

第一級アミン合成および鈴木カップリング用 Pd 触媒の開発

(エヌ・イー ケムキャット) ^{たかぎ}高木 ^{ゆきお}由紀夫

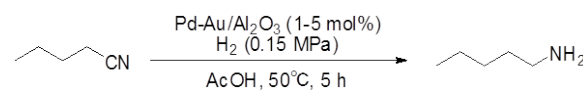
1. 緒言

医薬や高機能材料などの合成に関わるファインケミカル分野では、目的物を得るまでにしばしば多段階の反応プロセスを要する。グリーンケミストリーと経済性の観点から、これらの合成ルートをより効率的に洗練させる手段として、種々の工業触媒が様々な反応用に供給されている。当社においてもこの分野に対して貴金属触媒を中心に工業触媒の供給を行っている。表題のニトリル水素化による第一級アミン合成反応と、鈴木宮浦カップリング反応は、当該分野での重要な反応であるが、これらの触媒開発にあたって、SPring-8 産業利用ビームライン BL14B2 の XAFS 測定が、失活機構や活性点解析に寄与し、開発進捗に大きく貢献したので報告する。

2. ニトリル水素化による第一級アミン合成用触媒

第一級アミンは、アミノ酸などの生理活性物質、あるいは医薬や電子材料などの中間原料として多く利用される。第一級アミンの合成ルートとして、相当するニトリルの $[-C\equiv N]$ 三重結合を水素化して $[-CH_2-NH_2]$ 第一級アミンを得る方法は有用である。貴金属触媒には、反応条件が穏和（比較的低温低圧）、触媒のハンドリングが容易（空气中で普通に取扱いやすい）など、反応操作上の利点があるが、この目的には適さない場合がある。即ち、基質が芳香族の場合には第一級アミンを得ることができず、脂肪族ニトリルの場合は二級化・三級化が進んでしまい、純度よく高収率で目的物を得ることは難しい。脂肪族ニトリルの水素化には、スポンジ Ni や Co 触媒が用いられることが多い¹⁾。反応は一般に高圧を要することが多く、触媒自体の取扱いも容易ではない。単一製品の量産の場合は専用の設備とすればよいが、合成に多段階を要する医薬中間体などが目的物の場合、合成ルートの一ステップに過ぎないニトリルの水素化のために専用の設備を設置することはあまり効率的でない場合がある。Pd-Au 合金触媒を使うと、酢酸溶媒系で脂肪族ニトリルから比較的温和な条件で第一級アミンが生成する²⁾。Au/Pd 比を一定にして金属濃度を変化させた合金触媒を調製し、バレロニトリルの水素化反応を行うと、最も高品位の 25%Pd-5%Au/アルミナのみが高い第一級アミン（1-ペンチルアミン）選択性を示した（表 1）。

表 1: バレロニトリルの水素化結果



Cat. composition		Selectivity (%)
Pd (wt %)	Au (wt %)	
5	1	61.4
10	2	79.0
15	3	75.6
20	4	79.1
25	5	90.4

各触媒の Au 周りの XAFS を測定したところ、Au-Pd 結合が多いものほど高選択性であることが判明した³⁾（表 2）。

表 2 Au 周りの EXAFS 測定結果

Sample	R/A		CN		CNAu / (CNAu+CNPd)	Primary amine selectivity
	Au-Au	Au-Pd	Au-Au	Au-Pd		
5%Pd-1%Au	2.842	2.749	8.7	3.4	28%	69.9%
10%Pd-2%Au	2.823	2.749	7.1	3.0	30%	79.0%
15%Pd-3%Au	2.833	2.759	5.5	3.0	35%	75.6%
20%Pd-4%Au	2.834	2.749	5.2	3.3	39%	79.1%
25%Pd-5%Au	-	2.753	-	9.5	>90%	90.4%

全ての Pd 原子に Au 原子が接触しているような構造が望ましく（図 1）、Au との結合によって Pd 上へのアミンやイミドの吸着が弱まって滞在時間が短くなりすぐに活性点から離脱するので、副反応の第二級化や第三級化が抑制されるのではないかと推定している。

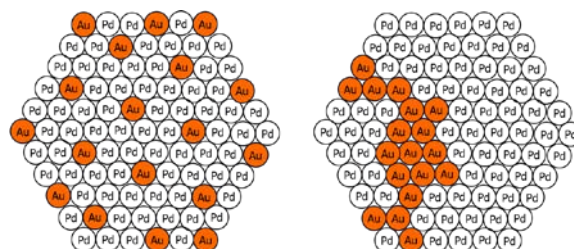


図 1: 同一 Au/Pd 比の合金粒子で、全 Pd 原子に Au 原子が接触しているイメージ(左)と、Au に接触していない Pd 原子が存在するイメージ(右)

当該触媒は、「NTA-25」として上市したが、現在も改良を続けている。

3. 鈴木カップリング用 Pd 固定化触媒

鈴木カップリング反応は、2010 年ノーベル化学賞を受賞した有機合成反応で、芳香族ボロン酸と芳香族ハロゲン化物を結合させてビアリール誘導体を生成させる反応である。医薬・農薬・電子材料などの分野で広く利用される手法である。例えば、HIV 感染症治療薬の Atazanavir sulfate (Reyataz) の合成において、[4-(pyridin-2-yl)phenyl]methyl 基部分の合成に用いられる⁴⁾ (図 2)。

