

2022 年 1 月 7 日

応用化学・生命工学専攻	学籍番号	第 153407 号	指導教員	岩佐 精二
氏名	OTOG NANSALMAA			柴富 一孝

## 論文内容の要旨 (博士)

博士学位論文名	触媒的不斉カルベン移動反応を経由する多官能基性光学活性化化合物の合成
---------	------------------------------------

(要旨 1,200 字程度)

ジアゾ化合物類と金属触媒による発生する金属-カルベン錯体は高い反応活性と特徴的な反応性により、古くから重要な中間体として天然物や医薬品などの生理活性物質の合成に応用され重要な役割を果たしている。しかし、ジアゾ化合物の多くはジアゾエステル系に限られ、また各種結合への不斉カルベン移動反応において、収率、立体選択性、触媒効率にまだ挑戦的な課題が残されている。そこで、本論文では、今までにない様々な官能化されたジアゾ化合物類を新規に合成し、その金属-カルベン錯体の反応性を制御することで B-H 挿入反応、アリル及びビニルシラン類の触媒的不斉シクロプロパン化反応、ジアゾオキシムエーテル類の不斉カルベン移動反応、ナフチルジアゾアセトアミド類の芳香族環へのカルベン移動反応などの各種不斉カルベン移動反応の開発を行った。

第 1 章では、カルベンの発見、その特徴とカルベン前駆体としてのジアゾ化合物の合成法と各結合へのカルベン移動反応などの研究背景についてまとめ、第 2 章では、Ru(II)-Pheox 触媒の開発、その特徴、そして各結合へのカルベン移動反応について概説し研究目的を明示した。

第 3 章では、Ru(II)-Pheox 触媒による B-H 結合への不斉カルベン移動反応の開発についての研究成果についてまとめた。ジアゾ化合物類の置換基効果が本反応系では、重要な要素であることが明らかになった。末端置換基を立体障害の大きい化合物にすることで、立体選択性を高く制御できることが示された (98% ee)。また、 $\alpha$ -アリールジアゾエステル類を用いることで、副生成物を防ぎ、高収率で有機ホウ素化合物が得られることを明らかにした (94% 収率)。

第 4 章では、Ru(II)-Pheox 触媒によるアリル及びビニルシラン類とジアゾエステル類との光学活性シクロプロパン化反応の開発についてまとめた。アリルシラン類の場合、不斉カルベン移動反応は円滑に進行し、高収率、高立体選択性で目的の不斉シリルシクロプロパン化合物を合成した (99% yield, 95:5 d.r., 99% *trans* ee)。ビニルシラン類の場合、立体障害大きいシラン類は二重結合に直接結合しているため、不斉カルベン移動反応の反応性が低下するが、ジアステレオ選択性とエナンチオ選択性は優れた結果を示した (61% yield, >99:1 d.r., 99% *trans* ee)。さらに、応用として、抗がん剤である Imatinib-7 や抗 HIV 治療薬の重要な鍵化合物を容易に合成できることを示した。

第 5 章では、ジアゾヒドラゾンやジアゾオキシムエーテルのようなイミン型が隣接する金属カルベン錯体を系中で合成し、単結合と二重結合への触媒的不斉カルベン移動反応を開発しその成果をまとめた。さらに Ru(II)-Pheox 触媒によるジアゾヒドラゾンの分子内 C-H 挿入反応を経由するヘテロ環ピラゾール類の新規合成法を見出した (80% 収率)。また Ru(II)-Pheox 触媒による  $\alpha$ -ジア

ゾキシムエーテルとオレフィンの初めての触媒的不斉シクロプロパン化反応を開発しその成果をまとめた (99% yield, 80:20 d.r., 98% *trans* ee, 99% *cis* ee)。加えて、本反応の応用として、シクロプロピルオキシムエーテルを出発する有用な生物活性中間体である光学活性シクロプロピルメチルアミン誘導体の合成経路を開発した。

第6章では、様々なナフチルジアゾアセトアミド類を新規に合成し、不斉 Ru(II)-Pheox 触媒による芳香族環へのカルベン移動反応を開発した。Buchner 環拡大反応の中間体であるノルカラジエン類を高収率、高エナンチオ選択性で合成した (99% yield, 99% ee)。本反応は、相当するトリエンとの平衡混合物ではなく単独の光学活性ノルカラジエンが生成する系として初めて成果である。

第7章では研究結果について総括した。また、第8章には、第3章から第6章までの全ての合成実験の詳細と構造決定に必要な全物理データおよびその解析データをまとめた。

Date of Submission (month day, year) : 1/7/2022

Department of Applied Chemistry and Life Science	Student ID Number D153407	Supervisors Seiji Iwasa Kazutaka Shibatomi
Applicant's name Nansalmaa Otog		

## Abstract (Doctor)

Title of Thesis	Synthesis of Multi-functionalized Optically Active Compounds via Catalytic Asymmetric Carbene Transfer Reactions
-----------------	--

Approx. 800 words

Metal-carbene complexes generated by various diazo compounds and metal catalysts have long been used as important reactants in synthetic organic chemistry due to their high reaction activity and characteristic reactivity. These applied reactions play an important role in the synthesis of bioactive substances such as natural products and pharmaceuticals. However, in the asymmetric carbene transfer reaction of various bonds of functionalized diazo compounds, there are still challenging problems in yield, stereoselectivity and catalytic efficiency.

