

博士論文

カーボンナノチューブ担持型不斉固相触媒の開発と応用

橋本 和樹

略語表

Ac	acetyl
Ar	argon or aryl
aq.	aqueous
BINOL	1,1'-bi-2-naphthol
Boc	<i>tertiary</i> -butoxycarbonyl
Bn	benzyl
Bu	butyl
conv	conversion
CPME	cyclopentyl methyl ether
d	doublet
DCM	dichloromethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
EDCI	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride
ee	enantiomeric excess
eq	equivalent(s)
Er	erbium
ESI	electrospray ionization
Et ₂ O	diethyl ether
Et ₃ N	triethylamine
EtOAc	ethyl acetate
h	hour(s)
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HPLC	high performance liquid chromatography
<i>i</i>	<i>iso</i>
IR	infrared
m	multiplet
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	metal or molar
Me	methyl
MeTHF	2-methyltetrahydrofuran
min	minute(s)
MS	mass spectrometry or molecular sieves
MTBE	methyl <i>tertiary</i> -butyl ether

MWNT	multiwalled carbon nanotube
<i>n</i>	<i>normal</i>
NaHMDS	sodium hexamethyldisilazide
NMO	4-methylmorpholine-4-oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
<i>p</i>	<i>para</i>
Ph	phenyl
pH	power of hydrogen
PMB	4-methoxybenzyl
ppm	parts per million
Pr	propyl
quant.	quantitative
<i>R</i>	<i>rectus</i>
rac	racemic
PrCN	propionitrile
PrOH	propanol
recryst.	recrystallization
rt	room temperature
s	singlet
sat.	saturated
t	triplet
<i>t</i>	<i>tertiary</i>
<i>tert</i>	<i>tertiary</i>
TFA	trifluoroacetic acid
TFAA	trifluoroacetic anhydride
THF	tetrahydrofuran
TON	turnover number

目次

序論	4
本論	
第1章 MWNT 担持型不斉固相触媒の改良型調製法の研究	
第1節 研究背景	6
第2節 触媒調製法の改良	14
第3節 改良法で得られた触媒の医薬品合成への応用	19
第2章 MWNT 担持型不斉固相触媒の連続フロー合成への応用研究	
第1節 研究背景	21
第2節 MWNT 担持型不斉固相触媒を用いた連続フロー合成の実践	23
第3節 医薬品合成への応用	34
第3章 均一系触媒の不溶化戦略と実践	
第1節 研究背景	35
第2節 MWNT 担持型不斉固相触媒の創製	38
第3節 MWNT 担持型不斉固相触媒の応用	44
結論	48
実験項	50
引用文献	82
謝辞	86

序論

C-C 結合形成反応は有機化学の根幹をなす反応であり有機化学の代名詞と言っても過言ではない。中でも触媒的不斉 C-C 結合形成反応は複数の不斉炭素を持つ医薬品や化成品、あるいは天然物の骨格を効率的に構築できる反応として不可欠な存在である。

1872 年に Wurtz 及び Borodin により発見されたアルドール反応¹は、カルボニル α 位で C-C 結合を形成する反応として知られ、古くから精力的に研究が行われてきた。さらに 1895 年、L. Henry らは、アルデヒドとニトロアルカンとを反応させるニトロアルドール反応 (Henry 反応) を見出した²。本反応は 1,2-ニトロアルカノールを得るのに有用であるが、その生成物には *anti/syn* のジアステレオマー、およびそれぞれのエナンチオマーが存在する。このような反応生成物から、目的の立体のみを分離・精製するには相応の時間とエネルギーが必要となるため、エナンチオ選択的、さらにはジアステレオ選択的な反応系が望まれていた。

1995 年、柴崎研究室ではランタノイド-アルカリ金属複合型触媒 (LLB 触媒) を用いて *syn* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を世界で初めて達成した³。本反応は基質間のプロトンに触媒的に移動させる原子効率 100% の反応様式であり、廃棄物削減やアトムエコノミーの観点から環境により配慮した反応と言える。本反応を皮切りにプロトン移動型触媒がにわかに脚光を浴びるようになった⁴。しかしながら、続け様に多くの触媒的不斉ニトロアルドール反応が報告されるようになったにも関わらず、反応遷移状態の優位性から *syn* 選択的な反応に限定され、*anti* 選択的な反応は 20 世紀中には開発されなかった⁴。2007 年に大井らがテトラアミノホスホニウム塩を用いた初の *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を達成したが⁵、時を同じくして柴崎研究室でもアミド型配位子、ランタノイド、およびアルカリ金属からなる Nd/Na 異種二核金属触媒を用いてこれを実現した⁶。

このように高度に立体を制御した触媒的不斉ニトロアルドール反応が開発されてきたが、環境調和型反応を達成するため残された課題として触媒の再利用が挙げられ、それに適した新たな戦略が必要となる。一般に、高立体選択的、高収率的な反応における触媒のほとんどは反応系に溶解する均一系触媒であり、反応基質と触媒の接触頻度が高いため高触媒活性を達成しやすい。使用済み触媒の回収には時間・エネルギーが必要となるため基本的に一度きりの使用に限定される。一方、不均一系触媒は反応基質との接触面が限定的であり触媒活性が低いという問題があるが、回収、再利用の面では非常に有利である。触媒活性の向上には固相粒子径を可能な限り微小化する必要があるが、粒子径の制御が困難である上、微小化できたとしても濾過時のすり抜けや目詰まりが発生し、再利用に至らないケースが多々ある。

Nd/Na 異種二核金属触媒を用いた *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応では反応系が懸濁状態で進行し、不均一系触媒として機能発現するという非常に興味深い特徴を持っていた。しかしながら、触媒クラスターサイズが大きいと高触媒活性を期待できず、

また濾過の際に目詰まりが発生し再利用がしにくいという問題があった。触媒調製時に自己組織化によって不溶性の触媒クラスターを形成するという特徴に着目して触媒開発を継続したところ、Nd/Na 異種二核金属触媒を多層カーボンナノチューブ (MWNT) に担持することで、高立体選択性を維持すると同時に高触媒活性を示すことを見出した⁷⁻⁸。用いた MWNT は繊維状のナノチューブが複雑に絡まりあった三次元的な構造を持つ。触媒形成時、自己組織化が進行する物理的空間を限定する、すなわち MWNT の 100 nm 以下の極微小な網目状空間内に触媒を留めることで不溶性触媒クラスターサイズの微小化に成功し、触媒活性の大幅な上昇を達成した。また、自己組織化による不溶化は共有結合によるものではないため、固相担持後も触媒活性点の不斉環境が保存され、立体選択性低下も回避可能となった。さらに、触媒担持された MWNT には多くの空隙があるため、濾過・分離の際に目詰まりを起こしにくくなり再利用が容易となった。

これらの現状を踏まえ、私は MWNT 担持型不斉固相触媒の堅牢な調製法を開発するとともに、本触媒の医薬品等合成へのさらなる応用を模索し、より高度な環境調和型触媒の構築を目指した。第 1 章では、MWNT 担持型不斉固相触媒の堅牢な調製法を構築した⁹。MWNT 存在下であれば、錯体形成時に過剰量必要であった配位子を半減しても効率よく自己組織化が進行することを見出した。また、用いるニトロエタンの品質に触媒活性が左右される一方で、一定量の水分が触媒反応を促進することを解明した。これらの知見は本触媒反応の重要因子であり、これらを把握して対処することで反応の再現性が高くなると考えられる。第 2 章では、Nd/Na 異種二核金属触媒の MWNT への担持により濾過性が向上するという特徴に着目して、本触媒を連続フロー合成に応用した¹⁰。装置構成を最適化し、目的の反応生成物を後処理することなく連続的に得ることに成功した。触媒的不斉ニトロアルドール反応を連続フロー合成技術により達成した初めての報告例となった。また、装置構成のスケールアップが可能であることも実証し、生産面、電力コストや設備投資面において連続フロー合成が医薬品等の商用生産に応用できる可能性を示唆する結果が得られた。第 3 章では、*syn* 選択的触媒的不斉マンニッヒ型反応において、これまで均一系であった Er^{3+} 触媒の配位子の二量化により不溶化を達成した。創製された不均一系触媒は MWNT への担持が可能となり、触媒のリサイクルや連続フロー合成に応用可能であることを実証した¹¹。

本章で示した触媒の担持戦略は、他の均一系触媒反応においても応用できる可能性があると同時にリサイクルや連続フロー合成にも応用できる。本研究結果が多くの研究者から参照され、今後も発展するであろう有機化学や医薬品合成の何らかのヒントとなり得ることができれば研究冥利に尽きる。

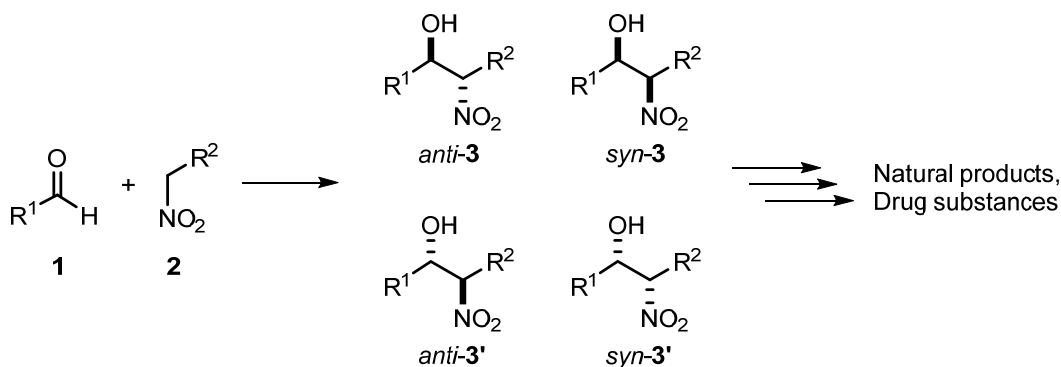
本論

第1章 カーボンナノチューブ担持型不斉固相触媒の改良型調製法の研究

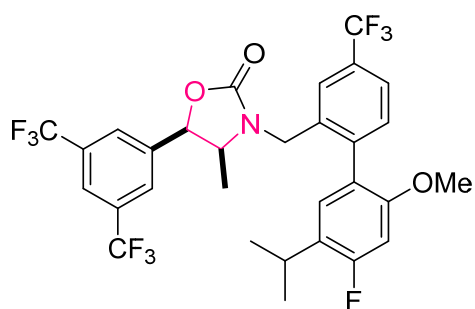
第1節 研究背景

1-1 *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応

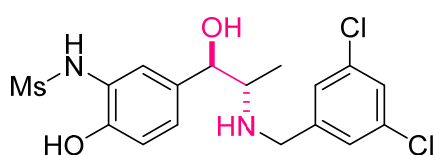
アルドール反応¹は代表的な C-C 結合形成反応であり、有機化学において理論的・実践的に最も発展した反応の一つである。効率良く目的の反応成績体を得るためには触媒使用が望ましく、医薬品や化成品、あるいは天然物の骨格合成には不可欠な存在である。カルボニル基 α 位のカルボアニオンを求核種として用いるその汎用性から、古くから様々な反応に派生して精力的に研究が行われてきた。1985 年に L. Henry によって見出されたニトロアルドール反応 (Henry 反応) はアルドール反応の派生であり、ニトロアルカンとアルデヒドとを反応させると 1,2-ニトロアルカノール (**3**) が得られる (Scheme 1)²。中でも不斉ニトロアルドール反応によって得られる光学活性な 1,2-ニトロアルカノール¹²は接触還元で容易に 1,2-アミノアルコールに誘導可能であり天然物・医薬品等の生物活性化合物の不斉合成において極めて有用な反応となり得る (Scheme 2)。しかしながら、得られる生成物には *anti/syn* のジアステレオマー体およびそれぞれのエナンチオマー体が存在するため、目的の立体のみを得るには厳密に立体を制御する必要がある。さらに、廃棄物削減やアトムエコノミーの観点から、基質間プロトン移動のみで生成物を得る原子効率 100%の不斉触媒反応様式が望まれる。しかしながらこの数十年の間に多くの研究がなされてきたにもかかわらず、近年までこれらを高度に立体制御した触媒反応系は限定的であった。



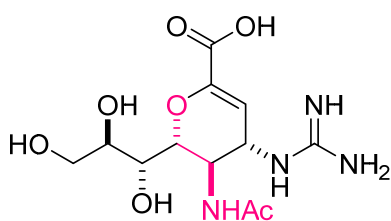
Scheme 1. Nitroaldol reaction (Henry reaction).



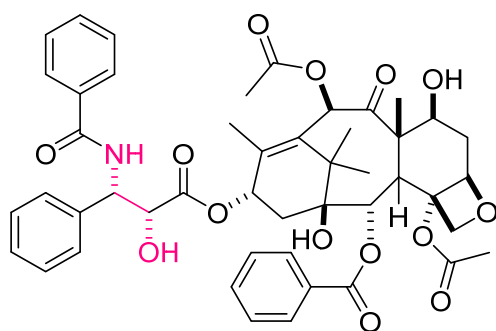
anacetrapib
(CEPT inhibitor)



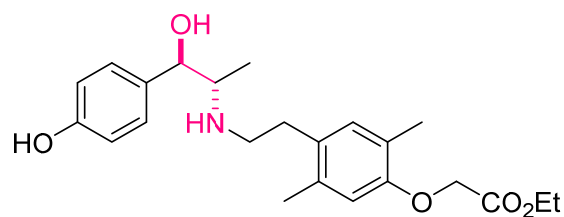
prophylactic agent



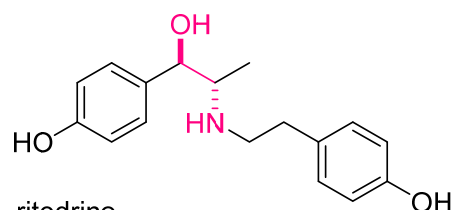
zanamivir
(Neuraminidase inhibitors)



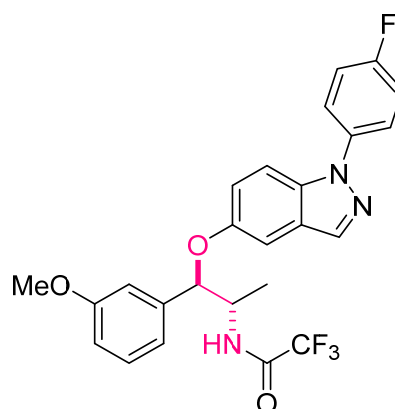
Taxol®
(anti cancer)



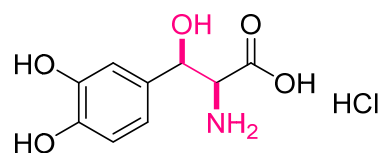
β_3 -adrenoceptor agonist



ritodrine
(β_2 -adrenoceptor agonist)



AZD5423
(glucocorticoid receptor agonist)

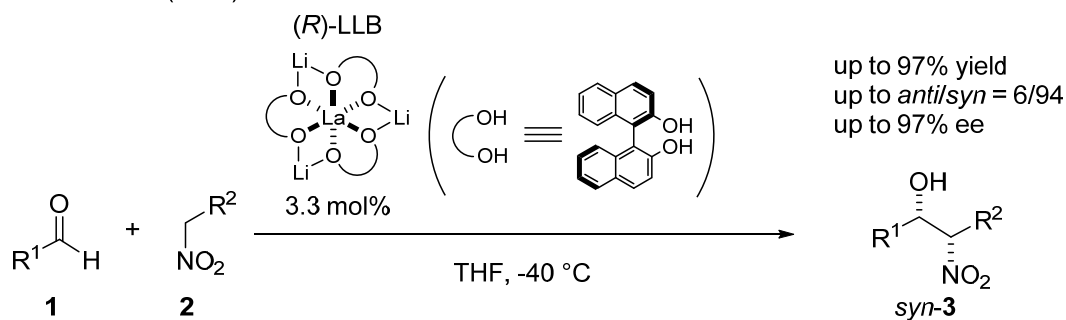


DOPS®

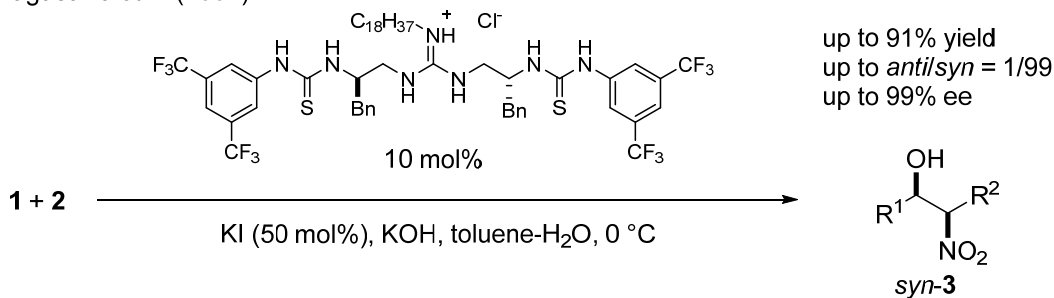
Scheme 2. Structure of drug and drug candidate having 1,2-aminoalcohol skeleton.

1995 年に柴崎研究室では二中心不斉触媒である (*R*)-Lanthanum-Lithium-BINOL (LLB) 錯体を用いて *syn* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を世界で初めて達成した³。基質間プロトン移動のみで生成物を得る不斉反応であり、これを皮切りにその後数々の成功例が報告された⁴。代表的な成功例として下記二点を示す (Scheme 3a-c)。長澤らはチオウレアグアニジニウム配位子を、また、荒井らは光学活性ジアミン-Cu 錯体を用いて効率的に立体を制御している。

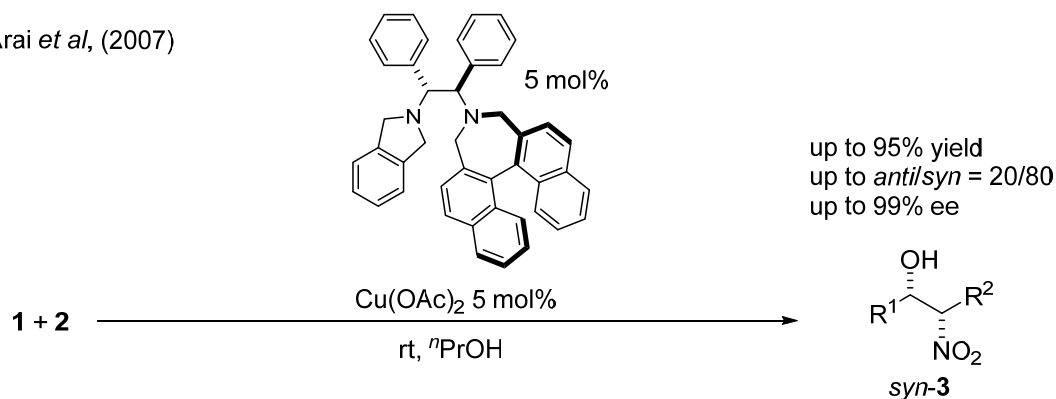
a) Shibasaki *et al* (1995)



b) Nagasawa *et al* (2007)



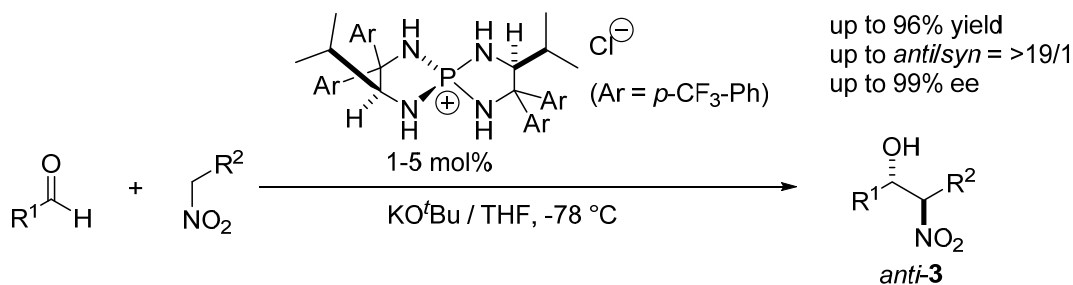
c) Arai *et al*, (2007)



Scheme 3. *syn*-Selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction catalyzed by a) Lanthanum-Lithium-BINOL complex b) guanidine-thiourea bifunctional organocatalyst c) chiral diamine-Cu complex.

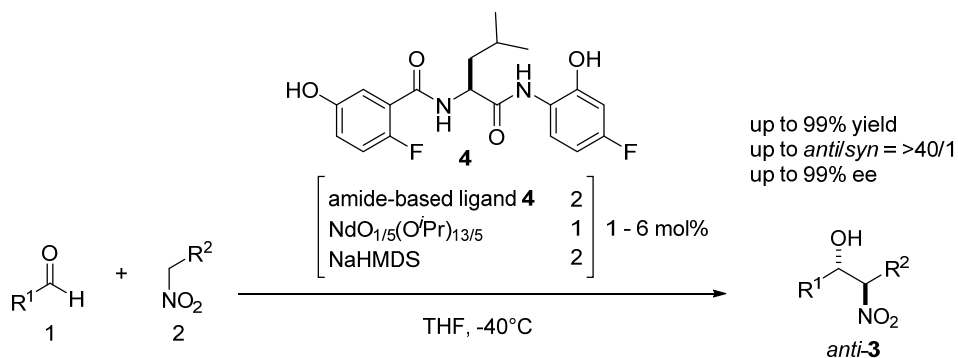
一方、*anti* 生成物を光学活性体として与えるジアステレオ選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応は、2007 年に大井らがテトラアミノホスホニウム塩を用いてこれを触媒的に達成したのが最初の報告例となる (Scheme 4) ^{5a}。しかしながら、現在においても立体選択性を示す報告例は少なく、開発の余地を残している ^{5b-5l}。

Ooi *et al* (2007)



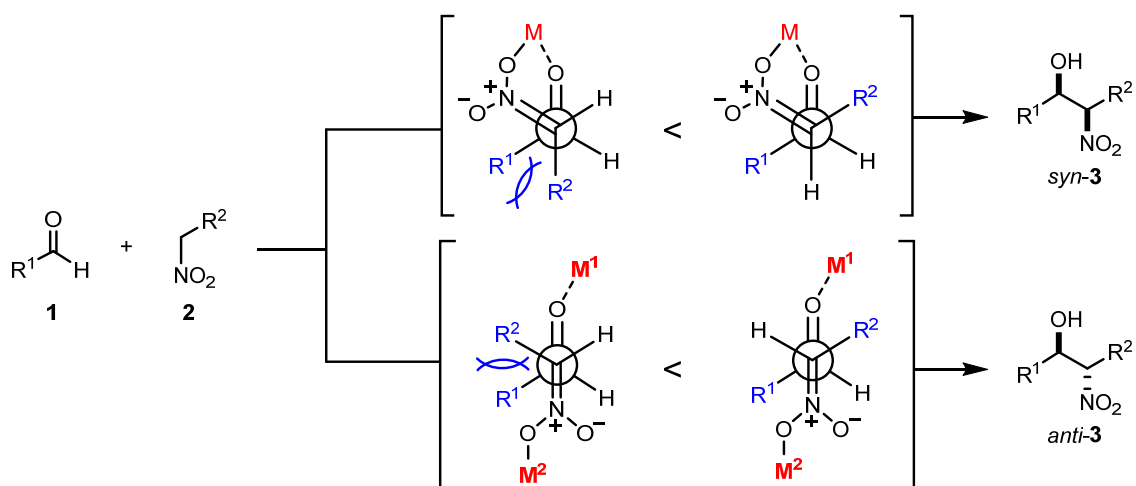
Scheme 4. *anti*-Selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction catalyzed by tetraaminophosphonium salt.

上記の *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応が報告されるのとはほぼ同時期の 2008 年、柴崎研究室では Nd/Na 異種二核金属触媒が高い *anti* 選択性並びにエナンチオ選択性を発現することを見出した (Scheme 5) ⁶。最適化されたアミド型配位子 **4** と NdO_{1/5}(OⁱPr)_{13/5}, NaHMDS を 2/1/2 の比で混合し調製される触媒を 1–6 mol%用いた場合、目的化合物によっては収率が 99%以上、*anti* 選択性が>40/1、*anti* 体として>98% ee で得られ、また、幅広い基質一般性を持つことを見出した。



Scheme 5. *anti*-Selective catalytic nitroaldol reaction via Nd/Na heterobimetallic catalyst.

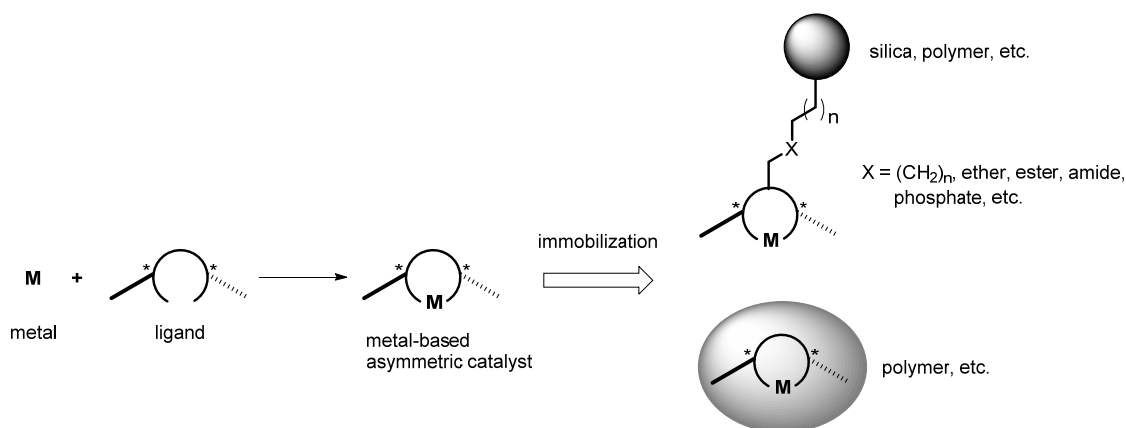
ニトロアルドール反応において、単核金属-配位子錯体を触媒として用いる場合、反応の遷移状態で単一金属で架橋された六員環遷移状態を形成するため、結果として *syn* 体を優位に与えると考えられる。柴崎研究室で開発された Nd/Na 異種二核金属触媒は、ルイス酸としての金属、及び、メタルニトロナートを形成するための金属を別々に作用させることで、六員環遷移状態を経ないアンチペリプラナー型の遷移状態に変え優位に *anti* 体を与えるように触媒設計されている (Scheme 6)。



Scheme 6. *anti*-Selective catalytic nitroaldol reaction via Nd/Na heterobimetallic catalyst.

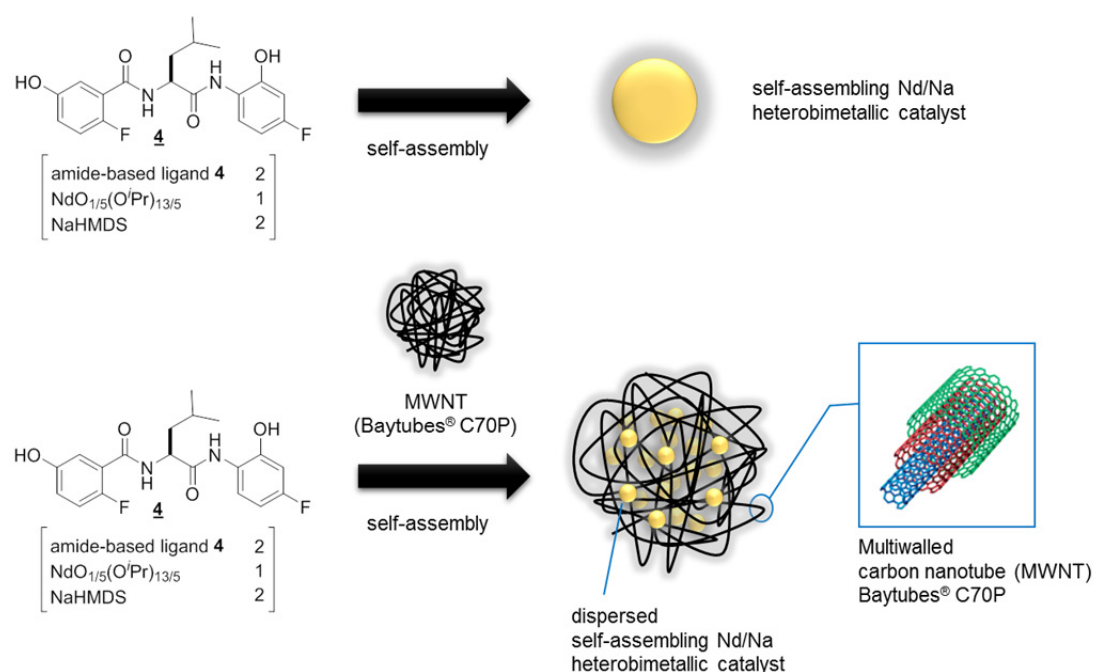
1-2 カーボンナノチューブ担持型不斉固相触媒

柴崎研究室では先述した Nd/Na 異種二核金属触媒の物理的な特徴を利用してカーボンナノチューブ担持型不斉固相触媒の創製に成功した⁷⁻⁸。一般に、均一系金属触媒を再利用するには、反応終了後にクエンチ、抽出操作、濃縮操作、晶析やシリカゲルカラムクロマトグラフィー等の精製操作を行う必要があり、また使用済み金属を回収するにはより大きなエネルギーや時間、試薬等の資源を要する¹³。そのため、天然物合成や医薬品製造において有機金属不斉触媒は 1 回使用が一般的であり、環境調和性の観点から改善しなければならない課題の一つとなっている。それを解決するため近年、触媒を固相担持することで反応後の濾過・分離を容易にし、再利用を可能にしようとする試みが注目されている¹⁴。その手法の一つとして、触媒の配位子をシリカゲルやポリマーに共有結合で担持する方法や、触媒を直接ポリマーカプセルに封入する方法がある (Scheme 7)。しかしながら、それらは反応点の不斉環境維持が困難であり、高触媒活性や高立体選択性を示した報告例は限定的となっている¹⁵。



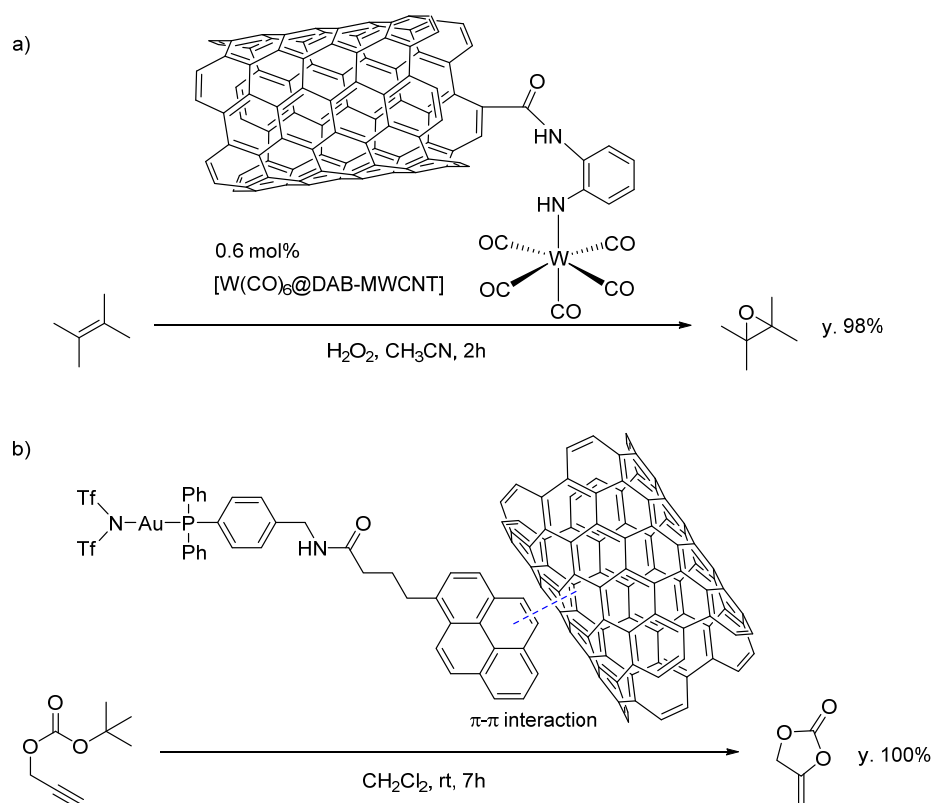
Scheme 7. Immobilization of metal-based asymmetric catalyst. Conventional method of immobilization through covalent bond grafting or encapsulation in a polymer support.

