

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和2年6月19日現在

機関番号：12601
研究種目：特別推進研究
研究期間：2015～2019
課題番号：15H05698
研究課題名（和文） 水を溶媒として活用する有機化学の革新
研究課題名（英文） Revolutionizing organic chemistry by utilizing water as solvent
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
交付決定額（研究期間全体）（直接経費）：424,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究課題の主たる指針は、水中でしか進行しない反応、水中でしか発現しない選択性を追求すべく、水中で有効に機能する触媒系と水中における新規反応場構築法の模索である。また基質すら溶けない不均一系反応ゆえに、従来は研究展開の足枷になっていた機構解明の不可能性に対し、計算化学における新モデル構築や新規分析法の確立を突破口とすること、さらに水を媒体とする反応の根底にある「生体中での反応系」へのアプローチをも網羅した、極めて挑戦的なプロジェクトである。そのような背景の下、「媒体としての水の不可欠性」を提示する反応系が未発表データを含めて多数見出されたこと、基質や触媒などの低い溶解性のため通常的光学的手法の通用しない、ブラックボックス化していた「水中反応」の世界に、計算化学や質量分析法などを駆使して漸くメスが入り知見が蓄積されつつあること、の2点は想定以上の学術的意義である。更に、水中での有機反応の反応機構の解明において得られた知見は、反応条件の改善に活かされるなど実験化学へと還元されており、また水中における分子挙動に関する一般的な解釈が整いつつあることから、当初は実現性に乏しかった「水中における反応のモデル化」という本研究課題の集大成についても現実的な見通しが立てることができた。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

未発表の業績も含め学術的価値の高い業績が多数得られており、従来の有機溶媒を中心とする有機化学とは異なる新しい有機化学としての世界的な認知も一層加速されるものと考えられる。水中で有効に機能する触媒の開発においては、Lipshutz 教授らによって纏められた総説(ACS Sustainable Chem. Eng. 2016)の”Nature vs the organic chemist: who wins?”と題するセクション中で本研究課題で得られた難溶性銅塩表面での不斉反応事例(JACS 2015)が新しい化学を切り拓くのに必須であるだろう(*be crucial for the success of this new chemistry*)と記述されているなど、これまでの有機溶媒を中心とする有機化学とは異なる新しい有機化学としての認知が進んでいることが客観的にも示されている。

研究成果の概要（英文）：This research project spotlighted the catalyst development to find out chemical reactions that proceed only in water or that show unique selectivity in water. In addition, the challenges covered merging biocatalysts and artificial catalysts, and establishing a new approach in computational and analytical chemistry to overcome the difficulties in performing mechanistic study of heterogeneous reactions where substrates were insoluble. Consequently, a large number of reactions have been discovered so far, including unpublished data, where water is a *sine qua non* as a reaction medium. Meanwhile, the findings obtained from mechanistic studies led to improvements of reaction conditions. These achievements will accelerate the global recognition of “organic chemistry using water as a reaction medium” as a new organic chemistry distinct from conventional organic chemistry.

研究分野：化学

キーワード：反応有機化学・水溶媒

## 1. 研究開始当初の背景

持続可能な社会を構築していく上で、化学の果たす役割は極めて大きい。医薬品や農薬、機能性材料等のファインケミカルは我々の生活に欠くことができない重要な化合物群であり、これらの製造においては有機化学が中心的な役割を果たしている。一方で、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。有機溶媒は環境や人体に有害、可燃性で危険なものが多いなどの問題点がある。環境に調和した持続可能な未来社会では、有機溶媒の使用を限りなくゼロに近づけるのが理想である。対して水は、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、不燃性のため安全でもある。更に、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り、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。このような背景の下、申請者らは水を積極的に溶媒として用いる有機化学を研究してきた。

