

Wako Organic Square

No.5 SEPTEMBER, 2000

特集

遷移金属

目次

特別講座

ファインケミカルズ合成に展開する 1-3
パラジウム触媒反応

特集

両親媒性固相担持パラジウム錯体触媒 4
ボラン酸化合物とパラジウム触媒 5
パラジウムおよびルテニウム化合物 6-7
合成文献の紹介 8-9
ルテニウムポルフィリン錯体 9

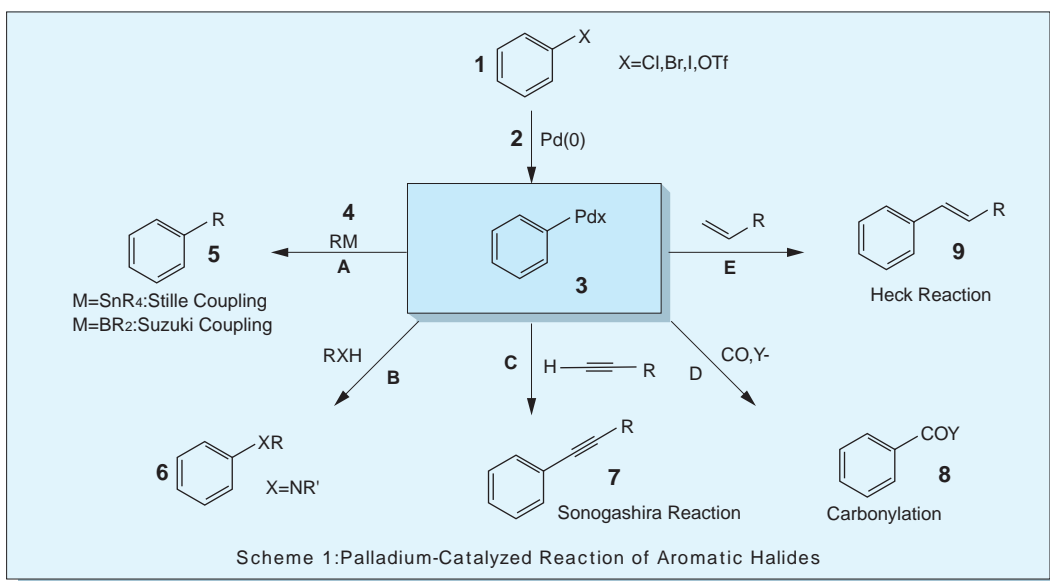
紹介

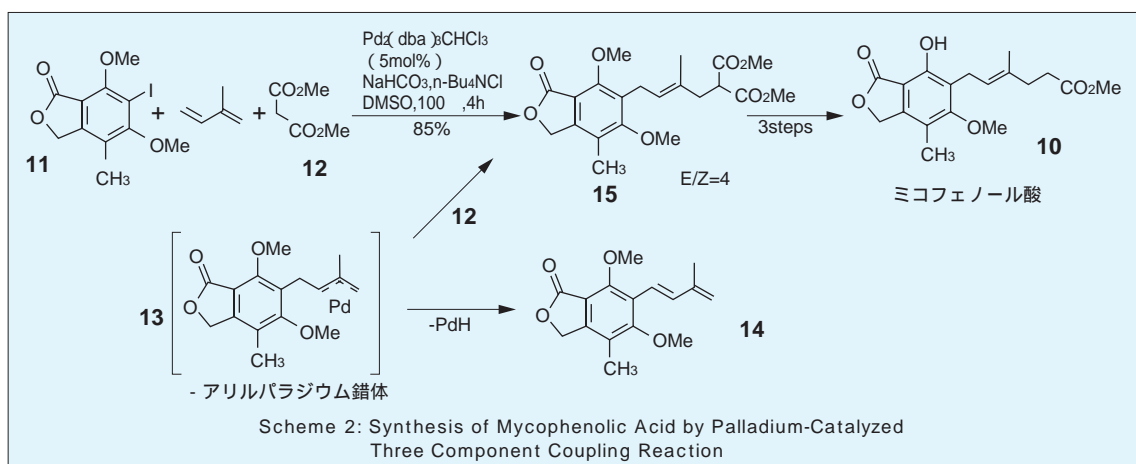
ChemLIB AutoBank 10
SynPhase用組み立てツール 11
ワークステーションズ
クロマトフラッシュチューブ 12

ファインケミカルズ合成に展開するパラジウム触媒反応

早稲田大学理工学部 清水 功雄

炭素と炭素の結合をつくる反応は、有機合成を行なう上で基本的かつ重要である。この反応が遷移金属錯体の触媒作用により温和な条件下で選択的に進行することから、近年、複雑な構造の生理活性物質合成の際にも大いに利用されるようになった。とりわけパラジウムは、炭素の結合形成にかかわる多種多様な有機合成反応が知られ、その巧みな利用が効率合成達成の鍵を握って





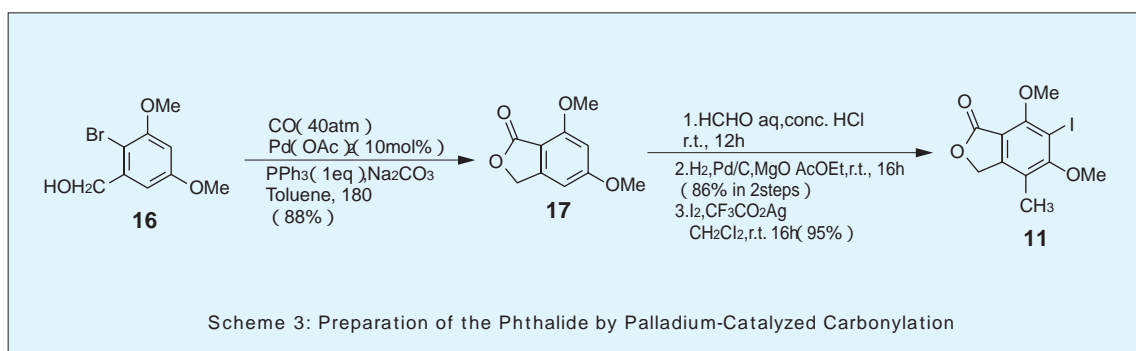
いる。¹⁾ここでは、我々が生理活性物質合成の鍵反応として利用したパラジウム触媒反応に触れ、ファインケミカルズ合成への可能性を紹介する。

