

令和 6 年 6 月 5 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05058

研究課題名(和文) 高活性イリジウム触媒を用いる 共役エナミン・含窒素複素環の効率合成と光・電子機能

研究課題名(英文) Synthesis of π -conjugated enamines and nitrogen heterocycles by highly efficient iridium catalysts and their applications to functional materials

研究代表者

永島 英夫 (Nagashima, Hideo)

九州大学・グリーンテクノロジー研究教育センター・特任教授

研究者番号：50159076

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：極めて高活性、かつ、高選択性を有する均一系触媒反応であるイリジウム触媒とヒドロシランを用いるアミドからエナミンの変換反応の展開として、有機EL素子材料への応用、複素環化合物であるインドール、ピロール合成法と新規高活性触媒の開発をおこなった。また、計算科学を用いて触媒反応機構の解明を実施し、従来の触媒サイクルとは異なる新しい機構(ジシラメタラサイクル機構)を提唱するとともに、従来未解決であった実験事実と矛盾しないコバルト触媒を用いるヒドロシリル化機構の解明に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ファインケミカル合成の鍵技術である均一系触媒においては、高い触媒活性と高い反応選択性を持つ反応の開発は、「元素減量」戦略としてSDGsの達成に貢献する。本研究では、イリジウム触媒を用いるアミドのヒドロシラン還元によるエナミン合成の展開として、複素環化合物の新規合成法の開発、新しい触媒の開発に成果を上げるとともに、計算科学を用いてヒドロシリル化の反応機構解明研究を通じて学術的な貢献をおこなった。また、社会的には、得られたエナミンを有機EL素子に応用する産学共同研究において成果を得た。

研究成果の概要(英文)：Synthesis of enamines from amides using iridium catalysts and certain hydrosilanes, which have two closely located Si-H groups, is a useful reaction with extremely high activity and selectivity in homogeneous catalysis. In this project, we carried out applications of enamines obtained by the catalytic reaction to organic EL devices, development of new synthetic methods for indoles and pyrroles, and exploration of new catalysts for the hydrosilane reduction of carbonyl compounds with high catalytic activity and unique selectivity. DFT calculations were performed in order to propose reaction mechanisms that would explain the experimental results without contradiction. A new catalytic cycle called “disilametallacyclic mechanism” is established for the unique reactivity of the hydrosilanes having two closely located Si-H groups. A reasonable catalytic cycle for cobalt-catalyzed hydrosilylation of alkenes is also investigated.

研究分野：有機金属化学

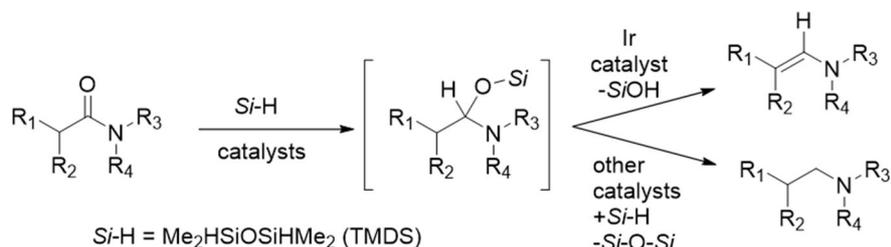
キーワード：9族遷移金属触媒 ヒドロシリル化反応 還元反応 エナミン DFT計算 反応機構 触媒サイクル

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 資源・環境・エネルギー問題を解決する科学技術は、持続可能な社会を地球規模で確立するSDGsの重要な要素である。均一系触媒は溶液中で金属錯体触媒が作用する化学変換反応を、低い活性化エネルギーで達成する技術であり、ファインケミカルの世界で実験室的にも工業的にも重要な位置を占めている。触媒は、原理的には触媒サイクルの中で、原料が生成物に転換されると同時に再生されるが、実際には触媒の失活がおこるために、学術的に研究されている多くの均一系触媒反応では、反応基質に対して高い触媒濃度の金属錯体を使用されている。均一系触媒に使われる金属は貴金属であり、資源量が少ない上に生産地が限定され、高価である。また、溶液中で反応をおこなうため、生成物からの触媒除去にコストがかかり、回収再利用も難しい。

