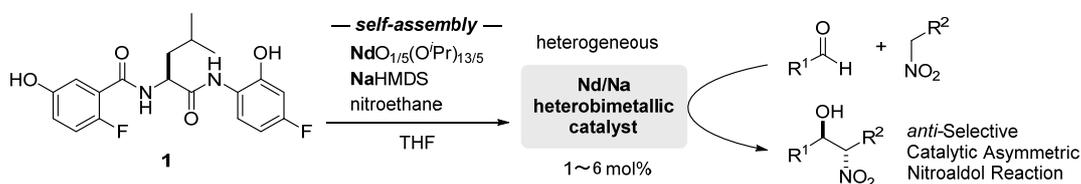


論文題目 カーボンナノチューブ担持型不斉固相触媒の開発と応用

氏名 橋本 和樹

【背景・目的】

不斉ニトロアルドール反応 (Henry 反応) は原子効率 100%で進行する C-C 結合形成反応として広く利用されており、得られる生成物は容易に 1,2-アミノアルコールに誘導できることから、天然物・医薬品等の生物活性化合物の不斉合成において非常に強力なツールとなる。近年、柴崎研究室では以下に示す 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^{1,2} (Fig. 1)。最適化されたアミド型配位子 **1** と $\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$, NaHMDS から調製される本触媒は、自己組織化して不溶性の Nd/Na 異種二核金属錯体を形成し、不均一系触媒として機能発現する。さらに、本触媒の幅広い基質一般性と自己組織化能に着目し、触媒活性・立体選択性を損なわないカーボンナノチューブ担持型 *anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール触媒を創製することに成功した³。そこで私は、本触媒の医薬品合成におけるさらなる幅広い実用性を追求することを目的とし研究に着手した。



【実験・結果】

1. 触媒調製法の改良⁴

Nd/Na 異種二核金属触媒は自己組織化して不溶化する。多層カーボンナノチューブ (MWNT) 存在下で触媒調製すると、MWNT の網目状ネットワーク中に 100nm ほどの小さな触媒クラスターとして担持され、触媒表面積の拡大による活性向上、及び良好なる過性を示す。そこで、触媒の再利用や連続フロー合成への展開を念頭に、それに耐える得る堅牢な触媒調製法の構築を目指した。

実際の触媒調製手順を示す (Fig. 2)。1 を THF に溶解させ、 $\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$, NaHMDS を混合し、MWNT、続いてニトロエタンを加えると写真のような MWNT 懸濁溶液を与える。さらに遠心分離・洗浄によって余剰成分を除去し MWNT 担持型触媒が得られる (Cat. B)。これまでは、1、 $\text{NdO}_{1/5}(\text{O}^i\text{Pr})_{13/5}$, NaHMDS を 2/1/2 の比で混合し調製していたが、触媒中のそれらの組成比を詳細に調べたところ 1/1/2 で錯形成されており、1 の取り込み率としては 39%に留まっていた。そこで 1 の使用量を 1/2 に減じて触媒調製を行ったところ (Cat. C)、これまでと同様に 1/1/2 で錯形成された触媒が得られ、取り込み率としては 89%に向上した。MWNT 非存在下で調製するプロトタイプ触媒 (Cat. A) では、1 を過剰量用いて自己組織化を促進する必要があったが、MWNT 存在下では 1 の使用量が Nd に対して 1 当量でも自己組織化が同等以上に進行することを見出した。

