

総説

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

南部寿則*

京都薬科大学 薬品製造学分野

シクロプロパンは環歪みエネルギーに由来する高い反応性をもつことから、シクロプロパンを用いる様々な合成反応が開発されてきた。筆者は、シクロヘキサンが縮環したスピロシクロプロパンの開裂に続く環化反応により、医薬品や生物活性化合物に多く見られるベンゼン縮合複素環化合物の骨格構築が可能ではないかと考えた。これまでにこのようなスピロシクロプロパンの合成例はほとんどなく、またそれを用いた反応例も報告されていなかった。筆者は、1) スルホニウム塩を用いるスピロシクロプロパンの合成、2) スピロシクロプロパンのアミンとの反応によるインドール合成法、3) 酸およびヨウ化物イオンを触媒として用いたスピロシクロプロパンの反応によるベンゾフラン合成法、4) 硫黄イリドを用いたスピロシクロプロパンの反応によるクロマン合成法、5) スピロシクロプロパンからの多置換インドールの網羅的合成法、6) スピロシクロプロパンからのインドールアルカロイドの短工程合成、7) スピロシクロプロパンからの1-アザアズレンの合成について検討し、以下のような研究成果が得られたので紹介したい。

キーワード：スピロシクロプロパン、環化反応、複素環化合物、アルカロイド、イリド

受付日：2023年2月15日、受理日：2023年3月31日

1. はじめに

炭素三員環である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¹⁾。電子求引性基であるカルボニル基2つにより活性化されたシクロプロパンは特に環開裂が進行しやすいことから、こ

れまでに様々な変換反応による環状化合物の合成が達成されている。例えば、求核剤との反応による環化反応、活性化剤によるカルボニル酸素原子による環化反応、求双極子剤との形式的(3+n)-付加環化反応などが報告されており、様々な環状化合物が合成できる(図1)²⁾。

ところで、酸素原子や窒素原子などの炭素以外の原子を含む環状化合物である複素環化合物は、医薬品や生物活性化合物に多く含まれている骨格であることから、その新規合成法の開発は医薬品創製に貢献する重要な研究課題である。筆者は高い反応性をもつシクロプロパンを

*連絡先：

〒607-8412 京都府京都市山科区御陵四丁野町1
京都薬科大学 薬品製造学分野

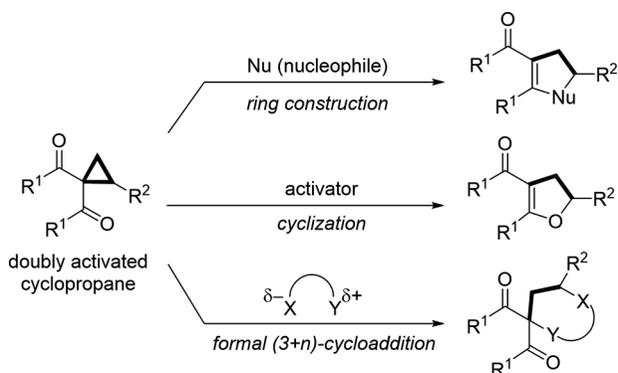


図1 2つのカルボニル基で活性化されたシクロプロパンの反応

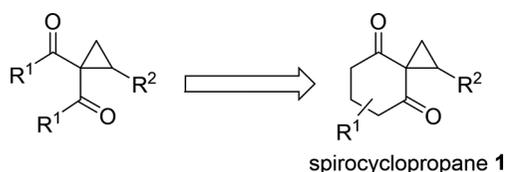


図2 シクロヘキサン-1,3-ジオン由来のスピロシクロプロパン**1**の構造

用いる複素環構築法の開発を目指した。これまでに、シクロプロパンを用いる反応によりフランやピロールのような単環性の複素環化合物の合成は数多く報告されていたが^{1,2)}、ベンゾフランやインドールのようなベンゼンが縮合した複素環化合物の合成例はほとんどなかった。筆者はシクロプロパンと炭素六員環がスピロ型に縮環したスピロシクロプロパン**1** (図2) を用いれば、インドールやベンゾフランのような二環式複素環骨格が構築できると考えた。本総説では、筆者がこれまでに達成したスピロシクロプロパンの合成^{3,4)}、スピロシクロプロパンを用いる二環式複素環化合物の合成⁵⁻⁹⁾、および開発した反応を応用した有用化合物の合成¹⁰⁻¹²⁾ について紹介する。

2. スピロシクロプロパンの合成

はじめに、スピロシクロプロパン**1**の合成を検討した。1,3-シクロヘキサジオン由来のスピロシクロプロパン**1**は既知化合物であるものの効率の良い合成法はなかったため¹³⁾、筆者は様々なシクロプロパン化反応を用いて**1**の合成を検討した。その結果、酢酸エチル中微粉末状にした炭酸カリウム存在下、スルホニウム塩**3**を用いる1,3-シクロヘキサジオン**2**からアリール置換のスピロシクロプロパン**1a**への1段階で収率の良い合成法を見出した(図3)³⁾。さらに、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**1b**もスルホニウム塩**4**を用いて収率良く得ることに成功した⁴⁾。

3. インドール合成法

得られたスピロシクロプロパン**1**を用いて、求核剤によるシクロプロパンの開裂に続く環化反応を検討した。求核剤としてアミンを用いると含窒素五員環が形成できると考え、シクロヘキサンと縮環した窒素五員環はインドールへと変換できると予想した。アミンを求核剤として

