

令和 4 年 5 月 4 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02706

研究課題名(和文) 分子の動的挙動を活用した新規触媒的有機合成反応の開拓

研究課題名(英文) Development of Catalytic Organic Reactions Using Dynamic Behavior of Molecules

研究代表者

大熊 毅 (Ohkuma, Takeshi)

北海道大学・工学研究院・教授

研究者番号：50201968

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：1) 独自のRu錯体触媒を用い、 C_2 -二置換- α,β -不飽和ケトンのダブル不斉水素化による光学活性飽和アルコールの合成、環状ラセミアリルアルコールの1,3-水素移動-不斉水素化連続反応による光学活性-置換アルコールの合成、ラセミ-ヘテロ置換エステルの動的速度論分割を経るエナンチオマー選択的水素化反応に成功した。鏡像体過剰率は最高98%に達した。

2) PdまたはAg化合物を触媒に用い、トリメチルシリルシアニドを窒素求核剤とするアリル位およびベンジル位イソシアノ化反応に成功した。対応するイソニトリルが99%以上の純度で得られた。リン酸エステルが基質として好適であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品や機能性物質等を効率的に合成できる一般性の高い方法論の開拓は、学術的視点から、有機合成化学が達成すべき最重要課題の一つである。人々の生活が地球環境に大きな影響を与える昨今では、環境への負荷を低減させる触媒的物質合成へのシフトチェンジが急務である。本研究では、従来困難であった二段階の反応を一挙に推進し、有用性の高い多様な構造をもつ光学活性アルコールを簡便に合成できるルテニウム触媒の開拓等に成功した。また、医薬や光学材料合成に役立つが、有効な合成法がなかったイソニトリルの触媒的合成法を見出すことに成功した。触媒的有機合成の進歩と将来の有用物質の効率的供給に貢献が期待される。

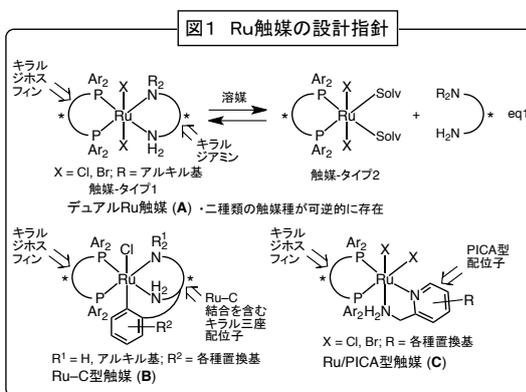
研究成果の概要(英文)：1) Novel chiral Ru catalysts effectively promoted i) double asymmetric hydrogenation of C_2 -disubstituted α,β -unsaturated ketones into the saturated alcohols, ii) a 1,3-hydrogen migration-asymmetric hydrogenation sequential process of racemic cyclic allylic alcohols into the α -substituted alcohols, and iii) asymmetric hydrogenation of racemic α -substituted esters through dynamic kinetic resolution into the alcoholic products in up to 98% enantiomeric excess. 2) Allylic and benzylic isocyanation using trimethylsilyl cyanide as a nitrogen-nucleophile was successfully catalyzed by Pd or Ag compounds. The desired allylic and benzylic isocyanides were obtained in greater than 99% purity. The corresponding phosphoric acid esters were the appropriate substrates.

研究分野：有機合成化学

キーワード：触媒的有機合成 デュアル触媒 連続不斉反応 不斉水素化反応 異性化反応 イソシアノ化反応 動的
速度論分割 金属錯体

1. 研究開始当初の背景

医薬、農薬、有機発光材料等の有機化合物は、私たちの豊かで健康な暮らしに大きく貢献している。こうした有機化合物を絶対配置を含めて精密に合成する反応の開拓は、有機化学者に課せられた最も重要なミッションの一つである。さらに「持続可能な社会」を志向した無駄のない効率的な合成手法の実現が急務である。申請者らは独自に開拓した光学活性 Ru 錯体触媒を用い、ケトン類やイミン類等の不斉水素化やアリルアルコールの光学活性アルデヒドへの不斉異性化において極めて高い反応性とエナンチオ選択性を達成した。不斉水素化では、二種類の光学活性配位子から構成される Ru 触媒(図1:B)を用い、生成物の鏡像体過剰率(ee) >99%と毎分 35,000 回の触媒効率(乗用車エンジンの約 10 倍もの回転速度)を達成した(Ohkuma et al. *JACS* **2011**, *133*, 10696)。米国化学会誌 *C&EN* 等で紹介され、国内外で市販されている。また、ジホスフィンとジアミンを配位子とする触媒(図1:A-タイプ1)は、その組合せを変えることで多様な構造が可能となる。アルケニル基と芳香環を大きさではなく、形状で識別する触媒を設計し、アルケニル アリールケトンの不斉水素化に初めて成功した(Ohkuma et al. *AGIE* **2008**, *47*, 7457)。ジアミン部にα-ピコリルアミン(PICA)型配位子を導入した触媒(図1:C)は他の触媒と異なるシス配置をとり、特異な性質を示すことを見いだした。γ-およびδ-ケトエステルの不斉水素化において、反応条件を変えるだけで対応する光学活性ヒドロキシエステルとジオールを作り分けることに初めて成功した(Ohkuma et al. *AGIE* **2018**, *57*, 1386)。この触媒は頻尿等治療薬「ソリフェナシン」の合成原料となる光学活性アルコールの製造プロセスで実用されている。約 13 トンの製造実績がある。Ru 触媒(図1:A)はアリルアルコールの光学活性アルデヒドへの不斉異性化にも優れた機能を示す。様々な第一級アリルアルコールを光学的に純粋なアルデヒド化合物へ変換することに成功した(Ohkuma et al. *AGIE* **2013**, *52*, 7500)。掲載誌の Very Important Paper(重要度が上位 5%以内)に選定され、Inside Cover Picture にハイライトされた。こうした研究成果をご評価頂き、日本化学会学術賞(2018年2月)を賜った。



