

SD を用いた Na-TMP 合成とクロスカップリング反応

Synthesis Na-TMP and Cross Coupling Technology with Sodium Dispersion



村上吉明*
Yoshiaki Murakami



坪内 源*
Gen Tsubouchi



片山裕美子*
Yumiko Katayama

金属ナトリウム分散体 (SD) は微粒化した金属ナトリウムを油中に分散させたスラリー状の流体であり、これまで当社では PCB を処理するための薬剤として用いてきた。SD は室温で反応に利用できるため、有機塩素化合物からウルツカップリングを伴わずに芳香族ナトリウム化合物 (ArNa) を調製できる。ArNa からはナトリウムアミドの調製が可能で、本検討ではナトリウムアミドの 1 つである Na-TMP を調製した。Na-TMP はリチウムアミドの代替となり、価格が高騰するリチウムに対するリスク回避技術になりうる。また、有機ナトリウム化合物は鈴木-宮浦カップリングや根岸カップリングの反応剤原料となる。さらに ArNa を直接反応剤とするクロスカップリング反応が可能であることを見出した。

Sodium dispersion (SD) is slurry fluid that consists of fine particle of sodium and oil. At Kobelco eco-solutions, SD is mainly used to decompose PCBs. Since SD can be used for reactions at room temperature, aromatic sodium compounds (ArNa) can be prepared from organochlorine compounds without Wurtz coupling. Sodium amide can be prepared from ArNa, and Na-TMP, one of the sodium amides, was prepared in this study. Na-TMP can be an alternative to lithium amide and a risk avoidance technology for the rising price of lithium. Also, organic sodium compounds are used as reactant raw materials for Suzuki-Miyaura and Negishi coupling. Furthermore, it has been found that a cross-coupling reaction using ArNa as a direct reactant is possible.

Key Words :

金属ナトリウム分散体	Sodium Dispersion (SD)
有機リチウム化合物	Organolithium compounds
有機ナトリウム化合物	Organosodium compounds
クロスカップリング反応	Cross Coupling Reaction

【セールスポイント】

- ・ SD は微粒化させた金属ナトリウムを油中に分散させたもので安全性と反応性を向上
- ・ SD を用いると、有機塩素化合物から有機ナトリウム化合物を調製可能
- ・ 有機ナトリウム化合物から合成したナトリウムアミドはリチウムアミドの代替として利用可能
- ・ 有機ナトリウム化合物から鈴木-宮浦カップリングや根岸カップリングが可能
- ・ 有機ナトリウム化合物を用いた新しいクロスカップリング反応

まえがき

当社は中間貯蔵・環境安全事業株式会社や中国電力株式会社絶縁油リサイクルセンター向けに PCB 処理技術を提供してきた。当社が保有する PCB の脱塩素化技術（SP プロセス）は、PCB を金属ナトリウム分散体（Sodium Dispersion：SD）およびプロトン供与体と反応させることで、無害なピフェニルに変化させるプロセスである¹⁾。当該プロセスでは、濃度を調製した SD に PCB とイソプロピルアルコール（IPA）の混合物を滴下し、脱ハロゲンを進めながら PCB を無害なピフェニルに変化させている。プロセスフローを図 1 に示す。

SD は 10 μm 程度まで微粒化させた金属ナトリウムを油中に分散させたもので、金属ナトリウムと比較して以下の特長を有する²⁾。

- (1) 金属ナトリウムの微粒子が油によってコーティングされているために空気中에서도比較的安定に存在でき、反応時における局所的な発熱も抑制できる。そのため、金属ナトリウムが消防法の危険物第 3 類に該当するのに対し、SD はこれよりも危険性の低い危険物第 4 類第 3 石油類に該当する（表 1 参照）。これにより、指定数量当たりで保有できる金属ナトリウムが約 45 倍まで増加する。
- (2) 毒物および劇物取締法において、金属ナトリウムは劇物に指定されているが、ナトリウム製剤である SD は同法の対象外である。

