

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K18829

研究課題名(和文) ピペラジノン誘導体を基盤とする新規な不斉触媒の合成開発

研究課題名(英文) Development of novel asymmetric catalyst based on piperazinone derivatives

研究代表者

中尾 允泰 (NAKAO, Michiyasu)

徳島大学・大学院医歯薬学研究部(薬学系)・助教

研究者番号：60550001

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：新反応剤開発および創薬研究のスキヤフォールド(共通構造、足場)として注目しているピペラジノン誘導体を基盤とする新規な不斉触媒の合成開発を目的とし詳細に検討した。その結果、第一級アミノ基を有するピペラジノン誘導体がヒドロキシアセトンとp-ニトロベンズアルデヒドの不斉アルドール反応を触媒することを明らかにした。さらに、第三級アミノ基を有するピペラジノン誘導体触媒下に、対称環状炭酸エステルベンジルアルコールによる不斉非対称化反応が進行することを見出した。

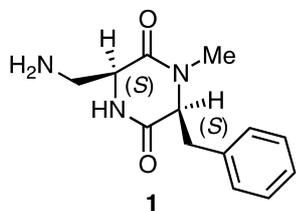
研究成果の概要(英文)：We investigated that development of novel asymmetric catalyst based on piperazinone derivatives. As a result, we demonstrated that novel piperazinone bearing a primary amino group could catalyze asymmetric aldol reaction between hydroxyacetone and p-nitrobenzaldehyde. In addition, novel piperazinone bearing a tertiary amino group was found to catalyze asymmetric desymmetrization of -symmetric cyclic carbonates.

研究分野：有機化学

キーワード：ピペラジノン 不斉触媒 不斉アルドール反応 環状炭酸エステル 非対称化反応

1. 研究開始当初の背景

含窒素6員環化合物であるピペラジンのアミノ基をアミド基へと変換した化合物がピペラジノン誘導体であり、中でもピペラジン-2,5-ジオン誘導体は様々な生物活性化合物の構造単位である上に、2つの窒素原子と不斉炭素上の化学構造修飾により、近年アニオンレセプター、ペプチドミメティクス、さらにドラッグデリバリーシステムなどの多彩な機能性を示すことが国内外で明らかとなってきた。したがって、ピペラジノン誘導体は有機化学および創薬化学の見地から有望かつ魅力的なスキファールドとして注目されている。しかしながら、様々な機能性が見いだされているにもかかわらず、実用的な不斉触媒としての応用は未だ達成されていない。申請者はこれまでに、ピペラジン-2,5-ジオン誘導体の物性や立体配座に関する研究を展開してきた。一般に、ピペラジン-2,5-ジオン誘導体は2つのアミド結合に由来する分子間水素結合ネットワークのため溶媒に対する溶解性が低いが、ピペラジン環上の窒素原子をメチル化することにより溶解性が格段に向上することを見いだした (M. Nakao et al. *Heterocycles*, **2015**, *90*, 1309)。さらに、ベンジル基を有するピペラジン-2,5-ジオン誘導体は分子内 CH/π 相互作用に基づく折りたたみ型立体配座をとり、このような弱い相互作用が分子の立体配座を制御する重要な要因であることを明らかにしてきた (M. Nakao et al. *Chem. Lett.*, **2014**, *43*, 340)。これらの知見をもとに、申請者はアミノ基とベンジル基を有するピペラジン-2,5-ジオン誘導体 **1** を合成開発し、ヒドロキシアセトンと 4-ニトロベンズアルデヒドの不斉アルドール反応を試みた結果、44% ee でアルドール生成物が得られることを見いだした。そこで、申請者は **1** を基盤として、不斉アルドール反応をはじめとする実用的不斉反応を高立体選択的に触媒する新規な各種光学活性ピペラジノン誘導体ならびにそれらの金属 (亜鉛、マグネシウムなど) 錯体化合物の合成開発という本研究の着想に至った。



2. 研究の目的

申請者らが展開してきたピペラジン-2,5-ジオンに関する化学を基盤として、不斉アルドール反応をはじめとする実用的不斉反応を触媒する新規なピペラジノン誘導体の合成開発を目的とする。

