

TCIメール

2016.10 **171**



目次

2 寄稿論文

- アート錯体で拓く新たな有機合成反応
東京大学大学院薬学系研究科 助教 平野 圭一
東京大学大学院薬学系研究科 教授
理化学研究所 主任研究員 内山 真伸

26 寄稿論文

- Furan Photo-Oxidation Based Click Reactions:
Labeling, Crosslinking and Conjugation of Peptides and
Oligonucleotides under Physiological Conditions
Annemieke Madder, Professor
Department of Organic and Macromolecular Chemistry,
Ghent University

30 化学よもやま話 身近な元素の話

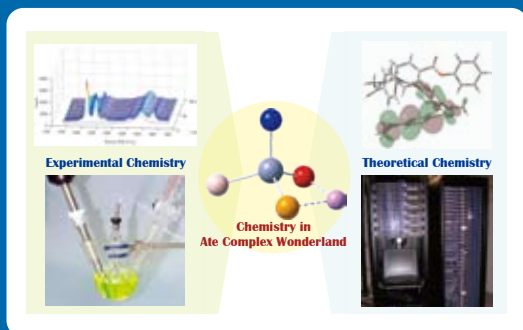
- 典型元素の新しい同素体 (3)
佐藤 健太郎

34 化学よもやま話 研究室訪問記

- 科学クラブを訪ねて ～第33回化学クラブ研究発表会～

37 製品紹介

- 可視光レドックス触媒
- セラミド輸送タンパク質 (CERT) 阻害剤
- プロテインキナーゼ阻害剤



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

寄稿論文

アート錯体で拓く新たな有機合成反応

東京大学大学院薬学系研究科 助教 平野 圭一

東京大学大学院薬学系研究科 教授
理化学研究所 主任研究員 内山 真伸

Abstract: We have been focusing on development of novel synthetic methodologies based on ate complex formation. By fine-tuning of coordination environments of various main-group metals (Zn, Al, and B) as well as transition metal (Cu), a wide range of carbon-carbon bond and carbon-heteroatom bond (C-I, C-O, C-N, C-H, C-Si, and C-B) formation reactions have been realized in highly regio- and chemoselective manner taking advantage of characteristics of the elements.

Keywords: Ate complex, Halogen-metal exchange, Deprotonative metalation, Chemoselectivity, Regioselectivity

1 はじめに

アート錯体 (Ate Complex) とは, Lewis 酸性の金属中心に Lewis 塩基が配位したアニオン性の金属錯体の総称である。中心金属や対金属, ならびに配位環境をチューニングすることで様々な反応性・選択性を生み出すことが可能なため, 新反応開拓や新機能創出に魅力的な活性種である。我々はこれまで亜鉛, アルミニウム, 銅, ホウ素などを中心金属としたアート錯体をデザインし, それらを用いた様々な形式の新反応を創出してきた。本稿では, それらを概説する。

2 アート錯体

亜鉛アート錯体は, 1859 年の James A. Wanklyn によるモノアニオン型錯体 ($\text{Na}[\text{ZnEt}_3]$) の発見りを契機に, 1948 年には Dallas T. Hurd らによるジアニオン型錯体 ($\text{Li}_2[\text{ZnMe}_4]$) が報告されたが²⁾, 合成的な有用性が見出され, その利用が活発化されたのはここ数十年である。通常, 中性のジアルキル亜鉛 (RZnR) およびアルキル亜鉛ハライド (RZnX) はそのアルキル (R) 配位子の転移能が低い, すなわち反応性に乏しいが, 亜鉛上にさらにアニオン性の配位子を追加すること, すなわちアート錯体化により, 飛躍的な反応性の向上が見られる。

中性の有機亜鉛試薬と亜鉛アート錯体の反応性の違いはそれらの電子的構造の違いで説明される (Figure 1)。中性の亜鉛試薬では外殻は 14 電子構造であるため, その配位子が求核的なアニオン種として振舞うよりも, 亜鉛中心が Lewis 塩基性化合物のアクセプター (Lewis 酸) として作用する。一方, 亜鉛の空軌道に 1 つのアニオン性配位子を加えることで, 亜鉛の外殻はそれぞれ 16 電子構造をとり, Lewis 酸性の低下とともに, より熱力学的に安定な電子構造をとる。このとき, 錯体全体はアニオン性を帯びるため, アニオン性配位子は強い求核性すなわち速度論的反応性を獲得する。

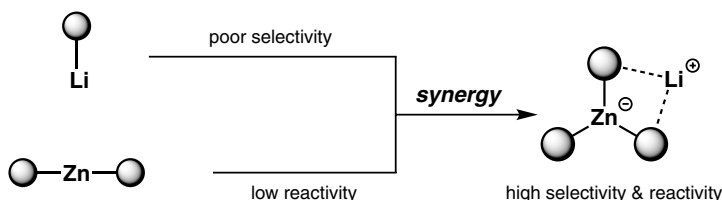
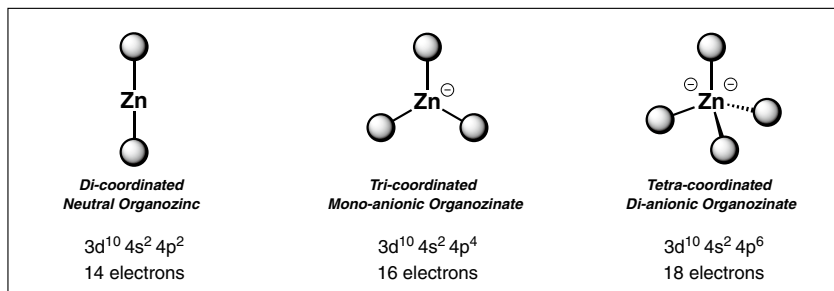


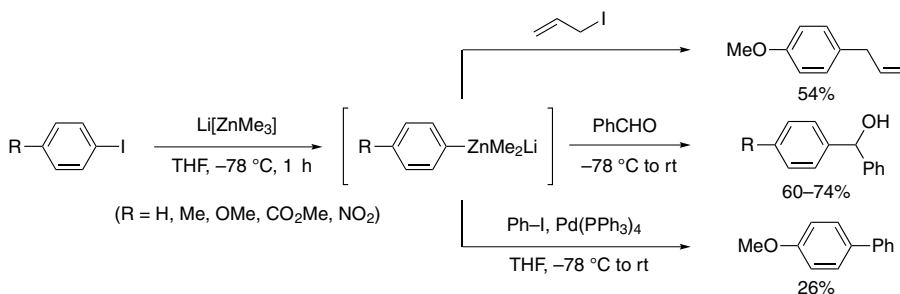
Figure 1. アート錯体

以下、我々がこれまでに行ってきた成果を中心に、新反応開発を目指した機能性アート錯体のデザインについて概説する。

③ ジアニオン型亜鉛アート錯体

3-1. モノアニオン型アート錯体とジアニオン型アート錯体

1994 年、根東らは $\text{Li}[\text{ZnMe}_3]$ が種々のヨウ化アリールを -78°C 下にて亜鉛化し、生じるアリール亜鉛アート錯体が様々な求電子剤と反応することを報告している (Scheme 1)³⁾。一方で、 $\text{Li}[\text{ZnMe}_3]$ は、臭化アリールとは反応せず、実用面での問題があった。

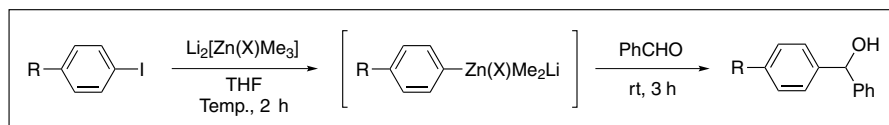


Scheme 1. 根東らによる $\text{Li}[\text{ZnMe}_3]$ を用いたヨウ化アリールの亜鉛化反応

1996 年、我々は臭化アリールのメタル化反応がジアニオン型亜鉛アート錯体 $\text{Li}_2[\text{Zn}(\text{X})\text{Me}_3]$ ($\text{X} = \text{Me}, \text{CN}$ もしくは SCN) を用いることにより、室温下にて円滑に進行することを見出した (Table 1)⁴⁾。生じるアリール亜鉛アート錯体をアルデヒドで捕捉することで、高収率にてアルコール体が得られる

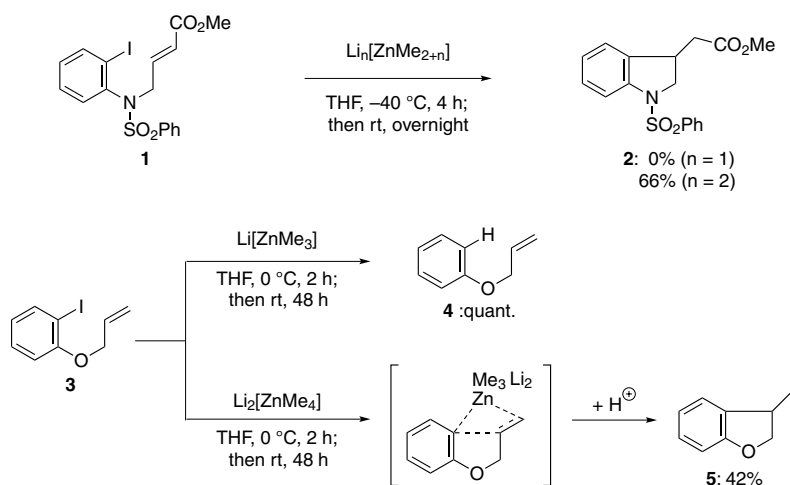
(entries 1-6)。一方で、その高い反応性ゆえに、いくつかの置換基は分解してしまう。例えば、エステル基を有する基質を用いた際には複雑な混合物が得られた (entries 7-9)。

Table 1. ジアニオン型亜鉛アート錯体 $\text{Li}_2[\text{Zn}(\text{X})\text{Me}_3]$ の反応性



Entry	R	X	Temp. [°C]	Yield [%]	Entry	R	X	Temp. [°C]	Yield [%]
1	H	Me	0	90	6	MeO	SCN	rt	92
2	H	CN	rt	90	7	CO ₂ Me	Me	0	trace
3	H	SCN	rt	89	8	CO ₂ Me	CN	0	trace
4	MeO	Me	0	84	9	CO ₂ Me	SCN	0	trace
5	MeO	CN	rt	90					

ジアニオン型アート錯体は、メタル化のみならずその後の芳香族亜鉛アート錯体においても高い反応性が見られた。例えば、 $\text{Li}[\text{ZnMe}_3]$ (モノアニオン型錯体) とヨウ化アリール **1** の反応では、ハロゲン-亜鉛交換のみが進行するのに対して、 $\text{Li}_2[\text{ZnMe}_4]$ (ジアニオン型) を用いると分子内共役反応が進行し、インドリン生成物 **2** が得られる。同様に、2-アリルオキシードベンゼン (**3**) の亜鉛化反応においても、ジアニオン型亜鉛アート錯体は、活性化されていない二重結合へのカルボジネーション反応を介してジヒドロベンゾフラン **5** を与えた (Scheme 2)⁵⁾。

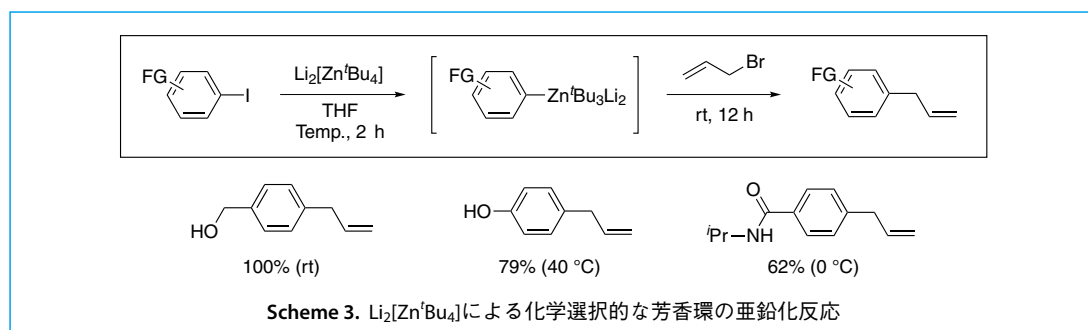


Scheme 2. ジアニオン型亜鉛アート錯体の高い反応性

3-2. 輻轡（ふくそう）型亜鉛アート錯体：Li₂[Zn^tBu₄]

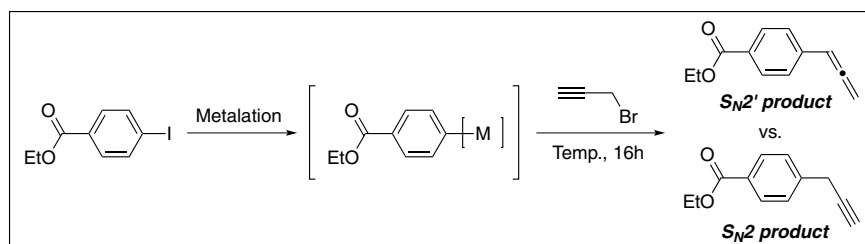
3-2-1. 活性プロトン存在下におけるハロゲン–亜鉛交換反応

2006 年、我々は非常に嵩高いジアニオン型亜鉛アート錯体 Li₂[Zn^tBu₄] をデザインし、これが臭化アリール、ヨウ化アリールを高い官能基許容性をもって亜鉛化することを報告している (Scheme 3)⁶⁾。本手法は、アルコールの O–H、さらに酸性度が高いフェノール性 O–H およびアミドの N–H を有する基質においても化学選択的にヨウ素–亜鉛交換反応が進行することを特徴としている。



また、生じるアリール亜鉛アート錯体とプロパルギルブロミドとの反応では、高い S_N2' 選択性がみられ、対応するアレ型生成物が得られた (Table 2)⁷⁾。Grignard 試薬および銅アート試薬を用いた際には中程度の選択性であったことから、本手法の特異な位置選択性と、合成的有用性が示された。

Table 2. プロパルギルブロミドとの反応における位置選択性



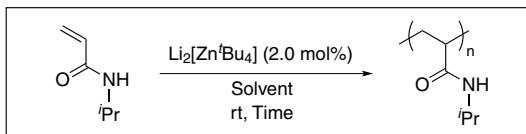
Entry	Metalation Reagent and Conditions	Temp. [°C]	Yield [%]	Ratio [S _N 2'/S _N 2]
1	Li ₂ [Zn ^t Bu ₄] (1.1 eq.), THF, 0 °C, 2 h	25	100	98 : 2
2	ⁱ PrMgBr (1.1 eq.), THF, –40 °C, 1 h, then CuCN (10 mol%)	–40	76	79 : 21
3	Li ₂ [Cu(CN)Me ₂] (1.1 eq.), THF, 0 °C, 2 h	25	54	63 : 37

3-2-2. 水中でのアニオン重合

我々が開発した輻轡型ジアニオン型亜鉛アート錯体 Li₂[Zn^tBu₄] はアニオン重合反応の開始剤として用いることもできる⁸⁾。モノマーとしてアクリル酸誘導体である *N*-イソプロピルアクリルアミド

(NIPAm) を使い、これに $\text{Li}_2[\text{Zn}^t\text{Bu}_4]$ を作用させたところ、 MeOH や H_2O などのプロトン性溶媒中で重合反応が迅速かつ高収率で進行した (Table 3)。特に、水中では反応は 15 分で完結した。本手法は *N,N*-ジメチルアクリルアミド、アクリルアミド、メタクリル酸 2-ヒドロキシエチルなどの他のアクリル酸誘導体にも有効であった。

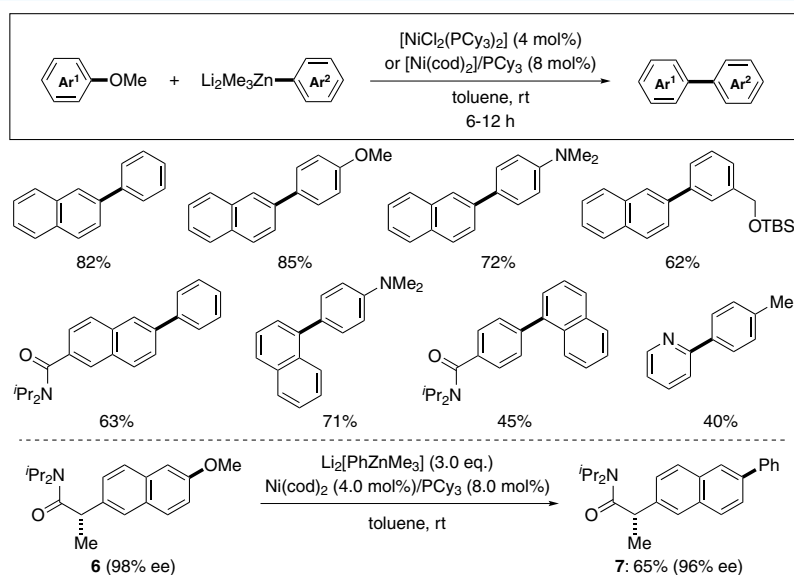
Table 3. $\text{Li}_2[\text{Zn}^t\text{Bu}_4]$ を開始剤とする *N*-イソプロピルアクリルアミドの重合



