活性メチン化合物のアルキニルイミンおよびケトンへの共役付加反応を用いる新規合成反応

八谷 巖
清水 真*

New Synthetic Reactions Using Conjugate Addition Reactions of Active Methine Compounds to Alkynyl Imines and Ketones

Iwao Hachiya and Makoto Shimizu*

The development of the synthetic methods of functionalized 2-pyridones is important as a result of the large number of biologically active compounds containing a 2-pyridone structure and as dienes in Diels-Alder cycloadditions. Many methods for the synthesis of 2-pyridones have been reported. We have found a 5-alkoxycarbonyl-2-pyridone synthesis via the nucleophilic addition of malonic esters to alkynyl imines in good yields. It is also found that the reaction of β -keto esters with alkynyl imines give 5-acetyl-2-pyridones in good yields. On the other hand, the reactions of dialkynyl imines instead of alkynyl imines with active methine compounds give 3,4,5,6-tetrasubstituted-2-pyridones. We have found that the reactions of alkynylpyridines, pyrimidine, or thiazoles with malonic esters give bicyclo-2-pyridones in moderate to good yields. The conjugate addition reactions of various cyclic β -keto esters with alkynyl imines proceed and then the intramolecular cyclization reactions take place. The subsequent cleavage reactions give two-atom enlarged carbocyclic products in good yields. We have also found the reactions of malonic esters or β -keto esters with alkynyl ketones give 5-alkoxycarbonyl-2-pyrones or 5-acetyl-2-pyrones in good yields.

Key words: 2-pyridone, alkynyl imine, active methine compound, alkynylpyridine, alkynylthiazole, bicyclo-2-pyridone, conjugate addition, ring-expansion reaction, alkynyl ketone, 2-pyrone

はじめに

酸素原子、窒素原子、硫黄原子やリン原子などヘテロ原子を含むヘテロ環化合物は、核酸、ビタミン、抗生物質や糖などの天然有機化合物や、合成医薬品、農薬、染料や高分子などの様々な物質の構造に含まれている。また、合成中間体としても広く利用されており、ヘテロ環化合物の新規合成法の開発は、いまなお活発に行われている。その中でも、 β -ラクタム系抗生物質をはじめとする含窒素化合物の新規合成反応の開発は、最もよく研究されている分野である。窒素原子を有する化合物合成においてよく用いられる化合物として、アルデヒドと一級アミンとから脱水反応によって容易に合成できるイミンがある。本研究ではイミンの中でも三重結合を有するアルキニルイミンに、2位に置換基を持つマロン酸ジエステルを活性メチン化合物として作用させたところ、5位にアルコキシカルボニル基を有する2-ピリドンが得られることを見出した。そこで従来にはないこの2-ピ

リドン生成の反応機構に着目し、種々の活性メチン化合物へと適用した。さらにビスクロ-2-ピリドンを合成するために、イミン等価体としてアルキニルピリジン、ピリミジンやチアゾールに応用した。また、中員環化合物を得るために活性メチン化合物として環状 β -ケトエステルおよび α -シアノケトンを用いた。さらに、アルキニルケトンを用いる2-ピロン合成へと応用した。本総合論文では以下の反応を紹介する。

- 1) 活性メチン化合物のアルキニルイミンへの共役付加反応を用いる多置換2-ピリドンの合成
- 2) 活性メチン化合物のアルキニルイミン等価体への共役付加反応を用いる多置換ビスクロ-2-ピリドンの合成
- 3) 電子求引基を有する環状ケトンのアルキニルイミンへの共役付加を経る環拡大反応による中員環の合成
- 4) 活性メチン化合物のアルキニルケトンへの共役付加反応を用いる多置換2-ピロンの合成

1. 活性メチン化合物のアルキニルイミンへの共役付加反応を用いる多置換2-ピリドンの合成

含窒素化合物を合成する方法の1つとして、ケテンシリアルセタールとイミンとのイミノアルドール反応があ

* 三重大学工学部分子素材工学科

* Department of Chemistry for Materials, Mie University

り、 β -ラクタム環をはじめとする生理活性化合物合成における有用な合成中間体である β -アミノエステルを合成する重要な手法である。私どもの研究室では、イミンとして二重結合を有するアルケニルイミン1にケテンシリルアセタール2を四塩化チタンの存在下作用させると、2当量のケテンシリルアセタールがアルケニルイミンの β -炭素とイミノ炭素に、それぞれ付加した1,4-1,2-二重求核付加体3が良好な収率で得られることを見出している。この反応では、求核剤としてケテンシリルアセタールとアリルスズ化合物を反応させた場合、ケテンシリルアセタールが β -炭素に、またアリルスズ化合物4がイミノ炭素に付加した1,4-1,2-二重求核付加体5が得られることも明らかにしている¹⁾。この反応では、一番目の求核剤であるケテンシリルアセタール(*Nu1*)がアルケニルイミン6に1,4-付加して生成したメタロエナミン7が、反応系内の水または金属種によってイミン8に異性化した後、ケテンシリルアセタールまたはアリルスズ化合物などの2番目の求核剤(*Nu2*)が1,2-付加することによって1,4-1,2-二重求核付加体9が生成している(スキーム1)。

