

## ピリジニウム塩類と活性メチレン化合物の反応

藤田礼子,\* 星野正人, 西内康祐, 富沢 宏

## Reaction of Pyridinium Salts with Active Methylene Compounds

Reiko FUJITA,\* Masato HOSHINO, Yasuhiro NISHIUCHI, and Hiroshi TOMISAWA  
Tohoku Pharmaceutical University, 4-4-1 Komatsushima, Aoba-ku, Sendai City 981-8558, Japan

(Received November 8, 2005; Accepted December 2, 2005)

The carbon-carbon bond-forming reactions of 1-methyl-2-methylthiophenylpyridinium iodides with active methylene compounds (such as dimethyl malonate, malononitrile) using NaH as a base gave the 2-substituted methylene-1,2-dihydropyridine derivatives.

**Key words**—1-methyl-2-methylthio-4-phenylpyridinium salt; dimethyl malonate; sodium hydride; 1-methyl-2-methylthio-5-phenylpyridinium iodide; 1-methyl-2-methylthio-6-phenylpyridinium iodide; malononitrile

## 緒 言

先に、われわれはアルキルチオ基を脱離基とするキノリニウム及びイソキノリニウム四級塩と活性メチレン化合物との新規反応を鍵反応とする炭素-炭素結合形成とその成績体を利用したベンゾインドリジン骨格の構築を報告した (Chart 1).<sup>1-3)</sup> 最近 Weaver らは、pyridinium-1-ylmethylene 塩と 1,1-diodo-2,2-dinitroethylene との閉環反応から 17—43% の収率でインドリジンの合成を報告している。<sup>4)</sup> アルキルチオ基を脱離基とするピリジニウム塩と活性メチレン化合物との反応成績体は、インドリジン骨格構築の素子となり得ると考えられ、ピリジンの 2 位に炭素鎖を導入することは合成化学的に興味ある課題である。今回、ピリジン環上の置換基の影響を検討する目的で 3—6 位にフェニル基を有する 2-メチルチオピリジニウム四級塩類及び 2,3 位にクロロ基を有するピリジニウム四級塩について活性メチレン化合物との反応を検討したので報告する。

1. 2-メチルチオフェニルピリジニウム並びに 2,3-ジクロロピリジニウム四級塩類と活性メチレン化合物の反応 始めに、2-メチルチオフェニルピリジニウム四級塩 (3a—d) の合成を検討した (Chart 2)。3—6 位にフェニル基を有する 2(1*H*)-

ピリドン (1a—d)<sup>5)</sup> を五硫化リンと加熱し、2(1*H*)-チオピリドン (2a—d) を 52—93% の収率で得た。チオピリドン (2a—d) をアセトン中でヨウ化メチルと加熱還流すると四級塩 (3b—d) が析出し 84—97% の収率で得た。しかし、3-フェニルチオピリドン (2a) は、反応が進行せず四級塩 (3a) を与えなかった。4-フェニル-2-メチルチオピリジニウム四級塩 (3b) と鎖状の活性メチレン化合物 (4a) との反応は THF 溶媒、室温では進行せず、50°C で 2 位置換体 (5a) を 42% の収率で得た (Table 1, entries 1, 2)。また、四級塩 (3b) と活性メチレン化合物 (4b, c) との反応は、室温で中程度の収率で進行した (entry 3, 35%; entry 4, 39%)。環状の活性メチレン化合物 (4d) は、THF 溶媒に不溶であり、DMF 溶媒で四級塩 (3b) との反応を行うと 87% の高収率で 2 位置換体 (5d) を得た (entry 5)。THF 溶媒中での四級塩 (3b) と活性メチレン化合物 (4a—c) との反応が、中程度の収率であったので、収率の向上を目的として DMF 溶媒、90°C の条件で検討した結果、2 位置換体 (5b) の収率が 35% から 70% に、2 位置換体 (5c) の収率が 39% から 56% に上昇した (entries 6—8)。5-フェニル-2-メチルチオピリジニウム四級塩 (3c) と 4a—d の場合には、2 位置換体 (6a—d) を 72—94% の好まないし高収率で得た (entries 9—12)。6-フェニル-2-メチルチオピリジニウム四級塩 (3d) と 4a—c

