

共役アザヘキサトリエン系の電子環状反応によるピリジン環および縮合ピリジン環の構築

杉野栄一¹⁾, 日比野 俐

The Construction of Pyridine Nucleus and Condensed Pyridine Nucleus by Electrocyclic Reaction of Conjugated Azahexatriene Systems

Eiichi Sugino¹⁾ and Satoshi Hibino

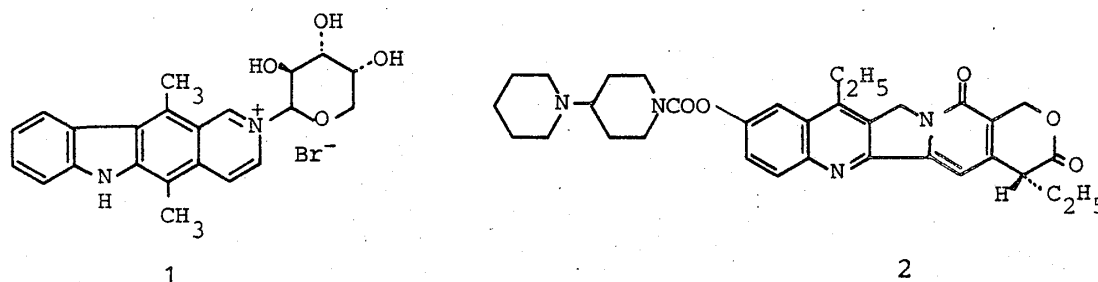
ABSTRACT We now describe here the recent advances in the synthesis of pyridine nucleus and condensed pyridine nucleus by electrocyclic reaction of conjugated azahexatriene systems, such as 1-azahexatriene, 2-azahexatriene, and 3-azahexatriene system.

I. はじめに

動植物由来の天然の微量成分は古くから特異な生理活性を有することが知られ、疾病の推移と共に様々な医薬品の盛衰がみられてきた。現在もなお数多くの医薬品が実用に供せられており、医薬品の原点とも言える。

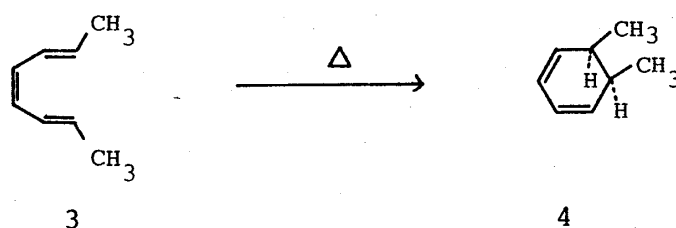
一方、天然由来の生理活性物質あるいは医薬品を先導母核として誘導、修飾された合成医薬品は多岐にわたり、衆知の事である²⁾。抗腫瘍性アルカロイドのエリブチシン、カンプトテシンの水溶性誘導体〔SUN-4599(1), CPT-11(2)〕の合成と、これらの開発研究も最近の一話題である (Scheme 1)。

Scheme 1



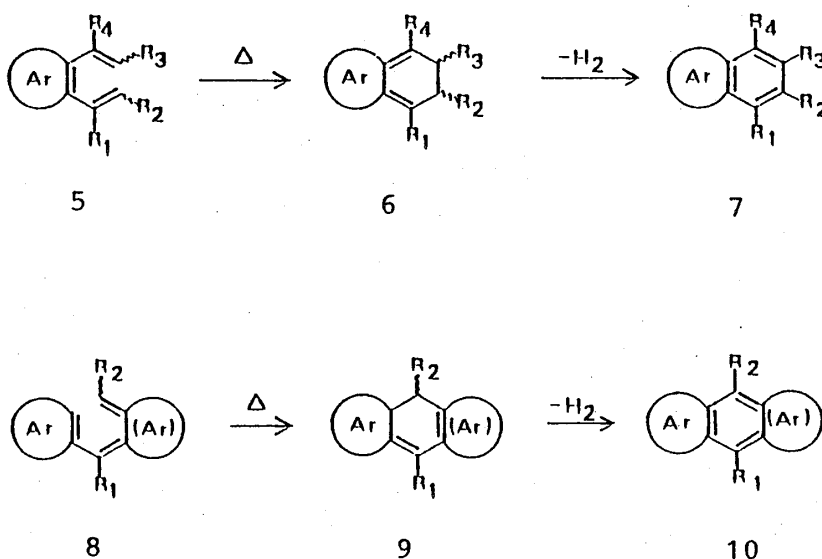
さて、医薬品の基本骨格には、含窒素複素芳香環を有するものが極めて多く見られ、付加価値の高い基本構造と言える。これらの合成法には膨大な量の報告が見られるが³⁾、現在もなお新規合成法が報告されている。著者らは、含窒素縮合複素芳香環類の合成に共役ヘキサトリエン (3) と一般に言われる共役 6 π 電子系が熱あるいは光により閉環し、シクロヘキサジエン (4) を形成する反応、すなわち電子環状反応 (electrocyclic reaction)⁴⁾ が利用できることに注目し検討してきた。

Scheme 2



Scheme 3 に示すように、まず芳香環あるいは複素芳香環の 2 π 電子と共役した安定型ヘキサトリエン系 (5) の熱閉環による含窒素縮合複素芳香環系 (7) の合成研究^{5b,c)}。第二に、2 個の芳香環あるいは複素芳香環の 2 π 電子、合計 4 π 電子と共役した非安定型ヘキサトリエン系 (8) の熱閉環によって、2 個の芳香環あるいは複素芳香環の間にベンゼン環を構築し、一挙に直線状に縮合した多環性縮合複素芳香環系 (10) の合成に成果を見い出してきた^{5d-g)}。

Scheme 3

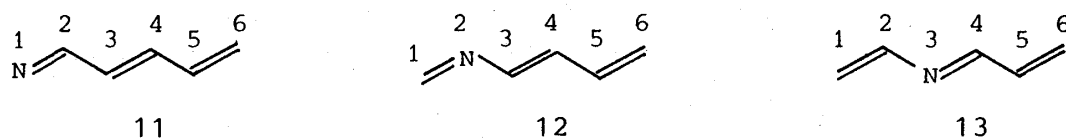


Ar: Aromatic or Heteroaromatic

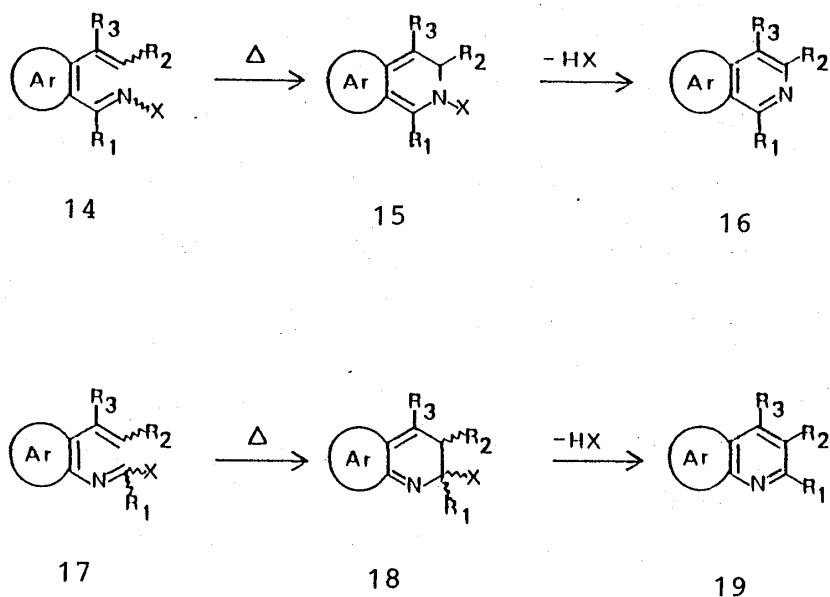
一方、共役ヘキサトリエン系の6個の炭素原子のうち1個を窒素原子で置換した場合にはジヒドロピリジンが得られると推定され、脱水素の過程を経由すれば複素芳香環、すなわちピリジン環に導くことができる。さらに、このアザヘキサトリエン系 (Scheme 4) を構成する6個の π 電子のうち、少なくとも2 π 電子を芳香環または複素芳香環で共有あるいは提供した場合には、Scheme 5 に示した2例の場合でもイソキノリン環を始めとする多種多様な縮合ピリジン類の合成への可能性を秘め、芳香環あるいは複素芳香環の位置をスライドさせることにより他の縮合ピリジン環系の合成も可能である。

ところで、共役モノアザヘキサトリエン系 (Scheme 4) は、窒素原子の置換位置によって、1-アザヘキサ-1,3,5-トリエン系 (11)、2-アザヘキサ-1,3,5-トリエン系 (12) および3-アザヘキサ-1,3,5-トリエン系 (13) に大別できる。本稿では、著者らの研究例も含め、この3節に分類し述べることとし、前述した共役ヘキサトリエン系の

Scheme 4



Scheme 5



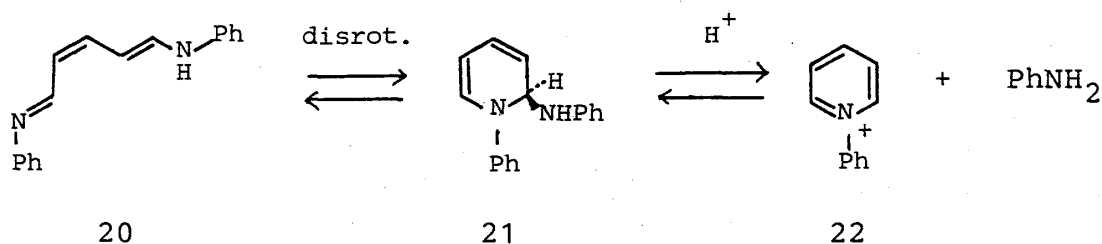
Ar: Aromatic or Heteroaromatic

電子環状反応の応用と、ベンゾシクロブテンの熱分解により生成する共役ヘキサトリエン系の電子環状反応⁵⁹⁾については省略する。

II. 1-アザヘキサ-1,3,5-トリエン系の環化反応

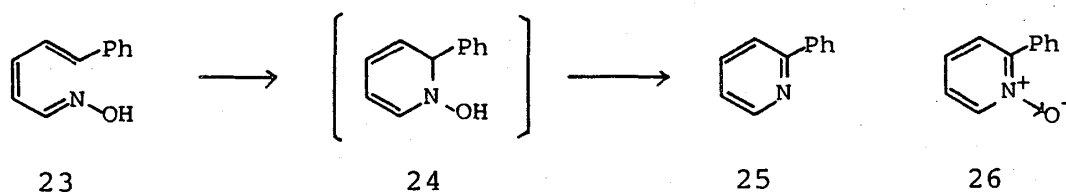
1903年, Zinkeは⁶⁾グルタコンジアルデヒドジアニル (20) を熱分解したところ, 1-フェニルピリジニウム塩 (22) が得られたことを報告している (Scheme 6)。当時は, 電子環状反応という概念は無かったが, 現在ではこの反応は協奏的 (concerted), 逆旋的 (disrotatory) 経路で進行している電子環状反応と考えられている。さらに, この最初の例では末端アニリノ基が脱離基として効果的に機能していることも注目に値する。

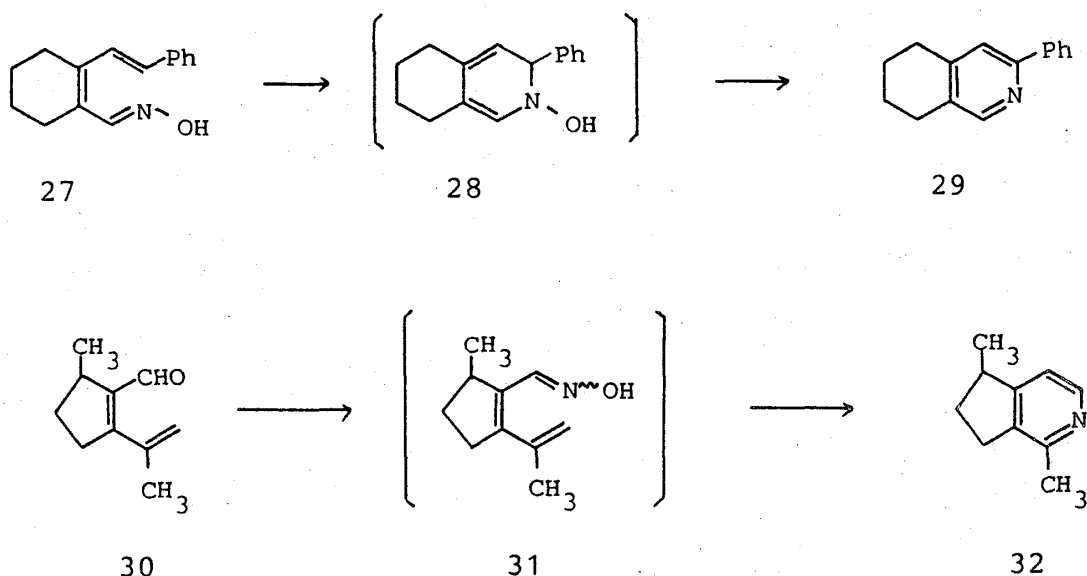
Scheme 6



約70年後の1972年, Schiessらは⁷⁾ジエンオキシム (23) あるいは (27) の熱閉環反応によって2-フェニルピリジン (25), テトラヒドロイソキノリン (29) を得たと報告している。一方, Wuestらは⁸⁾アルデヒド (30) をヒドロキシアミン存在下加熱して, (+)-アクチニジン (32) を得ることに成功している。これは中間に1-アザヘキサトリエン系 (31) を経由したものと考えられる (Scheme 7)。この例でも, 末端オキシム部のヒドロキシル基が脱離し, 芳香化に役立っていると推定される。

