を徐々に滴下。温度上昇、漸次赤色を増し激しく反応発泡、水冷並びに滴下速度を調節して 45~55° に保つ。滴下に約 30 分を要した。室温となる迄約 1 時間攪拌継続、1 夜放置、緋色結晶性析出物をガラスロートで吸収。これを水 50 cc に加温溶解濾過、濃赤色濾液を 6 N H₂SO₄ で弱酸性とし黄乃至橙色結晶性沈澱を吸濾水洗、Zp 190~194° の得量 4.4 g (50%)。エタノール又は酢酸から再結晶し Zp 192~194° の黄色針晶。水酸化アルカリ、炭酸アルカリ、NH₄OH の外 NaHCO₃, NaOAc, Na₂HPO₄ 等の水溶液にも赤乃至緋赤色に溶解、濃 H₂SO₄ により橙赤色を呈す。Fieser 等の方法⁹⁾ で合成した Lawsone と混融して融点降下せず、その Rf=0.68 も一致した。岐阜薬科大学

Summary

1) Elbs' persulfate oxidation of α- and β-naphthol gave 41% yield of naphthohydroquinone (I) from α-naphthol, and 12% yield of 1,2-dihydroxynaphthalene (II) from β-naphthol.

2) Oxidation of α-naphthol with 30% hydrogen peroxide was found to give phthalic acid when using diluted sodium hydroxide solution, and 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (III) (Lawsone) when using conc. alkali hydroxide. β-Naphthol failed to react to this reagent.

3) In connection with the new preparative method of Lawsone by the oxidation of α-naphthol in 50% potassium hydroxide solution with 30% hydrogen peroxide, addition of pervanadic acid as a catalyst was found to increase the yield from about 15% without the catalyst to 50%.

(Received October 7, 1953)

4. 南原利夫：β-Halopropiophenone 関連化合物の抗菌力に就いて (抗酸性菌に対する化学療法剤の研究 第 11 報*)

Toshio Nambara : Studies on Chemotherapeutics for Acid-fast Bacilli. XI.
On the Antibacterial Activity of Compounds Related
to β-Halopropiophenone.

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

著者等は第 8 報¹⁾ で *p*-aminophenyl β-thioalkoxyethyl ketone 類の合成及び抗菌性に就いて報告したが、これ等の中間体である *p*-acetaminoacrylophenone は α,β-不飽和ケトン構造を有し、Geiger²⁾ 等が clavacin, penicillic acid の化学構造と抗菌性との関係について述べている如く葡萄状球菌、大腸菌に対して SH 阻害に基づく比較的強い抗菌力を示す。Reinhart³⁾ も一般式 RCOCH=C(R')R'' で表わされる化合物はグラム陽性及び陰性にわたる広い抗菌スペクトルを示し、安定で且毒性も少く長期にわたって連続投与しても耐性の生じなかつたことを述べ、最近岡崎⁴⁾ 等も α,β 不飽和ケトンとして benzalacetone, dibenzalacetone 誘導体数種をとりあげ、それ等の抗菌性、抗黴性について報告している。

著者は前記の *p*-acetaminoacrylophenone に塩化水素を附加せしめて得られる *p*-acetamino-β-chloropropiophenone が容易にハロゲン水素を脱離し再び *p*-acetaminoacrylophenone を生ずることより、これ等が *in vitro* で平衡を保ち乍ら抗菌力に持続的な効果をもたらすことをも期待し、ここにベンゼン、パラアセトアミノベンゼ

* 石館守三：抗酸性菌に対する化学療法剤の研究 (第 11 報)。 (Morizo Ishidate: Studies on Chemotherapeutics for Acid-fast Bacilli. XI. ** Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) M. Ishidate, T. Nambara: Pharm. Bull. (Japan) **1**, 290 (1953).

2) W. B. Geiger, J. E. Conn: J. Am. Chem. Soc. **67**, 112 (1945).

3) Reinhart: C. A. **46**, 11313 (1952).

4) 岡崎, 本間, 上原: 本誌 **73**, 87 (1953).

