

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：13801

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2011～2014

課題番号：23685035

研究課題名(和文)新規化学結合検出用蛍光センサーによる高活性有機触媒の開発：偶然から必然への挑戦

研究課題名(英文)Development of highly active organocatalyst by use of fluorogenic probes for chemical transformations

研究代表者

間瀬 暢之(MASE, NOBUYUKI)

静岡大学・工学研究科・教授

研究者番号：40313936

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,400,000円

研究成果の概要(和文)：ハイスループットスクリーニング(HTS)は、多様なサンプルを迅速に評価する手法として有効である。しかし、触媒探索ならびに反応条件特定への適用は限られてきた。本研究において、化学結合形成を蛍光強度の増大により評価可能な蛍光プローブを独自に開発し、HTS検出系に適用することで、短時間・小スケールかつリアルタイムにモニタリングする手法の確立を目的とした。高選択的かつ高感度な蛍光プローブをデザイン・合成し、種々のアミン類と添加剤を組み合わせた触媒系の探索を実施した。その結果、新たなアルデヒド、イミン、エナール型蛍光プローブの開発、ならびにエナミン/イミニウム有機分子触媒系の迅速評価を達成した。

研究成果の概要(英文)：Fluorogenic substrates or probes for chemical transformations, molecules that show no or very low fluorescence but show high fluorescence upon chemical transformations, are useful for monitoring the progress of chemical transformations, especially at the initial stages of the reaction. Assays using fluorogenic substrates accelerate the identification of superior catalysts and reaction conditions in high-throughput formats as well as characterization of catalysis on a small scale. Here, we studied the development of aldehyde, imine, and enals-type fluorogenic probes and their use in monitoring various organocatalytic chemical transformations, including C-C bond-forming reactions such as aldol, Mannich, and Diels-Alder reactions. The best combinations of amine catalyst and acid additive in both enamine and iminium catalysis were identified. In conclusion, we have developed fluorogenic compounds that can be used for rapid monitoring chemical reactions through increased fluorescence.

研究分野：有機化学

キーワード：化学結合形成検出用センサー 蛍光センサー OFF-ONセンサー 触媒探索 環境調和型触媒 有機分子触媒 エナミン触媒 イミニウム触媒

### 1. 研究開始当初の背景

研究室で開発された合成反応をシームレスに工業化へ移行することが強く望まれており、室温、大気圧、空気雰囲気下、副生成物・共生物・廃棄物ゼロ、高収率、高立体選択性、高再現性、シンプルな操作、装置などの必須事項を研究室レベルの検討段階で迅速に達成することが重要である。

しかし、従来法では高度な合成スキルを有する研究者が、数多くの検討を繰り返し、最適触媒や反応条件を特定してきた。しかし、化学結合形成反応を直接モニタリングし、マイクロスケールの多検体を1回の操作で迅速かつ簡便に評価できるならば、研究開発時間は大幅に短縮される(図1)。また、室温、大気圧、空気雰囲気下で評価可能ならシームレスな工業化への第1歩となる。さらに、自動化が進めば、合成スキルを有する研究者でなくとも取り扱うことが可能になる。

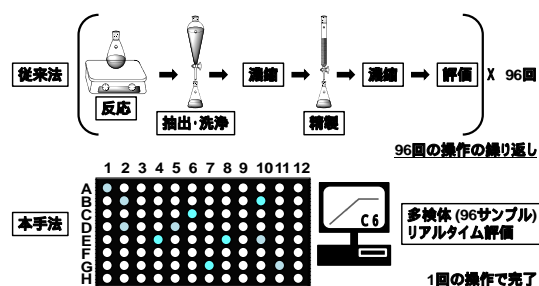


図1. 迅速スクリーニング

本研究課題を実施するにあたり、マレイミド型蛍光前駆体が炭素-炭素結合形成後に、100倍以上の蛍光強度を増加することを申請者は見出し、この蛍光分子を用い1,000反応以上の条件を室温・大気圧・空気雰囲気下で迅速に探索した。その結果、1回目のスクリーニングにより、わずか15分で反応が終了する触媒系を特定し、それをテンプレートとして、さらにスクリーニングを進めた結果、高収率・高立体選択的な最適触媒を見出した。そして、これまで困難であった直截的アルドール反応による四置換炭素の構築を達成し、本手法の有用性を提示してきた(引用文献 )。また、この触媒は反応基質の官能基保護・脱保護を必要とせず、さらに金属原子を含まないことから次世代の環境調和型分子触媒(有機分子触媒:第3の触媒)として注目されている。