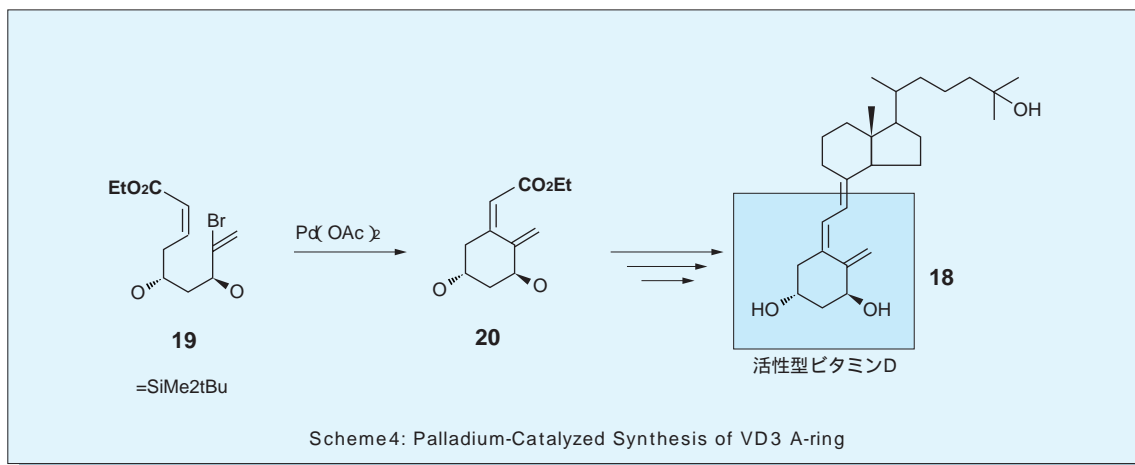
パラジウム触媒による炭素-炭素結合形成反応の中で、特によく知られている反応に芳香族ハロゲン化合物の反応がある(図1)。芳香族ハロゲン化合物(1)はパラジウム零価の錯体(2)との酸化的付加反応によりアリールパラジウム錯体(3)を形成する。このアリール錯体は種々の反応剤と反応し、カップリング生成物を与える。求核剤として有機マグネシウム化合物、有機亜鉛化合物、有機ケイ素化合物、有機スズ化合物、有機ホウ素化合物が知られ、それぞれ交差カップリング生成物を与える(反応A)。特に、有機ホウ素化合物を利用する交差カップリングは宮浦-鈴木カップリングとして、現在ファインケミカルズ合成の中でもっともよく使われる反応の一つである。また、銅触媒共存下で1-アセチレンと反応の反応によるエチニル化反応もよく利用される。この反応は菌頭反応として知られている(反応C)。

一方、有機パラジウム(0)は一酸化炭素およびアルコールやアミンなどの求核剤と反応し、エステルやアミドが合成できる(反応D)。この反応はカルボニル化反応と称される。またオレフィンとも反応し、芳香族化合物のアルケニル化が触媒的に進行する(反応E)。Heck反応と呼ばれる。芳香族にテルペノイド側鎖を有する化合物がたくさん知られているが、我々はまず、この反応を応用すれば置換芳香族化合物が容易に得られるものと考えた。古くから知られる抗生物質であるミコフェノール酸10の合成を例として、合成研究を遂行した。アリールハライドにイソプレンを反応させると中間に -アリールパ

ラジウムが形成される。通常のHeck反応では、この化合物からは脱離反応によりジエンが得られるが、1, 3-ジエンとの反応では特に -アリールパラジウム中間体を形成するので、求核剤を存在させておけば更に炭素結合が伸長される。²⁾ 実際、芳香族ヨウ素化合物11に対して、パラジウム触媒存在下でイソプレンとマロン酸ジメチル12を反応させると、3成分が順次結合し、イソプレンに芳香族化合物11とマロン酸エステルが4位と1位に選択的に付加した化合物15が一気に得られた。この化合物15のオレフィンにはE体が主生成物であった(E/Z=4/1)。得られた化合物から三段階(脱エステル、エステルの加水分解、メチルエーテルの選択的加水分解)を経てミコフェノール酸10を合成した。³⁾ このようにパラジウム触媒を利用することにより芳香族環に短段階で必要な炭素鎖を導入することが可能となった。

ミコフェノール酸の合成では側鎖の導入とともにフタル酸誘導体11の合成を如何に簡便に達成するかが重要課題である。ここでも、パラジウム触媒のカルボニル化反応を利用した。すなわち、3, 5-ジメトキシ安息香酸エチルから得られる臭素化合物16をパラジウム触媒を利用してカルボニル化反応を行なうとフタリド17が得られた。この化合物17はメチル化およびヨウ素化を経てミコフェノール酸合成中間体11となる。⁴⁾ 芳香族ハロゲン化合物に代えて、アルケニルハロゲン化合物でも同様のアルケニル化反応が進行する。この反応を分子内反応に応用すれば、活性型ビタミンD18の合成に利用できる。ビタミンDの合成で最も重要な部分はトリエンの部分であるが、この部分は最終段階でCD環部分のケトンとA環部分をwittig反応して合成できる。このとき、A環部分の需要





