複素環化合物の開環反応の研究 (第 5 報¹⁾) N-(2,4-Dinitrophenyl)-
pyridinium Chloride と活性メチレン化合物との反応

田村恭光, 須本国弘, 真野光彦, 増井武彦
大阪大学薬学部²⁾

Studies on Ring-Opening of Heterocyclic Compounds. V.¹⁾ The Reaction of N-(2,4-Dinitrophenyl)pyridinium Chloride with Active Methylene Compounds

YASUMITSU TAMURA, KUNIHIRO SUMOTO, MITSUHIKO MANO and TAKEHIKO MASUI
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Osaka University²⁾

(Received June 30, 1971)

Reactions of N-(2,4-dinitrophenyl)pyridinium chloride (I) with five active methylene compounds were found to proceed by the following three routes. Malonodinitrile and ethyl cyanoacetate attacked the α -position of the pyridine ring in I, resulting in the rupture of a C-N bond, and thus gave 1-(2,4-dinitroanilino)-6,6-dicyano-1,3,5-hexatriene (II) and 1-(2,4-dinitroanilino)-6-ethoxycarbonyl-6-cyano-1,3,5-hexatriene (III). Diethyl malonate and malonodiamide added at γ -position of the pyridine ring to give N-(2,4-dinitrophenyl)-4-diethoxycarbonylmethyl-1,4-dihydropyridine (V) and N-(2,4-dinitrophenyl)-4-dicarbamoylmethyl-1,4-dihydropyridine (VI). Cyanoacetamide added at α -position of the pyridine ring to give N-(2,4-dinitrophenyl)-2-(α -carbamoyl)cyanomethyl-1,2-dihydropyridine (VII).

N-(2,4-Dinitrophenyl)pyridinium chloride (I) に 1 級および 2 級アミン,³⁾ ヒドロキシルアミン,^{4,5)} ヒドラジン,^{4,5)} フェニルヒドラジン,^{1,6)} NaOH⁷⁾ などの求核試薬を作用させると, それらの求核試薬は I のピリジン環の α 位を攻撃しピリジン環の 1,2 位間を開環して glutacanaldehyde 誘導体を生成することが知られている. また, オキシインドール,⁸⁾ クマラノン⁸⁾ などの活性メチレン化合物^{8,9)} を求核試薬として用いた場合も, 同様に, ピリジン環の 1,2 位間が開環して, glutacanaldehyde 誘導体と活性メチレン化合物の縮合体が得られることが報告されている. われわれは今回, 求核試薬として malondinitrile, ethyl cyanoacetate, diethyl malonate, malonodiamide, cyanoacetamide の 5 種の活性メチレンを用い, これらと I との反応を検討した結果次のようなことが明らかになった. すなわち, malondinitrile および ethyl cyanoacetate は I のピリジン環の α 位に攻撃を加え, ピリジン環の 1,2 位が開環した化合物 1-(2,4-dinitroanilino)-6,6-dicyano-1,3,5-hexatriene (II) および 1-(2,4-dinitroanilino)-6-carboethoxy-6-cyano-1,3,5-hexatriene (III) を与え, diethyl malonate および malonodiamide では, I のピリジン環の γ 位に活性メチレンが付加した化合物, N-(2,4-dinitrophenyl)-4-dicarboethoxymethyl-1,4-dihydropyridine (V) および N-(2,4-dinitrophenyl)-4-dicarbamoylmethyl-1,4-dihydropyridine (VI) を与える. さらに, cyanoacetamide では, 活性メチレンがピリジン環の α 位に付加した化合物 N-(2,4-dinitro-

1) 第 4 報: Y. Tamaru, N. Tsujimoto, M. Uchimura, 薬誌, 91, 72 (1971).

2) Location: Toneyama, Toyonaka, Osaka.

3) a) Th. Zincke, W. Würker, *Ann.*, 338, 107 (1904); *idem, ibid.*, 341, 365 (1905); b) A.F. Vompe, N.F. Turitsyna, *Z. Obshch. Khim.*, 27, 3282 (1957) [*C.A.*, 52, 9112d (1958)].