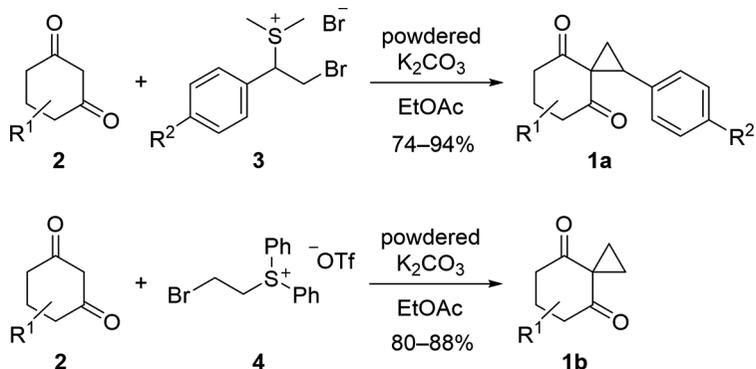


図3 スルホニウム塩 3 および 4 を用いるスピロシクロプロパン 1 の合成

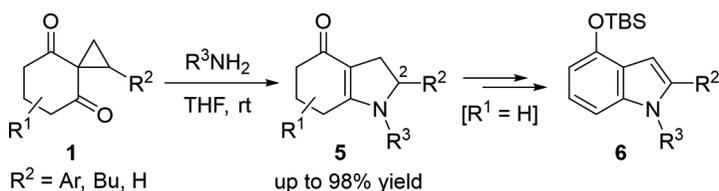


図4 アミンによるスピロシクロプロパン 1 の開裂—環化反応とインドール合成への応用

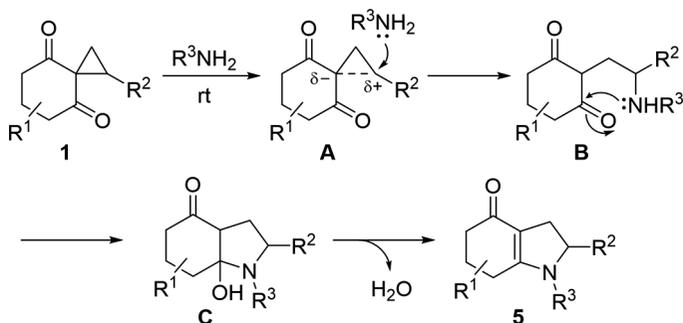


図5 アミンによるスピロシクロプロパン 1 の開裂—環化反応の反応機構

用いる 1 の開裂—環化反応を検討した結果、予期した通り 2 位置換テトラヒドロインドール-4-オン 5 が収率よく得られ、さらに 5 を酸化してインドール 6 への変換も達成した (図 4)⁵⁾。これまでに報告されていたアミンによる単環式のシクロプロパンの開裂—環化反応では、その反応の進行にはルイス酸による活性化や加熱を必要としていた¹⁴⁾。一方、スピロ型のシクロプロパン 1 の開裂—環化反応は室温で速やかに進行したことから、1 はスピロ型ではないシクロプロ

パンより高い反応性をもつことが分かった。

ここで、本反応機構については次のように考えている (図 5)。アミンによる求核攻撃により A を経由してシクロプロパンが開裂した後、アミノケトン B の分子内でアミノ基とケトンが反応して環化し、さらに得られたヘミアミナル C が脱水して 5 が得られると考えている。また、生成物の置換基 R² の位置選択性については、1 がアミンにより求核攻撃を受けて A となる際、置換基 R² によるカルボカチオン

の安定化効果により求電子性が高くなっている炭素上で優先して起こったことによるものと考えている。

このように、スピロシクロプロパンが高い反応性をもち、その開裂一環化反応が穏やかな条件下で速やかに進行したことから、筆者はスピロシクロプロパンの開裂一環化反応により様々な二環式複素環化合物が合成できるのではないかと考えた。

4. ベンゾフラン合成法

続いて、分子内にあるカルボニル基の酸素原子との環化反応によるベンゾフラン合成法を目指した。はじめに、シクロプロパンにアリール基が置換したスピロシクロプロパン **1a** を用いて検討した結果、触媒量の酸を加えるだけで開裂一環化反応が室温で速やかに進行することを見出した (図 6)⁶⁾。すなわち、**1a** に触媒量のトシル酸を反応させると、2 位置換テトラヒドロベンゾフラン -4- オン **7a** が収率良く得られ、続く **7a** の酸化によりベンゾフラン **8** へ変換できた。活性化剤として酸を用いたシクロプロパンの開裂により生じるカルボカチオン中間体 **D** がアリール基により安定化されることから、室温で速やかに反応が進行したと考えられる。さ

らに、本法の応用研究として、酸触媒による **1a** の開裂一環化反応を鍵工程として用いて、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* の合成を達成した⁶⁾。