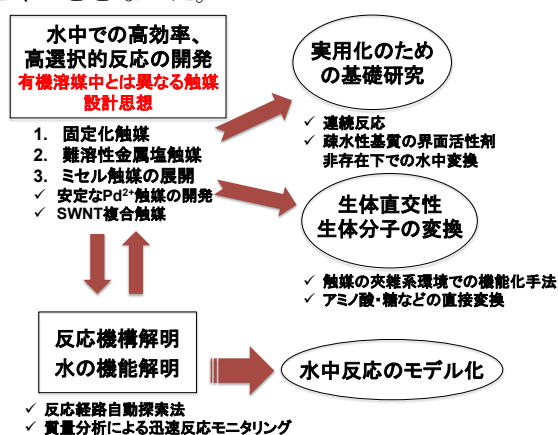
## 2. 研究の目的

これまでに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、水中での高効率、高選択的反応の開発をさらに大きく展開することを目的とした。現代有機化学ではグリーン・ケミストリーの観点から、触媒の使用が推奨されており、水中で有効に機能する触媒の開発を主目的の一つとした。有機化合物は基本的に水には溶けないため、水溶媒中での有機反応や触媒反応は不均一系となる。不均一系の反応は均一系の反応に比べて、反応速度や収率の面で不利であるとされている。研究代表者らはこれまでに水中に特異な反応場を構築することでこの問題の解決の糸口を見出しており、新たな触媒分子を開発することで有効な反応場を構築し、反応場の制御による水中での反応や触媒の開発を目指した。水の持つ特異な効果によって、触媒回転率の大幅向上を目指す他、水に難溶性金属の表面を活用した新規触媒の開発も目指した。触媒の回収・再使用を実現し、より実用的な触媒開発に繋げることも目的とした。生産面での利点を踏まえ、連続反応のための反応および触媒開発も見据えた。また、反応は水中で行えても、抽出や精製に有機溶媒を用いたのでは、有機溶媒は限りなくゼロに近づけたことにならない。そこで、本研究では、反応の後処理の部分にも注目し、有機溶媒を用いない後処理法、有機溶媒を用いない生成物の精製法の開発も目的とした。また、実生産を行った場合、反応溶媒として用いた水はリサイクルすることが基本となるため、本研究ではそのための基礎研究も課題とした。更に反応媒体が水であることで酵素の使用もスムーズであると考えられ、新触媒の開発においても、化学触媒-生体触媒複合系の開発を目指した。また、水中での有機反応の反応機構の解明にも重点を置いた。本研究では、有機溶媒中では困難とされている反応や、有機溶媒中では実現できない反応性や選択性の獲得を目指し、それらにおいて水の果たす役割の解明を目的とした。水の真の役割の解明は、水溶媒中の有機化学の基礎となると考えられる。

## 3. 研究の方法

サブテーマとして5つの柱、(1) 水中で有効に機能する触媒開発、(2) 水中での有機反応の反応機構の解明、(3) 水中での有機反応解析のための新分析法の開発、(4) 生体系を指向した反応・触媒開発、(5) 水溶媒を用いる工業プロセスのための基礎研究、を設定した。(1), (4), (5)はいずれも反応・触媒開発を基盤とした研究展開であり、一義的な目的設定に拘泥せず様々な展開が可能になるような研究課題である。2018年度より研究分担者として計算化学分野において活躍されている畑中美穂博士に参画していただくこととなった。

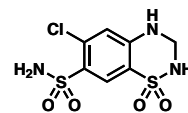
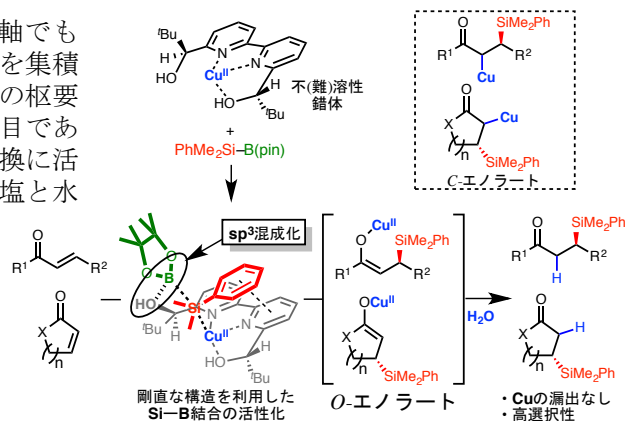
具体的な研究方針は右図に示した通りである。すなわち、反応・触媒開発グループとしては有機溶媒中とは異なる触媒設計思想を通じた水中での高効率・高選択的な反応開発を目指した。具体的には、見出された触媒を不均一系化することに加え、難溶性金属塩やミセルを基盤とする触媒として二価パラジウムの安定化やCNT複合触媒などの検討を目指す。理学的な知見の蓄積のみならず、実用化や生体系を志向した目的を見据えており、適宜共同研究体制にある研究機関とも連携しながら進めた。機構解明においては、反応媒体が水であることに起因する系の不均一性、それに伴う分光学的機構解明の難しさを克服すべく、計算化学によるアプローチ、さらに質量分析法を中心とした分析手法の開発と応用によるアプローチを展開した。計算化学や質量分析法に立脚した新規機構解明手法によって蓄積される知見は、反応条件の最適化や新規反応開発への道標となり、またひいては普遍的な水中反応の理解、予測のためのモデル構築へと繋げていくことを意図した構想である。



