

## $\alpha$ -アミノ酸スクシンイミドエステルを用いたFriedel-Craftsアシル化

### 反応の検討

応用生物科学専攻 生命分子化学講座 生態化学生物学 池本 悠

#### 1. 目的

ペプチド固相合成に汎用されるスクシンイミド (Su) エステルは優れた脱離能を持ちながら、単離保存も可能な安定性も有している。本研究では $\alpha$ -アミノ酸の不斉を利用した Friedel-Craftsアシル化 (F-C) 反応による $\alpha$ -アミノ芳香族ケトンの合成に対し、Suエステルが反応性と安定性のバランスのとれた優秀なアシルドナーとなることを期待した。

#### 2. 方法

*N*-TFA 保護  $\alpha$ -アミノ酸 Su エステルをアシルドナーとし、 $\text{AlCl}_3$ を用い、 $70^\circ\text{C}$ に加熱して F-C 反応を行い、 $\alpha$ -アミノ芳香族ケトンを合成した。F-C 反応において、ケテンを中間体とするラセミ化が懸念されることから、分子内に 2 つの不斉炭素をもつイソロイシンを用いて種々反応条件の検討を行った。反応時に  $\alpha$ -位の立体が反転すると  $\beta$ -位の不斉によりジアステレオマーが生じることから、NMR によるラセミ化の確認が可能になると考えられる。

フェニルアラニン側鎖の芳香環がアシルアクセプターとして分子内環化反応を引き起こす可能性があることから、詳細な反応条件の検討を行った。

#### 3. 結果と考察

イソロイシンの $\alpha$ -位の立体異性体 (L体とD-*allo*体, D体とL-*allo*体) 同士では、各合成段階のNMRにおいて、ケミカルシフト値に明確な差が見られた。さらにF-C反応後のスペクトルの比較により、 $\alpha$ -位の立体は保持されており、ラセミ化は起こらないことが明らかとなった。

フェニルアラニン Su エステルを用いた F-C 反応においては、目的の分子間反応と同時に側鎖ベンゼン環による分子内環化反応が確認された。芳香族化合物を含まない反応系では、分子内環化反応のみを起こすことが可能となった。また芳香族化合物のアシルアクセプター性の検討では、アニソールを用いた場合には分子間反応のみが起こり、分子内環化反応が抑えられた。分子内環化反応はフェニルアラニン骨格が五員環を形成しやすいために起こりやすく、フェニルグリシンで同様に反応を行った場合には環化反応生成物は見られなかった。チロシンの F-C 反応では分子内環化は起こらなかったが、アシル基を失う副反応が起こることから、最適条件を整えるためには他のアミノ酸より多くの  $\text{AlCl}_3$ を必要とした。

#### 4. 結論

4 種のイソロイシン異性体 Su エステルを用いた F-C 反応が  $\alpha$ -位の立体を保ったまま進行していることを、NMR によって正確に検証することができた。フェニルアラニンを用いた場合には、F-C 反応によって目的の  $\alpha$ -アミノ芳香族ケトンのみならず、側鎖のベンゼン環自体がアシルドナーとなることで五員環を形成する分子内環化反応が競争的に起こり、その制御にはアシルアクセプターである芳香族化合物の反応性が重要となることがわかった。