

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550121

研究課題名(和文) 水溶性イリジウム触媒を用いアンモニア水を窒素源とする環境調和型有機合成反応の開発

研究課題名(英文) Development of Environmentally Benign Synthetic Organic Reactions Catalyzed by Water-Soluble Iridium Complexes Using Aqueous Ammonia as a Nitrogen Source

研究代表者

藤田 健一 (FUJITA, KEN-ICHI)

京都大学・人間・環境学研究科(研究院)・准教授

研究者番号：80293843

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は、安価で取り扱いの容易なアンモニア水を窒素源として活用し、無害の水を溶媒とする触媒反応によって、有機アミン類をはじめとする合成化学的価値の高い含窒素有機化合物を高原子効率・環境調和型で与える新しい触媒系を構築することを目的として遂行した。その結果、以下の成果を得た。1)新規水溶性イリジウム錯体触媒の合成に成功した。2)アンモニア水とアルコールとの反応によって第一級アミンを効率的に得る触媒系を開発した。3)アンモニア水とジオール類との反応によって含窒素複素環化合物を得る触媒系の開発に成功した。4)水溶性イリジウム錯体触媒の回収再利用法を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：This study has been carried out to develop environmentally benign synthetic organic reactions in water catalyzed by water-soluble iridium complexes using aqueous ammonia as a nitrogen source. The accomplishments are as follows. (1) New water-soluble iridium complexes have been synthesized. (2) A catalytic system for the synthesis of primary amines by the reaction of aqueous ammonia with alcohols has been developed. (3) A catalytic system for the synthesis of N-heterocycles by the reaction of aqueous ammonia with diols has been developed. (4) Efficient method for the recovery and reuse of the water-soluble iridium catalyst has been developed.

研究分野：有機金属化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：イリジウム触媒 水溶性触媒 アンモニア アミン 含窒素複素環 アルコール 水素移動反応 脱水素反応

1. 研究開始当初の背景

入手が容易で安価なアンモニアを窒素源として用いる有機合成反応の開発は、現代化学における重要な課題のひとつである。特に、取り扱いの比較的容易なアンモニア水を窒素源として用いる触媒反応によって、有機アミン類等の含窒素有機化合物の合成を高原子効率で達成する反応は経済的観点からも魅力的であり、その開発が強く望まれている。

また、グリーンケミストリーの観点から、水を溶媒に用いる触媒的合成反応が注目を集めており、環境調和型の有機合成手法として確立することが期待されている。しかしながら、水に易溶かつ水溶媒中で長期にわたって活性を持続する錯体触媒が開発された例はいまだに少なく、実用的な新しい水溶性錯体触媒を開発することは急務である。

このような課題に加え、高価な遷移金属錯体触媒を簡便な手法によって回収し、再び触媒として利用できる系を確立することは、稀少資源の有効利用や有機合成プロセスの低コスト化の観点から極めて重要である。

本研究者はこれまでに、イリジウム錯体が高い水素移動触媒機能を発現することを見出し、これを活用する触媒的有機合成反応の開発に取り組んできた。その中で、低級アミンとアルコールとの反応による N-アルキル化反応がイリジウム錯体触媒を用いることによって良好に進行することを明らかにし、第二級および第三級アミンをそれぞれ選択的に得られる触媒系を開発し報告してきた。最近には、アンモニア分子を配位子として有するカチオン性の水溶性イリジウム錯体触媒 ($[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{NH}_3)_3][\text{I}]_2$) を設計・合成し、これを触媒として用いることにより、従来は困難であったアンモニア水を用いる N-アルキル化反応を高効率に行うことが可能となった。本研究課題ではこれらを基盤とし、アンモニア水を窒素源として活用する含窒素有機化合物合成の触媒系として格段に発展させることに取り組んだ。

