た岡本喜代子氏に感謝する。

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

It has been shown that the composition of the basic aluminum chloride solution prepared by different methods could conveniently be indicated by $Al_{2+n}(OH)_{3n}Cl_6$. It was found that even when this n is the same, the neutralization velocity by acid was different according to the manner of preparation. Such a fact indicates that there is a difference in the degree of formation of ol -bridge by the complex ions present in equilibrium. Therefore, the properties of the substance formed from the solution of the same basicity by SO_4^{--} would probably be different.

Basic aluminum solutions were titrated with acid and alkali and their pH curves were found to show some specificity. Especially, titration with alkali was found to give the second breaking point at pH 5~6, besides the first breaking point at pH on the formation of aluminum hydroxide. This second point appears the sooner, the larger the value of n , and it was assumed that this second point was caused by the formation of $[Al_3(OH_2)_x(OH)_8]^+$.

(Received May 17, 1954)

228. 野津龍三郎, 渡邊 照, 桑田 蕃*, 長石忠三, 寺松 孝**: 結核化学療法
の研究 (第4報)¹⁾ m - 及び p -Aminophenol Alkyl Ether
の合成並びに結核菌に対する抗菌作用

Ryuzaburo Nodzu, Hiroshi Watanabe, Shigeru Kuwata*, Chuzo Nagaishi,
and Takashi Teramatsu**: Studies on Chemotherapy of Tuberculosis. IV.
Synthesis of m - and p -Aminophenol Alkyl Ethers and their
Bacteriostatic Actions on *Mycobacterium tuberculosis*.

(Laboratory of Organic Chemistry, Faculty of Science, and Fourth Dept.,
Institute for the Research of Tuberculosis**, University of Kyoto)

先に第 1²⁾, 2 報³⁾ に於いて o -aminophenol alkyl ether に関してその alkyl 基炭素数と結核菌に対する抗菌作用とは密接な関係があり, 抗菌力は alkyl 基炭素数の増加と共に増大し C_{12} 附近で極大となり, それ以上では再び減少する事を報告し, 第 3 報¹⁾ でその NH_2 を OH で置換した場合に就いて報告した. 以上は何れもオルト化合物の場合であるが他の異性体に就いても同様な関係が成立するか否かを調べるために先ず aminophenol ether の m - 及び p -化合物につき検討することとした. m -体の合成法は Reverdin の m -acetylaminophenol に alkyl bromide を作用させる方法⁴⁾ を応用したが, alkyl bromide は低級のもの取扱いが不便でもありまた高価にもつので alkyl 化剤の改良を企て p -toluenesulfonic ester が反応時間も短かく, 収率も良好である事を知った. 合成した化合物は m -化合物では alkyl が C_{16} 迄の直鎖炭素数偶数のものである. p -化合物は C_6

*, ** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

2) 本誌 71, 713 (1951).

4) M. F. Reverdin et al.: Bull. [4] 17, 407 (1915).

5) 石館, 友枝, 大家: 本誌 72, 88 (1952).

1) 本誌 72, 546 (1952).

3) 本誌 72, 543 (1952).

6) R. Kuhn, D. Jerchel: Ber. 73, 1100 (1940).

以下⁷⁾及びC₁₂⁸⁾の ether が既知で, 殊に前者は石鎭教授等によつて結核菌に対する抗菌作用が調べられているが alkyl 基の大小が抗菌作用に如何なる影響を及ぼすかに就いては言及されていないので, C₄, C₈, C₁₂, C₁₄ の各 ether を合成して改めて検討した. 合成法は相当する nitro 化合物の還元及び *m*- 体に用いた法によつた. その中後者の方法では *o*-, *m*- 及び *p*-acetylaminophenol の alkyl 化の難易と比較したがその結果 *p*- 体では殆んど定量的に反応するが *m*- 体では若干収率が減少し, *o*- 体では相当反応し難くなる事を認めた.

実 験 の 部

***m*-Aminophenol Alkyl Ether の合成** (1) 酒精を溶媒とし alkyl bromide を alkyl 化剤に用いた場合: *m*-acetylaminophenol 及び NaOH を酒精中に加え, 湯浴上で加温し NaOH の溶解後 alkyl bromide を加え 2~3 時間還流後生成した NaBr を浮別, 酒精の大部分を留去し水を加えればエーテル体は固化析出. 要すれば酒精より再結晶. 収率 60~90%. 之を酒精中で塩酸と共に 1~2 時間加熱し加水分解してアミンを遊離し減圧蒸留により精製. アセチル体及びアミンの物理恒数並びに分析値を Table I に示す.

