Methylpyridine 誘導体の合成 (第 26 報¹⁾) 3-Acylamido-4-chloro-2,6-lutidine
の液体アンモニア中カリウムアミドによる閉環反応

加藤鉄三, 新妻卓逸

東北大学薬学部²⁾

Syntheses of Methylpyridine Derivatives. XXVI.¹⁾ Ring-Closure Reaction
of 3-Acylamido-4-chloro-2,6-lutidine with Potassium
Amide in Liquid Ammonia

TETSUZO KATO and TAKUITSU NIITSUMA

Pharmaceutical Institute, Tohoku University²⁾

(Received January 21, 1972)

Reaction of 3-acylamido-4-chloro-2,6-lutidine (Ia-d) with KNH_2 in liq. NH_3 was carried out and 3-acetamido-(Ia) and 3-benzamido-4-chloro-2,6-lutidine (Ib) were converted into the oxazolopyridine derivatives (II and V) and 3-acylamido-4-amino-2,6-lutidine (III and VI), respectively. Similar reaction of 3-phenylacetamido-(Ic) and 3-acetoacetamido-4-chloro-2,6-lutidine (Id) gave the oxazolopyridine derivatives (VII and XIV) and the pyrrolinopyridine derivatives (VIII and XV), respectively. Acylation of VIII afforded 6-acetyl derivatives (X), and methylation of VIII with methyl iodide gave 1,3,5,7-tetramethyl derivatives (IX). Catalytic reduction of XV with platinum afforded 3-ethyl-3-hydroxy derivatives (XVIII).

Aryne 機構による分子内閉環反応は Huisgen³⁾ および Bunnett⁴⁾ らによって開拓され, 以来合成化学の面からも有用な価値を有するものと注目されている. 先に著者ら⁵⁾ も 1-acyl-8-chloro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline の

1) 第 25 報: 加藤鉄三, 白石隆幸, 熱海駿雄, 薬誌, **89**, 188 (1969).

2) Location: Aobayama, Sendai.

3) R. Huisgen, H. König, *Angew. Chem.*, **69**, 268 (1958).

4) B.F. Hruitford, J.F. Bunnett, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2021 (1958); J.F. Bunnett, T. Kato, R.R. Flynn, J.A. Skorcz, *J. Org. Chem.*, **28**, 1 (1963).

5) T. Kato, T. Niitsuma, K. Maeda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, **19**, 832 (1971).

液体アンモニア中 KNH_2 との反応により三環性化合物, たとえば 1,2,5,6-tetrahydro-4*H*-pyrrolo[3,2,1-*ij*]quinolin-2-one が得られることを報告した. この反応は aryne 中間体を經由していることは明らかであろう. 一方ヘテロ環化合物においても hetaryne 中間体に関して多くの報告がなされている.⁶⁾ しかしながら hetaryne 機構による分子内閉環反応の試みは現在の所ほとんど知られていない. 以上の見地から著者らは 4-クロル-3-置換ピリジン誘導体の液体アンモニア中 KNH_2 との反応を検討したところ, pyridiylne 中間体を經由すると考えられる閉環体を得られることを知ったのでその間の経過を報告する.

3-Acetamido-4-chloro-2,6-lutidine (Ia) を液体アンモニア中 KNH_2 と -33° で反応させると mp $65-70^\circ$ (II) および mp $110-112^\circ$ (III) のそれぞれ強い吸湿性の無色針状晶が得られる. II の元素分析値 (picrate) は脱塩化水素による閉環体であることを示す. Fraser⁷⁾ らは 3-amino-4(1*H*)-pyridone を無水酢酸と加熱し 2-methyloxazolo[4,5-*c*]pyridine を得ている. 著者らはこの方法に従い 3-amino-2,6-dimethyl-4(1*H*)-pyridone⁸⁾ (IV) を無水酢酸と加熱したところ II に全く一致する結晶を得た. したがって II は 2,4,6-trimethyloxazolo[4,5-*c*]pyridine と決定した. 赤外線吸収 (IR) および核磁気共鳴 (NMR) スペクトルもこの構造を支持している.

次に III は元素分析 (picrolonate) および機器データから 3-acetamido-4-amino-2,6-lutidine と考えられる. これは 20% 塩酸と加熱還流すると IV に移行する.

同様に 3-benzamido-4-chloro-2,6-lutidine (Ib) は 4,6-dimethyl-2-phenyloxazolo[4,5-*c*]pyridine (V) および 4-amino-3-benzamido-2,6-lutidine (VI) を与える.

