

ブロモまたはニトロ基を有するシアノ-2-ピリドン類の環化付加反応

西内 康祐, 星野 正人, 高原智恵美, 藤田 礼子*

Cycloaddition of Cyano-2-pyridones Bearing a Bromo or a Nitro Group

Yasuhiro NISHIUCHI, Masato HOSHINO, Chiemi TAKAHARA, and Reiko FUJITA

(Received November 21, 2007)

Cycloaddition of cyano-2(1*H*)-pyridones bearing a bromo or a nitro group at the pyridone ring with 2,3-dimethyl-1,3-butadiene carried out. Cycloaddition of 5-bromo-4-cyanopyridone gave *cis*- and *trans*-cycloadducts (isoquinolone derivative) in total yields 65%. The same reaction of 5-cyano-3-nitropyridone afforded 4-cyanodihydroisoquinolone (44%) and 4-cyanoisoquinolone (15%).

Key words — cycloaddition, 5-bromo-4-cyanopyridone, 4-cyanoisoquinolone, 2,3-dimethyl-1,3-butadiene, 5-cyano-3-nitropyridone

緒 論

2-ピリドンは、芳香族複素環化合物であるが、不飽和性を合わせもつ化合物である。¹⁾ さきに、著者はこの不飽和性に着目し、2-ピリドンを [4+2] の環化付加反応の親ジエンとして使い、種々のジエンとの環化付加反応を試み、イソキノリンやキノリン、フェナンスリジン誘導体

(付加体) の新規な合成法を開発し、それを用いるアルカロイドの合成を報告した (Chart 1)。²⁻¹⁰⁾ これらの環化付加反応に用いられた2-ピリドンは、メトキシカルボニル、シアノ、ニトロ、アシル、ホルミル基等、1個の電子吸引性基を環上に有するものである。付加体に有効利用可能な官能基を導入するために、異種の官能基を有する2-ピリドンを親ジエンとして利用する方

