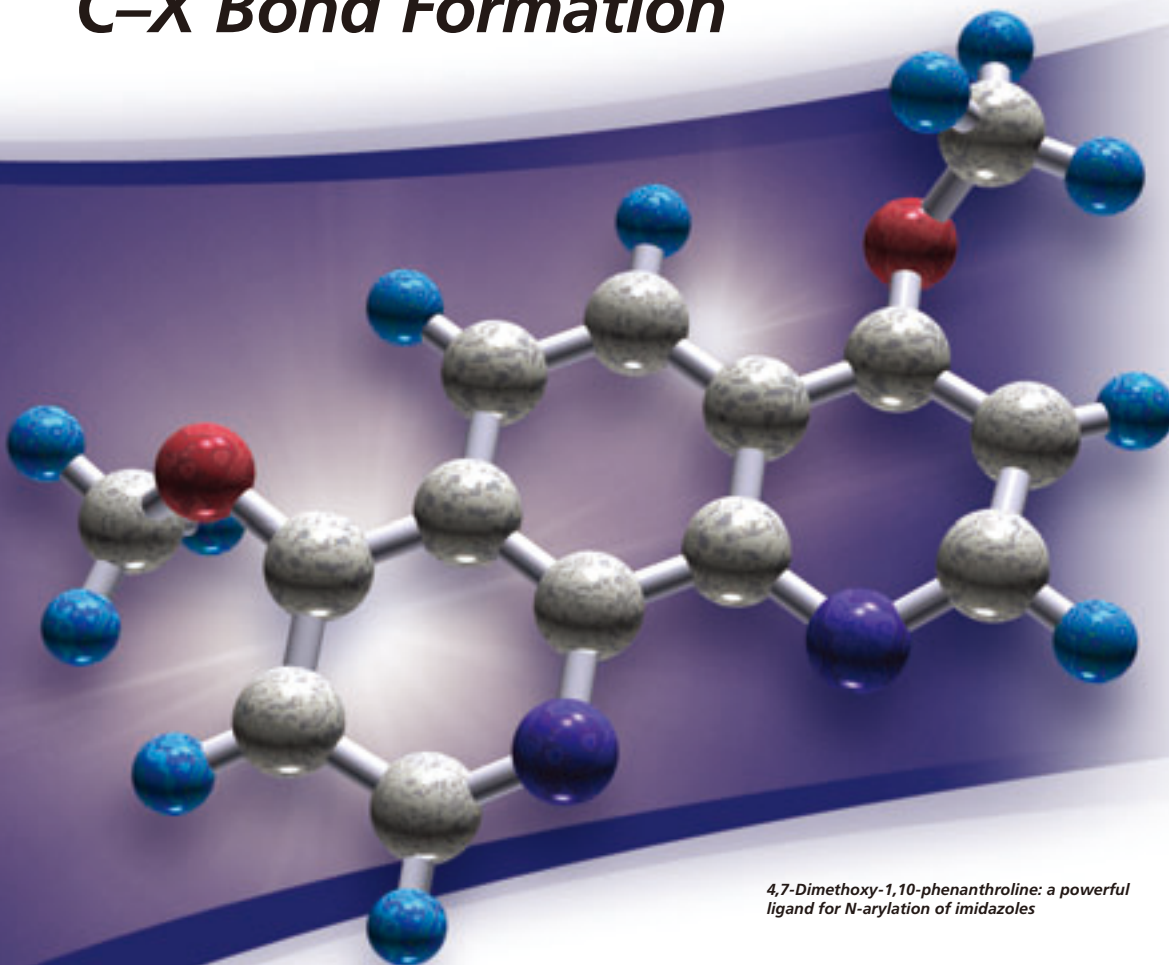


C-X 結合形成反応

C-X Bond Formation



4,7-Dimethoxy-1,10-phenanthroline: a powerful ligand for N-arylation of imidazoles

CLICK CHEMISTRY

TOOLS FOR
C-H AMINATION

KETONE AND ALDEHYDE
 α -OXYGENATION

BUCHWALD LIGANDS
FOR C-N COUPLING

HETEROATOM
FORMYLATION

MILD Mg-HALOGEN
EXCHANGE

はじめに

今号の *ChemFiles* では、C-X 結合の形成に用いられる新規試薬、触媒、および配位子の応用をご紹介します。様々な反応パラダイムを取り上げていますが、テーマは共通しています。すなわち、これらの反応を効果的に進めるために必要なツールは、いずれも有機合成化学の最も研究さかんな領域に応用されてきたものであり、その化学選択性、位置選択性、および立体選択性はきわめて優れています。クリックケミストリー、C-H 活性化、および C-N カップリング反応といったテーマがこの 10 年間にますます広く知れ渡るようになり、こうした有用な反応を実現するための新しいツールが、特に創薬の領域で常に必要とされています。Sigma-Aldrich は、複雑な化学構造の構築を迅速に達成するための最先端の試薬を提供します。

有機合成関連製品の一覧は、弊社の Web サイト sigma-aldrich.com/chemicalsynthesis でご覧ください。

Sigma-Aldrich では、お客様のあらゆる研究ニーズにお応えし、お客様に選ばれるサプライヤーとなるよう目指しています。有機合成もしくは創薬関連分野の研究用にお探しの製品が見つからない場合は、シグマアルドリッチジャパンへお気軽にご意見・ご要望をお寄せください。皆様からのご提案をお待ちしております。

Aldrichimica Acta

季刊誌 Acta は無料でお届けしています

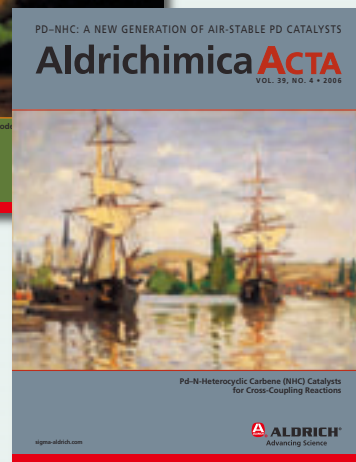
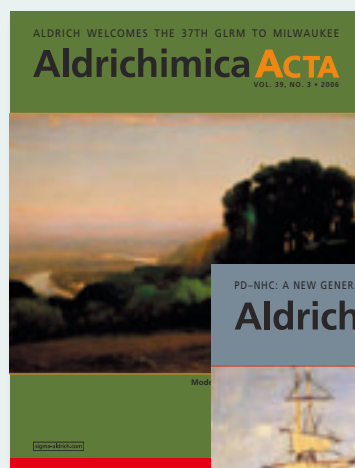
Aldrichimica Acta (アクタ) は、化学者の国際的な研究討論の場として 40 年間にわたり皆様にご愛読いただいております。世界各国の研究者が執筆者となり、主に、有機、有機金属、生物有機、無機化学の合成に関するテーマについて幅広い内容の記事を掲載しています。

Aldrichimica Acta に掲載されているのは専門的な記事・論文ばかりではありません。たとえば実験のちょっとしたコツやアイデアを化学者同士で交換し合う “Lab Notes” のようなコーナーもあります。また、アルドリッチの最新化合物、実験器具、書籍などもご紹介しています。

アクタは年に 3 ~ 4 回発行され、現在世界各国 12 万人の研究者の皆様にご愛読いただいております。

アクタをご希望の方は、下記 URL よりご請求下さい。

<http://www.sigma-aldrich.co.jp/aldrich/acta/>



表紙について

表紙の図は、MIT の Buchwald のグループが Cu 触媒を用いたイミダゾールの N-アリール化に用いて成功をおさめた配位子 4,7-ジメトキシ-1,10-フェナントロリンの構造を表しています。アリールイミダゾールは多数の薬理活性分子中に見られる構造ですが、合成は困難です。