Scheme 7

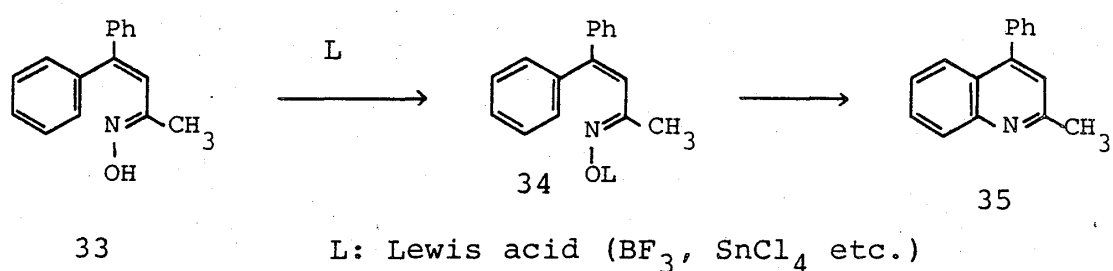




はじめに述べたように、アザヘキサトリエン系の一部を芳香環あるいは複素芳香環で構成すると、多環性の縮合複素芳香環類の構築が可能となるが、その閉環反応性は脂肪族（あるいは脂環）性の置換基を有しているアザヘキサトリエン系とは異なると予想される。

Kucherenko らは⁹⁾オキシム (33) を Lewis 酸または五酸化ニリンで処理すると、求電子的に環化反応が進行しキノリン環 (35) が得られたことを報告し (Scheme 8), 同時に光照射によるオレフィン部の E-Z 異性化が閉環収率の向上に有効であったと述べている。

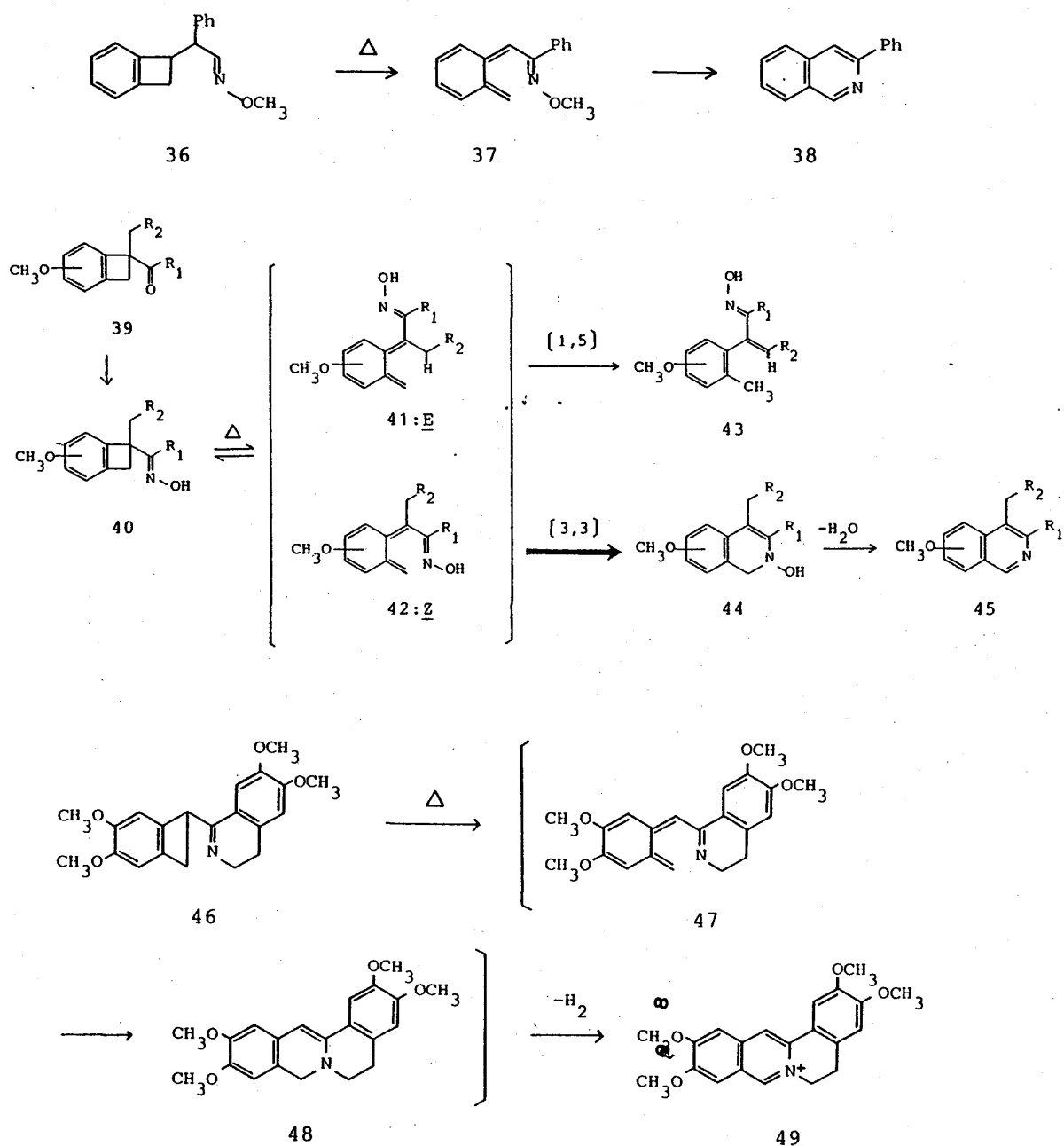
Scheme 8



1971年, Oppolzer は¹⁰⁾イミノ基を有するベンゾシクロブテン (36) の熱分解によりイソキノリン (38) を得たと報告している。この反応は、ベンゾシクロブテンの閉環と同時に得られる 1-アザヘキサトリエン系 (37) の電子環状反応によって進行したものである。最近, 実戸, 福本¹¹⁾らもオキシムを含むベンゾシクロブテン系 (40) から 3,4-ジ置換イソキノリン (45) を収率良く合成している。亀谷, 福本らも¹²⁾ベンゾシクロブテン誘導体 (46) の熱分解反応で発生させた 1-アザヘキサトリエン系 (47) の電子環状反応によって 90% の高

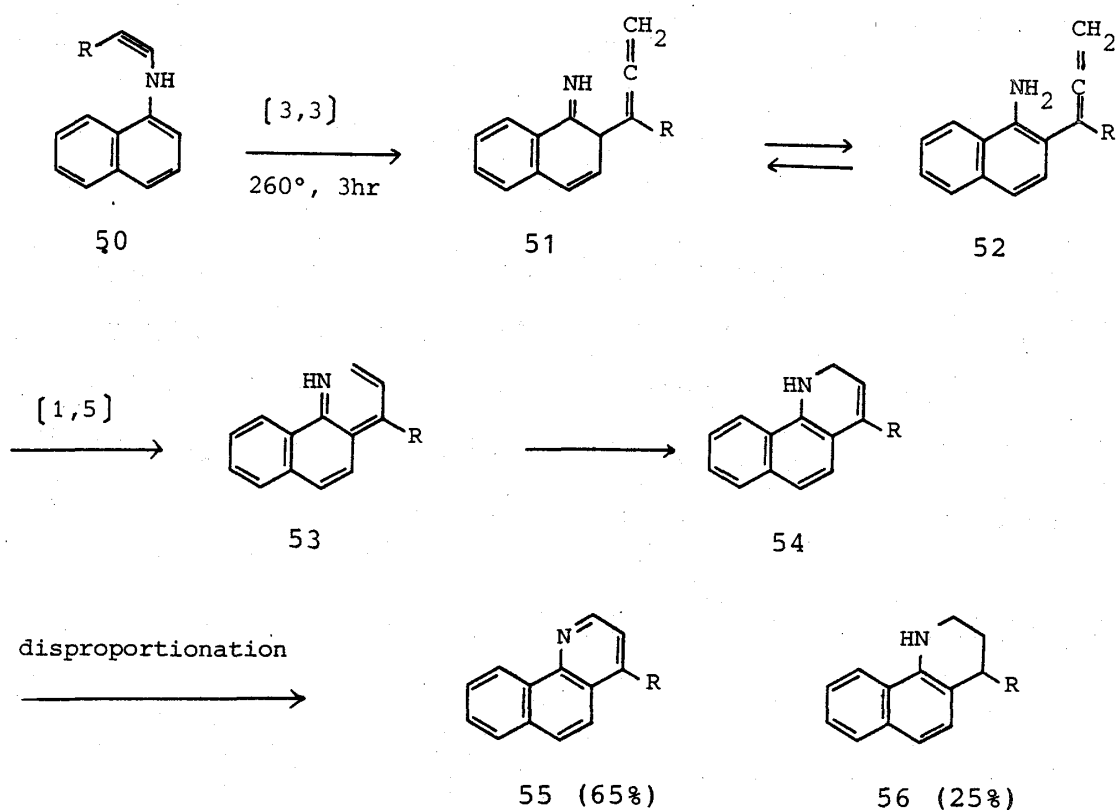
収率でプロトベルベリン (47) としている。

Scheme 9



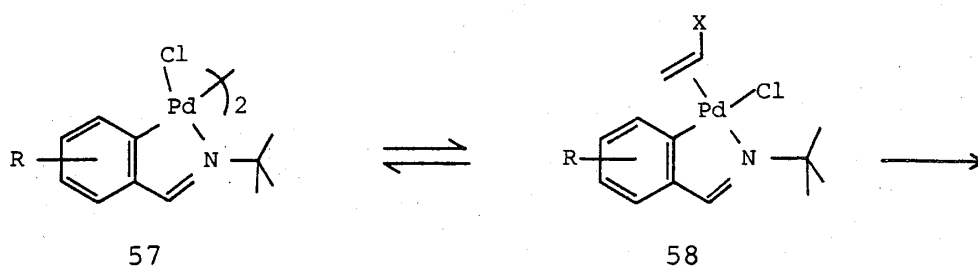
1973年, Schmid らは¹⁹⁾プロバルギルアミノナフタレン (50) からベンゾ [h] キノリン (55) を合成したと報告し, 途中の機構としては [3,3] および [1,5] シグマトロピーを經由して導かれた1-アザヘキサトリエン系 (46) の電子環状反応によって得られたものと説明している (Scheme 10)。

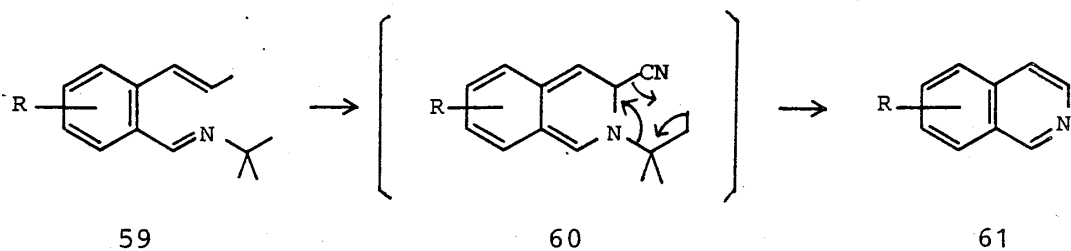
Scheme 10



近年 Widdowson らは¹⁴⁾シクロパラジウム化イミン (57) にトリエチルアミン存在下、アクリロニトリルを作用させると挿入反応が進行しイミノスチレン誘導体 (59) が得られることを報告し、さらにこのイミノスチレン体 (1-アザヘキサトリエン系, 59) の電子環状反応はイソキノリン (61) を与えることを明らかにしている (Scheme 11)。反応はイミン (59) を単離することなく行なえる利点はあるものの、途中で揮発性物質 (脱離してくるイソブテンなど) を除く操作が必要な事は考慮すべき点である。結果的にも高収率とは言えない (10~56%)。

