Table V. Determination of Epirenamine·HCl and Phenylephrine·HCl in their Mixture

Calcd.		Found	
Epirenamine·HCl (γ/cc.)	Phenylephrine·HCl (γ/cc.)	Epirenamine·HCl (γ/cc.)	Phenylephrine·HCl (γ/cc.)
50.0	50.0	47.6	48.2
60.0	60.0	58.2	58.5
70.0	70.0	68.4	67.9
80.0	80.0	78.2	77.2
90.0	90.0	87.5	88.3
100.0	100.0	97.5	98.0
200.0	200.0	192.0	194.5

終わりに臨み本研究に際し終始御懇篤なる御指導を賜わった京都大学教授 掛見喜一郎博士，ならびに同助教授 有田隆一博士に対し心より謹謝します。

奈良医大病院薬局

UDC 615.778.47-011

71. 今戸佐太郎：2-(Isonicotinoylhydrazono)propionic Acid の金属キレートに
おける理化学的研究 (第 1 報) 2-(Isonicotinoylhydrazono)propionic
Acid の金属キレートの合成

Sataro Imado : Physicochemical Studies on 2-(Isonicotinoylhydrazono)propionic
Acid-Metal Chelates. I. Synthesis of Metal Chelates from
2-(Isonicotinoylhydrazono)propionic Acid.

(Osaka Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd.*1)

2-(Isonicotinoylhydrazono)propionic acid is a tridentate ligand possessing three donor groups and formed metal chelates with bivalent or trivalent metal ion in 2:1 ratio. These chelates were isolated and their properties were examined. A chelate having the composition of calcium bis[2-(isonicotinoylhydrazono)propionate] calcium(II) and this chelate was considered to be the stable enol type chelate.

(Received June 27, 1960)

すでに isonicotinohydrazide (INH) およびその誘導体の金属キレート化合物については、キレート生成能と抗菌作用および親脂性との関係等について数多くの報告があるが、その配位子の多くは 2 座配位子であつてここに述べる 2-(isonicotinoylhydrazono)propionic acid (IP) のような 3 座配位子については言及した記載はない。そこで著者は IP を含む種々の金属キレート化合物を製しその性質および構造を究明した。IP はすでに臨床的にもその薬効は証明され、Carrara 等¹⁾ によつて発見されたものであるが、結核治療に必要なカルシウムを含むキレート化合物を製しその性質を究明することは有意義である。まず IP のナトリウム塩を製し、水より 2 回再結したものを原料とし、その 2 分子量に対して 1 原子の割合に金属塩を作用させ IP 対金属イオンの比が 2:1 のキレートを製した。その際キレート化合物は酸性域から得られ chelation の有無は著明な pH の低下、水に対する溶解度の極端な減少、生成物質の着色、後に述べる振動スペクトルおよび元素分析値のキレート構造の理論値との一致からキレート生成を推定した。これらの構造は Carl²⁾, Fallab³⁾, Erlenmeyer⁴⁾, および Cymerman-

*1 Kashima-cho, Higashi-yodogawa-ku, Osaka.

1) G. Carrara, F.M. Chiancone, *et al.* : Gazz. chim. ital. **82**, 652(1952).

2) E. Carl, P. Marquardt : Z. Naturforsch. **7b**, 574(1952) (C. A. **47**, 4499(1953)).

3) S. Fallab, H. Erlenmeyer, *et al.* : Helv. Chim. Acta **36**, 610(1953).

4) H. Erlenmeyer, *et al.* : *Ibid.* **37**, 636, 2010(1954).

