トリメチルシリルジアゾメタン：新しいケイ素系合成反応剤

青山豊彦

名古屋市立大学薬学部，〒467 名古屋市瑞穂区田辺通 3-1

Trimethylsilyldiazomethane: A New Silicon Reagent in Organic Synthesis

Toyohiko AOYAMA

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagoya City University
Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya 467, Japan

Various aspects of trimethylsilyldiazomethane ($\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$, TMSCHN_2) and its lithium salts ($\text{Me}_3\text{SiC}(\text{Li})\text{N}_2$, $\text{TMSC}(\text{Li})\text{N}_2$) in organic synthesis as a stable and safe substitute for hazardous diazomethane are reviewed on the following items: 1) properties, 2) preparation, 3) application as a C_1 -unit introducing reagent, 4) application of [C-N-N] synthon for the preparation of azoles. As a C_1 -unit introducing reagent, TMSCHN_2 and its lithium salt mostly behave in the same way as diazomethane. As a [C-N-N] azole synthon, however, they generally behave in an analogous but not the same way as diazomethane.

Keywords—trimethylsilyldiazomethane; lithium trimethylsilyldiazomethane; diazomethane; C_1 -unit introducing reagent; azole; [C-N-N] synthon

I. はじめに

ジアゾメタン (CH_2N_2) は 1894 年 von Pechman¹⁾ がその構造を確立して以来、約 100 年にわたって C_1 単位導入剤あるいは [C-N-N] アゾールの合成素子として有機合成に使用されてきた重要な多目的反応剤である。²⁾ しかしながら周知のようにジアゾメタンは猛毒の上に発癌性があり、またヒトによっては喘息様発作の原因となる危険な化合物である。さらに室温では気体であり、しかも爆発性が高いため、通常はエーテル溶液として用時調製し、少量を注意深く取扱う必要があり、³⁾ 大量に使用したり貯蔵することは大変危険である。このようにジアゾメタンは安全性の面からも使い易さという点からも欠点の多い反応剤であるが、その多彩な反応性と他に代るものがないため従来より多用されてきた。

一方、トリメチルシリルジアゾメタン ($\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$ **1**, TMSCHN_2) は、1968 年 Seyferth ら⁴⁾ が合成法、性状、化学反応性について基礎的研究を発表して以来、主にシリルカルベンの発生源として興味を持たれ、積極的に有機合成に利用する試みはほとんどなされていなかった。

我々は TMSCHN_2 が熱に安定で、⁴⁾ 変異原性も爆発性もない⁵⁾ 取扱い容易な液体であることに着目し、またその構造からジアゾメタンと同様の反応性が期待できると考え、1977 年以来危険なジアゾメタンに代る安全な多目的反応剤としての可能性を追究してきた。

既に我々は TMSCHN_2 の有機合成への応用に関する総説を執筆している。⁶⁾ 本稿では、まず初期に得られた成果を簡単に紹介し、ついで最近の成果について概説する。

II. トリメチルシリルジアゾメタンの新規合成法⁷⁾

従来 TMSCHN_2 はジアゾメタンと同様に *N*-ニトロソ-*N*-トリメチルシリルメチル尿素のアルカリ分解による方法が実用的合成法とされていたが、⁴⁾ この方法は工程数も多く、分離不能なヘキサメチルジシロキサンを副生する。そこで簡便かつ大量合成に向く方法を確立すべく検討し、クロロメチルトリメチルシランより調製したグリニヤ反応剤とジフェニルリン酸アジド (DPPA) とのジアゾトランスファー反応による効率のよい合成法を開発した (Eq. 1)。なお現在 TMSCHN_2 は市販品が容易に入手できるが、その合成には我々が開発した方法が用いられている。

本総説は、平成 3 年度日本薬学会奨励賞の受賞業績を中心に記述したものである。

III. C₁ 単位導入剤として

III-1. 初期の成果 ジアゾメタンの代表的な反応にならって TMSCHN₂ の C₁ 単位導入剤としての可能性を追究した. その結果, TMSCHN₂ はカルボン酸クロリドより炭素数が 1 個増加したカルボン酸誘導体 (2) に導く Arndt-Eistert 合成 (Eq. 2)⁵⁾ 及びケトンの炭素鎖を 1 個増炭してケトン (3) とする homologation 反応 (Eq. 3)⁸⁾ にジアゾメタンと同様か, 又はそれ以上の効率で利用できることを明らかにした. しかし芳香族アルデヒドの場合は反応に一般性がなく, 用いるアルデヒドの種類, メタノールの添加量などにより種々の増炭化合物を与えた (Eq. 4).⁹⁾

