

## 2 又は 4 位に脱離基を有するピリジニウム及びキノリニウム四級塩類と活性メチレン化合物との反応

藤田礼子,\* 星野正人, 東條友亮, 木村淳史, 本郷弘司

### Reaction of Pyridinium and Quinolinium Salts Having the Leaving Group at the 2- or 4-Position with Active Methylene Compounds

Reiko FUJITA,\* Masato HOSHINO, Yusuke TOJYO, Atsushi KIMURA, and Hiroshi HONGO  
Tohoku Pharmaceutical University, 4-4-1 Komatsushima, Aoba-ku, Sendai City 981-8558, Japan

(Received October 13, 2005; Accepted November 16, 2005)

The reactions of 2- or 4-cyanopyridinium salts with active methylene compounds such as dimethyl malonate, malononitrile, and cyclohexane-1,3-dione affording 2- or 4-(substituted methylene)pyridines are described. Similar reactions of 4-cyano-2-methylthiopyridinium and 4-cyano-2-methylthioquinolinium salts, both of which have two leaving groups, were readily prepared from 4-cyano-1-methyl-2(1*H*)-pyridone and 4-cyano-1-methyl-2(1*H*)-quinolone via 4-cyano-1-methyl-2(1*H*)-thiopyridone and 4-cyano-1-methyl-2(1*H*)-thioquinolone in two steps, proceeding at the 2- and/or 4-positions on the pyridine or quinoline rings.

**Key words**—4-cyanopyridinium salt; malononitrile; 4-cyano-1-methylthiopyridone; 4-cyano-2-methylthioquinolinium salt; active methylene compound; 4-(substituted methylene)pyridine

## 緒 言

2-フェノキシ, 2-クロロ及び2-メチルチオピリジニウム四級塩を用いるインドリジン骨格の構築が報告されている.<sup>1-4)</sup>先に我々は, アルキルチオ基を脱離基とするイソキノリニウム (I) 及びキノリニウム四級塩 (III) 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 (II) の構築を報告した (Chart 1).<sup>5-7)</sup>また, 4-シアノ-2-ピリドン (IV) の Diels-Alder (DA) 反応は, DA 付加体 (V) からシアノ基が脱離し芳香化した成績体 (VI) を与えることを報告した (Chart 1).<sup>8-11)</sup>そこで, われわれはシアノ基が脱離基として有用であると考え, 炭素-炭素結合形成反応への応用を試みた. 今回, 2-及び4-シアノピリジニウム四級塩類並びにシアノとメチルチオ基という異種の脱離基を有する4-シアノ-2-メチルチオピリジニウム四級塩類と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. シアノピリジニウム並びにシアノキノリニウム四級塩と活性メチレン化合物の反応 始めに, 2 又は 4 位に脱離基としてシアノ基を有するピリジニウム四級塩類と活性メチレン化合物 [マロン酸ジメチル (4a); マロノニトリル (4b); シクロヘキササン-1,3-ジオン (4c)] との反応が NaH 存在下検討された (Chart 2, Table 1). 原料の 2- 又は 4- シアノピリジニウム四級塩 (3a, b, 7a, b) は, 2- 又は 4- シアノピリジン (1a, b) とメチル又はベンジルハライド (2a, b) から容易に得られる. 2- シアノピリジニウム四級塩 (3a, b) と鎖状の活性メチレン化合物 (4a, b) の反応を, 60°C で 2 時間 (THF) 行くと, 2 位のシアノ基と 4a, b が置換した 2- (置換メチレン) ピリジン成績体 (5a, 85%; 5b,<sup>6)</sup> 93%; 6a, 61%; 6b,<sup>6)</sup> 51%; Table 1, entries 1, 2, 4, 5) のみが生成した. さらに, 4- シアノピリジニウム四級塩 (7a, b) と 4a, b の反応も同様に進行し, 4 位のシアノ基と 4a, b が置換した 4- (置換メチレン) ピリジン成績体 (8a,<sup>12)</sup> 81%; 8b,<sup>12)</sup> 96%; 9a,<sup>13)</sup> 40%; 9b,<sup>13)</sup> 65%; Table 1, entries 7, 8, 10, 11) が生成した. 他方, 環状の活性メチレン化合物 (4c) と 3a, b, 7a, b の反応では, 両方ともに, 4- (置換メチレ

東北薬科大学

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

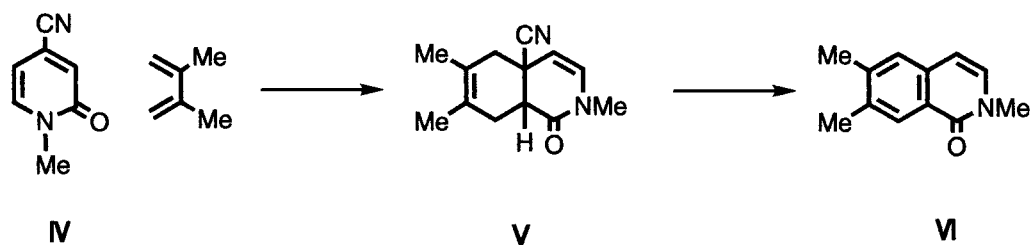
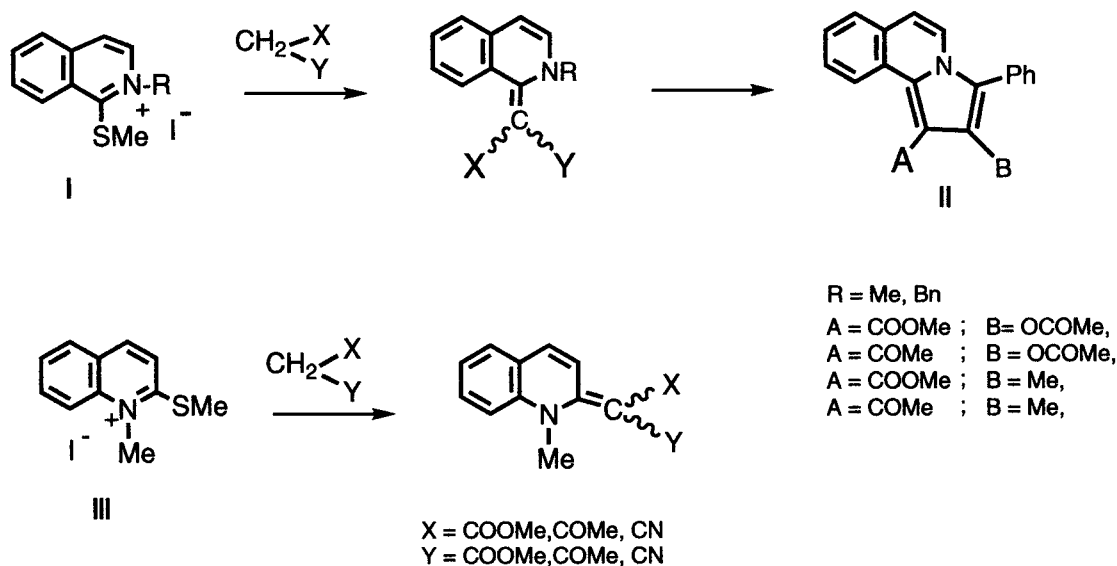


