

平成 30 年 5 月 16 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03802

研究課題名(和文) 特異な配位子効果に基づく高機能金属錯体触媒の開拓

研究課題名(英文) Development of Metal Complexes with High Catalytic Efficiency Using Unique Ligand Effects

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) α -および β -ケトエステルを水素化し、光学活性ヒドロキシエステル(含ラク톤)とジオールを作り分けるルテニウム錯体触媒の開拓に成功した。鏡像体過剰率(ee)は最高99%に達した。2) 芳香族N-ベンジルイミンを不斉水素化し、アミンを最高95% eeで得た。3) 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で、触媒回転数(TON) >1000、>99% eeを、4) アルキニルケトンとアルキニルイミノエステルの不斉シアノ化で、TON = 2000、97% eeを、5) パラジウムナノ粒子触媒によるアルキンの(Z)-アルケンへの部分水素化で、TON = 20,000、99%の選択性を達成した。

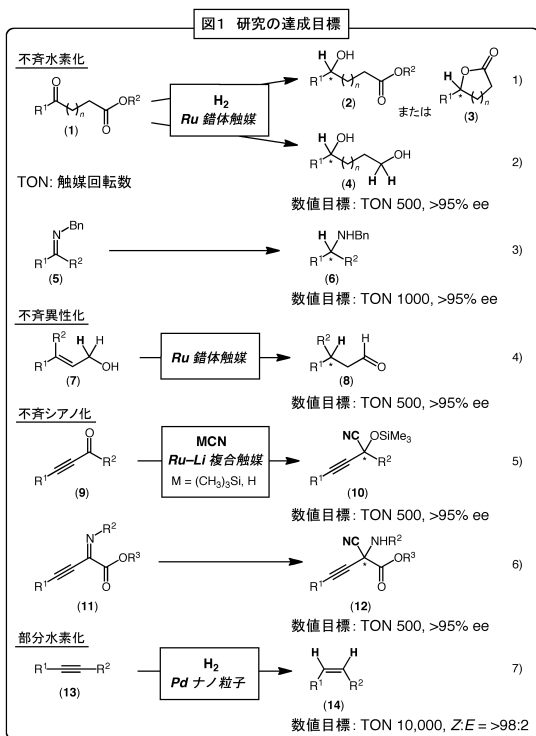
研究成果の概要(英文)：1) A novel chiral Ru catalyst precisely controlled chemoselectivity in the asymmetric hydrogenation of α - and β -keto esters into the hydroxyl esters (lactones) or diols by changing the reaction conditions. The enantioselectivity reached 99%. 2) Asymmetric hydrogenation of aromatic N-benzylimines catalyzed by a Ru complex afforded the chiral amines in up to 95% ee. 3) A Ru-catalyzed asymmetric isomerization of allylic alcohols into the chiral aldehydes achieved turnover number (TON) of >1000 and optical yield of >99%. 4) Asymmetric cyanation of alkynyl ketones and alkynyl imino esters with chiral Ru-Li combined catalysts gave the corresponding cyanated products in up to 97% ee. The TON of this reaction reached 2000. 5) Newly devised Pd nanoparticles catalyzed semihydrogenation of alkynes into the (Z)-alkenes in homogeneous phase. The TON of 20,000 and the selectivity of 99% were achieved.

