

機関番号：14401

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790021

研究課題名 (和文) 官能基化トリメチルシリルジアゾメタンを活用する実践的合成反応

研究課題名 (英文) Practical synthetic reactions using functionalized trimethylsilyldiazomethanes

研究代表者

張 功幸 (HARI YOSHIYUKI)

大阪大学・大学院薬学研究科・特任准教授

研究者番号：50347423

研究成果の概要 (和文)：

本研究では独自開発した官能基化トリメチルシリルジアゾメタンの有機合成反応への展開を検討した。結果、(*o*-トリメチルシリル)アリアルトリフルオロメタンスルホナートから発生したベンザインとの分子間[3+2]環化付加反応により対応する 3-置換インダゾールが効率よく得られることを見出した。さらに官能基化トリメチルシリルジアゾメタンの酸化反応では、高度に官能基化されたアシルシランが合成できること、1-メチルキノリニウム塩との反応続く環拡大反応により 1-メチル-1-ベンズアゼピンが得られることを見出した。また、官能基化トリメチルシリルジアゾメタンの調製に用いるトリメチルシリルジアゾメタンのマグネシウムブロミド塩と *o*-アニシル(オキソ)アセタート類の反応によるベンゾフラン合成法も確立した。

研究成果の概要 (英文)：

Application of functionalized trimethylsilyldiazomethanes to organic reactions was investigated in this work. It was found that an intermolecular [3+2]cycloaddition between functionalized trimethylsilyldiazomethanes and benzynes, *in situ* generated from (*o*-trimethylsilyl)aryl trifluoromethanesulfonates, efficiently afforded the corresponding 3-substituted indazoles. In addition, it was achieved that the synthesis of highly functionalized acylsilanes by oxidation of functionalized trimethylsilyldiazomethanes and the synthesis of 1-methyl-1-benzazepines from 1-methylquinolinium salts via ring expansion reactions. A new synthetic method of benzofurans from *o*-anisyl(oxo)acetates and diazo(trimethylsilyl)methylmagnesium bromide, a precursor for the preparation of functionalized trimethylsilyldiazomethanes, was also found.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,300,000	690,000	2,990,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機合成化学、複素環合成

## 1. 研究開始当初の背景

トリメチルシリルジアゾメタン (TMSCN<sub>2</sub>) は安定、安全かつ取り扱い容易な多目的反応剤として知られ、TMSCN<sub>2</sub> 及びそのリチウム塩 [TMSC(Li)N<sub>2</sub>] を利用した合成反応の開発は世界的に行われている。しかし、リチウム以外の金属塩を用いた合成反応はこれまで殆ど知られておらず、マグネシウム塩に関する報告は皆無であった。その背景下、申請者は TMSC(MgBr)N<sub>2</sub> の反応性を検討したところ、TMSC(MgBr)N<sub>2</sub> は TMSC(Li)N<sub>2</sub> には無い優れた官能基選択性並びに適度な反応性を有することを見出した。そして、最近 TMSC(MgBr)N<sub>2</sub> とカルボニル化合物から官能基化トリメチルシリルジアゾメタンとしてジアゾエタノール誘導体 [TMSC(R)N<sub>2</sub>, R = -C(OH)R<sup>1</sup>R<sup>2</sup>] の合成およびそのジアゾエタノール誘導体を用いた新規分子変換反応に成功した [*Synthesis* 2007, 3371; *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 1977]。

そこで、申請者は TMSC(R)N<sub>2</sub> の置換基 R を反応生成物の置換基として反映できる合成法が開発できれば、様々な置換誘導体合成が簡便に行うことができると考えた。本研究では、それを現実のものにするため TMSC(R)N<sub>2</sub> を活用した新規合成反応の開発を目指すこととした。

