

有機分子の触媒的脱水素化を基軸とする効率的有機合成 ならびに水素貯蔵・水素製造

藤 田 健 —*¹

Development of Efficient Methods for Organic Synthesis, Hydrogen Storage, and Hydrogen Production Based on Catalytic Dehydrogenation of Organic Molecules

Ken-ichi FUJITA

One of the greatest challenges in modern chemistry is to perform efficient transformations of organic molecules under environmentally friendly conditions with the aid of catalyst. In the past few decades, high performance catalysts have been designed for a variety of organic transformations. By using an appropriate catalyst, a number of reactions that would not usually proceed have been accomplished and ingenious reaction selectivities have been attained. These developments stimulated remarkable progress in the field of catalytic organic chemistry. Under these situations, we focused attention on metal-catalyzed dehydrogenative transformations of organic molecules based on the cooperative catalysis by iridium and a functional ligand.

In this paper, our recent investigations on (1) dehydrogenative oxidation of alcohols into carbonyl compounds, (2) hydrogen storage systems based on the reversible interconversion between saturated N-heterocycles and unsaturated aromatic N-heterocycles by catalytic dehydrogenation and hydrogenation, and (3) efficient hydrogen production from methanol-water solution under very mild conditions, have been summarized.

1. はじめに

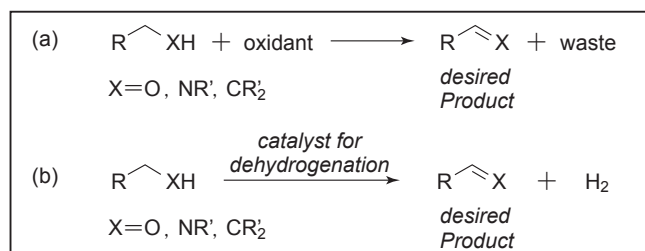
持続可能な社会の構築を目指すために、有機合成化学に関わる研究者が果たすべき役割は多岐にわたる。例えば、貴重な有機資源を最大限活用する環境調和型物質合成法の開発、エネルギー問題の解決に資する基礎的な分子変換法の開拓、そして高難度有機化学反応を実現するための新規触媒の創製等が希求されている。特に、従来の化学合成手法を見直し、環境に配慮した新しい触媒的物質変換法の開発が必要とされており、グリーンケミストリーの観点から、原子効率の高い、触媒を活用した直截的な分子変換に基づいた合成反応の開拓が強く求められている。この背景の下、有機分子の脱水素的変換を基軸とする有機合成反応が注目されている。すなわち、有機分子の酸化反応は従

来、Scheme 1 - (a)に示すように化学量論量の酸化剤を用いて行われ、目的生成物に加えて酸化剤由来する廃棄物を生み出すものであった。これに対し、Scheme 1 - (b)の脱水素的変換では、触媒の活用によって酸化剤を用いることなく酸化反応を達成して目的生成物を与えるだけでなく、エネルギー源として利用価値の高い水素を共生成物として生み出すという利点を有する。

このような脱水素的変換反応については、アルコール、アミン、アルカン等の有機化合物を原料として、様々な遷移金属錯体触媒を用いた触媒系によるアルデヒド・ケトン、イミン、アルケン等への変換反応が検討されているが、高収率かつ高選択的に目的生成物を与える反応は未だ少ない。

一方、我々は従来から、イリジウム錯体触媒を用いた水素移動反応、ならびにこれを基軸とする有機合成

*¹ 京都大学大学院人間・環境学研究科



Scheme 1 (a) Oxidation of Organic Molecules Using a Stoichiometric Oxidant
 (b) Oxidative Transformation of Organic Molecules Using a Catalyst for Dehydrogenation

