

# TCIメール

2014.1 **160**



## 目次

### 2 寄稿論文

- キラルピナフチルジスルホン酸を鍵とする分子触媒設計の新機軸

名古屋大学 大学院 工学研究科  
准教授 波多野 学  
博士研究員 西川 圭祐  
教授 石原 一彰

### 24 化学よもやま話 身近な元素の話

- 色彩と化合物名(1)

佐藤 健太郎

### 28 化学よもやま話 研究室訪問記

- 科学クラブを訪ねて  
～駒場東邦中学校・高等学校 化学部～

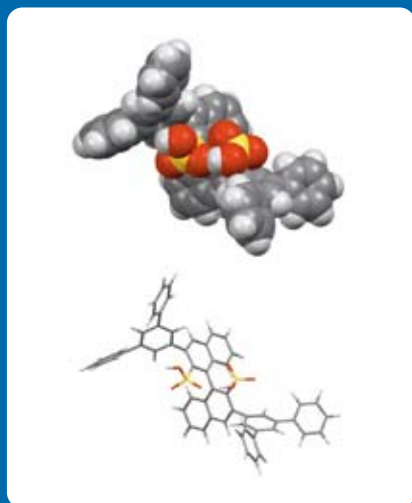
### 31 ミニコラム: 試薬の変わった使い方

- イソシアン酸クロロスルホニルの特性を生かした有機合成反応

東京化成工業株式会社  
田口 晴彦

### 34 製品紹介

- ピンサー型Rh錯体を用いる末端アルケンの不斉ジボリル化反応と光学活性1,2-ジオールへの変換
- GABAレセプターアンタゴニスト
- 骨再吸収阻害剤

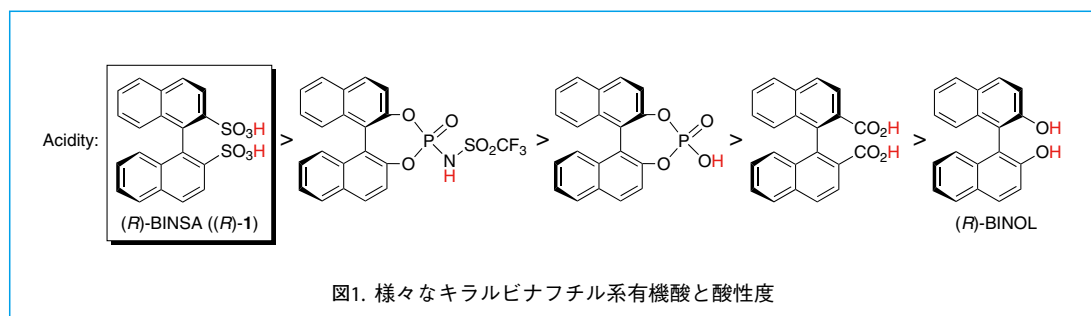


# キラルビナフチルジスルホン酸を鍵とする 分子触媒設計の新機軸

名古屋大学 大学院 工学研究科 准教授 波多野 学  
 名古屋大学 大学院 工学研究科 博士研究員 西川 圭祐  
 名古屋大学 大学院 工学研究科 教授 石原 一彰\*

## 1 はじめに

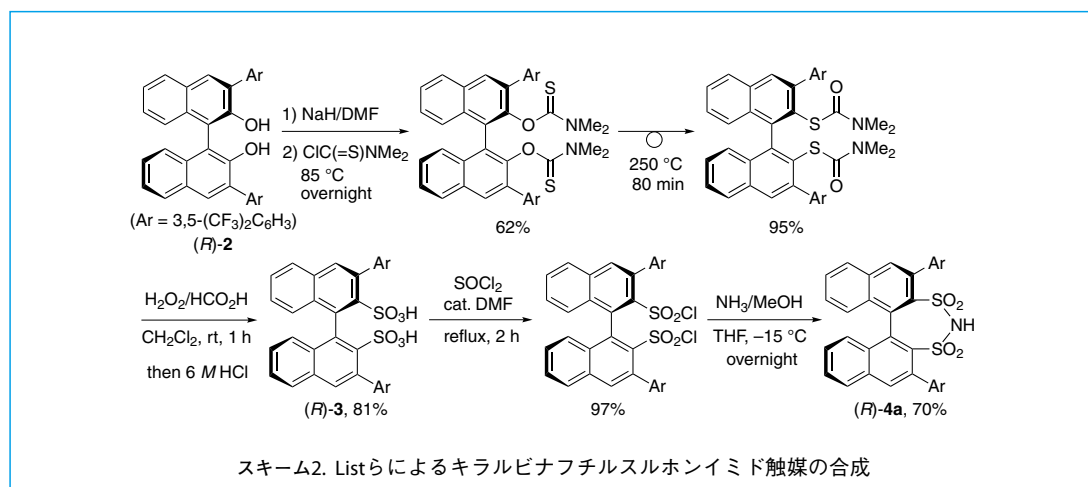
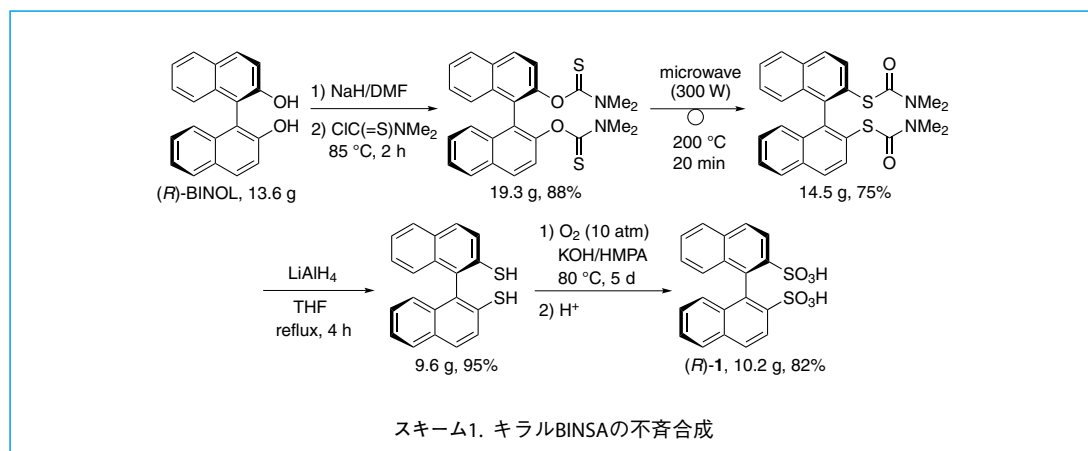
アミノ酸をはじめとする天然物や医薬品の多くは光学活性体で、両鏡像体間で生理活性は大きく異なる。従って、現在の有機合成化学においては、一方の光学活性体のみを選択的に効率良く合成するための触媒的不斉合成法の更なる発展が必要不可欠である。なかでも、酸性プロトンを持つ  $C_2$  対称なキラルビナフチル化合物は、金属イオンに対するキラル配位子やキラル有機分子触媒として優れた機能を発揮し、多くの不斉触媒反応で用いられている (図 1)。これらの Brønsted 酸触媒は、天然のキラル源とは異なり、両鏡像体が安価に入手容易な人工分子である (*R*)- または (*S*)- 1,1'-ビナフチル-2,2'-ジオール (BINOL) から合成できるため、所望する反応生成物の絶対立体配置に合わせて鏡像体を使い分けられる<sup>1)</sup>。一般的に、触媒における Brønsted 酸性の強さは触媒活性を特徴づける大きな要因となる。そこで我々は、カルボン酸<sup>2)</sup>、リン酸<sup>3)</sup>、リン酸イミド<sup>4)</sup>よりも遥かに酸性の強い官能基であるスルホン酸に着目し、その酸性度に見合った高い触媒活性が期待できるキラル 1,1'-ビナフチル-2,2'-ジスルホン酸 (BINSAs) を開発した<sup>5)</sup>。本稿では、我々が取り組んできたキラル BINSAs の開発およびキラル有機塩または金属塩触媒として用いる種々の不斉触媒反応の開発について紹介したい。



## 2 キラル BINSAs の不斉合成法

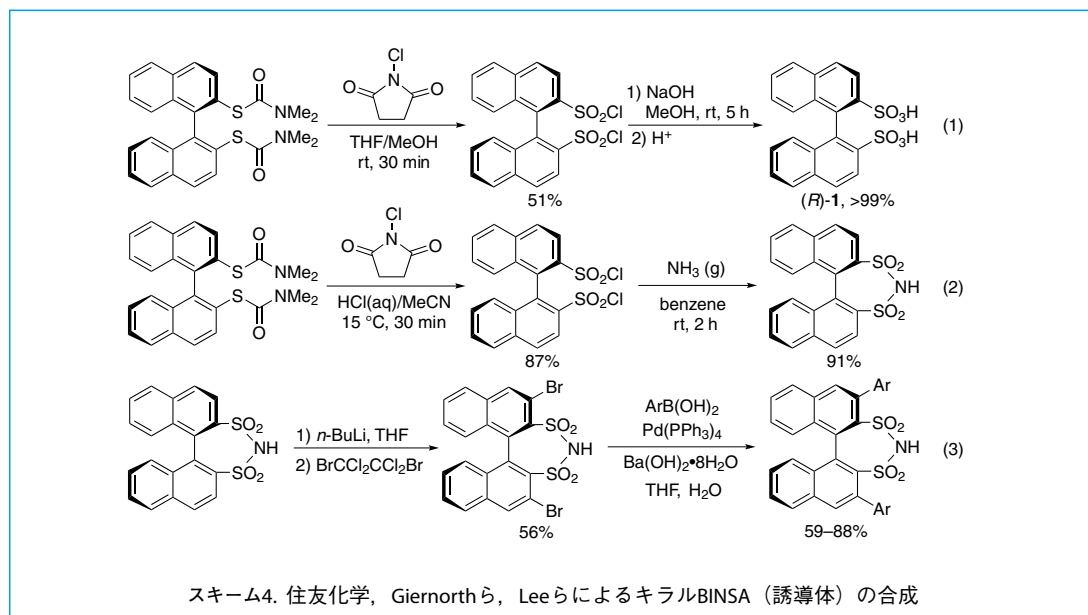
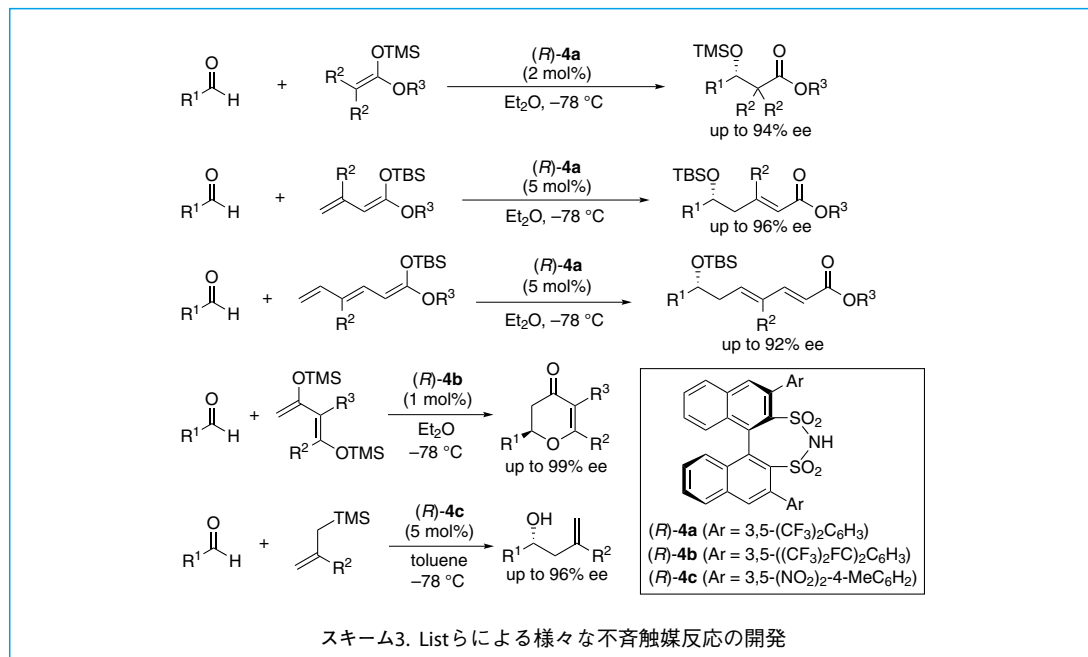
BINSAs は、1928 年に Barber, Smiles が 1-ヨードナフタレン-2-スルホン酸カリウムの銅による Ullmann カップリング反応で初めてラセミ体を合成した既知化合物である<sup>6)</sup>。我々は、そのあと 80 年の時を隔てて、(*R*)-BINOL から (*R*)-BINSAs ((*R*)-1) の不斉合成を達成した (スキーム 1)<sup>7)</sup>。具体的には、(*R*)-BINOL の *O*-チオカルバモイル化、引き続きマイクロ波照射下での Newman-Kwart 転位による *S*-チオカルバモイルへの変換、チオールへの還元、酸素 (10 気圧)/KOH 条件でのスルホン酸塩への酸

化、カリウム塩のプロトン交換の5段階を経て (*R*)-1 を合成した。各段階とも比較的高収率で目的の生成物に変換でき、グラムスケールでの合成が可能である。なお、ちょうど同時期に、List らは我々とは独立に (*R*)-1 を用いるアシルシアノ化反応と細見-櫻井反応を報告しているが、有意なエナンチオ選択性は発現していない (<5% ee)<sup>8)</sup>。その後、List らは 3,3' 位に電子求引性置換基を有するキラル BINOL (2) から、対応するキラル BINSAs (3) を経由して、新規キラルピナフチルスルホンイミド (4) を合成した (スキーム 2)<sup>9)</sup>。そして、List らは 4 をキラル Brønsted 酸触媒として使い、向山アルドール反応、ビニロガス向山アルドール反応、ヘテロ-Diels-Alder 反応、細見-櫻井反応を次々と開発した (スキーム 3)<sup>9,10)</sup>。こうした List や我々のキラル BINSAs 誘導体の開発がきっかけとなって、続々と他の研究グループも参入し始め、キラル BINSAs 関連の研究分野は一気に活気づいた<sup>9-13)</sup>。



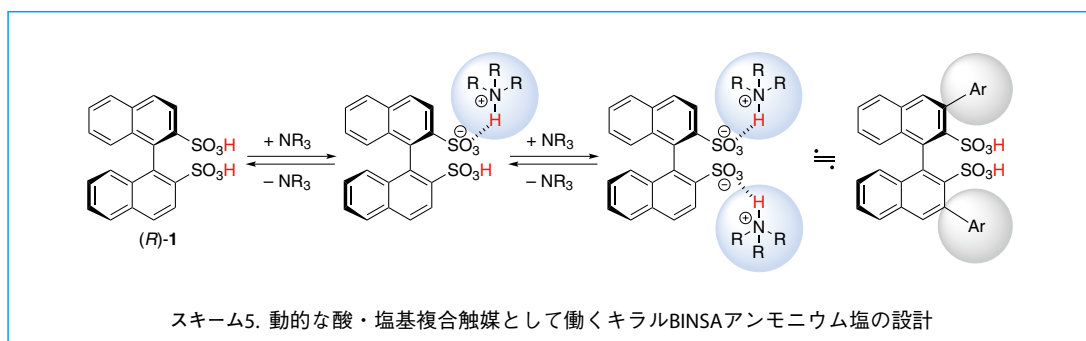
興味深いことに、我々が BINSAs 合成法を発表した 2008 年に、住友化学からも BINSAs の合成特許が出ている<sup>12)</sup>。我々の合成法ではチオールからスルホン酸への酸化において酸素加圧条件を必要としたが、住友化学の合成法では、*S*-チオカルバモイル体に対して *N*-クロロスクシニイミド (NCS) を用いる方法が開発されている (スキーム 4, 式 1)。酸素に比べ高価な NCS を必要とするものの、温和な条件下、短時間で反応が進行する点で魅力的である。また、翌 2009 年に Giernorth らはアンモニアを用いるキラルピナフチルスルホンイミドの合成を報告しているが (スキーム 4, 式 2)<sup>13)</sup>、この方

