

総説

入手容易な官能基炭素資源を用いた 非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体の合成

友原啓介*

京都薬科大学 薬品製造学分野

非天然型 α,α -二置換アミノ酸は、創薬シーズ創製のためのビルディングブロックになりうることが期待され、その効率的合成法の開発は創薬化学研究における重要な研究課題の一つとして位置付けられている。本総説では、著者らが開発した非天然型 α,α -二置換アミノ酸の合成法を概説する。具体的には、1) L- α -アミノ酸誘導体を用いた不斉記憶型反応による α -アリアルアミノ酸誘導体の不斉合成、2) 天然物抽出物のケミカルエンジニアリングによる天然物由来 α,α -二置換アミノ酸誘導体の一挙合成、3) アンモニア-Ugi 反応を用いた非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体のワンポット合成、である。いずれの方法も、入手容易な官能基炭素資源を用いて、アトムエコノミーとステップエコノミーに優れた方法で、非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体を合成している点に特徴がある。

キーワード：非天然型 α,α -二置換アミノ酸、不斉記憶型反応、Ugi 反応、アンモニア-Ugi 反応、天然物抽出物

受付日：2024 年 8 月 20 日、受理日：2024 年 10 月 16 日

1. ペプチドと非天然型 α,α -二置換 α -アミノ酸

ペプチドは、2 つ以上のアミノ酸がアミノ基とカルボキシ基との間の脱水縮合により連結した分子である。20 種類のタンパク質性の α -アミノ酸を n 個つなぐ場合、その繋ぎ方は 20^n 通りとなる。アミノ酸という単純なコンポーネントの繰り返しから指数関数的に生み出される分子設計の自由度と多様性こそが、ペプチドが薬物送達担体¹⁾、中分子創薬シーズ²⁾、バイオマテリアル³⁾のプラットフォームとして昨今注目さ

れている所以である。一方で、タンパク質性の α -アミノ酸が直鎖状に連結したペプチドは、生体膜透過性が低く、また生体内の代謝酵素により容易に代謝されてしまう。それに対して、非天然型 α,α -二置換アミノ酸含有ペプチドは、代謝酵素に対して耐性を示すためペプチドの代謝安定性を向上させることができる。また、 α,α -二置換アミノ酸構造はペプチドの立体構造を制御し、標的タンパク質との親和性向上に寄与することができる。これらの理由から、ペプチド製剤の開発研究において、非天然型 α,α -二置換アミノ酸およびそれを含有するペプチドの効率的合成法の開発が広く求められている。

本総説では、入手容易な官能基炭素資源を用いた非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体の合

*連絡先：

〒607-8412 京都府京都市山科区御陵四丁野町 1
京都薬科大学 薬品製造学分野

成研究についての著者らの研究をまとめて紹介する。具体的には、1) 入手容易な L- α -アミノ酸誘導体を用いた不斉記憶型 α -アリアル化による非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体の不斉合成、2) 入手容易な天然物抽出物のケミカルエンジニアリングによる非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体の一挙合成、3) 入手容易な官能基炭素資源を用いたアンモニア-Ugi 反応による非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体のワンポット合成、である。

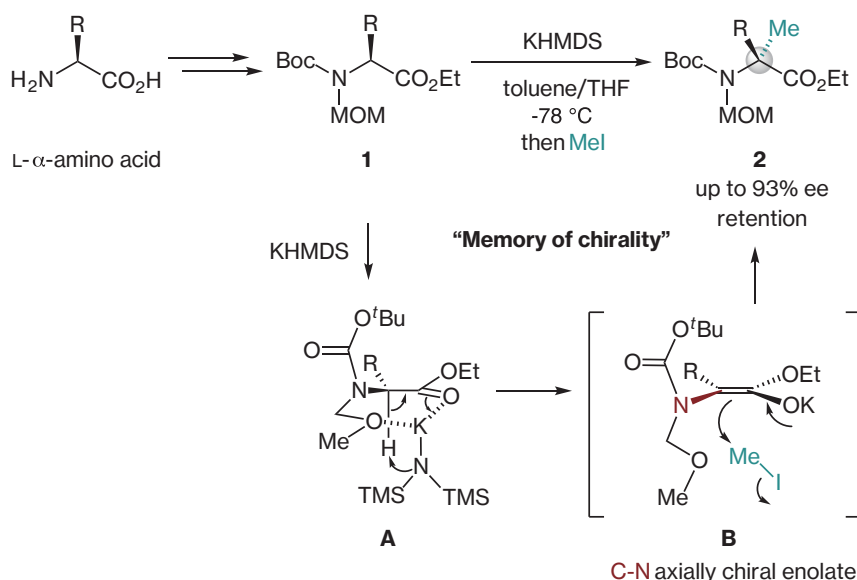
2. 不斉記憶型反応による非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体の不斉合成

2.1. 不斉記憶型反応

非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体の高エナンチオ選択的合成法の一つとして、L- α -アミノ酸誘導体の塩基処理により生成する C-N 軸性不斉エノラートを利用した「不斉記憶型反応」がある (Scheme 1)⁴⁾。安価で入手容易な L- α -アミノ酸より合成した N-Boc-N-MOM-L- α -ア

ミノ酸誘導体 **1** を -78°C にて塩基であるカリウムヘキサメチルジシラジド (KHMDs) で処理すると、**1** の中心不斉が C-N 軸不斉に転写されたキラルエノラート **B** が生成する。**B** の C(α)-N 結合の回転障壁は $16.0\text{ kcal mol}^{-1}$ であることが実験的に求められ、 -78°C における **B** のラセミ化半減期は 22 時間と見積もられた (R = Bn の場合)⁴⁾。このような寿命をもったキラルエノラート **B** がラセミ化するよりも早く求電子剤のヨウ化メチルと面選択的に反応することにより、 α,α -二置換アミノ酸誘導体 **2** を高エナンチオ選択的に合成することができる⁵⁾。このとき、生成物 **2** の主たるエナンチオマーの立体配置は、出発物質の L- α -アミノ酸の立体配置を保持 (retention) したものであった。

同様に、各種 L- α -アミノ酸誘導体由来の C-N 軸性不斉エノラートを用いた分子内アルキル化反応⁶⁾、分子内共役付加反応⁷⁾、アルドール反応⁸⁾、分子内カルボニル転移反応⁹⁾、Dieckmann 縮合反応¹⁰⁾、および重水素化反応¹¹⁾ により、非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体を高エナンチオ選択的に合成することができる (Figure 1)。



Scheme 1 Synthesis of α,α -disubstituted amino acid derivatives via memory of chirality

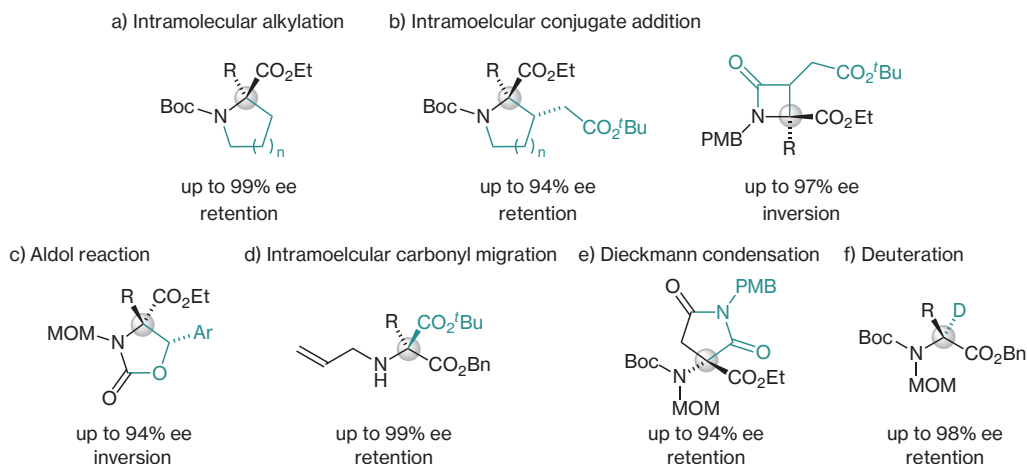


Figure 1 α,α -Disubstituted amino acid derivatives synthesized from L- α -amino acid derivatives via C-N axially chiral enolates

