

WAKO

Organic Square

No.27
March
2009

目次

特別講座

- 有機環状トリオールボレート塩を用いる遷移金属触媒反応
北海道大学大学院工学研究科 助教 山本 靖典、教授 宮浦 憲夫..... 2

グリーンケミストリー

- 有機環状トリオールボレート塩..... 5
選択的還元触媒 Palladium Catalysts Series..... 6
選択的還元触媒 オスミウム-活性炭素..... 7
単糖類の4位選択的アシル化触媒 Kawabata Acylation Catalyst..... 8
キラル相間移動触媒 Maruoka Catalyst..... 9

取扱い製品紹介

- 信越化学工業(株)製 シリル化剤..... 12
(株)サイテック製 PC版 電子保管庫/電子鍵ボックス管理システム Labo Lock Series..... 15

その他

- イオン性液体..... 10
重水素化合物の受託合成..... 11

お知らせ

- 試薬管理は何故必要か (5)..... 14
Labo Lock Series発売記念「セキュリティ対策」強化応援キャンペーン..... 16

有機環状トリオールボレート塩を用いる遷移金属触媒反応

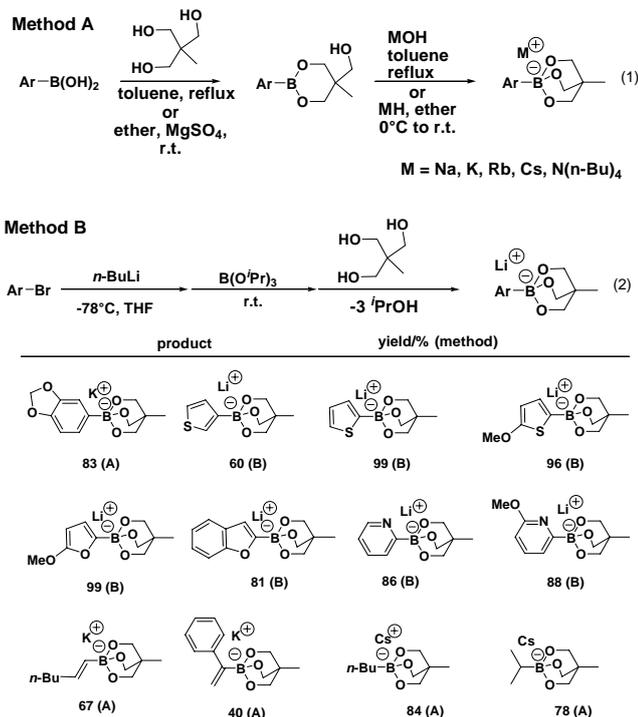
北海道大学大学院工学研究科 助教 山本 靖典 教授 宮浦 憲夫

クロスカップリング反応など有機ホウ素化合物の金属触媒反応には有機ボロン酸が優れており、医薬、農業、電子材料の探索研究を目的として 400 種類以上が市販されている。芳香族ボロン酸は一般に水に安定であり多くの場合良好な結果を与えるが、電子求引基を有する芳香族ボロン酸やヘテロ芳香族ボロン酸は C-B 結合の加水分解が速く触媒反応と競合する。従って、鈴木カップリングに一般的な塩基水溶液を用いる条件では大過剰のボロン酸が必要であったり、全くカップリング体が得られないことがある。ボロン酸誘導体は一般にボロン酸とボロキシンの混合物として得られるために分子量が定まらない、構造解析が困難であるなどの問題を抱えている。また、反応によっては非水系で行いたい場合も少なくない。このような課題を解決する目的から、我々は最近水系および非水系の両者で使用可能な有機環状トリオールボレート塩を開発した^{1,2)}。本稿ではこれを用いる代表的触媒反応について解説する。このような有機ホウ素化合物のアート型錯体にはトリフルオロボレート[RBF₃]K が知られているが、多くの有機溶媒に不溶であり、またフッ素原子の高い電気陰性度により遷移金属触媒に対する反応性は極めて低い。

1. 有機環状トリオールボレート塩の調製

共沸蒸留によりボロン酸とトリオールから水を除いてボロン酸エステルを合成する。次に、水酸化カリウムなどのアルカリ金属水酸化物を加えてさらに脱水するとトリオールボレート塩が合成できる(式 1)。また、リチウム塩の合成は RLi と B(OR)₃ から得られる [RB(OR)₃]Li とトリオールのエステル交換反応で得られる(式 2)(表 1)。

表 1 有機環状トリオールボレートの調製



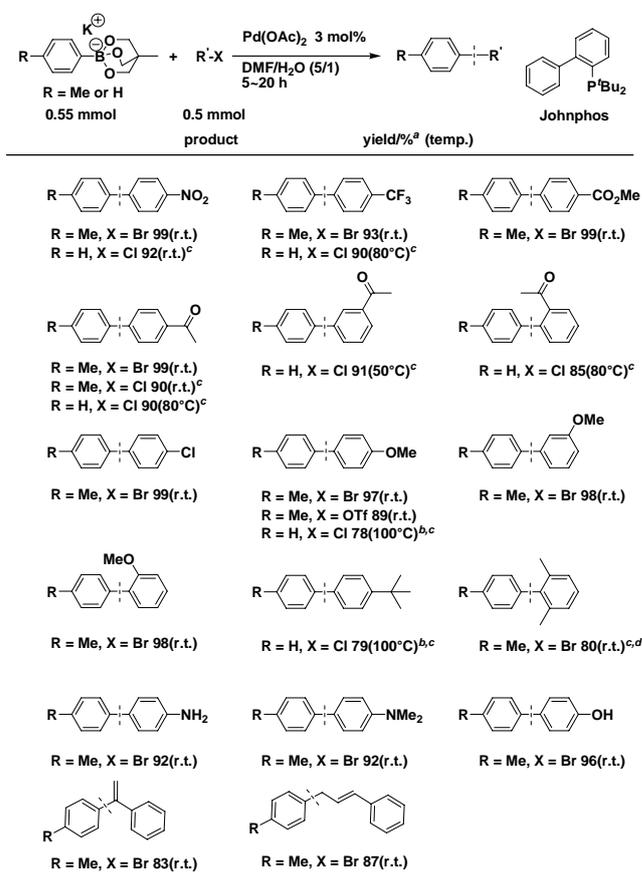
2. 有機環状トリオールボレート塩の触媒反応

金属触媒反応に対する環状トリオールボレート塩の優位性を確認する目的から、従来ボロン酸を用いて行われてきたパラジウム触媒クロスカップリング反応^{1,3)}、銅触媒 N-アリアル化反応⁴⁾、ロジウム触媒不斉共役付加反応⁵⁾を検討した。

2-1. パラジウム触媒クロスカップリング反応

臭化アリールに対して 10%過剰のトリオールボレート塩を用いて、酢酸パラジウム存在下 DMF-水中、室温でクロスカップリング反応を行った(表 2, 3)。立体的に嵩高い 2,6-ジメチルプロモベンゼンにのみ Johnphos 配位子を用いたが、酢酸パラジウムのみでも電子求引基を有する臭化物は室温 5 時間以内、また 4-Me₂N や 4-MeO 基など電子供与基を有する臭化物は 22 時間以内に完結した。酢酸パラジウムの還元により形成したパラジウムナノ粒子が活性種と考えられ、低温で高い触媒活性を發揮することが報告されている。また、ビニル臭化物、アリル臭化物、アルケニルトリオールボレートの反応も室温で速やかに進行する。酸化的付加が遅い塩化物との反応には電子供与性配位子の添加が必須であり、Johnphos の使用が効果的である。また、電子豊富な 4-クロロアニソールの反応ではアンモニウム塩がカリウム塩より良い結果を与える。アンモニウム塩は溶解度が高く、トランスメタル化が速いことに起因すると考えられる。

表 2 クロスカップリング反応 (1)



^a Isolated yields. ^b NⁿBu₄ salt was used. ^c With 6.6 mol% of JohnPhos. ^d NMR yields.

