

Facile Synthesis of Pharmaceutically Interesting Piperidine Derivatives through 3,4-Unsaturated 2-Methoxypiperidines

(3,4-不飽和-2-メトキシピペリジンを経由する置換ピペリジン誘導体の簡便な合成法)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科生命薬科学専攻 古久保 茂

【目的】

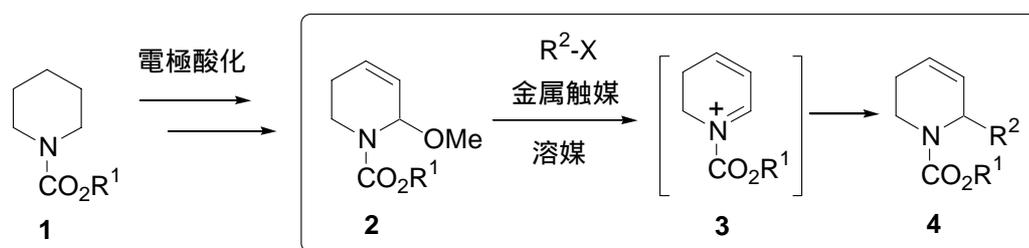
生理活性天然物や医薬品には、ヘテロ環、特にピペリジン環を有しているものが多い。その為、これまでに多置換ピペリジンの簡便な合成法が精力的に研究されてきた。ピペリジン環を含むこれら医薬品等の最も簡便な合成法として、ピペリジン環に直接、置換基を導入する手法が考えられるが、この手法についての報告例はこれまで少なかった。

今回、私は環境に優しい手法による置換ピペリジンの効率的合成法の開拓を目指して、電極酸化反応を用いてピペリジンから容易に合成出来る 3,4-不飽和ピペリジン誘導体を鍵中間体とし、水溶媒中での 2-アルキルピペリジン誘導体への変換反応を行った。また、鍵中間体の 3,4-不飽和ピペリジン誘導体の二重結合を足掛かりとして水酸基を導入し、生物活性に興味を持たれるアザ糖誘導体の立体選択的合成を行った。

【結果・考察】

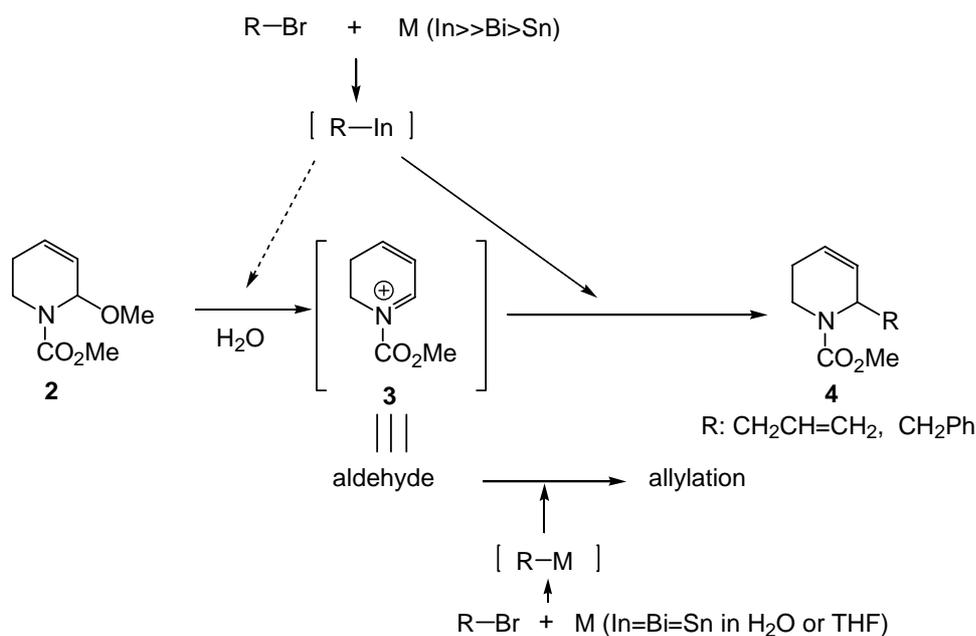
1. 3,4-不飽和 2-メトキシピペリジンを経由したピペリジン環 2 位のアルキル化

電極酸化反応を利用してピペリジン誘導体 1 から *N,O*-アセタール 2 を合成し、これからアシルイミニウムイオン 3 を発生させ、この反応活性種への 2 位アルキル化に影響を与える様々な要因について種々検討し、以下のような知見を得た¹⁾。



1) Barbier 型アリル化において、環境に優しい水溶媒が反応を加速する。

- 2) ピペリジンのN保護基は親水性の高いメトキシカルボニル基が最適である。
- 3) アリルハライドとしては臭化アリルが最適である。
- 4) これまでに報告例の無かった、水溶媒中でのインジウムを用いたベンジル化が進行する。
- 5) 添加する金属はインジウムが好適であるが、収率が低下するもののビスマスや錫を用いても反応は進行する
- 6) 系中で発生するアリルインジウムは、水溶媒中では半減期が短い。
- 7) 系中で発生するアリル金属の求核性の強さは、インジウム、錫、ビスマスで大差が無い。
- 8) アリルインジウムは求核剤と Lewis 酸の性質を併せ持ち、アシルイミニウムイオン3の発生プロモーターとして働いている。
- 9) 本アリル化反応において、飽和ピペリジンを原料とした場合は開環を伴う副反応が進行することが判明した。故に原料としては構造的により安定な不飽和ピペリジン2が好適である。