(2) 有機合成化学において、還元反応は重要な位置を占める。実験操作上、還元剤として安定で使いやすいヒドロシランの利用が望まれるが、ヒドロシランを活性化するには高活性な均一系金属触媒の開発が必須である。筆者は、ヒドريد還元が難しいとされるアミドのアミンへの還元反応が鉄、ルテニウム、白金触媒のヒドロシラン還元で容易に達成される成果を得ているが、その拡張研究における画期的な発見は、イリジウム錯体を触媒に、還元剤として1,1,3,3-テトラメチルジシロキサン(TMDS)を用いると、極めて高い触媒活性で、アミドがアミンではなく、選択的にエナミンに変換されること、ならびに、他の還元されやすい官能基の共存下でも選択的にアミドが反応することである。貴金属であるイリジウム触媒の高活性化は、元素減量の典型的な例であり、触媒分離プロセスの不要化もしくは簡略化を実現した^[1]。



(3) この発見は機能性材料への応用を促した。すなわち、アミドカルボニル基が窒素上のアリール基で非局在化しているアミドから得られる共役系エナミンは、ドナーとしての優れた機能があり、ホール輸送剤としての応用が可能である。また、この反応の高い官能基選択性を利用して、ドナー・アクセプター化合物への展開を行うことにより、新しい蛍光分子の創出に成功している。

(4) 本研究開始当初の研究における具体的課題の1つは、「どのような分子を設計すれば、電子・光機能を持つ共役系エナミンのさらなる拡張が可能か? (課題1)」であり、また、もう1つは、「なぜ、このイリジウム触媒反応が高選択的、高活性なのか? (課題2)」であった。とくに後者は、触媒反応機構の解明は触媒改良に直結するという利点だけでなく、金属触媒を用いるヒドロシリル化反応は、金属、配位子、ヒドロシランの種類により多様性があり、ヒドロシリル化全体を俯瞰的に見た上で、個別の触媒反応を検討する必要がある興味ある研究課題であった。

2. 研究の目的

(1) 課題1については、分子設計、合成、機能検証の三段階の研究手法で、以下の2点を研究目的とした。まず、新規共役エナミンの設計ならびに合成と機能開発、複素環合成への展開をおこなった。次に効率的かつ選択性のある触媒の開発を目指して、従来検討してきたホスフィン系以外のイリジウム錯体の触媒としての検討を実施した。

(2) 課題2については、俯瞰的に見たヒドロシリル化機構の検討が必要であることから、従来提唱されていたChalk-Harrod機構、modified Chalk-Harrod機構を軸に、基質の違い、金属、とくに9族のコバルト、ロジウム、イリジウムの比較、配位子としての、カルボニル、イソシアニド、ホスフィンの比較を検討することとした。とくに本研究と密接に関連する課題として、TMDSの特異的な反応性が発現することから、TMDSに代表される近接した2つのSi-H基を持つヒドロシランがトリアルキルシランとは異なる反応性を持つ理由を追求した。

3. 研究の方法

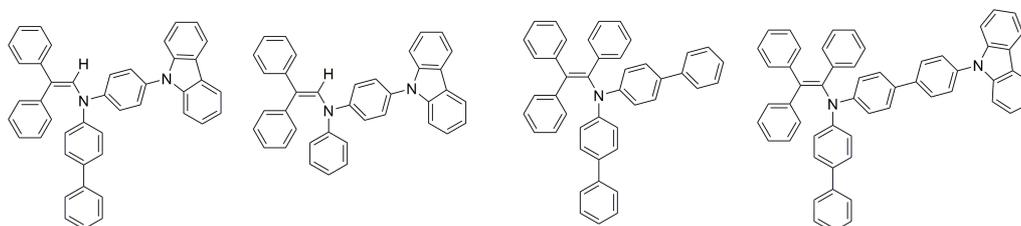
研究手法は合成化学、機能検証、計算科学の3つの手法を組み合わせ実施した。合成化学手法は、真空ラインおよびシュレンク技術とグローブボックスを組み合わせた錯体触媒合成と、通常の有機合成化学の手法を用いておこなった。化合物の機能は、新規に合成した共役エナミンのドナー性を有機EL素子に応用する目的で、東ソー株式会社小野洋平博士、松本直樹博士との

