

氏名	三輪嘉尚 みわよしひさ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第138号
学位授与の日付	昭和50年1月23日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	ピコリン類およびルチジン類の気相アンモ酸化に関する速度論的研究

論文調査委員 (主査)
教授 岡田寿太郎 教授 中垣正幸 教授 犬伏康夫

論文内容の要旨

含窒素複素環式化合物のニトリル類は医薬品合成における中間原料としてきわめて重要な化合物である。従来これらのニトリルはいくつかの反応工程を経由して合成されている。したがって天然より得られるか、または合成上容易に得られるメチル置換化合物より一工程でこれらのニトリルを安価に合成することは医薬品の合成的見地から重要であると考えられる。

そこで著者はニトリル合成法として近年注目されている気相アンモ酸化をこれらのニトリルの合成に應用することを意図し本研究を行なった。気相アンモ酸化は金属酸化物触媒上、アンモニア存在下、脂肪族炭化水素あるいはアルキル置換芳香族炭化水素を酸化することにより、直接ニトリルを合成する反応である。プロピレン、トルエン、キシレンの気相アンモ酸化はすでに工業化されているが、工業的な面での研究に主眼がおかれ、基礎的な研究例は少ない。さらに複素環式化合物のアンモ酸化に関する研究例はほとんどみられない。

本研究においては5% $\text{Cr}_2\text{O}_3\text{-Al}_2\text{O}_3$ 触媒上でのピコリン類、ルチジン類の気相アンモ酸化を速度論的に検討し、反応機構、ピリジン環上でのメチル基の位置による反応性の違いなどを明らかにし、この反応を広く含窒素複素環式化合物のニトリル合成に應用するための基礎的知見を得た。

(1). 反応は0.25~2.0%のピコリンまたはルチジン、2.0~30.0%の酸素およびアンモニアを窒素により希釈し、常圧下、1.0~5.0gの5% $\text{Cr}_2\text{O}_3\text{-Al}_2\text{O}_3$ を充填した管型反応器に供給して行なった。反応温度は3-ピコリンの場合は360~440°、2-ピコリン、4-ピコリン、ルチジン類の場合は310~380°の範囲で行なった。本反応によって次のような生成物が90%以上の高選択率で得られた。即ち、2-ピコリンからは2-シアノピリジン、3-ピコリンからは3-シアノピリジン、4-ピコリンからは4-シアノピリジンが得られた。また2, 3-ルチジンから2-シアノ-3-メチルピリジン、2, 4-ルチジンからは2-シアノ-4-メチルピリジンと4-シアノ-2-メチルピリジン、2, 5-ルチジンからは2-シアノ-5-メチルピリジン、2, 6-ルチジンからは2-シアノ-6-メチルピリジン、3, 4-ルチジンからは4-シアノ-3-メチルピリジン、3, 5-ルチジンからは3-

シアノ-5-メチルピリジンがそれぞれ得られた。

また、ピコリン、ルチジンの存在下ではアンモニアの酸化分解は無視し得る程度であった。

(2). 本反応においては物質移動抵抗の影響のないことを確認した。次に原料分圧および生成物分圧を変化させ、ピコリン、ルチジンの反応速度を測定したところ、反応速度はピコリンまたはルチジン分圧、酸素分圧によって変化するが、アンモニア、シアノピリジン、水の分圧の影響は受けなかった。したがって本反応の律速段階はピコリンまたはルチジンと酸素との触媒表面上での酸化反応であり、アンモニアなどは活性点上に吸着されないか、もしくは吸着されるとしても無視し得る程度である。

