

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月15日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21350048

研究課題名（和文）逐次構築型触媒を用いる不斉合成反応の開拓

研究課題名（英文）Asymmetric Reactions Catalyzed by Metal Complexes with two Chiral Ligands

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

研究成果の概要(和文): 独自に開拓した光学活性ルテニウムおよびイリジウム錯体触媒を用い、1) アルデヒド類およびケトン類の不斉シアノシリル化反応、2) ケトン類の不斉水素化反応、3) アリルアルコール類の不斉1,3-ヒドリド転位反応について検討した。1) では、基質/触媒比1万、不斉収率最高99%を達成した。2) では、他法では合成困難な種々の光学活性アルコールの合成に成功し、医薬原料合成プロセスで実用化を達成した。3) では、世界最高の基質/触媒比1000、不斉収率98%を達成した。

研究成果の概要(英文): Chiral Ru(II) and Ir(III) complexes developed by our research group efficiently catalyzed 1) asymmetric cyanosilylation of aldehydes and ketones, 2) asymmetric hydrogenation of ketones, and 3) asymmetric 1,3-hydride migration of allylic alcohols: 1) Enantioselectivity as high as 99% in the reaction with a substrate-to-catalyst molar ratio (S/C) of 10,000 was achieved. 2) A series of chiral alcohols which is hardly prepared by the other methods was readily synthesized in high enantioselectivity. One of these reactions has been commercialized in the synthetic process of a chiral medicine. 3) The highest enantioselectivity of 98% in the reaction with an S/C of 1000 was achieved.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	5,600,000	1,680,000	7,280,000
2010年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
2011年度	4,500,000	1,350,000	5,850,000
年度			
年度			
総計	14,600,000	4,380,000	18,980,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：触媒的不斉合成、不斉シアノシリル化反応、不斉水素化反応、金属錯体触媒、アルデヒド、シアノヒドリン、ケトン、アルコール

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かつ効率的に合成する手法の開拓は、有機合成化学の発展に不可欠な課題である。近年、様々な機能をもつ触媒が開拓され、安定な分子をも巧みに活性化して高立体選択的に有

機化合物を合成できるようになったが、近隣アジア諸国等が目覚ましい発展をみせるなか、我が国がリーダーシップを維持するには、より優れた触媒反応を開拓し続けていかねばならない。

記載者は単純ケトン類の不斉水素化反応

において「金属-配位子協働遷移状態」と呼ばれる独自の遷移状態モデルに基づいて触媒を設計・調製し、極めて高い反応性を世界で初めて実現した。

記載者は単純ケトン類の不斉水素化で成果を挙げた研究手法をさらに発展させることで、水素化に限らず、炭素-炭素結合形成反応や異性化反応においても最高の機能をもつ触媒の開拓が可能であると考えた。従来の触媒で成し遂げることのできなかった高い反応性(従来の数10倍から100倍以上)と立体選択性を達成するため、独自に「逐次構築型不斉合成触媒」を考案した。

2. 研究の目的

本研究は、触媒的不斉合成反応における「反応性」を飛躍的に向上させ、従来不可能とされてきた「高立体選択性」を実現することを目的とし、革新的かつ力量ある光学活性触媒の創製に挑戦した。特に有機合成上有用性の高い反応に着目して検討した。すなわち、炭素-炭素結合形成反応として1) アルデヒド類およびケトン類の不斉シアノシリル化反応、還元反応として2) ケトン類の不斉水素化反応、異性化反応として3) アリルアルコール類の不斉1,3-ヒドリド転位反応を選択し、最高の機能を示す触媒系の開拓を目指した。具体的には、以下のとおりである。

(1) **アルデヒド類およびケトン類の不斉シアノシリル化反応**：記載者はすでに単純な塩であるLiClが優れたシアノシリル化触媒になることを見出していた。Li⁺がルイス酸としてカルボニル基を活性化すると考えられるが、優れた不斉環境をもつRu錯体でLi⁺を不斉修飾できれば、アルデヒドおよびケトンの不斉シアノシリル化において、まったく新しい光学活性複合金属触媒になると期待した。従来の触媒より桁違いに触媒効率の高い基質/触媒比(S/C) >10,000と光学収率>95%の達成を目指した。