反応に関する研究を展開しており、イリジウム中心上で起こる有機分子の活性化を鍵過程とする様々な環境調和型有機合成触媒系を開発してきた^{1,2)}。

これらの成果を基盤として我々は、有機分子の脱水素の変換反応に適した新しい錯体触媒を合成するにはどのような分子設計が必要かを考え、以下の作業仮説を立てた (**Scheme 2**)。すなわち、アルコールやアミン分子の触媒的な活性化を考えた場合、プロトン受容性とプロトン供与性の両方の性質を併せ持つ機能性窒素系配位子を用いれば、金属中心との協働的な作用によって脱水素の変換が速やかに進行すると考えた。具体的には、 α -ピリドン構造と α -ヒドロキシピリジン構造の間で可逆的相互変換できる機能性配位子を導入したイリジウム錯体を用いることによって、i) イリジウム中心がヒドリド受容体、機能性配位子がプロトン受容体として作用する基質の活性化 (step A)、ii) 機能性配位子がプロトン供与体となり、イリジウムヒドリド種をプロトンリシスすることによる脱水素化 (step B)、という2つの素過程が迅速に進行するであろうと発想し、これを錯体触媒設計における指針とした。

以下には、我々が前述の着想と機能性配位子を有する錯体触媒の設計指針に基づき研究を進めた結果の詳

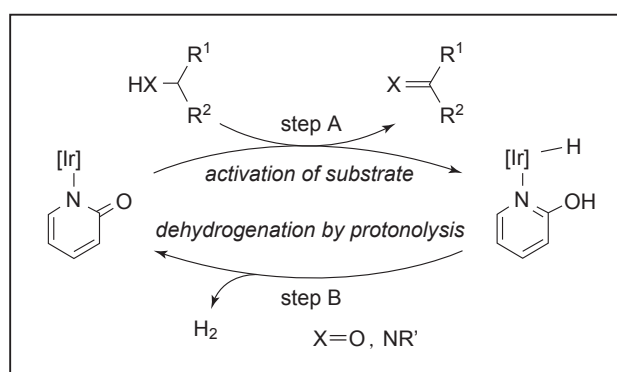
細を記載する。

2. アルコールの脱水素的酸化触媒系の開発

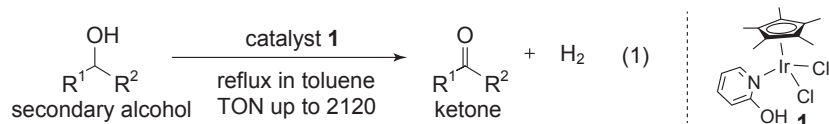
アルコールの酸化によってアルデヒドやケトン等のカルボニル化合物へ変換する反応は、有機化学における最も重要な反応のひとつであるが、従来は化学量論量の酸化剤を用いるのが通例であった。これに対し、酸化剤を用いることなく脱水素化をともなって同様の変換を達成する触媒反応が注目を集めている。アルコールの触媒的な脱水素化反応は、合成化学的に有用なカルボニル化合物の高原子効率的合成法としての意義を持つだけでなく、クリーンエネルギーとして期待される水素の製造の観点からも、発展が期待されている。

我々は、金属中心と協働作用する機能性配位子を導入したイリジウム錯体触媒を創製し、アルコールの脱水素的酸化反応に用いる研究に着手した。最初に、機能性配位子として2-ヒドロキシピリジンを導入した錯体触媒1を合成し、これを用いて、第二級アルコールのトルエン還流条件下での脱水素的酸化によってケトンへ変換する触媒系の開発に成功した (式1)³⁾。

触媒1は、第二級アルコールの脱水素化には高活性



Scheme 2 Cooperative Catalysis by Iridium and Functional Ligand



を示したが、第一級アルコールの脱水素化によってアルデヒドを合成するための触媒としては不適であった。このため我々は、錯体触媒を再設計し、機能性配位子と金属中心とを炭素と窒素による五員環キレート様式で強固に結合させた触媒を開発できれば安定性が増大し、第一級アルコールの脱水素化が達成されると予想した。そこで、機能性配位子として6-フェニル-2-ヒドロキシピリジンを用い、C,N-キレート構造を有するイリジウム錯体触媒2を合成するとともに、第一級アルコールの脱水素的酸化反応について検討した。その結果、触媒2と塩基(NaOMe)の存在下、トルエン還流条件での反応により、第一級アルコールの脱水素的酸化が良好に進行し、アルデヒドを得ることに成功した(式2)⁴⁾。触媒2は、広範な第一級アルコールを脱水素的酸化できるだけでなく、第二級アルコールの脱水素的酸化では塩基を用いることなく触媒1を上回る活性を示した。

