

氏名（本籍）	高山 淳	（埼玉県）
学位の種類	博士(薬学)	
学位記番号	甲 第102号	
学位授与年月日	平成17年3月15日	
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当者	
学位論文の題名	超原子価ヨウ素化合物による分子内酸化的環化反応を用いた抗生物質TAN1251類の合成	
論文審査委員	主 査	教 授 本 多 利 雄
	副 査	教 授 東 山 公 男
	副 査	助教授 野 沢 幸 平

論文内容の要旨

わが国は天然資源に恵まれず原材料を海外からの輸入に頼っているが、ヨウ素の生産に関しては世界随一である。天然ガスと共に採取される化石海水、即ちかん水が工業的ヨウ素製造原料であり、生産されるヨウ素の 80 %以上を世界各国に輸出している。ところが、ヨウ素を組み込んだ製品、例えば X 線造影剤や写真用フィルムの感光剤などはその大部分を欧米からの輸入に頼っており、わが国では貴重なヨウ素資源が有効に利用されていない。したがって、ヨウ素の有効利用法や用途の開発、高付加価値有機ヨウ素化合物の開発が非常に重要になる。また近年、環境汚染などの問題から毒性が低くかつ反応性の高い反応剤の開発も望まれている。そこで著者は大量合成が可能であり、毒性の低い 3 価の超原子価ヨウ素化合物に着目し、生理活性物質の効率的全合成への応用を検討することにした。

ヨウ素原子はハロゲン原子の中では分子量およびイオン半径が最も大きく、かつ最も大きく分極しており、さらに電気陰性度が最も小さい原子である。また安定な多配位の化合物を形成することができ、それらは 1 価のヨウ素原子とは全く性質が異なるという特性を持っているため古くから注目されてきた。しかし、19 世紀後半から 20 世紀の中頃までに、およそ 1300 種類もの 3 価、5 価等の超原子価ヨウ素化合物が合成されたが、有機合成にはほとんど用いられていなかった。その後、ヨウ素を含む試薬に関して、1980 年代初期に超原子価ヨウ素化合物が、水銀、タリウム、鉛等の重金属酸化剤と比較的類似した反応性を示すことが明らかになり、また、それらに比べて低毒性であることから

その存在が一躍注目を集めるようになった。その結果、特に 3 価の試薬として iodosylbenzene (PhIO)、iodobenzene diacetate (PIDA: $\text{PhI}(\text{OCOCH}_3)_2$)、iodobenzene di(trifluoroacetate) (PIFA: $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$)、[hydroxyl(tosyloxy)iodo]-benzene (HTIB: $\text{PhI}(\text{OH})\text{OTs}$)、また、5 価の試薬として Dess-Martin 試薬 (DMP) や *o*-iodoxybenzoic acid (IBX) 等の試薬に関する反応性の検討が国内外のグループによって盛んに行われてきた。

超原子価ヨウ素化合物はヨウ素原子上でのリガンド交換が容易に進行し、より安定な 8 偶子構造を持つ 1 価の状態に戻ろうとする性質により、非常に優れた脱離能を有する。このような反応挙動は、有機金属化合物の反応と極めて類似している。また、このような反応性を利用した超原子価ヨウ素化合物を用いる有機合成反応の研究開発は、1980 年代後半以降、目覚ましく進展し、多くの有用な反応が見出されてきた。とりわけ 3 価のヨウ素試薬は、5 価の化合物に比べ、安定で爆発性もなく、入手容易で取り扱いやすいことから優れた酸化剤として特に注目を集めてきた。3 価の超原子価ヨウ素化合物を用いた反応の中でも芳香族の酸化的環化反応は、天然物合成などにおいてこれまでも盛んに利用されてきた反応である。しかし、過去の合成例においてはフェノールとアミドあるいはフェノールとオキシムなどの酸化的環化反応は数多く報告されているが、フェノールとアミンの例はあまり報告がなされていない。そこで著者は (-)-TAN1251A の一般的かつ効率的な合成法を確立する目的で、3 価の超原子価ヨウ素化合物を用いたフェノールとアミンとの酸化的環化反応を鍵反応とする合成を計画した。

