

ピリジニウム *N*-イリドあるいは ピリジニウム塩を利用する新しい 橋頭窒素複素環化合物の合成

寛 昭一*

*Preparation of New Nitrogen-Bridged Heterocycles Using Pyridinium
N-Ylides and Pyridinium Salts*

Akikazu Kakehi*

It is well known that pyridinium *N*-ylides and their relating pyridinium salts are very useful precursors for the syntheses of some nitrogen-bridged heterocycles, especially, indolizine and pyrazolo[1,5-*a*]pyridine. The conventional preparative methods such as the 1,3-dipolar cycloaddition and the 1,5-dipolar cyclization of pyridinium *N*-ylides, and Tschitschibabin reactions of 1-acyl-methyl-2-alkyl or aralkylpyridinium salts are convenient to the syntheses of their derivatives, but the compounds obtained thus are helpless for further transformation to fused indolizines and pyrazolo[1,5-*a*]pyridines except a few examples. This article describes novel preparative methods for some functionalized indolizines and pyrazolo[1,5-*a*]pyridines and their transformation to new fused heterocycles using their functionality.

Key words: indolizine, pyrazolo[1,5-*a*]pyridine, pyridinium *N*-ylide, pyridinium salt, 2-allylidene-1,2-dihydropyridine, 2(3*H*)-indolizone, pyrido[2,1-*c*][1,4]thiazine, pyrido[1,2-*d*][1,3,4]thiadiazine, cyclization

はじめに

代表的な橋頭窒素複素環化合物であるインドリジンやピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン誘導体の様々な合成法がこれまでに開発されている¹⁾。その中でピリジニウム *N*-イリド化合物の電子不足アルケンあるいはアルキン化合物との1,3-双極性付加環化反応^{1,2)}、イリド陰イオン部にビニル基を置換したピリジニウム *N*-アリライド(アリルイリド)あるいはピリジニウム *N*-ビニルアミドの1,5-双極性環化反応³⁾、1位にアシルメチル基、2位にアルキル基あるいはアラルキル基を置換したピリジニウム塩の塩基処理(例えば、Tschitschibabin 反応⁴⁾)等は、特に有用な方法である。しかしながら、これらの反応から得られる生成物は、その5員環部にアルキル基、アリール基、シアノ基、アシル基、ニトロ基などの置換基を持つものが大部分であり、これらの誘導体を用いてさらに多環式の複素環化合物に誘導することは、一部の化合物を除けば容易ではない。例えば、3,5-無置換インドリジン誘導体の電子不足アセチレン化合物とのシクロ[3.2.2]アジン誘導体の合成⁵⁾や、1,2-ジベンゾイルイン

ドリジン誘導体のヒドラジンあるいは五硫化二磷との反応によるピリダジノ[4,5-*a*]インドリジンとチエノ[3,4-*a*]インドリジン誘導体の合成反応⁶⁾が知られているけれども、前者では試薬のアセチレン化合物に、後者では基質のインドリジン誘導体に入手の制限があり、適用範囲に問題がある。

筆者らは、インドリジンやピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン誘導体が、薬学的に重要なインドールの窒素の位置異性体あるいはそのアザアナログと見なせることから、これらの化合物の薬理活性や機能性物質としての働きを期待して、含窒素6員環芳香族化合物であるピリジン誘導体の *N*-イリドおよびそれに関連したピリジニウム塩を原料として様々な橋頭窒素複素環化合物、特に従来合成例の少ない3環式誘導体の合成を検討している。

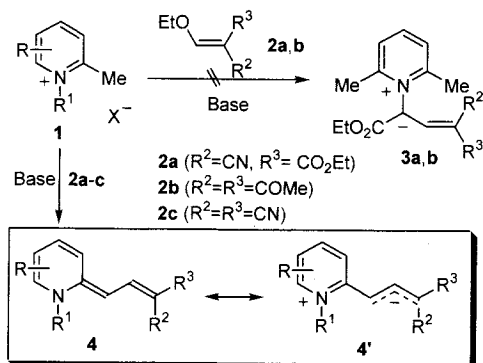
先にも述べたように、従来の方法によって得られる化合物から、さらに多環式のインドリジンやピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン誘導体に変換することは容易ではないので、最初に多官能化された2環式のインドリジンやピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン誘導体の合成法を開発し、得られた分子の官能基を利用して分子内あるいは分子間で閉環反応を行わせる合成戦略を用いて研究を行っている。今回、これらの新しい骨格構築反応の発見の経緯および新規複素環化合物合成の方法論などを紹介する。

* 信州大学工学部物質工学科
(380-8553 長野市若里 4-17-1)

* Department of Chemistry and Material Engineering, Faculty of Engineering, Shinshu University (4-17-1 Wakasato, Nagano 380-8553, Japan)

1. 2-アリリデン-1,2-ジヒドロピリジン誘導体を經由する方法

ピリジニウム *N*-(一置換)メチリドあるいは *N*-(無置換)アミニドに適切な脱離基を持つ電子不足オレフィンと反応させ、イリド陰イオン部に直接不飽和結合を導入し、ピリジニウム *N*-アリライドあるいはピリジニウム *N*-ビニルアミニドを合成する方法が知られている^{3c, f}。筆者らは、この方法を用いて立体障害のある 2,6-ジメチルピリジニウム *N*-アリライド 3 (スキーム 1) の合成を、塩基存在下基質として 1-エトキシカルボニル-2,6-ジメチルピリジニウムブロミド 1 ($R = 6\text{-Me}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$)、ビニル化剤として(エトキシメチレン)シアノ酢酸エチル 2a と(エトキシメチレン)アセチルアセトン 2b を用いて検討したところ、当初予想した 3a, b は全く得られず、ビニル化剤が 2 位のメチル基を攻撃して生成した 2-アリリデン-1,2-ジヒドロピリジン誘導体 4 ($R = 6\text{-Me}$, $R^1 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$) が生成することを見出した⁷。その後、2 位にメチル基を置換したピリジン誘導体とハロゲン化アルキルとの反応から得られるピリジニウム塩 1 とエトキシメチレン化合物 2a, b および(エトキシメチレン)マロンジニトリル 2c との反応を検討し、それぞれ対応する 2-アリリデン-1,2-ジヒドロピ

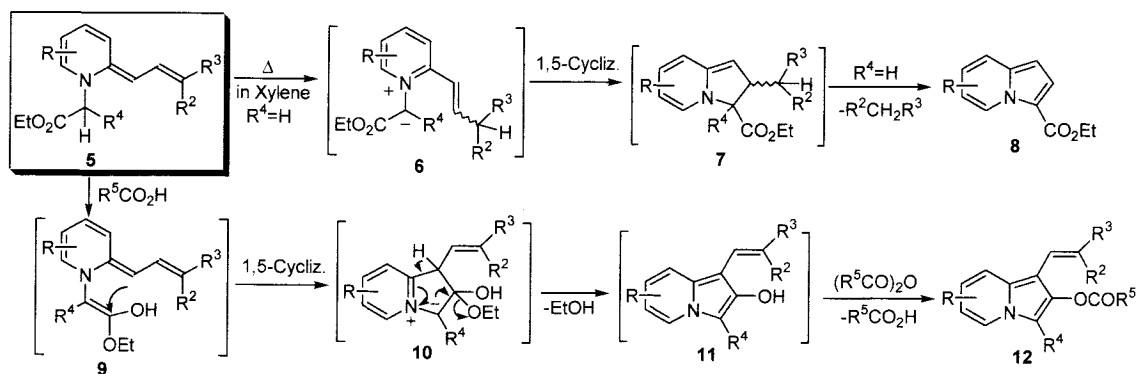


Scheme 1 Synthesis of 2-allylidene-1,2-dihydropyridines.

