

最先端・次世代研究開発支援プログラム
事後評価書

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

【研究目的】

鉄の特性である多様な酸化状態およびスピン状態を制御することで、望みの反応性・選択性を実現する均一系鉄触媒を開発し、新たな精密有機合成化学を開拓することが本研究の目的である。従来用いられてきた貴金属、希少金属触媒を用いる有機合成手法を凌駕する



方法論を提示し、機能性有機分子の開発研究から工業生産にいたるまで、最も豊富な遷移金属である鉄を活用した精密有機合成を広く用いることができるよう、学術および技術基盤の確立を目指す。報告者らは、熊田-玉尾-Corriu カップリング反応、根岸カップリング反応、鈴木-宮浦カップリング反応、菌頭カップリング反応に有効な鉄触媒を開発してきた。これらの反応の学理の追求としては、鉄中心のスピン状態という量子化学的な物性が、触媒活性及び選択性にどのような摂動を与えるか反応機構研究を通じて明らかとする必要も有る。本研究の主目的は、グリーン・イノベーションの推進に資する有機合成反応の開拓であるが、それと同時に、鉄触媒反応の分子科学基盤の確立も目指した。

本研究では上記目的の達成の為に、①精密炭素-炭素結合形成反応の更なる発展、②精密炭素-ヘテロ元素結合形成反応の開拓、③炭素-水素結合活性化反応の開拓、④光学活性 SciOPP 類縁体の開発と触媒的不斉合成反応の開拓、⑤有用物質合成への鉄触媒の応用、の5項目を設定した。触媒反応開発、鉄錯体の素反応解析、理論計算を組み合わせた複合的観点から研究に取り組み、元素戦略に基づいたグリーン・イノベーションの推進に貢献することを目指した。

①「精密炭素-炭素結合形成反応の更なる発展」 熊田-玉尾-Corriu カップリング反応やカルボ重鉛化などを鉄触媒で実現できることをこれまでに示してきた。この方法論をさらに拡張し、檜山-畠中-Denmark カップリング反応やアリル位やベンジル位でのカップリング反応、共役付加反応など、課題として残されている炭素-炭素結合形成反応群の検討を行い、5mol%以下の鉄触媒で 90%以上の収率といった基準を満た

す反応の実現を目指す。

②「精密炭素-ヘテロ元素結合形成反応の開拓」 芳香族アミン類の重要性に鑑み、パラジウムを触媒とする Buchwald-Hartwig 反応に代表される芳香族化合物のアミノ化や、アルコキシ化を鉄触媒で実現する。特に芳香環への窒素元素の導入は既存の有機材料の機能向上や新規電子材料およびそのビルディングブロックの構築にも有意義である。

③「炭素-水素結合直接官能基化反応の開拓」 従前のハロゲン化アルキルや芳香族ハロゲン化物のカップリング反応と比較して環境負荷のより低い合成手法の開発を目指す。不活性な炭素-水素結合の活性化・直接官能基化反応の検討を、鉄錯体の素反応研究を基盤として推進する。

④「光学活性 SciOPP 類縁体の開発と触媒的不斉合成反応の開拓」 現在鉄触媒で実現された反応の多くがアキラルな反応であり、触媒的不斉合成反応はこれまで実現されていない。リン上に不斉点を持たせるなど工夫を行い 90%を超えるレベルでの不斉誘起を伴う炭素-炭素結合生成反応の実現を目指す。

⑤「有用物質合成への鉄触媒の応用」 工業的に重要な化合物の短工程製造法の開拓や、ポリ塩化ビニルの高機能付与など、有用物質合成に本研究開発の成果を応用する。

【総合評価】

	特に優れた成果が得られている
○	優れた成果が得られている
	一定の成果が得られている
	十分な成果が得られていない

【所見】

① 総合所見

鉄の特性である多様な酸化状態およびスピン状態を制御することで、望みの反応性・選択性を実現する均一系鉄触媒を開発し、新たな精密有機合成化学を開拓することを、目的として、研究計画に沿って推進され、概ね計画どおりに研究を終了した。