一般的な不斉金属触媒が均一系として機能発現するのに対し、Nd/Na 異種二核金属触媒は不均一系触媒として機能発現するという興味深い特徴を持つ。すなわち、錯形成の過程において自己組織化して不溶化するため不斉環境が維持でき、高立体選択性を発現する固相触媒として機能する。さらに多層カーボンナノチューブ (MWNT) ¹⁶ 存在下に触媒を自己組織化させ、高活性かつ再利用可能な MWNT 担持型触媒の創製を実現した ⁷ (Scheme 8)。市販 MWNT の一種である Baytubes[®] C70P¹⁷ は、複数本の長いカーボンナノチューブが複雑に絡まりあった網目状の三次元構造を持つ。このような高アスペクト比を持つ MWNT の網目状ネットワーク内で自己組織化を行うと、不溶性触媒クラスターの成長は MWNT の微小な網目の大きさに応じて停止すると考えられる。20–100 nm ほどの微小な触媒クラスター群が形成された結果、触媒総表面積が拡大し結果的に触媒活性が向上すると考えられる。さらに、触媒担持された MWNT には多くの空隙があるため、目詰まりが生じることなく濾過・分離でき、再利用が容易となった。



Scheme 8. Immobilization of metal-based asymmetric catalyst. Strategic confinement of a self-assembling asymmetric catalyst supported by multiwalled carbon nanotube (MWNT, Baytubes[®] C70P. Source of image: Bayer MaterialScience).

触媒を MWNT に担持した報告例を示す。N. Iravani は、過酸化水素存在下、アルケンを効率良くエポキシ化できるアニリン-タングステン触媒を共有結合により MWNT に担持した (Scheme 9a) ¹⁸。反応後のろ過、分離を可能とし、数回に及ぶリサイクルを達成している。また、 π - π 相互作用によって触媒を担持する方法が報告されているが、触媒の保持力維持のため使用できる溶媒が限定される (Scheme 9b) ¹⁹。一方、柴崎研究室で開発された MWNT 担持型不斉固相触媒は自己組織化を利用して固相担持するため、共有結合を用いず単純混合するだけで調製が可能であり、オリジナルの触媒と同様の不斉環境を維持していると考えられる。

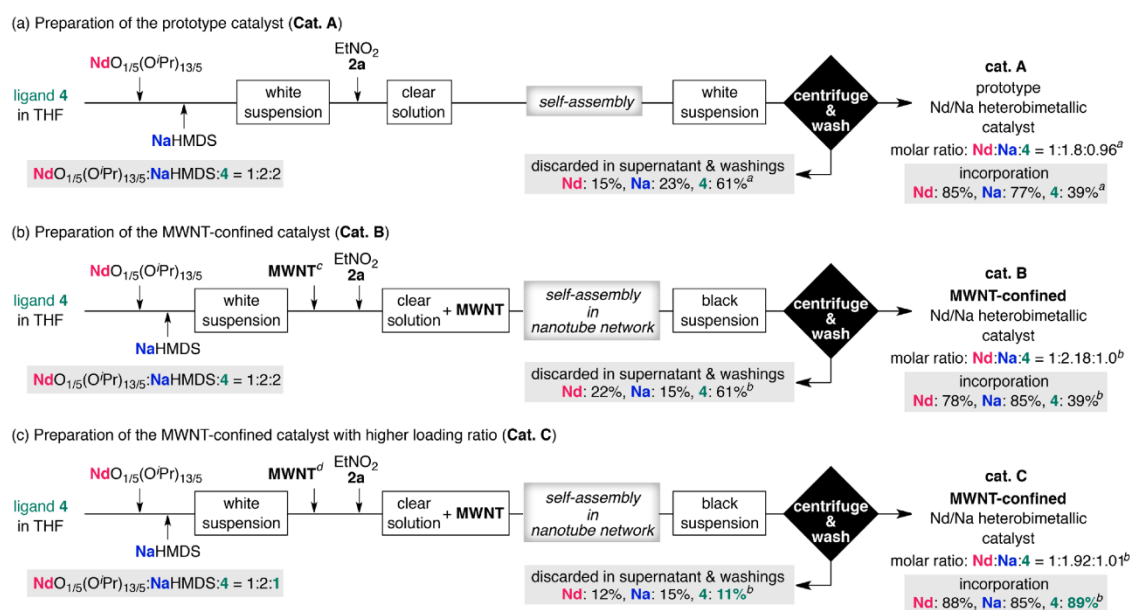


Scheme 9. Immobilization of metal-based asymmetric catalyst. a) Covalent anchoring on to MWNT b) Non-covalent immobilization through π - π interactions

第2節 触媒調製法の改良

2-1 ニトロエタンの精製と試薬量の最適化

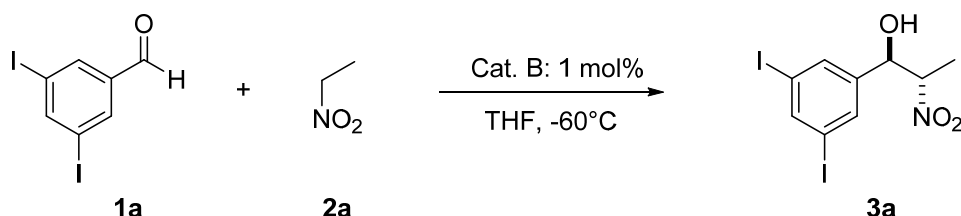
MWNT 担持型触媒調製の際、用いる試薬の純度や水分含量の差で触媒活性の変動が観察された。試薬の純度や水分含量の最適化で更なる活性向上が期待できると考え、堅牢な触媒調製法の確立を目指し研究に着手した。触媒調製における操作フローを Scheme 10 に示す。アミド型配位子 **4** を THF に溶解し、 $\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$ 、NaHMDS を加えると白色沈殿を形成する。次にニトロエタン(**2a**)を加えると白色沈殿は一度消失するが、異種二核金属錯体の自己組織化が始まり即座に白色沈殿を再び与える。錯体形成に利用されなかった余剰試薬を遠心分離して除去後、白色沈殿を触媒として反応に使用する (Scheme 10, Cat.A)。LC/MS 測定より、本触媒は Nd : Na : **4** が 1 : 2 : 1 の割合で含まれ、さらに **2a** が錯体の自己組織化に必須の構成要素であることがわかっている⁶。 $\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$ 、NaHMDS から白色沈殿を形成後、**4** に対して 2 倍量の MWNT C70P を加えた後に **2a** を添加すると、MWNT の網目状ネットワークで自己組織化が進行し、MWNT 担持型触媒が得られる (Cat.B)。



Scheme 10. Schematic Representation of Catalyst Preparation. ^aThe molar ratio of Nd:Na:**4** in heterobimetallic catalysts and the loading ratio of catalyst components were determined by inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy (ICP-AES) and X-ray fluorescence (XRF). ^{6b} ^bThe molar ratio of Nd:Na:**4** in the heterobimetallic catalysts and the loading ratio of catalyst components were determined by MP-AES and HPLC. ^c200 wt % of MWNT relative to **4** was used. ^d400 wt % of MWNT relative to **4** was used.

実験を簡素化するため、サプライヤーから購入した **2a** をそのまま使用した。テスト化合物として 3,5-ジヨードベンズアルデヒド (**1a**) と **2a** を選択し、Cat.B を用いて反応を行ったところ、**2a** のサプライヤー間で品質差があることがわかった (Table 1)。サプライヤーA、及び B 製の **2a** を用いて触媒調製を行った場合、高い触媒活性、及び立体選択性を示した。ところがサプライヤーC から供給された **2a** を用いると反応がほとんど進行しなかった。**2a** に含まれる水分含量をカールフィッシャー法で測定したところ、サプライヤーA、B 品がそれぞれ 150 ppm、301 ppm であったのに対し、サプライヤーC 品は 1965 ppm であった。系中の水分による触媒失活を危惧し、それぞれモレキュラーシーブス 3A (ペレットタイプ) で脱水処理し触媒調製、及び反応に用いたところ、予想に反して同様の結果を与え、サプライヤーC 品のみ反応が進行しなかった (entry 4–6)。**2a** を HPLC 分析したところ、サプライヤーC 品にはいくつかの構造不明成分が含まれていることが判明し、これらが Nd/Na 異種二核金属触媒の形成、またはニトロアルドール反応自体を阻害していると予想した。二回蒸留したサプライヤーC 品でも同様の結果を与えたが (entry 7)、NaHCO₃ (粉末状) を用いてサプライヤーC 品を前処理したところ、反応は完全に進行した。蒸留では除去できなかった微量の酸性成分を効果的に除去したためと推察される (entry 8)。モレキュラーシーブス 3A で前処理を行うと、わずかながら反応速度の低下が見られた (entry 9)。

Table 1. *anti*-Selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction with MWNT-confined Nd/Na heterobimetallic catalyst^a.



entry	supplier of 2a	H ₂ O content of 2a ^b (ppm)	dist. ^c	pretreatment MS 3A ^d	base ^e	time (h)	yield ^f (%)	<i>anti</i> / <i>syn</i> ^g	ee ^g (%)
1	A	150	-	-	-	4	99	98/2	99
2	B	301	-	-	-	4	96	98/2	99
3	C	1965	-	-	-	8	<1	-	-
4	A	13	-	+	-	4	99	98/2	99
5	B	33	-	+	-	4	99	98/2	99
6	C	3	-	+	-	8	<1	-	-
7	C	311	+	-	-	8	<1	-	-
8	C	1423	-	-	+	4	99	99/1	99
9	C	63	-	+	+	8	95	97/3	98

^a**1a**: 0.2 mmol, **2a**: 2.0 mmol. The same **2a** was used for catalyst preparation and as substrate. Catalyst loading is noted based on the amount of NdO_{1.5}(OⁱPr)_{13/5} used for catalyst preparation.

^bDetermined by Karl Fischer titration. ^cVacuum distillation for **2a** was conducted twice before use. ^d**2a** was treated with predried MS 3 Å pellets before use. ^e**2a** was treated with NaHCO₃ solid before use. ^fDetermined by ¹H NMR analysis. ^gDetermined by HPLC analysis.

Cat.A、及びCat.Bを調製する際の問題点として過剰量の配位子**4**の使用が挙げられる。錯体形成の際、 $\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$ に対して2当量の**4**が必要であるが、Cat.Aに含まれるNdと**4**を定量したところ、そのモル比はほぼ1 : 1であり、61%もの**4**が錯体形成に利用されていなかった (Scheme 10 a, b)。bの用量を半減して調製したところ自己組織化が進行せず本望する不溶性触媒が得られなかった。過剰量の**4**が自己組織化を促進すると考えられる。一方、MWNT担持触媒 (Cat.B) の金属含量を定量するため、触媒調製後、5%硝酸を加えて超音波処理しMWNTと金属を分離させた後、マイクロウェーブプラズマ発光分光分析 (MP-AES) を行った。その結果、 $\text{Nd}^{3+} : \text{Na}^+ : \text{b}$ は1 : 2.18 : 1.0であり、Cat.Bの金属-配位子の構成比はCat.Aのそれとほぼ同じであることがわかった。

MWNTはグラフェンシートが数枚重なった構造をしており、広い表面積を持つとともに高い導電性を示すため、外的分子との π - π 相互作用が高いと考えられる²⁰。また、MWNT表面にはカルボン酸等の官能基が存在することが知られている。bの部分構造であるベンゼン環部位とMWNTとの間で π - π 相互作用があると考えられ、それが自己組織化を促進する可能性がある。あるいはMWNT表面上にわずかに存在するカルボン酸が錯体の架橋配位子になることで自己組織化を促進させる可能性が考えられるため、bが過剰量でなくとも自己組織化が進行すると期待できる。この仮説をもとに、bの用量を半分に減じ、かつMWNTを用いて触媒調製を行った。その結果、自己組織化がCat.B同様に進行した触媒が得られ、それをMP-AES分析したところNd : Na : bが1 : 1.92 : 1.01であった。すなわち、これまでの半量のbであってもMWNT存在下であれば自己組織化が促進され理想的な触媒を形成できたのではないかと考えられる。

2-2 改良法で得られた MWNT 担持型不斉固相触媒 (Cat.C) の評価

配位子**4**の使用量を半減 ($\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$ に対して1当量) して調製したCat.Cの触媒的不斉ニトロアルドール反応における活性評価を行った。MWNT非存在下で調製したプロトタイプの触媒であるCat.A、及び**4**の使用量がCat.Aと同じであるMWNT触媒Cat.B (**4** : $\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$ = 2 : 1) を比較対象として用い、比較を容易にするために触媒量を0.25 mol% に減じて実験を行った (Figure 1)。Cat.B、及びCat.Cは、同等の高立体選択性 (*anti/syn* = 98/2, after 9 h) を示し、MWNTに担持された触媒はプロトタイプのCat.Aよりも反応性が高かった。これらの結果は、先述の研究結果と良い一致を示す⁷。Nd³⁺、Na⁺、**4**の取り込み量を定量した結果、Cat.B、及びCat.Cともに同等であり、Nd/Na異種二核金属触媒を構築するための**4**の取り込み率としては89% (Cat.C) であった。Cat.A、B、及びCを構成するNd³⁺、Na⁺、**4**の比は一貫して約1 : 2 : 1であった (Scheme 10)。いずれの触媒も適切に錯形成されるが、Cat.B、及びCat.CはMWNTの網目状ネットワーク内で微小サイズの触媒クラスターが効率よく分散しているため触媒の総表面積が拡大し触媒効率を高めたものと推察される。

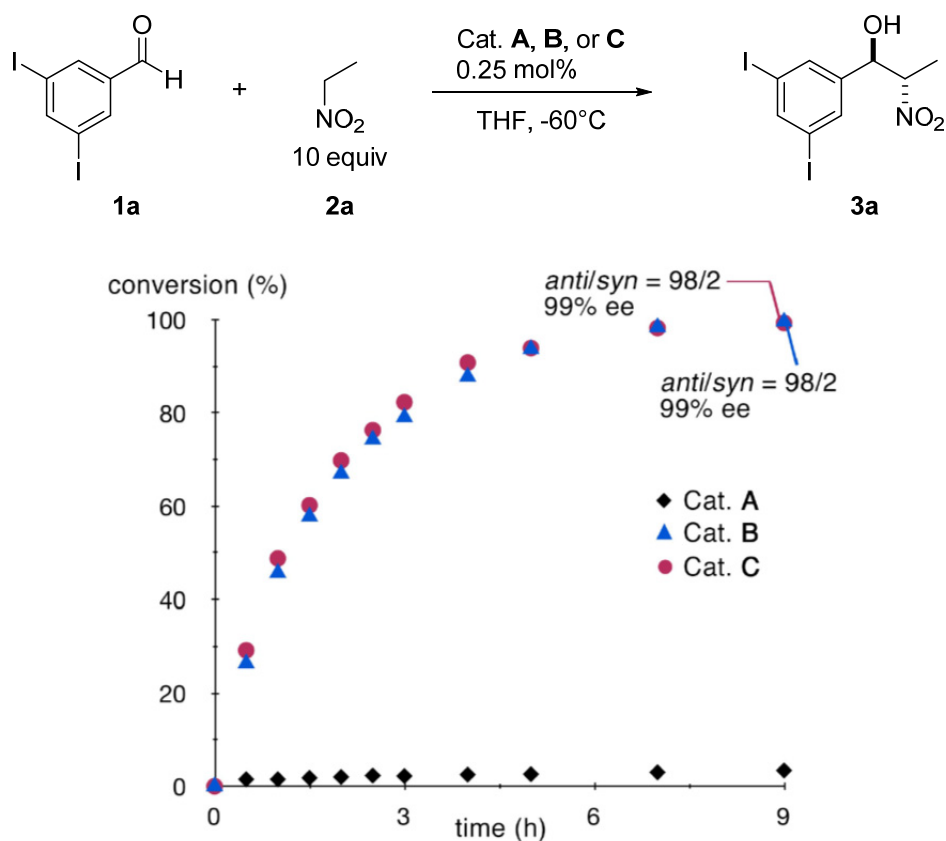


Figure 1. Reaction profile of the reaction promoted by Cat. A-C. Nitroethane **2a**(supplier A) was pretreated with MS3A pellets. Conversion and diastereo- and enantioselectivity were determined by HPLC analysis. Catalyst loading is noted based on the amount of $\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$ used for catalyst preparation.

Table 1のentry 8、9の結果を比較すると**2a**に含まれる水分含量が触媒活性に何らかの影響を与えているものと推察された。水分含量の最適域を明確にするため、**1a**、及び様々な水分含量の**2a**を用いてニトロアルドール反応を行った (Figure 2)。その結果、一定の領域の水分存在下では効果的であるが、一定量以上では急激な触媒活性の低下が起こった。微量の酸性不純物を取り除き、かつ600–2000 ppmの水分を有する**2a**で最も効率的に触媒活性を向上させた。本反応はプロトン移動型であり、触媒活性を発現するにあたり水分子が架橋配位子となってプロトン移動に重要な粹割を果たすのではないかと推測される。また、Cat.Cを-25℃で一週間保存後も同様の触媒活性を示した。

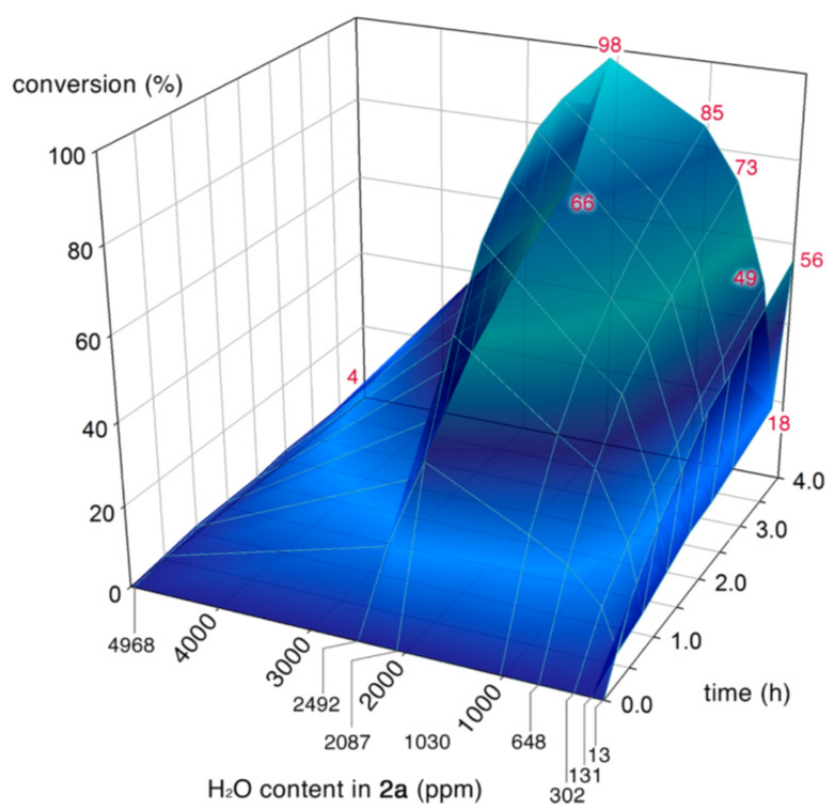
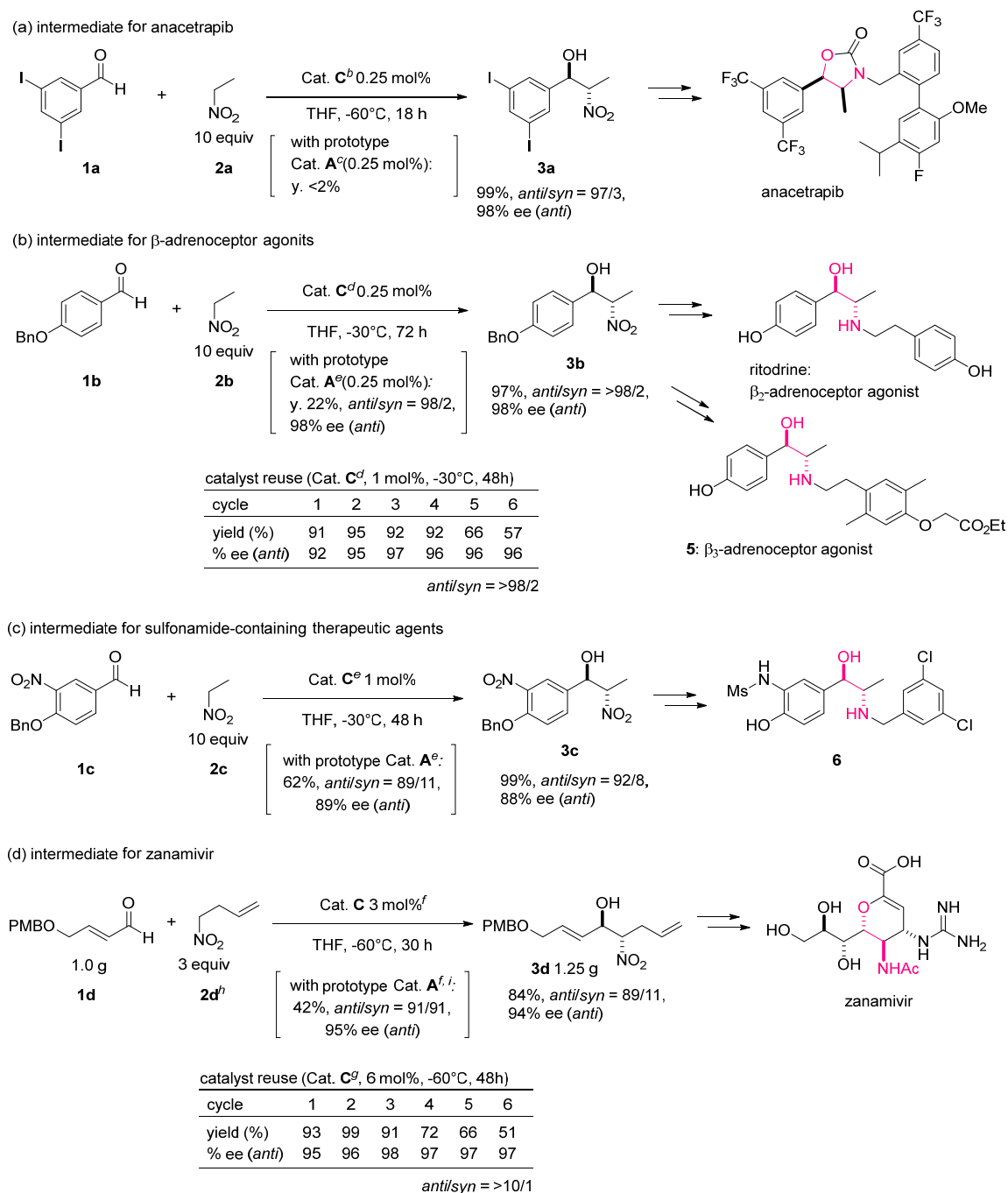


Figure 2. Reaction profile depending on the H₂O content of nitroethane **2a**. **2a** (supplier A) with varied H₂O content was prepared by treatment with MS 3 Å pellets followed by the arbitrary addition of H₂O. Each **2a** was used for catalyst preparation and as substrate. Conversion was determined by HPLC analysis. Diastereo- and enantioselectivity of each reaction were similar, *anti/syn* = 97/3 and 98% ee on average. Catalyst loading is noted based on the amount of NdO_{1/5}(O^{*i*}Pr)_{13/5} used for catalyst preparation.

第3節 改良法で得られた触媒の医薬品合成への応用

MWNT 担持型不斉固相触媒 (Cat.C) が従来のプロトタイプ触媒 (Cat.A) よりも優れた触媒活性を持つことが実証された。1a と 2a とのニトロアルドール反応はわずか 0.25 mol% の触媒量で反応終点に達し、98% ee で *anti*-3a をほぼ単一のジアステレオマーとして与える。この *anti*-3a は、米メルク社の開発化合物であるコレステリルエステル転送蛋白阻害薬 (CETP 阻害薬) Anacetrapib (Phase III, 2015 年 11 月時点)²¹ という開発化合物を不斉合成する上での、重要鍵中間体となる (Scheme 11-a)。また、*anti* 選択的不斉ニトロアルドール反応によって得られる *anti*-1,2-アミノアルコールユニットは、様々な薬学的価値のある化合物の部分骨格であり、 β -アドレナリン受容体アゴニストのリトドリンやその誘導体 (5) や頻尿・尿失禁予防薬 (6)、抗インフルエンザウイルス薬のザナミビル合成上の中間体 (3b - 3d) として期待できる (Scheme 11-b, c)。リトドリンの合成中間体となる 3b を得る反応では、プロトタイプの Cat.A では収率が 22%であったのに対し Cat.C では 97%であった (0.25 mol%, 72 h)。また、1 mol% の Cat. C を用いてリサイクル実験を行ったところ、6 回目まで高立体選択性を維持することがわかった。頻尿・尿失禁予防薬 (6) 合成中間体となる 3c を得る反応では、プロトタイプの Cat.A の場合収率が 62% (1 mol%, 48 h) であったのに対し Cat.C では 99%であった (1 mol%, 48 h)。抗インフルエンザウイルス薬のザナミビルの合成中間体となる 3d を得る反応において 1d を 1.0 g にスケールアップして反応を実施したところ収率 84%で 1.25 g の 3d が得られた (3 mol%, 30 h) (Scheme 11-d)。一方、Cat.A の場合は収率が 42%であった。また、6 mol% の Cat.C を用いてリサイクル実験を行ったところ、6 回目まで高立体選択性を維持した。



Scheme 11. ^aCatalysts were prepared by following the procedures shown in Scheme 10. Catalyst loading is noted based on the amount of NdO_{1.5}(OⁱPr)_{13/5} used for catalyst preparation. Diastereoselectivity was determined by ¹H NMR analysis or HPLC analysis. Enantioselectivity was determined by HPLC analysis. ^b2a (supplier A, 2087 ppm H₂O) was used for catalyst preparation and as substrate. ^c2a (supplier A, 1992 ppm of H₂O) was used for catalyst preparation and as substrate. ^d2a (supplier A, 356 ppm of H₂O) was used for catalyst preparation and as substrate. ^e2a (supplier A, 133 ppm of H₂O) was used for catalyst preparation and as substrate. ^fCatalyst was prepared with ent-4 and 2a (supplier A, 1992 ppm H₂O). ^gCatalyst was prepared with ent-4 and 2a (supplier A, 1992 ppm H₂O). ^hH₂O content was 33 ppm. ⁱ0.4 mmol scale.

第 2 章 カーボンナノチューブ担持型不斉固相触媒の連続フロー合成への応用研究

第 1 節 研究背景

1-1 連続フロー合成

この二十年で様々な環境調和型合成法が精力的に開発され、化成品や医薬品等の合成へ応用されつつある。その一つとして連続フロー合成技術があり、近年急速に発展してきた²²。一定の空間で基質を反応させる従来型のバッチ反応に対し、連続フロー合成ではチューブ内の層流中で基質を反応させ連続的に生成物が得られる (Figure 3, 2a)。本技術自体は古くから知られており、例えば工業的ハーバーボッシュ法においても連続フロー合成技術を用いて目的物を得ている。また、流路中に固相触媒を設置して反応後に溶液と触媒とを容易に分離することも可能である (Figure 3, 2b)。また、チューブという閉鎖的な空間で反応するため、化学的危険性のある化合物、毒性化合物を取り扱う際の暴露が少なく、操作が容易となる。

近年、チューブの直径をより微小化することで様々なメリットを得るマイクロフロー合成がにわかに脚光を浴びるようになり、本手法は今後の医薬品等の商業的製造において非常に強力なツールとして期待されている (Figure 3, 2c)。

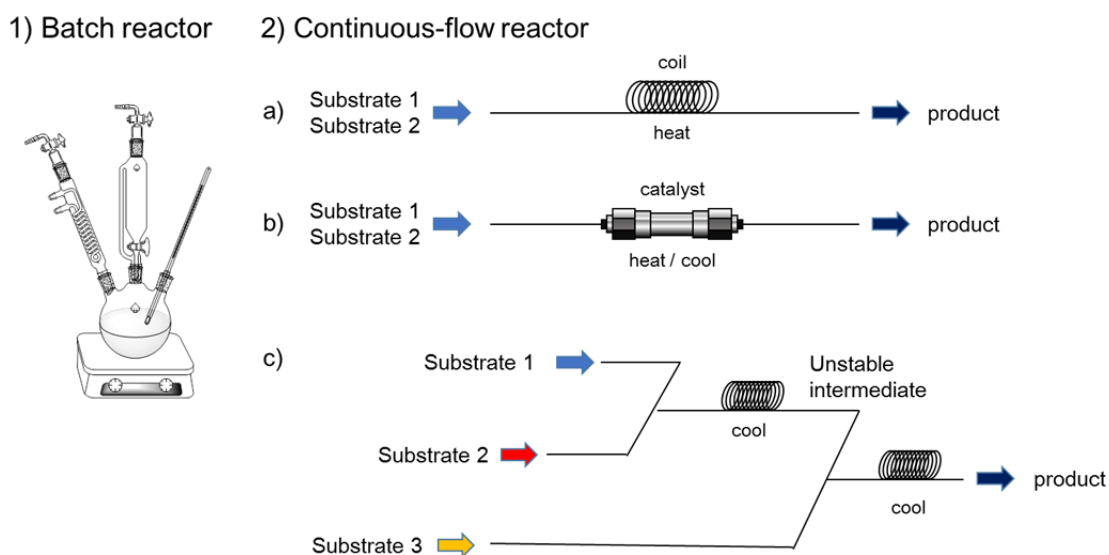


Figure 3. 1) Batch reactor 2) Conceptual diagram of continuous-flow reactor

反応系の微小化によるメリットとしては以下のようなものが挙げられる。①反応場が微小であるため複数の反応基質を理想に近い比で混合可能となり過反応が起こりにくい、②熱伝導面積が拡大するため加熱や除熱が容易となり厳密な熱制御が可能である、③不安定で短命な反応中間体等の制御が可能である、④溶液深度が浅いため光反応やマイクロウェーブ反応を効率的に実施できるなど連続フロー合成のメリットは多岐に及ぶ。また、連続フロー合成は研究室レベルの小スケール反応に限定されず、工業的生産法としてもメリットがある²³。必要な部分のみを効率よく加熱や冷却できるため、バッチ反応での調温設備と比べエネルギーロスが少なく、設備設置面積を最小化できる。また、複数の反応を連続的に実施できるため製造時間を短縮することができ、製造コストの観点からも十分に有利である。さらに、バッチ反応のスケールアップ検討には多大な検討が必要となるが、連続フローでは最低限のスケールアップと並列化で対応できるため、スケールアップ検討時間を大幅に削減することが可能となる。

連続フローを用いた触媒反応には大きく二つの様式がある。一つは均一系触媒を基質溶液に溶解させてフロー反応を行うもので、精製や触媒を回収する場合は基本的に反応後の溶液を処理する。もう一つは、基質のみを不均一系触媒が担持されたカラムに流して反応を行うもので、触媒回収する必要はない。連続フロー合成を用いた水素添加反応は後者の成功例の一つであり、連続フロー合成には不均一系触媒がより適していると考えられる。ところが、均一系触媒が不均一系触媒に比べてより触媒活性が高くこれまで精力的に研究され膨大な結果が蓄積されてきた一方、不均一系不斉触媒の開発は発展途上の分野であり、近年の連続フロー合成技術の急速な発展とともに不均一系触媒の需要が高まっている。さらに、不均一系触媒を用いた不斉反応に至っては、しばしば触媒活性や立体選択性の低下が起こるため触媒設計が難しく成功例は限定的となっている。

1-2 MWNT 担持型不斉固相触媒の連続フロー合成への適用

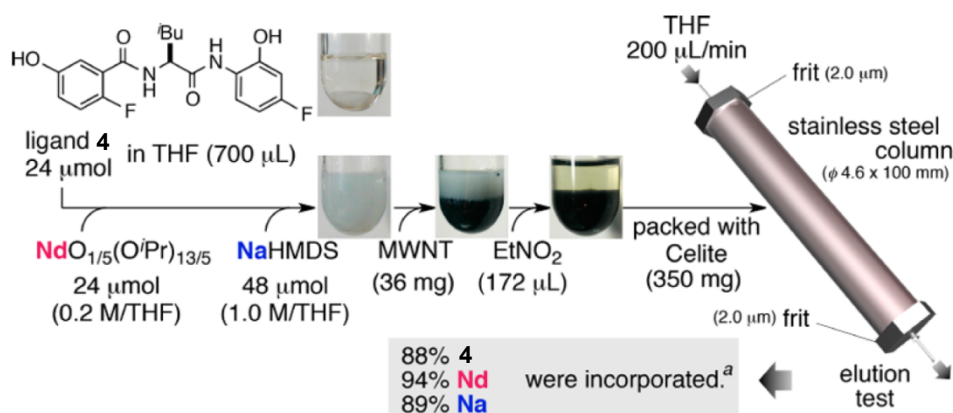
前章で論じた MWNT 担持型不斉固相触媒のさらなる応用として、連続フロー合成への応用を考えた。本触媒では、基質間のプロトン移動のみでニトロアルドール反応を進行させ、反応後は反応場が触媒と分離されるためクエンチやプロトンソースの補填の必要がない。本触媒をカラムに充填して連続フロー合成を行えば、得られた溶液を濃縮するのみで目的の 1,2-ニトロアルカノールが得られると考えられる。また、本反応は低温反応であり装置を冷却する必要があるが、連続フロー合成であれば冷却ユニットを最小化できる。さらに、反応後の生成物は速やかに触媒と分離されるためレトロアルドールの抑制も期待できる。

第2節 MWNT 担持型不斉固相触媒を用いた連続フロー合成の実践

2-1 MWNT 担持型固相触媒のリーチングテスト

Nd/Na 異種二核金属触媒の MWNT への担持は共有結合によるものではない。連続フローにおける送液中でも触媒が堅牢に担持されるか確認を行った。固相触媒調製法を Table 2 に示す。配位子 **4** の THF 溶液に $\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$ 、NaHMDS を順に加えると（モル比 **4** : Nd^{3+} : $\text{Na}^+ = 1 : 1 : 2$ ）、白色懸濁液を与える。さらに MWNT、続いてニトロエタンを加えると白色の固体は一度溶解するが触媒の自己組織化が MWNT の網目状ネットワーク内で進行し、最終的に MWNT に担持された不斉固相触媒が得られる。この際、1 当量のニトロエタンは錯体の一部として錯体中に取り込まれる。得られた固相触媒を分散補助剤のセライトとともに THF を用いてステンレス製のカラム（ ϕ 4.6 mm \times 100 mm、フィルター孔 2 μ m）に移送した後、余剰試薬を除去するため 12 mL/h（200 μ L/min）で THF を送液した。初期 2 時間の溶液を捕集し、MP-AES を用いて **4**、 Nd^{3+} 、 Na^+ 含量を測定した結果、12% (**4**)、6.2% (Nd^{3+})、11% (Na^+)（触媒調製時の試薬使用量を 100%とする）が確認された。これらは主に触媒調製時の MWNT 以外の上清部分であり、Nd/Na 異種二核金属触媒錯体形成に関与しなかった成分である。すなわち、88%、94%、89%の **4**、 Nd^{3+} 、 Na^+ が MWNT 固相触媒中に担持されたことを示し、この結果は前章で報告した触媒調製時のデータと良い一致を示す。最初のフラクション以降、同流速で 30 分ごとにそれぞれの成分のリーチング量をモニターした。180 分までのそれぞれのフラクションで確認された成分は、ほとんどが 0.1%以下であった（entry 1–6）。これらの結果より、触媒が効率的に MWNT に担持され、連続フローの送液においても担持され続けることが確認された。

Table 2. Preparation of MWNT-confined Nd/Na heterobimetallic catalyst and elution test



entry	duration (min)	eluted volume (mL)	ligand 4 ^b		Nd^{3+c}		Na^{+c}	
			(μmol)	(%) ^d	(μmol)	(%) ^d	(μmol)	(%) ^d
0	initial wash-out (2h)	24	2.9	12	1.5	6.2	5.5	11
1	0 - 30	6	0.047	0.19	0.017	0.071	0.031	0.064
2	30 - 60	6	0.027	0.11	0.017	0.071	0.031	0.064
3	60 - 90	6	0.024	0.10	0.017	0.071	0.027	0.056
4	90 - 120	6	0.024	0.10	0.018	0.075	0.029	0.060
5	120 - 150	6	0.024	0.10	0.020	0.083	0.034	0.071
6	150 - 180	6	0.025	0.10	0.020	0.083	0.039	0.081

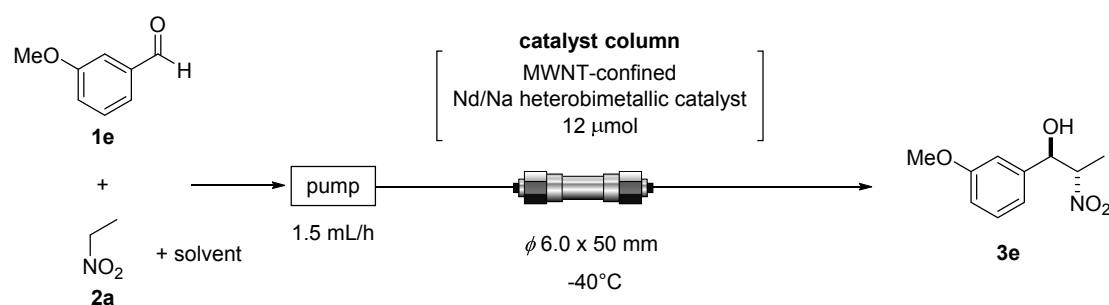
^aDetermined on the basis of the amount of each component in the initial wash-out. ^bDetermined by reversed-phase HPLC. Average of two runs. ^cDetermined by microwave plasma atomic emission spectroscopy (MP-AES). Average of three runs. ^dRelative to the amount used for catalyst preparation. Determined on the basis of the amount of each component in the initial wash-out.

