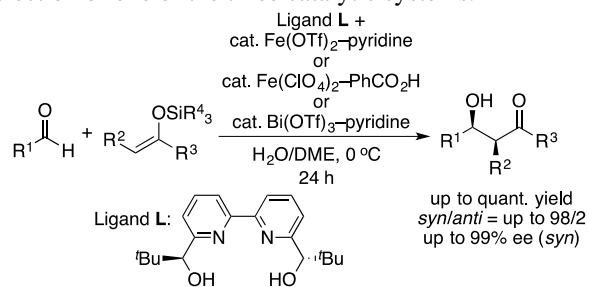


SYNTHETIC ORGANIC CHEMISTRY

Annual Research Highlights

(1) Catalytic Asymmetric Mukaiyama Aldol Reaction in Aqueous Media Using Chiral Fe and Bi Complexes

We have developed asymmetric Mukaiyama aldol reactions of silicon enolates with aldehydes catalyzed by chiral Fe^{II} and Bi^{III} complexes. Although previous reactions often required relatively harsh conditions, such as strictly anhydrous conditions, very low temperatures (−78 °C), etc., the reactions reported herein proceeded in the presence of water at 0 °C. To find appropriate chiral water-compatible Lewis acids for the Mukaiyama aldol reaction, many Lewis acids were screened in combination with chiral bipyridine **L**. Three types of chiral catalysts that consisted of a Fe^{II} or Bi^{III} metal salt, a chiral ligand **L**, and an additive have been discovered and a wide variety of substrates (silicon enolates and aldehydes) reacted to afford the desired aldol products in high yields with high diastereo- and enantioselectivities through an appropriate selection of one of the three catalytic systems.

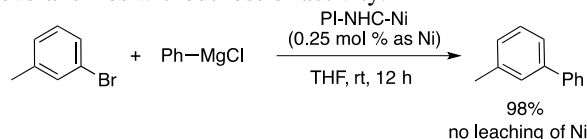


Scheme 1 Chiral Fe- or Bi-catalyzed asymmetric Mukaiyama aldol reactions in aqueous media

1.(1)-18) *Chem. Asian J.* **8**, 3051 (2013)

(2) Copolymer-Incarcerated Nickel Nanoparticles with NHC Precursors as Active Cross-Linking Agents for Corriu–Kumada–Tamao Reaction

We have developed heterogeneous polymer-incarcerated nickel nanoparticles (NPs), which catalyze cross-coupling reactions. The matrix structure of these catalysts incorporates both *N*-heterocyclic carbenes (NHCs) as ligands and Ni-NPs, thanks to a new design of cross-linking agents in polymer supports. They were successfully applied to Corriu–Kumada–Tamao reactions with a broad substrate scope including functional group tolerance, and the catalyst could be recovered and reused several times without loss of activity.

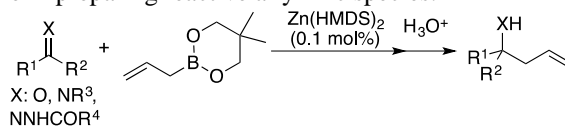


Scheme 2 Corriu-Kumada-Tamao coupling reaction using PI-Ni nanoparticles stabilized by NHC on the polymer

1.(1)-14) *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 10602 (2013)

(3) Zinc Amide-catalyzed Allylation Reactions of Carbonyl Compounds, Imines, and Hydrazones with Allylboronate

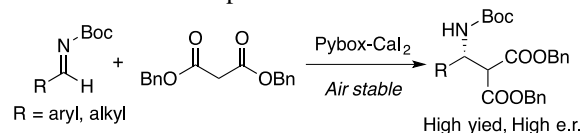
The efficient catalytic allylation of ketones, imines, and hydrazones with allylboronates using a catalytic amount of zinc amide is developed. In this reaction, the boron-to-zinc exchange process occurred smoothly to afford the corresponding allylzinc amides, and the desired allylation reactions proceeded in high efficiency (~0.1 mol%). A mechanistic study revealed that transmetalation was a rate-determining step in the catalytic cycle, and also that the amide ligand on the zinc center played a key role in preparing reactive allylzinc species.



Scheme 3 Catalytic allylation reactions using Zn(HMDS)₂ 1.(1)-8) *Adv. Synth. Catal.* **355**, 1193 (2013)

(4) Chiral Calcium Iodide for Asymmetric Mannich-type Reactions of Malonates with Imines Providing β-Aminocarbonyl Compounds

We have developed a novel chiral calcium iodide catalyst from CaI₂ and a pybox that is stable under moisture and oxygen. This catalyst was applied to catalytic asymmetric Mannich-type reactions of malonates with both *N*-Boc-protected aromatic and aliphatic imines, and resulted in moderate to high yields with high enantioselectivities. To the best of our knowledge, this is the first example of highly enantioselective metal-catalyzed asymmetric Mannich-type reactions of malonates with *N*-Boc-protected aliphatic imines. The Mannich adduct was successfully converted into the α-hydroxy-β-amino acid derivative. We have also shown the unique structure of the chiral Ca complexes with malonates.