法は前述の住友化学（スキーム 4，式 1）<sup>12)</sup> および Listら<sup>9)</sup>の方法（スキーム 2）と本質的に同一である。また，翌 2010 年の Lee らによるキラルピナフチルスルホンイミドへの 3,3' 位の臭素化，続く鈴木-宮浦カップリング反応を経るキラル 3,3'-ジアリールピナフチルスルホンイミドの開発は，非電子吸引性の芳香環も収率良く導入できることから汎用性が高い（スキーム 4，式 3）<sup>14)</sup>。



### 3 キラル BINSO アンモニウム塩触媒の創製

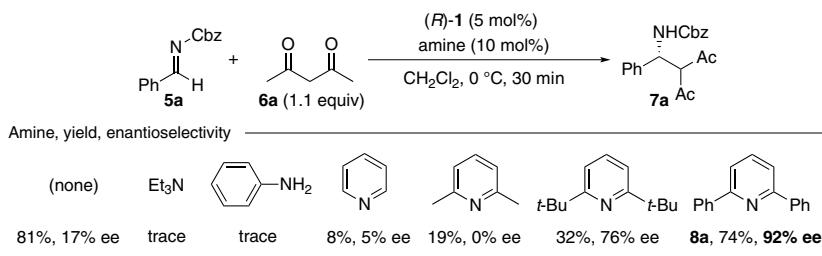
キラルな酸とアキラルなアミンを反応系中で組み合わせて生じるキラル BINSO アンモニウム塩は、酸・塩基間の分子間水素結合又はイオン結合を駆動源とする動的な酸・塩基複合触媒<sup>15)</sup>となる(スキーム5)。この際、組み合わせるアミンを適切に選ぶことで、反応系中で容易に触媒の酸性度と3,3'位の置換基に相当する立体効果を一挙に調節できる。キラル BINSO にアキラルなアミンを加えるだけで触媒調製ができるため、通常ならば時間がかかる触媒スクリーニングが短時間でこなせる。こうした触媒探索の簡便さゆえ、本触媒は特定の基質や反応剤に対する最適な反応活性や立体選択性の制御が期待できるテラーメイド触媒としての資質を持つといえる。なお、3,3'位に置換基を持たない BINSO は高極性であり、一般有機溶媒に対する溶解性が低いが、アンモニウム塩にすることで非極性溶媒にも容易に溶ける性質に変化する。



### 4 キラル BINSO ピリジニウム塩触媒を用いる直截的不斉 Mannich 型反応の開発

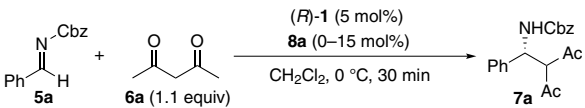
まず、合成した (R)-BINSO ((R)-1) を評価するために、モデル反応として寺田らが報告したアルジミン (5a) とアセチルアセトン (6a) との直截的不斉 Mannich 型反応を検討した<sup>3b,7)</sup>。5 mol% の (R)-1 のみを用い、ジクロロメタン溶媒中、0 °C で反応させた結果、81% で目的生成物 (7a) を得たが、エナンチオ選択性は 17% ee と低かった。次に (R)-1 (5 mol%) と様々な第3級アミン (10 mol%) をモル比 1:2 で調製し、キラル酸・塩基複合触媒として用いた。予備実験の結果、トリアルキルアミンのような塩基性の高いアミンを用いると反応性が低く、アニリン系のアミンは自身が Friedel-Crafts 反応を起こしたため、アミンとしてはピリジン系のアミンを選択した。検討の結果、2,6位にかさ高い置換基を導入したピリジンを用いた場合、エナンチオ選択性が大幅に向上した。特に2,6-ジフェニルピリジン (8a) を用いた場合、74% 収率、92% ee という最も良い結果を与えた。

表1. 直截的不斉Mannich型反応におけるキラルBINSOアンモニウム塩触媒の最適化



次に, (*R*)-1 (5 mol%) に対する 2,6-ジフェニルピリジン (8a) の当モル量の最適化を行った (表 2)。その結果, 8a の添加量を増やしていくと, 0.75 当量で大きく向上し, 1.5 ~ 2.5 当量の際に 90% ee 以上の選択性を発現した。一方, 8a を 3 当量以上加えると収率, エナンチオ選択性ともに低下した。混合比に比較的広い最適幅が見られたのは, スキーム 5 に示したように (*R*)-1 と 8a の間に錯体形成の動的な平衡があるためと考えられる。現在のところ, 反応系中で真の活性種として働いているのは, 触媒活性部位となるスルホン酸を一つ残した (*R*)-1:8a = 1:1 錯体と推定している。8a の比較的弱い塩基性とかさ高さを考慮すると, いかなる調製比であっても遊離の 8a が存在し, 1.5 ~ 2.5 当量加えたときによく十分量の (*R*)-1:8a = 1:1 錯体が系中で生成すると考えられる。逆に, 8a を 0.75 当量用いた結果からは, (*R*)-1:8a = 1:1 未満の調製比であっても少量ながら生成した 1:1 錯体の触媒活性が高いことが強く示唆される。

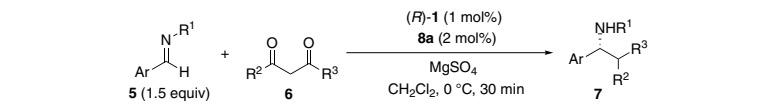
表2. 直截的不斉Mannich型反応におけるキラルBINSIAアンモニウム塩触媒の最適化















( <i>R</i> )-1•8a <sub>n</sub>	yield (%)	ee (%)	( <i>R</i> )-1•8a <sub>n</sub>	yield (%)	ee (%)
( <i>R</i> )-1	81	17	( <i>R</i> )-1•8a <sub>1.5</sub>	84	90
( <i>R</i> )-1•8a <sub>0.25</sub>	82	17	( <i>R</i> )-1•8a <sub>2</sub>	74	92
( <i>R</i> )-1•8a <sub>0.5</sub>	83	34	( <i>R</i> )-1•8a <sub>2.5</sub>	76	95
( <i>R</i> )-1•8a <sub>0.75</sub>	81	79	( <i>R</i> )-1•8a <sub>3</sub>	68	86
( <i>R</i> )-1•8a	82	84			

さらに, 1.5 当量のアルジミン存在下, 乾燥剤として MgSO<sub>4</sub> を用いることで (*R*)-1•8a<sub>2</sub> の触媒量を 1 mol% まで下げることが可能となった。そこで, 様々なアルジミン (5) と 1,3-ジケトン (6) との直截的不斉 Mannich 型反応を検討した (表 3)。オルト・メタ・パラ置換, 電子供与性基, 電子求引性基を有する様々な芳香族アルジミンにおいて高収率, 高エナンチオ選択的に目的の付加体 (7) を得ることができた。チオフエンのような複素環を持つアルジミンでも円滑に反応が進行し, 高エナンチオ選択的に対応する生成物を得た。アセチルアセトン (6a) 以外にも, 3,5-ヘプタンジオンや 1,3-ジフェニル-1,3-プロパンジオンにも適用できた。また, 付加体に不斉第 4 級炭素が生じる環状 1,3-ジケトン を基質として用いた場合にも, 高い立体選択性が発現した。

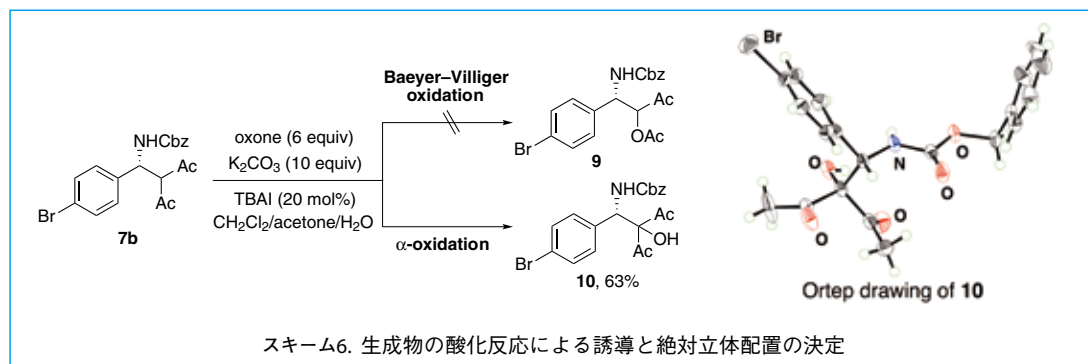
表3. キラルBINSIAピリジニウム塩触媒を用いる直截的不斉Mannich型反応



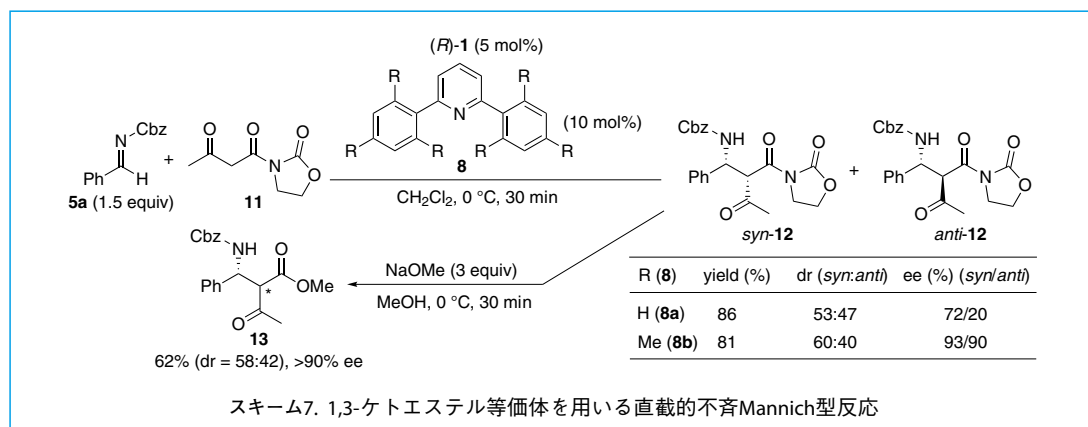
Product, yield, and enantioselectivity

					
7a, 91%, 90% ee	99%, 84% ee	99%, 96% ee	99%, 89% ee	95%, 96% ee	7b, 92%, 98% ee
					
99%, 96% ee	98%, 98% ee	95%, 95% ee	>99%, 84% ee		98% (syn/anti = 83/17) 91% ee (syn)/96% ee (anti)

生成物の誘導の一環として、得られた生成物の一つ (7b) を Oxone® で酸化したところ、予期した Baeyer-Villiger 反応生成物 (9) ではなく<sup>3b)</sup>、 $\alpha$  位が酸化された生成物 (10) を 63% 収率で得た (スキーム 6)。この生成物 10 の X 線構造解析により、生成物の絶対立体配置を決定した。



さらに、合成的に有用な求核剤として 1,3-ケトエステル等価体であるオキサゾリジノンを含む化合物 11 を用いて検討した (スキーム 7)。その結果、当初より用いていた (*R*)-1•8a<sub>2</sub> 触媒では低いエナンチオ選択性にとどまった。そこで、テラーメイド触媒の利点を活かして、再度ピリジンの最適化を行った結果、8a よりもさらにかさ高い 2,6-ジメシチルピリジン (8b) を用いた場合、90% ee 以上にエナンチオ選択性を向上させることができた。このように、キラル BINSА アンモニウム塩触媒は、酸性度と立体効果を基質に応じて速やかに最適化することでテラーメイド化できる。得られた生成物 (12) は塩基性条件で脱保護することにより、対応する 1,3-ケトエステル付加体 13 に変換することができた。



## 5 キラル BINSА 第 3 級アンモニウム塩触媒を用いる不斉アザ-Friedel-Crafts 反応の開発

光学活性 2-ピロールメタンアミン (15) は、ピロールピラジンなどの医薬品中間体や天然物合成において重要な含窒素化合物である。例えば、向精神薬のジアゼピン誘導體や、抗不整脈およびアルドール還元酵素阻害活性物質などのリード化合物として知られる。こうした化合物 15 を効率良く得るには、アルジミンとピロールを用いて不斉炭素-炭素結合を形成するアザ-Friedel-Crafts 反応が有効である。しかし、これまでの多くの報告例はキラル金属触媒によるもので、有機触媒を用いた例はごく



限られていた。特に、キラルリン酸触媒が効果的であることが Antilla らや、中村らのグループによって独立に報告されていたが<sup>16)</sup>、いずれも 12 ~ 41 時間の反応時間が必要で、反応性の向上に改善の余地が残っていた。我々は、リン酸よりも酸性度の高いスルホン酸を用いれば、反応性は向上すると期待した<sup>17)</sup>。

はじめに、アルジミン (5a) と *N*-ベンジルピロール (14) のアザ-Friedel-Crafts 反応において、キラル BINSА アンモニウム塩触媒の最適化を行った (表 4)。直截的不斉 Mannich 型反応で有効であった 2,6-ジフェニルピリジン (8a) を 10 mol% 用いたところ、生成物 15a のエナンチオ選択性は 45% ee と低かった。対照的に、塩基性の強い第 3 級脂肪族アミンはどれも比較的エナンチオ選択性が高かった。その中でも、*N,N*-ジメチルブチルアミン (16) を 5 mol% 用いた際に、生成物 15a を 84% 収率、89% ee で得た。16 の添加量を増減した結果、5 mol% が最良であった。興味深いことに、16 を 10 mol% 使用して、(*R*)-1:16 = 1:2 のモル比で調製した場合には、触媒活性の大幅な低下が見られた。(*R*)-1 の 2 つのスルホン酸部位が強塩基の 16 により中和され、触媒の酸性度が極端に低下したと考えられる。さらに、第 3 級脂肪族アミンのアルキル鎖の長さやジアミンについても検討したが、収率及びエナンチオ選択性の更なる向上は見られなかった。なお、反応剤である 14 自身も対応するキラル BINSА アンモニウム塩を生成しうる。そこで、他のアミンと同様に 14 についても調べたところ、15a が 33% 収率、30% ee で得られ、バックグラウンドとして競合する反応経路になりうるということがわかった。従って、本触媒反応では外部からの比較的塩基性の強い第 3 級アミンの添加による触媒調製が不可欠である。

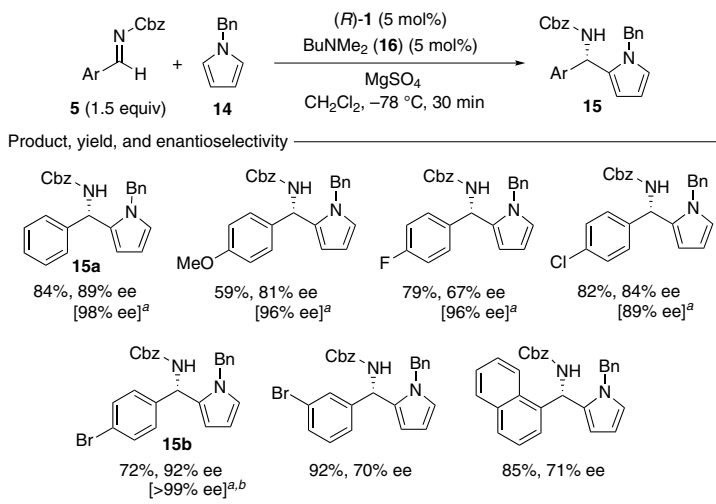
表4. 不斉アザ-Friedel-Crafts反応におけるキラルBINSАアンモニウム塩触媒の最適化

Amine, yield, enantioselectivity											
14	8a	Et <sub>2</sub> NH	Et <sub>3</sub> N								
(10 mol%)	(10 mol%)	(5 mol%)	(5 mol%)	(5 mol%)	(5 mol%)	(2.5 mol%)	(5 mol%)	(10 mol%)	(5 mol%)	(2.5 mol%)	
33%, 30% ee	84%, 45% ee	22%, 37% ee	30%, 60% ee	58%, 70% ee	79%, 72% ee	69%, 77% ee	<b>84%, 89% ee</b>	20%, 0% ee	73%, 72% ee	82%, 62% ee	

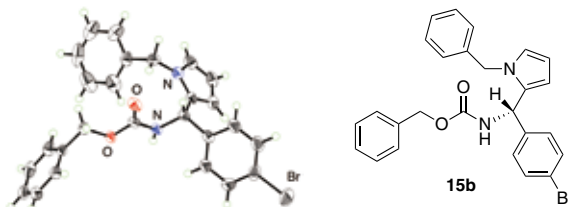
最適化した (*R*)-1•16 触媒を用いて不斉アザ-Friedel-Crafts 反応のアルジミン (5) の基質一般性について検討した (表 5)。その結果、芳香環に電子供与性、電子求引性の置換基を持つアルジミンについて、いずれも良好な収率および高エナンチオ選択性で対応する生成物を得た。反応時間はわずか 30 分で、リン酸触媒における反応性の低さの問題を克服できた。特に、*p*-プロモフェニル基をもつ生成物 15b は 92% ee で得られ、その X 線構造解析により、絶対立体配置を *S* 体と決定した。なお、反応で得た生成物 15 は結晶性が高いため、1 回の再結晶処理により容易に光学純度を向上させることができた。



表5. キラルBINSAs第3級アンモニウム塩触媒を用いる不斉アザ-Friedel-Crafts反応



<sup>a</sup>Enantioselectivity after a recrystallization. <sup>b</sup>X-ray analysis was performed as below.