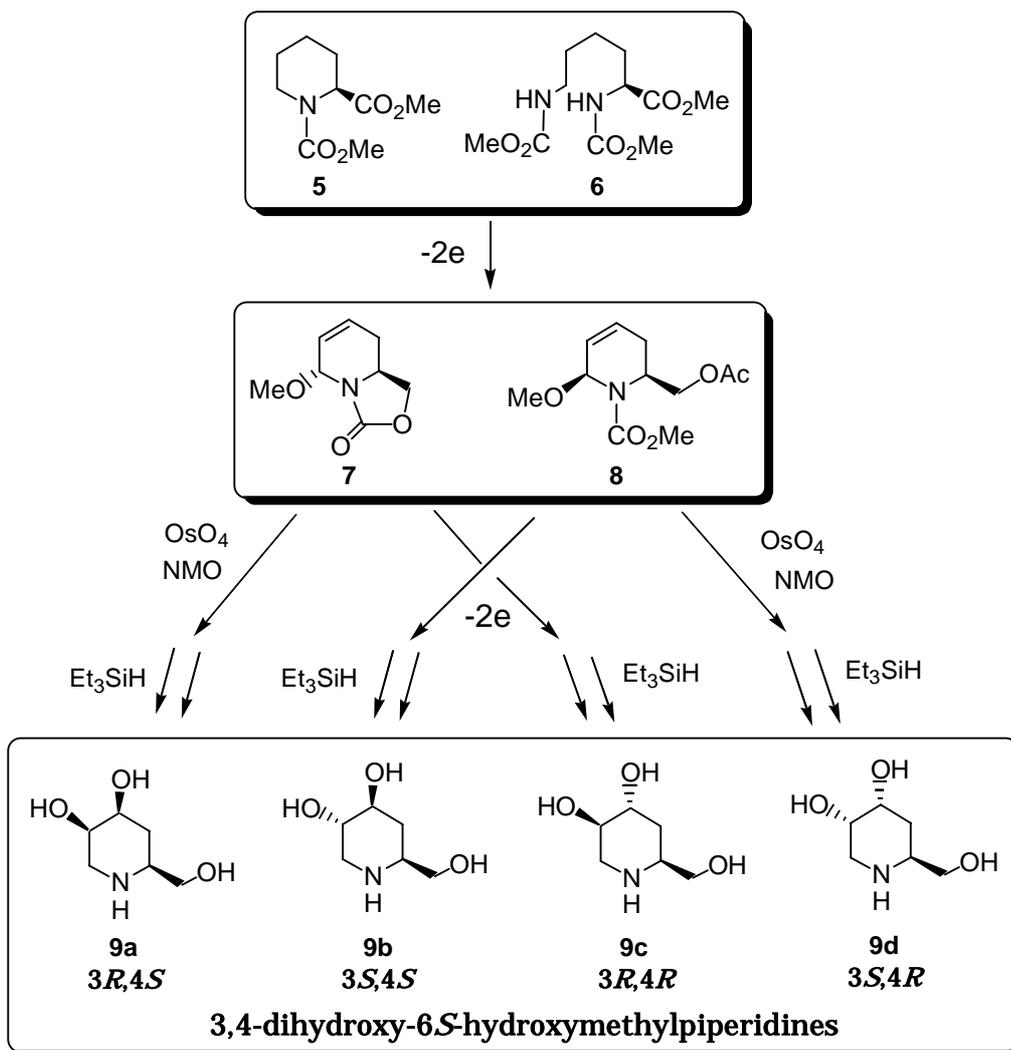


2. 3,4-不飽和-2-メトキシピペリジンを経由する、ピペリジン環 3,4 位への水酸基の導入反応

ピペコリン酸誘導体 5 或いはリジン誘導体 6 から電極酸化反応を用いて容易に合成出来る 2 種類の 3,4-不飽和-2-メトキシピペリジン誘導体 7 および 8 を鍵中間体とし、酢酸中の電極酸化反応と続く Et_3SiH 還元反応を行なうと、2,5-ジデオキシアザ糖誘導

体 **9c** および **9b** がそれぞれ高い立体選択性で合成出来ることが判った²⁾。さらに電極酸化反応の代わりに OsO₄ 酸化反応を用いると、立体化学の異なる 2,5-ジデオキシアザ糖誘導体 **9a** および **9d** がそれぞれ高い立体選択性で合成出来ることが判った。

以上の方法は 3,4-ジヒドロキシ-6*S*-ヒドロキシメチルピペリジン **9** の全ての立体異性体 (4 つ) を立体選択的に合成し得る初めての合成法である。



【参考文献】

- 1) Matsumura, Y.; Suzuki, H.; Furukubo, S.; Onomura, O.; Maki, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5519-5522.
- 2) Furukubo, S.; Moriyama, N.; Onomura, O.; Matsumura, Y. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8177-8181.