Entry	Solvent	Time [h]	Yield [%]	M_n	PDI	Entry	Solvent	Time [h]	Yield [%]	M_n	PDI
1	THF	24	8	7000	1.50	3	MeOH	3	76	18000	1.65
2	THF	168	33	7000	2.71	4	H ₂ O	< 1	92	27000	2.72

3-3. C-O 結合切断を介するクロスカップリング反応

2012 年、我々はアリール亜鉛アート錯体とアリールエーテルとの新たな根岸型クロスカップリングを報告している (Scheme 4)⁹⁾。ニッケル触媒存在下、中性のアリール亜鉛試薬 (ArZnX もしくは Ar_2Zn) やモノアニオン型亜鉛アート錯体 $\text{Li}[\text{ArZnMe}_2]$ を作用させたところカップリング体の生成はみられなかったが、ジアニオン型錯体 $\text{Li}_2[\text{ArZnMe}_3]$ を用いることで、室温下でも速やかにカップリング反応が進行し、ビアリール体が得られた。本反応は亜鉛アート錯体特有の温和な条件下で進行し、解熱鎮痛薬である (+)-ナプロキシンの誘導体 **6** をラセミ化することなくカップリングでき、対応するフェニル化体 **7** を得た。エーテル類は天然物をはじめとする有用生理活性化合物によくみられる骨格であるため、これを足がかりとした化学骨格の改変は、迅速かつ効率的な活性のチューニングを可能にすると期待される。



Scheme 4. C-O 結合切断型根岸カップリング反応

4 ヘテロレプチック型アート錯体

4-1. 芳香族 C-H 結合の脱プロトン化反応

アート塩基を用いた（ヘテロ）芳香環の脱プロトン化反応¹⁰⁾は直接的かつ位置選択的ならびに化学選択的に（ヘテロ）芳香環を官能基化できるため、合成化学的に有用である。中心金属を変化させることで、元素の特性を活かし様々な官能基が導入可能である。また、金属上の配位子の種類が異なる「ヘテロレプチック型アート錯体」は、それぞれの配位子に異なる機能をもたせることができるため、多様な反応性の開拓を可能にする（Figure 2）¹¹⁾。

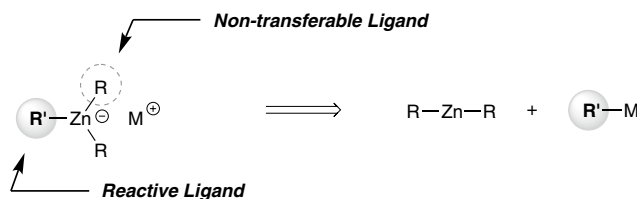
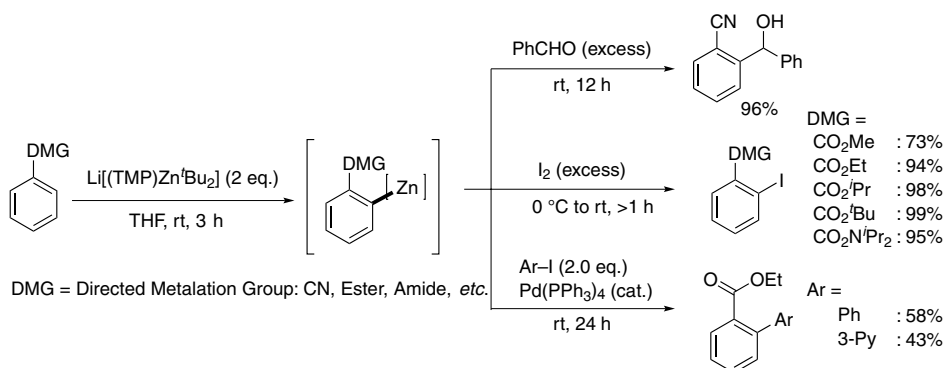


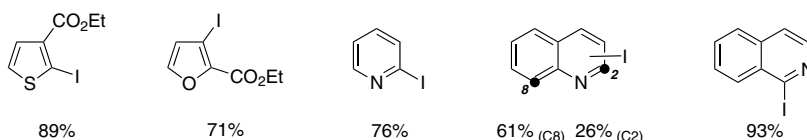
Figure 2. ヘテロレプチック型亜鉛アート錯体

4-1-1. アミド型亜鉛アート塩基：Li[(TMP)ZnR₂]

1999年、我々は Bu_2Zn とLiTMP（リチウム 2,2,6,6-テトラメチルピペリジド）から $Li[(TMP)Zn^iBu_2]$ を調製し、これを用いた種々の芳香環のC-H亜鉛化反応を報告している（Scheme 5）¹²⁾。 $Li[(TMP)Zn^iBu_2]$ は高い官能基選択性を示し、室温下においてもエステルやアミド、シアノ基を損なうことなく、これらを配向基とした芳香族脱プロトン化を可能にした。また、チオフエン、フラン、ピリジン、キノリン、イソキノリンなど π 電子過剰系および不足系いずれのヘテロ芳香環の亜鉛化反応も円滑に進行した。

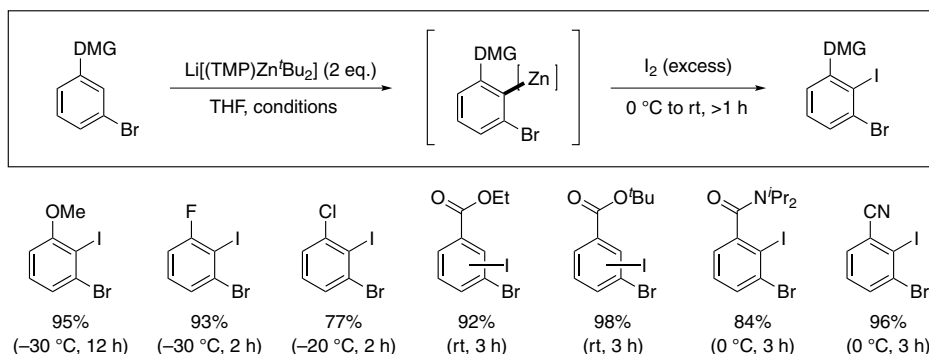


Zincation-iodination of Heteroaromatic Compounds:



Scheme 5. 高位置・化学選択的な芳香環・ヘテロ芳香環の亜鉛化反応

ブロモベンゼン類のオルト位の脱プロトン化反応は、通常臭化物イオンの脱離により速やかにベンザインを与えるが、 $\text{Li}[(\text{TMP})\text{Zn}^t\text{Bu}_2]$ による脱プロトン化の後にヨウ素を加えると、高収率にてオルトヨウ素化体が得られる (Scheme 6) ¹³。



Scheme 6. 3-ブロモベンゼン類を用いたオルトヨウ素化反応

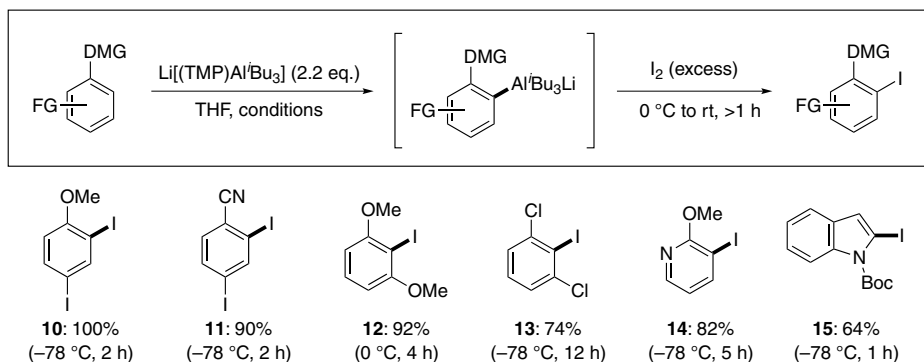
一方で、より小さいアルキル配位子を有する $\text{Li}[(\text{TMP})\text{ZnMe}_2]$ を用いるとベンザインが発生する。芳香環の亜鉛化の後、1,3-ジフェニルイソベンゾフラン (8) 存在下で反応混合物を室温に昇温することで、生じる置換ベンザインとの Diels-Alder 反応が高収率にて進行する (Table 4)。本法は、アミド型亜鉛アート塩基が示す高い化学選択性により、温和な条件下で位置選択的に様々な官能基を有する置換ベンザインを発生させることができる有用な手法である。

Table 4. $\text{Li}[(\text{TMP})\text{ZnMe}_2]$ を用いた置換ベンザインの位置選択的発生法

Entry	Substrate	Conditions	Benzyne	Yield [%]	Entry	Substrate	Conditions	Benzyne	Yield [%]
1	3-bromoanisole	rt, 12 h	3-methoxybenzyne	100	5	3-bromo-1-ethoxycarbonylbenzene	reflux, 3 h	3-ethoxycarbonylbenzyne	55
2	3-bromo-1-fluorobenzene	60 °C, 15 h	3-fluorobenzyne	71	6	3-bromo-1-tert-butoxycarbonylbenzene	reflux, 6 h	3-tert-butoxycarbonylbenzyne	88
3	3-bromo-1-chlorobenzene	rt, 48 h	3-chlorobenzyne	72	7	3-bromo-1-(diisopropylamino)carbonylbenzene	reflux, 12 h	3-(diisopropylamino)carbonylbenzyne	100
4	3-bromo-1-(trifluoromethyl)benzene	rt, 12 h	3-(trifluoromethyl)benzyne	100	8	3-bromo-1-cyanobenzene	reflux, 12 h	3-cyanobenzyne	90

4-1-2. アミド型アルミニウムアート塩基：Li[(TMP)AlⁱBu₃]

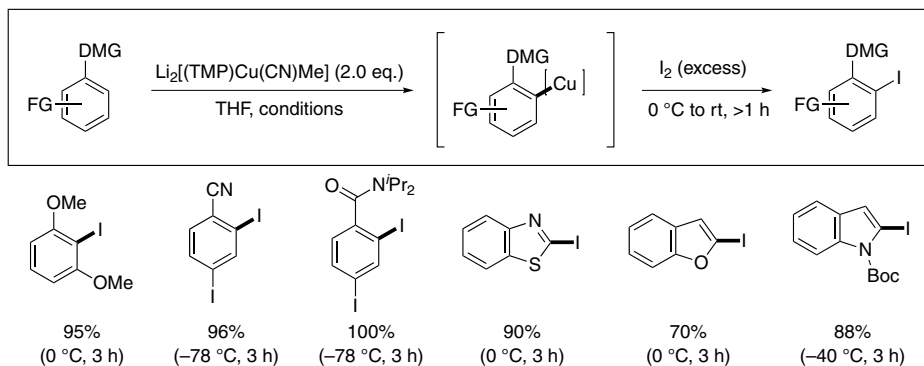
有機アルミニウム試薬は有機合成に頻用されてきたが、その利用は特に脂肪族の化学に限られてきた。芳香族アルミニウム化合物は、一般に対応するリチウムもしくはマグネシウム試薬からのトランスメタル化反応により調製されるが、これらの試薬の高い反応性により、芳香環上に許容される官能基に大きな制限がある。我々は、アート型アルミニウム塩基 Li[(TMP)AlⁱBu₃] をデザインし、これが様々な芳香環およびヘテロ芳香環の脱プロトン化を高い官能基許容性をもって進行させることを見出した (Scheme 7)¹⁴。本アルミニウムアート塩基はハロゲン-金属交換活性が極めて低いため、ヨードベンゼン誘導体 **10** および **11** との反応においても配向基のオルト位の脱プロトン化が選択的に進行する。また、Li[(TMP)AlⁱBu₃] もヘテロ環の官能基化に用いることができる (**14**, **15**)。



Scheme 7. Li[(TMP)AlⁱBu₃] を用いた化学選択的オルトメタル化反応

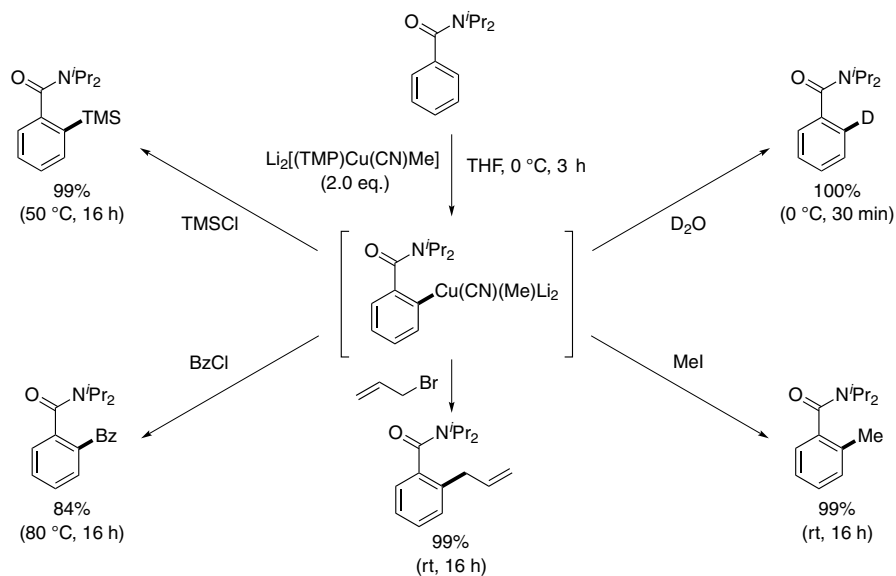
4-1-3. アミド型銅アート塩基：Li₂[(TMP)Cu(CN)R]

有機銅アート錯体は有機合成化学において様々なタイプの炭素-炭素結合形成反応に用いられる。我々は、アミド型銅アート錯体の塩基性に着目し、Lipshutz 型アミドアート塩基 Li₂[(TMP)Cu(CN)R] をデザインした¹⁵。Li₂[(TMP)Cu(CN)Me] は、メトキシ基、シアノ基、アミド基などの種々の極性官能基を有する芳香環およびヘテロ芳香環をオルト位選択的に脱プロトン化する (Scheme 8)。

