アセト酢酸アミド誘導体の反応

加 藤 鐵 三*

Reaction of Acetoacetamide Derivatives

Tetsuzo KATO*

はじめに

1878年 Precht¹⁾ はアセト酢酸エチル (1) に乾燥アンモニアを通じたところ、脱水縮合生成体に相当する無色液体、 $C_6H_{11}O_2N$ (2) を得た。Duisberg²⁾ はこの反応をさらに検討し、25% アンモニアを用いるとこのものの収率がよくなること、さらに副産物として少量の結晶性物質、 $C_4H_7O_2N$ (3) も得られることを報告した。その後 Claisen³⁾ は (1) を 10% アンモニア水と数週間放置すると結晶性物質 (3) の収率が向上することを報告している (粗製品で 30~40%)。

これらはいずれもアセト酢酸のアミド誘導体であると考えたが、これらの構造に関しては元素分析のみに頼っていた当時のこと故、多くの試行錯誤を重ねた末 (2) は ethyl β -aminocrotonate⁴⁾, (3) は acetoacetamide⁵⁾ を与えるに至った。

これらの反応においてアミノクロトン酸エステル (2) は蒸留可能で、容易に分離精製されるが、アセトアセトアミド (3) は収率が低くまた分離精製も容易でなかった。

Chick および Wilsmore⁶⁾ は diketene を無水エーテルにとかし、乾燥アンモニアを通ずると、(3) が白色結晶として得られること、さらにアンモニアを導入すると結晶が消失し黄色油状物質に変化することを認めた。この油状物質の結晶化、あるいは蒸留による分離精製は困難であるが、本体は β -aminocrotonamide (4) であると推定した。

著者らはさきにこの反応を追試し、(4) を結晶として単離し β -アミノクロトン酸アミドであることを確認した⁷⁾。なお (2) をさらにアンモニアと上記の条件で処理

しても、(4) には移行しない。

(Chart 1)

さてアセト酢酸エステル(1)は代表的 β -ケト酸として古くから注目され合成化学の面でも重要な地位を占めている試薬であり、これに関する研究は枚挙に暇がない。たとえばヘテロ環合成の面からもアセト酢酸エステル (1) とアルデヒドとをアンモニアの存在下反応せしめピリジン誘導体を得るいわゆる Hantzsch のピリジン合成⁷⁾あるいはアルデヒドの代りに α -ハロケトン⁸⁾または α -ハロアルデヒド⁹⁾を用いてピロール誘導体を合成する方

(1)

(1)

(Chart 2)

* 東北大学薬学部薬化学教室 ()

* Pharmaceutical Institute, Tohoku University, ()

法など古くからよく知られている反応が多い。

これらの反応において中間体として β -アミノクロトン酸エステル(2)の生成が想定されており、事実(2)を用いたピリジン環合成もよく知られている¹⁰⁾。

従来これらアセト酢酸のアミド誘導体に関しては、 β -アミノクロトン酸エステル(2)の反応についての知見がほとんどであり、(3)および(4)とくに後者 β -アミノクロトン酸アミドについてはほとんど知られていなかった。これは前に述べたように(2)はアセト酢酸エステル(1)より容易に得られるのに対し、(3)および(4)は合成されにくいためであった。

近年ジケテンの入手が容易になり、(3)および(4)も簡単に合成されるにつれ興味ある反応例が文献に見出されるに至った。

本稿はこれら(3)および(4)の反応を、従来知られている(1)および(2)の反応に対比しながら整理したものであり、特にヘテロ環化合物の合成反応に重点を置いた。

I. アセトアセトアミド(3)および β -アミノクロトン酸アミド(4)の加熱反応成績体について

アセト酢酸エステル(1)および β -アミノクロトン酸エステル(2)は加熱しても分解せず蒸留による精製が可能であるが、これに対し(3)および(4)は加熱すると分解し蒸留による精製はできない。

Claisen⁹⁾ はアセトアセトアミド(3)を加熱したとこ

ろ $C_8H_{10}O_2N_2$ に相当する結晶を得、このものの構造として(3)の2分子間脱水縮合成績体の 4,6-dimethyl-1 H-2-pyridone-5-carboxamide (5')を与えた。