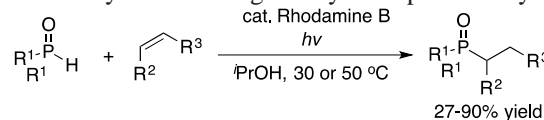


Scheme 4 Chiral CaI₂-catalyzed asymmetric Mannich-type reactions

1.(1)-6) *Chem. Asian J.* **8**, 872 (2013)

(5) Hydrophosphinylation of unactivated alkenes with secondary phosphine oxides under visible-light photocatalysis

A visible light induced hydrophosphinylation of unactivated alkenes with diaryl phosphine oxides was found to occur with good yields and under mild reaction conditions in the presence of an inexpensive and commercially available organic dye as a photocatalyst.



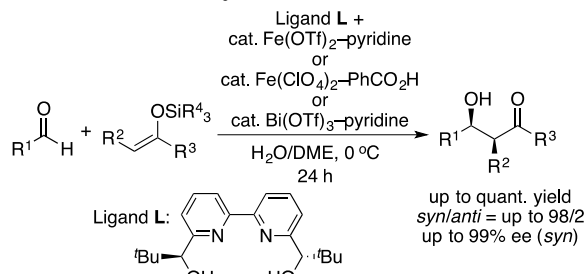
Scheme 4 Hydrophosphinylation of alkenes under visible-light photocatalysis

1.(1)-11) *Green Chem.* **15**, 1844 (2013)

研究ハイライト

(1) 鉄およびビスマス触媒を用いる不斉向山アルドール反応の開発

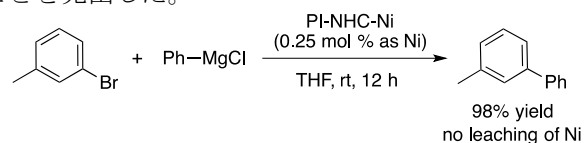
向山アルドール反応は、アルドール反応における種々の問題を解決した 40 年以上の歴史を持つ非常に有用な立体選択的アルドール反応である。今回筆者らは、環境調和を指向した触媒的不斉向山アルドール反応の開発を行い、鉄またはビスマスを触媒中心とする不斉金属錯体に対して適切な有機酸または有機塩基を添加剤として組み合わせた三種類の触媒系を用いることにより、様々なアルデヒドに対する水系溶媒中での高立体選択的不斉向山アルドール反応を実現した。従来の高立体選択的不斉向山アルドール反応では、高立体選択性を実現するために極低温下厳密な無水条件が必要であったが、本系はそれらが全く不要なため、最も理想的な高立体選択的不斉向山アルドール反応であるといえる。



式 1 キラル鉄(II)またはビスマス(III)触媒を用いる水系溶媒中での高立体選択的不斉向山アルドール反応
1.(1)-18) *Chem. Asian J.* **8**, 3051 (2013)

(2) カルベン配位子を有する高分子カルセランド型ニッケルナノ粒子触媒の開発

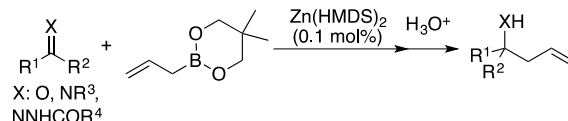
高分子固定化金属触媒の開発は、用いる金属の回収・再使用が可能になるため、環境調和型有機合成を実現する上で重要である。一方で、金属ナノ粒子触媒は、近年注目されている様々な触媒活性を示す金属種であり、その形状の高度な制御および有機合成への応用が期待されている。今回筆者らは、カルベン配位子を架橋部位として有する高分子化合物にニッケルナノ粒子を担持することにより、高活性を示す高分子固定化ニッケル触媒を構築することができた。このニッケル触媒を用いる Corriu–Kumada–Tamao 反応は、高収率、広い基質一般性および広い官能基適用性を示し、かつ用いたニッケル触媒の回収・再使用も可能であることを見出した。



式 2 カルベン配位子を有する高分子担持型ニッケルナノ粒子触媒による Corriu–Kumada–Tamao 反応
1.(1)-14) *J. Am. Chem. Soc.* **135**, 10602 (2013)