Table I. Physical Constants and Analyses of *m*-Acetylmino- (I) and *m*-Aminophenol Alkyl Ethers (II)

Alkyl	I		II			N%*	
	m.p. (°C)	b.p.(°C/mm.Hg)	m.p. (°C)	HCl salt m.p. (°C)		Calcd.	Found
C ₂ H ₅	97~99	167~169/67	—	200~201.5			
C ₄ H ₉	75.5~77	154~155/18	25~28	124~125.5		6.77**	6.31**
C ₆ H ₁₃	63~65	172~174/18	40~41	98~100		7.25	7.41
C ₈ H ₁₇	60.5~61.5	173~174/9	50~51.5	102~106		5.67**	6.12**
C ₁₀ H ₂₁	64~65	190~192/9	54~55	111~113		4.81	4.36
C ₁₂ H ₂₅	70.5~71.5	200~205/6	60~61***	111~113***		5.05	4.57
C ₁₄ H ₂₉	74.5~76	—	66~67	117~118.5		4.55	4.69
C ₁₆ H ₃₃	82~83	160~165/6	66~68	118~120		3.72**	3.97**

* 分析値はアミンの分析値を示す. 但し ** を附したものはアセチル体の分析値.

*** 文献値; mp 63° bp_{0.5} 204°, HCl salt mp 115°; C. A. 30, 1521 (1936).

尙 alkyl 化剤として alkyl iodide を用いた場合⁷⁾には Na I の析出には可成り長時間を要した C₈H₁₇I を用いた場合には反応時間 8 時間後水解して 49% の収率で *m*-aminophenol octyl ether を得た.

(2) *p*-toluenesulfonic ester を用いた場合: alkyl bromide を用いた場合と同様に酒精中に *m*-acetylaminophenol と NaOH を溶解せしめた後 alkyl *p*-toluenesulfonate を加え湯浴上に加温. 直ちにスルホン酸-Na が析出し始め約 30 分で殆んど反応は完結. 更に 30 分加温して酒精留去後エーテル抽出, NaOH 洗滌後酒精より再結晶. ethyl ester を用いて *o*-, *m*- 及び *p*- 体について行つた比較反応の結果を Table II に示す.

Table II. Comparison of Reactions of *o*-, *m*-, and *p*-Acetylaminophenols with Ethyl *p*-Toluenesulfonate

(III)	(IV)	(V)
	III	IV	Time of Reaction	Yield of (V)	
	(g.)	(g.)	(hr.)	(g.)	(%)
<i>ortho</i>	3	4.2	1	2.2	63
<i>meta</i>	"	"	"	3.0	86
<i>para</i>	"	"	"	3.4	98

尙 *p*-toluenesulfonic ester の代りに dibutyl phthalate を用いてブチル化を試みたが, 酒精の沸点程度の温度

7) G. O. Gute Kunst, H. L. Gray: J. Am. Chem. Soc. 44, 1741 (1922).

Acetylaminophenol の alkyl 化には *p*-toluenesulfonic ester を用いるのが最もよく, Acetylaminophenol の三つの異性体の反応順位は *p* > *m* > *o* である.

ではエーテル体の生成は全く認められなかつた。

p-acetylamino-phenol に ethyl *p*-toluenesulfonate を作用させる場合、水を溶媒としても反応は進行するが、不均一反応となる為生成物が不純になり易く、再結晶の際の損失も大きくなり収率は 80% に低下した。

又遊離のアミンに ethyl *p*-toluenesulfonate を作用せしめて *m*-aminophenol ethyl ether を acetyl 体を通らずに合成出来るか否かと検討して見たが、予期の如くには単一生成物を得る事は出来ず約 2/3 はエーテル体として得られたが残りの 1/3 は高沸点の油に変化した。

***p*-Aminophenol Alkyl Ether の合成** 合成法は次式の両者を併用した。

(I) 法は常法通りである。(II) 法は *m*-体の場合と同じ。得られた nitro 化合物は何れも淡黄色の固体、amino 化合物は C_4 -ether 以外は室温で無色の結晶である。之等の物理恒数は Table III に示す。

Table III. Physical Constants and Analyses of *p*-Nitro- and *p*-Aminophenol Alkyl Ethers

Alkyl	Nitro Compd.				Amino Compd.				HCl salt m.p. (°C)
	b.p. (°C/mm.Hg)	m.p. (°C)	N%		m.p. (°C)	Acetyl Compd.			
			Calcd.	Found		m.p. (°C)	Calcd. (N%)	Found (N%)	
C ₄ H ₉	170~171/10	33.5~34	7.18	7.65	—				110~115*
C ₈ H ₁₇	225~227/20	21.5~22.5	5.57	5.92	28.5~29.5	95~96	5.32	5.42	100~102
C ₁₂ H ₂₅	219~220/20	53~54.5			58~60	90~92			111~112
C ₁₄ H ₂₉	ca 259/10	59.5~60.5	4.18	4.74	60~62	91~93	4.03	3.63	110~111

