4-Hydroxy- γ -oxo-3-coumarinbutyric acid (X) (VII) 0.3 g を 3% メタノール性 KOH 液 5.7 cc に溶解し, 25 分間加温還流. 白色針状晶 (希エタノールより再結), mp 198°, 得量 0.2 g. $C_{13}H_{10}O_6$ 計算値 C 59.54, H 3.84, 実験値 C 59.69, H 4.18.

4-Hydroxy- ϵ -oxo-3-coumarinhexanoic acid (XI) (VIII) 1 g を 4% メタノール性 KOH 液 21.7 cc に溶解し, 1 時間加温還流. 白色針状晶 (エタノールから再結), mp 172~174°, 得量 0.75 g. $C_{15}H_{14}O_6$ 計算値 C 62.06, H 4.80, 実験値 C 62.13, H 5.04.

4-Hydroxy- ι -oxo-3-coumarindecanoic acid (XII) (IX) 0.5 g と 4% メタノール性 KOH 液 8.0 cc に溶解し, 40 分間加温還流. 白色針状晶 (エタノールより再結), mp 151~152°, 得量 0.4 g. $C_{19}H_{22}O_6$ 計算値 C 65.88, H 6.40, 実験値 C 66.51, H 6.85.

Ethyl 4-hydroxy- β -oxo-3-coumarinpropionate のケトン分解 (XIII) 0.2 g を 3% メタノール性 KOH 液 3.6 cc に溶解し, 25 分間軽く還流煮沸した後常法通り処理. 淡黄色針状晶 (希エタノールより再結), mp 133.5°, 3-acetyl-4-hydroxycoumarin と混融, 融点降下を認めず.

抗菌試験 人型結核菌に対しては血清加キルヒナー培地を用い 21 日間培養を行つて判定した. 黄色ブドウ球菌, 枯草菌, 大腸菌, 赤痢菌に対してはブイヨン培地を使用. 24 時間及び 48 時間培養後判定. なおCandida に対しては Sabourauds ブイヨン培地で 24 時間培養後の判定を行つた.

九州大学医学部薬学科

U. D. C. 547.814 : 615.778

24. 井口定男, 久恒和仁: ピロン誘導体の研究 (第 2 報)

4-Hydroxy- ι -oxo-3-coumarindecanamide 及び関係化合物の合成と抗菌性

Sadao Iguchi and Kazuhito Hisatsune: Studies on Pyrone Derivatives. II. Syntheses and Antibacterial Properties of 4-Hydroxy- ι -oxo-3-coumarindecanamide and Related Compounds.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Kyushu)

4-Hydroxycoumarin derivatives possessing an acid amide group in the terminal end of acyl side chain in 3-position were prepared and submitted to antibacterial tests. These derivatives were prepared by the amination of 3-(ω -carboxyacyl)- and 3-(ω -ethoxycarbonylacyl)-4-hydroxycoumarins to the objective 3-(ω -carbamoylacyl)-4-hydroxycoumarins. The interesting phenomenon observed during this amination is that the oxygen atom of the carbonyl in α -position of 3-acyl group is extremely active and is easily substituted with an imino group when 3-(ω -ethoxycarbonylacyl)-4-hydroxycoumarin is reacted with conc. ammonia water to form 3-(α -imino- ω -ethoxycarbonylalkyl) derivative, followed by the reaction of the terminal ethoxycarbonyl group, affording 3-(α -imino- ω -carbamoylalkyl)-4-hydroxycoumarin. However, none of these α -imino and acid amide derivatives showed any marked antibacterial activity.

(Received November 12, 1956)

前報で著者等はデヒドロ酢酸型及び 3-acyl-4-hydroxycoumarin 型の化合物を対象として, かかる 3 位に acyl 基を有するピロン誘導体のアシル側鎖末端に新たな基を導入した場合, その抗菌性に如何なる変化が現われるかを検討した. その結果先ずアシル側鎖末端にエトキシカルボニル基, カルボキシル基の導入を試みたが, これ等一連の化合物は何れも対応する acyl 体よりもその抗菌力が全般的に低下する傾向を示し, その低下の度合はカルボキシル系の方が著しい事を知つた. 今回は前報に引きつづきアシル側鎖の末端に酸アミド基 (-CONH₂) を有するピロン誘導体の合成を試み, 先ず 4-hydroxycoumarin (C) 型のものにつき成功を取めたので, その合成法に関する知見と抗菌試験の結果を報告する.

