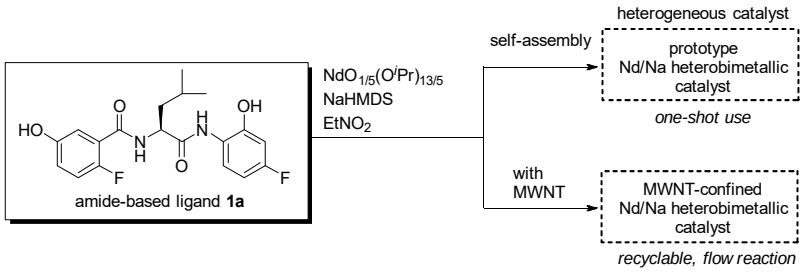
論文の内容の要旨

論文題目　Nd/Na 異種 2 核金属触媒の新規調製法の開発とフロー反応への適用

氏　　名　野々山　彰人

【背景・目的】

ニトロアルドール（Henry）反応は、原理上プロトン移動のみによって進行し得る原子効率の優れた炭素–炭素結合形成反応である。生成するβニトロアルコールから容易に変換可能なβアミノアルコールは多くの天然物や医薬品にみられる部分構造であるため、ニトロアルドール反応はこれら生物活性物質の部分構造を構築する有用な手段の一つとなる。βアミノアルコールユニットを有する多くの生物活性物質は光学活性化合物であるが、ニトロアルドール反応成績体は *syn*/*anti* 体および各々のエナンチオマーの計 4 つの立体異性体が生じる可能性があり、これらの立体化学を如何に制御するかが光学活性化合物を合成する上で重要となる。1995 年柴﨑らは世界で初めての直接的な *syn* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を達成した[1]。一方、*anti* 選択的不斉ニトロアルドール反応については 2007 年の大井らのグループに続き、翌年柴﨑らも Nd/Na 異種 2 核金属触媒を用いる方法を報告した[2,3]。$NdO_{1/5}(O^iPr)_{13/5}$、NaHMDS、アミド型配位子 **1a** およびニトロエタンから調製される本触媒は自己組織化により不均一系触媒を形成する特徴を呈し、幅広い基質に対して良好な収率および立体選択性を示した（**Scheme 1**）。



Scheme 1. Overview of the previously developed Nd/Na heterobimitallic heterogeneous catalysts for *anti*-selective nitroaldol reaction

近年グリーンケミストリーへの関心の高まりから、多くの研究者がフロー反応の活用に関心を向けつつある。前述の様にニトロアルドール反応は触媒促進による原子効率の優れた反応であるため、触媒を固定相としたフロー反応は反応効率の向上と反応混合物の簡便な分離精製を可能にする。柴﨑らは Nd/Na 異種 2 核金属触媒が自己組織化し不均一系触媒を形成する特徴を活かし、多層カーボンナノチューブ（MWNT: multi-walled carbon nanotube）上に本触媒を固定化させ、触媒の再利用およびフロー反応への適用を実現している[4,5]。

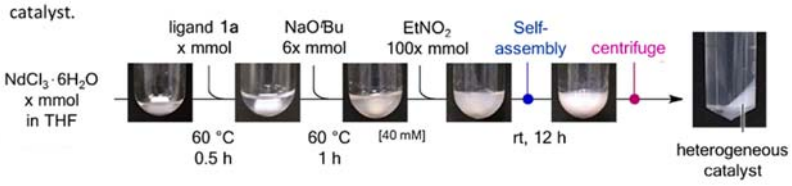
Nd/Na 異種 2 核金属触媒は *anti* 選択的不斉ニトロアルドール反応の優れた触媒として機能するが、本触媒系で使用される $NdO_{1/5}(O^iPr)_{13/5}$ は非常に高価、供給メーカーが限定的かつ受注生産のため入手性が乏しく、空気中の水分に不安定なため不活性ガス雰囲気下での取り扱いが必要であり、実用性に問題が残されていた。私は、本触媒の実用性および利便性

を高めることを目的とし、より安価で入手容易、かつ空気中で取扱い可能な Nd 源を利用可能な新たな触媒調製法の開発を行った。さらに本触媒をフロー反応へ適用することによって医薬品候補化合物中間体の効率的合成が可能であることを明らかにしたので報告する。

