83 故浅野三千三, 石井信太郎*, 龜田幸雄, 爲政 脩: 脂環状鹽基を側鎖としてもつ
抗マラリア剤の研究 (第1報)

2-Chloro-5-(4'-diethylaminocyclohexyl)-amino-7-methoxyacridine について

Late Mitizo Asano, Nobutaro Ishii, Yukio Kameda and Osamu Tamemasa:

Study of Antimalarials having Alicyclic Base as a Side-Chain. I.

2-Chloro-5-(4'-diethylaminocyclohexyl)-amino-7-methoxyacridine

(Institute for Infectious Diseases, University of Tokyo)

合成抗マラリア剤としてプラスモヒン¹⁾ 並びにアテブリン²⁾ が優れた治療効果を示すことは既によく知られている。これら二物質の合成過程中兩者に共通なアミン性側鎖の合成は可成り複雑困難であり、従つて、その側鎖の合成別法のみでなく、治療効果の劣らないより合成の簡単な側鎖を発見せんとする多數の研究がある。そこで吾々は、今迄に試みられていない、比較的合成の簡単な物質と考えられる脂環状アミン性側鎖をもつアテブリン及びプラスモヒン類似體がどの程度の抗マラリア作用を有するかに興味をひかれてこの研究を行つた。

先づ脂環状側鎖として *N, N*-diethylcyclohexylenediamine (1, 4) を選び、之を 2-Chloro-5-phenoxy-7-methoxyacridine と縮合させて 2-chloro-5-(4'-diethylaminocyclohexyl)-amino-7-methoxyacridine を合成し、その抗マラリア作用を調べたので茲に報告する。

Diethylaniline を公知の方法で亜硝酸ソーダと鹽酸で *p*-nitrosodiethyl-aniline の鹽酸鹽となし、之を亜鉛粉と鹽酸で還元して *N, N*-diethyl-*p*-phenylene-diamine を得、直にアセチルクロリッドでアセチル化し文献既知の *N, N*-diethyl-*N'*-acetyl-*p*-phenylenediamine の鹽酸鹽を作つた。この物質を氷醋に溶解し、アダムの酸化白金を用いて熱時ベンゼン核の水素化を行い、*N, N*-diethyl-*N'*-acetyl-cyclohexylenediamine (1, 4) (Kp₂ 140~150°) を得た。本品を石油エーテル類より再結晶を行い、トランス、シス異性體と考えられる Fp 130~132° の無色針狀晶 (I 型) と Fp 75° の無色葉狀晶 (II 型) とに分離し得た。次にこのアセチル體 (Kp₂ 140~150°) を鹽酸で脱アセチル化し *N, N*-diethylcyclohexylene diamine (1, 4). (Kp₁₈ 112~114°) を得た。この遊離アミンのデピクラートは Fp 197~198°, 黄色短柱狀晶である。この *N, N*-diethylcyclohexylene-diamine (1, 4) (Kp₁₈ 112~114°) を石炭酸中で 2-chloro-5-phenoxy-7-methoxyacridine と 120° で 2 時間加熱縮合させ、反應成績體をアセトンより再結晶すると Fp 177~179°, 橙黄色柱狀晶 (I 型) と Fp 125~127°, 黄色柱狀晶 (II 型) とに容易に分離することが出来た。兩者は目的の 2-chloro-5-(4'-diethylaminocyclohexyl)-amino-7-methoxyacridine のトランス型及びシス型である。之等 2 物質のうち I 型の鹽酸鹽は Fp 292° (decomp.) 橙黄色結晶で、II 型の鹽酸鹽は Fp 288° (decomp.) 黄色結晶である。上記の I 型, II 型については他のトランス、シス異性體の例より、融點が高く、溶解度の小さい I 型がトランス型、融點が低く溶解度の大きい II 型がシス型であると考えられる。

(*) 石井が抗マラリア作用の検定を行つた。

¹⁾ D.R.P. 486079 [1924]; Schulemann, Schönhöfer, Wingler: Abhandl. Auslandskd. Hamburg 26, 507 [1927], Klin. Wschr. 1932, 381; Hörlein: Naturwissenschaften, 14, 1154 [1926].

²⁾ D.R.P. 553072 [1930]; Mietsch, Maus: Klin. Wschr. 1933, 1276, Angew. Chem., 47, 633 [1934].

上記の如くして合成した物質の鹽酸鹽 (I 型及び II 型) について, カナリアに感染させた *Plasmodium relictum* を用いて Roehl 法により抗マラリア作用を檢定した. その結果アテブリンと同等若しくはそれ以上の治療効果を有することが明かとなつた.