リジン誘導体 4 が得られることを見出し、この反応の一般性を確立することができた⁸。

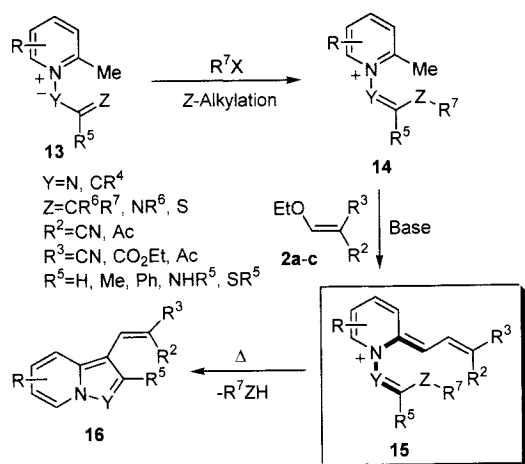
この 2-アリリデン-1,2-ジヒドロピリジン誘導体 4 の反応性については、2-メチレン-1,2-ジヒドロピリジン誘導体と同様な構造寄与、すなわち 4' のようにピリジン環の窒素上に陽イオンが、2 位のアリリデン基上に陰イオンが非局在化している構造を推定し、窒素上の置換基 (R^1) の 2 位に求電子中心を持つシステムを構築できれば、官能化されたビニル基を持つインドリジン合成できるものと考え、化合物 5 (スキーム 2) の 1 位の置換基中のカルボニル炭素の求電子性を利用して 1-ビニル-2-インドリジノール誘導体 11 の合成を最初に検討した。5 のキシレン環流条件下での熱分解反応は、1 位のメチレン水素の 2-アリリデン基上への移動、発生した 2-ビニルピリジニウムメチリド 6 の 1,5-双極性環化反応、芳香族化により生成した 3-インドリジノールカルボン酸エチル 8 を与えたのみであった。しかしながら、5 の酸無水物との反応を検討したところ、2-アシロキシ-1-ビニルインドリジン誘導体 12 が生成することを見出した⁹。この化合物 12 は、酸無水物中に含まれる微量の酸による 5 のケテンヘミアセタール 9 への異性化、続く分子内環化反応とエタノールの脱離による 1-ビニル-2-インドリジノール 11 の形成、そして最後に酸無水物によるヒドロキシル基のアシル化によって生成したと考えた。

この 2-アシロキシ-1-ビニルインドリジン誘導体 12 の生成機構から、官能化されたビニル基を有するインドリジンやピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン誘導体の合成には、その 2 位に適切な脱離基を持つ不飽和結合を窒素上の置換基として導入、すなわちジビニルアミン系とそのアザアナログ系(スキーム 3 の化合物 15 の太線の部分)を構築すれば可能ではないかと考えた。そこで、構造式 13 で示されるような 2-メチルピリジニウム *N*-ビニルアミニド¹⁰、*N*-置換イミドイルアミニド¹⁰、2-メチルピリジニウム *N*-置換チオカルバモイルメチリドあるいはアミニド¹¹、2-メチルピリジニウム *N*-[アルキルチオ(チ



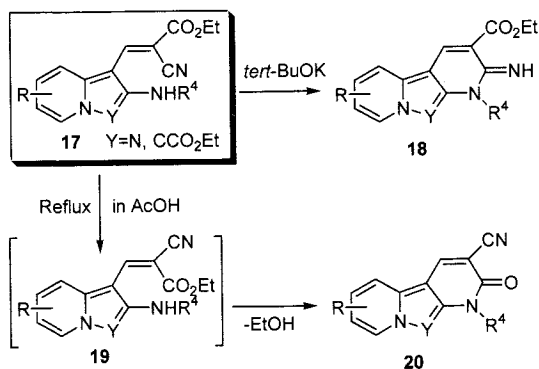
Scheme 2 Synthesis of 2-acyloxy-3-vinylindolizines.

オカルボニル]メチリド^{9b)}あるいはアミニド¹²⁾のハロゲン化アルキルでの1(3)位のアルキル化, 生成したピリジニウム塩 14 の塩基存在下でのビニル化剤 2a-c との反応から対応する1-ビニルあるいは1-メチレンアミノ-2-アリリデン-1,2-ジヒドロピリジン誘導体 15 の合成, 続く熱分解反応によりエステル, アミンあるいはチオールの脱離を経て, 2位に様々な置換基を持つ1-ビニルインドリジンあるいは3-ビニルピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体 16 を予想どおり合成することができた。



Scheme 3 Reaction sequence for the preparation of 1-vinylindolizines and 3-vinylpyrazolo[1,5-a]pyridines.

この反応の特徴は, 電子吸引性基を置換したビニル基と従来の合成法では導入困難な電子供与性基を2位に持つインドリジンおよびピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体 16 が合成できることであり, これらの置換基を手がかりとすればインドリジン骨格の1,2位で, ピラゾロ[1,5-a]ピリジン骨格の2,3位での分子内環化反応により新しい3環式の複素環化合物が合成できるものと考えた。そこで, ビニル基上の2位にシアノ基とエトキシカルボニル基を持つ2-(アルキルアミノ)インドリジンとピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体 17 (スキーム 4) に強塩基を反応させて2位のアミノ水素の引き抜き反応を試み

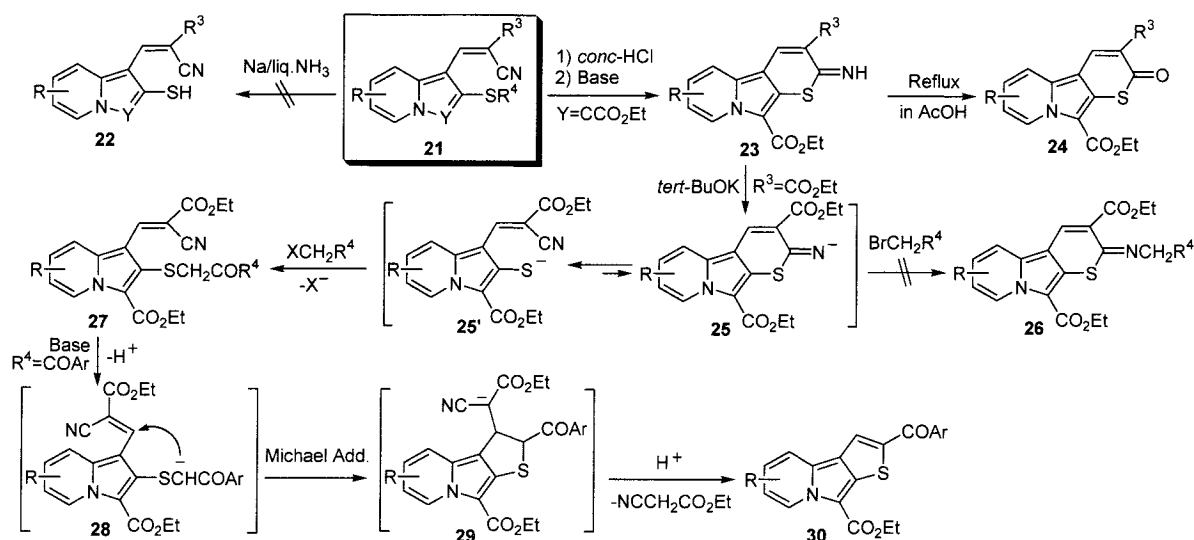


Scheme 4 Syntheses of indolizines and pyrazolo[1,5-a]pyridines fused with a pyridine ring.

