ケテンおよびその誘導体の研究 (第 104 報¹⁾) 3-アミノクロトンアミド
誘導体とジケテンとの反応

加藤鉄三,* 千葉卓男, 佐々木誠, 加茂雅弘

東北大学薬学部²⁾

Studies on Ketene and Its Derivatives. CIV.¹⁾ Reaction of
3-Aminocrotonamide Derivatives with Diketene

TETSUZO KATO*, TAKUO CHIBA, MAKOTO SASAKI, and MASAHIRO KAMO

Pharmaceutical Institute, Tohoku University,²⁾

Aobayama, Sendai, 980, Japan

(Received August 22, 1980)

3-Benzylamino- and 3-morpholinocrotonamide (8 and 9) reacted with diketene to give the corresponding 6-methyl-2-pyridone derivatives (23 and 24), respectively. The reaction of N-methyl-3-morpholinocrotonamide (11) and N-benzyl-3-benzylaminocrotonamide (12) with diketene afforded the corresponding pyrano[3,2-c]pyridine-2,5-dione derivatives (27 and 28). The reaction of N-benzyl-3-morpholinocrotonamide (13) with diketene gave 8-acetyl-6-benzyl-6,7-dihydro-2,5-dimethyl-4H-pyrano[3,2-c]pyridine-4,7-dione (29). On the other hand, 3-aminocrotonanilide derivatives (14—19) reacted with diketene to give 2-pyridones (30, 32, 35, 37, 39) and 4-pyridones (34, 36, 38, 40). The reaction of 3-morpholinocrotonanilides (20—22) with diketene to give the corresponding 3-carbamoyl-4-pyrone derivatives (41—43) is also described.

Keywords—diketene; 3-aminocrotonamides; 3-aminocrotonanilides; pyrano[3,2-c]-pyridine-2,5-diones; pyrano[3,2-c]pyridine-4,7-dione; 2-pyridones; 4-pyridones; 4-pyrones

3-アミノクロトン酸エチル (1) はアセト酢酸エステルとアンモニアとの反応により容易に得られ, 同時にその反応性は精しく検討されている.³⁾ これに対しそのアミドに相当する 3-アミノクロトンアミド (3) は合成上の難点から, その反応性に関しては全く未知であった. 先に我々はこのものをジケテンより容易に合成する方法を開拓し,⁴⁾ さらにその反応を検討し, その特異な反応性を明らかにして来た.⁵⁾ 例えば, 3-アミノクロトン酸エチル (1) はジケテンと反応して ethyl 4-hydroxy-2,6-dimethylpyridine-3-carboxylate (2) を与える.⁶⁾ これはジケテンが 1 の 2 位炭素をアシル化し, 中間体 [A] を生成後, これがエナミン窒素部位で脱水閉環したものである. これに反し, 3-アミノクロトンアミド (3) は 4-hydroxy-3-(1-iminoethyl)-6-methyl-2(1H)-pyridone (4) を与え, 2 に相当する 4-hydroxy-2,6-dimethylpyridine-3-carboxamide (5) を与えない.⁷⁾ これは 3 の 2 位炭素のアシル中間体 [B] の閉環がアミド窒素部位で行なわれたことを示す.

本研究は, この間の事情を明らかにするために, 3-アミノクロトンアミド (3) のエナミンおよびアミド基の N-置換体を合成し, それらに対するジケテンの反応性を検討したものである.

原料の 3-アミノクロトンアミド誘導体 (8—22) はいずれもジケテンより導いたアセトアセトアミド, N-メチルアセトアセトアミド, N-ベンジルアセトアセトアミド, およびアセトアセトアニリドをそれぞれ, アンモニア, ベンジルアミン, およびモルホリンで処理して合成した. 結果は Table I に示す通りである.

先に著者らは, 3-アミノ-N-メチルクロトンアミド (6) がジケテンと反応し, アミド窒素で閉環した, 4-hydroxy-3-(1-iminoethyl)-1,6-dimethyl-2(1H)-pyridone (7) を与えることを明らかにした.⁷⁾ 先ず 3-ベンジルアミノクロトンアミド (8) とジケテンとを反応させたところ, 3-(1-benzyliminoethyl)-4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-pyridone (23) が得られた. また 3-morpholinocrotonamide (9) とジケテンとより, 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-pyridone (24) および 6-methyl-3-(1-morpholinoethylidene)-2H-pyran-2,4(3H)-dione (25) を得た. この反応は 9 にジケテンが付加し, 先ずアセトアセチル体となり, これがアミド窒素部位で閉環

