



Title	抗結核製剤の研究(第5報)：ピリジン及びビンドールの誘導体
Author(s)	柿本, 七郎; 西江, 純
Description	
Citation	結核の研究, 2, 111-113
Issue Date	1955-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26567
Type	departmental bulletin paper
File Information	2_P111-113.pdf



抗結核製剤の研究 (第5報)*

ピリチン及びインドールの誘導体

柿本七郎 西江 純

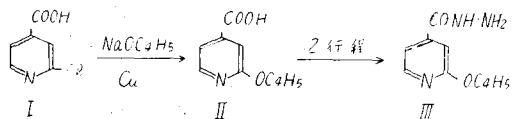
(北海道大學結核研究所化学部門)**

結核の化学療法剤としてイソニコチン酸ヒドラゼッド (以下 INAH) が著しい効果を示す事が知られて以来、その種々の誘導体が発表されている。その大部分は INAH のヒドラチン基のアルキル、アラルキル、アチル、アルキリデン誘導体である。

一般に含窒素環状化合物は α 位より酸化されていくと考えられるので、 α 位に酸化されやすい置換基を導入した化合物はより抗結核性を示すのではないかと考えた。従つて早くより当研究室で α 位置換誘導体が合成された***。それ等の中 α -クロル¹⁾、 α -メトキシ、 α -エトキシ誘導体²⁾ は既に他の研究者により発表された。

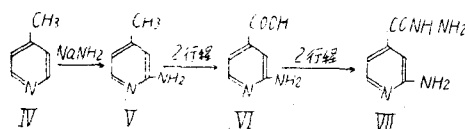
抗結核製剤の中でアルコキシ基を有するものは、そのアルコキシ基の炭素数が $C_4 \sim C_6$ ³⁾⁴⁾ の場合と $C_{10} \sim C_{12}$ ⁵⁾ の場合が最も強い抗菌力を示す。ピリチン誘導体の場合は $C_4 \sim C_6$ が最も有効であるので、 α -ブトキシイソニコチン酸ヒドラゼッド (III) の合成を試みた。

III の合成の際、 α -クロロイソニコチン酸 (I) とナトリウムブチラートをブタノール中にて煮沸するも I を回収するのみであるが、これに銅粉を混じて煮沸すると容易に α -ブトキシイソニコチン酸となる。



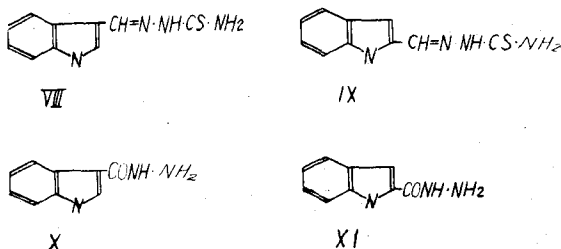
又ベンツチアゾール誘導体の場合は2-ブトキシ-6-アミノベンツチアゾールと2,6-ジアミノベンツチアゾールとは同程度の抗菌力を有し、この際はアミノ基とブトキシ基は同程度であるから α -ブトキシイソニコチン酸ヒドラゼッドと同時に α -アミノイソニコチン酸ヒドラゼッド (VII) の合成を試みた。

VII の合成は γ -ピコリンを直接ナトリウムアミドでアミノ基を導入し、アミノ基にアセチル基を導入しておき、酸化してカルボン酸となし、エステルを経てヒドラゼッドとした。



しかし此等はいずれも INAH より有効でなかつた。

インドール核を有するある種の化合物は生物の新陳代謝に関与し、又ある種の antibiotics の母核をなすものであるが、この誘導体に就いて抗結核製剤としての研究は少ない。その基礎実験としてインドール核に抗菌力を有する化合基を導入した場合にその位置により抗菌力に差異を生ずるかを検討して見た。即ちインドールカルボン酸ヒドラゼット及びインドールアルデヒドのチオセミカルバゾンが α 及び β の位置によつて如何に H 37 Rv に対する試験管内の抗菌力が違つてくるかを検討した。第3図に於て抗菌力は IX > VIII > XI > X であつた。



近時 L.E. Weller 等⁴⁾ は β -インドールアルデヒドのチオセミカルバゾンが有効なる事を報告しているが、余等の実験によると両者とも α 位誘導体の方が有効であり、ヒドラゼットよりチオセミカルバゾンの方が試験管内で有効である事を知つた。

これ等の抗菌試験の精細は又別に報告する。

本研究の費用の一部は北海道科學研究費補助を受けた事を此所に深謝す。

* 第四報 薬誌, 74, 997 (1954).

