

## 高效催化 3 $\alpha$ -高托品烷胺加氢的 Rh-Pd/C 催化剂

曾利辉<sup>1,2</sup>, 李岳锋<sup>2</sup>, 高武<sup>2</sup>, 曾永康<sup>2</sup>, 姚琪<sup>2</sup>, 刘忠文<sup>1</sup>, 刘昭铁<sup>1,3\*</sup>

(1. 陕西师范大学, 西安 710119; 2. 西安凯立新材料股份有限公司, 西安 710201; 3. 陕西科技大学, 西安 710021)

**摘要:** 采用甲醛还原-活性炭负载法制备了 5%Rh/C、5%Pd/C 和 3%Rh-2%Pd/C 三种催化剂, 用 X 射线衍射(XRD)、电子显微镜(SEM 和 TEM)以及 X 射线光电子能谱(XPS)进行表征, 对比其在合成 3 $\alpha$ -高托品烷胺中的催化性能。表征结果表明, 在载体表面 Rh-Pd 二元合金颗粒粒径最小, 分散性最好, 可能形成了“网桥式” Rh-O-Pd 结构。催化性能对比表明, 3%Rh-2%Pd/C 具有最佳催化性能, 在 25 h 内可以将 99%以上的原料转化, 目标产物产率大于 96%, 且补加 20%新催化剂后可循环使用 3 次, 可降低 3 $\alpha$ -高托品烷胺生产成本。

**关键词:** 催化化学; Rh-Pd 二元合金; 活性炭载体; 表征; 催化性能

**中图分类号:** TQ426.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1004-0676(2020)01-0020-05

### Efficient Rh-Pd/C Catalyst for Catalytic Hydrogenation of 3 $\alpha$ -Granatoxime

ZENG Li-hui<sup>1,2</sup>, LI Yue-feng<sup>2</sup>, GAO Wu<sup>2</sup>, ZENG Yong-kang<sup>2</sup>, YAO Qi<sup>2</sup>, LIU Zhong-wen<sup>1</sup>, LIU Zhao-tie<sup>1,3\*</sup>

(1. Shaanxi Normal University, Xi'an 710119, Shaanxi, China;

2. Kaili Catalyst & New Materials Co. Ltd., Xi'an 710201, Shaanxi, China;

3. Shaanxi University of Science and Technology, Xi'an 710021, Shaanxi, China)

**Abstract:** Three catalysts of 5%Rh/C, 5%Pd/C and 3%Rh-2%Pd/C were prepared by formaldehyde reduction-activated carbon (AC) loading method. X-ray diffraction (XRD), electron microscope (SEM and TEM) and X-ray photoelectron spectroscopy (XPS) was used to characterize these catalysts and its catalytic performance were compared in the synthesis of endo-9-methyl-9-azabicyclo [3,3,1] nonan-3-amine. The results of characterization show that the Rh-Pd binary alloy particles have the smallest particle size and the highest dispersion on the surface of AC, and may form a "network bridge" structure of Rh-O-Pd. The comparison of the catalytic performance shows that 3%Rh-2%Pd/C has the best catalytic performance. It was that more than 99% of raw materials and greater than 96% of target product yield were received within 25 h, and it can be recycled for 3 times with adding 20% fresh catalyst, which can reduce the production cost of 3 $\alpha$ -granatamine.

**Key words:** catalytic chemistry; Rh-Pd binary alloy; activated carbon support; characterization; catalytic performance

盐酸格拉司琼是外周和中枢神经系统中一种有效且高度选择性的 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂, 它直接作用于中枢化学感受区及外周迷走神经末梢的 5-HT<sub>3</sub> 受体, 可有效抑制恶心和呕吐, 具有强的止吐作用,

用量少且作用持久等特点。它对放疗、化疗和手术引起的恶心和呕吐有较好的预防和治疗效果<sup>[1-4]</sup>。内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-烷胺(3 $\alpha$ -高托品烷胺, en-do-1)是制备盐酸格拉司琼的关键中间体。主

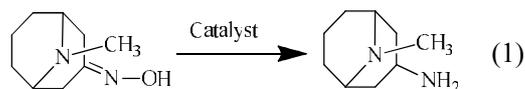
收稿日期: 2019-12-24

基金项目: 陕西省科技厅重点产业创新链(群)(2019ZDLGY06-04)

