

1-Nitro-2,2'-bismethylthioethylene の反応 (第 3 報¹⁾) 塩酸中における
Methyl 1-Cyano-2-methylthio-3-nitrocrotonate の反応

曾根正勝, 富永義則, 夏木令子, 松田芳郎, 小林五郎
長崎大学薬学部²⁾

Reaction of 1-Nitro-2,2'-bismethylthioethylene. III.¹⁾ Reaction of Methyl
1-Cyano-2-methylthio-3-nitrocrotonate with Hydrochloric Acid

MASAKATSU SONE, YOSHINORI TOMINAGA, REIKO NATSUKI,
YOSHIRO MATSUDA, and GORO KOBAYASHI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Nagasaki University²⁾

(Received December 22, 1972)

Methyl 1-cyano-2-methylthio-3-nitrocrotonate was reacted with hydrochloric acid under various conditions and 2,5-dihydro-2-hydroximino-5-imino-4-methoxycarbonyl-3-methylthiofuran monohydrochloride, 2,5-dihydro-2-hydroximino-4-methoxycarbonyl-3-methylthiofuran, and α -methylthio- β -methoxycarbonylmaleic anhydride were synthesized. The mutual relationship of these products was clarified.

先に著者ら^{1,3)} は, 1-nitro-2,2'-bismethylthioethylene (I) と種々の活性メチレンとの反応を行ない, 相当する誘導体 (II 類) の合成について報告した. その際, cyano 基を有する化合物 (IIa—c) においては, nitromethyl 基とのあいだに閉環反応を生じ, 2-hydroxyimino-3-methylthio-4-substituted-5-oxo-pyrroline 誘導体 (IIIa—c) を合成できることを明らかにした (Chart 1 参照). 前報においても指摘したように, nitro 基が, 酸⁴⁾ などによって種々の反応を生起することは数例の報告にみられる. そこで著者らは, これらの例および化合物 IIa が nitro 基の γ 位に $-\text{CN}$ および $-\text{COOCH}_3$ などの官能基を有している点に着目し, 反応性の検討を行なった. その結果, 2, 3 の酸性条件下において異なる生成物の関係を明らかにすることができたので報告する.

初めに, methyl 1-cyano-2-methylthio-3-nitrocrotonate (IIa) を濃塩酸中水浴上加温すると非常に不安定な

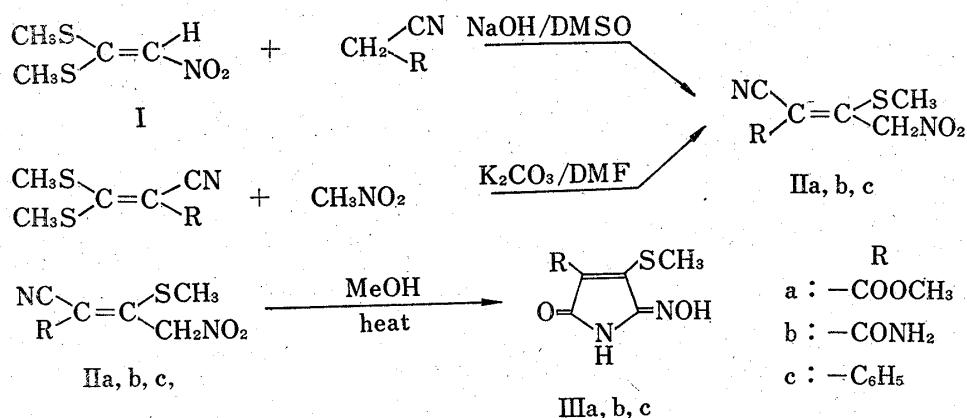


Chart 1

- 1) 第 2 報 : M. Sone, Y. Tominaga, R. Natsuki, Y. Matsuda, G. Kobayashi, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **21**, 1667 (1973).
- 2) Location: I-14, Bunkyo-machi, Nagasaki, 852, Japan.
- 3) 小林五郎, 松田芳郎, 夏木令子, 富永義則, 曾根正勝, 薬誌, **93**, 612 (1973).
- 4) W.E. Noland, R. Libers, *Tetrahedron*, **19**, 23 (1963); E. Bamberger, E. Rust, *Chem. Ber.*, **35**, 45 (1902).