著者ら^{11,12)}はこの構造が誤りであり 3-acetimido-4-hydroxy-6-methyl-1 H-2-pyridone (5)であること、さらにこの反応において主成績体はむしろ 2,6-dimethyl-4-pyrimidone (6)であることを明らかにした。

この反応機構は明らかでないが、中間体として2分子の(3)が脱水縮合し β -acetoacetamido acetoacetamide を経て8員環化合物(7)を想定するとピリドン体(5)およびピリミドン体(6)の生成を説明できよう。

次に β -アミノクロトン酸アミド(4)の加熱分解反応に関しても似たような報告があった。すなわち Chick⁵⁾ はジケテンに過剰のアンモニアを通じて得られた黄色液体を(4)と考えたが、これを蒸留精製せんと加熱したところ mp 197°C の $C_8H_{13}O_2N_3$ (8)を得ている。この構造として 4-amino-3,4-dihydro-4,6-dimethyl-1 H-2-pyridone-5-carboxamide (8')を与えた。著者ら⁶⁾は追試の結果この構造は誤りであり、 β -(β' -amino-crotonamido) crotonamide (8)と考えた方がよいことを明らかにした。このものは加水分解により 2,6-dimethyl-4-pyrimidone (6) および acetamide に移行するが、Chick らの報告にある 4,6-dimethyl-1 H-2-pyridone-5-carboxylic acid (9)の生成は認められない。

以上これらの反応はいずれも(3)あるいは(4)がピリジン環合成の原料として考慮すべきことを示唆する興味ある知見である。

(Chart 3)

(Chart 4)

II. アシル化反応

アセト酢酸エステル (1) およびアミノクロトン酸エステル (2) の酸クロライドあるいは無水酸などによるアシル化は古くから知られている反応である。たとえば (1) はピリジン触媒下塩化アセチルと反応して β -アセトキシクロトン酸エステル (10) に移行し、これは加熱すると α -アセチルアセト酢酸エステル (11) に転位する¹³⁾。(11) はまた マグネシウム触媒下 アセチル化しても得られる¹⁴⁾。

一方アミノクロトン酸エステル (2) は無水酢酸と加熱すれば N-モノアセチル体 (12) を与える¹⁵⁾。ピリジン中塩化アセチルでアセチル化すると、同じくモノアセチル体 (13) を与え、これを無水酢酸と加熱すると (12) に異性化する。当初 (13) は C-アセチルである α -アセチル- β -アミノクロトン酸エステル (14) と考えられたが¹⁶⁾,

著者らはこれを追試検討した結果、両者とも N-アセチル体であり、赤外スペクトルにより *cis*, *trans* 異性体であることを明らかにした¹⁷⁾。

なお C-アセチル体 (14) は (2) をベンゼン中、ketene を通じてアセチル化することにより好収率で得られた。またこの際 *cis*, *trans* による異性体は分離されない。

アセトアセトアミド (3) はピリジン中塩化アセチルあるいは塩化ベンゾイルと処理すると N-アシルアセトアミド (15) に移行したが、O あるいは C-アシル体は得られなかった¹⁸⁾。

β -アミノクロトン酸アミド (4) を無水酢酸と加温、あるいはクロロホルム中無水酢酸と還流すると β -acet-amido crotonamide (16, R=CH₃) を得る。このものは塩化アセチルとピリジン中氷冷下反応せしめても得られる。

一般に脂肪族のアシル化の場合無水酸を使用する方が

(Chart 5)

よく、また芳香族のアシル化は酸ハライドによる Schotten Baumann 条件が好結果を与える、たとえば (4) を無水酢酸とクロロホルム中還流すると (16) ($R=CH_3$) の収率は 74% であり、以下 R が ethyl (収率: 74%), n -propyl (68%), isopropyl (62%) と脂肪族はこの方法が比較的収率がいいのに対し、無水安息香酸を用いると、(16) ($R=C_6H_5$) の収率は 31% と必ずしもよくない。しかし塩化ベンゾイルとピリジン中処理すると (16) ($R=C_6H_5$) の収率は 75% に向上する。一方塩化アセチル-ピリジン法によると (16) ($R=CH_3$) の収率はむしろ低下 (49%) する。

