

**先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム)
実施状況報告書(平成23年度)**

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	レアメタルを凌駕する鉄触媒による精密有機合成化学の開拓
研究機関・ 部局・職名	京都大学・化学研究所・教授
氏名	中村 正治

1. 当該年度の研究目的

鈴木カップリングに代表される精密有機合成反応は、医薬品や液晶・有機 EL などの機能性化合物の開発や工業生産に欠かせない技術である。これらの反応にはパラジウムなどのレアメタル触媒が用いられているが、将来に渡っての安定供給や、またその毒性などが懸念される。本研究では安全、安心、安価と三拍子そろった普遍金属元素、鉄を触媒として、レアメタル触媒を代替、さらにはそれらを凌駕する次世代触媒反応を開発する。平成 23 年度は、特に精密炭素—ヘテロ元素結合形成反応の開拓、として、Buchwald-Hartwig 反応のような芳香族化合物のアミノ化反応を可能とする鉄触媒の開発を中心に研究を進める。ヘテロ元素源がどのような電子状態で鉄と結合し、さらに結合の再編成を行うかを理解することが重要であると考え、反応機構研究も同時に進める事とした。

2. 研究の実施状況

平成23年度において、研究の主目的である鉄触媒による精密炭素—炭素および炭素—窒素結合生成反応の開発を進めるに必要な装置類の導入を行い、以下に示すような反応開発を行い計画以上の成果を得た。以下、各項目について概説する。【鉄触媒による炭素—窒素結合生成反応の開発と芳香族アミン類の合成への応用】芳香族アミン類は医薬品や農薬、電子材料などの基本構造単位であり、近年特にアミンの窒素上に三つの芳香族置換基を有するトリアリールアミン類が有機 EL デバイスなどの電荷輸送材料として注目を集めている。現時点の工業プロセスではパラジウム触媒を用いる Buchwald-Hartwig 反応が広く用いられているが、コストやパラジウム触媒残渣の除去がしばしば問題となっている。これに対して、鉄を触媒とする炭素—窒素結合生成反応はこれまでに数多く報告されているものの、トリアリールアミンの合成へ応用が可能なものは未だ開発されていなかった。報告者らは単純な塩化鉄(II)触媒存在下で、ジアリールアミンをマグネシウムアミドとし、ここにリチウム塩を添加することによって、多様な芳香族臭化物およびヨウ化物の芳香族アミノ化反応が進行することを見出した。出発アミンをアリールシリルアミンとすることで、原料のジアリールアミンも鉄触媒で合成することが出来ることから、三つのことなる芳香族置換基を有するトリアリールアミンの効率合成へ応用が可能である。【鉄ホスフィン錯体触媒を用いるクロスカップリング反応の開発】上記反応開発と並行し、鉄触媒による菌頭カップリング反応、立体選択的な根岸カップリング反応、鈴木宮浦反応による多置換アルケン合成法の開発に成功し、学会および論文として発表を行った。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文</p> <p>計 8 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 6 件</p> <p>[1] "Cross-Coupling of Non-activated Chloroalkanes with Aryl Grignard Reagents in the Presence of Iron/N-Heterocyclic Carbene Catalysts." Ghorai, S. K.; Jin, M.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M. <i>Org. Lett.</i> 2012, <i>14</i>, 1066 - 1069.</p> <p>[2] "Stereospecific Cross-Coupling between Alkenylboronates and Alkyl Halides Catalyzed by Iron-Bisphosphine Complexes." Hashimoto, T.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M. <i>J. Org. Chem.</i> 2012, <i>77</i>, 1168 - 1173.</p> <p>[3] "Synthesis of BN-fused Polycyclic Aromatics via Tandem Intramolecular Electrophilic Arene Borylation." Hatakeyama, T.; Hashimoto, S.; Seki, S.; Nakamura, M. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2011, <i>133</i>, 18614 - 18617. Highlighted in <i>SYNFACTS</i>, 2012, 0159.