ケテンおよびその誘導体の研究 (第 43 報¹⁾) Primary Enamine と
Ketene または Diketene との反応

加藤鉄三, 山中 宏, 穂積豊治
東北大学医学部薬学科²⁾

Studies on Ketene and Its Derivatives. XLIII.¹⁾ Reaction of
Primary Enamines with Ketene and Diketene

TETSUZO KATO, HIROSHI YAMANAKA and TOYOHARU HOZUMI
Pharmaceutical Institute, Tohoku University²⁾

(Received February 19, 1971)

Reaction of primary enamines, such as 3-aminocrotononitrile (IIIa), β -aminocinnamionitrile (IIIb), 4-amino-3-penten-2-one (IIIc), and ethyl β -aminocinnamate (IIId), with ketene gives results in acylation of their enamine-carbon to give C-acetates (Va, b) or C,N-diacetates (VIc, d). Acetylation of III (a to d) with acetic anhydride gives their N-acetates (IVa—d) whose reaction with ketene does not afford C,N-diacetates (VI).

On the other hand, III (a to d) reacts with diketene and their enamine-carbon and -nitrogen are both acylated, giving 2,3-disubstituted 6-methyl-4-pyridone (VIIa—d), N-acetoacetate (IXa, b), and 2,6-dimethyl-4-oxopyran-3-carboxamide derivatives (Xa, b). Similar results were also obtained with other enamines such as ethyl 3-aminocrotonate (IIIe), 3-amino-2-cyclohexen-1-one (IIIff), and 3-amino-5,5-dimethylcyclohexen-1-one (IIIgg).

エナミンを酸塩化物あるいはケテン類でアシル化すると、一般にエナミン位炭素 (α -炭素) にアシル基が導入される。³⁾ また acetylacetone または ethyl acetoacetate と pyrrolidine とから誘導されるエナミンに過剰の ketene を作用させると 2-ピロン誘導体が生成することも知られているが、^{4,5)} この反応も中間に C-アセチル体を想定することができる。またエナミンに対する diketene の反応もすでに 2,3 検討され、4-ピロン誘導体の生成^{6,7)} が報告されている。しかし、上記の反応で用いられたエナミンのほとんどが三級エナミンであり、アシル化される可能性の高い一級アミノ基を持つ化合物すなわち一級エナミンについて、そのアシル化の方向を系統的に検討した報告は見あたらない。

この点について筆者らは、先に 3-aminocrotonamide (I)⁸⁾ あるいは ethyl 3-aminocrotonate⁹⁾ は酸無水物もしくは酸塩化物により一級アミノ基がアシル化されるが、ketene との反応では C-acetate をあたえることを報告、さらにまた I と diketene とからは 3-acetimido-4-hydroxy-6-methyl-2(1H)-pyridone (II) が得られることを報告している。II の生成は I の C-acetoacetate を経由するものと考えられるから、これらの反応は ketene, diketene により一級エナミンのエナミン炭素が選択的にアシル化されることを示している。

そこでこの知見の普遍性を確認するため、数種の一級エナミンについて、無水酢酸, ketene および diketene によるアシル化反応を比較検討した。その結果、無水酢酸および ketene については選択的にそれぞれ N-アシル体および C-アシル体を得たが、diketene に関しては、それが必ずしもエナミン炭素のみを攻撃するものではな

- 1) 第 42 報: 加藤鉄三, 山本 豊, 佐藤雅之, 薬誌, 91, 384 (1971).
- 2) Location: Aobayama, Sendai.
- 3) A.G.Cook, "Enamines: Synthesis, Structure, and Reactions," Marcel Dekker, New York, 1969, p. 115.
- 4) B. Eistert, R. Wessendorf, *Chem. Ber.*, **94**, 2590 (1961).
- 5) G.A. Berchtold, G.R. Harvey, G.E. Wilson, *J. Org. Chem.*, **26**, 4776 (1961).
- 6) B.B. Millward, *J. Chem. Soc.*, **1960**, 26.
- 7) S. Hünig, E. Benzing, K. Kübner, *Chem. Ber.*, **94**, 486 (1961).
- 8) T. Kato, H. Yamanaka, J. Kawamata, H. Shimomura, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **17**, 1889 (1969).
- 9) 加藤鉄三, 山中 宏, 川又淳司, 薬誌, **89**, 1637 (1969).

Chart 1

く、条件によっては一級アミノ基と反応することが明らかとなったので、その間の経過について報告する。

実験に用いたエナミンは 3-aminocrotononitrile (IIIa), β -aminocinnamonitrile (IIIb), 4-amino-3-penten-2-one (IIIc), ethyl β -aminocinnamate (IIId), ethyl 3-aminocrotonate (IIIe), 3-amino-2-cyclohexen-1-one (IIIg), 3-amino-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-one (IIIg) の 7 種である。これらはすべて文献既知の化合物ではあるが、その tautomerism については未報告である。しかし Table I に示すごとく、核磁気共鳴 (NMR) スペクトルにおいて約 1H 分のオレフィン水素および N-H に帰属される約 2H 分の signal が観察されることから、極性の小さい溶媒中では大部分エナミンとして存在しているものと認められる。

TABLE I. Spectral Data of prim. Enamines (IIa—f)