さらに、理論計算化学を用いて反応機構の考察を行った。反応条件と同様の (R)-1:16 = 1:1 のモル比からなる単量体構造のキラルアンモニウム塩錯体を仮定し、アルジミン **5a** との間で予想される中間体モデルを理論計算化学 (M05-2X/6-31G\*) により検証した。その結果、(R)-1 の一方のプロトンは2つのスルホン酸部位とアミンとの間で水素結合を形成し、もう一方のプロトンは **5a** の活性化に寄与することが分かった (図2)。さらに、本遷移状態モデルでは、活性化された **5a** の芳香環部位と (R)-1 のナフタル環部位との間で  $\pi - \pi$  相互作用が観測できた。以上から、キラル BINSAs アンモニウム塩触媒は、アルジミンを活性化すると同時に、アルジミンの *si* 面側を効果的に遮蔽し、*re* 面選択的な求核付加反応を促進させると考察できる。

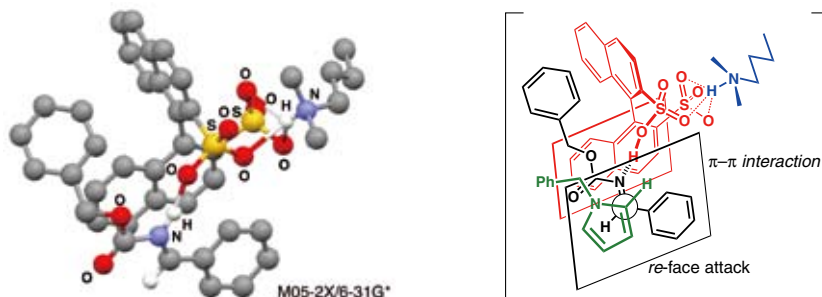


図2. 理論計算化学による中間体の構造と推定される遷移状態

## 6 キラル BINSA ピリジニウム塩触媒を用いる不斉触媒的鎖状アミナル合成反応の開発

前述の直截的不斉 Mannich 型反応<sup>7)</sup>と不斉アザ-Friedel-Crafts 反応<sup>17)</sup>に続き、キラル BINSA 触媒の強力な酸性度が活かせる反応系を探索した。そこで、Antilla ら、List ら、Reuping らが独立にほぼ同時期に開発したキラルリン酸触媒を用いるアルジミンに対するアミド類の直截的付加反応によるアミナル合成反応において、スルホンアミドに比べてカルボン酸アミドの分子間反応ではエナンチオ選択性の制御が困難であることに着目した<sup>18)</sup>。特にリン酸触媒の場合、Brønsted 酸としてアルジミンを活性化するだけでなく、ホスホリル基の強い塩基性度によりスルホンアミド及びイミドの脱プロトン化を促進し、環状の遷移状態を経ることで高い選択性が発現すると考えられる (図3)。一方で、酸性度の弱いカルボン酸アミドでは脱プロトン化による寄与が小さくなるため、非環状遷移状態を経る反応も併発しエナンチオ選択性の低下につながると考えられる。

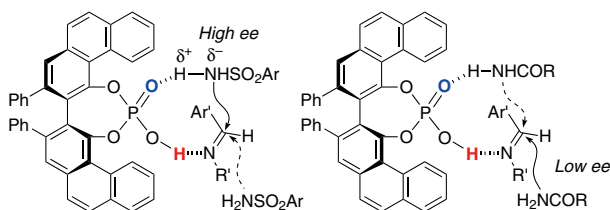
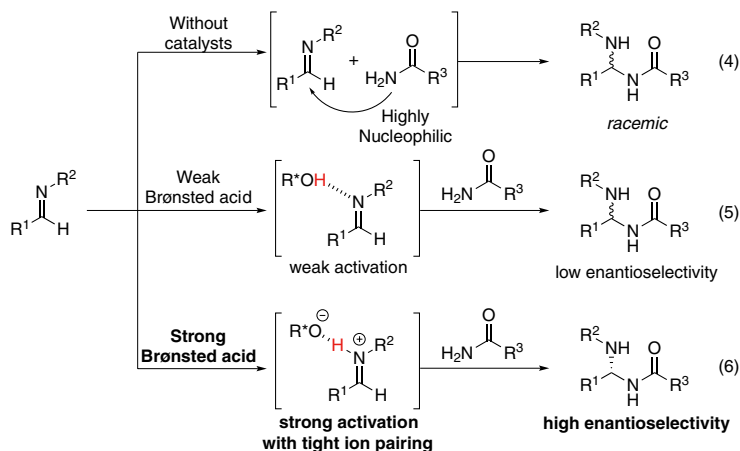


図3. キラルリン酸触媒による活性化機構

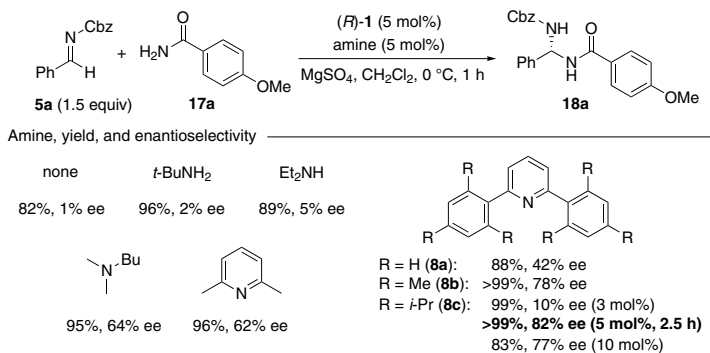
一般的に求核剤の求核性が高い場合は、たとえ求電子剤の活性化が不十分であっても無触媒に近い状態で反応が進行してしまう (スキーム 8, 式 4)。従って、求核剤の強度によってはリン酸触媒による活性化では不十分な場合がある (スキーム 8, 式 5)。当該反応はこの典型例であり、これを解決するにはスルホン酸のような強力な酸触媒で求電子剤を活性化して、ラセミ体を与える併発する反応経路を最小限にとどめる必要がある (スキーム 8, 式 6)<sup>19)</sup>。



スキーム8. 不斉アミナル合成反応における触媒制御

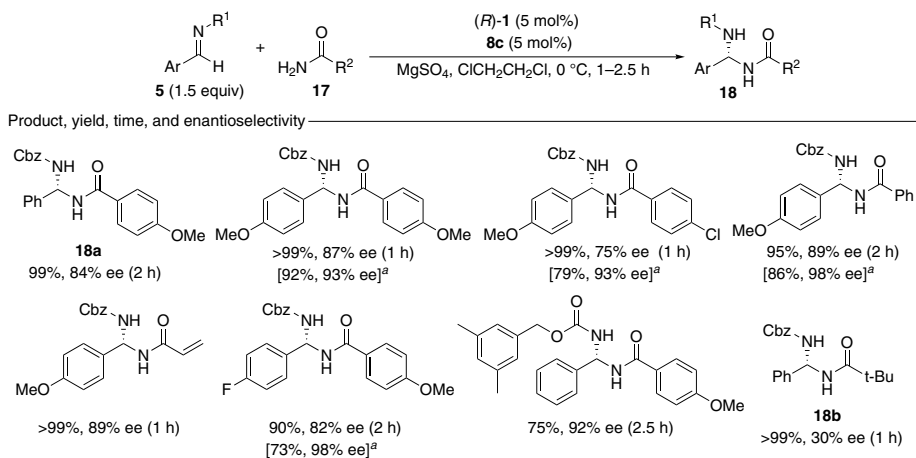
まず、アルジミン (**5a**) と 4-メトキシベンズアミド (**17a**) を用いるアミナル合成反応をモデルとし、キラル BINSА アンモニウム塩 (5 mol%) の最適化を行った (表 6)。(R)-**1** のみ、または第 1 級、第 2 級アミンからなるアンモニウム塩触媒では低いエナンチオ選択性にとどまった。一方、第 3 級脂肪族アミンや 2,6-ルチジンを用いたところ 60% ee 程度のエナンチオ選択性が発現した。さらに、2,6 位をかさ高くした **8b** で 78% ee までエナンチオ選択性が向上し、よりかさ高い **8c** で 89% 収率、82% ee で目的生成物 (**18a**) を得た。なお、**8c** の添加量を精査した結果、(R)-**1** と等モル量にあたる 5 mol% が最良であった。

表6. 不斉アミナル合成反応におけるキラルBINSАアンモニウム塩触媒の最適化



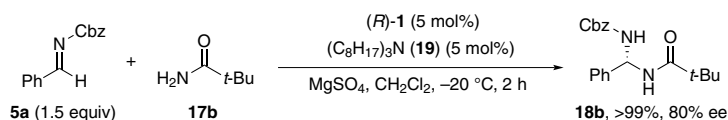
最適化された (R)-**1**・**8c** 触媒を用いて、様々な基質で検討を行った (表 7)。なお、溶媒としてジクロロメタンに代わってジクロロエタンを用いると、エナンチオ選択性に若干の向上が見られた。アルジミンの芳香環のパラ位にメトキシ基を導入した基質は、反応性が高く、エナンチオ選択性も最高で 89% ee まで向上した。アミドに電子求引性の置換基を導入するとエナンチオ選択性の低下が見られたが、無置換の芳香族アミドやアクリル酸アミドも求核剤として有効であり、良好な収率とともに高いエナンチオ選択性で対応する生成物が得られた。また、アルジミンの保護基を 3,5-ジメチルベンジロキシカルボニルに代えたところ、92% ee までエナンチオ選択性が向上した。生成物であるキラル鎖状アミナルは結晶性が良く、1 回の再結晶操作により収率を損なうことなく光学純度を大幅に向上させることができた。

表7. キラルBINSАピリジニウム塩触媒を用いる不斉アミナル合成反応



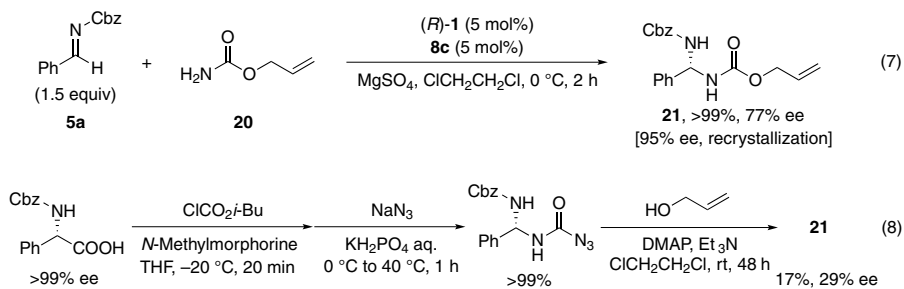
<sup>a</sup>Yield and enantioselectivity after a recrystallization.

脂肪族アミドであるピバル酸アミド **17b** を用いたところ、*(R)*-**1•8c** ではエナンチオ選択性が30% eeまで低下した(表7)。そこで、再度触媒の最適化を行った結果、第3級アミンであるトリオクチルアミン(**19**)を用いたところ、80% eeまでエナンチオ選択性が向上した(スキーム9)。脂肪族アミドであるピバル酸アミド**17b**は芳香族アミドに比べて反応性が高く塩基性も強いいため、触媒を構成するアミンも基質にあわせた塩基性度と立体構造の調整が必要であったと考えられ、*(R)*-**1•8c** から *(R)*-**1•19** に触媒をテラーメイドすることで対応できたといえる。



スキーム9. ピバル酸アミドを用いた不斉アミナル合成反応

光学活性鎖状アミナルの古典的な合成法として、光学活性アミノ酸から誘導されるアシルアジドの Curtius 転位や、アミド化合物の Hofmann 転位が挙げられる。しかし、これらの反応では一般的に高温や塩基性条件を必要とするため、しばしばα位の光学純度の低下が問題になる。例えば化合物**21**の合成には、比較的温和な条件とはいえ3段階を要し、最終段階の塩基性条件でエピ化や分解が問題となって収率、光学純度ともに低い値となった(スキーム10, 式8)。これに対して、本触媒反応ではアリルカルバメート(**20**)も求核剤として有効であり、1段階の直截的の反応で生成物**21**を>99%収率、77% eeで得た(スキーム10, 式7)。さらに再結晶操作で95% eeまで光学純度が向上した。光学活性アミナルは様々な天然物や高血圧治療薬やコリンエステラーゼ阻害剤などの医薬品の骨格に見られる。特に光学活性鎖状アミナルは修飾ペプチドとして抗細菌作用や抗酸化作用等の様々な生理活性の評価が行われており、こうした化合物の合成においてキラル BINSAs、ピリジニウム塩を触媒とする直截的不斉合成反応の有効性が示された。



スキーム10. アリルカルバメートを用いた不斉アミナル合成反応

## 7 キラル BINSAs ランタン触媒を用いる不斉 Strecker 型反応の開発

有機触媒としてのアプローチとは対照的に、キラル BINSAs 金属錯体触媒の有効性を検証した。一般に、一塩基酸由来の  $\text{TsO}^-$  や  $\text{TfO}^-$  などの単座配位子は、溶媒中では金属イオンから遊離して中心金属の Lewis 酸性を向上させるため、原理上不斉場の構築に関わることが難しい。しかし、二塩基酸で

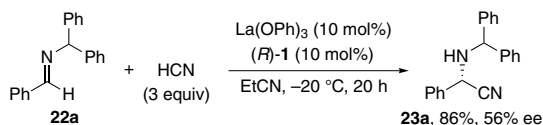
あるキラル BINSA は二座配位子として機能し、キレーション効果によって金属イオンと配位したまま、スルホナートの高い電子求引性に基づいて中心金属の Lewis 酸性が大きく向上すると考えられる。しかし、3,3' 位に置換基を持たないキラル BINSA を用いるにあたっては、錯体の溶解性およびシンプルな母核のビナフチル基のみで有効な不斉場を構築できるかが鍵となる。我々はこれに対して、Lewis 酸性が強い 3 価の高配位金属種である第 3 族元素やランタンに代表されるランタノイドを中心金属に用いることで、基質、溶媒、反応剤などの多重配位によって溶解性を確保しつつ、かさ高い不斉場を構築できると考えた<sup>20)</sup>。特に、触媒評価の反応系として、光学活性  $\alpha$ -アミノ酸合成に有用な不斉 Strecker 型反応を選んだ<sup>21)</sup>。

反応は、系中で錯体触媒 (10 mol%) を調製した後、アルジミン (22a)、トリメチルシリルシアニド、添加剤を加えることにより、トルエン溶媒中、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ で行った。表 8 には代表的な結果を載せるにとどめるが、期待どおり第 3 族元素やランタノイドを用いると低収率ながら反応が進行した (entries 1 ~ 5)。なかでも、 $\text{La}(\text{O}i\text{-Pr})_3$  が最も高いエナンチオ選択性 (54% ee) を誘起した (entry 2)。溶媒をトルエンからプロピオニトリルに代えると錯体触媒の溶解性が改善したものの、収率は低下した (entry 6)。また、触媒前駆体として  $\text{La}(\text{OPh})_3$  を用いた方が収率が良く、(R)-1 の使用量を 15 mol% から 10 mol% に減らしたところ、エナンチオ選択性は 65% ee まで向上した (entries 7, 8)。さらに、様々な添加剤 (50 mol%) の効果を検討したところ、プロトン性化合物を用いると収率が大幅に改善することがわかった。水やフェノールでも収率向上の効果はあったが (entries 9, 10)、特に酢酸またはイソ酪酸を用いると、収率だけでなくエナンチオ選択性が大幅に改善し、ともに 84% ee であった (entries 11, 12)。酢酸またはイソ酪酸の添加量も検討したが、50 mol% が最も適していた。トリフルオロ酢酸は酸性度が強すぎるためか、添加剤として適さなかった (entry 13)。

