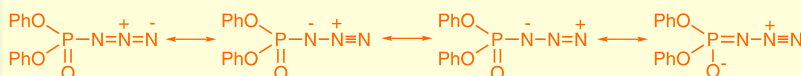


2007.4 number **134****TCIメール****目次**

寄稿論文	2
ジフェニルリン酸アジド(DPPA)ーこの35年	
名城大学 大学院総合学術研究科	
教授 塩入 孝之	
化学よもやま話	26
勇氣化合物実験	
北海道大学 大学院農学研究院	
教授 川端 潤	
製品紹介	28
ホスフィン配位子	
縮合反応	
光学活性 α -アリアルグリシン誘導体の合成	
有用なシクロデキストリン合成ブロック	
メタセシス触媒	
有機エレクトロルミネッセンス研究用試薬	



ジフェニルリン酸アジド(DPPA)–この35年

名城大学 大学院総合学術研究科

塩入 孝之

1. はじめに

我々がジフェニルリン酸アジド(Diphenyl Phosphorazidate or Diphenylphosphoryl Azide, DPPA, $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$) (Figure 1) を有機合成反応剤(試薬)として開発してから¹⁾, 早や35年が経過した²⁾。この間にDPPAは多目的有機合成反応剤として, 各種の有機合成反応に適用可能なことがわかり, 反応剤として確固たる地位を占めるに至ったといっても過言ではなからう。今試みにDPPAをSciFinderで検索すると約1,000のReferenceが検索出来, 更にDPPA(Reaction-Reactant)で検索すると, 反応例が約4万件出てくる。そして日本国内に限っても, トータルで年間50トン以上生産されていると推定され, 勿論市販品が容易に入手できる。

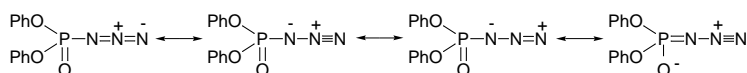
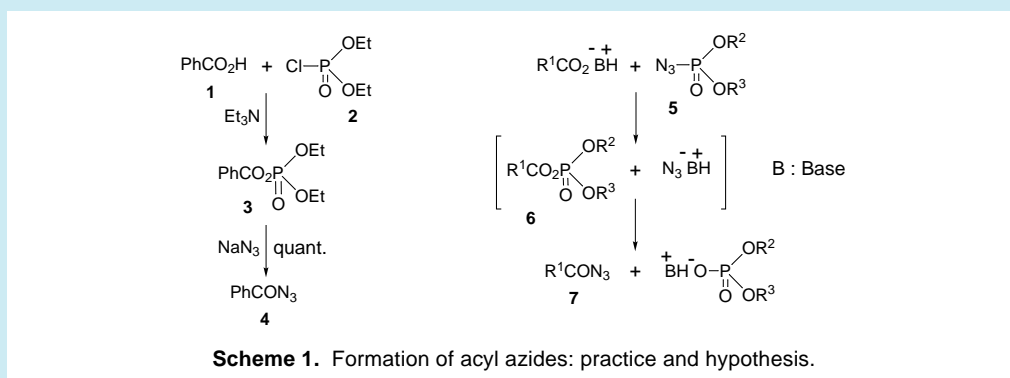


Figure 1. Resonance structures of diphenyl phosphorazidate (DPPA).

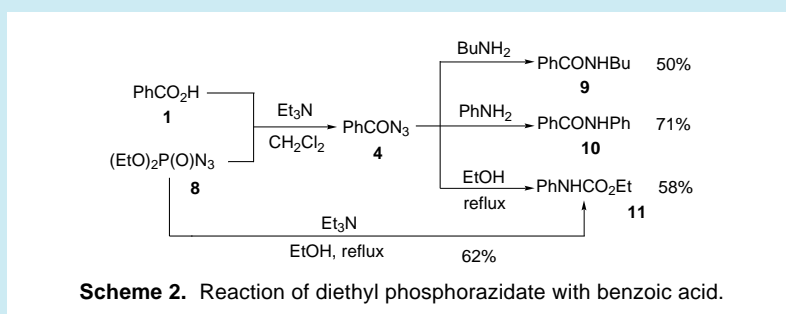
本稿では, 我々がDPPAを開発するに至った発端と, 今日迄に明らかにされた有機合成における有用性を, 我々の研究を主体とし最近の成果もとり入れて概観してみたい³⁾。

2. 発端

私は1968-70年, ロンドン大学インペリアル・カレッジのD. H. R. Barton教授(1969年ノーベル化学賞受賞者)のもとへ留学したが, その時ステロイドの生合成の研究を行い, 生合成実験の基質を合成する際, Wittig反応を経験した⁴⁾。またそれより先学部学生時代, 恩師菅澤重彦先生の授業で, ポリリン酸(PPA)のセレンディピティに満ちた発見のお話を聞き, 反応剤あるいはリンというものに興味を持っていた。そんなことから帰国してリンを用いる有機合成を開始した。そしてリンを生合成という観点から教科書をひもとき調べてみると, アシルホスフェート($\text{R}^1\text{CO}_2\text{P}(\text{O})(\text{OR}^2)_2$)がタンパク質の生合成において重要な役割を果していることがわかった。そこでカルボン酸とリン酸の混合酸無水物であるアシルホスフェートの反応性に興味を抱き, まず文献既知の方法で安息香酸1とジエチルリン酸クロリド2から対応するアシルホスフェート3を合成し, これを用いて種々の反応を試みた。そしてその一つとして窒化ナトリウムを反応させたところScheme 1に示すように, 安息香酸アジド4の生成することが判った。この反応は二段階で進行しているが, もしリン酸クロリドのかわりに, リン酸アジド5を用いたら, 一旦アシルホスフェート6が生成し, それがすぐに同時に生成したアジドイオンと反応してカルボン酸アジド7が生成するのではないかと考えた。

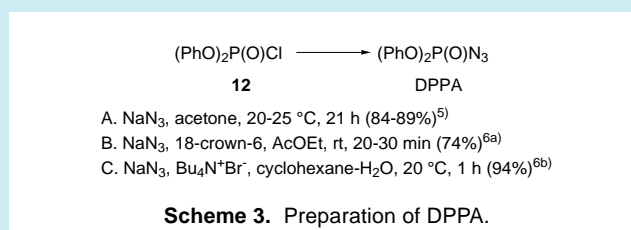


そこで文献の方法でジエチルリン酸アジド8を合成し、トリエチルアミン存在下安息香酸1と反応させたところ、安息香酸アジド4の生成が確認され、アミン類と反応させると対応するアミド9、アニリド10が得られ、またエタノール中還流するとCurtius転位がおりエチルカルバメート11の得られることが判った (Scheme 2)^{5a)}。さらに安息香酸1とジエチルリン酸アジド8をトリエチルアミンの存在下、エタノール中で還流すると、一挙に同じカルバメート11の得られることが判った。しかし反応収率はいずれの反応でも中程度である。そこでScheme 1に示すようにカルボキシレートアニオンがリン酸アジドのリン原子を攻撃する段階が反応の律速段階だと考えると、リン原子にもう少し電子吸引性の基をつけてやれば、反応は収率よく進行するものと考えた。このような実験ならびに考察から誕生したのがDPPAで、実際にアミド合成あるいはCurtius転位はよりよい収率で進行した。



3. DPPAの合成法と物性

DPPAはScheme 3に示すように対応するクロリド12をアセトン中窒化ナトリウムと処理することによって高収率で得られる^{1,5)}。同じ反応で窒化ナトリウム-18-クラウン-6を用いる例や^{6a)} 水-有機溶媒の二相系で4級アンモニウム塩を相間移動触媒として用いる例⁶⁾などが報告されている。



DPPA は沸点 134-136 (0.2 mmHg) の遮光下室温で安定な無色あるいは微黄色の液体で、他のリン酸アジドと同様非爆発性である。長期保存の場合は、空気中の湿気によって一部徐々に加水分解され、ジフェニルリン酸と有毒かつ爆発性の窒化水素酸が生成する場合があるので、その恐れのある場合は炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄乾燥して使用した方がよい。

以下、順次今日までに解明された DPPA の様々な反応性について解説したい。

4. DPPA を用いるペプチド合成

DPPA はアミドあるいはペプチド結合形成反応に有用である。今日進化したペプチド合成における残された問題点の一つは、ペプチドフラグメント同士を縮合する際、程度の差はあるが縮合剤により活性化された C 端アミノ酸部のキラル中心が必ずエピメリ化することで、完全にエピメリ化フリーの縮合剤、縮合方法は今日のところないといってよい。これは糖同士を結合するとき、 α と β の異性体を任意に作りわけることがむずかしいと同様、古くて新しい問題といつてよかる。

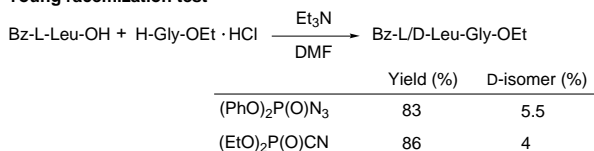
DPPA は比較的ラセミ化の少ないペプチド縮合剤で^{1,5a)}、また次の種々のアミノ酸の側鎖官能基に不活性で、支障なくペプチド合成が進行する^{1,7,8)}。

セリン(Ser)、スレオニン(Thr)、チロシン(Tyr)、バリン(Val)、アスパラギン(Asn)、グルタミン(Gln)、ヒスチジン(His)、ピログルタミン酸(pGlu)、トリプトファン(Trp)、メチオニン(Met)、S-ベンジルシステイン(Cys(Bzl))、ニトロアルギニン(Arg(NO₂))

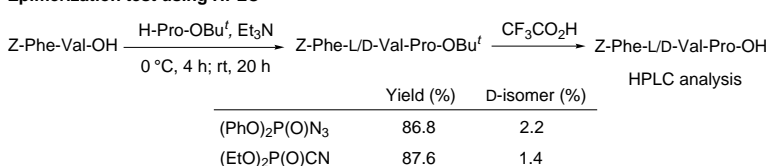
また DPPA はペプチドの固相合成にも適用できることが判明しているが⁹⁾、液相・固相を問わず、ジメチルホルムアミド(DMF)が好適な溶媒であり、またカルボン酸からカルボキシレートアニオンを発生させるためにトリエチルアミンなど塩基が必要である。

ところで我々は DPPA よりややおくれて、同じくペプチド結合形成に好適な反応剤として、ジエチルリン酸シアニド(DEPC、(EtO)₂P(O)CN)を開発した¹⁰⁾。DEPC はその後の研究により DPPA 同様多目的合成に活用できる有用な反応剤であることが判明しているが^{3b,10)}、DPPA よりも若干反応性が強いようでありまたラセミ化あるいはエピメリ化率も低く、直鎖状ペプチドの構築には DPPA よりも優れているといえよう。Scheme 4 に、ペプチド結合形成におけるラセミ化テストのうちで最も厳しいといわれる古典的な Young テスト(旋光度測定による)^{1,5a,10a,10b)}、ならびに我々の開発した高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いるエピメリ化テストの結果を示す¹¹⁾。

Young racemization test

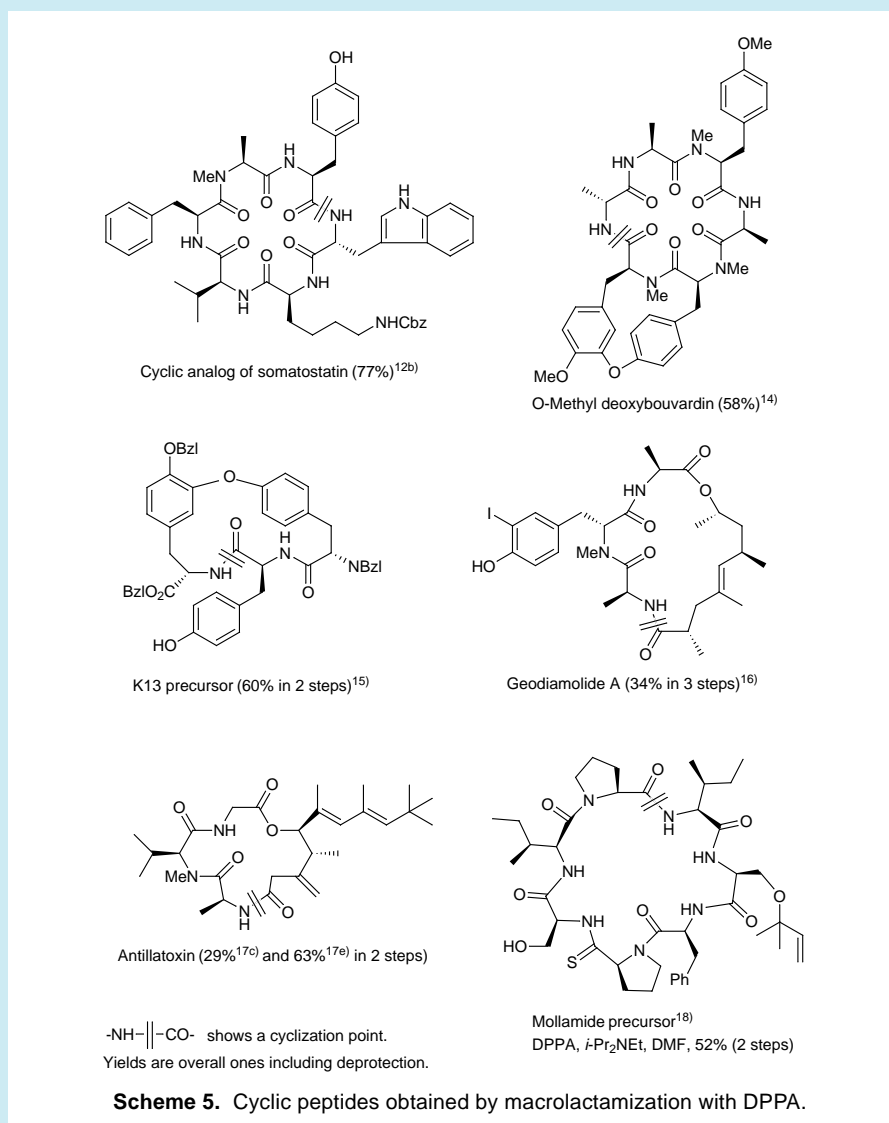


Epimerization test using HPLC

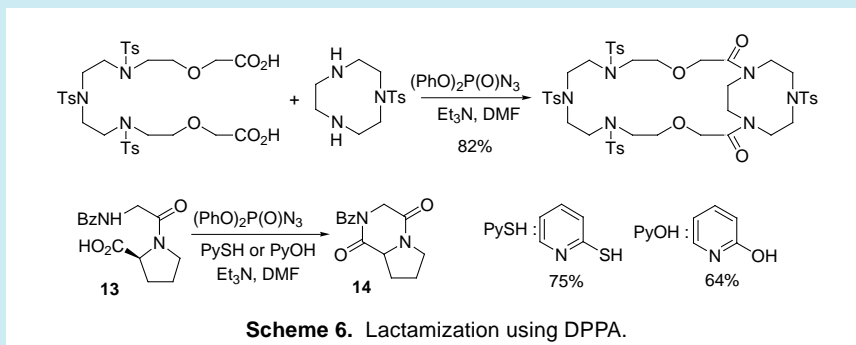


Scheme 4. Racemization and epimerization tests using DPPA and DEPC.