2-2 装置の最適化検討

ニトロアルドール反応における触媒能を最大限に利用するため、連続フロー合成装置構成を最適化した。慢性閉塞性肺疾患（COPD）²⁴を対象とした開発化合物 AZD5423 への合成展開を計画し、テスト基質として *m*-メトキシベンズアルデヒド (**1e**) とニトロエタン (**2a**) を選択した。3 mol% の MWNT 担持型不斉固相触媒を調製し、試験管を用いて THF 中 -40℃ で 20 時間反応を行ったところ転化率 93%、*anti/syn* 96/4、91% ee で目的の **3e** が得られた (Table 3, entry 1)。触媒回転率 (TON) としては 31 であった。

次に、連続フロー合成における反応溶媒を検討した。12 μmol の MWNT 担持型触媒を調製後、適量のセライトとともに THF を用いてステンレス製のカラム (φ 6.0 mm × 50 mm, inner volume: 1.41 mL) に充填した。Table 3 に示した各種溶媒に **1e** と **2a** を一定の濃度で溶解させ、プランジャーポンプを用いて 1.5 mL/h で送液した。触媒カラムを -40℃ に冷却し、連続的に得られる溶液のうち 2–8 h のフラクションについて転化率、立体選択性を調べた。溶媒種によって反応性に差がでるか調べたところ、THF を用いた場合バッチ反応での結果に最も近い立体選択性を示し (entry 2)、良好な転化率で **3e** が得られた (Table 3, entry 2–5)。

Table 3. Solvent screening for nitroaldol reaction in the continuous-flow platform.

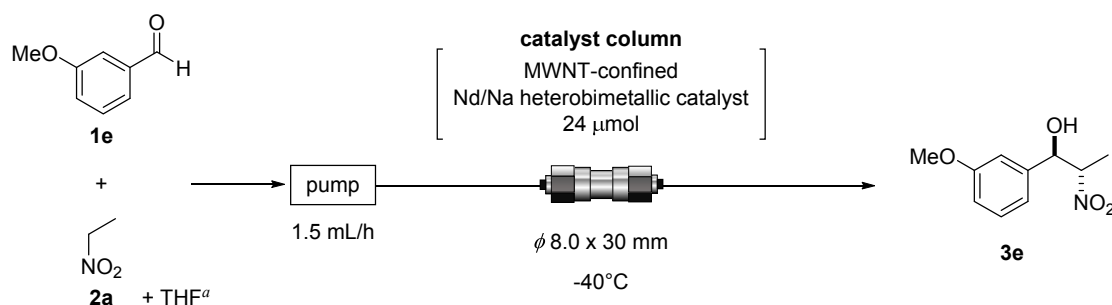


entry	reaction system	solvent ^b	3e		
			conv [%] ^c	<i>anti/syn</i> ^c	<i>ee</i> [%] ^d
1	batch ^a	THF	93	96/4	91
2	continuous-flow	THF	70	94/6	86
3	continuous-flow	EtOAc	59	92/8	84
4	continuous-flow	DCM	14	82/18	71
5	continuous-flow	CPME	80	78/23	60

^aCatalyzed by 3 mol% of MWNT-confined Nd/Na heterobimetallic complex. The reaction time was 20 hours. ^bConcentration of **1e** was 0.027 M. Concentration of **2a** was 0.27 M. ^cDetermined by ¹H-NMR. ^dDetermined by chiral stationary phase HPLC analysis.

反応転化率の向上を目的として触媒量を 2 倍にして連続フロー合成を行った。結果を Table 4 に示す。24 μ mol の MWNT 担持型触媒を調製後、セライトとともに THF を用いてステンレス製のカラム (ϕ 8.0 mm \times 30 mm、inner volume: 1.51 mL) に充填した。**1e** と **2a** を THF に溶解させ、プランジャーポンプを用いて 1.5 mL/h で送液し、12 時間（初期画分のみ 4 時間）ごとにそれぞれの画分の転化率、立体選択性をモニターした。2 – 6 h のフラクションではバッチ反応と同水準の転化率、立体選択性を示した（entry 1）。しかしながら、送液を継続すると段階的な転化率の低下が観察された。その際、いずれのフラクションにおいても立体選択性が低下しなかったことから、送液とともに MWNT に担持された Nd/Na 異種二核金属触媒の絶対量が減少していると推測された。

Table 4. Nitroaldol reaction in the continuous-flow platform.



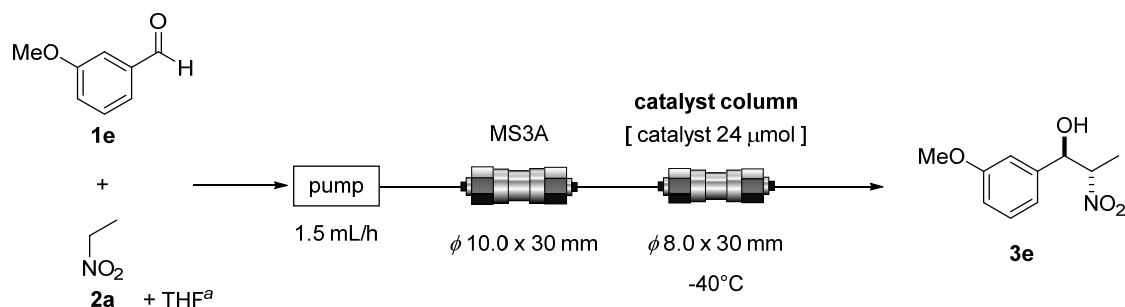
entry	duration [h]	eluted in total [mL]	passed 1e in total [mmol]	3e		
				conv ^b [%]	anti/syn ^b [%]	ee ^c [%]
1	2 - 6	6	0.16	92	96/4	91
2	6 - 18	24	0.64	89	93/7	91
3	18 - 30	42	1.12	77	94/6	93
4	30 - 42	60	1.60	60	94/6	91
5	42 - 54	78	2.08	53	94/6	91

^aConcentration of **1e** was 0.027 M. Concentration of **2a** was 0.27 M. ^bDetermined by ¹H-NMR.

^cDetermined by chiral stationary phase HPLC analysis.

1eに含まれる微量の水分を除去するため、モレキュラーシーブス 3A 処理して連続フロー合成を行った。なお、触媒調製には 2000ppm 程度の水分を含有したニトロエタン (**2a**) を用いた。乾燥モレキュラーシーブス 3A をステンレス製のカラム (ϕ 10 mm \times 30 mm, inner volume: 2.36 mL) に充填し、触媒カラムの直前に設置した。**1e**、**2a** の THF 溶液を 1.5 mL/h で送液したところ転化率の改善が観察された一方で、立体選択性の低下が見られた (Table 5)。モレキュラーシーブスは酸性個体であり、微量に溶出した酸性物質が触媒機能を低下させたと推測される。

Table 5. The continuous-flow platform equipped with MS3A-column.



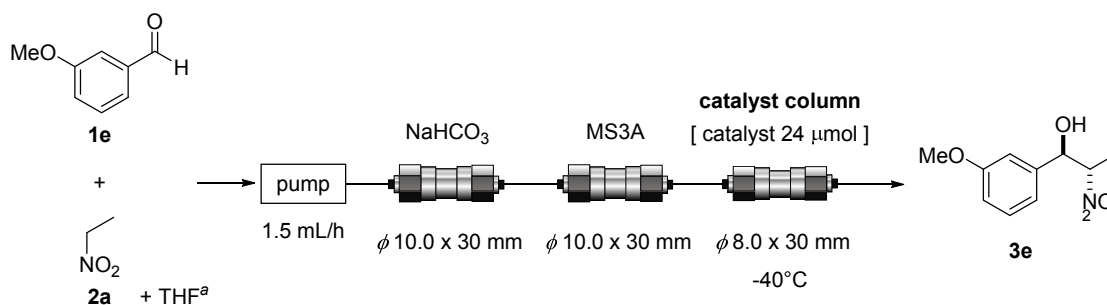
entry	duration [h]	eluted in total [mL]	passed 1e in total [mmol]	3e		
				conv ^b [%]	anti/syn ^b [%]	ee ^c [%]
1	2 - 8	9	0.24	93	90/10	85
2	8 - 20	27	0.72	93	92/8	87
3	20 - 32	45	1.20	95	94/6	90
4	32 - 40	63	1.68	84	93/7	87

^aConcentration of **1e** was 0.027 M. Concentration of **2a** was 0.27 M. ^bDetermined by ¹H-NMR.

^cDetermined by chiral stationary phase HPLC analysis.

1e に含まれる微量酸性不純物を除去し連続フロー合成を行った。固相のアルカリによって酸性成分をトラップすることとした。アルカリとしては THF に対する溶解度が低く、かつ反応に影響を与えない弱塩基性の NaHCO_3 を選択した。乾燥した NaHCO_3 をステンレス製のカラム (ϕ 10 mm \times 30 mm、inner volume: 2.36 mL) に充填しモレキュラーシーブスカラムの上流に設置した。**1e**、**2a** の THF 溶液を 1.5 mL/h で送液したところ 100 時間においても転化率が 90%以上となることがわかった (Table 6)。しかしながら、立体選択性は満足できるものではなかった。

Table 6. The continuous-flow platform equipped with NaHCO_3 -column.



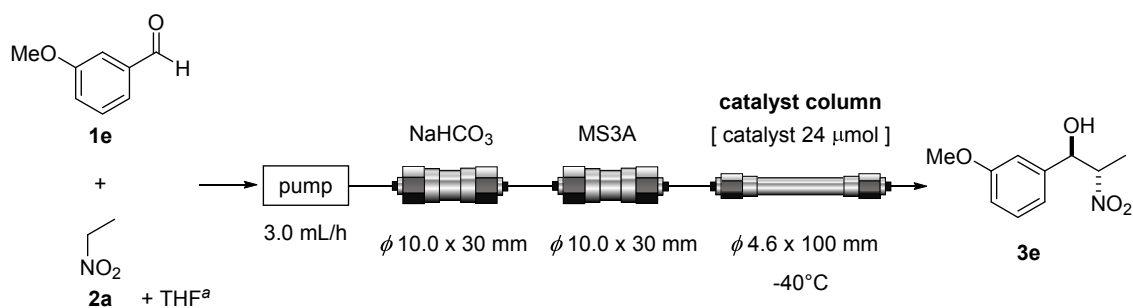
entry	duration [h]	eluted in total [mL]	passed 1e in total [mmol]	3e		
				conv ^b [%]	anti/syn ^b [%]	ee ^c [%]
1	2 - 8	9	0.24	96	91/9	88
2	8 - 20	27	0.72	96	91/9	88
3	20 - 32	45	1.20	98	91/9	89
4	32 - 44	63	1.68	95	91/9	88
5	44 - 56	81	2.16	98	92/8	90
6	56 - 68	99	2.64	96	93/7	90
7	68 - 80	117	3.12	97	94/6	92
8	80 - 92	135	3.60	93	94/6	91
9	92 - 104	153	4.08	92	95/5	92
10	104 - 116	171	4.56	81	89/11	85

^aConcentration of **1e** was 0.027 M. Concentration of **2a** was 0.27 M. ^bDetermined by $^1\text{H-NMR}$.

^cDetermined by chiral stationary phase HPLC analysis.

溶媒量削減、及び時間短縮を目的として高基質濃度、及び高流量で連続フロー合成を行った。基質と触媒の接触頻度が多くなるよう、より断面積が小さく、長流路のカラム (ϕ 4.6 mm \times 100 mm、inner volume: 1.66 mL) を選択した。触媒をカラムに充填し、**1e** の濃度を 0.053 M、**2a** の濃度を 0.53 M に調製して 3.0 mL/h で基質を送液したところ、比較的高い転化率を示した (Table 7)。

Table 7. The continuous-flow platform



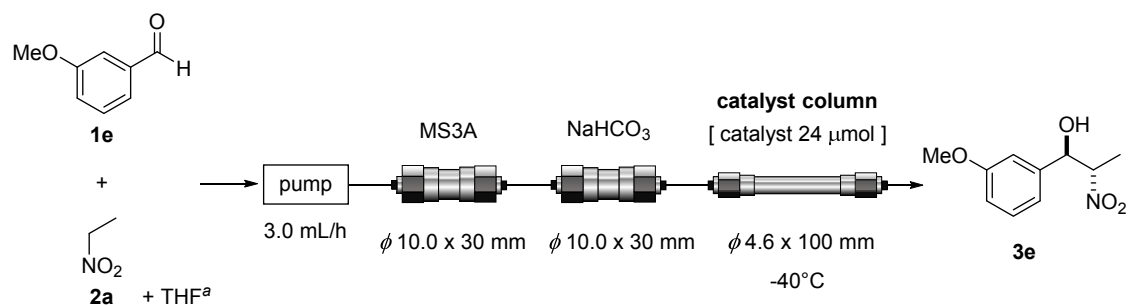
entry	duration [h]	eluted in total [mL]	passed 1e in total [mmol]	3e		
				conv ^b [%]	<i>anti/syn</i> ^b [%]	<i>ee</i> ^c [%]
1	2 - 4	6	0.32	93	93/7	88
2	4 - 10	24	1.28	92	93/7	88
3	10 - 16	42	2.24	96	95/5	91
4	16 - 22	60	3.20	92	95/5	90
5	22 - 28	78	4.16	84	92/8	86

^aConcentration of **1e** was 0.053 M. Concentration of **2a** was 0.53 M. ^bDetermined by ¹H-NMR.

^cDetermined by chiral stationary phase HPLC analysis.

モレキュラーシーブスから溶出すると考えられる微量酸性物質をアルカリトラップする目的で、モレキュラーシーブス充填カラムと NaHCO₃ 充填カラムの位置を替えて実験を行った。その結果、転化率とその持続時間が向上し、高立体選択性の維持が観察された (Table 8)。

Table 8. The continuous-flow platform



entry	duration [h]	eluted in total [mL]	passed 1e in total [mmol]	3e		
				conv ^b [%]	<i>anti/syn</i> ^b [%]	<i>ee</i> ^c [%]
1	2 - 4	6	0.32	96	94/6	89
2	4 - 10	24	1.28	96	94/6	90
3	10 - 16	42	2.24	92	89/11	84
4	16 - 22	60	3.20	96	96/4	91
5	22 - 28	78	4.16	95	96/4	92
6	28 - 34	96	5.12	83	93/7	90

^aConcentration of **1e** was 0.053 M. Concentration of **2a** was 0.53 M. ^bDetermined by ¹H-NMR.

^cDetermined by chiral stationary phase HPLC analysis.

2-3 連続フロー合成を用いた *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応

予備検討結果より連続フロー合成装置は Figure 4 のような構成とした。**1e**/THF 溶液中の水分除去を目的としたモレキュラーシーブス 3A 充填カラム、及び微量の酸性不純物の除去を目的とした NaHCO₃ 充填カラムを直列に設置した。また、それらのプレカラム中でのニトロアルドール反応を防ぐため、ニトロエタン (**2a**) は触媒カラムの直前で混合するようにした。ミキサーユニットで混合された溶液は -40°C に冷却され、19.5 μmol の Nd/Na 異種二核金属触媒が担持された触媒カラム中でニトロアルドール反応が進行する。3.0 mL/h で送液され反応の進行を 4 時間ごとにモニターした。最初のフラクションを NMR、HPLC 分析した結果、96% の転化率、96/4 (*anti/syn*) のジアステレオ選択性、91% ee のエナンチオ選択性を確認した (Table 9, entry 1)。続くフラクション群も同様の高い転化率、ジアステレオ選択性を示した (entry 2-7)。計 30 時間連続稼働させた結果、触媒回転率 (Turnover Number: TON) が 204 を達成した。

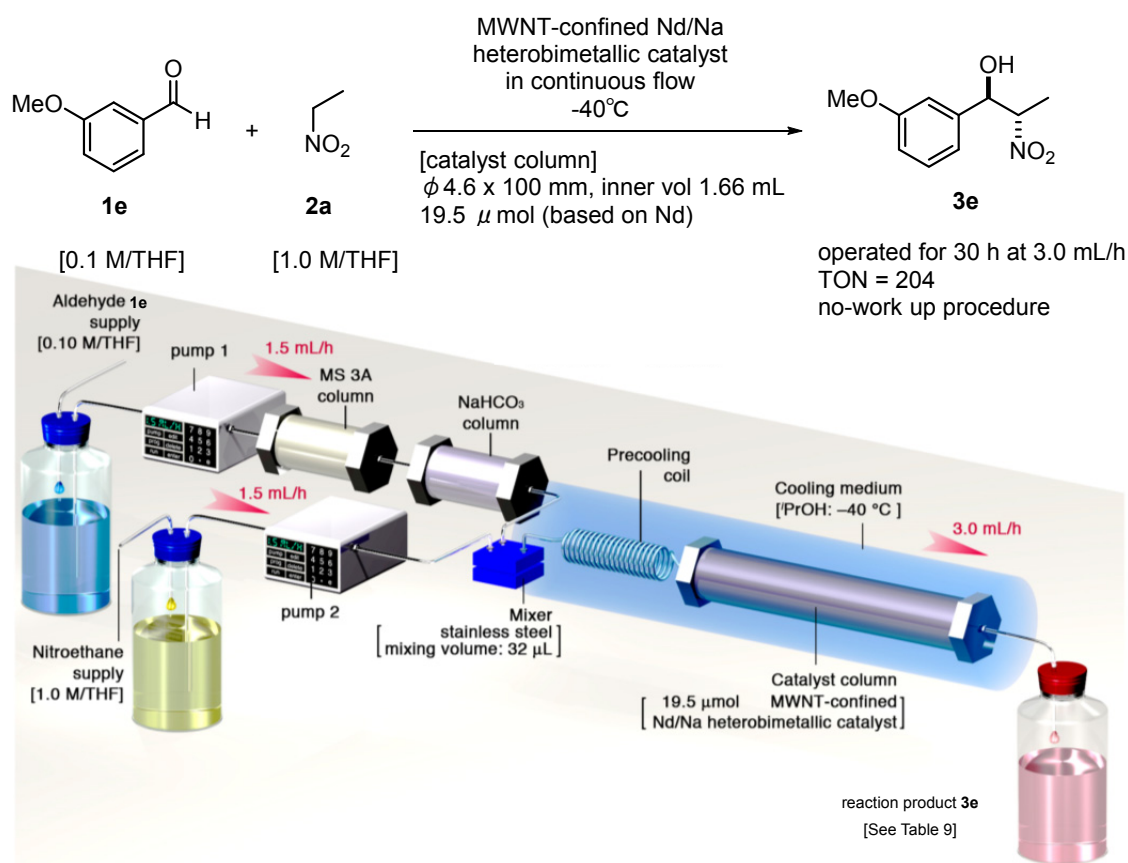


Figure 4. Overhead view of the flow reactor system and a scheme for the nitroaldol reaction of aldehyde **1e**.

Table 9. Profile of nitroaldol reaction in the continuous-flow system.

entry	duration [h]	eluted in total [mL]	passed 1e in total [mmol]	3e					
				conv ^a [%]	TON ^b	<i>anti/syn</i> ^c [%]	ee ^d [%]	amount ^e (mmol)	
								each	total
1	2 - 6	12	0.6	96	29	96/4	91	0.576	0.58
2	6 - 10	24	1.2	97	59	96/4	91	0.582	1.16
3	10 - 14	36	1.8	95	88	96/4	90	0.570	1.73
4	14 - 18	48	2.4	96	118	96/4	91	0.576	2.30
5	18 - 22	60	3	96	147	96/4	91	0.576	2.88
6	22 - 26	72	3.6	94	176	96/4	92	0.564	3.44
7	26 - 30	84	4.2	91	204	97/3	92	0.546	3.99

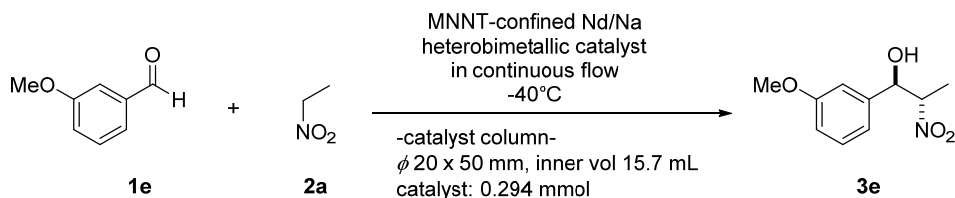
^aConversion of each fraction. Determined by reversed-phase HPLC. ^bTON = (total amount of **3e** obtained)/(catalyst amount (19.5 μ mol)). ^cDetermined by ¹H NMR analysis. ^dDetermined by chiral stationary phase HPLC analysis. ^eCalculation was based on the conversion

2-3 スケールアップ検証

連続フロー合成による *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応のスケールアップが可能か検証した。10 g 以上の **1e** を用いることを想定し、それぞれ 0.36 mmol の Nd NdO_{1.5}(O^{*i*}Pr)_{13.5}、アミド型配位子 **4**、0.72 mmol の NaHMDS を用いて調製した MWNT 担持型 Nd/Na 異種二核金属不斉固相触媒を Table 9 で用いたカラムの約 10 倍の容積を持つカラム (φ 20 mm×50 mm) に封入した。予備検討より、それぞれの基質濃度を 0.15 M、流速を 15 mL/h に設定した。初期の洗浄溶液 (0–2 h) に含まれる **4** を HPLC 測定して定量した結果、カラム中に 0.294 mmol の触媒が存在することを確認した。28 時間後、63 mmol の **1e** がカラムを通過した結果、後処理することなく濃縮するのみで粗生成物 **3e** が得られた (NMR 収率 94%)。粗生成物 **3e** に含まれる未反応の **1e**、及びわずかにリーチングした配位子 **4** を除去するためシリカゲルカラム精製を行い、12.4 g の **3e** を得た (収率 93%、TON = 200)。

立体制御されたニトロアルドール反応を実施するにあたり低温条件が必要となるが、連続フロー合成を用いると冷却容積を劇的に縮小できる。標準的なバッチ反応を行った場合 (0.1 M in THF、**1e**: 63 mmol)、冷却容積は 630 mL となり、大きな冷却ユニットや関連する電力が必要となる。それに対し、連続フロー合成を用いた場合、必要冷却容積は 15.7 mL であり、大スケール合成において大きなメリットであると考えられる。

Table 10. Profile of Nitroaldol Reaction in the Continuous-flow System.

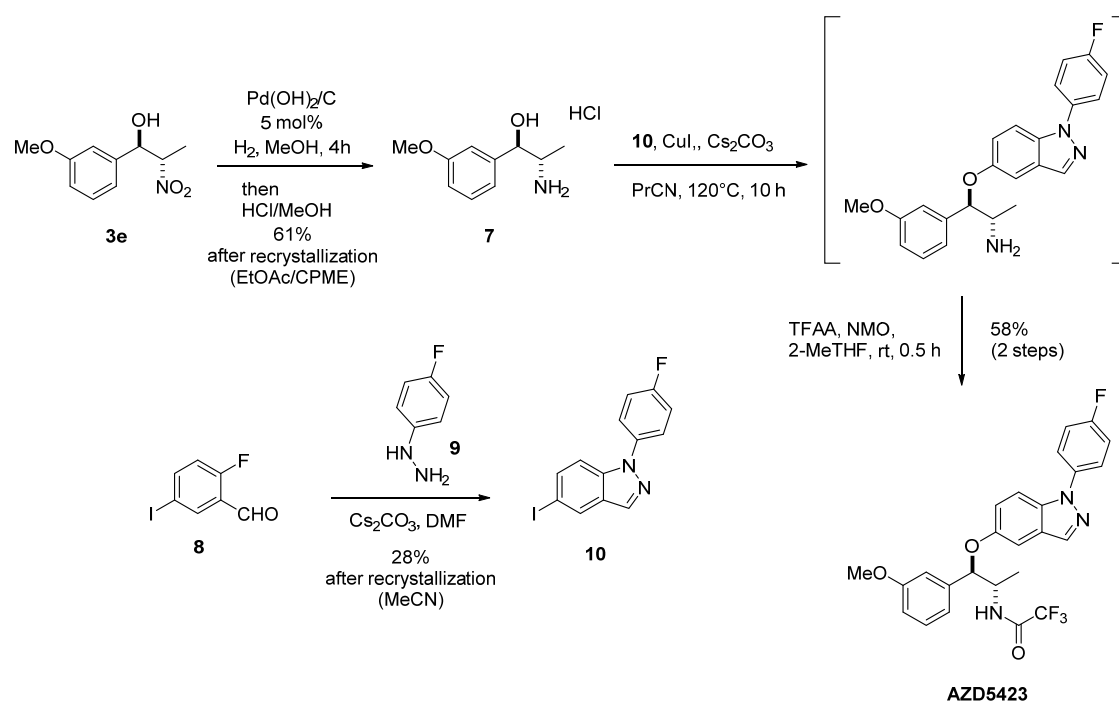


entry	duration [h]	eluted in total [mL]	passed 1e in total [mmol]	3e	
				conv ^a [%]	TON ^b
1	2 - 7	150	11.3	99	38
2	7 - 10	240	18.0	99	60
3	10 - 14	360	27.0	99	90
4	14 - 18	480	36.0	98	120
5	18 - 22	600	45.0	98	150
6	22 - 26	720	54.0	96	180
7	26 - 30	840	63.0	83	205

^aConversion of each fraction. Determined by reversed-phase HPLC. ^bTON = (total amount of **3e** obtained)/(catalyst amount (19.5 μmol)).

第3節 医薬品合成への応用

連続フロー合成によって得られたニトロアルドール生成物 **3e** を AZD5423 に導いた (Scheme 12)。AZD5423 は慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を対象としたアストラゼネカ社の開発化合物である。5 mol% の $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ 存在下、メタノール中で水素添加反応を行うことで **3e** をアミノアルコールへ変換し、塩酸塩として **7** を得た (収率 61%)。一方、2-フルオロ-5-ヨードベンズアルデヒド (**8**)、4-フルオロ-フェニルヒドラジン (**9**) を塩基性条件下で反応させてアリールインダゾール **10** とした (再結晶後収率 28%)。続いてヨウ化銅存在下、**10** と *O*-アリレーション反応を行いアリルエーテルとし、続いて NMO 存在下、TFAA と反応させて AZD5423 を得た (収率 58% 2 工程)。



Scheme 12. Enantioselective Synthesis of AZD5423.