Craig⁵⁾ 等が INH のキレートにおいて推定した Chart 1 に示される (I) の構造から考察すると, (II)~(V) のように模式的に書かれる 4 種類が生成する可能性がある. (II), (IV), および (V) はエノール型キレートを示し, (III) はケト型キレートである. (V) は中心金属イオンが配位数 4 を有する場合に推定される構造であつて, Cu^{2+} および Zn^{2+} のキレートにおいて考えられた. これらの構造は第 2 報および第 3 報において述べる X 線的方法, IR および UV スペクトル, およびつぎに述べる実験的方法によつて確認された. (III) 式によつて示される Ca^{2+} のキレートは約 200 倍の熱湯に溶解するが, アンモニア水で中和することによつて約 1:1 の割合で温湯に溶解し澄明微黄色の溶液となり水酸化カルシウムを遊離しない. これは単離は行なわなかつたが, アンモニウム塩 (VI) の生成のためと考えられ, この (VI) の溶液に塩化カルシウムの水溶液を注加するとしばらくして反応し, 微黄色の極めて安定な 10 分子の結晶水を有する (VII) が生成する. この反応においてアンモニアのかわりに 2-aminoethanol を使用することによつて対応する 2-aminoethanol 付加化合物が得られる. (VII) は水溶液では pH 7.6~7.8 を示し, 2-aminoethanol 付加化合物は pH 8.0~8.2 を示すが, 希塩酸で pH 5.4~5.6 にすると再び (III) を得ることができる. (VII) は約 200 倍の熱湯に溶解するが 2-aminoethanol 付加化合物は約 50 倍の熱湯に溶解する. (VII) および 2-aminoethanol 付加化合物はいずれも元素分析値, UV および IR スペクトルで妥当であることが証明された.

Chart 1.

M: Metal (Coordination number 4~6)

なお (II) は中心金属イオンが 3 価のキレートであつて Al^{3+} , Cr^{3+} , および Fe^{3+} の硝酸塩または塩酸塩を使

5) J. Cymmerman-Craig, S. D. Rubbo: Nature **176**, 34(1955).

用してキレート製する際に遊離する 1 分子量の酸を重炭酸ナトリウム等で中和するしないにも関係なく、同一のキレートを得ることができた。これらの事実よりカルボニル基がエノール化して配位するために錯体は 2 価または 1 価の負電荷をもつた錯基を有するキレートであることを認めた。反応に際し直ちに結晶が析出しない場合は一たんコロイド状沈殿を生じつぎに溶解し、後に徐々に極めて難溶性の結晶が沈殿または析出した。容易に反応が進行しない場合は少時間加温する必要があつた。これらキレート中の金属イオンを水溶液中で検索した結果、反応は陰性で強酸性にすることにより陽性の反応を示した。たとえば Cu^{2+} および Fe^{2+} キレートでは ferrocyanide, ferricyanide, および thiocyanate のいずれを使用しても陰性であつたが、強酸性にすることにより陽性を示した。

これらキレートについて汚紙クロマトグラフィー (PPC) を行なつた結果を Table I に示す。

Table I. Rf Values of Metal Chelates of IP on Toyo Roshi Filter Paper, No. 50.

Compound	Rf	Metal ion	Rf	Reagent
$[(\text{IP})_2\text{Cr}(\text{III})]^-$	0.58	Cr^{3+}	0.17	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{NaOH} + \text{AgNO}_3$
$[(\text{IP})_2\text{Fe}(\text{III})]^-$	0.58	Fe^{3+}	0.14	ferrocyanide
$[(\text{IP})_2\text{Al}(\text{III})]^-$	0.57	Al^{3+}	0.21	alizarin (ammoniacal)
$[(\text{IP})_2\text{Cu}(\text{II})]^{2-}$	0.55	Cu^{2+}	0.17	rubeanic acid (ammoniacal)
$[(\text{IP})_2\text{Ni}(\text{II})]^{2-}$	0.31	Ni^{2+}	0.16	rubeanic acid (ammoniacal)
$[(\text{IP})_2\text{Co}(\text{II})]^{2-}$	0.58	Co^{2+}	0.14	alizarin (ammoniacal)
$[(\text{IP})_2\text{Zn}(\text{II})]^{2-}$	0.57	Zn^{2+}	0.48	alizarin (ammoniacal)
$[(\text{IP})_2\text{Fe}(\text{II})]^{2-}$	0.55	Fe^{2+}	0.10	ferrocyanide
$[(\text{IP})_2\text{Ca}(\text{II})]^{2-}$	0.54			
$[(\text{IP})_2\text{Ca}(\text{II})]$	0.57	Ca^{2+}	0.20	alizarin (ammoniacal)
$[(\text{IP})_2\text{Mg}(\text{II})]$	0.55	Mg^{2+}	0.13	alizarin (ammoniacal)
$[(\text{IP})_2\text{Ba}(\text{II})]$	0.59	Ba^{2+}	0.19	alizarin (ammoniacal)