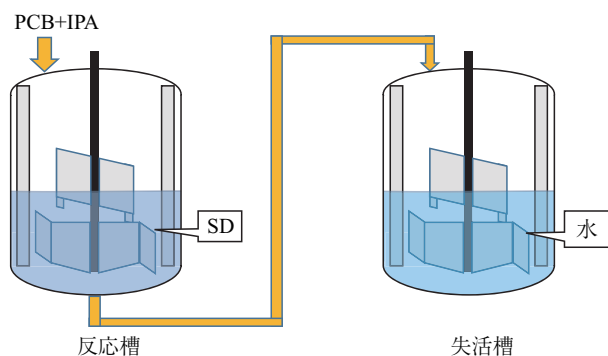


図 1 SD プロセス

- (3) 金属ナトリウムは融点（97.8 $^{\circ}\text{C}$ ）以上に加熱し、液体として使うことが一般的である。金属ナトリウムは反応性が高く、高温での反応性はさらに高いため、副生成物を多く生成してしまう。一方、写真 1 に示すように SD はシリンジでも扱えるほど粒子径が細かく、常温でも液体として取扱うことができる。実際 PCB 処理の現場でも配管供給を行っている。そのため、反応温度を低減させることが可能であり、結果的に副生成物の生成を抑制できる。

従来、SD はほとんど PCB 処理用途にのみ用いられてきたが、SD の優れた特長を活かせば、有機化学にも応用が可能と考えた。

そこで、岡山大学大学院自然科学研究科の高井和彦教授、浅子壮美助教らと共同研究を行い、SD の新たな用途開発に着手した。

まず近年価格が高騰しているリチウム代替技術の開発を目指した。ナトリウムの性質がリチウムと近いことに着目し、SD を用いて合成した有機ナトリウム化合物で有機リチウム化合物を代替することを考えた。さらに有機ナトリウム化合物の用途として、クロスカップリング反応に着目した。クロスカップリング反応は医薬分野や電子材料分野に多く用いられ、現代化学の重要技術の 1 つである。有機ナトリウム化合物が有機リチウム化合物をはじめと



写真 1 SD の外観

表 1 金属ナトリウムと SD の法律上の違い

	危険物分類	指定数量 ^{※1}	指定数量当たりの Na 保有可能量	劇物
金属 Na	第 3 類	10 kg	10 kg	該当
SD	第 4 類第 3 石油類 非水溶性液体	2 000 L	約 450 kg	非該当

※1 消防法の規制を受ける危険物の量

する高価な薬品を代替できれば、大きなメリットが期待できる。

1. リチウムについて

リチウムは原子番号3のアルカリ金属で、耐熱ガラスや連続鋳造プロセスにおけるフラックスなどに用いられてきたが、近年はリチウムイオンバッテリー（LiB）が最大の用途である。

リチウムはかん水（主に南米）や鉱山（主にオーストラリア）から産出されている。冷戦終了後から数年前までは南米のかん水がリチウム生産拠点となったが、近年のLiBブームにより、世界的にリチウムの需要が増加し、それに伴い単価も上昇している。近年ではオーストラリアや中国等での鉱山開発が盛んになっている³⁾。

化学工業用途では、主にブチルリチウム（BuLi）が重合開始剤をはじめとした有機合成に用いられている。世界全体におけるBuLiの生産量は約17 000 t（2016年）である³⁾。この内、低分子の有機合成に用いられるBuLiは2割程度と言われている。

リチウムの需要および価格はまだ上昇中であり、今後も成長が見込まれている。図2に世界全体のリチウム生産量推移⁴⁾、図3に我が国のリチウム輸入単価推移を示す⁵⁾。2008年における世界市場は2.5万t/年であったが、2018年の市場規模は8.5万t/年と見込まれ、需要は急激に増加している。

