

TCIメール

2013.4 **157**



目次

2 寄稿論文

- イオン固定型試薬の開発:
IS- Ph_3P , IS-MSO, IS-MS, 及び IS-DIB

千葉大学 大学院 理学研究科 教授
東郷 秀雄

15 化学よもやま話 身近な元素の話

- ガンと闘う元素

佐藤 健太郎

19 化学よもやま話 研究室訪問記

- 科学クラブを訪ねて
～立教池袋中高等学校・科学部(前編)～

22 サイエンス＜春季＞セミナー

- カルボニル・オレフィン化反応(2)

東京農工大学 大学院 工学研究院 教授
武田 猛

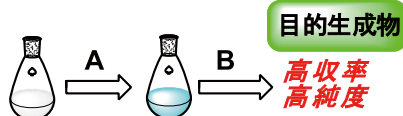
28 ミニコラム:試薬の変わった使い方

- 酸化剤を用いたチオアセタール類の加水分解

東京化成工業株式会社
田口 晴彦

32 製品紹介

- CO_2 をCOに高効率で還元するRu-Re超分子錯体型光触媒
- 高立体規則性を有するp型有機半導体ポリマー
- 新しい芳香族トリフルオロメチル化試薬
- ケテンジチオアセタール化による一炭素増炭反応
- HDAC阻害剤



A: イオン固定型試薬
B: エーテル抽出



東京化成工業株式会社
Moving Your Chemistry Forward

イオン固定型試薬の開発： IS-Ph₃P, IS-MSO, IS-MS, 及び IS-DIB

千葉大学 大学院 理学研究科 教授 東郷 秀雄

1 はじめに

多くの有機反応は、ほとんどが量論量の有機系試薬を用いることから、反応後は、カラムクロマトグラフィーの操作で目的生成物の単離精製を行う必要がある。また、用いた有機系試薬は、反応後に廃棄物として処分される。これは、ほとんどの有機反応で用いる有機系試薬が中性の小分子であり、高分子やイオンでないため、分離操作が必要となるためである。私どもは環境調和を指向した有機反応開発の一環として、反応後の目的生成物の分離精製が容易で、用いた有機系試薬を容易に回収して再利用できるイオン固定型試薬として、イオン固定型 Ph₃P (IS-Ph₃P), イオン固定型メチルスルホキシド (IS-MSO), イオン固定型メチルスルフィド (IS-MS), 及びイオン固定型 (ジアセトキシベンゼン) (IS-DIB) を開発した (図 1)。これらイオン固定型試薬を用いた実験操作の流れを図 2 に示した。

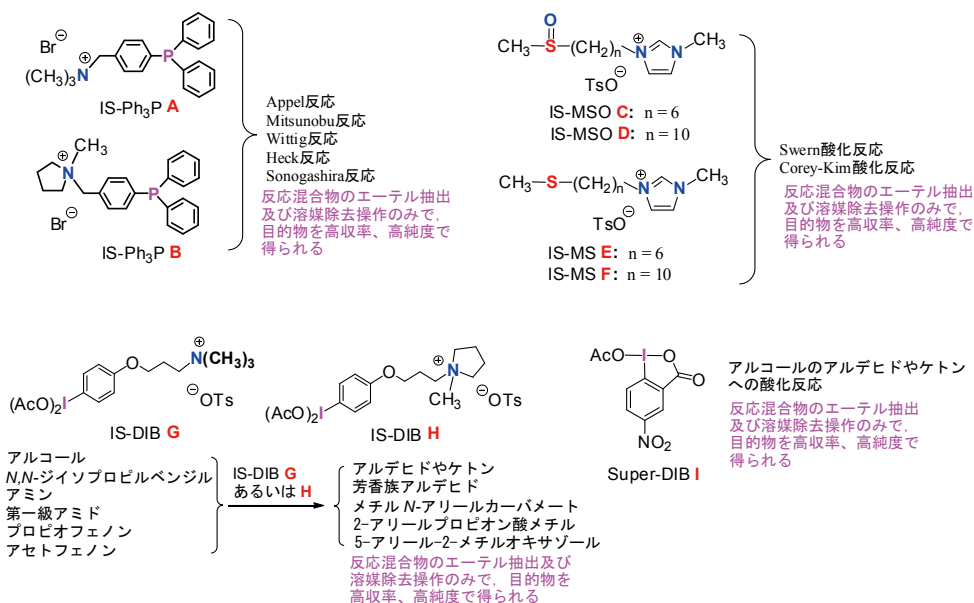


図1. イオン固定型試薬

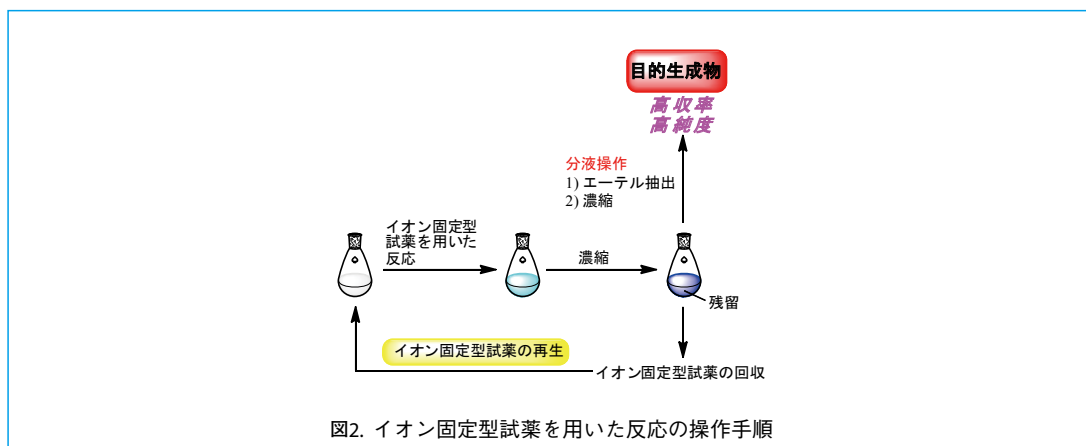


図2. イオン固定型試薬を用いた反応の操作手順

2 イオン固定型 Ph_3P (IS- Ph_3P)

有機合成において、 Ph_3P は非常に重要な試薬であり、還元剤として用いるばかりでなく、 CBr_4 あるいは I_2 / イミダゾールと反応させることにより、アルコールの臭素化あるいはヨウ素化などのハロゲン化反応 (Appel 反応) に用いたり¹⁾、Diethyl Azodicarboxylate (DEAD) や Diisopropyl Azodicarboxylate (DIAD) を用いたカルボン酸とアルコールのエステル化反応 (Mitsunobu 反応)²⁾、アルデヒドやケトンのオレフィン化反応 (Wittig 反応)³⁾ などの反応における量論試剤として Ph_3P を用いる。また、芳香族ハロゲン化物から炭素-炭素結合形成における Pd 触媒の配位子として、アルケンとの反応から置換アルケン誘導体を (Mizoroki-Heck 反応)、末端アルキンとの反応から置換アルキン (Sonogashira 反応) の生成など⁴⁾、種々の有機合成に利用されている。しかしながら、Appel 反応や Mitsunobu 反応においては、量論量の Ph_3PO を生成し、目的の生成物から Ph_3PO を除去しなくてはならない。また、Pd を用いた触媒反応でも、配位子として用いた Ph_3P を除去する必要がある。

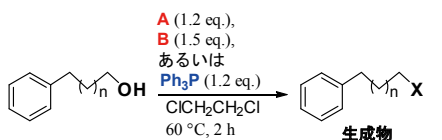
私どもは、空気安定なイオン固定型 Ph_3P (IS- Ph_3P) の開発に3年を要したが、通常の保存及び反応において十分に安定なイオン固定型 Ph_3P として IS- Ph_3P **A** 及び **B** を開発した。IS- Ph_3P **A** 及び **B** はいずれも安定な無色の固体である。

2-1. アルコールのハロゲン化反応

アルコールに IS- Ph_3P **A** あるいは **B** の存在下で CBr_4 あるいは I_2 / イミダゾールと反応させることにより、対応する臭素化物あるいはヨウ素化物が得られる。反応後、水を加えて目的物のエーテル抽出操作を行い、エーテル層から溶媒を除去すると、80～90%純度でハロゲン化物が得られる。また、副生したイオン固定型 Ph_3PO [P(V)] はクロロホルムで抽出でき、高収率で回収し、1) Me_2SO_4 によるイオン固定型 Ph_3PO の *O*-メチル化、2) LiAlH_4 による還元で、P(III) のリンである IS- Ph_3P **A** あるいは **B** を再生し、同様の反応に再利用しても、ハロゲン化物の収率と純度は低下することなく、再利用できる (表1)。

一方、同様の反応に Ph_3P を用いて同様に行うと、ハロゲン化物の純度は40%以下であり、 Ph_3PO の回収率も44%以下である⁵⁾。

表1. アルコールハロゲン化反応



臭素化反応: CBr_4 (1.1 eq.) 及び **A**, **B** あるいは Ph_3P

ヨウ素化反応: I_2 (1.5 eq.), imidazole (1.5 eq.), KI (5 eq.)

及び **A**, **B** あるいは Ph_3P

A	生成物 / %		
	n = 0	n = 1	n = 2
X = Br	86	95, 88 ^a , 76 ^b	91
X = I	85	80	80

B	生成物 / %		
	n = 0	n = 1	n = 2
X = Br	89	95, 93 ^a , 87 ^b	97
X = I	83	85	83

Ph_3P	生成物 / %		
	n = 0	n = 1	n = 2
X = Br	72 ^c	68 ^c	53 ^c

^a 1回目の反応で回収再生した IS- Ph_3P **A**あるいは**B**を用いた収率。

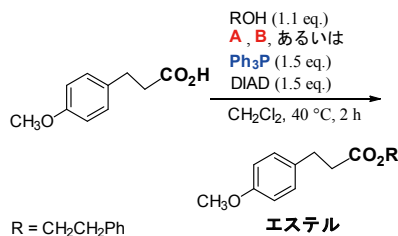
^b 2回目の反応で回収再生した IS- Ph_3P **A**あるいは**B**を用いた収率。

^c 生成物の純度は14%~43%。 Ph_3PO の回収率は42~44%。

2-2. Mitsunobu 反応

カルボン酸とアルコール存在下で、Diisopropyl Azodicarboxylate (DIAD) と IS- Ph_3P **A** あるいは **B** を作用させ、反応後に水を加えてエーテル抽出し、エーテル層から溶媒を除去すると、90%以上の純度でエステルが得られる。一方、同様の反応に Ph_3P を用いて行くと、エステルの純度は40%以下であり、 Ph_3PO の回収率も30%以下である(表2)⁵⁾。

表2. カルボン酸のエステル化反応



	エステル / %		
	再利用回数 0	1	2
A	84	79 ^a	70 ^b
B	87	80 ^a	77 ^b
Ph_3P	87 ^c	-	-

^a 1回目の反応で回収再生した IS- Ph_3P **A**あるいは**B**を用いた収率。

^b 2回目の反応で回収再生した IS- Ph_3P **A**あるいは**B**を用いた収率。

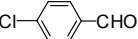
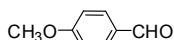
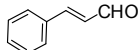
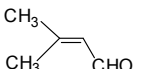
^c Ph_3PO の回収率は30%。

2-3. Wittig 反応

α - ブロモ酢酸エチルと IS- Ph_3P **A** あるいは **B** から合成されたホスホニウム塩 **A1** あるいは **B1** と種々のアルデヒドを K_2CO_3 存在下で反応させ、反応後に水を加えて、 α,β - 不飽和エステルのエーテル抽出操作を行い、その溶媒を除去すると、90%以上の純度で α,β - 不飽和エステルが得られる。また、副生したイオン固定型 Ph_3PO [P(V)] はクロロホルムで抽出でき、高収率 (92~100%) で回収し、1) Me_2SO_4 によるイオン固定型 Ph_3PO の *O*-メチル化、2) LiAlH_4 による還元で、 P(III) の IS- Ph_3P **A** あるいは **B** を再生し、同様の反応に再利用しても、 α,β - 不飽和エステルは高収率と高純度を保ち、再利用できる⁹⁾。

一方、同様の反応に Ph_3P を用いて同様に行うと、 α,β - 不飽和エステルの純度は43%程度であり、 Ph_3PO の回収率も50%以下である (表3)。

表3. 安定型イリドを用いたWittig反応

$\text{BrCH}_2\text{CO}_2\text{Et} \xrightarrow[\text{CICH}_2\text{CH}_2\text{Cl}]{\text{AあるいはB (0.5 eq.)}} \text{IS}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{P}^+\text{Ph}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \text{ Br}^-$ 60°C, 2 h, あるいは CH_2Cl_2 , 40 °C, 24 h		ホスホニウム塩 A1 95 % ホスホニウム塩 B1 100 %						
$\text{R}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 40^\circ\text{C}]{\text{ホスホニウム塩 A1 (1.2 eq.) あるいは ホスホニウム塩 B1 (1.3 eq.)}} \text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5$								
アルデヒド	A 不飽和エステル				B 不飽和エステル			
	時間 (h)	収率 (%) ^a	純度 (%) ^b	E:Z	時間 (h)	収率 (%) ^a	純度 (%) ^b	E:Z
	8	94	97	96:4	8	98	98	94:6
	8 ^c	95	97	96:4	8 ^c	95	90	96:4
	8 ^d	92	97	96:4	8 ^d	91	90	96:4
	8 ^e	99	43	96:4				
	10	95	98	97:3	8	96	90	96:4
	50	98	97	96:4	24	91	90	95:5
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\text{CHO}$	24	100	97	97:3	20	90	86	93:7
	24	93	89	90:10	20	92	95	92:8
	24	92	90	95:5	16	88	80	94:6

