

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 13 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(S)

研究期間：2009～2013

課題番号：21225002

研究課題名(和文)水を溶媒として活用する新しい有機化学ワールドの構築

研究課題名(英文)The New World of Organic Chemistry Using Water as a Solvent

研究代表者

小林 修 (Kobayashi, Shu)

東京大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：50195781

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 168,400,000円、(間接経費) 50,520,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、「水中での有機化学」という新学問領域の開拓と体系的発展を意図して行なわれた。水中での触媒的不斉反応の開発、水中で特異的に機能する触媒や炭素-炭素結合生成反応の開発など、多角的に設定された6つの課題に関し研究を行った結果、いずれの課題においても革新的な成果を得ることができた。特に、有機溶媒中では見られない、水中でのみ発現する反応性、選択性を次々に明らかにし、これまでの有機反応では用いられることの無かった金属酸化物や金属水酸化物が水中で極めて優れた触媒として働くことを見だし、さらに、有機溶媒を全く用いない100%水中での不斉反応を実現するなど、「水中での有機化学」を大きく発展させた。

研究成果の概要(英文)：This project, "The New World of Organic Chemistry Using Water as a Solvent," aims creation of new Organic Chemistry based on the use of water as a solvent. This study contains six subthemes with different angles including development of catalytic asymmetric reactions in water, development of novel catalysts and novel carbon-carbon bonding forming reactions in water, and so on. As a result, unique reactivities and selectivities, which are observed not in organic solvents but in water, have been revealed, and it was found that metal oxides and metal hydroxides worked as efficient catalysts in water for several useful synthetic reactions. Furthermore, asymmetric catalysis for carbon-carbon bonding forming reactions has been attained in 100% water, and thus, "Organic Chemistry in Water" has been greatly progressed.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：水溶媒 有機合成 水溶性分子 位置選択性 固定化触媒

## 1. 研究開始当初の背景

現在の有機化学は、有機溶媒を用いることを前提として体系化されてきた学問である。有機化合物は基本的に有機溶媒にしか溶解せず、反応基質を溶解して均一にすることが反応を迅速に行うための第一原則であると考えられてきた当該分野において、有機溶媒を用いるのが常識であり、実際、様々な種類の有機溶媒が開発されてきた。その一方で、有機溶媒は環境や人体に有害であり、可燃性で危険なものが多い等の問題点がある。筆者らはこれまでに、溶媒として水を用いる有機化学の研究を行ってきた。水は、ヒトを始めとして動物・植物の生体の主たる構成成分であり、環境や人体に対して無害で、また、不燃性のため安全でもある。さらに、地球上に豊富に存在するため有機溶媒と比較して安価である。このため、水を有機溶媒の代わりに用いることができれば環境面からも経済面からも理想的である。

## 2. 研究の目的

本研究は、有機溶媒が主たる位置を占めている現在の有機化学に対し、「水を溶媒とする新しい有機化学ワールド」の構築を目的とする。究極的には高度な反応である生体内反応を真に理解し、様々な目的のためにフラスコ内で実現していくことにもつながると期待される。水を用いる有機化学には、背景で述べた以外にも、学術的な意義を含め様々な利点がある。例えば、水溶性の化合物は水には溶解するが有機溶媒には溶解しにくい。このため、水溶性化合物を原料とする化学反応は水を溶媒として行うことが望ましい。また、水は高い極性や高い水素結合能を有するため、水中においては有機溶媒中では見られない独自の反応性や選択性を期待することができる。さらに有機溶媒中の反応では、しばしば空気中の湿気が反応に悪影響を及ぼすために煩雑な無水操作を必要とするが、水の中で反応を行うことができればそのような操作は省略することができる。これらの利点を活用することができるれば、理想的な有機合成が実現できると考えられる。

## 3. 研究の方法

本研究では、これまでに筆者らのグループが行ってきた国際的にも高い評価を得ている研究成果を踏まえて、それらをさらに飛躍的に前進させるために、次の6項目のサブテーマに関して研究を行なった。