Schematic Representation of Catalyst Preparation

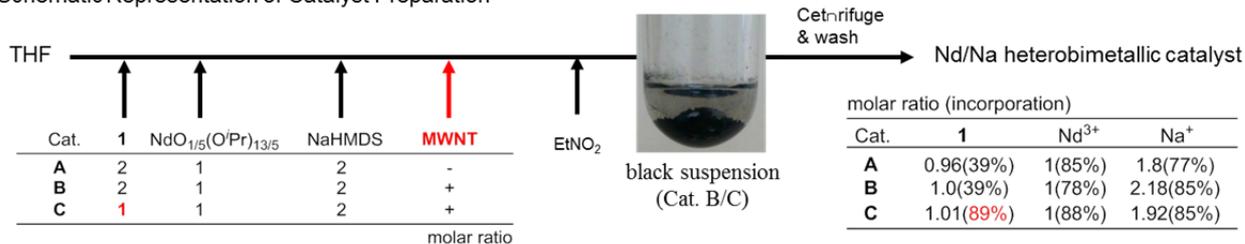


Figure 2

次にそれぞれの手法で得られた触媒の活性を比較した (Fig. 3)。比較を容易にするため触媒量を 0.25 mol% に減じ、アルデヒド (**2a**) とニトロエタン (**3a**) を用いてニトロアルドール反応を実施した。その結果、MWNT を使用しないプロトタイプ触媒 (Cat. A) は反応速度は遅く 9 時間後でも 5% に満たない転化率であった。これに対して、MWNT 担持型触媒 (Cat. B) の場合、反応速度の向上が顕著となり 9 時間でほぼ終点に達した。配位子 **1** の使用量を半分に減じて調製した MWNT 担持型触媒 (Cat. C) でも触媒 B と同様の高い触媒活性を示した。また、触媒 B、C ともに高立体選択性を維持した (*anti/syn* = 98/2, 99% ee)。

続いてニトロエタン (**3a**) に含まれる水分の影響を調べた。水分を一定量添加したニトロエタンを用いて触媒調製、及びニトロアルドール反応を行いそれぞれの経時的な転化率を調べたところ、特定の水分含量域において触媒活性が向上し、約 2000 ppm 程度の水分存在下最も高い触媒活性を示した。

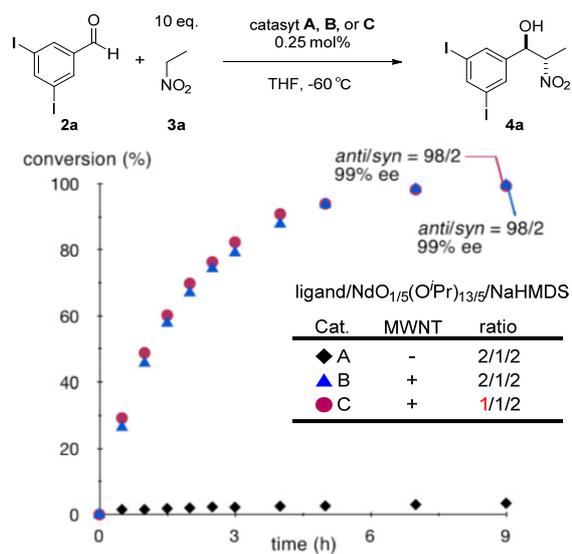


Figure 3

2. MWNT 担持型触媒の連続フロー合成への適用⁵

MWNT 担持型固相触媒のメリットを最大限に活かすべく、連続フロー合成へ展開可能か検討した。まず、MWNT に担持した触媒が溶媒送液によって脱落しないか調べた。先述の方法で調製した触媒 (24 μmol) を分散補助剤であるセライトとともに適切なカラムに充填した (Fig. 4)。余剰試薬を洗浄するため THF を用いて毎時 12 mL で 2 時間通液した。その際、調製時の約 9 割の触媒がカラム中に担持されていることを確認した。さらに THF を送液して 30 分ごとに分画し、配位子 **1**、Nd³⁺、Na⁺ のリーチング量をそれぞれ定量した。その結果、いずれもリーチングは微量であり、連続フロー合成への適用が可能であることがわかった。

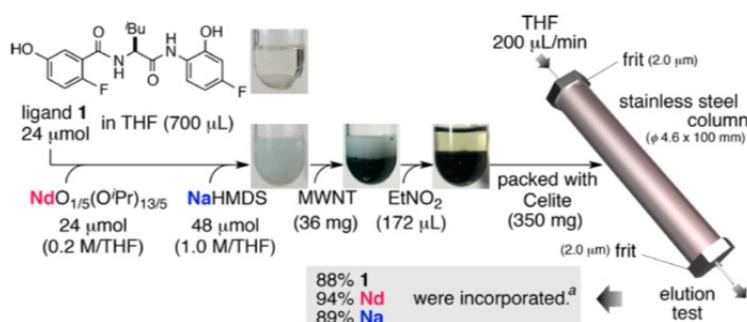
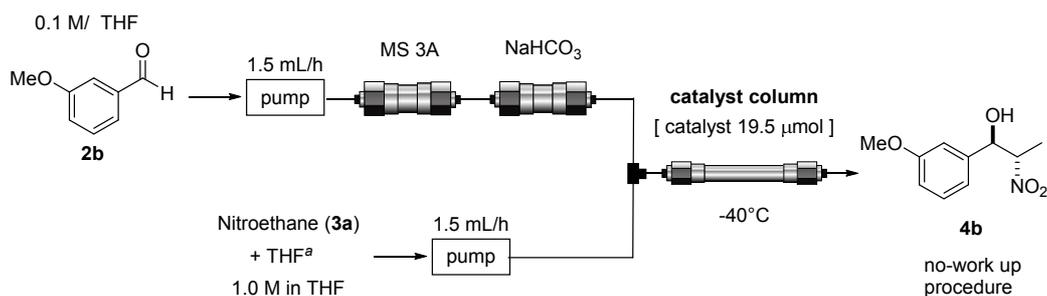