第一作者: 曾利辉, 男, 博士研究生, 高级工程师, 研究方向: 贵金属催化材料及应用。E-mail: zenglihui@126.com

\*通讯作者: 刘昭铁, 男, 博士, 教授, 博导, 研究方向: 绿色催化、超临界介质及高分子材料合成与应用。E-mail: ztliu@snnu.edu.cn

要由内-9-甲基-9-氮杂二环[3.3.1]壬-3-酮脒(3 $\alpha$ -高托品酮脒)通过还原得到, 合成反应如式(1)所示:



其合成的方法报道很少<sup>[5-9]</sup>。李顺来等<sup>[10]</sup>采用变性 LiAlH<sub>4</sub> 还原 3 $\alpha$ -高托品酮脒合成得到 3 $\alpha$ -高托品烷胺, 但方法操作安全性差, 废液排放量较大。目前对于 C=N 双键加氢饱和的较为先进的工艺<sup>[11-13]</sup>是通过催化加氢工艺进行合成, 不产生污染物, 对环境友好, 是一条十分具有发展潜力的合成路线。该反应中使用到贵金属 Rh 基催化剂, 价格非常昂贵, 催化成本较高。

本文基于提高催化剂性能和降低生产成本的目的, 对 3 $\alpha$ -高托品烷胺(en-do-1)合成用催化剂进行了研究, 用 Rh-Pd 代替 Rh, 制备活性炭载体催化剂, 进行对比表征并评价其活性。

## 1 实验部分

### 1.1 催化剂的制备

称取 9.5 g 经过预处理的活性炭载体, 纯水打浆至 100 mL, 磁力搅拌; 滴加一定量 0.05 g/mL 的贵金属活性组分溶液, 保持搅拌 4 h 后, 用 10% 氢氧化钠溶液调节体系至碱性(pH $\approx$ 8.50)。再加入 10 mL 15% 甲醛溶液在 90 $^{\circ}$ C 进行还原 2 h。然后过滤上述浆料, 并洗涤至滤液无氯离子, 滤饼在 80 $^{\circ}$ C 鼓风干燥箱中干燥, 得到 10.0 g 炭载贵金属催化剂, 密封包装, 备用。制备得到的 3 种催化剂分别为 5%Rh/C、5%Pd/C 和 3%Rh-2%Pd/C。

### 1.2 催化剂的表征

用 JOEL JSM 6700F 钨灯丝冷场扫描电镜(SEM)观察催化剂的表面形貌; 用美国 FEI Tecnai G2 F20u- TWIN 型透射电子显微镜(TEM)观察贵金属颗粒在活性炭载体表面的分布; 用 Philips APD1700 X 射线衍射仪(XRD)进行晶体结构分析(使用 Cu 靶, 扫描速率为 2 $^{\circ}$ /min); 用美国赛默飞世尔科技公司(Thermo Fisher)型号为 ESCALAB 250Xi 的 X 射线光电子谱仪(XPS)进行表面结构分析。

### 1.3 催化剂的催化性能评价

称取 3 $\alpha$ -高托品酮脒 5.00 g, 精确称量炭载贵金属催化剂(干基)0.500 g, 一起加入高压反应釜中, 并量取 60 mL 饱和氨的甲醇溶液加入其中。密封釜盖, 检查是否密封完好。向高压釜内充氮气 0.5

MPa, 置换空气 3~5 次。将高压釜升温至 40~50 $^{\circ}$ C, 充氢气至压力为 2.0~2.5 MPa, 启动搅拌, 反应终点通过取样气相色谱检测, 检测到原料转化完全时停止反应。