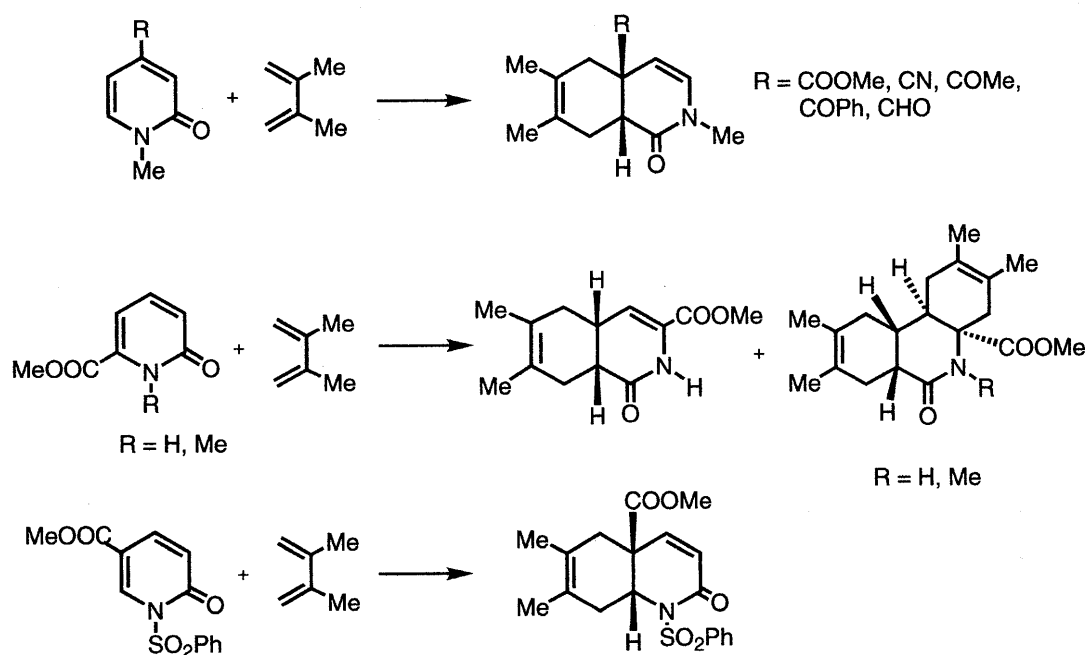


Chart 1

法が考えられる。また、導入された置換基によって、新たに親ジェン部分となる二重結合の部位が3, 4位か5, 6位か異なる可能性が発見し、付加体すなわちイソキノリンまたはキノリン誘導体の生成に影響すると推測される。今回、我々は環上にプロモまたはニトロ基を有するシアノピリドンを経化付加反応を調べたので報告する。

プロモまたはニトロ基を有するシアノピリドンの環化付加反応

はじめに、原料であるプロモまたはニトロ基を有するシアノピリドンの合成法の改良を検討した (Chart 2)。さらに、著者は異種の官能基 (CN, COOMe, COMe, etc.) を有する2-ピリドンの合成 (Chart 2) を報告し、4-シアノピリドン (1) の臭素化 (氷冷下臭素の色が消失しなくなる時点を反応終末) で5-プロモ-4-シアノピリドン (3) が得られたことを報告した。¹¹⁾ しかし、この反応条件では、目的とするピリドン (3) の収率が45%と低い上に、ピリドン (4, 14% ; 5, 4%) が生成する。そこで、ピリドン (3) の収率を高める目的で、氷冷下撹拌しながら

反応時間を10時間にのばしたところ、ピリドン (3) の収率が76%に上昇し、ピリドン (4, 10% ; 5, 0%) の副生がおさえられた。また、5-シアノピリドン (2) のニトロ化では、発煙硝酸を一度に加えずに、滴下時間を1時間と長く少量ずつ加えることで、ピリドン (6) の収率が75%¹²⁾ から86%に上昇した。

つぎに、異種の官能基を有するピリドン (3, 6) の環化付加反応を検討した (Chart 3, Table 1)。ピリドン (3) と2,3-ジメチル-1,3-ブタジエン (7) を封官中、130, 150, 170°C (entries 1-3) で加熱すると、*cis*-付加体 (8)^{7,8)} が、37%, 29%, 16%の収率で、さらに、*trans*-付加体 (9)^{7,8)} が、19%, 36%, 24%の収率で生成し、全収率は56%, 65%, 40%となり、150°C, 3日間の反応条件のときに、最高収率を与えた。付加体 (8, 9) には、臭素の存在が認められず、付加体 (8, 9) の生成には、二種類の経路が考えられる。経路Aは、ピリドン (3) から熱により脱臭素化が最初におこりピリドン (1) を生成、ついで [4+2] の環化付加反応が進行し、付加体 (8, 9) が生成する。経路Bは、ピリドン (3) から環化付加反応が進行し、付加体