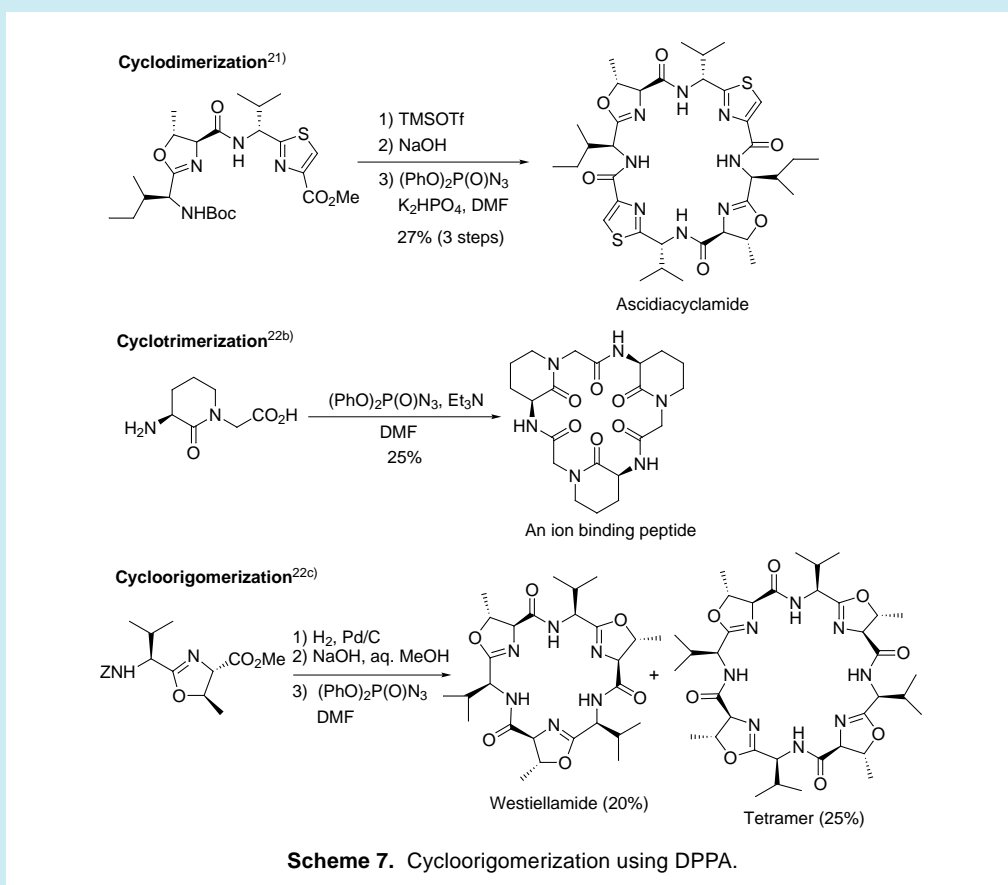
しかしDPPAは直鎖状ペプチドの環化(マクロラクタム化)に好適なことがVeberらMerckのグループによって明らかにされて以来¹²⁾,マクロラクタム化による環状ペプチドの合成に多用されている¹³⁾。マクロラクタム化においては,分子間反応を押さえるために高度希釈化の条件が必要であり,またトリエチルアミンなど有機塩基のかわりに炭酸水素ナトリウムが多用されている。Scheme 5に二,三の例を示すが,ほとんどのマクロラクタム化において,DMF中DPPA-NaHCO₃を用い,高度希釈化(5 mM前後) から室温で長時間(1~3日)反応させている¹²⁻¹⁸⁾。



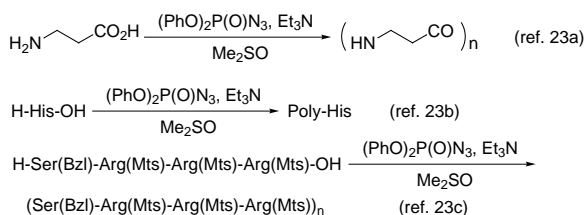
Scheme 6に示すビスラクタム化反応は,まず分子間で縮合しついで分子内で縮合するものと考えられ,また高度希釈条件を必要としない¹⁹⁾。一方ベンゾイルグリシル-L-プロリン 13では,DPPA - トリエチルアミン,そして2-メルカプトピリジン (PySH)または2-ハイドロキシピリジン (PyOH)の組み合わせで,対応するジケトピペラジン 14を与える²⁰⁾。



また DPPA は単に分子内環化だけでなく、環化二量化²¹⁾、環化三量化²²⁾などにも有用であることが明らかになっている (Scheme 7)。

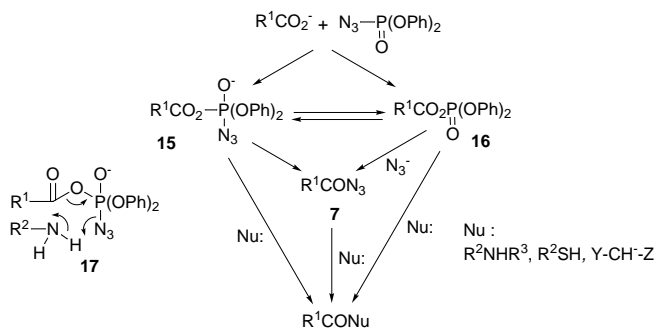


一方、西らは DPPA を用いて、アミノ酸あるいは N-および C 端フリーのモノマーペプチドを、ポリマー化してポリペプチドに導く簡便な方法を開発している²³⁾。DPPA 法は操作が簡便であるのみならず、規則配列ポリペプチドの合成に適している (Scheme 8)。



Scheme 8. Polymerization of amino acids and peptides using DPPA.

上述のDPPAを用いるペプチド合成の反応機構についてはScheme 9のように考えられる。すなわちカルボキシレートアニオンがDPPAのリン原子を攻撃して、アシルホスフェート15及び16を生成し、15が S_{Ni} 型転位を、16がアジドアニオンと $S_{\text{N}}2$ 型の反応をおこせば、アシルアジド7になる。アシルホスフェート15, 16, 及びアシルアジド7に求核剤としてアミンが反応すれば、アミド結合あるいはペプチド結合が形成されよう。いずれのルートも程度の差こそあれ、それぞれ寄与していると考えられるが、先に述べたベンゾイル-L-ロイシン (Bz-L-Leu-OH) とグリシンエチルエステル (H-Gly-OEt) を縮合させて、ロイシン部のラセミ化の程度を調べるYoung テスト (Scheme 4 参照) を用いてどのルートが優先するか検討した。すなわちアシルホスフェート16やアシルアジド7をベンゾイル-L-ロイシンより調製し、これらとグリシンエステルを縮合させ、ラセミ化率と収率を調べたところ、Bz-L-Leu-OH, H-Gly-OEt, DPPA の混液に、トリエチルアミンを加えて反応させる方法のほうがラセミ化が少なく、収率もよいことが判った。このような実験から、この反応においてはまず15が生成したところへアミンが近付き、17のような協奏的遷移状態で反応は進行しているものと考えられる^{1,7a)}。本反応は求核剤として用いたアミンへのN-アシル化であるが、求核剤をチオールや活性メチレンアニオンに変えると、後述するようにS-アシル化やC-アシル化がおこる。また求核剤がない場合は反応はアシルアジドの段階で止まり、これを加熱すればCurtius転位がおこってイソシアナートを生じる。

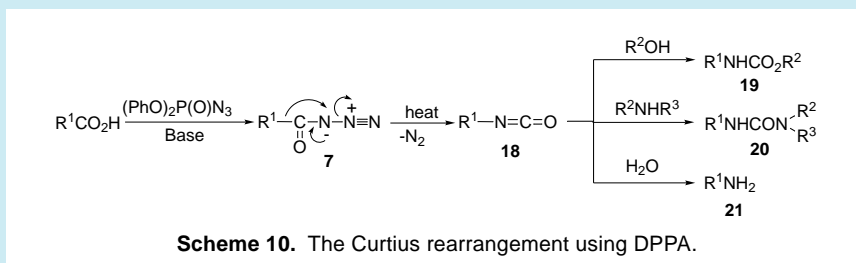


Scheme 9. Reaction mode of DPPA.

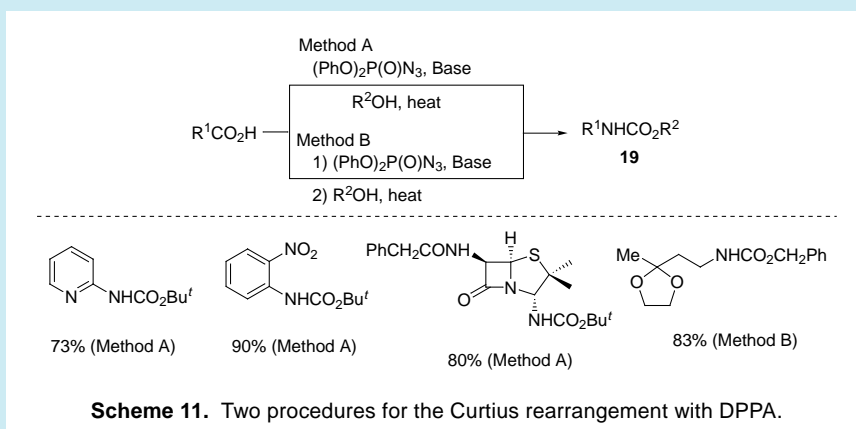
5. DPPA を用いる Curtius 転位反応

カルボン酸あるいはその誘導体を、炭素原子の電子欠乏性窒素への転位を鍵工程として、炭素数が一つ少ないアミンあるいはその誘導体に導く有用な反応として、Hofmann, Curtius, Schmidt, そして Lossen 転位反応が古くから知られている²⁴⁾。そして DPPA も Curtius 転位反応に活用できる (Scheme 2 参照)。すなわちカルボン酸はトリエチルアミンなどの塩基存在下 DPPA と反応してアシルアジド7を与え、加熱下脱窒素熱転位反応すなわち Curtius 転位反応をおこしてイソシアナート18となり、これにアルコール、アミン、水などが付加してそれぞれ

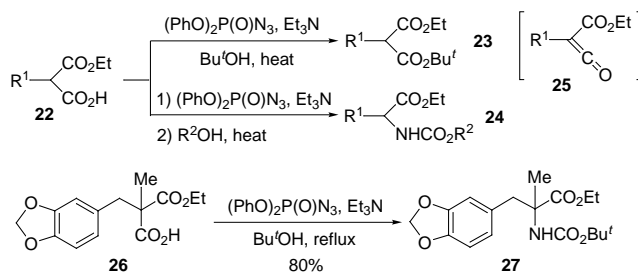
カルバメート 19, ウレア 20, アミン 21 を生成する (Scheme 10)。実際中間体のアシルアジドや, イソシアナートが熱的に安定である場合は, 単離しようとすれば単離することができる。



カルバメート合成においては, DPPA と反応しない例えば *tert*-ブタノール中, カルボン酸, DPPA, トリエチルアミンを一挙に加熱して, 見かけ上一工程 (one-pot procedure, A 法) でカルバメート 19 を得ることができる^{1,25}。しかし, ものによっては一旦アシルアジドとした後, アルコールを加えて加熱した方がよい場合もある。またアルコールが活性な場合は, アルコール自身が DPPA と反応してしまうので, まず不活性溶媒中で加熱処理してイソシアナートまで導き, 改めてアルコールを加えてカルバメートとする, いわゆる two reactions-in-one pot procedure (B 法) の方がよい場合もある。ウレアやアミンを合成する場合は, この B 法が好適な結果を与える。Scheme 11 に若干の実例を示す。

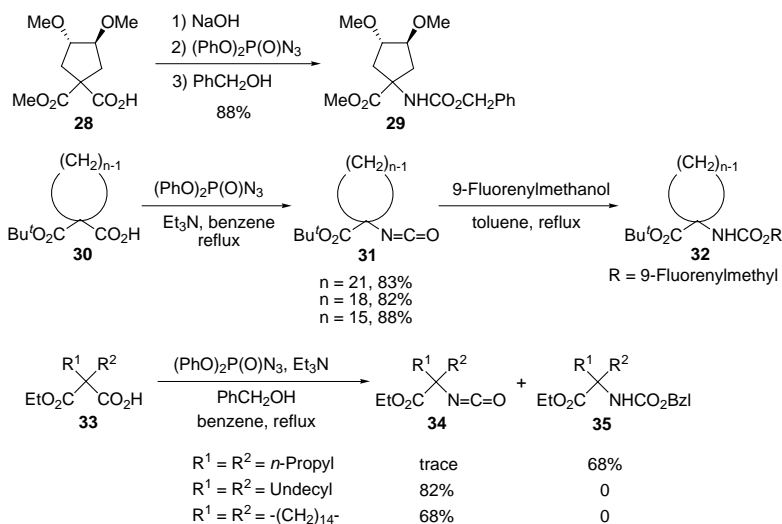


アルキルマロン酸モノエステル 22 に, *tert*-ブタノール中 A 法を適用すると, Scheme 12 に示すように対応するジエステル 23 が生じる。しかし一旦イソシアナートまで導き, これにアルコールを加えて加熱する B 法を用いると, Curtius 転位がおり α -アミノ酸誘導体 24 が得られる。A 法の場合は, まずアシルアジドが生成するが, α 位の水素が酸性のため脱離をおこしてケテン 25 が生成しアシルアジドと平衡状態になり, ケテン 25 にアルコールが付加して不可逆的にエステル 23 を与えるものと考えられる。実際 α 位に水素のないマロン酸モノエステル 26 では, ケテンが生じないので, A 法で α -アミノ酸誘導体 27 を与える²⁶。なお上記のエステル化反応は, 一般に $RCH(X)CO_2H$ (X は CO_2Et , CN , $CONH_2$ など電子吸引性の官能基) に共通しておこる。



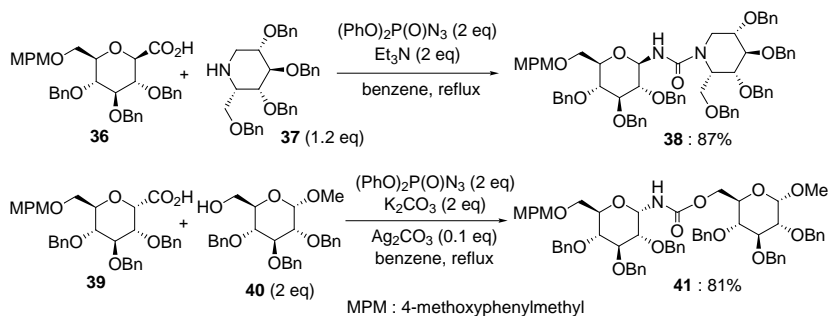
Scheme 12. Reaction of ethyl hydrogen malonates with DPPA.