2. 研究の目的

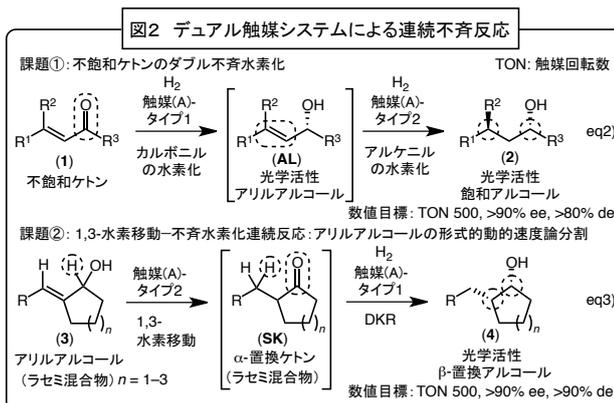
申請者が研究してきた不斉水素化や異性化は、触媒、基質(原料)、反応剤のいずれもが単一構造をもつ一段階反応である。高い触媒活性やエナンチオ選択性を達成するための分子設計をしやすい反面、分子変換が単純で当該反応だけで多様な構造を作ることはできない。そこで、触媒、基質、反応剤のいずれかが可逆的な複数の構造をとれば、図2~図5に示す分子変換の多段階化や多様化を含め、高度合成手法の開拓が達成できると考えた。従来法では合成困難であった複数の不斉点や官能基をもつ分子や新規化合物をワンポットで高純度を与える方法論になると期待される。

本研究は、可逆的な複数の構造をとる触媒、基質、あるいは反応剤を用い、従来法では達成困難なα,β-不飽和ケトンやラセミアリルアルコールからの連続不斉反応(図2 課題①、課題②)、ラセミアリルアルコールの1,3-水素移動-不斉水素化連続反応による光学活性β-置換アルコール(4)の合成(課題②)である。

(1) ジアミンが配位したタイプ-1 と解離したタイプ-2 の平衡混合物となるデュアル Ru 触媒(図1:A)を設計し、それぞれが異なる反応を促進する二段階反応を検討する(図2)。

すなわち、不飽和ケトン(1)のダブル不斉水素化による光学活性飽和アルコール(2)の合成(課題①)とラセミアリルアルコール(3)の1,3-水素移動-不斉水素化連続反応による光学活性β-置換アルコール(4)の合成(課題②)である。

(2) エステルは一般に水素化活性が極めて低いが、申請者らは最近、ラクトンやα-ヘテロ置換エステルに水素化



活性を示す触媒を見いだした。この知見を不斉反応に展開し、エナンチオマー間に平衡のあるラセミ α -ヘテロ置換エステル(5)や α -置換ラクトン(7)をエナンチオマー選択的に水素化する動的速度分割(DKR)による、光学活性 β -置換アルコール(6)や分枝ジオール(8)の合成を検討する(図3課題③、課題④)。

(3) 最近申請者らは、 γ -および δ -ケトエステルを対応するジオールに水素化する触媒を見いだした。中間に生成するヒドロキシエステルと平衡にあるラクトンが水素化される。この知見を不斉反応に展開し、ラセミ α -置換ケトエステル(9)のダブル不斉水素化による光学活性ジオール(10)の合成を行なう(図4課題⑤)。次に、 β -ケトエステルの Michael 付加で容易に得られるラセミケトジエステル(11)を水素化する(課題⑥)。さらに、この原理を基に、メソヒドロキシエステル(13)と平衡にあるラクトエステル(GLE)のエナンチオマー選択的水素化を検討する(課題⑦)。

