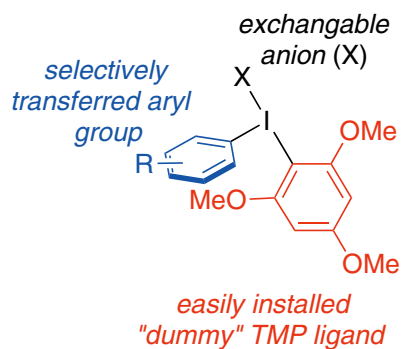


TCIメール

2017.4 **173**



目次

3 寄稿論文

- Aryl(2,4,6-trimethoxyphenyl)iodonium Salts as Reagents for Metal-Free Arylation of Carbon and Heteroatom Nucleophiles
David R. Stuart, Assistant Professor,
Department of Chemistry, Portland State University

11 化学よもやま話 身近な元素の話

- 炭素を含まない芳香環

佐藤 健太郎

15 製品紹介

- 高移動度有機半導体
- ペロブスカイト太陽電池向け新規ホール輸送材料
- 光除去できるDEACM保護基
- チロシンキナーゼ阻害剤:2,5-ジヒドロキシけい皮酸メチル
- チロシンキナーゼ阻害剤:チルホスチンAG1478
- 蛍光プローブ



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

ごあいさつ

TCI メールは、弊社の試薬情報をいち早く試験・研究に携わる皆様に届けたいとの思いから、1968年に誕生した弊社の季刊誌です。発行当時は、インターネットのような網羅的に試薬を検索する手段は存在せず、研究者は製品カタログや科学雑誌の広告などから試薬情報を入手していました。そのような時代背景の中、試薬情報誌としてスタートしたTCIメールは、その時々最新の試薬を紹介することで、多くの研究者に受け入れられました。

90年代後半になるとインターネットの普及により、試薬情報を発信する手法は大きく様変わりします。これまでの紙媒体での情報配信に、インターネットを通じてリアルタイムに情報を配信する手法が加わりました。そうした中、弊社でも時代の流れに足並みを揃える様に1997年にウェブサイトを開設し、合わせてTCIメールの電子化を進めました。そして、翌年の1998年10月には100号を迎えることができました。

この100号を契機に、TCIメールをよりアカデミア色の強い学術誌へと飛躍させるべく、最前線の研究分野でご活躍されている先生方に寄稿論文を執筆いただけないかと考えました。そこで、向山光昭先生にご執筆を依頼した「制癌剤タキソールの不斉全合成－研究者に求められるもの－」を皮切りに、その後に発行されたTCIメールで多くの先生方から寄稿論文を戴くことに繋がりました。この流れは現在も受け継がれており、よりグローバル色の度合いを増しています。

来年は刊行から50年を迎えます。これまで以上に試薬の情報と第一線の研究論文を紹介する冊子として、より多くの読者に愛読される冊子を目指していきたいと願っています。

東京化成工業株式会社

Aryl(2,4,6-trimethoxyphenyl)iodonium Salts as Reagents for Metal-Free Arylation of Carbon and Heteroatom Nucleophiles

David R. Stuart*

Department of Chemistry, Portland State University, Portland OR 97201 United States

E-mail: dstuart@pdx.edu

Abstract: The use of aryl(2,4,6-trimethoxyphenyl)iodonium salts as novel arylation reagents is discussed. The reaction mechanism of diaryliodonium salts and nucleophiles is outlined and the advantage of using unsymmetrical aryl(auxiliary)iodonium electrophiles is highlighted. Auxiliaries (dummy ligands) that are derived from 1,3,5-trimethoxybenzene are a specific focus and general synthetic approaches to and synthetic applications of these compounds are detailed.

Keywords: hypervalent iodine, diaryliodonium, arylation, metal-free

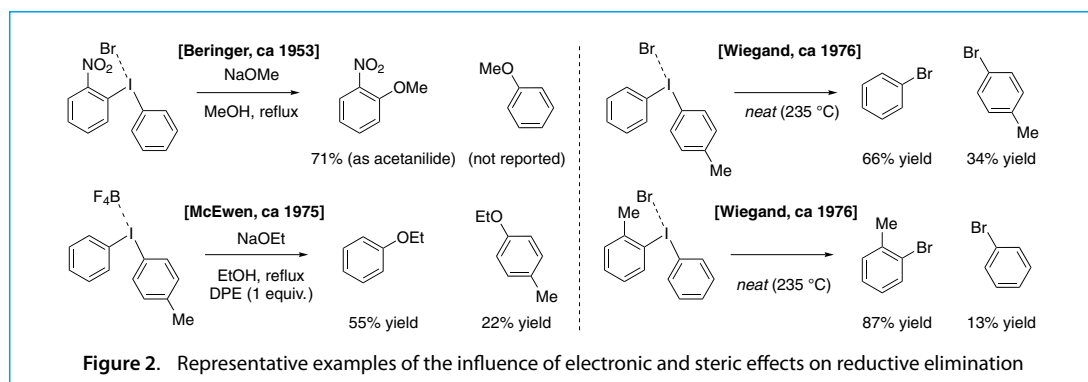
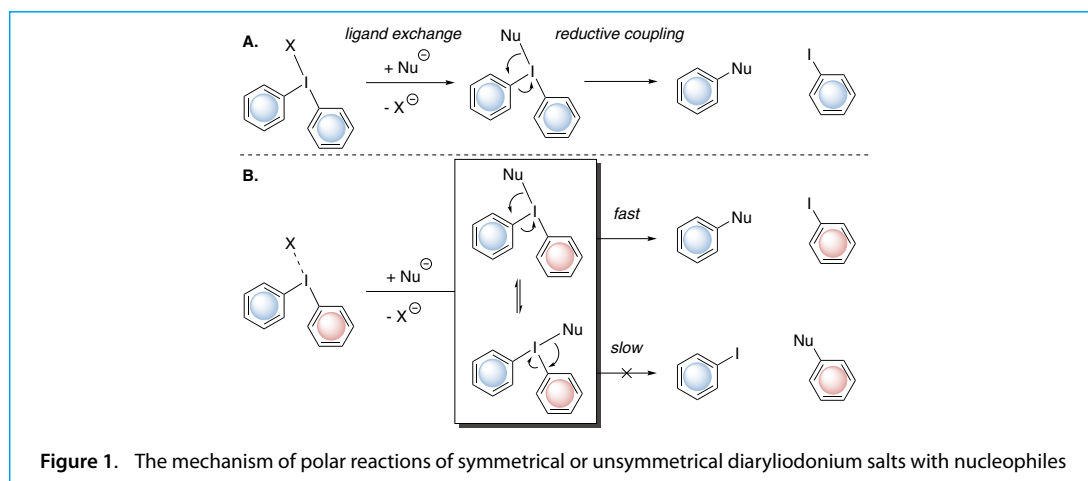
1 Introduction

Diaryliodonium salts, also referred to as diaryl- λ^3 -iodanes, have been of interest to synthetic chemists since their discovery well over a century ago¹ and the chemistry of hypervalent iodine has been extensively reviewed.² Their popularity is largely due to diverse and intriguing reactivity, and utility in the synthesis of both polymers and small molecules. With respect to the latter, diaryliodonium electrophiles are novel arylation reagents for a wide range of nucleophiles and the use of a transition metal catalyst is not required in many cases. This strategy is attractive because it parallels the simplicity of classic nucleophilic aromatic substitution (S_NAr) but has the potential to achieve the broad scope of transition metal catalyzed reactions without the cost of designer ligands or the requirement to assay and remove trace metal impurities³ from target compounds. Consequently, unsymmetrical diaryliodonium salts may prove incredibly useful in the synthesis of pharmaceuticals, agrochemicals, or functional materials as aryl groups appear incessantly in these molecules.

