

戦略的創造研究推進事業
研究領域「低エネルギー，低環境負荷で持続可能な
ものづくりのための先導的な物質変換技術の創出」
(ACT-C)

研究課題「フッ素化合物の触媒的不斉炭素-炭素結合生成
技術の開発と工業化」

研究終了報告書

研究期間 平成24年10月～平成30年3月

研究代表者：三上 幸一
(東京工業大学大学院理工学研究科・教授)

目次

§ 1. 研究実施の概要	(2)
(1) 実施概要	
(2) 顕著な成果	
§ 3. 研究実施体制	(4)
(1) 研究体制について	
(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について	
§ 4. 研究実施内容	(5)
§ 6. 成果発表等	(10)
(1) 原著論文発表	
(2) その他の著作物	
(3) 国際学会発表及び主要な国内学会発表	
(4) 知財出願	
(5) 受賞・報道等	
(6) 成果展開事例	
§ 7. 研究期間中の活動	(20)
(2) 主なワークショップ, シンポジウム, アウトリーチ等の活動	

§ 1. 研究実施の概要

(1) 実施概要

医農薬品や液晶・電子材料等の機能性を有する分子の三次元骨格を構築するための不斉合成は、現代社会を支える基盤化学技術である。特に触媒的不斉合成法、とりわけ有機合成の中心的役割を果たす炭素骨格を構築するための触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応(CCF)の開発が最重要課題の1つとなっている。

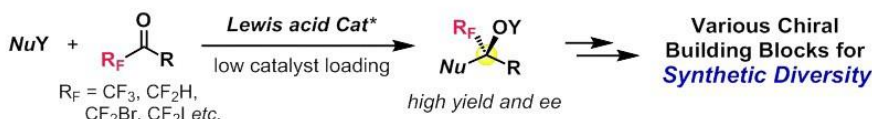
本研究は、特に近年重要視されている有機フッ素化合物の新しい CCF 技術を開発し、その実用化を目指すものである。以下に3つの研究項目の概要を述べる(下図)。

研究項目I: ジカチオン性キラル Pd 触媒によるトリフルオロピルベート-エン反応を開発し、現在 P-III 段階のグルコルチコイドフッ素化誘導体の鍵合成中間体 HMTPAE の工業的不斉合成プロセスを確立した。この知見を基に、新しい CCF を見出すことで、医薬合成中間体として重要視されている多様な光学活性含フッ素三級アルコールを不斉合成することに成功している。

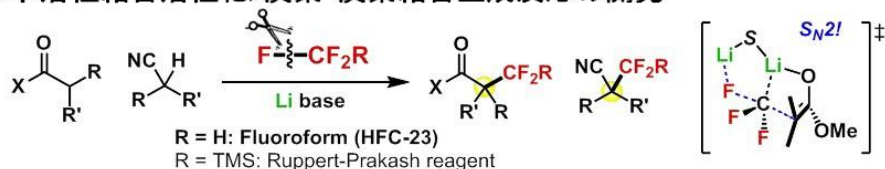
研究項目II: 不活性な炭素-フッ素結合の活性化法により、これまで報告例の極めて限られる炭素-炭素形成を伴ったジフルオロメチル化合物の効率的合成法の開発を行った。特に、フルオロホルム等を用いたカルボニルの α 位やメチレン炭素上(sp^3 炭素)、芳香環上(sp^2 炭素)およびアルキン末端(sp 炭素)のジフルオロメチル化反応を開発した。

研究項目III: トリフルオロメチルをはじめとするフルオロアルキル源を用いた実用的な触媒的芳香族カップリング反応の開発に力点を置いて研究を進めた。結果として、これまでに前例のない多様なフルオロアルキル亜鉛試薬を開発し、それを用いた触媒的フルオロアルキル化反応の開発に成功した。

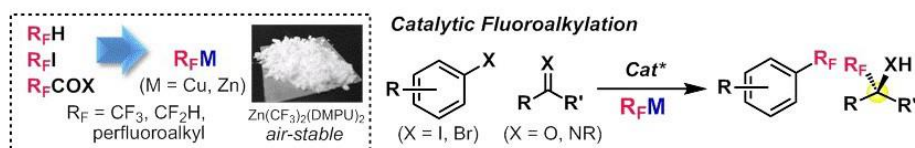
I. エン反応と関連技術の展開(新規な触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応の開発)



II. 不活性結合活性化/炭素-炭素結合生成反応の開発



III. 工業的に真に競争力のあるフルオロアルキル源の活用



(2) 顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. (研究項目 I に関連: *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17565; 日刊工業新聞; Highlighted in *Synfacts*, 2016, *12*, 0285):

非ステロイド性抗炎症薬の候補フッ素化合物類縁体合成を目指して反応開発を目指したところ、末端アルキン、フルオロメチルピルベートおよび芳香族化合物を用いた新しい形式で進行する触媒的不斉 3 成分連結反応を開発することに成功した。本反応は新たな非ステロイド性抗炎症薬の合成法となる可能性を秘めており、社会的価値の創造につながる革新的成果といえる。

2. (研究項目IIに関連: *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2750; One of the most accessed articles in February 2014; Highlighted in *Synfacts*, 2014, *10*, 0518; *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4882; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3354; *Chem. Commun.* **2017**, 5546):

ジフルオロメチル基は脂溶性の水素結合受容体としてアルコールの生物学的等価体となり得るため、近年創

薬の分野で大変注目を浴びている。そのような背景の下、我々は C-F 結合活性化を基盤とした革新的炭素-炭素結合形成技術を合成的に有用な Li 求核種を用いることで、これまでにない新しい形式で進行するジフルオロメチル化反応を開発した。特に医薬・材料として重要な芳香環、アセチレン末端、カルボニルおよびニトリルの α 位のジフルオロメチル化反応に展開できた。本反応は遷移金属触媒を用いたジフルオロメチル化反応の可能性を切り拓き、今後の C-F 結合活性化に基づく触媒的不斉 CCF 技術の開発を先導する成果といえる。

< 科学技術イノベーション・課題解決に大きく寄与する成果 >

1. (研究項目 I に関連:特許登録第 5669534 号、第 5507285 号、第 5501636 号、第 5303311 号):
優れた基礎研究として前述したように、ジカチオン性キラルパラジウム触媒による触媒的不斉エン反応(TON =>50,000)、オキセタンおよびオキセテン合成反応(TON = 1,000)の触媒的不斉炭素-炭素結合形成プロセスの開発に成功した。これらの反応は新たな抗炎症剤、抗がん剤、アルツハイマー治療薬候補品の合成法となる可能性も秘め、製薬企業とも議論を詰めており、社会的価値の創造につながる革新的成果といえる。

2. (研究項目IIに関連:出願番号 2015-059500、出願番号 2013-199096、出願番号 2013-180007、出願番号 2013-032699):

多種多様なフルオロアルキル化亜鉛錯体を安定な試薬(固体)として合成・単離することに成功し、さらにそれを用いた触媒的芳香族フルオロアルキル化反応の開発にも成功した。安定な固体の反応剤として、これまで不安定とされていたフルオロアルキル化金属錯体を信頼性のある固体の反応剤として、安定に工業的に生産する技術の確立は社会的価値の創造となる。また、新技術説明会(2016.1.25 JST 東京本部別館 1F ホール)を通して、本研究成果を企業の研究者の方々にもアピールすることができた。

§ 3. 研究実施体制

(1) 研究体制について

① 「三上」グループ

研究代表者: 三上 幸一 (東京工業大学物質理工学院、教授)

研究項目

- ・エン反応と関連技術の展開

参加した研究者の数 (研究員 0名、研究補助員 1名、学生 7名)

- ・工業的に真に競争力のあるフルオロアルキル源の活用

参加した研究者の数 (研究員 0名、研究補助員 0名、学生 8名)

- ・不活性結合活性化/炭素-炭素結合生成反応の開発

参加した研究者の数 (研究員 0名、研究補助員 0名、学生 5名)

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

本課題で得られた成果の中で「工業的に有益な反応」については、セントラル硝子との特許出願を前提に事を進めた。本課題で掲げる「工業化」の目標に対し、大学で開発された新規反応の工業プロセスへの展開が可能か否かを、密に議論を重ねていく。H27 年度以降において、主に下記の 2 点の遂行を検討した。

- ① 三上また共同研究者(群馬大学 網井教授)は、それぞれトリフルオロメチル化、パーフルオロアルキル化、ジフルオロメチル化反応の特許出願している。これらのヘテロ芳香族化合物などへの適用や、官能基許容性の精査、スケールアップなどの検討を行う。網井教授とは、随時研究打合せを行い、安全性に優れ、低コストの反応を開発した。
- ② セントラル硝子ではジフルオロピルベートの工業的製造法の確立(特許申請済)に成功している。このキログラムスケールでの製造を受け、ジフルオロピルベートを重要なシントンとして着目し、エン反応をはじめとして新規触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発研究を促進すべく、ジフルオロピルベートの反応生成物の商業提供(グラムオーダー)を行った。

§ 4. 研究実施内容

研究項目 I (東京工業大学 三上グループ)

① 研究のねらい

研究項目 I ではオレフィン化合物自体を炭素求核種とする触媒的不斉エン反応を基盤に、自在に炭素-炭素結合 (CCF) を形成する革新的不斉合成技術の開発と工業的利用を目指す。また関連する新規な触媒的不斉 CCF 反応の開発を行うことで、様々な光学活性含フッ素化合物を提供し得る技術開発を行った。