【安価、安定、入手容易な Nd 塩を用いた Nd/Na 異種 2 核金属触媒の新規調製法の開発】

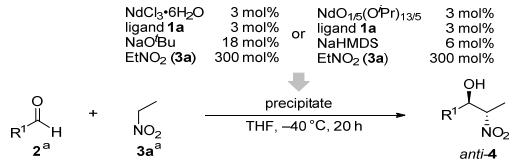
$NdO_{1/5}(O^iPr)_{13/5}$ は強塩基の Nd 塩であり，2 つのフェノール性水酸基を有するアミド型配位子 **1a** との錯体形成に有利である。入手容易な Nd 塩は概して中性の塩であり、また有機溶媒に対する溶解性が低く、有機合成反応への適用には不適とされる。そこで円滑な錯体形成を促すため Na 源として用いる塩基性 Na 塩の当量増加による触媒調製を試みた。種々の Nd 塩を検討した結果、$NdCl_3 \cdot 6H_2O$ が価格・入手性・安定性の全てをクリアするとともに、塩基性 Na 塩の援用により良好な錯体形成が進行する事を確認した。原型の触媒調製法では Na 源として NaHMDS を用いていたが、Na 塩の当量増加に伴い Na 源についても検討を重ねた結果、より安価で汎用性の高い NaO^tBu で代用可能であることを見出した。検討当初は触媒調製の再現性に問題がみられたが、$NdCl_3 \cdot 6H_2O$ の事前粉砕、試薬の添加順序、触媒調製時の温度、濃度および時間を精査することにより再現性が確保できることを見出した。触媒調製手順を **Scheme 2** に示す。室温において $NdCl_3 \cdot 6H_2O$ は THF に不溶であるが、配位子存在下 60 ℃に加熱するとほぼ均一な溶液となる。続いて NaO^tBu を加えると速やかに白濁し、1 時間同温にて撹拌後室温に冷却してニトロエタンを加えると徐々に白色沈殿（Nd/Na 異種 2 核金属触媒）が生成し、12 時間後に遠心することで不均一系触媒として利用可能となる。

Scheme 2. Schematic representation of new preparation protocol of the Nd/Na heterogeneous catalyst.



新規調製法で得られた触媒を粉末 XRD（X 線回折）解析を行った結果、原型の触媒と同等の微細構造を有していることが示唆された。また MWNT に担持させた触媒に対する STEM（走査型透過電子顕微鏡）、EDS（エネルギー分散型 X 線分光）および EELS（電子エネルギー損失分光法）分析を精査した結果、Nd/Na 異種 2 核金属触媒が形成されていることが強く示唆された。新規調製法から得られた触媒を用いて種々のアルデヒド **2** とニトロエタン **3a** とのニトロアルドール反応を評価した結果、原型の触媒を用いた場合

Table 1. Substrate generality of the nitroaldol reaction promoted by the Nd/Na heterobimetallic catalyst *via* new protocol ($NdCl_3 \cdot 6H_2O/NaO^tBu$) or original protocol ($NdO_{1/5}(O^iPr)_{13/5}$/NaHMDS)



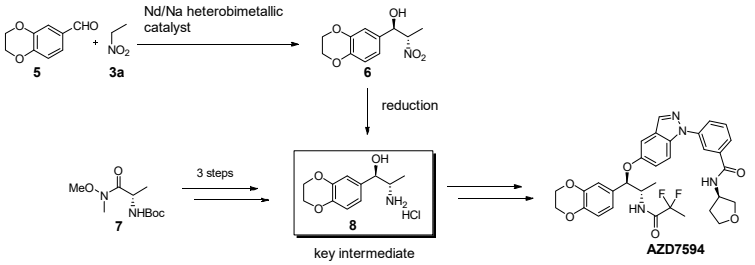
Entry	Aldehyde **2** R^1 =		**4**	Yield [%][b] new	Yield [%][b] original[e]	*anti/syn*[c] new	*anti/syn*[c] original[e]	ee [%][d] new	ee [%][d] original[e]
1	Ph	**2a**	**4a**	96	99	>20/1	>20/1	93	92
2	2,4-MeC_6H_3	**2b**	**4b**	95	99	>20/1	>20/1	99	98
3	4-$BnOC_6H_4$	**2c**	**4c**	87	89	>20/1	>20/1	99	97
4	4-NCC_6H_4	**2d**	**4d**	91	88	19/1	15/1	97	94
5[f]	4-$MeO_2C_6H_4$	**2e**	**4e**	92	99	>20/1	>20/1	96	96
6	4-$NO_2C_6H_4$	**2f**	**4f**	92	99	6.5/1	5.7/1	88	86
7	(*E*)-PhCH=CH	**2g**	**4g**	95	96	>20/1	>20/1	98	97
8[g, h]	^{c}Hex	**2h**	**4h**	90	92	6.8/1	8.3/1	94	95
9[g]	$PhCH_2CH_2$	**2i**	**4i**	94	99	4.4/1	4.9/1	82	77
10[g]	$^nC_8H_{17}$	**2j**	**4j**	90	93	3.3/1	3.4/1	85	87

