

# 令和7年度 山梨県若手研究者奨励事業 研究成果報告書

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

$\alpha$ -ブromo- $\alpha$ -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 本研究のキーワード

本研究内容について記載するにあたり、**求核置換反応**と**不斉四置換炭素**の2つのキーワードに関する説明を行う(図1)。

- ・ 求核置換反応：ハロゲン原子(塩素(Cl)、臭素(Br)、ヨウ素(I))を含む化合物に求核剤を作用させると、ハロゲン原子と**求核剤**が置き換わった生成物が得られる反応。塩素<臭素<ヨウ素の順で置換されやすい。
- ・ 不斉四置換炭素：4つの異なる原子団(水素原子以外)と結合した炭素原子

**求核置換反応** = ハロゲン原子(X)が求核剤(Nu)に置き換わる反応

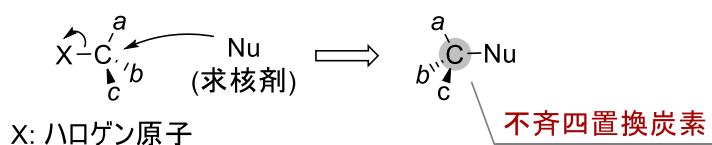


図1 本研究のキーワード概要図

## 3 研究の目的

本研究では、 $\alpha$ -ブromo- $\alpha$ -クロロアルデヒドという1つの合成中間体から、様々な不斉四置換炭素の網羅的な合成を目的とする。不斉四置換炭素は、多くの医薬品の重要な部分構造として

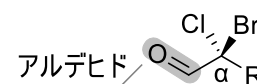


図2  $\alpha$ -ブromo- $\alpha$ -クロロアルデヒド

用いられている。これまでも数多くの不斉四置換炭素の構築法が報告されてきたが、その立体選択性に改善の余地があるものも多い。そのため、有機合成化学が発展した現在も、不斉四置換炭素の新たな構築法の開発が求められている。

$\alpha$ -ブromo- $\alpha$ -クロロアルデヒドに新たな置換基を導入するために、求核置換反応を利用する。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。

本研究では、 $\alpha$ -ブromo- $\alpha$ -クロロアルデヒドが持つクロロ基とブromo基に対する求核置

換反応により、多様な不斉四置換炭素の構築を目指す。加えて、それらの置換されやすさの違いを利用して、逐次的に求核剤を導入する反応の開発を目指す。

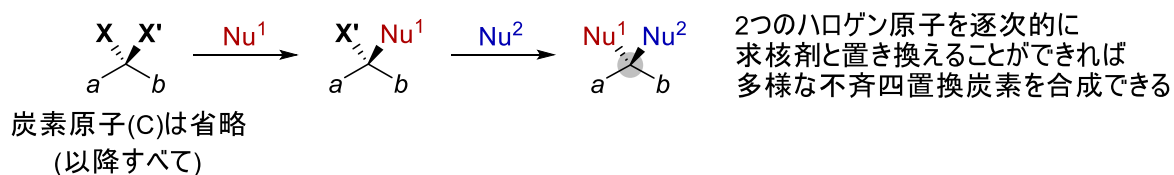


図3 ハロゲン原子の脱離能を利用した逐次的な求核置換反応

#### 4 当該分野の状況

ラセミ体のジハロゲン化物の求核置換反応は、これまでも報告されている。しかしながら、大きな立体障害と高い電子密度によって求核剤が接近しにくいいため、過剰量の求核剤を使用して2つのハロゲンを同時に変換する手法が大半を占めている。そのため、逐次的な置換反応を目指した本反応系には適用できない。



図4 過剰量の求核剤を用いた変換反応

また光学活性なジハロゲン化物では、その不斉合成法が限られている。一般的に脱離基として用いられるクロロ基、ブロモ基、ヨード基のいずれか2つを有する光学活性なジハロゲン化物の合成は、わずか1例しか報告されていない(図5)<sup>2)</sup>。

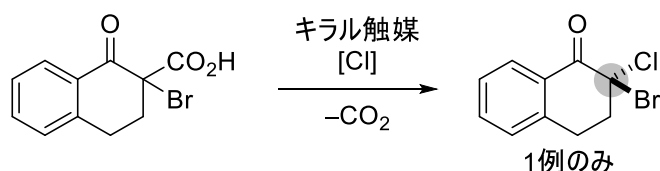


図5 光学活性gem-ジハロゲン化物の合成<sup>2)</sup>

#### 5 研究の方法

出発原料として使用する光学活性な $\alpha$ -ブロモ- $\alpha$ -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。

