

## 側鎖ヘテロ原子含有アミノ酸誘導体を利用した反応開発

応用生物学専攻 生命分子科学講座 生態化学生物学 黒川菜摘

### 1. 背景と目的

$\alpha$ -アミノ芳香族ケトンには、様々な生理活性物質の合成中間体として知られており、その簡便かつキラルな合成には高い価値が見出されている。当研究室では炭化水素側鎖のアミノ酸の一種であるイソロイシンにおいて、保存が容易な $\alpha$ -アミノ酸スクシンイミドエステルによる Friedel-Crafts 反応によりキラルな $\alpha$ -アミノ芳香族ケトン合成できることを明らかにしている。この反応を、側鎖ヘテロ原子含有アミノ酸においても適用可能か検証するために、側鎖にチオニルエーテルをもつメチオニンや、側鎖 $\epsilon$ -アミノ基を持つリジンを骨格に持つピオシチンの $\alpha$ -アミノ芳香族ケトンの合成を行なった。

### 2. 方法

アシルドナーとして *N*-TFA-Met-OSu を用いて Friedel-Crafts アシル化反応を行った。その反応条件として、アシルアクセプター兼溶媒であるベンゼン、ルイス酸触媒である  $AlCl_3$  の当量や反応温度、反応時間、使用する溶媒などの条件を詳細に調べた。次に、 $H_2N$ -Lys (Boc)-OH の $\alpha$ -アミノ基を TFA 化した後、Boc 基を脱保護し $\epsilon$ -アミノ基をピオチンの活性エステルと縮合させることで、TFA-ピオシチンを合成した。さらに、この TFA-ピオシチンを用いたアシルドナーの安定性や溶解性を考慮に入れ、アシルドナーを精査し、Friedel-Crafts アシル化反応を行なった。

### 3. 結果と考察

これまで炭化水素側鎖アミノ酸に用いられていた Friedel-Crafts アシル化反応の条件 ( $AlCl_3$  6 equiv., 70 °C, 2 h) では、メチオニンの $\alpha$ -アミノ芳香族ケトンと競争的に 60%程度の分子内環化したホモシステインチオラクトン(HCTL)が生成した。そこで、 $AlCl_3$  の当量を増やし、温度を室温に下げること、高収率で $\alpha$ -アミノ芳香族ケトンを立体選択的に得る事ができた。一方、 $AlCl_3$  の当量を減らし、溶媒を検討することでHCTLの割合を上げることに成功した。また、ピオシチンの Friedel-Crafts アシル化反応において、スクシンイミドエステルをアシルドナーとし、アミノ酸への溶解性が高いTfOHを触媒兼溶媒にすることでピオシチンの $\alpha$ -アミノ芳香族ケトンの合成に成功した。

### 4. まとめ

メチオニンの Friedel-Crafts アシル化反応において、 $\alpha$ -アミノ芳香族ケトンの立体選択的な合成に成功し、TFA-HCTL においても選択的合成を達成した。ピオシチンの $\alpha$ -アミノ芳香族ケトンの合成に成功し、これは生体内での受容体や作用機構を知る重要なツールになることが期待される。