表8. 不斉Strecker型反応におけるキラルBINSA金属錯体触媒の最適化

entry	$\text{MX}_3$	(R)-1	additive	solvent	yield (%)	ee (%)
1	$\text{Sc}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	15	–	toluene	56	18
2	$\text{La}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	15	–	toluene	34	54
3	$\text{Pr}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	15	–	toluene	24	46
4	$\text{Nd}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	15	–	toluene	29	49
5	$\text{Yb}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	15	–	toluene	29	10
6	$\text{La}(\text{O}i\text{-Pr})_3$	15	–	EtCN	27	55
7	$\text{La}(\text{OPh})_3$	15	–	EtCN	38	57
8	$\text{La}(\text{OPh})_3$	10	–	EtCN	22	65
9	$\text{La}(\text{OPh})_3$	10	$\text{H}_2\text{O}$	EtCN	46	65
10	$\text{La}(\text{OPh})_3$	10	PhOH	EtCN	42	53
11	$\text{La}(\text{OPh})_3$	10	AcOH	EtCN	98	84
12	$\text{La}(\text{OPh})_3$	10	<i>i</i> -PrCO <sub>2</sub> H	EtCN	86	84
13	$\text{La}(\text{OPh})_3$	10	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	EtCN	34	38

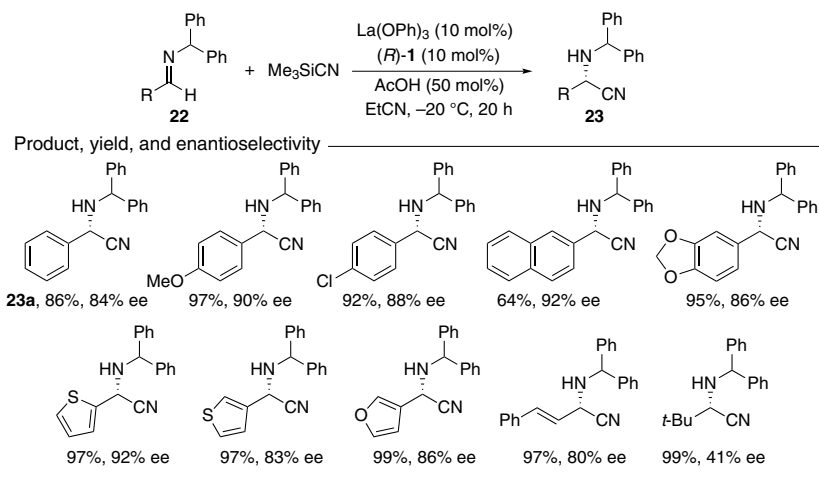
プロトン酸とトリメチルシリルシアニドは速やかに反応し、系中でシアン化水素が発生することが知られている。そこで別途調製した純粋なシアン化水素を用いて不斉 Strecker 型反応を行い、86% 収率、56% ee で対応するシアノ化生成物 (23a) を得た (スキーム 11)。エナンチオ選択性はトリメチルシリルシアニドに酢酸やイソ酪酸を添加したときに及ばないものの、シアン化水素を用いても反応が円滑に進行したことから、シアン化水素が直接のシアノ化剤として機能している可能性が強く示唆された。



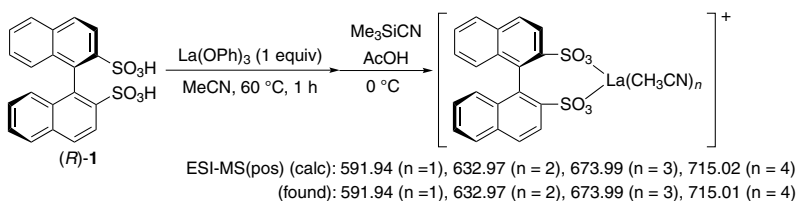
スキーム11. シアン化水素を用いた不斉Strecker型反応

最適化した反応条件で、アルジミン基質 (22) の一般性について検討した (表 9)。その結果、芳香環に電子供与性、電子求引性の置換基を持つものについて、いずれも高収率、高エナンチオ選択性に対応する生成物を得ることに成功した。さらに、フリル基やチエニル基などのヘテロ環を有するアルジミンについても、高いエナンチオ選択性で対応する生成物を得た。また脂肪族のアルジミンは低いエナンチオ選択性とどまったが、シナムアルデヒド由来の  $\alpha,\beta$ -不飽和アルジミンでは、良好なエナンチオ選択性で対応する生成物を得た。

表9. キラルBINSALantan触媒を用いる不斉Strecker型反応



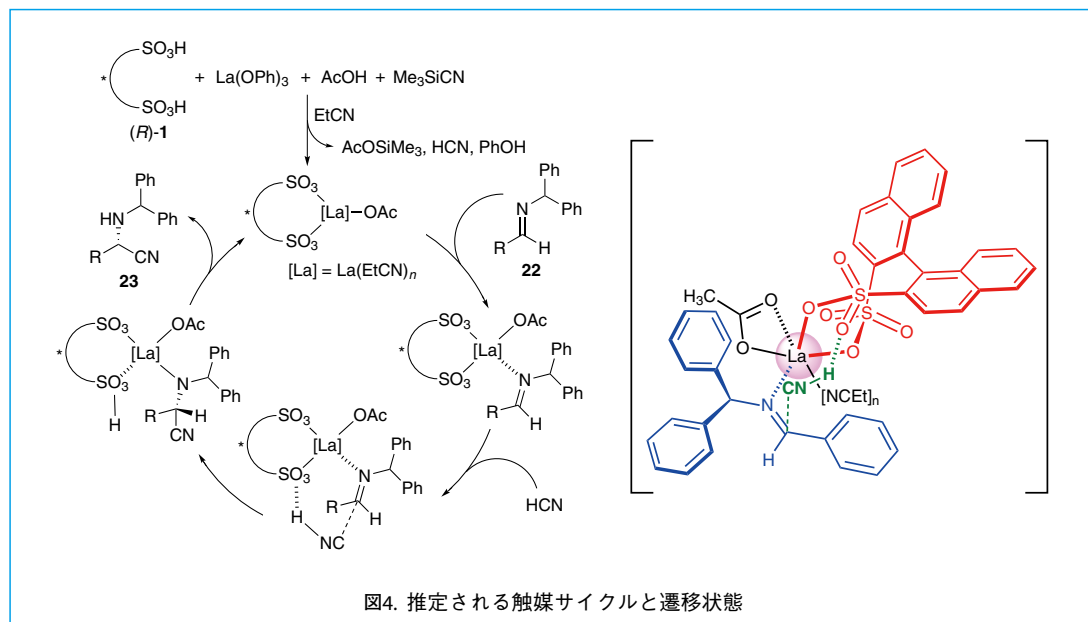
最適化した条件で、キラル BINSALantan触媒と生成物との間に正の非線形効果を確認した。従って本反応では、予期していた単量体錯体のほか、会合によるオリゴマー錯体の関与も示唆され、理解は複雑である。一方で、アセトニトリル溶媒中で (R)-1 と  $\text{La(OPh)}_3$  から系中で調製した錯体に酢酸及びトリメチルシリルシアニドを添加し、ESI-MS を測定した結果、(R)-1 と  $\text{La(III)}$  の比が 1:1 に対応する予想通りの溶媒和した単量体錯体分子のイオンピークが観測され、複核錯体に対応するイオンピークは検出されなかった (スキーム 12)。



スキーム12. キラルBINSALantan触媒のESI-MS解析

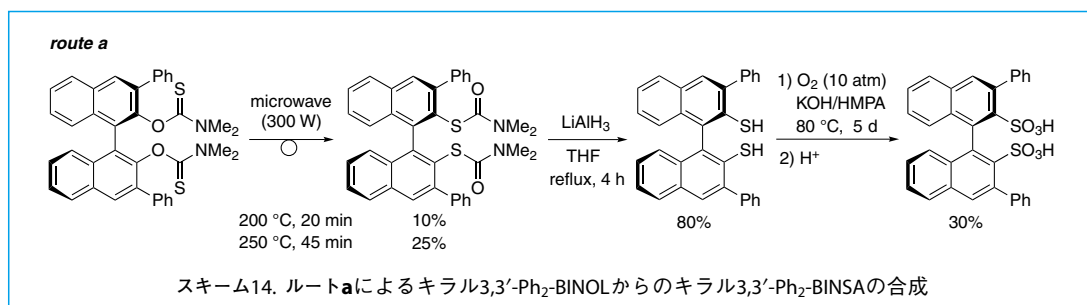
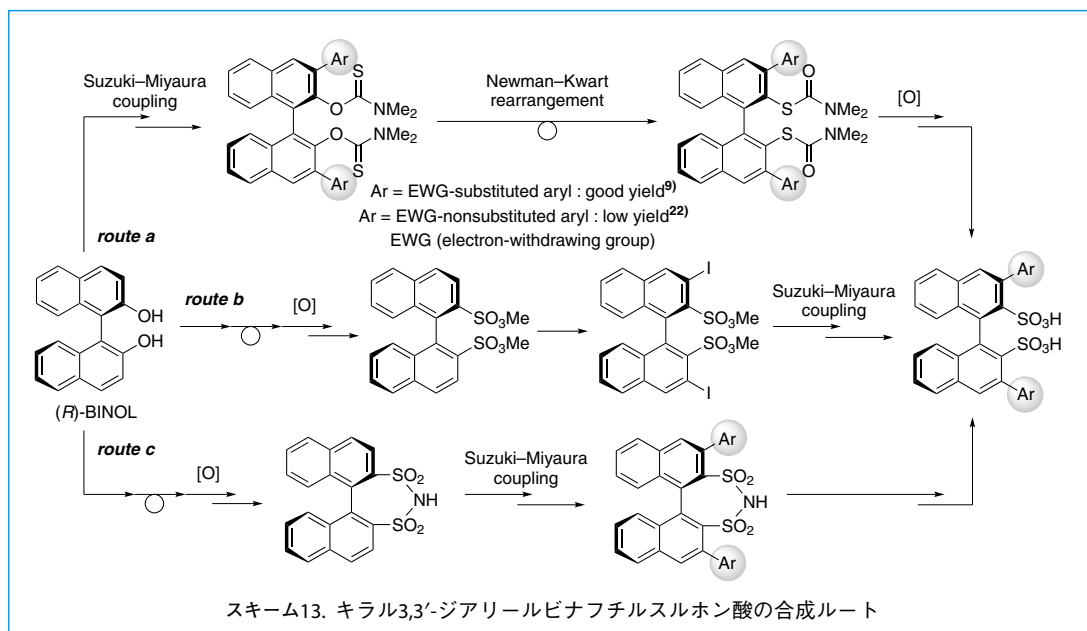


この結果をもとに、触媒サイクルと遷移状態を考察する (図4)。まず (R)-1, La(OPh)<sub>3</sub>, トリメチルシリルシアニド, 酢酸から系中で単量体の触媒活性種が生じる。特に、カルボン酸の添加が有効であったことから、シアン化水素を生成すると同時に対アニオンのカルボキシレートがランタン中心に配位して錯体形成に関与していると考えられる。引き続き、活性化されたアルジミンに対してランタン上のシアノ基が *re* 面から求核攻撃し、シアン化水素により生成物が得られるとともに触媒活性種が再生され、触媒サイクルが完結する。

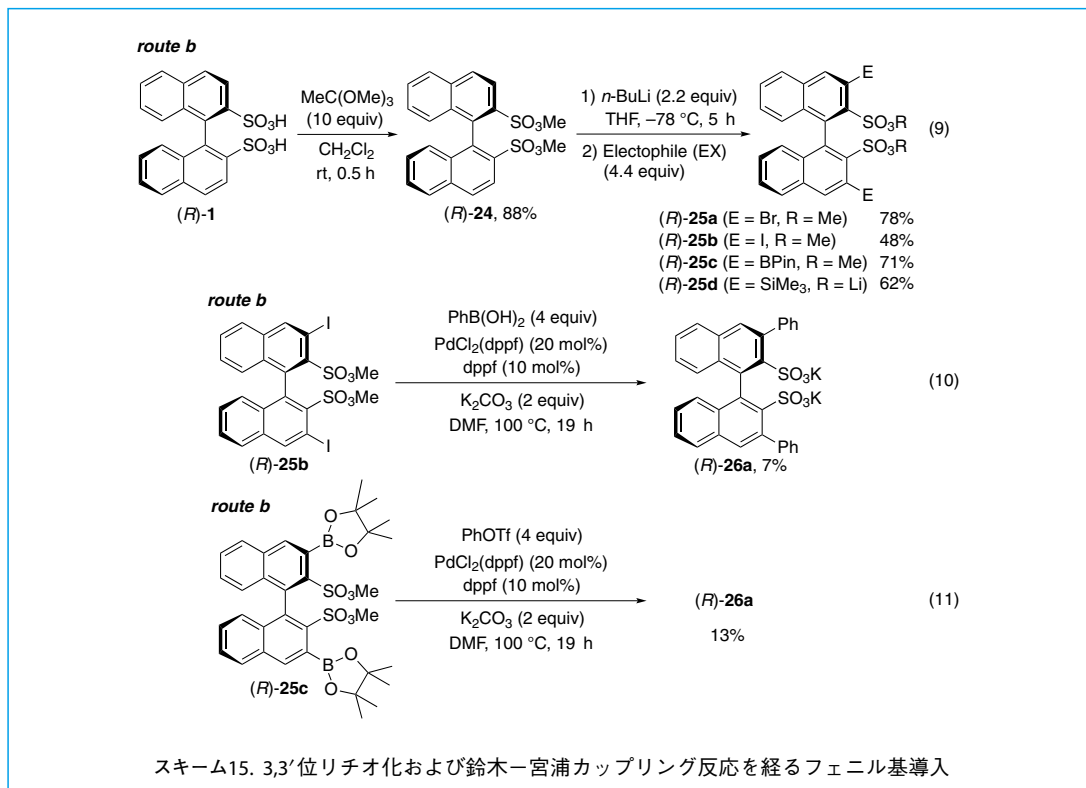


## 8 キラル 3,3'-ジアールビナフチルスルホン酸の合成

一般にキラルビナフチル化合物の 3,3' 位へのアール基やシリル基などの置換基導入は、立体的及び電子的効果から触媒設計の常套手段である。キラル BINSA においても新たな不斉触媒反応を開拓するにあたって 3,3' 位への置換基導入が期待されるが、合成の困難さからほとんど報告がなかった。合成の鍵は、鈴木-宮浦カップリング反応, Newman-Kwart 転位, 酸化の各段階を適切な順番でいかに効率良く実現できるかにある。開発済みの例の一つはすでにスキーム 2 でも示した List による報告で、電子求引性のアール基について実現している (スキーム 13, ルート a)<sup>9)</sup>。しかし、キラル 3,3'-Ar<sub>2</sub>-BINOL からキラル 3,3'-Ar<sub>2</sub>-BINSA の合成となるルート a では、例えば非電子求引性のフェニル基の場合には、我々の結果によれば Newman-Kwart 転位および酸化の段階がともに収率が低く、一般性に乏しい (スキーム 14)<sup>22)</sup>。そこでまず我々は、別法としてキラル BINSA を出発原料とする 3,3' 位への直接的な種々の置換基導入法の開発を行った (スキーム 13, ルート b)<sup>22)</sup>。