「精密炭素-炭素結合形成反応の更なる発展」、「精密炭素-ヘテロ元素結合形成反応の開拓」、「炭素-水素結合直接官能基化反応の開拓」、「光学活性 SciOPP 類縁体の開発と触媒的不斉合成反応の開拓」、「有用物質合成への鉄触媒の応用」に、予想を超えた成果が得られた。

低環境負荷を目指した有機合成反応開発として、ほとんどの有機化学者が一度は思い描くが、実現し得ない、「鉄触媒」の開発を基本として目的を達成した。細やかな条件検討の上に添加物の工夫で、従来貴金属で効率的に実施されたカップリング反応を次々と鉄触媒で実現した成果はすばらしい。その創造性、学術性は高く、さらに実用性に富んでいる。一部、企業で実施が試みられた。

新規な均一系鉄触媒を用いて、新たな有機合成反応を開拓することが目的であり、

学術的かつ技術的に優れた反応開発に主眼を置き、クロスカップリング（炭素炭素結合形成、炭素ヘテロ元素結合形成）、炭素水素結合活性化、不斉合成、反応解析と理論計算が計画され、その所期の目的である従来貴金属を用いて実施された合成反応を次々と鉄触媒を用いた系で実現できた。具体的には、グリニャールカップリング、有機ホウ素化合物の共役付加、アルキンへのボラン付加を鉄触媒で実現した。

特筆すべきは、トリアリールアミンの合成で、マグネシウムアミドと鉄触媒の組み合わせで実現し、機構を提唱した。炭素水素結合活性化においても特異なジアリールアミンのクロスアミネーション反応を見出している。さらには、大量合成反応にも取り組み、芳香族グリニャールと塩化アルキルのカップリングに成功した。鉄錯体の構造解析ならびに理論計算による考察も報告した。

予定の一部であるが、ケイ素の導入は、フッ素官能基の導入などで検討が開始されている。鉄触媒を活性化する配位子の創製に関する研究も進んだ。

本研究成果は、全体的に極めて高い先進性・優位性を持つ成果である。すでにその成果の一部は実用化されていることからそれはいかばかりか。誰もが興味を抱いており、何よりも対象とする材料（鉄化合物）が安価であるため、多くの研究者がそれなりの成果を上げて論文誌を賑わしている。その中で、本研究代表者の研究成果には、真の重要性を見据えたブレークスルーが随所に見られる。それは、公表された研究成果のうち、有力抄録誌に抄録されている率が高いこと、Most Accessed Article (JACS 誌) の第二位、数少ない Synfact of the month (SYNFACTS 誌) に選出されるなどからも明らかである。

従来貴金属系触媒で実施された反応を、安価で低環境負荷プロセスとして鉄触媒を用いて実現した。特に、鈴木宮浦カップリング、根岸カップリング、菌頭カップリング、Buchwald-Hartwig 反応に世界で初めて成功した。従前技術をしのぐ利点が見られる。鉄触媒による、種々カップリング反応は困難である定説を覆し、さまざまな添加剤、アルキル化剤、その他条件を精査し成功に導いており、これらはすべてブレークスルーと呼ぶことができる。

鉄錯体の中間体単離、理論計算は予定の一部とはいえ、目的を越えた成果である。

パラジウムなどの貴金属を用いたクロスカップリングは、高効率である。しかし、本研究などにより、鉄触媒の効率が上がり、これに十分代替できる可能性が出てきた。環境調和を目指した有機合成化学分野へのインパクトは大きい。レアメタルの元素戦略にも寄与することから、日本の化学産業の基幹となる高付加価値機能性化合物（電子材料から医用化合物まで）の開発・生産の将来的な安定化、競争力の強化にも貢献するものと考えられる。環境負荷低減の技術として社会的、経済的課題解決として貢献する。見出された成果は、工業的レベルで応用されるであろう。

本研究代表者をはじめ、多くの研究者が、鉄触媒による炭素-水素結合の直接的官能基化反応を機軸として、より環境負荷の低い次世代有機反応の開発に取り組んでいくことにより、グリーン・イノベーションにつながる。

学術論文は多いが、知的財産権出願がほとんどないのは問題である。ただ、製法特許は、ある意味で秘密の保持にはならないので、あえて特許申請しないという方針もありうる。

研究計画は適切であり、その達成度は高い。研究体制ならびに学術的アプローチも十分である。さらに企業とのタイアップにより工業生産に結びつけようとしており、積極的なマネジメントが認められる。新規な配位子の市販も実現した。指摘事項について遺漏無く対応した