The generally accepted mechanism for polar reactions of nucleophiles with diaryliodonium salt electrophiles under metal-free conditions is shown in Figure 1A with a symmetric salt and consists of two steps: ligand exchange and reductive coupling.^{2e,4} In the ligand exchange step a labile anion (typically triflate, tetrafluoroborate, tosylate, or halide) is displaced by a carbon or heteroatom nucleophile. In the reductive coupling step the resulting T-shaped λ^3 -iodane intermediate undergoes a pseudo-reductive elimination of the nucleophile ligand and one of the aryl ligands to form a new aryl-nucleophile bond and an aryl iodide. The geometry of the T-shaped intermediate is inconsequential when symmetrical diaryliodonium salts are used because reductive elimination of the nucleophile with either aryl group leads to identical products. While this scenario is more straightforward it results in significant aryl waste when diaryliodonium salts that cannot be synthesized from their constituent simple arenes are employed. A potentially less wasteful approach is to use an unsymmetrical diaryliodonium salt (Figure 1B). However, in this approach two geometrically distinct T-shaped

intermediates are in equilibrium which may lead to four different products (two different aryl-nucleophile products and two different aryl iodide by-products) upon reductive elimination (Figure 1B). The synthetic utility of this approach is only realized if one of the reductive elimination steps is slower than the other thereby rendering one of the aryl groups an auxiliary or dummy ligand (Figure 1B, red group). Consequently, studies to elucidate the factors that influence and promote (or inhibit) reductive elimination have been an important part of research on diaryliodonium salt chemistry.

Two factors principally control the selectivity of reductive elimination from unsymmetrical T-shaped nucleophile-diaryl- λ^3 -iodane intermediates: electronic and steric effects of the aryl groups (Figure 2).⁵ Electronic effects have been noted since early reaction development with these reagents independently by Beringer,^{5a} McEwen^{5b} and Wiegand;^{5c} steric effects have been noted in specific cases, most notably by Wiegand.^{5c} Several decades of reactivity studies have been distilled down to the following general trends. Electronic effects favor reductive elimination of the nucleophile with the more electron deficient aryl group. Steric effects, in the form of *ortho*-substituents, may promote reductive elimination of the nucleophile with the more sterically congested aryl group and this has been termed the “ortho effect”.^{5c} However, while electronic effects appear to be general across most nucleophiles, steric effects appear to be dependent on the nucleophile and this trend has led to an emergence of the “anti-ortho effect”.^{5g} Moreover, when electronically disparate aryl groups are present on unsymmetrical diaryliodonium salt electronic effects are generally stronger than steric effects in promoting reductive elimination.⁶ Given the greater generality of the electronic effect on reductive elimination, this has been a focal point of studies to develop general auxiliaries for unsymmetrical aryl(auxiliary)iodonium salts.⁷



2 Synthetic Approaches to Aryl(TMP)iodonium Salts

Aryl(2,4,6-trimethoxyphenyl)iodonium salts have emerged as promising reagents for chemoselective aryl transfer to nucleophiles because the trimethoxyphenyl (TMP) moiety is relatively more electron-rich than many other arenes and thus serves as a “dummy” ligand by exploiting the pronounced electronic effect on reductive elimination. Despite evidence for the utility of these reagents,^{5g} their synthesis has remained relatively limited compared to other unsymmetrical diaryliodonium salts. Methods that have previously been employed to prepare aryl(TMP)iodonium salts are presented in Figure 3.^{5g,7c,d,8} Notably, the majority of these approaches have used an aryl- λ^3 -iodane (four of the six general approaches) which requires independent synthesis.^{5g,7d,8a,b,d,e,f} This feature, though reliable, reduces the generality of these methods and as a result between 1988 and 2015 only eight different aryl(TMP)iodonium salts were described in the chemical literature for the synthesis of small molecules.⁹ A more general strategy involves the use of aryl iodides as these are widely commercially available. Toward this end, a one-pot process that incorporates an aryl- λ^3 -iodane formed *in situ* and reaction with trimethoxybenzene was described in pioneering work by Kita and co-workers in 2012.^{8c} In this work phenyl(TMP)iodonium tosylate (85% yield) was the only iodonium salt incorporating a TMP auxiliary. Additionally, aryl iodides that contained strongly electron donating (methoxy) or electron withdrawing (nitro) substituents resulted in low yield under the standard reaction conditions with other auxiliaries; good yield with the nitro substituted aryl iodide could be achieved when HFIP was used as the solvent.

In 2015 we initiated a project to develop a one-pot synthesis of aryl(TMP)iodonium salts from readily available aryl iodides in an effort to substantially broaden the scope of aryl(TMP)iodonium salts and thereby stimulate the development of new reactions with these nascent arylation reagents.^{8g} This work builds upon the previous work of Kita,^{8b,c} Olofsson,¹⁰ and Pike.^{7c,d} A key feature of our experimental set up was the removal of halogenated solvents and we found that acetonitrile was an excellent substituted for both stages (oxidation of iodine and introduction of the auxiliary). The optimization of all continuous reaction variables over two stages (temperature, time stage 1, time stage 2, stoichiometry, and solvent volume) was accomplished by Design of Experiment (DoE).¹¹ These studies revealed that the reaction is fast and may be complete, from set-up to isolation, within one hour. Moreover, the reaction could be run under relatively concentrated conditions of 1 M and with equal stoichiometry of all reactants. Overall, the reaction conditions provided a broad scope of substrates that could be synthesized in short reaction time and the isolated yields range from 67-96% with an

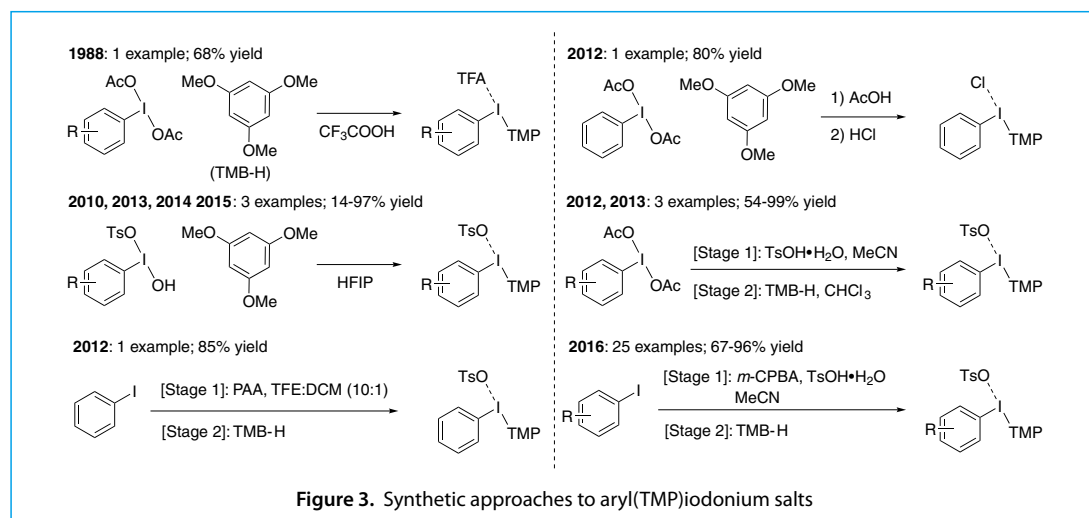


Figure 3. Synthetic approaches to aryl(TMP)iodonium salts

average of 87%. Strongly electron donating and electron withdrawing substituents on the aryl iodides are well tolerated as are potentially reactive functionality including benzyl bromide and free hydroxyl groups. These conditions were also compatible with azine heterocycles and more elaborate aryl moieties that underscore the use of an unsymmetrical diaryliodonium salt in subsequent arylation chemistry. The current scope, to the best of our knowledge, of all aryl(TMP)iodonium salts obtained from our work and all previous methods is presented in Figure 4.