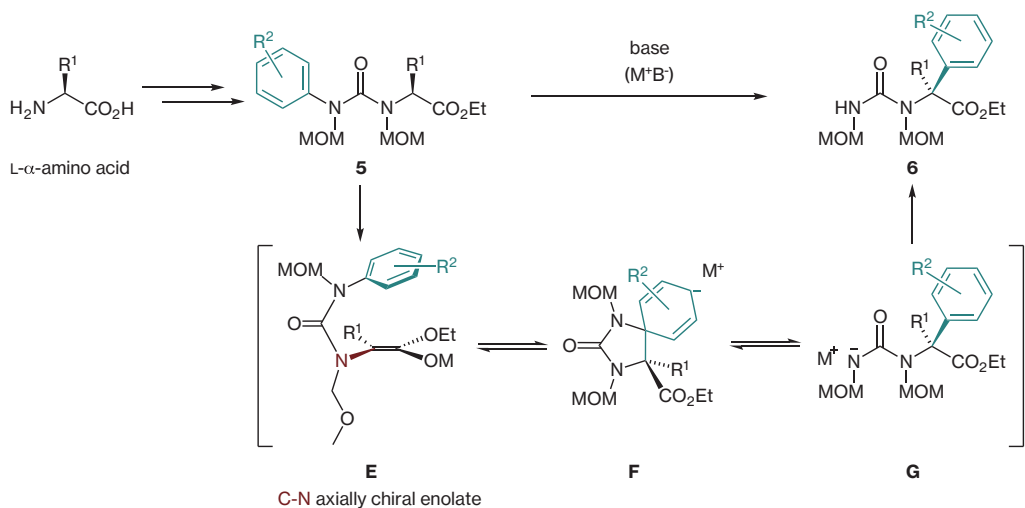
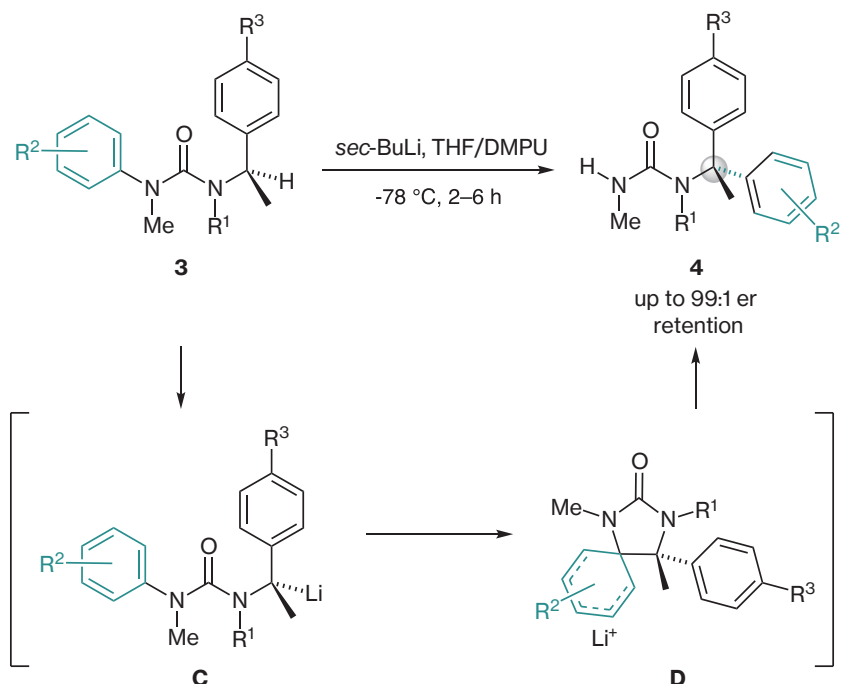
2.2. α -アリールアミノ酸誘導体の不斉合成¹²⁾

上記の不斉記憶型反応を L- α -アミノ酸誘導体の不斉 α -アリール化に展開することとした。研究当初、Pd 触媒を用いた C-N 軸性不斉エノラートとアリールハライドとの分子内反応による不斉 α -アリール化を計画した。Hartwig らの報告¹³⁾を参考とした予備検討において、室温下、所望の α -アリール化体を光学純度 32% ee で得たものの、低収率 (~8%) に留まった。収率の改善には加熱が有効と思われたが、加熱によるキラルエノラートのラセミ化が避けられないと考え、Pd 触媒を用いた検討はここで断念した。

Clayden らは、N-アリールウレア誘導体 **3** のベンジル位 C-アリール化を報告した (Scheme 2)¹⁴⁾。すなわち、**3** の *sec*-BuLi 処理により生じるベンジル位炭素アニオン **C** の分子内付加脱離型芳香族求核置換 (S_NAr) 反応により、ウレア窒素上のアリール基がベンジル位に転移し、**3** の C-アリール化体 **4** が高エナンチオ選択的に得られた。このとき、**3** のベンジル位の立体配座は生成物 **4** において保持された。本反応を L- α -アミノ酸誘導体の不斉 α -アリール化に展開することを着想した (Scheme 3)。すなわち、L- α -アミノ酸のアミノ基を N-アリールウレア

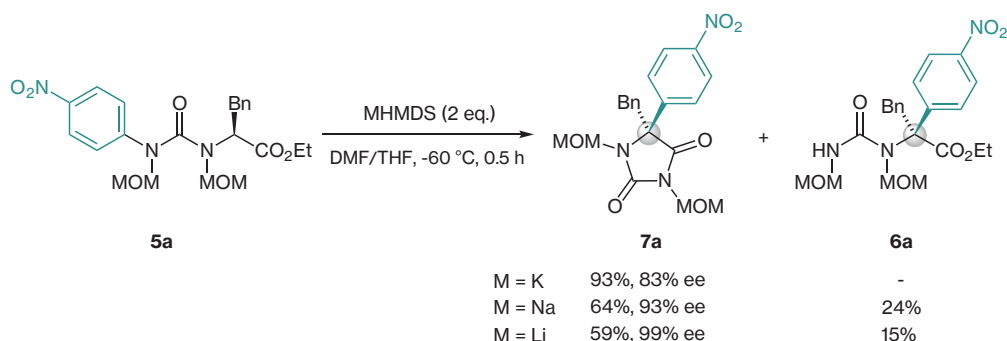
とした基質 **5** の塩基処理により生成する C-N 軸性不斉エノラート **E** の分子内付加脱離型 S_NAr 反応により光学活性な α -アリールアミノ酸誘導体 **6** を得る計画である。本反応は、Meisenheimer 型中間体 **F** を経由する S_NAr 反応であることを想定し、電子求引性の *p*-ニトロフェニル基を持つ基質 **5a** を用いて、塩基、溶媒、反応温度等の反応条件を種々検討した (Scheme 4)。検討の結果、DMF/THF 溶媒下の -60°C にて、塩基として KHMDS を用いたとき、反応時間 0.5 時間にて、想定した α -アリール化体 **6a** が系中で分子内環化して生じた 5,5-二置換ヒダントイン (2,4-イミダゾリジンジオン) 誘導体 **7a** を収率 93%、光学純度 83% ee で得ることができた。同条件にて塩基を NaHMDS とすると、**7a** の収率は低下したが光学純度は向上した (64% yield, 93% ee)。このとき、環化前駆体 **6a** も同時に得られた (24% yield)。塩基として LiHMDS を用いることで光学純度はさらに向上し、**7a** を収率 59%、光学純度 99% ee で得ることができた。興味深いことに、NaHMDS を用いてトルエン溶媒下 0°C にて同反応を行うと、**7a** のエナンチオマー (*ent*-**7a**) を収率 51%、光学純度 83% ee で得ることができた (Scheme 5)。

最も良い光学純度を与えた条件 (LiHMDS/

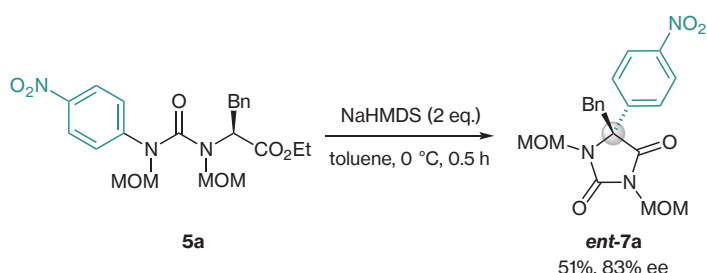


DMF/THF/ $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) にて、本反応の基質一般性を調査した (**Scheme 6**)。転移するアリール基のパラ位に電子吸引性基 (CN あるいは Br) を有する場合、期待通り、 α -アリール-L-フェニルアラニン誘導体 **7b** あるいは **7c** を高エナンチ

オ選択的に得た。一方、電子供与性のメトキシ基の場合、生成物 **7d** は得られず原料が回収された。これらの結果は、本反応が Meisenheimer 型中間体 **F** を経由する反応であることを支持する (**Scheme 3**)。転移する芳香環が 1-ナフチ



Scheme 4 α-Arylation of 5a



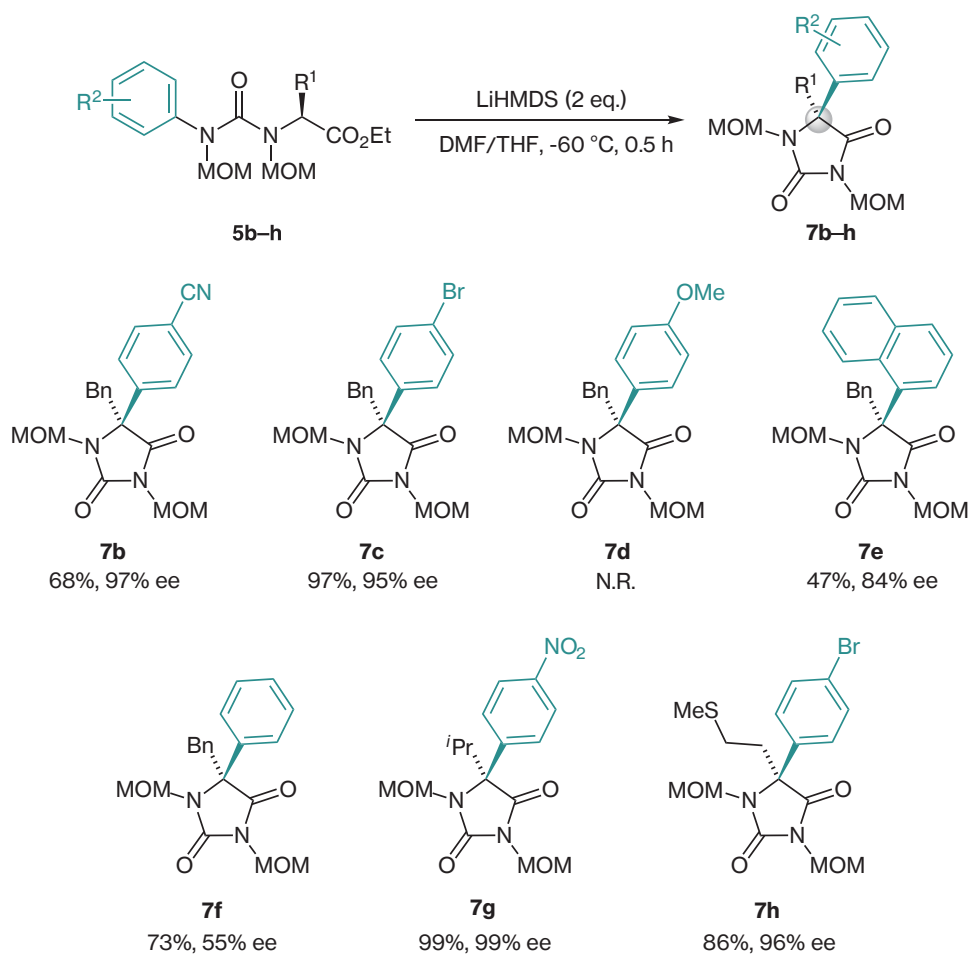
Scheme 5 Enantiodivergent α-arylation of 5a

