



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	抗結核剤の研究(第12報) : 酸ハイドラチッドのアルデヒド縮合による結核菌発育阻止作用に対する影響
Author(s)	柿本, 七郎; KAKIMOTO, Shichiro; 山本, 健一 他
Description	
Citation	結核の研究, 6, 1-3
Issue Date	1957-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26613
Type	departmental bulletin paper
File Information	6_P1-3.pdf



原 著

抗 結 核 劑 の 研 究 (第 12 報)*

酸ヒドロラチッドのアルデヒド縮合による結核菌発育阻止作用に対する影響

柿本七郎 山本健一

(北海道大学結核研究所化学部予防部)**

(昭和32年1月8日受付)

著者等は既にピリジン系酸ヒドロラチッドが同系のアルデヒドとの縮合によつて、その結核菌に対する発育阻止作用が試験管内に於ては増加する事を認めた。^{1,2)} 他の系列のアルデヒドとの縮合物に就いても種々報告があり、使用法によつては酸ヒドロラチッド自体より有効であるという報告もある。著者等は更に他の酸ヒドロラチッドとアルデヒドの縮合物を作り、そのアルデヒドの種類によつて試験管内の抗菌力に如何なる差が生ずるかをしらべて見た。

ピリジン系アルデヒドは既に発表せる如く^{1,2)} 明らかに抗菌力を上昇せしめるが、今回の多少結核菌と親和力があると考えられる。他のアルデヒドとの縮合物は第1表の如くベンツアルデヒドとの縮合物と同程度であり、酸ヒドロラチッド自身の抗菌力とも大差が認められなかつた。

一般に、遊離アミノ基を有する抗結核剤は多くの場合培地に血清を加えると抗菌力が減少する。これは、この原子団が結核菌に親和力が勿論あるが、より優先的に血清蛋白との親和力の為に不活性化されると考えてよいと思われるが、P-アミノアルデヒドの縮合物の場合も他のアルデヒドと比較して抗菌力が不活性化されている。この事はXVIに於ける如く、有効な酸ヒドロラチッドであるイソニコチン酸ヒドロラチッドに於て特に著しい事は興味のある事である。

本研究に際し第一製薬株式会社の御厚情を得た事を此所に深謝す。

実 験 の 部

酸ヒドロラチッドとアルデヒドの縮合 全ての縮合物

は酸ヒドロラチッドとアルデヒドとの当量を約10~20倍の酒精中にて煮沸する事1~2時間、冷後折出せる結晶を濾取す。結晶少量の場合は酒精を蒸発したる後冷却し結晶を濾取する。殆んど定量的に縮合物を得。酒精又は水より再結晶する。

1-ベンツォイル-2-p-ジメチルアミノベンチリデンヒドラチン(II) 上記の縮合方法に従つて作る。酒精より再結晶融点182° 白色結晶、微量黄色結晶を含む。元素分析、 $C_{16}H_{17}ON_3$ としての計算値；C, 71.88；H, 6.41。実験値；C, 71.90；H, 6.31。

1-p-ヒドロオキシベンツォイル-2-ベンチリデンヒドラチン(VI) 同様にして作る。酒精に比較的溶けやすい白色細長い針状品、融点223° 元素分析； $C_{14}H_{12}O_2N_2$ としての計算値；C, 69.99；H, 5.03。実験値；C, 69.63；H, 4.93。

1-p-ヒドロオキシベンツォイル-2-p-アミノベンチリデンヒドラチン(V) 縮合反応物の収量はこのものについては悪い。酒精より再結晶黄色結晶性粉末、融点267° 元素分析； $C_{14}H_{13}O_2N$ としての計算値；C, 65.87；H 5.13。実験値；C, 65.56；H, 5.36。

1-p-ヒドロオキシベンツォイル-2-サリチリデンヒドラチン(VI) 酒精に比較的易溶、微黄色針状結晶、融点266° 元素分析； $C_{14}H_{12}O_3N_2$ としての計算値；C, 65.62；H, 4.72。実験値；C, 65.35；H, 5.06。

1-p-ヒドロオキシベンツォイル-2-p-ヒドロオキシベンチリデンヒドラチン(VII) 縮合反応液を蒸発濃縮して放冷、粗結晶を酒精より再結晶白色針状品、融点

* 前報；本誌，4，1（1956）

** 札幌市北12条西5丁目

第 1 表

compound	Medium Concentration r/ml	in a Kirchner's medium containing 10% bovine serum				in a Kirchner's medium without serum			
		100	50	10	1	100	50	10	1
I*		+	+	+	+	-	-	-	-
II		+	+	+	+	-	-	-	-
III*		-	-	-	+	-	-	-	-
IV		-	+	+	+	-	-	+	+
V		-	-	+	+	-	-	+	+
VI		-	-	+	+	-	-	-	-
VII		-	-	+	+	-	-	-	-
VIII		+	+	+	+	-	-	+	+
IX		+	+	+	+	-	-	+	+
X		-	-	+	+	-	-	-	-
X I		+	+	+	+	+	+	+	+
X II		+	+	+	+	-	-	-	-
X III		+	+	+	+	+	+	+	+
X IV		+	+	+	+	-	-	-	-
X V*		-	-	-	+	-	-	-	-
X VI		-	+	+	+	-	-	-	-
X VII*		-	-	-	+	-	-	-	-
X VIII*		-	-	-	+	-	-	-	-
X IX*		-	-	-	±	-	-	-	-
X X*		-	-	-	+	-	-	-	-
X X I*		-	-	-	+	-	-	-	-