Chart 1

	-NHR	-N ^{R'} _{R''}	Formula	Analysis (%)							
				Calcd				Found			
				C	H	N	Cl	C	H	N	Cl
8	NH ₂	NHCH ₂ Ph	C ₁₁ H ₁₄ N ₂ O	59.97	8.63	19.99	—	60.07	8.68	19.84	—
9	NH ₂		C ₈ H ₁₄ N ₂ O ₂	56.45	8.29	16.46	—	56.30	7.97	16.56	—
10	NHCH ₃	NHCH ₂ Ph	C ₁₂ H ₁₆ N ₂ O	70.53	7.69	13.70	—	70.56	7.90	13.72	—
11	NHCH ₃		C ₉ H ₁₆ N ₂ O ₂	58.70	8.79	15.01	—	58.67	8.75	15.21	—
13	NHCH ₂ Ph		C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O ₂	69.10	7.85	10.90	—	69.20	7.74	10.76	—
17	NH-	NHCH ₂ Ph	C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O	76.62	6.60	10.62	—	76.66	6.81	10.52	—
18	NH-	NHCH ₂ Ph	C ₁₈ H ₂₀ N ₂ O ₂	72.82	6.98	9.53	—	72.95	6.80	9.45	—
19	NH-	NHCH ₂ Ph	C ₁₇ H ₁₇ ClN ₂ O	67.68	5.55	9.20	11.60	67.87	5.71	9.31	11.78
20	NH-		C ₁₄ H ₁₈ N ₂ O ₂	68.12	7.26	11.32	—	68.27	7.37	11.37	—
21	NH-		C ₁₅ H ₂₀ N ₂ O ₃	65.48	7.38	10.26	—	65.19	7.30	10.14	—
22	NH-		C ₁₄ H ₁₇ ClN ₂ O ₂	59.89	6.04	9.93	12.91	59.88	6.12	9.98	12.63

した後、モルホリノエチリデン基のモルホリンが加水分解により脱離したものと考えられる。また **25** はジケテンの二量化により生成したデヒドロ酢酸が、遊離したモルホリンと反応したものと考えられる。事実 **25** はデヒドロ酢酸とモルホリンとより容易に得られる。

次に 3-benzylamino-N-methylcrotonamide (**10**) とジケテンとより、3-(1-benzyliminoethyl)-4-hydroxy-1,6-dimethyl-2(1*H*)-pyridone (**26**) を得た。また N-methyl-3-morpholinocrotonamide (**11**) は 3-acetyl-5,6-dihydro-4,6,7-trimethyl-2*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridine-2,5-dione (**27**) を与えた。同様に N-benzyl-3-benzylaminocrotonamide (**12**) は 3-acetyl-6-benzyl-5,6-dihydro-4,7-dimethyl-2*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridine-2,5-dione (**28**) を与えた。

さらに N-benzyl-3-morpholinocrotonamide (**13**) は **28** の構造異性体である 8-acetyl-6-benzyl-6,7-dihydro-2,5-dimethyl-4*H*-pyrano[3,2-*c*]pyridine-4,7-dione (**29**) を与えた。

27, **28** および **29** の構造は元素分析および機器スペクトルにより決定した。すなわち実験の部に示すように夫々の機器スペクトル、特に赤外吸収 (IR) スペクトルはピロン、アセチルおよびピリドンのカルボニル吸収を示し (**27**: 1700, 1680, 1635, **28**: 1708, 1688, 1645, **29**: 1660, 1685, 1615), 核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは

Chart 2

それぞれのアセチルメチルの他に 2 ケのメチルおよび 1 ケのオレフィンプロトンの吸収を示す. 特に IR スペクトルにおいてピロンカルボニルが (27: 1700 cm^{-1}), (28: 1708 cm^{-1}) に対して 29 が 1660 cm^{-1} であることは, 前者の 2 つが 2-ピロン, 後者 29 が 4-ピロンと推定して矛盾がない. さらに NMR スペクトルにおいてオレフィンプロトンが (27: 6.13 ppm), (28: 6.15 ppm) に対し, 29 が 6.03 ppm を示しているが, これはデヒドロ酢酸の 5 位プロトンが 6.09 ppm に対して, 2,6-ジメチル-4-ピロンの 3 位プロトンが 6.03 ppm を示す事実より, 29 を 4-ピロンと考えるべきであろう.

次に 3-aminocrotonanilide (14) とジケテンとの反応を行なったところ, 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-2(1*H*)-pyridone (30) および 3-(3-oxobutanamido)crotonanilide (31) を得た. 同様に 3-amino-4'-methoxycrotonanilide (15) からは 4-hydroxy-3-(1-iminoethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-2(1*H*)-pyridone (32) および 4'-methoxy-3-(3-oxobutanamido)crotonanilide (33) を各々 8% の収率で得た. なお 3-amino-4'-chlorocrotonanilide (16) より 3-(4-chlorophenyl)carbamoyl-2,6-dimethyl-4(1*H*)-pyridone (34) を 42% で得た.

