薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (11) 1293 ~ 1297 (1967)

UDC 547.826.1.07

216. 宇野 準, 船引博子, 入江 明, 吉村嘉男: アミノ酸類, ヌクレオシド類,
およびビタミン B₆ 類のニコチン酸誘導体の合成

Hitoshi Uno, Hiroko Funabiki, Akira Irie, and Yoshio Yoshimura :
Syntheses of Nicotinic Acid Derivatives of Amino Acids,
Nucleosides, and Vitamin B₆ Groups.

(Research Laboratory, Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.*¹)

Amino acid esters, nucleosides, and vitamin B₆ were reacted with nicotinoyl chloride and N-nicotinoyl derivatives of amino acids and nicotinic acid esters of nucleosides and vitamin B₆ were prepared.

(Received October 15, 1966)

ニコチン酸は NAD の構成成分としての生化学的作用の他に, 血中コレステロール低下作用,¹⁾ 末梢血管拡張作用,²⁾ あるいは糖代謝への影響³⁾ などの興味ある薬理作用を持つことが報告されている. 著者等はニコチン酸の薬理作用に興味を持ち, 生体内でニコチン酸を遊離し, その薬理作用を示すことを期待して, 種々の生体内成分のニコチン酸誘導体を合成した.

合成した化合物は N-ニコチノイルアミノ酸類およびヌクレオシド類, ビタミン B₆ 類のニコチン酸エステル誘導体である.

N-ニコチノイルアミノ酸類はアミノ酸エチルエステル類を当モルのニコチン酸クロリド塩酸塩とピリジン中反応させて得られた N-ニコチノイルアミノ酸エチルエステル類のエステル部分を, 希アルカリで水解して得た (Table I). アミノ酸としては天然型の L- 体を主としたそれぞれ異なった型のアミノ酸, すなわち中性アミノ酸としては valine, β -alanine, leucine, phenyl alanine, および methionine; 塩基性アミノ酸として lysine および ornithine; 酸性アミノ酸として aspartic acid および glutamic acid を選んだ.

つぎにヌクレオシド類に過剰のニコチン酸クロリド塩酸塩をピリジン中室温で反応させヌクレオシド類のニコチン酸エステル類を得た (Table II). この際 adenosine では 4 ケのニコチン酸が結合した化合物が得られるが guanosine, inosine, xanthosine, および uridine からは 3 ケのニコチン酸が結合した化合物が得られた. これらの化合物は過ヨード酸を消費せず糖部分の水酸基にニコチン酸が結合していることが示唆される. XIII, XIV, XV, XVI をそれぞれ希塩酸で処理したのち水でペーパークロマトグラフィーを行なうと adenine, guanine, hypoxanthine, xanthine に相当する spot とともに共通して Rf 0.9 の spot を与える. この spot は過ヨード酸を消費するが, 希塩酸処理液をヒドロキシルアミンで処理すると過ヨード酸を消費する spot が消失する. またこの spot は水で抽出し紫外部 (UV) 吸収を測定すると 260 m μ 付近にニコチン酸特有の吸収を示し triniticotinoyl ribose であろうと思われる. XIII からは Rf 0.9 の spot 以外には adenine と一致する spot が得られ塩基部分に結合していると思われるニコチン酸の位置は確認できなかった.

pyridoxine 塩酸塩および pyridoxamine 塩酸塩をピリジン中室温で 3 倍モルのニコチン酸クロリドと反応させそれぞれ XIII, XIX を得た. また Korytnyk⁴⁾ の方法により合成した 3, α^4 -O-isopropylidenepyridoxine, および α^4,α^5 -O-isopropylidenepyridoxine からはそれぞれ XX, XXI を得た. これらを酸で処理すると前者からは XXII

*¹ Ebie-kami-2-chome, Fukushimaku, Osaka.

1) R. Altschull, A. Hoffer, J.D. Stephan: Arch. Biochem. Biophys., **54**, 558 (1955).

2) T.D. Spies, W.B. Bean, R.E. Stone: J. Am. Med. Assoc., **111**, 584 (1938).

3) I. A. Mirsky, R. Jinks: Endocrinology, **60**, 318 (1957).