mp 213° の黄色結晶 (IV) を得た. この化合物は元素分析値が $C_7H_9O_6N_2Cl$ に一致し, infrared (IR) spectrum において NH の吸収が 3250 cm^{-1} , OH の吸収が 2870 cm^{-1} に broad に現われ, C=O が 1700 cm^{-1} , -C=N- が 1620 cm^{-1} に現われている. これらの結果より IV の構造を 2,5-dihydro-2-hydroxyimino-5-imino-4-methoxycarbonyl-3-methylthiofuran monohydrochloride と決定した. またのちに示すが, IV から imino 基のみが加水分解された N-hydroxyisomaleinimide (V) や, imino 基および hydroxyimino 基の両者が加水分解された無水マレイン酸誘導体が得られることなども IV の構造を支持している. IV は MeOH 中還流すると mp 270° (decomp.) の黄色結晶を得た. この化合物は, 著者らが IIa を MeOH 中加温して得られた化合物 IIIa¹⁾ と混融降下は見られず, IR, UV spectra も全く一致した. このことから構造を methyl 2-hydroxyimino-3-methylthio-5-oxopyrroline-4-carboxylate (IIIa) と決定した. これは化合物 IV が開裂しさらに再閉環したものと思われる.

つぎに化合物 IIa を MeOH 中 10% 塩酸と還流すると二種類の化合物が得られる. その一方は先に得られた IIIa であった. 他方は mp 225—227° の黄色結晶 (V) で元素分析値は組成式 $C_7H_7O_5NS$ に一致し, IR spec-