* 文献既知物質

263° 元素分析; $C_{14}H_{12}O_3 N_2$ としての計算値; C, 65.62; H, 4.72. 実験値; C, 65.30; H, 4.29.

1-p-ヒドロキシベンツォイール-2-p-アセチルアミノベンチリデンヒドラチン (VIII) p-アセチルアミノアルデヒドと酸ヒドラチッドの縮合によつて作る。酒精に難溶(約1000倍)黄色針状結晶, 融点 304° 元素分析; $C_{15}H_{13}O_3 N_3$ としての計算値; C, 63.15; H, 5.30. 実験値; C, 63.55; H, 5.28.

1-p-メトキシベンツォイール-2-p-アミノベンチリデンヒドラチン (IX) 黄色針状結晶 融点 262° 元素分析; $C_{15}H_{15}O_3 N_3$ としての計算値; C, 66.90; H, 5.61. 実験値; C, 66.65; H, 5.85

1-サリチロイール-2-サリチリデンヒドラチン (X) 酒精より再結晶しやすい。黄色針状結晶 融点 278° 元素分析; $C_{14}H_{12}O_3 N_2$ としての計算値; C, 65.62; H, 4.72 実験値; C, 65.60; H, 4.37.

1-p-ジメチルアミノベンツォイール-2-ベンチリデンヒドラチン (XI) 酒精に比較的難溶なれども再結晶可能, 白色絹糸状結晶 融点 283° 元素分析; $C_{16}H_{17}ON_3$ としての計算値; C, 69.99; H, 5.03. 実験値; C, 70.19; H, 6.50.

1-p-ジメチルアミノベンツォイール-2-p-アミノベンチリデンヒドラチン (XII) 比較的酒精に難溶, 黄色針状結晶 融点 285° 元素分析; $C_{16}H_{18}ON_4$ としての計算値; C, 68.06; H, 6.43. 実験値; C, 67.86; H, 6.08.

1-p-ジメチルアミノベンツォイール-2-p-ジメチルアミノベンチリデンヒドラチン (XIII) 酒精に難溶, 黄色針状結晶 融点 278° 元素分析; $C_{18}H_{22}ON_4$ として

の計算値; C, 69.65; H, 7.14. 実験値; C, 69.39; H, 7.43.

1-p-ジメチルアミノベンツォイール-2-サリチリデンヒドラチン (XIV) 酒精に易溶, 微黄色葉状結晶 融点 207° 元素分析; $C_{16}H_{17}O_2 N_3$ としての計算値; C, 67.82; H, 6.05. 実験値; C, 67.90; H, 6.17.

1-イソニコチノイール-2-p-アミノベンチリデンヒドラチン (XVI) 酒精に比較的難溶 黄色針状結晶 融点 247° 元素分析; $C_{13}H_{12}ON_4$ としての計算値; C, 64.98; H, 5.03. 実験値; C, 64.91; H, 5.05.

抗菌試験 (試験管内) 培地は Kirchner 培地に10% 牛血清を含むものと, 含まざるものと別々に使用した。菌株は3週間小川培地で培養した人型有毒結核菌 H 37 Rv 種を用いた。而し菌量は第11報までよりは少なく1 mg/cc の菌浮游液を0.1 cc 宛各試験管に接種して試験に供した。抗菌力と菌量との相互関係は別に報告するが或る範囲では大差がない事をたしかめた*。被検物質はプロピレングリコールに溶解滅菌し, 最終濃度が100, 50, 10, 及び1 r が1 cc に含まれる様に調製した。判定は37°C で5週間, 但し血清含有の培地での方は3週間と大差がない。しかる後試験管を振つて, 全く菌塊が管底より上るのを認めないものを以つて—とし, その発育したものをその程度により ++~++++ とした。

文 献

- 1) 楠本・山本: 薬誌, **74**, 997 (1956)
- 2) S. Kakimoto and K. Yamamoto: Pharm. Bull. **4**, 4 (1956), 本誌 **3**, 79 (1956)

* 同一条件で菌量を非常に少なく, 即ち0.01 g/cc の浮游液を0.1 cc とつた場合, イソニコチン酸ヒドラチッドの有効濃度は0.1 r/cc となり, 抗菌力の降下を示す。