(4) トリメチルシリルシアニド($(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$)は図5 eq9)に示すように、主に3種類の形態を可逆的にとる。 Si-CN 型が最安定で窒素求核剤となり、反応性に富んだシアニド(-CN)と Si-NC 型が炭素求核剤となる。 $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$ を用いる求核反応はほとんどの場合、求核種の反応性と生成物の安定性によりシアノ化反応となる。例えば、 $\text{Pd}(0)$ 触媒によるアリルアセテートとの反応では、 π -アリル Pd 中間体を経てアリルニトリルが得られる(eq10)。申請者は、 $\text{Pd}(II)$ 触媒により求電子性の高いアリルカチオン型中間体を形成できれば、 $(\text{CH}_3)_3\text{SiCN}$ を窒素求核剤とする $\text{S}_{\text{N}}1$ 型反応が起こり、アリルイソニトリル(16)が得られると考え、検討を計画した(課題⑧)。ベンジルアルコール誘導体(17)も同様の原理により、イソシアノ化できると考えた。 $\text{Ag}(I)$ 触媒も候補となる(課題⑨)。さらに第二級ベンジル位イソシアノ化の検討も行う(課題⑩)。

3. 研究の方法

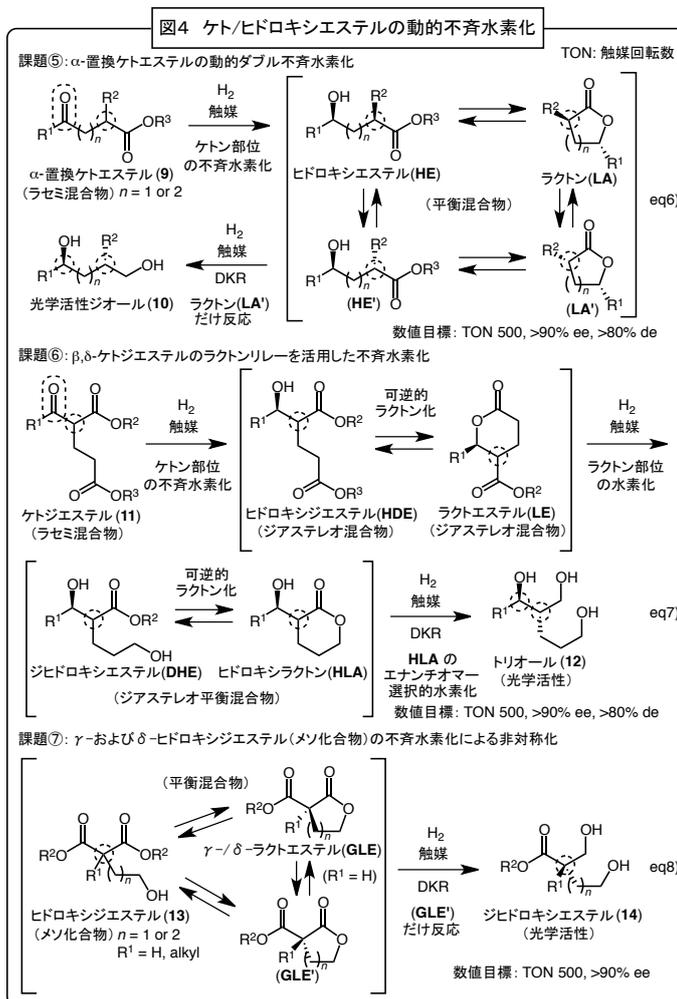
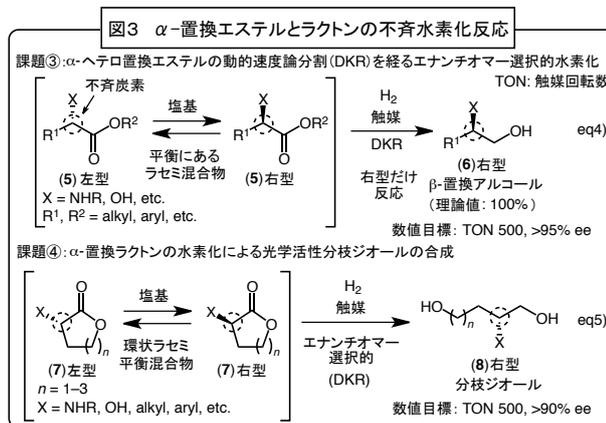
動的挙動をとる触媒、基質、反応剤を用い、従来法では合成困難であった複数の不斉点や官能基をもつ分子や新規化合物をワンポットで高純度に与える方法論の開拓を目指した。3年間で行なう研究の概要と数値目標を図2～図5に示した。

(1) デュアル触媒システムによる連続不斉反応：課題①、② (図2)

デュアル Ru 触媒(図1: A)を合成し、それを用いて α,β -不飽和ケトン(1)のダブル不斉水素化による光学活性飽和アルコール(2)の合成(課題①)とラセミアリルアルコール(3)の1,3-水素移動-不斉水素化連続反応による光学活性 β -置換アルコール(4)の合成(課題②)を行なった。課題①では TON 500、>90% ee、>80% de、課題②で TON 500、>90% ee、>90% de を目指した。

課題①、②ともに、デュアル Ru 触媒(A)のジホスフィンとジアミン配位子構造と反応条件(溶媒、水素圧、添加剤等)の最適化を行なった。ジアミン窒素上のアルキル基(図1: R)の大きさを変えて配位力の調整を行った。