(2) **ケトン類の不斉水素化反応**：記載者は光学活性ジホスフィンBINAPとジアミンを配位子とするルテニウム錯体触媒を用い、種々の単純ケトン類の高速かつ高エナンチオ選択的水素化の開拓に世界に先駆けて成功した。この化学をさらに展開し、a) これまで確かなエナンチオ面選択原理のなかったアリールビニルケトン類、脂肪族ケトン類、ビシクロ環系ケトン類、b) 反応点の近傍に官能基をもつケトン類、c) 塩基性条件に極めて不安定なケトン類の不斉水素化に挑戦した。S/C>10,000と光学収率>95%の達成を指標とした。

(3) **アリルアルコール類の不斉1,3-ヒドリド転位反応**：アリルアルコールの不斉1,3-ヒドリド転位は、β-位に不斉点をもつ光学活性アルデヒドを与える有用かつ希少な異性

化反応である。記載者はこの反応に、ジホスフィンとジアミンを配位子とする二官能性触媒を適用することで高い反応性とエナンチオ選択性が実現すると期待した。S/C>1,000と光学収率>95%の達成を目指した。

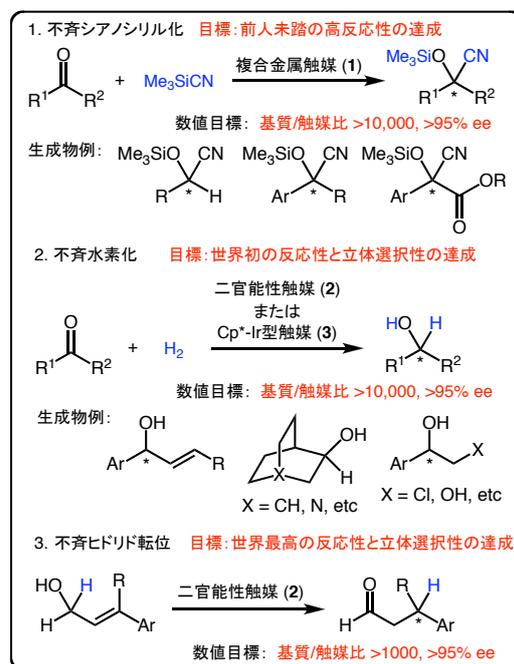


図1 研究の達成目標

3. 研究の方法

本研究は、3年間で1) アルデヒド類およびケトン類の不斉シアノシリル化反応、2) ケトン類の不斉水素化反応、3) アリルアルコール類の不斉1,3-ヒドリド転位反応において最高の機能を示す触媒系の開拓を目指して検討を行った(図1)。

(1) **アルデヒド類およびケトン類の不斉シアノシリル化反応**

① LiClを触媒とするシアノシリル化では、Li⁺がルイス酸としてカルボニル基を活性化すると推測されるが、優れた不斉環境をもつRu錯体でLi⁺を不斉修飾できれば、アルデヒドおよびケトンの不斉シアノシリル化におけるまったく新しい光学活性複合金属触媒になると考えた。複合金属触媒の不斉の鑄型となるRu錯体には、BINAPなどの光学活性ジホスフィンとα-アミノ酸を配位子とする配位飽和型錯体を用いた(図2)。精緻な不斉反応場を簡便に合成できる特徴をもつ。ここに種々のリチウム化合物を加え、「Ru/Li複合金属触媒」の調製を試みた。

② ベンズアルデヒドのシアノシリル化を標準反応とし、複合金属触媒(1)の構造最適化および反応条件の最適化を行った。光学活性配位子の構造、リチウム塩の種類、反応溶媒、基質濃度などの要因に注意を払った詳細な検討を行った。

③ 最適化した複合金属触媒(1)と反応条

件を用い、種々の芳香族アルデヒド類のシアノシリル化に展開した。芳香環上に種々の電子求引性・電子供与性置換基をもつものや、複素環を有する基質などに適用し、広い基質一般性の獲得を目指した。