Recently, we developed a series of Ru(II)-Pheox complex, which is efficient in carbene transfer reactions, in particular, asymmetric intermolecular and intramolecular carbene transfer reactions and C-H, Si-H, N-H insertion reactions in high yields with high enantioselectivities. Thus, I focus on catalytic asymmetric intermolecular and intramolecular carbene transfer reactions, C-H, B-H insertion reactions using Ru(II)-Pheox catalyst and functionalized diazo compounds.

Chapter 1 summarizes the discovery of carbene, its characteristics, the method of synthesizing a diazo compound as a carbene precursor, and the application of the carbene transfer reaction to  $\sigma$  and  $\pi$  bonds.

Chapter 2 outlines the development of Ru (II)-Pheox catalysts, their characteristics, and the carbene transfer reactions to each bonds and presents the research objective of this thesis.

In Chapter 3, we developed the highly enantioselective B-H bond insertion reaction of  $\alpha$ -methyl- $\alpha$ -diazoesters and  $\alpha$ -aryl- $\alpha$ -diazoesters with phosphine- and amine-borane adducts via a Ru (II)-Pheox-catalyzed carbene transfer reaction to a single bond. It was clarified that the substituent effect of diazo compounds is an important factor in this reaction system. Specifically, it was suggested that the stereoselectivity can be highly controlled by using a compound having a large steric hindrance as the terminal substituent (98% ee). The highest enantioselectivity was achieved in the case of dinaphthylenyl diazopropionate with triphenylphosphine-borane adducts (95% ee, 81% yield). The new  $\alpha$ -aryl- $\alpha$ -diazoesters such as dinaphthylenyl diazophenylacetate and dinaphthylenyl diazo(4-chlorophenyl acetate) were synthesized to advance the highly efficient catalytic carbene transfer reactions. Moreover, by using  $\alpha$ -aryl diazo esters, by-products were prevented and organoboron compounds were obtained in high yield (94% yield).

In Chapter 4, we developed a Ru(II)-Pheox-catalyzed optically active cyclopropanation reaction between of allyl- and vinylsilanes with diazoesters. In the case of allylsilanes, the asymmetric carbene transfer reaction proceeded smoothly, and the desired asymmetric

silylcyclopropane compounds were successfully synthesized with high yields and high stereoselectivities (99% yield, 95:5 d.r., 99% *trans* ee). In the case of vinyl silanes, silanes with large steric hindrance are directly bound to the double bond, which slows the reactivity of the asymmetric carbene transfer reaction and reduces the yield, but excellent diastereoselectivity and enantioselectivity (61% yield, > 99:1 d.r., 99% *trans* ee). Furthermore, the silylcyclopropane could be applied for the productions of enantioenriched cyclopropylcarbinol derivatives, which are essential building blocks for the synthesis of pharmaceuticals and natural products.

In Chapter 5, Metal carbene complexes from imine forms, such as diazohydrazone and diazo oxime ether were developed and applied to carbene transfer reactions to  $\sigma$  and  $\pi$  bonds. Pyrazoles were obtained via Ru(II)-Pheox-catalyzed intramolecular C–H insertion reaction of diazohydrazone (80% yield, 2% ee). The first catalytic asymmetric cyclopropanation of  $\alpha$ -diazo oxime ethers and olefins in the presence of a Ru(II)-Pheox catalyst was developed (99% yield, 80:20 d.r., 98% *trans* ee, 99% *cis* ee). In addition, the catalytic efficiency of Ru(II)-Phoex resulted in a high TON (5500) and TOF (455). As an application, we have developed a synthetic pathway for optically active cyclopropylmethylamine derivatives, which are useful bioactive intermediates starting from the cyclopropyl oxime ethers.

In Chapter 6, various naphthyldiazoacetamides were newly synthesized and applied asymmetric Ru(II)-Pheox-catalyzed carbene transfer reaction to the aromatic ring. The desired product norcaradienes, which are intermediates of the Buchner ring expansion reaction, were synthesized with high yields and high enantioselectivities (99% yield, 99% ee).

Chapter 7 provides the general conclusion for the research outcomes.

Chapter 8 provides the experimental and analytical data for chapters 3 to 6.