〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (3) 260 ~ 265 (1967)

UDC 547.829.07

42. 亀谷哲治, 小笠原国郎, 塩 雅久, 小塚厚人: ストレプトニグリン関連化合物の
合成研究 (第6報^{*1}) 4-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-2,3-dimethyl-
pyridine 誘導体の NMR スペクトルについて^{*2}
(複素環式化合物の合成研究 第170報^{*3})

Tetsuji Kametani, Kunio Ogasawara, Masahisa Shio, and Atsuto Kozuka :
Streptonigrin and Related Compounds. VI.*¹ The NMR Spectra
of 4-(2,3,4-Trimethoxyphenyl)-2,3-dimethylpyridine
Derivatives.*² (Studies on the Syntheses of
Heterocyclic Compounds. CLXX*³).

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*4})

Following the previous work^{*2} on the syntheses on the partial structure of the anticancer antibiotic, streptonigrin (I), and its dihydrohexamethyl derivative (II), structure of the intermediate compound (IV) was examined through the NMR spectrum. It was thereby found that this is not the expected compound (IV) but is its isomer (XIX). In order to determine the structure of the intermediates from III to XIX, NMR spectra of various related compounds were compared and it was found that unexpected dibromo-derivative had been formed in the bromination of the pyridone compound (III).

(Received July 13, 1966)

抗癌性抗生物質 streptonigrin (I)¹⁾ およびその誘導体 (II) の全合成の試みとして、既報において II の CD 環の部分合成について報告した。²⁾ すなわち、ピリドン (III) を原料とし、臭素化、アミノ化、脱臭素化の3段階で最終中間体 (IV) に組成の一致する物質を得たが、前報においては明確にアミノ基の位置を決定することはできなかった。そこでアミノ基の位置を決定するとともに、既報においては未知であった中間体の構造を明らかにする目的に関連化合物の NMR スペクトルの検討を行なったところ若干の知見が得られたので報告する。

まずピリドン (III) より誘導されたモノアミド誘導体は有機溶媒にきわめて難溶であるため、封管中オキシン塩化リンと処理し、可溶性の 2-クロロピリジン誘導体としたのち NMR 測定を行なった。その結果 2.97 τ と 3.90 τ に

Chart 1.

*¹ 第5報: 本誌, **86**, 815 (1966).

*² 第169報: 本誌, **87**, 224 (1967).

*³ 日本薬学会東北支部5月例会 (1966, 5, 21) で発表.

*⁴ No. 85, Kita-4-bancho, Sendai.

1) K. V. Rao, K. Biemann, R. B. Woodward: J. Am. Chem. Soc., **85**, 2532 (1963).

2) 亀谷, 小笠原, 塩: 本誌, **86**, 809 (1966).

それぞれ 1H に相当する 2 本の singlet の共鳴が認められることにより、目的とする IV は生成しておらず、その異性体が生成したものと推定した。

また既報ではピリドン体 (III) の臭素化により得られるジブロモ化合物は構造 (V) を有するものと考え、その理由はピリドンの 3 位および 5 位は一般に求核置換を受けやすく、またモデル化合物 (VI) の臭素化によっても容易に VII が得られたからである。しかし III の臭素化体の NMR スペクトルにおいて 3.87 τ という高磁場に認められる 1H に相当するプロトンの値は、ピリドン体 (III) のピリドン核プロトンの値 (3.79 τ) に近く、V のベンゼン核プロトンの値としては異常と考えられた。しかし、もしピリドン核の 3 位に臭素が置換されていなければ、この化合物は 2 個の臭素が隣接してベンゼン環に置換された特異な構造 (VIII) を有していなければならないことになる。

Chart 2.

