

第3表: O=C(N)Nc1ccccc1 の廿日鼠体内分布

量	時 間	肝 臓	肺 臓	脾 臓	腎 臓	脳	注 射 部
0.1g	4	—	—	—	—	—	+
	13	—	—	—	—	—	+
	※27	+	+	+	+	—	+
0.5g	4	—	—	—	—	—	+
	13	—	—	—	—	—	+

註) ※腹腔内注射。腹腔内には多量の薬剤が存在し冷却すると固化する。

Diazo 化法による時は Amino 基が Acetyl 基等で保護されて居れば検出されないもので、凡てに就いて Alkali で加水分解して行つて見たが結果は変らなかつた。更に又生体中で NH_2 -基が OH 基で置換されて居る事も疑はれるので FeCl_3 による Phenol 類の検出をも行つたが、検出されなかつた。

(O=C(N)Nc1ccccc1) に就いて Blanc test を行つた結果は明らかに検出された。

3. 結 論

以上の結果から薬剤は筋肉内注射によつては如何なる形に於ても動物体内に循環せず、注射部位にそのまゝの形で止まつている事は明かである。これが試験管内では有効でありながら動物実験で無効である原因である。体内に循環せしめる爲には腹腔内に注入しなければならないが、この場合にも脳には殆んど発見されていない。

以上の結果は脂溶性薬剤を試験管内実験から動物実験に移す場合には、その間に体内に循環するか否かを検討する必要がある事を示唆するものである。

結 核 の 化 学 療 法 の 研 究

(第3報) Brenzcatechin monoalkylether の合成並びに結核菌に対する抗菌作用

野津龍三郎・渡辺 熙・岡信三郎・桑田 蕃

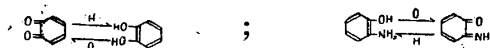
(京大理学部有機化学教室)

長石 忠三・寺松 孝・有馬弘毅・高亀正治・舞鶴 一(京大結研第4部)

第1報に於て o-Aminophenol-alkylether の Alkyl 基の長さと、その結核菌に対する抗菌作用との間に一定の関係がある事を知つたので、これが他の系統の化合物にも適用され得べき一般的法則であるか否かを知る爲に、各種の Brenzcatechin-monoalkylether を合成しその抗菌力を検定した。母体として Brenzcatechin を撰んだ理由は

I) 構造的に、Brenzcatechin が o-Aminophenol によく似ている事、即ち o-Aminophenol-alkylether の NH_2 を OH で置換した形である事。

II) Brenzcatechin と o-Aminophenol とは酸化還元機構が同じである事。

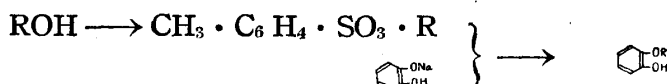


Ⅲ) o-Aminophenol 系は塩基性化合物であり、Brenzcatechin 系は酸性化合物である事。

Ⅳ) Brenzcatechin-monoalkylether の第1員、即ち Guajakol が古くから抗結核剤として用いられて来た事、等である。

1) 薬剤の合成並びに各薬剤の物理恒数

薬剤の合成法は次の如くである。



合成した各薬剤の物理恒数は第4表の如くである。

第4表：Brenzcatechin-monoalkylether $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OR})(\text{OH})$ の物理恒数

R	沸点(°C) (mmHg)	融点(°C)	屈折率 n_D^{15}	比重 d_4^{15}	R	沸点(°C) (mmHg)	融点(°C)	屈折率 n_D^{15}	比重 d_4^{15}
CH ₃	58 (4)	31-2	—	—	n-C ₈ H ₁₇	126 (2)			
C ₂ H ₅	68 (4)	28	—	—	n-C ₁₀ H ₂₁	136 (1)	21-2	—	—
n-C ₄ H ₉	84 (4)		1.515	1.024	n-C ₁₂ H ₂₅	162 (3)	28.5	—	—
n-C ₆ H ₁₃	105 (1)		1.505	0.989	n-C ₁₄ H ₂₉	176 (2)	36.5-37	—	—

2. 抗菌試験

使用菌株：鳥型菌

薬 剤：高級のものは水に難溶性であるので凡て Alcohol 溶液となし倍数稀釈は凡て Alcohol で行つた。又 Na-塩を使用した場合もあるが結果は変らない。Blanc test, 標準薬剤は第1報と同様である。