## 2. 研究の目的

官能基化トリメチルシリルジアゾメタン [TMSC(R)N<sub>2</sub>] を活用した効率的誘導体合成を可能にする実用的合成反応の開発を目指す。

## 3. 研究の方法

## (1) 3-置換インダゾールの合成

置換インダゾール合成法は新規生理活性物質を探索する上で非常に有用な手段であると考えられる。しかしインダゾールの 3 位への求電子剤の導入は非常に難しく、そのアプローチはかなり限定されていた。最近、3-置換インダゾール合成法としてインダゾールの N2 位選択的に保護基を導入することで 3-置換インダゾールを得る方法が報告されたが、目的のインダゾールを得るために 3 工程要し、多置換インダゾール合成には向かない。今回、新しい 3-置換インダゾール合成法として、官能基化トリメチルシリルジアゾメタンとベンザインとの [3+2] 環化付加反応を検討することとした。

## (2) 官能基を持つアシルシランの合成

アシルシランはユニークな反応性を示し、様々な有機合成反応に利用されている。しかし、アシルシランの合成法は主にジチオアセタールの α-シリル化反応あるいはアミドと

シリルリチウムの反応等の厳しい反応条件を要するものが多く、官能基化されたアシルシランを合成することは難しい。さらに、ビニルシランのエポキシ化続く酸化反応による合成法も知られているが、その汎用性に関して十分な検討が行われておらず、基質の入手容易さに関しても問題がある。そのような背景下、官能基化トリメチルシリルジアゾメタンを活用した新規分子変換反応として、合成中間体として有用なアシルシラン合成を考え、その変換反応 (酸化反応) を検討した。

## (3) 1-メチル-1-ベンズアゼピンの合成

ベンズアゼピンは創薬研究のターゲットとして期待でき、その簡便な合成法は有用であると考えられる。そのような背景下、入手容易なキノリニウム塩を基質として利用し、環拡大反応による 1-ベンズアゼピン合成を検討することとした。具体的には TMSC(MgBr)N<sub>2</sub> と 1-メチルキノリニウム塩の反応により得られた官能基化トリメチルシリルジアゾメタンからカルベノイドを発生させ、ピリジン環部分の環拡大反応を検討した。

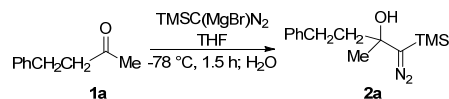
## (4) ベンゾフラン-3-カルボキシラートの合成

官能基化トリメチルシリルジアゾメタン合成法の拡張として、TMSC(MgBr)N<sub>2</sub> と (o-オキシフェニル)(オキソ)アセタート類の反応を検討した。結果、アルキリデンカルベンが生じてベンゾフラン-3-カルボキシラートが得られることを見出したので、その詳細な検討を行うこととした。

## 4. 研究成果

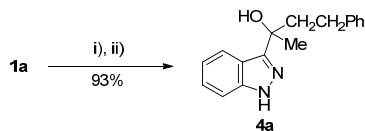
## (1) 3-置換インダゾールの合成

モデル基質として 4-フェニル-2-ブタノン **1a** を用いて検討を行った。対応するジアゾアルコール体 **2a** を調製後 (Scheme 1)、使用するベンザイン前駆体の種類及びその発生条件に関する検討を行った。



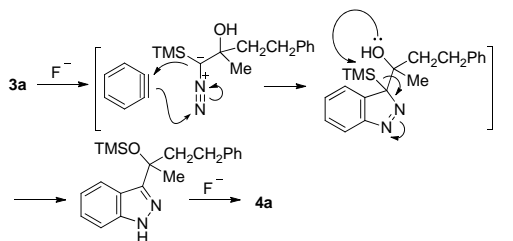
Scheme 1.

その結果、KF、[18]crown-6 存在下、ベンザイン前駆体として o-(トリメチルシリル)フェニルトリフラート **3a** を用いて室温下 24 時間、反応を行ったところ 93% の高収率で目的の 3-置換インダゾール **4a** が得られた (Scheme 2)。また本反応において反応時間を短縮したところ **4a** 以外に **4a** の O-TMS 体が得られることが分かった。



**Scheme 2.** i) TMS(MgBr)N<sub>2</sub>, THF, -78 °C, 1.5 h; H<sub>2</sub>O; ii) *o*-(trimethylsilyl)phenyl triflate (**3a**), KF, [18]crown-6, THF, rt, 24 h.