研究分野：有機合成化学

キーワード：触媒の不斉合成 不斉水素化反応 不斉異性化反応 不斉シアノ化反応 部分水素化反応 ルテニウム錯体 エナンチオ選択性 ナノ粒子

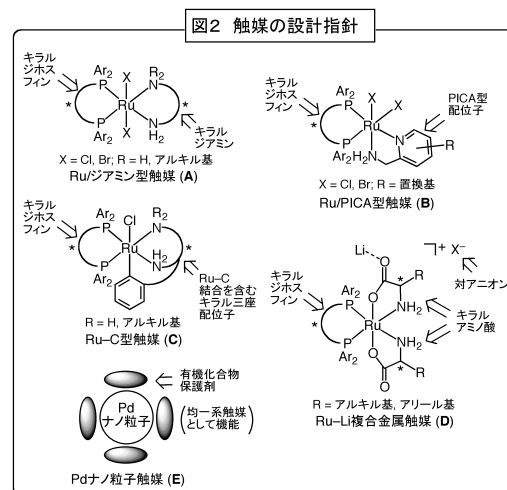
1. 研究開始当初の背景

有機化合物を絶対配置まで含めて選択的に合成する反応の開拓は、有機化学に課せられた最も重要なミッションの一つである。キラルな構造をもつ医薬は既に一般的となり、また、生物化学的研究や新機能性物質開発においても光学活性物質の重要性は加速度的に増している。先人達の努力により、多様な光学活性化合物の合成が可能となったが、「持続可能な社会を志向したものづくり」や「グリーンケミストリー」の観点から、無駄のない効率的な不斉合成法の開拓が急務である。記載者は、この課題の解決には触媒的不斉合成法が最も適した方法論であると考える。しかも、微量の触媒から大量の目的物を高純度を与える高効率と高エナンチオ選択性が求められる。



記載者は、独自に開拓した光学活性金属錯体触媒を用い、ケトン類やイミン類等の不斉水素化と不斉シアノ化において、非常に高い反応性とエナンチオ選択性を達成した(反応形式は図1を参照)。不斉水素化では、二種類の光学活性配位子をもつ Ru/ジアミン型触媒(図2:A)やルテニウム-炭素結合をもつ Ru-C 型触媒(図2:C)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 倍の回転速度)を達成した。世界最高の触媒性能であること、触媒設計が独創的であることが高く評価されている。触媒の幾つかは試薬として販売され、反応は国内外の化学メーカーで事業化されている。申請者自身も NEDO の「大学発事業創出実用化研究開発事業」の研究代表者として企業と共同研究を行い、光学活性アルコールの製品化(頻尿等治療薬「ソリフェナシン」合成原料)に成功した。約 10 トンの製造

実績がある。研究をご支援頂いた社会に成果を還元する第一歩を踏み出すことができた。この申請者の研究成果・姿勢をご評価頂き、「第3回日本学術振興会賞」を賜った。不斉シアノ化では、Ru-Li 複合金属触媒(図2:D)を設計し、触媒回転数(TON)10,000、シアノ化生成物 98% ee を達成した。この触媒は、アルデヒド、 α,β -不飽和カルボニル化合物(共役付加)、アルジミン等の反応に有効で、触媒活性、エナンチオ選択性、基質一般性の観点から最も優れた不斉シアノ化触媒の一つである。また、独創性の高い触媒構造であるため、その反応機構についても注目を集めている。

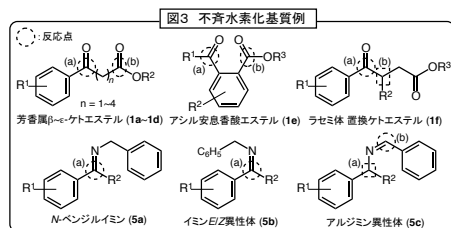


2. 研究の目的

本研究では、記載者が培った触媒設計手法を発展させ、① ケトエステル類(1)を不斉水素化し、反応条件により光学活性ヒドロキシエステル(2)(含ラクトン(3))とジオール(4)を作り分ける触媒の開拓、② N-ベンジルイミン(5)の不斉水素化、③ アリルアルコール類(7)の光学活性アルデヒド(8)への不斉異性化、④ アルキニルケトン類(9)、⑤ アルキニルイミノエステル類(11)の不斉シアノ化、⑥ 均一系パラジウムナノ粒子触媒によるアルキン類(13)の(Z)-アルケン(14)への部分水素化、の達成を目指す。数値目標は図1に示した。