4-hydroxycoumarin の 3 位に酸アミド基を有する化合物としては既に Anschütz¹⁾により合成された 3-carbamoyl-4-hydroxycoumarin が知られているが, 今回合成した化合物は 3-(9-carbamoylnonanoyl)-4-

1) Anschütz: Ann. **367**, 178(1909).

hydroxycoumarin (X) 及び 3-(5-carbamoylvaleroyl)-4-hydroxycoumarin (IV) である。合成法としては前報で報告した 3-(9-carboxynonanoyl)-4-hydroxycoumarin (VIII) 及び 3-(5-carboxyvaleroyl)-4-hydroxycoumarin (II) を用い、先ずチオニルクロリドと反応させて対応する酸クロリド (IX) 及び (III)) とし、次にベンゼン中で炭酸アンモニウムと反応させて所期の化合物に誘導する事が出来た。一方この酸クロリド体 (III) をアンモニア水と反応させて目的物を得んとしたが、反応成績体 (V) は予期に反して N 2 個を有し (IV) と異なり遙かに低融点の物質であつて、このものは (IV) に更にアンモニアを反応させた場合にも同様に得る事が出来た。この物質はエタノール性カリで軽く鹼化すると N 1 個は離脱して所期の (IV) となる。(IV) はまた鹼化により (II) に戻るが (V) を過剰のエタノール性カリで強く鹼化すると N は悉く失われ一挙に出発原料の (II) に戻る。そこでこの (V) の 2 個の N 原子の所在が問題となるが、一方の N は当然アシル末端に酸アミド基

(-CONH₂) として存在し、残る 1 個の N は 3 位アシル型側鎖のカルボニル基の O 原子と置換してイミノ基 (=NH) を形成するものと考えられる。かかる同様の反応は 3-acetyl-4-hydroxycoumarin (XV) の場合にも見られ、濃アンモニア水との反応で 1 個の N を含有する結晶 (XVI) が析出するが、このものも塩酸または苛性カリにて処理すると容易に原物質に還元する。先に Oppenheim 等²⁾ はデヒドロ酢酸 (XIII) に濃アンモニア水を反応させてデヒドロ酢酸モノイミド体を合成し、その構造は Feist 等³⁾ により (XIV) 式の如く 3-(α -iminoethyl)-4-hydroxy-6-methylpyrone-(2) であると証明されているので (XV) とアンモニアとの反応成績体 (XVI) もデヒドロ酢酸と同様に 3 位側鎖 α 位のカルボニル基の O がイミノ基に置換した 3-(1-iminoethyl)-4-hydroxycoumarin であると考えられるのである。即ち 3-acetyl- に限らず一般に 3-acyl-4-hydroxycoumarin はいず

れも同様に濃アンモニア水と反応してそれぞれカルボニル基の O がイミノ基に置換した誘導体を容易に作り、それらはまた鹼化により元のアシル体へ還元する共通の性質をもっているが、これ等 3-acyl-4-hydroxycoumarin とかかる含窒素誘導体の間にはデヒドロ酢酸 (XIII) とそのイミノ体 (XIV) との間に見られる赤外線吸

2) Oppenheim, Precht: Ber. 9, 1100(1876).

3) Feist: Ann. 257, 264(1890); Petrenko-Krichenko, Schöttle: Ber. 44, 2830(1911); 45, 3231(1912).

収スペクトル上の関係が認められ、なおイミノ体に関しては (XVI) にも (XIV) にもアシル体に見られないイミノ基特有の顕著なる吸収が認められる。一方 3 位側鎖カルボニル基を有しない 3-ethyl-4-hydroxycoumarin は濃アンモニア水を反応させてもかかる反応成績体を全く生じない。以上の知見から (V) は 3 位側鎖 α 位のカルボニル基の酸素が窒素に置換してイミノ基となり、しかもアシル側鎖末端が酸アミド基となつた 3-(1-imino-5-carbamoylpentyl)-4-hydroxycoumarin であると考えられる。かかる 3-acyl-4-hydroxycoumarin の側鎖 α 位のカルボニル基が極めて reactive で同様な反応に関与している例としては Klosa⁴⁾ によるヒドラジンヒドラーとの反応の際にも見られ、3-acyl-(C) 系列の化合物を用いてそれぞれ 3 位側鎖 α 位にヒドラゾンを形成する事を報告している。

