



Title	抗結核製剤の合成(第3報) : クマロン誘導体の合成
Author(s)	柿本, 七郎; 關川, 勳; 西江, 純
Description	
Citation	結核の研究, 1, 77-79
Issue Date	1954-02
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/26542">https://hdl.handle.net/2115/26542</a>
Type	departmental bulletin paper
File Information	1_P77-79.pdf



## 抗結核製剤の合成\* (第3報)\*\*

## クマロン誘導体の合成

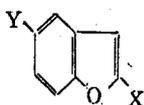
柿本七次・關川 勳・西江 純

(北海道大学結核研究所)

抗結核製剤が脂溶性である事が望ましいと言う考え方は多くの研究者<sup>1)</sup>が一応注目した所である。又浮田等<sup>2)</sup>はウスニン酸が試験管内で成る程度有効なのは分子内にトリカルボニルメタン型の構造が存在する為である事を指摘したが、著者等はウスニン酸が脂溶性のクマロン環を有する事を見逃す事が出来ない事を考慮して、これを実験的に検索して見た。即ちクマロン核がリポイド可溶性のフェノール性ビニルエーテル基を有する故に、これに抗菌力を発揮すると考えられる原子団を導入して、その試験管内に於ける有毒結核菌 (H 37 Rv 型) に対する抗菌力を検討した。

先に Erlenmeyer 等<sup>3)</sup>は 5-アミノクマロン塩酸塩 [I] が  $5 \times 10^{-6}$  M/l の濃度で結核菌の発育を阻止する事を報告しているが、著者等は前記の考察により第1表に示す化合物を合成した。

第1表



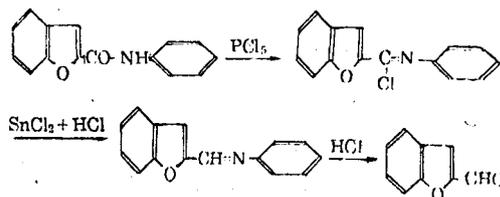
	X	Y
I	H	NH <sub>2</sub> ·HCl
II	COOH	NO <sub>2</sub>
III	H	NO <sub>2</sub>
IV	COOH	H
V	CONHNH <sub>2</sub>	H
VI	CONHNH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>
VII	CHO	H
VIII	CHO	NO <sub>2</sub>
IX	CH : N · NH · CS · NH <sub>2</sub>	H
X	CH : N · NH · CS · NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>
XI	CH : N · NH · CO · NH <sub>2</sub>	H
XII	CH : N · NH · CO · NH <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub>
XIII	NHCOCH <sub>3</sub>	COOH

5-ニトロクマリル酸 [II] は Dey 等の方法<sup>4)</sup> で合成した。[II] をキノリン中銅粉を使用して脱炭酸すれば 5-

ニトロクマロン<sup>5)</sup> [III] (融点 114°~115°C) になる。これは又 2-フォルミル-4-ニトロフェノキシ酢酸を無水酢酸で閉環<sup>6)</sup> する場合に [II] と同時に得られる。クマリル酸 [IV] は Organic Syntheses の方法<sup>5)</sup> で合成した。[II] [IV] を常法によつてエステル化後ヒドラジンヒドレートと加熱して夫々対応する酸ヒドラジット [V] (融点 171°~172°C)<sup>6)</sup> [VI] (融点 235°C) を合成した。Erlenmeyer 等<sup>3)</sup> はラネーニッケルを用いて常温で、田中<sup>7)</sup> は加圧下に [III] を還元して 5-アミノ誘導体を合成したが、著者等は常圧でアルミニウムアマルガムを使用して 66% の好収量で [I] を得た。

2-アルデヒドクマロン [VII] は Dey<sup>4)</sup> によつて 2-メチルクマロンの二酸化ゼレンによる酸化で、又 Reichstein 等<sup>8)</sup> はクマリル酸クロライドを青酸で酸サイアニドとなし、塩酸で加水分解後生成するグリオキシル酸体をアニリン中脱炭酸して合成したが、著者等は [IV] より Sonn, Müller の方法<sup>10)</sup> で合成した。即ちクマリル酸アニリッドを五塩化磷と加熱してイミノクロライドとなし、塩化第一錫で還元後生成せるシッフ塩基を加水分解して 68% の収量でアルデヒドを得た。

第2表



[VII] を混酸でニトロ化して 73% の収量で 5-ニトロクマリルデヒド [VIII] (融点 160°C) を得た。この場合副生を予想された 7-ニトロ化体は得られなかつた。ニトロ基の位置はニトロアルデヒドを酸化銀で酸化してニトロカルボン酸として決定した。[VII] [VIII] をアルコール溶

\* 本論文は 日本化学雑誌 第74巻第8号に掲載した。

\*\* 第2報 薬学誌 72, 1646 (1952).