ル基およびフェニル基であっても S_NAr 反応が進行し、中程度の収率ならびにエナンチオ選択性で対応する α-アリール化体 **7e** および **7f** を与えた。L-バリン誘導体と L-メチオニン誘導体についても、高エナンチオ選択的に **7g** (99% ee) と **7h** (96% ee) を与えた。

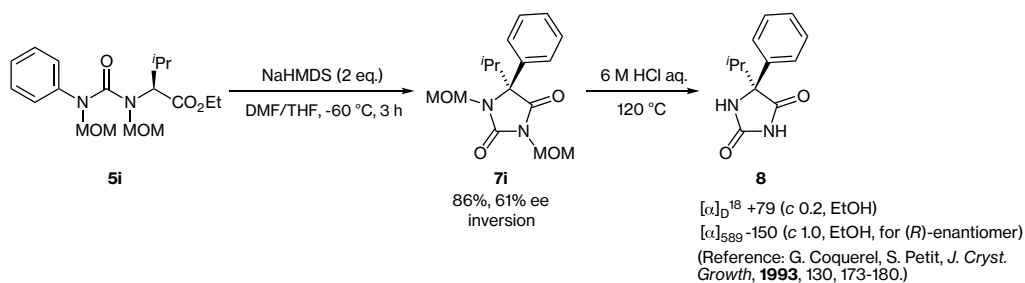
L-バリン誘導体 **5i** から得られる **7i** (61% ee) より誘導した **8** の絶対立体配置が *S* であったことより、本反応では出発物質の L-α-アミノ酸の立体配置が反転 (inversion) したことが示された (Scheme 7)。本反応の反応機構は、次のように考察している (Scheme 8)。DMF/THF 溶媒下、基質を塩基で処理すると、**H** の配座から α 位水素が脱プロトン化されて C-N 軸性不斉エノラート **J** が生成する。続いて、脱プロトン化とは反対の面においてエノラートの分子内 S_NAr 反応が進行することにより、L-α-アミノ酸の立体が反転した形で α-アリール化体 **7** が得られる。溶媒にトルエンを用いた場合は、**K**

の配座にて脱プロトン化が進行し **ent-J** を経由して立体保持の生成物 **ent-7** が得られたと考察した。なお、これと同様の事象は、不斉記憶型分子内アルキル化反応においても観察されている^(6b)。

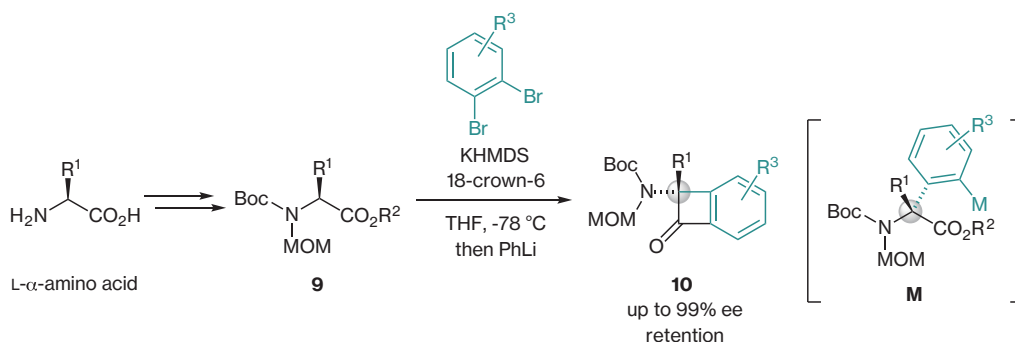
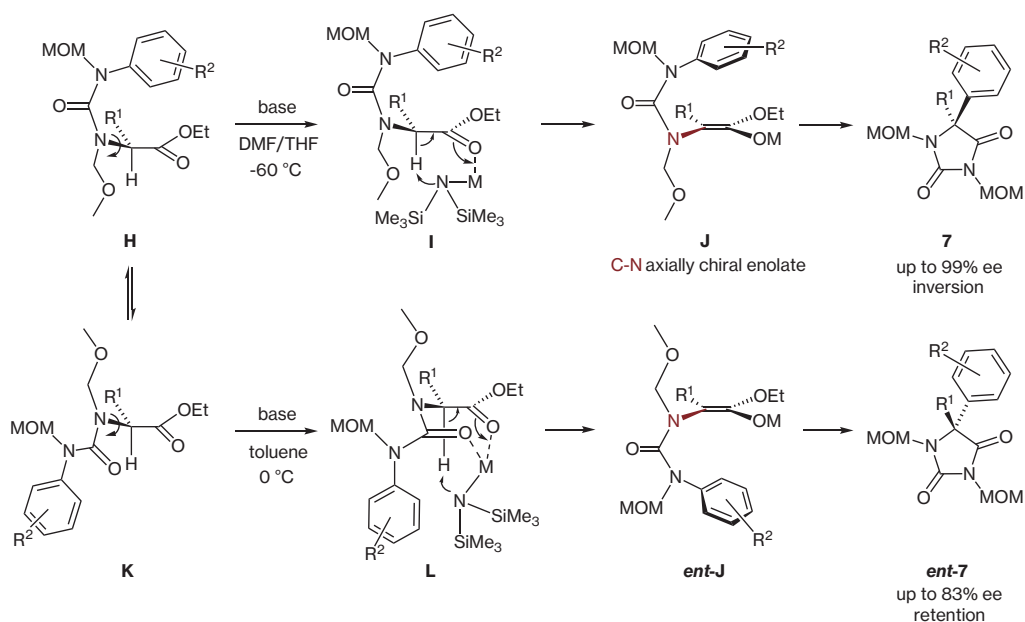
以上、不斉記憶型反応を利用した Clayden 転移反応により、L-α-アミノ酸誘導体の高エナンチオ選択的 α-アリール化を達成した。入手容易な L-α-アミノ酸を出発原料に用いて、アトムエコノミーとステップエコノミーに優れた反応により、α-アリール-L-α-アミノ酸誘導体を合成することができた。なお、本研究の後、不斉記憶型反応を利用した不斉 α-アリール化反応の例として、*N*-Boc-*N*-MOM-α-アミノ酸誘導体 **9** より生成する C-N 軸性不斉エノラートとベンザインとの分子間反応を利用した不斉 α-アリール化が報告された (Scheme 9)⁽¹⁵⁾。生成物 **10** は、中間体 **M** の分子内環化により得られたとされている。



Scheme 6 α -Arylation of **5b-h**



Scheme 7 Determination of absolute configuration of **7i**



3. 生薬抽出物のケミカルエンジニアリングによる非天然型 α, α -二置換アミノ酸誘導体の一挙合成

3.1. 天然物抽出物のケミカルエンジニアリング

薬用植物等の天然物を水あるいは有機溶媒に浸漬・かく拌してその成分を抽出すると、数百もの天然有機分子の集合体である天然物抽出物が得られる。特に漢方原料の生薬から得られる抽出物は、構造的多様性と複雑性に富む天然有

機分子の集合体であり生物活性分子の宝庫である。天然物抽出物のケミカルエンジニアリングとは、このような多成分系の天然物抽出物を基質とした合成反応により新規の天然物由来分子 (natural product-derived molecule) を合成する手法である。Furlan らの先駆的研究¹⁶⁾が端緒となり、これまでに酸化還元やハロゲン化などの各種合成反応が、天然物抽出物という複雑系の反応場 (complex media) で行われてきた¹⁷⁾。本手法の利点は、入手容易な天然物資源を原料とし、

それに含まれる構造的多様性と複雑性を兼ね備えた天然有機分子群に対して最も直接的な方法で化学修飾を施し、複数の新規天然物由来分子を一挙に合成できる点にある。しかしながら、想像に難くないが、夾雑系の天然物抽出物に有機合成試薬を添加すると、意図した分子変換だけでなく、予期せぬ副反応や抽出物構成成分の分解、反応後に残存する試薬等により、反応混合物はより一層複雑になり、反応成績体の単離・同定は極めて困難なものとなる。このように、本研究手法の結果の偶然性と複雑性のイメージがその創造性よりも先行してしまっているため、本研究領域は未熟なまま停滞しており、研究の余地と発展の可能性を残している。もちろん、反応前とは別次元の様相を呈した反応混合物を新たな「分子ライブラリー」の誕生と捉えて¹⁸⁾、それを分離・精製・構造解析することにより新規の天然物由来分子に辿り着くことも可能ではある。

