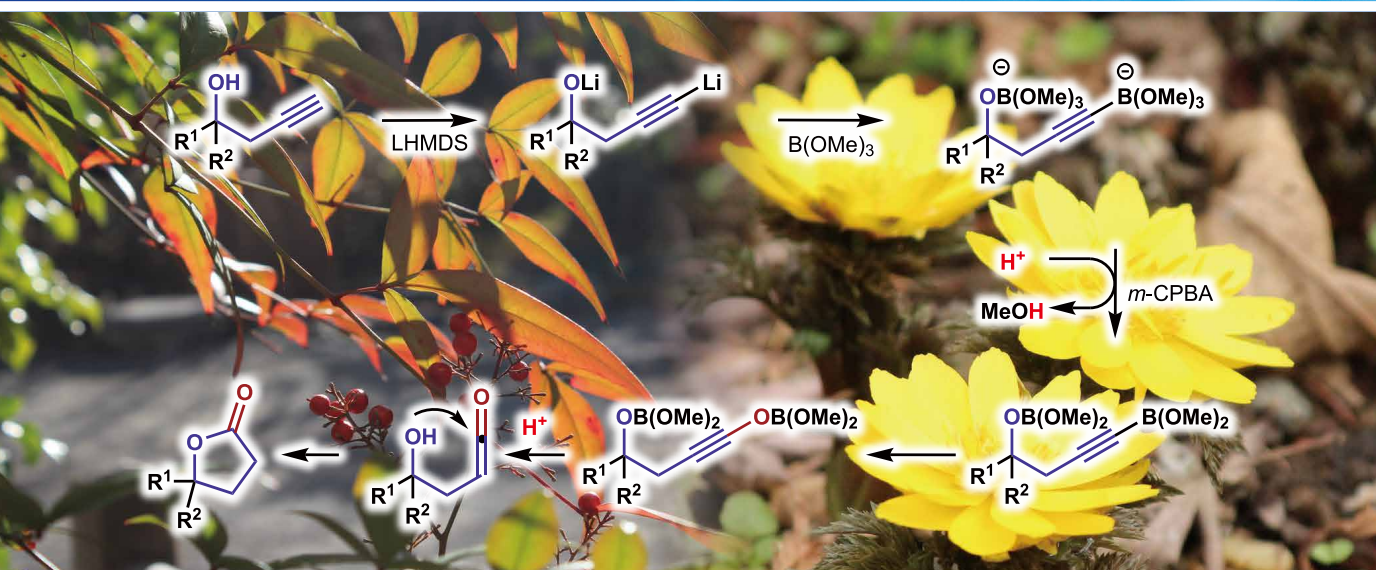


TCIメール

2023年春号 | No. 192



目次

寄稿論文 2

ケテン中間体を経由する

ホモプロパルギルアルコールの新規 γ -ラクトン化反応
～発見の経緯から応用まで～

北里大学薬学部 准教授
大多和 正樹

化学よもやま話 10

My Familiar Compound Family
—1,3-ジカルボニル化合物—

高知工科大学 環境理工学群 教授
西脇 永敏

製品紹介 13



アルケンやチオールをアミノ化する
ヒドロキシアミン誘導体



保証済みオリゴヌクレオチド用分析試薬



オリゴヌクレオチド合成用イミダゾリウム
塩型の縮合活性化剤



ムール貝にインスパイアされた乾湿両用接着材料の
開発に有用なモノマー



糖タンパク質捕集試薬：
レクチン固定化アガロース“レックビーズ”



ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤



AMP 活性化プロテインキナーゼ活性化剤

寄稿論文

ケテン中間体を經由するホモプロパルギルアルコールの 新規 γ -ラクトン化反応 ～発見の経緯から応用まで～

北里大学薬学部 准教授 大多和 正樹

Abstract: 末端アルキンの脱プロトン化/ボロナート化/酸化を經由する、ホモプロパルギルアルコールの one-pot での新規 γ -ラクトン化反応を開発した。本反応では末端アルキンのアルキニルボロナートへの変換に続く酸化により系中にケテン中間体を発生させ、隣接するヒドロキシ基が速やかに環化することで γ -ラクトンが収率良く得られる。基質一般性の検討の結果、本反応は広い官能基許容性と汎用性を併せ持つことを明らかにし、また本反応を応用することで、スピロラクトンの短工程合成も達成した。

Keywords: ホモプロパルギルアルコール、ケテン、 γ -ラクトン

はじめに

天然物の全合成研究ではその合成戦略が極めて重要であるが、状況に応じて新規反応（アプローチ）を組み合わせることは効率的な合成経路の構築において重要なファクターとなる。一般的には、独自に開発した新規反応を合成研究に応用することが自然な流れであると考えられるが、合成研究にて新たな反応を見出すことも決して珍しいことではないのではないだろうか。このような事例として、著者らはSOAT2 阻害活性を有する天然有機化合物 pyripyropene A の誘導体合成¹⁾の過程にて、シリレンアセタールの位置選択的な脱保護反応²⁾を見出すことができた。今回報告するホモプロパルギルアルコールの γ -ラクトン化反応についても、全合成研究にて発見した反応を展開したものである。本論文では、その発見の経緯から反応条件の最適化、基質一般性の検討と生物活性物質の合成への応用までを順に述べさせていただきたい。

ホモプロパルギルアルコールの新規 γ -ラクトン化反応の発見

まずは本反応の発見のきっかけとなった bilobalide (**1**) の全合成研究³⁻⁵⁾を簡単に紹介するが、詳細については原著³⁻⁵⁾をご参照いただきたい。Bilobalide (**1**) はイチョウ (*Ginkgo biloba*) の二次代謝産物の一種であるテルペントリラクトンであり、官能基が密集した特徴的なかご型構造を有している。また **1** は GABA_ARs のアンタゴニスト活性を有していることから、将来的に多様な誘導体合成に対応可能な、効率的な全合成経路の構築を目的に研究を開始した (図1)。まずイリド **2** をBr化した後に β -ケトエステル **A** を加えることで、one-pot で α -ブromoエステル **3** を得た。次に不斉リガンド **C** 存在下アルデヒド **B** との触媒的不斉 Reformatsky 反応と続く分子内ラジカル環化反応により、立体選択的にシクロペンテン **4** を高いエナンチオ選択性で得ることが出来た。次に立体選択的な向山水和反応により 3 級ヒドロキシ基を立体選択的に導入

し、続いてキラルリン酸触媒 **D** を用いた立体選択的なオキセタンアセタール化により、高度に官能基化されたシクロペンタンユニット **5** へと導いた。その後、化合物 **5** の2級ヒドロキシ基を足がかりとし、酸化/エチニル化/還元の3工程を経て立体選択的にエチニル基を導入し **6** とし、次に、本論文の主題となるホモプロパルギルアルコールユニットのラクトン化⁶⁾を行い **7** とした。続いて2つの Bn エステルとオキセタンアセタールの脱保護を経て *des*-hydroxybilobalide (**8**) へと導き、最後に、位置および立体選択的にヒドロキシ基を導入することで、bilobalide (**1**) の効率的な不斉全合成を達成した。

