

エボカルセトの連続合成を指向した連続フローN-アリール化反応

(東大院理¹・東大院理 GSC 社会連携講座²) ○坂本梨緒¹・石谷暖郎²・小林修^{1,2}

Continuous-flow N-arylation Reaction Toward Synthesis of Evocalcet

(¹School of Science, ²GSC Social Cooperation Laboratory, The Univ. of Tokyo)

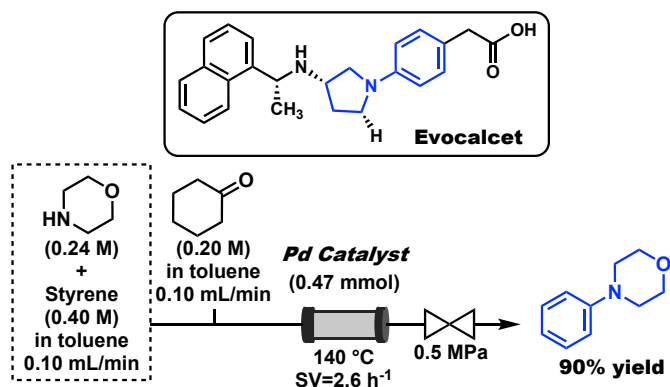
○Rio SAKAMOTO,¹ Haruro ISHITANI,² Shū KOBAYASHI^{1,2}

Since sequential and continuous-flow synthesis is advantageous for on-demand manufacturing, it can be an efficient method for the synthesis of drug candidates when combined with late-stage derivatization. Aiming at the sequential synthesis and sequential derivatization of evocalcet, the calcium receptor agonist, we investigated the hydrogen-transfer N-arylation reaction between secondary amines and cyclohexanone. Heterogeneous Pd catalysts prepared from PdCl₂ as a precursor and activated carbon-calcium phosphate composite as a support material showed high activity under continuous-flow conditions. The corresponding N-arylated product was obtained in about 90% yield under the conditions of SV = 3 h⁻¹ in the model studies. This activity was superior to the reported commercial Pd(OH)₂ on carbon¹ especially at the higher SV conditions.

Keywords: Heterogeneous Catalyst; Palladium; Arylation Reaction; Continuous-flow Reaction; API Synthesis

連結・連続フロー合成はオンデマンド製造に有利であり、後期誘導体化と組み合わせることにより、多様な医薬品候補化合物を効率的に合成するプロセスとなり得る。本研究はカルシウム受容体作動薬エボカルセトの連続合成と連続誘導体化を目的とし、まず連続合成の鍵段階を検討した。鍵段階の一つである、2級アミンとシクロヘキサノンとの水素移動型 N-アリール化反応をモデル基質を用いて検討したところ、PdCl₂を前駆体とし、活性炭-リン酸カルシウム複合体を担体とした不均一系 Pd 触媒が、連続フロー条件で高い機能を発揮することを明らかにした。比較実験では、SV = 3 h⁻¹ 条件下、約 90% の収率で対応する N-アリール化体を得ることができた。特に高 SV 条件では、報告されている Pd(OH)₂/炭素触媒¹を用いた場合よりも優れていた。

講演では、この触媒作用を利用した、エボカルセト前駆体の連続合成、エボカルセトの原料となるピロリジン誘導体のフロー合成検討結果も併せて述べる。



1) Ichitsuka, T. *et al. Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 15891.