合 成 之 部

N, N-diethyl-*N'*-acetyl-*p*-phenylenediamine の接觸還元——*N, N*-diethyl-*N'*-acetyl-cyclohexylenediamine (1, 4) の生成 (1): アダムスの酸化白金 0.6 g を氷醋酸 15 cc に浮遊させ, 水素と振盪して白金黒となし, 之に *N, N*-diethyl-*N'*-acetyl-*p*-phenylene-diamine の鹽酸鹽 6 g を氷醋酸 25 cc に溶した溶液を加える. 之を常溫で水素と振盪するときは殆ど水素の吸収が見られないが, 水蒸氣で加温すれば約 3 時間で殆ど計算量に近い 1600 cc の水素を吸収する. (第 1 圖參照), 3 モルの水素を吸収せしめた後減壓で氷醋酸を溜去し, 残留した粘稠な液體を, 豫めよく冷却して置いた濃厚な苛性アルカリ液に滴下すれば遊離のアセチル體は油狀物として析出する. これを醋酸エステルにとり, 水洗することなく乾燥し, 溶劑を溜去してアミン臭をもつ粘稠な液體を得た. 得量 5.5 g. この液體を分溜して (1) Kp_{55} 102° 流動性に富んだ液體 0.9 g と (2) Kp_{12} 140~150° 粘稠な液體 4 g とを得た. (1) の溜分は特有のアミン臭を有しアセチル基の脱離した物質と考えられる. (2) の溜分が目的の物質で放置するとき結晶化する. この結晶は水に易溶である. これを石油エーテル又はリグロインより再結晶すれば先づ Fp 130~132° の無色針狀晶が析出する. 本品は *N, N*-diethyl-*N'*-acetyl-cyclohexylenediamine (1, 4) でそのシス, トランス異性體の中の何れかである (I 型とする).

試料 (40°, 減壓乾燥)

4.115 mg: CO_2

10.210 mg. H_2O

4.095 mg. — 試料

3.725 mg: N_2 0.387

cc. (15°, 755 mm)

$C_{12}H_{24}ON_2$ 計算値

C 67.87, H 11.39, N

13.19. 實驗値 C 67.67,

H 11.13, N 13.43.

I 型を得たりグロイン母液より Fp 75° の葉狀晶を得た. これは I 型の異性體である. (II 型).

試料 (常溫, 減壓乾燥)

4.615 mg: CO_2 11.395 mg, H_2O 4.635 mg. — 試料 4.012 mg: N_2 0.459 cc. (17°, 767 mm)

$C_{12}H_{24}ON_2$ 計算値 C 67.87, H 11.39, N 13.19 實驗値 C 67.34, H 11.24, N 13.32.

N, N-diethylcyclohexylenediamine (1, 4) (2) の生成: 上記 *N, N*-diethyl-*N'*-acetyl-cyclohexylenediamine (1, 4) (Kp_{12} 140~150°) を 2 種の異性體に分離せずに脱アセチル化を行う. 即ち物質 15g を 30% 鹽酸 60 cc と直火で一時間煮沸後, 氷冷し, 固型苛性ソーダを少量宛加えてアルカリ性とするとき遊離アミンは油狀に析出する. 之をエーテルにとり苛性カリで乾燥後エーテルを溜去, 蒸溜してアミン臭をもつ液體 Kp_{18} 112~114° を得た. 得量 6.3 g. 本品は空氣中の炭酸ガスを吸収して結晶性の炭酸鹽を生じる. デビクラート: 黃色短柱狀晶 Fp 197~198° (アルコールより)

試料 (50°, 減壓乾燥) 4.545 mg: CO_2 7.045 mg, H_2O 1.905 mg. — 試料 2.710 mg: N_2 0.40 cc (13°, 764 mm).

$C_{22}H_{38}O_4N_8$ 計算値 C 42.03, H 4.49, N 17.83. 實驗値 C 42.27, H 4.69, N 17.36.

2-Chloro-5-(4'-diethylaminocyclohexyl)-amino-7-methoxyacridine. (3) の生成: 2-Chloro-5-phenoxy-7-methoxyacridine³⁾ 8 g, 上記 *N, N*-diethylcyclohexylenediamine (1, 4). (2) (Kp_{18} 112~114°) 4 g 及び石炭酸 9.6 g を 120° で 2 時間加熱する. 冷後 10% 苛性ソーダ 100 cc を加え水浴上で少し温めよく研磨して石炭酸を溶解せしめる. 不溶物を多量のエーテルに振取り水洗乾燥後エーテルを溜去すると残滓 (7.3 g) は結晶化する. 之を無水アセトンに溶解し氷室に放冷するとき先づ橙黃色の結晶を析出する. アセトンより再結晶して Fp 177~179° 橙黃色柱狀晶, 本品は求むる物質の第 I 型である.

第 1 圖

Fig. I H_2 absorption curve of *N, N*-diethyl-*N'*-acetyl-*p*-phenylenediamine hydrochloride.

³⁾ J. Chem. Soc., 1926, 1546; 菅澤, 杉本: 本誌 62, 297. [昭 17]

試料 (50°, 減壓乾燥) 4.695 mg: CO₂ 12.025 mg, H₂O 3.185 mg.—試料 4.625 mg: N₂ 0.411 cc. (18°, 770 mm).