将来におけるリチウムの需給状況は不透明である一方、ナトリウムは資源の普遍性が高く、枯渇リスクも無い。また、リチウムもナトリウムも同じアルカリ金属であるため、化学的な類似点が多く、少なくともリチウムを用いた技術の一部を代替できると期待された。

そこで、有機合成における有機リチウム化合物を代替できる有機ナトリウム化合物の開発に着手した。

2. 有機リチウム化合物の代替技術の検討

2.1 有機合成における有機リチウム化合物の役割

有機合成における有機リチウム化合物の主な役割は塩基、すなわちプロトン（水素原子）を引抜くことである。主要な塩基としてリチウム-ジイソプロピルアミド（LDA）、リチウム-テトラメチルピペリジド（Li-TMP）やリチウム-ヘキサメチルジシラザン（LHMDS）等が挙げられる。図4に主要な有機リチウム化合物の構造を示す。

上記の化合物群はリチウムが窒素原子と結合したリチウムアミドである。リチウムアミドは窒素原子がリチウムから電子を受取り、窒素がアニオンとして作用するため強塩基性となる。基質のプロトンの

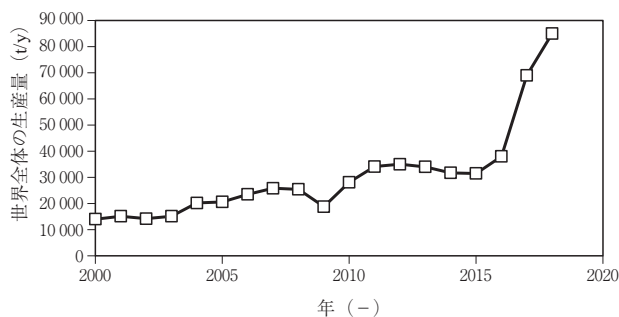


図2 世界全体のリチウム生産量推移

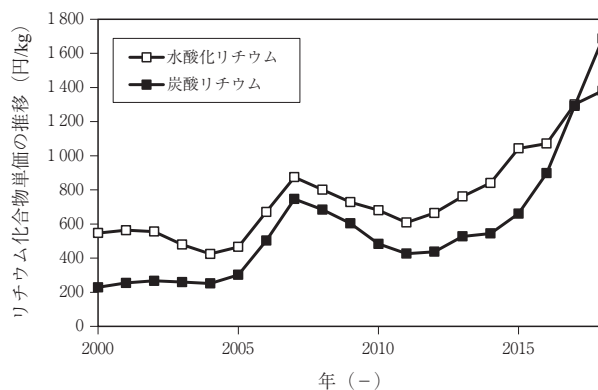


図3 リチウムのCIF^{※2}価格推移
※2 運賃、保険料込み条件

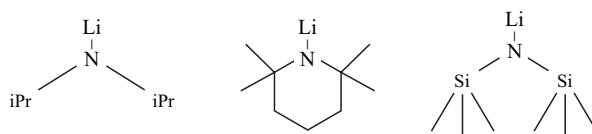


図4 有機リチウム化合物
(左：LDA、中央：Li-TMP、右：LHMDS)

うちもっとも酸性度の高いプロトンが引抜かれてリチウムに置換わる。

ナトリウムもリチウムと同様にアルカリ金属であり、窒素原子に電子を渡して強塩基のナトリウムアミドとして働くことが期待される。本検討では、この中から立体障害によって求核性の低い強塩基として用いられるLi-TMPの代替としてナトリウム-テトラメチルピペリジド（Na-TMP）の合成を目指した。

2.2 Na-TMPの合成

Na-TMPの合成方法を以下に示す。クロロベンゼンあるいはブロモベンゼンに2倍当量以上のナトリウムを反応させるとほぼ定量的にフェニルナトリウム（PhNa）が生成する。さらにPhNaにテトラメチルピペリジド（TMP）を加えるとNa-TMPが得られる⁶⁾。