さて次に同じく (IV) を合成する方法としてアシル側鎖の末端がカルボエトキシ基である (I) をアンモニアと反応させて所期のものに誘導する方法も検討した。しかるに (I) と濃アンモニア水との反応に際しては反応時間の長短によつて 2 種の相異なる成績体 (A) 及び (B) を生じた。即ち (I) を濃アンモニア水と反応させると一度原料は溶解し、次いで比較的短時間後再び結晶 (A) の析出を見る。この (A) は分析の結果 N 1 個を含有している。しかし長時間アンモニア水と接触させた場合の成績体 (B) は N 2 個を含有するが、この物質は (V) と全く一致するものである事を知つた。一方 (A) は (IV) と相異なるものである故、前記諸条件から考えて当然 3 位 α 位側鎖のカルボニル基の O が置換されてイミノ基となつた (VI) であると考えられるのである。(VI) はエタノール性カリで鹼化すれば N を離脱すると共に側鎖末端も鹼化されて (II) に戻る。3-(9-carboxynonanoyl)-4-hydroxycoumarin (VIII) 及び 3-(9-ethoxycarbonylnonanoyl)-4-hydroxycoumarin (VII) のアンモニアとの反応も全く同様の経過をたどつた。以上所期の側鎖末端酸アミド型化合物の合成に成功したが、これ等の知見の中で特に興味ありと考えられる事は 3 位アシル側鎖末端にエトキシカルボニル基を有する 4-hydroxycoumarin 誘導体のアンモニア水との反応であつて、先ず最初に反応に関与するのは側鎖 α 位のカルボニル基であり、この最も反応性に富む基がアンモニア水と反応して O が N に置換されてイミド型となり、次いで側鎖末端のエトキシカルボニル基が酸アミド基に変化するという経過を取る事を知つた事である。かくして一連の反応を一応矛盾なく説明し得たと考える。

Table I. Results of Antibacterial Properties

Compounds	<i>St. aur.</i>	<i>E. coli.</i>	<i>S. dysent.</i>
(C)-CONH ₂	<1	<1	<1
(C)-CO(CH ₂) ₄ CONH ₂	<1	<1	<1
(C)- $\overset{\text{NH}}{\underset{\text{NH}}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_4\text{CONH}_2$	<1	<1	<1
(C)- $\overset{\text{NH}}{\underset{\text{NH}}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_4\text{COOC}_2\text{H}_5$	2	<1	<1
(C)-CO(CH ₂) ₈ CONH ₂	<1	<1	<1
(C)- $\overset{\text{NH}}{\underset{\text{NH}}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_8\text{CONH}_2$	<1	<1	<1
(C)- $\overset{\text{NH}}{\underset{\text{NH}}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_8\text{COOC}_2\text{H}_5$	<1	<1	<1
(C)- $\overset{\text{NH}}{\underset{\text{NH}}{\text{C}}}(\text{CH}_2)_8\text{CH}_3$	<1	<1	<1
(C)-CO(CH ₂) ₈ COOC ₂ H ₅	25	<1	<1
(C)-CO(CH ₂) ₈ CH ₃	125	<1	<1

Values $\times 10^4$ are expressed as the maximum dilution at which the test organisms failed to grow. Culture medium: nutrient broth.

かくして得られたアシル側鎖末端酸アミド体並びに関係化合物に就いて抗菌試験を行つた (Table I)。用いた菌株は黄色葡萄球菌、大腸菌及び赤痢菌である。結果は標準とした 3-acyl-系化合物よりもいづれも著しく効力が低下する事が観察された。即ち *Staph. aur.* に対しては対照として用いた 3-decanoyl-(C) は 125 万倍希釈で

⁴ J. Klosa: Arch. Pharm. 288, 356(1955).

その發育を阻止したが, 今回の 3-(9-carbamoylnonanoyl)-(C) (X) 及び 3-(5-carbamoylvaleroyl)-(C) (IV) は共に 1 万倍以下となり, 全く効力を喪失した. なお関係化合物として検討した 3-(1-iminononyl)-(C) (XVII) を初めとしたアシル型側鎖 α 位の O がイミノ基に置換された誘導体はすべて無効であつた.

本研究を通じ御鞭撻を賜つた松村教授に謹謝する. 抗菌試験は九大細菌学教室に依頼したものであつて, 戸田教授並びに徳永氏に深く感謝の意を表する. また元素分析を担当された服部, 蓬来, 多田の三氏に感謝する.

実 験 の 部

4-Hydroxy- ϵ -oxo-3-coumarinhexanamid (IV) (a) 4-hydroxy- ϵ -oxo-3-coumarinhexanoic acid (II) 0.58 g にチオニルクロリドを加え 1 時間 70° に加温, 更に室温に 12 時間放置. 過剰のチオニルクロリドを留去して得られる残渣 (酸クロリド体 (III)) を 20 cc の無水ベンゼンに溶解し, これに炭酸アンモン 0.3 g を加えて 3 時間更に加温, 還流. 生成した粗酸アミド体を沝取, 水洗, 乾燥. 無水アルコールから再結. 白色針状品, mp 208.5~209.5°, 得量 0.24 g. $C_{15}H_{15}O_3N$ 計算値 C 62.28, H 5.23, N 4.84, 実験値 C 62.15, H 5.35, N 4.65. (b) (VII) 0.4 g と 4% メタノール性 KOH 液 2.5 cc との混合液を 25 分間軽く加温, 還流後メタノールを可及的に留去して残渣を塩酸性性とする粗結晶が析出. これを沝取して再結, 得量 0.2 g.