### (1) 水中での触媒的不斉合成の開発

触媒的不斉合成反応のような厳密な反応制御が必要な反応は、酵素を用いる場合を除いては水の中ではこれまで困難であった。本研究では、広範な炭素-炭素結合生成反応を中心とした不斉反応の開発を行う一方、実際の医薬品合成などへの展開を指向し、水中での触媒的不斉合成反応を体系化する。

### (2) 水溶性分子を用いる水中での効率的反

## 応の開発

水溶性分子は、有機溶媒には難溶であることが多く、水を溶媒として用いるのが適している。ホルマリン(ホルムアルデヒド)やアンモニアは水溶性分子であるが、これらが精密有機合成に使用された例は非常に少ない。本研究では、ホルマリン、アンモニアを中心とする水溶性分子のさらなる水中での活用および精密有機合成を行う。

### (3) 水溶液中における特異的な炭素-炭素結合生成反応の開発

有機溶媒中では見られない、特異的な反応性や立体選択性を示す炭素-炭素結合生成反応を開発する。水の持つ特異な性質を活用することにより、これまでに例のない新規分子骨格構築反応を実現する検討を行う。

### (4) 水の中で特異的に機能する触媒の開発

水中での様々な触媒の作用機構を明らかにし、さらに他の様々な金属単体あるいは低原子価金属塩の水中での触媒としての可能性を探索し、水中でのみ働く独自の触媒を開発する。特に、これまで有機溶媒を用いた触媒反応検討では注目されてこなかった金属種を積極的に用いる検討を行う。

### (5) 水中で機能する固定化触媒の開発及び反応場の研究

水中での固定化触媒の使用は、グリーンケミストリーの観点からも理想的である。そこで、プレンステッド酸、ルイス酸、遷移金属触媒など様々な水中での固定化触媒を系統的に開発し、炭素-炭素結合生成反応、酸化反応の開発及び触媒の回収・再使用の検討を行う。さらに、固定化触媒が水中に構築する反応場について、物理化学的なアプローチを用いて詳細な解明を行う。

### (6) 水を溶媒とするフロー系反応の開発

(5)で開発した水中で機能する高分子固定化触媒を連続フローシステムへと展開する。生産性や環境面からも最も効率的なシステムの構築が期待される。

## 4. 研究成果

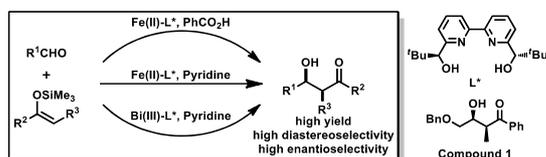
先述した各サブテーマについて、以下に示す研究成果が得られた。後述するように、各サブテーマが独立して進展しているだけでなく、いくつかのサブテーマから得られた結果が結びついて相乗的かつ加速度的に研究が展開した。

### (1) 水中での触媒的不斉合成反応の開発

水中で触媒的不斉合成を行うためには、水中で安定な金属-不斉配位子の組合せが鍵となる。筆者らは、金属-キラルピリジン、金属-キラル N-オキシドが水中で安定に存在することを見いだした。さらに、筆者らが開発したルイス酸-界面活性剤一体型触媒とキラルピリジンを用いることにより、メソエポキシドの不斉開環反応が水中で円滑に進行することを明らかにした。ルイス酸-界面活性剤一体型触媒としては、ドデシル硫酸スカンジウム(Sc(DS)<sub>3</sub>)の他、ドデシル硫