(3). そこで酸化とアンモニア酸化の反応速度を比較したが、両反応の速度は一致しなかった。この理由を明らかにするため、まず担体として使用したアルミナの影響について検討した。ピコリン、ルチジンはアルミナ上でもかなり変化した。それでアルミナの触媒作用が表面上の酸性点に基づくものであることに着目し5% Cr₂O₃-Al₂O₃ にアルカリ (K₂O) を添加し検討した。アルカリ添加により、酸化とアンモニア酸化の反応速度の原料分圧に対する依存性が一致し、酸化においてはアルミナの触媒作用によって脱メチルや完全酸化分解を併発するが、アンモニア存在下では表面上の酸性点が被毒を受け、このような併発反応が抑制されることが判明した。次にクロムの酸化状態をヨード法により測定し、これとピリジンを原料として反応させた場合の結果を比較検討した。これによれば、アンモニアが存在すると反応系がある程度還元性雰囲気となり、酸化クロムが比較的緩和な酸化活性を示すことがわかった。

以上のことから、アンモニア存在下では担体であるアルミナが反応に関与せず、酸化クロムの酸化活性も比較的緩和であり、メチル基からニトリルへのアンモニア酸化は選択的に進行し、90%以上の選択率でシアノピリジンが生成する。

(4). 本反応に使用した触媒をX線回折により検討したところ、Cr₂O₃ の含有量が10%以下では、アルミナ上に非晶形で分散し、20%になると結晶状の Cr₂O₃ が認められる。したがって、20%以上では酸化クロムが層状をなし、有効表面積が減少して、反応速度は含有量に比例して増加しなくなる。さらに結晶状態では酸化活性も強すぎるため、シアノピリジンの選択率が低下する。

(5). 以上の結果に基づき、ピコリンまたはルチジン分圧と酸素分圧を変化させ、反応速度を測定し、反応モデルとデータとの比較を行なったところ、本反応は次のようなモデルに従うことが判明した。

即ち、380° 以上では酸素が活性点上に解離吸着するとする次のモデルに従う。



一方、380° 以下では酸素は非解離 (分子状) 吸着する。



ただし、 α はアンモニア酸化活性点を表わし、() ad は吸着状態にあることを意味する。

このモデルにおいて、ピコリンまたはルチジンと酸素の吸着過程 (1), (2) または (5) 式) は平衡状態であり、律速段階は表面反応によって水素の引き抜かれるプロセス (3) 式) であるという仮定に基づく Lan-

gmuir-Hinshelwood 型反応速度式によりデータが良く説明される。

(6). 2-ピコリン, 4-ピコリンの反応速度はほぼ同じであり, 3-ピコリンの反応速度はそれらの $\frac{1}{2}$ である。またルチジン類の生成物から, 反応の第一段階では, 2(6)位もしくは4位が反応してニトリルとなり, 3(5)位のメチル基はそのままの形で残ったメチルシアノピリジンが主に生成する。これは, 環窒素の電子吸引性によって, 2位あるいは4位のメチル基の水素が3位に比べ脱離しやすいためであり, このことからメチル基からの水素引き抜きが律速段階であることが裏付けられる。

以上の結果は含窒素複素環式化合物のニトリル類の合成に気相アンモ酸化を広く応用するための基礎的知見として役立つものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本論文は, ピリジン環上のメチル基をニトリル基に変換する化学反応に関するものである。用いた方法は, アルミナに沈着した金属酸化物を触媒として, これを充填した層内に, 原料ならびにアンモニアと空気を高温で通じるという簡単な連続操作である。この反応に関し, メチル基の位置の相違による反応速度の相違をまず明らかにした。すなわち α , γ 位のメチル基は, β 位のそれに比し反応速度が約10倍早い。

つぎにメチル基を2個有するルチジン類を原料として, それぞれ1個のメチル基をシアノ基に変換することに成功した。この場合の反応速度の相違も上記の結果と一致している。

さらに反応条件(原料ならびに酸素分圧, 反応温度, 酸化金属濃度)を変化して反応速度を測定し, 反応機構が, 380° 以下では酸素非解離型吸着, 380° 以上では解離型吸着による触媒表面反応であり, 律速段階が水素の引抜き段階にあることならびに Langmuir-Hinshelwood 型反応速度式で示されることを明らかにした。

以上の結果は, 医薬品合成化学上, 寄与するところがあり, 本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。