次に二級エナミンに相当する 3-ベンジルアミノクロトンアニリド (17, 18, および 19) について検討した. これらはいずれも対応する 3-(1-benzyliminoethyl)-4-hydroxypyridone 体 35, 37 および 39, および 3-carbamoyl-2,6-dimethylpyridone 体 36, 38 および 40 を与えた.

さらに三級エナミン型化合物 20, 21 および 22 とジケテンとの反応は, 3-carbamoyl-2,6-dimethyl-4-pyrone 41, 42, および 43 を与えた. これらはジケテンが 20, 21 および 22 の 2 位炭素をアシル化し, アセトアセチル中間体を生成後, モルホリンの脱離によって閉環した成績体である.

以上のように 3-アミノクロトンアミド誘導体とジケテンとの反応はいずれもアミド窒素で脱水閉環して, 2-ピ

Chart 3

リドンあるいはピラノ [3,2-*c*] ピリジンジオン誘導体を与えることが判明した。一方, 3-アミノクロトンアニリド誘導体とジケテンとより, アミド窒素で閉環した 2-ピリドン誘導体の他に, エナミン窒素で閉環した 4-ピリドン誘導体を得ることも判った。また 3-モルホリノクロトンアニリド誘導体とジケテンとの反応は 3-モルホリノクロトンアミド誘導体とジケテンとの反応とは異なり, アミド窒素で閉環した成績体を与えず 3-カルバモイル-4-ピロン体のみを与えた。

実 験 の 部

3-Benzylaminocrotonamide (8) Acetoacetamide⁹⁾ (3.0 g, 30 mmol) を benzylamine (3.8 g, 35 mmol) に溶解し, 減圧下デシケーター中に放置すると, 3 hr 後結晶が析出する。石油エーテルで洗浄後 benzene より再結晶して mp 90—91° の無色針状晶 (8) を 5.08 g (89%) 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1645.

3-Morpholinocrotonamide (9) Acetoacetamide (4.0 g, 40 mmol) を morpholine (4.0 g, 57 mmol) に溶解し, 減圧下デシケーター中に放置すると, 3 hr 後結晶が析出する。石油ベンジン洗浄後, CHCl_3 より再結晶して mp 150—150.5° の無色針状晶 (9) を 6.2 g (83%) 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350, 3180, 1655. NMR (CDCl_3) δ : 2.40 (3H, s, CH_3), 3.00—3.35 (4H, m), 3.50—3.90 (4H, m), 4.71 (1H, s, 2-H), 5.00—5.50 (2H, br, NH₂).

3-Benzylamino-N-methylcrotonamide (10) N-Methylacetoacetamide⁹⁾ (3.45 g, 30 mmol) を benzylamine (3.8 g, 35 mmol) に溶解し, 室温に放置する。3 hr 後生成した白色油状物を石油エーテル洗浄後, benzene-ether より再結晶して mp 50—51° の無色針状晶 (10) を 1.7 g (28%) を得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3320, 1625. NMR (CDCl_3) δ : 1.80 (3H, s, CH_3), 2.74 (3H, d, $J=5$ Hz, N- CH_3), 4.30 (1H, s, 2-H), 4.36 (2H, d, $J=5$ Hz, CH_2), 7.24 (5H, s), 9.10—9.80 (1H, br, NH).

N-Methyl-3-morpholinocrotonamide (11) N-Methylacetoacetamide (5.8 g, 50 mmol) と morpholine (5.0 g, 60 mmol) を benzene に溶解し, 触媒量の *p*-TsOH を加え 3 hr 加熱還流する。溶媒を減圧留去後残渣を benzene-石油ベンジンより再結晶して mp 119—120° の無色針状晶 (11) を 4.7 g (80%) 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3450, 1640. NMR (CDCl_3) δ : 2.45 (3H, s, CH_3), 2.83 (3H, d, $J=5$ Hz, N- CH_3), 3.00—3.30 (4H, m), 3.50—3.80 (4H, m), 4.80 (1H, s, 2-H), 5.62 (1H, br, NH).

N-Benzyl-3-morpholinocrotonamide (13) N-Benzylacetoacetamide¹⁰⁾ (1.9 g, 10 mmol) と morpholine (1.0 g, 12 mmol) を benzene に溶解し, 触媒量の *p*-TsOH を加え 4 hr 加熱還流する。溶媒を減圧留去後, 残渣を石油エーテルで温浸して mp 80—80.5° の無色針状晶 (13) を 0.52 g (20%) 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3440, 1640. NMR (CDCl_3) δ : 2.50 (3H, s, CH_3), 3.05—3.27 (4H, m), 3.65—3.90 (4H, m), 4.52 (2H, d, $J=6$ Hz, CH_2), 4.75 (1H, s, 2-H), 5.32—5.70 (1H, br, NH), 7.40 (5H, s, ring proton).