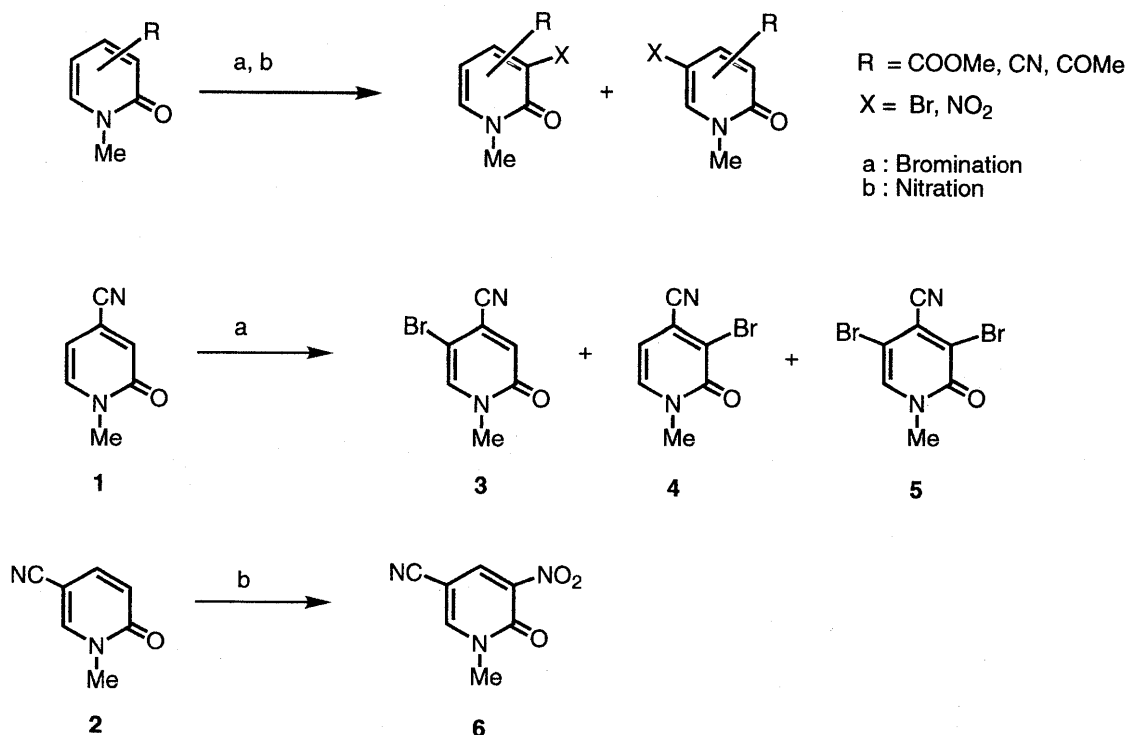


Chart 2

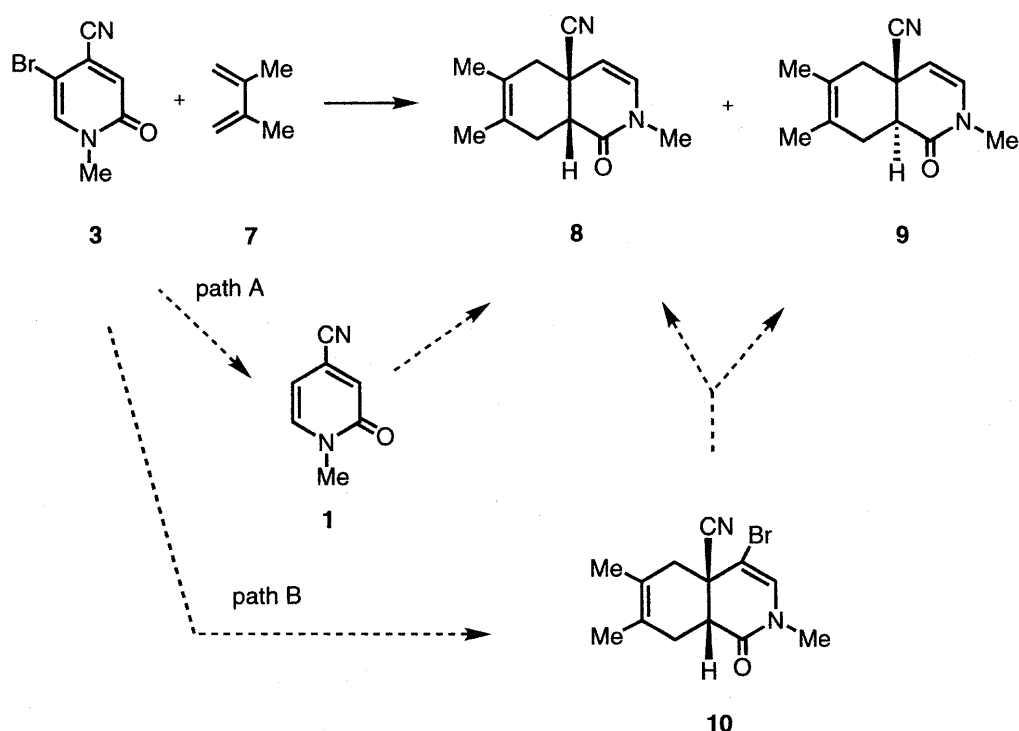


Chart 3

 Table 1. Cycloadditions of **3**, **6** with **7** in *o*-xylene

| Entry | Substrate | Temp. (°C) | Time (d) | Pressure | Adduct | Yield (%) | Adduct | Yield (%) | Total Yield (%) |
|-------|-----------|------------|----------|-------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------------|
| 1 | 3 | 130 | 3 | atmospheric | 8 | 37 | 9 | 19 | 56 |
| 2 | 3 | 150 | 3 | atmospheric | 8 | 29 | 9 | 36 | 65 |
| 3 | 3 | 170 | 4 | atmospheric | 8 | 16 | 9 | 24 | 40 |
| 4 | 6 | 130 | 3 | atmospheric | 11 | 20 | 12 | 7 | 27 |
| 5 | 6 | 160 | 3 | atmospheric | 11 | 44 | 12 | 15 | 59 |
| 6 | 6 | 180 | 3 | atmospheric | 11 | 25 | 12 | 12 | 37 |