(-)-TAN1251A(**52**) およびその類縁体は 1991 年に武田薬品工業(株)の研究グループによって *Penicillium thomii* RA-89 から単離された抗生物質である。類縁体には (+)-TAN1251B(**53**)、(+)-TAN1251C(**54**) および (+)-TAN1251D(**55**) が知られている。アセチルコリンが引き起こすモルモット回腸収縮に対する (-)-TAN1251A(**52**) および (+)-TAN1251B (**53**) の ED_{50} 値はそれぞれ 8.0 nM および 10.0 nM である。中でも (+)-TAN1251B(**53**) の作用はアトロピンより強いと言われている。また、(-)-TAN1251A(**52**) はムスカリン M_1 受容体拮抗作用を有することが知られ、パーキンソン病治療薬のリード化合物としての期待がなされている。その構造上の特徴としては 1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane 環上に spirocyclohexanone 環を有しており合成化学的にも非常に興味深い化合物である。この基本骨格上に (-)-TAN1251A(**52**) は *exo* オレフィン を有している。また、シクロヘキサノン環上の α 位に水酸基を有するものが (+)-TAN1251B

(53)、*endo* オレフィンを含むものが (+)-TAN1251C(54)、オレフィンが還元され *S* 配置の不斉中心を含むものが (+)-TAN1251D(55) である (Figure 1)。

先ず著者は (-)-TAN1251A の合成に着手した。原料として L-tyrosine を用いて数工程でアルデヒド(83) へと変換した。アルデヒド(83) とグリシンメチルエステル塩酸塩の還元的アミノ化反応によりアミン(84) を合成後、数工程で鍵反応前駆体(86) および (87) を得ることができた。ここで、先ず化合物(86) および (87) の第 2 級アミンを NCS あるいは NBS によりハロゲン化し、Ag₂O、AgBF₄、CAN あるいは UV 照射等の条件下で環化反応を試みたところ望むジェノン(88) を得ることができなかった。そこでフェノール(87) を 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol 中、超原子価ヨウ素化合物である iodobenzene diacetate で処理したところ望むジェノン(88) を得ることに成功した。続いてジェノン(88) の炭素-炭素二重結合の還元を検討した。先ず、さまざまな Pd 触媒を用いた水素気流下での還元を行ったが、望む還元体(89) を得ることはできず構造不明の多くの生成物を与えるのみであった。そこで、ジェノンのカルボニル基を還元し、同様に還元を試みたが同じ結果であった。種々の条件下でジェノン(88) の還元を試みたにもかかわらず望むケトン(89) は得られなかったが、Buchwald 等の 1,4-還元条件を用いたところ望むケトン(89) を得ることができた。次いで得られたケトン(89) を酸性条件下ケタール化することによりケタール(75) を得ることに成功した。ケタール(75) は Wardrop 等の報告した (-)-TAN1251A(52) 合成の重要中間体であり、(-)-TAN1251A(52) の形式合成を達成した。(Scheme 1)。

第 2 級アミンとフェノールとの超原子価ヨウ素化合物による酸化的環化反応を鍵反応として用いることにより、(-)-TAN1251A(52) の効率的合成法の確立に成功したので、次に著者は (+)-TAN1251C(54) および (+)-TAN1251D(55) の合成にも本反応を応用することとした。(-)-TAN1251A(52) の合成においては L-tyrosine および glycine を原料として用いたが、あらかじめ L-tyrosine を 2 分子用いて同様の方法で合成することにより、より短工程で (+)-TAN1251D(55) を合成することができると考えた。すなわち、(-)-TAN1251A(52) の合成では側鎖部分を、その合成の最後の段階で導入するのに対し、この合成経路を用いれば側鎖部分は始めから導入されていることになり、より効率的であると考えられる。また、(+)-TAN1251D(55) の二つの不斉中心は L-tyrosine より導入可能でもあり、その合成はより確実になる。

L-Tyrosine を 2 分子用いて数工程でアミン(96) を得た後、更に脱 Boc、ア

ミド化による閉環および脱 MPM により鍵反応前駆体(**100**) を合成した。続いてフェノール(**100**) を (-)-TAN1251A(**56**) の合成と同様に、溶媒として 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol を用いて iodobenzene diacetate で処理したところ、望むジエノン(**101**) を得ることに成功した。次いでジエノン(**101**) の炭素—炭素二重結合の還元も (-)-TAN1251A の合成と同様の 1,4-還元により望むケトン(**102**) に変換でき、その後数工程を経て (+)-TAN1251C(**54**) および (+)-TAN1251D(**55**) の合成にも成功した (**Scheme 2**)。