第3章 均一系触媒の不溶化戦略と実践

第1節 研究背景

1-1 均一系触媒の不溶化戦略

前章で述べたように、再利用を可能とする固相触媒は商業的生産面においても需要が高い。特に一般的に高コストであることが多い不斉触媒に関しては、再利用によって生産コスト等の大幅削減が期待できる。これまで多くの優れた均一系不斉触媒が開発されてきたが、それらをシリカゲルやポリマー等の固相に共有結合を用いて担持する手法では不斉環境場の微妙な変化で触媒活性や立体選択性が低下することが多い。それゆえ、連続フロー合成の医薬品や化成品製造への応用が進む中、堅牢で信頼性のある不斉固相触媒や固相担持のための新たなアプローチの開発が期待されている。

これまで、我々は Nd/Na 異種二核金属触媒を MWNT に担持してリサイクル、さらには連続フロー合成に応用可能であることを示した。本手法は共有結合の形成が不要で単純混合により固相触媒を調製できるメリットがある (Figure 5a)。一方、均一系触媒に MWNT を混在させても当然ながらほとんどの触媒分子は MWNT に担持されない。つまり触媒分子を MWNT に担持するためには触媒そのものが自己組織化して不均一系を形成することが前提となる。逆に考えるとこれまで均一系だった触媒を何らかの手法で不均一系にできれば、同様の手法で MWNT 触媒を創製でき、リサイクルや連続フローへの応用が期待できる。そこで、既存の均一系触媒の不溶化を目的として研究に着手した。

本研究を進めるに当たり、配位子 **11a** と希土類金属を組み合わせた反応が最も適していると考えた (Figure 5 b) ²⁵。①**11a** と希土類金属との組み合わせで多様の触媒的不斉反応が開発されてきたこと②アミド型配位子 **11a** は希土類金属カチオンとの錯体形成時に難溶化する傾向にあったことがその理由である。そこで、希土類金属/アミド型配位子系の不斉反応例として柴崎研究室で開発された *syn* 選択的触媒的不斉マンニッヒ型反応に着目した (Scheme 13) ²⁶。本反応は、 α -シアノケトン **12** と *N*-Boc イミン **13** から高収率、高立体選択的に目的化合物 **10a** を与え、Er(O^{*i*}Pr)₃ 及びアミド型配位子 **11a** から調製される触媒は均一系触媒として機能発現する ²⁷。そこで、配位子 **11a**/Er³⁺錯体の溶解度を低下させるように配位子構造を改変すれば、立体選択性の低下を招くことなく触媒の不溶化が達成できるのではないかと考えた (Figure 5 c)。一般にアミド官能基の漸増は不溶化をもたらすため、単純なスペーサーを介して 2 つの配位子を連結し、オリジナル配位子の高い立体選択性を維持できるよう触媒設計した。

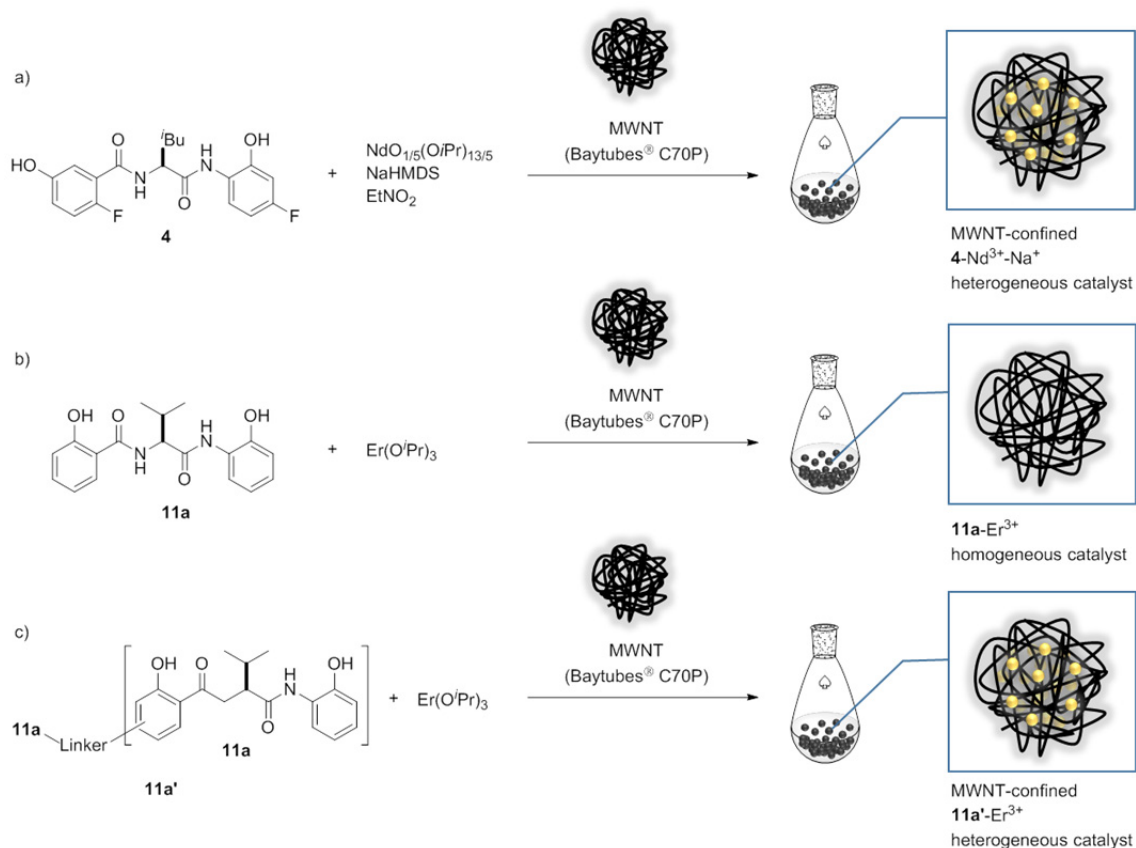
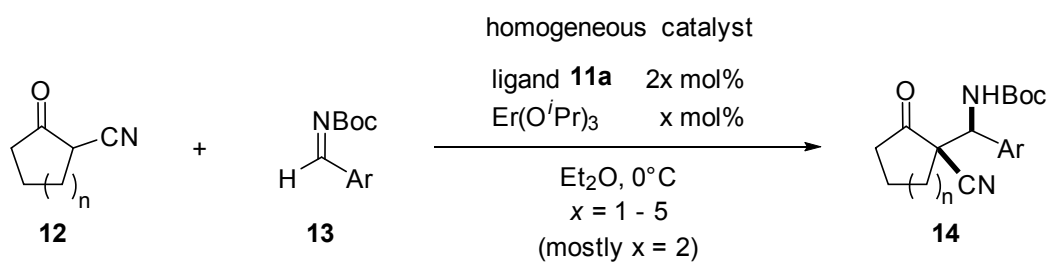


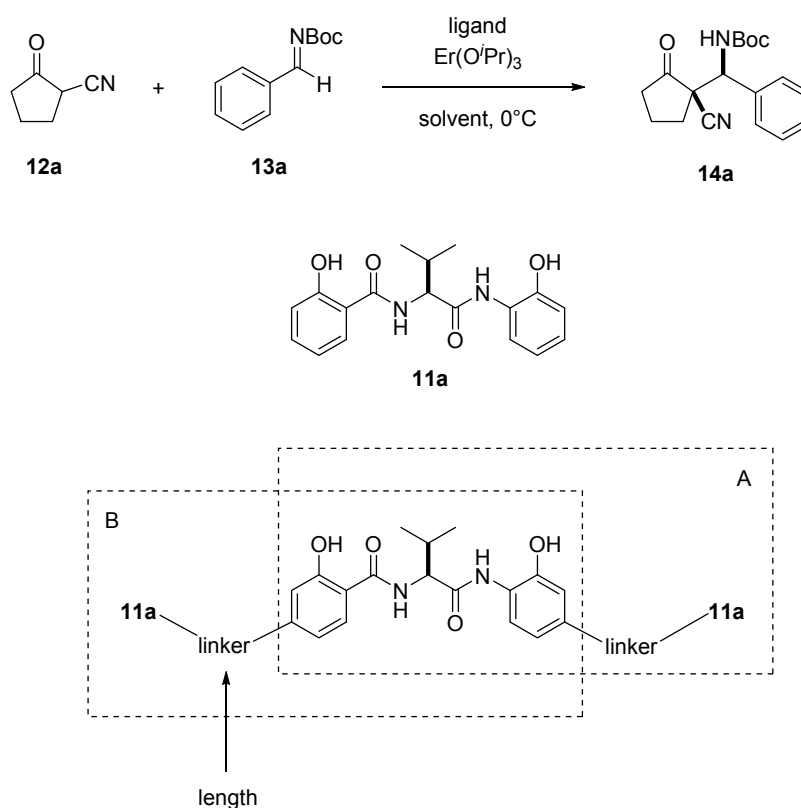
Figure 5. a) Confinement of the heterogeneous Nd/Na catalyst; b) homogeneous **11a**-Er³⁺ catalyst c) modification of the chiral ligand for the production of new MWNT-confined catalyst.



Scheme 13. Asymmetric Mannich-type reaction of α -cyanoketone **12** and *N*-Boc imine **13** with **11a**/Er³⁺ catalyst.

1-2 配位子スクリーニング計画

初めに配位子 **11a** のどの部位からのリンカー伸長が立体制御機構を損なわないかを明らかにし、続いてリンカー長、分子内のリガンド数について最適化するように計画した (Scheme 14)。伸長位置については合成の容易さを考慮し、アニリンユニットから側鎖伸長したタイプ (A)、及び、サリチル酸ユニットから側鎖伸長したタイプ (B) とした。モデル基質として α -シアノケトン **12a**、及び無置換アリル *N*-Boc イミン **13a** を選定し、得られる **14a** の収率、*syn* 選択性、エナントチオ選択性を評価した。また、それらの配位子と $\text{Er}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ との錯体が溶媒中で不均一系を形成するか確認することとした。なお、配位子スクリーニングでは、配位子の触媒としての力価を評価するため MWNT (Baytubes[®] C70P) は不使用とした。

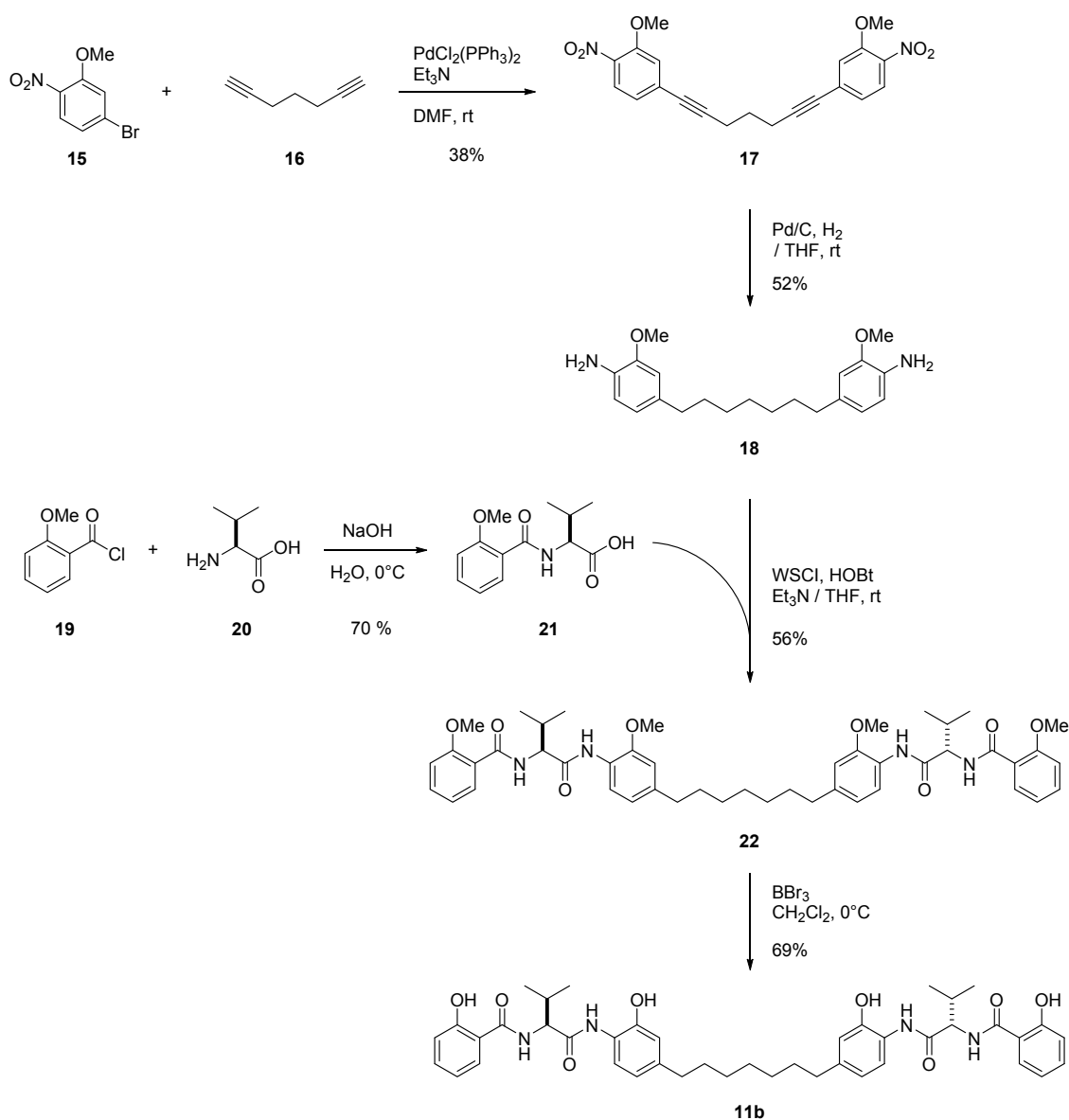


Scheme 14. Screening plan

第2節 MWNT 担持型不斉固相触媒の創製

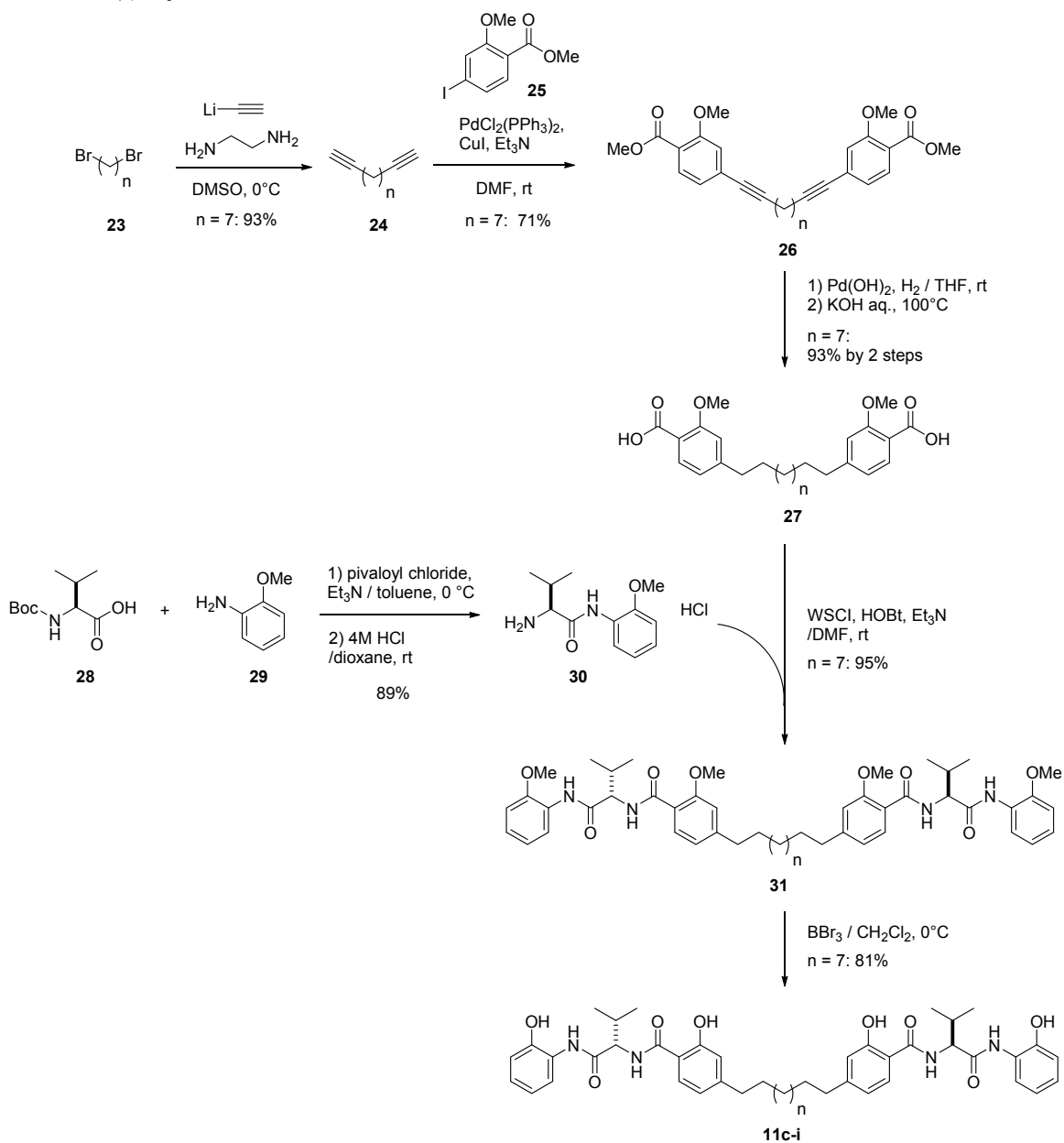
2-1 配位子合成

A タイプの配位子合成法を Scheme 15 に示す。3-ブロモ-6-ニトロアニソール (**15**) とジイン **16** の菌頭反応により **17** とし、続く水素添加反応によりニトロ基、及びジイン部位を還元しアニリン体 **18** とした。一方、*o*-アニソイルクロリド (**19**) をアルカリ条件下水中で L-バリン (**20**) と反応させアミド **21** を得た。得られた **21** と **18** を WSCI により縮合してアミド体 **22** とし、 BBr_3 を用いてメチル基を除去し **11b** を得た。



Scheme 15. Synthetic procedure of **11b**.

B タイプ配位子の標準的合成法を Scheme 16 に示す。後述する配位子 (**11c-i**) 合成において **30** を共通中間体として用いた。ジブロモアルカン **23** をリチウムアセチリド-エチレンジアミン錯体と反応させジイン **24** とし、続く菌頭反応によりサリチル酸ダイマー体 **26** を得た。水酸化パラジウムを用いてジインを還元後、エステルを加水分解して **27** とした。一方、ピバロイルクロリドを用いて *N*-Boc-L-バリン (**28**) と *o*-アニシジン (**29**) を縮合した後、4M HCl/ジオキサンを用いて Boc 基を脱保護することで塩酸塩として **30** を得た。WSCl を用いて **27** を **30** と縮合させアミド体 **31** を得た。最後に、 BBr_3 を用いてメチル基を除去し **11c-i** を得た。



Scheme 16. Synthetic procedure of **11c-i** and representative yield.

2-2 配位子の評価

配位子 **11a** の立体制御機構を損なわないリンカー伸長可能部位を確認した。A、B それぞれのタイプの配位子で比較のためリンカー長を C7 に固定し、 Er^{3+} –配位子 (**11a, b, d**) 錯体の不斉マンニッヒ型反応における触媒活性、立体選択性を調べた (Figure 6)。これまで報告されている反応様式では Er^{3+} と配位子 **11a** の試薬比は 1:2 であるためオリジナル配位子 **11a** を 1 ユニットと考え、 Er^{3+} と配位子 **11b** (or **d**) の試薬比を 1:1 とした²⁸。配位子を THF に溶解させ、 $\text{Er}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ を加え触媒調製した。オリジナル配位子 **11a** を用いた場合触媒溶液は均一系であったのに対し、**11b**、または **11d** のどちらを使用した場合でも、 Er^{3+} –配位子錯体の自己組織化が進行し不均一系触媒が得られた。調製した触媒に反応溶媒の酢酸エチルを加えた後、0°C で α -シアノケトン **12a**、及び *N*-Boc イミン **13a** を加え反応を開始した。5 時間後に後処理しそれぞれの収率、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性を調べた。結果を Table 11 に示す。アニリンユニットよりリンカー伸長した **11b** を用いた場合、収率 35%、*syn/anti* 57/43 であり、ほぼラセミ体 (5% ee) であった (entry 2)。一方、サリチル酸ユニットよりリンカー伸長した **11d** を用いた場合、低収率ではあったが中程度のジアステレオ選択性 (*syn/anti* = 82/18)、比較的高いエナンチオ選択性 (86% ee) を示した (entry 3)。アニリンユニットからのリンカー伸長は Er^{3+} –配位子錯体形成を不完全にするのに対し、サリチル酸ユニットからのそれは Er^{3+} –配位子錯体不斉反応場を阻害しにくいと考えられる。

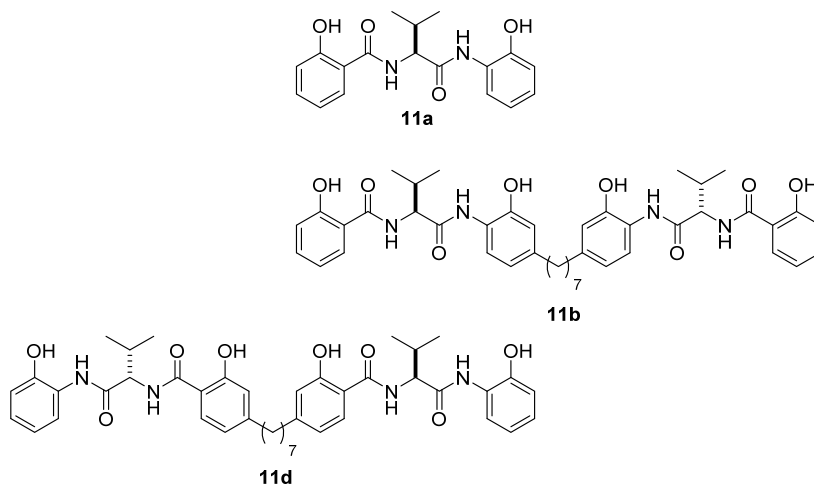


Figure 6. Original and two types of dimeric ligand.

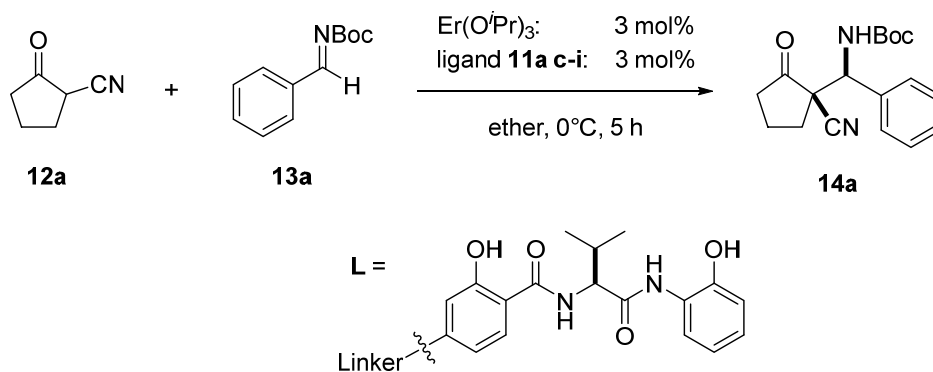
Table 11. Catalytic asymmetric Mannich-type reaction of α -cyanoketone **12a** and *N*-Boc imine **13a** promoted by ligand (**11a**, **b**, **d**)/Er³⁺ catalysts.^a






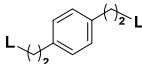
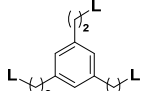
entry	ligand	ligand [x mol%]	heterogeneity with Er(O ⁱ Pr) ₃ ^b	yield [%] ^c	syn / anti ^d	ee [%] ^e
1	11a	10	-	95	89/11	98
2	11b	5	+	35	57/43	5
3	11d	5	+	22	82/18	86

^aFor **11a,b,d**, heterogeneous mixtures of ligands and Er(OⁱPr)₃ were used as a catalyst without centrifugation; ^b“-” and “+” indicates homogeneous and heterogeneous mixtures, respectively; ^cdetermined by ¹H NMR spectroscopy of the crude reaction mixture using DMF as an internal standard; ^ddetermined by ¹H NMR spectroscopy; ^ethe ee of the syn isomer, determined by chiral stationary-phase HPLC analysis.

サリチル酸ユニットよりリンカー伸長することとし、続いてリンカー長を調べた。結果を Table 12 に示す。最もリンカー長の短い配位子 **11c** を用いた場合、得られる生成物 **14a** は *syn/anti* が 53/47、中程度のエナンチオ選択性 (66% ee) が得られオリジナル触媒 **11a**/Er³⁺ よりも立体化学の制御能が顕著に低下した (entry 2)。しかし、リンカーを伸長するにつれ立体選択性は向上し (entry 2–6)、C11 リンカー **11f** を用いた場合最も高い立体選択性を示した (entry 5)。ベンゼン環をリンカーの中心に持つ二量体、及び三量体の配位子 **11h**、**11i** では立体選択性の低下が見られた (entry 7, 8)。興味深いことに、三量体 **11i** を用いた場合ジアステレオ選択性が逆転した。触媒活性点が近接して期待するコンホメーションを形成することができなかったためと推察される (entry 8)。なお、リンカー結合型のいずれの配位子を用いた場合でも、不均一系触媒が得られた。

Table 12. Catalytic asymmetric Mannich-type reaction of α -cyanoketone **12a** and *N*-Boc imine **13a** promoted by ligand (**11a**, **c-i**)/Er³⁺ catalysts.^a



entry	linker [# of carbons]		ligand	heterogeneity with Er(O ^{<i>i</i>} Pr) ₃ ^{<i>b</i>}	yield [%] ^{<i>c</i>}	<i>syn</i> / <i>anti</i> ^{<i>d</i>}	<i>ee</i> [%] ^{<i>e</i>}
1	-	-	11a^f	-	>99	91/9	98
2		[2]	11c	+	75	53/47	66
3		[7]	11d	+	79	65/35	81
4		[9]	11e	+	97	85/15	92
5		[11]	11f	+	99	92/8	96
6		[13]	11g	+	98	88/12	95
7			11h	+	88	69/31	84
8			11i^g	+	58	27/73	31

^aFor **11c - i**, heterogeneous mixtures of ligands and Er(OⁱPr)₃ were used as a catalyst without centrifugation; ^b“-” and “+” indicates homogeneous and heterogeneous mixtures, respectively;

^cdetermined by ¹H NMR spectroscopy of the crude reaction mixture using DMF as an internal standard; ^ddetermined by ¹H NMR spectroscopy; ^ethe *ee* of the *syn* isomer, determined by chiral stationary-phase HPLC analysis. ^f6 mol% of **11a** was used; ^g2 mol% of **11i** was used.

2-3 配位子 **11f**-Er³⁺ の MWNT への担持

配位子 **11f**-Er³⁺ の MWNT への担持実験を行った (Figure 7)。**11f** の THF 溶液 (0.04 M) に Er(O^{*i*}Pr)₃ (0.2 M THF 溶液) を加えると、**11f**-Er³⁺ は自己組織化により白色固体として得られた。一方、MWNT (Baytubes[®] C70P, 250 wt%/**11f**) 存在下、Er(O^{*i*}Pr)₃ (0.2 M THF 溶液) を加えたところ 2 時間攪拌後でも白濁は観察されなかった。期待した通り MWNT ネットワーク中で **11f**-Er³⁺ の自己組織化が進行して MWNT に取り込まれたと考えられる。懸濁液を遠心分離し、THF を用いて余剰試薬を洗浄することで MWNT 担持型不斉固相触媒を取得した。上清・洗浄液に含まれる Er³⁺、及び配位子 **11f** を定量した結果、92.7% の Er³⁺、72.5% の配位子 **11f** が MWNT 中に取り込まれていることがわかった。

続いて得られた MWNT 担持型不斉固相触媒を用いて α -シアノケトン **12a** と *N*-Boc イミン **13a** とのマンニッヒ型反応を行った。触媒量を 3 mol% に設定して MWNT 担持型触媒の調製を行いマンニッヒ型反応を実施したところ、オリジナル配位子を用いた場合と同等の高い収率、エナンチオ選択性、比較的高いジアステレオ選択性を示した。

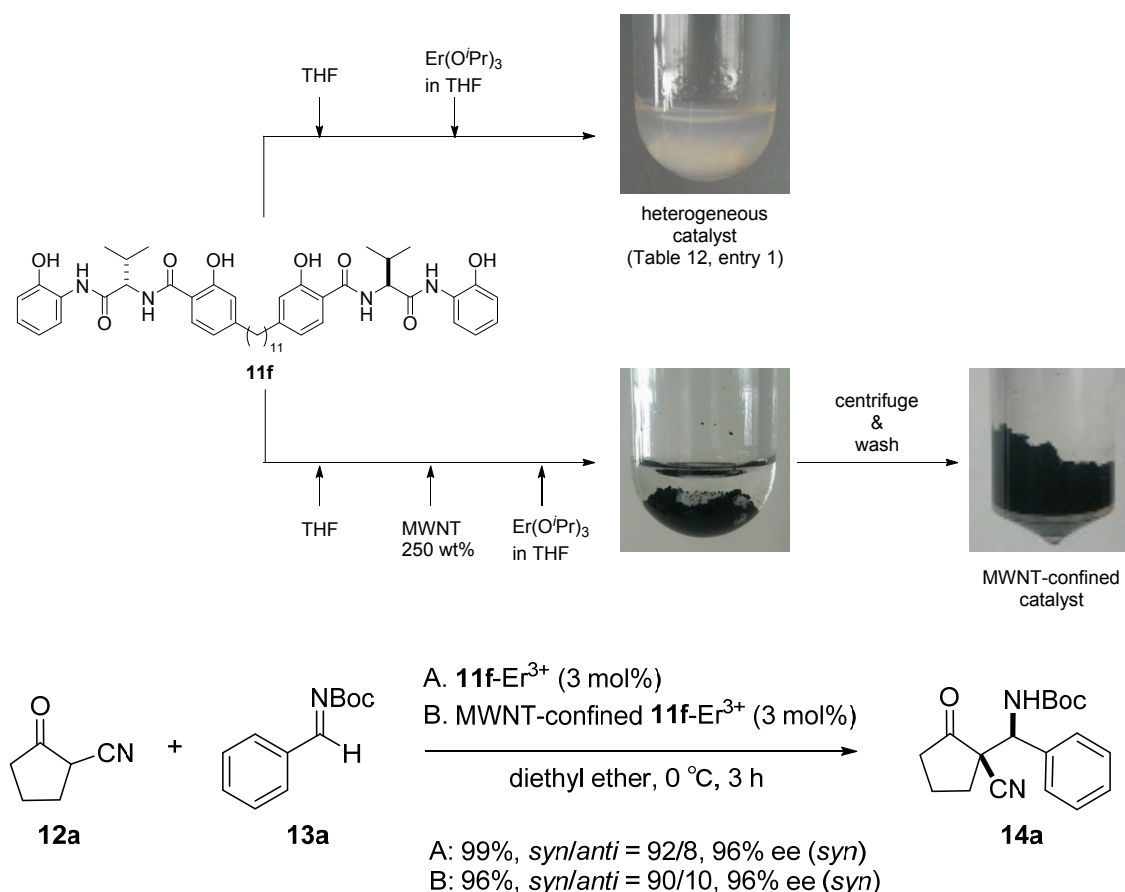


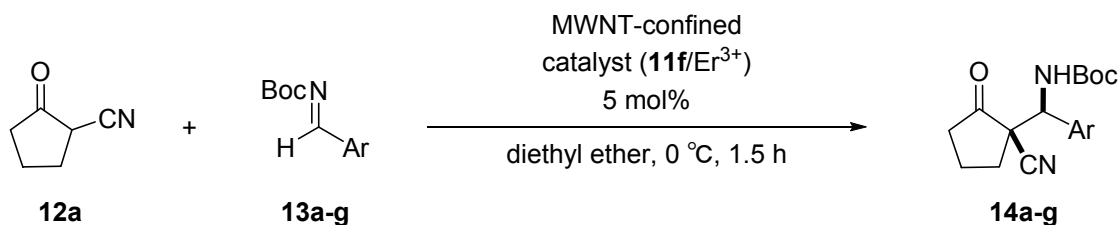
Figure 7. Catalyst preparation procedure for the MWNT-confined catalyst and its catalytic performance. White solid objects in the pictures are Tefloncoated magnetic stirring bars.


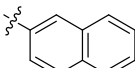

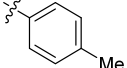

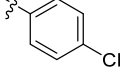
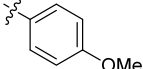
第3節 MWNT 担持型不斉固相触媒の応用

3-1 リサイクルテスト

MWNT 担持型不斉固相触媒の耐久性と堅牢性を調べるため、不斉マンニッヒ型反応における触媒のリサイクルテストを行った (Table 13)。5 mol% の MWNT 担持型触媒を調製し、 α -シアノケトン **12a**、及び *N*-Boc イミン **13a** を用いてエーテル中 0℃ で反応を行った。3 時間後、エーテルを加えて MWNT 担持型触媒を遠心分離し (ca. 3000 rpm, 30 s)、シリンジを用いて上清を採取した。エーテルを加えて同操作を繰り返した後、エーテル、**12a** 及び **13a** を加えて再び反応を行った。採取した上清については、後処理することなく直接濃縮することで粗生成物 **14a** が得られた。得られた **14a** を調べたところ、5 回目においても高い触媒活性が見られ、若干のジアステレオ選択性の低下が見られるものの高いエナンチオ選択性を維持した (entry 1)。同様の実験を他の *N*-Boc イミン (**13b–g**) を用いて実施した (entry 2–7)。比較的嵩高いナフチル基を持つ *N*-Boc イミン **13b** ではリサイクルするにつれエナンチオ選択性の低下が見られたものの高ジアステレオ選択性を維持した (entry 2)。*o*-トリル基では 5 回目においても高ジアステレオ選択性、及び高エナンチオ選択性を示した (entry 3)。*p*-トリル基ではリサイクルするにつれジアステレオ選択性の低下が見られたものの高エナンチオ選択性を示した (entry 4)。電子求引性置換基である *o*-クロロフェニル基ではジアステレオ選択性、エナンチオ選択性ともに若干の低下が見られた (entry 5)。*p*-クロロフェニル基では、ジアステレオ選択性は若干の低下に留まったが、エナンチオ選択性の顕著な低下が観察された (entry 6)。電子供与性置換基である *p*-メトキシ基では高ジアステレオ選択性、及び高エナンチオ選択性を示した (entry 7)。様々な置換基を導入した *N*-Boc イミンにおいてオリジナル配位子 **11a**/Er³⁺ 錯体と同様の触媒活性、立体選択性を示したことから **11f** は不均一系触媒でありながら **11a** とほぼ同様の不斉環境場を維持していると考察される。

Table 13. Repeated use of the MWNT-confined catalyst in asymmetric Mannich-type reaction of **12a** and **13a–g**.^a



entry	Ar	13	14	cycle	yield [%] ^b	syn/anti ^c	ee [%] ^d
1 ^e		13a	14a	1	98	94/6	96
				2	99	92/8	97
				3	99	91/9	96
				4	99	89/11	95
				5	99	87/13	94
2		13b	14b	1	99	97/3	95
				2	99	98/2	94
				3	98	97/3	93
				4	96	96/4	92
				5	99	95/5	91
3		13c	14c	1	99	97/3	98
				2	99	97/3	98
				3	99	95/5	98
				4	99	97/3	98
				5	99	96/4	98
4		13d	14d	1	99	94/6	97
				2	99	92/8	96
				3	98	90/10	96
				4	99	89/11	95
				5	99	89/11	95
5		13e	14e	1	99	97/3	97
				2	99	95/5	96
				3	99	93/7	95
				4	99	92/8	93
				5	99	90/10	92
6		13f	14f	1	90	97/3	93
				2	85	97/3	87
				3	96	96/4	86
				4	94	94/6	86
				5	93	93/7	78
7		13g	14g	1	99	94/6	93
				2	99	94/6	95
				3	99	95/5	97
				4	99	94/6	97
				5	99	94/6	97

^aCatalyst loading was designated based on the amount of Er(O^{*i*}Pr)₃ used to prepare the catalyst;

^bdetermined by ¹H NMR spectroscopy of the crude reaction mixture with DMF as an internal standard; ^cdetermined by ¹H NMR spectroscopy; ^dthe ee of the syn isomer, determined by chiral stationary-phase HPLC analysis; ^ereaction time was 3 h.

