Ketene およびその誘導体の研究 (第25報¹⁾) 3-Acetyl-4-hydroxy-6-methyl-
1*H*-2-pyridone Oxime および Dehydroacetic Acid Oxime の閉環反応

加藤鉄三, 川又淳司,^{2a)} 柴田徹一^{2b)}

東北大学医学部薬学科,^{2a)} 慶応大学薬化学研究所^{2b)}

Studies on Ketene and its Derivatives. XXV.¹⁾ Ring-Closure of
3-Acetyl-4-hydroxy-6-methyl-1*H*-2-pyridone Oxime
and Dehydroacetic Acid Oxime

TETSUZO KATO, JUNSHI KAWAMATA,^{2a)} and TETSUICHI SHIBATA^{2b)}

Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine,^{2a)}

Pharmaceutical Institute, Keio University^{2b)}

(Received September 11, 1967)

Treatment of 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-1*H*-2-pyridone (V) with hydroxylamine gives its oxime (VI) whose treatment with polyphosphoric acid at room temperature results in the Beckmann rearrangement to afford 3-acetamido-4-hydroxy-6-methyl-1*H*-2-pyridone (VIII). Further heating of VIII with polyphosphoric acid results in its transition to 2,6-dimethyl-5*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-one (IX), which is also obtained on heating VI with polyphosphoric acid directly. IX also transits to VIII when left with hydrochloric acid at room temperature, while hydrolysis of IX with heating gives 3-amino-4-hydroxy-6-methyl-1*H*-2-pyridone (X).

Treatment of dehydroacetic acid oxime (XIV) with polyphosphoric acid gives 3-acetamido-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one (XVI) and 2,6-dimethyl-4*H*-pyrano[3,4-*d*]oxazol-4-one (XVII), and the latter transits to IX on treatment with ammonia.

Marcus and others³⁾ reported that the reaction of XIV and diketene gave its cyclized product, 3,6-dimethyl-4*H*-pyrano[3,4-*d*]isoxazol-4-one (XV) but re-examination of this reaction showed that the product is a cyclized oxazolo compound (XVII) via the Beckmann rearrangement.

Staskun³⁾ は 2-phenyl-3-acetyl-4-hydroxyquinoline と hydroxylamine とを反応せしめ, 3-acetyl 基が oxime 化された I を合成しさらにこれを加熱したところその閉環体である 3-methyl-4-phenylisoxazolo[4,5-*c*]quinoline (II) を得ている. この際脱水剤としてポリリン酸 (PPA) を用い加熱すると II の異性体である 2-methyl-4-phenyl-oxazolo[4,5-*c*]quinoline (III) を得ている. このものは加水分解により 2-phenyl-3-amino-4(1*H*)-quinolone (IV) に移行する. したがって oxazolo 閉環体 (III) を得たことは反応中 Beckmann 転位が起ったためであると述べている.

先に著者等は⁴⁾ acetoacetamide の加熱分解による成績体を加水分解すると 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-1*H*-2-pyridone (V) を得ることを報告した. このものは diketene と acetoacetamide よりも容易に得られるが,⁵⁾ この V の反応性を検討中, 前述の反応と類似の所見を認めることができた. またさらに dehydroacetic acid (XIII) に関しても興味ある事実を認めたのでその間の経過を併せて報告する.

まず V を hydroxylamine と処理すると, mp 199° (decomp.) の oxime (VI) を容易に得ることができる. このものを PPA と常温で放置すれば mp 246° の結晶 (VIII) に移行する. VIII を希塩酸で加水分解するとアミノピリドン体 (X) に相当するものに移行する. VIII および X はそれぞれ元素分析, 赤外および NMR 吸収スペク

1) 第24報: 薬誌, **87**, 1322 (1967).

2) Location: a) Kita-4-bancho, Sendai; b) Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo.

3) B. Staskun, *J. Org. Chem.*, **31**, 2674 (1966).

4) T. Kato, H. Yamanaka, T. Shibata, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **15**, 921 (1967).

5) S. Seto, H. Sasaki, K. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **39**, 281 (1966).

