

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05048

研究課題名(和文) イリド求核剤を用いるスピロシクロプロパンの開裂-環化反応による炭素環構築法の開発

研究課題名(英文) Ring-opening cyclization of spirocyclopropanes with ylide nucleophiles for the construction of carbocycles

研究代表者

南部 寿則 (NAMBU, Hisanori)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80399956

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：求核剤となる求核部位と脱離基となる求電子部位を併せもつイリドは、古くから有機合成反応に用いられてきた反応剤であり、様々なビルディングブロックの構築に利用されてきた。これまでにシクロプロパンの開裂-環化反応による複素環の構築については数多くの報告例があるが、炭素環の構築例はほとんどなく、特に二環式炭素環の構築例は全くなかった。これらの背景のもと、本研究では、スピロシクロプロパンにリンイリドや硫黄イリドを炭素求核剤として用いる反応を検討し、シクロプロパンの開裂-環化反応による炭素環構築を検討した。その結果、二環式化合物インダン、アズレンおよびスピロシクロブタンの新規合成法の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義として、これまでに例のないイリド求核種とシクロプロパンとの反応を開発することに成功した。本研究では、高い反応性を示すスピロ型のシクロプロパンを用いることで、炭素求核種であるリンイリドや硫黄イリドとの反応が進行し、炭素環を構築できることを見出した。社会的意義として、これらの合成法により得られる炭素環化合物であるインダン、アズレンおよびシクロブタンは医薬品や有機材料に用いられている骨格であることから、本合成法は医薬品や有機材料の開発研究の進展に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：Ylide species, such as phosphorus ylides or sulfur ylides, have both a nucleophilic and an electrophilic moieties, These reagents have long been used as reagents in synthetic reactions to construct various building blocks. Although many examples of the construction of various heterocyclic compounds using the ring-opening cyclization reaction of cyclopropanes have been reported, there have been few examples of the construction of carbocyclic compounds, especially no examples of bicyclic carbocycles. Based on these backgrounds, we investigated the construction of carbocyclic systems by ring-opening cyclization of spirocyclopropanes using phosphorus ylides or sulfur ylides as carbon nucleophiles. We succeeded in developing new synthetic methods for the bicyclic compounds, indane and azulene, which are used as pharmaceutical compounds and organic materials. In addition, we also developed a new synthetic method for spirocyclobutane by ring-expansion reaction of spirocyclopropanes.

研究分野：有機合成化学

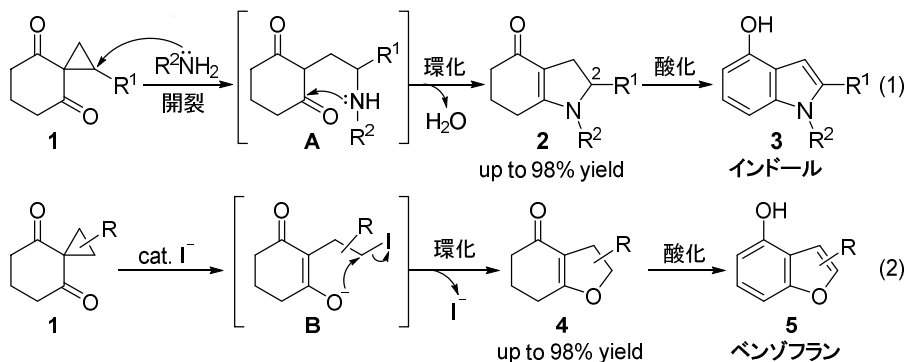
キーワード：イリド反応剤 スピロシクロプロパン 炭素環 リンイリド 硫黄イリド インダン アズレン スピロシクロブタン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

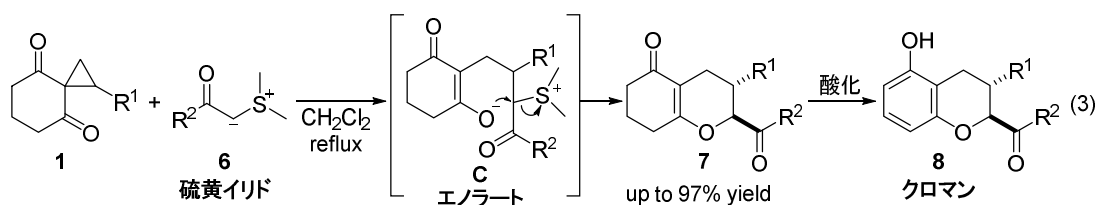
様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