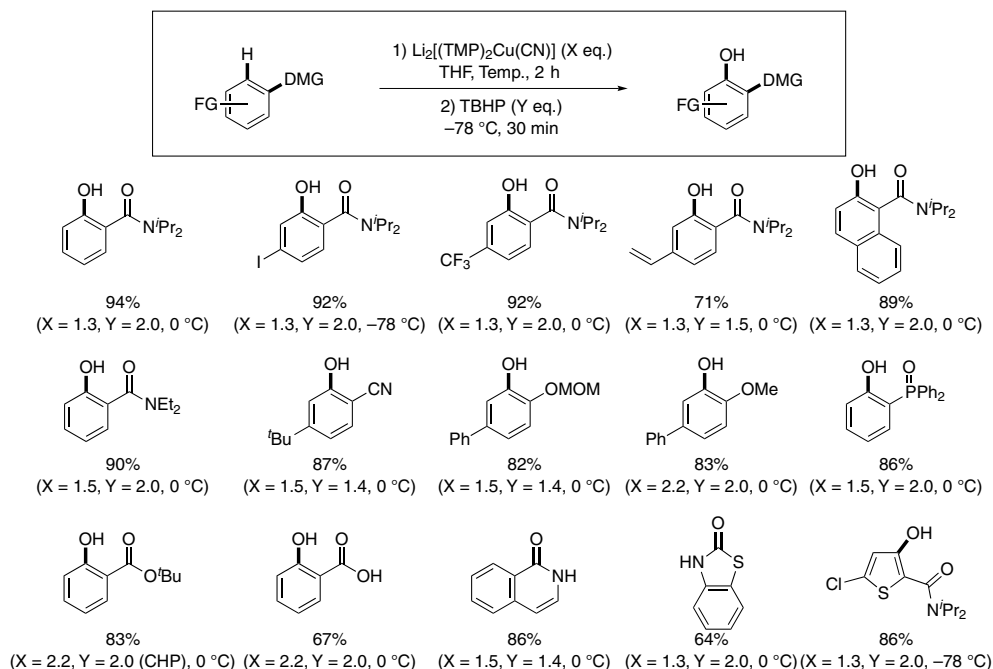


Scheme 8. Li₂[(TMP)Cu(CN)R] を用いた化学選択的オルトメタル化反応

また、脱プロトン化で生じる有機銅アート錯体は、その高い求核性を活かして様々な求電子剤と円滑に反応する (Scheme 9)。

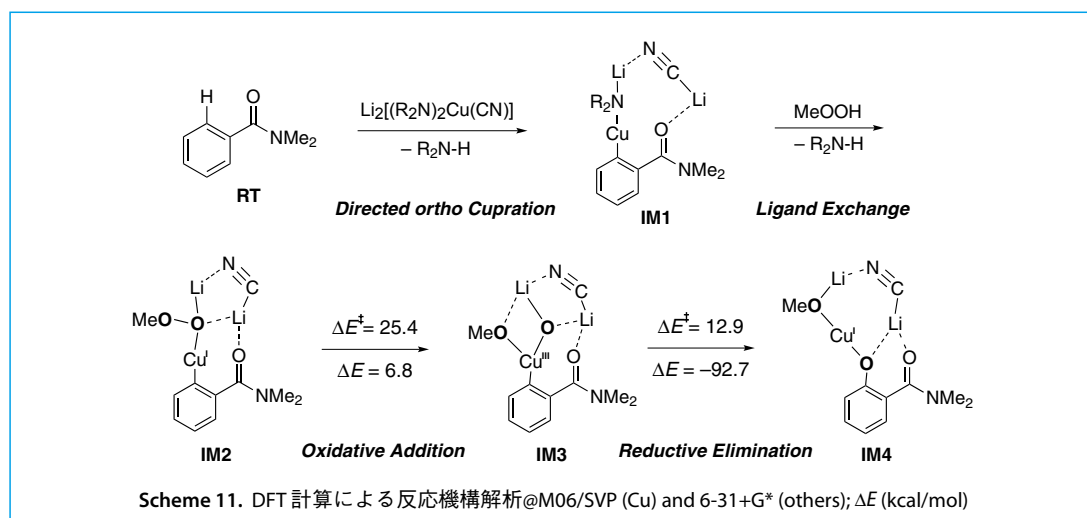


最近、我々は $\text{Li}_2[(\text{TMP})_2\text{Cu}(\text{CN})]$ を用いてアリールアート中間体を発生し、これに $t\text{BuOOH}$ (TBHP) をはじめとするヒドロペルオキシド型の酸化剤 (ROOH) を作用させることにより、高収率にて対応するフェノール体が得られることを見出した (Scheme 10)¹⁶⁾。本手法では、銅アート塩基の高い官能基許容性により、様々な官能基や配向基を有する芳香環を基質として用いることができる。エステル基を有する基質ではクメンヒドロペルオキシド (CHP) を用いた時に最良の収率を与え、安息香酸は対応するナトリウム塩を基質とすることで、直接的にサリチル酸に変換することができる。

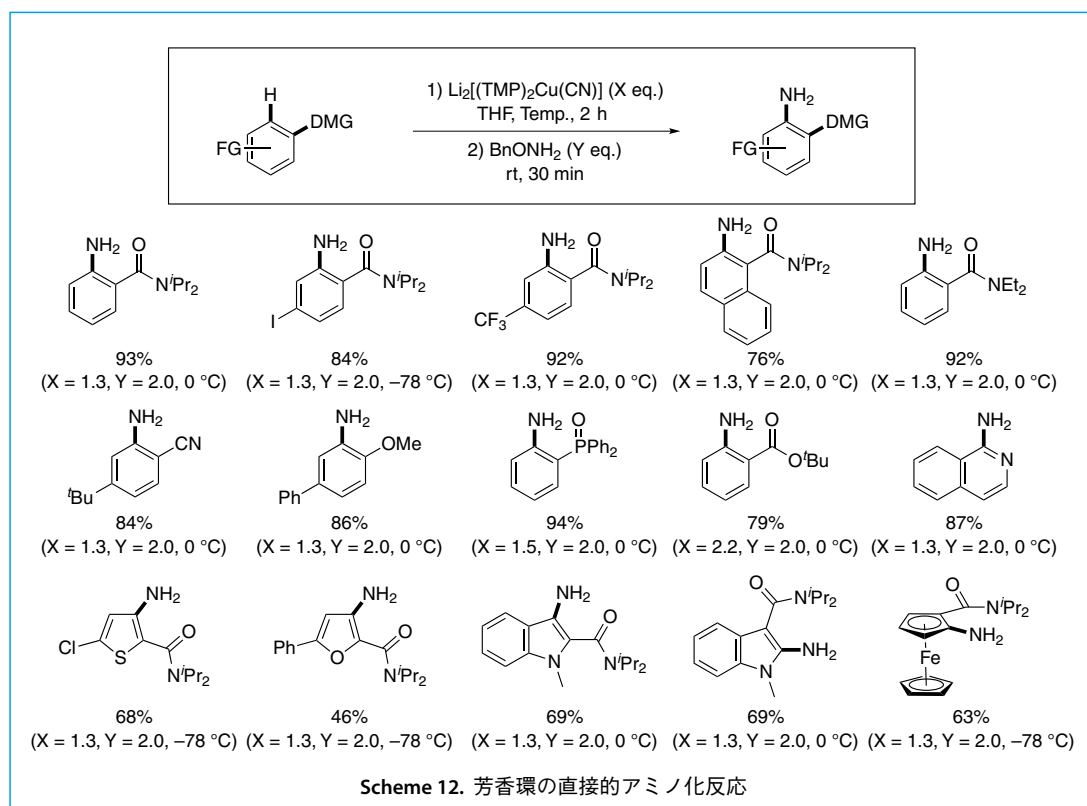


Scheme 10. 芳香環の直接的水酸化反応

本反応では、アリールアニオンのペルオキシドへの求核攻撃ではなく、銅中心での酸化還元プロセスが円滑な反応の進行の鍵となっている (Scheme 11)。酸化的付加、還元的脱離を経て芳香環上に酸素原子が導入される機構が理論計算により強く示唆された。

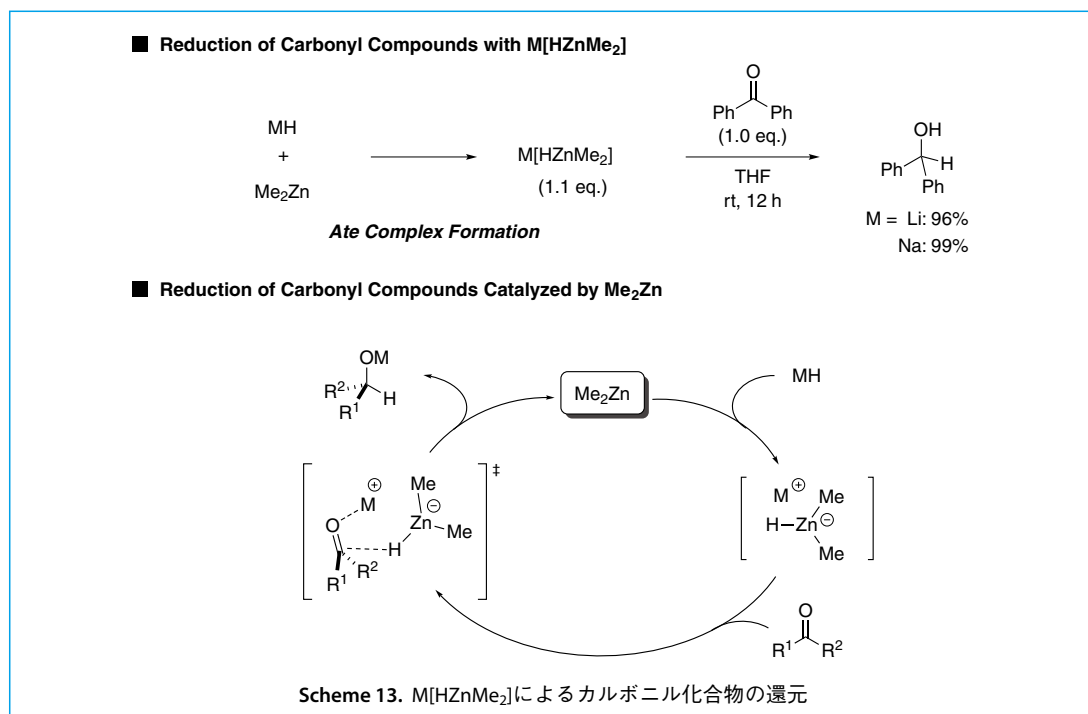


酸化剤として BnONH_2 を用いると、同様の反応機構によりアミノ化体が得られる (Scheme 12)。本反応は *N*-無保護のアニリン類を直接的かつ高収率にて与える効率的な手法である。

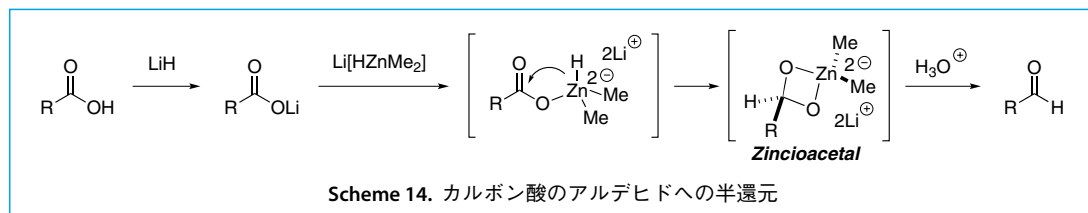


4-2. ヒドリド亜鉛アート錯体：M[HZNMe₂]

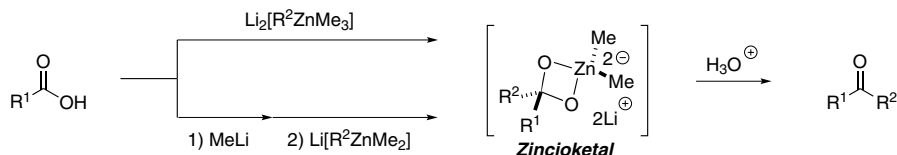
トリヒドリド亜鉛アート錯体は古くから無機化学・錯体化学の分野では知られていたものの、ヘテロレプチック型のヒドリド亜鉛アート錯体の反応性に関しては不明であった。我々は、亜鉛種およびヒドリド源の詳細な検討の末、モノアニオン型アート錯体 M[HZNMe₂] (M = Li または Na) が強い還元能を示すことを見出した (Scheme 13)¹⁷⁾。この際、メチル基の付加生成物は得られない。この事実を利用して、Me₂Zn 触媒量存在下にメタルヒドリド (NaH または LiH) を用いるカルボニル化合物の触媒的還元系を実現することができた。



特に、カルボン酸の還元反応はアルデヒドで停止し、過剰還元体であるアルコールはみられなかった (Scheme 14)。これは系中では四面体型ジンシオアセタール中間体が安定に存在し、反応終了後、後処理をすることにより初めてアルデヒドが生成するためである。



本現象は、カルボン酸の直接的なケトン化反応へも応用できる。すなわち、カルボン酸にジアニオン型亜鉛アート錯体を作用させる、もしくはリチウムカルボキシレートにモノアニオン型亜鉛アート錯体を作用させることにより、同様のジンシオケタール中間体を經由して、ケトンが得られる。この際にも過剰反応生成物である3級アルコールの生成は見られない (Scheme 15)¹⁸⁾。



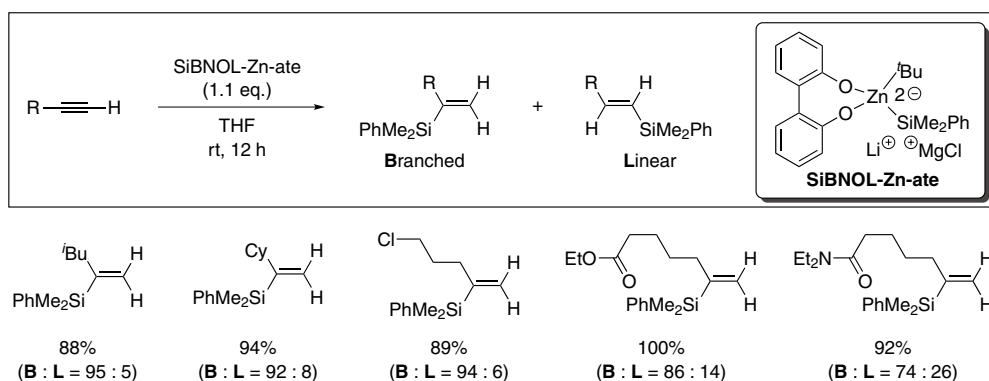
Scheme 15. カルボン酸の直接的なケトンへの変換

4-3. シリル亜鉛アート錯体

炭素－炭素不飽和結合は多彩な化学変換のプラットフォームであり、それらへの有機金属試薬の付加反応は有機合成における重要な手法である。我々は、様々なシリル亜鉛アート錯体をデザインし、炭素－炭素不飽和結合へのシリル亜鉛化反応を実現した。

4-3-1. アルキンのシリル亜鉛化反応

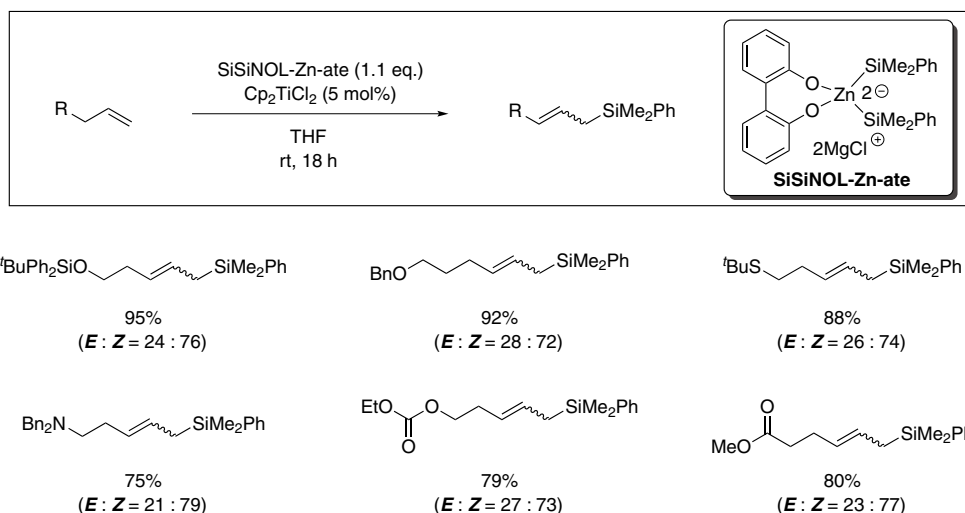
ジアニオン型シリル亜鉛アート錯体 $SiBNOL-Zn-ate$ は、遷移金属触媒の非存在下において、高収率にてアルキンを分岐型選択的にシリル亜鉛化することを見出した (Scheme 16) ¹⁹⁾。



Scheme 16. アルキンのシリル亜鉛化反応

4-3-2. アルケンのシリル亜鉛化反応 (1): アリルシラン合成

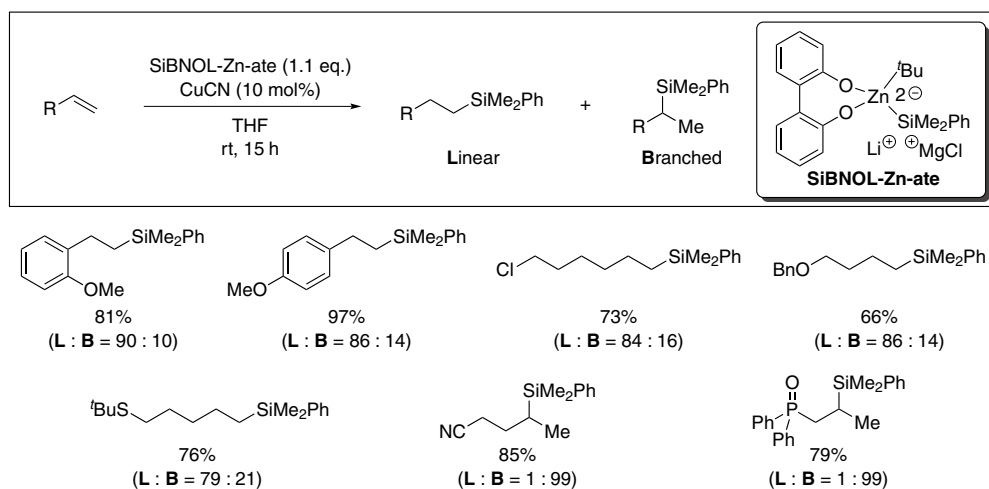
シリル亜鉛アート錯体そのものはアルケンと反応しないが、遷移金属触媒の存在下において、末端アルケンへのシリル亜鉛化が進行する (Scheme 17) ²⁰⁾。 Cp_2TiCl_2 の存在下、シリル配位子を 2 つ有する $SiSiNOL-Zn-ate$ は位置選択的にアルケンに付加し、その後、 β -ヒドリド脱離を経て様々な置換されたアリルシラン生成物を与える。アルキルシラン生成物やオレフィンの異性化は全く観測されなかった。