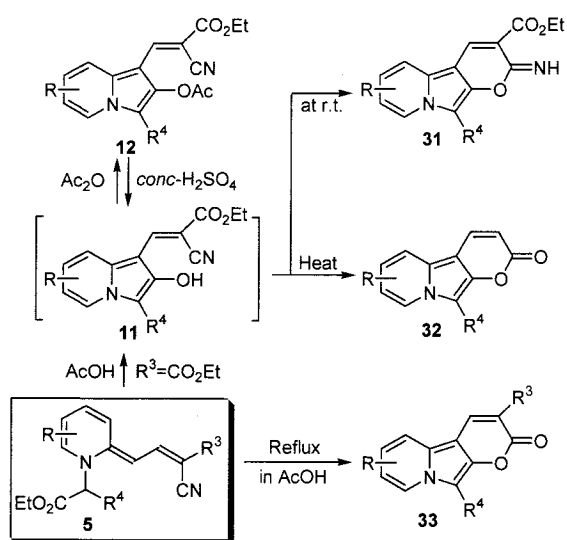
たところ, 発生した窒素アニオンのビニル基上のシアノ基への求核攻撃を経て3環式の1,2-ジヒドロピリジン-2-イミン体 18 を, また酢酸環流条件下ではビニル基のシス-トランス異性化後, 同じアミノ基のエステルカルボニル基への求核攻撃により2-ピリドン誘導体 20 を高収率で与えることを見出した¹¹⁾。

一方, 2位にアルキルチオ基を持つ誘導体 21 (R⁴ = Alkyl, スキーム 5) の液体アンモニア中ナトリウムでの処理は, 期待した2-チオール誘導体 22 を全く生成せず, 従ってそれからチン環の縮環した誘導体 23 を導くことはできなかったが, 3位にエステル基, 1位に2-シアノビニル基を置換した2-(メチルチオ)インドリジン誘導体の濃塩酸での処理がチノ[3,2-a]インドリジン-2-イミン誘導体 23 を与えることを見出した¹³⁾。この23のイミノ基は非常に安定で種々の酸, 塩基処理によってもカルボニル基に加水分解されなかったが, 後に述べるピラノ[3,2-a]インドリジン-2-オン誘導体の合成実験で見出した酢酸環流条件を適用することによって, カルボニル化合物 24 への変換に成功した¹⁴⁾。また, この2-イミン体 23 のN-アルキル化反応を, アルキル化剤にプロモ酢酸エチルを用いて検討したところ, 思いがけないことに 26 は全く得られず, 2-エトキシカルボニルメチルチオ-1-(2-シアノビニル)インドリジン誘導体 27 (R⁴ = OEt) が生成した。この事実は, 脱プロトン化された 25 が1-(2-シアノビニル)インドリジン-2-チオレート 25' と平衡にあり, この 25' がアルキル化を受けたことを示している。そこで, 同条件下, フェナシルハライドをアルキル化剤として2位に活性メチレン基を持つ2-フェナシルチオ-1-ビニルインドリジン誘導体 27 (R⁴ = Ar) の合成を試みたところ, 目的生成物がこの反応条件下でさらに分子内 Michael 付加反応を行った後, シアノ酢酸エチルの脱離による芳香族化を経てチエノ[3,2-a]インドリジン誘導体 30 を与えることを見出した¹⁴⁾。

2-アリリデン-1,2-ジヒドロピリジン誘導体 5 (スキーム 6) の無水酢酸との反応から得られた2-アセトキシ-1-[2-シアノ-2-(エトキシカルボニル)ビニル]インドリジン誘導体 12 の室温での濃硫酸による加水分解は, ピラノ[3,2-a]インドリジン-2-イミン体 31 を形成したが, この分子は難溶性でしかも不安定であるため, 取り扱いに問題があった。一方, 12 の加熱下での酸処理は同時に脱エステル化を伴って比較的安定なピラノ[3,2-a]インドリジン-2-オン誘導体 32 を与えたが収率は極めて低かった¹⁵⁾。この2-イミン体 31 のイミノ基を加水分解して安定なラクトン体への変換を種々検討したが, これらの骨格が部分的に芳香族性を持ち, 強酸によって芳香族の2-アミノピリリウム塩を与え, 強塩基によって発生



Scheme 5 Synthesis of indolizines fused with a thiene and a thiophene ring.



Scheme 6 Synthesis of pyrano [3,2-a] indolizines.

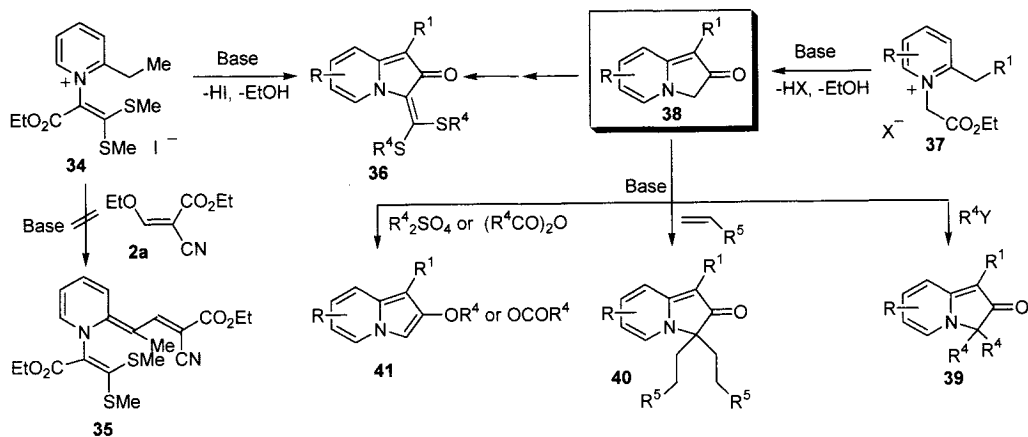
したそのアニオンが1-(2-シアノビニル)インドリジノン-2-オラートと平衡になる、等の理由からうまくいかなかった。しかしながら、5から12への変換反応において、無水酢酸中の微量の酢酸が化合物31の前駆体2-インドリジノール11の形成に作用している可能性が考えられたので、5を酢酸環流条件下で反応させたところ、対応するピラノ[3,2-a]インドリジン-2-オン誘導体33を低い収率ながら、一挙に合成することができた¹⁶⁾。