$\text{R}_1\text{N}=\text{C}=\text{CH}-\text{R}_2$			NMR (TMS) ppm						IR (CHCl_3) cm^{-1}		
No.	R_1	R_2	$=\text{C}-\text{H}$	NH CH_2	R_2	$\text{H}_2\text{N}=\text{C}=\text{H}$	Solvent	Enamine %	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$	$\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$	$\nu_{\text{N}-\text{H}}$
IIIa	CH_3	CN	4.08 (0.9H)	3.75 (0.1H)	4.2—5.5	—	CDCl_3	90	—	2200	3500 3400
IIIb	C_6H_5	CN	4.18	—	4.5—5.5	—	CDCl_3	100	—	2183	3460 3360
IIIc	CH_3	COCH_3	5.20	—	4.4—5.8 9.2—10.2	—	CDCl_3	100	1623	—	3480 3240
IIId	C_6H_5	COOC_2H_5	4.99	—	6.0—7.2	—	CDCl_3	100	1660	—	3516 3336
IIIe	CH_3	COOC_2H_5	4.38	—	4.8—7.8	—	CCl_4	100	1655	—	3492 3328
IIIg	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$		5.12	—	5.7—6.6	—	CDCl_3 DMSO	100	1630(sh)	—	3400 3200
IIIg	$-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-\text{CO}-$		5.20	—	—	—	CD_3OD	100	1630(sh)	—	3400

無水酢酸および Ketene との反応

IIIa—d をピリジンの存在下、無水酢酸と水浴上加温すると monoacetate (IVa—d) が得られる。IVa—d は NMR スペクトルにおいてオレフィン水素の signal が認められること、赤外吸収 (IR) スペクトルにて $1710-1713\text{ cm}^{-1}$ に $(-\text{CO}\cdot\text{NH}\cdot\text{C}=\text{C}-\text{R})$ に由来する吸収が観察されることから、それぞれ IIIa—d の N-acetate (IV) と判断される。

一方、IIIa,b のアセトン溶液に氷冷下 ketene を導入すると、IV とは異なった monoacetate (Va,b) が得られる。NMR スペクトルにオレフィン水素の signal が存在しないこと、IR スペクトルに $-\text{CO}\cdot\text{C}=\text{C}(\text{NH}_2)-$ にもとづく吸収 ($1630-1637\text{ cm}^{-1}$) があらわれることから、IIIa,b の C-acetate (V) と考えられる。また IIIc,d を同様な条件で処理すると、一挙に diacetate (VIc,d) が得られる。反応条件をいかに調節しても monoacetate

を捕捉することはできなかったが, IVc,d を ketene と処理しても原料の回収にとどまり, VIc,d が得られなかったことから, この際の間体は C-acetate (Vc,d) と考えるのが妥当であろう.

以上, 一級エナミンは一般に酸無水物により N-アセチル体を, ケテンにより C-アセチル体を与えることが明らかとなった.

Chart 2

TABLE II. Acetylation of prim. Enamines (III) and Spectral Data of Products

prim. Enamine No.	g	Reaction condition			Product			NMR (CDCl ₃ , ppm)			IR (CHCl ₃ , cm ⁻¹) ν _{C=O}
		Reagent	g	mole eq.	No.	Type	Yield (%)	CH ₃ -	=C<H	>NH or -NH ₂	
IIIa	0.82	(CH ₃ CO) ₂ O	1.53	1.5	IVa	N-acetate	80	2.10, 2.15	6.32	7.6—8.3	1713
IIIb	1.44	(CH ₃ CO) ₂ O	1.53	1.5	IVb	N-acetate	78	2.07, 2.35 (6:1)	7.50	10.3—11.4	1710
IIIc	0.99	(CH ₃ CO) ₂ O	1.53	1.5	IVc	N-acetate	82	2.12, 2.35 (6H) (3H)	5.28	11.8—12.8	1710, 1637
IIId	1.91	(CH ₃ CO) ₂ O	1.53	1.5	IVd	N-acetate	79	2.18, 2.39 (15:2)	5.32	10.3—11.7	1713, 1670
IIIa	3.28	CH ₂ =C=O	8.4	2.0	Va	C-acetate	89	2.25, 2.30	—	6.1—6.8 10.2—10.9	1633
IIIb	5.76	CH ₂ =C=O	8.4	2.0	Vb	C-acetate	75	2.38	—	5.7—6.7 10.5—11.3	1633
IIIc	3.96	CH ₂ =C=O	8.4	2.0	VIc	N,C-di- acetate	92	2.15, 2.17 2.38, 2.45	—	12.3, 13.0	1715, 1692 1630
IIId	7.64	CH ₂ =C=O	8.4	2.0	VIId	N,C-di- acetate	86	2.11, 2.31	—	12.2—12.6	1712(broad) 1637