次に 4-chloro-3-phenylacetamido-2,6-lutidine (Ic) を同様に処理し mp $67-70^\circ$ の淡黄色針状晶 (VII) および mp $172-176^\circ$ (decomp.) の無色鱗片状晶 (VIII) を得た. VII は元素分析値が $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{ON}_2$ に一致し, 紫外線吸収 (UV) スペクトルが II に類似すること, NMR スペクトル (CDCl_3) において 2 個のメチル (2.59 ppm, 3H, singlet および 2.77 ppm, 3H, singlet), 7 位プロトン (7.10 ppm, 1H, singlet), benzene ring proton (7.33 ppm, 5H, singlet) 以外に 4.25 ppm にメチレン (2H, singlet) のシグナルを示すこと, IR スペクトル (CHCl_3) では $\text{C}=\text{N}$ (1618 cm^{-1}) の吸収を示すがカルボニルの存在は認められないことなど 2-benzyl-4,6-dimethyloxazolo[4,5-*c*]pyridine (VII) であることは間違いない.

VIII の構造を機器データより 5,7-dimethyl-3-phenyl-6*H*- Δ^3 -pyrrolino[2,3-*c*]pyridin-2-one と推定した. すなわち元素分析値および分子量 (マススペクトル) は VIII 式に一致し, IR スペクトル (KBr) において 1667 cm^{-1} にアミドカルボニルに由来する吸収を示す. 更に NMR スペクトル ($\text{DMSO}-d_6$) において 2 個のメチル (2.33 ppm, 3H, singlet および 2.38 ppm, 3H, singlet), olefinic proton (6.83 ppm, 1H, singlet), benzene ring

Chart 2

6) R. W. Hoffmann, "Dehydrobenzene and Cycloalkynes," Academic Press, New York, 1967, p. 275.

7) J. Fraser, E. Tittensor, *J. Chem. Soc.*, 1956, 1781.

8) O. Süss, M. Glos, K. Möller, H.D. Eberhardt, *Ann.*, 583, 150 (1953).

proton (7.0—8.0 ppm, 5H, multiplet) 以外に重水添加により消失する 2 個のシグナル (*ca.* 10 ppm, 1H, broad および 11 ppm, 1H, broad) が存在する。この構造には VIII 式の他に XI 式あるいは XII 式等の異性体も考えられる。しかし以上の事実を同時に満足させる構造としては VIII 式を最も妥当なものとする。また, Fig. 1 に示す様に UV スペクトルも長波長部に極大吸収を有しており VIII 式を支持している。

VIII をヨウ化メチルでメチル化すると無色プリズム (IX) が得られる。IR スペクトル (CHCl_3) において 1700 cm^{-1} にカルボニルの吸収を示し, NMR スペクトル (CDCl_3) では 4 位プロトン (6.82 ppm, 1H, singlet), benzene ring proton (7.25 ppm, 5H, singlet) に加えて 2.49 および 2.80 ppm に 5 位および 7 位メチル, 3.50 ppm に N-メチル, さらに 1.75 ppm に三級メチル基のプロトンがいずれも singlet に観察される。以上の事から IX は 1,3,5,7-tetramethyl-3-phenyl-6-azaindolin-2-one と考えるのが妥当である。UV スペクトルは 3-benzyl-1-methyl-3-phenylindolin-2-one ($\lambda_{\text{max}}^{\text{Dioxane}} \text{ m}\mu (\log \epsilon): 234 (3.80), 257 (3.88), 282 (3.25)$)⁹⁾ に類似し, Fig. 2 に示す様に原料 (VIII) とはかなり異なっていることから IX 式が支持される。

また VIII を無水酢酸で処理するとモノアセチル体に移行する。これには 1 位または 6 位の N-アセチル体 (XIII 式または X 式) が考えられるが, IR スペクトル (KBr) において 1703 cm^{-1} および 1648 cm^{-1} と比

Chart 3

Fig. 1. UV Spectra of VIII, X and XV in EtOH

- : 5,7-dimethyl-3-phenyl-6H- Δ^3 -pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-one (VIII)
- - - : 6-acetyl-5,7-dimethyl-3-phenyl-6H- Δ^3 -pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-one (X)
- · - · : 3-acetyl-5,7-dimethyl-6H- Δ^3 -pyrrolo[2,3-c]pyridin-2-one (XV)

Fig. 2. UV Spectra of IX and XVIII in EtOH

- : 1,3,5,7-tetramethyl-3-phenyl-6-azaindolin-2-one (IX)
- - - : 3-ethyl-3-hydroxy-5,7-dimethyl-6-azaindolin-2-one (XVIII)

9) J.M. Bruce, F.K. Sutcliffe, *J. Chem. Soc.*, 1957, 4789.

