

分子内ダブル[3+2]環化付加反応によるスピロ環含有多環式化合物の一挙構築法開発

(名大院創薬¹・北里大院感染制御²) ○石川 裕貴¹・増井 悠¹・布施 新一郎¹・高橋 孝志²

Development of multiple ring construction approach via intramolecular double [3+2] cycloaddition reactions for the synthesis of spiro compounds (¹ Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Nagoya University, ² Graduate School of Infection Control Sciences, Kitasato University) ○Hiroki Ishikawa,¹ Hisashi Masui,¹ Shinichiro Fuse,¹ Takashi Takahashi²

Spiro compounds are found in the various pharmaceuticals such as irbesartan and spironolactone. The syntheses of the spiro compounds are not simple because of their bulky quaternary carbon and the rigid ring structure. Therefore, the conventional approaches require somewhat large numbers of synthetic steps. The development of the efficient approaches that allow the efficient synthesis of various analogues is important. In this study, we succeeded in the single-step synthesis of aza-fenestrane analogues from linear precursors by intramolecular double [3+2] cycloaddition reactions. Allene **1** with two formyl groups was treated with *N*-alkylhydroxylamine and base to afford the desired product **2** containing spiro scaffold with a good yield. Moreover, the desired fenestrane **3** was also obtained from allene with two oxime groups prepared from compound **1** in a good yield.

Keywords : spiro compounds; fenestrane; [3+2] cycloaddition; 1,3-dipolar; nitron

スピロ環骨格は、医薬品や生物活性物質における頻出構造である。スピロ骨格の構築の際にはスピロ中心である 4 級炭素と自由度の低い環骨格の構築が容易でないため、多段階を要することが多い。このため、多様なスピロ化合物類縁体を効率的かつ包括的に合成できる手法の開発が望まれている。本研究では分子内ダブル[3+2]環化付加反応によってアレンと 2 つの 1,3-双極子をもつ直鎖状分子から一挙にスピロ環含有四環性骨格であるフェネストランを構築することに成功した。

2 つのアルデヒドを有する直鎖状のアレン **1** と *N*-アルキルヒドロキシルアミンを塩基共存下で反応させたところ、系中で発生したニトロンとアレンによる分子内ダブル[3+2]環化付加反応が進行し、スピロ環含有化合物 **2** が高収率で得られた。また、アレン **1** から誘導したジオキシムに酸化剤および塩基を作用させたところ、ニトリルオキシドの生成を経由して環化付加反応が進行し、目的物 **3** が良好な収率で得られた。