ジアゾメタンによるカルボン酸のメチルエステル化は中性条件下で反応が行えるため有機合成上しばしば利用される. TMSCHN₂ もカルボン酸とメタノールの存在下に反応し, ほぼ定量的にメチルエステル (4) を与える (Eq. 5).¹⁰⁾ 他方, フェノール及びエノール性水酸基はカルボン酸に比べ酸性度が低いため, 上述の中性条件下では反応が非常に遅い. しかし *N,N*-ジイソプロピルエチルアミンを加えて水酸基の反応性を高めると反応は円滑に進行し, 対応するメチルエーテル (5) 及び (6) が得られる (Eq. 6).¹¹⁾

ジアゾメタンとアルカンスルホニルクロリドをトリエチルアミン存在下に反応させるとスルフェンを経てオレフィンが生成する. この反応に TMSCHN₂ を用いると合成中間体として有用なビニルシラン (7) が (*E*)-体を主成分として得られる (Eq. 7).¹²⁾

TMSCHN₂ は *n*-ブチルリチウムで処理すると容易にリチウム塩 (Me₃SiC(Li)N₂ 8, TMSC(Li)N₂) となる. このものは求核剤として有用で, ハロゲン化アルキルと反応して α-トリメチルシリルジアゾアルカン (9) を与え,

ついで **9** を *m*-クロロ過安息香酸で酸化すると合成中間体として興味を持たれているアシルシラン (**10**) が得られる (Eq. 8).¹³⁾

以上の成果を基にさらに TMSCHN₂ の C₁ 単位導入剤としての可能性を追求した。

III-2. 脂肪族アルデヒドのメチルケトンへの変換¹⁴⁾ 既に Eq. 4 で示したように、芳香族アルデヒドと TMSCHN₂ との反応では種々の増炭化合物を与える。その後アルデヒドの増炭反応を種々検討したところ、脂肪族アルデヒドは TMSCHN₂ と臭化マグネシウム存在下に反応し、炭素数が 1 個増えた β-ケトシラン (**11**) を与えることが判明した (Chart 1)。この反応で水のかわりに 10% 塩酸-メタノールで後処理すると対応するメチルケトン (**12**) が好収率で得られる。結果を Table I に示す。

Chart 1

脂肪族アルデヒドの場合は 1 級、2 級あるいは 3 級を問わずいずれも対応する **11** あるいは **12** を与える。この反応は分子内に炭素-炭素二重結合あるいはケトンを含むアルデヒドにも適用でき、一般性のあることが判明した。しかし、芳香族アルデヒド例えばベンズアルデヒドを同条件下で反応させるとアセトフェノンとフェニルアセトアルデヒドの混合物が生成することが明らかとなった。

III-3. アルコールの O-メチル化¹⁵⁾ アルコールと TMSCHN₂ は上述のメチルエステル化あるいはフェニールの O-メチル化の条件では全く反応しない。しかし 42% ホウフッ化水素酸 (1 当量) の存在下塩化メチレン中で反応させると対応するメチルエーテル (**13**) が好収率で得られることが判明した (Eq. 9)。本反応は 1 級、2 級及び 3 級アルコール、分子内に二重結合、ケトンあるいはエステル基を持つアルコールにも適用できる応用範囲の広いアルコールの O-メチル化法である。興味あることに *N*-ベンジルエタノールアミンをメチル化すると低収率ながら *N*-メチル体のみが選択的に得られることも判明した。結果を Table II に示す。

メチルエーテル (**13**) の生成は、42% ホウフッ化水素酸の添加量を変える実験から Chart 2 に示すように反応系内に一旦ジアゾメタンが発生する機構で進行しているものと推定される。実際にメチル化剤として働くのはジアゾメタンであるが、反応は瞬時に進行するため安全性に問題はないと思われる。

TABLE I. Homologation of Aliphatic Aldehydes with Me₃SiCHN₂

Compd. No.	R	Product	Yield (%)
a	Me(CH ₂) ₈	11a	57
a	Me(CH ₂) ₈	12a	71
b	PhCH ₂ CH ₂	12b	73
c	CH ₂ =CH(CH ₂) ₈	12c	78
d	4- <i>tert</i> -BuC ₆ H ₄ CH ₂ CH(Me)	11d	63
d	4- <i>tert</i> -BuC ₆ H ₄ CH ₂ CH(Me)	12d	74
e	Me(CH ₂) ₃ CH(Et)	12e ^{a)}	67
f	cyclo-C ₆ H ₁₁	12f ^{b)}	72
g	<i>tert</i> -Bu	12g ^{b)}	89
h	Me(CH ₂) ₅ CO(CH ₂) ₂	12h	43
i	Ph	12i ^{b)}	34 ^{c)}

a) Isolated as the semicarbazone. b) Isolated as the 2, 4-dinitrophenylhydrazone. c) Phenylacetaldehyde 2,4-dinitrophenylhydrazone was also obtained in 33% yield.