ン、パラホルミルアミノメチルベンゼンの β -ハロゲンエチルケトン (ハロゲン=Cl, Br, I) を合成し、これ等化合物の人型結核菌 H 37, 黄色葡萄球菌及び大腸菌に対する抗菌力試験を行い、ハロゲンによる差異、パラ位の置換基の影響を試し併せて *p*-acetaminoacrylophenone との比較対照を行った。

これ等数種の化合物中アセトアニリド、ホルミルベンジルアミン誘導体は前報にならい二硫化炭素を溶媒とし β -ハロゲンプロピオン酸クロリドと Friedel-Crafts 反応を行つて得た。 *p*-acetamino- β -chloropropiophenone は又 *p*-acetaminoacrylophenone に氷酢酸溶媒中乾燥塩酸ガスを通ずることに依つても得られ、各々のヨード体は対応するクロール体の (アセトン溶媒中) ヨードソーダによる置換反応によつても得られた。acrylophenone の β -位の炭素は求核性試薬に対する反応性にとみ、メタノール、エタノールを附加縮合せしめて *p*-acetamino- β -alkoxypropylophenone を得た。

抗菌力試験の結果 (Table I, II) 人型結核菌 (10%血清加 Kirchner 培地) に対してはベンゼン誘導体のみが比較的高い値を示すに過ぎないが黄色葡萄球菌、大腸菌 (特に後者) に対してはこの系列の化合物全てかなりの抗菌力を示し構造と抗菌性との関係を示唆せしめるものがある。即ち β -位のハロゲンによる抗菌力の差異は (比較的不安定なホルミルベンジルアミン誘導体を除いて) 殆んどなく、又 α, β -dibromoethyl ketone 体、 β -alkoxyethyl ketone 体は著しい抗菌力を有せずしかも β -halopropiophenone 類は酢酸ソーダ弱アルカリ性で容易にハロゲン水素が脱離し acrylophenone を生ずること等よりこれ等一連の化合物は全て β -haloethyl ketone ($-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{X}$) 基が有効原子団であり *in vitro* で一旦 vinyl ketone ($-\text{COCH}=\text{CH}_2$) に変り、これが二次的に微生物の新陳代謝に重要な意義を持つある種の SH 基と附加縮合しその発育を阻害するものと考えられる。更に最初期待した抗菌力の持続性については β -haloethyl ketone 体いづれも vinyl ketone 体と殆んど全く同様であり、パラ位の置換基も有効原子団には直接それ程の影響を与えないが、薬剤の物理的性質が抗菌力に補助的な役割を果すものとすれば、抗酸性菌に対する化学療法剤として此等一連の系列の化合物は今後この点に検討の余地があるものと考えられる。

Table I

Compound	Strain		Mycobac. tuberc.			Staph. aureus			E. coli		
	Medium		H 37 Rv			Terashima			communis		
	Incubation		Kirchner			Casein			Kosser		
			2 weeks	3 weeks		24 hrs.	48 hrs.	72 hrs.	24 hrs.	48 hrs.	72 hrs.
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$			32,000	32,000		32,000	16,000	8,000	128,000	64,000	32,000
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$			32,000	32,000		32,000	8,000	8,000	128,000	64,000	32,000
$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{I}$			32,000	32,000		32,000	16,000	8,000	64,000	64,000	32,000
<i>p</i> -AcNHC ₆ H ₄ COCH ₂ CH ₂ Cl			>4,000	>4,000		32,000	16,000	8,000	64,000	32,000	32,000
<i>p</i> -AcNHC ₆ H ₄ COCH ₂ CH ₂ Br			>4,000	>4,000		32,000	16,000	8,000	64,000	32,000	32,000
<i>p</i> -AcNHC ₆ H ₄ COCH ₂ CH ₂ I			4,000	4,000		32,000	16,000	8,000	64,000	32,000	32,000
<i>p</i> -AcNHC ₆ H ₄ COCH(Br)CH ₂ Br			2,000	>2,000		>2,000	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000	>2,000
<i>p</i> -AcNHC ₆ H ₄ COCH ₂ CH ₂ OCH ₃			>2,000	>2,000		4,000	>4,000	>4,000	8,000	4,000	4,000
<i>p</i> -AcNHC ₆ H ₄ COCH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅			2,000	>2,000		4,000	>4,000	>4,000	16,000	4,000	4,000
<i>p</i> -AcNHC ₆ H ₄ COCH=CH ₂			2,000	2,000		32,000	16,000	8,000	128,000	32,000	16,000
<i>p, p'</i> -NH ₂ C ₆ H ₄ SO ₂ C ₆ H ₄ NH ₂ (D. D. S.)			8,000	4,000		32,000	32,000	32,000	64,000	64,000	64,000

