

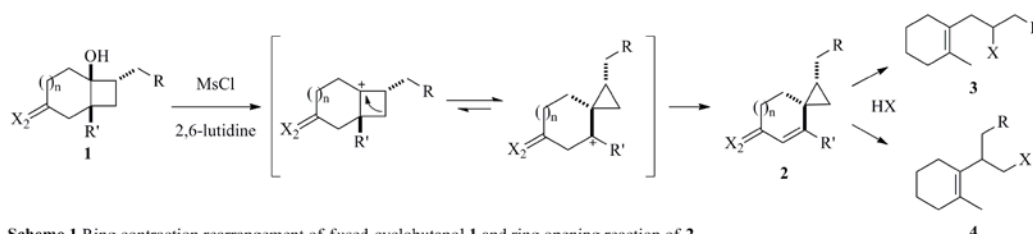
京都大学	博士 (薬学)	氏名	永本 祐樹
論文題目	多環性炭素小員環を与える新規反応の開発と機能性分子創製への応用		

(論文内容の要旨)

炭素小員環であるシクロプロパンやシクロブタンは炭素の正常な結合角から大きくずれた構造に由来する環ひずみを有しており、転位反応に代表される独特の反応性を示す有機合成化学上極めて有用な骨格の一つである。中でも、縮環型やスピロ型といった多環構造を有する炭素小員環はさらに特徴的な環ひずみ構造を有する場合があり、その反応性に興味を持たれる。また、本骨格は抗腫瘍活性などの有用な生物活性を有する様々な天然物や医薬品に含まれる骨格であり、その効率的な合成法の開発は重要な課題の一つである。本研究では縮環型あるいはスピロ型の炭素小員環の柔軟かつ簡便な合成法の開発と、それら化合物の有する独特の反応性を利用した新規反応および機能性分子創製への応用を目指し、研究に取り組んだ。

1. スピロ三員環を与える環縮小転位反応の開発と環開裂反応への展開

スピロ三員環は抗腫瘍活性を示すイルジン類やデュオカルマイシン類などに見られる骨格である。これらの天然物では、本骨格の開裂が生物活性発現の引き金であることも知られており、スピロ三員環の効率的な構築法の開発およびその反応性の調査は創薬研究の観点から重要である。本研究では、四員環上に新たな環構造を導入して環ひずみを増大させた縮環シクロブタノール**1**を用いることで、通常は起こりにくいと思われる四員環からよりひずみの大きな三員環への環縮小転位反応が進行し、スピロ三員環**2**を与えることを見出した。また、得られた**2**に種々のハロゲン化水素を作用させてその反応性を調査した (Scheme 1)。



Scheme 1 Ring contraction rearrangement of fused-cyclobutanol **1** and ring opening reaction of **2**.

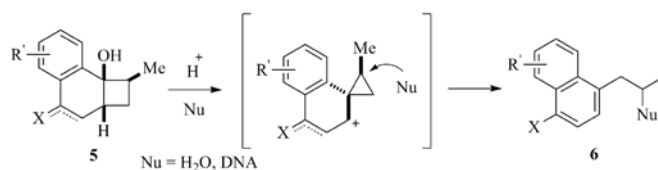
当研究室で開発された触媒的[2+2]環化付加反応により立体選択的に合成した基質**1**を用いて転位反応の条件を種々検討した。その結果、水酸基をスルホナート基に変換する条件で目的のスピロ三員環**2**が良好な収率で得られた。種々の基質での検討結果より、本反応は立体特異的に進行すること、縮環構造に由来するひずみが必須であること、転位する結合の立体電子効果が重要であることを明らかにした。また、スピロ三員環**2**を種々のハロゲン化水素と反応させたところ、三員環の開裂反応が速やかに進行するだけでなく、三員環上の側鎖の置換基の種類によってその位置選択性が大きく変化するという知見を得た。

2. 環縮小転位反応を利用した機能性分子の創製

DNAアルキル化剤はがん治療に有効な治療薬の一つであるが、腫瘍細胞と正常細胞との選択性の低さに起因する重篤な副作用が問題となることが多い。その細胞選択性を向上させる方策の一つとしてプロドラッグ化、すなわち腫瘍細胞に特徴的な酵素や微小環境（例えばpHの違