酸亜鉛 ( $Zn(DS)_2$ ) やドデシル硫酸銅 ( $Cu(DS)_2$ ) が有効であり、アニリンやインドール誘導体の求核反応において高収率かつ高エナンチオ選択性を示した。さらに、興味深いことに、 $Zn(DS)_2$  と  $Cu(DS)_2$  を触媒として用いた場合、 $Sc(DS)_3$  と同じ立体化学の不斉配位子を用いたのにも関わらず、得られた生成物の絶対配置が完全に逆転し、中心金属を変えるだけで両エナンチオマーの作り分けが可能となることを見いだした。これらの選択性は金属錯体の構造の違いに由来することを明らかにし、一連の反応は水中でのみ進行し、水が反応性および選択性発現の鍵を握っていることを示した (*Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1111; *Chem. Lett.*, **2009**, *38*, 904, など)。

本触媒系は、中心金属の選択により様々な反応に適用可能である。例えばケイ素エノラートを求核剤とする向山アルドール反応においては、鉄及びビスマスが有効であり、わずか 3 mol% の触媒量であっても幅広い基質一般性をもって、目的とする  $\beta$ -ヒドロキシカルボニル化合物を、高エナンチオ選択性をもって合成できることを見いだした (*Chem. Asian. J.*, **2013**, *8*, 179)。



一方、スカンジウムトリフラートとキラルピピリジンからなる触媒存在下、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンに対するチオールの不斉 Michael 型付加反応が、高収率かつ高エナンチオ選択的に進行することを明らかにした。本触媒系は水のみを溶媒とすることで、わずか 1 mol% の触媒存在下でも円滑に進行し、高い選択性を示す一方、有機溶媒中や水-有機溶媒混合系では選択性の顕著な低下が観測され、水中でのみ、極めて緻密な不斉環境が構築されることが明らかになった (*Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 3619)。

また、基質として  $\beta$  位が非対称構造の  $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンを用いると、不斉プロトン化反応が進行することもわかった。本反応はチオールアニオンの 1,4-付加でスカンジウムエノラート中間体が生成し、系中の水によりプロトン化を受ける反応機構が想定されるが、これまで水中で不斉プロトン化が高選択的に実現された例はなく、反応基質に比べて圧倒的に大量に存在する水からのプロトン化がエノラート面を選択して起こったことは極めて興味深い (*Org. Biomol. Chem.*, **2012**, *10*, 7134)。

(2) 水溶性分子を用いる水中での効率的反応の開発

ホルムアルデヒド水溶液 (ホルマリリン) を用いるヒドロキシメチル化反応について検討した。これまで報告されているヒドロキシメチル化反応では、非水条件下、ホルムアル

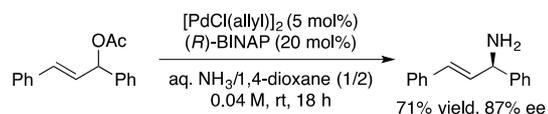
デヒドガスが用いられ、また、不斉ヒドロキシメチル化反応においては、エノラート等価体であるケイ素エノラートが用いられることが多かった。これに対して筆者らは、プロリン由来のキラル N-オキシドリガンドを不斉配位子とし、スカンジウムトリフラート、界面活性剤、塩基としてピリジンを用いることにより、直接的な不斉ヒドロキシメチル化反応が円滑に進行することを見いだした (*Chem. Asian. J.*, **2010**, *5*, 490)。

この触媒系は活性中心としての金属、不斉環境を与える配位子、反応場の役割を担う界面活性剤、さらにケトン  $\alpha$  位の水素引き抜きを行う塩基が協奏的に作用していると考えられる。そこで次に、これらを一つの分子に組み込むことにより水中で機能する単一分子 = 触媒を創成できないかと考え、検討を行った。その結果、分子量約 800 の単一分子の構築に成功し、この分子は水中で不斉ヒドロキシメチル化反応を円滑に触媒することを明らかにした。さらにこの分子は、アルドール反応を触媒する酵素である II 型アルドラーゼと類似の挙動を示すことも見いだした。酵素に比べて遙かに小さな分子で同様の機能が発現された結果は極めて興味深く、特筆に値する (投稿中)。

