

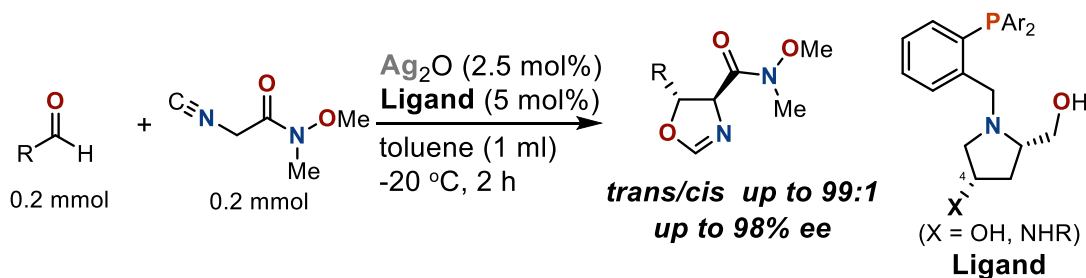
計算化学と実験による銀触媒不斉アルドール反応の開発

(北大院理¹・WPI-ICReDD²) ○酒井聡史¹・今井 洸児¹・藤岡 茜¹・東田皓介^{1,2}・清水 洋平^{1,2}・澤村 正也^{1,2}

Silver-Catalyzed Asymmetric Aldol Reaction of Isocyanoacetamides with a Prolinol-Phosphine Chiral Ligand (¹Department of Chemistry, Faculty of Science, Hokkaido University, ²WPI-ICReDD) ○Satoshi Sakai,¹ Koji Imai,¹ Akane Fujioka,¹ Kosuke Higashida,^{1,2} Yohei Shimizu,^{1,2} Masaya Sawamura^{1,2}

The recent advancement of quantum calculations has allowed detailed understanding of catalytic reaction mechanisms. However, it is still difficult to improve the performance of catalysts based on the results of computational analysis. We reported that silver-catalyzed asymmetric aldol reaction of an isocyanoacetamide¹ with our original chiral prolinol-phosphine ligand² occurred in good stereoselectivity.³ The NCI plot analysis of the transition state suggested a weak non-classical hydrogen bond between C(*sp*³)-H at the 4-position of the pyrrolidine ring and the carbonyl oxygen of the amide. Therefore, ligands with an OH or an NH group as a strong hydrogen bond donor at the same position were newly synthesized. The new ligands outperformed previous ones, affording the products in excellent stereoselectivity. **Keywords** : Silver Catalysis, Asymmetric Synthesis, Isocyanoacetamide, Aldol Reaction, DFT calculation

量子化学計算の発展により、触媒反応のメカニズムが詳細に解明されるようになったが、計算による解析結果をもとにして触媒の性能を向上させることは現在でも困難である。我々は、独自に開発したキラルプロリノールホスフィン配位子¹により、イソシアノ酢酸アミドの銀触媒不斉アルドール反応²が立体選択的に進行することを報告した³。遷移状態のNCIプロット解析の結果、ピロリジン環4位C(*sp*³)-Hとアミドのカルボニル酸素の間に弱い非古典的水素結合の存在が示唆された。そこで、強い水素結合ドナーであるOH基やNH基をピロリジン環4位に導入した配位子を新たに合成したところ、顕著な効果を示し、極めて高い立体選択性で生成物を与えた。



- 1) (a) Ishii, T.; Watanabe, R.; Moriya, T.; Ohmiya, H.; Mori, S.; Sawamura, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13547–13553. (b) Schwarzer, M. C.; Fujioka, A.; Ishii, T.; Ohmiya, H.; Mori, S.; Sawamura, M. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3484–3493. (c) Murayama, H.; Heike, Y.; Higashida, K.; Shimizu, Y.; Yodsins, N.; Wongnongwa, Y.; Jungsuttiwong, S.; Mori, S.; Sawamura, M. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4655–4661.
- 2) Sawamura, M.; Nakayama, Y.; Kato, T.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1727–1732.
- 3) 日本化学会第 101 春季年会 (2021) A16-1am-11