(1) 不斉水素化(図1:式1~3):記載者が独自に開拓した Ru/ジアミン型触媒(図2:A)や Ru/PICA 型触媒(図2:B)を用い、① ケトエステル類(1)から光学活性ヒドロキシエステル(2)(含ラクトン(3))とジオール(4)を作り分けられる水素化触媒の開拓を目指す。 δ -ケトエステルをジオールに水素化した例は1件知られているが適用範囲が狭い。反応条件により官能基選択性を制御し、(2)と(4)の作り分けが可能な触媒は知られておらず、新たな触媒機能の概念を提案できる。学術的波及効果は極めて大きい。② N-ベンジルイミン類(5)の不斉水素化において、TON = 1000、>95% ee の達成を目指す。(5)は図3に示す(5a)~(5c)の異性体混合物となることが指摘されており、>90% ee を達成した触媒は数例

である。また、ほとんどの場合で TON が <100 で活性が不十分である。最近、記載者は異性体 (5b)、(5c) の生成が抑制可能である知見を得た。反応条件と触媒の最適化により、世界最高水準の反応性とエナンチオ選択性の達成を目指す。学術的新規性に加え、実用性の高い方法になる。



(2) 不斉異性化 (図1:式4): ③ 不斉水素化検討中に、Ru/ジアミン型触媒 (図2:A) がアリルアルコール類 (7) の光学活性アルデヒド (8) への不斉異性化に活性を示すことを見いだした。触媒を最適化し、世界最高となる TON = 500、>95% ee の達成を目指す。これまでに成功例のない脂肪族アリルアルコール (7; R^1, R^2 が共にアルキル基) にも挑戦する。新たな触媒設計指針を提案し、学術的に大きなインパクトを与えることになる。

(3) 不斉シアノ化 (図1:式5, 6): 申請者独自の Ru-Li 複合金属触媒 (図2:D) を用い、④ アルキニルケトン類 (9)、⑤ アルキニルイミノエステル類 (11) の不斉シアノ化において、TON = 500、>95% ee の達成を目指す。(9) の反応例はキラル Al 触媒を用いる1件のみで、TON = 16、90% ee が報告されている。(11) の反応は前例がない。世界最高または唯一の不斉シアノ化反応となる。生成物 (10) と (12) は合成困難な光学活性第三級アルコールおよびアミン誘導体であり、かつ多彩な変換が可能なマルチ官能基化分子である (図7参照)。有機合成に新たな方法論を提供するとともに、医薬等の有用物質合成に優れた中間体を供給できる。

(4) 部分水素化 (図1:式7): ⑥ 一般に、金属ナノ粒子は金属酸化物や高分子上に担持され、不均一系触媒として用いられる。これに対し、記載者はアルキン存在下で Pd ナノ粒子を調製するとアルキンオリゴマーが保護剤となり、均一系のナノ粒子 (図2:E) が得られることを見いだした。この粒子調製法を確立し、アルキン類 (13) の (Z)-アルケン (14) への部分水素化で TON = 10,000、Z:E = >98:2 の達成を目指す。有毒な酢酸鉛を被毒剤とする Lindler 触媒に代わる環境調和型触媒の開拓に繋がる。新たな形体をもつナノ粒子触媒の提案であり、学術的・技術的波及効果は大きい。

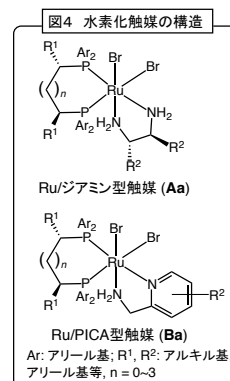
3. 研究の方法

本研究は、3年間で1. ケトエステル類 (1)、 N -ベンジルイミン類 (5) の不斉水素化、2. アリルアルコール類 (7) の光学活性アルデヒド (8) への不斉異性化、3. アルキニルケトン類 (9)、アルキニルイミノエステル類 (11)

の不斉シアノ化、4. アルキン類 (13) の (Z)-アルケン (14) への部分水素化において、世界最高水準の効率と立体選択性、特異な官能基選択性を示す触媒の開拓を目指して検討した (図1)。申請者独自の触媒設計に基づき (図2)、1. は Ru/ジアミン型触媒 (A) や Ru/PICA 型触媒 (B) を、2. は触媒 (A) や Ru-C 型触媒 (C) を、3. は Ru-Li 複合金属触媒 (D) を、4. は均一系 Pd ナノ粒子触媒 (E) を構造最適化し、適切な条件下に使用することで目的の達成を目指した。

