

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2017～2021

課題番号：17H06448

研究課題名(和文) 強塩基ハイブリッド触媒系の開発及び高立体選択的分子骨格構築反応への展開

研究課題名(英文) Development of Strong Bronsted Base Hybrid Catalyst Systems for Stereoselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions

研究代表者

山下 恭弘 (Yamashita, Yasuhiro)

東京大学・大学院理学系研究科(理学部)・准教授

研究者番号：90334341

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 42,300,000円

研究成果の概要(和文)：強塩基触媒と金属触媒や有機触媒からなるハイブリッド触媒系を開発し、入手容易であるが反応性に乏しい原料を用いる触媒的反応の開発および高立体選択的反応への展開を行った。キラル強塩基ハイブリッド触媒系を開発し、低酸性化合物であるプロピオンアミドを用いる触媒的不斉Mannich反応や、トルエン等のアルキルアレンやプロピレンのイミンに対する触媒的不斉付加反応を実現した。塩基触媒と有機光触媒とのハイブリッド触媒系を構築することにより、塩基触媒のみでは反応しないスチレン類とマロン酸エステルとの反応を開発した。固体塩基触媒としてK/ -Al2O3を開発しプロピオンアミドの触媒的1,4付加反応を実現した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

構造が単純で入手容易な原料を用いて、医薬品等の高付加価値な有機分子を短工程で合成するための方法論の開発は、合成過程で生じる廃棄物の低減化や省エネルギー化につながるため、社会的意義の大きい環境調和型有機合成を実現する上で最も期待されている研究の一つである。本研究では、医薬品合成中間体として有用な化合物を、安価で入手容易であるが反応性に乏しい原料から直接触媒反応により立体選択的に合成することに成功した。これらの触媒反応は、従来の手法では実現が困難であり、その実現は学術的意義が大きいと言える。

研究成果の概要(英文)：We have developed a hybrid catalyst system consisting of a strong base catalyst and a metal or organo catalyst, and applied for catalytic stereoselective reactions using a raw material that is easily available but has poor reactivity. Catalytic asymmetric Mannich reactions using a propionamide, which is a weakly acidic compound, and catalytic asymmetric addition reactions of alkylarenes, such as toluene, and propylene with imines were realized by using chiral strong base hybrid catalyst systems. By constructing a hybrid catalyst system of a base catalyst and an organo photocatalyst, we developed catalytic reactions between styrenes and malonic acid esters, which do not react using the base catalyst alone. We have also developed K/ -Al2O3 as a strong solid base catalyst and realized catalytic 1,4-addition reactions of a propionamide in a flow reaction system.

研究分野：有機合成化学

キーワード：強塩基 触媒 不斉合成 ハイブリッド 固相塩基

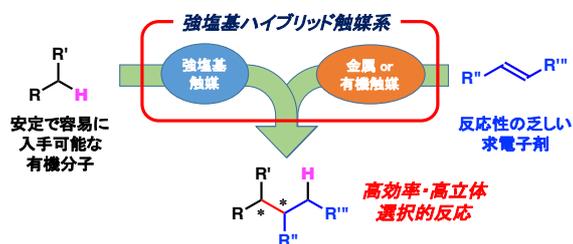
1. 研究開始当初の背景

構造が単純で入手容易な原料を用いて、人類の福祉に重要な医薬品等の高付加価値な有機分子を短工程で合成するための方法論の開発は、合成過程で生じる廃棄物の低減化や省エネルギー化につながるため、環境調和型有機合成を実現する上で最も期待されている研究の一つである。塩基触媒を用いた反応系中での触媒量のカルバニオンやその等価体生成を経る求電子剤への付加反応、すなわち触媒的カルバニオン反応は、穏和な条件で進行することや反応の評価の指標で重要な原子効率が極めて高いことが大きな特徴であり(理論上 100%)、古典的ではあるが信頼性の高い確実な分子骨格構築反応として認識されている。その一方で、触媒的カルバニオン反応での未解決な問題として、既存の触媒的反応では使用できない酸性度のより低い水素原子 ($pK_a > 30$ in DMSO) を有する低酸性化合物(低酸性求核剤前駆体)を反応原料として積極的に用いる研究が非常に遅れていることが挙げられる。この様な原料を用いる場合、反応の進行に高温条件や大過剰の反応剤が必要であることが多く、原子効率の観点からも理想的とはいえず難しかった。特に、構造が単純で入手容易な有機分子は低酸性である場合が多く、これらを高立体選択的カルバニオン反応に展開することは、高付加価値な有機分子を高効率に合成するための重要な研究課題である。