3.2. 系の複雑化を伴わない天然物抽出物のケミカルエンジニアリング

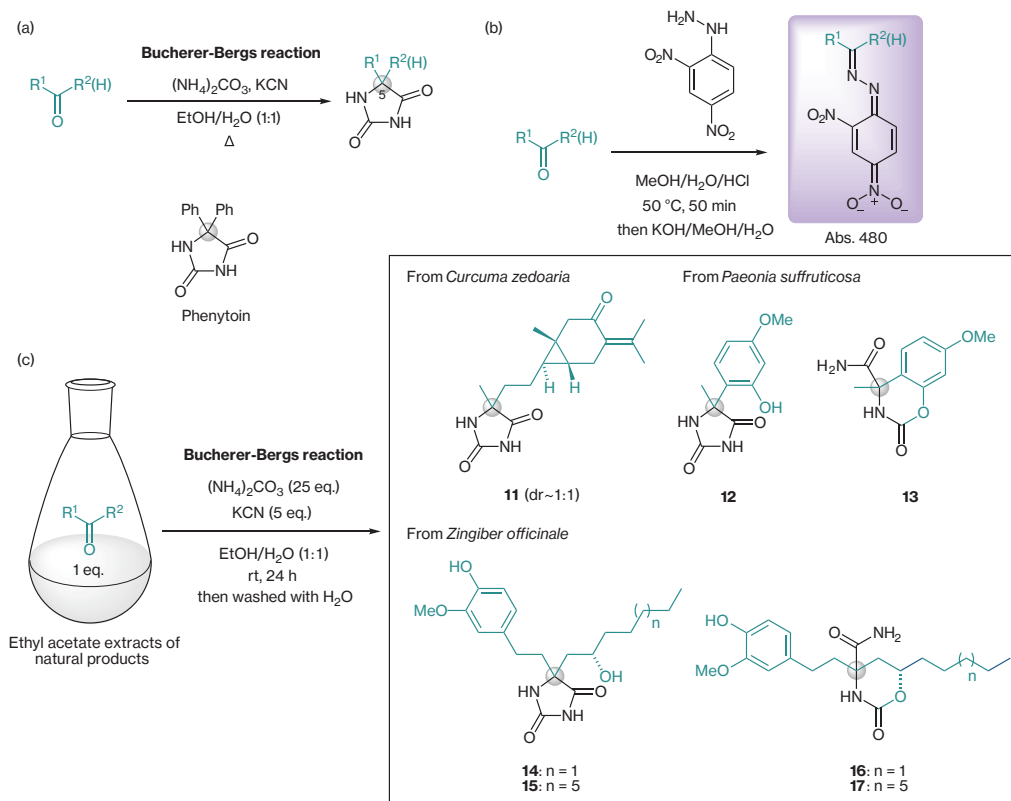
著者らは、天然物抽出物のケミカルエンジニアリング研究の課題の一つである系の複雑化という問題に取り組むこととした。すなわち、天然物抽出物中の標的分子群のみを化学選択的に反応させることにより、反応系の複雑化を伴うことなく新規の天然物由来分子を一挙に合成することを目指した。具体的には、天然物に多く含まれるアルデヒド・ケトン・カルボン酸¹⁹⁾を標的官能基と定め、Bucherer-Bergs 反応あるいは Ugi 反応を用いた生薬抽出物のケミカルエンジニアリングを行い、新規の天然物由来アミノ酸誘導体を一挙に合成することとした。反応系を設計するに当たり、以下の3点を考慮した。①天然物に豊富に存在する官能基成分を標的とすることで分子変換の確率を確保するとともに、それを天然物には見られない骨格構造へと

変換することにより、反応成績体をもともと存在する天然物構成成分と区別して確実に同定すること。②天然物抽出物の構成成分は、種ごとに、また調製方法により大きく異なるため、エンジニアリングの標的となる官能基成分を含有する天然物抽出物を定性的かつ定量的な方法を用いて選定すること。③温和な反応条件を設定し、副反応や構成成分の分解などによる反応系の複雑化を最小化すること。

3.3. Bucherer-Bergs 反応を用いた天然物由来 α,α -二置換アミノ酸誘導体の一挙合成²⁰⁾

Bucherer-Bergs 反応は、アルデヒドまたはケトンとヒダントインに変換する反応である (Scheme 10a)。5 位に二つの置換基を持つヒダントインは、抗てんかん薬フェニトインに見られる構造であり、薬学的興味が尽きない。

初めに、モデル基質を用いて Bucherer-Bergs 反応条件を最適化した。次に、Bucherer-Bergs 反応の基質となるケトン含有生薬を選定することとした。110 種類の乾燥生薬を熱水、または室温のメタノールあるいは酢酸エチルで抽出し、残留固形物を取り除いたのち、凍結乾燥または減圧濃縮することで生薬抽出物を得た。次に、各生薬抽出物の赤外 (IR) 分光分析を行い、単純ケトンの C=O 伸縮振動に由来する吸収 (1715 cm^{-1}) を有する生薬抽出物を基質候補として選定した。混合物を対象とした分析であったが、IR 分析の感度の良さ (NMR のおよそ 10^6 倍高感度) から、単純ケトン由来の吸収は容易に検出できた。これとは別に、生薬抽出物中のカルボニル含量を 2,4-dinitrophenylhydrazine を用いた呈色反応により定量し、メントン換算量として算出した (Scheme 10b)。このようにして、Bucherer-Bergs 反応に最適な基質として生薬ガジュツ (*Curcuma zedoaria*)、ボタンビ (*Paeonia suffruticosa*)、シヨウキョウ (*Zingiber officinale*) の酢酸エチル抽出物を選定した (カッ



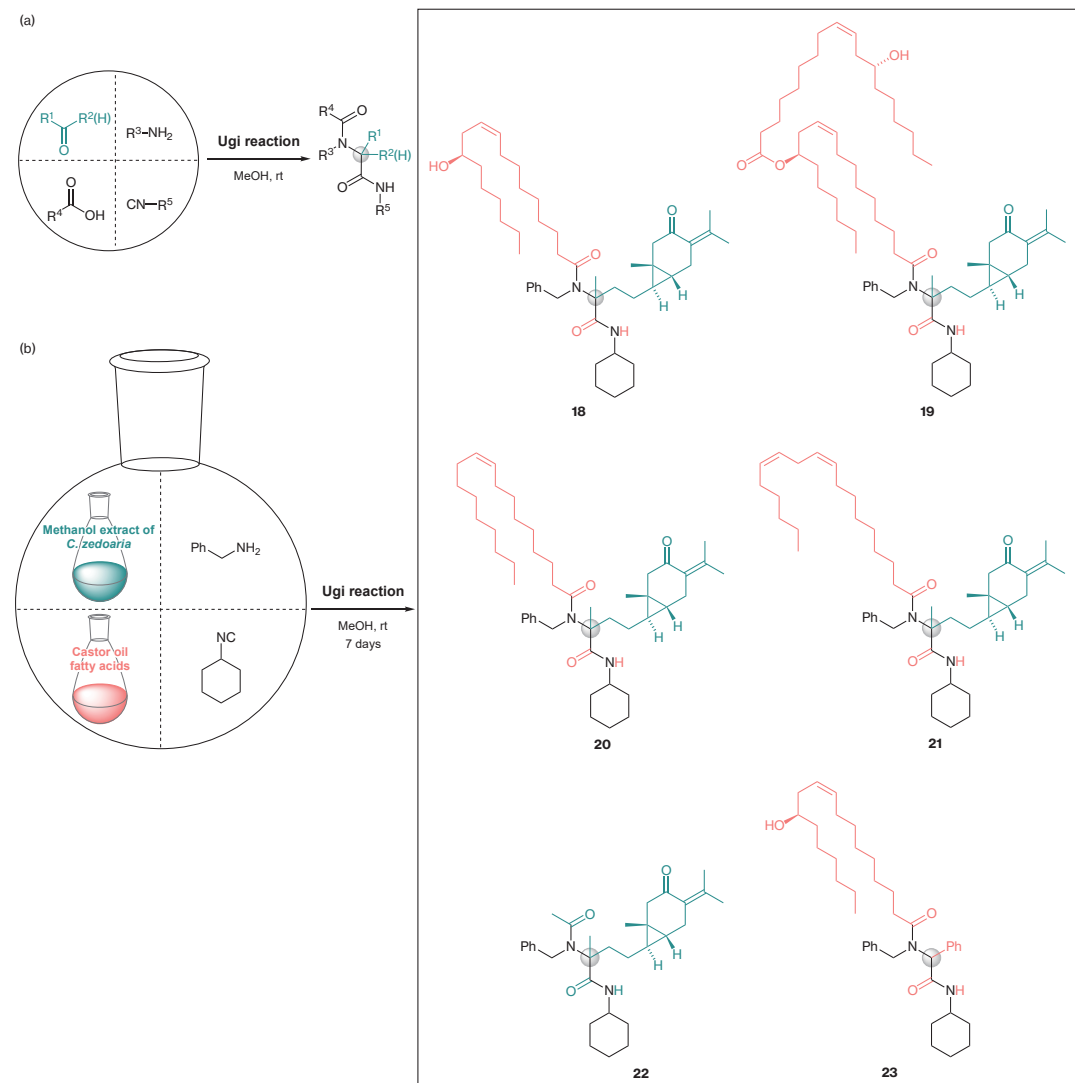
Scheme 10 Synthesis of α,α -disubstituted amino acid derivatives by Bucherer-Bergs reaction of natural product extracts

