

神崎倭は、「二連続アルドール環状ヘミアセタールおよびアルカンの変換反応」というタイトルで、以下の研究を行った。

①アミノボロン酸を用いた二連続アルドール環状ヘミアセタールの変換反応

医薬品や生物活性物質に頻出する 1,3-ポリオール構造は、理想的にはアルデヒド間での連続的なアルドール反応により構築が可能であるが、現実的にはエステル由来のエノラートなどを用い、多段階の酸化還元反応や保護・脱保護プロセスを経由して合成が行われている。一方で 2015 年に当研究室は、イリジウム触媒と銅触媒を組み合わせたアルデヒド間の触媒的不斉連続アルドール反応を報告しており、one-pot での *syn*-1,3-ポリオール化合物の触媒的不斉合成を実現した。本反応の単離後の生成物は、環化によって末端アルデヒドが不活性化したヘミアセタールとなる (Fig 1a)。これらの 1,3-ポリオールに対して、異なる部分構造を挿入する場合や逐次的アルドール反応によってポリオール鎖をさらに伸長する場合には、この環状ヘミアセタールを開環させる方法論の確立が必須となる。神崎は

平衡により系中に極微量存在する鎖状アルデヒドのジオール部位を開環試薬でトラップすることでアルデヒドを露出させ、二連続アルドール反応で合成した環状

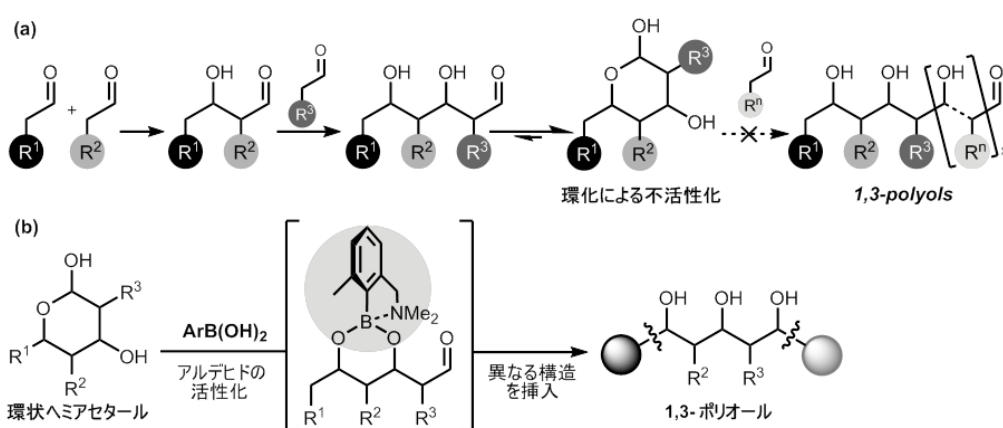


Figure 1. (a) 理想的な1,3-ポリオール合成と環化による不活性化 (b) アミノボロン酸による環状ヘミアセタールの活性化

ヘミアセタールの活性化が可能であると仮定した (Fig 1b)。

ホウ素およびケイ素試薬を中心とした初期検討の結果、フェニルボロン酸を開環試薬としてトルエン中で加熱することにより目的の開環体が 53%収率で得られたが、生成物是不安定で加水分解を起こし容易に再環化することが分かった (Fig 2a)。この結果を踏まえ、神崎は開環後のホウ酸エステル部位が加水分解に対して安定となるホウ素開環試薬の検討を行った。ここで、牧野らが 1,3-ジオールの保護基として報告していた **1** および **2** に着目した (Fig 2b)。本報では、オルト位の置換基がホウ素の空軌道を遮蔽し、ホウ酸エステルが加水分解に対して安定化することが報告されている。**1** および **2** を開環反応に用いた場合、目的のアルデヒドが中程度から低い収率で得られ、これらは加水分解に対して安定であった。この際に反応粗生成物の ¹H-NMR にて酸素 α 位のピークが複雑化していたことから、**3** に示すように開環前のアルコール部位へのホウ素の結合により反応が阻害されていると推測した。そこで、神崎はさらにベンジル位にヘテロ原子を導入したホウ素試薬の検討を行い、ヘテロ原子が酸素原子(**4**)や硫黄原子(**5**)の場合は収率が低下したものの、窒素原子(**6**)の場合に 94%収率で開環反応が進行することを見出した。アミンを別途添加した場合には生成物は得られず(**7**)、オルト位に Me 基を持たない場合(**8**)には生成物が得られるものの、生成物は容易に加

水分解されることが分かった。また、 ^{11}B -NMR によって B-N 相互作用の存在が示唆されており、これが開環過程に寄与していると考えている。

6 を用いて開環したアルデヒド体は、上述の銅触媒不斉アルドール反応を含む様々な変換が可能であった。また、変換後に 2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオールで処理することにより、生成物からアミノボロン酸 6 を中性条件で除去することが可能であった。