東北薬科大学

\*e-mail: refujita@tohoku-pharm.ac.jp

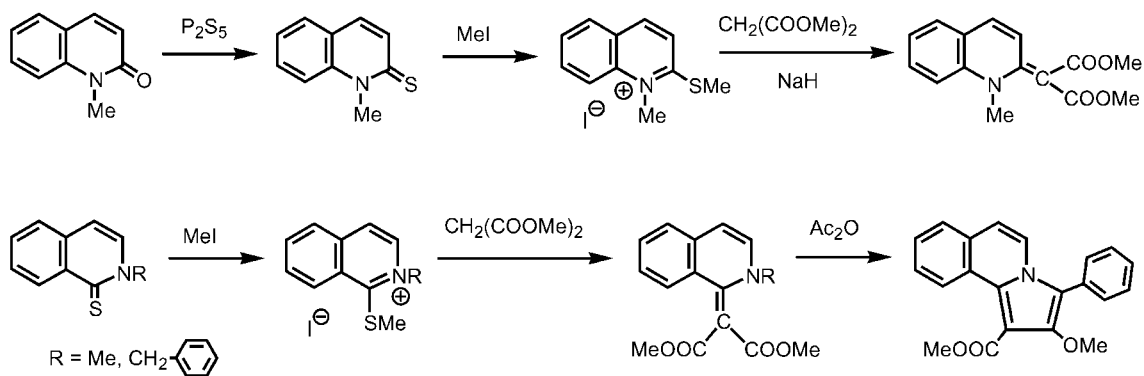


Chart 1

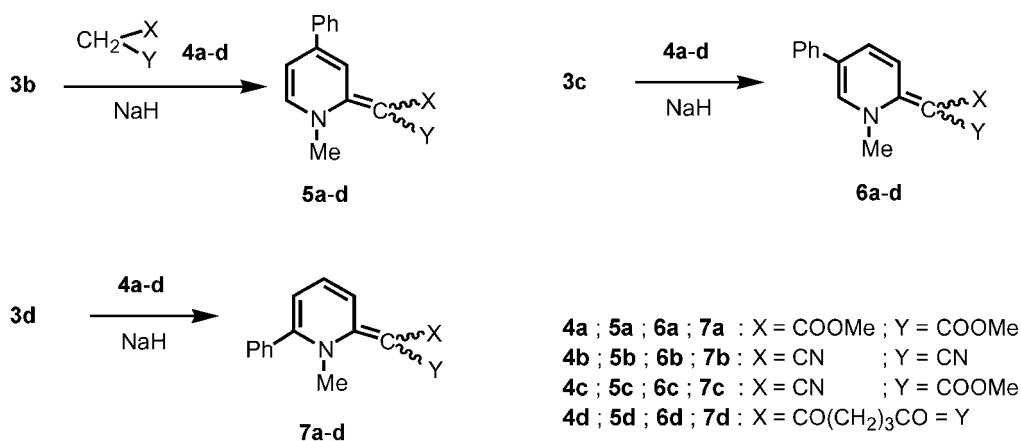
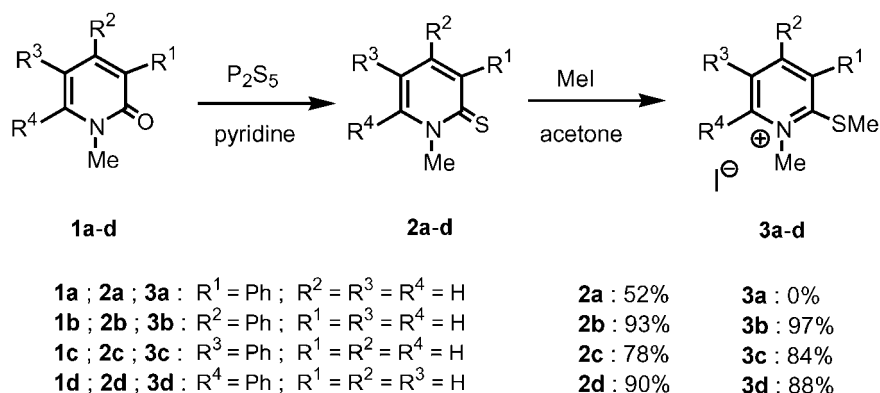


Chart 2

の反応を室温で行うと、2位置換体 (**7a—c**) を 79 %、93%、86%の好ましい高収率で得たが (entries 13—15)、しかし、**3d** と **4a** の場合のみ反応時間が長く、**7a** の収率も他よりも低いので、反応温度を 50°C にしたところ、**7a** の収率が 94% に上昇した (entry 17)。四級塩 (**3d**) と **4d** の反応は、**3c** の場合と同じ 72% の収率であった (entries 12, 16)。

次に、3-フェニルチオピリドン (**2a**) が、四級塩 (**3a**) を与えなかったので、3位置換基の影響を検討するために 3-クロロ-2-メチルチオピリジニウム四級塩 (**3c**) の合成を試みた (Chart 3)。3-クロロピリドン (**8a**)<sup>6</sup> と五硫化リンをピリジン溶媒中で加熱反応させると、3-クロロチオピリドン (**8b**) が 25% の低収率ながら得られた。また、2,3-

ジクロロピリジニウム四級塩 (**10**)<sup>6</sup>と硫化ナトリウムを50%エタノール中で処理すると定量的に**8b**が得られたが、四級塩 (**8c**) は得られなかった。そこで、**10**と**4a—c**の反応を検討した結果、室温4時間の条件で反応が進行し**4c**との反応から、最高

93%の収率で2位置換体 (**11c**) が得られた (Chart 3, Table 2)。他方、**10**と**4d**との反応では、90°C、9時間の条件で45%の収率であった (entry 4)。

