U. D. C. 547.722.3 : 547.831.2 : 576.851.49.095.18

22. 小澤樹夫, 長岡 達, 松井雅子, 三谷倫由: アセトブチロラク톤の新利用研究 (第4報)

諸種キナルジン系化合物の抗菌作用に関する研究 その1 赤痢菌及びチフス菌に
対するキナルジン系化合物の抗菌作用

Tatsuo Ozawa, Satoshi Nagaoka, Masako Matsui, and Michiyoshi Mitani:

Studies on New Utilization of 2-Acetyl- γ -butyrolactone. IV. Studies on
the Antibacterial Activity of some Quinaldine Compounds. (1).

Antibacterial Activity of Quinaldine Compounds on *Shigella flexneri* 2a
and *Salmonella typhi* H 901 W.

(Shizuoka College of Pharmacy*)

Antibacterial activity against *Shigella flexneri* 2a and *Salmonella typhi* H 901 W was tested by the serial dilution method with 51 kinds of quinaldine series compounds (I) prepared from 2-acetyl- γ -butyrolactone, 2,3-dihydro-4-methyl-1H-pyrrolo[3,2-c]-quinoline series, 2,3-dihydro-4-methylfuro[3,2-c]quinoline series, and 2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinoline series. The compounds possessing strong activity against typhoid bacilli all possess hydroxyl in the 8-position of quinoline ring and the ability to form chelation, as oxine, was thought to be the main cause of antibacterial activity.

(Received November 9, 1956)

前報^{1,2,3)}までに報告済みのもの及びその後同様 2-acetyl- γ -butyrolactone から合成したキナルジン系化合物 (以下キナルジンを Q と略称) 51 種について試験管内で赤痢菌及びチフス菌に対する抗菌力試験を行った成績を報告する。51 種の化合物は次の四型に大別し得る。

Table I に示すようにチフス菌の発育に対しても相当強力にその発育阻止を示すものが存在したが、赤痢菌には特に強力であつて対照のオキシンは 16 万~32 万倍で発育阻止を示すに反し 4-chloro-3-(2-chloroethyl)-8-hydroxy-Q (I)₈, 4-chloro-8-hydroxy-3-vinyl-Q (I)₁₉, 4,8-dihydroxy-3-vinyl-Q (I)₂₈, 8-hydroxy-3-

Table I. Antibacterial Activity of Quinaldine Series Compounds

Compd. No.	X	Y	Z	R	R'	Maximum inhibitory concentration (incubation 48 hrs.)	
						<i>Shigella flexneri</i> 2a	<i>Salmonella typhi</i> H 901 W
(I) ₁	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	CH ₃	H		<160,000	<160,000
(I) ₂	H	"	"	"		< 40,000	< 40,000
(I) ₃ ⁶⁾	"	CH=CH ₂	"	"		< "	< "
(I) ₄	"	C ₂ H ₅	"	"		< "	< "
(I) ₅	Cl	CH=CH ₂	"	"		<160,000	<160,000

* Oshika, Shizuoka.

1) 小沢, 長岡: 本誌 75, 1405(1955).

2) 小沢, 長岡, 光野, 築山: 本誌 75, 1407(1955).

3) 小沢, 長岡: 本誌, 77, 85(1957).

4) A. Albert, et al.: Brit. T. Exp. Path. 28, 69(1947).

5) E. Erlenmeyer: Helv. Chim. Acta 35, 1736(1952), 36, 941(1953).

6) 第1報 (本誌 75, 1406) IV の 50%エタノール性を 5%に訂正.