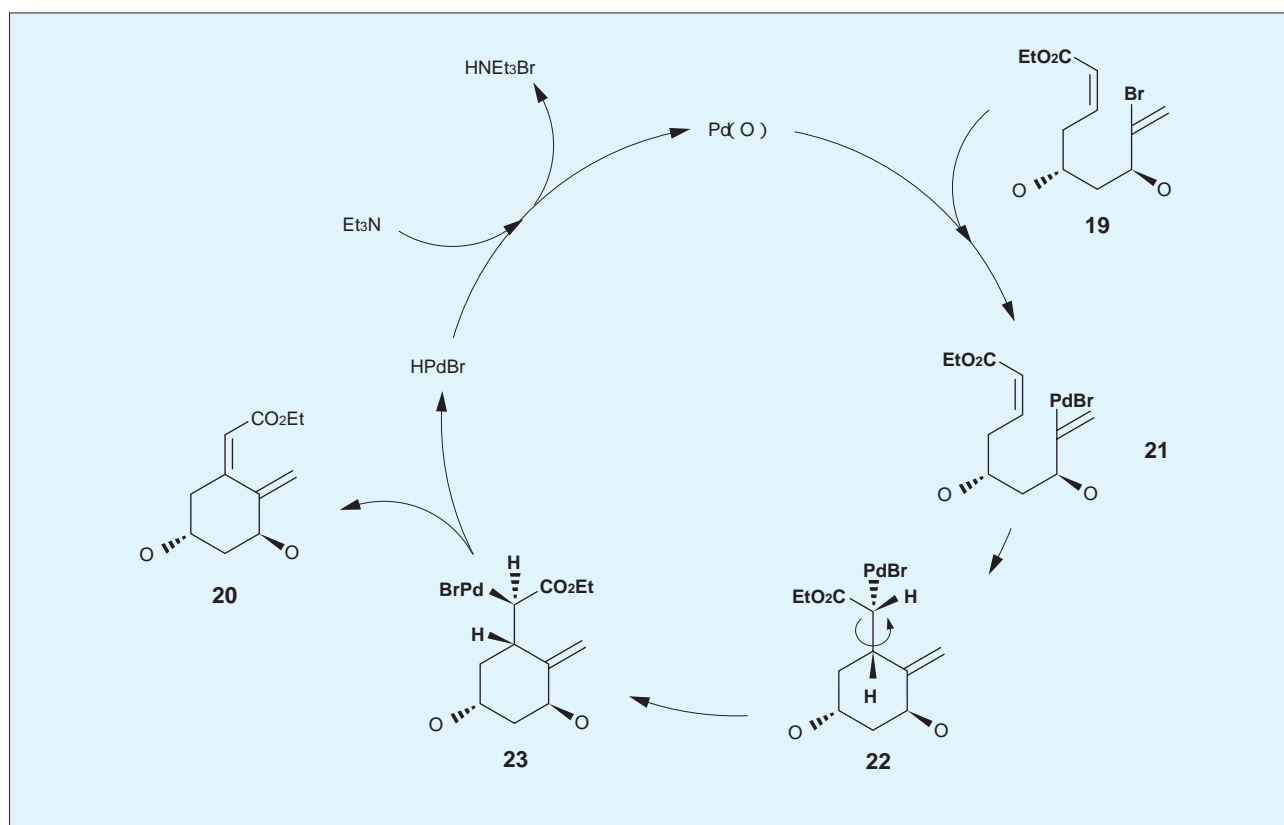
中間体は20であるので、この化合物を如何に効率的に構築するかが鍵となっていた。鎖状の化合物19を分子内 Heck反応に環化することにより合成できると考えた。この反応はオレフィンの立体化学を特異的に構築することができ、実際のZのオレフィンの反応ではZ体のジエンが得られた。この化合物からのビタミンD合成は報告されている。

反応が立体特異的に進行するのは図のように19の炭素-臭素結合がパラジウムに酸化的付加した後に、オレフィンへcis付加し、その後にパラジウムヒドリドがcis脱離することによって得られると説明できる。

以上のように、パラジウム触媒を利用することにより簡便な合成が期待できるが、いずれにせよ、どのような合成にどの反応を利用するかというStrategy & Tacticsが重要であり、有機合成の可能性が広がっている。

参考文献

- 1) 辻二郎, 「遷移金属が拓く有機合成」1997, 化学同人
- 2) I. Shimizu, Y. Lee, Y. Fujiwara, *Synlett*, 2000, 1285.
- 3) R. F. Heck, J. P. Nolley, Jr, *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 5018.
- 4) K. Nagasawa, H. Ishihara, Y. Zako, I. Shimizu, *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 2523.

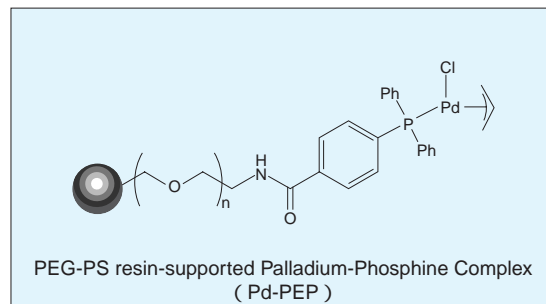


Di- μ -chlorobis[(-allyl)palladium()], Supported PEG-PS Resin

PEG-PS樹脂固定化ジ- μ -クロロビス[(-アリル)パラジウム(μ U)](Pd-PEP Complex)

