161. 貴志豊和: α -Lipamide の新合成法Toyokazu Kishi: New Synthesis of α -Lipamide.

(Research Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd.*1)

α -Lipamide (IV) is obtained from α -lipoic acid (I) by application of ammonia to the reaction product of (I) and either ethyl chlorocarbonate, butyl chlorocarbonate, phosphoryl chloride, or diethyl phosphorochloridate. (IV) also forms on application of ammonia to α -lipoic anhydride (IX) or methyl α -lipoate (X). A new compound, 6,8-dichlorooctamide (XV), was prepared by application of ammonia to methyl 6,8-dichlorooctanoate (XI) or 6,8-dichlorooctanoyl chloride (XIV), or to the reaction product of 6,8-dichlorooctanoic acid (XII) and alkyl chlorocarbonate. (XV) is converted to α -lipamide (IV) by reaction with potassium thiocyanate or sodium disulfide.

(Received September 8, 1960)

1956 年 Wagner 等¹⁾ は α -lipoic acid (I) のナトリウム塩に oxalyl chloride を作用させて, α -lipoyl chloride (II) とし, これにアンモニアを反応させて α -lipamide (IV) を合成した. その後 1958 年 Reed 等²⁾ は α -lipoic acid (I) の混合酸無水物すなわち α -lipoic isobutylcarbonic anhydride (III) をつくり, これにアンモニアを反応させると Wagner 等の方法よりもはるかに収量よく (IV) が得られると報告した.

著者は上記以外の α -lipamide (IV) の合成法について検討し, 二, 三の新知見を得た.

まず α -lipoic acid (I) に triethylamine の存在下クロル炭酸エチルまたはクロル炭酸ブチルを反応させて, それぞれ α -lipoic ethylcarbonic anhydride (V) および α -lipoic butylcarbonic anhydride (VI) とし, 直ちにアンモニアを反応させ好収率で (IV) を得た. 本法で得られた (IV) は他の方法で得られたものより純度が高く, 収率も良好で, *Streptococcus faecalis* R に対しては (I) と同等の活性を示した.

つぎにクロル炭酸アルキルの代りにオキシン塩化リンあるいはそのエステルである diethyl phosphorochloridate を (I) と反応させ, これらの成績体に直ちにアンモニアを反応させて (IV) を合成することができた. Wieland 等³⁾ は benzyloxycarbonylamino acid にオキシン塩化リンを反応させて両者の無水物を合成しているが, α -lipoic acid (I) とオキシン塩化リンとの反応でも同様な無水物 (VII) が生成するものと考えられ, また (I) と diethyl phosphorochloridate との反応でも (VII) と同様な無水物 (VIII) が生成すると思われる.

α -lipoic acid (I) は dicyclohexylcarbodiimide (DCC) と反応して α -lipoic anhydride (IX) となり, これにアンモニアを反応させた場合, 使用した (I) の半量だけが (IV) となり, 残りは (I) として回収される.

これらの他 Acker 等⁴⁾ の方法で得られる methyl α -lipoate (X) に直接アンモニアを反応させても (IV) をうる事ができた.

以上の諸方法で得られた (IV) は互いに混融しても融点降下を示さず, また IR (Fig. 1), UV スペクトル (Fig. 2) およびペーパークロマトグラフィー (PPC) における R_f 値もよく一致した (Table I).

つぎに α -lipoic acid (I) そのものを原料としない α -lipamide (IV) の合成法について検討した. Acker 等⁴⁾ は (I) の合成中間体として methyl 6,8-dichlorooctanoate (XI) を合成したが, 著者はこれに直接アンモニア

*1 Juso-nishino-cho, Higashi-yodogawa-Ku, Osaka.

1) A.F. Wagner, E. Walton, G.E. Boxer, M.P. Pruss, F.W. Holly, K. Folkers: J. Am. Chem. Soc. **78**, 5079(1956).

2) L. J. Reed, M. Koike, M. E. Levitch, F. R. Leach: J. Biol. Chem. **232**, 143(1958).

3) T. Wieland, B. Heinke: Ann. **599**, 70(1956).

