



| | |
|------------------|---|
| Title | 抗結核製劑の研究(第10報) : ピリジン系アルデヒド及び酸ヒドラチッドとの縮合物 |
| Author(s) | 柿本, 七郎; 山本, 健一 |
| Citation | 結核の研究, 3, 79-80 |
| Issue Date | 1956-03 |
| Doc URL | http://hdl.handle.net/2115/26583 |
| Type | bulletin (article) |
| File Information | 3_P79-80.pdf |



[Instructions for use](#)

抗結核製剤の研究 (第10報*)

ピリジン系アルデヒド及び酸ヒドラチッド
との縮合物

柿本七郎 山本健一

(北海道大学結核研究所**)

(受付 昭和30年11月29日)

さきに著者等は1-イソニコチノイル-2-イソニコチニデン-ヒドラチンは試験管内で人型有毒結核菌 H37 Rv に対して、イソニコチン酸ヒドラチッド (INAH) より有効なることを報告した。また結核モルモットに対する治療効果は INAH より劣ることを報告した²⁾。in vivo と in vitro の抗菌力の相異は勿論研究されなければならないが、一方化学構造と試験管内における発育阻止作用との関係も、その基礎として研究されなければならない。その目的でピリジン系の他のアルデヒド及び酸ヒドラチッドの縮合物を合成した。

α -, β -及び γ -アルヒドと α -, β -及び γ -酸ヒドラチッドとの縮合により9種の縮合異性体を得る。その各々について人型有毒結核菌 H37Rv 種に対して、10%の牛血清添加の Kirchner 培地にてその発育阻止濃度を測定した。

その結果は第一表に示す通りである。これによると有効な酸ヒドラチッドの縮合物はやはり有効であり、即ちイソニコチン酸ヒドラチッドと α -, β -及び γ -アルデヒドのいずれとの縮合物も有効であり、ニコチン酸ヒドラチッドのそれは無効であった。また試験管内では酸ヒドラチッドの有効度はアルデヒドの縮合によつて増加されることを知った。

α -及び γ -アルデヒドは該当ピコリンを無水亜セレン酸にて酸化して得た。 α -アルデヒドはまた N-オキシッドを経て容易に得られる³⁾。一方 β -アルデヒドは上記いづれの方法でも得られないので、ニコチン酸ヒドラチッドを過沃度酸カリで酸化して得た。⁴⁾ 縮合物は両者を水溶液あるいは酒精溶液とし、30分乃至1時間煮沸することによつて得た。その結晶水ならびに融点も第1表に示した。

第 1 表

| 縮 合 物 | | 最小発育 阻止濃度 7/cc | 結晶水 | 融点、° (乾燥) | |
|-------------|--------------|----------------------|-----|-----------|------|
| アルデ ヒド | 酸ハイド ラチッド | | | | |
| I | α | 10 | 0 | 158° | — |
| II | α | > 100 | 2 | 102° | 159° |
| III | α | 1 | 1 | 95° | 168° |
| IV | β | 50 | 1 | 167° | 167° |
| V | β | > 100 | 2 | 211° | 211° |
| VI | β | 1 | 0 | 238° | — |
| VII | γ | 50 | 0 | 195° | — |
| VIII | γ | > 100 | 4 | 80° | 195° |
| IX | γ | 1 | 2 | 231° | 231° |
| X INAH (対照) | | 5 | | | |

本研究に際し第一製薬株式会社の御厚情を得たことを此所に深謝す。

実 験 の 部

2-ピリジンアルデヒド 前報¹⁾において γ -ピコリンの酸化の場合と同様に、 α -ピコリンを無水亜セレン酸にて酸化して得た。但しこの際は130°Cまで温度を上昇せしめて反応する。一方 V. Boekelheide 等³⁾の如くピコリンの N-オキシッドより 2-ピリジンメタノールアセテートを経て、アルデヒドアセテートとすることも出来る。

1-ピコリノイル-2-ピコリニデン-ヒドラチン(I)

1gの2-ピリジンアルデヒドアセテートと0.5gのピコリン酸ヒドラチッドを5ccの水と共に30分逆流冷却器をつけて煮沸する。冷後重曹にて中和すると粗結晶を

* 第9報 日化誌, 77 480 (1956)

** 札幌市北12条西5丁目

折出する。水より再結晶す。収量 0.6g, 針状結晶, 融点 158° 元素分析, $C_{12}H_{10}ON_4$ としての計算値; C, 63.70; H, 4.30. 実験値; C, 63.48, H, 4.89.

1-ニコチノイル-2-ピコリニデン-ヒドラチン(II)

(I)と同様に1gのアルデヒド酢酸と0.5gのニコチン酸ヒドラチッドより0.5gを得。柱状結晶, 融点 102°, 2分子の結晶水を有す。乾燥物質の融点は 159° (融点 158° の (I) と混融すると 20° 降下), 元素分析, $C_{12}H_{10}ON_4 \cdot 2H_2O$ としての計算値; H: O, 13.73; C, 54.95; H, 5.38, 実験値; H_2O 13.82; C, 54.59; H, 5.48.