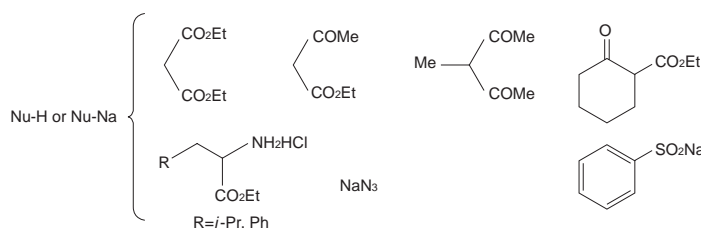
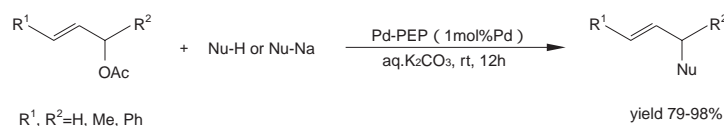
両親媒性のポリスチレン-ポリエチレングリコールのグラフト共重合体ビーズにパラジウムホスフィン錯体を固定化した触媒です。この触媒は水系において高い触媒活性を示すため、例えば、アリル位求核置換反応²⁾³⁾⁴⁾、芳香族ハライドのカルボニル化反応⁵⁾、クロスカップリング反応(鈴木-宮浦反応⁶⁾)など、従来有機溶媒中で行っていた均一系パラジウムホスフィン錯体触媒を用いた反応を水中で効率良く行うことができます。

使用した触媒はろ過するだけで回収できるため再利用が容易です。また、パラジウムホスフィン錯体の形で回収できるので、従来のパラジウム金属で回収する方法より効率が良く、配位子由来のりん廃棄物も出ないなど、環境への負荷が少ない点でも優れております。

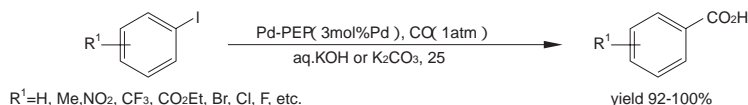


コードNo.	品名	規格	包装	希望納入価格(円)
043-27731	Di- μ -chlorobis[(-allyl)palladium()], Supported PEG-PS Resin	有機合成用	500mg	照会

(反応例1) アリル位求核置換反応

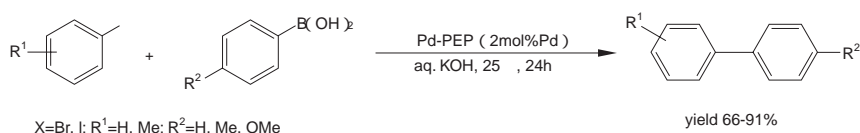


(反応例2) 芳香族ハライドのカルボニル化反応



reuse (R ¹ =H)	1-10 th	11-20 th	21-30 th	1-30 th
yield (%)	ave.98	ave.97	ave.98	ave.97

(反応例3) クロスカップリング反応(鈴木-宮浦反応)



参考文献

- 1) 魚住泰広: 和光純薬時報, vol.68, No.2, 6-8, (2000)
- 2) Y. Uozumi, H. Danjo, T. Hayashi: *Tetrahedron Lett.*, 38, 3557-3560, (1997)
- 3) Y. Uozumi, H. Danjo, T. Hayashi: *Tetrahedron Lett.*, 39, 8303-8306, (1998)

- 4) H. Danjo, D. Tanaka, T. Hayashi, Y. Uozumi: *Tetrahedron*, 55, 14341-14352, (1999)
- 5) Y. Uozumi, T. Watanabe: *J. Org. Chem.*, 64, 6921-6923, (1999)
- 6) Y. Uozumi, H. Danjo, T. Hayashi: *J. Org. Chem.*, 64, 3384-3388, (1999)

ボラン酸化合物とパラジウム触媒

Frontier Scientific社, Strem社

Frontier Scientific社は、米国のボラン酸化合物とすず化合物を中心とするメーカーで、このうちボラン化合物製品の全て約100品目の在庫を行いました。

Strem社は米国の金属無機試薬のメーカーです。特に、パラジウム触媒によるボラン化合物とのカップリング反応のパフレットを用意しました。(*資料は別途ご要望ください)。

Suzukiカップリング反応によるパラジウム試薬を用いた合成例

最近、ボラン酸化合物を使った反応が注目されています。特に固相上で、金属触媒下で行うコンビナトリアル化学でよく使われます。

利用例: ここでは固相樹脂上の化合物に、ボラン酸化合物をパラジウム触媒下に使用した例を挙げます。

特長: ボラン酸化合物は水溶性なので、反応後の洗浄が容易で特にコンビ合成で固相樹脂と併用する時に効果的です。

Table 1					Table 2				
Entry	Aryl chloride	Aryl boronic acid	product	Yield(%)	Entry	Aryl chloride	Aryl boronic acid	product	Yield(%)
1				96	1				87
2				99	2				91
3				88	3				89
4				91	4				92
5				99	5				86
6				89	6				82
7				93	7				90
8				99	8				87

在庫の一例

ボラン酸化合物はFrontier Scientific社製品を、約100製品在庫しております。資料は別途ご要望ください。

コードNo.	メーカーコード	品名	純度	包装	希望納入価格(円)
522-50121	A6323	4-Aminomethylphenylboronic acid HCl	98%	1g	20,000
529-50131	A7272	3-Acetylphenylboronic acid	97%	1g	5,300
526-50141	A7911	4-Acetylphenylboronic acid	97%	1g	5,500
520-50161	B4602	Benzofuran-2-boronic acid	96%	1g	13,500
524-50181	B5100	Bis(neopentyl glycolato)diboron		1g	7,000
524-50201	B5413	Benzothiophene-2-boronic acid	97%	1g	6,500
521-50211	B5866	2,4-Bis(benzyloxy)pyrimidine-5-boronic acid	95+%	1g	31,500