較的低波数にカルボニルの吸収を示すことから 6 位の N-アセチル体 (X) を考慮した. UV スペクトル (EtOH) は $268\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$, 4.20) および $356.5\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$, 4.36) に極大吸収を有し原料 VIII と類似している. このことから X 式で矛盾がないものと考えられる.

最後に 3-acetoacetamido-4-chloro-2,6-lutidine (Id) の反応を試みた. すなわち Id を液体アンモニア中, KNH_2 と同様に処理すると mp $160\text{--}161^\circ$ の黄色針状晶, $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ON}_3$ (XIV), および mp 300° 以上 (decomp.) の黄色粉末 (XV) を得る. XIV は 20% 塩酸に溶解し室温に放置すると加水分解をうけ 3-acetoacetamido-2,6-dimethyl-4(1*H*)-pyridone (XVI) に移行する. XVI は 3-amino-2,6-dimethyl-4(1*H*)-pyridone (IV) を diketene と反応させて得られる別途合成品と比較同定した. したがって XIV は 2-(2-amino-1-propenyl)-4,6-dimethyl-oxazolo[4,5-*c*]pyridine である.

次に XV は IR スペクトル (KBr) において 1660 cm^{-1} , 1640 cm^{-1} にカルボニルの吸収が認められること, UV スペクトルが VIII, X に類似していることから 3-acetyl-5,7-dimethyl-6*H*- Δ^3 -pyrrolino[2,3-*c*]pyridin-2-one (XV) を推定して矛盾がない.

XV を酢酸中白金触媒で接触還元すると mp $171\text{--}172^\circ$ の無色プリズム, $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$ (XVIII), が得られる. UV スペクトル (EtOH) は Fig. 2 に示す様に $237\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$, 4.05) および $305\text{ m}\mu$ ($\log \epsilon$, 3.68) に極大吸収を有し, 原料 (XV) とは異なっておりむしろ IX に類似している. 2-Indolinone 誘導体の 3 位はしばしば酸化を受けて 3-hydroxyindolin-2-one を与えることはよく知られている.¹⁰⁾ したがって還元により中間体として得られた 3-ethyl-5,7-dimethyl-6-azaindolin-2-one (XVII) が後処理の段階で酸化をうけ 3-hydroxy 体 (XVIII) に移行したものであろう.

TABLE I. 3-Acylamido-4-chloro-2,6-lutidine

No.	R	Formula	Analysis (%)						IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} >C=O
			Calcd.			Found			
			C	H	N	C	H	N	
Ia	CH ₃	C ₉ H ₁₁ ON ₂ Cl	54.40	5.53	14.10	54.68	5.44	14.06	1653
Ib	C ₆ H ₅	C ₁₄ H ₁₃ ON ₂ Cl	64.50	5.02	10.75	64.63	5.25	10.80	1645
Ic	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₁₅ H ₁₅ ON ₂ Cl	65.53	5.50	10.20	65.35	5.67	9.86	1664
Id	CH ₃ COCH ₂	C ₁₁ H ₁₃ O ₂ N ₂ Cl	54.88	5.44	11.64	54.45	5.57	11.63	1712 1667

実験の部

3-Amino-4-chloro-2,6-lutidine (XIX)

conc. HCl (800 ml) に 4-chloro-3-nitro-2,6-lutidine¹¹⁾ (55 g) を溶解し, この溶液に $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (270 g) を冷却攪拌下少量ずつ加える. 水浴上 45 min 加温後放冷すると結晶性物質が析出する. これを濾取し 30% NaOH に浮遊させ水蒸気蒸留する. 留出液より析出する結晶を濾取後, 水から再結晶し mp $45\text{--}47^\circ$ の無色鱗片状晶 ($\text{XIX} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) を得る. これを CHCl_3 に溶解し K_2CO_3 で乾燥後溶媒を留去し, 減圧蒸留により bp $90\text{--}92^\circ$ (4 mmHg) の吸湿性の無色液体 (XIX), 22 g (47.6%), を得る. Anal. Calcd. $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{Cl} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ($\text{XIX} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$): C, 39.91; H, 7.18; N, 13.30. Found: C, 39.81; H, 7.26; N, 12.89. Picrate, mp $188\text{--}189^\circ$ (decomp.), 黄色針状晶 (EtOH). Anal. Calcd. $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_2\text{Cl} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ ($\text{XIX} \cdot \text{picrate}$): C, 40.47; H, 3.14; N, 18.16. Found: C, 40.57; H, 3.22; N, 17.93.

