

1-Hydroxy-2-methyl-2-propyl isocyanide による Ugi 反応と post-Ugi 反応

(横浜市大院生命ナノシステム科学) ○福島孝一、菅俣祐太郎、千葉まなみ、石川裕一、及川雅人

Ugi 反応は、アルデヒド、アミン、カルボン酸、イソシアニドの 4 成分縮合反応である。ワンポットで α -(acylamino)amide (Fig. 1) が得られることから、 α -アミノ酸合成にしばしば用いられる。しかし、得られた α -(acylamino)amide の二つあるアミド官能基 (amide A, amide B) の選択的な変換には制約がある。この問題を解決することを目的とし、amide A の選択的変換を可能にするコンバーチブルイソシアニドは、Armstrong ら、Ugi ら、Fukuyama ら、Kobayashi らなどによって報告がなされてきた。

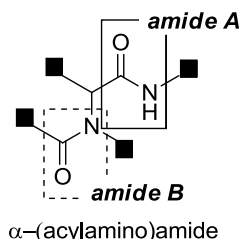
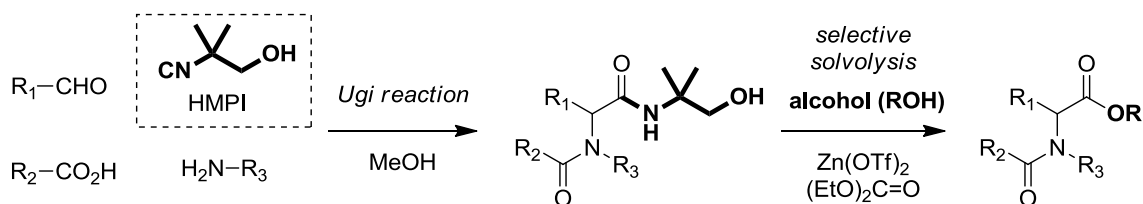
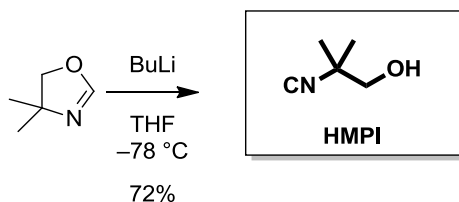


Figure 1

本研究では、Ugi 反応に 1-hydroxy-2-methyl-2-propyl isocyanide (HMPI) を用い、生じる *N*-(2-hydroxymethyl-2-propyl)amide が選択的にエステルへと変換できることを期待し、その反応性について調べることにした (Scheme 1)¹⁾。



HMPI は formic acid と 2-amino-2-methyl-1-propanol より得られるオキサゾリンにブチルリチウムを作用させることで容易に合成できた (Scheme 2)。HMPI にはイソシアニド特有のにおいがなく、またシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製が可能であった。そして HMPI を用いて Ugi 反応を行ったところ、良好な収率 (55–82%) で反応が進行した (Table 1)。



ふくしまこういち、すがまたゆうたろう、ちばまなみ、いしかわゆういち、おいかわまさと

次に我々は、HMPI 由来のアミド官能基の選択的な変換について検討した。2012 年に Kita らによって報告された $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ を用いた butanolysis²⁾ を試みたところ、Ugi 反応生成物の amide A のみを選択的にブチルエステルへと変換できることがわかった (Table 1, entries 1,2,4)。しかし、entry 3 においては、amide B のホルミル基の分解も同時に観察された。

次に、我々は 1-butanol 以外のアルコールを用いた加溶媒分解について検討した (Scheme 3)。その結果、ベンジルアルコールによる反応も速やかに進行し、ベンジルエステルへと 83% の好収率で変換できた。またポリエチレングリコールモノメチルエーテルをアルコールとして用いた場合、反応溶媒を変更する必要があったが、これもエステルへの変換に成功した。その他のアルコールについても、高沸点のアルコールであれば幅広く適用できると考えている。

以上の実験結果から、HMPI は 2 段階で α -アミノ酸エステルを与えることができるコンバーチブルイソシアニドであり、構造多様な α -アミノ酸類の合成に有用であると考えている。

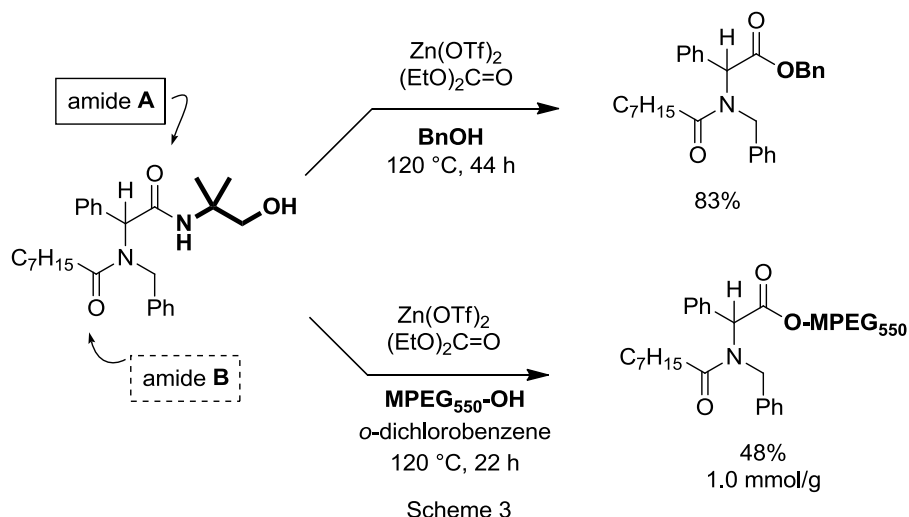


Table 1. Product and yield for Ugi and butanolysis reactions

entry	Ugi reaction	butanolysis
1		
2		
3		
4		

- 1) M. Oikawa, Y. Sugamata, M. Chiba, K. Fukushima, Y. Ishikawa, *Synlett* **2013**, 24, 2014-2018.
- 2) Y. Kita, Y. Nishii, T. Higuchi, K. Mashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5723-5726.