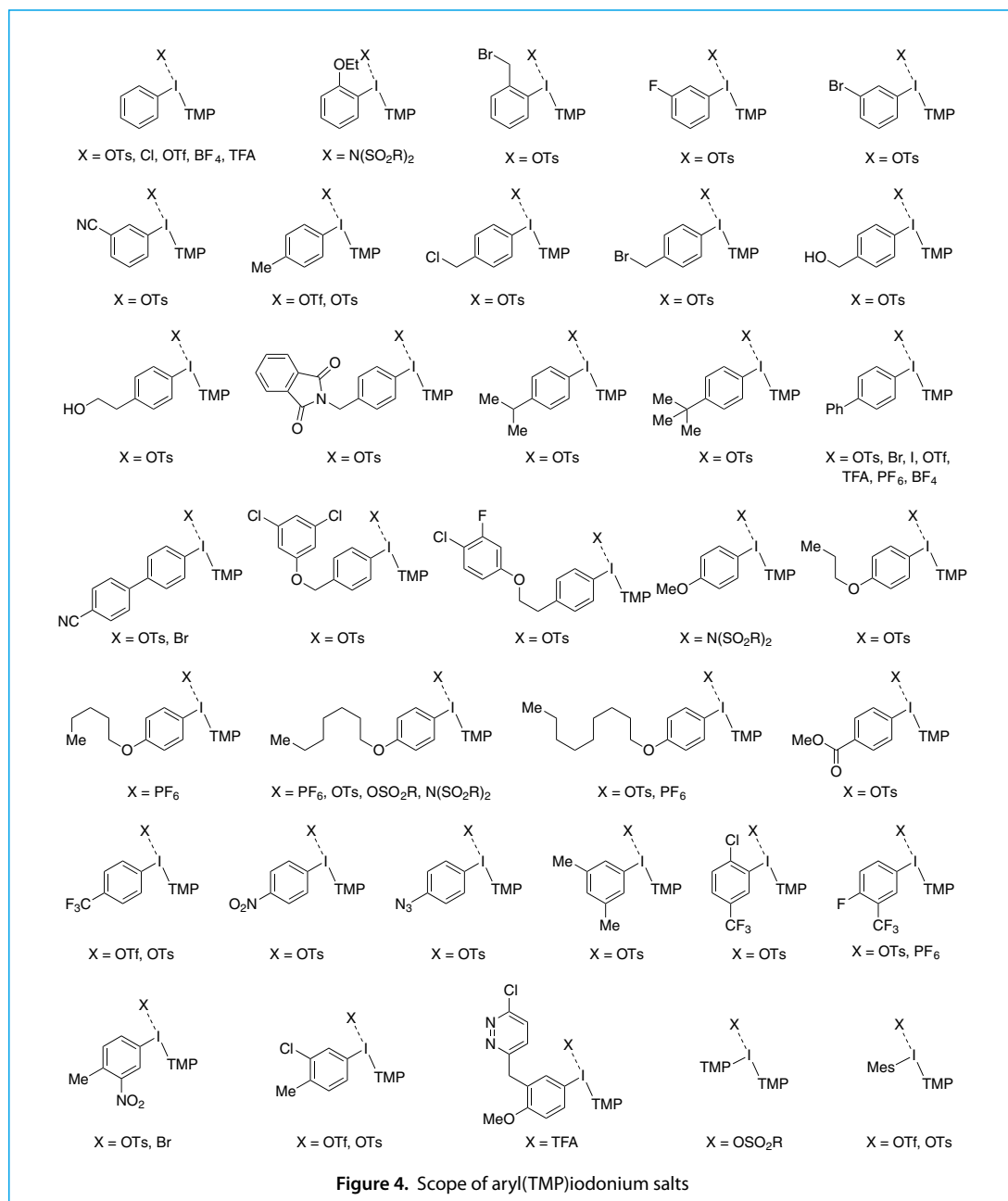


Figure 4. Scope of aryl(TMP)iodonium salts

The counter anion is a useful handle for reactivity of diaryliodonium salts and the ability to access diaryliodonium salts with a range of counter anions is a critical component of reaction development. The vast majority of aryl(TMP)iodonium salts outlined in Figure 4 are the tosylate salts which is a consequence of the method of synthesis (Figure 3). During our development of the one-pot synthesis of aryl(TMP)iodonium salts we found that the tosylate anion could be readily exchanged to other anions under aqueous conditions (Figure 5). Bromide, iodide, trifluoroacetate, triflate, tetrafluoroborate, and hexafluorophosphate were all introduced in good yield; essentially quantitative replacement of the tosylate was observed.

3 Metal-free Reactions of Aryl(TMP)iodonium Salts for the Synthesis of Small Molecules

The use of aryl(TMP)iodonium salts as metal-free arylation reagents for small molecule synthesis continues to grow and is outlined in Figure 6.^{5g,7d,8g,e,12} The earliest reported case was the arylation of three malonate-type nucleophiles in 1999 (Figure 6, *C*-nucleophiles).^{12a} For almost two decades these reagents received little attention and then, beginning in 2013, 14 more examples have emerged to include *F*-, *N*-, *O*-, and *S*-nucleophiles^{5g,7d,8e,g,12b} with 7 of the examples reported in 2016.^{8g,12b} The examples presented in Figure 6 highlight two exciting features of the aryl(TMP)iodonium reagents relative to other diaryliodonium salts: 1) aryl groups with electron-donating (e.g., *t*-Bu) and withdrawing (e.g., N₃) substituents are chemoselectively transferred to nucleophiles in good yield, 2) elaborate aryl groups (e.g., 4'-cyanobiphenyl) are chemoselectively transferred to nucleophiles. These features specifically indicate the potential utility and generality of these reagents for metal-free synthesis of small molecules.