1-イソニコチノイル-2-ピコリニデン-ヒドラチン(III)

2gのアルデヒド酢酸と1.5gのイソニコチン酸ヒドラチッドとから(III)の1.5gを得, 針状結晶, 融点 95° 1分子の結晶水を有す。乾燥物質の融点 168° 元素分析, $C_{12}H_{10}ON_4 \cdot H_2O$ としての計算値; H: O, 7.35, 実験値; H_2O , 7.53. $C_{12}H_{10}ON_4$ (乾燥)としての計算値; C, 63.70; H, 4.50. 実験値; C, 63.48; H, 4.86.

3-ピリジンアルデヒド H. N. Wingfield等¹⁾の方法によりニコチン酸ヒドラチッドを酸化して得, 但しナトリウム塩の代りにカリウム塩を用いた。アルデヒドを単離せずクロロホルム溶液を次の縮合に用いた。

1-ピコリノイル-2-ニコチニデン-ヒドラチン

(IV) 3gのニコチン酸ヒドラチッドより上記の如く酸化して得たるクロロホルム溶液の溶媒を溜去したる後, 15ccの酒精を加へ, それに1gのピコリン酸ヒドラチッドを加へ, 約1時間煮沸す。反応後溶媒を溜去したる残渣を水より再結晶す。収量 0.3g, 針状結晶, 融点 167° 1分子の結晶水を有す。乾燥物質も同一融点, (III)の乾燥物質(融点 168°)と混融すると 30° 降下す。元素分析, $C_{12}H_{10}ON_4 \cdot H_2O$ としての計算値; H: O, 7.35, 実験値; H: O, 7.77, $C_{12}H_{10}ON_4$ (乾燥)としての計算値; C, 63.70; H, 4.50. 実験値; C, 63.82; H, 4.83.

1-ニコチノイル-2-ニコチニデン-ヒドラチン(V)

同一のアルデヒドをニコチン酸ヒドラチッドと縮合す。収量 0.7g 針状結晶, 融点 211° 2分子の結晶水を有す。乾燥物質も同一の融点を示す。元素分析, $C_{12}H_{10}ON_4 \cdot 2H_2O$ としての計算値; H: O, 13.73; C, 54.95; H, 5.38. 実験値; H: O, 13.96; C, 54.76; H, 5.68.

1-イソニコチノイル-2-ニコチニテソ-ヒドラチン(VI) 同様にしてイソニコチン酸ヒドラチッドと

縮合し, 0.3gの柱状結晶を得る。融点 238°, 元素分析, $C_{12}H_{10}ON_4$ としての計算値; C, 63.70; H, 4.50; 実験値; C, 63.82, H, 4.83.

4-ピリジンアルデヒド 前報¹⁾では γ -ピコリンを無水亜セレン酸にて酸化し遊離したセレンを濾別して, 直に縮合に用いたが, 反応物をエーテルにて3度抽出し, エーテル抽出を乾燥濃縮して縮合に用いた。

1-ピコリノイル-2-イソニコチニデン-ヒドラチン(VII) 8ccの γ -ピコリンより製したアルデヒドの濃縮エーテル溶液に1gのピコリン酸ヒドラチッドを加へ, 酒精溶液中にて縮合す。反応溶液を湯浴上に乾涸し, 残渣を水より再結晶す。収量 1g, 針状結晶, 融点 195°, 元素分析, $C_{12}H_{10}ON_4$ としての計算値; C, 63.70; H, 4.50. 実験値; C, 63.73; H, 4.73

1-ニコチノイル-2-イソニコチニデン-ヒドラチン(VIII) (VII)同様にして製す。収量 1.2g, 針状結晶, 融点 80°, 4分子の結晶水を有す。乾燥物質の融点は 195° 元素分析, $C_{12}H_{10}ON_4 \cdot 4H_2O$ としての計算値; H_2O , 24.16; C, 48.31; H, 6.08. 実験値; H: O, 23.98; C, 48.10; H, 6.31.

1-イソニコチノイル-2-イソニコチニデン-ヒドラチン(IX)¹⁾ 同様にして製す。2分子の結晶水を有す。乾燥物質も同一融点を示す。前報¹⁾では乾燥物質を分析した。元素分析, $C_{12}H_{10}ON_4 \cdot 2H_2O$ としての計算値; H_2O , 13.73. 実験値; H_2O , 13.55.

抗菌試験(試験管内) 培地は 10% 牛血清を含む Kirchner 培地を使つた。菌株は 3週間小川培地で培養した人型有毒結核菌 H37 Ro 種を用いた。而して 3 mg/cc の菌浮游液を 0.1 cc 宛各試験管に接種して試験に供す。被検物質はプロピレングリコールに溶解滅菌し, 最終濃度が 100, 50, 10, 1 及び 0.5 ガンマが 1cc に含まれるように調整した。判定は 37°C で 2週間培養後, 試験管を振つて, 全く菌塊が管底より上るのを認めないものをもつて一とし, その發育したものをその程度により+~卅とした。

文 献

- 1) 柿本・山本: 薬誌, 74, 997 (1954)
- 2) 山本・森川・柿本: 本誌 2, 116 (1955)
- 3) V. Bockelheide and W. J. Linn: J. A. C. S. 76 1286 (1954)
- 4) H. N. Wingfield, W. R. Harlan and H. R. Hammer, J. A. C. S. 74, 5796 (1952)