同じく α -アミノ酸合成であるが、シクロペンタンジカルボン酸誘導体28の場合は、Scheme 13に示すようにB法で収率よくカルバメート29を与えるが²⁷⁾、大環状誘導体30の場合は、立体障害のためか、ベンゼン還流下の条件では、ベンジルアルコールが共存していてもイソシアナート31の段階で反応は終了してしまう²⁸⁾。このイソシアナート31は安定で単離できるが、カルバメート誘導体32に導くには、アルコール体存在下トルエン中還流といった条件が必要である。また環状でなくても、ジアルキルマロン酸モノエステル33で、プロピル基のように比較的小さい基がついた場合はカルバメート35を主生成するが、ウンデシル基のように長いアルキル側鎖がついた場合は、イソシアナート34の段階で反応は終了する。



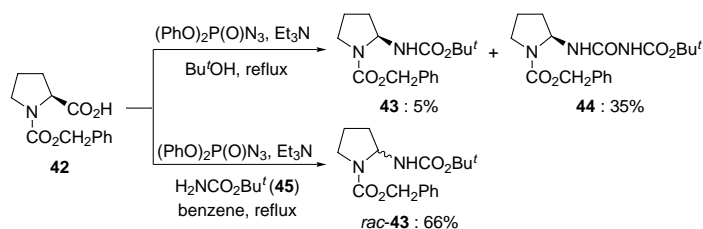
Scheme 13. The Curtius rearrangement of cyclic and dialkyl malonic acid half esters with DPPA.

一方、糖カルボン酸のCurtius転位においては、求核剤としてアミンを用いるウレア体合成の場合、塩基として通常用いられるトリエチルアミンで効率よく反応が進行する(例えば36 + 37 38)²⁹⁾。しかし求核剤にアルコールを用いてカルバメートを合成する場合は、反応性の悪い糖カルボン酸あるいはアルコールを用いる時、Scheme 14に示すように炭酸カリウムが塩基としてよく、またしばしばトリエチルアミンあるいは炭酸カリウムに触媒量の炭酸銀を添加すると好結果を得る場合がある(例えば39 + 40 41)。



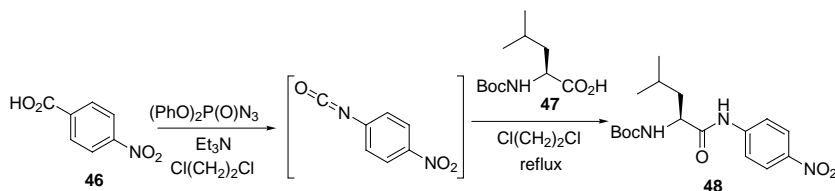
Scheme 14. The Curtius rearrangement of sugar carboxylic acids using DPPA.

またこれは特殊な例であるが、プロリン誘導体 42 の場合、A 法ではウレタン 43 よりもアロファネート 44 が主成してしまう。しかし *tert*-ブチルカルバメート 45 を共存させると、ラセミ体となってしまいがウレタン *rac*-43 を主成物として得ることができる (Scheme 15)³⁰⁾。



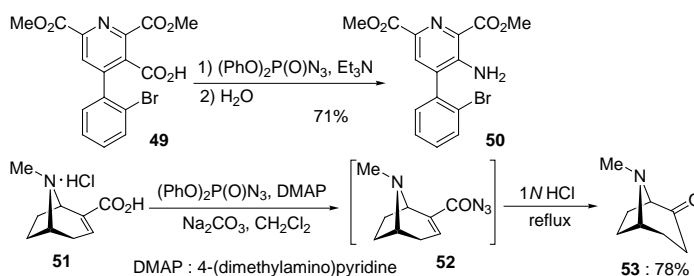
Scheme 15. The Curtius rearrangement of carbobenzoxy-L-proline with DPPA.

アニリン類は一般に求核性が弱く、DPPAを用いるカルボン酸との反応では、あまり収率よく対応するアニリドを与えない。しかし芳香族カルボン酸をDPPAによりイソシアネートまで導いた後、別のカルボン酸を加えて反応させると高収率でアニリドを生じる³¹⁾。Scheme 16に *tert*-ブトキシカルボニル-L-ロイシン (Boc-L-Leu-OH, 47) と 4-ニトロ安息香酸 46 よりアニリド 48 を合成した例を示す。この反応は簡便な two reactions-in-one pot procedure で行えるので、便利な方法である。



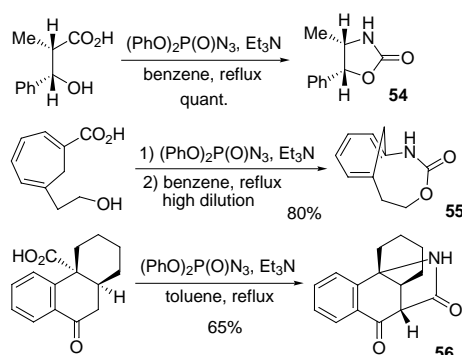
Scheme 16. Preparation of amino acid amides of aromatic amines using DPPA.

同様にカルボン酸をDPPA法によりイソシアネートまで導き、これを水または酸性条件下で加水分解すればアミン誘導体が得られるが (例えば 49 → 50)³²⁾、 α,β -不飽和カルボン酸 51 の場合は、アシルアジド 52 の生成後塩酸中で還流すれば、イソシアネートついでアミンを経て最終的にケトン 53 を与える (Scheme 17)³³⁾。



Scheme 17. Preparation of amines and ketones by the Curtius rearrangement with DPPA.

同一分子内に水酸基や活性メチレンなどイソシアナートと反応性の官能基があると、分子内で閉環して環状カルバメート **54**^{34a)}, **55**^{34b)} やラクタム **56** を与える (Scheme 18)³⁵⁾。

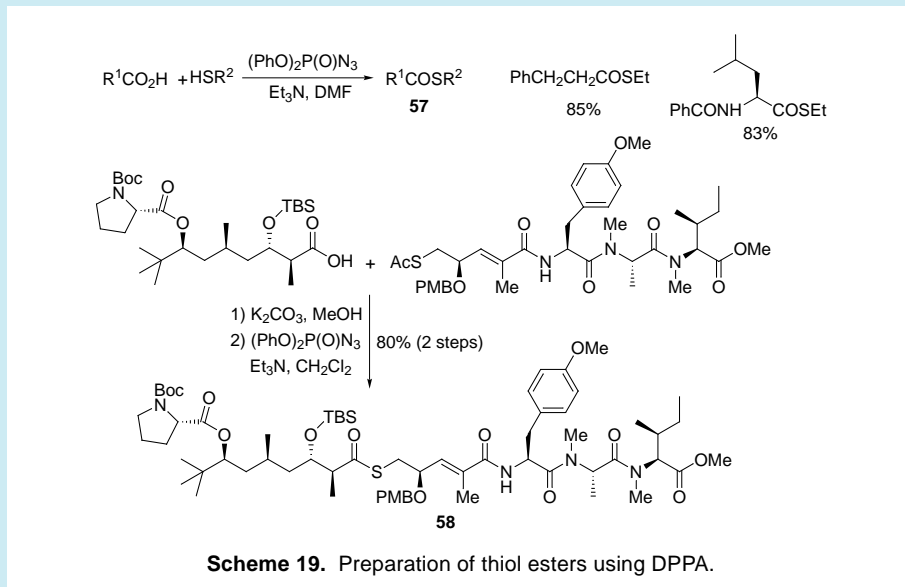


Scheme 18. Intramolecular cyclization of isocyanates.

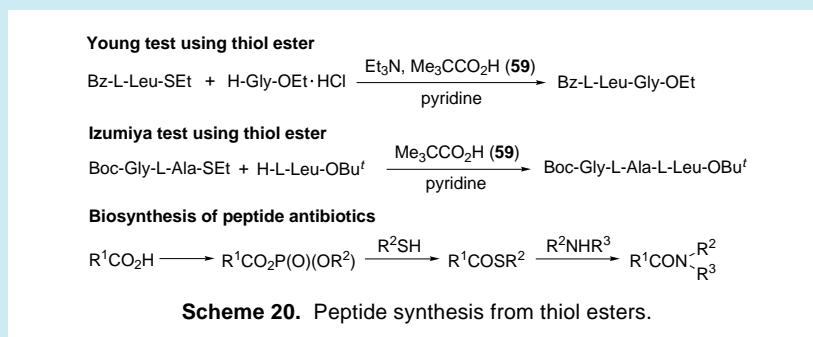
このDPPAを用いるCurtius転位反応は、通常のCurtius転位反応、あるいは同型のHofmann, Schmidt,あるいはLossenなどの転位反応に比較して、緩和な条件で簡便な操作によって進行することから、合成化学上応用性が広く、カルボン酸を炭素数が1個少ないアミンあるいはアミン誘導体に導くときのFirst Choiceと考えられる。

6. DPPAを用いるチオールエステルの合成とペプチド合成

アミドあるいはペプチド結合同形成反応と同様条件で、カルボン酸とチオールをトリエチルアミン存在下、DMF中DPPAを用いて反応させると、Scheme 19のように容易にS-アシル化が起こりチオールエステル**57**(単にチオエステルともいう)が得られる³⁶⁾。カルボン酸を対応するクロリドなどに導かず、直接チオールエステルに変換する方法は、1974年我々が最初に開発したものである。この反応はDEPCでも同様におこる。大環状デプシペプチドであるアブラトキシンAの合成においても、中間体**58**の合成にDPPA法が用いられている³⁷⁾。



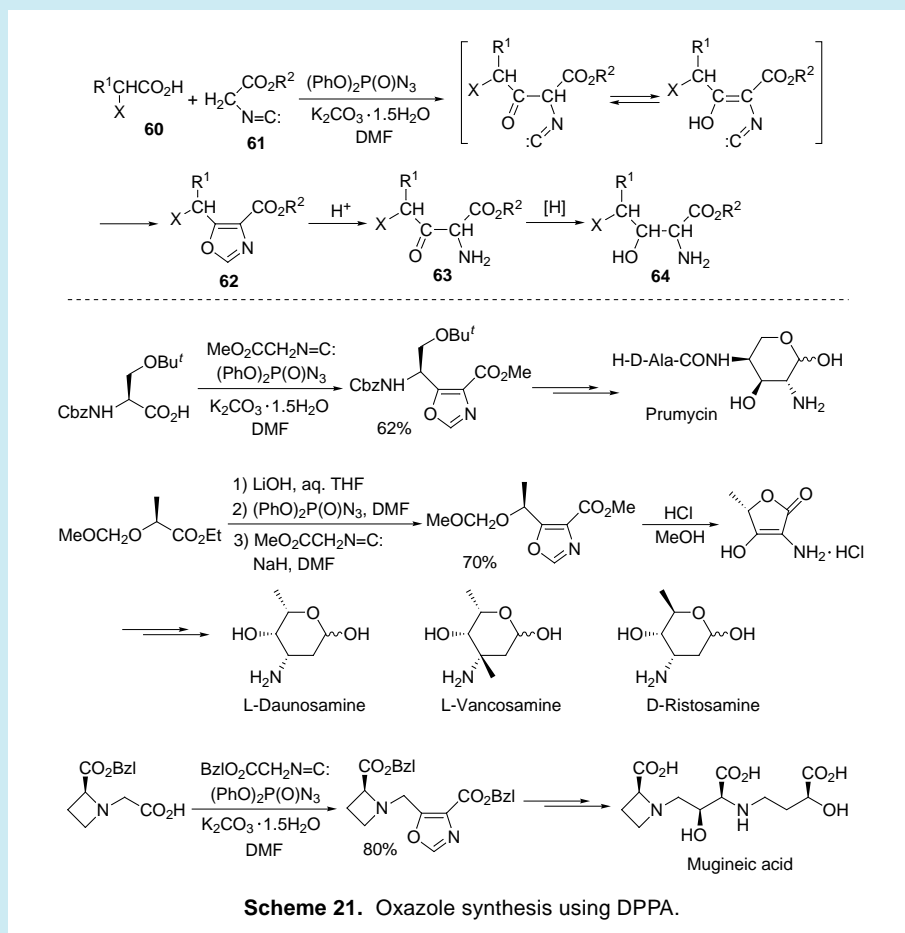
ところで我々は、チオールエステルがピリジンまたはDMF溶媒中、二官能性触媒であるピパリン酸59の存在下、アミンと反応してアミド、ペプチドを与えることを見出した³⁸⁾。この反応はScheme 20に示すように、ペプチドラセミ化テストとして知られるYoungあるいは泉屋テストでラセミ化フリーで進行することがわかった。このカルボン酸からチオールエステル経由のペプチド合成は、ペプチド性抗生物質の生合成と同一であり、いわば生体内反応を有機化学的に実現したことになり、またピパリン酸は酵素と等価で有機触媒³⁹⁾の一つと見なすことができよう。