^a アルケンE及びZの収率、IS- Ph_3PO の収率は92%~100%。

^b 反応混合物のエーテル抽出及び溶媒除去のみでの純度。

^c 1回目の反応で回収再生したIS- Ph_3P **A**あるいは**B**を用いた収率。

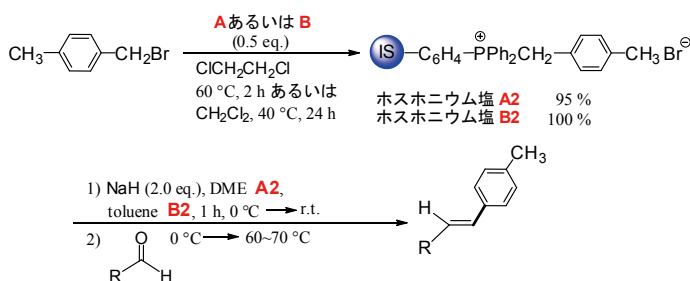
^d 2回目の反応で回収再生したIS- Ph_3P **A**あるいは**B**を用いた収率。

^e Ph_3P を用いた収率、 Ph_3PO の回収率は50%。

同様に、*p*-(α -ブromo)キシレンと IS-Ph₃P **A** あるいは **B** から合成されたホスホニウム塩 **A2** あるいは **B2** と種々のアルデヒドを NaH 存在下で反応させ、反応後に水を加えて、スチルベン誘導体のエーテル抽出操作を行い、有機層の溶媒を除去すると、90%以上の純度でスチルベン誘導体が得られる。また、イオン固定型 Ph₃PO [P(V)] はクロロホルムで抽出でき、高収率 (93~100%) で回収し、1) Me₂SO₄ によるイオン固定型 Ph₃PO の *O*-メチル化、2) LiAlH₄ による還元で、P(III) の IS-Ph₃P **A** あるいは **B** を再生し、同様の反応に再利用しても、スチルベン誘導体は高収率と高純度を保ち、再利用できる。

一方、同様の反応に Ph₃P を用いて同様に行うと、スチルベン誘導体の純度は 46% 程度であり、Ph₃PO の回収率も 50% 程度である (表 4)。

表4. 準安定型イリドを用いた Wittig 反応



アルデヒド	A スチルベン誘導体				B スチルベン誘導体			
	時間 (h)	収率 (%) ^a	純度 (%) ^b	<i>E</i> : <i>Z</i>	時間 (h)	収率 (%) ^a	純度 (%) ^b	<i>E</i> : <i>Z</i>
<chem>ClC1=CC=C(C=C1)C=O</chem>	8	95	95	75:25	9	91	90	75:25
	8 ^c	94	95	75:25	9 ^c	90	85	75:25
	8 ^d	92	95	75:25	9 ^d	90	81	75:25
	9 ^e	90	46	50:50				
<chem>CC1=CC=C(C=C1)C=O</chem>	10	95	95	75:25	9	100	90	78:28
<chem>COc1ccc(C=O)cc1</chem>	50	91	96	79:21	24	90	95	81:19
<chem>CCCCCCCC=O</chem>	24 ^f	86	91	71:29	24 ^f	77	70	74:26
<chem>c1ccc(cc1)/C=C/C=O</chem>	24	91	94	90:10	24	82	90	84:16
<chem>CC(C)=C/C=C/C=O</chem>	24 ^f	71	64	78:22	24 ^f	85	56	74:29

^a アルケンE及びZの収率、IS-Ph₃Pの収率は93%~100%。

^b 反応混合物のエーテル抽出及び溶媒除去のみでの純度。

^c 1回目の反応で回収再生したIS-Ph₃P **A** あるいは **B** を用いた収率。

^d 2回目の反応で回収再生したIS-Ph₃P **A** あるいは **B** を用いた収率。

^e Ph₃P用いた収率、Ph₃POの回収率は50%。

2-4. aza-Morita-Baylis-Hillman 反応

0.5 等量の IS-Ph₃P **A** あるいは **B** 存在下でアルデミンとメチルビニルケトンとを反応させ、反応後の生成物をエーテル抽出操作し、有機層の溶媒を除去すると、90%以上の純度で aza-Morita-Baylis-Hillman 反応生成物が得られる（表 5, 6）⁷⁾。

表5. IS-DIB **A** を用いた aza-Morita-Baylis-Hillman 反応

$\text{R}-\text{CH}=\text{N}-\text{Ts} + \text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{MS 4\AA, r.t., Time (h)}]{\text{IS-Ph}_3\text{P A (0.5 eq.) (1.5 eq.)}} \text{R}-\text{CH}(\text{NH}-\text{Ts})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$			
R	時間 (h)	収率 (%)	純度 (%)
	24	100	92
	24	95	91
	5	97	94
	3	94	90
	24	96	97
	24	94	95
	24	87	90
	48	74	86
	50	80	85
	48	60	80

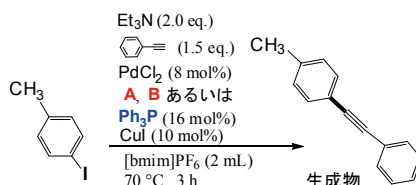
表6. IS-DIB **B** を用いた aza-Morita-Baylis-Hillman 反応

$\text{R}-\text{CH}=\text{N}-\text{Ts} + \text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3 \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{MS 4\AA, r.t., Time (h)}]{\text{IS-Ph}_3\text{P B (0.5 eq.) (1.5 eq.)}} \text{R}-\text{CH}(\text{NH}-\text{Ts})-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$			
R	時間 (h)	収率 (%)	純度 (%)
	24	95	99
	24	94	90
	5	100	95
	3	92	93
	24	97	99
	24	95	92
	24	90	90
	48	66	50
	50	85	80
	48	62	78

2-5. イオン液体における Sonogashira 反応

イオン液体 ([bmim]PF₆ あるいは [bmpy]NTf₂) に *p*-ヨードトルエン、フェニルアセチレン、触媒量の PdCl₂ と CuI, IS-Ph₃P **A** あるいは **B** を加えて加温し、反応後、エーテルで生成物を抽出して、溶媒を除去すると、高い純度で *p*-トリルフェニルアセチレンが得られる。反応後、PdCl₂ と CuI, 及び IS-Ph₃P **A** あるいは **B** を含むイオン液体反応場は、*p*-ヨードトルエン、フェニルアセチレン、及び Et₃N を加えて同様の反応に幾度も繰り返して行え、高収率及び高純度で *p*-トリルフェニルアセチレンを与える（表 7）⁵⁾。

表7. イオン液体におけるSonogashira反応



再利用回数	生成物 / %		
	A	B	Ph_3P
0	100 ^a	100 ^a	91 ^b
1 ^c	100 ^a	100 ^a	92 ^b
2 ^c	97 ^a	100 ^a	99 ^b
3 ^c	100 ^a	100 ^a	76 ^b
4 ^c	100 ^a	100 ^a	41
5 ^c	96 ^a	90 ^a	18
6 ^c	96 ^a	95 ^a	-
7 ^c	100 ^a	94 ^a	-

^a IS- Ph_3P **A** あるいは **B** を用いた収率, 生成物の純度は95~85%.

^b Ph_3P を用いた収率, それぞれ 2~3% の Ph_3P を含む.

^c iodotoluene, phenylacetylene, 及び Et_3N のみを加えた.

IS- Ph_3P **A** と **B** の反応性はほとんど同じであるが, IS- Ph_3P **A** の合成の方が容易である。なお, IS- Ph_3P **B** は2010年秋より東京化成工業株式会社で製品化され, 販売されている。

③ イオン固定型メチルスルホキシド (IS-MSO) 及びイオン固定型メチルスルフィド (IS-MS)

ジメチルスルホキシド (DMSO) と塩化オキサリル $[(\text{COCl})_2]$ あるいは $[(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}]$ を Et_3N 存在下 CH_2Cl_2 溶液中で反応させる Swern 酸化反応は, 第一級アルコールをアルデヒドへ, 第二級アルコールをケトンへ, Metal-Free の条件下で穏やかに且つ選択的に酸化できる⁸⁾。しかしながら, 沸点が低く悪臭の極めて高いジメチルスルフィドを生成するため, 通常の実験室で行うことはできない。これを迂闊に行えば, 建物周辺の住民から, “ガス漏れ” として大騒ぎになる。そこで, イオン固定型メチルスルホキシド (IS-MSO) として, 6-Chloro-1-hexanol 及び 10-Bromo-1-decanol から5段階を経て62%及び61%の通算収率でイオン固定型メチルスルホキシド IS-MSO **C** 及び **D** を合成した。イオン固定型メチルスルホキシド **C** 及び **D** は, 前者が無色無臭の粘性ある液体であり, 後者は无色無臭の個体である。この IS-MSO **C** 及び **D** を用いて, 通常の Swern 酸化反応の条件下でアルコールを酸化すると, 表8に示したように, 効率的に対応するアルデヒドやケトンが得られる⁹⁾。イオン固定型メチルスルホキシド IS-MSO **C** 及び **D** の最大の特徴は, 反応後, 悪臭が全くないことであり, 通常の実験操作で難なく酸化反応を遂行できる。また, 反応物に水を加えてエーテル抽出し, そのエーテル溶媒を除去すると, 表8に示したように高収率且つ高純度でアルデヒドやケトンが得られることである。また, 目的の生成物を分離した水溶液をクロロホルムで抽出すると, IS-MS **E** 及び **F** が75% (C6) ~ 90% (C10) 収率で回収され, 過酸化水素水で IS-MSO **C** 及び **D** に再酸化し, 再利用しても, 目的の酸化物を高収率且つ高純度で得られる。

一方, ジメチルスルフィドと *N*-chlorosuccinimide (NCS) を Et_3N 存在下 CH_2Cl_2 溶液中で反応させる Corey-Kim 酸化反応は, 第一級アルコールをアルデヒドへ, 第二級アルコールをケトンへ, Metal-Free の条件下で穏やかに且つ選択的に酸化できる¹⁰⁾。しかしながら, 沸点が低く悪臭の極めて高いジメ

チルスルフィドを用いるため、合成的には殆ど用いられていない。IS-MS **E** 及び **F** は IS-MSO **C** 及び **D** の酸化前の前駆体であり、いずれも無色無臭の個体で、取扱いが容易な試薬である。この IS-MS **E** あるいは **F** を用いて、通常の Corey-Kim 酸化反応の条件下でアルコールを酸化すると、表 9 に示したように、効率的に対応するアルデヒドやケトンが得られる¹⁾。この試薬の最大の特徴は、悪臭が全く無く、しかも反応後、反応物に水を加えてエーテル抽出し、そのエーテル溶媒を除去すると、表 9 に示したように高収率且つ高純度でアルデヒドやケトンが得られることである。また、目的のアルデヒドやケトンを抽出分離した水溶液を、クロロホルムで抽出すると、IS-MS **E** 及び **F** を 75% (C6) ~ 90% (C10) で回収でき、同様の酸化反応に再利用できる。

表8. IS-MSO **C** 及び **D** を用いたSwern酸化反応

$\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-CH-OH \end{array} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{IS-MSO } \mathbf{C} \text{ あるいは } \mathbf{D} \text{ (COCl)}_2, \text{Et}_3\text{N}}$		$\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-C=O \end{array}$	
IS-MSO	生成物 (h)	収率 %	純度 %
C	MeO-C ₆ H ₄ -CHO	92	99
D		98	98
C	Cl-C ₆ H ₄ -CHO	84	88
D		84	96
C	2,6-dimethoxybenzaldehyde	99	98
C ^a		95	99
D		94	89
D ^a		84	99
C	tert-butyl 4-formylbenzoate	93	99
D		86	99
C	6-oxohept-5-enal	99	99
D		94	94
C	cinnamaldehyde	99	98
D		92	93
C	6-oxohept-5-enal	83	82
D		89	99
C	cinnamaldehyde	85	85
D		92	99
C	bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbaldehyde	78	90
D		90	99
C	TBSO-C ₆ H ₄ -CHO	96	99
D		95	99
C	TsHN-C ₆ H ₄ -CHO	99	99
D		99	99
C	cyclohexanone	99	99
D		91	99
C	acetophenone	99	99
D		91	99
C	steroid	88	99
D		99	99

^a 1 回目の反応で回収再生した IS-MSO **C** あるいは **D** を用いた収率。

表9. IS-MS **E** 及び **F** を用いたCorey-Kim酸化反応

$\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-CH-OH \end{array} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2]{\text{IS-MS } \mathbf{E} \text{ あるいは } \mathbf{F} \text{ NCS, Et}_3\text{N}}$		$\begin{array}{c} R^1 \\ \\ R^2-C=O \end{array}$	
IS-MS	生成物 (h)	収率 %	純度 %
E	MeO-C ₆ H ₄ -CHO	97	99
F		83	84
E	Cl-C ₆ H ₄ -CHO	85	96
F		81	95
E	2,6-dimethoxybenzaldehyde	93	97
F		81	94
E	tert-butyl 4-formylbenzoate	89	96
F		88	99
E	6-oxohept-5-enal	82	94
F		74	99
E	cinnamaldehyde	94	96
F		75	78
E	6-oxohept-5-enal	80	99
F		90	80
E	cinnamaldehyde	94	97
F		92	91
E	bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-carbaldehyde	92	98
F		87	99
E	TBSO-C ₆ H ₄ -CHO	86	86
F		86	99
E	TsHN-C ₆ H ₄ -CHO	85	99
F		78	99
E	cyclohexanone	99	99
F		83	99
E	acetophenone	99	99
E ^a		90	99
F ^a		85	99
F ^a		84	97
E	steroid	88	99
F		90	99

^a 1 回目の反応で回収再生した IS-MS **E** あるいは **F** を用いた収率。

なお、IS-MSO **C** と IS-MS **E** は東京化成工業株式会社で製品化され、販売されている。

4 イオン固定型 DIB (IS-DIB)

