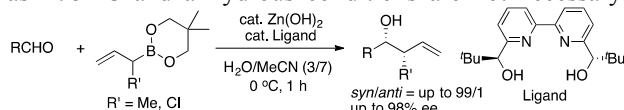


SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY

Annual Research Highlights

(1) Chiral Zinc-Catalyzed Asymmetric α -Alkyl- and α -Chloroallylation of Aldehydes

Asymmetric allylation of aldehydes provides optically active homoallylic alcohols. Recently, allylboron reagents have received attention as reactive and less toxic allylating reagents in asymmetric catalysis. However, while allylboron reagents have been successfully used for allylation of less reactive ketones because of their high reactivity, catalytic asymmetric reactions of aldehydes with allylboron reagents normally have to be carried out at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ in most cases because the reactions with aldehydes proceeded instantaneously without catalysts. Moreover, examples of catalytic asymmetric α -alkylallylation and α -chloroallylation of aldehydes with allylboron reagents are also very rare. This time, we developed chiral zinc-catalyzed asymmetric α -alkylallylation and α -chloroallylation of aldehydes. The reactions proceeded at $0\text{ }^\circ\text{C}$, relatively high temperature, in an α -addition fashion exclusively with high stereoselectivities in aqueous solution. It is noteworthy from a practical point of view that a low temperature such as $-78\text{ }^\circ\text{C}$ and anhydrous conditions are not necessary.

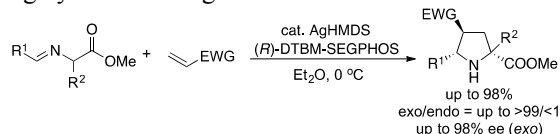


Scheme 1 Chiral Zinc-Catalyzed Asymmetric α -Alkylallylation and α -Chloroallylation of Aldehydes

1. (1)-21) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 12262 (2011)

(2) Chiral Silver Amide-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of α -Amino Esters to Olefins

The synthesis of highly substituted pyrrolidine derivatives is very important in bioorganic and medicinal chemistry. The asymmetric [3+2] cycloaddition of α -amino ester Schiff bases with substituted olefins is one of the most efficient methods for pyrrolidine preparation in an optically pure form, thus making it possible to introduce various substituents on the pyrrolidine skeleton stereoselectively. We demonstrated the successful asymmetric [3+2] cycloaddition of α -amino ester Schiff bases with several activated olefins using a chiral silver amide catalyst prepared from AgHMDS and (*R*)-DTBM-SEGPHOS. The chiral silver amide catalyst showed high catalyst activity in the reactions, and those Schiff bases derived from not only aromatic but also aliphatic aldehydes successfully reacted with several olefins to afford the corresponding pyrrolidine derivatives in high yields with high *exo*- and enantioselectivities.

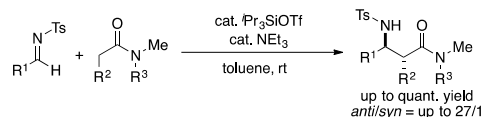


Scheme 2 Chiral Silver Amide-Catalyzed [3+2] Cycloaddition of α -Amino Esters to Olefins

1. (1)-6) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 4893 (2011)

(3) Catalytic Silicon-Mediated Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions of Unactivated Amides

Silicon enolates are among the most useful enolates as convenient carbonyl equivalent donors through nucleophilic additions to aldehydes, imines, α,β -unsaturated carbonyl compounds, etc. in the presence of a catalytic amount of a Lewis acid catalyst (i.e., Mukaiyama-type reactions) in modern organic chemistry. Despite their versatile utility, there are some drawbacks in silicon enolate chemistry, mainly from the viewpoint of atom economy, especially use of a stoichiometric amount of reagents for their preparation. If catalytic generation of silicon enolates could be attained, this drawback would be overcome, however, the catalytic reaction has long been thought to be unlikely because silicon species might be incorporated into products through the formation of a covalent bond between silicon and a heteroatom of the products. This time we have developed a catalytic silicon system that enables catalytic direct-type addition of unactivated amides to imines. This is the first example of the catalytic use of the silicon species, to the best of our knowledge. In addition, this is also the first successful use of unactivated simple amides in catalytic direct-type addition reactions.