表7 アニリン誘導体のN-アリール化反応

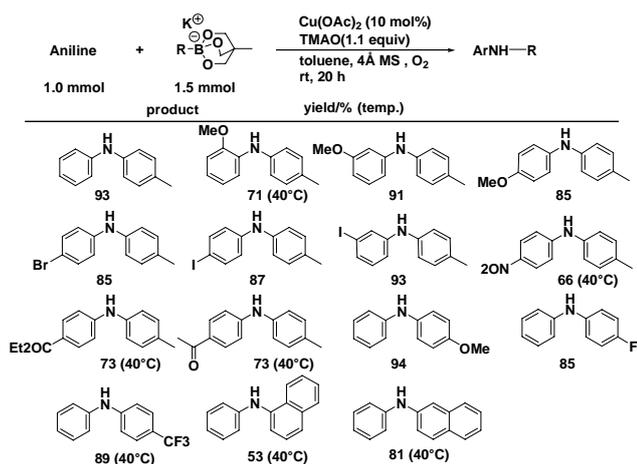
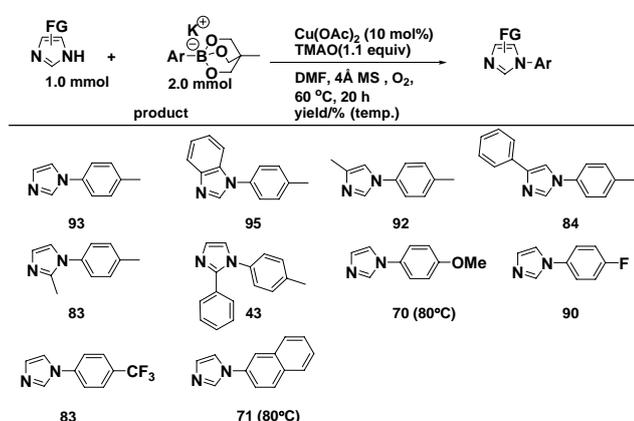


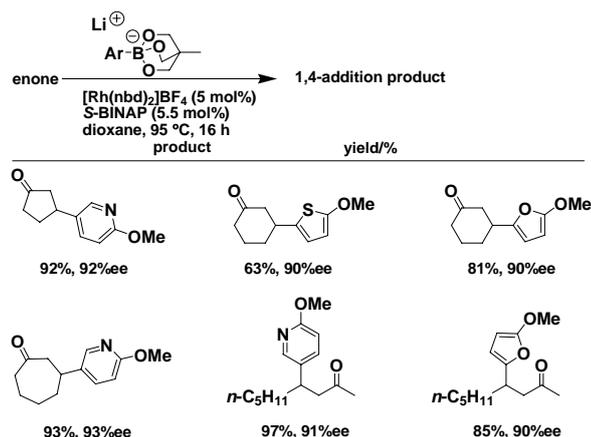
表8 イミダゾール誘導体のN-アリール化反応



2-3. ロジウム触媒を用いる不斉共役付加反応

我々は1997年にアリールボロン酸のRh触媒共役付加反応を開発し、BINAPや二座ホスホロアミダイトを用いる不斉共役付加反応に展開してきた^{10,11,13}。また、同様の反応がジカチオン性パラジウムで触媒されることも報告した^{12,13}。反応には、アリールボロン酸やトリフルオロボレート塩が使用できるが、ヘテロアリールボロン酸や電子求引基を有するアリールボロン酸は炭素-ホウ素結合の加水分解が速く使用できない。これに対して、ヘテロアリールトリオールボレート塩は、無水中ロジウム触媒にトランスメタル化して高収率、高エナンチオ選択的に共役付加体を与える(表9)⁵。

表9 ロジウム触媒不斉共役付加反応



3. おわりに

以上、有機環状トリオールボレート塩を用いた遷移金属触媒反応について解説した。これまでボロン酸は水存在下で使用できることを利点として利用されてきたが、逆に非水系での反応が難しい化合物である。これに対して、触媒反応に活性な四配位構造を特徴とする有機トリオールボレート塩は、水系、非水系の両者で使用可能である。今後有機ボロン酸にかわるホウ素試薬として新たな利用法が開発されることを願っている。

参考文献

- 山本靖典, 宮浦憲夫: 和光純薬時報, **76**, 2 - 5 (2008).
- 宮浦憲夫, 山本靖典: WO2008/093637.
- Y. Yamamoto, M. Takizawa, X.-Q. Yu, N. Miyaura: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 928 - 931 (2008).
- X.-Q. Yu, Y. Yamamoto, N. Miyaura: *Chem. Asian J.*, **3**, 1517 - 1522 (2008).
- X.-Q. Yu, Y. Yamamoto, N. Miyaura: Synlett, in press.
- a) E. Tyrrell, P. Brookes: *Synlett*, 469 - 483 (2003). b) G.A. Molander, B. Biolatto: *J. Org. Chem.*, **68**, 4302 - 4314 (2003). c) 西田まゆみ: ファインケミカル, **35**, 33 - 39 (2006). d) L.-C. Campeau, K. Fagnou: *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 1058 - 1068 (2007).
- a) S. R. L. Fernando, U. S. M. Maharroof, K. D. Deshayes, T. H. Kinstle, M. Y. Ogawa: *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 5783 - 5790 (1996). b) A. Bouillon, J.-C. Lancelot, J. Sopkova de Oliveira Santos, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault: *Tetrahedron*, **59**, 10043 - 10049 (2003). c) P. B. Hodgson, F. H. Salingue: *Tetrahedron Lett.*, **45**, 685 - 687 (2004). d) P. Gros, A. Doudouh, Y. Fort: *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6239 - 6241 (2004). e) I. A. I. Mkhallid, D. N. Coventry, D. Albesa-Jove, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, R. N. Perutz, T. B. Marder: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 489 - 491 (2006). f) K. L. Billingsley, S. L. Buchwald: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 4695 - 4698 (2008). g) J. Z. Deng, D. V. Paone, A. T. Ginnetti, H. Kurihara, S. D. Dreher, S. A. Weissman, S. R. Stauffer, C. S. Burgey: *Org. Lett.*, **11**, 345 - 347 (2009). h) D. S. Yang, S. L. Colletti, K. Wu, M. Song, G. Y. Li, H. C. Shen: *Org. Lett.*, **11**, 381 - 384 (2009).
- S. V. Ley, A. W. Thomas: *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 5400 - 5449 (2003).
- a) S. Darses, J.-P. Genêt: *Eur. J. Org. Chem.*, 4313 - 4327 (2003). b) G. A. Molander, N. Ellis: *Acc. Chem. Res.*, **40**, 275 - 286 (2007). c) H. A. Stefani, R. Cella, S. Adriano: *Tetrahedron*, **63**, 3623 - 3658 (2007). d) S. Darses, J.-P. Genêt, *Chem. Rev.*, **108**, 288-305 (2008).
- 山本靖典, 西形孝司, 宮浦憲夫: 有機合成化学協会誌, **64**, 1112 - 1121 (2006).
- 山本靖典, 宮浦憲夫: *Organic Square*, No.20, 2 - 4 (2007).
- Y. Yamamoto, T. Nishikata, N. Miyaura: *Pure and Appl. Chem.*, **80**, 807 - 817 (2008).
- N. Miyaura: *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **81**, 1535 - 1553 (2008).