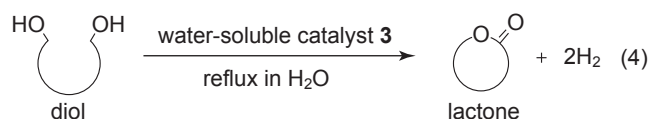
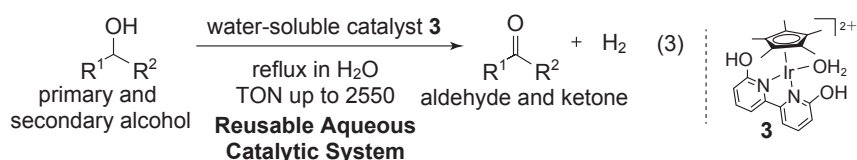
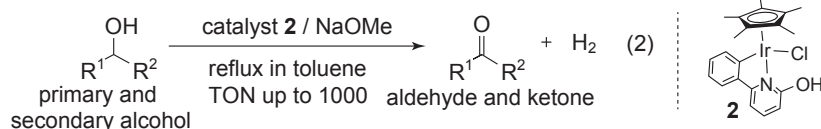
次に我々は、アルコールの脱水素的酸化反応を環境負荷の低い水溶媒中で実現するための錯体触媒設計に着手した。錯体触媒をジカチオン性とすることによって水への溶解性向上を図り、機能性配位子としてN,N-キレート様式で金属中心に安定に配位する6,6'-ジヒドロキシ-2,2'-ビピリジンを取りあげて、新規イリジウム錯体触媒3を合成した。触媒3は水に易溶で、空

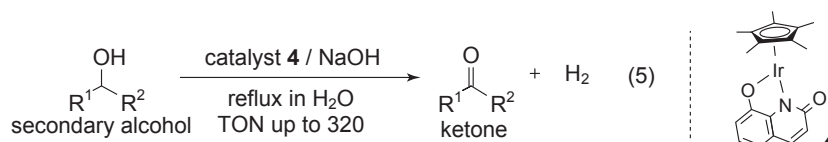
気中で数ヶ月に渡って分解することなく安定である。触媒3は、水溶媒中での様々な第一級アルコールならびに第二級アルコールの脱水素的酸化に高い触媒活性を示した(式3)⁵⁾。

触媒3は水溶媒への高い溶解性を示すため、反応後の分離回収と再利用が容易であるという利点を有している。すなわち、反応終了時に有機溶媒を加えてカルボニル生成物を有機層へ抽出することにより、触媒3を水層中に容易かつ定量的に回収できる。分液操作により回収した水層にアルコールを加えて、再び脱水素的酸化反応を行ったところ、ほとんど触媒活性が低下することなく8回以上再利用できた。さらに触媒3は、ジオールを基質とする水溶媒中での脱水素的ラクトン化反応においても高い活性を示した(式4)⁶⁾。

また、機能性8-キノリノラート配位子を有するイリジウム錯体触媒4を合成し、これを用いた水溶媒中でのアルコールの脱水素的酸化についても報告している(式5)⁷⁾。なお、触媒4は、配位的に不飽和な16電子錯体であるが、水中や空気中에서도安定に扱うことができ、錯体化学の観点からも興味深い構造である。

さらに最近、我々は、2-ヒドロキシピリジンと含窒素複素環カルベンを連結させた機能性配位子を有する水溶性新規イリジウム錯体触媒5を合成し、これを用いた水溶媒中の還流条件下での脱水素化による、第二



