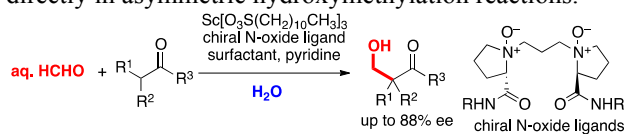


# SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY

## Annual Research Highlights

### (1) Chiral Scandium-catalyzed Enantioselective Hydroxymethylation of Ketones in Water

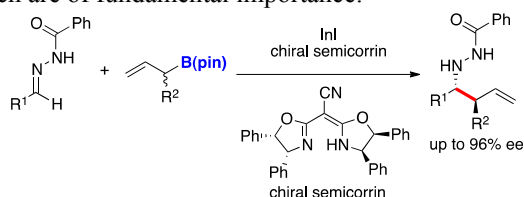
Hydroxymethylation reactions provide one of the most useful one-carbon extension methods. In the course of our investigations to develop catalytic asymmetric reactions in water, we have recently found that scandium–chiral N-oxide complex catalyzed highly efficient asymmetric hydroxymethylation of silicon enolates in water. In this reaction, readily available and inexpensive aqueous formaldehyde (formalin) could be successfully employed. Although this asymmetric hydroxymethylation is simple and shows high enantioselectivities for a variety of silicon enolates, direct use of ketones instead of silicon enolates seems to be attractive from an atom economy point of view. This time, we have developed scandium-catalyzed enantioselective hydroxymethylation of ketones using aqueous formaldehyde in water. The addition of a catalytic amount of pyridine enabled us to use ketones directly in asymmetric hydroxymethylation reactions.



**Scheme 1** Chiral Scandium-catalyzed Hydroxymethylation of Ketones in Water  
1.(1)-3) *Chem. Asian J.* **5**, 490 (2010)

### (2) Indium(I)-Catalyzed Asymmetric Allylation, Crotylation, and $\alpha$ -Chloroallylation of Hydrazones with Rare Constitutional and High Configurational Selectivities

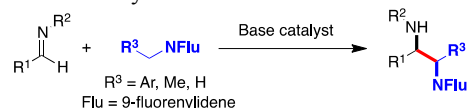
The main group metal indium is appealing for use in catalysis, as indium-based compounds have low toxicity, and are inexpensive, selective, and tolerant toward functional groups. In earlier reports, we uncovered indium(I)-catalyzed racemic C-C bond formations with allyl boronates. However, chiral In<sup>I</sup> complexes and their catalytic use for asymmetric C-C bond formation are unknown. This time, we have reported the development of an unprecedented chiral In<sup>I</sup> complex for asymmetric C-C bond formations between hydrazones and allyl boronates, which display rare regioselectivity and high configurational selectivities. To the best of our knowledge, the reactions described in this report represent the first example of asymmetric In<sup>I</sup> catalysis, which are of fundamental importance.



**Scheme 2** Asymmetric Allylation of Benzoylhydrazones using a Chiral In<sup>I</sup> Catalyst  
1.(1)-7) *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 1838 (2010)

### (3) Catalytic Carbon-carbon Bond-forming Reactions of Aminoalkane Derivatives with Imines

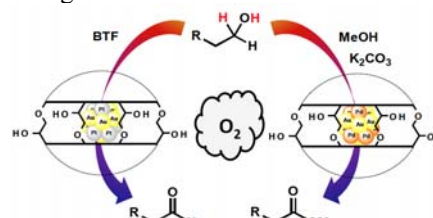
Aminoalkanes (RR'CHNH<sub>2</sub>) are readily available, simple, and attractive starting materials for the synthesis of nitrogen-containing compounds. As for C-C bond formation employing aminoalkanes as nucleophiles, carbanions are generally difficult to form directly since acidity of the NH hydrogen is greater than that of the CH hydrogen. We focused on 9-fluorenylidene (Flu) as a protecting and activating group of aminoalkanes, and investigated catalytic C-C bond-forming reactions of aminoalkanes with imines. The desired products were obtained in high yields with high diastereoselectivities using KO<sup>t</sup>Bu/18-crown-6 or potassium 2,6-dimethylphenoxide as a catalyst. For the products obtained, selective deprotection was possible under acidic conditions to give the desired monoamine and diamine derivatives in high yields with quantitative recovery of 9-fluorenone.



