

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (5) 603 ~ 605 (1967)

UDC 615.778.25-092.21

久島諦史朗^{*1} : スルファジメトキシンの体内変化に関する研究 (第4報^{*2})

Sulfadimethoxine-N¹-glucuronamide について

Teishiro Kushima^{*1} : Studies on the Metabolism of Sulfadimethoxine.

IV.^{*2} Sulfadimethoxine-N¹-glucuronamide.

(Product Development Laboratories, Sankyo Co., Ltd.)

Sulfadimethoxine-N¹-β-D-glucopyranuronamide was synthesized, and it was found to have no antibacterial activity in the range examined.

(Received September 3, 1966)

さきに^{1,2)}スルファジメトキシンを投与した人およびうさぎの尿からその体内代謝物として sulfadimethoxine-N¹-β-D-glucopyranosiduronic acid (以下 N¹-グルクロナイドと略す) をアンモニウム塩として単離したことを報告した。

代謝産物を純粋な状態で取り出してその抗菌力を調査することはスルファジメトキシンの持効性サルファ剤として長く体内に滞留する間にどのように抗菌力が減少していくかについて考察する上に第3報^{*2}に述べた動力学的研究とともに1つの興味ある問題と考えられる。

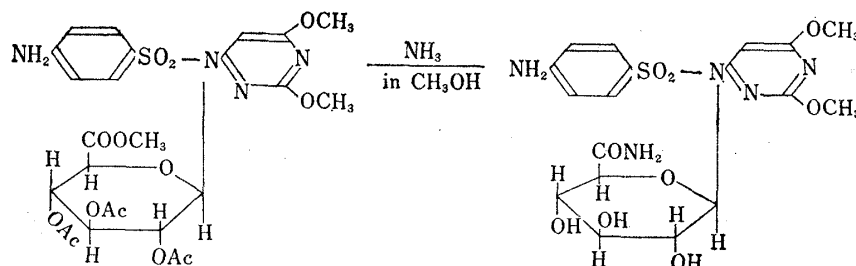
佐野等³⁾はスルファジメトキシンおよびそのグルクロナイドについて *Staphylococcus aureus* 209-P に対する試験管内抗菌力をカップ法および重層法を用いて検討しスルファジメトキシンの比してそのグルクロナイドは抗菌力がある程度低下することを報じている。またスルファジメトキシングルクロナイドは水溶液中では不安定であるので示された阻止帯は必ずしも正確とはいえない旨を述べている。

いずれにしても構造決定が行なわれておらず、また純品について検討されたか否か不明である。

著者の得た N¹-グルクロナイドも元素分析の結果数 % の灰分が認められ純粋な化合物ではなかった。また収量が少ないため抗菌力試験を行なうに至らなかった。

しかしそのアミド誘導体である sulfadimethoxine-N¹-β-D-glucopyranuronamide (II, 以下 sulfadimethoxine-N¹-glucuronamide と略す) はスルファジメトキシンの体内変化によって生じた化合物ではないが、スルファジメトキシンの N¹-誘導体の1つであり、かつ N¹-グルクロナイドと構造がきわめて類似していることから N¹-グルクロナイドの抗菌力を推定する1つの資料が得られるものとしてその合成を行なった。

Chart 1. The Synthetic Method of Sulfadimethoxine-N¹-β-D-Glucopyranuronamide



^{*1} Hiro-machi, Shinagawa-ku, Tokyo.

^{*2} 第3報 : T. Kushima : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 投稿中.

1) T. Uno, T. Kushima, M. Fujimoto : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **13**, 261 (1965).

2) T. Uno, T. Kushima, T. Hiraoka : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 投稿中.

3) 佐野, 大家, 武本, 丸山, 岩田 : 日本化学療法学会雑誌, **7**, 261~265 (1961).