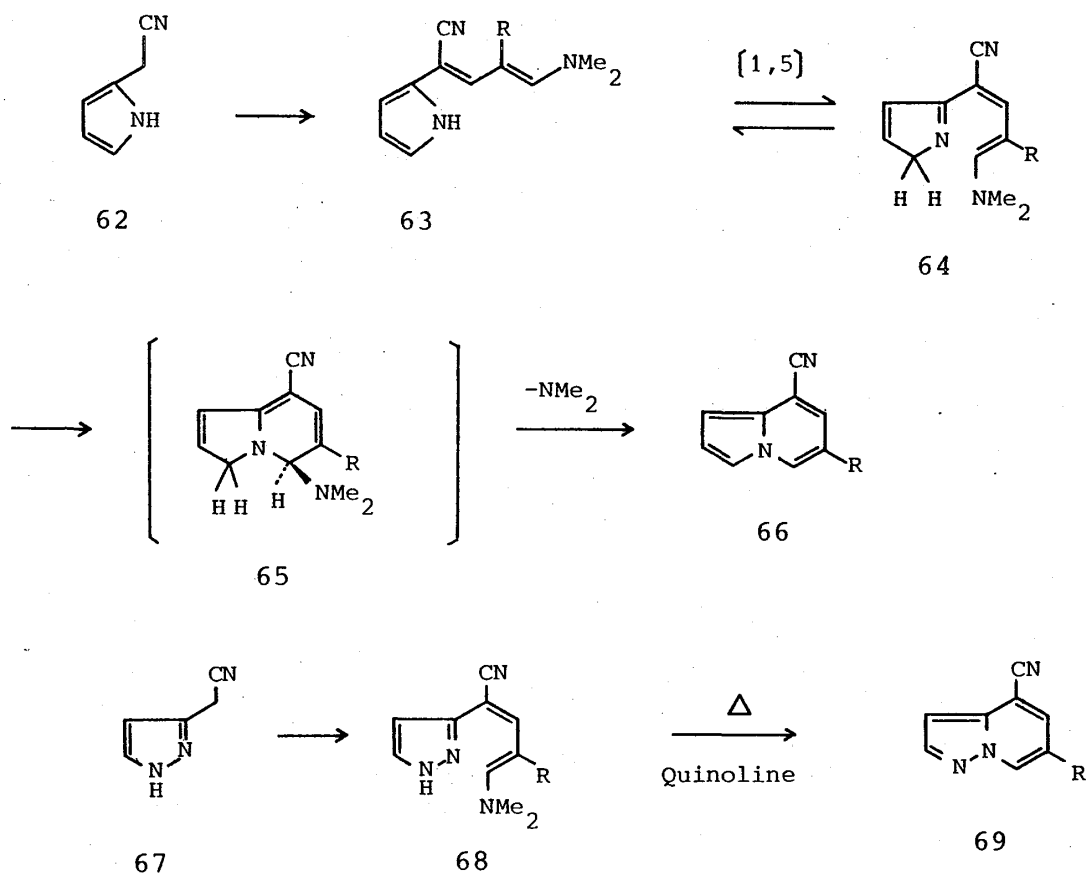
Scheme 11

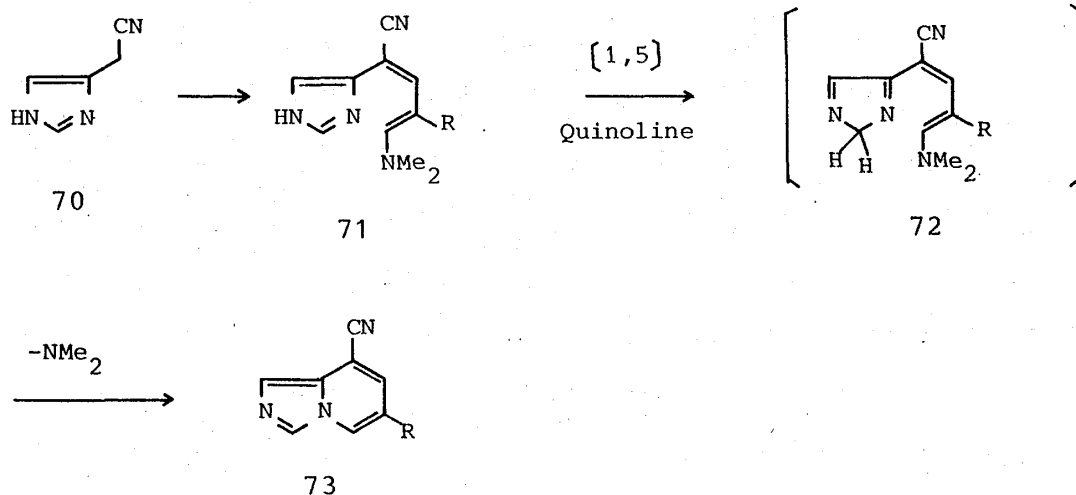




一方、インドリジン等の窒素架橋複素芳香環類の合成にも電子環状反応の利用が見られる。Jutzらは¹⁵⁾ピロール-2-アセトニル (62) から誘導したジエナミン (64) を200℃に加熱して高収率 (80%) でインドリジン-8-カルボニトリル (66) を得ている^{15a)}。この反応は、まずピロール環上に [1,5] シグマトロピーが起こり、ついで環化、ジメチルアミンの脱離芳香化の順に進行していると考えられている。同様にピラゾロ [1,5-a] ピリジン-4-カルボニトリル (69) が得られ、イミダゾロ-4-アセトニトリル (70) からはイミダゾロ [1,5-a] ピリジン-8-カルボニトリル (73) がいずれも80%以上の高収率で得られている^{15b)} (Scheme 12)。

Scheme 12

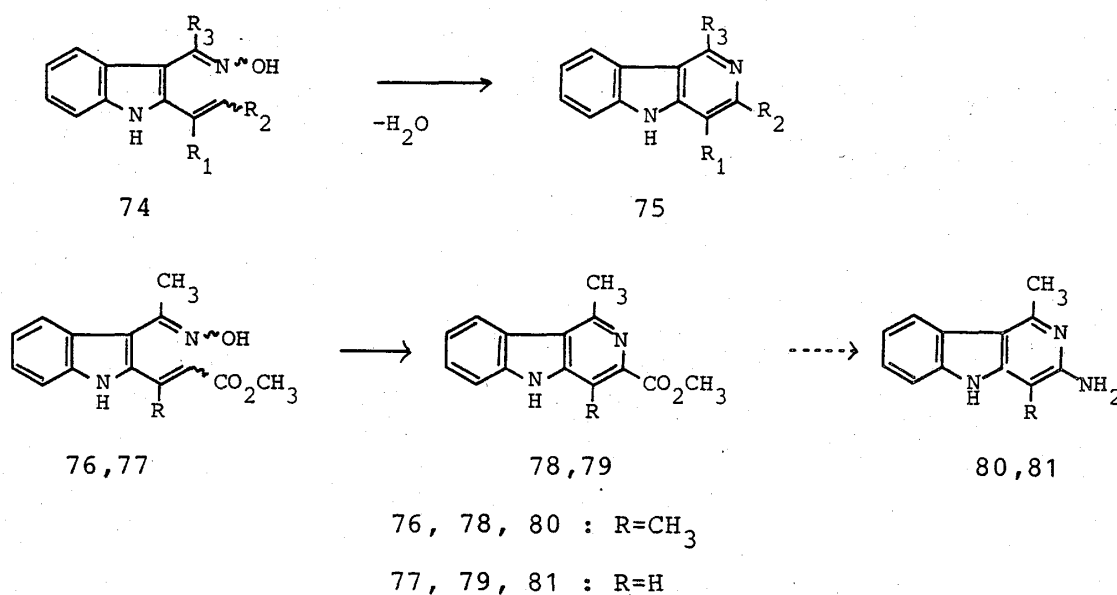




著者らは、1-アザヘキサトリエン系の熱電子環状反応を利用する際に、芳香環あるいは複素芳香環の 2π 電子を組み入れることにより様々な1-アザヘキサトリエン系が安定な形（芳香族性を保持した形）で得られ、種々の多環性縮合ピリジン類の合成に利用できることに着目し、以下の様に研究を進めた。

最初に、 γ -カルボリン類の合成を試みた。N-ベンゼンスルホニルインドールから数行程で得られる2-アルケニル-3-ケトオキシム（74）の熱閉環反応を検討したところ、 γ -カルボリン（75）への変換が可能であることを見出した¹⁶⁾。 γ -カルボリンは天然物としては稀で、これまでピリジン環部形成による合成例は極めて少ない¹⁷⁾。しかし、近年、変異原生物質の Trp-P-1（80）、および Trp-P-2（81）がトリプトファン熱分解産物

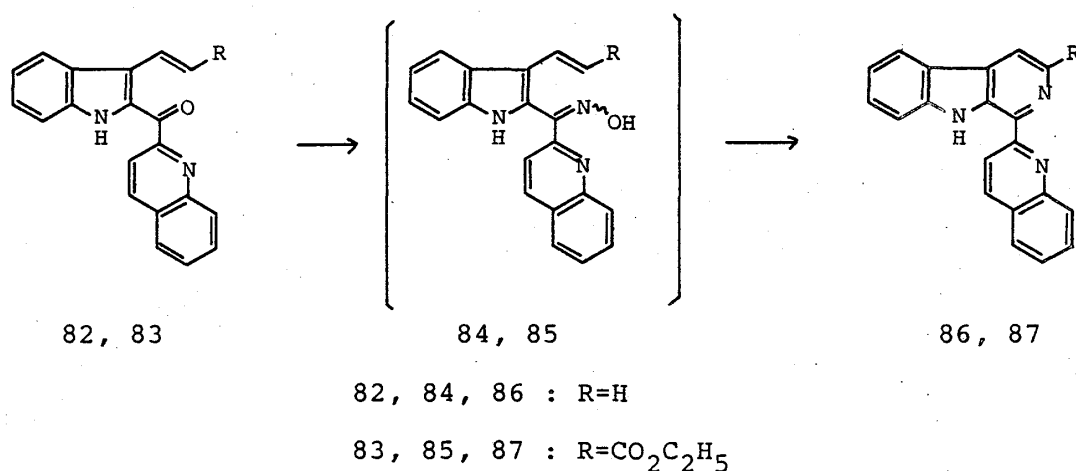
Scheme 13



中から発見され、これらの合成に本法を応用したところ環化反応成績体の γ -カルボリン (78) および (79) を得ることに成功し、現在最終段階を検討中である (Scheme 13)¹⁸⁾。

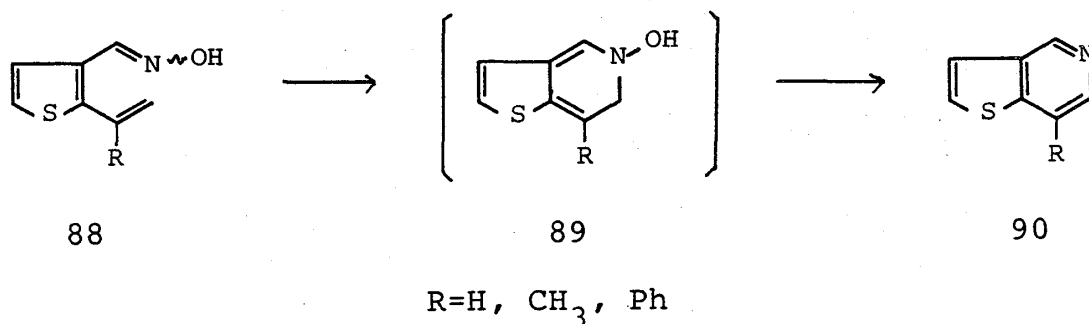
次に、 β -カルボリンへの応用として、ソ連産のハマビシ科の植物 *Nitraria Komarovii* より単離され、鎮静、睡眠延長作用が認められているニトラマリン (86)¹⁹⁾ を選択した。 γ -カルボリン合成の原料とは逆の3-アルケニル-2-ケトオキシム (84) を数行程で合成し、熱環化反応を検討することによりニトラマリン (86) を得ることができた (Scheme 14)²⁰⁾。この際に得られたエステル体 (87) の官能基変換によってカルボン酸、アミドを合成し睡眠延長作用を検討したところ、クロルプロマジンに比し弱いながらもその効果が認められた。

Scheme 14



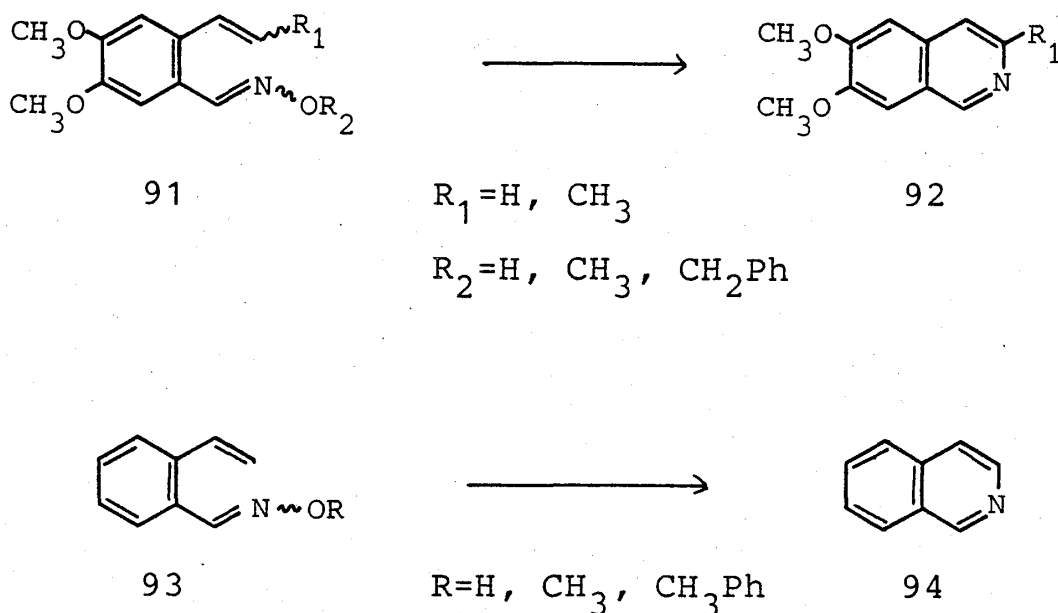
これまでの実施例はインドールのピロール環部を1-アザヘキサトリエン系に組み入れたものであるが、これをチオフェン環に置き換えた場合、すなわち2-アルケニル-3-アルドオキシム (88) の電子環状反応からはチエノピリジン類 (90) が高収率 (70~90%) で得られた (Scheme 15)¹⁶⁾。従来のチエノピリジン類合成法では最終行程の脱水素芳香化に難点があり、本合成法は改良法と言える。

Scheme 15



さて、複素芳香環を組み込んだ1-アザヘキサトリエン系の電子環状反応は目的に応じて多方面への応用が可能となったが、つぎに電子の局在性に乏しいベンゼン環の π 電子で構成した場合を検討することとした。0-イミノスチレン (91) および (93) を0-プロモベンズアルデヒドから数行程で誘導し、熱環化反応に付したところ、ベンゼン環上に電子供与性置換基(OCH_3)を有する原料 (91) の場合には、70~90%と良好な収率でイソキノリン (92) が得られた。しかし、無置換の0-イミノスチレン (93) の場合には低収率であった。この際、窒素原子上に三種の置換基 (OH , OCH_3 , OCH_2Ph) を用意し、それぞれ環化反応を試みたところ、いずれも脱離基として機能していることが判り、目的に応じて利用できるものと考えている (Scheme 16)²¹⁾。