Click Chemistry

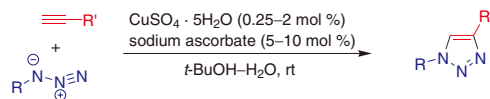
クリックケミストリーに属する化学反応で最も大きな注目を集めたのは、末端アルキンを有機アジドと反応させて1,4-二置換1,2,3-トリアゾールを得る、Cu(I)触媒によるHuisgen 1,3-双極子環化付加反応(Scheme 1)¹でしょう。この反応は、信頼性が高く収率がよい、反応操作が容易、空気や水分に対して安定、種々の基質に適用可能などの利点があります。多くの場合、水が理想的な反応溶媒であり、収率も反応速度も最大となります。一般に、環化付加生成物は固体として得られるため、クロマトグラフィーによる精製は不要です。また、1,2,3-トリアゾール環は、加水分解、酸化、還元その他の開裂反応に対し安定です。これらの特長により、Cu(I)触媒を用いたアジド-アルキン環化反応は、創薬におけるライブラリー開発の重要な手法となっています²。

Cu(II)塩をアスコルビン酸塩で還元して触媒的に活性なCu(I)を得るというのが、1,2,3-トリアゾール合成にしばしば用いられる方法でしたが、バイオコンjugーションへの応用には問題があります。[Cu(CH₃CN)₄]PF₆のようなCu(I)塩は、配位子 tris[(1-benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amine (TBTA, Figure 1)³ の存在下で安定化され、直接用いることが可能です。TBTAは生体分子のスカフォールドを損なうことなくCu触媒環化付加反応を促進します。

Cu(I)による触媒反応で1,4-二置換トリアゾールが得られるのに対し、遷移金属触媒を用いればこれと補完的に1,5-置換体を得ることができます。触媒としてCp*RuCl(PPh₃)₂を用いて末端もしくは内部アルキンをアジドと反応させると、完全に位置選択的に、極めて高い収率で環化付加物を得ることができます(Scheme 2)⁴。もちろん、有機アジドで市販されていないものは数多く存在しますが、Carreiraらは最近、Co(BF₄)₂·6H₂OとSchiff塩基配位子から容易にin situ合成されるCo(II)触媒を用いたヒドロアジ化反応により、非活性化オレフィンと*p*-トルエンスルホン酸アジド(TsN₃)からアルキルアジドを得る反応を報告しました(Scheme 3)⁵。一置換、二置換、および三置換オレフィンに対してこのヒドロアジ化反応は進行し、完全なマルコフニコフ則が認められています。この反応をSharplessのトリアゾール環化付加反応と組み合わせると、1,4-トリアゾールをワンポットで得ることができます。

Sigma-Aldrichは、クリックケミストリー分野の研究ニーズにお応えして、各種試薬、触媒および配位子をご提供しています。

References: (1) (a) Rostovtsev, V. V. et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596. (b) Tornøe, C. W. et al. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057. (c) Kolb, H. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004. (d) Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Drug Discovery Today*, **2003**, *8*, 1128. (2) (a) Manetsch, R. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12809. (b) Lewis, W. G. et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 1053. (c) Speers, A. E. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4686. (3) Chan, T. R. et al. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853. (4) Zhang, L. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998. (5) (a) Waser, J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11693. (b) Waser, J. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8294. (c) *p*-Toluenesulfonyl azide, TsN₃, can be readily prepared from TsCl and sodium azide: Regitz, M. et al. *Organic Syntheses* **1973**, *Coll. Vol. 5*, 179.



Scheme 1

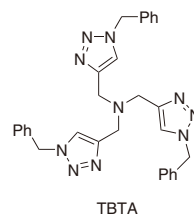
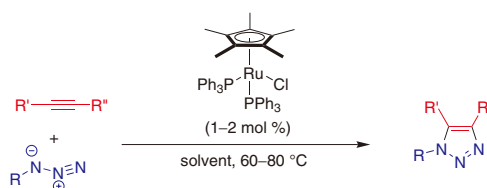
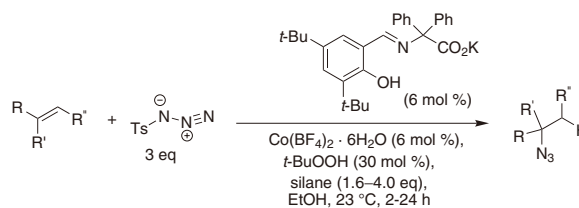


Figure 1



| Entry | Product | Solvent | Time (h) | Yield (%) |
|-------|---------|-------------------------------|----------|-----------|
| 1 | | C ₆ H ₆ | 2 | 80 |
| 2 | | C ₆ H ₆ | 2.5 | 94 |
| 3 | | dioxane | 2 | 82 |
| 4 | | dioxane | 12 | 94 |
| 5 | | C ₆ H ₆ | 2 | ~100 |

Scheme 2



| Entry | Alkene | Product | Silane | Yield (%) |
|-------|--------|---------|--------------------------------|-----------|
| 1 | | | PhSiH ₃ | 90 |
| 2 | | | PhSiH ₃ | 65 |
| 3 | | | tetramethyl-disiloxane (TMDSO) | 77 |
| 4 | | | TMDSO | 90 |
| 5 | | | PhSiH ₃ | 63 |

Scheme 3

バルク供給/スケールアップのご相談は…

ファインケミカル事業部 Tel:03-5796-7340 Fax:03-5796-7345 E-mail:sialjpf@cial.com



Copper(II) sulfate pentahydrate, ≥98.0%

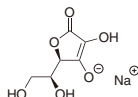
CuSO₄ · 5H₂O
FW: 249.69
[7758-99-8]

CuSO₄ · 5H₂O

| | | |
|-------------|-------|--------|
| 209198-5G | 5 g | ¥700 |
| 209198-100G | 100 g | ¥1,100 |
| 209198-250G | 250 g | ¥1,400 |

(+)-Sodium L-ascorbate, ≥98%

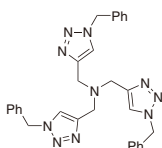
C₆H₇NaO₆
FW: 198.11
[134-03-2]



| | | |
|------------|-------|--------|
| A7631-25G | 25 g | ¥1,200 |
| A7631-100G | 100 g | ¥2,500 |
| A7631-500G | 500 g | ¥4,900 |

Tris[(1-benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)methyl]amine, 97% NEW

TBTA
C₃₀H₃₀N₁₀
FW: 530.63



| | | |
|--------------|--------|----------|
| 678937-50MG | 50 mg | ¥13,000 |
| 678937-500MG | 500 mg | ¥109,000 |

Pentamethylcyclopentadienylbis-(triphenylphosphine)ruthenium(II) chloride NEW

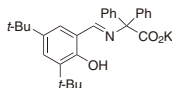
C₄₆H₄₅ClP₂Ru
FW: 796.32
[92367-49-4]



| | | |
|--------------|--------|---------|
| 673293-250MG | 250 mg | ¥14,000 |
| 673293-1G | 1 g | ¥42,000 |

Potassium 2-(3,5-di-tert-butyl-2-hydroxybenzylideneamino)-2,2-diphenylacetate, 95% NEW

