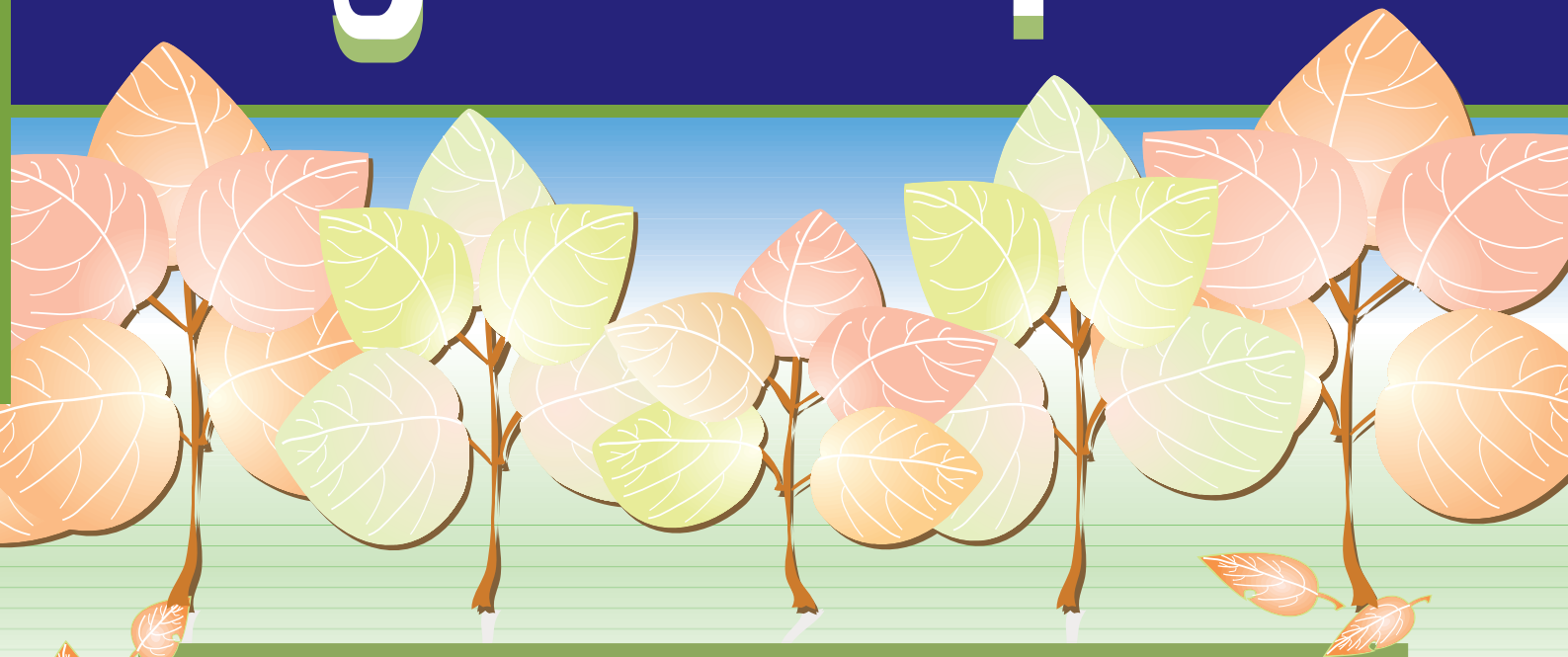


Wako Organic Square

No.8 SEPTEMBER, 2001



目次

特別講座	コンビナトリアルケミストリーと創薬 1 ~ 3 武田薬品工業(株) 三輪哲生	文献紹介	アルコールのアセチル化反応/アルデヒドのニトリル化反応/一級アルコールの選択的アルデヒド化反応/ケトンのアリル化反応/桂皮酸誘導体のプロモアルコキシル化反応 10 ~ 11
新製品情報	Mimotopes社 固相有機合成担体 ランタン、ランタン専用ツール 4 ~ 5 環境調和型パラジウム触媒 9	お知らせ	和光純薬の受託合成 12
製品紹介	Neosystem社 アミノ酸誘導体 6 Chempur社 ボラン酸化合物 7 Wakopak Combi ODS fast 8 Wakopak Naviシリーズ 8 フラッシュチューブ 9		

コンビナトリアルケミストリーと創薬

武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 研究戦略室 三輪 哲生

1 はじめに

1990年代初頭に開発され、その後爆発的なブームとなったコンビナトリアルケミストリーは、ゲノミクス、ハイスループットスクリーニングとあわせて21世紀創薬の三種の神器とも言われた。この10年の間にコンビナトリアルケミストリーは様々な技術が生まれては淘汰されることによって変容し、さらにヒトゲノム解読に代表される創薬を取り巻く環境の変化によりその方向性が影響を受けてきた。ここでは限られた紙面ではあるが創薬研究におけるコンビナトリアルケミストリーの変遷と現状を考察したい。

2 創薬研究におけるコンビナトリアルケミストリー

酵素や受容体などの創薬のターゲットに対して阻害作用や活性化作用を持つ新規化合物を見いだすには通常多くの化合物をそのターゲットに対する評価(スクリーニング)にかける必要がある。さらに見いだされた活性を向上させたり、類似の酵素や受容体との選択性を持たせなければならないことも多い。そのような目的を達成するために合成化学者は数多くの化合物を合成する必要があるが、従来の合成法では一研究者あたりせいぜい年間50-100個の新規化合物を合成するのがやっ