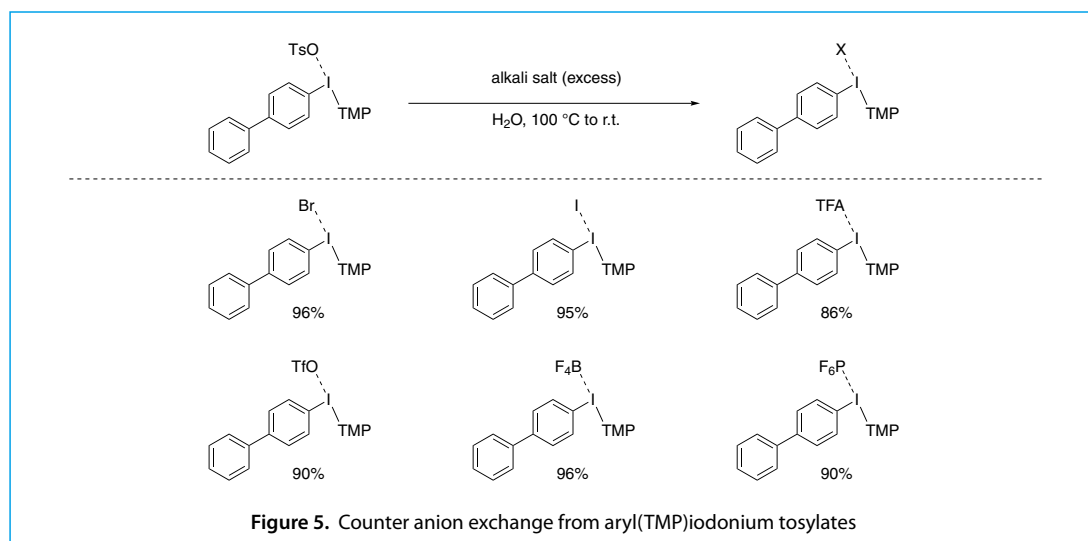
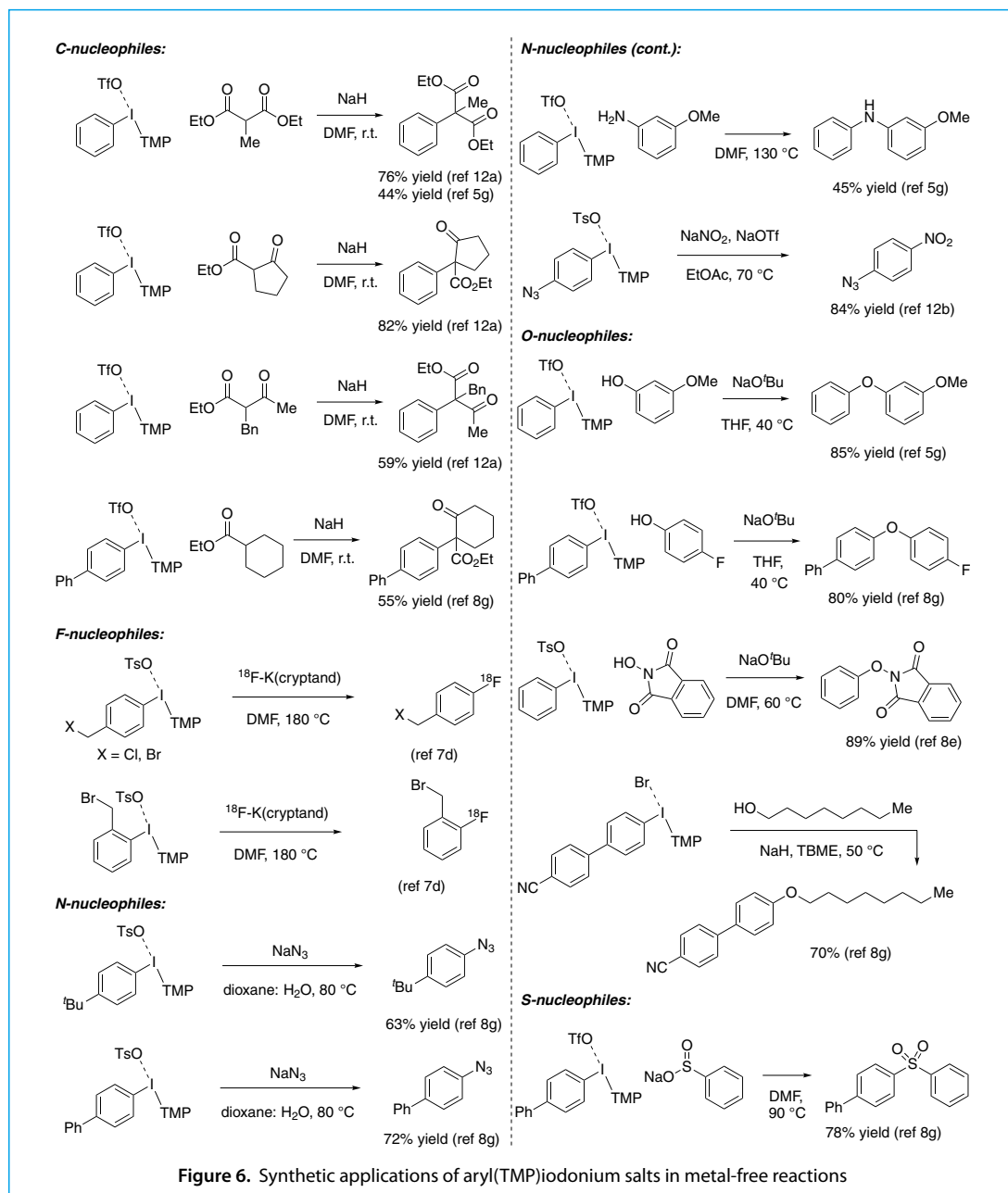


Figure 5. Counter anion exchange from aryl(TMP)iodonium tosylates



4 Conclusions and Outlook

Diaryliodonium salts are novel reagents for metal-free arylation of carbon and heteroatom nucleophiles. The aryl(TMP)iodonium derivatives are uniquely promising toward this end as we and others have demonstrated their use with *C*-, *F*-, *N*-, *O*-, and *S*-nucleophiles. As these reagents become more readily available through general synthetic methods and commercial vendors their application in the synthesis of small molecules is anticipated to increase. The surge of use of these reagents in the past year is evidence for that and I am excited to watch with field grow in years to come.

Acknowledgments

I gratefully acknowledge Portland State University and the Donors of the American Chemical Society Petroleum Research Fund (ACS PRF DNI-1 #54405) for financial support of this research. I am especially indebted to my research students who carried out the lab work and made insightful discoveries.