2. 2(3H)-インドリジノン誘導体を経由する方法

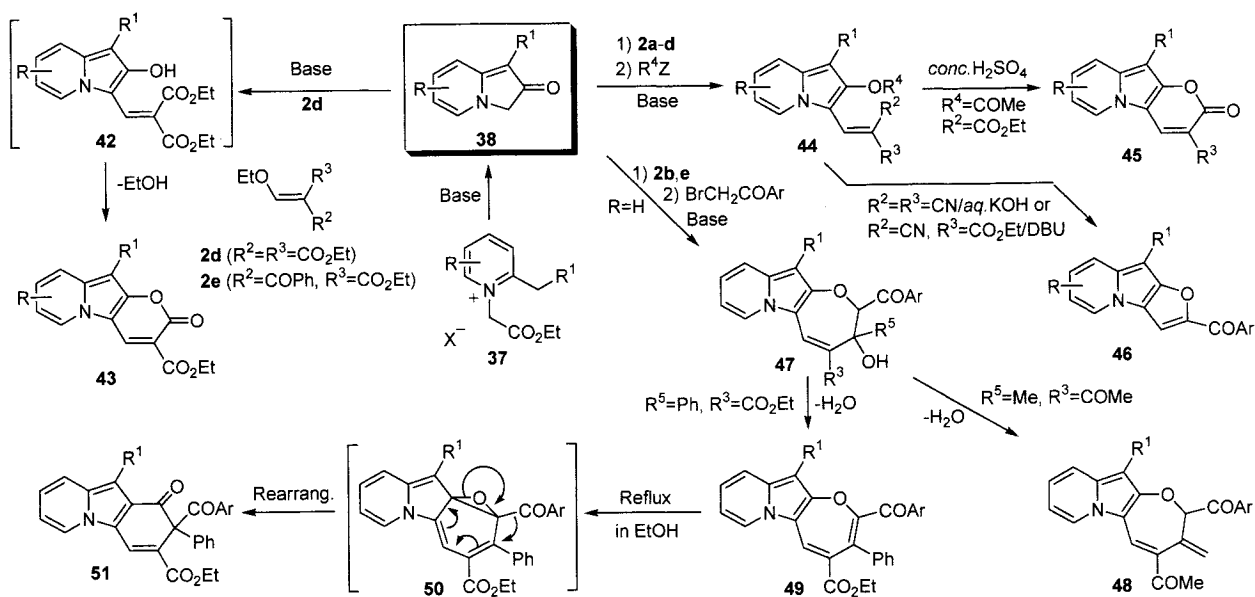
前節の2-アリリデン-1,2-ジヒドロピリジン誘導体15の閉環様式を研究する目的で、2-エチル-1-ビニルピリジニウム塩34(スキーム7)とビニル化剤2aとの反応を検討したところ、期待した2-アリリデン-1,2-ジヒドロピリジン誘導体35は生成せず、代わりに1-メチル-3-

メチレン-2(3H)-インドリジノン誘導体36が生成することを見出した¹⁷⁾。これは、ピリジン環の2位のメチレン基からの脱プロトン化によって発生したカルボアニオンが、ビニル化剤2と反応するよりも分子内のエステルカルボニル基の炭素を攻撃した結果と考えられた。そして、この反応において必ずしもビニル基が必須とは考えられないことから、2位にアルキル基およびアラルキル基を持つ1-(エトキシカルボニルメチル)ピリジニウム塩37を塩基処理したところ、いずれも対応する2(3H)-インドリジノン誘導体38を与えること、得られた38が塩基存在下、様々なハロゲン化アルキルあるいは電子不足オレフィンと3位の活性メチレン基の位置で2重のアルキル化、あるいはMichael付加反応を行い3,3-[二置換]誘導体39と40を、ジアルキル硫酸や酸無水物との反応で2-アルコキシあるいは2-アシロキシインドリジン誘導体41を与えることを見出した¹⁸⁾。なお、2-ピリジル酢酸エチルとプロモ酢酸エチルから得られるピリジニウム塩の類似の反応は、38のような2(3H)-インドリジノンでなく2-インドリジノール体を与えることがすでに報告されている¹⁹⁾。

次に、ピリジニウム塩37(スキーム8)の塩基処理によって生成した2(3H)-インドリジノン38の塩基存在下でのビニル化剤2a-cとの反応を検討したところ、いずれも速やかな反応は観察されるものの複雑な反応混合物を与え、有意な生成物を単離することはできなかった。しかしながら、(エトキシメチレン)マロン酸ジエチル2dとの反応で、低収率ながらピラノ[2,3-b]インドリジン誘導体43が生成することを見出した^{18a)}。このことは、38とビニル化剤2dの1:1の反応経路があり、3-ビニル-2-インドリジノール中間体42の存在を推定させた。そこで、この42のような中間体を捕捉するため



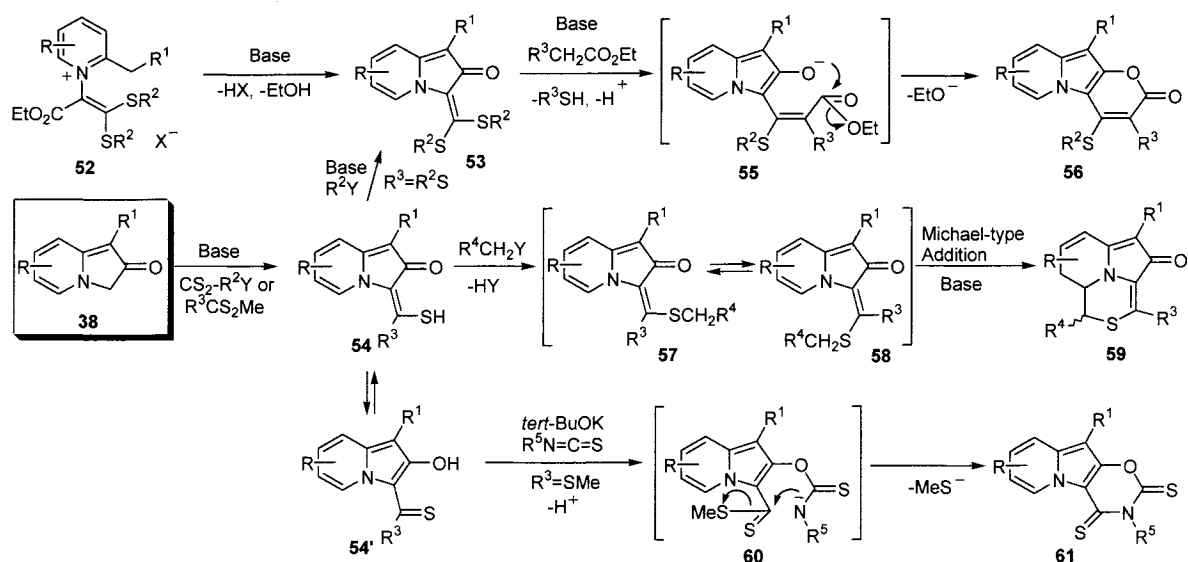
Scheme 7 Synthesis of 2(3H)-indolizinones and their alkylation, acylation, and Michael reaction.



Scheme 8 Synthesis of indolizines fused with a furan, pyran, oxepine, and benzene ring.

に、2(3H)-インドリジノン 38 とビニル化剤 2a-d の反応溶液に種々のアルキル化剤やアシル化剤を加えたところ、予想どおり 2-アルコキシあるいは 2-アシロキシ-3-ビニルインドリジン誘導体 44 を良い収率で合成することができた^{18b)}。得られた 2-アセトキシ-3-[(2-エトキシカルボニル)ビニル]-2(3H)-インドリジン誘導体 44 ($R^2 = \text{CO}_2\text{Et}$, $R^4 = \text{COMe}$) の濃硫酸での加水分解はピラノ[2,3-*b*]インドリジン-2-オン誘導体 45 を¹⁵⁾、ホルミル基に容易に変換できる 2,2-ジシアノビニル基²⁰⁾を置換した 2-(フェナシルオキシ)インドリジン誘導体 44 ($R^2 = R^3 = \text{CN}$, $R^4 = \text{CH}_2\text{COAr}$) の水酸化カリウム水溶液での処理は、2-(フェナシルオキシ)インドリジン-3-カルボアルデヒドの発生とその分子内脱水反応を同時に起こして、対応する 2-ベンゾイルフロ[2,3-*b*]インドリジン誘導体 46 を与えた²¹⁾。同じ化合物 46 は 2-(フェ

ナシルオキシ)インドリジン誘導体 44 ($R^4 = \text{CH}_2\text{COAr}$) を DBU のような塩基存在下、加熱することによっても得られた²²⁾。インドリジノン 38 のビニル化剤として 2b あるいは (エトキシメチレン)ベンゾイル酢酸エチル 2e、アルキル化剤としてフェナシルハライドとの反応では、極めて低収率ながら 2-ベンゾイル-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロオキセピノ[2,3-*b*]インドリジン誘導体 47 ($R^5 = \text{Me}$ または Ph) が得られることを見出した²³⁾。この 47 の酸触媒脱水反応を試みたところ、3-メチル体からは 3-メチレン-2,3-ジヒドロオキセピン体 48 を、3-フェニル体からは完全共役型オキセピン誘導体 49 を合成することができたが、49 は熱的に不安定で、エタノール中で数時間環流するだけでピリド[1,2-*a*]インドール誘導体 51 に転位した。完全共役型の化合物 49 の 1 つの X 線構造解析から、このオキセピン環は非平面で



Scheme 9 Synthesis of 3-methylene-2(3H)-indolizinones and their transformation to indolizines fused with a pyran, 1,4-thiazine, and 1,3-oxazine ring.