しかし、マレイミド型蛍光分子を用いた評価であるため、適用範囲が狭いという問題があった。カルボニル型蛍光分子を用いる検出法が望ましいと考え、分子内エネルギー移動を利用したカルボニル蛍光分子を開発した。その結果、世界で初めてカルボニル型 OFF-ON 蛍光分子による炭素-炭素結合の検出が可能になった。しかし、溶媒・温度等に対し敏感であるなど、十分な機能を果たす蛍光分子の開発に至っていない(引用文献 )。

### 2. 研究の目的

真に効率的な触媒を探索・開発することは生産性・安全性を向上し、消費エネルギーの削減につながることから持続可能な社会を構築する上で重要である。従来の manpower に依存した触媒探索法は、膨大な労力・時間・コストが必要であった。一方、本研究課題では低環境負荷反応条件で機能する新規化学結合検出用蛍光センサーをデザイン・合成し、化学結合形成反応ライブラリーをマイクロスケールで直接モニタリングする技術を開発する。さらに、これにより特定されるリード化合物をテンプレートとした高活性金属フリー有機触媒の開発を目指す。

研究の全体構想は「化学結合形成反応における最適触媒・最適反応条件の超効率的特定法の開発」であり、

初期課題: 化学反応検出分子の高感度化、高機能化

中期課題: (a)リアルタイムでのモニタリング、(b)多検体のマイクロスケールでの迅速評価

後期課題: システムの自動化

を達成することを目指す。これを達成するために、本研究課題では中期課題である(a)と(b)について確立することに注力する。

これまで蛍光分子または発色分子を利用した多検体の評価は、生体触媒による酸化・還元反応、加水分解反応、ヘテロ原子の付加反応などに利用されており、酵素や抗体触媒の反応性の検証や新規活用法の開発に利用されている。しかし、生体触媒の分野において発展してきたため、検出できる化学結合は上述に限られており、骨格形成反応の中心となる炭素-炭素結合形成反応を検出する蛍光分子の合成・利用について申請者ら以外の報告例はない。レトロアルドール反応において蛍光分子の OFF-ON を利用した反応性の評価(引用文献 )が報告されているが、これは炭素-炭素結合切断反応を追跡するものであり、形成反応をモニタリングすることには不向きである。

また、環境調和型触媒として有機分子触媒が最近注目されている。しかし、有機分子触媒の欠点は、現時点において触媒活性が低いことにある。今後、工業的に利用できるレベルまで発展するために、1 mol%以下、数時間以内で反応が終了するような触媒、反応条件の探索が必要である。本研究課題により、新規有機分子触媒の開発ならびに改良を迅速に遂行することが可能になると考えており、このような手法による有機分子触媒の開発は現在のところ他に例がない。

最後に、本研究手法により何らかの反応が進行して蛍光が観測された場合、考えもなかった触媒機能が新たに発見されることが期待される。これを突き詰めることにより「偶然を必然にする化学への挑戦」へと発展できると考えている。

