



Title	Silver-Catalyzed Asymmetric Aldol and Michael Reactions of Isocyanoacetetic Acid Derivatives under Precision Control by Designed Ligand-Substrate Multiple Interactions
Author(s)	酒井, 聡史
Description	この博士論文の全文は利用可能日以降に公開されます。
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第16862号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16862
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99707
Type	doctoral thesis
File Information	SAKAI_Satoshi_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（理学） 氏名 酒井 聡史

学 位 論 文 題 名

Silver-Catalyzed Asymmetric Aldol and Michael Reactions of Isocyanoacetic Acid Derivatives under Precision Control by Designed Ligand-Substrate Multiple Interactions

(配位子—基質間多重相互作用により精密制御されたイソシアノ酢酸誘導体の銀触媒不斉アルドールおよびマイケル反応)

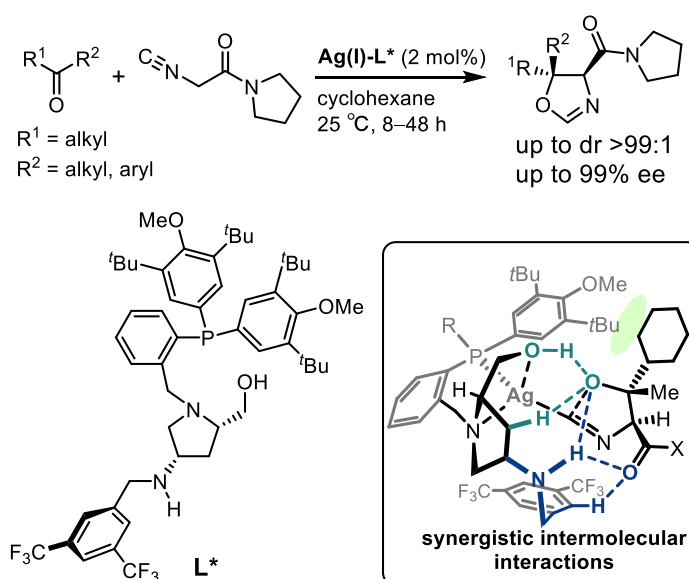
不斉触媒反応は、キラル化合物を効率的に入手する重要な方法の一つである。特に、不斉配位子を用いた遷移金属触媒反応は、遷移金属に固有の反応を実現しつつ、配位子の構造によって反応性や立体選択性を制御できるため、その開発が長年にわたって研究されている。立体障害による反応基質の制御を目的とした不斉配位子が数多く開発されてきた一方で、非共有結合性相互作用を利用する不斉配位子の開発もまた重要な役割を担ってきた。このような配位子の特徴は、配位子—基質間の相互作用によって反応基質を不斉環境場の周辺に近づけることができる点であり、これにより反応性と立体選択性の向上を可能にする。そのため合理的な新規不斉配位子の開発には、非共有結合性相互作用の正確な理解が必要不可欠である。これまで、水素結合や静電相互作用などの比較的強い相互作用を利用した不斉配位子の開発が中心であった。その一方で、近年の計算化学の発達により、 $C-H\cdots O$ や π/π 相互作用、ロンドン分散力といった弱い相互作用もその他の相互作用と協奏的に働くことで、反応性や不斉認識に重要な役割を果たすことが明らかになりつつある。しかし、それらの理解は未だ発展途上であり、不斉四置換炭素などの立体的に混雑した分子骨格の構築や、立体的に似た置換基の区別は依然として困難である。

さて、イソシアノ酢酸類は有機合成において、有用な化合物の一つである。不斉触媒を用いて、イソシアノ酢酸類から生成されるエノラートと求電子剤を反応させることにより、さまざまなキラル化合物を合成することができる。所属研究室においても、イソシアノ酢酸アミドの銀触媒不斉アルドール反応を報告した (*Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 2333.)。この反応では、独自に開発されたキラルプロリノールホスフィン配位子と銀触媒を組み合わせることでイソシアノ酢酸アミドとアルデヒドの反応が進行し、高い立体選択性で生成物であるオキサゾリンを与える。量子化学計算による解析から、遷移状態において配位子—反応基質間に非古典的な水素結合である $sp^2C-H\cdots O$ を含む複数の水素結合やロンドン分散力が関与することを明らかにした。

このような背景のもと、申請者は、新規キラルホスフィン配位子と銀触媒によるイソシアノ酢酸誘導体の不斉反応を開発し、配位子—基質間に働く非共有結合性相互作用の役割について量子化学計算を活用して考察した。本論文は緒言と研究成果の以下2章から構成される。

第1章では、イソシアノ酢酸アミドとケトン銀触媒不斉アルドール反応の開発を行った (*ACS. Catal.* **2025**, *15*, 16039.)。シクロヘキシルメチルケトン求電子剤とした場合には、アルデヒド求電子剤とした反応で有効であったキラルプロリノールホスフィン配位子を用いても生成物はほとんど得られなかったが、配位子のピロリジン環4位に第2級アミンを新たに導入した新規アミノプロリノールホスフィン配位子を用いることで、高収率かつ高立体

選択性で反応が進行することを見出した。配位子の最適化を行い、ピロリジン環4位にビストリフルオロメチルベンジルアミンを導入した配位子が最も良い結果を与えた。本配位子を用いると、より立体的に混雑したアダマンチルメチルケトンや、二つの置換基の大きさが似ているシクロヘキシルフェニルケトン、天然物由来のキラルケトンにおいても高い立体選択性で反応が進行した。さらに本触媒系は α -置換イソシアノ酢酸エステルとケトンの反応にも効果的であり、連続四置換炭素不斉炭素中心の構築が可能であった。MicroED による結晶構造解析によって、新たに導入した第2級アミンの窒素原子は銀に配位していることが示され、銀に対し P,N,N,O の4座で配位できることが明らかとなった。DFT 計算による解析から、遷移状態において、配位子と反応基質との間に、 $sp^2\text{-C-H}\cdots\text{O}$ や $sp^2\text{-C-H}\cdots\text{O}$ を含む複数の水素結合を形成していた。さらにケトンと不斉配位子の間にロンドン分散力による相互作用も示された。これら複数の非共有結合性相互作用が遷移状態を安定化し、反応性の向上や立体選択性の向上に寄与していると考えている。



第2章では、 α -置換イソシアノ酢酸エステルと α,β -不飽和ケトンの銀触媒不斉マイケル付加反応の開発を行った。第1章で開発したアミノプロリノールホスフィン-銀触媒系を適用し、Z 体の α,β -不飽和ケトンを実験基質に用いることで、不斉マイケル付加反応とそれに続く環化反応が高い立体選択性で進行した。反応条件の最適化を行った後、さまざまな α -置換イソシアノ酢酸エステルと α,β -不飽和ケトンに適用可能であることが示された。DFT 計算による解析から、本反応においても不斉アルドール反応と同様に、複数の非共有結合性相互作用が働き遷移状態を安定化していることが示唆された。

