

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07853

研究課題名(和文)スピロシクロプロパンの開裂に続く環化反応を用いる多置換複素環天然物の合成研究

研究課題名(英文) Synthetic studies on natural products containing highly substituted heterocyclic skeletons using ring-opening cyclization of spirocyclopropanes

研究代表者

南部 寿則 (NAMBU, Hisanori)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・准教授

研究者番号：80399956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：スピロシクロプロパンの開裂に続く環化反応によるベンゾフラン骨格の構築法を開発した。シクロプロパン上にアシル基が置換した基質については、酸触媒で容易に反応が進行した。一方、無置換のものや電子求引性基が置換したものでは酸触媒では反応が進行しなかったが、ヨウ化物イオンを用いると反応が速やかに進行することが分かった。

アミンによるスピロシクロプロパンの開裂-環化反応により得られるテトラヒドロインドール-4-オンは様々な反応点をもつことから、置換基の位置選択的導入の鍵中間体として用いることができた。また、これらの置換基導入反応を組み合わせることで、多置換インドールの網羅的合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：Ring-opening cyclization of spirocyclopropanes for the construction of a benzofuran skeleton was developed. The reaction of aryl-substituted spirocyclopropanes with acid catalysts proceeded smoothly to provide tetrahydrobenzofuran-4-ones in high yields. However, the reactions of non-substituted and electron-withdrawing group-substituted spirocyclopropanes using acid catalyst did not occur. After considerable experimentation, we found that iodide ion was an effective catalyst for these reactions.

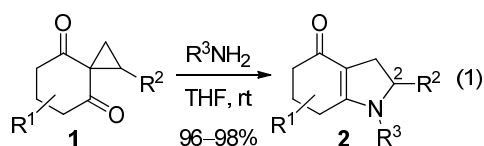
We also developed the divergent synthesis of highly substituted indoles via the common synthetic intermediates tetrahydroindol-4-ones, which was prepared by the ring-opening cyclization of spirocyclopropanes with amines.

研究分野：有機合成化学

キーワード：複素環天然物 スピロシクロプロパン 環化反応 多置換芳香族化合物 天然物 合成 インドール
ベンゾフラン

1. 研究開始当初の背景

シクロプロパンは結合角の歪みが非常に大きく、環開裂が起こりやすいため、反応性に富むビルディングブロックとして広く利用されている。これまでにシクロプロパンの開裂に続く環化反応により、単環式のピロールをはじめとする様々な複素環化合物の合成法が報告されているが、インドールやベンゾフランのようなベンゼン環が縮合した複素環化合物の合成例はほとんどない。我々は最近、スピロシクロプロパン **1** に第一級アミンを反応させると、アミンによるシクロプロパンの開裂に続く環化反応がルイス酸などの添加剤なしに室温で進行し、2 位が置換されたテトラヒドインドール-4-オン **2** が位置選択的に収率よく得られることを見出した(式 1) [Org. Lett. 2014, 16, 4012]。



2. 研究の目的

生物活性天然物のみならず医薬品や農薬などに幅広く見られる複素環化合物の合成法の開発は、今なお最も重要な研究課題の一つである。特に、複素環化合物の特定の位置に置換基を組み込むことは容易ではないため、効率的かつ汎用性の高い多置換複素環化合物の合成法の開発が強く望まれている。本研究では、スピロシクロプロパンの開裂に続く環化反応を用いるインドール、ベンゾフランなどの二環式複素環化合物の高効率合成法を開発すると共に、本環化反応で得られる環化体を鍵中間体とする多置換複素環化合物の網羅的合成を目指す。

3. 研究の方法

(1) スルホニウム塩を用いて、シクロプロパン上に置換基をもたない無置換のスピロシクロプロパンを合成する。

(2) スピロシクロプロパンのアミンによる開裂環化反応により得られるテトラヒドインドール-4-オンは反応点を多くもつことから、位置選択的な置換基導入が可能である。この化合物を鍵中間体とする多置換インドールの網羅的合成を行う。

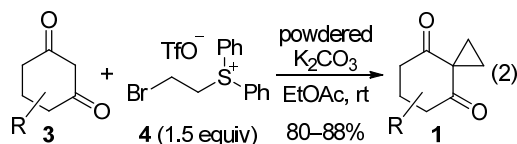
(3) 反応性が高いアリール基置換スピロシクロプロパンの開裂環化反応によるベンゾフラン骨格の構築を検討する。さらに、本反応を鍵工程として用いる生物活性天然物 *cuspidan B* の全合成を行う。

