薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
118 (3) 105-109 (1998)

2 個の電子吸引基を有する 2(1*H*)-Pyridone とジエンの Diels-Alder 反応

本郷弘司,* 中野博人, 松崎久夫, 奥山祐子
東北薬科大学

Diels-Alder Reaction of 2(1*H*)-Pyridones Having Two Electron-withdrawing Groups with a Diene

Hiroshi HONGO,* Hiroto NAKANO, Hisao MATSUZAKI, and Yuko OKUYAMA
*Tohoku College of Pharmacy, 4-4-1 Komatsushima,
Aoba-ku, Sendai 981, Japan*

(Received October 24, 1997)

Diels-Alder reactions of 1-unsubstituted 2(1*H*)-pyridones having two electron-withdrawing groups on the ring with a diene were carried out and the reactions gave expected Diels-Alder adducts. The yields of adducts were well correlated with the corresponding stabilization energies (ΔE) between a diene and dienophiles calculated using the semiempirical molecular orbital method.

Key words—2(1*H*)-pyridone; Diels-Alder reaction; electron-withdrawing group; stabilization energy

芳香族化合物である 2(1*H*)-pyridone は, Diels-Alder (DA) 反応のジェンとして作用し, isoquinuclidine 誘導体を生成することから, 不飽和性をも有する化合物である.¹⁾ 一方, 4 位に電子吸引基を有する 2(1*H*)-pyridone を親ジェンとする DA 反応も進行し, isoquinoline 誘導体が生成する.²⁾ したがって, この DA 反応は isoquinoline alkaloids の合成中間体の合成法として有用であると考えられる.

先に, 著者らは, 6 位に電子吸引基を有する 2(1*H*)-pyridone を親ジェンとする DA 反応を行い, isoquinoline 誘導体及び最初の例となる二重 DA 反応が進行して phenanthridine 誘導体が生成することを報告した³⁾ (Chart 1).

今回, 多官能基化された isoquinoline 誘導体の合成を目的として, 環上に 2 個の電子吸引基を有する 2(1*H*)-pyridone を親ジェンとする 2,3-dimethyl-1,3-butadiene (4) との DA 反応を行い, さらにその反応性について半経験的分子軌道法 (PM3 法) を用いて検討したので報告する.

Chart 1

合成

親ジェンの dimethoxycarbonyl-2(1*H*)-pyridones (**3a—d**) を Chart 2 に示す方法⁴⁾で合成した。まず, dimethoxycarbonylpyridines (**1a—c**) をそれぞれ *m*-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA) と反応させ, 対応する dimethoxycarbonylpyridine *N*-oxides (**2a—c**) としたのち, それぞれ無水酢酸と反応させ, **2a** から **3a**, **2b**^{5, 6)} から **3b**^{6, 7)} と **3c**, **2c** から **3d**⁸⁾ を合成した。次に, 封管中, **3a—d** と 5 当量の **4** の toluene 溶液をそれぞれ 180°C で 96 時間加熱を行った。その結果, **3b**, **d** と **4** の反応から, 対応する *cis*-adducts (**5a**, **b**) を立体選択的に 42% 及び 70% の収率で合成した。しかし, **3a**, **c** と **4** の反応からは対応する adduct の生成を確認できなかった。また, いずれの反応から, 二重 DA 反応による phenanthridine 誘導体の生成は確認されなかった。更に **5a**, **b** をそれぞれ KF-alumina を用いて methyl iodide と反応させ,⁹⁾ *N*-methyl 体 (**6a**, **b**) を合成した (Chart 3)。合成した **5a**, **b** と **6a**, **b** の構造をこれらの IR, ¹H-NMR, MS のスペクトル解析及び元素分析値から決定した。また, **5a**, **b** と **6a**, **b** が *cis*-体であることを, これらの ¹H-NMR における C_{8a}-H の化学シフト値から確認した。すなわち, 化合物 (**7**) では, *cis*-体の C_{8a}-H の化学シフト値は 2.84—2.97 ppm であり, *trans*-体のそれは 2.00—2.80 ppm であると報告されている²⁾ (Chart 3)。合成した **5a**, **b** と **6a**, **b** の C_{8a}-H のそれぞれ対応する化学シフト値は, 3.16, 3.05, 3.14 及び 3.02 ppm であり, **7** の *cis*-体のそれに相当する化学シフト値を示した。

