152. 石館守三, 丸山幸三: *p*-Aminophenyl ω -Alkoxyethyl Ether の抗菌作用
(抗酸性菌に対する化学療法剤の研究 第2報¹⁾)

Morizo Ishidate and Kozo Maruyama: Studies on Chemstherapeutics for
Acid-fast Bacilli. II. On the Antibacterial Activity of
p-Aminophenyl ω -Alkoxyethyl Ethers.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo*)

第4報¹⁾で *p*-aminophenyl 基を有するアルキルスルホン化合物とアルキルエーテル化合物の試験内結核菌に対する抗菌力の比較を報告した。その際アルキルの炭素数5乃至6に抗菌力の極大値があるらしきことが窺われ又エーテル型化合物はスルホン型化合物より一般に抗菌力は強力であるが, アルキル炭素数の増大に伴つて毒性が著しく増強し, その化学療法剤としての価値は大いに低下することを見た。

今回吾々は同じく *p*-aminophenyl のエーテル型に於てアルキル基の代りに極性原子の酸素を介在させた鎖状アルキル即ち alkoxyethyl 基を有する一連の化合物を合成しその抗菌性を観察した。化合物の合成法は次の一般製法によつて容易に而も得量よく合成し得た。

之等の化合物につき常法により人型結核菌, 大腸菌, 葡萄状球菌に対し *p,p'*-diaminodiphenyl sulfone (DDS) を対照とした抗菌力を Table I に総括した。

この種の化合物は葡萄状球菌及び大腸菌に対しては作用は極めて弱く結核菌に対しては DDS より約2倍の阻止作用を有し, 而も R の長短による優劣は認め難い。R=C₂H₅, C₃H₇ の化合物は中間の酸素原子を isosteric のメチレン基と見做すとき夫々炭素数5及6のアルキルエーテル型化合物に対応することとなるが大腸菌の力価から推定すると, やはりこの程度の分子の大きさに極大がある様に思われる。マウスに対する致死量を R=C₄H₉

Table I

H ₂ N-C ₆ H ₄ -OCH ₂ CH ₂ OR	<i>Myco. tuber.</i> (Kirchner)	<i>E. coli</i>	<i>Staph. aureus</i>
R : CH ₃	4,000	4,000	1000
C ₂ H ₅	4,000	8,000	1000
C ₃ H ₇	4,000	8,000	1000
C ₄ H ₉	4,000	4,000	1000
AcNHC ₆ H ₄ OCH ₂ CH ₂ OR	<i>myco. tuber.</i> (Kirchner)	<i>E. coli</i>	<i>Staph. aureus</i>
R : CH ₃	<1,000	<1,000	<1,000
C ₂ H ₅	<2,000	<1,000	<1,000
C ₃ H ₇	<2,000	<1,000	<1,000
C ₄ H ₉	4,000	4,000	1,000
H ₂ NC ₆ H ₄ SO ₂ C ₆ H ₄ NH ₂ (Control)	2,000	640,000	40,000

* Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) 第4報: 石館, 友枝, 大家: 本誌 72, 88 (1952).

2) Polomaa, Kenetti: Ber. 64, 799 (1931).

の化合物につき観察するに MLD 1.2 mg/g を得た。之は DDS のそれに近く、アルキルエーテル化合物より 1/10 以下に低下していることは注目すべきことでこの化合物は化学療法剤として更に追究する価値あるものである。

尙パラ位のアミノ基をアチル化するときその作用の明から低下が見られるが $R=C_4H_9$ の場合は実験範囲では不変であった。

実 験 の 部

***p*-Acetaminophenyl alcoxyethyl ether** 原料の alkyl 2-bromoethyl ether は相当する glycol ether (3 mol) と三臭化磷 1.2 mo をピリジン中に作用せしめて製す²⁾。

p-Acetylaminophenol を酒精中に各等量の水酸化カリ及び alkyl bromoethyl ether を混じ閉管中 100°, 3 時間加熱する。反應終了後アルコールを留去、水を加えて析出する油状物質は冷時固化す。酒精より再結晶。融点は Table II に掲げる。

***p*-Aminophenyl alcoxyethyl ether** 上記アセチル体を 10% アルコール性塩酸で水浴上 1 時間加熱して製す。塩酸塩乃至硫酸塩としてアルコール・エーテル混液より再結晶。

Table II

$H_2NC_6H_4OCH_2CH_2OR$	mp. of Acetyl deriv.	mp. of Salts	N %	
			Found	calcd.
$R=CH_3$	117°	HCl : 181°	7.20	6.87
C_2H_5	62°	$\frac{1}{2}H_2SO_4$: 252° (decomp)	5.83	6.08
C_3H_7	63°	$\frac{1}{2}H_2SO_4$: 256° (decomp)	5.86	5.73
C_4H_9	74°	$\frac{1}{2}H_2SO_4$: 252°	5.32	5.42

抗菌力試験：実施条件は前報所載と同様につき省略す。

毒性試験：マウス腹腔内注射で致死量を見る。

$H_2NC_6H_4OCH_2CH_2OC_4H_9$	mg/g	0.4	0.6	0.8	1.0	1.2
生存率		3/3	3/3	3/3	1/3	0/3

従つて M.L.D 1.2 mg となる。

抗菌力及び毒性試験は東大微生物学教室で大家宏君が実施したものでここに謝意を表す。又本研究は文部省科学研究費の補助を得たものである。

Summary

Four homologs of *p*-aminophenyl ω -alcoxyethyl ethers were prepared and their anti-bacterial activity tested *in vitro*. These compounds were found to possess considerable activity against *Mycobacterium tuberculosis*, irrespective of the length of their alkyl chain, and to have far smaller toxicity than that of corresponding *p*-aminophenyl alkyl ethers.

(Received January 21, 1952)