課題①では、式中の置換基 $\text{R}^1 \sim \text{R}^3$ に関し、課題②では、式中の置換基 R と環構造に関し、基質適用範囲の検討を行った。その後、課題①、②ともに、分光学的、速度論的実験に



よる反応機構の解明を検討し、計画立案時における仮説の検証を試みた。

(2) α -置換エステルとラクトンの不斉水素化反応：課題③、④ (図3)

Ru-C型触媒(B)とRu/PICA型触媒(C)を合成し、それらを用いてラセミアヘテロ置換エステル(5)やラクトン基質(7)の動的な速度分割(DKR)を経るエナンチオマー選択的水素化反応の検討を行った。課題③ではTON 500、>95% eeを数値目標とした。

課題③では、触媒(B)、(C)の配位子構造、ハロゲン化物イオン、反応条件(水素圧、溶媒、基質濃度等)の最適化を行った。特に、反応系の塩基性度、触媒濃度、温度等を精査した。その後、式中の置換基X、R¹、R²に着目した基質適用範囲の検討、ならびに反応機構解明に向けた実験を行った。

課題④では、課題③の結果を基に、触媒構造と反応条件の最適化を行なうとともに、式中の置換基Xと環構造に関し、適用範囲を検討した。

(3) ケトエステルとヒドロキシエステルの動的な不斉水素化反応：課題⑤～⑦ (図4)

Ru-C型触媒(B)とRu/PICA型触媒(C)を用い、ラセミア置換 γ -および δ -ケトエステル(9)のダブル不斉水素化(課題⑤)、ラセミア β -ケトエステル(11)の動的な速度論分割を経る不斉水素化(課題⑥)、メソ γ -および δ -ヒドロキシエステルの不斉水素化(課題⑦)について検討を行った。TON 500、>90% ee、>80% deの達成を目指した。

課題⑤、⑥において、触媒(B)、(C)の構造と反応条件(水素圧、温度、塩基濃度等)の最適化を行った。その後、式中の置換基R¹～R³に着目した基質適用範囲の検討を行うとともに、反応機構解明実験を行った。

課題⑦では、課題⑤、⑥の結果を基に触媒構造と反応条件の最適化を行った。さらに、式中の置換基R¹、R²に関し、基質適用範囲を検討した。

(4) 求核的アリル位/ベンジル位イソシアノ化反応：課題⑧～⑩ (図5)

Pd(II)やAg(I)触媒を用い、(CH₃)₃SiCNを窒素求核剤とするアリルアルコール誘導体(15)とベンジルアルコール誘導体(17)のイソシアノ化(課題⑧、⑨)、第二級ベンジル位イソシアノ化と不斉反応への展開(課題⑩)を検討した。TON 300、純度>95%の達成を目指した。

課題⑧では、アリル位イソシアノ化に最適なPd(II)触媒の構造、脱離基X、反応条件(溶媒、温度等)の最適化を行った。配位子や添加剤の効果についても検討した。その後、式中の置換基Rに着目した基質適用範囲の検討を行った。さらに、反応機構解明実験を行い、計画立案時の仮説を検証した。

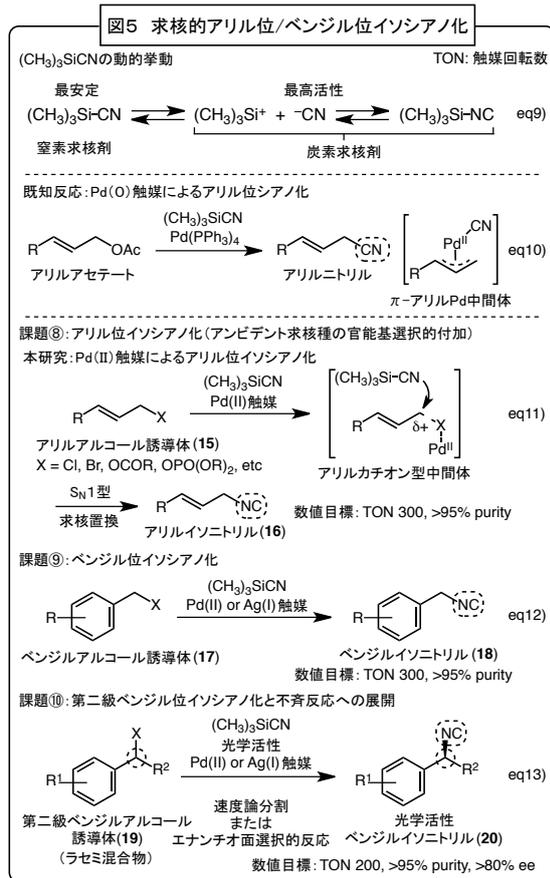
課題⑨、⑩では、第一級、二級ベンジルアルコール誘導体(17、19)のイソシアノ化に最適なPd(II)やAg(I)触媒構造、脱離基X、反応条件の最適化を行った。特に、金属種と反応性の関係に注意した。続いて、式中の置換基R、R¹、R³に関し、基質適用範囲の検討を行った。