TABLE III. Preparation of Silylcyclopropanes (15) and (16)

Compd. No.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Catalyst	Yield (%)	15 : 16
a	Ph	H	H	COOEt	PdCl ₂	79	1 : 1.4
b	Ph	H	H	COMe	PdCl ₂	32	1 : 0.6
c	Ph	H	H	COPh	PdCl ₂	21	1 : 1.4
d	Me(CH ₂) ₄	H	H	COOEt	PdCl ₂	23	— ^{a)}
e	Ph	H	H	H	CuCl	46	1 : 4.8
f	Ph	H	H	Ph	CuCl	11	—
g	Ph	H	Ph	H	CuCl	20	—
h			H	H	CuCl	20	1 : 2.5
i			H	H	CuCl	19	1 : 8
j	Ph	CN	H	COOMe	—	56	— ^{b)}
k	Ph	CN	H	CN	—	33	— ^{b)}
l	CN	CN	CN	CN	—	97	—

a) Not determined. b) Only 16 was obtained.

スチレン (14e) と TMSCHN₂ との反応では、塩化パラジウム (II) 触媒を用いるとチッ素の放出は認められるがシリルシクロプロパン体は全く生成しない。しかし触媒を塩化第一銅に変えると反応は円滑に進行して 15e と 16e の混合物が得られた。他のスチレン誘導体 (14f—i) も同様に反応して対応する 15 及び 16 を与える。興味あることに電子密度の高いオレフィンの代表的化合物であるシリルエノールエーテル、エナミンは全く反応しないことが明らかとなった。

一方、geminal 位に 2 個の電子吸引基を持つ (E)-ベンジリデンシアノ酢酸メチル (14j) と TMSCHN₂ は無触媒でも容易に反応してシリルシクロプロパン (16j) を与えた。同様の結果はベンジリデンマロンニトリル (14k)、テトラシアノエチレン (14l) でも得られ、それぞれ対応する 16k 及び 16l が得られる。これら無触媒でのシリルシクロプロパン生成反応は、TMSCHN₂ と 14 が 1,3-双極子環化付加してシリルピラゾリン中間体を生成、ついでこのものよりチッ素の放出が起こりシクロプロパン環を形成するものと考えられる。

III-5. (E)-及び (Z)-ビニルシランの新合成法^{19,20)} 既に Eq. 7 で示したように TMSCHN₂ はアルカンスルホンクロリドと反応してビニルシラン (7) を与えるが、この反応は β-トリメチルシリルスチレン誘導体の合

Chart 3

TABLE IV. Preparation of Vinylsilanes (18) and (19) from α -Trimethylsilyldiazoalkanes (9)

R	Vinylsilane		
	Catalyst ^{a)}	(%)	18/19
PhCH ₂	A	89	95/ 5
	B	84	22/78
	C	78	44/56
Me(CH ₂) ₈	A	96	95/ 5
	B	93	20/80
Me(CH ₂) ₃ CH(Et)	A	86	96/ 4
4- <i>tert</i> -BuC ₆ H ₄ CH ₂ CH(Me)	B	95	5/95
CH ₂ =CH(CH ₂) ₈	A	96	93/ 7
	B	84	17/83
Me(CH ₂) ₂ C≡CCH ₂	A	87	>97
1,3-Dioxo-2-cyclohexylmethyl	A	82	95/ 5
2-Thienylmethyl	A	91	95/ 5
Ph	A	89	94/ 6
	B	81	4/96
4-MeC ₆ H ₄	B	96	4/96
4-ClC ₆ H ₄	B	91	6/94
4-MeOC ₆ H ₄	B	93	4/96
1-Naphthyl	B	94	3/97
2-Thienyl	B	80	5/95

a) Catalyst: A, CuCl; B, Rh₂(OCOBu^t)₄; C, Rh₂(OCOME)₄.

