

平成 27 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：2012～2014

課題番号：24350042

研究課題名(和文)ルテニウム錯体触媒を駆使した不斉シアノ化反応と水素化反応の開拓

研究課題名(英文)Asymmetric Cyanation and Hydrogenation Catalyzed by Ruthenium Complexes

研究代表者

大熊 毅 (Ohkuma, Takeshi)

北海道大学・工学(系)研究科(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) 14,100,000円

研究成果の概要(和文)：研究者独自の光学活性ルテニウム・リチウム複合金属錯体触媒を用い、1)アルデヒド類およびアルジミン類のヒドロシアノ化、2)単純ケトン類および α -アルコキシケトン類のシアノシリル化、3) α,β -不飽和ケトン類やアシルピロール類の共役シアノ化において、高い触媒活性(基質/触媒比：最高1万)とエナンチオ選択性(最高99%)を達成した。

二官能性ルテニウム錯体触媒を用い、1)ケトン類のフラッシュ(超高速)不斉水素化、2)N-アリアルイミン類およびキノキサリン類やベンゾキサジン類の不斉水素化に成功した。1)においては、世界最高速の触媒回転効率、毎分3万5千回転と99%以上のエナンチオ選択性を達成した。

研究成果の概要(英文)：Chiral Ru-Li combined systems developed by our research group efficiently catalyzed 1) hydrocyanation of aldehydes and N-protected aldimines, 2) cyanosilylation of simple and α -alkoxy ketones, and 3) conjugate hydrocyanation of α,β -unsaturated ketones and N-acylpyrroles. The substrate-to-catalyst molar ratio of 10,000 and enantioselectivity of 99% were achieved in the best cases.

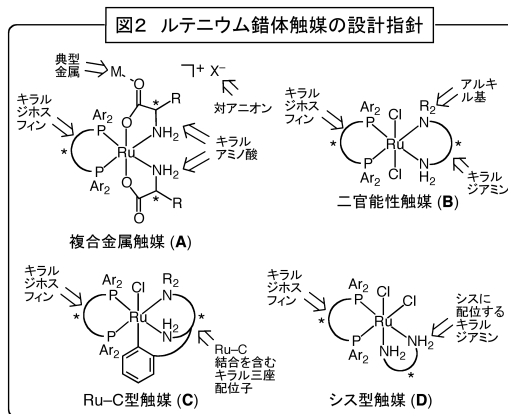
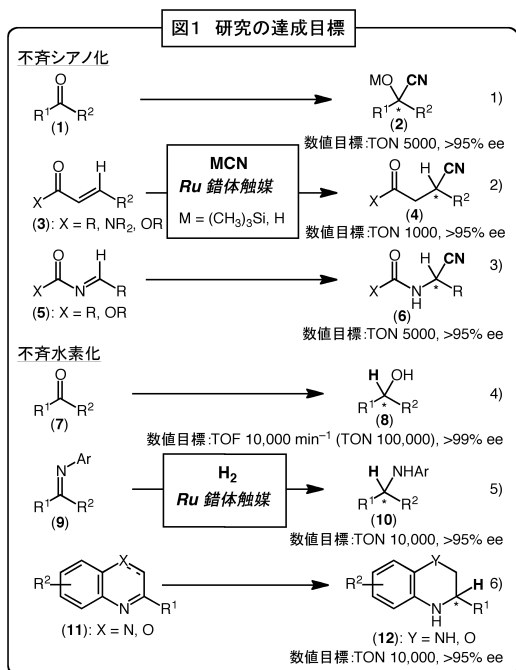
The novel chiral Ru complexes achieved 1) very rapid and highly enantioselective hydrogenation of ketones, 2) asymmetric hydrogenation of N-arylimines, quinoxalines, and benzoxazines. The rate (turnover frequency) of the hydrogenation of ketones reached about 35,000 per minute with greater than 99% enantioselectivity. The turnover number of 18,000 and enantioselectivity of 99% in the reaction of N-arylimines were obtained in the best cases.

