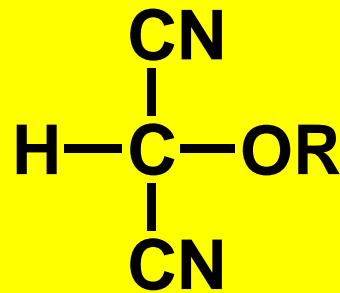


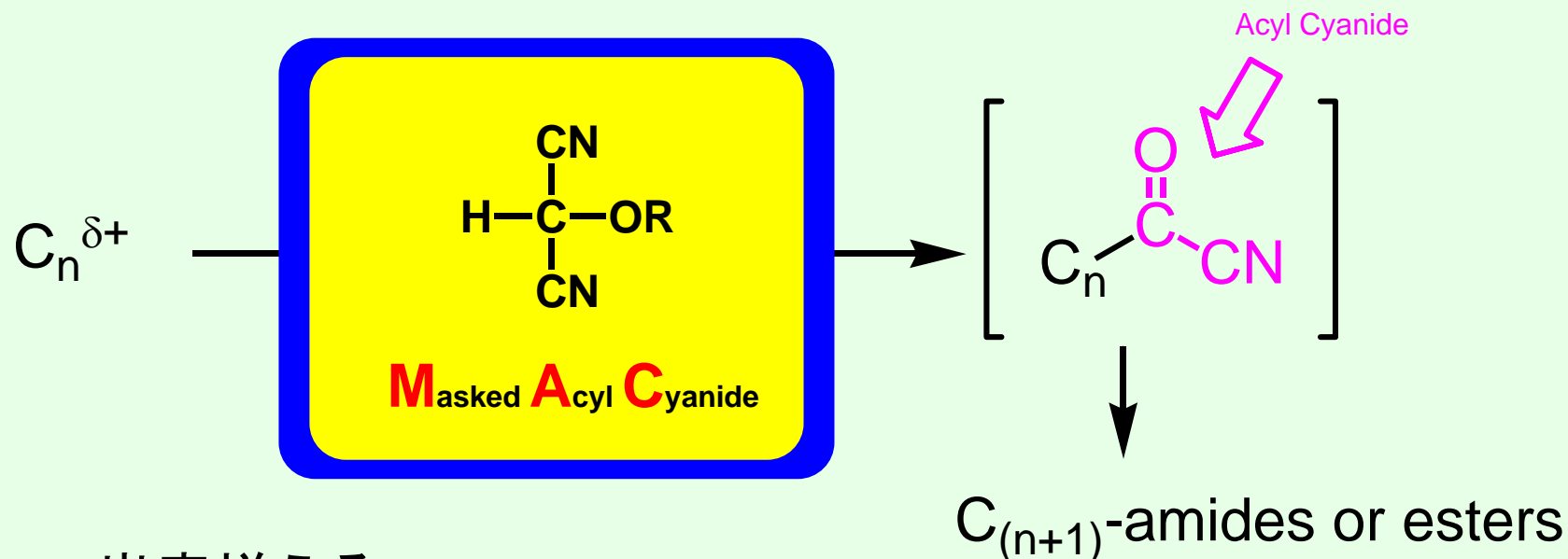
簡便なone-pot 3成分連結剤、Masked Acyl Cyanide反応剤



Masked **A**cyll **C**yanide

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部(薬学系)
准教授 根本 尚夫

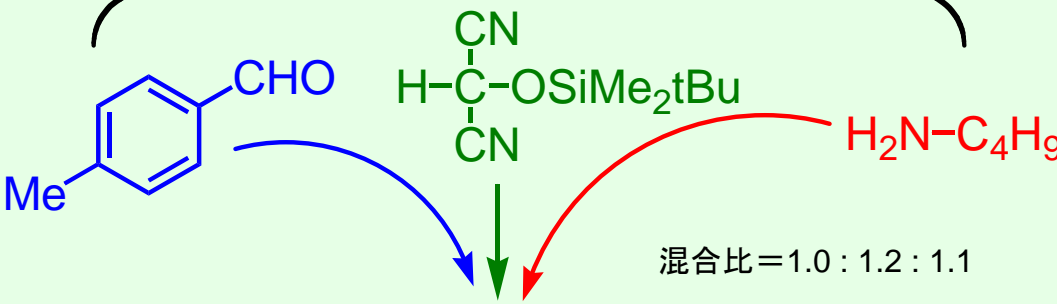
炭素付加試薬(四国TLO命名)・MAC反応剤(発明者命名)



- (1) 1炭素増える。
- (2) 末端に様々なカルボニル官能基を導入できる。
- (3) 温和な反応条件(中性～弱塩基性条件)
- (4) 簡便な操作(湿気や酸素の遮断が不要)
- (5) 3つの化合物を一気混ぜ(One-pot)
- (6) ペプチドミミック合成に最適(ポストプロテオミクスへの鍵技術)