2. 研究の目的

本研究は、安価で取り扱いの容易なアンモニア水を窒素源として活用し、無害な水を溶媒とする触媒反応によって、有機アミン類をはじめとする合成的価値の高い含窒素有機化合物を高原子効率・環境調和型で与える新しい触媒系を構築することを目的とするものである。この目的を達成するため当該研究期間に、(1) 高活性水溶性イリジウム錯体触媒の設計と合成ならびに触媒性能評価、(2) アンモニア水を窒素源に用いる第一級アミン合成、(3) アンモニア水を窒素源に用いる含窒素複素環化合物合成、(4) 水溶性イリジウム錯体触媒回収再利用法の開発、等につい

て計画し研究を実施した。

3. 研究の方法

(1) 高活性水溶性イリジウム錯体触媒の設計と合成ならびに触媒性能評価

新規な高活性水溶性錯体触媒を合成することを目的とし、前駆錯体として $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$ (Cp*: ペンタメチルシクロペンタジエニル)、 $[\text{Cp}^*\text{IrI}_2]_2$ 、 $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3][\text{OTf}]_2$ (OTf: トリフルオロメタンスルホネート) 等を用い、各種機能性配位子の導入を検討した。得られた新規水溶性錯体の触媒性能を調査するため、アンモニア水の N-アルキル化反応における素反応として重要なアルコールの脱水素酸化反応をとりあげて検討した。

(2) アンモニア水を窒素源に用いる第一級アミン合成

本研究で新規に合成した水溶性イリジウム錯体触媒ならびに本研究者が従来合成してきた水溶性イリジウム錯体触媒を用い、アンモニア水を窒素源としアルコールをアルキル化剤とする水溶媒中での第一級アミン合成反応を検討した。

(3) アンモニア水を窒素源に用いる含窒素複素環化合物合成

本研究で新規に合成した水溶性イリジウム錯体触媒ならびに本研究者が従来合成してきた水溶性イリジウム錯体触媒を用い、アンモニア水を窒素源としジオール類との反応による水溶媒中での含窒素複素環化合物合成反応を検討した。

(4) 水溶性イリジウム錯体触媒回収再利用法の開発

上記で検討したアンモニア水を窒素源に用いる第一級アミン合成において、触媒の回収再利用法の開発に取り組んだ。具体的には、触媒反応終了時の溶液に有機溶媒を加えて有機生成物(第一級アミン)を有機相に抽出する一方、水溶性の触媒は水相に残留させるという手法による触媒回収について検討した。

4. 研究成果

(1) 高活性水溶性イリジウム錯体触媒の設計と合成ならびに触媒性能評価

水溶媒中でイリジウム-アコ錯体 $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3](\text{OTf})_2$ と 6-ヒドロキシ-2,2'-ピピリジンおよび 6,6'-ジヒドロキシ-2,2'-ピピリジンを各々反応させることにより、機能性ピピリジン系配位子を有するジカチオン性錯体を高い収率で得た(式1)。異なる対アニオンを有する関連錯体も同様の手法により各々合成した。一連の新規錯体の構造は、ス

ペクトルデータ、元素分析および単結晶 X 線構造解析の結果により明らかにした。錯体 **1a** の ORTEP 図を Figure 1 に示す。

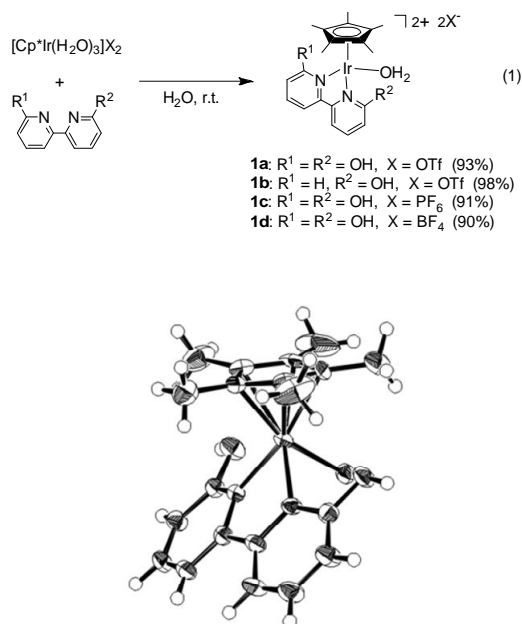
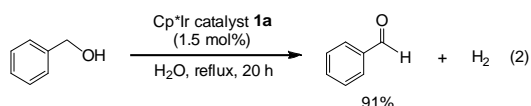
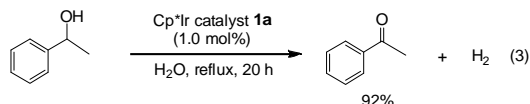