3-Benzylaminocrotonanilide (17) Acetoacetanilide¹¹⁾ (3.5 g, 20 mmol) を benzylamine (2.1 g, 20 mmol) に溶解し, 2 hr 室温で放置する。析出する結晶を石油ベンジンより再結晶して mp 90—90.5° の無色りんべん状晶 (17) を 4.3 g (81%) 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3300, 1630. NMR (CDCl_3) δ : 1.85 (3H, s, CH_3), 4.32 (1H, s, 2-H), 4.40 (2H, d, $J=4$ Hz, CH_2), 6.67—7.55 (1H, br, NH), 9.40—9.80 (1H, br, NH).

3-Benzylamino-4'-methoxycrotonanilide (18) 4'-Methoxyacetoacetanilide¹²⁾ (5 g, 24 mmol) と benzylamine (2.9 g, 27 mmol) を benzene に溶解し, 触媒量の *p*-TsOH を加え 1 hr 加熱還流する。溶媒を減圧留去後, 残渣を benzene より再結晶して mp 127—128° の無色針状晶 (18) を 6.3 g (88%) 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3420, 1630. NMR (CDCl_3) δ : 1.85 (3H, s, CH_3), 3.77 (3H, s, OCH_3), 4.38 (1H, s, 2-H), 4.50 (2H, s, CH_2), 6.70—7.05 (2H, m, NH), 7.25—7.60 (9H, m).

3-Benzylamino-4'-chlorocrotonanilide (19) 4'-Chlorocrotonanilide¹²⁾ (4.28 g, 20 mmol) と benzylamine (2.5 g, 23 mmol) を benzene に溶解し, 触媒量の *p*-TsOH を加え 1 hr 加熱還流する。溶媒を減圧留去後, 残渣を benzene より再結晶して mp 131—132° の淡黄色針状晶 (19) を 4 g (67%) 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3440, 3260, 1640. NMR (CDCl_3) δ : 1.85 (3H, s, CH_3), 4.42 (2H, d, $J=6$ Hz, CH_2), 4.50 (1H, s, 2-H), 6.85—7.10 (1H, br, NH), 7.25—7.70 (9H, m), 9.50—9.90 (1H, br, NH).

3-Morpholinocrotonanilide (20) Acetoacetanilide (8.9 g, 50 mmol) を morpholine (4.3 g, 50 mmol) に溶解し, 2 hr 室温で放置する。析出する結晶を benzene より再結晶して mp 184—185° の無色りんべん状晶 (20) を 6 g (50%) 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 3340, 1650. NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.45 (3H, s, CH_3), 3.15—3.40 (4H, m), 3.60—3.85 (4H, m), 5.15 (1H, s, 2-H), 7.00—7.90 (5H, m), 9.50 (1H, s, NH).

4'-Methoxy-3-morpholinocrotonanilide (21) 4'-Methoxyacetoacetanilide¹²⁾ (3.4 g, 17 mmol) と morpholine (1.48 g, 17 mmol) を benzene に溶解し, 触媒量の *p*-TsOH を加え 2 hr 加熱還流する。溶媒を減圧

留去後、残渣を benzene-AcOEt より再結晶して mp 165—166° の無色針状晶 (21) を 3.4 g (76%) 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3420, 1650. NMR (CDCl₃) δ : 2.48 (3H, s, CH₃), 3.05—3.30 (4H, m), 3.65—3.90 (4H, m), 3.80 (3H, s, OCH₃), 4.85 (1H, s, 2-H), 6.80—7.60 (5H, m).

4'-Chloro-3-morpholinocrotonanilide (22) 4'-Chloroacetoacetanilide (3 g, 14 mmol) と morpholine (1.7 g, 20 mmol) を benzene に溶解し、触媒量の *p*-TsOH を加え 1 hr 加熱還流する。溶媒を減圧留去後、残渣を benzene より再結晶して mp 191.5—193° の無色針状晶 (22) を 3.8 g (97%) 得た。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3420, 1655. NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.43 (3H, s, CH₃), 3.08—3.40 (4H, m), 3.55—3.85 (4H, m), 5.12 (1H, s, 2-H), 7.30—7.95 (4H, m, ring proton), 9.64 (1H, s, NH).

3-(1-Benzyliminoethyl)-4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-pyridone (23) 8 (2.5 g, 13 mmol) に diketene (2.2 g, 26 mmol) を加え 60° で 1 hr 加温し、冷後析出する結晶をアセトンで洗浄し MeOH から再結晶して mp 233.5—234.5° の無色プリズム (23) を 1.6 g (49%) 得た。Anal. Calcd C₁₅H₁₆N₂O₂ (23): C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93. Found: C, 70.10; H, 6.13; N, 10.98. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2920, 1660. NMR (CDCl₃) δ : 2.0 (3H, s, -CH₃), 2.70 (3H, s, CH₃), 4.75 (2H, s, CH₂), 5.35 (1H, s, 5-H), 7.38 (5H, s, ring proton), 10.10—10.35 (1H, br, NH), 14.80—15.10 (1H, br, OH).