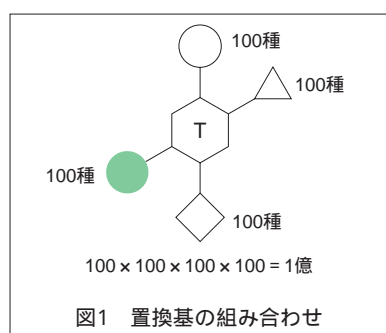
とであった。一方スクリーニングの技術は長足の進歩を遂げ、最近では一日で10万検体以上の化合物を評価することも可能になっている。またヒトゲノムの解析などにより、潜在的な薬のターゲットが爆発的に増加してきている。そこで合成化学と生物一次評価の需給ギャップが生まれ、化合物を短期間に数多く作ることができる技術が求められるようになった。そのような背景のもとに1990年ごろ登場したのがコンビナトリアルケミストリーであり、この技術を用いれば一研究者あたり年間数千から数十万の化合物が合成できるようになる。

「コンビナトリアルケミストリー」とは直訳すれば「組み合わせの化学」であり、様々な要素(ブロック)から構成される化合物のそれぞれの要素を多種類ずつ用意し、その考えられる組み合わせを一気に合成しようとするものである。たとえば骨格Tに置換可能な部位が4カ所あり、それぞれに活性が期待できるとな100種類の置換基を導入すると理論上は合計1億種類の化合物が合成できることになる(図1)。

実際には1億もの化合物を合成することはなく、通常は数十から百万程度の化合物を同時に合成することが多い。従来ガラスフラスコで一つずつ合成してきたのと違い、このように多くの化合物を合成するためには新しい技術と工夫が必要であり、そのためコンビナトリアルケミストリーは半導体やマイクロ加工の技術、自動化技術など様々な分野の先端的研究成果を取り入れてきた。

コンビナトリアルケミストリーが創薬研究の中で貢献する部分を図2に示した。中でも新しいターゲットに対して有望なリード化合物を見いだすことができる「リード創出用化合物ライブラリー」と、見いだされたリード化合物の活性、体内動態、物性等を改善し開発化合物を見いだすための「リード最適化用化合物ライブラリー」の合成が重要である。

コンビナトリアルケミストリーの黎明期においては化合物ライ



ブラリー数を増やすことが医薬品開発化合物の増加に直結すると考えられ、リード創出用ライブラリーの合成に精力が注がれた。しかしながら、一定の化合物数が達成されたこと(欧米大手製薬企業で50-100万以上)、またリード化合物から開発候補化合物数への最適化研究が新たなボトルネックとして浮かび上がったことなどから現在ではリード最適化用化合物ライブラリーの合成研究に重心が移ってきている。

3 コンビナトリアルケミストリーの合成化学

コンビナトリアルケミストリーにおける合成化学(コンビナトリアル合成)は合成手段により液相法と固相法、また合成の方法論によりスプリット・ミックス法とパラレル法のそれぞれ二つに分けることができ、おのおの表1に示した特徴を持つ。1995年頃までは非常に多くの化合物を(混合物として)得る固相のスプリット・ミックス法が主流であったが、現在では目的物が単品で得られる固相または液相のパラレル法が中心となっている。これは一般に混合物から得られる生物情報にはノイズが多いと考えられるようになったためである。

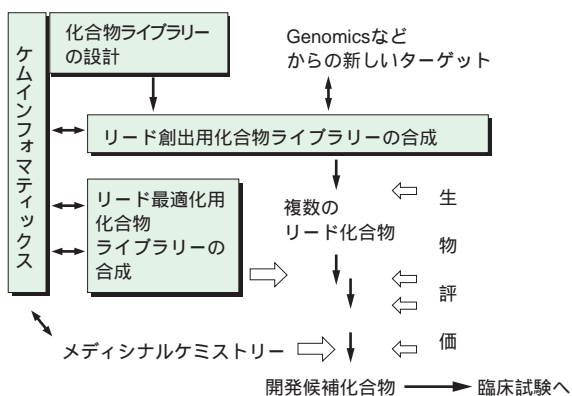
表1 コンビナトリアル合成の分類

	スプリット・ミックス法	パラレル法
固相法	生成物は通常混合物 適用可能反応は限定的 改善 徹底的な合成条件検討 反応処理操作は簡便 数千~百万の合成 リード創出に適す	生成物は単品で精製可 適用可能反応は限定的 改善 ある程度の反応条件検討 反応処理操作はやや煩雑 数千までの合成 可能性見極めとリード最適化に適す
液相法	事実上不可能	生成物は単品で精製可 適用可能反応は多数 反応条件検討は容易 反応処理操作は煩雑 改善 数千までの合成 可能性見極めとリード最適化に適す

固相法とはペプチド合成に端を発した固相担体(ポリスチレンビーズなど)上での合成反応であり、過剰の試薬や溶媒を洗浄や濾過で除くことができるため、生成物の単離が容易である。当初は適用可能な合成反応の種類が限定されていたが、この10年間に様々な固相担体、担体と化合物を結びつけるリンカー、固相反応に適した試薬などが開発され、固相法においても合成できる化合物の多様性が拡大している。

液相法とは溶液中での通常の有機合成反応であるため、適用可能な反応の種類が豊富な反面、一般に生成物の単離精製操作が煩雑であり、コンビナトリアル合成には適さないと考えられてきた。しかしながら近年の技術革新により、樹脂上に担持された試薬、過剰試薬の捕捉樹脂、液液抽出カラム、ハイスループット分取精製装置などが次々と開発され、液相反応も盛んに用いられるようになってきている。

パラレル法は基本的に多数の反応容器を並べて合成を行う方法であり、液相、固相ともに適用できる。ガラスフラスコを何百も並べることはできないため、96穴マイクロプレート型の反応容器などが開発されている。一方スプリット・ミックス法は固相合成に適用可能な手法であり、少ない実験操作で膨大な数の化合