4) D. S. Acker, W. J. Wayne: J. Am. Chem. Soc. **79**, 6483(1957).

Chart 1.

Table I. Properties and Determination Values of α -Lipamide

Starting material	Synthetic method	Rf value of PPC ^{a)}	Migration distance of PIP ^{b)}	Microbio-assay ^{c)}	Celium titration ^{d)}	Polarography ^{e)}
α -Lipoic acid (I)	A)	0.85	-1.5 cm	108.9%	94.5%	94%
	B)	0.86	-1.5	100.0	99.9	100
	C)	0.85	-1.5	98.0	95.3	95
	D)	0.85	-1.5	111.8	99.6	103
	E)	0.86	-1.5			
6,8-Dichlorooctanamide (XV)	A)	0.85	-1.5	95.4	91.2	95.5
	B)	0.86	-1.5	87.6		

a) PPC=paper partition chromatography. Solvent : BuOH•N/2 NH₄OH. Reagent : 5% NaCN, 10% Na-nitroprussiate.

b) PIP=paper ionophoresis. Theorell buffer pH 9.0, $\mu=0.1$, 300 V, 3 hr. Tōyō-Roshi No. 58.

c) Assay for antagonism between α -lipamide and propionic acid using *Streptococcus faecalis* R. as test microorganism. α -lipamide=100%= α -lipoic acid.

d) α -lipoic acid=100%.

e) α -lipamide=100%.

を作用させて新化合物である 6,8-dichlorooctanamide (XV) が生成することを知った。なお本品は上記の方法のほか 6,8-dichlorooctanoic acid (XII) にクロル炭酸アルキルを反応させて混合酸無水物 (XIII) をつくり、直ちにアンモニアと反応させても得られ、また 6,8-dichlorooctanoyl chloride⁵⁾ (XIV) にアンモニアを作用させても好収率で得られる。

5) 万木, 沼田, 伏見 : 本誌 80, 1326(1960).

これらの3方法で得られた (XV) は融点, IR スペクトル (Fig. 1) などいずれもよく一致し, 同一物であることがわかった. (XV) に二硫化ナトリウムあるいはチオシアン化カリウムを反応させた後, アルカリと処理することによつて収率よくこれを (IV) に導くことができた.

Fig. 1. IR Absorption Spectra of α -Lipamide (IV) and 6,8-Dichlorooctanamide (XV) (KBr)

— α -Lipamide (IV) - - - - 6,8-Dichlorooctanamide (XV)

6,8-dichlorooctanamide (XV) と二硫化ナトリウムとの反応で生成する (IV) は前記の (I) から得られる (IV) と比較して IR スペクトル, PPC における R_f 値, 濾紙電気泳動による泳動距離および *Streptococcus faecalis* R による microbioassay の結果などよく一致したが (Table I), UV スペクトルにかなりの差異が認められ (Fig. 2), X 線回折像にも若干の shift があり, また融点もやや低いことが明らかになった. α -lipamide (IV) は α -lipoic acid (I) と同様に dithialane 環に基づく 332 m μ の極大吸収を示す. この特異吸収は $\epsilon_{332}=150$ であ

まり強いものではないが, (XV) と二硫化ナトリウムとの反応で生成する (IV) には $260\text{ m}\mu$ に強い吸収があり, このため $332\text{ m}\mu$ の特異吸収は明確に認められなかつた (Fig. 2). これはおそらく $260\text{ m}\mu$ に強い吸収極大を持つ微量の不純物が存在するためと考えられた. しかしこの不純物は再結晶や吸着クロマトグラフィーなどの処理では容易に除かれず, (IV) を NaBH_4 で還元して一たん dihydro- α -lipamide とし再びヨウ素で酸化する方法によつて $260\text{ m}\mu$ の吸収極大が減少し, $332\text{ m}\mu$ に吸収極大を示す (IV) を得ることができた. またこの外 $260\text{ m}\mu$ に吸収極大を有する (IV) を塩化第二水銀と Hg complex compound として沈でんさせた後硫化水素で水銀を除く方法によつて $332\text{ m}\mu$ にのみ吸収極大を示し, 融点および X 線回折像の一致する (IV) を得ることができた.