Chart 1

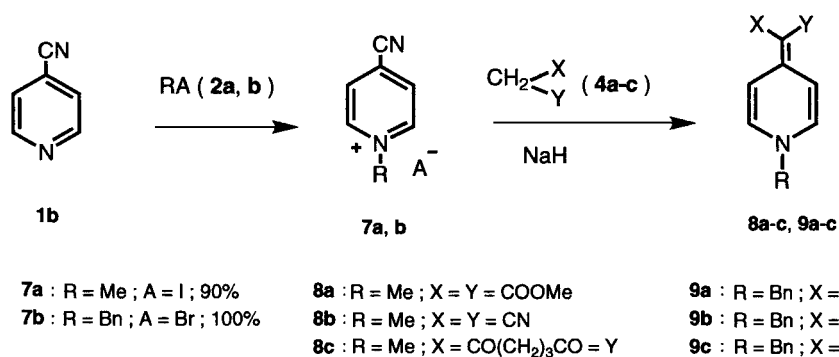
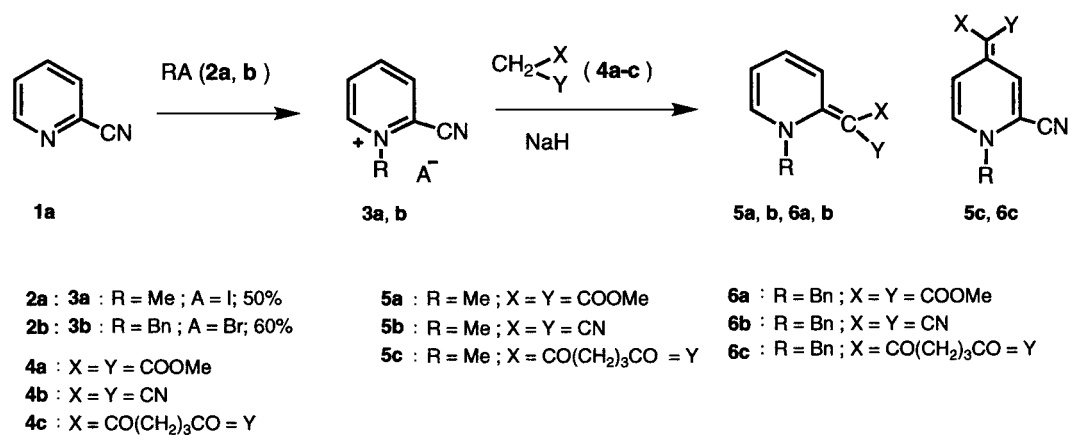


Chart 2

Table 1. Reactions of Cyanopyridinium Salts (**3a, b** and **7a, b**) with Active Methylene Compounds (**4a—c**)

Entry	Salt	R	4		Temp. (°C)	Time (h)	Solvent	Product	Yield (%)	
			X	Y						
1	<b>3a</b>	Me	a	COOMe	COOMe	60	4	THF	<b>5a</b>	85
2	<b>3a</b>	Me	b	CN	CN	60	2	THF	<b>5b</b>	93
3	<b>3a</b>	Me	c	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO		90	2	DMF	<b>5c</b>	28
4	<b>3b</b>	Bn	a	COOMe	COOMe	60	4	THF	<b>6a</b>	61
5	<b>3b</b>	Bn	b	CN	CN	60	2	THF	<b>6b</b>	51
6	<b>3b</b>	Bn	c	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO		90	2	DMF	<b>6c</b>	51
7	<b>7a</b>	Me	a	COOMe	COOMe	60	2	THF	<b>8a</b>	81
8	<b>7a</b>	Me	b	CN	CN	60	2	THF	<b>8b</b>	96
9	<b>7a</b>	Me	c	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO		90	2	DMF	<b>8c</b>	30
10	<b>7b</b>	Bn	a	COOMe	COOMe	60	4	THF	<b>9a</b>	40
11	<b>7b</b>	Bn	b	CN	CN	60	2	THF	<b>9b</b>	65
12	<b>7b</b>	Bn	c	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO		90	2	DMF	<b>9c</b>	24