成に限られる。さらに合成法を検討したところ、 α -トリメチルシリルジアゾアルカン (9) がビニルシラン合成の前駆体として有用であることが判明した。

すなわち 9 を塩化第一銅触媒の存在下に分解すると高選択的に (*E*)-ビニルシラン (18) が得られた (Chart 3).¹⁰⁾ 一方、ビバル酸ロジウム (II) 触媒を用いると (*Z*)-ビニルシラン (19) が高選択的に得られ、²⁰⁾ 触媒を変えることにより 9 から 18 及び 19 がそれぞれ高選択的に合成できるという興味ある結果を得た。結果を Table IV に示したが、適用範囲の広い合成法といえよう。

これらの反応で高い立体選択性が発現した原因は、Chart 4 に示すように中間に生成するカルベノイドの遷移状態 A—D において、かさ高いトリメチルシリル基、置換基 R 及び触媒リガンド間の立体障害によるものと考えられる。

Chart 4

IV. [C-N-N] アゾールの合成素子として

TMSCHN₂ はその構造からも明らかなように 1,3-双極子としても利用できるが、ジアゾメタンに比べ安定であるが故に反応性に乏しく、アゾール類合成への応用には限界がある。しかし TMSC(Li)N₂ はジアゾメタンには見られない特徴ある反応性を示し、[C-N-N] アゾールの合成素子として有用である。

IV-1. 従来までの成果 ジアゾメタンあるいは TMSCHN₂ はカルボン酸エステルとは反応しない。しかし TMSC(Li)N₂ はエステルと緩やかな条件下で反応してテトラゾール (20) を与える (Chart 5).²¹⁾ また、カルボン酸エステルより容易に合成できるチオカルボン酸エステルとの反応では 1,2,3-チアアゾール (21) が得られる。²²⁾

TMSCHN₂ がニトリルと反応して 1,2,3-トリアゾールを生成することは知られているが、一般に活性化されたニトリルに限られる。しかし TMSC(Li)-N₂ を用いると脂肪族、芳香族あるいはシアナートなどヘテロ原子に結合したニトリルとも反応して対応する 1,2,3-トリアゾール (22) が収率よく得られる (Eq. 12).²³⁾ 一方、 α,β -不飽和ニトリルを用いた場合はニトリル基が脱離基として働きピラゾール (23) が主として得られる (Eq. 13).²⁴⁾

Chart 5

ジアゾメタンあるいは TMSCHN₂ はイソシアナートと反応するが、いずれの場合もチッ素を放出してアゾール類は得られない。またジアゾメタンとイソチオシアナートとの反応では 5-アミノ-1,2,3-チアアゾールが得られるが、TMSCHN₂ ではチッ素を放出してアゾール類を与えない。しかし TMSC(Li)N₂ を用いるといずれの反応も円滑に進みアゾール類を与える。すなわちイソシアナートからは 5-ヒドロキシ-1,2,3-トリアゾール (24) が得られる (Eq. 14).²⁵⁾ 一方、イソチオシアナートとの反応では劇的な溶媒効果が見られ、テトラヒドロフラン中で反応させると 5-アルキルチオ-1,2,3-トリアゾール (25) が、²⁶⁾ またジエチルエーテル中で反応させると 2-アミノ-1,3,4-チアアゾール (26)²⁷⁾ がそれぞれ化学選択的に得られるという興味ある結果を得た (Chart 6)。

以上の成果を基に、さらに TMSC(Li)N₂ の [C-N-N] アゾールの合成素子としての可能性を追究した。

IV-2. α,β -不飽和スルホンよりピラゾールの合成²⁸⁾ 既に Eq. 13 に示したように α,β -不飽和ニトリルからのピラゾール合成を述べたが、この方法は用いる基質により若干 1,2,3-トリアゾールが副生する欠点がある。そこでトリアゾールを副生する恐れのない α,β -不飽和スルホンと $\text{TMSC}(\text{Li})\text{N}_2$ との反応を検討したところ、予想通りピラゾール (23) のみが生成したが収率はあまりよくなかった。しかし反応系内に 1 当量の *n*-ブチルリチウムを加えると円滑に反応が進行して高収率で 23 が得られることが判明した (Eq. 15)。結果を Table V に示す。比較のために α,β -不飽和ニトリルで得られた結果を

Chart 6

() 内に示したが、いずれの場合も α,β -不飽和スルホンの方が収率よく 23 を与える。フェニルスルフィニル基もよい脱離基として利用できることも判明した (run 2)。

α,β -不飽和スルホンと $\text{TMSC}(\text{Li})\text{N}_2$ の反応は α,β -不飽和ニトリルの場合と同様にピラズリン中間体 (27) を経て進行しているものと考えられ、反応完結に必要な $\text{TMSC}(\text{Li})\text{N}_2$ の量は 1 当量である。しかし収率よく 23 を得るためには *n*-ブチルリチウムを加える必要がある。これはスルホニル基がニトリル基に比べ強い電子吸引基のため、27 の生成反応と、生成した 27 から $\text{TMSC}(\text{Li})\text{N}_2$ による水素引き抜き反応が競合するためと考えられる。

