

令和 3 年 5 月 21 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：18K14218

研究課題名(和文)窒素-窒素結合の活性化法の開発とその合成化学的応用

研究課題名(英文)Development of the activation methods of the nitrogen-nitrogen bond for the synthetic application

研究代表者

阿野 勇介 (Ano, Yusuke)

大阪大学・工学研究科・助教

研究者番号：20736813

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)：本研究では窒素-窒素単結合を切断する新しい手法の開発とその合成化学的利用を目的として検討した。ヒドラジンに対して適切な官能基を導入して活性化を試みるとともに、切断に有効な金属錯体の選定を行った結果、ヒドラジン誘導体の一つであるN-フタロイルヒソンをパラジウム触媒存在下反応させると、窒素-窒素結合の切断を経てニトリルが得られることを見出した。また、研究の過程でパラジウム触媒が小員環分子の活性化や原子効率に優れた有機ハロゲン化物の合成に利用できることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では窒素-窒素結合の切断を利用した新規合成反応の開発に成功した。さらに、この反応に対して有効なパラジウム触媒は炭素-炭素結合や炭素-水素結合の活性化にも有効であることを見出した。これらの成果は、パラジウム触媒の反応性に関する学理の発展につながるとともに、有機化合物の短行程合成や迅速変換、工程終盤での化学変換への応用が期待できる。研究の過程で見出した新規合成反応は、既存の手法と比較して触媒量の低減や原子効率の向上を達成しており、持続可能な有機合成技術の発展への寄与が見込まれる。

研究成果の概要(英文)：In this research, activation methods for nitrogen-nitrogen bonds and their application for organic synthesis were investigated. As a result, the palladium/N-heterocyclic carbene-catalyzed transformation of hydrazones into nitriles was developed. This transformation involves the cleavage of a nitrogen-nitrogen bond of hydrazones to provide nitrile moiety. In addition, new reactions catalyzed by various palladium complexes have been developed during this research. These results would be helpful for future research regarding direct molecular transformations.

研究分野：有機合成化学

キーワード：パラジウム 不活性結合切断 直截的変換 原子効率

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 窒素原子を含む有機化合物は、タンパク質やDNAのような生体内の生命現象を司る化合物にみられるとともに、医薬品や農薬などの有用な生理活性化合物として広く利用されている。そのために簡便かつ効率的な含窒素有機化合物の合成法の開発は、現在でも有機合成化学における重要な研究課題となっている。最も単純で、地球上に大量に存在する窒素化合物である窒素分子の固定化は、ハーバー・ボッシュ法に代表される窒素の還元法の登場によって飛躍的に発展し、現代社会を支える基盤技術の一翼を担っている。また、単純なアミンを用いた種々のアミノ化反応は複雑な含窒素化合物の精密合成において必要不可欠な手法である。特に、金属錯体を用いた触媒反応が精力的に研究されており、目的に応じた多様なアミノ化反応剤が開発されている。

(2) ヒドラジン ( $N_2H_4$ ) は窒素-窒素 (N-N) 結合を有する化合物である。N-N結合の結合エネルギー (65 kcal/mol) は炭素-炭素 (C-C) 結合の結合エネルギー (81 kcal/mol) に比べて小さいが、N-N結合の切断よりも脱水素を伴って安定な窒素-窒素二重結合 (N=N結合) を有するアゼンとなる反応の方が有利であるために、ヒドラジンは様々な有機および無機化合物に対する高い還元性を示す。また、ヒドラジンのN-N結合の切断を可能にする手法の多くは還元処理に基づくものである。したがって、ヒドラジン誘導体を有機合成に活用する方法論を拡張できれば、これらをアミノ化、あるいは2つの窒素官能基を導入できるジアミノ化に利用することが期待できる。

### 2. 研究の目的

(1) 本研究では、含窒素化合物の効率的な合成法の創出を目的として、ヒドラジン誘導体のN-N結合活性化を利用した新規触媒反応の開発を目指して研究に着手した。具体的には、ヒドラジンを基本骨格とするジアミノ化反応剤の設計と合成、ヒドラジン誘導体のN-N結合活性化を実現する金属触媒の開発、上記の成果を利用して、ジアミン化合物等の含窒素化合物の触媒的合成反応の開発、に関する研究を進めた。

### 3. 研究の方法

(1) 第一に、ヒドラジンを基本骨格とする反応剤の設計と合成を行い、その反応性を精査した。本研究ではヒドラジン由来のN-N結合の不均一開裂、あるいはそれを駆動力とする酸化的付加を想定した分子設計を行った。すなわち、一方の窒素原子に対して求電子性が向上するような官能基の導入を行うとともに、他方の窒素原子が求核剤として作用するような分子設計を行った。また、アゼンの生成を抑制するために少なくとも一方の窒素原子は水素を持たないものとすることで、脱水素によるN=N結合形成の抑止を試みた。