コ内は基原植物の学名)。ガジュツ、ボタンピ、ショウキョウの酢酸エチル抽出物に対して、反応剤 $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ と KCN を加えると、期待通り、抽出物に含まれる単純ケトンと $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ 由来のアンモニアと二酸化炭素、およびシアン化物イオンの4成分が反応し、新規 α,α -二置換アミノ酸誘導体 **11–17** を得ることができた (Scheme 10c)。ショウキョウ抽出物には複数のケトンが含まれていたため、それらの分子変換が一挙に進行し、4種類の新規天然物由来分子 **14–17** (それぞれがジアステレオマー混合物として得られたので都合8種類) を一度の合成操作で得ることができた。通常加熱を必要とする Bucherer-Bergs 反応を室温にて実施したことで予期せぬ副反応や抽出物構成成分の分解を回避することができた。また過剰に加えた反応剤は

反応後に水洗して除去できた。これらにより、反応成績体は通常の TLC 分析と同じように同定することができ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーおよび分取 TLC を用いて簡便に単離することができた。

3.4. Ugi 反応を用いた天然物コネクティッド型 α,α -二置換アミノ酸誘導体の一挙合成²¹⁾

Ugi 反応は、アルデヒド (またはケトン)、イソシアニド、カルボン酸、第一級アミンの4成分連結反応であり、 α -アミノ酸誘導体のワンポット合成法である (Scheme 11a)。Ugi 反応では、理論上、基質4成分の等物質量混合物から、水が唯一の副生成物として発生し、Ugi 付加体が得られる。このように Ugi 反応は、ステップエコノミーとアトムエコノミーに優れた反応で



Scheme 11 Synthesis of α,α -disubstituted amino acid derivatives by Ugi reaction of natural product extracts

あり、反応混合物に不必要な複雑さを引き起こすことなく天然物由来分子を一挙に効率的に合成する上で好適な反応であると思われる。

Ugi 反応の 4 つの基質成分のうち天然物における存在量の多いケトンとカルボン酸の 2 成分を生薬抽出物とした合成反応を計画した。すなわち、生薬ガジュツのメタノール抽出物（ケトン源）、トウゴマ由来のひまし油脂脂肪酸混合物（カルボン酸源）、ベンジルアミン、およびシクロヘキシルイソシアニドの 4 成分をそれぞれ当

物質で混合し、別途最適化した Ugi 反応条件に付した（Scheme 11b）。なお、ひまし油脂脂肪酸混合物中のカルボン酸含量は、中和価により推定した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーと分取 TLC を用いて繰り返し分離・精製したところ、ガジュツ由来の curcumenone とトウゴマ由来の (*R*)-ricinoleic acid, dimeric (*R*)-ricinoleic acid, oleic acid, および linoleic acid がそれぞれ反応して連結した天然物コネクティッド型 α,α -二置換アミノ酸誘

導体 **18-21** を得た。 **18** のジアステレオマー比はおよそ 1:1 であった。同時に、トウゴマ由来の benzaldehyde と (R)-ricinoleic acid が反応した Ugi 付加体 **22**，ならびにガジュツ由来の curcumenone と acetic acid が反応した Ugi 付加体 **23** も得られたため，合計 6 種類の新規アミノ酸誘導体を一挙に得ることができた。ここで，ガジュツ抽出物を別途調製し，シリカゲルカラムクロマトグラフィーと分取 TLC を繰り返して curcumenone を単離して抽出物中における含量を概算した。これに基づき，本分子変換の変換効率を算出したところ，62% と見積もられた。この変換効率は，夾雑系の天然物抽出物を反応場とした合成反応としては満足のいくものであると考えている。

以上より，夾雑系天然物抽出物のケミカルエンジニアリングは，適切に設計された反応系を用いれば系の複雑化を伴うことなく進行し，天然物由来アミノ酸誘導体の一挙合成法として利用可能であることが示された。

4. アンモニア-Ugi 反応による非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体の合成²²⁾

4.1. アンモニア-Ugi 反応

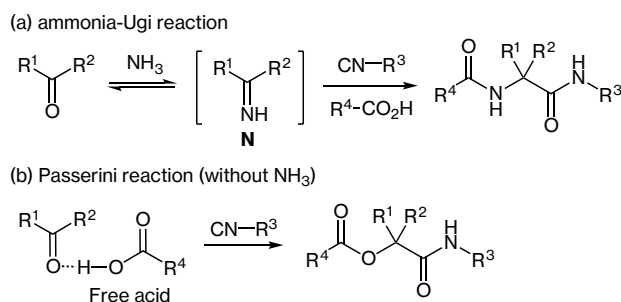
アンモニア-Ugi 反応は，アルデヒド（またはケトン），イソシアニド，カルボン酸，およ

びアンモニアの 4 成分連結反応であり， α -アミノ酸誘導体のワンポット合成法である。ケトンを用いれば， α,α -二置換アミノ酸誘導体をワンポットで合成することもできる。アンモニア-Ugi 反応は *N*-無置換イミン **N** を経由する反応であるが，通常の Ugi 反応に用いられる第一級アミンと比べてアンモニアの求核力はやや低いいため，**N** の生成が起こりにくいと予想される (Scheme 12)。それに伴い，アンモニアを除くその他 3 成分の連結反応である Passerini 反応が競合してしまうため²³⁾，アンモニア-Ugi 反応は低収率となる場合が多く，実用的な反応としては位置付けられていなかった。

アンモニア-Ugi 反応の先行研究を調査すると，ギ酸アンモニウム，酢酸アンモニウム，あるいは安息香酸アンモニウム（いずれも市販品）を用いた場合に，アンモニア-Ugi 反応が効率的に進行した例²⁴⁾があったが，これらカルボン酸アンモニウムの役割は不明であった。そこで，*N*-保護 α -アミノ酸アンモニウムを含む各種カルボン酸アンモニウムの調製法を確立するとともに，アンモニア-Ugi 反応におけるカルボン酸アンモニウムの役割を明らかとし， α,α -二置換アミノ酸誘導体の効率的合成法を開発することとした。

4.2. アンモニア-Ugi 反応条件の探索

非天然型 α,α -二置換アミノ酸の一つである

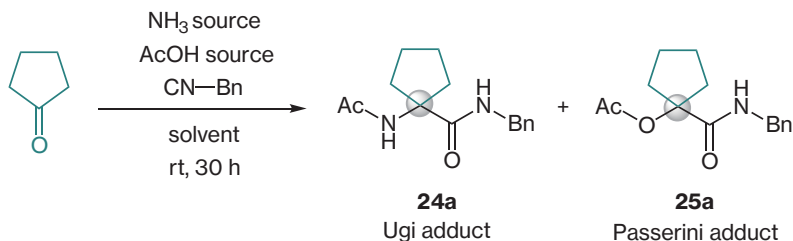


Scheme 12 Ammonia-Ugi reaction vs. Passerini reaction

1-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸 (Ac_5c) の誘導体 **24a** の合成を例に、アンモニア-Ugi 反応条件を検討した (Table 1). アンモニア源として無機アンモニウム塩を用いた場合は、すべての場合で原料の多くが未反応のまま回収された (entries 1–4). このうち、強酸のアンモニウム塩である $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ および NH_4Cl を用いた場合には望まない Passerini 付加体 **25a** が主生成物として得られたが (entries 1 and 2), 他方、弱酸のアンモニウム塩である NH_4HCO_3 あるいは $(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$ を用いた場合には Ugi 付加体 **24a** が優先的に得られた (entries 3 and 4). このことから、解離したアンモニウムの存在が重要である可能性が示唆された. アンモニア水を用いると、**24a** の単離収率は大幅に向上したが (55%), 依然として相当量の **25a** (18%) が得られた (entry 5). そこで、酢酸とアンモニアを別々に用いるのではなく酢酸アンモニウムと

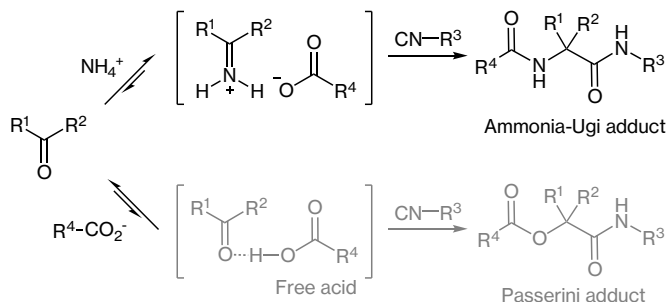
して添加したところ、Passerini 付加体 **25a** の副生を最小限に抑え (6%), 所望の Ugi 付加体 **24a** を高収率 (90%) で得ることができた (entry 6). 各種溶媒を検討した結果、2,2,2-トリフルオロエタノール (TFE) が最適であることがわかった. 極性溶媒のメタノールは Passerini 反応を完全に抑制したが、メタノールの求核性に起因する副反応により反応系は複雑となり、**24a** の収率は中程度 (68%) に留まった (entry 7). 他のアルコール溶媒 (エタノール, 2-プロパノール, *tert*-ブチルアルコール) については、酢酸アンモニウムが不溶であったため低収率となった. 酢酸アンモニウムは 1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロイソプロパノール (HFIP) には可溶であったが、Passerini 反応がかなり進行した (25%) (entry 8). 以上より、TFE 溶媒下、酢酸アンモニウムを用いる条件を最適条件と結論づけた. 酢酸アンモニウムの効果については、次のよう

Table 1 Screening of ammonia-Ugi reaction conditions



Entry	NH_3 source	AcOH source	Solvent	Yield (%)	
				24a	25a
1	$(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$	AcOH	TFE/ H_2O (1 : 1) ^a	— ^b	19
2	NH_4Cl	AcOH	TFE/ H_2O (1 : 1) ^a	1 ^b	19
3	NH_4HCO_3	AcOH	TFE/ H_2O (1 : 1) ^a	17 ^b	7
4	$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$	AcOH	TFE/ H_2O (1 : 1) ^a	19 ^b	8
5	NH_3 aq.	AcOH	TFE	55	18
6	AcONH_4		TFE	90	6
7	AcONH_4		MeOH	68	—
8	AcONH_4		HFIP	53	25
9	AcONH_4		TFE ^c	92	4

^a v/v. ^b Starting materials remained. ^c At 60 °C, 3 h.



