

# *N*-アシルフェニルグリシンの化学的安定性に立脚した反応開発

応用生物科学専攻 生命分子化学講座 生態化学生物学 大橋 史奈

## 1. 目的

フェニルグリシン (Phg) はアミノ酸の一種であり、医薬品や農薬製造時の鍵物質となる化合物である。しかし Phg 骨格は、アミノ酸 $\alpha$ 位に直接ベンゼン環が結合しており $\alpha$ 位のラセミ化が起りやすいとされているため、特に *N*-アシル保護体では C 末の活性化についての知見は未だほとんどない。また C 末の活性化例として、ペプチド合成時にアミノ酸 $\alpha$ 位のラセミ化を抑制できる有用な化合物であるスクシンイミド (Su) エステルがある。そこで本研究では、*N*-アシル保護体として acetyl (Ac) 基と trifluoroacetyl (TFA) 基を用いてフェニルグリシン Su エステルを合成し、フェニルグリシンの安定性と反応性を詳細に検討することを目的とした。

## 2. 方法

副生成物であるオキサゾールを生成しにくいとされる TFA 基を用いて Phg の N 末を保護し、他のアミノ酸と同様の Su エステル反応条件 (HOSu 1.1 eq, WSCD 1.0 eq) に供したところ、1つの分子内環化副生成物が確認された。一方アセチル保護体でも同様の反応条件に供した所、2つの分子内環化副生成物が見られたため TFA 保護体を選択することとした。さらに、得られた TFA 保護フェニルグリシン Su エステルがペプチド合成に用いられるか検討するため、<sup>1</sup>H-NMR 上で反応の進行をメチル基のズレによって容易に判別できることを期待し、アラニンメチルエステル (Ala-OMe HCl) と TEA を用いてペプチド合成を検討した。

## 3. 結果と考察

アセチルで保護した Phg に対し他のアミノ酸と同様の Su エステル反応条件に供したところ、分子内でオキサゾール環を形成した副生成物と、その異性体である 2 種類の副生成物が生成し、Su エステルの単離は容易ではなかった。一方、TFA で保護した Phg に対し同様の Su エステル反応条件に供したところ、1:1 の割合で目的とする Su エステルと TFA 基を利用し分子内でオキサゾール環を形成した副生成物が生成した。TFA 保護体においても、Phg の不安定性によってオキサゾールが生成したと考えられる。しかし、TFA-Phg-OSu は hexane で沈殿させることで単離が可能であり、その光学活性は保たれていることが分かった。さらに TFA-Phg-OH の反応を速めるため、過剰量の HOSu を用いて反応させた結果、オキサゾールの生成を抑え、Su エステルを選択的に得ることができた。しかし TFA-Phg-OSu と Ala-OMe HCl とのペプチド合成はラセミ化していた。そのため反応温度を下げたが反応系には多量のオキサゾールが生成していることが分かり、低温下では分子間反応よりも分子内反応が進行しやすいことが示唆された。TFA-Phg-OH を用い、過剰量の Ala-OMe HCl と WSCD・HCl, TEA を用いることでペプチド合成を進行させることができた。

## 4. 結論

*N*-アシル保護体に関して Su エステル合成検討を行った結果、通常オキサゾールを生成しにくいとされる TFA 保護体においてもオキサゾール環を持つ副生成物が生成したことから、Phg の不安定性が再確認された。さらに Su エステルを用いたペプチド合成検討からも、TFA-Phg-OSu の反応性が非常に高いことが示された。また TFA-Phg-OSu の利用方法として、十分な脱離能を持つことから Friedel-Crafts アシル化反応の良いアシルドナーとして用いることができることを明らかにすることができた。