C₂₉H₃₂KNO₃
FW: 481.67



| | | |
|--------------|--------|---------|
| 676551-250MG | 250 mg | ¥7,700 |
| 676551-1G | 1 g | ¥23,000 |

Cobalt(II) tetrafluoroborate hexahydrate, 99%

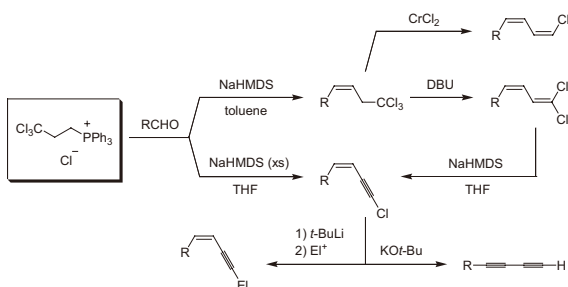
Co(BF₄)₂ · 6H₂O
FW: 340.63
[15684-35-2]

Co(BF₄)₂ · 6H₂O

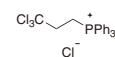
| | | |
|-------------|-------|---------|
| 399957-25G | 25 g | ¥5,800 |
| 399957-100G | 100 g | ¥14,800 |

Dienes, Enynes, and Diynes Made Easy

π -電子共役系は多種多様な天然物中に広く認められ、多くの場合、遷移金属を介したクロスカップリング反応により合成されてきました。パーデュー大学の Philip Fuchs 教授は、アセチレンを経由する Wittig 型試薬を用いた別法を最近報告しています。アルデヒドを 3,3,3-trichloropropyl-1-triphenylphosphonium chloride 由来のイリドで処理すると、(Z)-1,3-エニン、(Z,Z)-1-クロロ-1,3-ジエン、および 1,3-ジインが容易に得られます。2006 年には、この試薬はアルカロイドに属する天然物ヒストリオニコトキシン (HTX) のビス(エニン)部分の構築に用いられ成功をおさめました¹。

**3,3,3-Trichloropropyl-1-triphenylphosphonium chloride, 95% NEW**

C₂₁H₁₉Cl₄P
FW: 444.16



| | | |
|-----------|-----|---------|
| 675121-1G | 1 g | ¥12,600 |
| 675121-5G | 5 g | ¥44,000 |

References: (1) (a) Karatholuvhu, M. S.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14314. (b) Karatholuvhu, M. S. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12656.

Tools for C–H Amination

スタンフォード大学の Du Bois のグループは、カルバメート、スルファミン酸塩、スルファミド、尿素、およびグアニジン基質の酸化的環化反応を経由する Rh- 触媒による C–H アミノ化反応の分野で大きな成果をあげ、1,2 位および 1,3 位にヘテロ原子を有する複素 5 員環もしくは 6 員環化合物を得ています (Scheme 1)^{1,2}。この環化反応は、光学活性基質に対して立体特異的に進行します。

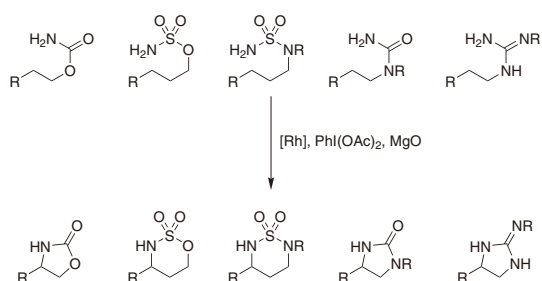
尿素およびグアニジンの複素環類は、NK₁ レセプターアンタゴニスト、毒素、プロモピロール代謝産物といった薬理的に興味ある基質の構造要素となっています (Figure 1)^{2b,2g}。

尿素およびグアニジンの環化反応に少なくともある程度有効な Rh- カルボキシレート触媒にはさまざまなものがありますが、最も有望な結果が得られているのは、窒素原子を 2,2,2-トリクロロエトキシスルホニル (Tces) 基で保護した基質と Rh₂(esp)₂ 触媒を共に用いた反応です。Scheme 2-6 に示した通り、尿素もしくはグアニジン残基の導入とその後の環化反応はいくつかの方法で実施可能です^{2b}。アルコールと Tces-保護化尿素との光延反応では環化反応の前駆体が良好な収率で得られ (Scheme 2)、引き続きこの化学種を PhI(OAc)₂ および MgO の存在下 Rh₂(esp)₂ で処理すると、基質が三級もしくはベンジル位に β-C–H 中心を含む場合には、環化生成物が良好もしくは高い収率で得られます (Scheme 3)。

Tces- 保護化グアニジンは、アミンを *S,S*-dimethyl-*N*-(2,2,2-trichloroethoxysulfonyl) carbonimidodithionate 由来の 2 種類の試薬 (Scheme 4) のいずれかと反応させることにより容易に得られます。イソチオ尿素は、水中、100°C で大半の一級アミンと反応し、Tces- 保護化グアニジン誘導体を生じます (Scheme 5)。多置換アミンの場合、carbonchloroimidodithionate 試薬と反応させて中間体のプソイド(擬)チオ尿素を得、これをさらに HMDS をアンモニア源として用いて目的のグアニジンに変換することが可能です。

これらの Tces 化グアニジンに標準的な酸化的環化反応を行うと、環化生成物が良好な収率で得られます (Scheme 6)。尿素の環化反応と同様に、基質が三級もしくはベンジル位に β-C–H 中心を含む場合にこの反応が最も高収率となります。金属亜鉛とメタノール性酢酸を用いれば高収率で脱保護できます。

References: (1) *ChemFiles* Vol. 5 No. 10. (2)(a) Fleming, J. J.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3926. (b) Kim, M. et al. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073. (c) Wehn, P. M.; Du Bois, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4685. (d) Espino, C. G. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378. (e) Fiori, K. W. et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4349. (f) When, P. M. et al. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4823. (g) Hinman, A.; Du Bois, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11510.



Scheme 1

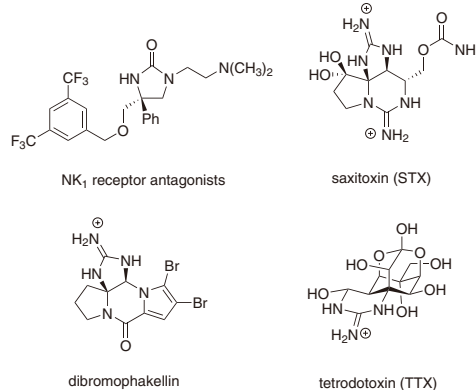
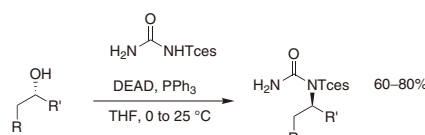
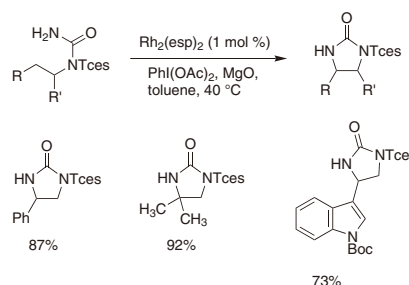