Scheme 17. Cp₂TiCl₂ 触媒によるアルケンのシリル亜鉛化反応

4-3-3. アルケンのシリル亜鉛化反応 (2): アルキルシラン合成

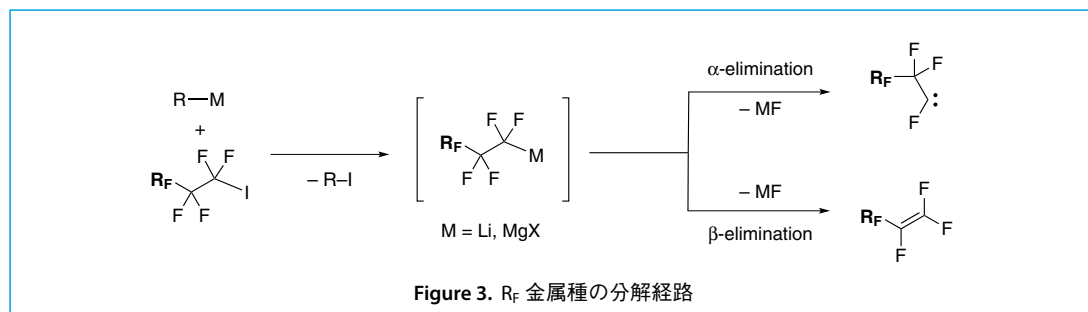
Cp₂TiCl₂ の代わりに CuCN を触媒として用いると, SiBNOL-Zn-ate はアルケンに付加する (Scheme 18)²¹⁾。この際には β-ヒドリド脱離は進行せず, 直鎖状のアルキルシラン生成物が得られる。一方, 置換基 R 上にシアノ基やホスフィンオキシド基を有するアルケンを用いた場合には, 分岐型アルキルシランが選択的に生成する。



Scheme 18. CuCN 触媒によるアルケンのシリル亜鉛化反応

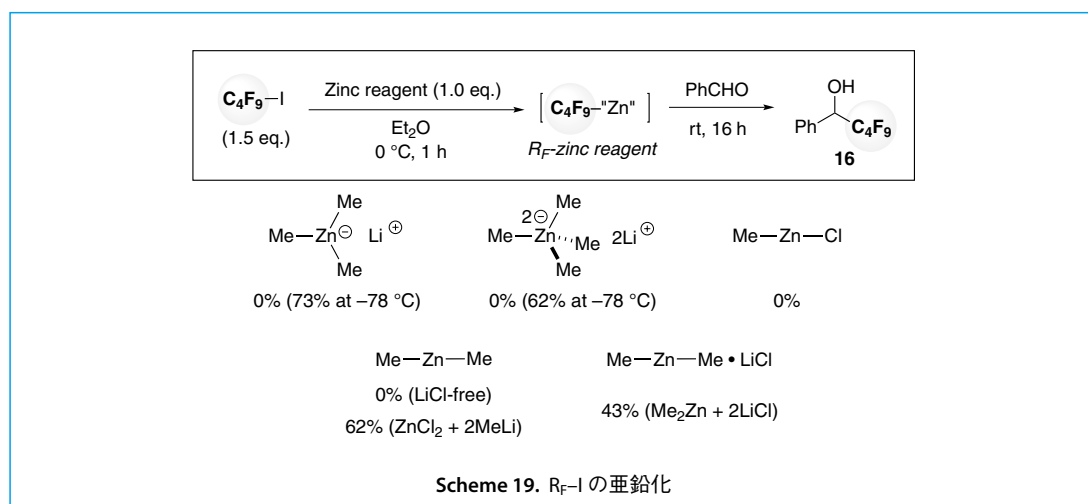
4-4. パーフルオロアルキル亜鉛アート錯体：Li[R_FZnMe₂] & R_FZnR

パーフルオロアルキル (R_F) 金属種は一般に「熱的に極めて不安定」であり、α-もしくはβ-脱離を介して容易に分解するため、発生・利用のどちらにも「極低温」を必要とする (Figure 3) ²²⁾。

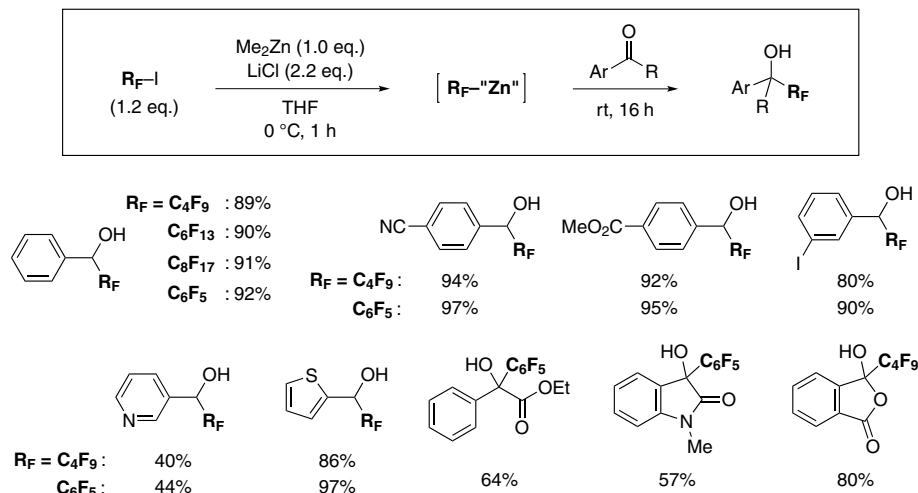


これに対して、炭素-亜鉛結合が比較的に安定に存在することに着想を得て、R_F-I と有機亜鉛試薬のハロゲン-亜鉛交換反応亜鉛を用いた R_F-亜鉛種の発生法と R_F 化反応の開発に取り組んだ。

様々な有機亜鉛種を用いて「0℃下」で C₄F₉-I を亜鉛化し、生じる R_F-亜鉛種を「室温」にて捕捉する検討を行った (Scheme 19)。アート種 Li[ZnMe₃] および Li₂[ZnMe₄] を用いたところ、目的物 **16** は全く観測されなかった。MeZnCl や Me₂Zn を用いた系では目的物が得られなかったが、ZnCl₂ と 2 当量の MeLi から調製した Me₂Zn を用いたところ、62% 収率で望みの付加体 **16** が得られた。Me₂Zn に 2 当量の LiCl を添加した系でも **16** が得られた。本反応系では Li[R_FZn(Me)Cl] が発生していると考えられ、本化学種が「熱的に安定」かつ「反応性に富む」極めて特異な R_F-金属種であることが示された。DFT 計算もこの結果を支持した。

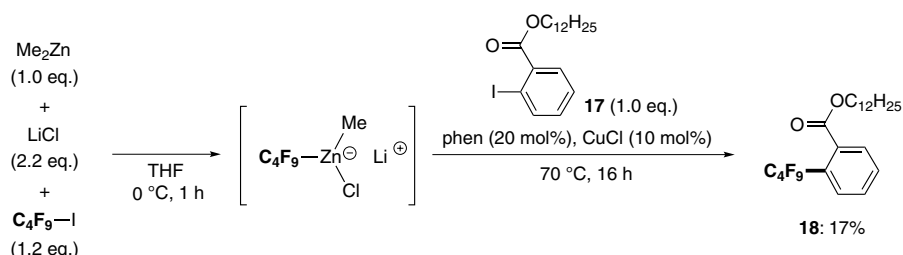


最適条件下、様々な付加反応に用いることができ、sp³ 炭素に効率よく R_F 基およびパーフルオアリール基を導入できることがわかった (Scheme 20) ²³⁾。



Scheme 20. カルボニル化合物のパーフルオロアルキル化およびアリール化

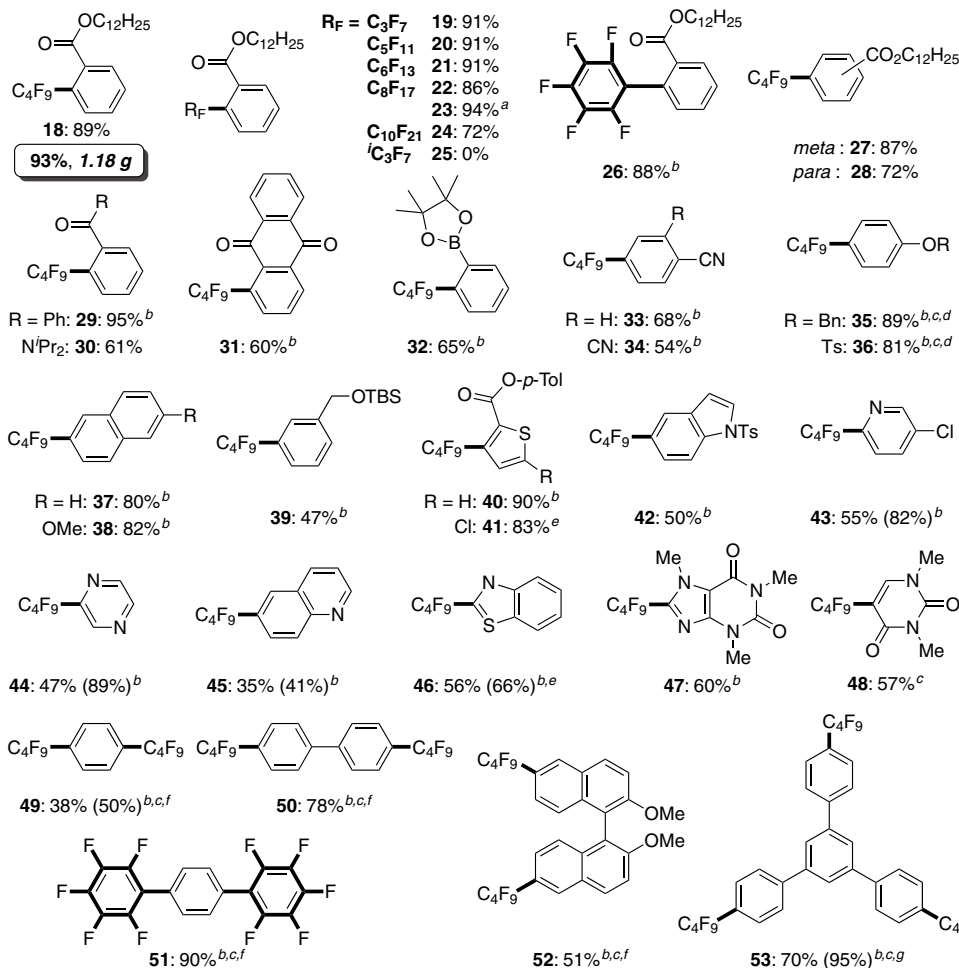
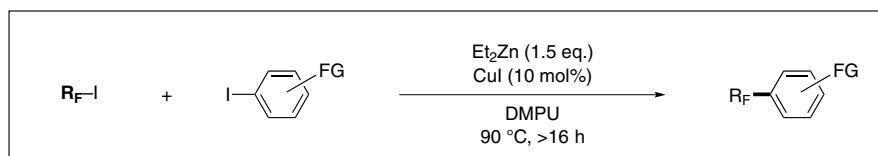
フッ素系官能基を直接的かつ効率的に芳香環に導入する新たな手法の開発の重要性はますます高まっている。そこで銅触媒の存在下、先に述べた亜鉛アート錯体 $Li[R_FZn(Me)Cl]$ をヨウ化アリール **17** と反応させたところ、低収率ながらも目的のカップリング体 **18** が得られた (Scheme 21)。



Scheme 21. アリールハライドのパーフルオロアルキル化反応の初期検討

通常、触媒量の銅塩を用いたクロスカップリング反応には加熱条件が必要である。室温では十分に安定であった $Li[C_4F_9Zn(Me)Cl]$ も加熱条件下では分解したと考えられたため、より温和に亜鉛を活性化できる「中性の Lewis 塩基性溶媒」を種々検討した結果、金属への高い配位性で知られる *N,N*-ジメチルプロピレン尿素 (DMPU) を用いたときに 89% 収率で **18** が得られた。一方、配位性の低いトルエンやジクロロエタンを用いたときには顕著な収率の低下がみられたことから、系中では Lewis 塩基が亜鉛の空軌道に配位しており²⁴⁾、これが R_F -亜鉛錯体の安定化に大きく寄与しているものと考えられる。銅塩の種類による反応効率の違いは見られなかったため、空气中で安定なヨウ化銅を最適触媒とした。

本手法は非常に広い基質一般性を有しており、様々な R_F 基が高い収率で芳香環に導入できた (Scheme 22)²⁵⁾。また、スケールアップも容易であり、93% (1.18 g) で目的のカップリング体 **18** が得られた。配位子として 1,10-フェナントロリンを添加することにより、フルオロアリール基を導入することも可能である (**26**)。さらに、同一分子上の多点に R_F を導入することもできるため (**49-53**)、機能性材料の修飾化などに力を発揮することが期待される。



Scheme 22. パーフルオロアルキル化の基質一般性

Isolated yields. NMR yields are given in parentheses. ^a C₈F₁₇-Br was used. ^b 1,10-Phenanthroline (20 mol%) was added. ^c 120 °C. ^d Cul (20 mol%) was added. ^e Me₂Zn was used instead of Et₂Zn. ^f Amounts of the reagents were doubled. ^g Amounts of the reagents were tripled.

4-5. ボリルアニオン等価体の設計と合成化学的利用

ホウ素アニオンすなわちボリルアニオンは高活性反応種であり、その有機合成化学への利用が期待されている。近年では、山下・野崎らによるボリルリチウムの単離および反応性の検証²⁶⁾やSadighiらによるボリル銅種の発生・利用²⁷⁾などが報告されているが、有機合成におけるボリルアニオンおよびボリルアニオン等価体の利用は未だ黎明期にある。

4-5-1. ボリル亜鉛アート錯体：M[(pinB)ZnEt₂]

ボリルアニオンを配位子とするボリル亜鉛アート錯体に興味を持ち、新たな反応性の開拓に挑んだ。まず、ジボロンからジアルキル亜鉛へのトランス金属化反応により、ボリルアニオンを配位子とする「ボリル亜鉛アート錯体」が発生すると仮定し、モデル基質を用いた DFT 計算を行った (Figure 4)。ボリル亜鉛アート錯体生成の活性化エネルギーは室温で十分に乗り越えることができる値であったのに対し、「熱力学的には不利な過程」であることが示された。この結果は、微量量生じる高活性なボリル亜鉛アート錯体を引き続く反応により「系全体の熱力学的な安定性を稼ぐ」ことができれば、ボリル亜鉛アート錯体を高活性な反応中間体として利用できることを示唆している。

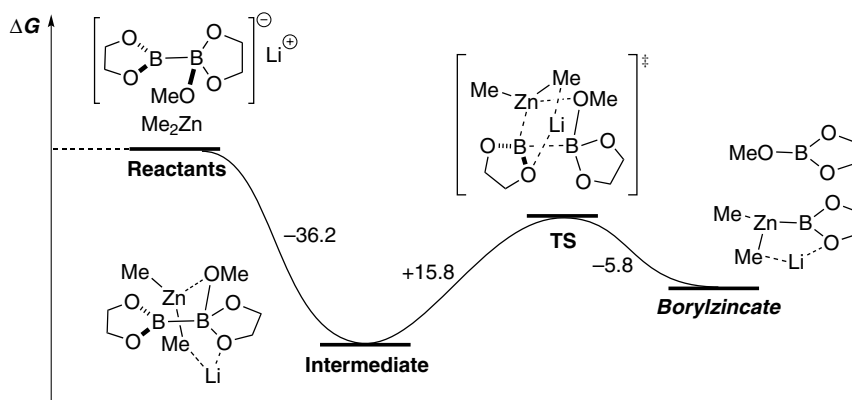


Figure 4. モデル DFT 計算によるボリル亜鉛アート錯体発生エネルギープロファイル
@M06/SVP (Zn) and 6-31+G* (others); ΔG (kcal/mol)

そこで第一に、ボリル亜鉛アート錯体を用いるアリールハライドのボリル化反応を設計した (Figure 5)。本反応では、ボリルアニオンによるハロゲン-亜鉛交換反応を介して「より安定な C-Zn 結合を生成」し、続いて「さらに安定な C-B 結合を段階的に形成する」ことにより、ボリル亜鉛アート錯体生成における「熱力学的に不利な過程」を大きく補填できると期待した。