酸触媒を用いるスピロシクロプロパンの開裂一環化反応のさらなる適用系拡張を目指し、シクロプロパン上に置換基をもたない反応性の低いスピロシクロプロパン **1b** の反応を検討したが、トシル酸をはじめとする様々なブレンステッド酸やルイス酸を用いても、**7b** は低収率でしか得られなかった。そこで、様々な反応剤を用いて検討した結果、求核性の高いヨウ化物イオンが **1b** の開裂一環化反応に有効であることを見出し、ヨウ化トリメチルシリル (TMSI) を用いると 96% という高収率で **7b** が得られることが分かった (図 7)⁷⁾。本反応では、ヨウ化物イオンがシクロプロパンを求核攻撃して開裂し、ヨウ化アルキル中間体 **E** が生成すると考えられる。続いて、ヨウ化物イオンの脱離をとまう環化反応が進行し、**7b** が得られる。ヨウ化物イオンの高い求核性と脱離能が本開裂一環化反応に効果的であった。筆者はさらに反応性の低いスピロシクロプロパンの開裂一環化反応を検討した。シクロプロパンに電子求引性であるカルボニル基が置換した **1c** の反応では、ヨウ化物イオン触媒の使い分けにより位置選択性が制御でき、2 位および 3 位置換体 **7c** およ

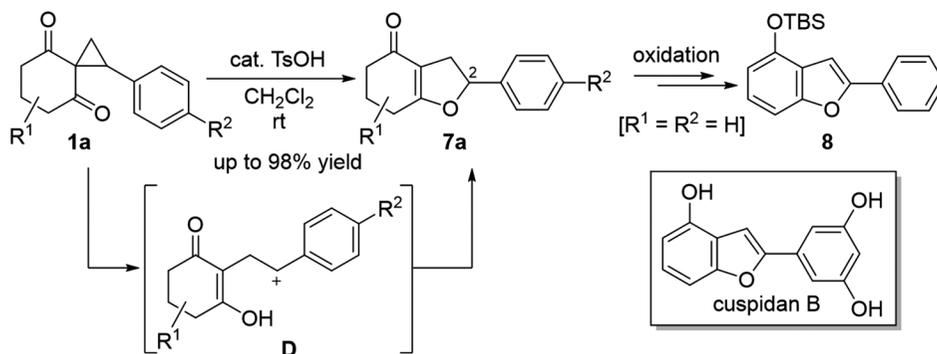


図 6 酸触媒によるスピロシクロプロパン **1a** の開裂一環化反応とベンゾフラン合成への応用

び **7d** の選択的合成を達成した。すなわち、触媒量のヨウ化テトラブチルアンモニウム (TBAI) 存在下、トリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) を用いる反応条件では、3 位置換体 **7c** が優先して得られた。一方、触媒量のヨウ化カルシウム (CaI₂) を用いる反応条件では、2 位置換体 **7d** が優先して得られた⁷⁾。

以上の結果より、ヨウ化物イオンがスピロシクロプロパン **1** の開裂—環化反応において求核剤かつ脱離基として働いていることから、求核剤と脱離基をあわせもつ反応剤を用いれば、**1** のさらなる新規反応が開発できると考えた。

5. クロマン合成法

硫黄イリドは古くから有機合成化学で用いられており¹⁵⁾、硫黄イリドを用いた反応の一つである Corey-Chaykovsky 反応¹⁶⁾は、硫黄イリドの種類によってエノンからエポキシドやシクロプロパンを作り分けることができる (図 8)。すなわち、エノン **9** にスルホニウムイリド **10** を反応させると、カルボニル基と反応してエポキシド **11** が得られる。一方、スルホキソニウムイリド **12** を用いると、エノンへの 1,4 付加が進行し、シクロプロパン **13** が得られる。筆者は、硫黄イリドがもつ求核剤としての反応性

