

山梨県若手研究者奨励事業 研究成果概要書

所属機関名 東京農工大学 大学院

職名・氏名 博士後期課程・日川 涼雅 ㊞

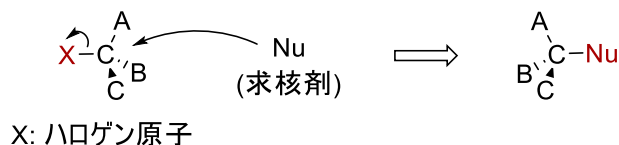
1 研究テーマ

α -ブromo- α -クロロアルデヒドの逐次的求核置換反応による不斉四置換炭素の分岐的合成

2 研究の目的

ハロゲン化アルキルの求核置換反応は、最も基本的かつ重要な有機反応の一つである。その中でも、立体配置の反転を伴って反応が進行する求核置換(SN2)反応は、様々な求核剤を立体特異的に導入できる(図1)。本研究ではクロロ基とブromo基を有する光学活性な*gem*-ジハロゲン化物に対して様々な求核剤を逐次的に導入することで、多様な置換パターンの不斉四級炭素の網羅的合成を目指す。

図1 求核置換反応



求核置換反応 = ハロゲン原子が**求核剤**に**置き換**わる反応

3 研究の方法

出発原料として使用する光学活性な α -ブromo- α -クロロアルデヒドは、申請者が開発した手法により合成する。合成したアルデヒドを用いて、以下のように検討を実施する。

3. 1 モデル反応を用いた添加剤の検討

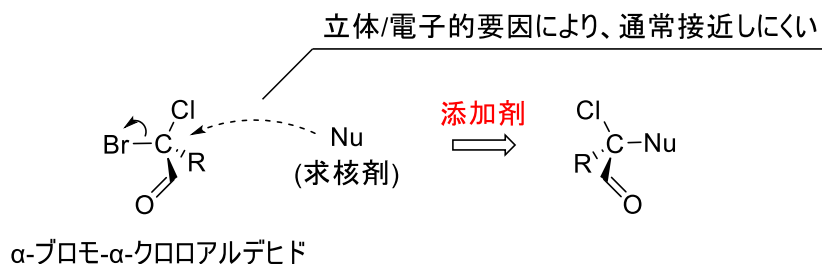
本研究の出発原料である α -ブromo- α -クロロアルデヒドは、その 1) 立体的反発 2) 電子的反発が大きく、求核剤が反応点に接近しにくい。そのため、求核剤を作用させるだけでは求核置換反応はほとんど進行しない。そこで、添加剤による反応の促進を目指す。例えば、ハロゲン原子やカルボニル酸素との水素結合によって置換基の向きを制御したり、電子密度を低下させることで、立体や電子的反発を緩和した反応系の開発を目指す。

3. 2 求核剤の適用範囲の拡大

3. 1の検討により得られたアルデヒドに対し、炭素、窒素、酸素等の求核剤を作用させ、様々な置換基が導入可能であることを確認する。最後に、不斉四置換炭素の網羅的な合成を目指し、求核剤の導入順序や組み合わせを変更した検討を行う。

留意事項

- ① 3枚程度で作成してください。
- ② 特許の出願中等の理由により、一定期間公表を見合わせる必要がある箇所がある場合であっても、所定の期日までに公表可能な範囲で作成・提出してください。当該箇所については、後日公表可能となった際に追記して再提出してください。

3.1 添加剤により、求核剤(Nu)が α -ブromo- α -クロロアルデヒドに接近しやすい反応環境を構築する

3.2 種々の求核剤を反応に適用し、不斉四置換炭素の網羅的な合成を目指す

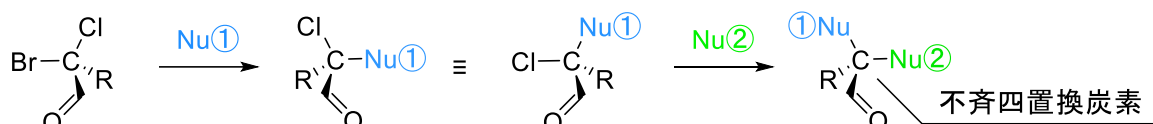


図2 研究の方法

4 研究の成果

4. 1 モデル反応を用いた添加剤の検討 における成果

はじめに、2-ブromo-2-クロロデカナール(1)と4-メトキシベンゼンチオールとの反応をモデル基質として採用し、添加剤の検討を行った。水素結合供与体として機能する添加剤として、チオウレアを用いて検討を行ったところ、低収率ながら目的の生成物が得られた。反応の副生成物から、電子豊富なベンゼンチオールにも問題があると考えられたため、電子状態の異なるベンゼンチオール類を検討した。その結果、ペンタフルオロベンゼンチオール(2)を用いた際に、目的の生成物が良好な収率で得られることが分かった。続いて、水素結合供与体として水酸基を持つキニジン塩基存在下、光学活性な1を用いて同様の反応を検討したところ、わずかに光学純度が低下したものの、目的の3が得られた(図3)。SN2反応の機構で反応が進行する場合、光学純度は保持されることが知られている。そこで本反応の機構解明のため、いくつかの対照実験も行った。