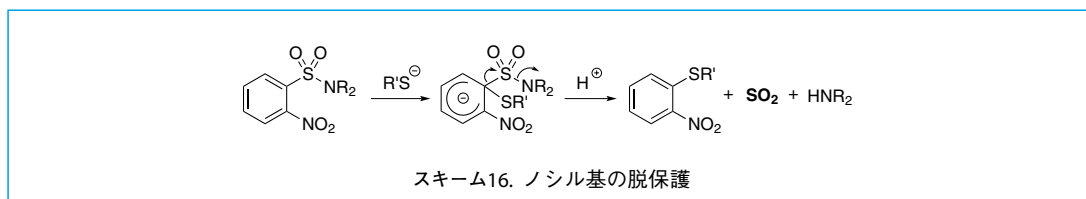


ルート b の開発にあたっては、3,3' 位選択的リチオ化反応が鍵反応であり、スルホン基によるオルト位への隣接基効果を保ちつつ、引き続き置換基導入が妨げられない立体的に小さい保護基が望ましいと考えた。一方、高極性な BINSA は一般有機溶媒への溶解性が非常に低いことが問題である。そこで、多くの有機溶媒に対して高い溶解性を示し、立体的に最小の BINSA メチルエステル (24) を収率 88% で合成した (スキーム 15, 式 9)。化合物 24 の 3,3' 位選択的リチオ化の後、求電子剤に Br<sub>2</sub> を用いた場合は 3,3'-Br<sub>2</sub> 体 (25a) を収率 78%, I<sub>2</sub> を用いた場合は 3,3'-I<sub>2</sub> 体 (25b) を収率 48% で合成した。また、PinBO*i*-Pr を用いるピナコールボリル基 (PinB) 導入、Me<sub>3</sub>SiOTf を用いるトリメチルシリル基導入を検討し、それぞれ化合物 25c を 71% 収率、化合物 25d を 62% 収率で合成した。化合物 25b および化合物 25c からそれぞれ鈴木-宮浦カップリング反応によりフェニル基導入を検討したが、7% および 13% 収率という低収率にとどまった (スキーム 15, 式 10, 11)。

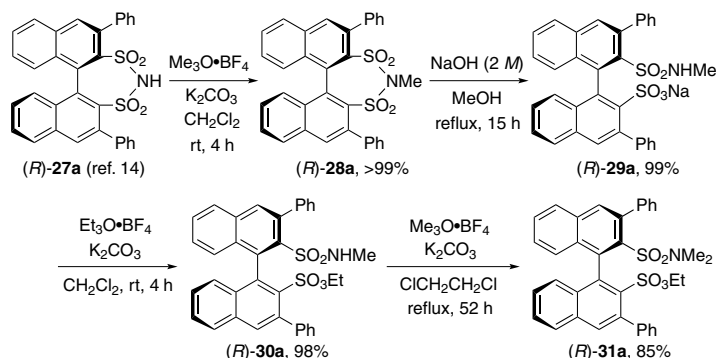


更なる別法として、キラルビナフチルスルホンイミドを経る合成法を考案した（スキーム 13, ルート c）<sup>23</sup>。すでにスキーム 4, 式 3 に示したように、キラルビナフチルジルスルホンイミドは Lee らによって 3,3' 位への選択的臭素化および鈴木-宮浦カップリング反応によるアリール基導入法が確立している<sup>14</sup>。そこで我々は、キラル 3,3'-ジアリールビナフチルジルスルホンイミドを出発原料とするスルホンイミドのジルスルホン酸への変換によるキラル 3,3'-ジアリール BINSO<sub>2</sub> の合成に着目した。一見すると単純な合成ルートであるが、脱保護の困難さは容易に想像できる。

アリールスルホンアミドやアリールスルホンイミドは、化学的に安定であり、激しい反応条件に耐えるため、アミンの保護基として有機合成に幅広く用いられている。しかし、その安定性ゆえ、脱保護の際には強酸、強塩基、ヨウ化サマリウム、塩化チタン、Bu<sub>3</sub>SnH/AIBN、金属リチウム、金属マグネシウム、金属ナトリウム/ナフタレン、光反応、電気分解など一般的に激しい反応条件が必要である。しかも、こうしたスルホンアミドの保護の主体はアミンであり、脱保護によりアミンを得る方法は多数確立されているが、スルホン酸に変換する方法はこれまで報告がない。また、一般的に既存のスルホンアミドの脱保護法は、スルホンアミドのスルホン部位を二酸化硫黄 (SO<sub>2</sub>) に分解するため、スルホン酸またはスルフィン酸に変換することはできない。温和な条件で汎用性が高い福山・菅らのノシル基 (2-ニトロベンゼンスルホニル基) 保護でも同様である (スキーム 16)<sup>24</sup>。

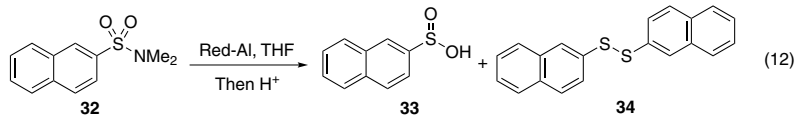


まず、様々な予備検討の結果、スルホン酸、スルホンイミド、スルホンアミド等の活性プロトンがあると、脱保護プロセスは全般的にうまくいかないことがわかった。その一因は、脱プロトン化による共役構造により窒素-硫黄結合が強固になるためと考えられる。そこでまず3,3'位にフェニル基を導入した文献既知のキラルスルホンイミド ((*R*)-27a)<sup>14)</sup> をモデル基質として、Meerwein 試薬 (Me<sub>3</sub>O•BF<sub>3</sub>) を用いてメチル化した ((*R*)-28a) (スキーム 17)。この場合、続く加水分解は容易に進行して、スルホンイミドが開環した (*R*)-29a を得た。化合物 (*R*)-29a にも活性プロトンに対応する部位が2つあるため、まず SO<sub>3</sub>Na 基を Et<sub>3</sub>O•BF<sub>3</sub> で SO<sub>3</sub>Et 基とし ((*R*)-30a)、次いで SO<sub>2</sub>NHMe 基を Me<sub>3</sub>O•BF<sub>3</sub> で SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> 基とした ((*R*)-31a)。SO<sub>3</sub>Me 基は SO<sub>3</sub>Et 基よりもかなり不安定で、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる分解や再環化が起きるため、(*R*)-30a および (*R*)-31a を単離精製して得るにはエチル基による保護は重要である。こうして得られた (*R*)-31a に対して、強酸および強塩基による加水分解を試みたが、スルホンアミドは全く脱保護できなかった。また、友岡らにより最近開発された KPPH<sub>2</sub> を用いる脱保護法<sup>25)</sup> でもスルホン酸部位が加水分解を受けるにとどまった。つまり、スルホン酸 (スルホン酸エステル) が共存することで、既存の一般的なスルホンアミドの分解法は通用しないことを意味する。

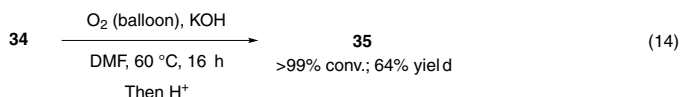
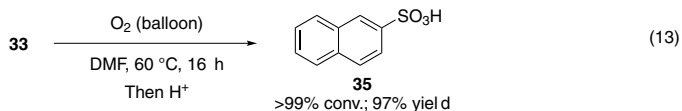


スキーム17. キラルビナフチルスルホンイミドの脱保護と活性プロトンの化学変換

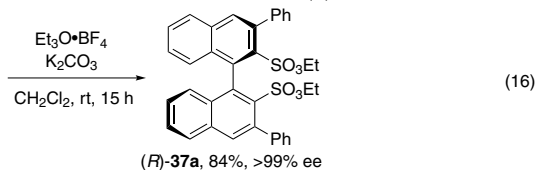
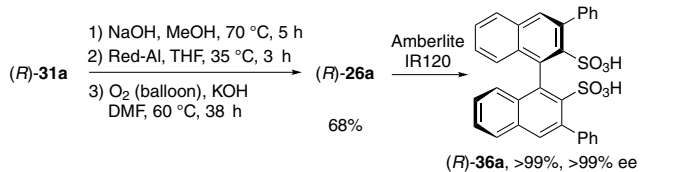
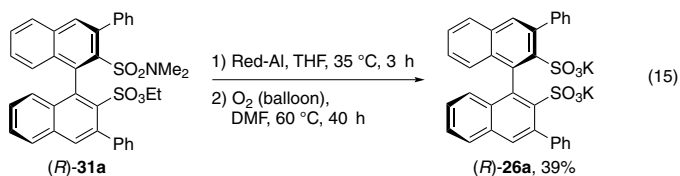
そこで、水素化アルミニウム試薬を用いて、還元的にスルホンアミドを切断することにした。水素化アルミニウム試薬は不活性なスルホンアミドとも反応できるほど強力な還元剤である反面、生成物はスルフィン酸、スルフェン酸、チオール、ジスルフィドなどの複数の還元体の混合物となるため、脱保護の目的をアミンとしない限りほとんど価値のない脱保護法と考えられてきた。しかし、強力な酸化条件 (酸素 10 気圧 / KOH)<sup>7)</sup> を用いれば、こうした混合物であっても収率的にスルホン酸に変換できると考えた。そこで、まずモデル基質として化合物 32 を用いて検討を行った。水素化アルミニウムリチウムや水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL) は低収率であったが、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 (Red-Al<sup>®</sup>) を適切な条件で用いると、主生成物となるジスルフィド 34 の副成を抑えて対応するスルフィン酸 33 が高収率 (95%) で選択的に得られた (スキーム 18, 式 12)。また、スルフィン酸 33 は風船圧の酸素下で反応し、高収率 (97%) で対応するスルホン酸 35 に酸化できることがわかった (スキーム 18, 式 13)。一方、温和な条件でのジスルフィド 34 のスルホン酸 35 への酸化はやや困難なため (スキーム 18, 式 14)、Red-Al<sup>®</sup> によるスルホンアミドからスルフィン酸への選択的な還元は極めて重要である。



Red-Al (10 equiv), 40 °C, 22 h: 15% (33), 70% (34)  
Red-Al (5 equiv), rt, 5 h: 95% (33), <5% (34)



スキーム18. 2-ナフトレンスルホンアミドからの選択的な2-ナフトレンスルホン酸の合成

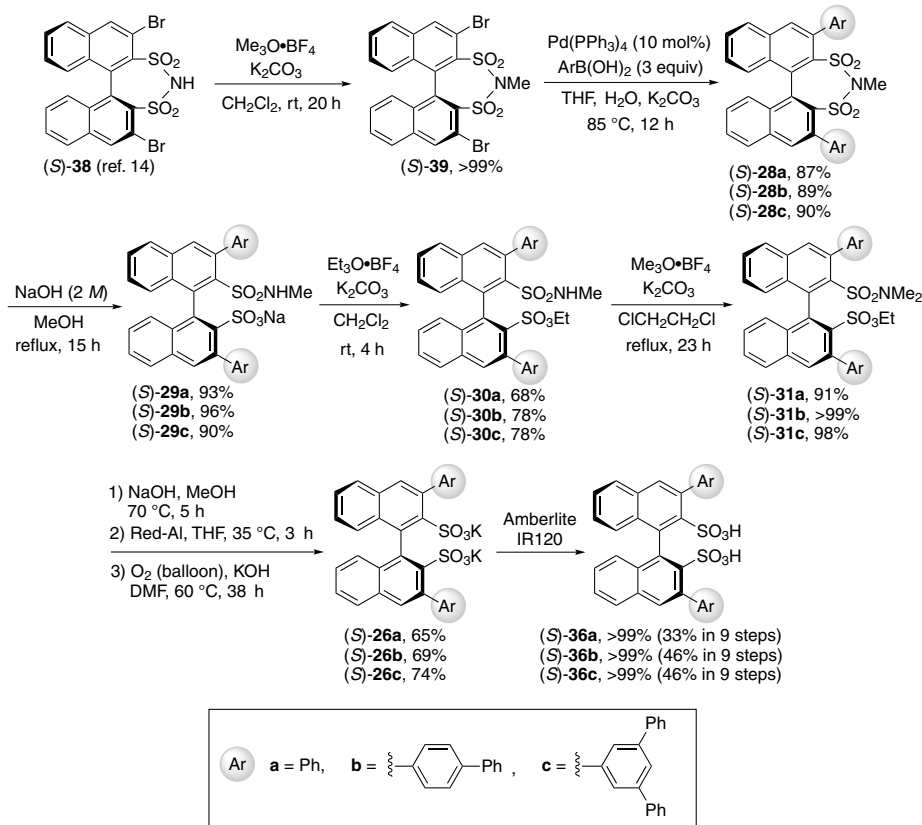


スキーム19. 選択的還元/収束的酸化を経るキラル3,3'-Ph<sub>2</sub>-BINSAsの合成

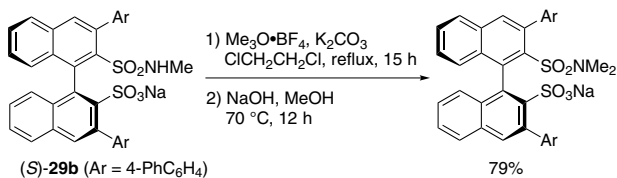
こうした予備実験を経て、次に化合物 (R)-31a でこの選択的還元/収束的酸化プロセスを試した (スキーム 19, 式 15)。その結果、39% 収率で望む (R)-3,3'-Ph<sub>2</sub>-BINSAs カリウム塩 (R)-26a を合成できた。この際、共存する SO<sub>3</sub>Et 基が SO<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub> 基より早く還元を受けるため、複雑な混合物を副成していることがわかった。そこで SO<sub>3</sub>Et 基を予めアルカリ加水分解で処理して SO<sub>3</sub>Na 基として、選択的還元/収束的酸化に付したところ、予想通り (R)-26a の収率は 68% まで改善できた (スキーム 19, 式 16)。(R)-26a は引き続きイオン交換樹脂による処理で定量的に (R)-36a へと変換した。さらに、(R)-36a をエチルエステル (R)-37a に変換し、別途調製した逆のエナンチオマーである (S)-37a とキラル HPLC で比較することで、得られた (R)-37a および (R)-36a が光学的に純粋であることを確認した。

本合成手法を用いて、フェニル基、4-ピフェニル基および *m*-テルフェニル基を 3,3' 位に置換したキラル BINSAs について、*S* 体で合成を検討した (スキーム 20)。この際、出発物質として文献既知の

キラル 3,3'-ジブromoピナフチルスルホンイミド ((*S*)-38) を用い<sup>14)</sup>,引き続き *N*-メチル化した (*S*)-39 を共通中間体とした。その結果, 全9段階を経て, いずれも高い収率で目的の (*S*)-3,3'-*Ar*<sub>2</sub>-BINSa ((*S*)-36a-c) を合成できた。特に, 選択的還元/収束的酸化の段階の収率は 65 ~ 74% と導入したアリール基のかさ高さによる違いはほとんどなく, 一般性が高いことが示唆される。なお, こうした研究経緯から化合物 29 に対する段階的な *O*-エチル化・*N*-メチル化を経るアルカリ加水分解を行ってきたが, のちの検討でスキーム 21 に示すように化合物 29 に対して *O*, *N*-ジメチル化・アルカリ加水分解によって1段階削減し, 次いで選択的還元/収束的酸化を経る全8段階に改良できた。一般的に, 3,3' 位にアリール基を導入すると, 無置換の状態 (1) よりも溶解性が格段に向上するとともに, 極性が低下してシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製等での取り扱いが比較的容易であることから, 今後広い分野でキラル 3,3'-*Ar*<sub>2</sub>-BINSa を用いた不斉触媒反応の開発が期待できる。