研究分野：有機合成化学

キーワード：触媒的不斉合成 不斉シアノ化反応 不斉水素化反応 ケトン イミン シアン化合物 アルコール
アミン

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反応の開拓は、有機合成化学の発展に不可欠である。キラルな構造をもつ医薬が一般的になり、実用性の観点からも不斉合成反応の重要性は加速度的に増している。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有機化合物を高立体選択的に合成できるようになった。しかし、近隣アジア諸国等が目覚ましく発展するなか、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る必要がある。記載者は、独自に開拓した光学活性ルテニウム錯体触媒を用い、アルデヒド類の不斉シアノシリル化(図1:式1, R² = H, M = (CH₃)₃Si)とケトン類の不斉水素化(式4)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。シアノシリル化では、ルテニウム・リチウム複合金属触媒(図2:A, M = Li)を設計し触媒回転数(TON)1万、鏡像体過剰率(ee)98%で目的物を得た。水素化では、中心金属とジアミン配位子が協奏的に反応を促進する二官能性触媒(図2:B)を考案し、TON 10万、>99% eeを達成した。いずれの場合も反応性と選択性が世界最高水準であること、触媒設計が独創的であることが高く評価されている。とくに、ケトン類の不斉水素化は、国内外で複数の化学系メーカーで企業化されている。記載者自身も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」製造原料)に成功した。2009年以降、5トン以上生産している。研究をご支援いただいた社会に成果を還元する第一歩を踏み出すことが出来た。



2. 研究の目的

本研究では、記載者がこれまでに培った触媒設計手法をさらに発展させ、1) 単純ケトン類、2) α位ヘテロ置換ケトン類の不斉シアノシリル化(図1:式1, M = (CH₃)₃Si)、3) アルデヒド類の不斉ヒドロシアノ化(式1, R² = H, M = H)、4) α,β-不飽和カルボニル化合物の不斉共役シアノ化(式2)、5) 不斉ストレッカー型反応(式3)、6) ケトン類のフラッシュ(超高速)不斉水素化(式4)、7) イミン類(式5)、8) キノキサリン類(式6, X = N)およびベンゾキサジン類(式6, X = O)の不斉水素化の達成を目指した。各々の達成数値目標は図1に示したとおりである。いずれも世界最高水準であり、将来の実用化による社会貢献が期待できる。

(1) **不斉シアノ化**(図1:式1~3):記載者はすでに、独自に設計した光学活性ルテニウム・リチウム複合金属触媒(図2:A, M = Li)を用いてアルデヒド類の不斉シアノシリル化を達成していたが、この触媒は、図に示すようにジホスフィンやアミノ酸配位子、典型金属、対アニオンの構成要素を変えることで、多彩な反応性・選択性を賦与することができる。この触媒を用い、アルデヒド類よりも困難とされるケトン類の不斉シアノシリル化の達成を目指した。すなわち、既知触媒の5~10倍のTONで、より多彩なケトン類に対して適用できる触媒の開拓を目指した。シアノ化水素(HCN)は毒性物質であるが、アクリル樹脂原料等で工業的に用いられ、その用途拡大が求められている。アルデヒド類の不斉ヒドロシアノ化は酵素法で知られているが、純化学的にはジペプチド触媒(TON 50)に限られた基質に用いられた例があるにすぎなかった。複合金属触媒は対アニオンXの塩基性によりHCNの反応性を制御できると考え、既存触媒の10倍以上のTONで、多様なアルデヒドに適用できる不斉ヒドロシアノ化の達成を目指した。α,β-不飽和カルボニル化合物の不斉共役シアノ化は、カルボニルのβ位に不斉炭素を構築する優れた反応である。キラルGd触媒による反応が報告されていたが、TON 10~20で高価なTBSCNを試薬に用いる必要がある。複合金属触媒の二種類のキラル配位子を適宜組み合わせることで最適