### 3. 研究の方法

図2に示すように、本研究開発のポイントは大々二つある。

ステージ I: OFF - ON 型蛍光分子による最適触媒・最適条件の特定法の確立

ステージ II: 基質一般性・汎用性の拡大ならびに不斉合成への適用

この二つのポイントを確立し、さらにシステムを自動化することにより実用化への道が開かれる。

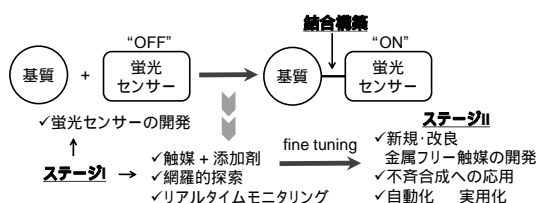


図2. 触媒探索における研究方針

### 4. 研究成果

ステージIならびにIIにおいて検討した6つの実施内容(1)~(6)について順次説明する。

(1) 広範な有機合成反応に対応可能な蛍光分子ライブラリーの構築

イミド型 OFF - ON 蛍光センサーの開発で得られた知見を元に、より広範な有機合成反応に対応可能な蛍光分子ライブラリーの構築を検討した(図3)。予備研究により、新たにデザインした三重結合を有する蛍光分子は300倍以上の蛍光強度の増加が観測され、反応性も40倍向上した。本研究期間において三重結合を有するベンズアルデヒド誘導体にアントラセン、ナフタレンなどの蛍光基団を導入し、アルデヒド型蛍光分子の更なる高感度化、高機能化を詳細に検討した。

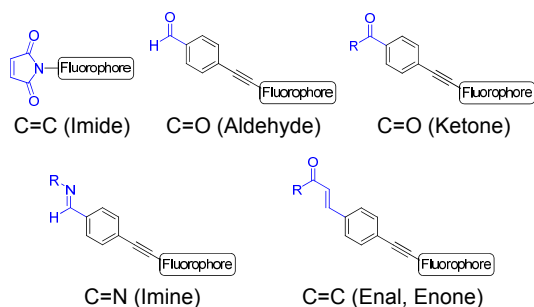


図3. OFF-ON型蛍光センサー

その結果、いずれの分子においても、蛍光がOFFからONになることが明らかとなり、100倍以上の蛍光強度の増大が観測された。さらに、OFF - ON型蛍光分子としてアルデヒド基だけでなくケトン基などのカルボニル化合物を合成し、C=O二重結合アクセプター分子についても検討した。さらに、イミノ基を導入したC=N二重結合アクセプター分子、

共役二重結合を導入したC=C二重結合アクセプター分子を検討した結果、これらの分子においても同様な蛍光特性を示すことが明らかになった。従って、広範な有機合成素反応に対応可能な蛍光分子ライブラリーが構築された。

(2) 多検体のマイクロスケールにおける迅速評価(30分以内)

本研究課題では簡便・迅速・低コストで最適触媒、反応条件の探索を遂行するために、コンビナトリアル化学を応用した。組み合わせによる多種類の触媒・反応条件群(ライブラリー)をhigh-throughput formatで評価するために図3の蛍光分子前駆体を活用した。組み合わせ検討項目として、環境調和型有機触媒、溶媒、酸、塩基、温度、ドナー分子などのそれぞれの組み合わせを検討した(図4)。具体的には、マイクロプレート対応蛍光分析装置により、反応の進行具合を蛍光強度の増加により検出し、最も効率的な触媒・反応条件を30分以内に特定した。まず始めに有機化学の基本であるカルボニル基への有機触媒的直截アルドール反応について検討した結果、期待通りに反応の進行がリアルタイムに観察できた(図4)。

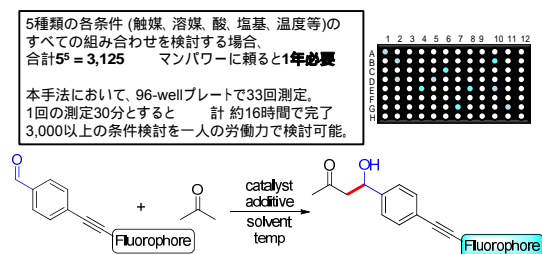


図4. マイクロスケール迅速評価

(3) 対応する反応ならびに基質一般性の拡大

アルデヒド基は様々な官能基変換をすることが可能であり、それぞれの反応の最適化は重要な課題である。本研究課題の手法にアルデヒド基が関与する反応を適用し、検出可能な反応ライブラリーを増強した結果、アルドール、アセタール化、エポキシ化、アルキル化、アリル化、還元、エステル化に適用できることが明らかになった。さらに