(**10**) が生成した後に臭素が脱離して付加体 (**8**, **9**) を与えると推定されるが、経路 A, B のいずれであるかは判断できない。経路 A の反応種 4-シアノピリドン (**1**) と **7** の環化付加反応 (170 °C, 4d) は、**8** (72%) のみを生成し、異なった結果を与えている。^{7,8)}

また、ピリドン (**6**) と **7** を封官中、130, 160, 180 °C (Table 1, entries 4-6) で加熱すると、付加体 (**11**) が、20%, 44%, 25% の収率で、さらに、芳香環化した成績体 (**12**) が、7%, 15%, 12% の収率で生成し、全収率は、27%, 59%, 37% で 160 °C, 3 日間の反応条件のときに、最高収率を与えた (Chart 4)。付加体 (**11**) の生

成は、ピリドン (**6**) と **7** の環化付加体 (**13**) から、亜硝酸が脱離する経路 B が進行したと推定される。経路 A は、ピリドン (**2**) の 3, 4 位での環化付加反応が進行するとイソキノリン型の付加体が生成するが、二重結合上に電子吸引性基が存在しないと反応が困難なことが知られている。また 5-シアノピリドン (**2**) の環化付加反応は、キノリン型の付加体 (180 °C, 6d, 10%) を生成するが、ピリドン (**6**) の反応では未確認であり、経路 A を経由していないと考えられる。付加体 (**12**) は、付加体 (**11**) から脱水素して、安定な芳香環へ移行したと考えられる。^{5,6)}

