UDC 547.821.3.07:542.942

木下洋夫, 大山和子: 置換ピリジニウム塩類の NaBH_4 による還元 (補遺^{*1})1-Methyl-3-methoxycarbonyldihydropyridine 類の KMnO_4 酸化

Nadao Kinoshita and Kazuko Oyama: Reduction of Substituted Pyridinium Salts with NaBH_4 . (Supplement). Oxidation of 1-Methyl-3-methoxycarbonyldihydropyridine with KMnO_4 .

(Institute of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, Kyushu University^{*2})

It was found that 1-methyl-3-methoxycarbonyl-1,6-dihydropyridine was oxidized by KMnO_4 into 1-methyl-5-methoxycarbonyl-2(1H)-pyridone in cold acetone in comparatively better yield.

Following to this method, 2(1H)-pyridone compound was prepared from the corresponding 1,4-dihydro compound but any pyridone compound 1-methyl-3-methoxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine did not undergo the oxidation in this condition.

(Received June 30, 1962)

著者はさきに,^{*1} 1-methyl-3-methoxycarbonylpyridinium iodide (I) をメタノール中 NaBH_4 で還元すると 1-methyl-3-methoxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (II) および相当する 1,6-dihydro 体 (III) が得られること, また III は極めて不安定で, デシケーター中放置するかまたは減圧蒸留に付すとごく一部ながら 1-methyl-5-methoxycarbonyl-2(1H)-pyridone (IV) に変化することを報告し, IV は III の空気酸化によって生成したものと推定した。

dihydropyridine 類の pyridone 体への酸化反応については従来報告が見られないので, 今回この点について若干の検討を行なった。

まず I をメタノール中 NaBH_4 で還元, 分留単離した 1,6-dihydro 体 (III) につき種々の酸化反応を試みた。dihydropyridine 体は酸性相では極めて速やかに重合するため反応はすべて中性または弱アルカリ性で行なったが, 水, ベンゼンまたはエーテル溶液として空気を通ずる方法, ヘキサン中での二酸化ゼレン酸化, あるいは 1N 水酸化ナトリウム中の過酸化水素酸化等によってはいずれも重合物のみを生じ, 目的の IV の結晶は得られなかった。ただエタノール中活性二酸化マンガと振盪するか, ピリジン中 KMnO_4 と処理すると極めて低収量ながら IV の生成することが認められた。最後にアセトン中氷冷攪拌下, KMnO_4 の粉末を少量ずつ加え酸化を行ない約 67% の収率で IV を得ることに成功した。

つぎに I 5.6 g. を還元して得た 1,2,5,6-tetrahydro 体 (II) 1.2 g. と III 0.54 g. の混合物につき本反応を行ないその酸化産物として IV 0.4 g. (65%) を得, 未変化の II はブロム水素酸塩として 1.3 g. (II として 0.86 g.) (72%) を回収した。この結果 II は本反応の条件下ではほとんど変化なく, III のみが選択的に酸化されることを知った。

*1 日本薬学会九州支部例会発表 (1961, 10), 第 1 報, 本誌, 83, 115 (1963).

*2 Katakasu, Fukuoka.

dihydropyridine 類は一般に極めて不安定で、その単離操作中の損失大きく、また場合によっては分離不能のこともあるので、もし本反応によって他の 1,2- および 1,4-dihydro 体も同様に安定な対応する 6(1*H*)- および 4(1*H*)-pyridone 体に導き得るならば pyridinium 塩類の還元反応研究上有効な手段となり得る。この見地から III の異性体である 1-methyl-3-methoxycarbonyl-1,4- (V) および 1,2-dihydropyridine (VI) につき本法を吟味するため V をアセトン中 KMnO_4 で処理したところ予想に反し III の酸化成績体と同じ 2(1*H*)-pyridone 体 (IV) のみが 60% の収量で得られ、本反応によっては 1,6-dihydro 体 (III) と 1,4-dihydro 体 (V) との区別はつけ得ないことが明らかになった。^{*3}

また VI は III および V と異なり本反応の条件下極めて不安定のように単一の酸化成績体の捕捉には成功しなかった。

実 験 の 部

1-Methyl-3-methoxycarbonyl-1,6-dihydropyridine (III) の KMnO_4 酸化 III^{*1} 0.35 g. (0.0023 mole) を Me_2CO 50 ml. に溶解、氷冷下攪拌しながら粉末 KMnO_4 0.48 g. (0.003 mole) を少量づつ加える。3 hr. 攪拌後、 MnO_2 を濾過し Me_2CO で洗浄、洗液は濾液と合し Me_2CO を留去すると黄色結晶 0.25 g. (理論値の 67%) を得。結晶は Al_2O_3 25 g., Et_2O 溶出のクロマトグラフィーを行ない白黄色針状晶を得、m.p. 136~138°. $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ Anal. Calcd.: C, 57.48; H, 5.43; N, 8.38. Found: C, 57.70; H, 5.70; N, 8.48. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 260.5 m μ (log ϵ 4.26). IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C=O}}$ 1715, 1669 (Nujol). これは既報^{*1} の標準 1-methyl-5-methoxycarbonyl-2(1*H*)-pyridone (IV) と混融して融点降下を示さず UV, IR も完全に一致。