Solvent system: BuOH-dioxane (3:1) saturated with water.

各種の展開剤を使用して試みたが butanol-dioxane (3:1) に水を飽和させた展開剤を使用しすぐれた結果が得られた。大部分の Rf 値が 0.55 前後にあり、中心金属イオンが 3 価のものは 2 価のものに比し僅かではあるが高い値を示す傾向がみられた。総体的に金属イオンの方がキレート化合物に比し遙かに高いことが認められ、キレートにおいては配位結合性の大きなものほど高く、イオン結合性の大きなものほど低い値を示す傾向があるように思われる。

実 験 の 部

Sodium 2-(isonicotinoylhydrazono)propionate tetrahydrate (以下 IPNa) 工場製品を水 1, 物質 1 の割合に温時溶解, 再結し, 少量の冷水で水洗後, EtOH で洗浄, 風乾。無色柱状晶。 $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_3\text{Na} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 35.88, H 5.32, N 13.95, 実験値 C 35.43, H 5.32, N 13.38。

Bis[2-(isonicotinoylhydrazono)propionic acid] calcium(II) complex salt heptahydrate 13.5 g の IPNa を水 25 cc に溶解し, CaCl_2 28 g の水 25 cc 溶液を注加すれば結晶が析出。約 200 倍の熱湯より再結。無色 orthorhombic の美しい結晶を得る。収量 14.5 g。 $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{N}_6\text{Ca} \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 37.54, H 5.19, N 14.53, 実験値 C 38.10, H 5.31, N 14.23。

Calcium Bis[2-(isonicotinoylhydrazono)propionate] calcium(II) complex salt decahydrate 前記 Ca^{2+} キレート 25 g を水 25 cc に懸垂して NH_3 水 (20%) 20 cc を加え中和すれば液は黄色澄明となる。そのアンモニウム塩水溶液に CaCl_2 4.8 g を 25 cc の水に溶解し加えれば, しばらくして微黄色の目的物が析出。熱湯 200 倍より再結晶すれば微黄色透明な monoclinic の結晶が得られる。収量 24 g。 $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{N}_6\text{Ca}_2 \cdot 10 \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 32.24, H 5.07, N 12.54, 実験値 C 32.71, H 5.24, N 13.22。

Bis(2-aminoethanol) bis[2-(isonicotinoylhydrazono)propionic acid] calcium(II) complex salt octahydrate Ca^{2+} キレート 2.9 g, 2-aminoethanol 0.6 g および水 1 cc を合し加熱して全く溶解させ熱時戸過し放冷すれば黄色透明の結晶が析出。水約 50 cc で再結すれば monoclinic の結晶系の目的物が得られる。収量 0.7 g。 $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_8\text{N}_6\text{Ca} \cdot 8 \text{H}_2\text{O}$ 計算値 C 32.67, H 5.69, N 13.86, Ca 6.97, 実験値 C 33.14, H 5.25, N 13.16, Ca 6.63。

Bis[2-(isonicotinoylhydrazono)propionic acid] magnesium(II) complex salt dodecahydrate 1 g の IPNa を 25 cc の水に溶解したものに 0.44 g の $\text{MgSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$ を 25 cc の水に溶解したものを合し, その無色透明の溶液を水浴上で $\frac{1}{3}$ 容にまで濃縮し放冷すれば無色針晶が析出。水に極めて易溶, 85° で軟化, 103°

で溶融、それ以上の温度で再び固化し、 260° 以上で分解する。収量 0.9 g. $C_{18}H_{16}O_6N_6Mg \cdot 12 H_2O$ 計算値 C 33.13, H 6.13, N 12.88, 実験値 C 32.70, H 6.59, N 13.12.