結論として、ピリドン環上のブロモ、ニトロ

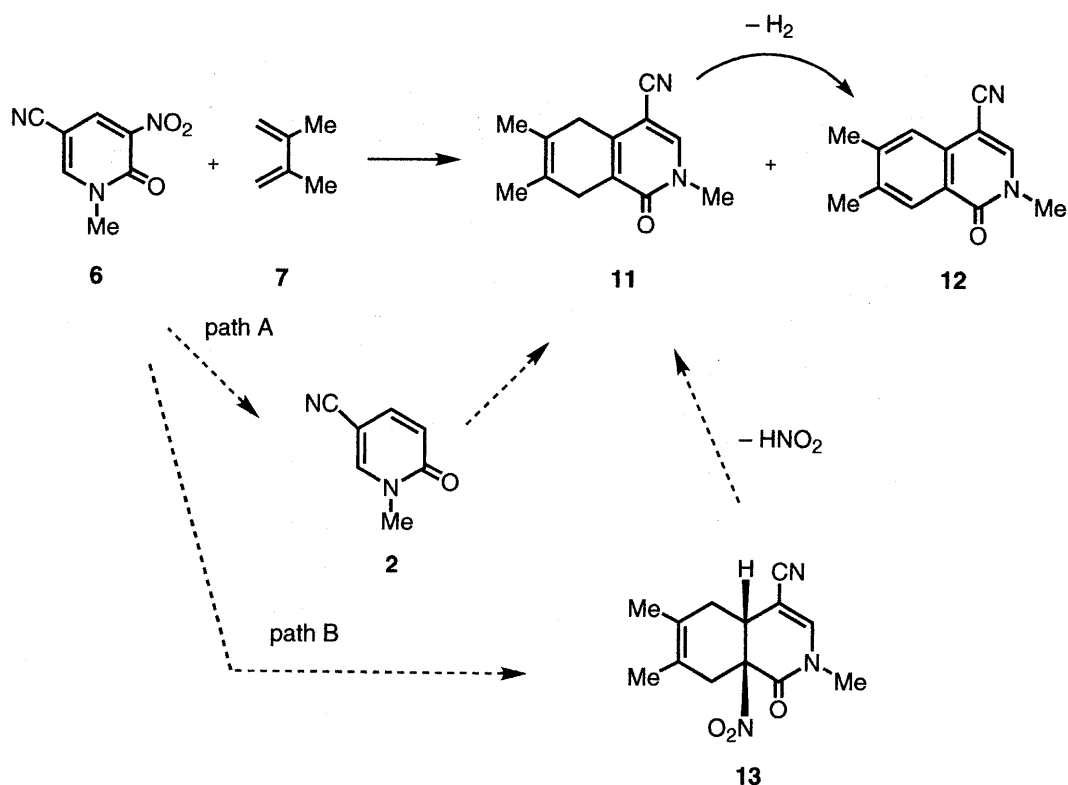


Chart 4

基は、脱離能が高く目的とした有効利用可能な複数の官能基を有する付加体を得ることができなかったが、新規な付加体 (11, 12) を得た。

実験の部

融点は、Yanaco 微量融点測定装置を用い、すべて未補正である。IR スペクトルは、Perkin Elmer FT-IR 1725X, MS スペクトルは、JEOL JMS-DX303/JMA-DA 5000, NMR スペクトルは、JEOL JNM-GSX 400 (¹H-NMR, 400 MHz; ¹³C-NMR, 100 MHz), JEOL JNM-EX 270 (¹H-NMR, 270 MHz; ¹³C-NMR, 67.8 MHz) で測定した。化学シフトは、tetramethylsilane (Me₄Si) を内部標準として、Me₄Si からの ppm で示した。フラッシュカラムクロマトグラフィーは、固定相として Merck Kieselgel 60 (230-400 mesh) を用いた。

4-Cyano-5-bromo-1-methyl-2(1H)-pyridone (3) の合成¹¹⁾

4-Cyano-1-methyl-2(1H)-pyridone (1, 0.67 g, 5

mmol) を MeOH (30 ml) に溶解し、氷冷しながら臭素の色が残るまで臭素を滴下し、10 時間攪拌する。MeOH を減圧留去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィーに付し、benzene-acetone (5 : 1) の第一流出部から、3 (77 mg, 76%) を得る。第二流出部から、4 (11 mg, 10%) を得る。

5-Cyano-3-nitro-1-methyl-2(1H)-pyridone (6) の合成¹²⁾

5-Cyano-1-methyl-2(1H)-pyridone (2, 0.67 g, 5 mmol) を氷冷しながら、発煙硝酸 10 ml を 1 時間かけて滴下後、40 °C で 1 時間加温する。反応液を氷水中に投入し、K₂CO₃ で中和後、CHCl₃ で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥する。溶媒を減圧留去し、残留物をアセトンから再結晶し (6, 77 mg, 86%) を得る。

3 と 7 の環化付加反応

一般的操作方法 a) 3 (107 mg, 0.5 mmol) と 7 (205 mg, 2.5 mmol) の *o*-xylene (3 ml) 溶

液を封管中, 160°C で3日間加熱反応する. 冷却後, 溶媒を減圧留去し, 残留物をフラシユカラムクロマトグラフィー (ethyl acetate:hexane = 1:1) で分離精製する. 第一流出部から **8**^{5,6)} (26 mg, 24%) を, 第二流出部から **9**^{5,6)} (16 mg, 16%) を得る. b) 他の反応条件の反応は上記と同様に操作し, 収率は Table 1 に示した.