産学共同研究を行い、素子機能の検証を東ソーの研究所で行った。計算科学、とくに反応経路解析、はDFT計算を用いた。筆者は過去にDFT計算を共同研究の形で実施していたが、今回、全ての計算を自分でおこなうこととし、九州大学先端物質化学研究所の塩田淑仁博士と吉澤一成博士の指導を得て、自前での計算手法の確立を実施した後、実際の計算に用いた。

4. 研究成果

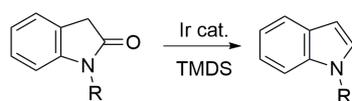
(1) 課題1：新規 共役エナミンの合成と機能、および、複素環合成への展開

共役エナミン設計と合成・機能：共役エナミンのドナー性については、ホール輸送剤への応用の可能性が過去に報告されているほか、筆者らにより、イリジウム触媒を用いるヒドロシラン還元の官能基耐性を利用して、電子求引性基を持つ共役エナミンを合成し、その光機能からドナー性を検証した研究をおこなっている^[1c]。東ソー研究陣との共同研究では、東ソー、九大双方で計算科学でHOMOとLUMOのエネルギーレベルを系統的に検討し、以下のようなエナミンをターゲットとして新規有機EL素子への応用を目指した。これらの新規化合物は九大で合成したものの一部であるが、左の2つはアルドエナミンであり、イリジウム触媒を用いるヒドロシラン還元で合成した。一方、右の2つはケトエナミンであり、イリジウム触媒を用いるヒドロシラン還元では合成できない。これらの新規合成法を検討し、最終的にパラジウム触媒を用いるビニルハライドとジアリールアミンのクロスカップリング(東ソーアミネーション)で合成することに成功した。有機EL素子としての機能は東ソーで素子を作成して検討し、共役エナミンが有機EL素子材料として良好であるという結果を得た。本研究成果は、本研究開始前に出願し^[2]、優先権主張出願の期間に本研究で内容の詰めをおこない、現在審査中である。

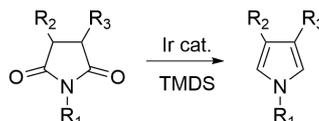


複素環合成への応用：エナミン構造を含む複素環にインドールとピロールがある。インドールはイリジウム触媒を用いるヒドロシラン還元を用いると、対応するインドリノンから容易に合成できる。筆者の他の触媒を用いるヒドロシラン還元では、インドリノンはインドリンとインドールの混合物を与えるが、イリジウム触媒とTMDSの組み合わせはインドールをほぼ100%の選択的に与える特徴を持つ。一方、ピロールの合成は α,β -または β,γ -不飽和 γ -ラクタムのイリジウム触媒を用いるヒドロシラン還元で合成しうるが、原料の合成にステップを要する。種々検討の結果、ピロールは容易に得られる5員環のイミドを原料とし、イリジウム触媒存在下でTMDSと反応させることにより、容易に合成できることを明らかにした。置換基 $R_1 \sim R_3$ を変えた基質での反応は、いずれも、室温で進行し、触媒効率は 10^3 以上と高い。