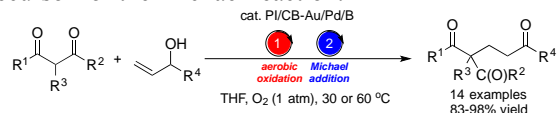


Scheme 3 Catalytic Silicon-Mediated Carbon-Carbon Bond-Forming Reaction of Unactivated Amides

1. (1)-4) *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 708 (2011)

(4) Polymer-Incarcerated Gold-Palladium Nanocluster Catalysts for the Sequential Aerobic Oxidation-Michael Addition

Immobilization of metal catalysts in self-assembled microstructures with the dual purpose of facilitating recovery and reuse and serving as a reactive environment for efficient catalysis is an interesting research topic. We have reported the synthesis and use of styrene-based polymer-incarcerated (PI) transition metals and Lewis acids as robust and highly active heterogeneous catalysts. This time, we designed and developed a novel sequential aerobic oxidation-Michael addition reaction of 1,3-dicarbonyl compounds to allylic alcohols using a Au-Pd bimetallic nanocluster with boron immobilized on a polymer-CB composite material. The PI/CB-Au/Pd/B was proved to be an excellent catalyst that delivered the desired Michael adducts in good to excellent yields under mild conditions. We have uncovered the dual role that NaBH_4 plays as both the reducing agent required for the generation of the bimetallic nanoclusters and as a catalyst precursor for the Michael reaction.



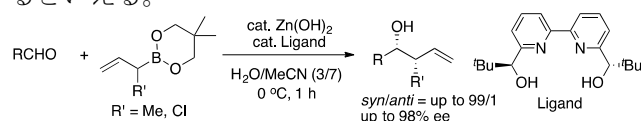
Scheme 4 Sequential Aerobic Oxidation-Michael Addition

1. (1)-5) *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 3095 (2011)

研究ハイライト

(1) キラル亜鉛触媒を用いるアルデヒドの不斉 α -アルキルアリル化および α -クロロアリル化反応

アルデヒドの不斉アリル化反応は光学活性のホモアリルアルコールを供給する有用な手法である。その中でも、近年アリルホウ酸エステル化合物は反応性が高く毒性が低いアリル化剤として不斉アリル化反応で注目されている。しかしながら、アリルホウ酸エステルはその高反応性から、反応性の低いケトンに対する効率的なアリル化剤として用いられる一方で、アルデヒドに対する反応では、反応性が高すぎるために触媒非存在下でも反応が進行してしまい、触媒的不斉反応を成立させるためには、 -78°C 等の極低温の反応条件が必要であった。また、触媒的不斉 α -アルキルおよび α -クロロアリル化反応は、これまでほとんど成功例がない。今回当研究室では、キラル亜鉛触媒を用いることにより、本反応を高立体選択的に進行させることに成功した。本反応は、極低温を必要とせず、また無水条件も必要でないためより実用的な反応であるといえる。

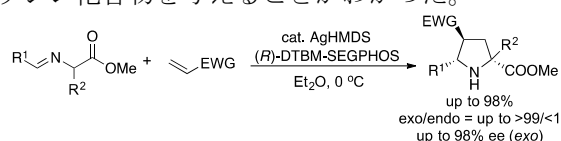


式 1 キラル亜鉛触媒を用いるアルデヒドの不斉 α -アルキルアリル化および α -クロロアリル化反応

1. (1)-21) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 12262 (2011)

(2) キラル銀アミド触媒を用いるアミノエステルとオレフィンとの不斉[3+2]付加環化反応

高度な置換構造を有するピロリジン誘導体の合成は生化学や医薬化学において非常に重要な方法論である。その中でも α -アミノエステルの Schiff 塩基と置換オレフィンとの[3+2]付加環化反応は多置換ピロリジン骨格を高い光学純度をもって合成する最も効率的な手法の一つである。当研究室では、AgHMDSと不斉ビスホスフィン配位子である(R)-DTBM-SEGPHOSから調製されるキラル銀アミド触媒が、本反応において非常に有効に機能することを見いだした。この銀アミド触媒は従来の銀触媒系に比べて高い反応活性を有し、芳香族アルデヒド由来の Schiff 塩基の反応のみならず、反応性の低い脂肪族アルデヒド由来のものも効率的に進行させ、高収率、高 *exo*、高エナンチオ選択性を持って対応するピロリジン化合物を与えることがわかった。

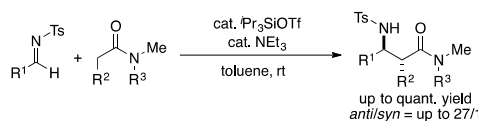


式 2 キラル銀アミド触媒を用いるアミノエステルとオレフィンとの不斉[3+2]付加環化反応

1. (1)-6) *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 4893 (2011)