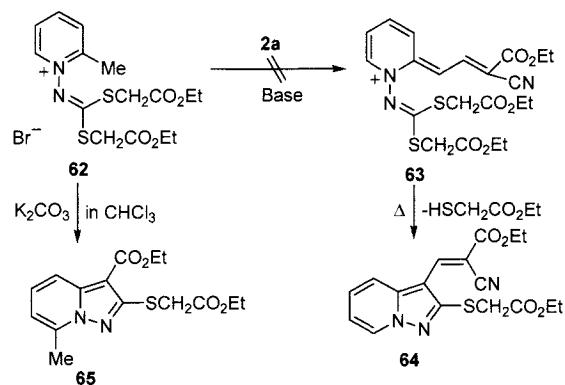
あることが示されたけれども、3-メチル体 47 ($R^5 = \text{Me}$) の脱水反応において 8π 電子系の完全共役型オキセピン環の形成を避けようとする傾向と、生成した 49 のオキセピン環のジヒドロベンゼン環への容易な転位反応が観察されたことは、反芳香族性との関連を強く示唆するものとして興味深い。

この節の最初に述べたように、52 (スキーム 9) のようなピリジニウム塩の塩基処理、あるいは 2(3H)-インドリジノン 38 の塩基存在下での二硫化炭素、次いでアルキル化剤との反応から生成する 2-[アルキルチオ(メルカプト)メチレン]-2(3H)-インドリジノン 54 の S-アルキル化によって得られる 2-[ビス(アルキルチオ)メチレン]-2(3H)-インドリジノン誘導体 53 は、分子内に反応性の高いエノンとケテンジチオアセタール部分を持ち、ジヒドロ芳香族化合物でもあるので、置換酢酸エステルのような 2 官能性試薬と反応を行わせることにより、4-(アルキルチオ)ピラノ[2,3-b]インドリジン誘導体 56 に変換することができた¹⁷⁾。また、前出および 38 とジチオカルボン酸メチルから得られる 54 ($R^3 = \text{SMe}, \text{Me}, \text{Ph}$) にアルキル化剤としてプロモアセトニトリル、プロモ酢酸エチル、フェナシルプロミドを用いて S-アルキル化反応を検討したところ、一旦生成した 57 の 2-メチレン基のシス-トランス異性化により生成した誘導体 58 の分子内 Michael 型付加反応が起こり 1,4-チアジノ[3,4,5-cd]インドリジン-4-オン誘導体 59²⁴⁾ を、54 あるいは 54' ($R^3 = \text{SMe}$) の強塩基性条件下でのイソチオシアネートとの反応は、O-アシル化、続くメチルチオレートイオンの脱離を伴う分子内閉環反応により 1,3-オキサジノ[6,5-b]インドリジン-2,4-ジチオン 61 を与えることを見出した²⁵⁾。

3. ピリド[2,1-c][1,4]チアジンあるいはピリド[1,2-d][1,3,4]チアジン誘導体を経由する方法

2-アリリデン-1,2-ジヒドロピリジン誘導体を経由して、3 位に電子吸引性基を置換したビニル基、2 位にエトキシカルボニルメチルチオ基を置換したピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体 64 (スキーム 10) を合成する目的で、1-[ビス(エトキシカルボニルメチルチオ)メチレンアミノ]-2-メチルピリジニウムプロミド 62 とビニル化剤 2a との反応をクロロホルム中、塩基に炭酸カリウムを使用して検討したところ、期待した 2-アリリデン-1,2-ジヒドロピリジン誘導体 63 は生成せず、代わりに 2-エトキシカルボニルメチルチオ-7-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体 65 が得られることを見出した²⁶⁾。

その後、様々なピリジニウム 1-(置換)チオカルボニルアミニド 66 ($Y = \text{N}$, スキーム 11) およびピリジニウム 1-(置換)チオカルボニルメチリド 66 ($Y = \text{CR}^3$) のプ



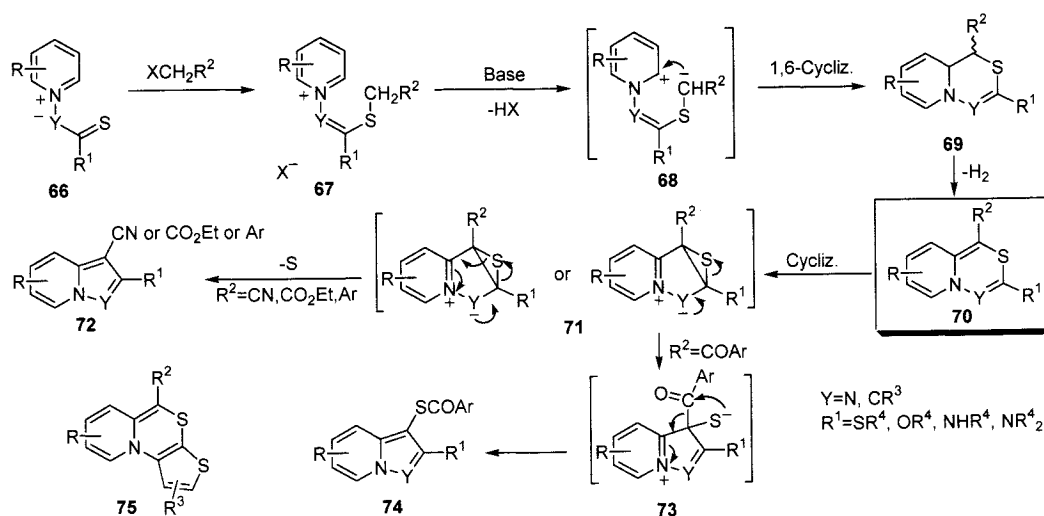
Scheme 10 Unexpected formation of pyrazolo[1,5-a]pyridine.

ロモ酢酸エチル、プロモアセトニトリル、電子吸引性基を置換したベンジルプロミドでの *S*-アルキル化反応から得られるピリジニウム塩 67 の塩基、次いで脱水素剤との反応を検討したところ²⁷⁾、2 位にアルキルチオ基、アルコキシ基、一置換あるいは二置換アミノ基を持ち、硫黄 1 原子が脱離したピラゾロ [1, 5-*a*]ピリジン 72 (Y = N) およびインドリジン誘導体 72 (Y = CR³) が比較的良好な収率で生成することを見出した。一方、アルキル化剤にフェナシルプロミド誘導体を使用して得られるピリジニウム塩 67 (R² = COAr) の反応からは、硫黄上にベンジル基が転位した誘導体 74 が生成することを見出すとともに、本法がこの種の化合物の優れた一般的な合成法であることを明らかにした。この反応機構は、塩基によるビニル基上の置換基の活性メチレン水素の引き抜きにより開始され、発生した双性イオン 68 の 1,6-環化反応により 4,4*a*-ジヒドロピリド [1,2-*d*] [1,3,4]チアジジンあるいは 1,9*a*-ジヒドロピリド [2,1-*c*] [1,4]チアジジン中間体 69 を形成し、続く脱水素により 12π 電子系を持つピリド [1,2-*d*] [1,3,4]チアジジンあるいはピリド [2,1-*c*] [1,4]チアジジン誘導体 70 となる。その後、70 は 3 環式チラン 71 に環化し、置換基 R² がシアノ基、エステル基、アリアル基の場合脱硫して化合物 72 を、置換基 R² がアリアルカルボニル基の場合チラン環の開環とともにこのアリアルカルボニル基の硫黄原子上への転位を経て化合物 74 を形成したと考えた。この反応が転位と脱硫に分かれる原因はよくわからないが、類似の反応として 1,3,4-チアジジンアニオンのピラゾールと 4-メルカプトピラゾールへの変換反応が既に報告されている²⁸⁾。上記の反応における 70 のような 4nπ 電子系の分子の存在は、反応系からそのジヒドロ化合物 69 が比較的に検出したり単離でき、そ