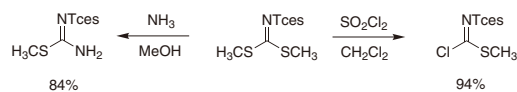
Figure 1



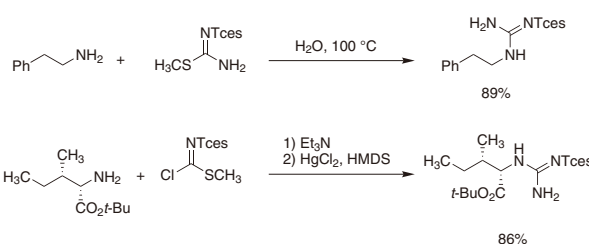
Scheme 2



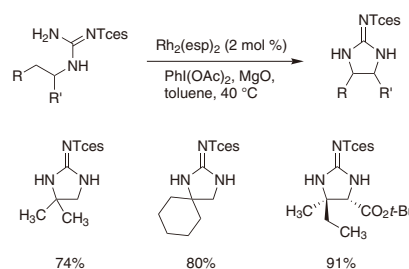
Scheme 3



Scheme 4



Scheme 5

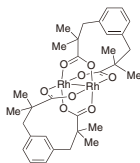


Scheme 6

Bis[rhodium($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetramethyl-1,3-benzenedipropionic acid)], 96%

NEW

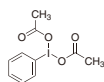
$\text{Rh}_2(\text{esp})_2$
 $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{O}_8\text{Rh}_2$
 FW: 758.47
 [819050-89-0]



| | | |
|--------------|--------|---------|
| 662623-100MG | 100 mg | ¥7,400 |
| 662623-500MG | 500 mg | ¥26,300 |

(Diacetoxyiodo)benzene, 98%

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{I}_2\text{O}_4$
 FW: 322.1
 [3240-34-4]

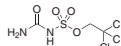


| | | |
|-------------|-------|---------|
| 178721-5G | 5 g | ¥2,500 |
| 178721-25G | 25 g | ¥7,500 |
| 178721-100G | 100 g | ¥25,700 |

***N*-(2,2,2-Trichloroethoxysulfonyl)urea**

NEW

Tces-urea
 $\text{C}_3\text{H}_5\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$
 FW: 271.51

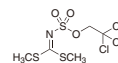


| | | |
|-----------|-----|---------|
| 680834-1G | 1 g | ¥10,000 |
| 680834-5G | 5 g | ¥35,000 |

***S,S*-Dimethyl *N*-(2,2,2-trichloroethoxysulfonyl)-carbonimidodithionate**

NEW

$\text{C}_5\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}_3$
 FW: 332.68

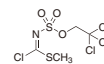


| | | |
|-----------|-----|---------|
| 679879-1G | 1 g | ¥14,200 |
| 679879-5G | 5 g | ¥50,000 |

***S*-Methyl *N*-(2,2,2-trichloroethoxysulfonyl)-carbonimidodithioate**

NEW

$\text{C}_4\text{H}_5\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}_2$
 FW: 321.03

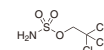


| | | |
|-----------|-----|---------|
| 679712-1G | 1 g | ¥15,300 |
| 679712-5G | 5 g | ¥53,500 |

2,2,2-Trichloroethoxysulfonamide, 97%

NEW

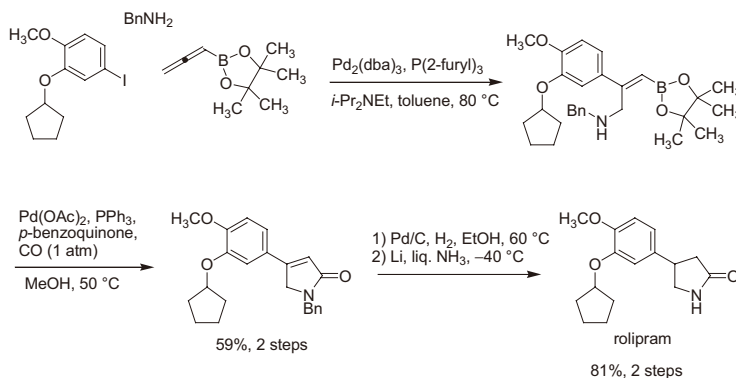
Tces-NH₂
 $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S}$
 FW: 228.48
 [69226-51-3]



| | | |
|------------|------|---------|
| 663727-1G | 1 g | ¥5,400 |
| 663727-10G | 10 g | ¥32,300 |

Allenylboronic Acid Pinacol Ester

アレニルボロン酸プラットフォームは、完全に位置選択的および立体選択的な多成分反応を受けけることが最近明らかになっています¹。吉田らは、この炭素原子3個からなるビルディングブロックを用いたロリプラムの簡潔な合成反応に成功しました。ロリプラムはホスホジエステラーゼ-4 (PDE-4)の選択的阻害剤で、抗炎症薬兼抗うつ薬です^{1b}。この4成分反応の過程では、おそらくはPd-アリル中間体経由で、C-C結合とC-N結合がともに形成されます。

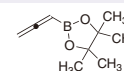


References: (1) (a) Tonogaki, K. et al. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1419.
 (b) Tonogaki, K. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1464. (c) Bustelo, E. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11582.

Allenylboronic acid pinacol ester, 97%

NEW

$\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BO}_2$
 FW: 166.03
 [865350-17-0]



| | | |
|-----------|-----|---------|
| 678554-1G | 1 g | ¥7,300 |
| 678554-5G | 5 g | ¥25,600 |

Ketone and Aldehyde α -Oxygation

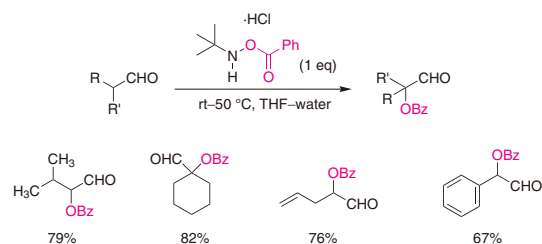
α -ヒドロキシカルボニル基は有機合成における重要な構造モチーフのひとつであり、多数の天然化合物中に存在しています。この官能基を得るために、求電子性の酸化剤によるエノラートの α -酸素添加反応やエノールエーテルのジヒドロキシ化やエポキシ化といった、さまざまな方法が開発されてきました¹。最近では、ニトロソベンゼンを用いてアルデヒド²やケトン³のアミノオキシ化が可能であることが報告されています。しかしながら、後者の反応法は大過剰のカルボニル化合物を要することに加えてシリンジポンプの使用を必要とし、この変換反応の有用性を損なっています。

英国 Cardiff 大学の Nicholas Tomkinson は、カルボニル化合物の α 位に酸素を導入するのに実用的な数種の試薬を最近報告しました⁴。*N*-*tert*-butyl-*O*-benzoylhydroxylamine hydrochloride (669407)は、温和な反応条件下で種々のアルデヒドの α 位へ官能基を導入できる実験的に安定な試薬です (Scheme 1)。反応は空气中、しかも水分の存在下で進行します。この試薬と isovaleraldehyde および cyclohexanecarboxaldehyde との反応例に示されているように、二級及び三級炭素のどちらでも高収率でベンゾイル化が起こります。

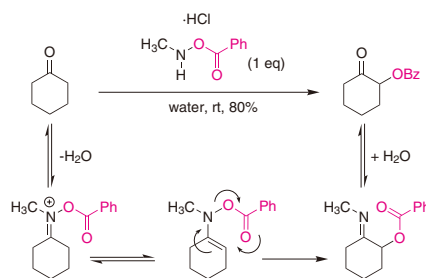
この試薬がアルデヒドに対して有用である一方、ケトンの α -酸素添加反応には、これと類似の実験的に安定な試薬がありません。*N*-methyl-*O*-benzoylhydroxylamine hydrochloride (669393)でシクロヘキサノン在水中で処理すると、おそらくは中間体のイミニウムイオンのペリ環転位反応を経て、ベンゾイル保護基を有するアルコールが高収率で得られます (Scheme 2)。House が過去に行ったこの分子の合成反応は、5段階を要していました⁵。