な触媒構造を見だし、従来の触媒の 50~100 倍の TON で、>95% ee の達成を目指した。さらに、 α, β -不飽和カルボニル化合物と等電子的な *N*-カルボニル置換型イミンの不斉ストレッカー型反応の達成を目指した。既存の触媒では TON 10~100 (限られた基質で 1000) であり、複合金属触媒により 5~50 倍の TON で、>95% ee の達成を目指した。一種類の触媒でこれほど広範な基質に適用できた例はなく、不斉シアノ化における一体系を構築できると期待した。

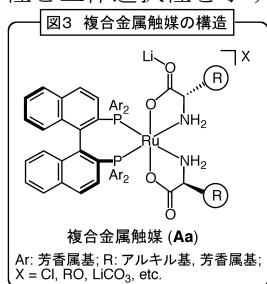
(2) 不斉水素化 (図 1: 式 4~6): 記載者はすでに、独自の発想の基に開拓した光学活性ジホスフィンとジアミンを配位子とするルテニウム錯体触媒 (図 2: 二官能性触媒 **B**) を用い、多様なケトン類の高活性かつ高立体選択的不斉水素化を達成していた。実用されるようになり、類似の触媒が報告されるようになったため、新しいアイデアを導入し革新的な展開を図った。その頃、触媒調製法を工夫することで配位子のアリール基がルテニウムに結合した Ru-C 型触媒 (**C**) が得られることを見いだした。これにより、触媒活性種が新しい *trans*-H-Ru-C 構造をもち、極めて高い活性を示すことを期待し、ケトン類のフラッシュ (超高速) 不斉水素化を目指した。毎分 10,000 の TOF (= TON min⁻¹) と >99% ee を目標値とした。また、アルキル基で架橋したジホスフィンを配位子とした場合にシス型触媒 (**D**) が得られることを見いだした。触媒活性種がこれまでと異なる *cis*-H-Ru-H 構造をとると考え、*trans*-H-Ru-H 構造をとる二官能性触媒では達成されていないイミン類の高活性かつ高立体選択的不斉水素化を目指した。さらに、この新規ルテニウム触媒の化学をキノキサリン類 (図 1: 式 6, X = N) およびベンゾキサジン類 (式 6, X = O) の不斉水素化へ展開した。

3. 研究の方法

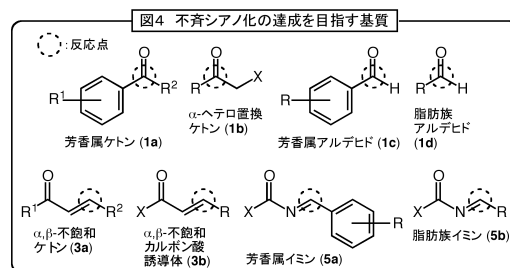
本研究は、3年間で 1) アルデヒド、ケトン、イミン類の不斉シアノ化および α, β -不飽和カルボニル化合物の不斉共役シアノ化、2) ケトン、イミン、キノキサリン、およびベンゾキサジン類の不斉水素化において世界最高水準の反応性と立体選択性を示す触媒の開拓を目指して検討を行った (図 1)。

(1) 不斉シアノ化

① アルデヒド類の不斉シアノシリル化の検討で、複合金属触媒 (図 3: **Aa**; Ar = R = C₆H₅, X = LiCO₃) が高い反応性と立体選択性を示すことを見いだしたので、この知見を基に芳香族ケトン類 (図 4: **1a**) の不斉シアノシリル化における (**Aa**) の構造最適化実験を行った。一般に、ケトンはアルデヒ



ドよりも反応性が低いので、(CH₃)₃SiCN の活性化に優れているアルコキシド (RO) を X とした。また、(**Aa**) の Ar と R を種々変化させ、触媒の不斉環境を検証した。また、得られた知見を基に α -ヘテロ置換ケトン類 (図 4: **1b**) の不斉シアノシリル化について検討した。