#### 4. 研究成果

サブタイトル(1)は本プロジェクトの基軸でもあり、溶媒量の水が効果的に働く反応事例を集積し、水の効果を解明することに繋げるための重要な位置付けであり、最も進展が見られた項目である。先ず、触媒表面の剛直性を高選択的変換に活かすことを企図した。ともに難溶性の銅(II)塩と水酸基を有する不斉配位子から高い難溶性を有する錯体を調製し、配位子内水酸基による軌道混成を利用したホウ素含有試薬(Si-B結合)の活性化を試みた(右図参照)。結果として種々の電子不足オレフィンに対するケイ素の付加が、良好な収率と80% eeを超える高い選択性をもって進行することを確認し、不溶性というファクターが選択性に大きく影響を与えていることを示した(JACS 2015)。触媒、両基質すべてが不溶である場合に最も優れた選択性を与えるという本発見は、“水”の溶媒としての積極的な活用を通じ有機化学の新境地を切り拓く可能性を示す例である。またO-エノラート機構に基づく不斉制御であることから、これまで報告例のなかったニトロオレフィンへの拡張やジェノンに対する1,6-付加反応への展開にも成功し、回収・再使用など触媒の不溶性を存分に活かした応用性も示すことができた。また、(4)の研究目的にも通ずると考え、後周期貴金属カチオンの触媒としての活用検討に着手した。ソフトな酸であるPd<sup>2+</sup>はソフトな塩基による安定化を受けるが、一般的なホスフィン配位子の水への溶解度の低さ、酸化されやすさなど、水中での反応場構築は容易ではない。そこで、界面活性剤によって形成される電気二重層を利用したカチオン性パラジウムの安定化を摸索し、パラジウムによるC-H結合官能基化を伴う水中特異的な不斉反応の開発を行った(ACS Sustainable Chem. 2016)。本反応はメタノール中で僅かに反応が進行するものの立体選択性は殆ど得られず、水中でのみ高収率・高選択性が発現した。同様に水中での不斉プロトン化反応の開発も、プロトン豊富な環境でのプロトン化の立体制御という観点で、水中反応の特異性を示す非常に興味深い結果である(CL 2019)。本反応は、有機溶媒中では選択性が著しく低下してしまい、水中であることが高い立体選択性を実現する上で不可欠である。ルイス酸を内包したアルミノケイ酸触媒を用い、1) 水中におけるSchiff塩基生成促進効果、2) 負電荷を帯びたアルミノケイ酸層によるイミニウムカチオン中間体安定化、3) 内包ルイス酸によるアルデヒドの活性化、の3つの連続的な戦略によって達成されたヘテロ環縮合反応の開発も、これまでに蓄積された水中反応の知見が活かした成果であり、降圧利尿薬であるヒドロクロロチアジド(HCTZ; 右図)合成法の改善に寄与することができた(Tetrahedron 2018)。また2価のロジウム塩とSc(OTf)<sub>3</sub>を用いた協働触媒系が水系溶媒中におけるケトンのヒドロシリル化に有効に機能し、水の使用が反応の進捗に不可欠であることを見出した(CL 2017)。本触媒系は、空気下でも失活せず非常に高い触媒回転数を示し、不斉反応への応用も可能であった。水による劇的な効果はナノ粒子触媒系にも見られ、イミンに対するフェニルボロン酸の不斉付加反応においてイミンの加水分解が競合し得る条件であるにもかかわらず、無水条件では反応がほとんど進行しないことを見出している(OL 2016)。また、アリールアルコールの空気酸化における高分子カルセランド型Rhナノ粒子触媒の活性は水の添加によって発揮され、アルミナ担持Rhナノ粒子触媒についても同様の向上効果が認められた(CST 2017)。水の役割は、相間移動触媒によって補助される二相系においてアルコールのケトンへの酸化を促進することができる媒体として説明される。更にRh/Ag二元ナノクラスターを不斉配位子によって修飾した触媒を用いることで、ニトロオレフィンへの芳香族ボロン酸の不斉1,4-付加反応を実現した(CS 2017)。同位体効果の実験からプロトン化段階が律速であり、また一方で求電子剤がα,β-不飽和エステルの場合にはプロトン化が律速段階ではないことから、本反応における水の重要性が強く示唆される。一方、新規な疎水場構築法として、ルイス酸触媒とπ電子材料との複合化概念の下、単層カーボンナノチューブ(SWNT)表面の疎水的な表面環境、またその特異な電子特性を反応場に組み込むことで、不斉触媒の高機能化を実現した。SWNTはチューブ間の相互作用によって束状になる性質のため、相互作用の弱いカチオン性ルイス酸触媒と組み合わせることは難しい。そこでルイス酸-界面活性剤一体型触媒(LASC; M(SO<sub>3</sub>C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>)<sub>n</sub> = M(DS)<sub>n</sub>)を用い、高度分散状態を作り出す新規複合触媒の設計を試みた。SWNT表面に吸着されたルイス酸-界面活性剤一体型触媒分子が特異な反応場を形成し、高収率、高選択性をもってニトロ類の触媒的不斉合成が達成された(Science 2018)。本研究は、世界的にみても類例の研究例はなく、独創性の高い研究成果である。その他未発表の成果も順次発表の予定である。