Chart 2

安定化エネルギー

DA 反応における 2(1*H*)-pyridone 誘導体 (**3a—d**) の反応性を調べるために, DA 反応に対する反応性指数を半経験的分子軌道法 (PM3 法)¹⁰⁾ を用いて計算した。

ジェンと親ジェンとが接近するとそれぞれの分子の軌道が相互作用して, もとの軌道よりもエネルギーの高い軌道と低い軌道がつくられる。エネルギーが低い方の軌道に電子が移動すると新しい結合が形成され, 系全体が安定する。この安定化エネルギーは摂動論を用いて次の式で表すことができる。¹¹⁾

$$\Delta E = 2 \left(- \sum_D^{\text{occ}} \sum_P^{\text{vac}} + \sum_D^{\text{vac}} \sum_P^{\text{occ}} \right) \frac{(C_r^D C_t^P \gamma_{rt} + C_s^D C_u^P \gamma_{su})^2}{E^D - E^P} \quad (1)$$

ここで, **D** と **P** はそれぞれジェンと親ジェンのエネルギー準位, **E** はエネルギー固有値, **Cr** は原子 **r** における原子軌道の係数を表す。また, γ は相互作用する原子軌道間の共鳴積分に対応し, すべて等しいと仮定した。ジェン及び親ジェンの構造を PM3 法を用いて最適化した後に, (1) 式を用いて DA 反応における安定化エネルギーを計算し, 対応する adduct の収率と比較した。その結果を Table 1 にまとめて示す。安定化エネルギー ΔE は収率とよく相関している。

Chart 3

結論として、環上に2個の電子吸引基を有する2(1*H*)-pyridones (3a—d) を親ジェンとするDA反応において3b, dは、多官能基化されたisoquinoline誘導体(5a, b)を生成した。また、3a—dが親ジェンとして作用するときの反応性を検討する場合にはPM3法を用いた安定化エネルギー ΔE が反応性指数として有用である。

Table 1. Experimental Yields of Adducts and Calculated Stabilization Energies

Dienophile	Yield (%)	$\Delta E/\gamma^2$
3a	—	0.2315
3c	—	0.2313
3b	42	0.2322
3d	70	0.2329

実験の部

融点は柳本微量融点測定装置で測定し、未補正。また、スペクトルデータは次の機器を用いて測定した。IR: Perkin Elmer 1725 X型装置; $^1\text{H-NMR}$: 日本分光 JEOL JNM-PMX 60型, JEOL JNM-GSX 270型装置 (TMSを内部標準として使用); MS: 日立 RMG-6MG型, 日本分光 JEOL JMS-DX 303型装置。

化合物(2a—c)合成の一般操作法 1a—c (19.5 g, 0.1 mol) を CH_2Cl_2 (100 ml) に溶解し、氷冷下、攪拌しながら *m*-CPBA (25.0 g, 0.15 mol) を加え、室温で48時間攪拌。反応後、反応液に CHCl_3 (100 ml) と K_2CO_3 (15.2 g, 0.11 mol) を加え、室温で30分間攪拌。ろ過後、ろ液の溶媒を減圧留去し 2a (50%), 2b^{5,6)} (65%), 2c (60%) を得た。

2,5-Dimethoxycarbonylpyridine *N*-Oxide (2a)—10.5 g (50%), 無色プリズム晶 (benzene), mp 123—125°C. FAB-MS m/z : 211.0474 (Calcd $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}_5$: 211.0481). IR (KBr) cm^{-1} : 1733. ^1H -

NMR (CDCl₃) δ : 4.00 (3H, s), 4.03 (3H, s), 7.70 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.83 (1H, dd, $J=2.0, 8.0$ Hz), 8.77 (1H, d, $J=2.0$ Hz).