トルより矛盾なくその構造を推定できるが、さらに確認のため、X を別途合成し比較同定した。

すなわち Chart 2 に示すように V を硫酸と処理して得られる脱アセチル体 (XI)⁶⁾ をニトロ化すると文献既知の 3-nitro-4-hydroxy-6-methyl-1*H*-2-pyridone (XII)⁸⁾ を得る。このものを常法接触還元を行ない得られる 3-amino 体 (X)⁴⁾ を上述の VIII を加水分解して得られたものと混融、IR 比較の結果全く同一であることを確認した。

以上の事実より VI が PPA により Beckmann 転位を受けたことが明らかになったが、さらに転位生成体 (VIII) を PPA と加熱するとその脱水体 (IX) が得られる。このものは VI を PPA と始めから加熱することにより好収率で得られる。この構造が 2,6-dimethyl-5*H*-oxazolo[4,5-*c*]pyridin-4-one (IX) であることは元素分析、赤

外および NMR スペクトルより矛盾なく説明できるが、Chart 2 に示すごとく X を無水酢酸と加熱すると IX に移行すること、あるいは IX を塩酸と室温下放置すると VIII に移行することなどよりその構造を確認することができた。

なお Staskun³⁾ は I を融点以上に加熱し、isoxazolo 閉環体 (II) を得ている。著者等はこれにしたがい VI を加熱したが分解するのみで II に相当する isoxazolo 閉環体 (VII) の生成を認めることができなかった。しかしながら、低収率ではあるがこの際も PPA 処理の場合と同様に VIII および IX の生成を確認することができた。このことは VI が加熱のみにより Beckmann 転位を行なったことを示し興味を持たれるが、現在のところその機構に関しては詳らかでない。

以上 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-1*H*-2-pyridone oxime (VI) の Beckmann 転位を含む閉環反応を明らかにすることができたが、さらに比較のため、類似構造を有する dehydroacetic acid oxime (XIV) について同様検討を加えた。

すなわち XIV を PPA と約 80° に加温すると、mp 193° の結晶 (XVI) および mp 123° の結晶 (XVII) を得る。前者の構造が 3-acetamido-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one (XVI) であることは前述の反応と同様にして決定した。

すなわち XVI を PPA とさらに加熱すると脱水閉環体 (XVII) が得られ、このものはまた XIV を PPA と直接加熱することによっても得られる。XVII を塩酸と室温下放置すれば XVI を再び得られる。これらの反応は VI の場合と全く同じであり、それぞれの構造で矛盾なく説明できる。

さらに XVII をアンモニアで処理したところ IX に一致するものを得た。

以上の事実より dehydroacetic acid oxime (XIV) の場合も VI と全く同様の経過、すなわち Beckmann 転位を含む閉環反応が行なわれることが明らかになった。

なお XIV を加熱のみにより isoxazolo 閉環体 (XV) を得んとしたが、XV に相当するものは得られなかった。これに関し最近 Marcus 等⁷⁾ は oxime と diketene との反応を試み、いくつかの O-acetoacetate を合成している。その中で XIV は diketene と処理しても O-acetoacetate を生成せず、mp 121-123° の C₈H₇O₃N に相当するものが得られること、そしてこのものは Minunni⁸⁾ が XIV と無水酢酸とより得られた構造未詳のものと一致することを述べ、このものの構造として 3,6-dimethyl-4*H*-pyrano[3,4-*d*]isoxazol-4-one (XV) を与えている。

著者等は、このものの物理恒数、IR、NMR など記載の data が前記 XVII のそれにほとんど一致する点に着

Chart 1.

6) A. Lapworth, J. Collie, J. Chem. Soc., **71**, 841 (1897).

7) E. Marcus, J. Chan, J. Hughes, J. Chem. Eng. Data, **12**, 151 (1967).

8) G. Minunni, Gazz. chim. ital., **29ii**, 456 (1899).

Chart 2.

目し、文献^{7,8)}にしたがい追試を加え再検討したところ、mp 121-123° の結晶は XVII に全く一致した。したがって XIV を diketene あるいは無水酢酸と処理したものは isoxazolo 閉環体 (XV) ではなく Beckmann 転位を伴った oxazolo 閉環体 (XVII) であることが明らかである。

以上 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-1H-2-pyridone (V) および dehydroacetic acid (XIII) の oxime は PPA あるいは加熱により isoxazolo 閉環体 (VII または XV) が得られず、Beckmann 転位を伴った oxazolo 閉環体 (IX または XVII) を与えることが判明した。また V の oxime として 3-acetyl 基がオキシム化された VI 以外に 4 位カルボニル (さらに 2 位カルボニル) の oxime 体もその可能性を否定できない。しかしながら Beckmann 転位により文献既知の 3-aminopyridone 体 (X) に誘導できたことは V oxime が 3-(N-hydroxy-acetimidoyl)-4-hydroxy-6-methyl-1H-2-pyridone (VI) であることも併せて明らかにするものである。

