

氏 名	たか す きよ せい 高 須 清 誠
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	薬 博 第 414 号
学位授与の日付	平成 10 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬品作用制御システム専攻
学位論文題目	<i>cis</i> -2,5-Diphenylpiperazine を有する化合物の構造と機能に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 富士 薫 教授 井深俊郎 教授 富岡 清

### 論 文 内 容 の 要 旨

代表的な含窒素六員環のひとつであるピペラジンに関する研究は、同類のピペリジンと比較して未開拓に等しかった。最近になって、特にキラルピペラジンを含む化合物について、優れた生理活性が発見されたり不斉反応への応用が検討されたりするようになってきた。しかし、現在のところそれらのコンフォーメーションに関する研究は数えるほどしかない。そこで申請者は *cis*-2,5-diphenylpiperazine 誘導体をモデル化合物に用い、フリー体やそれらの塩の構造解析を行った。

また、*cis*-2,5-diphenylpiperazine を分子内に含んだ機能性物質の開発を目指し、DABCO 誘導体及び、大環状ポリアミンの合成と構造研究ならびに機能の考察もあわせ行った。本論文ではこれらの研究内容について論じる。

#### 第 3 章 *cis*-2,5-diphenylpiperazine 誘導体のコンフォーメーション

(*R*)-Phenylglycine より容易に合成できる *cis*-2,5-diphenylpiperazine をもとに、いくつかの誘導体及び、それらの塩を合成した。X線結晶解析や各種 NMR により六員環構造を中心にコンフォーメーションについて考察を加えた。結晶状態ではフリー体、一塩酸塩ともに六員環は chair 型配座をとっていたが、それに対して二塩酸塩では boat 型であった。また、CDCl<sub>3</sub> などの非プロトン性溶媒中でもフリー体と一塩酸塩は chair 型配座をとっていた。二塩酸塩は boat 型と chair 型の二種のコンフォーマーの混合物 (boat:chair=62:38) として存在していた。塩酸のかわりに 2 等量の Brønsted 酸で形成された塩では、その共役塩基の種類により 2 つのコンフォーマー比が変化することを見出した。とくにトリフルオロ酢酸塩では boat 型コンフォーマーだけしか存在しなかった。

#### 第 4 章 新規なキラル DABCO の開発

(2*R*, 5*R*)-*cis*-2,5-Diphenylpiperazine を原料としてわずか 2 行程で *cis*-2,5-diphenyl-DABCO を合成した。この分子は窒素原子上に中心性不斉が存在する為、1*R*, 2*R*, 4*R*, 5*R* と 1*S*, 2*R*, 4*S*, 5*R* という 2 種のジアステレオアイソマーが得られた。これらの X線結晶解析を行うことにより、diazabicyclo[2.2.2]octane 骨格の構造は D<sub>3</sub> の対称性をもつねじれ構造であるということを明らかにした。

#### 第 5 章 *cis*-2,5-Diphenylpiperazine を構成単位とする大環状化合物の合成と性質

金属イオン認識部位の構造に適度な柔軟さをもたせたホスト化合物の開発を目的として、*cis*-2,5-diphenylpiperazine を組込んだ大環状ポリアミド及びポリアミンを合成した。まず、それらのコンフォーメーションについて X線解析と分子力学計算を用い考察した。次に、それらの金属イオンに対する親和性を調べた。その中でピペラジン環をつなぐスパーサー部位にヘテロ原子を含んだ 18 員環ポリアミンは、銀イオンなどを選択的に認識した。NMR と X線解析によりポリアミンと銀イオンとの錯体は 1:1 錯体を形成していることが判明した。また、錯形成によりホストのコンフォーメーションに変化が起

こっていることもわかった。

以上本研究により、*cis*-2,5-Diphenylpiperazine 誘導体およびその塩のコンフォーメーションを明らかにするとともに、その構造的特徴をふまえることにより新たな機能性分子の開発に関して新たな知見を得ることができた。

### 論文審査の結果の要旨

代表的な含窒素六員環のひとつであるピペラジンに関する研究は、同類のピペリジンと比較して未開拓に等しかった。最近になって、特にキラルピペラジンを含む化合物について、優れた生理活性が発見されたり不斉反応への応用が検討されたりするようになってきた。しかし、現在のところそれらのコンフォーメーションに関する研究は数えるほどしかない。本研究は *cis*-2,5-diphenylpiperazine 誘導体モデル化合物に用い、フリー体やそれらの塩の構造解析、*cis*-2,5-diphenylpiperazine を構成ユニットとする BABCO 誘導体及び、大環状ポリアミンの合成と構造ならびに機能する研究を取り扱ったものである。

(*R*)-Phenylglycine より容易に合成できる *cis*-2,5-diphenylpiperazine をもとに、数種の誘導体及び、それらの塩を合成した。X線結晶解析や各種 NMR により六員環構造を中心にコンフォーメーションについて考察を加えた。結晶状態ではフリー体、一塩酸塩ともに六員環は chair 型配座をとったが、それに対して二塩酸塩では boat 型であった。また、CDCl<sub>3</sub> などの非プロトン性溶媒中でもフリー体と一塩酸塩は chair 型配座をとってきた。二塩酸は boat 型と chair 型の二種のコンフォーマーの混合物 (boat: chair=62:38) として存在していた。塩酸のかわりに 2 等量の Brønsted 酸で形成された塩では、その共役塩基の種類により 2 つのコンフォーマー比が変化することを見出した。とくにトリフルオロ酢酸塩では boat 型コンフォーマーのみしか存在しなかった。

(2*R*, *R*)-*cis*-2,5-Diphenylpiperazine を原料としてわずか 2 行程で *cis*-2,5-diphenyl-DABCO を合成した。この分子は窒素原子上に中心性不斉が存在する為、1*R*, 2*R*, 4*R*, 5*R* と 1*S*, 2*R*, 4*S*, 5*R* という 2 種のジアステレオアイソマーが得られた。これらの X線結晶解析を行うことにより、diazabicyclo[2.2.2]octane 骨格の構造は D<sub>3</sub> の対称性をもつねじれ構造であるということを示した。

金属イオン認識部位の構造に適度な柔軟さをもたせたホスト化合物の開発を目的として、*cis*-2,5-diphenylpiperazine を組込んだ数種の大環状ポリアミド及びポリアミンを合成した。その中でピペラジン環をつなぐスパーサー部位にヘテロ原子を含んだ 18 員環ポリアミンは、銀イオンを選択的に認識した。NMR と X線解析によりポリアミンと銀イオンとの錯体は 1:1 錯体を形成していることを明らかにした。また、錯形成によりホストのコンフォーメーションに変化が起こっていることもわかった。

以上本研究は、*cis*-2,5-Diphenylpiperazine 誘導体およびその塩のコンフォーメーションを明らかにするとともに、その構造的特徴をふまえることにより新たな機能性分子の開発に関して新しい知見を加えたものである。よって本論文は博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。

更に、平成10年3月4日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。