Figure 1. ORTEP drawing of **1a**

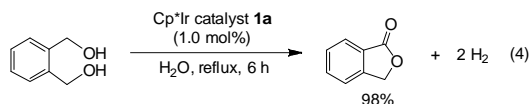
次に、得られた新規水溶性錯体の触媒性能を評価するため、アンモニア水の N-アルキル化反応における素反応として重要なアルコールの脱水素的酸化反応をとりあげて検討した。式 2 に示すように、錯体 **1a** はベンジルアルコールの水溶媒中での脱水素的酸化によってベンズアルデヒドへと変換する反応において高い触媒活性を示した。



さらに、錯体 **1a** を触媒として用いることにより、1-フェニルエタノールをはじめとする各種第二級アルコールを、水素の発生を伴って対応するケトンへと効率的に変換することができた (式 3)。



また、本脱水素化反応を発展させ、水溶媒中でジオールを脱水素的に環化させることによって、ラクトン生成物を与える触媒系の開発にも成功した (式 4)。



このように本研究では、新しい水溶性錯体

触媒 **1a** の設計・合成に成功し、この錯体が水溶媒中でのアルコールの脱水素的酸化反応において高い触媒活性を発現することを明らかにした。

(2) アンモニア水を窒素源に用いる第一級アミン合成

水溶性イリジウム錯体を触媒として用い、アンモニア水を窒素源としアルコールをアルキル化剤とする水溶媒中での第一級アミン合成反応を検討した。モデル基質としてシクロヘキサノールを用いて調査したところ、3 つのアンミン配位子を有する水溶性イリジウム錯体触媒 **2** が高い活性を示した。反応条件最適化を行った結果を Table 1 に示す。

Table 1. Synthesis of cyclohexylamine from aqueous ammonia and cyclohexanol catalyzed by **2**^a

| entry | cat. 2 [mol%] | NH ₃ [equiv.] | temp. [°C] | yield [%] ^b |
|-------|----------------------|--------------------------|------------|------------------------|
| 1 | 3.0 | 1 | 140 | 0 |
| 2 | 3.0 | 20 | 140 | 30 |
| 3 | 3.0 | 40 | 140 | 69 |
| 4 | 3.0 | 60 | 140 | 64 |
| 5 | 3.0 | 80 | 140 | 53 |
| 6 | 3.0 | 40 | 120 | 12 |
| 7 | 3.0 | 40 | 150 | 76 |
| 8 | 3.0 | 40 | 160 | 70 |
| 9 | 3.0 | 40 | 180 | 15 |
| 10 | 1.0 | 40 | 150 | 33 |
| 11 | 5.0 | 40 | 150 | 98 |








^aReaction was carried out with NH₃ (28% aqueous solution), **2** (1.0-5.0 mol%), and cyclohexanol (1.0 mmol). ^bDetermined by GC.