なおこの際も N -アシル体は 1 種のみであり、アミノクロトン酸エステル (2) の場合に認められた *cis*, *trans* による異性体は分離できなかった¹⁹⁾。

次に (4) をケテンでアセチル化すると α -炭素が優先的に攻撃される。たとえば (4) のアセトン溶液中に室温で、ケテンを通ずると α -アセチル- β -アミノクロトン酸アミド (17) を得る。ピリジン触媒下ケテンを通ずると (17) の他 C,N -ジアセチル体 (18) も得られる。(18) は (16) にケテンを反応させても得られないことより、(17) を経由しているものであろう。

また isopropenyl acetate による (4) のアセチル化は (16) を得るのみであり、 α -炭素は攻撃されない²⁰⁾。

(17) を酢酸-無水酢酸中加熱すると 5-acetyl-2,6-dimethyl-3H-4-pyrimidone (19) が得られる。これは (17) がさらにアセチル化され α -acetyl- β -acetamidocrotonamide (18) を経て脱水閉環したものであり、事

実 (18) を加熱すると (19) が得られる。10% NaOH と加温するとさらに好収率で (19) が得られる。

(16) もまた加熱するとピリミドン体 (20) に移行する。さらにアセトアセトアミド (3) の加熱、あるいはアミノクロトン酸アミド (4) を加熱後アルカリで処理すると 2,6-dimethyl-3H-4-pyrimidone (6 または 20, $R=CH_3$) を得ることを述べたが、この反応の中間体として β -アシルアミノクロトン酸アミドを想定することができる。したがって (16) の閉環反応を検討することにより、2-置換-6-メチルピリミジン誘導体の新合成法が期待される。この見地から閉環条件を種々検討したところ、加熱あるいはアルカリ処理で容易にピリミドンが得られることがわかった。たとえば (16) ($R=CH_3$) を油浴中 220°C で数分間加熱すると、50% 程度の収率で、また tetralin 中 1 時間還流すると 95% 収率で、また 10% NaOH あるいは NaOEt-EtOH 中加温しても好収率で閉環体 (20) ($R=CH_3$) に移行する。これらの結果は表 1 に示す通りである。

表 1

R	Solvent	Reaction Temp. (°C)	Yield (%)
methyl	none	220	52
ethyl	"	"	62
<i>n</i> -propyl	"	"	67
<i>i</i> -propyl	"	"	74
phenyl	"	"	27
methyl	tetralin	reflux	95
ethyl	"	"	86
<i>n</i> -propyl	"	"	73
<i>i</i> -propyl	"	"	77
phenyl	"	"	32
methyl	10% NaOH	80°C	95
phenyl	"	"	83

また (4) をエステル、たとえばイソ酪酸エチルとエタノール中 NaOEt の存在下加熱すると一行程で 2-isopropyl-6-methyl-4-pyrimidone (20, R =isopropyl) が得られる。収率 (ca. 40%) の面で改良すべき余地がある

が、考慮に値する合成法と考える²¹⁾。

以上これらのピリミジン合成法^{19,21,22)}は、原料 (4) がジケテンとアンモニアとよりほとんど定量的に合成されること、以降のアシル化あるいは閉環反応もきわめて容

易であることより、2-置換-6-メチルピリミジン誘導体を得るのに優れたものと考えられよう。

実験例 1 アセトアセトアミド (3) の合成

ジケテン 50 g を無水エーテル 150 ml にとかし、乾燥 NH_3 ガスを徐々に通ずると白色結晶が析出する。発熱を伴うので氷冷しながら、結晶が析出しなくなるまで NH_3 を徐々に通ずる (約 2 時間)。結晶をろ取するとほとんど純粋の (3), mp 53~54°C, の無色結晶を得る。収量, 57.5 g (96%)。

