

# 「デフテリー」の實驗治療學的研究

## 第 2 報

### Diphenylsulfon, Diphenylsulfid, Diphenyldisulfid 系諸誘導體の「デフテリー」菌發育に及ぼす作用

金澤醫科大學日置内科教室(主任日置教授)

佐々木高伯

*Takanori Sasaki*

(昭和21年11月9日受附)

#### 目 次

緒 言

實驗材料並に實驗方法

實驗成績

結 論

文 獻

#### 緒 言

余は第1報<sup>1)</sup>に於て Phenthiazin, Phenoxazin, Chinolin, Acridin 系諸誘導體の「デフテリー」菌に對する 試験管内殺菌試験を行つたが、次に Diphenylsulfon, Diphenylsulfid, Diphenyldisulfid 誘導體につき検索の歩を進めた。

化學療法劑としての Diphenylsulfon 誘導體に關する研究は 1937 年以來注目すべきものがある。即ち Buttle 等 (1937)<sup>2)</sup>は 4, 4'-Diaminodiphenylsulfon が毒性大なるに拘らず「マウス」の實驗的連鎖狀球菌感染に卓效を顯はす事を報じ、又同年 Fourneau 等<sup>3)</sup>は 4, 4'-Bisacetaminodiphenylsulfon が前者に比し毒性極めて少く、而も「マウス」の實驗的連鎖狀球菌感染に極めて有效な事を報告してゐる。Raiziss 等 (1940)<sup>4)</sup>は 4-Amino-4'-cinnamalaminodiphenylsulfon が實驗的肺炎菌感染に對し甚だ有效な事を報告してゐる。三浦 (1941)<sup>5)</sup>は 4-Amino-4'-nicotiny-

laminodiphenylsulfon が「マウス」の實驗的肺炎菌感染に對し極めて卓越した効果を發揮し、遙に Sulfapyridin に優ると述べてゐる。Hinshaw and Feldman (1941)<sup>6)</sup>は Promin が實驗的結核に著效ありと述べ、最近日置教授等 (1944)<sup>7)</sup>は 4-Nitro-4'-laurylamindiphenylsulfon, 4-Amino-4'-laurylamindiphenylsulfon に抗結核作用のある事を報告してゐる。

然し「デフテリー」菌に對する Diphenylsulfon 體の效力に關しては、余の文獻を涉獵し得た範圍に於ては未だ報告が無い。

茲に於て余は Diphenylsulfon 誘導體31種、Diphenylsulfid 誘導體17種、Diphenyldisulfid 誘導體5種の「デフテリー」菌に對する試験管内發育阻止並に殺菌兩作用を検し、二三得る處があつたので、その結果を報告する。

供試物質は次の如きもので、何れも當教室に

於て合成されたものである。

### I. Diphenylsulfon 誘導體 :

- 1) 4-Amino-4'-acetylamino-diphenylsulfon,
- 2) 4-Nitro-4'-isovalerylamino-diphenylsulfon,
- 3) 4-Nitro-4'-isocapronylamino-diphenylsulfon,
- 4) 4-Nitro-4'-decanoylamino-diphenylsulfon,
- 5) 4-Amino-4'-decanoylamino-diphenylsulfon,
- 6) 4-Laurylamino-diphenylsulfon,
- 7) 4-Nitro-4'-laurylamino-diphenylsulfon,
- 8) 4-Amino-4'-laurylamino-diphenylsulfon,
- 9) 4-Laurylamino-4'-[phthalsäure-] (1) amino-diphenylsulfon,
- 10) 4-Laurylamino-3'-azo- [p-phenylsulfonsäures Natrium]-4'-amino-diphenylsulfon,
- 11) [4-Laurylamino-diphenylsulfon]-(4'-azo-(1))-[naphthol(2)-3-6-disulfonsäures Natrium],
- 12) 4-Nitro-4'-chaulmoogyrylamino-diphenylsulfon,
- 13) 4-Nitro-4'-citronellylamino-diphenylsulfon,
- 14) 4-Nitro-4'-dihydrocitronellylamino-diphenylsulfon,
- 15) 4-Nitro-4'-l-rhodinylamino-diphenylsulfon,
- 16) 2-Nitro-2'-laurylamino-diphenylsulfon,
- 17) 2-Nitro-4'-aminodiphenylsulfon,
- 18) 2-Nitro-4'-laurylamino-diphenylsulfon,
- 19) 2-Nitro-5-laurylamino-diphenylsulfon,
- 20) 3-Nitro-4'-laurylamino-diphenylsulfon,
- 21) 3-Amino-4'-laurylamino-diphenylsulfon,
- 22) 3-Aminodiphenylsulfon,
- 23) 3-Amino-4'-nitrodiphenylsulfon,
- 24) 4-Nitrodiphenylsulfon,
- 25) 4-Nitro-4'-hydroxydiphenylsulfon,
- 26) 4-Amino-4'-hydroxydiphenylsulfon,