(2) 合成したヒドラジン反応剤の反応性を精査するとともに、これを用いる反応開発を実施した。ヒドラジン反応剤と種々の金属錯体を反応させてN-N結合切断の可否を調査した。その中で結合の切断が確認できた組み合わせに関して、アルケンやアルキン、カルボニル化合物等の不飽和結合を含む有機化合物、あるいは有機ハロゲン化合物等の求電子反応剤や有機ホウ素化合物等の求核反応剤を網羅的に作用させた。

### 4. 研究成果

(1) 様々な置換基を有する多置換ヒドラジンを合成し、金属錯体に対する反応性を調べたところ、非対称なヒドラゾン誘導体に対してニッケル触媒やパラジウム触媒を作用させた場合において、N-N結合の切断と組み換えを経て生成したと考えられる生成物を質量分析により確認した。そこで、種々の置換ヒドラゾンとノルボルネンの反応を、ニッケルまたはパラジウム触媒存在下検討し、ヒドラゾンからアミンが脱離したニトリル生成物が得られることを見出した。特にN-アミノフタルイミドと芳香族アルデヒドから調製したヒドラゾン1に対して、N-ヘテロ環状カルベン (NHC) 配位子を有するパラジウム触媒を作用させると、この変換反応は効率よく進行した (図1)。

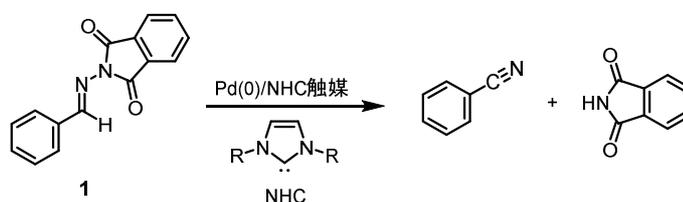


図1 パラジウム触媒を用いたニトリル合成反応

そこで、種々の置換ヒドラゾンとノルボルネンの反応を、ニッケルまたはパラジウム触媒存在下検討し、ヒドラゾンからアミンが脱離したニトリル生成物が得られることを見出した。特にN-アミノフタルイミドと芳香族アルデヒドから調製したヒドラゾン1に対して、N-ヘテロ環状カルベン (NHC) 配位子を有するパラジウム触媒を作用させると、この変換反応は効率よく進行した (図1)。一方、ノルボルネン共存下ではそれに対する窒素官能基の導入は進行せず、反応終了後にノルボルネンの残存を確認した。ノルボルネン以外のアルケンやアルキンを用いた場合もこれらの不飽和化合物への窒素官能基の導入は進行せず、ニトリル生成物が得られた。本反応のようなヒドラゾンのN-N結合切断は、通常ヨウ化サマリウムのような還元剤を用いて実施される[1]が、パラジウム触媒の作用によってN-N結合切断が進行する例は報

告されていなかった。そこで、パラジウム / NHC 触媒の新しい反応性を明らかにできることを期待し、本反応をさらに精査した。その結果、本反応は高い官能基許容性を示す一方、芳香族アルデヒド由来のヒドラゾンのみ変換可能であり、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドや脂肪族アルデヒド由来のヒドラゾンでは目的のニトリル生成物はほとんど得られなかった。

(2) フタルイミド構造を有するヒドラゾンの反応性に関する調査の過程で、シクロブタノン骨格のカルボニル炭素 - 炭素結合の切断がパラジウム / NHC 触媒により進行することを見出した。すなわち、N-アミノフタロイル基を有するシクロブタノンヒドラゾン **2** とパラジウム / NHC 触媒の反応は、四員環の開環と  $\beta$ -水素脱離が進行してアルキニルニトリルを与えた (図 2)。

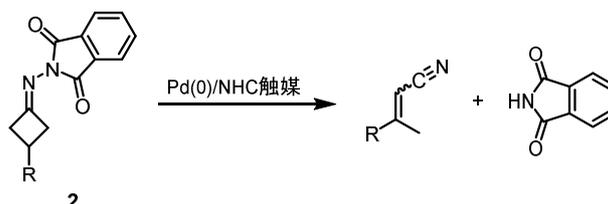


図2 パラジウム触媒を用いたシクロブタノンヒドラゾンの変換反応

生成物は *E/Z* 混合物として得られるが、それぞれの立体異性体はシリカゲルカラムクロマトグラフィーまたは HPLC により単離精製可能であった。本反応で副生するフタルイミドが生成物に取り込まれることを期待し、種々の塩基や酸化剤を添加する検討を行ったが、フタルイミド構造を含む生成物を得ることはできなかった。続いて、 $\beta$ -水素脱離が進行しないように置換基を導入した基質を用いることで、フタルイミドが導入できることを期待し検討した。また、種々の求核剤を共存させてニトリル形成と官能基導入を同時に行うことも試みた。しかし、いずれの検討においても有効な反応条件の発見には至っておらず、継続して研究を実施する。

