

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：72801

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K19345

研究課題名（和文）酸化剤フリーのナイトレン生成法の開拓

研究課題名（英文）Toward oxidant-free nitrene generation

研究代表者

柴崎 正勝（Shibasaki, Masakatsu）

公益財団法人微生物化学研究会・微生物化学研究所・所長

研究者番号：30112767

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本萌芽研究ではナイトレン前駆体の構造多様性の低さに着目した。汎用されるカルバモイルナイトレンやサルファモイルナイトレンとは異なる、アルキルナイトレンの性質・反応性に関する理解を深めることで、酸化剤フリーのナイトレン生成法の開拓を目的とした。既に実験化学的手法により見出していたアルキルナイトレン生成法を計算化学的アプローチにより再度検討することで、アルキルナイトレンの基底電子状態に関する知見を深めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

多くの生理活性物質が窒素原子を有することから、ナイトレンを用いた窒素導入反応の開発が盛んに行われてきた。しかしナイトレン生成は化学量論量の酸化剤を金属触媒存在下に作用させる必要があり、環境負荷の観点から望ましいプロセスとは言えない。本研究で得られたアルキルナイトレンの電子状態に関する新たな知見は、酸化剤の添加を必要としない環境調和性に優れたナイトレン生成法を今後実現するに向け、重要な第一歩となる。

研究成果の概要（英文）：This research project aimed for the generation of metal-bound nitrenes without added external oxidants. Focus has been put on alkyl nitrenes, as most studies in the nitrene chemistry were devoted to the use of carbamoyl and sulfamoyl nitrenes. Standing on the computational investigation of developed alkyl nitrene formations, deeper understanding on the electronic structures of metal-bound alkyl nitrenes has been obtained.

研究分野：有機合成

キーワード：ナイトレン 原子効率

## 1. 研究開始当初の背景

ナイトレンはオクテット則を満たさないカルベンの窒素類縁体であり、求電子的性質を有する高反応性活性種である。金属錯体からの電子供与によりナイトレンを安定化し、その反応性等を調節可能であることがわかっている。ナイトレンの特異な性質から構造化学や合成化学をはじめとする幅広い分野で金属ナイトレンの研究が進められてきた。特に、多くの生理活性物質が窒素原子を含有することから、ナイトレンを用いた窒素導入反応の開発が盛んに行われてきた。しかし合成化学の観点からはナイトレン前駆体の構造多様性は低く、カーバメートやサルファメート型の基質にほぼ限定されていた。これら前駆体に対して、化学量論量の酸化剤を金属触媒存在下作用させることで金属ナイトレンを生成させるのが定法となっていた。そのため、ナイトレン生成反応は酸化剤由来の廃棄物を化学量論量副生する原子効率の低いプロセスであることが課題となっていた。

## 2. 研究の目的

本萌芽研究ではナイトレン前駆体の構造多様性の低さに着目した。汎用されるカルバモイルナイトレンやサルファモイルナイトレンとは異なる、アルキルナイトレンの性質・反応性に関する理解を深めることで、酸化剤フリーのナイトレン生成法の開拓を目的とした。

## 3. 研究の方法

研究開始時点において、研究代表者のグループでは容易に調製可能なイソキサゾリジン-5-オンが適切な金属触媒存在下にアルキルナイトレン前駆体として振る舞うことを見出していた。窒素原子の隣接位に C-H 結合を有するアルキルナイトレンはより安定なイミンへと容易に異性化・分解することが知られており、合成化学上の応用はほとんどなされてこなかった。一方で、イソキサゾリジン-5-オンから生成した金属ナイトレンは、脂肪族 C-H 結合への挿入反応に代表されるナイトレンに特有の反応性を示し、高収率でアミノ化体を与えた。そのため、イソキサゾリジン-5-オンから生成したアルキルナイトレンの性質を精査することで、分解を妨げる安定化要因を明らかとし、分解の逆反応であるイミンからナイトレンへの異性化を経る酸化剤フリーのナイトレン生成法開発を目指す方法とした。