実験例 2 β -アミノクロトン酸アミド (4) の合成

ジケテン 84 g を無水エーテル 250 ml にとかし、氷冷下乾燥 NH_3 ガスを徐々に通ずる。初め発熱を伴いながら白い結晶が析出してくる。2 時間後しだいに結晶の析出が停止し同時に生じた白色結晶が黄色の油状物質に変化してくる。これに液体アンモニア 50 ml を加え一夜放置後、無水 K_2CO_3 を加え濃縮する。 NH_3 および溶媒を留去後残査をクロロホルムで温浸し、これより mp 98~100°C の無色柱状晶を得る。収量, 96 g (96%)。

実験例 3 2-Isopropyl-6-methyl-4-pyrimidone

(20, R=isopropyl) の合成

無水エタノール 40 ml に金属 Na 1.3 g を溶かし、これに β -アミノクロトン酸アミド (4) 5 g およびイソ酪酸エチルエステル 5.8 g を加え 5 時間水浴上加熱かくはんする。冷後 10% HCl を加えて中和し減圧乾固し、残査をクロロホルムで温時抽出する。クロロホルム移行分を乾燥後濃縮し、生ずる結晶をアセトンより再結晶して mp 171~172°C の無色針状結晶を得る。収量, 2.5 g (33%)。

III. α, β -不飽和カルボン酸誘導体との反応

前に述べたようにアミノクロトン酸アミド (4) が酸無水物と反応して β -アシルアミノ体 (16) を与え、これが閉環するとピリミドン (20) に移行する。しかし α, β -不飽和カルボン酸の無水酸を用いると 2-alkenyl-6-methyl-4-pyrimidone (23) の合成が期待できよう。この見地から種々検討を加えたが、所期の (23) は得られずピリドン誘導体 (24) を得た。

すなわち (4) と無水アクリル酸とをクロロホルム中還流したところ得られる結晶は予期した N-アシル体 (21) ではなく 6-methyl-3,4-dihydro-1 H-2-pyridone-5-carboxamide (24, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$) であった。同様にして無水クロトン酸、無水メタアクリル酸を用いても (21) は得られずそれぞれ対応する (24) を得た²³⁾。

この反応はアシル体 (21) は単離しなかったが、中間体として生成していることは当然予想されよう。同時に

(21) の alkenyl 基と (4) の α 位炭素との付加閉環が進行し (24) に移行したものである。したがってアミノクロトン酸エステル (2) でも類似の反応が期待できる。事実、(2) を同じ条件で無水アクリル酸、無水クロトン酸あるいは無水メタアクリル酸と反応せしめるとそれぞれ対応する 6-methyl-3,4-dihydro-1 H-2-pyridone-5-carboxylate 誘導体 (25) を得ることができる²³⁾。

(Chart 7)

これらの反応は Michael 付加とも考えられよう。すなわち活性メチレンを有する化合物に対する α, β -不飽和カルボン酸の付加は Michael 反応として夙に知られている²⁴⁾。たとえばアセト酢酸エステル (1) はアクリル酸エチル (26, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$) と NaOEt 触媒でよく付加し, diethyl α -acetylglutarate (27, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$) を与える²⁵⁾。

Schmidt²⁶⁾ はアミノクロトン酸エステル (2) をアクリル酸エチル (26, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$) と NaOEt の存在下処理したところ ethyl 2-methyl-5,6-dihydro-1 H-4-pyridone-3-carboxylate (29) を得たと報告している。後日 Becker²⁷⁾ はこれを再検討し、このものの構造はその異性体である ethyl 6-methyl-3,4-dihydro-2-pyridone-5-carboxylate (31) と訂正した。すなわちアクリル酸エステルは (2) のアミノ基に付加した (28) を経由したのではなく Michael 付加反応により (2) の α -炭素に付加した中間体 (30) を経ていることを明らかにした。

(Chart 8)

アセトアセトアミド (3) を同じ条件で反応を行なうと、たとえばアクリル酸エチルとよりは 3-acetylglutarimide (34, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$) を得た。したがってこの反応も (3) に対して (26) が Michael 付加したことは明らかであるが、アミド基とエステルの間で閉環して (34) に移行したものであり、(33) への閉環は認められない。クロトン酸エチル、メタアクリル酸エチルあるいは桂皮酸エチルとも同様の反応を示し、対応するグルタルイミド誘導体 (34) を与える²⁸⁾。