</p> <p>[4] "Kumada-Tamao-Corriu Coupling of Alkyl Halides Catalyzed by an Iron-Bisphosphine Complex." Hatakeyama, T.; Fujiwara, Y.; Okada, Y.; Itoh, T.; Hashimoto, T.; Kawamura, S.; Ogata, K.; Takaya, H.; Nakamura, M. <i>Chem. Lett.</i> 2011, <i>40</i>, 1030 - 1032.</p> <p>[5] "Iron-Catalyzed Chemoselective Cross-Coupling of alpha-Bromocarboxylic Acid Derivatives with Aryl Grignard Reagents." Jin, M.; Nakamura, M. <i>Chem. Lett.</i> 2011, <i>40</i>, 1012 - 1014.</p> <p>[6] "Tuning Chemoselectivity in Iron-Catalyzed Sonogashira-type Reaction Using a Bisphosphine Ligand with Peripheral Steric Bulk: Selective Alkynylation of Non-activated Alkyl Halides." Hatakeyama, T.; Okada, Y.; Yoshimoto, Y.; Nakamura, M. <i>Angew. Chem., Int. Ed.</i> 2011, <i>50</i>, 10973 - 10976. (back cover picture) Highlighted in <i>SYNFORM</i>, 2012, A14. Highlighted in <i>SYNFACTS</i>, 2012, 0193.</p> <p>(掲載済み一査読無し) 計 2 件</p> <p>[1] "Cross-Coupling Reactions Catalyzed by Iron Group Metals and N-Heterocyclic Carbenes via Nonconventional Reaction Mechanisms" Hatakeyama, T.; Ishizuka, K.; Nakamura, M. <i>J. Synth. Org., Chem. Jpn.</i> 2011, <i>69</i>, 1282-1298</p> <p>[2] 「鉄族元素触媒によるクロスカップリング反応」 畠山琢次, 中村正治, 化学工業, 2011, <i>63</i> (4), 318 - 323</p> <p>(未掲載) 計 0 件</p>
<p>会議発表</p> <p>計 36 件</p>	<p>専門家向け 計 35 件</p> <p>日本化学会第 92 春季年会(2012 年 3 月 25-28 日慶応義塾大学 日吉・矢上キャンパス)</p> <p>(1) ○河村 伸太郎・石塚 賢太郎・中村 正治「有機アルミニウム反応剤を用いる鉄触媒クロスカップリング反応における金属フッ化物の加速効果」2L2-04</p> <p>(2) ○川端 辰弥・河村 伸太郎・石塚 賢太郎・中村 正治「クロロヒドリン類と芳香族アルミニウム反応剤の鉄触媒クロスカップリングにおける金属アルコキシドの反応加速効果」2L2-05</p> <p>(3) ○仲嶋 翔・橋本 徹・中川 尚久・畠山 琢次・中村 正治「新規プロピレンジホスフィン配位子 (SciPROP) を用いた鉄触媒クロスカップリング反応の開発」2L2-06</p> <p>(4) ○今吉 隆治・吉本 祐也・畠山 琢次・中村 正治「マグネシウムアミドを用いた鉄触媒芳香族アミノ化反応」2L2-13</p> <p>(5) ○横井 友哉・磯崎 勝弘・尾形 和樹・笹野 大輔・清家 弘史・高谷 光・中村 正治「ONO ピンサールテニウム錯体結合型ノルバルリンの合成とその触媒能」2B1-37</p> <p>(6) ○横井 友哉・磯崎 勝弘・尾形 和樹・笹野 大輔・清家 弘史・高谷 光・中村 正治「遷移金属ピンサー錯体結合型ノルバルリンペプチドの合成と機能」2B1-38</p> <p>(7) ○橋本 土雄磨・大場 剛士・畠山 琢次・関 修平・中村 正治「求電子的タンデムボリル化反応を活用したホウ素一窒素縮環芳香族化合物群の合成」3K4-35</p> <p>(8) ○尾形 和樹・横井 友哉・磯崎 勝弘・笹野 大輔・清家 弘史・高谷 光・中村 正治「NCN ピンサーパラジウム錯体結合型ノルバルリンの合成と機能開拓」4G2-14</p> <p>向研会ドクター会講演会(2012 年 3 月 24 日東京工業大学すずかけ台キャンパス)</p> <p>(9) ○中村正治「鉄触媒による精密炭素一炭素および炭素一窒素結合生成反応の開発」依頼講演</p>

