

研究種目： 基盤研究 (C)
研究期間： 2007 ~ 2009
課題番号： 19590009
研究課題名 (和文)： 芳香環の環拡大反応を鍵反応とする 7 員環縮合複素環化合物の
新規構築法

研究課題名 (英文)： New synthesis of a seven member ring fused heterocycles using ring
expansion reaction of an aromatic ring

研究代表者

青山 豊彦 (AOYAMA TOYOHIKO)
名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号： 80080191

研究成果の概要 (和文)：(1) TMSCHN₂ のマグネシウムプロミド塩とケトンと反応させると 2-ジアゾ-2-トリメチルシリルジアゾエタノールが生成し、これを活性アセチレンと反応させると 2 工程で多置換ピラゾールが合成できることを見出した。(2) TMSCHN₂ のリチウム塩を用いるとアリールおよびヘテロアリールアルデヒドから 1・ポットで官能化されたアセチレンが好収率で得られることを見出した。(3) チオベンゾイルイソシアナーは 2 当量の TMSCHN₂ と反応してジアゾケトンを与えることを見出した。このジアゾケトンは Buchner 反応のよい基質でロジウム触媒下に反応させると 2・アザアズレンが得られることを見出した。(4) TMSCHN₂ のマグネシウムプロミド塩を用いるとアリール(オキシ)アセテートからアリルプロピオレートに容易に変換できることを見出した。(5) TMSCHN₂ のマグネシウムプロミド塩とケトンと反応させると 2-ジアゾ-2-トリメチルシリルエタノールが生成し、このものをベンザインと反応させると 2 工程で収率良く 3・置換インダゾールが得られることを見出した。(6) TMSCHN₂ のマグネシウムプロミド塩と *o*-メトキシフェニル(オキシ)アセテートを反応させると、オキソニウムイリドを経てベンゾフラン・3・カルボキシレートが得られることを見出した。(7) TMSCHN₂ のリチウム塩とβ・アミノケトンを低温で反応させると分子内で N-アルキル化が起こり、ピロリジン誘導体が得られることを見出した。

研究成果の概要 (英文)：(1) Ketones reacted with magnesium bromide salt of trimethylsilyldiazomethane (TMSCHN₂) to give the corresponding 2-diazo-2-(trimethylsilyl)ethanols which were easily converted to pyrazaoles by 1,3-dipole cycloaddition the reaction with acetylenes. (2) Aryl and heteroaryl aldehydes were easily converted to functionalized acetylenes in on-pot using lithium salt of TMSCHN₂. (3) TMSCHN₂ reacted with thiobenzoyl isocyanates to give the corresponding diazoketones which were converted to 2-azaazulenes by treatment with rhodium acetates. (4) Diazo(trimethylsilyl)methylmagnesium bromide smoothly reacted with *t*-butyl aryl(oxo)acetates to afford the corresponding arylpropiolates via alkylidenecarbene intermediates. (5) Diazo(trimethylsilyl)methylmagnesium bromide readily reacted with ketones and aldehydes to give 2-diazo-(2-trimethylsilyl)ethanols which were efficiently converted to indazoles bearing a hydroxymethyl unit at 3-position by intermolecular [3+2]cycloaddition with benzynes. (6) Diazo(trimethylsilyl)methylmagnesium bromide reacted with (*o*-methoxyphenyl)(oxo)acetates to readily afford 2-unsubstituted benzofuran-3-carboxylates via oxonium ylides formed from the initially generated alkylidenecarbene intermediates. (7) Lithium trimethylsilyldiazomethane reacted with *N*-benzyl-β-aminoketones at -78 °C in THF to give 3-substituted 1-benzyl-3-(trimethylsiloxy)pyrrolidines in moderate to good yields.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	700,000	210,000	910,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
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：ヘテロ環化学，トリメチルシリルジアゾメタン，アルキリデンカルベン

1. 研究開始当初の背景

複素環化合物は医薬品シーズの宝庫であり、これまでに数多くの複素環骨格構築法が報告されている。しかし、まだまだ簡便で効率の良い構築法の開発が望まれており現在も活発に研究がなされている研究分野である。

ジアゾメタン(CH_2N_2)はC1単位導入剤としてのみならず[C-N-N]アゾールの合成子として古くから有機合成に使用されている重要な多目的反応剤である。しかし、この化合物は不安定で猛毒、その上爆発性のある危険な化合物である。我々は危険な反応の安全化という観点から安定で安全なトリメチルシリルジアゾメタン(TMSCHN_2)に着目し、この化合物を危険な CH_2N_2 の代わりに有機合成への応用を検討し、ジアゾメタンに勝る多目的反応剤として確立する。