② 研究実施方法

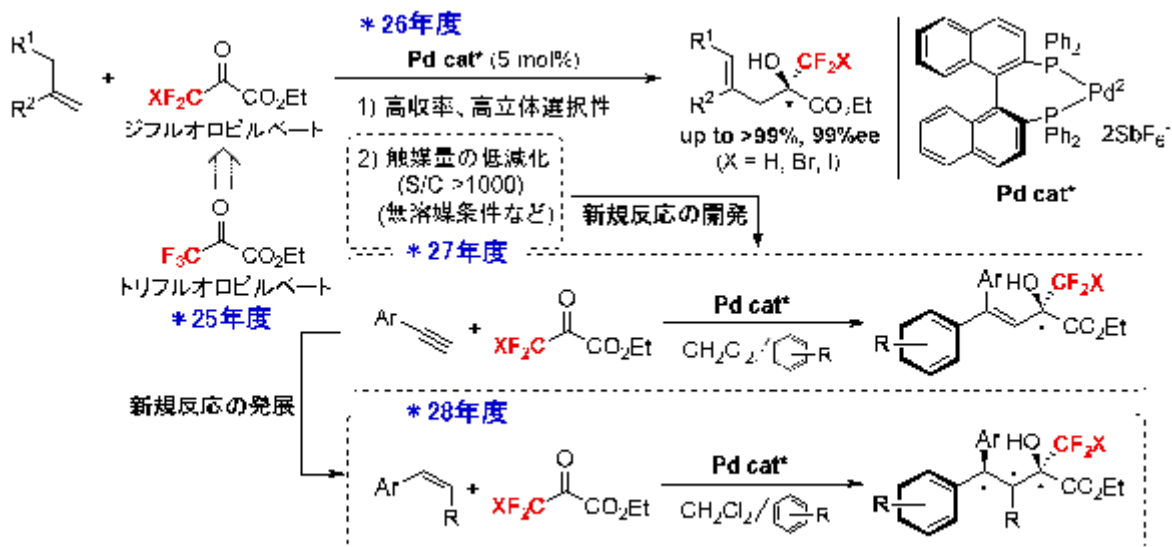
不斉ルイス酸触媒としてキラルジカチオン性キラルパラジウム錯体(Pd cat*)を用い、トリフルオロピルベートをはじめ種々のフルオロメチルピルベートを求電子剤、さらにはオレフィン、アルキンや芳香族化合物を求核剤として用いることで様々な光学活性含フッ素化合物を効率的に触媒的に不斉合成した。

③ 採択当初の研究計画 (全体研究計画書) に対する研究達成状況 (§ 2. と関連します) と得られた成果

我々は本来的に高原子効率的なオレフィンを炭素求核種とするエン反応を基礎に、ジカチオン性キラルパラジウム錯体(Pd cat*)による触媒的不斉 CCF を開発していた。中でも、高効率な触媒的不斉トリフルオロピルベート-エン反応 (基質/触媒 >50,000) を開発し、ステロイド様医薬中間体として極めて重要な 2-ヒドロキシ-4-メチル-2-トリフルオロメチル-4-ペンテン酸エチル (HMTPAE) の触媒的不斉エン反応の工業化を検討した。

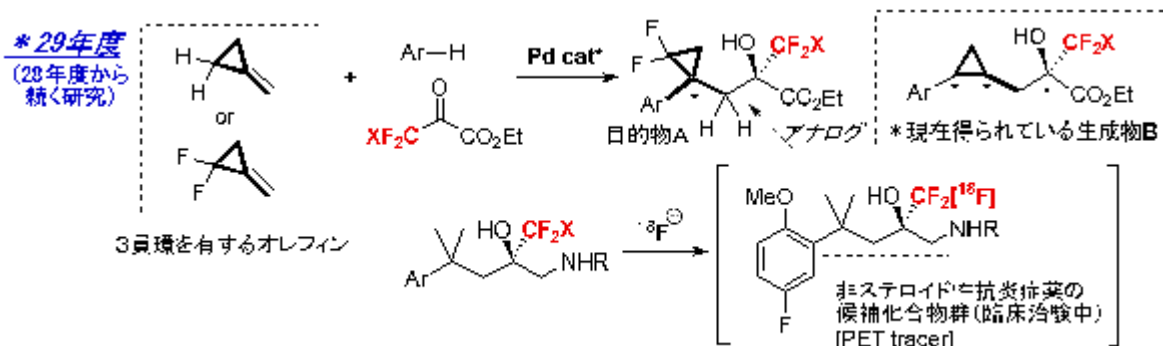
そのような背景の下、まず上述したエン反応のみならず様々な実用化可能な触媒的不斉 CCF の開発研究に着手した。含フッ素求電子剤としてトリフルオロピルベートを用いた触媒的不斉エン反応の開発を背景に、H24 年度では、炭素求核剤としてヘテロ環化合物や有機ケイ素化合物を用いた Friedel-Crafts 反応の開発に着手した結果、高エナンチオ選択性で対応する生成物が得られることを見出した (図 3)。H25 年度では、計画通り Friedel-Crafts 反応の基質一般性の向上及び化学収率の改善を試みたところ、非常に興味深いことにルイス酸触媒反応にも関わらず配位性の溶媒であるエーテルを混合溶媒として用いることで劇的な収率の改善が達成でき、且つ高いエナンチオ選択性で対応する生成物を得ることに成功した (*Tetrahedron:Asymmetry* 2014, 25, 1104)。このように 25 年度では、特に芳香族求核剤を用いた Friedel-Crafts 反応を開発することでトリフルオロメチル(CF₃)基を有する 3 級アルコールの実用的な触媒的不斉合成を達成した。26 年度では、新しい含フッ素求電子剤としてジフルオロピルベートの実用的合成法を確立し、それを用いた光学活性ジフルオロメチル 3 級アルコールの触媒的不斉合成にも成功し論文として纏めた (*Org. Lett.* 2015, 17, 5108)。また 27 年度では、触媒的不斉三成分連結反応が進行することを新たに見出した (*Chem. Eur. J.* 2015; 日刊工業新聞)。本反応は末端アルキン、フルオロメチルピルベートおよび芳香族化合物 (Ar' H) を用いたこれまでにない形式で進行する新規触媒的不斉 3 成分連結反応である。そこで 28 年度では、この新規反応の更なる展開を目標として求核剤として種々のオレフィンを検討し、スチレン誘導体を用いる高ジアステレオおよびエナンチオ選択的な新規 3 成分連結反応を開発するに至った。興味深いことに求核剤として *cis*-β-メチルスチレン (R = Me) を用いると、*dr* 18:1 および 96% *ee* という高いジアステレオおよびエナンチオ選択性で三連続不斉炭素を高度に制御することが可能であった (第 63 回有機金属化学討論会 2016 年 9 月 14-16 日)。これらの 3 級アルコール誘導体は、非ステロイド系抗炎症薬の候補フッ素化合物として期待できる。

図 3



- ④ 当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況と得られた成果我々が 28 年度計画書で掲げた「創薬を指向した新反応開発」に関しては、進展が遅れていると言わざるを得ない。特に、3 員環オレフィンに着目した非ステロイド性抗炎症薬の候補化合物類縁体合成では、予期せぬ転位生成物 B が得られるなど目的化合物 A が得られていないのが現状である(28 年度四半期レポートで報告)。最終年である 29 年度では、医薬候補化合物類縁体の簡便かつ独自性の高い触媒的不斉合成を実現させたいと考えている(図 4)。さらに、ジフルオロメチル(CF₂X) 基を利用した ¹⁸F PET tracer への応用展開も行い、ACT-C プロジェクト後の他分野への発展も視野に入れている。

図 4



研究項目 II(東京工業大学 三上グループ)

① 研究のねらい

研究項目 II では不活性な炭素-フッ素結合の活性化法により、これまで報告例の極めて限られる炭素-炭素形成を伴った含ジフルオロメチル化合物の効率的合成法の開発した。

② 研究実施方法

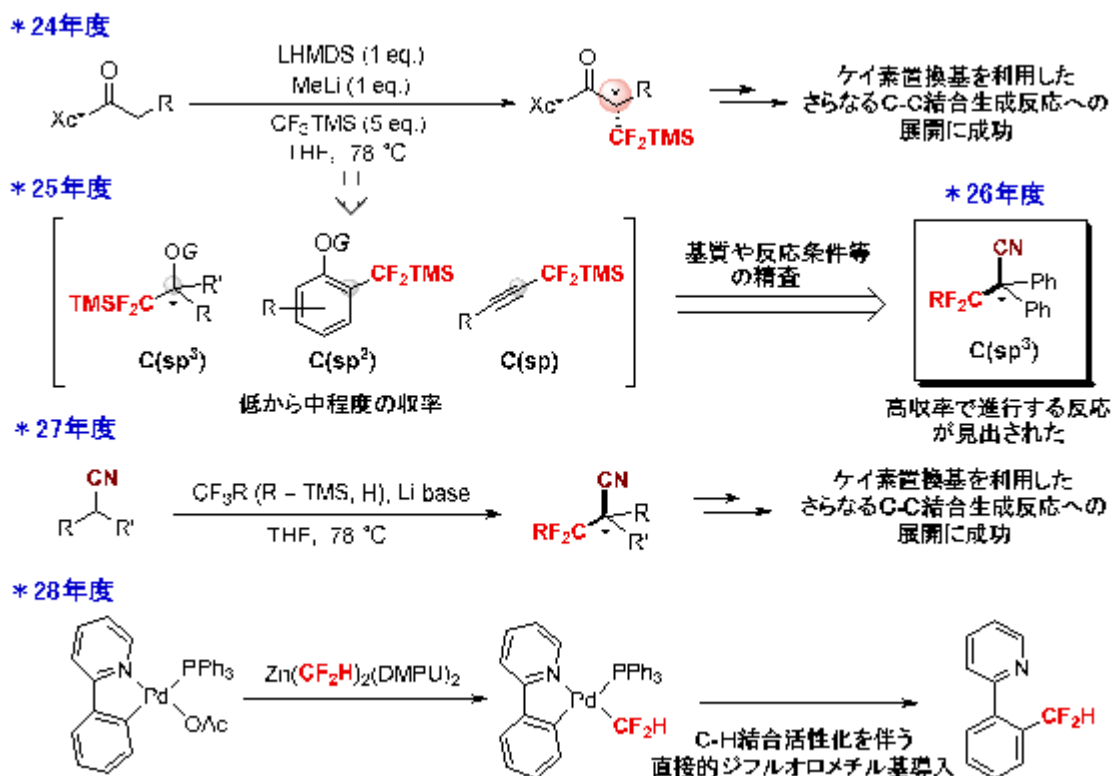
安価でオゾン層を破壊する事のないフロン誘導体の Library を原料に、有機合成上極めて有用な金属エノラートを用いることで多様な光学活性有機フッ素化合物を触媒的に不斉合成した。