## 4. 研究成果

ロジウム触媒と銅触媒の場合にイソキサゾリジン-5-オンを前駆体とするアルキルナイトレンに関し、密度汎関数法を用いた量子化学計算によりエネルギープロファイルを精査した。アミノ化反応自体は三重項状態で進行する場合とポテンシャルエネルギー曲面の交差領域 (MECP) を介する項間交差後に一重項状態で進行する場合の両方が見られたものの、いずれの金属触媒系の場合もナイトレンの基底状態は三重項であった (図 1)。一般に文献で不安定とされるアルキルナイトレンは対応するアジドから照射などにより発生させたむき出しのナイトレンが多く、これら場合は基底状態が一重項と推定された。得られた計算結果をもとに考察すると、金属ナイトレンの場合には基底状態が三重項となる場合があり、三重項のポテンシャルエネルギー曲面上ではイミンへの異性化が遅い、またはエネルギーの観点から有利ではない可能性が示唆された。

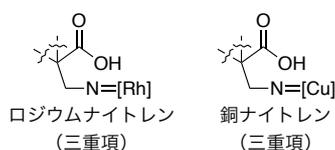


図 1 イソキサゾリジン-5-オン由来の金属アルキルナイトレン

続いてアセトアルデヒド由来のイミンと対応するアルキルナイトレン間のポテンシャルエネルギー曲面を密度汎関数法によりモデル化した。予想通りにむき出しのナイトレンは一重項状態では速やかにイミンへと異性化することが確認できた。そこで銅やコバルト、ニッケルなどの遷移金属と種々の配位子を組み合わせてエネルギープロファイルの変化を精査した。検討により金属錯体 (触媒) の構造に応じて一重項・三重項状態のエネルギー差が大きく異なること、および基底状態の安定構造自体も変化しうるということが明らかとなった。

計算化学実験により得られた結果を踏まえ、遷移金属錯体とイミンを混合し、照射を行うことで三重項イミン錯体を発生させ、対応するナイトレンを生成させる実験系を検討した。その際、計算化学実験でモデルとしたアセトアルデヒド由来のイミンは調製困難であることから、容易に調製可能で安定性に優れたベンゾフェノン由来のイミンを基質として用いた。もし反応が奏功したとしても反応条件下に生じたアルキルナイトレンを直接観測することは困難と想定されたため、エチルベンゼン存在下にて検討を行い、ベンジル位に窒素原子が導入されたアミノ化捕捉体の定量によりナイトレン生成効率を間接的に評価することとした。種々の錯体を用いて徹

底的な検討を重ねたものの所望のナイトレンが生じたと思われる実験結果はほぼ得られなかった。なお別の研究課題を遂行中に、イソキサゾリジン-5-オンをナイトレン前駆体とする場合においても、より安定なケチミンが生成する基質構造においては異性化に起因すると考えられるケトン体が副生成物として相当量得られることが見出されており（図 2）、検討に用いたベンゾフェノン由来のイミンがそもそも基質として適切ではなかった可能性が考えられる。いずれにせよ、一部条件において痕跡量のアミノ化体が同定されたことから、その結果を精査することで次の検討へとつなげていく。

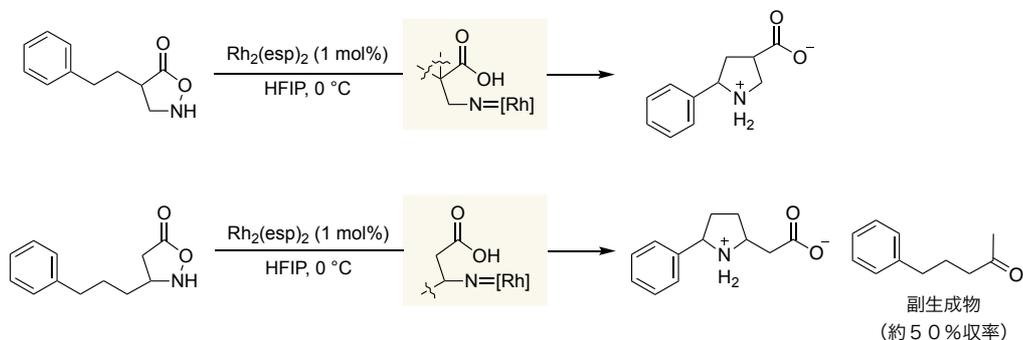


図 2 イソキサゾリジン-5-オンの基質構造とナイトレン安定性

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

微生物化学研究所  
<https://www.bikaken.or.jp/>  
The Shibasaki Lab  
<https://www.bikaken.or.jp/research/group/shibasaki/shibasaki-lab/index.html>

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
---------	---------