内がコンビナトリアルケミストリー関連技術

注 リード化合物:あるアッセイ系で基準値以上の活性を示し、その他の性質においても医薬品につながる可能性のある物質

図2 コンビナトリアルケミストリーと創薬研究

物の合成が可能である。その概念を図3に示した。n個の反応容器中の樹脂ビーズに、反応容器ごとに異なる試薬を結合させた後、これを混合して(ミックス)再びn個の反応容器に均等に分割する(スプリット)。このスプリット・ミックス操作を合計m回繰り返すと、 n^m 種類の化合物が合成される。たとえば同時に100種類の試薬と反応させ、これを3回繰り返すだけで百万化合物が合成できることになる。なおこの場合、一粒のビーズ上には単一の化合物が担持されることになる。

スプリット・ミックス法においては最終的に得られたバッチに対して化合物の固相からの切り出し反応を行うと多数の化合物の混合物が得られることになる。この混合物中に生物活性が認められた場合どの化合物が活性本体かを見極める複雑な作業が必要になる。その問題に対して画期的な方法が開発されている。それは化合物を担持する担体に半導体メモリーや二次元バーコードを結合し、それに反応履歴を記録する手法であり、Mimotopes社などから発売されている。¹⁾

これを用いれば、簡便な実験操作で多数の化合物が合成できるスプリット・ミックス法と単品で目的物が得られるパラレル法の両方の利点を楽しむことができる。

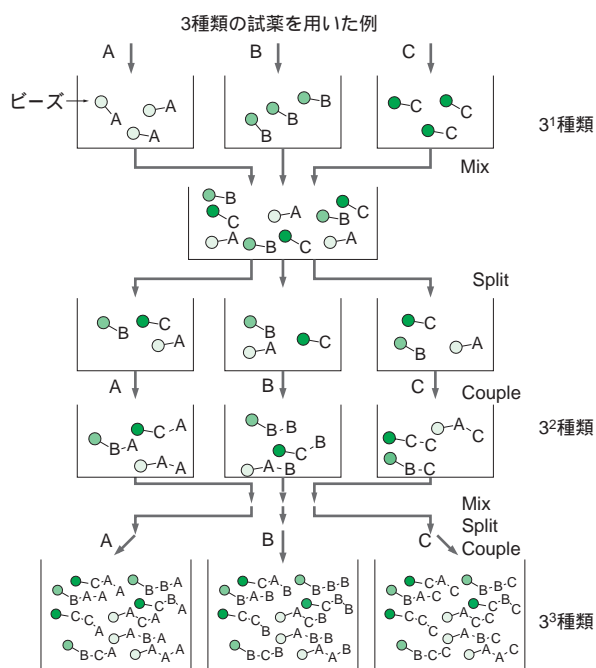


図3 スプリット・ミックス法の概念図

コンビナトリアル合成の操作は多数の試薬の添加、樹脂の洗浄など繰り返しを必要とするものが多く、ロボット化が必要な分野である。そのため卓上型の小型のものから一部屋を占領する大型装置まで様々な機械が開発され、活用されている。また合成だけでなく分析や精製もハイスループット化が求められ、LC-MSや高速分取LCなどの機器や、固相抽出、液-液抽出のカラムなどが開発されている。

4 ケムインフォマティクス

コンビナトリアルケミストリーから発生する膨大な化合物情報を処理するためにケムインフォマティクスという概念が生まれた。

その中には主に 化合物ライブラリー設計、 化合物管理、

データベースの構築と活用が含まれるが、ここでは化合物ライブラリー設計についてのみ説明する。

コンビナトリアルケミストリーが創薬研究に適用され始めた頃は、化合物の多様性のみが注目された。合成しようとする化合物の骨格、各置換基、およびその組み合わせの構造的多様性をコンピュータを用いて解析し、それが最大になるような化合物ライブラリーを設計することが目的とされた。しかしながら、そのような化合物ライブラリーにはおおよそ薬らしくない化合物も含まれ、またヒット確率も高くないという問題点が明らかになってきた。

そこで現在では、多様性に加えていかに薬らしい構造を設計するかに努力が払われている。まずコンピュータ上で膨大な数の仮想化合物ライブラリーを設計し、続いて分子量や脂溶性の要素(logP)などを考慮しておおよそ薬になり得ない構造を削除する。同時に化合物の相互類似性を考慮して、できるだけ構造的に多様性に富んだ組み合わせを選択する。これらの操作を行うことによって汎用型のリード創出用化合物ライブラリーが合成できるものと考えられている。

一方具体的なターゲットがある場合にはコンピュータを用いた合理的薬物設計とコンビナトリアルケミストリーの組み合わせが重要となり、様々なアプローチがなされている。

5 おわりに

コンビナトリアルケミストリーのこの10年間の進歩について述べてきたが、創薬の合成化学がすべてコンビナトリアルケミストリーにおきかわることは決してありえないことを明記しておきたい。コンビナトリアルケミストリーは、従来型合成が得意とする微妙な構造変換などには向いていないからである。したがって従来型の合成とコンビナトリアルケミストリーを相補的に用いることが大切といえる。

コンビナトリアルケミストリーは創薬の分野を中心に発展してきたが、現在では無機材料化学、触媒設計、生化学などにもその考え方や手法が取り入れられ、大きな影響を与えている。急速に発展を遂げてきたコンビナトリアルケミストリーは、今後も時代の要請に応じて変化し続けるであろう。しかし技術がどのように変わっても、コンビナトリアルケミストリーによってもたらされた「同時に速く」という「ハイスループット・マインドセット」はあらゆる合成化学の分野にますます広まってゆくものと思われる。

参考文献

- 1) S. Borman: *Chem. Eng. News*, p.53, May 15(2000)
- 2) C. D. Floyd et al.: *Progress in Medicinal Chemistry*, 36., 91 (1999)
- 3) D. MacLean et al.: *J. Comb. Chem.*, 2, 562(2000)