③ 採択当初の研究計画(全体研究計画書)に対する研究達成状況(§ 2. と関連します)と得られた成果

24 年度では、通常トリフルオロメチル化剤として汎用されている CF₃TMS を、ジフルオロメチル化剤として用いたカルボニルの α 位ジフルオロメチル化反応を開発し(*Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2750)、また 25-26 年度ではメチ(レン)炭素上(sp³ 炭素)、芳香環上(sp² 炭素)およびアルキン末端(sp 炭素) のジフルオロメチル化反応

を開発し論文に纏めた(図 5: *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3354)。一方で、その際に開発した一般性の高いニトリル (sp^3 炭素)やがん治療の観点から興味をもたれるホウ素の直接的ジフルオロメチル化にも成功した(*Org. Lett.* **2015**, *17*, 4882; *Chem. Commun.* **2017**, 5546)。24-27 年度までに開発してきた反応は、反応性の高いリチウム種を用いるため、1) 基質の官能基許容性が比較的低いこと; 2) 反応性が非常に高いため極低温においても副生成物の生成を抑制しにくいこと; 3) 触媒的不斉反応への展開が困難である、といった根本的な問題点が存在する。この問題点解決にあたって 28 年度からは、遷移金属を用いた C-H 結合の直接的な触媒的ジフルオロメチル化反応の開発を試みた。現在のところ低収率ながら生成物が得られところまできており、特に還元的脱離を促進する配位子を検討した。

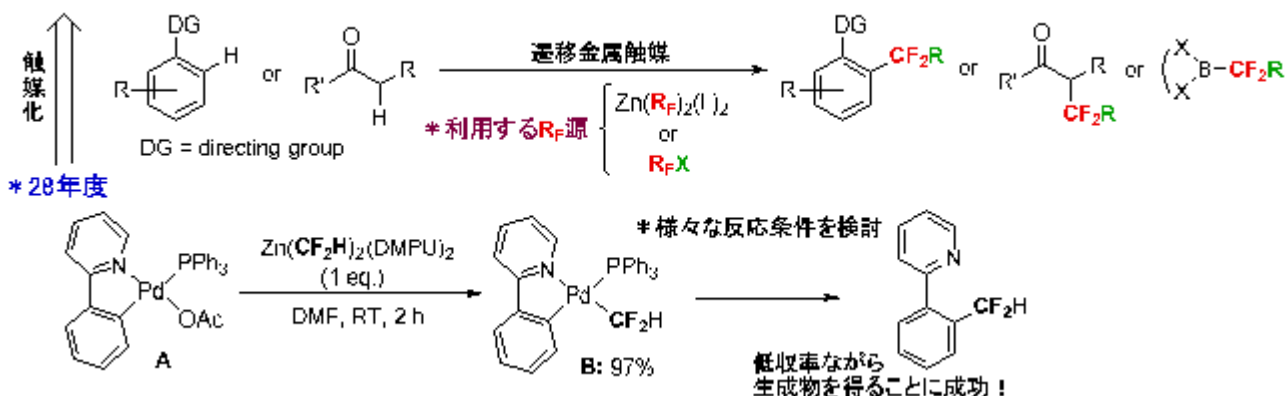
図 5



- ④ 当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況と得られた成果
- 28 年度から C-H 活性化を伴う直接的ジフルオロメチル基導入法の開発研究を行っている。実験としてはまず、パラジウムアセテートと 2-フェニルピリジンによりパラジウムダイマー錯体を合成し、トリフェニルホスフィンを添加し錯体(A)を調製した。A に亜鉛反応剤を作用させたところ、室温下でトランスメタル化は効率よく進行し錯体(B)の形成が確認された。引き続き還元的脱離により、現在のところ低収率ながら生成物が得られることも明らかにしている。フルオロアルキル-パラジウム結合は非常に強固であるため、還元的脱離の効率性の向上が本反応開発の実現への最重要課題と考えられる。脱離を促進する配位子を主に検討中した。さらに最終年度では、この還元的脱離の効率性の向上を達成した後に、最終目標である本反応の触媒化を目指した(図 6)。

図 6

*29年度 (*触媒反応開発:リチウムから遷移金属へ)



研究項目 III(東京工業大学 三上グループ)

① 研究のねらい

研究項目 III ではトリフルオロメチルをはじめとするフルオロアルキル源を用いた実用的な触媒的芳香族カップリング反応の開発を行う。特に、これまでに前例のないフルオロアルキル亜鉛種を用いた触媒的フルオロアルキル化反応の開発に力点を置いて研究を進めた。

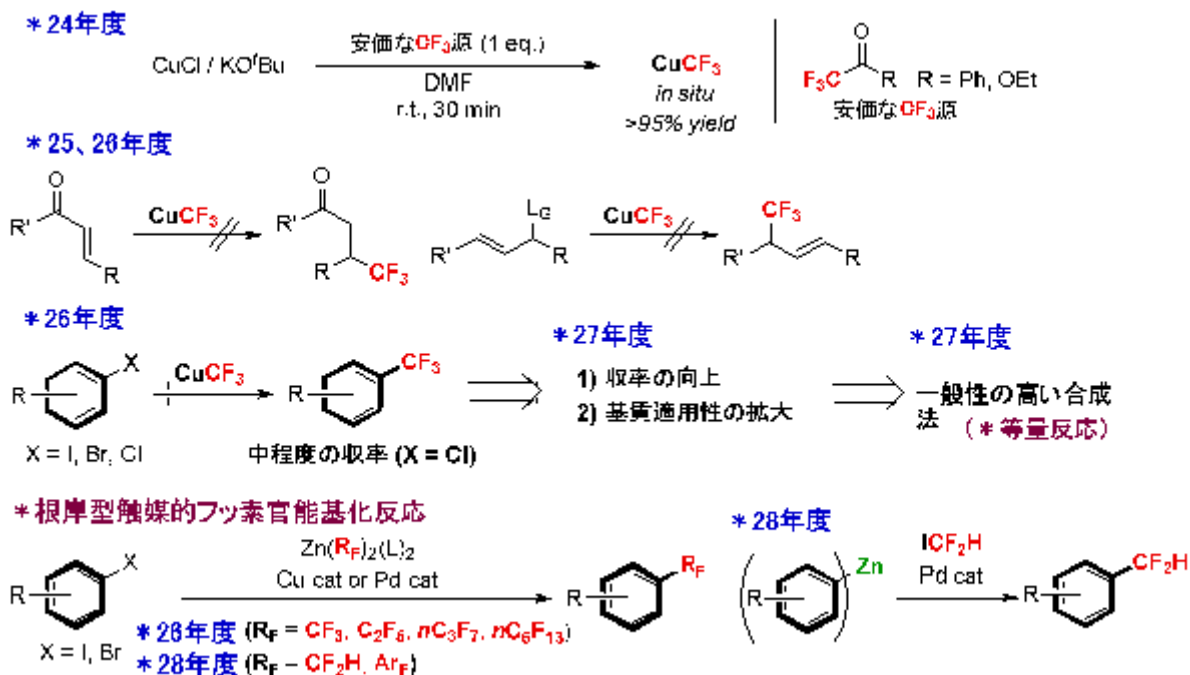
② 研究実施方法

工業的に真に競争力のある(“真に”=格段に安価で効率を飛躍的に向上させる原材料)トリフルオロメチル源を利用して、新規フルオロアルキル金属試薬の創製を行う。さらに、その試薬を用いた芳香族およびカルボニル化合物の触媒的フルオロアルキル化反応の開発にも展開した。