	<p>東ソー有機化学セミナー(2012年3月22日東京ビックサイト会議棟)</p> <p>(10) ○中村正治「鉄触媒クロスカップリング反応最前線」依頼講演</p> <p>東京工業大学資源化学研究所セミナー(2012年1月25日東京工業大学すずかけ台キャンパス)</p> <p>(11) ○中村正治「鉄触媒精密クロスカップリング反応」依頼講演</p> <p>The 1st Junior International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia(2011年12月9-11日 Xiamen university(厦門大学), China)</p> <p>(12) ○Sigma Hashimoto, Takuji Hatakeyama, Masaharu Nakamura "Synthesis of π-Conjugated Molecules with Heteroatom Junctions via Intramolecular Tandem Hetero Friedel-Crafts Reaction"</p> <p>第8回有機元素セミナー(2011年11月21-22日 京都大学)</p> <p>(13) ○橋本 徹・島山 琢次・中村 正治「鉄触媒鈴木-宮浦カップリング反応の開発」P-15(ポスター)</p> <p>(14) ○尾形 和樹・横井 友哉・磯崎 勝弘・笹野 大輔・清家 弘史・高谷 光・中村 正治「NCN ピンサー遷移金属錯体結合型のノルバリンを用いる超分子触媒の開発」P-16(ポスター)</p> <p>(15) ○河村 伸太郎・トマ ガブリエル・シントニー K. M.・中村 正治「鉄触媒クロスカップリング反応による C-グリコシド合成」P-17(ポスター)</p> <p>文部科学省「革新的ハイパフォーマンス・コンピューティング・インフラ(HPCI)の構築」次世代スーパーコンピュータ戦略分野2「新物質・エネルギー創成」計算物質科学イニシアティブ(CMSI)元素戦略ワークショップ触媒(2011年11月12日 京都大学福憲一記念研究センター)</p> <p>(16) ○中村正治「鉄触媒クロスカップリング反応」依頼講演</p> <p>C&FC2011:International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2011(2011年12月4-8日奈良県新公会堂, 奈良)</p> <p>(17) ○ Masaharu Nakamura "Selective Cross-Coupling Reactions Catalyzed by Iron-Bisphosphine Complexes" 依頼講演</p> <p>第1回 CSJ 化学フェスタ(2011年11月13-15日 早稲田大学)</p> <p>(18) ○中川 尚久・島山 琢次・中村 正治「鉄触媒クロスカップリング反応を用いたオレフィン類の精密合成手法の開発」(ポスター)P8-30【ポスター賞受賞】</p> <p>サイエンス&テクノロジーセミナー 桶狭間創薬会第二回「桶狭間の創薬のススメ」(2011年9月11日京都テルサ・京都)</p> <p>(19) ○中村正治「鉄触媒開発秘話:選択的 C-C 結合生成への応用のコツとともに」依頼講演</p> <p>第61回錯体化学討論会(2011年9月17-19日岡山理科大学, 岡山)</p> <p>(20) ○横井 友哉・磯崎 勝弘・尾形 和樹・笹野 大輔・清家 弘史・高谷 光・中村 正治「ピリジンジカルボキシラトルテニウム錯体を側鎖に有するノルバリン誘導体の合成とその機能開拓」2Aa-04</p> <p>(21) ○尾形 和樹・横井 友哉・磯崎 勝弘・笹野 大輔・清家 弘史・高谷 光・中村 正治「NCN ピンサー遷移金属錯体結合型ノルバリンを用いる超分子触媒の開発」1PA-72(ポスター)</p> <p>(22) ○Masaharu Nakamura "Some Old and New Cross-Coupling Reactions Catalyzed by Iron-Phosphine Complexes" 招待講演</p> <p>第58回有機金属化学討論会(2011年9月7-9日名古屋大学)</p> <p>(23) ○高谷 光・尾形 和樹・横井 友哉・磯崎 勝弘・笹野 大輔・清家 弘史・中村 正治「メタル化ペプチドを基盤とする触媒金属の精密集積制御と超分子触媒への応用」O1-06</p> <p>(24) ○河村 伸太郎・トマ ガブリエル・シントニー K. M.・中村 正治「鉄触媒クロスカップリング反応による C-グリコシド合成」P2A-31(ポスター)</p> <p>(25) ○橋本 士雄磨・大場 剛士・島山 琢次・中村 正治「タンデムボラ Friedel-Crafts 反応を用いた B-N 縮環 π 電子系化合物の合成」P3C-10(ポスター)</p> <p>OMCOS16(2011年7月24-28日上海)</p> <p>(26) ○Shintaro Kawamura, Gabriel Toma, Tony, K. M. Shing and Masaharu Nakamura "Aryl C-Glycoside Synthesis Based on Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Arylzinc Reagents" P-256(ポスター)</p> <p>(27) ○Ryuji Imayoshi, Yuya Yoshimoto, Ghorai Sujit, Takuji Hatakeyama, and Masaharu Nakamura "Synthesis of Tryarylamines by Iron-Catalyzed Aromatic Amination Reaction" P-257(ポスター)</p> <p>(28) ○Tomoya Yokoi, Katsuhiro Isozaki, Kazuki Ogata, Daisuke Sasano, Hirofumi Seike, Hikaru Takaya and Masaharu Nakamura "Synthesis and Functions of ONO-Pincer Ru-Complex-Bound Norvalines" P-258(ポスター)</p> <p>(29) ○Masayoshi Jin, Tatsuya Kawabata, Takuma Itoh, Shingo Ito, and Masaharu Nakamura "Stereoselective Carbometalation of Cyclic Alkenes under Iron Catalysis" P-259(ポスター)</p>
--	--