スキーム20. キラル3,3'-ジアリールピナフチルスルホン酸の合成

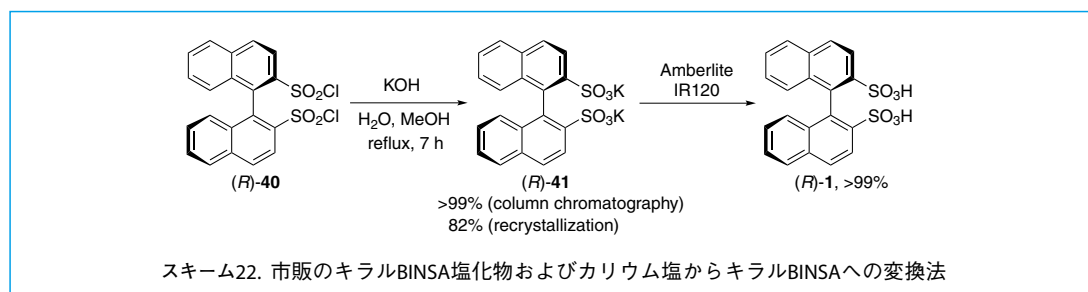


スキーム21. 1段階削減となるメチル保護による改良法



## 9 おわりに

以上のように、本稿ではキラルピナフチルジスルホン酸 (BINSAs) を用いる分子触媒設計の新機軸について紹介した。我々は、キラル BINSAs の効率的な不斉合成に成功し、キラル有機分子触媒としてもキラル金属塩触媒の配位子としても機能を発揮することを見出した。キラル有機分子触媒としての活用にあたっては、酸・塩基複合化学を基盤としたキラルピナフチルジスルホン酸アンモニウム塩触媒を精密設計した。本触媒は、特にアルジミンを基質とする不斉炭素-炭素結合生成反応に有効で、高収率、高エナンチオ選択的な直截的不斉 Mannich 型反応、不斉アザ-Fiedel-Crafts 反応、および不斉アミナル合成反応の開発に成功した。反応剤に合わせて触媒のアキラルなアミンの量と種類を使い分け、酸・塩基の強度やかさ高さ、それらの組み合わせを巧みに制御して、酸・塩基複合触媒として機能を相乗的に高めたことがポイントである。触媒最適化の簡便さゆえ、本触媒は反応に応じた基質や反応剤に対する適切な反応活性や立体選択性の制御が期待できるテラーメイド触媒としての資質を持っている。一方、金属 Lewis 酸触媒のキラル配位子としても機能し、高エナンチオ選択的な不斉 Strecker 型反応に有効なキラル BINSAs ランタン (III) 触媒を創製した。さらに、キラルピナフチル系触媒の常套設計手段である 3,3' 位の置換基導入法を開発し、スルホンアミドの選択的還元/収束的酸化によるスルホン酸合成を鍵反応とする一般性の高いキラル 3,3'-Ar<sub>2</sub>-BINSAs の効率的合成法を開発した。キラル 3,3'-Ar<sub>2</sub>-BINSAs は優れた立体効果が期待できるほか、溶解性が無置換 BINSAs に比べて格段に向上していることから、不斉触媒への利用が大いに期待される。キラル BINSAs 誘導体とそれらを用いた不斉触媒開発は、List や我々の 2008 年の論文が先駆けとなり<sup>7,8)</sup>、今では多くの研究グループが参入し、有機合成の活発な研究分野の一つになった。これまで国内外から BINSAs のサンプル提供の依頼が後を絶たなかったが、キラルピナフチルジスルホン酸クロリド ((R)-40) がキラルピナフチルジスルホン酸カリウム塩 ((R)-41) に先行して、ようやく東京化成工業から販売が開始される (スキーム 22)。これらが販売されることでキラル BINSAs 及びその誘導体の入手が容易になり、この研究分野が益々発展していくことを期待したい。



スキーム 22 の実施例<sup>7)</sup>: (R)-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジスルホン酸クロリド ((R)-40) (2.89 g, 6.4 mmol) に、水酸化カリウム (3.58 g, 64 mmol) を含む水/メタノール溶液 (15 mL/30 mL) を加え、この混合物を 7 時間加熱還流した。溶媒をエバポレーターで留去した後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 2:1 ~ 1:4) で精製した (3.09 g, >99% 収率)。さらにメタノール中で再結晶して、(R)-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジスルホン酸カリウム塩 ((R)-41) を 82% 収率で得た (2.57 g)。

カラムに充填した約 400 cm<sup>3</sup> の陽イオン交換樹脂 (アンバーライト® IR120) に対して、褐色の溶離液が無色になるまで水 (約 500 mL) を流し、次いで 3 M 水酸化ナトリウム水溶液 (約 500 mL) を流した後、溶離液が中性になるまで水 (約 500 mL) を流し、さらに 3 M 塩酸 (約 500 mL) を流した後、溶離液が中性になるまで水 (約 500 mL) を流して予め調製した。このカラムに対して、(R)-41 (0.735 g, 1.5 mmol) の水溶液 (約 10 mL) を流した後、得られる酸性の溶離液が中性になるまで水 (約 500 mL) を流した。

得られた溶離液から水をエバポレーターで減圧留去した後、濃縮物にトルエン (30 mL) を加えて 12 時間共沸脱水を行なった。その後トルエンを留去し、1~3 Torr にて 24 時間減圧乾燥し、(R)-1,1'-ピナフチル-2,2'-ジスルホン酸 ((R)-1) を収率 >99% (0.621 g) で得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.59 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 10.47 (br, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 124.9 (2C), 128.4 (2C), 128.5 (2C), 129.0 (2C), 129.2 (2C), 130.4 (2C), 134.1 (2C), 135.4 (2C), 135.5 (2C), 137.7 (2C). IR(KBr) 3300, 1635, 1503, 1308, 1172, 1069, 1040 cm<sup>-1</sup>. [α]<sub>D</sub><sup>23</sup> = +61.4 (*c* 2.2, MeOH). HRMS(FAB<sup>-</sup>) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M-H]<sup>-</sup> 413.0154, found 413.0154. HRMS(FAB<sup>+</sup>) calcd for C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 414.0232, found 414.0230.

本研究の一部は、科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業 CREST 「プロセスインテグレーションに向けた高機能ナノ構造体の創出」、および文部科学省新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」の公募研究の支援によるものであり、ここに感謝いたします。

## 文献

- 1) J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857.
- 2) T. Hashimoto, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10054.
- 3) (a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566. (b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.
- 4) D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626.
- 5) M. Hatano, K. Ishihara, *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (e-EROS)*, DOI: 10.1002/047084289X.rm01248.
- 6) H. J. Barber, S. Smiles, *J. Chem. Soc.* **1928**, 1141.
- 7) (a) M. Hatano, T. Maki, K. Moriyama, M. Arinobe, K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16858. (b) K. Ishihara, M. Hatano, T. Maki, Japan and WO patents, JP2007-276589, JP2007-276590, PCT/JP2008/067854.
- 8) (a) S. C. Pan, B. List, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 430. (b) D. Kampen, A. Ladépêche, G. Claßen, B. List, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 962.
- 9) P. García-García, F. Lay, P. García-García, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363.
- 10) (a) L. Ratjen, P. García-García, F. Lay, M. E. Beck, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 754. (b) J. Guin, C. Rabalakos, B. List, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8859. (c) M. Mahlau, P. García-García, B. List, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 16283.
- 11) (a) Y. Zhang, F. Lay, P. García-García, B. List, E. Y.-X. Chen, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10462. (b) M. Barbero, S. Bazzi, S. Cadamuro, S. Dughera, C. Magistris, P. Venturello, *Synlett* **2010**, 1803. (c) L.-Y. Chen, H. He, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7141. (d) P. Christ, A. G. Lindsay, S. S. Vormittag, J.-M. Neudörfl, A. Berkessel, A. C. O'Donoghue, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8524. (e) Y.-L. Wu, F. Ferroni, S. Pieraccini, W. B. Schweizer, B. B. Frank, G. P. Spada, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8016.
- 12) K. Takahashi, *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*, **2008**, JP2008-262585.
- 13) M. Treskow, J. Neudörfl, R. Giernoth, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3693.
- 14) H. He, L.-Y. Chen, W.-Y. Wong, W.-H. Chan, A. W. M. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 4181.
- 15) For reviews on acid-base chemistry. (a) M. Kanai, N. Kato, E. Ichikawa, M. Shibasaki, *Synlett* **2005**, 1491. (b) K. Ishihara, A. Sakakura, M. Hatano, *Synlett* **2007**, 686. (c) K. Ishihara, *Proc. Jpn. Acad. Ser. B* **2009**, *85*, 290. (d) M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, N. Kumagai, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1117.
- 16) (a) G. Li, G. B. Rowland, E. B. Rowland, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4065. (b) S. Nakamura, Y. Sakurai, H. Nakashima, N. Shibata, T. Toru, *Synlett* **2009**, 1639.
- 17) M. Hatano, Y. Sugiura, M. Akakura, K. Ishihara, *Synlett* **2011**, 1247.
- 18) (a) G. B. Rowland, H. Zhang, E. B. Rowland, S. Chennamadhavuni, Y. Wang, J. C. Antilla, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15696. (b) Y. Liang, E. B. Rowland, G. B. Rowland, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Chem. Commun.* **2007**, 4477. (c) X. Cheng, S. Vellalath, R. Goddard, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15786. (d) M. Rueping, A. P. Antonchick, E. Sugiono, K. Grenader, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 908.
- 19) M. Hatano, T. Ozaki, Y. Sugiura, K. Ishihara, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4986.
- 20) For reviews on lanthanide complexes in asymmetric catalysis. (a) G. A. Molander, J. A. C. Romero, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2161. (b) M. Shibasaki, N. Yoshikawa, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187. (c) S. Kobayashi, M. Sugiura, H. Kitagawa, W. W.-L. Lam, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2227. (d) K. Mikami, M. Terada, H. Matsuzawa, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3554.
- 21) M. Hatano, Y. Hattori, Y. Furuya, K. Ishihara, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2321.

- 22) M. Hatano, Y. Sugiura, K. Ishihara, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1311.  
 23) M. Hatano, T. Ozaki, K. Nishikawa, K. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10405.  
 24) (a) T. Fukuyama, C.-K. Jow, M. Cheung, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6373. (b) T. Fukuyama, M. Cheung, C.-K. Jow, Y. Hidai, H. Kan, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5831. (c) T. Kan, T. Fukuyama, *Chem. Commun.* **2004**, 353.  
 25) S. Yoshida, K. Igawa, K. Tomooka, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19358.

## 執筆者紹介

**波多野 学** (Manabu Hatano) 名古屋大学 大学院工学研究科 准教授

[ご経歴] 2003年 東京工業大学大学院理工学研究科応用化学専攻博士課程修了, 2003年 名古屋大学大学院工学研究科助手, 2007年 名古屋大学大学院工学研究科講師, 2012年 名古屋大学大学院工学研究科准教授, 現在に至る。

[主な受賞歴] 2004年 手島記念研究賞博士論文賞, 2006年 東レ研究企画賞, 2007年 有機合成化学協会東海支部奨励賞, 2011年 Banyu Chemist Award, 2012年 有機合成化学奨励賞, 2012年 日本触媒研究企画賞, 2013年 科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞。

[ご専門] 有機合成化学, 不斉触媒化学

**西川 圭祐** (Keisuke Nishikawa) 名古屋大学 大学院工学研究科 博士研究員

[ご経歴] 2013年 福井大学大学院工学研究科生物応用化学専攻博士課程修了, 2013年 名古屋大学大学院工学研究科博士研究員, 現在に至る。

[主な受賞歴] 2009年 光化学討論会 最優秀学生発表賞, 2010年 有機合成化学北陸セミナー 優秀学生発表賞。

[ご専門] 有機合成化学, 有機光化学

**石原 一彰** (Kazuaki Ishihara) 名古屋大学 大学院工学研究科 教授

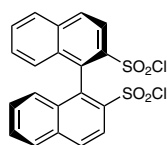
[ご経歴] 1991年 名古屋大学大学院工学研究科博士課程修了, 1991年 米国ハーバード大学博士研究員 (E. J. Corey 研究室), 1992年 名古屋大学大学院工学研究科助手, 1997年 名古屋大学難処理人工物研究センター助教授, 2002年 名古屋大学大学院工学研究科教授, 現在に至る。

[主な受賞歴] 第10回井上研究奨励賞, 第45回日本化学会進歩賞, 第2回グリーン&サステイナブルケミストリー文部科学大臣賞, 第1回日本学術振興会賞, BCSJ Award, 第21回日本IBM科学賞, The 5th Mukaiyama Award, 第27回井上学術賞, 英国王立化学会フェロー, 第一三共・創薬有機化学賞, 矢崎学術賞 (功績賞), 市村学術賞 (貢献賞)。

[ご専門] 有機合成化学, 立体化学, 化学触媒

[連絡先] E-mail: ishihara@cc.nagoya-u.ac.jp 石原研ホームページ <http://www.ishihara-lab.net/>

## TCI 関連製品



B4187 (R)-1,1'-Binaphthyl-2,2'-disulfonyl Dichloride  
200mg 18,600 円 1g 64,700 円

## 色彩と化合物名（1）

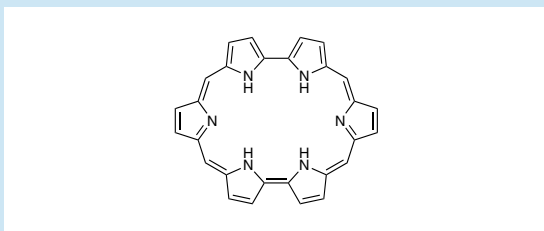
佐藤 健太郎

色とりどりに変化する、薬品の鮮やかな色彩に魅せられて、化学の道に入ったという人は少ないだろう。実際、各種元素や化合物には、美しい色合いを示すものが多数存在する。これらは染料などとして用いられるものがあり、化学工業の勃興につながった。リトマス試験紙から最先端のバイオイメージング技術に至るまで、色彩と化学研究は切っても切れない関係にある。

このため、色の名前に由来する物質の名前は数多い。今回は、そうした化合物や元素についていくつかご紹介しよう。

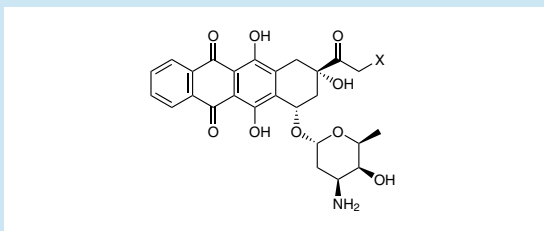
### 赤

元素名で「赤」に由来するものとして、37番のルビジウムがある。これはその発光スペクトルが赤色（ラテン語で *rubidus*）であったことに由来する。これは、宝石のルビーと同じ語源だ。有機化合物としては、ルビリン（*rubyrin*）がある。これはポルフィリンの類縁体で、6つのピロール環を持ち、美しい赤色を示す。



ルビリン

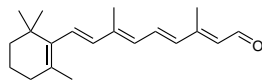
アントラサイクリン系と呼ばれる一群の抗生物質には、赤色を示すものがある。ダウノルビシン、ドキシソルビシンなどがそれで、「ルビ」の部分はその色彩に由来する。



X=H: ダウノルビシン, X=OH: ドキシソルビシン

赤色にもいろいろあり、たとえばバラ色はラテン語で「*rhodon*」、ギリシャ語で「*rhodeos*」で表される。これは45番元素ロジウムの名のもとになった。その溶液が、バラ色に色づいていたことに由来する。

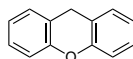
動物の視細胞には赤い物質が含まれており、これが光を感知することが1876年ごろにわかった。これは「赤」と「視覚」(opsis)を合わせ、ロドプシンと名づけられた。この赤色はレチナール(下図)が結合していることによるもので、この二重結合が光によって異性化する刺激が、視覚として検知される仕組みだ。



レチナール

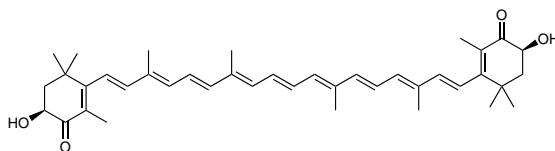
### 黄色

ギリシャ語で黄色は「xanthos」であり、これに由来する化合物は数多い。キサントンはピランにベンゼン環が2つ縮環した構造で、文字通りの黄色固体だ。



キサントン

黄色色素のキサントフィル類は、長い共役二重結合鎖を持つ化合物群で、光合成に関わる成分である。ルテイン、ゼアキサントシン、ネオキサントシン、ビオラキサントシン、クリプトキサントシンなどがこのグループに含まれるが、中にはアスタキサントシンなどのように赤色を示すものも存在する。

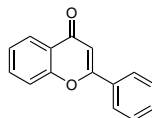
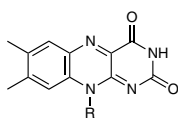


アスタキサントシン

キサントゲン酸は、 $\text{RO-C(=S)SH}$ の一般式で表され、やはりその塩は黄色を示す。そのエステルは、ヒドロキシ基を脱水してオレフィンとする Chugaev 脱離や、スタナン類によって還元する Barton-McCombie 脱酸素化などに用いられる。

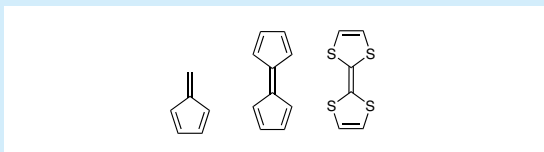
実験中、うっかり硝酸を手につけてしまい、皮膚が黄色く変色したという経験をお持ちの方は多いだろう。これは「キサントプロテイン反応」と呼ばれ、タンパク質の検出に用いられる。この「キサント」も、やはり同じ語源に由来する。タンパク質に含まれるチロシンなどの芳香環が、ニトロ化を受けることが原因だ。