(Chart 9)

アミノクロトン酸アミド (4) の Michael 反応はさらに興味ある結果を示した²⁹⁾。すなわち EtONa の存在下アクリル酸エチル (26, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$) と (4) とを反応させると 3-acetimidoylglutarimide (36, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$) および 2-(2-ethoxyethyl)-6-methyl-3H-4-pyrimidone (39, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$) を与える。触媒を NaOEt の代りに *t*-BuOK を用いると (36) と 2-vinyl-6-methyl-3H-4-pyrimidone (23, $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{H}$) とを与える。

これらの生成機構は明らかではないが、(36) は Michael 型付加体 (35) を中間体として閉環したものである。この際 Becker²⁷⁾ が (2) の Michael 反応で得た (31) に相当するピリドン誘導体 (37) の生成を認めないことは、(35) においてエナミン窒素よりもアミド窒素が閉環に対し活性を示したもので興味がある反応と考える。

また 2-置換ピリミドン (39) および (23) の生成は、前節において述べたエステルによる β -アミノ基のアシル化 (38 および 21)、さらに塩基存在のためのピリドン閉環と考えれば矛盾はない。とくに (39) の生成は、不飽和エステル (26) がまず EtOH-NaOEt の条件で β -エトキシ誘導体, $\text{EtO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{R}_1 \cdot \text{CH} \cdot \text{R}_2 \cdot \text{CO}_2\text{Et}$ (26') に移行し、このものによるピリミドン生成反応と考えるのが最も妥当であろう。*t*-BuOH-*t*-BuOK では alcoholysis が行なわれにくいことも以上の機構を支持している。

IV. アルデヒドとの反応

はじめに述べたように、アセト酢酸エステル (1) および β -アミノクロトン酸エステル (2) とアルデヒドとの反応は Hantzsch の合成などで精しく検討されているが、(3) あるいは (4) に関してはほとんど知られていない。Wilson³⁰⁾ はアセトアセトアミド (3) がホルムアルデヒドと反応して bis 型化合物 $\text{CH}_2[\text{CH}(\text{COCH}_3)\text{CONH}_2]_2$ を得ることを報告しているのみであるが、事実アルデヒドとは反応しがたく、塩基性触媒下芳香族アルデヒドとは benzylidene 型化合物 (40) を与えるが収率は低い³¹⁾。また salicylaldehyde よりも 3-acetylcoumalin (41) を得られるが、これも中間体に benzylidene 型化合物を経由しているものであろう。さらに Hantzsch の合成を企図して、(3) とベンズアルデヒドとをアルコール性アンモニア中加温したところ、予期したピリドン体 (42) を得ることができた。このものはアミノクロトンアミド (4) とベンズアルデヒドをエタノール中、あるいは (3) と (4) とベンズアルデヒドとをエタノール中反応せしめても得られ、Hantzsch の合成が進行しているものであろう。しかし脂肪族アルデヒドに対しては対応するピリドンの生成は認められない。この際 triethylamine の触媒が有効であるが、KOH-EtOH あるいは NaOEt-EtOH 条件で行うとピリジン生成は認められずピリミドンの生成を認め

た。たとえば (4) とベンズアルデヒドとをエタノール中 KOH の存在下還流すると好収率 (90%) で (43) ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$) を与える。なおこの際も脂肪族アルデヒドでは進

(Chart 11)

行しにくいものようである³¹⁾。

一方 1-hydroxymethylenecyclohexanone (44) と (3) とを反応させると 3-acetyltetrahydrocarbostyryl (45) を与える。中間体はアルキリデン誘導体であることは明らかである。

