

## 2-ピリドン誘導体を親ジェンとする Diels-Alder 反応の分子軌道法による考察

松崎 久夫, 小林 朱, 斎藤 晃一, 藤田 礼子

### Study of Diels-Alder Reactions of 2-Pyridones Acting as Dienophile Using Molecular Orbital Method

Hisao MATSUZAKI, Akemi KOBAYASHI, Koichi SAITO, and Reiko FUJITA

(Received November 22, 2003)

Diels-Alder reactions of 4-substituted 2(1*H*)-pyridones with 2,3-dimethyl-1,3-butadiene were studied using *ab initio* molecular orbital method. Yields of adducts were roughly consistent with calculated activation energies. It was shown that the isomerization of *cis*-adduct to *trans*-one was difficult to occur by searching the reaction path and calculating the energies of transition states.

**Key words** — 2(1*H*)-pyridone; 2,3-dimethyl-1,3-butadiene; Diels-Alder reaction; molecular orbital method

置換基を持つ 2(1*H*)-pyridone を親ジェンとする 1,3-butadiene との Diels-Alder (DA) 反応は多置換 isoquinoline 骨格の合成に有用な反応である。4 位に電子吸引性基 COMe (1), CHO (2), COOMe (3), COPh (4), CN (5) を有する *N*-methyl-2(1*H*)-pyridone 及び 4-methoxycarbonyl-2(1*H*)-pyridone (6) を親ジェンとし, 2,3-dimethyl-1,3-butadiene (7) をジェンとする DA 反応が報告されている (Chart 1)<sup>1-6)</sup>。これらの反応生成物の収率及び *cis-trans* 異性化反応について分子軌道法を用いて考察した。

非経験的分子軌道法 Gaussian 98<sup>7)</sup> を用いて HF/6-31G(d) のレベルで化合物 1-7 の構造を最適化し, 反応物の生成エネルギーを計算した。さらに, Chart 1 の DA 反応について遷移状態を探索し, 構造を最適化した。振動計算と固有反応座標 (IRC) 計算を行うことにより, この遷移状態を経由して反応物から目的の付加体が生成することを確かめた。Fig. 1 に見るように, *endo* 型と *exo* 型の遷移状態が得られたが, これらの反応では両遷移状態から同じ付加体が生成される。また, *exo* 型の遷移状態の方が *endo*