有機環状トリオールボレート塩



アリールボロン酸とハロゲン化アリールから遷移金属を触媒に用いてビアリール化合物を合成する鈴木-宮浦カップリング反応は、非常に有用性が高く、近年最も利用されている反応のひとつです。

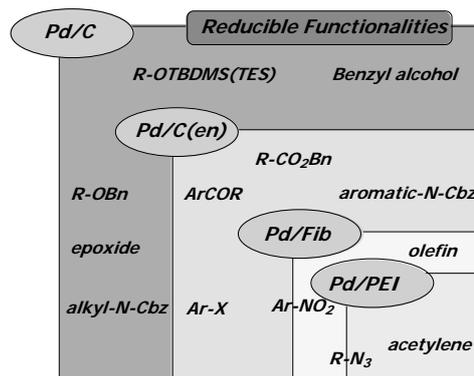
鈴木-宮浦カップリング反応は、一般に塩基を加えて行われますが、多くのボロン酸は脱水三量化し環状無水物となるため、水の共存下に反応が行われることも少なくありません。しかしながらボロン酸の中には塩基性水溶液中で加水分解するものもあり、しばしば大過剰のボロン酸が必要となります。

有機環状トリオールボレート塩は、宮浦らが開発したアート型錯体構造のボレート試薬であり、パラジウム触媒によるクロスカップリング反応において塩基の添加は必要なく、水系、非水系の両者で使用可能です。また、銅触媒を用いる N-アリール化反応にも有用です。

コード No.	品名	規格	容量	構造
134-16061	(4-Methylphenyl)cyclic-triolborate Potassium Salt	有機合成用	1g	
130-16063			5g	
163-23761	(2-Pyridine)cyclic-triolborate Lithium Salt	有機合成用	1g	
169-23763			5g	
160-23771	(3-Pyridine)cyclic-triolborate Sodium Salt	有機合成用	1g	
166-23773			5g	
167-23781	(4-Pyridine)cyclic-triolborate Sodium Salt	有機合成用	1g	
163-23783			5g	
021-16321	(2-Biphenyl)cyclic-triolborate Potassium Salt	有機合成用	1g	
027-16323			5g	
024-16311	[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl] cyclic-triolborate Potassium Salt	有機合成用	1g	
020-16313			5g	
041-30841	(3,4-Difluorophenyl)cyclic-triolborate Potassium Salt	有機合成用	1g	
047-30843			5g	
048-30851	(3,5-Difluorophenyl)cyclic-triolborate Potassium Salt	有機合成用	1g	
044-30853			5g	
201-17481	(3,4,5-Trifluorophenyl)cyclic-triolborate Potassium Salt	有機合成用	1g	
207-17483			5g	
065-05291	(2-Formylphenyl)cyclic-triolborate Sodium Salt	有機合成用	1g	
061-05293			5g	
068-05301	(4-Formylphenyl)cyclic-triolborate Sodium Salt	有機合成用	1g	
064-05303			5g	

【特長】

- 選択的還元が可能
- 発火性が少ない



● 用途に応じて使い分けて下さい

パラジウム炭素-エチレンジアミン複合体¹⁾

接触還元反応では不均一触媒であるパラジウム炭素(Pd/C)が、穏和な中性条件下、様々な官能基を効率よく還元することから広く用いられますが Pd/C の持つ強い還元能のために、官能基選択性や位置選択性を達成することは困難でありました。これらを解決するため、触媒毒として窒素性塩基であるエチレンジアミンを Pd/C に配位させた官能基選択的還元触媒 Pd/C(en)が開発されました。この触媒は中性条件下で選択的な接触還元反応することが可能で、反応後は濾過するだけで簡単に除去することができます。また、通常の Pd/C に見られるような発火性を示さず、長期保存安定性を有している優れた還元触媒であり、工業的レベルでの展開が期待されます。

5% Pd/C (en)

5% Pd/C (en)を用いた選択的な接触還元では保護基であるベンジルエーテル、脂肪族アミンの Cbz (benzyloxycarbonyl)基、O-TBDMS (*t*-butyldimethylsilyl)基、エポキシドおよびベンジルアルコールの還元を抑制しながら、オレフィン、アジド、ニトロ、ベンジルエステル、芳香族ハロゲンなどの官能基を容易に還元することが可能です。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
163-21441	Palladium-Activated Carbon Ethylenediamine Complex(Pd3.5~6.5%)	有機合成用	1g	4,000
169-21443			5g	13,500
161-21442			25g	46,000

10% Pd/C (en)

10% Pd/C (en)では、1,2-エポキシドの位置選択的還元、選択的脱アセトキシ化反応、O-TBDMS 基存在下での選択的還元反応等が可能です。

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格(円)
167-23301	Palladium-Activated Carbon Ethylenediamine Complex(Pd8.5~11.5%)	有機合成用	1g	5,000
163-23303			5g	16,000

パラジウム-フィブロイン²⁾

Palladium-Fibroin(Pd/Fib)

Pd/Fib は絹のフィブロインに約 2.5%の Pd が担持された触媒です。これは化学選択的な接触還元反応することが可能で、反応後は濾過するだけで簡単に除去することができます。また、Pd/C(en)よりさらに水素還元反応に不安定な官能基の分解を抑制することが可能です。

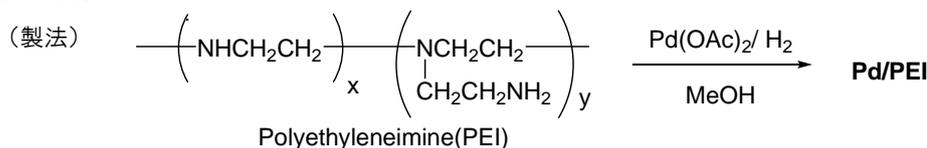
Pd/Fib を用いた選択的な接触還元では保護基であるベンジルエステル、芳香族系アミンの Cbz (benzyloxycarbonyl)基、芳香族ハロゲン、芳香族系カルボニル基の還元を抑制しながら、オレフィン、アジド、ニトロなどの官能基を容易に還元することが可能です。

コード No.	品名	略名	規格	容量	希望納入価格(円)
167-22181	Palladium-Fibroin	Pd/Fib	有機合成用	1g	4,500
163-22183				5g	14,000

パラジウム-ポリエチレンイミン³⁾

Palladium-Polyethyleneimine(Pd/PEI)

アルキンからアルケンへの選択的部分水素化は合成化学のみならず、触媒の選択性発現の観点からも興味を持たれます。一般にアルキンからアルケンへの選択的部分水素化は極めて難しく、鉛を触媒毒として用いた Lindlar 触媒が知られておりますが鉛の毒性により環境負荷が高く、また一置換アルキンには適応できないといった欠点があります。これらの問題を解決するため、窒素性塩基を多く含むポリエチレンイミンポリマーをパラジウムの強い触媒毒かつ担体として利用して調整したパラジウム-ポリエチレン触媒 (Pd/PEI) が開発されました。ご好評を頂いております、Pd/C(en), Pd/Fib と使い分けることにより種々の還元性官能基変換が可能です。



コード No.	品名	略名	規格	容量	希望納入価格(円)
161-22221	Palladium-Polyethyleneimine	Pd/PEI	有機合成用	1g	8,000
167-22223				5g	26,000

参考文献

1. H. Sajiki, K. Hattori, K. Hirota, *J. Org. Chem.*, **63**, 7990 (1998).
2. H. Sajiki, T. Ikawa, H. Yamada, K. Tsubouchi, K. Hirota. *Tetrahedron Lett.*, **44**, 171 (2003).
3. H. Sajiki, S. Mori, T. Ohkubo, T. Ikawa, A. Kume, T. Maegawa, Y. Monguchi, *Chem. Eur. J.*, **14**, 5109 (2008).