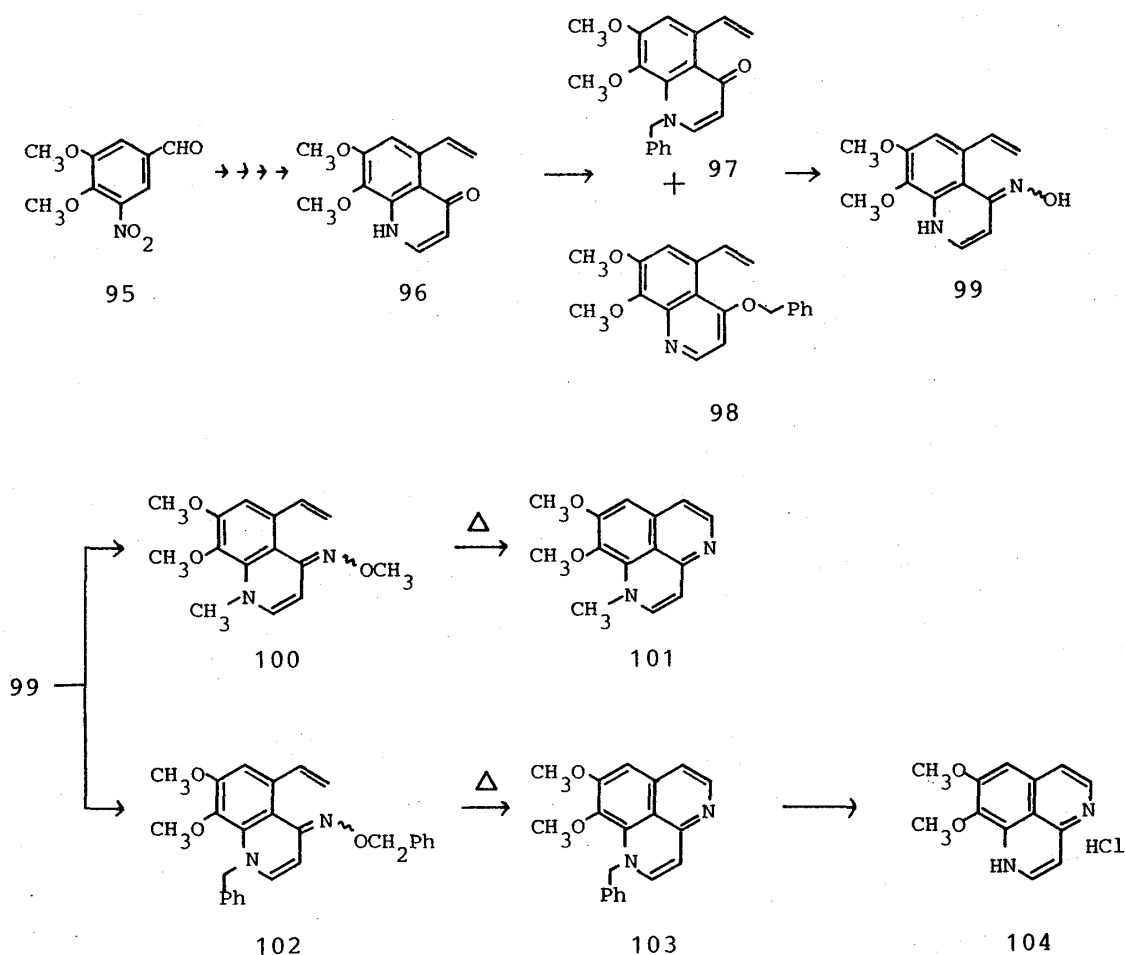
Scheme 16



イソキノリン環の合成に関して、本法は従来の古典的方法に比して十分利用可能となった。そこで、海洋天然物で、強力な α -ブロッカーとして知られているア-プタミン (104)²²⁾の全合成を試みた。5-ニトロベラトルアルデヒド (95) から4行程で得られる4-キノロン (96) をベンジル化後ヒドロキシルアミンによりオキシム (99) とした。このイミノスチレン (1-アザヘキサトリエン系, 99) の環化反応はア-プタミン自体の安定性の問題もあり不成功であったが、1位窒素をベンジル基およびメチル基でアルキル化し、熱環化反応を行ったところ、イミノスチレン (100) からは1-メチルア-プタミン (101) を73%の収率で、(102) からは1-ベンジルア-プタミン (103) を67%の収率で得ることができた。続いて、

(103) を濃塩酸中処理することによりアープタミン (104) とすることができた (Scheme 17)²³⁾。

Scheme 17



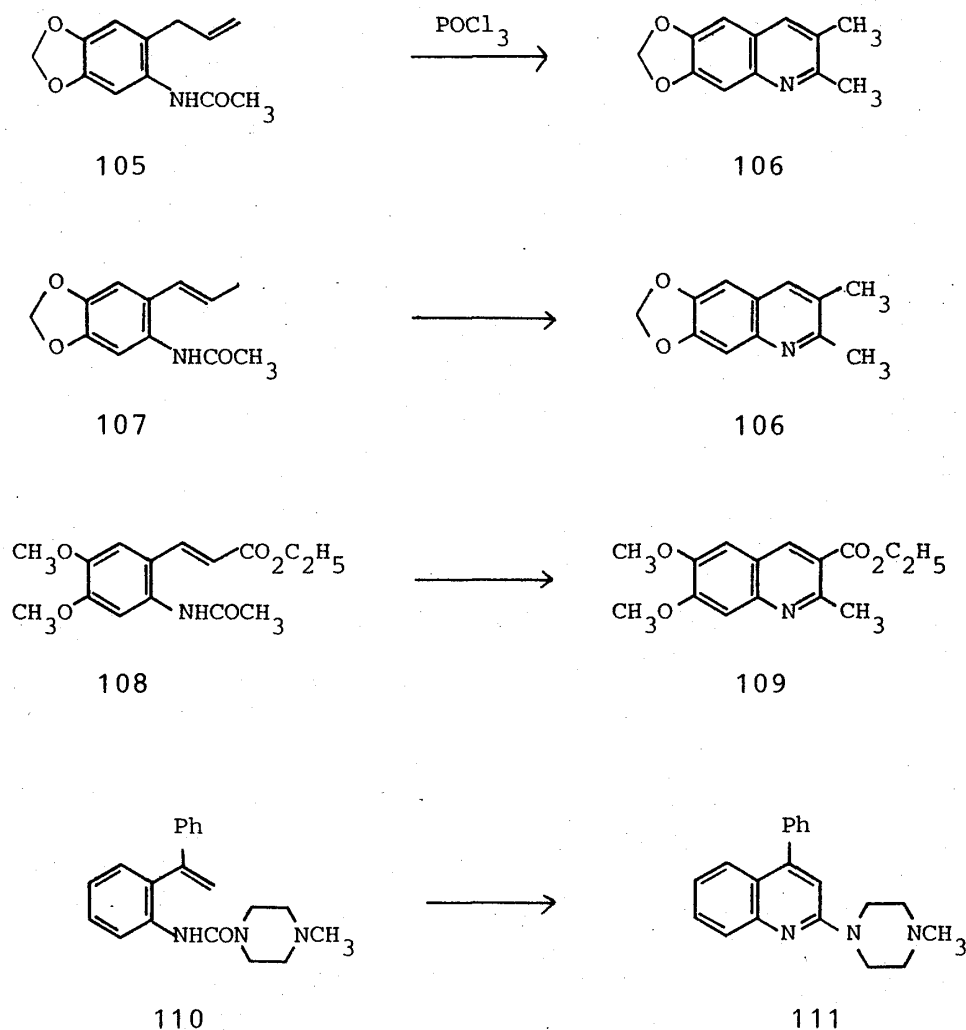
著者らは、このように1-アザヘキサトリエン系の熱による電子環状反応を複素芳香環あるいは芳香環の π 電子を組み入れることにより、縮合ピリジン環の合成法に新しい一面を提供することができ、さらに種々の縮合複素芳香環への応用も可能と考えている。

III. 2-アザヘキサ-1,3,5-トリエン系の環化反応

1914年, Robinsonらは²⁴⁾6-アセチルアミノサフロール (105) を塩化ホスホリル中加熱還流することによりキノリン (106) を得たと報告している。その後, Taylorらは²⁵⁾この方法に準じ, 2-アセトアミドスチレン (107) で反応を行ったところ同様にキノリン (106) を得たと報告しているが, 収率の記載はない。1961年, 伊藤らは²⁶⁾ピラゾロンの合成研究の

中で、2-アセトアミドケイ皮酸エステル (108) からキノリン (109) を低収率ながら得ることができたと述べている。また、Gastらは²⁷⁾尿素誘導体 (110) から血圧降下作用を有するキバジン関連化合物 (111) を60%の収率で合成している (Scheme 18)。

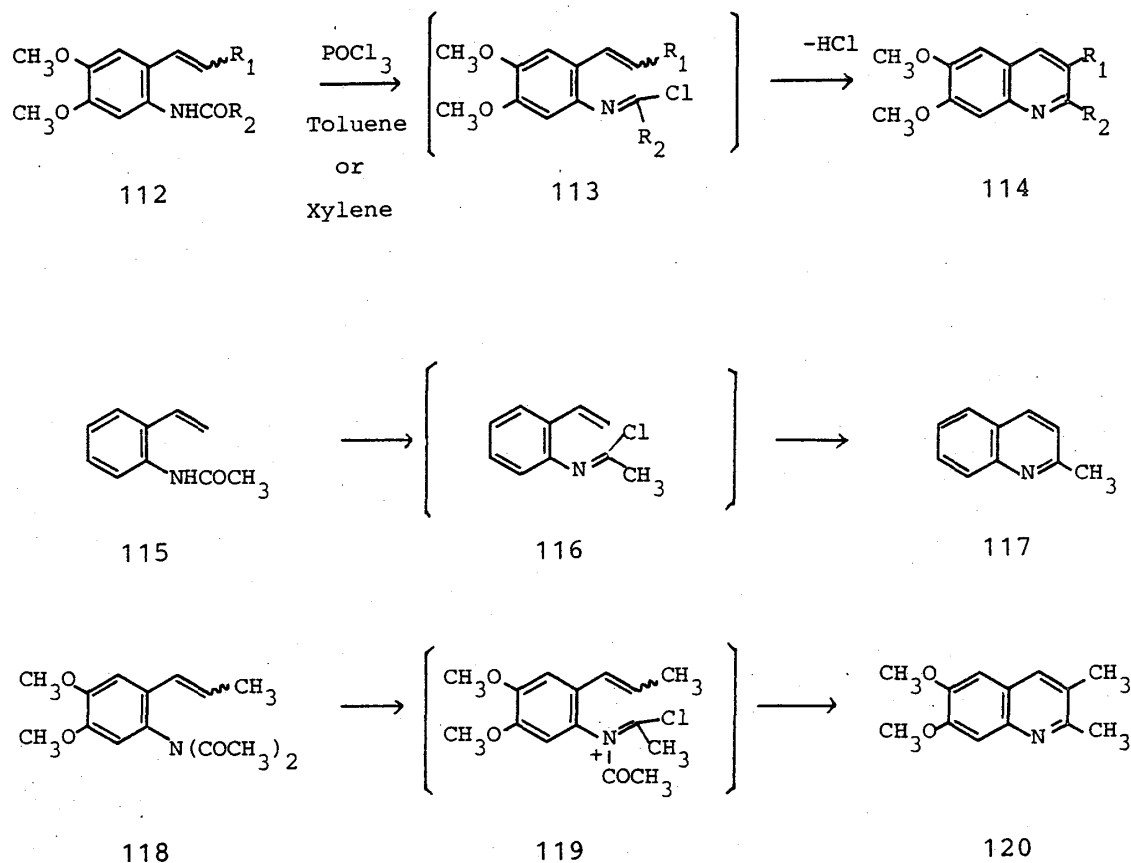
Scheme 18



しかしながら、これらの報告はいずれも各一例ずつの報告であり普遍的に評価することは難しいと考えられる。そこで、著者らはこのタイプの反応に一般性があるかどうか、また収率の向上が期待できるかどうか検討した。すなわち、2-アルケニルアシルアニリン (112) および (115) の環化反応を塩化ホスホリル存在下トルエンまたはキシレン等の溶媒中加熱還流したところ、ジメトキシ誘導体 (112) は80~90%の収率でキノリン環 (114) を与えることが判った。一方、無置換の2-ビニルアシルアニリン (115) の場合には極端な収率の

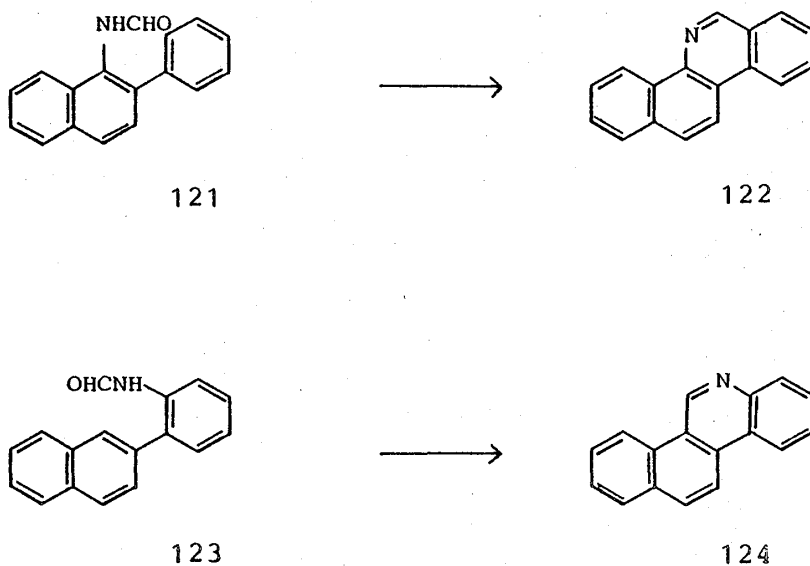
低下（約30%）が見られた。電子供与基が反応に関与したものと考えられる。また、ジアセチル体（118）の場合も同様な条件でキノリン（120）を与えている²⁸⁾。