Bis[2-(isonicotinoylhydrazono)propionic acid] barium(II) complex salt pentahydrate 1 g の IPNa を 25 cc の水に溶解し、0.4 g の $BaCl_2 \cdot 2 H_2O$ を 25 cc の水に溶解したものを加えると直ちに白濁するが消失するとともに無色柱状晶が析出。少量の熱湯で再結。mp $255 \sim 256^{\circ}$ (decomp), 収量 0.9 g. $C_{18}H_{16}O_6N_6Ba \cdot 5 H_2O$ 計算値 C 33.80, H 4.07, N 13.15, 実験値 C 33.43, H 4.37, N 13.12.

Bis[2-(isonicotinoylhydrazono)propionic acid] manganese(II) complex salt tetrahydrate 1 g の IPNa を水 25 cc 中に溶解し、0.4 g の $MnSO_4 \cdot 4 H_2O$ を水 25 cc に溶解したものを注加すると液の色は褐色となるが結晶は析出しない。つぎにこの液を約 $\frac{1}{2}$ 容に迄濃縮して放冷すると褐色の結晶が少量析出するが、なお 2 昼夜放置すると水に極めて難溶性の褐色砂状晶が殆んど定量的に析出。 $C_{18}H_{16}O_6N_6Mn \cdot 4 H_2O$ 計算値 C 40.07, H 4.45, N 15.58, 実験値 C 40.06, H 4.90, N 15.76.

Bis[2-(isonicotinoylhydrazono)propionic acid] zinc(II) complex salt tetrahydrate 1 g の IPNa を水 25 cc に溶解し、 $ZnCl_2$ 0.24 g を 25 cc の水に溶解した溶液中に徐々に注加すると溶液は最初は無色澄明であるが次第に微黄色となり結晶は析出しないが、一夜放置すれば微黄色透明の砂状晶が析出。収量 0.9 g. $C_{18}H_{16}O_6N_6Zn \cdot 4 H_2O$ 計算値 C 39.34, H 4.37, N 15.30, 実験値 C 38.96, H 4.96, N 15.52.

Bis[2-(isonicotinoylhydrazono)propionic acid] iron(II) complex salt tetrahydrate 1 g の IPNa を 25 cc の水に溶解し、それに glucose 1 g を加え 0.3 g の $FeSO_4 \cdot 7 H_2O$ を 25 cc の水に溶解したものを注加する。最初赤紫色に呈色しつぎに赤褐色となり、最後に濃青緑色結晶性粉末を析出。なるべく空気に接触しないように汙過し速やかに水、EtOH および Et_2O の順に洗浄し、風乾後不活性ガス中に保存する。水および有機溶媒に難溶。収量 0.7 g. $C_{18}H_{16}O_6N_6Fe \cdot 4 H_2O$ 計算値 C 40.00, H 4.44, N 15.56, 実験値 C 40.30, H 4.83, N 15.85.

Bis[2-(isonicotinoylhydrazono)propionic acid] nickel(II) complex salt hexahydrate 1 g の IPNa を 25 cc の水に溶解し $NiSO_4 \cdot 6 H_2O$ 0.5 g を水 25 cc に溶解したものを加えると液の色は褐変し、しばらくして褐色砂状晶が析出。収量 0.6 g. 水および有機溶媒に極めて難溶。 $C_{18}H_{16}O_6N_6Ni \cdot 6 H_2O$ 計算値 C 38.66, H 5.01, N 15.03, 実験値 C 38.89, H 5.53, N 15.65.