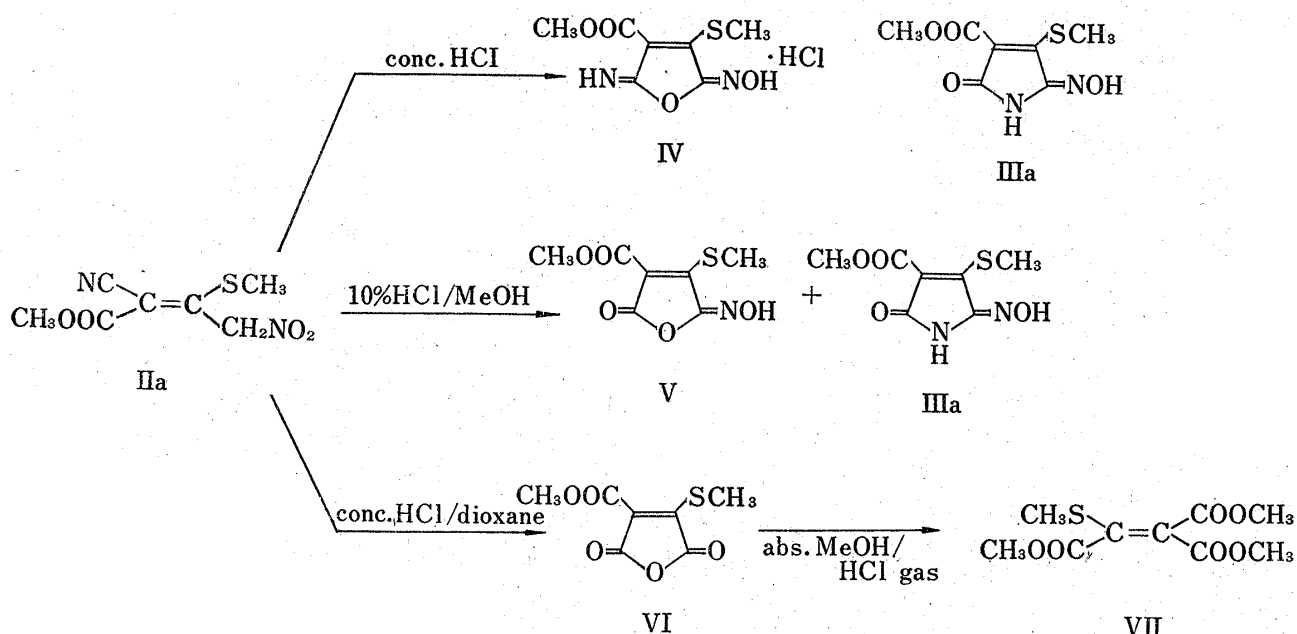


TABLE I

mp °C	Yield %	Analysis						IR (KBr) cm ⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)	NMR ppm	
		Calcd.			Found						
		C	H	N	C	H	N				
VI	213 (decomp.)	80	33.28	3.59	11.09	33.28	3.73	10.27	NH 3250 OH 2870 C=O 1700 C=N 1620	240 (3.94) 303 (3.89)	—
V	225—227	35	38.72	3.25	6.45	38.89	3.22	6.35	OH 3310 C=O 1773 1700 1680	299 (3.92) 380 (3.61)	pyridine SCH ₃ 2.91 OCH ₃ 3.88
VI	130	58	41.59	2.99	—	41.74	3.03	—	C=O 1850 1817 1775 1682	299 (4.14)	TFAA SCH ₃ 3.08 OCH ₃ 4.12

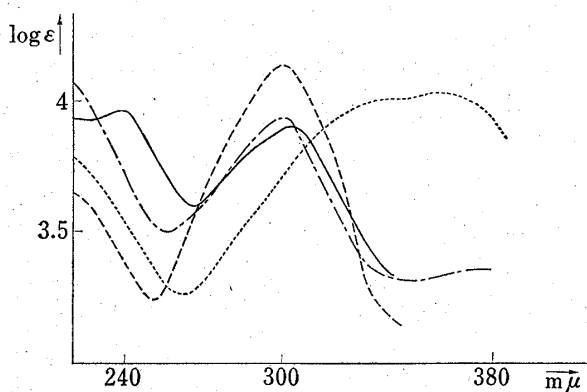
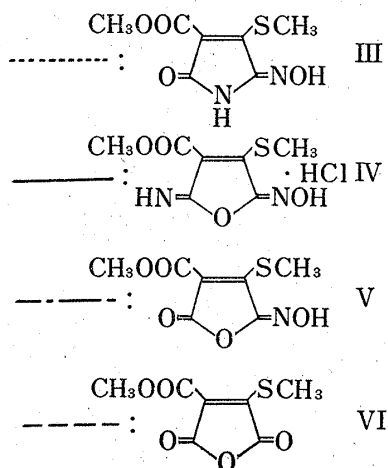


Fig. 1. Ultraviolet Spectra (EtOH) of IIIa, IV, V and VI



trum において OH が 3310 cm^{-1} に現われ, isomaleinimide に特有の吸収が 1773 および $1720\text{--}1680\text{ cm}^{-1}$ に現われている. Nuclear magnetic resonance (NMR) (pyridine) をとると 2.91 ppm (3H , s, $-\text{SCH}_3$), 3.88 ppm (3H , s, $-\text{OCH}_3$) に peak が現われている. これらのことより構造を 2,5-dihydro-2-hydroxyimino-4-methoxycarbonyl-3-methylthio-furan (V) と決定した.

さらに化合物 IIa を dioxane 中濃塩酸と還流すると mp 130° の黄色結晶 (VI) が得られ, 元素分析値は組成式 $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_5\text{S}$ に一致する. IR spectrum において, 無水マレイン酸に特有なカルボニルの吸収が $1850, 1817, 1775\text{ cm}^{-1}$ にエステルの吸収が 1682 cm^{-1} に現われている. また NMR (TFAA) において 3.08 ppm (3H , s, $-\text{SCH}_3$) と 4.12 ppm (3H , s, $-\text{OCH}_3$) に peak が現われている. これらのことより構造を α -methylthio- β -methoxycarbonyl-malein anhydride (VI) と決定した. 化合物 VI は abs. MeOH 中 dry HCl を通じることにより酸無水物が開裂し, さらにエステル化された 1-methylthio-1',2,2'-trimethoxycarbonyl ethylene (VII) が得られる. VII の IR spectrum において $\text{C}=\text{O}$ が $1715, 1710\text{ cm}^{-1}$ に現われ, NMR (CDCl_3) において 2.32 ppm (3H , s, $-\text{SCH}_3$) および $3.79, 3.82, 3.90\text{ ppm}$ (それぞれ 3H , s, $-\text{OCH}_3$) に peak が現われている. Fig. 1 に化合物 IIIa, IV, V, VI の UV spectra をあげておく. 環内に NH がある IIIa は極大値が $359\text{ m}\mu$ にあらわれてい

るが環内に O がある IV, V, VI においては $300\text{ m}\mu$ 付近にあらわれている.