[a] **2**: 0.4 mmol, **3a**: 4.0 mmol
[b] Isolated yield of diastereomixture.
[c] Determined by ^{1}H NMR analysis of the crude mixture.
[d] Ee of *anti* diastereomer. Determined by chiral stationary phase HPLC analysis.
[e] Data are cited from ref. 3.
[f] Run for 14 h
[g] DME was used as solvent with 6 mol% of catalyst.
[h] Run for 22 h.

と同等の優れた収率および立体選択性を発現した（**Table 1**）。$NdCl_3 \cdot 6H_2O$ と NaO^tBu を用いる新規調製法により Nd 塩および Na 塩の調達コストは約 1/120 に圧縮され、飛躍的に実用性および利便性が向上した。以上、安価、入手容易かつ空気中で取扱い可能な $NdCl_3 \cdot 6H_2O$ および NaO^tBu を用いた Nd/Na 異種 2 核金属触媒の新規調製を開発した[6]。

【Nd/Na 異種 2 核金属触媒担持型フロー反応を活用した AZD7594 鍵中間体の合成】

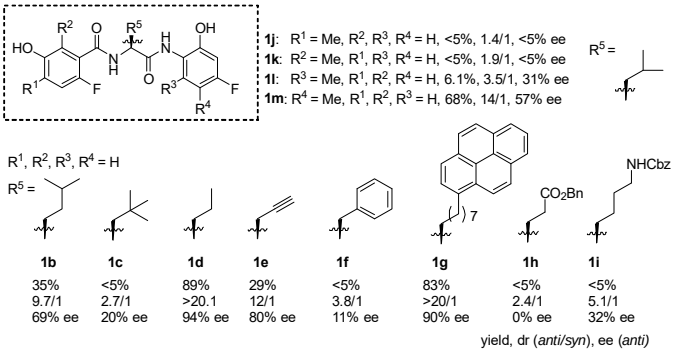
AZD7594 は喘息、COPD（慢性閉塞性肺疾患）を適応症とする、製薬会社によって臨床開発中の化合物である[7]。アラニン誘導体 **7** を出発物質として 3 工程経た後に得られるアミノアルコール体 **8** を中間体とする合成ルートが報告されている（**Scheme 3**）。鍵中間体であるアミノアルコール体 **8** の合成に対して、不均一系触媒の特長を生かしたフロー反応を活用した *anti* 選択的不斉ニトロアルドール反応が適用可能であればより効率的にアプローチできると考えた。



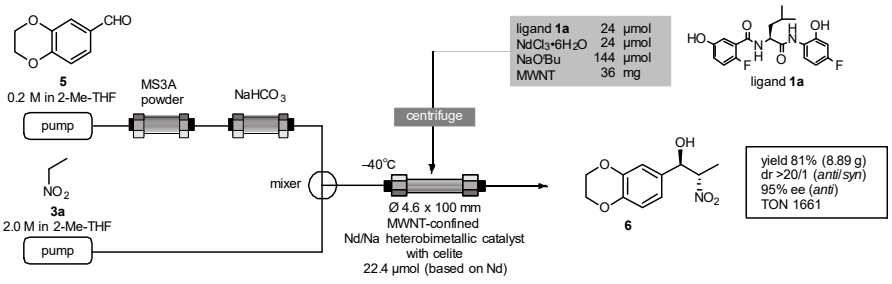
Scheme 3. Application of highly stereoselective nitroaldol reaction in a continuous flow platform to afford key intermediate of AZD7594