(I) ₆ ⁷⁾	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₃	H	< 20,000	< 20,000
(I) ₇	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	//	8-CH ₃	< 80,000	< 80,000
(I) ₈	//	//	//	8-OH	640,000	< //
(I) ₉	//	//	//	8-OCH ₃	< 40,000	< 40,000
(I) ₁₀ ⁸⁾	//	//	//	5又は7-OH	< 80,000	< 80,000
(I) ₁₁	//	//	//	6-Cl	< //	< //
(I) ₁₂	//	//	//	5,8-diCl	< 40,000	< 40,000
(I) ₁₃	//	//	//	6-Br	< 80,000	< 80,000
(I) ₁₄ ⁹⁾	//	//	//	6,8-diBr	< 20,000	< 20,000
(I) ₁₅	//	//	//	7,8-C ₆ H ₄	< 80,000	< 80,000
(I) ₁₆	//	//	//	5,6又は6,7-C ₆ H ₄	< 40,000	< 40,000
(I) ₁₇	OC ₆ H ₅	//	//	H	< //	< //
(I) ₁₈	//	//	//	8-OH	< //	< //
(I) ₁₉	Cl	CH=CH ₂	//	//	2,560,000	< //
(I) ₂₀	//	CH ₂ CH ₂ Cl	//	8-Cl	< 40,000	< //
(I) ₂₁	OC ₆ H ₅	CH=CH ₂	//	H	40,000	< 40,000
(I) ₂₂	//	//	//	8-OH	//	< 20,000
(I) ₂₃	OH	//	//	//	1,280,000	160,000
(I) ₂₄	N(C ₂ H ₄ OH) ₂	CH ₂ CH ₂ Cl	//	//	< 160,000	< //
(I) ₂₅	H	//	//	//	320,000	< 80,000
(I) ₂₆	//	CH=CH ₂	//	//	640,000	< 160,000
(I) ₂₇	Cl	CH ₂ CH ₂ Cl	CH=CHC ₆ H ₅	H	< 40,000	< 40,000
(I) ₂₈	//	//	//	8-OH	< 80,000	< 80,000
(I) ₂₉	//	//	CH ₃	6-NO ₂	< 40,000	< 40,000
(I) ₃₀	//	//	//	6-CH ₃	< 80,000	< 80,000
(I) ₃₁	//	//	//	6-OH	< //	< //
(I) ₃₂	//	//	//	5-Cl, 8-OH	1,280,000	160,000
(I) ₃₃	NHC ₆ H ₅	CH=CH ₂	//	H	20,000	20,000
(I) ₃₄	//	//	//	8-OH	160,000	< 40,000
(II) ₁				H	H	40,000
(II) ₂				H	CH ₃	20,000
(II) ₃				//	C ₂ H ₄ OH	< //
(II) ₄				//	C ₆ H ₅	//
(II) ₅				//	C ₆ H ₄ CH ₃ (<i>p</i>)	//
(II) ₆				//	C ₆ H ₄ OCH ₃ (<i>p</i>)	//
(II) ₇				//	C ₆ H ₄ Cl(<i>o</i>)	//
(II) ₈				6-OCH ₃	C ₆ H ₅	80,000
(II) ₉				6-OH	//	//
(II) ₁₀				//	CH ₃	< 40,000
(II) ₁₁				//	C ₂ H ₄ OH	< 80,000
(II) ₁₂				7,8又は8,9-C ₆ H ₄	C ₆ H ₅	20,000
(III) ₁				6-OH		1,280,000
(III) ₂				9-Cl, 6-OH		640,000~1,280,000
(III) ₃				7,8又は8,9-C ₆ H ₄		< 40,000
(IV) ₁	Cl			H		< 80,000
(IV) ₂	H			5-OH		2,560,000
オキシシン (対照)					160,000~320,000	80,000

vinyl-Q (I)₂₆, 4,5-dichloro-3-(2-chloroethyl)-8-hydroxy-Q (I)₃₂, 2,3-dihydro-6-hydroxy-4-methylfuro[3,2-*c*]quinoline (III)₁, 2,3-dihydro-9-chloro-6-hydroxy-4-methylfuro[3,2-*c*]quinoline (III)₂, 2,3-dihydro-5-hydroxy-1*H*-cyclopenta[*b*]quinoline (IV)₂ は 64 万倍以上で完全に発育阻止を示した。特に (I)₁₉,