** 札幌市北 11 條西 5 丁目.

*** 其の一部は昭和 27 年 4 月日本化学會年會に於て発表.

実験の部

2-プトキシソニコチン酸 (II) 2-クロロイソニコチン酸 0.4 g をナトリウム金属 0.3 g を 15 cc のブタノールに溶解したのものに入れ、銅粉 0.1 g を加えて 3 時間煮沸する。反応後ブタノールを溜去し、残渣を水に溶解し、塩酸にて酸性にすると沈澱を生ず。この沈澱を含水酒精にて再結晶するに、融点 120° の (II) を 0.2 g を得、分析値 $C_{10}H_{13}O_3N$ としての計算値 C, 61.52; H, 6.67 実験値 C, 60.86; H, 6.96。

2-プトキシソニコチン酸ヒドラチッド (III) II の 1 g を濃硫酸 2 g と無水酒精 6 cc と混じたるものと共に湯浴上に 2 時間煮沸したる後、水に注ぎ、炭酸加里にてアルカリ性とし、エーテルにて抽出す。エーテルを溜去したる油状残渣を 20 cc の無水酒精及び 2 cc のヒドラチンヒドラート (60%) と共に湯浴上に 6 時間煮沸したる後、酒精を溜去すると結晶を得。酒精より再結晶す。収量 0.6 g, 融点 104°, 分析値 $C_{10}H_{13}O_2N_3$ としての計算値 C, 56.85; H, 7.16, 実験値 C, 56.39; H, 7.38。

2-アミノ- γ -ピコリン (V) 10 g の γ -ピコリンを 10 cc のデカリンにて稀釈し、ナトリウムアミド 10 g を 10 cc のデカリン中にて粉碎したものに加え 140°~150° で 10 時間加熱す。反応後氷室にて処理すると鱗片状の結晶を得。含水メタノールより再結晶す。融点 102°, 収量 8.5 g, 分析値 $C_6H_8N_2$ としての計算値 C, 66.63; H, 7.45, 実験値 C, 66.56; H, 7.80。

2-アセチルアミノ- γ -ピコリン V の 1 g を氷酢酸 1 cc にとき、無水酢酸 2 cc を加えて 2 時間煮沸し、溶媒を減圧にて溜去し、少量の水に溶解し、アンモニアアルカリ性になると結晶を得る。酒精より再結晶す。融点 104° (V と混融すると約 40° 融点降下す) 収量 1 g, 分析値 $C_8H_{10}ON_2$ としての計算値 C, 64.01; H, 6.72, 実験値 C, 64.08; H, 7.03。

2-アミノイソニコチン酸 (VI) 1 g の 2-アセチルアミノ- γ -ピコリンを硫酸マグネシウム 1.7 g を含む水 100 cc に懸濁せしめ、1.5 g の過マンガン酸加里を加えて 60° に 4 時間攪拌する。濾過時水浴上にて常圧にて 10~20 cc まで濃縮す、冷後油状物質をのぞき濾液を酢酸酸性にすると結晶性物質を得る。これをアンモニア水と酢酸を用いて再沈澱を行う。融点 300° 以上の VI 0.5 g を得。分析値 $C_6H_6O_2N_2$ としての計算値 C, 52.21; H, 4.38, 実験値 C, 52.75; H, 4.10。

2-アミノイソニコチン酸ヒドラチッド (VII) 0.2 g の VI を濃硫酸 0.4 cc を含む無水酒精 4 cc と共に湯浴上に 4 時間煮沸する。反応後 25 cc の水に注入し、炭酸加里にてアルカリ性とし、エーテルにて粗エステルを抽出す、