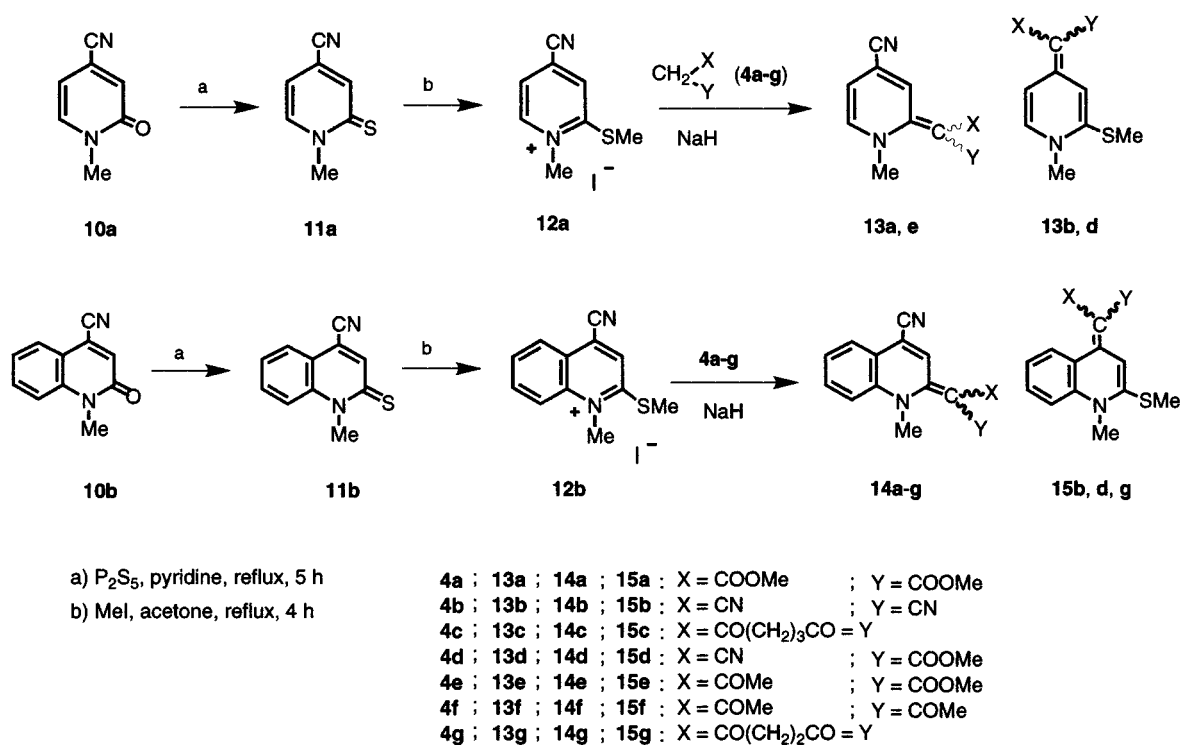


Chart 3

ン) ピリジン成績体 (**5c**, 28%; **6c**, 51%; **8c**,<sup>14)</sup> 30%; **9c**,<sup>14)</sup> 24%; Table 1, entries 3, 6, 9, 12) を生成し, **3a, b** は 2 位のシアノ基が残存した成績体 (**5c, 6c**) を与えた.

2. 2 位にメチルチオ基を有するシアノピリジニウム並びにシアノキノリニウム四級塩と活性メチレン化合物の反応 次に, 4 位にシアノ基と 2 位にメチルチオ基の 2 個の脱離基を有するピリジニウム

(**12a**) 及びキノリニウム四級塩 (**12b**) と **4a—c** の反応を 60 と 0°C で検討した (Chart 3, Tables 2, 3). 四級塩 (**12a, b**) は, 各々 4-シアノピリドン (**10a**)<sup>15)</sup> 及び 4-シアノキノロン (**10b**)<sup>16,17)</sup> からチオピリドン (**11a**) 及びチオキノロン (**11b**) を經由して 2 段階で容易に合成される. 四級塩 (**12a**) と活性メチレン化合物 (**4a—e**) の反応は, Table 2 に示すように, **4a** とアセト酢酸メチルエステル (**4e**)

Table 2. Reactions of 4-Cyano-2-methylthiopyridinium Salt (**12a**) with **4a–e** for 2 h

Entry	4		Temp. (°C)	Solvent	Product 2-position	Yield (%)	Product 4-position	Yield (%)	
	X	Y							
1	a	COOMe	COOMe	60	THF	<b>13a</b>	70	—	—
2	a	COOMe	COOMe	0	THF	<b>13a</b>	51	—	—
3	b	CN	CN	60	THF	—	—	<b>13b</b>	65
4	b	CN	CN	0	THF	—	—	<b>13b</b>	44
5	c	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO		90	DMF	—	—	—	—
6	c	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO		60	DMF	—	—	—	—
7	c	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO		0	DMF	—	—	—	—
8	d	CN	COOMe	60	THF	—	—	<b>13d</b>	57
9	d	CN	COOMe	0	THF	—	—	<b>13d</b>	55
10	e	COMe	COOMe	60	THF	<b>13e</b>	65	—	—
11	e	COMe	COOMe	0	THF	<b>13e</b>	47	—	—

Table 3. Reactions of 4-Cyano-2-methylthioquinolinium Salt (**12b**) with **4a–g** for 2 h

Entry	4		Temp. (°C)	Solvent	Product 2-position	Yield (%)	Product 4-position	Yield (%)	
	X	Y							
1	a	COOMe	COOMe	60	THF	<b>14a</b>	96	—	—
2	a	COOMe	COOMe	0	THF	<b>14a</b>	84	—	—
3	b	CN	CN	60	THF	<b>14b</b>	93	<b>15b</b>	7
4	b	CN	CN	0	THF	<b>14b</b>	58	<b>15b</b>	25
5	b	CN	CN	60	DMF	<b>14b</b>	69	<b>15b</b>	9
6	b	CN	CN	0	DMF	<b>14b</b>	55	<b>15b</b>	23
7	c	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO		60	DMF	<b>14c</b>	23	—	—
8	c	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO		0	DMF	<b>14c</b>	58	—	—
9	d	CN	COOMe	60	THF	<b>14d</b>	81	<b>15d</b>	18
10	d	CN	COOMe	0	THF	<b>14d</b>	74	<b>15d</b>	22
11	d	CN	COOMe	60	DMF	<b>14d</b>	63	<b>15d</b>	5
12	d	CN	COOMe	0	DMF	<b>14d</b>	61	<b>15d</b>	16
13	e	COMe	COOMe	60	THF	<b>14e</b>	69	—	—
14	e	COMe	COOMe	0	THF	<b>14e</b>	55	—	—
15	f	COMe	COMe	60	THF	<b>14f</b>	43	—	—
16	f	COMe	COMe	0	THF	<b>14f</b>	38	—	—
17	g	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO		60	DMF	<b>14g</b>	—	—	—
18	g	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO		30	DMF	<b>14g</b>	30	<b>15g</b>	14
19	g	COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO		0	DMF	<b>14g</b>	38	<b>15g</b>	51

の場合に、2位のメチルチオ基が脱離基として作用した成績体 (**13a**, 70%, 51%; **13e**, 65%, 47%; entries 1, 2, 10, 11) のみを与えたのに対し、**4b**とシアノ酢酸メチルエステル (**4d**) の場合には、4位のシアノ基が脱離基として作用した成績体 (**13b**, 65%, 44%; **13d**, 57%, 55%; entries 3, 4, 8, 9) のみを与えた。しかし、**4c**, アセチルアセトン (**4f**) と1,3-シクロペンタジオン (**4g**) の場合には、**4a**と同条件下では反応が進行しなかった。

四級塩 (**12b**) と活性メチレン化合物 (**4a–g**) の反応は、Table 3 に示すように、反応温度 (60 と 0°C; entry 17 を除く) に関係なく、2位のメチルチオ基が脱離基として作用した成績体 (**14a–14g**; entries 1–19) を 96–23% の収率で与え、特に **4a**, **c**, **e**, **f** の反応 (entries 1, 2, 7, 8, 13–16) は、化学選択的に反応が進行した (Chart 3)。活性メチレン化合物 (**4b**, **d**, **g**) の反応では、2位のメチルチオ基のほかに4位のシアノ基が脱離基として作用した成

績体 (**15b**, **d**, **g**<sup>18</sup>); entries 3—6, 9—12, 18, 19) を、5—51%の収率で与えた。溶媒として THF と DMF を用いたが、化学選択性への効果は認められなかった (entries 3—6, 9—12)。