7) 第1報に mp 203~205° とあるのを mp 225° に訂正。

8) 第2報 (本誌 75, 1407) Table 中下から3行目 97.5~98° を 206~207° に, また 1409 頁 17 行目 8-Hydroxy を 7-Hydroxy に, 同行 (VI) は (Via) に, 19 行 0.2 g を 3.0 g にそれぞれ訂正し, 20 行 この結晶以下を 22 行まで抹消。

9) 原液としては 70% エタノール飽和液を用いた。

(IV)₂ は 256 万倍迄, (I)₂₃, (I)₃₂, (III)₁, (III)₂ は 128 万倍迄それぞれ菌発育を阻止し, これらは全てオキシニンに対応する 8 位に OH を有するキナルジン系化合物であつて Albert 等⁴⁾, Erlenmeyer⁵⁾ の唱えるように抗菌作用の主因は chelation 能にあるということが著者らの場合にも考えられる. ただ上記 (I)~(IV) 構造に於いてキノリン核の 1,2,3 位の諸基と抗菌性の関係は著者らの実験の範囲内では一貫した抗菌性通則を提出することは現在のところ困難である.

なお前報までの方法に準じて合成したキナルジン系化合物の詳細な結果は Table II. の通りである.

Table II. Synthesis of Quinaldine Series Compounds

Compd. No.	Yield (%)	Solvent of recrystn.	m.p. (°C)	Appearance	Formula	Calcd. (%)			Found (%)		
						C	H	N	C	H	N
(I) ₁₉	92	エタノール	50	無色プリズム晶	C ₁₂ H ₁₀ ONCl	56.60	4.55	6.37	65.37	4.42	6.08
(I) ₂₀	81	50%エタノール	69~70	〃	C ₁₂ H ₁₅ NCl ₃	52.45	3.64	5.10	52.12	3.61	4.87
(I) ₂₁	85	エタノール	133.5~134	無色顆粒状晶	C ₁₈ H ₁₅ ON	82.73	5.79	5.36	82.57	6.02	5.47
(I) ₂₂	83	〃	138~139	〃	C ₁₈ H ₁₅ O ₂ N	77.96	5.45	5.05	78.08	5.21	4.86
(I) ₂₃	88	〃	147~148	微綠色針状晶	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ N	71.64	5.47	6.96	72.02	5.38	6.91
(I) ₂₄	80	〃	197~198	無色プリズム晶	C ₁₆ H ₂₁ O ₃ ·N ₂ Cl·HCl	58.17	6.80	7.75	57.94	6.54	7.66
(I) ₂₅	94	〃	99.5~100.5	微黄色プリズム晶	C ₁₂ H ₁₂ ONCl	65.01	5.41	6.32	64.96	5.88	6.04
(I) ₂₆	87	石油エーテル	91~92	無色プリズム晶	C ₁₂ H ₁₁ ON	77.81	5.99	7.56	77.61	5.73	7.72
(I) ₂₇	81	エタノール	280~282	微黄色針状晶	C ₁₉ H ₁₅ NCl ₂	69.51	4.57	4.27	69.37	4.33	4.69
(I) ₂₈	74	〃	302~304	〃	C ₁₉ H ₁₃ ONCl ₂	66.27	4.36	4.07	66.15	4.24	4.08
(I) ₃₀	78	〃	127	無色針状晶	C ₁₂ H ₁₀ O ₂ N ₂ Cl ₂	50.52	3.50	9.82	50.23	3.38	9.97
(I) ₃₂	70	〃	103~104	〃	C ₁₂ H ₁₀ ONCl ₃	49.56	3.44	4.81	49.25	3.35	5.01
(I) ₃₃	75	リグロイン	162~163	淡黄色プリズム晶	C ₁₈ H ₁₆ N ₂	83.04	6.20	10.76	82.86	6.03	10.38
(I) ₃₄	72	エタノール	120	〃	C ₁₈ H ₁₆ ON ₂	78.23	5.84	10.14	77.95	5.62	9.83
(III) ₁	75	〃	150~150.5	無色針状晶	C ₁₂ H ₁₁ O ₂ N	71.62	5.51	6.96	71.57	5.57	7.38
(III) ₂	40	〃	212~213	〃	C ₁₂ H ₁₀ O ₂ NCl	61.14	4.24	5.94	61.05	4.52	5.94
(III) ₃	35	〃	172~173	無色プリズム晶	C ₁₆ H ₁₃ ON	81.68	5.57	5.95	81.58	5.55	5.93
(IV) ₁	76	ベンゼン+エタノール	233~235	〃	C ₁₂ H ₁₀ NCl·HCl	60.00	4.57	5.82	59.79	4.76	6.19
(IV) ₂	85	ベンゼン+石油エーテル	100~100.5	無色顆粒状晶	C ₁₂ H ₁₁ ON	77.81	5.99	7.56	77.57	6.12	7.58