非環状および環状のケトンはいずれも温和な温度条件下で酸化反応を受けて、保護化アルコールを良好もしくは高い収率で生じます (Scheme 3)。この試薬は、スルホンアミド、遊離水酸基、不飽和結合などの官能基には反応せず、非対称ケトンの場合は置換基数がより多い炭素原子において酸化反応が位置特異的に進行します。水と DMSO 以外に、THF や CHCl_3 も反応溶媒として使用可能で、収率もほとんど変わりません。

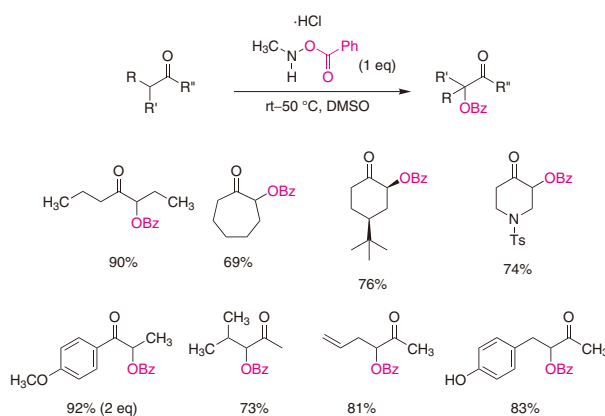
References: (1) Chen, B.-C. et al. *Org. React.* **2003**, 62, 1. (2) Brown, S. P. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10808. (b) Zhong, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4247. (c) Hayashi, Y. et al. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8293. (3) (a) Bøgevig, A. et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 3317. (b) Hayashi, Y. et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 1112. (c) Córdova, A. et al. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 3673. (4) (a) Beshara, C. S. et al. *Chem. Commun.* **2005**, 1478. (b) Beshara, C. S. et al. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5729. (5) House, H. O.; Richey, F. A. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 1430.



Scheme 1



Scheme 2

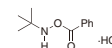


Scheme 3

N-*tert*-Butyl-*O*-benzoylhydroxylamine hydrochloride, 97%

NEW

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{ClNO}_2$
FW: 229.70

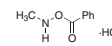


| | | |
|-----------|-----|---------|
| 669407-1G | 1 g | ¥10,500 |
| 669407-5G | 5 g | ¥42,000 |

N-Methyl-*O*-benzoylhydroxylamine hydrochloride, 97%

NEW

$\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClNO}_2$
FW: 187.62



| | | |
|-----------|-----|---------|
| 669393-1G | 1 g | ¥14,200 |
| 669393-5G | 5 g | ¥56,600 |

Monthly Chemistry E-Newsletter

Got ChemNews?

sigma-aldrich.com/chemnews



バルク供給/スケールアップのご相談は…

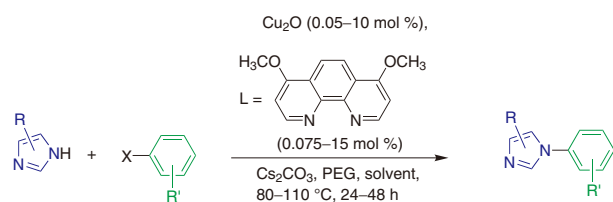
ファインケミカル事業部 Tel:03-5796-7340 Fax:03-5796-7345 E-mail:sialjpf@sigma.com

Buchwald Ligands for C-N Coupling

C-N カップリング反応の方法はこれまでに多数開発されてきたものの、イミダゾールを *N*-アリール化する一般的な方法は最近までありませんでした。古典的なアリール化の方法としては、活性化した芳香族ハロゲン化物の求核的芳香族置換反応やイミダゾールと芳香族ヨウ化物との Cu を介したカップリング反応 (Ullmann カップリング反応) があります。前者の方法は、きわめて電子吸引性の強い置換基を有する芳香族ハロゲン化物を必要とするため適用範囲に限られ、後者の方法は苛酷な反応条件と化学量論量の銅を必要としました。MIT の Buchwald のグループは、触媒量の Cu(I) と 1,10-フェナントロリン配位子骨格を用いてアリールイミダゾールを得る、温和で高収率の方法を開発しました¹。芳香族臭化物・ヨウ化物のどちらも求核試薬として作用し、反応条件はいずれのカップリング反応パートナー上のかさ高い置換基に対しても適用できます。さらに、この反応は基質許容性が広く、シアノ、ニトロ、エステル、アミノ、ヒドロキシル、ハロゲンの各官能基が反応の影響を受けません (Scheme 1)。

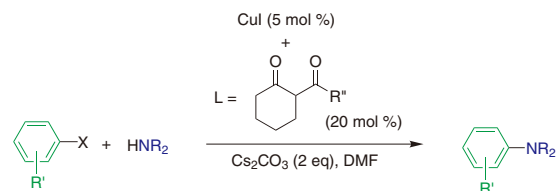
Buchwald のグループは、CuI と β -ジケトン配位子の存在下で行う芳香族ハロゲン化物と一級および二級アミンとの温和な Ullman 型カップリング反応の領域でも大きな成果をあげました (Scheme 2)²。複素環構造はカップリング反応のどちらの基質に存在してもよく、カルボン酸、Boc 保護基、ケトン、オレフィンなどの多種多様な官能基に対し適用できます。さらに、芳香族ヨウ化物の反応は一般に室温で進行します。

References: (1) (a) Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2779. (b) Kiyomori, A. et al. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2657. (2) Shafir, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8742.



| Entry | Product | X | Cu/L (mol %) | Solvent | Yield (%) |
|-------|---------|----|--------------|--------------------|-----------|
| 1 | | I | 0.05/0.075 | <i>n</i> -PrCN | 95 |
| 2 | | I | 5/7.5 | CH ₃ CN | 95 |
| 3 | | Br | 10/15 | <i>n</i> -PrCN | 92 |
| 4 | | I | 5/7.5 | <i>n</i> -PrCN | 94 |
| 5 | | I | 5/7.5 | <i>n</i> -PrCN | 94 |
| 6 | | I | 5/7.5 | <i>n</i> -PrCN | 84 |
| 7 | | Br | 10/15 | <i>n</i> -PrCN | 95 |
| 8 | | I | 5/7.5 | <i>n</i> -PrCN | 85 |

Scheme 1

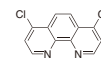


| Entry | Product | X | R'' | Yield (%) |
|-------|---------|----|-----------------|-----------|
| 1 | | I | CH ₃ | 94 |
| | | | <i>i</i> -Pr | 96 |
| 2 | | I | CH ₃ | 96 |
| | | | <i>i</i> -Pr | 98 |
| 3 | | I | CH ₃ | 98 |
| | | | <i>i</i> -Pr | 98 |
| 4 | | I | <i>i</i> -Pr | 99 |
| 5 | | I | <i>i</i> -Pr | 90 |
| 6 | | I | <i>i</i> -Pr | 83 |
| 7 | | Br | <i>i</i> -Pr | 89 |

Scheme 2

4,7-Dichloro-1,10-phenanthroline

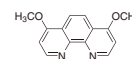
C₁₂H₈Cl₂N₂
FW: 249.10



| | | |
|--------------|--------|---------|
| 678015-250MG | 250 mg | ¥14,900 |
| 678015-1G | 1 g | ¥44,600 |