## 2 结果与讨论

### 2.1 催化剂的表征

#### 2.1.1 XRD

图 1 是制备的 3 种活性炭载体催化剂的 XRD 谱图。

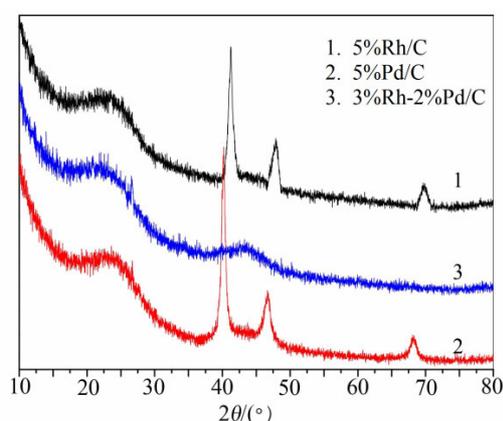


图 1 贵金属催化剂的 XRD 谱图

Fig.1 XRD Spectra of precious metal catalysts

从图 1 中可以看出, 5%Rh/C 催化剂在  $2\theta$  为 41.2 $^{\circ}$ 、47.6 $^{\circ}$ 和 69.9 $^{\circ}$ 处, 有明显的 Rh 特征衍射峰; 5%Pd/C 催化剂在 40.2 $^{\circ}$ 、46.8 $^{\circ}$ 和 68.3 $^{\circ}$ 也出现了明显的 Pd 特征衍射峰。但 3%Rh-2%Pd/C 催化剂样品中 Rh 和 Pd 的特征衍射峰宽化且非常弱。说明活性金属分散吸附在活性炭载体的表面后, 二元催化剂中的活性粒子(Rh 和 Pd)粒径更小, 活性粒子分散更加均匀, 可能更多以非晶态分布。

#### 2.1.2 XPS

图 2 是为所制备的 3 种催化剂的 XPS 谱图, 表 1 中为 XPS 分析获得的催化剂表面结构数据。

从表 1 可以看出, 二元金属 Rh-Pd/C 催化剂的表面贵金属摩尔分数最高, 达到 6.53%, 其中 Rh 的摩尔分数为 3.82%, Pd 的摩尔分数为 2.71%, 均较单组份的 5%Rh/C 催化剂表面的 Rh 摩尔分数(2.67%)和 5%Pd/C 催化剂表面的 Pd 摩尔分数(0.76%)有所增加。上述催化剂表面的贵金属摩尔分数结果也可以从图 2 中得到确认, Rh-Pd/C 二元催化剂的 Rh 和 Pd 的吸收峰面积与单组份的 5%Rh/C

和 5%Pd/C 催化剂的有明显的不同。同时,对比表 1 中金属不同价态的 XPS 电子结合能数值,贵金属催化剂中存在一部分的贵金属被还原为零价金属,还存在一部分的贵金属活性组分呈氧化态。其中,5%Pd/C 催化剂中的 Pd 3d<sub>5/2</sub> 的电子结合能为 336.01 eV,属于炭负载的金属态 Pd 的吸收峰;Rh/C 中 Rh 3d<sub>5/2</sub> 的电子结合能为 309.18,属于炭负载的呈+3 价态 Rh<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 的吸收峰。而 3%Rh-2%Pd/C 中的 Rh 3d<sub>5/2</sub> 的电子结合能为 309.43 eV, Pd 3d<sub>5/2</sub> 的电子结合能为 336.33 eV,属于炭负载的 Rh<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 和部分的合金态 Rh-Pd 的吸收峰。这说明,在本文制备条件下,甲醛能够很容易将 Pd 还原为金属态,而难于将 Rh 还原为金属态。Pd 的引入促进了 Rh 的还原并相互形成合金态活性组分。

### 2.1.3 SEM 和 TEM

图 3 是用 SEM 观察到的 3 种催化剂的表观形貌,图 4 为 3 种催化剂的 TEM 图像。

图 3 的 SEM 表观形貌显示,5%Pd/C 催化剂表面暴露的贵金属粒子(图中白色斑点)最少;5%Rh/C 催化剂表面的贵金属较多,有部分粒子存在团聚现象;3%Rh-2%Pd/C 催化剂表面的贵金属粒子分布最多且均匀,粒径较小且粒径范围较窄,分散度高。