Diketene との反応

Diketene はアセト酢酸の分子内無水酸であり, 強力なるアシル化剤である. この見地から著者らは一級エナミンに対しての反応を検討したところ, 条件により N-アシル体が生成することもあるが, 一般には ketene と同じくかなり選択的にエナミン炭素がアシル化されることが判明した. たとえば, IIIa を無溶媒で diketene と加温すると, 2,6-dimethyl-3-cyano-4-pyridinol (VIIa) が主生成体として得られる. VIIa は IIIa の C-acetoacetate (VIIIa) を経て生成したものと考えられる. これに対し, ベンゼン溶媒中で反応を行なうと, VIIa の収率はいちじるしく低下し, IIIa の N-acetoacetate (IXa) または N-(1-cyano-2-isopropenyl)-2,6-dimethyl-4-oxopyran-3-carboxamide (Xa) が好収率で得られる. IXa および Xa の生成は diketene の量と密接な関係があり, IIIa に対し 2 当量以上の diketene を使用すると IXa は得られず Xa のみが捕捉される. これはいったん生成した IXa が過剰の diketene により Xa に移行するためであり, 事実, 単離精製した IXa,b を diketene と処理すると Xa,b が好収率で得られる. この反応においては原料エナミン (III) の種類によって生成体が異なり, 必ずしも同一の結果は得られない. たとえば IIId,e では条件のいかんにかかわらず N-acetoacetate (IXd,e) が得られず, また IIIc については IXc の生成は確実と思われるが単離するにいたらず, Xc も捕捉されなかった.

Chart 3

実験結果を一括して Chart 3 および Table III に示す。

反応成績体 VII, IX, X の構造は実験の部 (Table V, VI) に示すごとく、すべての分析データを満足し、またそれぞれ以下に述べる方法で化学的に確認した。

すなわち, VIIa,e は加水分解して 2,6-dimethyl-4-hydroxy-3-pyridinecarboxylic acid (XI)¹⁰⁾ となし XI の脱炭酸により 2,6-dimethyl-4-hydroxypyridine (XII) に導き、標品¹¹⁾ と同定した。VIIb,d も同様の手法により 2-phenyl-4-hydroxy-6-methyl-3-pyridinecarboxylic acid (XIII) を経て 2-methyl-6-phenyl-4-pyridinol (XIV)¹²⁾ に誘導し同定した。VIIc は文献既知物質¹³⁾ である。

IXa,b を希 NaOH で処理すると、脱水閉環して 4,6-dimethyl-5-cyano-2(1H)-pyridone (XVa), 4-methyl-5-cyano-6-phenyl-2(1H)-pyridone (XVb)¹⁴⁾ にそれぞれ移行する。なお、前述のごとく、IIIc と diketene との反応で IXc を単離することはできなかったが、反応液から VIIc を除去した残渣を希 NaOH で IXa,b に準じて処理したところ脱水閉環体 4,6-dimethyl-5-acetyl-2(1H)-pyridone (XVc) が得られたので IXc の生成は確実といえる。

一方 Xa をエタノール中 NH₃ と処理し XVIa となし、次いで酸性加水分解すると 2,6-dimethyl-4-hydroxy-

10) J.N. Collie, *Ann.*, **226**, 312 (1884).

11) E. Philippi, R. Seka, *Chem. Ber.*, **54**, 1089 (1921).

12) S. Ruhemann, *J. Chem. Soc.*, **93**, 1281 (1908).

13) 浜元 要, 磯島敏三, 吉岡美鶴, 日化, **79**, 840 (1958).

14) 文献 [E. von Meyer, *J. Prakt. Chem.*, **78**, 524 (1908)] に 2-phenyl-3-cyano-4-hydroxy-6-methylpyridine (VIIb) として記載されている化合物はその異性体 XVb であることが標品合成の途上明らかとなった。これについては別に報告する。

TABLE III. Reaction of prim. Enamines (IIIa—g) with Diketene

Starting material g (mole)	Diketene g (mole)	Reaction condition		Yield of product			Recovery of prim. enamine g (%)
		solvent	Reaction time (hr) & temperature (°C)	VII g (%)	X g (%)	X g (%)	
IIIa 0.82 (0.01)	0.84 (0.01)	none	2 65—70	0.65 (44)	0.38 (22.5)	—	—
	1.68 (0.02)	none	2 65—70	0.76 (51)	—	0.38 (16)	—
	0.84 (0.01)	benzene	2½ reflux	0.09 (6)	0.92 (55)	—	—
	1.68 (0.02)	benzene	2½ reflux	0.18 (12)	—	1.40 (60)	—
IIIb 1.44 (0.01)	0.84 (0.01)	none	7 75—80	0.26 (12.5)	0.19 (8.5)	—	—
	1.68 (0.02)	none	7 75—80	0.39 (18.5)	—	1.04 (36)	—
	1.68 (0.02)	benzene	9 reflux	0.08 (4)	—	—	1.32 (92)
IIIc 0.99 (0.01)	0.84 (0.01)	none	9 room temp.	0.45 (27)	+	—	—
	1.68 (0.02)	none	9 room temp.	1.32 (80)	—	—	—
	1.68 (0.02)	benzene	9 reflux	0.08 (5)	—	—	0.89 (90)
IIId 1.91 (0.01)	0.84 (0.01)	none	9 70—75	0.80 (31)	—	—	—
	1.68 (0.02)	none	9 70—75	0.80 (31)	—	—	—
	1.68 (0.02)	benzene	9 reflux	0.10 (4)	—	—	1.80 (90.5)
IIIe 1.29 (0.01)	1.68 (0.02)	none	9 room temp.	1.25 (64)	—	—	—
	1.68 (0.02)	benzene	9 reflux	0.02 (1)	—	—	1.21 (94)
IIIf 1.11 (0.01)	0.84 (0.01)	none	4 65—70	—	0.61 (31)	—	0.21 (19)
	0.84 (0.01)	benzene	9 reflux	—	0.92 (47)	0.20 (7.5)	0.21 (19)
	1.68 (0.02)	acetic acid	2½ reflux	1.28 (74)	—	—	—
IIIg 1.39 (0.01)	0.84 (0.01)	none	2½ 65—70	—	1.54 (70)	—	0.09 (6)
	1.68 (0.02)	none	2½ 65—70	—	—	2.04 (70)	—
	0.84 (0.01)	benzene	9 reflux	—	1.78 (80)	—	—
	1.68 (0.02)	benzene	9 reflux	—	—	1.70 (59)	—
	1.68 (0.02)	acetic acid	2½ reflux	1.30 (63.5)	—	—	—