Scheme 19



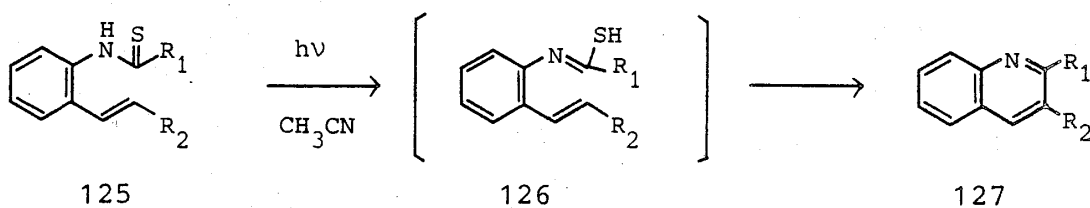
これらの2-アルケニルアシルアニリン類は、いずれも2-アザヘキサトリエン系を経由して電子環状反応が進行し、適当な低分子の脱離によって芳香化しているものと考えられる。この2-アルケニルアシルアニリン類の系に入ると考えられる他の報告には次のようなものがある。Whaleyらは²⁹⁾1-ホルムアミド-2-フェニルナフタレン（121）を塩化ホスホリル中加熱還流することにより60%の収率でベンゾ [c] フェナンスリジン（122）を得たと報告している。その後、Boyerらは³⁰⁾2-(0-ホルムアミドフェニル)ナフタレン（123）の同様な環化反応ではベンゾ [i] フェナンスリジン（124）を97%の収率で得たと述べているが、この反応性の差については不明である (Scheme 20)。

Scheme 20

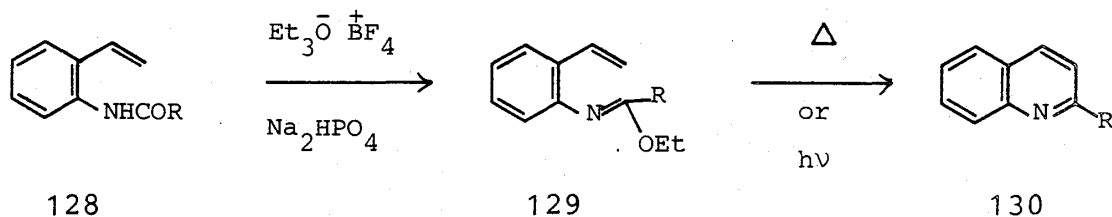


さらに Mayo らは³¹⁾この種の反応を中性条件下で検討している。すなわち、*o*-チオカルボキサミドスチレン (125) をアセトニトリル中光照射 (キノリン (127)) を得ている (Scheme 21)。また最近、*o*-アルケニルアシルアニリン (128) を BF_3 エーテレートで処理しイミデート (129) とした後、ジフェニルエーテル中加熱還流するか、あるいはシクロヘキサン中光照射することにより収率70~90%でキノリン (130) が得られるという報告も現われてきている (Scheme 22)³²⁾。

Scheme 21



Scheme 22

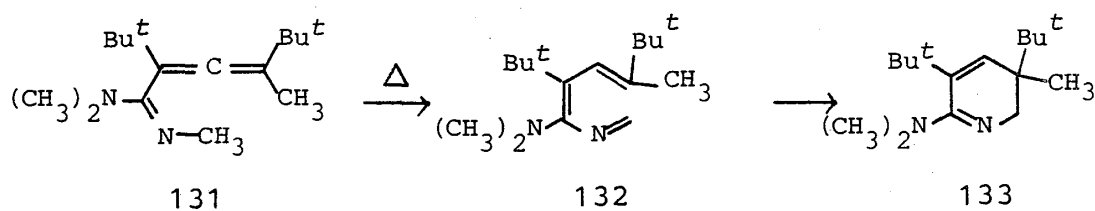


一方、ヘキサトリエンの系の中で、シッフ塩基を一成分とする2-アザヘキサトリエン系

の電子環状反応も近年報告されている。

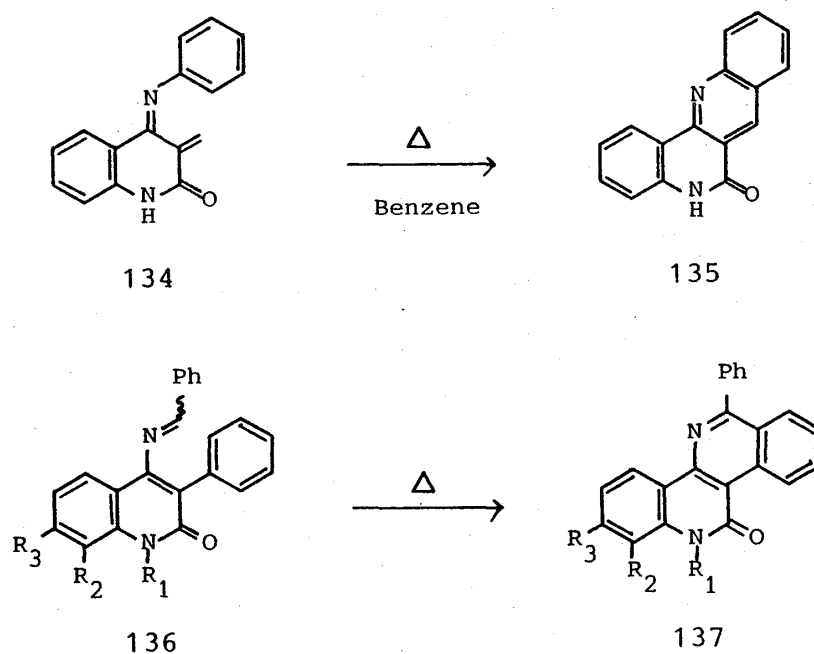
Fuksらは³³⁾アミノアレン (131) を加熱し、ジヒドロピリジン (133) を最初に得ている (90%)。この反応の中間体としてアレン (131) が [1,5] シグマトロピーを起こした2-アザヘキサトリエン系 (132) を考え、続いて熱による電子環状反応で進行したものと説明している (Scheme 23)。

Scheme 23



Youngら³⁴⁾あるいはKappeら³⁵⁾はそれぞれのシッフ塩基 (134) または (136) の熱電子環状反応を行い、それぞれ36, 40%程度の収率でジベンゾナフチリジン誘導体 (135) あるいは (137) を合成している (Scheme 24)。

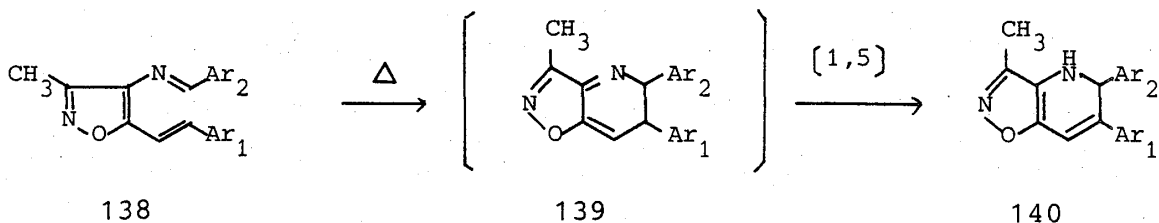
Scheme 24



さらに、Murthyらは³⁶⁾シッフ塩基 (138) をジフェニルエーテル中加熱還流し、環化成績体イソオキサゾロン (140) を得ている (25~60%)。これは閉環後、[1,5] シグマトロ

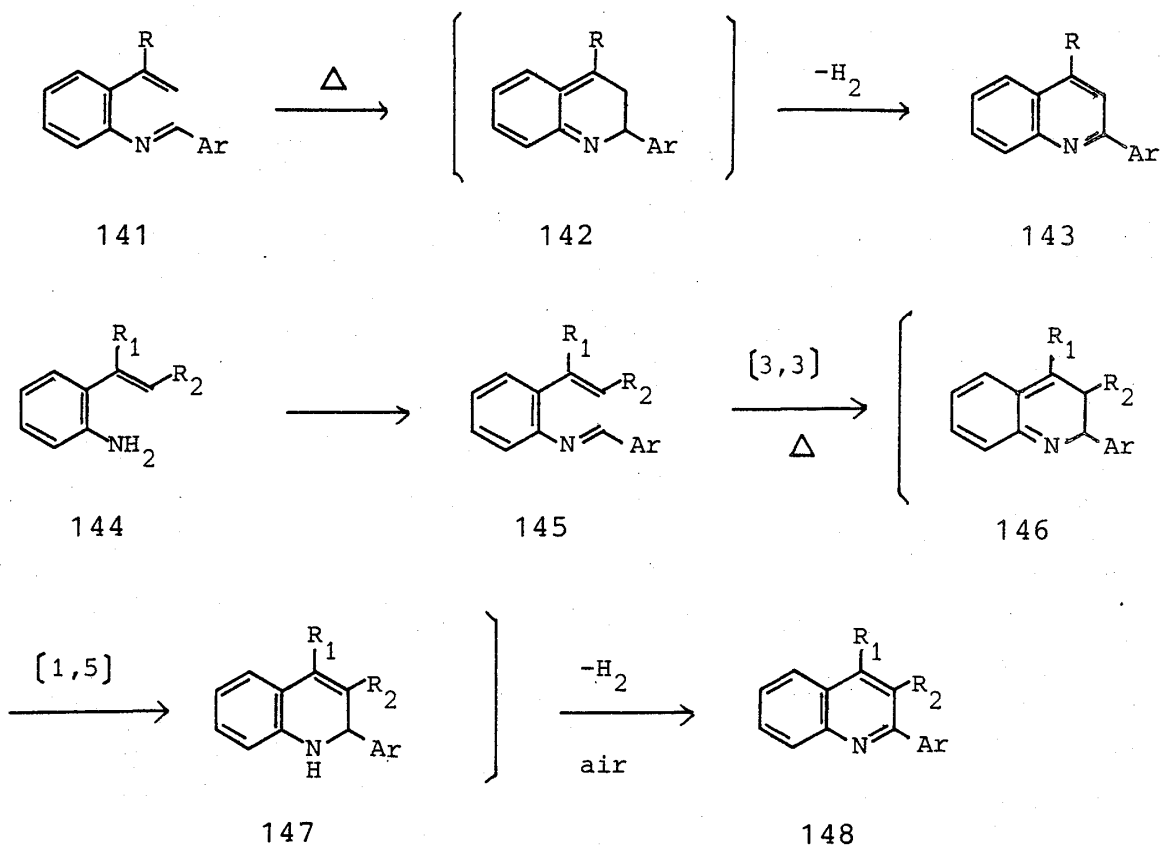
ピーしたものと説明している (Scheme 25)。

Scheme 25



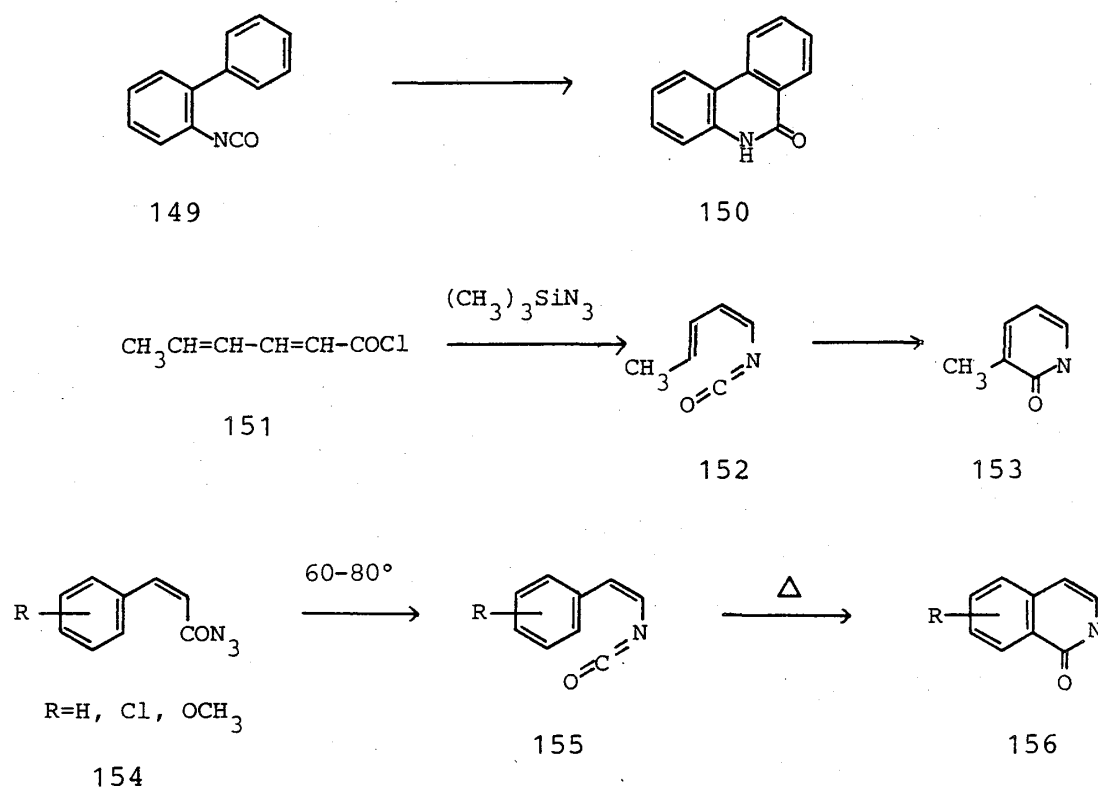
一方、亀谷、本多らは³⁷⁾2-アミノスチレンのシッフ塩基 (141) の熱電子環状反応を検討し、一連の2-アリルキノリン類を合成している (19~75%)。また、Baineら³⁸⁾もほぼ同様の原料でシッフ塩基 (145) を製し、溶媒中加熱し (150~200℃)、収率40~80%でキノリン類 (148) に導いている。これはシッフ塩基 (145) が [3,3] および [1,5] シグマトロピーを経由し、続いて脱水素を受けピリジン環が形成されたものと考えられている。但し、原料のシッフ塩基を構成するアルデヒドはシッフの塩基形成後にエナミンに移行できないアルデヒドに限定されると述べている (Scheme 26)。