>=less 担当者 牛飼

Table II

Compound	Strain	<i>Mycobac. tuberc.</i> H 37 Rv	<i>Staph. aureus</i> Terashima			<i>E. coli</i> <i>communis</i>		
	Medium	Kirchner	Casein			Ammonium ⁵⁾		
	Incubation	3 weeks	24 hrs.	48 hrs.	72 hrs.	24 hrs.	48 hrs.	72 hrs.
p -HCONHCH ₂ C ₆ H ₄ COCH ₂ CH ₂ Cl		>2,000	128,000	64,000	16,000	1,024,000	128,000	128,000
p -HCONHCH ₂ C ₆ H ₄ COCH ₂ CH ₂ Br		>2,000	32,000	16,000	16,000	2,048,000	512,000	256,000
p -HCONHCH ₂ C ₆ H ₄ COCH ₂ CH ₂ I		2,000	64,000	64,000	64,000	1,024,000	128,000	128,000
p -AcNHC ₆ H ₄ COCH ₂ CH ₂ Cl		4,000	256,000	64,000	64,000	512,000	256,000	256,000
p -AcNHC ₆ H ₄ COCH=CH ₂		—	256,000	64,000	64,000	512,000	256,000	256,000
p,p' -NH ₂ C ₆ H ₄ SO ₂ C ₆ H ₄ NH ₂		32,000	256,000	128,000	64,000	256,000	128,000	64,000

担当者 上野, 駒井

本研究に当り終始御指導御鞭撻を賜つた石館教授に謹謝する。又抗菌力試験を担当して下さつた結核予防会研究所上野高正氏, 東大医学部微生物学教室牛飼俊博氏, 薬理研究会研究所駒井華子嬢, 元素分析を担当された山本純子嬢, 木村栄作氏に深謝する。

実 験 の 部

抗菌力試験 実験方法 (I) (Table I) 実施条件は前報所載と同様につき省略す。

実験方法 (II) (Table II) 1) 培地: 人型結核菌は Kirchner 培地 (10%血清加), 葡萄状球菌は casein hydrolysate 10%加半合成培地, 大腸菌は ammonium⁵⁾ 培地を使用。2) 培養: 人型結核菌は 23 日間 1% KH₂PO₄ 小川培地に, 葡萄状球菌, 大腸菌はブイヨンに 24 時間培養。3) 希釈方法: 人型結核菌: いづれもアセトンに溶解し 40~5,120 倍の倍数希釈列をつくり, 各希釈段階のアセトン溶液 0.1 cc を培地 5 cc に加えて 2,000~256,000 倍の倍数希釈培地列を調製し, 別にアセトン 0.1 cc を加えた培地を対照においた。黄色葡萄状球菌, 大腸菌: 少量のアルコールに溶解減菌後所定の培地で 1,000 倍とし以後倍数希釈を行い各試験管を 5 cc とした。4) 菌の接種: 人型結核菌は培地 1 cc 当り菌量 0.1 mg になる様, 葡萄状球菌, 大腸菌は生理的食塩水で夫々 5,000 倍, 10,000 倍 としたものを 1 滴ずつ接種した。5) 培養, 観察, 判定: 人型結核菌は 37° で 3 週間培養し 1 週間毎に観察して判定は 3 週間目における菌の発育阻止最高希釈度をもつて抗菌力とし, 葡萄状球菌, 大腸菌は 24, 48, 72 時間培養における発育阻止最高希釈度で示した。

p -Acetamino- β -chloropropiophenone (I) (i) アセトアニリド 5 g, 粉碎せる無水塩化アルミニウム 20 g の混合物を二硫化炭素 20 cc に攪拌して充分懸濁し氷冷下 β -クロルプロピオン酸クロリド (β -クロルプロピオン酸 11 g, 三塩化燐 10 g より得た) と二硫化炭素 15 cc との混液を滴下後常温で反応を進行せしめ, 徐々に加温, 塩酸ガスの発生衰える迄約 2 時間加熱攪拌を続ける。冷後二硫化炭素を傾瀉にて分ち, 下層の赤褐色粘稠物質を氷水で分解し析出する黄白色物質を浮取水洗後活性炭を用いてアルコールより再結晶。光沢ある白色細針状品, mp 167.5° (decomp). 得量 4.5 g. (ii) p -acetaminoacrylophenone 1.5 g を氷酢 18 cc に溶かし冷却下乾燥塩酸ガスを飽和せしめ, これを氷水中に投じて析出する白色物質を浮取水洗後アルコールより再結晶, 白色細針状品, mp 167.5° (decomp). 得量 1.2 g. C₁₁H₁₂O₂Cl 計算値 N 6.21, 実験値 N 5.98. (i), (ii) 法で得たものを混融して融点降下せず。