4) Y. Tamura, N. Tsujimoto, *Chem. Ind. (London)*, 1970, 926.

5) Y. Tamura, N. Tsujimoto, M. Mano, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 19, 130 (1971).

6) H. Beyer, E. Thieme, *J. Prakt. Chem.*, 21, 296 (1966); H. Beyer, K. Leverenz, H. Schilling, *Angew. Chem.*, 73, 272 (1961).

7) a) Th. Zincke, G. Heuser, W. Möller, *Ann.*, 333, 296 (1904); b) Th. Zincke, *Ann.*, 330, 361 (1904).

8) P. Pfeifer, E. Enders, *Chem. Ber.*, 84, 313 (1951).

9) N. Fisher, F.M. Hamer, *J. Chem. Soc.*, 1933, 189.

phenyl)-2-(α -carbamoyl)cyanomethyl-1,2-dihydropyridine (VII) を与える. 本報文ではこれらの反応および成績体の構造について述べる.

N-(2,4-Dinitrophenyl)pyridinium chloride (I) に malondinitrile あるいは ethyl cyanoacetate をエタノール中等モルのトリエチルアミンの存在下室温にて反応させると, 1-(2,4-dinitroanilino)-6,6-dicyano-1,3,5-hexatriene (II) あるいは 1-(2,4-dinitroanilino)-6-carboethoxy-6-cyano-1,3,5-hexatriene (III) がそれぞれ 95%, 92% の収率で得られた. II および III の構造は, 別途 5-(2,4-dinitroanilino)-2,4-pentadienal (IV) に塩基の存在下, malondinitrile あるいは ethyl cyanoacetate を縮合させて得られる化合物と同一であることにより確認された (Chart 1).

Chart 1

II の核磁気共鳴 (NMR) スペクトル (Fig. 1) は, IV の NMR スペクトル⁵⁾ と類似しており, $J_{1,2}=12.3$ cps, $J_{2,3}=12.3$ cps, $J_{3,4}=14.4$ cps および $J_{4,5}=12.3$ cps であることから, *cis, trans* の coupling constants に関する Katritzky,¹⁰⁾ Bothner-By¹¹⁾ および著者⁵⁾ らの報告に従って II は *all-trans* の構造をとっていると思われる.

Fig. 1. NMR Spectrum of II

$J_{1,2}=12.3$ cps $J_{2,3}=12.3$ cps
 $J_{3,4}=14.4$ cps $J_{4,5}=12.3$ cps
 $J_{5,6}=3.0$ cps $J_{6,7}=9.0$ cps

Chart 2

つぎに, 上記 II, III を得た場合と同じ条件で I に diethylmalonate あるいは malondiamide を反応させた. この場合, II, III のような type の開環体は得られず, N-(2,4-Dinitrophenyl)-4-dicarboethoxymethyl-1,4-dihydropyridine (V) あるいは, N-(2,4-dinitrophenyl)-4-dicarbamoylmethyl-1,4-dihydropyridine (VI) がそれぞれ 63%, 83% の収率で得られた. これら V, VI は H_2O または酢酸-エタノール (1:5) 中にて室温で攪拌すると IV に変化する (Chart 2). V の NMR スペクトル (Fig. 2) は, N-phenyl-1,4-dihydropyridine¹²⁾ の NMR スペクトルと類似しており dihydropyridine 環の γ 位のプロトン (H^4) は, H^3 , H^7 と coupling し, さらに H^2 と allyl coupling して幅広い multiplet として現われている. また H^2 と H^6 , H^3 と H^5 はそれぞれ等価なプロトンとして現われている. これらの事は強く V の構造を支持している. VI の NMR スペクトルについても同様である. V, VI と比較するために, II, III type の化合物を得る目的で diethylmalonate あるいは

10) R. Eisenthal, A.R. Katritzky, E. Lunt, *Tetrahedron*, **23**, 2775 (1965).

11) A.A. Bothner-By, R.K. Harris, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 3445 (1965).

