U. D. C. 547.831.3 : 547.833.3 : 615.782

319. 杉本典夫, 釘田博至, 田中 雅: 鎮痛剤としての Hydro 化 Quinoline 類及び
Isoquinoline 類の合成研究 (第 10 報*)
Alkylpyridine 類の酸化

Norio Sugimoto, Hiroshi Kugita, and Tadashi Tanaka: Studies on the Syntheses
of Hydrogenated Quinolines and Isoquinolines as Analgesics. X.
Oxidation of Alkylpyridines.

(Osaka Research Laboratory, Gohei Tanabe & Co., Ltd.**)

The known process of oxidation of active methylene or methyl in alkylpyridines is the oxidative rearrangement of their 1-oxides with selenium dioxide or with acetic anhydride. It was found that the oxidation of alkylpyridines and their 1-oxides with chromium trioxide effected oxidation in the order of β , γ , and α derivatives to form pyridyl ketone compounds in 50~15% yield. Oxidation of 5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline afforded the 8-oxo- and 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolines in 2:1 ratio. This reaction is rather interesting in connection with the formation of 4-oxo compound by the selenium dioxide oxidation of 1,2,3,4-tetrahydroacridine found by Borsche and Hartmann⁶⁾.

(Received August 25, 1956)

ピリジン環の alkyl 基を酸化して carbonyl 化合物を得る例は picoline 類の二酸化ゼレンに依る酸化が知られているが収量は極めて悪い。小林ら¹⁾及び Boekelheide ら²⁾は最近 α -, β - 及び γ -picoline N-oxide に無水酢酸を作用せしめて methyl 基を hydroxymethyl 基に酸化している。なお methyl 基に限らず一般 alkyl 基に於いてもこの反応は進行し、 α -位の alkyl 基の活性は γ -位の alkyl 基より遙かに勝り、methyl 基の場合は比較すると α -acetoxyethyl 体と γ -acetoxyethyl 体との生成比は約 2:1 となるが、他にピリジン環の β -位に acetoxy 基の転位した化合物が生成する事がその後の報告で知られている³⁾。なお β -picoline に於いては acetoxy 基が α -位に転入する様である。

著者らは alkylpyridine を酸化して carbonyl 化合物を得る目的で先ず α -, β - 及び γ -ethylpyridine につき夫々二, 三の酸化反応を試みた。一般に ketone への酸化剤としては二酸化ゼレン, 無水クロム酸が使用されているが, この場合二酸化ゼレンに依る酸化は樹脂化した以外には一部原料の回収を認め, 種々の溶媒を使用するも皆一部原料の回収に止まり目的を達し得なかつた。N-oxide につき同様酸化を試みたが不成功に終わった。

氷酢酸溶媒中で無水クロム酸に依る酸化は硫酸の添加に依り常温で反応は進行し, 夫々 α -, β - 及び γ -acetylpyridine を得た。ethylpyridine N-oxide を同様に酸化すると一般に ethylpyridine の場合より反応は容易に進行し短時間で終る。収量も α -体を除き何れも上昇する事を認めた。この場合は予想に反して得量は $\alpha < \gamma < \beta$ と順に増大する事は興味がある。然し酸化がなお進行して carboxylic acid の生成が考えられるので α -ethylpyridine の場合に付き picolinic acid を追求したが, 少量捕捉したに過ぎなかつた。なお氷酢酸の使用をさけ 50%硫酸中で無水クロム酸に依り酸化すれば常温で反応は進行し難く収量も減少した。

以上の実例をなお確めるため 5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline を無水クロム酸で酸化し, 生成物の塩酸塩を acetone-ethanol の混合溶媒より分別再結晶を行うと 2 種の oxo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline 塩酸塩に分

* 第9報: Pharm. Bull. (Japan) 4, 357 (1956). ** Honjo-Kawasaki, Oyodo-ku, Osaka.

