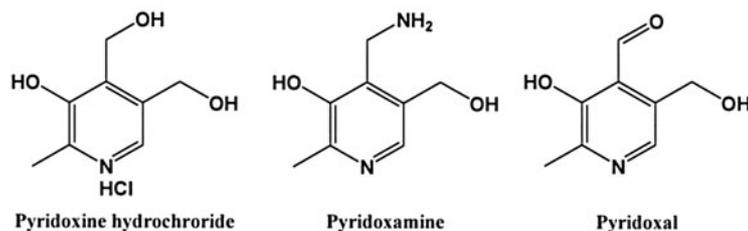


1 はじめに

当社は各種リン化合物を製造するメーカーである。今回その中で無水リン酸に焦点を当て、主な利用法の一つであるビタミン B6 の合成方法を調査したので報告する。

1. ビタミン B6 について

ビタミン B6 は 1938 年、米酵母より単離された化合物で塩酸ピリドキシンと呼ばれる。その後、ピリドキシン単独では天然のものの活性を全て示すわけではないことが明らかになりピリドキサミン、ピリドキサールと呼ばれる 2 種の化合物が単離、合成された。(Scheme 1)



Scheme 1 ビタミン B6 と呼ばれる 3 つの化合物

塩酸ピリドキシンは 120 程度まで安定な化合物で水溶液状態では pH 6.8 以上で光照射すると不安定となる。また過酸化水素などの酸化剤で容易に酸化される。

ビタミン B6 の商業利用に向けた研究は 1960 年代に始まったと思われ、1967 年に Roche 社より初めて塩酸ピリドキシンの合成方法に関する特許が提出されている。この 1960 年代後半には Roche 社、Merck 社が多くの特許を提出している。1968 年から 1970 年になると日本の田辺製薬、住友化学、味の素、武田薬品工業、第一製薬などが特許を提出し工業化を進めた。

ピリドキシンはオキサゾールを中間体として合成され

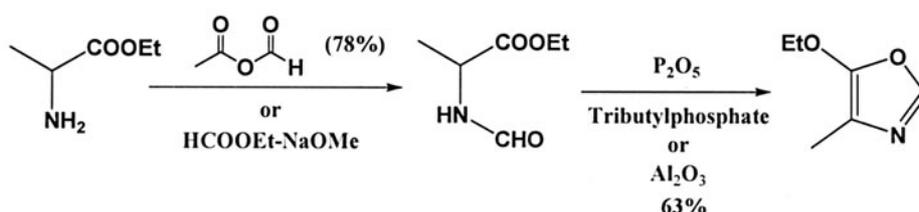
る。その原料としてはアラニンとアスパラギン酸に大別される。

2. ビタミン B6 中間体の合成法

中間体 5 エトキシ 4 メチルオキサゾールの合成
・味の素法^{1),2)} (Scheme 2)

アラニンエチルエステルを蟻酸エチルもしくは蟻酸酢酸無水物でホルミル化した N ホルミルアラニンを原料としている。

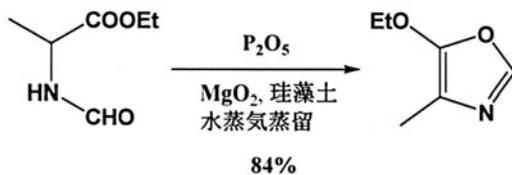
オキサゾールの固化を防ぐ為にトリブチルリン酸もしくはアルミナが加えられている。



Scheme 2 味の素法による中間体合成

・第一製薬法³⁾(Scheme 3)
上記法と同じ原料より添加物を変えて合成している。

反応液が固化していくため攪拌助剤として珪藻土を加え水蒸気蒸留で目的物を得ている。



Scheme 3 第一製薬法による中間体合成

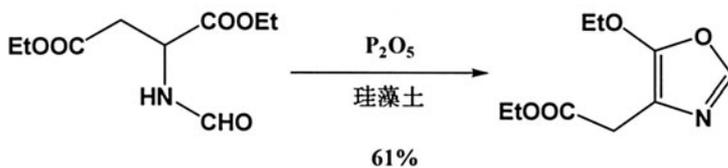
中間体(5-エトキシオキサゾリン-4-イル)酢酸エチルエステルの合成

料としている。

・武田薬品法⁴⁾(Scheme 4)