1-Methyl-3-methoxycarbonyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine (II) と III の混合物の KMnO_4 酸化 I 5.6 g. (0.02 mole) を既報^{*1} のように MeOH 50 ml. 中 NaBH_4 0.8 g. (0.021 mole) で還元、生成物を減圧蒸留して b.p._{0.2} 63~87°, 黄色油状物質 (II+III) 1.74 g. を得。III の 362.5 m μ における分子吸光係数 $\epsilon=6.88 \times 10^3$ ^{*1} より計算して III 0.54 g. を含み II は 1.2 g. あるものと考え。上記混合物を Me_2CO 50 ml. に溶解、氷冷、攪拌しながら粉末 KMnO_4 0.83 g. (0.0053 mole) を少量宛加える。3 hr. 攪拌後濾過、 MnO_2 を Me_2CO で洗浄、洗液を合して Me_2CO を留去、黄色結晶と少量の油状物質を得。石油エーテル 30 ml. を加え不溶結晶を濾取。結晶 0.4 g. (65%) を Al_2O_3 クロマトにより精製 m.p. 138° 白色結晶を得、標準 IV と混融して融点降下なし、

^{*3} W. Traber, P. Karrer 等¹⁾ は 1-methyl-1,4-dihydronicotinamide をオゾン分解に付しても酢酸を得ることができず、これはオゾニド生成前になん等かの脱水素反応が生起するためであろうと報告している。

1) W. Traber, P. Karrer: *Helv. Chim. Acta*, **41**, 2066 (1958).

UV, IR 一致. 石油エーテル溶解部は EtOH 性 HBr で中和, 白色結晶 1.3 g. 析出. m.p. 172° (EtOH-Et₂O). C₈H₁₄O₂NBr Anal. Calcd.: C, 40.69; H, 5.98; N, 5.98. Found: C, 40.95; H, 5.96; N, 5.76. arecoline (II) の HBr 塩と混融して融点の降下を示さない.

1-Methyl-3-methoxycarbonyl-1,4-dihydropyridine (V) の KMnO₄ 酸化 I を Na₂CO₃ 水溶液中 Na₂S₂O₄ で還元して得た V*¹ 0.55 g. (0.0036 mole) を Me₂CO 50 ml. 中, KMnO₄ 0.75 g. (0.0048 mole) で酸化, 前記同様に処理結晶 0.36 g. (60%) を得. Al₂O₃ クロマトで精製, m.p. 136~138° 無色針状晶を得. 標準 IV と混融して融点降下を認めず, UV, IR も完全に一致.

1-Methyl-3-methoxycarbonyl-1,2-dihydropyridine (VI) の KMnO₄ 酸化 I を NaOH アルカリ性 MeOH 中 NaBH₄ で還元して得た VI 0.11 g. (0.0007 mole) を Me₂CO 20 ml. 中, KMnO₄ 0.15 g. (0.0009 mole) で酸化, 前記同様に処理をしたが暗赤褐色樹脂のみを得 pyridone 体を捕捉し得なかった.

本研究に際し ご指導ご鞭撻を賜った川崎敏男教授, 浜名政和教授に深謝致します. また元素分析を担当して戴いた九大薬学科元素分析室の松葉, 白水の両氏, 吸収スペクトル測定を実施された本薬学科薬品分析化学教室の疋田, 松井の両氏に併せて謝意を表します.

九州大学医学部薬学科

UDC 612.015.31:546.27

赤木満洲雄*¹, 三沢隆行, 金島弘恭*²: ホウ酸塩の代謝について(第2報*³)

ホウ酸塩の経口投与による臓器内ホウ素およびリンの消長と

脂質分画におけるホウ素およびリンの分布

Masao Akagi, Takayuki Misawa, and Hiroyasu Kaneshima: Studies on the Metabolism of the Borate. II. Variations of the Boron Levels and Phosphorus Levels in Some Organs after Oral Administration of the Borate and Distributions of the Boron and Phosphorus in Lipid Fractions of these Organs.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Hokkaido,*¹ and Hokkaido Institute of Public Health*²)

It was found that boron level in the organs of guinea pigs, given orally in a single dose of borate, reached a peak 2 hours after in the kidney, and after 3 hours in the liver and brain. About 12 hours after the boron level in the brain was the lowest but after about 24 hours, it was the highest amongst these three organs. In a period of 6 hours, in which the boron level in the brain and liver was the highest, the phosphorus level in these two organs was the lowest, but the phosphorus level in the kidney had a tendency to rise slowly for the next 12 hours. The boron level for lipid fractions of the brain and liver was also examined.

(Received July 6, 1962)

著者等は前報*¹において, 少量のホウ酸塩を動物に経口投与した時の, ホウ素の尿中排泄と臓器内分布の状況について報告した.

かつて Pfeiffer 等¹⁾は犬において, ホウ酸塩投与後6時間のリンの尿中排泄量が対照値の5倍に増加することを観察しているので, 著者等はホウ酸塩投与による臓器内のホウ素およびリンの消長関係を調べた. さらにこ

*¹ Kita 12-jo Nishi 5-chome, Sapporo-shi, Hokkaido.

*² Minami 2-jo, Nishi 15-chome, Sapporo-shi, Hokkaido.

*³ 第1報: 本誌, 82, 934 (1962).

1) C. C. Pfeiffer, *et al.*: J. Am. Med. Assoc., 128, I, 266 (1945).