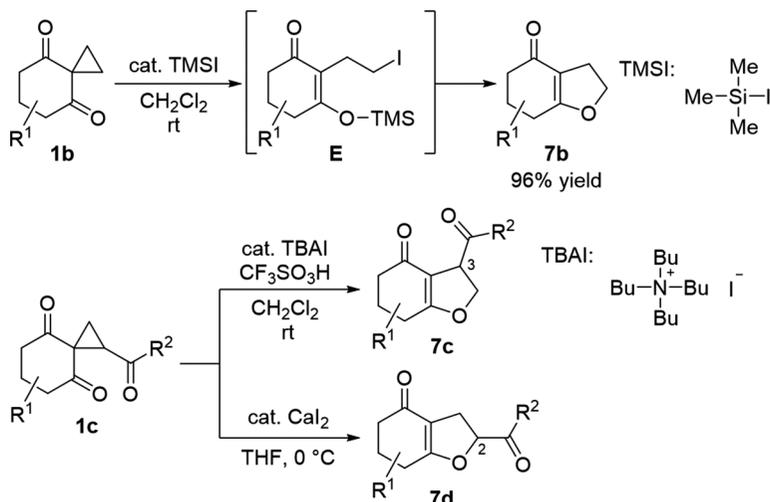


図7 ヨウ化物イオン触媒によるスピロシクロプロパン **1b, c** の開裂—環化反応

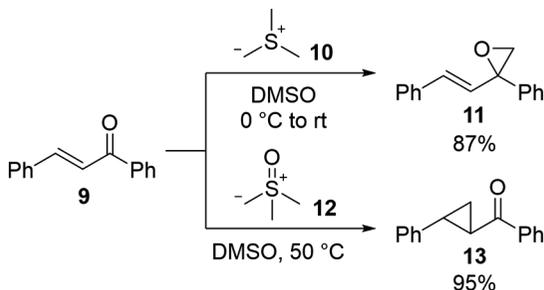


図8 Corey-Chaykovsky 反応

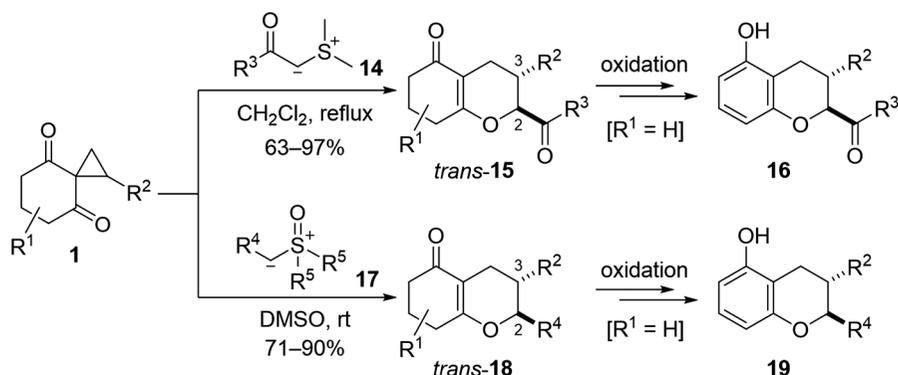


図9 硫黄イリドによるスピロシクロプロパン **1** の開裂—環化反応とクロマン合成への応用

と硫黄原子のカチオン部分が脱離基となる反応性に注目し、硫黄イリドを用いたシクロプロパンの開裂に続くカルボニル基の酸素原子による環化反応を計画した。

電子求引性であるカルボニル基で安定化されたスルホニウムイリド **14** を用いて、スピロシクロプロパン **1** との反応を検討した (図9)。その結果、**14** のカルボアニオンが求核攻撃して **1** の開裂を引き起こし、続くスルホニウムイオンが脱離することで環化反応が進行して、2,3-トランス配置のテトラヒドロベンゾピラン-5-オン **15** が単一生成物として収率良く得られた⁹⁾。本反応には様々なアリール基置換スピロシクロプロパン **1a** や無置換の **1b** が適用でき、イリドに関しても様々なカルボニル化合物により安定化された **14** が利用できた。また、 R^1 として水素原子やアルキル基、フェニル基をもつスルホキソニウムイリド **17** を用いた反応も検討し、先と同様に対応する 2,3-トランス配置のテトラヒドロベンゾピラン-5-オン **18** が収率良く得られた⁹⁾。さらに、得られた **15** および **18** を酸化して、生物活性化合物の基本骨格として重要なクロマン **16** および **19** への変換も達成した。

6. 多置換インドールの網羅的合成法への応用

アミンを用いるスピロシクロプロパン **1** の開裂—環化反応により得られる含窒素二環式化合物 **5** はアミンが置換したエノン部分を部分構造としてもつため、この構造の特性を活かして置換基が導入できると予想し、ベンゼン環上に置換基をもつインドール誘導体の合成中間体になると考えた。はじめに、4位のケトン反応点として利用した置換基導入として、4位選択的アルキル化を検討した (図10)。エノン **5a** にメチルリチウムを反応させると、複雑な混合物が得られ、4位メチル化体を単離することはできなかった。この結果は、メチルリチウムがエノン構造のカルボニル基以外の反応点に付加しているのではないかと考え、窒素五員環の部分酸化してエノン構造をなくすことを考えた。二酸化マンガンを用いて **5a** をピロール **20a** へと部分酸化し、アリールケトン構造とした後メチルリチウムを反応させると、カルボニル炭素へのメチル基の求核攻撃が起こり、さらに脱水まで進行したアルケン **21a** が得られた。また、**20a** とフェニルリチウムとの反応により、フェニル基が導入されたアルケン **22** が得られた。最後に、**21a** および **22** をクロラニルを用いて酸化