ジアゾメタンは α,β -不飽和スルホンと反応してピラズリンを与え、これをアルカリで処理するとピラゾールが得られることが知られている。²⁹⁾ しかしこの反応では非対称な α,β -不飽和スルホンを用いると 2 種の位置異性体が生成する。 $\text{TMSC}(\text{Li})\text{N}_2$ を用いればそのような問題もなく、効率のよいピラゾール合成が可能である。

TABLE V. Preparation of Pyrazoles (23) from α,β -Unsaturated Sulfones

Run	R ¹	R ²	X	Double bond geometry	Reaction solvent	Yield (%) ^{a)} 23
1	H	H	PhSO ₂		THF	86 (65)
2			PhSO		Et ₂ O	88
3	Me	H	PhSO ₂	<i>E</i>	Et ₂ O	85 (82)
4	H	Me	PhSO ₂		Et ₂ O	98 (76)
5	<i>n</i> -Pr	H	PhSO ₂	<i>E/Z</i> =2/1	Et ₂ O	83 (68)
6	<i>tert</i> -Bu	H	PhSO ₂	<i>E</i>	Et ₂ O	86 (71)
7	Et	<i>n</i> -Pr	PhSO ₂	<i>Z</i>	Et ₂ O	88 (59)
8	-CH ₂ CH(Bu ^t)(CH ₂) ₂ -		PhSO ₂		Et ₂ O	85 (49)
9	-CH=CH(CH ₂) ₂ -		PhSO ₂	<i>Z</i>	THF	85
10	Ph	H	PhSO ₂	<i>E</i>	Et ₂ O	84 (88)
11	4-ClC ₆ H ₄	H	PhSO ₂	<i>E</i>	THF	93
12	4-ClC ₆ H ₄	CN	PhSO ₂		THF	87
13	Ph	Ph	PhSO ₂	<i>Z</i>	THF	92
14	MeO	MeO	PhSO ₂	<i>E</i>	Et ₂ O	36

a) Yields in parentheses were obtained by the reaction of $\text{TMSC}(\text{Li})\text{N}_2$ with α,β -unsaturated nitriles.²⁴⁾

IV-3. ケテンイミンより 1,2,3-トリアゾールの合成⁸⁰⁾ ジアゾメタンがケテンイミン (28) と反応して 1,2,3-トリアゾール (29) を与えることは知られているが,⁸¹⁾ 反応完結には長時間を要し, しかも低収率である. しかし $\text{TMSC}(\text{Li})\text{N}_2$ を用いると反応は緩和な条件かつ短時間で終了し, 対応する 29 が得られる (Eq. 16). 結果を Table VI に示したが, 28 の置換基が芳香族, 脂肪族を問わずいずれの場合も好収率で 29 が得られる. しかし 28a,d を用いた場合は $\text{TMSC}(\text{Li})\text{N}_2$ がケテンイミンの炭素-炭素二重結合部位で反応した 3H-ピラゾールが若干副生した. 29 のトリメチルシリル基はアルカリ処理で容易に除去できる.

IV-4. ケテンイミンより 4-アミノピラゾールの合成⁸²⁾ IV-3 で述べたように一般にケテンイミン (28) は $\text{TMSC}(\text{Li})\text{N}_2$ と反応して 1,2,3-トリアゾール (29) を与える. しかし 28 の炭素上の置換基を 1 つジエトキシホスフィニル基, アセチル基あるいはエトキシカルボニル基のような電子吸引基で置換した 30 を用いると反応形式が全く変わり, ピラゾールが生成することが明らかとなった (Eq. 17). 結果を Table VII に示す.

ケテンイミン (30a) と $\text{TMSC}(\text{Li})\text{N}_2$ の反応ではホスフィニルピラゾール (31a) が好収率で得られる. 30c も同様に 31c を与えるが, 30d からはいち生成した 31 のホスフィニル基が後処理中に加水分解を受けたと考えられる 4-アミノピラゾール (32d) が得られた. 同様に 30e, g も 32e, g を与える. 31 のホスフィニル基はアルカリで処理しても容易に除け 32 を生成する. しかし 30b, f, h の場合は 31 あるいは 32 は全く得られず, 対応する 1,2,3-トリアゾール (33b, f, h) が生成した.