Indole synthesis



Pyrrole synthesis

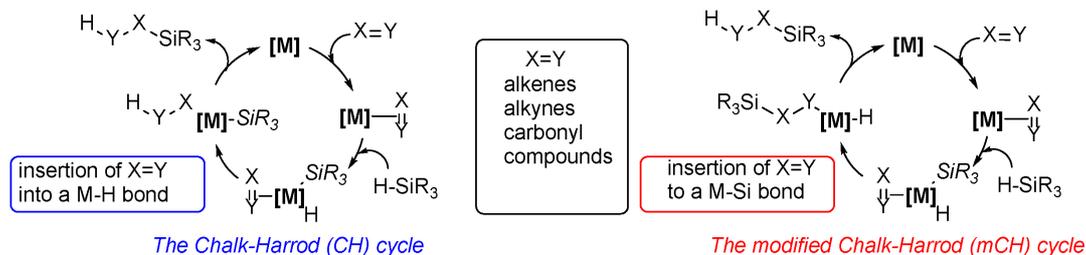


触媒検討：TMDSを用いるアミドからエナミンへの変換反応に適した触媒として、筆者はこれまでに $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ のほか、 $\text{IrCl}(\text{PPh}_3)_3$ や $\text{IrH}_5(\text{PPh}_3)_2$ のようなイリジウムホスフィン錯体が、高い触媒活性、かつ、ケトンやエステルが共存しても反応せず、アミドのみが反応してエナミンを与えることを見出している^[1c]。活性と選択性に注目した触媒検討を実施したところ、新たにホスフィンを含まないイリジウム錯体、 $[(\text{COD})\text{IrX}]_2$ (COD = 1,5-cyclooctadiene, X = Cl, OMe)、が興味深い触媒としての性質を示すことを見出した。不活性ガス雰囲気下、TMDSの存在下で、 $[(\text{COD})\text{IrX}]_2$ はアミドのヒドロシラン還元には良好な活性を示すが、生成物はアミンとエナミンの混合物となった。一方、 $[(\text{COD})\text{IrX}]_2$ は、ケトン、エステルの還元反応に有効であり、対応するシリルエーテルを与えるが、この触媒活性は空気存在下で飛躍的に増大した。 $[(\text{COD})\text{IrX}]_2$ にホスフィンを加えた触媒系を用いると、イリジウムホスフィン錯体を触媒として用いた場合と同じ活性種が生成し、ケトン、エステルが反応せず、アミドのみが反応することから、この結果は、 $[(\text{COD})\text{IrX}]_2$ を触媒とすることにより、TMDSとケトンやエステルからシリルエーテルを得たい場合は空气中で反応をおこなう一方、アミドからエナミンを得たい場合はホスフィンを添加し、不活性ガス雰囲気下で反応をおこなえばよい、という新しい知見を与えた。

(2) 課題2：俯瞰的に見たヒドロシリル化機構の検討

Chalk-Harrod機構とmodified Chalk-Harrod機構：ヒドロシリル化反応は、基質としてアルケンやアルキンを用いるとヒドロシランのSi-H結合間にこれらの基質が挿入してアルキルまたはアルケニルシランを与える。一方、基質として炭素-酸素二重結合を持つケトンやアルデヒド、エステルを用いると、これらの基質の還元反応を起こす。本研究で対象とするアミドのエナ

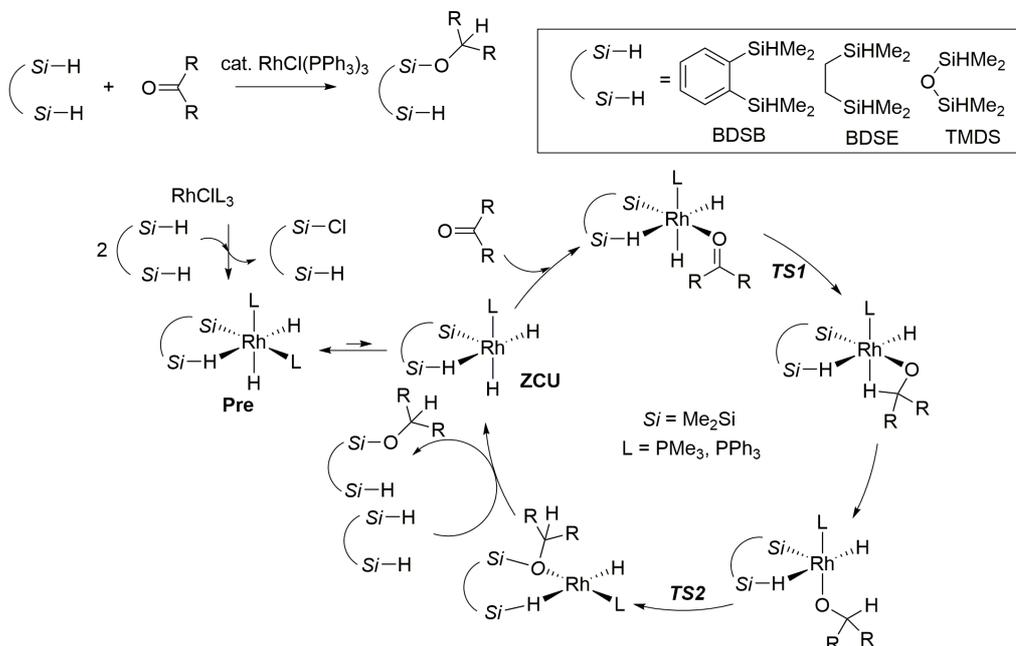
ミンへの変換反応は、アミドのC=O結合がTMDSのSi-H結合間に挿入してシリルヘミアミンが生成したのち、シロキサンが脱離してエナミンが生じるため、ヒドロシリル化が鍵反応である。従って、反応機構を理解するには、触媒によりSi-H結合が活性化されたのち、不飽和基質の挿入反応が起こる反応経路を解明することであり、これまでの研究で、Chalk-Harrod機構(下図左)とmodified Chalk-Harrod機構(下図右)が提唱されている。これらについては、榊ならびに長谷川らにより、白金ホスフィン種とロジウムホスフィン種を活性種とし、基質としてエチレンまたはアセトンを用いた計算科学を用いた検証がおこなわれている^[3]。