3-Acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-pyridone (24) および 6-Methyl-3-(1-morpholinoethylidene)-2H-pyran-2,4-(3H)-dione (25) 9 (6.2 g, 37 mmol) を酢酸 10 ml に溶解し、diketene (9.0 g, 110 mmol) を加え 24 hr 加熱還流する。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、benzene 溶出部より mp 260° (dec.) (lit.¹³⁾ mp 267° (dec.)) の無色りんぺん状晶 (24) を 0.65 g (11%) 得た。また AcOEt 溶出部より mp 174—176° の無色針状晶 (25) を 0.195 g (3%) 得た。Anal. Calcd C₁₂H₁₅NO₄ (25): C, 60.84; H, 6.32; N, 5.88. Found: C, 60.75; H, 6.37; N, 5.90. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1663, 1638. NMR (CDCl₃) δ : 2.26 (3H, s, CH₃), 2.30 (3H, s, CH₃), 3.15—4.20 (8H, m), 6.10 (1H, s, 5-H).

3-(1-Benzyliminoethyl)-4-hydroxy-1,6-dimethyl-2(1H)-pyridone (26) 10 (1.02 g, 5 mmol) に diketene (0.84 g, 10 mmol) を加え 60° で 1 hr 加温する。生成物を石油エーテルで抽出し、溶媒を留去後、残渣を Et₂O より再結晶して mp 115—116° の淡黄色りんぺん状晶 (26) を 0.75 g (56%) 得た。Anal. Calcd C₁₆H₁₇N₂O₂ (26): C, 70.82; H, 6.66; N, 10.58. Found: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 2940, 1660. NMR (CDCl₃) δ : 2.20 (3H, s, CH₃), 2.71 (3H, s, CH₃), 3.31 (3H, s, CH₃), 4.65 (2H, d, *J*=6 Hz, CH₂), 5.66 (1H, s, 5-H), 7.30 (5H, s, ring proton).

3-Acetyl-5,6-dihydro-4,6,7-trimethyl-2H-pyrano[3,2-*c*]pyridine-2,5-dione (27) 11 (0.42 g, 2.3 mmol) に diketene (0.42 g, 5 mmol) と触媒量の酢酸を加え室温で 20 hr 攪拌する。過剰の diketene を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、benzene 溶出部より mp 188—189° の淡黄色針状晶 (27) を 0.01 g (2%) 得た。Anal. Calcd C₁₉H₁₃NO₄ (27): C, 63.17; H, 5.30; N, 5.60. Found: C, 63.15; H, 5.30; N, 5.67. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1700, 1680, 1635. NMR (CDCl₃) δ : 2.42 (3H, s, CH₃), 2.50 (3H, s, CH₃), 2.62 (3H, s, COCH₃), 3.49 (3H, s, N-CH₃), 6.13 (1H, s, 8-H).

3-Acetyl-6-benzyl-5,6-dihydro-4,7-dimethyl-2H-pyrano[3,2-*c*]pyridine-2,5-dione (28) N-Benzyl-3-benzylaminocrotonamide¹⁴⁾ (12) (1.08 g, 4 mmol) と diketene (0.84 g, 10 mmol) を 90° で 3 hr 加温し、過剰の diketene を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、Et₂O 溶出部より得られる結晶を EtOH より再結晶して mp 170° の淡黄色針状晶 (28) を 0.12 g (10%) 得た。Anal. Calcd C₁₉H₁₇NO₄ (28): C, 70.23; H, 5.35; N, 4.24. Found: C, 70.53; H, 5.30; N, 4.33. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1708, 1688, 1645. NMR (CDCl₃) δ : 2.38 (3H, s, CH₃), 2.52 (3H, s, CH₃), 2.65 (3H, s, COCH₃), 5.32 (2H, s, CH₂), 6.15 (1H, s, 8-H), 7.26 (5H, s, ring proton).

8-Acetyl-6-benzyl-6,7-dihydro-2,5-dimethyl-4H-pyrano[3,2-*c*]pyridone-4,7-dione (29) 13 (1.37 g, 5.1 mmol) と diketene (0.84 g, 10 mmol) を 2 hr 加熱還流する。過剰の diketene を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、benzene-AcOEt (10: 1) 溶出部より得られる結晶を benzene-cyclohexane より再結晶して mp 151.5—152° の無色針状晶 (29) を 0.08 g (5%) 得た。Anal. Calcd C₁₉H₁₇NO₄ (29): C, 70.34; H, 5.38; N, 4.32. Found: C, 70.57; H, 5.30; N, 4.33. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1685, 1660, 1615. NMR (CDCl₃) δ : 2.27 (3H, s, CH₃), 2.52 (3H, s, CH₃), 2.59 (3H, s, COCH₃), 5.35 (2H, s, CH₂), 6.03 (1H, s, 3-H), 7.33 (5H, s, ring proton).

