304. 内藤益一, 志保田 明, 大田正久*, 藤川福二郎, 中島邦夫, 藤井 博,
徳岡曉正, 人長有平**: 試験管内に於ける結核菌に対する
諸種化合物の影響に関する研究 (第4報¹⁾)

Masakazu Naito, Akira Shihoda, Masahisa Ohta*, Fukujiro Fujikawa,
Kunio Nakazima, Hiroshi Fujii, Akimasa Tokuoka and
Yuhei Hitosa**: Effect of Some Compounds on
the Tubercle Bacilli *in vitro*. IV.

(Institute for Tuberculosis, University of Kyoto* and Kyoto College of Pharmacy**)

本報に於ては第1群の化合物として Atranorin, Protocetrarsäure, *l*-Protolichesterinsäure, Anziasäure, Caperatsäure, Tenuiorin 等の地衣成分6種及び同じく地衣成分の Lecanorsäure, Eversäure, Obtusatsäure, Barbatinsäure, Diffractasäure, Divaricatsäure, Microphyllinsäure そのもの及びそれらのエステル類 31 種計 37 種, 第2群の化合物として地衣成分を構成せる Phenolcarbonsäure の中の β -Orcincarbonsäure のエステル類6種, 第3群の化合物としてヒノン系化合物即ち Phenanthrenchinon, Thymochinon, Toluchinon, *p*-Benzochinon, 1,4-Naphtochinon, 2-Methyl-1,4-naphtochinon, Anthrachinon, 2-Methyl-5-methoxy-1,4-benzochinon 等並びにその mono- 及び bis-Aminoguanylhydrazon 或はそれらの硝酸塩等 25 種, 第4群はその他の合成化合物として 2,7-Dioxydiphenylenoxyd-4,5-dicarbonsäure, *p*-Sulfoamidbenzaldehydthiosemicarbazone 等5種, 第5群の化合物として特に *p*-Aminosalicylsäurephenylester 1種を挙げたが結局合計 74 種の化合物の試験管内結核菌発育阻止力に就て報告するが実験方法は前報¹⁾と同様 10%血清加 Kirchner 培地を用い倍数稀釈法により稀釈し人型結核菌青山B株接種, 4週間培養の後判定した。

実験成績 完全発育阻止稀釈倍数は Table I の如くであるが対照の *p*-Aminosalicylsäure が 16~32 万倍に於て結核菌の発育を阻止しているが之に対して 16 万倍或はそれ以上の稀釈濃度に於て結核菌の発育を阻止せるものに Phenanthrenchinon (I), Thymochinon (II) 及びこれの Monoaminoguanylhydrazonnitrat (III), *p*-Benzochinon 及びこれの Monoaminoguanylhydrazon, 1,4-Naphtochinon, 1,4-Naphtochinon-monoaminoguanylhydrazonnitrat (IV), 2-Methyl-1,4-naphtochinon, 2-Methylanthrachinon (V), *p*-Sulfoamidbenzaldehydthiosemicarbazon (VI) 等があつた。尚第5群の *p*-Aminosalicylsäurephenylester (VII) は 160~640 万の稀釈濃度に於て結核菌の発育を阻止して居り *p*-Aminosalicylsäure に比較して 10 倍或はそれ以上の発育阻止効力を有して居り甚だ有望な化合物であると考えられる。尚地衣成分又はそのエステル類に於ては Eversäuremethylester が8万倍, Atranorin, Lecanorsäure の Methylester 及び *n*-Propylester, Eversäure-isobutylester 及び *n*-Amylester が4万倍の稀釈濃度に於て発育を阻止している以外は特筆すべき化合物は見当らなかった。

Lecanorsäure	M = H	R = R' = CH ₃
Eversäure	M = CH ₃	R = R' = CH ₃
Divaricatsäure	M = CH ₃	R = R' = C ₃ H ₇
Anziasäure	M = H	R = R' = C ₅ H ₁₁
Microphyllinsäure	M = CH ₃	R = R' = CH ₂ COC ₅ H ₁₁

Obtusatsäure	M' = R' = R'' = H	M = R = CH ₃
Barbatinsäure	M' = R'' = H	M = R = R' = CH ₃
DiffRACTasäure	R'' = H	M = M' = R = R' = CH ₃
Atranorin	M = M' = H	R' = R'' = CH ₃ R = CHO

* Yoshidakonoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

** Yamashina-Misasagi, Higashiyama-ku, Kyoto.

1) 第3報: 本誌 71, 1343 (1951).