最後に VI および XIV 両 oxime には当然それぞれ *syn* および *anti* 異性体が考えられる。しかしながら以上の反応で得られたものはいずれも 3-acetamido 体 (VIII および XVI) のみである点より、oxime はいずれも methyl-*syn* であると考えられる。

実験の部

3-Acetyl-4-hydroxy-6-methyl-1H-2-pyridone Oxime (VI) 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-1H-2-pyridone (V) 6.7g を dioxane 200ml に加え、70–75° に加温攪拌しながら AcONa 13.2g の水溶液 100ml を加え、さらに NH₂OH·HCl 11g の水溶液 100ml を滴下、さらに 1hr 攪拌する。反応後減圧濃縮し、析出する結晶を濾取、MeOH より再結晶して mp 199° (decomp.) の無色針状晶 4.98g (68.3%) を得る。Anal. Calcd. C₈H₁₀O₃N₂ (VI): C, 52.74; H, 5.53; N, 15.38. Found: C, 53.11; H, 5.60; N, 15.11.

IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3378, 3185, 2874, 1658, 1639. NMR (CF₃COOH, TMS, ppm): 2.53 (3H, 6-methyl), 2.97 (3H, 3-methyl), 6.53 (1H, 5-proton).

3-Acetamido-4-hydroxy-6-methyl-1H-2-pyridone (VIII) H₃PO₄ 20g, P₂O₅ 25g の混液を 160°, 1hr 加熱後、放冷し、これに VI 10g を少しずつ加え 2 日間室温放置する。反応物を氷水に注ぎ、析出する結晶を濾取する。濾液を氷冷下 K₂CO₃ で中和すると結晶が再び析出する。これを濾取後、濾液を CHCl₃ で抽出すると、CHCl₃ 移行分より結晶を得る。以上全結晶を合し、MeOH より再結晶し mp 245–246° の無色針状晶、8.3g (83%) を得る。Anal. Calcd. C₈H₁₀O₃N₂ (VIII): C, 52.74; H, 5.53; N, 15.38. Found: C, 52.91; H, 5.45; N, 15.69. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3472–2915, 1658, 1642, 1629. NMR (CF₃COOH, TMS, ppm): 2.50 (3H, 6-methyl), 2.56 (3H, acetylmethyl), 6.81 (1H, 5-proton), 8.76 (1H, NH).

2,6-Dimethyl-5H-oxazolo[4,5-c]pyridin-4-one (IX) 1) H₃PO₄ 1.5g および P₂O₅ 2g より前と同様にし、PPA を調製、これに VIII 2g を加え 90° で 2hr、さらに 160° で 10min 加熱後 VIII の場合と同様に処理し、mp 258–259° の無色針状晶 (MeOH) を得る。収率、1.78g (99%)。Anal. Calcd. C₈H₈O₂N₂ (IX): C, 58.53; H, 4.91; N, 17.07. Found: C, 58.49; H, 5.29; N, 17.04. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3125–2755, 1672, 1618. NMR (CF₃COOH, TMS, ppm): 2.76 (3H, 6-methyl), 2.99 (3H, 2-methyl), 7.26 (1H, 7-proton).

2) 前と同様に調製した PPA に VI を加え、同じ条件下処理し IX を 47% の収率で得る。

3) X·HCl 0.84g を Ac₂O 5g に加え、加温溶解せしめ AcONa 0.39g を加え 1hr, 130° にて加熱置流後 1 夜放置する。減圧濃縮し、水を加え析出する結晶を MeOH より再結晶し IX を得る。収量、0.13g 17%。

4) XVII 0.4g に 28% NH₄OH 4.5ml を加え水浴上 30min 加温する。冷後析出する結晶を濾取し、濾液を減圧濃縮すれば同一結晶が再び析出する。両者を合し、MeOH より再結晶し IX, 0.36g (84%) を得る。