化合物 III, VI および IX のピリドン核の 3 位のプロトンはそれぞれ 3.79, 3.68 および 3.75 τ にあり、すべて III のそれに近似的な値を有している。これらのうち III および VI をオキシン塩化リンにより、それぞれ 2-クロロピリジン誘導体とし、その NMR スペクトルを観察すると、ピリジン環上の 3 位のプロトンはすべて常磁性シフトされるが、ベンゼン環上のプロトンには効果をおよぼしていないことが認められた。さらに同様の効果は X および XI をそれぞれ相当する N-oxide (XII) および (XIII) に導いた場合にも認められた。そこでジブロモ体をオキシン塩化リンと処理し、得られた 2-クロロ誘導体の NMR スペクトルを検討したところ、上記の III および VI をクロル化した場合とまったく同じ傾向のシフトを示すことが認められた。この事実は本成績体の構造が VIII の 2-クロロ誘導体 (XIV) であることをうらづけているものと考えられる。しかしながら本化合物 (XIV) より N-oxide (XV) を合成することがきわめて困難であったので、さらに確証することはできなかった。また X を臭素化し、XIV に導くことを試みたが、ジブロモ体 (XIV) は生成せず、モノブロモ体 (XVI) のみが生成した。この場合、臭素がメトキシル基の隣接位に導入されたことは、本化合物 (XVI) の NMR スペクトルにおいてベンゼン環の 5 位のプロトンを除いてはすべてのプロトンの共鳴値が臭素化前の化合物 (X) にほぼ一致していることより明白である。すなわち bulky な臭素原子がベンゼン-ピリジン結合の隣接位に導入され、ベンゼン-ピリジン結合間のねじれを増大させることを否定しているからである。ビフェニル結合の隣接位の置換基の大きさに比例し、ビフェニル結合に隣接するプロトンの共鳴値が反磁性シフトすることは従来観察されており^{3,4)} また本研究にお

3) L. M. Jackman : “核磁気共鳴—その有機化学への応用”, p. 182 (東京化学同人).

4) K. Mislow, M. A. W. Glass, H. B. Hopps, E. Simon, G. H. Wahl Jr. : J. Am. Chem. Soc., **86**, 1710 (1964).

ける化合物のピリジン-ベンゼン結合の隣接位のプロトンにもこの傾向が認められている。すなわちピリドン誘導体の3位のプロトンについて比較すれば $\text{VI} < \text{IX} < \text{III} < \text{VIII}$ の順序に、またクロロピリジン誘導体について比較すれば $\text{XI} < \text{X} < \text{XVI} < \text{XIV}$ の順序に反磁性シフトし、ほぼ立体的なこみ合いと比例した傾向が認められた。

Chart 3.

ついでピリドン体 (III) より4工程の操作で得られたアミノ誘導体 (XVIIa~b) のアミノ基の位置の決定を行なった。アミノ基がピリジン環上に存在しないことは既述したので、可能な構造はメトキシル基の隣接位にアミノ基の置換された XVIIa とベンゼン-ピリジン結合のオルト位に置換された XVIIb の2種だけである。本化合物のケミカルシフトの位置は、ベンゼン環上のプロトンが 3.90τ という高磁場側にシフトしたことだけを除いては、X と XVI のピリジン環プロトンにほぼ一致している。この事実は本化合物がベンゼン-ピリジン結合のオルト位にアミノ基が置換されていない構造 (XVIIa) を有していることを示唆するものである。 3.90τ というベンゼン環プロトンの共鳴値もアミノ基の電子供与効果とピリジン環の反磁性遮へい効果によるものと考えれば妥当な値と考えられる。

Chart 4.

TABLE I. Nuclear Magnetic Resonance*⁵ and Ultraviolet Spectra of 4-Phenyl-pyridine Derivatives