新規成績体 (**5a**, **c**, **6a**, **c**, **13a**, **b**, **d**, **e**, **14a—g**, **15b**, **d**) の構造は、<sup>1</sup>H-NMR, IR スペクトル類から決定した。成績体 (**5c**, **6c**, **13a**, **e**, **14a—g**) は、IR スペクトルで原料 (**3a**, **b**, **7a**, **b**, **12a**, **b**) と同じく 2200 cm<sup>-1</sup> にシアノ基に由来する吸収が認められ、成績体 (**5a**, **6a**, **13b**, **d**, **15b**, **d**) では消失している。さらに、<sup>1</sup>H-NMR スペクトルにおいて、成績体 (**5c**, **6c**) は、ピリジン環の 3, 5, 6 位の水素に由来するシグナルが存在し、成績体 (**5a**, **6a**) は、3—6 位の水素に由来する 4H 分のシグナルが存在する。また、成績体 (**13b**, **d**, **15b**, **d**) には、メチルチオ基に由来するシグナル (2.67—2.94 ppm) が存在するが、成績体 (**13a**, **e**, **14a—g**) では消失している。これらの事実から、成績体 (**5c**, **6c**, **13a**, **e**, **14a—g**) は、4 位置換体であり、成績体 (**5a**, **6a**, **13b**, **d**, **15b**, **d**) は、2 位置換体であると決定した。

## 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。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) と JEOL JNM-PMX 60si で測定した。化学シフトは、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。薄層クロマトグラフィーは、precoated silicagel 60F<sub>254</sub> TLC plate (2 mm, Merck 社製) を用いた。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-アルキル-2-シアノピリジニウム四級塩 (**3a**, **b**, **7a**, **b**) の合成：一般的操作法 a) **1a** (0.208 g, 2 mmol) と **2a** (1.42 g, 10 mmol) のアセトン (7 ml) 溶液を 3 時間加熱還流する。析出する黄色結晶を濾取し、メタノールから再結晶して 1-methyl-2-cyanopyridinium iodide (**3a**, 0.124 g, 50%)

を得る。b) 上記と同様に操作し、**1a** と **2b** 及び **1b** と **2a**, **b** の反応から、各々、1-benzyl-2-cyanopyridinium bromide (**3b**, 60%), 4-cyano-1-methylpyridinium iodide (**7a**, 90%) と 1-benzyl-4-cyanopyridinium bromide (**7b**, 100%) を得る。

**3a** : 黄色柱状晶 (MeOH), mp 184—185°C. IR (Nujol) cm<sup>-1</sup>: 2524, 2363, 2244, 1662, 1635. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.52 (3H, s, NMe), 8.47 (1H, ddd, *J*=2.2, 6.4, 7.8 Hz, H-4), 8.81 (1H, dd, *J*=2.2, 6.0 Hz, H-6), 8.85 (1H, ddd, *J*=1.0, 6.4, 7.8 Hz, H-5), 9.38 (1H, dd, *J*=1.0, 7.8 Hz, H-3). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 47.88, 110.64, 126.99, 130.85, 132.80, 145.56, 148.50. *Anal.* Calcd C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>2</sub>: C, 34.17; H, 2.87; N, 11.39. Found: C, 34.00; H, 2.90; N, 11.51.

**3b** : 淡黄色針状晶 (MeOH), mp 160—162°C. IR (Nujol) cm<sup>-1</sup>: 2409, 2364, 2246, 1614. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.14 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.48 (5H, s, H-aromatic), 8.56 (1H, ddd, 4.1, 5.6, 8.6 Hz, H-5), 8.92 (2H, m, H-3,4), 9.56 (1H, d, *J*=5.6 Hz, H-6). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 63.17, 110.57, 125.82, 128.11, 128.36, 128.46, 128.68, 129.08, 131.54, 131.77, 134.52, 146.38, 148.25. *Anal.* Calcd C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>: C, 57.17; H, 3.32; N, 10.26. Found: C, 57.55; H, 3.00; N, 9.99.

**7a** : 黄色板状晶 (MeOH), mp 198—200°C. IR (Nujol) cm<sup>-1</sup>: 2558, 2370, 2244, 1657, 1636. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 4.43 (3H, s, NMe), 8.69 (2H, d, *J*=6.6 Hz, H-3, 5), 9.29 (2H, d, *J*=6.6 Hz, H-2, 6). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 48.45, 114.25, 126.01, 129.92, 146.36, 146.43, 146.50. *Anal.* Calcd C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>IN<sub>2</sub>: C, 34.17; H, 2.87; N, 11.39. Found: C, 34.49; H, 3.10; N, 10.96.

**7b** : 黄色針状晶 (MeOH), mp 202—203°C. IR (Nujol) cm<sup>-1</sup>: 2418, 2364, 2245, 1639. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 6.33 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 7.50—8.0 (5H, m, H-aromatic), 8.90 (2H, d, *J*=7.0 Hz, H-3, 5), 9.80 (2H, d, *J*=7.0 Hz, H-2, 6). <sup>13</sup>C-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 63.47, 114.25, 126.89, 128.61 (C2), 128.69 (C2), 129.06, 130.89 (C2), 133.12, 145.60 (C2). *Anal.* Calcd C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>BrN<sub>2</sub>: C, 34.17; H, 2.87; N, 11.39. Found: C, 34.42; H, 2.50; N, 11.63.

2. シアノピリジニウム四級塩 (**3a**, **d**, **7a**, **b**) と活性メチレン化合物 (**4a—c**) の反応：一般的操作

法 a) 窒素気流下, NaH (31 mg, 1.2 mmol) の THF (5 ml) 懸濁液に 0°C で, マロン酸ジメチル (0.158 g, 1.2 mmol) を滴下する. 混合液を室温で 10 分間攪拌し, **3a** (0.246 g, 1 mmol) を加えたのち, 60°C で 4 時間加熱攪拌する. 反応液を水冷しながら, 水 (5 ml) と飽和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 水溶液 (3 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, 1,2-dihydro-2-[bis(methoxycarbonyl)methylene]-1-methylpyridine (**5a**, 190 mg, 85%) を得る. b) **3a** と **4b**, **c** 及び **3b**, **7a**, **b** と **4a—c** 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-methylpyridine (**5b**),<sup>4)</sup> 2-cyano-1,4-dihydro-4-(2,6-dioxocyclohexylidene)-1-methylpyridine (**5c**), 1-benzyl-1,2-dihydro-2-[bis(methoxycarbonyl)methylene]pyridine (**6a**), 1-benzyl-2-[bis(cyano)methylene]-1,2-dihydropyridine (**6b**),<sup>4)</sup> 1-benzyl-2-cyano-1,4-dihydro-4-(2,6-dioxocyclohexylidene)pyridine (**6c**), 1,4-dihydro-4-[bis(methoxycarbonyl)methylene]-1-methylpyridine (**8a**),<sup>11)</sup> 1,4-dihydro-4-[bis(cyano)methylene]-1-methylpyridine (**8b**),<sup>11)</sup> 1,4-dihydro-1-methyl-4-(2,6-dioxocyclohexylidene)pyridine (**8c**),<sup>12)</sup> 1-benzyl-1,4-dihydro-4-[bis(methoxycarbonyl)methylene]pyridine (**9a**),<sup>13)</sup> 1-benzyl-4-[bis(cyano)methylene]-1,4-dihydropyridine (**9b**),<sup>13)</sup> 1-benzyl-1,4-dihydro-4-(2,6-dioxocyclohexylidene)pyridine (**9c**).<sup>13)</sup>