PhI(OAc)₂ (DIB) は非金属系酸化剤として種々の酸化的有機反応に利用されている。しかしながら、反応後に PhI を副生するため、生成物をカラムクロマトグラフィー等で精製しなくてはならない。DIB の用途として、最近注目されてきた代表的反応は、触媒量の TEMPO (2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxy radical) 存在下で、アルコールのアルデヒドやケトンへの室温下の酸化反応がある¹²⁾。この反応は DMP (1,1,1-triacetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-2-one, Dess-Martin periodinane) のような潜在的爆発性のある試薬を用いないこと、Swern 酸化反応のようにジメチルスルフィドのような悪臭のある副生成物を生じないことから、最近、天然物合成に頻繁に利用されるようになってきた。しかしながら、副生する PhI を除去する必要がある。IS-DIB **G** あるいは **H** は *N*-[3-(4'-iodophenoxy)-1-propyl]-

表10. IS-DIB **G** 及び **H** を用いたアルコールの酸化反応

アルコール	IS-DIB G , H , あるいは DIB (1.5 eq.), TEMPO (10 mol%), CH ₂ Cl ₂ , r.t., Time (h)	アルデヒド あるいは ケトン
IS-DIB G , H , あるいは DIB		アルデヒドあるいはケトン 時間 (h), 収率 (%), [純度 (%)]
		 
IS-DIB G		8, 97, [97]
IS-DIB H		4.5, 99, [99]
		 
IS-DIB G		6, 98, [99]
IS-DIB H		2, 98, [99]
		 
IS-DIB G		8, 95, [92]
IS-DIB H		3.5, 97, [99]
		 
IS-DIB G		6, 99, [99]
IS-DIB H		3, 99, [99]
DIB		1.5, 99, [48]
		 
IS-DIB G		4, 98, [99]
IS-DIB H		2, 98, [99]
IS-DIB G ^a		4, 99, [98]
IS-DIB H ^a		2, 99, [99]
		 
IS-DIB G		12, 99, [99]
IS-DIB H		6, 95, [99]
DIB		4.5, 99, [48]

^a 1 回目の反応で回収再生した IS-DIB **G** あるいは **H** を用いた収率。

表11. IS-DIB **G** 及び **H** を用いた *N,N*-Diisopropylbenzylamine の芳香族アルデヒドへの酸化反応

IS-DIB G , H , あるいは DIB	アルデヒド 収率 (%), [純度 (%)]
	 
IS-DIB G	94, [99]
IS-DIB H	94, [99]
DIB	93, [97]
IS-DIB G ^a	82, [33]
IS-DIB H ^a	87, [45]
	 
IS-DIB G	92, [99]
IS-DIB H	91, [99]
DIB	93, [98]
	88, [45]
	 
IS-DIB G	93, [98]
IS-DIB H	87, [86]
DIB	92, [98]
	88, [87]
	86, [42]
	81, [33]

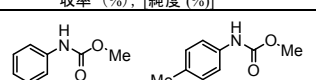
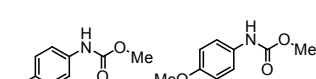
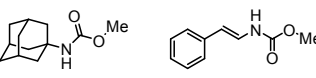
^a 1 回目の反応で回収再生した IS-DIB **G** あるいは **H** を用いた収率。

N,N,N-trimethylammonium 4"-methylbenzenesulfonate あるいは *N*-methyl-*N*-[3-(4'-iodophenoxy)-1-propyl]-pyrrolidinium 4"-methylbenzenesulfonate を酢酸中で *m*-クロロ過安息香酸 (*m*CPBA) で酸化することにより容易に得られ、粘性ある液体である¹³⁾。これら前駆体は *p*-iodophenol と 3-bromo-1-propanol から 3 工程で効率的に合成できる。触媒量の TEMPO 存在下で第一級アルコールあるいは第二級アルコールの CH_2Cl_2 溶液に IS-DIB **G** あるいは **H** を加えて室温下で攪拌し、反応後に水を加えてエーテル抽出し、有機層から溶媒を除去すると、対応するアルデヒドやケトンが高収率且つ高純度で得られる (表 10)。また、水層を CHCl_3 抽出することにより、イオン固定型ヨードベンゼンが定量的に回収でき、*m*CPBA で再酸化して IS-DIB **G** あるいは **H** に再生して、同様の酸化反応に利用しても、アルデヒドやケトンは高収率且つ高純度で得られる¹⁴⁾。一方、同様の反応を DIB で行くと、アルデヒドやケトンは高収率で得られるが、PhI が混入しているため、純度は 50% 未満である。

N,N-Diisopropylbenzylamine 誘導体を IS-DIB **G** あるいは **H** を用いて酸化し、反応後に水を加えてエーテル抽出し、その有機層から溶媒を除去すると、対応する芳香族アルデヒドが高収率且つ高純度で得られる (表 11)。また、水層を CHCl_3 抽出することにより、イオン固定型ヨードベンゼンが定量的に回収でき、*m*CPBA で酸化して IS-DIB **G** あるいは **H** に再生して、同様の酸化反応に利用しても、芳香族アルデヒドは高収率且つ高純度で得られる。一方、同様の反応を DIB で行くと、芳香族アルデヒドは高収率で得られるが、PhI が混入しているため、純度は 50% 未満である。

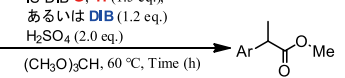
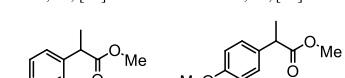
KOH 存在下、無置換アミド (一級アミド) のメタノール溶液に IS-DIB **G** あるいは **H** を作用させ、反応後に水を加えてエーテル抽出し、その有機層から溶媒を除去すると、対応するメチル カーバメートが高収率且つ高純度で得られる (表 12)。また、水層を CHCl_3 抽出することにより、イオン固定型ヨードベンゼンが定量的に回収でき、*m*CPBA で再酸化して IS-DIB **G** あるいは **H** に再生して、同様の酸化反応に利用しても、メチル カーバメートは高収率且つ高純度で得られる。

表12. IS-DIB **G** 及び **H** を用いたアミドのHofmann転位反応

$\text{R-CONH}_2 \xrightarrow[\text{KOH (2.5 eq.), CH}_3\text{OH, 0 }^\circ\text{C-r.t., 1.5 h}]{\text{IS-DIB G, H (1.5 eq.), あるいは DIB (1.0 eq.)}} \text{R-NHCO}_2\text{CH}_3$	
IS-DIB G, H , あるいは DIB	メチル カーバメート 収率 (%), [純度 (%)]
	
IS-DIB G	99, [99] 97, [98]
IS-DIB H	99, [99] 98, [99]
DIB	99, [68]
IS-DIB G ^a	99, [99]
IS-DIB H ^a	99, [99]
	
IS-DIB G	99, [99] 98, [98]
IS-DIB H	97, [99] 97, [98]
DIB	98, [67] 98, [66]
	
IS-DIB G	99, [99] 97, [99]
IS-DIB H	99, [99] 96, [97]
DIB	99, [65] 98, [66]

^a 1 回目の反応で回収再生した IS-DIB **G** あるいは **H** を用いた収率。

表13. IS-DIB **G** 及び **H** を用いたプロピオフェノンの2-アリールプロピオン酸メチルへの酸化的転位反応

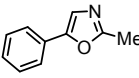
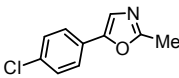
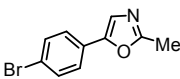
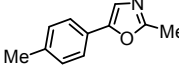
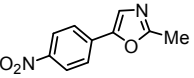
$\text{Ar-CO-CH}_2\text{CH}_3 \xrightarrow[\text{(CH}_3\text{O)}_2\text{CH, 60 }^\circ\text{C, Time (h)}]{\text{IS-DIB G, H (1.5 eq.), あるいは DIB (1.2 eq.) H}_2\text{SO}_4 (2.0 \text{ eq.)}} \text{Ar-CH(CO}_2\text{Me)-CO}_2\text{Me}$	
IS-DIB G, H , あるいは DIB	エステル 時間 (h), 収率 (%), [純度 (%)]
	
IS-DIB G	3, 95, [95] 3, 98, [99]
IS-DIB H	3, 99, [99] 3, 94, [97]
DIB	2, 94, [52]
IS-DIB G ^a	3, 97, [97]
IS-DIB H ^a	3, 96, [96] 3, 94, [97]
	
IS-DIB G	5, 96, [99] 3, 99, [99]
IS-DIB H	5, 95, [98] 3, 95, [97]

^a 1 回目の反応で回収再生した IS-DIB **G** あるいは **H** を用いた収率。

濃硫酸存在下、プロピオフェノンのオルト酢酸メチル溶液に **IS-DIB G** あるいは **H** を作用させ、反応後に水を加えてエーテル抽出し、その有機層から溶媒を除去すると、対応する 2-アリールプロピオン酸メチルが高収率且つ高純度で得られる (表 13)。また、水層を CHCl_3 抽出することにより、イオン固定型ヨードベンゼンが定量的に回収でき、*m*CPBA で再酸化して **IS-DIB G** あるいは **H** に再生して、同様の酸化反応に利用しても、2-アリールプロピオン酸メチルは高収率且つ高純度で得られる。一方、同様の反応を **DIB** で行うと、2-アリールプロピオン酸メチルは高収率で得られるが、PhI が混入しているため、純度は 50% 以下である。

$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 存在下、アセトフェノン誘導体のアセトニトリル溶液に **IS-DIB G** あるいは **H** を作用させて加温し、反応後に NaHCO_3 を含む水を加えてエーテル抽出し、その有機層から溶媒を除去すると、対応する 5-アリール-2-メチルオキサゾールが高収率且つ高純度で得られる (表 14)。また、水層を CHCl_3 抽出することにより、イオン固定型ヨードベンゼンが定量的に回収でき、*m*CPBA で再酸化して **IS-DIB G** あるいは **H** に再生して、同様の酸化反応に利用しても、5-アリール-2-メチルオキサゾールは高収率且つ高純度で得られる。同様の反応を **DIB** で行うと、5-アリール-2-メチルオキサゾールは高収率で得られるが、PhI が混入しているため、純度は 50% 未満である。

表14. **IS-DIB G** 及び **H** を用いたアセトフェノンのオキサゾールへの変換反応

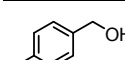
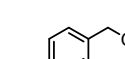
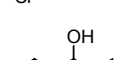
$\text{CH}_3\text{CN} \xrightarrow[0^\circ\text{C}, 2\text{ h}]{\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H} (4.5\text{ eq.})}$ $\xrightarrow[\text{reflux, Time}]{\text{IS-DIB G, H (1.5 eq.) あるいは DIB (1.4 eq.)}}$ $\text{Ar-C(=O)Me (1.0 eq.)} \rightarrow \text{Ar-Oxazole-Me}$	
IS-DIB G , H , あるいは DIB	オキサゾール 時間 (h), 収率 (%), [純度 (%)]
	 
IS-DIB G	5, 93, [95]
IS-DIB H	5, 92, [96]
DIB	3, 91, [38]
IS-DIB G ^a	5, 92, [94]
IS-DIB H ^a	5, 92, [95]
	 
IS-DIB G	5, 94, [94]
IS-DIB H	5, 93, [93]
DIB	3, 92, [39]
	
IS-DIB G	5, 94, [95]
IS-DIB H	5, 93, [93]
DIB	3, 97, [42]

^a 1 回目の反応で回収再生した IS-DIB **G** あるいは **H** を用いた収率。

5 スーパー DIB

五価の超原子価ヨウ素 I(V) である DMP (Dess-Martin Periodinane) はアルコールの優れた酸化剤で、有機合成でよく利用されている¹⁵⁾。しかしながら、DMP には潜在的爆発性があるので、注意が必要であり、このことが工業的利用の妨げとなっている。一方、三価の DIB は爆発性の問題が無い。そこで、DMP のような強い酸化機能を有するヨウ素三価のスーパー DIB ができれば、酸化剤として極めて有益である。三価の超原子価ヨウ素試薬であるスーパー DIB I とアルコールの DMF 溶液を加温することにより、アルコールをアルデヒドやケトンに酸化することができる。この反応の利点は、スーパー DIB I に爆発性がないこと、反応後に副生する 2-iodo-5-nitrobenzoic acid は NaHCO₃ 水溶液で分液することにより、除去できるため、分液操作のみでアルデヒドやケトンが高収率且つ高純度で得られること、また、水層を酸性にすることにより、2-iodo-5-nitrobenzoic acid を定量的に回収し、酢酸中 *m*CPBA で再酸化することにより、スーパー DIB I を再生し、再利用できることである。

表15. スーパーDIB Iを用いたアルコールの酸化反応

アルコール	DIB 誘導体 DMF, 65 °C, 24 h	アルデヒド あるいは ケトン
		
	DIB	DIB-NO ₂
		Super-DIB I
アルコール	DIB 誘導体	アルデヒドあるいは ケトン 収率 (%) [純度 (%)]
	DIB (2.0 eq.)	16 [3]
	DIB-NO ₂ (2.0 eq.)	35 [14]
	Super-DIB I (2.0 eq.)	97 [98]
	DIB (2.0 eq.)	23 [8]
	DIB-NO ₂ (2.0 eq.)	35 [15]
	Super-DIB I (2.0 eq.)	87 [86]
	DIB (2.0 eq.)	20 [5]
	DIB-NO ₂ (2.0 eq.)	31 [12]
	Super-DIB I (2.0 eq.)	87 [86]