次に NMR 実験を試みた。すなわち、重 THF 溶媒中、**3a** 非存在下、**2a** をフッ化カリウム、[18]クラウン-6 で室温下 1 時間処理後、<sup>1</sup>H NMR を測定した。結果、**2a** と **4a** の 2:3 混合物が確認され (Figure 1)、**2a** の脱シリル体の生成は全く認められなかった。これは、**2a** の脱シリル体は極めて不安定であり、直ちに **4a** へと変換されたものと考えられる。以上の結果から、本反応におけるインダゾールの生成機構は、まずベンザインと **2a** の [3+2] 環化付加反応後、Brook 転位が生じて *O*-TMS 体が生成した後に脱シリル化により **4a** が得られたものと考えられた (Scheme 3)。



**Scheme 3.**

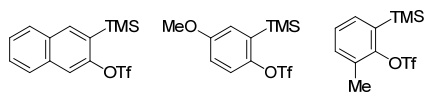
本反応の基質一般性を検討した (Table 1)。本反応は様々なケトンに利用可能であり、特にアセタール構造を持つもの (**1g**)、活性メチレンを持つ

**Table 1.**

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%) <sup>b</sup>
1	4-MeOPh	Ph	74 ( <b>4b</b> )
2	Ph	Me	77 ( <b>4c</b> )
3	4-CF <sub>3</sub> Ph	Me	69 ( <b>4d</b> )
4	2-pyridyl	Me	66 ( <b>4e</b> )
5	2-thienyl	Me	82 ( <b>4f</b> )
6	(MeO) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	74 ( <b>4g</b> )
7	MeOCOCH <sub>2</sub>	Me	59 ( <b>4h</b> )
8	( <i>E</i> )-PhCH=CH	Me	68 ( <b>4i</b> )
9	<i>i</i> -Pr	Et	79 <sup>c</sup> ( <b>4j</b> )
10	<i>i</i> -Pr	H	43 ( <b>4k</b> )
11	4-MeOPh	H	46 ( <b>4l</b> )

a. Shown in Scheme 2. b. Isolated yield from **1**.  
c. Treated with 10% HCl aq. before work-up.

β-ケトエステル (**1h**)、α,β-不飽和ケトン (**1i**) に対しても本反応は適用可能で、3-置換インダゾールが良好な収率で得られることが判明した (Entry 6-8)。また Figure 2 に示す置換ベンザイン前駆体を用いて反応を行ったところ、**1a** から対応する多置換インダゾールが良好な収率で得られることも確認した。



**Figure 2.**

3-置換インダゾール **4a**, **4c** を接触還元条件に付したところ脱ヒドロキシル化を起り、対応する 3-アルキルインダゾールへと変化可能であることも確認した。

## (2) 官能基を持つアシルシランの合成

TMS(MgBr)N<sub>2</sub> と **1a** から得られるトリメチルシリルジアゾメタン誘導体 **2a** の酸化反応を検討した。*m*-CPBA 酸化、*t*-BuOOH 酸化、エチルメチルジオキシラン酸化等を検討した結果、Oxone<sup>®</sup>、アセトンを用いたジメチルジオキシラン(DMDO)の *in situ* 発生活を活用した酸化反応が最も効率的であることが分かった。その後、用いる試薬の当量、反応溶媒、反応温度等詳細に検討したところ、目的のα-ヒドロキシアシルシラン **5a** が高収率 (**1a** から 2 工程で 93%) で得られることを見出した (Entry 1 in Table 2)。次に、最適化した反応条件下、基質一般性を検討した。その結果の一部を

**Table 2.**

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%) <sup>a</sup>
1	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	93 ( <b>5a</b> )
2	Ph	Me	86 ( <b>5c</b> )
3	(MeO) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Me	68 ( <b>5g</b> )
4	<i>i</i> -Pr	H	17 ( <b>5k</b> )
5	Ph	H	41 ( <b>5m</b> )

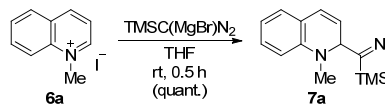
a. Isolated yield from **1**.