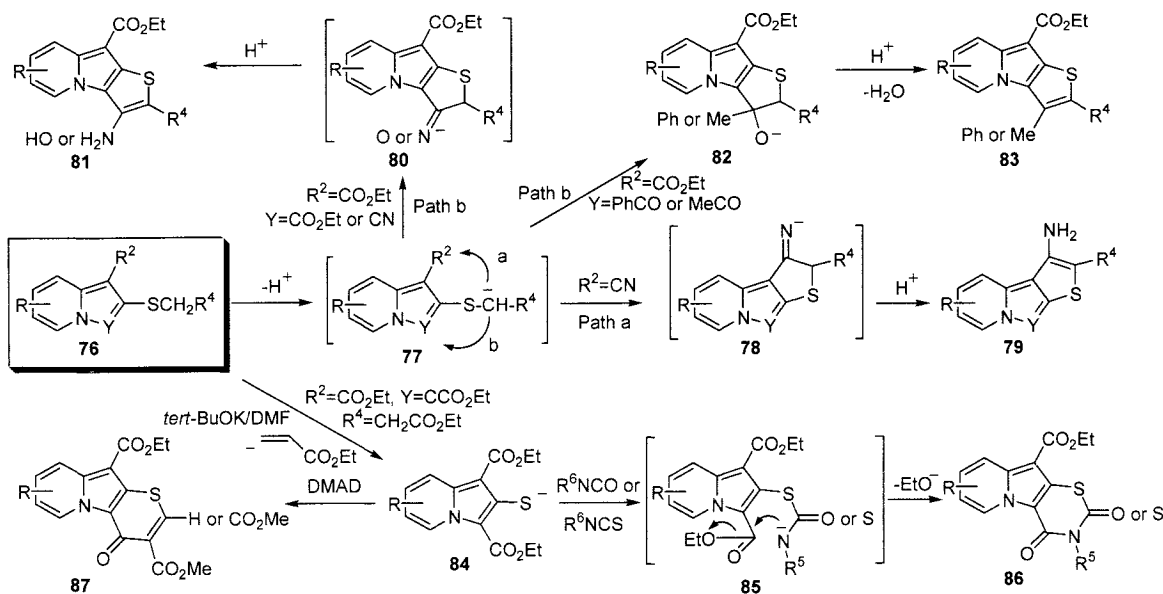
これらの脱水素反応が対応する生成物を与えること^{26,27a,c)}、および 2 環式の 70 は不安定で検出はできなかったが、チオフェン環が縮環した 3 環式誘導体 75 は、4 環式チラン化合物への閉環反応がそのチオフェン環の芳香族性を壊すので起こらず、比較的安定で実際に単離できること、等から支持された²⁹⁾。

この方法を用いて 2 位にエトキシカルボニルメチルチオ基、インドリジンの 1,3 位とピラゾロ [1,5-*a*]ピリジンの 3 位にシアノ基およびアシル基を置換した誘導体 76 (スキーム 12) を合成し、塩基存在下 2 位の活性メチレン基からの脱プロトン化により発生した中間体 77 の分子内求核付加反応により、チエノ [3,2-*a*]インドリジン 79 (Path a, Y = CO₂Et), チエノ [2,3-*b*]インドリジン 81 と 83 (Path b)³⁰⁾、チエノ [2,3-*b*]ピラゾロ [1,5:1'2']ピリジン誘導体 79 (Path a, Y = N) を合成した³¹⁾。さらに、*S*-保護されたインドリジン誘導体 76 (R⁴ = CH₂CO₂Et) を用いて、強塩基での脱保護 (逆 Michael 付加反応)、生成したインドリジン-2-チオレート 84 にイソシアネートあるいはイソチオシアネートを反応させたところ、*S*-アシル化後、付加体 85 の窒素アニオンが 3 位のエステルカルボニル基を求核攻撃し、エトキシドイオンの脱離を伴って 1,3-チアジノ [6,5-*b*]インドリジン誘導体 86 を与え³²⁾、84 とアセチレンジカルボン酸ジメチル (DMAD) との反応では、この反応条件下で 1 つのエステル基の脱離も観察されるが、同様な反応経路を経てチイノ [2,3-*b*]インドリジン誘導体 87 が生成することを見出した³³⁾。

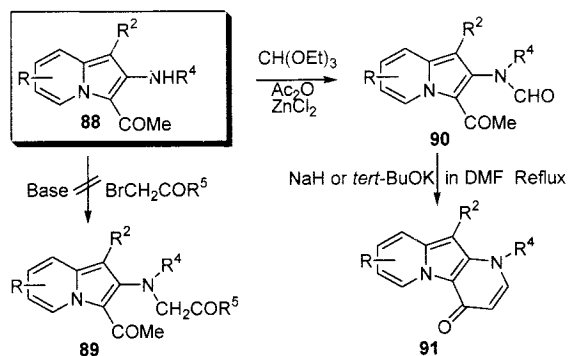
3 位にアセチル基、2 位にアルキルアミノ基を置換したインドリジン誘導体 88 (スキーム 13) は、1,3 位の置換基との立体的な混み合いのため、プロモ酢酸エチルのようなアルキル化剤によって *N*-アルキル化反応を受け



Scheme 11 Formation mechanisms for the preparation of indolizines and pyrazolo [1,5-*a*] pyridines.



Scheme 12 Syntheses of indolizines and pyrazolo [1,5-*a*] pyridines fused with a thiophene and 1,3-thiazine ring.



Scheme 13 Syntheses of 1,4-dihydropyrido [2,3-*b*] indolizin-4-ones.

なかった。そこで、*N*-官能化反応を種々検討したところオルトギ酸エチル-無水酢酸系で*N*-ホルミル化反応が起こることを見出した。この方法で得られた2-ホルムアミド誘導体 90 を DMF 中、強塩基性条件下で加熱したところ、ホルミル基とアセチル基の間で分子内脱水反応が起こり 1,4-ジヒドロピrido [2,3-*b*] インドリジン-4-オン誘導体 91 を合成することができた³⁴⁾。