##### 5. 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 $\alpha$ -ブロモ- $\alpha$ -クロロアルデヒドは、その1) 立体的反発および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。まずは、図6右のような戦略でウレアやチオウレアの検討を行う。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。

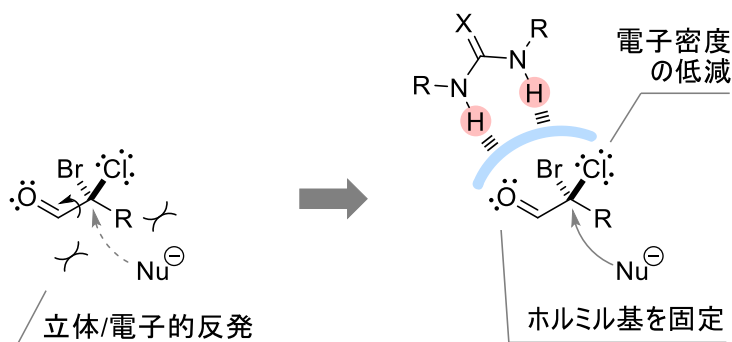


図6 本研究の戦略

## 5. 2 求核剤の適用範囲の拡大

5. 1の検討により得られた化合物に対し、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。

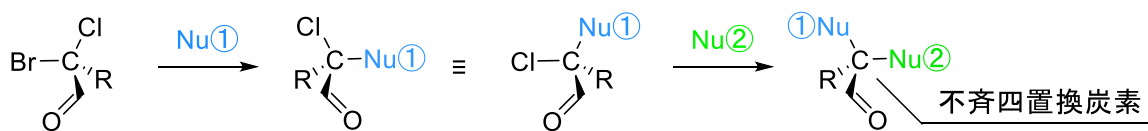
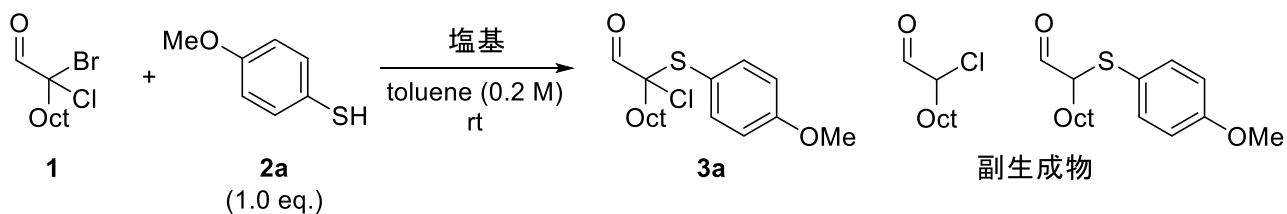


図7 種々の求核剤の適用

## 6 研究の成果

### 6. 1 モデル反応を用いた添加剤の検討 における成果

2-ブロモ-2-クロロデカナール(1)と4-メトキシベンゼンチオール(2a)との反応をモデル反応として採用し、添加剤の検討を行った。はじめに、反応に必要な塩基としてトリエチルアミン (B1)、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 (A1) を用いたところ、低収率ながらも目的物の生成物が得られた。このとき、得られた副生成物の構造から、1の活性化後に2aと速やかに反応させる必要があると考えた。そこで、同一の分子内に塩基性部位とチオウレア部位を有するA2-A4を反応に適用したが、収率の大幅な改善は見られなかった。



エントリー	塩基	添加剤	溶媒	反応温度 (°C)	反応時間 (h)	収率 (%) <sup>a</sup>
1	<b>B1</b>	<b>A1</b>	toluene	rt	98	11
2	<b>A2</b>		toluene	rt	98	9
3	<b>A3</b>		toluene	rt	116	13
4	<b>A4</b>		toluene	rt	122	26
5	<b>A4</b>		DMF	40	28	9