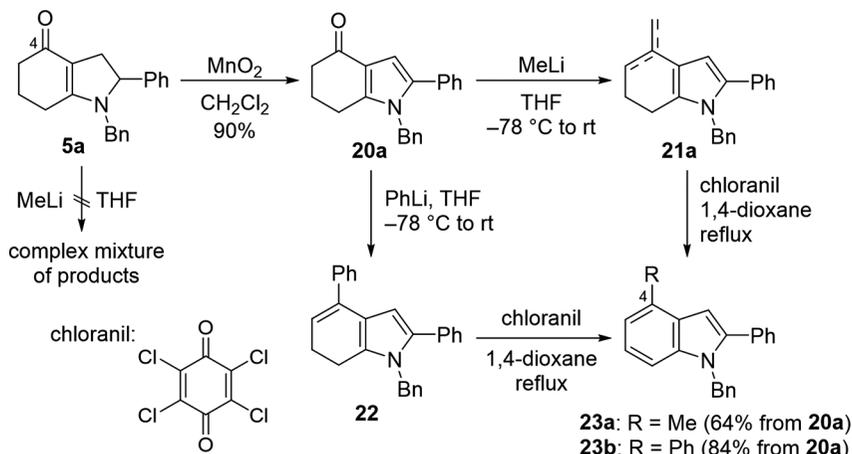


図 10 合成中間体 **5a** からの 4-メチルおよび 4-フェニルインドール **23a, b** の合成

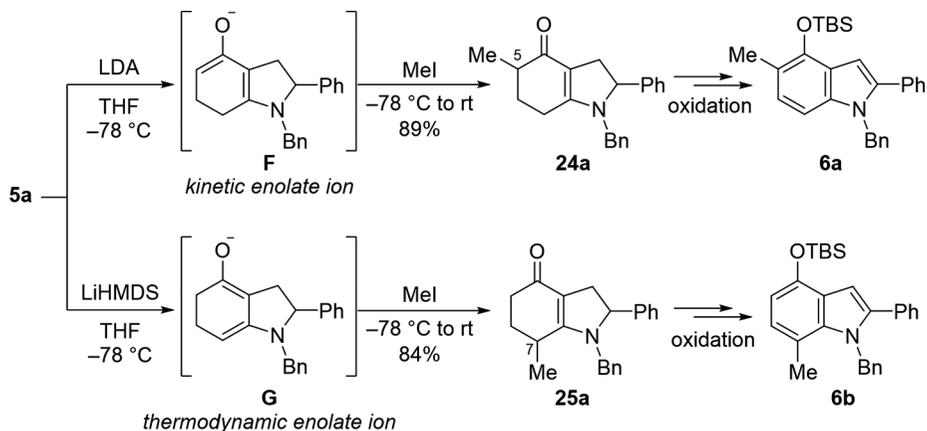


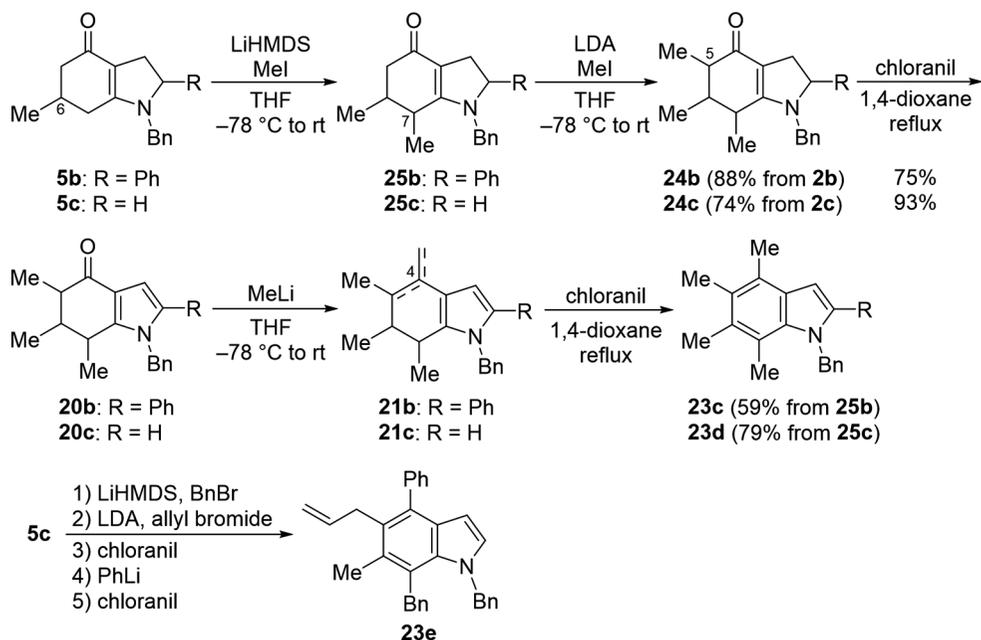
図 11 合成中間体 **5a** からの 5-および 7-メチルインドール **6a, b** の合成

して、4-メチルおよび 4-フェニルインドール **23a** および **23b** の合成を達成した¹⁰⁾。

次に、Mariano らが報告したアミンが置換したエノンに対する位置選択アルキル化反応¹⁷⁾を参考にして、**5a** の 5 位および 7 位選択的メチル化を検討した (図 11)。リチウムジイソプロピルアミド (LDA) を塩基として用いて調製した **5a** のエノラートにヨウ化メチルを加えると、5 位選択的にメチル化された **24a** が 89% の収率で得られた。一方、塩基としてリチウムビス(トリメチル)アミド (LiHMDS) を用いて同様にメチル化すると、7 位選択的にメチル化された

25a が 84% の収率で得られた。5 位選択的メチル化は LDA による速度論的なエノラートイオン **F** を経て進行し、一方、7 位選択的メチル化は LiHMDS による熱力学的に安定なエノラートイオン **G** を経て進行したと考えられる。さらに、得られたメチル化体 **24a** および **25a** を酸化して、5-および 7-メチルインドール **6a** および **6b** の合成を達成した¹⁰⁾。

これまでの結果を用いて、多置換インドール合成を検討した。インドール 6 位の置換基は対応するスピロシクロプロパンが入手容易であるため、最初から置換基を導入したものを用いた。

図 12 4,5,6,7 位四置換インドール **23c - e** の合成

6-メチルテトラヒドロインドール-4-オン **5b** および **5c** から 4,5,6,7-テトラメチルインドール **23c** および **23d** の合成を検討した (図 12). LiHMDS を用いる 7 位選択的メチル化により **25b** および **25c** とし, LDA を用いる 5 位選択的メチル化により 5,6,7-トリメチル体 **24b** および **24c** を得た. それぞれをクロラニルでピロール **20b** および **20c** へと酸化した後, メチルリチウムを用いる 4 位選択的メチル化により **21b** および **21c** を得た. 最後に, クロラニルを用いて酸化して 4,5,6,7-テトラメチルインドール **23c** および **23d** の合成を達成した. また, **5c** からインドールのベンゼン環上に異なる置換基を導入した **23e** の合成にも成功した¹⁰⁾.

以上のように, アミンを用いるスピロシクロプロパン **1** 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 **5** を合成中間体として用いた, インドールのベンゼン環上全ての位置に選択的に置換基を導入できる多置換インドール合成法の開発に成功した (図 13)¹⁰⁾.