4. その他

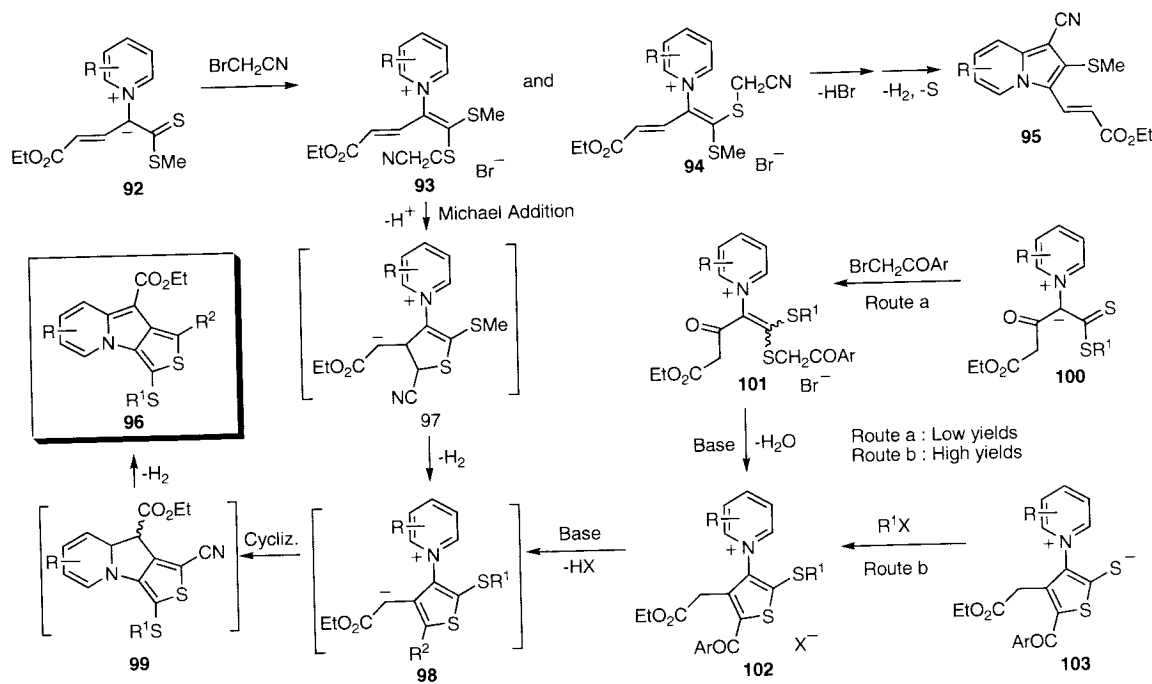
2 位にメチルチオ基、3 位にモノ置換ビニル基を持つインドリジン誘導体 95 (スキーム 14) を合成するために、イリド陰イオン部に 2-(エトキシカルボニル)ビニル基を置換したピリジニウムメチリド 92 とプロモアセトニトリルから得られるピリジニウム塩 93 と 94 に前節の反応を適用したところ、目的化合物 95 とともに、1-シアノ-3-(メチルチオ)チエノ [3,4-*b*] インドリジン-9-カルボン酸エチル 96 ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CN}$) が少量生成することを見出した³⁵⁾。この 96 は、95 を導くピリジニウム塩

94 の 1 位のビニル基のシス-トランス異性体である 93 の塩基存在下での分子内 Michael 付加、生成した付加体 97 の芳香族化、発生した 1,5-双極子 98 の分子内環化、芳香族化によって生成したものと考えた。

しかしながら、上記の方法ではチエノ [3,4-*b*] インドリジン誘導体 96 を合成するのは効率が悪いので、3-(1-ピリジニオ)チオフェン-4-エトキシカルボニルメチド中間体 98 を別途発生させることを計画した。最初はイリド陰イオン部にエトキシカルボニルアセチル基を持つピリジニウムメチリド 100 とフェナシルプロミドから得られるピリジニウム塩 101 を用いるものであり (Route a), 101 の塩基、脱水素剤との反応により予想どおり対応する生成物 96 ($R^2 = \text{COAr}$) を得ることができたが、収率はあまり良くなかった³⁶⁾。次の方法は、最初からチオフェン環を持っている原料、すなわち 3-(1-ピリジニオ)チオフェン-2-チオレート誘導体 103 を使用するものであり、103 と色々なアルキル化剤から得られたピリジニウム塩 102 の同様な反応は良い収率で対応する化合物 96 を与えることを見出した³⁷⁾。

おわりに

以上、市販のピリジン誘導体から簡単に合成できるピリジニウム *N*-イリドとピリジニウム塩を原料として、いくつかの縮環したインドリジンとピラゾロ [1,5-*a*] ピリジン誘導体の合成法について述べた。これらの複素環化合物の用途についてはまだほとんど手が付けられていないが、この種の化合物の多くに抗アレルギー作用と血小板凝集抑制作用のあることと 1,4-チアジノ [3,4,5-*cd*] インドリジン-4-オン誘導体 59 に抗結核作用のあ



Scheme 14 Some routes to thieno [3,4-*b*] indolizines.

ることが見出されている。また, 18, 20, 23, 24, 33, 43, 45, 56, 87, 91 のような誘導体は強い蛍光を持つことから, 蛍光性材料としての用途が期待できるかもしれない。さらに, 3位にアリアルメチルチオ基を持つチエノ [3,4-*b*]インドリジン誘導体 96 ($R^1 = \text{CH}_2\text{Ar}$) は, スルフィド結合をスペーサーとして2つの芳香環が分子内 π - π 相互作用を示す興味深い分子である³⁷⁾。そして, この配座はスペーサーのスルフィド結合に関してゴーシュ配座であることが X 線構造解析で示されるとともに, プロトン NMR スペクトルによりチエノインドリジン環のピリジン環上のプロトンおよびアリアル基のプロトンの遮蔽による高磁場シフトとして示され, 3位の芳香環が大きくなるほどこの高磁場シフトが増加することも見出した。この事実, これらの分子においては立体的に混みあったゴーシュ配座が混みあいの少ないアンチ配座より優勢であることを示し, MOPAC, PM 3 計算からも支持された^{37c)}。これは, スルフィド鎖の硫黄原子が置換基を持たず, 炭素-硫黄結合も長いので置換基の立体反発が緩和されること, 炭素-硫黄-炭素結合角が約 100 度と狭いので, 比較的離れた芳香環同士の接近が容易になり, 相互作用を起こし易くなっているためと考えている。また, これらの分子が配座の変換に伴うホトクロミズムを示すので, この機能を生かした用途について現在検討している。

紙数の関係で, 反応の細部や重要性の低いと判断した点については省略し, 反応のスキームについても大部分は類例をまとめた形で示させていただいた。わかりにく

い点や細部については引用文献を参照していただければ幸いである。

謝辞 本研究は伊東祐隆名誉教授, 故櫻井敏雄教授, 漆戸邦夫教授, 藤井恒男教授, 菅博幸助教授を始め引用文献に記載した多くの学生諸氏との共同研究で行ったものであり, ここに深く感謝の意を表します。

(2004年8月17日受理)

文献

- 1) これに関する総説: (a) W. L. Mosby, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Part 1, A. Weissberger, ed., Interscience Publishers, New York, 1961, p 325; (b) C. G. Stuckwisch, *Synthesis*, 1973, 469; (c) T. Uchida, K. Matsumoto, *ibid.*, 1976, 209; (d) W. Sliwa, *Heterocycles*, 43, 2005 (1996)
- 2) (a) V. Boekelheide, K. Fahrenholtz, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 458 (1961); (b) V. Boekelheide, N. A. Fedoruk, *J. Org. Chem.*, 33, 2062 (1968)
- 3) (a) Y. Tamura, A. Yamakami, M. Ikeda, *Yakugaku Zasshi*, 91, 1154 (1971); (b) Y. Tamura, N. Tsujimoto, Y. Sumida, M. Ikeda, *Tetrahedron*, 28, 21 (1972); (c) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, *J. Org. Chem.*, 37, 3106 (1972); (d) T. Sasaki, K. Kanematsu, A. Kakehi, G. Ito, *Tetrahedron*, 28, 4942 (1972); (e) *idem*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1973, 2089; (f) Y. Tamura, Y. Sumida, S. Haruki, M. Ikeda, *ibid.*, 1975, 575
- 4) A. E. Tschitschibabin, *Ber. dtsh. chem. Ges.*, 60, 1607 (1927)
- 5) (a) A. Galbraith, J. Small, V. Boekelheide, *J. Org. Chem.*, 24, 582 (1959); (b) A. Galbraith, J. Small, R. A. Barnes, V. Boekelheide, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 453 (1961)
- 6) K. Matsumoto, T. Uchida, K. Aoyama, M. Nishikawa, T. Kurada, *J. Heterocycl. Chem.*, 25, 1793 (1988)
- 7) A. Kakehi, S. Ito, T. Funahashi, N. Ogasawara, *Chem. Lett.*, 1975, 919
- 8) A. Kakehi, S. Ito, T. Funahashi, N. Ogasawara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 49, 2250 (1976)