Suzukiカップリング反応に用いる、パラジウム試薬についてもStrem社の製品を在庫しております。

コードNo.	メーカーコード	品名	純度	包装	希望納入価格(円)
521-94031	46-3000	Tris(dibenzilideneacetone)dipalladium(0)		1g	16,000
524-94021	46-1780	Palladium()Acetate	98%	1g	9,000

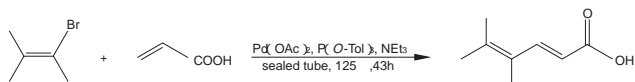
パラジウムおよびルテニウム化合物

遷移金属化合物を用いる触媒反応は、非常に多岐にわたって開発されています。中でもパラジウムおよびルテニウム化合物は、数多くの研究がなされています。

有機合成によく用いられるパラジウムおよびルテニウム化合物を紹介致します。

品名	[]内はCAS No.	コードNo.	規格	包装	希望納入価格(円)
Bis(acetonitrile)dichloropalladium() [副][冷]	[PdCl ₂ (C ₂ H ₃ N) ₂] M.W.259.43 [14592-56-4]	024-12151	和光1級	1g	9,000
Bis(benzonitrile)dichloropalladium() [副][冷]	[PdCl ₂ (C ₇ H ₅ N) ₂] M.W.383.57 [14220-64-5]	027-12141	和光1級	1g	7,300
Di- μ -chlorobis(-allyl)palladium()] [冷]	[Pd ₂ Cl ₂ (C ₃ H ₅) ₂] M.W.365.89 [12012-95-2]	048-24241 583-09781	和光1級 LAN	1g 0.25g	13,600 9,800
trans-Dichlorobis(triphenylphosphine)palladium() [冷]	C ₃₆ H ₃₀ Cl ₂ P ₂ Pd M.W.701.91 [13965-03-2]	040-22481 046-22483	和光1級 和光1級	1g 5g	4,700 15,000
Dichlorotris(triphenylphosphine)ruthenium() [冷]	C ₅₄ H ₄₅ Cl ₂ P ₃ Ru M.W.958.85 [15529-49-4]	045-22551 041-22553	和光1級 97+(Ti) 和光1級 97+(Ti)	1g 5g	5,200 17,800
Dichloro(-cycloocta-1,5-diene)palladium () [冷]	PdCl ₂ C ₈ H ₁₂ M.W.285.51 [12107-56-1]	040-24061	和光1級	1g	12,600
Dodecacarbonyltriruthenium (0) [冷]	[Ru ₃ (CO) ₁₂] M.W.639.33 [15243-33-1]	043-24051	和光1級	1g	12,600

品名	[]内はCAS No.	コードNo.	規格	包装	希望納入価格(円)
Palladium()Acetate	(CH ₃ COO) ₂ Pd M.W.224.51 [3375-31-3]	163-07141	和光特級 97+%(Wt)	1g	3,800
		169-07143	和光特級 97+%(Wt)	5g	13,300

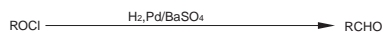


Palladium-Activated Carbon	危2-	163-15272	和光1級 Pd 10%	25g	13,500
	危2-	165-15271	和光1級 Pd 10%	100g	47,500
	危2-	165-07542	Pd 5%	25g	8,400
	危2-	167-07541	Pd 5%	100g	25,000

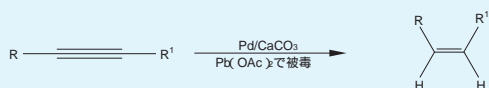
Palladium-Alumina	[7440-05-3]	163-13871	和光1級 Pd 5%	10g	7,000
-------------------	-------------	-----------	------------	-----	-------

Palladium-Barium Carbonate(Pd 5%)		160-13881	和光1級	10g	5,200
-------------------------------------	--	-----------	------	-----	-------

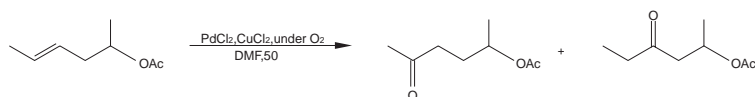
Palladium-Barium Sulfate(Pd 5%)		167-13891	和光1級	10g	5,200
-----------------------------------	--	-----------	------	-----	-------



Palladium-Calcium Carbonate, Lindlar Catalyst(Pd 5%)		160-13901	和光1級	10g	7,500
--	--	-----------	------	-----	-------



Palladium()Chloride	PdCl ₂ M.W.177.33 [7647-10-1]	166-00051	JIS特級	1g	4,500
		162-00053	JIS特級	5g	15,000
		164-00052	JIS特級	25g	66,500



Palladium()Nitrate	Pd(NO ₃) ₂ M.W.230.43 [10102-05-3]	160-00071	和光特級 97 ~ 102%(Wt)	1g	6,000
		168-00072	和光特級 97 ~ 102%(Wt)	25g	48,900

Ruthenium-Activated Carbone(Ru 5%)	危2-	188-01032	和光1級	25g	7,000
		180-01031	和光1級	100g	20,000

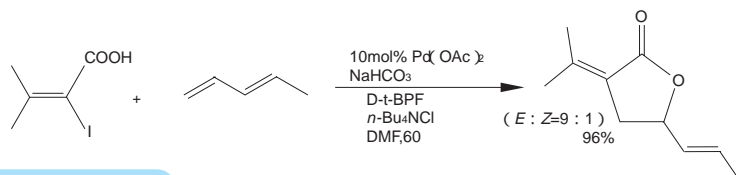
Ruthenium-Alumina(Ru 5%)	[7440-18-8]	185-01042	和光1級	25g	7,000
		187-01041	和光1級	100g	20,000

