

新世代の触媒開発

— エステル水素化用触媒 Ru-MACHO[®] —



企業レポート

小形 理*

Development of New Generation Catalyst —Ru-MACHO[®]—

Key Words : Development, Catalyst, Hydrogenation

はじめに

高砂香料工業は1920年に、我が国初の合成香料製造会社として創業され、本年で100周年を迎えた。現在では、世界27の国と地域に拠点を設けており、フレーバー、フレグランス、これらの素材となるアロメインリディエント、及びファインケミカル事業を展開している。

当社の企業理念は、「技術立脚の精神に則り社会に貢献する」ことであり、革新的で価値ある技術・製品を創成すべく、研究・開発を行っている。

そのひとつが錯体触媒である。当社の主力商品のひとつである ℓ -メントールの現在の製造プロセスは1983年に稼働したが、その鍵反応は、ロジウム触媒による、天然由来のミルセンから誘導されるゲラニルジエチルアミンの不斉異性化反応である。当社は大阪大学の大塚・谷研究室と不斉異性化反応に関して共同研究を行っていたが、不斉配位子として野依教授（名古屋大学、当時）と高谷助教授（分子化学研究所、当時）が開発したBINAPを用いることで、高選択的に反応が進行することを見出した。本プロセスは、現在でも2000 t/年スケールで稼働している。

ℓ -メントールプロセス開発以降は、錯体触媒（主に不斉水素化触媒）を要素技術に据え、配位子・触媒の開発を継続、それらを用いて、香料のみならず、

医薬中間体等のファインケミカルの製造を行ってきた。高度にチューニングされた触媒系が可能にする「ほしいものだけを作る」製造法は、収率の向上や精製工程の短縮をもたらし、その結果として、製造コストのみならず、廃棄物やエネルギーの削減に大きく貢献している。

近年では、不斉反応以外の高難度変換を可能とする触媒の開発にも力を入れている。そのひとつがエステル還元触媒 Ru-MACHO[®] である。ここでは、Ru-MACHO とその関連技術について近年の進展を紹介する。

Ru-MACHO を用いたエステルの水素化反応⁽¹⁾

工業的にアルコールを製造する方法のひとつとしてエステル化合物の還元による方法がある。従来、この変換には、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウムなどの金属ヒドリド試薬を化学量論量用いるのが定石であった。これらは実験室スケールでは簡便な手法であるが、工業スケールとなると、安全性（発火の危険性、後処理工程における急激な発泡や発熱）および環境面（大量の廃棄物）の問題があった。

一方で、触媒の水素化を用いる手法は、簡便な後処理と廃棄物の削減を可能にするものの、エステルの低い反応性ゆえ、それまで知られていた触媒では、反応を進行させるために高温高圧が必要であった。

Ru-MACHO は、その弱点を克服し、比較的低温・低圧でエステルを還元することを可能にした触媒である。

本触媒は、リン-窒素-リンからなる三座配位子が中心金属のルテニウムをがっしり掴む“マッチョ”な構造を有している。また、Ru-MACHO の Cl を BH₄ に置き換えた錯体“Ru-MACHO-BH”も同時に開発した。Ru-MACHO はその触媒機能を発現させ



* Osamu OGATA

1980年11月生まれ
北海道大学大学院 理学研究科 化学専攻
攻修了（2006年）
現在、高砂香料工業株式会社 ファインケミカル研究所 基盤技術開発研究部
研究主任 修士 専門/有機合成
TEL : 0463-25-2000
FAX : 0463-25-2084
E-mail : osamu_ogata@takasago.com

るため、塩基による活性化が必要である。一方で、Ru-MACHO-BHはその必要がなく中性条件でも反応を進行させるため、塩基に不安定な基質にも適用することが可能である。(図1)

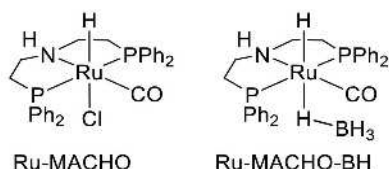


図1 Ru-MACHOとRu-MACHO-BH

Ru-MACHOは当社において、種々のアルコール製造に用いられている。例えば、乳酸メチルの還元による光学活性1,2-プロパンジオールの製造は5トンスケールで行った実績がある。(式1)