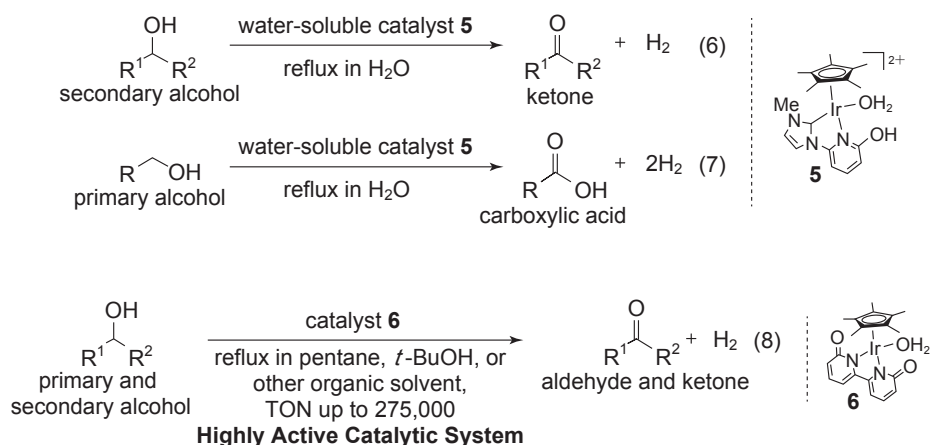


級アルコールのケトンへの変換 (式6)、ならびに第一級アルコールのカルボン酸への変換反応 (式7) を開発した⁸⁾。触媒5は、現在までのところ、水溶媒中で最も高い脱水素化触媒活性を発現するものである。

次に我々は、ジカチオン性錯体触媒3に対して2当量の塩基を作用させることによって、6,6'-ビピリドナート構造の機能性配位子を有する新規イリジウム錯体触媒6を合成した。触媒6はアルコールの脱水素的酸化において極めて高い触媒活性を示し、1-フェニルエタノールの脱水素的酸化において、沸点が36℃のペンタン溶媒中で5時間加熱還流することによって、定量的にアセトフェノンと水素が生成した (式8)⁹⁾。既知のほとんどの脱水素的酸化反応の場合、100℃以上の温度を必要とし、触媒6のように室温付近で脱水素化反応を達成する触媒は知られていない。また、*p*-キシレン還流条件下の反応では48時間後の触媒回転数が30万近くに達したが、これは既知のアルコール脱水素的酸化触媒系の中で最も高い数値である。触媒6を用いることにより、各種第二級アルコールの脱水素的酸化がペンタン還流下 (36℃) で、第一級アルコールの脱水素的酸化が*t*-ブチルアルコール還流下 (82℃) で収率良く達成された。

また我々は、機能性配位子をN,O-キレート様式で導入したイリジウム錯体7を触媒として用い、酢酸イソプロペニルを水素受容体とする第一級アルコールの酸化によるアルデヒド合成の触媒系を開発した (式9)¹⁰⁾。本触媒系は、芳香族第一級アルコールだけでなく、脱水素的酸化が極めて困難な脂肪族第一級アルコールの酸化にも高い活性を示した。

以上のように我々は、独自の発想に基づいた設計により一連の新規イリジウム錯体触媒を合成し、アルコールの脱水素的酸化に有効な触媒系の開発と改良を重ねてきた。金属錯体触媒を用いたアルコールの脱水素的酸化反応に関しては、1970～1990年代にかけてルテニウム触媒等を用いる報告が数例¹¹⁾あったが、触媒活性や基質の適用範囲の点で実用的といえるものはなかった。2000年代以降は、ピンサー配位子や含窒素複素環カルベン配位子を有する錯体触媒を用いる反応が報告されている¹²⁾。しかし、触媒回転数、反応温度、基質の適用範囲、触媒の再利用、溶媒の環境調和性等のいずれの観点からみても、我々が開発した触媒3、5や6を用いる系が最も優れている。なお、現時点で触媒6は、すべてのアルコールの脱水素的酸化触媒の中で最高の活性を発現するものであり、我々の



研究が当該領域において先導的役割を果たすとともに、アルコールの酸化手法におけるブレイクスルーをもたらした。

また、我々が開発したイリジウム錯体触媒 1、3、ならびに 6 は、既に試薬メーカーから製品化されており、有機合成用触媒や脱水素化用触媒としての活用が広がっている。