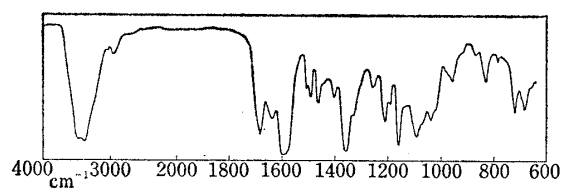


Fig. 1. Infra-red Absorption Spectrum of Sulfadimethoxine-N¹-β-D-glucopyranuronamide

合成法は Chart 1 に示すように methyl (sulfadimethoxine-N¹-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranosid)uronate (I) をメタノール中アンモニアと処理することによって容易に目的を達することができた。その赤外吸収スペクトルは Fig. 1 に示す。

本化合物について桑原等⁴⁾の改良した Adams Roe 合成培地を用いて *Escherichia coli* および *Staphylococcus aureus* 209-P に対する抗菌力を検討したが

TABLE I. The Antibacterial Activities of Sulfadimethoxine-N¹-β-D-glucopyranuronamide

Concentration (μg./ml.)	<i>Escherichia coli</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>	
	Sulfadimethoxine-N¹-β-D-glucopyranuronamide	Sulfadimethoxine	Sulfadimethoxine-N¹-β-D-glucopyranuronamide	Sulfadimethoxine
500	—	+	—	+
250	—	+	—	+
125	—	+	—	+
62.5	—	+	—	±
31.25	—	+	—	—
31.25/2	—	—	—	—
31.25/4	—	—	—	—
31.25/8	—	—	—	—

+: effective -: non effective

Table I に見られるように検討の範囲で全く抗菌力を認めることができなかった。

なお、対照として用いたスルファジメトキシンの最小阻止濃度について Schnitzer 等⁵⁾は Adams Roe の半合成培地を用いた場合 *Staphylococcus aureus* 209-P に対して 1.9 μg./ml., *Escherichia coli* に対して 1.9 μg./ml. と報告している。また Fust 等⁶⁾は同じ培地を用いて *Staphylococcus* に対して 1.8 μg./ml., *Escherichia coli* に対して 0.6 μg./ml. と述べている。佐野等³⁾は *Staphylococcus aureus* の成長を阻止する最大希釈倍率は 320,000 であるとしている。

著者の得た最小阻止濃度は上述の文献に比べて幾分高いように思われるが桑原等⁴⁾は彼等によって改良された Adams Roe 培地を用いた場合 *Staphylococcus aureus* に対して 6.25~12.5 μg./ml., *Escherichia coli* に対して 12.5~50 μg./ml. であるとしており著者も同じ培地を用いて試験を行なったものであり、これに近い値を得ている。

実 験 の 部

Sulfadimethoxine-N¹-β-D-glucopyranuronamide の合成 methyl(sulfadimethoxine-N¹-2,3,4-tri-O-acetyl-β-D-glucopyranosid)uronate 4.4 g. をアンモニア 1.3 g. を含む無水メタノール 73 ml. に溶解し、0° で 1 夜静置する。メタノールを留去し、水 100 ml. を加えると 1 度溶解した後無色針状晶が析出する。汙取して水 200 ml. から再結晶する。収量 2 g. m.p. 210°(decomp.). C₁₈H₂₃O₉N₅S•H₂O Anal. Calcd.: C, 42.94; H, 5.01; N, 13.91; S, 6.37. Found: C, 42.35; H, 5.15; N, 13.53; S, 6.26.

抗菌力試験 供試菌: 大腸菌 NIHJ, 黄色ブドウ球菌 209-P.

培地: Adams Roe の肺炎球菌用合成培地を桑原等の方法⁴⁾により改変したもの。

方法: スルファジメトキシシン 100 mg. を 1N 水酸化ナトリウム 1 ml. に溶解し、水を加えて 100 ml. としたものおよび sulfadimethoxine-N¹-glucuronamide 100 mg. を水に溶解して 100 ml. としたものをおのおのその 10 ml. について上記培地で倍数希釈し Table I の濃度とする。

4) 桑原: “臨床薬理学大系” 10 巻, 35~36 (1964).

5) R. J. Schnitzer, W. F. DeLorenzo, E. Grunberg, R. Russomanno: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., **99**, 421~424 (1958).