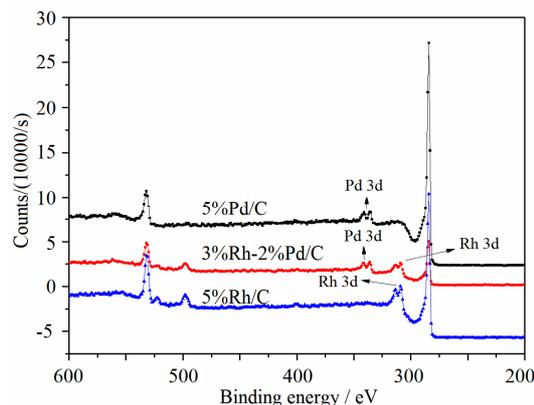


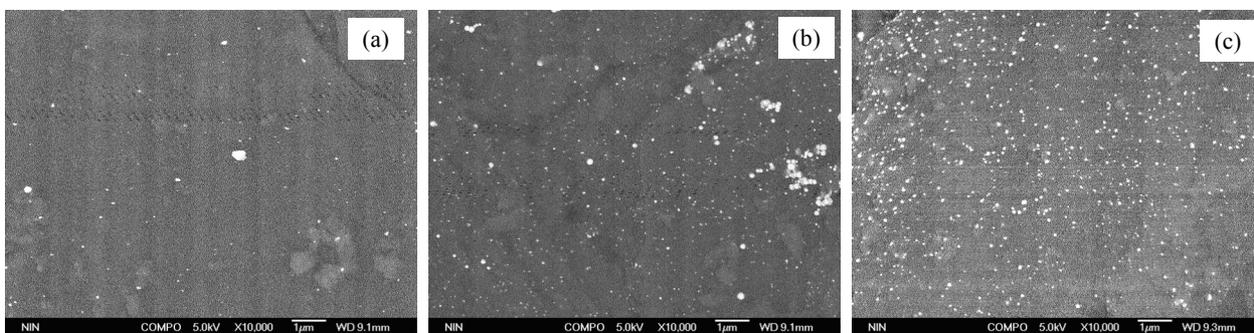
图 2 贵金属催化剂的 XPS 图谱

Fig.2 XPS spectra of precious metal catalysts

表 1 贵金属催化剂表面结构的 XPS 分析数据

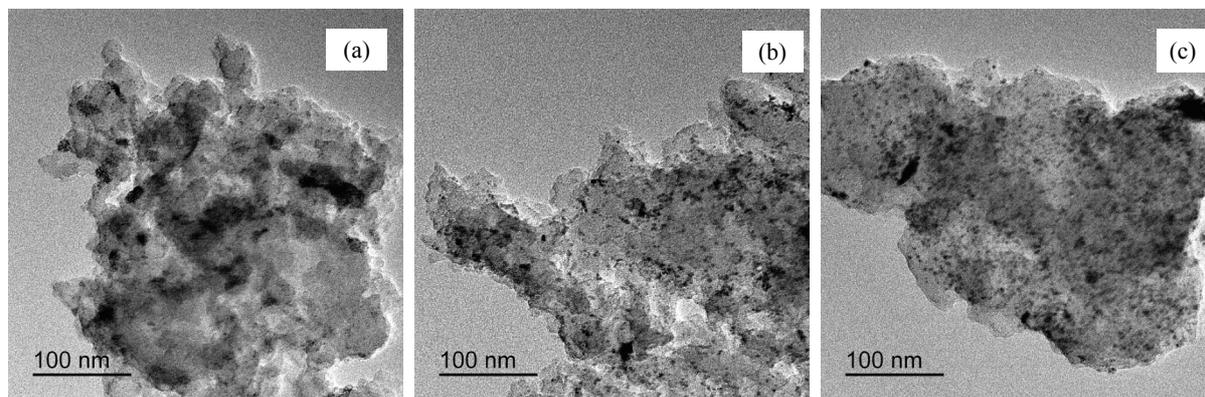
Tab.1 The surface structure of precious metal catalysts by XPS

贵金属催化剂	5%Rh/C	3%Rh-2%Pd/C	5%Pd/C
理论负载 摩尔分数/%	5.0	5.0	5.0
表面贵金属 摩尔分数/%	2.67	6.53 (3.82%Rh+2.71%Pd)	0.76
电子结合 能/eV	Pd 3d <sub>5/2</sub>	-	336.01
	Rh 3d <sub>5/2</sub>	309.18	-



(a). 5%Pd/C; (b). 5%Rh/C; (c). 3%Rh-2%Pd/C

图 3 贵金属催化剂的 SEM 图像 Fig.3 SEM images of precious metal catalysts



(a). 5%Pd/C; (b). 5%Rh/C; (c). 3%Rh-2%Pd/C

图 4 贵金属催化剂的 TEM 图像 Fig.4 TEM images of precious metal catalysts

图 4 的 TEM 图像表明, 5%Pd/C 催化剂的晶粒(图中黑色斑点)出现了较严重的团聚; 5%Rh/C 催化剂也有部分晶粒团聚; 而 3%Rh-2%Pd/C 催化剂的晶粒分布比较均匀, 且粒径较小(平均晶粒尺寸约为 3.6 nm)。这印证了 SEM 观察得到的结果, 即二元金属 Rh-Pd/C 催化剂载体表面贵金属催化活性中心更多。