3. 可逆的脱水素化—水素化による有機ヒドライド水素貯蔵系の開発

水素を安全に貯蔵して運搬・利用するための水素貯蔵有機分子（有機ヒドライド）としてデカリンやメチルシクロヘキサン等の炭素環式化合物が活用されている例は多いが、ほとんどの場合これらの脱水素化は不均一系触媒を用いて高温条件（通常 250℃以上）で行う必要がある。その一方で最近、脱水素化が炭素環式化合物よりも熱力学的に有利な含窒素複素環を有機ヒドライドとして用いることが注目されている。実際に、カルバゾール系化合物を有機ヒドライドとし、不均一系触媒を用いる水素貯蔵系に関する特許¹³⁾があるが、脱水素化と水素化を同一の触媒で実現した例はなかった。我々は、機能性窒素系配位子を有するイリジウム錯体触媒の高い脱水素化活性を利用し、含窒素複素環の脱水素化と水素化に基づいた水素貯蔵系の開発に取り組んだ。

最初に、N,O-キレート様式の機能性配位子を有するイリジウム錯体 8 を触媒として用い、1,2,3,4-テトラヒドロキナルジンの脱水素化反応を行ったところ、*p*-キシレン還流条件での反応により、2 当量の水素の発生をともなってキナルジンへと定量的に変換された（式 10 の右向きの反応）¹⁴⁾。

一方、逆反応に相当するキナルジンの水素化は、同一の触媒 8 を用いて常圧の水素雰囲気下 110℃で反応させることによって良好に進行し、1,2,3,4-テトラヒドロキナルジンが定量的に得られた（式 10 の左向きの反応）¹⁴⁾。本触媒系は、含窒素複素環の脱水素化と水素化の両過程を同一の触媒を用いて達成した最初の例である。

上記の結果をふまえ、1,2,3,4-テトラヒドロキナル

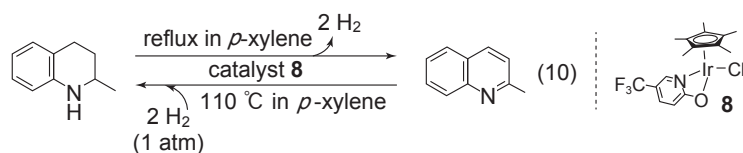
ジンとキナルジンを有機ヒドライドとする水素貯蔵系について検討した。まず、1,2,3,4-テトラヒドロキナルジンの脱水素化を行うと、2 当量の水素の発生をともなって定量的にキナルジンへと変換された。続いて、系内を水素置換してキナルジンの水素化を行うと、再び定量的に 1,2,3,4-テトラヒドロキナルジンへと変換された。この可逆的変換は 5 サイクルまでほとんど触媒活性の低下なく繰り返すことができた。このように、単一の触媒を用いた含窒素複素環を有機ヒドライドとする水素貯蔵系の原型を開発することに成功し、炭素環式化合物を有機ヒドライドとして用いる触媒系よりも低温（*p*-キシレン還流下）で水素の発生と貯蔵ができることを示した。

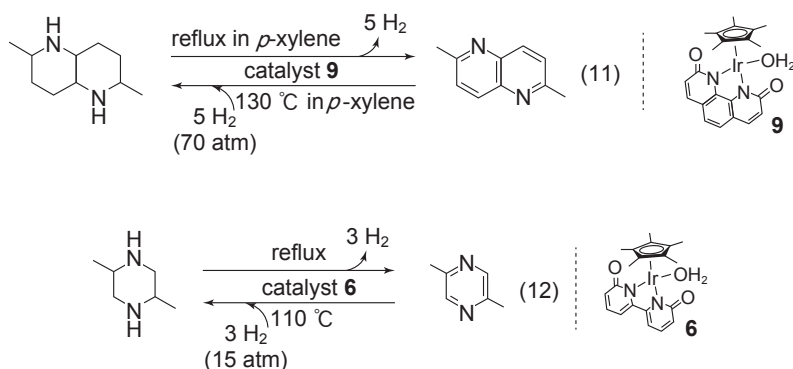
さらに我々は、触媒反応機構と触媒活性種に関する調査を行った。その結果、脱水素化反応条件においては機能性配位子を有する触媒 8 が活性種となっているのに対して、水素化反応条件においては機能性配位子が解離したヒドリドイリジウム錯体（[Cp*IrHCl]₂）が活性種となっていることを明らかにした。このように、有機ヒドライド分子が可逆的相互変換することに加えて、錯体触媒も脱水素化と水素化の際に、その活性種の構造が可逆的相互変換しており、興味深い触媒反応として注目を集めている¹⁵⁾。