**5a**: 黄色柱状晶 (acetone), mp 184—185°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1720, 1700. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.66 (6H, s, OMex<sub>2</sub>), 3.92 (3H, s, NMe), 7.13 (1H, m, *J* = 2.0, 6.0 Hz, H-5), 7.73 (1H, m, *J* = 2.0, 6.0 Hz, H-4), 7.89 (1H, dd, *J* = 2.0, 6.0 Hz, H-3), 8.13 (1H, d, *J* = 2.0, 6.0 Hz, H-6). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 44.64, 49.50 (C2), 117.70, 132.68 (C2), 136.89, 139.61 (C2), 161.09, 166.71. MS *m/z*: 223 (M<sup>+</sup>). Anal. Calcd C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>: C, 59.18; H, 5.87; N, 6.28. Found: C, 59.01; H, 6.05; N, 6.19.

**5c**: 黄色針状晶 (CHCl<sub>3</sub>-benzene), mp 215—217°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2200, 1635, 1590, 840, 730. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.88—1.95 (2H, m, CCH<sub>2</sub>C), 2.55 (4H, m, *J* = 6.4, 6.6 Hz, COCH<sub>2</sub>x<sub>2</sub>), 4.00 (3H, s, NMe), 7.53 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, H-6), 9.18 (1H, dd, *J* = 2.5, 7.6 Hz, H-5), 9.63 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H-3).

<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 19.13, 40.09 (C2), 43.77, 111.02, 111.98, 120.29, 122.09, 127.77, 140.72, 151.92, 198.22 (C2). MS *m/z*: 228 (M<sup>+</sup>). HRMS Calcd C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 228.0899. Found: 228.0855.

**6a**: 黄色針状晶 (acetone), mp 201—203°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 1710, 1700, 1600, 870, 800, 740. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.64 (6H, s, OMex<sub>2</sub>), 5.32 (2H, s, NCH<sub>2</sub>), 6.85—8.00 (9H, m, H-3, 4, 5, 6, and aromatic). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 50.49 (C2), 60.23, 119.14, 129.12, 129.27 (C2), 129.43 (C2), 113.87 (C2), 134.82, 138.17 (C2), 139.69, 162.73, 167.76. MS *m/z*: 299 (M<sup>+</sup>). Anal. Calcd for C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>: C, 68.21; H, 5.73; N, 4.68. Found: C, 67.97; H, 5.78; N, 4.64.

**6c**: 黄色柱状晶 (ether), mp 160—162°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2210, 1635, 1595, 838. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66—2.17 (2H, m, CCH<sub>2</sub>C), 2.59 (4H, dd, *J* = 6.0 Hz, COCH<sub>2</sub>x<sub>2</sub>), 5.39 (2H, s, NCH<sub>2</sub>), 7.20—7.66 (5H, m, H-aromatic), 7.66 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, H-6), 9.20 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.0 Hz, H-5), 9.63 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, H-3). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 19.09, 40.01 (C2), 60.07, 111.94, 112.20, 120.36, 121.72, 125.36 (C5), 129.84, 139.93, 140.77, 151.88, 198.12 (C2). MS *m/z*: 304 (M<sup>+</sup>), 91. HRMS Calcd C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 304.1365. Found: 304.1326.

3. 1-メチル-2(1*H*)-チオピリドン誘導体 (**11a**, **b**) の合成: 一般的操作法 a) ピリジン (6 ml) に phosphorus pentasulfide (1.44 g, 6.5 mmol) を溶解した溶液に 4-cyano-1-methyl-2(1*H*)-pyridone (**10a**, 0.67 g, 5 mmol)<sup>15)</sup> を加えて 5 時間加熱還流する. 反応液に水 (10 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, 溶媒を減圧蒸去する. 得られた粗生成物をメタノールから再結晶して 4-cyano-1-methyl-2(1*H*)-thiopyridone (**11a**, 0.622 g, 83%) を得る. b) 上記と同様に操作して, 4-cyano-1-methyl-2(1*H*)-quinolone (**10b**)<sup>16,17)</sup> から 4-cyano-1-methyl-2(1*H*)-thioquinolone (**11b**, 90%) を得る.

**11a**: 黄色針状晶 (acetone), mp 192°C. IR (KBr) cm<sup>-1</sup>: 2241, 1681, 1513, 1367, 1138, 862, 805. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.93 (3H, s, NMe), 6.63 (1H, dd, *J* = 1.7, 6.9 Hz, H-5), 7.67 (1H, d, *J* = 6.9 Hz, H-6), 7.86 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, H-3). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ:

46.34, 111.40, 140.54, 141.82, 141.83, 179.45. MS  $m/z$ : 150 ( $M^+$ ). HRMS Calcd  $C_7H_6N_2S$ : 150.0220. Found: 150.0223.

**11b**: 黄色針状晶 (acetone), mp 192—193°C. IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 2232, 1652, 1604, 1342, 828, 755.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 4.23 (3H, s, NMe), 7.48 (1H, ddd,  $J=1.5, 7.4, 7.9$  Hz, H-6), 7.70 (1H, dd,  $J=1.5, 7.3$  Hz, H-8), 7.76 (1H, ddd,  $J=1.5, 7.3, 7.4$  Hz, H-7), 7.97 (1H, dd,  $J=1.5, 7.9$  Hz, H-5).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 38.24, 114.80, 116.02, 120.75, 123.40, 125.13, 126.77, 132.94, 139.20, 140.02, 182.81. MS  $m/z$ : 200 ( $M^+$ ), 155. HRMS Calcd  $C_{11}H_8N_2S$ : 200.0408. Found: 200.0417.

**4. 1-メチル-2-メチルチオピリジニウムと1-メチル-2-メチルチオキノリニウム四級塩 (12a, b) の合成: 一般的操作法** a) **11a** (0.3 g, 2 mmol) と **2a** (1.42 g, 10 mmol) のアセトン (10 ml) 溶液を, 4時間加熱還流する. 析出する黄色結晶を濾取し, メタノールから再結晶して 4-cyano-1-methyl-2-methylthiopyridinium iodide (**12a**, 0.50 g, 86%) を得る. b) 上記と同様に操作し, **11b** と **2a** の反応から 1-methyl-2-methylthioquinolinium iodide (**12b**, 95%) を得る.