不活性ガス雰囲気下、オートクレーブ内で触媒 **2** (3.0 mol%) 存在下、アンモニア水 (28%, 1.0 mmol) とシクロヘキサノール (1.0 mmol) を 140 °C で 24 時間反応させたところ、過アルキル化が進行し、第一級アミンのシクロヘキシルアミンは全く得られなかった (entry 1)。そこで、アンモニア水の当量を増やし、40 当量用いて反応させることにより、目的のシクロヘキシルアミンが 69% の収率で得られた (entry 3)。アンモニア水の当量を 80 当量まで増やすと、シクロヘキシルアミンの収率は 53% に低下した (entry 5)。これらの結果から、作用させるアンモニア水は 40 当量を最適と定め、次に反応温度の検討を行った。反応温度を 140 °C から 150 °C へと上げることにより転化率は改善し、シクロヘキシルアミンが 76% の収率で得られた (entry 7)。一方、180 °C まで反応温度を上げると、収率は 15% へと低下した。また、触媒量についても検討したところ、5.0 mol% とすることにより、ほぼ定量的にシクロヘキシルアミンを得ることができた (entry 11)。

続いて、上記で明らかとなった最適条件の下、各種アルコールとアンモニア水との反応

を行った。結果を Table 2 に示す。

Table 2. N-Alkylation of aqueous ammonia with alcohols giving primary amines catalyzed by **2**^a

| ROH + NH ₃ aq | | cat. [Cp*Ir(NH ₃) ₃][I] ₂ (2) (5.0 mol%) | | RNH ₂ |
|--------------------------|---|---|-----------|------------------------|
| | | Δ, 24 h | | |
| entry | alcohol | NH ₃ [equiv.] | temp [°C] | yield [%] ^b |
| 1 |  | 40 | 130 | 94 |
| 2 ^c |  | 40 | 150 | 98 |
| 3 |  | 40 | 150 | 95 |
| 4 |  | 40 | 150 | 93 |
| 5 |  | 40 | 150 | 70 |
| 6 |  | 40 | 170 | 67 |
| 7 |  | 400 | 170 | 71 |

^aReaction was carried out with NH₃ (28% aqueous solution, 1.0 mmol), **2** (5.0 mol%), and diol (1.4 mmol). ^bDetermined by GC. ^cDiol (1.0 mmol) was used.

本触媒系により、5-8 員環構造を有する第一級アミンを選択的に高収率で得ることができ (entries 1-5) 例えはシクロペンタノールを基質として用いた反応では、シクロペンチルアミンを 94% 収率で得ることができた (entry 1)。環式構造を有するアルコール以外の基質については、1-フェニルエタノールを用いた反応では対応する第一級アミンが収率 67% で得られた (entry 6)。次に、第一級アルコールであるベンジルアルコールを用いて反応を行ったところ、作用させるアンモニア水の当量を 400 当量まで増やすことにより、ベンジルアミンを収率 71% で得ることができた (entry 7)。

このように本研究では、水溶性イリジウム錯体触媒 **2** を用いることにより、アンモニア水とアルコールとの反応によって第一級アミンを効率的に得る新しい触媒系の開発に成功した。


(3) アンモニア水を窒素源に用いる含窒素複素環化合物合成

次に、各種ジオールとアンモニア水からの一段階での含窒素複素環合成反応を検討した。はじめに、ジオールとして、1-フェニル-1,5-ペンタンジオールを用いて最適条件を探索した。結果を Table 3 に示す。

イリジウム錯体触媒 **2** (5.0 mol%) の存在下、1-フェニル-1,5-ペンタンジオール (0.25 mmol) とアンモニア水 (0.25 mmol) を 140 °C

で 24 時間反応させると、収率 41% で 2-フェニルピペリジンが得られた (entry 1)。同条件下において、ジオールの当量を検討したところ、1.4 当量が最適であり (entries 2-5) 反応のスケールを上げるとわずかに収率が向上した (entry 4)。次に、反応時間の検討を行った。反応時間を長くしても短くしても目的生成物の収率は低下した (entries 8, 9)。


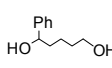

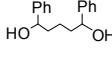
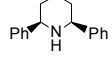
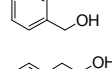