合成文献の紹介

最近報告された有機合成化学の文献と、使用されている試薬を紹介したページです。

パラジウム触媒

パラジウム触媒存在下(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)フェロセン(D-*t*-BPF)をリガンドとして用い、1,3-ジエンと α -ハロゲン化アクリル酸誘導体を反応させることにより、 α -アルキリデン- γ -ブチロラクトンが高位選択的かつ高収率で得られた。



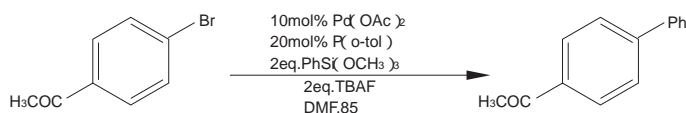
Gagnier, S. V.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.*, 65, 1525-1529(2000)

使用試薬

コードNo.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
068-02182	Ferrocene	和光特級98+% (GC)	25g	2,200
060-02181	Ferrocene	和光特級98+% (GC)	100g	6,300
062-02185	Ferrocene	和光特級98+% (GC)	500g	20,500
163-07141	Palladium() Acetate	和光特級97+% (wt)	1g	3,800
169-07143	Palladium() Acetate	和光特級97+% (wt)	5g	13,300
202-11291	Tetrabutylammonium Chloride	PrG	1g	2,300
208-11293	Tetrabutylammonium Chloride	PrG	5g	6,300

パラジウム触媒

DMF中酢酸パラジウムおよび亜リン酸トリフェニルを触媒として、アリールブロミドとフェニルトリメトキシシランをTBAF存在下で85℃で反応させるとクロスカップリング反応が進行して対応するビリアル化合物が高収率で得られた。



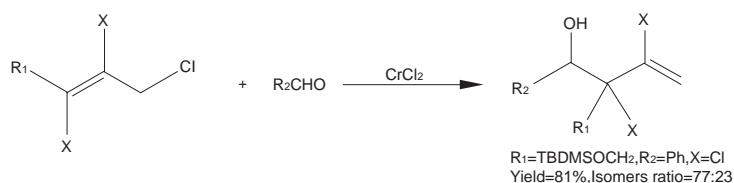
Molly E. Mowery, Philip Deshong; *Organic letters*, 1, 2137-2140(1999)

使用試薬

コードNo.	品名	規格	包装	希望納入価格(円)
305-60422	Phenyltrimethoxysilane 信越LS-2750		25g	3,600
208-10931	Tetrabutylammonium Fluoride Trihydrate	和光1級98~104%	10g	7,800
202-03062	Triphenylphosphine	和光特級97+% (wt)	25g	1,450
206-03065	Triphenylphosphine	和光特級	500g	6,100
520-82651	Tri- <i>o</i> -tolylphosphine SRM		5g	11,600

クロム化合物

有機クロム化合物は、反応系内で、アリル、プロパギル、芳香族および不飽和脂肪族のハロゲン化物などの幅広い基質とCr(III)により生成される。ジハロゲン化アリルクロリド誘導体、各種アルデヒドおよび4等量CrCl₂をTHFまたは、DMF溶媒中室温で反応させることにより、下の式に示すような各種生成物を得られた。

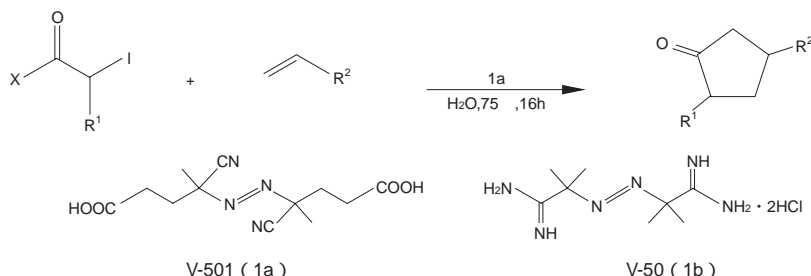


Baati, R.; Gouvernuer, v.; Moioskowski, C. *J. Org. Chem.*, 65, 1235-1238.(2000)

コードNo.	品名	規格	包装	希望納入価格(円)
533-77872	Chromium () Chloride	SRM	25g	43,000

水溶性アゾ重合開始剤

水溶性アゾ重合開始剤であるV-501(1a)やV-50(1b)は、2-Iodoalkanamideや2-Iodoallanoic AcidとAlkenol類の水中でのラジカル付加反応に対してラジカル開始剤として効率よく働き、対応する γ -Lactone類を効率よく与える。水溶性アゾ重合開始剤を用いたこれらの反応は、有機溶媒を使用しないことから、環境への負荷を軽減したラジカル反応として注目される。



H. Yorimitu, K. Wakabayashi, H. Shinokubo, K. Oshima; *Tetrahedron Lett.*, 40, 519-522(1999)

使用試薬

コードNo.	品名	規格	包装	希望納入価格(円)
017-11062	2,2'-Azobis(2-amidinopropane)Dihydrochloride (V-50)	和光1級	25g	1,300
091-00492	Iodoacetic acid	和光特級99+% (Ti)	25g	2,500
095-00495	Iodoacetic acid	和光特級99+% (Ti)	500g	25,000
	V-501			照会

NEW

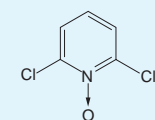
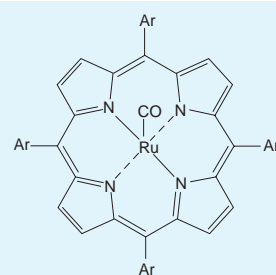
Ruthenium Porphyrin Complex (Ru-Porphyrin) 2, 6-Dichloropyridine 1-Oxide (N-Oxide)