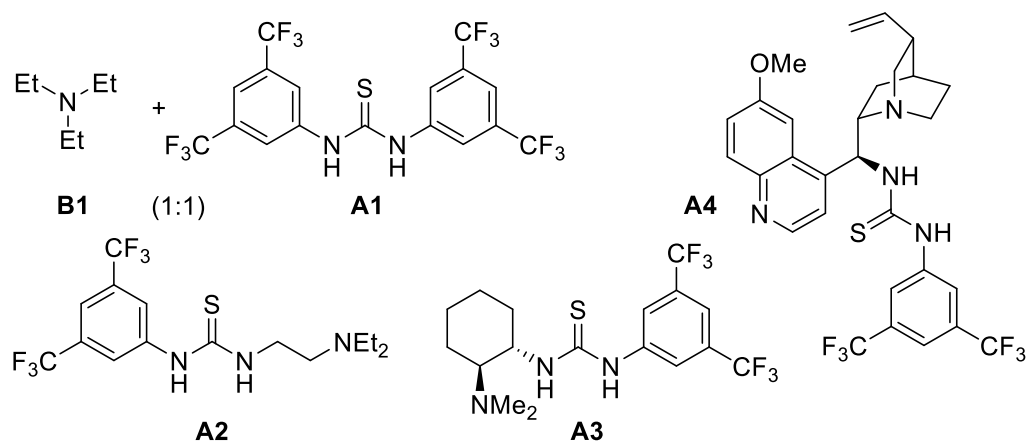
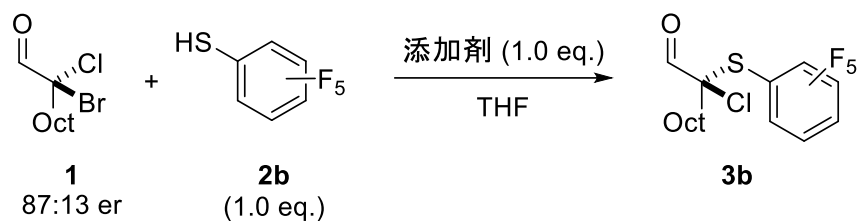


図8 2-ブromo-2-クロロデカナル(1)と4-メキシベンゼンチオール(2a)との反応における添加剤の検討

副生成物が得られる原因の一つとして、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。そこで、**A2**を添加剤として用いた条件において、電子状態の異なるベンゼンチオール類を検討した。4-メチルベンゼンチオール、3-トリフルオロベンゼンチオール、ペンタフルオロベンゼンチオールを用いて実験を行った結果、最も電子不足なペンタフルオロベンゼンチオール(**2b**)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。

続いて光学活性な**1**を用いて、本反応の立体特異性の調査を行った。はじめに**A2**を用いたところ、中程度の収率で目的の化合物が得られた。しかしながら、立体特異性は発現しなかった。次に、水素結合供与体として水酸基を持つシコナアルカロイドを用いた検討を行った。キニーネやシコニンでは立体特異性がほとんど発現しなかった一方で、キニジンを用いた際に最も良好な立体特異性で反応が進行した。



エントリー	添加剤 (eq.)	反応時間 (h)	収率 (%) <sup>a</sup>	エナンチオ比 (er)
1	A2	24	39	50:50
2	キニーネ	12	59	44:56
3	キノジン	12	57	63:37
4	シンコニン	12	53	53:47

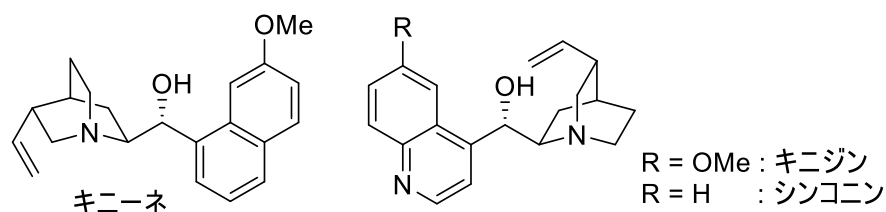


図9 2-ブromo-2-クロロデカナル(1)とペンタフルオロベンゼンチオール(2b)との反応

想定している S<sub>N</sub>2 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。そこで本反応は求核置換反応により進行しているのではなく、チオールと 1 の臭素原子との直接的な反応を経由して生成したジスルフィド 5 と、臭素原子を奪われたことによって反応系中で生成したクロロアルデヒド 4 が反応することによって進行しているという仮説を立てた。その検証のために以下の実験を行ったところ、図 9 エントリー 3 と同様の結果が得られたことから、上述のような機構で反応が進行していることが示唆された。