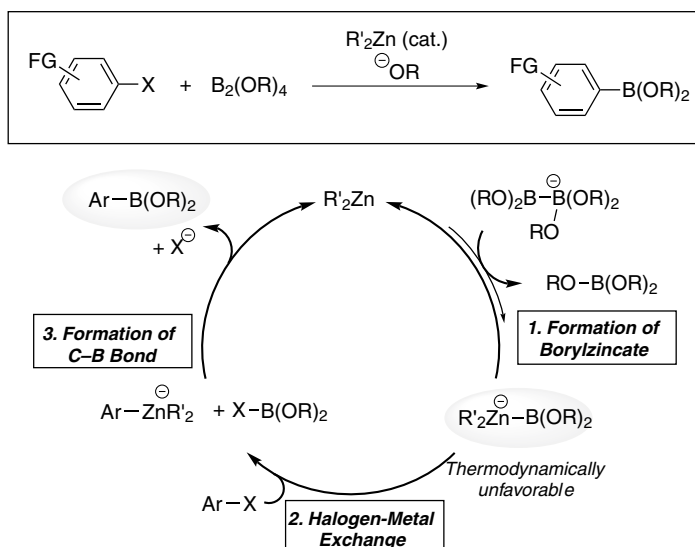
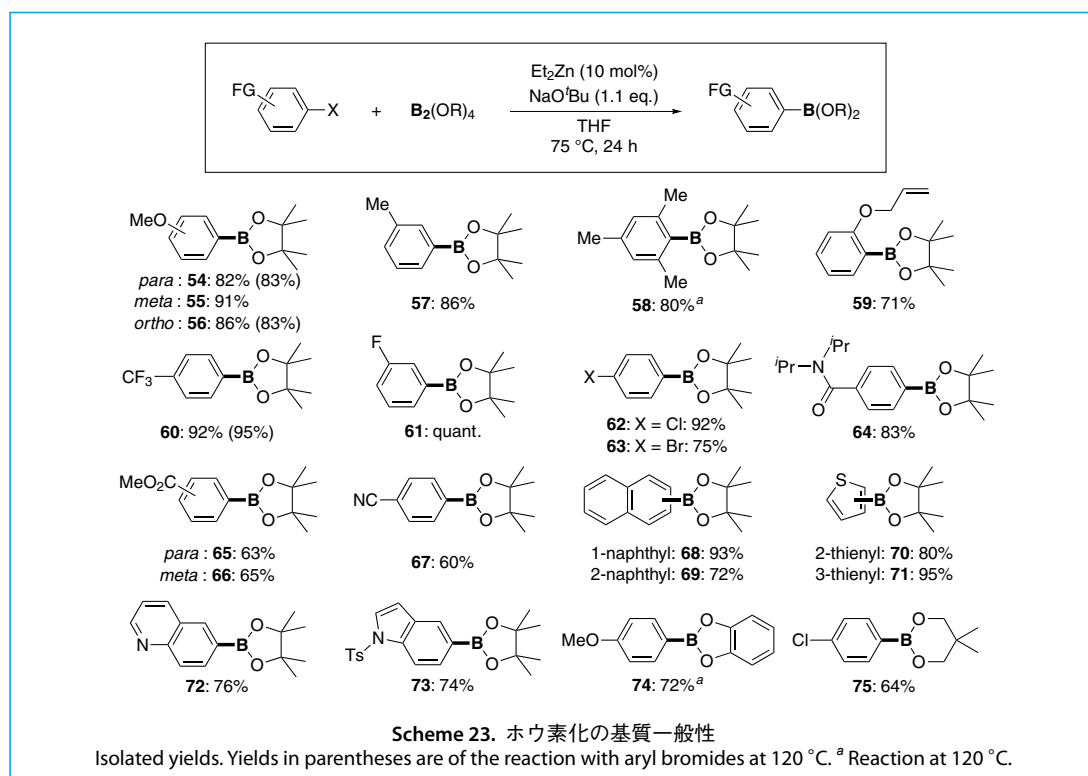
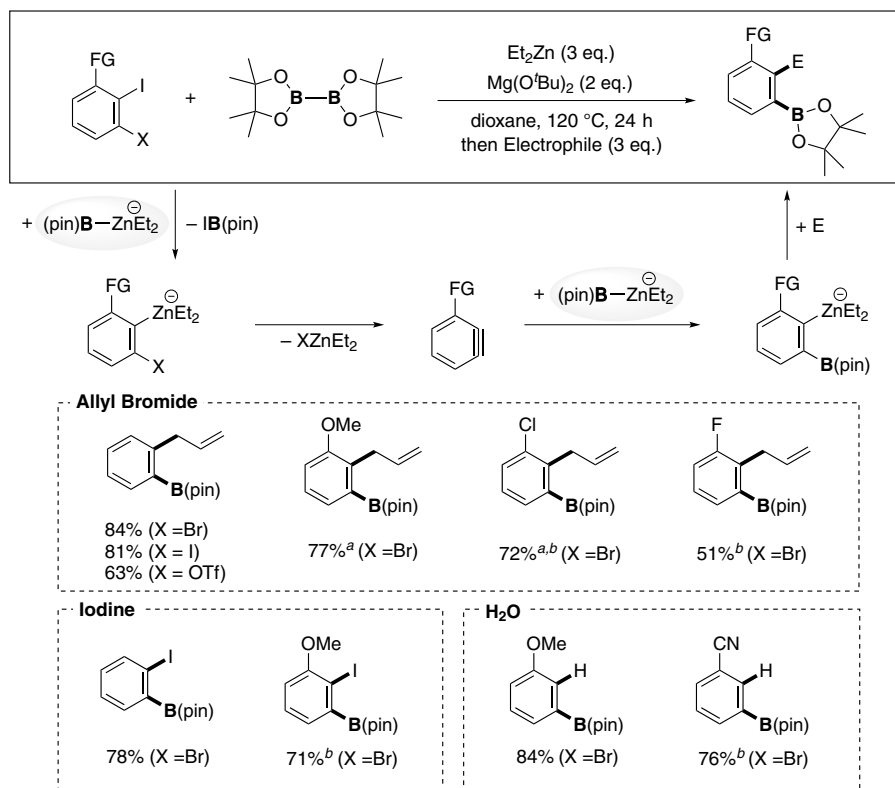


Figure 5. アリールハライドのホウ素化の触媒サイクルの設計

詳細な条件検討の結果, Et_2Zn を 10 mol%, NaO^tBu を 1.1 当量用い, THF 中 75°C 下で反応を行うことで, 様々なヨウ化アリールがホウ素化されることを見出した (Scheme 23)²⁸⁾。特に, 立体的に混み合ったメシチル基 (58) や遷移金属触媒により分解するアリルオキシ基 (59), 高活性な有機金属試薬の付加を受けやすいエステル (65, 66), シアノ基を有するヨウ化アリールをはじめ (67), 種々のヘテロ芳香環基質 (70-74) に適用することができた。また, 反応温度を 120°C に昇温することで, 臭化アリールもホウ素化できた (54, 56, 60)。さらに, ビス (ピナコラート) ジボロン ($\text{B}_2(\text{pin})_2$) 以外のジボロンを用いることも可能であった (74, 75)。



次に, 2つ目の戦略として, 「ベンザインへのボリルジネーション反応」を考案した。ベンザインは不安定な高エネルギー反応中間体であり, その反応により「安定なベンゼン環」を生成する (Scheme 24)。種々の配向基を有するヨウ化アリールにボリル亜鉛アート錯体を作用させることによりベンザインを発生し, これにもう 1 分子のボリル亜鉛アート錯体が付加することでベンゼン環に位置選択的にホウ素と亜鉛が導入され, 生じた亜鉛アート錯体を種々の求電子剤で捕捉することで多様な含ホウ素多置換ベンゼンが合成できる²⁸⁾。



Scheme 24. ベンザインのボリルジンケーション反応
The reactions with electrophiles were carried at room temperature with H₂O for 5 min or with I₂ for 3 h, or at 75 °C with allyl bromide for 12 h. Isolated yields. ^a NMR yields. ^b 2 eq. of B₂(pin)₂ were used.

4-5-2. 擬分子内アート錯体化によるアルキンのトランス選択的ジボリル化反応

ビニルボロン酸エステル類は医薬品や機能性分子合成における有用な合成前駆体である。一般にこれらの化合物は、アルキンのヒドロホウ素化、ハロホウ素化、さらにはジボリル化反応により合成されるが、これらは通常ホウ素の空の p 軌道や遷移金属-ホウ素結合と三重結合の相互作用により進行するため、シス選択的なホウ素化反応となる (Figure 6)。一方、反応の極性を反転させた、すなわちボリルアニオンを用いた求核的なアルキンのホウ素化反応では、これまで未踏であるトランス付加反応が進行すると期待した。

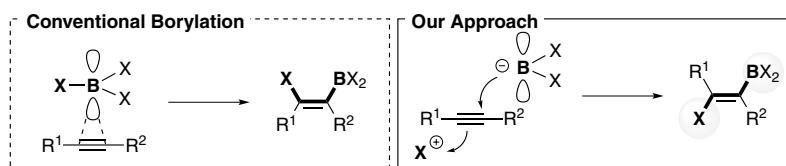
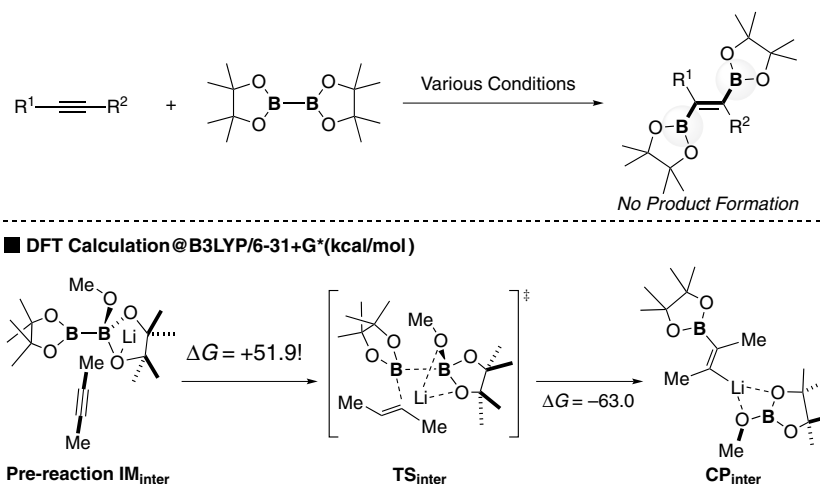


Figure 6. 三重結合のホウ素化反応

まず、Lewis 塩基によりジボロンを活性化し、種々のアルキンに対する付加反応 (分子間反応) を検討したところ²⁹⁾、ホウ素化された目的物は得られなかった (Scheme 25)。そこで本反応を DFT 計算により精査したところ、反応の活性化エネルギーは 50 kcal/mol 以上と極めて高いことが示唆された。



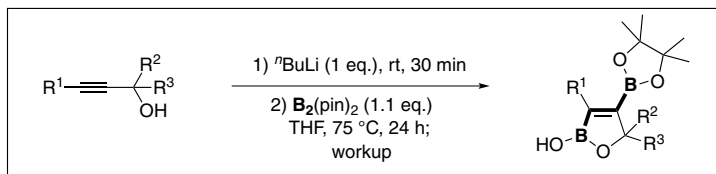
Scheme 25. カルボニル化合物のパーフルオロアルキル化およびアリール化

そこで、分子内に Lewis 塩基性活性化基を有するアルキンを用いる「擬分子内反応」³⁰⁾ をデザインすることで、エンタルピー・エントロピー的に有利な反応系を設計した (Figure 7)。

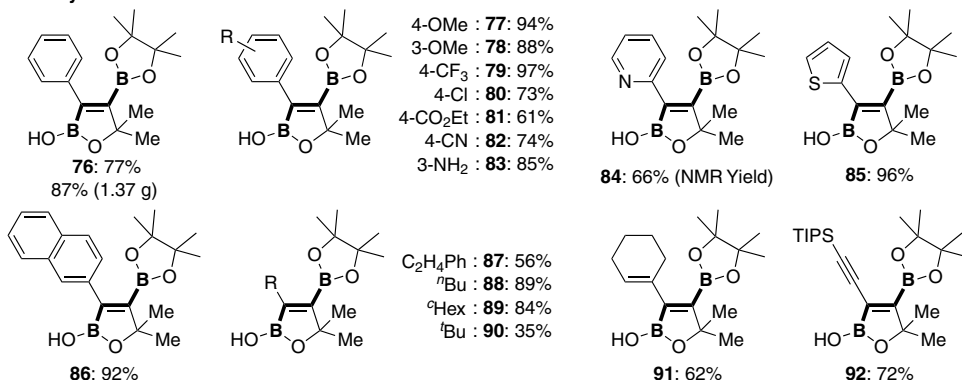


Figure 7. ジボロンの擬分子内型活性化

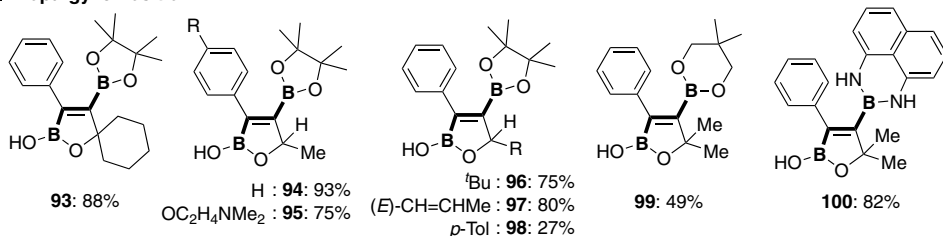
プロパルギルアルコールから $nBuLi$ にてアルコキシドを発生した後に、ビス (ピナコラート) ジボロンを作用させたところ、目的のジボリル化体 **76** は 77% 収率で得られた (Scheme 26)³¹⁾。また、本反応はグラムスケールで行うことも可能である。本反応は極めて広い基質適用範囲を有し、良好な収率で目的物を与えた。エンイン (**91**) およびジイン基質 (**92**) では、アルコキシドに隣接する多重結合が位置選択的にジボリル化された。また、本反応の基質は 3 級アルコールに限られず、種々の 2 級アルコールを用いることができる (**93-98**)。一方、1 級アルコールおよびホモプロパルギルアルコールでは目的物の生成は全く見られなかった。



■ Acetylenic Terminus

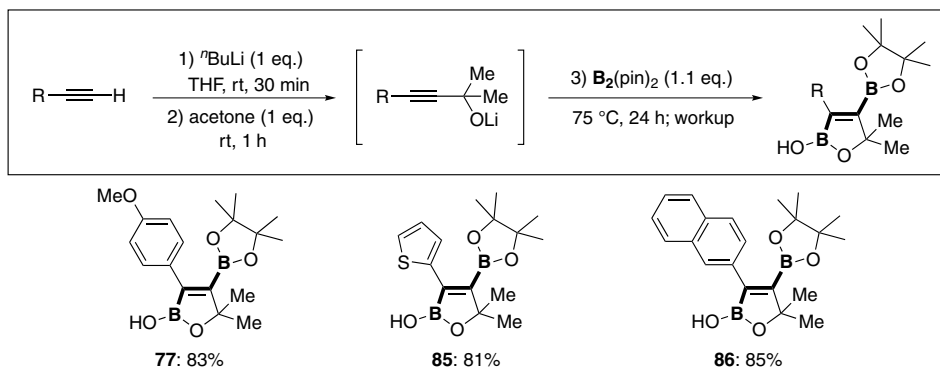


■ Propargylic Position



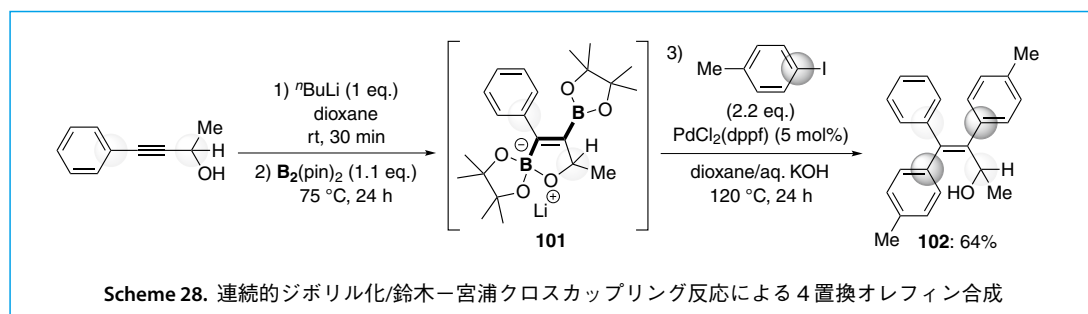
Scheme 26. アルキンのトランス選択的ジボリル化反応

続いて、本反応の合成的有用性を示すべく、末端アルキンを原料としてワンポット型トランスジボリル化反応を行った。すなわち、ⁿBuLiによりリチウムアセチリドを発生させ、これをアセトンで捕捉することで系中にプロパルギルアルコキシドを発生させる。これにジボロンを加えることにより、高い収率にてトランスジボリル化生成物 **77**, **85**, **86** が得られた (Scheme 27)。