4. 研究成果

本研究は、申請者が培ってきた触媒的不斉合成の化学を発展させ、可逆的に複数の構造をとる触媒、基質、あるいは反応剤を用い、従来なかった、あるいは困難であった分子変換反応の開拓を目指した。以下に研究成果を報告する。

(1) デュアル触媒システムによる連続不斉反応

① 光学活性ジホスフィンと着脱可能なジアミンを配位子とし、二種類の機能をもつデュアルRu触媒を用いる β,β -二置換 α,β -不飽和ケトンのダブル不斉水素化による光学活性飽和アルコールの合成について検討した。ジホスフィンとジアミン配位子構造と反応条件(溶媒、水素圧、添加剤等)の最適化を行なうことで、典型基質から目的のanti-アルコールを収率95%、98% ee、83% deで得ることに成功した。触媒回転数(TON)は500に達した。ジアミン配位子の一方がジアルキルアミン構造であることが高反応性獲得に重要であった。構造最適化されたデュアルRu触媒を用い、 α,β -不飽和ケトンのダブル不斉水素化に関して基質一般性の検証を行った。この不飽和ケトンは、式中の置換基R¹～R³の3ヶ所で置換基変換が可能だが、そこに種々のアルキ



ル基やアリール基を導入した基質に対して検討したところ、望みの *anti*-アルコールを最高 99% ee、92% de で得ることができた。TON は 1000 に達した。所期の数値目標を大幅に上回ることが出来た。続いて、本反応の機構解明を目指した検討を行った。核磁気共鳴スペクトル分析により、反応初期と後期の化学種の同定、同位体標識実験等を行い、当初の設計どおり、この反応がケトンのカルボニル基、オレフィン部が順番に水素化される二段階反応であることを明らかにした。

② 環状ラセミアリルアルコールの 1,3-水素移動-不斉水素化連続反応による光学活性β-置換アルコールの合成において、デュアル Ru 触媒の配位子構造と反応条件の最適化を行い、典型基質から目的の *cis*-アルコールを収率>99%、97% ee、97% de で得ることに成功した。TON は 1000 に達した。最適化したデュアル Ru 触媒と反応条件を用い、1,3-水素移動-不斉水素化連続反応における基質一般性の検証を行った。γ位にアルキル基、アリール基やヘテロ環をもつ 5~7 員環基質に対して検討し、目的の *cis*-アルコールを最高 98% ee、98% de で得ることに成功した。所期の数値目標を大幅に上回ることが出来た。さらに、本変換の機構解明を目指した検討を行った。重水素化された基質を用いた種々の化学種同定実験を行い、1,3-水素移動-不斉水素化連続反応により生成物が高立体選択的に得られることを明らかにした。

(2) α-置換エステルとラクトンの不斉水素化反応

ラセミア-ヘテロ置換エステルの動的速度論分割(DKR)を経るエナンチオマー選択的水素化を検討した。ルテナビシクロ構造をもつ Ru-C 型触媒を用いてα-(*N*-フェニルアミノ)置換エステルを水素化し、対応するβ-アミノアルコールを 96% ee で得ることに成功した。TON は 500 に達した。世界初の成功例である。構造最適化した Ru-C 型触媒を用いる本不斉水素化の基質一般性を検証した。α位のアミノ基上置換基とα位炭素置換基がアリール基である場合に高い反応性とエナンチオ選択性が得られる傾向が見られた。目的の 2-アミノアルコールを最高 97% ee で得た。TON は 500 に達した。所期の数値目標を上回ることが出来た。さらに、本不斉水素化で高い反応性とエナンチオ選択性を得るには、基質エステル部の立体障害を小さくし、芳香環上にアルキル基や電子供与性基を導入することが有効だとわかった。同位体標識実験により、反応系中で可逆的にイミノエステルが生じる動的機構が強く示唆された。

(3) ケトエステルとヒドロキシエステルの動的不斉水素化反応

ラセミ体α-置換ケトエステル類の不斉水素化検討を行った。ピコリルアミン配位子をもつ Ru/PICA 型触媒を用いてα-フェニル置換のケトエステルを水素化し、対応する光学活性ジオールを収率 96%、98% ee、82% de で得ることに成功した。TON は 300 に達した。塩基濃度、反応温度、水素圧が重要なファクターとなることがわかった。続いて本不斉水素化の基質適用範囲の検討を行った。β-ケトエステル基質からはβ-ヒドロキシエステルが、γ-ケトエステル基質からは 1,4-ジオールが高立体選択的に得られた。最高>99% ee、>98% de を達成した。TON は 1000 に達した。所期の数値目標を大幅に上回ることが出来た。Ru/PICA 型触媒を用い、α-置換ケトエステル類の反応性とエナンチオおよびジアステレオ選択性について検証し、中間体のヒドロキシエステルが可逆的に反応性の高いラクトンを形成する場合にエステル部の水素化が進行することを明らかにした。また、ラクトンの水素化段階で動的測度論分割により、ジアステレオ選択性が決まることがわかった。