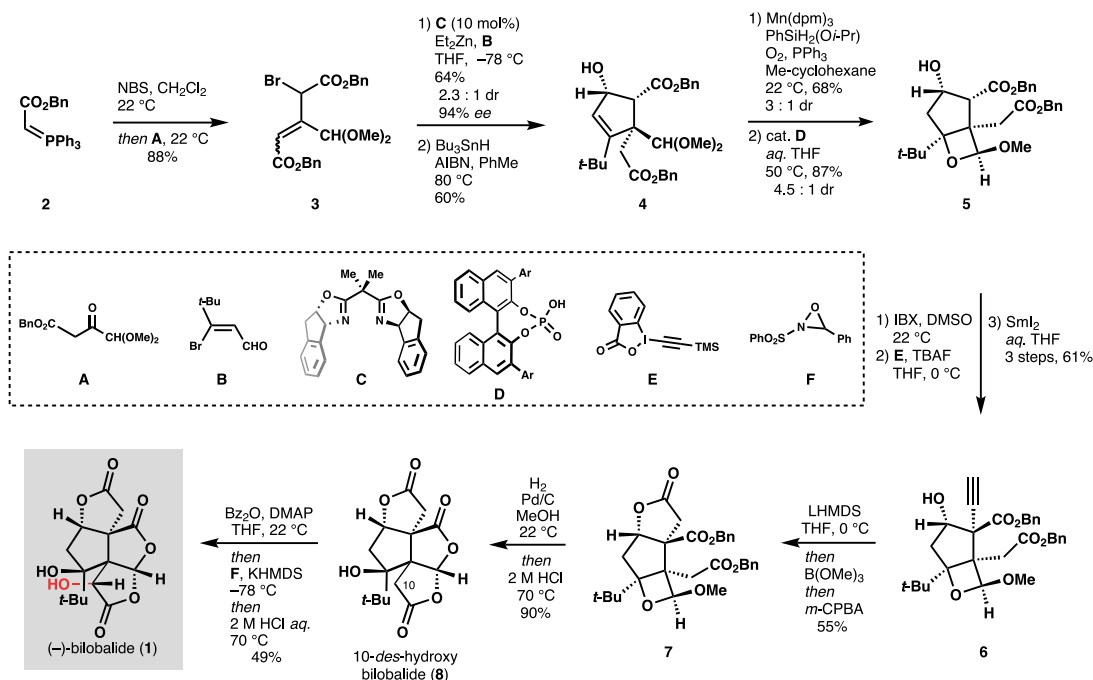
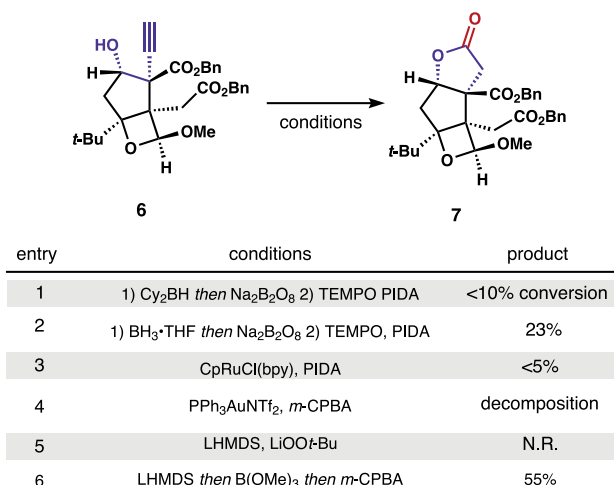


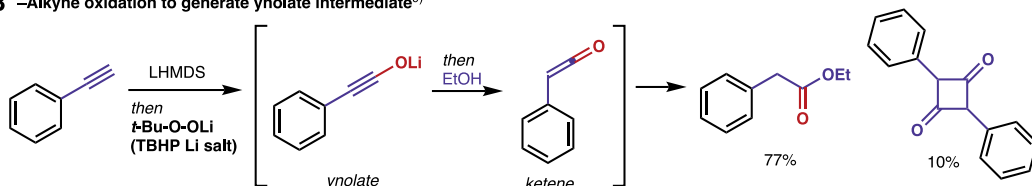
図1. (-)-Bilobalide (**1**) の全合成

ここで、本反応を見出すに至った **6** のラクトン化反応の検討について述べる (図2-A entries 1 and 2)。まずは常法に従い、エチニル基のヒドロホウ素化と続くラクトールの酸化の2工程を経た段階的な γ -ラクトンの構築を試みた。しかしながらエチニル基周辺の立体障害のためヒドロホウ素化の進行が遅く、所望の **7** を低収率でのみ与える結果となった。また、既知の遷移金属触媒を用いた one-pot でのホモプロパルギルアルコールのラクトン化^{7,8)}を試みたものの、反応はほとんど進行しないか基質が分解する結果となった (entries 3 and 4)。一方 Julia らは、末端アルキンを開プロトン化後、*t*-BuOOLi で処理することでイノラートを調製し、その後 EtOH との分子間反応によりエチルエステルを与えることを報告している (図2-B)⁹⁾。この手法を分子内反応として **6** に対し試みたものの、やはり立体障害の影響から反応は全く進行しなかった (entry 5)。そこで別法として、著者らが以前達成した atpenin A (**9**) の全合成¹⁰⁾にて用いた手法が応用できるのではないかと考えた (図2-C)。本反応は、ピリジン環の水素原子の開プロトン化後、B(OMe)₃ を加えボロナート中間体へと変換し、その後 *m*-CPBA により酸化することで、結果的にピリジン上の C-H 結合が酸化されヒドロキシ基が導入される反応である。本法が sp 炭素上でも適用可能であるならば、末端アルキンが酸化されイノラートもしくはイノールが生成した後にケテンとなり、所望の分子内環化が進行するはずである。そこで **6** に対し実際に試みたところ、期待通りの反応が進行し、所望のラクトン **7** を55%で与えた (entry 6)。

A



B –Alkyne oxidation to generate ynolate intermediate⁹⁾



C –Hydroxylation of pyridine via directed lithiation/boronation/oxidation¹⁰⁾

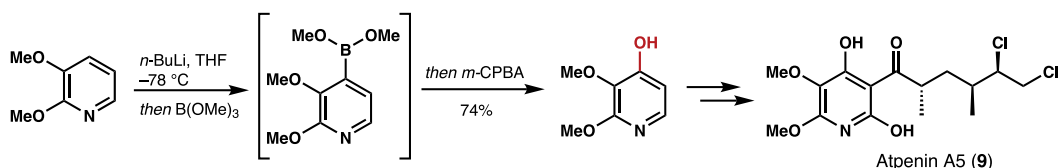
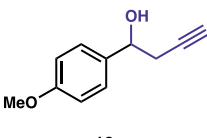
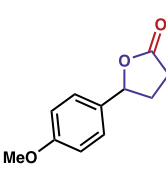


図2. A) ホモプロパルギルアルコール 6 の γ -ラクトン化の検討 B) Julia らによって報告された、末端アルキンのケテン中間体への酸化法 C) Atpenin A5 (9) の全合成におけるピリジン上へのヒドロキシ基の導入法

幸いなことに本法はアルキンの酸化法としてだけでなく、ホモプロパルギルアルコールの one-pot での γ -ラクトン化としても新規であることが明らかになったため、容易に調製可能なホモプロパルギルアルコール **10a** を基質とし、詳細な条件検討を行った (図3)。その結果、それぞれ 4 当量の試薬を用い、0 °C 下にて塩基として LHMDS を用い 1 時間脱プロトン化し、続いて $\text{B}(\text{OMe})_3$ を加え室温に昇温し 2 時間攪拌する。その後 0 °C で *m*-CPBA を加える条件が最適条件であることが明らかになり、所望のラクトン **11a** を収率 79% で与えた (entry 1)。また本反応はグラムスケールの反応にも対応可能である (entry 2)。また本反応におけるボロナート化の際は、0 °C から室温に昇温し 2 時間程度攪拌することで収率が向上し (entries 2-4)、*m*-CPBA を用いた酸化の際は低温下では収率が低下することが明らかになった (entry 5)。次に、脱プロトン化/ボロナート化/酸化の各工程に用いる試薬を検討したところ、求核性を持たない塩基ならびに立体的に小さなボラートの使用が好ましいことが示唆された (entries 6 and 7)。続いて酸化反応における酸化剤のスクリーニングを検討したところ、中性 (TBHP, entry 8) や塩基性 (*t*-BuOOLi, entry 9) の酸化剤を用いると反応は全く進行せず、弱酸性の Triazox¹¹⁾ を用いた際は反応が進行したもの、*m*-CPBA を用いた際と比べその収率は低下する結果となった (entry 10)。次に、市販の *m*-CPBA には、安定化剤として水と *m*-chlorobenzoic acid (*m*-CBA) が含まれていることから、これらの影響を精査することとした。すなわち無水 *m*-CPBA (entry 11) ならびに精製した純度95%以上の *m*-CPBA (entry 12) を用い同様に反応を試みたと

