

# Ugi 4 成分連結反応を用いた、 $\alpha, \alpha$ -二置換アミノ酸の合成研究

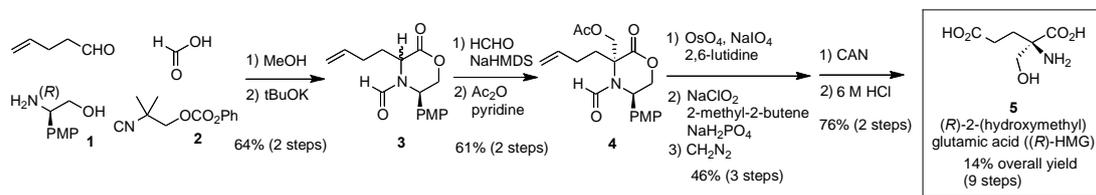
(横浜市大院生命ナノ) ○菅俣 祐太郎・吉岡 広大・石川 裕一・及川 雅人  
Synthetic study of artificial  $\alpha, \alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acids by U4CC reaction (Graduate School of Nanobioscience, Yokohama City Univ.) ○SUGAMATA, Yutaro; YOSHIOKA, Hiromasa; ISHIKAWA, Yuichi; OIKAWA, Masato

**Abstract** : Biologically active natural products, which have the structure of  $\alpha, \alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid, are expected to serve as important leads for treatment of neuronal diseases. We have previously reported synthesis of  $\alpha$ -substituted  $\alpha$ -amino acid by Ugi four-component coupling reaction with optically active amine as a chiral auxiliary. In this study, by the application of diastereoselective aldol reaction of morpholinone derived from Ugi product, we have successfully accomplished synthesis of (*R*)-2-hydroxymethylglutamic acid (HMG) in 14% overall yield for 9 steps. Here we report those synthetic studies in detail, as well as our efforts toward the synthesis of dysibetaine.

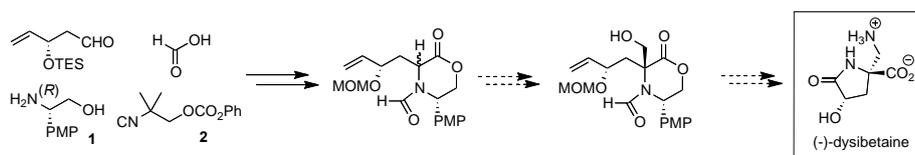
**Keywords** :  $\alpha, \alpha$ -disubstituted  $\alpha$ -amino acid; Ugi reaction; dysibetaine; morpholinone

神経生理活性を示す (-)-dysibetaine や kaitocephalin をはじめとする化合物の多くは、その分子内に特徴的な  $\alpha$ -アミノ酸構造や  $\alpha, \alpha$ -二置換アミノ酸構造を有している。本研究では、四成分連結反応である Ugi 反応を用い、天然物の合成へも適用が可能なアミノ酸合成法の確立を目的とした。我々は、 $\alpha, \alpha$ -二置換アミノ酸の合成戦略として、反応基質にキラルなアミンを用いた Ugi 反応と、Ugi 反応生成物から容易に導くことが可能な morpholinone に対する立体選択的なアルキル化やアルドール反応を組み合わせることとした。これまでの検討から、小さなアルキル化剤において高い選択性が得られることを我々は見出しており、この方法を (*R*)-2-(hydroxymethyl)glutamic acid (HMG) の合成に適用した (Scheme 1)。

まず (*R*)-2-amino-2-(4-methoxyphenyl)ethanol (**1**)、pent-4-enal、formic acid、Ugi-Fukuyama isocyanide **2** を用いた Ugi 反応と環化反応を順次行い、morpholinone **3** を得た。*(R)*-HMG (**5**) が有するヒドロキシメチル基は、morpholinone **3** に対しホルムアルデヒドを用いたアルドール反応を行うことで構築し、生成したヒドロキシ基はアセチル基で一旦保護した。次に **4** に対して Lemieux-Johnson 酸化、Pinnick 酸化、メチルエステル化を行い、さらに 2 段階の反応を施すことで、全 9 段階、総収率 14% で (*R*-HMG (**5**) の合成を達成した。また、この合成法を dysibetaine に適用すべく検討を行ったので、あわせて報告する (Scheme 2)。



Scheme 1



Scheme 2