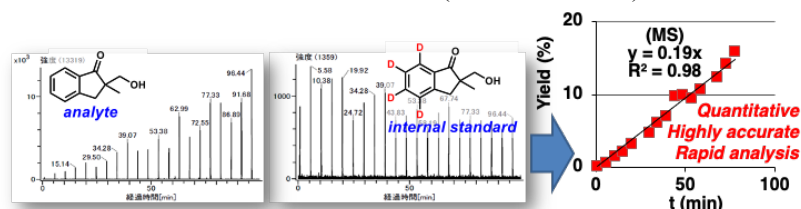
(1)で得られた水の優位性の根源を解明するための手段を確立すべく、(2)及び(3)を両輪として研究を進めた。(2)については、人工力誘起反応(AFIR)法と密度汎関数(DFT)法とを組み合わせる計算化学手法によって水溶液中での立体選択的触媒反応の理論的な解明を行い、過去に報告した





キラル鉄(II)触媒による水系溶媒中での向山アルドール反応の収率・選択性における水の効果を明らかにした(故諸熊奎治教授との共同研究 JACS 2015)。反応媒体である水からアルデヒドへのプロトン移動段階が反応の律速段階であることが判明した一方、選択性を決定づける活性な中間体を高スピン五重項状態が基底状態である複数の6,7-配位型鉄(II)錯体の中から見出した。計算により導き出された選択性は実験結果とよく一致しており、その結果を基に反応開発グループ側の成果として有機溶媒を用いない不斉向山アルドール反応の開発にも成功しており(未発表)、計算化学の知見が今後の水系溶媒中での反応開発に大いに資することが示された。更なる意欲的な試みとして、不溶性触媒表面で進行する水溶液中での立体選択的触媒反応の理論的な解明を目指すべく、前提として有機溶媒中での DFT 計算を行い、既存の Cu(I)触媒による反応経路と新たな Cu(II)触媒による反応経路が異なることを実証した(ACS Catal. 2017)。

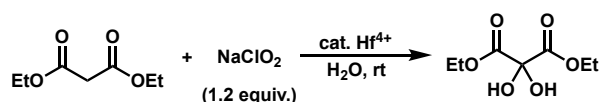
(3)については、重水素標識化合物を内部標準物質として質量分析、特に Direct Analysis on Real-Time (DART)法を用いる、反応溶液の直接的な定量モニタリングを軸とした。分光学的