なお、スーパー DIB I は東京化成工業株式会社で製品化が進行している¹⁶⁾。

謝辞

本研究は、千葉大学ベンチャービジネスラボラトリーからの研究助成金（平成 19 年～ 20 年）、双葉電子記念財団からの研究助成金（平成 21 年～ 22 年）、科学研究費補助金（平成 20 年～ 22 年：23655142, 平成 23 年～ 24 年：20550033）、及び大学の特性を活かした多様な学術研究機能の充実「未来を築く超原子価ヨウ素の構造と物性、機能材料研究プログラム」（平成 22 年～ 26 年）の研究助成金の支援のもとに行われた。ここに深く感謝致します。

文献

- 1) R. Appel, *Chem. Ber.* **1971**, *104*, 1030; **1975**, *108*, 2680.
- 2) O. Mitsunobu, *Synthesis* **1981**, 1.
- 3) (a) G. Wittig, U. Schollkopf, *Ber.* **1954**, *87*, 1318. (b) G. Wittig, W. Haag, *Ber.* **1955**, *88*, 1654.
- 4) (a) T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581. (b) R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320. (c) K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467.
- 5) M. Imura, N. Shimoju, Y. Kawano, H. Togo, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3421; 東郷秀雄, 伊村有未, 太原研二, 特願 2010-11476.
- 6) N. Shimoju, Y. Imura, K. Moriyama, H. Togo, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 951.
- 7) Y. Imura, N. Shimoju, K. Moriyama, H. Togo, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2319.
- 8) (a) A. J. Mancuso, S. L. Huang, D. Swern, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2480. (b) K. Omura, D. Swern, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 1651. (c) A. J. Mancuso, D. Swern, *Synthesis* **1981**, 165.
- 9) D. Tsuchiya, K. Moriyama, H. Togo, *Synlett* **2011**, 2701; 東郷秀雄, 土屋大輔, 田端真之, 森山克彦, 三ッ本祐樹, 特願 2011-183102.
- 10) E. J. Corey, C. U. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7586.
- 11) D. Tsuchiya, M. Tabata, K. Moriyama, H. Togo, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6849; 東郷秀雄, 土屋大輔, 田端真之, 森山克彦, 高月健一, 特願 2011-290627.
- 12) A. De Mico, R. Margarita, L. Parlanti, A. Vescovi, G. Piancatelli, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974.
- 13) M. Iinuma, K. Moriyama, H. Togo, *Synlett* **2012**, *21*, 2663.
- 14) Y. Suzuki, M. Iinuma, K. Moriyama, H. Togo, *Synlett* **2012**, 1250; 東郷秀雄, 鈴木雄介, 飯沼雅崇, 森山克彦, 高月健一, 特願 2011-290626.
- 15) D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- 16) 東郷秀雄, 飯沼雅崇, 森山克彦, 高月健一, 特願 2013-028323.

執筆者紹介

東郷 秀雄 (Hideo Togo) 千葉大学 大学院 理学研究科 教授

〔経歴〕 1983 年 筑波大学大学院博士課程化学研究科修了, 理学博士。1983 年 スイス, ローザンヌ大学博士研究員, 1984 年 フランス, 国立中央科学研究所 (CNRS) 博士研究員, 1989 年 千葉大学理学部助手, 1994 年 千葉大学理学部助教授 (大学院兼任), 2005 年 千葉大学大学院理学研究科教授, 現在に至る。

主な著書は, 「改訂 有機人名反応」講談社サイエンティフィック, 「基礎有機化学 身近な有機化合物を中心に」東京化学同人, 「新訂 有機反応のしくみと考え方」講談社サイエンティフィック。

〔専門分野〕 有機ヨウ素化学, 有機ラジカル反応化学, グリーンケミストリー

TCI 関連製品

M2103	IS-Ph ₃ P (B) [=1-Methyl-1-[4-(diphenylphosphino)benzyl]pyrrolidinium Bromide]	1g 21,600 円
M2274	IS-MSO (C) [=1-Methyl-3-[6-(methylsulfinyl)hexyl]imidazolium <i>p</i> -Toluenesulfonate]	1g 19,400 円 5g 67,600 円
M2321	IS-MS (E) [=1-Methyl-3-[6-(methylthio)hexyl]imidazolium <i>p</i> -Toluenesulfonate]	1g 14,000 円 5g 49,300 円

ガンと闘う元素

佐藤 健太郎

20 世紀を通じ、先進国の平均寿命は驚異的な伸びを見せた。たとえば日本における平均寿命は、1900 年に 44 歳前後であったものが、2000 年には 80 歳を超えるところまで伸びている。1965 年にはわずか 198 人であった日本国内の 100 歳以上人口は、1998 年に初めて 1 万人を突破、そして 2012 年には 5 万人を超えてしまった。あと数十年もすれば、百寿者などは別に珍しくもないという時代がやってくるのかもしれない。

この驚異的な寿命の伸びをもたらしたのは、やはり医学の進歩によるところが大きい。特に抗生物質の登場により、人類を長年脅かしてきた感染症が一掃されたのは、まさに画期的なできごとだった。その後も各種生活習慣病などに対する知識が進歩し、これに対しても優れた医薬が数多く登場した。

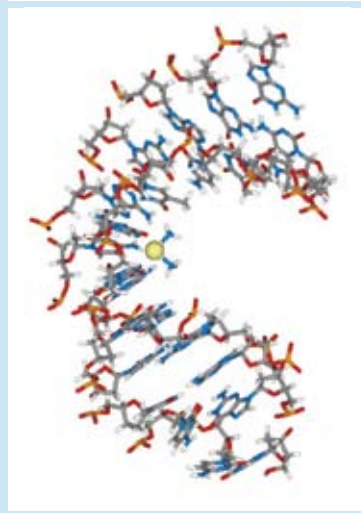
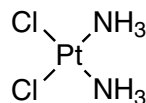
こうした医薬の進歩があったのは、化学の進展により、各種元素の持つ力を巧く引き出して用いられるようになったことが、極めて大きな貢献をしている。あらゆる医薬品開発は、元素の研究と切っても切り離すことはできない。今回はまず、現在日本人の死因の第 1 位を占める疾患である、ガンに対する医薬の例を取り上げてみよう。

白金でガンを退治する

ガンと闘う元素として、真っ先に名前が出てくるのは白金だろう。白金にアンモニア 2 分子と塩化物イオン 2 つが結合した「シスプラチン」(右図)は、ガン細胞の増殖を強力に抑える作用を持つのだ。こうした純然たる無機錯体が、医薬として用いられる例は珍しい。シスプラチンの作用が発見されたのは半世紀ほど前だが、今も抗ガン剤として主要な地位を占め続けている。

1965 年、アメリカの化学者 Barnett Rosenberg は、大腸菌の増殖に与える電場の影響を調べる中で、ある条件で増殖が極端に抑えられることを見出した。この原因は、意外なことに電場の影響ではなく、用いられていた白金電極にあることが判明した。白金がわずかに溶液中に溶け出し、できた錯体が大腸菌の DNA に強く結合して正常な増殖を抑制していたのだ。

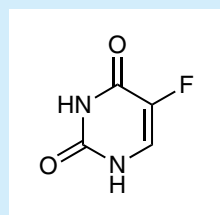
シスプラチンのこの効果はやがてガン細胞へと転用され、腎臓・膀胱・卵巣などのガン治療薬として広く用いられることとなった。また、その配位子を変えたカルボプラチン・オキサリプラチンなども、ガン医療の現場で活躍している。



DNA に結合したシスプラチン (中央)

フッ素でガン細胞を騙す

フッ素を含む医薬は数多いが、ガン治療の分野においては 5-フルオロウラシル (5-FU) が著名なものだろう。核酸塩基のひとつであるウラシルの水素のひとつが、フッ素に置き換わったものだ。これは核酸の生合成過程に紛れ込んで、DNA の合成をストップすることにより、ガン細胞の増殖を防ぐタイプの医薬だ。



5-FU

核酸塩基のひとつであるウラシルは、体内でまず糖と結合し、次に 5 位メチル化を受けて、DNA の構成要素であるチミジル酸になる。5-FU は、フッ素のサイズが小さいため通常のウラシルと間違えられて核酸生合成経路に取り込まれるが、メチル化を受けるべき位置がフッ素でブロックされているために、反応が進行しない。これがチミジル酸の合成酵素を阻害し、DNA の合成が止まるという仕組みだ。

その他、フッ素は電気陰性度が全元素中最大という顕著な特徴を持つ。このため、医薬候補化合物中の水素に代えてフッ素を導入すると、化合物のサイズをほとんど変えることなく、電子的性質を大きく変化させることができる。また体内での代謝分解が速い化合物に対して、代謝を受ける位置にフッ素を導入してブロックするような使われ方もなされる。このため、近年フッ素は創薬化学における存在感をますます増している。炭素骨格へのフッ素導入反応の開発が急ピッチで進んでいるのも、ひとつにはこうしたニーズがあるためだ。

ヒ素をもってガンを制す

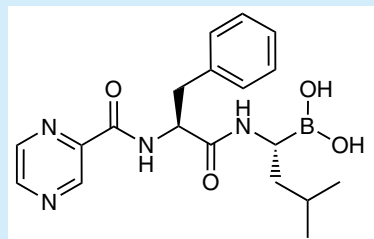
ヒ素は代表的な毒性元素として知られるが、意外なことにこれは医薬にもなる。三酸化二ヒ素溶液が、抗ガン剤として市販されているのだ。もとは中国の一部で漢方薬として用いられていたものだが、これを精製して各種のガンに対する臨床試験を行ったところ、ある種の白血病に対して効果があることが立証され、各国で抗ガン剤として発売されることとなった。

毒物として古くから用いられてきた三酸化二ヒ素が、なぜこのような効果を示すのか、今のところ詳細は明らかではない。もっとも他の抗ガン剤も、ガン細胞に対する毒を、人体への薬として用いている点では同じとも言える。「毒をもって毒を制す」の、典型的な例といえよう。

ホウ素とガン治療

原子番号 5 のホウ素は、医薬品の世界には今までほとんど縁のない元素であった。しかし近年、ホウ素を含んだ多発性骨髄腫治療薬・ボルテゾミブ [Bortezomib, 商品名ベルケード® (Velcade®)] が登場し、注目を集めている。

ボルテゾミブは、ペプチド化合物の C 末端のカルボキシ基をホウ酸に置き換えた構造を持つ。標的となるのは、体内でフォールディングのゆるんだタンパク質を分解する作用を持つ、プロテアソームだ。ボルテゾミブは、ホウ酸部分でプロテアソームの活性中心にあるスレオニンと結合し、そのはたらきを食い止める。つまりホウ素原子は、この医薬が作用を著すための、まさに中心的な役割を果たしている。



ボルテゾミブ

ホウ素化合物は一般に安定であり、毒性も低い。また化学者にとっては、ハイドロボレーションや鈴木-宮浦反応の基質などとして、非常になじみが深い元素でもある。創薬化学分野においては

今まであまり注目されていなかったが、ボルテゾミブという成功例が出てきた今、ホウ素という存在は改めて見直されるかもしれない。

ホウ素はまた、中性子捕捉療法 (Boron neutron capture therapy, BNCT) の主役としても研究が進んでいる。ホウ素をガン細胞に送り込み、ここに中性子を照射するという手法だ。ホウ素 10 の原子核に対して中性子を撃ち込むと、リチウム 7 とヘリウム 4 に分裂する。これらの飛距離は数ナノメートル前後であるため、ガン細胞のみにダメージを与えて、周辺の健康な細胞へは影響を及ぼさない。BNCT ではいかにガン細胞のみにホウ素を送り込むかが鍵であり、様々な化合物が工夫されている。

放射線療法に用いられる元素

化学療法・外科手術と並ぶガンの治療法としては、放射線療法がある。最も有名なのは、コバルト 60 によるガンマ線照射だろう。線源となるコバルト 60 は、安定同位体であるコバルト 59 に、中性子を撃ち込んで合成する。コバルト 60 は半減期 5.27 年でベータ線を出してニッケル 60 になった後、ガンマ線を 2 本放出する。これによってガン細胞を撃ち抜き、増殖を抑えるというものだ。

放射線療法で利用可能な核種は薬事法で定められており、トリチウムからラドン 226 に至るまで、広い範囲の線源が利用できるようになっている。テクネチウムのような人工元素や、近ごろ世間を騒がすヨウ素・セシウムなどもこのリストに入っている。

放射線療法は、ガン細胞だけにダメージを与えて正常細胞は破壊しないというのが理想だが、単純に照射するだけではどうしても周辺に影響が及ぶ。そこで、小さな放射線源を患部に埋め込み、ガン組織を内部から攻撃するような治療法も行われている。

放射線療法の最新兵器は、抗体との組み合わせによるミサイル療法だ。たとえばイットリウム 90 などの放射性元素を抗体に結合させた薬剤が開発され、リンパ腫治療薬として用いられている。抗体はガン細胞の表面に発現したタンパク質を認識して結合するため、体の他の部分へ与える影響が少ない。抗体技術は日進月歩であり、今後の展開が期待される。

このような次第で、人類はあらゆる元素を操り、最大の難敵であるガンと闘っている。ガンは生死に直結する疾患であるために、リスクの高い医薬も認可されやすい傾向にあり、それだけに様々なアプローチが登場している。新しい発想に基づいた珍しい元素の出番は、今後もお増えてゆきそう。