一方、ラテン語で黄色は「flavum」であり、これに由来する化合物も知られている。フラビン類(flavin)はその一つで、その誘導体が補酵素として働くため、不足すると各部の炎症など様々な障害を引き起こす。また、よく似た名前のフラボン類も、同じ語源に由来するが、構造的にはフラビン類と関連はない。



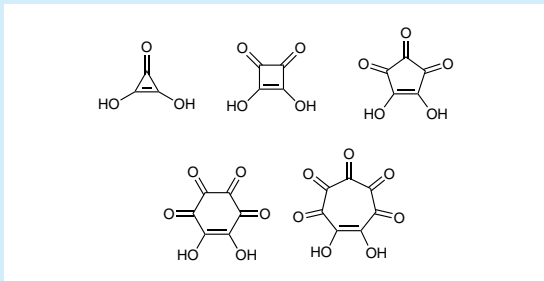
フラビン類(左)とフラボン骨格(右)

これとちょっと似ているが、「fulvous」は黄褐色を表す単語で、これにちなむ化合物もいくつか存在する。例えば下図左の炭素水素は「フルベン (fulvene)」で、ベンゼンの異性体に相当する。シクロペンタジエン単位が2つつながった化合物(下図中)は「フルバレン (fulvalene)」と名づけられているが、そのメチン単位4つを硫黄原子に置き換えたテトラチアフルバレン (tetrathiafulvalene, TTF)の方がはるかに名高いただろう。TTFは電荷移動錯体の電子供与体として働き、有機エレクトロニクス分野の顔ともいえる化合物だ。



フルベン (左), フルバレン (中), テトラチアフルバレン (右)

オキソカーボン酸類と呼ばれる、環状の化合物群がある。いずれも強い酸性を示し、3員環から7員環までの誘導体が知られている。このうち5員環のものは黄色を呈するため、クロコン酸 (croconic acid) と呼ばれる。ギリシャ語で「サフラン」または「卵黄」を意味する *krokos* から名づけられた。6員環のものはバラ色を示すため、ロディゾン酸 (rhodizonic acid) の名がある。しかし3,4,7員環のものはそれぞれ「デルタ酸」(deltic acid), 「四角酸」(squaric acid), 「ヘプタゴン酸」(heptagonic acid) と、色ではなくその形から命名されている。統一性を重んじる科学用語としては、珍しく統一感に欠けるネーミングではある。



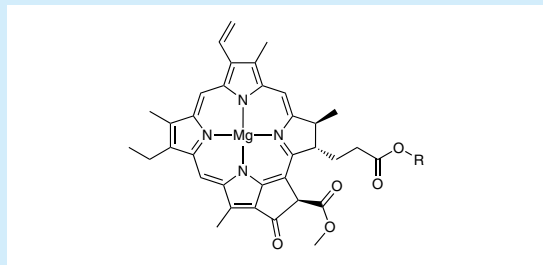
左上から、デルタ酸、四角酸、クロコン酸、ロディゾン酸、ヘプタゴン酸

## 緑

緑を語源とする元素としては、59番のプラセオジウムがギリシャ語の「*prasios*」(青みがかった緑)から命名されている。その3価のイオンが、緑色を示すためだ。また81番元素タリウムは、分光分析のスペクトルが緑色であったため、ギリシャ語で「緑の小枝」を意味する「*thallos*」から命名されている。

筆者はかつて、クロロフィル(葉緑素)という化合物は、クロロとつくくらいであるから、塩素を含んでいるのだろうと思い込んでいた。言うまでもなく、クロロフィルはC, H, O, N及びマグネシウムだけで成っており、塩素原子は一切含んでいない。

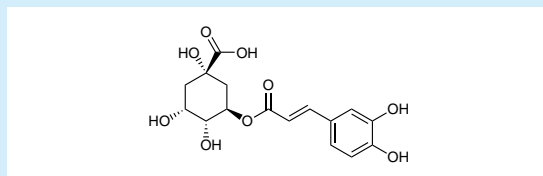




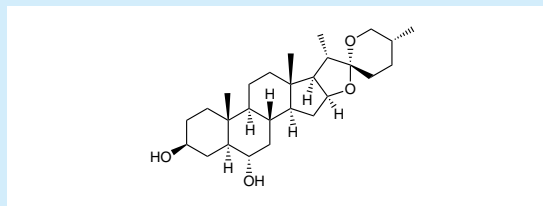
クロロフィル a

実のところクロロフィルという単語は、ギリシャ語の *chloros* (緑) と、*phyllon* (葉) から作られた造語だ。塩素 (*chlorine*) は、その単体が黄緑色の気体であるために名づけられたもので、クロロフィルとは語源が同じであるものの、直接の関係はない。

コーヒーに含まれるポリフェノールの一種・クロロゲン酸 (*chlorogenic acid*) にも、塩素は含まれない。この化合物が酸化を受けると緑色に着色することから、「緑のもと」の意味でつけられた名前だ。なおユリの一種 *Chlorogalum pomeridianum* から見つかったステロイド化合物は、クロロゲニン (*chlorogenin*) と名づけられているが、これも塩素は含まないし、クロロゲン酸とも構造上の共通点はない。なんともややこしい話だ。



クロロゲン酸



クロロゲニン

同じ語幹を持ちながら、全く異なる構造の化合物というケースは少なからずある。これらは混乱の元ともなるが、こうして語源を探るとなかなか興味深い。その他の色については、また稿を改めて記したい。

### 執筆者紹介

佐藤 健太郎 (Kentaro Sato)

[ご経歴] 1970年生まれ、茨城県出身。東京工業大学大学院にて有機合成を専攻。製薬会社にて創薬研究に従事する傍ら、ホームページ「有機化学美術館」(<http://www.org-chem.org/yuuki/yuuki.html>, ブログ版は <http://blog.livedoor.jp/route408/>) を開設、化学に関する情報を発信してきた。東京大学大学院理学系研究科特任助教 (広報担当) を経て、現在はサイエンスライターとして活動中。著書に「有機化学美術館へようこそ」(技術評論社)、「医薬品クライシス」(新潮社)、「ゼロリスク社会」の罫」(光文社)、「炭素文明論」(新潮社) など。

[ご専門] 有機化学

## 科学クラブを訪ねて

### ～駒場東邦中学校・高等学校 化学部～

#### はじめに

TCIメールでは、国内外で活躍する中高等学校の科学クラブの活動を紹介しています。第三回目となる今回は、2013年3月に開催された化学クラブ研究発表会（日本化学会関東支部主催）で最優秀賞とベストポスター賞に輝いた駒場東邦中学校・高等学校 化学部にスポットを当てたいと思います。

同校では、「自分で考え、答えを出す」という学習基本方針に基づき、中学1、2年ではクラスを二分した少人数実験を毎週行うなど、実験と観察を重視した理科教育を実践しているそうです。同校化学部には2013年9月14日の文化祭と、10月21日のクラブ活動日に訪問しました。取材に伺った10月21日は、ちょうど文化祭終了後に発足した、高校1年生を中心とする新体制での活動が始まった時期でした。実験中、生徒たちは常に白衣と保護眼鏡を正しく着用しており、安全管理指導に力を入れている様子が伝わってきます。



駒場東邦中学校・高等学校の化学部員の集合写真（弊社試薬もご利用頂いております）

#### 駒場東邦中学校・高等学校 化学部の紹介

本化学部は1957年の同校が創立された年に設立されました。新たな体制で就任した新部長が56代目となる歴史あるクラブです。2013年度は部員58名で（中学生32名、高校1&2年生26名）、顧問の松岡先生、人羅先生、柳澤先生のご指導の下で活動しています。活動日は週3日で、部員は数人ずつの班に分かれ、それぞれが班のテーマに沿った実験・研究を行っています。班名には、代々受け継がれている「チングス班」や「フビライ班」といったユニークな名前もあり、実験にひたむきに取り組みながらも、ちょっとした遊び心も取り入れて活動している姿が印象的です。各学期の始めに、それぞれの研究班の班長は実験の大まかな目標を設定し、これをもとに後輩の班員を指導しながら、一緒に実験を進めていきます。そして学期末には、得られた実験結果について部内発表会を行い、次の学期に向けた新たな目標を設定していきます。なお、入部希望の新中学1年生には、4月の入部から9月の研究班配属までの間、基礎化学講義と実験講習を受けることを義務付けてい

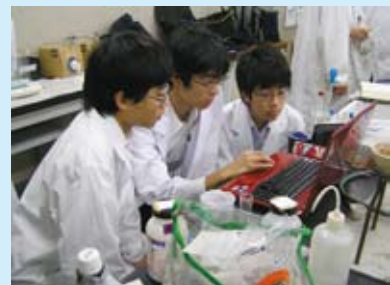
ます。半年間、化学と実験の基礎を学ぶことで初めて研究者としてのスタートラインに立てるようになり、班の一員として迎えられるのですね。

日々の実験の積み重ねで得られた研究成果は、日本学生科学賞（東京都大会 9 月，本大会 11 月），日本化学会関東支部の化学クラブ研究発表会（3 月），千葉大学高校生理科研究発表会（9 月）などで発表しています。これら大会は研究発表の場であると同時に、他校の生徒との交流の場にもなっています。夏休みを利用した課外活動も欠かせません。8 月にはクラブ合宿や工場見学を行うことで化学と社会の結びつきを学びます。さらに文化祭の準備もありますので、夏休み期間中も精力的に活動しています。その成果もあってか、9 月に訪れた文化祭で目にした演示実験会場は、大人を含めた多くの一般来訪者で賑わっていました。

初めに述べたように、本クラブでは、安全管理に重点を置いています。実験中の白衣・保護眼鏡の着用はもちろん、参加部員全員が使用した試薬の量と使用時間、並びに活動内容と感想を記入した活動報告書を毎回作成して提出しています。顧問の先生方は常に活動場所を監督しており、ディスカッションや安全指導を随時行うことで、生徒たちの実験技術・知識のさらなる向上と安全を支えています。



文化祭演示実験  
(手前：スライム制作体験，奥：化学マジック実演)



クラブ活動中の様子  
(PC を前にディスカッションしている生徒)

### 2013 年度研究受賞実績

- ◇化学クラブ研究発表会（日本化学会関東支部主催）最優秀賞
- ◇日本学生科学賞東京都大会（高校の部）最優秀賞，中央最終審査出場

「鉛系リーゼガング現象の研究」：リーゼガング現象研究班

リーゼガング現象とは、ゲル中の物質とゲルに接触した物質が反応することで、ゲル中に規則的な沈殿が形成される現象を指します。本研究では、ヨウ化鉛(Ⅱ)，塩化鉛(Ⅱ)が沈殿するリーゼガング現象について実験を行い、濃度とパターンとの関係を調査していました。続いて、二種の陰イオンを混合した場合においても、同様の観察を行っていました。その結果、混合型リーゼガングリングでは、まず塩化鉛(Ⅱ)のパターンが生成し、ついで、ヨウ化鉛(Ⅱ)のパターンが徐々に下に向かって成長することを確認しています。その際、塩化鉛(Ⅱ)の沈殿が、溶解度積のより小さいヨウ化鉛(Ⅱ)に置換され、その表面からヨウ化鉛(Ⅱ)特有の針状結晶が成長していく様子を報告しています。

化学クラブ研究発表会サイト

受賞記事 <http://www.chemistry.or.jp/news/information/-3032661949383674-7.html>

発表原稿 [http://kanto.csj.jp/?action=common\\_download\\_main&upload\\_id=244f#page=14](http://kanto.csj.jp/?action=common_download_main&upload_id=244f#page=14)

- ◇化学クラブ研究発表会（日本化学会関東支部主催）ベストポスター賞
  - ◇日本学生科学賞東京都大会（高校の部）努力賞
- 「トラウベの人工細胞の研究」：金属班

$[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-}$  または  $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{4-}$  は主に遷移金属イオンと反応して有色沈殿を生成します。この反応を水溶液と結晶という組み合わせで起こした現象に「トラウベの人工細胞」というものがあります。本研究では、この人工細胞の形状を観察するとともに、類似の現象であるケミカルガーデンと関連させつつ、詳細な生成メカニズムを研究しています。その結果、水溶液の濃度によって、成長の方向や沈殿膜の緻密さが決まってくることを明らかにしています。

化学クラブ研究発表会サイト

発表原稿 [http://kanto.csj.jp/?action=common\\_download\\_main&upload\\_id=244f#page=63](http://kanto.csj.jp/?action=common_download_main&upload_id=244f#page=63)

◇日本学生科学賞東京都大会（高校の部）奨励賞

「ノーカーボン紙の着脱色の研究」：樹脂班

クリスタルバイオレット（CV）は、pH 指示薬や細胞染色液の他、ノーカーボン紙のインクとして用いられる色素です。本研究ではマイクロカプセルに CV を閉じ込め、摩擦によって色を出す紙を作っています。このカプセルを寒天中に分散させ、衝撃で色が変化する寒天作成への応用を検討中です。

付記：CV は弊社製品（製品コード：C0428）をご利用頂いておりました。

クリスタルバイオレット（TCI 製品コード C0428）<http://www.TCIchemicals.com/eshop/ja/jp/commodity/C0428/>

◇千葉大学高校生理科研究発表会 ポスター発表

「2種類の塩によるケミカルガーデンの研究」：結晶班

**2013 年度コンクール参加受賞実績**

◇化学グランプリ 2013

銀賞（高3 山西 智紀 君），関東支部長表彰（高2 水野 博之 君）

◇東京都中学生科学コンテスト

銀賞（中2 チーム），銅賞（中1 チーム）

**雑誌記事掲載**

“駒場東邦中学・高等学校化学部 リーゼガング現象の探求” 日本化学会，化学と教育 **2013**, 61(7), 352.

**新部長・先生の声**

新部長・副部長の石川君と小野君（いずれも高校1年生）に、入部ガイダンスの演示実験を見て実験に興味を持つようになったという入部動機や、前述の班による下級生指導について話を聞きました。先生からは、発表会出展枠に限られているため、部内選考会の結果、仕方なく出展を見送らなければならない研究班が出てしまう、大所帯ゆえの悩みも伺いました。

**おわりに**

最後に、実験室入口に掲示してあった化学部標語「安全第一、眼鏡着用、新発見は未来の扉」の紹介をもって本取材記事を閉めたいと思います。駒場東邦中学校・高等学校 化学部の益々のご活躍とご発展を期待しています。TCI メールでは、新しい出会いと発見を求めて、今後も中・高等学校の科学クラブの活動を紹介していく予定です。



実験室入口に掲示してあった化学部標語



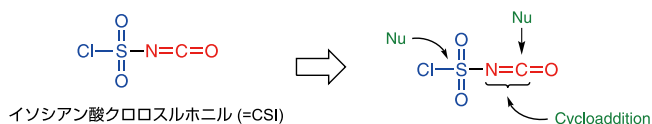
試薬使用量の書かれた活動報告書の一部

## ミニコラム： 試薬の変わった使い方

イソシアン酸クロロスルホニルの特性を生かした  
有機合成反応

東京化成工業株式会社 田口 晴彦

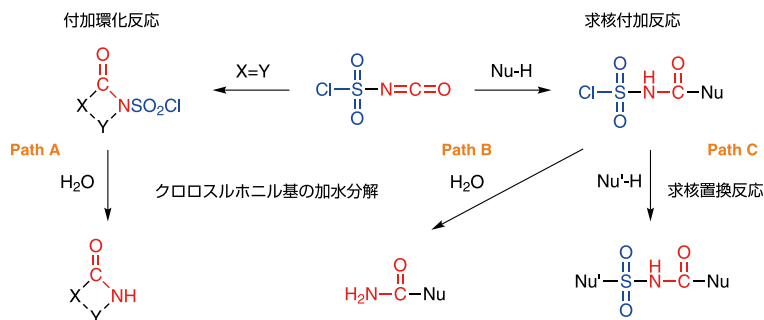
このコーナーでは毎回、試薬の変わった使い方に焦点を当て、試薬メーカーならではの視点から使用法を紹介しています。今回はこれまでと少し趣向を変えて、反応点を多数もつ試薬を紹介しようと思います。一般に有機合成向け試薬はある特定の反応点があり、その特性を活かした使い方がされることが多いと思います。一方でジハロゲン化物やハロヒドリンなど、複数の反応活性部位をもつ試薬もたくさん売られています。もちろんこのような試薬の取扱いは比較的容易で、それら反応性の違いを巧みに利用することで、より複雑な分子構造をもつ化合物の設計と合成に役立っています。ところが、世の中にはこんな試薬が……と思うようなものも存在し、しかもそれが試薬メーカーから普通に販売されていることもあります。そこで、入手容易で薬理活性化合物の合成にも便利に使える「イソシアン酸クロロスルホニル（通称 CSI）」にスポットをあて、そのちょっと変わった反応特性を紹介しようと思います。