4,7-Dimethoxy-1,10-phenanthroline

C₁₄H₁₂N₂O₂
FW: 240.26
[92149-07-0]



| | | |
|--------------|--------|---------|
| 678023-250MG | 250 mg | ¥18,000 |
| 678023-1G | 1 g | ¥53,800 |

2-Acetylcyclohexanone, 97%

C₈H₁₂O₂
FW: 140.18
[874-23-7]



| | | |
|------------|------|---------|
| 179760-5G | 5 g | ¥6,100 |
| 179760-25G | 25 g | ¥15,900 |

Heteroatom Formylation

ギ酸エステルおよびホルムアミドは有用な合成中間物で、in situ 調製したギ酸無水物¹、混合ギ酸無水物²、もしくは活性化ギ酸エステル³の利用など、ヘテロ原子をホルミル化する多様な合成法が考案されてきました。無水物を用いる合成法は信頼性が低い場合が多い上、基質が水酸基とアミンをともに含む場合には反応が非選択的となることが多く、*O*-および *N*-ホルミル付加物がともに生じます。活性化ギ酸エステル(もしくはシアノメチルギ酸⁴)を用いる場合、反応はしばしば *O*-選択的に進行し、このためアミノアルコールやヒドロキシルアミン類の窒素をホルミル化したい場合には適用できません。

最近、2,2,2-trifluoroethyl formate (TFEF, **Figure 1**)が炭素、窒素および酸素原子のホルミル化用試薬として利用できることが明らかになりました。**Scheme 1** に示す通り、アミン、アルコール、および *N*-ヒドロキシルアミンは TFEF と容易に高収率で反応します⁵。この反応による光学活性基質の光学純度の低下は認められません。反応の化学選択性も良好で、ギ酸もしくはギ酸ナトリウムを反応混合物に加えた場合、*N*-ホルミル化がアミノアルコールとヒドロキシルアミンの主反応となります。多くの反応は、MTBE, THF などの一般的な溶媒中、0-65°Cの温和な条件で進行します。

最後に、TFEF は速度論的に生成したケトンエノラートの *C*-ホルミル化による α -ホルミルケトンの合成に有用な試薬でもあります(**Scheme 2**)。ヒドロキシメチレンケトンはきわめて重要な合成中間物ですが、古典的な Claisen ホルミル化反応(塩基によるケトンとギ酸エステルの縮合反応)が唯一の一般的な合成法でした。不運なことに、この古典的手法は、平衡反応によるため、適用範囲は非常に限定的です。TFEF はあらかじめ発生させたケトンエノラートと瞬時に反応し、良好もしくは高い収率で α -ホルミル化物を与えます。多くの場合、古典的反応と相補的です(**Scheme 3**)。

References: (1) (a) Chen, F. M. F.; Benoiton, N. L. *Synthesis* **1979**, 709. (b) Waki, M.; Meienhofer, J. J. *Org. Chem.* **1977**, 42, 2019. (c) Strazzolini, P. et al. *Tetrahedron* **1990**, 46, 1081. (2) (a) Kisfaludy, L.; Otvos, L., Jr. *Synthesis* **1987**, 510. (b) Yamamoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, 45, 1253. (c) Martinez, J.; Laur, J. *Synthesis* **1982**, 979. (d) Yale, H. L. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 3238. (e) Kitagawa, T. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1994**, 42, 1931. (3) (a) Deutch, J.; Nidas, H.-J. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 1561. (b) Ducek, W. et al. *Synthesis* **1996**, 37. (4) Hill, D. R. et al. *Org. Lett.* **2002**, 4, 111. (5) Zayia, G. H. *Org. Lett.* **1999**, 1, 989.

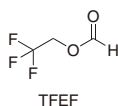
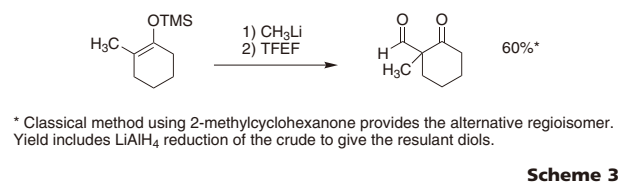
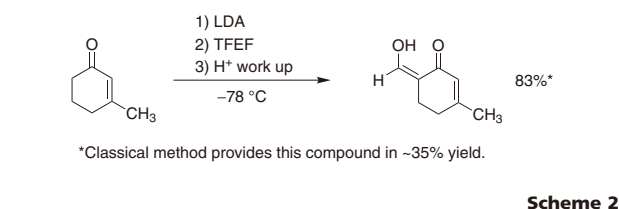
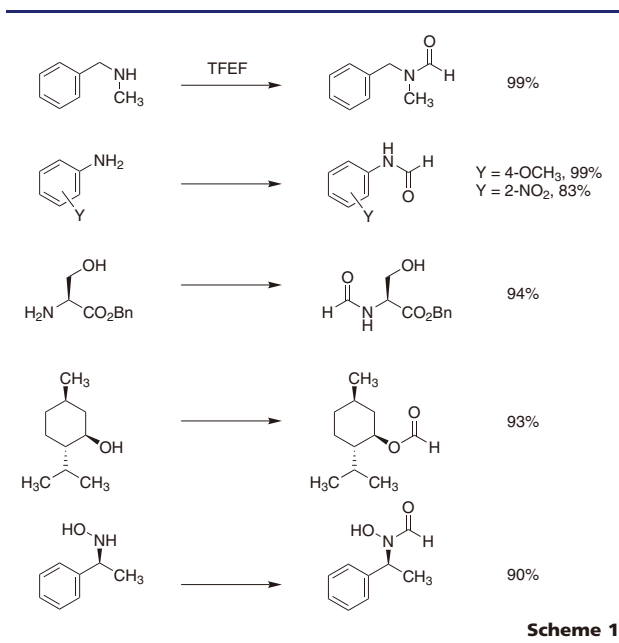


Figure 1



2,2,2-Trifluoroethyl formate, 95%

NEW

TFEF

C₃H₃F₃O₂

FW: 128.05

[32042-38-9]

669083-1G

1 g

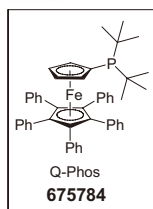
¥4,400

669083-5G

5 g

¥26,300

Q-Phos: A Hindered Ferrocenyl(dialkyl)phosphine Ligand



Hartwig らのグループにより開発された Q-Phos は、立体的にかさ高いフェロセニルホスフィン配位子です。芳香族塩化物のエーテル化やアミノ化、鈴木カップリングの他、最近では亜鉛アミドエノラートの α -アリール化も報告されており、種々の Pd 触媒による C-C, C-N, C-O 結合形成反応に幅広く利用できます。

References: (1) (a) Hama, T. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4976. (b) Kataoka, N. et al. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5553.