Fig. 2.
UV Absorption Spectra of
 α -Lipamide (IV) (EtOH)

— α -Lipamide (IV)
- - - Purified* α -lipamide (IV)
..... Crude α -lipamide (IV) prepared from
6,8-dichlorooctanamide (XV) and Na_2S_2

* The purification was made by reduction
of crude (IV) with NaBH_4 , followed by
oxidation with iodine.

著者はさらに生成物を精製する方法でなく, 反応時に不純物の生成しない条件について種々検討したが, 二硫化ナトリウム法で $260\text{ m}\mu$ に吸収極大のない (IV) を得ることは容易でないことを知った. しかしこの二硫化ナトリウム法で得られる (IV) は UV スペクトルに差異が認められるだけで, 他の諸性質は標品の (IV) とほとんど変わりなく, また *Streptococcus faecalis* R に対する生物学的活性度も同じであることからその構造に誤りはないものと信ずる.

実 験 の 部

α -Lipoic acid (I) を用いる α -lipamide (IV) の合成 A) Wagner 等¹⁾ の方法にしたがつて合成. mp $127\sim 128^\circ$. 収率 55.3%. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ONS}_2$ Anal. Calcd. C 46.82, H 7.37, N 6.83, S 31.22. Found C 46.52, H 7.50, N 6.82, S 31.36.

B) α -lipoic acid (I) 2 g を $(\text{Et})_3\text{N}$ 1 g とベンゼン 50 cc に溶かし, 5° に保ちかきまぜながらクロル炭酸エチル 1.3 g を 30 min かけて滴下し, 放置すると $(\text{Et})_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ が無色の針状結晶として析出. これを濾去し, 濾液に乾燥 NH_3 を飽和させると α -lipamide (IV) が黄色の結晶として析出. これを濾取し, 少量の水で洗浄後約 5 倍量の 99% EtOH から再結晶. mp $129\sim 130^\circ$ の黄色の結晶 1.7 g (86.7%) を得. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ONS}_2$ Anal. Calcd. C 46.82, H 7.37, N 6.83, S 31.22. Found C 46.61, H 7.37, N 6.51, S 31.19.

クロル炭酸ブチル, tetrahydrofuran, Me_2CO を使用した場合も上と同様の結果を得た.

C) α -lipoic acid (I) 2 g を $(\text{Et})_3\text{N}$ 1.4 cc と tetrahydrofuran 50 cc に溶かし, -15° に保ちかきまぜながら POCl_3 0.92 cc を含む tetrahydrofuran 溶液 10 cc を滴下. 析出した無色の針状結晶を濾取し, 濾液を氷で冷しつつ NH_3 を飽和させると無色の結晶が析出. この結晶を濾別し, 濾液を減圧下に濃縮すると黄色の結晶が析出. これを AcOEt から再結晶. mp 128° の α -lipamide (IV) 1.1 g (55%) を得. 溶媒として tetrahydrofuran の代りに CHCl_3 を用いることもできる. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ONS}_2$ Anal. Calcd. C 46.82, H 7.37, N 6.83, S 31.22. Found C 46.66, H 7.57, N 6.82, S 31.22.

α -lipoic acid (I) 4.1 g を $(\text{Et})_3\text{N}$ 2.8 cc と tetrahydrofuran 100 cc に溶かし, 室温でかきまぜながら diethyl phosphorochloridate ($\text{bp}_{15} 92.5^\circ$) 3.2 g を徐々に加えると無色の針状結晶 (mp 253° (decomp)) が析出. これを濾去し濾液に氷冷しつつ NH_3 を飽和し, 2 hr 室温に放置後析出物を濾去し, 濾液を減圧下に濃縮. 残留物に水 50 cc と AcOEt 100 cc を加えてふりまぜ, AcOEt 層を 2N NaOH 50 cc とふりまぜた後水洗, 脱水し, 減圧下に濃縮すると mp 128° の α -lipamide (IV) が黄色の結晶として 1.5 g (32.4%) 得られる. AcOEt から再結晶. mp 130° . $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ONS}_2$ Anal. Calcd. C 46.82, H 7.37, N 6.83. Found C 46.68, H 7.35, N 6.63.

D) α -lipoic acid (I) 206 mg を Et_2O に溶かし, DCC 104 mg を加えてふりまぜると次第に結晶が析出し始める. 一夜室温に放置後遠心分離し, 上澄液に氷冷下 NH_3 を飽和させ, 析出した α -lipamide を濾取するかあるいは上澄液を減圧下に濃縮し, 得られた黄色透明針状物質 (α -lipoic anhydride) を 5 cc のジオキサンに溶

かし、これに NH_3 飽和ジオキサン 10 cc を加え、溶媒を減圧下に濃縮し析出する α -lipamide (IV) を汫取。ブチルエーテルと EtOH の混液から再結晶, mp 118~119° の黄色の結晶 60 mg (57%) を得。これを AcOEt から再結晶すると mp 129°。 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ONS}_2$ Anal. Calcd. C 46.82, H 7.37, N 6.83, S 31.22. Found C 47.17, H 7.27, N 6.61, S 30.78.

E) methyl α -lipoate (X) 1.0 g を MeOH 20 cc と混じ、これに conc NH_4OH 50 cc を加えて 18 hr かきまぜ、溶液を減圧下に濃縮し、析出物を CCl_4 から結晶化すると α -lipamide (IV) の粗結晶 (mp 112~117°) を得。

6,8-Dichlorooctanamide (XV) の合成 i) methyl 6,8-dichlorooctanoate (XI) 20 g を MeOH 300 cc に溶かし、これに conc NH_4OH 300 cc を加え 7 hr ふりまぜた後 4 日間室温に放置し、減圧下に濃縮して得られる無色の結晶を汫取。得られた mp 70° の結晶 17 g (91%) を conc NH_4OH で洗い、水から再結晶すると mp 82° となる。 $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{ONCl}_2$ Anal. Calcd. C 45.30, H 7.13, N 6.60. Found C 45.33, H 7.17, N 6.98.

ii) 6,8-dichlorooctanoic acid (XII) 10.7 g を $(\text{Et})_3\text{N}$ 5 g と Me_2CO 200 cc に溶かし -5° に保つ。かきまぜながらクロル炭酸ブチル 6.8 g を 30 min の間に滴下。析出した $(\text{Et})_3\text{N}\cdot\text{HCl}$ を汫去し、汫液に室温で NH_3 を通ずると白濁し、減圧下に濃縮すると透明均一の液体となる。留出物がなくなつてから残留物を conc NH_4OH 200 cc にあけると白濁し、次第に無色の針状結晶が析出。これを汫取し CCl_4 から再結晶すると 6,8-dichlorooctanamide (XV) の結晶 7.5 g (73%) が得られ、さらに再結晶すると mp 82°。

iii) a) 6,8-dichlorooctanoyl chloride (XIV) 6.5 g を conc NH_4OH にかきまぜながら滴下すると無色の針状結晶が析出。室温に放置後析出物を汫取し、水洗すると mp 80° の結晶が得られ、 CCl_4 500 cc から再結晶し mp 82° の 6,8-dichlorooctanamide (XV) 5.5 g (88.3%) を得。 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ONCl}_2$ Anal. Calcd. C 45.30, H 7.13, N 6.60. Found C 45.12, H 7.39, N 6.39.

b) 6,8-dichlorooctanoyl chloride (XIV) 5 g をベンゼン 100 cc に溶かし、これに NH_3 を通じ、一夜放置後 conc NH_4OH 100 cc を加えてふりまぜ、ベンゼン層を分離し、水洗、乾燥後減圧下に濃縮し、残留物に conc NH_4OH 100 cc を加え、析出する無色の針状結晶を汫取し、少量の水で洗う。 CCl_4 から再結晶し mp 82° の 6,8-dichlorooctanamide (XV) 4.0 g (87%) を得。 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ONCl}_2$ Anal. Calcd. C 45.30, H 7.13, N 6.60. Found C 45.34, H 7.11, N 6.63.

これら i), ii), iii) の方法で得られた 6,8-dichlorooctanamide (XV) はたがいに混融して融点降下を示さず、また IR (Fig. 1) でも一致した。

6,8-Dichlorooctanamide (XV) を用いる α -lipamide (IV) の合成 A) $\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 4.4 g, S 0.6 g および 95% EtOH 100 cc の混合物を N_2 気流中で水浴上に 30 min 加温後、還流しながら 4.0 g の 6,8-dichlorooctanamide (XV) を含む 99% EtOH 50 cc を 3 hr にわたり徐々に滴下。滴下後さらに 3 hr 還流し、冷水 100 cc を加え、EtOH を減圧下に濃縮すると黄色の結晶が析出。温 CHCl_3 100 cc を加え水層を N HCl で pH 7.6 とし、よくふりまぜ CHCl_3 層を分離。さらに温 CHCl_3 100 cc を用いて充分に抽出後 CHCl_3 層を合し、水洗、乾燥、一夜放置。 CHCl_3 溶液を減圧下に濃縮し mp 112~115° の粗結晶 3.2 g を得。 CCl_4 500 cc から再結晶し、さらに 99% EtOH から再結晶すると mp 121~122° の α -lipamide (IV) を黄色の結晶として 2.4 g (62%) 得。本品は別法で得た α -lipamide (IV) の標品と混融して融点降下を示さない。 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ONS}_2$ Anal. Calcd. C 46.82, H 7.37, N 6.83, S 31.22, 分子量 205. Found C 46.48, H 7.21, N 6.58, S 31.60, 分子量 200 $\pm$ 25.

B) 6,8-dichlorooctanamide (XV) 2.1 g, KSCN 2.2 g, dimethylformamide 20 cc の混合物を油浴中で 2 hr 還流後微量の析出物を汫去し、減圧下に濃縮、油状の残留物を得。これに conc NH_4OH 20 cc を加え水浴上で 2 hr 加温後放冷し、 N HCl を加えて中和し温 CHCl_3 100 cc を用い 3 回抽出。分離した CHCl_3 層を乾燥後減圧下に濃縮すると淡黄色の結晶が析出。 CCl_4 70 cc から再結晶, mp 122° の α -lipamide (IV) を得。 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ONS}_2$ Anal. Calcd. C 46.82, H 7.37, N 6.83. Found C 47.16, H 7.42, N 6.26.

Na_2S_2 法で合成した α -lipamide (IV) の精製 i) 還元、酸化処理による精製: Na_2S_2 法で 6,8-dichlorooctanamide (XV) から合成した mp 117° の α -lipamide (IV) 1 g を 99% EtOH 50 cc に溶かし、2N NaOH を加えて pH 8.0 とし、 NaBH_4 0.8 g を 2 回に分けて加え、室温で一夜放置。2 hr よくかきまぜてから汫過し、EtOH を減圧下に留去し、50 cc の水を加えた後 HCl で pH 1.0 とし CHCl_3 で抽出。 CHCl_3 層を分離し、得られた dihydrolipamide の CHCl_3 溶液 (ニトロプルンド反応陽性) にヨウ素の着色が認められるまで KI_3 水溶液 (I_2 10 g, KI 30 g を水 100 cc に溶かしたもの) を加えて酸化したところ 10.5 cc を要した。これは理論量の 82.7% に相当する。 CHCl_3 層を 0.5% $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で洗い、さらに水洗後乾燥し、減圧下に濃縮し、析出する黄色の結晶を butyl ether-EtOH (2:1) の混合溶媒から再結晶, mp 125° の黄色の結晶 550 mg を得。本品の UV は Fig. 2 に示す。 $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ONS}_2$ Anal. Calcd. C 46.82, H 7.37, N 6.83, S 31.22. Found C 46.62, H 7.26, N 6.53, S 31.43.

ii) Hg complex 形成による精製: Na_2S_2 法で 6,8-dichlorooctanamide (XV) から合成した mp 118° の α -lipamide (IV) 2.1 g を MeOH 70 cc, 水 100 cc の混液に溶かし粉碎した HgCl_2 2.8 g を加えると白濁を生ずる。一夜放置後析出した結晶を汫取し水と MeOH とで洗う。これを水約 70 cc に懸濁し、 H_2S を飽和させてから MeOH 100 cc を加え水浴上で加温し、活性炭を加えて汫過。汫液を減圧下に濃縮すると黄色の結晶が析出、 CCl_4 から再結晶し mp 126~127° の α -lipamide (IV) 0.2 g を得。本品は mp 129° の α -lipamide (IV) の標品

と混融する時融点降下を示さず、その UV は Fig. 2 の α -lipamide のそれに一致し、また X 線回折像もよく一致した。

本研究にあたり絶えず御指導と御鞭撻を賜わった研究所長 桑田 智博士、副所長 松川泰三博士ならびに各種測定を担当された研究所第三部、大阪工場試験部の諸氏に深甚の謝意を表します。

またとくに直接の御指導と御協力を賜わった主任研究員平野 弘博士および原 勇喜男氏に厚く感謝します。

武田薬品工業株式会社研究所

UDC 577.164.13

162. 鈴木康之：Pyridoxine 合成上の知見

Yasuyuki Suzuki : On the Synthesis of Pyridoxine.

(Kowa Chemical Laboratory, Tokyo*)

A Mannich base was obtained in 70~80% yield by stirring a mixture of 4-hydroxyisoquinoline, 35% formaldehyde solution, and dimethylamine or piperidine in methanol. The free base is unstable but its dihydrochloride is stable. Catalytic reduction of this base over palladium charcoal afforded 3-methyl-4-hydroxyisoquinoline, m.p. 179~180°, in 60~70% yield and the Mannich base was established as 3-dialkylaminomethyl-4-hydroxyisoquinoline.

(Received September 9, 1960)

本報告はタール塩基を原料とする pyridoxine の合成中得られた新知見に関するものである。

pyridoxine (I) の合成に関してはすでに種々の報告があるが、その大部分は核合成法を骨子とする方法である。Kuhn一派¹⁾および Salzer²⁾はそれぞれ 3-methyl-4-methoxyisoquinoline (II) または 3-methoxy-4-methoxy-methylquinaldine (III) をニトロ化後、還元して得られるアミノ置換体の KMnO_4 酸化により対応する cinchomeronic acid (IV) または quinolinic acid (V) を合成し、pyridoxine に到達する方法を開拓した。しかし原料の (II), (III) の合成は核合成法によるもので多くの反応段階を必要とする点に難がある。

著者は近年落合、池原³⁾が isoquinoline を原料とし 4-hydroxyisoquinoline (VI) を比較的好収量で合成したことに着目し、(VI) の 3 位にメチル基を導入して安価なタール塩基を原料とする pyridoxine の合成法を試みた。

Woodward, Doering⁴⁾が 7-hydroxyisoquinoline を Mannich 反応で 7-hydroxy-8-(piperidinomethyl)-isoquinoline に誘導し、その sodium methylate による分解で 7-hydroxy-8-methylisoquinoline の合成に成功したことから、まず (VI) の Mannich 反応を検討した。

(VI) を当量の piperidine または dimethylamine および 35%ホルマリンとエタノール溶媒中加温すると暗緑色樹脂状物質を生成し、この物質は有機溶媒に不溶で mp 300° 以上で精製困難である。同様の反応を氷酢酸または dioxane を溶媒として行なった場合も同様の結果を示した。しかるに反応温度を 0~5° に保つて行なえば所期の Mannich 塩基 (VIIa), (VIIb) を塩酸塩として 70~80% の収量で得られることが判つた。その遊離塩基はそれぞれ mp 78~79.5° (VIIa), mp 60~61° (VIIb) の柱状晶で石油エーテルから再結晶可能であるが、比較的不安定

*1 3-399, Shimotakaido, Suginami-ku, Tokyo.

1) R. Kuhn : Chem. Zentr. **1939** II, 1678. 2) W. Salzer : *Ibid.* **1941** I, 1197.

3) E. Ochiai, M. Ikehara : Pharm. Bull. (Japan) **3**, 454(1955).

4) R. B. Woodward, W. E. Doering : J. Am. Chem. Soc. **67**, 860(1945).