選択的還元触媒 オスミウム-活性炭素

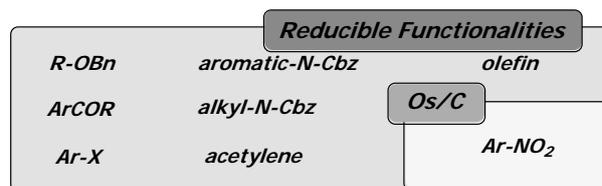


Osmium-Activated Carbon (Os/C)

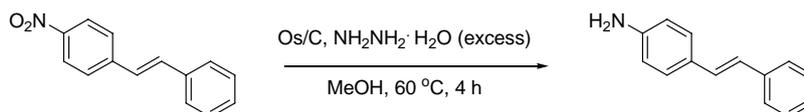
芳香族アミン化合物は、医薬品中間体、高分子材料の有用な素材のひとつとして注目を集めています。これらの製造法は化学量論量の鉄粉を使用する芳香族ニトロ化合物の還元反応が用いられていますが、鉄を除去する煩雑な作業が必要であるなど、工業的な製造において問題が残されております。オスミウム-活性炭素 (Os/C) は、様々な還元性官能基が存在する芳香族ニトロ化合物において、ニトロ基の選択的部分水素化が可能であるため、様々な芳香族アミンを新しいルートで合成することができます。

【特長】

- 芳香族ニトロ基を選択的に還元
- 発火性が少ない
- 還元性オスミウムのため、昇華性、毒性が少ない



【反応例】



【操作例】

ニトロスチレン 1 g、MeOH 10 ml、5% Os/C 100mg 及び NH₂NH₂ · H₂O 2ml をナスフラスコに入れ、60℃で4時間攪拌反応させる。反応終了後、酢酸エチルと水で洗浄しながら 5% Os/C を濾過して除き、母液を酢酸エチルで2回抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄する。さらに、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過、減圧濃縮した後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製する。

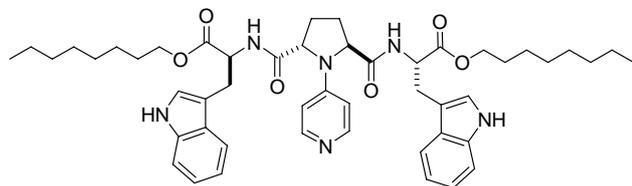
コード No.	品名	略称	規格	容量	希望納入価格(円)
151-02881	Osmium-Activated Carbon (Os 3.5-6.5%)	Os/C	有機合成用	1g	5,000
157-02883				5g	16,000

単糖類の4位選択的アシル化触媒 Kawabata Acylation Catalyst

グルコース誘導体の4位の水酸基を選択的にアシル化する触媒です。

従来の保護・脱保護などの煩雑な操作が不要であり、また酵素法を用いた場合のジアシル化の心配も不要です。

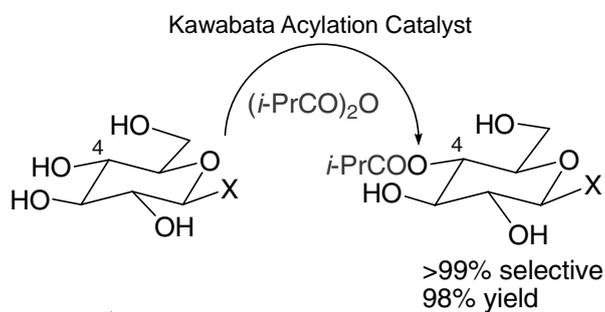
糖誘導体・配糖体の短段階合成の実現にご活用ください。



化学名：2',5'-[4-(N-Pyrrolidiny)pyridine]bis[(2-acetylamido)-3-(1H-indol-3-yl)]propionic Acid Octyl Ester

$C_{49}H_{60}N_6O_6 = 829.04$

(a) catalytic one-step process



(b) conventional protection/
deprotection procedure

1. TBDMSCl / imidazole
 2. 2-methoxypropene / PPTS
 3. (*i*-PrCO)₂O / DMAP
 4. CSA / MeOH
 5. separation of regioisomers
- 46% overall

コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
119-00781	Kawabata Acylation Catalyst	有機合成用	50mg	18,000

参考文献

1. Kawabata, T., Muramatsu, W., Nishio, T., Shibata, T. and Schedel, H. : *J. Am. Chem. Soc.*, **129**, 12890 (2007).
2. 川端猛夫: 和光純薬時報, **76**, 16 (2008).

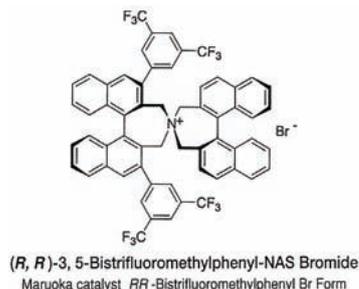
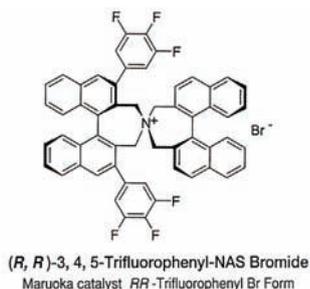


分子デザインの容易なピナフル環を二つ有するスピロ型光学活性アンモニウム塩であるキラル相間移動触媒が、京都大学の丸岡教授によって考案されました。

この(*R,R*)-3,4,5-Trifluorophenyl-NAS Bromide は、 α -アミノ酸誘導体の不斉アルキル化反応において高い触媒活性、高エナンチオ選択性を発言します¹⁾。

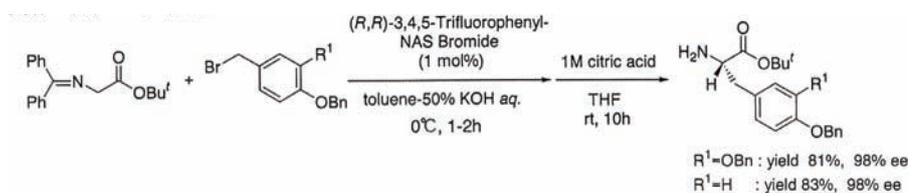
また、(*R,R*)-3,5-Bistrifluoromethylphenyl-NAS Bromide ではグリシン誘導体とアルデヒドとのアルドール反応により生理活性ペプチドの重要なキラルユニットとなる β -ヒドロキシ- α -アミノ酸誘導体を高収率で与えることができます。さらに、主生成物であるエリトロ異性体が高エナンチオ選択的に得られることが見いだされました²⁾。