4) W. Korytnyk: J. Org. Chem., **27**, 3724 (1962).

TABLE I. N-Nicotinoyl Amino Acids

Compound ^{a)}	m.p. (°C)	[α] _D ^{b)}	Yield ^{b)} (%)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
DL-(CH ₃) ₂ CH-CH-COOH NH-Nic	214~216		61	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ N ₂	59.44	6.35	12.61	59.60	6.33	12.43
L-(CH ₃) ₂ CH-CH-COOH NH-Nic	222~224	24 +15.7° (c=1.00, 50% EtOH)	33	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ N ₂	59.44	6.35	12.61	59.11	6.45	12.45
L-(CH ₃) ₂ CH-CH ₂ -CH-COOH NH-Nic	185~187	29 - 6.2° (c=1.00, 50% EtOH)	20	C ₁₂ H ₁₆ O ₃ N ₂	61.00	6.83	11.86	60.74	7.11	11.97
Nic-NHCH ₂ CH ₂ COOH	157~159		12	C ₉ H ₁₀ O ₃ N ₂	55.66	5.19	14.43	55.76	5.44	14.68
L-C ₆ H ₅ -CH ₂ -CH-COOH ^{c)} NH-Nic	178~180	26 -34.9° (c=1.00, 50% EtOH)	40	C ₁₅ H ₁₄ O ₃ N ₂	66.65	5.22	10.37	66.84	5.34	10.09
DL-CH ₃ S(CH ₂) ₂ CH-COOH NH-Nic	216~218		56	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ N ₂ S	51.95	5.55	11.02	51.54	5.58	10.76
L-CH ₃ S(CH ₂) ₂ CH-COOH NH-Nic	198~200	29 -21.5° (c=1.00, 50% EtOH)	39	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ N ₂ S	51.95	5.55	11.02	51.74	5.69	11.31
L-Nic-NH(CH ₃) ₃ CH-COOH NH-Nic	225~227	26 - 7.5° (c=1.00, 50% EtOH)	17	C ₁₇ H ₁₈ O ₄ N ₄	59.64	5.30	16.37	59.42	5.47	16.52
L-Nic-NH(CH ₂) ₄ CH-COOH NH-Nic	195~197	26 - 2.76° (c=1.05, H ₂ O)	46	C ₁₈ H ₂₀ O ₄ N ₄	60.66	5.66	15.72	60.50	5.76	15.82
L-HOOC-CH ₂ -CH-COOH NH-Nic	185~187	26 +15.04° (c=1.13, H ₂ O)	36	C ₁₀ H ₁₀ O ₅ N ₂	50.42	4.23	11.76	50.07	4.33	11.59
L-HOOC(CH ₂) ₂ -CH-COOEt Nic	163~165	22 -22.5° (c=1.00, 50% EtOH)	2	C ₁₃ H ₁₆ O ₅ N ₂	55.71	5.75	10.00	55.49	5.70	9.97

b) Yields were calculated from amino acid ethyl esters.

c) H.T. Huang, C. Niemann: J. Am. Chem. Soc., **73**, 1555 (1951).

TABLE II. Nicotinoyl Esters of Nucleosides

Compounds	m.p. (°C)	Yield ^{a)} (%)	Formula	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
5'-O-Nicotinoyladenosine ^{b)} (XII)	135~140 200~205 ^{c)}	32	C ₁₆ H ₁₆ O ₈ N ₆ ^{c)} + C ₆ H ₃ O ₇ N ₃	43.93	3.18	20.96	43.25	3.16	20.55
N ⁶ -2',3',5'-O-Tetra- nicotinoyladenosine ^{b)} (XIII)	105~110	78	C ₃₄ H ₂₆ O ₈ N ₉ • 1/2 H ₂ O	58.62	3.76	18.10	58.41	3.77	17.85
2',3',5'-Tri-O- nicotinoylguanosine (XIV)	160~180	43	C ₂₈ H ₂₂ O ₈ N ₈	56.19	3.71	18.71	55.84	4.06	18.97
2',3',5'-Tri-O- nicotinoylinosine (XV)	178~181	78	C ₂₈ H ₂₁ O ₈ N ₇	57.63	3.63	16.81	57.98	3.86	16.79
2',3',5'-Tri-O- nicotinoylxanthosine (XVI)	175~180	40	C ₂₈ H ₂₁ O ₉ N ₇ • H ₂ O	54.46	3.75	15.88	54.46	3.88	15.70
Trinicotinoyluridine (XVII)	177~178	48	C ₂₇ H ₂₁ O ₉ N ₅	57.96	3.78	12.52	57.42	3.82	13.00

a) Yields were calculated from Nucleosides.

b) F. Reiff: Chem. Ber., 89, 2853 (1956).

c) Picrate.