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」の民 (光文社) など。

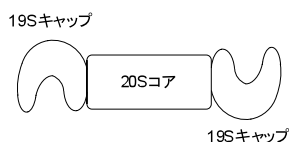
【ご専門】 有機化学

用語解説

プロテアソーム

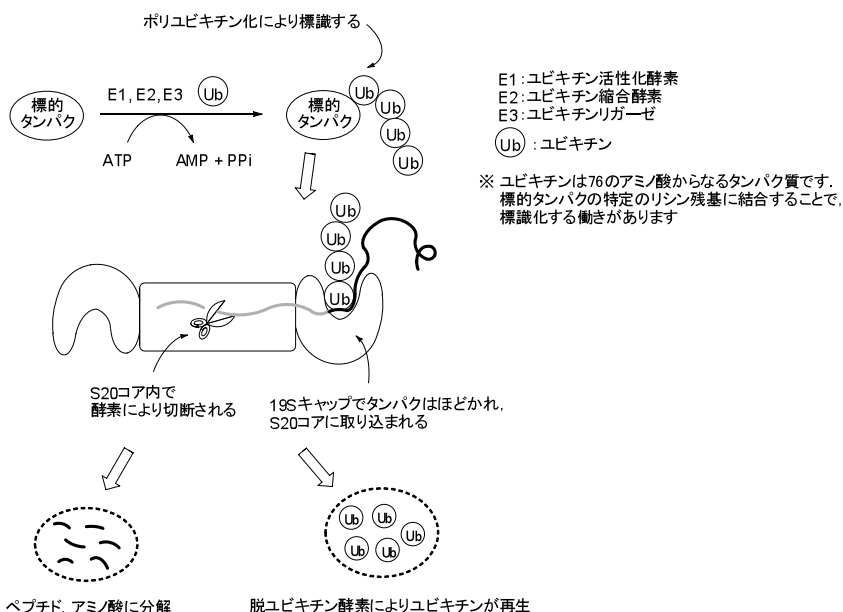
p.16 化学よもやま話「ガンと闘う元素」

19S キャップと 20S コアからなる分子量およそ 200 万の巨大複合体（タンパク質）であり、標的化したタンパク質を取り込み、ペプチドさらにはアミノ酸に分解する作用を持ちます。その構造は、中心に樽状の 20S コアがあり、その両側を 2つの 19S キャップがはさむ形をとります。



プロテアソームの概略図

19S キャップは、標的タンパク質が分解されやすくなるよう、折りたたみ構造をほどく働きをします。高次構造がとかれたタンパク質は、樽状の 20S コアに誘導され、酵素によりペプチドあるいはアミノ酸まで分解されます。この標的タンパク質の分解の工程は、大きく分けるとユビキチンによる標識化、19S キャップへの取り込み、20S コア内での酵素分解の3つの工程で進行します。



プロテアソームによる標的タンパク質の分解は、ATP 依存的に進行します。また、標識に用いたユビキチンは脱ユビキチン酵素により再生され、繰り返しプロテアソームのタンパク質分解に用いられます。

科学クラブを訪ねて

～立教池袋中高等学校・科学部（前編）～

はじめに

未来の研究者を目指して奮闘されている中・高校科学クラブの活動を本誌面で紹介することに致しました。今回は、化学オリンピックや高校生科学技術チャレンジなどで優秀な成績を収めている立教池袋中学校高等学校・科学部に、センター試験が一段落した2013年1月22日にお伺い致しました。同校では「真理を探究する力」と「共に生きる力」を教育目標として掲げておられ、主体的な人間の育成を目指されているそうです。玄関先で、顧問の後藤先生と副顧問の對馬（つしま）先生の出迎えを受け、実験室に案内されました。案内された科学部実験室には自主的に実験を行う生徒の姿がありました。



後藤先生と科学部員の集合写真（弊社試薬もご利用頂いております）

立教池袋中学校高等学校・科学部の紹介

2012年度の部員数は22名(中学生10名, 高校生12名)です。活動時間は週4日, 毎回2時間です。活動の特徴として、それぞれ同じテーマを持つ生徒同士が「班」を構成し、班員の意思で代表者や実験計画を決めています。顧問の先生方はこれらの実験計画について徹底した安全指導を行ったり、班からの求めに応じて設備・用具・薬品等を用意したり、全面的な活動サポートで大忙しです。顧問の後藤先生は「大学研究室のような主体的な研究を生徒にも体験してもらいたい」と話されていました。また、必要に応じて隣接する立教大学理学部の設備を利用するなど、大学付属校ならではの利点も生かした活動も大きな魅力のひとつです。



班別実験の様子（班別で独自の実験を進めているのが大きな特徴）。對馬先生が直接実験指導する場面も。

部員の声

有馬君（前・科学部キャプテン）と副島君（国際化学オリンピック連続金メダル）に“化学を始めた動機”を聞いてみました。

有馬君「R.I.F.（立教池袋フェスティバル。文化祭の名称）」で見た科学部の実験にとっても惹かれました。」

副島君「新しい化合物が自分の手から生まれることにとっても興味を持ちました。」

兩人とも化学実験の面白さに惹かれている様子でした。



左から 後藤先生、副島君、有馬君、岡田君（新・キャプテン）、對馬先生

研究発表とコンクール参加

日々の研究成果は日本学生科学賞に提出しています。さらに、化学オリンピック、化学グランプリなどの高校生向けコンクールには、提出する・しないに関わらず中学1年生から部員全員で参加しています。「部員全員で参加することでチームとしての連帯感が生まれる」と後藤先生は話されていました。いずれの大会でも素晴らしい成果を挙げていることは言うには及びません。年度末には活動成果を纏めた部報（2011年度はB5版135ページ）を作成しています。また、研究発表以外にも夏合宿と称して、国内最先端の研究施設や工場の見学会を企画されるなど、生徒の興味を引き出す試みも数多く取り入れられています。

2012 年度の研究受賞実績

◇高校生科学技術チャレンジ（JSEC2012）提出研究

- ・優等賞（副島君）：「配位モジュレーション法による MOF-5 の結晶成長制御」
テレフタル酸と亜鉛から金属有機構造体（多孔性配位高分子）である MOF-5 を合成し、さらに安息香酸添加により MOF-5 結晶化速度制御を行った研究です。

参考 URL : http://www.asahi.com/shimbun/jsec/2012/jsec2012/12fin_finalist.html

- ・佳作（高橋君）：「ワイラー法によるフタロシアニン合成手法の検討」
フタロシアニンの合成法であるワイラー法を、水系かつ常温に近い温度条件下で行うことを試みた研究です。

◇日本学生科学賞東京都大会（高校の部）提出研究

- ・優秀賞（有馬君）：「陽イオンの違いによる錯体の変化」
トリスオキサラト鉄(III) イオンを用いて、共存する陽イオンを変えることによる結晶構造や溶液の色の変化を調べた研究です。
- ・奨励賞（大平君）：「PET 樹脂の解重合」
PET の解重合を高校の実験室で再現することを試みた研究です。

◇日本学生科学賞東京都大会（中学校の部）提出研究

- ・優秀賞（古池君）：綺麗な銅鏡の作成
硝酸銀水溶液、塩化スズ(II) 水溶液とフェーリング A・B 液の各量を調整して、綺麗な銅鏡が作成できる条件を調べた研究です。
- ・奨励賞（辻本君）：ビニロンの染色
BTB 液とリトマス液を用いるビニロンの染色法の研究です。

2012 年度のコンクール参加受賞実績

- ・国際化学オリンピック 2012 金賞（高 3 副島君）
- ・化学グランプリ 2012 大賞（高 3 副島君）、金賞（高 2 高橋君）
- ・日本生物学オリンピック 2012 金賞（高 3 副島君）
- ・物理チャレンジ 2012 銀賞（高 2 高橋君）

このように、立教池袋中学校高等学校・科学部は非常に活発に活動されており、輝かしい賞を数多く受けていることがお分かりいただけたでしょうか。次号では、彼らの各研究内容の詳細について報告する予定です。

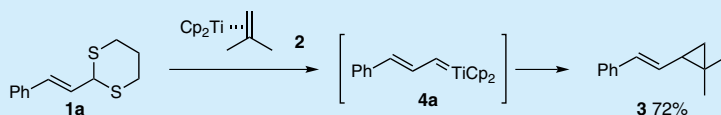
サイエンス〈春季〉セミナー

カルボニル・オレフィン化反応 (2)

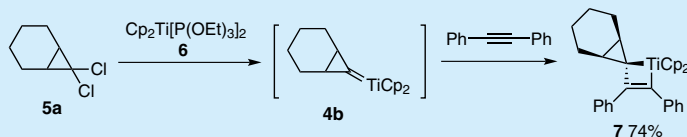
東京農工大学 大学院 工学研究院 教授 武田 猛

1. チタン-カルベン錯体

私たちは1995年に β,γ -不飽和チオアセタール **1** とチタノセン-オレフィン錯体 **2** の反応により、アルケニルシクロプロパン **3** が生成することを発見した (Scheme 1)¹⁾。この反応の中間体が求核的な Schrock 型カルベン錯体 **4** であることを推定し、チオアセタール及び関連する化合物から生成するカルベン錯体と様々な不飽和化合物との反応を研究してきた。カルベン錯体が存在することを裏付ける実験事実はなかなか得られなかったが、2008年に *gem*-二塩化物 **5a** と二価チタノセン-重リン酸トリエチル錯体 **6** から生成するカルベン錯体 **4** とジフェニルアセチレンから生成したシクロプロパンがスピロ結合したチタナシクロブテン **7** を単離構造決定することに成功し (Scheme 2)、間接的ながらカルベン錯体の生成を実験的に証明することができた²⁾。

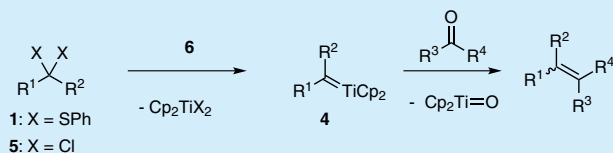


Scheme 1



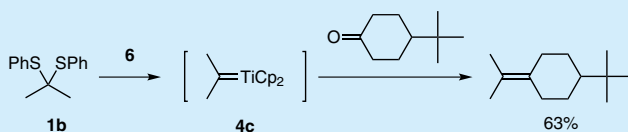
Scheme 2

Tebbe 試薬から調製されるメチリデンチタノセンと同様、チオアセタール **1** や *gem*-二塩化物 **5** から生成するチタン-カルベン錯体 **4** は多様なカルボニル化合物と反応し、オレフィン化生成物を与える (Scheme 3)。我々はこの反応の Wittig 反応をはじめとする既存のカルボニル・オレフィン化反応に対する優位性を明らかにする研究を進めている³⁾。今回はこの研究の幾つかの側面について紹介する。

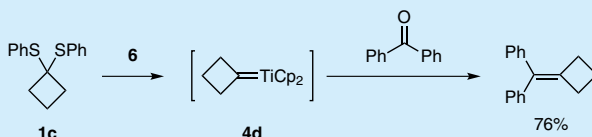


Scheme 3

前回述べたように、ケトンの四置換オレフィンへの変換はカルボニル・オレフィン化反応に残された大きな課題の一つであることから、私たちはこの問題に取り組んだ。チタン-アルキリデン錯体を利用して四置換オレフィンを合成するには、 α 位に置換基を持つアルキリデン錯体が必要となる。しかし、立体障害の小さいアセトン (Scheme 4)⁴⁾ やシクロブタノン (Scheme 5)⁵⁾ から誘導されるチオケタール **1b**, **1c** からは多置換カルベン錯体 **4c**, **4d** が生成するものの、さらに嵩高いチオケタールからはカルベン錯体は生成しない。

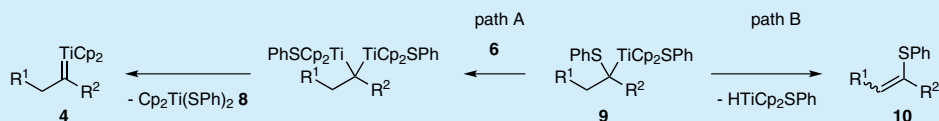


Scheme 4



Scheme 5

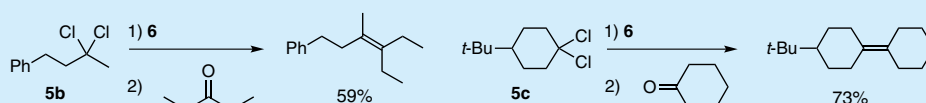
チオアセタールからのカルベン錯体の生成は、二価チタノセンによる二つの C-S 結合の段階的な還元的チタン化と引き続くビス(フェニルチオ)チタノセン **8** の脱離により進行するものと考えられる (Scheme 6, path A)。嵩高い置換基を二つ持つチオケタールの場合には、その立体障害により最初に生成するアルキルチタノセン **9** からの二段階目の C-S 結合の還元が進まず、かわりに β 脱離が優先して進行し、アルケニルスルフィド **10** が生成することが判った (path B)。



Scheme 6

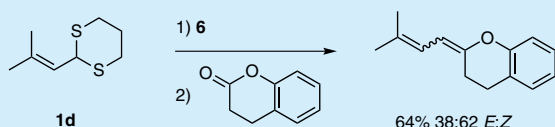
そこでこの問題を解決するために、*gem*-二塩化物を利用することを検討した。C-Cl 結合は C-S 結合に比べて二価チタノセンに対する反応性が高いので、チオケタールに相当する *gem*-二塩化物 **5** からはカルベン錯体が生成するのではないかと考えたからである。実際にカルベン錯体の調製とそれらの

ケトンとの反応を試みたところ、期待通りに四置換オレフィンが生成することが判った (Scheme 7)⁶⁾。しかし、この反応でもエチル基あるいはさらに嵩高い置換基が四つ置換したエチレンの合成は困難であり大幅に収率が低下した。残念ながら、ケトンの多置換オレフィンへの変換は未だ完全には解決されていない。

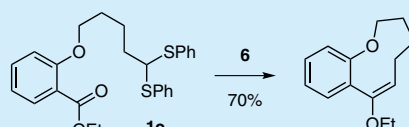


Scheme 7

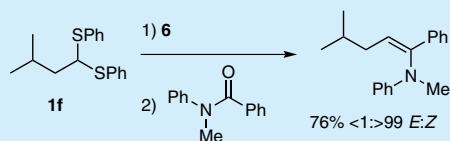
チオアセタールをチタン-カルベン錯体に変換する私たちの方法は、カルボン酸誘導体のオレフィン化に残された問題点の多くも解決した。Scheme 8⁴⁾, 9⁷⁾, 10⁸⁾, 11⁹⁾ に示したように、エステル、ラクトン、チオールエステル、アミドにチオアセタールや *gem*-二塩化物から調製される多様なカルベン錯体を作用させると、ヘテロ原子置換オレフィンが生成する。またチオアセタールは化学的に安定なので、チオアセタール構造を持つカルボン酸誘導体が容易に合成できることから、Scheme 9 に示したように分子内カルボニル・オレフィン化による様々な環状化合物の合成が可能になった。