7. C-アシル化反応によるオキサゾール合成

上述のS-アシル化反応のように、DPPAはカルボン酸による活性メチレン化合物の直接C-アシル化反応にも適用できる。すなわちカルボン酸60とイソシアノ酢酸エステル61を、DPPA-塩基により処理すると、C-アシル化ついで環化がおりScheme 21に示すように4位にエステル基を有するオキサゾール誘導体62が得られる⁴⁰⁾。このオキサゾール誘導体62は、酸加水分解するとβ-ケト-α-アミノ酸誘導体63となり、そのカルボニル基を還元すればβ-ヒドロキシ-α-アミノ酸誘導体64が得られる。C-アシル化反応の際、DPPAと1.5分子の結晶水を有する

炭酸カリウムと一緒に用いるのが簡便であるが、イソシアノ酢酸エステルのナトリウム塩を反応させてもよい。この条件でカルボン酸として α -アミノ酸あるいは α -オキシ酸誘導体 60 を用いた場合、 α 位のラセミ化はほとんどおこらない。この一連の反応を鍵工程として、アミノ糖であるプルマイシン^{41a)}、L-ダウノサミン^{41b)}、L-バンコサミン^{41c)}、D-リストサミン^{41d)}などが合成され、また植物親鉄剤(シデロフォア)ムギネ酸^{41e)}合成にも活用された^{41f)}。



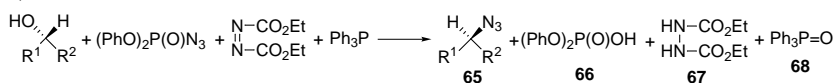
8. アルコールおよびフェノールのアジド化

一般にアルコールをアジドに変換する反応は、アジドが容易にアミンへ還元的に誘導できることから、有機合成上有用な反応の一つとしてよく利用されている。通常この変換反応は、アルコールを一旦ハロゲン化あるいはメシラート、トシラートなどに変換後、これにアジドイオンを反応させて対応するアジドに導く、二工程による合成法が一般的である。これに対してアルコールを一工程でアジドに導く方法は、必ずしも多くない。その代表的な方法として Scheme 22 に示す DPPA を用いる光延反応 (Bose - 光延法)⁴²⁾ と DPPA / 1,8-ジアザピシクロ [5.4.0]-7-ウンデセン (DBU) 法 (Merck 法)⁴³⁾ の二つがあり、いずれも配置の反転したアジド 65 あるいは 65' を与える。Bose - 光延法は、光延反応で危険な窒化水素酸のかわりに安全な DPPA

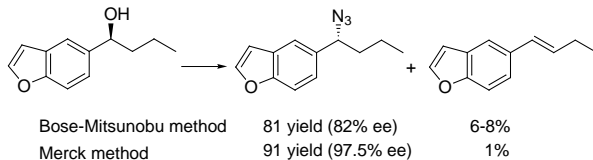
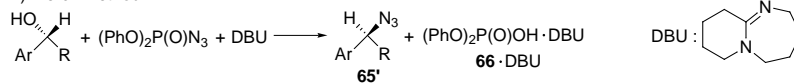
を用いるもので、様々なアジドの合成に広く用いられているが、反応の際に副生するヒドラジノエステル 67 やホスフィンオキシド 68 の除去は必ずしも容易ではない。一方 Merck 法では、反応の際に副生するジフェニルリン酸 66 が DBU の塩として、水洗により容易に除去でき、後処理が簡便という利点を有する。また反応の際ラセミ化の危険の多い基質に対しては、Bose - 光延法よりラセミ化が少ないという優位性があるが⁴³⁾、ベンジルタイプのアルコールや、 α -ヒドロキシ酸エステルのような活性なアルコールしか効率よくアジドに変換できない。一方、我々の開発した DPPA 同族体の *p*-NO₂DPPA (bis(*p*-nitrophenyl) phosphorazidate, (*p*-NO₂C₆H₄O)₂P(O)N₃)^{7a)} は、同じく DBU との組み合わせで、DPPA より広い範囲のアルコールのアジド化に有効である⁴⁴⁾。DPPA 及び *p*-NO₂DPPA によるアルコールのアジド化は、いずれも一旦リン酸エステルが出来て、ついでアジドイオンが S_N2 型で反応するものと考えられる。

Azidation of alcohols

1) Bose-Mitsunobu method

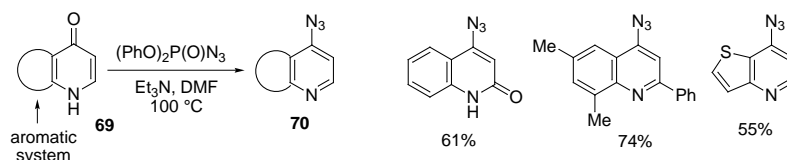


2) Merck method



Scheme 22. Azidation of alcohols.

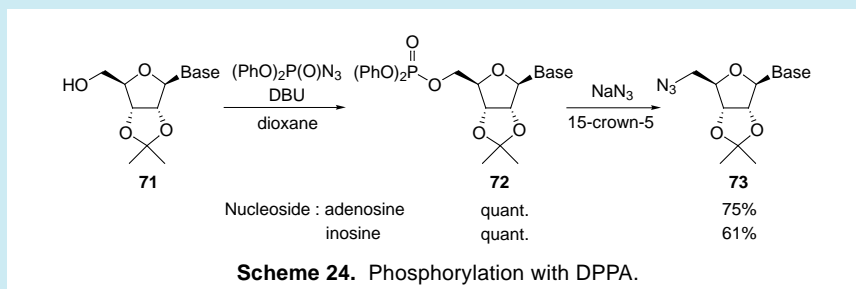
またキノリン、ピリジン、キナゾリンなどの4-ケト誘導体 69 では、DMF 中 DPPA - Et₃N の存在下 100 °C に加熱すると、対応するアジド 70 が中程度の収率で得られる⁴⁵⁾。反応はまずエノール化（フェノール化）後、リン酸エステルになり、これにアジドイオンが付加、リン酸エステルが脱離してアジドになるものと考えられる（Scheme 23）。



Scheme 23. Azidation of 4-pyridone derivatives.

9. リン酸エステル及びリン酸アミドの合成

興味あることに上述の DPPA - DBU 法を 2',3'-*O*-イソプロピリデンヌクレオシド 71 に適用すると、Scheme 24 に示すように 5' 位の水酸基はアジド基にならずリン酸エステル 72 に変換され、アジド 73 に導くには更に窒化ナトリウム処理が必要である⁴⁶⁾。リン酸エステルの段階で反応が止まるのは、おそらく室温で反応させているためであるが、この場合加温できないのは多分副反応が多くなるからであろう。

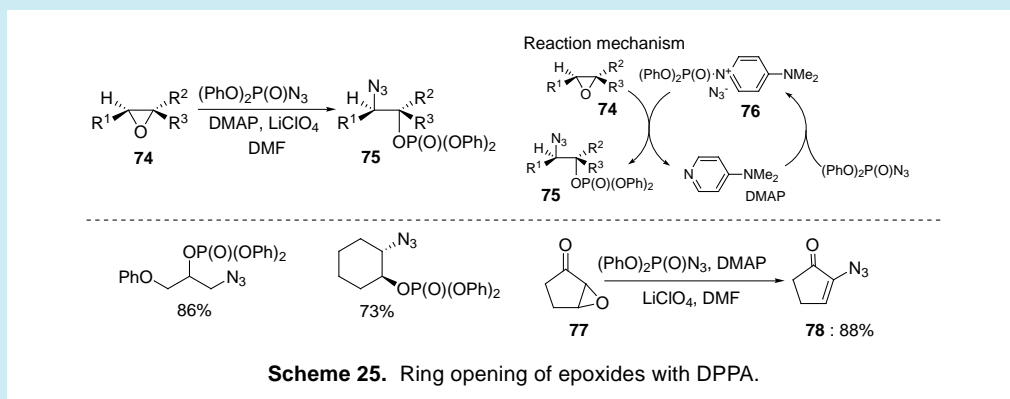


なお DPPA は、単に水、ブタノール、アンモニア、アミン類と処理すると、それぞれ対応するジフェニルリン酸、リン酸エステル、リン酸アミドを生じる⁴⁷⁾。

10. DPPA を用いるエポキシドの開環反応

通常のエポキシド 74 は、DMF 中 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMAP) 及び過塩素酸リチウム存在下 DPPA と反応して、Scheme 25 に示すように位置選択的にβ-アジドホスフェート 75 を与える⁴⁸⁾。この反応はまず DPPA と DMAP が反応してピリジニウムアジド 76 になり、これが過塩素酸リチウムで活性化されたエポキシド 74 と反応開環させることにより、β-アジドホスフェート 75 が生ずるものと考えられる。

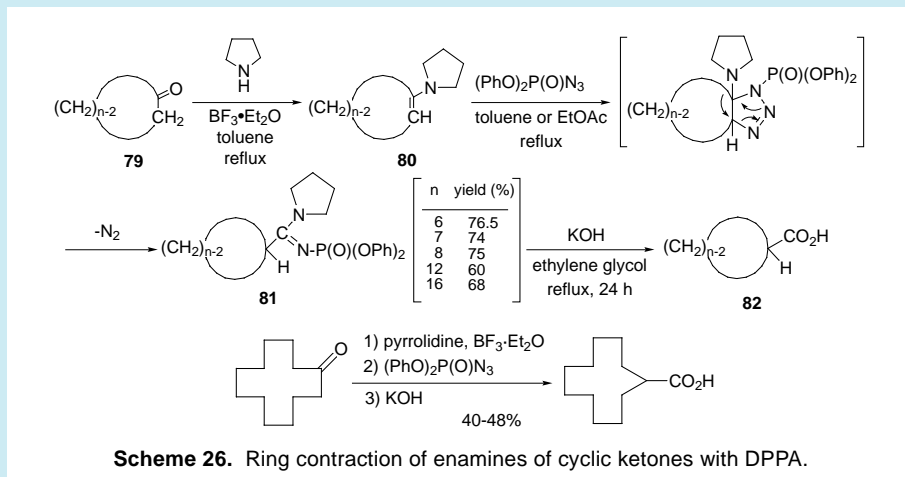
一方、α,β-エポキシケトン 77 に上記反応を適用すると、一旦できたアジドホスフェートからジフェニルリン酸が脱離して、α-アジドピニルケトン 78 が得られる。



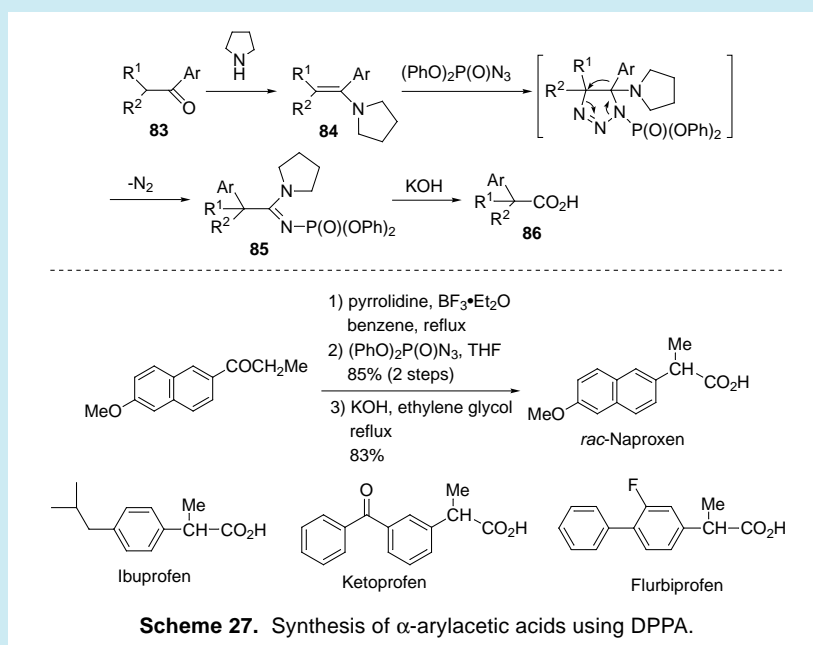
11. 1,3-双極子としての DPPA

DPPA は上述して来たようにアジドイオン等価体として働くばかりでなく、1,3-双極子としても作用する。

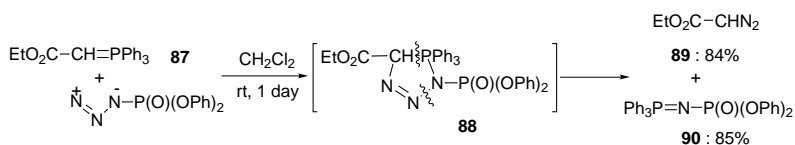
我々は種々の環状ケトン 79 をピロリジンエナミン 80 に導き DPPA を反応させると、Scheme 26 に示すように 1,3-双極子付加-脱窒素-転位反応が起こり、環縮小したリン酸アミジン 81 が得られることを見出した⁴⁹⁾。このアミジン 81 を加水分解すれば縮環したカルボン酸 82 が得られる。



また芳香族ケトン 83 より得られたピロリジンエナミン 84 に対し DPPA を反応させると、上と同様に 1,3-双極子付加 - 脱窒素 - 転位反応が起こり、生成したアミジン 85 をアルカリ加水分解すれば、 α -アルキルアール酢酸 86 が好収率で得られる (Scheme 27)⁵⁰⁾。特にケトンからいずれの中間体も単離しないで連続的に操作すると好結果をもたらす。本法はアルキルアールケトン 83 より α -アルキルアール酢酸 86 の一般的合成法といってよく、この骨格を有する非ステロイド系抗炎症薬 *rac*-ナプロキセン、イブプロフェン、ケトプロフェン、フルビプロフェンなどが、本法を用いて簡便に合成できる^{50c)}。

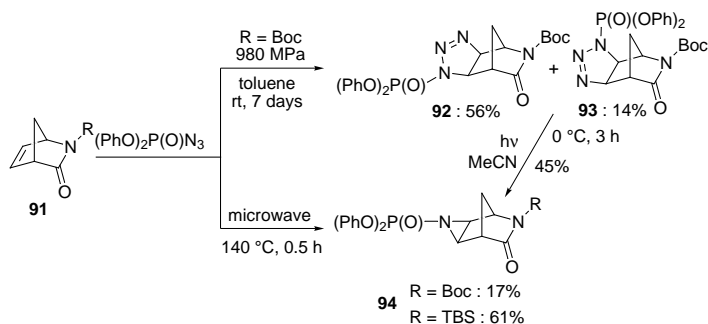


ところで DPPA の 1,3-双極子としての作用を最初に明らかにしたのは L'abbé らで²⁾、カルベトキシメチレントリフェニルホスホラン 87 と DPPA を反応させ、ジアゾ酢酸エチル 89 とイミノホスホラン 90 を得ているが、中間体は 1,3-双極子付加反応で生成したトリアゾリン 88 でこれが 1,3-双極子脱離反応をおこしている (Scheme 28)。



Scheme 28. Reaction of carboxytriphenylphosphorane with DPPA.