- 27) 4-Nitro-4'-joddiphenylsulfon,
- 28) 4-Amino-4'-joddiphenylsulfon,
- 29) 4-Jod-4'-laurylamino-diphenylsulfon,
- 30) 4,4'-Diamino-diphenylsulfon-N<sup>3</sup>,N<sup>3'</sup>-diglucosid,
- 31) 4,4'-Diamino-diphenylsulfon-N<sup>3</sup>,N<sup>3'</sup>-diglucose-disulfonsäures Natrium (=Promin).

### II. Diphenylsulfid 誘導體 :

- 1) 4-Nitro-4'-acetylamino-diphenylsulfid,
- 2) 4-Nitro-4'-isovalerylamino-diphenylsulfid,
- 3) 4-Amino-4'-isocapronylamino-diphenylsulfid,
- 4) 4-Nitro-4'-decanoylamino-diphenylsulfid,
- 5) 4-Nitro-4'-undecanoylamino-diphenylsulfid,
- 6) 4-Nitro-4'-lauryloxydiphenylsulfid,
- 7) 4-Amino-4'-laurylamino-diphenylsulfid,
- 8) 4-Nitro-4'-citronellylamino-diphenylsulfid,
- 9) 4-Nitro-4'-dihydrocitronellylamino-diphenylsulfid,
- 10) 4-Nitro-4'-l-rhodinylamino-diphenylsulfid,
- 11) 2-Nitro-2'-aminodiphenylsulfid,
- 12) 2-Nitro-2'-acetylamino-diphenylsulfid,
- 13) 2-Nitro-2'-laurylamino-diphenylsulfid,
- 14) 4-Nitro-4'-aminodiphenylsulfid,
- 15) 4-Nitro-4'-hydroxydiphenylsulfid,
- 16) 4-Amino-4'-hydroxydiphenylsulfid,
- 17) 4-Nitro-4'-joddiphenylsulfid.

### III. Diphenyldisulfid 誘導體 :

- 1) 4,4'-Diaminodiphenyldisulfid,
- 2) 4,4'-Bisacetylamino-diphenyldisulfid,
- 3) 4,4'-Dihydroxydiphenyldisulfid,
- 4) 2,2'-Dinitrodiphenyldisulfid,
- 5) 2,2'-Diaminodiphenyldisulfid.

## 實驗材料並に實驗方法

### 1. 培養液 :

普通「ブイヨン」を使用し PH=7.4 とした。

### 2. 菌浮游液の調製 :

第 1 報に同じ。

### 3. 試験方法 :

試験物質の中、水に可溶性のものは 100 倍稀釋水溶液を原液とし、水に難溶性のものは 100 倍稀釋 Alkohol (94%) 溶液を原液とし、Alkohol にも難溶性のものは