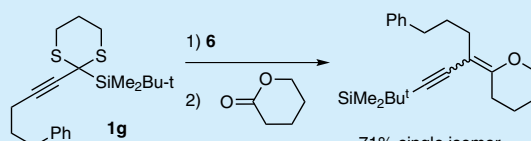
Scheme 8



Scheme 9



Scheme 10



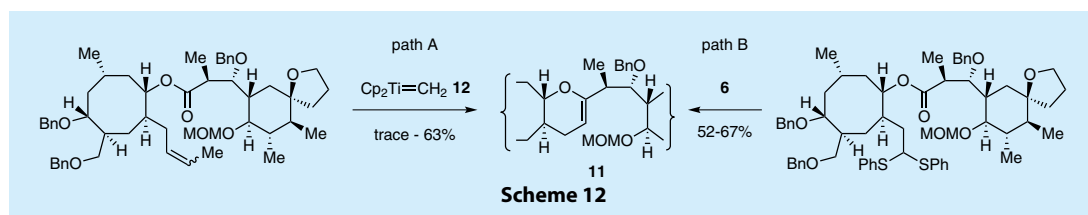
Scheme 11

2. 新しい反応はなかなか利用されない

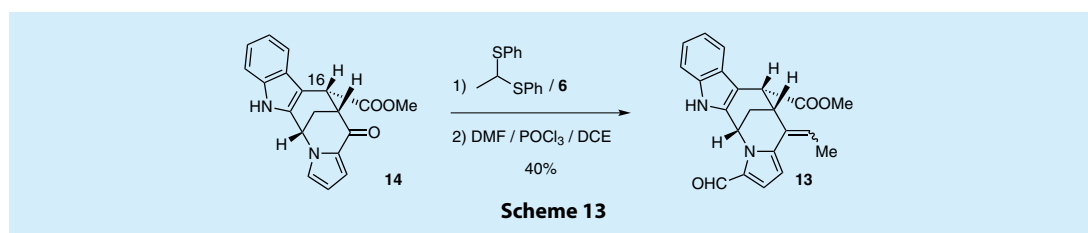
私の研究室でチタン-カルベン錯体の研究に携わっていた学生が博士研究員をしていた時の話である。多置換オレフィンを合成する必要に迫られ、Wittig 型の反応をはじめ様々な反応を試みても目的のオレフィンが得られない。そこで“仕方がなく”チオアセタールから調製されるカルベン錯体の反応を試みたところ、収率良く多置換オレフィンが得られたそうである。このように自分が研究していた方法でさえ最後の選択肢となるのだから、新しい反応がなかなか他の研究者に使ってもらえないのは当然かもしれない。

チオアセタールを利用するカルボニル・オレフィン化が天然有機化合物の合成に最初に使われた例は、東北大学の平間正博教授のグループによる ciguatoxin の J 環 11 の構築であろう (Scheme 12)¹⁰⁾。当初この六員環は、Tebbe 試薬から生成するチタン-メチリデン錯体 12 によるエステルのメチリデン

化と、引き続き閉環メタセシスにより構築されていた (path A)。しかし、この反応の再現性に問題があることから、別の方法が必要とされた。結果的にチオアセタールから調製されるカルベン錯体の分子内カルボニル・オレフィン化 (path B) により、グラムスケールの再現性のある合成が実現したそうである。

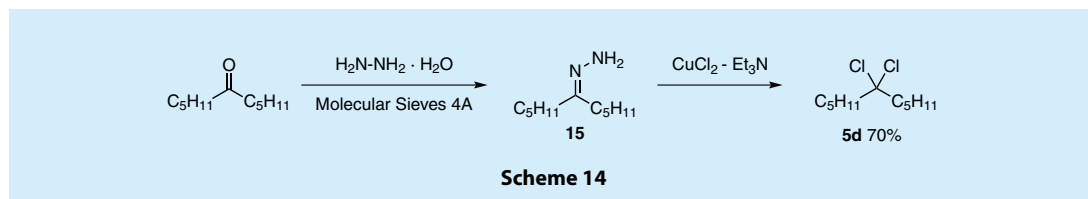


インドールアルカロイドである alstoscholarine **13** の全合成の最終段階であるエチリデン化でも、チオアセタールを利用したカルボニル・オレフィン化が最後の手段?として登場している (Scheme 13)¹¹⁾。ケトン **14** はエチルトリフェニルホスホニウム塩から生成するイリドに対して不活性であるため、インドールを BOC で保護した化合物に対する Grignard 試薬の付加と引き続き脱水反応が試みられた。この一連の反応によりエチリデン化生成物は得られるものの、Grignard 試薬の塩基性のため、C16 位のエピメリ化も同時に進行した。そこでチオアセタールを利用する方法が試みられ、E 体と Z 体の比がおよそ 3 : 1 の生成物が得られたことが報告されている。



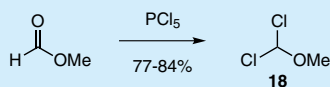
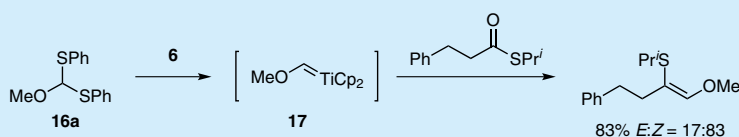
3. 今までにない出発物質の合成法も開発する必要がある

合成反応の使いやすさを決定する要因の一つは、必要な出発物質や試薬の入手の容易さである。どんなに素晴らしい反応でも、出発物質の合成が大変では利用する気にはなれないのは当然だろう。gem- 二塩化物を出発物質とするカルベン錯体の調製とカルボニル・オレフィン化への利用については既に述べたが、この反応に必要な gem- ジハロゲン化物は比較的不安定な化合物である。ケトンと三塩化リンあるいは塩化チオニルとの反応による合成法が知られているが¹²⁾、酸性条件下の反応のため、塩化アルケニルの副生を抑制するのが案外難しい。そこで我々は純粋な gem- 二塩化物 **5** の新しい合成法について検討し、ヒドラゾン **15** を経由する新しい合成法を開発することができた (Scheme 14)¹³⁾。この成功により、多置換カルベン錯体の調製とそれらを用いるカルボン酸誘導体を含むカルボニル化合物の多置換オレフィンへの変換が実現した。

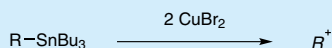


他の研究者が利用しやすいように出発物質の合成法をセットにして発表した反応のもう一つの例が、カルボニル化合物のアルコキシメチリデン化である。1998年にメトキシビス(フェニルチオ)メタン **16a** から調製されるメトキシ基が置換したカルベン錯体 **17** とカルボニル化合物の反応によるエノールエーテルの合成法を報告した (Scheme 15)¹⁴⁾。この時には出発物質であるジチオオルトエステル **16a** は、ギ酸メチルと五塩化リンから得られるジクロロメチルメチルエーテル **18** (Scheme 16)¹⁵⁾ とチオフェノールの反応により合成した。

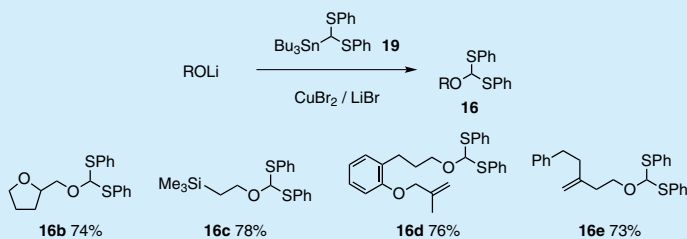
適当なジチオオルトエステルが入手できれば、それを相当するアルコキシ基が置換したカルベン錯体に変換できるので、他の方法では得られない様々なエノールエーテルが合成できるものと期待される。しかし、その場合には、ジチオオルトエステルの合成が大きな問題となる。ジクロロメチルエーテルを相当するギ酸エステルと五塩化リンの反応で合成するのでは、酸性条件下で不安定な官能基を持つジチオオルトエステルを合成することはできない。

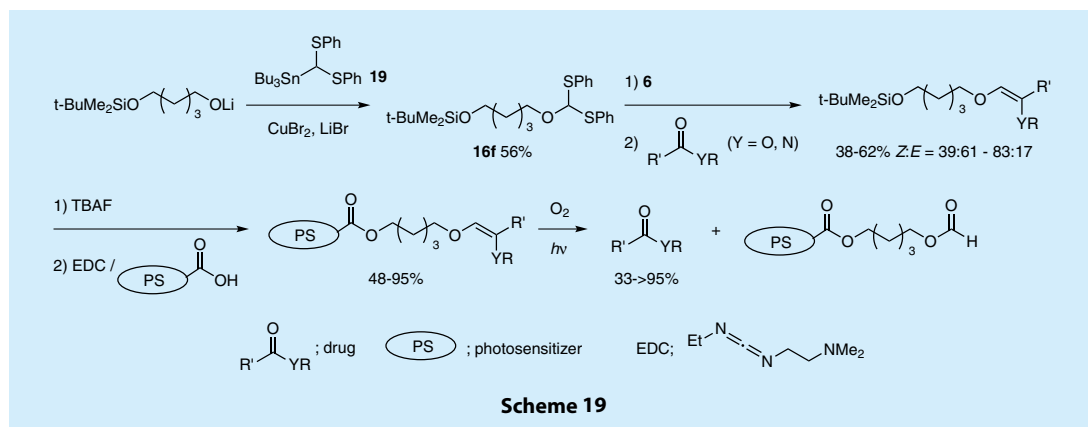


このような背景から、この研究が終わって五年がたったころジチオオルトエステルの新しい合成法を開発することにした。「有機スズ化合物を二電子酸化すれば、カルボカチオン等価体が生成するだろう」、というのがこの研究を進めるにあたっての基本的なアイデアである (Scheme 17)。



実際、トリブチル[ビス(フェニルチオ)メチル]スタナン **19** にリチウムアルコキシドと臭化銅(II)を作用させるという簡単な操作により、末端二重結合やβ-(トリメチルシリル)エチル基など、酸性条件下では不安定な官能基を持つジチオオルトエステル **16** が得られた (Scheme 18)¹⁶⁾。これらの化合物から生成するカルベン錯体は様々なカルボニル化合物と反応して、他の方法では合成できないエノールエーテルを与えた。





この一連の反応はそのまま、光により放出されるドラッグデリバリーシステムの構築に利用されている (Scheme 19)¹⁷⁾。光酸化により二つのヘテロ原子が置換した二重結合を切断し薬剤を放出するシステムだが、このような二重結合を形成するのに、ジチオオルトエステルを用いるカルボニル・オレフィン化はおそらく唯一の方法であり、TBDMS 基で保護されたアルコール部分を持つジチオオルトエステル **16f** の合成も、現在のところ有機スズ化合物 **19** を利用する方法以外には考えられない。

引用文献

- 1) Y. Horikawa, T. Nomura, M. Watanabe, I. Miura, T. Fujiwara, T. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8835.
- 2) T. Shono, T. Nagasawa, A. Tsubouchi, K. Noguchi, T. Takeda, *Chem. Commun.* **2008**, 3537.
- 3) T. Takeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, 78, 195; T. Takeda, *Chem. Rec.* **2007**, 7, 24; T. Takeda, A. Tsubouchi, in *Science of Synthesis Knowledge Updates 2011/3*, eds. by E. M. Carreira, J. Drabowicz, I. Marek, M. Oestreich, E. Schaumann, Thieme, Stuttgart, **2012**, p. 1.
- 4) Y. Horikawa, M. Watanabe, T. Fujiwara, T. Takeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1127.
- 5) T. Fujiwara, N. Iwasaki, T. Takeda, *Chem. Lett.* **1998**, 741.
- 6) T. Takeda, R. Sasaki, T. Fujiwara, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 7286.
- 7) Md. A. Rahim, H. Sasaki, J. Saito, T. Fujiwara, T. Takeda, *Chem. Commun.* **2001**, 625.
- 8) T. Takeda, J. Saito, A. Tsubouchi, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5571.
- 9) T. Takeda, M. Ozaki, S. Kuroi, A. Tsubouchi, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4233.
- 10) T. Oishi, H. Uehara, Y. Nagumo, M. Shoji, J.-Y. Le Brazidec, M. Kosaka, M. Hirama, *Chem. Commun.* **2001**, 381.
- 11) T. Gerfaud, C. Xie, L. Neuville, J. Zhu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3954.
- 12) R. D. Rieke, S. E. Bales, P. M. Hudnall, T. P. Burns, G. S. Poindexter, *Org. Synth.* **1988**, Coll. Vol. VI, 845.
- 13) T. Takeda, R. Sasaki, A. Nakamura, S. Yamauchi, T. Fujiwara, *Synlett* **1996**, 273; T. Takeda, R. Sasaki, S. Yamauchi, T. Fujiwara, *Tetrahedron* **1997**, 53, 557.
- 14) Md. A. Rahim, H. Taguchi, M. Watanabe, T. Fujiwara, T. Takeda, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2153.
- 15) H. Gross, A. Rieche, E. H. Höft, E. Beyer, *Org. Synth.* **1973**, Coll. Vol. V, 365.
- 16) T. Takeda, K. Sato, A. Tsubouchi, *Synthesis* **2004**, 1457.
- 17) M. Y. Jiang D. Dolphin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4236.