ころいずれも収率が低下したことから、本反応に用いる酸化剤としては安定化剤を含有する *m*-CPBA は最も適していることが示唆された。最後に各工程の試薬の当量を検討したところ、各試薬の当量はいずれも 3 当量まで減らすことが可能であった (entries 13 and 14)。

 10a <standard conditions> –deprotonation– LHMDS (4 eq.) THF, 0 °C, 1 h –boronation– then B(OMe)₃ (4 eq.) 0 °C to r.t., 2 h –oxidation– then <i>m</i>-CPBA (4 eq.) 0 °C to r.t., 1 h  11a			
entry	variations from standard conditions	result	
		11a	10a
1 ^a	none	79%	13%
2 ^a	0 °C, 1 h (boronation)	25%	41%
3 ^a	0 °C to r.t., 1 h (boronation)	52%	44%
4 ^a	0 °C to r.t., 3 h (boronation)	49%	11%
5 ^a	–78 °C to 0 °C, 2 h (oxidation)	28%	71%
6 ^a	<i>n</i> -BuLi instead of LHMDS	21%	66%
7 ^a	B(O <i>i</i> -Pr) ₃ instead of B(OMe) ₃	50%	29%
8	TBHP instead of <i>m</i> -CPBA	0%	78%
9 ^b	<i>t</i> -BuOOLi instead of <i>m</i> -CPBA	0%	62%
10 ^c	Triazox ¹¹⁾ instead of <i>m</i> -CPBA	21%	15%
11 ^d	anhydrous <i>m</i> -CPBA instead of normal <i>m</i> -CPBA	57%	30%
12 ^e	purified <i>m</i> -CPBA (>95% purity) instead of normal <i>m</i> -CPBA	44%	14%
13	3 eq. each reagent	83%	12%
14	2.5 eq. each reagent	46%	51%

^a The purity of *m*-CPBA was >65%, also contained *m*-Cl benzoic acid and H₂O.

^b *t*-BuOOLi was prepared from TBHP and LHMDS at 0 °C. The conditions of oxidation step was 0 °C to r.t., 18 h.

^c The conditions of oxidation step was 0 °C to r.t., 18 h.

^d A prepared CH₂Cl₂ solution of anhydrous *m*-CPBA was used.

^e Prepared purified *m*-CPBA was used.

図3. ホモプロパルギルアルコール 10a のγ-ラクトン化反応の条件検討

これらの結果を踏まえて、本反応の反応機構を以下のように考察した (図4)。まず原料のホモプロパルギルアルコール 10 が LHMDSにより脱プロトン化を受けリチウムアセチリド 12 となった後、B(OMe)₃ を作用させることでボラート中間体 13 が生じる。その後 *m*-CPBAを加えると、*m*-CPBA もしくは *m*-CBA がプロトンソースとしてボラート中間体から 1 分子の MeOH の解離が促され、ボロナート中間体 14 が生じると考えられる。先の検討にて中性や塩基性の酸化剤 (図3、entries 8 and 9) を用いた際に反応が進行しなかったことから、本反応ではこの脱メタノール化の過程を経ていることが示唆される。生じたボロナート中間体 14 は *m*-CPBA により速やかに酸化を受けアルキニルボラート中間体 15 となり、プロトン化によりケテン 16 へと変換される。その後、ケテンが近傍のヒドロキシ基により捕捉されることで、γ-ラクトン 11 が生じると考えられる。なお、本反応では常時若干量の原料のホモプロパルギルアルコールが回収されるが、一般的にアルキニルボロナートはプロトン源に対し不安定であり、速やかにプロトン化を受け末端アルキンを与えることが知られている¹²⁾。従って、本反応に用いるプロトン源の当量ならびに種類を厳密にコントロールすることで収率の更なる改善は可能であると

考えているが、本手法の大きな利点の一つとして、市販の安価な試薬を one-pot で加えるだけの簡便な操作で実践可能であることが挙げられるため、現時点ではこれ以上の条件の検討を保留としている。

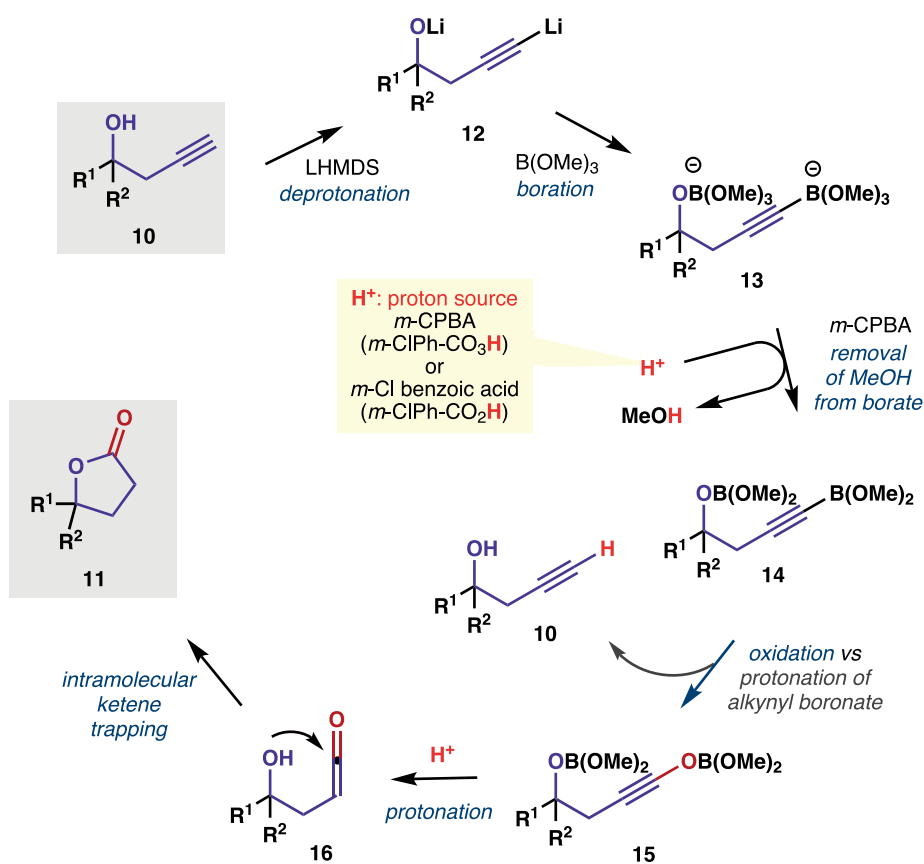


図4. 推定反応機構

続いて本反応の基質一般性を検討した。多様なホモプロパルギルアルコールに対し本反応を試みたところ、アミノ基を有する **11j** を除き、対応する γ -1,2-置換ラク톤を中程度以上の収率で与えた (図5)。特に **11v** のような不飽和結合を有するラクトン化についても、基質のアルケンを損なうことなく対応する γ -ラクトンが得られることから、本反応は広い官能基受容性と汎用性を有するホモプロパルギルアルコールの有用な新規ラクトン化反応であると考えられる。