ヘム触媒による強力な酸化反応系
代謝物標品の調製に有効 生化学用

生体内の酵素の構造と機能を基に化学触媒系の設計構築を行った場合、その類似性により反応系で得られた知見が酵素研究にフィードバックできる可能性があります。

Ru-PorphyrinとN-Oxideを組み合わせ、少量の酸を添加する事により、穏和な条件下で不活性なアルカンや芳香族化合物の酸化を効率よく行う等、強力な活性を有します。酸化反応による「代謝物標品」調製等の薬物代謝の研究で幅広い応用が可能です。



コードNo.	品名	包装	希望納入価格(円)
188-01571	Ruthenium Porphyrin Complex [Ru-Porphyrin]	20mg	12,000
045-27671	2,6-Dichloropyridine 1-Oxide [N-Oxide]	60mg	12,000

参考文献

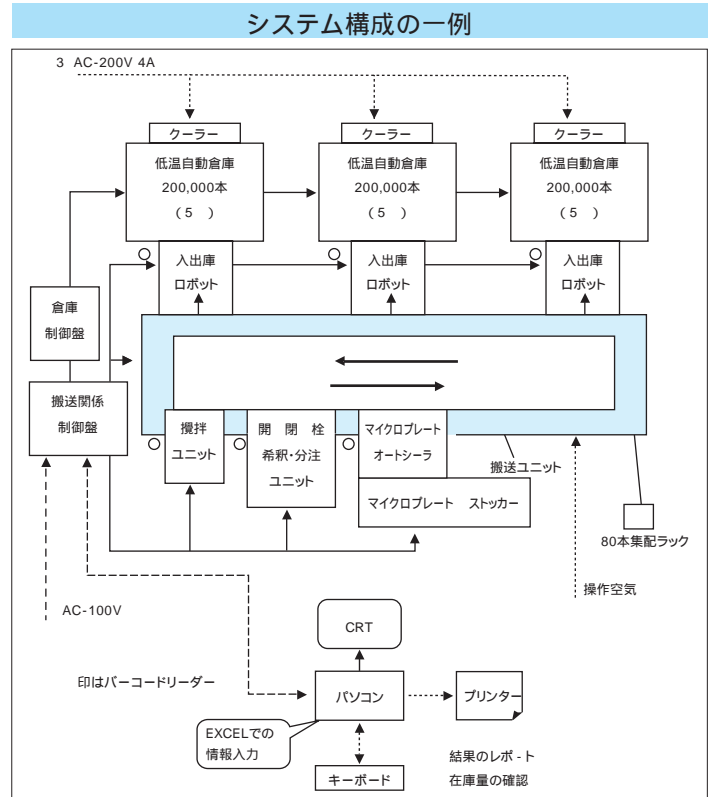
樋口恒彦：有機合成化学協会誌，53, 633(1995)

化合物貯蔵ピックアップシステム

ChemLIB AutoBank

数十万の化合物を低温でバイアル瓶に貯蔵、オーダーに応じて化合物をピックアップし、マイクロプレートへの分注、希釈とマイクロプレートのシールを全自動で実行するインテリジェント化合物貯蔵ピックアップシステム。

コンビナトリアルケミストリー、ハイスループットスクリーニングによるグローバルな大競争時代の創薬研究を強力にサポートします。必要とされる仕様に応じて柔軟にシステムをカスタマイズできます。