炭素三員環であるシクロプロパンは、大きな歪みエネルギーをもつため反応性が高く、様々な分子変換反応に利用されている。研究代表者は、スピロ型にしたシクロプロパンがさらに反応性が高いことを見出し、その特長を活かした反応を開発してきた。これまで、求核剤によるスピロシクロプロパンの開裂 環化反応により、様々な二環式複素環化合物の合成を達成してきた。例えば、求核剤として第一級アミンを用いると、アミンがスピロシクロプロパン **1** へ求核攻撃して中間体 **A** となり、続く環化により含窒素 5 員環化合物 **2** が高収率で得られることを見出し、さらに **2** を酸化してインドール **3** へと変換できた(式 1)。また、**1** に求核剤としてヨウ化物イオン触媒を用いると、中間体 **B** を経て含酸素 5 員環化合物 **4** が高収率で得られることを見出し、さらに **4** を酸化してベンゾフラン **5** へと変換できた(式 2)。このように、**1** の開裂 環化反応によるインドールおよびベンゾフランの合成法の開発に成功している。



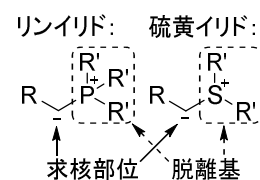
求核剤となる求核部位と脱離基となる求電子部位を併せもつイリドは、古くから有機合成反応に用いられてきた反応剤であり、様々なビルディングブロックの構築に利用されてきた。最近研究代表者は、スピロシクロプロパン **1** と硫黄イリド **6** の反応により含酸素 6 員環化合物 **7** が高収率で得られることを見出し、さらに酸化してクロマン **8** へと変換できた(式 3)。この結果は、イリドによるシクロプロパンの開裂反応の初めての例であり、これまでの 5 員環構築に続き、6 員環構築も達成できた。本反応では、エノラート中間体 **C** の分子内求核置換反応を経由していると考えられる。



これまでにシクロプロパンの開裂 環化反応による様々な複素環の構築については数多くの報告例があるが、炭素環の構築例はほとんどなく、特に二環式炭素環の構築例は全くなかった。

2. 研究の目的

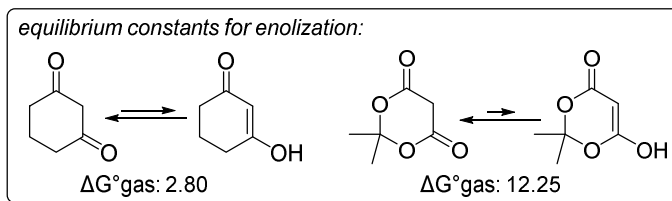
これまでに得られた知見をもとに、高い反応性をもつスピロシクロプロパンの開裂 環化反応による二環式炭素環化合物の合成法の開発を目指した。具体的には、リンイリドや硫黄イリドを炭素求核剤として用いるスピロシクロプロパンの開裂 環化反応による炭素環構築を検討し、医薬品や有機材料として利用されている二環式化合物インダン、アズレンおよびスピロシクロブタン¹の合成法を開発する。特に、非ベンゼン系 10π 芳香族化合物であるアズレン類は、近年医薬品や有機材料として幅広く利用されているが、その合成は容易ではなく、効率的合成法の開発が必要である。



3. 研究の方法

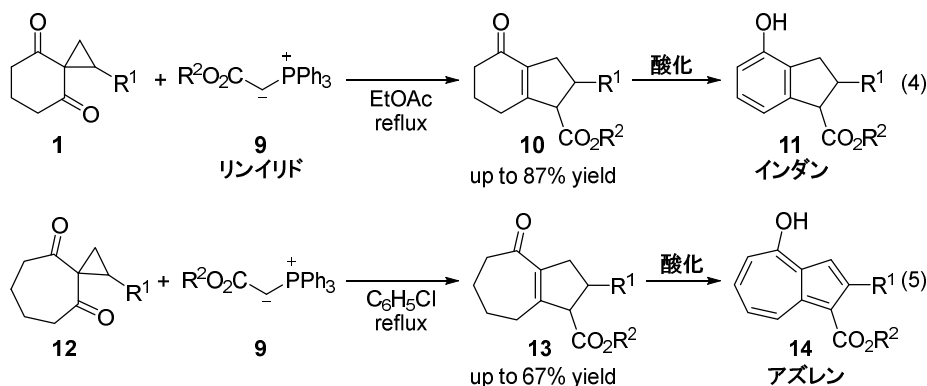
(1) インダン骨格の構築を目指し、6 員環の 1,3-シクロヘキサジオン由来のスピロシクロプロパンと電子求引性基により安定化されたリンイリドとの反応による炭素環構築を検討する。さらに、生成物からインダンへの変換も検討する。また、炭素 7 員環と炭素 5 員環が縮環したアズレン骨格の構築を目指し、7 員環の 1,3-シクロヘプタジオン由来のスピロシクロプロパンと安定リンイリドとの反応を検討するとともに、生成物からアズレンへの変換も行う。

