

# Triflic acid(TfOH)の特性を利用した Friedel-Crafts 反応の検討

村 重 諒

連合農学研究科生物資源科学専攻生物資源利用学講座（博士課程1年）

## 1. 目 的

ホモフェニルアラニン (hPhe) は、フェニルアラニン (Phe) の側鎖が1つ増炭した構造であり、Phe とは異なる生理活性を有することや<sup>1)</sup>、医薬品の原料となること<sup>2)</sup>が報告されている非天然アミノ酸である。hPhe は、Phe 側鎖の構造活性相関研究や、また医薬品の原料としての幅広い用途があり、その効率的、立体選択的な合成は重要である。過去の報告には、酵素分割や、触媒を利用した高立体選択的合成等、様々なものが知られている<sup>3-5)</sup>。しかしこのような合成法では、同行程にて hPhe の両エナンチオマーを得ることが難しい。そこでアスパラギン酸 (Asp) の不斉を利用した Friedel-Crafts (F-C) 反応に注目した<sup>6)</sup>。この報告では、塩化アルミニウム (AlCl<sub>3</sub>) 触媒存在下、L-Asp 無水物をベンゼン溶媒中、加熱還流することで高収率に F-C 生成物を得られ、続くベンジル位カルボニルの還元によって hPhe をエナンチオマー過剰率 (ee) 99% 以上で合成でき、D-Asp 無水物を原料とすれば、D-hPhe を合成することが可能である。しかしながら、F-C 反応において Asp 無水物に対し大量のベンゼンを溶媒兼反応剤として用い、長時間の加熱を要するため、貴重な、あるいは熱分解性の芳香族化合物への応用が難しく、応用性に欠けていた。そこで本研究では、温和な条件で進行する Asp 誘導体とベンゼンとの効率的な F-C 反応を確立し、hPhe を効率的、且つ立体選択的に合成することを目的とした。

## 2. 方 法

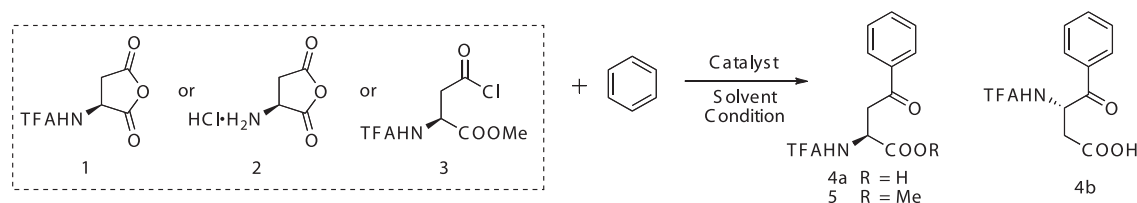
効率的な反応の探索のため当量のベンゼンを用い室温条件で *N*-TFA-L-Asp 無水物 (1)<sup>7)</sup>、L-Asp 無水物 (2) および *N*-TFA-Asp(Cl)-OMe (3)<sup>8)</sup> をアシルドナーとして酸触媒のスクリーニングを行った。さらに生成した化合物の還元、脱保護を行い立体選択的な hPhe の合成を行い、生成物の ee はキラル HPLC を用いて検証した。

## 3. 結 果

化合物 1 において酸触媒として F-C 反応に頻りに用いられる AlCl<sub>3</sub>を用い、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 溶媒中で反応を行ったが、12時間後も生成物を確認できなかった (表 1, Entry 1)。反応直後から系中に沈殿が生じていたことから、Asp 誘導体の F-C 反応中間体の極性が高く、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解しなかったためではないかと考察した。このことから過去の報告では Asp 誘導体の溶解性を上げる目的で、大量のベンゼンや長時間の加熱還流が必要だったのではないかと考えられる。そこで低温で Asp 誘導

体の反応中間体を溶解させることを目的に、液体のルイス酸である塩化チタン (TiCl<sub>4</sub>) を酸触媒兼溶媒とし、他の溶媒を加えずに反応を行った。しかし同様に沈殿が生じ、12時間後も反応は進行しなかった (Entry 2)。そこでブレンステッド酸である硫酸を用いて反応を行ったところ、1は溶解したが、F-C 反応生成物を得られず1が加水分解した N-TFA-L-Asp-OH だけが得られた (Entry 3)。この結果を受け、より酸性度の高いトリフルickaアシッド (TfOH) を用いた。TfOH は、酸無水物、酸クロライドと無水物交換を起こし、非常に反応性の高い混合酸無水物を形成し、F-C 反応が進行すると報告されている<sup>9)</sup>。実際に反応を行うと、1が溶解し、3時間で F-C 反応生成物を中程度の収率で得られた (Entry 4)。そこで、TfOH の無水物である Tf<sub>2</sub>O を用いて反応を行ったが、沈殿が生じ反応が進行しなかった (Entry 5)。次に2を用い、TfOH を触媒兼溶媒として当量のベンゼンと反応させたところ、遊離のアミノ基と酸塩基反応が起こってしまい沈殿が生じ反応が進行しなかった (Entry 6)。これらの結果から、Asp 誘導体の F-C 反応の進行には、F-C 反応中間体が溶媒に溶解することが必要であると考えられた。1には構造上、F-C 反応の反応サイトが2つ存在するため、位置異性体 (4b) が生成してしまいさらに収率も中程度だったため、反応サイトを Asp の  $\gamma$  位カルボキシル基1つに制限し、より反応性の高い酸クロライド (化合物3) を用い、先ほどと同様の酸触媒のスクリーニングを行った。化合物1では反応の進行しなかった AlCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 12時間条件で50%の収率で生成物が得られたが (Entry 7), Entry 8, 9, 11の条件では反応が進行しなかった。一方で TfOH を酸触媒兼溶媒として用いた場合、室温、1時間、98%の収率で目的の5を得ることに成功した (Entry10)。さらにこの反応条件では、少量 (0.1 mmol) の反応が可能であり、反応後の後処理は、酸、アルカリ水溶液で洗うだけで、<sup>1</sup>H-NMR 上で問題となるピークが観測されなくなる程精製が可能であるという利点があった。