### 実験の部

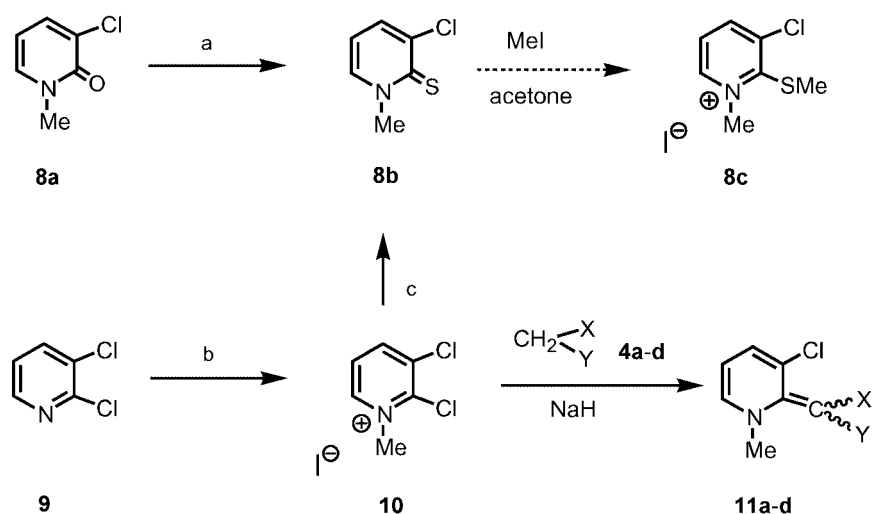
融点は、Yanaco 微量融点測定装置を用い、すべて未補正である。IR スペクトルは、Perkin Elmer FT-IR 1725X, MS スペクトルは、JEOL JMS-DX303/JMA-DA 5000, 元素分析は、PERKIN ELMER 2400 CHN Elemental Analyzer を使用した。質量スペクトル (MS) の測定は、日本電子 DX303 マススペクトロメーターを使用した。NMR スペクトルは、JNM-GSX 400 (<sup>1</sup>H-NMR, 400 MHz; <sup>13</sup>C-NMR, 100 MHz), JNM-EX 270 (<sup>1</sup>H-NMR, 270 MHz; <sup>13</sup>C-NMR, 67.8 MHz) で測定した。化学シフ

Table 1. Reactions of **3a—d** with **4a—d**

Entry	Salt	<b>4</b>	Temp. (°C)	Time (h)	Solvent	Product	Yield (%)
1	<b>3b</b>	<b>a</b>	r.t.	2	THF	<b>5a</b>	0
2	<b>3b</b>	<b>a</b>	50	2	THF	<b>5a</b>	42
3	<b>3b</b>	<b>b</b>	r.t.	2	THF	<b>5b</b>	35
4	<b>3b</b>	<b>c</b>	r.t.	2	THF	<b>5c</b>	39
5	<b>3b</b>	<b>d</b>	90	2	DMF	<b>5d</b>	87
6	<b>3b</b>	<b>a</b>	90	2	DMF	<b>5a</b>	39
7	<b>3b</b>	<b>b</b>	90	2	DMF	<b>5b</b>	70
8	<b>3b</b>	<b>c</b>	90	2	DMF	<b>5c</b>	56
9	<b>3c</b>	<b>a</b>	r.t.	2	THF	<b>6a</b>	94
10	<b>3c</b>	<b>b</b>	r.t.	2	THF	<b>6b</b>	91
11	<b>3c</b>	<b>c</b>	r.t.	2	THF	<b>6c</b>	91
12	<b>3c</b>	<b>d</b>	90	2	DMF	<b>6d</b>	72
13	<b>3d</b>	<b>a</b>	r.t.	4	THF	<b>7a</b>	79
14	<b>3d</b>	<b>b</b>	r.t.	2	THF	<b>7b</b>	93
15	<b>3d</b>	<b>c</b>	r.t.	2	THF	<b>7c</b>	86
16	<b>3d</b>	<b>d</b>	90	2	DMF	<b>7d</b>	72
17	<b>3d</b>	<b>a</b>	50	2	THF	<b>7a</b>	94

Table 2. Reactions of **10** with **4a—d**

Entry	<b>4</b>	Temp. (°C)	Time (h)	Solvent	Product	Yield (%)
1	<b>a</b>	r.t.	4	THF	<b>11a</b>	78
2	<b>b</b>	r.t.	4	THF	<b>11b</b>	58
3	<b>c</b>	r.t.	4	THF	<b>11c</b>	93
4	<b>d</b>	90	9	DMF	<b>11d</b>	45



a: P<sub>2</sub>S<sub>5</sub>, pyridine, reflux, 1 h

b: MeI, acetone, sealed tube, 100 °C, 8 h<sup>6)</sup>

c: Na<sub>2</sub>S, 50%EtOH, r.t., 0.5 h

**11a** : X = COOMe ; Y = COOMe

**11b** : X = CN ; Y = CN

**11c** : X = CN ; Y = COOMe

**11d** : X = CO(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CO = Y

トは, tetramethylsilane (Me<sub>4</sub>Si) を内部標準として, Me<sub>4</sub>Si からの ppm で示した. フラッシュカラムクロマトグラフィーは, 固定相として Merck Kieselgel 60 (230—400 mesh) を用いた.