(3) 亜鉛アミドを用いる触媒的アリル化反応の開発

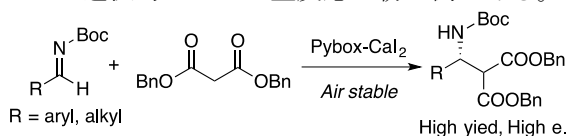
炭素求電子剤に対する触媒的アリル化反応は、汎用される有用な分子骨格構築反応である。筆者らは、ケトンやその類縁体に対するアリルホウ酸エステルを用いるアリル化反応が、触媒量の亜鉛アミドを用いることにより高効率的に進行することを見いだした。本反応は 0.1 mol% の触媒量でも高い収率を持って進行した。この反応は亜鉛アミドとアリルホウ酸エステルとのスムーズな金属交換が鍵であり、亜鉛アミドがルイス酸-ルイス塩基触媒として機能している。



式 3 亜鉛アミドを用いる触媒的アリル化反応
1.(1)-8) *Adv. Synth. Catal.* **355**, 1193 (2013)

(4) キラルヨウ化カルシウム錯体を用いる触媒的不斉 Mannich 型反応の開発

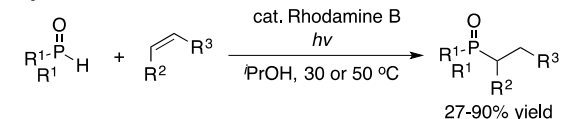
カルシウムは地球上に豊富に存在する元素であり、その触媒としての活用が有機合成において期待されている。今回筆者らは、ヨウ化カルシウムを用いる空气中で安定な不斉カルシウム触媒を開発した。本触媒を用いることにより、N-Boc イミンとマロン酸エステルとの Mannich 型反応が、高立体選択性をもって進行することを明らかにした。この反応では脂肪族アルデヒド由来のイミンに対する反応も高い収率および立体選択性をもって進行した。本例は、脂肪族アルデヒド由来の N-Boc イミンとマロン酸エステルとの高エナンチオ選択的 Mannich 型反応の初の例である。



式 4 キラルヨウ化カルシウム触媒を用いる不斉 Mannich 型反応
1.(1)-6) *Chem. Asian J.* **8**, 872 (2013)

(4) 光触媒を用いるアルケンのヒドロホスフィニル化反応の開発

アルケンのヒドロホスフィニル化反応は炭素骨格にリン原子を導入する有用な反応の一つである。今回筆者らは、可視光照射下、光触媒による二級ホスフィンオキサイドの活性化に着目し、アルケンへの触媒的ヒドロホスフィニル化反応を開発した。この反応は穏和な条件下で効率的に進行し、目的物を良好な収率で与えた。



式 5 光触媒によるヒドロホスフィニル化反応
1.(1)-11) *Green Chem.* **15**, 1844 (2013)

1. 原著論文

(1) Refereed Journals

- 1) Selective Imine Formation from Alcohols and Amines Catalyzed by Polymer Incarcerated Gold/Palladium Alloy Nanoparticles with Molecular Oxygen as Oxidant, J.-F. Soulé, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **49**, 355-357 (2013).
- 2) Recovery of Acetic Acid from Dilute Aqueous Solutions Using Catalytic Dehydrative Esterification with Ethanol, D. Yagyū, T. Ohishi, T. Igarashi, Y. Okumura, T. Nakajo, Y. Mori, S. Kobayashi, *Chemosphere*, **91**, 61-67 (2013).
- 3) Antimony/N-Hydroxyphthalimide as a Catalyst System for Cross-Dehydrogenative Coupling Reactions under Aerobic Conditions, A. Tanoue, W.-J. Yoo, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **355**, 269-273 (2013).
- 4) Polymer-Incarcerated Metals: Highly Reactive, Recoverable, and Multifunctional Nanocluster Catalysts for Organic Synthesis, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Aldrichimica Acta*, **46**, 3-19 (2013).
- 5) The New World of Organic Reactions in Water, S. Kobayashi, *Pure Appl. Chem.*, **85**, 1089-1101 (2013).
- 6) Chiral Calcium Iodide for Asymmetric Mannich-type Reactions of Malonates with Imines Providing β -Aminocarbonyl Compounds, T. Tsubogo, S. Shimizu, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **8**, 872-876 (2013).
- 7) Organosuperbase-catalyzed Direct-type Michael Addition Reactions of Sulfonylimidates as Ester Surrogates, K. Masuda, J. Nakano, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Asian J. Org. Chem.*, **2**, 303-306 (2013).
- 8) Catalytic Use of Zinc Amide for Transmetalation with Allylboronates: General and Efficient Catalytic Allylation of Carbonyl Compounds, Imines, and Hydrazones, Y. Cui, W. Li, T. Sato, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **355**, 1193-1205 (2013).
- 9) Allylation Reactions of Aldehydes with Allylboronates in Aqueous Media: Unique Reactivity and Selectivity Observed Only in the Presence of Water, S. Kobayashi, T. Endo, T. Yoshino, U. Schneider, M. Ueno, *Chem. Asian J.*, **8**, 2033-2044 (2013).
- 10) Revised Stereochemistry of Ceramide-Trafficking Inhibitor HPA-12 by X-ray Crystallography Analysis, M. Ueno, Y.-Y. Huang, A. Yamano, S. Kobayashi, *Org. Lett.*, **15**, 2869-2871 (2013).
- 11) Hydrophosphinylation of unactivated alkenes with secondary phosphine oxides under visible-light photocatalysis, W.-J. Yoo, S. Kobayashi, *Green Chemistry*, **15**, 1844-1848 (2013).
- 12) Synthesis of Glutamic Acid and Highly Functionalized Pyrrolidine Derivatives by Utilizing Tunable Calcium Catalysts for Chemoselective Asymmetric 1,4-Addition and [3+2] Cycloaddition Reactions, M. Hutka, T. Tsubogo, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **355**, 1561-1569 (2013).
- 13) Metal Amides as the Simplest Acid/Base Catalysts for Stereoselective Carbon–Carbon Bond-Forming Reactions, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Chem. Eur. J.*, **19**, 9420-9427 (2013).