② 不斉シアノシリル化とヒドロシアノ化は、用いる反応剤が (CH₃)₃SiCN と HCN とで異なる類似の反応であるが、両方の反応に優れた性能を示す触媒は知られていなかった。(CH₃)₃SiCN が中性ケイ素化合物であるのに対し、HCN が pK_a 9.2 の酸であるため、活性化の仕組みが異なることが主要因であると推測した。記載者は、触媒 (**Aa**) の対イオン X の塩基性を調整することで HCN を適切に活性化できると考え、アルデヒド類の不斉ヒドロシアノ化を検討した。

③ α, β -不飽和ケトン類 (図 4: **3a**) の不斉共役シアノ化は、カルボニルの β 位に不斉炭素を構築するため (図 1: 式 2)、一般にアルデヒドのヒドロシアノ化等とは異なる不斉環境が触媒に要求される。複合金属触媒 (**Aa**) は置換基 Ar と R を変化させることで、多彩な不斉環境を構築できる。記載者はこの特徴を利用し、触媒の構造最適化を行った。シアノ化剤には、高い共役付加/直接付加選択性が見込まれる HCN を用いた。また、得られた知見を基に α, β -不飽和カルボン酸誘導体 (図 4: **3b**) の不斉共役シアノ化を検討した。**(3b)** の反応性は X の性質に依存するので、高い反応性が期待されたイミド類 (X = RCONH) やアシルピロール類から検討した。

④ イミン類 (図 4: **5a, 5b**) の不斉ヒドロシアノ化 (不斉ストレッカー型反応) の検討を行った。*N*-カルボニル置換型イミン (**5**) が α, β -不飽和カルボン酸誘導体 (**3**) と等電子構造をもつことに着目し、**(3)** の不斉共役シアノ化で最適化した条件を基に検討を行った。イミン (**5**) は分極した C=N 結合をもつため、**(3)** より高い反応性を示すと期待された。

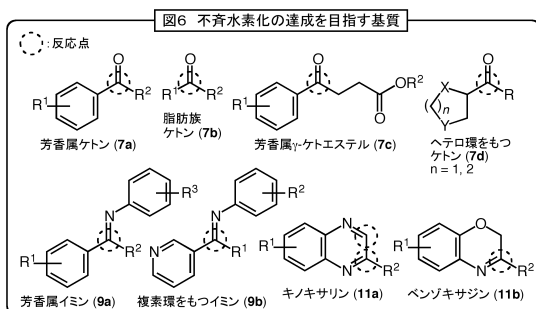
⑤ 複合金属触媒 (**Aa**) がシリカゲルカラムで分解しない安定な配位飽和ルテニウム錯体構造をもつことに着目し、錯体の回収・再利用の検討を行った。また、この触媒の作用機序に焦点を置いた触媒サイクル解明研究を行った。触媒 (**Aa**) の X-線結晶構造解析、反応中の NMR による構造変化追跡を中心に検討した。

(2) 不斉水素化

① 記載者はすでに、キラル二官能性ルテニウム触媒 (図 2: **B**) を用い、ケトン類の不斉

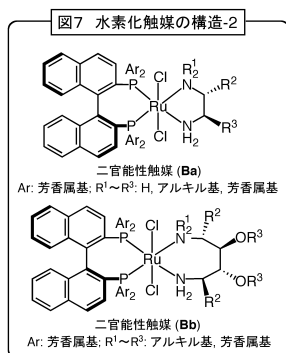
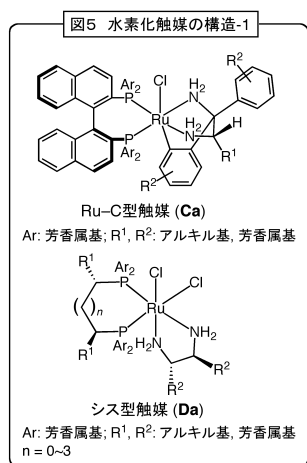
水素化において高い反応性と立体選択性を達成していた。二官能性触媒(**B**)の活性種は *trans*-H-Ru-H 構造をもち、これが触媒の反応性を決める主要因である。記載者は申請時に、活性種が *trans*-H-Ru-C 構造をもつと期待