**1. 1-Methyl-phenyl-2 (1H)-thiopyridone 類 (2a—d) の合成: 一般的操作法** a) 1-Methyl-4-phenyl-2 (1H)-pyridone (**1b**;<sup>5)</sup> 1.85 g, 10 mmol) と phosphorus pentasulfide (2.89 g, 13 mmol) の pyridine (10 ml) 溶液を 4 時間加熱還流する. 反応液に水 (20 ml) を加え, CHCl<sub>3</sub> で抽出し, CHCl<sub>3</sub> 層を無水 MgSO<sub>4</sub> で乾燥後, 溶媒を減圧留去する. 得られた粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (hexane : acetone = 1 : 1) で精製する. 第一流出部から, 1-methyl-4-phenyl-2 (1H)-thiopyridone (**2b**; 1.87 g, 93%) を得る. b) 上記と同様に操作して, 1-methyl-3-phenyl-2 (1H)-pyridone (**1a**),<sup>5)</sup> 1-methyl-5-phenyl-2 (1H)-pyridone (**1c**),<sup>5)</sup> 1-methyl-6-phenyl-2 (1H)-pyridone (**1d**)<sup>5)</sup> から, 各々 1-methyl-3-phenyl-2 (1H)-thiopyridone (**2a**; 52%), 1-methyl-5-phenyl-2 (1H)-thiopyridone (**2c**; 78%), 1-methyl-6-phenyl-2 (1H)-thiopyridone (**2d**; 90%) を得る.

**2a**: 淡黄色針状晶 (acetone), mp 109—111°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1635, 1590. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.55 (3H, s, NMe), 6.20 (1H, dd, *J*=7.0, 7.0 Hz, H-5), 7.30—7.80 (7H, m, H-4, 6, H-Ph). MS *m/z*: 201 (M<sup>+</sup>), 185, 157. HRMS Calcd C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NS (M<sup>+</sup>): 201.0612. Found: 201.0626.

**2b**: 褐色板状晶 (benzene), mp 143—145°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1626, 1577, 1367, 1157, 855, 759, 693. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.00 (3H, s, NMe), 6.75 (1H, dd, *J*=2.0, 7.0 Hz, H-5), 7.50 (5H, brs, H-Ph), 7.70 (1H, d, *J*=7.0 Hz, H-6), 7.95 (1H, d, *J*=2.0 Hz, H-3). MS *m/z*: 201 (M<sup>+</sup>), 185, 157. HRMS Calcd C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NS (M<sup>+</sup>): 201.0612. Found: 201.0626.

**2c**: 黄色板状晶 (acetone), mp 126—129°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1631, 1576, 1371, 1146, 827, 762, 696. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.05 (3H, s, NMe), 7.30—7.55 (6H, brs, H-4, H-Ph), 7.75 (1H, d, *J*=9.0 Hz, H-3), 7.90 (1H, d, *J*=2.0 Hz, H-6). MS *m/z*: 201 (M<sup>+</sup>), 157. HRMS Calcd C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NS (M<sup>+</sup>): 201.0612. Found: 201.0615.

**2d**: 黄色板状晶 (benzene), mp 117—119°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1683, 1608, 1369, 1143, 792, 766, 700.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.80 (3H, s, NMe), 6.55 (1H, dd, *J*=2.0, 6.0 Hz, H-5), 7.00—7.50 (6H, m, H-4, H-Ph), 7.70 (1H, dd, *J*=2.0, 8.0 Hz, H-3). MS *m/z*: 201 (M<sup>+</sup>), 167. HRMS Calcd C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NS (M<sup>+</sup>): 201.0612. Found: 201.0618.

**2. 1-Methyl-2-methylthiophenylpyridinium 塩 (3b—d) の合成: 一般的操作法** a) **2b** (1.31 g, 6.5 mmol) と MeI (0.92 g, 6.5 mmol) の acetone (10 ml) 溶液を 0.5 時間加熱還流する. 析出する黄色結晶を濾取し, methanol から再結晶して 1-methyl-2-methylthio-4-phenylpyridinium iodide (**3b**, 3.2 g, 97%) を得る. b) 上記と同様に操作し, **2c**, **d** から, 各々 1-methyl-2-methylthio-5-phenylpyridinium iodide (**3c**, 84%), 1-methyl-2-methylthio-6-phenylpyridinium iodide (**3d**, 88%) を得る.

**3b**: 黄色柱状晶 (methanol), mp 214—215°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1619, 1333, 1111, 777, 687. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.00 (3H, s, SMe), 4.25 (3H, s, NMe), 7.55—7.60 (3H, m, H-Ph), 8.00—8.30 (4H, m, H-3, 5, H-Ph), 9.00 (1H, d, *J*=7.0 Hz, H-6). *Anal* Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>INS: C, 45.49; H, 4.11; N, 4.08. Found: C, 45.51; H, 4.33; N, 4.05.

**3c**: 黄色板状晶 (methanol), mp 209—211°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1615, 1305, 1115, 766, 689. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.95 (3H, s, SMe), 4.25 (3H, s, NMe), 7.50—7.90 (5H, m, H-Ph), 8.00 (1H, d, *J*=7.0 Hz, H-3), 8.80 (1H, dd, *J*=2.0, 7.0 Hz, H-4), 9.45 (1H, d, *J*=2.0 Hz, H-6). *Anal* Calcd C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>INS: C, 45.49; H, 4.11; N, 4.08. Found: C, 45.40; H, 4.43; N, 4.15.

**3d**: 淡黄色板状晶 (methanol), mp 200—203°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1608, 1319, 1152, 778, 707. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.95 (3H, s, SMe), 3.90 (3H, s, NMe), 7.50 (5H, s, H-Ph), 7.55 (1H, dd, *J*=1.0, 7.0 Hz, H-3 or 5), 8.40 (1H, dd, *J*=7.0, 7.0 Hz, H-4). *Anal* Calcd C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>INS: C, 45.49; H, 4.11; N, 4.08. Found: C, 45.53; H, 4.15; N, 4.10.

