

Title	長鎖アルキルアミン塩基の合成及び殺菌力
Sub Title	Synthesis of long-chained alkylamine bases and their bactericidal properties
Author	山本, 有一 (Yamamoto, Yuichi)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1958
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.4 (1958.) ,p.39- 42
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000004-0039

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

a marked tendency to diffuse on the paper. In Pentobarbital, Methylhexabital and Thiopental on the other hand the spots did not diffuse but the separation in each substance was not clear. For the chromatographic separation and detection of Barbital, Phenobarbital, Allobarbital, Ethylhexabital and Methylhexabital iso-PrOH (or BuOH) : CHCl_3 : NH_4OH = 3 : 4 : 3 may be suitable as a developing solvent. For the purpose of separation of Ethylhexabital and Methylhexabital it was found that the almost all solvents studied in this experiment could be used. As the reagent for detection the use of Silver nitrate-Ethanol solution is recommended.

長鎖アルキルアミン塩基の合成及び殺菌力*

山本 有一

Yuichi YAMAMOTO: Synthesis of long-chained alkylamine bases
and their bactericidal properties

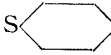
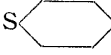
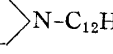
逆性石鹼の化学構造とその殺菌力との関係については既に内外に多数の研究¹⁾がある。今回われわれは典型的逆性石鹼即ち少くも一個の長鎖アルキル基を有するアンモニウム塩に限らず第1級、第2級、第3級アミン類及び第3級アミノキンドについてそれらの殺菌力を比較したその目的の第一は資源的並びに合成法上容易な化合物中になお利用価値あるものを求めんとした。第二は殺菌力強き典型的アンモニウム塩は原型蛋白の変性が強く従つて生体組織に対する毒性は強力多少劣るが毒性の比較的緩和な塩基の選択を目的とした。毒性の比較については別報に譲る。試供化合物約 36 種の中には文献既知のものもあるが次表に一括して比較した。殺菌力の検定は、常法により 2.7 分、5 分、15 分の後培養 4 日間の観察の結果である。本表には 2.5 分の結果のみ掲げた。対照として Zephirol 及び既知水銀消毒剤をあげた。

第1級アミンは C_{12} に至り相当の殺菌性を示し、殊にその塩酸塩は結晶性で良く水に溶解気泡性である。その水溶液は微に芳香性で pH は 6.4 程度で消毒石鹼として实用価値ありと考えらる。第2級、第3級アミン類には、殊に注目すべきものを発見しない。第4級アンモニウム塩中 No. 24, No. 25, No. 26 を見るに C_{12} の長鎖アルキルの外に C_8 の *n*-アルキルを有するものは既知同属化合物中最高位の殺菌力を示す事は注目すべきで、炭素数同数でも叉状となるに従い (No. 25, 26) その効力は減退している。 C_{12} 及び C_8 の鎖状のアルキル各 1 個を具備することがこの種化合物の殺菌力の最強の条件と見なされる。

デメチルアルキルアミン類のオキシドの塩酸塩は強力ではないが、可成りな殺菌力が見られる (No. 28, 29, 30, 31, 32) これらの水溶液は pH 約 5 を示し (pH 9 附近にて稍濁するが) 著しく気泡性である。塩基塩は吸湿性で結晶性に保持は困難であるが、その溶液は刺激性並びに組織に対する毒性も極めて弱く組織の消毒洗滌剤として利用価値を約束する。またその水溶液は微

* 石館守三、四方敬一、山本有一：薬誌 67, 15.

1) Dtsch. med. Wochr. I, 829 (1935); R. Kuhn 及び協力者：Ber. 73, 1080, 1092, 1095, 1100, 1105, 1105, 1109 (1940); 田中福寿：薬誌 62, 134 (1942) 62, 343, 353, 590 (1943).