4-Hydroxy- ϵ -oxo-3-coumarindecanamid (X) 4-hydroxy- ϵ -oxo-3-coumarindecanoic acid (VIII) 1.06 g にチオニルクロリドを作用させて得られた酸クロリド体 (IX) を無水ベンゼン 30 cc 中で炭酸アンモン 0.7 g と反応. 加温 3 時間. 白色針状品, mp 201~202°, 得量 0.73 g. $C_{19}H_{23}O_3N$ 計算値 C 66.07, H 6.71, N 4.06, 実験値 C 66.08, H 6.94, N 4.23.

4-Hydroxy- ϵ -imino-3-coumarinhexanamid (V) (a) (II) 1 g から得られた酸クロリド体 (III) を濃アンモニア水 40 cc に冷時加え (III) は溶解し淡黄緑色を呈する. 12 時間放置後析出せる結晶を沝取, 乾燥. 希エタノールから再結. 白色針状品, mp 193~194°, 得量 0.8 g. $C_{15}H_{16}O_4N_2$ 計算値 C 62.49, H 5.59, N 9.72, 実験値 C 62.35, H 5.43, N 9.96.

(b) (I) 0.5 g を濃アンモニア水 24 cc に溶解して恒温槽 (25°) 中で振盪をつづける. 約 30 分後より漸次性状を変化して来て高融点となつてくる. 徹底的に振盪反応をつづけた後 (約 40 日) 粗結晶を沝取し, 再結晶を行つたところ反応成績体は (V) であつた, 得量 0.4 g.

4-Hydroxy- ϵ -imino-3-coumarindecanamid (XI) (VIII) 1 g にチオニルクロリドを作用させて得られた酸クロリド体 (IX) と濃アンモニア水 40 cc を用い, (V) と同様操作, 白色針状品 (希エタノールから再結), mp 167~169°, 得量 0.2 g. $C_{19}H_{24}O_4N_2$ 計算値 C 66.26, H 7.02, N 8.13, 実験値 C 66.10, H 7.28, N 7.88.

Ethyl 4-hydroxy- ϵ -imino-3-coumarinhexanoate (VI) (I) 0.5 g を濃アンモニア水 20 cc に溶解し, 室温 (18~22°) に 24 時間放置して析出せる結晶を沝取, 乾燥. 希エタノールから再結. 白色針状品, mp 116~116.5°, 得量 0.4 g. $C_{17}H_{19}O_5N$ 計算値 C 64.34, H 6.04, N 4.41, 実験値 C 63.94, H 5.98, N 4.37.

Ethyl 4-hydroxy- ϵ -imino-3-coumarindecanoate (XII) ethyl 4-hydroxy- ϵ -oxo-3-coumarindecanoate (VII) 0.3 g をアンモニアを飽和したエタノール 10 cc に溶解し, 室温に 5 時間放置後, エタノールを減圧留去して得たる残渣を希エタノールから再結. 白色針状品, mp 116~117.5°, 得量 0.2 g. $C_{21}H_{27}O_5N$ 計算値 C 67.54, H 7.29, N 3.75, 実験値 C 67.98, H 7.77, N 4.09.

3-(1-Iminoethyl)-4-hydroxycoumarin (XVI) 3-acetyl-4-hydroxycoumarin (XV) 0.3 g, 濃アンモニア水 12 cc を用い (VI) と同様操作. 白色針状品 (希エタノールから再結), mp 231~232.5°, 得量 0.2 g. $C_{11}H_{19}O_3N$ 計算値 C 65.02, H 4.46, N 6.89, 実験値 C 65.35, H 5.05, N 6.97.

3-(1-Iminononyl)-4-hydroxycoumarin (XVII) 3-decanoyl-4-hydroxycoumarin 0.6 g を濃アンモニア水 20 cc とエタノール 6 cc との混液に加温溶解し, 室温に 24 時間放置して析出する結晶を沝取, 乾燥, 希エタノールから再結. 白色針状品, mp 143~144.5°, 得量 0.3 g. $C_{19}H_{25}O_3N$ 計算値 C 72.35, H 7.99, N 4.44, 実験値 C 72.26, H 7.96, N 4.60.

4-Hydroxy-3-coumarinacetamid (XVIII) Anschütz¹⁾ の方法により合成した.

抗菌試験 ブイヨン培地を使用, 24 時間培養後判定を行つた.