従来の研究と比較して、イリジウム触媒を用いるアミドのヒドロシラン還元は、高い触媒活性、TMDSの特異的に優れた還元効果、アミドがケトンやエステルより反応性が高い、アミンではなくエナミンを生成する、というユニークな性質を持つが、計算科学でこれらの特徴を一挙に解明するには現象が複雑すぎることから、問題の絞り込みと適切なモデル設定が必要である。本研究では、まず、イリジウムと同族のロジウムを用いると、計算科学による機構研究の蓄積があることに着目し、TMDSの特異的な高い反応性を、2つのSi-H基が近接した場合に起こる加速効果であると仮定して、DFT計算による機構解明をおこなった。

2つの近接したSi-H基によるヒドロシリル化の加速効果の解明：イリジウム触媒を用いるTMDSによるアミドのヒドロシラン還元モデルとして、 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ を用いるアセトンのヒドロシリル化を選択した理由は、当該反応が、榊および長谷川により、計算科学による検討がおこなわれており、比較検討の基盤があること^[3]、および、筆者により触媒反応の詳細な検討^[1a]と、錯体化学による中間体の捕捉と構造解析結果^[1b]が得られていることである。一方、実験事実として、実際に計算に用いた $\text{Me}_2\text{HSi}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SiHMe}_2)$ (BDSE)と $1,2-(\text{Me}_2\text{SiH})_2\text{C}_6\text{H}_4$ (BDSB)とTMDSが類似の反応性を持つこと、および、 $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ はアセトンとBDSEやBDSBの反応と触媒となるが、同条件下でアミドもエナミンに変換されることが報告されていることは、このモデルの妥当性を示している。

計算結果を下図にまとめる。 RhClL_3 (L = PMe_3 , PPh_3)はBDSEやBDSBと反応して、まず、Rh上のCl基がヒドリドに変換されたのち、1つのSi-H基がRhに酸化付加し、もう1つの分子内に存在するSi-H基がキレート状にRhに配位したジシラメタラサイクル型の触媒前駆体Preが生じる。PreからLが脱離し、触媒中間体ZCUが発生する。ZCUにアセトンが配位したのち、Rh-H間にアセトンのC=O結合が挿入し、ロジウムイソプロポキシ種が生成する。この中間体から、Rhに結合しているイソプロポキシ基とジメチルシリル基が還元的脱離し、触媒が生成するとともに触媒活性種ZCUが再生する。この機構は、2つのSi-H基が近接しているBDSE、BDSB、またはTMDSでなければ成立しない触媒サイクル(ジシラメタラサイクル機構)であり、その反応障壁は、10~15 kcal/molである。先に述べたChalk-Harrod、modified Chalk-Harrod機構では近