終りに研究に助力された馬場マス, 和田井收, 鳥井宗和, 滝村萌子, 三浦一子及び東田暁子の諸氏に謝意を表す。

Table I

薬 物 名		發育阻止濃度
第1群 地衣成分並にそのエステル類		
1. Atranorin		40,000
2. Protocetrarsäure		20,000
3. l-Protolichesterinsäure		20,000
4. Anziasäure		20,000
5. Caperatsäure		20,000
6. Tenuiorin		10,000 以下
7. Lecanorsäure-ester 類		
// -methylester		40,000
// -äthylester		10,000 以下
// -n-propylester		40,000
// -isoamylester		10,000
8. Evernsäure-ester 類		
// -methylester		80,000
// -n-propylester		10,000 以下
// -isopropylester		10,000
// -n-butylester		10,000 以下
// -isobutylester		40,000

	// - <i>n</i> -amylester	40,000
	// -isoamylester	10,000
9.	Obtusatsäure 系	
	Obtusatsäure	10,000 以下
	// -methylester	10,000
10.	Barbatinsäure-ester 類	
	Barbatinsäure	20,000
	// -methylester	20,000
	// -äthylester	10,000 以下
	// -isopropylester	10,000 以下
	// -butylester	10,000
	// -amylester	10,000
	// -isoamylester	10,000
11.	DiffRACTasäure-ester 類	
	DiffRACTasäure	10,000
	// -methylester	10,000
	// -äthylester	10,000 以下
	// -propylester	10,000
	// -isopropylester	20,000
	// -butylester	10,000
	// -isobutylester	10,000
	// -isoamylester	20,000
12.	Divaricatsäure-ester 類	
	// -propylester	10,000 以下
	// -amylester	20,000
13.	Microphyllinsäure-methylester	10,000
第2群	地衣成分を構成せる Phenolcarbonsäure のエステル類	
14.	β -Orcincarbonsäure-ester 類	
	// -äthylester	10,000
	// -propylester	20,000
	// -isopropylester	10,000 以下
	// -butylester	10,000
	// -isobutylester	20,000
	// -isoamylester	20,000
第3群	ヒノン体及びそれ等の mono 並に bis-amino-guanylhyaazon 類	
15.	Phenanthrenchinon	160,000~320,000
	// -bis-amino-guanylhyaazon-nitrat	10,000 以下
16.	Thymochinon	320,000
	// -mono-aminoguanilyhyaazon-nitrat	160,000
	// -bis-aminoguanilyhyaazon-nitrat	10,000
17.	Toluchinon	80,000
	// -mono-aminoguanilyhyaazon	10,000
	// -mono-aminoguanilyhyaazon-nitrat	40,000
	// bis-aminoguanilyhyaazon-nitrat	10,000 以下
18.	<i>p</i> -Benzochinon	160,000
	// -mono-aminoguanilyhyaazon	160,000
	// -bis-aminoguanilyhyaazon	40,000
	// -mono-aminoguanilyhyaazon-nitrat	40,000
	// -bis-aminoguanilyhyaazon-nitrat	80,000
19.	1,4-Naphtochinon	320,000
	// -mono-guanilyhyaazon	10,000
	// -mono-aminoguanilyhyaazon-nitrat	160,000
	// -bis-aminoguanilyhyaazon-nitrat	10,000 以下
20.	2-Methyl-1,4-naphtochinon	320,000
	// -mono-aminoguanilyhyaazon-nitrat	20,000

	// -bis-aminoguanylhydrazon	20,000
21.	Anthrachinon	30,000
	2-Methylanthrachinon	160,000
22.	2-Methyl-5-methoxy-1,4-benzochinon	20,000
23.	Aminoguanidin Bicarbonat	40,000
第4群	その他の合成化合物	
24.	2,7-Dioxydiphenylenoxyd-4,5-dicarbonssäure	20,000
25.	2,7-Dioxy-1,4,5,8-tetramethyldiphenylenoxyd	10,000
26.	2,7-Dioxy-4,5-dimethyldiphenylenoxyd	40,000
27.	6,6'-Dimethyl-2,2',4,4'-tetraoxydiphenyl	10,000
28.	p-Sulfoamidbenzaldehydthiosemicarbazon	160,000
第5群		
29.	p-Aminosalicylsäure	160,000~320,000
30.	p-Aminosalicylsäurephenylester	1,600,000~6,400,000

Summary

Of the 74 kinds of compounds tested, following 10 were able to inhibit the growth of tubercle bacilli (human type) *in vitro* in concentrations above 160,000 dilutions, whereas the same degree of growth inhibitory action was shown in 160,000~320,000 dilutions of sodium *p*-aminosalicylate used as a control: Phenanthrenequinone, thymoquinone, thymoquinone mono(aminoguanyl)hydrazone nitrate, *p*-benzoquinone, *p*-benzoquinone mono(aminoguanyl)hydrazone, 1,4-naphthoquinone, 1,4-naphthoquinone mono(aminoguanyl)hydrazone nitrate, 2-methyl-1,4-naphthoquinone, 2-methylanthraquinone, and *p*-sulfonamido-benzaldehyde thiosemicarbazon. Phenyl *p*-aminosalicylate seemed to be hopeful as it was able to inhibit the growth of tubercle bacilli in 1,600,000 to 6,400,000 dilutions.

Of the lichen components tested, none showed remarkable tuberculostatic action except that some inhibition of the growth of tubercle bacilli was witnessed with 80,000 dilution of methyl evernate, and in 40,000 dilutions of methyl and propyl esters of atranorin and lecanoric acid, and isobutyl and amyl esters of evernic acid.

(Received May 21, 1952)