(4) 反応性が低い無置換のスピロシクロプロパンや、電子求引性基が置換したスピロシクロプロパンを用いて、開裂環化反応を検討する。

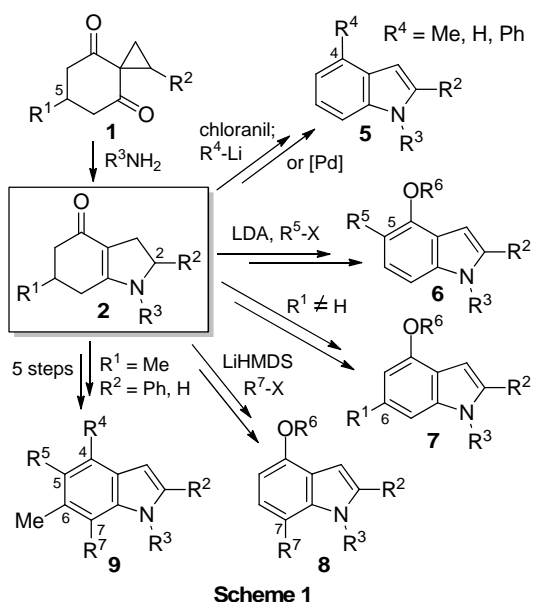
4. 研究成果

(1) スピロシクロプロパンは非常に反応性に富むため、インドール合成における鍵中間体として利用できることを見出していたが、その効率的な合成法はこれまでにほとんどなかった。我々は研究開始当初、アリール基がシクロプロパン上に置換したスピロシクロプロパンを、スルホニウム塩を用いる反応により収率良く合成できることを見出した [Tetrahedron Lett. 2015, 56, 4312]。

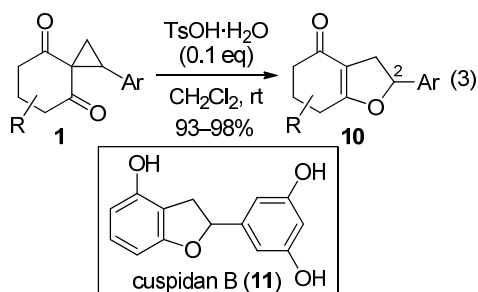
次に、シクロプロパン上に置換基をもたないスピロシクロプロパン **1** を合成するため、1,2-ジプロモエタンを用いる 1,3-シクロヘキサジオン **3** のジアルキル化反応を検討したが、シクロプロパンは全く得られず、*O*-アルキル化反応が進行することが分かった。種々検討した結果、アリール基置換スピロシクロプロパン合成と同様に、塩基性条件下スルホニウム塩 **4** を用いる反応により、高収率で無置換のスピロシクロプロパン **1** が得られることを見出した(式 2)。本法は、1,3-シクロヘキサジオン **3** にとどまらず、様々な環状および非環状 1,3-ジオンにも適用できることが分かった [Chem. Pharm. Bull. 2016, 64, 1763]。



(2) スピロシクロプロパンのアミンによる開裂環化反応により得られたテトラヒドインドール-4-オン **2** を鍵中間体として用い、4~7 位置置換インドールの選択的合成を検討した (Scheme 1)。2 は様々な反応活性な部位 (4 位: カルボニル基, 5 位: カルボニル炭素の α 位, 7 位: エノンの γ 位) をもつため、これらの位置に置換基を導入できれば、インドール 4 位, 5 位, 7 位に様々な置換基をもつ多置換インドールが網羅的に合成できると考えた。すなわち、4 位には求核剤を、5 位, 7 位には塩基処理ののち求電子剤を作用させることにより置換基の導入が可能である。検討の結果、2 から 4 位, 5 位, 7 位への選択的置換基導入に成功し、さらに酸化反応により、それぞれインドール **5**, **6**, **8** を合成できた。6 位置置換インドール **7** については、入手容易な 5 位置置換 (R^1) **1** から対応する **2** を調製し、その後インドールへと酸化することで **7** を合成した。さらに、これらの反応を組み合わせることにより、これまでに例のないインドールのベンゼン環上すべてに置換基をもつ 4,5,6,7-テトラ置換インドール **9** を合成することに成功した。これらの研究成果を論文発表したところ [Chem. Eur. J. 2017, 23, 16799], 同誌の Cover Picture に選出され、表紙裏に概要図が掲載された。また、編集者が選ぶ重要論文 (Hot Paper) にも選ばれた。さらに、平成 29 年 9 月 26 日付の富山新聞で本研究内容が紹介された。