(1) 不斉アルドール反応におけるエナンチオ選択性の向上を目的に、**1** の化学構造を基

盤として触媒活性に関与すると考えられるアミノ基をより不斉点に近づけた新規ピペラジノン誘導体を合成開発する。得られたピペラジノン誘導体を触媒として不斉アルドール反応を検討し、最も良好なエナンチオ選択性を与える触媒を明らかにする。

(2) **1** のジメチル化誘導体と亜鉛およびマグネシウムを含む有機金属との反応により、新規ピペラジノン-金属錯体化合物を合成開発するとともに不斉触媒としての応用をめざす。

3. 研究の方法

(1) アミノ基をより不斉点に近づけた新規ピペラジノン誘導体の合成を目的に、以下の内容を検討する。

ピペラジン-2,5-ジオン環にイミダゾリジン環が縮環した新規二環性ピペラジン-2,5-ジオン誘導体を合成する。

ピペラジン-2,5-ジオン環の一方のカルボニル基をメチレン基へと変換した新規ピペラジン-2-オン誘導体を合成する。

合成したピペラジノン誘導体を触媒量存在下に、ヒドロキシアセトンと 4-ニトロベンズアルデヒドの不斉アルドール反応を検討する。

(2) 新規ピペラジノン-金属錯体化合物の合成を目的に、以下の内容を検討する。

1 のジメチル化誘導体を合成する。

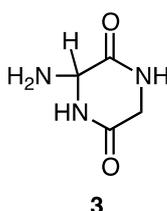
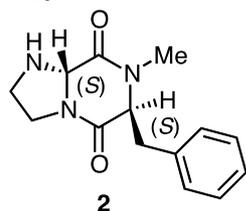
有機金属試薬として、ジエチル亜鉛およびジ *n*-ブチルマグネシウムを用い、**1** のジメチル体との反応により、新規ピペラジノン-金属錯体化合物の合成を試みる。

新規ピペラジノン-金属錯体化合物を触媒量存在下に、対称化合物の非対称化反応を検討する。

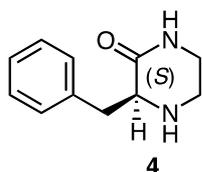
4. 研究成果

Boc 保護ジアミンとグリオキシル酸から得られる非天然型環状 α -アミノ酸と *N*-メチルフェニルアラニンメチルエステルの縮合反応ならびに分子内環化反応より、触媒活性に関与すると考えられるアミノ基をより不斉点に近づけた新規二環性ピペラジン-2,5-ジオン誘導体 **2** を合成した。**2** を 20 mol% 存在下に、ヒドロキシアセトンと 4-ニトロベンズアルデヒドのアルドール反応を検討した結果、8% 収率、*syn/anti* = 40 : 60、22% ee (*syn*) でアルドール生成物が得られた。予想に反して、収率およびエナンチオ選択性が向上しなかった要因として二環性構造が考えられたことから、ピペラジン-2,5-ジオン環から第一級アミノ基のみが直接結合した新規ピペラジン-2,5-ジオン誘導体 **3** の合成ならびにアルドール反応に対する触媒活性を検討した。すなわち、アミノマロン酸ジエチルエステルから数工程にて、ラセミ体の保護 α -ジアミノ酸を合成した。このアミノ酸とグリシンメチルエステル塩酸塩の縮合反応ならびに分子内環化反応により、第一級アミノ基が直接結合

したラセミ体の新規ピペラジン-2,5-ジオン誘導体 **3** を合成した。**3** を 20 mol%存在下にアルドール反応を検討した結果、27%収率、*syn/anti* = 81 : 19 でアルドール生成物が得られた。二環性ピペラジン-2,5-ジオン誘導体 **2** を用いた場合よりも、高いジアステレオ選択性が得られた。