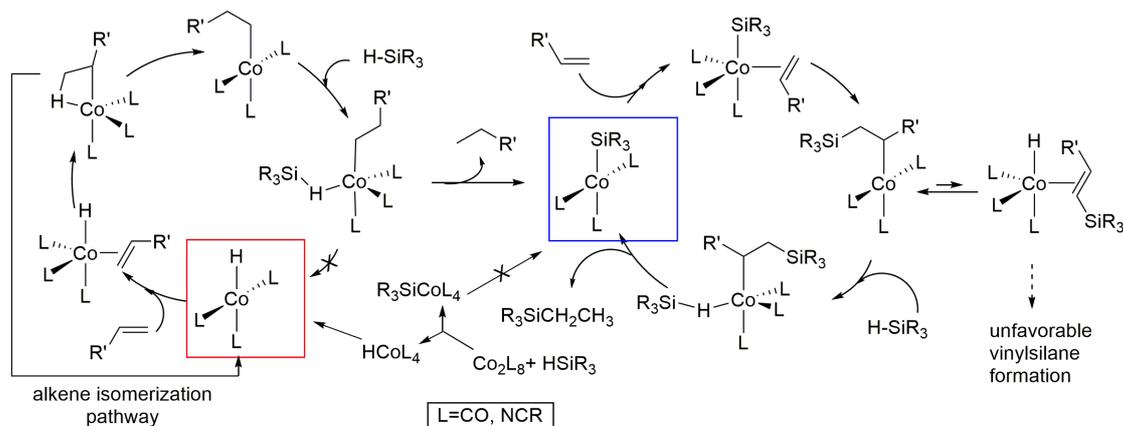


接していない Si-H 基を用いていない場合の反応障壁が 20 kcal/mol 以上である^[3c]。すなわち、今回提案するジシラメタラサイクル機構が BDSE、BDSB、TMDS の高い反応性を産む原因であると考えると矛盾がない。

イリジウム触媒への展開： に示したロジウム触媒によるジシラメタラサイクル機構の DFT 計算による検討の途上で、触媒前駆体 ZCU の Rh-Si 間にアセトンが挿入する経路、ZCU の構造異性体を経由する経路等、様々な別経路の計算もおこなうことでイリジウム触媒と TMDS を用いるアミドの選択的還元反応機構解明の基盤を構築した。実際のイリジウム錯体を用いた計算を実施し、現在、ZCU の構造異性体を経由する経路等で可能な機構を見出しているが、多くの可能な中間体構造の検証と詳細な実験事実との比較が必要であることから、本研究期間内では合理的な触媒サイクルの提唱までは到達せず、可能性を議論する段階にある。

コバルト触媒を用いるエチレンのヒドロシリル化機構の解明： および に記載した本研究の計算の特徴は、筆者らにより蓄積した触媒反応と中間体の錯体化学的解析の結果を矛盾なく説明する計算結果を追求することである。この特徴の延長にある研究テーマとして、最も古く報告されたヒドロシリル化反応の 1 つであり、Chalk-Harrod 機構の語源となる研究ながら、反応機構と実験事実とに矛盾があるとされているコバルトカルボニルおよびコバルトイソシアニド触媒を用いるアルケンのヒドロシリル化反応^[4]に注目した。コバルトはロジウム、イリジウムと同じ族にある元素であり、また、カルボニル配位子、イソシアニド配位子、ホスフィン配位子の比較、アルケンとケトンの比較は有機金属化学における基礎的な知見の収集に重要である。

以下に計算結果をまとめる。反応は modified Chalk-Harrod 機構に類似した右側のサイクルで進行する。modified Chalk-Harrod 機構を採用した場合に存在する実験結果との矛盾は、まず、反応はアルケンの異性化を副反応として伴うが、modified Chalk-Harrod 機構では説明できない。逆に、modified Chalk-Harrod 機構で説明されるビニルシランの副生が実験的に確認できない。modified Chalk-Harrod 機構の提唱は光照射下の実験を根拠にしているが、実際の触媒反応に光照射は必要ない、という 3 点である。これらの矛盾点は、コバルト触媒前駆体から熱的に発生する活性種は HCoL_4 種であり、エチレンと Chalk-Harrod 機構で反応してアルケンの異性化を起こしたのち、アルカンを発生して触媒中間体 R_3SiCoL_3 を発生する。 R_3SiCoL_3 により modified Chalk-Harrod 機構が開始され、触媒的ヒドロシリル化反応が進行する。ビニルシラン生成経路は存在するが、熱力学的に不利であるため、実験的に観察されない、という計算結果で説明できる。