④ ピバルアルデヒドを標準基質とするシアノシリル化の反応条件最適化を行った。この条件を用い、各種脂肪族および α, β -不飽和アルデヒドの反応に展開した。

⑤ ベンゾイルギ酸メチルを標準基質とするシアノシリル化の反応条件最適化を行った。一般に、ケトンはアルデヒドと比較して反応性が低いので、より塩基性の強いリチウム化合物(図2; LiX)の使用を考慮した。最適条件下、種々の芳香族、 β, γ -不飽和 α -ケトエステル類のシアノ化を行い、基質一般性の獲得を目指した。

⑥ フェニルグリオキサールジエチルアセタールを標準基質とするシアノシリル化における触媒構造と反応条件の最適化を行った。とくに、複合金属触媒(1)のアミノ酸配位子の構造とリチウム化合物の添加量に留意した。最適条件下、種々のグリオキサールジアルキルアセタール類のシアノ化を行い、基質一般性の獲得を目指した。

⑦ 核磁気共鳴スペクトル、質量分析等を駆使し、反応系中の触媒活性種や中間体の構造の同定を試みた。得られたデータを基にシアノシリル化の反応機構解明を行った。

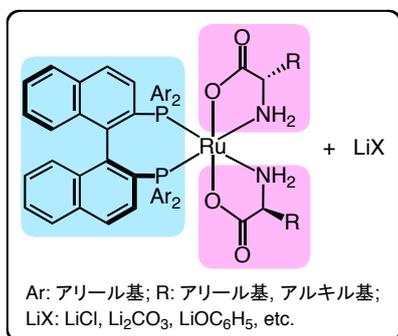


図2 複合金属触媒システム (1)

(2) ケトン類の不斉水素化反応

① カルコンを標準基質とする不斉水素化における触媒構造と反応条件の最適化を行った。ともに sp² 炭素から成るフェニル基とフェニルビニル基を高度に認識する必要があるが、水素化に限らず、精緻な生体触媒である酵素による反応を含め、いかなる不斉還元法を用いても達成されていなかった。記載者はこの難題に対し、フェニル基とフェニルビニル基の識別は「形状認識型不斉環境」の構築により達成できると考えた。すなわち、ベンゼン環が「カメの甲」であるならフェニルビニル基は「草刈り鎌」であろう。反応点近傍に「カメの甲」は置けないが「草刈り鎌」を掛けられる「仕切り」をもった不斉環境を

構築すれば良いと考え、(R¹)₂N(CHR²)(CHR³)NH₂ 型のジアミン配位子をもつ二官能性触媒(2a; 図3)を設計した。また、この条件を用い、種々のアリールビニルケトン類の不斉水素化に展開した。芳香環上やオレフィン部に置換基をもつ広範囲の基質について、系統的に検討を行った。

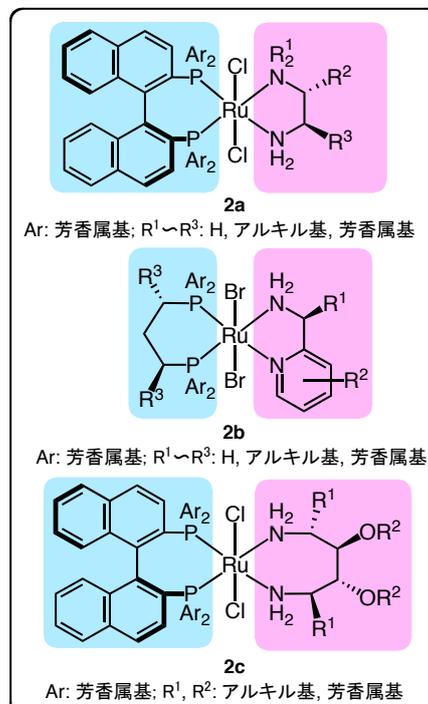


図3 二官能性水素化触媒 (2)

② ビシクロ[2.2.2]骨格をもつケトン類の不斉水素化は、カルボニルの左右の僅かな環構造の相違を見分けなくてはならないため、成功例はほとんどなかった。骨格が込み入っているため、高い反応性が得られないこともこの反応をより困難にしていた。記載者は「形状認識型光学活性触媒」法を展開することで問題の解決を目指した。具体的には、反応点近傍に「大きなポケット」をもつ二官能性触媒(2b)や「しなやかな七員環ジアミンキレート構造」をもつ二官能性触媒(2c)を用いて検討した。