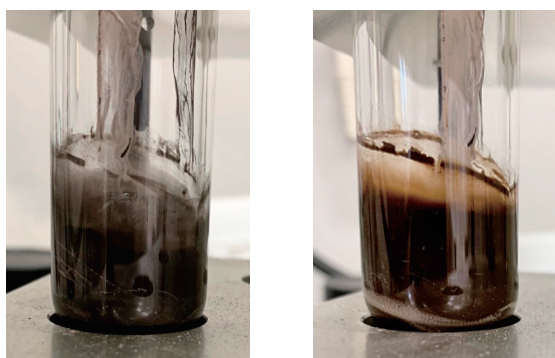
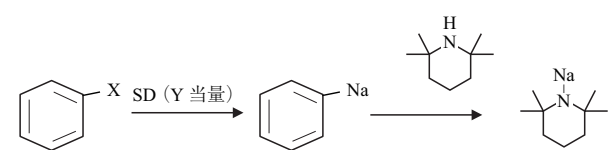


写真2 Na-TMPの調製の様子
(左: PhNa, 右: Na-TMP)



実験No	X	Y	収率 (%)	ビフェニル収率 (%)
1	Br	2	90	3
2	Br	2.1	94	1
3	Br	2.2	99	trace
4	Cl	1.95	81	15
5	Cl	2	92	trace
6	Cl	2.1	98	trace
7	Cl	2.2	98	trace

図5 PhNa合成の反応式

SDは灰色の液体だが、PhNaが生成すると写真2のように5分程度で反応液が真っ黒に変化する。反応温度は25~30℃で、溶媒にはヘキサンを用いた。溶媒にはヘキサン以外にもオクタンやデカンなどの炭化水素、あるいはトルエンを用いることもできる。ここにさらにTMPを添加することでNa-TMPの茶色の液体が生成した。

合成スキームならびに基質(クロロベンゼンあるいはブロモベンゼン)の比較ならびにナトリウム投入量の評価結果を図5に示す。

ナトリウム当量比が理論量である2を超えれば、副生成物であるビフェニルの副生成はほとんどなくNa-TMPを調製できた。また、クロロベンゼンとブロモベンゼンとでは基質による有意差は見られなかった。一般に有機塩素化合物は有機臭素化合物よりも安価なので、より安価な有機塩素化合物を用いることで原料コストの削減が可能である。

2.3 Na-TMPの利用

プロトンが引抜かれた場所にはナトリウムが入り、さらに求電子剤を添加すれば官能基化させることができる。

Ar-H	NaTMP (1.25 equiv) hexane, rt, 30 min	electrophile (1.5 equiv) 0 °C to rt, 1h	Ar-E	
entry	substrate	electrophile	product	Yield/%
1		Mel		90 (E=Me)
2		allylBr		84 (E=allyl)
3		PhC(O)Cl		72 (E=benzoyl)
4		CO ₂		89 (E=CO ₂ H)
5		Br ₂ CHCHBr ₂		81 (E=Br)
6		Cl ₃ CCl ₃		90 (E=Cl)
7		Me ₃ SiCl		98 (E=SiMe ₃)
8		B(OMe) ₃		64 (E=B(OH) ₂)
9		Ph ₂ PCl		72 (E=PPh ₂)
10		Me ₃ SiCl		82 (E=SiMe ₃)
11		Me ₃ SiCl		85 (E=SiMe ₃)
12		CO ₂		96

図6 Na-TMPによる官能基化⁶⁾

官能基化した結果の一覧を図6に示す。基質は元々ハロゲンを持たない物質だが、酸性度の高いプロトンを引き抜いたことで官能基化できている。

基質に官能基を付与させたい場合、多くの場合はハロゲン等反応性の高い官能基を付与してから、さらに目的の官能基に変換する必要がある。しかし、本成果を用いれば、引抜き可能なプロトンの位置は酸性度によって予め決まるものの、ハロゲン化を経由せずに官能基化が可能である。同様の機能を持つ薬剤としてLDAが有名だが、反応温度を-78℃まで下げる必要がある。一方、Na-TMPは検討に用いた基質がヘキサン溶媒に溶解したこともあるが、室温でのプロトン引き抜きが可能である。