が得られたが，後者からは 3-O-nicotinoylpyridoxine は得られず，ニコチン酸を回収した。Korytnyk 等⁵⁾ は 3-O-acyl- α^4, α^5 -O-isopropylidenepyridoxine を酸処理し acyl 基が α^4 位に転位した α^4 -O-acyl 体を得ているが，上記の実験では α^4 -O-nicotinoylpyridoxine は得られなかった。Korytnyk,⁵⁾ Uchibayashi⁶⁾ は pyridoxine を部分的に acyl 化して 3, α^4 -di-O-acyl 体を得ている。pyridoxine 塩酸塩をクロロホルム中ビリジンの存在下 2 当量のニコチン酸クロリド塩酸塩と反応させて得られる化合物は，元素分析値は 2 ケのニコチン酸が結合していることを示すが，Gibbs の試薬に陽性の反応を示した核磁気共鳴 (NMR) で 4-CH₂ および 5-CH₂ の proton の chemical shift が pyridoxine のそれよりそれぞれ約 50 c.p.s. ずつ低磁場に shift することにより α^4, α^5 -di-O-nicotinoylpyridoxine (XXIII) と思われる。また pyridoxal 塩酸塩を 1 当量のニコチン酸クロリド塩酸塩と反応させると mononicotinoyl 体を得られるが，NMR で 4-CH の proton の chemical shift が低磁場に shift せず，5-CH₂ の proton が AB 型の四重線になることおよび過クロール鉄反応陰性であることから，6-methyl-7-nicotinoyloxy-1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridine (XXIV) の構造を考える。また pyridoxal 塩酸塩に 2 当量のニコチン酸クロリド塩酸塩を作用させると dinicotinoyl 体を得られるが，この NMR は Korytnyk⁵⁾ の報告している diacyl pyridoxal のそれとよく一致し 6-methyl-1,7-dinicotinoyloxy-1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridine (XXV) と思われる。

TABLE III. Rf Values of Hydrolysis Products of Nicotinoyl Nucleosides

Compounds	Rf			
	Solvent A ^{a)}		Solvent B ^{b)}	
Tetranicotinoyladenosine (XIII)	0.40	0.89		
Tetranicotinoylguanosine (XIV)	0.42	0.90	0.03	0.28
Trinicotinoylinosine (XV)	0.61	0.91	0.09	0.26
Trinicotinoylxanthosine (XVI)	0.47	0.91	0.07	0.25
Adenosine	0.38		0.99	
Guanosine	0.37		0.06	
Inosine	0.59		0.10	
Xanthosine	0.46		0.06	

a) solvent A: H₂O (pH 10)b) solvent B: BuOH saturated with H₂O

5) W. Korytnyk, B. Paul: Tetrahedron Letters, 8, 777 (1966).

6) M. Uchibayashi: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 9, 182 (1961).

TABLE IV. NMR spectra of Nicotinoyl Vitamin B₆ in DMSO

Compounds	Chemical shifts	
	4CH ₂ or CH (c.p.s.)	5CH ₂ (c.p.s.)
Pyridoxine	293	278
α^5 -O-Nicotinoylpyridoxine (XX)	290	335
α^4, α^5 -Di-O-Nicotinoylpyridoxine (XXIII)	342	337
3, α^4, α^5 -Tri-O-nicotinoylpyridoxine (XVIII)	344	338
Pyridoxal	305~336 (AB type) quartet	407
6-Methyl-7-nicotinoyloxy- 1,3-dihydrofuro[3,4- <i>c</i>]pyridine (XXIV)	292~322 (AB type) quartet	390
6-Methyl-1,7-dinicotinoyloxy- 1,3-dihydrofuro[3,4- <i>c</i>]pyridine (XXV)	310~342 (AB type) quartet	?