3-2 連続フロー合成

MWNT 担持型不斉固相触媒 (**11f**/Er³⁺) を、連続フロー合成技術を用いた触媒的不斉反応に応用した (Figure 8)。それぞれ 0.10 mmol の **11f**、及び Er(O^{*i*}Pr)₃ を用いて調製した MWNT 担持型触媒をセライトと共にカラムに充填した。カラムサイズは市販ラインナップの関係上、2つのカラムを直列に接続した (φ10×30 mm (×2)、total volume: 4.7 mL)。錯体形成に使われなかった余剰試薬を洗浄するため THF を用いて 15 mL/h で送液した。その洗浄液を定量した結果、71.7% の **11f**、及び 88.8% の Er³⁺ が MWNT に担持されているのを (0.089 mmol on Er³⁺)。N-Boc イミン **13a** は水分や酸性不純物に対して不安定であるためモレキュラーシーブス 3A (powder type)、NaHCO₃ を充填したプレカラムを設置し **12a**/THF 溶液 (0.06 M) の前処理を行い、プレカラム下流で **12a**/THF 溶液 (0.05 M) を T 型ミキサで混合した。シリンジポンプを用いてそれぞれ 7.5 mL/h で送液し触媒カラムに導入した (total 15 mL/h)。触媒カラムを 0°C に冷却し平衡化のため 2 時間送液後、8 時間ごとにそれぞれの捕集溶液の **14a** への転化率、及び立体選択性をモニターした。それぞれの捕集溶液のモニター結果を Table 14 に示す。

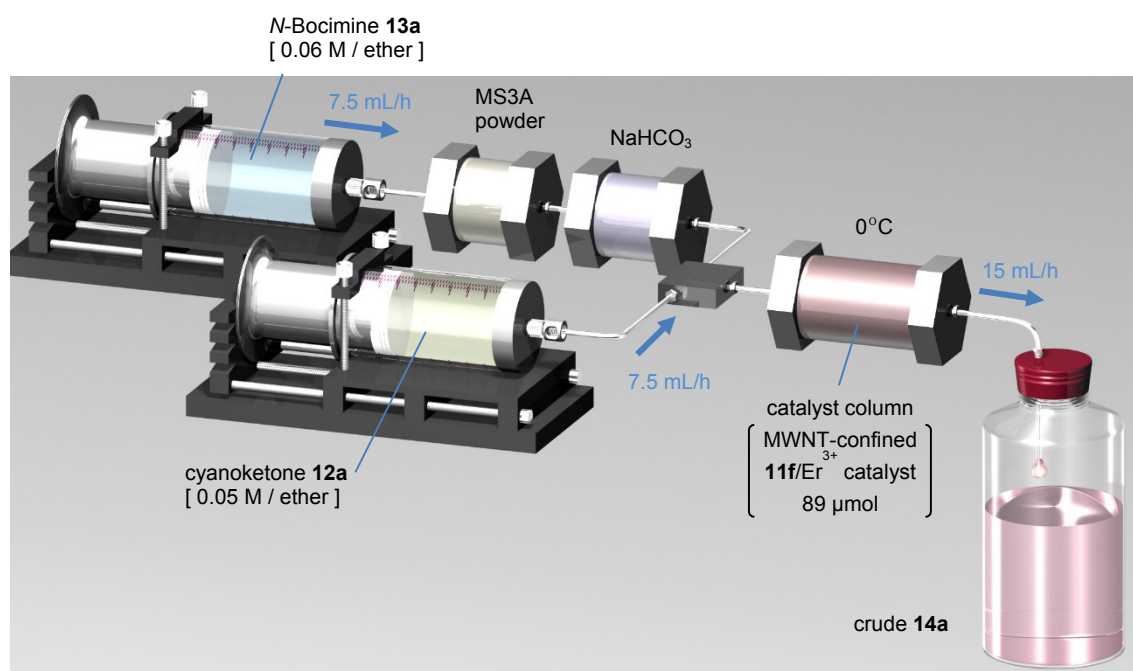
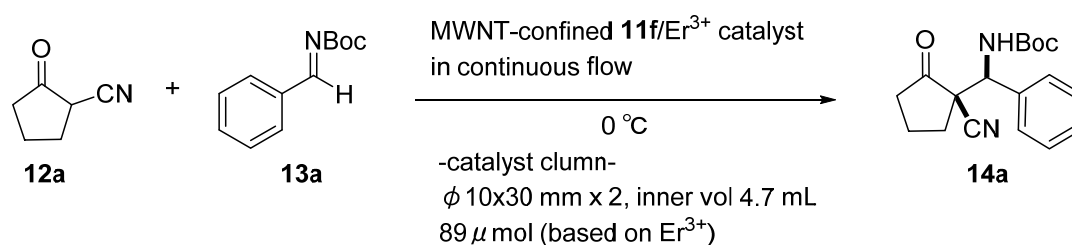


Figure 8. Catalytic asymmetric Mannich-type reaction promoted by the MWNT-confined **11f**/Er³⁺ catalyst in a continuous-flow platform^a

総計 56 時間送液し、初期平衡溶液以外のすべての画分を混合、濃縮し、カラムクロマトグラフィー精製を行った結果、目的化合物 **14a** が単離収率 6.27 g (平均転化率 96%) で得られた。*syn/anti* 93/7、94% ee であり触媒回転率 TON は 225 に達した。同スケール合成をバッチ反応で行った場合の想定必要冷却サイズを比較すると、バッチ合成が 199 mL であるのに対して連続フロー合成が 4.7 mL であり、約 1/40 にダウンサイジングできることがわかった。製造スケールが大きくなるにつれこの連続フロー合成のアドバンテージは拡大し、省電力、製造時間の観点で非常に有効な手段であると期待できる。

Table 14. Profile of Mannich-type reaction in the continuous-flow system.



entry	duration [h]	eluted in total [mL]	passed 12a in total [mmol]	14a			
				conv ^a [%]	TON ^b	<i>syn/anti</i> ^a	ee ^c [%]
1	2 - 4	30	0.75	98	8	95/5	97
2	4 - 8	90	2.25	97	25	94/6	97
3	8 - 16	210	5.25	97	58	93/7	96
4	16 - 24	330	8.25	97	90	92/8	96
5	24 - 32	450	11.25	97	123	90/10	95
6	32 - 40	570	14.25	97	156	88/12	93
7	40 - 48	690	17.25	97	188	86/14	92
8	48 - 56	810	20.25	93	220	84/16	92

^aConversion of each fraction. Determined by ¹H NMR. ^bTON = [total amount of **14a** obtained] / [catalyst amount (89 μ mol)]. ^cThe ee of the *syn* isomer, determined by chiral stationary-phase HPLC analysis.

結論

第 1 章では *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応において高触媒活性、高立体選択性を発現する MWNT 担持型不斉固相触媒の堅牢な調製法を構築した。環境調和型反応の達成には高触媒効率が望まれ、同時に触媒調製時の試薬削減が必須となる。改良型調製法では、MWNT 存在下であれば使用する配位子量を半分に減じて触媒調製が可能であることを見出し、結果的に配位子のローディング向上に成功した。また、ニトロエタンに含まれる 600–2000 ppm の水分が触媒反応をより促進することを解明した。また、本触媒反応は用いるニトロエタンの品質に左右されることもわかり、これらの知見は触媒反応再現性を確保するにあたり有益な情報になると考えられる。

第 2 章では MWNT 担持型不斉固相触媒を連続フロー合成に応用した。均一系不斉触媒が再利用困難であるのに対し MWNT 担持型不斉固相触媒は再利用が容易である。MWNT ネットワークに触媒クラスターが分散しているため単位容積あたりの触媒分散性が比較的均一となり結果的に濾過性が向上する。これらの特徴に着目して連続フロー合成への応用を考えた。リーチングテストでは、カラムに保持した MWNT からの Nd/Na 異種二核金属触媒の脱落がないことを確認した。前処理したアルデヒド、及びニトロエタンを触媒カラムに送液すると光学純度の高いニトロプロパノールが後処理することなく連続的に得られた。触媒的不斉ニトロアルドール反応を連続フロー合成技術により達成した初めての報告例となる。また、装置構成をスケールアップすることで 12.4g の目的化合物が高立体選択的に得られ、MWNT への担持が医薬品等の商用生産に応用できる可能性が示唆された。また、従来のバッチ反応と比較して連続フロー合成では必要冷却容積をダウンサイジングが可能となる。反応スケールが大きくなるにつれ、冷却に必要な電力コストや設備投資においても非常に大きなアドバンテージであると考えられる。

第 3 章ではこれまで均一系であった触媒を不溶化することで、MWNT 担持型不斉固相触媒に発展させ、触媒のリサイクルや連続フロー合成に応用可能であることを実証した。柴崎研究室で開発された *syn* 選択的触媒的不斉マンニッヒ型反応に着目し、均一系触媒を不溶化させるために触媒活性点を阻害しない必要最低限の配位子構造変換する戦略をとった。2 つのオリジナル配位子がリンカーを挟む形で配置された新しい配位子を設計した結果、 $\text{Er}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ を加えて得られる錯体が不均一系触媒として機能することが確認され、リンカー長が C11 の配位子 **11f** で最も高い触媒活性、ジアステレオ選択性、及びエナンチオ選択性を示した。MWNT 存在下でこの触媒を調製することで容易に MWNT 担持型不斉固相触媒が得られた。本触媒は、嵩高い置換基や電子供与性、または電子求引性置換基を持つ *N*-Boc イミンとの反応においても高い基質一般性を持ち、また、触媒のリサイクルテストにおいても高い耐久性・堅牢性を持ち高触媒活性、高立体選択性を示した。また、この MWNT 担持型不斉固相触媒を連続フロー合成に応用可能であることを実証した。本章で示した触媒の

不溶化戦略は、他の均一系触媒反応に対しても応用できる可能性がある。再利用可能型触媒が創製できれば、リサイクルや連続フロー合成に応用することができ医薬品の商用製造においてもメリットは多い。廃棄物を可能な限り排出せず、電力コストを節約できるような環境調和型の反応系を実現する方法の一つとして今後も期待できる。

実験項 (Experimental Section)

1. General

The *anti*-selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction was performed in a flame-dried 20 mL glass test tube with a Teflon-coated magnetic stirring bar unless otherwise noted. Flasks or test tubes were fitted with a 3-way glass stopcock and reactions were run under Ar atmosphere. Air- and moisture-sensitive liquids were transferred via a gas-tight syringe and a stainless-steel needle. All work-up and purification procedures were carried out with reagent-grade solvents under ambient atmosphere. A continuous-flow reaction was performed using the assembly of plunger pumps, stainless steel columns, and stainless steel tubing. Air- and moisture-sensitive liquids were transferred via a gas-tight syringe and a stainless-steel needle. All work-up and purification procedures were carried out with reagent-grade solvents under ambient atmosphere. The synthesis of AZD5423 was carried out using glass flasks with appropriate size fitted with a 3-way glass stopcock and reactions were run under Ar atmosphere unless otherwise noted. Air- and moisture-sensitive liquids were transferred via a gas-tight syringe and a stainless-steel needle. All work-up and purification procedures were carried out with reagent-grade solvents under ambient atmosphere. The catalytic asymmetric Mannich-type reaction was performed in a 20 mL glass test tubes fitted with a 3-way glass stopcock. A continuous-flow reaction was performed using the assembly of syringe pumps with glass syringes, stainless steel columns, and stainless steel tubing. Air- and moisture-sensitive liquids were transferred via a gas-tight syringe and a stainless-steel needle. All work-up and purification procedures were carried out with reagent-grade solvents under ambient atmosphere.

2. Instrumentation

Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT / IR 410 Fourier transform infrared spectrophotometer. NMR was recorded on JEOL ECS-400 and ECA-600 spectrometers. Chemical shifts for proton are reported in parts per million downfield from tetramethylsilane and referenced to residual protium in the NMR solvent (CDCl_3 : δ 7.26 ppm, $\text{DMSO}-d_6$: δ 2.50 ppm, CD_3CN : δ 1.94 ppm, acetone- d_6 : δ 2.05 ppm). For ^{13}C NMR chemical shifts are reported in the scale relative to NMR solvent (CDCl_3 : δ 77.16 ppm, $\text{DMSO}-d_6$: δ 39.50 ppm, CD_3CN : δ 1.32, 118.26 ppm, acetone- d_6 : δ 29.84, 206.26 ppm) as an internal reference. For ^{19}F NMR chemical shifts were reported in the scale relative to TFA (δ 76.50 ppm) as an external reference. NMR data are reported as follows: chemical shifts, multiplicity (s: singlet, d: doublet, dd: doublet of doublets, t: triplet, q: quartet, m: multiplet, br: broad signal), coupling constant (Hz), and integration. Optical rotation was measured using a 2 mL cell with a 1.0 dm path length on a JASCO polarimeter P-1030. High resolution mass spectra (ESI Orbitrap (+)) were measured on

ThermoFisher Scientific LTQ Orbitrap XL. HPLC analysis was conducted on a JASCO HPLC system equipped with Daicel chiral-stationary-phase columns (0.46 cm ϕ x 25 cm). YMC stainless steel empty columns were used to prepare precolumns and a catalyst column. Substrates were transferred by Shimadzu double plunger pump LC-20AD. YMC Deneb mixer (stainless steel, 30 x 30 x 1.8 mm, mixing volume 32 μ L) was used to mix the each stream of aldehyde and nitroalkane. These units were concatenated by stainless steel tubing (inner diameter: 0.5 mm, outer diameter 1/16 inch) and stainless steel ferrules. For the catalytic asymmetric Mannich-type reaction in a flow-reactions substrates were transferred by Harvard syringe pump PHD-ULTRA4400. YMC T-shape mixer was used to mix the each stream of substrates. These units were concatenated by stainless steel tubing (inner diameter: 0.5 mm, outer diameter 1/16 inch) and stainless steel ferrules. Quantitative analysis of Nd^{3+} , Er^{3+} , Na^{+} were performed on Agilent MP-AES 4100.

3. Materials

Unless otherwise noted, materials were purchased from commercial suppliers and were used without further purification. THF were purified by passing through a solvent purification system (Glass Contour). 3,5-Diiodobenzaldehyde (**1a**), 4-Benzyloxybenzaldehyde (**1b**), sodium bis(trimethylsilyl)amide (NaHMDS) solution 1.0 M in THF, and $\text{Nd}^{3+}/\text{Er}^{3+}/\text{Na}^{+}$ standard solutions for quantitative analysis were purchased from commercial suppliers. Aldehydes **1c** and **1d** were prepared by following the reported procedures.²⁹ Ligand **4** and *ent*-**4** were prepared by following the reported procedure.^{6b} Nitroethane (**2a**) was purchased from TCI (supplier A), and Wako Pure Chemical Co. Ltd. (supplier B), and Sigma-Aldrich (supplier C). **Nitroethane 2a purchased from commercial suppliers sometimes contain tiny acidic impurity and it sharply shut down the catalysis. The acidic impurity could not be removed after distillation. Nitroethane after the treatment with inorganic base could be used for nitroaldol reaction.** $\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$ was purchased from Kojundo Chemical Co. Ltd. (<http://www.kojundo.co.jp/English/index.html>, Fax: +81-49-284-1351, e-mail: sales@kojundo.co.jp.) and handled in a dry box under Ar atmosphere. Multi-walled carbon nanotubes (Baytubes® C 70P, C-purity ≥ 95 wt%) were purchased from Bayer MaterialScience. Cat. A was prepared by following the reported procedure.^{6b} Cyanoketone **12a** and *N*-Boc imines **13a** were prepared by following the reported procedures.³¹ $\text{Er}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ powder was handled in a glove box under Ar atmosphere. Multi-walled carbon nanotubes

4. General procedure (Chapter 1)

4-1. General procedure for the *anti*-selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction

All the nitroaldol products **1a**,⁷ **1b**,^{6b} **1c**,³¹ **1d**³² are reported compounds. Enantiomeric excess of

these products were determined by HPLC analysis under reported conditions.

4-1-1. For Table 1.

Nitroethane (**2a**) purchased from supplier A (TCI) or B (Wako Pure Chemical Co. Ltd.) could be used as received (Table 1, entries 1 and 2). Nitroethane (**2a**) purchased from supplier C (Sigma-Aldrich) could be used after treatment with NaHCO₃ (entries 3 *vs* 8 and 9). Moisture content of each **2a** sample was determined by Karl Fischer titration. For entries 4-6, **2a** was treated with dried MS 3Å pellets (ca. 4 g MS 3Å/20 mL **2a**, pre-dried by microwave oven and subsequent vacuum drying [0.9 kPa, 30 min], 4 cycles) at room temperature for 1 h. Filtration by a syringe filter (0.2 µm) gave the dried samples of **2a**, whose moisture content was determined by Karl Fischer titration. For entry 7, **2a** from supplier C (Sigma-Aldrich) was double distilled under reduced pressure (11-12 kPa, 49-51 °C [bath temp 65-70 °C]). For entries 8 and 9, **2a** from supplier C (Sigma-Aldrich) was suspended commercial NaHCO₃ powder (ca. 20 g NaHCO₃/20 mL **2a**) at room temperature for 1 h. Filtration by a syringe filter (0.2 µm) gave NaHCO₃-treated **2a** and moisture content was determined 1423 ppm by Karl Fischer titration.

4-1-2. For Figure 1 and 2.

Nitroethane (**2a**) purchased from supplier A (TCI) was treated with dried MS 3Å for Figure 1. **2a** from supplier A (TCI) with varied H₂O content was prepared by treatment with MS 3Å pellets followed by the arbitrary addition of ultra pure H₂O for Figure 2. Each **2a** was used for catalyst preparation and as substrate. Cat. **A** was prepared by following the reported procedure.^{6b} Cat. **B**. and Cat. **C** were prepared by following the general procedure described in experimental section. Reaction progress was monitored by extracting a small aliquot of the reaction mixture at the specified reaction time. The extracted sample was immediately quenched with AcOH/THF and directly submitted to reverse-phase HPLC analysis to determine the conversion [Kinetex core-shell column 2.6 µm C18, φ 4.6 mm x 100 mm, detection at 220 nm, solvent: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/acetonitrile, gradient: 10-90% B in 10 minutes then hold 2 minutes, flow rate = 1.5 mL/min, column oven 40 °C].

4-2. MP-AES Analysis of MWNT-Confined Catalyst

4-2-1. MP-AES analysis of Cat. B.

Preparation of Nd standard solution.

1004 mg/L Nd(NO₃)₃ aq. standard solution (for chemical analysis, in 5% HNO₃ aq.) was diluted with 5% HNO₃ aq. (prepared by spectroscopic grade HNO₃ and ultra pure water) to give 1, 2, 5, 10, 20 ppm standard solution.

Preparation of Na standard solution.

998 mg/L NaNO₃ aq. standard solution (for chemical analysis, in 5% HNO₃ aq.) was diluted with 5% HNO₃ aq. (prepared by spectroscopic grade HNO₃ and ultra-pure water) to give 0.2, 0.5, 1, 2, 5 ppm standard solution.

Preparation of the catalyst sample

A flame-dried 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar and a 3-way glass stopcock was charged with ligand 4 (9.1 mg, 0.024 mmol) and dried under vacuum for ca. 5 min. Ar was back-filled to the test tube, after which dry THF (400 mL, 2 ppm on average) and 0.2 M THF solution of NdO_{1.5}(OⁱPr)_{13/5} (60 µL, 0.012 mmol) were added via a gas-tight syringe with a stainless steel needle under an Ar atmosphere at 0 °C. After stirring the mixture at room temperature for 30 min, the slightly cloudy solution was cooled to 0 °C. 1.0 M THF solution of NaHMDS (24 µL, 0.024 mmol) was added via syringe at 0 °C to form white suspension. After stirring at room temperature for 1 h, carbon nanotubes (Baytubes® C 70P, 18 mg) was added. Nitroethane (**2a**) (86 µL, 1.2 mmol, moisture content 1992 ppm) was added via syringe at room temperature. After stirring at room temperature for 2 h, the resulting whole black suspension was transferred to Eppendorf safe-lock tube (2 mL volume) with THF washing (ca. 1.2 mL). The tube was centrifuged (ca. 104 rpm, 15 sec). The supernatant was decanted and dry THF (1.5 mL) was added. The tube was agitated by vortex mixer for 20 sec (and occasional finger tapping, if necessary) and centrifuged again (washing process). The resulting Cat. B was suspended in 5% HNO₃ aq. (1.5 mL, prepared by spectroscopic grade HNO₃ and ultra-pure water) and the resulting black suspension was stirred at room temperature for 1 min. The suspension was filtered through syringe filter (0.2 µm). The 1N HNO₃ treatment was repeated, and the combined filtrate and washings were diluted with 5% HNO₃ aq. (final volume 50.0 mL) and submitted to MP-AES analysis for Nd (λ = 589.153 nm) and Na (λ = 588.995 nm). Analytical curve was created by MP-AES analysis of standard Nd solutions. The amount of Nd and Na was determined to be 9.3 µmol and 20.7 µmol, which corresponded to 78% and 85% incorporation, respectively.

The supernatant and washings during catalyst preparation were collected and diluted with 0.1% TFA/acetonitrile to give 20.0 mL solution, which was analyzed by HPLC [Kinetex core-shell column 2.6 µm C18, ϕ 4.6 mm x 100 mm, detection at 220 nm, solvent: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/acetonitrile, gradient: 10-90% B in 10 minutes then hold 2 minutes, flow rate = 1.5 mL/min, column oven 40 °C] to determine the amount of ligand 4 in supernatant (5.6 mg). The amount of ligand 4 in Cat. B was estimated to be 3.5 mg (9.3 µmol), which corresponded to 34% incorporation.

4-2-2. MP-AES analysis of Cat. C.

Preparation of the catalyst sample

A flame-dried 20 mL test tube equipped with a magnetic stirring bar and a 3-way glass stopcock was charged with ligand **4** (4.5 mg, 0.012 mmol) and dried under vacuum for ca. 5 min. Ar was back-filled to the test tube, after which dry THF (400 mL, 2 ppm on average) and 0.2 M THF solution of $\text{NdO}_{1/5}(\text{OiPr})_{13/5}$ (60 μL , 0.012 mmol) were added via a gas-tight syringe with a stainless steel needle under an Ar atmosphere at 0 °C. After stirring the mixture at room temperature for 30 min, the slightly cloudy solution was cooled to 0 °C. 1.0 M THF solution of NaHMDS (24 μL , 0.024 mmol) was added via syringe at 0 °C to form white suspension. After stirring at room temperature for 1 h, carbon nanotubes (Baytubes® C 70P, 18 mg) was added. Nitroethane (**2a**) (86 μL , 1.2 mmol, moisture content 1992 ppm) was added via syringe at room temperature. After stirring at room temperature for 2 h, the resulting whole black suspension was transferred to Eppendorf safe-lock tube (2 mL volume) with THF washing (ca. 1.2 mL). The tube was centrifuged (ca. 104 rpm, 15 sec). The supernatant was decanted and dry THF (1.5 mL) was added. The tube was agitated by vortex mixer for 20 sec (and occasional finger tapping, if necessary) and centrifuged again (washing process). The supernatant was decanted. After additional two-cycles of washing procedure, the resulting Cat. C was suspended in 5% HNO_3 aq. (1.5 mL, prepared by spectroscopic grade HNO_3 and ultra-pure water) and the resulting black suspension was stirred at room temperature for 1 min. The suspension was filtered through syringe filter (0.2 μm). The 5% HNO_3 treatment was repeated, and the combined filtrate and washings were diluted with 5% HNO_3 aq. (final volume 50.0 mL) and submitted to MP-AES analysis for Nd ($\lambda = 589.153 \text{ nm}$) and Na ($\lambda = 588.995 \text{ nm}$). Analytical curve was created by MP-AES analysis of standard Nd solutions. The amount of Nd and Na was determined to be 10.6 μmol and 20.3 μmol , which corresponded to 88% and 85% incorporation, respectively.

The supernatant and washings during catalyst preparation were collected and diluted with 0.1% TFA/acetonitrile to give 20.0 mL solution, which was analyzed by HPLC [Kinetex core-shell column 2.6 μm C18, ϕ 4.6 mm x 100 mm, detection at 220 nm, solvent: A = 0.1% TFA/ H_2O , B = 0.1% TFA/acetonitrile, gradient: 10-90% B in 10 minutes then hold 2 minutes, flow rate = 1.5 mL/min, column oven 40 °C] to determine the amount of ligand **4** in supernatant (0.51 mg). The amount of ligand **4** in Cat. C was estimated to be 8.6 mg (10.7 μmol), which corresponded to 89% incorporation.

4-3. HPLC Analysis of Nitroethane (**2a**)

Nitroethane (**2a**) from each commercial source was analyzed by reverse phase HPLC analysis

[Kinetex core-shell column 2.6 μm C18, ϕ 4.6 mm \times 100 mm, detection at 220 nm, solvent: A = 0.1% TFA/ H_2O , B = 0.1% TFA/acetonitrile, gradient: 10-90% B in 10 minutes then hold 2 minutes, flow rate = 1.5 mL/min, column oven 40 $^\circ\text{C}$]. **2a** from supplier A and B (TCI and Wako pure chemical Co. Ltd., respectively), with which the nitroaldol reaction proceeded without any treatment, showed >98% purity in HPLC analysis (Figure S1 and S2). In contrast, several unidentified peaks appeared in the HPLC analysis of untreated **2a** from supplier C (Sigma-Aldrich) (Figure S3). After double distillation of **2a** from C (Sigma-Aldrich), the unidentified peaks disappeared in HPLC trace (Figure S4), but the reaction barely proceeded. As described in Table 1, **2a** from supplier C (Sigma-Aldrich) could be used after the treatment with NaHCO_3 .

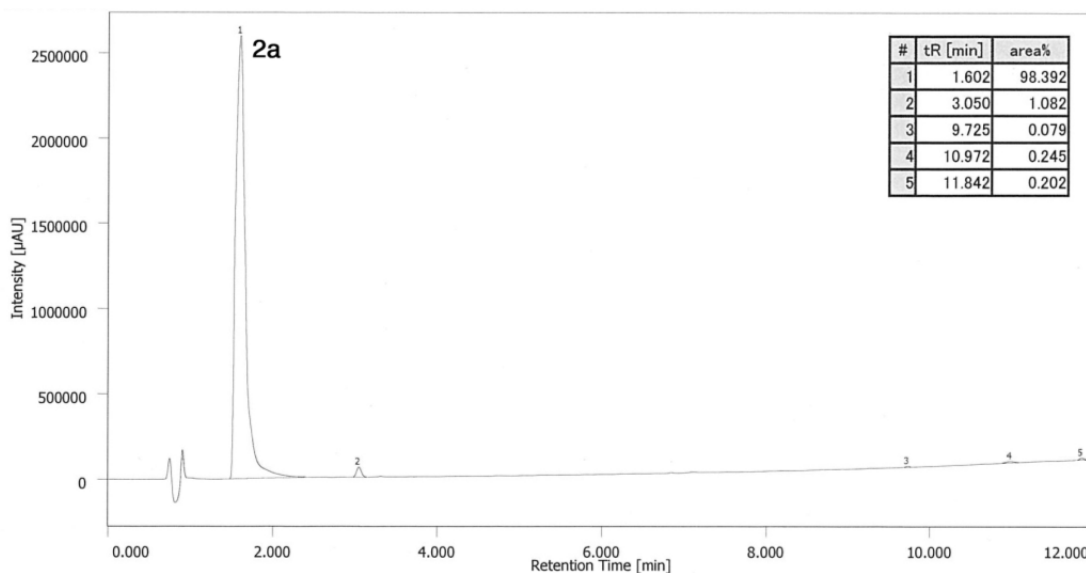


Figure S1. HPLC trace of nitroethane (**2a**) from supplier A (TCI).

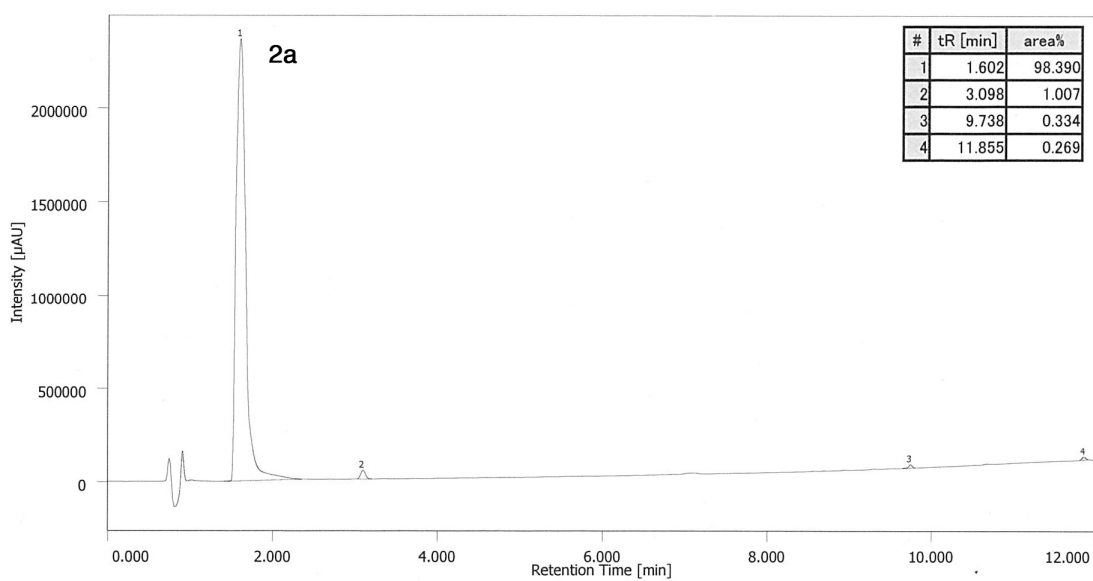


Figure S2. HPLC trace of nitroethane (**2a**) from supplier B (WAKO).

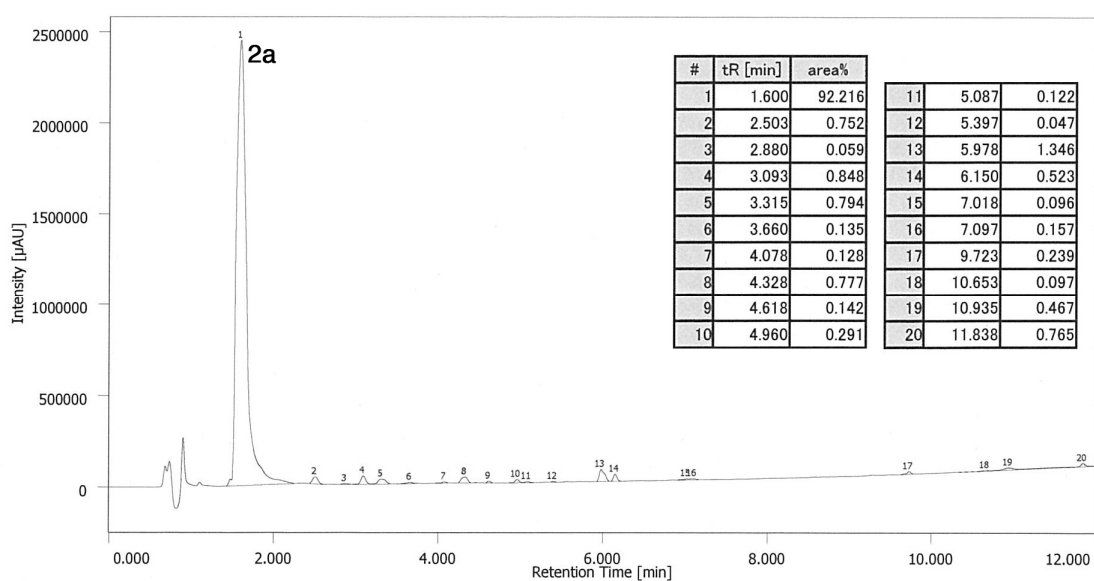


Figure S3. HPLC trace of nitroethane (**2a**) from supplier C (Sigma-Aldrich).