References

1. C. Hartman, V. Meyer, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1894**, *27*, 426.
2. (a) A. Varvoglis, in *The Organic Chemistry of Polycoordinated Iodine*, VCH: Weinheim, **1992**. (b) T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757. (c) P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123. (d) P. J. Stang, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2997. (e) *Hypervalent Iodine Chemistry (Top. Curr. Chem. 224)*, ed. by T. Wirth, Springer, Berlin, **2003**. (f) T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3656. (g) R. M. Moriarty, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2893. (h) N. R. Deprez, M. S. Sanford, *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 1924. (i) V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5299. (j) E. A. Merritt, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052. (k) M. S. Yusubov, A. V. Maskaev, V. V. Zhdankin, *Arkivoc* **2011**, 370. (l) M. S. Yusubov, D. Y. Svitich, M. S. Larkina, V. V. Zhdankin, *Arkivoc* **2013**, 364. (m) V. V. Zhdankin, in *Hypervalent Iodine Chemistry: Preparation, Structure, and Synthetic Applications of Polyvalent Iodine Compounds*, John Wiley & Sons, West Sussex, **2014**. (n) J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650. (o) Y. L. Durga, P. Hari, M. V. Vita, J. Waster, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2. (p) *Hypervalent Iodine Chemistry (Top. Curr. Chem. 373)*, ed. by T. Wirth, Springer, Berlin, **2016**.
3. (a) C. E. Garrett, K. Prasad, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 889. (b) C. J. Welch, J. Albaneze-Walker, W. R. Leonard, M. Biba, J. DaSilva, D. Henderson, B. Laing, D. J. Mathre, S. Spencer, X. Bu, T. Wang, *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 198.
4. V. V. Grushin, I. I. Demkina, T. P. Tolstaya, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1992**, 505.
5. For early observation of electronic effects, see: (a) F. M. Beringer, A. B. Brierey, M. Drexler, E. M. Gindler, C. C. Lumpkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2708. (b) J. J. Lubinkowski, J. W. Knapczyk, J. L. Calderon, L. R. Petit, W. E. McEwen, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3010. For observation of steric effects, see: (c) K. M. Lancer, G. H. Wiegand, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3360. For experimental and theoretical studies on reductive elimination, see: (d) S. Martin-Santamaria, M. A. Carroll, C. M. Carroll, C. D. Carter, V. W. Pike, H. S. Rzepa, D. A. Widdowson, *Chem. Commun.* **2000**, 649. (e) S. Martin-Santamaria, M. A. Carroll, V. W. Pike, H. S. Rzepa, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **2000**, 2158. (f) H. Pinto de Magalhães, H. P. Lüthi, A. Togni, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3830. (g) J. Malmgren, S. Santoro, N. Jalalian, F. Himo, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10334.
6. S. K. Sundalam, D. R. Stuart, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6456.
7. For representative examples, see: (a) T. L. Ross, J. Ermert, C. Hocke, H. H. Coenen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8018. (b) M. A. Carroll, C. Jones, S.-L. Tang, *J. Label Compd Radiopharm.* **2007**, *50*, 450. (c) J.-H. Chun, V. W. Pike, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1931. (d) J.-H. Chun, V. W. Pike, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 6300. For other approaches, see: (e) B. Wang, J. W. Graskemper, L. Qin, S. G. DiMagno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4079. (f) J. W. Graskemper, B. Wang, L. Qin, K. D. Neumann, S. G. DiMagno, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3158.

8. (a) D. M. B. Hickey, P. D. Leeson, R. Novelli, V. P. Shah, B. E. Burpitt, L. P. Crawford, B. J. Davies, M. B. Mitchell, K. D. Pancholi, D. Tuddenham, N. J. Lewis, C. O'Farrell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 3103. (b) T. Dohi, N. Yamaoka, Y. Kita, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5775. (c) T. Dohi, N. Yamaoka, I. Itani, Y. Kita, *Aust. J. Chem.* **2011**, *64*, 529. (d) A. Pradal, P. Faudot dit Bel, P. Y. Toullec, V. Michelet, *Synthesis* **2012**, *44*, 2463. (e) R. Ghosh, B. Olofsson, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1830. (f) Z. Gonda, Z. Novák, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16801. (g) T. L. Seidl, S. K. Sundalam, B. McCullough, D. R. Stuart, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1998.
9. The patent literature also includes 7 alkoxyaryl(TMP)iodonium salts for use as photo-acid generators in the initiation of polymer synthesis.
10. E. A. Merritt, V. M. T. Carneiro, L. F. Silva Jr., B. Olofsson, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7416.
11. R. Carlson, J. E. Carlson, *Design and Optimization in Organic Synthesis*, Revised and Enlarged 2nd ed., Elsevier, Amsterdam, **2005**.
12. (a) C. H. Oh, J. S. Kim, H. H. Jung, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1338. (b) M. Reitti, P. Villo, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8928.

執筆者紹介

David R. Stuart

Assistant Professor, Department of Chemistry, Portland State University, United States



[Education and employment] 2000-2005 B.Sc. (Chemistry Honors), University of Victoria, Canada; 2005-2010 Ph.D. (Chemistry), University of Ottawa, Canada (Supervisor: Prof. Keith Fagnou); 2010-2012 NSERC Postdoctoral Fellow, Harvard University, United States (Supervisor: Prof. Eric N. Jacobsen); 2012-present Assistant professor, Portland State University, United States.

[Specialties] Organic synthesis, hypervalent iodine, reaction discovery and development

炭素を含まない芳香環

佐藤 健太郎

有機化学を象徴する分子の一つ挙げろと言われたら、あなたは何を思い浮かべるだろうか。その人の研究分野などにもよるだろうが、ベンゼンを挙げる人は多いのではないだろうか。6つの炭素原子が正六角形を成した姿は見た目にも美しく、「亀の甲」と呼ばれて一般にもなじみ深い。トルエンやPET、アスピリンなど身近な物質の基本骨格でもあり、フラーレンやグラフェンなどの各種の先端材料も、多数の芳香環が集まった構造だ。芳香族性の存在が、有機化学を格段に奥深く魅力的にしたことは、異論のないところだろう。

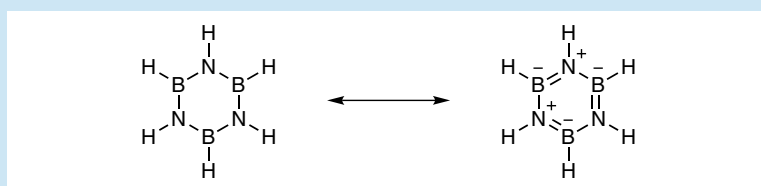
だが、芳香族性は何も炭素の専売特許というわけではない。フランやチオフェン、ポルフィリンなどのいわゆるヘテロ環もまた、芳香族化合物特有の安定性を持ち、有用な化合物が多いため、盛んに研究が行われている。

ただし一般に、芳香環に含まれるヘテロ原子の数が多くなると、分子の安定性は低下していく。たとえば、窒素4つと炭素1つが環を成したテトラゾールは、熱や衝撃などで爆発を起こすことが知られている。

では実際にはどこまでヘテロ元素の多い環が作れるのか、興味を持たれるところだ。近年になり、炭素を1つも含まず、全てヘテロ元素だけで形成された芳香環がいくつも合成されている。今回は、こうした「無機芳香族化合物」を取り上げてみることにしよう。

ボラジン

こうした化合物のうち、最も有名なのはボラジン類であろう。ホウ素と窒素が交互に並んだ6員環骨格であり、ベンゼンと等電子的な構造を持つ。沸点53°Cの無色の液体で、熱的にはかなり安定な化合物だ。初めて作り出されたのは1926年と古く、ジボランとアンモニアの反応によるものなど、いくつかの合成法が知られている。



ボラジンの共鳴構造

ボラジンは正六角形構造を持ち、B-N結合の距離は143.6 pmと、ベンゼンのC-C結合(139.7 pm)よりかなり長い。また水やアルコールと反応し、水素を放出しながら分解してしまうなど、ベンゼンに比べて化学的にはかなり不安定だ。300～400℃に加熱すると、ナフタレンおよびビフェニルに相当する構造の、 $B_5N_5H_8$ や $B_6N_6H_{10}$ に変化する。このようにボラジンは、ベンゼンに似た構造とはいえ化学的性質はかなり異なっており、これはB-N結合の電荷の偏りに由来する。