以上合成した化合物の中でニコチン酸エステル類はいずれもマウスにおいて経口投与でグルコース負荷による血糖上昇を抑制し、また血中コレステロール値を低下させたが特に XXII にその作用が強かった。

実 験 の 部

N-Nicotinoyl amino acid 類 (Table I) aminoacid ethyl ester 類を pyridine に溶解当モルの nicotinoyl chloride HCl を加え室温で 3 hr. 攪拌. pyridine HCl を除去し、溶媒を減圧で留去、残渣を水に溶解、NaHCO₃ で中和析出する生成物を CHCl₃ で抽出。CHCl₃ 留去後残渣に *N* KOH を加え室温で 3~5 hr. 攪拌. 1 夜放置し *N* HCl で中和、減圧で濃縮析出する結晶を回収、水より再結晶。

Nucleoside 類の nicotinoyl 誘導体 (Table II) nucleoside 類を pyridine に溶解、3~6 倍モルの nicotinoyl chloride HCl を加え室温で 3~5 hr. 攪拌. 1 夜放置し pyridine HCl を除去し、減圧 50° 以下で溶媒を留去、残渣を水に溶解、CHCl₃ で抽出。CHCl₃ 層は NaHCO₃ 水溶液および水で洗浄、Na₂SO₄ 乾燥後溶媒を留去。残渣に ether を加え固化させる。EtOH-ether より再結晶。

3, α^4, α^5 -Tri-O-nicotinoylpyridoxine (XVIII) pyridoxine HCl 8.24 g. および nicotinoylchloride HCl 23.3 g. を CHCl₃ 60 ml. に加え氷冷攪拌下 pyridine 140 ml. を滴加、室温で 3 hr. 攪拌後 1 夜放置. pyridine HCl を除去し、溶媒を減圧留去、残渣を水に溶解、CHCl₃ で抽出、CHCl₃ 層は NaHCO₃ 水溶液、水で洗浄し CHCl₃ を留去。残渣を C₆H₆ 8 ml. に溶解、Al₂O₃ のカラム (2×20 cm.) に吸着。C₆H₆ 300 ml. で溶出する部分を集め C₆H₆ を留去させ残渣を ether で洗浄乾燥 7.6 g. m.p. 115~116.5°. C₂₆H₂₀O₆N₄ Anal. Calcd.: C, 64.46; H, 4.16; N, 11.57. Found: C, 65.03; H, 4.53; N, 11.81.

3, α^5 -O- α^4 -N-Trinicotinoylpyridoxamine (XIX) pyridoxamine·2HCl 2.41 g. を pyridine 50 ml. に加え nicotinoylchloride HCl 5.4 g. を加え室温で 3 hr. 攪拌. 1 夜放置. pyridine HCl を除去し、溶媒を減圧留去し残渣を CHCl₃ で抽出、CHCl₃ を留去後残渣を EtOH に溶解、ether を加え析出する結晶を回収乾燥. 0.4 g. m.p. 174°. C₂₆H₂₁O₆N₄ Anal. Calcd.: C, 64.59; H, 4.38; N, 14.49. Found: C, 64.79; H, 4.54; N, 14.38.

3, α^4 -O-Isopropylidene- α^5 -O-nicotinoylpyridoxine (XX) 3, α^4 -O-isopropylidene pyridoxine·HCl 2.45 g. を pyridine 50 ml. に加え nicotinoylchloride HCl 2.00 g. を加え室温で 2 hr. 攪拌. 1 夜放置. pyridine HCl を除去し、減圧で pyridine を留去、残渣を CHCl₃ に溶解水洗後 Na₂SO₄ 乾燥、CHCl₃ を留去後残渣を EtOH-ether より再結晶. 1.4 g. m.p. 98~101°. C₁₇H₁₈O₄N₂ Anal. Calcd.: C, 64.59; H, 5.77; N, 8.91. Found: C, 64.63; H, 5.88; N, 8.97.