**3. 1-Methyl-2-methylthiophenylpyridinium 塩 (3b—d) と活性メチレン化合物 (4a—d) の反応: 一般的操作法** a) 窒素気流下, NaH (62 mg, 2.6 mmol) の THF (10 ml) 懸濁液に 0°C で, dimethyl malonate (**4a**; 343 mg, 2.6 mmol) を滴下する. 混合液を室温で 10 分間攪拌し, **3b** (686 mg, 2 mmol)

を加えた後、50°Cで2時間加熱攪拌する。反応液を水冷しながら、水(10 ml)と飽和Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>水溶液(6 ml)を加え、CHCl<sub>3</sub>で抽出する。CHCl<sub>3</sub>層を無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥後、溶媒を減圧留去し、粗生成物をアセトンから再結晶して1,2-dihydro-2-[bis(methoxycarbonyl)methylene]-1-methyl-4-phenylpyridine (**5a**, 126 mg, 42%)を得る。b) **3d**と**4b-d**、及び**3c**, **d**と**4a-d**の反応は、Table 1に示した反応条件で行い、上記と同様に操作し、下記の化合物を得た：2-[bis(cyano)methylene]-1,2-dihydro-1-methyl-4-phenylpyridine (**5b**), 2-[cyano(methoxycarbonyl)methylene]-1,2-dihydro-1-methyl-4-phenylpyridine (**5c**), 1,2-dihydro-1-methyl-2-(2,6-dioxocyclohexylidene)methylene)-4-phenylpyridine (**5d**), 1,2-dihydro-2-[bis(methoxycarbonyl)methylene]-1-methyl-5-phenylpyridine (**6a**), 2-dicyanomethylene-1,2-dihydro-1-methyl-5-phenylpyridine (**6b**), 2-[cyano(methoxycarbonyl)methylene]-1,2-dihydro-1-methyl-5-phenylpyridine (**6c**), 1,2-dihydro-1-methyl-2-(2,6-dioxocyclohexylidene)methylene)-5-phenylpyridine (**6d**), 1,2-dihydro-2-[bis(methoxycarbonyl)methylene]-1-methyl-6-phenylpyridine (**7a**), 2-dicyanomethylene-1,2-dihydro-1-methyl-6-phenylpyridine (**7b**), 2-[cyano(methoxycarbonyl)methylene]-1,2-dihydro-1-methyl-6-phenylpyridine (**7c**), 1,2-dihydro-1-methyl-2-(2,6-dioxocyclohexylidene)methylene)-6-phenylpyridine (**7d**)。収率はTable 1に示した。

**5a** : 黄色粉末晶 (acetone), mp 190—192°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1699, 1654, 1635, 795, 769, 696. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.73 (6H, s, OMe<sub>2</sub>), 3.95 (3H, s, NMe), 7.29 (1H, dd, *J*=2.1, 6.8 Hz, H-5), 7.48—7.51 (3H, m, H-Ph), 7.63—7.68 (2H, m, H-Ph), 7.95 (1H, d, *J*=6.8 Hz, H-6), 8.18 (1H, d, *J*=2.1 Hz, H-3). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 44.99, 50.50 (C<sub>2</sub>), 117.19, 127.26 (C<sub>2</sub>), 129.34 (C<sub>3</sub>), 130.7, 130.62, 135.70, 140.72, 150.52, 161.59, 167.83 (C<sub>2</sub>). MS *m/z*: 299 (M<sup>+</sup>). HRMS Calcd C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 299.1158. Found: 299.1159.

**5b** : 黄色板状晶 (acetone), mp 187—188°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2194, 2171, 1642, 812, 764, 697. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.08 (3H, s, NMe), 6.85 (1H, dd, *J*=2.2, 7.1 Hz, H-5), 7.41 (1H, d, *J*=7.1 Hz, H-6),

8.49—7.55 (4H, m, H-3, H-Ph), 7.59—7.63 (2H, m, H-Ph). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 45.46, 112.48 (C<sub>2</sub>), 118.58, 119.10, 126.87 (C<sub>3</sub>), 129.40 (C<sub>2</sub>), 130.78, 135.19, 141.06, 149.79, 156.32. MS *m/z*: 233 (M<sup>+</sup>). HRMS Calcd C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>): 233.0953. Found: 233.0917.

**5c** : 黄色板状晶 (acetone), mp 173—176°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2175, 1676, 1633, 1598, 776, 767, 698. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.79 (3H, s, OMe), 4.01 (3H, s, NMe), 7.03 (1H, dd, *J*=2.3, 7.1 Hz, H-5), 7.48—7.51 (3H, m, H-Ph), 7.65—7.68 (3H, m, H-4, H-Ph), 8.55 (1H, d, *J*=2.3 Hz, H-3). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 46.43, 51.20, 114.06, 122.48, 123.19, 127.07 (C<sub>3</sub>), 129.30 (C<sub>2</sub>), 130.46, 135.68, 140.83, 149.16, 157.80, 168.11. MS *m/z*: 266 (M<sup>+</sup>). HRMS Calcd C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 266.1055. Found: 266.1055.

