Summary

It was found that 1-substituted 3-methyl-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisoquinoline is obtained by heating a mixture of 1 mole each of safrol and acid amide in benzene or toluene with the addition of an excess of phosphoryl chloride. For example, use of acetamide, benzamide or phenylacetic amide as the acid amide respectively yields 1-methyl-, 1-phenyl- or 1-benzyl-3-methyl-6,7-methylenedioxy-3,4-dihydroisoquinoline. This method of isoquinoline synthesis is attended with a poor yield and the presence of a methyl group in the 3-position but if these points could be improved, it would offer an interesting synthetic procedure for 3-methyl-3,4-dihydroisoquinoline derivatives since there is no necessity of preparing an amide as by the existing method.

(Received May 9, 1952)

312. 亀谷哲治, 山村雄一, 内田 誉: 抗菌性物質の研究 (第2報*) 諸種の
Hydrazide 化合物の結核菌に対する試験管内抗菌力実験について

Tetsuji Kametani, Yuichi Yamamura, and Homare Uchida: Studies on
Antibacterial Substances. II. Antibacterial Activities of various
Hydrazides for *M. tuberculosis in vitro*.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Osaka**
and National Sanatorium, Toneyama Hospital***)

最近イソニコチン酸ヒドラチッドの結核菌に対する作用が極めて優秀であることが発表せられたが, 著者等は isonicotinylglycine hydrazide の抗菌作用を検し, 人型結核菌に相当の抗菌性を有することを発見した. 従つて我々は更に各種の hydrazide 特に glycine と結合せる各種化合物の hydrazide を合成し, その結核菌に対する試験管内抗菌力を検討した結果は Table I, II, III の如くである.

Table I 脂肪族系化合物ヒドラチッドの抗菌性

			稀 釈 倍 数							
物 質	菌 型	菌 種	1,000	3,000	10,000	30,000	100,000	300,000	対 照	
<div>CONHCH₂CONHNH₂</div> <div> </div> <div>CONHCH₂CONHNH₂</div>	鳥 型	竹 尾		冊	冊冊				冊冊冊	
	牛 型	三 輪		冊	冊				冊	
	人 型	H ₃₇ Rv		冊					冊	
	〃	青山B		冊					冊	
	〃	高 垣		冊					冊	
<div>CH₂CONHCH₂CONHNH₂</div> <div> </div> <div>CH₂CONHCH₂CONHNH₂</div>	同 上	同 上	一	冊	冊冊				冊冊冊	
			冊	冊	冊				冊	
			冊						冊	
			一	冊	冊				冊	

* 第1報: 72, 971 (1952).

** Hotarugaike, Toyonaka, Osaka.

*** Minamitoneyama, Toyonaka, Osaka.

Table I では主として脂肪族化合物の hydrazide を集め、Table II では芳香族化合物の hydrazide を、Table III では異項環状化合物の hydrazide を収載した。表で判る如く脂肪族化合物の hydrazide は全然抗菌作用がなく、また Table III の如く異項環状化合物に最も抗菌性があらわれている。その中でもピリジンの γ 位に置換基を有するものが最大の抗菌作用を有する。

また全般を通じて例外はあるが、人型結核菌よりもむしろ鳥型結核菌に対して抗菌性がある点は注目に値する。先に Berstein, Lott, Steinberg 及び Yale¹⁾ は脂肪族、芳香族及び異項環状化合物に分けて 42 種類について B. C. G. 菌に対する試験管内の効力及び牛型結核菌感染マウスに対する治療効果を報告している。我々の検討せる結果は、その化合物の種類に於いて少ないが、大体 Bernstein 等の報告せる結果と一致している。例えば異項環状化合物の hydrazide が最も抗菌性が強く、次に芳香族化合物、脂肪族化合物の順に弱くなっている。

特に異項環状化合物の hydrazide の中でも γ 置換ピリジン誘導体が強く、ヒノリン、イソヒノリンがこれに次ぎ、同じピリジン型の中でも α 位及び β 位に置換基を有するものは抗菌性が少ないのは興味がある点である。

