

データ駆動によるキラル N-ヘテロ環カルベン配位子の設計と不斉銅触媒反応への応用

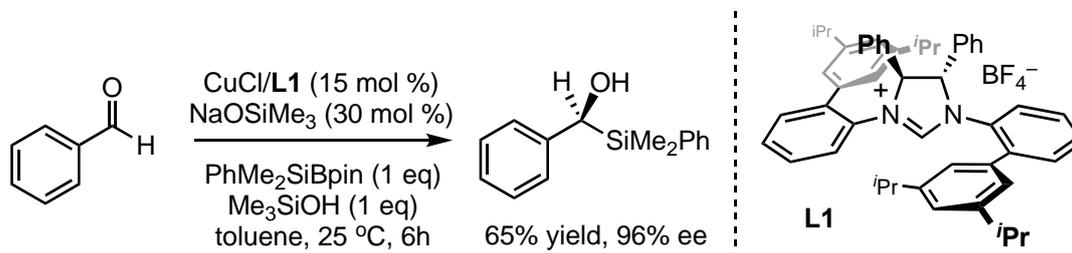
(金沢大院医薬保¹・理化学研究所環境資源科学研究センター²) ○向 真潔¹・長尾一哲¹・山口 滋²・大宮 寛久¹

Data-Driven Design of Chiral N-Heterocyclic Carbene Ligand for Copper-Catalyzed Asymmetric Reaction (¹Grad. Sch. Med. Sci., Kanazawa Univ., ²RIKEN CSRS) ○Masakiyo Mukai,¹ Kazunori Nagao,¹ Shigeru Yamaguchi,² Hirohisa Ohmiya¹

We demonstrated design of chiral NHC ligands showing improved enantioselectivity in copper-catalyzed asymmetric 1,2-addition reactions of a silylboronate to aldehyde through the molecular field analysis (MFA) using virtual screening data and corresponding transition state structures.

Keywords : Data-Driven, N-Heterocyclic Carbene Ligand, Copper Catalysis

最近我々は、銅/キラル N-ヘテロ環カルベン (NHC) 錯体触媒とシリルボランを用いて、アルデヒドからキラルな α -アルコキシアルキル銅種を触媒的に発生させる手法を開発した。生成した α -アルコキシアルキル銅種は、様々な求電子剤と反応し、他の手法では困難なキラルアルコールの合成を可能にした^{1,2)}。本反応におけるエナンチオ決定段階は、銅/キラル NHC 錯体とシリルボランとの金属交換で生成するシリル銅錯体のアルデヒドへの 1,2-付加反応である。今回、我々は、1,2-付加反応の遷移状態を分子場解析 (Molecular Field Analysis, MFA) し、エナンチオ選択性制御に関わる NHC 配位子の構造情報を抽出・可視化することで、高選択性を実現するキラル NHC 配位子の開発に繋げた。具体的には、構造の異なるキラル NHC 配位子とアルデヒドを複数組み合わせ、1,2-付加反応を実験的にを行い、得られた結果と良い一致を示す DFT 計算モデルを構築した。続いて、各遷移状態の構造を分子力場解析し、エナンチオ選択性の向上に関する構造情報を可視化した。この情報に基づき、NHC 配位子 **L1** を設計・合成し、1,2-付加反応に用いたところ、高いエナンチオ選択性が発現した。



- 1) Yabushita, K.; Yuasa, A.; Nagao, K.; Ohmiya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 113–117.
- 2) Takeda, M.; Mitsui, A.; Nagao, K.; Ohmiya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3664–3669.