様式19 別紙1

	<p>第23回万有札幌シンポジウム(2011年7月2日北海道大学) (30) ○中村正治「鉄触媒クロスカップリング:熊田-玉尾-Corriu 反応から根岸および鈴木-宮浦反応への展開」招待講演 日本真空協会関西支部 & 日本表面科学会関西支部合同セミナー2011(2011年7月8日神戸大学) (31) ○中村正治「鉄触媒クロスカップリング: 菌頭「型」カップリング反応への応用」招待講演 住友化学有機合成研究所セミナー(2011年5月31日, 住友化学有機合成研究所, 大阪) (32) ○中村正治「鉄触媒 Cross-Coupling 反応: 新規な機構と特異な反応性」依頼講演 5th ChemComm International Symposium(2011年5月16日 京都大学) (33) ○Sigma Hashimoto・Tsuyoshi Oba・Takuji Hatakeyama・Masaharu Nakamura "Synthesis of π-curved molecules with heteroatom junctions via intramolecular tandem hetero-Friedel-Crafts reaction" 12(ポスター) The Chinese University of Hong Kong Visiting Scholar Symposium (2011年5月4日香港中文大学, 香港) (34) ○Masaharu Nakamura "Spinning Iron Off in Organic Synthetic Reaction: A New Aspect of Cross-Coupling Reactions" 招待講演 The Chinese University of Hong Kong Organic Chemistry Seminar (2011年5月3日香港中文大学, 香港) (35) ○Masaharu Nakamura "New Development of Negishi and Suzuki-Miyaura Reactions under Iron Catalysis" 招待講演</p> <p>一般向け 計1件</p> <p>化学研究所一般講演会 (2011年10月23日 京都大学宇治キャンパス・きはだホール) ○中村正治 「錬金術?鉄触媒でクロスカップリング」</p>
<p>図書 計4件</p>	<p>[1] 「グリニャールクロスカップリング反応」 畠山琢次, 中村正治, 触媒調製ハンドブック, pp. 325-335, 株式会社エヌ・ティー・エス出版 2011年 [2] 「Grignard 反応」 橋本徹, 清家弘史, 中村正治, トップドラッグから学ぶ創薬化学. P. 115, 東京化学同人 2012年 [3] 「有機銅反応剤(共役付加)」 河村伸太郎, 清家弘史, 中村正治, トップドラッグから学ぶ創薬化学. P. 122, 東京化学同人 2012年 [4] 「Williamson エーテル合成」 橋本土雄磨, 清家弘史, 中村正治, トップドラッグから学ぶ創薬化学. P. 156, 東京化学同人 2012年</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計0件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計0件</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>http://es.kuicr.kyoto-u.ac.jp/index.html</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>2012年3月10日 京都大学アカデミックデイ, 出展(20名の参加者に研究内容を説明) 2012年1月27日京 都府城南菱創高校高校生研究室見学 30名の高校生と数名の高等学校教師に研究内容を説明 2011年10月23日 京都大学宇治キャンパス公開, 化学研究所一般講演会で講演「錬金術?鉄触媒でクロスカップリング」(約100人の聴衆) 2011年7月30日 高校生のための化学体験実験「この好い香りどんな分子?鉄触媒で匂い分子をクロスカップリング」開催 参加者 107名参加 2011年7月25日 三重県立松阪高校理数科2年生, 1年生(参加者 80名)に研究内容を説明</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計4件</p>	<p>[1] 「鉄触媒クロスカップリング反応への展開」 畠山琢次, 中村正治, 雑誌「科学」, 2011, 81(1), 12-16 [2] 「ユビキタス元素の触媒は台頭するか」 中村正治, 化学, 2011, 67(7), [3] 「フロントランナー, 中村正治」 青木真一(日本経済新聞編集委員)日経サイエンス 2012年3月号, 8-11.</p>