③ 2-アミノプロピオフェノン等のラセミ体 α -ヘテロ置換ケトン類の動的速度論分割を経る不斉水素化を検討した。 α 位のラセミ化を促進しながら、カルボニル基をエナンチオかつジアステレオ選択的に水素化する必要があったため、十分な塩基の添加と適切な不斉環境をもつと期待された二官能性触媒(2a)の使用を考慮した。

④ 2-クロロアセトフェノンや 2-ヒドロキシアセトフェノンは、反応点の近傍に配位性原子団(Cl, OH)をもつため、基質自身または水素化されたアルコールが金属にキレート配位し、水素化触媒の活性を低下させる。

さらに、塩基性条件に非常に不安定なため、優れた不斉水素化触媒は知られていなかった。この問題に対して記載者は、**Cp*-Ir 型触媒(3a)** (図4)や**アレーン-Ru 型触媒(3b)**を用いることで解決を目指した。Cp*-Ir、Ir-NSO₂R等の強い原子価結合により配位性化合物の影響を抑えることができると期待した。また、アニオンとして容易に脱離可能な Cl や OSO₂CF₃ を配位子 X として導入することで、水素分子を活性化する金属カチオン種を効率的に発生させることができると推測した。すなわち、**触媒(3)**は中性から弱酸性条件で活性を示すため、塩基に不安定なケトンに適した水素化触媒になると考え、検討を行った。また、最適化した触媒と反応条件を用いて種々の α -クロロケトン類と α -ヒドロキシケトン類の反応に展開した。芳香族ケトンから脂肪族ケトンに渡る広い基質一般性の獲得を目指した。

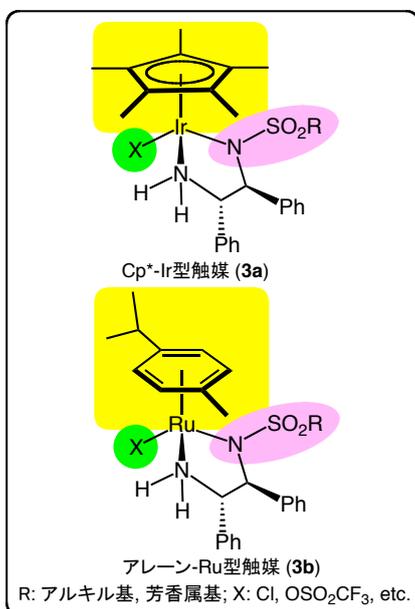


図4 中性から弱酸性で活性を示す触媒 (3)

⑤ Cp*-Ir型触媒(3a)やアレーン-Ru型触媒(3b)を用い、塩基性条件で分解する環状ケトンである4-クロマノンの不斉水素化を検討した。 α -ヒドロキシケトン類の反応の最適条件を基に検討した。また、基質一般性の拡張を目指し、種々の環状複素環ケトン類やアルキニルケトン類の不斉水素化に展開した。

⑥ BINAP と種々の光学活性ジアミンを配位子とする二官能性触媒(2)を合成し、NMR分析やX線結晶構造解析により、それぞれの触媒の構造的特徴を調査した。構造上の特徴と触媒機能の関係が明らかになるものと期待した。

(3) アリルアルコール類の不斉 1,3-ヒドリド転位反応

二官能性触媒 (2; 図4)を用い、アリルア

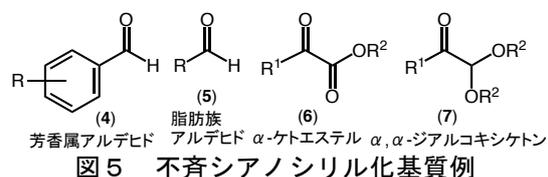
ルコール類の不斉 1,3-ヒドリド転位の検討を行った。まず、図1-式3で R = イソプロピル、Ar = フェニルであるアリルアルコールを標準基質として、触媒構造および反応条件の最適化を行った。反応性に影響を与えるジアミンの構造に着目し検討した。さらに、構造最適化された触媒を用いて、広い基質一般性の獲得を目指した検討を行った。

4. 研究成果

(1) アルデヒド類およびケトン類の不斉シアノシリル化反応(図1: 式1参照)