12) M. Standers, E.H. Gold, *J. Org. Chem.*, **27**, 1439 (1962).

malondiamide をトリエチルアミンの存在下 IV に作用させたが縮合体を得ることができなかった。

I に cyanoacetamide を反応させた場合は, II, III, V, VI のような type の化合物は得られず, N-(2,4-dinitrophenyl)-2-(α -carbamoyl)cyanomethyl-1,2-dihydropyridine (VII) が 93% の収率で得られた。VII はジオキサン中にて還流するか,あるいは,酢酸-エタノール (1:5) 中室温にて攪拌することにより 1-(2,4-dinitroanilino)-6-carbamoyl-6-cyano-1,3,5-hexatriene (VIII) に変化した (Chart 3)。VIII の構造を決めるために, IV に cyanoacetamide を縮合させて別途 VIII を合成することを試みたが,この縮合は,酸性,塩基性いずれの条件でも不成功に終わった。しかし VIII の構造は元素分析および赤外線吸収 (IR) スペクトルから確かめられた。

すなわち, VIII の IR スペクトルは, II, III と同様に 3280 cm^{-1} に 2 級アミンの吸収を示し, また $1610\text{--}1500\text{ cm}^{-1}$ 領域の吸収は, II, III の対応する領域の吸収と良く一致していた。

ピリジンの四級塩と求核試薬の反応で, 求核試薬が 2 位を攻撃するか, 4 位を攻撃するかについては, 求核試薬の種類, ピリジン環の種類, 反応条件, その他種々の因子によって影響を受けることが報告されている。^{13,14)} われわれの場合, 全く同じ反応条件であるにもかかわらず活性メチレンのわずかな構造のちがいで, 2 位を攻撃したり, 4 位を攻撃したりすることは非常に興味あることであり, その理由については今後検討したい。

Fig. 2. NMR Spectrum of V

$J_{2,3}=8.4\text{ cps}$ $J_{5,6}=8.4\text{ cps}$
 $J_{3,4}=4.0\text{ cps}$ $J_{5,4}=4.0\text{ cps}$
 $J_{4,7}=7.9\text{ cps}$ $J_{3',5'}=2.8\text{ cps}$
 $J_{5',6'}=9.6\text{ cps}$

Chart 3

実験の部¹⁵⁾

1-(2,4-Dinitroanilino)-6,6-dicyano-1,3,5-hexatriene (II) a) N-(2,4-Dinitrophenyl)pyridinium chloride³⁾ (I) 2.82 g (0.01M) を EtOH 100 ml に溶解し, 室温攪拌時 malondinitrile 0.66 g (0.01M) を加え, さらに Et₃N 1.01 g (0.01 M) を加える。溶液は直ちに暗赤色を呈し赤色沈殿が析出する。室温にて 1 時間攪拌。析出した沈殿を濾取し, H₂O, EtOH および ether にて洗浄後乾燥。赤色結晶 (II) 2.97 g (95%) を得た。mp 245—245.5° (decomp.). Anal. Calcd. C₁₄H₉O₄N₅: C, 54.02; H, 2.91; N, 22.52. Found: C, 53.73; H, 2.88; N, 22.72. NMR (in DMSO) τ : 1.14 (1H, doublet, $J_{3',5'}=3.0\text{ cps}$, H^{3'}), 1.55 (1H, quartet, $J_{3',5'}=3.0\text{ cps}$, $J_{5',6'}=9.0\text{ cps}$, H^{5'}), 1.9 (2H, doublet, $J_{1,2}=12.3\text{ cps}$, $J_{4,5}=12.3\text{ cps}$, H¹, H⁵), 2.15 (1H, doublet, $J_{5',6'}=9.0\text{ cps}$, H^{6'}), 2.62 (1H, quartet, $J_{2,3}=12.3\text{ cps}$, $J_{3,4}=14.4\text{ cps}$, H³), 3.4 (1H, triplet, $J_{1,2}=12.3\text{ cps}$, $J_{2,3}=12.3\text{ cps}$, H²), 3.5 (1H, quartet, $J_{3,4}=14.4\text{ cps}$, $J_{4,5}=12.3\text{ cps}$, H⁴), -0.5 (1H, singlet, -NH-) (Fig. 1). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KCl}}\text{ cm}^{-1}$: 3280, 3090, 2210, 1610, 1580, 1555, 1530, 1515, 1340, 1180.