本研究費の一部は文部省科学研究費によつたので謝意を表すと共に菌株を御分与頂いた長崎大学医学部細菌学教室青木義勇教授に感謝す. 元素分析を担当された東大中央分析室の諸氏, 長崎大学薬学部古川 淳氏, 太田久子嬢及び本学斎藤佳子嬢に感謝する.

実 験 の 部

抗菌力試験方法 (1) 検体は何れも 70%エタノールで 1,000 倍原液として保存し用時原液を蒸留水で 10 倍に希釈し検体の 10,000 倍液とし, これを順次ブイオンで希釈して用いた. (2) 可検菌株は赤痢菌 *Shigella flexneri* 2a 及びチフス菌 *Salmonella typhi* H 901 W の 2 株である. (3) 抗菌力検定法としては通常の Serial dilution method によつた. 即ちブイオン (レンダー肉エキス 5 g, ミクニペプトン 5 g, 蒸留水 1,000 cc, pH 7.2~7.4) を使用し, 120°, 20 分間高圧滅菌後これに可検菌の上記ブイオン 24 時間培養菌液を 1 標準白金耳量移植し 37°, 48 時間培養後菌の混濁度を指標として検体の細菌増殖阻止限界濃度を判定した.

抗菌力試験結果 抗菌力試験を行つた結果は Table I に示すような成績である.

合成法 2-Methyl-3-vinyl-4,8-quinolinediol (I)₂₃ (I)₃ 2 g を米酢 30 cc, 無水酢酸ソーダ 2 g と閉管中 180~200°, 5 時間加熱, 放冷すると一部結晶析出, 米酢を留去すると赤褐色結晶性物質残留, それをエタノール性 5%苛性カリ液 100 cc と水浴上 1 時間加熱後水流減圧下にエタノール留去, 残留物を水に溶解し酢酸酸性とし, 次いでソーダアルカリ性とする結晶析出沈澱. エタノールから再結晶, 微綠色針状晶, mp 147~148°. 得量 1.6 g (88%). C₁₂H₁₁O₂N 計算値 C 71.64, H 5.47, N 6.96, 実験値 C 72.02, H 5.38, N 6.91.

3-(2-Chloroethyl)-4-bis(2-hydroxyethyl)amino-2-methyl-8-quinolinol hydrochloride (I)₂₄ (I)₈ 2 g, phenol 2 g, diethanolamine 2 g とを油浴上 150~160°, 3 時間加熱後放冷すると粘稠な油状。5%ソーダ 100 cc と加熱後褐色油状物をベンゼンで抽出, そのベンゼンに乾燥塩酸ガスを通じて放置すると塩酸塩として無色顆粒状晶析出。エタノールから再結晶, 無色プリズム晶, mp 197~198°. 得量 2 g (80%). C₁₆H₂₁O₃N₂Cl·HCl 計算値 C 58.17, H 6.80, N 7.75, 実験値 C 57.94, H 6.54, N 7.66.

