

野々山彰人は「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」というタイトルで、*anti* 選択的不斉ニトロアルドール反応に用いられる Nd/Na 異種 2 核金属触媒の新規調製法の開発と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鍵中間体の効率的合成が可能であることを実証した。

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り、また生成する 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、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化合物を合成する上で重要となる。微生物化学研究所の柴崎研究室では $\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$ 、NaHMDS、アミド型配位子 **1a** およびニトロエタン **3a** から調製される Nd/Na 異種 2 核金属触媒が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高い *anti* 選択性およびエナンチオ選択性を発現することを見出している。また本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) 上に触媒を固定化させ、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。だが、当該 $\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$ は非常に高価であり、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。

野々山彰人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を開発した。一般的に入手容易な 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、 $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 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^iBu 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、 $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 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

Scheme 1. Schematic representation of new preparation protocol of the Nd/Na heterogeneous catalyst.

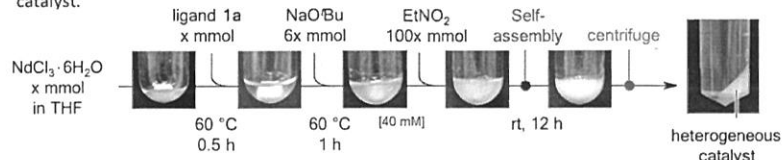


Table 1. Substrate generality of the nitroaldol reaction promoted by the Nd/Na heterobimetallic catalyst via new protocol ($\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}/\text{NaO}^i\text{Bu}$) or original protocol ($\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}/\text{NaHMDS}$)

<new protocol>

NdCl₃·6H₂O 3 mol%

ligand **1a** 3 mol%

NaⁱBu 18 mol%

EtNO₂ (**3a**) 300 mol%

or

<original protocol>

NdO_{1/5}(OⁱPr)_{13/5} 3 mol%

ligand **1a** 3 mol%

NaHMDS 6 mol%

EtNO₂ (**3a**) 300 mol%

↓

precipitate

THF, -40 °C, 20 h

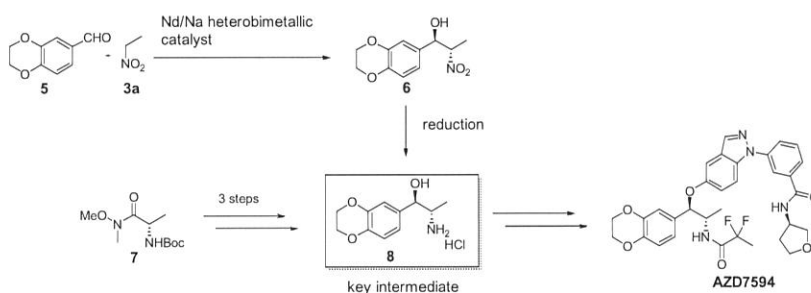
↓

2 + **3a** → **anti-4**

Entry	Aldehyde 2		4	Yield [%]		<i>anti/syn</i>		ee [%]	
	R ¹ =			new	original	new	original	new	original
1	Ph	2a	4a	96	99	>20/1	>20/1	93	92
2	2,4-Me ₂ C ₆ H ₃	2b	4b	95	99	>20/1	>20/1	99	98
3	4-BnOC ₆ H ₄	2c	4c	87	89	>20/1	>20/1	99	97
4	4-NCC ₆ H ₄	2d	4d	91	88	19/1	15/1	97	94
5	4-MeO ₂ C ₆ H ₄	2e	4e	92	99	>20/1	>20/1	96	96
6	4-NO ₂ C ₆ H 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	ⁿ Hex	2h	4h	90	92	6.8/1	8.3/1	94	95
9	PhCH ₂ CH ₂	2i	4i	94	99	4.4/1	4.9/1	82	77
10	ⁿ C ₈ H ₁₇	2j	4j	90	93	3.3/1	3.4/1	85	87

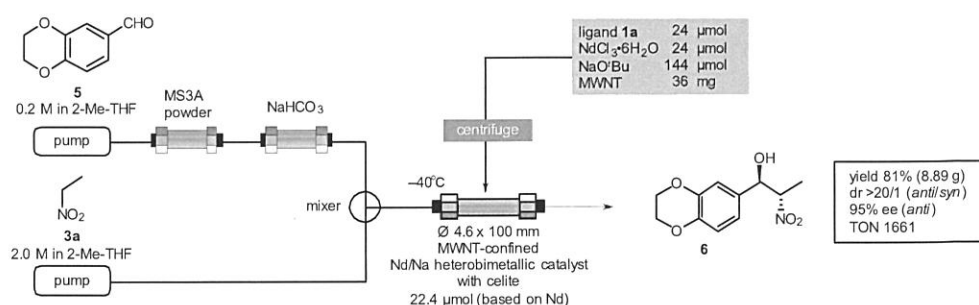
時間を精査することにより再現性を確保した。触媒調製手順としては、60 °Cにてほぼ均一な $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ および配位子 **1a** の THF 溶液に NaO^tBu を加えると速やかに白濁し、1 時間同温にて攪拌後室温に冷却してニトロエタンを加えると徐々に白色沈殿 (Nd/Na 異種 2 核金属触媒) が生成し、12 時間後に遠心することで不均一系触媒として利用可能となる (Scheme 1)。新規調製法で得られた触媒を各種分析法にて精査した結果、原型の触媒と同等の微細構造を有していることが示唆された。本触媒を用いて種々のアルデヒド **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と同等の優れた収率および立体選択性を発現した (Table 1)。 $\text{NdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 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。

野々山彰人は続いて本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。AZD7594 は喘息、COPD 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。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** を鍵中間体とする合成ルートが報告されている (Scheme 2)。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。



Scheme 2. 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ることがわかった。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 3)。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カラムに充填された。MS3A 充填カラムと 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、dr および ee は 400 時間以上高い値を示し、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)。またフロー反応にて得られたニトロアルコール体 **6** から収率良くアミノアルコール体 **8** へと変換可能であることを確認した。



Scheme 3. *anti*-Selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction in flow

以上の業績は、医薬化学における顕著な貢献になりうるものと評価され、博士 (薬科学) の授与に値するものと判断した。