(4) 求核的アリル位/ベンジル位イソシアノ化反応

① (CH₃)₃SiCN を窒素求核剤とするアリル位イソシアノ化反応において、触媒構造、基質の脱離基、反応条件の検討を行った。触媒には 2 価の Pd 化合物、なかでも Pd(OAc)₂ を、基質にアリルアルコールから容易に導けるリン酸エステルを用いた場合に目的のアリルイソニトリルが純度>99% で得られた。TON は 400 に達した。溶媒にはトルエンや THF が好適であった。安定化合物であるニトリルの生成は全く認められなかった。アリルイソニトリルを触媒的に合成した初めての成功例である。この最適反応条件下、本反応の基質一般性を検討した。γ位に各種アリール基、複素環、アルキル基が置換した基質から選択的に鎖状イソニトリルが得られた。いずれの場合も、ニトリルの生成は確認されなかった。また、この反応が、脱離基をリン酸エステルとした場合に特異的に反応が進行することがわかった。対応するハロゲン化物やアセテートからは目的物の生成が見られなかった。さらに、本イソシアノ化について反応機構解明研究を行った。一般に、Pd 触媒を用いるアリル位置換反応は、π-アリル Pd 中間体を経て進行することが知られている。π-アリル Pd 種は(CH₃)₃SiCN と反応すると、ほぼ全てが対応するアリルニトリルに変換されること等から、本反応が S_N1 型の求核置換反応であると結論した。