b) Pfeifer⁸⁾ らの方法に従って行なう。5-(2,4-Dinitroanilino)-2,4-pentadienal (IV) 2.62 g (0.01 M) を EtOH 100 ml に懸濁し, malondinitrile 0.66 g (0.01 M) および Et₃N 1.01 g (0.01 M) を加え室温にて 1 時間攪拌。析出した沈殿を濾取, EtOH および ether にて洗浄後乾燥。赤色結晶 (II) 2.21 g (70%) を得た。IR および融点は a) で得たものと完全に一致した。

13) E.M. Kosower, S.W. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2191 (1960); **78**, 3497 (1956).

14) Toshio Agawa, Sidney I. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 449 (1961).

15) 融点はすべて未補正, スペクトル類は次の機器により測定した。IR: 日立 EPI-G2, NMR: 日立 Perkin-Elmer H-60 (60Mc).

1-(2,4-Dinitroanilino)-6-ethoxycarbonyl-6-cyano-1,3,5-hexatriene (III) a) II_a) の場合と同様な方法で行なう。I 2.82 g (0.01 m), ethyl cyanoacetate 1.13 g (0.01 m) および Et₃N 1.01 g (0.01 m) より赤紫色結晶 (III) 3.36 g (92%) を得た。mp 226—228° (decomp.). *Anal.* Calcd. C₁₆H₁₄O₆N₄: C, 53.63; H, 3.94; N, 15.64. Found: C, 54.24; H, 3.79; N, 15.74. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KCl}}$ cm⁻¹: 3280, 3090, 2210, 1690, 1610, 1580, 1555, 1530, 1515, 1340, 1320, 1250.

b) II_b) と同様な方法で行なう。IV 2.62 g (0.01 m), ethyl cyanoacetate 1.13 g (0.01 m) および Et₃N 1.10 g (0.10 m) より赤紫色結晶 2.75 g (77%) を得た。IR および融点は a) で得たものと完全に一致した。

N-(2,4-Dinitrophenyl)-4-diethoxycarbonylmethyl-1,4-dihydropyridine (V) I 2.82 g (0.01 m) を無水 EtOH 100 ml に溶解後 diethyl malonate 1.60 g (0.01 m) を加え、さらに Et₃N 1.01 g (0.01 m) を加える。室温にて 1 時間攪拌後析出している結晶を濾取。無水 EtOH および 無水エーテルにて洗浄後乾燥。赤褐色結晶 (V) 2.5 g (63%) を得た。mp 83—84.5°. *Anal.* Calcd. C₁₈H₁₉O₈N₃: C, 53.33; H, 4.72; N, 10.37. Found: C, 53.59; H, 4.56; N, 10.47. NMR (in CDCl₃) τ : 1.25 (1H, doublet, $J_{3',5'}=2.8$ cps, H^{3'}), 1.64 (1H, quartet, $J_{3',5'}=2.8$ cps, $J_{5',6'}=9.6$ cps, H^{5'}), 2.62 (1H, doublet, $J_{5',6'}=9.6$ cps, H^{6'}), 3.87 (2H, doublet, $J_{2,3}(J_{5,6})=8.4$ cps, H², H⁶), 4.97 (2H, quartet, $J_{2,3}(J_{5,6})=8.4$ cps, $J_{3,4}(J_{5,4})=4.0$ cps, H³, H⁵), 5.78 (4H, quartet, -CH₂-), 6.15 (1H, multiplet, H⁴), 6.56 (1H, doublet, $J_{4,5}=7.9$ cps, H⁷), 8.73 (6H, triplet, -CH₃) (Fig. 2). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KCl}}$ cm⁻¹: 3060, 1705, 1580, 1480, 1320, 1240.