3-Amino-4-hydroxy-6-methyl-1H-2-pyridone (X) 3-nitro-4-hydroxy-6-methyl-1H-2-pyridone XII⁶⁾ 0.55g を MeOH 10ml 中、Pd-C (13%, 0.9g) 触媒下、常法により接触還元する。H₂ 約 240ml 吸収後触媒を濾去し、10% HCl 2ml を加え減圧濃縮し、結晶性残渣を MeOH より再結晶して mp 283° (decomp.)⁹⁾ の吸湿性無色針状晶を得る。Anal. Calcd. C₈H₉O₂N₂Cl·H₂O(X·HCl·H₂O) C, 37.03; H, 5.70; N, 14.39. Found: C, 37.20; H, 6.09; N, 14.36. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400–2600, 1656, 1631. NMR (CF₃COOH, TMS, ppm): 2.54 (3H, 6-methyl), 6.66 (1H, 5-proton).

Dehydroacetic Acid Oxime (XIV)¹⁰⁾ 文献⁷⁾ にしたがって、XIII 8.4g, NaOH 6g の水溶液 100ml の混合物に NH₂OH·HCl 10.4g の水溶液 50ml を滴下、2hr 攪拌する。析出する結晶を EtOH より再結晶して mp 169–170° (decomp.) の無色針状晶、4.1g (45%) を得る。(lit. mp 171–173° (decomp.)¹⁰⁾ Anal. Calcd. C₈H₉O₄N (XIV): C, 52.46; H, 4.95; N, 7.65. Found: C, 52.30; H, 5.24; N, 7.79. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3195, 1695, 1681, 1637. NMR (CF₃COOH, TMS, ppm): 2.50 (3H, 6-methyl), 2.97 (3H, 3-methyl), 6.61 (1H, 5-proton).

3-Acetamido-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one (XVI) H₃PO₄ 2g および P₂O₅ 2g とより常法調製した PPA に XIV 2g を加え、約 80° にて 2hr 加温後、氷水に注ぎ析出する結晶を濾集する。濾液を K₂CO₃ で中和すると再び結晶が析出する。両者を合しエーテルより再結晶すれば mp 122–123° の無色針状晶を得る。このものは後述の oxazolo 閉環体に一致収量、1g (50%)。

さらに母液を CHCl₃ で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥後濃縮し、残渣を benzene で再結晶精製すれば mp 192–193° の無色鱗片状晶 (XVI), 0.2g (26%) を得る。Anal. Calcd. C₈H₉O₄N (XVI): C, 52.46; H, 4.95; N, 7.65. Found: C, 52.73; H, 5.02; N, 7.65. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm⁻¹: 3356, 2994, 1683, 1672. NMR (CDCl₃, TMS, ppm): 2.21 (3H, 6-methyl), 2.26 (3H, acetylmethyl), 5.89 (1H, 5-proton), 7.7–8.4 (1H, NH), 12.98 (1H, 4-OH).

2,6-Dimethyl-4H-pyrano[3,4-d]oxazol-4-one (XVII) H₃PO₄ 1g, P₂O₅ 1g より常法 PPA を調製し、これに XVI 0.7g を加え 90° にて 1.5hr、さらに 160° にて 5min 加熱後、前と同様処理し mp 122–123° の無色針状晶 0.31g (50%) を得る。前に得た XVII と混融、IR の比較により全く同一物である。Anal. Calcd. C₈H₇O₃N (XVII): C, 58.18; H, 4.27; N, 8.48. Found: C, 58.56; H, 4.43; N, 8.36. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3077, 1739, 1623, 1585. NMR (CF₃COOH, TMS, ppm): 2.55 (3H, 6-methyl), 2.89 (3H, 2-methyl), 6.89 (1H, 7-proton).

3-Acetamido-4-hydroxy-6-methyl-1H-2-pyridone (VIII) の加水分解 VIII 1g を 10% HCl 10ml 中、水浴上 30 min 加温する。冷後析出する結晶を濾取し、MeOH より再結晶して mp 283° (decomp.) の吸湿性無色針状晶、0.7g (71%) を得る、別途合成による X·HCl と赤外スペクトルの比較により同定。

謝辞 終わりに臨み、元素分析、赤外および NMR 吸収スペクトル測定を担当された本学薬学科中央分析室の佐藤綾子、南城信子、及川竜子および只野優子の諸嬢に厚く御礼申上げる。

9) lit.¹⁰⁾ mp 300° 以上。

10) W. Perkin, *J. Chem. Soc.*, **51**, 484 (1887).