② アリル位イソシアノ化反応の成功を受け、ベンジル位イソシアノ化反応の検討を行った。条件検討を行った結果、Pd(OAc)₂ でも反応は進行するが、1 価の Ag 化合物、なかでも Ag₂O や AgTFA 等を触媒とすることで、ほぼ定量的に目的とするベンジルイソニトリル(純度>99%)を得ることに成功した。TON 450 を達成した。この場合も、対応するベンジルにトリルは確認されなかった。世界初の触媒的ベンジル位イソシアノ化である。最適化した反応条件下、基質一般性の検討を行った。アリール基、複素環を有する各種ベンジルイソニトリルを高収率で合成することができた。さらに、第一級だけでなく第二級のイソニトリル、ハロゲンやエステル等の官能基を有する化合物も得ることに成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Yurino Taiga, Tange Yuji, Tani Ryutaro, Ohkuma Takeshi	4. 巻 7
2. 論文標題 Ag20-catalysed nucleophilic isocyanation: selective formation of less-stable benzylic isonitriles	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 1308 ~ 1313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0qo00336k	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 Arai Noriyoshi, Ohkuma Takeshi	4. 巻 85
2. 論文標題 Photosensitized Intramolecular [2+2] Cycloaddition of 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridines Enabled by the Assistance of Lewis Acids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 15717 ~ 15725
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c02231	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 大熊 毅	4. 巻 78
2. 論文標題 〔巻頭言〕伝えることの大切さと難しさ	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Ece Hamdiye, Tange Yuji, Yurino Taiga, Ohkuma Takeshi	4. 巻 32
2. 論文標題 Silyl Cyanopalladate-Catalyzed Friedel-Crafts-Type Cyclization Affording 3-Aryloxindole Derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 935 ~ 939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1373-7017	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 Yurino Taiga, Tani Ryutaro, Ohkuma Takeshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Pd-Catalyzed Allylic Isocyanation: Nucleophilic N-Terminus Substitution of Ambident Cyanide	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 4434 ~ 4440
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.9b00858	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 Arai Noriyoshi, Okabe Yuki, Ohkuma Takeshi	4. 巻 361
2. 論文標題 Isomerization Asymmetric Hydrogenation Sequence Converting Racemic YlidenecycloalkanoIs into Stereocontrolled Substituted CycloalkanoIs Using a Ru Catalytic System with Dual Roles	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 5540 ~ 5547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201901269	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 Arai Noriyoshi, Ohkuma Takeshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Stereoselective preparation of methylenecyclobutane-fused angular tetracyclic spiroindolines via photosensitized intramolecular [2+2] cycloaddition with allene	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 151252 ~ 151252
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.151252	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 大熊 毅	4. 巻 61
2. 論文標題 ルテニウム錯体触媒を用いるイミン類の不斉水素化反応	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 触媒	6. 最初と最後の頁 291 ~ 297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 Yurino Taiga, Ece Hamdiye, Ohkuma Takeshi	4. 巻 9
2. 論文標題 Friedel-Crafts type Alkylation of Phenol Derivatives Catalyzed by In Situ Generated Silyl Cyanometallates	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 557 ~ 560
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202000023	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 Yurino Taiga, Hachiya Asuka, Suzuki Keisuke, Ohkuma Takeshi	4. 巻 2020
2. 論文標題 Selective Conversion of Benzylic Phosphates into Diarylmethanes Through Al(OTf) ₃ -Catalyzed Friedel-Crafts-Type Benzylolation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2225 ~ 2232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202000077	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 Yurino Taiga, Ohkuma Takeshi	4. 巻 5
2. 論文標題 Nucleophilic Isocyanation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 4719 ~ 4724
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.9b04073	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 Yurino Taiga, Tange Yuji, Ohkuma Takeshi	4. 巻 94
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Nucleophilic Isocyanation for the Synthesis of <i>p</i> -Aryl- <i>p</i> -Isocyanacetamide Derivatives	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 2155 ~ 2161
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20210214	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 Arai Noriyoshi, Ohkuma Takeshi	4. 巻 88
2. 論文標題 Stereoselective construction of cycloheptene-fused indoline frameworks through photosensitised formal [5+2] cycloaddition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153588 ~ 153588
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153588	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 Yurino Taiga, Saito Sunaho, Ichihashi Mizuki, Ohkuma Takeshi	4. 巻 87
2. 論文標題 Aerobic Allylic Amination Catalyzed by a Pd(OAc) ₂ /P(OPh) ₃ System with Low Catalyst Loading	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2864 ~ 2872
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c02768	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30件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 鈴木啓介、百合野大雅、大熊 毅
2. 発表標題 Pd触媒を用いたプロパルギルアルコール誘導体のイソシアノ化反応
3. 学会等名 第117回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 尾崎一真、新井則義、大熊 毅
2. 発表標題 Cp*Ru(II)触媒を用いたエステルの水素化反応
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Handiye Ece, Taiga Yurino, Takeshi Ohkuma
2. 発表標題 In situ Generated Silyl Cyanometallate-Catalyzed Friedel-Crafts-type Substitution
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Handiye Ece, Taiga Yurino, Takeshi Ohkuma
2. 発表標題 In situ Generated Silyl Cyanometallate-Catalyzed Friedel-Crafts-type Reaction
3. 学会等名 第32回万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 市橋瑞生、百合野大雅、大熊 毅
2. 発表標題 フルオロアルキル基を有するビニルイソニトリル類の触媒的合成法の開発
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 百合野大雅、丹下裕司、大熊 毅
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた求核的イソシアノ化反応による -アリール- -イソシアノアセトアミドの合成法
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 尾崎一真、新井則義、大熊 毅
2. 発表標題 Cp*Ru(II)触媒を用いたエステルの水素化反応
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 Shuangli Yang, Noriyoshi Arai, Takeshi Ohkuma
2. 発表標題 Asymmetric Hydrogenation of α -Alkyl-Substituted β -Keto Esters through Dynamic Kinetic Resolution
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 Hamdiye Ece, Taiga Yurino, Takeshi Ohkuma
2. 発表標題 Silyl Cyanopalladate-Catalyzed Friedel-Crafts-type Cyclization Affording 3-Aryloxindole Derivatives
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 丹下裕司、百合野大雅、大熊 毅
2. 発表標題 酸化銀を用いた、第1級、および第2級ベンジルアルコール誘導体の触媒的イソシアノ化反応
3. 学会等名 第115回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木啓介、百合野大雅、大熊 毅
2. 発表標題 Pd触媒を用いたプロパルギルアルコール誘導体のイソシアノ化反応
3. 学会等名 第31回万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ece Hamdiye, Yurino Taiga, Ohkuma Takeshi
2. 発表標題 Ag(I) and Pd(II)-Catalyzed Friedel-Crafts-Type Allylic Substitution of Phenol Derivatives
3. 学会等名 日本化学会北海道支部 2019年夏季研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 尾崎一真、新井則義、大熊 毅
2. 発表標題 Cp*Ru(II)触媒を用いたエステルの水素化反応
3. 学会等名 日本化学会北海道支部 2019年夏季研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yurino Taiga, Tange Yuji, Tani Ryutaro, Ohkuma Takeshi
2. 発表標題 Pd(II) and Ag(I)-Catalyzed Isocyanation of Allylic and Benzylic Phosphates with Ambident Cyanide
3. 学会等名 The 14th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 丹下裕司、百合野大雅、大熊 毅
2. 発表標題 酸化銀を用いた、第1級、および第2級ベンジルアルコール誘導体の触媒的イソシアノ化反応
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八谷明日香、百合野大雅、大熊 毅
2. 発表標題 Pd触媒を用いた官能性ビニルイソニトリル合成法の開発とその変換
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki Keisuke, Yurino Taiga, Ohkuma Takeshi
2. 発表標題 Pd-Catalyzed Isocyanation of Propargylic Alcohol Derivatives
3. 学会等名 北海道大学大学院総合化学院創設10周年記念研究報告会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yurino Taiga, Tani Ryutaro, Ohkuma Takeshi
2. 発表標題 Pd-Catalyzed Allylic Isocyanation with Cyanide as N-Nucleophile
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 八谷明日香、百合野大雅、大熊 毅
2. 発表標題 Pd触媒を用いた官能性ビニルイソニトリル合成法の開発とその変換
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 鈴木啓介、百合野大雅、大熊 毅
2. 発表標題 Pd触媒を用いたプロパルギルアルコール誘導体のイソシアノ化
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 新井則義、大熊 毅
2. 発表標題 インドールとアレンの分子内光[2+2]環化付加反応を起点とするインドリン縮環系の立体選択的構築手法の開発
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 尾崎一真、新井則義、大熊 毅
2. 発表標題 Cp*Ru(II)触媒を用いたエステルの水素化反応
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 丹下裕司、百合野大雅、大熊 毅
2. 発表標題 Ag触媒を用いたベンジル位イソシアノ化反応における反応機構研究
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 Ece Hamdiye, Yurino Taiga, Ohkuma Takeshi
2. 発表標題 Ag(I) and Pd(II)-Catalyzed Friedel-Crafts-Type Allylic Substitution of Phenol Derivatives
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 市橋瑞生、百合野大雅、大熊 毅
2. 発表標題 Pd(CN) ₂ /FLP協働触媒によるフルオロアルキル基をもつビニルイソニトリルの合成
3. 学会等名 第33回万有札幌シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ohkuma Takeshi
2. 発表標題 Catalytic Nucleophilic Isocyanation with Pd and Ag Catalysts
3. 学会等名 Catalysts Asia-Pacific Academic Forum 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 百合野大雅、鈴木啓介、大熊 毅
2. 発表標題 プロバルギルイソニトリルの触媒的合成とアレニルイソニトリルへの変換
3. 学会等名 日本化学会北海道支部2021年夏季研究発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 百合野大雅、胡 豪、大熊 毅
2. 発表標題 C-C結合切断を伴うPd触媒を用いた求核的イソシアノ化反応の開発
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 Yuanrong Shan, Yurino Taiga, Ohkuma Takeshi
2. 発表標題 Alkoxide-Catalyzed Nucleophilic Trifluoromethylation of Aldehydes and Ketones
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 Mingyuan Gao, Komatsu Ryou, Arai Noriyoshi, Ohkuma Takeshi
2. 発表標題 Hydrogenative Dynamic Kinetic Resolution of α -Substituted β -Amino Esters Catalyzed by Ru(II) Complexes
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4件