10) P.L. Julian, H.C. Printy, E.E. Dailey, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 3501 (1956).

11) P. Nantka-Namirski, *Acta Polon. Pharm.*, **18**, 449 (1961) [*C.A.*, **58**, 3424d (1963)].

3-Acetamido-4-chloro-2,6-lutidine (Ia) XIX (2.4 g) と Ac_2O (5 ml) を 2 hr 加熱還流後, 常法処理し mp 163—164° の無色針状晶 (ベンゼン) を得る. 収量, 1.5 g (49.2%) (Table I 参照).

3-Benzamido-4-chloro-2,6-lutidine (Ib) XIX (11.0 g) と benzoyl chloride (14.7 g) を無水ピリジン (20 ml) 中一夜放置後約 600 ml の水に注ぐ. Na_2CO_3 でアルカリ性とし析出する結晶を濾取する. 含水アセトニトリルより再結晶後減圧下 P_2O_5 により乾燥し mp 145—146° の無色プリズム, 10.0 g (54.3%), を得る (Table I 参照).

4-Chloro-3-phenylacetamido-2,6-lutidine (Ic) XIX (4.7 g), phenylacetyl chloride (4.7 g) および 20% K_2CO_3 (20 ml) とを CHCl_3 (20 ml) 中 Schotten-Baumann 法により処理し mp 148—150° の無色針状晶 (ベンゼン) を得る. 収量, 4.18 g (50.4%) (Table I 参照).

3-Acetoacetamido-4-chloro-2,6-lutidine (Id) XIX (5.0 g) および diketene (3.1 g) をベンゼン中 24 hr 加熱還流後濃縮し, 残渣をベンゼンから再結晶して mp 133—134° の無色プリズムを得る. 収量, 5.2 g (67.5%) (Table I 参照).

一般操作

攪拌機および Dry Ice-アセトン冷却管を備えた三頸フラスコに liq. NH_3 を入れ, 金属 Na を加え脱水後少量の FeCl_3 を加える. さらに金属 K (4 当量) を少しずつ加え KNH_2 を生成させる. 液色 (青色) が完全に消えたのち原料の acylamino 体 (Ia—d) を加える. -33° で 15 min 攪拌後 NH_4Cl で中和し反応を停止させる. 室温に放置し liq. NH_3 を留去したのち残渣を処理する.

3-Acetamido-4-chloro-2,6-lutidine (Ia) の反応 Ia (1.99 g), 金属 K (1.56 g), NH_4Cl (2.66 g) および liq. NH_3 (150 ml) を一般操作にしたがい処理する. liq. NH_3 留去後残渣をエーテルで抽出する. 抽出液を濃縮し残渣を水より再結晶して mp 74—76° の無色針状晶, 2,4,6-trimethyloxazolo[4,5-c]pyridine (II), を得る. 収量, 1.1 g (67.9%). なお減圧下 P_2O_5 により十分に乾燥すると mp 65—70° を示し強い吸湿性を呈する. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ cm^{-1} : 1620. NMR (CDCl_3) ppm: 2.60 (6H, singlet), 2.74 (3H, singlet), 7.12 (1H, singlet). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 236 (4.06), 246 (3.71, shoulder). Picrate, mp 168—169° (decomp.); 黄色針状晶 (EtOH). Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{ON}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ (II·picrate): C, 46.04; H, 3.36; N, 17.90. Found: C, 46.27; H, 3.41; N, 18.05.