Scheme 27. ワンポット型ジボリル化反応

さらに、ジボリル化反応の後に生じるボレート中間体 **101** を直接的に鈴木–宮浦クロスカップリング 条件下に付すことで、4 置換オレフィン **102** が良好な収率で得られた (Scheme 28)。本結果は、多様な 4 置換オレフィンを位置選択的に迅速かつ網羅的に合成する反応であり、新たな生理活性物質の探索に大きな力を発揮すると期待される。



5 おわりに

我々の研究グループの成果をもとに、機能性アート錯体の設計と有機合成反応への応用について述べてきた。元素の特性を理解・活用する「元素化学」に、潜在能力を最大限に引き出す「アート錯体化」手法を組み合わせることで、様々な反応性・選択性を実現した。「アリールハライドの化学選択的メタル化反応」「アート型塩基の開発と芳香環の位置選択的脱プロトン化（メタル化）反応」「不飽和結合へのシリル亜鉛化反応」「置換基を有するベンザインの発生」「水中アニオン重合反応」「アリールエーテルを求電子剤として用いる根岸型クロスカップリング反応」「パーフルオロアルキル化反応」などを開発した。近年では、ホウ素アニオンの利用（安定化と活性化）に注力し、「ボリル亜鉛アート錯体による芳香族ホウ素化反応」や「擬分子内型反応設計による初のトランス選択的ジボリル化反応」などを達成した。

以上のように、「アート錯体化」は未知の反応性や機能を引き出す“アーティステック”な手法として、これからも有機合成化学・物質科学のフロンティアを開拓し続けると信じている。この研究分野の一層の発展に期待したい。

謝辞

本研究は東北大学薬学部、東京大学薬学部、理化学研究所で行われたものであり、これらの研究機関およびご支援いただいた文部科学省、日本学術振興会、科学技術振興機構に心より御礼申し上げます。また、ここに記述した研究成果は引用文献に記載の共同研究者の弛まぬ努力により成し遂げられたものであり、ここに深く感謝申し上げます。

文献

- 1) J. A. Wanklyn, *Liebigs Ann.* **1858**, 108, 67.
- 2) D. T. Hurd, *J. Org. Chem.* **1948**, 13, 711.
- 3) Y. Kondo, N. Takazawa, C. Yamazaki, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 4717.
- 4) M. Uchiyama, M. Koike, M. Kameda, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8733.
- 5) M. Uchiyama, M. Kameda, O. Mishima, N. Yokoyama, M. Koike, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4934.
- 6) M. Uchiyama, T. Furuyama, M. Kobayashi, Y. Matsumoto, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 8404.
- 7) T. Furuyama, M. Yonehara, S. Arimoto, M. Kobayashi, Y. Matsumoto, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10348.
- 8) M. Kobayashi, Y. Matsumoto, M. Uchiyama, T. Ohwada, *Macromolecules* **2004**, 37, 4339.
- 9) C. Wang, T. Ozaki, R. Takita, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3482.
- 10) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 3802.
- 11) W. Tückmantel, K. Oshima, H. Nozaki, *Chem. Ber.* **1986**, 119, 1581.
- 12) Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3539.
- 13) M. Uchiyama, T. Miyoshi, Y. Kajihara, T. Sakamoto, Y. Otani, T. Ohwada, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8514. See also: M. Uchiyama, Y. Kobayashi, T. Furuyama, S. Nakamura, Y. Kajihara, T. Miyoshi, T. Sakamoto, Y. Kondo, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 472.
- 14) M. Uchiyama, H. Naka, Y. Matsumoto, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10526. See also: H. Naka, M. Uchiyama, Y. Matsumoto, A. E. H. Wheatley, M. McPartlin, J. V. Morey, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1921.
- 15) S. Usui, Y. Hashimoto, J. V. Morey, A. E. H. Wheatley, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15102. See also: S. Komagawa, S. Usui, J. Haywood, P. J. Harford, A. E. H. Wheatley, Y. Matsumoto, K. Hirano, R. Takita, M. Uchiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12081.
- 16) N. Tezuka, K. Shimojo, K. Hirano, S. Komagawa, K. Yoshida, C. Wang, K. Miyamoto, T. Saito, R. Takita, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 9166.
- 17) M. Uchiyama, S. Furumoto, M. Saito, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11425. For mechanistic studies by DFT calculations, see: M. Uchiyama, S. Nakamura, T. Ohwada, M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10897.
- 18) R. Murata, K. Hirano, M. Uchiyama, *Chem. Asian J.* **2015**, 10, 1286.
- 19) S. Nakamura, M. Uchiyama, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11146.
- 20) S. Nakamura, M. Uchiyama, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13116.
- 21) S. Nakamura, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 28.
- 22) For a comprehensive review on R_F-organometallics, see: D. J. Burton, Z.-Y. Yang, *Tetrahedron* **1992**, 48, 189.
- 23) X. Wang, K. Hirano, D. Kurauchi, H. Kato, N. Toriumi, R. Takita, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 10993.
- 24) I. Popov, S. Lindeman, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9286. See also: K. Aikawa, Y. Nakamura, Y. Yokota, W. Toya, K. Mikami, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 96.
- 25) H. Kato, K. Hirano, D. Kurauchi, N. Toriumi, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 3895.
- 26) Y. Segawa, M. Yamashita, K. Nozaki, *Science* **2006**, 314, 113.
- 27) D. S. Laitar, P. Müller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17196.
- 28) Y. Nagashima, R. Takita, K. Yoshida, K. Hirano, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 18730.
- 29) For inspiring work on addition of Lewis base activated diborons to nonactivated olefins, see: A. Bonet, C. Pubill-Ulldemolins, C. Bo, H. Gulyás, E. Fernández, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 7158.
- 30) Y. Yamamoto, J.-I. Ishii, H. Nishiyama, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 9625.
- 31) Y. Nagashima, K. Hirano, R. Takita, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 8532.

執筆者紹介

平野 圭一 (Keiichi Hirano) 東京大学大学院薬学系研究科 助教



〔ご経歴〕 2006年3月 東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了, 2009年9月 独国ミュンスター大学化学・薬学部博士課程修了 (Dr.rer.nat.), 2009年10月-2011年9月 米国スタンフォード大学化学科博士研究員, 2011年10月-2012年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士研究員, 2012年4月より現職。

〔主な受賞歴〕 2015年 有機合成化学協会研究企画賞, 2016年 日本化学会第96春季年会優秀講演賞(学術), 2016年 日本薬学会奨励賞

〔連絡先〕 東京都文京区本郷 7-3-1, E-mail: k1hirano@mol.f.u-tokyo.ac.jp

内山 真伸 (Masanobu Uchiyama) 東京大学大学院薬学系研究科 教授・理化学研究所 主任研究員(兼務)



〔ご経歴〕 1995年3月 東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了, 同年 東北大学大学院薬学研究科助手, 1998年9月 博士(薬学・東京大学)取得, 2001年4月 東京大学大学院薬学系研究科助手, 2003年5月 同講師, 2006年4月 理化学研究所准主任研究員, 2010年4月より現職。

〔主な受賞歴〕 1999年 萬有奨励賞, 2001年 日本薬学会奨励賞, 2002年 井上研究奨励賞, 2006年 有機合成化学協会奨励賞, 2009年 文部科学大臣表彰若手科学者賞, 2013年 長瀬研究振興賞, 2014年 有機合成化学協会日産化学・有機合成新反応/手法賞, 2015年 手島精一記念研究賞

〔連絡先〕 東京大学 基礎有機化学教室, 東京都文京区本郷 7-3-1

E-mail: uchiyama@mol.f.u-tokyo.ac.jp

理化学研究所 内山元素化学研究室, 埼玉県和光市広沢 2-1, E-mail: uchi_yama@riken.jp

内山研究室ホームページ <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~kisoyuki/>

TCI 関連製品

B3534	NiCl ₂ (PCy ₃) ₂ [= Bis(tricyclohexylphosphine)nickel(II) Dichloride]	1g	5g
B3095	Ni(cod) ₂ [= Bis(1,5-cyclooctadiene)nickel(0)]		5g
T1165	PCy ₃ [= Tricyclohexylphosphine (contains Tricyclohexylphosphine Oxide) (ca. 18% in Toluene, ca. 0.60mol/L)]		25mL
B3153	TBHP [= <i>tert</i> -Butyl Hydroperoxide (70% in Water)]		100g
C2223	CHP [= Cumene Hydroperoxide (contains ca. 20% Aromatic Hydrocarbon)]		100g
T0616	Cp ₂ TiCl ₂ [= Titanocene Dichloride]	5g	25g
C1952	CuCN [= Copper(I) Cyanide]	25g	300g
N0499	C ₄ F ₉ -I [= Nonafluorobutyl Iodide]	25g	100g 500g
T1098	C ₆ F ₁₃ -I [= Tridecafluorohexyl Iodide]		5g 25g
P1084	C ₈ F ₁₇ -I [= Heptadecafluoro- <i>n</i> -octyl Iodide]		25g
H0844	C ₁₀ F ₂₁ -I [= Heneicosafuorodecyl Iodide]		5g 25g
P1188	C ₆ F ₅ -I [= Pentafluoroiodobenzene]		5g 25g
H0629	ⁱ C ₃ F ₇ -I [= Heptafluoroisopropyl Iodide]		25g 100g
D2014	DMPU [= <i>N,N</i> -Dimethylpropyleneurea]	25g	100g 500g
D3214	Et ₂ Zn [= Diethylzinc (ca. 17% in Hexane, ca. 1mol/L)]		100mL 500mL
D3902	Et ₂ Zn [= Diethylzinc (ca. 15% in Toluene, ca. 1mol/L)]		100mL
B1964	B ₂ (pin) ₂ [= Bis(pinacolato)diboron]	1g	5g 25g 100g
B2254	Bis(neopentyl Glycolato)diboron		1g 5g 25g
B3757	Bis(catecholato)diboron		1g 5g
S0450	NaO ^t Bu [= Sodium <i>tert</i> -Butoxide]	25g	100g 500g
B0396	ⁿ BuLi [= Butyllithium (ca. 15% in Hexane, ca. 1.6mol/L)]		100mL 500mL
B4697	ⁿ BuLi [= Butyllithium (ca. 20% in Cyclohexane, ca. 2.3mol/L)]		100mL 500mL

Furan Photo-Oxidation Based Click Reactions: Labeling, Crosslinking and Conjugation of Peptides and Oligonucleotides under Physiological Conditions

Annemieke Madder

*Organic and Biomimetic Chemistry Research Group,
Department of Organic and Macromolecular Chemistry, Ghent University, Belgium*

Keywords: Furan oxidation, Photosensitizer, Oligonucleotides, DNA to Protein crosslinking, Peptide labeling

Site-specific chemical modification of proteins and nucleic acids is crucial for understanding protein and nucleic acid structure and interactions as well as providing insights into cellular events. We here report on a simple, efficient and versatile procedure for furan-oxidation mediated modification of biomolecules. Furan derivatives are commercially available under a variety of forms thus allowing straightforward incorporation of the furan moiety during solid phase synthesis.^[1] Once incorporated into a peptide or nucleic acid, furan can be considered a caged electrophile which can be uncovered by selective activation through oxidation (Figure 1).

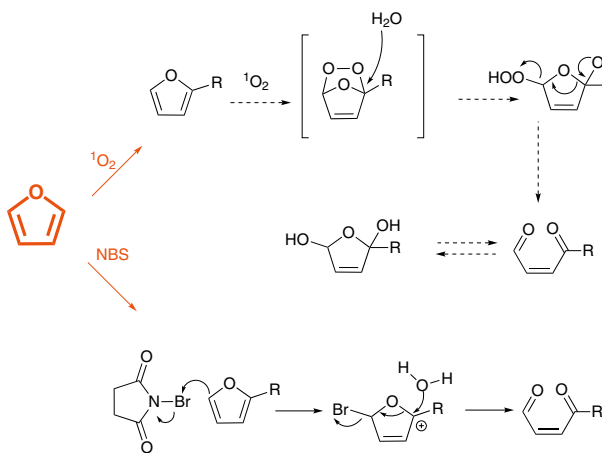


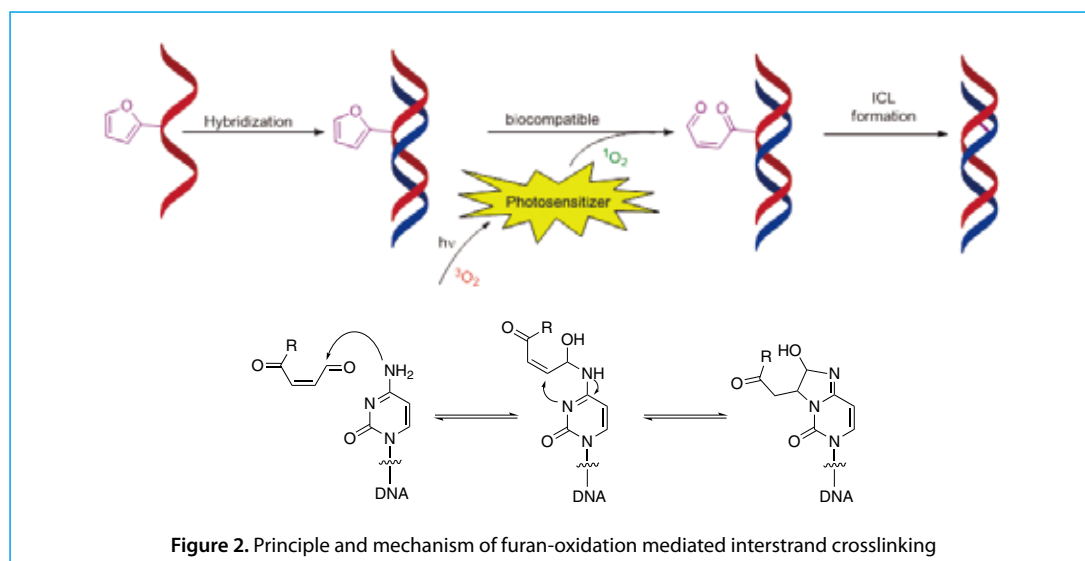
Figure 1. Furan oxidation by NBS or singlet oxygen treatment

Furan-containing peptides and oligonucleotides can be subjected to mild oxidative conditions (NBS or air/light/photosensitiser) so that the reactive electrophilic species are generated. These reactive intermediates can be intercepted by various nucleophiles to form stable conjugates.

Scope:

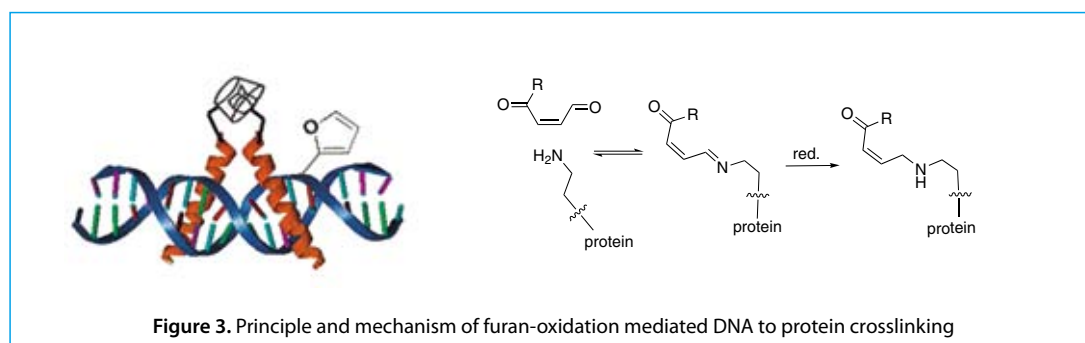
I. Furan-mediated Nucleic Acid Interstrand Crosslinking^[2]

Easily accessible furan modified nucleosides, a commercially available photosensitizer, and visible light irradiation constitute the necessary tools to achieve selective duplex interstrand cross-linking of furan modified oligonucleotides. The crosslink mechanism involves formation of a covalent link through reaction with exocyclic amino functionalities at the corresponding position in the complementary strand (Figure 2). Both DNA^[3] as well as RNA targets^[4] can be covalently trapped in this way using furan-modified oligonucleotide probes.



II. DNA to Protein Crosslinking

The methodology has also been further extended for its bidirectional use in protein – nucleic acid cross-linking, modifying protein or nucleic acid respectively to react with the unmodified counterpart as target (Figure 3).^[5] As the cross-link reaction is highly distance dependent, mapping of interaction surfaces is within reach. Understanding the remarkable selectivity and affinity of nucleic acid binding proteins for their targets (DNA and RNA) in the complex cellular environment, which is central in the regulation and execution of biological processes, is a major challenge driven by the ambition to design novel drugs that can compete in such interactions.