1) 小林, 古川: Pharm. Bull. (Japan) 1, 347 (1953).

2) V. Boekelheide, W. J. Linn: J. Am. Chem. Soc. 76, 1286 (1954).

3) 古川: Pharm. Bull. (Japan) 3, 413 (1955).

離した。この2種の化合物を夫々 Pd 炭で脱水素化した化合物が 8-hydroxy-⁴⁾ 及び 5-hydroxy-isoquinoline⁵⁾ である事を確認して、2種の酸化成績体の構造が夫々 8-oxo- 及び 5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline である事を確認した。収量は 8-oxo- 化合物 2 に対して 5-oxo- 化合物約の 1 割合で酸化成績体が得られる事は β - 及び γ -ethylpyridine の酸化に於いて β -acetylpyridine の収量が良い事と全く一致している。

Borsche ら⁶⁾ は 1,2,3,4-tetrahydroacridine 及びその 2-methyl 体及び 7-aza-5,6-benzhydryndene の二酸化セレンに依る酸化を行い、何れの場合も窒素の α -位に結合する methylene が酸化されて oxo 化合物を少量得ているが β -methylene 位の酸化成績体を得ていない。無水クロム酸を使用する著者らの酸化方法はこの結果と対比して非常に興味ある結果である。

本研究に当たり御鞭撻を戴いた藤沢研究所長並びに元素分析を担当された久道富美子、依田貞治男氏に厚く感謝する。

実 験 の 部

二酸化セレンに依る酸化 1) ethylpyridine: β -ethylpyridine 10.7 g (0.1 mol) をジオキサン 20 cc に溶解し、二酸化セレン 13.3 g (0.12 mol) をジオキサン 120 cc と水 5 cc に溶解した溶液に加えて行き 90~95° で加熱反応。5 時間後析出せるセレンを分離し、塩酸酸性で溶媒を減圧留去し、炭酸加里で中和して塩基をエーテル抽出。乾燥後エーテルを留去、減圧蒸留。得た無色の液体は bp 164° の原料であつた。回収 6.3 g. α -, γ -化合物についても同様な結果であつた。

2) ethylpyridine N-oxide: β -ethylpyridine 6.1 g (0.05 mol) 及び水 15 cc の水溶液を二酸化セレン 6.7 g (0.06 mol) 及び水 45 cc の溶媒中に 75~80° で滴下し、90~95° で 4 時間反応。反応は全く進行せず他の溶媒として酢酸エステル、ジオキサン-硫酸、希酢酸を使用するも目的物が得られなかつた。

無水クロム酸に依る酸化 A) 水酢酸溶媒: ethylpyridine またはその N-oxide を 5~6 倍量の水酢酸と 2.5~3 倍量の濃硫酸に溶解し、計算量の無水クロム酸の水酢溶液を滴下し常温で数時間攪拌反応。反応後酢酸を減圧留去、残渣を水に溶解し苛性ソーダでアルカリ性とし、エーテル抽出。溶媒を留去し減圧蒸留または再結晶で精製。

α -ethylpyridine の場合はエーテル抽出母液を塩酸で中和し無機物を除去し、母液を減圧下に蒸発乾固し、残渣をエタノールで抽出し、溶媒を除去し picolinic acid を得。

Ethylpyridine	(g.)	CrO ₃ (g.)	Temp. (°C)	Time (hrs.)	Acetylpyridine (g.)	Ethylpyridine (recovered) (g.)
2-	2.7	3.6	25~35	30	oxime ^{a)} : 0.5 (14.4%)	0.6+0.2 (picolinic acid)
3-	5.4	7.3	20~30	"	2.1 ^{b)} (34.4%)	2.0

4) R. A. Robinson: J. Am. Chem. Soc. **69**, 1944 (1947).

5) R. B. Woodward, W. E. Doering: Ibid. **67**, 860 (1945).