Compound No.	Pyridine ring proton $\beta(3)$ -H	Methyl-proton of pyridine ring		Benzene ring proton		Methyl-proton of methoxyl groups (τ)	UV $m\mu$ (log ϵ)
		$\alpha(6)$ -Me	$\beta(5)$ -Me	$\alpha(6)$ -H	$\beta(5)$ -H		
III	3.79	7.67	8.22	3.40	3.40	6.18 (6H), 6.38 (3H)	229 (4.40), 316 (3.90)
XVIIa	2.97	7.47	7.97	3.90	6.86 ^{a)}	6.17, 6.21, 6.38	238 (4.30), 272 (4.00)
VI	3.68	7.62	8.12	—	—	none	232 (4.25), 321 (3.90)
VII	none	7.62	8.26	—	—	none	234 (3.65), 327 (3.78)
IX	3.75	7.58	3.46 ^{b)}	2.94	3.28	6.10, 6.12, 6.22	—
VIII	3.87	7.60	8.26	none	none	6.15, 6.19, 6.23	327 (4.05)
X	3.02	7.47	7.97	3.30	3.30	6.12 (6H), 6.39 (3H)	273 (4.05)
XI	2.92	7.40	7.82	—	—	none	242 (3.95), 278 (3.65)
XIV	3.12	7.48	8.01	none	none	6.06, 6.10, 6.32	283 (3.85)
XII	2.16	7.33	7.84	3.21	3.21	6.07 (6H), 6.31 (3H)	—
XIII	2.52	7.25	7.75	—	—	none	—
XVI	3.05	7.46	7.90	3.20	none	6.04 (6H), 6.37 (3H)	275 (3.95)

^{a)} this τ value was observed as the signal of 5-amino-group

^{b)} this τ value showed the proton at 6-position because of the absence of methyl-radical

*⁵ Nuclear magnetic resonance spectrum was determined on a Varian A-60 spectrophotometer with deuteriochloroform as solvent and tetramethylsilane as internal reference.

以上の事実より考えてⅢよりXVIIaに至るルートはChart 4のように進行したものと推定される。すなわち、Ⅲの臭素化によりジブロモ体(VIII)を生成し、ナトリウムアミドによりメトキシ基の隣接位の臭素が置換されてXVIIIとなり亜鉛末による脱ブロム化反応によってXIXが生成したものと説明される。結局われわれが既報²⁾において試みた方法によって目的とするCD環合成の最終中間体は得られていないことが判明した。しかしながら、NMRスペクトルの検討によってピリドン体(Ⅲ)の臭素化の際に異常な位置に置換されたジブロモ体(VIII)を生成する事実ならびに既報において置換位置の明確でなかった中間体の構造の確立に成功した。またこれらの化合物のNMRスペクトルにおいては置換基による加成性がかなり規則的に認められるので、さらに多数の一連の化合物を検討することにより興味ある知見が得られることが期待され、かつ上記化合物のNMRスペクトルとUVスペクトルとの関連性^{3,4,5)}について検討し、なんらかの知見を得んとしたが、困難であったのでTable IにUVスペクトルのデータを併記するにとどめた。

実 験 の 部^{*6}

4-(5,6-Dibromo-2,3,4-trimethoxyphenyl)-2-chloro-5,6-dimethylpyridine (XIV) 4-(5,6-dibromo-2,3,4-trimethoxyphenyl)-5,6-dimethyl-2-pyridone^{*7} 1 g. を POCl_3 10 g. とともに封管中 160~170° で 5 hr. 加熱。冷後、氷水 100 ml. 中に注ぎ、5% NaHCO_3 水溶液でアルカリ性とし、ether 抽出、水洗、 Na_2SO_4 乾燥後、ether 留去すると、m.p. 111~116° の無色粉末 0.4 g. (39%) を得。これを MeOH より再結晶すると m.p. 122~123° の無色微針状晶を得。 $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{NBr}_2\text{Cl}$ Anal. Calcd.: C, 41.27; H, 3.46; N, 3.01. Found: C, 41.11; H, 3.58; N, 2.99.

2-Chloro-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5,6-dimethylpyridine 1-oxide (XII) 2-chloro-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5,6-dimethylpyridine²⁾ 1 g. を 29% H_2O_2 1 ml. と AcOH 6 ml. の溶液に溶解し、水浴上 10 hr. 加熱後、減圧下溶媒留去すると褐色油状物 0.5 g. を得。少量の MeOH を加えて刺激して結晶化させ、ろ集し、これを MeOH より再結晶すると m.p. 157~158° の無色プリズム晶 0.3 g. (27%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1260 (N→O). $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 59.39; H, 5.60; N, 4.33. Found: C, 59.37; H, 5.79; N, 4.35.