2,4-Dimethoxycarbonylpyridine *N*-Oxide (**2c**)—12.6 g (60%), 無色プリズム晶 (benzene), mp 156—157°C. FAB-MS m/z : 211.0487 (Calcd C₉H₉NO₅: 211.0481). IR (KBr) cm⁻¹: 1733. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.93 (3H, s), 4.03 (3H, s), 7.90 (1H, dd, $J=2.0, 7.0$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=7.0$ Hz).

化合物 (**3a—d**) 合成の一般操作法 **2a—c** (21.1 g, 0.1 mol) に無水酢酸 (204 g, 2 mol) を加え, 24 時間加熱還流後, 減圧留去し, 残留物に 10% HCl (50 ml) を加え, 70—80 °C で 3 時間加熱. 反応液を減圧留去し, 残留物に CH₃OH (100 ml) を加え, 次いで氷冷下 SOCl₂ (40 ml) を滴下後, 12 時間加熱還流. 反応液を減圧留去し, 残留物に CHCl₃ (100 ml) を加え, 次いで飽和 NaHCO₃ 水溶液, 水で洗滌. CHCl₃ 層を無水 MgSO₄ で乾燥後, 溶媒留去. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃) で分離精製し, **2a** から **3a** (42%), **2b**^{5,6} から **3b**^{6,7} (40%) と **3c** (10%), **2c** から **3d**⁸ (35%) を得た.

3,6-Dimethoxycarbonyl-2(1*H*)-pyridone (**3a**)—8.9 g (42%), 無色プリズム晶 (benzene-isopropyl ether), mp 174—175°C. MS m/z : 211 (M⁺). Anal. Calcd C₉H₉NO₅: C, 51.19; H, 4.30; N, 6.63. Found: C, 51.38; H, 4.24; N, 6.42. IR (KBr) cm⁻¹: 1747, 1730, 1651. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.97 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.24 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 10.78 (1H, br s).

3,4-Dimethoxycarbonyl-2(1*H*)-pyridone (**3c**)—2.1 g (10%), 無色プリズム晶 (benzene), mp 143—145°C. MS m/z : 211 (M⁺). Anal. Calcd C₉H₉NO₅: C, 51.19; H, 4.30; N, 6.63. Found: C, 51.48; H, 4.23; N, 6.38. IR (KBr) cm⁻¹: 1728, 1662. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3.83 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.58 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.56 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 12.80 (1H, br s).

化合物 (**5a, b**) 合成の一般操作法 **3b, d** (0.3 g, 1.4 mmol) と **4** (0.8 g, 7.1 mmol) を toluene (10 ml) に加え, 封管中 180°C で 96 時間加熱. 反応液を減圧留去し, 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (isopropyl ether) で分離精製し, **5a, b** を得た.

cis-4,4*a*-Dimethoxycarbonyl-6,7-dimethyl-4*a*,5,8,8*a*-tetrahydro-1(2*H*)-isoquinolone (**5a**)—0.18 g (42%), 無色プリズム晶 (isopropyl ether), mp 146—147°C; MS m/z : 293 (M⁺). Anal. Calcd C₁₅H₁₉NO₅: C, 61.42; H, 6.53; N, 4.78. Found: C, 61.70; H, 6.77; N, 4.51. IR (Nujol) cm⁻¹: 1738, 1703, 1669. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.62 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.90—2.03 (2H, m), 2.61—2.70 (2H, m), 3.16 (1H, m), 3.72 (6H, br s), 7.28 (1H, m), 8.20 (1H, br s).

cis-3,4*a*-Dimethoxycarbonyl-6,7-dimethyl-4*a*,5,8,8*a*-tetrahydro-1(2*H*)-isoquinolone (**5b**)—0.29 g (70%), 無色プリズム晶 (isopropyl ether), mp 142—143°C; MS m/z : 293 (M⁺). Anal. Calcd C₁₅H₁₉NO₅: C, 61.42; H, 6.53; N, 4.78. Found: C, 61.67; H, 6.60; N, 4.52. IR (Nujol) cm⁻¹: 1731, 1702, 1651. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.62 (6H, br s), 2.17—2.23 (2H, m), 2.42—2.48 (2H, m), 3.05 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.84 (3H, s), 6.10 (1H, m), 7.47 (1H, br s).