Scheme 13 Effects of ammonium carboxylate on ammonia-Ugi reaction

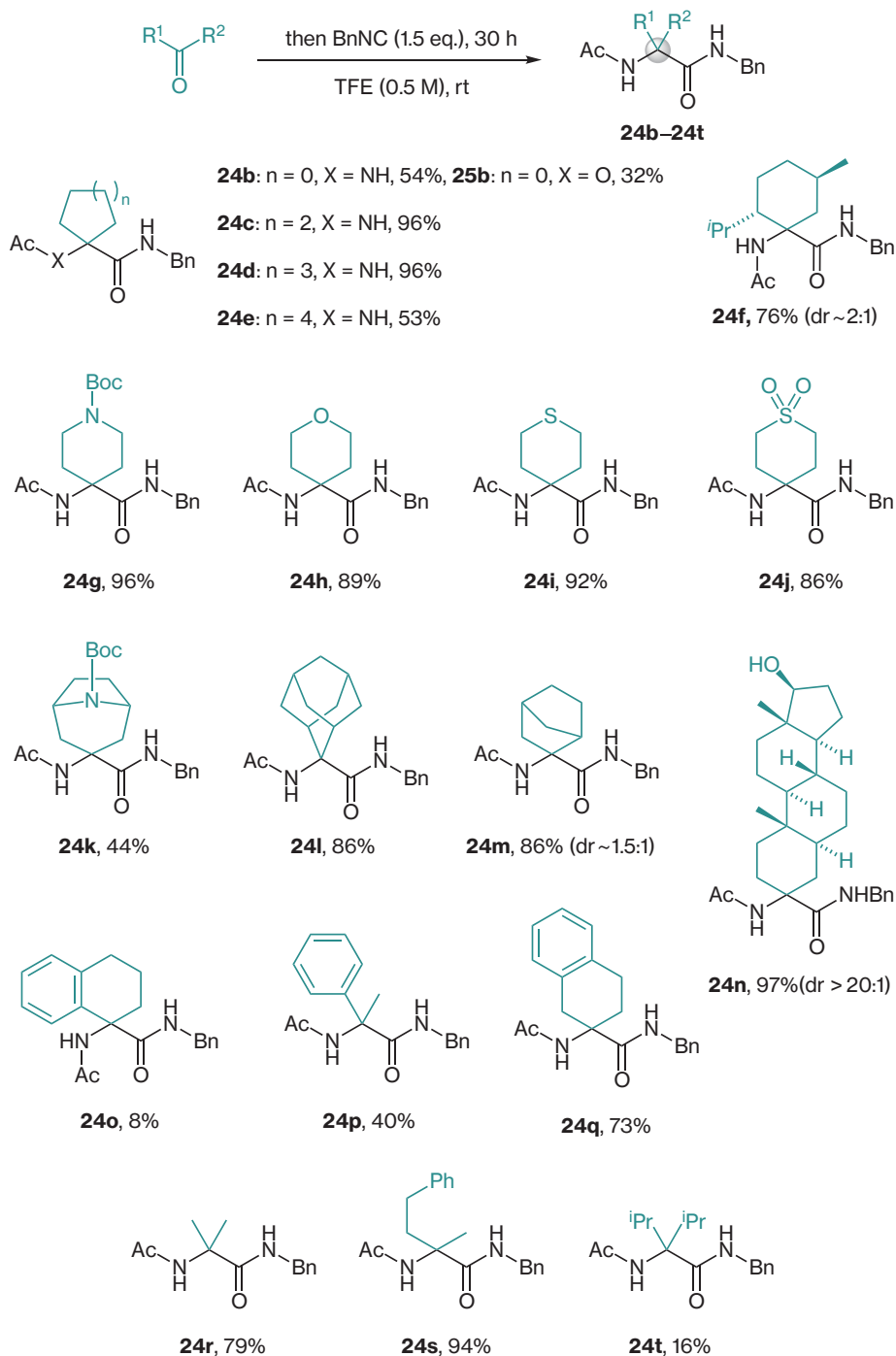
に考察した。すなわち、カルボキシラートはケトンを変性化しないので望まない Passerini 反応を抑え、他方アンモニウムはイミンの形成を促進し、**24a** を優先的に与えると考察した (Scheme 13)。反応時間が長いことが問題となるが、反応温度を 60 °C とすることにより、**24a** の単離収率を損なうことなく、反応時間を 1/10 (3 時間) に短縮することができた (entry 9)。

4.3. 非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体の合成

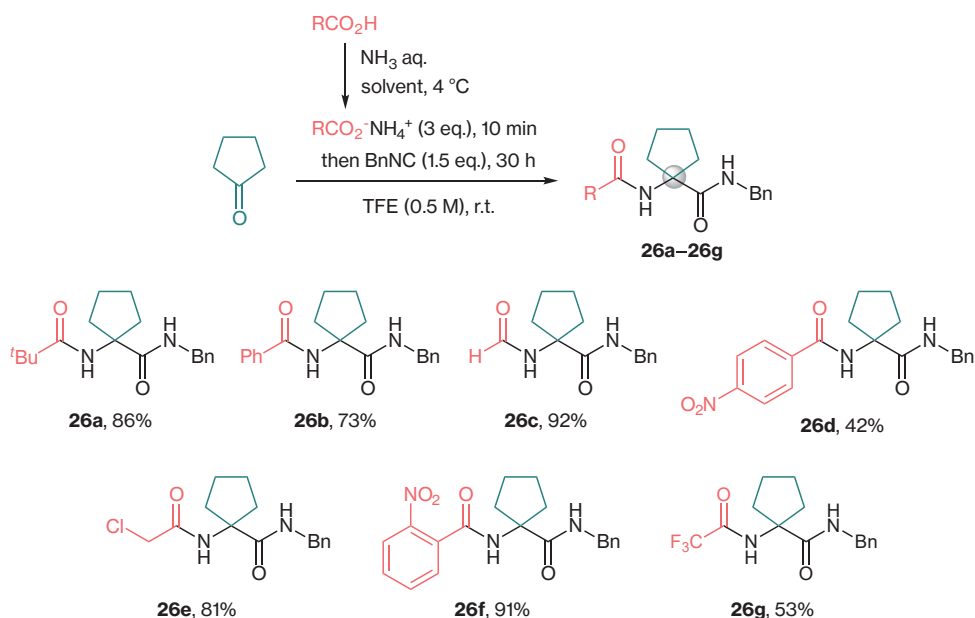
Table 1 entry 6 の条件を用いて、種々の α,α -二置換アミノ酸誘導体の合成を検討した。その結果、多くの場合で、Passerini 副生成物を 5% 以下に抑え、望みの Ugi 付加体 (すなわち非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体) を 80% 以上の単離収率で得ることができた (Scheme 14)。先の検討に用いたシクロペンタノンと同じように、シクロヘキサノンおよびシクロヘプタノンも本反応条件に適合し、対応する Ugi 付加体 **24c** および **24d** を高収率 (96%) で与えた。一方、シクロブタノンは Ugi 付加体 **24b** を中程度の収率 (54%) で与え、相当量の Passerini 付加体 **24b** (32%) が副生した。シクロオクタノンをを用いた場合も収率は低く (**24e**: 53%)、出発物質が回収された。立体的に嵩高い (-)-メントンを用いた場合も問題なく反応が進行し、対応する **24f** を 76% で与え、そのジアステレオマー

比はおよそ 2:1 であった。ヘテロ原子や縮環構造を有するケトンについては、**24k** の場合を除いて、首尾良く対応するアミノ酸誘導体 **24g**–**24n** を与えた (86%–97%)。一方、芳香族ケトンは反応性が低く低収率となった (**24o** および **24p**)。酸性度の大きい水素を持つ β -テトラロンは、中程度の収率 (73%) で **24q** を与えた。鎖状ケトンであるアセトンおよび 4-フェニル-2-ブタノンの場合も反応は問題なく進行した (**24r** および **24s**)。一方、嵩高いジイソプロピルケトンの場合はほとんどが原料回収であったが、目的の **24t** を収率 16% で得ることができた。以上より、本アンモニア-Ugi 反応は一般性と官能基許容性に優れていることが示され、非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体のワンポット合成法として利用可能であることが明らかになった。

次に、カルボン酸の適用範囲を調査した (Scheme 15)。その結果、本アンモニア-Ugi 反応条件においては、 pK_a 値が 2.16–5.03 の範囲の種々のカルボン酸について、良好な収率 (42%–92%) でアンモニア-Ugi 付加体 **26a**–**26g** を与えることが分かった。**26d** の収率が比較的低かった (42%) が、これは *p*-ニトロ安息香酸アンモニウムが TFE に難溶であったためである。トリフルオロ酢酸 (TFA) も問題なく利用可能であり、**26g** を中程度の収率 (53%) で与えた。ここで、酢酸アンモニウム、安息香酸アンモニ