2-Chloro-5,6-dimethyl-4-phenylpyridine 1-oxide (XIII) 2-chloro-5,6-dimethyl-4-phenylpyridine (XI)²⁾ 2 g. を AcOH 10 ml. に溶解し、これに 29% H_2O_2 5 ml. を加え、水浴上 10 hr. 加熱後、溶媒を減圧下留去すると m.p. 82~89° の褐色粉末を得。AcOEt より再結晶すると m.p. 124~125° の無色プリズム晶 1.5 g. (70%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1263 (N→O). $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ONCl}$ Anal. Calcd.: C, 66.81; H, 5.17; N, 5.99. Found: C, 66.36; H, 5.38; N, 5.67.

4-(5-Bromo-2,3,4-trimethoxyphenyl)-2-chloro-5,6-dimethylpyridine (XVI) 2-chloro-4-(2,3,4-trimethoxyphenyl)-5,6-dimethylpyridine (X)²⁾ 0.1 g. を CHCl_3 10 ml. に溶解し、これに氷冷攪拌下に Br_2 0.1 g. と CHCl_3 10 ml. の混液を滴下し、室温で 1 hr. 攪拌後、 CHCl_3 層を水、5% NaHCO_3 水溶液、5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 水溶液、最後に水の順序で洗浄。 Na_2SO_4 乾燥後、 CHCl_3 留去すると褐色結状物を得。MeOH より再結晶し、m.p. 105~106° の淡褐色柱状晶 0.07 g. (56%) を得。 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{NClBr}$ Anal. Calcd.: C, 49.65; H, 4.43; N, 3.62. Found: C, 49.73; H, 4.54; N, 3.57.

4-(5-Amino-6-bromo-2,3,4-trimethoxyphenyl)-5,6-dimethyl-2-pyridone (XVIII) 液体 NH_3 500 ml. 中に攪拌下金属 Na 2 g. および触媒量の FeCl_3 を加えて NaNH_2 を生成させた後、これに 4-(5,6-dibromo-2,3,4-trimethoxyphenyl)-5,6-dimethyl-2-pyridone²⁾ 1 g. の tetrahydrofuran (15 ml.) の溶液を滴下する。4 hr. 攪拌後、 NH_4Cl 7 g. を加え、 NaNH_2 を分解後、水 50 ml. を加え CHCl_3 抽出、水洗、 K_2CO_3 乾燥後、 CHCl_3 留去すると Beilstein 反応陽性の m.p. 171~180° の黄色粉末 0.6 g. を得。EtOH より再結晶すると m.p. 233~234° の黄色鱗片状晶 0.5 g. (29%) を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3420, 3330 (NH_2), 1660 (pyridone C=O), $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_2\text{Br}$ Anal. Calcd.: C, 50.28; H, 5.00; N, 7.31. Found: C, 49.79; H, 5.21; N, 7.20.

4-(5-Amino-2,3,4-trimethoxyphenyl)-5,6-dimethyl-2-pyridone (XIX) 前記 XVIII 1 g. を EtOH 70 ml. に溶解し、これに Zn 末 1 g. および conc. H_2SO_4 0.5 ml. を加えて 2 hr. 加熱還流後、EtOH 留去し、残留物を 10% NaOH 水溶液でアルカリ性とし、 CHCl_3 抽出、水洗、 K_2CO_3 乾燥後、 CHCl_3 留去すると、m.p. 280° 以上の黄褐色粉末 0.6 g. (81%) を得。AcOEt-petr. ether より再結晶すると、Beilstein 反応陰性の m.p. 280° 以上の無色鱗片状晶を得。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3450, 3360 (NH_2), 1660 (pyridone C=O). $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 63.14; H, 6.62; N, 9.21. Found: C, 62.97; H, 6.76; N, 9.57.