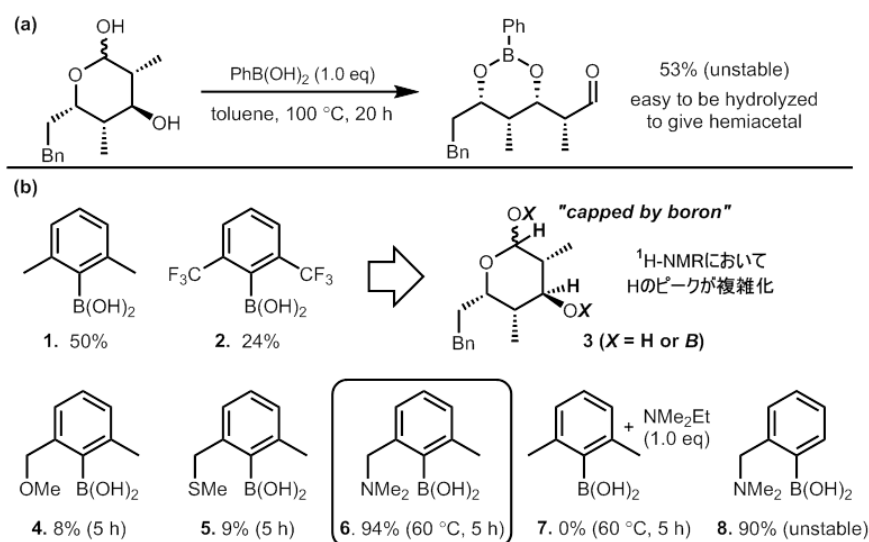


Figure 2. (a) 開環試薬の初期検討 (b) アミノボロン酸による環状ヘミアセタールの活性化

② TiCl_4 をHAT光触媒とするアルカンC-H活性化反応

近年、光触媒を用いた C-H 活性化の開発は盛んに行われているが、官能基が近接しない不活性アルキル部位の C-H 活性化（結合乖離エネルギー： $>100\text{ kcal/mol}$ ）は依然チャレンジングな課題である。その目的の達成に向け、神崎は hydrogen atom transfer (HAT) 触媒としての Cl ラジカルに注目した。 Cl ラジカルは Cl アニオンの光酸化などによって生成し、発生した Cl ラジカルによる C-H 活性化と続くアルキルラジカルの炭素-炭素二重結合への付加反応が報告されている。しかしながら、これら既存法では反応形式が限定的であり、反応効率も不十分である。特に、カルボニルへのラジカル付加反応はその可逆性から反応が進行しにくく、付加後に生成する酸素ラジカルの安定化が課題となる。神崎は金属-塩素結合の光開裂による Cl ラジカルの発生と同時に生成する低原子価金属による酸素ラジカルの一電子還元によってカルボニルへのラジカル付加を促進できると仮定し、研究に着手した。

種々の金属塩化物存在下、シクロヘキサンとラジカルアクセプターをアセトニトリル中、光照射条件にて金属-塩素結合の光開裂が進行するか検討を行ったところ、 TiCl_4 を触媒として用いた場合に期待する付加反応が進行した。ラジカルアクセプターとして 9 を用いた場合には 98% 収率、10 の場合には 82% 収率で生成物が得られた。また、過去の Cl ラジカルを HAT 触媒として用いる反応系ではアクセプターとして報告がないケトンに対しても、アセトフェノン (11) を含む 10 種の基質において、 TMSCl 添加条件において反応が進行することが確認された (Fig 3)。UV スペクトルの測定から系中では三価チタンが発生し、この還元過程にケトン是不要であることが示されている。

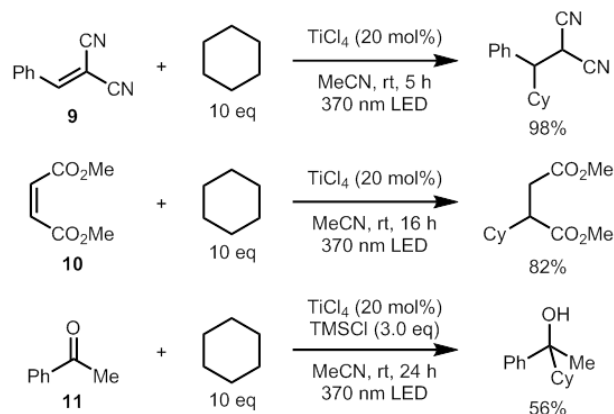


Figure 3. TiCl_4 触媒を用いたアルカンC-H活性化

以上の業績は、不活性化化合物の変換反応として短工程での有機合成法開発に大きく寄与するものであり、博士（薬科学）の学位論文として合格と認められる。