される Ru-C 型触媒(図 5:Ca; Ar = C₆H₅, R¹ = *i*-C₃H₇, R² = H)を低収率ながら合成する方法を見いだした。この触媒を用い、ケトン類のフラッシュ(超高速)不斉水素化の達成に向けた検討を行った。具体的には、触媒(**Ca**)を高収率で合成する方法を確立し、アセトフェノン(図 6:7a, R¹ = H, R² = CH₃)の反応について触媒構造と条件の最適化を行った。



② ①で最適化した触媒(**Ca**)を用い、基質の適用範囲の確認および拡張を目指した検討を行った。**(Ca)**は剛直なルテナビシクロ骨格をもつため、反応中に不斉環境を堅持できると期待した。とくに、高いエナンチオ選択性と基質一般性の得られていないキノキサリン類(**11a**)やベンゾキサジン類(**11b**)の不斉水素化に着目して検討した。得られる光学活性テトラヒドロキノキサリン類は、生物活性物質中間体として注目されている。

③ ヘテロ環をもつケトン類(図 6:7d)のジアステレオかつエナンチオ選択的水素化の達成に向けた検討を行った。**(7d)**のように α 位の置換基に立体的・電子的差異の少ないケトンを高ジアステレオ選択的に還元した例は知られていなかった。窒素上に置換基をもつ二官能性触媒(図 7:Ba,Bb)を用いた水素化でこの懸案を解決し、触媒制御によるジアステレオ選択の概念の導出を目指した。



④ 二官能性触媒(**B**)はケトン類の不斉水素化において非常に優れた機能を示す。しかし、ケトンと同様に極性不飽和結合をもつイミン類の不斉水素化に対しては、十分な性能を示さない。触媒(**B**)の活性種がもつ *trans*-H-Ru-H 構造がイミンの C=N 結合還元に適さないためと推測された。記載者は申請時に、アルキル架橋部をもつジホスフィンとジアミンから調製されるルテニウム錯体がシス型をとる傾向のあることを発見した。このシス型触媒(図 5:Da)は、従来と異なる *cis*-H-Ru-H 構造をもつ活性種を生じると考えられる。この特性を利用してイミン類の不斉水素化の達成を目指した(図 1:式 5)。一般的で生成物の有用性も高い *N*-アリアルイミン(図 6:9a)について検討した。また、ほとんど成功例のない複素環をもつイミン(**9b**)の反応に展開した。

4. 研究成果

(1) 不斉シアノ化(図 1:式 1~3 参照)

① 単純ケトン類の不斉シアノシリル化における触媒の構造と反応条件の最適化を行った。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 C₆H₅OLi からなる複合金属触媒(図 3: Aa; Ar = R = C₆H₅, X = C₆H₅O)が優れた性能を示すことがわかった。この知見を基に、 α 位ヘテロ置換ケトン類(図 4:1b)の不斉シアノシリル化の検討を行った。不斉誘起の源となる光学活性ルテニウム錯体部の構造最適化により、 α, α -ジアルコキシケトンや α -モノアルコキシケトンの反応において基質/触媒比 10,000、不斉収率 99%を達成した。従来最高の触媒活性とエナンチオ選択性である。また、 β, β -ジアルコキシケトンのシアノ化も高選択的に進行した。従来最高の触媒活性とエナンチオ選択性である。

② アルデヒド類(図 4:1c,1d)の不斉ヒドロシアノ化の検討を行った。HCNは pK_a 9.2 の酸であるため、塩基性の触媒を用いるとラセミ体生成物を与えた。そこで、Ru 錯体と LiCl から調製、単離した新規の複合金属触媒(図 3: Aa; Ar = R = C₆H₅, X = Cl)を用いることで、基質/触媒比 2000 と不斉収率 99%を達成した。本触媒は基質適用範囲が広く、種々のアルデヒド類の反応において、非常に高い不斉収率でシアノ化生成物を与えた。従来法では、10~50 分の 1 当量の触媒を必要とし、限られた構造のアルデヒドにしか適用できなかった。