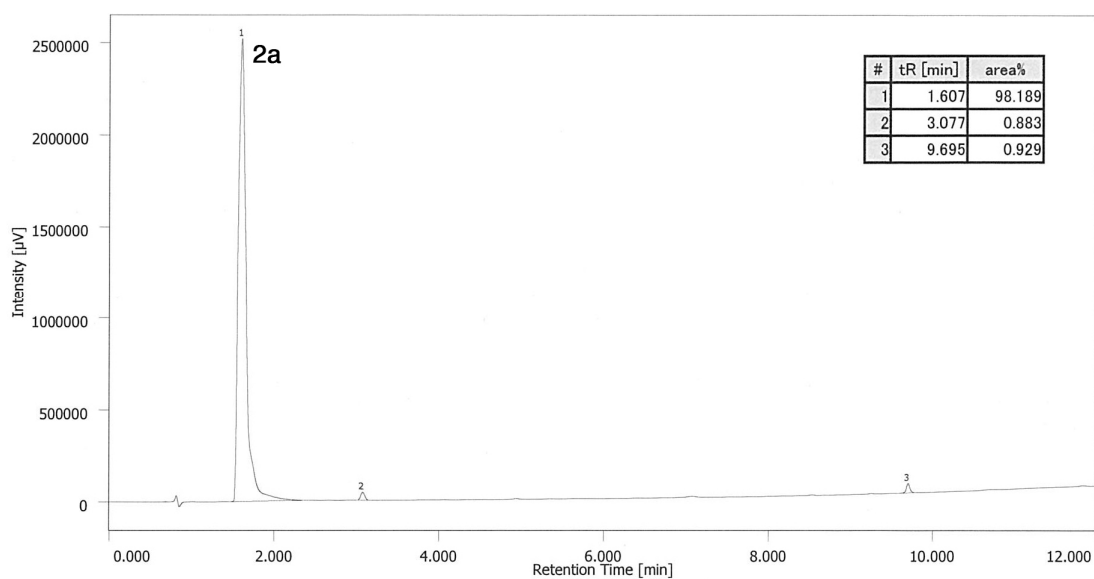


Figure S4. HPLC trace of double distilled nitroethane (**2a**) from supplier C (Sigma-Aldrich).

4.4. HPLC Charts of For Ee Determination

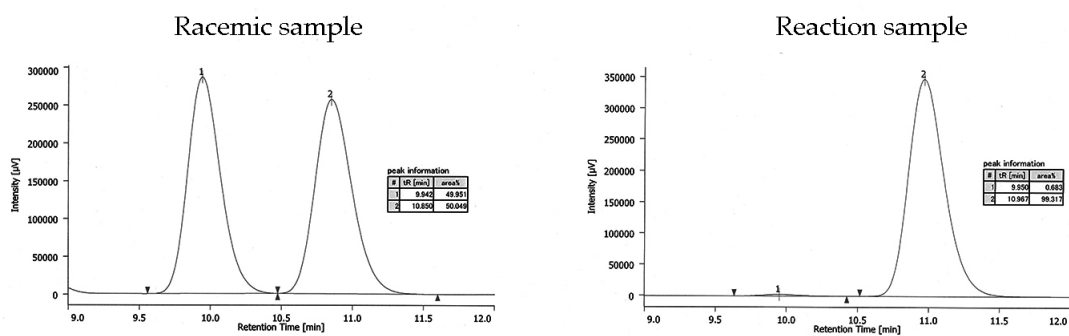


Figure S5. HPLC trace for product **3a** (Table 1, entry 1 (99% ee)). [Daicel CHIRALPAK IC, ϕ 0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/*i*PrOH = 19/1, flow rate = 1.0 mL/min]

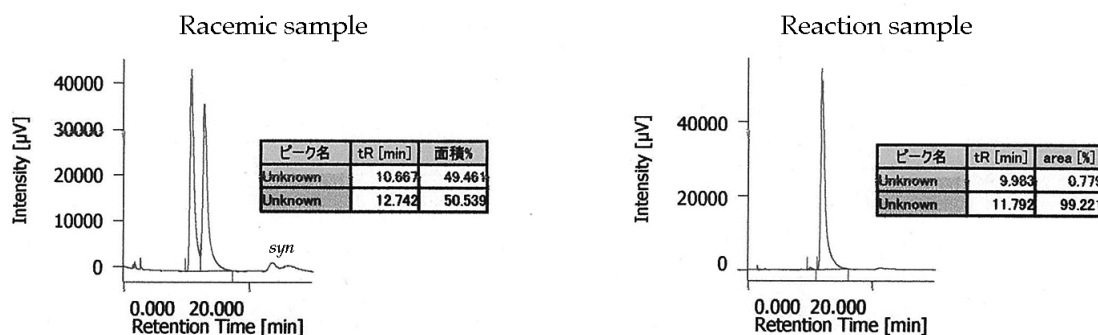


Figure S6. HPLC trace for product **3b** (Scheme 11, with Cat. **A** (98% ee)). [Daicel CHIRALPAK AS-H, ϕ 0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/*i*PrOH = 9/1, flow rate = 2.0 mL/min]

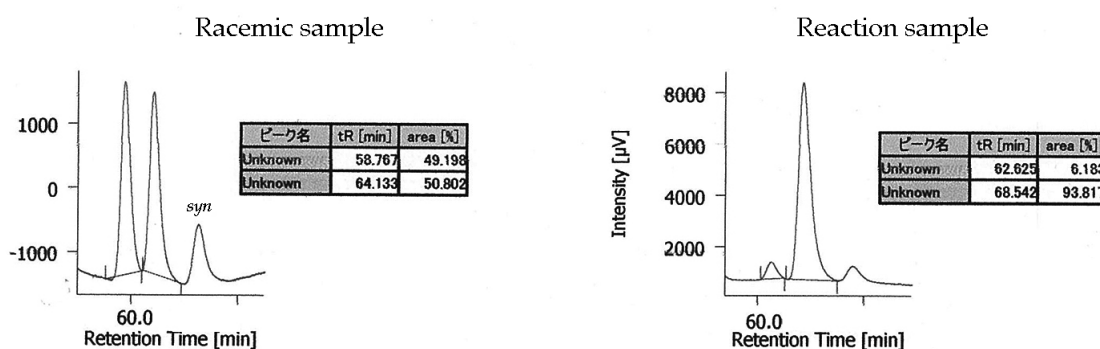


Figure S7. HPLC trace for product **3c** (Scheme 11, with Cat. **C** (88% ee)). [Daicel CHIRALPAK AS-H, ϕ 0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/*i*PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min]

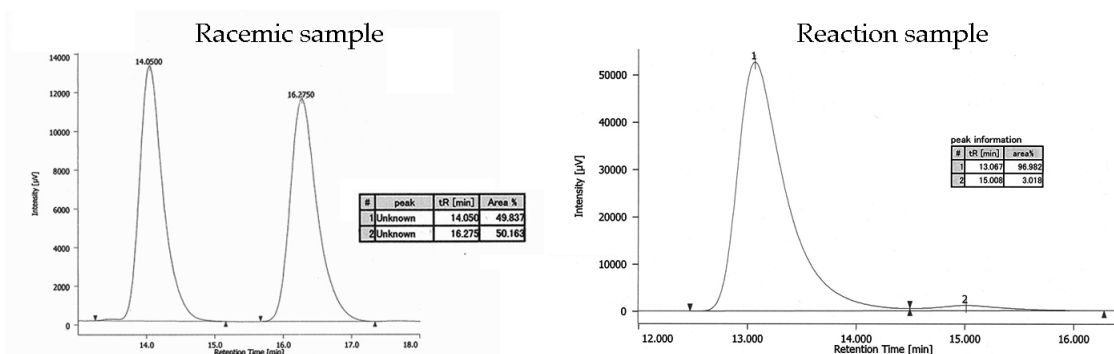


Figure S8. HPLC trace for product **3d** (Scheme 11, with Cat. **C** (94% ee)). [Daicel CHIRALPAK AD-H, ϕ 0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/*i*PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min]

5. General procedure (Chapter 2)

5-1. Preparation of Nd/Na Heterobimetallic Catalyst

5-1-1. Pretreatment of nitroethane.

Purchased nitroethane was distilled and subsequently suspended with dried MS 3A pellets (ca. 4 g MS 3A/20 mL **2a**, pre-dried by microwave oven and subsequent vacuum drying [0.9 kPa, 30 min], 4 cycles) and powdered NaHCO₃ at room temperature for 1 h. Filtration through a syringe filter (0.2 µm) gave dried and acid-free nitroethane. Appropriate amount of ultra-pure H₂O was then added to produce nitroethane containing ca. 1800-2000 ppm H₂O, which was determined by Karl Fisher titration. The final addition is not essential but tiny amount of water was found to be beneficial for higher reaction rate.⁹ Exposure of nitroethane to MS 3A resulted in the formation of unidentified by-products and should be avoided.

5-1-2. Preparation/packing of Nd/Na heterobimetallic catalyst in stainless steel column and elution test (for Table 2).

A flame-dried 20 mL glass test tube equipped with a magnetic stirring bar and a 3-way glass stopcock was charged with amide-based ligand **4** (9.1 mg, 24 µmol) and dried under vacuum for ca. 5 min. Ar was back-filled to the test tube, after which dry THF (700 µL, 2 ppm on average) and 0.2 M THF solution of NdO_{1.5}(OiPr)_{13/5} (120 µL, 0.024 mmol) were added via a gas-tight syringe with a stainless steel needle under an Ar atmosphere at 0 °C. After stirring the mixture at room temperature for 30 min, the cloudy solution was cooled to 0 °C. 1.0 M THF solution of NaHMDS (48 µL, 0.048 mmol) was added via syringe at 0 °C to give white suspension. After stirring at room temperature for 1 h, carbon nanotubes (Baytubes® C 70P, 36 mg) was added. Nitroethane (pretreated as described in section 5-1-1, 172 µL, 2.4 mmol, moisture content 1891 ppm, determined by Karl Fisher titration) was added via syringe at room temperature. After stirring at room temperature for 2 h, dried Celite (350 mg, pretreatment: Celite (50 g) was suspended in dry THF (250 mL) then filtered, which was washed by dry THF (250 mL). The washed Celite was dried under vacuum (0.6 kPa) at 120 °C for 10 h) was added to the resulting whole black suspension. The mottled black and white suspension was transferred by a glass pipette to YMC stainless steel empty column (φ 4.6 x 100 mm) fitted with an end-capping bearing a 2 µm stainless steel frit at the bottom under Ar dispersed from an inverted funnel. The elution of THF was accelerated by suction from the bottom side using a syringe. All the solid material was transferred by rinsing with minimum amount of dried THF, then the top of the column was sealed with an end-cap bearing a 2 µm stainless steel frit. The column was connected to a plunger pump and dried THF was passed through the column at 200 µL/min for 2 h. This initial wash-out (24 mL) and eluted solution during packing of the catalyst were collected and analyzed by reversed-phase HPLC (for ligand **4**) and MP-AES (microwave

plasma atomic emission spectroscopy, for Nd and Na). The running of dried THF was continued for the following 3 h and the fractions were collected every 30 min. Each fraction was directly analyzed (100 μ L aliquot) by reversed-phase HPLC analysis [Kinetex core-shell column 2.6 μ m C18, ϕ 4.6 mm x 100 mm, detection at 220 nm, solvent: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/acetonitrile, gradient: 10-90% B in 10 minutes then hold 2 minutes, flow rate = 1.7 mL/min, column oven 40 °C] to determine the amount of ligand **4**. Each fraction was then concentrated under reduced pressure to dryness and the resulting residue was taken up with 1N HCl to give 10 mL solutions. Each solutions were submitted to MP-AES analysis for Nd (λ = 589.153 nm) and Na (λ = 588.995 nm). Analytical curve was created by MP-AES analysis of standard Nd and Na solutions. Numbers provided in Table 2 is average of two runs.

—Original data—

Initial Wash-out

run	content	μ mol	%
1	Ligand 1	3.18	13.3
	Nd	1.57	6.5
	Na	6.27	13.1
2	Ligand 1	2.62	10.9
	Nd	1.42	5.9
	Na	4.77	9.9

Fractions

run	duration (min)	eluted vol. (mL)	ligand 1		Nd ³⁺		Na ⁺	
			μ mol	%	μ mol	%	μ mol	%
1	0 – 30	6	0.031	0.13	0.016	0.065	0.030	0.063
	30 – 60	6	0.030	0.12	0.018	0.075	0.042	0.087
	60 – 90	6	0.029	0.12	0.019	0.081	0.037	0.078
	90 – 120	6	0.031	0.13	0.021	0.087	0.042	0.088
	120 – 150	6	0.034	0.14	0.024	0.101	0.053	0.11
	150 – 180	6	0.037	0.15	0.025	0.104	0.057	0.12
2	0 – 30	6	0.064	0.27	0.018	0.075	0.032	0.066
	30 – 60	6	0.024	0.10	0.017	0.069	0.019	0.040
	60 – 90	6	0.020	0.082	0.015	0.064	0.017	0.035
	90 – 120	6	0.017	0.071	0.016	0.066	0.016	0.033
	120 – 150	6	0.015	0.061	0.015	0.064	0.015	0.030
	150 – 180	6	0.012	0.052	0.015	0.064	0.022	0.045

5-1-3. *anti*-Selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction in a continuous-flow platform (for Table 9).

The NaHCO₃ and MS 3A precolumn (ϕ 10 x 30 mm) was prepared by adding the powdered material to the empty column with end-capping equipped with stainless steel frit (2 μ m). MS 3A powder was pretreated for drying (pre-dried by microwave oven and subsequent vacuum

drying [0.9 kPa, 30 min], 4 cycles). Dry THF was passed through the precolumns for ca. 1-2 h at 1.5 mL/h. The catalyst column was prepared by the identical procedure and 19.5 μ mol catalyst was packed (based on Nd, determined by the analysis of the initial wash-out during the preparation of column). As shown in Figure 4, glass bottles containing THF solutions of substrates (0.1 M for 3-methoxybenzaldehyde (**1e**), 1.0 M for nitroethane), plunger pump, precolumns, mixer, precooling coil, catalyst column, and receiver bottle were concatenated with stainless steel tubing (inner diameter: 0.5 mm, outer diameter: 1/16 inch. For the connection between substrate bottles and plunger pump, PTFE tubing with identical size was used). The precooling coil and the catalyst column was immersed to a cryogenic bath (medium: 2-propanol) and each pump was run at 1.5 mL/h. For 2 h, the substrate solution in THF was passed through the whole system to replace THF and the eluent was not collected during that time. Then the eluent was collected every 4 h, and each fraction was collected and analyzed separately. Each fraction was concentrated under reduced pressure and the crude product was analyzed by ^1H NMR to determine conversion and *anti/syn* ratio (*syn*: Ar- $\text{CH}(\text{OH})$ - 4.95 ppm, *anti*: Ar- $\text{CH}(\text{OH})$ - 5.35 ppm, in CDCl_3). Small aliquot of the crude material was purified by PTLC and the purified product was analyzed by HPLC [Daicel CHIRALPAK IC, ϕ 0.46 cm x 25 cm, detection at 220 nm, *n*-hexane/*i*PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; *antimajor* = 9.2 min, *antiminor* = 10.7 min].

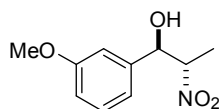
5-1-4. *anti*-Selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction in a continuous-flow platform on >10 g scale (for Table 10).

The identical flow reactor configuration and procedure were used as described in section 5-1-3, except for; Precolumn (NaHCO_3): NaHCO_3 18.0 g, ϕ 20 x 50 mm. Precolumn (MS 3A): MS 3A 11.3 g, ϕ 20 x 50 mm Catalyst column: Prepared by using THF (10 mL), ligand **4** (136.2 mg, 0.36 mmol), $\text{NdO}_{1/5}(\text{OiPr})_{13/5}$ (1.8 mL [0.2 M/THF], 0.36 mmol), NaHMDS (0.72 mL [1.0 M/THF], 0.72 mmol), nitroethane (2.6 mL), Baytubes[®] C 70P (540 mg), and Celite (4.0 g). 0.294 mmol catalyst (based on Nd) was packed in the column. Flow rate: 15 mL/h (each pump).

The eluent collection was initiated after running the system for 2 h (replacing THF in the whole system). To avoid the degradation of the product (relatively susceptible to retro-reaction at room temperature), the eluent was collected ca. every 4 h and kept in the freezer (5 $^\circ\text{C}$) after concentration under reduced pressure. The small aliquot of the eluent was occasionally (1 drop, at 5, 8, 12, 16, 20, 24, 28 h) submitted to reversed-phase HPLC analysis [Kinetex core-shell column 2.6 μm C18, ϕ 4.6 mm x 100 mm, detection at 220 nm, solvent: A = 0.1% TFA/ H_2O , B = 0.1% TFA/acetonitrile, gradient: 10-90% B in 10 minutes then hold 2 minutes, flow rate = 1.7 mL/min, column oven 40 $^\circ\text{C}$; 3-methoxybenzaldehyde (**1e**) tR = 4.7 min, *anti/syn* mixture of

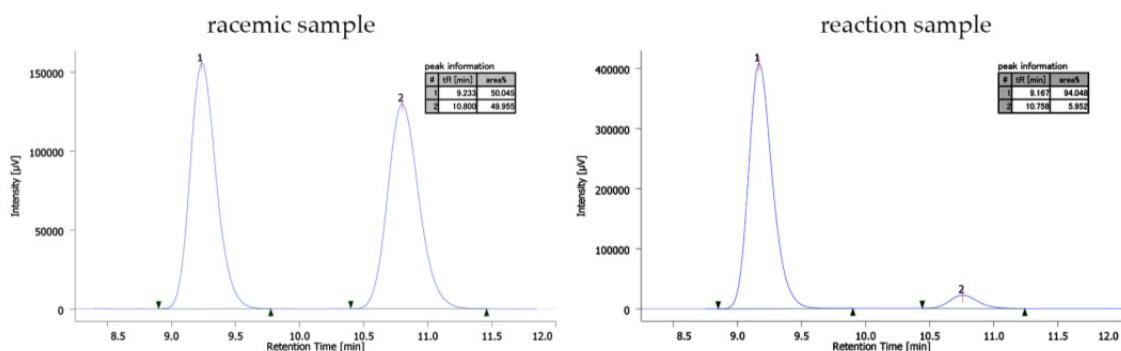
product **3e** tR = 5.2 min] to monitor the conversion. After 28 h of operation (63 mmol of aldehyde **1e** entered into the catalyst column), marked decrease in conversion was detected (87.4%) and the flow was discontinued. The collected and concentrated eluent was analyzed by ^1H NMR to determine overall conversion (94%). The crude material was purified by flash silica gel column chromatography to give 12.42 g (58.8 mmol) of product **3e** (93% yield). Diastereomeric ratio (*anti*/*syn* = 93/7) was determined by ^1H NMR (*syn*: Ar-CH(OH)- 4.95 ppm, *anti*: Ar-CH(OH)- 5.35 ppm, in CDCl_3). Enantiomeric ratio of *anti*-**3e** was determined by HPLC [Daicel CHIRALPAK IC, ϕ 0.46 cm x 25 cm, detection at 220 nm, *n*-hexane/*i*PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; *antimajor* = 9.2 min, *antiminor* = 10.8 min]. TON was 200 (58.8 mmol [**3e**]/0.294 mmol [catalyst]).

(1*R*,2*S*)-1-(3-Methoxyphenyl)-2-nitropropan-1-ol (3e)



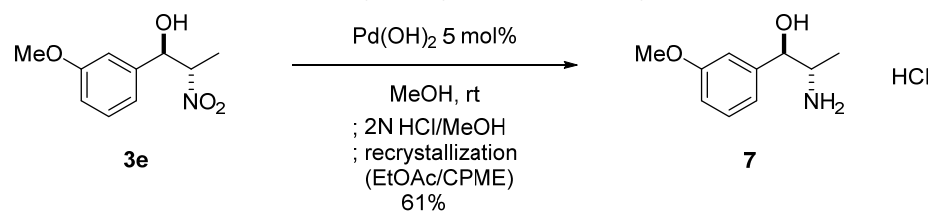
3e

Colorless oil; IR (KBr): ν 3457, 2945, 1548, 1260, 1042 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 (dd, J = 8.2, 8.2 Hz, 1H), 6.93–6.91 (m, 2H), 6.84 (ddd, J = 8.2, 2.5, 0.9 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 3.7, 3.5 Hz, 1H), 4.66 (dq, J = 6.8, 3.5 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.66 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.48 (d, J = 6.8 Hz, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 160.0, 140.2, 130.0, 118.2, 113.9, 111.7, 87.5, 73.8, 55.4, 12.1; ESI-MS m/z 234 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; HRMS (ESI) Anal. calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_4$ m/z 212.0917 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 212.0917; $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ 2.9 (c 0.58, CHCl_3 , 88% ee); HPLC [Daicel CHIRALPAK IC, ϕ 0.46 cm x 25 cm, detection at 220 nm, *n*-hexane/*i*PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; tR: *antimajor* = 9.2 min, *antiminor* = 10.8 min].

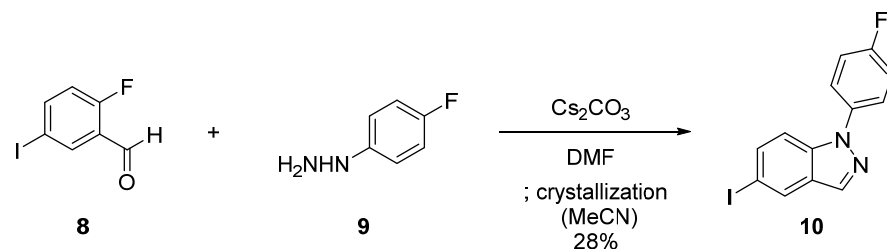


5-2. Enantioselective Synthesis of AZD5423

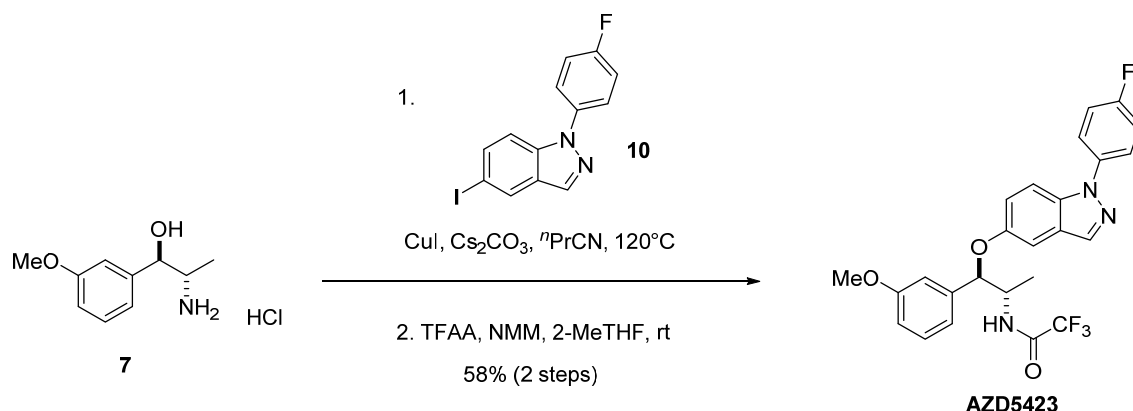
(1*R*,2*S*)-2-Amino-1-(3-methoxyphenyl)propan-1-ol hydrochloride (**7**)



To a solution of **3e** (9.1 g, 43.1 mmol, *anti/syn* = 94/6, 91% ee) in MeOH (91 mL) was added Pd(OH)₂/C (3.0 g, 2.2 mmol [20wt%Pd, 50% wet]) and the resulting mixture was stirred at room temperature under H₂ atmosphere for 4 h. After filtration, 2N HCl/MeOH was added and the resulting mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in EtOAc (50 mL). After addition of CPME (25 mL), the mixture was cooled to 0 °C for crystallization. Crystals were collected by filtration and washed with CPME to give **7** (5.7 g, 26.4 mmol, *anti/syn* = 95/5) as a colorless crystal. **7** is a known compound (CAS: 1034156-00-7). Mp: 128-130 °C; IR (KBr): ν 3441, 2992, 2908, 1588, 1492, 1286, 1037, 785 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.20 (brs, 3H), 7.27 (dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.04 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 4.94 (brdd, *J* = 3.4, 3.2 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.36 (dq, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 159.2, 143.0, 129.3, 118.2, 112.7, 111.6, 71.2, 55.0, 51.8, 11.6; ESI-MS *m/z* 182 [M-Cl]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₁₀H₁₆NO₂ *m/z* 182.1176 [M-Cl]⁺, found 182.1173; [α]_D²⁴ 32.8 (c 1.13, CHCl₃).



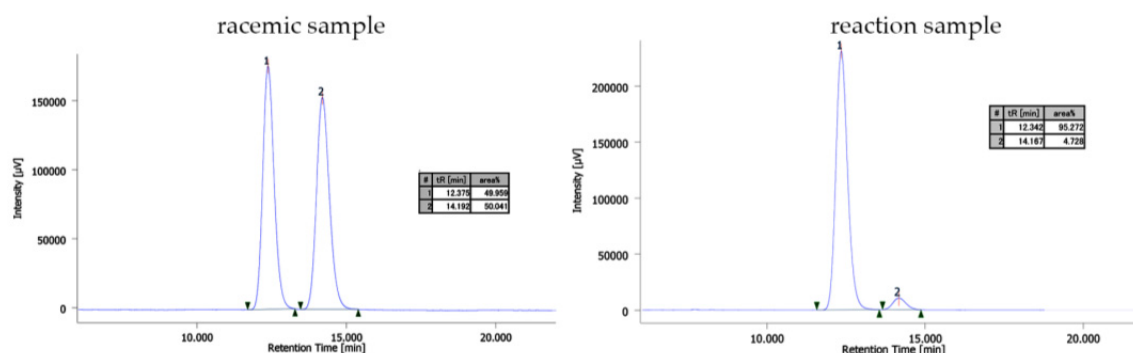
2,2,2-Trifluoro-*N*-((1*R*,2*S*)-1-((1-(4-fluorophenyl)-1*H*-indazol-5-yl)oxy)-1-(3-methoxyphenyl)propan-2-yl)acetamide (AZD5423)



To a stirred suspension of **7** (64.3 mg, 0.30 mmol) in *n*PrCN (1.0 mL), were added CuI (112.7 mg, 0.59 mmol), Cs₂CO₃ (313.2 mg, 0.96 mmol), and **10**³³ (100.0 mg, 0.30 mmol) and the resulting mixture was stirred at 120 °C for 10 h. After cooling to room temperature, insoluble materials were filtered off and the filtrate was purified by aminated silica gel (Wakogel 50-NH₂). Thus-obtained product (89 mg, 77% yield, 55 mg was used for next step) was dissolved in 2-Me-THF (2.0 mL). To the solution were added *N*-methylmorpholine (38.6 μ L, 0.35 mmol) and TFAA (39.4 μ L, 0.28 mmol) at room temperature. After stirring at the same temperature for 30 min, sat. NH₄Cl aq. was added. Organic layer was washed with H₂O and brine successively and dried over Na₂SO₄. After filtration, volatiles were removed under reduced pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography to give AZD5423 (5.2 mg, 0.11 mmol, *anti/syn* = >99/1, 58% (2 steps)) as a colorless oil. AZD5423 is a known compound (CAS: 1034148-04-3)

Colorless oil; IR (KBr) ν 1711, 1514, 1222, 1159, 842 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, acetone-*d*₆): δ 8.61 (brd, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.77–7.75 (m, 2H), 7.69 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.34–7.28 (m, 3H), 7.24 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.07–7.06 (m, 2H), 6.87–6.85 (m, 1H), 5.48 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.44 (ddq, *J* = 7.9, 6.8, 4.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR (150 MHz, acetone-*d*₆): δ 161.7 (d, *J* = 244.2 Hz), 160.9, 157.0 (q, *J* = 36.2 Hz), 154.1,

140.6, 137.6, 135.6, 135.5, 130.4, 126.7, 124.9 (d, *J* = 8.6 Hz), 120.6, 119.8, 117.0 (q, *J* = 287.5 Hz), 116.9 (d, *J* = 23.1 Hz), 114.1, 113.3, 112.1, 105.1, 82.3, 55.4, 52.2, 14.6; ¹⁹F NMR (376 MHz, acetone-*d*₆): δ -76.2, -117.4; ESI-MS *m/z* 488 [M+H]⁺; HRMS (ESI) calcd. for C₂₅H₂₁F₄N₃O₃Na *m/z* 510.1411 [M+Na]⁺, found 510.1404; [α]_D²⁴ 13.6 (*c* 1.25, CHCl₃, 91% ee). HPLC [Daicel CHIRALPAK IC, ϕ 0.46 cm x 25 cm, detection at 254 nm, *n*-hexane/*i*PrOH = 9/1, flow rate = 1.0 mL/min; tR: AZD5423 = 12.3 min, *ent*-AZD5423 = 14.2 min].



6. General procedure (Chapter 3)

6-1. The reaction promoted by 11f/Er catalyst.

---Table 12, Entry 5---

To a flame dried 20 mL test-tube with a Teflon-coated magnetic stirring bar was charged with **11f** (4.9 mg, 6 μ mol). To the test tube were successively added THF (150 μ L) and Er(OiPr)₃ (30 μ L, 6 μ mol, 0.2 M/THF) via a syringe equipped with a stainless-steel needle at room temperature under Ar atmosphere. After stirring the resulting mixture at the same temperature for 1 h, dry ether (1.0 mL) was added at room temperature. To the resulting suspension was added 2-cyanocyclopentanone (**12a**) (21.0 μ L, 0.20 mmol) at room temperature and the reaction mixture was cooled to 0 °C. To the mixture was added *N*-Boc-imine **13a** (45.0 μ L, 0.22 mmol) at 0 °C and the resulting mixture was stirred at the same temperature. After stirring for 3 h, sat. 1 N HCl aq. (200 μ L) was added and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate. The organic layer was washed with sat. NaHCO₃ aq. and brine, and dried over Na₂SO₄. After filtration, organic solvent was removed under reduced pressure and the resulting residue was submitted to ¹H NMR analysis with DMF as an internal standard to determine yield and diastereomeric ratio by integration value of the specified position (99% yield, *syn/anti* = 92/8, δ 5.08 ppm (*syn*: ---CH(Ph)NHBoc), δ 5.10 ppm (*anti*: ---CH(Ph)NHBoc)). Small aliquot of pure product was isolated by PTLC and enantiomeric excess (ee) was determined to be 96% ee by chiral stationary phase HPLC analysis (Daicel CHIRALPAK IC (0.46 cm ϕ x 25 cm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 4/1, detection 215 nm, flow rate 1.0 mL/min, *t*_R = 7.4 min (minor), 31.8 min (major)). **14a** is a known compound (CAS # 1123681-60-6) and spectroscopic data matched.

6-2. Determination of incorporation ratio of 11f/Er catalyst into MWNT.

To a flame dried 20 mL test-tube with a Teflon-coated magnetic stirring bar was charged with **11f** (4.9 mg, 6 μ mol). To the test tube were successively added THF (600 μ L), MWNT (Baytubes® C 70P, 12.3 mg, 250wt% to **11f**), and Er(OiPr)₃ (30 μ L, 6 μ mol, 0.2 M/THF). After

stirring the resulting mixture at room temperature for 1 h, the resulting whole black suspension was transferred to Eppendorf safe-lock tube (2 mL volume) with THF washing (ca. 1.2 mL). The tube was centrifuged (ca. 104 rpm, 15 s). The supernatant was decanted and dry THF (1.5 mL) was added. The tube was agitated by vortex mixer for 20 sec (and occasional finger tapping, if necessary) and centrifuged again (washing process). The supernatant and washings were diluted with THF to give 10 mL solution, which was analyzed by reversed-phase HPLC analysis [Kinetex core-shell column 2.6 μ m C18, ϕ 4.6 mm x 100 mm, detection at 254 nm, solvent: A = 0.1% TFA/H₂O, B = 0.1% TFA/acetonitrile, gradient: 10–90% B in 10 minutes then hold 2 minutes, flow rate = 1.7 mL/min, column oven 40 °C] to determine the amount of ligand **11f**. The THF solution was concentrated under reduced pressure to dryness and the resulting residue was taken up with 1N HCl to give a 10 mL solution. The solution was submitted to MP-AES (microwave plasma atomic emission spectroscopy) analysis for Er (λ = 337.271 nm). Analytical curve was created by MP-AES analysis of standard Er(NO₃)₃/HNO₃ aq. solutions.