③ 採択当初の研究計画(全体研究計画書)に対する研究達成状況(§ 2. と関連します)と得られた成果

24 年度では、入手容易且つ安価なトリフルオロ酢酸誘導体を用いた CuCF_3 試薬の調製法を見出し、さらにハロゲン化アールの CF_3 化および C_2F_5 化反応に応用展開することに成功した(図 7: *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 17692; *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3456; 網井教授と共著 Review: *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, *11*, 2661)。さらに 25-26 年度では、本手法で調製した CuCF_3 試薬を用いたマイケル付加反応およびアリル位置換反応の開発を試みるも、残念ながら現在までのところ良い結果は得られていない。一方で 26-28 年度にかけては、フッ素官能基化亜鉛反応剤(RF = CF_3 , CF_2H , linear perfluoroalkyl, ArF)を開発し、それらを用いた根岸型カップリング反応に展開することに成功している(*Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 96; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3686; *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3690)。上述したように、昨年度はジフルオロメチル亜鉛反応剤とハロゲン化アールを用いた根岸型触媒的芳香族ジフルオロメチル化反応の開発に世界で初めて成功した。しかしながら、本反応は加熱条件が必要であり、特にパラジウム触媒系では $120\text{ }^\circ\text{C}$ という高温が必要とされた。このような背景の下 28 年度は、温和な条件下で進行し、且つ熱的に比較的不安定なジフルオロメチル金属反応剤に代わり熱的に安定なジフルオロオードメタンを用いた触媒的芳香族ジフルオロメチル化反応の開発に成功した。現在、論文投稿中である。

図 7

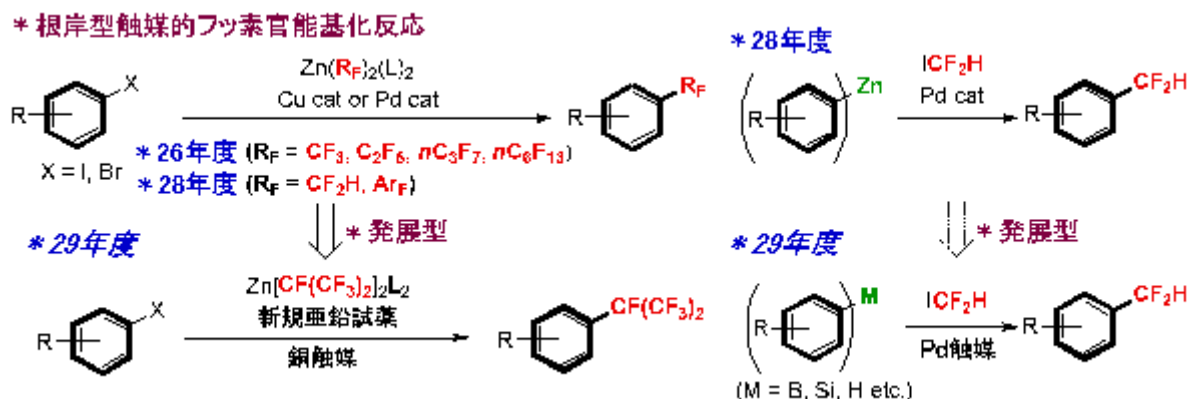


④ 当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況と得られた成果

最終年度では、より合成が困難な分岐型パーフルオロアルキル亜鉛試薬を開発すると同時に、それらを用いた触媒的芳香族分岐型パーフルオロアルキル化(パーフルオロイソプロピル化)を開発したい(図 8)。この合成法が開発されると、根岸型カップリング反応を利用することで多様なフッ素官能基化(トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、直鎖型および分岐型パーフルオロアルキル基、ポリフルオロアール基)された芳香族化合物の自在合成が ACT-C プロジェクトを通して確立できる。この一連の成果は、産業界においてもインパクトを与えると考えている)

さらに、これまで予定を上回る早さで亜鉛反応剤を用いた研究開発が進んだため、最終年度は当初計画では想定されていなかった亜鉛試薬を用いないホウ素およびケイ素試薬を用いる、さらには C-H 結合の活性化を経る直接的ジフルオロメチル化反応の開発も併せて行った。

図 8



§ 6. 成果発表等

(1)原著論文発表【国内(和文)誌 0 件、国際(欧文)誌 24 件】

1. Shigekazu, Ito, Naoto Kato, Koichi Mikami, “Stable (sila)difluoromethylboranes via C–F activation of fluoroform derivatives”, *Chem. Commun.*, No. 53, pp. 5546-5548, 2017 (DOI: 10.1039/C7CC02327H).
2. Kohsuke Aikawa, Hiroki Serizawa, Koki Ishii, Koichi Mikami, “Palladium-Catalyzed Negishi Cross-Coupling Reaction of Aryl Halides with (Difluoromethyl)zinc Reagent”, *Org. Lett.*, vol. 18, No. 15, pp. 3690-3693, 2016 (DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01734). Highlighted in *Synfacts*, 2016, 12 (10), 1074.
3. Hiroki Serizawa, Koki Ishii, Kohsuke Aikawa, Koichi Mikami, “Copper-Catalyzed Difluoromethylation of Aryl Iodides with (Difluoromethyl)zinc Reagent”, *Org. Lett.*, vol. 18, No. 15, pp. 3686-3689, 2016 (DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01733).
4. Kazuyuki Negishi, Kohsuke Aikawa, Koichi Mikami, “Hexafluoroacetone as Air-Stable, Liquid Reagent for Trifluoromethylations”, *Eur. J. Org. Chem.*, No. 23, pp. 4099-4104, 2016 (DOI: 10.1002/ejoc.201600711).
5. Kohsuke Aikawa, Kenichi Maruyama, Junki Nitta, Ryota Hashimoto, Koichi Mikami, “Siladifluoromethylation and Difluoromethylation onto C(sp³), C(sp²), and C(sp) Centers Using Ruppert-Prakash Reagent and Fluoroform”, *Org. Lett.*, vol. 18, No. 14, pp. 3354-3357, 2016 (DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01476).
6. Shingo Kawashima, Kohsuke Aikawa, Koichi Mikami, “Rhodium-Catalyzed Hydrocarboxylation of Olefins with Carbon Dioxide”, *Eur. J. Org. Chem.*, No. 19, pp. 3166-3170, 2016 (DOI: 10.1002/ejoc.201600338). One of the most accessed articles in May 2016.
7. Shigekazu Ito, Masaki Nanko, Tomokazu Shinozaki, Masafumi Kojima, Kohsuke Aikawa, Koichi Mikami, “Dynamic Chirality Control of tropos DPCB-digold Skeleton by Chiral Binaphthyl-dicarboxylate”, *Chem. Asian J.*, vol. 11, No. 6, pp. 823-827, 2016 (DOI: 10.1002/asia.201501326).
7. Kazuya Honda, Travis V. Harris, Miho Hatanaka, Keiji Morokuma, and Koichi Mikami, “Computational S_N2-Type Mechanism for the Difluoromethylation of Lithium Enolate with Fluoroform through Bimetallic C–F Bond Dual Activation”, *Chem. Asian J.*, vol. 22, No. 26, pp. 8796-8800, 2016 (DOI: 10.1002/chem.201601090).
8. Kohsuke Aikawa, Seiya Yoshida, Daisuke Kondo, Yuya Asai, and Koichi Mikami, “Catalytic Asymmetric Synthesis of Tertiary Alcohols and Oxetenes Bearing a Difluoromethyl Group”, *Org. Lett.*, vol. 17, No. 20, pp. 5108-5111, 2015 (DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02617). Highlighted in *Synfacts*, 2015, 11 (12), 1293; Highlighted in *ChemInform*, 2016, 47 (9), 09-085.
9. Kohsuke Aikawa, Wataru Toya, Yuzo Nakamura, and Koichi Mikami, “Development of (Trifluoromethyl)zinc Reagent as Trifluoromethyl Anion and Difluorocarbene Sources”, *Org. Lett.*, vol. 17, No. 20, pp. 4996-4999, 2015 (DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02439). One of the journal’s top 20 most downloaded articles for October 2015; Highlighted in *Synfacts*, 2015, 11 (12), 1315.
10. Kohsuke Aikawa, Kenichi Maruyama, Kazuya Honda, and Koichi Mikami, “□-Difluoromethylation on sp³ Carbon of Nitriles Using Ruppert–Prakash Reagent and Fluoroform”, *Org. Lett.*, vol. 17, No. 19, pp. 4882-4885, 2015 (DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02438). Highlighted in *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* 2016, 74 (3), 279.
11. Kohsuke Aikawa, Daisuke Kondo, Kazuya Honda, and Koichi Mikami, “Lewis Acid-Catalyzed Asymmetric Three-Component Coupling Reaction: Facile Synthesis of α-Fluoromethylated Tertiary Alcohols”, *Chem. Eur. J.*, vol. 21, No. 49, pp. 17565-17569, 2015 (DOI: 10.1002/chem.201503631). 日刊工業新聞 27 面, 掲載日 2015.7.1「4 in *Synfacts*, 2016,12.
12. Kohsuke Aikawa, Yuzo Nakamura, Yuki Yokota, Wataru Toya, Koichi Mikami, “Stable but Reactive Perfluoroalkylzinc Reagents: Application to Ligand-Free Copper-Catalyzed Perfluoroalkylation of Aryl Iodides”, *Chem. Eur. J.*, vol. 21, No. 1, pp. 96-100, 2015 (DOI: 10.1002/chem.201405677). Highlighted in *Synfacts*, 2015, 11 (2), 0185.
13. Susumu Kawauchi, Yoshihiro Hayashi, Yuichi Tomita, Ryota Hashimoto, Kazuya Honda, Yoshimitsu Itoh, Koichi Mikami, “THEORETICAL STUDY ON RADICAL TRIFLUOROMETHYLATION OF SILYL ENOL ETHERS ACCELERATED VIA COMPLEXATION WITH DIALKYLZINC”, *Heterocycles*, vol. 90, No. 2, pp. 907-917, 2015 (DOI: 10.3987/COM-14-S(K)105).
14. Kohsuke Aikawa, Yuya Asai, Yūta Hioki, Koichi Mikami, “Catalytic and highly enantioselective Friedel-Crafts type reactions of heteroaromatic compounds with trifluoropyruvate and glyoxylate by a dicationic palladium complex”, *Tetrahedron: Asymmetry*, vol. 25, No. 15, pp. 1104-1115, 2014 (DOI:

10.1016/j.tetasy.2014.06.013).