③ α, β -不飽和ケトン類(図 4:3a)の不斉共役シアノ化における触媒と反応条件の最適化を行った。Ru 錯体と C₆H₅OLi からなる複合金属触媒(図 3: Aa; Ar = C₆H₅ or 4-CH₃C₆H₄, R = C₆H₅, X = C₆H₅O)を用い、基質/触媒比 1000 と不斉収率 98%を達成した。さらに、 α, β -不飽和カルボン酸誘導体(図 4:3b)の不斉共役シアノ化を検討し、アシルピロール基質の反応で、基質/触媒比 2000、>99%の不斉収率で目的の β -シアノ化物が得

られた。従来法では10~200分の1当量の触媒を必要とした。最も高い触媒活性とエナンチオ選択性を達成した。

④ *N*-カルボニル置換型イミン類(図4:5a,5b)が α, β -不飽和カルボン酸誘導体(3)と等電子構造をもつことに着目し、Ru錯体とC₆H₅OLiまたはLiClから調製される複合金属触媒(図3: Aa; Ar = R = C₆H₅, X = C₆H₅O or Cl)を用いて不斉ヒドロシアノ化を行ったところ、世界最高水準の反応性とエナンチオ選択性が得られた。基質/触媒比 500~5000 で反応はすみやかに進行し、不斉収率99%を達成した。本反応は基質適用範囲も広く、従来困難とされてきた脂肪族アルデヒド由来のイミンも高選択的にシアノ化することができた。生成物は容易に光学活性 α -アミノ酸に誘導できる。

⑤ 本複合金属触媒を構成するRu錯体が、大気下のシリカゲルカラムで分解しない安定な配位飽和構造をもつことに着目し、この錯体の回収・再利用の検討を行ったところ、基質/触媒比 500 の条件で、性能を落とすことなく5回以上の再利用が可能であることがわかった。また、触媒のX-線結晶構造解析や反応中の核磁気共鳴等、各種スペクトル分析、基質構造と反応性・エナンチオ選択性の相関等を検討し、触媒のLiカチオン部が基質のアルコキシカルボニル酸素に配位して反応を促進する全く新しい機構を提案した。

(2) 不斉水素化(図1:式4~6参照)

① ケトン類のフラッシュ(超高速)不斉水素化の達成に向けた触媒検討を行った。光学活性ジホスフィンとジアミンを配位子とし、配位子のアリール基がルテニウムに結合した新規Ru-C型触媒(図5:Ca; Ar = 3,5-(CH₃)₂C₆H₃, R¹ = *i*-C₃H₇, R² = H)を用いて反応を行ったところ、前人未到の触媒回転効率、毎分35,000回転と>99%の不斉収率を達成した。一般乗用車のエンジン回転速度の10倍以上の速さである。大気圧の水素下でも十分に高い触媒活性を示した。この触媒は低い塩基性条件でも反応性を示し、高い基質一般性を示すことも明らかにした。本触媒の優れた性能が評価され、試薬販売が開始された。また、触媒のX-線結晶構造解析、反応系中の化学種の構造決定実験、重水素化実験等を行うことにより、反応機構をほぼ解明することができた。

② 従来、高いエナンチオ選択性と基質一般性の得られていなかったキノキサリン類(図6:11a)とベンゾキサジン類(11b)の不斉水素化を、独自のRu-C型触媒(図5:Ca; Ar = C₆H₅ or 3,5-(CH₃)₂C₆H₃, R¹ = *i*-C₃H₇, R² = H)を用いて検討し、ほぼ完璧な(>99%)不斉収率で目的の環状アミン類を得ることに成功した。9400回の優れた触媒回転数も達成した。また、ベンゾチアジンの不斉水素化に初めて成功した。本触媒は構造の調整が容易であり、多様な基質の立体的および電子的構造に対応できる。世界最高水準の触媒活性、エナンチオ