上記の研究は、脱水素化の際に 2 当量の水素が生じるものであり、基質の重量当たりの水素貯蔵率が 2.7%とそれほど高くはなかった。そこで最近我々は、イリジウム錯体触媒 9 を用いて、デカヒドロナフチリジンとナフチリジンとの間の相互変換に基づいた水素貯蔵系の構築へと研究を展開し、水素貯蔵率を 6.0%へと飛躍的に向上させることに成功した（式 11）¹⁶⁾。

続いて我々はごく最近、触媒 6 を用いて、2,5-ジメチルピペラジンと 2,5-ジメチルピラジンとの間の相互変換に基づいた水素貯蔵系の開発に成功した（式 12）¹⁷⁾。本系では、水素化を比較的低压（15 atm）で達成していることに加え、溶媒を必要としない（あるいは極少量の溶媒しか使用しない）ことが大きな特長であり、これまでに報告された含窒素複素環を有機ヒドライドとして用いる水素貯蔵系の中で、今後の発展の期待が最も大きいものといえる。

さらに、含窒素複素環を有機ヒドライドとして利





用するものだけでなく、2-プロパノールとアセトンの可逆的相互変換に基づく水素貯蔵系の開発にも成功している (式 13)⁹⁾。本系は、イリジウム錯体触媒 6 を用いることにより、水素の発生を 2-プロパノール還流条件下で、水素の貯蔵を常圧の水素雰囲気下 40 °C で行うことができ、温和な反応条件下で余分の有機溶媒を使用せずに実施できるという点で、含窒素複素環を用いた水素貯蔵系よりも優れている。

このように我々は、自ら設計・合成した脱水素化錯体触媒を、含窒素複素環あるいはアルコールからの水素発生と、逆反応の水素化において活用し、新しい水素貯蔵系の原型を開発することに成功した。

4. メタノール水溶液からの高効率の水素製造法の開発

近年、低炭素社会実現の観点から水素は理想的なエネルギー源として注目されており、効率的、安全かつ持続可能な水素製造法の開発が求められている。現在、水素は主に炭化水素等の有機資源の水蒸気改質法により、不均一系金属触媒を使用した高温条件 (700 °C 以上) で製造されている。ごく最近になって、均一系錯体触媒を用いるメタノールと水の混合物からの水素製造反応に関する基礎研究が報告されているが¹⁸⁾、強塩基性条件あるいは余分の有機溶媒を必要とするなど、

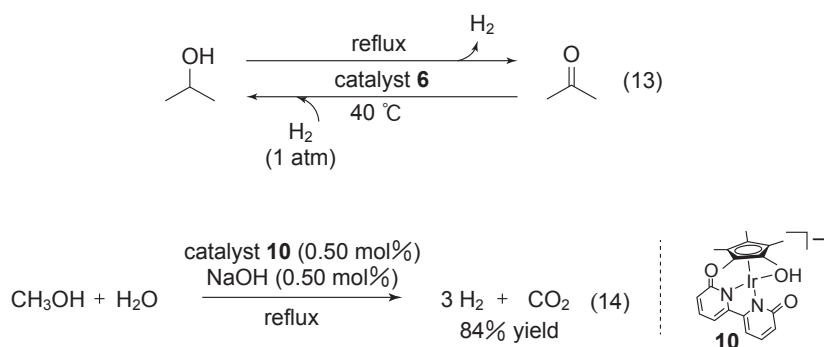
改善が望まれる点が多い。

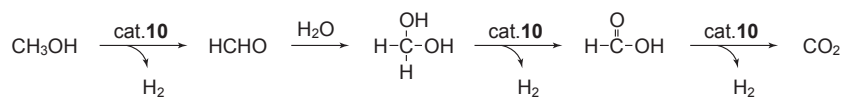
我々は、これまでの研究成果を発展させ、新たに開発した水溶性のアニオン性イリジウム錯体触媒 10 を用いることによって、メタノール水溶液からの効果的な水素製造を、温和な条件下 (希薄な塩基濃度、還流温度 88 °C) で有機溶媒を用いることなく達成した。