## イソシアン酸クロロスルホニルの化学的反応性

CSI は多くの研究者に使われていますが、この試薬のユニークなポイントといえば、その構造にあるのではないのでしょうか。構造式を見るたびに全身反応点といっても過言ではない姿をしています。それもそのはず「Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis」を見てみると3つの反応点があり、イソシアネート部位と塩化スルホニル基がそれぞれ官能基特有の反応性を示すと記されています<sup>1)</sup>。すなわちイソシアネート部位ではC=N二重結合に対する付加環化反応が起こり、それに加えてC=O二重結合への求核付加反応も起こるのです。さらにもう片方の塩化スルホニル基に対しても求核置換反応が進行するというのです<sup>1,2)</sup>。こうなると逆に反応性の制御は可能な？と勘繰りたくなりますが、これが意外と3つの反応性をそれぞれ制御することが出来てしまうから驚きです。

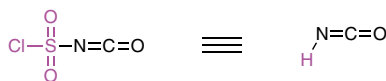




イソシアネートクロロスルホニルの反応例

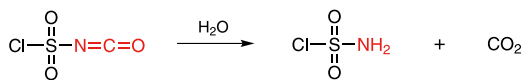
さて、有機合成の経験を積んでいく過程でイソシアネート部位の反応性の高さ、そしてクロロスルホニル基の安定性を体験的に理解することができると思います。そして、実際にCSIを用いた反応ではイソシアネート基が優先的に反応するので、3つの反応点をもつにも関わらず反応性を制御することができるのです。特にC=N二重結合に対する付加環化反応で生成するβ-ラクタム環は、β-ラクタム系薬理活性化合物の合成には欠かせないものです (Path A)。そうなる塩化スルホニル基をどう反応に生かそう?と思いますが、これにもいくつか使い方があります。Path Cのようにイソシアネート部位を反応させた後、残ったクロロスルホニル基に求核剤を作用させる方法は、最も簡単なアプローチといえます。身近な例ではアルコール類をアミン類やオレフィンに変換するBurgess試薬の合成に、この方法が活用されておりOrganic Syntheses誌にその具体的な内容が掲載されています<sup>3)</sup>。そして別のアプローチから塩化スルホニル基を活用する使い方、それが水による加水分解です<sup>1,2)</sup>。

Path AやPath Bの反応で示したようにCSIの反応中間体を水で処理すると、塩化スルホニル基は加水分解を受けてアミン類に変換されます。この反応の結果をよく見ると、イソシアネートを出発原料として反応を行った場合と同じ化合物が得られているのが判ります。すなわちCSIはイソシアネート等価体として使うこともできるのです。イソシアネートは毒性が強く低沸点なため、できれば使用を避けたい化合物です。そのため、CSIを代替試薬として使う方法は実用性の高い手法といえます。



イソシアネート等価体としての活用

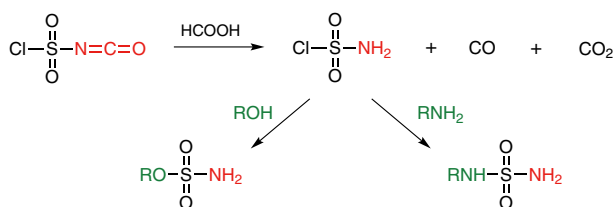
ここまでCSIの反応性について話してきましたが、反応性が良いと逆に安定性や毒性はどうなんだろう?と気になるものです。CSIはイソシアネート誘導体のひとつなので毒性を有しています。また吸湿分解のし易さも例外ではなく、水とは非常に激しく反応しますので吸湿は極力避ける必要があります。となると保管はなかなか難しそう。そう感じられるかもしれません。では、実際に吸湿分解してしまったら試薬としてもう使えないのでしょうか……CSIの場合は少し事情が異なります。CSIが水と反応すると下図に示した反応が起こります。



CSI  
スルファミン酸クロリド  
イソシアネートクロロスルホニルの加水分解

イソシアネート部位が加水分解を受けて結晶性のスルファミン酸クロリドが生成します。実験でCSIを何度か使用していると蓋の周りやビンの中に固形物が生じてきますが、これは吸湿分解によりスルファミン酸クロリドが析出したことが原因だったのです。スルファミン酸クロリドは固体であるのに対し、CSIは液体です。したがって、上澄み液の部分には純度の高いCSIがまだ残っていて、試薬としてまだ使えることもあります。

ところでスルファミン酸クロリドといえば、スルホンアミド結合の形成に使える試薬です。ということはCSIを別の視点から捉えると、スルファミン酸クロリド前駆体としての用途が見えてきます。実際には水で加水分解して発生させるのは危険を伴うので、CSIに等量のぎ酸を作用させて発生させる方法が広く使われています<sup>4)</sup>。



スルファミン酸クロリドの調製と有機合成反応への利用

このやり方で調製を行うと、液体のCSIが分解して結晶性のスルファミン酸クロリドが析出してくる様子がよくわかります。反応性も良好で、アルコール、アミンなどと反応して相当するスルホンアミド誘導体を与えます。この反応は特にアミノ基フリーな末端スルホンアミド誘導体の合成には欠かせない手法となっています。

CSIは特徴ある2つの官能基に起因する多彩な反応性が最大の持ち味ですが、イソシアネ酸等価体としての使い方や、スルファミン酸クロリドのin situ調製試薬といった、まったく別の顔もあわせ持つユニークな試薬です。特に薬理活性化合物に多く見られるスルホンアミド骨格の導入に対してCSIは、強力なツールとなるでしょう。薬理活性化合物の合成戦略のひとつの手法として、ぜひイソシアネ酸クロロスルホニルを取り入れてみてください。

#### 引用文献

- 1) M. J. Miller, M. Ghosh, P. R. Guzzo, P. F. Vogt, J. Hu, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 'Acetone Cyanohydrin', John Wiley & Sons, **1995**, 1213.
- 2) D. N. Dhar, K. S. K. Murthy, *Synthesis* **1986**, 437.
- 3) E. M. Burgess, H. R. Penton, Jr., E. A. Taylor, W. M. Williams, *Org. Synth.* **1977**, 56, 40.
- 4) R. Appel, G. Berger, *Chem. Ber.* **1958**, 91, 1339.

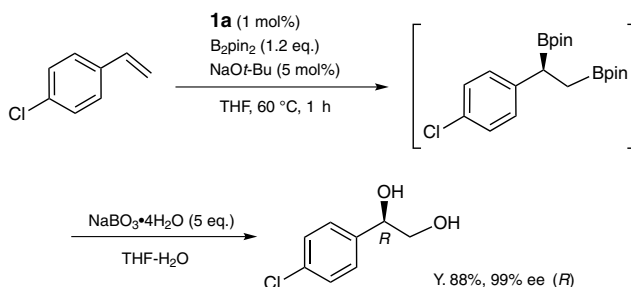
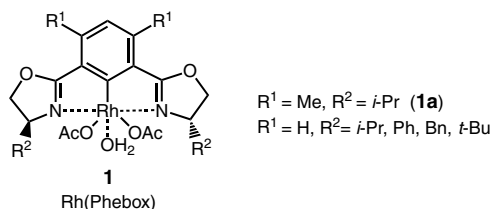
#### 関連試薬

C0886	Chlorosulfonyl Isocyanate (= CSI)		25g	5,500 円	500g	48,700 円
M1279	Burgess Reagent	1g	7,500 円	5g	23,300 円	25g 75,000 円
F0513	Formic Acid [for General Organic Chemistry]				300mL	1,700 円



## ピンサー型 Rh 錯体を用いる末端アルケンの不斉ジボリル化反応と 光学活性 1,2- ジオールへの変換

B4195 Bis(acetato)aqua[(*S,S*)-4,6-bis(4-isopropyl-2-oxazolin-2-yl)-*m*-xylene]rhodium  
(1a) 10mg 19,900 円



西山らはピンサー型 Rh 錯体 [Rh(Phebox), **1**] を用いる末端アルケンへの不斉 1,2- ジボリル化反応と、続く酸化反応により、光学活性 1,2- ジオールが得られることを報告しています。それによれば、ピンサー型配位子をもつロジウム錯体 (**1a**) を触媒として用いることで、4-クロロスチレンとジボロンエステルの不斉ジボリル化反応が進行し、次いで酸化することで対応する光学活性 1,2- ジオールが得られます。この反応ではアリルエーテル誘導体やアリルアニリン誘導体などからも光学活性 1,2- ジオールに変換することができます。さらにトランス 1,3- ジエン誘導体との反応では、末端オレフィン部位と選択的に反応して光学活性アリルアルコールを与えます。そのため、本反応はオスmium触媒の代替として末端アルケンから光学活性 1,2- ジオールへ変換する手法として非常に有用です。

### 文献

Asymmetric diboration of terminal alkenes with a rhodium catalyst and subsequent oxidation: enantioselective synthesis of optically active 1,2-diols  
K. Toribatake, H. Nishiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11011.

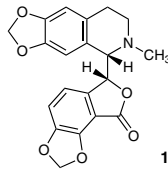
### 関連製品

B4196	( <i>S,S</i> )-4,6-Bis(4-isopropyl-2-oxazolin-2-yl)- <i>m</i> -xylene			20mg	19,900 円
B1964	Bis(pinacolato)diboron	1g	5,500 円	5g	16,100 円
S0450	Sodium <i>tert</i> -Butoxide	25g	2,100 円	100g	6,000 円
S0887	Sodium Perborate Tetrahydrate			25g	1,900 円
				500g	3,900 円

## GABA レセプターアンタゴニスト / GABA Receptor Antagonist

B1890 (+)-Bicuculline (1)

25mg 5,600 円 100mg 17,000 円



GABA ( $\gamma$ -アミノ酪酸) は、哺乳類の中枢神経系の主な阻害的な神経トランスミッターで、GABA<sub>A</sub>, GABA<sub>B</sub>, GABA<sub>C</sub> レセプターが主要なレセプターとして同定されています。GABA<sub>A</sub> レセプターと GABA<sub>C</sub> レセプターは、伝達物質によって開閉するイオンチャンネルで、GABA<sub>B</sub> レセプターは G-タンパク質と共役し、セカンドメッセンジャー系や Ca<sup>2+</sup> や K<sup>+</sup> のイオンチャンネルを活性化します<sup>1)</sup>。

ビククリン (1) は、ケマンソウ科のコマクサ属やキケマン属、ノボリケマン属の植物から単離されたフタリドイソキノリンアルカロイドです<sup>3)</sup>。1 は GABA<sub>A</sub> レセプターを選択的にブロックします<sup>1-3)</sup>。1 とレセプターの親和性は、変異型の組換えレセプタータンパク質を用いて研究が行なわれてきました<sup>3)</sup>。1 とその四級塩は、コリンエステラーゼ阻害や 5-HT<sub>3</sub>, ニコチン酸, N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) レセプターへの効果を含む、GABA レセプターアンタゴニストとして以外の作用も有します<sup>2,3)</sup>。

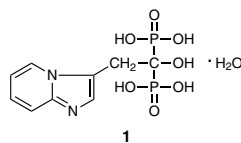
## 文献

- 1) M. Chebib, G. A. R. Johnston, *Clin. Exp. Pharm. Physiol.* **1999**, 26, 937.
- 2) G. A. R. Johnston, M. Chebib, R. K. Duke, S. P. Fernandez, J. R. Hanrahan, T. Hinton, K. N. Mewett, *Encycl. Neurosci.* **2009**, 4, 1095.
- 3) G. A. R. Johnston, *Br. J. Pharmacol.* **2013**, 169, 328.

## 骨再吸収阻害剤 / Bone Resorption Inhibitor

M2360 Minodronate Monohydrate (1)

25mg 18,500 円



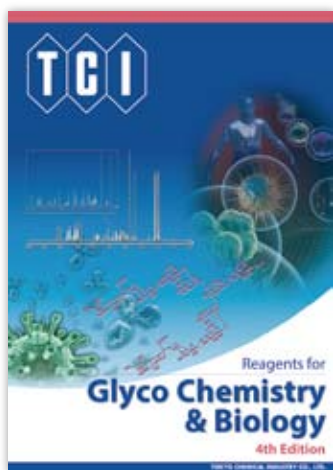
ミノドロン酸、イバンドロン酸などを含むビスホスファネート (BPs) は、*in vivo* および *in vitro* で骨の再吸収の非常に効果的な阻害剤です。ミノドロン酸一水和物 (1) は BPs の一種です<sup>1,2)</sup>。これらの化合物は同じ炭素原子に存在する 2 本の C-P 結合により特徴づけられる geminal BPs で、骨代謝に関する多くの研究に用いられてきました<sup>1,2)</sup>。

BPs は、側鎖の違いにより窒素不含 BPs (non-N-BPs) と窒素含有 BPs (N-BPs) の 2 種類に分けることができます。1 は N-BP で、第三世代の複素環式 N-BP に分類されます<sup>2,3)</sup>。窒素含有 BP は、メバロン酸経路の鍵酵素であるファルネシルピロリン酸合成酵素を阻害し、細胞の活性や生存に影響を与えます<sup>1,2)</sup>。骨再吸収阻害に関しては、1 はゾレドロン酸同様に他の BP より効果があります<sup>3,4)</sup>。

## 文献

- 1) R. Graham, G. Russell, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2006**, 1068, 367.
- 2) K. Ohno, K. Mori, M. Orita, M. Takeuchi, *Curr. Med. Chem.* **2011**, 18, 220.
- 3) S. Tanishima, Y. Morio, *Clin. Interv. Aging* **2013**, 8, 185.
- 4) J. E. Dunford, K. Thompson, F. P. Coxon, S. P. Luckman, F. M. Hahn, C. D. Poulter, F. H. Ebetino, M. J. Rogers, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 296, 235.

# 糖鎖研究用試薬カタログ <第4版・2013年7月発行>



## Reagents for Glyco Chemistry & Biology 4th Edition

### 新製品 100 品目追加 (全700品目収載)

#### 新規追加

- ・抗糖鎖抗体<詳しくご紹介しています>
- ・糖鎖コンジュゲートへ応用可能な、リンカーや官能基を導入した糖鎖

#### 更に充実

- ・癌、炎症、免疫などに関連する機能性糖鎖
- ・糖鎖合成ブロック
- ・糖鎖合成酵素
- ・レクチン

#### <sup>1</sup>H NMR スペクトルデータ

- ・新規スペクトルも追加し、約 170 品目に

ホームページでのご請求は▶▶▶ [www.TCIchemicals.com/ja/jp/tosa4/](http://www.TCIchemicals.com/ja/jp/tosa4/)

## 出展のご案内

ぜひお立ち寄りください

### 新機能性材料展2014

2014年1月29日(水)~31日(金) 東京ビッグサイト 東6ホール 小間番号:6U-09

### 日本化学会第94春季年会付設展示会2014

2014年3月27日(木)~29日(土) 名古屋大学・東山キャンパス 体育館

### 日本薬学会第134年会併催展示会

2014年3月28日(金)~30日(日) 熊本市総合体育館

### 日本農芸化学会2014年度大会附設展示会

2014年3月28日(金)~30日(日) 明治大学 生田キャンパス

## オンラインカタログ

構造式、品名(和・英)、分子式、CAS番号、キーワード、  
弊社製品コードからの検索が可能です。

[www.TCIchemicals.com/ja/jp/](http://www.TCIchemicals.com/ja/jp/)

## ご注文・カタログの ご請求は

最寄りの弊社製品取扱店へ

○ご注文・カタログのご請求に関して

東京化成販売(株) Tel:03-3668-0489 Fax:03-3668-0520  
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@TCIchemicals.com](mailto:information@TCIchemicals.com)

※平成25年4月1日よりE-mailアドレスが変更されました。

## お問い合わせは

**TCI** 東京化成工業株式会社

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-10-2 [www.TCIchemicals.com/ja/jp/](http://www.TCIchemicals.com/ja/jp/)

本文に掲載した化学品は試薬であり、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には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う場合があります。

本誌の内容の一部または全部を無断で転載あるいは複製することはご遠慮ください。

Printed in Japan