1) C=N結合への反応

マンニッヒ、アザ-フリーデル-クラフツ、ヒドロホスホニル化、アザ-ディールズ-アルダー、アルキル化、アルキニル化、還元反応

2) C=C結合への反応

マイケル反応、ディールズ-アルダー反応

等にも適用できることが明らかになった。種々の化学結合形成反応を迅速に評価できるシステムを構築し、基質一般性の拡大を達成した。

#### (4) 新規・改良金属フリー触媒の開発

実施内容(2)において、蛍光による評価とフラスコレベル合成の評価により、有機触媒的反応における最適触媒の構造相関も同時に明らかになる。この知見を元に、「改良」金属フリー触媒を開発する。モデル合成反応と蛍光評価との相関性を調べた結果、従来法(触媒:ピロリジン)より反応性が4~4.2倍増大する触媒系(触媒:ピロリジン、添加剤:5-ヒドロキシイソフタル酸)を特定した。なお、エナミン触媒機構のアルドール反応やマンニッヒ反応だけでなく、イミニウム触媒機構のディールズ-アルダー反応においても、同様に最適触媒系の特定を達成した。

#### (5) 基質一般性の拡大

プレートリーダーのマルチ検出モードを利用し、感度は高いが特異的な蛍光だけでなく、感度は低い一般的な紫外・可視吸収による反応の追跡も同時に行い、蛍光を有していない基質にも適用し、基質一般性を拡張した。蛍光または紫外・可視吸収において変化があったサンプルの一部を HPLC により分析した結果、種々のドナーとアクセプターのアルドール反応の最適化システムを構築した。

#### (6) 不斉合成への応用

医薬品・農薬・香料などの機能性物質・材料には不斉合成の技術が必須である。不斉合成では反応性だけでなく不斉収率も極めて重要であり、その最適条件を迅速に特定する手法が望まれている。従来の光学活性カラムを用いた不斉収率の評価法の信頼性は高いが、解析時間がかかり、また鏡像異性体を分離できない場合がある。本研究計画ではマイクロプレートリーダーと高速 HPLC に円二色性検出器(CD)を組み合わせ、不斉収率を迅速に評価することを検討したが、残念ながらCDの感度ならびに化合物選択性の低さ故、当初の目的を達成できなかった。

以上のように、炭素-炭素結合形成反応後に蛍光強度が増加する OFF-ON 型蛍光分子を合成し、この分子が触媒・反応条件の迅速な探索を可能にする化学結合検出用蛍光センサーとして利用できることが明らかとなった。実際にマイクロプレートリーダーを用いることにより、C-C 結合形成反応をターゲットとした触媒能を有する既知化合物と添加剤の新たな組み合わせの特定を可能にした。本手法は、大気圧下、空気雰囲気下で使用が容易な金属フリー有機分子触媒の開発に特に適している。

今後、本手法により、何らかの反応が進行し蛍光が観測された場合、新奇な現象(反応・触媒機能)の発見につながる可能性がある。この「偶然」を突き詰めることにより「必然」へと導き、「偶然を必然にする化学への挑戦」へと発展することを期待している

<引用文献>

**Mase, N.**; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III "Synthesis of  $\alpha$ -Hydroxyaldehydes with Stereogenic Quaternary Carbon Centers by Direct Organocatalytic Asymmetric Aldol Reactions" *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (18), 2420-2423.

DOI:10.1002/anie.200353546

**Mase, N.**; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III "Rapid Fluorescent Screening for Bifunctional Amine-Acid Catalysts: Efficient Syntheses of Quaternary Carbon-Containing Aldols under Organocatalysis" *Organic Letters* **2003**, *5* (23), 4369-4372.