我々はこの問題に対して、強い塩基性をもつ反応中間体(生成物塩基, product base)が触媒サイクル中で生成するように反応を設計することにより、強塩基を触媒的に用いる低酸性化合物のカルバニオン反応を達成できることを示している(*Chem. Eur. J.* 2018, 24, 10)。しかしながら、この方法論の大きな問題として、用いることのできる求電子剤の構造に制約があり、適用できる反応が限られてしまうことや、エナンチオ選択性等の立体選択性の制御が困難であることが挙げられる。これらの問題は、この方法論を大きく発展させる上で大きな障害となっており、この課題を解決することにより、有機合成化学の新たな方法論の開発につながると考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、触媒的カルバニオン反応の新展開を目指して、強塩基触媒を金属錯体触媒や有機触媒等の他触媒、または反応系内で生じる新たな化学種等と組み合わせたハイブリッド触媒系を構築し、安定で入手が容易な有機分子と反応性の乏しい求電子剤との反応を高度な立体制御を行いつつ達成する方法の開発を目指す。それによって、それらを用いる効率的有機分子骨格構築反応の開拓を行う。



3. 研究の方法

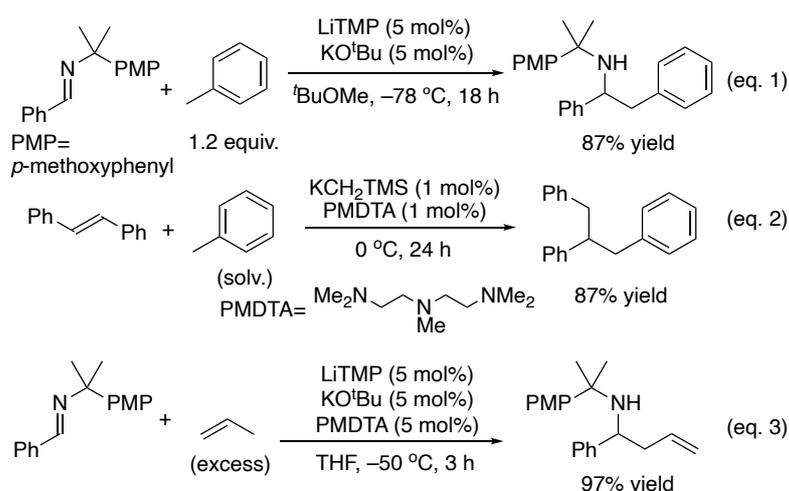
本研究の遂行するために、以下の3つの項目において検討を行った。(1) 強塩基触媒と金属錯体触媒のハイブリッド触媒系の創出および触媒的不斉合成反応への適用、では、アルカリ金属強塩基触媒と、触媒として機能しうる金属錯体との共存を実現し、それぞれの機能を重奏的に発現する触媒系を構築する。さらに不斉金属錯体を用いることでエナンチオ選択的反応に

展開する。(2) 強塩基触媒と有機触媒のハイブリッド触媒系の創出および触媒的不斉合成反応への適用、では、有機触媒の様々な機能を活用し、アルカリ金属強塩基触媒との重奏効果により反応の高度制御を行う。(3) 固相強塩基触媒の開発および他触媒とのハイブリッド触媒系の構築、では、アルカリ金属強塩基触媒を固相担体上に担持し、これと液相中または固相上の他触媒とのハイブリッド触媒系を開発する。これらの研究を推進することにより、本研究の目的達成を目指した。