様式19 別紙1

	[4] 「先端人・安い鉄触媒可能性を追う. 中村正治」, 日経産業新聞 2月2日朝刊 11面
その他	日本薬学会誌ファルマシア 2011年12月号に紹介記事「鉄は多才」が掲載 ファルマシア vol. 47, No. 12, 1109 論文業績[3]が, 二次抄録誌 <i>SYNFACTS</i> , 2012, 0159.に掲載 論文業績[6]が, 二次抄録誌 <i>SYNFORM</i> , 2012, A14. および <i>SYNFACTS</i> , 2012, 0193.に掲載 論文業績[6]が, 学術雑誌裏表紙としてハイライト.

4. その他特記事項

該当なし

実施状況報告書(平成23年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されず

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	126,000,000	72,440,000	0	53,560,000	0
間接経費	37,800,000	21,732,000	0	16,068,000	0
合計	163,800,000	94,172,000	0	69,628,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	65,921,373	0	0	65,921,373	65,881,857	39,516	0
間接経費	21,732,000	0	0	21,732,000	0	21,732,000	0
合計	87,653,373	0	0	87,653,373	65,881,857	21,771,516	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	54,324,895	質量分析計、グローブボックス、ガスクロマトグラフ、実験用器具等
旅費	860,650	Spring-8での実験、研究成果発表等
謝金・人件費等	6,275,645	博士研究員・研究補助員人件費
その他	4,420,667	実験装置修理費、光熱水費等
直接経費計	65,881,857	
間接経費計	0	
合計	65,881,857	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
カラムオープン	株)センシュー科学製 SSC-2120	1	630,000	630,000	2011/4/6	京都大学
システム実体顕微鏡	株)ニコン製 SM Z1500	1	775,950	775,950	2011/4/18	京都大学
有機溶媒自動精製装置	株)テクノシグマ製 有機溶媒自動精製装置ソルピュア PSOS-I	1	1,428,000	1,428,000	2011/4/12	京都大学
HPLCシステム	日本分光社株製 HPLCシステム (PU-2089型4溶媒低圧グラジェントポンプ・他一式)	1	3,980,550	3,980,550	2011/4/7	京都大学

有機溶媒精製装置	ニッコー・ハンセン(株)製 グラスコンター 3ソルベントモデルフルシステム他一式	1	3,297,000	3,297,000	2011/5/30	京都大学
計算機	HPCシステムズ(株)製 計算機: HPC5000-X W218R2S	5	775,150	3,875,750	2011/5/30	京都大学
薬品収納庫	W1450×D780×H1975mm	1	521,325	521,325	2011/6/24	京都大学
キャピラリガスクロマトグラフ	島津製作所製キャピラリガスクロマトグラフ GC-2010plus AF/AOC 他一式	1	4,273,500	4,273,500	2011/6/24	京都大学
超高純度水素ガス発生装置	株)エアテック製 NM-H-500	1	2,867,550	2,867,550	2011/6/24	京都大学
ゼロエア発生装置	株)エアテック製ゼロ・エアジェネレータ N-GC6000	1	775,950	775,950	2011/6/24	京都大学
質量分析計(精密有機合成システム)	日本電子(株)製質量分析計(精密有機合成システム)	1	10,500,000	10,500,000	2011/9/15	京都大学
グローブボックスシステム	独国M.BRAUN社製 グローブボックスシステム UNIlab (1200/780)	1	6,602,400	6,602,400	2011/10/13	京都大学