本法は様々な誘導体が同じ中間体から効率よく網羅的に合成できるため, 医薬品創製のための構造活性相関研究への活用が期待できる.

7. インドールアルカロイド合成への応用

続いて, アミンによるスピロシクロプロパン **1** の開裂—環化反応と **5** の位置選択的アルキル化を用いて, アスピドスペルマアルカロイド (図 14) が合成できると考えた. アスピドスペルマアルカロイドの最初の全合成を達成した Stork らは, 三環式アミノケトン **26** を鍵中間体として用い, *aspidospermine* および *quebrachamine* を合成した (図 15)¹⁸⁾. これまでに, この Stork 中間体 **26** から様々なアスピドスペルマアルカロイドへの変換が達成されており¹⁹⁾, 2000 年 Aubé らは, **26** の不斉合成を達成し, (+)-*aspidospermidine* の合成を報告した²⁰⁾. さらに 2017 年 Jiang らは, **26** からの (-)-*pyrifolidine*,

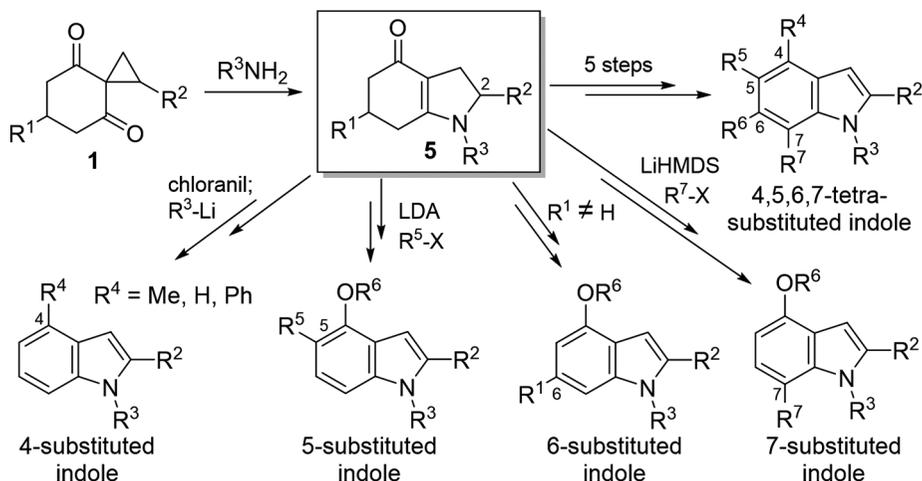


図 13 多置換インドールの網羅的合成法

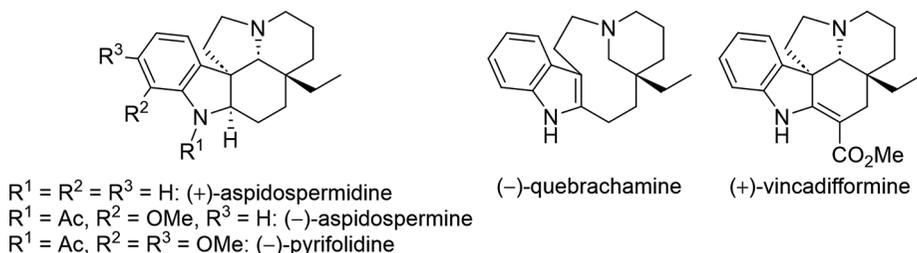


図 14 アスピドスペルマアルカロイドの構造

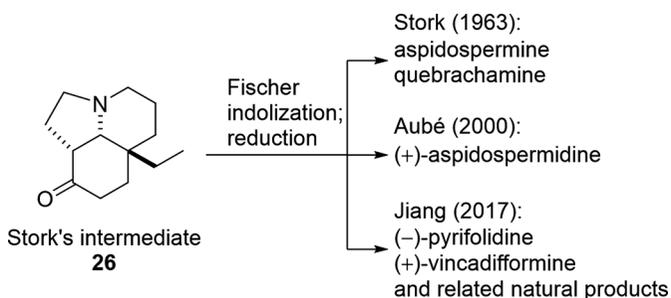
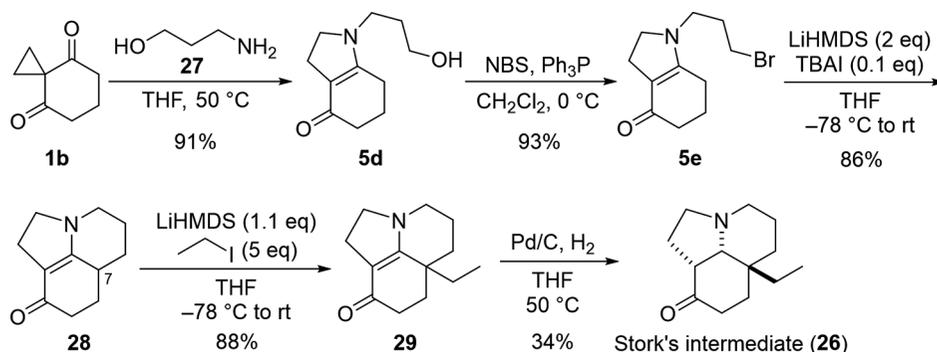
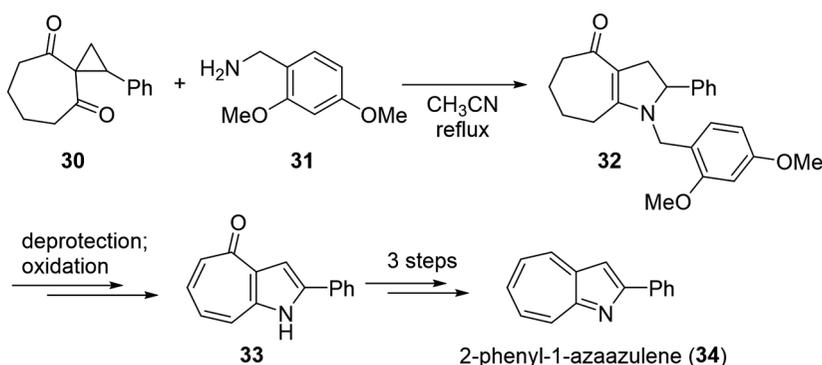