以上のように化合物 IIa は, 濃塩酸, 10% 塩酸-MeOH, 濃塩酸-dioxane により無水マレイン酸誘導体 IV, V, VI を生成することを明らかにした. さらに IV, V, VI の相互の関係を明らかにすべく実験を行なった. すなわち IV を MeOH 中 10% 塩酸と還流すると収率 30% で N-hydroxyisomaleinimide (V), および収率 40% で pyrroline 誘導体 IIIa を生成した. また, IV を dioxane 中, 濃塩酸と還流すると無水マレイン酸誘導体 VI を生成する. 一方, isomaleinimide V も dioxane 中, 濃塩酸と還流すると hydroxyimino 基が加水分解され無水マレイン酸誘導体 VI が得られた. ここに得られた V, VI は先に得られたものと混融降下なく, IR, UV spectra は全く一致した.

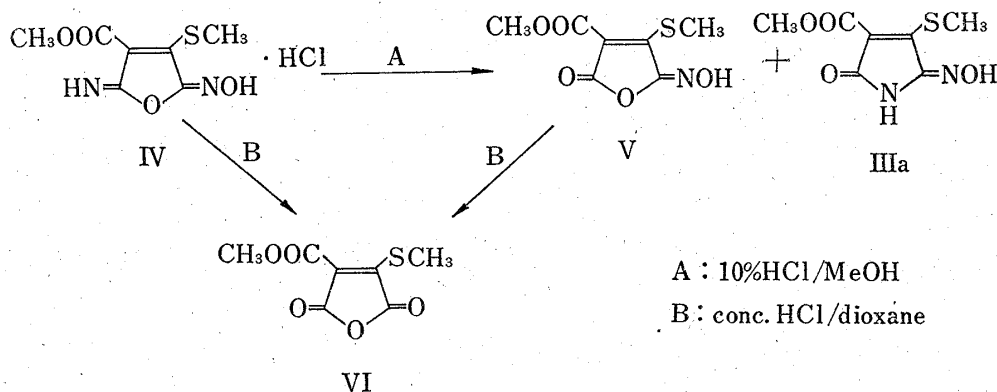


Chart 3

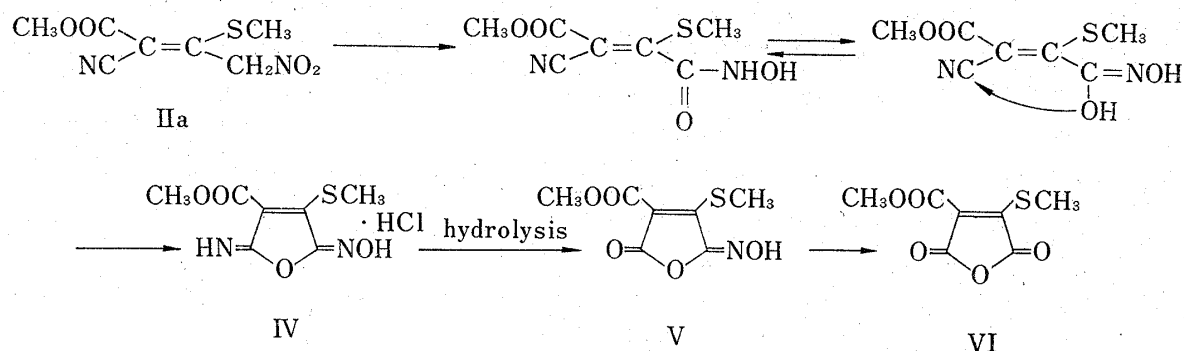


Chart 4

IIa の塩酸処理により無水マレイン酸誘導体 IV, V および VI を得ることができ、さらにそれらの相互関係を明らかにすることができた。著者らは、これらの生成機構として Chart 4 にあげているような過程を推定している。硫酸⁵⁾ または塩酸⁴⁾ などにより nitromethyl 基が hydroxamic acid または α -halonitroso 化合物を生成する例は一般に知られている。⁶⁾ このように IIa もいったん hydroxamic acid を形成し、enole 化した OH が cyano 基を攻撃して IV が生成される。さらに順次 imino 基, hydroxyimino 基が加水分解されて VI が生成するものと思われる。