2. 研究の目的

本研究では TMSCHN_2 の複素環骨格の構築における有用性をさらに拡大、発展させるため、 TMSCHN_2 のアルキリデンカルベン発生能およびカルベン発生能を活用して種々の複素環骨格の新規構築法の開発を検討する。

本研究は TMSCHN_2 およびそのLi塩などを用いることで始めて可能になるものであり、研究が進展すれば、新規な、しかも安全性を考慮した複素環骨格構築の方法論が確立でき有機合成化学の発展に寄与できるものと考えられる。

3. 研究の方法

(1) TMSCHN_2 とチオベンゾイルイソシアナートを反応させると対応するジアゾケトンが生成する。このものをBuchner反応に付し、2-アザアズレンの合成を検討する。

(2) TMSCHN_2 のMgBr塩とケトンの反応で得られるジアゾアルコールと活性アセチレンの[3+2]環化付加反応を検討し、2置換及び3置換ピラゾールの合成を検討する。

(3) TMSCHN_2 のMgBr塩とケトンとを反応させると2-ジアゾ-2-トリメチルシリルエタノールが生成する。このものをベンザインと反応させ3-置換インダゾールの合成を検討する。

(4) TMSCHN_2 のMgBr塩と*o*-メトキシフェニール(オキシ)アセテートを反応させると、オキシニウムイリドを経るベンゾフラン-3-カルボキシレート合成法を検討する。

(5) TMSCHN_2 のLi塩とβ-アミノケトンとを低温で反応させ、ついで分子内N-アルキル化によりピロリジン誘導体の合成を検討する。

4. 研究成果

(1) トリメチルシリルジアゾメタン(TMSCHN_2)のMgBr塩とケトンあるいは芳香族アルデヒドを反応させると反応は2-ジアゾ-2-トリメチルシリルエタノールで止まることを見出した。このジアゾアルコールとアセチレンカルボン酸エステル類の3+2環化付加反応を検討したところ、高収率でピラゾール類が得られることが判明し、その一般合成法を確立した。本方法を用いるとケトンあるいはアルデヒドから2工程で2置換および3置換ピラゾール類が合成可能である。

(2) TMSCHN_2 のLi塩とアルデヒドを反応させるとアルキリデンカルベンを経てアセチレンが好収率で得られることを明らかにしている。本反応をアリーールおよびヘテロアリーール

アルデヒドに適用し生成したアセチレンを単離することなく、*n*-BuLi、次いでアルデヒなどの親電子剤を反応させると1-potで官能化されたアリールおよびヘテロアリールアセチレンが合成できる一般法を確立した。

3) TMSCHN₂とチオベンゾイルイソシアナートを反応させるとチオベンゾイルイソシアナートと2当量のTMSCHN₂が反応したジアゾケトン体が得られることを見出した。このジアゾケトン体をRh触媒で処理すると好収率で2-アザアズレンへ変換できることを見出し、一般構築法を確立した。

(4) 前年度においてTMSCHN₂のMgBr塩と(2-メトキシフェニル)(オキシ)アセテートを反応させるとアルキリデンカルベン、オキシニウムイリドを経てベンゾフラン-3-カルボキシレートが得られることを明らかにした。しかし2位にメトキシ基を持たないアリール(オキシ)アセテートを基質に用いると、アリールプロピオレートへ容易に変換できることを見出し、その一般合成法を確立した。

(5) ケトン類とTMSCHN₂のMgBr塩の反応で得られるジアゾアルコールとベンザインとの[3+2]環化付加反応を検討したところ、反応は円滑に進行し、3-置換インダゾールに高収率で変換できた。すなわち、TMSCHN₂を用いることにより、ケトン類より2工程で3位にヒドロキシメチル基を有するインダゾールを合成する一般法を開発した。

(6) *t*-ブチル(2-メトキシフェニル)(オキシ)アセテートとTMSCHN₂のLi塩の反応を検討したところ、対応するアセチレンはほとんど得られず、アルキリデンカルベン、オキシニウムイリド中間体を經由してベンゾフラン-3-カルボキシレート類が比較的好収率で得られることを見出し、その一般合成法を確立した。