また、水中での不斉触媒反応の反応機構の研究も行った。具体的には、ケイ素エノラートを用いる水溶液での不斉ヒドロキシメチル化における反応機構の詳細な検討を行い、本反応はケイ素エノラートからスカンジウムエノラートへ交換して進行しているのではなく、ケイ素エノラート及びホルムアルデヒドを触媒が同時に活性化している機構を明らかにした (*Chem. Asian. J.*, **2011**, *6*, 2308)。

本結果は今後の水溶液中での触媒設計に大きな指針を与えるものである。

一方、ホルマリリンと同様に重要な水溶性小分子であるアンモニアについても検討を行い、パラジウム触媒存在下、アリル化反応が円滑に進行し、高収率で 1 級アリルアミンが得られることを明らかにした。本反応は有機溶媒中では全く進行しないことが知られており、水が顕著に反応を促進する例である。また、本反応の不斉合成反応への展開も行い、触媒的不斉合成を実現した (*J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 4200)。



酢酸は多くの化学プロセスで使われている化合物であるが、その水溶性のため反応後の水相からの回収は困難である。今回、酢酸を含んだ水に対し、長鎖アルキル鎖を持つスルホン酸を触媒とすることで、アルコールとの水中での脱水的エステル化反応が進行し、酢酸エステルを水中で効率的に合成することに成功した (*Appl. Catal., B*, **2012**, *119-120*, 304; *Chemosphere*, **2013**, *91*, 61)。

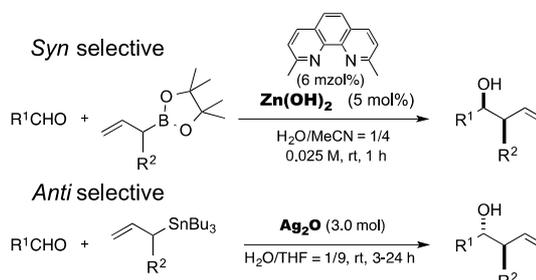
この手法は、酢酸の水相からの効率的回収法の開発につながる

と期待される。

(3) 水溶液中における特異的な炭素—炭素結合生成反応の開発

Nazarov 反応は、ジビニルケトン類縁体からシクロペンテンン類へ導く有用な環化反応の一つである。本反応は通常酸により促進され、電子移動により生じるカルボカチオンが転位反応を起こした後、プロトンの遊離を経て進行するが、カルボカチオンの捕捉剤として水を用いることができれば、プロトンの遊離を経ない新たなメカニズムによる反応が期待される。実際、触媒量の  $\text{Sc}(\text{DS})_3$  存在下、水のみを溶媒とする Nazarov 反応を行ったところ、水によりカルボカチオンが捕捉された生成物のみが得られた。興味深いことに、当量のアミン存在下では水中であっても通常の Nazarov 反応が進行し、添加剤により反応のコースを制御できるという興味深い知見を得た (*Chem. Asian. J.*, **2009**, *4*, 526)。