最初に、イリジウム錯体触媒 6 に塩基 (NaOH) を作用させることによって、水溶性で安定に取り扱うことができる新規アニオン性イリジウム錯体触媒 10 を合成した。続いて、メタノール水溶液からの水素製造反応について検討したところ、触媒 10 と微量の塩基 (NaOH) の存在下、メタノールと水の混合物を 20 時間加熱還流条件下 (88 °C) で反応させると、収率 84% で水素と二酸化炭素の混合ガス (3 : 1) が得られることを見出した (式 14)¹⁹⁾。

本触媒系の可能な反応経路を Scheme 3 に示した。すなわち、i) メタノールの脱水素化によるホルムアルデヒドの生成、ii) ホルムアルデヒドの水和による gem-ジオールの生成、iii) gem-ジオールの脱水素化によるギ酸の生成、iv) ギ酸の分解による水素と二酸化炭素の生成を経て、水素と二酸化炭素が 3 : 1 の比で生成したと考えられる。

次に、本触媒系を効率的で持続的な水素製造法として発展させることを検討した。長時間にわたって連続的に水素を生成する触媒系を開発するためには、反応





Scheme 3 Pathway for Hydrogen Production from Methanol-Water Solution Catalyzed by 10

により消費する基質をその消費速度に合わせて追加添加し、系内を定常状態に保つことが有効であると考えた。最初に、メタノール、水、触媒 10、塩基 (NaOH) の混合物の加熱還流を開始した。本系に対し、メタノール、水、塩基の混合溶液をシリンジポンプにより一定速度で添加すると、水素製造反応が長時間にわたって持続的に進行し、150 時間後には収率 64% に相当する水素が得られ、触媒回転数は 10,000 以上に達した (Scheme 4)¹⁹⁾。

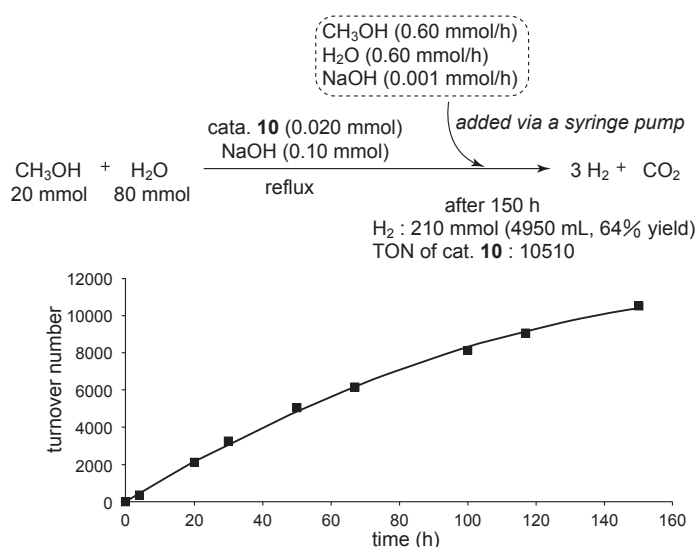
このように我々は、脱水素化錯体触媒を活用する新しい水素製造法の開発に成功した。メタノール水溶液からの触媒的な水素製造を、100℃以下の低温で実現する触媒系の報告は、現在までのところわずか7例しかなく、これらの中で本研究は反応条件 (希薄な塩基濃度、還流温度 88℃、有機溶媒不要) の点で最も優れている。本研究成果は、学術研究として大きな意義を有するだけでなく、産業界からも注目を集めており、今後の応用に期待がかかっている。なお、本研究で開発した錯体触媒 10 は、最近試薬メーカーから製品化され、実用的な水素製造法への展開が進みつつある。