6) B. Fust, E. Bohni: Schweiz. Med. Wochschr., **92**, 1599~1604 (1962).

終わりに実験の1部に御協力を賜った当研究所 中島健次氏ならびに元素分析および赤外吸収スペクトルの撮映を担当された中央研究所の諸氏に感謝します。

三共株式会社生産技術研究所

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (5) 605 ~ 608 (1967)

UDC 547.387.04 : 547.584.07

加藤鉄三, 近藤正嗣: Ketene およびその誘導体の研究 (第14報^{*1})
Diethyl 2,5-dihydroxyterephthalate の合成

Tetsuzo Kato and Masatsugu Kondo: Studies on Ketene
and its Derivatives. XIV.^{*1} Synthesis of
Diethyl 2,5-dihydroxyterephthalate.

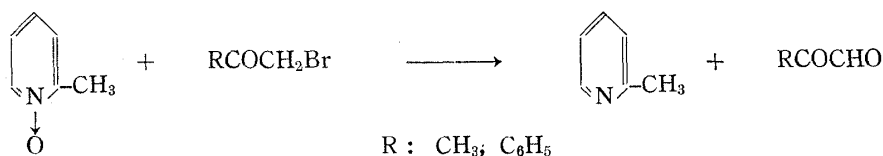
(Pharmaceutical Institute, Tohoku University School of Medicine^{*2})

The reaction of ethyl γ -bromoacetoacetate (I) with 2-picoline 1-oxide under ice cooling and basification of the reaction mixture with sodium carbonate resulted in the formation of diethyl 2,5-dihydroxyterephthalate.

(Received September 19, 1966)

アミン N-オキサイドとハロゲン化アルキルとを反応せしめ、生成する第4級塩基を酸化銀で処理すると対応する第3級アミンおよびアルデヒドが得られることはよく知られている。¹⁻⁵⁾ 著者等⁶⁾はさきにこの反応を α -ハロケトン、たとえば phenacyl bromide あるいは bromoacetone に応用し、 α -picoline 1-oxide と反応せしめたところ、容易に対応する keto aldehyde すなわち phenyl glyoxal および pyruvaldehyde を得ることを認めた。

Chart 1.



今回 ethyl glyoxyloxyacetate (III) の生成を期待して、ethyl γ -bromoacetoacetate (I) と α -picoline 1-oxide とを反応せしめたところ、予期に反し diethyl 2,5-dihydroxyterephthalate (II) が得られたのでその間の経過を報告する。

diketene に臭素を作用せしめつぎにエタノールで処理すれば ethyl γ -bromoacetoacetate (I) が得られる。⁷⁾ このものを α -picoline 1-oxide と直接あるいは溶媒中反応後炭酸ソーダでアルカリ性となれば m.p. 133° の結晶が得られる。分析値は C₁₂H₁₄O₆ (II) に相当し、銀鏡反応陰性でありまたカルボニル試薬とも反応しないが塩化鉄にて呈色する。赤外線吸収スペクトルは 3279 cm⁻¹ (OH), 1669 cm⁻¹ (共役 CO), 888 cm⁻¹ (芳香族弧立水素) を

*1 第13報: T. Kato, H. Yamanaka, T. Shibata: Tetrahedron, 投稿中.

*2 Kita-4, Sendai.

1) J. Meisenheimer: Ann., **397**, 273 (1913); *Ibid.*, **399**, 371 (1913).

2) V. Franzen, S. Otto: Ber., **94**, 1360 (1961).

3) 落合, 堅田, 内藤: 本誌, **64** (A), 211 (1944).

4) 落合, 加藤: 本誌, **71**, 156 (1951).

5) W. Feely, W. Lehn, V. Boekelheide: J. Org. Chem., **22**, 1135 (1957).

6) 加藤, 後藤, 山本: 本誌, **84**, 287 (1962).

7) F. Chick, N. Wilsmore: J. Chem. Soc., **97**, 1978 (1910).

鉛
版
刷