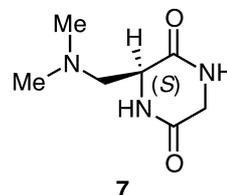
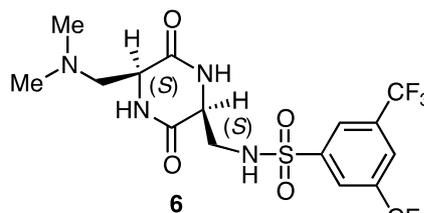
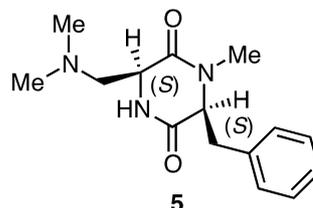
次に、N-保護 α -アミノ酸とキラル 1,2-アミノアルコールの縮合反応により、ピペラジン-2-オン環化前駆体を合成し、末端アルコール部分の活性化による分子内環化反応を試みたが、目的とするピペラジン-2-オン誘導体を得ることは困難であった。そこで、種々検討した結果、Cbz- α -アミノ酸とアミノアセトアルデヒドジメチルアセタールを縮合した後、70%含水トリフルオロ酢酸中で処理すると分子内環化反応が進行し、最後に Cbz 基を脱保護することで、目的とする新規ピペラジン-2-オン誘導体を得られた。種々のピペラジン-2-オン誘導体を 20 mol%存在下にアルドール反応を検討した結果、置換基としてベンジル基を有するピペラジン-2-オン誘導体 **4** 触媒下に 76%収率、*syn/anti* = 64 : 36、21% ee (*syn*) でアルドール生成物が得られることが明らかとなった。



アミノ基をより不斉点に近づけた一連のピペラジノン誘導体に関する検討の結果、ピペラジン-2,5-ジオン誘導体 **1** と比較して立体選択性の向上には至らなかったものの、新規ピペラジノン誘導体が不斉有機触媒活性を有することが明らかとなった。

次に、ピペラジノン誘導体と有機金属試薬との反応による新規ピペラジノン-金属錯体化合物の合成を目的に、第一級アミノ基を第三級アミノ基へと変換した新規ピペラジン-2,5-ジオン誘導体 **5** を合成した。**5** とジエチ

ル亜鉛およびジ *n*-ブチルマグネシウムの反応を様々な条件下に詳細に検討した結果、NMR 実験から溶液中にてピペラジノン-金属錯体化合物の生成が示唆されたが、単離可能な金属錯体を得ることは困難であった。そこで、研究の方針を変更し、**5** をプロキラル対称環状炭酸エステルの非対称化反応における有機触媒として 20 mol%用いた結果、66%収率、21% ee で非対称化生成物が得られた。本反応は、申請者がキラルリン酸触媒条件下に独自に開発した不斉反応であるが (S. Sano, M. Nakao et al. *Synlett*, **2013**, 24, 2302) 第三級アミノ基を有する新規ピペラジン-2,5-ジオン誘導体 **5** も本反応を触媒することが明らかとなった。そこで、触媒の化学構造を種々検討した結果、スルホンアミド基を併せ持つ二官能性ピペラジン-2,5-ジオン誘導体 **6** などは反応性ならびに立体選択性が低下したのに対し、第三級アミノ基のみを有するピペラジン-2,5-ジオン誘導体 **7** を触媒量用いた場合、70%収率、41% ee で不斉非対称化反応が進行することを見出した。また、従来有効であったキラルリン酸触媒では基質の分解のため生成物が得られない 対称チオ炭酸エステルにおいても、ピペラジン-2,5-ジオン型触媒においては不斉非対称化反応が進行することがわかり、基質適用範囲の拡大の可能性が示唆された。



新規ピペラジノン-金属錯体化合物の合成には至らなかったが、第三級アミノ基を有するピペラジン-2,5-ジオン誘導体がプロキラル対称環状炭酸エステル類の不斉非対称化反応における有機触媒として機能することが明らかとなった。

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計1件)

中尾 允泰 ジケトピペラジンの分子構造特性を基盤とする機能性分子の創製、第55回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、2016.11.6、就実大学(岡山県・岡山市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中尾 允泰 (NAKAO, Michiyasu)
徳島大学・大学院医歯薬学研究部・助教
研究者番号：60550001