(2) シクロブタン骨格の構築を目指し、メルドラム酸由来のスピロシクロプロパンと電子求引性基により安定化された硫黄イリドとの反応を検討する。ケトンである 1,3-シクロヘキサジオンに比べ、エステルであるメルドラム酸はエノール化しにくいことが平衡定数の計算値からも予想される(下図、equilibrium constants for enolization 参照)。式 3 のように、1,3-シクロヘキサジオン由来のスピロシクロプロパンでは、エノラート中間体 C の分子内求核置換反応により酸素 6 員環形成が進行した。一方、メルドラム酸由来のスピロシクロプロパンを用いると、エノラートではなく炭素アニオンによる求核置換反応により、炭素 4 員環が形成できるのではないかと考えた(後述、式 6 参照)。

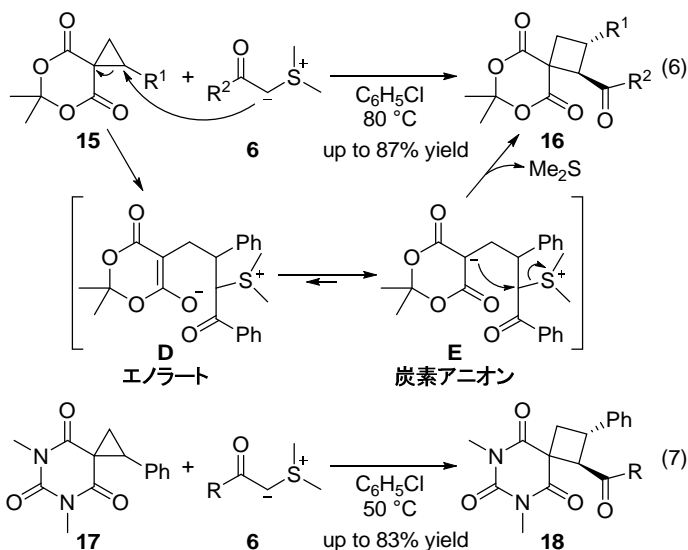


4. 研究成果

(1)スピロシクロプロパン **1** とエステルにより安定化されたリンイリド **9** との反応を検討した(式 4)。その結果、酢酸エチル還流下、リンイリド **9** によるスピロシクロプロパン **1** の開裂環化反応が進行し、炭素 5 員環が構築されたジヒドロインダン-4-オン **10** が収率よく得られることを見出した。この結果は、リンイリドによるシクロプロパンの開裂反応の初めての例である。また、得られたジヒドロインダノン **10** をインダン **11** へ変換できることも分かった。さらに、アズレン骨格の構築を目指し、7 員環の 1,3-シクロヘプタンジオンから調製したスピロシクロプロパン **12** とリンイリド **9** との反応を検討した(式 5)。その結果、クロロベンゼン還流下で先ほどと同様に反応が進行し、7 員環と 5 員環が縮環した二環式炭素環化合物ヘキサヒドロアズレン-4-オン **13** が得られることを見出した。さらに、得られたヘキサヒドロアズレノン **13** を青色を呈するアズレン **14** へ変換できた。本法では医薬品や有機材料として幅広く利用されているアズレン誘導体が短工程で合成できるため、アズレンの簡便な合成法を提供することができた。



(2) メルドラム酸から調製したスピロシクロプロパン **15** と電子求引性基により安定化された硫黄イリド **6** との反応を検討した(式 6)。その結果、クロロベンゼン中 80 °C にて硫黄イリド **6** によるスピロシクロプロパン **15** の環拡大反応が進行し、スピロシクロプロパン **16** が収率よく得られることを見出した。この結果は、硫黄イリドによるシクロプロパンの環拡大反応の初めての例である。本反応では、エノラート中間体 **D** ではなく炭素アニオン中間体 **E** から環化したため、3 員環のシクロプロパンから 4 員環のシクロブタンへの環拡大反応が進行したと考えている。