4. 研究成果

(1) 強塩基触媒と金属錯体触媒のハイブリッド触媒系の創製および触媒的不斉合成反応への適用

本項目では、特に安定で入手容易であるが低酸性である原料を直接用いる触媒的カルバニオン反応開発を行い、不斉合成反応への展開を行なった。トルエンやキシレン等のアルキルアレンは、有機合成反応において溶媒として用いられる程安定な物質であり、安価で大量に入手容易な化合物で



ある。また、分子骨格への芳香環導入のための理想的な原料の一つであるため、その効率的利用が期待されている。しかし、その一方でそのベンジル位の水素原子が非常に低酸性であるために、高原子効率を実現できる塩基触媒反応の原料として使用することは困難であった(トルエン等のアルキルアレンのベンジル位水素原子の pK_a 値=>40 in DMSO)。ここで、これまでの筆者らの戦略に基づき、反応中間体に強塩基性を発現させることのできる求電子剤として、窒素原子上にアルキル基を有するイミンを用いることにより、触媒量のカリウム *tert*-ブトキシド (KO^tBu) とリチウム 2,2,6,6-テトラメチルピペリジド(LiTMP)からなる複合超強塩基触媒存在下、トルエン等のアルキルアレンがイミンに対して効率的に付加反応を起こすことを明らかにした(eq. 1, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6896)。また、同様の求電子剤として置換アルケンも使用できることを明らかにした (eq. 2, *Synthesis* **2019**, *51*, 240)。これらの反応は、従来化学量論量のカルバニオン種やラジカル種の使用、または高価な遷移金属触媒による C-H 活性化反応が必要であるため、安価なアルカリ金属種を触媒的に使用して実現できたことは特筆すべきことであると言える。さらに、アルキルアレンと同様に低酸性であるため、触媒的カルバニオン反応の原料として使用することが困難であった常温で気体状のアルケンであるプロペンや 1-ヘキセン等の単純アルケン(反応点の水素原子の pK_a 値=>40 in DMSO)が同様の複合超強塩基触媒によって活性化され、イミンに対する触媒的アリル化反応が高収率で進行することも見いだした(*Chem. Commun.* **2022**, *58*, 2866)。従来の触媒的アリル化反応では、触媒の他、アリルホウ素やアリル錫、アリルケイ素等の事前活性化されたアリル反応剤を用いており、原子効率の観点から改善の余地が大きかった。この反応では、事前活性化していない単純アルケンを用いることができることから、理想的

なイミンのアリル化反応であると言える。

さらに、これらの反応のエナンチオ選択的反応への展開を行った。種々検討の結果、不斉配位子としてこれまでカリウム

ム塩基に対してほとんど使用されてこなかったキラルアミンを用いることにより、高エナンチオ選択的な反応へ展開できることを見いだした。この新たな不斉触媒系では、アルキルカリウムとキラルアミンからなる触媒に対して、別の金属強塩基