培 地：第1報に同じ。

実験結果は第2図に示す。

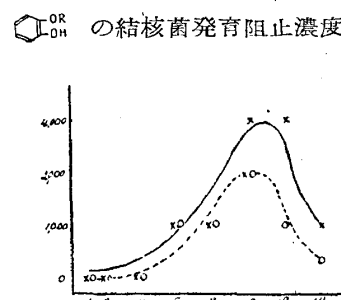
3. 結 論

第2図に見る如く抗菌力が極めて小さい爲に適確なる3曲線を描く事は困難であるが、検鏡した菌の形状等からも総合判断して、恐らく図の如き曲線で結び得るのではないかと考えられる。これより次の結論を導く事が出来る。

I) Brenzcatechin-monoalkylether 中には抗結核剤として有効なものは発見されない。但 Alkyl 基は直鎖飽和、炭素数偶数である。

II) o-Aminophenol-alkylether の NH₂ 基を OH 基で置換すると、その抗菌力は著しく低下する。

第2図：Brenzcatechin-monoalkylether $\text{C}_6\text{H}_3(\text{OR})(\text{OH})$ の結核菌発育阻止濃度



Ⅲ) 抗菌力と Alkyl 基の炭素数との間には o-Aminophenol-alkylether に見られたのと略々同様な傾向が存在するのではないかと考えられる。

結核の化学療法の研究

(第4報) o-n-Dodecyloxy-anilino 化合物の合成並びに結核菌に対する抗菌作用

野津龍三郎・渡辺 熙・岡信三郎・桑田 蕃(京大理学部有機化学教室)

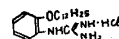
長石 忠三・寺松 孝・澁谷謙吉・舞鶴 一(京大結研第4部)

有馬 弘毅(市立京都病院)

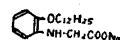
小林 君美(国立比良園)

前報までに於て薬剤は脂溶性であると同時に、水溶性でもあらねばならぬという結論を得たので、o-Aminophenol-alkylether 類の中最も有効であつた n-dodecylether を水溶性化する目的で次のものを合成した。

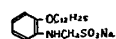
I) o-guanyphenol-n-dodecylether 塩酸塩



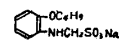
II) o-n-Dodecyloxy-anilino 醋酸ナトリウム



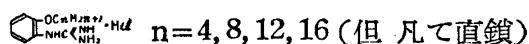
III) o-n-Dodecyloxy-anilino-methanesulfon 酸ナトリウム



IV) o-n-Butyloxy-anilino-methanesulfon 酸ナトリウム

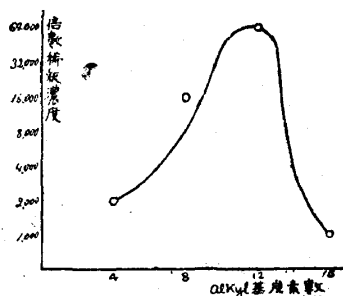


これ等の化合物は構造から明らかな様に、何れも界面活性剤であり、水に溶ければ石鹼溶液となる。鳥型菌に対する抗菌力を検した結果は I のみが有効で II, III, IV は凡て無効であつた。そこで I の系統に就いて Alkyl 基の抗菌力に及ぼす影響を検討する爲に次の化合物を合成した。



その鳥型菌に対する抗菌力を Kirchner 培地で検定した処第3図の如き結果を得た。

第3図 o-Guanyphenol alkylether
塩酸塩の結核菌発育阻止濃度



考 察

以上の結果を検討してみると、同じく OC1=CC=C(C=C1)N(C(=O)N)NCCOCCCCCCCCCCC の水溶性誘導体でありながら、陽性の基である NHC(=O)NH2 を有するもののみが有効で、陰性の基である NHCH2COO^- 又は NHCH2SO3^- 等を有するものが凡て無効である事は注目すべき事項である。且つ陽性の Guanyl 化合物に於ては第3図に見る様に、抗菌力は明らかに Alkyl 基の長さによつて影響を受けて居り、o-Aminophenol-alkylether の場合と同様な結果を與えているが、Methanesulfon 酸化合物の場合はⅢ及びⅣの抗菌力が何れもに 2,000程度 (Kirchner) で Alkyl