(3) 触媒量のケイ素を用いる不活性アミドの炭素-炭素結合生成反応

ケイ素エノラートは、ルイス酸触媒存在下アルデヒドやイミン、 α 、 β -不飽和カルボニル化合物等へ求核付加反応(向山型反応)する現代の有機合成化学において有用なエノラート求核剤である。しかしながら、その高い有用性の一方で、ケイ素エノラートには、その調製に化学量論量の塩基やケイ素化合物が必要であり、原子効率の観点から問題がある。ここで、ケイ素エノラートを触媒的に発生させ、反応に用いる事ができれば理想的であるが、現在までに、反応生成物上のヘテロ原子とケイ素原子との結合が強いためにケイ素の生成物からの遊離が難しく、これまでケイ素エノラートの触媒的生成は無理と考えられてきた。しかし、当研究室では最近、不活性アミドの直接的 Mannich 型反応を触媒量のケイ素化合物で行えることを見いだした。本例は、我々の知る限り触媒量のケイ素化合物を用いた初の向山型反応である。また、同時に不活性アミドを用いる直接的触媒的付加反応の初の例である。

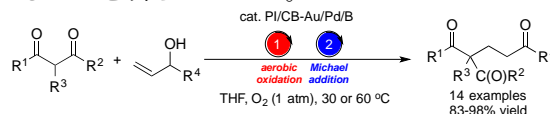


式 3 触媒量のケイ素を用いる不活性アミドの炭素-炭素結合生成反応

1. (1)-4) *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 708 (2011)

(4) 高分子カルセランド型金-パラジウムナノクラスター触媒による連続空気酸化-Michael 付加反応

金属触媒の自己集積型マイクロ構造への固定化は、触媒の回収・再使用や効率的な反応場の構築等の観点から、非常に興味深い研究テーマである。これまでに当研究室では、ポリスチレン基本構造を有する安定で高活性な高分子カルセランド(PI)型金属触媒やルイス酸触媒を開発してきている。今回、我々はホウ素を含有する PI 型金/パラジウム二元ナノクラスターを触媒として用いることにより、アリルアルコールと 1,3-ジカルボニル化合物との新規連続空気酸化-Michael 付加反応が効率的に進行することを見いだした。本反応では、目的とする 1,5-ジカルボニル化合物を高収率にて与える。この触媒の調製では NaBH_4 が、金属の還元剤であると同時にルイス酸ホウ素原子の供給剤として働いており、高活性触媒の調製で重要な役割を担っていることを明らかにした。



式 4 連続空気酸化-Michael 付加反応

1. (1)-5) *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 3095 (2011)

1. 原著論文

(1) Refereed Journals

- 1) Alkaline Earth Metal Catalysts for Asymmetric Reactions, S. Kobayashi, Y. Yamashita, *Acc. Chem. Res.*, **44**, 58-71 (2011).
- 2) Rate-Acceleration in Gold-Nanocluster-Catalyzed Aerobic Oxidative Esterification Using 1,2- and 1,3-Diols and Their Derivatives, T. Yasukawa, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **6**, 621-627 (2011).
- 3) Indium(I)-Catalyzed Alkyl-Allyl Coupling Between Ethers and an Allylborane, T.-H. Dao, U. Schneider, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **47**, 692-694 (2011).
- 4) Catalytic Silicon-Mediated Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions of Unactivated Amides, S. Kobayashi, H. Kiyohara, M. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 708-711 (2011).
- 5) Polymer-Incarcerated Gold-Palladium Nanoclusters with Boron on Carbon: A Mild and Efficient Catalyst for the Sequential Aerobic Oxidation-Michael Addition of 1,3-Dicarbonyl Compounds to Allylic Alcohols, W.-J. Yoo, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 3095-3103 (2011).
- 6) Chiral Silver-Amide Catalyst for the [3 + 2] Cycloaddition of α -Amino Esters to Olefins, Y. Yamashita, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 4893-4896 (2011).
- 7) Chiral Sc-Catalyzed Asymmetric Michael Reactions of Thiols with Enones in Water, M. Ueno, T. Kitanosono, M. Sakai, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 3619-3621 (2011).
- 8) Aerobic Oxidation of Amines Catalyzed by Polymer-Incarcerated Au Nanoclusters: Effect of Cluster Size and Cooperative Functional Groups in the Polymer, H. Miyamura, M. Morita, T. Inasaki, S. Kobayashi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **84**, 588-599 (2011).
- 9) Chiral Lewis Acid Catalysis in Water, C. Ogawa, S. Kobayashi, *Curr. Org. Synth.*, **8**, 345-355 (2011).
- 10) Continuous Flow Hydrogenation Using Polysilane-Supported Palladium/Alumina Hybrid Catalysts, H. Oyamada, T. Naito, S. Kobayashi, *Beilstein J. Org. Chem.*, **7**, 735-739 (2011).
- 11) "Design" of Boron-Based Compounds as Pro-Nucleophiles and Co-Catalysts for Indium(I)-Catalyzed Allyl Transfer to Various Csp^3 -Type Electrophiles, T.-H. Dao, U. Schneider, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **6**, 2522-2529 (2011).
- 12) Catalytic Enantioselective Formation of C-C Bonds by Addition to Imines and Hydrazones: A Ten-Year Update, S. Kobayashi, Y. Mori, J. S. Fossey, M. M. Salter, *Chem. Rev.*, **111**, 2626-2704 (2011).
- 13) Chiral Silver Amides as Effective Catalysts for Enantioselective [3+2] Cycloaddition Reactions, Y. Yamashita, T. Imaizumi, X.-X. Guo, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **6**, 2550-2559 (2011).
- 14) Kinetics Studies of the Enantioselective Hydroxymethylation of Silicon Enolates Using Aqueous Formaldehyde in the Presence of $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ and a Chiral 2,2'-Bipyridine Ligand, C. Mukherjee, T. Kitanosono, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **6**, 2308-2311 (2011).
- 15) Lewis Acid-Mediated Acetal Substitution Reactions: Mechanism and Application to Asymmetric Catalysis, S. Kobayashi, K. Arai, T. Yamakawa, Y.-J. Chen, M. M. Salter, Y. Yamashita, *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 1927-1932 (2011).
- 16) Catalytic Intermolecular Allyl-Allyl Cross-Couplings Between Alcohols and Boronates, A. Jimenez-Aquino, E. F. Flegeau, U. Schneider, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **47**, 9456-9458 (2011).