Content	μ mol	% in supernatant	% incorporated
Ligand 11f	1.67	27.5	72.5
Er ³⁺	0.44	7.3	92.7

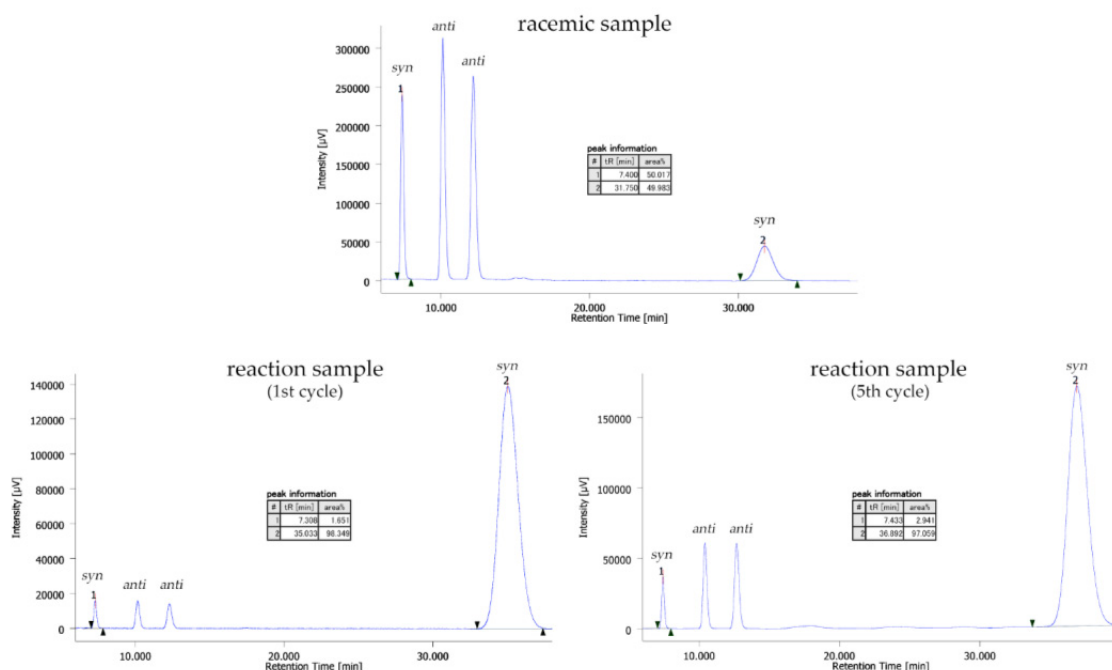
6-3. The reaction promoted by MWNT-confined **11f**/Er catalyst with recycling.

----Table 13, Entry 1----

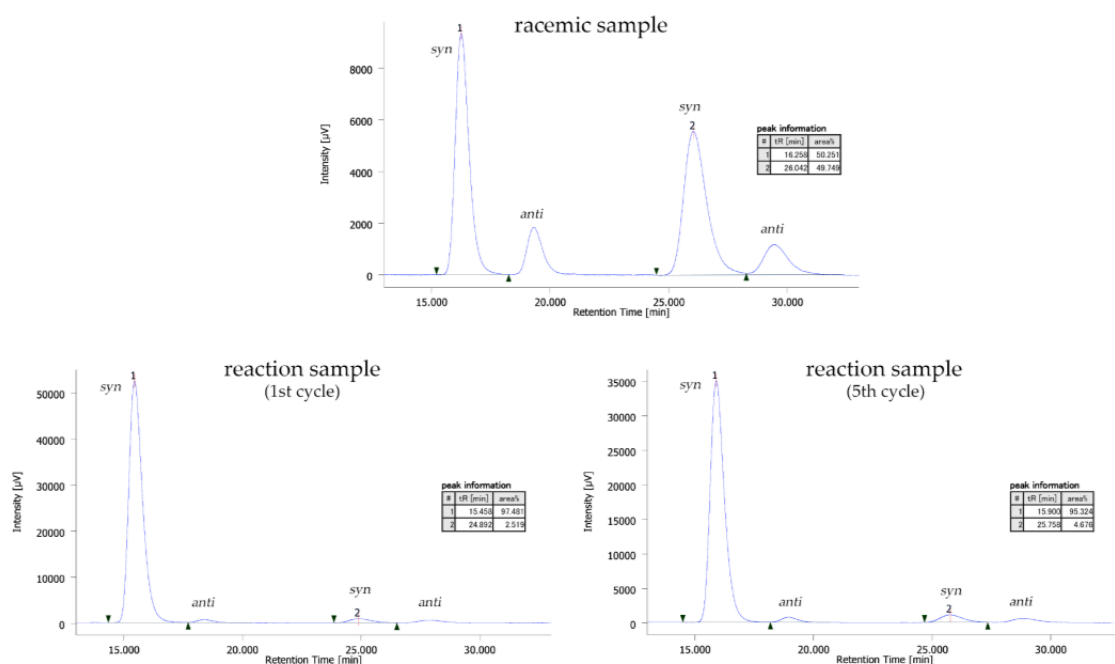
To a flame dried 20 mL test-tube with a Teflon-coated magnetic stirring bar was charged with **11f** (8.1 mg, 10 μ mol). To the test tube were successively added THF (0.8 mL), MWNT (Baytubes® C 70P, 20.2 mg, 250wt% to **11f**), and Er(OiPr)₃ (50 μ L, 0.01 mmol, 0.2 M/THF). After stirring the resulting mixture at room temperature for 1 h, dry ether (1.0 mL) was added and the resulting whole black suspension centrifuged (3000 rpm, 30 s). The supernatant was decanted and dry THF (2.0 mL) was added. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 10 s and centrifuged (3000 rpm, 30 s) again (washing process). After the supernatant was decanted, to the resulting MWNT-confined **11f**/Er catalyst was added dry ether (1.0 mL) and 2-cyanocyclopentanone (**12a**) (21 μ L, 0.20 mmol) at room temperature, and the reaction mixture was cooled to 0 °C under Ar. To the mixture was added *N*-Boc-imine **13a** (45 μ L, 0.24 mmol) at 0 °C and the resulting mixture was stirred at the same temperature. After stirring for 3 h, the mixture was diluted with dry ether (1 mL) and the test tube was centrifuged (3000 rpm, 30 sec)). Supernatant was extracted via a syringe and the resulting MWNT-confined catalyst was re-suspended with dry ether (2 mL), and centrifugation and extraction of supernatant was repeated. Dry ether (1 mL) and **12a** (21 μ L, 0.20 mmol) were added to the washed catalyst and the resulting suspension was cooled to 0 °C. The second cycle of the reaction was initiated by

adding **13a** (45 μ L, 0.24 mmol). The following cycles have been done through the identical procedure. The collected supernatant was evaporated to give the crude reaction product, which was submitted to ^1H NMR analysis with DMF as an internal standard to determine yield and diastereomeric ratio by integration value of the specified position (1st cycle: 98% yield, *syn/anti* = 94/6, δ 5.08 ppm (*syn*: -CH(Ph)NHBoc), δ 5.10 ppm (*anti*: -CH(Ph)NHBoc)). Small aliquot of pure product was isolated by PTLC and enantiomeric excess (ee) was determined to be 96% ee by chiral stationary phase HPLC analysis (Daicel CHIRALPAK IC (0.46 cm ϕ x 25 cm), eluent: *n*-hexane/2-propanol = 4/1, detection 215 nm, flow rate 1.0 mL/min, t_R = 7.4 min (minor), 31.8 min (major)).

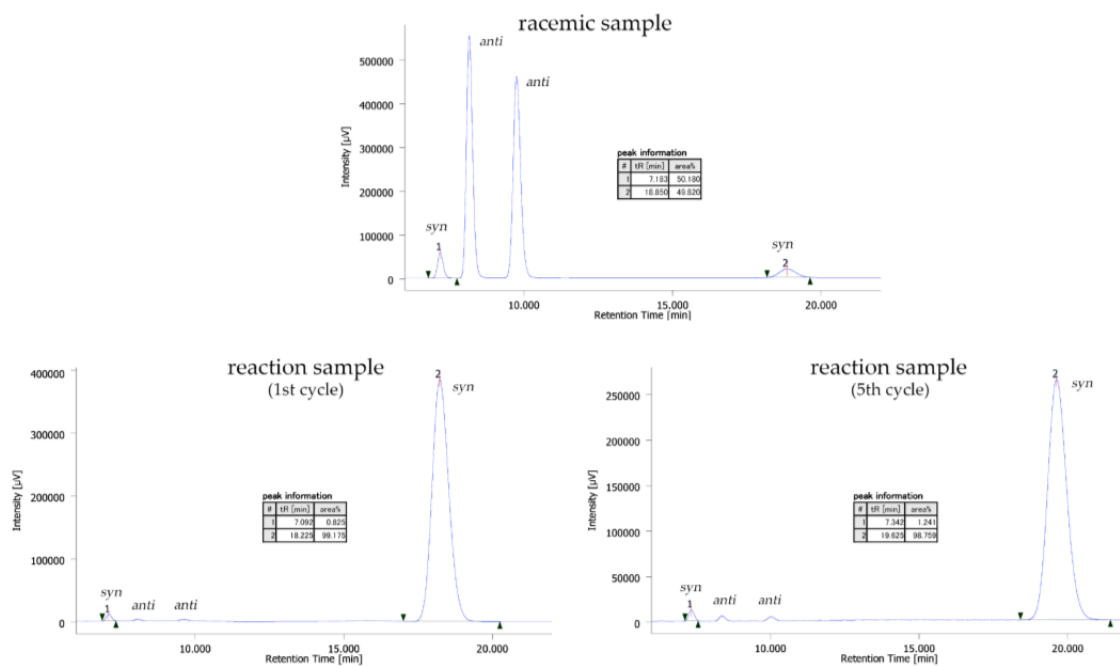
HPLC trace for **14a**.



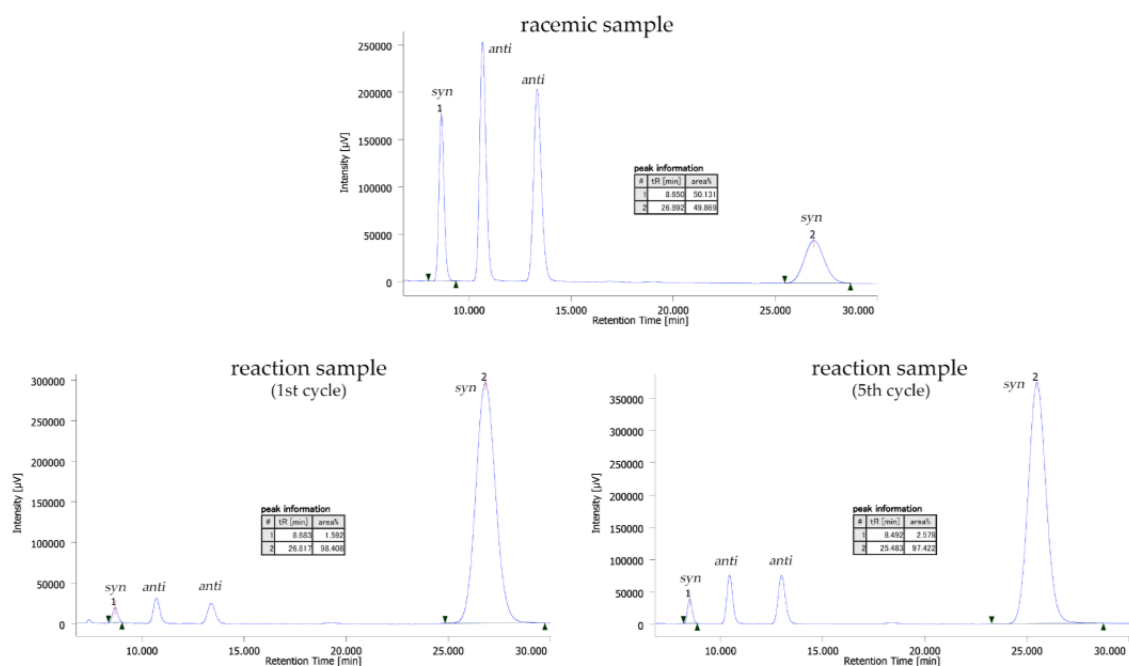
HPLC trace for **14b** (CAS # 1123681-70-8)



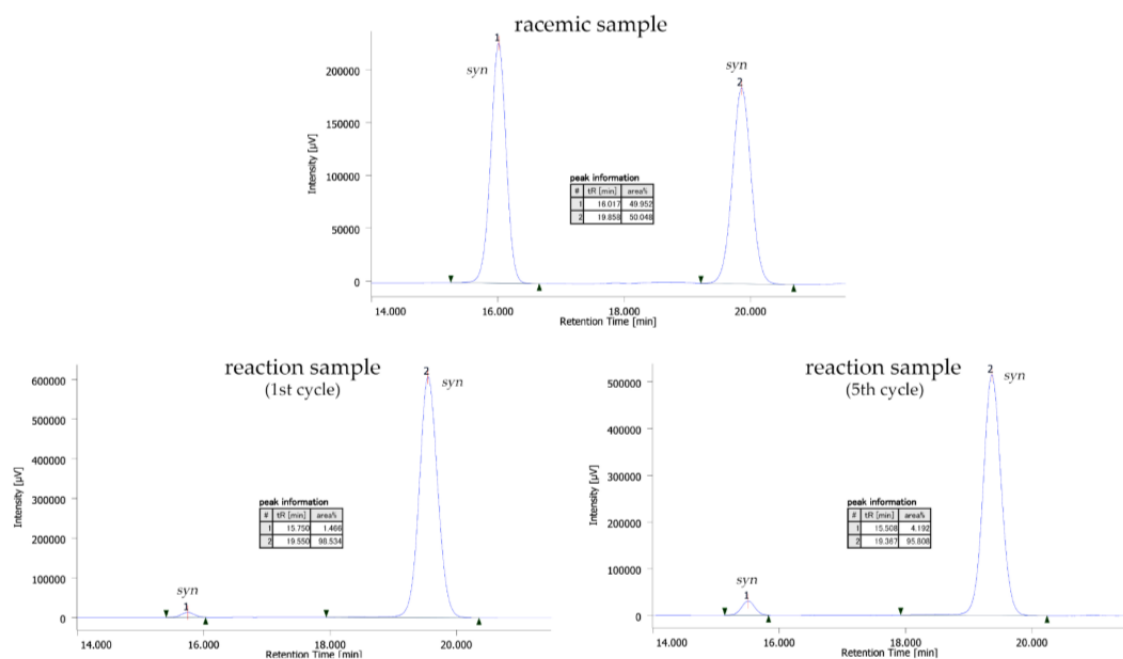
HPLC trace for **14c** (CAS # 1123681-66-2)



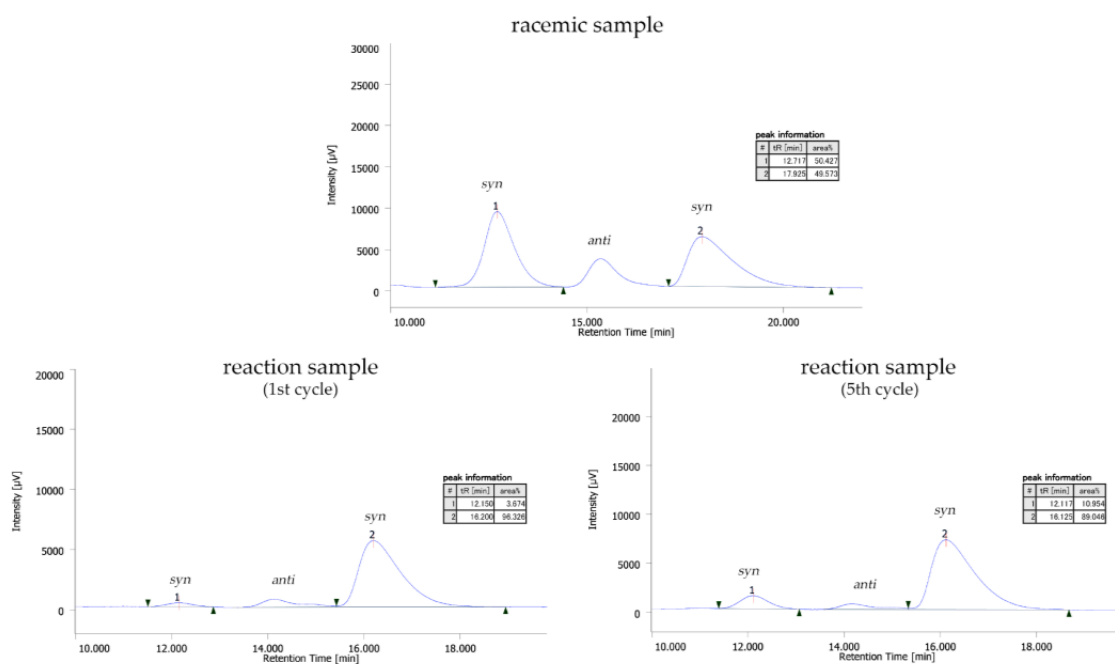
HPLC trace for **14d** (CAS # 1123681-68-4)



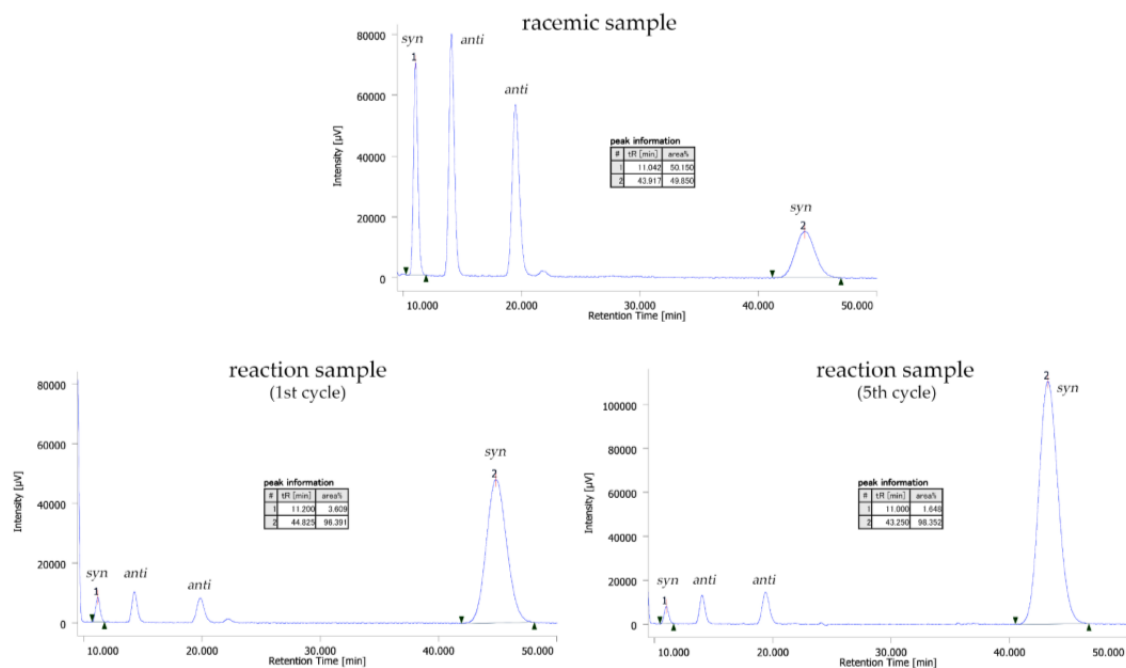
HPLC trace for **14e** (CAS # 1123681-73-1)



HPLC trace for **14f** (CAS # 1123681-75-3)



HPLC trace for **14g** (CAS # 1123681-81-1)



6-4. The reaction promoted by MWNT-confined **11f**/Er catalyst with recycling in a continuous-flow platform.

Catalyst column

To a flame dried 25 mL test-tube with a Teflon-coated magnetic stirring bar was charged with **11f** (80.9 mg, 0.1 mmol). To the test tube were successively added THF (8.0 mL), MWNT (Baytubes® C 70P, 243 mg, 300wt% to **11f**), and Er(OiPr)₃ (500 µL, 0.1 mmol, 0.2 M/THF) to initiate self-assembly of **11f**/Er in MWNT. After stirring the resulting mixture at room temperature for 2 h, MWNT (Baytubes® C 70P, 50 mg) was added. The whole black suspension was transferred by a glass pipette to two YMC stainless steel empty columns (ϕ 10 x 30 mm each) fitted with an end-capping bearing a 2 µm stainless steel frit at the bottom under Ar dispersed from an inverted funnel. The elution of THF was accelerated by suction from the bottom side using a syringe. All the solid materials were transferred by rinsing with minimum amount of dried ether, then the top of the column was sealed with end-caps bearing a 2 µm stainless steel frit. The column was connected to a syringe pump and dried ether was passed through the column at 15 mL/h for 3 h. This initial wash-out (45 mL) and eluted solution during packing of the catalyst were collected and analyzed by reversed-phase HPLC (for ligand **11f**) and MP-AES (for Er³⁺) to determine the amount of escaped catalyst components as **11f**: 23.1 µmol, 23.1%, Er³⁺: 11.2 µmol, 11.2%, which corresponded to the incorporation ratio of 76.9% and 88.8% for **11f** and Er³⁺, respectively.

Precolumns

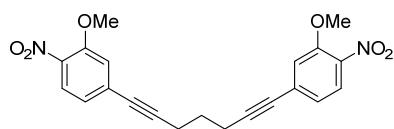
The NaHCO₃ and MS 3A precolumns (ϕ 20 x 50 mm) was prepared by adding the powdered materials (NaHCO₃ 18.0 g, MS 3A 11.3 g) to the empty columns with end-cappings equipped with stainless steel frit (2 µm). MS 3A powder was pretreated for drying (dried under vacuum [0.9 kPa, 30 min]). Dry ether was passed through the precolumns for ca. 1–2 h at 15 mL/h. These columns were concatenated using stainless steel tubing (inner diameter: 0.5 mm, outer diameter 1/16 inch) as depicted in an assembly style shown in Figure 8 of the manuscript (one catalyst column designated two columns for clarity). *N*-Boc imine **13a** (0.06–0.066 M/ether) was supplied by a syringe pump at 7.5 mL/h and passed through MS 3A and NaHCO₃ columns before reaching the mixer. 2-Cyanocyclopentanone (**12a**) (0.05–0.055 M/ether) was supplied by a syringe pump at 7.5 mL/h. At neutral and basic conditions, **12a** and **13a** can react without any catalyst. To avoid the non-catalyzed background reaction of the tiny amount of unreacted starting materials in the eluent, the reaction mixture was eluted out to c. HCl aq. (80 µL)/THF (1 mL). The flow system was operated for 56 h and the eluent was monitored every 8 h (Table 14). Each fraction was concentrated and taken up with ether (100 mL), which was washed with 1N HCl aq. x 2. The organic phase was analyzed by reversed phase HPLC and ¹H NMR to determine the amount of leached ligand **11f** and conversion, respectively, by using the methods

described in above sections. The collected organic extracts from each fraction were concentrated and purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate 100/0–60/40) to give **14a** (6.27 g, 19.9 mmol, TON = 225 (based on 0.088 mmol of Er³⁺ in MWNT-confined catalyst)). Diastereomeric ratio and enantioselectivity was determined by following the procedure described above (*syn/anti* = 93/7, 94% ee). The collected aqueous layers from each fraction were analyzed by MP-AES to determine the leached Er³⁺ as 1.5%.

6-5. Preparation of Linked Ligands

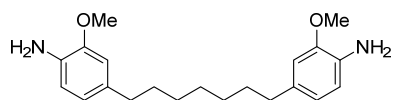
6-5-1. Synthesis of ligand 11b.

1,7-bis(3-methoxy-4-nitrophenyl)hepta-1,6-diyne (**17**)



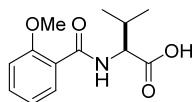
To a flame-dried 30 mL round-bottomed flask, were charged with PdCl₂(PPh₃)₂ (68 mg, 0.10 mmol), CuI (37 mg, 0.19 mmol), 4-bromo-2-methoxy-1-nitrobenzene (420 mg, 1.81 mmol), and hepta-1,6-diyne (80 mg, 0.87 mmol). Under Ar atmosphere, DMF (4.5 mL) was added and the resulting solution was added Et₃N (588 mg, 5.81 mmol) via a syringe at room temperature. After stirring at room temperature for 15 h, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL) and successively washed with H₂O x 3, and brine x 1, and the organic layer was dried over Na₂SO₄. After filtration, volatiles were removed under reduce pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate 100/0-75/25) to give **17** (270 mg, 0.68 mmol, 79%) as a brown oil.

4,4'-(heptane-1,7-diyl)bis(2-methoxyaniline) (**18**)



To a flame-dried 30 mL round-bottomed flask, were charged with **17** (220 mg, 0.56 mmol) and THF (5 mL). To the solution was added Pd/C (20wt%, 50% wet, 22 mg) and the resulting solution was stirred for 20 h under H₂ atmosphere. Pd/C was filtered through a syringe filter (0.2 μm) and the eluent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate 100/0-30/70) to give **18** (100 mg, 0.29 mmol, 52 %) as a white solid.

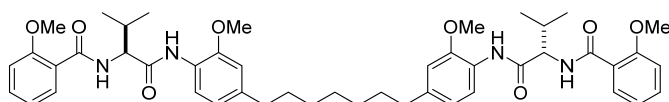
(2-methoxybenzoyl)-L-valine (**21**)



To a 1 L round-bottomed flask, was charged with *L*-valine (8.9 g, 76 mmol), water (186 g), and NaOH (5.8 g, 147 mmol). The resulting clear solution was cooled to 0 °C and added 2-methoxybenzoyl chloride (10.0 g, 59 mmol) in THF (50 mL) at room temperature. After stirring at 0 °C for 2 h, the reaction mixture was washed with ethyl acetate (120 g) and acidified with 1 N HCl. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL) and washed with H₂O x3 and brine, and the organic layer was dried over Na₂SO₄. After filtration, volatiles were removed under reduce pressure and the resulting residue was diluted with ethyl acetate (150 mL). After stirring at 80 °C, the mixture was diluted with hexane (150 mL) and cooled to room temperature. The generated crystal was separated by filtration, and washed with hexane. The collected white solid was dried under vacuum at 45 °C to give **21** (10.0 g, 40 mmol, 68 %) as a white solid.

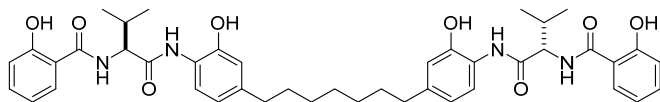
White solid; IR (KBr): ν 3335, 2945, 2832, 1450, 1029 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.52 (bd, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.48 (ddd, *J* = 8.2, 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.09 (ddd, *J* = 7.9, 7.8, 0.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 4.72 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.40 (dq, *J* = 6.8, 4.8 Hz, 1H), dd (6.8, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 155.5, 148.4, 140.2, 115.4, 113.2, 103.0, 102.9, 94.0, 39.9, 37.6, 13.0, 0.4, -1.0; HRMS (ESI-Orbitrap) calcd. for C₁₃H₁₈O₂ *m/z* 252.1230 [M+H]⁺, found 252.1229; [α]_D²⁴ 32.6 (*c* 1.35, CDCl₃).

N,N'-((2*S*,2'*S*)-((heptane-1,7-diylbis(2-methoxy-4,1-phenylene))bis(azanediyl))bis(3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl))bis(2-methoxybenzamide) (**22**)



To a flame-dried 30 mL round-bottomed flask, were charged with **18** (100 mg, 0.29 mmol), **21** (147 mg, 0.58 mmol), EDCI·HCl (123 mg, 0.64 mmol), and HOBT·H₂O (98 mg, 0.64 mmol). These solid materials were dissolved with THF (10 mL) and Et₃N (148 mg, 1.45 mmol) and the resulting solution was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and successively washed with 1 N HCl x 1, H₂O x 2, and brine x 1, and the organic layer was dried over Na₂SO₄. After filtration, volatiles were removed under reduce pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate 100/0-30/70) to give **22** (132 mg, 0.16 mmol, 56%) as a colorless amorphous.

***N,N'*-((2*S,2'S*)-((heptane-1,7-diylbis(2-hydroxy-4,1-phenylene))bis(azanediyl))bis(3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl))bis(2-hydroxybenzamide) (**11b**)**

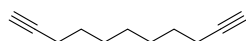


To a flame-dried 30 mL round-bottomed flask, were charged with **22** (132 mg, 0.16 mmol) and CH₂Cl₂ (10 mL). After cooling the resulting solution to 0 °C, BBr₃ (ca. 1.0 M/CH₂Cl₂, 1 mL, 1 mmol) was added via a syringe and the resulting solution was stirred at the same temperature for 3 h. The reaction mixture was quenched with MeOH and washed with H₂O x 1, and brine x 1, and the organic layer was dried over Na₂SO₄. After filtration, volatiles were removed under reduce pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate 100/0-40/60) to give **11b** (85 mg, 0.11 mmol, 69%) as a white solid.

White solid; IR (KBr): ν 1637, 1605, 1531 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CH₃CN-*d*₃): δ 12.27 (bs, 2H), 9.45 (bs, 2H), 9.04 (bs, 2H), 8.29 (bd, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.02 (dd, *J* = 7.9, 6.8 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (ddd, *J* = 8.2, 7.8, 1.8 Hz, 2H), 6.96 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 6.94 (ddd, *J* = 7.9, 7.8, 0.9 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 6.70 (dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 2H), 5.67 (s, 2H), 4.77 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 2.54 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.44-2.37 (m, 2H), 1.63-2.00 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 6H), 1.13 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H); ¹³C NMR (100 MHz, CH₃CN-*d*₃): δ 153.0, 150.3, 140.3, 130.4, 122.9, 115.4, 111.2, 104.8, 104.4, 101.3, 101.2, 98.7, 98.7, 97.6, 41.5, 17.1, 13.1, 13.0, 11.0, 10.8, 0.5, -0.6; HRMS (ESI-Orbitrap) calcd. for C₄₃H₅₃N₄O₈ *m/z* 753.3858 [M+H]⁺, found 753.3852; [α]_D²⁴ 3.2 (c 0.35, CH₃CN).

6-5-2. Synthesis of ligand 11f.

Undeca-1,10-diyne (**24f**)

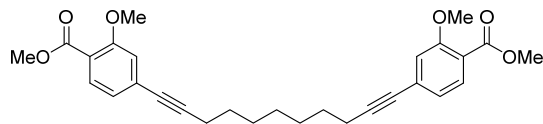


To a flame-dried 200 mL round-bottomed flask, was charged with lithium acetylide ethylenediamine complex (9.9 g, 97 mmol). Under Ar atmosphere, DMSO (80 mL) was added and the resulting solution was cooled to 0 °C. 1,7-Dibromoheptane (10 g, 39 mmol) in DMSO (20 mL) was added via a syringe at the same temperature. After stirring at 0 °C for 2 h, the reaction mixture was diluted with ether (400 mL) and washed with H₂O x3 and brine, and the organic layer was dried over Na₂SO₄. After filtration, volatiles were removed under reduce pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane 100%) to give **24f** (5.33 g, 36 mmol, 93%) as a colorless oil.

Colorless oil; IR (KBr): ν 3300, 2935 cm⁻¹; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 2.16-2.15 (m, 4H), 1.91-1.90 (m, 2H), 1.52-1.47 (m, 4H), 1.39-1.36 (m, 4H), 1.31-1.26 (m, 2H); ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ 84.4, 68.0, 28.4, 28.4, 28.3, 18.2; HRMS (APCI-Orbitrap) calcd. for C₁₁H₁₆ *m/z* 149.1330

[M+H]⁺, found 149.1322.

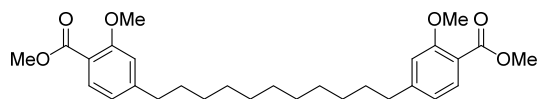
Dimethyl 4,4'-(undeca-1,10-diyne-1,11-diyl)bis(2-methoxybenzoate) (26f)



To a flame-dried 50 mL round-bottomed flask, were charged with PdCl₂(PPh₃)₂ (172 mg, 0.24 mmol), CuI (93 mg, 0.49 mmol), **24f** (363 mg, 2.5 mmol), and methyl 4-iodo-2-methoxybenzoate (**25**) (1.5 g, 5.1 mmol). Under Ar atmosphere, DMF (20 mL) was added and the resulting solution was cooled to 0 °C. Et₃N (1.0 mL, 7.4 mmol) was added via a syringe at the same temperature. After stirring at room temperature for 4 h, the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (50 mL) and successively washed with 1 N HCl x 1, H₂O x 2, and brine x 1, and the organic layer was dried over Na₂SO₄. After filtration, volatiles were removed under reduce pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate 100/0-60/40) to give **26f** (737 mg, 1.8 mmol, 71%) as a colorless oil.

Colorless oil; IR (KBr): ν 2934, 1730, 1604, 1290 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.99 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 3.89 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 2.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 1.69-1.59 (m, 4H), 1.52-1.43 (m, 4H), 1.43-1.37 (m, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.3, 159.0, 131.8, 129.5, 123.5, 119.0, 115.0, 93.4, 80.2, 56.1, 52.2, 28.9, 28.8, 28.6, 19.6; HRMS (ESI-Orbitrap) calcd. for C₂₉H₃₂O₆ Na *m/z* 499.2091 [M+Na]⁺, found 499.2084.

