

平成 31 年 01 月 09 日

環境・生命工学専攻	学籍番号	第 123437 号	指導教員	岩佐 精二 柴富 一孝
氏名	中川 陽子			

論文内容の要旨 (博士)

博士学位論文名	有機金属触媒による π および σ 結合への不斉カルベン移動反応の開発
---------	--

(要旨 1,200 字程度)

中性条件での π および σ 結合の位置及び立体選択的官能基化は、分子骨格を自在に修飾する手段として非常に有用であり、酸性または塩基中で不安定な生理活性物質の最終合成段階での末端置換基の官能基化などへの応用が期待される。このような合成技術の開発には、活性の高い金属カルベン錯体を合成中間体として用いたカルベン移動反応が有用であり、様々な結合を直接的かつ高立体選択的に官能基化することが可能になる。しかし、その結合エネルギーの大きさ故に位置及び立体選択的な電子不足なアルケン類や σ 結合へのカルベン移動反応は困難を伴い、挑戦的課題として残されていた。そこで本研究では、カルベン移動反応の高度な応用として、より結合エネルギーが高く難しいとされる不活性な結合の位置および立体選択的官能基化反応に焦点をあて反応開発を行った。具体的には、独自に開発した Ru(II)-Pheox 触媒による、電子不足なオレフィン類への不斉分子内シクロプロパン化反応とその反応機構解析、Si-H 結合および 1 級 C-H 結合への不斉カルベン挿入反応の開発を行った。

第一章では、カルベンおよび金属カルベン錯体の性質について歴史的な背景をまとめ、第二章では、Ru(II)-Pheox 触媒の開発とその用途について概説している。

第三章では、Ru(II)-Pheox 触媒による電子不足なオレフィン類への不斉分子内シクロプロパン化反応の開発を行った。Ru(II)-Pheox 触媒 1 mol% 存在下、ジクロロメタン中、室温で、反応は 1 分間で高速に終了し、目的の光学活性シクロプロパン縮環型 γ -ラクトン化合物が高収率かつ高立体選択的に得られた (up to 99% yield, 99% ee)。さらに反応の応用として、dycibetaine CPa と DCG-IV の形式合成を行い、短縮合成経路を開発した。この反応は、電子不足なオレフィン類への不斉分子内シクロプロパン化反応として初めての高立体選択的な反応例である。

第四章では、Ru(II)-Pheox 触媒の遷移金属周辺の分子の挙動について明らかにするため、配位子交換反応と X 線解析による実験化学的解析と、DFT 計算による理論化学的解析を行った。実験の結果、トランス効果によって位置選択的にピリジンの配位が起こることを明らかにした。

第五章では、Ru(II)-Pheox 触媒による不斉分子内シクロプロパン化反応の反応機構および不斉誘起機構の理論化学的解析を行った。DFT 計算を用いてシクロプロパン環形成までの反応機構を解析した結果、major/minor の構造の立体選択性は、金属カルベン錯体のエネルギー差によって決定されており、安定性の要因は Ru(II)-Pheox 触媒のフェニル基に由来する π 電子相互作用であることが示された。これらの反応機構および不斉誘起機構の解析結果は、今後のさらなる触媒開発の有用な情報になる。

第六章では、Ru(II)-Pheox 触媒を用いた (1) Si-H 挿入反応による不斉炭素の構築、(2) Si-H 挿入反応による不斉炭素および隣接する不斉ケイ素の構築、(3) Si-H 挿入反応によ

る不斉ケイ素の構築，の3種の反応を開発した。(1)と(2)の反応については，Ru(II)-Pheox触媒1 mol%存在下で高収率・高立体選択的に目的の光学活性有機シラン類が合成された (up to 99% yield, 99% ee)。(3)のエナンチオ選択性は最高17%eeに留まった。これらの反応はRu触媒での不斉Si-H挿入反応に成功した初めての報告例であり，新たな触媒の選択肢を与える結果となった。また，反応(3)についても，まだエナンチオ選択性は低いものの，Si-H挿入反応によってケイ素のみの不斉制御を初めて実現した。

第七章では，Ru(II)-Pheox触媒を用いた1級C-H結合への位置および立体選択的カルベン挿入反応の開発を行った。様々なジアゾアセトアミド類とラセミ体の触媒を用いた反応性の調査により，Ru(II)-Pheox触媒による分子内C-H挿入反応の位置選択性は，基質の電子密度やC-H結合との遭遇確立によって競争的に決定することが明らかになった。不斉反応においては，*p*-MeO-Ru(II)-Pheox触媒5 mol%存在下，ジアゾアセトアミド類の分子内C-H挿入反応は室温で効率的に反応し，最高81%収率，91%eeで目的の光学活性 γ -ラクタム類が得られた。これはジアゾアセトアミド類の不活性な1級C-H結合への位置選択的および立体選択的なカルベン挿入反応として，初めての報告例である。