- 17) Facile Preparation of 2 - Substituted Benzoxazoles and Benzothiazoles via Aerobic Oxidation of Phenolic and Thiophenolic Imines Catalyzed by Polymer-Incarcerated Platinum Nanoclusters, W.-J. Yoo, H. Yuan, H. Miyamura, S. Kobayash, *Adv. Synth. Catal.*, **353**, 3085 – 3089(2011).
- 18) Copper-Catalyzed, Aerobic Oxidative Cross-Coupling of Alkynes with Arylboronic Acids: Remarkable Selectivity in 2,6-Lutidine Media, T. Yasukawa, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 6208-6210 (2011).
- 19) A Catalytic Asymmetric Borono Variant of Hosomi-Sakurai Reactions with N,O-Aminals, Y. Huang, A. Chakrabarti, N. Morita, U. Schneider, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 11121-11124 (2011)
- 20) Powerful Amide Synthesis from Alcohols and Amines under Aerobic Conditions Catalyzed by Gold or Gold-Iron, -Nickel or -Cobalt Nanoparticles, J.-F. Soulé, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 18550-18553 (2011).
- 21) Chiral Zinc-Catalyzed Asymmetric α -Alkylallylation and α -Chloroallylation of Aldehydes, S. Kobayashi, T. Endo, M. Ueno, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 12262-12265 (2011).
- 22) Aerobic Oxidation of Alcohols and Direct Oxidative Ester Formation Catalyzed by Polymer-Immobilized Bimetallic Nanocluster Catalysts, K. Kaizuka, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Kobunshi Ronbunshu*, **68**, 493-508 (2011).

(2) その他

2. 総説・解説

- 1) グリーン反応媒体 -水中でのルイス酸触媒反応-, 小林修, “最新グリーンケミストリー”, 御園生誠、村橋俊一編、講談社、2011年.
- 2) ポリシラン担持触媒を用いた水素化フローシステムによる化粧品原料の製造 - 環境調和型水素化プロセスの実用化、小山田秀和、赤塚裕一、沼田好幸、小林修、フレグランスジャーナル、**39**、(11)、pp. 58-61 (2011).
- 3) 外から見た三井化学 (花信風)、MCIねっと11月号、三井化学株式会社 IR・広報部、**170**、pp.12-14 (2011)
- 4) Celebrating 150 Years of the Department of Chemistry, The University of Tokyo, DOI: 10.1002/chemv.201000153, Author: Professor Shu Kobayashi, Published Date: 20, Dec. 2011, Copyright: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim.
- 5) 東京大学理学部化学教室発祥150周年記念式典をChemistry Viewsが伝える、ワイリー・サイエンスカフェ、2011年12月20日.

3. 著書

4. その他

- 1) Chemical & Engineering News, 2011, March 7. カルシウムの新しい可能性
- 2) 化学工業日報 2011年6月15日 日光ケミカルズ 低コストの化粧品・医薬品原料製造プロセス
- 3) 日刊工業新聞 2011年7月18日 東大と日光ケミカルズ、医薬原料生産時の「水素化反応」新触媒で効率良く

- 4) 日刊工業新聞 2011年10月31日 アミド化合物、縮合剤使わず収率9割超、触媒に金・コバルト、東大が新
合成法
- 5) 化学工業日報 2011年10月31日 アミド化合物、アルコール原料に合成、東大、金・コバルト触媒開発