

令和 5 年 1 月 12 日現在

機関番号：14401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K14219

研究課題名(和文) フラストレーション再生システムの拡張による高反応性分子会合体発生手法の確立

研究課題名(英文) Expansion of Frustration Revival Strategy

研究代表者

星本 陽一 (HOSHIMOTO, Yoichi)

大阪大学・工学研究科・准教授

研究者番号：30710074

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は高反応性ルイス酸-塩基会合体を有機合成において活用するための実用性および汎用性の高い発生・取扱手法の開発に取り組んできた。本研究では、N-ホスフィンイミドイル基を有するN-ヘテロ環状カルベン(PimIm)を世界に先駆けて開発し、これの反応性を調査した。導入可能なN-ホスフィンイミドイル基として、enantio-pureな置換基やアミノ酸誘導体など、従来のN-ヘテロ環状カルベンには導入が難しかった置換基の導入を達成した。またPimImを用いて、研究遂行者に独自のfrustration revival strategyを大きく拡張した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は反応性が高い化学種であるカルベンに、世界で初めてホスフィンイミド基を導入した。導入したホスフィンイミド基には、これまでに合成されてきたカルベン種には適用が困難であった光学活性なスルホニル基やアミノ酸誘導体が含まれる。これを活用し、研究者達が開発した、用途の乏しい酸-塩基付加体から高反応性化学種を再生する手法を拡張することに成功した。本研究により、薬や機能性材料を作る際の非金属触媒の設計に、新たな指針を加えることが可能となった。

研究成果の概要(英文)：This research project has developed a novel N-heterocyclic carbenes bearing a variety of N-phosphinimidoyl substituents. This substituents include an enantio-pure sulfonyl group as well as amino-acid derivatives, which were rarely introduced in the reported carbene molecules. In additions, we successfully expanded our original frustration revival strategy by using PimIm.

研究分野：有機典型元素化学、有機金属化学、触媒化学

キーワード：カルベン ホスフィンイミド 水素 触媒

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

### 1. 研究開始当初の背景

豊富に存在し低毒性な典型元素を用いて、不活性な結合を活性化し有機合成へと利用する技術は持続可能な社会の構築に多大に貢献する。近年では、遷移金属を用いることなく不飽和化合物の触媒的水素化を実現した Frustrated Lewis Pair (FLP) が注目されている。FLP はルイス酸とルイス塩基の協働作用により水素分子における H-H 結合を不均一開裂させる程高い反応性を示す。N-ヘテロ環状カルベン (NHC) を用いた FLP は特に高活性であると期待されているが、それらを用いた応用研究は皆無に近い。これは、NHC ベースの FLP が極めて不安定であり、室温にて容易に分解してしまうからである。それ故に、有機合成において高活性な NHC ベースの FLP を発生・利用するための実用性・汎用性の高い手法の確立が強く求められている。

研究代表者は単離・保存可能なルイス酸 - NHC 付加体から FLP を自在に発生させるフラストレーション再生システムを世界に先駆けて開発した (図 1) [Y. Hoshimoto\* *et al.* *ACIE*2015; *CEJ*2017; JP2016074633-A]。フラストレーション再生システム構築の鍵となったのは、研究代表者が独自に開発した PoxIm の活用である (図 2a)。すなわち、窒素上に導入したホスフィンオキシド基の回転によって PoxIm

におけるカルベン周辺の空間体積が大きく増減する特徴を活用し、ホスフィンオキシドがカルベン側を向く広い反応場を有する配座 A の時は付加体 1 が、カルベンと反対側を向く狭い反応場の配座 B の時は FLP 3 が形成される (図 2b)。また、当該システムにおいては、PoxIm における置換基 R を変更することで、FLP 再生温度が 60 度から 120 度の範囲で制御可能であることも明らかにした。詳細な機構研究により、FLP 再生過程の律速段階は  $B(C_6F_5)_3$  のカルベンからホスフィンオキシドへの移動による中間体 2 の形成であることが明らかとなった (図 2b)。本結果から、ホスフィンオキシド (P=O) を異なるホスフィン酸化物 (P=X, X = S, Se, NR') へと変化させることで、FLP 再生条件や FLP の反応性に大きな変化が生じることが予測される。

上述したフラストレーション再生システムは、熱刺激を再生のトリガーとするため室温以下の条件において自在に FLP を再生することが難しい。また、適用可能なルイス酸が  $B(C_6F_5)_3$  のみに限られている。これらの課題を解決し、フラストレーション再生システムをより汎用性のある FLP 発生手法へと昇華させることは、典型元素化学種を触媒とする高難度分子変換反応の開発へ多大に貢献する。

### 2. 研究の目的

本研究は、有機合成における FLP 化合物の実用的かつ汎用的な発生・取扱手法を確立させることを目的とし、単離・保存可能なルイス酸 - 塩基付加体から外部刺激を用いて自在に FLP を発生させるフラストレーション再生システムの拡張を目指す。特に、NHC ベースの高活性な FLP を自在に利用するための手法と FLP 触媒前駆体として利用可能なルイス酸 - NHC 付加体のライブラリーを構築する