**12a**: 褐色針状晶 (MeOH), mp 200—202°C. IR (Nujol)  $cm^{-1}$ : 2508, 2350, 2245, 1677, 1330.  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_3$ )  $\delta$ : 2.95 (3H, s, SMe), 4.18 (3H, s, NMe), 8.24 (1H, dd,  $J=1.5, 6.4$  Hz, H-5), 8.54 (1H, d,  $J=1.5$  Hz, H-3), 9.17 (1H, d,  $J=6.4$  Hz, H-6).  $^{13}C$ -NMR ( $DMSO-d_3$ )  $\delta$ : 15.43, 46.55, 114.74, 123.03, 124.51, 127.94, 147.78, 162.79. *Anal.* Calcd  $C_8H_9IN_2S$ : C, 32.89; H, 3.11 N, 9.59. Found: C, 32.95; H, 3.43; N, 35.

**12b**: 赤色粉末晶 (acetone), mp 273°C (decomp). IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 2235, 1602, 1585, 1366, 1141, 826, 783.  $^1H$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 3.12 (3H, s, SMe), 4.46 (3H, s, NMe), 8.08 (1H, ddd,  $J=0.6, 7.5, 8.2$  Hz, H-7), 8.30 (1H, ddd,  $J=1.6, 7.5, 9.0$  Hz, H-6), 8.38 (1H, dd,  $J=1.6, 8.2$  Hz, H-8), 8.61 (1H, dd,  $J=0.6, 9.0$  Hz, H-5), 8.75 (1H, s, H-3).  $^{13}C$ -NMR ( $DMSO-d_6$ )  $\delta$ : 17.44, 41.52, 113.30, 117.68, 119.01, 124.11, 124.51, 125.21, 128.03, 130.87, 137.41, 141.12. *Anal.* Calcd  $C_{12}H_{11}IN_2S$ : C, 42.12; H, 3.24; N, 8.19. Found: C, 41.98; H, 3.09; N, 7.87.

**5. 12a, b と 4a—g の反応** a) 窒素気流下, NaH (31 mg, 1.2 mmol) の THF (5 ml) 懸濁液に 0°C でマロン酸ジメチル (0.158 g, 1.2 mmol) を滴下する. 室温で混合液を 10 分間攪拌後, **13a** (0.292 g, 1 mmol) を加える. 混合液を 60°C で 4 時間攪拌し, 水 (5 ml) と飽和  $Na_2S_2O_3$  水溶液 (3 ml) を加える. 反応液を  $CHCl_3$  で抽出し, 無水  $MgSO_4$  で乾燥後, 溶媒を減圧留去し, 4-cyano-1,2-dihydro-2-[bis(methoxycarbonyl)methylene]-1-methylpyridine (**13a**, 0.238 g, 96%) を得る. b) **12a** と **4b—g**, **12b** と **4a—g** の反応は, Tables 2, 3 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-[acetyl(methoxycarbonyl)methylene]-4-cyano-1,2-dihydro-1-methylpyridine (**13e**), 4-[bis(cyano)methylene]-1,4-dihydro-1-methyl-2-methylthiopyridine (**13b**), 4-[cyano(methoxycarbonyl)methylene]-1,4-dihydro-1-methyl-2-methylthiopyridine (**13d**), 4-cyano-1,2-dihydro-2-[bis(methoxycarbonyl)methylene]-1-methylquinoline (**14a**), 4-cyano-2-[bis(cyano)methylene]-1,2-dihydro-1-methylquinoline (**14b**), 4-cyano-1,2-dihydro-2-(2,6-dioxocyclohexylidene)-1-methylquinoline (**14c**), 4-cyano-2-[cyano(methoxycarbonyl)methylene]-1,2-dihydro-1-methylquinoline (**14d**), 2-[acetyl(methoxycarbonyl)methylene]-4-cyano-1,2-dihydro-1-methylquinoline (**14e**), 4-cyano-2-[bis(acetyl)methylene]-1,2-dihydro-1-methylquinoline (**14f**), 4-cyano-1,2-dihydro-1-methyl-2-(2,5-dioxocyclopentylidene)quinoline (**14g**), 4-[bis(cyano)-methylene]-1,4-dihydro-1-methyl-2-methylthioquinoline (**15b**), 4-[cyano(methoxycarbonyl)methylene]-1,4-dihydro-1-methyl-2-methylthioquinoline (**15d**), 1,4-dihydro-1-methyl-2-(2,5-dioxocyclopentylidene)quinoline (**15g**).<sup>18)</sup>

**13a**: 赤色柱状晶 ( $CHCl_3$ ), mp 198—200°C. IR (KBr)  $cm^{-1}$ : 2200, 1680, 840, 780.  $^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 3.63 (3H, s, NMe), 3.76 (6H, s, OMex<sub>2</sub>), 6.73 (1H, dd,  $J=1.0, 7.0$  Hz, H-5), 7.66 (1H, d,  $J=7.0$  Hz, H-6), 8.33 (1H, d,  $J=1.0$  Hz, H-3).  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 46.18, 51.43 (C2), 87.49, 113.28, 115.48, 118.78, 135.52, 140.86, 158.88, 167.60 (C2). MS  $m/z$ : 248 ( $M^+$ ), 217. HRMS Calcd  $C_{12}H_{12}N_2O_4$ : 248.0770. Found: 248.0797.

**13e**: 黄色針状晶 (benzene), mp 148—149°C. IR

(KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2239, 1672, 1631, 848, 766.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (3H, s, COMe), 3.72 (3H, s, NMe), 3.84 (3H, s, OMe), 7.17 (1H, dd,  $J=2.0, 6.7$  Hz, H-5), 7.97 (1H, d,  $J=6.7$  Hz, H-6), 8.23 (1H, d,  $J=2.0$  Hz, H-3).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 29.92, 46.92, 50.64, 114.94, 117.88, 120.87, 128.29, 138.00, 141.41, 162.01, 167.76, 191.75. MS  $m/z$ : 232 ( $\text{M}^+$ ), 217, 173, 159. HRMS Calcd  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ : 232.0848. Found: 232.0857.

**13b**: 黄色粉末状晶 (acetone), mp 235—237°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2200, 2190, 1630, 830, 790.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.93 (3H, s, SMe), 4.14 (3H, s, NMe), 7.94 (1H, d,  $J=6.6$  Hz, H-5), 7.96 (1H, s, H-3), 8.95 (1H, d,  $J=6.6$  Hz, H-6).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.44, 45.91, 111.51, 113.04, 115.69, 117.22, 118.97, 122.14, 125.06, 146.54. MS  $m/z$ : 203 ( $\text{M}^+$ ), 142. HRMS Calcd  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$ : 203.0517. Found: 203.0556.