**5d** : 黄色板状晶 (benzene), mp 195—196°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1633, 1600, 797, 769, 698. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.98—2.07 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 2.49—2.53 (4H, m, COCH<sub>2</sub>x2), 4.05 (3H, s, NMe), 7.49—7.53 (4H, m, H-Ph), 7.67—7.71 (2H, m, H-5, H-Ph), 8.12 (1H, d, *J*=6.6 Hz, H-6), 8.22 (1H, d, *J*=1.2 Hz, H-3). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 20.94, 37.30 (C<sub>2</sub>), 45.45, 119.19, 127.50 (C<sub>2</sub>), 129.37 (C<sub>3</sub>), 130.80, 130.82, 135.27, 141.56, 152.17, 158.85, 192.32 (C<sub>2</sub>). MS *m/z*: 279 (M<sup>+</sup>). HRMS Calcd C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>): 279.1259. Found: 279.1239.

**6a** : 黄色板状晶 (acetone), mp 209—210°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1696, 1631, 1610, 759, 699. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.73 (6H, s, OMe), 4.00 (3H, s, NMe), 7.50 (5H, s, H-Ph), 7.92 (1H, dd, *J*=2.2, 7.0 Hz, H-4), 8.03 (1H, d, *J*=7.0 Hz, H-3), 8.46 (1H, d, *J*=2.2 Hz, H-6). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 45.99, 50.57 (C<sub>2</sub>), 126.62 (C<sub>3</sub>), 129.14, 129.47 (C<sub>2</sub>), 132.62, 133.39, 134.48, 136.76, 138.12, 160.28, 167.79 (C<sub>2</sub>). MS *m/z*: 299 (M<sup>+</sup>). HRMS Calcd C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>): 299.1158. Found: 299.1143.

**6b** : 淡黄色板状晶 (acetone), mp 234—236°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2192, 2165, 1642, 763, 693. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.14 (3H, s, NMe), 7.40—7.52 (7H, m, H-3, 6, H-Ph), 7.67 (1H, dd, *J*=2.0, 9.4 Hz, H-4). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 46.23, 118.76 (C<sub>2</sub>), 122.70,

125.94 (C2), 127.68, 128.91, 129.51 (C3), 134.15, 136.88, 137.95 (C2). MS  $m/z$ : 233 ( $M^+$ ). HRMS Calcd  $C_{15}H_{11}N_3$  ( $M^+$ ): 233.0953. Found: 233.1000.

**6c**: 黄色針状晶 (acetone), mp 136—138°C. IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 2173, 1674, 1636, 766, 695.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.78 (3H, s, OMe), 4.06 (3H, s, NMe), 7.45—7.48 (5H, brs, H-Ph), 7.74—7.77 (2H, brd, H-3, 6), 8.36 (1H, dd,  $J=2.6, 7.4$  Hz, H-4).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 47.32, 51.26, 122.18, 126.18 (C2), 126.51, 128.85, 129.32, 129.43 (C3), 134.46, 136.08, 137.94, 156.53, 167.78. MS  $m/z$ : 266 ( $M^+$ ). HRMS Calcd  $C_{16}H_{14}N_2O_2$  ( $M^+$ ): 266.1055. Found: 266.1063.

**6d**: 淡黄色板状晶 (acetone), mp >300°C. IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1700, 1685, 1637, 1598, 761, 700.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.97—2.07 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.49—2.54 (4H, m,  $COCH_2 \times 2$ ), 4.12 (3H, s, NMe), 7.50—7.52 (5H, brs, H-Ph), 8.07 (1H, d,  $J=7.3$  Hz, H-3), 8.10 (1H, dd,  $J=1.4, 7.3$  Hz, H-4), 8.25 (1H, d,  $J=1.4$  Hz, H-6).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 20.90, 37.32 (C2), 46.48, 107.85, 126.89 (C2), 129.50, 129.57 (C2), 133.64, 134.21, 135.34, 138.54, 139.25, 157.53, 192.44 (C2). MS  $m/z$ : 279 ( $M^+$ ). HRMS Calcd  $C_{18}H_{17}NO_2$  ( $M^+$ ): 279.1259. Found: 279.1225.

**7a**: 黄色板状晶 (acetone), mp 23—25°C. IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1683, 1616, 788, 767, 704.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.73 (3H, s, NMe), 3.76 (6H, s, OMe $\times 2$ ), 7.02 (1H, dd,  $J=1.6, 7.2$  Hz, H-3), 7.42—7.46 (2H, m, H-Ph), 7.52—7.54 (3H, m, H-Ph), 7.73 (1H, dd,  $J=7.2, 8.0$  Hz, H-4), 7.80 (1H, dd,  $J=1.6, 8.0$  Hz, H-4).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 46.05, 50.67 (C2), 120.24, 128.39 (C2), 129.35 (C3), 130.31, 131.74, 134.81, 137.25, 153.02, 163.47, 167.95 (C2). MS  $m/z$ : 299 ( $M^+$ ), 298, 227, 169. HRMS Calcd  $C_{17}H_{17}NO_4$  ( $M^+$ ): 299.1158. Found: 299.1200.