## 2.2 催化剂的催化反应性能

表 2 列出了 3 种催化剂在  $\alpha$ -高托品烷脒合成反应中的催化性能。

表 2 贵金属催化剂的催化反应性能

Tab.2 Catalytic reactivity of precious metal catalysts

样品名称	原料转化率/%	目标产物/%	反应终点时间/h	循环套用/次
5%Pd/C	94.3	90.3	$\geq 65$	0
5%Rh/C	99.1	95.2	$\geq 28$	0
3%Rh-2%Pd/C	99.2	96.3	$\leq 25$	3

由表 2 可见, Rh 基催化剂具有很高的催化反应活性, 5%Rh/C 催化剂在 28 h 以上可以转化 99% 以上的原料, 目标产物收率大于 95%, 催化活性明显高于 5%Pd/C 催化剂。3%Rh-2%Pd/C 二元催化剂的催化活性和选择性最高, 在 25 h 内即可将 99.2% 的原料转化, 获得 96.3% 的目标产物。

另外, 在循环套用实验中, 5%Rh/C 和 5%Pd/C 催化剂均不能套用。3%Rh-2%Pd/C 二元催化剂可以在补加 20%新鲜催化剂的情况下实现套用 3 次, 反应时间 $\leq 40$  h, 基本可以满足客户的使用要求。

## 2.3 催化机制探讨

对比 3 种催化剂的催化性能, 结合表征的结果, 推测影响催化性能的主要原因为: 1) 催化剂的活性金属的粒子分布与尺寸大小的变化; 2) 催化剂表面的活性金属浓度的差异; 3) 催化剂中的活性金属的价态等。

结合表 1 的 XPS 数据和表 2 催化性能的数据, 推测在该反应中, 5%Rh/C 催化剂中氧化态的 Rh 起催化作用, 而 5%Pd/C 催化剂中零价态的 Pd 具有催化作用, 但明显弱于 5%Rh/C 催化剂。而炭载贵金属催化剂中  $Rh_2O_3$  的 O 元素与高托品酮脒的 C=N-OH 容易键合, 利于反应物吸附在活性组分表面发生催化反应后形成高托品烷脒。Rh/C 催化剂中的 Rh-O-Rh 和二元 Rh-Pd/C 催化剂中的 Rh-O-Pd 的“网桥式”结构(如图 5), 可能为电子的相互转移提供了便利的转移通道, 因而加快了催化反应速率。而 Rh/C 催化剂中“网桥式”结构的氧更多, 易与产物高托品烷脒发生氢键偶合, 这可能是导致其产物的脱附较二元 Rh-Pd/C 催化剂更加难的原因。因此, 在反应中该二元 Rh-Pd 催化剂反应速率更快和套用性能更好, 表现出优异的催化反应性能。

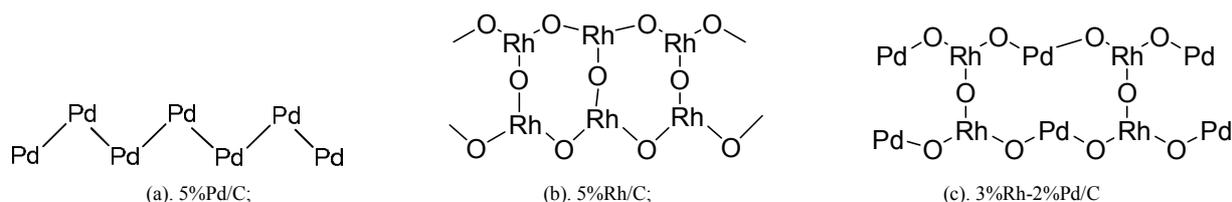


图 5 贵金属催化剂的活性组分“网桥式”结构示意图

Fig.5 The "bridge" structure schematic diagrams of the active component of precious metal catalysts

## 2.4 二元催化剂的经济性

从上述实验的反应结果看, 3%Rh-2%Pd/C 催化剂催化性能优于 5%Rh/C 催化剂, 其以相对价格低的 Pd(350 元/克)活性组分替代价格高的 Rh(1000 元/克), 节约成本近 25%。不仅缩短了反应时间, 而且节约了生产动力成本。另外, 该 3%Rh-2%Pd/C 催化剂在套用过程中补加适量的新鲜催化剂, 可以实现催化剂的循环使用, 进一步降低高托品烷脒合成的生产成本, 具有较大的经济性, 工业放大的催化剂产品经用户使用, 效果良好。