β -Chloropropiophenone (II) Hale 等⁶⁾ の方法により, ベンゼン中 β -クロルプロピオン酸クロリドを Friedel-Crafts 反応を行つて得。白色無晶形, mp 57~58°。

p -Formylaminomethyl- β -chloropropiophenone (III) ホルミルベンジルアミン 7 g, 粉碎せる無水塩化アルミニウム 30 g を二硫化炭素 30 cc に攪拌溶解せしめ氷冷下 β -クロルプロピオン酸クロリド (β -クロルプロピオン酸 15 g と三塩化燐 18 g より得た) と二硫化炭素 18 cc との混液を滴下後常温で反応を進め次第に加温して塩酸ガスの発生衰える迄約 2 時間加熱攪拌を続ける。冷後二硫化炭素を傾瀉にて分ち赤褐色粘稠物質を塩酸酸性の氷水で分解し淡桃色析出物を浮取水洗後活性炭を用いて希アルコール, 更にベンゼン-石油ベンジンより再結晶。白色細針状品, mp 91.5°, 得量 6 g. C₁₁H₁₂O₂NCl 計算値 C 58.50, H 5.04, 実験値 C 58.27, H 5.35.

p -Acetamino- β -bromopropiophenone アセトアニリド 4 g, 無水塩化アルミニウム 20 g の混合物を二硫化炭素 20 cc に攪拌懸濁し β -ブロムプロピオン酸クロリド (β -ブロムプロピオン酸 15 g, 三塩化燐 10 g より得た) と二硫化炭素 15 cc との混液を滴下後 (I) と同様の条件で反応を進め処理して得た灰白色物質を活性炭を用いてアルコールより再結晶。白色細針状品, mp 148° (decomp), 得量 4.5 g. C₁₁H₁₂O₂NBr 計算値 N

5) J. W. Bigger, G. C. Ware: Lancet. **259**, 427 (1950).6) W. J. Hale, E. C. Britton: J. Am. Chem. Soc. **41**, 841 (1919).

5.19, 実験値 N 5.12.

***p*-Bromopropiophenone** Hamilton 等⁷⁾の方法により、ベンゼン中 β -ブロムプロピオン酸クロリドと Friedel-Crafts 反応を行つて得。白色光沢鱗片状品, mp 57~58°.

***p*-Formylaminomethyl- β -bromopropiophenone** ホルミルベンジルアミン 5 g, 無水塩化アルミニウム 25 g を二硫化炭素 20 cc に攪拌溶解せしめ β -ブロムプロピオン酸クロリド (β -ブロムプロピオン酸 15 g, 三塩化磷 10 g より得た) と二硫化炭素 15 cc との混液を滴下後 (III) と同様の条件で反応を進め処理して得た淡桃色析出物をろ取水洗後活性炭を用いて希アルコール, 更にベンゼン-石油ベンジンより再結晶。白色細針状品, mp 96.5°, 得量 5 g. $C_{11}H_{12}O_2NBr$ 計算値 C 48.91, H 4.48, 実験値 C 49.05, H 4.80.

***p*-Acetamino- β -iodopropiophenone** アセトアニリド 2.5 g, 無水塩化アルミニウム 12 g の混合物を二硫化炭素 15 cc に攪拌懸濁し β -ヨードプロピオン酸クロリド (β -ヨードプロピオン酸 8 g, 三塩化磷 7 g より得た) と二硫化炭素 7 cc との混液を滴下後 (I) と同様の条件で反応を進め処理して得た黄白色物質を活性炭を用いてアルコールより再結晶。白色細針状品, mp 153° (decomp), 得量 2.2 g. $C_{11}H_{12}O_2NI$ 計算値 N 4.42, 実験値 N 4.63.

***β* -Iodopropiophenone** アセトン 10 cc にヨードソーダ 1.5 g を溶かし, (II) 2 g を少量宛加水浴上還流約 30 分後アセトン留去, 冷後水を加えて析出する黄白色物質をろ取, チオ硫酸ソーダ水溶液で洗いアルコールより再結晶。白色鱗片状品, mp 61°, 得量 2 g. Hale 等⁵⁾が Friedel-Crafts 反応によつて得たものと一致.