そこで次に、この1,4-1,2-二重求核付加反応を三重結合を有するアルキニルイミンへ適用する検討をした。すなわち、一番目の求核剤であるケテンシリルアセタール(*Nu1*)が、アルキニルイミン10に1,4-付加して生成したメタロアレナミン11が反応系内の水または金属種

によってイミン12に異性化した後、2番目の求核剤(*Nu2*)が1,2-付加することによって、様々な官能基へ変換可能な二重結合を持つ1,4-1,2-二重求核付加体13が得られるものと考えた(スキーム2)。まず、フェニルプロピナールと4-メトキシフェニルアミンから調製したアルキニルイミン14と、イソ酪酸エチルエステル由来のケテンシリルアセタール2との反応を行った。その結果、1,4-1,2-二重求核付加体15は全く得られず、1,2-付加体16のみが定量的に得られた(スキーム2)。

Scheme 2

そこで、共役付加反応における良い求核剤として知られている活性メチレン化合物のジメチルマロナート17を用い反応を行った。その結果、望みの1,4-1,2-二重求核付加体は得られず、3位にメトキシカルボニル基を有する2-ピリドン18が得られた(スキーム3)。マロン酸ジエステルは望みどおり β -炭素に共役付加したが、活性プロトンをもう1つ有しているため、中間体のメタロアレナミンからメタロエナミンに異性化した後、分子内環化反応が進行した結果、2-ピリドン18が生成したと考えられる。

そこで、このメタロアレナミンからメタロエナミンへの異性化を防ぐために、2位に置換基を有するマロン酸ジエステルとしてジエチルメチルマロナート19を用い反応を行った。その結果、5位にメトキシカルボニル基を持つ2-ピリドン20が得られることを見出した(スキーム4)。これは、ジエチルメチルマロナートのナトリウム塩21が共役付加反応することによって生成したメタロアレナミン22が、同一分子内のエトキシカルボニル基に求核付加することによってシクロブテノキシド

Scheme 3

Scheme 4

23を生成し、その後、シクロブテノキシド23の開環反応によってメタロエナミン24が生成し、最後に分子内求核付加反応によって、5位にエトキシカルボニル基を持つ2-ピリドン20が生成したものと考えられる(スキーム4)²⁾。

多官能基を有する2-ピリドン合成反応の開発は、2-ピリドン骨格構造を持つ生理活性化合物が多く存在することから³⁾、これまでも数多くの合成法が報告されている⁴⁾。最近では、遷移金属を用いた多置換2-ピリドン合成法が報告されている(スキーム5)⁵⁾。

また、2-ピリドンはDiels-Alder反応のジエンとして用いられている⁶⁾。しかしながら、5位にアルコキシカル

Scheme 5

ルボニル基を持ち、かつ3位、4位の置換基を同時に制御した報告例はなかった。新たに見出したこの2-ピリドン合成反応では、種々のアルキニルイミンおよびマロン酸ジエステルを用いることができる(表1)。

ジエチルメチルマロナートにかえジメチルメチルマロナート25(R¹=Me)を用いると収率は向上し、収率91%で対応する2-ピリドン27を得ることができる。アルキニルイミンの置換基として、フェニル基のようなアリール基だけでなく、ブチル基やTBSオキシプロピル基のような脂肪族や二重結合を持つシクロヘキセニル基を有するアルキニルイミン26も用いることができ、良好な収率で対応する2-ピリドン27を与える。また、マロン酸ジエステルの置換基としてアリール基を有するジメチルアリールマロナートを用いると、3位に官能基変換可能なアリール基を有する2-ピリドン27を得ることができる。この2-ピリドン合成反応では副生生物として、5位にアルコキシカルボニル基を有さない2-ピリドンが生成してくる(表1、エントリー4の場合収率11%)。そこで、この副生生物が生成してくる反応機構を明らかにするために、ジメチルメチルマロナートのかわりにジベンジルメチルマロナート28を用い反応を行った結果、5位にアルコキシカルボニル基を有さない2-ピリドン30と炭酸ジベンジル31がほぼ同じ収率で得られたことから、スキーム6に示す反応機構で生成したものと考えられる。すなわち、スキーム4と同様に、生成したメタロアレナミン32のプロトン化によりアルケニルイミン33が生成し、その後、そのアルケニルイミンのベンジルオキシカルボニル基に、望みの5位にベンジルオキシカルボニル基を有する2-ピリドン29が生成する際に副生したナトリウムベンジルオキシドが求核攻撃し、炭酸ジベンジル31の脱離を伴いながら、環化することによって、5位にアルコキシカルボニル基を有さない2-ピリドン

Table 1 2-Pyridone synthesis via nucleophilic addition of malonic esters to alkynyl imines.