### 3. 研究の方法

まず、熱刺激駆動のフラストレーション再生システムを拡張すべく、新たなルイス酸 - NHC 付加体の合成と反応性の評価に取り組む:

1. 新たに P=S、P=Se、さらに P=NR' を有する PoxIm 誘導体を合成する (図3)。これらの新規 NHC はニッケルカルボニル錯体を合成し、分光学的手法および DFT 計算を用いることで、NHC の塩基性度および立体的特徴 (高高さ、回転による空間変化率) を評価する。

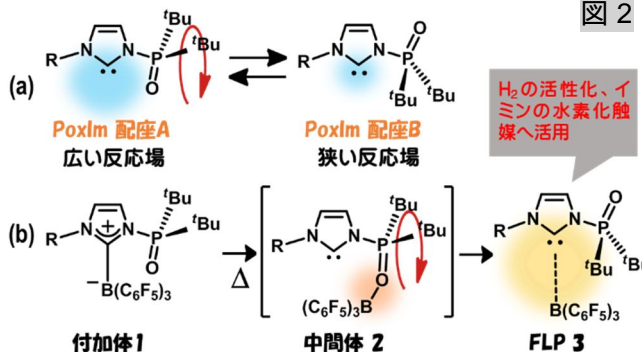
フラストレーション再生システム

図 1



- ✓ 単離・保存可能な付加体を FLP の前駆体として活用
- ✓ FLP 再生条件の制御可能

図 2



H<sub>2</sub> の活性化、イミンの水素化触媒へ活用

2. NHC - BAr<sub>3</sub>を合成し、その熱刺激応答性を調べる。BAr<sub>3</sub>としては B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> 以外に、ルイス酸性度の高い B(3,5-CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub> やルイス酸性度の低い B(C<sub>6</sub>F<sub>4</sub>H)<sub>3</sub> などを積極的に利用する (図3)。また、より高い置換基を有する B(CCl<sub>5</sub>)(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>2</sub> や立体障害の小さな BPh<sub>3</sub> も検討する。これらの検討を通して、フラストレーション再生システムに適用可能なルイス酸の種類を各段に増やす。
3. 再生したFLPは水素を用いて捕捉する。

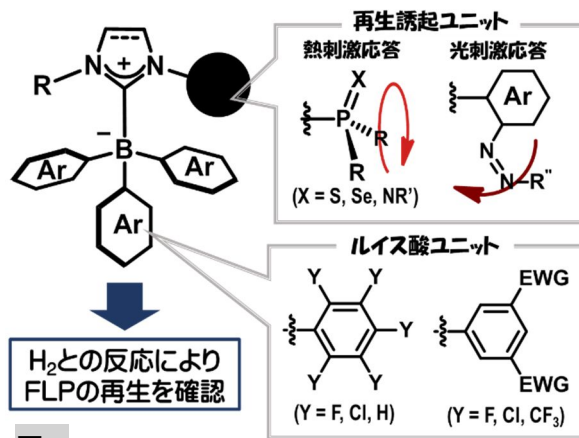


図 3

以上の計画に従い、熱刺激応答性 NHC - BAr<sub>3</sub> 付加体を合成しフラストレーション再生システムを拡張する。

#### 4. 研究成果

本研究は高反応性ルイス酸 - 塩基会合体を有機合成において活用するための実用性および汎用性の高い発生・取扱手法の開発に取り組んできた。

成果として、N-ホスフィンイミドイル基を有するN-ヘテロ環状カルベン (PimIm) に導入可能なN-ホスフィンイミドイル基の拡大に成功し、これを論文として報告した。具体的には、enantio-pureな置換基やアミノ酸誘導体など、従来のN-ヘテロ環状カルベンには導入が難しかった置換基の導入を達成した。これらの結果は、N-ヘテロ環状カルベンの構造および反応多様性を大きく拡張するものである。

さらにPimImを用いた新規なルイス酸 - 塩基付加体を合成し、H<sub>2</sub>やCO<sub>2</sub>に対する反応性を、研究期間を通して精査した。また、N-ホスフィンイミドイル基上にジアリールボリル基を導入することで、新たに分子内ルイス酸 - 塩基付加体を創成し、これのH<sub>2</sub>やCO<sub>2</sub>、そしてボランに対する反応性も調査した。

N-ホスフィンイミドイル基上にジアリールボリル基を導入した分子内付加体においては、高温条件下においてもH<sub>2</sub>との反応は確認出来なかった。これに、外部から更に有機ホウ素化合物を加えたところ、想定外の反応が進行し、単一分子内にボラートとボリルカチオン等価体部位の両方を有する新規な有機化合物が得られた。現在、本研究により合成した単一分子内にボラートとボリルカチオン等価体部位の両方を有する新規な有機化合物の反応性調査を進めているが、カルボニル化合物のヒドロホウ素化など、種々の有機反応を触媒する興味深い反応性が見出されつつある。