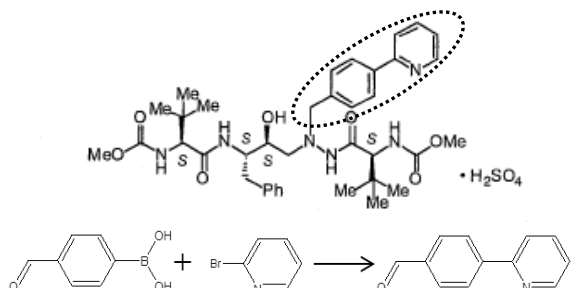


図2: Reyataz の構造式(上)と key building unit(下)

上記反応でも、 $[Pd(PPh_3)_4]_4$ を利用しているように、一般に Pd 錯体触媒がよく用いられる。弊社においても Pd 錯体触媒多種を上市しているが、目的物からの Pd 分離の難しさがしばしば工業的プロセス採用可否に関わる問題となる。Pd/C 触媒を用いれば目的物への Pd 混入問題はほぼ解決するが⁵⁾、基質と溶媒が限定される場合がある。また、Pd/C でよく用いられる含水溶媒中では、ボロン酸が加水分解を受けることがコスト面で負の要因となることがある。

NEDO「革新的マイクロ反応場利用部材技術開発」プロジェクトにおいて、非水溶媒での使用に適したシリカ担体にリガンドが強固に固定化された Pd 触媒が開発された⁶⁾。N-リガンド触媒は、臭化アリール基質で高活性を示すが、塩化アリール基質で失活してしまう。一方 P-リガンド触媒は、臭化アリール基質ではやや活性が低い、塩化アリール基質でも反応を進行させることができる (構造は図 3)。

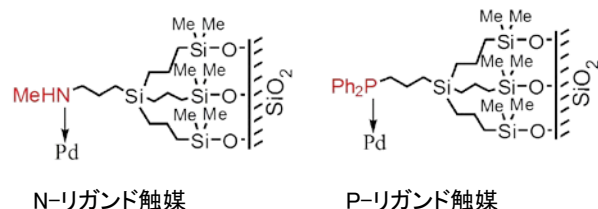


図3: リガンド固定化触媒の構造

塩化アリール基質での反応後の触媒を XAFS 解析したところ、N-リガンド触媒では Pd の著しいクラスター化が確認できたが、P-リガンド触媒ではクラスター化は軽度であった⁷⁾。これは、比較的硬めの Lewis-base である N-リガンドでは、生成物の還元的脱離後の Pd(0)種の安定化が不十分なため、酸化的付

加が起きる前に Pd-Pd 結合が生成し、クラスター化するものと推測した (図 4)。

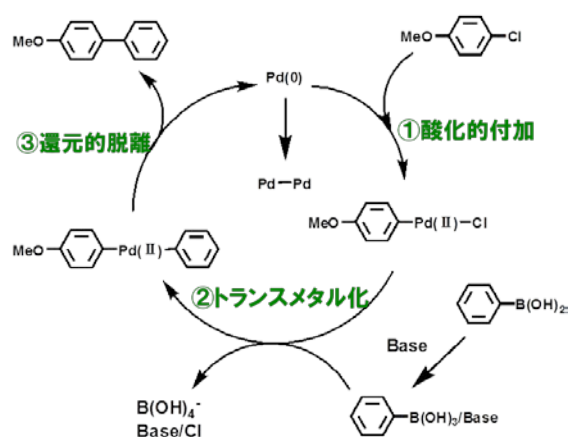


図 4: 鈴木カップリング触媒反応機構

この知見を利用しつつ、以後の開発では、コスト・取扱性・汎用性を重視、N-リガンド触媒の改良を進めて商品名「PL 触媒」として上市した。臭化アリール基質では錯体触媒と同等以上の活性を示すことが可能となった。Pd の溶出は ICP の検出限界以下 (0.25ppm) であった。また、 $[Pd(PPh_3)_4]$ と比較して、ボロン酸同士のホモカップリングを抑制することが可能となった。塩化アリール基質の場合は、反応時に適切なホスフィンを添加することで、Pd クラスター化を抑制し反応が進行させることができる。

4. 結言

医薬・農薬や高機能材料などのファインケミカル分野での精密合成用触媒の開発に当たって、SPring-8 の産業利用ビームラインを利用して、触媒の活性点構造や劣化機構に関する知見を得て、開発が進展し上市へと至ることができた。

- 1) 例えば USP 2,166,183(1939)
- 2) 特願 2011-42011
- 3) SPring-8 産業利用報告会 2010B1774
- 4) US 5,849,911(1998)
- 5) H. Sajiki, T. Kurita, A.Kozaki, G. Zhang, Y. Kitamura, T. Maegawa, K. Hirota., *J. Chem. Res.*, **5**, 344 (2005)
- 6) WO 2009/110531 A1
- 7) SPring-8 産業利用報告会 2010B1941