DOI:10.1021/ol035651p

Tanaka, F.; **Mase, N.**; Barbas, C. F., III "Design and Use of Fluorogenic Aldehydes for Monitoring the Progress of Aldehyde Transformations" *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126* (12), 3692-3693.

DOI:10.1021/ja049641a

List, B.; Barbas, C. F., III; Lerner, R. A. "Aldol sensors for the rapid generation of tunable fluorescence by antibody catalysis" *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1998**, *95* (26), 15351-15355.

DOI:10.1073/pnas.95.26.15351

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計4件)

**Mase, N.**; Ando, T.; Shibagaki, F.; Sugita, A.; Narumi, T.; Toda, M.; Watanabe, N.; Tanaka, F. "Fluorogenic aldehydes bearing arylethynyl groups: turn-on aldol reaction sensors for evaluation of organocatalysis in DMSO" *Tetrahedron Letters* **2014**, *55* (11), 1946-1948. (査読有)

DOI:10.1016/j.tetlet.2014.02.007

Tu, V. A.; Kaga, A.; Gericke, K. H.; Watanabe, N.; Narumi, T.; Toda, M.; Brueckner, B.; Baldermann, S.; **Mase, N.** "Synthesis and Characterization of Quantum Dot Nanoparticles Bound to the Plant Volatile Precursor of Hydroxy-apo-10'-carotenal" *Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79* (15), 6808-6815. (査読有)

DOI:10.1021/jo500605c

**Mase, N.**; Takabe, K.; Tanaka, F. "Fluorogenic probes for chemical transformations: 9-anthracene derivatives for monitoring reaction progress by an increase in fluorescence" *Tetrahedron Letters*



2013, 54 (32), 4306-4308. (査読有)  
DOI:10.1016/j.tetlet.2013.06.010  
**Mase, N.**; Horibe, T. "Organocatalytic Knoevenagel Condensations by Means of Carbamic Acid Ammonium Salts" *Organic Letters* 2013, 15 (8), 1854-1857. (査読有)  
DOI:10.1021/ol400462d

[学会発表](計31件)

増田 嗣也・鳴海 哲夫・渡辺 修治・**岡瀬暢之**「Diels-Alder 反応における蛍光スクリーニング法による有機分子触媒の探索」日本化学会第95春季年会、3PC-041、日本大学(千葉県船橋市)、2015/3/28

佐々木 愛子・鳴海 哲夫・渡辺 修治・**岡瀬暢之**「Mannich 反応における蛍光スクリーニング法による有機分子触媒の探索」日本化学会第95春季年会、3PC-040、日本大学(千葉県船橋市)、2015/3/28

○Péter Lajos Söti, Tetsuo Narumi, Naoharu Watanabe, **Nobuyuki Mase**「Synthesis of Self-Assembling GNP-Supported Organocatalysts: Application for Asymmetric Synthesis」2015 International Symposium toward the Future of Advanced Researches in Shizuoka University, PS-29、静岡大学(静岡県浜松市)、2015/1/27

○Péter Lajos Söti・鳴海哲夫・渡辺修治・**岡瀬暢之**「Development of GNP-Supported Organocatalyst for Asymmetric Aldol Reaction」静岡大学超領域研究推進本部第4回国際シンポジウム、16、グランシップ(静岡県静岡市)、2014/12/2

**Nobuyuki Mase**「Organic Synthetic Methodology Based on Process and Green Chemistry」静岡大学超領域研究推進本部第4回国際シンポジウム、グランシップ(静岡県静岡市)、2014/12/1

○Péter Lajos Söti・Tetsuo Narumi・Naoharu Watanabe・**Nobuyuki Mase**「Synthesis and application of self-assembling GNP supported organocatalysts」第2回国際会議(兼)第7回有機触媒シンポジウム、東京大学(東京都文京区)、PS-10、2014/11/21