15. Yuichi Tomita, Toshiaki Iida, Ryota Hashimoto, Yoshimitsu Itoh, Koichi Mikami, “NO CATALYST, RADICAL INITIATOR, AND PHOTOCHEMICAL IRRADIATION APPROACH TO DIRECT □-TRIFLUOROMETHYLATION OF LITHIUM ENOLATES”, *Heterocycles*, vol. 88, No. 2, pp. 961-968, 2014 (DOI: 10.3987/COM-13-S(S)95).

16. Kazuya Honda, Koichi Mikami, “Possible Intervention of Prototropic and Silatropic Ene-type Mechanisms in Asymmetric Catalytic Mukaiyama Aldol Reactions”, *Asian J. Org. Chem.*, vol. 3, No. 1, pp. 34-40, 2014 (DOI: 10.1002/ajoc.201300226).

17. Hiroki Serizawa, Kohsuke Aikawa, Koichi Mikami, “Direct Synthesis of Pentafluoroethyl Copper from Pentafluoropropionate as an Economical C₂F₅ Source: Application to Pentafluoroethylation of Arylboronic Acids and Aryl Bromides”, *Org. Lett.*, vol. 16, No. 13, pp. 3456-3459, 2014 (DOI: 10.1021/ol501332g). One of the journal's top 20 most downloaded articles for June 2014; Highlighted in *Synfacts*, 2014, 10 (10), 1069; Highlighted in *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* 2015, 73 (2), 187.

18. Ryota Hashimoto, Toshiaki Iida, Kohsuke Aikawa, Shigekazu Ito, Koichi Mikami, “Direct □-Siladifluoromethylation of Lithium Enolates with Ruppert-Prakash Reagent via C-F Bond Activation”, *Chem. Eur. J.*, vol. 20, No. 10, pp. 2750-2754, 2014 (DOI: 10.1002/chem.201304473). One of the most accessed articles in February 2014; Highlighted in *Synfacts*, 2014, 10 (5), 0518.

19. Motohiro Fujiu, Ryota Hashimoto, Yuzo Nakamura, Kohsuke Aikawa, Shigekazu Ito, Koichi Mikami, “Paradigm Shift from Alkaline (Earth) Metals to Early Transition Metals in Fluoroorganometal Chemistry: Perfluoroalkyl Titanocene(III) Reagents Prepared via Not Titanocene(II) but Titanocene(III) Species”, *Chem. Eur. J.*, vol. 20, No. 8, pp. 2382-2386, 2014 (DOI: 10.1002/chem.201303089).

20. Kohsuke Aikawa, Natsumi Shimizu, Kazuya Honda, Yūta Hioki, Koichi Mikami, “Effect of the trifluoromethyl group on torquoselectivity in the 4π ring-opening reaction of oxetenes: stereoselective synthesis of tetrasubstituted olefins”, *Chem. Sci.*, vol. 5, No. 1, pp. 410-415, 2014 (DOI:10.1039/C3SC52548A).

21. Hiroki Serizawa, Kohsuke Aikawa, Koichi Mikami, “Direct Synthesis of a Trifluoromethyl Copper Reagent from Trifluoromethyl Ketones: Application to Trifluoromethylation”, *Chem. Eur. J.*, vol. 19, No. 52, pp. 17692-17697, 2013 (DOI: 10.1002/chem.201303828). One of the most accessed articles in November 2013; Highlighted in *Synfacts*, 2014, 10 (3), 0310.

22. Yuzo Nakamura, Motohiro Fujiu, Tatsuya Murase, Yoshimitsu Itoh, Hiroki Serizawa, Kohsuke Aikawa, Koichi Mikami, “Cu-catalyzed trifluoromethylation of aryl iodides with trifluoromethylzinc reagent prepared in situ from trifluoromethyl iodide”, *Beilstein J. Org. Chem.*, vol. 9, pp. 2404-2409, 2013 (DOI: 10.3762/bjoc.9.277).

23. Yuan Zhang, Motohiro Fujiu, Hiroki Serizawa, Koichi Mikami, “Organocatalysis approach to trifluoromethylation with fluoroform”, *J. Fluorine Chem.*, Vol. 156, pp 367-371, 2013 (DOI: 10.1016/j.jfluchem.2013.07.018).

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

1. 相川光介, 三上幸一, “ジカチオン性パラジウム錯体を用いたフルオロアルキル化合物の触媒的不斉合成”, *有機合成化学協会誌*, vol. 74, No. 3, pp. 219-232, 2016.

2. 相川光介, 三上幸一, “フルオロアルキルアルコール”, *有機合成化学協会誌“十字路”*, vol. 74, No. 3, p. 271, 2016.

3. Tsuyuka Sugiishi, Hideki Amii, Kohsuke Aikawa, Koichi Mikami, “Carbon-carbon bond cleavage for Cu-mediated aromatic trifluoromethylations and pentafluoroethylations”, *Beilstein J. Org. Chem.*, No. 11, pp. 2661-2670, 2015 (DOI: 10.3762/bjoc.11.286)

4. 相川光介, “ハロゲン結合を利用した試薬開発:有機フッ素化学における新反応開発の迅速化”, *化学 注目論文の欄*, vol. 70, No. 12, pp. 64-65, 2015.

5. 芹澤宏希, 根岸千幸, 三上幸一, “含トリフルオロメチル化合物の実用的合成法の開発”, *化学 注目論文の欄*, vol. 68, No. 7, pp. 72-73, 2013.

6. 相川光介, “含トリフルオロメチル化合物の実用的合成法の開発”, *化学と工業“飛翔する若手科学者”の欄*, vol. 66, No. 7, pp. 565-567, 2013.

7. 三上幸一, “Comprehensive Organic Synthesis”, vol. 2, 2nd Ed., 2013.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

- ① 招待講演 (国内会議 9 件、国際会議 29 件)
<国内会議>

1. 相川光介(東工大物質理工), “立体および位置選択的炭素-炭素結合形成反応を用いる有機フッ素化合物の実用的合成法の開発” 第 1 回有機若手ワークショップ, 京都大学, 2016.11.9-10
2. 相川光介(東工大物質理工), “新反応および新試薬開発に立脚した有機フッ素化合物の実用的合成” 第 13 回創薬学領域セミナー, 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所, 2016.10.14
3. 相川光介(東工大物質理工), “炭素-炭素結合形成反応を基盤とする含フッ素化合物の立体及び位置選択的合成法の開発” 第 33 回有機合成化学セミナー 有機合成化学奨励賞受賞講演, ニセコ ヒルトンニセコビレッジ, 2016.9.7
4. 相川光介(東工大物質理工), “炭素-炭素結合形成反応を基盤とする含フッ素化合物の実用的合成法の開発、第4回慶応有機化学若手シンポジウム” 第4回慶応有機化学若手シンポジウム, 慶応義塾大学矢上キャンパス 創想館地下 2 階マルチメディアルーム, 2016.5.16
5. 三上幸一(東工大院理工), “New Frontiers in Fluorine Chemistry” ナノライフものづくり研究会, 名古屋工業大学, 2015.3.10
6. 三上幸一(東工大院理工), “New Frontiers in Fluorine Chemistry” 宇部興産, 山口, 2014.3.26
7. 三上幸一(東工大院理工), “New Frontiers in Fluorine Chemistry” 芝浦工業大学, 東京, 2013.9.11
8. 三上幸一(東工大院理工), “有機(フッ素)化学のニューフロティア” 平成 25 年度前期(春季)有機合成化学講習会, 東京, 2013.6.18
9. 相川光介(東工大院理工), “カチオン性パラジウム錯体を用いた触媒的不斉合成” 日本化学会第 93 春季年会 若い世代の特別講演会, 立命館大学, 2013.3.22

<国際会議>

1. Kohsuke Aikawa (Tokyo Institute of Technology), “Catalytic Synthesis of Organofluorine
2. Compounds using Fluoroalkyl-Metal Reagents”, International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC) 2017, Ho Chi Minh City, Vietnam, 2017,6,8-11
3. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontiers in Asymmetric Catalysis and Fluorine Chemistry”, Novartis 社, 中国 上海市, 2017.1
4. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontiers in Asymmetric Catalysis and Fluorine Chemistry”, 上海有機化学研究所, 中国 上海市, 2017.1
5. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “Achiral but Tropos Ligands for Asymmetric Catalysis”, Chirality 2016, ドイツ, ハイデルベルグ大学, 2016.7
6. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “A New Frontiers in Asymmetric Catalysis and Fluorine Chemistry”, ポルト大学, ポルトガル ポルト市, 2016.7
7. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, Syngenta, Switzerland, 2015.7
8. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, Free University of Berlin, Berlin, Germany, 2015.7
9. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, Free Boehringer Ingelheim, Ridgefield, USA, 2015.7
10. Kohsuke Aikawa (Tokyo Institute of Technology), “Catalytic Asymmetric Synthesis of Trifluoromethylated Compounds Based on C-C Bond Forming Reactions”, Symposium on Organometallics and Organic Synthesis, Tokyo Institute of Technology, Tokyo, 2015.7.1
11. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, Pacificchem, Hawaii, USA, 2015.12
12. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, Univ. of British Columbia, 2015.3.26
13. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, ACS Award Symposium, 2015.3.21-26
14. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, UCLA, USA, 2015.3.20
15. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”,