手法に依らない方法であることから、これまで定量分析が困難であった不均一系反応への応用を図った。物質拡散が十分に早い仮定の下では化学種の同位体比が一定となることに着目し(上図参照)、ミセルを利用した水中触媒反応や、界面活性剤を用いない固体触媒による疎水性基質同士の反応など複数の不均一系反応に対して本法が適用可能であることを示せた(CS 2020)。不均一系における活量を正確に論ずることは困難であるものの、反応初速度のみを議論の対象として反応進行に伴う界面の表面積変化を最小化することで評価を可能とした。反応溶液を逐次クエンチして得られた NMR 解析結果は本手法によってモニタリングされたプロファイルと良い一致を示し、不均一系反応に対する高精度・高確度分析法を確立できた。さらにミセル系におけるスカンジウム触媒を用いたアルドール反応、および擬一次近似条件での無触媒 Diels-Alder 反応の解析を実施し、速度定数を実験的に求めることに成功するなど、測定法が実用に耐えうる水準であることを示した。

(4)に関しては、酵素模倣戦略、生体共役触媒の開発、タンパク質との複合触媒の展開を行った。まず、酵素よりもはるかに分子量が小さくシンプルな構造の金属酵素類似触媒を開発し、水中での直接的な不斉アルドール反応を効率的に進行させることに成功した(CAJ 2015)。次に、夾雑系での生体共役触媒系実現のため、Lewis酸性を基盤としない高周期遷移金属触媒の開発を目指した。上述したように、ミセル表面の電気二重層を利用したカチオン性 Pd(II)の安定化とインドール変換反応への応用を志向し、Pd(II)触媒が高い活性を示すことを報告した(Tetrahedron 2015)。擬生理的な緩衝液中でも触媒活性を示すことも見出しており、生体分子の結合生成反応を見据えた多様な分子変換への応用が期待される。

(5)については、まず、水中であっても高活性を維持しつつ触媒金属の漏出なく、再使用可能な固相 Lewis 酸触媒の開発を目指した。スカンジウム及びアルミニウム試薬と架橋構造を有する有機高分子の自己組織化により合成した新規 Lewis 酸触媒が、水中での様々な炭素-炭素結合形成反応に対して金属の漏出なく、有効に機能することを明らかにした(ACIE 2015)。本手法によって得られた Lewis 酸触媒は、回収・再使用に耐え得る頑強性を有しており、工業プロセスを見据えた連続フロー反応への適用も可能である。さらに金属漏出のない固相キラル Lewis 酸触媒の開発にも着手した。固相触媒としてのメリットを活用することで、メソエポキシドの不斉開環反応において不斉環境を損なうことなく、触媒並びに反応媒体である水を5回程度回収・再使用ができることを示すことができた(未発表)。また、実用的な環境調和型酸化反応の開発を目指し、まずバッチ法にて活性メチレン化合物の直接酸化反応を達成した(AJOC 2018)。Hf<sup>4+</sup>による活性化や緩衝液中での効率的な二酸化塩素発生を見出し(右図参照)、本系を基にフロー法への適用を模索した。



また、本研究課題が掲げる「革新性」について、特に水を反応媒体として用いることで得られる合成的優位性を編纂する作業を行い、総説に纏めた(CR 2018)。さらに、長きに亘り議論になっている "on-water"、"in-water" の反応の分類についてメスを入れ、本特別推進研究の成果を基に新たに体系化された水中反応の分類と新しい "on water" モデルを提案することができた(CEJ 2020)。本研究課題にて得られた成果は、水を溶媒として積極的に活用することによって有機化学の新境地が切り拓かれる可能性を社会に提示するに足るものである。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 22 件)