特に固化については記述が無いが、珪藻土を加えていることから問題があると思われる。

アスパラギン酸ジエチルエステルをホルミル化して原



Scheme 4 武田薬品法による中間体合成

以上が中間体合成の主な方法である。次にこれらを原料としたピリドキシン合成の方法について示す。

学商品』にもほぼ同様の合成法が記述されている(Scheme 5)

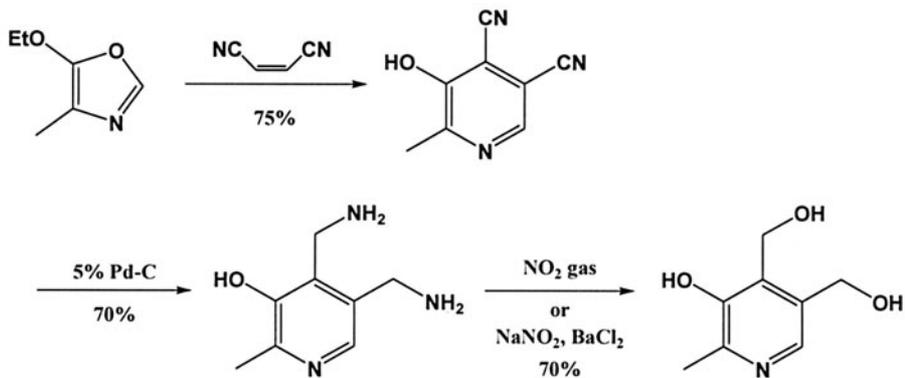
3. ビタミン B6 合成法

5-エトキシ-4-メチルオキサゾールからの合成

1当量のフマロニトリルとの Diels-Alder 反応によってピリジン環を合成している。

・文献法¹⁾(参照文献がピリドキシン関連の総説のようなものであり、合成法の出典は不明 尚,⁷⁾14705 の化

最後のヒドロキシル化は文献法ではなく武田薬品法⁶⁾を参照した。



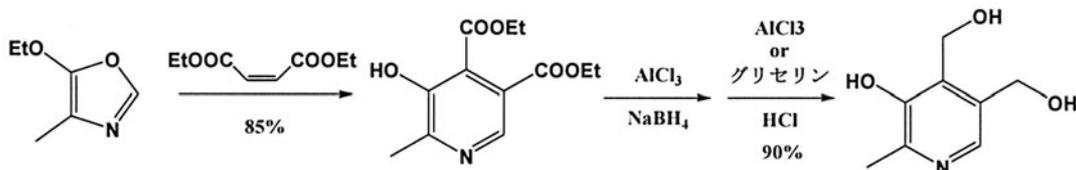
Scheme 5 ビタミン B6 合成例 1

・ 文献法 2⁵⁾ (Scheme 6)

2 当量のマレイン酸ジエチルエステルとの Diels-Alder 反応で合成している。

最後の還元反応は武田薬品法⁷⁾を参照した。

他にもジオキセピン, ジヒドロフラン, 1,4 アルコキシブテンなどの Diels-Alder 反応を行なった反応も報告されているがジエノフィルの使用量が多いなどの問題があるため割愛する。



Scheme 6 ビタミン B6 合成例 2

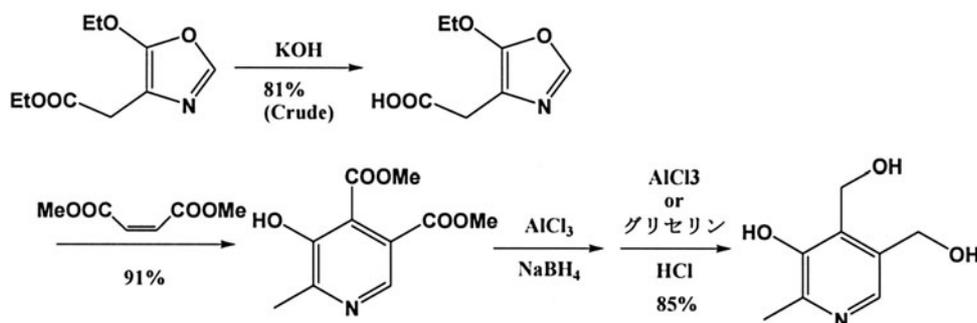
(5 エトキシオキサゾリン 4 イル)酢酸エチルエステルからの合成

・ 武田薬品法⁴⁾ (Scheme 7)