次にエーテル不溶分より CHCl_3 で抽出する. CHCl_3 可溶分を濃縮後, 残渣をアセトンより再結晶し mp 140—148° (decomp.) の無色針状晶, 3-acetamido-4-amino-2,6-lutidine (III), を得る. 減圧下 P_2O_5 により十分に乾燥すると mp 110—112° を示す. 収量, 0.3 g (16.8%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3430, 3330, 3225, 1653. NMR (CD_3COCD_3) ppm: 2.08 (3H, singlet), 2.27 (6H, singlet), 7.31 (1H, singlet), 2.8—3.2 (1H, broad), 3.9—4.6 (1H, broad), 8.1—8.7 (1H, broad). Picrolonate, mp 260—261° (decomp.), 黄色針状晶 (EtOH). Anal. Calcd. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ON}_3 \cdot \text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_5\text{N}_4$ (III·picrolonate): C, 51.46; H, 4.77; N, 22.12. Found: C, 51.59; H, 4.76; N, 22.14.

2,4,6-Trimethyloxazolo[4,5-c]pyridine (II) の別途合成 3-Amino-2,6-dimethyl-4(1H)-pyridone (IV) (0.5 g) に Ac_2O (4 ml) を加え 24 hr 加熱還流する. 水浴上減圧下 Ac_2O を留去し, 残渣に dil. NaOH を加え結晶性析出物を濾取する. 水より再結晶し mp 75—77° の無色針状晶を得る. 収量, 0.4 g (68.3%). これは II との混融により融点降下しない.

3-Acetamido-4-amino-2,6-lutidine (III) の加水分解 III (0.3 g) を 20% HCl (15 ml) 中 3 hr 加熱還流する. Na_2CO_3 でアルカリ性とし水浴上減圧濃縮し残渣を abs. EtOH で温浸する. これより得られる結晶を EtOH より再結晶し mp 228—230° の無色プリズム, 0.1 g (43.3%), を得る. これは別途に合成した 3-amino-2,6-dimethyl-4(1H)-pyridone (IV)⁸⁾ と混融ならびに IR スペクトルの比較により同定した.

3-Benzamido-4-chloro-2,6-lutidine (Ib) の反応 Ib (2.6 g), 金属 K (1.56 g), NH_4Cl (2.68 g) および liq. NH_3 (150 ml) を同様に処理する. 残渣を熱時エーテルで抽出し, エーテル可溶分を濃縮後残渣をシクロヘキサンより再結晶して mp 94—96° の黄色針状晶, 4,6-dimethyl-2-phenyloxazolo[4,5-c]pyridine (V), を得る. 収量, 0.20 g (9.1%). Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{ON}_2$ (V): C, 74.99; H, 5.38; N, 12.49. Found: C, 74.93; H, 5.52; N, 12.38. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1623. NMR (CDCl_3) ppm: 2.61 (3H, singlet), 2.80 (3H, singlet), 7.20 (1H, singlet), 7.35—7.70 (3H, multiplet), 8.0—8.4 (2H, multiplet). UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ $\text{m}\mu$ (log ϵ): 290 (4.45).

次いでエーテル不溶分を十分に水洗し, 風乾後 EtOH より再結晶して mp 244—245° (decomp.) の無色針状晶, 4-amino-3-benzamido-2,6-lutidine (VI), を得る. 収量, 1.3 g (54.2%). Anal. Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{ON}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (VI· H_2O): C, 64.84; H, 6.61; N, 16.21. Found: C, 65.25; H, 6.68; N, 16.04. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3484 (shoulder), 3322, 1629. NMR (CD_3OD) ppm: 2.30 (3H, singlet), 2.38 (3H, singlet), 6.53 (1H, singlet), 7.4—8.1 (5H, multiplet).

4-Amino-3-benzamido-2,6-lutidine (VI) の加水分解 VI (0.3 g) を 20% HCl (15 ml) 中 8 hr 加熱還流後, 放冷し析出する結晶性物質を濾取する. 水より再結晶し mp 122—123° の無色鱗片状晶, 0.06 g (42.9%) を得る. これは安息香酸との混融により融点降下を示さない. 次いで母液を III の加水分解の場合と同様に処理して 3-amino-2,6-dimethyl-4(1H)-pyridone (IV)⁸⁾ を得る. 収量, 0.07 g (44.0%).

4-Chloro-3-phenylacetamido-2,6-lutidine (Ic) の反応 Ic (3.18 g), 金属 K (1.72 g), NH_4Cl (2.94 g) および liq. NH_3 (150 ml) を同様に処理する. 残渣をエーテルで抽出し, 溶媒を留去して得られる黄色結晶性残渣を減圧蒸留に付し mp 67—70° (bp 162° (2 mmHg)) の黄色針状晶, 2-benzyl-4,6-dimethyloxazolo[4,5-c]pyridine (VII),

を得る. 収量, 0.35 g (12.7%). *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{14}ON_2$ (VII): C, 75.60; H, 5.92; N, 11.76. Found: C, 75.51; H, 6.08; N, 11.85. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 239 (4.15), 265 (3.75, shoulder).