① 図2に示した配位飽和型錯体 Ru 錯体に種々のリチウム化合物を加えたところ、NMR 分析でアミノプロトン等が大きくシフトした化合物が観測された。質量分析により、[Ru・Li]⁺複合金属種が生成していることがわかった。LiCl や LiBr を用いた場合には、安定な塩として単離できた。全く新しい「Ru/Li 複合金属触媒」の調製に成功した。

② ルテニウム錯体(図2: Ar = R = C₆H₅)と Li₂CO₃ から調製された複合金属触媒(1)を用い、ベンズアルデヒド(4; R = H)の不斉シアノシリル化を行った。エーテル溶媒中、-78 °C、S/C = 10,000、12 時間で反応は完結し、シアノ化生成物が定量的に 97% ee で得られた。-40 °C の条件では、S/C = 100,000 でも反応は完結した(90% ee)。従来最も高い反応性と最高水準のエナンチオ選択性を達成した。



③ 最適条件下、種々の芳香族アルデヒド類(4)のシアノシリル化を検討した。芳香環上に種々の電子求引性・電子供与性置換基をもつものや、複素環を有する基質(約 20 種類)から最高 98% ee で生成物が得られた。本反応の広範な基質適用性を明らかにした。

④ ピバルアルデヒド(5; R = *tert*-C₄H₉)のシアノシリル化を検討し、同じ複合金属触媒(1)が最高の機能を示した。*tert*-C₄H₉OCH₃ が最適溶媒で、-78 °C、S/C = 10,000 において、生成物を 95% ee で定量的に与えた。また、本反応は α, β -不飽和アルデヒド類(5; R = アルケニル基)にも適用でき、1,2-付加物が定量的に 91%~93% ee で得られた。

⑤ ベンゾイルギ酸メチル(6; R¹ = C₆H₅, R² = CH₃)を基質とするシアノシリル化を検討した。ルテニウム錯体(Ar = R = C₆H₅)と C₆H₅OLi から調製された触媒を用いると、*tert*-C₄H₉OCH₃ 中、-60 °C、S/C = 1000 で反応は完結し、シアノ化生成物が 99% ee で得られた。-50 °C では S/C = 10,000 で反応が完結

し、98% ee の生成物が得られた。 α -ケトエステル類の不斉シアノシリル化に世界で初めて成功した。また、同様の触媒と条件を用いることで、 R^1 に多様な芳香属基、複素環、アルキル基、アルケニル基をもつ α -ケトエステル類を高立体選択的にシアノ化することに成功した。

⑥ フェニルグリオキサールジエチルアセタール(7; $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = C_2H_5$)を標準基質とするシアノシリル化を検討した。この基質については、ルテニウム錯体($Ar = C_6H_5$, $R = tert-C_4H_9$)と 0.4 当量の C_6H_5OLi から調製した触媒が最も高いエナンチオ選択性を示した。 $-40^\circ C$ 、 $S/C = 10,000$ で反応は完結し、シアノ化生成物が 97% ee で得られた。また、同様の触媒と条件を用いることで、 R^1 に芳香属基、複素環、メチル基等の立体的・電子的性質の異なる置換基をもつ基質についても最高 99% の非常に高いエナンチオ選択性を達成した。世界で最も反応性と立体選択性の高い触媒の開拓に成功した。

⑦ 複合金属触媒(1)の構造を X-線結晶構造解析で同定した。リチウムがアミノ酸カルボニル酸素に配位した構造であることを明らかにした。また、核磁気共鳴スペクトル、質量分析等を駆使し、この化学種が溶液中でも安定に存在し、優れた触媒作用を示すことを突き止め、反応機構を提案した。

以上、不斉シアノシリル化の検討を行い、所期の目的を達成した。他に類例を見ない触媒であり、今後、ヒドロシアノ化等の反応開拓に繋げたい。

(2) ケトン類の不斉水素化反応(図 1: 式 2 参照)