## 3 结论

1) 采用甲醛还原-活性炭负载法制备了 5%Rh、5%Pd 和 3%Rh-2%Pd 的催化剂, XRD、SEM 和 TEM 表征表明, Rh-Pd/C 催化剂表面的活性金属颗粒粒径小且分布范围窄, 非晶态特征明显; XPS 分析表明 Rh-Pd/C 催化剂中的活性组分含有部分的 Rh-Pd 合金和  $Rh_2O_3$ , 而非全部为零价态金属。

2) 在 3 $\alpha$ -高托品烷脒的合成反应中, 5%Pd/C

催化性能较差,而 3%Rh-2%Pd/C 的催化性能优于 5%Rh/C 催化剂,反应时间缩短至 25 h 以内,原料转化率大于 99%,目标产物的收率大于 95%。

3) 补加 20%新鲜催化剂,3%Rh-2%Pd/C 催化剂可以循环套用 3 次;与 Rh/C 催化剂相比,采用相对廉价的 Pd 替代 Rh,可以降低催化剂制造过程的贵金属成本。2 种因素均可明显降低 3 $\alpha$ -高托品烷胺的生产成本,并已应用于实际生产。。

### 参考文献:

- [1] 徐积恩. 止吐药格胃西隆(Granisetron)[J]. 国外医药, 1992, 13(5): 310-311.  
XU J E. Granisetron[J]. World pharmacy, 1992, 13(5): 310-311.
- [2] 周斌. 5-HT<sub>3</sub> 受体拮抗剂止吐药的研究开发概况[J]. 药学进展, 1992, 16(4): 210-213.  
ZHOU B. Overview of research and development of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist antiemetics[J]. Progress in pharmaceutical sciences, 1992, 16(4): 210-213.
- [3] 时颖华, 王宏图. 格拉司琼的临床研究进展[J]. 上海医药, 1997(12): 21-24.  
SHI Y H, WANG H T. Progress in clinical research of granisetron[J]. Shanghai medical & pharmaceutical journal, 1997(12): 21-24.
- [4] 李家明, 周思祥, 章兴. 盐酸格拉司琼的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2000, 31(2): 49-50.  
LI J M, ZHOU S X, ZHANG X. Synthesis of granisetron hydrochloride[J]. Chinese journal of pharmaceuneals, 2000, 31(2): 49-50.
- [5] PETER D, GUNTER E, BRUNO H, et al. Bridge piperidyl esters and amides: GB2125398A[P]. 1984-03-07.
- [6] SMITH G E. Process for the production of aminoazobicycloalkanes from oximes: WO9603401A2[P]. 1996-02-08.
- [7] 张毅. 一种制备格拉司琼及其盐的方法: CN 10190436C[P]. 2005-02-23.  
ZHANG Y. Method for preparing granisetron and its salts: CN10190436C[P]. 2005-02-23.
- [8] DAVID F J, YANG Z C. Benzoxazole carboxamides for treating CINV and IBS-D: US2006183769A1[P]. 2006-08-17.
- [9] 周贤言, 潘联根. 一种丙酮二羧酸酯的制备方法: CN101475482[P]. 2013-02-13.  
ZHOU X Y, PAN L G. Method for preparation of acetone dicarboxylate: CN101475482[P]. 2013-02-13.
- [10] 李顺来, 张汝涛, 王军, 等. 内-9-甲基-9-氮杂二环 [3.3.1]壬-3-烷胺的合成工艺改进[J]. 合成化学, 2011, 19(1): 142-144.  
LI S L, ZHANG R T, WANG J, et al. Process improvement on the synthesis of endo-9-methyl-9-azabicyclo[3.3.1] nonan-3-amine[J]. Chinese journal of synthetic chemistry, 2011, 19(1): 142-144.
- [11] LIU X, ASTRUC D. Development of the applications of palladium on charcoal in organic synthesis[J]. Advanced synthesis & catalysis, 2018, 36(18): 3426-3459.
- [12] MONGUCHI Y, ICHIKAWA T, SAJIKI H. Recent development of palladium-supported catalysts for chemoselective hydrogenation[J]. Chemical and pharmaceutical bulletin, 2017, 65(1): 2-9.
- [13] SU D S, WEN G D, WU S C, et al. Carbocatalysis in liquid-phase reactions[J]. Angewandte chemie internation edition, 2017, 56(4): 936-964.