次いでエーテル不溶分を十分に水洗した後風乾し大量の MeOH より再結晶し mp 172—176° (decomp.) の無色鱗片状晶, 5,7-dimethyl-3-phenyl-6H- Δ^3 -pyrrolino[2,3-*c*]pyridin-2-one (VIII) を得る. 収量, 1.72 g (62.3%). *Anal.* Calcd. $C_{15}H_{14}O_2N_2 \cdot CH_3OH$ (VII·MeOH): C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36. Found: C, 71.29; H, 6.44; N, 10.36. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 219.5 (4.54), 278 (4.26), 352 (4.50). Mass Spectrum m/e : 238 (M^+).

5,7-Dimethyl-3-phenyl-6H- Δ^3 -pyrrolino[2,3-*c*]pyridin-2-one (VIII) のメチル化 VIII (0.95 g), CH_3I (1.70 g) および abs. EtOH (50 ml) の混液中に加熱攪拌しながら NaOEt の EtOH 溶液 (金属 Na, 0.28 g, と abs. EtOH, 10 ml, とより調製) を滴下する. 約 70° で 1 hr 加熱後, 減圧下 EtOH を留去し残渣に水 (30 ml) を加える. 20% HCl で中和後再び 10% $NaHCO_3$ でアルカリ性とし $CHCl_3$ で抽出する. $CHCl_3$ 移行分を K_2CO_3 乾燥後濃縮して得られる褐色油状物をアルミナクロマトグラムにより精製する. エーテル溶出分より得られる結晶を石油ベンジンより再結晶して mp 147.5—148.5° の無色プリズム, 1,3,5,7-tetramethyl-3-phenyl-6-azaindolin-2-one (IX), を得る. 収量, 0.43 g (40.4%). *Anal.* Calcd. $C_{17}H_{18}ON_2$ (IX): C, 76.66; H, 6.81; N, 10.52. Found: C, 76.89; H, 6.83; N, 10.80. UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 253 (4.13), 300 (3.51).

5,7-Dimethyl-3-phenyl-6H- Δ^3 -pyrrolino[2,3-*c*]pyridin-2-one (VIII) のアセチル化 Ac_2O (25 ml) に VIII (0.5 g), $AcONa$ (1 g) を加え 8 hr 加熱還流後減圧濃縮し残渣を氷水に注ぐ. 析出する結晶性物質をアセトンより再結晶して mp 237—238° (decomp.) の無色針状晶, 6-acetyl-5,7-dimethyl-3-phenyl-6H- Δ^3 -pyrrolino[2,3-*c*]pyridin-2-one (X), を得る. 収量, 0.13 g (22.4%). *Anal.* Calcd. $C_{17}H_{16}O_2N_2$ (X): C, 72.84; H, 5.75; N, 9.99. Found: C, 72.60; H, 5.80; N, 9.58. NMR ($DMSO-d_6$) ppm: 2.29 (3H, singlet), 2.35 (3H, singlet), 2.68 (3H, singlet), 6.90 (1H, singlet), 7.05—7.80 (5H, multiplet), 11.5—11.90 (1H, broad). Mass Spectrum m/e : 280 (M^+).

3-Acetoacetamido-4-chloro-2,6-lutidine (Id) の反応 Id (5.3 g), 金属 K (3.4 g), NH_4Cl (5.3 g) および liq. NH_3 (200 ml) を同様に処理する. $CHCl_3$ 移行分をシクロヘキサンより再結晶し mp 160—161° の黄色針状晶, 2-(2-amino-1-propenyl)-4,6-dimethyloxazolo[4,5-*c*]pyridine (XIV), を得る. 収量, 0.45 g (10.1%). *Anal.* Calcd. $C_{11}H_{13}ON_3$ (XIV): C, 65.00; H, 6.45; N, 20.68. Found: C, 65.25; H, 6.46; N, 21.13. IR $\nu_{max}^{CHCl_3}$ cm^{-1} : 3532, 3122, 1632. NMR ($CDCl_3$) ppm: 2.09 (3H, singlet), 2.61 (3H, singlet), 2.74 (3H, singlet), 4.99 (1H, singlet), 6.99 (1H, singlet), 5.70—7.10 (2H, broad, D_2O で消失). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 240 (3.81 shoulder), 327 (4.26). Mass Spectrum m/e : 203 (M^+).