(1) 不斉水素化

① 記載者は、Ru/PICA 型触媒 (B) がケトエステル類 (1) の水素化に活性を示すこと (図1:式1)、さらにアルキル基をもつホスフィン配位子を用いるとエステル部の水素化されたジオール (4) が生成物に含まれることを見いだしていたので (式2)、この知見を基に、(1) を水素化し、(2) と (4) を作り分けられる触媒及び反応条件の探索を行った。芳香族 γ -ケトエステル (図4:1b; $n=2$) を代表基質とし、(2) と (4) を >98% の選択性で作り分けを目標とした。新規に設計した触媒 (図4:Ba) を用い、溶媒や補触媒の種類、量、反応温度等の条件を詳細に検討した。次に、Ru/PICA 型触媒 (Ba) の構造を最適化し、TON = 500、>95% ee の達成を目指す。困難が予想されたが、ジホスフィン配位子と PICA 配位子のピリジン環構造修飾により、触媒性能の向上を図った。さらに、最適化された触媒 (Ba) を用い、 β -, δ -, ϵ -ケトエステル類 (1a, 1c, 1d) およびアシル安息香酸エステル類 (1e) の不斉水素化に展開した。

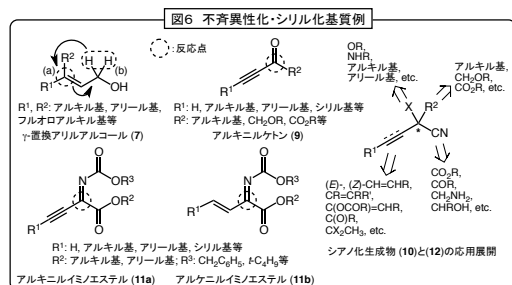
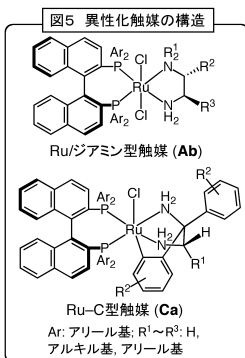


② Ru/ジアミン型触媒 (A) を用い、 N -ベンジルイミン (図3:5a) を水素化すると、47% ee の生成物しか得られない。反応の挙動を調査した結果、(5a) がイミン E/Z 異性体 (5b) とアルジミン異性体 (5c) との混合物となり、それが水素化されて低い ee の生成物となることが示唆された。本水素化では、触媒 (A) を活性化するため塩基を添加するが、アルカリ塩基が (5a) から (5c) への異性化を促進することが知られており、選択性の向上は困難な課題であった。記載者は、塩基と溶媒等の選択により、この異性化を抑制できる可能性を見いだしたので、異性化抑制条件の検索を詳細に行った。この検討によりリストアップされた塩基と溶媒の組合せを用い、Ru/ジアミン型触媒 (図4:Aa) によるアセトフェノン N -ベンジルイミン (図3:5a; $R^1 = H, R^2 = Me$) の不斉水素化において、TON = 1000、>95% ee の達成を目指す。触媒のジホスフィン配位子アリール部やジアミン配位子置換基 R^2 部の構造に