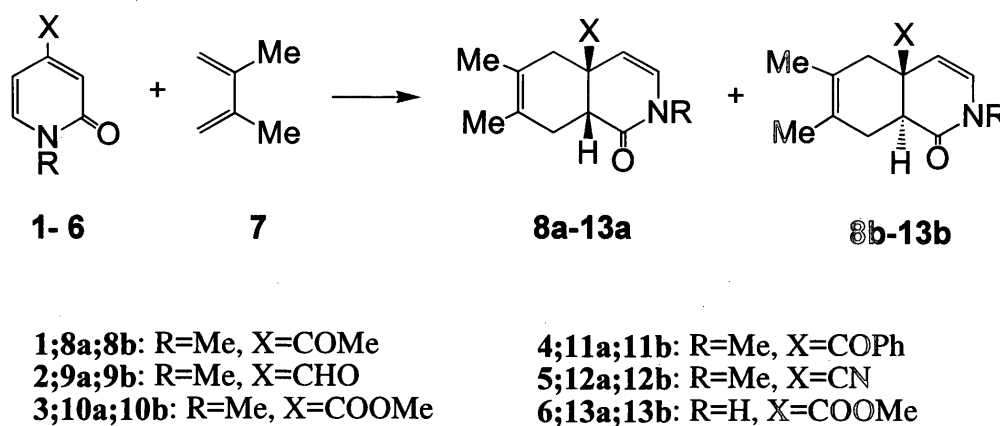


Chart 1

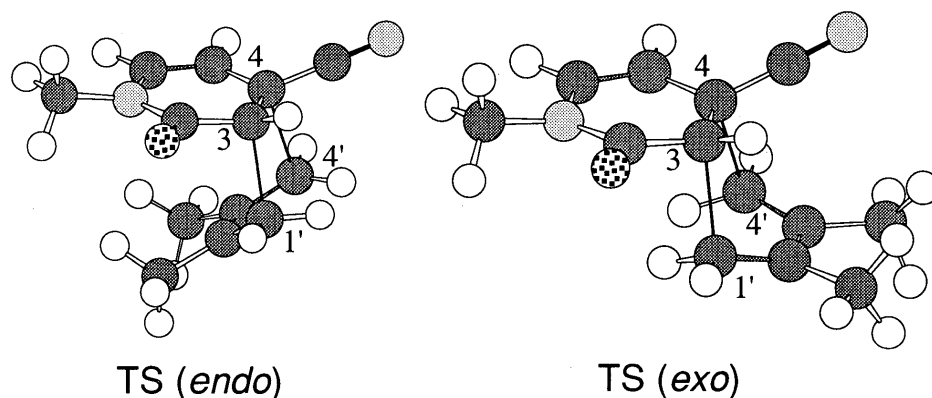


Fig. 1. Chem3D View of *endo*- and *exo*-Type of TS's for DA Reaction of **5** with **7** Optimized at HF/6-31G(d) Level. The calculated interatomic distances are: C<sub>3</sub>C<sub>1'</sub> = 2.015 Å, C<sub>4</sub>C<sub>4'</sub> = 2.374 Å (Left); C<sub>3</sub>C<sub>1'</sub> = 2.037 Å, C<sub>4</sub>C<sub>4'</sub> = 2.343 Å (Right). The two types of TS's lead to the same product in cases of Table 1.

Table 1. Yields of Adducts and Activation Energies Calculated at HF/6-31G(d) level

Entry	4R-pyridone	Temp. (°C)	Time (d)	Yield (%)	E <sub>a</sub> (kcal/mol)
1	COMe	160	4	99	47.59
2	CHO	180	3	88	46.23
3	COOMe	170	4	85	46.82
4	COPh	170	3	81	48.37
5	CN	170	4	72	48.27
6	COOMe (NH)	180	6	52 <sup>a)</sup>	46.05

a) Total yield of *cis*- and *trans*-type adducts. Adducts of reactions 1-5 are all *cis*-type.

型よりもエネルギーが低い。従って、反応は *exo* 型の遷移状態を通して進行すると考えて良く、*exo* 型の遷移状態と反応物とのエネルギー差を活性化エネルギー (*E<sub>a</sub>*) とした。

Chart 1 の DA 反応における付加体の収率と活性化エネルギーの計算値を Table 1 に示す。反応の温度と時間が同じではないので必ずしも正確という訳ではないが、付加体の収率は概ね反応速度の大きさを反映していると思われる。Table 1 において、反応 2, 3 に対する *E<sub>a</sub>* の計算値は小さく、高い収率に対応している。反応 4, 5 の *E<sub>a</sub>* の計算値は大きく、収率が比較的小さい事を説明している。反応 1 と 6 については収率と *E<sub>a</sub>* の対応はよくなく、活性化エネルギーのみでは実験データを説明することはできないが、反応 6 については次のように考えることができる。化合物 **6** は 1 位に置換基を持たない

ので、*keto-enol* 互変異性を引き起こす。このエネルギー差を B3LYP/6-31+G(d,p) のレベルで計算すると、*keto* 体は *enol* 体よりも 0.29 kcal/mol 低いエネルギーを持つ。このため、180 °C における *keto* 体の存在確率は約 60% になり、DA 反応の速度が遅くなったものと考えられる。

DA 反応生成物の多くは *cis* 体であるが、同時に *trans* 体が得られることがある。しかし、Alder-Stein 則<sup>8)</sup> が示すように、DA 反応の直接の生成物は *cis* 体であり、*trans* 体は *cis* 体から異性化したものと考えられる。この過程が実際に起こるかどうかを調べるために、HF/6-31G(d) のレベルで *cis* 体 (**8a-13a**) と *trans* 体 (**8b-13b**) のエネルギーを計算すると、全て *trans* 体の方が *cis* 体よりもエネルギーが低く (Table 2), *cis* 体から *trans* 体への異性化が起こりうる事が理解できる。次に、*cis* 体から *trans* 体へ

