

抗結核剤の合成 (第1報)

Isonicotinoylmethane hydrazone 及び Pyridyl pyrazolone 系化合物

荒田 義雄, 杉山 篤弘, 青木 勝夫
(薬品製造学教室・金沢大学医学部薬理学教室)

Syntheses of antitubercular compounds. I. Studies on derivatives of isonicotinoyl methane hydrazone and pyridyl pyrazolone.

By Yoshio Arata, Tokuhiko Sugiyama, Katuo Aoki

抗結核製剤としてイソニコチン酸ヒドラチッドが発見されて以来、各種酸ヒドラチッド及び類縁化合物が多数合成され、その結核菌に対する抗菌作用が調べられて来た。著者等は柿本・山本両氏¹⁾の N-isonicotinoyl-isonicotinaldehyde hydrazone (I) の抗菌作用に注目し (I) 及びその近縁化合物の合成を企てた。しかしその合成原料である 4-pyridyl aldehyde の製法に関しては満足すべき方法が未だ報告されていない。V. Boekelheide, W. J. Linn²⁾ は 2-picoline N-oxide と無水醋酸から得られる 2-pyridine methanol acetate を氷醋中過酸化水素にて酸化して 2-pyridine aldehyde acetate を好収量 (46%) で得ているが、4-pyridine aldehyde 合成の場合は得量が非常に悪い。柿本氏等¹⁾ は β -ピコリンを二酸化ゼレンにて酸化を行い、そのアルデヒドを得ているが、この方法においても決して収率があがっていない。

茲において著者等は主に Isonicotinoyl methane hydrazone 系化合物を合成してその抗菌効果を調べたので報告する。

先ず Burrus, Garfield³⁾ の方法に準據して、

イソニコチン酸エチル及び醋酸エチルをナトリウムアルコールの存在下に加温して ethyl isonicotinoyl acetate を得、更にこれを稀塩酸と煮沸して isonicotinoyl methane に誘導した。本品のアルコール溶液中イソニコチン酸ヒドラチッド他各種酸ヒドラチッドを作用せしめて目的の酸ヒドラチッドとケトン体の縮合物 (II~IX) を合成した。併せて若干の pyridyl pyrazolone 系化合物 (X~XII) をも合成し、これらの抗結核菌作用を調べた。

しかしイソニコチン酸ヒドラチッドに優越するものは得られず、僅かに (VIII), (IX) の両物質のみが 1:128,000~256,000 の抗菌効果を示す過ぎなかつた。而して (IX) を以ての抗菌試験で、培養後 2 週迄は 1:1,024,000 の高稀釈液においてもなお著明に菌発育阻止作用が認められるが、培養後 3 週に至つて抗菌効果の著減を来すということは聊か注目すべき所見といえよう。

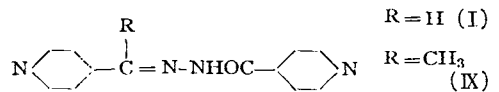
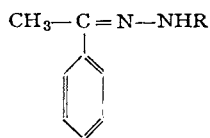


Table I

Tuberculo-bacteriostatic Activity of Isonicotinoyl methane hydrazone derivatives and Pyridyl-pyrazolone derivatives



Compound No.	R	Minimum Growth-inhibitory Concentration*
II		1 : 4,000
III		1 : 4,000
IV		1 : 16,000
V		1 : 8,000
VI		1 : 8,000
VII		1 : 8,000
VIII		1 : 128,000~256,000
IX		1 : 128,000~256,000
X		1 : 4,000
XI		1 : 16,000
XII		1 : 8,000

* Medium : Kirchner's medium containing 10% rabbit's serum

Strain : Human-type tubercle bacilli "Kawakami"

Results : Reading after 4 weeks incubation at 37°C.

Notes : In these all experiments, the minimum growth-inhibiting concentration of phenol used for control was shown in dilution of 1:4,000.

本研究に御高教を賜つた本学医学部岡本教授に深謝する。又元素分析を担当された板谷芳京

氏に謝意を表する。

実験の部

Ethyl isonicotinoyl acetate Burrus³⁾等に準拠して合成した。即ち金属ナトリウム7.3gを100ccのアルコールに溶解後、イソニコチン酸エチル42.8g、醋酸エチル27.8gを加え、水浴上加温10時間、アルコール溜去後、これに稀醋酸を加え、析出する油状分をエーテル中に振取。エーテル残渣は減圧蒸溜を行う。Kp_{4.5} 120~130° 白色に固化する。得量20g。

Isonicotinoyl methane ethyl isonicotinoyl acetate 25gを10%塩酸110ccと共に溶液が透明となる迄加熱。後苛性ソーダアルカリ性となし析出物をエーテル中に振取。エーテル蒸発残渣は蒸溜を行う。Kp. 212~214°の無色液体。

Ethyl picolinoyl acetate ethyl isonicotinoyl acetate 合成の場合と同様の操作を行う。Kp_{4.5} 120~130°の無色液体。

N-Benzoyl isonicotinoylmethane hydrazone (II) 常法によつて安息香酸エチルとヒドラチンヒドラートを水浴上に加温して得られる安息香酸ヒドラチド (Fp 112°) 0.7gとIsonicotinoylmethane 0.6gをアルコール中に溶解し、沸騰水浴上加温2時間。反応後アルコール溜去。残渣は水から再結晶。Mp 170°の白色針晶。