* 潮解性著しく測定値は正確度を欠く。

抗菌試験 上記 amine の塩酸塩につき抗菌力を検した。*m*-化合物に対しては陰毒人型菌 Frankfurt 株を使用 (3~4 週 岡一片倉培地に培養後の菌を白金耳採り水 2 cc を加えて硝子玉で粉碎、速心分離してその上澄液約 0.02 cc を使用)。 *p*-化合物に対しては鳥型菌を使用 (約 2 週間岡一片倉培地に培養したものを同上処理)。培地は 10% 山羊血清加 Kirchner 培地 (培地量 10cc)。amine 塩酸塩は両者共高級のものは水に溶け難いので凡て酒精溶液とし、倍数希釈も酒精で行った。但し培地中での酒精濃度は 5% 以下で盲験の結果殆んど菌発育に影響していない。 *p*-体については人型菌も使用したが結果は差が認められなかつた。結果は Fig. 1 に *m*-体を○印で、 *p*-体を×印で示す。

Fig. 1.

Bacteriostatic Power of *m*- and *p*-Aminophenol Alkyl Ethers on *M. tuberculosis*

鳥型菌の場合は約 1 週間後に行った。

結論 2) *m*-及び *p*-aminophenol alkyl ether 塩酸塩の結核菌に対する抗菌作用は何れも弱い、alkyl 基の大小は明らかに抗菌作用に影響し、抗菌力は alkyl 基炭素数の増加と共に増大し C_{12} 附近で極大となり、そ

れ以上では再び低下する。

京都大学理学部化学科有機化学部 京都大学結核研究所

Summary

Alkyl ethers of *m*- and *p*-aminophenols were prepared and antibacterial action of their hydrochlorides against tubercle bacilli was tested in Kirchner medium. In the alkylation of acetaminophenol, the best result was obtained by the use of alkyl *p*-toluenesulfonate as the alkylating agent. The reactivity of the three isomers of acetaminophenol was in the order of *para*, *meta*, and *ortho*. The compounds synthesized were, ethyl, butyl, hexyl, octyl, decyl, dodecyl, tetradecyl, and hexadecyl ethers of *m*-aminophenols, and butyl, octyl, dodecyl, and tetradecyl ethers of *p*-aminophenols. The antibacterial action of the hydrochlorides of these amines against tubercle bacilli was generally low but there was found a relationship between the size of the alkyl group and the antibacterial action, such action increasing with the number of carbon atoms in the alkyl, reaching the maximum at around C₁₂, and gradually decreasing over that number.

(Received May 19, 1954)

229. 野津龍三郎, 渡邊 照, 岡 信三郎, 桑田 蕃, 長石忠三, 寺松 孝,

有馬弘毅: 結核化学療法の研究 (第 5 報) Resorcinol Monoalkyl

Ether 及び Hydroquinone Monoalkyl Ether の合成

並びにその結核菌に対する抗菌作用

Ryuzaburo Nodzu, Hiroshi Watanabe, Shinzaburo Oka, Shigeru Kuwata,

Chuzo Nagaishi, Takashi Teramatsu, and Hirotake Arima:

Studies on Chemotherapy of Tuberculosis. V. Synthesis

of Resorcinol Monoalkyl Ethers and Hydroquinone

Monoalkyl Ethers, and their Bacteriostatic

Action on *Mycobacterium tuberculosis*.

(Laboratory of Organic Chemistry, Faculty of Science, and Fourth Dept.,

Institute for the Research of Tuberculosis, University of Kyoto)

前報に於いては *m*- 及び *p*-aminophenol alkyl ether に就いて alkyl 基の長さや結核菌に対する抗菌作用との関係を報告したが、引続きその NH₂ を OH で置換した resorcinol monoalkyl ether 及び hydroquinone monoalkyl ether を合成し結核菌に対する抗菌作用を検討したのでその結果を報告する。両者共 Klarmann^{1,2)}等によつて nonyl ether 迄合成せられ黄色葡萄球菌及び腸チフス菌に対する抗菌力が調べられており、抗菌作用と alkyl 基炭素数と関係にも言及せられているが、結核菌に対する作用に就いての報告は見当らない。なお今報を以つて aminophenol ether 及び二価 phenol monoether の各三種の異性体に就いて抗菌作用が明らかになつたのでこの 6 種類の ether 類の抗菌力を比較する事により NH₂ OH との相違, *o*, *m*, *p* の相違が抗菌力に如何なる影響を及ぼすかを検討した。

1) E. Klarmann, L. W. Gatyas, V. A. Shternov: J. Am. Chem. 53, 3397 (1931).

2) E. Klarmann, L. W. Gatyas, V. A. Shternov: Ibid. Soc. 54, 298 (1932).