3-Acetyl-4-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-2(1H)-pyridone (30) および 3-(3-Oxobutanamido)crotonanilide (31) 3-Aminocrotonanilide¹⁵⁾ (14) (1.76 g, 10 mmol) と diketene (1.68 g, 20 mmol) を 60° で 2 hr 加温す

る。過剰の diketene を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、benzene 溶出部より得られる結晶を benzene-cyclohexane より再結晶して mp 125.5° の無色針状晶 (31) を 0.45 g (13%) 得た。また AcOEt 溶出部より得られる結晶をアセトンより再結晶して mp 218—219° (lit.¹⁶⁾ mp 217—218°) の無色針状晶 (30) を 0.2 g (9%) 得た。Anal. Calcd C₁₄H₁₆N₂O₃ (31): C, 64.83; H, 6.18; N, 10.71. Found: C, 64.60; H, 6.20; N, 10.76. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3360, 1710, 1685, 1640. NMR (CDCl₃) δ : 2.30 (3H, s, CH₃), 2.42 (3H, s, CH₃), 3.55 (2H, s, CH₂), 5.05 (1H, s, 2-H), 7.18—7.83 (5H, m, ring proton), 7.97 (1H, br, NH), 12.23 (1H, br, NH).

4-Hydroxy-3-(1-iminoethyl)-1-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-2(1H)-pyridone (32) および 4'-Methoxy-3-(3-oxobutanamido)crotonanilide (33) 3-Amino-4'-methoxycrotonanilide¹²⁾ (15) (2 g, 10 mmol) と diketene (1.68 g, 20 mmol) を室温で 12 hr 攪拌する。過剰の diketene を減圧留去後、残渣をアセトンで洗浄し、mp 220—221° の無色針状晶 (32) を 0.195 g (8%) 得た。Anal. Calcd C₁₆H₁₆N₂O₃ (32): C, 66.05; H, 5.85; N, 10.34. Found: C, 66.16; H, 5.92; N, 10.29. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1660, 1645. NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.30 (3H, s, CH₃), 2.76 (3H, s, CH₃), 3.80 (3H, s, OCH₃), 6.36 (1H, s, 5-H), 6.90—7.20 (2H, m), 7.60—7.90 (2H, m), 11.60—11.95 (1H, br, NH), 13.05 (1H, s, OH).

またアセトン可溶部をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、benzene 溶出部より mp 121—121.5° の無色針状晶 (33) を 0.23 g (8%) 得た。Anal. Calcd C₁₅H₁₈N₂O₄ (33): C, 61.91; H, 6.33; N, 9.53. Found: C, 62.05; H, 6.25; N, 9.65. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3390, 1725, 1695, 1650. NMR (CDCl₃) δ : 2.31 (3H, s, CH₃), 2.41 (3H, s, CH₃), 3.52 (2H, s, CH₂), 3.84 (3H, s, OCH₃), 4.95 (1H, s, 2-H), 6.85—7.66 (5H, m), 12.04—12.36 (1H, br, NH).

3-(4-Chlorophenyl)carbamoyl-2,6-dimethyl-4(1H)-pyridone (34) 3-Amino-4'-chlorocrotonanilide¹²⁾ (16) (1.0 g, 5 mmol) と diketene (0.84 g, 10 mmol) を 60° で 1 hr 加温する。冷後析出する結晶を benzene で洗浄し MeOH より再結晶して mp 298—299° (dec.) の淡黄色針状晶 (34) を 0.54 g (42%) 得た。Anal. Calcd C₁₄H₁₃ClN₂O₂ (34): C, 60.57; H, 4.51; N, 9.93; Cl, 12.72. Found: C, 60.76; H, 4.74; N, 10.13; Cl, 12.81. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1680, 1660. NMR (DMSO-*d*₆) δ : 2.30 (3H, s, CH₃), 2.75 (3H, s, CH₃), 6.35 (1H, s, 5-H), 7.35—7.95 (4H, m), 11.70—12.10 (1H, br, NH), 13.45 (1H, s, NH).

3-(1-Benzyliminoethyl)-4-hydroxy-6-methyl-1-phenyl-2(1H)-pyridone (35) および 1-Benzyl-2,6-dimethyl-3-(N-phenylcarbamoyl)-4(1H)-pyridone (36) 17 (2.68 g, 10 mmol) と diketene (1.68 g, 20 mmol) を 60° で 1 hr 加温する。生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、AcOEt 溶出部より mp 147—148° の無色針状晶 (35) を 0.29 g (9%) 得た。Anal. Calcd C₂₁H₂₀N₂O₂ (35): C, 75.74; H, 6.12; N, 8.30. Found: C, 75.88; H, 6.07; N, 8.43. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1655. NMR (CDCl₃) δ : 1.80 (3H, s, CH₃), 2.68 (3H, s, CH₃), 4.65 (2H, d, *J* = 6 Hz, CH₂), 5.75 (1H, s, 5-H), 7.05—7.80 (10H, m), 15.20—15.80 (1H, br, NH).