ここにおいて開発した TAN1251 類の合成ルートは今後さまざまな誘導体の効率的合成に応用可能であると考えられる。

The Family of TAN1251

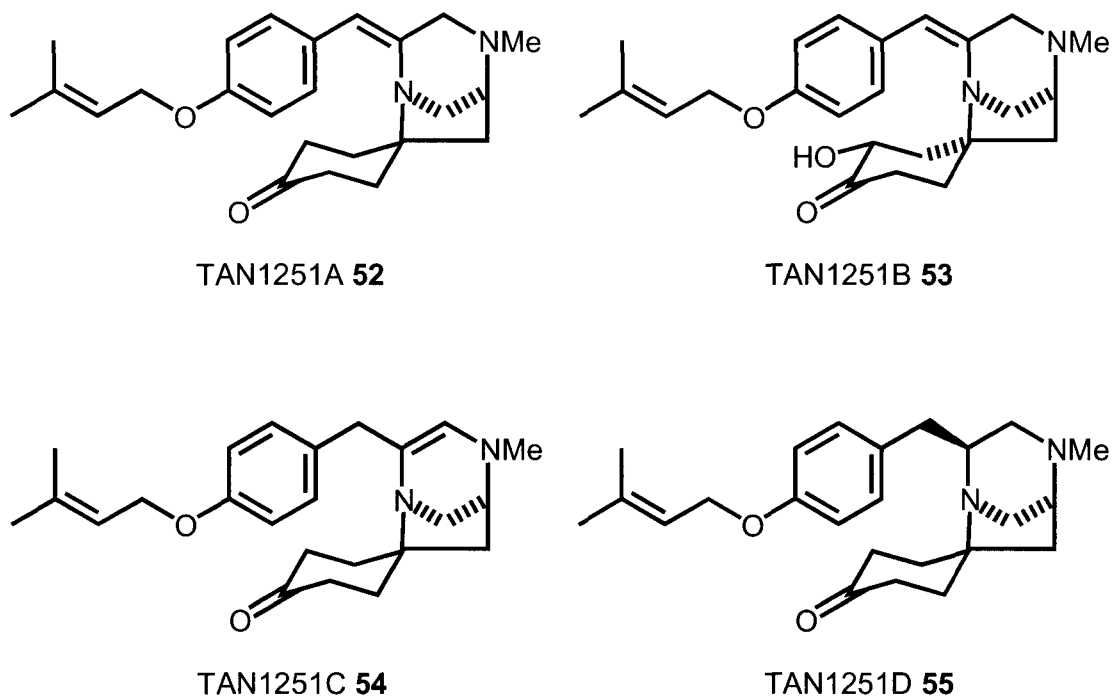
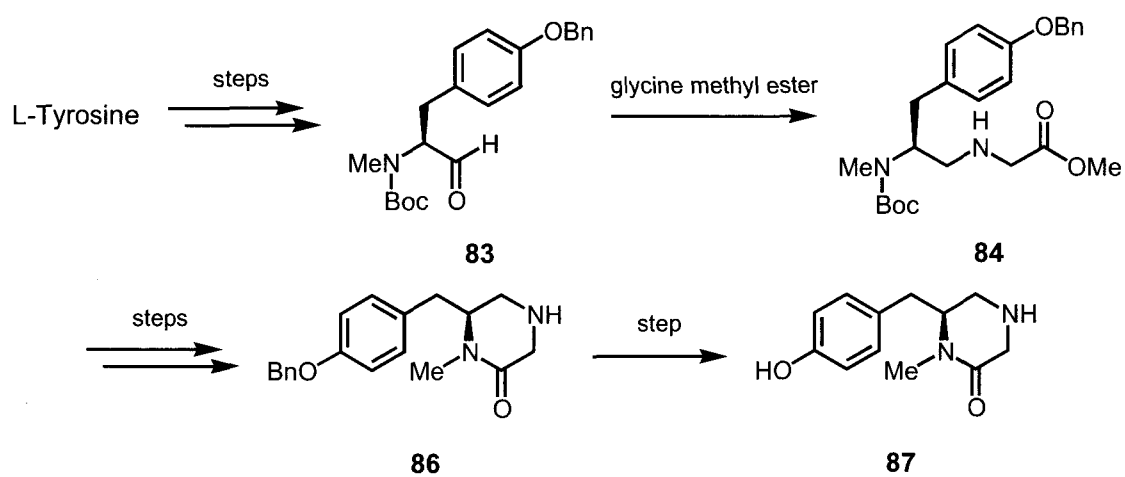
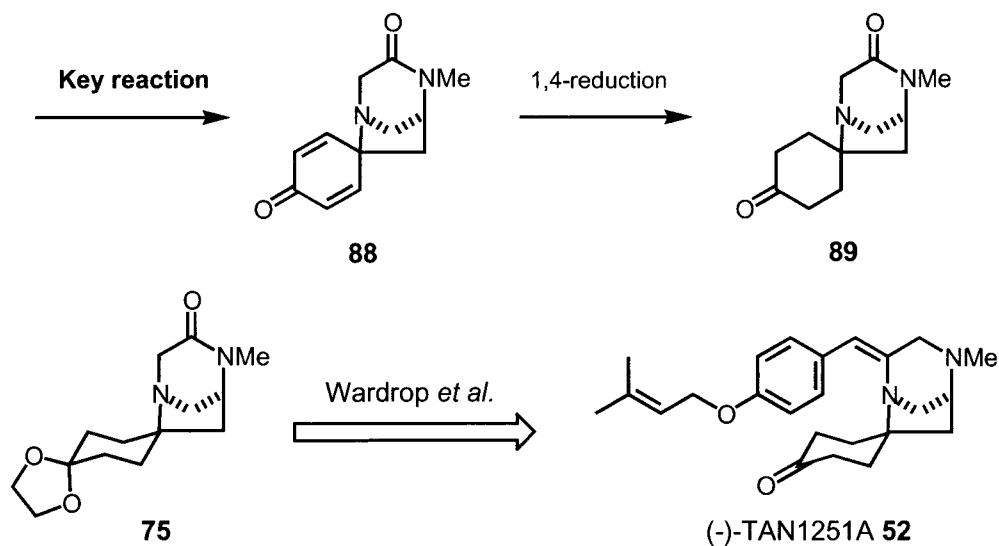