簡便

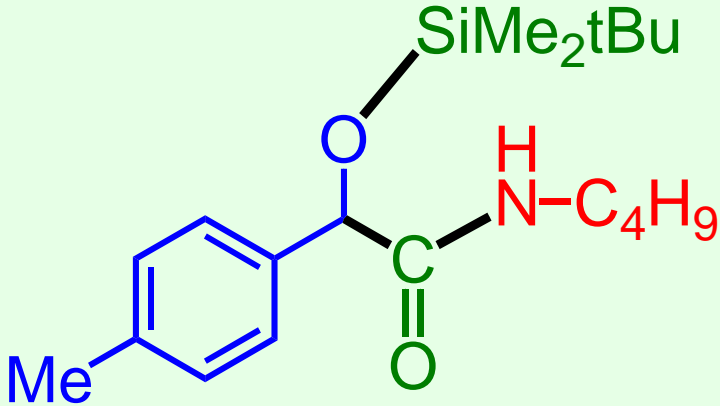
一気混ぜする3成分



- ・入れる順番、気にしない
- ・温度調整、気にしない
- ・容器に蓋をしない
- ・アルゴンガス置換しない
- ・湿気、気にしない

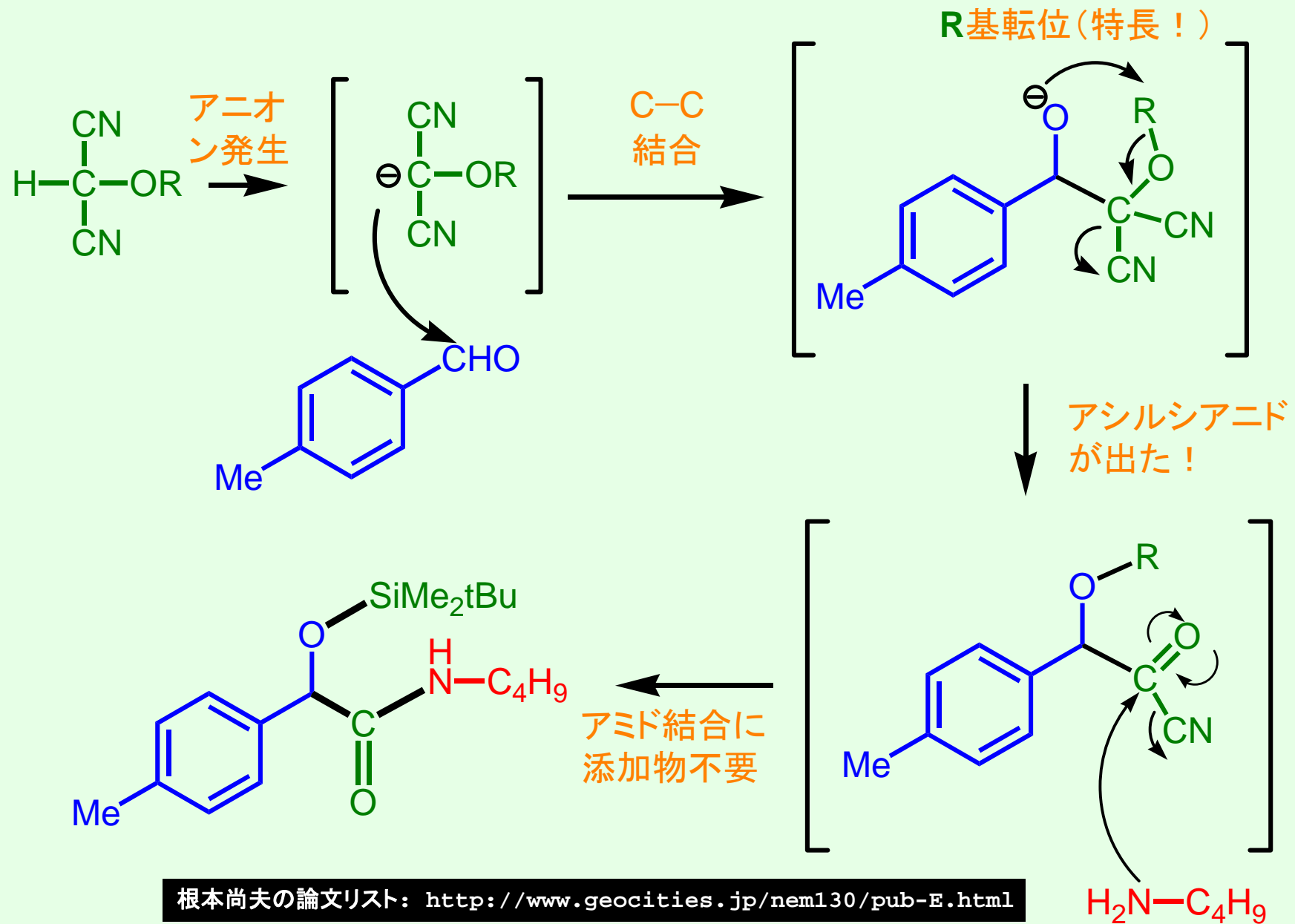


< 5分間

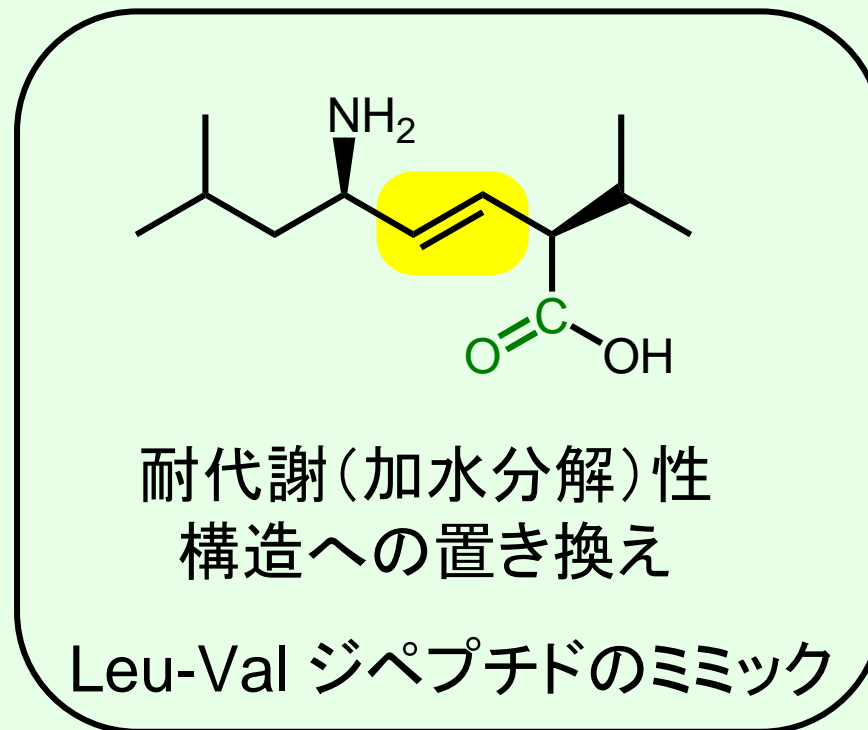
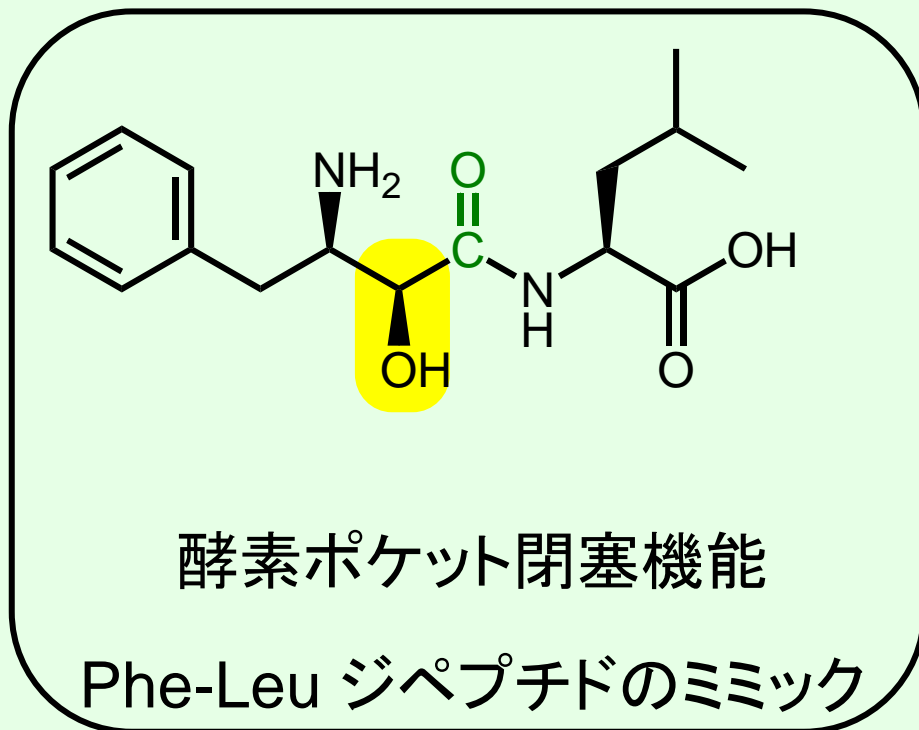