近年では、多環式芳香族化合物の炭素の一部をBやNに変えたものが、優れた発光材料になる例が見出されている(一例として*Chem. Mater.* **2014**, *26*, 6265.)。前述した電荷の偏りが、機能性材料に生かされた例だ。また、水素の吸蔵材料としても利用が考えられるなど、BN化合物はホットな研究領域となっている。

ペンタゾール

先ほど、5員環に4つの窒素を含んだテトラゾールは爆発性を持つことを述べた。では環の原子を全て窒素にした、ペンタゾールは合成可能なのだろうか? 2002年にK. Christieらがペンタゾールを発生させ、質量分析の手法で生成を確認することに成功しているが、不安定過ぎるため単離には至らなかった。

しかし最近になり、中国・南京理工大学のチームが、ペンタゾールアニオンを含む塩の単離に初めて成功した(*Science* **2017**, *355*, 374.)。ペンタゾールを安定化させるため、電子供与性の極めて高い置換基である3,5-ジメチル-4-ヒドロキシフェニル基を結合させたものをまず合成し、鉄塩存在下で酸化剤を作用させて置換基を切断した。精製操作を行ない、 $(N_5)_6(H_3O)_3(NH_4)_4Cl$ を白色結晶として得ている。 H_3O^+ や NH_4^+ が水素結合することでペンタゾールアニオンを安定化していると見られ、意外にも117℃まで安定に存在する。

細かな工夫の積み重ねの勝利であり、無機化学分野における大きな進歩といえよう。各種の不安定化合物研究や、高エネルギー化合物の研究にも重要な影響を与えそうだ。

リンを含む5員環

周期表で窒素のひとつ下に座るリンは、ヘテロ環化学においてはややマイナーな存在だ。たとえばピロールの窒素をリンに置き換えた形の化合物であるホスホールは、芳香族性が低く不安定であることが知られている。ピロールやチオフェンの安定性が高く、多くの誘導体が作られているのとは対照的だ。

ところが面白いことに、環状の P_5 芳香族化合物はペンタゾールよりずっと早く、1986年に合成されている。ただし単独の化合物ではなく、 η^5 型の配位子としてはたらく。環の上下にクロム原子を配した、トリプルデッカー型の錯体として最初に単離された。



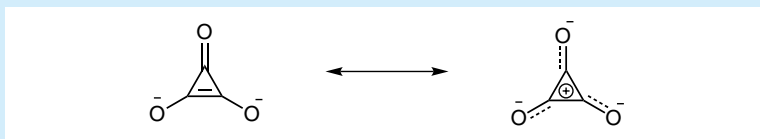
(オレンジ色がリン，紫色がクロム)

最近になり，リン 2 原子と窒素 3 原子という組み合わせの 5 員環も作られた (*Science* **2015**, *348*, 1001.)。マサチューセッツ工科大学の C. C. Cummins らによる成果だ。二リンとアントラセンの付加体を分解して発生させた P_2 を，アジ化テトラブチルアンモニウムと反応させて合成する。各種イオンが混在しているため単離は難航したが，クリプタンドを添加してナトリウムイオンを捕らえさせ， $P_2N_3^-$ との塩にする工夫によって結晶化に成功した。

X線結晶解析の結果，5 員環は完全に平面であり，結合距離は単結合と二重結合の間であるなど，さまざまな面から見て高い芳香族性を持っていることが示唆された。炭素とはうまく芳香環を作れないリンだが，窒素が相手ならうまく行くというのは面白い。

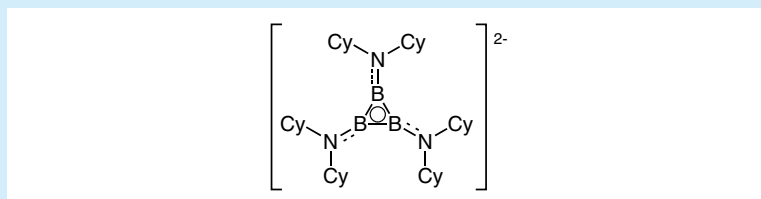
ホウ素 3 員環

芳香環といえばベンゼン環をはじめとする 6 員環，次いでフランやピロール，チオフェンなどの 5 員環構造のイメージが強いが，3 員環のものも知られている。炭素 3 員環の芳香族化合物としてはデルタ酸 (2,3-ジヒドロキシシクロプロペノン) のアニオンがあり， 2π 電子系の芳香族となるため，ひずみの割に安定に存在する。



デルタ酸ジアニオンの構造

最近になり、H. Braunschweig らによって、これと等電子的なホウ素 3 員環化合物が合成された (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15084.)。Cy₂N=BCl₂ (Cy = シクロヘキシル基) をナトリウムで還元することにより、収率 45% で下図の化合物が生成する。シクロヘキシル基は立体保護効果により、中央のホウ素 3 員環を攻撃から守っていると考えられる。全体としてジアニオンとなり、層の間にナトリウムイオンが挟まった形の結晶構造をとることが観察されている。この分子、環部分はホウ素 3 原子のみから成っているから、芳香環としては史上最軽量ということになる。



Triboracyclopropenyl Dianion

こうした発見が相次いでいるのは、不安定中間体の発生法、単離の工夫、分析手法、裏付けとなる理論計算など、さまざまなジャンルでの進歩が相まった結果だろう。今回は紹介しきれなかった無機芳香族化合物も多く、今後もさらに新たな化合物が登場することだろう。

一昔前にはとても合成不可能と思えた化合物が、今や次々現実のものになっている。このありさまを見れば、「人が想像できることは、必ず人が実現できる」というジュール・ヴェルヌの言葉は、化学の世界にもぴったり当てはまると思える。やはり合成化学は面白いと感じさせてくれる、研究者諸氏の努力に改めて敬意を表したい。

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/youki/youki.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。

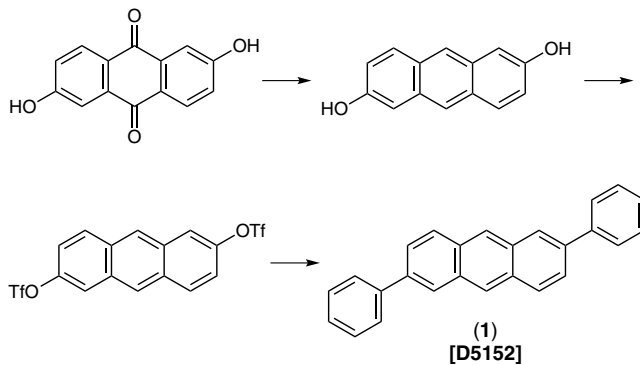
【ご専門】 有機化学

高移動度有機半導体：2,6-ジフェニルアントラセン

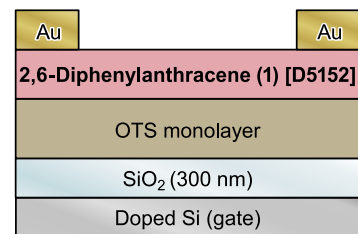
D5152 2,6-Diphenylanthracene (purified by sublimation) (1)

100mg 19,000 円

高移動度の有機トランジスタ材料を分子設計する方法として、ポリアセン骨格の π 共役系を伸ばす手法が挙げられます。ペンタセン、ヘキサセンは高移動度を示す有機半導体として知られますが、空気あるいは化学安定性の低さが問題です。Ding, Huらは、2,6-ジフェニルアントラセン (1) の簡便な合成法を開発し (Scheme 1), 1 の有機トランジスタ特性を報告しました。1 はトップコンタクト型, OTS 処理の Si/SiO₂ 基板 (Chart 1) において, 移動度 10 cm²/Vs 以上の高いパフォーマンスを示します。作成されたデバイスは, 空気中においても長期間安定であることが報告されています¹⁾。



Scheme 1. Synthesis of 2,6-diphenylanthracene (1)



Mobility: >10 cm²/Vs
On/off ratio: >10⁷

Chart 1. Device structure

文献

1) Thin film field-effect transistors of 2,6-diphenylanthracene (DPA)

J. Liu, H. Dong, Z. Wang, D. Ji, C. Cheng, H. Geng, H. Zhang, Y. Zhen, L. Jiang, H. Fu, Z. Bo, W. Chen, Z. Shuai, W. Hu, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 11777.