以上の研究により見出した結果は、今後、高反応性ルイス酸 - 塩基会合体の反応性制御に基づき、新たな分子合成手法の開発へと展開できると期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hoshimoto Yoichi, Ogoshi Sensuke	4. 巻 9
2. 論文標題 Triarylborane-Catalyzed Reductive N-Alkylation of Amines: A Perspective	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 5439 ~ 5444
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.9b01356	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hoshimoto Yoichi, Nishimura Chika, Sasaoka Yukari, Kumar Ravindra, Ogoshi Sensuke	4. 巻 93
2. 論文標題 Catalytic Synthesis of Isoquinolines via Intramolecular Migration of N-Aryl Sulfonyl Groups on 1,5-Yne-Imines	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 182 ~ 186
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20190301	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Asada Takahiro, Hoshimoto Yoichi, Kawakita Takahiro, Kinoshita Takuya, Ogoshi Sensuke	4. 巻 -
2. 論文標題 Axial Chirality around N-P Bonds Induced by Complexation between E(C6F5)3 (E = B, Al) and an N-Phosphine Oxide-Substituted Imidazolynilidene: A Key Intermediate in the Catalytic Phosphinoylation of CO2	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b03210	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ashida Keita, Hoshimoto Yoichi, Tohnai Norimitsu, Scott David E., Ohashi Masato, Imaizumi Hanae, Tsuchiya Yuichiro, Ogoshi Sensuke	4. 巻 142
2. 論文標題 Enantioselective Synthesis of Polycyclic $\beta$ -Lactams with Multiple Chiral Carbon Centers via Ni(0)-Catalyzed Asymmetric Carbonylative Cycloadditions without Stirring	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 1594 ~ 1602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b12493	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kinoshita Takuya, Sakuraba Mahiro, Hoshimoto Yoichi, Ogoshi Sensuke	4. 巻 48
2. 論文標題 Complexation between MOTf (M = Li and Na) and N-Phosphine Oxide-substituted Imidazolylienes via Coordination of the N-Phosphoryl Groups	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 230 ~ 233
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.180930	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hoshimoto Yoichi, Kinoshita Takuya, Hazra Sunit, Ohashi Masato, Ogoshi Sensuke	4. 巻 140
2. 論文標題 Main-Group-Catalyzed Reductive Alkylation of Multiply Substituted Amines with Aldehydes Using H <sub>2</sub>	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 7292 ~ 7300
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.8b03626	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件(うち招待講演 2件/うち国際学会 3件)

1. 発表者名 星本陽一、生越専介
2. 発表標題 ホスフィニル基をN上に導入した環状ヘテロカルベン の合成と利用
3. 学会等名 創造機能化学第116委員会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川北崇裕、星本陽一、生越専介
2. 発表標題 窒素上にホスフィンオキシドを導入したN-ヘテロ環状カルベン を配位子とするW(0)錯体の合成とその反応性
3. 学会等名 第52回有機金属若手の会 夏の学校
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星本陽一
2. 発表標題 PoxIm とASB。ざっくりとしたアイデアに本気で向かい合ってみた結果。
3. 学会等名 応用化学セミナーミニシンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 星本陽一
2. 発表標題 多機能多用途カルベンの活用
3. 学会等名 第1回機能分子化学若手シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Asada, Yoichi Hoshimoto, Sensuke Ogoshi
2. 発表標題 Phosphorylation of carbon-oxygen bond mediated by N-phosphine oxide-substituted imidazolylidenes
3. 学会等名 ACS Fall 2019 National Meeting & Exposition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahiro Asada, Yoichi Hoshimoto, Sensuke Ogoshi
2. 発表標題 Complexation between Al(C6F5)3 and N-Phosphine Oxide-Substituted Imidazolidenes
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (ISHC) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川北崇裕、星本陽一、生越専介
2. 発表標題 窒素上にホスフィンオキシドを導入したN-ヘテロ環状カルベンを配位子とするW(0)錯体の合成と反応性
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川北崇裕、星本陽一、生越専介
2. 発表標題 窒素上にホスフィンオキシドを導入したN-ヘテロ環状カルベンを配位子とするNi(0)カルボニル錯体の合成
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 西村知華、星本陽一、生越専介
2. 発表標題 有機分子触媒を用いた1,5-イン-イミンからのN-スルホニル基転位を経由するイソキノリンの合成
3. 学会等名 第9回CSJ化学フェスタ2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川北崇裕、星本陽一、生越専介
2. 発表標題 窒素上にホスフィンオキシドを導入したN-ヘテロ環状カルベンを配位子とするW(0)カルボニル錯体のルイス酸に対する反応性
3. 学会等名 第46回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 木下拓也、櫻羽真熙、大保政貴、Manussada Ratanasak、星本陽一、長谷川淳也、生越専介
2. 発表標題 窒素上にホスフィンオキシドを導入したN-ヘテロ環状カルベンと典型元素または遷移金属から成る錯体の合成および反応性
3. 学会等名 第45回有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Yoichi Hoshimoto, Yasuhiro Yamauchi, Takuya Kinoshita, Sensuke Ogoshi
2. 発表標題 Synthesis and Reactivity of Metal Complexes Bearing N-Phosphine Oxide-Substituted Imidazolylidenes
3. 学会等名 XXVIII International Conference on Organometallic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関