymmetric Michael Addition of a Malonate to Chalcone Derivatives, S. Kobayashi, M. Yamaguchi, M. Agostinho, U. Schneider, *Chem. Lett.*, **38**, 296-297 (2009).
- 7) Palladium-Catalyzed Allylic Amination Using Aqueous Ammonia for the Synthesis of Primary Amines, T. Nagano, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 4200-4201 (2009).
- 8) Addition Reactions of Sulfonylimidates with Imines Catalyzed by Alkaline Earth Metals, H. V. Nguyen, R. Matsubara, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 5927-5929 (2009).
- 9) A Gold-Immobilized Microchannel Flow Reactor for Oxidation of Alcohols with Molecular Oxygen, N. Wang, T. Matsumoto, M. Ueno, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 4744-4746 (2009).
- 10) NO Cations as Highly Efficient Catalysts for Carbon-Carbon Bond Forming Reactions, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **38**, 678-679 (2009).
- 11) Catalytic Mannich-type Reactions of Sulfonylimidates, R. Matsubara, F. Berthiol, H. V. Nguyen, S. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **82**, 1083-1102 (2009).
- 12) Asymmetric meso-Aziridine Ring-Opening Reactions Using A Chiral Zirconium Catalyst, K. Seki, R. Yu, Y. Yamazaki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **38**, 5722-5724 (2009).
- 13) Chiral Calcium Catalysts with Neutral Coordinative Ligands: Enantioselective 1,4-Addition Reactions of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Nitroalkenes, T. Tsubogo, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 9117-9120 (2009).
- 14) Catalytic, Carbanion Reactions: Formation and Reaction of Carbanions from Ester or Amide Equivalents Using Catalytic Amounts of Bases, S. Kobayashi, R. Matsubara, *Chem. Eur. J.*, **15**, 10694-10700 (2009).

- 15) Metal-Controlled Reversal of Enantioselectivity in Catalyzed Asymmetric Ring-Opening Reactions of *meso*-Epoxides in Water, M. Kokubo, T. Naito, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, 38 904-905 (2009).
- 16) Palladium(0) versus Nickel(0) Catalysis in Selective Functional-Group-Tolerant sp^3 - sp^3 Carbon-Carbon Bond Formations, E. F. Flegeau, U. Schneider, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.*, 15, 12247-12254 (2009).
- 17) Microencapsulated and Related Catalysts for Organic Synthesis, S. Kobayashi, Proceedings of the 17th International Symposium on Microencapsulation (2009).

2. 総説・解説

- 1) A Route to Primary Amines Using Aqueous Ammonia, M. Zanda, *Synform*, 7, A63-A64 (2009).
- 2) Catalytic Asymmetric Synthesis of α -Amino Acid Derivatives : Approaches Toward Green Sustainable Methodology for Preparation of Optically Active Amino Acids, Y. Yamashita, S. Kobayashi, in *Asymmetric Synthesis and Application of α -Amino Acids* ed by V. A. Soloshonok, K. Izawa, Oxford University Press, PP. 128-156 (2009).
- 3) Catalytic Asymmetric Aza Diels-Alder Reactions, Y. Yamashita, S. Kobayashi, in *Handbook of Cyclization Reactions*, ed by S. Ma, Wiley-VCH, PP. 59-85 (2009).

4. その他

- 1) 化学工業日報 2009年3月11日 東大、アンモニア水用一級アミン合成、触媒的不斉合成反応も開発
- 2) 化学工業日報 2009年3月26日 東大、選択的炭素-炭素結合反応現実、アルカリ土類触媒で
- 3) 日経産業新聞 2009年3月26日 安価で豊富な金属、有機反応の触媒に、東大「アルカリ土類」使い新技術
- 4) 日刊工業新聞 2009年4月3日 1級アミン アンモニア水から合成 東大が高効率手法開発
- 5) 化学工業日報 2009年5月18日 東大、酸素だけを用いる環境調和型酸化反応、連続プロセス化成功