製品パンフレット 昇華精製化合物

注目されている分野の製品や有用な製品グループをまとめご紹介しています。ぜひ、ご利用ください。

- Pentacene
- Coronene
- 上記以外の昇華精製品

www.tcichemicals.com/ja/jp/support-download/brochure/Q6004.pdf

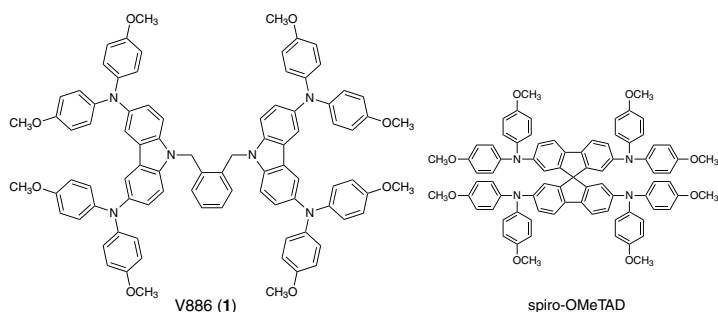
ペロブスカイト太陽電池向け新規ホール輸送材料：V886

V0146 V886 (1)

1g 18,000円 5g 58,800円

近年、新たな太陽電池としてペロブスカイト太陽電池が注目を集めており、当デバイスに使われる新規ホール輸送材料（HTM）の開発も行われています。Nazeeruddinらは、新しいホール輸送材料としてカルバゾール構造を有するV886 (1) を報告しています¹⁾。1は、spiro-OMeTADと比較して低コストに製造できることやガラス転移温度が高い点が優れています。また、2015年には、1を用いて作製されたペロブスカイト太陽電池素子の光電変換効率が、16.91%を示すことが報告されています。この結果は、比較対象として作製されたspiro-OMeTADを使用した素子の光電変換効率18.36%とほぼ同等の値でした¹⁾。

| |
|-------------------------------|
| Au |
| HTM layer (1) [V0146] |
| Perovskite |
| TiO ₂ + Perovskite |
| TiO ₂ |
| FTO |



文献

- 1) A methoxydiphenylamine-substituted carbazole twin derivative: An efficient hole-transporting material for perovskite solar cells
P. Gratia, A. Magomedov, T. Malinauskas, M. Daskeviciene, A. Abate, S. Ahmad, M. Grätzel, V. Getautis, M. K. Nazeeruddin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11409.

製品パンフレット

太陽電池材料



注目されている分野の製品や有用な製品グループをまとめご紹介しています。ぜひ、ご利用ください。

- ・ペロブスカイト太陽電池材料
- ・有機薄膜太陽電池 (OPV) 材料
- ・色素増感太陽電池 (DSSC) 材料

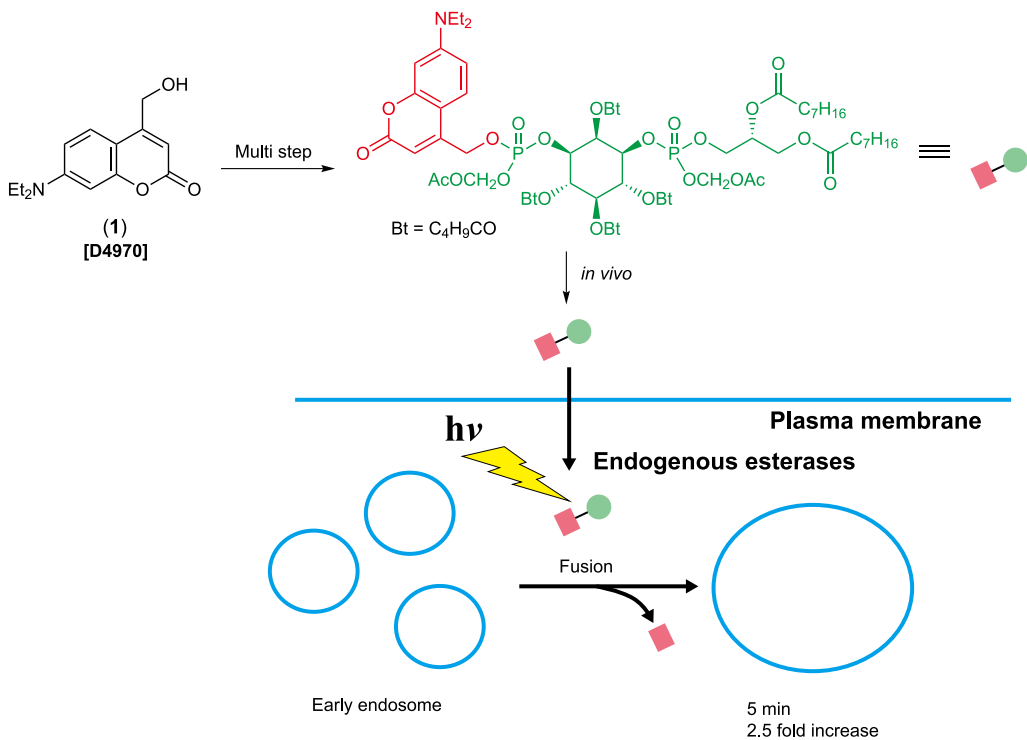
www.tcichemicals.com/ja/jp/support-download/brochure/F2033.pdf

光除去できる DEACM 保護基

D4970 7-(Diethylamino)-4-(hydroxymethyl)coumarin (1)

200mg 16,500 円

[7-(ジエチルアミノ)-4-(ヒドロキシメチル)クマリン (1) は、リン酸、スルホン酸の光分解性保護基として機能し、300–450nm の光を照射することで取り外すことができます¹⁾。1 は、ホスファチジルイノシトール 3-リン酸によるエンドソーム膜融合の光誘発²⁾や、アデノシン三リン酸を用いる RNA 転写の光制御などに適用されています³⁾。



文献

- 1) (Coumarin-4-yl)methyl esters as highly efficient, ultrafast phototriggers for protons and their application to acidifying membrane surfaces
D. Geißler, Y. N. Antonenko, R. Schmidt, S. Keller, O. O. Krylova, B. Wiesner, J. Bendig, P. Pohl, V. Hagen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1195.
- 2) Activation of membrane-permeant caged PtdIns(3)P induces endosomal fusion in cells
D. Subramanian, V. Laketa, R. Müller, C. Tischer, S. Zarbakhsh, R. Pepperkok, C. Schultz, *Nat. Chem. Biol.* **2010**, *6*, 324.
- 3) Light activation of transcription: Photocaging of nucleotides for control over RNA polymerization
A. V. Pinheiro, P. Baptista, J. C. Lima, *Nucl. Acids Res.* **2008**, *36*, e90.