**Nobuyuki Mase**「Development of Organic Synthetic Methodology Based on Process and Green Chemistry」Honorable Symposium between BPPT and Shizuoka University, BPPT(インドネシアジャカルタ)、2014/9/16(招待講演)

**岡瀬暢之**「静岡発(初)の環境調和型合成プロセスの開発を夢見て～有機分子触媒からマイクロバブル・ナノバブルまで～」有機合成化学協会東海支部 若手研究者のためのセミナー、2014/8/5、岐阜薬科大学(岐阜県岐阜市)(招待講演)

**岡瀬暢之**「静岡発(初)の環境調和型合

成プロセス～有機分子触媒からマイクロバブル・ナノバブルまで～」大阪大学産業科学研究所(大阪府茨木市)、2014/7/11(招待講演)

**岡瀬暢之**・佐々木愛子・伊藤大史「炭素-炭素結合検出型蛍光モニタリング法による有機分子触媒系の特定」「有機分子触媒による未来型分子変換」第4回公開シンポジウム、PO-46、北海道大学(北海道札幌市)、2014/6/20

佐々木愛子・**岡瀬暢之**「蛍光スクリーニング法による反応選択的有機分子触媒の特定」日本化学会第94春季年会、3PC-039、名古屋大学(愛知県名古屋市)、2014/3/29

伊藤大史・**岡瀬暢之**「蛍光スクリーニング法を用いた4級炭素構築アルドール反応における有機分子触媒の最適化」日本化学会第94春季年会、3PC-038、名古屋大学(愛知県名古屋市)、2014/3/29

落合航希・加藤貴大・**岡瀬暢之**「基質認識型有機分子触媒 2-アミノピリジンを用いた1,3-ジカルボニル化合物の炭素-炭素結合形成反応」第44回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、静岡大学(静岡県浜松市)、2P77、2013/11/3

佐々木愛子・**岡瀬暢之**「蛍光モニタリング手法による反応選択的有機分子触媒系の特定」第44回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、静岡大学(静岡県浜松市)、2P76、2013/11/3

伊藤大史・**岡瀬暢之**「4級炭素構築アルドール反応における有機分子触媒探索を指向したリアルタイム蛍光モニタリング」第44回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、静岡大学(静岡県浜松市)、2P71、2013/11/3

伊藤大史・**岡瀬暢之**「蛍光手法による4級炭素構築用アルドラーゼ型有機分子触媒の探索」第3回CSJ化学フェスタ2013、タワーホール船堀(東京都江戸川区)、P8-41、2013/10/23

**岡瀬暢之**・Vo Anh Tu・Baldermann Susanne・渡辺修治「植物細胞中における香氣成分生成過程の可視化を指向した量子ドットプローブ合成」ナノバイオ科学プロジェクト成果報告会、静岡大学(静岡県静岡市)、2013/5/30

**Nobuyuki Mase**, Takahiro Kato, Aiko Sasaki「2-Aminopyridine Catalyzed Selective Deprotonation of 1,3-Dicarbonyl Compounds: Organocatalytic Carbon-Carbon Bond Forming Reactions of (E)-form Enolate」第1回国際会議(兼)第6回有機触媒シンポジウム、PS19、大津プリンスホテル(滋賀県大津市)、2013/5/28

Vo Anh Tu・實方星美・**岡瀬暢之**・Baldermann Susanne・渡辺修治「植物細胞中における香氣成分生成過程の可視化を指向した量子ドットプローブ合成」日本化