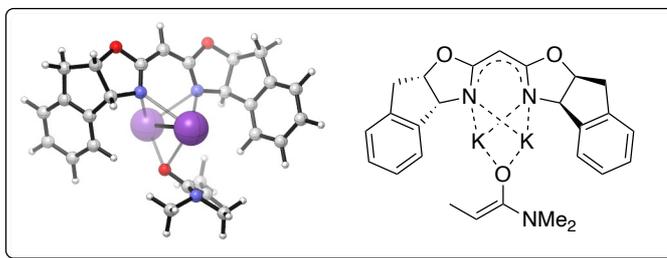
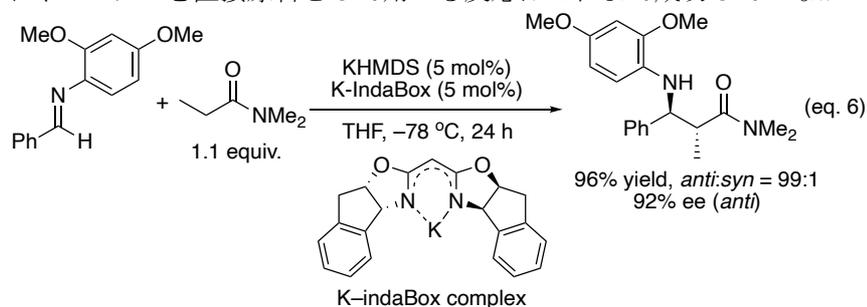
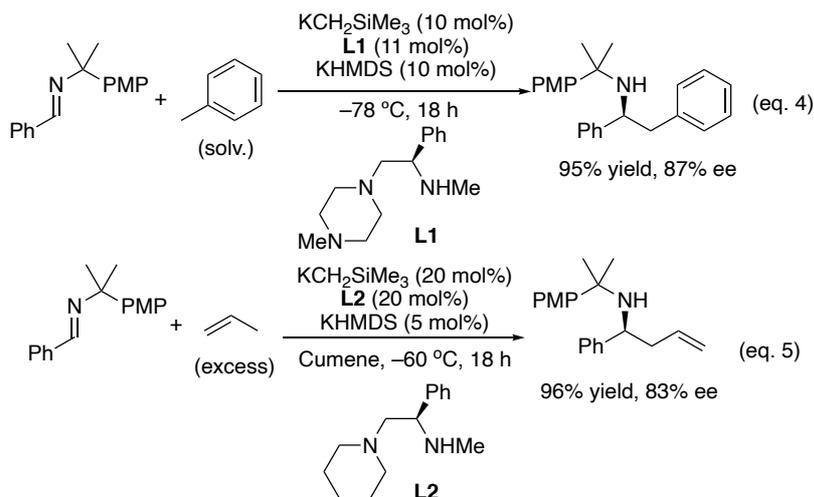
触媒であるカリウムテトラメチルジシラジド ($\text{KN}(\text{SiMe}_3)_2$, KHMDs) をハイブリッドすることによって、エナンチオ選択性が大きく向上することを明らかにした (eq. 4, *Commun. Chem.* **2021**, *4*, 36)。また、同様にプロペンを用いるイミンへのアリル化反応も、エナンチオ選択的な反応に展開可能であることも示した (eq. 5, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 2866)。

一方で、容易に入手可能な低酸性カルボニル化合物であるプロピオンアミド(反応点の水素原子の $\text{p}K_a$ 値 = ~ 35 in DMSO)とイミンとの直接的触媒的不斉 Mannich 反応の開発を行った。不斉 Mannich 反応は光学活性 β -アミノカルボニル化合物を合成する有用な手法の一つであり、これまでに多くのカルボニル化合物を求核剤前駆体として用いる反応が開発されているが、活性化されていない単純なアミドやエステルを直接原料として用いる反応はこれまで成功していなかった。

アミドやエステルを用いた Mannich 反応は β -アミノ酸誘導体を酸化還元プロセスを経ることなく合成できるため、合成的な価値が高い。

これまでに筆者らは、窒素原子上に芳香族基を持つイミンを用いることで、強塩基触媒存在下、単

純なアミドやエステルが円滑に反応することを見いだしている。ここで、種々の不斉触媒系の検討を行ったところ、 KHMDs とキラルビスオキサゾリン-カリウム金属錯体からなるハイブリッド触媒系を見だし、目的の反応が高エナンチオ選択的に進行することを明らかにした(eq. 6, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 5598)。この反応では、キラルビスオキサゾリンのカリウム塩が不斉配位子として機能しており、従来のキラルクラウンエーテル等のキラル Lewis 塩基を用いる手法とは異なる新たなカリウム強塩基の不斉修飾法であると言える。本反応の活性種であるキラルビスオキサゾリンのカリウム塩とカリウムエノラートの錯体の構造解明について NMR 実験や

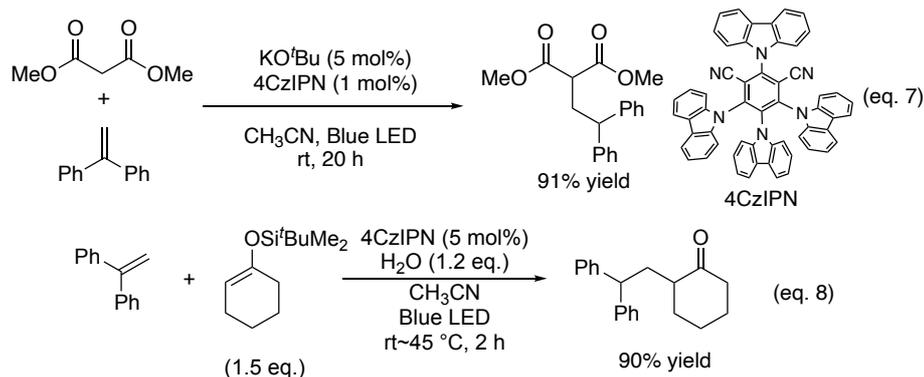


計算化学による検討を行い、キラルビスオキサゾリンアニオンの二つの窒素原子に対して二つのカリウムイオンが等価な距離で存在する錯体が最安定構造であることが示唆された。

(2) 強塩基触媒と有機触媒のハイブリッド触媒系の創出および触媒的不斉合成反応への適用

本項目では、反応性の低い求電子剤を用いる塩基触媒反応の実現を指向して、強塩基触媒と有機光触媒をハイブリッドすることによる反応の検討を行った。1,1-ジフェニルエチレンやスチレン誘導体等のアルケンへのマロン酸エステルの付加反応は、それらアルケンの求電子性が低いために通常の塩基触媒では反応は進行しない。ここで、カルバゾール基を4つ有するベンゼン誘導体を有機光触媒として用いることにより、本反応が触媒的に進行することを明らかにした (eq. 7, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 10546)。この反応では、塩基触媒によって生じる触媒量のマロン酸エステルのエノラート

が光触媒によって一電子酸化を受けてラジカル種に変化し、これがアルケンと反応することにより目的の反応が進行している。

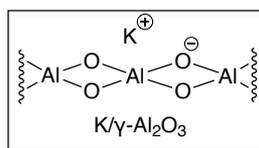
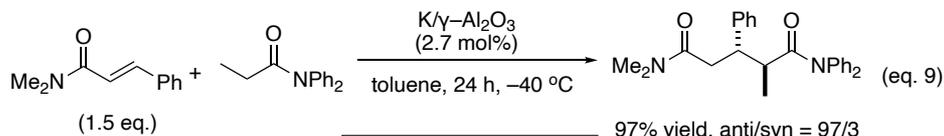


また、本手法をケトンを用いる反応へと展開することを志向して、ケトンの安定エノラートであるシリルエノールエーテルと低求電子性アルケンとの反応を行い、目的とする反応が有機光触媒共存下円滑に進行することを見いだした (eq. 8, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5693)。さらに、ケトンを直接原料として用いる反応において、塩基触媒と光触媒ハイブリッド系を検討し、目的の反応が触媒的に進行することを見いだしている。このような低反応活性種の活性種変換を経る反応は、低求電子性化合物と、酸性度の高い求核剤前駆体由来の低求核性カルバニオン種との反応を実現するための新たな手法になると言える。現在、これらの反応を立体選択的反応へ展開すべく検討を行っている。

(3) 固相強塩基触媒の開発および他触媒とのハイブリッド触媒系の構築

本項目では、低酸性化合物を用いた塩基触媒反応を実現する強塩基性固相触媒の開発検討を行った。種々検討の結果、アルミナに金属カリウムを添加した固体触媒が有効な強塩基性を発現