計算値 C, 70.27 H, 5.48 N, 17.52

実験値 C, 70.52 H, 5.17 N, 17.24

N-Salicyloyl isonicotinoylmethane hydrazone (III) サリチル酸メチルを原料として前項同様の操作を行う。アルコールから再結晶。Mp 229~230°の帯黄色の針晶。

計算値 C, 65.86 H, 5.13 N, 16.09

実験値 C, 66.09 H, 5.38 N, 15.99

N-(p-nitrobenzoyl) isonicotinoylmethane hydrazone (IV) p-ニトロ安息香酸メチルを原料とする。操作前項同様。アルコールから再結

晶。Mp. 147~148.5°の帯黄白色針晶。

計算値 N, 19.71 実験値 N, 19.52

N-(p-Aminobenzoyl) isonicotinoylmethane hydrazone (V) p-アミノ安息香酸エチルを原料とする。操作前項同様。アルコールから再結晶。Mp 238°の白色針晶。

計算値 N, 22.05 実験値 N, 22.46

N-(p-Hydroxybenzoyl) isonicotinoylmethane hydrazone (VI) p-オキシ安息香酸エチルを原料とし、操作前項同様。多量のアルコールより再結晶。Mp. 285~287°の白色鱗片状晶。

計算値 N, 16.46 実験値 N, 16.24

N-(p-Methoxybenzoyl) isonicotinoylmethane hydrazone (VII) p-メトキシ安息香酸エチルを原料として操作前項同様。アルコールより再結晶。Mp. 169~170°の白色針晶。

計算値 N, 15.43 実験値 N, 15.71

Ethyl p-aminosalicylate 濃硫酸14gを丸底コルペンに加え、外部より氷で冷却しながらPAS 3gをこれに浮遊せしめ、アルコール9ccを徐々に加える。後水浴上加温4時間。反応物質を氷水に注加。結晶を吸濾。炭酸ソーダに溶解せしめ、エーテルと振盪、エーテルを溜去すればMp. 112~114°の結晶を得る。1.4g

N-(p-Aminosalicyloyl) isonicotinoylmethane hydrazone (VIII) 前記p-アミノサリチル酸エチルを原料とし操作は前項同様。アルコールより再結晶すればMp. 280~281(decomp.)の黄色砂晶を得る。

計算値 N, 20.73 実験値 N, 20.33

N-isonicotinoyl isonicotinoylmethane hydrazone (IX) INAHを原料とし前項同様操作。アルコールより再結晶。Mp. 147~148.5°の無色板状晶。減圧下, 100°, 2時間乾燥後の

物質について分析を行つた。

計算値 N, 23.33 実験値 N, 23.62

1-Phenyl 3-(4-pyridyl)-pyrazolone (X)
G. R. Clemo, J. Holmes³⁾ の方法に準拠した。
小コルベンに前記 Ethyl-isonicotinoyl acetate
0.5g, Phenyl hydrazine 0.25g を加え、水浴上
加熱30分。アルコールより再結晶。Mp. 210°
の黄色柱状晶。

計算値 N, 17.72 実験値 N, 17.22

3-(2-pyridyl)-pyrazolone (XI) 定規アル
コール性苛性カリ 4cc を加えた小コルベンに前
記 Ethyl-picolinoyl acetate 0.5g, 硫酸ヒドラチ
ン 0.25g を加え水浴上加熱30分。結晶吸濾。ア
ルコールより再結晶。Mp. 177° の帯橙白色砂
晶。

計算値 N, 26.08 実験値 N, 25.70

1-Phenyl 3-(2-pyridyl)-pyrazolone (XII)
Ethyl picolinoyl acetate を原料とし、操作は 4-
pyridyl の場合と同様。アルコールより再結晶。
Mp. 216.5° の帯黄白色針晶。

計算値 N, 17.72 実験値 N, 17.98

抗菌試験 岡本, 松田氏等⁵⁾ の方法に従つて
行つた。即ち

- 1) 「メヂウム」: 10%家兎血清加 Kirchner培
地 (pH=6.8)
- 2) 菌種: 人型結核菌“河上株”
- 3) 原液: (VI) 及び (VIII) 両物質の
場合はデオキサンを、他の被検物質の場合は
すべて70%アルコールを以て1:100の濃度に
溶解したものを原液とし、前者は100°C, 30
分加熱消毒し、後者はその儘抗菌試験に供用
した。

文 献

- 1) 薬誌, **74**, 997.
- 2) J. Amer. chem. Soc. **76**, 1286.
- 3) J. Amer. chem. Soc. **67**, 1468.
- 4) J. Chem. Soc. [1934] 1739
- 5) Annual Report of the Research Institute
of Tuberculosis, Kanazawa University, **2**,
93 (1944).

要 約

Isonicotinoyl methane hydrazone 誘導体及び
Pyridyl pyrazolone 系化合物計11種を合成し、
抗結核菌作用を調べたが、イソニコチン酸ヒド
ラチッドに優るものは得られなかつた。僅かに

N-(p-Aminosalicyloyl) isonicotinoyl methane
hydrazone (VIII) 及び N-isonicotinoyl isonicotinoyl
methane hydrazone (IX) のみが 1:128,000 ~
256,000 の抗菌効果を示した。

昭和30年6月30日受理