【構造式】

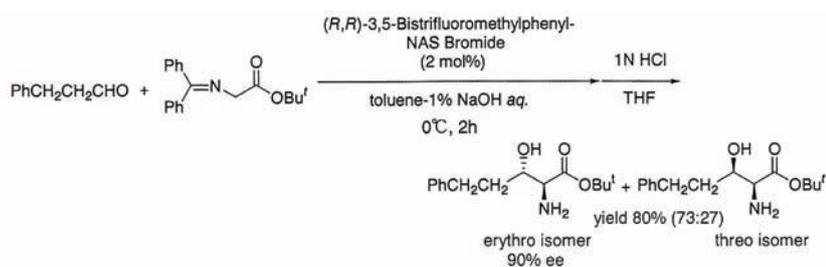


【反応例】

● α -アミノ酸誘導体の不斉アルキル化反応¹⁾



● β -ヒドロキシ- α -アミノ酸誘導体への直接不斉アルドール反応²⁾



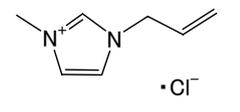
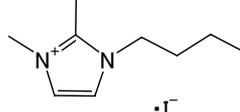
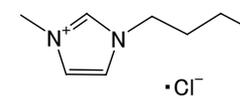
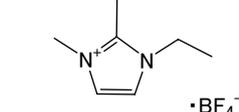
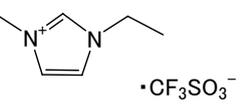
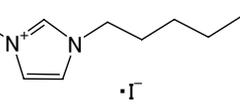
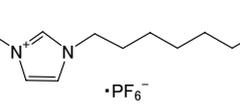
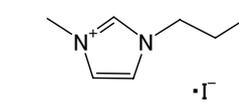
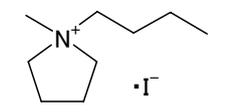
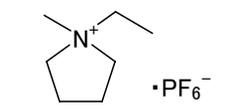
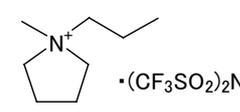
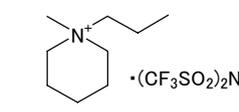
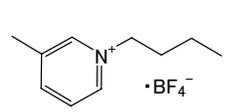
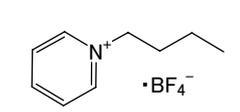
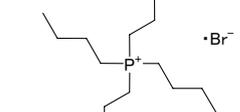
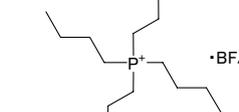
コード No.	品名	規格	容量	希望納入価格 (円)
201-15921	(R,R)-3,4,5-Trifluorophenyl-NAS Bromide	有機合成用	100mg	30,000
207-15923			500mg	照会
201-16401	(S,S)-3,4,5-Trifluorophenyl-NAS Bromide	有機合成用	100mg	30,000
207-16403			500mg	照会
029-14921	(R,R)-3,5-Bistrifluoromethylphenyl-NAS Bromide	有機合成用	100mg	30,000
025-14923			500mg	照会
026-16251	(S,S)-3,5-Bistrifluoromethylphenyl-NAS Bromide	有機合成用	100mg	30,000
022-16253			500mg	照会

参考文献

1. T. Ooi, M. Kameda, H. Tannai, K. Maruoka : *Tetrahedron Lett.*, **41**, 8339 (2000).
2. T. Ooi, M. Taniguchi, M. Kameda, K. Maruoka : *Angew. Chem. Int. Ed.*, **41**, 4542 (2002).

イオン性液体

イオン性液体¹⁾は、不揮発性、高イオン伝導性、触媒活性を示すイオンから構成される塩です。イミダゾリウム、ピロリジニウムなどの陽イオンと、ハロゲン、トリフラートなどの陰イオンから成ります。下記の特長を有する事から、抽出のための溶媒や電池用の電解質としての利用が注目されています。

<p>1-Allyl-3-methylimidazolium Chloride</p>  <p>液体</p> <p>[65039-10-3] 013-20491 5g 9,000 011-20492 25g 35,000</p>	<p>1-Butyl-2,3-dimethylimidazolium Iodide</p>  <p>固体</p> <p>[108203-70-9] 024-16171 5g 9,000 022-16172 25g 32,000</p>	<p>1-Butyl-3-methylimidazolium Chloride</p>  <p>mp 67°C</p> <p>[79917-90-1] 027-15201 5g 3,800 025-15202 25g 9,800</p>	<p>1-Ethyl-2,3-dimethylimidazolium Tetrafluoroborate</p>  <p>mp 92°C</p> <p>[307492-75-7] 050-07401 5g 8,500 058-07402 25g 30,000</p>
<p>1-Ethyl-3-methylimidazolium Trifluoromethanesulfonate</p>  <p>液体</p> <p>[145022-44-2] 059-07111 10g 20,000</p>	<p>1-Hexyl-3-methylimidazolium Iodide</p>  <p>液体</p> <p>[178631-05-5] 088-08821 5g 7,000 086-08822 25g 24,000</p>	<p>1-Methyl-3-octylimidazolium Hexafluorophosphate</p>  <p>液体</p> <p>[304680-36-2] 138-14761 5g 8,000 136-14762 25g 30,000</p>	<p>1-Methyl-3-propylimidazolium Iodide</p>  <p>液体</p> <p>[119171-18-5] 131-15851 5g 7,000 139-15852 25g 24,000</p>
<p>1-Butyl-1-methylpyrrolidinium Iodide</p>  <p>固体</p> <p>[56511-17-2] 027-16161 5g 8,000 025-16162 25g 28,000</p>	<p>1-Ethyl-1-methylpyrrolidinium Hexafluorophosphate</p>  <p>固体</p> <p>[121057-90-7] 321-87261 5g 10,000 329-87262 25g 39,000</p>	<p>1-Methyl-1-propylpyrrolidinium Bis(trifluoromethylsulfonyl)imide</p>  <p>液体</p> <p>[223437-05-6] 134-15841 5g 8,000 132-15842 25g 29,000</p>	<p>1-Methyl-1-propylpiperidinium Bis(trifluoromethylsulfonyl)imide</p>  <p>液体</p> <p>[608140-12-1] 137-15831 5g 8,000 135-15832 25g 29,000</p>
<p>1-Butyl-3-methylpyridinium Tetrafluoroborate</p>  <p>液体</p> <p>[597581-48-1] 324-87251 5g 8,000 322-87252 25g 30,000</p>	<p>1-Butylpyridinium Tetrafluoroborate</p>  <p>液体</p> <p>[203389-28-0] 320-87231 5g 7,000 328-87232 25g 25,000</p>	<p>Tetrabutylphosphonium Bromide</p>  <p>mp 98°C</p> <p>[3115-68-2] 327-67162 25g 3,500 321-67165 500g 27,000</p>	<p>Tetrabutylphosphonium Tetrafluoroborate</p>  <p>mp 99°C</p> <p>[1813-60-1] 328-33941 5g 3,000 326-33942 25g 7,500</p>

情報として室温での物性(液体・固体)もしくは融点を示しております。あくまで参考値であり、規格値ではありません。今回ご紹介した製品以外にも、多種取り揃えておりますのでパンフレットをご請求ください。