図 15 アスピドスペルマアルカロイド合成の鍵化合物である Stork 中間体 26

(+)-vincadifformine などのアスピドスペルマアルカロイドの網羅的合成を達成した²¹⁾。

スピロシクロプロパン **1b** からの Stork 中間体 **26** の合成を検討した(図 16)。アミノアルコール **27** を用いる **1b** の開裂—環化反応により高収率で **5d** を合成し、続いて側鎖ヒドロキシ基を *N*-プロモスクシンイミド (NBS) により臭素

体 **5e** へと変換後、触媒量の TBAI と LiHMDS を用いる 7 位選択的分子内アルキル化により三環式化合物 **28** とした。さらに、ヨウ化エチルと LiHMDS を用いる 7 位選択的分子間エチル化により **29** とした後、**29** の立体選択的水素化により Stork 中間体 **26** の合成を達成した¹¹⁾。本合成ルートでは保護基を全く使用しないため、

図 16 スピロシクロプロパン **1b** からの Stork 中間体 **26** の短工程合成図 17 スピロシクロプロパン **30** からの 1-アザアズレン **34** の合成

非常に効率のよい短工程合成法となった。

8. 1-アザアズレン合成への応用

アズレンの窒素類縁体である 1-アザアズレンは、潜在的な生物活性をもつ興味深い芳香族化合物として知られている²²⁾。筆者は、シクロヘプタン-1,3-ジオンから調製した七員環と三員環が縮環したスピロシクロプロパン **30** のアミンによる開裂一環化反応を用いて 1-アザアズレンが合成できると考えた (図 17)。1-アザアズレンは窒素原子上に置換基をもたないため、アンモニアを用いて **30** の開裂一環化反応を行えば効率的であるが、アンモニアでは反応が進行しなかった。したがって、除去が容易な

置換基をもつアミンを用いて検討した。その結果、2,4-ジメトキシベンジルアミン (**31**) を用いると、**30** の開裂一環化反応は高収率で進行して **32** が得られ、その後容易に置換基を除去することができた。続く酸化反応によりトロポン **33** へ変換し、さらに 3 工程の変換を経て 2-フェニル-1-アザアズレン (**34**) の合成を達成した¹²⁾。

9. おわりに

以上、筆者は高い反応性をもつスピロ型のシクロプロパンを用いた二環式複素環化合物の合成法の開発に成功した。スピロシクロプロパンにアミンや酸触媒、ヨウ化物イオン、硫黄イリドを反応させると、位置選択的なシクロプロパ

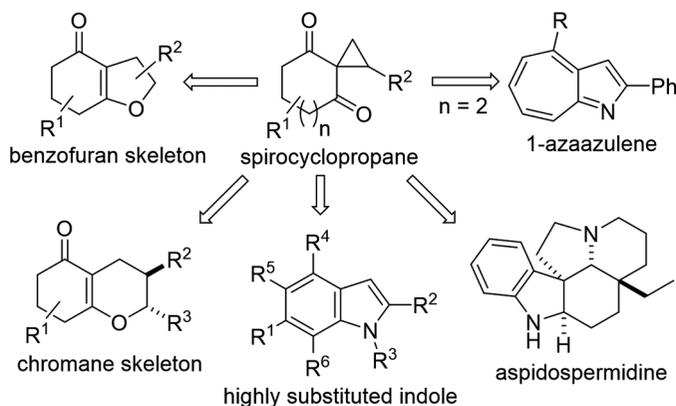


図 18 スピロシクロプロパンから効率よく合成できる様々な複素環化合物

ンの開裂に続く環化反応進行し、様々な複素環化合物が合成できることを見出した。また、それぞれの反応で得られた二環式化合物から有用な複素環化合物であるベンゾフラン、クロマン、多置換インドール、アスピドスペルマアルカロイドおよび1-アザアズレンへ変換できることを明らかにした(図 18)。今後、スピロシクロプロパンの高い反応性を利用したさらなる合成反応の開発を目指すとともに、創薬研究への応用を試みていきたい。

【謝辞】

本稿で紹介した研究成果は、筆者の前所属である富山大学薬学部分子合成化学研究室で行われたものであり、研究に携わっていただいた矢倉隆之先生をはじめ、多くの学生諸君に厚くお礼申し上げます。また、本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費基盤研究(C)の助成を得て行われたものであり、あわせて感謝いたします。

【利益相反】

開示すべき利益相反はありません。

【引用文献】

- 1) (a) H.-U. Reissig, R. Zimmer, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1151. (b) M. Yu, B. L. Pagenkopf, *Tetrahedron* **2005**, 61, 321. (c) V. Pirenne, B. Muriel, J. Waser, *Chem. Rev.* **2021**, 121, 227.