また同じ AcOEt 溶出部より mp 172—172.5° の無色針状晶 (36) を 0.12 g (4%) 得た。Anal. Calcd C₂₁H₂₀N₂O₂ (36): C, 75.92; H, 6.01; N, 8.59. Found: C, 75.88; H, 6.07; N, 8.43. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1670, 1635. NMR (CDCl₃) δ : 2.20 (3H, s, CH₃), 2.80 (3H, s, CH₃), 5.18 (2H, s, CH₂), 6.45 (1H, s, 5-H), 6.70—7.90 (10H, m), 12.50—12.80 (1H, br, NH).

3-(1-Benzyliminoethyl)-4-hydroxy-1-(4-methoxyphenyl)-6-methyl-2(1H)-pyridone (37) および 1-Benzyl-3-[N-(4-methoxyphenyl)carbamoyl]-2,6-dimethyl-4(1H)-pyridone (38) 18 (1.5 g, 5 mmol) と diketene (0.84 g, 10 mmol) を 60° で 1.5 hr 加温する。過剰の diketene を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、Et₂O 溶出部より mp 172—172.5° の無色針状晶 (37) を 0.6 g (33%) を得た。Anal. Calcd C₂₂H₂₂N₂O₃ (37): C, 73.00; H, 6.12; N, 7.57. Found: C, 72.91; H, 6.12; N, 7.73. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1640, 1620. NMR (CDCl₃) δ : 1.83 (3H, s, CH₃), 2.70 (3H, s, CH₃), 3.85 (3H, s, OCH₃), 4.72 (2H, d, *J* = 6 Hz, CH₂), 5.80 (1H, s, 5-H), 7.41 (5H, s), 7.72 (4H, m), 15.40—15.80 (1H, br, OH).

また AcOEt 溶出部より mp 169—170° の無色針状晶 (38) を 0.16 g (9%) 得た。Anal. Calcd C₂₂H₂₂N₂O₃ (38): C, 73.21; H, 6.25; N, 7.73. Found: C, 72.91; H, 6.12; N, 7.73. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 1660, 1630. NMR (CDCl₃) δ : 2.35 (3H, s, CH₃), 2.92 (3H, s, CH₃), 3.38 (3H, s, OCH₃), 5.35 (2H, s, CH₂), 6.62 (1H, s, 5-H), 6.90—7.90 (9H, m), 12.00—12.50 (1H, br, NH).

3-(1-Benzyliminoethyl)-1-(4-chlorophenyl)-4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-pyridone (39) および 1-Benzyl-3-[N-(4-chlorophenyl)carbamoyl]-2,6-dimethyl-4(1H)-pyridone (40) 19 (1.5 g, 5 mmol) と diketene (0.84 g, 10 mmol) を 90° で 1 hr 加温する。過剰の diketene を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマ

トグラフィーに付し, benzene-AcOEt (9: 1) 溶出部より mp 191—192° の淡赤色針状晶 (39) を 0.23 g (13%) 得た. *Anal.* Calcd $C_{21}H_{19}ClN_2O_2$ (39): C, 68.93; H, 5.10; N, 7.57; Cl, 9.26. Found: C, 68.75; H, 5.23; N, 7.64; Cl, 9.66. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3400, 1645. NMR ($CDCl_3$) δ : 1.85 (3H, s, CH_3), 2.73 (3H, s, CH_3), 4.76 (2H, d, $J=6$ Hz, CH_2), 5.90 (1H, s, 5-H), 7.17—7.82 (9H, m), 15.40—15.80 (1H, br, OH).

また AcOEt 溶出部より mp 166—167.5° の淡黄色針状晶 (40) を 0.04 g (2%) 得た. *Anal.* Calcd $C_{21}H_{19}ClN_2O_2$ (40): C, 69.40; H, 5.16; N, 7.55; Cl, 9.51. Found: C, 69.76; H, 5.22; N, 7.64; Cl, 9.67. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1665, 1628. NMR ($CDCl_3$) δ : 2.31 (3H, s, CH_3), 2.88 (3H, s, CH_3), 5.31 (2H, s, CH_2), 6.59 (1H, s, 5-H), 6.90—7.90 (9H, m), 12.85—13.00 (1H, br, NH).

