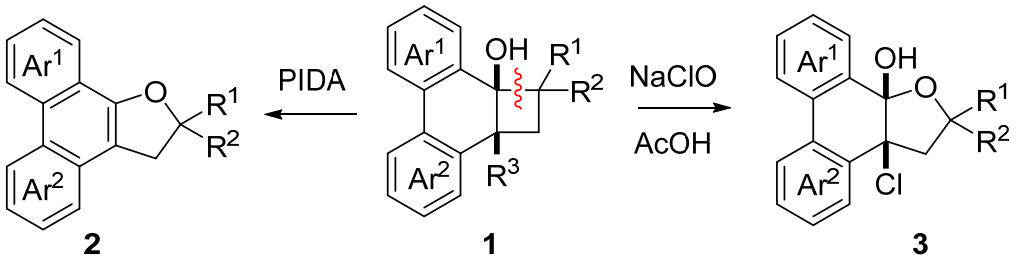
13　特異な生物機能を有する高エネルギー分子の設計と開発	高須　清誠

【目的】分子ひずみを持つ化合物は、反応化学的、構造化学的にも興味が持たれる対象である。小員環化合物はひずみエネルギーを持つため、温和な反応条件においても速やかに反応することができるが、通常の状態では安定に存在し単離可能な場合も多い。我々は、ひずみ化合物の特性の理解を深めるため、ひずみ化合物の合成法の開発、ひずみ化合物の反応性を利用した新たな合成化学的利用、および生体機能分子設計への展開について研究を進めている。本研究課題では、縮環シクロブタンの高エネルギー特長に焦点をあて、酸化刺激により構造変化して機能を発現する分子の創製を目指して検討を行った。

【方法】我々がすでに合成法を報告している芳香族縮ビシクロ［4.2.0］オクタノール 1 は、酸性や塩基性の刺激を与えるとひずみエネルギーの解消を駆動力として種々の分子変換が進行するが、ここでは酸化剤でどのような反応が進行し、生成物の性質にどのような変化がみられるか検討することとした。具体的には、酸化剤として超原子価ヨウ素反応剤および次亜塩素酸を用いて検討を行った。

【結果】酸化剤として（ジアセトキシヨード）ベンゼン（PIDA）を用いたところ、1 は速やかに反応が進行しフラン環をもつ多環芳香族炭化水素 2 を与えた。この際、π 共役が拡張することで、生成物の紫外可視吸収スペクトルは基質に比べ長波長シフトすることが明らかとなった。一方、酸化剤として次亜塩素酸を用いたところ、1 は塩素化体 3 に良好な収率で変換されることが分かった。3 は化合物 2 が脱芳香族的クロロ化（酸化）されて得られることも明らかになった。この分子変換を利用すると、酸化刺激を与えることにより光学的に OFF／ON の信号変換する物質の創製が期待できる。

芳香族縮環シクロブタノールの酸化による分子変換



13. 特異な生物機能を有する高エネルギー分子の設計と開発

高須　清誠

京都大学 大学院薬学研究科 薬品合成化学分野

Key words：分子ひずみ，小員環，刺激応答，多環芳香族化合物，酸化

緒　言

分子ひずみを持つ化合物は、反応化学的、構造化学的にも興味が持たれる対象である。ここで言う分子ひずみとは、分子のある部分の結合長、結合角や二面角を理想の値からずらすことを指す。例えば、小員環構造を持つシクロプロパンやシクロブタンは高い反応性を示すが、これは sp^3炭素原子の理想結合角（109°）からの大きなずれに起因している。シクロプロパンおよびシクロブタンの環ひずみエネルギーはそれぞれ 27.3 kcal/mol、26.5 kcal/mol であり、シクロプロパンのほうが若干高エネルギーであるものの両者の差はそれほど大きくないことが知られている。複数の環が縮環した小員環は、さらにひずみが付加され不安定になる傾向にある。また、中員環分子に含まれる三重結合や *trans*-二重結合も sp 炭素や sp^2炭素が理想とする直構造や平面構造からずれが生じ、高い反応性を示す（図 1）。これらの化合物はひずみエネルギーを持つため、温和な反応条件においても速やかに反応することができるが、通常の状態では安定に存在し単離可能な場合も多い。我々の研究室では、これらのひずみ化合物の特性の理解を深めるため、ひずみ化合物の合成法の開発、ひずみ化合物の反応性を利用した新たな合成化学的利用、および生体機能分子設計への展開について研究を進めている。本研究課題では、縮環シクロブタンおよびシクロブテン化合物の高エネルギー特長に焦点をあてて研究を推進することとした。