C₂₄H₃₀ON₃Cl 計算値 C 69.96, H 7.37, N 10.20. 實驗値 C 69.85, H 7.59, N 10.35.

I 型を得た母液を適當に濃縮し氷室に放置するときは先の橙黄色の結晶と共に黄色の結晶を析出し, 更にこの母液を濃縮放置するとき黄色の結晶のみを析出する. アセトンより再結晶し Fp 125~127°, 黄色柱狀晶. 本品は第 II 型である.

試料 (40°, 減壓乾燥) 3.980 mg: CO₂ 10.205 mg, H₂O 2.590 mg.—試料 3.502 mg: N₂ 0.312 cc (16°, 765 mm).

C₂₄H₃₀ON₃Cl 計算値 C 69.96, H 7.34, N 10.20. 實驗値 C 70.24, H 7.28, N 10.40.

鹽酸鹽: 上記の遊離 I 型及び II 型を別々にクロロホルムに溶解し乾燥鹽酸ガスを通ずるとき 2 分子の鹽酸の附加した鹽酸鹽を析出する. アルコールより再結晶すれば I 型鹽基より Fp 292° (decomp.) 橙黄色絹糸樣光澤を有する小板狀晶を, II 型鹽基より Fp 288° (decomp.) 黄色絹糸樣光澤を有する小板狀晶を得た. 鹽酸鹽は水に易溶.

試料 I 型 4.790 mg: CO₂ 10.400 mg, H₂O 2.900 mg.—試料 I 型 2.410 mg: N₂ 0.185 cc. (30.8°, 761 mm); 試料 II 型 4.860 mg: CO₂ 10.600 mg, H₂O 2.840 mg.—試料 II 型 2.600 mg: N₂ 0.212 cc. (32°, 757 mm).

C₂₄H₃₂ON₃Cl₃ 計算値 C 59.44, H 6.65, N 8.67.

實驗値 (I 型) C 59.25, H 6.78, N 8.47.

實驗値 (II 型) C 59.52, H 6.53, N 8.90.

抗マラリア作用

試験方法: Roehl⁴⁾ 法に従い, *Plasmodium relictum* をカナリヤに感染させ, 同時に藥劑の投與を開始し 6 日間連續投與する. 投與後 10 日間以上流血中のマラリア原虫の存否を調べた.

試験成績: その結果は第 1 表に示してある. 經口投與の場合に於いて I 型及び II 型の鹽酸鹽の最小有効量は兩者共等しいが最大耐過量は I 型の鹽酸鹽の方が大で致死量も同様な關係にある. 従つて治療係數に差異を生じ I 型の鹽酸鹽の方が効果大である. 参考の爲に用いたアテブリン (日本製) と比較するとき I 型の鹽酸鹽は同重量に於いてアテブリンの 2 倍の効力を有し, II 型の鹽酸鹽はアテブリンと同等の効力を有する結果を得た⁵⁾. 尙トランス, シ

第 1 表

物質名	投與法	最小死致量	最大耐過量	最小有効量	治療係數
I 型鹽酸鹽	經口投與	25 mg	20 mg	0.3 mg	1/60
	注射	3.0 mg	2.0 mg	0.1 mg	1/20
II 型鹽酸鹽	經口投與	14 mg	10 mg	0.3 mg	1/30
アテブリン	經口投與	20 mg	10 mg	0.3 mg	1/30

ス異性體である I 型及び II 型の鹽酸鹽がその生理作用に於いて僅かではあるが差異を有することは光學異性體に於ける兩型が生理作用を異にする場合のあることと共に興味ある事實である.

終に分析を擔當された福田, 石野, 入江, 栗原の諸氏に感謝する.

東京大學傳染病研究所 (昭和 23 年 7 月 4 日受理)

SUMMARY

2-Chloro-5-(4'-diethylaminocyclohexyl)-amino-7-methoxyacridine, a new compound having N, N-diethylcyclohexylene-diamine (1,4) radical instead of the basic side-chain of atabrin, δ-diethylamino-α-methylbutylamine, was synthesized by the condensation of N, N-diethylcyclohexylene-diamine (1,4) and 2-chloro-5-phenoxy-7-methoxyacridine. This antimalarial having the side-chain which is more easily synthesized than that of atabrin, showed about the same (cis-form) or better (trans-form) therapeutic effect as atabrin by animal tests using inoculated canaries.

(Received July 4, 1948)

⁴⁾ Arch. Schiff. u. Trop. Hyg. 30, Beihefte 3, 11-18 [1926].

⁵⁾ この 2 物質についての臨床實驗は, 千田通氏により「新アクリジン系マラリア劑による臨床的觀察, 第 1 報」として昭和 22 年 10 月 10 日厚生省國立病院及び療養所第 2 回連合學會に於いて報告された. 尙「醫療」紙上發表豫定.