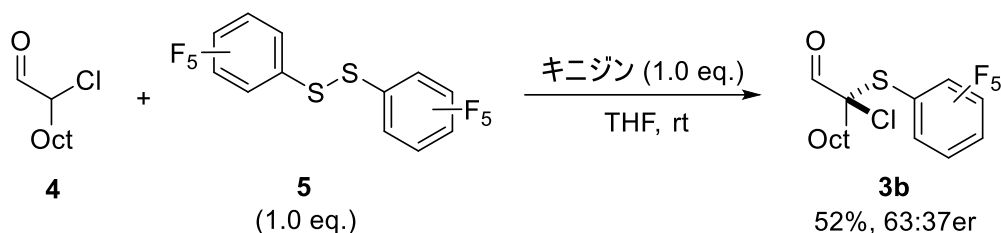


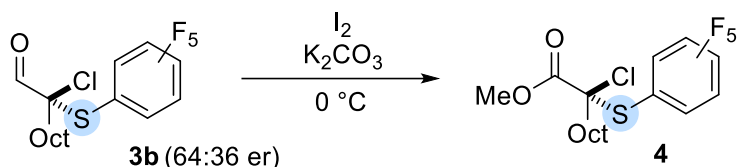
図10 反応機構解明のための実験

## 6. 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 3b のクロロ基の変換を試みた。ベンゼンチオール類、アルキルチオール類、チオ酢酸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あると考えた。ホルミル基から一段階で合成可能なエステルは、ホ

ホルミル基よりも電子求引性が低いことが知られている。そこで、ホルミル基をエステルに変換した後に求核剤と反応させれば、副反応が抑制され、目的の生成物が得られるのではないかと考えた。

はじめに、既知の手法によりメチルエステルへの変換を試みたところ、中程度の収率で目的のエステル化体を得られた。本反応ではテトラヒドロフラン(THF)との混合溶媒系にすることが効果的であり、70%の収率で目的物が得られた。



エントリー	溶媒	収率 (%)
1	MeOH	43
2	THF/MeOH =2/1	70 <sup>b</sup>

図11 エステル化の条件検討

次に、3,5-ビストリフルオロメチルベンジルチオール **6** と反応させたところ、目的の置換生成物 **7** 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。

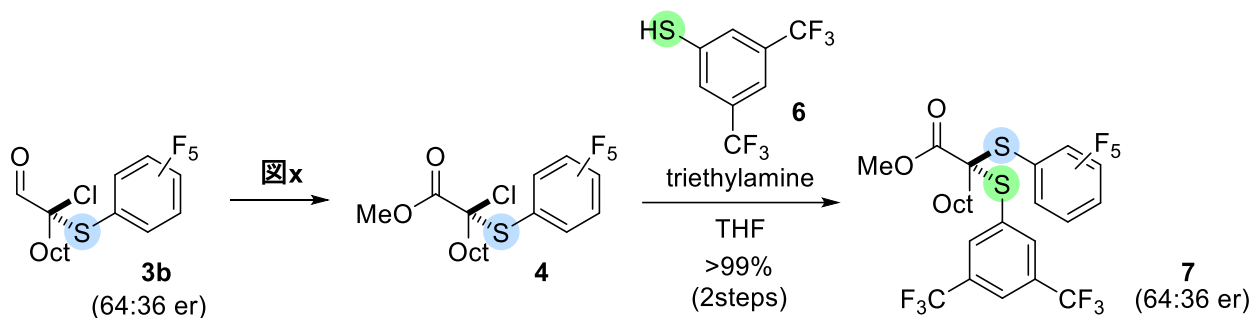


図12 クロロ基の変換反応

炭素求核剤として、マロン酸エステル類の適用も試みた。求核剤が高いため、ホルミル基への求核付加が優先して第二級アルコール **8** が生成すると予想されるが、同一の反応条件で **8** の分子内求核置換反応と中間体 **9** の開環反応が段階的に進行すれば、目的のアルデヒド **10** が得られると考えた。初めに、2-ブromo-2-クロロデカナール(**1**)に対し、マロン酸ジエチル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 **8** が良好な収率で得られた。続く **10** 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 **10** は得られなかった。このときの主な副生成物として、**10** の脱 HCl 反応により生成する  $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドがある。そこで、**3b** を同様の反応に適用すれば、前述の副反応は起こらず、目的の生成物を得られるのではないかと考えた。しかしながら、硫黄原子やペンタフルオロフェニル基の電子的な嵩高さの為か、**1** と同じ条件では一段階目の反応が進行せず、検討に時間を要している。また、同様の反応機構を想定してニトロメタンも適用したが、ニトロ基が持つ酸素原子を起点とした副反応が優先し、目的の化合物は得られなかった。