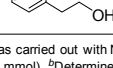

Table 3. N-Heterocyclization of aqueous ammonia with 1-phenyl-1,5-pentanediol catalyzed by **2**^a

| HO-CH ₂ -CH(Ph)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH + NH ₃ aq | | cat. [Cp*Ir(NH ₃) ₃][I] ₂ (2) (5.0 mol%) | |  |
|---|---------------|---|----------|---|
| | | 140 | | |
| entry | diol [equiv.] | NH ₃ aq [equiv.] | time [h] | GC yield [%] |
| 1 | 1.0 | 1.0 | 24 | 41 |
| 2 | 1.1 | 1.0 | 24 | 43 |
| 3 | 1.4 | 1.0 | 24 | 70 |
| 4 ^b | 1.4 | 1.0 | 24 | 77 |
| 5 | 1.7 | 1.0 | 24 | 47 |
| 6 ^c | 1.0 | 1.0 | 24 | 12 |
| 7 | 1.0 | 2.0 | 24 | 27 |
| 8 | 1.4 | 1.0 | 17 | 40 |
| 9 | 1.4 | 1.0 | 30 | 36 |

^aReaction was carried out with NH₃ (28% aqueous solution, 0.25 mmol), **2** (5.0 mol%), and **8a** (0.25 mmol). ^bThe scale was quadrupled. ^cNH₃ (14% aqueous solution) was used.

以上の結果から、entry 4 を最適条件とし、各種ジオールとアンモニア水との反応を検討した。結果を Table 4 に示す。

Table 4. N-Heterocyclization of aqueous ammonia with various diols catalyzed by **2**^a

| HO-CH ₂ -CH(R)-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH + NH ₃ aq | | cat. [Cp*Ir(NH ₃) ₃][I] ₂ (2) (5.0 mol%) | |  |
|--|--|---|-----------------------|---|
| | | 140, 24 h n = 2, 3 | | |
| entry | diol | product | isolated yield [%] | |
| 1 |  |  | 77 ^b | |
| 2 ^c |  |  | 84 | |
| 3 |  |  | 75 (82 ^b) | |
| 4 |  |  | 78 | |

^aReaction was carried out with NH₃ (28% aqueous solution, 1.0 mmol), **2** (5.0 mol%), and diol (1.4 mmol). ^bDetermined by GC. ^cDiol (1.0 mmol) was used.

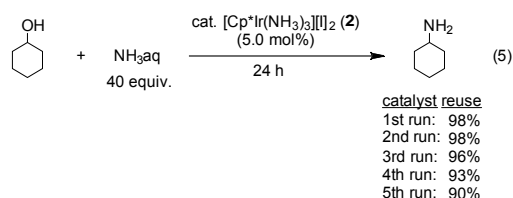
1,5-ジフェニル-1,5-ペンタンジオールを用いた反応では、過剰量のジオールを必要とすることなく、シス-2,6-ジフェニルピペリジンが収率 84% と良い収率で得られた (entry 2)。次に、2-(2-ヒドロキシエチル)ベンジルアルコールを用いたところ、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンを良好な収率で得ることができた (entry 3)。また、1,2-ベンゼンジエタノールを用いて、2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピンの合成を試みたところ、収率 78% で目的生成物が得られた (entry 4)。

このように本研究では、水溶性イリジウム錯体触媒 2 を用いることにより、アンモニア水とジオール類との反応によって含窒素複素環化合物を効率的に得る新しい触媒系の開発に成功した。

(4) 水溶性イリジウム錯体触媒回収再利用法の開発

水溶性イリジウム錯体触媒 2 (5.0 mol%) の存在下、オートクレーブ内でシクロヘキサノール (5.0 mmol) とアンモニア水 (28%, 40 当量) を反応させた後、反応混合物にジクロロメタンを加えて分液することにより、生成物のシクロヘキシルアミンは有機相に抽出され、水溶性錯体触媒 2 はそのまま水相に残っていたことから、本触媒系では有機相と水相との簡便な分離操作によって生成物と触媒を分離・回収できることがわかった。