Figure 4

続いて、*anti* 選択的触媒的不斉ニトロアルドール反応を連続フロー合成を用いて実施した。医薬品開発化合物 AZD5423 への合成展開を計画し、基質として *m*-メトキシアルデヒド (**2b**) を選択した。Fig. 5 に示すように **2b**、及びニトロエタン (**3a**) をポンプでそれぞれ送液した

(1.5 mL/h)。予備検討から、**2b**に含まれる微量の酸性不純物の除去が有効であったため、モレキュラーシーブス処理、及び重層処理後に**3a**と混合する装置構成とした。混合溶液は、 -40°C で触媒カラムに導入され、MWNT 担持型触媒 ($19.5\ \mu\text{mol}$) と接触して反応が進行する。溶液を捕集し、**4b**への転化率、ジアステレオ選択性、エナンチオ選択性をモニターした。その結果、Figure 5 に示すようなどの画分も 90%以上の良好な転化率、*anti/syn* = 96/4、90% ee 以上の良好な立体選択性を示した。最終的には触媒回転率 (TON) が 204 に達し、MWNT 担持型触媒を連続フロー合成に応用することで、高収率、高立体選択的に目的化合物が得られることを実証した。また、同装置を 10 倍にスケールアップして実施しても同様に良好な結果を与えた。同スケール反応をバッチで行う場合と比較して冷却の必要な部分をコンパクト化でき、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。



entry	duration (h)	eluted in total (mL)	passed 2 σ in total (mmol)	4d					amount ^e (mmol)	
				conv ^a (%)	TON ^b	<i>anti/syn</i> ^c (%)	ee ^d (%)	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	3.0	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	

Figure 5

3. 均一系触媒の MWNT への担持戦略⁶

前段で論じた MWNT 触媒は、担持される触媒自身が自己組織化して不溶化することが前提となり、均一系触媒をそのまま MWNT に担持することはできない。逆に、これまで均一系であった触媒を不溶化できれば、同様の方法でリサイクル、連続フロー合成に応用可能であると考えられる。本研究のモデルとして、*syn* 選択的触媒的不斉マンニッヒ型反応を触媒する、柴崎研究室で開発された希土類金属/アミド型配位子系触媒に着目した (Fig. 6)^{7,8}。シアノケトン **5** と Boc イミン **6** から高収率、高立体選択的に目的化合物 **8** が得られるが、 $\text{Er}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ 及びアミド型配位子 **7a** から調製される触媒は均一系触媒として機能発現する。そこで、配位子 **7a**/ Er^{3+} 錯体の溶解度が低下するように配位子を改変すれば触媒の不溶化が達成できるのではないかと考えた。一般にアミド官能基の漸増は溶解度低下をもたらすため、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しやすい設計方針とした。