チロシンキナーゼ阻害剤：2,5-ジヒドロキシけい皮酸メチル

M2520 Methyl 2,5-Dihydroxycinnamate (1)

10mg 6,500円 100mg 38,500円

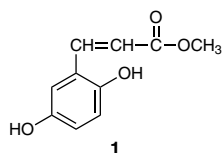


Table Inhibition activity of methyl 2,5-dihydroxycinnamate^{2,3)}

| Inhibition | IC ₅₀ (μg/ml) |
|--|--------------------------|
| EGFR-tyrosine kinase (<i>in vitro</i>) | 0.15 |
| Cell growth (ER12 cells) | |
| Methyl 2,5-dihydroxycinnamate | 0.5 |
| Erbstatin | 1.65 |

上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼの阻害剤の一種であるエルブスタチンは、放線菌から単離されました¹⁾。2,5-ジヒドロキシけい皮酸メチル (1) はエルブスタチンの誘導体で、EGFR チロシンキナーゼを阻害します²⁾。1 はまた、EGFR の自己リン酸化を阻害することも示されています。1 は EGFR を過剰発現させた NIH3T3 細胞 (ER12) で EGF によって誘導された表現形質の変化を阻害します (Table)³⁾。1 は子ウシ血清中でエルブスタチンの約 4 倍安定であることが示されています²⁾。

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) Studies on a new epidermal growth factor-receptor kinase inhibitor, erbstatin, produced by MH435-hF3
H. Umezawa, M. Imoto, T. Sawa, K. Isshiki, N. Matsuda, T. Uchida, H. Iinuma, M. Hamada, T. Takeuchi, *J. Antibiot.* **1986**, *39*, 170.
- 2) Inhibition of epidermal growth factor-induced DNA synthesis by tyrosine kinase inhibitors
K. Umezawa, T. Hori, H. Tajima, M. Imoto, K. Isshiki, T. Takeuchi, *FEBS Lett.* **1990**, *260*, 198.
- 3) Inhibition of epidermal growth factor receptor functions by tyrosine kinase inhibitors in NIH3T3 cells
K. Umezawa, D. Sugata, K. Yamashita, N. Johtoh, M. Shibuya, *FEBS Lett.* **1992**, *314*, 289.

チロシンキナーゼ阻害剤：チルホスチン AG 1478

T2944 Tyrphostin AG 1478 (1)

25mg 40,700円

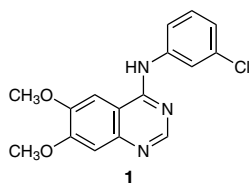


Table Inhibition of selected protein kinases by AG1478¹⁾

| Protein kinase | IC ₅₀ (μM) |
|-------------------------|-----------------------|
| EGFR | 0.003 |
| Her2/neu | > 100 |
| PDGF-R | > 100 |
| p210 ^{Bcr-Abl} | > 50 |

チルホスチン AG1478 (1) はプロテインチロシンキナーゼの阻害剤で、上皮成長因子受容体 (EGFR) に高い選択性を示します¹⁾。1 は Table に示すような他のキナーゼに対する IC₅₀ が高い値を示すのに比べ、EGFR を 3 nM の IC₅₀ で阻害します¹⁾。1 と細胞静止剤のシスプラチンあるいはパクリタキセルの組み合わせは、子宮内膜癌細胞の増殖阻害に相乗効果を引き起こすことが報告されています²⁾。

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) Tyrosine kinase inhibition: An approach to drug development
A. Levitzki, A. Gazit, *Science* **1995**, *267*, 1782.
- 2) Synergistic anti-neoplastic effect of AG1478 in combination with cisplatin or paclitaxel on human endometrial and ovarian cancer cells
N. Takai, T. Ueda, M. Nishida, K. Nasu, H. Narahara, *Mol. Med. Rep.* **2010**, *3*, 479.

関連製品

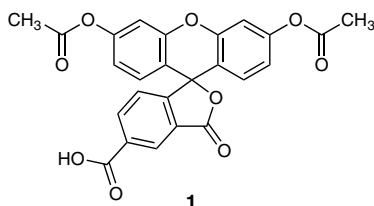
D3371 Cisplatin
P1632 Paclitaxel

100mg 6,100円 1g 28,600円
100mg 38,900円

蛍光プローブ : 5-CFDA

C2859 5-Carboxyfluorescein Diacetate (1)

50mg 5,000 円 200mg 15,000 円



カルボキシフルオレセインジアセタート (CFDA) は細胞内 pH の測定に使用されます¹⁾。CFDA は容易に細胞内へ透過し、カルボキシフルオレセインに転換されます。このカルボキシフルオレセインはフルオレセインに比べて細胞内によく留まります。そのため、CFDA は細胞生存率のアッセイに応用されます²⁾。

5-カルボキシフルオレセインジアセタート (5-CFDA, **1**) は他の蛍光プローブと組み合わせて FRAP アッセイにも使用されます。Plominsky らによるシアノバクテリアの異型細胞形成の研究では、**1** とカルセインが FRAP アッセイに用いられています³⁾。

FRAP: Fluorescence recovery after photobleaching (光退色後蛍光回復)

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) Intracellular pH measurements in Ehrlich ascites tumor cells utilizing spectroscopic probes generated *in situ*
J. A. Thomas, R. N. Buchsbaum, A. Zimniak, E. Racker, *Biochemistry* **1979**, *18*, 2210.
- 2) Carboxyfluorescein fluorochromasia cell-mediated lympholysis. A comparative study
J. J. van der Poel, M. J. Kardol, E. Goulmy, E. Blokland, J. W. Bruning, *Immunol. Lett.* **1981**, *2*, 187.
- 3) Intercellular transfer along the trichomes of the invasive terminal heterocyst forming cyanobacterium *Cylindrospermopsis raciborskii* CS-505
Á. M. Plominsky, N. Delherbe, D. Mandakovic, B. Riquelme, K. González, B. Bergman, V. Mariscal, M. Vásquez, *FEMS Microbiol. Lett.* **2015**, *362*, fnu009.



TCIメール(冊子)のお届け先に 変更はございませんか？

就職、異動等でお届け先に変更がありましたら、同封の変更用紙にご記入のうえ、FAXでお知らせください。E-mailやお電話でも承っております。

FAX : 03-5640-8868

E-mail : tcimail@TCIchemicals.com

※ 宛名に記載の“会員番号(10桁の数字)”をお知らせください。

引き続きご愛読賜りますよう、お願い申し上げます。

東京化成工業株式会社 学術部

Tel : 03-5640-8857

出展のご案内

ぜひお立ち寄りください



日本化学会第97春季年会2017

2017年3月16日(木)~18日(土) 慶応義塾大学 日吉キャンパス

第58回日本植物生理学会年会

2017年3月16日(木)~18日(土) 鹿児島大学 郡元キャンパス

日本薬学会第137年会併催展示会

2017年3月25日(土)~27日(月) 仙台国際センター

253rd ACS National Meeting & Exposition

2017年4月2日(日)~6日(木) San Francisco, CA, USA

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

○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

お問い合わせは

○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お避けください。

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