Na-TMPを用いることで、薬剤費のみならず用益費の低減も期待できる。

3. クロスカップリング反応への応用

クロスカップリング反応は異なる2つ以上の化学物質をつなげる技術で医薬分野や電子材料をはじめとした精密合成には必要不可欠な技術である。

3.1 従来のクロスカップリング反応

Na-TMPを合成するために調製したPhNaはフェニルグリニャールやフェニルリチウムとも類似構造を持つ。フェニルグリニャールとはベンゼン環にMgX (X: ハロゲンで、多くは臭素) が付いたもので、臭化ベンゼンにマグネシウムを添加して得られるグリニャール試薬の一種である。グリニャール試薬は有機化合物にMgX (X: ハロゲン) が付いた

もので、アルコールやケトンを合成する際に用いられる。また、フェニルリチウムは、臭化ベンゼンにブチルリチウムを添加して得られるもので、基質にベンゼン環を付与するため等に用いられる。どちらも空気中の水分や酸素に対して敏感で不安定であり、また高価な薬剤である。このグリニャール試薬やフェニルリチウムにハロゲン化亜鉛やホウ素エステルを加えると、図7に示すような有機亜鉛化合物および有機ホウ素化合物が合成される⁷⁾。

有機亜鉛化合物や有機ホウ素化合物はクロスカップリング反応の中間体として知られている。

一方、臭素やマグネシウムには、以下のような課題もある。

(1) 臭素

臭素は難燃剤や化学品合成における中間体として多く用いられる。臭素は海水にも微量成分として含まれ、死海などの塩湖から産出される。現在、最大の産出国はアメリカである。

環境中に放出された臭素化合物はオゾン層を破壊することが知られているため、近年生産量は減少傾向にある。図8に世界全体の臭素生産量推移を示す⁴⁾。

さらに、有機臭素化合物は有機塩素化合物と比較して流通量が少なく単価も高い。

(2) マグネシウム

マグネシウムはドロマイトや海水に含まれ、主にマグネシウム合金やアルミニウム合金への添加にもちいられる。グリニャール試薬は有機ハロゲン化合物とマグネシウムから得られる物質で、クロスカッ

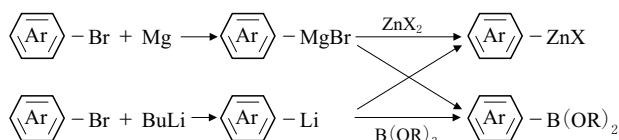


図7 従来のクロスカップリング前駆体の調製

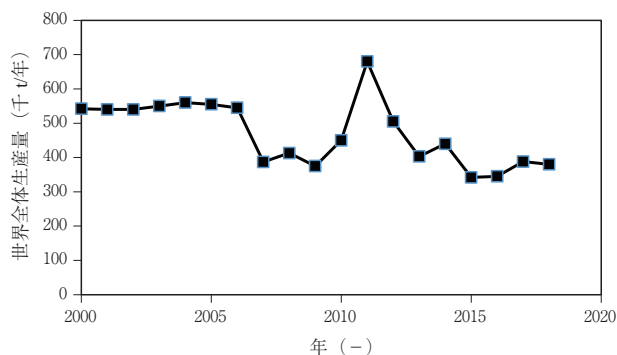


図8 世界全体の臭素生産量推移

プリング反応の前駆体以外にもアルコール合成に用いられる。我が国では化学用途として2 400 t/年利用されている⁸⁾。

クロスカップリングの中でもっとも多く用いられる鈴木-宮浦カップリングは、塩基性の水溶液中で行われるが、中間体であるグリニャール試薬に由来する水酸化マグネシウムは塩基性下で非水溶性のコロイドとなる。このコロイドは反応タンクの底に沈降するため、反応終了後における容器の洗浄に手間がかかる。水酸化マグネシウムを溶解させるには、水溶液を中和するかアンモニア塩を添加する必要があるが、中和時の発熱は大きく、追加の薬剤コストも発生する。