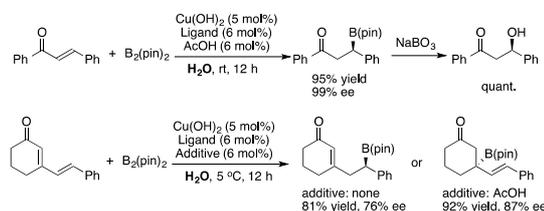
すでに筆者らは、含水有機溶媒中でヒドラゾノエステルに対するアリルボロネートを求核剤として用いるアリル化反応が、水酸化亜鉛とジアミン配位子からなる触媒を用いると、通常の  $\gamma$  付加と異なり、 $\alpha$  付加が選択的に進行することを見いだしている。二度の  $\gamma$  付加を経る形式的  $\alpha$  付加の反応機構が提唱されており、本反応は含水溶媒中でのみ特異的に起こり、低毒性かつ安価であるがこれまで有機合成で用いられることの無かった金属水酸化物を触媒として用いる点からも非常に興味深い反応である。一方、アルデヒドに対するアリル化反応は、最も重要な炭素—炭素結合生成反応の一つであり、本反応の求電子剤をアルデヒドにも適用できれば合成的価値は飛躍的に高まるといえるが、アルデヒドとアリルボロネートは無触媒下でも反応が進行してしまうため、選択性の制御は極めて困難である。本研究ではこの問題に取り組み、フェナントロリン誘導体を水酸化亜鉛の配位子として用いることにより顕著な触媒反応の加速効果が見られることを明らかにし、位置選択性を完全に制御し、かつ高い *syn* 選択性をもってホモアリルアルコールの合成を達成した (*Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 1260)。また、キラルなピピリジン配位子を用いることにより不斉合成への展開も図り、高いエナンチオ選択性をもって目的物を合成する手法を確立した (*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 12262)。本反応は、有機溶媒中での選択性と水溶液中での選択性が全く異なることを明らかにした興味深い結果である (*Chem. Asian J.*, **2013**, *8*, 2033)。また、同様に水酸化銀等価体である酸化銀もアルデヒドのアリル化を効率的に触媒することを見いだし、アリル化剤としてアリルスズを用いることで高い *anti* 選択性を示すことも明らかにした (*Chem. Lett.*, **2010**, *39*, 652)。さらに、スズに比べて毒性の低いケイ素試剤を用いる反応も開発し、一万回に迫る高い触媒回転率を達成した。



(4) 水の中で特異的に機能する触媒の開発

前項の金属水酸化物や酸化物は、水中でのみ触媒として機能することを明らかにした。また、これらの化合物は水中でも極めて安定である点が特徴である。本研究では、様々な金属水酸化物や酸化物の触媒機能を調べており、その中でヒドラゾノエステルに対するアレニルボロネートの反応をモデルとし、含水溶媒中金属水酸化物の反応性を探索したところ、水酸化銅を触媒として用いたときにはプロパルギル体が、水酸化ビスマス触媒として用いたときにはアレニル体がそれぞれ優先的に得られることを見いだした。重水素ラベル化したアレニルボロネートを用いた実験により、水酸化銅の場合はルイス酸としてヒドラゾノエステルの活性化を、水酸化ビスマスの場合はプロパルギルビスマスを經由する二度のトランスメタル化により反応が進行する機構が明らかになった。さらに、界面活性化剤としてスクロースを用いることで、水のみを溶媒とする反応に展開した (*Synlett*, **2010**, 2033)。

不溶性の水酸化銅表面において高い触媒回転率が得られたことから、他の反応への適用を検討したところ、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物に対するジボロンの付加反応において、高エナンチオ選択的に反応が進行することが明らかとなった。この反応は、環状、非環状を問わず不飽和ケトン、エステル、アミド、ニトリル等、これまでになく幅広い基質に対して高収率、高選択性を与えた初めての例である。TOF の最高値は  $43200 \text{ h}^{-1}$  を記録し、これまでの報告例を凌駕するものである (*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 12763; *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 8184; *Chem. Asian J.*, **2014**, *9*, 179)。



(5) 水中で機能する固定化触媒の開発及び反応場の研究

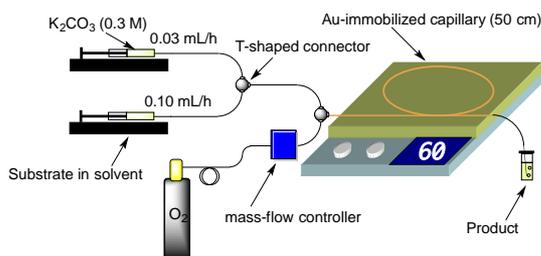
水中で機能する新たな固定化触媒として、筆者らが開発した独自の調製手法を用いる各種高分子カルセランド型触媒を合成した。水中での反応では、効率的な疎水場の構築が鍵となるが、筆者らは固定化触媒にその機能