No.	化 合 物	殺 菌 力 (2.5 分)		
		T	O	S
1.	$C_8H_{17}NH_2(HCl)$	5 (<1)	1 (<1)	1 (1)
2.	$C_{10}H_{21}NH_2(HCl)$	5 (<1)	1 (<1)	5 (<1)
3.	$C_{12}H_{25}NH_2(HCl)$	10 (10)	5 (5)	10 (50)
4.	$(C_{12}H_{25})_2NH$	<1	<1	<1
5.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)NH \cdot HCl$	10	1	25
6.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)_2N \cdot HCl$	10	1	25
7.	$(C_{16}H_{33})(CH_3)_2N \cdot HCl$	10	10	25
8.	$(C_{12}H_{25})(C_2H_5)_2N \cdot HCl$	10	5	10
9.	$(C_8H_{17})(CH_3)(CH_2C_6H_5)N \cdot Cl$	<1	<1	<1
10.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)_2(CH_2C_6H_5)N \cdot Cl$	25	25	25
11.	$(C_{16}H_{33})(CH_3)_2(CH_2 \cdot C_6H_5)N \cdot Cl$	5	10	100
12.	$(C_{18}H_{37})(CH_3)_2(CH_2 \cdot C_6H_5)N \cdot Cl$	5	10	50
13.	$(C_8H_{17})(C_2H_5)_2(CH_2C_6H_5)N \cdot Cl$	<1	<1	<1
14.	$(C_{12}H_{25})(C_2H_5)_2(CH_2C_6H_5)N \cdot Cl$	10	10	25
15.	$(C_{12}H_{25})(CH_2 \cdot C_6H_5)_2(CH_3)N \cdot Cl$	10	5	25
16.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)_2(CH_2CH_2O \cdot CH_2C_6H_5)N \cdot Cl$	10	10	50
17.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)_2(CH_2CO \cdot NH \cdot C_6H_5)N \cdot Cl$	10	<1	25
18.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)_2(CH_2CONHC_4H_9)N \cdot Cl$	25	10	100
19.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)_2(CH_2 \cdot CONHC_8H_{17})N \cdot Cl$	1	<1	5
20.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)_2(CH_2CONHC_{15}H_{25})N \cdot Cl$	<1	<1	1
21.	$(C_8H_{17})(CH_3)_2(CH_2CONHC_{12}H_{25})N \cdot Cl$	1	<1	5
22.	$(C_8H_{17})(CH_3)_2(C_6H_{11})N \cdot Cl$	<1	<1	<1
23.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)_2(C_6H_{11})N \cdot Cl$	<1	—	—
24.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)_2(C_8H_{17})N \cdot Cl$	50	50	250
25.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)_2(CH_2 \cdot CH)CH_5(C_4H_9)N \cdot Cl$	25	10	50
26.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)_2(CH(C_3H_7)_2)N \cdot Cl$	10	10	10
27.	$(C_8H_{17})_2(CH_3)(CH(C_3H_7)_2)N \cdot Cl$	5	<1	10
28.	$(C_8H_{17})(CH_3)_2NO(HCl)$	<1 (10)	<1 (1)	<1 (10)
29.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)_2 \cdot NO(HCl)$	<1 (10)	<1 (1)	<1 (10)
30.	$(C_{16}H_{33})(CH_3)_2NO(HCl)$	<1 (10)	<1 (5)	5 (10)
31.	$(C_{12}H_{25})(C_2H_5)_2NO(HCl)$	5	5	10
32.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)_2(CH_2 \cdot C_6H_5)NO(HCl)$	10 (5)	1 (5)	25 (50)
33.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)NO(HCl)$	1 (<1)	— (<1)	<1 (<1)
34.	$(C_{12}H_{25})(CH_3)(CH_2CONHC_6H_5)NO$	<1	<1	10
35.	$C_5H_{10}N \begin{cases} C_{12}H_{25}(HCl) \\ O \end{cases}$	5 (10)	<1 (1)	1 (10)
36.	 N-C ₁₂ H ₂₅ ·HCl	<1	<1	<1
37.	 N $\begin{cases} C_{12}H_{25} \\ CH_3 \end{cases}$ · I	<1	<1	<1
38.	OS  N-C ₁₂ H ₂₅ ·HCl	10	5	25

A	Zephirol	25	25	100
A	HgCl ₂	50	25	5
C	C ₆ H ₅ ·Hg·OCO·CH ₃	100	25	25
D	C ₆ H ₅ ·Hg·NO ₃	100	10	25
E	C ₆ H ₄ (S·Hg·C ₂ H ₅)(COONa)	10	1	10

表注 T: チフス菌, C: 大腸菌, S: 葡萄状球菌, 殺菌力は 1000 倍を 1 単位とす. 遊離塩基とその塩酸塩とを別々に試験した場合は括弧内は塩酸塩の殺菌力を示す.