Table II 芳香族系化合物ヒドラチッドの抗菌性

物 質	菌 型	菌 種	稀 釈 倍 数						
			1,000	3,000	10,000	30,060	100,000	300,000	対照
<chem>COc1cc(OC)ccc1CC(=O)NNH2</chem>	鳥 型 牛 型 人 型 " "	竹 尾 三 輪 H ₃₇ Rv 青山 B 高 垣	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —
<chem>COc1cc(OC)ccc1C(CCNH2)CC(=O)NNH2</chem>	同 上	同 上	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —
<chem>c1ccccc1CC(=O)NNH2</chem>	同 上	同 上	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —
<chem>O=[N+]([O-])c1ccc(cc1)CC(=O)NNH2</chem>	同 上	同 上	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —
<chem>C1CC2C(C1)OC3C(C2)C(=O)NNH2</chem>	同 上	同 上	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —	— — — — —

* 2,000, × 5,000.

1) Am. Rev. Tuberc. 65, 357 (1952).

Table III 異項環状系化合物ヒドラチッドの抗菌性

			稀 釈 倍 数							
物 質	菌 型	菌 種	1,000	3,000	10,000	30,000	100,000	300,000	対照
鳥 型	竹 尾	—	≡	≡≡				≡≡≡	
	牛 型	R ₁₄	—	—	—	≡	≡		≡	
	人 型	青山 B	—	—	—	≡	≡		≡	
	〃	高 垣	—	—	—	+	≡	≡	≡	
	〃	フランクフルト	—	—	—	+	≡		≡
鳥 型	竹 尾	—	+	≡≡					
	牛 型	三 輪		≡	≡	≡	≡	≡	≡	
	人 型	H ₃₇ Rv		≡	≡					
	〃	青山 B		≡	≡	≡	≡	≡	≡	
	〃	高 垣		≡	≡				≡
同 上	同 上		—	+	≡			≡	
				+	≡	≡	≡		≡	
				≡	≡	≡			≡	
				≡	≡	≡			≡	
				≡	≡	≡			≡
同 上	同 上	—	—	—	+	≡	≡≡	≡≡	
			—	—	+	≡	≡		≡	
			—	+	+	≡	≡		≡	
			±	+	≡	≡	≡	≡	≡	
			—	—	±	+	+	+	+
同 上	同 上		* × ≡ ≡	≡	≡	≡≡		≡≡	
				—	—	+	+	≡	≡	
				—	—	+	+	≡	≡	
				±	+	+	+	+	+	
				—	—	+	+	+	+	

* 2,000, × 3,000.

実 験 の 部

1. 培養基 培養基は Kirchner 氏基礎培地を少しく改変して第一磷酸カリ 4.0 g, 第二磷酸ソーダ 3.0 g, 硫酸マグネシウム 0.6 g, 枸橼酸ソーダ 2.5 g, グルタミン酸ソーダ 10.0 g, グリセリン 40.0 cc, 蒸留水 1000 cc を用い, pH を 7.0 に修正し, 培地とした。

まづ試料を蒸留水で pH 7.0 で 500 倍になるように溶解し (不溶の際は懸濁液とし), 濃度 2 倍の培地を等量加え, 試料を 1000 倍の割合で含有する培地となし, これを培地で稀釈して一定稀釈系列を作った。これらは内径 22 mm ± 0.25 mm の試験管にビベットで 10 cc づつ正確に分注し, 120°, 20 分間滅菌した。

2. 使用菌及び培養 結核菌は上記培地に十数代以上継代培養し, 十分に培地に馴致した下記の菌株を用いた。即ち人型結核菌では H₃₇Rv 株, 青山 B 株, 高垣株, H₂ 株等; 牛型結核菌では主として三輪株; 鳥型結核菌では竹尾株を用いた。

各菌株は表面積 6 cm × 10 cm の平型角培養ビンに培養液 100 cc をいれ, その表面に発育した若い均等な薄い菌膜を, 径約 3 mm の白金耳で, 出来る限り均一な条件下で, 試料含有の培地液面へ移植し, 37° に保った。