図1. 分子ひずみをもつ環状化合物の例

我々は以前シクロブタン環を含む抗腫瘍天然物の合成研究の途上で、容易に合成可能なシクロブタン 1 からシクロプロパン 2 に環縮小する副反応に遭遇した（図 2）［1］。この反応が進行する理由は、ヒドロキシ基が脱離することで生じる中間体のカチオン炭素が核間位に存在することで理想的な平面構造からずれることが大きなひずみを生み出していると説明できる。また、得られたシクロプロパン 2 は酸性条件下、適切な求核剤で処理をするとシクロプロパン環が開裂し、求核剤と共有結合を形成することを明らかとした。この反応を基盤に分子設計を施すことにより、弱酸性条件下で特異的に DNA 鎖を切断しうる DNA アルキル化剤の開発に成功した［2］。正常細胞のミトコンドリア内は中性から弱塩基性である一方、がん細胞のそれは弱酸性（pH 6.5～6.7）となっていることから、この化合物をミトコンドリア内に送達することができればがん細胞選択的に増殖抑制ができると期待できる。

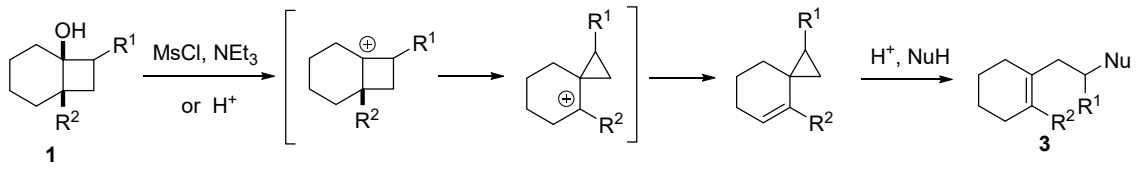


図2. 縮環シクロブタノール1の環縮小転位とそれに続く環開裂反応

また、我々はビアリール化合物 4 の新規［2+2］環化付加反応による芳香族縮ビシクロ［4.2.0］オクタノール 5 の合成法を開発した［3]。5 を酸性条件で求核剤と反応させると、ひずみエネルギーの解消を駆動力として多環芳香族炭化水素 6 を与えることも明らかにしている。シクロブタン 5 は様々な反応性を示し、塩基性条件やラジカル条件などで生物活性化合物（アルカロイド）［4]、蛍光物質［5]、p 拡張分子（グラフェンナノリボン）などに変換でき［6]、それぞれ抗がん剤、診断剤、機能性有機材料としての利用が期待できる（図 3)。