文献

- [1] a) H. Nagashima, *Synlett*, **2015**, 26, 866-890, b) Y. Sunada, H. Nagashima, *Dalton Trans.* **2017**, 46, 7644-7655. c) A. Tahara, H. Nagashima, *Tetrahedron Letters*, **2020**, 61, 151423.
- [2] 小野洋平、松本直樹、野村真太郎、永島英夫、真川敦嗣、特開 2022-29765.
- [3] (a) Sakaki, S.; Mizoe, N.; Sugimoto, M. *Organometallics* **1998**, 17, 2510-2523. (b) Sakaki, S.; Sumimoto, M.; Fukuhara, M.; Sugimoto, M.; Fujimoto, H.; Matsuzaki, S. *Organometallics* **2002**, 21, 3788-3802. (c) Zhao, L.; Nakatani, N.; Sunada, Y.; Nagashima, H.; Hasegawa, J. Y. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 8552-8561.
- [4] (a) Chalk, A. J.; Harrod, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1640-1647. (b) Noda, D.; Tahara, A.; Sunada, Y.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 2480-3. (c) Sanagawa, A.; Nagashima, H. *Organometallics* **2018**, 37, 2859-2871.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2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 永島英夫	4. 巻 2022
2. 論文標題 「 $1 + 1 > 2$ 」～有機金属触媒反応における複数の元素の相乗効果～	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organometallic News	6. 最初と最後の頁 2-7.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	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 Nagashima Hideo, Shiota Yoshihito, Yoshizawa Kazunari	4. 巻 42
2. 論文標題 Mechanisms of Co^{2+} -Catalyzed Hydrosilylation of Alkenes: A Theoretical Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organometallics	6. 最初と最後の頁 2963 ~ 2972
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.organomet.3c00279	査読の有無 無
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9件（うち招待講演 3件/うち国際学会 4件）

1. 発表者名 永島英夫、塩田淑仁、吉澤一成
2. 発表標題 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 触媒を用いるアルケンのヒドロシリル化機構の理論的研究
3. 学会等名 第68回有機金属討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永島英夫、真川敦嗣、立川晴紀、田原淳士
2. 発表標題 イリジウム触媒を用いる三級アミドのシラン還元とドナー性 共役エナミンの合成
3. 学会等名 第26回ケイ素化学協会シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideo Nagashima
2. 発表標題 Gleaning of Our Catalytic Hydrosilylation Chemistry
3. 学会等名 19th Korea-Japan Joint Symposium in Inorganic Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 永島英夫
2. 発表標題 「1 + 1 > 2」
3. 学会等名 近畿化学協会有機金属部会2021年度第2回例会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hideo Nagashima, Yoshihito Shiota, Kazunari Yoshizawa
2. 発表標題 Hydrosilylation of Vinyl and Allyl sulfides Catalyzed by Co ₂ (CNR) ₈ : Unique Selectivity and Reaction Mechanisms
3. 学会等名 69th Symposium on Organometallic Chemistry, Japan (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永島英夫、塩田淑仁、吉澤一成
2. 発表標題 コバルト触媒を用いるアルケンのヒドロシリル化の理論的研究：イソシアニド配位子の効果
3. 学会等名 第27回ケイ素化学協会シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 永島英夫
2. 発表標題 触媒的ヒドロシリル化の反応機構：実験事実の謎を解く
3. 学会等名 京都大学化学研究所・附属元素科学研究センター・有機分子変換化学セミナー（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Hideo Nagashima, Yoshihito Shiota, Kazunari Yoshizawa
2. 発表標題 Mechanisms of hydrosilylation of carbonyl compounds catalyzed by rhodium-phosphine complexes: The rate enhancement by proximate two Si-H groups
3. 学会等名 日本化学会第104年会（国際学会）
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Hideo Nagashima
2. 発表標題 The dual Si-H effect in the iridium and rhodium-catalyzed hydrosilane reduction of carbonyl compounds
3. 学会等名 International Symposium of Organosilicon Chemistry（国際学会）
4. 発表年 2024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
---------	---------