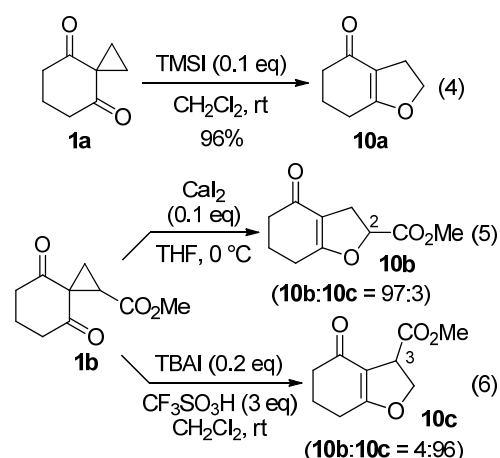


(3) シクロプロパンにアリアル基が置換したスピロシクロプロパン **1** にトシル酸を触媒として加えて反応させると、速やかにシクロプロパンの開裂環化反応が進行し、テトラヒドロベンゾフラン-4-オン **10** が高収率で得られることを見出した(式 3)。また、本反応を鍵工程として用い、白血病細胞(HL-60)に対する増殖阻害活性をもつ天然物 cuspidan B (**11**)の初の全合成を達成した[*Synthesis* **2016**, 48, 1892]。



(4) シクロプロパン上に置換基がないスピロシクロプロパン **1a** は、トシル酸触媒ではほとんど反応しなかった。種々検討した結果、ヨウ化トリメチルシリル(TMSI)を触媒として用いるとヨウ化物イオンが求核剤として働き、高収率でテトラヒドロベンゾフラン-4-オン **10a** が得られた(式 4)。

また、電子求引性のメチルエステルが置換した **1b** の反応では、触媒量の CaI_2 を用いるとアリアル基の場合と同様に 2 位置換体 **10b** が優先して高収率で得られた(式 5)。一方、 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ 存在下、触媒量のテトラブチルアンモニウムヨード(TBAI)を用いると、シクロプロパンの開裂位置選択性が逆転し、3 位置換体 **10c** が優先して得られることを見出した(式 6)[現在、論文審査中]。



5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 20 件)

南部 寿則, "スピロシクロプロパンの高反応性を活用する複素環化合物の新規合成法の開発", *YAKUGAKU ZASSHI*, **2018**, 138, 19–25 (査読有) (平成 28 年度日本薬学会北陸支部学術奨励賞総説).

DOI: 10.1248/yakushi.17-00188

Nambu, H.; Hirota, W.; Fukumoto, M.; Tamura, T.; Yakura, T. "An Efficient Route to Highly Substituted Indoles via Tetrahydroindol-4(5H)-one Intermediates Produced by Ring-Opening Cyclization of Spirocyclopropanes with Amines" *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 16799–16805 (selected as Cover Picture and Hot Paper) (査読有).

DOI: 10.1002/chem.201702622

Nambu, H.; Ono, N.; Hirota, W.; Fukumoto, M.; Yakura, T. "An Efficient Method for the Synthesis of 2',3'-Nonsubstituted Cycloalkane-1,3-dione-2-spirocyclopropanes Using (2-Bromoethyl)diphenylsulfonium Trifluoromethanesulfonate" *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, 64, 1763–1768 (査読有).

DOI: 10.1248/cpb.c16-00625

Nambu, H.; Ono, N.; Yakura, T. "Acid-Catalyzed Ring-Opening Cyclization of Spirocyclopropanes for the Construction of a 2-Arylbzofuran Skeleton: Total Synthesis of Cuspidan B" *Synthesis* **2016**, 48, 1892–1901 (査読有).

DOI: 10.1055/s-0035-1561590

[学会発表](計 21 件)

南部 寿則, 大貫 悠太, 小野 直樹, 矢倉 隆之 "スピロシクロプロパンの位置選択的開裂環化反応による 2 位および 3 位置換テトラヒドロベンゾフランの選択的合成" 第 16 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2018 年.

南部 寿則, 大貫 悠太, 小野 直樹, 矢倉 隆之 "ヨウ化物イオン触媒を用いるスピロシクロプロパンの位置選択的開裂環化

反応"日本薬学会第 138 年会, 2018 年.
田村 貴史, 南部 寿則, 矢倉 隆之 "スピロシクロプロパンからのアスピドスペルミジンの短工程合成"日本薬学会北陸支部第 129 回例会, 2017 年.

南部 寿則, 大貫 悠太, 矢倉 隆之 "スルホニウムイリドを用いるスピロシクロプロパンの開裂 環化反応によるクロマン骨格構築法の開発"平成 29 年度有機合成化学北陸セミナー, 2017 年.