式1 Ru-MACHOを用いたエステルの触媒的水素化反応

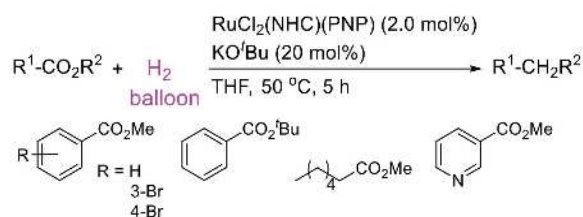
高活性触媒“RuCl₂(NHC)(PNHP)”の開発(2)

当社は高压ガス設備を多数有しており、高压での水素化反応を得意としている。しかし、一般にラボスケールから工業化スケールを通して、高压条件での反応は特殊な耐圧設備が必要となるため、より温和な圧力条件での反応が好まれる。そこで、低压でもエステルの水素化反応が進行する新たな触媒の開発に着手した。

触媒の改良にあたり、Ru-MACHOのカルボニル配位子の変更に着目した。カルボニル配位子は中心金属の電子密度を下げる効果が知られている。ルテニウム金属の電子密度を上げることにより、より高い反応性が得られると考え、カルボニル配位子に代わる電子供与性の配位子の導入を着想した。まず、配位子としてトリフェニルホスフィンを導入したところ、反応性が大幅に低下した。この結果より、電子供与性だけではなく、立体効果も考慮が必要ではないかと考察した。そこで、電子供与型かつ置換基の大きさが調整可能なN-ヘテロサイクリックカル

ベン(NHC)に着目した。

様々なNHCを配位子として検討した結果、N-メチル型のNHCが非常に高い反応活性を与えることが判明した。特筆すべきは、このNHCを有する錯体が、常圧(バルーン)の水素圧でも容易にエステルを還元できることである(式2)。すなわち、水素化反応によるエステル還元を、耐圧容器ではなく通常のガラス容器で行うことが可能となった。(図2)



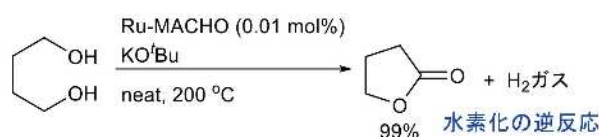
式2 常圧水素圧下におけるエステルの水素化反応



図2 新たなエステルの水素化反応へ

水素移動型脱水素化反応への応用

Ru-MACHOの触媒としての能力は、エステルの還元にとどまらず、多岐にわたっている。水素移動型脱水素化反応もその一つである。アルコールのα水素をRu-MACHOが奪う本反応は、水素化反応の逆反応にあたる。本反応は、アルコールをカルボニル化合物に変換することを可能にし、カルボン酸やγ-ブチロラク톤を効率的に得ることができる。(式3)



式3 触媒的脱水素化反応

芳香族アミンの *N*-モノメチル化反応への応用 (3)

芳香族アミンのメチル化反応には、これまでヨウ化メチルや硫酸ジメチルなどのメチル化剤が用いられてきたが、毒性 (変異原性)、選択性 (過剰反応) の点で問題があった。

前述のように、Ru-MACHO がアルコールの脱水素化反応の触媒としても機能することから、メタノールをメチル化剤とする手法を立案した。すなわち、①メタノールの脱水素化によるアルデヒドの形成、②芳香族アミンとアルデヒドの脱水縮合によるイミンの生成、③イミンの水素化による *N*-モノメチルアミンの生成が同一系内で進行すると考えた。(図3)

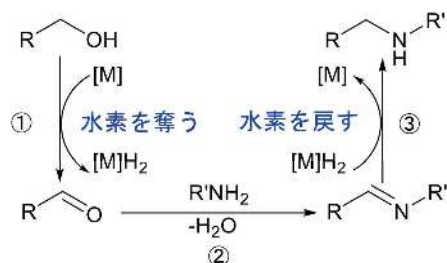
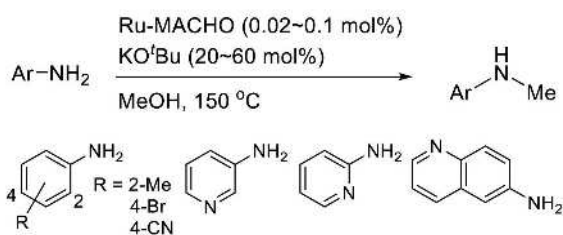