ここに得られた化合物類は分子内に求核試薬に対し活性が高いと思われる methylthio 基を有すること、特に無水マレイン酸誘導体の α 位に活性な methylthio 基を有することは、この化合物を利用することにより今まで無水マレイン酸の導入が比較的困難であった誘導体が容易に得られることなどの利点があると思われる。無水マレイン酸誘導体 VI と aniline の反応を ether 中、行なうと不安定な VIII' が析出してくる。この結晶を取り出しそのまま 150° で直接熔融すると N-phenyl- α -anilino- β -methoxycarbonyl maleinimide (VIII) が得られた。VIII の IR spectrum において C=O が 1720, 1670 cm^{-1} に現われている。VIII' は直接熔融すると mercaptane が発生することより Chart 5 にあげている構造を取っていると推定している。また 1-methylthio-1',2,2'-trimethoxycarbonyl ethylene (VII) は 1-chloro-1',2,2'-tricyanoethylene,⁷⁾ tetracyanoethylene⁸⁾ などと比較検討することにより、新たな誘導体を合成できるものと思われる。たとえば化合物 VII と benzylamine を MeOH

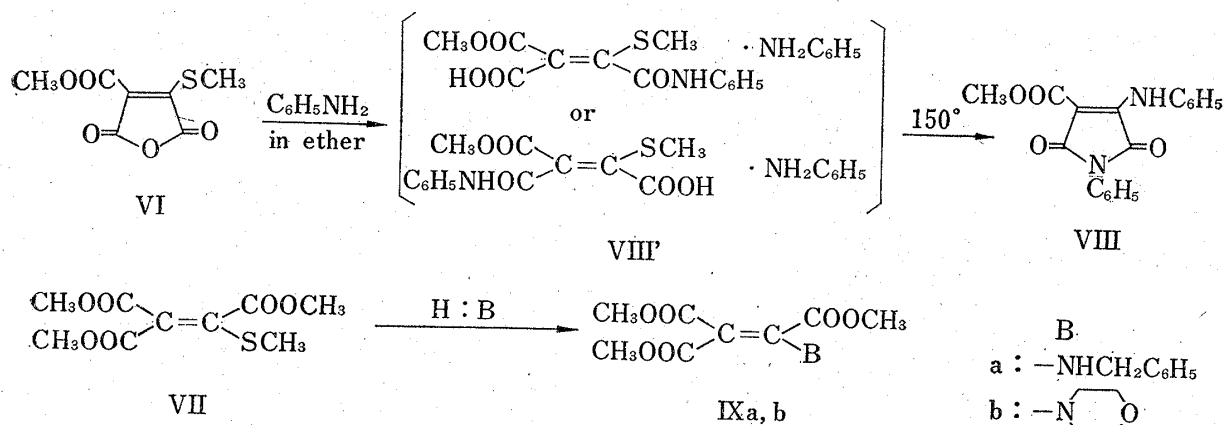


Chart 5

- 5) N. Kornblum, R.A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1742 (1965).
- 6) G.B. Ansell, D.W. Moore, A.T. Nielsen, *Chem. Commun.*, **1970**, 1602; S.J. Dominianni, M.O. Chaney, N.D. Jones, *Tetrahedron Letters*, **1970**, 4735.
- 7) C.L. Dickinson, D.W. Wiley, B.C. McKusick, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 6132 (1960).
- 8) T.L. Cairns, R.A. Carboni, D.D. Coffman, V.A. Engelhardt, R.E. Heckert, E.L. Little, Edith G. McGeer, B.C. McKusick, W.J. Middleton, R.M. Scribner, C.W. Theobald, H.E. Winberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 2775 (1958).

中還流すると, methylthio 基との置換生成物 1-benzylamino-1',2,2'-trimethoxycarbonyl-ethylene (IXa) を得た. この化合物は IR spectrum において NH が 3160 cm^{-1} , C=O が $1731, 1670\text{ cm}^{-1}$ にあらわれている. morpholine の場合も同様に反応が進行し IXb が得られた.

