



Title	二鹽基酸デヒドラジドの抗結核菌作用に就いて(第1報)
Author(s)	高田, 善之; 山本, 健一; 高田, 善宏
Description	
Citation	結核の研究, 1, 8-9
Issue Date	1954-02
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26533
Type	departmental bulletin paper
File Information	1_P8-9.pdf



二塩基酸デヒドラジドの抗結核菌作用に就いて (第1報)*

高田 善之
(北海道大学工学部応用化学科)
山本 健一
(北海道大学結核研究所)
高田 善宏
(市立札幌病院薬局)

Bernstein, Lott 等¹⁾はコハク酸デヒドラジドが 25 γ /mol で B.C.G. の発育を阻止することを報告している。コハク酸自体は抗結核菌作用を有しないが、ヒドラジドにすることにより、かなりの抗菌作用を現わすことは非常に興味がある。脂肪酸の抗結核菌作用は炭素数と密接な関係があるが、コハク酸デヒドラジド等の二塩基酸デヒドラジドに就いても炭素数が抗結核菌作用の強さと関係があると考えられるので、二塩基酸デヒドラジドの炭素数と抗菌作用の関係を研究する目的で、蓚酸からセパチン酸に到る9種の二塩基酸デヒドラジドを合成し、人型結核菌 H37 Rv に対する発育阻止作用を試験したので報告する。

抗菌試験の結果は Table I に示すように、Glutarsäure-dihydrazid が作用最も弱く、それより炭素数が増すと共に発育阻止作用が強くなり、C₈ の Korksäuredihydrazid は2週間培養で 25 γ /cc, 3週間培養では 50 γ /cc の濃度で完全

に発育を阻止して最高の値を示した。炭素数がより多くなると再び作用が弱くなつていて、ノルマルな二塩基酸デヒドラジドでは C₈ の Korksäuredihydrazid が最も強い抗結核菌作用を有することが認められた。

実験の部

抗菌試験 試料を蒸留水に溶解、80°C で15分間宛3回間歇滅菌し、所要濃度になるように試料を 0.1 cc の水中に含有させ、牛血清加 Kirchner 培地 5 cc 中に加える。*Mycobacterium tuberculosis* H37 Rv を小川培地に2週間培養し菌苔を集め、3 mg/cc の割合の菌の蒸留水浮遊液をつくり、上記培地中に 0.1 cc 宛、即ち 0.3 mg の菌を接種する。2週間及び3週間培養後判定し、発育しないものを -、発育したものをその程度により + ~ ### とした。

Table I

物質名	判定 日数	濃度 γ /cc								
		200 γ	100 γ	50 γ	25 γ	10 γ	5 γ	1 γ	0.5 γ	0.1 γ
Oxalsäuredihydrazid	14	-	-	##	##	##	##	##		
	21	-	++	###	###	###	###	###		
Malonsäuredihydrazid	14	-	-	++	##	##	##	##		
	21	-	-	##	###	###	###	###		
Bernsteinsäuredihydrazid	14	-	+	++	##	##	##	##		
	21	-	++	###	###	###	###	###		
Glutarsäuredihydrazid	14	-	+	##	##	##	##	##		
	21	±	###	##	###	###	###	###		
Adipinsäuredihydrazid	14	-	-	+	++	##	##	##		
	21	-	+	++	###	###	###	###		
Pimelinsäuredihydrazid	14	-	-	-	++	##	##	##		
	21	-	-	+	###	###	###	###		

* 本論文は 薬学雑誌 第73巻第7号に発表した。

Korksäuredihydrazid	14 21	- -	- -	- -	- +	+ ++	++ ###	++ ###			
Azelainsäuredihydrazid	14 21	- -	- -	- ±	+ ++	++ ###	++ ###	++ ###			
Sebacinsäuredihydrazid	14 21	- -	- +	++ ###	## ###	## ###	## ###	## ###			
Isonicotinsäurehydrazid	14 21	- -	- -	- -	- -	- +	- ++	+ ++	++ ++	## ###	
Kontrast	14 21										## ###

Korksäurediäthylester および **Azelainsäurediäthylester** 米糠油の加水分解で製造した脂肪酸を蒸溜して液体酸(主にオレイン酸とリノール酸より成る)を分ち、5倍量の60°に加温した濃硝酸(比重1.48)中に60~70°を保ちつつ攪拌しながら滴下する。滴下終了後NO⁺の発生が弱まるまで70°に加温し、水蒸気蒸溜してHNO₃及び揮発性酸を除く。残留する油状物より熱湯で二塩基酸を反復抽出して抽出液を濃縮し、冷却すると二塩基酸が析出、粗製二塩基酸を分離し熱湯より1回再結晶後デエチルエステルにし¹⁾、分溜塔を使用して反復精溜してKp₁₂ 151~152°のKorksäurediäthylesterとKp₁₃ 159~160°のAzelain-säurediäthylester:を4:1の割合で得、従つて米糠油不飽和脂肪酸の硝酸酸化法はKorksäureの製造法として適

当と思われる。

二塩基酸ヒドラジドは常法に従つて²⁾、デエチルエステルを計算量の倍のHydrazinhydrat及び無水アルコールと還流して得たが、炭素数の多い物は還流時間を長くする必要があり、また一旦得たHydrazidの母液を再び還流することにより更にHydrazidを得。

文 献

- 1) J. Bernstein, W. A. Lott: Am. Rev. Tuberc. 65, 357 (1952).
- 2) Org. Synth. 合冊 2, 邦譯 348.
- 3) Curtius: J. prakt. Chem. 91, 1 (1915); ibid. 51, 180 (1895); ibid. 62, 212 (1900); Bülow: Ber. 39, 3372 (1906).

Summary

Antibacterial tests against H37Rv strain of tubercle bacilli were made with the hydrazides of nine kinds of normal dibasic acids between oxalic and sebacic acids. The growth inhibitory action was the weakest in glutaric acid hydrazide, the action strengthening with the increase in the number of carbon atoms above that, the action becoming the strongest with suberic acid hydrazide with eight carbon atoms. Above that number of carbon, the action was found to again decrease.