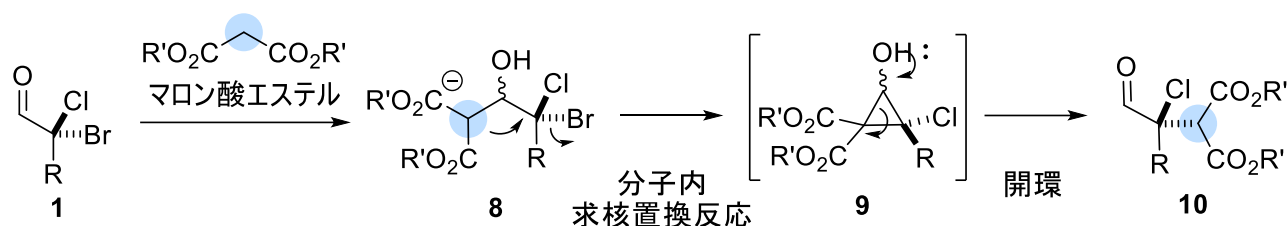


図13 マロン酸エステル類との反応の概要

また現在までに、以下の手法による窒素原子と酸素原子の導入も試みている。しかしながら、いずれの反応においても副生成物只得られるのみで、目的の化合物の合成には至っていない。

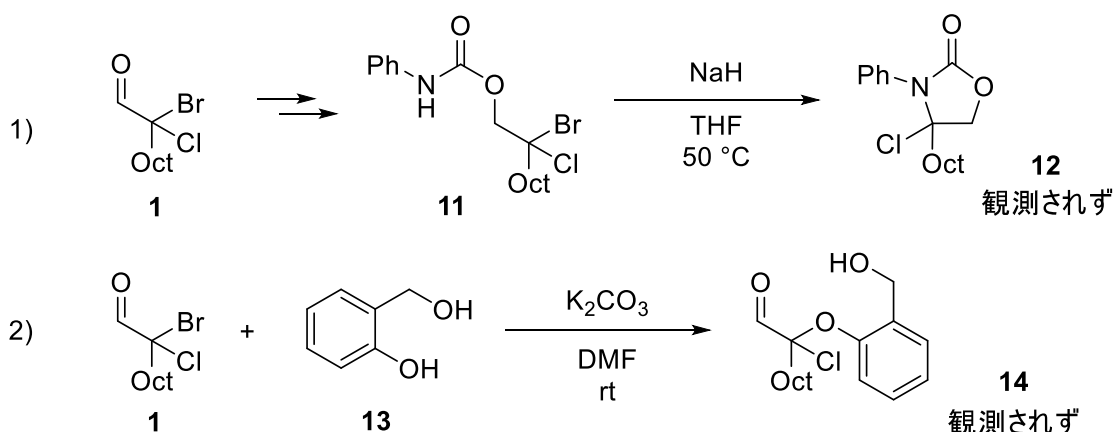


図14 窒素原子と酸素原子の導入

## 7 今後の展望

図 12 では、臭素原子の置換→エステル化→塩素原子の置換の順で変換した。現在は、先にホルミル基をエステルに変換した後にハロゲン原子の置換を行い、その際の立体特異性に関する調査を進めている。また、図 13 や図 14 に示した反応条件の検討の余地が残されている反応についても引き続き研究に取り組む予定である。

また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、 $\alpha$ -ブromo- $\alpha$ -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。

## 8 研究成果の発信方法（予定を含む）

① 本研究で得られた成果の一部に関して、以下の1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  $\alpha$ -bromination of  $\alpha$ -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

② 令和7年度山梨県立都留高等学校 キャリアガイダンス講演会にて、講師として参加し、本研究の一部について発信した。

## 9 参考文献

- 1) X. Chang, C.-H. Tan, *Chem* **2021**, 7, 1451.
- 2) Kazumasa Kitahara, Haruna Mizutani, Seiji Iwasa, Kazutaka Shibatomi, *Synthesis* **2019**, 51, 4385.
- 3) A. R. Brown, W.-H Kuo, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9286.