3.2 SD を用いたクロスカップリング反応

(1) 根岸、鈴木-宮浦カップリングへの応用

PhNa を用いてグリニャール試薬やフェニルリチウムと同様の反応ができれば、有機臭素化合物や有機リチウム化合物に依存しないクロスカップリングが可能になり、医薬品や電子材料のコストダウンが期待できる。

そこで PhNa に塩化亜鉛やホウ酸エステルを添加したところ、図9に示すように有機亜鉛化合物および有機ホウ素化合物を調製することができた。これらはそれぞれ根岸カップリングおよび鈴木-宮浦カップリングの反応剤となる。

さらに合成した有機亜鉛化合物や有機ホウ素化合物に対して有機ハロゲン化合物と触媒を添加したところ、根岸カップリングおよび鈴木-宮浦カップリングが進行した。反応例をそれぞれ図10および図11に示す。

反応剤を臭素フリーにできたので、さらなる環境負荷低減に向けて、高活性な Pd-PEPPSI-iPr を触媒として用いた結果、完全に臭素フリーなクロスカップリングになることを確認した。

(2) 新しいクロスカップリング反応

さらに、ArNa と有機塩素化合物とをより活性の高い Pd-PEPPSI-IPent を触媒として用いて反応させたことで、臭素のみならずホウ素や亜鉛も用いない環境負荷の極めて低い新しいクロスカップリングが