着目した構造最適化を行った。さらに、最適化した触媒および反応条件の下、(5a)のR¹とR²に種々の置換基をもつ基質について検討した。

(2) 不斉異性化

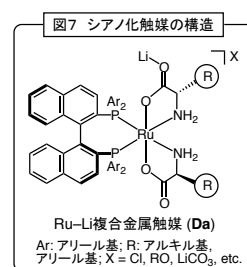
アリルアルコール類(7)の光学活性アルデヒド(8)への不斉異性化(図1:式4)は反応自体困難で、優れているとされるIr錯体触媒でもTONは20程度であった。記載者はRuジアミン型触媒(A)がこの異性化に活性を示すことを見いだした。この反応は図6の矢印で示すように、(7)のα水素(b)を付したをγ位(a)を付した)に転位させるが、水素化と同様にRuH種を介するものと考えられる。水素化検討の経験を基に、まず触媒(図5:Ab)と触媒(Ca)を用い、アリルアルコール(7; R¹ = Ph, R² = *i*-Pr)の異性化でTON = 500の達成を目指した。次に、アリルアルコール(7; R¹ = Ph, R² = *i*-Pr)の異性化で高い活性を示した触媒(図5:Ab)または(Ca)の構造最適化を行い、対応するアルデヒド(8)を>95% eeで得ることを目標とした。触媒のジアミン配位子置換基(R¹~R³)の構造に着目した最適化を行った。この触媒を用い、基質一般性の検討を行った。R¹, R²にアルキル基、アリール基等の置換基をもつ(7)に展開した。これまでに成功例のない脂肪族アリルアルコール(7; R¹, R²が共にアルキル基)にも挑戦した。さらに、この比類無く高い反応性とエナンチオ選択性を示す本異性化反応の機構解明研究を行った。同位体標識実験等を基に、触媒のジホスフィンおよびジアミン配位子の役割を探った。



(3) 不斉シアノ化

① 記載者は Ru-Li 複合金属触媒(図2:D)を用い、アルデヒド、α,β-不飽和カルボニル化合物(共役付加)等の不斉シアノ化において高い反応性とエナンチオ選択性を達成していたので、この知見を基に、(9)の不斉シアノ化を検討した。まず、触媒(図7:Da)の構造を最適化し、代表基質(9a)(図6:R¹ = *t*-BuMe₂Si, R² = Me)と(9b)(R¹ = H, R² = Me)に対し、それぞれTON = 500, >95% ee, TON = 500, >90% eeの達成を目指した。Me₃SiCNをシアノ化剤とし、その活性化に優れたアルコキシド(RO)等

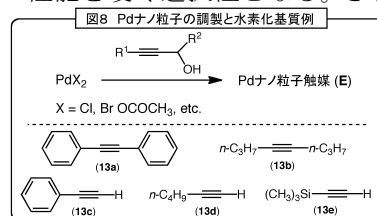
をXとした。続いて、最適化した触媒(図7:Da)を用い、R¹に水素、アルキル基、アリール基等を有し、R²にアルキル基が置換した比較的単純な構造をもつアルキニルケトン類(図6:9)のシアノ化を、さらにR²にCH₂OR、CO₂R等の官能基をもつ基質について検討した。



② アルジミン類の不斉シアノ化の検討で、触媒(D)が高い活性と立体選択性を示すことを見いだしていたので、この知見の基、成功例のないアルキニルイミノエステル類(11)の不斉シアノ化を検討した。まず、触媒(Da)を用い、代表基質(11a)(図6:R¹ = Ph, R² = Et, R³ = Bn)の反応でTON = 500, >95% eeの達成を目指した。Me₃SiCNおよびHCNをシアノ化剤とした。錯体上のリチウムカチオンと基質の相互作用制御が鍵となるので、溶媒の検討を注意深く行った。続いて、最適化した触媒(Da)を用い、アルキニルイミノエステル類(11a)の不斉シアノ化における基質一般性の検討を行った。R¹に水素、アルキル基、アリール基、シリル基等を導入し、置換基効果を検証した。さらに、アルケニルイミノエステル類(11b)に検討範囲を拡大した。