**Scheme 3** Catalytic Carbon-carbon Bond-forming Reactions of Aminoalkane Derivatives with Imines  
1.(1)-9) *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 3244 (2010)

### (4) Selective Aerobic Oxidation of Alcohols Using Polymer-incarcerated Gold-based Bimetallic Nanocluster Catalysts

Selective oxidation of alcohols is one of the most important transformations in organic synthesis, because the resulting carbonyl compounds possess higher energy and reactivity to allow many kinds of carbon–carbon bond-forming and other transforming reactions. While several metal-based oxidizing reagents have been developed, these protocols usually require stoichiometric amounts of metal oxidants, and thus a large amount of waste is formed in many cases. In this context, alcohol oxidation using molecular oxygen catalyzed by reusable heterogeneous catalysts under mild conditions is desired from the viewpoints of atom economy and energy efficiency. We have developed novel carbon-stabilized polymer-incarcerated gold-based bimetallic nanocluster catalysts (PI-CB/Au–Pt, PI-CB/Au–Pd). The catalysts can be applied for the aerobic oxidation of alcohols and direct oxidative ester formation under very mild conditions, such as atmospheric oxygen and ambient temperatures. While PI-CB/Au–Pt catalysts provided aldehydes/carboxylic acids, PI-CB/Au–Pd catalysts gave esters with high selectivities.

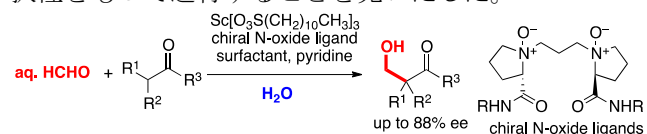


**Scheme 4** Selective Aerobic Oxidation of Alcohols  
1.(1)-22) *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 15096 (2010)

研究ハイライト

(1)キラルスカンジウム触媒を用いる水中でのケトンの直接的不斉ヒドロキシメチル化反応

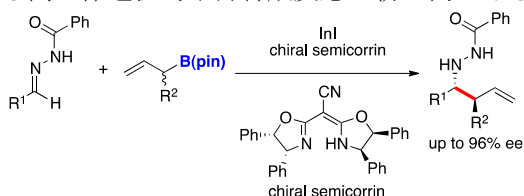
ヒドロキシメチル化反応は、1炭素増炭反応として非常に有用な反応である。これまでに当研究室では、水中での各種触媒的不斉合成反応の開発を行っており、その中でスカンジウム-キラル N-オキソ配位子錯体が、水中でのケイ素エノラートの触媒的不斉ヒドロキシメチル化反応を高立体選択的に進行させることを報告している。この反応では安価で入手容易な水溶性のホルムアルデヒド（ホルマリン）を用いることができる。一方で、原子効率の観点からは、ケイ素エノラートの原料であるケトンにケイ素エノラートの代わりに直接用いることができれば非常に魅力的である。そこで、種々検討を行ったところ、ピリジンを共存塩基として用いることにより、水中でのケトンの直接的不斉ヒドロキシメチル化反応が良好な立体選択性をもって進行することを見いだした。



式 1 キラルスカンジウム触媒を用いる水中でのケトンの直接的不斉ヒドロキシメチル化反応  
1.(1)-3) *Chem. Asian J.* **5**, 490 (2010)

(2) 1価インジウム触媒を用いるヒドラゾンの不斉アリル化、クロチル化、 $\alpha$ -クロロアリル化反応

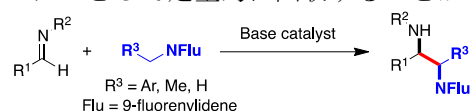
典型金属であるインジウムは、その低毒性や経済性、および反応における選択性や官能基共存性における優位性から、触媒反応において魅力的である。これまでに当研究室では、1価インジウムを触媒として用いるアリルホウ酸エステルの各種炭素-炭素結合生成反応を開発している。しかしながら、1価インジウム触媒を用いる不斉炭素-炭素結合生成反応はこれまで報告されていなかった。そこで、キラル1価インジウム触媒の開発、およびそのベンゾイルヒドラゾンとアリルホウ酸エステルとの反応への適用の検討を行い、セミコリン型の不斉配位子を用いることによって、高い位置および立体選択性をもって反応が進行することを見いだした。これはキラル1価インジウム触媒を用いる高立体選択的不斉合成反応の初の例である。



式 2 キラル1価インジウム触媒を用いるベンゾイルヒドラゾンの不斉アリル化反応  
1.(1)-7) *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**, 1838 (2010)