執筆者紹介

武田 猛 (Takeshi Takeda) 東京農工大学 大学院 工学研究院 教授

【ご経歴】 1977 年 東京工業大学大学院理工学研究科博士課程修了, 1977 年 東京大学理学部助手, 1980 年 カリフォルニア大学ロサンゼルス校博士研究員, 1981 年 東京農工大学工学部助教授, 1994 年 東京農工大学工学部教授, 1996 年より現職。

1987 年 有機合成化学協会奨励賞, 2004 年 日本化学会学術賞。

【ご専門】 有機化学, 有機金属化学, 有機合成化学

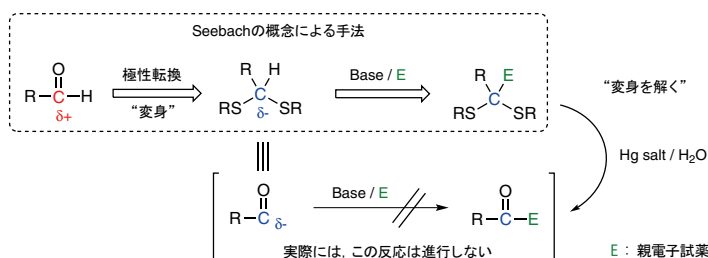
ミニコラム： 試薬の変った使い方

酸化剤を用いたチオアセタール類の加水分解

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。さて、今回取り上げる化合物ですが、チオアセタールにしようかと思えます。ちょうど〈春季セミナー〉のコーナーでも武田先生による、チオアセタールを用いたチタン-カルベン錯体の調製法が紹介されています。チオアセタールは合成中間体として広く使われていますが、実際の使用にあたっては結構悩んでいる研究者も多いかと思えます。では、その悩みとはいったい？・・・クサイです！確かにそのような声も聞こえてきそうですが、もうちょっと深刻な悩みになるような気がします。

チオアセタールといえば、言わずと知れたアシルアニオンあるいはホルミルアニオン等価体です。そしてこの概念を初めて体系的に表現した化学者といえばSeebachであることはあまりに有名です。この極性転換（Umpolung）の考え¹⁾は、非常に革新的な概念といえるのではないのでしょうか。カルボニル炭素は親電子的で、カルボカチオンとして働く。有機化学の教科書ではそのように習っていたところへ、チオアセタールに“変身”するだけで、逆となるカルボアニオンの性質を持つというのだから驚きです。さらに、強塩基を作用させてアニオンを発生させ、親電子試薬を反応させればいとも簡単に置換基導入の完了です。最後に“変身を解く”と、官能基化されたカルボニル化合物が得られるのです。では、その変身の解き方はいかに？



Seebachによる極性転換（Umpolung）の概念

Seebachの概念を読み解くと、塩化水銀を用いる方法が記されています……す、水銀ですか！当時研究室の学生だった私にとって、この事実はあまりにも衝撃的でした。そうです、昔は塩化水銀も一般に使われていたみたいですが、ここ最近の研究室事情を考慮すると、水銀を使う実験、それはそれは非常にハードルが高いものです。Seebach先生～そりゃないよ～と嘆いている方も多いのではないのでしょうか？でも嘆いてもはじまらないので、なんとか別の方法を考えないといけません。

では、水銀を使わずにチオアセタールを加水分解する方法とは？同じアセタールの仲間なので強酸で処理すれば分解するのでは？確かにこの手段、アセタールでは非常に有効となりますが、チオアセタールの前ではほとんど無意味な抵抗です。なぜならアルコールの pK_a はおよそ16といわれていますが、チオールの pK_a は高く、およそ10～11といわれています。なんとアルコールに対しおよそ“5”も pK_a 値が高いのです。こうなるとチオアセタールのイオウ原子に対するプロトン化は難しく、どんなに頑張ってもなかなか加水分解は進みません。

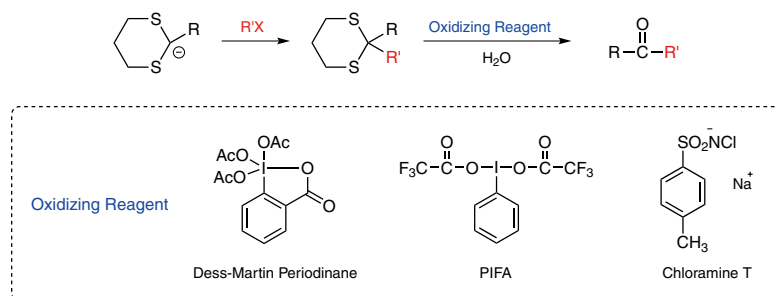
仕方なく別の手段を講じる訳ですが、初心に戻って、昔の実験では水銀を使っていたけど、何故水銀を？そのように考えると突破口が見えてきます。水銀とイオウ原子の相性、これが実は非常に良いのです。どのように良いかといいますと、Pearsonにより提唱されたHSABの原理、すなわち硬い（ハード）イオンとやわらかい（ソフト）イオンに関する原理に当てはめて考えると、解るかと思えます。

HSABの原理によると、イオウ原子はソフトなイオンを形成しやすい傾向にあります。かたや水銀イオンはというと、こちらもソフトなイオンなのです。化学的にも非常に親和性が強く、イオウ原子が水銀イオンに配位結合することで炭素-イオウ結合が活性化され、加水分解につながるのです²⁾。このHSABの原理は定性的な定義に基づく理論なので、常に曖昧な解釈になってしまいがちです。しかしながら、広くものを捉える場合においては、大いに役立つ法則といえるでしょう。ではソフトな基質を使ってチオアセタールをなんとか分解できないか？そこで次にたどりつくのが、スルホニウム塩を形成させる方法です。

スルフィドやスルホキシドなどのイオウ化合物は、ヨウ化メチルと反応して容易にメチルスルホニウム塩を形成します。これは酸素原子にはない、イオウ原子特有の性質であり、より広義には重ヘテロ原子（リン、イオウ）が持つ特徴でもあります。生成したスルホニウム塩のイオウ原子は、正電荷をもつようになり、様々な反応に使えるようになります。この性質をチオアセタールの加水分解に用いるのです。いくつかの論文を見ると、比較的強力なアルキル化剤が使われている様子で、スルホニウム塩にした後、アルカリ加水分解することでチオアセタールの分解を行っていました³⁾。また、面白いのは、スルホニウム塩を形成させた後、銅塩を用いて加水分解する方法もあります。銅もまたソフトなイオン種ですよ⁴⁾。

アルキル化剤でスルホニウム塩を形成させ、加水分解する方法は、水銀を用いる方法に取って代わる手法になりそうですが、一方で、不安な要素も含んでいます。それは強力なアルキル化剤は、発ガン性の面で敬遠されがちな化合物であることです。そこで、次に考えられる方法、それが今回のメインテーマ、酸化剤を用いる方法です。

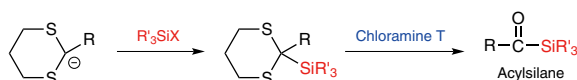
用いられる酸化剤は超原子価ヨウ素化合物です。デスマーチン試薬⁵⁾、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (PIFA)⁶⁾、2-ヨードキシ安息香酸 (IBX)⁷⁾ などが使われていて、いずれもチオアセタールの酸化と、引き続く水の作用により加水分解することができます。これら試薬の面白いところは、例えばアルコール中で分解を行うと、生成したカルボニル化合物が、今度はアルコールと反応してアセタールになるところでしょうか。一般にはチオアセタールからアセタールへの変換は起こらないので、非常に興味深い結果といえます。他の保護基との使い分けについても、TBS などのかさ高いシリル系保護基との使い分けが可能です。さらに IBX は、ほかの酸化剤に比べて酸化力が弱いのか、ベンジル、アリルチオアセタールだと速やかに加水分解が進みますが、アルキル基置換のチオアセタールは加水分解を受けないか、受けても進行が非常に遅い、といった特徴があります。



酸化剤を用いたチオアセタールの加水分解の例

さて、この超原子価ヨウ素を用いたチオアセタールの加水分解ですが、どのような反応機構なのでしょう？ヨウ素はいわずと知れたソフトなイオンですので、HSABの原理に従って考えることも可能でしょうが、超原子価状態のヨウ素がソフトイオンの性質をどのくらい持っているか？……は、調べてみましたが情報は得られませんでした。少なくとも超原子価ヨウ素原子に対する、イオウ原子による求核攻撃を経て、加水分解が進行することは間違いないでしょう。チオアセタールのモノ酸化体である FAMSO（ホルムアルデヒドジメチルジチオアセタール S- オキシド）では、アルキル化した後の加水分解は非常に簡単に進行します⁸⁾。このことを考慮すると、酸化剤を用いるチオアセタールの加水分解法と、何かしらの関連性があるかもしれません。

最後に酸化剤を用いる方法をもうひとつ紹介しましょう。それはクロラミン T を用いる方法です⁹⁾。この手法は後処理が少し複雑になる傾向があるため敬遠されがちです。ところが、シリルチオアセタールの加水分解に有効であることが報告されており、今ではアシルシランの有用な合成法として使われています¹⁰⁾。



Chloramine T を用いたアシルシランの合成法

チオアセタールを用いた合成は、複雑な化合物を合成する手法として非常に有用です。弊社ではチオアセタールをはじめ、今回紹介した加水分解に使える試薬を多数取り揃えております。ぜひ弊社の製品を用いて、Seebach の概念、極性転換（Umpolung）にチャレンジしてみてください。

参考文献

- 1) D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 239.
- 2) D. Seebach, A. K. Beck, *Org. Synth.* **1971**, *51*, 76.
- 3) T. Oishi, K. Kamemoto, Y. Ban, *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 1085.
- 4) K. Mori, H. Hashimoto, Y. Takenaka, T. Takigawa, *Synthesis* **1975**, 720.
- 5) N. F. Langille, L. A. Dakin, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 575.
- 6) G. Stork, K. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 287.
- 7) Y. Wu, X. Shen, J.-H. Huang, C.-J. Tang, H.-H. Liu, Q. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6443.
- 8) 小倉克之，寄稿論文：有機合成から現代錬金術へ，TCI メール **2007**, number 132, 2.
- 9) W. F. J. Huurdeman, H. Wynberg, D. W. Emerson, *Tetrahedron Lett.* **1971**, *12*, 3449.
- 10) H. J. Reich, E. K. Eisenhart, R. E. Olson, M. J. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7791.

関連製品

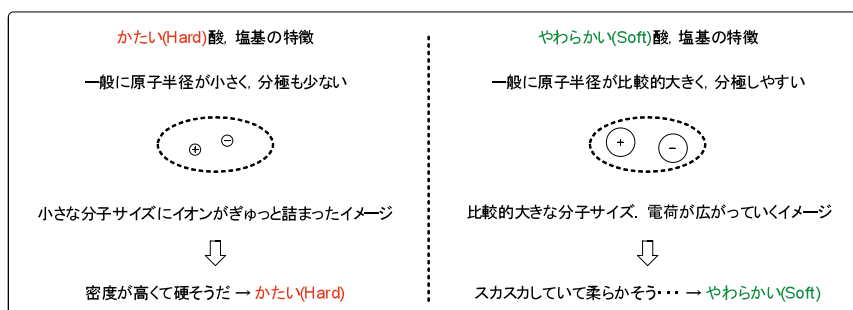
D0119	1,3-Dithiane	5g	7,600 円	25g	22,900 円
B1444	Bis(phenylthio)methane	5g	3,600 円	25g	12,200 円
T1514	2-Trimethylsilyl-1,3-dithiane	5g	14,600 円	25g	57,500 円
T1507	Trimethyloxonium Tetrafluoroborate	5g	5,300 円	25g	16,000 円
T1606	Triethyloxonium Tetrafluoroborate (15% in Dichloromethane, ca. 1mol/L)			100mL	14,500 円
I0060	Iodomethane (stabilized with Copper chip)	10mL	2,300 円	100mL	6,600 円
D2045	Dess-Martin Periodinane	1g	6,500 円	5g	19,200 円
B1175	[Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzene			5g	5,200 円
C0076	Chloramine T Trihydrate			25g	1,500 円
M0805	FAMSO			500g	4,900 円
M0875	MT-sulfone			5g	6,100 円
				25g	9,800 円
				25g	34,500 円

用語解説

HSAB の原理

p.29 試薬の変った使い方「酸化剤を用いたチオアセタール類の加水分解」

HSAB の原理は広い範囲で元素の性質を定性的に捉える概念として、Pearson により提唱された原理です。化学反応を酸・塩基反応として定義し、酸、塩基それぞれの化学的な傾向をかたい (Hard)、やわらかい (Soft) で表現したものです。



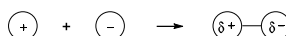
かたい (Hard) 酸、塩基は、一般に原子半径が小さく、分極も少ない。一方、やわらかい (Soft) 酸、塩基は、一般に原子半径が比較的大きく、分極しやすい。化学的な性質としては、硬い酸 (Hard Acid ; HA) は硬い塩基 (Hard Base ; HB) と結びつく傾向が強く、逆にやわらかい酸 (Soft Acid ; SA) はやわらかい塩基 (Soft Base ; SB) と結びつく傾向があります。

HA (かたい酸) + HB (かたい塩基)



分極しづらいため、イオン結合性が強い

SA (やわらかい酸) + SB (やわらかい塩基)