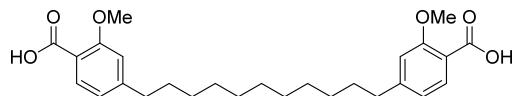
4,4'-(Undecane-1,11-diyl)bis(2-methoxybenzoic acid) (26f')



To a flame-dried 50 mL round-bottomed flask, were charged with **26f** (952 mg, 2.0 mmol) and THF (8.5 mL). To the solution was added Pd(OH)₂/C (20wt%, 50% wet, 125 mg, 0.09 mmol) and the resulting solution was stirred for 5 h under H₂ atmosphere. Pd(OH)₂/C was filtered through a syringe filter (0.2 μ m) and the eluent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate 100/0-70/30) to give **26f'** (968 mg, 2.0 mmol, quant.) as a colorless amorphous.

Colorless amorphous; IR (KBr): ν 2925, 2851, 1728, 1611, 1248 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.73 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.79 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 3.90 (s, 6H), 3.87 (s, 6H), 2.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 4H), 1.65-1.57 (m, 4H), 1.33-1.27 (m, 8H), 1.27-1.23 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.8, 159.5, 149.7, 131.9, 120.4, 117.2, 112.2, 56.1, 52.0, 36.5, 31.2, 29.7, 29.7, 29.6, 29.4; HRMS (ESI-Orbitrap) calcd. for C₂₉H₄₀O₆ Na *m/z* 507.2717 [M+Na]⁺, found 507.2705.

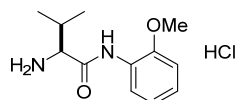
4,4'-(Undecane-1,11-diyl)bis(2-methoxybenzoic acid) (**27f**)



To a flame-dried 50 mL round-bottomed flask, were charged with **26f'** (950 mg, 1.96 mmol), 10% KOH aq. (3.3 g, 5.88 mmol), and H₂O (5 mL). After stirring the resulting mixture at 100-110 °C for 3 h, the mixture was cooled to room temperature and acidified with 1 N HCl to pH 1-2. The resulting suspension was filtered and the solid material was washed with H₂O. The collected white solid was dried under vacuum at 45 °C to give **27f** (830 mg, 1.82 mmol) as a white solid.

White solid; M.p. 122-124 °C; IR (KBr): ν 3233, 2925, 1733, 1613, 1426 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, THF-*d*₈): δ 10.76 (brs, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 1.4 Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 6H), 2.65-2.61 (m, 4H), 1.67-1.60 (m, 4H), 1.38-1.32 (m, 10H), 1.32-1.28 (m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, THF-*d*₈): δ 166.2, 160.0, 149.9, 133.0, 121.0, 118.5, 112.8, 56.0, 36.8, 31.9, 30.4, 30.3, 30.3, 30.1; HRMS (ESI-Orbitrap) calcd. for C₂₇H₃₆O₆Na *m/z* 479.2404 [M+Na]⁺, found 479.2394.

(S)-2-amino-N-(2-methoxyphenyl)-3-methylbutanamide hydrochloride (**30**)

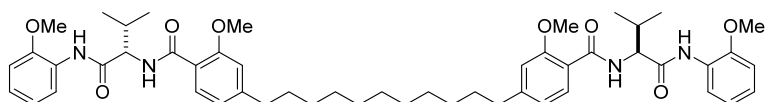


To a flame-dried 200 mL round-bottomed flask, were charged with Boc-*L*-Val-OH (**28**) (5.0 g, 23 mmol), Et₃N (2.57 g, 25.3 mmol), and toluene (80 mL). After cooling the resulting mixture to 0 °C, pivaloyl chloride (2.78 g, 23 mmol) was added dropwise and the resulting suspension was stirred at the same temperature for 30 min. The suspension was filtered and the filtrate cake was washed with toluene (20 mL). To the collected filtrate, was added *o*-anisidine (**29**) (2.77 g, 23 mmol). After stirring at room temperature for 1 h, the reaction mixture was successively washed with 1 N HCl x 2, sat. NaHCO₃ aq. x 1, H₂O x 1, and brine x 1, and the organic layer was dried over Na₂SO₄. After filtration, volatiles were removed under reduce pressure and the resulting residue was dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL). To the solution was added 4 N HCl/1,4-dioxane (17.3 mL, 69 mmol) dropwise, and the resulting solution was stirred at room temperature for 11 h. The solution was evaporated to dryness and refilled with ether. After cooling to 0 °C, the white solids were collected by filtration and dried in vacuo to give **30** (5.32 g, 20.6 mmol, 89% (2 steps)) as a white solid.

White solid; M.p. 200-205 °C; IR (KBr): ν 3406, 2968, 1693, 1498, 1255 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 9.78 (bs, 1H), 8.32 (bs, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.83 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 8.2, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.94 (ddd, *J* = 7.8, 7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.01 (bd, *J* =

5.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.20-2.12 (m, 1H), 1.00 (dd, $J = 6.9, 1.4$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 167.1, 150.6, 126.1, 125.6, 123.0, 120.3, 111.6, 57.4, 55.8, 30.1, 18.4, 18.1; HRMS (ESI-Orbitrap) calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ m/z 223.1441 $[\text{M}+\text{H}]^+$, found 223.1441; $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ 62.9 (c 1.36, DMSO).

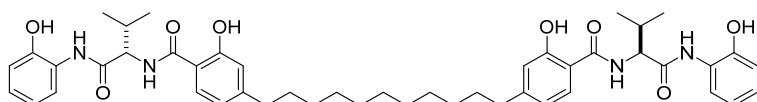
4,4'-(Undecane-1,11-diyl)bis(2-methoxy-*N*-((*S*)-1-((2-methoxyphenyl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)benzamide) (31f)



To a flame-dried 50 mL round-bottomed flask, were charged with **27f** (800 mg, 1.75 mmol), **30** (952 mg, 3.68 mmol), EDCI·HCl (739 mg, 3.85 mmol), and HOBT·H₂O (590 mg, 3.85 mmol). These solid materials were dissolved with DMF (15 mL) and Et₃N (1.08 mL, 7.88 mmol) and the resulting solution was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was diluted with ethyl acetate and successively washed with 1 N HCl x 1, H₂O x 2, and brine x 1, and the organic layer was dried over Na₂SO₄. After filtration, volatiles were removed under reduce pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate 100/0-50/50) to give **31f** (1.44 g, 1.66 mmol, 95%) as a colorless amorphous.

Colorless amorphous; IR (KBr): ν 2927, 1647, 1523, 1253 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.49 (brd, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.36 (d, $J = 1.5$ Hz, 2H), 8.35 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.03 (ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.5$ Hz, 2H), 6.94 (ddd, $J = 8.0, 7.6, 1.5$ Hz, 2H), 6.90 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2H), 6.85 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2H), 6.79 (brd, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.68 (dd, $J = 8.2, 6.0$ Hz, 2H), 4.01 (s, 6H), 3.82 (s, 6H), 2.63 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 4H), 2.45-2.35 (m, 2H), 1.66-1.58 (m, 4H), 1.34-1.28 (m, 10H), 1.28-1.24 (m, 4H), 1.07 (dd, $J = 6.9, 3.2$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.7, 165.7, 157.8, 149.1, 148.3, 132.4, 127.5, 124.0, 121.6, 121.1, 120.0, 118.6, 111.5, 110.2, 60.0, 56.2, 55.9, 36.3, 31.3, 30.9, 29.8, 29.7, 29.6, 29.4, 19.7, 18.2; HRMS (ESI-Orbitrap) calcd. for $\text{C}_{51}\text{H}_{68}\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}$ m/z 887.4929 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 887.4909; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 46.9 (c 0.51, CDCl₃).

4,4'-(Undecane-1,11-diyl)bis(2-hydroxy-*N*-((*S*)-1-((2-hydroxyphenyl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)benzamide) (11f)



To a flame-dried 50 mL round-bottomed flask, were charged with **31f** (1.4 g, 1.62 mmol) and CH₂Cl₂ (10 mL). After cooling the resulting solution to 0 °C, BBr₃ (ca. 1.0 M/CH₂Cl₂, 16.2 mL,

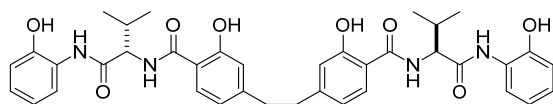
16.2 mmol) was added via a syringe and the resulting solution was stirred at the same temperature for 3 h. The reaction mixture was quenched with MeOH and washed with H₂O x 1, and brine x 1, and the organic layer was dried over Na₂SO₄. After filtration, volatiles were removed under reduce pressure and the resulting residue was purified by silica gel column chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate 100/0-40/60) to give **11f** (1.054 g, 1.30 mmol, 81%) as a white solid.

White solid; M.p. 139-141 °C; IR (KBr): ν 3333, 2923, 2364, 1615, 1533 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, CH₃CN-*d*₃): δ 8.73 (brs, 2H), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (brd, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.06 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.5 Hz, 2H), 6.91 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 6.85 (ddd, *J* = 8.0, 7.6, 1.5 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H), 6.73 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 4.56 (dd, *J* = 7.8, 7.6 Hz, 2H), 2.56 (dd, *J* = 7.8, 7.5 Hz, 4H), 2.37-2.28 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 2H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.30-1.22 (m, 4H), 1.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H); ¹³C NMR (100 MHz, CH₃CN-*d*₃): δ 172.0, 171.2, 162.0, 151.5, 149.2, 128.0, 127.3, 126.5, 123.5, 121.1, 120.2, 118.4, 112.7, 60.4, 36.3, 31.5, 31.4, 30.1, 30.1, 30.0, 29.8, 19.3, 18.9; HRMS (ESI-Orbitrap) calcd. for C₄₇H₆₀N₄O₈Na *m/z* 831.4303 [M+ Na]⁺, found 831.4285; [α]_D²⁵ 33.8 (*c* 1.03, CH₃CN).

6-5-3. Characterization of ligands 11c-e, g-i.

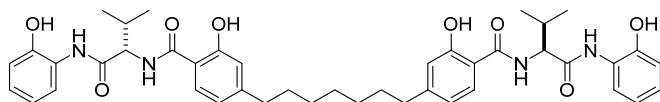
Ligands 11c-e, g-i were synthesized by following the analogous procedure.

4,4'-(ethane-1,2-diyl)bis(2-hydroxy-N-((S)-1-((2-hydroxyphenyl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)benzamide) (11c)



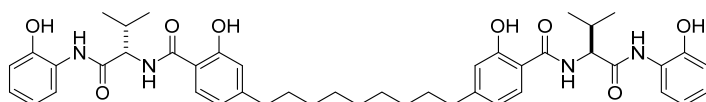
White solid; M.p. 189-191 °C; IR (KBr): ν 3299, 2966, 1638, 1537, 1363 cm⁻¹; ¹H NMR (400 MHz, acetone-*d*₆): δ 12.23 (brs, 2H), 9.37 (brs, 2H), 9.04 (brs, 2H), 8.16 (brd, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.00 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.5 Hz, 2H), 6.91 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 6.82 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.5 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 6.73 (dd, *J* = 8.2, 1.6 Hz, 2H), 4.72 (dd, *J* = 8.2, 7.8 Hz, 2H), 2.91 (s, 4H), 2.44 (m, 2H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 12H); ¹³C NMR (100 MHz, acetone-*d*₆): δ 206.5, 171.7, 171.2, 162.4, 149.7, 149.1, 128.3, 127.3, 126.6, 123.0, 120.8, 120.3, 118.5, 118.1, 113.4, 60.6, 37.7, 31.5, 19.9, 19.2; HRMS (ESI-Orbitrap) calcd. for C₃₈H₄₂N₄O₈Na *m/z* 705.2895 [M+Na]⁺, found 705.2883; [α]_D²⁴ 88.2 (*c* 1.03, acetone).

4,4'-(heptane-1,7-diyl)bis(2-hydroxy-N-((S)-1-((2-hydroxyphenyl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)benzamide) (11d)



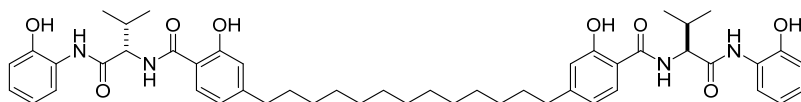
White solid; M.p. 99–101 °C; IR (KBr): ν 3285, 2931, 1638, 1536, 1244 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, acetone- d_6): δ 12.21 (brs, 2H), 9.36 (brs, 2H), 9.01 (brs, 2H), 8.12 (brd, J = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 2H), 7.01 (ddd, J = 8.0, 7.5, 1.5 Hz, 2H), 6.91 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 6.82 (ddd, J = 8.0, 7.5, 1.5 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.73 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 2H), 4.73 (dd, J = 8.2, 7.8 Hz, 2H), 2.58 (t, J = 7.5 Hz, 4H), 2.43–2.35 (m, 2H), 1.63–1.58 (m, 4H), 1.39–1.30 (m, 6H), 1.10 (dd, J = 6.9, 1.0 Hz, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6): δ 171.6, 171.1, 162.3, 150.9, 149.0, 128.1, 127.1, 126.5, 122.8, 120.7, 120.0, 118.1, 117.9, 113.0, 60.3, 36.3, 31.6, 31.4, 29.8, 19.8, 19.0; HRMS (ESI-Orbitrap) calcd. for $\text{C}_{43}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}$ m/z 775.3677 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 775.3660; $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ 53.9 (c 1.09, acetone).

4,4'-(nonane-1,9-diyl)bis(2-hydroxy-*N*-((*S*)-1-((2-hydroxyphenyl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)benzamide) (11e)



White solid; M.p. 170–172 °C; IR (KBr): ν 3237, 2929, 1631, 1537, 1370 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.90 (brs, 2H), 9.78 (brs, 2H), 9.41 (brs, 2H), 8.80 (brd, J = 8.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 2H), 6.94 (ddd, J = 8.0, 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.85 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.78–6.74 (m, 6H), 4.67 (dd, J = 8.0, 7.8 Hz, 4H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.28–2.19 (m, 2H), 1.58–1.48 (m, 4H), 1.29–1.20 (m, 10H), 0.98 (dd, J = 6.9, 6.9 Hz, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 170.1, 167.4, 158.4, 148.7, 147.9, 129.3, 125.8, 124.8, 122.3, 119.4, 119.0, 116.6, 115.5, 114.2, 58.7, 35.0, 30.4, 29.0, 28.9, 28.6, 19.3, 18.4; HRMS (ESI-Orbitrap) calcd. for $\text{C}_{45}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}$ m/z 803.3990 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 803.3972; $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ 11.9 (c 1.14, DMSO).

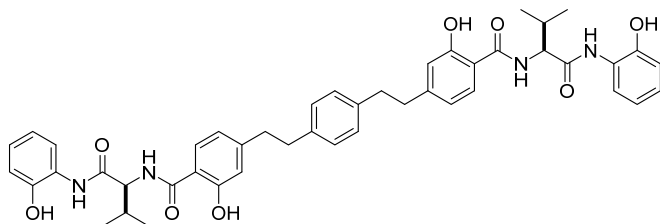
4,4'-(tridecane-1,13-diyl)bis(2-hydroxy-*N*-((*S*)-1-((2-hydroxyphenyl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)benzamide) (11g)



White solid; M.p. 100–103 °C; IR (KBr): ν 3408, 2918, 1632, 1537, 1455 cm^{-1} ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.86 (brs, 2H), 9.79 (brs, 2H), 9.41 (brs, 2H), 8.80 (brd, J = 8.2 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 2H), 6.93 (ddd, J = 8.0, 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.78–6.74 (m, 6H), 4.66 (dd, J = 8.2, 7.8 Hz, 2H), 2.52 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 2.27–2.19 (m, 2H),

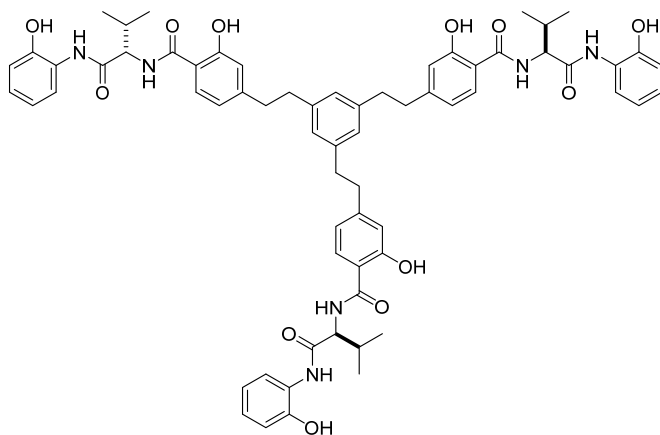
1.58–1.48 (m, 4H), 1.28–1.20 (m, 18H), 0.97 (dd, $J = 6.9, 6.9$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 170.0, 167.3, 158.4, 148.7, 147.9, 129.3, 125.8, 124.8, 122.2, 119.3, 118.9, 116.6, 115.5, 114.1, 58.7, 35.0, 30.4, 30.4, 29.1, 29.0, 28.9, 28.6, 19.3, 18.4; HRMS (ESI-Orbitrap) calcd. for $\text{C}_{49}\text{H}_{64}\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}$ m/z 859.4616 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 859.4598; $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ 30.9 (c 1.04, DMSO).

4,4'-(1,4-phenylenebis(ethane-2,1-diyl))bis(2-hydroxy-*N*-((*S*)-1-((2-hydroxyphenyl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)benzamide) (11h)



White solid; IR (KBr): ν 3334, 2966, 1637, 1534, 1364 cm^{-1} ; M.p. 179–182 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (600 MHz, acetone- d_6): δ 12.20 (brs, 2H), 9.37 (brs, 2H), 9.02 (brs, 2H), 8.14 (brd, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.69 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 2H), 7.12 (s, 4H), 7.02 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 6.91 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 6.83 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.5$ Hz, 2H), 6.79 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 6.75 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 2H), 4.74 (dd, $J = 8.2, 7.8$ Hz, 2H), 2.88 (s, 8H), 2.42–2.35 (m, 2H), 1.09 (d, $J = 6.9$ Hz, 12H); ^{13}C NMR (150 MHz, acetone- d_6): δ 171.7, 171.2, 162.4, 150.1, 149.1, 140.0, 129.4, 128.3, 127.3, 126.6, 123.0, 120.8, 120.3, 118.5, 118.1, 113.3, 60.5, 38.5, 37.5, 31.6, 19.9, 19.1; HRMS (ESI-Orbitrap) calcd. for $\text{C}_{46}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_8\text{Na}$ m/z 809.3521 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 809.3501; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ 46.2 (c 0.66, acetone).

4,4',4''-(benzene-1,3,5-triyltris(ethane-2,1-diyl))tris(2-hydroxy-*N*-((*S*)-1-((2-hydroxyphenyl)amino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)benzamide) (11i)



White solid; M.p. 122–125 $^{\circ}\text{C}$; IR (KBr): ν 3309, 2965, 1637, 1535, 1364 cm^{-1} ; ^1H NMR (600 MHz, acetone- d_6): δ 12.22 (brs, 3H), 9.36 (brs, 3H), 9.02 (brs, 3H), 8.13 (brd, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 3H), 7.68 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 3H), 7.01 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.5$ Hz, 3H), 6.91 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 3H), 6.89 (s, 3H), 6.82 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.5$ Hz, 3H), 6.76 (d, $J = 1.6$ Hz, 3H), 6.71 (dd, $J = 8.2,$

1.6 Hz, 3H), 4.73 (dd, $J = 8.2, 7.8$ Hz, 3H), 2.84 (s, 12H), 2.42–2.34 (m, 3H), 1.09 (dd, $J = 6.8, 3.8$ Hz, 18H); ^{13}C NMR (100 MHz, acetone- d_6): δ 171.5, 170.9, 162.1, 149.9, 148.8, 142.1, 128.0, 127.2, 127.0, 126.4, 122.7, 120.5, 120.0, 118.3, 117.8, 113.0, 60.2, 38.3, 37.7, 31.3, 19.6, 18.9; HRMS (ESI-Orbitrap) calcd. For $\text{C}_{66}\text{H}_{72}\text{N}_6\text{O}_{12}\text{Na}$ m/z 1163.5100 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, found 1163.5061; $[\alpha]_{\text{D}}^{22}$ 41.9 (c 1.03, acetone).

引用文献 (References)

1. (a) C. A. Wurtz, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1872**, 17, 436; (b) C. A. Wurtz, *Journal für Praktische Chemie* **1872**, 5, 457.
2. Henry, L. C. R. *Hebd. Seances Acad. Sci.* **1895**, 120, 1265.
3. (a) Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 7388.; (b) Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, 36, 1236. (c) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2187. (d) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S.; Kumagai, N. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 1117. (e) Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 223.
4. (a) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2894. (b) Arai, T.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3595. (c) Sohtome, Y.; Takemura, N.; Takada, K.; Takagi, R.; Iguchi, T.; Nagasawa, K. *Chem. Asian. J.* **2007**, 2, 1150. (d) Arai, T.; Takashita, R.; Endo, Y.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4903. (e) Yoshimoto, J.; Sandoval, C. A.; Saito, S. *Chem. Lett.* **2008**, 37, 1294. (f) Kim, H. Y.; Oh, K. *Org. Lett.* **2009**, 11, 5682. (g) Jin, W.; Li, X.; Wan, B. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 484. (h) White, J. D.; Shaw, S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 6270. For partially successful examples of syn-selective catalytic asymmetric nitroaldol reaction, see: (i) Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6424. (j) Zhou, Y.; Dong, J.; Zhang, F.; Gong, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 588. (k) Chougnet, A.; Zhang, G.; Liu, K.; Häussinger, D.; Kägi, A.; Allmendinger, T.; Woggon, W.-D. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1797.
5. (a) Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 12392. (b) Uraguchi, D.; Nakamura, S.; Ooi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 7562. (c) Lang, K.; Park, J.; Hong, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 1620. (d) Xu, K.; Lai, G.; Zha, Z.; Pan, S.; Chen, H.; Wang, Z. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 12357. For partially successful (moderate stereoselectivity) examples: (e) Blay, G.; Domingo, L. R.; Hernández- Olmos, V.; Pedro, J. R. *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 4725. (f) Ube, H.; Terada, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3895. (g) Noole, A.; Lippur, K.; Metsala, A.; Lopp, M.; Kanger, T. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1313. (h) Blay, G.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. R. *Org. Lett.* 2010, 12, 3058. (i) Ji, Y. Q.; Qi, G.; Judeh, Z. M. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 2065. (j) Ji, Y. Q.; Qi, G.; Judeh, Z. M. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 4892. (k) Yao, L.; Wei, Y.; Wang, P.; He, W.; Zhang, S. *Tetrahedron* **2012**, 68, 9119. (l) Boobalan, R.; Lee, G.-H.; Chen, C. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 2511.
6. (a) Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 272. (b) Nitabaru, T.; Nojiri, A.; Kobayashi, M.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13860.
7. Ogawa, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 6196.

8. For reviews of self-assembly: (a) Whitesides, G. M.; Mathias, J. P.; Seto, C. T. *Science* **1991**, *254*, 1312. (b) Lehn, J.-M. *Supramolecular Chemistry: Concepts and Perspectives*; Wiley-VCH, Weinheim, 1995. (c) Lehn, J.-M. *Science* **2002**, *295*, 2400. (d) Whitesides, G. M.; Grzybowski, B. *Science* **2002**, *295*, 2418. (e) Chakrabarty, R.; Mukherjee, P. S.; Stang, P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6810.
9. Sureshkumar, D.; Hashimoto, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11494.
10. Hashimoto, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3496.
11. Hashimoto, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4262.
12. For recent reviews, see: (a) Shibasaki, M.; Gröger, H. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, Germany, 1999; Vol. *III*, pp 1075–1090. (b) Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915. (c) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Mielgo, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5442. (d) Shibasaki, M.; Gröger, H.; Kanai, M. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Supplement 1; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Heidelberg, Germany, 2004; pp 131–133. (e) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P. P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315. (f) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561. (g) Blay, G.; Hernández-olmos, V.; Pedro, J. R. *Synlett* **2011**, 1195.
13. For reviews on asymmetric heterogeneous catalysis, see: (a) J. M. Thomas, R. Raja, D. W. Lewis, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6614; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6456. (b) M. Heitbaum, F. Glorius, I. Escher, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4850; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4732. (c) C. Baleiz.o, H. Garcia, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3987. (d) T. Mallat, E. Orglmeister, A. Baiker, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4863. (e) *Handbook of Asymmetric Heterogeneous Catalysis* (Eds.: K. Ding, Y. Uozumi), Wiley-VCH, Weinheim, 2008. (f) Z. Wang, G. Chen, K. Ding, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 322.
14. (a) *Handbook of Heterogeneous Catalysis, 2nd ed.* (Eds.: G. Ertl, H. Knczinger, F. Sch_th, J. Weitkamp), Wiley-VCH, Weinheim, 2008. (b) *Modeling and Simulation of Heterogeneous Catalytic Reactions* (Ed.:O. Deutschmann),Wiley-VCH,Weinheim, **2011**.
15. (a) Yasukawa, T.; Miyamura, H.; Kobayashi, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16963. (b) Y.-X. Tan, Y.-P. He, J. Zhang, *Chem. Mater.* **2012**, *24*, 4711, (c) R. Jin, K. Liu, D. Xia, Q. Qian, G. Liu, H. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3265, (d) Z.-H. Li, Z.-M. Zhou, X.-Y. Hao, J. Zhang, Z. Dong, Y.-Q. Liu, *Chirality* **2012**, *24*, 1092, (e) Y. Xu. , T. Cheng, J. Long, K. Liu, Q. Qian, F. Gao, G. Liu, H. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3250.
16. Iijima, S. *Nature* **1991**, *354*, 56.
17. Baytubes C70P purchased from Bayer MaterialSciences were used.
18. M. Nooraeipour, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, I. Mohammadpoor-Baltork, N. Iravani *J. Coord. Chem.* **2012**, *65*, 226.

19. P. D. Tran, A. Le Goff, J. Heidkamp, B. Jousselmé, N. Guillet, S. Palacin, H. Dau, M. Fontecave, *V. Artero Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 1371.
20. (a) Tanaka, K.; Aoki, H.; Ago, H.; Yamabe, T.; Okahara, K. *Carbon* **1997**, *35*, 121. (b) Goldsmith, Jonas I 228th ACS National Meeting, Philadelphia, PA, United States, August 22-26, **2004**, INOR-242. (c) Wang, Shuai; Goh, Bee Min; Manga, Kiran Kumar; Bao, Qiaoliang; Yang, Ping; Loh, Kian Ping *ACS Nano* **2010**, *4*, 6180. (d) Aguiar, A. L.; Fagan, S. B.; da Silva, L. B.; Mendes Filho, J.; Souza Filho, A. G. *Journal of Physical Chemistry C* **2010**, *114*(24), 10790.
21. (a) C. J. Smith, A. Ali, M. L. Hammond, H. Li, Z. Lu, J. Napolitano, G. E. Taylor, C. F. Thompson, M. S. Anderson, Y. Chen, S. S. Eveland, Q. Guo, S. A. Hyland, D. P. Milot, C. P. Sparrow, S. D. Wright, A.-M. Cumiskey, M. Latham, L. B. Peterson, R. Rosa, J. V. Pivnichny, X. Tong, S. S. Xu, P. J. Sinclair, *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 4880, (b) D. E. Gutstein, R. Krishna, D. Johns, H. K. Surks, H. M. Dansky, S. Shah, Y. B. Mitchel, J. Arena, J. A. Wagner, *Clin. Pharmacol. Ther.* **2012**, *91*, 109.
22. (1) For selected recent reviews, see: (a) Mason, B. P.; Price, K. E.; Steinbacher, J. L.; Bogdan, A. R.; McQuade, D. T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2300. (b) Ahmed-Omer, B.; Brandt, J. C.; Wirth, T. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 733. (c) Yoshida, J.; Nagaki, A.; Yamada, T. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7450. (d) Hessel, V. *Chem. Eng. Technol.* **2009**, *32*, 1655. (e) Geyer, K.; Gustafson, T.; Seeberger, P. H. *Synlett* **2009**, 2382. (f) Hartman, R. L.; Jensen, K. F. *Lab Chip* **2009**, *9*, 2495. (g) Valera, F. E.; Quaranta, M.; Moran, A.; Blacker, J.; Armstrong, A.; Cabral, J. T.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 2478. (h) Frost, C. G.; Mutton, L. *Green Chem.* **2010**, *12*, 1687. (i) Razzaq, T.; Kappe, C. O. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1274. (j) Webb, D.; Jamison, T. F. *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 675. (k) Yoshida, J.; Kim, H.; Nagaki, A. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 331. (l) Baumann, M.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Mol. Diversity* **2011**, *15*, 613. (m) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4583. (n) Ceylan, S.; Coutable, L.; Wegner, J.; Kirschning, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1884. (o) Noël, T.; Buchwald, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5010. (p) Wiles, C.; Watts, P. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6512. (q) Hartman, R. L.; McMullen, J. P.; Jensen, K. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7502. (r) Wiles, C.; Watts, P. *Green Chem.* **2012**, *14*, 38. (s) Wegner, J.; Ceylan, S.; Kirschning, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 17. (t) Elvira, K. S.; I Solvas, X. C.; Wootton, R. C. R.; deMello, A. *J. Nat. Chem.* **2013**, *5*, 905. (u) Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. L. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 8849. (v) McQuade, D. T.; Seeberger, P. H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6384. (w) Yoshida, J.; Takahashi, Y.; Nagaki, A. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9896.
23. (a) Wakami, H.; Yoshida, J. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 787. (b) Caygill, G.; Zafir, M.; Gavriilidis, A. *Org. Process Res. Dev.* **2006**, *10*, 539. (c) Kockman, N.; Gottspöner, M.; Zimmermann, B.; Roberge, D. M. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7470.
24. The clinical trial (phase II) was terminated in late 2013.

25. (a) Kumagai, N.; *Chem. Pharm. Bull.* **2011**, *59*, 1. (b) Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 223, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 235.
26. For reviews on direct Mannich(-type) reactions: (a) M. M. B. Marques, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 348, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 356. (b) A. Ting, S. E. Schaus, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5797. (c) J. M. M. Verkade, L. J. C. van Hemert, P. J. L. M. Quaedflieg, F. P. J. T. Rutjes, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 29. (d) B. Karimi, D. Enders, E. Jafari, *Synthesis* **2013**, 2769.
27. (a) Nojiri, A.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5630. (b) Nojiri, A.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3779.
28. For the initial report on the synthesis of **11a**: Mashiko, T.; Hara, K.; Tanaka, D.; Fujiwara, Y.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11342.
29. **1c**: US 2003/0186943 A1. **1d**: J. García-Fortanet, J. Murga, M. Carda, J. A. Marco, R. Matesanz, J. E. Díaz, I. Barasoain, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5060.
30. (a) H.-J. Liu, T. W. Ly, C.-L. Tai, J.-D. Wu, J.-K. Liang, J.-C. Guo, N.-W. Tseng, K.-S. Shia, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1209. (b) A. M. Kanazawa, J. Denis, A. E. Greene, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238. (c) B. E. Love, P. S. Raje, T. C. Williams, *Synlett* **1994**, 493. **3l** was freshly prepared just before use. (d) J. Song, Y. Wang, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2778.
31. JP Patent 2013-71892A.
32. Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1644.
33. Berger, M.; Jan, D.; Eriksson, A.; Gabos, B.; Hanson, T.; Hemmerling, M.; Henriksson, K.; Ivanova, S.; Lepistö, M.; McKerrecher, D.; Munck af Rosenschöld, M.; Nilsson, S.; Rehwinkel, H.; Taflin, C. WO2008/076048.

謝辞

本研究を遂行するにあたり、終始熱意あふれる御指導御鞭撻を賜りました柴崎正勝 微生物化学研究所所長に謹んで感謝の意を表します。また、本博士論文を審査していただくにあたり多大なご助力、ご指導を賜りました東京大学大学院薬学系研究科 金井求教授に心より感謝申し上げます。

触媒反応について一から指導していただき、人間の限界突破の可能性を知らしめていただいた微生物化学研究所 熊谷直哉主席研究員に深謝いたします。

私の将来に期待していただき、微生物化学研究所での研究という広い知識と新しい技術を得る機会を与えていただいた大日本住友製薬株式会社 技術研究本部プロセス化学研究所 高橋和彦所長に感謝申し上げます。

微生物化学研究所での研究を円滑に進めるにあたり、様々なご指導ご鞭撻をいただき、またプライベートでも多大なご助言をいただいた大日本住友製薬株式会社 技術研究本部プロセス化学研究所 鬼頭真 GM に感謝申し上げます。

研究に際し機器分析、特に NMR 解析、質量分析及びガスクロマトグラフィーで多大な御協力を頂いた、微生物化学研究所・分子構造解析部の澤竜一博士、久保田由美子様、倉田育子様に感謝いたします。

研究室を影から支えてくださった、柴崎研究室秘書の寿谷裕子様、鈴木麻理子様に感謝いたします。

本論文作成にあたり、NMR アサイン値を誤りなく抽出できる”NMR 一発変換マクロ”を作成していただいた大日本住友製薬株式会社 技術研究本部プロセス化学研究所 嘉藤田渉様に感謝いたします。

研究で疲れた心を癒してくれた 長男・凱、次男・塁、三男・怜に心から感謝します。

最後に、私の単身赴任生活を理解し、遠く離れた場所から日々支えてくれた最愛の妻・華代に心から感謝します。

平成 28 年 2 月 橋本 和樹