6) W. Borsche, H. Hartmann: Ber. **73**, 839 (1940).

4-	〃	〃	〃	〃	〃	1.7 ^{c)}	(28.0%)	〃
2-	〃	N-oxide	3.0	3.6	30~50	4	0	(—) 1.0
3-	〃	〃	6.1	7.3	20~30	〃	3.1 ^{d)}	(55%) 〃
4-	〃	〃	12.3	14.6	〃	〃	4.0 ^{e)}	(29%) 2.0

a) m.p. 119~121^{o7)}. b) b.p.₄₅ 118~122°, Oxime·HCl m.p. 232^{o8)}. c) b.p.₂₀ 97~106°, Picrate m.p. 127~129^{o9)}. d) m.p. 148~149^{o10)}. C₇H₇O₂N 計算値 C 61.4, H 5.15, N 10.2, 実験値 C 61.2, H 5.15, N 10.1. e) m.p. 131~132^{o10)}.

B) 硫酸溶媒 上記水酢の代りに 50%硫酸を溶媒として同様に反応を行う。反応後の後処理も同じ。

	Ethylpyridine	(g.)	CrO ₃ (g.)	Temp. (°C)	Time (hrs.)	Acetylpyridine (%)	Ethylpyridine (recovered) (g.)
2-	〃	3.6	4.9	55~65	3	—	1.1
3-	〃	9.0	12.2	10~30	3	17.8	2.0
4-	〃	10.7	14.6	40~45	3	5.1	4.8

5,6,7,8-Tetrahydroisoquinoline の酸化 5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline 15 g, 氷酢 80 cc, 及び濃硫酸 30 g の混液に 10~15° で無水クロム酸 16 g, 水 9 cc 及び氷酢 45 cc の溶液を約 2.5 時間を要して滴下。一夜放置後酢酸を減圧留去し, 残渣を水に溶解して濃苛性ソーダでアルカリ性とし, 塩基をエーテル抽出, 乾燥。溶媒を留去後減圧蒸留。i) bp₁₂ 100~110°, 2.0 g (原料)。ii) bp₁₂ 110~120°, 3.0 g (混合物)。iii) bp₁₂ 144~152°, 3.5 g を得。iii) の留分を塩酸塩としエタノール・アセトンより再結晶。mp 235~236° の塩酸塩 0.8 g, mp 227~229° の塩酸塩 1.7 g とに分つ。

5-oxo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline HCl 塩: mp 235~236°, 白色針状晶(アセトン・エタノール)。C₉H₁₀ONCl 計算値 C 58.85, H 5.45, N 7.6, 実験値 C 58.9, H 5.35, N 7.5。塩基: bp₄ 113~115°, 無色の液体。

本塩基 0.5 g, 10% Pd 炭 0.3 g 及び naphthalene 5.0 g の混合物を油浴中 230° で 12 時間加熱。反応後塩酸で塩基を抽出し, 炭酸加里でアルカリ性とし, 塩基をエーテル抽出。本脱水素塩基はメタノールより再結晶。mp 228~230° の黄色針状晶で 5-hydroxyisoquinoline である。

8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroisoquinoline HCl 塩: mp 227~229°, 微黄色粒状晶(アセトン・エタノール)。C₉H₁₀ONCl 計算値 C 59.85, H 5.45, N 7.6, 実験値 C 58.5, H 5.4, N 7.25。塩基: bp₄ 123~124°, 固化する無色の液体。

本塩基を 5-oxo 化合物の時と同様に脱水素反応を行い mp 211~213° の 8-hydroxyisoquinoline (メタノール) を得。

田辺製薬株式会社大阪研究所

7) J. H. Hunter, H. G. Kollobb: J. Am. Chem. Soc. **63**, 492(1941).

8) La Forge: Ibid. **50**, 2477(1928). 9) A. Pinner: Ber. **34**, 4250(1901).

10) 菅野: 本誌 **73**, 120(1953).