- 14) Copolymer-Incarcerated Nickel Nanoparticles with N-Heterocycle Carbene Precursors as Active Cross-linking Agents for Corriu–Kumada–Tamao Reaction, J.-F. Soulé, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 10602-10605 (2013).
- 15) Heterogeneous and Homogeneous Chiral Cu(II) Catalysis in Water: Enantioselective Boron Conjugate Additions to Dienones and Dienoesters, T. Kitanosono, P. Xu, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **49**, 8184-8186 (2013).
- 16) Direct Amidation from Alcohols and Amines through a Tandem Oxidation Process Catalyzed by Heterogeneous Polymer Incarcerated Gold Nanoparticles under Aerobic Conditions, J.-F. Soulé, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **8**, 2614-2626 (2013).
- 17) A Heterogeneous Layered Bifunctional Catalyst for the Integration of Aerobic Oxidation and Asymmetric C–C Bond Formation, H. Miyamura, G. C. Y. Choo, T. Yasukawa, W.-J. Yoo, S. Kobayashi, *Chem. Commun.*, **49**, 9917-9919 (2013).
- 18) Iron- and Bismuth-Catalyzed Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions in Aqueous Media, T. Kitanosono, T. Ollevier, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **8**, 3051-3062 (2013).
- 19) Mukaiyama Aldol Reactions in Aqueous Media, T. Kitanosono, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **355**, 3095-3118, (2013).
- 20) Asymmetric Boron Conjugate Additions to Enones in Water Catalyzed by Copper(0), T. Kitanosono, S. Kobayashi, *Asian J. Org. Chem.*, **2**, 961-966, (2013).
- 21) Chiral Ca-, Sr-, and Ba-Catalyzed Asymmetric Direct-Type Aldol, Michael, Mannich, and Related Reactions, T. Tsubogo, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *Top. Organomet. Chem.*, **45**, 243-270 (2013).

2. 総説・解説

- 1) Asymmetric Protonation of Carbanions and Polar Double Bonds: Application to Total Syntheses, T. Poisson, S. Kobayashi, in *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*, ed. by Vasyly Andrusko, Natalia Andrusko, John Wiley & Sons, Chapter 31 (2013).
- 2) Asymmetric Carbon-Carbon Bond Formation under Continuous Flow Conditions with Chiral Heterogeneous Catalysts, T. Tsubogo, T. Ishiwata, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 6590-6604 (2013).
- 3) Simple Organic Molecules as Catalysts for Enantioselective Synthesis of Amines and Alcohols, Y. Cui, S. Kobayashi, *ChemCatChem*, **5**, 2805-2808 (2013).
- 4) 高分子内包型多元金属ナノ粒子触媒による酸素酸化反応と化成品合成、宮村 浩之、小林 修、触媒、Vol.55 No.4 2013
- 5) グリーン・サステイナブル ケミストリーを指向した革新的かつ実用的な触媒の開発、小林 修、森 雄一朗、ファインケミカル、**43** (4), pp. 27-36 (2014).

- 6) グリーン・サステイナブル ケミストリーを指向した革新的かつ実用的な触媒の開発、小林 修、GSCN New Letter, No. 48 (2013).

4. その他

- 1) 日刊工業新聞 2013年7月15日「ニッケルナノ粒子 触媒に 東大、固定化に成功」