次に $CHCl_3$ 不溶残渣を conc. HCl (約 70 ml) に溶解しこれに水 (約 30 ml) を加え希釈すると無色結晶性物質が析出する. これを濾取し conc. HCl を含むアセトンより再結晶し mp 270° (decomp.) の無色針状晶, (XV·HCl) を得る. *Anal.* Calcd. $C_{11}H_{12}O_2N_2 \cdot HCl$ (XV·HCl): C, 54.89; H, 5.44; N, 11.35. Found: C, 54.63; H, 5.72; N, 11.58.

更に塩酸塩 (XV·HCl) を 10% Na_2CO_3 で中和し, 沈澱を濾取後十分に水洗することにより mp 300° 以上の黄色粉末, 3-acetyl-5,7-dimethyl-6H- Δ^3 -pyrrolino[2,3-*c*]pyridin-2-one (XV), を得る. 収量, 2.6 g (57.9%). UV λ_{max}^{EtOH} $m\mu$ (log ϵ): 233 (4.29), 256 (4.21, shoulder), 268 (4.23), 345 (4.35). Mass Spectrum m/e : 204 (M^+).

2-(2-Amino-1-propenyl)-4,6-dimethyloxazolo[4,5-*c*]pyridine (XIV) の加水分解 XIV (0.1 g) を 20% HCl に溶解し 2 hr 室温に放置する. $NaHCO_3$ で中和 (pH 6—7) し減圧で濃縮後残渣を abs. EtOH で温浸し, これより得られる結晶を EtOH より再結晶し mp 217—218° (decomp.) の無色プリズム, 3-acetoacetamido-2,6-dimethyl-4(1H)-pyridone (XVI) を得る. 収量, 0.05 g (45.9%). なお下記による別途合成品と融点および IR スペクトルにより比較同定した. *Anal.* Calcd. $C_{11}H_{14}O_3N_2$ (XVI): C, 59.45; H, 6.35; N, 12.60. Found: C, 59.41; H, 6.47; N, 12.25. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 1730, 1675, 1640. NMR (CF_3COOH) ppm: 2.56 (3H, singlet), 2.74 (6H, singlet), 4.12 (2H, singlet), 7.22 (1H, singlet), 8.90—9.50 (1H, broad).

3-Acetoacetamido-2,6-dimethyl-4(1H)-pyridone (XVI) の別途合成 IV (1.5 g) と diketene (1.1 g) をアセトン (30 ml) 中 2hr 加熱還流する. 放冷後析出する結晶を濾取し EtOH より再結晶して mp 220—221° (decomp.) の無色プリズム, 1.1 g (63.4%), を得る.

3-Acetyl-5,7-dimethyl-6H- Δ^3 -pyrrolino[2,3-*c*]pyridin-2-one (XV) の還元 XV (0.6 g) を AcOH (40 ml) に懸濁させ酸化白金 (0.05 g) を加え 40° に加温しつつ接触還元する. 10.5 hr で 140 ml (理論量: 142 ml, 40°) の水素を吸収する. AcOH を留去して得られる飴状物に 10% Na_2CO_3 を加える. 析出する無色結晶性物質をベンゼンあるいは AcOEt から再結晶を繰返し mp 171—172° の無色プリズム, 3-ethyl-3-hydroxy-5,7-dimethyl-6-azaindolin-2-one (XVIII) を得る. 収量, 0.38 g (63.3%). *Anal.* Calcd. $C_{11}H_{14}O_2N_2$ (XVIII): C, 64.06; H, 6.84; N, 13.58. Found: C, 64.16; H, 7.07; N, 13.49. IR ν_{max}^{KBr} cm^{-1} : 3510, 3310, 3140, 1720, 1625. NMR ($DMSO-d_6$) ppm: 0.49—0.73 (3H, triplet), 1.58—1.98 (2H, quartet), 2.30 (3H, singlet), 2.38 (3H, singlet), 5.95 (1H, singlet, D_2O で消失), 6.95 (1H, singlet), 10.33 (1H, broad, D_2O で消失), Mass Spectrum m/e : 206 (M^+).

謝辞 元素分析, Mass および NMR 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, 小柳智恵子, 大内利充, 只野優子の諸氏に感謝します.