さらに、バルビツール酸から調製したスピロシクロプロパン **17** を用いても、硫黄イリド **6** による同様の環拡大反応が進行することを見出し、対応するスピロシクロブタン **18** が収率よく得られることが分かった(式 7)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Onuki Yuta, Yamazaki Koga, Masuda Yuto, Yakura Takayuki, Nambu Hisanori | 4. 巻 365 |
| 2. 論文標題 Ring Opening Cyclization of Spirocyclopropanes with Stabilized Phosphorus Ylides: Access to Indane and Azulene Skeletons | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis | 6. 最初と最後の頁 2536 ~ 2544 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202300021 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Nambu Hisanori, Onuki Yuta, Aso Kana, Kanamori Momoka, Tomohara Keisuke, Tsuge Kiyoshi, Yakura Takayuki | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 Ring expansion of spirocyclopropanes with stabilized sulfonium ylides: highly diastereoselective synthesis of cyclobutanes | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Chemical Communications | 6. 最初と最後の頁 4537 ~ 4540 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D3CC06033K | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である) | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 南部 寿則 | 4. 巻 4 |
| 2. 論文標題 高反応性スピロシクロプロパンの開裂 環化反応による複素環化合物の新規合成法の開発とその応用 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 京都薬科大学紀要 | 6. 最初と最後の頁 30 ~ 41 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.34445/0002000004 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 3件/うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 南部 寿則 |
| 2. 発表標題 高反応性スピロシクロプロパンの開裂—環化反応の開発とその応用 |
| 3. 学会等名 第20回化学系若手セミナー（日本薬学会東北支部主催）（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 南部 寿則 |
| 2. 発表標題 炭素小員環の歪みエネルギーを利用した有用化合物の合成法の開発とその応用 |
| 3. 学会等名 創薬科学フロンティア研究センター講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 南部 寿則 |
| 2. 発表標題 高反応性スピロシクロプロパンを用いた有用化合物の合成法の開発 |
| 3. 学会等名 名城大学農学部 天然物有機化学研究室特別研究講演会（招待講演） |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---------------------------------------|
| 1. 発表者名 大貫 悠太、増田 雄人、南部 寿則、矢倉 隆之 |
| 2. 発表標題 リンイリドによるスピロシクロプロパンの開裂-環化反応 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第142年会（名古屋） |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 南部寿則、大貫悠太、増田雄人、矢倉隆之 |
| 2. 発表標題 リンイリドを用いたスピロシクロプロパンの開裂-環化反応による炭素環構築法の開発 |
| 3. 学会等名 第72回日本薬学会関西支部総会・大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 大貫悠太, 増田雄人, 山崎航河, 南部寿則, 矢倉隆之 |
| 2. 発表標題 イリドによるスピロシクロプロパンの開裂-環化反応 |
| 3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 金森 百香、阿曾 可那、大貫 悠太、南部 寿則、矢倉 隆之 |
| 2. 発表標題 硫黄イリドを用いるスピロシクロプロパンの環拡大反応の開発 |
| 3. 学会等名 2023年度有機合成化学協会北陸セミナー |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 酒井 里歌、藤井 輝、岩崎 宏樹、南部 寿則 |
| 2. 発表標題 硫黄イリドを用いる1,3-インダンジオン由来のスピロシクロプロパンの環拡大反応の開発 |
| 3. 学会等名 日本薬学会第144年会（横浜） |
| 4. 発表年 2024年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

| |
|--|
| <p>TOP 京都薬科大学 創薬科学系 薬品製造学分野 https://labo.kyoto-phu.ac.jp/seizou/index.html 創薬科学系 - 薬品製造学分野 教育・研究 京都薬科大学 https://www.kyoto-phu.ac.jp/education_research/laboratory/detail.html?pdid=302 創薬科学系 - 薬品製造学分野 教育・研究 京都薬科大学（英語版） https://www.kyoto-phu.ac.jp/english/education_research/laboratory/detail.html?pdid=302 富山大学薬学部分子合成化学研究室：研究業績 http://www.pha.u-toyama.ac.jp/sboc/publication-j.html 富山大学薬学部分子合成化学研究室：研究業績（英語版） http://www.pha.u-toyama.ac.jp/sboc/publication-e.html</p> |
|--|

6. 研究組織

| | | | |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| | |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|