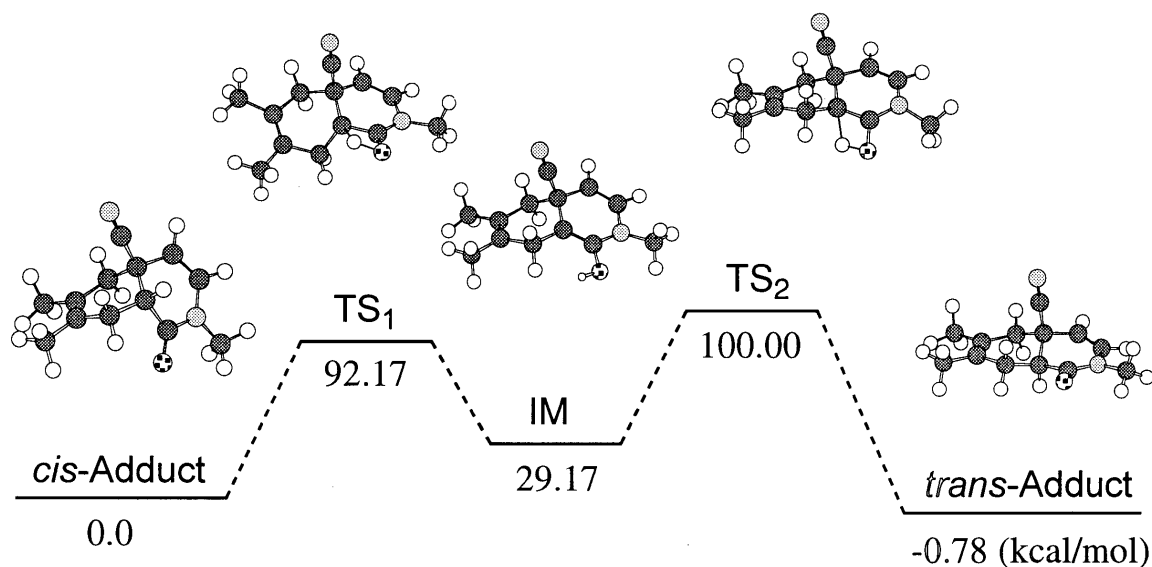


Fig. 2. Energy Diagram from *cis*- to *trans*-Adduct and Optimized Structures for DA Reaction of **5** with **7** Calculated at HF/6-31G(d) level  
The displayed values are calculated energies relative to the *cis*-adduct.

Table 2. Yields of *cis*- and *trans*-Type Adducts and Related Energies Calculated at HF/6-31G(d) Level

Entry	4R-pyridone	Temp. (°C)	Time (d)	Yield (%)		$\Delta E^a)$ (kcal/mol)	$E_a^b)$ (kcal/mol)
				<i>cis</i>	<i>trans</i>		
1	COMe	160	4	99	--	-1.54	101.66
2	CHO	180	3	88	--	-1.20	101.40
3	COOMe	170	4	85	--	-1.34	101.52
4	COPh	170	3	81	--	-0.88	102.89
5	CN <sup>c)</sup>	190	4	31	7.5	-0.78	100.00
6	COOMe (NH)	180	6	28	24	-1.16	101.24

a) Difference in energy between *cis*- and *trans*-type adducts.

b) Activation energy for isomerization from *cis*- to *trans*-type adduct (see text).

c) Adduct of *trans*-type was not obtained from the reaction at 170 °C (Table 1, reaction 5).