(7) TMSCHN₂のLi塩とβ-アミノケトンを還流下に反応させると、生成したアルキリデンカルベンのN-H挿入反応が起こり、ジヒドロピロールが得られることを明らかにしている。しかし、-78℃で長時間反応を行うと分子内でN-アルキル化が起こり、ピロリジン誘導体が得られることを見出し、その一般合成法を確立した。

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7件)

(1) Yoshiyuki Hari, Takuya Yokoyama, and Toyohiko Aoyama: Synthesis of 3-substituted

3-(trimethylsiloxy)pyrrolidines from β-aminoketones and lithium trimethylsilyldiazomethane; Heterocycles, 査読有, Vol. 80, 2010, pp. 679-687

(2) Yoshiyuki Hari, Ryousuke Kondo, Koji Date, and Toyohiko Aoyama: Facile synthesis of 2-unsubstituted benzofuran-3-carboxylates using diazo(trimethylsilyl)methylmagnesium bromide; Tetrahedron, 査読有, Vol. 65, 2009, pp. 8708-8713.

(3) Yoshiyuki Hari, Ryousuke Sone, Toyohiko Aoyama: Facile two-step synthesis of 3-substituted indazoles using diazo(trimethylsilyl)methylmagnesium bromide; Org. Biomol. Chem, 査読有, Vol. 7, 2009, pp. 2804-2808.

(4) Yoshiyuki Hari, Koji Date, Ryousuke Kondo, and Toyohiko Aoyama: New synthesis of *t*-butyl arylpropiolates using diazo(trimethylsilyl)methylmagnesium bromide; Tetrahedron Lett., 査読有, Vol. 49, 2008, pp. 4965-4967.

(5) Mikio Morita, Yoshiyuki Hari, Tomoe Iguchi, and Toyohiko Aoyama: Facile synthesis of 2-azaazulenes from thiobenzoyl isocyanates using trimethylsilyldiazomethane; Tetrahedron, 査読有, Vol. 64, 2008, pp. 1753-1758.

(6) Yoshiyuki Hari, Koji Date, and Toyohiko Aoyama: Facile One-Pot Synthesis of Functionalized Acetylenes from Aryl and Heteroaryl Aldehydes Using Lithium Trimethylsilyldiazomethane; Heterocycles, 査読有, Vol. 74, 2007, pp. 545-552.

(7) Yoshiyuki Hari, Susumu Tsuchida, Ryousuke Sone, and Toyohiko Aoyama: An Efficient Synthesis of 2-diazo-2-(trimethylsilyl)ethanols and their application to pyrazole synthesis; Synthesis; 査読有; 2007, pp. 3371-3375.

[学会発表](計8件)

(1) 横山拓也, 張 功幸, 青山豊彦; トリメチルシリルジアゾメタンのLi塩を用いた新規なピロリジン合成, 第35回反応と合成の進歩シンポジウム. 2009年11月16-17日(金沢)

(2) 稲葉 綾子, 張 功幸, 青山 豊彦; リチウムトリメチルシリルジアゾメタンを用いたキラル2-置換-3-ピロリン-2-カルボキシレート類の立体選択的合成, 第35回反応と合成の進歩シンポジウム. 2009年11月16-17日(金沢)

(3) 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α-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．2009年11月16-17日（金沢）

- (4) Yoshiyuki Hari, Ryousuke Sone, and Toyohiko Aoyama; Facile synthesis of 3-substituted pyrazoles and indazoles using [3+2]cycloaddition reactions of 2-diazo-2-(trimethylsilyl)ethanols; 第22回国際複素環化学会議 (ICHC-22), 2009年8月27日 (セントジョーンズ、カナダ).
- (5) 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3-置換インダゾール合成, 第38回複素環化学討論会．2008年11月21-23日 (福山)．
- (6) 近藤 良祐, 張 功幸, 青山 豊彦; トリメチルシリルジアゾメタンのMgBr塩を用いたベンゾフラン-3-カルボキシラート類の合成, 第38回複素環化学討論会．2008年11月21-23日 (福山)．
- (7) 森田 幹雄, 張 功幸, 青山 豊彦; トリメチルシリルジアゾメタンとチオベンゾイルイソシアナート類の反応による2-アザアズレン類の新規合成, 第37回複素環化学討論会 2007年10月17-19日 (長野)．
- (8) 張 功幸, 土田 晋, 曾根 良介, 青山 豊彦; TMS(MgBr)N₂の特性を活かした多置換ピラゾール合成, 第53回日本薬学会東海支部大会．2007年7月7日 (名古屋)．

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

青山 豊彦 (AOYAMA TOYOHIKO)
名古屋市立大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号：80080191

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：