① カルコン(8; $R^1 = H$, $R^2 = C_6H_5$)を基質とする不斉水素化を検討した。2-プロパノール中、 $tert-C_4H_9OK$ 存在下で二官能性触媒(2a; $Ar = C_6H_5$, $R^1 = CH_3$, $R^2 = H$, $R^3 = C_6H_5$)を用いると、 $S/C = 10,000$, $0^\circ C$ 、水素 40 気圧で反応は完結し、対応するアリルアルコールが 97% ee で得られた。同様の条件下、種々のアリールビニルケトン類の不斉水素化を行い、 R^1 に電子的性格の異なる置換基、 R^2 に芳香属基やアルキル基をもつケトンに対し、最高 98% のエナンチオ選択性を達成した。酵素還元を含め、世界で初めてアリールビニルケトン類のカルボニル選択的不斉還元に成功した。

② ビシクロ[2.2.2]骨格をもつケトン類のうち、3-キヌクリジノール(9; $X = N$)を基質とする不斉水素化の検討を行った。二官能性触媒(2b; $Ar = 3,5-(CH_3)_2C_6H_3$, $R^1 = R^2 = H$, $R^3 = CH_3$)や 2c($Ar = 4-CH_3C_6H_4$, $R^1 = CH_3$, $(OR^2)_2 =$ アセタール構造)を用いることで、最高 97% の不斉収率を達成した。2b を用いた $S/C = 100,000$ 、540 kg スケールの反応に成功し、類

尿・尿失禁等治療薬ソリフェナシン原料の合成プロセスで実用化を達成した。平成 23 年度末までに 5 トン以上生産している。また、ケトン 9($X = CH$)やその類縁体も高選択的に合成することができた。

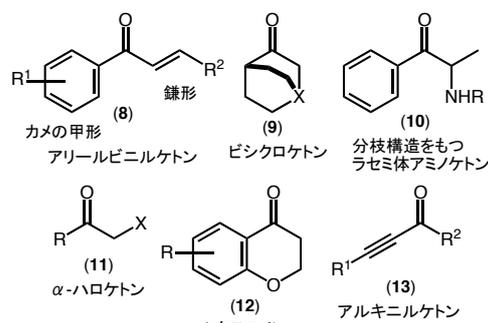


図 6 不斉水素化基質例

③ 2-アミノプロピオフェノン類(10; $R = CO-tert-C_4H_9$)等のラセミ体 α -ヘテロ置換ケトン類の動的速度論分割を経る不斉水素化を検討した。二官能性触媒(2a)を用いることで、ジアステレオマー比 96:4 で 1*S*,2*S* アルコールを 99% ee で得ることができた。実用化を視野に入れた産学連携研究を開始した。二官能性触媒(2a)と 2c の試薬としての販売を開始した。

④ 中性から弱酸性条件で使用する目的で設計した Cp^*-Ir 型触媒(3a; $X = OSO_2CF_3$, $R = CH_3$)やアレーン-Ru 型触媒(3b; $X = OSO_2CF_3$, $R = 4-CH_3C_6H_4$)を用いることで、塩基性条件に非常に不安定な 2-クロロアセトフェノン(11; $R = C_6H_5$, $X = Cl$)や 2-ヒドロキシアセトフェノン(11; $R = C_6H_5$, $X = OH$)の不斉水素化を世界に先駆けて成功した。また、 R が芳香族基からアルキル基に渡る多様な基質を水素化し、最高 99% の不斉収率を達成した。200 g スケールの反応も成功し、アルコール生成物の試薬としての販売を始めた。

⑤ Cp^*-Ir 型触媒(3a)やアレーン-Ru 型触媒(3b)を用い、塩基性条件で分解する環状ケトンである 4-クロマノン(12; $R = H$)の不斉水素化を検討し、99% ee のアルコール生成物を定量的に得ることができた。試薬としての販売を開始した。この水素化は汎用性が広く、種々の環状複素環ケトン類やアルキニルケトン類(13)を最高 >99% の不斉収率で水素化することができた。

以上のように、独自のアイデアにより設計した触媒を用い、従来不可能であった数々のケトン類の高効率かつ高立体的水素化を達成した。実用化に成功したケースもあり、学術的・実用的に大きく貢献できたものと考えている。

(3) アリルアルコール類の不斉 1,3-ヒドリド転位反応(図 1: 式 3 参照)