N-(2,4-Dinitrophenyl)-4-dicarbamoylmethyl-1,4-dihydropyridine (VI) V の場合と同様な方法にて行なう。I 2.82 g (0.01 m), malondiamide 1.02 g (0.01 m) および Et₃N 1.01 g (0.01 m) より褐色結晶 (VI) 2.76 g (83%) を得た。mp 270° (decomp.). *Anal.* Calcd. C₁₄H₁₃O₆N₅: C, 48.42; H, 3.77; N, 20.17. Found: C, 48.22; H, 3.79; N, 19.97. NMR (in DMSO) τ : 1.23 (1H, doublet, $J_{3',5'}=2.8$ cps, H^{3'}), 1.55 (1H, quartet, $J_{3',5'}=2.8$ cps, $J_{5',6'}=9.6$ cps, H^{5'}), 2.26 (1H, doublet, $J_{5',6'}=9.6$ cps, H^{6'}), 2.75 (2H, doublet, -NH₂), 3.62 (2H, doublet, $J_{2,3}(J_{5,6})=8.2$ cps, H², H⁶), 5.08 (2H, quartet, $J_{2,3}(J_{5,6})=8.2$ cps, $J_{3,4}(J_{5,4})=3.5$ cps, H³, H⁵), 6.33 (1H, multiplet, H⁴), 6.9 (1H, doublet, $J_{4,7}=10.3$ cps, H⁷). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KCl}}$ cm⁻¹: 3380, 3200, 1660, 1610, 1590, 1530, 1515, 1360, 1340, 1290.

N-(2,4-Dinitrophenyl)-2-(α -carbamoyle)cyanomethyl-1,2-dihydropyridine (VII) I 2.82 g (0.01 m) を無水 EtOH 100 ml に溶解後, cyanoacetamide 0.84 g (0.01 m) を加え、さらに Et₃N 1.01 g (0.01 m) を加える。室温にて 1 時間攪拌後析出した結晶を濾取し無水 EtOH にて洗浄後乾燥。赤褐色結晶 (VII) 3.06 g (93%) を得た。mp 270° (decomp.). *Anal.* Calcd. C₁₄H₁₁O₅N₅: C, 51.06; H, 3.37; N, 21.27. Found: C, 50.83; H, 3.28; N, 21.04. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KCl}}$ cm⁻¹: 3375, 3200, 2250, 1650, 1590, 1510, 1415, 1330.

1-(2,4-Dinitroanilino)-6-carbamoyl-6-cyano-1,3,5-hexatriene (VIII) a) VII, 0.500 g (0.0015 m) をジオキサン 10 ml にて 1 時間還流後放冷し、析出する結晶を濾取。乾燥。赤褐色結晶 (VIII) 0.34 g (68%) を得た。mp 281—282° (decomp.). *Anal.* Calcd. C₁₄H₁₁O₅N₅: C, 51.06; H, 3.37; N, 21.27. Found: C, 51.25; H, 3.29; N, 21.23. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KCl}}$ cm⁻¹: 3450, 3370, 3280, 3090, 2210, 1680, 1610, 1580, 1555, 1530, 1515, 1340, 1180.

b) VII 0.500 g (0.0015 m) を EtOH: AcOH (5:1) 5 ml にて懸濁し、室温にて 1 時間攪拌。濾取後乾燥。赤褐色結晶 (VIII) 0.275 g (55%) を得た。IR および融点が a) で得たものと完全に一致した。

5-(2,4-Dinitroanilino)-2,4-pentadienal (IV) a) Zincke^{7a)} らの方法に従って I より定量的に得られた。赤色結晶 mp 175° (lit.^{7a)} mp 180°).

b) V あるいは VI 0.500 g を EtOH: AcOH (5:1) 5 ml に懸濁し室温にて 1 時間攪拌する。液色はしだいに橙色に変化する。濾取後乾燥。橙色結晶 (50—70%) を得た。IR および融点が a) で得たものと完全に一致した。