Table 2 に示す。脂肪族アルデヒドであるイソブチルアルデヒド **1k** の場合、目的のアシルシラン **5k** は

17%と低収率であるが (Entry 4)、その他は中程度以上の収率で対応するアシルシランを得ることができた。

## (3) 1-メチル-1-ベンズアゼピンの合成

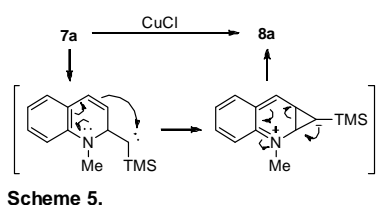
TMS(MgBr)N<sub>2</sub> と 1-メチルキノリニウムヨード **6a** の反応を行ったところ、1,2-付加反応が選択的に進行し、対応するトリメチルシリルジアゾメタン誘導体 **7a** が定量的に得られることを見出した (Scheme 4)。一方、TMS(Li)N<sub>2</sub> を用いて本反応を行った場合、1,2-付加体と 1,4-付加体の混合物で得られる。



**Scheme 4.**

次に、**7a** の環拡大反応を検討した。Pd(II)、Cu(II)、Rh(II)、Cu(I)等を用いて検討した結果、トルエン溶媒中 10 mol% の CuCl で処理することで 1-メチル-3-トリメチルシリル-1-ベンズアゼピン **8a** が 82% の収率で得られた (Entry 1 in Table 3)。なお、環拡大の反応機構は Scheme 5 のように考えられる。Table 3 に本反応条件下における基質一般性の検討結果を示した。キノリンの 4 位に置換基 (R<sup>1</sup> = Me) を持つ場合、対応するトリメチルシリルジア

ゾメタン誘導体が得られたものの、続く環拡大反応において目的とする **8h** を得ることが出来なかった (Entry 8)。しかし、キノリンの5位から8位に置換基を持つ基質に関しては中程度から良好な収率で対応する 1-ベンズアゼピン類を得られた。



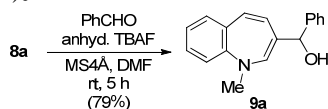
Scheme 5.

Table 3.

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	Yield (%) <sup>a</sup>
1	H	H	H	H	H	83 ( <b>8a</b> )
2	H	Cl	H	H	H	82 ( <b>8b</b> )
3	H	H	Me	H	H	50 ( <b>8c</b> )
4	H	H	MeO	H	H	52 ( <b>8d</b> )
5	H	H	Cl	H	H	<40 <sup>b</sup> ( <b>8e</b> )
6	H	H	H	Me	H	63 ( <b>8f</b> )
7	H	H	H	H	MeO	56 ( <b>8g</b> )
8	Me	H	H	H	H	- <sup>c</sup> ( <b>8h</b> )

a, Isolated yield from **6**. b, Contained an impurity. c, Not obtained.

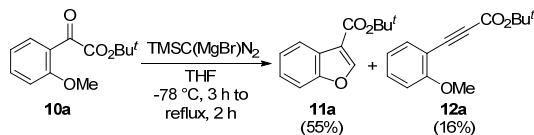
化合物 **8** は THF 中加熱還流下、TBAF 処理することで脱 TMS 化を行うことが可能であった。さらに **8a** に関して、MS4Å、無水 TBAF 共存下、ベンズアルデヒドと処理することで **9a** に変換可能であることを見出した (Scheme 6)。



Scheme 6.

#### (4) ベンゾフラン-3-カルボキシラートの合成

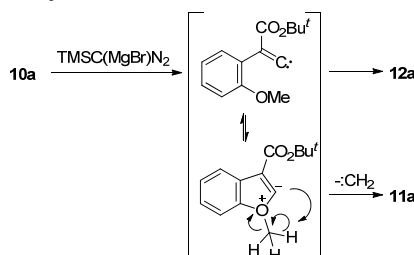
TMSC(MgBr)N<sub>2</sub> とアリール(オキソ)アセタート類の反応の検討過程において、**10a** との反応においてベンゾフラン-3-カルボキシレート **11a** が生成することを見出した。反応条件検討の結果、プロピオレート体 **12a** が副生するものの、**11a** が 55%の収率で得られることを見出した (Scheme 7)。



Scheme 7.