100 倍稀釋 Pyridin 溶液を原液とし、Pyridin に難溶性のものは 100 倍稀釋 Dioxan 溶液を原液とした。尚 4-Laurylamino-4'-[phthalsäure-] (1) amino-diphenylsulfon は豫め當量の苛性曹達 (IN) を加へ極少量の滅菌蒸餾水を注ぎ加温溶解せしめた後、更に滅菌蒸餾水を加へて 100 倍稀釋溶液となしたものを原液とした。先づ滅菌小試験管を一列用意し、第 1 管を除く他の試験管に培養液 2.0cc 宛を分注し、第 1 管には培養液 3.6cc

を入れ、更に之に被検物質の原液 0.4cc を加へて全量を 4.0cc とし、充分混和した後その 2.0cc を第 2 管に移し以下順次に倍々稀釋を行ふ。之に前述の菌浮游液の一滴 (約 0.05cc) を宛を滴下し、37°C の孵卵器内に納める。

#### 4. 判 定 :

阻止作用は培養 24 時間及び 48 時間後に菌發育による白濁の起るや否やを觀て判定し、白濁した試験管に隣接した透明な試験管の稀釋倍數を以て之を表はした。然し Alcohol, Pyridin, Dioxan を溶媒に選んだものでは、之を「ブイオン」にて稀釋した際濁濁、沈澱を生じ、阻止作用の判定が困難なものが多かつた。此際には物質の效力判定は獨り殺菌作用試験あるのみであ

る。

殺菌作用は阻止試験各管より 24 時間目及び 48 時間目に白金耳宛新しい培養液 (2.0cc) に移した後、更に 37°C 24 時間培養したものに就て阻止作用の場合と同様な成績判定を行つた。

註. 藥劑の 100 倍稀釋 Alcohol 溶液を使用した試験は阻止作用に於て 1:2,000 迄、殺菌作用に於て 1:1,000 迄は Alcohol の作用である。又 100 倍稀釋 Pyridin 溶液を使用した試験は阻止作用に於て 1:8,000 迄、殺菌作用に於て 1:4,000 迄は Pyridin の作用である。又 100 倍稀釋 Dioxan 溶液を使用した試験は阻止、殺菌兩作用共 1:2,000 迄は Dioxan の作用である。

## 實 験 成 績

下記の表 (第 1, 第 2, 第 3 表) は 48 時間目の「ヂフテリー」菌發育阻止並に殺菌作用成績を示したものである。

先づ Diphenylsulfon 誘導體 (第 1 表) では 4-Nitro-4'-hydroxydiphenylsulfon に於て阻止作用 (1:4,000) 殺菌作用 (1:2,000) 共に他物質に比し優れた成績を見出した。處が本物質の還元物質たる 4-Amino-4'-hydroxydiphenylsulfon には何等の阻止作用を認め得ない。又 4-Nitrodiphenylsulfon にも抗菌力が無い。

次に 4-Amino (Nitro)-4'-acylamino-diphenylsulfon 類では 4-Amino-4'-laurylamino-diphenylsulfon, 4-Nitro-4'-chaulmoogrylamino-diphenylsulfon が 4-Nitro-4'-hydroxydiphenylsulfon と同一の殺菌力 (1:2,000) を示した。然るに 4-Amino-4'-acyl (特に lauryl) amino-diphenylsulfon を水溶性ならしめた 4-Laurylamino-4'-[phthal-säure-](1) aminodiphenylsulfon, 4-Laurylamino-3'-azo-[p-phenylsulfonsaures Natrium]-4'-amino-diphenylsulfon に於ては殺菌力は半減し (阻止; 殺菌兩作用夫々 1:1,000), 又 [4-Laurylamino-diphenylsulfon]-(4'-azo-(1)) [naphthol (2)-3-6-

disulfonsaures Natrium] に於ては殺菌作用を認めない。

次に Diphenylsulfid 誘導體 (第 2 表) では 4-Nitro-4'-hydroxydiphenylsulfid (阻止力 1:8,000, 殺菌力 1:4,000) に於てのみ阻止、殺菌兩作用が認められた。而も本物質の還元物質たる 4-Amino-4'-hydroxydiphenylsulfid には最早や斯る作用が認められない。尙 4-Nitro-4'-hydroxydiphenylsulfid を前述の 4-Nitro-4'-hydroxydiphenylsulfon と比較するに阻止、殺菌兩作用共前者は 2 倍強力の成績を示してゐる。即ち Diphenylsulfid に於て 4, 4' 位に夫々遊離状態の -NO<sub>2</sub> 基, -OH 基を共に有する事、而も橋狀 S は酸化されてゐない事が優れた阻止、殺菌兩作用を發現する上に必要な條件である。