できることを見だし、低酸性カルボニル化合物である *N,N*-ジフェニルプロピオン



アミドの触媒的 1,4-付加反応が高収率で進行することを明らかにした (eq. 9, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3807)。この触媒は連続フロー条件下でも目的の反応を促進することができた。一方で、固定化キラル強塩基触媒系の構築に向けて、高分子に固定化したキラルビスオキサゾリンの開発を行い、アミドの触媒的不斉 Mannich 反応において有効に機能することを現在までに見いだしている。現在、これらの複合触媒系構築に向けた検討を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計15件（うち査読付論文 15件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ba? Sebastian, Yamashita Yasuhiro, Kobayashi Shu	4. 巻 10
2. 論文標題 Development of Br?nsted Base?Photocatalyst Hybrid Systems for Highly Efficient C?C Bond Formation Reactions of Malonates with Styrenes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 10546 ~ 10550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.0c02716	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yamashita Yasuhiro, Kobayashi Shu	4. 巻 32
2. 論文標題 New Dimensions of Br?nsted Base Catalyzed Carbon?Carbon Bond-Forming Reactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 14 ~ 22
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1707202	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yue Caizhen, Yamashita Yasuhiro, Kobayashi Shu	4. 巻 23
2. 論文標題 Highly enantioselective immobilized prolinamide-catalyzed aldol reactions in continuous-flow systems: effect of water on the catalyst lifetime and application in the synthesis of a chiral fepentadiol analogue	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Green Chemistry	6. 最初と最後の頁 1989 ~ 1994
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0GC04202A	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hirata Tsubasa, Sato Io, Yamashita Yasuhiro, Kobayashi Shu	4. 巻 4
2. 論文標題 Asymmetric C(sp ³)-H functionalization of unactivated alkylarenes such as toluene enabled by chiral Br?nsted base catalysts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications Chemistry	6. 最初と最後の頁 36-36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42004-021-00459-5	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Borah Parijat, Yamashita Yasuhiro, Kobayashi Shu	4. 巻 361
2. 論文標題 Solid Superbase Catalyzed Stereoselective 1,4 Addition Reactions of Simple Amides in Batch and Continuous Flow Systems	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 3807 ~ 3812
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201900364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Yasuhiro, Igarashi Ryo, Suzuki Hirotsugu, Kobayashi Shu	4. 巻 16
2. 論文標題 Catalytic alkylation reactions of weakly acidic carbonyl and related compounds using alkenes as electrophiles	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 5969 ~ 5972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8ob00941d	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sato Io, Yamashita Yasuhiro, Kobayashi Shu	4. 巻 51
2. 論文標題 Alkylpotassium-Catalyzed Benzylic C-H Alkylation of Alkylarenes with Alkenes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 240 ~ 250
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1610378	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Yasuhiro, Minami Kodai, Kobayashi Shu	4. 巻 47
2. 論文標題 Catalytic Addition Reactions of Alkylazaarenes to Vinylsilanes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 690 ~ 692
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.180132	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Yasuhiro, Suzuki Hirotsugu, Sato Io, Hirata Tsubasa, Kobayashi Shu	4. 巻 57
2. 論文標題 Catalytic Direct-Type Addition Reactions of Alkylarenes with Imines and Alkenes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 6896 ~ 6900
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201711291	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Yasuhiro, Kobayashi Shu	4. 巻 24
2. 論文標題 Catalytic Carbon-Carbon Bond-Forming Reactions of Weakly Acidic Carbon Pronucleophiles Using Strong Brønsted Bases as Catalysts	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 10 ~ 17
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.201703404	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hirata Tsubasa, Ogasawara Yoshihiro, Yamashita Yasuhiro, Kobayashi Shu	4. 巻 23
2. 論文標題 -Alkylation of Ketones with Alkenes Enabled by Photoinduced Activation of Silyl Enol Ethers in the Presence of a Small Amount of Water	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5693 ~ 5697