を付与する検討を行っている。高分子カルセラド型バイメタル(金/白金)触媒は、水中での酸化反応に高い活性を有し、反応終了後、回収、さらに再使用が可能で、反応時における金属の流出も無い。さらに、金、金/鉄、金/ニッケル、及び金/コバルトからなるナノ触媒を用いる酸化的アミド合成反応を開発し、アンモニア水を用いると1級アミドが収率よく合成できることを明らかにした(*J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 18550; *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 13970; *Can. J. Chem.*, **2012**, *90*, 306; *Chem. Asian J.*, **2013**, *8*, 2614)。

また、高分子固定化オスmium触媒を用いる水中でのオレフィンジヒドロキシル化の実用的応用例として、抗がん剤カンポテシンの中間体合成を行い、1モルスケールでの合成に成功した(*RSC Adv.*, **2012**, *2*, 7456)。

(6) 水を溶媒とするフロー系反応の開発

前項で述べた高分子カルセラド型金触媒をガラスキャピラリーの表面に担持する方法を確立し、アルコールの酸素酸化反応をフロー系で連続的に行なうシステムを創製した。幅広い基質一般性をもって、2級アルコールからケトンを生産できる。より反応性が低く、過剰反応などの副反応の制御が困難な1級アルコールの酸化は、高分子カルセラド型バイメタル(金/白金)触媒を担持することにより対応するアルデヒドを高収率で得ることができた(*Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 4744; *J. Flow Chem.*, **2011**, *2*, 1)。



さらに、ポリシランを担体とする高分子カルセラド型パラジウム触媒を開発し、水素化フローシステムによる還元反応を実現した。触媒を充填したカラムに、反応基質の水溶液と水素を同時チャージすると、目的の生成物がカラム出口から出てくる生産性の高いシステムを構築することができた(*Beilstein J. Org. Chem.*, **2011**, *7*, 735)。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計45件)

- Heterogeneous versus Homogeneous Copper(II) Catalysis in Enantioselective Conjugate-Addition Reactions of Boron in Water, T. Kitanosono, P. Xu, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **9**, 179-188, (2014), 10.1002/asia:201300997 (査読有)
- Asymmetric Boron Conjugate Additions to Enones in Water Catalyzed by Copper(0), T. Kitanosono, S. Kobayashi, *Asian J. Org. Chem.*, **2**, 961-966, (2013), 10.1002/ajoc.201300201 (査読有)
- Mukaiyama Aldol Reactions in Aqueous Media, T. Kitanosono, S. Kobayashi, *Adv. Synth. Catal.*, **355**, 3095-3118, (2013), 10.1002/adsc.201300798 (査読有)
- Iron- and Bismuth-Catalyzed Asymmetric Mukaiyama Aldol Reactions in Aqueous Media, T. Kitanosono, T. Ollevier, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **8**, 3051-3062 (2013), 10.1002/asia:201301149 (査読有)
- Direct Amidation from Alcohols and Amines through a Tandem Oxidation Process Catalyzed by Heterogeneous Polymer Encapsulated Gold Nanoparticles under Aerobic Conditions, J.-F. Soulé, H. Miyamura, S. Kobayashi, *Chem. Asian J.*, **8**, 2614-2626 (2013), 10.1002/asia:201300733 (査読有)
- 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), 10.1039/c3cc44324h (査読有)
- 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), 10.1002/asia:201300440 (査読有)
- Chiral Copper(II)-Catalyzed Enantioselective Boron Conjugate Additions to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds in Water, S. Kobayashi, P. Xu, T. Endo, M. Ueno, T. Kitanosono, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **51**, 12763-12766 (2012), 10.1002/anie.201207343 (査読有)
- Discovery of a Metalloenzyme-Like Cooperative Catalytic System of Metal Nanoclusters and Catechol Derivatives for the Aerobic Oxidation of Amines, H. Yuan, W.-J. Yoo, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 13970-13973 (2012), 10.1021/ja306934b (査読有)
- Chiral-Sc Catalyzed Asymmetric Michael Addition/Protonation of Thiols with Enones in Water, T. Kitanosono, M. Sakai, M. Ueno, S. Kobayashi, *Org. Biomol. Chem.*, **10**, 7134-7147 (2012), 10.1039/c2ob26264a (査読有)
- Multiphase Flow Systems for Selective Aerobic Oxidation of Alcohols Catalyzed by Bimetallic Nanoclusters, K. Kaizuka, K.-Y. Lee, H. Miyamura, S. Kobayashi, *J. Flow Chem.*, **2**, 1-4 (2012), 10.15556/jfchem.2011.00014 (査読有)
- Chiral Zinc-Catalyzed Asymmetric  $\alpha$ -Alkylallylation and  $\alpha$ -Chloroallylation of