- 9) (a) A. Kakehi, S. Ito, T. Maeda, R. Takeda, M. Nishimura, T. Yamaguchi, *Chem. Lett.*, 1978, 59; (b) A. Kakehi, S. Ito, T. Maeda, R. Takeda, M. Nishimura, M. Tamashima, T. Yamaguchi, *J. Org. Chem.*, 43, 4837 (1978)
- 10) A. Kakehi, S. Ito, K. Uchiyama, K. Kondo, *J. Org. Chem.*, 43, 2896 (1978)
- 11) (a) A. Kakehi, S. Ito, K. Watanabe, T. Ono, T. Miyajima, *Chem. Lett.*, 1979, 205; (b) *idem*, *J. Chem. Reseach (S)*, 1980, 18; (M), 1980, 0401
- 12) A. Kakehi, S. Ito, K. Watanabe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 53, 1775 (1980)
- 13) A. Kakehi, S. Ito, T. Ohizumi, T. Maeda, *J. Org. Chem.*, 47, 369 (1982)
- 14) A. Kakehi, S. Ito, H. Suga, S. Takano, K. Hirata, *Chem. Pharm. Bull.*, 46, 1632 (1998)
- 15) A. Kakehi, S. Ito, S. Murakami, H. Sano, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 57, 548 (1984)
- 16) A. Kakehi, S. Ito, K. Matsubara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 68, 2409 (1995)
- 17) (a) A. Kakehi, S. Ito, K. Nakanishi, M. Kitagawa, *Chem. Lett.*, 1979, 297; (b) A. Kakehi, S. Ito, K. Nakanishi, K. Watanabe, M. Kitagawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 53, 1115 (1980)
- 18) (a) A. Kakehi, S. Ito, K. Watanabe, M. Kitagawa, S. Takeuchi, T. Hashimoto, *J. Org. Chem.*, 45, 5100 (1980); (b) A. Kakehi, S. Ito, B. Wada, K. Watanabe, K. Nishimura, A. Kumagai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 55, 3590 (1982)
- 19) D. R. Bragg, D. G. Wibberley, *J. Chem. Soc.*, C, 1963, 3277
- 20) J. B. Paine III, R. B. Woodward, D. Dolphin, *J. Org. Chem.*, 41, 2826 (1976)
- 21) A. Kakehi, S. Ito, T. Ohizumi, M. Ito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 56, 1219 (1983)
- 22) A. Kakehi, S. Ito, H. Furuta, K. Todoroki, *J. Fac. Eng. Shinshu Univ.*, 58, 1 (1985)
- 23) (a) A. Kakehi, S. Ito, H. Muranaka, *J. Fac. Eng. Shinshu Univ.*, 74, 31 (1994); (b) *idem*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 67, 2795 (1994)
- 24) (a) A. Kakehi, S. Ito, S. Hatanaka, *Chem. Lett.*, 1989, 2229; (b) A. Kakehi, S. Ito, T. Fujii, T. Sakurai, K. Urushido, S. Hatanaka, T. Mabuchi, S. Matsushita, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 63, 3571 (1990); (c) A. Kakehi, S. Ito, H. Suga, T. Kobayashi, S. Hatanaka, *Chem. Pharm. Bull.*, 46, 1866 (1998)
- 25) A. Kakehi, S. Ito, T. Sakurai, K. Urushido, S. Hatanaka, K. Sugiura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 64, 3296 (1991)
- 26) (a) A. Kakehi, S. Ito, M. Ito, T. Yotsuya, *Heterocycles*, 22, 2237 (1984); (b) *idem*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 58, 1432 (1985)
- 27) (a) A. Kakehi, S. Ito, S. Yonezu, K. Maruta, K. Yuito, *Heterocycles*, 23, 33 (1985); (b) A. Kakehi, S. Ito, K. Nagata, N. Kinoshita, N. Kakinuma, *Chem. Pharm. Bull.*, 35, 156 (1987); (c) A. Kakehi, S. Ito, S. Yonezu, K. Maruta, K. Yuito, M. Shiohara, K. Adachi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 60, 1867 (1987); (d) A. Kakehi, S. Ito, N. Kinoshita, Y. Abaka, *ibid.*, 61, 2055 (1988)
- 28) (a) R. R. Schmidt, H. Huth, *Tetrahedron Lett.*, 1975, 33; (b) R. R. Schmidt, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 14, 581 (1975)
- 29) (a) A. Kakehi, S. Ito, Y. Ohno, S. Shiba, S. Kamata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 60, 3713 (1987); (b) A. Kakehi, S. Ito, J. Hakui, H. Fukazawa, *ibid.*, 65, 1244 (1992)
- 30) (a) A. Kakehi, S. Ito, S. Matsumoto, Y. Morimoto, *Chem. Lett.*, 1987, 2043; (b) A. Kakehi, S. Ito, T. Fujii, S. Matsumoto, Y. Morimoto, M. Shiohara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 62, 119 (1989); (c) A. Kakehi, S. Ito, N. Yamada, K. Yamaguchi, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 1527 (1990); (d) A. Kakehi, S. Ito, T. Fujii, T. Ueda, T. Hirata, *ibid.*, 40, 2313 (1992)
- 31) A. Kakehi, S. Ito, T. Sakurai, K. Urushido, H. Isawa, T. Takashima, *Chem. Pharm. Bull.*, 38, 2667 (1990)
- 32) A. Kakehi, S. Ito, T. Sakurai, K. Urushido, H. Isawa, M. Enomoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 64, 3289 (1991)
- 33) A. Kakehi, S. Ito, H. Suga, H. Takahashi, K. Dobashi, *Heterocycles*, 52, 215 (2000)
- 34) A. Kakehi, S. Ito, S. Hayashi, T. Fujii, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 69, 3573 (1995)
- 35) (a) A. Kakehi, S. Ito, H. Sa, *Chem. Pharm. Bull.*, 47, 1607 (1999); (b) A. Kakehi, S. Ito, K. Hirata, P. Zuo, *ibid.*, 48, 865 (2000)
- 36) A. Kakehi, S. Ito, H. Suga, K. Yasuraoka, *Heterocycles*, 54, 185 (2001)
- 37) (a) A. Kakehi, S. Ito, H. Suga, T. Miwa, T. Mori, T. Kobayashi, *Heterocycles*, 57, 17 (2002); (b) A. Kakehi, S. Ito, H. Suga, T. Miwa, T. Mori, T. Fujii, N. Tanaka, T. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 51, 75 (2003); (c) A. Kakehi, H. Suga, T. Kako, T. Fujii, N. Tanaka, T. Kobayashi, *ibid.*, 51, 1246 (2003)

PROFILE



寛 昭一 信州大学工学部・教授

〔経歴〕 1973年名古屋大学大学院工学研究科博士課程修了。1973年信州大学工学部講師、1974年信州大学工学部助教授、1997年信州大学工学部教授 現在に至る。

〔専門〕 有機合成化学、複素環化学。

〔連絡先〕 e-mail: akakehi@gipwc.shinshu-u.ac.jp