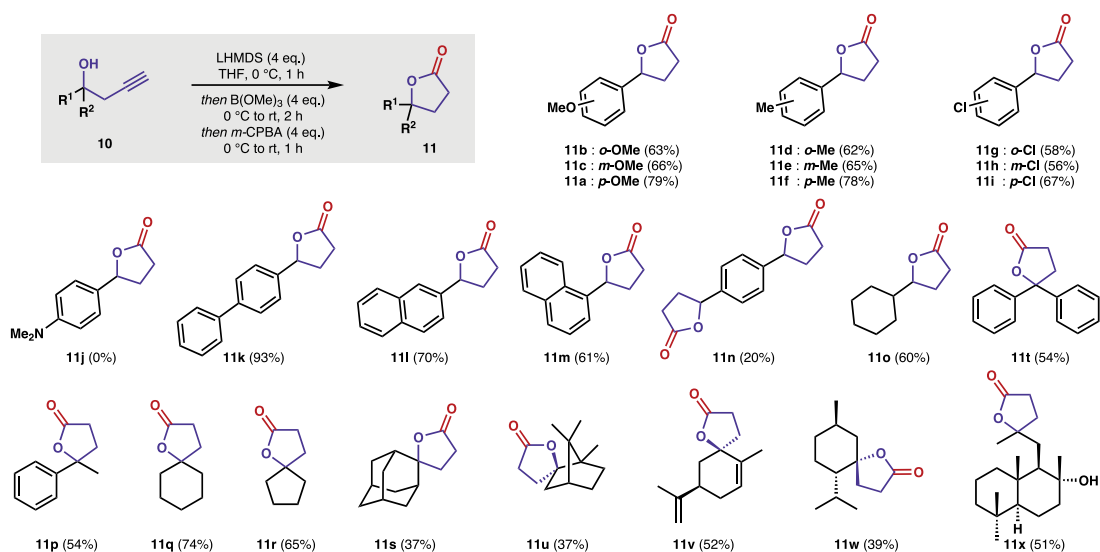


図5. 基質一般性の検討

最後に本ラクトン化反応を、スピロラクトン (**17**) の短工程合成に応用することとした (図6)。スピロラクトン (**17**) はステロイド骨格を持つ原料からの半合成的手法により様々な合成法が報告されているが、今回は Ciba-Geigy 社のプロセス合成法^{12,13})に注目した。すなわち dehydroepiandrosterone (**18**) から 5 工程を経て γ -ラクトン **20** を構築し、その後 3 工程を経てスピロラクトン (**17**) へと導いているが、本手法を応用することでより短工程化が可能になると考えた。まず原料の **18** に対し、触媒量の塩化水銀 (II) 存在下、系中で調製した propargyl Grignard 試薬を作用させることで、立体選択的にホモプロパルギルアルコール **19** へと導いた。その後、**19** に対し本ラクトン化反応を行い、**18** から 2 工程 81% で Ciba-Geigy 社の中間体ラクトン **20** を得ることができた。続いて、ホモアリルアルコールの段階的な酸化とチオ酢酸の共役付加の 3 工程を経て、スピロラクトン (**17**) の短工程合成 (5 工程) を達成した。このように本法は医薬品の合成のみならず、 γ -ラクトンを有する様々な天然物の合成にも応用可能である有用な分子変換法と考えられる。

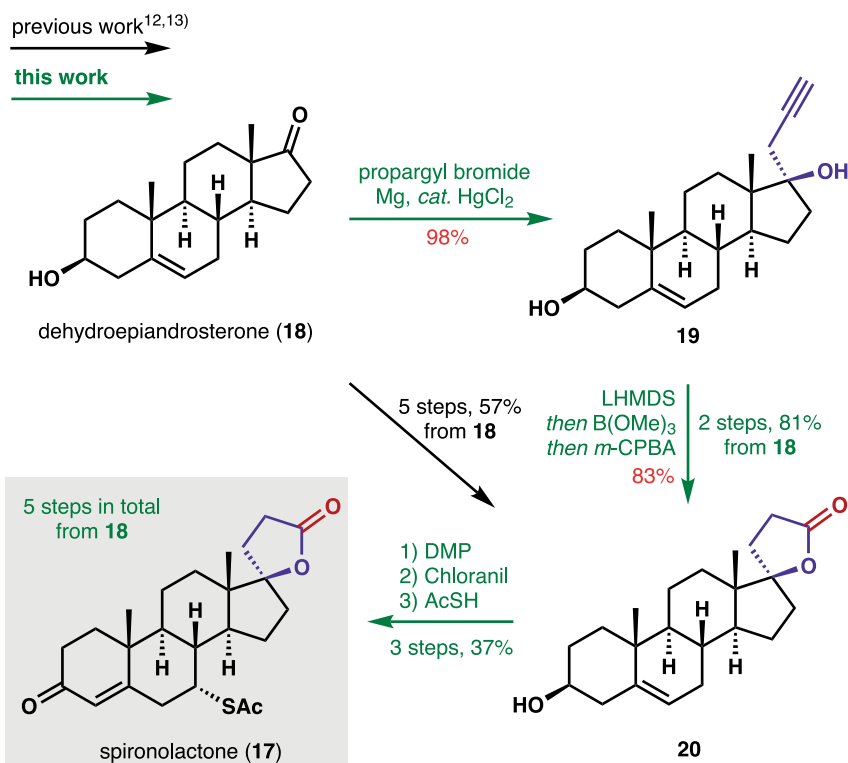


図6. スピロノラク톤の短工程全合成

以上、ホモプロパルギルアルコールの新規ラクトン化反応について述べさせていただいた。本反応は市販の安価な試薬 (LHMDS, B(OMe)₃, *m*-CPBA) のみで実行可能な非常に汎用性の高いアルキンの新規酸化反応であり、高い基質一般性と官能基許容性も併せ持つことが明らかとなった。ここ最近、Zhaoらにより類似の手法によるホモプロパルギルアルコールの分子間のエステル化やアミド化が報告されているが¹⁴⁾、彼ら是对応するアルキニルボロナートを一度単離することで、多様な求核剤との分子間反応を可能としている。本法は容易に入手可能かつ安価な試薬を反応系中に順次加えていくだけの極めて簡便な one-pot 反応であり、中間体の単離なども必要としないことから極めて有用であると考えている。現在はラクタム化反応などへの応用を検討中であり、その成果は別の機会で発表したいと考えている。

謝辞

本研究を行うにあたり、終始多大なご指導ご配慮を賜りました北里大学薬学部薬品製造化学教室、長光亨 教授に深く感謝申し上げます。また今回述べさせていただいたホモプロパルギルアルコールのラクトン化反応は、米国 Scripps研究所にて見出されたものです。本研究を日本に持ち帰り、北里大学で行うことを快諾して下さいました、Scripps研究所 Ryan A. Shenvi 教授に心より感謝申し上げます。また、北里大学薬学部薬品製造化学教室 有馬 志保 助教、李 大葵 助教、ならびに本研究を精力的に行ってくださった、山根 大地 さん、田中 晴菜 さん、平田 晃大 さん、田村 裕実子 さん、高橋 大地 さん、高橋 優輔 さんに心より感謝申し上げます。各種機器データを測定くださいました、北里大学薬学部化学系共有機器室、長井 賢一郎 講師、関 怜子 助教、佐藤 倫子 特任助教に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 大多和 正樹、大村 智、供田 洋、長光 亨 有機合成化学協会誌 **2013**, 71, 830 and references therein.
- 2) M. Ohtawa, H. Tomoda, T. Nagamitsu. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, 87, 113.
- 3) M. A. Baker, R. M. Demoret, M. Ohtawa, R. A. Shenvi, *Nature* **2019**, 575, 643.
- 4) R. M. Demoret, M. A. Baker, M. Ohtawa, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 23, 2831.
- 5) 大多和 正樹、Ryan A. Shenvi 有機合成化学協会誌 **2022**, 80, 767.
- 6) D. Yamane, H. Tanaka, A. Hirata, Y. Tamura, D. Takahashi, Y. Takahashi, T. Nagamitsu, M. Ohtawa, *Org. Lett.* **2021**, 23, 2831.
- 7) B. M. Trost, Y. H. Rhee, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11680.
- 8) C. Shu, M.-Q. Liu, Y.-Z. Su, L.-W. Ye, *Org. Lett.* **2012**, 14, 4958.
- 9) M. Julia, V. P. Saint-Jalmes, J.-N. Verpeaux, *Synlett* **1993**, 233.
- 10) M. Ohtawa, S. Ogihara, K. Sugiyama, K. Shiomi, Y. Harigaya, T. Nagamitsu, S. Omura, *J. Antibiot.* **2009**, 62, 289.
- 11) K. Yamada, Y. Igarashi, T. Betsuyaku, M. Kitamura, K. Hirata, K. Hioki, M. Kunishima, *Org. Lett.* **2018**, 20, 2015.
- 12) German Offen. 2, 625, 723 (cl07J21/00), Dec. 1976; Swiss Appl. 75/7, 696(13), Jun. 1975, 37.
- 13) H. C. Brown, N. G. Bhat, M. Srebnik, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2631.
- 14) C. Li, P. Zhao, R. Li, B. Zhang, W. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 10913.