- Aldehydes, S. Kobayashi, T. Endo, M. Ueno, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 12262-12265 (2011), 10.1002/anie.201106433 (査読有)
13. 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), 10.1021/ja2080086 (査読有)
  14. 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), 10.1039/c1ob05424d (査読有)
  15. 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), 10.1021/ja108256h (査読有)
  16. Aldehyde Allylation with Allylboronates Providing  $\alpha$ -Addition Products, S. Kobayashi, T. Endo, U. Schneider, M. Ueno, *Chem. Commun.*, **46**, 1260-1262 (2010), 10.1039/b924527h (査読有)
  17. 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), 10.1039/b926877d (査読有)
  18. Chiral Scandium-Catalyzed Enantioselective Hydroxymethylation of Ketones in Water, S. Kobayashi, M. Kokubo, K. Kawasumi, T. Nagano, *Chem. Asian J.*, **5**, 490-492 (2010), 10.1002/asia.200900442 (査読有)
  19. 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), 10.1016/j.tet.2009.11.018 (査読有)
  20. 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), 10.1002/anie.200900565 (査読有)
  21. 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), 10.1021/ja900328x (査読有)

他 24 件

[学会発表](計 175 件)  
国際発表 80 件

国内発表 95 件

[図書](計 7 件)

1. Bismuth Catalysts in Aqueous Media, S. Kobayashi, M. Ueno, T. Kitanosono, in *Top. Curr. Chem.*, **311**, *Bismuth-Mediated Organic Reactions*, ed. by T. Ollevier, Springer, pp. 1-18 (2012)
2. Perspective: The New World of Organic Chemistry Using Water as Solvent, S. Kobayashi, in *Science of Synthesis*, **7**, *Water in Organic Synthesis*, ed. by S. Kobayashi, Georg Thieme Verlag KG, pp. 855-867 (2012).
3. 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. Green Acid Catalysis in Water, C. Ogawa, S. Kobayashi, in *Handbook of Green Chemistry*, ed. by P. P. Anastas, Wiley-VCH, pp. 31-56 (2010).

他 3 件

[産業財産権]

出願状況(計 13 件)

- 「水系溶媒中での含窒素化合物の製造方法」  
発明者：小林 修、上野雅晴  
権利者：同上  
種類：特許権  
番号：特開 2011-184408  
出願年月日：2011 年 9 月 22 日  
国内外の別：国内  
「付加型アリル化反応による選択的ホモアリルアルコール誘導体の製造法」  
発明者：小林 修、上野雅晴  
権利者：同上  
種類：特許権  
番号：特開 2010-215513  
出願年月日：2010 年 9 月 30 日  
国内外の別：国内  
「第 1 級アリルアミン化合物の製法」  
発明者：小林 修、永野高志  
権利者：同上  
種類：特許権  
番号：特開 2010-229079  
出願年月日：2010 年 10 月 14 日  
国内外の別：国内

他 10 件

[その他]

ホームページ等

研究室 HP:

[http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/index\\_J.html](http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/index_J.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 修 (KOBAYASHI, Shu)

東京大学・大学院理学系研究科・教授

研究者番号：50195781