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c01824	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Yasuhiro, Noguchi Aika, Fushimi Seiya, Hatanaka Miho, Kobayashi Shu	4. 巻 143
2. 論文標題 Chiral Metal Salts as Ligands for Catalytic Asymmetric Mannich Reactions with Simple Amides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 5598 ~ 5604
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c13317	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Chassillan Louis, Yamashita Yasuhiro, Yoo Woo-Jin, Toffano Martial, Guillot Regis, Kobayashi Shu, Vo-Thanh Giang	4. 巻 19
2. 論文標題 Enantioselective hydrophosphonylation of α -Boc imines using chiral guanidine-thiourea catalysts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 10560 ~ 10564
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1ob01953h	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Yasuhiro	4. 巻 58
2. 論文標題 Development of chiral potassium strong Brønsted base catalysts for enantioselective carbon-carbon bond-forming reactions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 1078 ~ 1088
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cc06328f	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamashita Yasuhiro, Sato Io, Fukuyama Ryota, Kobayashi Shu	4. 巻 58
2. 論文標題 Brønsted base-catalyzed imino-ene-type allylation reactions of simple alkenes as unactivated allyl compounds	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 2866 ~ 2869
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cc06983g	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計37件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Hyemin Cho, Yasuhiro Yamashita, Shu Kobayashi
2. 発表標題 Development of Addition Reactions of Alkylazaarenes with Imines Using Strong Base Catalyst Systems
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伏見星哉、木村友哉、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 キラル強塩基触媒による酢酸エステルの不斉Mannich反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村友哉、野口愛加、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 高分子固定化キラル強塩基触媒系を用いる 不斉 Mannich 反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 平田翼、小笠原由紘、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 エノールシリルエーテルを活用する アルケンによるケトン 位のアルキル化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小笠原由紘、平田翼、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 光酸化還元触媒を用いた エノールシリルエーテルとアルケンとの反応の展開
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山下恭弘、Caizhen Yue、小林 修
2. 発表標題 高分子固定化プロリンアミドを用いた トリフルオロアセトフェノン類とケトンとの 連続フロー不斉アルドール反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yamashita, Y.; Kobayashi, S.
2. 発表標題 Development of Catalytic Carbon-Carbon Bond Forming Reactions of Unactivated Alkylarenes Using Alkaline Metal Catalysts
3. 学会等名 OMCOS 20 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamashita, Y.
2. 発表標題 Development of Catalytic Carbon-Carbon Bond Forming Reactions of Weakly Acidic Compounds Using Alkaline Metal Base Catalysts
3. 学会等名 The 1st International Symposium on Hybrid Catalysis for Enabling Molecular Synthesis in Demand "Development of Catalytic Carbon-Carbon Bond Forming Reactions of Weakly Acidic Compounds U (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yue, C.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S.
2. 発表標題 Immobilization of Chiral Secondary Amine Catalysts and Its Application in Continuous-Flow Reactions
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ko, J.-H.; Hirata, T.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S.
2. 発表標題 Development of Polymer-Immobilized Chiral Macrocyclic Crown Ethers and Application to Strong Base-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition Reactions
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Cho, H.; Noguchi, A.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S.
2. 発表標題 Development of Asymmetric Addition Reactions of Alklyzaarenes with Imines Using Chiral Metal Salt-Strong Base Hybrid Catalyst Systems
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野口愛加、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 キラル金属塩・強塩基ハイブリッド触媒系を用いる不斉Mannich型反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hirata, T.; Sato, I.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S.