**7b**: 赤黄色板状晶 (acetone), mp 234—236°C. IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 2191, 2164, 1601, 766, 702.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.78 (3H, s, NMe), 6.61 (1H, dd,  $J=9.3, 9.9$  Hz, H-4), 7.37—7.53 (4H, m, H-Ph), 7.54—7.58 (3H, m, H-Ph).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 45.35, 115.75 (C2), 118.90, 121.28, 128.39 (C3), 129.46 (C2), 130.65, 133.92, 136.82, 152.60, 159.49 (C2). MS  $m/z$ : 233 ( $M^+$ ). HRMS Calcd  $C_{15}H_{11}N_3$  ( $M^+$ ):

233.0953. Found: 233.0922.

**7c**: 黄色板状晶 (acetone), mp 139—140°C. IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 2183, 1670, 1619, 1600, 768, 703.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.70 (3H, s, OMe), 3.79 (3H, s, NMe), 6.80 (1H, dd,  $J=1.5, 7.1$  Hz, H-3), 7.44—7.47 (2H, m, H-Ph), 7.51—7.59 (4H, m, H-4, H-Ph), 8.15 (1H, dd,  $J=1.5, 9.0$  Hz, H-5).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 47.76, 51.22, 117.20, 122.23, 124.94, 128.42 (C2), 129.37 (C2), 129.40, 130.45, 134.58, 136.54, 152.92, 160.79, 167.40. MS  $m/z$ : 266 ( $M^+$ ). HRMS Calcd  $C_{16}H_{14}N_2O_2$  ( $M^+$ ): 266.1055. Found: 266.1047.

**7d**: 黄色板状晶 (acetone), mp 189—190°C. IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1668, 1621, 1602, 778, 709.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.99—2.04 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.49—2.54 (4H, m,  $COCH_2 \times 2$ ), 3.81 (3H, s, NMe), 7.26 (1H, dd,  $J=1.8, 5.9$  Hz, H-3), 7.46—7.57 (5H, m, H-Ph), 7.94 (1H, dd,  $J=5.9, 8.4$  Hz, H-4), 8.03 (1H, dd,  $J=1.8, 8.4$  Hz, H-5).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 20.88, 37.33 (C2), 45.08, 109.80, 122.85, 128.52 (C2), 129.35 (C2), 130.57, 132.02, 134.19, 139.28, 153.76, 159.97, 192.19 (C2). MS  $m/z$ : 279 ( $M^+$ ). HRMS Calcd  $C_{18}H_{17}NO_2$  ( $M^+$ ): 279.1259. Found: 279.1226.

#### 4. 3-Chloro-1-methyl-2(1H)-thiopyridone (8b)

の合成 a) 3-Chloro-1-methyl-2(1H)-pyridone (**8a**;<sup>6</sup>) 144 mg, 1 mmol) と phosphorus pentasulfide (289 mg, 1.3 mmol) の pyridine (5 ml) 溶液を1時間加熱還流する。反応液に水(10 ml)を加え、 $CHCl_3$ で抽出し、 $CHCl_3$ 層を無水  $MgSO_4$ で乾燥後、溶媒を減圧留去し **8b** (40 mg, 25%)を得る。b) 2,3-Dichloro-1-methylpyridinium iodide (**10**;<sup>6</sup>) 289 mg, 1 mmol) を 50%EtOH 溶液 (10 ml) に溶かし、 $Na_2S$  (200 mg, 2.6 mmol)を加え、30分間攪拌する。 $CHCl_3$ で抽出し、 $CHCl_3$ 層を無水  $MgSO_4$ で乾燥後、溶媒を減圧留去し **8b** (159 mg, 100%)を得る。

**8b**: 淡黄色針状晶 (benzene), mp 115—116°C. IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1648, 1613, 1524, 1379, 771.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.00 (3H, s, NMe), 6.49 (1H, dd,  $J=6.6, 7.6$  Hz, H-5), 7.56 (1H, dd,  $J=1.5, 7.6$  Hz, H-4), 7.66 (1H, dd,  $J=1.5, 6.6$  Hz, H-6).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 48.17, 111.04, 133.70 (C2), 139.89, 177.36. MS  $m/z$ : 161 ( $M^+ + 2$ ), 159 ( $M^+$ ), 124, 115.

HRMS Calcd  $C_6H_6ClNS$  ( $M^+$ ): 158.9910. Found: 158.9914.

**5. 2,3-Dichloropyridinium 塩 (10) と活性メチレン化合物 (4a—d) の反応：一般的操作法** a) 窒素気流下, NaH (94 mg, 3.9 mmol) の THF (10 ml) 懸濁液に 0°C で, dimethyl malonate (4a; 515 mg, 3.9 mmol) を滴下する. 混合液を室温で 10 分間攪拌し, **10** (870 mg, 3 mmol) を加えたのち, 室温で 4 時間攪拌する. 反応液を水冷しながら, 水 (10 ml) と飽和  $Na_2S_2O_3$  水溶液 (6 ml) を加え,  $CHCl_3$  で抽出する.  $CHCl_3$  層を無水  $MgSO_4$  で乾燥後, 溶媒を減圧留去し, 3-chloro-1,2-dihydro-2-[bis(methoxycarbonyl)methylene]-1-methylpyridine (**11a**, 605 mg, 78%) を得る. b) **10** と **4b—d** の反応は, Table 2 に示した反応条件で行い, 上記と同様に操作し, 下記の化合物を得た: 3-chloro-2-[bis(cyano)methylene]-1,2-dihydro-1-methylpyridine (**11b**), 3-chloro-2-[cyano(methoxy-carbonyl)methylene]-1,2-dihydro-1-methylpyridine (**11c**), 3-chloro-1,2-dihydro-1-methyl-2-(2,6-dioxocyclohexylidene)methylene)pyridine (**11d**).