バルク供給/スケールアップのご相談は…

ファインケミカル事業部 Tel:03-5796-7340 Fax:03-5796-7345 E-mail:sialjpf@cial.com

Mild Mg-Halogen Exchange

近年、エステル基やシアノ基などの反応性の高い置換基を有する Grignard 試薬を調製するためのマグネシウム - ハロゲン交換反応において、大きな進展がありました¹。一般に、この交換反応は副反応を最小限度にとどめるため室温以下で行う必要がある上、反応性の高い置換基が反応しないよう Grignard 試薬を非活性化するための添加剤をしばしば用います。

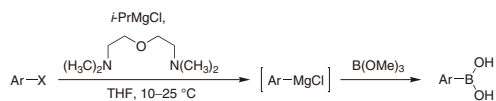
i-PrMgCl と三座配位子 bis[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl] ether の組み合わせは、非低温条件下で芳香族臭化物・ヨウ化物から反応性の高い官能基を有する Grignard 試薬を得るために有用であることが示されました²。引き続きホウ酸トリメチルなどの求電子試薬と反応させれば、鈴木カップリング反応に用いる芳香族ボロン酸の有用な合成法となります (**Scheme 1**)。三座配位子の存在下では、金属 - ハロゲン交換反応と求電子試薬との反応の両方が 10-25°C で可能となります。この方法で得られる Grignard 試薬と最終生成物の収率は、配位子を添加せずに同じ反応を行った場合と比較して明らかに改善されています。

この合成法は、反応性に富むピリミジン環を有する芳香族ヨウ化物に対しても有効であることが示されました (**Scheme 2**)³。bis[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl] ether を添加しない場合、マグネシウム - ハロゲン交換反応は、還元反応、および/または *i*-PrMgCl による電子欠乏性のピリミジン環への求核付加反応といった副反応に妨げられることとなります。

最後に、この配位子を用いれば、芳香族酸塩化物に対する Grignard 試薬のクリーンな直接付加により、対応する芳香族ケトンが得られ、かつ、この反応において一般的に認められる大量の不要な副生成物が生じません (**Scheme 3**)⁴。アミノエーテル配位子を添加しないと、Grignard 試薬/酸塩化物の付加中間体で β -脱離が起こって還元生成物が生じ、全体の収率が低下します。bis[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl] ether の存在下では、Grignard 試薬は適度に非活性化され、非存在下と比較して明らかによい収率で目的の芳香族ケトンが得られています。

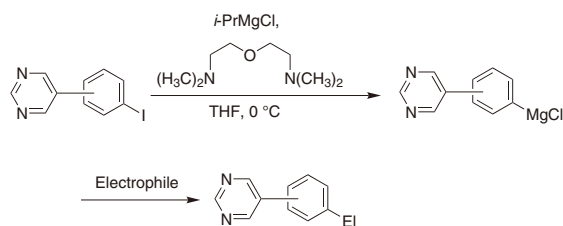
この合成法を用いて、多様な芳香族ケトンが対応する芳香族酸塩化物から高収率で得られ、この反応条件下での基質許容性が極めて広いことも示されました (**Figure 1**)。

References: (1) For a review, see Knochel, P. et al. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4302. (2) Wang, X.-j. et al. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 305. (3) Wang, X.-j. et al. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3141. (4) Wang, X.-j. et al. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5593.



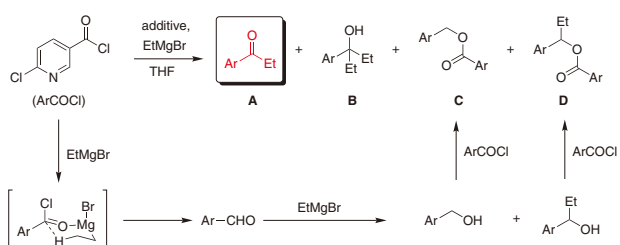
| Entry | Aryl halide | Boronic acid | Yield (%) | Yield with no ligand (%) |
|-------|-------------|--------------|-----------|--------------------------|
| 1 | | | 86 | 28 |
| 2 | | | 77 | 28 |
| 3 | | | 85 | 82 |
| 4 | | | 76 | 69 |
| 5 | | | 70 | - |

Scheme 1



| Entry | Aryl iodide | Electrophile | Product | Yield (%) | Yield with no ligand (%) |
|-------|-------------|---------------------------------------------------------------------|---------|-----------|--------------------------|
| 1 | | 4-ClC ₆ H ₄ CHO | | 89 | 53 |
| 2 | | DMF | | 81 | 46 |
| 3 | | SO ₂ , followed by NCS oxidation and morpholine coupling | | 95 | 49 |

Scheme 2



| Entry | Additive | Yield (%) | | | |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---|----|----|
| | | A | B | C | D |
| 1 | None | 40 | 3 | 13 | 15 |
| 2 | (H ₃ C) ₂ N(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂ | 91 | - | - | - |

Scheme 3

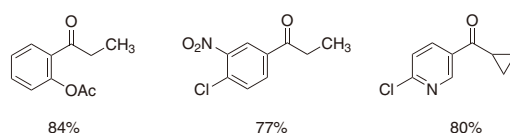


Figure 1

Bis[2-(*N,N*-dimethylamino)ethyl] ether, 97%

BDAEE

C₈H₂₀N₂O

FW: 160.26

[3033-62-3]

| | | |
|--------------|--------|---------|
| 667609-100ML | 100 mL | ¥5,600 |
| 667609-500ML | 500 mL | ¥22,200 |

Isopropylmagnesium chloride, 2.0 M in tetrahydrofuran

C₃H₇MgCl

FW: 102.85

[1068-55-9]

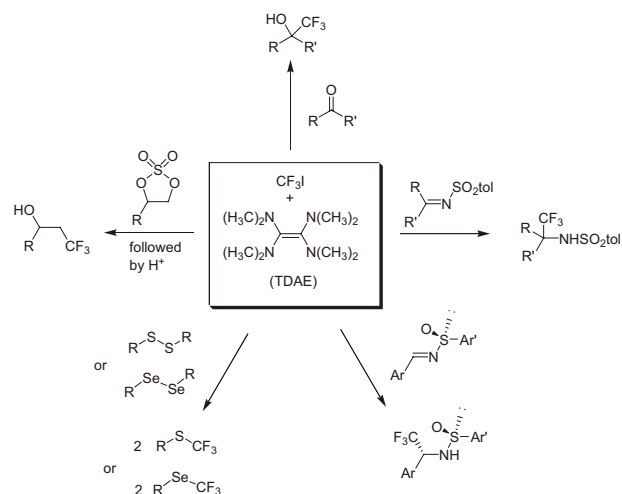
| | | |
|--------------|--------|---------|
| 230111-100ML | 100 mL | ¥6,200 |
| 230111-800ML | 800 mL | ¥19,500 |

Reagents for Fluorination

求核的トリフルオロメチル化反応

トリフルオロメチル基は、分子の生物活性に好影響を及ぼしうることから古くから知られています。フロリダ大学の William Dolbier, Jr. 教授は、強力な二電子還元剤テトラキス(ジメチルアミノ)エチレン(TDAE)の存在下、CF₃I を用いて求核性のトリフルオロメチルアニオンを得るトリフルオロメチル化反応を多数開発しました。多くの場合、CF₃I / TDAE 試薬系の性能は、Prakash のグループ¹ などにより広まった TMSCF₃ (Ruppert 試薬)に十分比肩しうるものです。CF₃I / TDAE 試薬系は、アルデヒドとケトン²、イミン³、ジスルフィドとジセレン化合物⁴、さらには環状硫酸エステル⁵ の求核的トリフルオロメチル化反応においてきわめて有望です。

References: (1) Prakash, G. K. S.; Mandal, M. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6538. (2) (a) Pooput, C. et al. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3564. (b) Ait-Mohand, S. et al. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4271. (3) Xu, W.; Dolbier, W. R., Jr. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4741. (4) Pooput, C. et al. *Org. Lett.* **2004**, 6, 301. (5) Takekhi, N. et al. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4671.