**13d**: 淡黄色针状晶 (acetone), mp 238—240°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2159, 1625, 1619, 1152, 822.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.94 (3H, s, SMe), 4.16 (3H, s, NMe), 3.33 (3H, s, OMe), 8.00 (2H, m, H-3,5), 8.95 (1H, d,  $J=7.0$  Hz, H-6).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 15.32, 41.86, 46.30, 107.99, 111.00, 111.58, 114.46, 118.05, 118.16, 121.28, 155.21. MS  $m/z$ : 203 ( $\text{M}^+$ ), 142. HRMS Calcd  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$ : 203.0517. Found: 203.0556.

**14a**: 淡黄色针状晶 (acetone), mp 168°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2206, 2159, 1671, 1608, 820, 766.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.54 (3H, s, NMe), 3.83 (6H, s, OMex2), 7.27—7.47 (2H, m, H-8, 6), 7.67 (1H, ddd,  $J=1.5, 7.4, 8.5$  Hz, H-7), 7.88 (1H, dd,  $J=1.5, 6.8$  Hz, H-5), 8.33 (1H, s, H-3).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 42.36, 51.98 (C2), 97.28, 114.86, 116.12, 116.84, 120.32, 125.00, 125.84, 132.41, 133.18, 140.71, 155.13, 167.50 (C2). MS  $m/z$ : 298 ( $\text{M}^+$ ), 267. HRMS Calcd  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ : 298.0954. Found: 298.0952.

**14b**: 黄色针状晶 (acetone), mp 200—202°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2245, 2206, 2183, 1604, 832, 769.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.09 (3H, s, NMe), 7.55—7.61 (2H, m, H-7,8), 7.80 (1H, s, H-3), 7.82—7.86 (1H, ddd,  $J=1.5, 6.6, 7.5$  Hz, H-6), 8.00 (1H, dd,  $J=1.5, 6.6$  Hz, H-6).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 41.49, 113.60

(C2), 115.74, 116.02, 116.18, 119.77, 120.37, 126.35, 126.90, 127.92, 134.10, 140.37, 156.60. MS  $m/z$ : 232 ( $\text{M}^+$ ), 192, 165. HRMS Calcd  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_4$ : 232.0749. Found: 232.0756.

**14c**: 黄色针状晶 (acetone), mp 233°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2229, 1718, 1625, 1600, 776.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.03—2.07 (2H, m,  $\text{CCH}_2\text{C}$ ), 2.57—2.62 (4H, m,  $\text{COCH}_2\text{x}2$ ), 4.00 (3H, s, NMe), 7.78 (1H, ddd,  $J=1.4, 6.7, 8.1$  Hz, H-6), 7.86—7.99 (2H, m, H-7, 8), 8.20 (1H, dd,  $J=1.0, 8.1$  Hz, H-5), 8.51 (1H, s, H-3).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 20.08, 38.09 (C2), 43.68, 112.02, 114.23, 118.79, 119.79, 123.38, 126.45, 128.31, 133.41, 135.01, 139.58, 159.92, 193.55 (C2). MS  $m/z$ : 278 ( $\text{M}^+$ ), 261, 222, 179. HRMS Calcd  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ : 278.1055. Found: 278.1055.

**14d**: 黄色板状晶 (acetone), mp 190°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2193, 1693, 1610, 763.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.86 (6H, s, OMex2), 4.02 (3H, s, NMe), 7.53—7.59 (2H, m, H-7, 8), 7.77 (1H, ddd,  $J=1.3, 7.9, 8.9$  Hz, H-6), 7.97 (1H, dd,  $J=1.3, 7.9$  Hz, H-5), 9.05 (1H, s, H-3).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 30.14, 43.73, 52.14, 114.36, 117.03, 119.19, 120.75, 123.24, 126.01, 126.23, 130.06, 133.29, 134.18, 140.48, 158.03, 165.69. MS  $m/z$ : 298 ( $\text{M}^+$ ), 265. HRMS Calcd  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$ : 265.0851. Found: 265.0825.

**14e**: 黄色针状晶 (acetone), mp 205°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2231, 1682, 1606, 767, 758.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.50 (3H, s, COMe), 3.72 (3H, s, OMe), 3.81 (3H, s, NMe), 7.62 (1H, ddd,  $J=1.0, 7.0, 8.0$  Hz, H-6), 7.71 (1H, dd,  $J=1.0, 8.6$  Hz, H-8), 7.82 (1H, ddd,  $J=1.5, 7.1, 8.6$  Hz, H-7), 8.04 (1H, dd,  $J=1.5, 8.0$  Hz, H-5), 8.25 (1H, s, H-3).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 30.42, 43.29, 55.13, 104.27, 114.58, 118.05, 121.95, 126.15, 126.86, 132.92, 133.60, 135.22, 140.03, 158.44, 168.19, 193.55. MS  $m/z$ : 282 ( $\text{M}^+$ ), 267, 209. HRMS Calcd  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ : 282.1040. Found: 282.1023.

**14f**: 黄色针状晶 ( $\text{CHCl}_3$ ), mp 173°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2234, 1676, 1601, 771.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.44 (6H, s, COMex2), 3.79 (3H, s, NMe), 7.68 (1H, ddd,  $J=1.3, 7.1, 8.4$  Hz, H-aromatic), 7.78 (1H, dd,  $J=1.6, 8.7$  Hz, H-aromatic), 7.86 (1H, ddd,  $J=1.6,$



7.1, 8.7 Hz, H-aromatic), 8.09 (1H, dd,  $J=1.3, 8.4$  Hz, H-aromatic), 8.15 (1H, s, H-3).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 30.42, 43.33, 51.28, 104.27, 114.58, 118.05, 121.95, 126.15, 126.86, 132.92, 133.60, 135.22, 140.03, 159.44, 168.19, 193.55. MS  $m/z$ : 266 ( $\text{M}^+$ ), 233, 209. HRMS Calcd  $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ : 266.1055. Found: 266.1090.

**14g**: 黄色針状晶 (acetone), mp 243°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2232, 1716, 1616, 757.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.68 (4H, s,  $\text{COCH}_2\text{X}_2$ ), 4.09 (3H, s, NMe), 7.73—7.81 (1H, m, H-aromatic), 7.95—7.97 (2H, m, H-aromatic), 8.20 (1H, d,  $J=8.1$  Hz, H-5), 8.88 (1H, s, H-3).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 34.30 (C2), 44.12, 109.35, 114.11, 118.47, 121.11, 122.92 (C2), 126.60, 127.86, 131.13, 133.80, 139.90, 200.55 (C2). MS  $m/z$ : 264 ( $\text{M}^+$ ), 179, 154. HRMS Calcd  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ : 264.0899. Found: 264.0864.