本誌 P.4 ~ P.5参照

固相有機合成用担体「ランタン」専用アッセンブリキットシリーズ

ランタンの大量一括処理がスムーズになります。

ランタンは籠(かご)の形状をした、ミモトブス社(旧カイロンテクノロジー社)の固相有機合成用担体(ピン)です。従来のピン(クラウン)より合成量が多く収率が高いのが特長です。

しかし特に大量処理時、手作業によるピンなどの脱着操作が煩雑だという問題がありました。

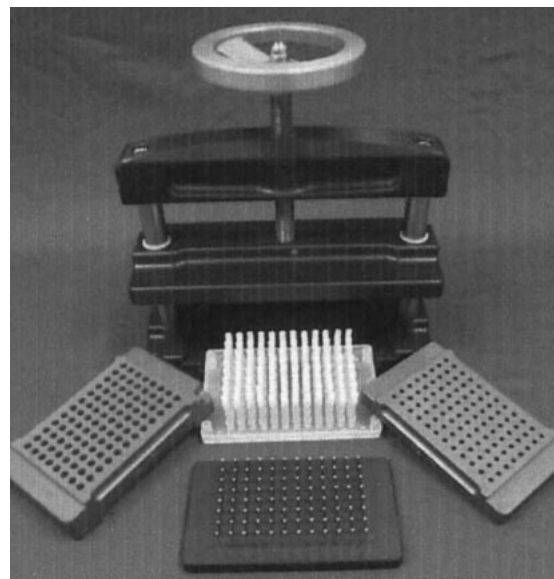
アッセンブリキットシリーズは、1プレート96ピン分の脱着を一括で行うための器具で構成されたキットです。ピンなどの脱着に必要な器具とキット、キットの主な器具の構成及びそれらの用途を表1に示します。

表1

キット名	主な器具の構成	用途
SynPhase Assembly Kit 1	SynPhase Press Stem Tray Lantern Tray Stem Ejector	ランタンのステムトランステムへの装着 ステムトランステムのステムホルダー(プレート)への装着 ステムトランステムのステムホルダーからの取り外し
SynPhase Stem Recycler		ランタンのステムトランステムからの取り外し
SynPhase Assembly Kit 2	SynPhase Press Cleavage Tray Stem Ejector	トランスポンダー(マイクロチップ)内包ランタンのクリベージステムへの装着 クリベージステムのステムホルダーへの装着 クリベージステムのステムホルダーからの取り外し

また用途に合わせてこれらの器具、キットと他の製品を組み合わせたパッケージもございます。大量の合成処理を容易に行うことが可能となる優れたものです。ぜひご利用ください。

- SynPack 1...ランタンとトランステムを用いるスプリット合成で使用
- SynPack 2...トランスポンダー内包ランタンを用いるスプリット合成で使用
- SynPack 3...96本のマルチピンフォーマットでの平行合成で使用
- SynPack 4...ランタンを使用するあらゆる合成法に対応可能なパッケージ



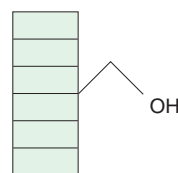
メーカーコード	品名	構成
EA-WS-A-SA1	SynPhase Assembly Kit 1	SynPhase Press, Stem Tray, Lantern Tray, Stem Ejector
EA-WS-A-SA2	SynPhase Assembly Kit 2	SynPhase Press, Cleavage Tray, Stem Ejector
EA-WS-A-STR	SynPhase Stem Recycler	
EA-IS-R-SP1	SynPack 1	Transort, SynPhase Assembly Kit 1, SynPhase Stem Recycler
EA-IS-R-SP2	SynPack 2	Transort, SynPhase Assembly Kit 2
EA-IS-A-SP3	SynPack 3	SynPhase Assembly Kit 1, SynPhase Stem Recycler
EA-IS-U-SP4	SynPack 4	Transort, combined SynPhase Assembly Kits 1&2, SynPhase Stem Recycler, Jumbo Color Pack

各製品・キットの詳細な使用方法についての資料をご用意しております。お問い合わせ下さい。価格につきましては、当社営業又は当社代理店までお問い合わせ下さい。

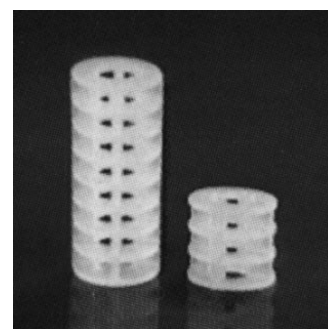
ランタン

Hydroxymethyl化した、ランタンの新製品です。
Hydroxymethyl化はランタンのみの設定です。

	Dシリーズ	Lシリーズ
ロ ー ド 量	35 μ mol	15 μ mol
収 量	15-18mg	5-8mg
高 さ	12.5mm	5mm
直 径	5mm	5mm



ランタン模式図



Dシリーズ Lシリーズ

メーカーコード	品 名	包装	希望納入価格(円)
SP-PS-D-HOM	SynPhase PS D-Series Lanterns-Hydroxymethylated(Dタイプ用)	100個	80,000
SP-PS-L-HOM	SynPhase PS L-Series Lanterns-Hydroxymethylated(Lタイプ用)	100個	47,200