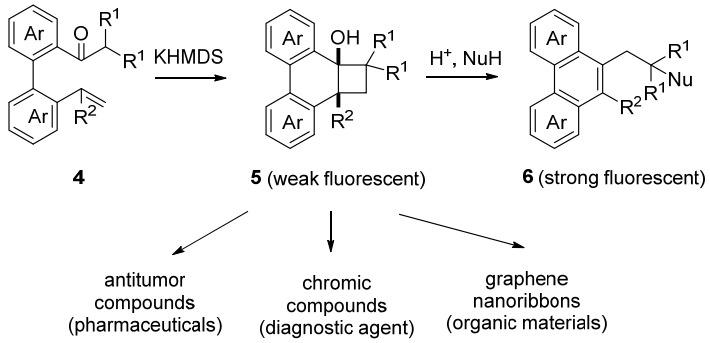


図 3. 塩基促進型分子内［2+2］環化付加による 5 の合成とその後の反応

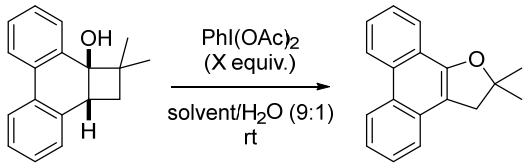
本稿では、5 の酸化条件での反応を探索し、生体内での酸化ストレスに応答して機能を発現する物質の創製の初期検討について報告する。

方法、結果および考察

シクロブタノールを適切な酸化剤で処理すると、ヒドロキシ基の酸素－水素結合から見て b 位の炭素―炭素結合が開裂し、g 位が官能基化された鎖状ケトンに変換することが知られている。これは、シクロブタン環の環ひずみの解消が駆動力となる反応である。藤岡、北らが単環性シクロブタノールの b 開裂反応［7］の条件に従い、酸化剤（ジアセトキシヨード）ベンゼン（PIDA）と化合物 5a との反応を検討した。ヘキサフルオロイソプロパノール（HFIP）－H_2O の混合溶媒中、2 等量の PIDA を加え室温で反応したところ 1 時間以内に原料が消失したが、生成物 7a は 15%収率しか得られず、残りは複雑な混合物であった（表 1、entry 1)。低収率の原因は過反応であると考え、PIDA の量を 1.1 等量に減じたところ収率は 66%に向上した（entry 3)。溶媒を変更したところ、アセトニトリル－H_2O の混合溶媒で収率が向上した（entries 5&6)。生成物 7a の構造は^{1}H-NMR と紫外可視（UV-vis）吸収スペクトルから決定し、フラン縮環フェナントレン骨格をもつことが明らかになった。フラン環が構築されていた点は、先行研究の鎖状化合物が得られるということと異なっていた。

表 1、entry 5 の条件を最適条件とし、様々なシクロブタノール 5b～5g を基質として酸化反応を行った（表 2)。芳香環上に電子供与基および電子求引基が置換していても、良好な収率で反応が進行した（entries 1～3)。また、複素環やナフタレン環をもつ基質においても良好に反応は進行した（entries 4&5)。しかし、シクロブタン環上のジメチル基をモノメチル基にした基質では、複雑な混合物が得られるのみで 7g を単離するには至らなかった（entry 6)。

表 1. シクロブタノール 5a の PIDA 酸化

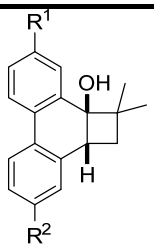
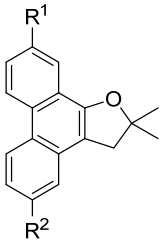
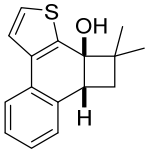
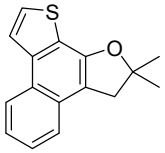
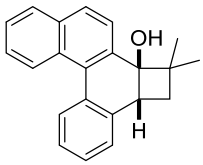
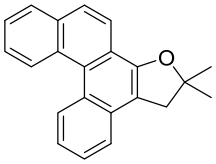
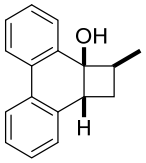
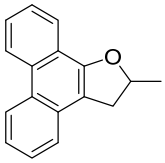


5a **7a**

Entry	X	Solvent	Time (h)	%yield of **7a**
1	2.0	HFIP	1	15
2[c]	2.0	HFIP	0.16	40
3	1.1	HFIP	1	66
4	2.0	CH_2Cl_2	1	82
5	2.0	CH_3CN	1	97
6	1.1	CH_3CN	1	83

[a]All reactions were carried out using 0.10 mmol scale of **5a** (0.10 M). [b]Isolated yield.