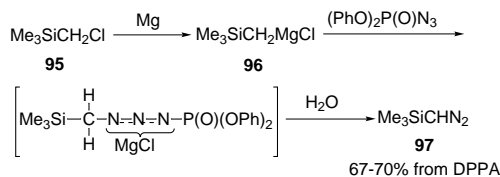
また双環状ラクタム的一种2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-3-オン 91 に高圧下でDPPAを反応させると、付加様式の異なる二種のトリアゾリン誘導体 92, 93 が得られ、その混合物に光を照射するとアジリジン誘導体 94 が生成する^{51a)}。しかしこの反応でマイクロ波を用いて加熱すると、同じアジリジン誘導体 94 が一挙に得られる (Scheme 29)^{51b)}。



Scheme 29. High-pressure and microwave assisted cycloaddition with DPPA.

12. 有機金属反応剤との反応

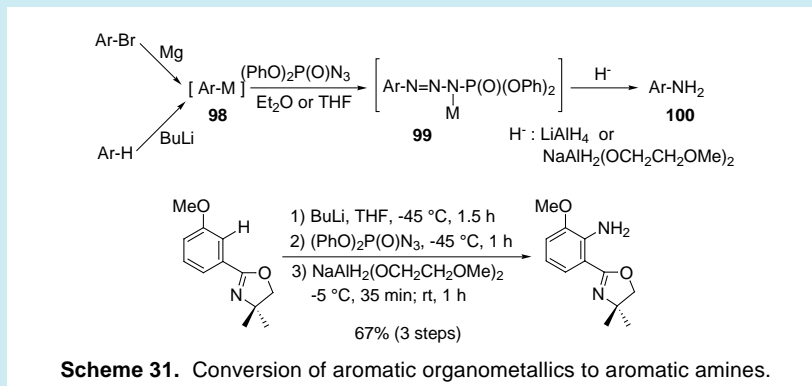
DPPA は他のアジドと同様に、ジアゾ基転移反応剤 (diazo-transfer reagent) として作用する。すなわち Scheme 30 に示すように DPPA をトリメチルシリルメチルクロリド 95 より調製した Grignard 反応剤 96 と反応させた後水処理すると、ジアゾ基転移反応成績体トリメチルシリルジアゾメタン 97 が得られる⁵²⁾。本法は他のシリルジアゾメタンの合成にも利用されている⁵³⁾。



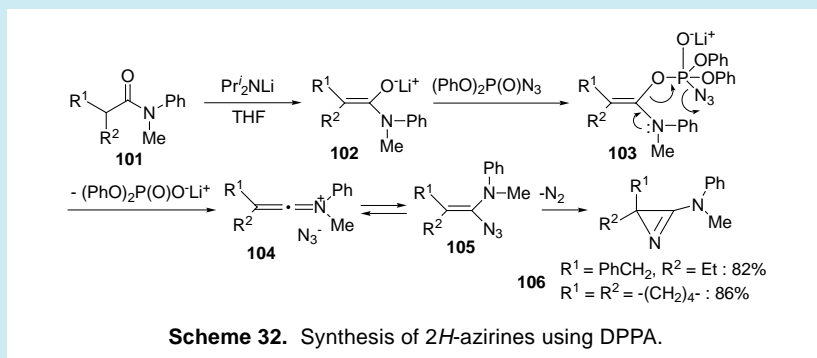
Scheme 30. Preparation of trimethylsilyldiazomethane.

因みにトリメチルシリルジアゾメタンは、危険かつ不安定で用時調製の必要があるジアゾメタンにかわる、安心かつ安定な、いわばグリーンな反応剤として市販されているが、Cl ユニット導入剤として、また[C-N-N]アゾール合成や、アルキリデンカルベン発生剤として多彩な反応性を有する有機合成多目的反応剤である⁵⁴⁾。

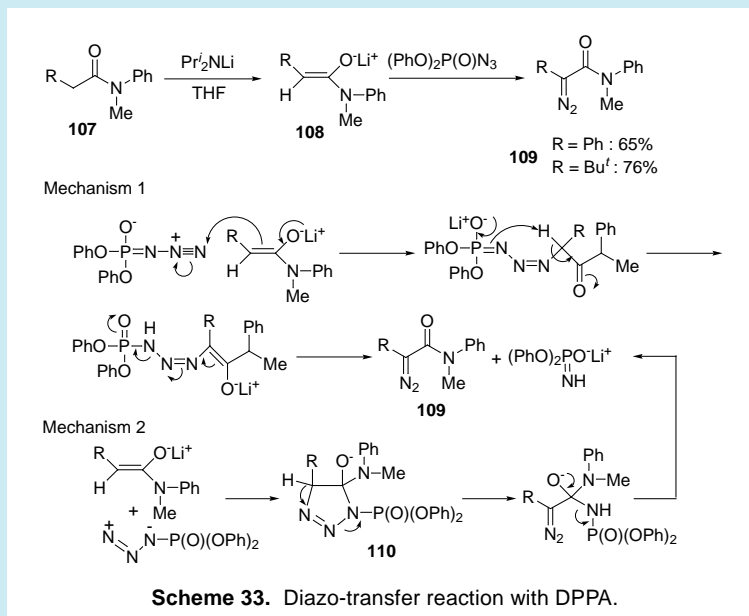
一方, DPPA を芳香族 Grignard 反応剤または芳香族リチウム化合物 98 と反応させると, ホスホリルトリアゼン 99 が生成し, これを水素化リチウムアルミニウムや水素化ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウムなどハイドライド還元剤で処理すると芳香族一級アミン 100 が生成する (Scheme 31) ⁵⁵⁾。ハイドライド還元剤のかわりに, 塩化水素-メタノールも使用できるが効率は必ずしもよくない ^{55b)}。この反応はアミノ基転移反応であり DPPA は $^+NH_2$ の合成子として働いている。中間体のホスホリルトリアゼンは単離も可能であるが不安定であり, 連続的に反応を行った方が好結果を与える。本法を用いて様々な芳香族あるいはヘテロ芳香族一級アミンが合成できる。



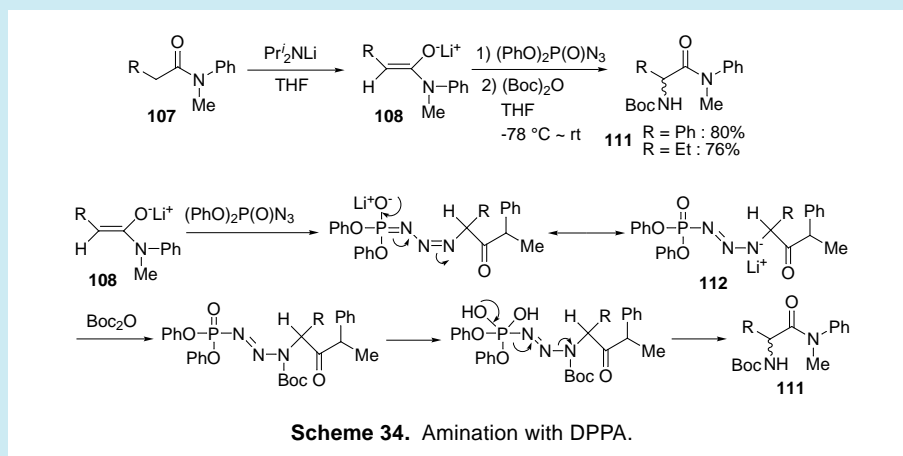
ところで *N*-メチルアニリド誘導体のリチウムエノラートは, DPPA と反応して反応基質あるいは反応条件によって, 三通りの反応成績体を生成する。*N*-メチルアセトアニリドの α 位に二つのアルキル基がある 101 の場合は, 2*H*-アジリン 106 を生じる ^{56a)}。この反応の機構は Scheme 32 に示すように, リチウムエノラート 102 に DPPA が反応してホスフェート 103 となり, そこからリチウムジフェニルホスフェートが脱離しケテンイミニウム塩 104 とアジドイオンを生じ, アジドイオンがケテンイミニウム塩 104 を攻撃してアジドエナミン 105 になり, 脱窒素閉環して 2*H*-アジリン 106 を与えるものと考えられ, いわば DPPA からのアジド基転移反応である。



これに対し α -モノアルキル-*N*-メチルアセトアニリド 107 のリチウムエノラート 108 では, 上とほぼ同様の反応条件で, α -ジアゾアニリド 109 を生成し, 2*H*-アジリンは得られない ^{56a)}。同様に *N,N*-ジメチルフェニルアセタミド, フェニル酢酸メチル, あるいはベンジルフェニルケトンも低収率ながら対応する α -ジアゾ化合物を生じる。この反応の機構は Scheme 33 に示すように, リチウムエノラートが DPPA の末端の N を攻撃することから開始されるジアゾ基転移反応, またはエノラートに対する 1,3-双極子付加物であるトリアゾリン 110 経由の反応と考えられる。



一方同じ α -モノアルキル-N-メチルアニリド107をリチオ化し、DPPAを加え、最後にジ-*tert*-ブチル ジカルボナート (Boc₂O) を反応させると好収率で α -Boc アミノ体111が得られる (Scheme 34)^{56b)}。これは中間のホスホリルトリアゼンアニオンがBoc化され、水処理でフラグメンテーションがおり Boc アミノ体111に変換されるものと考えられる。この場合は先の芳香族 Grignard 反応剤あるいは芳香族リチウム化合物の場合と同様、DPPAは⁺NH₂の合成子となり、アミノ基転移反応が起きている。

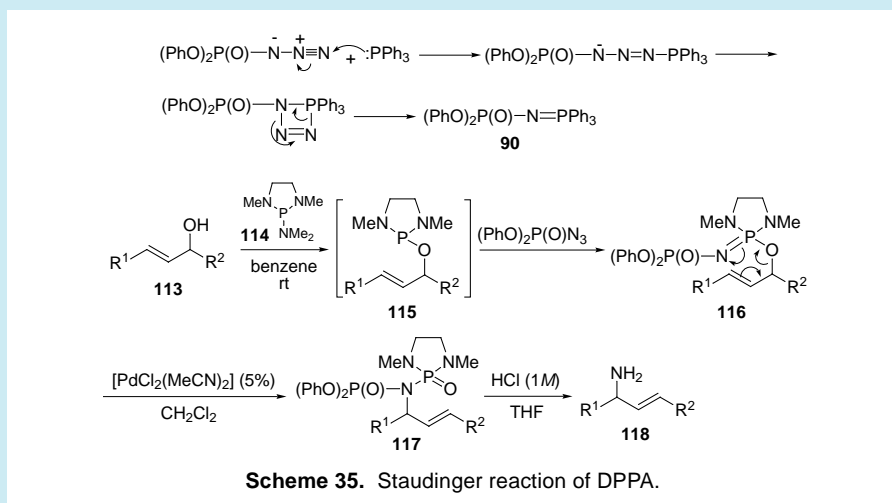


13. Staudinger 反応

古くから知られている Staudinger 反応は、一般にアジド化合物と3価のリチウム化合物が反応して、5価のイミノホスホラン誘導体を生ずるものである。イミノホスホランは加水分解によって対応するアミン誘導体を生じるので、アジドからアミンへの変換の中間体として有用であり、

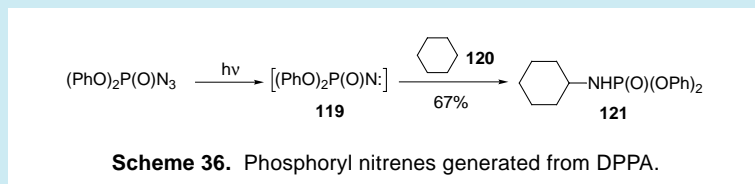
また種々のカルボニル化合物との反応である Aza-Wittig 反応の基質としても活用される。DPPA も通常のアジドと同様、3 価のリン化合物例えばトリフェニルホスフィン (Ph₃P) と反応して Staudinger 反応成績体イミノホスホラン 90 を与える (Scheme 35)²⁾。

この DPPA を用いる Staudinger 反応を活用して、アリル転位をともなったアリルアルコールからアリルアミンへの効率よい変換法が開発された⁵⁷⁾。すなわちアリルアルコール 113 をホスホリジン誘導体 114 と反応させた後、生じたホスホリアミダイト 115 を DPPA と処理すると Staudinger 反応がおこって対応するイミノジアザホスホリジン 116 が効率よく得られる。このものをパラジウム触媒 PdCl₂(MeCN)₂ で処理すると、[3,3]-シグマトロピー転位がおこりホスホリアミド 117 を与え、ついで塩酸で加水分解してアリル転位したアミン 118 が得られる。本反応はトシルアジドでも同様に進行するが、最後の加水分解ではトシルアミドを与える。

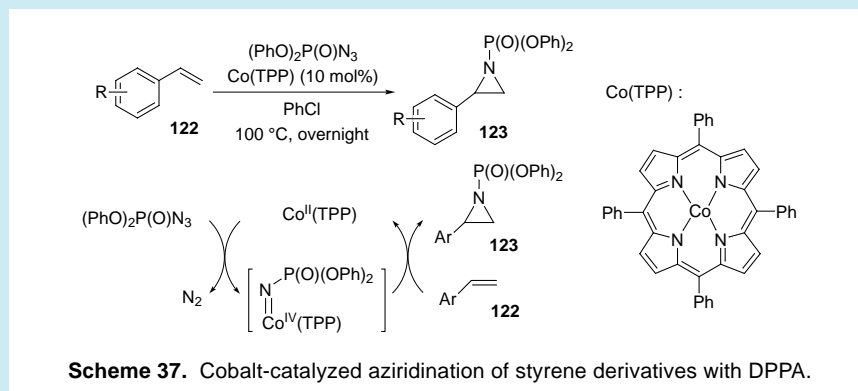


14. ナイトレン発生源としての DPPA

種々のアジドは光を照射すると対応するナイトレンが生じるが、DPPA も同様に光をあてるとホスホリルナイトレン 119 が発生する⁵⁸⁾。このナイトレン 119 は反応性が高く様々な炭化水素と C-H 挿入反応を行い、シクロヘキサン 120 を溶媒として使用した場合、Scheme 36 に示すようにシクロヘキシルアミン誘導体 121 を生成する。