い) で代謝活性化されるような分子設計が挙げられる。本研究では腫瘍組織のpHがわずかに酸性である点に着目し、縮環シクロブタノールを活性前駆体、環縮小転位を活性化の契機としてpH依存的に代謝活性化されるDNA切断分子を開発した (Scheme 2)。

この分子設計では、含水酸性条件での水酸基の脱離をいかに効率よく行えるかが反応性の向上に重要であると考えられる。そこで、水酸基の脱離能の向上を狙ってベンゼン環を縮環させた新たな骨格

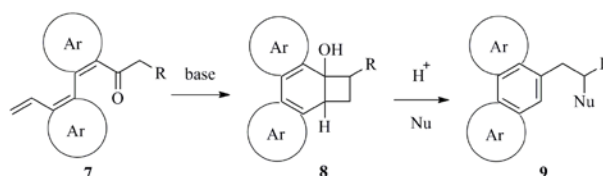


Scheme 2 Domino ring contraction-opening reaction of **5** in aqueous acidic conditions.

5を設計した。さらに、反応機構に基づいて構造最適化を行った結果、環縮小転位と続く環開裂が室温で速やかに進行する基質の設計に成功した。さらに、設計した基質を用いてDNA切断活性評価試験を行ったところ、本基質がDNA切断活性を示すだけでなく、その活性がpH依存的に向上することを明らかにした。

多環芳香族化合物は有機EL素子や半導体などの機能性有機材料として期待される分子である。多環芳香族の合成法は既に数多く報告されているものの、縮環構造の制御構築や位置選択的な官能基導入については十分な検討がなされておらず、いまだ重要な課題である。本研究では本課題の克服を目指し、ビアリールケトン**7**を塩基で処理することで連続的8 π -6 π 電子環状反応を進行させて多環式縮環シクロブタノール**8**を形成したのち、酸性条件に付すことで連続的環縮小転位・環開裂が進行して多環芳香族化合物を得る新たな合成法を開発した (Scheme 3)。

鈴木・宮浦カップリングにより効率よく合成した**7**に対して、種々の無機塩基を作用させた。その結果、カリウム塩基を用いると電子環状反応が温和な条件で進行することを見出した。また、**8**を酸性条件に付すと、環縮小転位と続く環開裂が速やかに進行してヘテロ環を含めた様々な多環芳香族化合物**9**を柔軟に合成できることを見出した。



Scheme 3 A novel synthetic route for polycyclic aromatic compounds.

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、縮環型あるいはスピロ型の炭素小員環の柔軟かつ簡便な合成法の開発と、それら化合物の有する独特の反応性を利用した新規反応および機能性分子創製への応用を目指し、研究に取り組んだ。その結果、四員環上に新たな環構造を導入して環ひずみを増大させた縮環シクロブタノールが、通常は起こりにくいとされる四員環から三員環への環縮小転位を加速し、スピロ三員環を効率よく与えることを見出した。また、本反応が立体特異的に進行すること、縮環構造に由来するひずみが必須であること、転位する結合の立体電子効果が重要であることを明らかにした。さらに本知見を応用し、pH依存的に代謝活性化されるDNA切断分子として様々なベンゼン環を縮環させた縮環シクロブタノールを新たに合成し、そのDNA切断活性評価試験から設計分子がDNA切断活性を示し、その活性がpH依存的に向上することを見出した。最後に、有機EL素子や半導体などの機能性有機材料として期待される多環芳香族化合物の新規合成法の開発にも挑戦し、ビアリールケトン適切な塩基で処理すると $8\pi-6\pi$ 電子環状反応が一举に進行して縮環シクロブタノールが高収率で得られることを見出すとともに、酸性条件に付すことで連続的環縮小転位・環開裂が起こりヘテロ環を含めた様々な多環芳香族化合物の合成へと展開した。

よって本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成25年2月28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。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 年 月 日以降