Scheme 14 Synthesis of α,α -disubstituted amino acid derivatives by ammonia-Ugi reaction

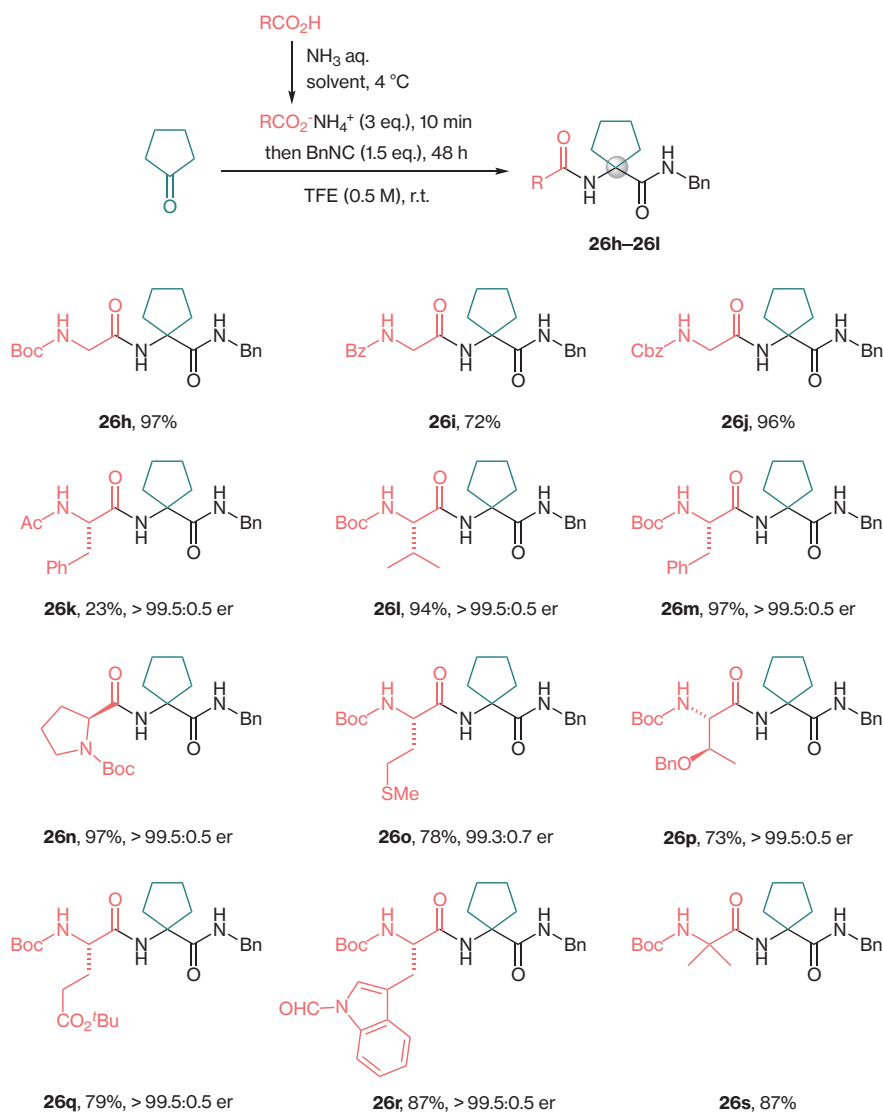
Scheme 15 Synthesis of *N*-acyl Ac₅c derivatives by ammonia-Ugi reaction

ウム、およびギ酸アンモニウムは市販されているが、それ以外のカルボン酸アンモニウムは、カルボン酸のアセトン、アセトニトリル、または THF 溶液に 4 °C にてアンモニア水を滴下してしばらく攪拌することにより、結晶として調製することができた。以上より、多様な *N*-アシル α,α -二置換アミノ酸誘導体の合成法を確立することができた。

4.4. 非天然型 α,α -二置換アミノ酸含有ジペプチドのワンポット合成

次に、*N*-保護 α -アミノ酸アンモニウムを用いて、非天然型アミノ酸残基 Ac₅c を含有するジペプチドのワンポット合成を検討した (Scheme 16)。*N*-保護 α -アミノ酸アンモニウムは、*N*-保護 α -アミノ酸のアセトンまたはアセトニトリル溶液に、4 °C にてアンモニア水を滴下し、結晶が析出するまでかく拌し、ろ取することにより調製した。アミノ基の保護基 (PG) については、Boc, Bz, Cbz が利用可能であり、対応するジペプチド PG-Gly-Ac₅c-NH-Bn

(26h–26j) を高収率 (72%–97%) で得た。一方、Ac-Phe-Ac₅c-NHBn (26k) の合成では、基質の Ac-Phe-ONH₄ が TFE に難溶であったため低収率 (23%) となったが、Ac 保護基であっても α 位炭素がラセミ化しなかった点は特筆すべきことである。Fmoc-Gly-ONH₄ もまた TFE に難溶であり不適であった。代表的な *N*-Boc-L- α -アミノ酸 (Val, Phe, Pro, Met) はいずれも対応するジペプチド 26l–26o を高収率 (78%–97%) で与えた。ベンジルエーテル、*tert*-ブチルエステル、ホルミルアミドの各種側鎖保護基もまた本条件に適合し、ジペプチド 26p–26r を高収率 (73%–87%) で与えた。本反応条件下において、*N*-保護アミノ酸の α 位炭素はラセミ化しないことを確認した。反応温度を 60 °C にすると、単離収率と α 位炭素の立体化学を保持したまま、4 時間以内に 26m を得ることができた。また、2 つの連続した α,α -二置換アミノ酸残基からなるジペプチド 26s も高収率 (87%) で合成できた。以上のように、アンモニア-Ugi 反応を用いて、非天然型 α,α -二置換アミノ酸ユ



Scheme 16 Synthesis of dipeptides containing α,α -disubstituted amino acid residue (Ac_2c) by ammonia-Ugi reaction

ニットを含むジペプチドのワンポット合成が可能となった。本法は、形式的に、非天然型 α,α -二置換アミノ酸ユニットを *in situ* で構築し、それと *N*-保護アミノ酸を縮合剤を用いずにカップリングしたことと同じであり、アトムエコノミーとステップエコノミーに優れた合成法であると言える。

5. 結論

以上のように、*L*- α -アミノ酸あるいは天然物抽出物のような入手容易な官能基炭素資源を用いて、最も直接的な方法により非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体を合成することができた。また、これまであまり用いられることのなかったアンモニア-Ugi 反応の実用的かつ一般

性の高い反応条件を見出し、入手容易な官能基炭素資源をビルディングブロックとした非天然型 α,α -二置換アミノ酸誘導体（ジペプチドを含む）のワンポット合成法を開発した。本総説では、合成法の開発に焦点を当てたが、合成した新規化合物のいくつかについては生物活性も評価しているので、詳しくは原著論文を参考にされたい^{22, 25)}。

【謝辞】

これらの研究は、京都大学化学研究所、富山大学附属病院、九州大学基幹教育院、および京都薬科大学にて実施したものであり、それぞれ川端猛夫先生、足立伊佐雄先生、野瀬健先生、南部寿則先生のご指導により成し得たものです。また伊藤智裕博士、長谷川直人学士、大橋奈央修士、草場智学士をはじめとする学生諸氏との共同研究による成果であります。皆様方に感謝申し上げます。本研究に対して、日本学術振興会科研費（26870217, 17K17750, 21K05290）、JST A-STEP（JPMJTM22EA）、田村科学技術振興財団、金森財団、戸部眞紀財団、有機合成化学協会、UBE学術振興財団よりご支援賜りました。併せて感謝申し上げます。