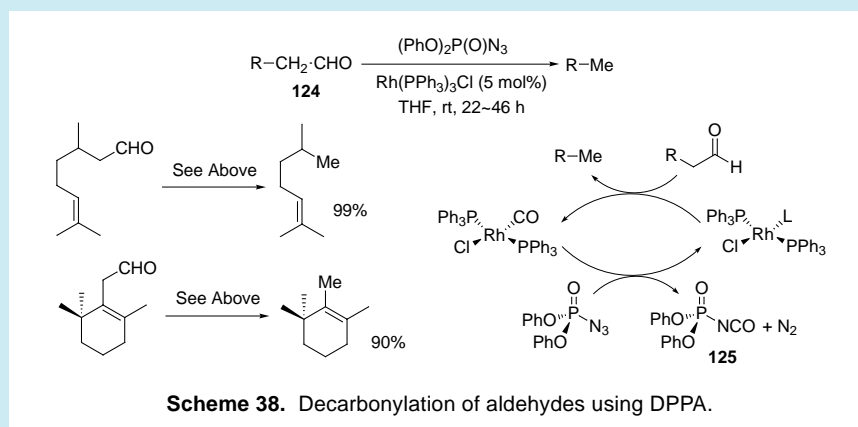


DPPA はまた、コバルト(II)テトラフェニルポルフィリン (Co(TPP)) を触媒としてクロロベンゼン中 100 °C でスチレン誘導体 122 と反応させると、対応する *N*-ジフェニルホスホニルアジリジン誘導体 123 を中程度の収率で与える (Scheme 37)⁵⁹⁾。DPPA はこの反応でナイトレン発生源として作用している。反応溶媒としてはクロロベンゼンが適しており、触媒の金属としてはコバルト以外は不適であり、またスチレン誘導体は DPPA の 5 倍モル使用する必要がある。



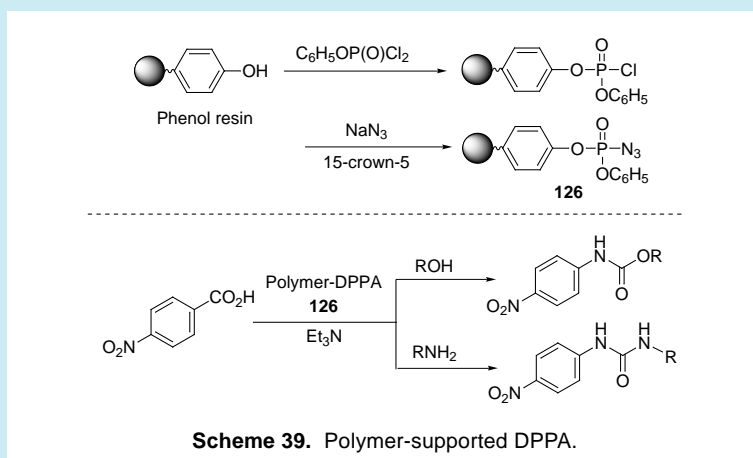
15. DPPA を用いる脱カルボニル化反応

DPPAはアルデヒドの脱カルボニル化反応にも有用である。すなわち、アルデヒド124と触媒量のトリフェニルホスフィンロジウムクロリド ($\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$) のTHF溶液に、アルデヒド124と等モルのDPPAをゆっくり加えて行くと、室温で円滑に脱カルボニル化反応が進行する⁶⁰⁾。この反応の機構は、Scheme 38に示すようにアルデヒド124からロジウム触媒に一酸化炭素が移動し、そこからDPPAが脱窒素しながら一酸化炭素を捕捉し対応するイソシアネート125に変換することにより、脱カルボニル化反応が進行するものと考えられる。



16. DPPA 類縁体

DPPAの一つの欠点としては、一般にジフェニルリン酸が廃棄物として残る点であるが、DPPAをポリマーに担持した反応剤が合成され、それを用いたCurtius転位反応が開発されている⁶¹⁾。このポリマー担持DPPA 126では、ジフェニルリン酸部の回収が容易であり、またもとのアジドに戻して再使用することも可能であろう (Scheme 39)。



また、アルコールの一工程アジド化のところではふれたが、この変換反応ではDPPAは若干活性が弱く反応基質も活性のアルコールに限定されるが、DPPAのニトロ化によって容易に得られる *p*-NO₂DPPA は、DPPA よりも活性で使用できるアルコールの範囲も広い⁴⁴⁾。また *p*-NO₂DPPA は結晶性の固体なので、液体であるDPPAよりも使い易いという利点があり、市販品も入手できるので、今後の展開が期待されよう。

17. おわりに

以上DPPAを活用した種々の有機合成反応を紹介した。これらの反応を反応形式から分類するとFigure 2 のようになる。

Role of DPPA	Reaction Mode	Synthesis & Reactions
a) As an azide anion equivalent		<ul style="list-style-type: none"> M-Acylation (Amide & Peptide Synthesis) Curtius Rearrangement O-Acylation of Malonates (Ester Synthesis) S-Acylation (Thiol Ester Synthesis) C-Acylation (Oxazole Synthesis) Azidation of Hydroxyl Functions O- & N-Phosphorylation Azide Phosphate Synthesis
b) As a 1,3-dipole		<ul style="list-style-type: none"> Ring Contraction Synthesis of α-Alkylarylacetic Acids 1,3-Dipolar Elimination Aziridine Synthesis
c) As an electrophile		<ul style="list-style-type: none"> Diazo-transfer Reactions ⁺NH₂ Synthon Azide-transfer Reactions Staudinger Reactions
d) As a nitrene		<ul style="list-style-type: none"> C-H Insertion Reactions Aziridine Synthesis Decarbonylation of Aldehydes

Figure 2. Role of DPPA in organic synthesis.

上述した種々の反応のうちで、DPPA を使用するケースとしてはおそらく Curtius 転位反応が最も多いのではないかと推定される。また特に実験室的には、Bose - Mitsunobu 法によるアルコールの工程アジド変換がよく利用されているものと考えられる。いずれにしろ一つの反応剤の開発によって、有機合成化学の辺境地が大きく開拓されることがご理解頂けよう。

再び SciFinder によれば、DPPA の反応例は特に 2000 年以降年々上昇しており、2002 年、2004 年、2005 年では 5000 件以上の使用例がある。DPPA の使用は今後も増加するであろうし、また DPPA を活用する新規有用反応も今後更に開発されるであろうことを祈念して、本稿を閉じたい。

謝 辞

著者らの研究に対し、ご鞭撻頂いた故山田俊一東京大学名誉教授に感謝致します。また、上記の多くの研究の中心になってご協力頂いた濱田康正現千葉大教授に厚く感謝の意を表します。更に研究初期に大変尽力された故二宮邦博修士、および創意工夫に富んだ文献記載の多くの共同研究者に謝辞を表します。

参考文献

1. Shioiri, T.; Ninomiya, S.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203-6205.
2. 我々より以前に DPPA を使用した例が 1 例だけあるが、これには DPPA の合成法は記載されていない。L'abbé, G.; Ykman, P.; Smets, G. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5421-5426.
3. 総説: a) 塩入孝之, 山田俊一, 有合化, **1973**, *31*, 666-674. b) 塩入孝之, 名古屋市立大学薬学部研究年報, **1977**, *25*, 1-28. c) 塩入孝之, *Pure Chemicals "Daiichi"*, **1978**, *9*, 11-15. d) Thomas, A. V. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette L. A., Ed., John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, 2242-2245.
4. a) Barton, D. H. R.; Shioiri, T.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1970**, 939-940. b) Barton, D. H. R.; Shioiri, T.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc. (C)*, **1971**, 1968-1974.
5. a) Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 849-854. b) Shioiri, T.; Yamada, S. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 187-188, Coll. Vol. 7, **1990**, 206-207.
6. a) Shi, E.; Pei, C. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 669-673. b) Miyashige, R.; Nakazawa, S.; Hara, K.; Mitsui, O. **1999**, JP11029588.
7. a) Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 855-858. b) Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 859-863.
8. アミノ酸、ペプチド、その誘導体の略号、記号は IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature の規則による: *J. Biol. Chem.* **1985**, *260*, 14. またアミノ酸は特記しないかぎり L-体を表す。
9. a) Yamada, S.; Ikota, N.; Shioiri, T.; Tachibana, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7174-7175. b) Ikota, N.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 3064-3069. c) Ikota, N.; Shioiri, T.; Yamada, S.; Tachibana, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1980**, *28*, 3347-3356.
10. a) Yamada, S.; Kasai, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1595-1598. b) Shioiri, T.; Yokoyama, Y.; Kasai, Y.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2211-2217. 総説: c) 塩入孝之, 有合化, **1979**, *37*, 856-869. d) Patel, H. H. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette, L. A. Ed., John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, 2242-2245.
11. a) Takuma, S.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Peptide Chemistry* **1981**, *1982*, 13-18. b) Takuma, S.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3147-3153.
12. a) Brady, S. F.; Varga, S. L.; Freidinger, R. M.; Schwenk, D. A.; Mendlowski, M.; Holly, F. W.; Veber, D. F. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3101-3105. b) Brady, S. F.; Freidinger, R. M.; Paleveda, W. J.; Colton, C. D.; Homnick, C. F.; Whitter, W. L.; Curley, P.; Nutt, R. F.; Veber, D. F. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 764-769.
13. 総説: a) Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4441-4482 及び引用文献. b) Wipf, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2115-2134 及び引用文献.
14. Boger, D. L.; Yohannes, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1427-1429.

15. Cai, Q.; He, G.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5268-5273. cf. Boger, D. L.; Yohannes, D. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2498-2502.
16. a) Imaeda, T.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 591-594. b) Shioiri, T.; Imaeda, T.; Hamada, Y. *Heterocycles* **1997**, *46*, 421-442.
17. a) Yokokawa, F.; Shioiri, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8638-8639. b) Yokokawa, F.; Fujiwara, H.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1915-1916. c) Yokokawa, F.; Fujiwara, H.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 1759-1775. 総説: d) 横川文明, 塩入孝之, 有合化, **2000**, *58*, 634-641. e) Lee, K.-C.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2006**, 4209-4211.
18. McKeever, B.; Pattenden, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 2701-2712.
19. Qian, L.; Sun, Z.; Deffo, T.; Mertes, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6469-6472.
20. Yamada, S.; Yokoyama, Y.; Shioiri, T. *Experientia* **1976**, *32*, 398-399.
21. Hamada, Y.; Kato, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3223-3226.
22. a) Freidinger, R. M.; Veber, D. F.; Hirschmann, R.; Page, L. M. *Int. J. Pep. Prot. Res.* **1980**, *16*, 464-470. b) Freidinger, R. M.; Schwenk, D. A.; Veber, D. F. *Pept. Struct. Biol. Funct., Proc. Am. Pept. Symp. 6th*, **1979**, 703-706. c) Wipf, P.; Miller, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10975-10977.
23. a) Nishi, N.; Nakajima, B.; Hasebe, N.; Noguchi, J. *Int. J. Biol. Macromol.* **1980**, *2*, 53. b) Nishi, N.; Tsunemi, M.; Hayasaka, H.; Nakajima, B.; Tokura, S. *Macromol. Chem.* **1991**, *192*, 1789-1798. c) Nishi, N.; Naruse, T.; Hagiwara, K.; Nakajima, B.; Tokura, S. *Macromol. Chem.* **1991**, *192*, 1799-1809 及び引用文献.
24. Shioiri, T. In *Comprehensive Organic Synthesis*, Winterfeld, E., Ed., Pergamon Press, Oxford, **1991**, Vol. 6, 795-828.
25. Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1974**, *30*, 2151-2157.
26. a) Yamada, S.; Ninomiya, K.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2343-2346. b) Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 1398-1404. c) Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 1795-1799.
27. Tanaka, M.; Demizu, Y.; Doi, M.; Kurihara, M.; Suemune, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5360-5363.
28. Ohwada, T.; Kojima, D.; Kiwada, T.; Futaki, S.; Sugiura, Y.; Yamaguchi, K.; Nishi, Y.; Kobayashi, Y. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 617-626.
29. Sawada, D.; Sasayama, S.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7219-7223.
30. Murato, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 1738-1740. cf. Yamada, S.; Murato, K.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1605-1608 及び Murato, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 1559-1565.
31. Shioiri, T.; Murata, M.; Hamada, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2698-2704.
32. Boger, D. L.; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3175-3178.
33. Zhang, C.; Lomenzo, S. A.; Ballay, C. J. II; Trudell, M. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7888-7889.
34. a) Heathcock, C. H.; Buse, C. T.; Kleschick, W. A.; Pirrung, M. C.; Sohn, J. E.; Lampe, J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1066-1081. b) Tokitoh, N.; Okazaki, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1856-1857.
35. Malone, T. C.; Ortwine, D. F.; Johnson, G.; Probert, A. W. Jr. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3*, 49-54.
36. a) Yamada, S.; Yokoyama, Y.; Shioiri, T. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3302-3303. b) Yokoyama, Y.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 2423-2429.
37. a) Chen, J.; Forsyth, C. *J. Org. Lett.* **2003**, *5*, 1281-1283. b) Chen, J.; Forsyth, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8734-8735. c) Chen, J.; Forsyth, C. *J. Proc. Nat. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 12067-12072.
38. Yamada, S.; Yokoyama, Y.; Shioiri, T. *Experientia* **1976**, *32*, 967-968.
39. a) 柴崎正勝監修, 有機分子触媒の新展開, シーエムシー出版, 東京, **2006**. b) Berkessel, A.; Groger, H. *Asymmetric Organocatalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
40. Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 235-236.
41. a) Hamada, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1193-1196. b) Hamada, Y.; Kawai, A.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5409-5412. c) Hamada, Y.; Kawai, A.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5413-5414. d) Hamada, Y.; Kawai, A.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 5601-5602. e) Hamada, Y.; Shioiri, T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5489-5490. f) 総説: Shioiri, T.; Hamada, Y. *Heterocycles* **1988**, *27*, 1035-1050.
42. Lal, B.; Pramanik, B.; Manhas, M. S.; Bose, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 1977-1980.
43. Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. H.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5886-5888.
44. a) Mizuno, M.; Shioiri, T. *Chem. Commun.* **1997**, 2165-2166. 総説: b) 塩入孝之, 和光純薬時報, **2005**, *73*, No. 2, 6-9.
45. Aizikovich, A.; Kuznetsov, V.; Gorohovsky, S.; Levy, A.; Meir, S.; Byk, G.; Gellerman, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4241-4243.
46. a) Liu, F.; Austin, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3153-3154. b) Liu, F.; Austin, D. J. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8643-8645.

