

平成 30年 03月 15日

環境・生命工学専攻	学籍番号	第 113512 号	指導教員	岩佐 精二 伊津野 真一 柴富 一孝
氏名	琴崎 真任			

論文内容の要旨 (博士)

博士学位論文名	官能基化ジアゾ化合物とオレフィン類との高立体選択的シクロプロパン化反応の開発
---------	--

(要旨 1,200 字程度)

<p>光学活性シクロプロパン化合物は生物活性中に見られる部分構造であるため、その効率的な合成法の開発は医薬の分野において重要な課題である。なかでも、遷移金属触媒を利用したカルベン移動反応は不斉シクロプロパン化反応に有効な手法であることが知られている。しかしながら、カルベン前駆体として用いられるジアゾはそのほとんどがジアゾカルボニル化合物に限定されており、基質一般性の拡大のためには新たな触媒系の開発が求められる。近年、当研究室では不斉シクロプロパン化反応に有効な触媒であるRu(II)-Pheoxを開発し、様々なオレフィン類とジアゾ化合物のシクロプロパン化反応を報告してきた。本論文ではRu(II)-Pheoxを用いた新たな触媒系を開発し、これまでに合成例の少なかった官能基化シクロプロパンの高立体選択的な合成を達成した。以下に概要を示す。</p> <p>1. Ru(II)-Pheox 触媒による様々なオレフィンとジアゾスルホンとの高立体選択的シクロプロパン化反応</p> <p>ジアゾスルホンをカルベン前駆体としたシクロプロパン化反応の開発を行った。Ru(II)-Pheox触媒存在下、スチレン誘導體、ビニルエーテル、ビニルアミン等の様々なオレフィン類の高エナンチオ選択的なシクロプロパン化反応を達成しており、X線結晶構造解析によって得られた化合物の絶対配置も決定している。また、得られたシクロプロピルスルホンをBuLiによってα位のリチオ化した後、アルキルハライドで処理をすることで光学純度を損なうことなくアルキル化に成功している。</p> <p>2. α-ジアゾジェニルスルホンの不斉分子内シクロプロパン化反応</p> <p>チアピシクロ[3.1.0]ヘキセンジオキサイドは生物活性物質中に見られる重要な部分構造であることが知られている。しかしながら、これまでアキラルなRh₂(OAc)₄を触媒としたチオフェンとジアゾアセテートによるラセミ体のシクロプロパン化反応しか報告されておらず、不斉合成を達成した例は存在しない。そこでRu(II)-Pheox存在下での分子内シクロプロパン化反応によって光学活性な目的化合物の合成を達成した。</p> <p>3. Ru(II)-Pheox 触媒によるトリフルオロメチルシクロプロパンの高エナンチオ選択的な合成</p> <p>トリフルオロメチルシクロプロパンは3員環とフッ素置換基を併せ持つ特徴的な部分構造である。本項目ではRu(II)-Pheox触媒存在下、オレフィン類と系中で発生させたトリフルオロジアゾエタンを反応させることで目的とするトリフルオロメチルシクロプロパンの高収率、高エナンチオ選択的な合成を達成している(up to 98%収率、up to 98% ee)。また本触媒系は、スチレン誘導體、ビニルエーテル、ビニルアミン、そしてジエンを基質としたシクロプロパン化に適用可能である。更にフェニルブタジエンとの反応で得られたビニルシクロプロパンは生物活性物質の合成中間体であるトリフルオロメチルシクロプロピルカルボン酸へと容易に変換できることが知られている化合物であり、本研究で初めて不斉合成が達成された。</p>

Date of Submission (03, 15, 2018) :

Department Environmental and Life Sciences	Student ID Number 113512	Supervisors Seiji Iwasa Shinichi Itsuno Kazutaka Shibatomi
Applicant's name Manato Kotozaki		

Abstract (Doctor)

Title of Thesis	Development of Highly Stereoselective Cyclopropanation Reactions of Functionalized Diazo Compounds with Olefins
-----------------	---

Approx. 800 words

Optically active cyclopropane derivatives play an important role in natural product synthesis and are valuable synthetic intermediates in organic and pharmaceutical chemistry. Especially, transition-metal-catalyzed asymmetric cyclopropanation of olefins with diazo compounds is a useful method for the stereoselective synthesis of chiral cyclopropane derivatives. However, most of the successful examples of asymmetric cyclopropanation are limited to diazocarbonyl compounds. The development of a general and efficient catalytic system for the asymmetric cyclopropanation with other type of diazo reagent is highly desirable. In this report, I developed a novel catalytic system using Ru(II)-Pheox catalyst and achieved high stereoselective synthesis of functionalized cyclopropane. The outline I follows.

1. Highly Stereoselective Cyclopropanation of Various Olefins with Diazosulfones catalyzed by Ru(II)-Pheox complexes

For the wide applications of cyclopropyl sulfones in synthesis and biological activities, our attention was focused on the cyclopropanation with diazosulfones. In presence of Ru(II)-Pheox, highly enantioselective cyclopropanation of various olefins including styrene derivatives (up to 98% ee), vinyl ethers and vinyl amines was achieved. The absolute configuration is determined by a X-ray crystal structure analysis. Moreover, alkylation of the resulting cyclopropyl sulfone proceeded smoothly without loss of enantiopurity.

2. Enantioselective Synthesis of Thiabicyclo[3.1.0]hexene Dioxides via Intramolecular Cyclopropanation of α -Diazo Dienyl Sulfones

Optically active thiabicyclo[3.1.0]hexane dioxide compounds are important structural motifs which show wide application as synthetic intermediates and exist in numerous pharmaceuticals. However, achiral $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ is often employed as a catalyst for the synthesis of racemic thiabicyclo[3.1.0]hexane dioxides and until now the enantioselective synthesis of thiabicyclo[3.1.0]hexane dioxides has not been reported. In this chapter, we have developed a highly enantioselective intramolecular cyclopropanation of α -diazo dienyl sulfones in the presence of chiral Ru(II)-Pheox catalyst. The cyclization proceeded smoothly at room temperature to give the corresponding optically active thiabicyclo[3.1.0]hexene dioxides. To the best of our knowledge, this is the first example of the direct and enantioselective synthesis of thiabicyclo[3.1.0]hexene dioxides with high enantioselectivity.

3. Highly Enantioselective Synthesis of Trifluoromethyl Cyclopropanes Catalyzed by Ru(II)-Pheox Complexes

Trifluoromethyl cyclopropanes constitute attractive synthons in medicinal chemistry as they combine the conformational rigidity of three-membered rings with the unique and often highly beneficial features of fluorinated substituent. However, highly

enantioselective synthesis of these compounds have been only two reports. In this chapter, highly enantioselective synthesis of trifluoromethyl cyclopropane was achieved (up to 98% ee). This catalytic system can be applied for cyclopropanation of various olefins including styrene derivatives, vinyl ethers, and vinyl amines. We also achieved cyclopropanation of phenylbutadiene. This resulting compound is known as a synthetic intermediate for biologically active compounds.