$\text{MeO}_2\text{C}-\text{CH}(\text{R}^1)-\text{CO}_2\text{Me}$ (2.5-5.0 equiv) 25		R^2 26 (1.0 equiv)	$\xrightarrow[\text{THF or 1,4-dioxane, reflux, 2-23 h}]{\text{NaH or NaOEt (2.0-4.0 equiv)}}$	R^1 R^2 27	Yield (%)
Entry	R ¹	R ²	Product		
1	Me	Ph		91	
2	Me	TBSO(CH ₂) ₃		57	
3	Me	1-cyclohexenyl		82	
4	Me	<i>n</i> -Bu		71	
5	allyl	Ph		59	
6	allyl	TBSO(CH ₂) ₃		46	
7	allyl	1-cyclohexenyl		63	

30 が生成したものと考えられる(スキーム 6)。

この反応では、2 位に置換基を有するマロン酸ジエステル以外の活性メチン化合物として、2 位に置換基を有する β -ケトエステル 34 を用いることもでき、5 位にアセチル基を有する 2-ピリドン 35 を得ることができる⁷⁾。マロン酸ジエステルに比べ求核性が弱いため、収率は低下したが、対応する 5 位にアセチル基を有する 2-ピリドン 35 を中程度の収率で得ることできる(表 2)。

これは、 β -ケトエステルのナトリウム塩 36 がアルキニルイミンに共役付加反応することによって生成したメタロアレナミン 37 が、同一分子内のアセチル基に選択的に求核付加することによってシクロブテノキシド 38

を生成し、その後、シクロブテノキシド 38 の開環反応によってメタロエナミン 39 が生成し、最後に分子内アミド化反応によって 5 位にアセチル基を持つ 2-ピリドン 35 が生成したものと考えられる(スキーム 7)。

アルキニルイミンに、2 位に置換基を有するマロン酸ジエステルや β -ケトエステルのような活性メチン化合物を反応させることにより、3,4,5-三置換-2-ピリドンが得られることを明らかにした。一方、2-ピリドン骨格を持つ生理活性化合物には 3 位、4 位、5 位、6 位に置換基を有する 2-ピリドンも多数ある。そこで次に、3,4,5,6-四置換-2-ピリドンを得るために、アルキニルイミンにかえアルキニルケチミンへの適用を試みた。アルキルケチミンとしてジアルキニルイミンについて検討した。ジアルキニルイミンを用いると、6 位に官能基変換可能なアルキニル基を有する 2-ピリドンを得ることができる⁸⁾。同一の置換基を持つジアルキニルイミン 40 とジエチルメチルマロナート、 α -メチルまたは α -アリルアセト酢酸エチル 41 のナトリウム塩との反応では、中程度から良好な収率で 3,4,5,6-四置換-2-ピリドン 42 を得ることができる(表 3, エントリー 1-4)。ジアルキニルイミンの置換基に関して異なるイミンの場合には、立体的に空いている sp 炭素で反応は進行し、対応する 3,4,5,6-四置換-2-ピリドン 42 を与える(表 3, エントリー 5-10)。

Table 2 2-Pyridone synthesis via nucleophilic addition of β -keto esters to alkynyl imines.

Entry	R ¹	R ²	Product	Yield (%)
1	Me	Ph		66
2	Me	TBSO(CH ₂) ₃		69
3	Me	1-cyclohexenyl		31
4	Me	<i>n</i> -Bu		58
5	allyl	Ph		49
6	allyl	TBSO(CH ₂) ₃		33
7		Ph		43

2. 活性メチン化合物のアルキニルイミン等価体への共役付加反応を用いる多置換ビスクロ-2-ピリドンの合成

新たに見出した2-ピリドン合成反応を環内にC=N結合を含むイミンに適用することができれば、ビスクロ-2-ピリドン43を合成できるのではないかと考え、アルキニルピリジン、ピリジン、およびチアゾールをアルキニルイミン等価体44として用い検討した(スキーム8)⁹⁾。

まず、アルキニルピリジン45について検討した。その結果、アルキニルイミンやジアルキニルイミンに比べ反応性が低いため、多くの反応例において1,4-ジオキサン中、加熱還流下では反応が若干しか進行せず、未反

Table 3 2-Pyridone synthesis via nucleophilic addition of active methine compounds to dialkynyl imines.