47. Cremlyn, R. J. W. *Aust. J. Chem.* **1973**, *26*, 1591-1593.
 48. Mizuno, M.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7105-7108.
 49. a) Yamada, S.; Hamada, Y.; Ninomiya, K.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 4749-4752. b) Hamada, Y.; Shioiri, T. *Org. Synth.* **1984**, *62*, 191-194; Coll. Vol. 7, **1990**, 135-138.
 50. a) Shioiri, T.; Kawai, N. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2936-2938. b) Kawai, N.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 2564-2573. c) Kawai, N.; Kato, N.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, *31*, 3179-3148. cf. d) Kato, N.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 2496-2502.
 51. a) Ishikura, M.; Kudo, S.; Hino, A.; Ohnuki, N.; Katagiri, N. *Heterocycles* **2000**, *53*, 1499-1504. b) Ishikura, M.; Hasunuma, M.; Yamada, K.; Yanada, R. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2253-2257.
 52. a) Mori, S.; Sakai, I.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3380-3382. b) T.; Shioiri, Aoyama, T.; Mori, S. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 1-4; Coll. Vol. 8, **1993**, 612-615.
 53. a) Sekiguchi, A.; Ando, W. *Chem. Lett.* **1983**, 871-874. b) Ando, W.; Tanikawa, H.; Sekiguchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4245-4248.
 54. 総説: a) Shioiri, T.; Aoyama, T. In *Advances in the Use of Synthons in Organic Chemistry*, Dondoni, A. Ed., JAI Press, London, **1993**, Vol. 1, 51-101. b) Shioiri, T.; Aoyama, T. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Paquette L. A., Ed., John Wiley & Sons, Chichester, **1995**, Vol. 7, 5248-5251. c) Aoyama, T.; Shioiri, T. *有合成*, **1996**, *54*, 918-928. d) Aoyama, T.; Shioiri, T. In *Science of Synthesis (Houben-Weyl Methods of Molecular Transformation)*, Fleming, I., Ed., Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2002**, Vol. 4.4.26, 569-577.
 55. a) Mori, S.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 429-432. b) Mori, S.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1524-1530. c) Mori, S.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6111-6114. d) Mori, S.; Ohno, T.; Harada, H.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5051-5070.
 56. a) Villalgordo, J. M.; Enderli, A.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **1995**, *78*, 1983-1998. b) Villalgordo, J. M.; Heimgartner, H. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 213-219.
 57. a) Lee, E. E.; Batey, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1865-1868. b) Lee, E. E.; Batey, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14887-14893.
 58. Breslow, B.; Feiring, A.; Herman, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5937-5939.
 59. Gao, G.-Y.; Jones, J. E.; Vyas, R.; Harden, J. D.; Zhang, X. P. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6655-6658.
 60. O'Connor, J. M.; Ma, J. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 5075-5077.
 61. Lu, Y.; Taylor, R. T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9267-9269.

(Received Jan. 2007)

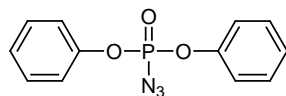
執筆紹介 塩入 孝之 (Takayuki Shioiri) 名城大学 大学院総合学術研究科 教授

[ご経歴] 1962年 東京大学大学院化学系研究科博士課程中退。同年東京大学薬学部教務職員，1964年 東京大学薬学部助手，1968～1970年 イギリスロンドン大学留学(D.H.R.Barton教授)，D.I.C.(Diploma of imperial College)学位取得，1977年 東京大学薬学部助教授，1977～2001年 名古屋市立大学薬学部教授，2001年 名古屋市立大学名誉教授，2002～2007年 名城大学大学院総合学術研究科教授，現在に至る。薬学博士。2002～2006年 日本薬学会監事，現在，日本ペプチド学会理事，日本プロセス化学会会長，赤堀コンファレンス協会会長。

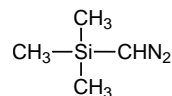
1974年 日本薬学会奨励賞，1978年 日本薬学会アボット賞，1981年 愛知薬学薬業奨励賞，1993年 日本薬学会賞，1999年 日本ペプチド学会賞受賞。

[ご専門] 有機合成化学

TCI 関連製品



Diphenylphosphoryl Azide (DPPA)
 250g 36,500円 25g 7,100円 5g 2,500円
 [D1672]

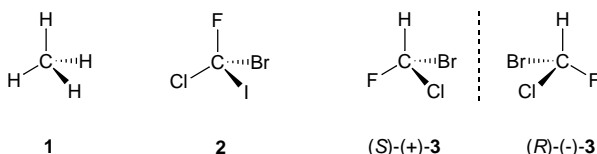


Trimethylsilyldiazomethane
 (ca. 10% in Hexane, ca. 0.60 mol/L)
 25ml 23,300円 10ml 13,400円
 [T1146]

勇氣化合物実験

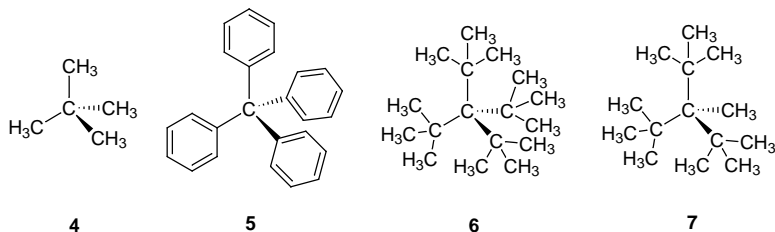
北海道大学 大学院農学研究院 川端 潤

最小の有機化合物メタン CH_4 (1)は教科書では混成軌道や正四面体構造の説明でおなじみの分子でもあります。こんな単純な分子でもその誘導体となるとなかなか多彩でおもしろいものです。まずハロゲンで置換してみましょう。メタンの水素を1個ずつ塩素で置換していくと、順にクロロメタン CH_3Cl 、ジクロロメタン CH_2Cl_2 、クロロホルム CHCl_3 、四塩化炭素 CCl_4 となります。いずれも有機化学実験ではなじみ深い試薬や溶媒です。どこまでが有機化合物かというのもおもしろい問題ですが、それはそれとして水素がすべてハロゲン(F, Cl, Br, I)で置換されたテトラハロメタンはハロゲンの組合せで35種類の化合物が可能です。なかで最も興味深い分子はなんとといってもプロモクロロフルオロヨードメタン CBrClFI (2)でしょう。キラル炭素の絶対配置のRS表示の説明によく登場するこの分子は残念ながらまだ合成されていません。立体化学は別にしても合成は難しそうです。



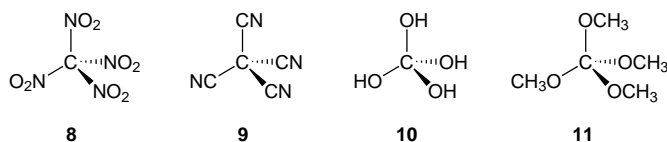
それでは一步譲ってプロモクロロフルオロメタン CHBrClFI (3)はどうでしょう。水素が1個残っているトリハロメタンの合成ははるかに易しいようで、1940年代に合成が報告されていますし、その後光学活性なトリハロアセトンからハロホルム反応による光学活性体の合成や、ラセミ体の光学分割もされています。さて問題は絶対配置です。キラルな3の絶対配置は理論的予測といくつかの実験証拠からほぼ確立されていますが、直接の証明はまだなされていません。¹⁾単純な置換メタンといっても単純すぎて逆に一筋縄ではいかないものです。

次に、炭化水素に目を向けてみましょう。メタンの水素をすべてメチル基で置換したテトラメチルメタン $\text{C}(\text{CH}_3)_4$ (4)はペンタンの異性体のひとつネオペンタンですし、フェニル基が結合したテトラフェニルメタン $\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_4$ (5)も何に使うのかは知りませんがちゃんと市販試薬リストにあります。ではかさ高いt-ブチル基を4個もつテトラt-ブチルメタン $\text{C}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_4$ (6)はどうでしょうか。いかにも立体障害が大きそうです。この関連の高度置換アルカンは計算化学的な報告はいろいろされていますが、この化合物はさすがに実際の合成例はありません。

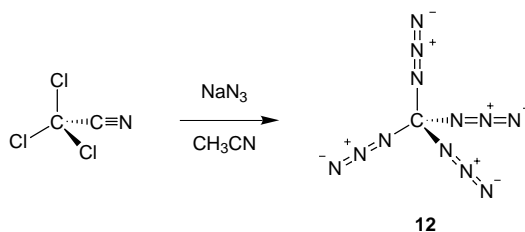


「まだ合成されていない最小の飽和非環状アルカンは何か？」というきわめて興味深い報文によれば、2005年当時の未合成最小分子は1,1,1-トリt-ブチルエタン $\text{CH}_3\text{C}[\text{C}(\text{CH}_3)_3]_3$ (7)だそうです。²⁾たったC14の分子ですが、メタンにt-ブチル基を3個いれてしまうと残りの1個はメチル基すら入れるのは困難ということがわかります。

同じ置換基からなる四置換メタン CX_4 形の分子のうち、テトラニトロメタン $C(NO_2)_4$ (8) やテトラシアノメタン $C(CN)_4$ (9) は市販されています。オルト炭酸に相当する $C(OH)_4$ (10) はさすがに安定には存在しませんが、エステル形なら $C(OCH_3)_4$ (11) はやはり市販品があります。



ところで、メタンのすべての水素をアジド基で置換したテトラアジドメタン $C(N_3)_4$ (12) が最近合成されました。³⁾ 分子式 CN_{12} 、窒素含量 93.3% というから驚きです。この化合物は不安定でなかなか単離に成功しなかったのですが、トリクロロシアノメタン CCl_3CN とアジ化ナトリウム NaN_3 をアセトニトリル中で反応させ、GLC で分取することによって純粋な 12 を初めてとりだすことができました。マススペクトルから分子量 180 が得られ、高分解能測定値も分子式を支持しています。¹⁵N-NMR ではちゃんと 3 本の N シグナルが得られました。また沸点は 165 というのですが、これは実測値ではなく GLC での溶出位置からの見積もりです。



前々回に触れたようにアジド化合物は爆発性をもつものが多く、そのアジド基が 4 個も小さな分子に密集している 12 は見るからに危険そうな形をしています。事実純粋な 12 は大変危険な物質で予期しない原因ですぐに爆発するという恐ろしいしろものです。この合成の報文にも詳細な安全上の注意が付されていて、GLC で単離した 1 滴以下の量でもデュワー瓶ごと吹き飛ばすそうで、安全シールド越しに溶媒中に希釈して凝縮させるように、ピペットやシリンジで扱ってはいけな、と書かれています。有機化合物がどうかは別にしてなかなか勇氣のある化合物であることは間違いありませんね。

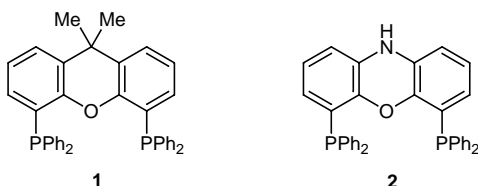
- 1) P. L. Polavarapu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 4544 (2002).
- 2) K. M. N. de Silva and J. M. Goodman, *J. Chem. Inf. Model.*, **45**, 81 (2005).
- 3) K. Banert, Y.-H. Joo, B. Walfort and H. Lang, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 1 (2006).

執筆者紹介 川端 潤 (Jun Kawabata) 北海道大学 大学院農学研究院 教授

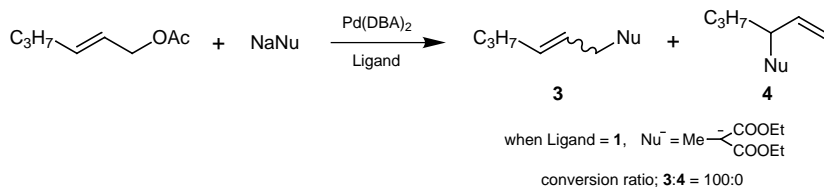
[ご経歴] 1980年 北海道大学大学院農学研究院農芸化学専攻博士後期課程中退, 1980年 同農学部助手, 1985-1987年 オーストラリア国立大化学科博士研究員, 1992年 北海道大学農学部助教授, 1999年 同農学研究科助教授, 2002年 同教授, 2006年 同農学研究院教授, 現在に至る。農学博士。1992年 日本農芸化学奨励賞受賞。
「おもしろ有機化学ワールド」webmaster <http://www.geocities.jp/junk2515/>
[ご専門] 食品機能化学, 天然物化学

ホスフィン配位子 / for Preparation of Large Bite Angle Metal Complexes

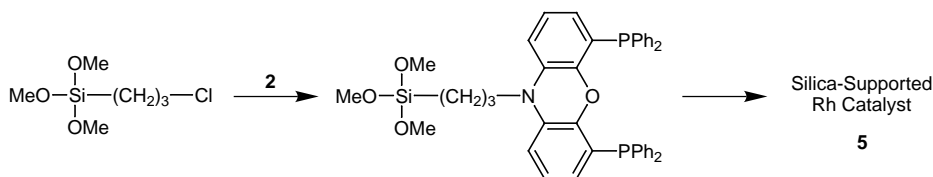
B2709 4,5-Bis(diphenylphosphino)-9,9-dimethylxanthene (1) 1g 8,400円
 B2717 4,6-Bis(diphenylphosphino)phenoxazine (2) 1g 39,800円 100mg 6,900円



1は二座ホスフィン配位子としてパラジウム，ロジウムなどの遷移金属と安定な錯体を形成します。この錯体はP - 金属 - Pの大きな結合角を持ち，選択性の高い触媒として有機合成に多用されています。



例えば，Kranenburgらは，種々の二座ホスフィン配位子とパラジウムの存在下，酢酸2-ヘキセニルとマロン酸ジエチルのカルバニンのアリル位アルキル化反応を行い，二座ホスフィン配位子の違いによる反応性を比較検討しています。それによれば，1を配位子として用いたパラジウム錯体触媒が最も大きなP - Pd - Pの結合角を持ち，その選択性は極めて高く，ジエチル2-(2-ヘキセン-1-イル)-2-メチルマロナート(3)のみが生成し，ジエチル2-(1-ヘキセン-3-イル)-2-メチルマロナート(4)は副生しないと報告しています¹⁾。また，Kranenburgらは1とロジウムから成る錯体を触媒とする1-オレフィンのヒドロホルミル化反応において，高選択的にn-アルデヒドが生成することを報告しています²⁾。



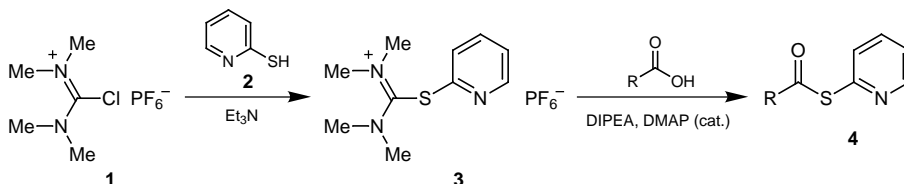
一方，Sandeeらは2を出発物質としてシリカゲル担持ロジウム錯体触媒5を合成しています。この5は1とロジウムから成る錯体触媒と同程度のP - Rh - Pの結合角を持つ，しかも目的物の単離，再利用が容易な触媒として高選択的なヒドロホルミル化などに用いられています³⁾。

文 献 The effect of the bite angle of diphosphine ligands

- 1) M. Kranenburg, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **1998**, 25.
- 2) a) M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Goubitz, J. Fraanje, *Organometallics*, **1995**, 14, 3081.
 b) L. A. van der Veen, P. H. Keeven, G. C. Schoemaker, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, M. Lutz, A. L. Spek, *Organometallics*, **2000**, 19, 872.
- 3) A. J. Sandee, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 8468.