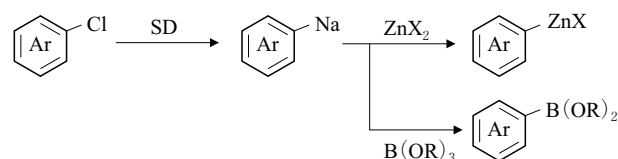


図9 開発したクロスカップリング前駆体の調製

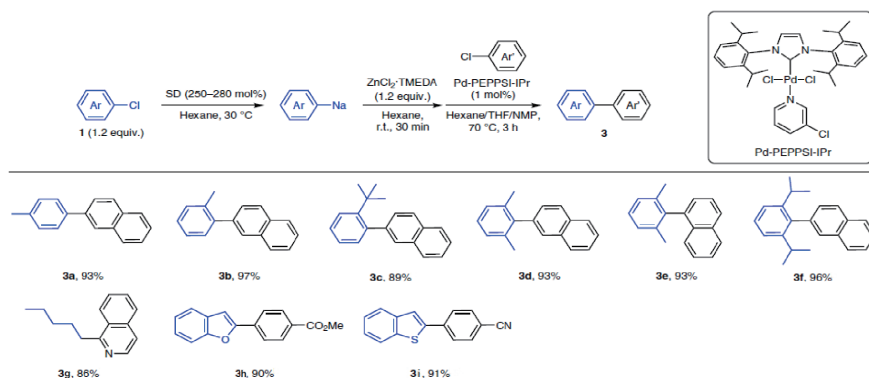


図10 根岸カップリングの反応例⁷⁾

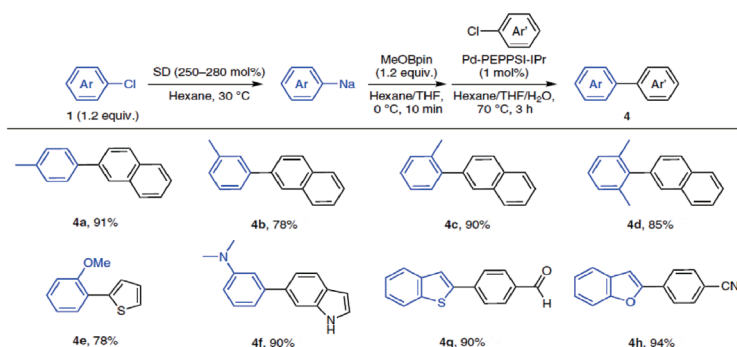


図11 鈴木-宮浦カップリングの反応例⁷⁾

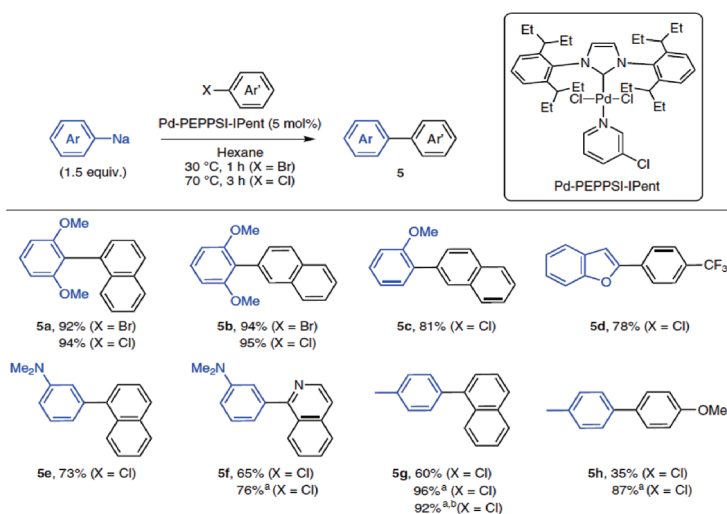


図12 新しいクロスカップリングの反応例⁷⁾

できた。反応例を図12に示す。

4. 開発技術のメリット

本開発を通じて、ArNa から Na-TMP あるいはクロスカップリングの反応剤を調製することができた。

Na-TMP は価格が高騰しているリチウムを用いたリチウムアミドを用いた反応を、安価かつマイルドな条件で代替できる可能性がある。

また、クロスカップリングは医農薬や電子材料を

はじめ、現代化学において極めて重要な反応だが、原料となる有機臭素化合物や有機リチウム化合物は非常に高価という課題があった。一方、塩素は海水からも取れる極めて普遍性の高い物質であり、枯渇の恐れがなく、また臭素と比べれば安価である。本成果の活用により、製薬や化学工業分野におけるコストダウンが期待でき、かつ持続可能性を高めることもできる。

5. 今後の方向性

Na-TMPをはじめとした有機ナトリウム化合物の普及には、有機リチウム化合物と同等以上の性能とコストパフォーマンスを示すことが必要である。適用範囲のさらなる拡大を目指したい。

また、ナトリウムクロスカップリングは見いだされたばかりの技術であり、反応剤の調製条件や触媒の最適化を含めてさらなる研究開発を要する。当面は、安価な有機塩素化合物から鈴木-宮浦カップリングをはじめとしたクロスカップリングの中間体製造技術として積極的に用途開発していく所存である。

アルカリ金属を用いた主要な技術を図13に示す。リチウムで行える各種反応のうちゴムの製造を除く多くの用途をナトリウムで代替できると期待できる有機リチウム化合物を用いた塩基やクロスカップリング反応は従来から知られていたが⁹⁾、今回の成果により、有機ナトリウム化合物でも使えることを明らかにできた。

今後、我々はアルカリ金属を用いた反応のうち、「リチウムでもナトリウムでもできる反応」の中でSDの強みを活かせる技術に着目しながら、さらなる技術開発を進めていく所存である。これにより、リチウム価格の高騰に対するリスク回避が可能となり、持続可能な成長にも寄与できると期待する。