(3) アミノアルカン誘導体のイミンとの触媒的炭素-炭素結合生成反応

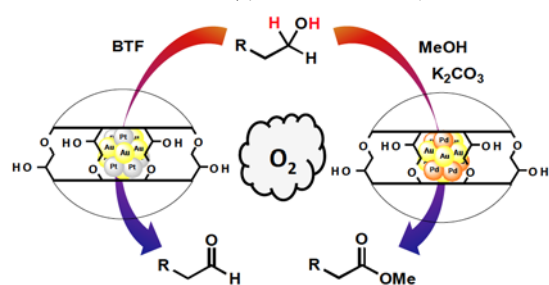
アミノアルカン(RR'CHNH<sub>2</sub>)は容易に入手可能であり、含窒素化合物合成において非常に魅力的な出発原料である。アミノアルカンを用いる炭素-炭素結合生成反応において、その炭素上に直接アニオンを発生させることは、隣接窒素上の水素原子の酸性度の高さから一般的には非常に難しい。そこで当研究室では、9-フルオレニリデン基をアミノ基の保護・活性化基として選択し、イミンとアミノアルカンとの触媒的炭素-炭素結合生成反応の検討を行った。その結果フルオレニリデン基は有効に機能し、目的の生成物が塩基触媒存在下高収率、高立体選択的に得られることを見いだした。得られた生成物は酸性条件によって選択的に脱保護することができ、モノアミンやジアミンを効率的に得ることができた。また、フルオレニリデン基は9-フルオレノンとして定量的に回収することができた。



式 3 フルオレニリデン基を用いるアミノアルカンのイミンへの直接的付加反応  
1.(1)-9) *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 3244 (2010)

(4) 金を中心とする二元金属ナノクラスター固定化触媒を用いるアルコールの選択的空気酸化反応

アルコールの選択的酸化反応は、有機合成化学において最も重要な変換反応の一つである。その生成物であるカルボニル化合物は高い反応性を有しており、様々な炭素-炭素結合生成反応等に用いられる有用な化学種である。しかしながら、従来法では通常化学量論量の酸化剤の使用が必要であり、大量の金属廃棄物の発生が問題となっている。ここで、酸化剤として空気中の酸素を用いることができれば、原子効率やエネルギー効率の観点から非常に有望である。そこで当研究室では、高分子に固定化された金を中心とする二元金属ナノクラスター触媒(PI-CB/Au-M)を開発し、アルコールの空気酸化に適用したところ、Au-Pt系ではアルコールからアルデヒドやカルボン酸が、Au-Pd系ではエステルが選択的に得られることを見いだした。



式 4 アルコールの選択的空気酸化反応  
1.(1)-22) *J. Am. Chem. Soc.* **132**, 15096 (2010)

## 1. 原著論文

### (1) Refereed Journals

- 1) Chiral Zinc(II) and Copper(II)-Catalyzed Asymmetric Ring-Opening Reactions of meso-Epoxides with Aniline and Indole Derivatives, M. Kokubo, T. Naito, S. Kobayashi, *Tetrahedron*, **66**, 1111-1118 (2010).
- 2) Enhanced Acyl Radical Formation in the Au Nanoparticle-Catalysed Aldehyde Oxidation, M. Conte, H. Miyamura, S. Kobayashi, V. Chechik, *Chem. Comm.*, **46**, 145-147 (2010).
- 3) Chiral Scandium-Catalyzed Enantioselective Hydroxymethylation of Ketones in Water, S. Kobayashi, M. Kokubo, K. Kawasumi, T. Nagano, *Chem. Asian J.*, **5**, 490-492 (2010).
- 4) Chiral Zirconium Complex as Brønsted Base Catalyst in Asymmetric Direct-type Mannich Reactions, S. Kobayashi, M. Salter, Y. Yamazaki, Y. Yamashita, *Chem. Asian J.*, **5**, 493-495 (2010).
- 5) Crystal Structures of the CERT START Domain with Inhibitors Provide Insights into the Mechanism of Ceramide Transfer, N. Kudo, K. Kumagai, R. Matsubara, S. Kobayashi, K. Hanada, S. Wakatsuki, R. Kato, *J. Mol. Biol.*, **396**, 245-251 (2010).
- 6) Asymmetric Mannich Reaction of Malonates with Imines Catalyzed by a Chiral Calcium Complex, T. Poisson, T. Tsubogo, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, **75**, 963-965 (2010).
- 7) Indium(I)-Catalyzed Asymmetric Allylation, Crotylation, and  $\alpha$ -Chloroallylation of Hydrazones with Rare Constitutional and High Configurational Selectivities, A. Chakrabarti, H. Konishi, M. Yamaguchi, U. Schneider, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **49**, 1838-1841 (2010).
- 8) Aldehyde Allylation with Allylboronates Providing  $\alpha$ -Addition Products, S. Kobayashi, T. Endo, U. Schneider, M. Ueno, *Chem. Commun.*, **46**, 1260-1262 (2010).
- 9) Catalytic Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions of Aminoalkane Derivatives with Imines, Y.-J. Chen, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 3244-3245 (2010).
- 10) Aerobic Oxidative Esterification of Alcohols Catalyzed by Polymer-Incarcerated Gold Nanoclusters Under Ambient Conditions, H. Miyamura, T. Yasukawa, S. Kobayashi, *Green Chem.*, **12**, 776-778 (2010).
- 11) Catalytic Mannich-type Reaction of Phosphorylimidates, S. Kobayashi, J. Nakano, R. Matsubara, *Tetrahedron*, **66**, 6457-6461 (2010).
- 12) Chiral Silver Amide-Catalyzed Enantioselective [3 + 2] Cycloaddition of  $\alpha$ -Aminophosphonates with Olefins, Y. Yamashita, X.-X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 3262-3263 (2010).
- 13) Synthesis of Optically Active, Unnatural  $\alpha$ -Substituted Glutamic Acid Derivatives by a Chiral Calcium-Catalyzed 1,4-Addition Reaction, T. Tsubogo, Y. Kano, K. Ikemoto, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Tetrahedron Asym.*, **21**, 1221-1225 (2010).