融点 25° 収量 0.17 g を得、これを 1 cc のヒドラチンヒドラート (60%) 及び無水酒精 5 cc と共に湯浴上に煮沸し酸ヒドラチッド VII となる。酒精より再結晶す。融点 189° 収量 0.1 g, 分析値 $C_6H_5ON_4$ としての計算値 C, 47.35; H, 5.31, 実験値 C, 47.87; H, 5.20。

3-インドールカルボン酸ヒドラチッド (X) 3-インドールカルボン酸は Ellinger 等⁹⁾ により水溶液中にてアルデヒドを過マンガン酸加里にて酸化して得られているが、収量が極めて少ない。しかしこれをアセトン溶媒中にて酸化を行うと収量は上る。

3-インドールカルボン酸 1.2 g を 45 cc のメタノールに溶かし、乾燥塩酸ガスを 0° にて飽和せしめ、室温にて 12 時間放置したる後メタノールを減圧にて溜去し、残渣を 10% 炭酸ソーダ溶液にて洗い、50% メタノールより再結晶す。白色板状結晶、融点 148°~149°, 収量 1 g, 分析値 $C_{10}H_9O_2N$ としての計算値 C, 68.55; H, 5.17, 実験値 C, 68.79; H, 5.28。

このエステル 0.6 g をヒドラチンヒドラート (70%) 0.9 cc を加えて、湯浴上にて 6 時間反応すると冷後結晶となる。水より再結晶菱状白色結晶、融点 225° (分解), 収量 0.5 g, 分析値 $C_9H_9ON_2$ としての計算値 C, 61.70; H, 5.17, 実験値 C, 61.48; H, 5.23。

2-インドールアルデヒドチオセミカルバズーン (IX) 2-インドールカルボン酸は o-ニトロベンズアルデヒドより Johnson 等¹⁰⁾ の方法で製す。これより常法に従いヒドラチッドとなし、これを McFadyen の変法¹⁰⁾ により下の如くしてアルデヒドを得た。

ピリジン 9 cc に 2-インドールカルボン酸ヒドラチッド 1.1 g を加えて、氷水で冷却のもとにベンゼンスルフォニルクロリド 1.3 g を加えて放置、反応混合物を減圧にて乾燥する。残渣を 60% メタノールより再結晶して、2-インドールベンゼンスルフォニルヒドラチッドの白色針状結晶、融点、235° (分解) を 1.4 g を得、分析値 $C_{15}H_{13}O_3N_3S$ としての計算値 C, 57.12; H, 4.15, 実験値 C, 57.09; H, 3.94。

2-インドールベンゼンスルフォニルヒドラチッド 0.5 g を炭酸ソーダ 0.35 g 及びチオセミカルバチッド 0.25 g を 5 cc のグリセリンに加え 130° にて 2 分間保つ、水に注入すると結晶析出す、60% メタノールより再結晶す、淡黄色菱状結晶、融点 231° (分解) 収量 0.15 g, 分析値 $C_{10}H_{10}N_3S$ としての計算値 C, 55.02; H, 4.61, 実験値 C, 54.98; H, 4.60。

文献

- 1) Bäumlér, Sorkin and Erlenmeyer: Helv. Chim. Acta, 34, 496 (1951).
- 2) Okajima and Seki: J. Pharm. Soc. Japan, 73, 845 (1953).

- 3) Katz and Hamlin : J. A. C. S., **73**, 280 (1951), Cooper and Partridge : Soc., **1950**, 459.
- 4) Friedman, Braitberg, Tolstouhauv, and Tisza : J. A. C. S., **69**, 1204, 1795, 2005 (1947). Freistone, Friedman, Rothlauf, Kelley, and Williams : J. Pharmacol. Exp. Therap., **89**, 153 (1947).
- 5) Feedlander and French : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **66**, 362 (1947).
- 6) Nodzu et al : J. Pharm. Soc. Japan, **71**, 713 (1951), **72**, 543 (1952).
- 7) Weller, Sell and Gottshall : J. A. C. S., **76**, 1959 (1954).
- 8) Ellinger : Ber., **39**, 2520 (1906).
- 9) Johnson, Hasbronck, Dutcher and Bruce : J. A. C. S., **67**, 423 (1945).
- 10) Fox and Gibas : J. Org. Chem., **17**, 1653 (1952).