95% 収率

手順は簡便だが、水面下の反応機構は緻密

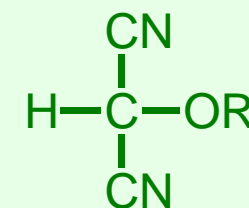


ペプチドミミックの合成例



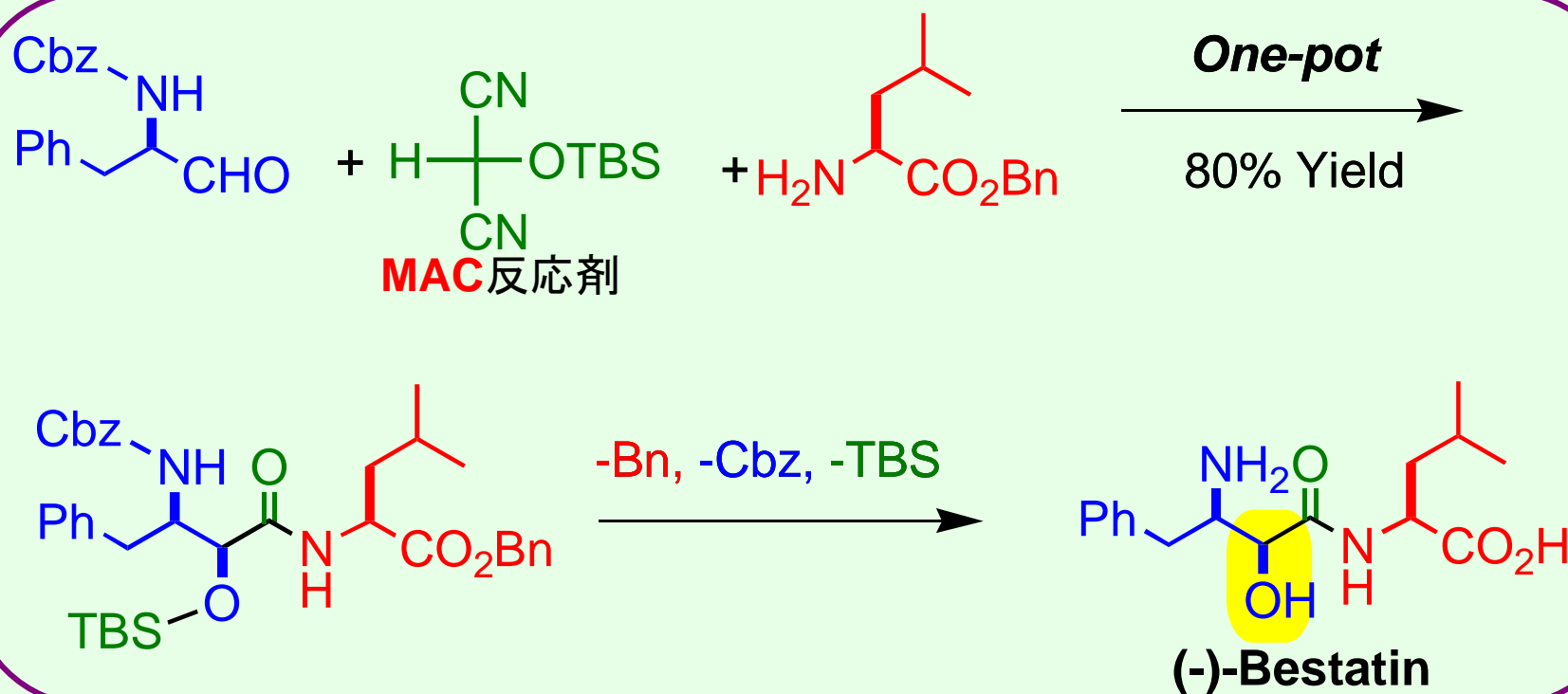
MAC反応剤により合成された人工的部位

MAC反応剤により増えた1炭素部分



(-)-ベスタチン(抗がん剤)の合成

- ・主骨格は市販品 + **MAC** 反応剤を混ぜるだけで一気に完成
- ・最後は保護基を外すだけ
- ・ベスタチン合成において最短経路・最短所要時間・最高総収率