執筆者紹介



大多和 正樹

北里大学薬学部薬品製造化学教室 准教授

<経歴>

2005年3月 北里大学薬学部卒業
 2007年3月 北海道大学大学院薬学研究科博士前期課程修了(松田 彰 教授)
 2007年4月 北里大学薬学部助手、翌年同助教(針谷 義弘 教授、長光 亨 教授)
 2014年3月 博士(薬学)
 2015年1月 北里大学薬学部講師(長光 亨 教授)
 2016年4月 米国スクリプス研究所博士研究員(Prof. R. A. Shenvi)
 2020年4月 北里大学薬学部准教授(長光 亨 教授)
 現在に至る

<受賞歴>

2013年 第31回メディシナルケミストリーシンポジウム優秀賞
 2020年 第31回北里大学同窓会研究奨励賞
 2021年 日本薬学会関東支部奨励賞
 2021年 有機合成化学協会帝人ファーマ研究企画賞

関連製品

Trimethyl Borate	25mL 2,000円	100mL 2,900円	500mL 6,800円	B0522
Lithium Bis(trimethylsilyl)amide (ca. 26% in Tetrahydrofuran, ca. 1.3mol/L) (= LHMDs)				
		100mL 9,100円	500mL 29,800円	H0915
3-Chloroperoxybenzoic Acid (contains ca. 30% Water) (= m-CPBA)	25g 5,000円	250g 22,800円		C0357

化学よもやま話

My Familiar Compound Family

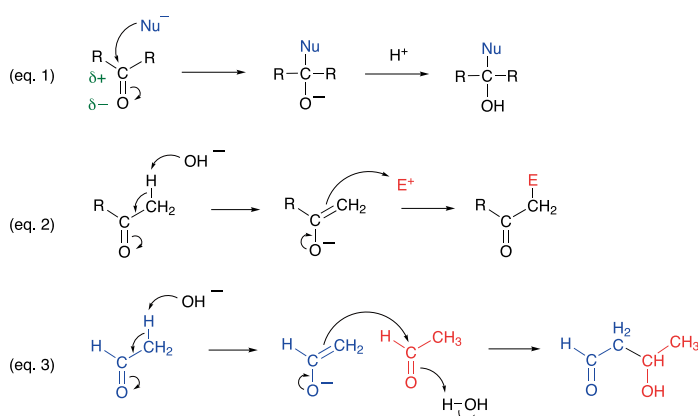
— 1,3-ジカルボニル化合物 —

高知工科大学 環境理工学群 教授 西脇 永敏

研究に携わっていると、興味の対象となったり頻繁に取り扱ったりする化合物群の1つや2つ、できてくるものである。かく言う私も長年、有機合成化学の研究に携わってきたので、馴染みのある化合物群がある。私の研究で新たな出会いをもたらしてくれた、これらの化合物を取り上げ、3回に亘って紹介をしてみたい。手前味噌の話になり、読者の研究の参考になるかどうか不安ではあるが、お役に立つような話が少しでも含まれていれば幸いである。

二面性

カルボニル化合物を研究に使用している人は多いと思うが、その魅力はカルボニル化合物の二面性に因るところが大きい。分極した炭素—酸素二重結合により優れた求電子剤として働く (Scheme 1, eq. 1) 一方で、互変異性体であるエノールやその脱プロトン化したエノラートは求核剤として働く (eq. 2)。その両方の役割を利用したのが aldol 反応である (eq. 3)。相手によって対応を変えると、一般社会では人間関係を損なってしまうものであるが、カルボニル化合物の場合は、その二面性こそが、この化合物群の魅力の源になっている。



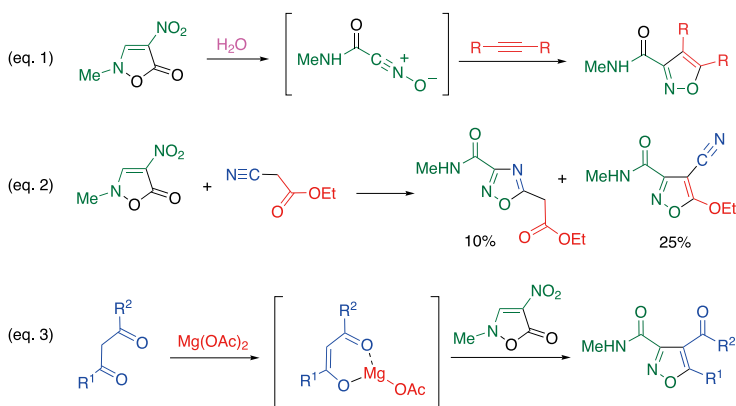
Scheme 1. カルボニル化合物と求核剤、求電子剤との反応

1,3-ジカルボニル化合物（活性メチレン化合物）の場合、2つのカルボニル基がコラボした結果、上記の性質に加えて、酸性度の高いメチレン基や比較的安定なエノールの生成など、新たな一面を見せ、多様な反応性を示す。私が学生の時には「困った時には活性メチレン化合物」という言葉が研究室でよく使われていた。基質の展開に行き詰まった際に、1,3-ジカルボニル化合物を用いると、何かしらの反応が進行してくれるし、場合によっては新たな反応性を引き出してくれることもあるからである。そのような使い方ができなかったのは、私自身の力不足のためであるが、私の研究においても過去に2度、1,3-ジカルボニル化合物が主役に躍り出たことがある。

親双極子剤

ニトロイソオキサゾロンに水を作用させるだけで、カルバモイル基を有するニトリルオキシドが発生することを見出した (Scheme 2, eq. 1)¹。これにアルキンやニトリルを共存させると環化付加反応が進行して、官能基を有するイソオキサゾールやオキサジアゾール骨格を容易に構築することができる。その過程において、シアノ酢酸エチルを基質に用いた際にシアノ基部分の環化付加生成物だけでなく、シアノ基を有するイソオキサゾールが副生していることを見出した (eq. 2)²。これはエノール部分で環化付加したものである。そこで、この反応を物にしてやろうと、色々な活性メチレン化合物を試してみたものの、反応の進行は全く認められなかった。その時ひらめいたのが、金属イオンでキレート錯体を作れば、エノール型に固定できるのではというアイデアである。酢酸銅を添加したところ、思い通りの反応が進行して、思わずガッツポーズをとってしまった。種々の金属塩を試した結果、最終的に酢酸マグネシウムを加えた時に、最も良好な結果を与えた (eq. 3)³。

教訓 「副反応とはいえ、追いかけていると 1 つの仕事として育つこともある」



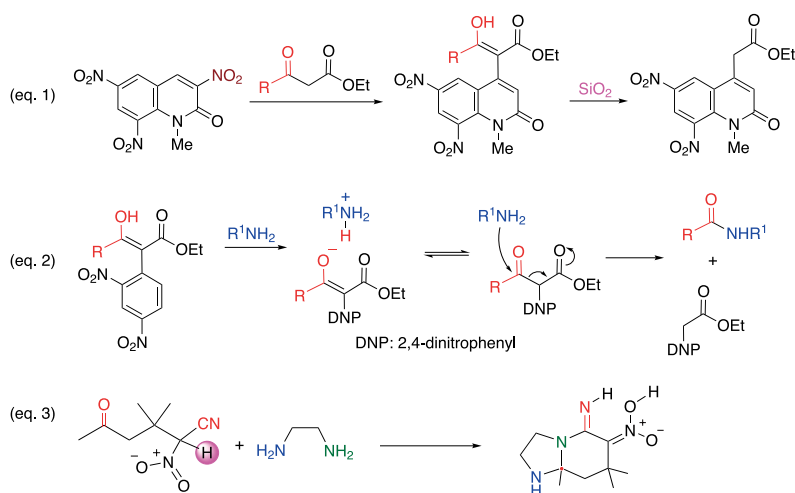
Scheme 2. ニトロイソオキサゾロンからのニトリルオキシド発生と環化付加反応

アシル基交換反応

活性メチレン化合物に関しては数多くの論文が報告されており、総説にもまとめられており、やり尽くされている感がある。私自身も、反応の基質として用いることがあっても、活性メチレン化合物自体の新しい反応性を見出すことなんてないだろうと思っていた。