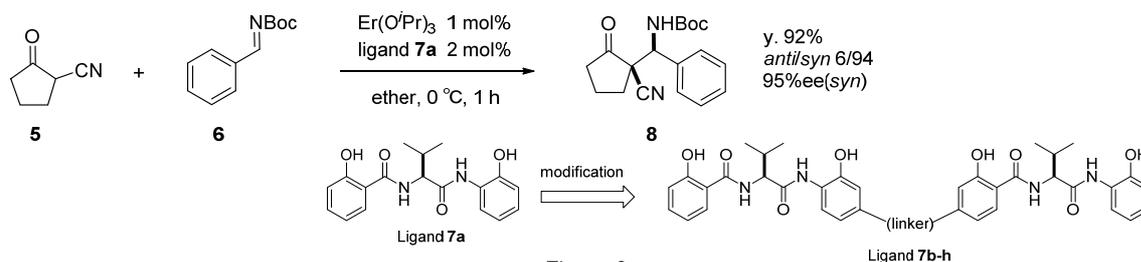


Figure 6

スペーサー長について調べた結果を Table 1 に示す。メチレン長を 2 から 13 まで伸ばしたところ、その伸ばに伴い触媒活性、及び立体選択性の向上が見られメチレン長 11 (**7e**) で最も良い収率、立体選択性が得られた (entry 5)。また配位子 **7e** 及び Er^{3+} から調製された触媒は白濁し、不均一系触媒として機能することを確認した。さらに MWNT 存在下で触媒調製すると容易に MWNT 担持型触媒が得られることがわ



Figure 7

かった (Fig. 7)。得られた触媒を用いて、マンニッヒ

型反応を実施したところ良好な収率、及び立体選択性を示した。続いて触媒のリサイクル実験を行ったところ、5 回目の反応においても高収率、高立体選択性を示した。その他、メチル基、メトキシ基、クロロ、ナフチル基等の各種置換基を配した Boc

イミンを用いて同様のリサイクル実験を実施したが、いずれも 5 回目まで高収率、及び比較的高い立体選択性を示し、本触媒が広い基質一般性を持つことがわかった。最後に、MWNT 担持型触媒 (**7e**/ Er^{3+}) を連続フロー合成に応用した。MWNT 担持型触媒 $89 \mu\text{mol}$ をカラムに充填し、Fig 8 に示した装置構成で、シアノケトン **5** 及び Boc イミン **6** を用いて反応を実施したところ、目的化合物 **8** が平均転化率 96%、*syn/anti* = 93/7, 94% ee、単離収率 6.27 g で得られ、TON は 225 に達した。

以上より、有機金属不斉触媒の配位子を適切にデザインし、それまで均一系であった触媒を不溶化させ、共有結合を用いることなく MWNT に担持化することで触媒のリサイクル、連続フロー合成が可能となることを実証した。

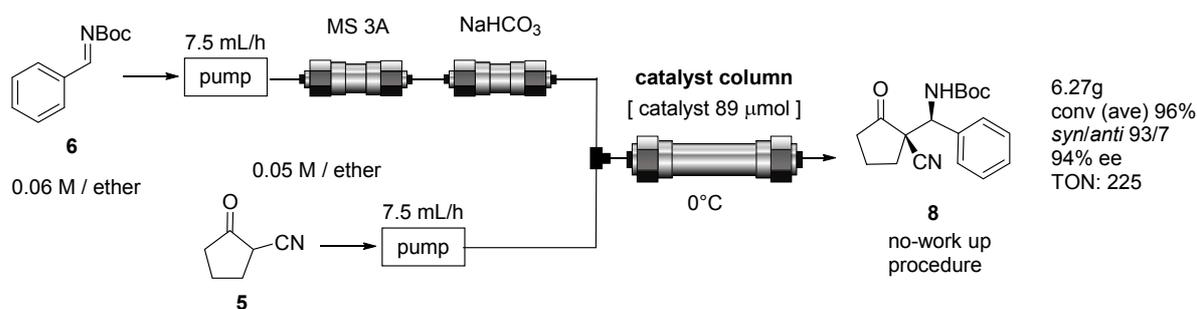


Figure 8

Table 1

entry	Linker	[# of carbons]	ligand	heterogeneity with $\text{Et}(\text{O}^i\text{Pr})_3$	yield [%]	<i>syn/anti</i>	ee [%]
1	-	-	7a	-	>99	91/9	98
2		2	7b	+	75	53/47	66
3		7	7c	+	79	65/35	81
4		9	7d	+	97	85/15	92
5		11	7e	+	99	92/8	96
6		13	7f	+	98	88/12	95
7			7g	+	88	69/31	84
8			7h	+	58	27/73	31

【文献】

- 1) Nitabaru, T.; Nojiri, A.; Kobayashi, M.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13860.
- 2) Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 272
- 3) Ogawa, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6196.
- 4) Sureshkumar, D.; Hashimoto, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11494.
- 5) Hashimoto, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3496.
- 6) Hashimoto, K.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4262.
- 7) Nojiri, A.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5630.
- 8) Nojiri, A.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3779.