エステルをカルボン酸にした後 2 当量のマレイン酸ジ

メチルエステルと Diels-Alder 反応を行なってピリジン環を合成している。

この方法の最後の還元反応は先の反応と同様, 武田薬品法⁷⁾を参照した。



Scheme 7 ビタミン B6 合成例 3

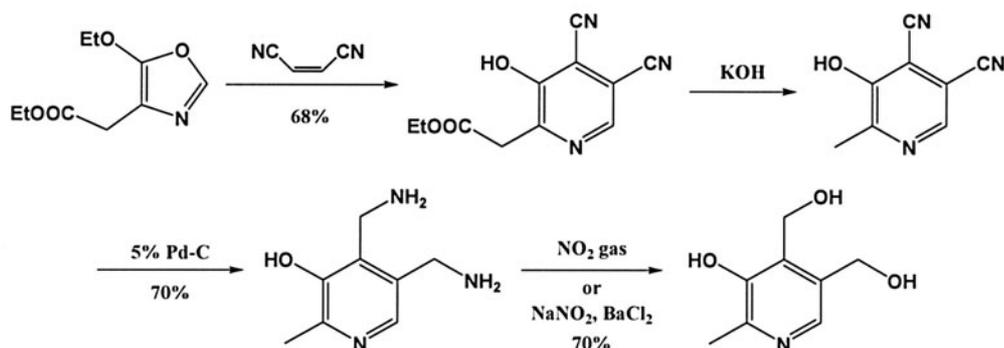
・ 第一製薬法⁸⁾ (Scheme 8)

エステル体のまま Diels-Alder 反応でピリジン環を合成し, その後脱炭酸している。

フマロニトリルは 1 当量しか用いていないが Diels-Alder 反応の中間体を分離する為に加熱していないので反応に 4 日かかっている。そのため加熱すれば反応は速く進行すると考えられる。脱炭酸の収率, 収量について

は残念ながら記述がなかった。合成法の下段の方法は先に挙げた文献法 1 と同様とした。

途中にも触れたが, これらの方法にはオキサゾールの固化という問題点が存在する。これを解決しようと試みた方法として以下の特許が提出されている。



Scheme 8 ビタミン B6 合成例 4

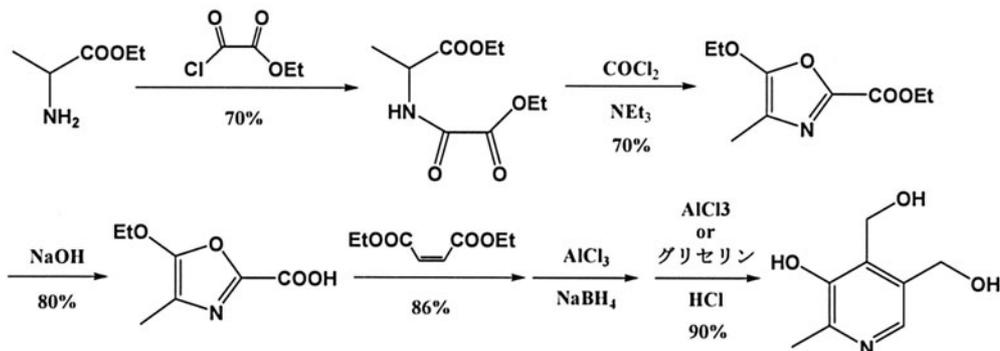
4 メチル 5 エトキシ 2 オキサゾールカルボン酸
エチルエステル経由の合成⁹⁾ (Scheme 9)