Tamura, T.; Nambu, H.; Yakura, T. "Concise Synthesis of Aspidospermidine Using Ring-Opening Cyclization of Spirocyclopropane with Amine" The Second International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (2nd TAA-Pharm Symposium), 2017.

Nambu, H.; Fukumoto, M.; Hirota, W.; Tamura, T.; Yakura, T. "Regioselective Ring-Opening Cyclization of Spirocyclopropanes with Amines: An Efficient Synthetic Method for Highly Substituted Indoles" The 26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (26th ISHC Congress), 2017.

Nambu, H.; Onuki, Y.; Ono, N.; Yakura, T. "Acid-Catalyzed Ring-Opening Cyclization of Spirocyclopropanes: Total Synthesis of Benzofuran Natural Product Cuspidan B" The 26th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (26th ISHC Congress), 2017.

南部 寿則, 田村 貴史, 廣田 涉, 矢倉 隆之 "スピロシクロプロパンを用いる多置換インドール合成法の開発とアスピドスペルマルカロイドの合成研究"第 15 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2017 年.

南部 寿則, 大貫 悠太, 矢倉 隆之 "スルホニウムイリドによるスピロシクロプロパンの開裂 環化反応の開発"日本薬学会第 137 年会, 2017 年.

南部 寿則 "環はずみ解消を駆動力とする環化反応の開発と天然物合成への応用"名城大学農学部天然物有機化学研究室特別研究講演会, 2016 年 (招待講演).

南部 寿則 "スピロシクロプロパンの高反応性を活用する複素環化合物の新規合成法の開発"日本薬学会北陸支部第 128 回例会, 2016 年 (日本薬学会北陸支部奨励賞受賞講演).

Nambu, H. "Efficient Method for the Synthesis of Highly Substituted Indoles and Benzofurans from Spirocyclopropanes" Shandong University Special Lectures, 2016.

南部 寿則, 田村 貴史, 矢倉 隆之 "スピロシクロプロパンの開裂 環化つづく位置選択的アルキル化を経るアスピドスペルミジンの短工程合成"平成 28 年度有機合成化学北陸セミナー, 2016 年.

南部 寿則, 小野 直樹, 矢倉 隆之 "酸触媒を用いるスピロシクロプロパン開裂 環化反応の開発: ベンゾフラン天然物 cuspidan B 合成への応用"第 46 回複素環化学討論会, 2016 年.

Ono, N.; Nambu, H.; Yakura, T. "Acid-Catalyzed Ring-Opening Cyclization of Spirocyclopropanes for Construction of Benzofuran Skeleton" The First International Symposium on Toyama-Asia-Africa Pharmaceutical Network (1st TAA-Pharm Symposium), 2016.

南部 寿則, 小野 直樹, 矢倉 隆之 "酸触媒スピロシクロプロパン開裂 環化反応を用いるベンゾフラン骨格構築法の開発: cuspidan B 合成への応用"日本薬学会第 136 年会, 2016 年.

南部 寿則, 田村 貴史, 矢倉 隆之 "アミンによるスピロシクロプロパンの開裂 環化反応を用いる aspidospermidine の合成研究"日本薬学会第 136 年会, 2016 年.
Nambu, H.; Fukumoto, M.; Hirota, W.; Yakura, T. "Regioselective Ring-Opening Cyclization of Spirocyclopropanes with Amines: Rapid Access to 2-Substituted 4-Hydroxyindoles" The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (Pacifichem 2015), 2015.

廣田 涉, 福本 昌紘, 小野 直樹, 藤原 朋也, 南部 寿則, 矢倉 隆之 "アミンを用いる位置選択的シクロプロパン開裂反応を鍵工程とする多置換インドール類の効率的合成法の開発"日本薬学会北陸支部第 127 回例会, 2015 年.

南部 寿則, 福本 昌紘, 廣田 涉, 小野 直樹, 矢倉 隆之 "アミンによる位置選択的スピロシクロプロパンの開裂 環形成反応の開発と多置換インドール類の効率的合成"第 41 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2015 年.

- ② 小野 直樹, 南部 寿則, 矢倉 隆之 "スピロシクロプロパンの開裂 環化反応によるテトラヒドロベンゾフランの合成: cuspidan B 合成への応用"平成 27 年度有機合成化学北陸セミナー, 2015 年.

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.pha.u-toyama.ac.jp/sboc/index-j.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

南部 寿則 (NAMBU, Hisanori)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・准教授

研究者番号: 80399956