次に、上記の方法により回収された、水溶性錯体触媒を含む水相の溶媒を留去し、黄色の粉末として水溶性錯体触媒を回収した。その後、この回収した触媒を再び反応に用い、これらの操作を繰り返すことによりどの程度まで連続して触媒を再利用することが可能かを調査したところ、3 サイクル目の反応を行った場合でも、96%という 1 回目 (98%) とほとんど差のない高収率で反応が進行することが明らかとなった。その後、回収再利用を 5 回まで継続して行い、高い活性が持続することを確認した (式 5)。



このように本研究では、水溶性イリジウム錯体触媒は、使用後に簡単な手順により回収可能であり、触媒活性を持続したまま再利用が可能であることを明らかにした。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

Dehydrogenative Lactonization of Diols in Aqueous Media Catalyzed by a Water-Soluble Iridium Complex Bearing a Functional Bipyridine Ligand, Fujita, K.; Ito, W.; Yamaguchi, R., *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 109-112, 査読有. DOI: 10.1002/cctc.201300717.

Dehydrogenative Oxidation of Alcohols in Aqueous Media Using Water-Soluble and Reusable Cp*Ir Catalysts Bearing a Functional Bipyridine Ligand, Kawahara, R.; Fujita, K.; Yamaguchi, R., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 3643-3646, 査読有. DOI: 10.1021/ja210857z.

[学会発表] (計 7 件)

機能性含窒素複素環カルベン配位子を有する新規水溶性イリジウム錯体触媒の合成とそれを用いたアルコールの脱水素的酸化, 田村竜一, 藤田健一, 山口良平, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋大学 (愛知県), 2014 年 3 月 28 日.

水溶性トリアンミンイリジウム錯体触媒を用いたアンモニア水とジオール類との N-アルキル化反応による含窒素複素環合成, 古川翔一, 川原諒子, 藤田健一, 山口良平, 日本化学会第 94 春季年会, 名古屋大学 (愛知県), 2014 年 3 月 27 日.

機能性配位子を持つイリジウム錯体を活用する触媒的脱水素化反応 (招待講演), 藤田健一, 第 5 回 ChemBio ハイブリッドレクチャー, 東京大学 (東京都), 2012 年 10 月 6 日.

Dehydrogenation Reactions Catalyzed by Cp*Ir Complexes Having Functional Ligands (Invited Lecture), Fujita, K., 3rd Symposium for Young Chemists on Molecular Activation, Iwate, August 31, 2012.

触媒的水素移動反応ならびに脱水素化反応を基軸とする分子変換 (招待講演), 藤田健一, 統合物質創製化学推進事業 第 3 回若手研究会, 琵琶湖リゾートクラブ (滋賀県), 2012 年 7 月 23 日.

水溶性トリアンミンイリジウム錯体触媒を用いたアンモニア水とアルコールの N-アルキル化反応による第一級アミン合成, 川原諒子, 藤田健一, 山口良平, 日本化学会第 92 春季年会, 慶應義塾大学 (神奈川県), 2012 年 3 月 25 日.

新規水溶性 Cp*イリジウム錯体触媒を用いた水溶媒中での第一級および第二級アルコールの脱水素的酸化反応, 川原諒子, 藤田健一, 山口良平, 第 58 回有機金属化学討論会, 名古屋大学 (愛知県), 2011 年 9 月 8 日.

[その他]

研究成果の一部は以下のホームページにおいても公開している。

<http://www.greenchem.h.kyoto-u.ac.jp/>

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

藤田 健一 (FUJITA KEN-ICHI)
京都大学・人間・環境学研究科・准教授
研究者番号：80293843

(2) 研究分担者

山口 良平 (YAMAGUCHI RYOHEI)
京都大学・人間・環境学研究科・名誉教授
研究者番号：40115960