図3 水素の授受反応を利用した *N*-アルキル化反応

検討の結果、わずか 0.02~0.1 mol% の触媒量で種々の芳香族アミンが選択的に *N*-モノメチル化されることを見出した。(式4)



式4 メタノールを用いた *N*-モノメチル化反応

アミドの触媒的脱酸素化反応への応用 (4)

アミドの還元もエステル同様に、化学量論量の水素化リチウムアルミニウムやボランを用いる手法から、“触媒的変換への置き換え”が強く望まれている。アミドの還元では、C-O 結合の開裂により脱酸素化体であるアミンが得られる場合と、C-N 結合の開裂によりアミンとアルコールが得られる場合がある。産業的には前者がより望まれるが、触媒

的還元では、後者になることが多い。Ru-MACHO も後者の結果を優先して与えるが、それまでの知見を組み合わせることにより、形式的な触媒的脱酸素化反応を実現できるのではないかと考えた。すなわち、①C-N 結合の開裂を伴うアミンとアルコールへの変換、②アルコールの脱水素化反応によるアルデヒドの生成、③アルデヒドとアミンの脱水縮合によるイミンの生成、④イミンの水素化による *N*-アルキルアミンの生成、を同一系内で行うことにより、アミドの脱酸素化 (C-O 結合の開裂) で得られるアミンと同じ化合物が得られると考えた。(図4)

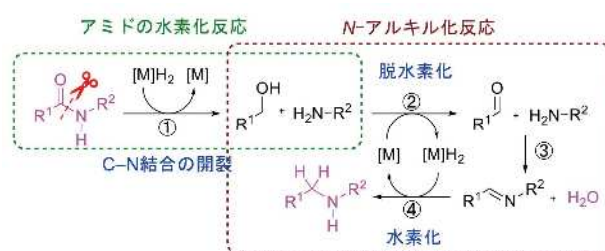
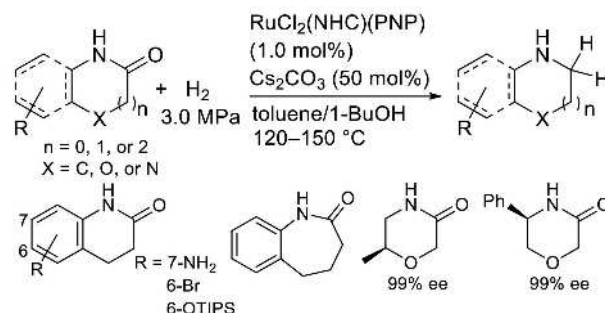


図4 Ru-MACHO の特性を生かしたアプローチ

種々検討の結果、本アプローチは特にラクタムに対し効果的であり、RuCl₂(NHC)(PNP)、炭酸セシウム存在下、3.0 MPa の水素圧下で反応させると、種々の環状アミンを与えることを見出した。(式5) 本反応を用いれば、医薬品のキラルビルディングとして有用な光学活性モルホリンも、入手容易な光学活性ラクタムから直接合成することができる。



式5 ラクタムの脱酸素化反応

おわりに

本稿では、近年開発された新世代の触媒の中から Ru-MACHO を紹介した。高砂香料工業 (株) では、新世代の触媒だけでなく、フローリアクターを用いた製造など、安全で環境に調和した効率的手法の開

発を行っている。今後とも新しい発見をめざし、チャレンジし続けていきたい。

※Ru-MACHO は高砂香料工業の登録商標です。

Reference

- (1) Kuriyama, W., Matsumoto, T., Ogata, O., Ino, Y., Aoki, K., Tanaka, S., Ishida, K., Kobayashi, T., Sayo, N., Saito, T. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 166.
- (2) Ogata, O., Nakayama, Y., Nara, H., Fujiwhara, M., Kayaki, Y. *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 3894.
- (3) Ogata, O., Nara, H., Fujiwhara, M., Matsumura, K., Kayaki, Y. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 3866.
- (4) Ogata, O., Nara, H., Matsumura, K., Kayaki, Y. *Org. Lett.*, **2019**, *21*, 9954.