Humboldt Univ/Free Univ. Berlin, 2015.1.19-23

16. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, 国立清華大学, 2014.11.11

17. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, 国立台湾大学, 2014.11.10

18. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, Vietnam Malaysia International Chemical Congress, 2014.11.8

19. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, Charles Univ. Prague, 2014.10.6

20. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “Stereospecific Negishi-Type Coupling with Perfluoroalkyl-Zinc Reagents by Ligand-Less Cu Catalysis”, ICOMC2014, Sapporo, Japan, 2014.7.17

21. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, Bordeaux Fluorine Days, France, 2014.7.8

22. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “Asymmetric Catalysis of C-C Bond Formation with Polyfluoropyruvates”, F: Academia Meets Industry, St Andrews University, St Andrews, UK, 2014.7.4

23. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Catalytic Asymmetric C-C Bond Formation”, Telluride Workshop: The Future of Asymmetric Catalysis, Telluride, USA, 2014.6.26

24. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, Boehringer-Ingelheim Lecture, Yale University, New Haven, USA, 2014.6.23

25. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “Asymmetric Activation of Tropes and Racemic Catalysts”, University of Hawaii, USA, 2013.11.5

26. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, University of Hawaii, USA, 2013.11.4

27. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “Trifluoromethyl Metal Reagents: Isolation and Synthetic Use”, 10th International Symposium on Carbanion Chemistry (ISCC-10), Kyoto, 2013.9.23-26

28. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, AccSys Technology INC., USA, 2013.6.13

29. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, UC Berkley, USA, 2013.6.12

30. Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “New Frontier in Fluorine Chemistry”, Boehringer-Ingelheim Lecture, USA, 2013.6.11

② 口頭発表 (国内会議 42 件、国際会議 1 件)

<国内会議>

1. 新田純基, 相川光介, 三上幸一(東工大物質理工), “ジフルオロヨードメタンをジフルオロメチル源とする触媒的芳香族ジフルオロメチル化反応の開発”, 日本化学会第 97 春季年会, 慶應義塾大学 日吉キャンパス, 2017.3.18

2. 石井洗毅, 相川光介, 三上幸一(東工大物質理工), “ジフルオロメチル亜鉛反応剤を用いた触媒的不斉ジフルオロメチル化反応の開発”, 日本化学会第 97 春季年会, 慶應義塾大学 日吉キャンパス, 2017.3.18

3. 牛山愛菜, 相川光介, 三上幸一(東工大物質理工), “ジフルオロシクロプロパンの触媒的不斉合成法の開発”, 日本化学会第 97 春季年会, 慶應義塾大学 日吉キャンパス, 2017.3.18

4. 遊佐雪徳, 相川光介, 三上幸一(東工大物質理工), “動的キラルなDPBP-Ru 錯体によるエステル類の触媒的不斉水素化反応の開発”, 第 109 回有機合成シンポジウム, 東京工業大学 大岡山キャンパスデジタル多目的ホール コラボレーションルーム, 2016.6.8

5. 石井洗毅, 芹澤宏希, 相川光介, 三上幸一(東工大物質理工), “ジフルオロメチル亜鉛反応剤を用いた銅触媒による位置選択的ジフルオロメチル化反応の開発”, 第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(東京農工大シンポジウム), 東京農工大小金井キャンパス, 2016.5.14

6 小茂田和希, 清水直登, 久保田結衣, 杉石露佳, 芹澤宏希, 相川光介, 三上幸一(群馬大学・

- 東工大物質理工), “ジフルオロメチル亜鉛反応剤を用いた銅触媒による位置選択的ジフルオロメチル化反応の開発”, 第 71 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(東京農工大シンポジウム), 東京農工大小金井キャンパス, 2016.5.14
7. 藪内昂平, 鳥居恒太, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “フルオロアルキルケトンを用いた触媒的不斉アルキル化反応の開発”, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス, 2016.3.27
8. 近藤大介, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “トフルオロメチルピルビン酸エステル、オレフィンおよび芳香族化合物を用いた特異な触媒的不斉三成分連結反応の開発”, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス, 2016.3.27
9. 戸谷亘, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “トリフルオロメチル亜鉛反応剤を用いた含 SCF₃ 化合物の合成”, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス, 2016.3.27
10. 新田純基, 芹澤宏希, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “パラジウム触媒によるジフルオロヨードメタンを用いる根岸型ジフルオロメチル化反応の開発”, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス, 2016.3.27
11. 芹澤宏希, 石井洸毅, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “ジフルオロメチル亜鉛反応剤を用いた触媒的芳香族ジフルオロメチル化反応の開発”, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス, 2016.3.27
12. 本田和也, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “キラルパラジウム錯体をルイス酸触媒とする $\alpha,\beta-\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物に対する遠隔位選択的不斉[3+2]環化付加反応の開発”, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス, 2016.3.26
13. 丸山健一, 新田純基, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “炭素-炭素結合生成を基盤としたフルオロホルムおよび Ruppert-Prakash 試薬によるジフルオロメチル化反応の開発”, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス, 2016.3.25
14. 横田有生, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “根岸型触媒的芳香族パーフルオロアリアル化反応の開発”, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス, 2016.3.25
15. 小茂田和希, 久保田結衣, 杉石露佳, 芹澤宏樹, 相川光介, 三上幸一(群馬大学・東工大院理工), “臭化アリアルを用いる触媒的芳香族ペルフルオロアルキル化反応”, 日本化学会第 96 春季年会, 同志社大学 京田辺キャンパス, 2016.3.25
16. 戸谷亘, 中村雄三, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “トリフルオロメチル亜鉛反応剤を用いたトリフルオロメチル化反応、及びジフルオロメチレン化反応の開発”, 第 70 回記念有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 長岡工業高等専門学校, 2015.11.21
17. 近藤大介, 本田和也, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “アルキン, フルオロメチルピルベートおよび芳香族化合物を用いた触媒的不斉 3 成分連結反応の開発”, 第 38 回フッ素化学討論会, 中央区立日本橋公会堂, 2015.9.17
18. 本田和也, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “キラルパラジウムルイス酸触媒を用いたイノンを求電子剤とする不斉炭素-炭素結合形成反応の開発及びその立体発現機構解析”, 第107回有機合成シンポジウム, 慶応義塾大学薬学部マルチメディア講堂, 2015.6.9-10
19. 丸山健一, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “ニトリルの α 位の直接的ジフルオロメチル化反応の開発”, 第69回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(横浜国大シンポジウム), 横浜国立大学 常盤台キャンパス, 2015.5.16
20. 吉田誠也, 近藤大介, 本田和也, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “キラルパラジウム触媒によるジフルオロピルベート誘導体を用いた不斉炭素-炭素結合形成反応の開発”, 第 69 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(横浜国大シンポジウム), 横浜国立大学 常盤台キャンパス 2015.5.16
21. 近藤大介, 吉田誠也, 本田和也, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “アセチレン化合物とフルオロメチルピルベートを用いた特異な触媒的不斉 1,2 付加反応の開発”, 日本化学会第 95 春季年会, 日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部, 2015.3.26-29
22. 三嶋克幸, 相川光介, 伊藤繁和, 三上幸一(東工大院理工), “新規な動的キラルジホスフィン

- 配位子を有する金錯体を用いた触媒的不斉反応の開発”, 日本化学会第 95 春季年会, 日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部, 2015.3.26-29
23. 南口晋毅, 相川光介, 伊藤繁和, 三上幸一(東工大院理工), “キラル金錯体による触媒的不斉 [4+2]環化付加反応の開発およびその反応機構解析”, 日本化学会第 95 春季年会, 日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部, 2015.3.26-29
24. 吉田誠也, 本田和也, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “キラルパラジウム触媒によるジフルオロピルベートを用いた触媒的不斉カルボニル-エン反応の開発”, 日本化学会第 95 春季年会, 日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部, 2015.3.26-29
25. 丸山健一, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “ニトリルの α 位の直接的ジフルオロメチル化反応の開発”, 日本化学会第 95 春季年会, 日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部, 2015.3.26-29
26. 小茂田和希, 清水直登, 芹澤宏希, 相川光介, 三上幸一, 網井秀樹(群馬大学・東工大院理工), “触媒的芳香族ペルフルオロアルキル化におけるオルト位置換基の影響”, 日本化学会第95 春季年会, 日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部, 2015.3.26-29
27. 横田有生, 中村雄三, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “安定なパーフルオロアルキル 亜鉛試薬を用いた芳香族ハロゲン化物の触媒的パーフルオロアルキル化反応の開発”, 日本化学会第 95 春季年会, 日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部, 2015.3.26-29
28. 戸谷亘, 中村雄三, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “トリフルオロメチル亜鉛反応剤を用いたカルボニル化合物のトリフルオロメチル化反応の開発”, 日本化学会第 95 春季年会, 日本大学理工学部船橋キャンパス/薬学部, 2015.3.26-29
29. 根岸千幸, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “ヘキサフルオロアセトン誘導体を用いる CuCF_3 反応剤の調製法の開発: 芳香族 CF_3 化反応への展開”, 第68 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム), 新潟大学 五十嵐キャンパス, 2014.11.29-30
30. 根岸千幸, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “ヘキサフルオロアセトン誘導体を用いるトリフルオロメチル銅反応剤の調製法の開発と芳香族トリフルオロメチル化反応への展開”, 日本化学会 第 94 春季年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014.3.28
31. 芹澤宏希, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “銅反応剤の新規合成法の開発を基盤とする 直接的パーフルオロアルキル基導入法の開発”, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014.3.28
32. 中村雄三, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “ビスパーフルオロアルキル亜鉛反応剤の開発と触媒反応への展開”, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014.3.28
33. 川島慎悟, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “二酸化炭素を C1 炭素源とする Rh 触媒による新規触媒的不斉カルボキシル化反応の開発”, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014.3.28
34. 橋本涼太, 丸山健一, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “ sp^3 炭素上への立体特異的ジフルオロメチル基導入法の開発”, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋大学 東山キャンパス, 2014.3.27
35. 橋本涼太, 飯田稔明, 相川光介, 伊藤繁和, 三上幸一(東工大院理工), “炭素-フッ素結合活性化を基盤とする立体および位置選択的ジフルオロメチル化反応の開発”, 第 66 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(東工大シンポジウム), 東京工業大学 大岡山キャンパス, 2013.11.30
36. 芹澤宏希, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “銅反応剤の新規合成法の開発を基盤とした 直接的フッ素官能基導入法の開発”, 第 104 回有機合成シンポジウム, 早稲田大学国際会議場, 2013.11.6-7
37. 中村雄三, 藤生基弘, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “トリフルオロメチル亜鉛反応剤