- ① H. Miyamura, A. Sonoyama, D. Hyrapetyan, S. Kobayashi, “Self-Assembled Nanocomposite Organic Polymers with Aluminum and Scandium as Heterogeneous Water-Compatible Lewis Acid Catalysts”, 査読有, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10559-10563. DOI: 10.1002/anie.201503874.
- ② W. M. C. Sameera, M. Hatanaka, T. Kitanosono, S. Kobayashi, K. Morokuma, “The Mechanism of Iron(II)-Catalyzed Asymmetric Mukaiyama Aldol Reaction in Aqueous Media: Density Functional Theory and Artificial Force-Induced Reaction Study”, 査読有, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 11085-11094. DOI: 10.1021/jacs.5b05835.
- ③ L. Zhu, T. Kitanosono, P. Xu, S. Kobayashi, “Chiral Cu(II)-Catalyzed Enantioselective  $\beta$ -Borylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Nitriles in Water”, 査読有, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *54*, 2007-2011. DOI: 10.3762/bjoc.11.217.
- ④ T. Kitanosono, L. Zhu, C. Liu, P. Xu, S. Kobayashi, “An Insoluble Copper(II) Acetylacetonate-Chiral Bipyridine Complex that Catalyzes Asymmetric Silyl Conjugate Addition in Water”, 査読有, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15422-15425. DOI: 10.1021/jacs.5b11418.
- ⑤ T. Yasukawa, Y. Saito, H. Miyamura, S. Kobayashi, “Chiral Nanoparticles/Lewis Acids as Cooperative Catalysts for Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Amides”, 査読有, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8058-8061. DOI: 10.1002/anie.201601559.
- ⑥ T. Yasukawa, T. Kuremoto, H. Miyamura, S. Kobayashi, “Asymmetric Arylation of Imines Catalyzed by Heterogeneous Chiral Rhodium Nanoparticles”, 査読有, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2716-2718. DOI: 10.1021/acsorglett.6b01172.
- ⑦ Z. Liu, V. Lebrun, T. Kitanosono, H. Mallin, V. Köhler, D. Häussinger, D. Hilvert, S. Kobayashi, T. R. Ward, “Upregulation of an Artificial Zymogen by Proteolysis”, 査読有, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11587-11590. DOI: 10.1021/jacs.5b11418.
- ⑧ T. Kitanosono, M. Miyo, S. Kobayashi, “Surfactant-aided chiral palladium(II) catalysis exerted exclusively in water for the C-H functionalization of indoles”, 査読有, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2016**, *4*, 6101-6106. DOI: 10.1021/acssuschemeng.6b01519.
- ⑨ H.-G. Cheng, J. Miguélez, H. Miyamura, W.-J. Yoo, S. Kobayashi, “Integration of Aerobic Oxidation and Intramolecular Asymmetric Aza-Friedel-Crafts Reactions with a Chiral Bifunctional Heterogeneous Catalyst”, 査読有, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 1356-1359. DOI: 10.1039/C6SC03849B.
- ⑩ T. Yasukawa, S. Kobayashi, “Lewis Acid-assisted Dirhodium(II)-catalyzed Ketone Hydroacylation”, 査読有, *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 98-100. DOI: 10.1246/cl.160862.
- ⑪ M. Isegawa, W. M. C. Sameera, A. K. Sharma, T. Kitanosono, M. Kato, S. Kobayashi, K. Morokuma, “Copper-Catalyzed Enantioselective Boron Conjugate Addition: DFT and AFIR Study on Different Selectivities of Cu(I) and Cu(II) Catalysts”, 査読有, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 5370-5380. DOI: 10.1021/acscatal.7b01152.
- ⑫ H. Miyamura, K. Nishino, T. Yasukawa, S. Kobayashi, “Rhodium-catalyzed asymmetric 1,4-addition reactions of aryl boronic acids with nitroalkenes: reaction mechanism and development of homogeneous and heterogeneous catalysts”, 査読有, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 8362-8372. DOI: 10.1246/cl.160862.
- ⑬ T. Kitanosono, K. Masuda, P. Xu, S. Kobayashi, “Catalytic Organic Reactions in Water toward Sustainable Society”, 査読有, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 679-746. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00417.
- ⑭ T. Kitanosono, S. Tani, S. Kobayashi, “Oxyfunctionalization of Active Methylene Compounds Using Sodium Chlorite in Water”, 査読有, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 350-354. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00417.
- ⑮ Y. Yamashita, T. Yasukawa, W.-J. Yoo, T. Kitanosono, S. Kobayashi, “Catalytic enantioselective aldol reactions”, 査読有, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 4388-4480. DOI: 10.1039/C7CS00824D.
- ⑯ Y. T. Kitanosono, P. Xu, S. Kobayashi, “Chiral Lewis acids integrated with single-walled carbon nanotubes for asymmetric catalysis in water”, 査読有, *Science* **2018**, *362*, 311-315. DOI: 10.1126/science.aap7883.
- ⑰ T. Kitanosono, S. M. Cho, S. Kobayashi, “A convenient and mild cyclocondensation using water-soluble aldehydes in water”, 査読有, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 7237-7241. DOI: 10.1016/j.tet.2018.10.023.
- ⑱ T. Kuremoto, T. Yasukawa, S. Kobayashi, “Heterogeneous Chiral Diene-Rh Complexes for Asymmetric Arylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds, Nitroalkenes, and Imines”, 査読有, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3698-3703. DOI: 10.1002/adsc.201900526.
- ⑲ T. Kitanosono, M. Sakai, L. Zhu, S. Kobayashi, “Enantioselective Aza-Michael/Protonation Reactions in Water”, 査読有, *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 783-786. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00417.
- ⑳ H. Min, H. Miyamura, T. Yasukawa, S. Kobayashi, “Heterogeneous Rh and Rh/Ag Bimetallic Nanoparticle Catalysts Immobilized on Chiral Polymer”, 査読有, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 7619-7626.