むすび

これまで、当社を含めたPCB汚染廃棄物の処理分野から見れば、SDとはPCBを分解/無害化するための技術だった。一方、有機成分分野から見れば、SDとは危険で厄介な金属ナトリウムの一形態に過ぎず、積極的には顧みられてこなかった。

本検討を通じて、SDを用いると安価な有機塩素化合物から有機ナトリウム化合物を容易に調製できた。有機ナトリウム化合物から調製したナトリウムアミドは有機リチウム化合物の一種であるリチウムアミドを代替できることを示すことができた。リチウムアミドは医薬品製造以外にはほとんど用いられない非常に高価な薬剤であったが本成果を用いることで、従来と同様の反応をより低コストで実施可能となることが期待できる。

また、有機ナトリウム化合物は、鈴木-宮浦カップリングや根岸カップリングの中間体となる有機ホウ素化合物や有機亜鉛化合物の材料にもなることを示した。さらに、触媒の選定によって、有機ナトリウム化合物から直接クロスカップリング反応を行うことも可能となった。クロスカップリング反応は元々医薬、電子材料分野に用いられてきた技術で、

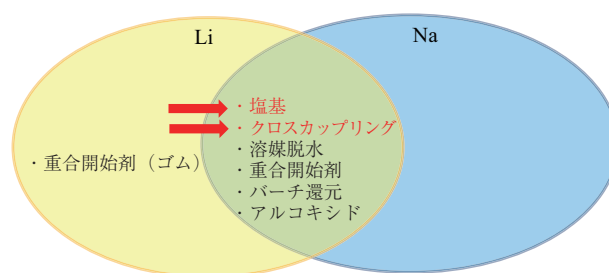


図13 アルカリ金属が用いられる主要な反応 (赤字はリチウムとナトリウムで実施可能となった)

高付加価値品の製造技術であったが、本成果によってより汎用性の高い技術になることを期待する。

今回の成果によってSDが「分解する技術」から「創造する技術」に生まれ変わり、さらにこれまでリチウムでしかできないと思われていた反応をナトリウムでもできる反応とできたことは非常に意義深いことであると嬉しく感じる。引き続き、SDの適用範囲の拡大と使いやすさの改善に努め、さらに有機成分分野に普及させていく所存である。

謝辞

本研究は岡山大学大学院自然科学研究科高井研究室との共同研究によって行われました。

高井研究室の高井和彦教授および浅子壮美助教(現在、理化学研究所)には有機合成における薬品の取扱いなど基礎的なご指導から、特許出願に向けたデータ取得に至るまで多大なるご支援をいただきました。心より感謝いたします。

[参考文献]

- 1) 川井ら: 神鋼パンテック技報, 41(2), p90-97 (1997)
- 2) 長谷川ら: 神鋼環境ソリューション技報, 4(2), p43-47 (2008)
- 3) 三菱総合研究所: 平成29年度鉱物資源開発の推進のための探査等事業(鉱物資源基盤整備調査事業(鉱物資源確保戦略策定に係る基礎調査))報告書
https://www.meti.go.jp/medi_lib/report/H29FY/000278.pdf
- 4) "Mineral Commodity Summaries" U.S. Geological Survey
<https://www.usgs.gov/centers/nmic/mineral-commodity-summaries>
- 5) "財務省貿易統計"
<http://www.customs.go.jp/toukei/srch/index.htm>
- 6) Asako, S.; Koder, M.; Nakajima, H.; Takai, K.: *Adv. Synth. Catal.* 2019, *in press*
- 7) Asako, S.; Nakajima, H.; Takai, K.: *Nat. Catal.* (2), p297-303 (2019)
- 8) 鉱物資源マテリアルフロー2018リチウム (Li), (2019)
http://mric.jogmec.go.jp/wp-content/uploads/2019/03/material_flow2018_Li.pdf
- 9) Valentin Hornillos, et al: *Org. Lett.* 2013, 15(19), p5114-5117 (2013)