2. 発表標題 Development of Catalytic Asymmetric Addition Reactions of Unactivated Alkylarenes with Imines Enabled by Chiral Potassium Bases
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山下恭弘、小林修
2. 発表標題 キラルアルカリ金属塩を不斉触媒源として用いる低酸性化合物の不斉Mannich型反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 平田翼、佐藤維央、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 強塩基触媒によるアルキルアレーンのイミンに対する高立体選択的付加反応の開発
3. 学会等名 第116回有機合成シンポジウム2019年【秋】
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下恭弘、小林修
2. 発表標題 キラルアルカリ金属強塩基触媒の開発および低酸性化合物の触媒的不斉付加反応への展開
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤維央、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 強塩基触媒を用いるアルキルアレーンの -置換ビニルシランに対する付加反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 福山遼大、佐藤維央、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 単純アルケンを原料として用いる直接的触媒的炭素-炭素結合形成反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平田翼、佐藤維央、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 キラル強塩基触媒によるアルキルアレーンのイミンに対する不斉付加反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野口愛加、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 単純アミドを用いる直接的触媒的不斉Mannich型反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伏見星哉、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 単純エステルを用いる直接的触媒的不斉Mannich型反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Sebastian Bas、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 Development of Strong Base-Photocatalyst Hybrid Systems for Catalytic Carbon-carbon Bond Forming Reactions
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 山下恭弘
2. 発表標題 典型金属触媒を用いる低酸性炭素 水素結合の直接的変換反応の開発
3. 学会等名 有機合成化学ミニシンポジウム千葉（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhiro Yamashita, Shu Kobayashi
2. 発表標題 New Dimension of Bronsted Base-catalyzed Addition Reactions of Weakly Acidic Carbon Pronucleophiles
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 福山遼大、佐藤維央、山下恭弘、小林 修
2. 発表標題 プロピレンを用いた イミンの直接的触媒的アリル化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 平田翼、佐藤維央、鈴木弘嗣、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 強塩基触媒による アルキルアレーンのイミンに対する 立体選択的付加反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 五十嵐諒、鈴木弘嗣、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 強塩基触媒を用いる低酸性化合物の炭素-炭素/炭素-窒素二重結合への付加反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Io Sato, Yasuhiro Yamashita, Shu Kobayashi
2. 発表標題 Strong Base-catalyzed C-C Bond Formation of Alkylarenes with Olefins
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Parijat Borah, Yasuhiro Yamashita, Shu Kobayashi
2. 発表標題 Stereoselective Direct-Type 1,4-Addition Reactions of Simple Amides and Esters Using Solid Superbase
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山下恭弘
2. 発表標題 Bronsted塩基触媒系を活用する効率的炭素-炭素結合生成反応の開発
3. 学会等名 新学術領域研究「ハイブリッド触媒」 第一回公開シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yasuhiro Yamashita, Shu Kobayashi
2. 発表標題 Development of Chiral Potassium Strong Base Catalysts for Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions
3. 学会等名 Pacifichem 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木村友哉、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 高分子固定化キラル強塩基触媒系の最適化
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Damir Medunjanin, Tsubasa Hirata, Yasuhiro Yamashita, Shu Kobayashi
2. 発表標題 Development of Chiral Strong Bronsted Base Catalyst Systems for Asymmetric Addition Reactions of Various Alkylarenes with Imines
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Seiya Fushimi, Tomoya Kimura, Yasuhiro Yamashita, Shu Kobayashi
2. 発表標題 Development of Catalytic Enantioselective Mannich Reactions of Esters and Effective Transformations of the Mannich Adducts toward Asymmetric Synthesis of α -Lactams
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小笠原由紘、平田翼、山下恭弘、小林修
2. 発表標題 ケテンシリルアセタールの酸化的活性化によるアルケンを用いたエステルでの α -アルキル化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Tsubasa Hirata, Yoshihiro Ogasawara, Yasuhiro Yamashita, Shu Kobayashi
2. 発表標題 Development of Addition Reactions of Ketones with Alkenes through Photo-Induced Activation of Their Enolates
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuhiro Yamashita, Louis Chassillan, Woo-Jin Yoo, Martial Toffano, Regis Guillot, Shu Kobayashi, Giang Vo-Thanh
2. 発表標題 剛直な骨格をもつキラルグアニジン-チオウレア触媒を用いるイミンへのヒドロホスホニル化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------