(4) 部分水素化

記載者は、DMF中4-オクチン共存下でPd(OAc)₂を*t*-BuOKで処理すると、4-オクチンおよびそのオリゴマーが保護剤となる均一系Pdナノ粒子が得られることを見いだしていた。しかし、この調製法は還元機構が明確でなく、再現性にも問題があった。そこで、プロパルギルアルコール類を還元剤かつ保護剤とする新規Pdナノ粒子(図8:E)の開拓を提案した。2価Pd種に有機化合物を作用させるだけの単純かつ環境に優しい調製法となる。また、他に例のない均一系Pdナノ粒子の特徴を活かし、アルキン類(13)の(Z)-アルケン(14)への部分水素化触媒への適用を検討した。まず、ナノ粒子(E)の調製法の確立を目指した。前駆体2価Pd種、プロパルギルアルコール、溶媒、調製温度等について詳細に検討した。半年以上均一性を保つナノ粒子の開発を目指した。続いて、均一系Pdナノ粒子(図8:E)を触媒とするアルキン類(13)の部分水素化を検討した。内部アルキンのジフェニルアセチレン(図8:13a)から(Z)-アルケンを、末端アルキンのフェニルアセチレン(13c)から末端アルケンを得る反応でTON = 10,000, >98%の選択性の達成を目指した。Lindler触媒の性能を凌ぐ選択性となる。さらに、最適化した条件下、図8に例示した種々のアルキ



ン基質の部分水素化を検討した。

4. 研究成果

(1) 不斉水素化(図1:式1~3)

① ケトエステル類を不斉水素化し、光学活性ヒドロキシエステル(含ラクトン)とジオールを作り分けられる触媒および反応条件の探索を行った。 γ -ケトエステルを基質:触媒:塩基 = 500:1:3.5、水素 8 気圧、室温の条件で対応するヒドロキシエステル(99% ee、含ラクトン)を、基質:触媒 = 500:1、塩基(40 mM)、水素 20 気圧、40 °C の条件でジオール(97% ee)を>99%の選択性で作り分ける触媒の開拓に成功した。この結果を基に、Ru/PICA 型触媒の構造を最適化し、種々の置換様式をもつ γ -ケトエステル類の不斉水素化において、基質:触媒:塩基 = 500:1:3.5、水素 8 気圧、室温の条件で対応するヒドロキシエステル類を最高 99% ee で、基質:触媒 = 500:1、塩基(50 mM)、水素 20 気圧、40 °C の条件でジオール類を最高 99% ee で選択的に合成することに成功した。この触媒は活性が高く、基質:触媒 = 5000:1 でも選択性を損うことなく反応は完結した。この最適化した Ru/PICA 型触媒を用い、 β -、 δ -、 ϵ -ケトエステル類およびアシル安息香酸エステルの不斉水素化を行なった。 δ -ケトエステルは、 γ -基質と同様に反応条件を変えることで光学活性ヒドロキシエステルとジオールを完璧に作り分けることができた。鏡像体過剰率(ee)は 99%に達した。興味深いことに、 β -、 ϵ -ケトエステル類およびアシル安息香酸エステルは反応条件によらず、対応するヒドロキシエステルを 99% ee で与えた。この官能基選択性を利用し、 γ - ϵ -ジケトジエステル化合物の位置選択的不斉水素化によるトリヒドロキシエステル(99% ee)の合成に成功した。

② *N*-ベンジルイミンの不斉水素化に関し、溶媒をトルエン、塩基をナトリウムアルコキシドにすることで *E/Z* 異性化およびアルジミンへの異性化を効果的に抑制できることを明らかにした。この塩基と溶媒の組合せを用いて Ru/ジアミン型触媒の構造最適化検討を行い、アセトフェノン *N*-ベンジルイミンの不斉水素化において、基質:触媒 = 1000:1 および 5000:1 の条件で対応するアミンを 95% ee で定量的に得ることに成功した。最適化した Ru/ジアミン型触媒および反応条件を用い、種々の置換様式をもつ *N*-ベンジルイミン類の不斉水素化を検討した。芳香環に電子供与性および求引性置換基を導入しても同様に高い触媒活性と>90%のエナンチオ選択性が得られた。

(2) 不斉異性化(図1:式4)