- 14) Catalytic Use of a Soluble Organoindium(III) Species for Allylation and Crotylation of Ketones with Boronates, M. Yamaguchi, N. Morita, U. Schneider, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **352**, 1461-1465 (2010).
- 15) Unusual Carbon-Carbon Bond Formations Between Allylboronates and Acetals or Ketals Catalyzed by a Peculiar Indium(I) Lewis Acid, U. Schneider, T.-H. Dao, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, **12**, 2488-2491 (2010).
- 16) Catalytic Asymmetric Protonation of Chiral Calcium Enolates via 1,4-Addition of Malonates, T. Poisson, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **32**, 7890-7892 (2010).
- 17) Silver Oxide as a Novel Catalyst for Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions in Aqueous Media, M. Ueno, A. Tanoue, S. Kobayashi, *Chem. Lett.*, **39**, 652-653 (2010).
- 18) Highly Enantioselective Friedel-Crafts-type Alkylation Reactions of Indoles with Chalcone Derivatives Using a Chiral Barium Catalyst, T. Tsubogo, Y. Kano, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **5**, 1974-1977 (2010).
- 19) Copper(II) and Bismuth(III) Hydroxide Catalyzed Addition Reactions of Hydrazonoester with Allenylboronate in Aqueous Media, S. Kobayashi, T. Kitano, M. Ueno, *Synlett*, **2010**, 2033-2036.
- 20) *In Situ* Coupled Oxidation Cycle Catalyzed by Highly Active and Reusable Pt-Catalysts: Dehydrogenative Oxidation Reactions in the Presence of a Catalytic Amount of *o*-Chloranil Using Molecular Oxygen as the Terminal Oxidant, H. Miyamura, K. Maehata, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **46**, 8052-8054 (2010).
- 21) Polymer-Incarcerated Metal(0) Cluster Catalysts, S. Kobayashi, H. Miyamura, *Chem. Rec.*, **10**, 271-290 (2010).
- 22) Remarkable Effect of Bimetallic Nanocluster Catalysts for Aerobic Oxidation of Alcohols: Combining Metals Changes the Activities and the Reaction Pathways to Aldehydes/ Carboxylic Acids or Esters, K. Kaizuka, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 15096-15098 (2010).
- 23) Direct Use of Allylic Alcohols in the Allylation of Sulfonylimidates, R. Matsubara, K. Masuda, J. Nakano, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **46**, 8662-8664 (2010).

## 2. 総説・解説

- 1) Green Acid Catalysis in Water, C. Ogawa, S. Kobayashi, in *Handbook of Green Chemistry*, ed. by P. Anastas, Wiley-VCH, pp. 31-56 (2010).
- 2) Catalytic Asymmetric Synthesis in Non-Conventional Media/Conditions, C. Ogawa, S. Kobayashi, in *Catalytic Asymmetric Synthesis, 3rd Ed.*, ed by I. Ojima, Wiley-VCH, pp. 1-36 (2010).

## 4. その他（新聞記事等）

- 1) 日経産業新聞 2010年11月11日 化学品、廃棄物なく室温で合成、東大が技術、生産性・省エネ両立
- 2) 日刊工業新聞 2010年10月7日 東大、ナノクラスターの新たな触媒作用を発見

- 3) 日経速報ニュース 2010年10月6日 東大、ナノサイズの金・白金・パラジウムによる新しい触媒作用を発見
- 4) 化学工業日報2010年10月4日 東大、アルデヒドとエステルを作り分けに成功、アルコールから自在に