トリニトロキノロンに 1,3-ジカルボニル化合物を作用させると、3 位のニトロ基の脱離を伴って、4 位で置換が進行する *cine*-置換反応を見出した。カラム処理により精製していると、ケトエステルが置換した生成物のみ、アシル基部分が外れる様子が観察された (Scheme 3, eq. 1)⁴。この活性化されたアシル基を有機合成に活かすことができないかと考え、 α 位にベンゼン環を導入したケトエステルにアミンを反応させたところ、アシル基がアミンに移動することを明らかにした (eq. 2)⁵。しかも副反応の進行は全く認められなかった。当時、学会で発表した際に、「ただの *retro*-Claisen 反応でしょ」と言われてもうまく反論できなかった。しかし、その後の検討により、ベンゼン環の高さが重要であり、ケト型のみが不安定化するために、エノール型で存在するようになった。その結果、酸性度が格段に向上し、アミンを近傍に引き寄せたために反応が効率良く進行することを明らかにした。その後、擬似分子内反応と命名し、多様な骨格の合成 (eq. 3)⁶ に展開しており、現在に至っている。

教訓 「取り尽くしたと思っていても、福が残っているものである。」



Scheme 3. アシル基交換反応と擬分子内反応を利用したビスクロ環構築

参考文献

1. N. Nishiwaki, K. Kobiro, H. Kiyoto, S. Hirao, J. Sawayama, K. Saigo, Y. Okajima, T. Uehara, A. Maki, M. Ariga, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2832.
2. N. Nishiwaki, K. Kobiro, S. Hirao, J. Sawayama, K. Saigo, Y. Ise, Y. Okajima, M. Ariga, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6750.
3. N. Nishiwaki, K. Kobiro, S. Hirao, J. Sawayama, K. Saigo, Y. Ise, M. Nishizawa, M. Ariga, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1987.
4. N. Nishiwaki, A. Tanaka, M. Uchida, Y. Tohda, M. Ariga, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 1377.
5. N. Nishiwaki, D. Nishida, T. Ohnishi, F. Hidaka, S. Shimizu, M. Tamura, K. Hori, Y. Tohda, M. Ariga, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8650.
6. N. Nishiwaki, S. Hirao, J. Sawayama, K. Saigo, K. Kobiro, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4938.

西脇研究室のホームページでは「新・教科書にない実験マニュアル」にて、実験に関するエピソードを公開しています (<http://www.env.kochi-tech.ac.jp/naga/manual/index.html>)。現在 300 を超えるエピソードが公開されています。ぜひご覧ください。

執筆者紹介



西脇 永敏

1991年 大阪大学大学院工学研究科応用精密化学専攻博士後期課程修了、
同年 大阪教育大学教育学部助手、
2001年 同准教授、
2000-01年 デンマークオーフス大学博士研究員、
2008年 阿南工業高等専門学校准教授、
2009年 高知工科大学環境理工学群准教授、
2011年より現職

製品紹介

アルケンやチオールをアミノ化するヒドロキシアミン誘導体

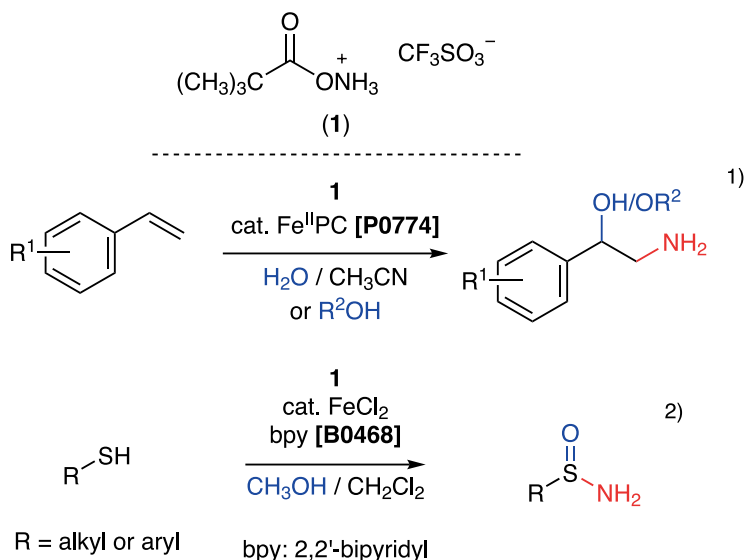


O-Pivaloylhydroxyammonium Triflate (1)

製品コード: P2856

1g 7,600円

O-ピバロイルヒドロキシアモニウムトリフラート (1) は、ユニークな反応性をもつアミノ化剤として報告されています。例えば、水もしくはアルコール溶液中、鉄錯体を触媒としてスチレン誘導体に1を作用させると、位置選択的にアミノ基とヒドロキシ基/アルコキシ基を良好な収率で導入できます¹⁾。また、アルコール溶液中、チオールに1を作用させると無保護のスルフィンアミドが1工程で得られます²⁾。



文献

- 1) L. Legnani, B. Morandi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 2248.
 2) S. Chatterjee, S. Makai, B. Morandi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 758.

関連製品

Iron(II) Phthalocyanine (= Fe^{II}PC)
 2,2'-Bipyridyl (= bpy)

	5g	2,800円	25g	8,800円	P0774
	100g	17,600円	500g	53,800円	B0468

保証済みオリゴヌクレオチド用分析試薬



Triethylammonium Acetate (2.0mol/L in Water) (1)

製品コード: T4022

100mL 8,000円

Triethylamine [for HPLC] (2)

製品コード: T4021

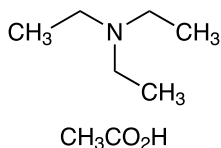
50g 7,300円

1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol [for HPLC] (3)

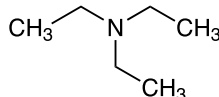
製品コード: H1793

100g 21,900円

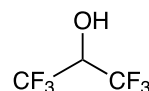
酢酸トリエチルアンモニウム水溶液やトリエチルアミンと1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (= HFIP)の混合水溶液は、オリゴヌクレオチドの精製や分析のための移動相として汎用されています¹⁾。特にトリエチルアミンとHFIPの混合水溶液は、オリゴヌクレオチドのLC-MS分析においてESI-MS検出の感度が向上するという報告があります²⁾。TCIでは、以下の表のようにオリゴヌクレオチドの分析対象波長付近の吸収を保証した酢酸トリエチルアンモニウム水溶液 (1)、トリエチルアミン (2)およびHFIP (3)をラインナップしています。1は適宜希釈することで、また、2と3についてはそれぞれ任意の量を混合、希釈して用いることで、分析系に応じた緩衝液を調製、使用できます。



(1)



(2)



(3)

吸収波長 (nm)	規格値		
	1	2	3
210			0.800以下
220			0.400以下
230	0.300以下		0.200以下
254	0.020以下	0.200以下	0.080以下
270	0.030以下	0.010以下	
400	0.030以下	0.010以下	0.030以下

表. 各波長での1-3の吸光度の規格値

文献

- 1) M. Dizdaroğlu, W. Hermes, *J. Chromatogr.* **1979**, 171, 321.
- 2) A. Apffel, J. A. Chakel, S. Fischer, K. Lichtenwalter, W. S. Hancock, *Anal. Chem.* **1997**, 69, 1320.