選択性、基質一般性を達成した。

③ 一般に、鎖状ケトン類のジアステレオ選択的還元の様式は、Felkin-Anhやキレーションモデル等により説明されるが、 α 位の置換基に立体的・電子的差異が少ないケトンを高選択的に還元する方法は知られていなかった。これは、選択性が基質の構造に大きく依存する「基質制御型」還元となっているからである。ケトン基質を触媒の不斉環境内に取り込み、立体配座をコントロールする「触媒制御型」の還元法を開拓することにより、課題が解決できるものと考え検討を行った。窒素上に置換基をもつ二官能性触媒(図7:Ba; Ar = C₆H₅, R¹ = CH₃, R² = H, R³ = C₆H₅)を用いることで、ヘテロ環をもつケトン類(図6:7d)の水素化において、ほぼ完璧なジアステレオ選択性(>99:1)を達成した。動的速度論分割を利用した水素化を行うことで、>99%のエナンチオ選択性も達成した。世界初の成功例である。「触媒制御型」の水素化モデルを提案した。

④ ケトン類の不斉水素化において優れた触媒性能を示す二官能性触媒(図2:B)は、イミン類の水素化に対して高い活性を示さない。触媒(B)の活性種がもつ*trans*-H-Ru-H構造を調整することにより活性が得られるものと推測し、*cis*-H-Ru-H構造をもつ活性種を生じると考えられるシス型触媒(図5:Da)を開発し、*N*-アリールイミン(図6:9a)の不斉水素化を検討した。世界最高の触媒回転数18,000回と完璧に近い不斉収率99%を達成した。本触媒は広い基質汎用性を示し、ほとんど成功例のない複素環をもつイミン(9b)の反応においても高い選択性が得られた。

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 Yusuke Sakaguchi, Nobuhito Kurono, Kohei Yamauchi, Takeshi Ohkuma, Asymmetric Conjugate Hydrocyanation of α, β -Unsaturated *N*-Acylpyrroles with the Ru(phgly)₂(binap)-CH₃OLi Catalyst System, *Organic Letters*, Vol. 16, 2014, pp. 808-811, 査読有, 10.1021/ol403545b, (SYNFACTS 510 (2014) 掲載)

② Noriyoshi Arai, Keisuke Sato, Keita Azuma, Takeshi Ohkuma, Enantioselective Isomerization of Primary Allylic Alcohols into Chiral Aldehydes with the tol-binap/dbapen/Ruthenium(II) Catalyst, *Angewandte Chemie International Edition*, Vol. 52, 2013, pp. 7500-7504, 査読有, 10.1002/anie.201303423, (同雑誌のVery Important Paper(重要度が上位5%以内)に選定), (SYNFACTS 1092 (2013) 掲載)

③ Nobuhito Kurono, Taiki Katayama, Takeshi Ohkuma, Preparations of Diastereomerically Pure and Mixed (*S*)-PhGly/BIPHEP/Ru(II)

Complexes and Their Catalytic Behavior with Li_2CO_3 in Asymmetric Cyanosilylation of Benzaldehyde, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, Vol. 86, 2013, pp. 577–582, 査読有, 10.1246/bcsj.20120351, (同雑誌の Selected Papers に選定)

④ Noriyoshi Arai, Noriyuki Utsumi, Yuki Matsumoto, Kunihiko Murata, Kunihiko Tsutsumi, Takeshi Ohkuma, Asymmetric Hydrogenation of *N*-Arylimines Catalyzed by the Xyl-Skewphos/DPEN–Ruthenium(II) Complex, *Advanced Synthesis & Catalysis*, Vol. 354, 2012, pp. 2089–2095, 査読有, 10.1002/adsc.201200464, (SYNFACTS 1229 (2012) 掲載)

[学会発表] (計 4 5 件)