Tetrakis(dimethylamino)ethylene

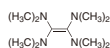
NEW

TDAE

C₁₀H₂₄N₄

FW: 200.32

[996-70-3]



| | | |
|------------|------|---------|
| 674613-1G | 1 g | ¥5,100 |
| 674613-10G | 10 g | ¥36,000 |

Trimethyl(trifluoromethyl)silane, 99%

C₄H₉F₃Si

FW: 142.19

[81290-20-2]



| | | |
|-------------|-------|---------|
| 488712-5ML | 5 mL | ¥20,900 |
| 488712-25ML | 25 mL | ¥65,000 |

Other Fluorination Reagents

Bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride

C₆H₁₄F₃NO₂S

FW: 221.24

[202289-38-1]



| | | |
|-------------|-------|---------|
| 494119-5G | 5 g | ¥13,200 |
| 494119-25G | 25 g | ¥36,000 |
| 494119-100G | 100 g | ¥10,800 |

Bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride, 50% solution in toluene

C₆H₁₄F₃NO₂S

FW: 221.24

[202289-38-1]



| | | |
|--------------|-------|---------|
| 94324-10ML-F | 10 mL | ¥11,300 |
| 94324-50ML-F | 50 mL | ¥46,300 |

Bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride, 50% solution in tetrahydrofuran

C₆H₁₄F₃NO₂S

FW: 221.24

[202289-38-1]



| | | |
|--------------|-------|---------|
| 94327-10ML-F | 10 mL | ¥10,900 |
| 94327-50ML-F | 50 mL | ¥44,500 |

(Diethylamino)sulfur trifluoride

C₄H₁₀F₃NS

FW: 161.19

[38078-09-0]



| | | |
|------------|------|---------|
| 235253-1G | 1 g | ¥4,500 |
| 235253-5G | 5 g | ¥12,600 |
| 235253-25G | 25 g | ¥37,200 |

Morpholinosulfur trifluoride

C₄H₈F₃NOS

FW: 175.17

[51010-74-3]



| | | |
|-----------|-----|---------|
| 338915-1G | 1 g | ¥7,900 |
| 338915-5G | 5 g | ¥25,000 |

N,N-Diethyl-1,1,2,3,3,3-hexafluoropropylamine

C₇H₁₁F₆N

FW: 223.16

[309-88-6]



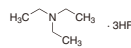
| | | |
|------------|------|---------|
| 564990-25G | 25 g | ¥16,000 |
|------------|------|---------|

Triethylamine trihydrofluoride, 98%

C₆H₁₈F₃N

FW: 161.21

[73602-61-6]



| | | |
|-------------|-------|---------|
| 344648-5G | 5 g | ¥2,800 |
| 344648-25G | 25 g | ¥9,600 |
| 344648-100G | 100 g | ¥25,900 |

1-Chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo-[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate)

C₇H₁₄B₂ClF₉N₂

FW: 354.26

[140681-55-6]



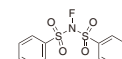
| | | |
|-------------|-------|---------|
| 439479-5G | 5 g | ¥4,000 |
| 439479-25G | 25 g | ¥13,300 |
| 439479-100G | 100 g | ¥46,000 |

N-Fluorobenzenesulfonimide, 97%

C₁₂H₁₀FNO₂S₂

FW: 315.34

[133745-75-2]



| | | |
|-----------|-----|---------|
| 392715-1G | 1 g | ¥2,900 |
| 392715-5G | 5 g | ¥10,300 |

1-Fluoropyridinium triflate, 99%

C₆H₅F₄NO₂S

FW: 247.17

[107263-95-6]



| | | |
|-----------|-----|---------|
| 323659-1G | 1 g | ¥13,100 |
| 323659-5G | 5 g | ¥42,900 |

Chemistry サイトの Web カタログ Chem Product Central をクリック!

4万点の有機化学用試薬を用途・構造別に分類

製品名、キーワード、CAS 番号、MDL 番号、分子式その他の検索も、もちろん可能!

Building Blocks

- Organic Building Blocks
- Heterocyclic Building Blocks
- Amino Acid Derivatives
- Unnatural Amino Acid Derivatives
- Monosaccharides
- Nucleosides
- Chiral Building Blocks

Organometallic Reagents

- Boronic Acids and Derivatives
- Grignard Reagents
- Reike and Organozinc Reagents
- Organosilicon
- Organotin
- Organolithium
- Organoaluminum
- Others

Synthetic Reagents

- Coupling
- C-C Bond Formation
- C-X Bond Formation (Halogen)
- C-X Bond Formation (Non-halogen)
- Oxidation
- Reduction
- Protection and Derivatization
- Radical Chemistry
- Phase Transfer Catalysts
- Chelation/Complexation Compounds

Lewis Acids

- Organic Acids
- Inorganic Acids
- Phosphazene Bases
- Organic Bases
- Inorganic Bases
- Inorganic Salts
- Dehydrating Reagents
- Compressed and Liquefied Gases

Specialty Synthesis

- Peptide Synthesis
- Carbohydrate Synthesis
- Oligonucleotide Synthesis
- Enzyme-Mediated Synthesis
- Fluorous Synthesis
- Supported Synthesis

Asymmetric Synthesis

- Chiral Catalysts, Ligands, and Reagents
- Chiral Auxiliaries
- Chiral Building Blocks
- Chiral Resolution Reagents

Catalysis & Inorganic Chemistry

- All Metals
- Palladium
- Ruthenium
- Rhodium
- Nickel
- Platinum
- Titanium
- Gold
- Silver
- Copper
- Zinc
- Aluminum
- Boron
- Chromium
- Cobalt
- Iridium
- Iron
- Manganese
- Molybdenum
- Osmium
- Rare Earth Metals
- Rhenium
- Tin
- Tungsten
- Vanadium
- Zirconium
- Phosphorus Compounds
- NHC Ligands
- Porphyryns
- Other Ligands
- Metal Scavengers

Ionic Liquids

- Ammonium
- Choline
- Imidazolium
- Phosphonium
- Pyrazolium
- Pyridinium
- Pyrrrolidinium
- Sulfonium

各製品番号ごとに、MSDS、ロット試験成績表、NMR/IR スペクトル、在庫状況、価格を公開しています。

ご不明の点はテクニカルサポートへお気軽にお問い合わせください。

在庫状況と価格をご覧になるには、Your Profile メニューから、1) Web language=Japanese 2) MSDS language=English 3) Country=Japan の3つを選択して Submit してください。(次回よりこの設定が保存されます)

本カタログに掲載の製品及び情報は2007年6月1日現在の内容であり、掲載の品目、製品情報、価格等は予告なく変更される場合がございますので、予めご了承ください。製品のご注文に際し価格、在庫は弊社カスタマーサービスにお問い合わせください。また、弊社日本語サイト (sigma-aldrich.com/japan) 上で「カタログ訂正」「検索」より、ご確認ください。なお、掲載価格には消費税は含まれておりません。弊社の試薬は試験研究用のみを目的として販売されています。医薬品、家庭用その他試験研究以外の用途には使用できません。



SIGMA-ALDRICH

シグマ アルドリッチ ジャパン株式会社

〒140-0002 東京都品川区東品川2-2-24 天王洲セントラルタワー4F

製品に関するお問い合わせは、弊社テクニカルサポートへ

TEL: 03-5796-7330 FAX: 03-5796-7335

E-mail: sialjpts@sial.com

在庫照会・ご注文方法に関するお問い合わせは、弊社カスタマーサービスへ

TEL: 03-5796-7320 FAX: 03-5796-7325

<http://www.sigma-aldrich.com/japan>

お問い合わせは下記代理店へ