500個入り、2,500個入り、10,000個入り包装もございます。また近日中に新開発の水溶性リンカーを発売いたします。お問い合わせ下さい。

ランタン用スターターキット

ランタンによるピン合成を体験、検討していただくためのキットです。小スケールでの合成に必要な備品と5種類のランタンをセットにしました。

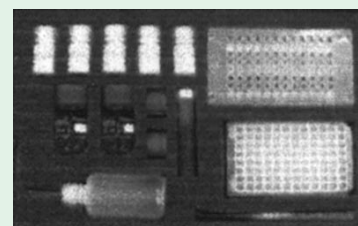
そのため、

ピン合成の優れた操作性、ランタンの性能を手軽に体験・評価していただけます。
多くの備品を買いそろえる必要が無く経済的です。ランタンの選択に最適です。

キットの内容

品 名	個数	品 名	個数
D型ランタン		反応用ガラス容器	2
Aminomethylated	20	ドレン用穴開きキャップ	2
Chloromethylated	20	洗浄用ガラス容器	1
Rink Amide Linker	20	ピンセット	1
Hydroxymethylphenoxy Linker	20	Stemholder(ステムを支えるホルダー)	2
Backbone Amide Linker	20	色付きステム	8色 × 12
		96穴ポリプロピレン容器	1

メーカーコード	品 名	希望納入価格(円)
EA-SK-U-PSD	SynPhase PS D-series Lantern Starter Kit	94,000



シンフェーズ マニュアル アッセンブリツール

マニュアルで簡単にランタンを各種ステムへ装着できる器具です。合成前のマニュアル操作を簡便に行えます。
スプリット合成など各種合成でお使いいただけます。

メーカーコード	品 名	希望納入価格(円)
EA-WS-U-MAT	SynPhase Manual Assembly Tool	165,000



製品紹介

NEOSYSTEM社 アミノ酸系ビルディングブロック37製品を在庫しました!



アミノ酸誘導体

この度、フランスのSNPEグループの一つNEOSYSTEM社のユニークなアミノ酸誘導体、有機合成のビルディングブロックを多種類在庫しました。従来、入手のできなかった各種のアミノ酸誘導体やビルディングブロックが容易に安価に入手できるようになりました。また、Fmoc、Bocアミノ酸は自動合成機で使用できるので、ユニーク構造を容易に導入できるようになります。

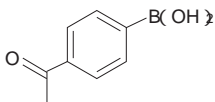
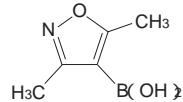
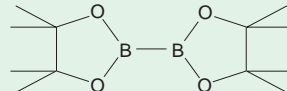
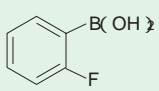
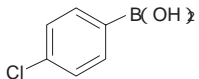
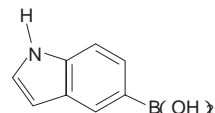
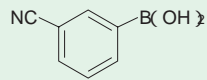
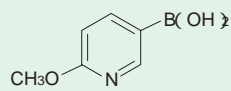
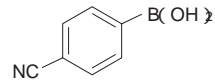
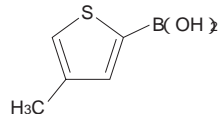
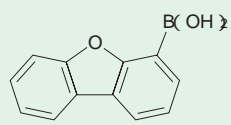
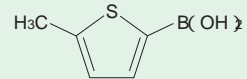
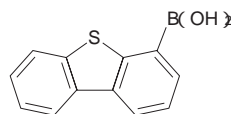
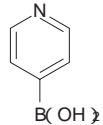
構造式	品名 コードNo. 容量 希望納入価格(円) メーカーコード	構造式	品名 コードNo. 容量 希望納入価格(円) メーカーコード	構造式	品名 コードNo. 容量 希望納入価格(円) メーカーコード
	(R,S)-Boc-3-amino-3-(biphenyl)propionic acid 509-26341 1g 32,800円 BA16401		(S)-N-4-Fmoc-N-8-Boc-diamino-octanoic acid 507-26381 1g 93,100円 FA01226		Fmoc-statine 501-26301 1g 106,300円 FA08901
	(R,S)-Fmoc-3-amino-3-(biphenyl)propionic acid 504-26411 1g 32,800円 FA16401		Fmoc-1-amino-1-cyclohexanecarboxylic acid 502-26191 1g 6,000円 FA03301		Fmoc-L-1,2,3,4-tetrahydro-norharman-3-carboxylic acid 508-26291 1g 9,000円 FA12501
	(R,S)-Boc-3-amino-3-(1-naphthyl)propionic acid 502-26331 1g 27,500円 BA16201		Fmoc-8-amino-3,6-dioxa-octanoic acid 504-26271 1g 80,000円 FA03202		Fmoc-tranexamic acid 508-26311 1g 9,000円 FA09701
	(R,S)-Boc-3-amino-3-(2-naphthyl)propionic acid 506-26351 1g 38,000円 BA16601		Fmoc-4-(2-aminoethyl)-1-carboxymethyl-piperazine dihydrochloride 509-26221 1g 27,500円 FA12001		(R,S)-Fmoc-3-amino-N-1-carboxymethyl-2-oxo-5-phenyl-1,4-benzodiazepine 503-26121 1g 53,800円 FB02201
	(R,S)-Fmoc-3-amino-3-(2-naphthyl)propionic acid 508-26431 1g 32,800円 FA16601		Fmoc-(3-aminomethyl)benzoic acid 501-26161 1g 22,300円 FA02702		1-Boc-4-amino-piperidine hydrochloride 500-26131 1g 27,500円 BB04401
	Fmoc-N-(Boc-4-piperidyl)glycine 501-26421 1g 22,300円 FA16501		(2S,4S)-Fmoc-4-amino-1-Boc-pyrrolidine-2-carboxylic acid 509-26101 1g 19,600円 FA12301		Fmoc-3-carboxymethyl-1-phenyl-1,3,8-triazaspiro[4.5]decan-4-one 502-26211 1g 35,400円 FB03201
	Fmoc-3-amino-4'-carboxybiphenyl 502-26451 1g 242,800円 FB04001		Fmoc-4-carboxymethyl-piperazine 503-26241 1g 17,000円 FA11601		Fmoc-4-carboxymethyl-1,2,3,4-tetrahydroquinaxalin-3-one 506-26231 1g 127,300円 FB03701
	N-Boc-2-hydroxybenzimidazole 503-26361 1g 53,800円 BB04701		Fmoc-3,4-dichloro-L-phenylalanine 505-26201 1g 32,800円 FA05702		Fmoc-4-piperidone 507-26261 1g 6,000円 FB02901
	2,3-dihydro-5-phenyl-1H-1,4-benzodiazepin-2-one 505-26321 1g 19,600円 AB02403		(R,S)-Fmoc-1,3-dihydro-2H-isoindole carboxylic acid 506-26111 1g 43,300円 FA11801		Fmoc-(S,S)[Pro-Leu]-spirolactame 505-26181 1g 211,300円 FB01501
	(R,S)-Fmoc-3-amino-1-carboxymethyl-valerolactame 505-26441 1g 95,800円 FB02303		Fmoc-isonipetric acid 501-26281 1g 4,500円 FA09001		Fmoc-''Freidinger's lactame'' 504-26151 1g 85,300円 FB02101
	(R)-Fmoc-3-amino-adipic acid-1-tert-butyl ester 500-26371 1g 93,100円 FA00440		Fmoc-4-phenyl-piperidine-4-carboxylic acid 500-26251 1g 6,000円 FA12701		Boc-nortropinone 507-26141 1g 32,800円 BB03101
	(R,S)-Fmoc-3-amino-3-(4-bromophenyl)propionic acid 504-26391 1g 32,800円 FA16101		(2S,4S)-Boc-4-phenylpyrrolidine-2-carboxylic acid 506-26091 1g 106,300円 BA13901		
	(R,S)-Fmoc-3-amino-3-(1-naphthyl)propionic acid 507-26401 1g 32,800円 FA16201		Fmoc-(4-piperidyl)-L-proline 508-26171 1g 32,800円 FA09602		他に数百種の製品があります。 Neosystem社の総合カタログを準備していますのでお問合せ下さい。