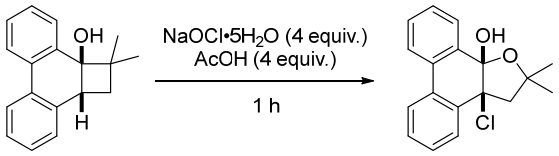
表 2. PIDA 酸化の基質適用範囲

Entry	Substrates		Products		%yield
1		**5b** (R^1 = Cl, R^2 = H)		**7b**	62
2		**5c** (R^1 = H, R^2 = Cl)		**7c**	81
3		**5d** (R^1 = MeO, R^2 = H)		**7d**	91
4		**5e**		**7e**	99
5		**5f**		**7f**	59
6		**5g**		**7g**	complex mixture

[a]All reactions were carried out using 0.10 mmol of **5** (0.10 M). [b]Isolated yield.

次に、Singleton らのシクロブタノール酸化 [8]、すなわち次亜塩素酸ナトリウム（NaOCl）と酢酸から系中で次亜塩素酸（HClO）を発生させて酸化剤とする条件で 5a の酸化を検討した（表 3）。4 等量の $NaOCl{\cdot}5H_2O$ と酢酸を用い、塩化メチレン中 0℃で混合したところ、塩化物 8a が 41%収率で得られ、7a は微量の生成しか認められなかった（entry1）。なお、8a の構造は単結晶 X 線結晶解析で決定した。反応温度を高くしたところ、8a の収率は改善した（entries 2&3）。反応溶媒を検討したが、塩化メチレンが最適であった（entries 4&5）。8a は、5a の酸化的 b 開裂で

7a に変換されたのち、さらに反応が進行し脱芳香的クロロ化の結果生じたものと推察された。そこで、単離した 7a を entry 1 と同条件に付したところ 8a が 66%収率で得られたことから、前述の仮説は正しいと支持された。



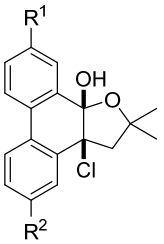
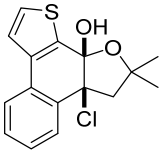
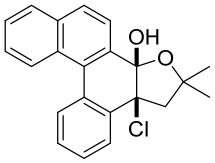
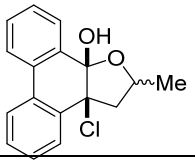
5a **8a**

表 3. シクロブタノール 5a の次亜塩素酸酸化

Entry	Solvent	Temp (℃)	% yield of **8a**
1	CH_2Cl_2	0	41
2	CH_2Cl_2	rt	66
3	CH_2Cl_2	40	81
4[c]	CH_2Cl_2	40	25
5	toluene	40	17
6	CH_3CN	40	43

[a]All reactions were carried out using 0.20 mmol of **5a** (0.10 M). [b]Isolated yield. [c]$NaOCl·5H_2O$ (1 equiv.) and AcOH (1 equiv.) were used.

表 4. 次亜塩素酸酸化の基質適用範囲

Entry	Substrates	Products		%yield
1	**2b** (R^1 = Cl, R^2 = H)		**7b**	63
2	**2c** (R^1 = H, R^2 = Cl)		**7c**	74
3	**2d** (R^1 = MeO, R^2 = H)		**7d**	0
4	**2e**		**7e**	0
5	**2f**		**7f**	64
6	**2g**		**7g**	58 (dr = 1 : 0.7)

[a]All reactions were carried out on a 0.10 mmol scale (0.05 *M*). [b]Isolated yield.