Entry	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Yield (%)
1	OEt	Me	Ph	Ph	66
2	OEt	Me	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	44
3	Me	Me	Ph	Ph	52
4	Me	Me	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	56
5	OEt	Me	Ph	TBS	71
6	OEt	allyl	<i>n</i> -Bu	TBS	55 ^a
7	Me	Me	Ph	TBS	40
8	Me	Me	<i>n</i> -Bu	TBS	51
9	Me	allyl	<i>n</i> -Bu	TBS	42
10	OEt		H	TBS	51 ^b

^a 2-Pyridone (R² = (*E*)-1-propenyl) possessing a double bond that isomerized internally was obtained. ^b The imine was added dropwise using a syringe pump to the solution of the sodium salt of β -keto ester in 1,4-dioxane under reflux.

応のアルキニルピリジンを経回収した。そこで、種々反応条件を検討した結果、ジエチレングリコールジメチルエーテル中、150℃で反応は進行し、用いた α -置換マロン酸ジエステル 46 やアルキニルピリジン 45 によって収率に差はあったが、最高 77% で対応するビスクロ-2-ピリドン 47 を得ることができた(表 4)^{10,11)}。

Table 4 Bicyclo-2-pyridone synthesis via nucleophilic addition of malonic esters to alkynylpyridines.

Entry	R ¹	R ²	Product, Yield (%)
1	Me	Ph	38
2	Me	<i>n</i> -Bu	36
3	Me	H	10
4 ^a	Me	H	26
5 ^a	Me	Me ₃ Si	56
6	4-MeOC ₆ H ₄	H	77
7	2-pyridyl	H	43

^a These reactions were carried out using NaH (2.0 equiv) and dimethyl methylmalonate (2.5 equiv) in 1,4-dioxane under reflux.

次にアルキニルピリジン 48 について検討した。その結果、反応は進行したが、対応するビスクロ-2-ピリドン 49 の収率は中程度であった(スキーム 9)¹²⁾。

Scheme 9

一方、アルキニルイミン等価体としてアルキニルチアゾール 50 を用いると、アルキニルピリジン 45 やピリミ

Table 5 Bicyclo-2-pyridone synthesis via nucleophilic addition of malonic esters to alkynylthiazoles.

Entry	R ¹	R ²	Product	Yield (%)
1	Me	Ph		83
2	allyl	Ph		61
3	Me	<i>n</i> -Bu		75
4	allyl	<i>n</i> -Bu		53

ジン 48 に比べ反応は円滑に進行し、良好な収率で対応するビスクロ-2-ピリドン 51 を得ることができる(表 5)¹³⁾。

アルキニルイミン等価体を用いたビスクロ-2-ピリドン合成反応の反応機構をスキーム 10 に示す。

Scheme 10

アルキニルイミンを用いた 2-ピリドン合成反応の機構と同様に、シクロブテノキッドを経て進行していると考えられる。

スキーム 11 に示す(一)-A58365A および(一)-A58365B は、降血圧作用を示す 2-ピリドン骨格を有する化合物である¹⁴⁾。現在、 β -ケトエステル 52 と α -メチ

オニンから調製したキラルなアルケニル-アルキニルイミン 53 との反応で、得られた 2-ピリドン 54 を鍵中間体に用いる (一)-A58365A の全合成を検討中である (スキーム 11)¹⁵⁾。

Scheme 11

3. 電子求引基を有する環状ケトンのアルキニルイミンへの共役付加を経る環拡大反応による中員環の合成

鎖状のマロン酸ジエステルや β -ケトエステルを活性メチン化合物として、アルキニルイミン、ジアルキニルイミン、およびアルキニルピリジンをはじめとするアルキニルイミン等価体に反応させることにより、対応する 2-ピリドンを得ることができた。これらの反応を、活性メチン化合物として環状ケトン誘導体を用い反応を行うと、2 炭素環拡大反応が進行し、対応するシクロアルケノンを得ることができる¹⁶⁾。すなわち、環状活性メチン化合物のナトリウム塩 55 が共役付加反応することによって生成したメタロアレナミン 56 が、分子内カルボニル基に求核付加することによってシクロブテノキシド 57 を生成し、その後、57 の開環反応によって 2 炭素環拡大生成物のメタロエナミン 58 を経てシクロアルケノン 59 が N 上のプロトンとカルボニル酸素間の水素結合の結果、生成する (スキーム 12)。