二官能性触媒(2)を用い、図 1-式 3 で $R =$

イソプロピル、Ar = フェニルであるアリルアルコールに対して、S/C = 1000、室温で反応させたところ、3時間で完結し、対応する光学活性アルデヒドを98% eeで得た。世界最高の反応性とエナンチオ選択性を達成した。さらに、最適化条件下、Rとしてアルキル基、Arに芳香属基をもつ基質に対して高い立体選択性が得られることを明らかにした。実用化を視野に入れた検討に展開する予定である。

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18件)

① Masaya Akashi, Noriyoshi Arai, Tsutomu Inoue, Takeshi Ohkuma, Catalyst-Controlled Diastereoselection in the Hydrogenation of Heterocycloalkyl Ketones, *Advanced Synthesis & Catalysis*, Vol. 353, 2011, pp. 1955–1960, 査読有, 10.1002/adsc.201100398, (SYNFACTS 1336 (2011) 掲載)

② Kazuhiko Matsumura, Noriyoshi Arai, Kiyoto Hori, Takao Saito, Noboru Sayo, Takeshi Ohkuma, *Journal of the American Chemical Society*, Vol. 133, 2011, pp. 10696–10699, 査読有, 10.1021/ja202296w, (SYNFACTS 968 (2011) 掲載)

③ Nobuhito Kurono, Noriyuki Nii, Yusuke Sakaguchi, Masato Uemura, Takeshi Ohkuma, *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 50, 2011, pp. 5541–5544, 査読有, 10.1002/anie.201100939, (SYNFACTS 866 (2011) 掲載)

④ Noriyoshi Arai, Masaya Akashi, Satoshi Sugizaki, Hirohito Ooka, Tsutomu Inoue, Takeshi Ohkuma, *Organic Letters*, Vol. 12, pp. 3380–3383, 査読有, 10.1021/ol101200z, (SYNFACTS 1262 (2010) 掲載)

[学会発表] (計40件)

① 大熊毅, Enantioselective Cyanosilylation of Ketones Catalyzed by Ruthenium Complex–Lithium Salts, The 5th GCOE International Symposium, 2012年2月22日, 北海道大学, 札幌, 招待講演

② 大熊毅, Asymmetric Cyanosilylation of Aldehydes and α -Keto Esters Catalyzed by the Chiral Ru–Li Combined Systems, 22nd International Symposium on Chirality (ISCD-22), 2010年7月15日, 札幌コンベンションセンター, 札幌, 招待講演

③ 大熊毅, Asymmetric Hydrogenation of Ketones Catalyzed by Chiral Ru(II) Complexes, BIT's 1st Annual World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis-2010 (WCCAS-2010),

2010年5月20日, Beijing International Convention Center (BICC), Beijing, China, 招待講演

[図書] (計2件)

① Noriyoshi Arai, Takeshi Ohkuma, Georg Thieme Verlag KG, *Science of Synthesis: Stereoselective Synthesis 2; Stereoselective Reactions of Carbonyl and Imino Groups (Reduction of Carbonyl Compound: Hydrogenation)*, 2010, pp. 9–57

[産業財産権]

○出願状況 (計7件)

① 名称: 光学活性シアノヒドリン化合物類およびその製造方法

発明者: 大熊毅, 黒野暢仁, 植村真人, 森浩幸

権利者: 北海道大学

種類: 特許

番号: 特願 2009-258736

出願年月日: 2009年11月12日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

[その他]

① ホームページ等

<http://os-cp.eng.hokudai.ac.jp/os/Welcome.html>

② 国際シンポジウムの講演動画 (学会発表①) が公開された

http://www.mcip.hokudai.ac.jp/eng/4002video_lectures/video_lecture_asymmetric_cyana.html

③ 市販開始した不斉水素化触媒「RUCY-XylBINAP」が *Chemical & Engineering News* October 17, 2011, pp. 40–41 に広告掲載された。

http://www.cendigital.org/cendigital/20111017_sub?sub_id=5lbd9XxgDUd#pg43

④ 本研究成果の一部が "Nano-scale robots work their magic" のタイトルで *NatureJobs*, 22 September 2011, p 5 (北海道大学特集号) に掲載された

<http://www.nature.com/naturejobs/2011/110922/full/nj0355.html#/nano-scale-robots-work-their-magic>

⑤ 研究成果の一部が記事として「化学工業日報」2011年6月29日版に掲載された「超高速の不斉水素化触媒」

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