縮合反応 / Active Esterification

C1957 Chloro-*N,N,N',N'*-tetramethylformamidine Hexafluorophosphate (1)
1g 6,800円



エステル化などの縮合剤は種々知られていますが、アミジニウムタイプもその一つです。例えば、1は2-メルカプトピリジン2と反応してチオウロニウム塩3を生成します。3は容易にカルボン酸と反応し、チオエステル4を高収率で与えます。

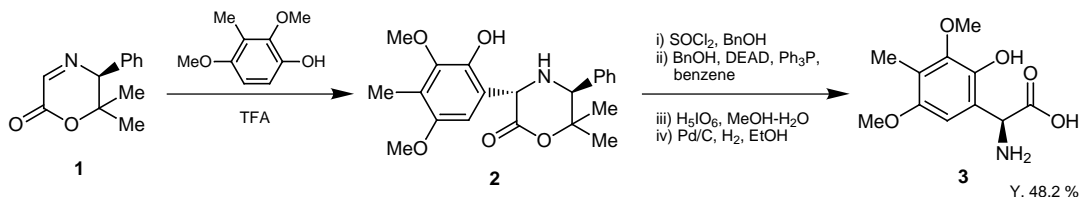
文献 Synthesis of 2-pyridinethiol esters
N. Scardovi, P. P. Garner, J. D. Protasiewicz, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 1633.

関連製品

C1651	2-Chloro-1,3-dimethylimidazolium Hexafluorophosphate	5g 17,000円
C1379	1-(Chloro-1-pyrrolidinylmethylene)pyrrolidinium Hexafluorophosphate	5g 13,000円
B1657	<i>O</i> -(Benzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium Hexafluorophosphate (HBTU)	25g 33,400円 5g 10,500円
C1988	<i>O</i> -(6-Chlorobenzotriazol-1-yl)- <i>N,N,N',N'</i> -tetramethyluronium Hexafluorophosphate (HCTU)	5g 11,800円 1g 3,900円

光学活性 α -アリールグリシン誘導体の合成 / Synthesis of Optically Active α -Arylglycine Derivatives

D3259 (5*S*)-5,6-Dihydro-6,6-dimethyl-5-phenyl-2*H*-1,4-oxazin-2-one (1)
1g 39,500円

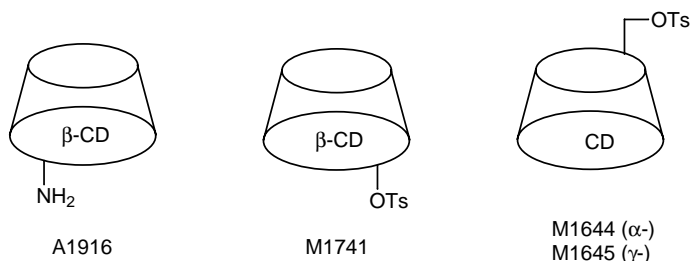


イミノラクトン1は、種々のフェノール、アニリン、アリールボロン酸類と立体選択的に付加して光学活性モルホリン誘導体2を与えます。2は開環、保護、脱保護等の処理を経て光学活性な α -アリールグリシン誘導体3を与えます。

文献 Synthesis of optically active α -arylglycine derivatives
S. Tohma, K. Rikimaru, A. Endo, K. Shimamoto, T. Kan, T. Fukuyama, *Synthesis*, **2004**, 909.

有用なシクロデキストリン合成ブロック / Monoaminated & Monotosylated Cyclodextrins

A1916	3A-Amino-3A-deoxy-(2AS,3AS)- β -cyclodextrin (1)	1g	14,900円
M1741	Mono-2-O-(<i>p</i> -toluenesulfonyl)- β -cyclodextrin (2)	1g	11,700円
M1644	Mono-6-O-(<i>p</i> -toluenesulfonyl)- α -cyclodextrin (3)	200mg	22,300円
M1645	Mono-6-O-(<i>p</i> -toluenesulfonyl)- γ -cyclodextrin (4)	200mg	22,300円



シクロデキストリン (CD) はグルコースが α -1,4 結合した環状オリゴ糖で、その形状は円錐台形をしています。この円錐台形の内側は三次元的な空孔で、この空孔に適したゲスト化合物を取り込み、包接化合物を形成します。この包接現象は食品、化粧品、分離分析など多方面の分野で利用されています。

近年、CDの特定位置に機能性分子を導入し、CDの有する包接能に新たな機能を付加したCD誘導体が盛んに研究されています。例えば、CDに色素を結合させ、CDにゲスト化合物が包接することによる吸光度や蛍光強度の変化を用いた分子認識素子¹⁾、 C_{60} を結合させた水溶性 C_{60} ²⁾、トリプシンを結合させ安定化させたトリプシン - CD³⁾などが報告されています。このようなCD誘導体を合成するための出発物質として、CDの特定の水酸基を活性化したCD⁴⁾や、特定の水酸基をアミノ基に変換したCDが用いられています。

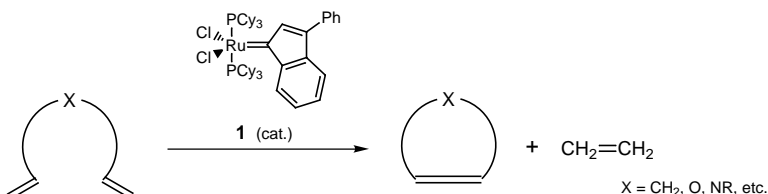
CDの6位の第1級水酸基をトシル化したCD、2位の第2級水酸基をトシル化したCD、また、3位の第2級水酸基の立体を反転させてアミノ基に変換したCDを製品化しました。機能性CD誘導体の合成、研究にご利用ください。

- 文 献
- 1) A modified cyclodextrin as a guest responsive colour-change indicator
A. Ueno, T. Kuwabara, A. Nakamura, F. Toda, *Nature*, **1992**, 356, 136; K. Hamasaki, H. Ikeda, A. Nakamura, A. Ueno, F. Toda, I. Suzuki, T. Osa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 5035; M. Narita, S. Mima, N. Ogawa, F. Hamada, *Anal. Sci.*, **2000**, 16, 865.
 - 2) Synthesis of water-soluble cyclodextrin- C_{60} conjugates
S. Samal, K. E. Geckeler, *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 3367; C. Yong, W. Yali, R. Andre, S. Pierre, Z. Yu, Z. Yongmin, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2045.
 - 3) Improved functional properties of trypsin modified by cyclodextrin derivatives
F. Michael, F. Alex, C. Robert, V. Reynaldo, *J. Mol. Catal B, Enzyme*, **2003**, 21, 133.
 - 4) Monotosylated cyclodextrins
T. Kaneda, T. Fujimoto, J. Goto, K. Asano, Y. Yasufuku, J. H. Jung, C. Hosono, Y. Sakata, *Chem. Lett.*, **2002**, 514.

メタセシス触媒 / Metathesis Catalyst

P1688 (3-Phenyl-1*H*-inden-1-ylidene)bis(tricyclohexylphosphine)-
ruthenium(IV) Dichloride Tetrahydrofuran Adduct (1)

1g 11,900円 100mg 5,500円



金属カルベン錯体を触媒として用いる閉環メタセシス反応は、末端オレフィン間の結合組み換えにより、新たな炭素-炭素結合を形成する有用な反応です。金属カルベン錯体としては、Grubbs 触媒に代表されるルテニウムカルベン錯体が、オレフィンに対する官能基選択性の高さから多用されています。ルテニウムカルベン錯体の1つである1は空气中で安定であり、閉環メタセシス反応において高い触媒活性を示します。1を用いる閉環メタセシス反応を鍵反応とする種々の天然物の全合成が報告されています。

文 献

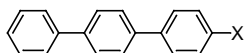
Total syntheses of natural products

A. Fürstner, J. Grabowski, C. W. Lehmann, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 8275.

A. Fürstner, O. R. Thiel, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 1738.

A. Fürstner, O. Guth, A. Düffels, G. Seidel, M. Liebl, B. Gabor, R. Mynott, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 4811.

Research for Organic Electroluminescent Materials

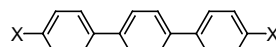


X=Br 4-Bromo-*p*-terphenyl

5g 49,800円 1g 17,000円 [B2155]

X=NH₂ 4-Amino-*p*-terphenyl

5g 24,600円 1g 8,100円 [A1340]



X=Br 4,4''-Dibromo-*p*-terphenyl

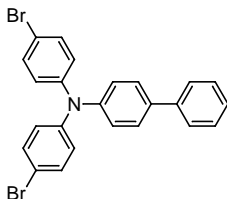
5g 59,000円 1g 25,300円 [D3372]

X=I 4,4''-Diiodo-*p*-terphenyl

5g 44,800円 1g 12,800円 [D3534]

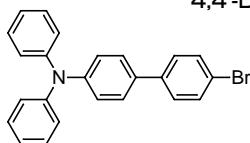
X=NH₂ 4,4''-Diamino-*p*-terphenyl

1g 10,300円 [D3390]



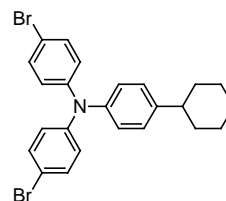
4,4'-Dibromo-4''-phenyltriphenylamine

1g 17,500円 [D3303]



4-Bromo-4'-(diphenylamino)biphenyl

1g 73,900円 250mg 23,100円 [B2844]



4,4'-Dibromo-4''-cyclohexyltriphenylamine

1g 16,800円 [D3302]

新版 試薬ガイド No.5 発行

TCl Reagent Guide 2007 + New Products



製品を研究分野および化合物の基本構造から眺め分類、編集しています。

■ 分類例 ■ フォトクロミック化合物／不斉合成／イオン液体／
両親媒性Pd触媒／有機合成触媒／
エレクトロルミネッセンス／3-アミノピロリジン類

◆ 試薬カタログNo.38 (昨年3月発行) 以降の新製品
1,000品目も収載しています ◆

試験・研究開発に携わる皆さまに、ぜひご利用いただきたい小冊子です。

無料でお届けします

ご希望の方は、弊社製品取扱店へご連絡ください。

ホームページからもお申し込みいただけます(www.tokyokasei.co.jp/brochure/)。

展示会場でも配布しております。ぜひお立ち寄りください。

お問い合わせは 東京化成販売(株) TEL: 03-3241-0573 FAX: 03-3246-2094
大阪営業所 TEL: 06-6228-1155 FAX: 06-6228-1158

出展のご案内

日本薬学会第127年会併催展示会

平成19年3月28日(水)～30日(金)

富山市総合体育館

日本化学会第87春季年会付設展示会

平成19年3月25日(日)～27日(火)

関西大学 千里山キャンパス (千里山中央体育館)

ぜひお立ち寄り
ください

受託製造サービス

◆ 専任合成チームにより迅速な対応が可能に！

秘密保持契約
にも対応します

カスタム合成

スケールアップ

- ・少量試作合成～トン単位まで可能
- ・継続生産にも対応

おもな受託分野

- 有機中間体 ○機能性材料 ○電子・情報材料
- 医薬品中間体・治験原薬 <GMP対応>
- 化粧品原料 ○糖鎖 ○化合物ライブラリー

(特)ケムジェネシス<化合物ライブラリーメーカー>
に委託しています。)

まずは、お気軽にご相談ください。 TEL 03-5651-5171 E-mail finechemicals@tokyokasei.co.jp
化成品部 FAX 03-5640-8021 http://www.tokyokasei.co.jp/jutaku/

オンラインカタログ

産業技術 総合研究所のデータベース公開プロジェクト"RIODB"のスペクトルデータベース(SDBS)へリンクしているので、検索した製品のスペクトルデータをご覧いただけます。
http://www.tokyokasei.co.jp/catalog/

ご注文・カタログのご請求は

最寄りの弊社製品取扱店へ

お問い合わせは

ご注文・カタログのご請求に関して

東京化成販売(株) ・ ・ ・ ・ ・ TEL 03-3241-0573 FAX 03-3246-2094
大阪営業所 ・ ・ ・ ・ ・ TEL 06-6228-1155 FAX 06-6228-1158

製品に関して

学術部 ・ ・ ・ ・ ・ TEL 03-5640-8857 FAX 03-5640-8868
E-mail information@tokyokasei.co.jp



東京化成工業株式会社

TOKYO CHEMICAL INDUSTRY CO., LTD.

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-10-2 http://www.tokyokasei.co.jp/

本文に掲載した化学薬品は試薬であり、試験・研究用のみに使用するものです。化学的知識のある専門家以外の方の使用はお避けください。
弊社は掲載した製品に関して発生した特許法上の諸問題をユーザーの方々へ保証するものではありません。
掲載した製品およびその価格等は発行時のものです。諸事情によりやむを得ず変更を行なう場合があります。