**11a**: 黄色柱状晶 (acetone), mp 238—240°C. IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1710, 1600.  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.43 (6H, s, OMex<sub>2</sub>), 4.10 (3H, s, NMe), 7.63 (1H, dd,  $J=6.0, 8.0$  Hz, H-5), 8.62 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0$  Hz, H-4 or 6), 8.83 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz, H-4 or 6).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 47.23, 50.32 (C2), 116.80, 120.34, 140.53, 140.85, 141.70 (C2), 168.45 (C2). MS  $m/z$ : 259 ( $M^+ + 2$ ), 257 ( $M^+$ ). HRMS Calcd  $C_{11}H_{12}ClNO_4$  ( $M^+$ ): 257.0455. Found: 257.0457.

**11b**: 黄色柱状晶 (acetone), mp 187—189°C. IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 2200, 2150, 1615.  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 4.07 (3H, s, NMe), 7.16 (1H, dd,  $J=6.0, 8.0$  Hz, H-5), 8.10 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0$  Hz, H-4 or 6), 8.36 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz, H-4 or 6).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 48.52, 115.13 (C2), 118.30, 131.14, 139.83 (C2), 140.38, 154.88. MS  $m/z$ : 192 ( $M^+ + 2$ ), 191 ( $M^+$ ). HRMS Calcd  $C_9H_6ClN_3$  ( $M^+$ ): 191.0250. Found: 191.0218.

**11c**: 黄色柱状晶 (methanol), mp 195—197°C. IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 2200, 1655, 1610.  $^1H$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.89 (3H, s, OMe), 4.07 (3H, s, NMe), 7.50 (1H, dd,  $J=6.0, 8.0$  Hz, H-5), 8.36 (1H, dd,  $J=2.0,$

8.0 Hz, H-4 or 6), 8.69 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz, H-4 or 6).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 48.21, 51.28, 117.99, 120.79, 135.98 (C2), 140.65, 141.09, 155.89, 167.13. MS  $m/z$ : 226 ( $M^+ + 2$ ), 224 ( $M^+$ ). HRMS Calcd  $C_{10}H_9ClN_2O_2$  ( $M^+$ ): 224.0353. Found: 224.0307.

**11d**: 黄色針状晶 (acetone), mp 200—202°C. IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 1620, 1595.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 1.83—2.30 (2H, m,  $CH_2$ ), 2.50 (4H, dd,  $J=6.0$  Hz,  $COCH_2 \times 2$ ), 4.23 (3H, s, NMe), 7.46 (1H, dd,  $J=6.0, 8.0$  Hz, H-5), 8.20 (1H, dd,  $J=2.0, 8.0$  Hz, H-4 or 6), 8.56 (1H, dd,  $J=2.0, 6.0$  Hz, H-4 or 6).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 21.20, 36.90 (C2), 47.47, 106.16, 122.35, 140.22, 141.12, 143.07 (C2), 191.54 (C2). MS  $m/z$ : 239 ( $M^+ + 2$ ), 237 ( $M^+$ ). HRMS Calcd  $C_{12}H_{12}ClNO_2$  ( $M^+$ ): 237.0557. Found: 237.0570.

## 考 察・結 論

ピリジン環上に置換基を有する場合に, その置換位置によって反応性に違いが見られ, 特に 3 位の置換基 (phenyl, chloro) は, 原料となる四級塩 (**3a**, **8c**) の生成を阻止した. これは, 1 位の NMe 基と 3 位の嵩ばりの大きな置換基に挟まれた 2 位のイオウ原子へのメチル基の導入が, 既に存在している立体障害と新たに生じる立体障害とにより困難であったと考えられる. 2,3-ジクロロピリジニウム四級塩 (**10**) が反応時間を長く必要とした理由も同じと推定される. フェニルメチルチオピリジニウム四級塩 (**3b—d**) の反応では, 5 位置換体 (**3c**) が最もよい収率を与え, 6 位 (**3d**), 4 位 (**3b**) 置換体の順位であった.

以上, 2-メチルチオピリジニウム四級塩が活性メチレン化合物と緩和な条件で, 中ないし高収率で反応し, ピリジン環上のメチルチオ基が脱離基として有用であり, 炭素-炭素結合形成反応として利用可能であることが実証された.

## REFERENCES

- 1) Tomisawa H., Tanbara T., Kato H., Hongo H., Fujita R., *Heterocycles*, **15**, 277—280 (1981).
- 2) Fujita R., Watanabe N., Tomisawa H., *Heterocycles*, **55**, 435—438 (2001).
- 3) Fujita R., Watanabe N., Tomisawa H., *Chem.*

- Pharm. Bull.*, **50**, 225–228 (2002).
- 4) Bouladakis E., Chung B. J., Elsegood M. R., Weaver G. W., *Synlett*, **2002**, 1547–1549.
  - 5) Kazuya M., Noguchi A., Kamiya S., Okuda T., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2313–2322 (1985).
  - 6) Fujita R., Okuyama Y., Hongo H., *Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nenpo*, **40**, 115–121 (1993) [*Chem. Abst.*, **121**, 280523 (1994)].