Chart 4

3-pyridinecarboxylic acid (XI)¹⁰⁾ が生成する。したがって Xa が 4-ピロン環を保持することは明らかである。

以上の結果を Chart 4 に、また成績体 VII, IX, X の諸性質を Table V, VI に示す。

同様の反応は環状構造を有するエナミン IIIf,g についても進行するが、この際は N-側にアシル化が起こり易く、IIIa—e 類似の条件ではすべて N-acetoacetate (IXf,g) あるいはその二次成績体である Xf,g が好収率で生成し、C-acetoacetate を経由する VIIf,g は酢酸中の反応でしか得られない。

IXf,g は FeCl_3 にて顕著な呈色を示すこと、IR スペクトルに β -dicarbonyl 型の吸収が認められること、NMR スペクトルにオレフィン水素の signal が存在することなどから、N-acetoacetate と判断される (Table V)。また IXf,g を NaOEt で処理すると脱水閉環体 XVf,g が得られる。VIIf,g および XVf,g もそのスペクトルデータが一連の VII, XV 型成績体とよく類似しており、また、VIIf,g の紫外吸収スペクトルは VIIc のそれと良く一致している。

これらの結果を Chart 3 および Table III, V, VI に示す。

実験の部¹⁵⁾

一級エナミン類 (IIIa—d) と無水酢酸との反応 一般法 一級エナミン (0.01 mole) に無水酢酸 (0.015 mole, 1.53 g) とピリジン (0.01 mole, 0.79 g) とを加え防湿下に水浴上 65—70° に 4 hr 加温する。反応終了後、減圧にて過剰の試薬を留去し、残渣を減圧蒸留 (IIIc, d の場合) または再結晶 (IIIa, b の場合) により精製する。収率、沸点、融点、元素分析値等は一括して Table II, IV に示す。

一級エナミン類 (IIIa—d) とケテンとの反応 一般法 一級エナミン (0.04 mole) を 20 ml のアセトンに溶解し、外部より水冷しながら約 1 時間の間にケテンガス 4.2 g (0.2 mole) を導入する。¹⁶⁾ 反応液を 1 hr 5—10° に放置したのち減圧濃縮し、残渣を再結晶 (IIIa, b, d の場合) または減圧蒸留 (IIIc の場合) により精製する。収率、融点、沸点、元素分析値等は一括して Table II, IV に示す。

一級エナミン (IIIa—e) とジケテンとの反応 (無溶媒) a) 1 当量のジケテンを使用した場合——一級エナミン (0.01 mole) とジケテン (0.01 mole) とを均一に混合し、防湿下に長時間室温に放置するか、または水浴上 60—80° に加温してから次のように処理する。

IIIa: 反応液に 9 ml の CHCl_3 を加え放冷すると VIIa が沈殿する。VIIa を濾去し、濾液を減圧にて濃縮し

TABLE IV. Properties of N-Acetates, C-Acetates, and N,C-Diacetates of prim. Enamines

No.	mp or bp (°C)	Compound Appearance (solvent)	Formulae	Analysis					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
IVa	103	colorless needles (ether-pet. ether)	$\text{C}_6\text{H}_8\text{ON}_2$	58.05	6.50	22.57	58.16	6.58	22.72
IVb	113—114	pale yellow needles (ether-pet. ether)	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ON}_2$	70.95	5.41	15.05	70.45	5.48	15.07
IVc	63 (3 mmHg)	liquid	$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$	59.55	7.85	9.92	59.09	7.78	9.91
IVd	108 (0.007 mmHg)	liquid	$\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$	66.93	6.48	6.01	66.57	6.47	5.84
Va	137	colorless needles (ether-pet. ether)	$\text{C}_6\text{H}_8\text{ON}_2$	58.05	6.50	22.57	57.97	6.64	22.71
Vb	152	pale yellow plates (ether-pet. ether)	$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{ON}_2$	70.95	5.41	15.05	70.95	5.49	15.11
Vc	113—115 (3 mmHg)	liquid	$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N}$	59.00	7.15	7.65	58.61	7.09	7.68
Vd	77.5	yellow prisms (CCl_4 -pet. ether)	$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}$	65.44	6.22	5.07	65.78	6.21	5.19

15) 融点はすべて未補正。

16) ケテン発生装置より発生するケテンガスをあらかじめ NaOH 溶液でフェノールフタレインを指示薬とし、発生量 (mole/min) を測定しておく。

残渣 (あめ状物) をベンゼンにて熱時抽出する。ベンゼンを留去し、残渣をエーテルにて洗浄すると IXa が得られる。

IIIb: 反応液に 9 ml の CHCl_3 を加え放冷すると VIIb が沈殿する。VIIb を濾去したのち、濾液を IIIa の場合と同様に処理すると IXb が得られる。