アルキニルイミンと環状活性メチン化合物として環状 β -ケトエステルのエチル 2-オキシシクロペンタン、ヘキサン、ヘプタン、およびオクタンカルボキシレート 60 のナトリウム塩を用い反応を行うと、環拡大反応は円滑に進行し、対応する 2 炭素環拡大生成物であるシクロアルケノン 61 を得ることができる。アルキニルイミンの置換基として、フェニル基のような芳香族だけでなく、ブチル基や TBS オキシプロピル基を含む脂肪族の

Scheme 12

イミンでも収率よく環拡大生成物を得ることができる。この反応では一般に合成の難しい中員環を構築するだけでなく、カルボニル基、アルコキシカルボニル基およびエナミンを有するシクロアルケノン誘導体を得ることができるため、中員環を有する生理活性化合物の全合成における中間体合成法の 1 つになると考えられる (表 6)。

Table 6 Ring expansion reaction via conjugate addition of β -keto esters to alkynyl imines.

Entry	β -Keto Ester	R	Product	Yield (%)
1		Ph		68
2		n-Bu		58
3		Ph		77
4		Ph		87
5		n-Bu		56
6		TBSO (CH ₂) ₃		71
7		H		65
8		Ph		86
9		n-Bu		52
10		TBSO (CH ₂) ₃		63

次に、さらに大きな環への適用を検討した。エチル 2-オキシシクロドデカンカルボキシレート 62 のナトリウム塩とブチル基を有するアルキニルイミン 63 との反応を行ったところ、環拡大反応が進行した後、閉環反応

が進行し、ビスクロ-2-ピリドン **64** が収率 53% で得られた。すなわち、スキーム 12 と同様に環拡大反応が進行した後、環をつなぐ炭素数が増え環のひずみエネルギーが小さくなったため、環内二重結合が異性化し、メタロエナミン部位がアルコキシカルボニル基に求核攻撃した結果、生成したと考えられる(スキーム 13)。

Scheme 13

環状ケトンの電子求引基としてシアノ基を有するシアノケトン **65** を用いると、中程度から良好な収率で環拡大生成物であるシアノアルケノン **66** を得ることができる(表 7)。

スキーム 14 に示す(+)-asteriscanolide は、シクロオクタン環を含むセスキテルペンラクトンの一種で、8-5-5員環を有する三環性化合物である¹⁷⁾。現在、環状β-ケトエステル **67** とアルキニルイミン **68** との反応で得られた2-ピリドン **69** を鍵中間体に用いる(+)-asteriscanolide の全合成に検討中である(スキーム 14)。

4. 活性メチン化合物のアルキニルケトンへの共役付加反応を用いる多置換2-ピロンの合成

これまで活性メチン化合物のアルキニルイミンへの共役付加反応を経る2-ピリドン合成反応、および環拡大反応による中員環合成を述べた。いずれの反応も共役付加反応によって生成したメタロアレナミンの分子内求核

Table 7 Ring expansion reaction via conjugate addition of cyclic cyanoketones to alkynyl imines.

Entry	Cyanoketone	R	Product	Yield (%)
1		Ph		76
2		n-Bu		33
3		TMS		43 ^a
4		Ph		54
5		n-Bu		75
6		TMS		37
7		TMS		44 ^a

^a Desilylated ring expansion products (R = H) were obtained.

Scheme 14

付加反応によるシクロブテノキシド生成、開環を経る興味深い反応機構により、多官能基を有する2-ピリドンおよび中員環を得ることができる。ここで、求電子剤としてアルキニルイミンのかわりにアルキニルケトン **70** を用いると、2-ピリドン生成反応と同様に進行すれば、多官能基を有する2-ピロン **71** を合成することができる(スキーム 15)¹⁸⁾。

tert-ブチルフェニルエチニルケトンに、ジエチルメチルマロナートのナトリウム塩を、1,4-ジオキサン中加熱還流下作用させると5位にエトキシカルボニル基を有する2-ピロンを得ることができた(表 8, エントリー 1)。この反応では、置換基によって生成物の収率が異なり、メチルケトンでは2-ピロンは全く得られず、ジエチルメチルマロナートのナトリウム塩が1,4-付加したのみのアルケニルケトン **74** が得られる。また、エチルケトンでは対応する2-ピロンは19%と低収率であり、

Scheme 15

一方、イソプロピルおよびフェニルケトンではそれぞれ 49%, 56% に対応する 2-ピロン 72 を得ることができる。アルキニルケトンの置換基として、シクロヘキセニル基を有するアルキニルケトンでは高収率で対応する 2-ピロン 72 を得ることができる(表 8, エントリー 7)。

Table 8 2-Pyrone synthesis via nucleophilic addition of diethyl methylmalonate to alkynyl ketones.