① 大熊毅, Asymmetric Hydrogenation and Isomerization Catalyzed by Ruthenium(II) Complexes, 8th Singapore International Chemistry Conference 2014, 2014 年 12 月 16 日, National University of Singapore, University Town, Singapore, 招待講演

② 大熊毅, Enantioselective Hydrogenation and Isomerization with Chiral Ruthenium(II) Catalysts, The 9th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, 2014 年 12 月 2 日, Eastin Hotel, Petaling Jaya, Malaysia, 招待講演

③ 大熊毅, Asymmetric Hydrogenation of Ketones and Imines Catalyzed by Ru(II) Complexes, 2012 Hokkaido University & Peking University Joint Symposium, 2012 年 7 月 17 日, 北海道大学, 札幌, 招待講演

[図書] (計 1 件)

① Takeshi Ohkuma, Noriyoshi Arai, Elsevier, *Comprehensive Chirality*, Vol. 5; *Synthetic Methods IV – Asymmetric Oxidation Reduction, C–N*; Erick M. Carreira, Hisashi Yamamoto, Keiji Maruoka, Eds; (5.11 Reduction – Hydrogenation: C=O; Chemoselective), 2012, pp. 270–300

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 0 件)

① 名称: 光学活性 2 級アルコールの製造方法

発明者: 片山武昭, 堤邦彦, 村田邦彦, 大熊毅, 新井則義

権利者: 北海道大学, 関東化学

種類: 特許

番号: 特願 2013-156036

出願年月日: 2013 年 7 月 26 日

国内外の別: 国内

② 名称: 芳香族アミン化合物の製造方法

発明者: 大熊毅, 新井則義, 堤邦彦

権利者: 北海道大学, 関東化学

種類: 特許

番号: 特願 2013-45958

出願年月日: 2013 年 3 月 7 日

国内外の別: 国内

③ 名称: 光学活性アルデヒドの製造方法

発明者: 大熊毅, 新井則義, 松村和彦

権利者: 北海道大学, 高砂香料工業

種類: 特許

番号: 特願 2013-44065

出願年月日: 2013 年 3 月 6 日

国内外の別: 国内

④ 名称: 光学活性アミン化合物の製造方法

発明者: 大熊毅, 新井則義, 内海典之, 村田邦彦, 堤邦彦

権利者: 北海道大学, 関東化学

種類: 特許

番号: US 13/757395

出願年月日: 2013 年 2 月 1 日

国内外の別: 国外

○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 The 9th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, 2014 年 12 月 2 日, Eastin Hotel, Petaling Jaya, Malaysia において、Enantioselective Hydrogenation and Isomerization with Chiral Ruthenium(II) Catalysts の題目で発表した講演で、Asian Core Program Lectureship Award を受賞した。

③ 論文が雑誌内表紙にハイライトされた。

N. Arai, K. Sato, K. Azuma, T. Ohkuma, Enantioselective Isomerization of Primary Allylic Alcohols into Chiral Aldehydes with the tol-binap/dbapen/Ruthenium(II) Catalyst. *Angew. Chem. Int. Ed.* 52 (29), 7500–7504 (2013). 10.1002/anie.201303423.

④ 日経産業新聞に記事が掲載された。

「アルデヒド、1 回で合成 北海道大 新触媒で純度 99% 超」

2013 年 7 月 17 日(水)、第 6 面

⑤ 化学工業日報に記事が掲載された。

「受託製造ビジネス拡大 独自の触媒と配位子活用」

2013 年 11 月 27 日(水)、第 8 面

⑥ 北海道新聞に記事が掲載された。

「みんなでサイエンス 同じ分子に異なる性質? 作り分けの技術を開発」

2013 年 12 月 26 日(木)、夕刊、第 9 面

⑦ 学術雑誌に記事が掲載された。

Editor's Eye 「光学活性アルデヒドの効率的な合成触媒を開発」

ファルマシア 49 (10), 936 (2013).

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