IIIc: 反応液に 9 ml のエーテルを加えると VIIc が沈殿する。VIIc を濾去し、濾液を濃縮する。残留するアメ状物を冷時 10% NaOH で抽出し、抽出液を 15% HCl で中和すると 4,6-dimethyl-5-acetyl-2(1H)-pyridone (XVc) が結晶状に沈殿する。XVc を濾去し、濾液を大量の CHCl_3 で抽出し、 CHCl_3 を留去すると少量の XVc が得られる。アセトンより再結晶し mp 214—215° (decomp.) の無色針状晶 (XVc) が 0.33 g (20%) 得られる。Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (XVc): C, 65.44; H, 6.71; N, 8.59. Found: C, 65.61; H, 6.60; N, 8.64. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 2860, 1685, 1659.

IIId: 反応液に 9 ml のエーテルを加えると VIId が沈殿する。VIId を濾去した濾液について、IIIc の場合と同様の処理を行っても Xvd は得られなかった。

IIIe: IIId と同様に処理し、同様の結果が得られた。

b) 2 当量のジケテンを使用した場合——一級エナミン (0.01 mole) にジケテン (0.02 mole) を加え防湿下に長時間室温に放置するか、または水浴上 60—80° に加温してから次のように処理する。

IIIa: 反応液に 9 ml の CHCl_3 を加え放冷すると VIIa が沈殿する。VIIa を濾去し、濾液を減圧にて濃縮し、残渣をベンゼンにて熱時抽出する。ベンゼンを留去後、残留物をエーテルにて洗浄すると Xa が結晶状に得られる。

IIIb: IIIa の場合と同様に処理すると VIIb と Xb とが得られる。

IIIc—e: それぞれ (a) 法における同様に処理すると VIIc—e が得られるが、IX, X に相当する成績体を捕捉することはできなかった。

以上の実験に関する成績体の融点、収率、元素分析値、機器データ等は Table III, V, VI にまとめて示した。

一級エナミン (IIIa—e) とジケテンとの反応 (ベンゼン溶媒中¹⁷⁾) a) 等モルのジケテンを使用した場合——一級エナミン (0.01 mole) を無水ベンゼン (20 ml) に溶解し、ジケテン (0.01 mole) を加え、防湿下に加熱還流する。反応時間は Table III に示した通りである。以下それぞれ次のように処理する。

IIIa: 反応中に VIIa が析出してくるから暖かいうちに濾取する。濾液を放冷すると IXa が析出する。IXa を濾去した濾液を濃縮し残渣 (樹脂状物) を処理しても結晶性物質は得られなかった。

IIIb: 反応中に微量 (3%) の VIIb が析出してくるから暖かいうちに濾取する。濾液を濃縮し残渣をベンゼン—石油エーテルから再結晶すると原料 (IIIb) mp 89—90° が 93% 回収される。

IIIc: 反応液を放冷すると微量 (3%) の VIIc が析出する。濾取し濾液を濃縮し残渣を減圧蒸留すると原料 (IIIc) bp 100° (15 mmHg) が 93% 回収される。

IIId: IIIc の場合と同様に処理し原料 (IIId) bp 110—115° (0.005 mmHg) 94% を回収する。VIId は 0.5% しか捕捉されない。

IIIe: 反応液を濃縮し、次いで減圧蒸留すると、原料 (IIIe) bp 102° (12 mmHg) 96% を回収する。結晶性成績体はまったく捕捉されない。

b) 2 モルのジケテンを使用した場合——一級エナミン (0.01 mole) を 20 ml のベンゼンに溶解しジケテン (0.02 mole) を加え防湿下に加熱還流し、以下次のように処理する。

IIIa: 反応中に VIIa が析出してくるから直ちに濾取する。濾液を放冷すると Xa が析出する。濾取しエーテルにて洗浄し、再結晶する。濾液および洗液を合わせ濃縮するとアメ状物が残るがそこから有為の成績体は得られなかった。

IIIb—e: 反応液を放冷すると VIIb—e が析出するから濾取する。濾液を濃縮し以下 (a) と同様に処理するとそれぞれ大量の原料が回収される。

以上の実験に関する成績体の収率、融点等は Table III, V, VI にまとめて示した。

3-Amino-2-cyclohexen-1-one (IIIf) とジケテンとの反応 i) 20 ml の無水ベンゼン中に 1.11 g (0.01 mole) の IIIf および 0.84 g (0.01 mole) のジケテンを加え防湿下に 9 時間加熱還流する。冷後 7 日間室温に放置すると徐々に結晶が析出する。濾取し、エーテルで洗浄したのち AcOEt—ベンゼンにて再結晶すると少量 (6%) の IIIf が回収される。濾液およびエーテル洗液を合わせ、減圧乾固し残留固体を再結晶すると Xf が得られる。IIIf の再結晶母液を 1/2 に濃縮、放冷すると IXf が析出する。濾取し再結晶にて精製する。ii) 1.11 g の IIIf および 0.84 g のジケテンを混合し、防湿下に 4 時間 70° に加温する。冷後 AcOEt を加え結晶状に析出する IIIg を濾去し、濾液を乾固する。残留物にエーテルを加え結晶化させ、濾取しベンゼンにて再結晶すると VIIg が得られる。iii) 脱水した酢酸 (20 ml) 中に 1.11 g の IIIf と 1.68 g のジケテンを加え防湿下に 2.5 hr 加熱還流する。減圧乾固すると結晶が残留する。少量の EtOH にて洗浄してから再結晶すると VIIg が得られる。