に酸化力を有し沃度カリ液よりヨードを析出せしむ.

これら逆性石鹼の消毒力は略水銀消毒剤と同程度のものなる事が知られる.

本研究に花王石鹼株式会社佐野恒一博士の協力を得た謝意を表す. 実験に協力した井上哲男学士並びに分析を担当した東大薬学沢野, 山本両嬢に対し謝意を表す.

実 験 の 部

殺菌試験において水に不溶性の第一級及び第二級アミンの遊離のもの (1, 2, 3, 4) は 20%アセトン溶液とした. 17 迄の化合物は概ね既知化合物に属し且つ製法も常法による故記載を省略す.

Dimethylamino-essigsäure-buthylamido-dodecylchlorid (18): Dimethyldodecylamin と chloressigsäure-butylamin より製す黄色飴状結晶せず, 水によく溶け気泡性である.

Dimethylamino-essigsäure-octylamido-dodecylchlorid (19): ジメチルドデシルアミンとクロル酢酸オクチルアミドとを当量加熱して製す酢酸エチルより再結晶 Fp 79~82° の無色板状晶.

Dimethylamino-essigsäure-dodecylamido-dodecylchlorid (20): 前者と同様にして製す. Fp 112° の板状晶.

Dimethylamino-essigsäure-dodecyl-amidoctylchlorid (21): Fp 103~105° の結晶.

Dimethyl-octyl-dodecylammoniumchlorid (24) 飴状物質.

Dimethyl-(2-äthyl-hexyl-dodecylammoniumchlorid (25): Dimethyl-laurylamin と 2-Äthylhexylchlorid より製す. 酢酸エチルより再結晶 Fp 97~103°.

Dimethyl(2propyl-dodecylammoniumchlorid (26): Dimethyl-laurylamin と Dipropylmethylchlorid とより製す. 酢酸エステル・エーテル混液より再結晶す. Fp 152° 吸湿性なく, アルカリにて濁る.

Diocetyl-methyl-(-n-propyl)-buthylammoniumchlorid (27): Diocetyl-methylamin と Dipropylmethylchlorid とより製す. 臘様物質, 水に可溶殆んど気泡性無し, 微アルカリ性にて濁る.

Dimethyl-dodecyl amin oxyd (29): 28 と同様. Dimethyl-dodecyl-amin と過酸化水素エーテル溶液より製す. 結晶性粉末, 酢酸エステル及びエーテルより精製. 水溶液は pH: 7, ヨードカリ溶液よりヨードを析出す. その HCl 塩は結晶粉末 pH: 6 気泡性乏し.

C₁₄H₃₂NOCl 理論値 N 5.28. 実験値 N 5.41.

又上記物質はアミンと 30% H₂O₂ 水と加温後蒸発しても得らる. 30, 31, 32, 33, 34 のオキシド及びその塩酸塩も概ね同様にして得た.

N-Dodecyl-piperidinoxid (35): N-Dodecyl-piperidin を過酸化水素エーテル溶液又はクロロホルム中オゾン酸化して得らる. その塩酸塩は酢酸エチルより再結晶す. 気泡性にして酸化を有す.

C₁₇H₃₆OC1 理論値 N 4.57. 実験値 N 4.12.

N-Dodecyl-thiazan 及びその塩酸塩 (36): β, β'-Dichlor-diäthylsulfid (Yperit) 20 g (2.5 モル), Dodecylamin 10 g (1 モル) 及び無水酢酸ソーダ 4.5 g (1 モル) をアセチルホルペン中に 140~150° に約 10 時間加熱す. 冷却後未反応のイペリットをエーテルにて洗滌し, 残渣を酢酸エチルより再結晶すり再結晶すれ

ば無色粉末となる。これを苛性アルカリにて遊離の塩基となし蒸留すれば Kp_4 17~174°, 融点 21° の物質を得る。これをエーテル溶液中に塩酸ガスを以て塩酸塩とす。生成する粉末を酢酸エチルより再結晶す。Zp 173° N, S, Cl の定性反応陽性である。水は殆んど不溶である。

試料 3.280 mg : CO_2 7.51 mg, H_2O 3.31 mg; 試料 7.33 mg N 0.303 cc (25°C, 763 mm).