Scheme 26



ところで、酸アジトの Curtius 転移によりイソシアナートが生成することは良く知られており、これを利用した報告例がある。1949年、Butlerが³⁹⁾2-フェニル-フェニルイソシアナート (149) を Lewis 酸存在下閉環反応を行い、フェナンスリジン (150) を得たと報告した例が最初である。その後、Eloyらは⁴⁰⁾ α , β - γ , δ -不飽和酸クロリド (151) から得られる不飽和イソシアナート (152) が熱環化反応によって、2-ピリドン (153)、すなわち単環性のピリジン環に変換できることを認め、さらにケイ皮酸アジド (154) から導かれるイソシアナート (155) の熱電子環状反応によるイソシカルボスチリル (156) の合成を報告している (Scheme 27)。

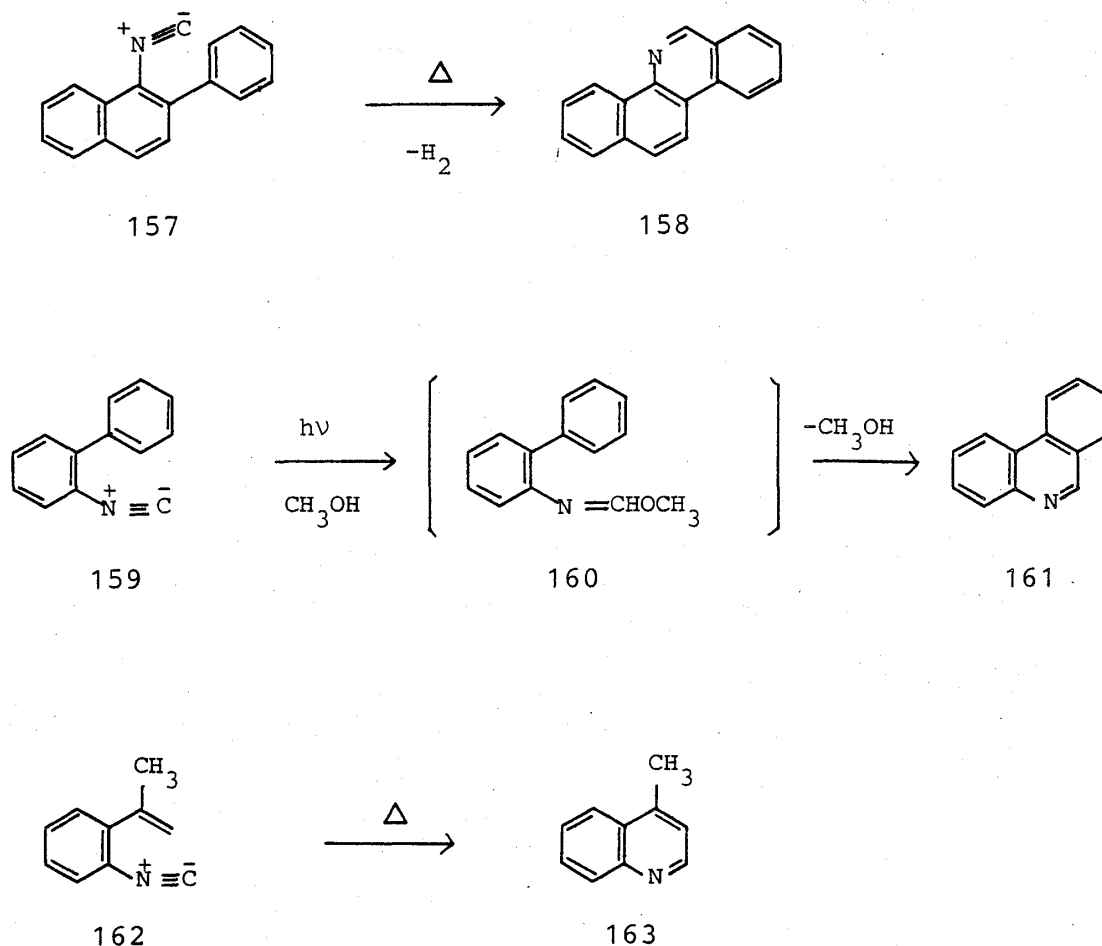
Scheme 27



最後になったが、アリールイソシアニドの電子環状反応を利用したものでは、次のような例がある。Boyerらは⁴¹⁾イソシアニド (157) を253℃に加熱したところベンゾフェナンスリジン (158) が得られたことを報告している。一方、光閉環反応では、イソシアニド (159) をメタノール中反応を行ったところフェナンスリジン (161) が得られている。この光環化反応の際の中間体としてメタノールの付加したイミノエーテル (160) が考えられ、これが光電子環状反応により成績体 (161) が得られたものと説明している。さらに、亀谷、本多

ら^{36b)}もイソシアニド (162) からキノリン環への変換を報告している (Scheme 28)。

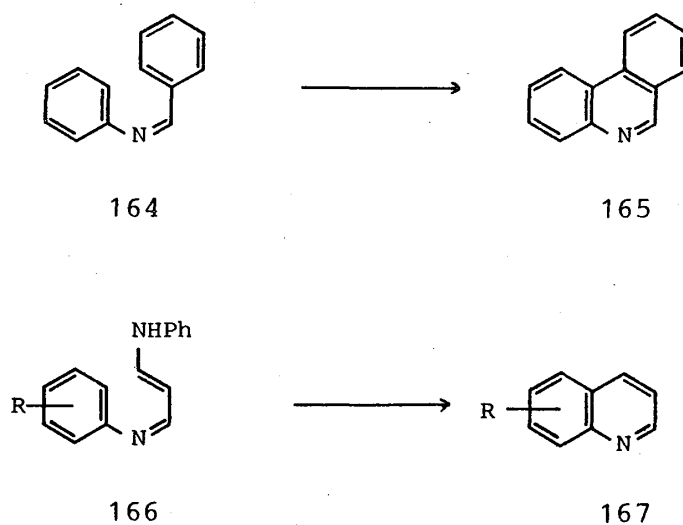
Scheme 28



IV. 3-アザヘキサ-1,3,5-トリエン系の環化反応

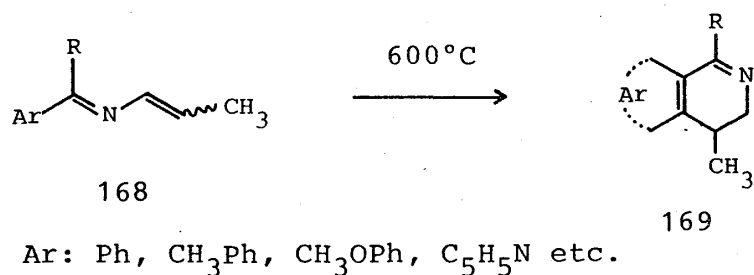
約100年前, Wislicenus および Spiro は⁴²⁾シッフ塩基 (164) の熱分解反応によりフェナンスリジン (165) の生成を認めていた。さらにその80年後, Jutz らは^{43a)}1-アリル-1,5-ジアザペンタジエン (166) の熱環化反応を試み, キノリン (167) が得られることを確認し, 3-アザヘキサトリエン系を経由する協奏的な電子環状反応として説明している。1980年, McNab も^{43b)}同様の原料 (166) を用いて750°C/10⁻²mmHgの気相条件により検討し, 50%の収率でキノリン (167) が得られたと報告し, 再確認している (Scheme 29)。

Scheme 29



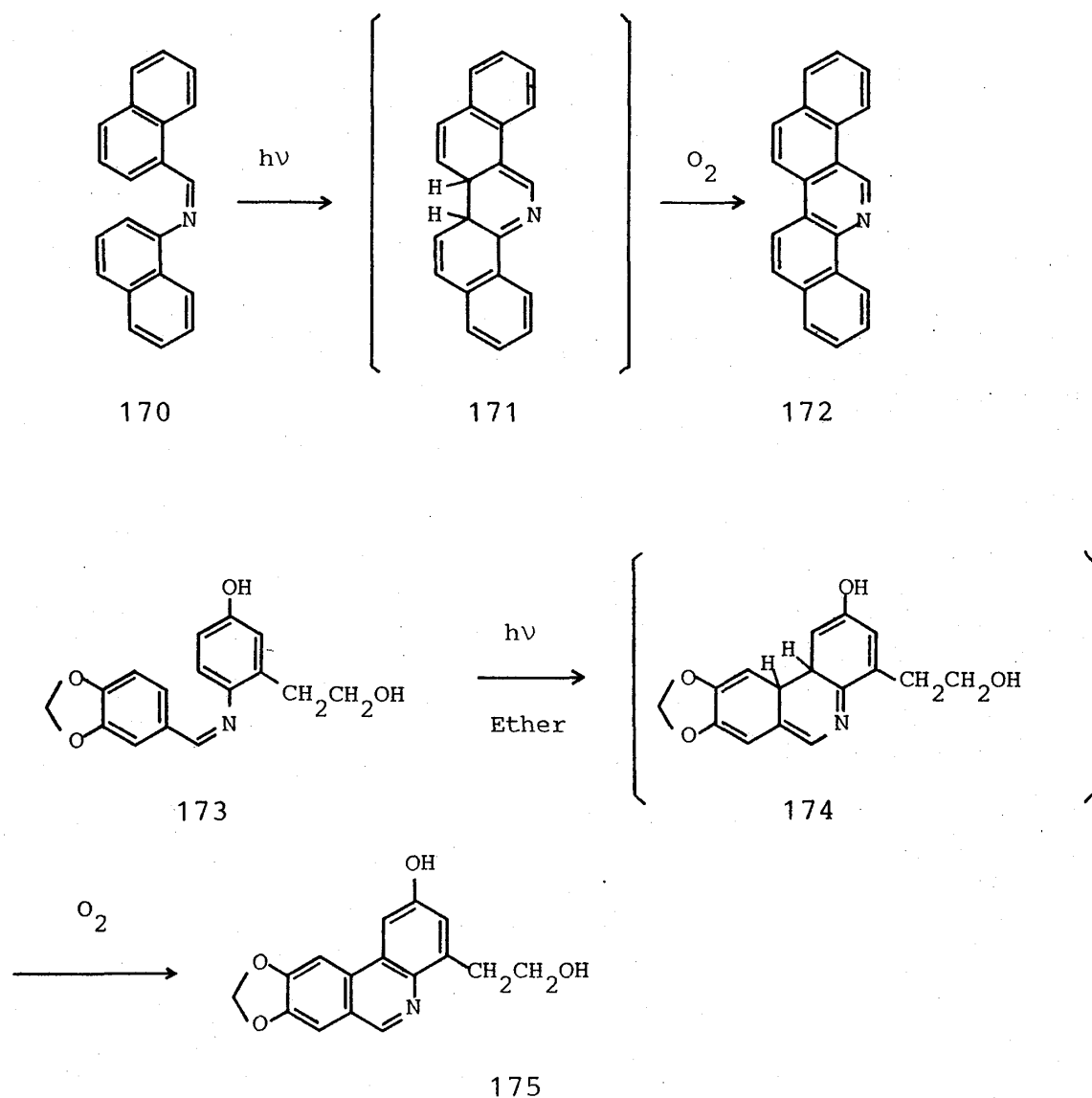
Taylor らは³⁹⁾種々の 1-アリアル-2-アザブタジエン系原料 (168) を合成し、熱分解反応 (600°C) を詳細に検討し、報告している。通常のベンゼン環の場合には、置換基 R が水素 (10~15%) よりもメチル基 (45~60%)、フェニル基 (70~80%) と嵩高くなる程、収率の向上が見られ、フラン、チオフェン、ピリジン環への 2-アザブタジエンの閉環反応も検討されている。しかしながら、本反応ではすべてジヒドロピリジン環が得られている (Scheme 30)。