分極しやすいので、共有結合性が高くなる傾向

HSAB の原理は定性的な傾向を示した経験則であり、別の要素も絡んでくるので一概にはいえませんが、大まかに実験の方向性を示す場合には非常に有用な原理となります。

超原子価ヨウ素化合物

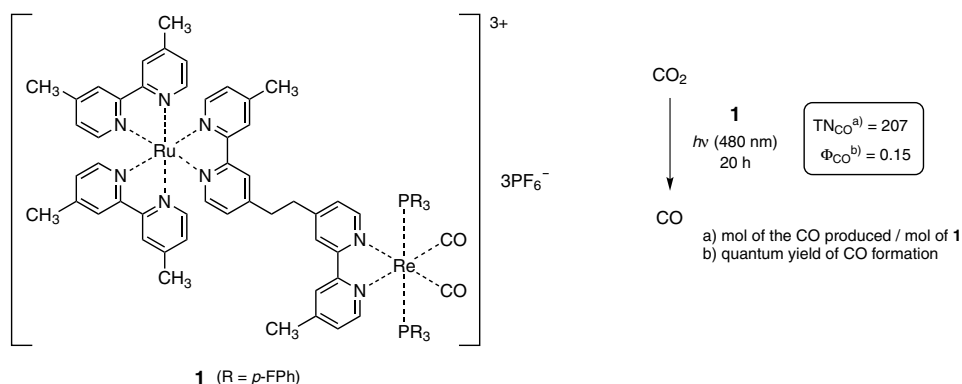
p.29 試薬の変った使い方「酸化剤を用いたチオアセタール類の加水分解」

ヨウ素原子は分子サイズが大きく、分極しやすく、電気陰性度も小さなソフトな化学種です。一般には 1 価の化合物として単結合を形成しますが、原子価を拡張して、より多くの電子を持つことも可能です。このオクテット則 (8 電子則) を超えたヨウ素原子の状態を、超原子価ヨウ素と呼びます。超原子価ヨウ素は、価数が 3 価および 5 価の状態のものが知られており、それぞれ擬三方両錐形、四角錐形分子構造を取ります。これら超原子状態のヨウ素原子は、電子を放出してオクテット則 (8 電子則) を満たす 1 価のヨウ素に戻ろうとするため、強い酸化作用を示します。これを酸化反応に利用したのがデスマーチン試薬や、[ビス(トリフルオロアセトキシ)ヨード]ベンゼン (PIFA) です。

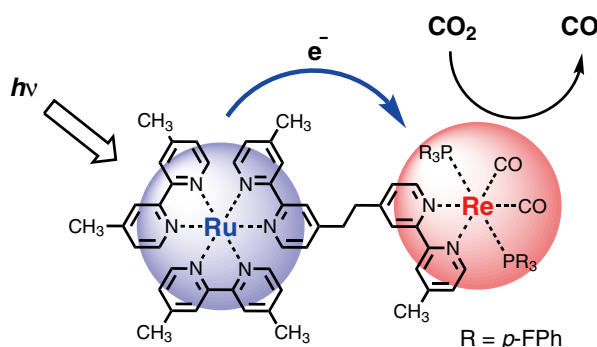
CO₂ を CO に高効率で還元する Ru-Re 超分子錯体型光触媒 / Ru-Re Supramolecular Complex Photocatalyst Capable of Efficiently Reducing CO₂ to CO

R0100 Ru-Re(FPh) (1)

50mg 29,900 円



近年、太陽光をエネルギー源として用い、二酸化炭素を資源化する人工光合成に関する研究が盛んに行われています。この研究の一環として、二酸化炭素を太陽光により一酸化炭素に光還元する研究が注目されています。石谷研究室において開発されたルテニウム-レニウム超分子錯体 (**1**) は、高い CO₂ 還元能力を有する Re 錯体と、光増感剤能力に優れた Ru 錯体を組み合わせることで、可視光により高い効率で CO₂ を CO に還元することが可能です。**1** は高い光安定性を有するとともに、480 nm の光照射下において、CO 生成量子収率は 0.15、ターンオーバー数（光触媒一分子あたり生成した CO 分子数）は 207 に達し、高い触媒能を示します。



本製品は東京工業大学・石谷治先生のご指導のもとに製品化されました。

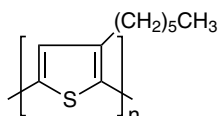
文献

- 1) Development of highly efficient supramolecular CO₂ reduction photocatalysts with high turnover frequency and durability
Y. Tamaki, K. Watanabe, K. Koike, H. Inoue, T. Morimoto, O. Ishitani, *Faraday Discuss.* **2012**, 155, 115.

高立体規則性を有する p 型有機半導体ポリマー / High Regioregular p-type Organic Semiconducting Polymer

P2018 Poly(3-hexylthiophene-2,5-diyl) (= P3HT) (1)

1g 69,800 円



1

ポリ(3-ヘキシルチオフェン-2,5-ジイル) (P3HT, **1**) は p 型半導体としての性能を示す共役系高分子です。その光学および電子的特性は高く、有機太陽電池・有機電界効果トランジスタ・有機発光ダイオードなど¹⁻⁵⁾の様々なデバイスの材料に応用されています。また、有機溶媒へ溶けやすいため、塗布プロセスでのデバイス作成が可能です。

1 は立体規則性が高いほどその性能が向上することが報告されています^{1b)}。弊社では 98% の高立体規則性を有する P3HT を提供しています。

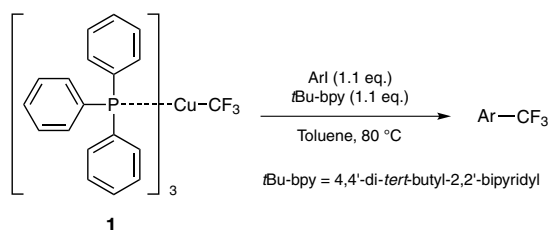
文献

- 1) 有機太陽電池 (OPV)
 - a) G. Li, V. Shrotriya, J. Huang, Y. Yao, T. Moriarty, K. Emery, Y. Yang, *Nat. Mater.* **2005**, 4, 864. b) C. H. Woo, B. C. Thompson, B. J. Kim, M. F. Toney, J. M. J. Fréchet, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16324. c) T. Yamanari, T. Taima, K. Hara, K. Saito, *J. Photochem. Photobiol. A* **2006**, 182, 269.
- 2) 有機電界効果トランジスタ (OFET)
 - a) Z. Bao, A. Dodabalapur, A. J. Lovinger, *Appl. Phys. Lett.* **1996**, 69, 4108. b) L.-L. Chua, J. Zaumseil, J.-F. Chang, E. C.-W. Ou, P. K.-H. Ho, H. Sirringhaus, R. H. Friend, *Nature* **2005**, 434, 194.
- 3) 有機発光ダイオード (OLED)
 - A. Dodabalapur, Z. Bao, A. Makhija, J. G. Laquindanum, V. R. Raju, Y. Feng, H. E. Katz, J. Rogers, *Appl. Phys. Lett.* **1998**, 73, 142.
- 4) エレクトロクロミック素子
 - a) S. D. D. V. Rughooputh, S. Hotta, A. J. Heeger, F. Wudl, *J. Polym. Sci. Part B: Polym. Phys.* **1987**, 25, 1071. b) 青木純, 表面技術 **2007**, 58, 762.
- 5) 光熱発電素子
 - E. Miyako, C. Hosokawa, M. Kojima, M. Yudasaka, R. Funahashi, I. Oishi, Y. Hagihara, M. Shichiri, M. Takashima, K. Nishio, Y. Yoshida, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 12266.
- 6) オリゴチオフェン, ポリチオフェンの革新的合成法
 - S. Tanaka, S. Tamba, A. Mori, TCI メール **2012**, number 153, 2.

新しい芳香族トリフルオロメチル化試薬 / Novel Aromatic Trifluoromethylating Reagent

T2883 (Trifluoromethyl)tris(triphenylphosphine)copper(I) (1) 1g 6,100 円 5g 21,200 円

芳香族トリフルオロメチル化合物は医薬品・農薬、高分子材料の合成で重要な中間体であり、これまで種々のトリフルオロメチル化試薬が報告されています。小宮¹⁾ および Grushin²⁾ らによって報告された(トリフルオロメチル)トリス(トリフェニルホスフィン)銅(I) (1) は空气中で安定で取扱いが容易なトリフルオロメチル化試薬です。tBu-bpy 存在下でヨウ化アリール類にトリフルオロメチル基を導入することが可能です。



Arl	Product	Y. (%) ^{a)}
		60 - 65 ^{b)}
		70 - 75 ^{b)}
		60 ^{b)}
		65 ^{c)}
		90 ^{c)}
		75 ^{c)}

a) Determined by ¹⁹F-NMR with 4,4'-difluorobiphenyl as an internal standard.

b) Reaction time: 22 h; c) Reaction time: 2-7 h

文献

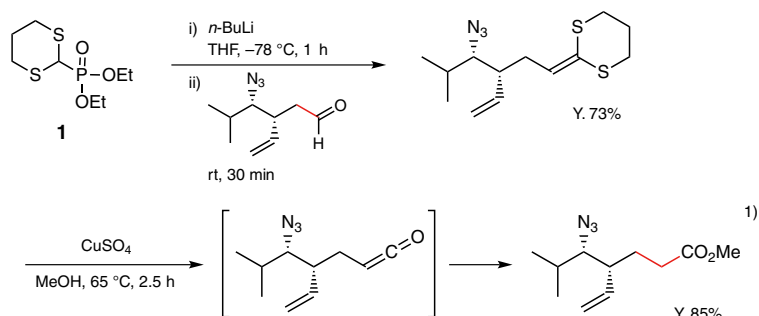
- 1) C-Si bond cleavage of trihalomethyltrimethylsilane by alkoxo- and aryloxogold or -copper complexes
Y. Usui, J. Noma, M. Hirano, S. Komiya, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 309, 151.
- 2) Simple, stable, and easily accessible well-defined CuCF₃ aromatic trifluoromethylating agents
O. A. Tomashenko, E. C. Escudero-Adán, M. M. Belmonte, V. V. Grushin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7655.

ケテンジチオアセタール化による一炭素増炭反応 / One-carbon Homologation Reaction by Ketene Dithioacetalization

D4074 Diethyl (1,3-Dithian-2-yl)phosphonate (1)

5g 10,800 円

Horner-Emmons 試薬である (1,3-ジチアン-2-イル)ホスホン酸ジエチル (1) は、アルデヒド・ケトン類と反応し、ケテンジチオアセタールを与えます。脱保護によりケテン中間体が生成し、続く加水分解やアルコールとの反応により、一炭素増炭したカルボン酸あるいはエステルが良好な収率で得られます。一炭素増炭反応は有機合成において重要な変換反応のひとつです。



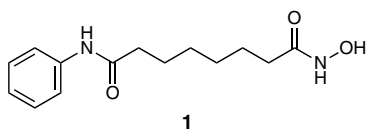
文献

- 1) Substrate-controlled and organocatalytic asymmetric synthesis of carbocyclic amino acid dipeptide mimetics
S. Hanessian, D. K. Maji, S. Govindan, R. Matera, M. Tintelnot-Blomley, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2861.

HDAC 阻害剤 / HDAC Inhibitor

H1388 Suberoylanilidehydroxamic Acid (1)

200mg 13,900 円

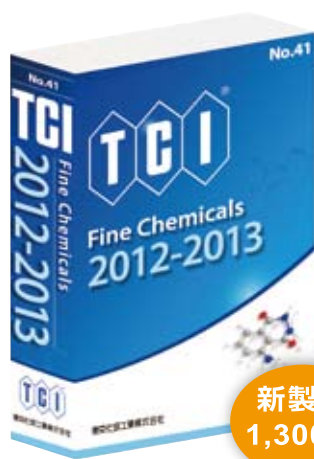


スベロイルアニリドヒドロキサム酸 (SAHA, 1) はヒストン脱アセチル酵素 (HDAC) の阻害剤^{1,2)}で、クラス I および II 型の酵素をその触媒部位のポケットに結合することにより阻害します³⁾。1 はヒドロキサム酸のハイブリッド極性化合物の一つで、非疎水性の 5 個ないし 6 個のメチレン基によって隔てられた極性基を共通して有することからこのように呼ばれています²⁾。1 は *in vitro* における広範な腫瘍細胞の増殖を阻害することが報告されています¹⁾。

文献

- 1) Cancer biology: mechanism of antitumor action of vorinostat (suberoylanilide hydroxamic acid), a novel histone deacetylase inhibitor
V. M. Richon, *Br. J. Cancer* **2006**, 95, S2.
 2) A class of hybrid polar inducers of transformed cell differentiation inhibits histone deacetylases
V. M. Richon, S. Emiliani, E. Verdin, Y. Webb, R. Breslow, R. A. Rifkind, P. A. Marks, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1998**, 95, 3003.
 3) Structures of a histone deacetylase homologue bound to the TSA and SAHA inhibitors
M. S. Finnin J. R. Donigian, A. Cohen, V. M. Richon, R. A. Rifkind, P. A. Marks, R. Breslow, N. P. Pavletich, *Nature* **1999**, 401, 188.

試薬カタログ



新製品
1,300品

2012-2013年版

TCI Fine Chemicals 2012-2013 (No.41)

試験研究用試薬 約 22,000品目を収録

- ・構造式, CAS番号, MDL番号, 物性値, SDBS番号, 文献値, 容器情報など製品情報を豊富に掲載
- ・GHSに基づく絵表示を掲載

無料でお届けします▶▶▶ 弊社製品取扱店またはホームページで (www.TCIchemicals.com/ja/jp/)

出展のご案内

ぜひお立ち寄りください



日本化学会第93春季年会付設展示会2013

平成25年3月22日(金)~24日(日)

立命館大学 びわこ・くさつキャンパス アドセナリオ2F A208 小間番号:22

日本農芸化学会2013年度大会附設展示会

平成25年3月25日(月)~27日(水) 東北大学 川内北キャンパス 川内体育館 小間番号:38

日本薬学会第133年会併催展示会

平成25年3月28日(木)~30日(土) パシフィコ横浜(展示ホールB) 小間番号:70

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/

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:03-3668-0489 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

※平成25年4月1日よりE-mailアドレスが変わります。



東京化成工業株式会社

〒100-0023 東京都中央区日本橋本町4-10-2 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