4-(5-Amino-2,3,4-trimethoxyphenyl)-2-chloro-5,6-dimethylpyridine (XVIIa) 前記 XIX 1 g. と POCl_3 5 ml. を封管中で 150~160° で 5 hr. 加熱、冷後、氷水 100 ml. 中に注ぎ、ether 抽出、水洗、 Na_2SO_4 乾燥後

*6 融点は未補正。

*7 本物質(VIII)は既報²⁾では 3-bromo-4-(x-bromo-2,3,4-trimethoxyphenyl)-5,6-dimethyl-2-pyridone として報告したが、本報のように訂正する。

5) E. A. Braude, F. Sondheimer, W. F. Forbes: Nature, **173**, 117 (1954).

ether 留去すると m.p. 160~164° の褐色結晶 600 mg. (55%) を得. これを MeOH-petr. ether より再結晶すると Beilstein 反応陽性の m.p. 167~168° の褐色プリズム晶を得. $C_{16}H_{19}O_3N_2Cl$ Anal. Calcd.: C, 59.53; H, 5.93; N, 8.64. Found: C, 59.34; H, 5.50; N, 8.72.

終わりにのぞみ元素分析を施行された当教室 小林礼子嬢ならびに 東北大学薬学科 分析センター の皆様に感謝する. また NMR スペクトルの測定をして頂いた東北大学理学部 NMR スペクトル測定室ならびに東北大学薬学科 分析センターの方々に深謝する.

東北大学医学部薬学科

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (3) 265 ~ 270 (1967)

UDC 547.587.81.04

43. 亀谷哲治,*¹ 気賀沢和雄, 早坂鉄太郎*²: 新アルキル化反応 (第4報*³)

サリチル酸メチルによる2級アミンの N-アルキル化反応

(複素環式化合物の合成研究 第171報*⁴)

Tetsuji Kametani,*¹ Kazuo Kigasawa, and Tetsutaro Hayasaka*²: A Novel Alkylation. IV.*³ N-Alkylation of Secondary Amines with Methyl Salicylate. (Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CLXXI*⁴).

(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine*³ and Grelan Pharmaceutical Co., Ltd.*⁴)

Fusion reaction of methyl salicylate and secondary amines afforded salicylamide compounds in a low yield only in the case of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (I) and piperidine, and the amide compound was not obtained in the case of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline (II), N-methylbenzylamine (III), N-methylaniline (IV), and diphenylamine (V), forming N-methylated tertiary amines as the main product. Further, when such tertiary amines were 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VI) and N,N-dimethylbenzylamine, quaternary ammonium salicylate was also formed. When the secondary amine was a comparatively strong base like I, salicylate of I was also found to be formed as a by-product.

(Received June 4, 1966)

われわれはすでにカルボン酸エステルと3級アミンとの反応により4級アンモニウムカルボキシレートが得られることを報告した。^{1a-1b)} たとえばサリチル酸メチルと2-dimethylaminoethanolとを有機溶媒中あるいは無溶媒で加熱反応せしめて医薬品として知られる choline salicylate (N-hydroxyethyl-N,N,N-trimethylammonium salicylate) を合成した反応はその1例である. 本報においては2級アミンとサリチル酸メチルとの反応を検討し, 若干の知見を得たので報告する.

一般にカルボン酸エステルと3級アミン以外のアミンとの溶融反応はアミドの製法としてひろく知られているところであるが, 上述のようにカルボン酸エステルと3級アミンとより4級アンモニウム塩が得られた事実から, カルボン酸エステルをアルキル化剤と考え, サリチル酸メチルと数種の2級アミンとの加熱反応(無溶媒)によ

*¹ No. 85, Kita-4-bancho, Sendai.

*² Shinmachi-3-chome, Setagayaku, Tokyo.

*³ 第3報, T. Kametani, K. Kigasawa, H. Sugahara, M. Hiiragi, T. Hayasaka, T. Iwata, H. Ishimaru: J. Heterocyclic Chem., 3, 129 (1966).

*⁴ 本研究第170報: 本誌, 87, 260 (1967).

1) a) T. Kametani, K. Kigasawa, M. Hiiragi, H. Sugahara, T. Hayasaka, T. Iwata, H. Ishimaru: Tetrahedron Letters, No. 23, 1817 (1965).

b) *Idem.*, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 投稿中.