の反応経路を探索すると、2通りの経路が見出された。経路1では、Fig. 2に示すように、*cis*体から第1の遷移状態 (TS<sub>1</sub>)、中間状態 (IM)、第2の遷移状態 (TS<sub>2</sub>) を経由して *trans* 体へと異性化される。経路2ではピリドンの六員環が開いた形の3個の遷移状態を通して *cis* 体から *trans* 体へ異性化される。経路2における律速段階のエネルギー計算値は経路1よりも約17.5 kcal/mol 大きく、異性化は経路1を経由して起こると考えられるので、以下では経路1のみについて考察した。

Fig. 2に見るように、TS<sub>2</sub>のエネルギーが最も高く律速段階なので、TS<sub>2</sub>と*cis*体とのエネルギー差をこの異性化反応の $E_a$ とした。Chart 1のDA反応における*cis*型及び*trans*型付加体の収率、エネルギー差、*cis-trans*異性化の $E_a$ をTable 2に示す。エネルギーの計算値から見ると*cis*型よりも*trans*型の方が安定であるが、*cis-trans*異性化の $E_a$ はDA反応の $E_a$ よりも非常に大きく、*trans*体は生成されにくいことが分かる。実際、Table 2において*trans*体が生成したのは反応5と6のみである。反応5では、実

験温度が 190 °C の時は 7.5% の *trans* 体が生成したが, 170 °C の時には *cis* 体のみであった (Table 1). 反応 6 では実験温度が 180 °C で, 反応 1, 3-4 よりも高く, 反応時間は 6 日で他の反応の 1.5~2 倍である. さらに, 反応 5 と 6 では異性化の活性化エネルギーが比較的小さいので, *trans* 型付加体が生成されたものと考えられる. また, Table 2 の反応では *trans* 型付加体の収率は *cis* 型よりも小さく, *cis-trans* 異性化反応は平衡に達していないことを示している.

以上より, 4 位に電子吸引基を持つ 2(1*H*)-pyridone (**1-6**) を親ジェンとし, 2,3-dimethyl-1,3-butadiene (**7**) をジェンとする DA 反応の反応性の概略は, 非経験的分子軌道法を用いて計算した反応物の状態と遷移状態のエネルギーにより解釈することが出来た. また, 反応経路を探索することにより, *cis* 付加体から *trans* 体への異性化は高いエネルギー障壁のために起こりにくく, 比較的高温, 長時間の反応条件のときに *cis* 体が生成されることが理解できた.

#### REFERENCES

- 1) Kato H., Fujita R., Hongo H., Tomisawa H., *Heterocycles*, **12**, 1-4 (1979).
- 2) Tomisawa H., Kato H., Fujita R., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 810-812 (1979).
- 3) Tomisawa H., Fujita R., Kato H., Hayasaka K., Kamimura T., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1882-1885 (1988).
- 4) Fujita R., Nishiuchi Y., Hoshino M., Hongo H., *Annual Report of Tohoku College of Pharmacy*, **40**, 129-134, (1993) [*Chem. Abstr.*, **121**, 300732 (1994)].
- 5) Fujita R., Watanabe K., Masuyama T., Okuyama Y., Hongo H., *Annual Report of Tohoku College of Pharmacy*, **45**, 138-143, (1998) [*Chem. Abstr.*, **132**, 10786 (2000)].
- 6) Fujita R., Hoshino H., Tomisawa H., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1814-1817 (2000).
- 7) Gaussian 98, Revision A. 9, Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Zakrzewski V. G., Montgomery J. A., Jr., Stratmann R. E., Burant J. C., Dapprich S., Millam J. M., Daniels A. D., Kudin K. N., Strain M. C., Farkas O., Tomasi J., Barone V., Cossi M., Cammi R., Mennucci B., Pomelli C., Adamo C., Clifford S., Ochterski J., Petersson G. A., Ayala P. Y., Cui Q., Morokuma K., Malick D. K., Rabuck A. D., Raghavachari K., Foresman J. B., Cioslowski J., Ortiz J. V., Baboul A. G., Stefanov B. B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Gomperts R., Martin R. L., Fox D. J., Keith T., Al-Laham M. A., Peng C. Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P. M. W., Johnson B., Chen W., Wong M. W., Andres J. L., Gonzalez C., Head-Gordon M., Replogle E. S., Pople J. A., Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1998.
- 8) Alder K., Stein G., *Angew. Chem.*, **50**, 510-519 (1973).