(3) 単純なシクロブタノン環の C - C 結合切断にはロジウム触媒が有効であることが報告されている [2] が、パラジウム触媒を用いる報告例は僅少であった [3]。そこで本反応で有効なパラジウム / NHC 触媒を単純なシクロブタノン **3** に対して作用させ、C - C 結合切断に対する活性を評価した。その結果、2つの窒素上にアリール基を有する NHC 配位子として用いた場合に効率よく C - C 結合の切断が進行するとともに、アリール基のオルト位 C - H 結合の切断も進行し、1-インダノンが得られることを見出した (図 3)。なお、反応機構に関する実験から、この反応では先に C - C 結合の切断が起こり、続いて C - H 結合の切断が起こることが示唆されている。

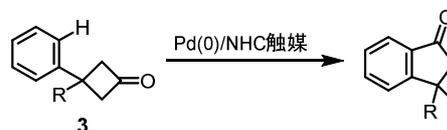


図3 パラジウム触媒を用いたシクロブタノンの変換反応

(4) 本研究で合成したヒドラゾン誘導体とカルボニル化合物の反応に関する研究の過程で、芳香族フェニルエステルのビストリフルオロメチル化が、室温下触媒量 (1 mol%) のフッ化セシウムを用いるのみで進行することを見出した (図 4) [4]。本反応で得られるヘキサフルオロイソプロパノール類は高い酸性度を示し、水素結合供与体や医薬品合成において利用されている。本研究の成果は、ヘキサフルオロイソプロパノール類の簡便な合成法としての利用が期待できる。



図4 芳香族フェニルエステルを用いた2-アリールヘキサフルオロイソプロパノールの合成

(5) パラジウム触媒を用いる N-フタロイルヒドラゾンとアルケン、アルキンとの反応を検討している過程で、臭化アルキニルを用いた末端アルケンの触媒的 1,1-アルキニル臭素化反応を見出した (図 5)。

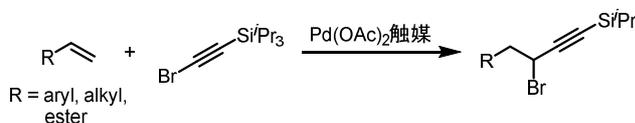


図5 パラジウム触媒存在下臭化アルキニルを用いた末端アルケンの 1,1-アルキニル臭素化反応

有機ハロゲン化物のアルケンへの付加反応は既に報告されている [5] が、その位置選択性は 1,2-付加に限られており、1,1-付加は達成されていなかった。そこで本反応について精査したところ、酢酸パラジウムを触媒とし、空気下加熱撹拌するのみで芳香族アルケンやアクリル酸エステル、脂肪族アルケンの 1,1-アルキニル臭素化が進行することを見出した。反応機構に関する研究から、 $\beta$ -水素脱離 / 再挿入を経るパラジウムの転位が含まれていることが示唆された。また、理論化学計算により 1,1-付加生成物を与える反応経路が 1,2-付加生成物を与える経路に比べて速度論的に有利であること、熱力学的に有利な  $\beta$ -アリールパラジウム中間体から C - Br 結合の還元的脱離が進行することを明らかにした。

<引用文献>

- [1] 例えば、Ding, H.; Friestad, G. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 637-640.
- [2] 総説：Murakami, M.; Ishida, N. *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 264-299.
- [3] (a) Cao, J.; Chen, L.; Sun, F.-N.; Sun, Y.-L.; Jiang, K.-Z.; Yang, K.-F.; Xu, Z.; Xu, L.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 897-901. (b) Sun, Y.-L.; Wang, X.-B.; Sun, F.-N.; Chen, Q.-Q.; Cao, J.; Xu, Z.; Xu, L.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6747-6751.
- [4] Takahashi, K.; Ano, Y.; Chatani, N. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 11661-11664.
- [5] 総説：Jones, D. J.; Lautens, M.; McGlacken, G. P. *Nat. Catal.* **2020**, *2*, 843-851.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kenjiro, Takahashi, Yusuke Ano, Naoto Chatani	4. 巻 56
2. 論文標題 Fluoride anion-initiated bis-trifluoromethylation of phenyl aromatic carboxylates with (trifluoromethyl)trimethylsilane	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 11661 ~ 11664
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D0CC04826G	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 高橋 大地・阿野 勇介・茶谷 直人
2. 発表標題 Pd触媒による3-アリアルシクロブタノンの炭素 - 炭素結合切断を経る異性化反応
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿野 勇介・河合 夏生・茶谷 直人
2. 発表標題 パラジウム触媒によるプロモアルキンをを用いたアルケンの1,1-プロモアルキニル化
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 阿野 勇介・東野 雅也・茶谷 直人
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた、シクロブタノンヒドラゾンの窒素 - 窒素結合と炭素 - 炭素結合の切断をともなうニトリル合成
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019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
---------	---------