本実験に関する成績体の収率、融点、再結晶溶媒、分析値等は Table III, V, VI に示した。

17) 溶媒としてアセトンを使用すること、および触媒量の三級アミンを添加することについても検討したが、実験結果に本質的な差がなかったので記載を省略する。

TABLE V. Spectral Data of Compound VII, IX and X

Compound No.	R R'		NMR(TMS, ppm)				IR $\nu_{\max}$ cm ⁻¹		
	R	R'	>NH or -OH	=C<H	-CH ₃	Solvent	$\nu_{C=O}$	ν_{N-H} or ν_{O-H}	Phase
VIIa	CH ₃	CN					1642	3058	KBr
VIIb	C ₆ H ₅	CN					1635	3050	KBr
VIIc	CH ₃	COCH ₃	10.0—11.5	5.99	2.15(s), 2.19(s), 2.39(s)	(CD ₃) ₂ SO	1675, 1647	3067	KBr
VIIId	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	11.4—12.6	5.62	0.87(t), 2.29(s)	CDCl ₃	1725, 1638	2980	CHCl ₃
VIIE	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	10.5—12.5	6.20	1.30(t), 2.30(s), 2.40(s)	CDCl ₃	1720, 1640	2980	CHCl ₃
VIIIf	H	H	11.8—12.8	6.56	2.48(s)	CDCl ₃	1642	2960	CHCl ₃
VIIg	CH ₃	CH ₃	12.2—12.7	6.57	1.11(6H, s), 2.49(s)	CDCl ₃	1642	2956	CHCl ₃
IXa	CH ₃	CN	8.9—9.3	6.38	2.20(s), 2.30(s)	CDCl ₃	1709, 1623	3289	CHCl ₃
IXb	C ₆ H ₅	CN	9.2—9.5	5.28	2.32(s)	CDCl ₃	1715, 1615	3270	CHCl ₃
IXf	H	H	9.0—9.6	6.57	2.28(s)	CDCl ₃	1712, 1660, 1646	3292	CHCl ₃
IXg	CH ₃	CH ₃	9.05—9.35	6.71	1.08(6H, s), 2.29(s)	CDCl ₃	1708, 1643	3264	CHCl ₃
Xa	CH ₃	CN	11.9—12.3	6.30, 6.50	2.25(s), 2.35(s), 2.80(s)	CDCl ₃	1698, 1660	3002	CHCl ₃
Xb	C ₆ H ₅	CN	12.2—12.5	6.22, 6.88	2.30(s), 2.80(s)	CDCl ₃	1695, 1656	3003	CHCl ₃
Xf	H	H	11.6—12.2	6.29, 6.88	2.37(s), 2.83(s)	CDCl ₃	1698, 1659, 1642(sh)	3008	CHCl ₃
Xg	CH ₃	CH ₃	11.7—12.1	6.30, 6.89	1.10(6H, s), 2.25(s), 2.35(s)	CDCl ₃	1696, 1656, 1644(sh)	3012	CHCl ₃

3-Amino-5,5-dimethyl-2-cyclohexene-1-one (IIIg) とジケテンとの反応 無溶媒での反応, ベンゼン中での反応については IIIIf の場合とほとんど同様であるので記載を省略する. 氷酢酸中での反応も IIIIf とほぼ同様であるが, VIIg の再結晶母液から dimedone, 0.35 g (20%), が捕捉された. 成績体の収率, 融点, 再結晶溶媒, 分析値等は Table III, V, VI に記載した.

3-Acetoacetamidocrotononitrile (IXa) とジケテンとの反応 IXa (0.83 g, 0.005 mole) を 10 ml の無水ベンゼンに溶解しジケテン (0.42 g, 0.005 mole) を加え防湿下に 2.5 hr 加熱還流する. 析出結晶を濾取し, 濾液を放冷すると結晶が析出する. ベンゼンより再結晶し無色プリズム晶, mp 174°, 1.1 g (95%) を得る. IIIa とジケテンとの反応から直接得られた N-(1-cyano-2-propenyl)-2,6-dimethyl-4-oxo-pyran-3-carboxamide (Xa), mp 174°, と混融して融点の降下を示さない. さきに濾取した析出結晶 (5 mg) は VIIa と同定.

3-Acetoacetamidocinnamionitrile (IXb) とジケテンとの反応 IXb (1.14 g, 0.005 mole) にジケテン (0.42 g, 0.005 mole) を加え防湿下 75—80° に 7 hr 加温する. 冷後 CHCl₃ を加え析出せる結晶を濾取し EtOH より再結晶すると無色プリズム晶, mp 303° (decomp.), 7 mg, が得られる. IR スペクトルの比較により VIIb と同定. 濾液を減圧濃縮し 5 ml の EtOH を加え, 冷室中に放置すると結晶が析出する. 濾取しベンゼン—シクロヘキサノンより再結晶すると無色プリズム晶, mp 169°, を得る. 収量, 1.17 g (75%). N-(α -Cyano- β -styryl)-2,6-dimethyl-4-oxo-pyran-3-carboxamide (Xb), mp 169°, と混融し融点降下を示さない.