4-Chloro-3-(2-chloroethyl)-2-styrylquinoline (I)₂₇ (I)₁ 2.4 g, ベンツアルデヒド 3.0 g, 無酢 6 g を油浴上 165~170°, 4 時間加熱一夜放置すると結晶析出。別後水酢次いで水で洗滌。エタノールから再結晶, 微黄色針状晶, mp 280~282°. 得量 2.6 g (81%). C₁₉H₁₅NCl₂ 計算値 C 69.51, H 4.57, N 4.27, 実験値 C 69.37, H 4.33, N 4.69.

2,3-Dihydro-6-hydroxy-4-methylfuro[3,2-c]quinoline (III)₁ (a) 2-[1-(2-hydroxyphenyl)imino]ethyl-γ-butyrolactone (第2報 IV) にオキシ塩化磷を加え, 水浴上 55~60°, 1 時間加熱後常法の如く処理。エタノールから再結晶, 無色針状晶, mp 150~150.5°. 得量 75%. C₁₂H₁₁O₂N 理論値 C 71.62, H 5.51, N 6.96, 実験値 C 71.57, H 5.57, N 7.38. (b) 4-chloro-3-(2-chloroethyl)-2-methyl-8-quinolinol (第2報 IVa) を水酢と無酢とに溶解し油浴上 140~150°, 3 時間加熱後, 過剰の水酢と無酢を留去, 残留物固化, エタノールから再結晶すると微黄緑色の針状晶を得。これは (III)₁ の酢酸塩で mp 353.5~354.5°. (C₁₄H₁₃O₄N·CH₃COOH 計算値 C 64.36, H 5.79, N 5.36, 実験値 C 64.14, H 6.02, N 5.44). これを水に溶解しソーダアルカリ性すると直ちに白濁後結晶性物質析出。別後エタノールから再結晶すると上記 (III)₁ mp 150~150.5° を得。得量 80%.

2-[1-(5-Chloro-2-hydroxyphenyl)imino]ethyl-γ-butyrolactone とオキシ塩化磷の反応 2-[1-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)imino]ethyl-γ-butyrolactone (2-amino-4-chlorophenol と 2-acetyl-γ-butyrolactone を第2報記載の方法で製す。エタノールから再結, 無色針状晶, mp 214.5~215°. 得量定量的。C₁₂H₁₂O₃NCl 計算値 C 56.80, H 4.73, N 5.52, 実験値 C 56.73, H 4.72, N 5.34) にオキシ塩化磷を加え, 油浴上 105~110° で 3 時間加熱, 以後は常法の如く処理しエタノールから再結晶すると最初は 9-chloro-2,3-dihydro-6-hydroxy-4-methylfuro[3,2-c]quinoline (III)₂ が析出。無色針状晶, mp 212~213°. 得量 40%. C₁₂H₁₀O₂NCl 計算値 C 61.14, H 4.24, N 5.94, 実験値 C 61.05, H 4.51, N 5.94. 再結晶母液を濃縮すると 4,5-dichloro-3-(2-chloroethyl)-2-methyl-8-quinolinol (I)₃₂ が続いて析出。無色針状晶, mp 103~103.5°. 得量 45%. C₁₂H₁₀ONCl₃ 計算値 C 49.56, H 3.44, N 4.81, 実験値 C 49.25, H 3.35, N 5.01.

9-Chloro-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinoline (IV)₁ 4-chloro-3-(2-chloroethyl)quinaldine (第1報 (II)) をベンゼンに溶解し, それに対応するナトリウムアミド末を加え水浴上加熱するとアンモニアガスを発生, 5 時間後には溶液は無色から赤褐色に変化, ベンゼンを留去し残留せる赤褐色油状物を油浴上 140~150°, 1 時間加熱, 冷後ベンゼンで熱時抽出し, ベンゼンを留去するも残留物油状にして結晶化せず。故にベンゼンに溶解し乾燥塩酸ガスを通じると直ちに紫褐色結晶性物質沈澱。ベンゼンと少量のエタノール混液から再結晶すると無色プリズム晶, mp 233~235°. 得量 70%. C₁₂H₁₀NCl·HCl 計算値 C 60.00, H 4.57, N 5.82, 実験値 C 59.79, H 4.76, N 6.19.