Bis[2-(isonicotinoylhydrazono)propionic acid] cobalt(II) complex salt tetrahydrate 1 g の IPNa を 25 cc の水に溶解し、0.4 g の $CoCl_2 \cdot 6 H_2O$ を 25 cc の水に溶解したものを徐々に注加すれば、一旦完全に溶解し液の色は紫紅色より褐色となり遂に褐色砂状晶が定量的に析出。水および有機溶媒に難溶。 $C_{18}H_{16}O_6N_6Co \cdot 4 H_2O$ 計算値 C 39.78, H 4.42, N 15.47, 実験値 C 38.50, H 4.63, N 14.97.

Bis[2-(isonicotinoylhydrazono)propionic acid] copper(II) complex salt trihydrate 1 g の IPNa を 25 cc の水に溶解し、 $CuCl_2 \cdot 2 H_2O$ 0.3 g を水 25 cc に溶解したものを注加する。緑色コロイド状沈殿を生じ 1 hr 加温すれば結晶性青色粉末に変ずる。水に極めて難溶。mp $230 \sim 231^{\circ}$ (decomp), 収量 0.8 g. $C_{18}H_{16}O_6N_6Cu \cdot 3 H_2O$ 計算値 C 40.75, H 4.15, N 15.55, 実験値 C 41.34, H 3.64, N 16.12.

Bis[2-(isonicotinoylhydrazono)propionic acid] aluminium(III) complex salt tetrahydrate 1 g の IPNa を 25 cc の水に溶解し、0.7 g の $Al(NO_3)_3 \cdot 9 H_2O$ を水 25 cc に溶解したものを加え加温した後一夜放置。反応の初期では液は微黄色澄明であるが徐々に結晶が析出。熱湯より再結。微黄色透明 orthorhombic の結晶で 300° 以上で分解する。収量 0.8 g. $C_{18}H_{16}O_6N_6Al \cdot 4 H_2O$ 計算値 C 42.35, H 4.51, N 16.47, 実験値 C 42.13, H 4.79, N 16.53.

Bis[2-(isonicotinoylhydrazono)propionic acid] iron(III) complex salt tetrahydrate 1 g の IPNa を水 25 cc に溶解し、つぎに $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$ 0.5 g を水 25 cc に溶解し両液を合すれば赤褐色澄明な溶液となりしばらくして赤褐色結晶性沈殿を生成する。水および有機溶媒に難溶。 $C_{18}H_{16}O_6N_6Fe \cdot 4 H_2O$ 計算値 C 40.15, H 4.65, N 15.61, 実験値 C 39.62, H 4.59, N 15.73.

Bis[2-(isonicotinoylhydrazono)propionic acid] chromium(III) complex salt tetrahydrate 1 g の IPNa を 25 cc の水に溶解し、 $[Cr(OH)_2Cl_2] \cdot Cl \cdot 2 H_2O$ 0.5 g を 25 cc の水に溶解して徐々に注加すれば最初に緑色となり青色をへて褐色となるが結晶は析出しない。一昼夜放置後黒褐色沈殿を生ず。 $C_{18}H_{16}O_6N_6Cr \cdot 4 H_2O$ 計算値 C 40.37, H 4.30, N 15.69, 実験値 C 40.94, H 4.67, N 15.95.

濾紙クロマトグラフィー 東洋濾紙 No. 50 を使用し $BuOH \cdot dioxane$ (3:1) に水を飽和させた溶液を展開剤として 6~7 hr 展開を行なつた。試料の濃度は 1×10^{-4} または $5 \times 10^{-5} M$ を使用した。検出試薬はアリザリン+ NH_3 によつて Na, Ca, Zn, Co, Al, Ba, および Mg の各イオンを検出し、 NH_3 +ジチゾンによつて Co, Mn, Zn 各イオンを、ジチゾン試液によつて Zn イオンを、ルベアン酸+ NH_3 試薬により Co, Cu, Ni 各イオンを、 $K_4Fe(CN)_6$ 試液により Fe イオンを、 H_2O_2 +NaOH で Cr イオンを CrO_5^{2-} にして $AgNO_2$ で検出した。