5. まとめ

以上のように我々は、イリジウムと機能性配位子の協働作用に基づいた錯体触媒設計を行い、各種の新規イリジウム錯体触媒を合成するとともに、さまざまな脱水素化触媒系を開発してきた。これら一連の研究成果は、有機合成化学における新しい手法を提供するものとして重要であるだけでなく、水素貯蔵法や水素製造法としての研究展開にも成功しているように、環境・エネルギー分野においても貢献するものと考えている。今後も、この分野の発展に役立つ研究を進めていきたい。

6. 謝 辞

本研究を進めるにあたり、ご指導、ご鞭撻を賜りました、京都大学大学院人間・環境学研究科名誉教授、山口良平先生に厚くお礼申し上げます。また、本研究で得られた成果は、多くの大学院生、学生の方々との共同研究による賜物であり、ここに心から感謝申し上げます。



Scheme 4 Long-term Continuous Hydrogen Production from Methanol-Water Solution Catalyzed by 10

なお本研究で得られた一連の成果は、有機合成化学に基礎をおき、環境・エネルギー分野に寄与する独創的かつ優れたものであると有機合成化学協会から認められ、「東ソー・環境エネルギー賞」を与えていただいた。関係者の皆様に深謝申し上げます。

7. 文 献

1. K. Fujita, R. Yamaguchi, *Synlett*, 560 (2005).
2. K. Fujita, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, 66, 322 (2008).
3. K. Fujita, N. Tanino, R. Yamaguchi, *Org. Lett.*, 9, 109 (2007).
4. K. Fujita, T. Yoshida, Y. Imori, R. Yamaguchi, *Org. Lett.*, 13, 2278 (2011).
5. R. Kawahara, K. Fujita, R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 134, 3643 (2012).
6. K. Fujita, W. Ito, R. Yamaguchi, *ChemCatChem*, 6, 109 (2014).
7. K. Toyomura, K. Fujita, *Chem. Lett.*, 46, 808 (2017).
8. K. Fujita, R. Tamura, Y. Tanaka, M. Yoshida, M. Onoda, R. Yamaguchi, *ACS Catal.*, 7, 7226 (2017).
9. R. Kawahara, K. Fujita, R. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, 12790 (2012).
10. K. Fujita, T. Uejima, R. Yamaguchi, *Chem. Lett.*, 42, 1496 (2013).
11. 例えば、A. Dobson, S. D. Robinson, *J. Organomet. Chem.*, 87, C52 (1975).
12. 例えば、J. Zhang, M. Gandelman, L. J. W. Shimon, H. Rozenberg, D. Milstein, *Organometallics*, 23, 4026 (2004).
13. G. P. Pez, A. R. Scott, A. C. Cooper, H. Cheng, F. C. Wilhelm, A. H. Abdourazak, U.S. Patent 7351395, 2008.
14. R. Yamaguchi, C. Ikeda, Y. Takahashi, K. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 8410 (2009).
15. P. Jessop, *Nat. Chem.*, 1, 350 (2009).
16. K. Fujita, Y. Tanaka, M. Kobayashi, R. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, 136, 4829 (2014).
17. K. Fujita, T. Wada, T. Shiraiishi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 56, 10886 (2017).
18. 例えば、(a) M. Nielsen, E. Alberico, W. Baumann, H. - J. Drexler, H. Junge, S. Gladiali, M. Beller, *Nature*, 495, 85 (2013). (b) R. E. Rodriguez - Lugo, M. Trincado, M. Vogt, F. Tewes, G. Santiso - Quinones, H. Grützmacher, *Nat. Chem.*, 5, 342 (2013). (c) P. Hu, Y. Diskin - Posner, Y. Ben - David, D. Milstein, *ACS Catal.*, 4, 2649 (2014).

19. K. Fujita, R. Kawahara, T. Aikawa, R. Yamaguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54, 9057 (2015).