($C_{16}H_{34}NCl$: 計算値 C 62.53, H 10.07, N 4.56). 実験値 C 62.44, H 11.29, N 4.75.

***N*-Dodecyl-thiazan-methylammoniumjodid (37)**: 前記の *N*-Dodecyl-thiazan をベンゾール溶液中に過剰の沃化メチルと加熱すれば容易にメチルヨードとなる酢酸エチルより再結晶す。このものは水に難溶性である温水にやや溶ける。沃化メチルの代わりにジメチル硫酸にてメチル化して得らるるメトスルファートは水に可溶性である。

試料 3.50 mg : $BaSO_4$ 209 mg; 試料 3.665 mg N 0.1776 cc (20°C, 757);

($C_{17}H_{36}NSI$: 計算値 S 7.74, N 3.39. 実験値 S 8.20, N 3.72.

***N*-Dodecyl-(*S*-oxyd)-thiazan 塩酸塩 (38)**: *N*-Dodecyl-thiazan 塩酸塩に 30% H_2O_2 を加え湯浴上で加熱した後減圧乾燥す餘状にて結晶化せず。アルカリにて遊離の塩基として蒸留後無水エーテル中にて塩酸塩となしたるも吸湿性強く結晶せず。水によく溶け水溶液は著しく気泡性である。又本物質は過マンガン酸カリ液を脱色し SeO_2 より Se を析出し明に還元性を示す。結晶性の塩類に誘導する事も失敗に終つた。その性状はスルフォキシドの構造を有すと推定さる。本物質は相当の殺菌力を示す。

試料 3.645 mg : N 0.147 cc (19°C, 766 mm); 試料 4.80 mg : $BaSO_4$ 3.59 mg.

$C_{16}H_{34}ONSCI$: 計算値 N 4.32, S 9.89). 実験値 N 4.5, S 10.27.

***N*-Dodecyl-(*s*-dioxydo-*N*-oxydo)-thiazan 塩酸塩**: *N*-Dodecyl-thiazan の遊離塩基を 30% 過酸化水素と共に沸騰浴上に約 15 分間加熱した後蒸発乾固す。これを乾燥エーテル中に塩酸ガスを通し析出する塩酸塩を永く乾燥器中に脱水した後無水酒精より再結晶す Zp 155° の粉末である。本物質は最早や過マンガン酸カリ及び SeO_2 を還元せず。分析の結果その構造は F.V. と推定さる。

試料 3.34 mg : CO_2 6.56 m \bar{g} , H_2O 2.84 mg; 資料 4.37 mg : N 0.137 cc (10°C, 757 mm);

$C_{16}H_{34}O_3NSCl$: 計算値 C 53.93, H 9.54, N 3.96. 実験値 C 53.56, H 9.51, N 3.77.

Summary

As mentioned above the authors synthesized several long-chained alkylamine bases and investigated their bactericidal properties. From this study it was found that dimethyl-lauril-amineoxide hydrochloride which was newly synthesized had much less toxicity and irritative action to the tissue. An attempt was then made to see whether this compound controls gas production without marked inhibition of intestinal flora. In this experiment the compound was compared with several sorts of anti-septics such as *p*-hydroxybenzoic acid butylester and β -naphtol.

According to the report of Dr. Shikata, bacterial glucolysis may be classified into both of acid formation and gas production. From this point of view it can be said that amineoxide does not inhibit acid formation (1 : 25,000) but does gas production whereas thymol and β -naphtol inhibit both acid formation and gas production as the result of the bactericidal activity. In the mechanism of action it can be considered that the former is cationcenter and the reaction is reversible but the latter is anion-center and the reaction is irreversible.