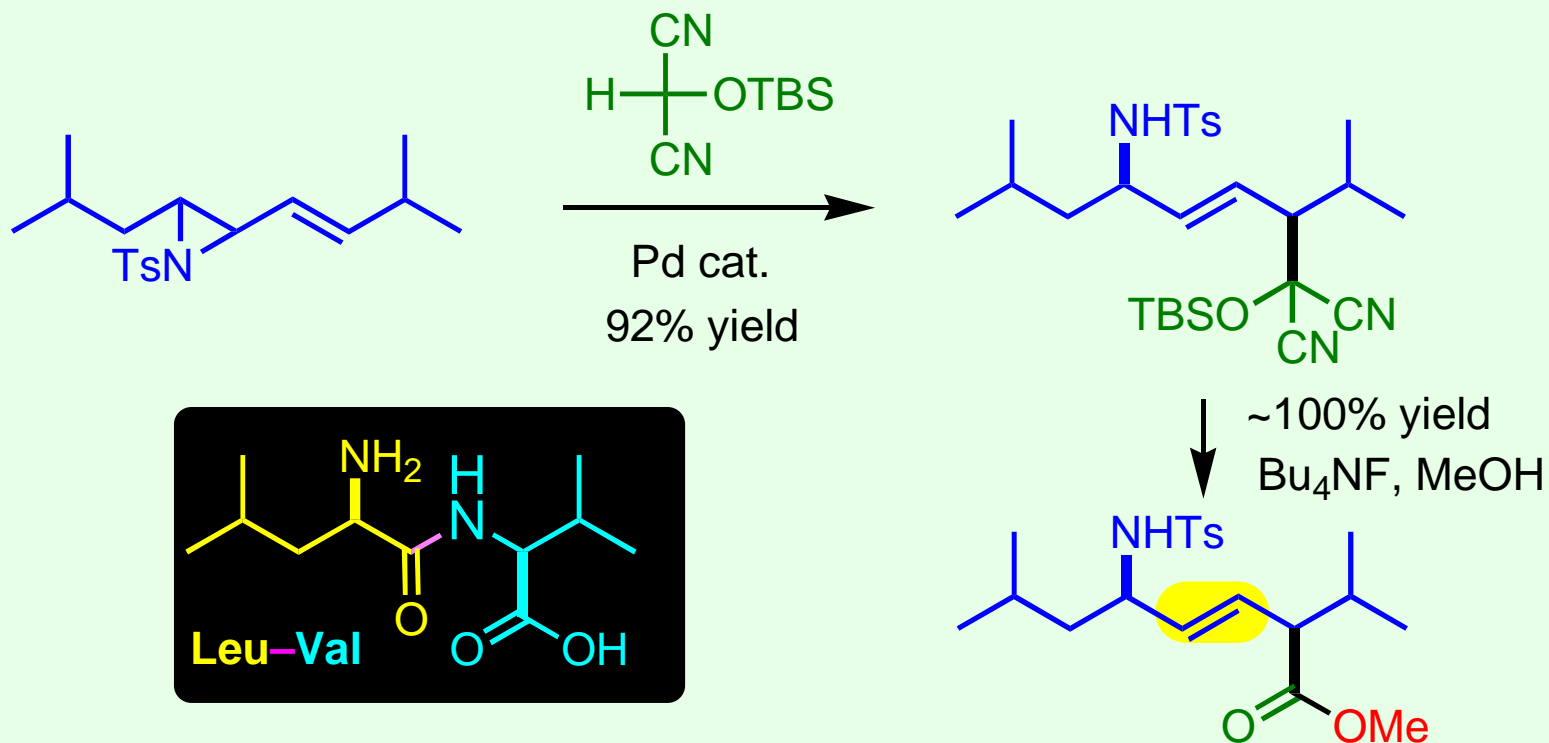
TBS: $-\text{SiMe}_2\text{tBu}$
Ph: $-\text{C}_6\text{H}_5$

Bn: $-\text{CH}_2\text{Ph}$
Cbz: $-\text{CO}_2\text{Bn}$

Nemoto, Hisao et al, *Org. Lett.*, 2000, 2, 4245-4247

耐代謝性イソスターの合成

- ・ 中性条件で炭素-炭素結合
- ・ >99%の位置・立体選択性
- ・ β, γ -不飽和カルボニル構造の異性化皆無

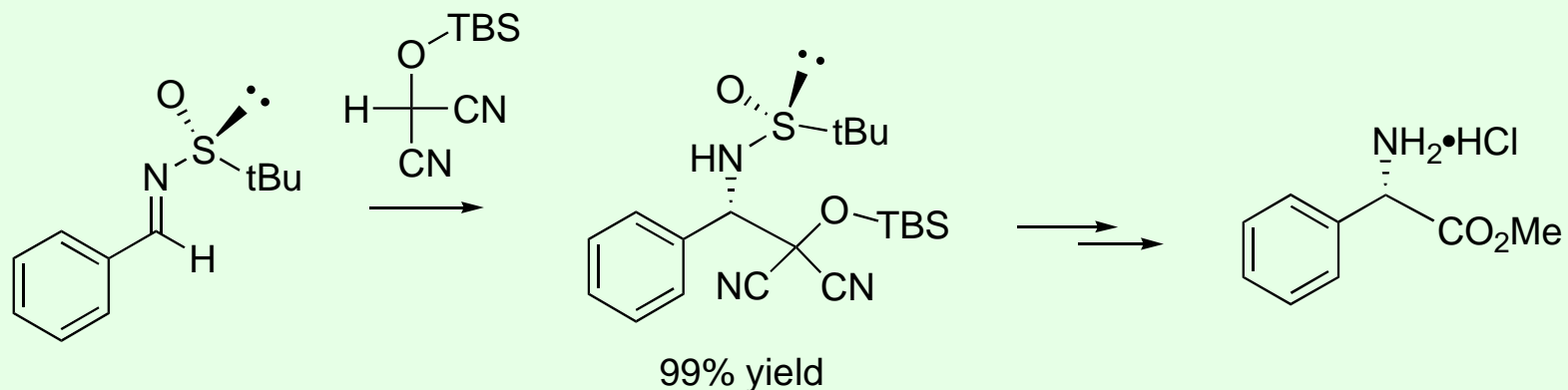


Kawamura, T.; Nemoto, H. et al

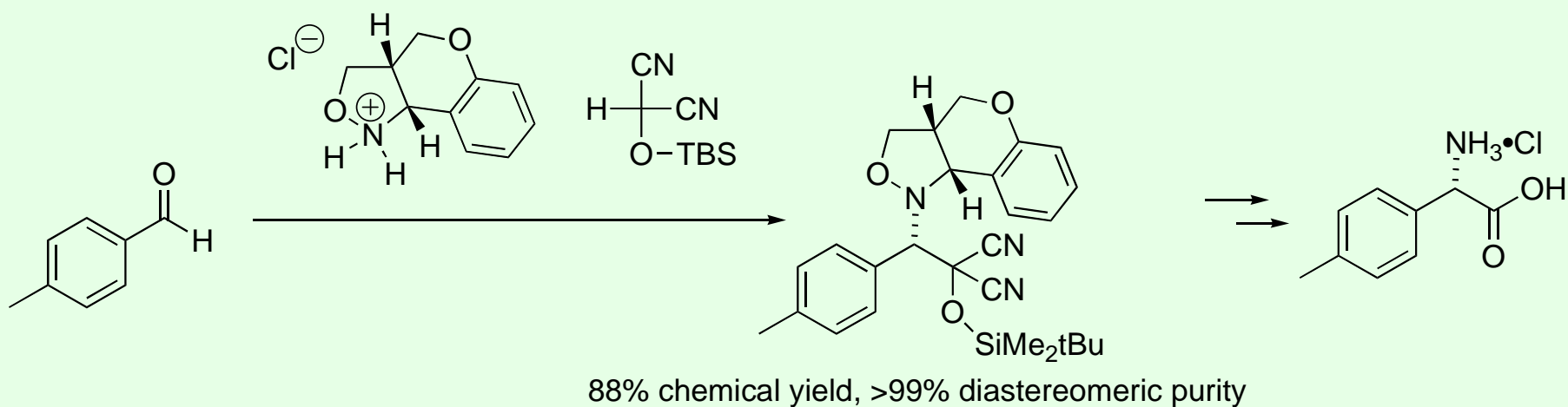
The 2005 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (2005.12.15-20, Honolulu, Hawaii, USA)