Scheme 30



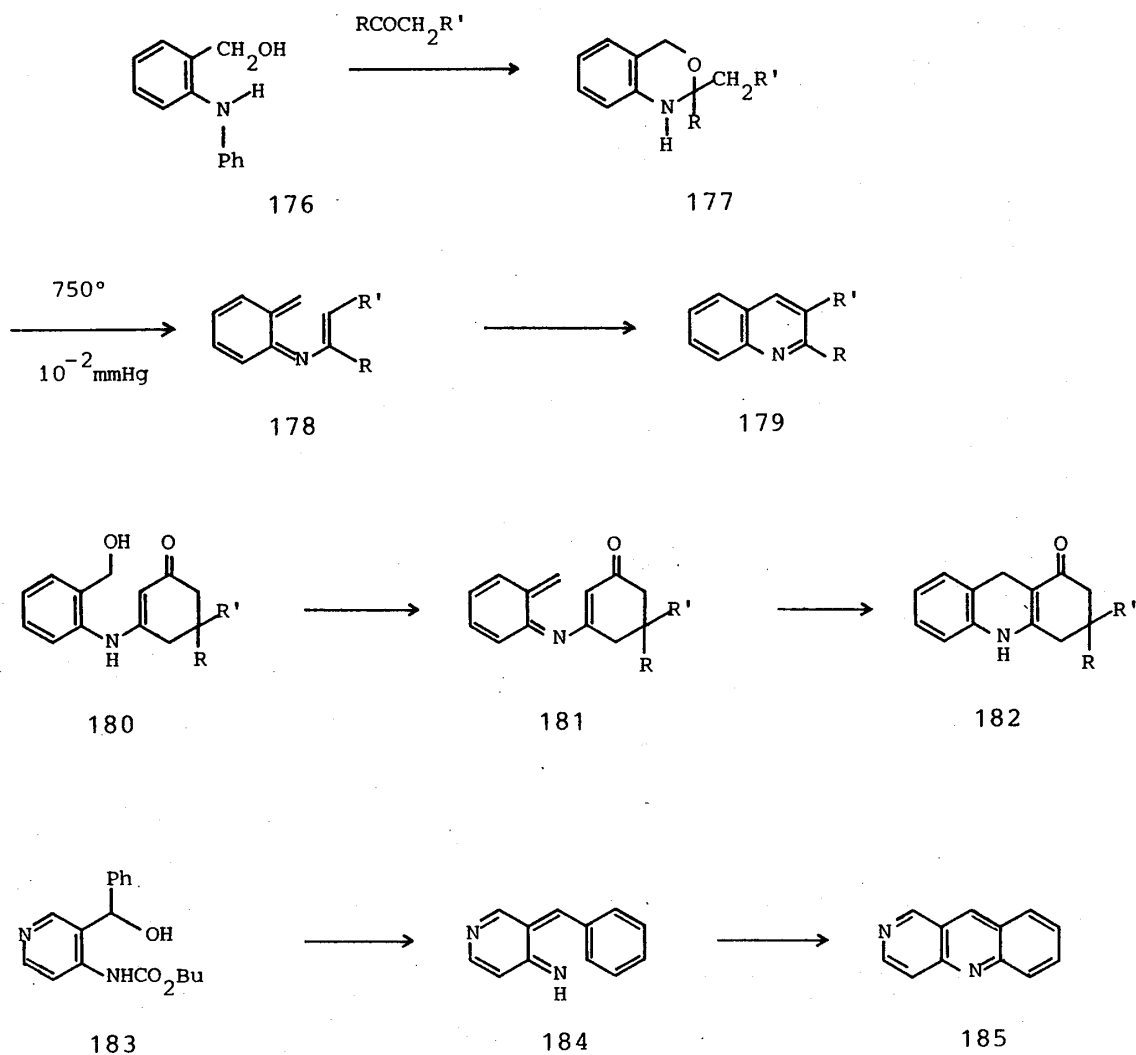
一方、この種の 3-アザヘキサトリエン系の光照射による環化反応も検討されている。すなわち、シッフ塩基 (170) あるいは (173) からジベンゾ [c, i] フェナンスリジン (172) が 40% の収率で⁴⁵⁾、あるいはフェナンスリジン (175) が 55% の収率で⁴⁶⁾、それぞれ得られている (Scheme 31)。

Scheme 31



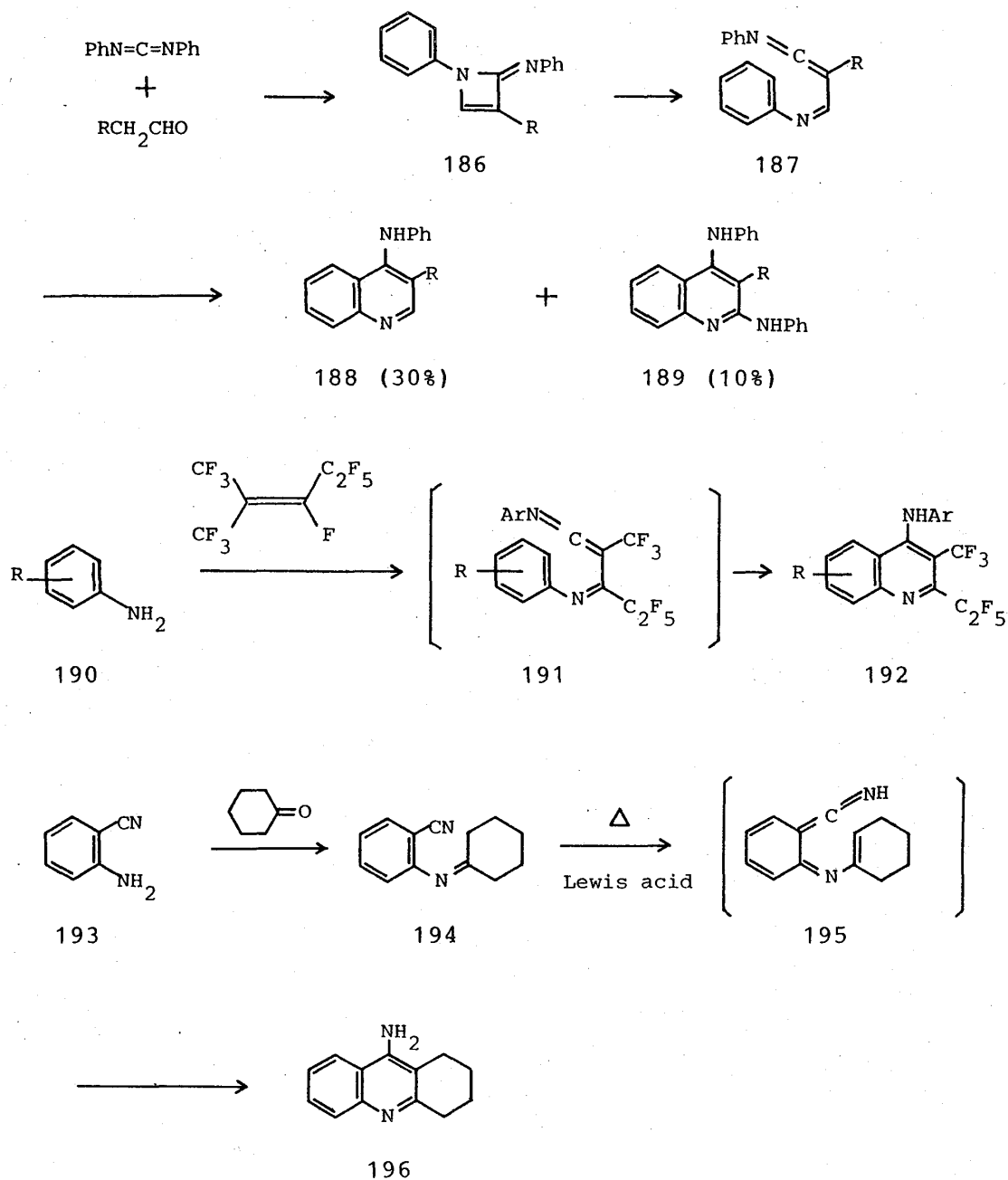
さて、これまでの3-アザヘキサトリエン系は安定型（安定な原料）と言える。これに対して、非安定型（中間体として）3-アザヘキサトリエン系を経由する電子環状反応も一方で利用されてきている。Boekelheide⁴⁷⁾らは、2-アミノベンジルアルコール（176）とケトン類とからオキサジン誘導体（177）に導いたのち750℃/10⁻²mmHgの条件下熱分解反応を行い、29~98%の収率で2,3-ジ置換キノリン類（179）を得ている。さらにStorrらも⁴⁸⁾ほぼ同様条件下ビニローガスアミド（180）の閉環を試み好結果を得ている。またアミノアルコール（183）からはベンゾナフチリジン（185）に定量的に変換されることを見出した（Scheme 32）。

Scheme 32



Agawa⁴⁹⁾および Thomas ら⁵⁰⁾はそれぞれ独自の原料からケテンイミン型の不安定な 3-アザヘキサトリエン系中間体 (187) および (191) の電子環状反応が進行したと考えられるキノリン環の生成を報告している。著者らは⁵¹⁾アルツハイマー型老年痴呆症に有効と報告されている 9-アミノ-1,2,3,4-テトラヒドロアクリジン (Tacrine) の改良合成を目的として、2-シアノアニリン (193) とシクロヘキサノンから得られるイミン (194) を Lewis 酸存在下溶媒中加熱還流したところ、目的の Tacrine (196) が 50~60% 程度の収率で得られてくることが判った。この反応の中間体としてもケテンイミン型の不安定 3-アザヘキサトリエン系 (195) を経由しているものと思われる (Scheme 33)。

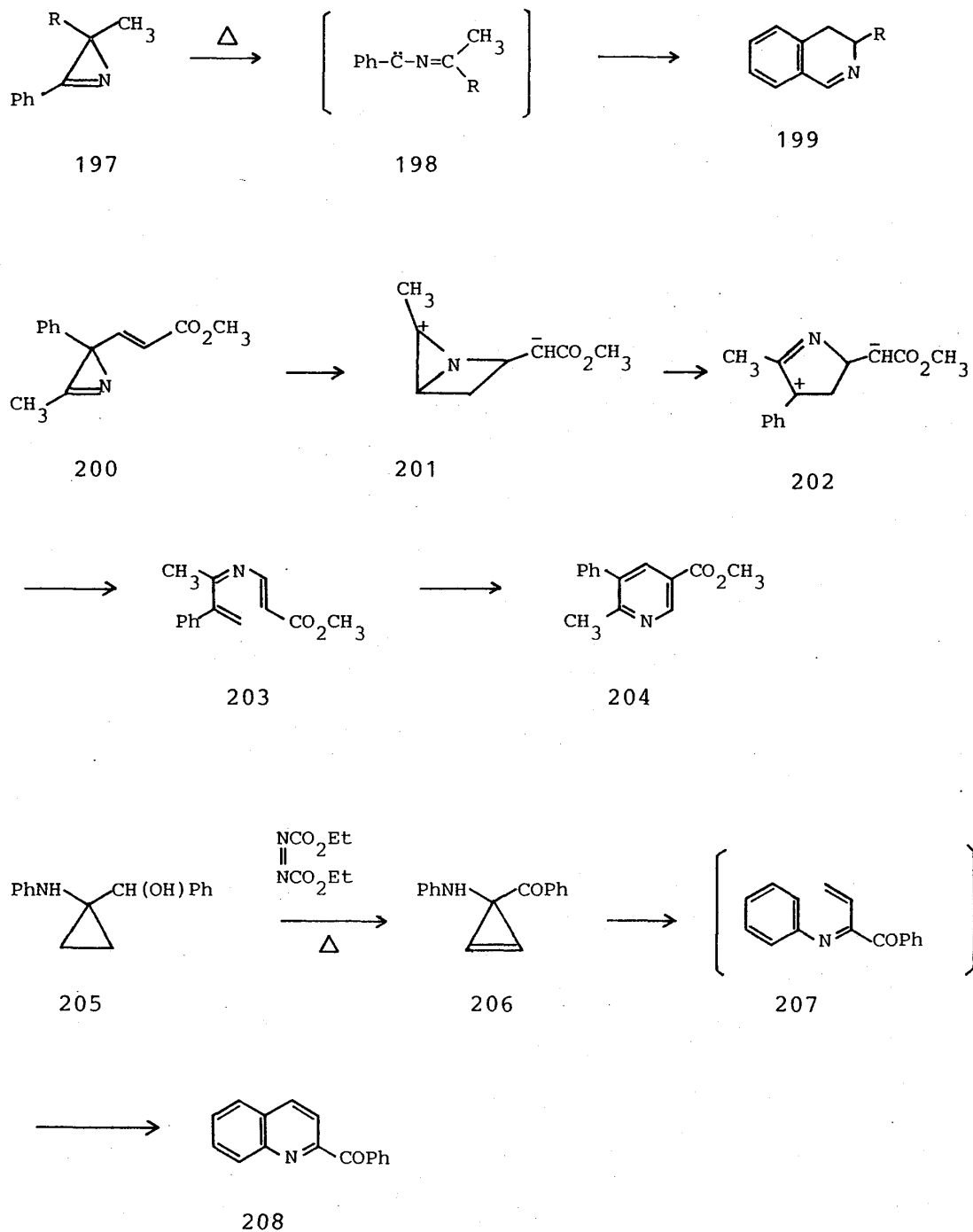
Scheme 33



一方、Bergmanら⁵²⁾やPadwaら⁵³⁾は三員環のアジリン(197)または(200)の熱分解反応ではジヒドロキノリン(199)あるいはピリジン(204)が得られることを報告している。この反応経路としては、いずれも3-アザヘキサトリエン系の閉環過程が考えられている。また同じ三員環ではあるが⁵⁴⁾、シクロプロピルアニリン(205)をベンゼン中アゾジカルボン酸エステル存在下還流すると2-ベンゾイルキノリン(208)が得られており、この反応に対しては酸化されたシクロプロペンが閉環した中間体、すなわち3-アザヘキサトリエン