媒でチオセミカルバチットと加熱して対応するチオセミカルバゾン [IX] (融点 204°~205°C 分解) [X] (融点 251°C) を得た。又 [VII] [VII] をセミカルバチットと縮合せしめて対応するセミカルバゾン [XI] (融点 236°C 分解) [XII] (融点 323°C 分解) を得た。

[II] を硫化アンモニウムで還元して得られるアミノカルボン酸は融点 340°C 以上で、多くの有機溶媒に不溶で精製困難であるが、これをピリジン中無水酢酸でアセチル化すると酢酸より再結晶可能な融点 345°C 以上の黄色針状結晶が得られた。

抗菌試験の結果は有毒結核菌 H 37 Rv 型に対して試験管内 (Youmans 培地) に於いて、Erlenmeyer 等の合成した [I] (2 万倍) よりも [V] (32 万倍) [IX] (32 万倍) が有効で、他は何れも 2 万倍或いはそれ以下であった。

### 実験の部

5-ニトロクマロン [III] 2-フォルミル-4-ニトロフェノキシ酢酸<sup>1)</sup> 10g を無水酢酸 90cc に溶解し、液温を 120°C に保ち無水酢酸ソーダ 10g を加えたる後、更に 160°C に 10 分間保ち、冷却後注水し、アンモニアアルカリ性にして不溶物を濾取する。濾液は [II] のアンモニウム塩<sup>2)</sup> を含む。不溶物を稀酢酸より再結晶, 1g, 収量 13%, 微黄色針晶, 融点 114°~115°C<sup>3)</sup>。

5-アミノクマロン鹽酸鹽 [I] [III] 2.3g を 95% アルコール 150cc に加温下に溶解しこれに 2.4g のアルミニウムアマルガムを加え湯浴上 10 時間加熱する。冷却後水酸化アルミニウム濾過除去し、濾液に少量の塩酸を加えて酸性となし、減壓でアルコールを溜去する。残渣を無水アルコールとエーテルの混合溶媒より再結晶, 1.6g, 白色針晶, 分解点 244°~246°C<sup>4)</sup>。

5-ニトロクマリル酸ヒドラト [VI] [II] 6.7g, アルコール 150cc, 濃硫酸 4.9g の混合物を湯浴上 7 時間加熱する。冷却後析出せる結晶を濾取し, アルコールより再結晶, 融点 152°~153°C のエステル 6g (80%) が白色柱晶として得られる。これをアルコール 250cc に加温下に溶解せしめ 60% ヒドラジンヒドラト 6.5g を加えて湯浴上 4 時間加熱する。冷却すれば白色針晶析出。アルコールより再結晶, 4.4g, 78%, 分解点 253°C。

$C_9H_7O_4N_3$  [VI] としての計算値 C 48.87%, H 3.19%  
実測値 C 48.87%, H 3.34%

2-クマリルアルデヒドチオセミカルバゾン IX] クマリル酸アニリッド<sup>5)</sup> の 3.5g, 五塩化燐 3.5g の混合物を油浴中 140°~150°C に 30 分間加熱後オキシ塩化燐を溜去すると白色柱晶が残溜する。これを完全に乾燥後無水エーテル 30cc に溶解する。別に無水塩化第一錫 9g を無水エー

テル 150cc に加えて乾燥塩化水素ガスを飽和せしめる。この溶液中に上記のエーテル溶液 30cc を滴下すると液は黄褐色になり下層から橙黄色板晶が析出し、固化する。一晚放置後濾取する。融点 172°~173°C の複塩 5.5g (70%) が得られる。複塩 5g を 10% 塩酸 5cc に加えて加熱すると油状物質が分離する。

水蒸気蒸溜で溜出した油状物質をエーテルで抽出後エーテル層を飽和酸性亜硫酸ソーダ溶液で振盪すると白色附加物が析出する故、濾過し附加物をアルコール、エーテルで洗滌する。収量 1.8g 90%。附加物 0.8g に 10% 苛性ソーダ溶液 8cc を加えて振盪するとクマリルアルデヒド [VII] が分離する。これをアルコール 10cc に溶解しチオセミカルバチット 0.3g の濃厚水溶液を加えると直ちに白色針晶が析出する。アルコールより再結晶, 収量 0.5g, 70%, 分解点 204°~205°C。

$C_{10}H_9ON_2S$  [IV] としての計算値 C 54.77% H 4.13%  
実測値 C 54.42% H 4.34%

2-クマリルアルデヒドセミカルバゾン [XI] [VII] 0.2g をアルコール 10cc に溶解し、セミカルバチット 0.1g の濃厚水溶液を加えて湯浴上 30 分間加熱する。冷却後析出せる結晶をアルコールより再結晶, 白色針晶, 収量 0.2g, 75%, 分解点 236°C<sup>6)</sup>。