ピラゾール (31) の生成は, Chart 7 に示すように最初に生成するベタイン中間体 (34) において X 基によりアニオンは炭素側に局在化されるため, path a を経て閉環し 3H-ピラゾール (35) を生成, 次いで X 基の 1,5-shift⁸³⁾ を伴って 31 を与えるものと考えられる. しかし基質によっては path b を経て 33 を生成するが, この反応性の差異については現在のところ明らかでない.

TABLE VI. Preparation of 1,5-Disubstituted 4-Trimethylsilyl-1,2,3-triazoles (29)

Compd. No.	R ¹	R ²	R ³	Yield (%)
a	Ph	Ph	4-MeC ₆ H ₄	74 ^{a)}
b	Ph	Ph	4-BrC ₆ H ₄	69
c	Ph	Ph	4-MeOC ₆ H ₄	68
d	Ph	Ph	<i>n</i> -Bu	67 ^{b)}
e	Me	Me	4-MeC ₆ H ₄	82
f	Et	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	82

a) 3,3-Diphenyl-4-(*p*-toluidino)-5-trimethylsilyl-3H-pyrazole was also obtained in 6% yield. b) 4-*n*-Butylamino-3,3-diphenyl-3H-pyrazole was also obtained in 11% yield.

TABLE VII. Reaction of $\text{Me}_3\text{SiC}(\text{Li})\text{N}_2$ with Ketenimines (30)

Compd. No.	X	R ¹	R ²	Yield (%)		
				31	32	33
a	(EtO) ₂ P(O)	Me	Et	73	—	—
b	(EtO) ₂ P(O)	Me	Ph	2	—	68
c	(EtO) ₂ P(O)	Ph	Et	72	—	—
d	(EtO) ₂ P(O)	Ph	Ph	2	67	—
e	MeCO	Me	Et	—	48	—
f	MeCO	Me	Ph	—	—	76
g	COOEt	Me	Et	—	20	—
h	CN	Me	Et	—	—	43

Chart 7

以上述べた結果と IV-3 で得られた結果を合すると、 $TMSC(Li)N_2$ を用いるとケテンイミンの炭素上の置換基を選べばトリアゾール (**29**) とピラゾール (**32**) をそれぞれほぼ選択的に合成できることが明らかとなった。

IV-5. チオケトンとリチウムトリメチルシリルジアゾメタンとの反応³⁴⁾ IV-1 で述べたように $TMSC(Li)N_2$ はチオカルボン酸エステル、ジチオカルボン酸エステル及び二硫化炭素などチオカルボニル化合物と反応して 1,2,3-チアジアゾールを与える。しかしチオケトン (**36**) と $TMSC(Li)N_2$ の反応を検討したところ用いる基質及び使用する反応溶媒によって多様な反応が起こり、ビニルシラン (**37**)、アセチレン (**38**)、1,2,3-チアジアゾリン (**39**) あるいは 1,2,3-チアジアゾール (**40**) が生成することが明らかとなった (Eq. 18)。結果を Table VIII に示す。これらの反応においてチオケトンの置換基及び溶媒の性質がなぜ反応様式に影響を与えるか明らかでないが、 $TMSC(Li)N_2$ に対するチオケトンの反応性という観点からは興味深い結果である。なおジ-*tert*-ブチルチオケ

TABLE VIII. Reaction of Thioketones (36) with $\text{Me}_3\text{SiC}(\text{Li})\text{N}_2$

Compd. No.	Thioketone	Reaction solvent	Product	Yield (%)
a	$\text{Ph}_2\text{C}=\text{S}$	Et_2O	$\text{Ph}_2\text{C}=\text{CHSiMe}_3$	41
		THF	$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$	46
b	$(\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4)_2\text{C}=\text{S}$	Et_2O	$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OMe}$	34
		THF	$\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{OMe}$	33
c	$\text{Ph}-\text{C}(\text{t-Bu})=\text{S}$	Et_2O	$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Bu}^t$	57
		THF	$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Bu}^t$	60
d		Et_2O		74
e		Et_2O		8
		THF		31
f	$t\text{-Bu}_2\text{C}=\text{S}$	Et_2O		82

トン (36f) と TMSCHN_2 を反応させるとエピスルフィド (41) が高収率で得られ、ついでトリフェニルホスフィンで処理するとビニルシラン (42) が生成することも判明した (Eq. 19).