1. 著者名 新井則義、大熊 毅	4. 発行年 2021年
2. 出版社 丸善出版	5. 総ページ数 60
3. 書名 化学便覧 基礎編 改訂6版	

1. 著者名 Yurino Taiga、Ohkuma Takeshi	4. 発行年 2019年
2. 出版社 World Scientific	5. 総ページ数 99
3. 書名 Atropisomerism and Axial Chirality	

1. 著者名 Noriyoshi Arai、Ohkuma Takeshi	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Wiley-VCH	5. 総ページ数 32
3. 書名 Asymmetric Hydrogenation and Transfer Hydrogenation	

1. 著者名 百合野大雅、大熊 毅	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京化学同人	5. 総ページ数 6
3. 書名 有機合成のための新触媒反応101	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 光学活性なヒドロキシエステル類またはヒドロキシアミド類の製造方法	発明者 大熊 毅、新井則 義、安田俊尚、内海 典之、片山武昭	権利者 北海道大学、関 東化学株式会社
産業財産権の種類、番号 特許、特願 2020-174920	出願年 2020年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

米国化学会「歴史的化学論文大賞」受賞
http://acshist.scs.illinois.edu/awards/CCB-2021_Awardees.php
新聞記事掲載「アジアで初の米国化学会「歴史的化学論文大賞」を受賞」読売新聞
<https://www.yomiuri.co.jp/science/20220120-0YT1T50213/>
論文が学術ウェブサイト Organic Chemistry Portalで紹介される
<https://www.organic-chemistry.org/abstracts/lit7/974.shtm>
Organic Chemistry Frontiers 掲載論文が雑誌表紙デザインに採用
<https://pubs.rsc.org/en/content/articlepdf/2020/qo/d0qo90035d?page=search>
研究内容がトピック記事として紹介
https://www.kanto.co.jp/dcms_media/other/CT259_4.pdf
MDPI社Catalysts誌のEditorial Board Memberに就任
https://www.mdpi.com/journal/catalysts/sectioneditors/catalysis_in_organic_and_polymer_chemistry
第32回万有札幌シンポジウムのオーガナイザー担当
https://www.msd-life-science-foundation.or.jp/archive/end_symp/end_sapporo
有機合成化学研究室ホームページ
<https://orgsynth.eng.hokudai.ac.jp>
「不斉水素化触媒（s-PICA触媒）市販開始（関東化学）」特集記事
https://products.kanto.co.jp/web/index.cgi?c=t_product_table&pk=924&ga=2.8994805.1715390531.1585296663-89036244.1585296663
「不斉水素化触媒（s-PICA触媒）市販開始（関東化学）」パンフレット
https://products.kanto.co.jp/uploads/pj46_m_pdf/493/pdf1.pdf

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
---------	---------