3. 判定 判定の時期は人型結核菌では, 上記各菌株は 2~3 週以内に発育が静止極期に達するので, 移植後 3~4 週に, 牛型結核菌では 5~6 週に, 鳥型結核菌では対照が静止極期に達する期間の 2 倍にあたる 8~10 日目に判定し, また同時に 3~4 週後の成績を観察した。なお成績の記載方法は次の如き規準に依った。

(一) 全く発育をみないもの

- (±) 発育の判明しないもの
- (+) 小量ではあるが、明かに発育しているもの
- (++) ほぼ試験管表面一杯に発育したもの
- (+++) 管壁に 3~5 mm 這い上つて発育したもの
- (####) 管壁に沿つて約 10 mm 発育し、而も菌苔の厚いもの
- (#####) 鳥型の場合、培地液面下に団子様の大菌塊を作つたもの

大阪大学医学部薬学科, 国立刀根山療養所

Summary

Examination of *in vitro* antibacterial power of isonicotinyglycine hydrazide against tubercle bacilli showed that the compound also possessed a fair amount of antibacterial action against human tubercle bacilli and, therefore, such actions were examined with various hydrazides. The samples were divided into aliphatic, aromatic, and heterocyclic compounds, and few of each group were tested. Special attention was paid to compounds containing glycine and it was found that the antibacterial action of heterocyclic compounds, especially those of pyridine series, were found to be the greatest. Aromatic compounds were found to be the next, and the aliphatic compounds possessed a very weak action. The culture medium used was a modified Kirchner medium and the strains used were H₃₇Rv, Aoyama B, Takagaki and H₂ strains of human type, Minowa strain of bovine type, and Takeo strain of avian type tubercle bacilli.

(Received May 9, 1952)

313. 妹尾三郎, 三田 周: 1-フェニル-2-デメチルアミノプロパンの光学異性体の合成*

Saburo Senoh and Itaru Mita: Synthesis of Optical Isomers of
1-Phenyl-2-dimethylaminopropane.

(Institute of Industrial & Scientific Research, University of Osaka**
and Research Laboratory, Santendo Pharmaceutical Co., Ltd.***)

1-phenyl-2-aminopropane と 1-phenyl-2-methylaminopropane とは *dl*-体並びに *d*-体が覚醒剤として使用されているが、更にメチル化された 1-phenyl-2-dimethylaminopropane は毒性及び覚醒作用が前の二者よりも著しく小さいこと¹⁾ 以外に余り薬理作用に関する報告もなく、その光学異性体の合成に就いては何等の報告もない。著者等は光学異性体と薬理作用との関係を究明する目的で合成を試み、成功したので報告する。

dl-1-phenyl-2-dimethylaminopropane の合成に関しては Temmler 社の特許²⁾ 等数種の方法³⁻⁵⁾ がある。*d*-1-phenyl-2-dimethylaminopropane hydrochloride は金尾等⁶⁾ の記載があるが、その製法に就いては不明である。著者等は先ず光学活性 1-phenyl-2-methylaminopropane のメチル化を試み、常法に従つてデメチル硫酸と苛性ソーダとを作用させたが十分に目的を達せず、1-phenylpropene を得た。次にフェニルアセトンとデメ

* 日本薬学会年会 (1951 年 7 月 3 日) で発表。

** Kitahanada-cho, Sakai.

*** Shimoshinjo-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) A. Novelli, M. L. Tainter: J. Pharmacol Exptl. Therap. **77**, 324 (1943).

2) H. Temmler: Fr. Pat. 844,226; C. A. **1940**, 7997. 3) A. Novelli: C. A. **1940**, 1627.

4) E. H. Woodruff, J. P. Lambooy, W. E. Burt: J. Am. Chem. Soc. **62**, 922 (1940).

5) D. Shiho, K. Kanayama: 日化 **65**, 237 (1944).

6) 金尾, 篠原: 臨床医報 **1**, 164 (1947).

7) Braun, Heider, Neumann: Ber. **49**, 2616 (1916).