The 8th International Symposium on Organic Reactions (2006.4.23-26, Yumebutai Awaji, Japan)

アミノ酸の不斉合成



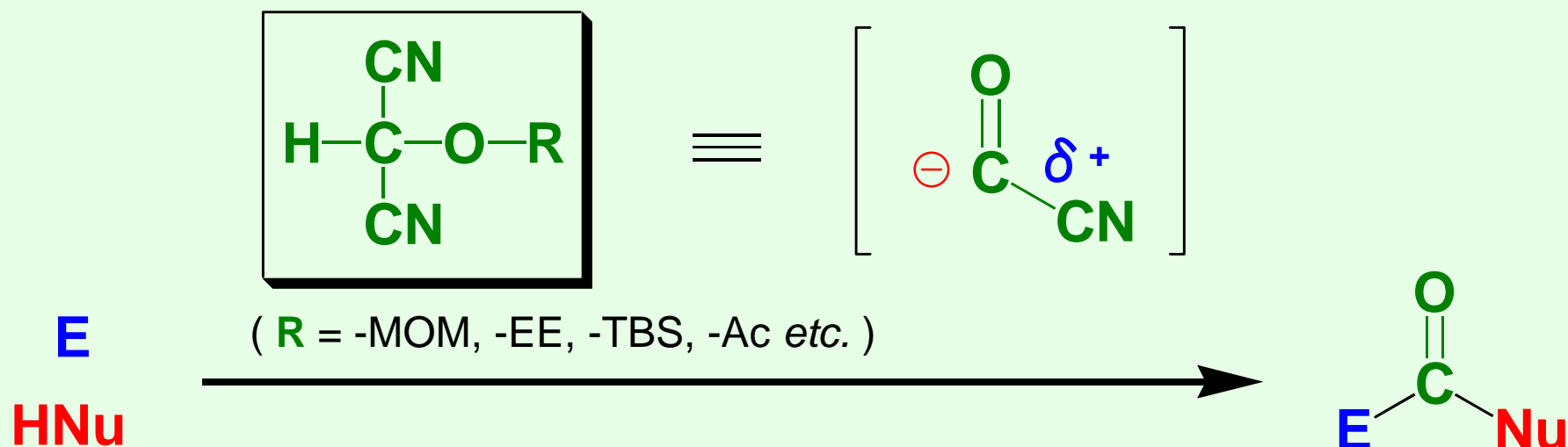
Nemoto, Hisao; *Tetrahedron: Asymm.*, **2007**, *18*, 383-389.



Nemoto, H, et al *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 6038-6043

いったん まとめ

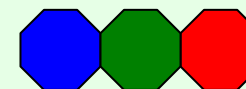
δ^+ \ominus
アシルシアニドでアシルアニオン等価体



温和で簡便

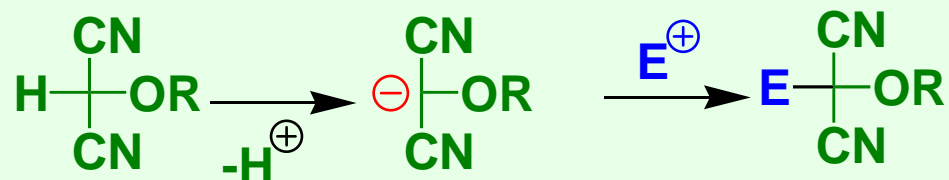
三成分連結反応

One-Pot反応(世界唯一)



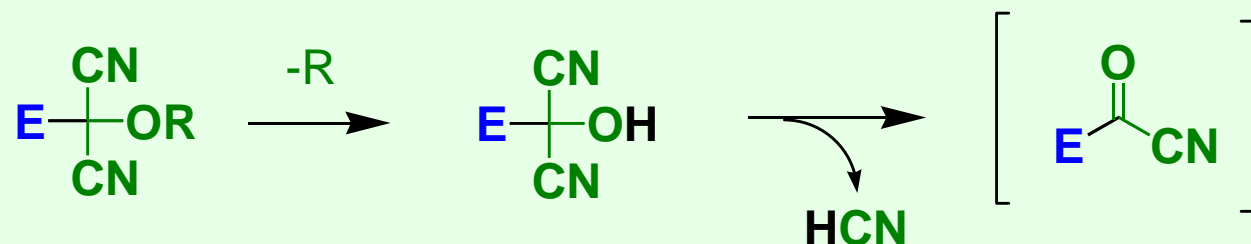
反応機構を3つに分割

炭素-炭素結合(温和)

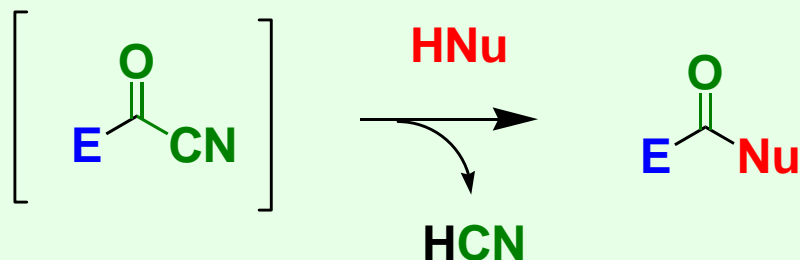


…にも関わらず
One-pot!