5-ニトロクマリルアルデヒド [VIII] [VII] 1g 中に発煙硝酸 (比重 1.52) 1g と濃硫酸 1g とから成る混酸を 0°~5°C にて滴下する。滴下中結晶が析出する。約 30 分後 50g の氷片上に注入し濾過する。エーテルより再結晶, 黄色柱晶, 収量 0.95g, 73%, 融点 160°C。

$C_9H_7O_4N$  [VIII] としての計算値 C 56.49% H 2.63%  
実測値 C 56.30% H 2.99%

ニトロ化物 0.2g を 25cc のエーテルに溶解し、これに硝酸銀 0.7g, アンモニア水 7cc (比重 0.9) 苛性ソーダ 0.7g, 水 7cc より成る溶液を加えると直ちに銀が析出する。約 30 分間室温で振盪する。溶液を分液する事なく湯浴上で加熱してエーテルを溜去し、銀を濾別する。残溜せる銀を約 10cc の温湯で洗滌し洗液を濾液に合し、10% 塩酸を加えて微酸性にすると沈澱析出する。アルコールより再結晶, 白色針晶, 収量 0.15g, 70% 融点 278°C, 5-ニトロクマリル酸と混融するも融点降下せず。

[VIII] のチオセミカルバゾン [X] [VIII] 0.2g をアルコール 10cc に溶解し、これにチオセミカルバチット 0.15g を水 6cc に溶解した溶液を加え湯浴上 15 分間加熱する。冷却後析出せる結晶をアルコールより再結晶, 黄色板晶, 収量 0.17g, 62%, 分解点 251°C。

$C_{10}H_9O_3N_2S$  [X] としての計算値 C 45.44% H 3.05%  
実測値 C 45.40% H 3.33%

[VIII] のセミカルバゾン [XII] [VIII] 0.2 g をアルコール 10 cc に溶解しこれに硫酸セミカルバチット 0.2 g を水 6 cc に溶解した液を加え、更に炭酸ソーダ 0.12 g を加え湯浴上 15 分間加熱する。冷却後析出せる結晶をアルコールより再結晶、黄色板晶、収量 0.16 g, 62%, 分解点 328°C (Berl-Kullmann のブロック使用)。

$C_{10}H_5O_4N_4$  [XII] としての計算値 C 48.38% H 3.24%  
実測側 C 48.52% H 3.43%

5-アセチルアミノクマリル酸 [XIII] [II] 3 g を 10 倍量の 28% アンモニア水に溶解し硫化水素を飽和せしめ 2 時間湯浴上で加熱する。析出せる硫黄を濾取し、濾液を減圧で濃縮乾燥し残渣に 30 cc の水を加えて不溶物を濾別し、濾液を酢酸で微酸性にすると沈澱析出する故これを濾取する。沈澱を 30 cc のメタノールで抽出し、抽出残渣を少量のアンモニア水に溶解し酢酸微酸性にするとアミノカルボン酸が白色粉末状結晶として得られる。収量 1.5 g, 60% 融点 340°C 以上になるも変化せず。

アミノ体 0.5 g をピリジン 10 cc, 無水酢酸 10 cc と 5 時間煮沸する。冷却後 50 cc の水中に注ぎ塩酸酸性にして放置すれば黄色針晶析出する。酢酸より再結晶、収量 0.5 g, 61%, 融点 345°C 以上になるも変化せず。

$C_{11}H_6O_4N$  [XIII] としての計算値 C 60.57% H 4.13%  
実測値 C 59.86% H 4.36%

終りに細菌試験を担当された当研究所予防部山本健一氏に感謝する。尙本研究費の一部は文部省科学研究費によるもので、附記して感謝の意を表する。

(昭和 27 年 4 月、日本化学会第 5 年会講演)

#### 文 献

- 1) R. Adams et al.: J. Am. Chem. Soc. 49, 2934 (1927); B. L. Freedlander, F. A. French: Am. Rev. Tuberc. 56, 376 (1947); 野井等: 薬学誌 71, 713 (1951).
- 2) 浮田・田村・松田・柏原: 薬学誌 70, 18 (1950).
- 3) Erlenmeyer: Helv. Chim. Acta 31, 75 (1948).
- 4) Dey, Row: J. Chem. Soc. 123, 3375 (1923).
- 5) Drake: Org. Synth 24, 33 (1944).
- 6) Stoermer, Calov: Ber. 34, 770 (1901).
- 7) 田中: 本誌 73, 282 (1952).
- 8) Dey: J. Chem. Soc. 107, 1651 (1915).
- 9) Reichstein, Reichstein: Helv. Chim. Acta 13, 1278 (1930).
- 10) Sonn, Müller: Ber. 52, 1927 (1919).
- 11) Jacobs, Heidelberger: J. Am. Chem. Soc. 39, 2212 (1917).
- 12) 文献<sup>9)</sup> 分解点 240°~250°C.