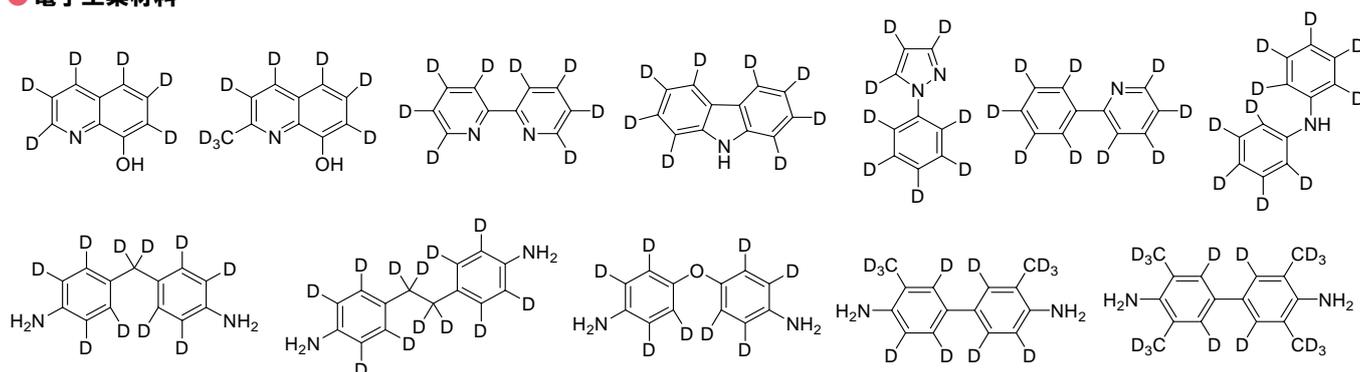
重水素化合物の受託合成

重水素化合物は、古くから薬物動態に利用されてきましたが分析機器の発達に伴い微量定量分析の内部標準物質としても利用されるようになりました。最近では、有機 EL や光ファイバーなどの電子工業材料としても使用されはじめております。当社では特色ある合成の一つとして重水素化率の高い

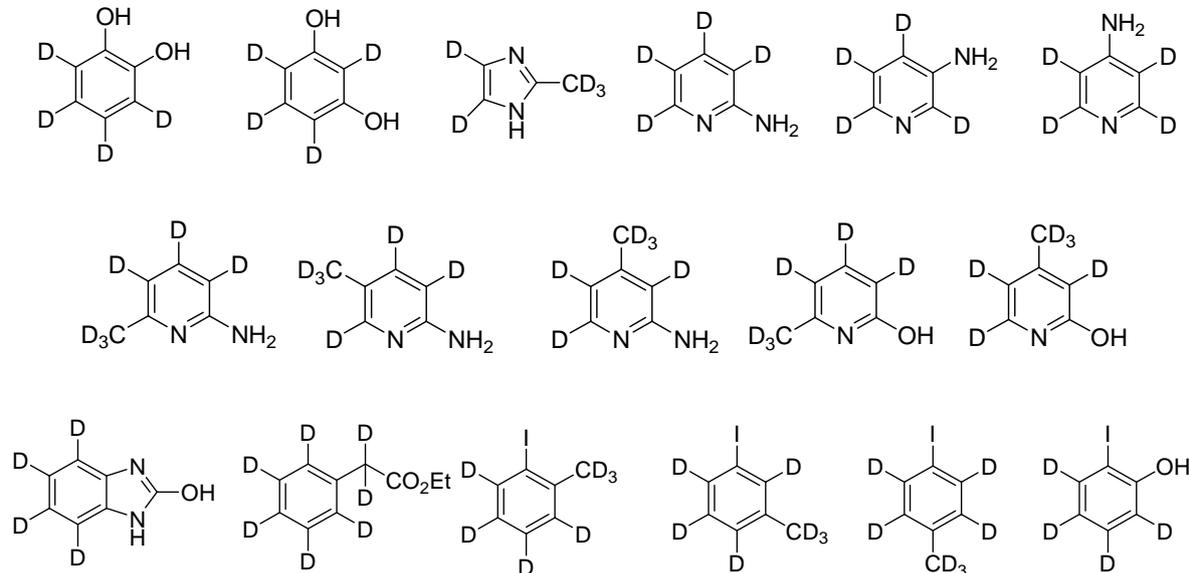
化合物を簡便に合成する重水素交換反応を開発し、これらを原料とする広範な重水素化合物を安価かつ大量に提供しております。また、記載化合物以外の化合物の重水素交換サービスも承っております。

重水素化ビルディングブロック（重水素化率 95%以上）

● 電子工業材料



● その他



参考文献

江崎啓祥, 栗田貴教, 藤原佑太, 前川智弘, 門口泰也, 佐治木弘尚 : 有機合成化学協会誌, 65, 1179, (2007).

重水素交換サービス

お手元の化合物の水素を重水素に交換いたします。

*尚、化合物によっては重水素交換率が低い場合や、交換できない場合があります。



シリル化剤を使用して合成される医薬品

はじめに

シリル化剤とは、有機化合物中の活性水素を Si 原子で置き換えることを目的として開発された有機ケイ素化合物である。近年、諸分野の技術向上に伴い、特に医薬品分野やエレクトロニクス分野でシリル化剤の需要が高まっている。医薬品分野では、薬品原体あるいは中間体合成時における活性水素含有官能基の保護、そして、エレクトロニクス分野では基板としてのシリコンウエハーやガラス板の表面改質の目的で主に利用されている。

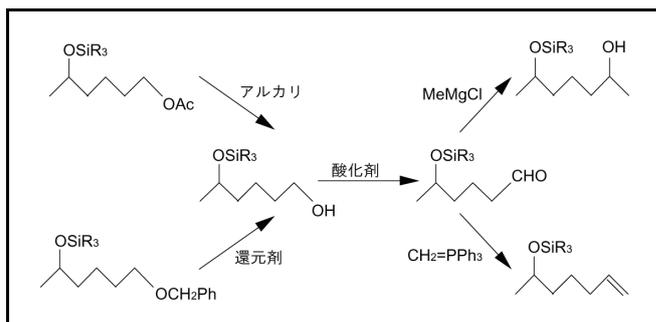
本稿では、医薬品などの有機合成において使用されるシリル化剤の種類、選択方法、利用例について詳しく述べてみたい。

1. 有機合成におけるシリル化剤

有機化合物中の水酸基、アミノ基、カルボキシル基、アミド基、メルカプト基などの活性水素は、シリル化剤で処理することによりケイ素に置換される。この置換は以下のような目的で行われる。

1. 官能基の保護
2. 反応選択性の改善
3. 溶媒溶解性の改善
4. 蒸留安定性の改善
5. ガスクロマトグラフ及び質量分析の応用範囲拡大

現状、官能基の保護の目的で使用されることが圧倒的に多いが、最近、文献などではシリル化を巧みに利用して、反応の選択性改善を行う報告も増加しており、今後実用化されるケースも増えてくるとと思われる。官能基の保護にシリル化剤を使用した場合、次工程で使用されるアルカリ、酸化剤、還元剤、Grignard 試薬、Wittig 試薬などから目的とする官能基を保護することが可能となる。



【表 1】

No.	品名	構造	分子量	比重	屈折率	沸点(融点): °C	引火点: °C	特長
1	KA-31 LS-260	Me ₃ SiCl	108.6	0.85	1.387	57	-15	汎用シリル化剤。最も安価。
2	HMDS LS-7150	Me ₃ SiNHSiMe ₃	161.4	0.77	1.408	126	17	NH ₃ が副生するだけで、塩の析出なし。
3	BTSU LS-7180	O=C < NHSiMe ₃ NHSiMe ₃	204.4	—	—	(212)	—	副生物（尿素）は不溶性で除去が容易。
4	BSTFA LS-7240	CF ₃ C < OSiMe ₃ NSiMe ₃	257.4	0.97	1.381	46/17*	34	活性が高く、中性。副生物が揮発性で蒸留除去可能。
5	PMDS LS-7120	Me ₃ SiSiMe ₃	146	0.729	—	(14)	—	強力なシリル化剤。Me ₃ SiBr、Me ₃ SiI の原料。
6	TMST LS-415	Me ₃ SiOSO ₂ CF ₃	222.3	1.23	1.363	140	40	最も強力なシリル化剤。ルイス酸としても利用可能。
7	TESC LS-1210	Et ₃ SiCl	150.7	0.89	1.429	145	39	KA-31 より保護基としての安定性が高い。
8	TBMS LS-1190	t-BuMe ₂ SiCl	150.7	—	—	(84)	28	TESC より安定性が高く、かなり厳しい反応条件にも耐える。
9	CIPS LS-7612	Cl(i-Pr) ₂ SiOSi(i-Pr) ₂ Cl	315.4	1.01	1.453	108/4*	134	2 官能性シリル化剤。多糖類、ヌクレオシド類の水酸基保護に最適。