第八章には第三章から第七章までの全ての実験データおよび解析データをまとめた。

Date of Submission (month day, year) : 01 / 09 / 2019

Department Department of Environmental and Life Sciences	Student ID Number D123437	Supervisors Seiji Iwasa Kazutaka Shibatomi
Applicant's name Yoko Nakagawa		

Abstract (Doctor)

Title of Thesis	Development of Asymmetric Carbene Transfer Reactions into π and σ Bonds using Organometallic Catalysts
-----------------	---

Approx. 800 words

Transition metal-catalyzed carbene transfer reactions into inactive bonds such as cyclopropanation of electron deficient olefins, Si-H and C-H functionalization, are a new generation of organic reaction and has attracted much attention because of the powerful and dynamic molecular transformation from an initial skeleton to more complicated and functionalized organic compounds. However, the selective functionalization of inactive bonds frequently encounters difficulties in controlling the regioselectivity and enantioselectivity. Therefore, region- and enantioselective carbene transfer reaction into inactive bonds had reminded as a challenging research target.

In 2010, we developed a series of chiral Ru(II) phenyloxazoline catalyst (Ru(II)-Pheox) from Ru(II) source and oxazoline ligands which can be easily synthesized from inexpensive and commercially available benzoyl chloride derivatives and amino alcohols in high yields. Ru(II)-Pheox catalysts were found to effectively promote asymmetric intra- and intermolecular carbene transfer reaction of diazo compounds with wide variety of olefins to give cyclopropane derivatives in high yields with high enantioselectivities. In this work, we focus on the catalytic asymmetric inter- and intramolecular carbene transfer reaction into inactive bond such as electron deficient olefins, Si-H and C-H bond using Ru(II)-Pheox as our new challenge.

In chapter 1, the generation of carbene and its chemical and physical properties are summarized. In chapter 2, the development of Ru(II)-Pheox catalyst and Ru(II)-Pheox catalyzed previous reactions are summarized.

Chapter 3 presents catalytic asymmetric intramolecular cyclopropanation of diazoesters having α , β -unsaturated carbonyl group. As a results, excellent enantioselectivities (up to 99% *ee*) and yields were obtained by using Ru-Pheox catalyst. This process could be successfully applied for the formal synthesis of DCG-IV and Dysibetaine CPa which are known as an important bioactive compounds for neurotransmission. Those useful intermediates were obtained in 67% and 54% yields respectively with 99% *ee* for both.

Chapter 4 describes the ligand exchange reaction of an acetonitrile of Ru(II)-Pheox with a pyridine and examined the reaction by DFT calculations. This ligand exchange reaction proceeded site selectively from the position *trans* to C-Ru bond. DFT calculations show that the direction of the ligand exchange is determined based on the energy gap of the ligand elimination instead of the stability of the metal complex.

Chapter 5 presents the first mechanistic study of Ru(II)-Pheox-catalyzed highly enantioselective intramolecular cyclopropanation reactions to elucidate the mechanisms of the reaction and of chiral induction. The computational results indicate that the desired intramolecular cyclopropanation by Ru(II)-Pheox proceeds via a stable metallacyclobutane and two transition states. The enantioselectivity by Ru(II)-Pheox was affected by the energy gap between the metal-carbene complexes. These results provide important information about the origin of the observed enantioselectivity, which will allow the design of new and more efficient C_1 -symmetric catalyst systems.

Chapter 6 describes the catalytic asymmetric Si–H insertion reaction of diazoester by using Ru(II)-Pheox. As the results, we demonstrated three types of enantioselective Si–H insertion reactions to construct chiral centers at the silicon and/or neighbouring carbon atoms as the first example of a high enantioselective Si–H insertion reaction using a Ru catalyst. The Si–H insertion reactions of α -methyl α -diazoesters proceeded smoothly in the presence of 1 mol% of Ru(II)-Pheox resulting with high yields and excellent enantioselectivities at both the neighbouring carbon and silicon atoms (up to 99% yield and 99% ee). The Si–H insertion reactions with prochiral silanes also proceeded to give the chiral organosilicons in high yield but with low enantioselectivity. To the best of our knowledge, it was the first report of the Ru catalyzed Si–H insertion reaction and chiral induction to only silicon atom via catalytic asymmetric Si–H insertion reaction.

Chapter 7 presents the highly regio- and enantioselective functionalization of inactive primary C–H bonds such as the *N-tert*-butyl group of various diazoacetamides by using the Ru(II)-Pheox catalyst. The intramolecular catalytic asymmetric amide carbene insertion reactions of diazoamide proceeded rapidly in the presence of Ru(II)-Pheox to give the corresponding γ -lactam derivatives in moderate to high yields with high enantioselectivities (up to 91% ee). This is the first report of the highly regio- and enantioselective functionalization of the inactive primary C–H bonds of the *tert*-butyl group.

Chapter 8 provides the experimental and analytical data for chapter 3 to 7.