オリゴヌクレオチド合成用イミダゾリウム塩型の縮合活性化剤

1-Methyl-1*H*-benzimidazol-3-ium Triflate (1)

製品コード: M3384

5g 5,200円 25g 15,300円

1-Phenyl-1*H*-imidazol-3-ium Triflate (2)

製品コード: P2822

5g 15,600円 25g 50,400円

1*H*-Benzimidazol-3-ium Triflate (3)

製品コード: B6330

1g 5,300円 10g 13,200円

1*H*-Imidazol-3-ium Triflate (4)

製品コード: I1157

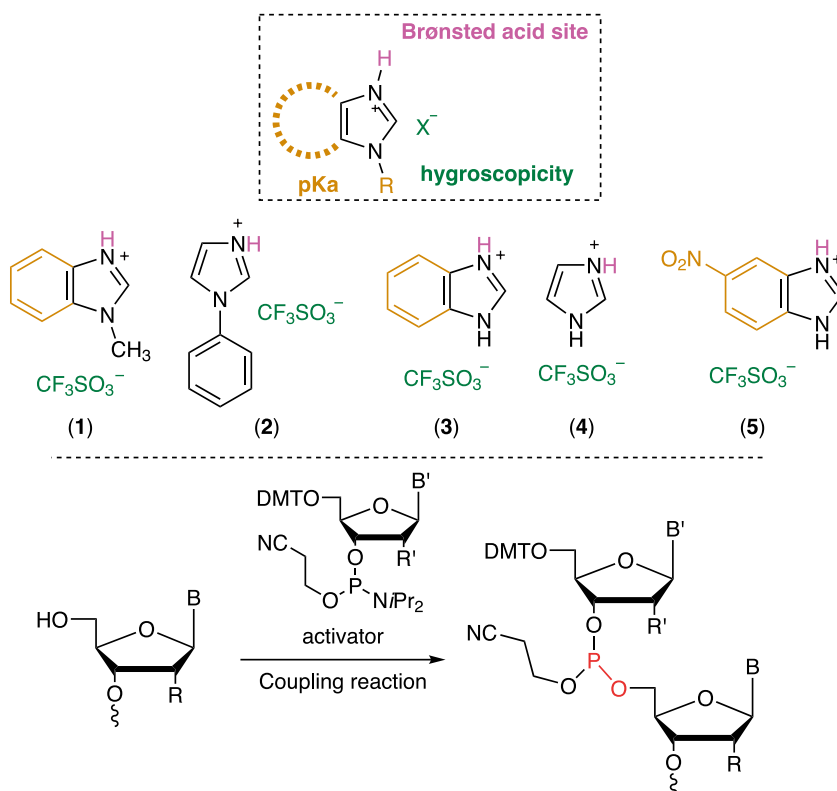
1g 5,400円 10g 13,200円

5-Nitro-1*H*-benzimidazol-3-ium Triflate (5)

製品コード: N1214

1g 5,400円 10g 13,200円

オリゴヌクレオチド合成において、縮合活性化剤はアミダイト試薬のカップリング反応に用いられます。TCIでは古典的に用いられるテトラゾール型の活性化剤に加えて、イミダゾリウム塩型の活性化剤 (1-5) を提供しています。イミダゾリウム塩型の活性化剤はテトラゾール型の活性化剤よりも酸性度は低い一方で、高いカップリング効率を示すことが知られています^{1,2)}。そのため、合成ターゲットや基質に応じて最適な活性化剤を選択することが可能です。



文 献

- 1) Y. Hayakawa, R. Kawai, A. Hirata, J. Sugimoto, M. Kataoka, A. Sakakura, M. Hirose, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 8165.
- 2) X. Wei, *Tetrahedron* **2013**, 69, 3615.

関連製品

1*H*-Tetrazole [Coupling Agent]

5g 8,700円 25g 24,600円 T1017

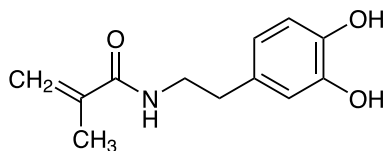
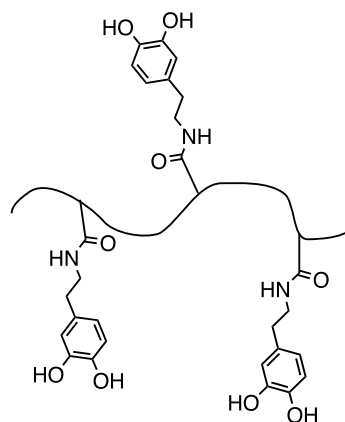
ムール貝にインスパイアされた乾湿両用接着材料の開発に有用なモノマー

*N*-(3,4-Dihydroxyphenethyl)methacrylamide (**1**)

製品コード: D5907

1g 9,800円 5g 34,100円

近年、ムール貝の3,4-ジヒドロキシフェニル-L-アラニン (DOPA) 含有タンパク質を用いた接着機構からヒントを得た、カテコール基をもつ材料の開発が盛んです^{1,2)}。特に、乾いた表面だけでなく湿った表面にも接着可能である点や、ポリマー、ナノカーボン、金属、金属酸化物など様々な表面への修飾が可能である点が注目されています。*N*-(3,4-ジヒドロキシフェニル)メタクリルアミド (**1**)は、カテコール基をもつポリマー接着剤や表面修飾ポリマー (**2**)の開発に便利なメタクリルアミドモノマーです。例えば、**1**は創傷被覆材料³⁾や乾湿両用接着剤⁴⁾の開発に使われています。

**(1)****(2)**

文献

- 1) B. P. Lee, P. B. Messersmith, J. N. Israelachvili, J. H. Waite, *Annu. Rev. Mater. Res.* **2011**, 41, 99.
- 2) Q. Guo, J. Chen, J. Wang, H. Zeng, J. Yu, *Nanoscale* **2020**, 12, 1307.
- 3) Z. Dai, Y. Zhang, C. Chen, F. Yu, J. Tian, H. Cai, X. Jiang, L. Zhang, W. Zhang, *ACS Biomater. Sci. Eng.* **2021**, 7, 1621.
- 4) L. Gao, S. Ma, L. Bao, X. Zhao, Y. Xiang, Z. Zhang, Y. Ma, Z. Ma, Y. Liang, F. Zhou, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2022**, 14, 12684.

糖タンパク質捕集試薬：レクチン固定化アガロース“レックビーズ”



rPSL1a-LecBeads [for Siaα(2-6)Gal] (1)

製品コード: R0235

1vial 54,000円

rLSL-N-LecBeads [for Galβ(1-4)GlcNAc, poly LacNAc] (2)

製品コード: R0236

1vial 45,000円

rMOA-LecBeads [for Gala(1-3)Gal] (3)

製品コード: R0237

1vial 45,000円

rSRL-LecBeads [for GlcNAcβ(1-2)Man, Galβ(1-3)GalNAc] (4)

製品コード: R0238

1vial 45,000円

rGRFT-LecBeads [for Mana(1-2)Man] (5)

製品コード: R0239

1vial 45,000円

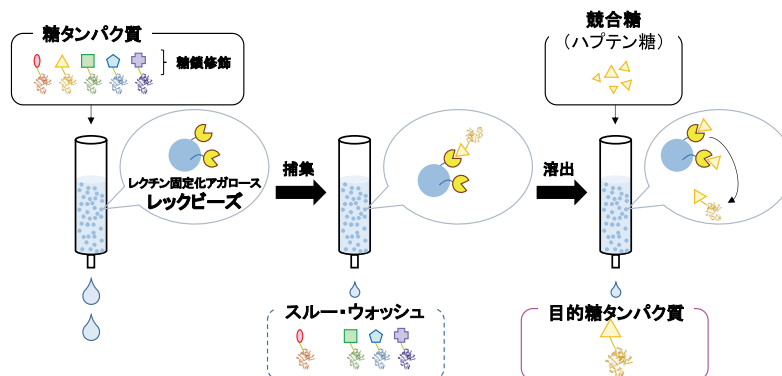
AOL-LecBeads [for Fuca(1-6)/α(1-4)/α(1-3)/α(1-2)] (6)

製品コード: A3331

1vial 54,000円

レックビーズ (1-6) は、グライコキャッチ法¹⁻³⁾で知られるユニークな糖タンパク質捕集ツールとして国立研究開発法人産業技術総合研究所とTCIで共同開発したリコンビナントレクチン固定化アガロース製品です。これらは糖結合タンパク質であるレクチンを高濃度にアガロースへ固定化した試薬で、糖鎖構造の違いで糖タンパク質サンプルを分画でき、安価な競合糖で溶出することができます。

グライコキャッチ法による糖タンパク質の捕集



糖タンパク質の末端糖鎖構造の違いに応じた各種レックビーズを取り揃えております。糖タンパク質・糖ペプチドのエンリッチメントやグライコプロテオミクス分野の研究などにご活用ください。