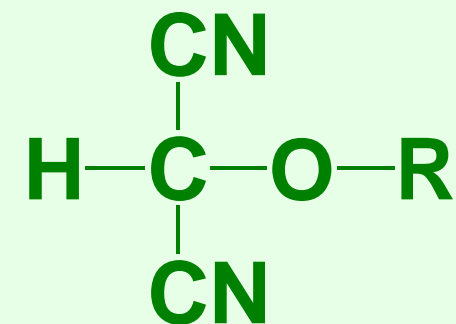
脱マスク化反応(温和)



アミド・エステル縮合反応(縮合剤・脱水剤**不要!**)

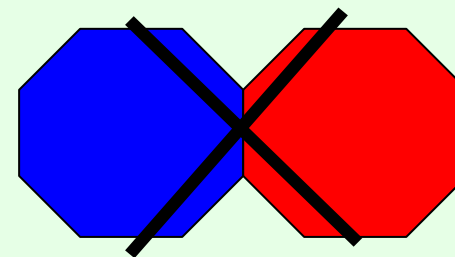
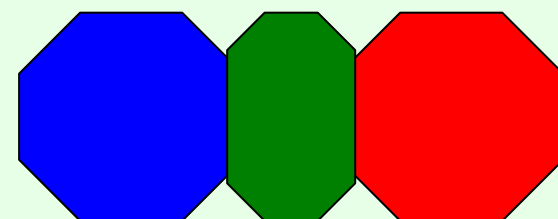
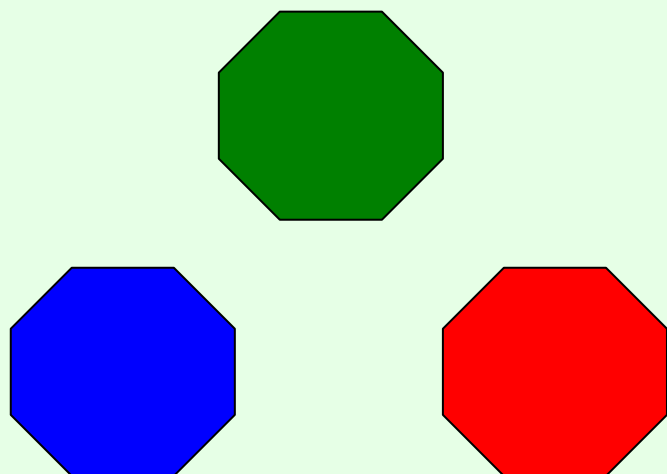
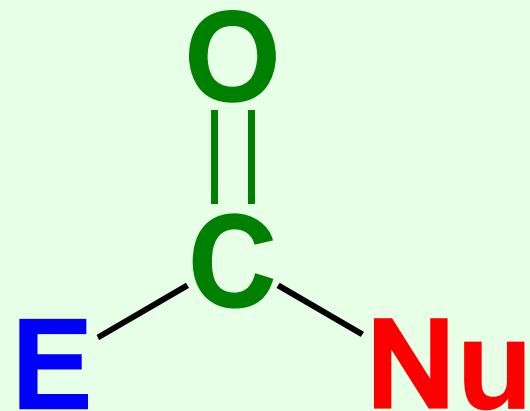


三成分連結

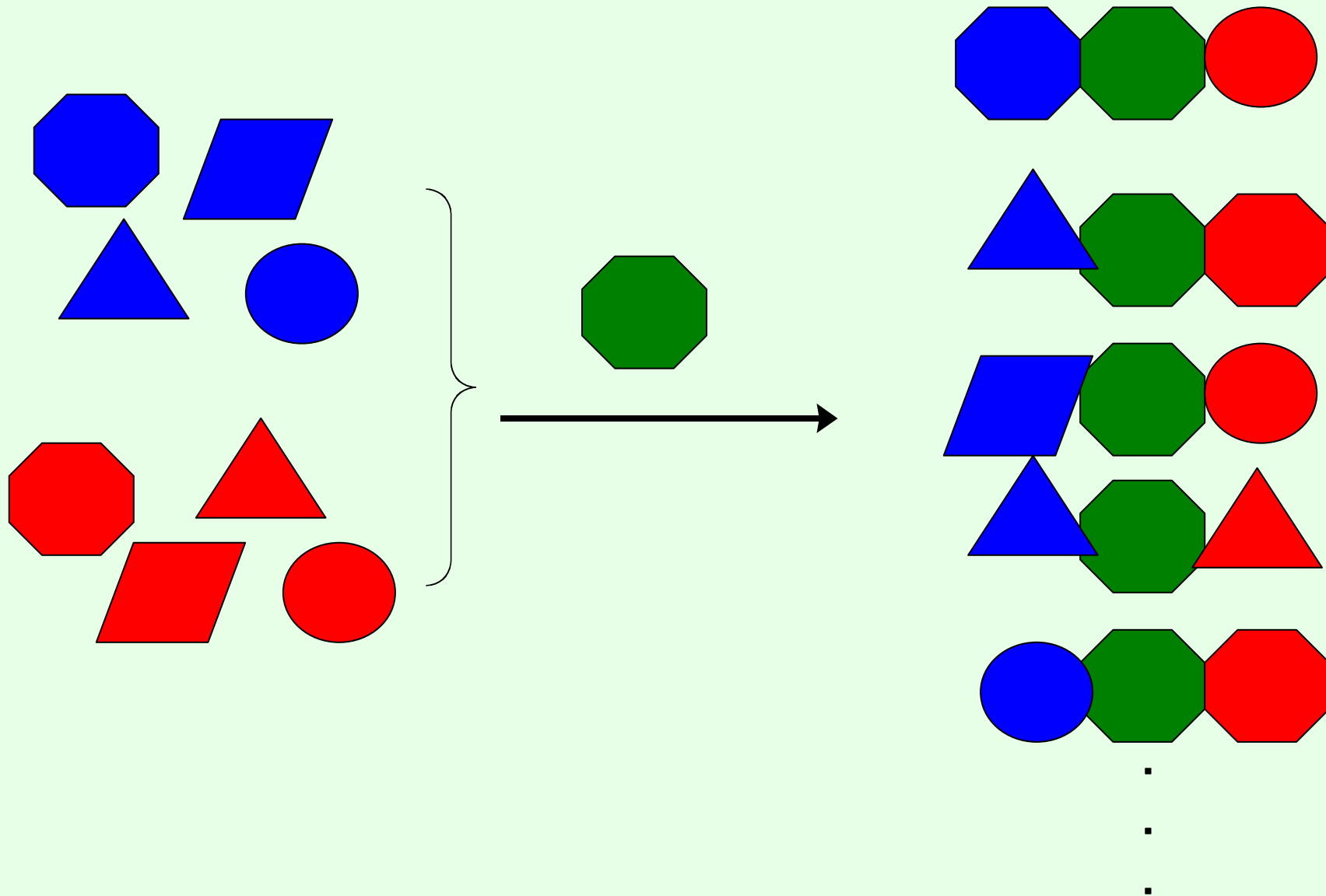


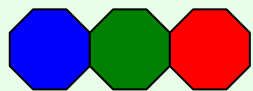
E

Nu



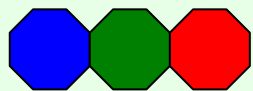
コンビナトリアル合成への展開





親電子剤のバリエーション

- アルデヒド、ケトン
- スルフォニルイミン、スルフォニミド
- フォスフォリルイミン、N-メチルイミン
- α , β -不飽和カルボニル化合物 (1,4-付加)
- ハロゲン化アルキル
- アリル炭酸エステル
- 1,3-ジエンモノキシド
- γ , δ -不飽和アジリジン
- α -ケトエステル