DOI: 10.1039/C9SC02670C.

- ⑳ K. Masuda, S. Kobayashi, “Direct and Quantitative Monitoring of Catalytic Organic Reactions under Heterogeneous Conditions Using Direct Analysis in Real Time Mass Spectrometry”, 査読有, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 5105-5112. DOI: 10.1039/D0SC00021C.
- ㉑ T. Kitanosono, S. Kobayashi, “Reactions in Water Involving the “On-Water” Mechanism”, 査読有, *Chem. Eur. J.* in press. DOI: 10.1002/chem.201905482.

[学会発表] (計 9 件)

- ① S. Kobayashi, “Organic reactions in water different from organic reactions in organic solvents”, PACIFICHEM, **2015**.
- ② S. Kobayashi, “Organic Reactions in Water (2) ~Asymmetric Catalysis in Water~”, Symposium on New Dimensions in Organic Synthesis, **2016**.
- ③ S. Kobayashi, “Is Solubility Really Needed for Organic Reactions?”, 16th Tateshina Conference on Organic Chemistry, **2016**.
- ④ S. Kobayashi, “New Dimensions of Catalytic Organic Reactions Toward Sustainable Society”, The 27th Symposium of Optically Active Compounds, **2017**.
- ⑤ S. Kobayashi, “Organic synthesis towards sustainable society”, Green Chemistry Futures Symposium, **2018**.
- ⑥ S. Kobayashi, “Novel Catalyst Systems of Organic Synthesis Towards Sustainable Society”, Green Chemistry Gordon Research Conference, **2018**.
- ⑦ S. Kobayashi, “Development of Novel Catalyst Systems Toward Sustainable Society”, The 7th Asia-Oceania Conference Green and Sustainable Chemistry (AOC7-GSC), **2018**.
- ⑧ S. Kobayashi, “Development of Green Catalyst Systems in Synthetic Organic Chemistry Toward Sustainable Society”, 1st International Green and Sustainable Chemistry Conference, **2019**.
- ⑨ S. Kobayashi, “Green Catalyst Systems in Synthetic Organic Chemistry Toward Sustainable Society”, International Conference on EMERGING TRENDS IN CATALYSIS, **2020**.

[図書] (計 2 件)

- ① T. Kitanosono, S. Kobayashi, “Water-compatible Chiral Lewis Acids”, In *Chiral Lewis Acids in Organic Synthesis*, **2017**, 299-344.
- ② T. Kitanosono, S. Kobayashi, “Borylation Reactions in Water”, In *Advances in Organoboron Chemistry towards Organic Synthesis*, **2020**, 303-334.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：トリオキシプロパン化合物の製造法

発明者：小林修、北之園拓、谷真樹

権利者：クミアイ化学工業株式会社

種類：特許

番号：国際出願番号 PCT/JP2017/037351

出願年：2017 年

国内外の別： 国外

[その他]

ホームページ

<http://www.chem.s.u-tokyo.ac.jp/users/synorg/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

畑中 美穂(Miho HATANAKA)

奈良先端科学技術大学院大学・研究推進機構・特任准教授

研究者番号：80616011

### (2) 研究協力者

北之園 拓(Taku KITANOSONO)

東京大学・大学院理学系研究科・助教

研究者番号：50755981

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。