Figure 1

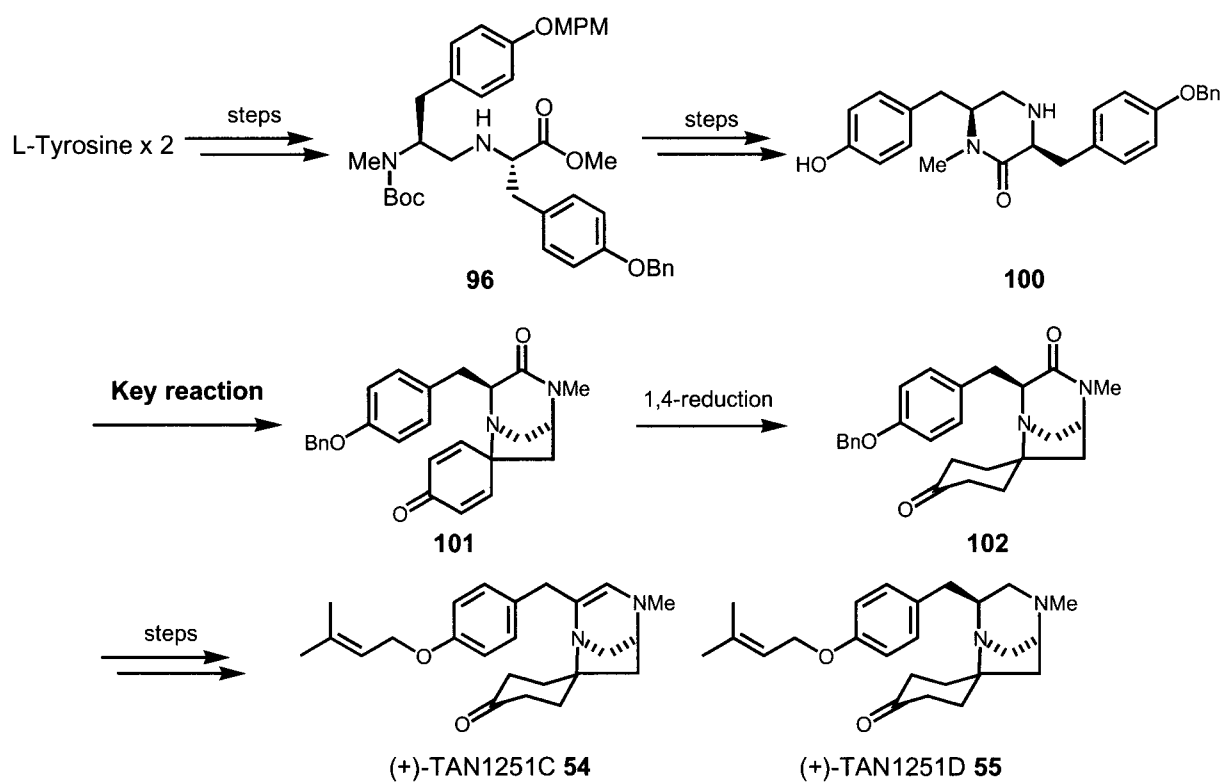
Synthesis of (-)-TAN1251A





Scheme 1

Syntheses of (+)-TAN1251C and (+)-TAN1251D



Scheme 2

論文審査の結果の要旨

天然物を始めとする多くの生理活性化合物には、多くの不斉中心を有し、かつ複雑な骨格を構成している化合物が多々存在する。従って、これらの有用化合物の効率的合成法を確立する上において、新規な反応の開発は重要な課題の一つであり、また不斉中心をどのように導入するかも重要な要素になる。