2,6-Dimethyl-3-cyano-4-pyridinol (VIIa) の加水分解 5 ml の 80% H₂SO₄ 中に 1.0 g の VIIa を溶解し, 4 hr 加熱する. 冷後水中にあげ, 固体の Na₂CO₃ で中和し, 析出結晶を濾取する. EtOH より再結晶して無色針状晶, mp 251° (decomp.), 0.45 g, を得. 本品は 2,6-dimethyl-4-hydroxypyridine-3-carboxylic acid (XI),¹⁰⁾ mp 251° (decomp.), と IR スペクトルが完全に一致した.

Ethyl 2-Phenyl-4-hydroxy-6-methyl-3-pyridine-carboxylate (VIIId) の加水分解 0.5 g の VIIId を 10 ml の 30% NaOH に溶解し, 3 hr 加熱還流する. 冷後 10% HCl で中和し, 析出せる結晶を濾取し, EtOH-acetone より再結晶して, 無色針状晶, mp 249° (decomp.) 0.35 g, を得る. 2-Phenyl-6-methyl-4-hydroxypyridine-3-carboxylic acid (XIII). Anal. Calcd. C₁₃H₁₁O₃N: C, 68.11; H, 4.84; N, 6.11. Found: C, 68.00; H, 4.68; N, 6.12.

TABLE VI. Properties of Compounds VII, IX and X

No.	Compound			Analysis					
	mp (°C)	Appearance (solvent)	Formulae	Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
VIIa	301 (decomp.)	colorless needles (EtOH)	$C_8H_8ON_2$	64.85	5.44	18.91	65.23	5.34	19.32
VIIb	303 (decomp.)	colorless prisms (EtOH)	$C_{13}H_{10}ON_2$	74.27	4.79	13.33	74.02	4.70	13.03
VIIc	234—235 (decomp.)	colorless needles (acetone)	$C_9H_{11}O_2N$	65.44	6.71	8.59	65.62	6.73	8.59
VIIId	203—204	colorless needles (acetone)	$C_{15}H_{15}O_3N$	70.02	5.88	5.44	70.24	5.80	5.32
VIIE	168	colorless needles (acetone)	$C_{10}H_{13}O_3N$	61.52	6.71	7.18	61.70	6.71	7.28
VIIIf	178	colorless needles (EtOH)	$C_{10}H_{11}O_2N$	67.78	6.26	7.91	67.62	6.38	7.95
VIIg	189—191	colorless needles (EtOH)	$C_{12}H_{15}O_2N$	70.22	7.37	6.82	70.11	7.49	6.90
IXa	85	colorless plates (benzene)	$C_8H_{10}O_2N_2$	57.82	6.07	16.86	57.68	6.12	16.88
IXb	114	colorless needles (benzene-cyclohexane)	$C_{13}H_{12}O_2N_2$	68.41	5.30	12.27	68.27	5.18	12.33
IXf	118—119	colorless plates (benzene)	$C_{10}H_{13}O_3N$	61.52	6.71	7.18	61.62	7.04	7.64
IXg	104—105	colorless prisms (ethyl acetate)	$C_{12}H_{17}O_3N$	64.55	7.68	6.27	64.26	7.62	6.43
Xa	174—175	colorless prisms (benzene)	$C_{12}H_{12}O_3N_2$	62.06	5.21	12.06	62.08	5.40	11.68
Xb	169—170	colorless prisms (benzene-cyclohexane)	$C_{17}H_{14}O_3N_2$	69.37	4.80	9.52	69.15	4.73	9.27
Xf	167—168	colorless prisms (acetone)	$C_{14}H_{15}O_4N$	64.36	5.79	5.36	64.37	5.93	5.36
Xg	198—199 (decomp.)	colorless prisms (ethyl acetate)	$C_{16}H_{19}O_4N$	66.42	6.62	4.84	66.35	6.36	4.86

Ethyl 2,6-Dimethyl-4-hydroxy-3-pyridinecarboxylate (VIIe) の加水分解 0.5 g の VIIe につき VIIId の加水分解と同様に操作する。析出結晶を EtOH より再結晶して無色針状晶, mp 251° (decomp.) 0.3 g, を得る。本品は先に VIIa の加水分解により得られた XI, mp 251° (decomp.), と融点および IR スペクトルが一致する。

2,6-Dimethyl-4-hydroxy-3-pyridinecarboxylic Acid (XI) の脱炭酸 0.1 g の XI をシリコン油浴中 255—260° に加熱すると CO₂ を発生しつつ融解する。CO₂ の発生が止まった後冷却し、固化せる残渣をアセトンから再結晶すると無色針状晶, mp 230°, 70 mg, が得られる。本品は 2,6-dimethyl-4-hydroxypyridine(XII)¹¹⁾ の標品, mp 239°, と混融および IR スペクトルの比較にて同定した。

2-Phenyl-4-hydroxy-6-methyl-3-pyridinecarboxylic Acid (XIII) の脱炭酸 100 mg の XIII につき XI の脱炭酸と同様に操作する。アセトンより再結晶して無色針状晶, mp 177°, 73 mg, を得。本品は 2-methyl-4-hydroxy-6-phenylpyridine (XIV)¹²⁾ の標品, mp 177°, と混融および IR スペクトルの比較により同定した。