*単位 mmHg

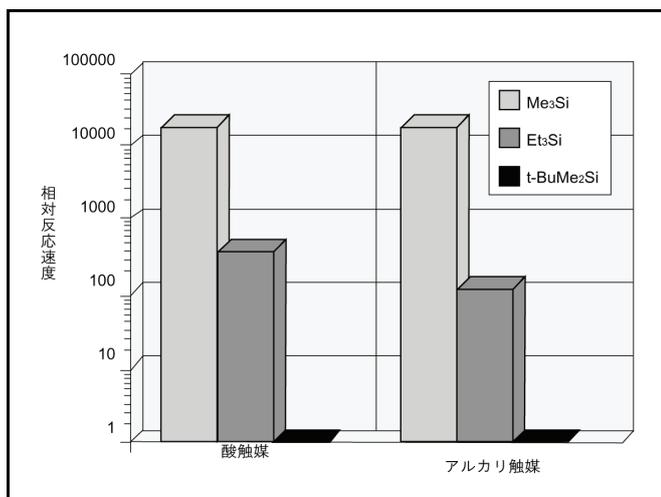
2. シリル化剤の種類と選択方法

従来から工業用に市販されているシリル化剤としては、KA31、HMDS、BTSU、などがある。信越化学では、新たに各社から要望の多かったシリル化剤の工業的規模での製造法を検討し、多数上市した。それらの化合物の物性並びに特長を [表 1] に示す。

シリル化剤 1~6 は、いずれもトリメチルシリル基導入用であるが、反応性、副生物、価格などに特長があり、目的とする反応に適した化合物を選択できる。なお、 Me_3SiBr 及び TMST は単なるシリル化剤としてばかりでなく、それぞれリン酸エステル切断用、ルイス酸としても利用されている。

TESC 及び TBMS は KA31 に比較して嵩高い置換基を有しており、保護基としての安定性は TESC で約 100 倍、TBMS で約 1 万倍である [図 1]。シリル化剤の保護基としての安定性は、置換基の嵩高さに大きく依存するが、ケイ素に結合したアルキル基の Taft の立体パラメーター [表 2] (負の値が大きいほど嵩高い) が系統的に調べられているので、シリル化剤の最適化を試みる場合に参考にいただきたい。なお、TBMS が常温固体であり、工業的に使用しづらいことを考慮して、50%トルエン溶液及び 50%酢酸エチル溶液も販売している。

【図 1】 R_3SiOPh の加溶媒分解相対速度



【表 2】 Taft の立体パラメーター

置換基	E_s^{Si}
Me	0
Et	-0.261
n-Pr	-0.315
n-Bu	-0.348
i-Bu	-0.400
Me_3CCH_2	-0.589
i-Pr	-0.677
s-Bu	-0.704
c- C_6H_{11}	-0.757
Et_2CH	-0.816
t-Bu	-1.670

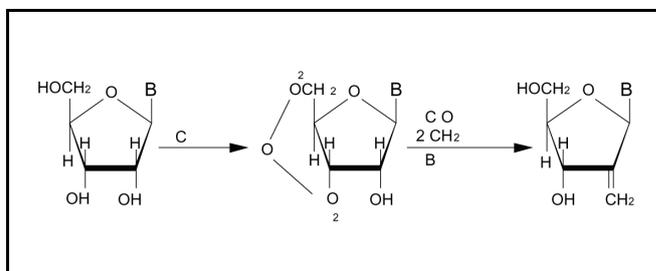


TBMS 結晶

CIPS は二官能性のシリル化剤であり、ヌクレオシドの 3', 5' 水酸基を選択的にシリル化できるため、2 位における選択的反応を可能にし、核酸系の抗癌剤、抗エイズ薬の開発などに使用されている。

3. 応用例

応用例は非常に多く報告されているが、総説も数多く出されているので、それらを参照していただきたい。ここでは、CIPS の応用例のみを示す。



4. 終わりに

最近の医薬品などの有機合成においては、ターゲット化合物が複雑化する傾向が強まっており、今後もシリル化剤の利用はますます増加すると考えられる。その際、[表 1] に示したシリル化剤でほぼ対応できると考えているが、問題が生じるような場合には表以外の化合物についても積極的に開発していく方針なので、ご不明の点は、是非ご相談いただきたい。

参考文献

1. Colvin, *Silicone Reagents in Organic synthesis* (1988).
2. N. Shimizu, *Chem. Lett.*, 1263 (1992).
3. M. Lalonde, *Synthesis*, 817 (1985).

今回は法規制による薬品管理の必要性についての続きで、化審法など環境関連法を取り上げます。

昭和 48 年に制定された化審法を発端として化学薬品の環境問題への取り組みが始まりました。その後、本法と同じ考え方に立った規制が各国で採用され、国際的な広がりを見せています。最近では欧州の REACH 規制が大きな話題になっているのは皆さんもご存知のことと思います。有害な化学物質が環境へ排出されることにより、公害が起こったり、動植物に対する影響が顕著に見られるようになってはじめて規制されるのでは、いつまでたっても抜本的な改善がされないこととなります。本法の規制は環境に排出される前にあらかじめその有害性の程度を知り、事前に化学薬品の排出量をコントロールしようとするもので、従来の法規制とは画期的な違いがあります。

しかし、科学技術が進歩する中で、新規化合物の品目数は依然増えていき、次第に複雑な化合物が生み出されてきます。

これらの化合物の危険有害性の情報を得るためにはかなりの努力が必要となります。既存化学物質の調査は国自ら行うことになっていたものが、企業との共同プロジェクトに変更されているように数多くの化学薬品についての有害性の調査は今後とも大きなネックになるものと思われる。

この有害性の調査結果に基づき難分解性、蓄積性、有害性の程度により、第一種特定化学物質（製造使用禁止）、第二種特定化学物質（使用実績量の届出、表示）、（一種、二種、三種）監視化学物質（使用実績量の届出）が決められ規制が行われています。

新規化学物質かどうかの判定は公表化学物質としての登録 No.があるかどうかを検索することであり、各種指定化学物質、監視化学物質に該当するかどうかの判定は、指定品目リストの検索により判定することになります。これにより該当する場合は各種許可や届出などの実務が発生します。

薬品管理システムを使用すれば、品名や商品に紐づく法規制データを検索できるので、利便性は高いと思われ今後必要なツールとなるでしょう。

環境問題に関する規制として、このほかに排出量の公表を義務付ける PRTR 法や排出濃度の規制をしている水濁法、大気汚染防止法、悪臭防止法、土壌汚染対策法、取り扱いその

ものを規制しているオゾン層保護法、使用量、製造量、輸入量の届出が必要な様々な法律があります。

これらの法律は必要最低限の規制であり、法律を守っているだけでは地球環境は良くなることを認識して、一般に言われているレスポンシブルケアを実践していくことが化学物質を取り扱う事業者として、必要な行動規範であり、さらにその行動結果を社会へアピールすることが求められています。