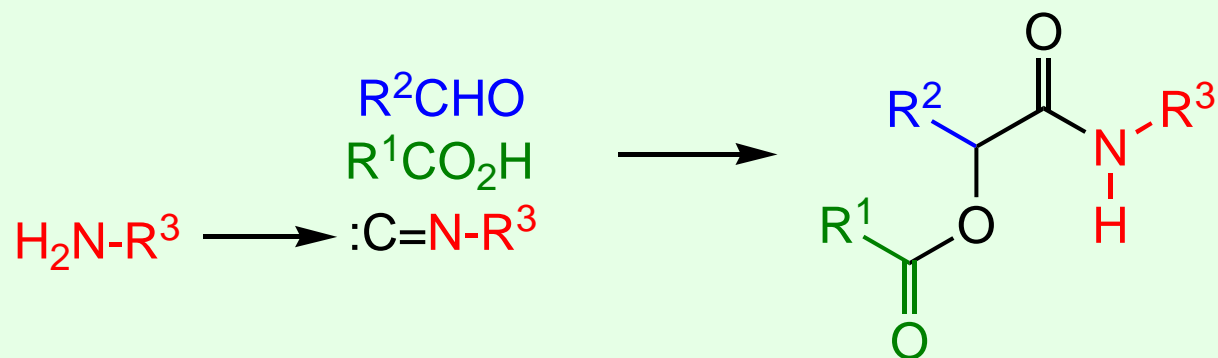
求核剤のバリエーション

- ・メタノール、エタノール、プロパノール(アルコール)
- ・コレステロール(巨大アルコール)
- ・ブチルアミン、メチルアミン、エチルアミン(1級アミン)
- ・ピロリジン、モルフォリン(環状2級アミン)
- ・アミノ酸エステル、アミノ酸アミド(官能基付きアミン)
- ・アニリン(弱塩基性アミン)
- ・含水アンモニア、含水ヒドロキシルアミン
- ・ジエチルアミン、ジベンジルアミン(2級アミン)

Passerini反応, Ugi反応との大きな違い

Passerini反応とUgi反応

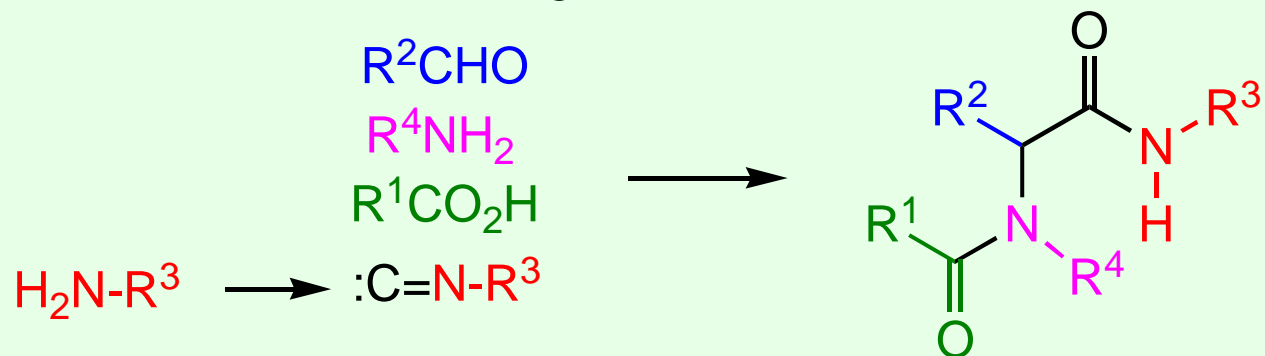
Passerini Reaction

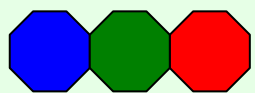


イソニトリルの事前調製が手間

- // は1級アミンからしか作れない
- // が鍵となるのでエステルはできない。

Ugi Reaction

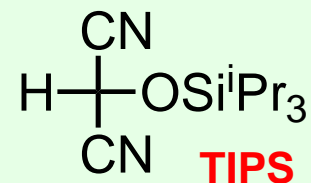
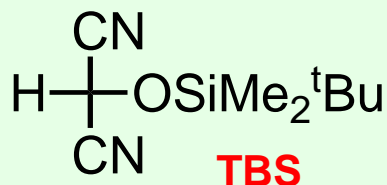




MAC反応剤のバリエーション

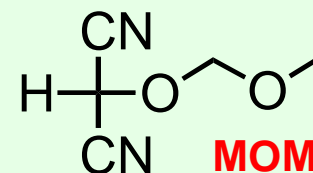
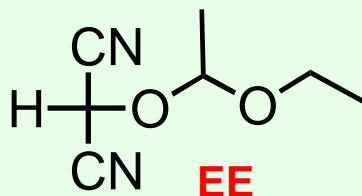
有機ケイ素

フッ素イオンで脱保護できる



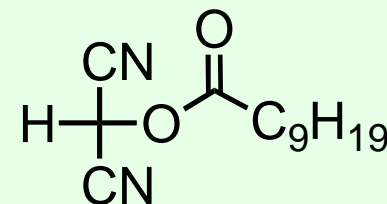
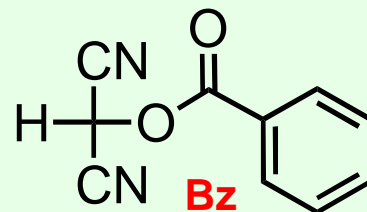
アセタール