ボラン酸化合物

ボラン酸化合物は、固相上での金属触媒下で行うコンビナトリアル化学、特にボラン酸試薬を用いたハロゲン体とのSuzukiカップリング反応によく利用されています。

Chempur社は、ボラン酸化合物を数多く提供しているドイツの総合試薬メーカーです。カタログに約100製品のボラン酸化合物を掲載、新規化合物も続々と追加しております。

特によく用いられておりますボラン酸化合物を以下に紹介致します。

メーカーコード	品名	構造式	メーカーコード	品名	構造式
902542	4-Acetylphenylboronic acid		902520	3,5-Dimethylisoxazole-4-boronic acid	
902505	Bis(pinacolato)diboron		902564	2-Fluorophenylboronic acid	
902555	4-Chlorophenylboronic acid		902571	5-Indolylboronic acid	
902448	3-Cyanophenylboronic acid		902534	2-Methoxy-5-pyridineboronic acid	
902429	4-Cyanophenylboronic acid		902529	4-Methylthiophene-2-boronic acid	
902512	Dibenzofuran-4-boronic acid		902621	5-Methylthiophene-2-boronic acid	
902513	Dibenzothiophene-4-boronic acid		902421	Pyridine-4-boronic acid	

特注合成も承ります。上記化合物を含む製品の在庫、価格、見積りなどお問い合わせ下さい。

環境調和型パラジウム触媒

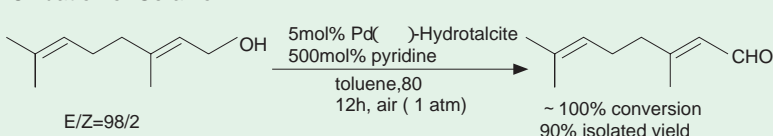
Palladium()-Hydrotalcite

パラジウム()-ハイドロタルサイト

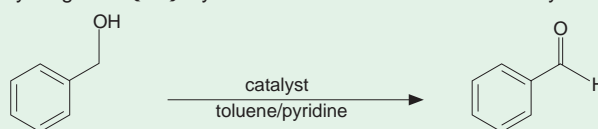
近年、人や環境に与える影響や負荷を低減させる、いわゆる環境調和型の有機反応の開発が求められています。また有機化合物の酸化に関しては安全性、経済性を考慮すると酸素、特に空気を酸化剤として用いることが理想的です。

今回紹介するパラジウム()-ハイドロタルサイトは、塩基性粘土化合物の一種であるハイドロタルサイト($Mg_6Al_2(OH)_6CO_3 \cdot 4H_2O$)に $Pd(OAc)_2(Py)_2$ 錯体を固定化した触媒です。この触媒は、常圧酸素及び空気下においてアルコール類の酸化に適用できます。また使用した触媒は、ろ過するだけで回収再利用が可能です。

Oxidation of Geraniol



Recycling of Pd()-Hydrotalcite in the Oxidation of Benzyl alcohol



entry	catalyst	gas	time(h)	number of use	GLC yield(%)
1 ^a	Pd()-Hydrotalcite	O ₂	2	first	98
				second	89
				third	77
2 ^b	Pd()-Hydrotalcite	air	3	first	98
				second	90
3 ^c	Pd()-Hydrotalcite(m)	O ₂	5	first	96
				second	97
				third	90

a) reaction conditions ; Pd()-Hydrotalcite(900mg,0.15mmol Pd),benzyl alcohol(3.0mmol), pyridine(1.5mmol), toluene(30ml), 80 °C, O₂.

b) reaction conditions ; Pd()-Hydrotalcite(300mg,0.05mmol Pd), benzyl alcohol(1.0mmol), pyridine(0.2mmol), toluene(10ml), 65 °C, air(1atm).

c) reaction conditions ; Pd()-Hydrotalcite(m)(1800mg, 0.15mmol Pd),benzyl alcohol(3.0mmol), pyridine(1.5mmol), toluene(30ml), 80 °C, O₂.