β-Acetoacetamidocrotonitrile (IXa) のアルカリ閉環 0.2 g の IXa を 1 ml の 10% NaOH に溶解する。½ hr 室温に放置してから 10% HCl にて中和し析出する結晶を濾取し, EtOH から再結晶して無色針状晶, mp 293°, 150 mg (84%), を得る。本品は 4,6-dimethyl-5-cyano-2(1H)-pyridone (XVa), mp 293°, と混融および IR スペクトルの比較により同定した。

β-Acetoacetamidocinnamitrile (IXb) のアルカリ閉環 0.1 g の IXb を IXa の場合と同様に処理する。濾取した粗結晶を EtOH-acetone より再結晶すると無色針状晶, mp 244° 78 mg (85%), が得られる。4-Methyl-5-cyano-6-phenyl-2(1H)-pyridone(XVb),¹⁴⁾ mp 244°, と混融および IR スペクトルの比較により一致を確認した。

3-Acetoacetamido-2-cyclohexen-1-one (IXf) の NaOEt による閉環 2.3 g (0.1 mole) の金属ナトリウムを 40 ml の EtOH に溶解する。この中に 1.95 g (0.01 mole) の IXf を加え 2.5 hr 水浴上加熱還流する。加熱終了後減圧にて ½ 量の EtOH を留去し, 10% HCl にて中和し, 析出結晶を濾取する。粗結晶を熱 CHCl₃ に溶

かし不溶物を濾去した後 CHCl_3 を留去し、残留物をアセトンから再結晶すると 4-methyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-quinolone (XVf), 無色針状晶, mp 270° , 0.15 g (8%), を得る. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$ (XVf): C, 67.78; H, 6.26; N, 7.91. Found: C, 67.54; H, 6.30; N, 7.80. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}\text{cm}^{-1}$: 3000, 1675 (shoulder), 1642, 1602. NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CF}_3\text{COOH}$, TMS) ppm: 2.0—2.5 (2H, multiplet), 2.69 (3H, singlet), 2.5—3.3 (4H, multiplet), 6.61 (1H, singlet).

なお, IXf を IXa に準じ NaOH と処理しても XVf は得られなかった.

3-Acetoacetamido-5,5-dimethyl-2-cyclohexen-1-one (IXg) の NaOEt による閉環 2.23 g (0.01 mole) の IXg を IXf の場合とまったく同様に処理すると 4,7,7-trimethyl-5-oxo-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-quinolone (XVg), 無色針状晶 (アセトン) mp $305\text{--}306^\circ$ (decomp.) が得られる. 収量, 0.95 g (47%). *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ (XVg): C, 70.22; H, 7.37; N, 6.82. Found: C, 69.93; H, 7.39; N, 7.12. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}\text{cm}^{-1}$: 2960, 1670 (shoulder), 1649, 1602. NMR ($\text{CDCl}_3\text{-CF}_3\text{COOH}$, TMS) ppm: 1.17 (6H, singlet), 2.61 (2H, singlet), 2.70 (3H, singlet), 2.93 (2H, singlet).

なお XVg の再結晶母液を濃縮し、残渣をベンゼンにて再結晶すると IIIg, 0.29 g (21%), が得られる. IIIg は混融により標品, mp $163.5\text{--}164^\circ$, との一致を確認した.

N-(1-Cyano-2-isopropenyl)-2,6-dimethyl-4-oxo-pyran-3-carboxamide (Xa) とアンモニアとの反応 100 mg の Xa を 10 ml の EtOH と 6 ml の 30% アンモニア水とから調製した溶液に加え 1 時間加熱還流する. 減圧濃縮して放冷すると結晶が析出する. 濾取し EtOH より再結晶すると無色針状晶, mp $304\text{--}305^\circ$ (decomp.) 65 mg (66%), が得られる. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_3$ (N-(1-cyano-2-isopropenyl)-2,6-dimethyl-4-hydroxy-3-pyridinecarboxamide) (XVIa): C, 62.32; H, 5.67; N, 18.17. Found: C, 61.89; H, 5.47; N, 18.19. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}\text{cm}^{-1}$: 3058, 2205, 1689, 1656. NMR ($\text{C}_2\text{D}_5\text{SO}+\text{CDCl}_3$, TMS) ppm: 2.12 (3H, singlet), 2.22 (3H, singlet), 2.62 (3H, singlet), 6.25 (1H, singlet), 6.39 (1H, singlet), 11.6—12.3 (1H, broad), 13.5—13.75 (1H).

N-(1-Cyano-2-isopropenyl)-2,6-dimethyl-4-hydroxy-3-pyridinecarboxamide (XVIa) の加水分解 1.0 g の XVIa を 5 ml の 80% H_2SO_4 に溶解し、以下 VIIa の加水分解の場合と同様に処理すると無色針状晶 mp 251° (decomp.) 0.1 g, が得られる. 2,6-Dimethyl-4-hydroxy-3-pyridinecarboxylic acid (XI) の標品, mp 251° (decomp.), と IR スペクトルの比較により一致を確認.

謝辞 本研究にあたり、元素分析および NMR スペクトルを測定していただいた本学薬学科中央分析室の佐藤綾子、横山智恵子、只野優子の諸氏に感謝します.