- 2) (a) M. A. Cavitt, L. H. Phun, S. France, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 804. (b) T. F. Schneider, J. Kaschel, D. B. Werz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 5504. (c) F. de Nanteuil, F. De Simone, R. Frei, F. Benfatti, E. Serrano, J. Waser, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 10912. (d) H. K. Grover, M. R. Emmett, M. A. Kerr, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 655. (e) E. M. Budynina, K. L. Ivanov, I. D. Sorokin, M. Y. Melnikov, *Synthesis* **2017**, 49, 3035. (f) P. Singh, R. K. Varshnaya, R. Dey, P. Banerjee, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 1447. (g) K. Ghosh, S. Das, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 965.
- 3) H. Nambu, M. Fukumoto, W. Hirota, N. Ono, T. Yakura, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4312.
- 4) H. Nambu, N. Ono, W. Hirota, M. Fukumoto, T. Yakura, *Chem. Pharm. Bull.* **2016**, 64, 1763.
- 5) H. Nambu, M. Fukumoto, W. Hirota, T. Yakura, *Org. Lett.* **2016**, 16, 4012.
- 6) H. Nambu, N. Ono, T. Yakura, *Synthesis* **2016**, 48, 1892.
- 7) H. Nambu, Y. Onuki, N. Ono, T. Yakura, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2938.
- 8) H. Nambu, Y. Onuki, N. Ono, K. Tsuge, T. Yakura, *Chem. Commun.* **2019**, 55, 6539.
- 9) Y. Onuki, H. Nambu, T. Yakura, *Chem. Pharm. Bull.* **2020**, 68, 479.
- 10) H. Nambu, W. Hirota, M. Fukumoto, T. Tamura, T. Yakura, *Chem. Eur. J.* **2017**, 23, 16799.
- 11) H. Nambu, T. Tamura, T. Yakura, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 15990.
- 12) H. Nambu, Y. Onuki, K. Yamazaki, T. Yakura, *Heterocycles* **2021**, 103, 1099.
- 13) P. Müller, Y. F. Allenbach, M. Ferri, G. Bernardinelli,

- ARKIVOC **2003**, vii, 80.
- 14) (a) D. Jacoby, J. P. Celerier, G. Haviari, H. Petit, G. Lhommet, *Synthesis* **1992**, 884. (b) O. David, J. Blot, C. Bellec, M.-C. Fargeau-Bellassoued, G. Haviari, J.-P. Célérier, G. Lhommet, J.-C. Gramain, D. Gardette, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3122. (c) R. P. Wurz, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2313. (d) M. C. Martin, D. V. Patil, S. France, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3030.
- 15) (a) E. M. McGarrigle, E. L. Myers, O. Illa, M. A. Shaw, S. L. Riches, V. K. Aggarwal, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5841. (b) J.-R. Chen, X.-Q. Hu, L.-Q. Lu, W.-J. Xiao, *Chem. Rev.* **2015**, 115, 5301. (c) L.-Q. Lu, T.-R. Li, Q. Wang, W.-J. Xiao, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 4135.
- 16) (a) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 867. (b) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 3782. (c) E. J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353.
- 17) Y. L. Chen, P. S. Mariano, G. M. Little, D. O'Brien, P. L. Huesmann, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 4643.
- 18) G. Stork, J. E. Dolfini, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2872.
- 19) N. Wang, X. Jiang, *Chem. Rec.* **2021**, 21, 295.
- 20) (a) R. Iyengar, K. Schildknecht, J. Aubé, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1625. (b) R. Iyengar, K. Schildknecht, M. Morton, J. Aubé, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10645.
- 21) N. Wang, S. Du, D. Li, X. Jiang, *Org. Lett.* **2017**, 19, 3167.
- 22) (a) N. Abe, *Heterocycles* **2018**, 97, 43. (b) N. Abe, *Heterocycles* **2020**, 101, 33.

Ring-Opening Cyclizations of Highly Reactive Spirocyclopropanes for the Syntheses of Heterocyclic Compounds and Their Applications

Hisanori Nambu

Department of Pharmaceutical Manufacturing Chemistry, Kyoto Pharmaceutical University

Cyclopropanes serve as valuable building blocks in organic synthesis because of their high reactivity based on their strong ring strain. On the other hand, spirocyclopropanes have rarely been utilized in synthetic organic chemistry despite their high potential because of their low availability. This review describes our research on the development of efficient methods for the synthesis of heterocyclic compounds, such as indoles, benzofurans, and chromanes, employing ring-opening cyclization of cyclohexane-1,3-dione-2-spirocyclopropanes, which were prepared by the reaction of 1,3-cyclohexanediones with sulfonium salts. The key reaction was regioselective ring-opening cyclization of spirocyclopropanes with amine, acid, iodide, and sulfur ylides. The ring-opening cyclization of spirocyclopropanes with amine was applied to the synthesis of highly substituted indoles and *Aspidosperma* alkaloids. Furthermore, the synthesis of 1-azaazulenes employing ring-opening cyclization of cycloheptane-1,3-dione-2-spirocyclopropane with 2,4-dimethoxybenzylamine was also achieved.

Key words: spirocyclopropane, cyclization, heterocycle, alkaloid, ylide