同様にして (4) を作用させると (45) に対応する (47) は得られず, tetrahydroquinaldine 誘導体 (46) を与える。

これら閉環の方向に関する機構に関しては現在のところ不明である。

さらに α, β -不飽和アルデヒド (48) およびケトン (51) とアセトアセトアミド (3) との反応も興味ある結果を示す。たとえば (3) とクロトンアルデヒド (48, $R=CH_3$) とを無水エタノール中, トリエチルアミンの存在下加熱すると 3-アセチル-5-ヒドロキシ-4-メチル-2-ピペリドン誘導体 (50, $R=CH_3$) を与える。これは桂皮アルデヒド (48, $R=C_6H_5$) を用いても同様に進行する。したがってこの反応において中間体は, 前の反応におけるアルキリデン型化合物でなく, Michael 付加型化合物 (49) を想定すべきである。

しかしながら α, β -不飽和ケトン, たとえば benzalacetone (51, $R=C_6H_5$) を同じ条件で (3) と反応させると (50) に対応するピペリドン型化合物 (50', $R=C_6H_5$) と同時に主生成体としてシクロヘキセン誘導体 (53) を得

た。これは中間体は Michael 付加型化合物 (52) であることは前と同じであるが, 閉環がアルドール縮合型で進行したものである³²⁾。

実験例 4 2-Phenyl-5-benzyl-6-methyl-4-pyrimidone (43, $Ar=phenyl$) の合成³¹⁾

β -アミノクロトン酸アミド (4) 5 g, ベンズアルデヒド 2.5 g を無水エタノールにとかし, KOH 1.5 g を加えて2時間加熱還流する。冷後反応液を 10% HCl で中和し析出する結晶をクロロホルムより再結晶して, mp 242~243°C の無色針状晶を得る。収量, 3 g (94%)。

V. ジケテンとの反応

アセト酢酸エチルとジケテンを塩基性触媒で反応させると ethyl 6-methyl- β -resorcyate (54) と ethyl 2,6-dimethyl-4-pyrone-3-carboxylate (55) を得る。この収率は反応条件によりかなり差がある。たとえば氷冷下 (1) と triethylamine 触媒で diketene と反応させると β -resorcyate (54) はほとんど得られず (1% 以下), ピロン体 (55) を主として得る (約 35%)。しかし, テトラヒドロフラン中, NaH で (1) を処理しメタル化後ジケテンと反応させると収率が逆転する。この反応は下図に示すようにジケテンが (1) の α 位炭素をアシル化後脱水閉環したものである。

(54) は地衣類の metabolite として知られている or-

(Chart 12)

sellinic acid のエステルに相当する。この反応を拡大して一般の β -ケトエステル (56) を用いて β -resorcylate 類 (54') の合成を行なった。

すなわち ethyl β -ketocapronate (56, R=*n*-propyl) を用いて同様条件下ジケテンと処理すると ethyl divarate (54', R=*n*-propyl) が得られる。全く同様にして ethyl β -ketocaprylate (56, R=*n*-pentyl) および ethyl β -ketocaprylate (56, R=*n*-heptyl) などよりそれぞれ対応するエステル, ethyl olivetolcarboxylate (54', R=*n*-pentyl) および ethyl sphaeropherol carboxylate (54', R=*n*-heptyl) などが得られる。収率はいずれも 35~40% 程度であり改良する余地はあるが、従来のこれら β -レゾルシン酸誘導体の合成法に比べ、行程が短い点など優れた方法と考える³³⁾。

実験例 5 Ethyl Orsellinate (54) の合成

アセト酢酸エステル (1) 2.6 g をテトラヒドロフラン 20 ml にとかし、氷冷しながら NaH (52.9%) 1.0 g をかくはんしながら加える。H₂ の発生が止んだら diketene 1.68 g のテトラヒドロフラン 20 ml 溶液を滴下す。この間 -5~0°C に保ちつつさらに 1 時間かくはんする。10% HCl で中和後エーテルで抽出する。エーテル抽出分を乾燥濃縮し、残渣を石油エーテル (bp 30~40°C) を用いてシリカゲルクロマトグラフに付す。油状物質が留出後、石油エーテル-エーテル (8:1) を用い溶出を続け、これより微量の原料 (1) を回収後、結晶性物質

(Chart 13)