の開発と触媒的トリフルオロメチル化反応への展開”, 第 36 回フッ素化学討論会, つくば国際会議場, 2013.10.3

38. 中村雄三, 藤生基弘, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “トリフルオロメチル亜鉛反応剤の開発と触媒的トリフルオロメチル化反応への展開”, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学, 2013.3.25

39. 芹澤宏希, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “トリフルオロメチル銅反応剤の新規合成法の開発とその応用”, 日本化学会第 93 春季年会”, 立命館大学, 2013.3.25

40. 浅井裕也, 日置優太, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “カチオン性キラルパラジウム触媒を用いた不斉ヘテロアリール化反応の開発と連続反応への展開”, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学, 2013.3.23

41. 清水なつみ, 日置優太, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “オキセテンの熱的開環反応によるトリフルオロメチル基を有する四置換オレフィンの立体選択的合成とその合成的応用”, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学, 2013.3.22

42. 橋本涼太, 飯田稔明, 相川光介, 伊藤繁和, 三上幸一(東工大院理工), “炭素-フッ素結合活性化を基盤とする金属エノラートに対する α -ジフルオロメチル化反応”, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学, 2013.3.22

<国際会議>

1. Hiroki Serizawa, Kohsuke Aikawa, Koichi Mikami (Tokyo Institute of Technology), “Direct Synthesis of Perfluoroalkyl Copper Reagents from Perfluoroalkyl Esters or Ketones: Application to Perfluoroalkylation”, 9TH Workshop on Organic Chemistry for Junior Chemists, Tokyo Institute of Technology, Yokohama, Japan, 2014.11.7-10

③ ポスター発表 (国内会議 12 件、国際会議 1 件)

<国内会議>

1. 近藤大介, 本田和也, 相川光介, 三上幸一(東工大物質理工), “パラジウム触媒を用いた不斉三成分連結反応の開発”, 第 63 回有機金属化学討論会, 早稲田大学 西早稲田キャンパス, 2016.9.14-16

2. 石井洗毅, 芹澤宏希, 相川光介, 三上幸一(東工大物質理工), “ジフルオロメチル亜鉛反応剤を用いた遷移金属触媒による位置選択的ジフルオロメチル化反応の開発”, 第 63 回有機金属化学討論会, 早稲田大学 西早稲田キャンパス, 2016.9.14-16

4. 横田有生, 中村雄三, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “亜鉛反応剤を用いた芳香族ハロゲン化物の触媒的パーフルオアリール化反応の開発”, 第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015, タワーホール船堀, 2015.10.14

5. 久米健太郎, Limvorapitux Rungmai, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “トリフルオロメチル基を有する四級炭素中心の触媒的不斉構築”, 第 5 回 CSJ 化学フェスタ 2015, タワーホール船堀, 2015.10.14

6. 丸山健一, 本田和也, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “ニトリルの直接的 α 位ジフルオロメチル化反応の開発”, 第 38 回フッ素化学討論会, 中央区立日本橋公会堂, 2015.9.17

7. 遊佐雪徳, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “DPBP-Ru錯体を用いたエステル類の触媒的水素化反応の開発”, 日本化学会第 95 春季年会, 日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部, 2015.3.26-29.

8. 南口晋毅, 渋谷聡, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), キラル金錯体を用いた触媒的不斉 [4+2] 環化付加反応の開発, 第 4 回 CSJ 化学フェスタ 2014, タワーホール船堀, 2014.10.14-16

9. 中村雄三, 藤生基弘, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “トリフルオロメチル亜鉛反応剤の開発と触媒的トリフルオロメチル化反応への展開”, 第3 回CSJ 化学フェスタ2013, タワーホール船堀, 2013.10.21

10. 橋本涼太, 飯田稔明, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “炭素-フッ素結合活性化を基

盤 とする立体および位置選択的ジフルオロメチル化反応の開発”, 第 3 回 CSJ 化学フェスタ 2013, タワーホール船堀, 2013.10.21

11. 本田和也, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “Cationic Chiral Pd Catalyzed Enantioselective "Acetylenic" Diels-Alder Reaction and Computational Analysis”, 第 60 回有機金属化学討論会, 学習院大学, 2013.9.12

12. 芹澤宏希, 相川光介, 三上幸一(東工大院理工), “Direct Synthesis of Trifluoromethyl-Copper Reagent and its Application to Trifluoromethylations”, 第 60 回有機金属化学討論会, 学習院大学, 2013.9.12

<国際>

1. Shigekazu Ito, Yasuhiro Ueta, K. Mikami (Tokyo Institute of Technology), “Fluoride Leaving Group for Fluoroarylation: Chemistry of the Localized Biradical”, International Conference on Fluorine Chemistry 2014 Tokyo, Japan, 2014.5.29

(4)知財出願

① 国内出願 (5 件)

1. 発明の名称「ジフルオロメチル亜鉛化合物」
発明者 三上幸一, 石井洸毅, 相川光介

出願人 国立大学法人東京工業大学, 東ソー・エフテック株式会社
出願日 2015.3.23, 出願番号 2015-059500, 出願国 日本

2. 発明の名称「ジフルオロシクロプロパン化合物類の製造方法」
発明者 三上幸一, 中村雄三, 根岸千幸, 相川光介

出願人 国立大学法人東京工業大学, 東ソー・エフテック株式会社
出願日 2013.9.26, 出願番号 2013-199096, 出願国 日本

3. 発明の名称「ビス(トリフルオロメチル)亜鉛・DMPU 錯体, その製造方法並びにそれを用いたトリフルオロメチル基含有化合物の製造方法」

発明者 三上幸一, 中村雄三, 根岸千幸, 相川光介

出願人 国立大学法人東京工業大学, 東ソー・エフテック株式会社
出願日 2013.8.30, 出願番号 2013-180007, 出願国 日本

4. 発明の名称「トリフルオロメチル銅の製造方法」

発明者 三上幸一, 芹澤宏希, 張媛, 根岸千幸, 相川光介

出願人 国立大学法人東京工業大学, セントラル硝子株式会社
出願日 2013.3.7, 出願番号 2013-044939, 出願国 日本

5. 発明の名称「トリフルオロメチル化剤粉末, その製造方法並びにそれを用いたトリフルオロメチル基含有化合物の製造方法」

発明者 三上幸一, 中村雄三, 根岸千幸, 相川光介

出願人 国立大学法人東京工業大学, 東ソー・エフテック株式会社
出願日 2013.2.22, 出願番号 2013-032699, 出願国 日本
特許登録第 5889817 号(登録日 2016.2.26)

② 海外出願 (0 件) なし

③ その他の知的財産権

<ACT-C の研究遂行のきっかけとなった特許:研究項目 I に関連>

1. 発明の名称「光学活性含フッ素カルボニル-エン生成物の製造方法」

発明者 三上幸一, 相川光介, 石井章央, 茂木香織, 大塚隆史

出願人 国立大学法人東京工業大学, セントラル硝子株式会社

特許登録第 5090773 号(登録日 2012.9.21) Pub. No. WO2008078601 A1, Jul 3 (2008)

United States Patent No. US8278479 B2, Oct 2

(2012) European Patent No. EP2402328 B1, Oct 2
(2013) Chinese Patent No. ZL200780047082.3, May
29(2013) Indian Patent No. 262693, Sep 5 (2014)

<ACT-C の研究遂行期間内に得た特許:研究項目 I に関連>

2. 発明の名称「光学活性含フッ素オキセテンの製造方法」
発明者 三上幸一, 相川光介, 日置優太
出願人 国立大学法人東京工業大学, セントラル硝子株式会社
特許登録第 5669534 号(登録日 2014.12.26)
Pub. No. WO2012070437 A1, May 31 (2012)
Chinese Patent No. ZL201180056741.6, Jul 29 (2015)
United States Patent No. US8859789 B2, Oct 14
(2014 European Patent No. EP2644605 B1, Apr 6
(2016)
3. 発明の名称「光学活性芳香族複素5員環置換ヒドロキシ酢酸エステルの製造方法」
発明者 三上幸一, 相川光介, 日置優太
出願人 国立大学法人東京工業大学, セントラル硝子株式会社
特許登録第 5570840 号(登録日 2014.7.4)
4. 発明の名称「光学活性含フッ素オキセタン」の製造方法」
発明者 三上幸一, 相川光介, 会田淳平, 石井章夫, 加藤美杉, 増田隆
司出願人 国立大学法人東京工業大学, セントラル硝子株式会社
特許登録第 5507285 号(登録日 2014.3.28)
Pub. No. WO2010098288 A1, Sep 2 (2010)
Chinese Patent No. ZL201080009615.0, Jul 22 (2015)
5. 発明の名称「BIPHEP 誘導体を配位子とする光学活性遷移金属錯体」
発明者 三上幸一, 相川光介, 宮崎仁孝
出願人 国立大学法人東京工業大学, セントラル硝子株式会社
特許登録第 5501636 号(登録日 2014.3.20)
6. 発明の名称「光学活性含フッ素アルキニル化生成物の製造方法」
発明者 三上幸一, 相川光介, 日置優太
出願人 国立大学法人東京工業大学, セントラル硝子株式会社
特許登録第 5303311 号(登録日 2013.6.28)