Entry	R ¹	R ²	Base	Yield (%)		
				72	73	74
1	Ph	<i>t</i> -Bu	NaH	75	9	
2	Ph	<i>t</i> -Bu	NaOEt	80	7	
3	Ph	Me	NaOEt			58
4	Ph	Et	NaOEt	19	10	25
5	Ph	<i>i</i> -Pr	NaOEt	49	13	17
6	Ph	Ph	NaOEt	56	8	
7	1-cyclohexenyl	<i>t</i> -Bu	NaH	87		
8	TBSO(CH ₂) ₃	<i>t</i> -Bu	NaH	20	43	
9	TBDPSO(CH ₂) ₃	<i>t</i> -Bu	NaH	24	50	

活性メチン化合物としてβ-ケトエステルも用いることができ、対応する 5 位にアセチル基を有する 2-ピロンを得ることができる(スキーム 16)。

2-ピロン合成の反応機構をスキーム 17 に示す。活性

Scheme 16

メチン化合物のナトリウム塩 76 がアルキニルケトン 77 へ共役付加することによって生成したメタロアレノエート 78 が、分子内求核付加することによってシクロブテノキシド 79 が生成し、その後シクロブテノキシド 79 の開環により、メタルエノレート 80 が生成した後、閉環することによって、多置換 2-ピロン 81 が生成すると考えられる(スキーム 17, 経路 a)。

Scheme 17

一方、TBS オキシプロピル基や TBDPS オキシプロピル基を有するアルキニルケトンを用いると、5 位にエトキシカルボニル基を持たない 2-ピロンが主生成物として得られる。これはスキーム 17 に示したジエチルメチルマロナートのナトリウム塩 76 が、1,4-付加することによって生成したメタロアレノエート 78 のプロトン化によりアルケニルケトン 82 が生じ、その後、そのアルケニルケトン 82 (R¹ = OEt) のエトキシカルボニル基にナトリウムエトキシドが求核攻撃し、炭酸ジエチルの脱離を伴い環化することによって、生成したものと考えられる(スキーム 17, 経路 b)。そこで次に、この 5 位にエトキシカルボニル基を持たない、すなわち 3,4,6-三置換-2-ピロンを得るために、2 位に置換基を有する 2-メチルメルドラム酸 84 を求核剤に用い、まず 3,4,5,6-四置換-2-ピロン合成と同様に、アルキニルケトン 85 の置換基について検討した。その結果、R² としてイソプロピル基、*tert*-ブチル基およびフェニル基の場合に、良好な収率で対応する 3,4,6-三置換-2-ピロン 86 を得ることができた。TBDPS オキシプロピル基を有するア

Table 9 2-Pyrone synthesis via nucleophilic addition of 2-methyl Meldrum's acid to alkynyl ketones.

Entry	R ¹	R ²	Yield (%)
1	Ph	<i>t</i> -Bu	79
2	Ph	Me	0
3	Ph	Et	11
4	Ph	<i>i</i> -Pr	60
5	Ph	Ph	64
6	TBDPSO(CH ₂) ₃	<i>t</i> -Bu	71

ルキニルケトンを用いると、収率71%で対応する2-ピロンを得ることができる(表9)¹⁹⁾。

天然有機化合物には6位にアルケニル基を有する2-ピロンが存在することから、その簡便な合成法の開発が望まれていた(スキーム18)²⁰⁾。

Scheme 18

そこで、6-アルケニル-2-ピロンへ誘導可能な6-アルキニル-2-ピロン88の合成を検討することにした。まず、対称なジアルキニルケトン87について検討した結果、フェニル基やブチル基の場合に中程度の収率で、6位にアルキニル基を有する2-ピロンを得ることができた。一方、置換基としてフェニル基とTBSまたはTIPS基を有する非対称なジアルキニルケトン87を用いると、フェニル基を有するsp炭素で反応が選択的に進行した6-アルキニル-2-ピロン88を中程度の収率で得ることができる(表10)。

反応機構はスキーム19に示すように、脱炭酸および脱アセトンに伴いながら進行していると考えられる。

2-ピロン合成において置換基によって生成物の収率に

Table 10 2-Pyrone synthesis via nucleophilic addition of 2-methyl Meldrum's acid to dialkynyl ketones.

Entry	R ¹	R ²	Yield (%)
1	Ph	Ph	45
2	<i>n</i> -Bu	<i>n</i> -Bu	44
3	Ph	<i>t</i> -Bu	39
4	Ph	TBS	50
5	Ph	TIPS	49

Scheme 19

差があることがわかった。特にアルキル基の場合、メチル基では全く2-ピロンを得ることができなかった。そこで、6-メチル-2-ピロンを得るために種々反応条件を検討した結果、ジメチルメチルマロナートの1,4-付加によって得られるアルケニルケトン89を脱メトキシカルボニル化の反応条件、すなわちジメチルスルホキシド水混合溶媒中加熱還流下、塩化リチウム、塩化ナトリウムまたは塩化カリウムを作用させたところ、6-メチル-2-ピロン90が中程度の収率で得られることがわかった(表11)。

Table 11 6-Methyl-2-pyrone synthesis 90 via demethoxycarbonylation of alkenyl ketone 89.