Diphenyldisulfid 誘導體 (第 3 表) では 4,4'-Diamino-diphenyldisulfid, 2,2'-Diaminodiphenyldisulfid の 2 物質に夫々 1:2,000 の殺菌力を認めたが、その作用は 4-Nitro-4'-hydroxydiphenylsulfid には及ばない。

被検物質全部に就き 24 時間目及び 48 時間目の成績は阻止、殺菌兩作用共同一であつた。

第 1 表 Diphenylsulfon 誘導體に關する實驗成績

物 質	構 造	阻止作用	殺菌作用
1 4-Amino-4'-acetylamino-diphenylsulfon (A)	$\text{H}_2\text{N} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_2 \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{NHCOCH}_3$	—	—
2 4-Nitro-4'-isovalerylaminodiphenylsulfon (A)	$\text{O}_2\text{N} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_2 \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{NHCOC}_4\text{H}_9$	—	—
3 4-Nitro-4'-isocapronylaminodiphenylsulfon (A)	$\text{O}_2\text{N} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_2 \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{NHCOC}_6\text{H}_{11}$	—	—
4 4-Nitro-4'-decanoylamino-diphenylsulfon (A)	$\text{O}_2\text{N} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_2 \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{NHCOC}_{10}\text{H}_{19}$	=	—
5 4-Amino-4'-decanoylamino-diphenylsulfon (A)	$\text{H}_2\text{N} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_2 \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{NHCOC}_{10}\text{H}_{19}$	=	—
6 4-Laurylamino-diphenylsulfon (A)	$\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_2 \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{NHCOC}_{11}\text{H}_{23}$	=	—
7 4-Nitro-4'-laurylamino-diphenylsulfon (A)	$\text{O}_2\text{N} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_2 \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{NHCOC}_{11}\text{H}_{23}$	=	—
8 4-Amino-4'-laurylamino-diphenylsulfon (A)	$\text{H}_2\text{N} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_2 \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{NHCOC}_{11}\text{H}_{23}$	=	2,000
9 4-Laurylamino-4'-[phthalsäure-]-(1)amino-diphenylsulfon (W)	$\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{CO} \cdot \text{HN} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_2 \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{NHOC} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{COOH}$	1,000	1,000
10 4-Laurylamino-3'-azo-[p-phenylsulfonsaures Natrium]-4'-aminodiphenylsulfon (W)	$\text{HN} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_2 \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{NH}_2$   $\text{COC}_{11}\text{H}_{23}$ N=N   $\langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_3\text{Na}$	1,000	1,000
11 [4-Laurylamino-diphenylsulfon]-(4'-azo-(1))-[naphthol(2)-3-6-disulfonsaures Natrium] (W)	$\text{COC}_{11}\text{H}_{23}$   $\text{HN} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_2 \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{N}=\text{N}$   $\text{NaO}_3\text{S} \langle \text{C}_6\text{H}_3 \rangle \text{SO}_3\text{Na}$   OH	1,000 +	1,000 +
12 4-Nitro-4'-chaulmoogrylamino-diphenylsulfon (A)	$\text{O}_2\text{N} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_2 \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{NHC}_{18}\text{H}_{31}\text{O}$	—	2,000
13 4-Nitro-4'-citronellylamino-diphenylsulfon (A)	$\text{O}_2\text{N} \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{SO}_2 \langle \text{C}_6\text{H}_4 \rangle \text{NHCO} \cdot \text{CH}_2 \cdot \underset{\text{CH}_3}{\text{CH}} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{C} \begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$		