自分が取り扱っている化学薬品がどの法律に該当しているのか、どういう規制があり、何を管理しなければならないのか。

数多くの化学薬品を一つ一つ管理するのは大きな業務負担となります。そのためにも薬品管理システムの導入は必要で業務負担を軽減することができます。

薬品管理システムには該当法令ごとに届出様式が入っているものも有り、報告書を作成できる機能がついているものもあります。

現在数多くの薬品管理システムが販売されていますが、十分に使いこなしているところは数少ないと聞いています。それは使用者の目的とシステムがアンマッチであることや、使用者に負担がかかることが多いからでは無いかと思われます。

システムの売り切りごめんではなくユーザーニーズに合わせた継続的な改良が必要であり、また使用者も薬品管理の必要性を認識することにより積極的に利用する意識を持つことも必要と思われます。

またデータは最新版管理が必要で、法改正や新規商品の追加および削除品目が反映されたデータ更新が必要となります。

最後に経済発展を遂げている今の BRICS や VISTA と呼ばれる地域の国々が日本の歩んだ公害問題や環境問題などの同じ轍を踏まないことを望むばかりです。

地球環境の保護を推進していきましょう。

終わり

取扱い製品紹介

PC版 電子薬品庫/電子鍵ボックス管理システム Labo Lock Series

先端サイエンスの未知力
SCITEC

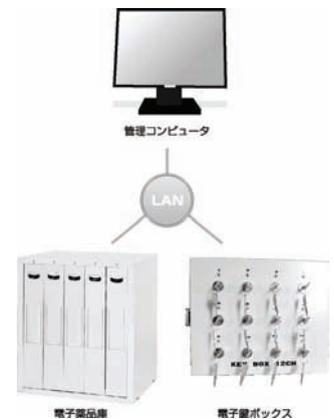
～ 紛失・盗難から試薬を守る!! ～

PCで個人認証を行い、電子薬品庫/電子鍵ボックスの開錠・施錠の履歴管理を行います。

■豊富な認証方法!!

①ID/ Password、②RF-ID カード(Felica)*、③指紋、の3種類の認証方法の中から好きなものを選択できます。

* Felica 形式の社員カードや、SUICA・ICOCA などご活用いただけます



■使用者ごとの、開錠権限設定が可能!!

使用者ごとに、開錠の権限設定ができます。さらに、開錠・施錠の履歴も一目瞭然です。

■使用中の既存設備にも取り付け可能!!

冷蔵庫やデシケータなどにも電子錠の取り付けが可能です。

強力な接着剤で固定しますので、穴あけなどの加工の必要もありません。(引張り強度: 約 300kg/cm²; 耐熱温度: 300°C)

■必要な保管ツールをタイムリーに追加可能!!

電子薬品庫や電子鍵ボックスは、追加可能です。必要な時に、必要なものを導入できます。

■Chemical Design とのスケラビリティを確保!!

電子薬品庫や電子鍵ボックスは、化学物質安全管理支援システム“Chemical Design”(株式会社インフォグラム製)でも、接続してご利用いただけます。

●動作環境

- ・ Intel Pentium 1.8GHz または同等以上のプロセッサ
- ・ Microsoft XP,Vista 日本語版
- ・ 512MB 以上のメモリ搭載
- ・ 40GB 以上のハードディスク容量

品名	形式	容量	希望納入価格(円)	備考
☆認証方法 ID/Password				
・ LaboLock-S+電子薬品庫・3CH	LSSC-3M	1セット	615,000	デスク置きタイプ "
・ LaboLock-S+電子薬品庫・5CH	LSSC-5M	1セット	740,000	
・ LaboLock-S+電子鍵ボックス・12CH	LSKB-12-LAN	1セット	600,000	
・ LaboLock-S+電子鍵ボックス・20CH	LSKB-20-LAN	1セット	750,000	
☆認証方法 RF-ID カード(フェリカ)				
・ LaboLock-C+電子薬品庫・3CH	LCSC-3M	1セット	627,000	デスク置きタイプ "
・ LaboLock-C+電子薬品庫・5CH	LCSC-5M	1セット	752,000	
・ LaboLock-C+電子鍵ボックス・12CH	LCKB-12-LAN	1セット	612,000	
・ LaboLock-C+電子鍵ボックス・20CH	LCKB-20-LAN	1セット	762,000	
☆認証方法 指紋(ハムスター)				
・ LaboLock-F+電子薬品庫・3CH	LFSC-3M	1セット	665,000	デスク置きタイプ "
・ LaboLock-F+電子薬品庫・5CH	LFSC-5M	1セット	790,000	
・ LaboLock-F+電子鍵ボックス・12CH	LFKB-12-LAN	1セット	650,000	
・ LaboLock-F+電子鍵ボックス・20CH	LFKB-20-LAN	1セット	800,000	

お知らせ

PC版 電子保管庫/ 電子鍵ボックス管理システム “Labo Lock Series” 発売記念
「セキュリティ対策」強化応援キャンペーン先端サイエンスの未知力
SCITEC

期間限定 (2009年4月末まで)

～ 紛失・盗難から試薬を守る!! ～

PCで個人認証を行い、電子薬品庫/ 電子鍵ボックスの開錠・施錠の履歴管理を行います。

① 管理・認証ソフトウェア

「LaboLock-S」
(形式:SecuLeyLock-PC)

※ 認証方法は、「ID/ password」です

② 選べる「保管ツール」

「電子保管庫・3列引き出し」
(形式:SC-3M)「電子鍵ボックス・12CH」
(形式:KB-12_LAN)

+

面倒な設定なしで
即、使えます!!

(例)



管理・認証ソフトウェアをインストール済みの

☆ ノートパソコン付き!!

ご提供するノートパソコンは、前ページの動作環境を満たすものです。
管理認証ソフトウェアをインストールし、すぐ使える状態でお届けします。のセットを、**54万円** (荷造り運賃を含みます) でご提供!!

※ キャンペーン対象の認証方法は「ID/ Password」です。

「RF-IDカード (FeliCa)」の場合はプラス 12,000円、「指紋」の場合はプラス 50,000円となります。

RF-IDカードリーダー/ライター
RC-S330 USB (ソニー株式会社製)

※「FeliCa」は SONY 株式会社の登録商標です。

指紋認証
EyeD/Hamスター USB
日本セキュアジェネレーション株式会社製本文に記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。
価格はすべて希望納入価格であり、消費税等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 ☎(06) 6203-1788 (試薬学術部)
支店 ☎103-0023 東京都中央区日本橋本町四丁目5番13号 ☎(03) 3270-8243 (試薬学術部)

●九州営業所 ☎(092) 622-1005 (代) ●横浜営業所 ☎(045) 476-2061 (代)
●東海営業所 ☎(052) 772-0788 (代) ●筑波営業所 ☎(029) 858-2278 (代)
●東北営業所 ☎(022) 222-3072 (代) ●北海道営業所 ☎(011) 271-0285 (代)
●中国営業所 ☎(082) 285-6381 (代)

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

■ご意見・お問い合わせ、本誌のDM新規登録・変更等については、

E-mail : org@wako-chem.co.jp までWako Chemicals USA, Inc.
<http://www.wakousa.com>

●Head Office (Richmond, VA) European Office
Tel: +1-804-714-1920
●Los Angeles Sales Office
Tel: +1-949-679-1700
●Boston Sales Office
Tel: +1-617-354-6772

Wako Chemicals GmbH
<http://www.wako-chemicals.de>

●European Office
Tel: +49-2131-3111-0

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

09307 学 01H