6 と 7 の環化付加反応

一般的操作方法 a) **6** (90 mg, 0.5 mmol) と **7** (205 mg, 2.5 mmol) の *o*-xylene (2 ml) 溶液を封管中, 160°C で3日間加熱反応する. 冷却後, 溶媒を減圧留去し, 残留物をフラシユカラムクロマトグラフィー (ethyl acetate:hexane = 2:1) で分離精製する. 第一流出部から **11** (94.2 mg, 44%) を, 第二流出部から **12** (31.8 mg, 15%) を得る. b) 他の反応条件の反応は上記と同様に操作し, 収率は Table 1 に示した.

4-Cyano-5,8-dihydro-2-methyl-6,7-dimethyl-1(2*H*)-isoquinolone

11: 黄色粉末晶 (CHCl₃), mp 217°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.75 (3H, s, C-Me), 1.76 (3H, s, C-Me), 3.05 (2H, dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 5-H), 3.25 (2H, dd, *J* = 6.1, 6.1 Hz, 8-H), 3.57 (3H, s, NMe), 7.71 (1H, s, 3-H). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 15.33 (C2), 18.09, 18.36, 35.00, 38.03, 65.82, 115.62, 120.19, 123.34, 141.93, 142.80, 146.74. LMS *m/z*: 214 (M⁺), 213, 199. HRMS *m/z*: Calcd for C₁₃H₁₄N₂O, 214.1106. Found: 214.1105.

4-Cyano-2-methyl-6,7-dimethyl-1(2*H*)-isoquinolone

12: 淡褐色粉末晶 (acetone), mp 207-209°C. ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.32 (3H, s, C-Me), 2.34 (3H, s, C-Me), 3.55 (3H, s, NMe), 7.39 (1H, s, 5-H), 7.56 (1H, s, 3-H), 8.02 (1H, s, 8-H). ¹³C-NMR (CDCl₃) δ: 20.00 (C2), 20.38, 37.63, 35.00, 90.37, 115.88, 122.89, 124.22, 128.03, 131.48, 140.14, 143.87, 161.37. LMS *m/z*: 212

(M⁺), 197. HRMS *m/z*: Calcd for C₁₃H₁₂N₂O, 212.0950. Found: 212.0945.

REFERENCES

- 1) Review for DA cycloadditions of 2(1*H*)-pyridones; Afarinkia K., Vinader V., Nelson T. D., Posner G. H., *Tetrahedron*, **48**, 9111-9171 (1992).
- 2) Fujita R., Watanabe K., Ikeura W., Otake Y., Hongo H., Harigaya Y., Matsuzaki H., *Tetrahedron*, **57**, 8841-8850 (2001).
- 3) Fujita R., Watanabe K., Nishiuchi Y., Honda R., Matsuzaki H., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 600-605 (2001).
- 4) Fujita R., Hoshino M., Tomisawa H., Matsuzaki H., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 497-500 (2001).
- 5) Fujita R., Hoshino M., Tomisawa H., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1814-1817 (2000).
- 6) Fujita R., Watanabe K., Ikeura W., Otake Y., Hongo H., *Heterocycles*, **53**, 2607-2611 (2000).
- 7) Kato H., Fujita R., Hongo H., Tomisawa H., *Heterocycles*, **12**, 1-4 (1979).
- 8) Tomisawa H., Kato H., Fujita R., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 810-812 (1979).
- 9) Kato H., Fujita R., Hongo H., Tomisawa H., *Annual Report of Tohoku College of Pharmacy*, **25**, 51-55 (1978).
- 10) Tomisawa H., Fujita R., Kato H., Hayasaka K., Kamimura T., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1882-1885 (1988).
- 11) Fujita R., Okuyama Y., Hongo H., *TohokuYakka Daigaku Kenkyu Nempo*, **40**, 115-122 (1993).
- 12) Fujita R., Hongo H., *TohokuYakka Daigaku Kenkyu Nempo*, **41**, 107-112 (1994).