表1 酸触媒のスクリーニング



Entry	Donor	Catalyst (equiv)	Solvent	Reaction time (h)	Product yield (%)
1	1	AlCl <sub>3</sub> (8)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	1 or 12	0
2	1	TiCl <sub>4</sub> (90)	Neat	1 or 12	0
3	1	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (90)	Neat	1 or 12	0
4	1	TfOH (40)	Neat	1	4a (52), 4b (3)
5	1	Tf <sub>2</sub> O (25)	Neat	1 or 12	0
6	2	TfOH (40)	Neat	1	0
7	3	AlCl <sub>3</sub> (8)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	10	5 (50)
8	3	TiCl <sub>4</sub> (90)	Neat	1 or 12	0
9	3	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (90)	Neat	1 or 12	0
10	3	TfOH (40)	Neat	1	5 (98)
11	3	Tf <sub>2</sub> O (25)	Neat	1 or 12	0

このように TfOH を酸触媒兼溶媒として用いることで、Asp 誘導体の反応中間体を溶解でき、当量のベンゼンと温和な条件下、高収率に生成物を得られる効率的な F-C 反応の確立に成功した。

次に 5 のベンジル位カルボニル基を酢酸溶媒中、H<sub>2</sub>気流下、Pd/C により還元し、6 NHCl 水溶液によって α 位の両保護基を脱保護することで<sup>10)</sup>、L-, D- 共に良好な収率で hPhe(7)を得ることに成功した(図 1)。また合成した hPhe の比旋光度が文献値<sup>6)</sup> とほぼ一致することから、出発原料である Asp の不斉が保たれていることを確認した。さらに精度を上げた方法として、キラルカラムによる ee 測定を行ったところ、L-, D- 共に 99% 以上であった。これらのことから、hPhe の効率的、立体選択的な合成を達成した。

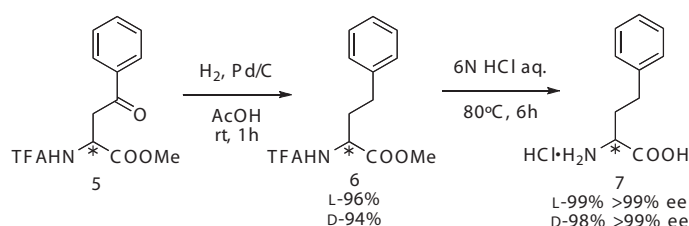


図 1 hPhe 合成

## 4. 考 察

本研究において、TfOH を用いた Asp 誘導体の効率的な F-C 反応を確立した。これは有機溶媒に難溶である Asp 誘導体の F-C 反応中間体が、TfOH に溶解し、均一系での反応が可能になったことに起因する。また還元、脱保護によって hPhe を短工程で立体選択的に合成することにも成功した。この方法は、様々な芳香族化合物に応用でき、様々な hPhe 誘導体合成が可能となると考えらる。さらに TfOH が極性の高いアミノ酸誘導体を溶解させうることから、他のアミノ酸の誘導体化反応への可能性が示唆された。

## 5. 参考文献

- <sup>1a)</sup> *Mol. Pharm.* 1990, 38, 924; <sup>1b)</sup> *Drug Dev. Ind. Pharm.* 1998, 24, 569; <sup>2a)</sup> *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 2081; <sup>2b)</sup> *Tetrahedron: Asymmetry* 2003, 14, 2239; <sup>3)</sup> *Enantiomer* 2002, 7, 1; <sup>4)</sup> *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 9019; <sup>5)</sup> *Tetrahedron: Asymmetry* 2000, 11, 1487; <sup>6)</sup> *Synthesis* 2001, 7, 1007; <sup>7)</sup> *Chem. Ber.* 1957, 90, 1896;  
<sup>8)</sup> *J. Heterocycl. Chem.* 1994, 31, 1259-1266; <sup>9)</sup> *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1972, 11, 299;  
<sup>10)</sup> *J. Org. Chem.* 1980, 45, 2015.

## 6. 発表論文および学会発表

(論 文)

- 1) Ryo Murashige, Yuka Hayashi, Makoto Hashimoto : Asymmetric and efficient synthesis of homophenylalanine derivatives via Friedel-Crafts reaction with trifluoromethanesulfonic acid *Tetrahedron Letters*, 2008, 49, 6566-6568.

**(学会口頭発表)**

- 1) 村重 諒, 橋本 誠: アミノ酸骨格を利用した効率的 Friedel-Crafts 反応によるホモフェニルアラニン類の合成. 日本化学会北海道支部夏季研究発表会.
- 2) 村重 諒, 橋本 誠: Triflic acid を用いたフェノールのアシル化, Friedel-Crafts 反応の制御, フェニルエステルの Fries 転位. 日本農芸化学会北海道支部会.
- 3) 村重 諒, 橋本 誠: Triflic acid (TfOH) を用いたカルボン酸誘導体の Friedel-Crafts 反応の検討. 日本農芸化学会北海道支部会.

## **7. 謝 辞**

本研究の実施にあたり, ご援助いただいた財団法人帯広畜産大学後援会に感謝致します。

キーワード: Friedel-Crafts reaction, Homophenylalanine, Trifluoromethanesulfonic acid