表 3、entry 3 を最適条件とし、様々なシクロブタノール 5b～5g を基質として酸化反応を行った（表 4）。電子不足な芳香環を持つ基質では中程度の収率で 8 が得られたが（entries 1&2）、電子豊富な芳香環を持つ 5d や 5e では過反

応と思われる反応が進行し目的物は得られなかった（entries 3&4）。また、複素環やナフタレン環をもつ基質においても良好に反応は進行した（entries 3&4）。また、基質 5f および 5g は中程度の収率で生成物 8 を与えた（entries 5&6）［9］。

基質 5 は 2 つのアリール環が単結合で結ばれているにすぎないが、成績体 7 の共役は酸化反応により拡張された構造になっている。また、7a の広い共役が 8a への変換により切断されている。そのため、これらの UV-vis スペクトルおよび蛍光スペクトルは反応前後で大きく異なり、酸化により光学的に OFF→ON（5→7）および ON→OFF（7→8）の信号を発生する分子プローブとしての利用が期待できる。現在、生体内で発生する酸化剤でのこれらの分子変換を確認しているところである。今後、基質に水溶性を付加することで、細胞内等で機能を発現する分子を創製できると期待している。

共同研究者

本研究の共同研究者は、京都大学大学院薬学研究科薬品合成化学分野の紀之内颯である。

文　献

1） Takasu K, Nagamoto Y, Takemoto Y. Stereocontrolled Synthesis of Spiro[n.2]alkenes by Ring Contraction of Fused-Cyclobutanols. Chemistry. 2010 Jul 26;16(28):8427-32. PMID: 20549753 DOI: 10.1002/chem.201000930

2） Nagamoto Y, Hattori A, Kakeya H, Takemoto Y, Takasu K. pH-sensitive DNA cleaving agents: in situ activation by ring contraction of benzo-fused cyclobutanols. Chem Commun (Camb). 2013 Apr 4;49(26):2622-4. PMID: 23435647 DOI: 10.1039/c3cc39246e

3） Nagamoto Y, Yamaoka Y, Fujimura S, Takemoto Y, Takasu K. Synthesis of functionalized polycyclic aromatic compounds via a formal [2 + 2]-cycloaddition. Org Lett. 2014 Feb 7;16(3):1008-11. PMID: 24437688 DOI: 10.1021/ol403757e

4） Yamaoka Y, Taniguchi M, Yamada KI, Takasu K. Asymmetric Total Synthesis of Tylophorine via a Formal [2+2] Cycloaddition Followed by Migrative Ring Opening of a Cyclobutane. Synthesis. 2015 July 1;47(18):2819-25. DOI: 10.1055/s-0034-1380430.

5） Ogawa N, Yamaoka Y, Takikawa H, Tsubaki K, Takasu K. Synthesis and Properties of Tribenzocarbazoles via an Acid-Promoted Retro (2+2)-Cycloaddition of Azapropellanes. J Org Chem. 2018 Aug 3;83(15):7994-8002. PMID: 29863348 DOI: 10.1021/acs.joc.8b00870

6） Ogawa N, Yamaoka Y, Takikawa H, Yamada KI, Takasu K. Helical Nanographenes Embedded with Contiguous Azulene Units. J Am Chem Soc. 2020 Aug 5;142(31):13322-13327. PMID: 32677830 DOI: 10.1021/jacs.0c06156.

7） Fujioka H, Komatsu H, Miyoshi A, Murai K, Kita Y. Phenyliodine Diacetate-Mediated Oxidative Cleavage of Cyclobutanols Leading to γ-Hydroxy Ketones. Tetraheron Lett. 2011 Jan 6;52(9):973-5. DOI: 10.1016/j.tetlet.2010.12.032

8） Kurouchi H, Andujar-De Sanctis IL, Singleton DA. Controlling Selectivity by Controlling Energy Partitioning in a Thermal Reaction in Solution. J Am Chem Soc. 2016 Nov 9;138(44):14534-14537. PMID: 27764943 DOI: 10.1021/jacs.6b09052.

9） Kinouchi H, Sugimoto K, Yamaoka Y, Takikawa H, Takasu, K. Oxidative-Cleavage of Fused Cyclobutanols Leading to Hydrofuran-Fused Polycyclic Aromatic Compounds. J Org Chem. 2021 Sep 2; 86(18):12615-12622. PMID: 34474562 DOI: 10.1021/acs.joc.1c01108