評価の高い学術雑誌へ発表した論文から見て学術的成果は十分であり、会議発表も多い。新聞・雑誌報道にも多く取り上げられており、積極的な公表がされた。

大学内における広報、体験実験に加え、出張講義など、国民との科学技術対話を積極的に行った。

② 目的の達成状況

・ 所期の目的が

(全て達成された ・ 一部達成された ・ 達成されなかった)

新規な均一系鉄触媒を用いて新たな有機合成反応を開拓することが目的であり、学術的かつ技術的に優れた反応開発に主眼を置き、クロスカップリング（炭素炭素結合形成、炭素ヘテロ元素結合形成）、炭素水素結合活性化、不斉合成、反応解析と理論計算と盛りたくさんの計画が提案され、その所期の目的である従来貴金属を用いて実施された合成反応を次々と鉄触媒を用いた系で実現できた。具体的には、グリニャールカップリング、有機ホウ素化合物の共役付加、アルキンへのボラン付加を鉄触媒で実現した。

特筆すべきは、トリアリールアミンの合成で、マグネシウムアミドと鉄触媒の組み合わせで実現し、機構を提唱した。炭素水素結合活性化においても特異なジアリールアミンのクロスアミネーション反応を見出している。さらには、大量合成反応にも取り組み、芳香族グリニャールと塩化アルキルのカップリングに成功した。鉄錯体の構造解析ならびに理論計算による考察も報告した。

予定の一部であるが、ケイ素の導入は、フッ素官能基の導入などで検討が開始されている。鉄触媒を活性化する配位子の創製についても研究が進んでいる。

目標がきわめて重要かつ明確（元素戦略）であって、しかも化学者それぞれのバックグラウンドで取り付きやすいテーマ（材料）であるため、近年関連する多くの研究が行われている。その中であって、具体的な研究の方向付け、すなわち舵取りは本研究代表者にゆだねられている観がある。本研究代表者が果たしている先導的役割は極めて大きい。

研究計画に応じて推進され、概ね計画通りの目的の達成と、一部予想を超えた成果が得られた。キーワードのみ上げると、「精密炭素-炭素結合形成反応の更なる発展」、「精密炭素-ヘテロ元素結合形成反応の開拓」、「炭素-水素結合直接官能基化反応の開拓」、「光学活性 SciOPP 類縁体の開発と触媒的不斉合成反応の開拓」、「有用物質合成への鉄触媒の応用」となる。

③ 研究の成果

・これまでの研究成果により判明した事実や開発した技術等に先進性・優位性が
(ある ・ ない)

・ブレークスルーと呼べるような特筆すべき研究成果が
(創出された ・ 創出されなかった)

・当初の目的の他に得られた成果が (ある ・ ない)

・ 本研究で得られた研究成果の先進性・革新性・優位性がある。
全体的に極めて高い先進性・優位性を持った成果を得ている。すでにその成果の一部は実用化されていることからそれはうかがえる。誰もが興味を抱いており、何よりも対象とする材料(鉄化合物)が安価であるため、多くの研究者がそれなりの成果を上げて論文誌を賑わしている。その中で、本研究代表者の研究成果には、真の重要性を見据えたブレークスルーが随所に見られる。それは、公表された研究成果のうち、有力抄録誌に抄録されている率が高いこと、Most Accessed Article (JACS 誌) の第二位、数少ない Synfact of the month (SYNFACTS 誌) に選出されるなどからも明らかである。

・ 本研究で得られた研究成果で特筆すべきものがある。
従来貴金属系触媒で実施された反応を、安価で低環境負荷プロセスとして鉄触媒を用いて実現した。特に、鈴木宮浦カップリング、根岸カップリング、菌頭カップリング、Buchwald-Hartwig 反応に世界で初めて成功した。従前技術をしのぐ利点が見られる。鉄触媒による、種々カップリング反応は困難である定説を覆し、さまざまな添加剤、アルキル化剤、その他条件を精査し成功に導いており、これらはすべてブレークスルーと呼ぶことができる。