***p*-Formylaminomethyl- β -iodopropiophenone** (i) ホルミルベンジルアミン 3 g, 無水塩化アルミニウム 12 g を二硫化炭素 7 cc に攪拌溶解せしめ β -ヨードプロピオン酸クロリド (β -ヨードプロピオン酸 8 g, 三塩化磷 7 g より得た) と二硫化炭素 7 cc との混液を滴下後 (III) と同様の条件で反応を進め処理して得た淡黄色物質を活性炭を用いて希アルコール更にベンゼンより再結晶。白色細針状品, mp 114°, 得量 3 g. $C_{11}H_{12}O_2NI$ 計算値 C 41.63, H 3.81, 実験値 C 41.93, H 3.90. (ii) アセトン 10 cc にヨードソーダ 1.5 g をとかし (III) 0.5 g を加え水浴上還流約 30 分後アセトン留去, 冷後水を加えて析出する淡黄色物質をろ取し希アルコールより再結晶。白色細針状品, mp 113°, 得量 0.5 g. (i), (ii) 法で得たものを混融し融点降下せず.

***p*-Acetamino- β -methoxypropyphenone (IV)** (i) 粉碎せるヨードカリ 7 g を水 15 cc, メタノール 60 cc にとかし少量ずつ *p*-acetamino- α,β -dibromopropiophenone 5 g を加え還流約 2 時間後水浴上メタノールを約 30 cc 留去し, 冷後残留物を過剰のチオ硫酸ソーダ水溶液にあげ析出する淡黄橙色物質を熱湯より再結晶, 淡黄白色針状品。乾燥器中で結晶水を失い風解して淡黄白色粉末に変わる。mp 110.5° (無水物), 得量 2.2 g. $C_{12}H_{15}O_3N$ 計算値 N 6.33, 実験値 N 6.48. (ii) *p*-acetaminoacrylophenone 1.5 g をメタノール 20 cc にとかし濃塩酸 2,3 滴を加え約 30 分間還流後水浴上メタノール約 10 cc を留去し冷後残留物を水にあげ放置析出する黄白色物質をろ取, 熱湯より再結晶。淡黄白色針状品, mp 110.5° (無水物), 得量 0.7 g.

***p*-Acetamino- β -ethoxypropyphenone** (i) ヨードカリ 1.5 g を水 3.5 cc, エタノール 12 cc に溶かし *p*-acetamino- α,β -dibromopropiophenone 1 g を加え, (IV) と同様の条件で反応を進め処理して得た淡黄橙色物質を熱湯より再結晶, 白色細針状品。乾燥器中で結晶水を失い風解して白色粉末に変わる。mp 81~82° (無水物), 得量 0.4 g. $C_{13}H_{17}O_3N$ 計算値 N 5.95, 実験値 N 6.23. (ii) *p*-acetaminoacrylophenone 0.7 g をエタノール 14 cc にとかし濃塩酸 2,3 滴を加え (IV) と同様の条件で処理して得た黄白色物質を熱湯より再結晶。白色細針状品, mp 81~82° (無水物). 得量 0.3 g.

***p*-Acetaminoacrylophenone** *p*-acetamino- β -bromopropiophenone 1 g をメタノール 10 cc にとかし結晶酢酸ソーダ 1 g を加えて還流約 1 時間後メタノールを留去し, 水を加えて析出する物質をろ取, ベンゼンより再結晶。白色葉状品, mp 133.5°, 得量 0.5 g. 前報¹⁾で得たもの (mp 135°) と混融して融点降下せず.

東京大学医学部薬学科

Summary

p-Substituted β -haloethyl ketone derivatives of benzene, acetaminobenzene, and formylaminomethylbenzene were prepared and their bacteriostatic activity *in vitro* was tested. These compounds were found as effective as acrylophenone compounds against *E. coli*, *Staph. aureus*, and *Myco. tuberculosis*.

The compounds convert easily to the corresponding acrylophenone in weak alkaline medium under liberation of hydrogen halide. The mode of action of the compounds is assumed to consist of the primary conversion of β -haloethyl ketones to the vinyl ketone form, and reaction of the latter with a certain sulfhydryl group, which is significant to metabolism of organisms.

(Received October 8, 1953)

7) C. S. Hamilton, C. L. Simpson: J. Am. Chem. Soc. **51**, 3158 (1929).