IV-6. トリメチルシリルジアゾメタンとキノン類の反応³⁵⁾ TMSCHN_2 はキノン類 (43) と容易に反応する。しかし反応は用いる基質に依存し、インダゾール (44)、シリシクロプロパン (45)、3-トリメチルシリルメチル-1,4-キノン (46) あるいはシリルメチレンジオキシン体 (47) が生成する (Chart 8)。結果を Table IX に示す。

1,4-ベンゾキノン (43a, b) は TMSCHN_2 と 0°C で反応して対応するインダゾール (44a, b) を与える。44 の生成機構は、まず TMSCHN_2 が 43 に 1,3-双極子環化付加してピラゾリン中間体 (48) を生成 (Chart 9)、ついで後処理の間に 48 が水により脱シリル化、さらに空気酸化を受けたものと考えられる。同様の反応は非対称の 1,4-キノン (43c, d) でも起こるが、この場合は 2 種の位置異性体 (44c, d) と (44c', d') の混合物となる。これらの結果と異なり、2-メチル-1,4-ナフトキノン (43e) と TMSCHN_2 の反応は室温では進行しない。しかし加熱し

Chart 8

TABLE IX. Reaction of $\text{Me}_3\text{SiCHN}_2$ with Quinones (43)

Quinones	Products
43a	44a 89%
43b	44b 64%
43c	44c 44c' 77% (9 : 1)
43d	44d 44d' 59% (7 : 3)
43e	45e 14% (<i>exo/endo</i> = 73/27) 46e 18%
43f	45f 64% (<i>exo/endo</i> = 86/14) 46f 11%
43g	44a 53%
43h	47h 27%
43i	47i 42%

たところ中間体 (48) より脱チッ素して生成したと考えられる **45e** 及び **46e** が得られた. **43f** も同様に **45f** と **46f** を与えたが, **43g** ($\text{R}=\text{OAc}$) の場合は脱チッ素よりも脱酢酸が優先的に起こり **44a** が得られた.

一方, 1,2-ナフトキノン (**43h**) と TMSCHN_2 の反応ではシリルメチレンジオキシン体 (**47h**) が得られることが判明した. 同様に **43i** も **47i** を与える. ジアゾメタンと **43h** との反応では樹脂状物が生成し, また **43i**

との反応ではスピロフェナントロイルエチレンオキシドが得られると報告されており,³⁸⁾ TMSCHN_2 とジアゾ

Chart 9

V. おわりに

以上、我々が開発した新規ケイ素系反応剤トリメチルシリルジアゾメタン (TMSCHN_2) 及びそのリチウム塩の有機合成への応用は Chart 10 (C_1 単位導入剤として) 及び Chart 11 ([C-N-N] アゾールの合成素子として) に要約できよう。

一般に TMSCHN_2 及びそのリチウム塩の C_1 単位導入剤としての機能はジアゾメタンとほぼ同様であるが、[C-N-N] アゾールの合成素子としての働きはジアゾメタンよりはるかに優れており、しかもその反応様式はジアゾメタンと似て非なる場合が多い。いずれにしても TMSCHN_2 は危険なジアゾメタンにかわる安定で安全な多目的有機合成反応剤であるといえよう。

現在 TMSCHN_2 は市販されており誰でも入手できることから、今後更に新しい有機合成反応が開発され、また生理活性物質の合成に応用されるなど、益々その発展が期待される。

謝辞 本研究の機会を与えていただき、終始暖かな御指導と御鞭撻を賜りました名古屋市立大学薬学部教授塩入孝之先生に深く感謝いたします。また折りにふれ御激励を戴きました名古屋市立大学名誉教授 白井秀明先生、東北大学名誉教授、星薬科大学学長であられました(故) 亀谷哲治先生に感謝いたします。そして TMSCHN_2 の変異原性試験を行って戴きました名古屋市立大学薬学部教授 川添 豊先生に感謝いたします。また本研究は創意工夫に富む優れた協同研究者 森 繁広博士(現森永乳業)、井上純江博士(現名古屋市立大学薬学部)、橋本典夫修士(現藤沢薬品)、外山幸雄修士(現大塚製薬)、壁谷源嗣修士(現興和)、岩本雄二修士(現(財)ファインセラミックスセンター)、浅木哲夫修士(現日本新薬)、西垣 聡修士(現東京田辺製薬)、中野陽夫修士(現田辺製薬)、丸茂清隆修士(現山之内製薬)、川勝(旧姓酒井) いづみ学士、須藤公夫学士(現大塚製薬)、洞田(旧姓玉木) 直子学士、柏木(旧姓福島) 敦子学士、寺沢里美学士(現名城病院)、勝田幸子学士(現たかみつ(株)研究所)、宇野央桂(旧姓福田貴美子) 学士のご協力により遂行できたものであり、ここに感謝の意を表します。なお研究費の一部は文部省科学研究費並びに武田科学振興財団、内藤記念科学振興財団の研究助成金によりました。ここに記して御礼申し上げます。