"レックビーズ(LecBeads)"のラインナップ

レックビーズ (LecBeads)	rPSL1a- レックビーズ	rLSL-N- レックビーズ	rMOA- レックビーズ	rSRL- レックビーズ	rGRFT- レックビーズ	AOL- レックビーズ
糖結合特異性 (対象エпитープ構造)	Siaα(2-6)Gal	Galβ(1-4)GlcNAc, poly LacNAc	Gala(1-3)Gal	GlcNAcβ- (1-2)Man, Galβ(1-3)GalNAc	Mana(1-2)Man	Fuca(1-6)/α(1-4) /α(1-3)/α(1-2)
担体	アガロース樹脂					
溶出糖 (ハプテン糖)	200 mM ラクトース	200 mM ラクトース	400 mM メリビオース	200 mM D-GlcNAc	200 mM αメチルマンノース	200 mM L-フコース
捕集能 (試薬 1 mlあたり)	>10 mg of human Transferrin	>12 mg of asialo human Transferrin	>10 mg of Cetuximab	>7.5 mg of agalacto human Transferrin	>6 mg of bovine RNase B	>5 mg of human Lactoferrin

文献

- 1) J. Hirabayashi, Y. Arata, K. Kasai, *Proteomics* **2001**, 1, 295.
- 2) J. Hirabayashi, T. Hashidate, K. Kasai, *J. Biomol. Technol.* **2002**, 13, 205.
- 3) J. Hirabayashi, K. Kasai, *J. Chromatogr. B* **2002**, 771, 67.

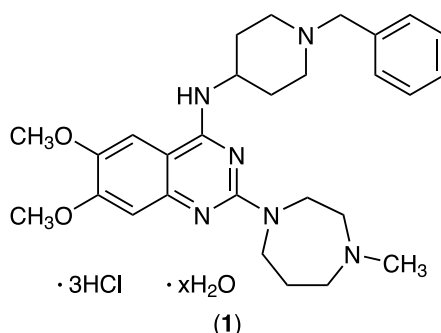
ヒストンメチルトランスフェラーゼ阻害剤



BIX 01294 Trihydrochloride Hydrate (1)

製品コード: B4211

25mg 32,400円



メヒストンのリジン残基のメチル化はクロマチンドメインの組織化と遺伝子発現の制御において重要な役割を果たしています。哺乳類のヒストンリジンメチル基転移酵素 (HKMTs) の中で、G9aとG9a様タンパク質 (GLP)はヒストンH3の9残基目のリジンにおけるモノおよびジメチル化 (それぞれH3K9me1と H3K9me2)の主要酵素で、大部分がG9a-GLPヘテロ複合体として存在します¹⁾。

BIX 01294 (1)はGLP や G9a HKMT^{2,3)}、オンコ蛋白質によるH3K36メチル化⁴⁾を阻害します (下表)。阻害は1がGLPの基質ペプチド溝に結合することによって起こります³⁾。

1はc-MycとSOX2を使用することなく、マウスの胚性線維芽細胞や胎児性神経前駆細胞を人工多能性幹細胞への再プログラミングの効率を向上させます^{5,6)}。

表. 1によるメチル化の阻害

Enzymes	IC ₅₀ (μM)
H3K9 methylation ³⁾	
G9a like protein (GLP)	0.7
G9a	1.9
H3K36 methylation ⁴⁾	
NSD1	112±57
NSD2	41±2
NSD3	95±53

文献

- 1) Y. Shinkai, M. Tachibana, *Gene Dev.* **2011**, 25, 781.
- 2) S. Kubicek, R. J. O'Sullivan, E. M. August, E. R. Hickey, Q. Zhang, M. L. Teodoro, S. Rea, K. Mechtler, J. A. Kowalski, C. A. Homon, T. A. Kelly, T. Jenuwein, *Mol. Cell* **2007**, 25, 473.
- 3) Y. Chang, X. Zhang, J. R. Horton, A. K. Upadhyay, A. Spannhoff, J. Liu, J. P. Snyder, M. T. Bedford, X. Cheng, *Nat. Struct. Mol. Biol.* **2009**, 16, 312.
- 4) M. Morishita, D. E. H. F. Mevius, Y. Shen, S. Zhao, E. di Luccio, *Med. Chem. Res.* **2017**, 26, 2038.
- 5) Y. Shi, C. Despons, J. T. Do, H. S. Hahm, H. R. Schöler, S. Ding, *Cell Stem Cell* **2008**, 3, 568.
- 6) Y. Shi, J. T. Do, C. Despons, H. S. Hahm, H. R. Schöler, S. Ding, *Cell Stem Cell* **2008**, 2, 525.

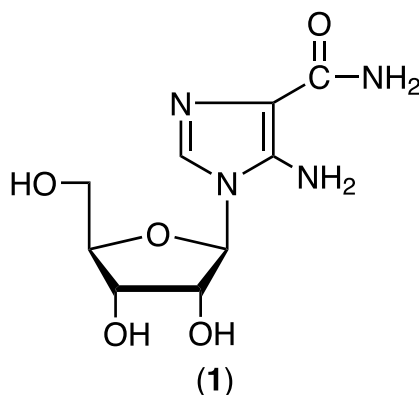
AMP活性化プロテインキナーゼ活性化剤



AICAR (1)

製品コード: A2528

50mg 10,500円



5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミド リボヌクレオシド (AICAR, **1**)はAMP活性化プロテインキナーゼ (AMPK)を選択的に活性化します¹⁾。Adamoらは、**1**がKlf2 と Klf4の発現を誘導し、マウス胚性幹細胞 (mESCs)において多能性の転写ネットワークを活性化することを報告しています²⁾。マウス胚性線維芽細胞 (MEFs)中で**1**はKlf4, Klf2とMycのアップレギュレーションを誘導します。以下の表に示すように、**1**はmESCsにおいてレチノイン酸が誘導する分化に拮抗します。

表. 高用量のレチノイン酸の存在下での多能性転写ネットワークに対する **1** の効果²⁾

Transcription factors	Effects
Nanog	Complete rescue
Oct4	Partial rescue
Klf4	Complete rescue
Klf2	Partial rescue
Sox2	Not rescue

文 献

1) J. M. Corton, J. G. Gillespie, S. A. Hawley, D. G. Hardie, *Eur. J. Biochem.* **1995**, 229, 558.

2) L. Adamo, Y. Zhang G. García-Cardena, *BMC Pharmacol.* **2009**, 9, 2.

TCIメール

2023年春号 | No. 192

TCIの3つの受託サービス



少量合成

新規化合物や特別仕様の化合物などを試薬量から受託



プロセス開発

工程最適化・コストダウン・安全性向上など、プロセス最適化提案



大量製造

ご希望の製品をキロレベルで受託製造、ご指定の製造条件での対応も可能

詳細はウェブサイトで



ご相談は、化成品部まで

Tel: 03-5651-5171 E-mail: finechemicals@TCIchemicals.com

出展のご案内

<ぜひお立ち寄りください>

日本化学会 第103春季年会

開催日：2023年3月22日(水)～24日(金)

会場：東京理科大学 野田キャンパス

日本薬学会 第143年会

開催日：2023年3月26日(日)～28日(火)

会場：北海道大学

www.TCIchemicals.com



お問い合わせは

試薬製品について

■本社営業部 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-10-1
Tel: 03-3668-0489 Fax: 03-3668-0520
E-mail: Sales-JP@TCIchemicals.com

■大阪営業部 〒541-0041 大阪府大阪市中央区北浜1-1-21 第2中井ビル1階
Tel: 06-6228-1155 Fax: 06-6228-1158
E-mail: osaka-s@TCIchemicals.com

スケールアップ、受託サービス(合成・開発・製造)について

□化成品部 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-10-1
Tel: 03-5651-5171 Fax: 03-5640-8021
E-mail: finechemicals@TCIchemicals.com

弊社製品取扱店

本誌掲載の化学品は試験・研究用にのみ使用するものです。化学知識のある専門家以外の方のご使用はお避けください。品目や製品情報等、掲載内容の変更を予告なく行う場合があります。内容の一部または全部の無断転載・複製はご遠慮ください。



東京化成工業株式会社