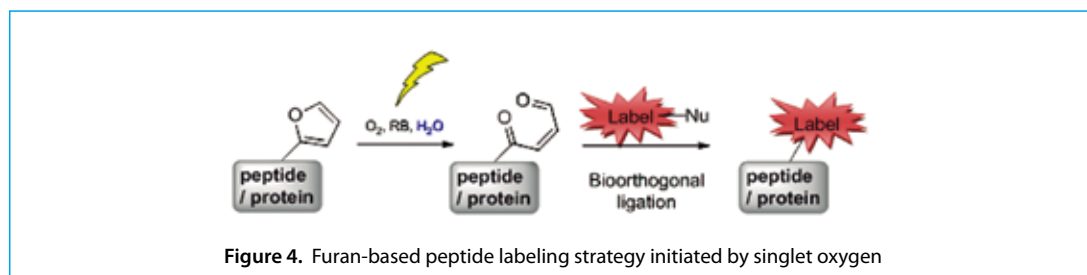


III. Solid Phase-based Peptide Labeling

Furan-oxidation was also used as a method for the labeling of solid-phase bound peptides by generation of a reactive aldehyde in the sequence. Hereby, the non-natural *N*-[(9*H*-fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-3-(2-furyl)-L-alanine can be incorporated into a peptide and subsequently converted into a 4-oxo-enal moiety by selective oxidation of the furan moiety. Next, a simple reductive amination allows introducing the desired fluorophore.^[6] The incorporated furan moiety further enables another orthogonal strategy for highly selective labeling. The furan diene has shown to be a useful partner in Diels–Alder reactions with commercially available maleimides as dienophile. The more recently described 1,2,4-triazole-3,5-diones present an excellent alternative.^[7]

IV. Singlet Oxygen ($^1\text{O}_2$) Mediated Furan-based Peptide Labeling in Physiological Aqueous Solutions

Completely deprotected furan-containing peptides, following selective furan-oxidation in aqueous solution can also be intercepted by α -effect nucleophiles (such as hydrazine derivatives of dyes or fluorescent labels) to form stable conjugates. Incorporation of nucleophilic fluorophores through a cascade reaction sequence, leads to the efficient construction of site-selectively labeled fluorescent peptides.^[8] This reaction can be used for the site specific labeling of peptides and proteins and can be carried out in aqueous solution.



References

- [1] *N*-[(9*H*-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-3-(2-furyl)-L-alanine, TCI product number F1013; 2-Furylboronic Acid, TCI product number F0394; 3-(2-Furyl)acrylic Acid, TCI product number F0084.
- [2] L. L. G. Carrette, E. Gyssels, A. Madder, in *Current Protocols in Nucleic Acid Chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **2013**, 54: 5.12.1.
- [3] a) K. Stevens, A. Madder, *Nucleic Acids Res.* **2009**, *37*, 1555. b) M. Op de Beeck, A. Madder, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 796. c) M. Op de Beeck, A. Madder, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10737.
- [4] L. L. G. Carrette, E. Gyssels, J. Loncke, A. Madder, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 931.
- [5] L. L. G. Carrette, T. Morii, A. Madder, *Bioconjugate Chem.* **2013**, *24*, 2008.
- [6] A. Deceuninck, A. Madder, *Chem. Commun.* **2009**, 340.
- [7] K. Hoogewijs, D. Buyst, J. M. Winne, J. C. Martins, A. Madder, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2927.
- [8] E. Antonatou, K. Hoogewijs, D. Kalaitzakis, A. Baudot, G. Vassilikogiannakis, A. Madder, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 8457. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201601113>.

執筆者紹介

Annemieke Madder

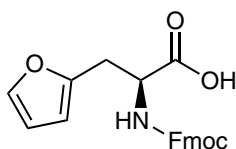
Prof. Dr.

Organic and Biomimetic Chemistry Research Group, Department of Organic and Macromolecular Chemistry, Ghent University

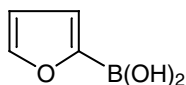


Annemieke Madder started chemistry studies at Ghent University in 1988. After undergraduate thesis work at the University of Santiago de Compostela in Spain, she graduated in June 1992. In February 1997, she obtained her Ph.D. in organic chemistry from Ghent University. After postdoctoral stays in the laboratory of Prof. Dr. C. Gennari at the University of Milan and in the research group of Prof. Dr. R. Strömberg at the Karolinska Institute in Stockholm, she returned to Ghent and obtained a position as a Lecturer in 2002. In 2014, she was promoted to a Full Professor at the Department of Organic and Macromolecular Chemistry. Currently she is heading the Organic and Biomimetic Chemistry Research Group specialized in the design and synthesis of modified peptides and nucleic acids and methods for their conjugation and labeling.

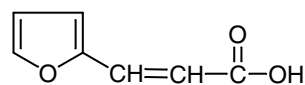
TCI 関連製品



N-[(9H-Fluoren-9-ylmethoxy)carbonyl]-3-(2-furyl)-L-alanine
200mg, 1g
[F1013]



2-Furylboronic Acid
1g, 5g
[F0394]



3-(2-Furyl)acrylic Acid
10g, 25g
[F0084]

典型元素の新しい同素体（3）

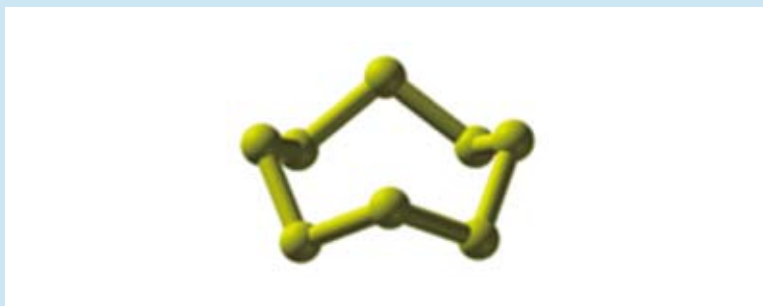
佐藤 健太郎

前回に続き、近年発見された典型元素の新しい同素体についてご紹介しよう。

硫黄

(1) S_8

硫黄は、全元素中最も多様な同素体を作る元素の一つだ。高校の教科書に載っているものだけでも、斜方硫黄、単斜硫黄、ゴム状硫黄などの同素体がある。このうち前二者は、硫黄原子が8つ環を成した分子が基本単位となったもので、結晶中の詰まり方が異なっている。「硫黄」と言われた時頭に思い浮かぶ黄色い結晶は斜方硫黄（ α -硫黄）で、室温で唯一安定な同素体だ。



S_8 分子（Wikipedia より）

S_8 分子は、硫黄原子がジグザグにつながって環を作り、全体として王冠状の形をとっている。結合角は約 108° で、炭素の 109.5° と大きく違わないが、炭素と異なり 8 員環が最も安定に存在するのは面白いところだ。

(2) ゴム状硫黄

この斜方硫黄を加熱していくと、単斜硫黄を経て暗赤色の液体が得られる。これを冷水中に注いで急冷すると、ゴム状硫黄が得られる。環状の S_8 分子が開裂重合してできたもので、文字通りゴムのようによく伸びる。長く放置しておくと、自然に斜方硫黄へと戻っていく。

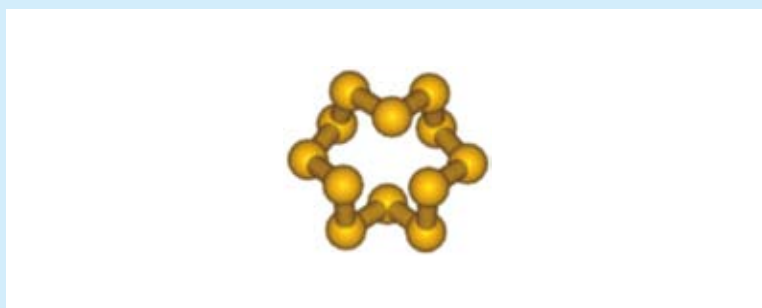
このゴム状硫黄の色は「黒」あるいは「黒褐色」とされてきたが、2009 年に 17 歳の少年が実験によってこれが誤りであることを指摘、教科書が書き換えられるという一件があった。純度 99% の斜方硫黄をもとにゴム状硫黄を作ってみたところ、教科書通り褐色のものが得られた。しかし、純度 99.5% の斜方硫黄から同様にゴム状硫黄を作ってみたところ、きれいな黄色のものが得られたというのだ。

ただし、ゴム状硫黄は製法によって組成が異なるものができ、見た目の色も変化する。純粋な硫黄なら黄色になるといった、単純なものでもないようだ。とはいえ、注意深い観察と、既存の知識を鵜呑みにしない心構えが呼んだ、見事な発見であったとはいえそうだ。

(3) その他の環状同素体

硫黄は8員環しか作らないわけではない。化学合成によってもいくつかの環状硫黄が作り出されている。たとえば H_2S_4 と S_2Cl_2 の反応により、6員環の S_6 分子が合成できる。 S_6 は分子レベルではシクロヘキサンに似た椅子型の配座をとり、巨視的には赤橙色の菱面体晶となる。

12員環の硫黄はかなり安定で、構造など詳しい分析がなされている。 S_{12} 分子は3回回転軸を持ち、全体として立方八面体を押しつぶしたような構造を持つ。この構造はシクロドデカンやクラウンエーテルとも異なっており、興味深い。



12員環硫黄の構造 (Wikipedia より)

その他、合成法の工夫により7, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 18, 20員環などさまざまな硫黄同素体が合成されている。

(4) その他の硫黄同素体

硫黄は約445℃で沸騰する。発生する蒸気は、沸点付近では S_8 だが、750℃付近から二原子分子の S_2 が発生する。紫色の気体で、酸素 O_2 などと同じく三重項ジラジカル状態にある。

その他、繊維状や薄層状の硫黄も知られており、これらを合わせて硫黄の同素体は30種以上にも上るといわれる。リンなどと異なり、硫黄にはナノチューブやグラフェンに相当する構造のものがないわりに、その同素体の世界は驚くほど多彩だ。今後の研究でさらに仲間が増える可能性も、十分にありそうだ。

セレン

周期表で硫黄の下に位置するセレンについても触れておこう。これも多くの同素体があるが、常温常圧で最も安定なのは灰色セレンまたは金属セレンと呼ばれるものだ。これは、セレン原子同士が結合して長いらせん状の鎖を成している。

一方、セレンも硫黄と同じような8員環を作り、これが結晶したものが α -セレンだ。その他、6員環や7員環を含むもの、アモルファス状のセレンなども知られている。

ただし、セレンという元素は毒性も強く、化合物は強い悪臭を持つ。また、かつては整流器などに用いられたが、近年はケイ素などに代替され、用途も減ってきている。このためか、セレンの研究はもうひとつ盛り上がっていない印象だ。今後、ユニークな同素体が新たに発見され、注目を集めることがあるだろうか。

ゲルマニウム

周期表で炭素やケイ素の下に位置するゲルマニウムは、常温常圧ではケイ素と同じくダイヤモンド構造をとる。この α -ゲルマニウムはケイ素と同様に半導体としての性質を示すため、かつてはトランジスタに用いられた。

ゲルマニウムにはもうひとつ、 β -ゲルマニウムと呼ばれる同素体が存在する。 α -ゲルマニウムに約 120 キロバール以上の高圧をかけることで相転移が起こり、金属としての性質を示す β -ゲルマニウムに変化する。

さて本連載でもすでに取り上げたとおり、ホウ素やケイ素、リンなどいくつかの元素で、平面的あるいはほぼ平面に近い、ハニカム状構造をとる二次元状同素体が作り出されている。これらはグラフェン同様、優れた物理的性質を示すものが多く、注目の的となっている。

同じことがゲルマニウムでもできるのでは、と考えるのは当然だろう。炭素のシートであるグラフェンは銅の基板上で、ケイ素のシートである「シリセン」は銀の基板上でヘテロエピタキシャル成長させることで合成に成功した。銅、銀と来たら次は金の順番だろう。ということで、ゲルマニウム蒸気を金の基板上に照射・堆積させたところ、みごと単原子層のゲルマニウム同素体「ゲルマネン」が得られた。今後の進展が楽しみな新材料のひとつだ。

スズ

ゲルマニウムのさらに下にあるスズは、古くから人類に用いられてきたなじみ深い金属元素のひとつだ。この元素には、同素体にまつわる有名なエピソードがある。1812 年、ロシア深く攻め入ったナポレオン軍は、軍服のボタンにスズを用いていた。しかし、厳寒のロシアの冬にさらされたボタンは、金属の β -スズから非金属の α -スズへと相転移を起こしてしまった。この時、体積が増える上にもろくなるので、軍服のボタンは壊れてしまい、兵士たちは凍えてしまった。これが、ナポレオン軍の敗因となったというものだ。

ただしこの説は、大方の歴史家の否定するところとなっている。スズの相転移が起きるには -30℃以下で長期間置く必要があり、いくらロシアの冬が寒くともここまで冷え込むことは考えにくい。英雄ナポレオンの悪夢のような大敗を説明するため、もっともらしく考えられた話と見るのがよさそうだ。

この α -スズと β -スズはゲルマニウムの場合と同じで、 α はダイヤモンド構造、 β は正方晶構造の金属だ。ただしゲルマニウムと異なり、スズの場合においては常温常圧で β 型の方が安定となる。この他、スズの同素体には、161℃以上で存在する γ -スズと、高圧下でのみ存在できる δ -スズが知られている。

スズにおいても、グラフェン、シリセン、ゲルマネンに相当する 2 次元材料の可能性は考えられていた。これが実際に創り出されたのは 2015 年で、ゲルマネンと同じく分子線エピタキシー法によるものであった。

得られた新材料スタネンは、室温で「完全導電性」を示すと予測されている。熱などを発生してエネルギーをロスすることなく、電気を通すというものだ。また、窒素酸化物や硫黄酸化物などと素早く反応するとの予測もあり、大気汚染物質の除去に役立つ可能性が考えられている。

新たな材料は、新たな学問の地平を切り拓く。ここで取り上げた新たな同素体たちは、さらに次の発見を呼び、研究を新たな次元へ押し上げてくれることだろう。

執筆者紹介

佐藤 健太郎 (Kentaro Sato)

【ご経歴】 1970年生まれ、茨城県出身。東京工業大学大学院にて有機合成を専攻。製薬会社にて創薬研究に従事する傍ら、ホームページ「有機化学美術館」(<http://www.org-chem.org/yuuki/yuuki.html>、ブログ版は<http://blog.livedoor.jp/route408/>)を開設、化学に関する情報を発信してきた。東京大学大学院理学系研究科特任助教(広報担当)を経て、現在はサイエンスライターとして活動中。著書に「有機化学美術館へようこそ」(技術評論社)、「医薬品クライシス」(新潮社)、「『ゼロリスク社会』の罠」(光文社)、「炭素文明論」(新潮社)、「世界史を変えた薬」(講談社)など。

【ご専門】 有機化学

科学クラブを訪ねて ～第33回化学クラブ研究発表会～

第33回化学クラブ研究発表会（2016年3月29日、東京都 芝浦工業大学 豊洲キャンパス）

化学クラブ研究発表会の紹介

公式サイト：http://kanto.csj.jp/?page_id=395

「化学クラブ研究発表会」は、日本化学会関東支部が、中学校・高等学校の化学・理科クラブを対象に、化学に関係のある研究成果を発表する場として、毎年3月頃に化学会年会と並行して開催しています。2016年の化学会年会は同志社大での開催であったため、本発表会は芝浦工業大学の豊洲キャンパスで開催されました。今回の参加学校数は52校、口頭発表（15分間）が29件、ポスター発表が50件で行われました。参加者は生徒・教員および一般を含めると合計566名を数えました。各学校の発表件数限度は口頭1件まで、口頭とポスター合せても2件までの「狭き門」です。

授与される賞は、金賞、銀賞、研究奨励賞、ポスター賞の各賞があります。また、公益社団法人新化学技術推進協会から「GSC ジュニア賞」が贈られます。GSCとは「グリーン・サステイナブルケミストリー」の略称で、「人と環境にやさしく、持続可能な社会の発展を支える化学および化学技術」の意味を持ちます。



研究発表（教室会場）



質疑応答（大講義室会場）

受賞校と発表テーマ（各研究の要旨は公式サイトで読むことが可能です）

主要各賞は以下の学校が選ばれました。TCI メール 160 号で紹介した駒場東邦高等学校は、今年もポスター賞に輝きました。受賞された各校の皆様おめでとうございます。