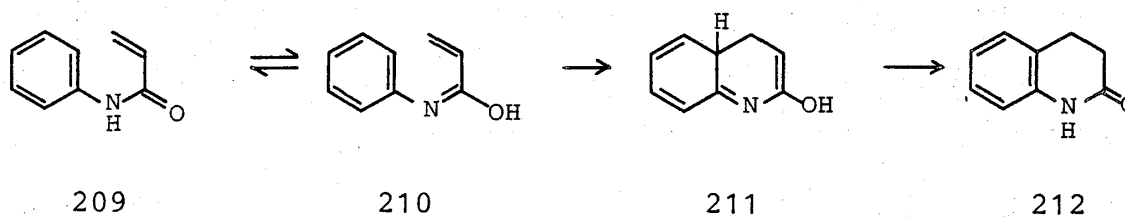
系 (207) の閉環による説明がある (Scheme 34)。

Scheme 34



最後に Chapman らは⁵⁵⁾アニリド (209) の熱による 6π 系の電子環状反応によってジヒドロキノロン (212) を得ている。反応機構を考察するために、2, 4, 6-位を³Hによって、標識したアニリド (209) を使用して実験を行ったところ、³Hで標識された2位のプロトンがキノリン環の3位に移動していたことによって、熱による [1, 5] シグマトロピーを明らかにしている (Scheme 35)。

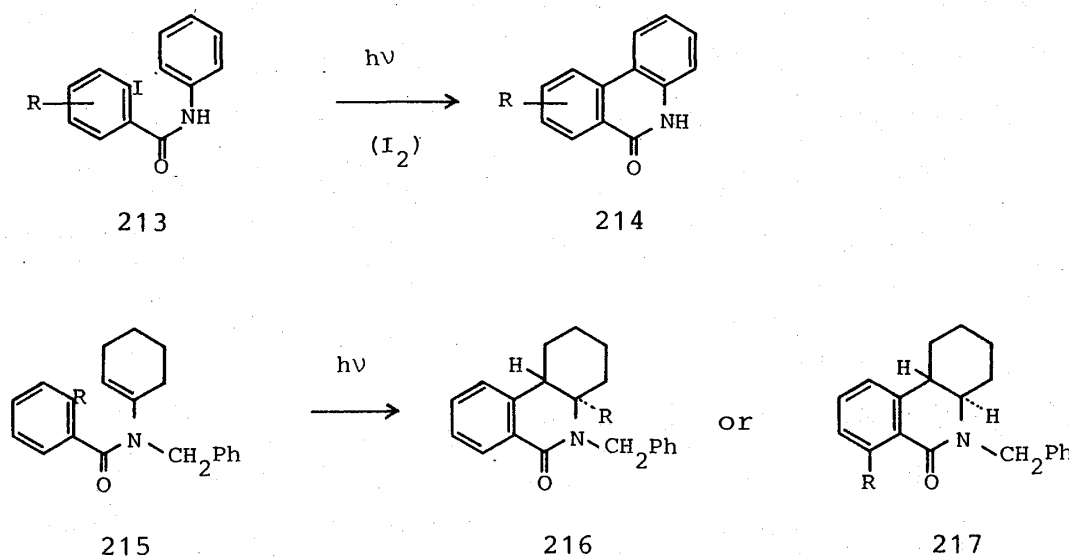
Scheme 35



しかしこの種のアニリド (213) あるいはエナミド (215) の熱による閉環反応は少なく、ほとんどは光閉環反応が占めている。光閉環反応については二宮, 内藤の総説⁵⁶⁾に詳細にまとめられている (Scheme 36)。

尚, Conrad-Limpach のキノリン合成例の中で、電子環状反応によって説明されている例もあるが本稿では省略する。

Scheme 36



V. 結 語

共役アザヘキサトリエン系の電子環状反応を窒素原子の位置により、1-アザヘキサトリエン、2-アザヘキサトリエンおよび3-アザヘキサトリエン系に形式上分類し記述した。無置換のアザヘキサトリエン系であれば生成するピリジン環は全く同一であるが、少なくとも置換基がある場合、または芳香環類が 2π 電子を構成できるような位置にあれば多種多様なピリジン環系の形成に威力を発揮するものと考えてきた。Diels-Alder反応のように急速に発展し、応用され続けているわけではないが、今後個性ある標的化合物を選択し、この領域の有用性を拡大してゆきたいと考えている。

今回、モノアザヘキサトリエン系に限定したが、ジアザヘキサトリエン系あるいはトリアザヘキサトリエン系の電子環状反応も少数例報告されている。他方、モノアザヘキサトリエン系の電子環状反応で五員環を構築している報告も見られ⁵⁷⁾、枝葉が広がりつつある。

REFERENCES AND NOTES

- 1) He used the references (5b, 5c, 5d, 5e, 16, 20, 21 and 23) as the Ph.D. thesis, Tohoku University (prof. K. Fukumoto), June, 1988.
- 2) 新薬の源泉—ヘテロ環, ファルマシアレビュー, No.20, (1986).
- 3) "Comprehensive Heterocyclic Chemistry" Vol.1~8, ed. by A.R. Katritzky and C.W. Rees, Pergamon Press, New York, 1984.
- 4) R.B. Woodward and R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 395 (1965).
- 5) (a) J. Bergman and R. Carlson, *Tetrahedron Lett.*, 4663 (1977).
(b) S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya, and S. Hibino, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 150 (1980).
(c) S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya, and S. Hibino, *J. Org. Chem.*, **46**, 3856 (1981).
(d) S. Kano, E. Sugino, S. Shibuya, and S. Hibino, *ibid.*, **46**, 2979 (1981).
(e) S. Kano, E. Sugino, and S. Hibino, *Heterocycles*, **19**, 1673 (1982).
(f) S. Kano, N. Mochizuki, Y. Yuasa, S. Hibino, and S. Shibuya, *ibid.*, **19**, 1033 (1982).

- (g) S. Kano, N. Mochizuki, S. Hibino, and S. Shibuya, *J. Org. Chem.*, **47**, 3566 (1982).
- (h) J. Moskal, R. van Stra len, D. Postoma, and A.M. van Leusen, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2173 (1986).
- (i) J. Moskal and A.M. van Leusen, *J. Org. Chem.*, **51**, 4131 (1986).
- (j) 宍戸宏造, 福本圭一郎, 有機合成化学協会誌, **46** (12), 1179, (1988).
- 6) (a) T. Zinke, *Liebigs Ann.Chem.*, **330**, 361 (1903).
- (b) T. Zinke, *Chem. Ber.*, **38**, 3824 (1905).
- 7) (a) P. Shiess, H. L. Chia, and P. Ringele, *Tetrahedron Lett.*, 313 (1972).
- (b) P. Shiess, C. Monnier, P. Ringele, and E. Sendi, *Helv. Chim. Acta*, **57**, 1676 (1974).
- 8) J. D. Wuest, A. M. Madnik, and D. C. Gordon, *J. Org. Chem.*, **42**, 2111 (1977).
- 9) S. Goszcynski and A. I. Kucherenko, *Zh. Org. Chem.*, **8**, 2586 (1972) : *Chem. Abstr.*, **78**, 84230 (1973).
- 10) W. Oppolzer, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **11**, 1031 (1972).
- 11) K. Shishido, K. Hiroya, K. Fukumoto, and T. Kametani, *Heterocycles*, **28**, 39 (1989).
- 12) T. Kametani and K. Fukumoto, *Heterocycles*, **8**, 465 (1977).
- 13) H. Scheurer, J. Zsindely, and H. Schmid, *Helv. Chim. Acta*, **56**, 478 (1973).
- 14) (a) I. R. Girling and D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Perkin trans I*, 1317 (1974).
- (b) I. R. Girling and D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc. Perkin trans I*, 1317 (1974).
- 15) (a) J. C. Jutz, P. M. Wagner, and H. G. Lobering, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, **13**, 737 (1974).
- (b) H. G. Lobering, Thesis, Technische Universität Munchen (1976) : J. C. Jutz, "Topics in Current Chemistry", **73**, 215, Springer-Verlag, New York (1978).
- 16) S. Hibino, S. Kano, N. Mochizuki, and E. Sugino, *J. Org. Chem.*, **49**, 5006 (1984).
- 17) R. A. Abramovitch and I. D. Spenser, "Advances in Heterocyclic Chemistry", Vol. **3**, 79, ed. by A. R. Katritzky, Academic Press, New York (1984).
- 18) S. Hibino, E. Sugino, and A. Sakura, unpublished result.
- 19) T. S. Tulyaganov, A. A. Ibraginov, S. Yu Yunusov, A. A. Volchavov, and S. D. Aminov, and M. B. Salutanov, *Khim. -Farm. Zh.*, **18**, 1474 (1984) : *Chem. Abstr.*,

- 102, 12881g (1985).
- 20) S. Hibino, E. Sugino, T. Yamochi, M. Kuwata, H. Hashimoto, F. Amanuma, and Y. Karasawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2261 (1987).
- 21) S. Hibino, E. Sugino, Y. Adachi, K. Nomi, K. Sato, and K. Fukumoto, *Heterocycles*, **28**, 275 (1989).
- 22) H. Nakamura, J. Kobayashi, Y. Ohizumi, and Y. Hirata, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 173 (1987) and references cited therein.
- 23) S. Hibino, E. Sugino, T. Choshi, and K. Sato, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 2429 (1988).
- 24) R. F. Foulds and R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **105**, 1963 (1914)
- 25) T. W. Taylor and P. M. Hobson, *ibid.*, 181 (1936).
- 26) 伊藤磯雄, 薬学雑誌, **81**, 1738 (1961).
- 27) G. Gast, J. Schumutz, and D. Sorg, *Helv. Chim. Acta*, **60**, 1644 (1977).
- 28) S. Hibino and E. Sugino, *Heterocycles*, **26**, 1883 (1987).
- 29) (a) W. M. Whaley, and M. Meadow, *J. Org. Chem.*, **19**, 2008 (1954).
(b) E. Ritchie, *J. Proc. R. Soc. N. S. Wales*, **78**, 173 (1954).
- 30) J. H. Boyer and J. R. Ratel, *Synthesis*, **62** (1978).
- 31) P. de Mayo, L. K. Syndnes, and G. Wenska, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 499 (1979).
- 32) L. G. Qiang and N. H. Baine, *Tetrahedron Lett.*, 3517 (1988).
- 33) R. Fuks, R. Merenyi, and H. G. Viehe, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **85**, 147 (1976).
- 34) J. L. Asherson and D. W. Young, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 512 (1980).
- 35) W. Stadlbauer and T. Kappe, *Monatsh. Chem.*, **113**, 573 (1982).
- 36) (a) A. K. Murthy, S. Sailaja, E. Rajanarender, C. J. Rao, *Synthesis*, 839 (1983).
(b) S. Sailaja, E. Rajanarender, C. J. Rao, and A. K. Murthy, *J. Ind. Chem. Soc.*, **112**, 135 (1985).
- 37) (a) T. Kametani, H. Takeda, Y. Suzuki, H. Kasai, and T. Honda, *Heterocycles*, **24**, 3385 (1986).
(b) 亀谷哲治, 鈴木幸夫, 武田 元, 笠井博子, 山崎憲治, 高田信子, 本多利雄, 薬学雑誌, **107**, 107 (1987).

- 38) L. G. Qiang and N. H. Baine, *J. Org. Chem.*, **53**, 4218 (1988).
- 39) J. M. Butler, *J. Am. Chem. Soc.*, **71**, 2578 (1949).
- 40) (a) F. Eloy and A. Deryckere, *Helv. Chim. Acta*, **52**, 1755 (1969).
(b) *idem.*, *J. Heterocyclic Chem.*, **7**, 1191 (1970).
(c) L. E. Overman and S. Tsuboi, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 2813 (1977).
- 41) (a) J. H. Boyer and J. R. Ratel, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 855 (1977).
(b) J. Dekong and J. H. Boyer, *ibid.*, 961 (1971).
- 42) W. Wislicenus and K. Spiro, *Chem. Ber.*, **22**, 3348 (1889).
- 43) (a) J. C. Jutz, "Topics in Current Chemistry" Vol, 73, 125 (1978).
(b) H. McNab, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 2200 (1980).
- 44) C. K. Govindan and G. Taylor, *J. Org. Chem.*, **48**, 5348 (1983).
- 45) M. P. Cava and R. H. Schlessinger, *Tetrahedron Lett.*, 2109 (1964).
- 46) Y. Kanda, M. Natsume, and T. Onaka, *ibid.*, 1179 (1974).
- 47) (a) Y.-L. Mao and V. Boekelheide, *ibid.*, **45**, 1547 (1980).
(b) M. S. Ao and E. M. Burgass, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 5298 (1971).
- 48) (a) R. D. Bowem, D. E. Davies, C. W. G. Fishwick, T. O. Glasbey, S. J. Noyce, and R. C. Storr, *Tetrahedron Lett.*, 4501 (1982).
(b) C. W. G. Fishwick, R. C. Storr, and W. Manley, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1304 (1984).
- 49) I. Yamamoto, H. Gotoh, T. Minami, Y. Ohshiro, and T. Agawa, *J. Org. Chem.* **39**, 3516 (1974).
- 50) W. T. Flowers, R. N. Haszeldine, C. R. Owen, and A. Thomas, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 134 (1974)
- 51) (a) S. Hibino, Y. Shintani, M. Shigeeda, and E. Sugino, unpublished result.
(b) J. A. Moore and L. D. Kornreich, *Tetrahedron Lett.*, 1277 (1963).
(c) R. M. Acheson and R. G. Bolton, *ibid.*, 2821 (1973).
- 52) L. A. Wendling, and R. G. Bergman, *J. Org. Chem.*, **41**, 831 (1976).
- 53) A. Padwa and P. H. J. Carlsen, *Tetrahedron Lett.*, 433 (1978).
- 54) O. Tsuge and H. Watanabe, *Heterocycles*, **4**, 1905 (1976).
- 55) P. G. Cleveland and O. L. Chapman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1064 (1967).

56) 二宮一弥, 内藤猛章, 有機合成化学協会誌, 42, 43 (1984).

57) (a) E. Ziegler, H. Sterk, and W. Steiger, *Monatsh. Chem.*, 101, 762 (1970).

(b) J. C. Jutz and P. M. Wagner, *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.*, 11, 315 (1972).