弱酸性で脱保護できる



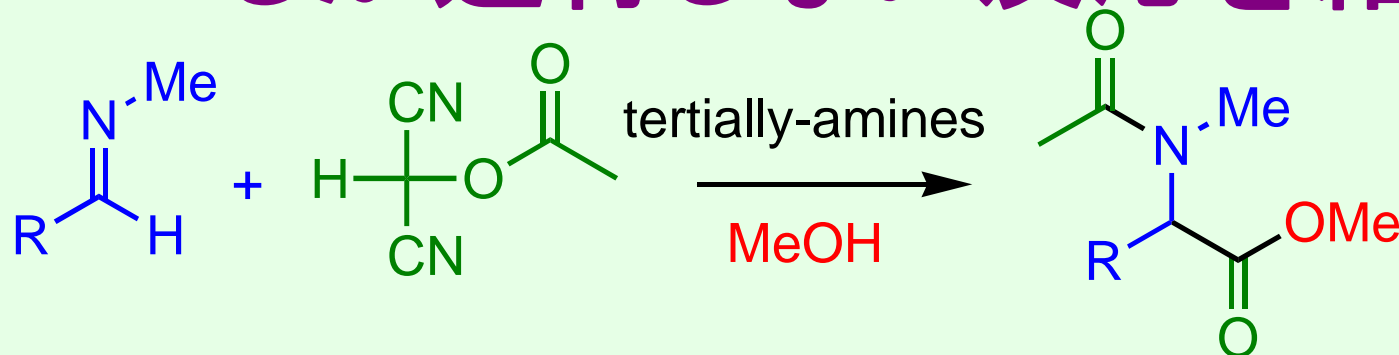
エステル

弱塩基性で脱保護できる



試供品配布間近

第1号の試供品「H-MAC-Ac」でしか進行しない反応を紹介



- ・酸も金属塩も使わずに、イミンが高収率に反応した**世界初の例**
- ・既存の常識を覆した**学術的に高い価値**のある反応へも展開

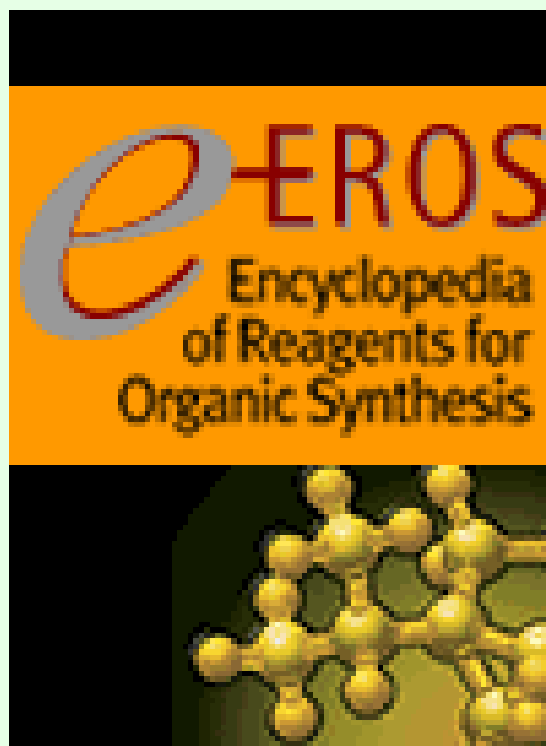
Nemoto, Hisao; Kawamura, Tomoyuki; Miyoshi, Norikazu.

A Highly Efficient Carbon-Carbon Bond Formation Reaction via Nucleophilic Addition to N-Alkylaldimines without Acids or Metallic Species.

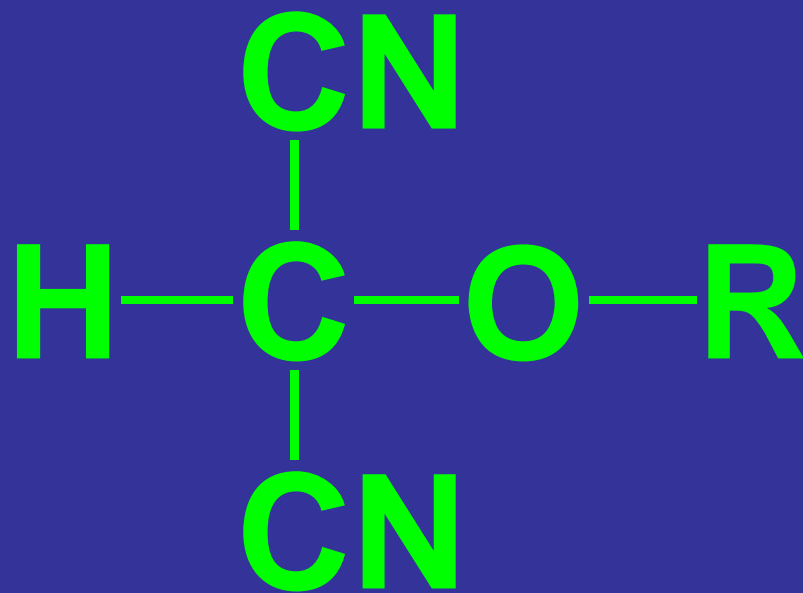
J. Am. Chem. Soc., **2005**, *127*, 14546-14547

世界的に著名なReagentをまと
めた電子本に依頼され執筆
Protected Dicyanomethanol (H-MAC-R)

Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (e-EROS), 2007, inpress

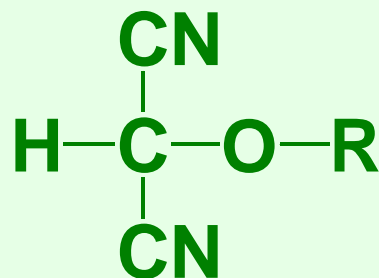


試す前にまず、これをご覧ください。



根本尚夫、有機合成化学協会誌、2004年4月号 347ページ

MAC反応剤を試してみたい方は……



- ・高付加価値医薬品、化学品の合成プロセスの短縮、合成ルートの改良に
- ・One-Pot Reactionを生かしてコンビナトリアル合成に
- ・アミノ酸やヒドロキシ酸骨格合成のみならず一炭素増炭反応として種々の化合物の合成に
- ・ポストプロテオミクスのために、人工的な構造のアミノ酸やペプチドの供給に

お問い合わせ先

炭素付加試薬の販売についてはこちらまでお問合せ下さい

増田化学工業株式会社

研究部 谷口 洋 E-mail: taniguchi@mc-ind.co.jp

TEL: 087-851-3107 FAX: 087-851-9749