光学活性ジホスフィン TolBINAP と *N,N*-ジブチル-1,2-ジアミンを配位子とする Ru 錯体触媒を用い、 γ,γ -二置換アリルアルコールの光学活性アルデヒドへの異性化において、触媒回転数(TON)>1000、光学収率>99%を達成した。この結果を基に TolBINAP と *N,N*-ジブチル-1,2-ジアミンを配位子とする Ru 錯体触媒を用いて γ,γ -二置換アリルアルコールの光学活性アルデヒドへの異性化における基質一般性の検討を行った。これまでに成功例のない脂肪族アリルアルコールを含む多様な基質を用い、>99%のエナンチオ選択性を達成した。極めて高い反応性と>99%のエナンチオ選択性を示す TolBINAP と *N,N*-ジブチル-1,2-ジアミンを配位子とする Ru 錯体触媒による γ,γ -二置換アリルアルコールのアルデヒドへの不斉異性化反応の機構解明研究を行なった。同位体標識実験等を基に、配位-脱離が容易なジアミン配位子が効果的に機能する触媒サイクルを提案した。

(3) 不斉シアノ化(図1:式5,6)

① 光学活性ジホスフィン BINAP とフェニルグリシンを配位子とする Ru 錯体と C_6H_5OLi からなる複合金属触媒を用いることで、アルキニルメチルケトンの不斉シアノ化で TON = 2000、光学収率 97%を達成した。また、光学活性 Ru-Li 複合金属触媒を用いてアルキニル末端に水素、アルキル基、アリール基が、カルボニル部にアルキル基が置換した比較的単純な構造をもつアルキニルケトン類の不斉シアノ化の検討を行い、最高触媒回転数(TON) = 1000、95%のエナンチオ選択性を達成した。触媒構造を調整することで、従来にない広範囲の基質に適用できた。Ru-Li 複合金属触媒を用いて α -、 β -アルコキシ構造や α -エステル構造を持つ官能基化されたアルキニルケトン類の不斉シアノ化を検討し、TON = 500 と 99%の光学収率を達成した。

② XylBINAP とバリンを配位子とする Ru-Li 複合触媒を用い、典型的なアルキニルイミノエステルのシアノ化で TON = 500、光学収率 96%を達成した。最適化した XylBINAP とバリンを配位子とする Ru-Li 複合触媒を用いてアルキニル末端に水素、アルキル基、アリール基、シリル基をもつアルキニルイミノエステルの不斉シアノ化を検討し、TON = 500、最高 98%のエナンチオ選択性を達成した。さらに、BINAP 型配位子とアミノ酸配位子を適切に組み合わせた Ru-Li 複合金属触媒を用い、アルケニルイミノエステル類およびアリールイミノエステル類の不斉シアノ化において、TON = 500、97%の光学収率を達成した。

(4) 部分水素化(図1:式7)

DMF 中 $Pd(OAc)_2$ とプロパルギルアルコールの一種である 1,4-ブチンジオールを混合するだけで Pd ナノ粒子を調製できることを明らかにした。半年以上の常温保存後も均一性を保つことを確認した。こうした均一系 Pd ナノ粒子を触媒とするアルキン類の部分水素化を検討した。添加剤に毒性のない *n*- Bu_4NBH_4 を用い、内部アルキンのジフェニルアセチレンから (*Z*)-アルケンを TON = 10,000、98%の選択性、末端アルキンのフェニルアセチレンから末端アルケンを TON = 40,000、98%の選択性で得ることに成功した。

この最適条件下、アルキン類の部分水素化の基質一般性を検証した。分子内にヒドロキシ基、アミノ基、エステル基を持つ官能基化されたアルキン基質から対応する(Z)-アルケンをTON = 10,000~20,000、97~99%の選択性で得た。また、アルキニルアセチレン基質を92%の選択性で(Z)-アルケンに変換できた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 14 件)