<ACT-C の研究遂行期間内に得た特許:研究項目 III に関連>

7. 発明の名称「トリフルオロメチル化剤、その製造方法並びにそれを用いたトリフルオロメチル基含有化合物の製造方法」
発明者 三上幸一, 中村雄三, 相川光介
出願人 国立大学法人東京工業大学, 東ソー・エフテック株式会社
特許登録第 5941338 号(登録日 2016.5.27)

(5)受賞・報道等

①受賞

1. 近藤大介(東工大物質理工 学生), ポスター賞, 「パラジウム触媒を用いた不斉三成分連結反応の開発」, 第 63 回有機金属化学討論会, 早稲田大学 西早稲田キャンパス, 2016.9.14
2. 石井洸毅(東工大物質理工 学生), ポスター賞, 「ジフルオロメチル亜鉛反応剤を用いた遷移金属触媒による位置選択的ジフルオロメチル化反応の開発」, 第 63 回有機金属化学討論会, 早稲田大学 西早稲田キャンパス, 2016.9.14
3. 三上幸一, Peer Review 優秀発表賞, 「フッ素化合物の触媒的不斉炭素-炭素結合生成技術の開発と工業化」, JST ACT-C 領域会議, 2015.6.12-13
4. 相川光介(東工大大院理工 助教), 有機合成化学奨励賞, 2015 年度

5. 根岸千幸(東工大院理工 学生), 若手講演賞, 「ヘキサフルオロアセトン誘導体を用いるCuCF₃ 反応剤の調製法の開発: 芳香族 CF₃ 化反応への展開」, 第 68 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム), 新潟大学 五十嵐キャンパス, 2014.11.29-30
6. 南口晋毅(東工大院理工 学生), 優秀ポスター発表賞, 「キラル金錯体を用いた触媒的不斉 [4+2]環化付加反応の開発」, 第 4 回 CSJ 化学フェスタ 2014, タワーホール船堀, 2014.10.14-16
7. 芹澤宏希(東工大院理工 学生), 優秀ポスター賞, 「銅反応剤の新規合成法の開発を基盤とした直接的フッ素官能基導入法の開発」, 第 104 回有機合成シンポジウム, 早稲田大学国際会議場, 2013.11.6-7
8. 中村雄三(東工大院理工 学生), 優秀ポスター発表賞, 「トリフルオロメチル亜鉛反応剤の開発と触媒的トリフルオロメチル化反応への展開」, 第 3 回 CSJ 化学フェスタ 2013, タワーホール船堀, 2013.10.21
9. 橋本涼太(東工大院理工 学生), 優秀ポスター発表賞, 「炭素-フッ素結合活性化を基盤とする立体および位置選択的ジフルオロメチル化反応の開発」, 第 3 回 CSJ 化学フェスタ 2013, タワーホール船堀, 2013.10.21
10. 本田和也(東工大院理工 学生), ポスター賞, 「Cationic Chiral Pd Catalyzed Enantioselective "Acetylenic" Diels-Alder Reaction and Computational Analysis」, 第 60 回有機金属化学討論会, 学習院大学, 2013.9.12
11. Koichi Mikami, Boehringer-Ingelheim Lectureship, "New Frontier in Fluorine Chemistry", Boehringer-Ingelheim Lecture, USA, 2013.6.11
12. 相川光介(東工大院理工 助教), 日本化学会 第 27 回若い世代の特別講演会証, 「カチオン性パラジウム錯体を用いた触媒的不斉合成」, 日本化学会第 93 春季年会 若い世代の特別講演会, 立命館大学, 2013.3.22

②マスコミ(新聞・TV等)報道(プレス発表をした場合にはその概要も記入してください。)

1.日刊工業新聞 27 面, 掲載日 2015.7.14

「炭素-炭素結合 2 種立体異性 一度の反応で作製 東工大」

③その
他な
し

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

- パーフルオロアルキル亜鉛反応剤の特許(出願番号 2013-180007)について、民間企業に向け実施権許諾 1 件を交渉中。
- 本研究成果を研究室HP(URL; <http://www.apc.titech.ac.jp/~mikami/index-j.html>)にて公開中。
- 開発したフッ素化電子材料について、民間企業と共同研究中。
- 本研究で得られた触媒的不斉合成技術について、民間企業2社(守秘義務有り)と共同研究中。

② 社会還元的な展開活動

- 新技術説明会(2016.1.25 JST 東京本部別館 1F ホール, 東京・市ヶ谷)にて、民間企業の研究者に ACT-C にて得た成果を発表した。発表タイトル「フッ素化合物の炭素-炭素結合生成技術の開発と工業化」民間企業2社から共同研究の打診を受け協議中。
- 2013 年 4 月 13-14 日東京工業大学にて開催した 4th International Fluorine Workshop は一般市民にもオープンとし、得られた成果や最新の技術・反応剤に関する展示会も併設し、観客 100 名を集めた。
- 本研究成果をインターネット(URL;<http://www.apc.titech.ac.jp/~mikami/index-j.html>)で公開し、一般に情報提供している。

§ 7. 研究期間中の活動

(2) 主なワークショップ, シンポジウム, アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
2015年 12月 15-17日	Pacificchem と ミーティング	ヒルトンハ ワイアンビ レッジ(ホ ノルル)	約 200 人	講演会「Fluorinations and Fluoroalkylations(#310)」 と研究打ち合わせ 三上, 網井, 柴田, Prakash, Hu, Ritter, Fustero ら
2015年 7月14日	共同研究ミーティング (非公開)	東京工業大 学	4人	共同研究ディスカッション 三上, Hartwig, 相川(助教), 芹 澤(学生)
2015年 7月10日	研究ミーティング (非公開)	東京工業大 学	3人	研究ディスカッション 三上, 網井, Hartwig
2015年 7月10日	Organometallic Chemist's Approach to Fluoro-functionalization	東京工業大 学	約 100 人	Hartwig 教授の招待講演を行った
2015年 7月7日	共同研究ミーティング (非公開)	東京工業大 学	4人	共同研究ディスカッション 三上, Hartwig, 相川(助教), 芹 澤(学生)
2015年 7月6日	Selective, Catalytic C-H Bond Functionalization	東京工業大 学	約 100 人	Hartwig 教授の招待講演を行った
2015年 7月1日	Symposium on Organometallics and Organic Synthesis	東京工業大 学	約 100 人	Hartwig, 柴崎教授を招聘し、招待 公演を行った
2015年 6月30日	共同研究ミーティング (非公開)	東京工業大 学	4人	共同研究ディスカッション 三上, Hartwig, 相川(助教), 芹 澤(学生)
2015年 6月10日	共同研究ミーティング (非公開)	大井町	4人	共同研究の進捗状況の打ち合わせ
2015年 2月13日	ナノライフ ものづくり研究会	名古屋工業 大学	約 40 人	研究推進のための研究会議, 共同研究の打ち合わせ
2015年 2月13日	共同研究ミーティング (非公開)	東京工業大 学	3人	共同研究の進捗状況の 打ち合わせ、および質量分析
2014年 9月29日	チーム内ミーティング (非公開)	東京工業大 学	3人	研究進捗報告のためのミーティング
2014年 9月6日	チーム内ミーティング (非公開)	東京工業大 学	2人	研究進捗報告のためのミーティン グ
2014年5月 21日	チーム内ミーティング (非公開)	東京工業大 学	3人	研究進捗報告のためのミーティン グ
2013年 3月9日	チーム内ミーティング (非公開)	東京工業大 学	2人	研究進捗報告のためのミーティン グ
2013年 1月30日	チーム内ミーティング (非公開)	東京工業大 学	2人	研究進捗報告のためのミーティン グ
2013年 12月16日	チーム内ミーティング (非公開)	名古屋工業 大学	4人	研究進捗報告のためのミーティン グ

2013 年 11 月 12 日	チーム内ミーティング (非公開)	東京工業 大学	3 人	研究進捗報告のためのミーティン グ
2013 年 10 月 8 日	チーム内ミーティング (非公開)	東京工業 大学	3 人	研究進捗報告のためのミーティン グ
2013 年 10 月 4 日	チーム内ミーティング (非公開)	筑波大学	4 人	研究進捗報告のためのミーティン グ
2013 年 9 月 24 日	チーム内ミーティング (非公開)	同志社大学	3 人	研究進捗報告のためのミーティン グ
2013 年 6 月 5 日	チーム内ミーティング (非公開)	アキバ ホール	4 人	研究進捗報告のためのミーティン グ
2013 年 4 月 13-14 日	4th International Fluorine Workshop	東京工業 大学	約 100 人	有機フッ素化学の国際シンポジウ ムを主催した。尾島巖教授， Prakash 教授ら，国際的に活躍して いる研究者の 17 件の講演を行な った。三上，網井教授，柴田教授 ほか，招待講演者，一般参加者， 学生