次いで、**10a** のメトキシ部位をエトキシ基、アリロキシ基、2-メトキシエトキシ基、メトキシメトキシ基、*t*-ブチルジメチルシロキシ基を持つアナログにて反応を行った。その結果、ベンゾフランの収率及び様々な誘導体合成を考慮した際の基質の入手容易さ等から

メトキシ誘導体が本反応に最適であるとの結論に至った。なお、本反応の反応機構は TMSC(MgBr)N<sub>2</sub> との反応により生じたアルキリデンカルベン中間体がオキソニウムイリドを介して対応するベンゾフラン-3-カルボキシレートが得られたものと考えられる (Scheme 8)。一方、*o*-メトキシアセトフェノンと TMSC(MgBr)N<sub>2</sub> の反応では対応する 3-メチルベンゾフランの生成は全く確認できず、アルキン体のみが収率 64%で得られた。このことから、その詳細は明らかではないが、 $\alpha$ -ケトエステルから生じたアルキリデンカルベンとケトンからのアルキリデンカルベンではその反応性に大きな違いがあることが判明した。



Scheme 8.

本反応の基質一般性の検討を行った。*o*-アニシル誘導体の結果を Table 4 に示す。いずれの場合においても転位生成物であるアルキン体 **12** の副生が確認されたものの、目的とするベンゾフラン-3-カルボキシレート **11** が 32%-62%の収率で得ることができた。一方、Figure 3 に示す複素環誘導体を用いた場合、対応する環化体の生成は確認できなかった。

Table 4.

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Yield (%) <sup>b</sup>
1	MeO	H	H	47 ( <b>11b</b> ), 12 ( <b>12b</b> )
2	Me	H	H	42 ( <b>11c</b> ), 15 ( <b>12c</b> )
3	Cl	H	H	40 ( <b>11d</b> ), 13 ( <b>12d</b> )
4	H	MeO	H	62 ( <b>11e</b> ), 9 ( <b>12e</b> )
5	H	Cl	H	49 ( <b>11f</b> ), 17 ( <b>12f</b> )
6	-CH=CH-CH=CH-	H	H	33 ( <b>11g</b> ), 29 ( <b>12g</b> )
7	H	H	Me	32 ( <b>11h</b> ), 19 ( <b>12h</b> )

a, Shown in Scheme 7. b, Isolated yield.

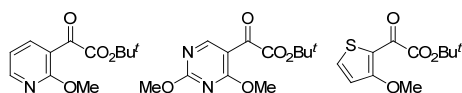


Figure 3.

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① M. Morita, Y. Hari, T. Aoyama, Facile synthesis of 1-methyl-1*H*-benzo[*b*]azepines from 1-methylquinolinium iodides and diazo(trimethylsilyl)methylmagnesium bromide, *Synthesis* **2010**, 4221-4227. (査読有)
- ② Y. Hari, R. Kondo, K. Date, T. Aoyama, Facile synthesis of 2-unsubstituted benzofuran-3-carboxylates using diazo(trimethylsilyl)methylmagnesium bromide, *Tetrahedron* **2009**, 65, 8708-8713. (査読有)
- ③ Y. Hari, R. Sone, T. Aoyama, Facile two-step synthesis of 3-substituted indazoles using diazo(trimethylsilyl)methylmagnesium bromide, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 2804-2808. (査読有)

[学会発表] (計2件)

- ① 曾根良介, 張 功幸, 青山 豊彦, トリメチルシリルジアゾメタンの MgBr 塩を用いた $\alpha$ -ヒドロキシアシルシランの合成, 第35回反応と合成の進歩シンポジウム (金沢, 2009年11月7日).
- ② Y. Hari, R. Sone, T. Aoyama, Facile synthesis of 3-substituted pyrazoles and indazoles using [3+2]cycloaddition reactions of 2-diazo-2-(trimethylsilyl)ethanols, 22<sup>nd</sup> International Congress on Heterocyclic Chemistry (St John's, Canada, Aug-3-2009).

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

張 功幸 (HARI YOSHIYUKI)

大阪大学・大学院薬学研究科・特任准教授  
研究者番号：50347423