化合物 (**6a, b**) 合成の一般操作法 **5a, b** (0.2 g, 0.68 mmol), 40% KF-alumina (0.35 g, 3.5 当量) と CH₃I (0.48 g, 1.57 mmol) を CH₃CN (5 ml) に加え, 室温で 12 時間攪拌. 反応後ろ過し, ろ液を無水 MgSO₄ で乾燥後, 溶媒を減圧留去. 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (isopropyl ether) で分離精製し, **6a, b** を得た.

cis-4,4*a*-Dimethoxycarbonyl-2,6,7-trimethyl-4*a*,5,8,8*a*-tetrahydro-1(2*H*)-isoquinolone (**6a**)—0.16 g (77%), 無色プリズム晶 (isopropyl ether), mp 102—103°C; MS m/z : 307 (M⁺). Anal. Calcd C₁₆H₂₁NO₅: C, 62.52; H, 6.88; N, 4.56. Found: C, 62.81; H, 6.91; N, 4.28. IR (Nujol) cm⁻¹: 1738,

1717, 1693. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60 (3H, s), 1.65 (3H, s), 1.88—1.94 (2H, m), 2.63—2.71 (2H, m), 3.14 (1H, m), 3.18 (3H, s), 3.71 (3H, s), 3.72 (3H, s), 7.27 (1H, s).

cis-3,4a-Dimethoxycarbonyl-2,6,7-trimethyl-4a,5,8,8a-tetrahydro-1(2*H*)-isoquinolone (**6b**)—0.17 g (81%), 無色プリズム晶 (isopropyl ether), mp 87—88°C; MS m/z : 307 (M^+). *Anal.* Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_5$: C, 62.52; H, 6.88; N, 4.56. Found: C, 62.70; H, 6.98; N, 4.35. IR (Nujol) cm^{-1} : 1733, 1723, 1688. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 (3H, s), 1.62 (3H, s), 2.08—2.22 (2H, m), 2.24—2.27 (2H, m), 3.02 (1H, m), 3.15 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.82 (3H, s), 6.13 (1H, s).

引用文献

- 1) Review for Diels-Alder cycloadditions of 2(1*H*)-pyridones: Afarinkia K., Vinader V., Nelson T. D., Posner G. H., *Tetrahedron*, **48**, 9111—9171 (1992).
- 2) Tomisawa H., Kato H., Fujita R., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 810—812 (1979); Tomisawa H., Fujita R., Kato H., Hayasaka K., Kamimura T., Hongo H., *ibid.*, **36**, 1882—1885 (1988).
- 3) Nakano H., Date T., Okamura K., Tomisawa H., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **39**, 2471—2473 (1991).
- 4) Boekelheide V., Lehn W. L., *J. Org. Chem.*, **26**, 428—430 (1961).
- 5) Paul D. B., *Aust. J. Chem.*, **37**, 87—93 (1984).
- 6) Nuvole A., Paglietti G., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **1989**, 1007—1011.
- 7) Sainte F., Serckx-Poncin B., Hesbain-Frisque A., Ghosez L., *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1428—1430 (1982).
- 8) Kametani T., Takeda H., Satoh F., Takano S., *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 77—78 (1973).
- 9) Yamawaki J., Ando T., Hanafusa T., *Chem. Lett.*, **1981**, 1143—1146.
- 10) Mopac 93 release 2, Fujitsu limited 1993; Stewart J. J. P., *J. Comp. Chem.*, **10**, 209—220 (1989); *idem, ibid.*, **12**, 320—341 (1991).
- 11) 米澤貞次郎, 永田親義, 加藤博史, 今村 詮, 諸熊奎治, “三訂量子化学入門 (上),” 化学同人, 京都, 1983, p. 203—273.