



Title	抗結核製劑の合成(第7報) : アミノ酸ヒドラチットの抗菌作用
Author(s)	柿本, 七郎; 關川, 勳; 山本, 健一
Citation	結核の研究, 2, 114-115
Issue Date	1955-03
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/26568
Type	bulletin (article)
File Information	2_P114-115.pdf



[Instructions for use](#)

抗結核製劑の合成 (第7報)*

アミノ酸ヒドラゼットの抗菌作用

柿本七郎 關川 勳 山本健一

結核菌には一般動物組織や、一部の細菌と同様に terminal respiratory system として tricarboxylic acid cycle が存在している。今回比較試験に供した succinic acid dihydrazide (I), glutamic acid dihydrazide (II), aspartic acid dihydrazide (III), malic acid dihydrazide (IV) は対応するカルボン酸が此の cycle と重要な関係にあるものばかりで、glutaric acid dihydrazide (V) は (II) と比較する目的で使用した。(II), (III) の deamination によつて α -ketoglutaric acid, oxalacetate が生ずる事は衆知の事実で、且つ (II), (III) のカルボン酸が in vitro に於ける抗菌試験の場合に窒素源として使用されるものである。抗菌試験の結果は次表の通りである。

物質名	判定 日数	7/cc						control
		100	50	25	10	5	1	
I $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CO-NH NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CO-NH NH}_2 \end{array}$	7	-	-	+	+			++
	14	+	+	+	+			+
II $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N-CH-CO-NH-NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CO-NH NH}_2 \end{array}$	7	-	-	+	+	+	+	++++
	14	-	+	+	+	+	+	++++
III $\begin{array}{c} \text{H}_2\text{N-CH-CO-NH NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CO-NH NH}_2 \end{array}$	7	-	+	+	+	+	+	++++
	14	-	+	+	+	+	+	++++
IV $\begin{array}{c} \text{HO-CH-CO-NH NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CO-NH NH}_2 \end{array}$	7	-	+	+	+	+	+	++++
	14	-	+	+	+	+	+	++++
V $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{-CO-NH NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2\text{-CO-NH NH}_2 \end{array}$	7	+	+	+	+			++
	14	+	+	+	+			+

炭素数同一の酸ヒドラゼットに就いて考えれば、 α -位に水酸基、アミノ基を有するものが有効である。又使用した Kirchner 培地 (10% 牛血清添加) の asparagin を glutamic acid で置換して抗菌作用を調べたが変化は無かつたので、之等の酸ヒドラゼットとカルボン酸の間には拮抗作用は認められない。

本研究の費用の一部は北海道科学研究費補助を受けた

事を此所に深謝す。

実験の部

L-Glutamic acid dihydrazide (II) L-glutamic acid 10g を無水アルコール 75 cc に加え乾燥塩化水素ガスを飽和し、更に無水アルコール 140 cc を追加し3時間湯浴上加熱する。冷却後アルコールを減圧で溜去し、残渣に少量の水を加え、炭酸加里で塩基性となし毎回 100 cc のエーテルで3回抽出する。エーテルを溜去し残留せし油状のエステルを減圧蒸溜す、沸点 $130^\circ/8$ mm, 収量 5g。

エステル 5g に当量より 20% 過剰のヒドラゼンヒドラーートを加え湯浴上5時間加熱する。反応後内容物を真空デシケーター中で乾燥し残渣を無水アルコールより再結晶、白色針状結晶、融点 144° 分解、収量 1.6g。
 $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_5$ としての計算値 C 34.28, H 7.49

実験値 C 34.45, H 8.00

L-Aspartic acid dihydrazide (III) L-asparagin 6g を無水アルコール 60 cc に加え乾燥塩化水素ガスを飽和し、更に無水アルコール 20 cc を加え6時間湯浴上加熱する。冷却後アルコールを減圧溜去し、水 20 cc を加え加里で塩基性となしエーテルで抽出する。エーテル層を水炭酸洗後乾燥し溜去すればエステルは油状となり残留す。エステルを減圧で蒸溜する。沸点 $111^\circ/3$ mm, 収量 1.5g, 此のエステルに当量より 20% 過剰のヒドラゼンヒドラーートを加え湯浴上4時間加熱する。反応終了後過剰のヒドラゼンヒドラーートを減圧溜去し残渣を無水アルコールより再結晶、白色針状結晶、融点 150° 半融 $155^\circ\sim 156^\circ$ 分解、収量 0.8g。
 $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_5$ としての計算値 C 29.81, H 6.37

実験値 C 30.02, H 6.37

L-Malic acid dihydrazide (IV) リンゴ酸 24g を無水アルコール 100 cc に溶解し濃硫酸 2cc を加え湯浴上4時間加熱する。冷却後常法に従つてエステルを得、収量 11g, 沸点 $132^\circ\sim 134^\circ/18$ mm。

エステル 11g に当量より 10% 過剰のヒドラゼンヒドラーートを加えると混合物は発熱し黄緑色に変化する。加熱すれば無色になり 15 分後白濁する、アルコール 20 cc を

* 第6報 薬誌 57 353 (1955)

加えて更に6時間湯浴上で加熱する。次でアルコールを減圧で溜去し残渣を無水アルコールより再結晶, 白色針状晶, 収量4g, 融点166°分解。

$C_4H_{10}O_3N_2$ として計算値C 29.63, H 6.22

実験値C 29.29, H 5.90

抗菌試験 1) 培地: 10%牛血清加 Kirchner 培地 5 cc 2) 菌種: *Mycobacterium tuberculosis* H 37 Rv. 3)

稀釈方法: 検体を蒸留水に溶解し所要濃度になる如く, 培地に加う 4) 菌の接種: 3 mg/cc の菌浮游液を 0.1 cc 宛各試験管に接種 5) 培養: 37°, 1週間及び2週間 6) 判定: 各週間後に試験管を振つて, 全く菌塊が管底より上るのを認めないものを以て一とし, その發育したものをその程度により+~卍とした。