<参考文献>

- 植村 榮: 和光純薬時報, Vol.69, No.2, 10-12(2001)
- T. Nishimura, N. Kakiuchi, S. Uemura : *Chem. Commun.*, 1245(2000)
- N. Kakiuchi, T. Nishimura, M. Inoue, S. Uemura : *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 74, 165(2001)

コードNo.	品名	規格	包装	希望納入価格(円)
161-20543	Palladium()-Hydrotalcite (Pd 1.5%)	有機合成用	5 g	20,000
168-20553	Palladium()-Hydrotalcite(m) (Pd 0.8%)	有機合成用	10 g	20,000

Pd含量の異なる2つのタイプを商品化いたしました。

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!



フラッシュチューブ

特長

少量のサンプルを迅速に精製可能です。

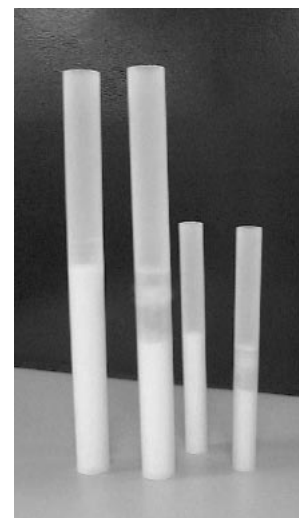
特別な装置を必要としません。

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。

	フラッシュチューブ 2002	フラッシュチューブ 2008
サイズ	12 × 125mm	17 × 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30 μm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



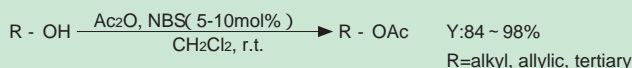
使用試薬

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

反 応 文 献 紹 介

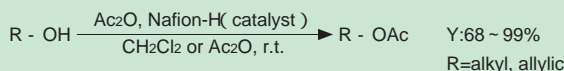
アルコールのアセチル化反応

1. 触媒量の*N*-ブロモコハク酸イミド (NBS) 存在下にアルコールと無水酢酸を反応させ、相応するアセテートが高収率で得られた。この反応では中性あるいは中性に近い条件で行え、また3級アルコールも室温で良好な収率でアセチル化できた(全13反応例あり)。



Babak Karimi, Hassan Seradj: *Synlett*, 519-520(2001)

2. 触媒量の固体酸であるNafion[®]-H(Nafion[®] NR-50)存在下にアルコールと無水酢酸を反応させ、相応するアセテートが高収率で得られた。また、反応に使用したNafion[®]-H(Nafion[®] NR-50)は簡単に回収・再使用することができる。



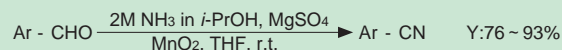
この反応ではケタールやアセタールも安定で、オレフィンの転位も伴わない(全30反応例あり)。

R.Kumareswaran, K.Pachamuthu, Y.D.Vankar: *Synlett*, 1652-1654(2000)

コードNo.	品 名	規 格	包 装	希望納入価格(円)
021-07232	N-Bromosuccinimide	和光特級	25g	1,150
025-07235	N-Bromosuccinimide	和光特級	500g	8,200
011-00276	Acetic Anhydride	和光特級	500ml	1,500
011-00271	Acetic Anhydride	和光特級	3L	6,100
144-05991	Nafion [®] NR-50		5g	5,200
142-05992	Nafion [®] NR-50		25g	20,000

アルデヒドのニトリル化反応

芳香族アルデヒドをTHF中2Mアンモニアの2-プロパノール溶液、硫酸マグネシウム、二酸化マンガンと室温下反応するとワンポットで相当するニトリル体が効率的に合成された。この反応では水酸基、エステル、アミド等の官能基があっても、芳香族ニトリルを合成することができた(全13反応例あり)。

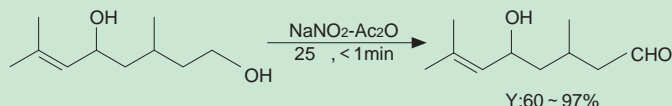


Gaifa Lai, Nana K.Bhamare, Wayne K. Anderson: *Synlett*, 230-231(2001)

コードNo.	品 名	規 格	包 装	希望納入価格(円)
016-03146	Ammonia Solution (28.0 ~ 30.0%,NH ₃)	和光特級	500ml	620
010-03166	Ammonia Solution (25.0 ~ 27.9%,NH ₃)	和光特級	500ml	600
137-12335	Magnesium Sulfate Anhydrous	和光特級	500g	2,300
138-09675	Manganese()Oxide, Powder	和光 1 級	500g	1,800

一級アルコールの選択的アルデヒド化反応

亜硝酸ナトリウムと無水酢酸を用いて一級アルコールのみを選択的にアルデヒドに酸化できた。この反応は溶媒を必要とせず、穏やかでかつ極めて短時間で完結するという利点を有する。またカルボン酸への酸化やオレフィンの転位もなく、高収率で目的物を得ることができた(全25反応例あり)。