- 学会第 93 春季年会、3E6-38、立命館大学 (滋賀県草津市) 2013/3/24  
 伊藤大史・佐々木愛子・**間瀬暢之**「4 級炭素構築アルドール反応における蛍光モニタリング法を用いた効率的有機触媒探索」日本化学会第 93 春季年会、2E5-12、立命館大学 (滋賀県草津市) 2013/3/23
- ②① 加藤貴大・**間瀬暢之**「2-アミノピリジン型有機分子触媒を用いた基質認識型エノラート形成によるマイケル付加反応」日本化学会第 93 春季年会、2E5-11、立命館大学 (滋賀県草津市) 2013/3/23
- ②② Vo Anh Tu・**間瀬暢之**・Baldermann Susanne・渡辺修治「Synthesis and application of Quantum Dot/hydroxy-apo-10'-carotenal conjugates for the in vivo visualisation of carotenoid-derived volatile compounds」超領域日中韓国際シンポジウム、グランシップ 10 階会議室 (静岡県静岡市) 19、2013/1/8
- ②③ 伊藤大史・佐々木愛子・**間瀬暢之**「炭素-炭素結合検出型蛍光モニタリング法を用いた最適有機分子触媒の同定」第 43 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、名古屋工業大学 (愛知県名古屋市) 1D02、2012/11/10
- ②④ 伊藤大史・佐々木愛子・**間瀬暢之**「炭素-炭素結合検出型蛍光モニタリング法を用いた効率的有機触媒探索」第 5 回有機触媒シンポジウム (<兼> 第 2 回公開シンポジウム)、学習院大学 (東京都豊島区) 2012/10/26
- ②⑤ 加藤貴大・**間瀬暢之**「アミノピリジン有機分子触媒を用いた基質認識型エノラート形成によるマイケル付加反応」第 5 回有機触媒シンポジウム (<兼> 第 2 回公開シンポジウム)、学習院大学 (東京都豊島区) 2012/10/26
- ②⑥ **間瀬暢之**「環境調和型物質合成プロセスの開発: 有機分子触媒からマイクロナノバブルまで」第 385 回薬学研究科セミナー、東北大学 (宮城県仙台市) 2012/9/24
- ②⑦ 伊藤大史・佐々木愛子・**間瀬暢之**「4 級炭素含有アルドール反応における蛍光モニタリングを用いた効率的有機分子触媒探索」日本プロセス化学会 2012 サマージンポジウム、1P-37、京都テルサ (京都府京都市) 2012/7/19
- ②⑧ 南 祐輔・**間瀬暢之**「触媒探索に有用な改良型 OFF-ON 蛍光センサーの合成とその蛍光特性」日本化学会第 92 春季年会、3PA-009、慶應義塾大学 (神奈川県横浜市) 2012/3/27
- ②⑨ **間瀬暢之**「グリーンケミストリーに基づいた環境調和型物質合成プロセスの開発」スクリプスバイオメディカルフォーラム、新大阪 (大阪府大阪市) 2011/12/3
- ③⑩ **間瀬暢之**「水が関与する有機合成反応の開発: 水に鈍感な有機触媒」若手グローバ

ル研究リーダー育成プログラムシンポジウム、静岡大学 (静岡県浜松市)、2011/11/22

- ③① Yusuke Minami, Naoki Koyama, Fumiya Shibagaki, **Nobuyuki Mase**「Synthesis of OFF-ON Fluorogenic Compounds and Its Application for Environmentally-Friendly Catalyst Screening」the Second International Symposium on Process Chemistry (ISPC 2011)、2P-27、Kyoto International Conference Center (京都府京都市)、2011/8/12

〔図書〕(計 5 件)

**Mase, N.**; Hayashi, Y. In *Comprehensive Organic Synthesis (2nd Edition)*; Elsevier B.V.: 2014; Vol. 2, p 273-339.

**Mase, N.**; Barbas, C. F., III In *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: 2013; Vol. 3, p 793-840.

**Mase, N.** In *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis*; Georg Thieme Verlag: 2012; Vol. 1, p 135-216.

**Mase, N.** In *Science of Synthesis, Water in Organic Synthesis*; Georg Thieme Verlag: 2012, p 155-210.

**Mase, N.** In *Comprehensive Chirality*; Elsevier B.V.: 2012; Vol. 6, p 97-124.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.ipc.shizuoka.ac.jp/~tnmase/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

間瀬 暢之 (MASE, Nobuyuki)

静岡大学・工学研究科・教授

研究者番号: 4 0 3 1 3 9 3 6

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし