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).

で室温に放置中次第に暗緑色になり有機溶媒に不溶となる。これに反し塩酸塩は安定である。

つぎに (VIIa) および (VIIb) の脱アミノ化を試みた。すなわち Woodward 等にならい (VIIa) および (VIIb) をそれぞれ sodium methylate と加熱すると暗緑色の樹脂状物質を得るのみである。ついでこれをメタノール溶液中 Pd 炭 (Pd : 30%) を用い接触還元すると徐々に 1 mol の水素を吸収し, mp 178~180° の柱状晶 (VIII) を 60~70% の収量で生成する。(VIII) は Gabriel, Colman⁵⁾ の方法で合成した 1-chloro-3-methyl-4-methoxyisoquinoline の脱塩素化で得られる 3-methyl-4-methoxyisoquinoline から合成した 3-methyl-4-hydroxyisoquinoline⁶⁾ (mp 180°) と混融および UV スペクトルの一致により同一物であることを確認した。したがって (VII) の dialkylaminomethyl 基は isoquinoline 核の 3 位を置換したことが明らかである。

(VIIa) および (VIIb) をそれぞれ無水酢酸と加熱すればともに 3-acetoxymethyl-4-acetoxyisoquinoline (IX) をそれぞれ 30~40% の収率で得る。

(VIII) を diazomethane, tosyl chloride, 無水酢酸と処理すればそれぞれ対応する 4-methoxy 体 (Xa), 4-tosyloxy 体 (Xb) および 4-acetoxy 体 (Xc) が好収量で得られる。

(Xa) は前記 (II) と同一物でこれを酸化して得られる (IV) は Cohen 等⁷⁾ の法により LiAlH₄ 還元で pyridoxine methyl ether に誘導できるが, これを脱メチル化して得られる 2-methyl-3-hydroxycinchomeronic acid またはその ester を Blackwood 等⁸⁾ の方法により NaBH₄ 還元で pyridoxine に誘導できるのでタール isoquinoline から pyridoxine に到達する一新合成法が開拓された。

実験の部

3-Dimethylaminomethyl-4-hydroxyisoquinoline (IIa) 4-hydroxyisoquinoline (I) 1.45 g を MeOH 30 cc に懸濁し 25% Me₂NH 2 cc を加え, 0~5° でかきまぜながら 36%ホルマリン 1 cc を徐々に滴下, さらに 2 hr 同温度でかきまぜる。この間に (I) は次第に溶け黄色透明な溶液となる。直ちに HCl を加え Congo Red 酸性とし減圧下に濃縮, Me₂CO を加えると一様に結晶化する。吸引濾取し EtOH より再結晶, 白色柱状晶 2.24 g (81.6%) を得。HCl 塩 mp 184~185°(decomp). C₁₂H₁₄ON₂·2 HCl Anal. Calcd. C 50.91, H 5.82, N 10.19. Found C 50.66, H 5.78, N 10.34. picrate は Me₂CO·EtOH より再結晶, 黄色針状晶 mp 185°(decomp). C₁₂H₁₄ON₂·2 C₆H₃O₇N₃ Anal. Calcd. C 43.63, H 3.03, N 16.97. Found C 44.02, H 3.31, N 17.01. HCl 塩を少量の水に溶かし氷冷下 NaHCO₃ で中和, Et₂O 抽出, Na₂SO₄ 乾燥後 Et₂O を留去, 残渣を石油エーテルより再結晶, 白色柱状晶を得。mp 60~61°. 常温で一夜放置すると褐色を呈す。

3-Piperidinomethyl-4-hydroxyisoquinoline (IIb) (I) 1.45 g を MeOH 30 cc に懸濁し piperidine 1 cc を加え 0~5° でかきまぜながら 36%ホルマリン 1 cc を徐々に滴下, さらに 2 hr 同温度でかきまぜる。この間に (I) は溶け黄色透明な溶液となる。HCl を加えて Congo Red 酸性とし減圧下に乾固, 残渣を MeOH·EtOH より再結晶, 白色柱状晶 2.25 g (71.4%) を得。mp 205~207°(decomp). C₁₅H₁₈ON₂·2 HCl Anal. Calcd. C 57.15, H 6.35, N 8.89. Found C 57.02, H 6.45, N 9.10. picrate は Me₂CO·EtOH より再結晶, 黄色針状晶, mp 165~166°(decomp). C₁₅H₁₈ON₂·2 C₆H₃O₇N₃ Anal. Calcd. C 46.29, H 3.43, N 16.00. Found C 46.71, H

5) S. Gabriel, J. Colman : Ber. **33**, 980(1900).

6) S. H. Harris, et al. : J. Am. Chem. Soc. **62**, 3198(1940).

7) A. Cohen, et al. : J. Chem. Soc. **1952**, 4374.

8) R. K. Blackwood, et al. : J. Am. Chem. Soc. **80**, 6244(1958).

3.59, N 16.39. 遊離塩基は石油エーテルより再結晶して白色柱状晶, mp 78~79.5°.

3-Methyl-4-hydroxyisoquinoline (III) 3-(dimethylaminomethyl)-4-hydroxyisoquinoline (IIa) 1.0 g を MeOH 10 cc に溶かし 30% Pd-C 0.2 g を加え H₂ 気流中振とう, 約 10 hr を要して 130 cc の H₂ を吸収. 触媒を濾別し濾液を減圧下に乾固, 残渣を 10% HCl に溶かし濾過, Na₂CO₃ で中和すれば結晶析出, 吸引濾取, 少量の氷水で洗い風乾. ペンゼンより再結晶, 白色柱状晶 0.54 g (68.6%) を得. mp 179~180°. C₁₀H₉ON Anal. Calcd. C 75.45, H 5.70, N 8.80. Found C 75.22, H 5.62, N 9.17. 別法で製した 3-methyl-4-hydroxyisoquinoline と混融して mp 178~180°. (IIb) 1.2 g より同様に還元して (III) 0.44 g (55%) を得. mp 178~180°.

3-Acetoxymethyl-4-acetoxyisoquinoline (IX) (IIa) HCl 塩 2.75 g に Ac₂O 8.5 cc を加え水浴上 2 hr 加熱後 Ac₂O を減圧下に留去, 残渣に 10% Na₂CO₃ を加えてアルカリ性とし CHCl₃ で抽出, Na₂SO₄ 乾燥後 CHCl₃ を留去, 残渣を減圧蒸留, bp_{1.5} 176~180° の微黄色油状物質 0.99 g (38.2%) を得. 氷室に放置すれば結晶化しイソプロピルエーテルより再結晶, 白色柱状晶, mp 95~96°. C₁₄H₁₃O₄N Anal. Calcd. C 64.86, H 5.05, N 5.40. Found C 65.38, H 5.30, N 4.98. picrate は Me₂CO·EtOH より再結晶, 黄色柱状晶, mp 182~183°. C₁₄H₁₃O₄N·C₆H₃O₇N₃ Anal. Calcd. C 49.19, H 3.30, N 11.47. Found C 49.08, H 3.01, N 11.28.

(II) HCl 塩 1.0 g に Ac₂O 3 cc を加え同様に反応, 処理して 0.25 g (30.5%) を得.

3-Methyl-4-methoxyisoquinoline (IVa) (III) 3.18 g を MeOH 50 cc に溶かし CH₃N₂ の Et₂O 溶液を加え, 1 hr 放置後溶媒を留去残渣に 10% NaOH を加え Et₂O で抽出. Et₂O 溶液を Na₂SO₄ 乾燥後 Et₂O を留去, 残渣を減圧蒸留 bp₁₈ 149~151° の微黄色油状物質 2.85 g (82.4%) を得. picrate は EtOH より再結晶, 黄色針状晶, mp 182~184°. C₁₁H₁₁ON·C₆H₃O₇N₃ Anal. Calcd. C 50.75, H 3.51, N 13.93. Found C 50.83, H 3.26, N 13.87.

3-Methyl-4-tosyloxyisoquinoline (IVb) (III) 1.0 g および tosyl chloride 2.4 g を CHCl₃ 20 cc およびピリジン 10 cc の混液に加え沸騰水浴上 1 hr 加熱後減圧下に溶媒を留去, 残渣に EtOH を加えて摩擦すれば一様に結晶化する. 冷却後吸引濾取し EtOH より再結晶, 白色針状晶 2.31 g (72.6%) を得. mp 203~205°. C₁₇H₁₅O₃NS·C₇H₇O₂SCl Anal. Calcd. C 57.20, H 4.37, N 2.78. Found C 57.45, H 4.21, N 2.96. この chloro-tosylate 2.0 g を 20% NaOH 10 cc に浮遊させ Et₂O を加えて振とうすれば結晶は溶解する. Et₂O 層を分離, Na₂SO₄ 乾燥後 Et₂O を留去すれば黄色の油状物質を得るが室温に放置すれば結晶化する. Et₂O·石油エーテルより再結晶, 無色柱状晶, 1.20 g (96.5%) を得. mp 101~102°. C₁₇H₁₅O₂NS Anal. Calcd. C 65.18, H 4.79, N 4.47. Found C 64.87, H 4.29, N 4.86.

3-Methyl-4-acetoxyisoquinoline (Xc) (III) 2.0 g を Ac₂O 20 cc およびピリジン 5 cc に加え 3 hr 加熱還流後減圧下に Ac₂O およびピリジンを留去, 残渣に 10% NaOH を加え Et₂O 抽出. Et₂O 溶液を Na₂SO₄ 乾燥後 Et₂O を留去すれば残渣は結晶化. bp₅ 153~154°. 収量 2.08 g (82.2%). 石油エーテルより再結晶, 白色立方晶, mp 88~90°. C₁₂H₁₁O₂N Anal. Calcd. C 71.62, H 5.51, N 6.96. Found C 71.26, H 5.72, N 7.34. picrate は Me₂CO より再結晶, 黄色柱状晶, mp 224°(decomp). C₁₂H₁₁O₂N·C₆H₃O₇N₃ Anal. Calcd. C 50.24, H 3.28, N 13.02. Found C 50.29, H 3.45, N 13.16.

本研究を実施するに当り終始御懇篤なる御指導御鞭撻を賜わった落合英二先生に深謝いたします.

興和化学東京研究所