さらに化合物 VII に N-methyloxindole を作用させると予想通り methylthio 基と置換反応を生起した X が 60% の収率で得られた. 分子内エナミンとして indole を使用した場合は 35% の収率で対応する XI が得られた. 物理恒数, 機器データは Chart 6, Table III を参照.

TABLE II

mp °C	Yield %	Analysis							IR (KBr) cm ⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)	NMR ppm
		Calcd.			Found						
		C	H	N	C	H	N				
VII	bp 145—149 6—7mHg	65	43.55	4.87	—	43.85	4.87	—	C=O 1715 1710	302 (—)	CDCl ₃ SCH ₃ 2.32 OCH ₃ 3.79 3.82 3.90
VIII	187—189	70	67.07	4.38	8.69	66.54	4.46	8.55	C=O 1720 1670	235 (4.48) 392 (3.82)	—
IXa	98—99	70	58.63	5.58	4.56	58.62	5.58	4.49	NH 3160 C=O 1731 1670	293 (4.32)	—
IXb	144—146	75	50.17	5.97	4.88	50.09	5.62	4.71	C=N 1740 1705 1690	230 (3.94) 320 (4.06)	—

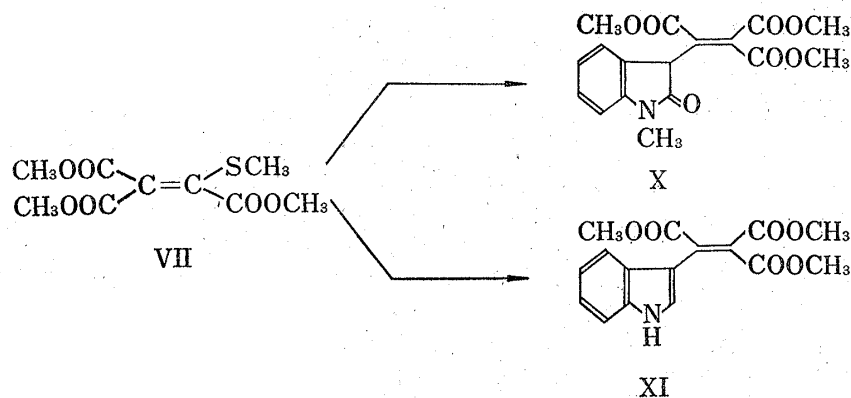


Chart 1

TABLE III

	mp °C	Yield %	Analysis						IR (KBr) cm ⁻¹	UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ)	NMR ppm
			Calcd.			Found					
			C	H	N	C	H	N			
X	125—127	60	58.78	4.93	4.03	59.25	5.06	3.64	C=N 1750 1725 1690	265 (4.49) 300 (3.83)	CDCl ₃ -OCH ₃ 3.20 3.78 3.91
XI	133—135	35	60.56	4.77	4.41	60.43	4.69	5.10	NH 3428 C=O 1720 1700	271 $\frac{2}{3}$ (3.97) 360 $\frac{1}{2}$ (4.14)	—

以上のように methyl 1-cyano-2-methylthio-3-nitrocrotonate (IIa) は濃塩酸, 10% 塩酸-MeOH, 濃塩酸-dioxane において無水マレイン酸誘導体 IV, V, VI を生成することが明らかになった. また前報で報告したように MeOH 中処理することにより pyrroline 誘導体 (IIIa) が生成する. このように IIa は条件を種々かえることにより色々な複素環が合成できる点興味深い化合物である. またこのようにして合成した化合物は活性な methylthio 基を有することより, 有用な複素環の合成に役立つものと期待している.