Entry	Additive	Yield (%)
1	LiCl	57
2	NaCl	54
3	KCl	56

反応機構はスキーム20に示してあるように、塩化物イオンがアルケニルケトンのメトキシカルボニル基のメチル基への求核攻撃を経て進行していると考えられる。

Scheme 20

おわりに

これまでも数多くの2-ピリドン合成反応が報告されているが、3位、4位、5位、および6位の置換基を同時に導入した方法は少ない。本研究で用いたアルキニルイミンは、市販の末端アルキンから簡便な操作によって合成できる。一方、活性メチン化合物は対応する活性メチレン化合物のアルキル化または、アリール酢酸エステルの2位のアルコキシカルボニル化によって容易に合成でき、その結果、様々な置換様式の2-ピリドン合成することができる。本研究を見出すきっかけとなった反応は、マロン酸ジエステルの2位に置換基であるメチル基を導入することにより、異性化反応の経路がなくなり、選択的分子内求核付加反応によるシクロブテノキシドの生成、開環に引き続く閉環反応が進行することによって、従来とは置換形式の異なる2-ピリドンが生成するものである。はじめに想定していた1,4-1,2-二重求核付加反応は進行しなかったが、置換基を導入することにより、本来異性化反応より進行しにくい分子内求核付加反応が選択的に進行し、全く新しい反応機構による2-ピリドン合成反応の発見を機に、ビシクロ-2-ピリドン合成、環拡大反応による中員環合成、さらに多置換2-ピロン合成を見出すことができた。今後、このように置換基を導入することにより、本来は選択的に進行しにくい反応を進行させることにより、従来知られている反応経路とは異なる反応が進行し、多様な置換形式を有するヘテロ環化合物を合成することが可能になるものと期待される。

最後に、これらの成果は私どもの研究室の学生諸氏の努力の賜であり、ここに感謝いたします。また、本研究は文部科学省科学研究費補助金の援助によって行われたものであり、深謝いたします。

(2005年11月1日受理)

文献

- 1) M. Shimizu, A. Morita, T. Kaga, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8401 (1999)
- 2) I. Hachiya, K. Ogura, M. Shimizu, *Org. Lett.*, **4**, 2755 (2002)
- 3) (a) A. Z. Schultz, *Chem. Rev.*, **73**, 385 (1973); (b) D. P. Curran, H. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5863 (1992); (c) A. P. Kozikowski, G. Campiani, L.-Q. Sun, *ibid.*, **118**, 11357 (1996);