(54) を得る。mp 131~132°C (hexane より) の無色針状晶。収量, 1.5 g (38%)。

先に β -アミノクロトン酸エステル (2 または 57, R=H) は無水酢酸あるいはアセチルクロライドではアミノ基がアシル化され、N-アセチル誘導体 (12, 13) を与えるが、同じくアセチル化剤であるケテンを用いると、選択的に C-アセチル化され α -アセチル体 (14) を与えることを述べた。ケテンは酢酸の分子内無水物であるのに対し、ジケテンはアセト酢酸の分子内無水物であるので、アシル化剤として (2) に対する挙動が注目される。結果は ethyl 2,6-dimethyl-4-pyridone-3-carboxylate (59, R=H) を与える。したがって中間体は α 位炭素がアシル化された ethyl α -acetoacetyl- β -aminocrotonate (58, R=H) であることは明らかである。同様にして ethyl β -anilincrotonate (57, R=phenyl) もジケテン

(Chart 14)

と容易に反応して対応する 4-ピリドン-カルボン酸エステル誘導体 (59, R=phenyl) に移行する^{34,35,36)}。

アセトアセトアミド (3) とジケテンとをベンゼン中 triethylamine の存在で還流すると 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyridone (60) を得る³⁷⁾。氷冷下 NaOH 水溶液中反応させるとさらに収率よく得ることができる³⁸⁾。したがってこの際もジケテンがまず α 位炭素を攻撃して α -acetoacetylacetoacetamide を中間体としてしていることは明らかであろう。

さらにまたアミノクロトン酸アミド (4 または 61, R=H) もジケテンと容易に反応してピリドン閉環を行なう。この際閉環はアセトアセトアミド (3) の場合と同様に、アミド窒素が関与して 3-acetimido-4-hydroxy-6-methyl-1H-2-pyridone (63, R=H) を与えるが、(57) の場合に見られる β -アミノ基の関与した閉環体に相当する 2,6-dimethyl-1H-4-pyridone-3-carboxamide (62) の生成は認められなかった。N-メチルアミド体 (61, R=CH₃) を用いても (62) (R=CH₃) は得られず、収率は低い (63) (R=CH₃) を得るのみであった²⁰⁾。

以上 (1), (2), (3) および (4) はいずれもジケテンと反応して閉環体を与えるが、その中間体は α 位炭素にジケテンが付加したアセトアセチル体である。しかし次の脱水閉環がそれぞれその方向を異にして居り興味のある反応と考える。

最後にこれらの関連化合物として、 β -aminocrotononitrile (64) とジケテンとの反応は、反応条件により収

率などの差はあるが、3-cyano-2,6-dimethyl-1H-4-pyridone (66) および β -acetoacetamidocrotononitrile (67) を与える。(66) の生成は前述の (1)~(4) の反応と同様であり、 α -アセトアセチル中間体 (65) を経由していることは明らかである。なおジケテンの過剰を用いると (69) も生成する。さらに (67) をアルカリと加温すると容易に閉環して (68) に移行する³⁵⁾。

以上アセト酢酸のアミノ誘導体の反応を、とくに (3) および (4) を中心として紹介したが、これらの化合物はその反応性のみならず、ヘテロ環化合物の合成原料として、今後さらに検討される余地のあるものと考えている。

最後に、以上の研究は引用文献に示した多くの共同研究者の協力によるものである。ここに感謝の意を表する。

(昭和 49 年 5 月 10 日受理)

文 献

- 1) H. Precht, *Chem. Ber.* **11** 1193 (1878)
- 2) C. Duisberg, *Ann.* **213** 133 (1882)
- 3) L. Claisen, K. Meyer, *Chm. Ber.* **35** 583 (1902)
- 4) J.N. Collie, *Ann.* **226** 294 (1884)
- 5) F. Chick, N.T.M. Wilshire, *J. Chem. Soc.* **97** 1978 (1910)
- 6) T. Kato, H. Yamanaka, T. Shibata, *Tetrahedron* **23** 2965 (1967)
- 7) A. Hantzsch, *Ann.* **231** 37 (1885)
- 8) A. Hantzsch, *Chem. Ber.* **23** 1474 (1890)
- 9) E. Benary, *Chem. Ber.* **44** 495 (1911)

(Chart 15)