【利益相反】

開示すべき利益相反はない

【引用文献】

- 1) a) H. Takada, K. Tsuchiya and Y. Demizu, Helix-Stabilized Cell-Penetrating Peptides for Delivery of Antisense Morpholino Oligomers: Relationships among Helicity, Cellular Uptake, and Antisense Activity. *Bioconjugate Chem.*, **2022**, 33, 1311–1318; b) T. Kato, Y. Kita, K. Iwanari, A. Asano, M. Oba, M. Tanaka and M. Doi, Synthesis of six-membered carbocyclic ring α,α -disubstituted amino acids and arginine-rich peptides to investigate the effect of ring size on the properties of the peptide. *Bioorg. Med. Chem.*, **2021**, 38, 116111; c) M. Urello, W.-H. Hsu and R. J. Christie, Peptides as a material platform for gene delivery: Emerging concepts and converging technologies. *Acta Biomater.*, **2020**, 117, 40–59; d) M. Oba, Cell-Penetrating Peptide Foldamers: Drug-Delivery Tools. *ChemBioChem*, **2019**, 20, 2041–2045.
- 2) a) X. Wang, D. Ni, Y. Liu and S. Lu, Rational Design of Peptide-Based Inhibitors Disrupting Protein-Protein Interactions. *Front. Chem.*, **2021**, 9, 682675; b) B. C. Doak, J. Zheng, D. Dobritzsch and J. Kihlberg, How Beyond Rule of 5 Drugs and Clinical Candidates Bind to Their Targets. *J. Med. Chem.*, **2016**, 59, 2312–2327; c) N. Terrett, Drugs in middle space. *MedChemComm*, **2013**, 4, 474–475.
- 3) A. Boruah and A. Roy, Advances in hybrid peptide-based self-assembly systems and their applications. *Biomater. Sci.*, **2022**, 10, 4694–4723.
- 4) T. Kawabata, K. Yahiro, K. Fuji, Memory of chirality: enantioselective alkylation reactions at an asymmetric carbon adjacent to a carbonyl group. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 9694–9696.
- 5) T. Kawabata, H. Suzuki, Y. Nagae, K. Fuji, A Chiral Nonracemic Enolate with Dynamic Axial Chirality: Direct Asymmetric α -Methylation of α -Amino Acid Derivatives. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2155–2157.
- 6) a) T. Kawabata, S. Kawakami, S. Majumdar, Asymmetric Cyclization via Memory of Chirality: A Concise Access to Cyclic Amino Acids with a Quaternary Stereocenter. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 13012–13013; b) T. Kawabata, S. Matsuda, S. Kawakami, D. Monguchi, K. Moriyama, Stereochemical Diversity in Asymmetric Cyclization via Memory of Chirality. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 15394–15395; c) T. Kawabata, K. Moriyama, S. Kawakami, K. Tsubaki, Powdered KOH in DMSO: An Efficient Base for Asymmetric Cyclization via Memory of Chirality at Ambient Temperature. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 4153–4157; d) K. Moriyama, H. Sakai, T. Kawabata, Direct Asymmetric Intramolecular Alkylation of β -Alkoxy- α -amino Esters via Memory of Chirality. *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3883–3886.
- 7) a) T. Kawabata, S. Majumdar, K. Tsubaki, D. Monguchi, Memory of chirality in intramolecular conjugate addition of enolates: a novel access to nitrogen heterocycles with contiguous quaternary and tertiary stereocenters. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 1609–1611; b) T. Yoshimura, M. Takuwa, K. Tomohara, M. Uyama, K. Hayashi, P. Yang, R. Hyakutake, T. Sasamori, N. Tokitoh, T. Kawabata, Protonation-Assisted Conjugate Addition of Axially Chiral Enolates: Asymmetric Synthesis of Multisubstituted β -Lactams from α -Amino Acids. *Chem. Eur. J.*, **2012**, 18, 15330–15336.

- 8) H. Watanabe, T. Yoshimura, S. Kawakami, T. Sasamori, N. Tokitoh, T. Kawabata, Asymmetric aldol reaction via memory of chirality. *Chem. Commun.*, **2012**, 48, 5346–5348.
- 9) F. Teraoka, K. Fuji, O. Ozturk, T. Yoshimura, T. Kawabata, Asymmetric carbonyl migration of α -amino acid derivatives via memory of chirality. *Synlett*, **2011**, 543–546.
- 10) T. Watanabe, T. Kawabata, Asymmetric Dieckmann condensation via memory of chirality: synthesis of the key intermediate for AS-3201, an aldose reductase inhibitor. *Heterocycles*, **2008**, 76, 1593–1606.
- 11) H. Ohtsuki, M. Takashima, T. Furuta, T. Kawabata, Direct asymmetric synthesis of α -deuterated α -amino acid derivatives from the parent α -amino acids via memory of chirality. *Tetrahedron Lett.*, **2018**, 59, 1188–1191.
- 12) K. Tomohara, T. Yoshimura, R. Hyakutake, P. Yang, T. Kawabata, Asymmetric α -Arylation of Amino Acid Derivatives by Clayden Rearrangement of Ester Enolates via Memory of Chirality. *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 13294–13297.
- 13) S. Lee, J. F. Hartwig, Improved Catalysts for the Palladium-Catalyzed Synthesis of Oxindoles by Amide α -Arylation. Rate Acceleration, Use of Aryl Chloride Substrates, and a New Carbene Ligand for Asymmetric Transformations. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 3402–3415.
- 14) J. Clayden, J. Dufour, D. M. Grainger, M. Helliwell, Substituted Diarylmethylamines by Stereospecific Intramolecular Electrophilic Arylation of Lithiated Ureas. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 7488–7489.
- 15) K. Kasamatsu, T. Yoshimura, A. Mandi, T. Taniguchi, K. Monde, T. Furuta, T. Kawabata, α -Arylation of α -Amino Acid Derivatives with Arynes via Memory of Chirality: Asymmetric Synthesis of Benzocyclobutenones with Tetrasubstituted Carbon. *Org. Lett.*, **2017**, 19, 352–355.
- 16) S. N. López, I. A. Ramallo, M. G. Sierra, R. L. E. Furlan, Chemically engineered extracts as an alternative source of bioactive natural product-like compounds. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2007**, 104, 441–444.
- 17) A. Beato, R. Haudecoeur, B. Boucherie, M. Peuchmaur, Expanding Chemical Frontiers: Approaches for Generating Diverse and Bioactive Natural Product-Like Compounds Libraries from Extracts. *Chem. Eur. J.*, **2024**, 30, e202304166.
- 18) H. Kikuchi, K. Sakurai, Y. Oshima, Development of Diversity-Enhanced Extracts of *Curcuma zedoaria* and Their New Sesquiterpene-like Compounds. *Org. Lett.*, **2014**, 16, 1916–1919.
- 19) P. Ertl, T. Schuhmann, A systematic cheminformatics analysis of functional groups occurring in natural products. *J. Nat. Prod.*, **2019**, 82, 1258–1263.
- 20) a) K. Tomohara, T. Ito, N. Hasegawa, A. Kato, I. Adachi, Direct chemical derivatization of natural plant extract: straightforward synthesis of natural plant-like hydantoin. *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 924–927; b) K. Tomohara, T. Ito, K. Furusawa, N. Hasegawa, K. Tsuge, A. Kato, I. Adachi, Multiple production of α,α -disubstituted amino acid derivatives through direct chemical derivatization of natural plant extracts: An apparently difficult but successful route. *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58, 3143–3147.
- 21) K. Tomohara, N. Ohashi, T. Uchida, T. Nose, Synthesis of natural product hybrids by the Ugi reaction in complex media containing plant extracts. *Sci. Rep.*, **2022**, 12, 15568.
- 22) K. Tomohara, S. Kusaba, M. Masui, T. Uchida, H. Nambu, T. Nose, Ammonium carboxylates in the ammonia-Ugi reaction: one-pot synthesis of α,α -disubstituted amino acid derivatives including unnatural dipeptides. *Org. Biomol. Chem.*, **2024**, 22, 6999–7005.
- 23) M. Abbas and L. A. Wessjohann, Direct synthesis of sensitive selenocysteinepeptides by the Ugi reaction. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, 10, 9330–9333.
- 24) a) F. M. Mir, M. Crisma, C. Toniolo and W. D. Lubell, Isolated α -turn and incipient γ -helix. *Chem. Sci.*, **2019**, 10, 6908–6914; b) A. Golebiowski, D. Whitehouse, R. P. Beckett, M. V. Zandt, M. K. Ji, T. R. Ryder, E. Jagdmann, M. Andreoli, Y. Lee, R. Sheeler, B. Conway, J. Olczak, M. Mazur, W. Czeszkowski, W. Piotrowska, A. Cousido-Siah, F. X. Ruiz, A. Mitschler, A. Podjarny and H. Schroeter, Synthesis of quaternary α -amino acid-based arginase inhibitors via the Ugi reaction. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 4837–4841; c) L. Fan, A. M. Adams, J. G. Polisar and B. Ganem, Studies on the Chemistry and Reactivity of α -Substituted Ketones in Isonitrile-Based Multicomponent Reactions. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 9720–9726; d) J. Isaacson, C. B. Gilley and Y. Kobayashi, Expedient Access to Unprotected Racemic Pyroglutamic Acids. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 3913–3916; e) U. Kazmaier and C. Hebach, Peptide Syntheses via Ugi Reactions with

- Ammonia. *Synlett*, **2003**, 1591–1594.
- 25) a) K. Tomohara, N. Hasegawa, I. Adachi, Y. Horino, T. Nose, Early identification of promiscuous attributes of aldose reductase inhibitors using a DMSO-perturbation assay. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2020**, 30, 126815; b) K. Tomohara, J. Maneenet, N. Ohashi, T. Nose, R. Fujii, M. J. Kim, S. Sun, S. Awale, Ugi Adducts as Novel Anti-austerity Agents against PANC-1 Human Pancreatic Cancer Cell Line: A Rapid Synthetic Approach. *Biol. Pharm. Bull.*, **2023**, 46, 1412–1420.

Synthesis of unnatural α,α -disubstituted amino acid derivatives using readily available carbon resources with functional groups

Keisuke Tomohara

Laboratory of Pharmaceutical Manufacturing Chemistry, Division of Medicinal Chemical Sciences, Kyoto Pharmaceutical University

Unnatural α,α -disubstituted amino acids have received a continuous attention as building blocks during drug discovery campaign. Therefore, the development of their efficient synthetic methods is urgently needed. This review describes our recent research results on the development of synthetic methods of α,α -disubstituted amino acid derivatives from readily available carbon resources with functional groups: 1) asymmetric synthesis of α -aryl amino acid derivatives from L- α -amino acids via memory of chirality, 2) synthesis of natural product-derived α,α -disubstituted amino acid derivatives by chemical engineering of natural product extracts, and 3) one-pot synthesis of α,α -disubstituted amino acid derivatives by ammonia-Ugi reaction.

Keywords: unnatural α,α -disubstituted amino acid, memory of chirality, Ugi reaction, ammonia-Ugi reaction, natural product extract