α^4, α^5 -O-isopropylidene-3-O-nicotinoylpyridoxine (XXI) α^4, α^5 -O-isopropylidenepyridoxine 2.09 g. を pyridine 50 ml. に溶解、nicotinoylchloride HCl 2.00 g. を加え室温で 3 hr. 攪拌. pyridine HCl を除去し、溶媒を減圧留去。残渣を CHCl₃ で抽出、CHCl₃ 層は水洗後乾燥溶媒を留去、残渣を EtOH-ether より再結晶. 1.5 g. m.p. 107~108.5°. C₁₇H₁₈O₄N₂ Anal. Calcd.: C, 64.95; H, 5.77; N, 8.91. Found: C, 65.04; H, 5.73; N, 8.88.

α^5 -O-Nicotinoylpyridoxine (XXII) XX 3.14 g. を 2*N* HCl 20 ml. に溶解、80~90° に 10 min. 保つ。直ちに冷却、NaHCO₃ で中和、析出する白色結晶を回収。EtOH より再結晶. 1.95 g. m.p. 174~175°. C₁₄H₁₄O₄N₂ Anal. Calcd.: C, 61.30; H, 5.14; N, 10.22. Found: C, 61.12; H, 5.14; N, 9.92.

α^4, α^5 -Di-O-nicotinoylpyridoxine (XXIII) pyridoxine HCl 4.1 g. を CHCl₃ 50 ml. に加え nicotinoylchloride HCl 6.6 g. を加える。攪拌下 pyridine 20 ml. を滴加。1.5 hr. 攪拌後、1 夜放置. pyridine HCl を除去し、溶媒を減圧留去。残渣を ether 中で攪拌すると固化、回収し EtOH-ether より再結晶. 1.0 g. m.p. 112~113°. C₂₀H₁₇O₅N₃ Anal. Calcd.: C, 63.32; H, 4.52; N, 11.08. Found: C, 63.25; H, 4.23; N, 11.29.

6-Methyl-7-nicotinoyloxy-1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridine (XXIV) pyridoxal HCl 2.0 g. および nicotinoylchloride HCl 1.8 g. を CHCl₃ 60 ml. に溶解攪拌下 pyridine 10 ml. を滴加. 室温で 3 hr. 攪拌後 1 夜放置. 減圧濃縮し残渣を CHCl₃ に溶解, 水洗後 Na₂SO₄ 乾燥. 減圧で溶媒留去, 残渣を EtOH に溶解, ether を加え析出する結晶をろ取. EtOH-ether より再結晶. 0.2 g. m.p. 163~165°. C₁₄H₁₂O₄N₂ Anal. Calcd.: C, 61.76; H, 4.44; N, 10.29. Found: C, 61.52; H, 4.32; N, 10.58.

6-Methyl-1,7-dinicotinoyloxy-1,3-dihydrofuro[3,4-c]pyridine (XXV) pyridoxal HCl 1.4 g. および nicotinoylchloride HCl 2.5 g. を CHCl₃ 30 ml. に加え攪拌下 pyridine 30 ml. を滴加, 室温で 3 hr. 攪拌後 pyridine HCl をろ去. 溶媒を減圧で留去, 残渣を CHCl₃ 抽出. CHCl₃ 層を水洗後 Na₂SO₄ 乾燥, 溶媒留去, 残渣を EtOH-ether より再結晶. 0.4 g. m.p. 118~119°. C₂₀H₁₆O₅N₃ Anal. Calcd.: C, 63.66; H, 4.01; N, 11.14. Found: C, 63.37; H, 4.03; N, 10.93.

Nucleoside 類の nicotinoyl 誘導体の水解 nucleoside 類 nicotinoyl 誘導体各 5.0 mg. を N HCl 0.5 ml. に加え沸とう水浴上 30~60 min. 加熱溶解させる. 一部を東洋濾紙 No. 51 A に spot し上昇法で A. 水飽和ブタノールまたは B. 水 (pH 10) で展開する. spot の検出は UV ランプによった.

本研究に際し御鞭撻をいただいた当研究所長 於勢真輔博士, 副所長 高松秀二博士, 元素分析および NMR 測定を担当された分析室の諸氏に深謝いたします.

大日本製薬研究所