2,6-Dimethyl-3-(N-phenylcarbamoyl)-4-pyrone (41) 20 (1.23 g, 5 mmol) と diketene (0.84 g, 10 mmol) を 60° で 1 hr 加温する. 過剰の diketene を減圧留去後, 残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し, benzene 溶出部より得られる結晶を石油ベンジン-benzene より再結晶して mp 96—97° の無色りんべん状晶 (41) を 0.23 g (19%) 得た. *Anal.* Calcd $C_{14}H_{13}NO_3$ (41): C, 69.01; H, 5.25; N, 5.50. Found: C, 69.12; H, 5.39; N, 5.76. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1675, 1645. NMR ($CDCl_3$) δ : 2.33 (3H, s, CH_3), 2.87 (3H, s, CH_3), 6.30 (1H, s, 5-H), 7.00—7.80 (5H, m), 11.80—12.20 (1H, br, NH).

3-[N-(4-Methoxyphenyl)carbamoyl]-2,6-dimethyl-4-pyrone (42) 21 (1.0 g, 3.6 mmol) と diketene (0.6 g, 7.2 mmol) を 90° で 0.5 hr 加温する. 残渣を benzene で洗浄し mp 182—183° の淡黄色針状晶 (42) を 0.28 g (28%) 得た. *Anal.* Calcd $C_{15}H_{15}NO_4$ (42): C, 66.17; H, 5.49; N, 5.11. Found: C, 65.92; H, 5.53; N, 5.13. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1680, 1650. NMR ($CDCl_3$) δ : 2.25 (3H, s, CH_3), 2.81 (3H, s, CH_3), 3.76 (3H, s, OCH_3), 6.29 (1H, s, 5-H), 6.68—7.00 (2H, m), 7.53—7.75 (2H, m), 11.55—11.90 (1H, br, NH).

3-[N-(4-Chlorophenyl)carbamoyl]-2,6-dimethyl-4-pyrone (43) 22 (1.4 g, 5 mmol) と diketene (0.84 g, 10 mmol) を 90° で 1 hr 加温する. 過剰の diketene を減圧留去後, 残渣を benzene で洗浄し, EtOH より再結晶して mp 191—192° の無色針状晶 (43) を 0.6 g (43%) 得た. *Anal.* Calcd $C_{14}H_{12}ClNO_3$ (43): C, 60.30; H, 4.30; N, 5.03; Cl, 12.91. Found: C, 60.54; H, 4.36; N, 5.05; Cl, 12.77. IR $\nu_{\max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 1682, 1655. NMR ($CDCl_3$) δ : 2.32 (3H, s, CH_3), 2.87 (3H, s, CH_3), 6.35 (1H, s, 5-H), 7.26—7.90 (4H, m), 12.20 (1H, br, NH).

謝辞 本研究に際し, 元素分析の測定を担当して頂いた東北大学薬学部中央分析室の小柳智恵子氏および虫明久美子氏, また NMR スペクトルの測定を担当して頂いた佐藤愛子氏および川村一善氏に感謝致します.

引用文献および注

- 1) 第 103 報: T. Kato, N. Katagiri, U. Izumi, Y. Miura, *Heterocycles*, **15**, 399 (1981).
- 2) Location: Aobayama, Sendai, 980, Japan.
- 3) e.g., R.C. Elderfield, "Heterocyclic Compounds," Vol. 1, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1959, p. 462.
- 4) T. Kato, H. Yamanaka, T. Shibata, *Tetrahedron*, **23**, 2965 (1967).
- 5) a) 加藤鉄三, 有機合成協会誌, **32**, 632 (1974); b) T. Kato, N. Katagiri, M. Daneshtalab, *Heterocycles*, **3**, 413 (1975).
- 6) E. Ziegler, I. Herbst, Th. Kappe, *Monatsh. Chem.*, **100**, 132 (1969).
- 7) T. Kato, H. Yamanaka, J. Kawamata, *Chem. Pharm. Bull.*, **17** (9), 1889 (1969).
- 8) F. Chick, N. Wilsmore, *J. Chem. Soc.*, **97**, 1982 (1910).
- 9) Z. Bukac, J. Sebenda, *Collection. Czech. Chem. Commun.*, **31**, 3315 (1966).
- 10) S. Yoshida, S. Matsumura, *Ger. Offen.* **1**, 923, 115 (1968) [*C. A.*, **72**, 61438 (1970)].
- 11) H. Preiffer, *J. Prakt. Chem.*, **111**, 240 (1925); **114**, (1926).
- 12) G.V. Jadhav, *J. Indian. Chem. Soc.*, **7**, 669 (1930).
- 13) S. Seto, H. Sasaki, K. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **39**, 218 (1966).
- 14) C. Ringel, R. Mayer, *J. Prakt. Chem.*, **26**, 333 (1964).
- 15) L. Knorr, *Ber.*, **25**, 776 (1892).
- 16) T. Kato, Y. Kubota, *Yakugaku Zasshi*, **87**, 1212 (1967).