**15b**: 淡黄色針状晶 (acetone), mp >300°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2190, 2173, 1609, 1321, 767, 751.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.67 (3H, s, SMe), 3.91 (3H, s, NMe), 6.68 (1H, s, H-3), 7.44—7.55 (2H, m, H-aromatic), 7.72 (1H, dd,  $J=1.5, 7.1$  Hz, H-aromatic), 9.08 (1H, dd,  $J=1.5, 8.2$  Hz, H-aromatic).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 16.22, 36.07, 103.83, 115.65, 118.98, 119.95, 120.54, 124.79, 126.95, 131.20, 132.70, 133.19, 139.86, 152.09. MS  $m/z$ : 253 ( $\text{M}^+$ ), 220. HRMS Calcd  $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$ : 253.0674. Found: 253.0662.

**15d**: 黄色針状晶 (acetone), mp 210°C. IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 2228, 1694, 1679, 1606, 763, 752.  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 2.71 (3H, s, SMe), 3.83 (3H, s, OMe or NMe), 3.90 (3H, s, OMe or NMe), 7.42 (1H, dd,  $J=1.5, 9.0$  Hz, H-8), 7.47 (1H, ddd,  $J=1.3, 7.0, 9.0$  Hz, H-7), 7.69 (1H, ddd,  $J=1.3, 7.0, 9.0$  Hz, H-6), 8.51 (1H, s, H-3), 9.21 (1H, d,  $J=1.3, 8.4$  Hz, H-5).  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 16.35, 36.04, 51.44, 105.44, 115.06 (C2), 121.41, 124.15 (C2), 128.22, 132.32, 140.47 (C2), 153.51, 168.43. MS  $m/z$ : 286 ( $\text{M}^+$ ). HRMS Calcd  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 286.0776. Found: 286.0772.

### 考察・結論

2 又は 4 位にシアノ基を有するピリジニウム四級

塩 (**3a, b, 7a, b**) と活性メチレン化合物 (**4a—c**) の反応は, NaH の存在下緩和な条件で反応し, クロロ基 [( $\text{C}_3\text{H}_7$ ) $_2$ NEt-propanol, 80°C, 2 h]<sup>6)</sup> やメチルチオ基 [Et $_3$ N-ethanol, reflux, 4-24 h]<sup>5)</sup> と同様にシアノ基が脱離基として有用であることを示した. しかし, 嵩高い窒素上の置換基 (Bn) 又は **4c** により収率が低下した. 2 個の脱離基を有するピリジニウム及びキノリニウム四級塩 (**12a, b**) は, 活性メチレン化合物 (**4a, e, f**) とは, 選択的に 2 位メチルチオ基のみと反応し, 活性メチレン化合物 (**4b, d**) とは, **12a** では 4 位シアノ基のみと反応したが, **12b** ではメチルチオ基とシアノ基の両方と反応した. キノリンの求核置換反応は温度により, 2- 又は 4- 置換体が生成するが, この反応温度 (60 と 0 °C) では, 60°C よりも 0°C のときに **4b, d, g** からの 4- 置換体 (**15b, d, g**) の収率がわずかではあるが高くなっているが, 明らかな選択性は発現しなかった. この化学選択性について, 分子軌道計算法を用いて解明を試みたが明確な結果は得られなかった. 活性メチレン化合物 (**4e, f**) と **12a, b** の反応の収率を, **4a, b, d** を用いた場合の収率と比較すると低く, その理由として **4e, f** の *keto-enol* 平衡が *enol* 側に傾いているために, カルバニオンの生成が抑えられたと推定される. 環状の **4c, g** を用いた場合に, 一般に収率が低いのは脱離基との立体障害と考えられる. また, **12b** と **4c, g** の反応では, **4g** の場合のみ 4- 置換体が得られている. これはキノリンの 4 と 5 位はペリ位の立体障害が存在するために, より嵩ばりの小さい **4g** が置換したと考えられる. 核上にシアノ基が残存した **5c, 6c, 13a, e, 14a—g** は, シアノ基を官能基として再使用可能であり有用な合成中間体となり得る.

以上, 2 又は 4 位にシアノ基を有するピリジニウム及びキノリニウム四級塩と活性メチレン化合物の反応は, NaH の存在下緩和な条件で反応し, シアノ基が脱離基として有用であることを示した.

### REFERENCES

- 1) Uchida T., *Synthesis*, **1976**, 209–237 (1976).
- 2) Boyd G. V., Ezekid A. D., *J. Chem. Soc. (C)*, **1967**, 1866–1868 (1967).
- 3) Morina P., Fresneda P. M., Lajara M. C., *J. Heterocycl. Chem.*, **22**, 113–119 (1985).

- 4) Krohnke F., Pauls H., *Chem. Ber.*, **110**, 1294–1303 (1977).
- 5) Tomisawa H., Tanbara T., Kato H., Hongo H., Fujita R., *Heterocycles*, **15**, 277–280 (1981).
- 6) Fujita R., Watanabe N., Tomisawa H., *Heterocycles*, **55**, 435–438 (2001).
- 7) Fujita R., Watanabe N., Tomisawa H., *Chem. Pharm. Bull.*, **50**, 225–228 (2002).
- 8) Fujita R., Hoshino M., Tomisawa H., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, 1814–1817 (2000).
- 9) Kato H., Fujita R., Hongo H., Tomisawa H., *Heterocycles*, **12**, 1–4 (1979).
- 10) Tomisawa H., Kato H., Fujita R., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 810–812 (1979).
- 11) Tomisawa H., Fujita R., Kato H., Hayasaka K., Kamimura T., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 1882–1885 (1988).
- 12) Fujita R., Sakamura S., Tomisawa H., *Annu. Rep. Tohoku Coll. Pharm.*, **36**, 117–122 (1989) [*Chem. Abstr.*, **114**, 101669 (1991)].
- 13) Fujita R., Hoshino M., Shishido H., Hongo H., Tomisawa H., *Annu. Rep. Tohoku Coll. Pharm.*, **37**, 67–74 (1990) [*Chem. Abstr.*, **116**, 151503 (1992)].
- 14) Fujita R., Hoshino M., Tomisawa H., *Annu. Rep. Tohoku Coll. Pharm.*, **38**, 79–85 (1991) [*Chem. Abstr.*, **118**, 59562 (1993)].
- 15) Tomisawa H., Kato H., Fujita R., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 810–812 (1979).
- 16) Fujita R., Watanabe K., Yoshisuji T., Matsuzaki H., Harigaya Y., Hongo H., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 407–412 (2001).
- 17) Fujita R., Watanabe K., Yoshisuji T., Hongo H., Matsuzaki H., *Chem. Pharm. Bull.*, **49**, 900–904 (2001).
- 18) Fujita R., Hoshino M., Tomisawa H., *Chem. Pharm. Bull.* **54**, accepted.