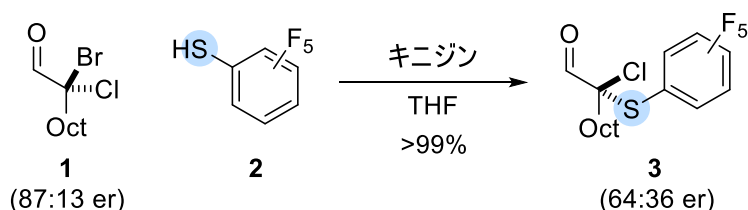


図3 2-ブromo-2-クロロデカナール(1)とペンタフルオロベンゼンチオール(2)との反応

4. 2 求核剤の適用範囲の拡大 における成果

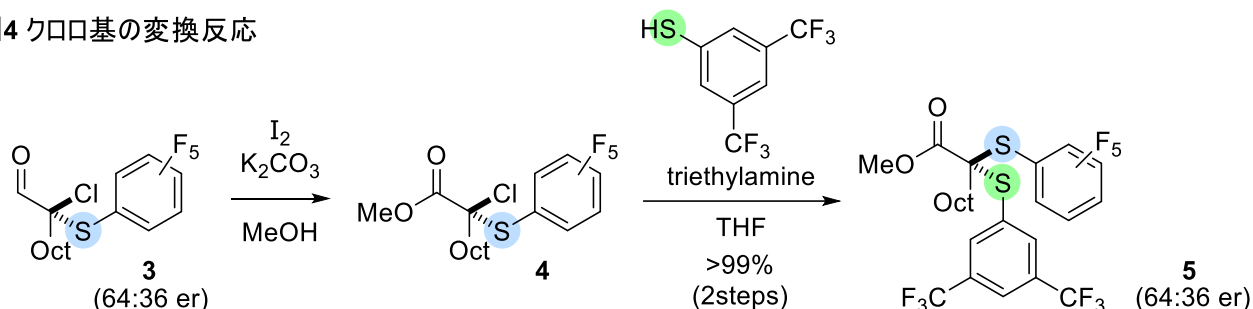
続いて、4. 1で得られたアルデヒド3のクロロ基の変換を試みた。いくつかのチオールを用いて検討を行ったが、いずれもクロロ基が脱離した生成物が得られるのみで、目的の置換生成物は得られなかった。その原因の一つとしてホルミル基の電子求引性の高さが

留意事項

- ① 3枚程度で作成してください。
- ② 特許の出願中等の理由により、一定期間公表を見合わせる必要がある箇所がある場合であっても、所定の期日までに公表可能な範囲で作成・提出してください。当該箇所については、後日公表可能となった際に追記して再提出してください。

あると考え、ホルミル基をエステル **4** に変換した後に、チオールと反応させた。その結果、狙い通り目的の置換生成物 **5** が得られた。さらに、本反応は立体特異的に進行しており、原料の光学純度を維持したまま目的の生成物が得られた。

図4 クロロ基の変換反応



炭素求核剤として、マロン酸エステル類やニトロアルカン類の適用も試みた。求核剤が嵩高いため、ホルミル基への求核付加が優先して第二級アルコール **6** が生成すると予想されるが、同一の反応条件で **6** の分子内求核置換反応と中間体 **7** の開環反応が段階的に進行すれば、目的のアルデヒド **8** が得られると考えた。初めに、2-ブロモ-2-クロロデカナール (**1**) に対し、マロン酸ジエチルとニトロメタンそれぞれを塩基存在下で作用させたところ、想定通り対応する第二級アルコール **6** が良好な収率で得られた。続く **8** の合成を試みたが、原料は消費されたものの、副生成物が得られるのみで目的の化合物 **8** は得られなかった。

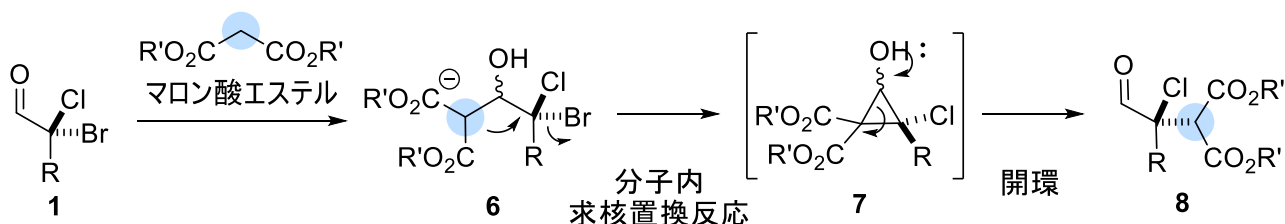


図5 マロン酸エステル類との反応の概要

5 今後の展望

本研究を進める過程で、本研究と同様にハロゲン原子の脱離能を活かした、 α -ブromo- α -クロロアルデヒドの新たな変換反応の開発にも成功した。この反応で得られる化合物は医薬品で多く用いられているペプチド結合の生物学的等価体として用いられている。この新規反応を本研究の発展的展開として引き続き取り組む予定である。

6 研究成果の発信方法（予定を含む）

本研究で得られた成果の一部に関して、以下の I 件の国際学会にて口頭発表を行った。また、本成果をまとめた論文を国際学術誌に投稿予定である。

Ryoga Hikawa・**Taichi Kano** 「Asymmetric α -bromination of α -chloroaldehydes by a tertiary amine catalyst」, 環太平洋国際化学会議 2025, ハワイ(アメリカ), 2025 年 12 月

留意事項

- ① 3 枚程度で作成してください。
- ② 特許の出願中等の理由により、一定期間公表を見合わせる必要がある箇所がある場合であっても、所定の期日までに公表可能な範囲で作成・提出してください。当該箇所については、後日公表可能となった際に追記して再提出してください。