鉄錯体の中間体単離、理論計算は予定の一部とはいえ、目的を越えた成果である。

・ 当初の目的の他に得られた成果がある。
目的の一部とすべきかもしれないが、上記のように、新たな炭素-ホウ素結合の形成反応を発見、二つの新形式の炭素-水素結合の直接官能基化反応を発見、炭素-水素結合の直接芳香族化反応が進行することを発見、鉄触媒による新規 C-H 官能基化反応を発見、などが上げられる。

④ 研究成果の効果

・研究成果は、関連する研究分野への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・社会的・経済的な課題の解決への波及効果が
(見込まれる ・ 見込まれない)

・ 本研究の成果は、関連する研究分野の進展に寄与が見込まれる。
パラジウムなどの貴金属を用いたクロスカップリングは、高効率である。しかし、本研究などにより、鉄触媒の効率が上がり、これに十分代替できる可能性が出てきた。環境調和を目指した有機合成化学分野へのインパクトは大きい。レアメタルの元素戦略にも寄与することから、日本の化学産業の基幹となる高付加価値機能性化合物(電

子材料から医用化合物まで)の開発・生産の将来的な安定化、高競争力化にも貢献するものと考えられる。関連分野の進展に大きく寄与する。環境負荷低減の技術として社会的、経済的課題解決として貢献する。見出された成果は、工業的レベルで応用されるであろう。

・ 本研究の成果は、グリーン・イノベーションへの貢献が見込まれる。

本研究代表者をはじめ、多くの研究者が、鉄触媒による炭素-水素結合の直接的官能基化反応を機軸として、より環境負荷の低い次世代有機反応の開発に取り組んでいくことにより、グリーン・イノベーションにつながる。

⑤ 研究実施マネジメントの状況

・ 適切なマネジメントが (行われた ・ 行われなかった)

・ 研究目的達成に向けての研究計画の適切性、研究実施体制の適切性、マネジメントの適切性は高い。助成金の有効な利活用、指摘事項への対応状況は、適切である。

研究計画は適切であり達成度は高い。研究体制ならびに学術的アプローチも十分である。さらに企業とのタイアップにより工業生産に結びつけようとしており、積極的なマネジメントが行われた。新規な配位子の市販も実現した。指摘事項について遺漏無く対応した。

・ 論文発表、会議発表、知的財産権の出願・取得状況、その他への研究成果の積極的な公表や発信が適切に行われた。

評価の高い学術雑誌へ発表した論文から見て学術的成果は十分であり、会議発表も多い。新聞・雑誌報道についても多く取り上げられており、積極的な公表がなされている。

大学内における広報、体験実験に加え、出張講義など積極的に活動している。

新聞等への報道は以下のとおりであった。

- [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。
- [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 2012年2月2日朝刊 11面。
- [5] 「鉄触媒で医薬品原料合成」、日経産業新聞 2013年6月6日朝刊(5月21日取材)。
- [6] 「やましろ発見伝!最先端科学の村2 自由な風土、アイデアを形に」、朝日新聞 2013年6月5日朝刊 31頁(南京都版)(5月21日取材)。
- [7] 挑戦する化学者 フロントランナー、日経サイエンス編集部編 2014年年6月25日。

・ 国民との科学技術対話が適切に実施された。

期間中、国民との化学・技術対話活動を積極的に行った。京都大学が主宰するサイエンスカフェなどの発信の場を活かすと同時に、研究所の公開ラボや公開講演会などに積極的に参加し、国民との科学・技術対話に取り組んだ。具体的には以下の通りである。

- (1) 2011年7月25日 三重県立松阪高校理数科2年生、1年生。
- (2) 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」。
- (3) 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、「錬金術？鉄触媒でクロスカップリング」。
- (4) 2012年1月27日 京都府立城南菱創高校研究室見学。
- (5) 2012年3月10日 京都大学アカデミックデイ、出展。
- (6) 2012年7月28日 化学研究所「高校生のための化学」。
- (7) 2012年9月2日 京都大学アカデミックデイ ポスター対話。
- (8) 2012年11月20日 京都府立城南菱創高校。
- (9) 2013年7月27日 化学研究所「高校生のための化学」。
- (10) 2013年11月28日 京都府立城南菱創高校。
- (11) 2013年12月21日 「京都大学アカデミックデイ 2013」。