実験の部⁹⁾

Methyl 1-Cyano-2-methylthio-3-nitrocrotonate (IIa) と塩酸の反応 a) 濃塩酸中における反応——IIa, 1 g を conc. HCl 20—30 ml に入れ, 水浴上加温する. 約 5 分位のちの IIa 結晶がなくなり黄色結晶 (IV) が得られる. これをろ取り酢エチでよく洗う.

b) 10% 塩酸-MeOH 中における反応——IIa, 1 g を 10% 塩酸 5 ml, MeOH 20—30 ml 中で還流する. 5—10 分位のち黄色結晶が析出してくる. そのまま 20 分還流する. 析出した結晶をろ取り methylcellosolve で再結晶する. mp 270° (decomp.) の黄色粒状晶 IIIa が得られる. これは前報において報告した methyl-2-hydroxyimino-3-methylthio-5-oxo-pyrroline-4-carboxylate と混融降下なく, IR, UV spectra も全く一致した. ろ液を濃縮すると 2,5-dihydro-2-hydroxyimino-4-methoxycarbonyl-3-methylthio-furan (V) が得られる. Iso-PrOH より再結晶, 黄色綿状結晶.

c) 濃塩酸-dioxane 中における反応——IIa, 1 g を conc. HCl 10 ml, dioxane 40 ml 中直火で激しく還流する. 20 分のち結晶が全部溶けた所で反応を終了する. 溶媒を減圧下全部留去する. 残渣を CH₂Cl₂ で抽出し, 水洗, 乾燥後溶媒を留去すると黄色結晶 (VI) が残る. Ether より再結晶, 黄色粒状晶.

2,5-Dihydro-2-hydroxyimino-5-imino-4-methoxycarbonyl-3-methylthio-furan Monohydrochloride (IV) および 2,5-Dihydro-2-hydroxyimino-4-methoxycarbonyl-3-methylthio-furan (V) の変換 a) IV から V, IIIa の生成——IV, 0.5 g を 10% 塩酸 1 ml, MeOH 10 ml 中で 20—30 分還流すると V および IIIa が得られる. 分離精製は前記 V および IIIa の合成の所と同様に行なう.

b) IV から VI の生成——IV, 0.5 g を conc. HCl 2 ml, dioxane 15 ml 中激しく還流する. 分離精製は前記 VI の合成の所と同様に行なう.

c) V から VI の生成——V, 0.5 g を b) と同様に行なう.

1-Methylthio-1',2,2'-trimethoxy Carbonyl Ethylene (VII) abs. MeOH 500 ml に 50 g の VI を入れ, dry. HCl を飽和させる. 飽和後 HCl ガスを通じながら 5—6 時間油浴上還流する. 反応終了後 MeOH を留去し氷水中へ注ぎ CH₂Cl₂ で抽出, 水洗, 乾燥後溶媒を留去すると黄色油状物が得られる. これを減圧蒸留すると bp 145—149°/6—7 mmHg の黄色油状物 (VII) が得られる. これを benzene に溶かしアルミナクロマトで精製する. 長く保存していると化合物 VI が一部生成してくる.

N-Phenyl- α -anilino- β -methoxy Carbonyl Maleinimide (VIII) VI を ether に溶かし, 2—3 倍モルの aniline を滴下する. しばらくすると黄色結晶が析出してくる. これをろ取り ether でよく洗い, 150° で 2 時間直接熔融すると VIII が合成できる. MeOH より再結晶する.

1-Amino-1',2,2'-trimethoxycarbonyl Ethylene 誘導体 (IXa, b) 化合物 VIII と過剰の benzylamine を MeOH 中 2—3 時間還流. 反応終了後溶媒を留去し塩酸酸性にして過剰の amine をのぞくと結晶化する. Ether より再結晶. Morpholine の場合も同様に行なうと IXb が得られる.

1,1',2-Trimethoxycarbonyl, -2'-(1-methyloxindol-3-yl)-ethylene (X) および 1,1',2-Trimethoxycarbonyl-2'-(3-indolyl)-ethylene (XI) NaH 0.0024 mole を abs. THF 40 ml に懸濁させ 0.0024 mole の 1-methyloxindole を加える. しばらく攪拌したのち VII 0.002 mole を加え 4—5 時間還流する. 反応終了後溶媒を留去し残渣に氷水を加え 10% 塩酸酸性にすると結晶析出. MeOH より再結. 同様に indole と反応させると XI が得られる.

謝辞 終わりに, 元素分析を実施された馬詰久子氏, IR および UV spectra の測定された大渡 優氏, NMR の測定をされた稲田勝博氏に感謝の意を表します.

9) 化合物の融点 (未補正) 元素分析値, IR, UV, NMR spectra は Table を参照.