この中間体となるオキサゾールは固化せず溶液として
処理できると記述されている。

マレイン酸ジエステルの使用量は3当量である。但し、

この方法ではホスゲンを利用すること(代用の無水リン
酸やオキシ塩化リンでは収率が低下する)が問題である。

また、オキサゾールを経由しない合成方法も報告され
ている。



Scheme 9 別のオキサゾールを経由したビタミン B6 合成例

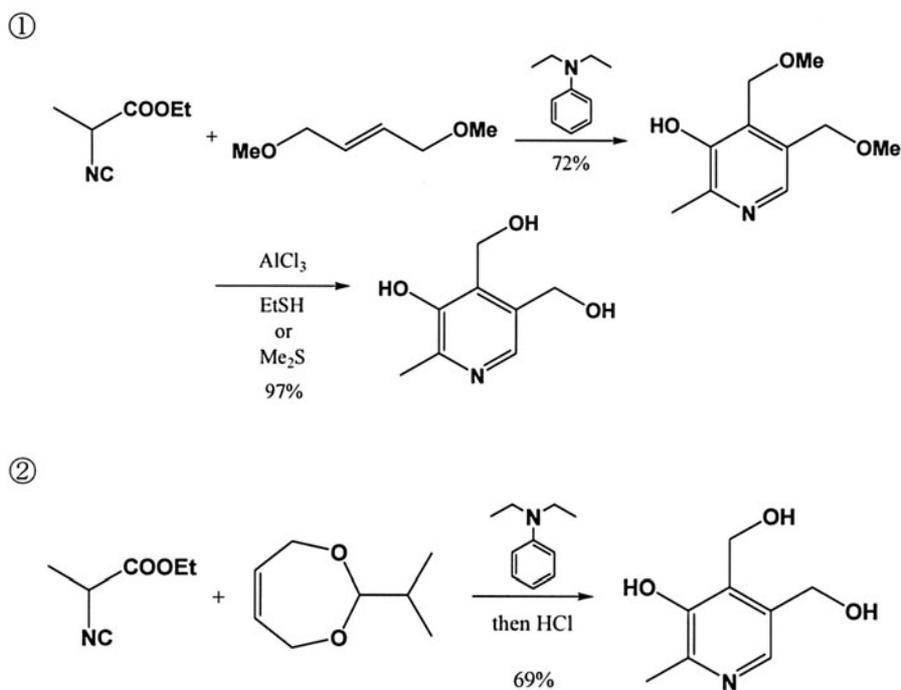
・第一製薬法¹⁰⁾ (Scheme 10)

イソニトリルを原料として一気にピリジン環を合成し
ている。

ジメトキシブテンは10当量使用されている点が問題
である。下段の方法はまた別の第一製薬の特許に記述さ

れている¹¹⁾。

この方法でもまたジオキセピンを5倍程度の大過剰用
いなければならない点が問題点である。また、イソニ
トリルの合成にもホスゲンを使うと記述がある¹²⁾のも
、に共通した問題である。

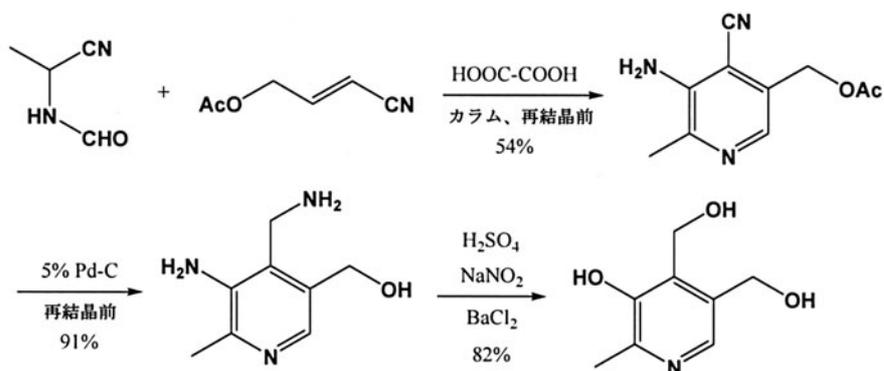


Scheme 10 オキサゾールを経由しないビタミン B6 合成例 1

・第一製薬法¹³⁾ (Scheme 11)