- (d) D. R. Williams, P. D. Lowder, Y.-G. Gu, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 327 (1997); (e) M.-L. Bennasar, E. Zulaica, C. Juan, Y. Alonso, J. Bosch, *J. Org. Chem.*, **67**, 7465 (2002); (f) P. Fossa, G. Menozzi, P. Dorigo, M. Floreani, L. Mosti, *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, 4749 (2003)
- 4) 総説: (a) D. M. Smith, "Comprehensive Organic Chemistry" ed. by D. H. R. Barton, W. D. Ollis, Pergamon Press, Oxford, 1979, Vol. 4, p 3; (b) A. McKillop, A. J. Boulton, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" ed. by A. R. Katritzky, C. W. Rees, Pergamon Press, New York, 1984, Part 2 A, Vol. 2, p 67; (c) G. Jones, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" ed. by A. R. Katritzky, C. W. Rees, Pergamon Press, New York, 1984, Part 2 A, Vol. 2, p 395
- 5) (a) Y. Yamamoto, H. Takagishi, K. Itoh, *Org. Lett.*, **3**, 2117 (2001); (b) T. Takahashi, F.-Y. Tsai, Y. Li, H. Wang, Y. Kondo, M. Yamanaka, K. Nakajima, M. Kotora, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 5059 (2002)
- 6) K. Afarinkia, V. Vinader, T. D. Nelson, G. H. Posner, *Tetrahedron*, **48**, 9111 (1992)
- 7) I. Hachiya, K. Ogura, M. Shimizu, *Synthesis*, **2004**, 1349
- 8) 投稿中, I. Hachiya, S. Fukushima, M. Shimizu, 3,4,5,6-Tetra-substituted-2-pyridone Synthesis via Nucleophilic Addition of Active Methine Compounds to Dialkynyl Imines Directed to the Synthesis of (–)-A 58365 A
- 9) A. V. Kel'in, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2074 (2001)
- 10) (a) D. Mihelcic, R. Jakse, J. Svete, B. Stanovnik, S. Golic-Grdadolnik, *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 1307 (2001); (b) T. Nicola, D. Schwarzrock, M. Keller, W. Eberbach, *Tetrahedron*, **57**, 1771 (2001); (c) F. Al-Omran, A.-Z. A. Elassar, A. A. El-Khair, *ibid.*, **57**, 10163 (2001); (d) D. Mihelcic, R. Jakse, J. Svete, B. Stanovnik, S. Golic-Grdadolnik, *J. Heterocycl. Chem.*, **38**, 1307 (2001); (e) F. Bihel, R. Faure, J.-L. Kraus, *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 800 (2003); (f) J. Westman, R. Lundin, *Synthesis*, **2003**, 1025; (g) Y. M. Volovenko, T. V. Shokol, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **39**, 545 (2003)
- 11) I. Hachiya, M. Atarashi, M. Shimizu, *Heterocycles*, **67**, 523 (2006)
- 12) (a) K. T. Potts, K. C. Hsia, *J. Org. Chem.*, **38**, 3485 (1973); (b) A. Copar, B. Stanovnik, M. Tisler, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **100**, 533 (1991)
- 13) (a) R. A. Coburn, R. A. Glennon, *J. Heterocycl. Chem.*, **10**, 487 (1973); (b) K. T. Potts, S. Kanemasa, *J. Org. Chem.*, **44**, 3808 (1979)
- 14) A. H. Hunt, J. S. Mynderse, S. K. Samlaska, D. S. Fukuda, G. M. Maciak, H. A. Kirst, J. L. Occolowitz, J. K. Swartzendruber, N. D. Jones, *J. Antibiot.*, **41**, 771 (1988), and references cited therein
- 15) (a) F. G. Fang, S. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3621 (1989); (b) A. Padwa, S. M. Sheehan, C. S. Straub, *J. Org. Chem.*, **64**, 8648 (1999); (c) A. Reichelt, S. K. Bur, S. F. Martin, *Tetrahedron*, **58**, 6323 (2002) and references cited therein
- 16) 投稿中, I. Hachiya, W. Maehara, Y. Yamada, T. Kamiki, M. Shimizu, Ring Expansion Reaction via Nucleophilic Addition of Cyclic β -Ketoesters to Alkynyl Imines
- 17) (a) P. A. Wender, N. C. Ihel, C. R. D. Correia, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5904 (1988); (b) L. A. Paquette, J. Tae, M. P. Arrington, A. H. Sadoun, *ibid.*, **122**, 2742 (2000)
- 18) I. Hachiya, H. Shibuya, M. Shimizu, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 2061 (2003)
- 19) I. Hachiya, H. Shibuya, K. Hanai, M. Shimizu, *Lett. Org. Chem.*, **1**, 349 (2004)
- 20) (a) S. L. Schreiber, K. Satake, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 4186 (1984); (b) H. Venkataraman, J. K. Cha, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2455 (1987); (c) R. R. Vardaro, V. D. Marzo, A. Crispino, G. Cimino, *Tetrahedron*, **47**, 5569 (1991)

PROFILE

八谷 巖 三重大学部分子素材工学科・助教

〔経歴〕1996年東京理科大学大学院理学研究科化学専攻博士後期課程修了, 1993-96年日本学術振興会特別研究員, 1996-98年日本学術振興会海外特別研究員(米国スタンフォード大学化学科, B. M. Trost 教授), 1998-2000年東京理科大学総合研究所助手, 2000年三重大学工学部分子素材工学科助教授。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [REDACTED]

清水 真 三重大学部分子素材工学科・教授

〔経歴〕1981年東京工業大学理工学研究科博士課程修了, ウィスコンシン州立大学博士研究員(B. M. Trost 教授)を経て1983年東京大学理学部助手, 1984年理化学研究所研究員, 1989年三重大学工学部分子素材工学科助教授, 1999年より同教授。〔専門〕有機合成化学, 有機金属化学。〔連絡先〕e-mail: [REDACTED]

会員増強運動にご協力を!!

本協会では会員増強運動を展開しております。お知り合いの友人・学生に是非ご入会をお勧め下さいますようお願い申し上げます。本協会の財政基盤は会費に大きく依存しています。あなたの行動が明日の協会を支えます。

なお入会申込は, 協会誌の毎号に綴込みの申込書, またはホームページをご利用下さい。
事務局にご一報下されば直ちにお送りいたします。

事務局: 社団法人 有機合成化学協会 会員係

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 1-5 化学会館

TEL 03-3292-7621, FAX 03-3292-7622, HP: <http://wwwsoc.nii.ac.jp/ssocj/>