◇化学クラブ金賞

神奈川県立厚木高等学校「芳香族ニトロ化におけるアミド結合の効果についての研究」（発表番号 25）

本研究では、アセトアニリド、ホルムアニリド、およびクメンをニトロ化して反応生成物を GC 測定することで、それぞれのオルトとパラ位の生成比を解析しています。その結果、アミド結合をもつアセトアニリドとホルムアニリドが、アミド結合をもたないクメンに比べ高いパラ位選択性を持つことを確認しています。さらに、その位置選択性について、アミド結合中の C-N 結合の二重結合性と関連付けた考察を行っています。なお、この考察の参考資料として、TCI メールにも寄稿頂いている佐藤健太郎氏の Web サイト「有機化学美術館・ねじれたアミドの性質は？」を引用しています。アミドの立体構造やその反応性に関する研究は学術的にも広く行われていることもあり、印象に残った研究発表でした。

参考サイト：佐藤健太郎「有機化学美術館・ねじれたアミドの性質は？」

<http://www.org-chem.org/yuuki/twist/twist.html>

◇化学クラブ銀賞

開成高等学校「アンモニアを用いない平面鏡」（発表番号 3）

東京工業大学附属科学技術高等学校「温度応答性ゲルの合成と評価」（発表番号 11）

◇研究奨励賞

千葉県立柏高等学校「手賀沼のヘドロで水質浄化」（発表番号 7）

東海大学付属浦安高等学校「きれいな七宝焼きはどのようにしてできるのか II」（発表番号 15）

栃木県立栃木女子高等学校「褐変反応とビタミン C の含有量の比較」（発表番号 20）

日本大学第三中学校・高等学校「泡の構造について」（発表番号 24）

◇ポスター賞

駒場東邦高等学校「屈曲するケミカルガーデンの研究」（発表番号 P22）

埼玉県立不動岡高等学校「1 価の銅が電気分解によって生成されるメカニズムの解明」（発表番号 P43）

玉川学園高等部「天然物を用いた色素増感太陽電池」（発表番号 P24）

◇GSC ジュニア賞

市川高等学校（2 件）、茨城県立水戸第一高等学校、千葉県立安房高等学校、広尾学園高等学校

付録： 桐朋中学校高等学校文化祭・化学部演示

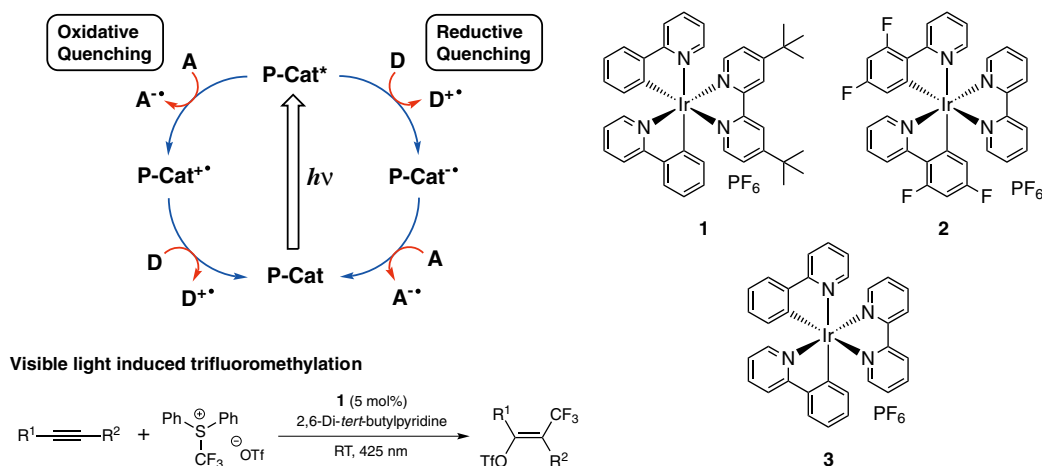
TCI メール 169 号（2016 年 4 月発行）で紹介した桐朋中学校高等学校文化祭の化学部演示に行ってきました（開催日：2016 年 6 月 5 日）。日曜日の午前 10 時にも関わらず、演示実験会場となった階段教室は見学に来た小学生とその保護者で教室内に立ち見が出るほどの盛況ぶり。演示実験を楽しんだ後に、顧問の柿澤先生を伺いました。部屋には 169 号の取材時に協力頂いた大学生の OB たちも既に来ており、化学ネタの話題で盛り上がりました。先生からは、小学生でも理解できる演示実験解説と来訪者の安全対策の苦労話を伺いました。駒場東邦高等学校の文化祭取材（TCI メール 160 号，2014 年 1 月発行）でも同様な話を伺ったのを思い出しました。先生と化学部員の努力により、化学者の卵たちが次々と産まれることを期待しています。



可視光レドックス触媒

- D4887** (4,4'-Di-*tert*-butyl-2,2'-bipyridine)bis[(2-pyridinyl)phenyl]iridium(III) Hexafluorophosphate (1) 200mg 24,500 円
- B4944** (2,2'-Bipyridine)bis[2-(2,4-difluorophenyl)pyridine]iridium(III) Hexafluorophosphate (2) 200mg 22,500 円
- B4893** (2,2'-Bipyridine)bis(2-phenylpyridinato)iridium(III) Hexafluorophosphate (3) 200mg 19,500 円

可視光照射により電子状態が変化し、基質に対して一電子酸化と一電子還元の両方に活性を示す触媒（可視光レドックス触媒）は、太陽光をエネルギー源として活用するという観点からも注目を集めています¹⁾。酸化剤と還元剤を共存させて反応系を設計することは一般的に困難ですが、光レドックス触媒を用いた系では特徴的な反応が見出されます。また、これらの光触媒サイクルにおいては、酸化過程と還元過程の両方のステップを含む“Redox-neutral”な反応系であることが知られています。



イリジウム (III) フェニルピリジル錯体 (**1** ~ **3**) やルテニウム (II) ポリピリジル錯体などは、可視光照射下では光レドックス触媒として機能します^{2,3)}。これらの遷移金属錯体は励起三重項状態が長寿命であることから、光反応による分子変換に有用な光触媒です。また、配位子を化学的に修飾することで、錯体の酸化還元電位を制御できる特徴があります⁴⁾。

文献

- Review: Synthetic applications of photoredox catalysis with visible light
Y. Xi, H. Yi, A. Lei, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 2387.
- Photoredox catalysis with visible light
K. Zeidler, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9785.
- Photoredox-catalyzed stereoselective conversion of alkynes into tetrasubstituted trifluoromethylated alkenes
R. Tomita, T. Koike, M. Akita, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 12923.
- Review: Shining light on photoredox catalysis: Theory and synthetic applications
J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1617.

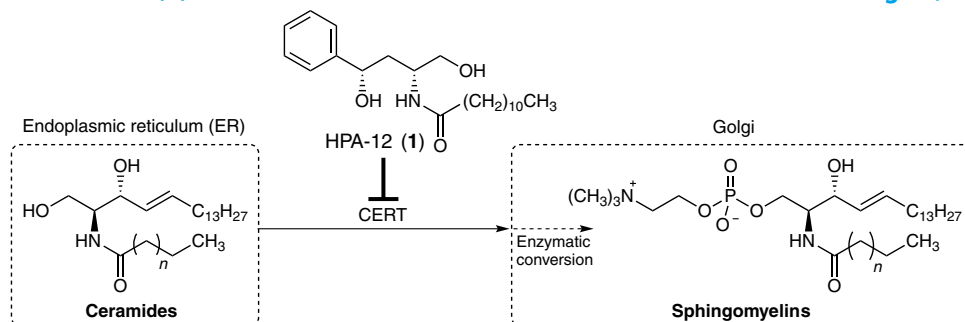
関連製品

T1946	Ir(ppy) ₃ (purified by sublimation)		200mg	43,500 円
T1655	Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II) Chloride Hexahydrate	1g	9,700 円	5g 33,200 円
M1774	9-Mesityl-10-methylacridinium Perchlorate	1g	9,500 円	5g 26,800 円
T0035	Eosin Y		25g	5,400 円

セラミド (Cer) 輸送タンパク質 (CERT) 阻害剤

H1553 HPA-12 (1)

5mg 44,500 円



Scheme. CERT-mediated transport to Golgi for further processing to sphingomyelins

HPA-12 (1) は、花田と小林らにより開発されたセラミド (Cer) 輸送阻害剤です^{1,2)}。セラミド輸送タンパク質 (CERT) は、小胞体 (ER) で生成されたセラミドをスフィンゴミエリン生合成の場であるゴルジ体へ輸送するタンパク質であり^{3,4)}、1はこのCERTを阻害します⁵⁾。CERT阻害剤として1を利用した様々な研究報告例があります⁶⁾。例えば、1でCERTを阻害するとC型肝炎ウイルスや偏性細胞内寄生細菌クラミジア属菌のヒト培養細胞での増殖が抑制されると報告されています^{6a,d,e)}。また、化学療法剤に対して耐性を獲得したがん細胞のCERTを阻害すると、がん細胞はパクリタキセルなどの化学療法剤に対する再感作 (resensitization) を起こすことも報告されています^{6b)}。これらの研究報告例から、CERTの阻害剤は抗感染症や抗がん治療といった医療応用の面からも注目されています。

本製品は試薬であり、試験・研究用のみにご利用ください。

文献

- 1) Identification of a specific stereoisomer of HPA-12 as an inhibitor of Cer transport
S. Yasuda, H. Kitagawa, M. Ueno, I. Hshitani, M. Fukasawa, M. Nishijima, S. Kobayashi, K. Hanada, *J. Biol. Chem.* **2001**, 276, 43994. (Erratum) **2013**, 288, 24162.
- 2) Revising the stereochemistry and large-scale synthesis of HPA-12
a) M. Ueno, Y.-Y. Huang, A. Yamano, S. Kobayashi, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2869. b) C. Santos, F. Rogriguez, V. Garcia, D. Moravčíková, D. Berkeš, A. Daich, T. Levade, C. Baudoin-Dehoux, S. Ballereau, Y. Génisson, *ChemBioChem* **2014**, 15, 2522.
- 3) Identification of CERT
K. Hanada, K. Kumagai, S. Yasuda, Y. Miura, M. Kawano, M. Fukasawa, M. Nishijima, *Nature* **2003**, 426, 803.
- 4) The latest review on CERT
K. Hanada, *Biochim. Biophys. Acta* **2014**, 1841, 704. (Corrigendum) **2014**, 1841, 1561.
- 5) Showing HPA-12 as an antagonist of a ceramide transfer protein
K. Kumagai, S. Yasuda, K. Okemoto, M. Nishijima, S. Kobayashi, K. Hanada, *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 6488.
- 6) Applications of HPA-12 as an inhibitor of Cer transport
a) H. Sakamoto, K. Okamoto, M. Aoki, H. Kato, A. Katsume, A. Ohta, T. Tsukuda, N. Shimma, Y. Aoki, M. Arisawa, M. Kohara, M. Sudoh, *Nat. Chem. Biol.* **2005**, 1, 333. b) C. Swanton, M. Marani, O. Pardo, P. H. Warne, G. Kelly, E. Sahai, F. Elustondo, J. Chang, J. Temple, A. A. Ahmed, J. D. Brenton, J. Downward, B. Nicke, *Cancer Cell* **2007**, 11, 498. c) A. Charruyer, S. M. Bell, M. Kawano, S. Douangpanya, T.-Y. Yen, B. A. Macher, K. Kumagai, K. Hanada, W. M. Holleran, Y. Uchida, *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 16682. d) H. Aizaki, K. Morikawa, M. Fukasawa, H. Hara, Y. Inoue, H. Tani, K. Saito, M. Nishijima, K. Hanada, Y. Matsuura, M. M. C. Lai, T. Miyamura, T. Wakita, T. Suzuki, *J. Virol.* **2008**, 82, 5715. e) C. A. Elwell, S. Jiang, J. H. Kim, A. Lee, T. Wittmann, K. Hanada, P. Melancon, J. N. Engel, *PLoS Pathog* **2011**, 7, e1002198. f) T. Makiyama, H. Nakamura, N. Nagasaka, H. Yamashita, T. Honda, N. Yamaguchi, A. Nishida, T. Murayama, *Traffic* **2015**, 16, 476.

関連製品

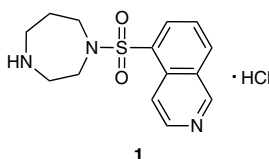
P1632 Paclitaxel

100mg 38,900 円

プロテインキナーゼ阻害剤

F0839 Fasudil Hydrochloride (1)

100mg 16,500 円



イソキノリンスルホンアミド誘導体はプロテインキナーゼの阻害剤として開発されてきました¹⁾。ファスジル塩酸塩 (1) はこれらの誘導体の一つで、種々のプロテインキナーゼを阻害します (一例を Table 1 に示します)¹⁻³⁾。

ヒト胚性幹 (hES) 細胞は細胞の脱接着や分散において容易にアポトーシスを起し、分散した hES 細胞のクローニング効率は一般に低いことが報告されています (例えば, 0.24~0.83%⁴⁾, 0.4%⁵⁾)。hES 細胞の 1 による処理は、細胞解離によって誘導されるアポトーシスを抑え、未分化細胞によるコロニー形成を促進します (Table 2)⁶⁾。

Table 1. K_i values of Fasudil for serine/threonine protein kinases²⁾

Protein kinase	K_i (μ M)
Rho kinase	$0.40 \pm 0.03^*$
Protein kinase N	1.10
cAMP-dependent protein kinase	1.6
cGMP-dependent protein kinase	1.6
Protein kinase C	$3.5 \pm 0.2^{**}$
Myosin light chain kinase	32

* Means $\pm$ S.E. (n=3), ** Means $\pm$ S.E. (n=5)

Table 2. Colony formation of undifferentiated hES cells with Fasudil⁶⁾

Treatment	Cloning efficiency (%)
With Fasudil	25.1 ± 1.6
Without Fasudil	1.3 ± 0.8

P < 0.001, (n=3)

本製品は試薬であり、試験・研究用のみにご利用ください。

文献

- 1) H. Hidaka, M. Inagaki, S. Kawamoto, Y. Sasaki, *Biochemistry* **1984**, 23, 5036.
- 2) H. Nagumo, Y. Sasaki, Y. Ono, H. Okamoto, M. Seto, Y. Takuwa, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **2000**, 278, C57.
- 3) S. P. Davies, H. Reddy, M. Calvano, P. Cohen, *Biochem. J.* **2000**, 351, 95.
- 4) M. Amit, M. K. Carpenter, M. S. Inokuma, C.-P. Chiu, C. P. Harris, M. A. Waknitz, J. Itskovitz-Eldor, J. A. Thomson, *Dev. Biol.* **2000**, 227, 271.
- 5) A. D. Pyle, L. F. Lock, P. J. Donovan, *Nat. Biotechnol.* **2006**, 24, 344.
- 6) K. Watanabe, M. Ueno, D. Kamiya, A. Nishiyama, M. Matsumura, T. Wataya, J. B. Takahashi, S. Nishikawa, S. Nishikawa, K. Muguruma, Y. Sasai, *Nat. Biotechnol.* **2007**, 25, 681.

試薬カタログ



最新版発行しました TCI Research Chemicals No.43

試験研究用試薬 約 26,000 品目収録

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

ホームページでのご請求は▶▶▶ TCIchemicals.com/ja/jp/catalog-tm/

出展のご案内

ぜひお立ち寄りください



第14回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム

2016年11月1日(火)～2日(水) 御茶ノ水ソラシティ カンファレンスセンター

第42回反応と合成の進歩シンポジウム

2016年11月7日(月)～8日(火) 静岡市清水文化会館マリナート

第25回ポリマー材料フォーラム

2016年11月10日(木)～11日(金) 名古屋国際会議場

日本バイオマテリアル学会シンポジウム2016

2016年11月21日(月)～22日(火) 福岡国際会議場

第34回メディシナルケミストリーシンポジウム

2016年11月30日(水)～12月1日(木) つくば国際会議場

オンラインカタログ

構造式, 品名(和・英), 分子式, CAS番号, キーワード,
弊社製品コードからの検索が可能です。

www.TCIchemicals.com/ja/jp/



ご注文・カタログの ご請求は

最寄りの弊社製品取扱店へ

お問い合わせは

○ご注文・カタログのご請求に関して

東京化成販売(株) Tel:03-3668-0489 Fax:03-3668-0520
大阪営業部 Tel:06-6228-1155 Fax:06-6228-1158

○製品に関して

学術部 Tel:03-5640-8857 Fax:03-5640-8868
E-mail: information@TCIchemicals.com



東京化成工業株式会社

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-10-2 www.TCIchemicals.com/ja/jp/

本文に掲載した化学製品は試薬であり、試験・研究用のみに使用するものです。化学知識のある専門家以外の方の使用は避けください。

弊社は掲載した製品に関して発生した特許法上の諸問題をユーザーの方々には保証するものではありません。

掲載した製品およびその価格等は発行時のものです。諸事情によりやむを得ず変更を行う場合があります。

本誌の内容の一部または全部を無断で転載あるいは複製することはご遠慮ください。

Printed in Japan