これも一気にピリジン環を合成する方法である。

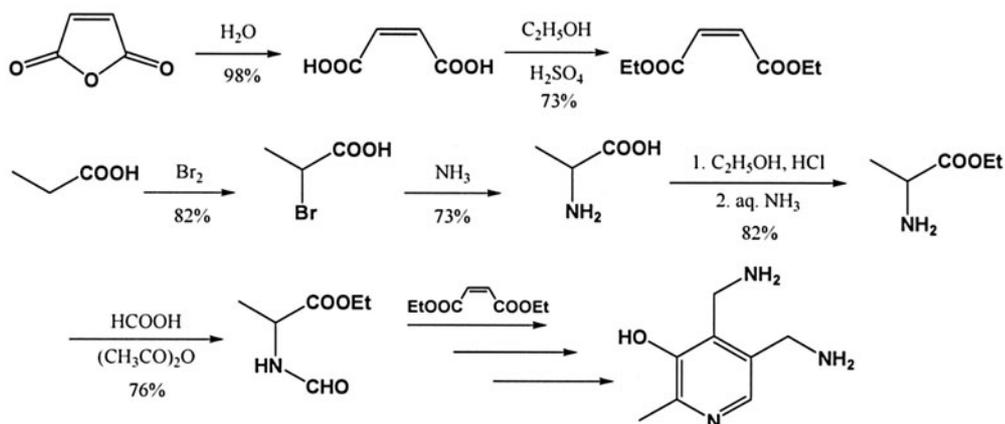
この反応ではクロトンニトリルは 1.5 倍量程度しか使用されていない。



Scheme 11 オキサゾールを経由しないビタミン B6 合成例 2

以上が主なピリドキシシン合成法である。その他にも沢山のこれらに近い合成法が報告されているが割愛した。ただ、プロピオン酸と無水マレイン酸よりアラニンエス

テルやマレイン酸ジエステルを合成しピリドキシシンに導いている文献があるので紹介する¹⁴⁾。(Scheme 12)



Scheme 12 単純な原料からのビタミン B6 合成

また、最後に合成ではないが武田薬品よりピリドキシシンの精製法の特許が出願されているので内容を抜粋しておく¹⁵⁾。

「ピリドキシシンは微量の鉄イオンによって着色する。これを防ぐ為には L-アスコルビン酸, D-エリスロアスコルビン酸などのエンジオール化合物を鉄イオンに対して 2 ~ 100 倍モル加えて再結晶すると呈色がほぼなくなる。尚, ピリドキシシンに対し 0.1 重量% これらのエンジオール化合物を加えても製品中には検出されない。」

参考文献・特許

1) 特公昭 43 - 018772 「4 メチル 5 アルコキシオキサゾールの製造方法」。

2) 特公昭 43 - 018773 「4 メチル 5 アルコキシオキサゾールの製造法」。

3) 特公昭 45 - 030816 「4 メチル 5 低級アルコキシオキサゾールの製造法」。

4) US Patent 3,413,297 「Process for the preparation of 2-methyl-3-hydroxy-4,5-disubstituted-pyridines via 5-lower alkoxyoxazoly-(4)-acetic acid esters」。

5) Hassan Y. Aboul-Enein and Mohammed A. Loutfy, *Analytical Profiles of Drug Substances*, 13, 447-486 (1984)

6) 特公昭 45 - 006019 「ピリジン誘導体の製造法」。

7) 特開昭 52 - 128379 「ピリドキシシンの製造法」。

8) 特公昭 44 - 021333 「3 ヒドロオキシ 2 ピコリン誘導体の製造法」。

- 9) 特公昭 45 - 000664 「オキサゾールカルボン酸誘導体の製法」.
10) 特公昭 48 - 039938 「置換ピリジンの製法」.
11) 特開昭 59 - 186961 「ピリドキシンの製法」.
12) 特公昭 43 - 019953 「オキサゾール誘導体の製造法」.
13) 特開昭 57 - 082370 「3 アミノ 2 メチルピリジン誘

- 導体およびその製法」 Sadakatsu Shimada and Masaharu Oki, *Chem. Pharm. Bull.*, 32, 38-43 (1984)
14) Chao-Tung Chen and Lian-Fang Lin, *Bulletin of the Institute of Chemistry, Academia Sinica*, 26, 25-30 (1979)
15) 特開昭 53 - 007683 「ピリドキシンの精製方法」.



著 者

氏名 中對 一博

Kazuhiro NAKATSUI

所属 有機事業本部

有機研究部

第二グループ