新規触媒調製法から得られた Nd/Na 異種 2 核金属触媒を用い、バッチ法にてアルデヒド **5** とニトロエタン **3a** の *anti* 選択的不斉ニトロアルドール反応の最適化条件を検討した結果、溶媒としては 2-Me-THF が最も良好な結果を与えた。次に配位子の機能性付加を見据えた配位子の化学修飾を検討した。Table 2 に示す配位子を合成し所望の触媒反応に適用した結果、配位子 **1d** および **1g** は比較的良好な収率および立体選択性を示すことを見出した。

Table 2. *anti*-Selective asymmetric nitroaldol reaction of aldehyde **5** and nitroethane **3a** promoted by heterogeneous catalys prepared from $NdCl_3 \bullet 6H_2O/NaO^tBu$/modified ligand



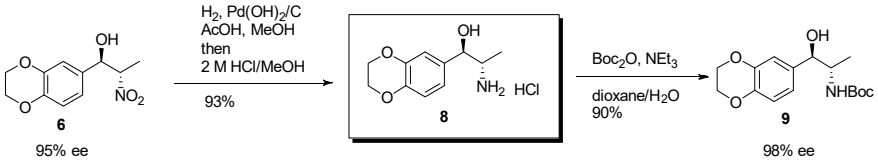
続いて配位子 **1a** を用いて基質濃度や流速等のフロー反応実施に必要な条件最適化を行い、見出した最適条件を基に長時間のフロー反応を実施した（**Scheme 4**）。触媒調製時に使用した Nd 塩（24 μmol）の 93.5%（22.4 μmol）が不均一系触媒を形成し、セライトに分散させてカラムに充填した。アルデヒド溶液中の微量の水分除去を目的とした



Scheme 4. *anti*-Selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction in flow

MS3A 充填カラムおよび微量酸性成分の除去を目的とした $NaHCO_3$ 充填カラムをアルデヒド **5** の流路上流に設置し、アルデヒド **5**/2-Me-THF 溶液およびニトロエタン **3a**/2-Me-THF 溶液を 0.6 mL/h の流速にて–40 °C に冷却した触媒カラムに通液しニトロアルドール反応を実施した。その結果、時間の経過とともに転化率の緩やかな減少がみられたものの dr および ee は 400 時間以上高い値を示した。最終的にグラムスケールのニトロアルドール成績体を取得し、その触媒回転数（TON）は 1600 を超えるに至った（*anti*/*syn* = >20/1, 95% ee）。またフロー反応を適用することでバッチ反応では 372 cm^3（0.1 M の場合）必要となる反応容積を 224 分の 1 の 1.66 cm^3 にダウンサイジングできたこととなる。一般的に反応スケールが上がるにつれて低温反応の厳密な制御は困難になるが、反応装置の大幅な省スペース化に伴い、厳密な温度制御が要求される反応を安定した条件下にて実施可能となる。

フロー反応にて得られたニトロアルコール体 **6** は酢酸存在下、水素添加反応によってニトロ基を還元し、得られたアミノアルコール酢酸塩体は系中にて塩酸を作用させることで目的とするアミノアルコール塩酸塩体 **8** を収率良く得た（**Scheme 5**）。アミノアルコール塩酸塩体 **8** を Boc 体 **9** へと変換し、単結晶 XRD 解析により得られた化合物は望む絶対立体配置を有することを確認した。また Boc 体 **9** の ee を確認することにより、ニトロ基還元の際に光学純度が低下していないことを確認した。



Scheme 5. Reduction of the nitroaldol product to key intermediate as a HCl salt **8**

以上、Nd/Na 異種 2 核金属触媒を用いたフロー反応は高い立体選択性および TON を示し、本反応を活用することで医薬品候補化合物鍵中間体を効率よく合成可能であることを示した[8]。

【参考文献】

[1] Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388.

[2] Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 272.

[3] Nitabaru, T.; Nojiri, A.; Kobayashi, M.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13860.

[4] Ogawa, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6196.

[5] Hashimoto, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3496.

[6] Nonoyama, A.; Hashimoto, K.; Saito, A.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1815.

[7] Hansson; T.; Nilsson, S. *WO2011/061527A1* **2011**

[8] Nonoyama, A.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 1517.