引用文献

- 1) H. von Pechman, *Ber.*, **27**, 1888 (1894); *idem, ibid.*, **28**, 855 (1895).
- 2) a) J. S. Pizey, "Synthetic Reagents," Vol. 2, Ellis Horwood Ltd., Chichester, 1974, Chapter 2; b) M. Regitz, "The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups," Part 2, ed. by S. Patai, John Wiley & Sons, Chichester, 1978, Chapter 18; c) M. Regitz, H. Heydt, "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry," Vol. 1, ed. by A. Padwa, John Wiley & Sons, New York, 1984, Chapter 4; d) T. H. Black, *Aldrichimica Acta*, **16**, 3 (1983).
- 3) J. A. Moore, D. E. Reed, "Org. Syntheses," Col. Vol. 5, 1973, p. 352.
- 4) a) D. Seyferth, A. W. Dow, H. Menzel, T. C. Flood, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1080 (1968); b) D. Seyferth, H. Menzel, A. W. Dow, T. C. Flood, *J. Organomet. Chem.*, **44**, 279 (1972).
- 5) a) T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4461 (1980); b) *Idem*, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3249 (1981).
- 6) T. Shioiri, T. Aoyama, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **44**, 149 (1986).
- 7) S. Mori, I. Sakai, T. Aoyama, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3380 (1982); T. Shioiri, T. Aoyama, S. Mori, *Org. Syntheses*, **68**, 1 (1990).
- 8) N. Hashimoto, T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4619 (1980); *idem*, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 119 (1982).
- 9) N. Hashimoto, T. Aoyama, T. Shioiri, *Heterocycles*, **15**, 975 (1981).
- 10) N. Hashimoto, T. Aoyama, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1475 (1981).
- 11) T. Aoyama, S. Terasawa, K. Sudo, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 3759 (1984).
- 12) T. Aoyama, S. Toyama, N. Tamaki, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **31**, 2957 (1983).
- 13) T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2005 (1986).
- 14) T. Aoyama, T. Shioiri, *Synthesis*, **1988**, 228.
- 15) T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5507 (1990).
- 16) M. Neeman, W. S. Johnson, "Org. Syntheses," Col. Vol. 5, 1973, p. 245.

- 17) T. Aoyama, Y. Iwamoto, S. Nishigaki, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 253 (1989).
- 18) L. A. Paquette, *Chem. Rev.*, **86**, 733 (1986).
- 19) T. Aoyama, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 6295 (1988).
- 20) T. Aoyama, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2261 (1989).
- 21) T. Aoyama, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3450 (1982).
- 22) T. Aoyama, Y. Iwamoto, T. Shioiri, *Heterocycles*, **24**, 589 (1986).
- 23) T. Aoyama, K. Sudo, T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.*, **30**, 3849 (1982).
- 24) T. Aoyama, S. Inoue, T. Shioiri, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 433 (1984).
- 25) T. Aoyama, M. Kabeya, A. Fukushima, T. Shioiri, *Heterocycles*, **23**, 2363 (1985).
- 26) T. Aoyama, M. Kabeya, T. Shioiri, *Heterocycles*, **23**, 2371 (1985).
- 27) T. Aoyama, M. Kabeya, A. Fukushima, T. Shioiri, *Heterocycles*, **23**, 2367 (1985).
- 28) T. Asaki, T. Aoyama, T. Shioiri, *Heterocycles*, **27**, 343 (1988).
- 29) W. E. Parham, F. D. Blake, D. R. Theissen, *J. Org. Chem.*, **27**, 2415 (1962).
- 30) T. Aoyama, S. Katsuta, T. Shioiri, *Heterocycles*, **28**, 133 (1989).
- 31) M. W. Barker, J. H. Gardner, *J. Heterocycl. Chem.*, **6**, 251 (1969).
- 32) T. Nakano, K. Marumo, K. Fukuta, T. Aoyama, T. Shioiri, The 110th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Sapporo, August, 1990, Abstracts 2, p. 24.
- 33) A. Hartmann, M. Regitz, *Phosphorus*, **5**, 21 (1974); M. Frank-Neumann, C. Buchecker, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **12**, 240 (1973).
- 34) T. Shioiri, Y. Iwamoto, T. Aoyama, *Heterocycles*, **26**, 1467 (1987).
- 35) T. Aoyama, T. Nakano, S. Nishigaki, T. Shioiri, *Heterocycles*, **30**, 375 (1990).
- 36) B. Eistert, G. Fink, R. Wollheim, *Chem. Ber.*, **91**, 2710 (1958).