- ① Takeshi Ohkuma, Nobuhito Kurono, Yusuke Sakaguchi, Kohei Yamauchi, Taiga Yurino, Enantioselective Cyanosilylation of Alkenyl Ketones Catalyzed by Combined Systems Consisting of Chiral Ruthenium(II) Complex and Lithium Phenoxide, *Advanced Synthesis & Catalysis*, Vol. 360, 2018, pp. 1517–1522, 査読有, 10.1002/adsc.201701593.
- ② Noriyoshi Arai, Takanori Namba, Kei Kawaguchi, Yuki Matsumoto, Takeshi Ohkuma, Chemoselective Control in the Asymmetric Hydrogenation of γ - and δ -Keto Esters into Hydroxy Esters or Diols, *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 57, 2018, pp. 1386–1389, 査読有, 10.1002/anie.201711363.
- ③ Noriyoshi Arai, Takeshi Ohkuma, Photochemically Promoted Aza-Diels-Alder-Type Reaction: High Catalytic Activity of the Cr(III)/Bipyridine Complex Enhanced by Visible Light Irradiation, *The Journal of Organic Chemistry*, Vol. 82, 2017, pp. 7628–7636, 査読有, 10.1021/acs.joc.7b00838.
- ④ Noriyoshi Arai, Hironori Satoh, Ryo Komatsu, Takeshi Ohkuma, Double Asymmetric Hydrogenation of Linear β,β -Disubstituted α,β -Unsaturated Ketones into γ -Substituted Secondary Alcohols with Dual Catalytic Systems, *Chemistry – A European Journal*, Vol. 23, 2017, pp. 8806–8809, 査読有, 10.1002/chem.201701527, (Back Cover Picture に掲載).
- ⑤ Takeshi Ohkuma, Noriyoshi Arai, Advancement in Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Ketones and Imines, and Development of Asymmetric Isomerization of Allylic Alcohols, *The Chemical Record*, Vol. 16, 2016, 査読有, 2801–2819, 10.1002/tcr.201600101 (招待論文).
- ⑥ Nobuhito Kurono, Takeshi Ohkuma, Catalytic Asymmetric Cyanation Reactions, *ACS Catalysis*, Vol. 6, 2016, pp. 989–1023, 査読有, 10.1021/acscatal.5b02184 (招待論文).

[学会発表] (計 31 件)

- ① Takeshi Ohkuma, Development of Asymmetric Reactions Catalyzed by Ruthenium Complexes with Two Kinds of Ligands, 日本化学会第 98 春季年会, 2018 (学術賞受賞招待講演).

- ② Takeshi Ohkuma, Asymmetric Hydrogenation and Isomerization Catalyzed by Chiral Ruthenium(II) Complexes, The 5th International Symposium on AMBITIOUS LEADER'S PROGRAM Fostering Future Leaders to Open New Frontiers in Materials Science, 2017 (招待講演).

- ③ Takeshi Ohkuma, Asymmetric Hydrogenation and Isomerization with Chiral Ru(II) Catalysts, 5th UK-Japanese Symposium on Asymmetric Catalysis, 2016 (招待講演).

- ④ Takeshi Ohkuma, Enantioselective Cyanation Catalyzed by Ru Complex/Li Compound Combined Systems, The 6th Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists, 2015 (招待講演).

[図書] (計 1 件)

新井則義, 大熊 毅, 丸善, 有機合成実験法ハンドブック第 2 版 (有機合成化学協会編), 2015, pp. 852–859 (8 ページ), (編集委員会委員兼任).

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: アリルイソシアニド類の製造方法

発明者: 大熊 毅, 百合野大雅

権利者: 北海道大学

種類: 特許

番号: 特願 2017-35319

出願年月日: 2017 年 2 月 27 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

- ① 研究室ホームページ

<http://labs.eng.hokudai.ac.jp/labo/orgsynth/>

- ② 日本化学会平成 29 年度「学術賞」を受賞
<http://www.chemistry.or.jp/news/information/29-7.html>

- ③ 学術雑誌特別号のゲスト編集者を担当
Takeshi Ohkuma, Special Issue Dedicated to Professor Ryoji Noyori on the 15th Anniversary of His Nobel Prize in Chemistry: Introductory Remarks, *The Chemical Record*, Vol. 16, 2016, 2428–2429, 10.1002/tcr.201600126.

- ④ 不斉シアノ化触媒の市販を開始

「不斉シアノ化触媒 – Catalyst for Asymmetric Hydrocyanation Asymmetric Cyanosilylation」(日本曹達・関東化学)
http://www.kanto.co.jp/products/siyaku/organic_synthesis/asymmetric_cat/asymmetric_cyanation.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大熊 毅 (OHKUMA TAKESHI)

北海道大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号: 50201968