システムイメージ図



SynPhase用組み立てツール

ワークステーションズ

SynPhase用組み立てツールは
ランタンを簡単に組み立てるアルミ製の精密セットです。
各種手法にあったピンに対応できる二種類のキットです。

アセンブリーキット1

パラレル合成及びマルチピンフォーマットの平行合成する際のトランステム、ランタン等の取り付けにご利用できます。

アセンブリーキット2

トランスポンダーを包埋したD-シリ - ズランタンをステムに取り付けするのに使用できます。

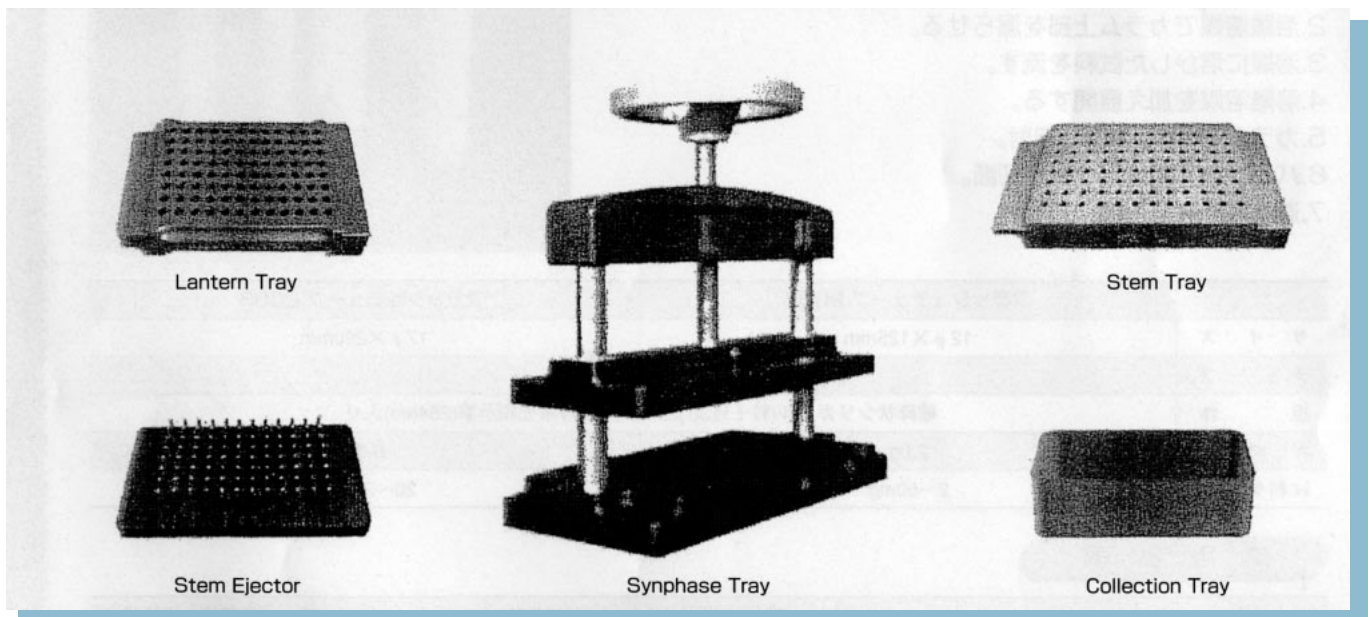
特 長

RFタグでは次の操作を短時間に簡易にできます。

- ランタンにトランステムを結合する
- ランタンに結合しているトランステムをステムホルダーに結合する
- ステムホルダーよりトランステムの取り外し

平行合成では次の操作が短時間に簡易にできます。

- ランタンにステムを結合する
- ステムホルダーよりトランステムの取り外し



ワークステーション		
メーカーコード	品 名	希望納入価格(円)
EA-WS-A-SA1	SynPhase Assembly Kit 1 シンフェ - ズプレス、ステムトレイ、ランタントレイ、ステムエジェクターを含む	照会
EA-WS-A-SA2	SynPhase Assembly Kit 2 シンフェ - ズプレス、クリベ - ジトレイを含む	照会
EA-WS-A-STR	SynPhase Stem Recycler	照会
レコーダーアイテム		
メーカーコード	品 名	希望納入価格(円)
EA-WA-A-STY	Additional Stem Trays	照会
EA-WS-A-LTY	Additional Lantern Trays	照会
EA-WS-A-SEJ	Additional Stem Ejectors	照会
EA-WS-A-CTY	Additional Cleavage Trays	照会

分取クロマトグラフィー用



クロマト

フラッシュチューブ

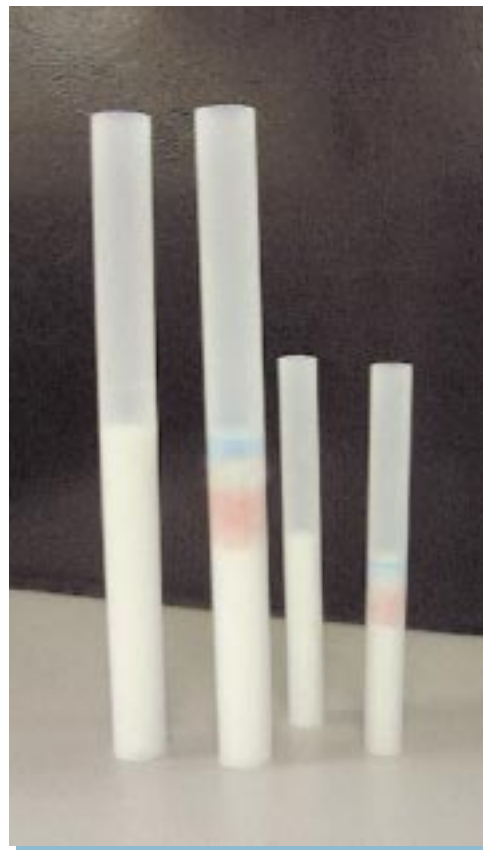
コンビナトリアルケミストリー合成における迅速精製に!
分取TLCにかわる新しいツールです!!

特 長

少量のサンプルを迅速に精製可能です。
特別な装置を必要としません。
化合物はカラムチューブを専用カッターで切断して簡単に取り出せます。
分取用TLCなどのように固着剤は使用していません。
UV蛍光指示薬(254nm)入りで、UVランプで分離状況を確認できます。

操 作 例

1. あらかじめ適当な展開条件をTLCで設定する。
2. 溶離溶媒でカラム上部を湿らせる。
3. 溶媒に溶かした試料を流す。
4. 溶離溶媒を加え展開する。
5. カラムをUVランプで照射。
6. バンドを専用カッターで切断。
7. 適当な溶媒で抽出。



	フラッシュチューブ 2002	フラッシュチューブ 2008
サイズ	12 x 125mm	17 x 200mm
チューブ	ポリエチレン製	
担体	破碎状シリカゲル(粒子径30µm以下) UV蛍光指示薬(254nm)入り	
担体量	2.0g	8.0g
試料負荷量	2~50mg	20~200mg

使用試薬

コードNo.	メーカーコード	品名	包装	希望納入価格(円)
522-77341	FTT2002	Flash Tube2002	20本	20,000
529-77351	FTT2008	Flash Tube2008	20本	25,000
526-77361	FTC2008	2002,2008用Tube Cutter	1個	3,200

* 本品はTrikonex AB社の製品です。

本文に収載しております試薬は、試験・研究の目的にのみ使用されるもので、「医療品」、「食品」、「家庭用品」などとして使用できません。
希望納入価格には消費税などが含まれておりません。

和光純薬工業株式会社

本社 〒540-8605 大阪市中央区道修町三丁目1番2号 TEL.(06)6203-3741(代表)
支店 〒103-0023 東京都中央区日本橋本町四丁目5番13号 TEL.(03)3270-8571(代表)

E-mail: labchem-tect@wako-chem.co.jp

URL: <http://www.wako-chem.co.jp>

フリーダイヤル: 0120-052-099 フリーファックス: 0120-052-806