- 10) e.g., R.C. Elderfield, *Heterocyclic Compounds* **1** 462 (1959), John Wiley & Sons, Inc., New York
- 11) T. Kato, H. Yamanaka, T. Shibata, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **15** 921 (1967)
- 12) T. Kato, H. Yamanaka, T. Shibata, J. Kawamata, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **16** 1835 (1968)
- 13) L. Claisen, H. Hasse, *Chem. Ber.* **33** 3775 (1900)
- 14) M. Viscontini, H. Köhler, *Helv.* **37** 41 (1951)
- 15) J.N. Collie, *Ann.* **226** 294 (1884)
- 16) E. Benary, *Chem. Ber.* **42** 3912 (1909)
- 17) 加藤鉄三, 山中宏, 川又淳司, 薬誌 **89** 1637 (1969)
- 18) 下村浩己, 未発表データ
- 19) 加藤鉄三, 山中宏, 柴田徹一, 薬誌 **87** 955 (1967)
- 20) T. Kato, H. Yamanaka, J. Kawamata, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **17** 1889 (1969)
- 21) 加藤鉄三, 山中宏, 今野昌悦, 薬誌 **90** 509 (1970)
- 22) 加藤鉄三, 山中宏, 川又淳司, 薬誌 **89** 460 (1969)
- 23) T. Kato, H. Yamanaka, J. Kawamata, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **17** 2411 (1969)
- 24) e.g., E.D. Bergmann, *Org. Reactions* Vol. 10, R. Adams Ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, 1959 p. 179
- 25) N.F. Albertson, *J. Amer. Chem. Soc.* **70** 639 (1948)
- 26) U. Schmidt, *Angew. Chem.* **69** 138 (1957)
- 27) H.G.O. Becker, *J. Prakt. Chem.* **12** 294 (1961)
- 28) 加藤鉄三, 野田昌樹, 薬誌投稿中
- 29) 加藤鉄三, 山中宏, 福見宏, 野田昌樹, 薬誌 **93** 1437 (1973)
- 30) B.D. Wilson, *J. Org. Chem.* **28** 314 (1963)
- 31) 加藤鉄三, 山中宏, 今野昌悦, 下村浩己, 薬誌 **90** 606 (1970)
- 32) 加藤鉄三, 野田昌樹, 薬誌投稿中
- 33) T. Kato, T. Hozumi, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **20** 1574 (1972)
- 34) E. Ziegler, I. Helbst, Th. Kappe, *Monatsh. Chem.* **100** 132 (1969)
- 35) 加藤鉄三, 山中宏, 穂積豊治, 薬誌 **91** 740 (1971)
- 36) 加藤鉄三, 山中宏, 山本豊, 坂本尚夫, 薬誌 **90** 613 (1970)
- 37) S. Seto, H. Sasaki, K. Ogura, *Bull. Chem. Soc. Japan* **39** 281 (1966)
- 38) 加藤鉄三, 窪田幸夫, 薬誌 **89** 1477 (1969)

「有機合成化学協会誌」合本ファイル

「有機合成化学協会誌」合本ファイル1部に1ヵ年分(12冊)がとじられるようになっています。
合本ファイル**1部400円**(送料実費下表参照)の上, 前金にてお申込み下さい。

小包料金表

(単位円)

地帯別	地帯内都道府県名	1~4部 1 Kgまで	5~9部 2 Kgまで	10~15部 4 Kgまで	16~24部 6 Kgまで
第1地帯	東京都23区内	150	180	240	300
	東京都下, 山形, 宮城, 福島, 栃木, 茨城, 群馬, 埼玉, 千葉, 神奈川, 新潟, 長野, 山梨, 静岡, 富山, 石川, 岐阜, 愛知, 滋賀, 三重	200	250	350	450
第2地帯	青森, 岩手, 秋田, 福井, 京都, 奈良, 兵庫, 大阪, 和歌山, 鳥取, 島根, 岡山, 広島, 四国4県	300	350	450	550
第3地帯	北海道, 山口, 九州7県, 沖縄県	400	450	550	650

☎ 106 東京都港区麻布台 2-2-12 三貴ビル内 有機合成化学協会 合本用ファイル係