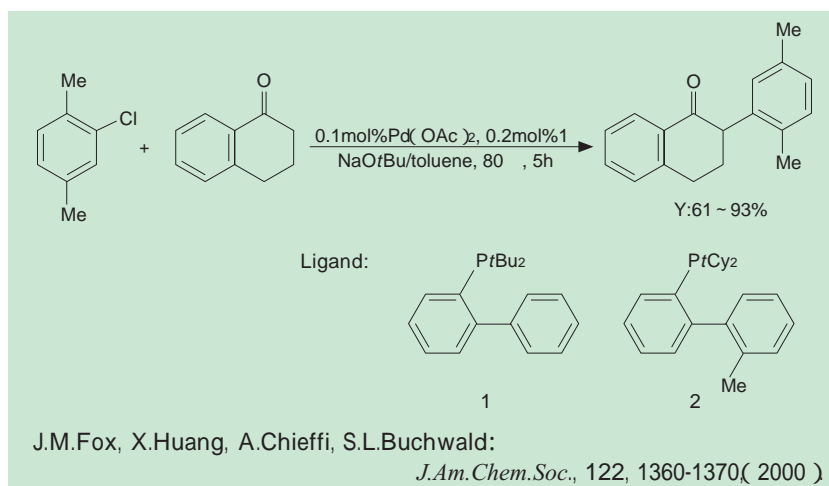


B.P.Bandgar, V.S.Sadavarte, Lavkumar S.Uppalla: *J.Chem.Soc., Perkin Trans. 1*, 3559-3560(2000)

コードNo.	品 名	規 格	包 装	希望納入価格(円)
195-02562	Sodium Nitrite	JIS特級	25g	750
199-02565	Sodium Nitrite	JIS特級	500g	1,350
011-00276	Acetic Anhydride	和光特級	500ml	1,500
011-00271	Acetic Anhydride	和光特級	3L	6,100

ケトンの α -アリル化反応

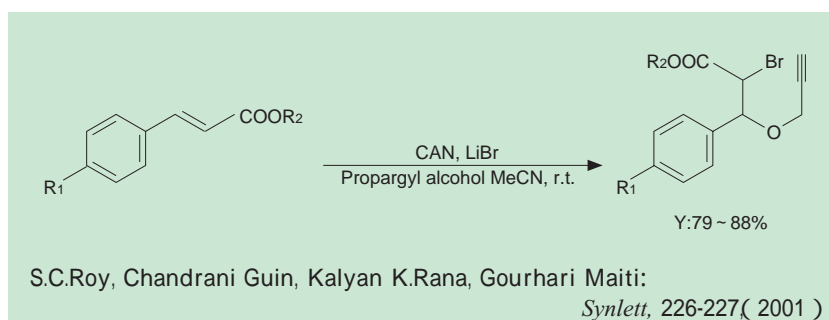
2-methyl-2'-dicyclohexylphosphinobiphenylに代表されるビフェニルホスフィンLigandとPd(OAc)₂を組み合わせることで、高選択的かつ高収率でケトンの α -位にアリル化反応させることができた(全36反応例あり)。



コードNo.	品名	規格	包装	希望納入価格(円)
163-07141	Palladium(II)Acetate	和光特級	1g	5,600
169-07143	Palladium(II)Acetate	和光特級	5g	21,000
196-10922	Sodium <i>t</i> -Butoxide	和光1級	25g	2,100
190-10925	Sodium <i>t</i> -Butoxide	和光1級	500g	16,000
161-04325	Potassium Phosphate tribasic	和光1級	500g	2,200

桂皮酸誘導体のプロモアルコキシル化反応

室温下、ceric ammonium nitrate(CAN, Diammonium Cerium(IV)Nitrate)存在下に桂皮酸誘導体とLiBrとプロパルギルアルコールを反応させて、相応するプロモアルコキシル化体を高選択的かつ高収率に得た(全6反応例あり)。



コードNo.	品名	規格	包装	希望納入価格(円)
036-01742	Diammonium Cerium(IV)Nitrate	和光特級	25g	1,350
038-01741	Diammonium Cerium(IV)Nitrate	和光特級	100g	2,800
030-01745	Diammonium Cerium(IV)Nitrate	和光特級	500g	9,800
168-13762	Propargyl Alcohol	和光1級	25ml	1,360
162-13765	Propargyl Alcohol	和光1級	500ml	5,000
017-15543	Acetonitrile Dehydrated	有機合成用	100ml	1,700
013-15545	Acetonitrile Dehydrated	有機合成用	500ml	3,600
011-15541	Acetonitrile Dehydrated	有機合成用	3L	13,000

和光純薬の

受託合成

弊社は、研究用試薬のリーディングカンパニーとして、創業以来、今日まで一貫して高純度試薬の開発・製造を行ってまいりました。長年にわたって、無機から有機まで広範な化合物の取り扱いを通じて培った、技術・ノウハウを生かし、お客様のご要望に応じた化合物の受託合成を承る体制が整っております。

合成を委託される際には、是非ご相談させていただきますよう、お願いいたします。

弊社、国内外生産事業所はISO9000シリーズの認証登録を行い、品質管理、環境保全、安全管理に万全を期しております。特注合成だけでなく、精製・調液なども承っておりますので、お気軽にご相談ください。



お見積から納入まで

見積依頼

『合成見積依頼書』に必要事項を記載して、弊社営業担当者または弊社代理店にお渡しください。合成文献等をお持ちでしたら、添付していただくようお願いします。なお、秘密保持契約等が必要な場合には、前もって弊社営業担当者にご相談いただけますようお願いいたします。

弊社にて検討

合成の可否・難易度・納期・価格等を検討いたします。合成文献を添付していただいた場合や、合成方法を開示していただいた場合は検討時間が短縮されます。見積期間の目安は合成文献を添付いただいた場合で約1週間です。

見積提出

合成が困難である場合や、お客様がご希望された純度・納期・価格等の条件を満たせないことが予想される時は、辞退させていただく場合がございますので予めご了承ください。

正式注文

見積提出後、正式にご注文ください。正式注文をいただくまでは、一切の費用は発生いたしません。

合成

納入

ご希望いただいたデータを製品に添付して納入いたします。

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 : org@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