ヨウ素はハロゲン原子の中では分子量およびイオン半径が最も大きく、かつ最も大きく分極しており、さらに電気陰性度が最も小さい原子である。また安定な多配位の化合物を形成することができ、それらは1価のヨウ素原子とは全く性質が異なるという特性を持っているため古くから注目されてきた。超原子価ヨウ素化合物はヨウ素原子上でのリガンド交換が容易に進行し、より安定な8偶子構造を持つ1価の状態に戻ろうとする性質により、非常に優れた脱離能を有する。このような反応挙動は、有機金属化合物の反応と極めて類似している。

超原子価ヨウ素化合物を用いる有機合成反応の研究開発は、1980年代後半以降目覚ましく進展し、多数の有用な反応が見出されてきた。とりわけ3価のヨウ素試薬は5価の化合物に比べ、安定で爆発性もなく、入手容易で取り扱いやすいことから優れた酸化剤として特に注目を集めてきた試薬である。

本論文においてはこの3価の超原子価ヨウ素化合物を用いたフェノールとアミンとの酸化的環化反応を鍵反応として用いることにより有用な生理活性天然物である(-)-TAN1251A およびその類縁体の合成を達成している。(-)-TAN1251A およびその類縁体は1991年に武田薬品工業株式会社のHarada等によって*Penicillium thomii* RA-89 から単離された抗生物質である。類縁体には(+)-TAN1251B, (+)-TAN1251C および(+)-TAN1251D が知られており、cholinergic activity を有している。また、(-)-TAN1251A はムスカリン M₁ 受容体拮抗作用を有することが知られ、パーキンソン病治療薬のリード化合物としての期待がなされている。その構造上の特徴としては1,4-diazabicyclo[3.2.1]octane 環上にspirocyclohexanone 環を有しており合成化学的にも非常に興味深い化合物である。この基本骨格上に(-)-TAN1251A は exo オレフィン を有している。また、シクロヘキサノン環上の α 位に水酸基を有するものが(+)-TAN1251B、endo オレフィン を有するものが(+)-TAN1251C、オレフィンが還元され S 配置の不斉中心を有するものが(+)-TAN1251D である。

上述した如く、本論文はこれら TAN1251 類の効率的キラル合成を立案・遂行した結果に対する記述であり、本研究によって得られた結果は以下のようであ

る。

1. (-)-TAN1251A の合成

超原子価ヨウ素化合物による酸化的環化反応は、天然物合成などにおいてこれまでも盛んに利用されてきた反応である。しかし、フェノールとアミドあるいはフェノールとオキシムなどの酸化的環化反応は数多く報告されているが、フェノールとアミンの例はあまり報告がなされていない。本研究においては(-)-TAN1251Aの一般的かつ効率的な合成法を確立する目的で、3 価の超原子価ヨウ素化合物を用いたフェノールとアミンとの酸化的環化反応を鍵反応とする合成を計画し、L-tyrosine および glycine を原料として用い、第2級アミンとフェノールとの超原子価ヨウ素試薬による酸化的環化反応によりbicyclo環とスピロ環を一気に構築し、ジエノンの還元そしてケタール化によって(-)-TAN1251Aの合成を達成している。

2. (+)-TAN1251C および (+)-TAN1251D の合成

(-)-TAN1251Aの合成においては原料としてL-tyrosine および glycine を用いたのに対し、ここではL-tyrosine を2分子用いて同様な合成経路を用いることによって、より短工程で(+)-TAN1251Dの合成を達成している。(-)-TAN1251Aの合成経路ではプレニルオキシベンジル側鎖は最後に導入しなければならなかったが、今回の合成経路によればあらかじめ側鎖部分が導入されていることから、より効率的な合成であると考えられる。また、(+)-TAN1251Dの二つの不斉中心はL-tyrosine より導入可能である。

以上のように本論文は、超原子価ヨウ素化合物を利用した新規性の高い反応の開発を行うと共に、その応用例としてTAN1251類の効率的かつ一般的キラル合成法の確立を行ったものであり、新規性と重要性の面から博士（薬学）論文として十分に価値のあるものと判断する。