14	4-Nitro-4'-dihydrocitroneillylamino-diphenylsulfon (A)			
15	4-Nitro-4'-1-rhodinyllamino-diphenylsulfon (A)			
16	2-Nitro-2'-laurylamino-diphenylsulfon (A)		=	-
17	2-Nitro-4'-amino-diphenylsulfon (A)		-	-
18	2-Nitro-4'-laurylamino-diphenylsulfon (A)		=	-
19	2-Nitro-5-laurylamino-diphenylsulfon (P)		=	-
20	3-Nitro-4'-laurylamino-diphenylsulfon (P)		=	-
21	3-Amino-4'-laurylamino-diphenylsulfon (P)		-	-
22	3-Aminodiphenylsulfon (A)		=	-
23	3-Amino-4-nitrodiphenylsulfon (P)		-	-
24	4-Nitrodiphenylsulfon (A)		=	-
25	4-Nitro-4'-hydroxydiphenylsulfon (A)		4,000	2,000
26	4-Amino-4'-hydroxydiphenylsulfon (A)		-	-
27	4-Nitro-4'-joddiphenylsulfon (P)		=	-
28	4-Amino-4'-joddiphenylsulfon (P)		=	-
29	4-Jod-4'-laurylamino-diphenylsulfon (P)		=	-

30	4,4'-Diamino-diphenylsulfon- N <sup>4</sup> ,N <sup>4'</sup> -diglucosid (W)		1,000 +	1,000 +
31	4,4'-Diamino-diphenylsulfon- N <sup>4</sup> ,N <sup>4'</sup> -diglucose-disulfon- saures-Natrium (W)		1,000 +	1,000 +

第 2 表 Diphenylsulfid 誘導體に關する實驗成績

物	質	構	造	阻止作用	殺菌作用
1	4-Nitro-4'- acetylamino-diphenylsulfid (A)		—	—	
2	4-Nitro-4'- isovalerylaminodiphenylsulfid (A)		—	—	
3	4-Amino-4'- isocapronylaminodiphenylsulfid (A)		—	—	
4	4-Nitro-4'- decanoylamino-diphenylsulfid (A)		=	—	
5	4-Nitro-4'- undecanoylamino-diphenylsulfid (A)		=	—	
6	4-Nitro-4'- lauryloxydiphenylsulfid (A)		=	—	
7	4-Amino-4'- laurylamino-diphenylsulfid (A)		=	—	
8	4-Nitro-4'-citronellyl- aminodiphenylsulfid (A)				
9	4-Nitro-4'-dihydroci- tronellylamino-diphe- nylsulfid (A)				
10	4-Nitro-4'-l-rhodinyl- aminodiphenylsulfid (A)				

11	2-Nitro-2'-aminodiphenylsulfid (A)		=	-
12	2-Nitro-2'-acetylamino-diphenylsulfid (A)		-	-
13	2-Nitro-2'-laurylamino-diphenylsulfid (A)		=	-
14	4-Nitro-4'-aminodiphenylsulfid (A)		-	-
15	4-Nitro-4'-hydroxydiphenylsulfid (A) *		8,000	4,000
16	4-Amino-4'-hydroxydiphenylsulfid (P)		=	-
17	4-Nitro-4'-joddiphenylsulfid (P)		=	-

第 3 表 Diphenylsulfid 誘導體に関する実験成績

物	質	構	造	阻止作用	殺菌作用
1	4,4'-Diaminodiphenylsulfid (A)			-	2,000
2	4,4'-Bisacetylamino-diphenylsulfid (A)			-	-
3	4,4'-Dihydroxydiphenylsulfid (D)			=	-
4	2,2'-Dinitrodiphenylsulfid (P)			-	-
5	2,2'-Diaminodiphenylsulfid (A)			-	2,000

註. 物質欄の (P), (A), (D), (W) は夫々溶媒 Pyridin, Alkohol, Dioxan, Wasser を示す.

— 印は溶媒の作用を超過し得なかつたものを示す.

= 印は溷濁, 沈澱等の爲阻止作用の判定困難なものを示す.

1,000+ は 1:1,000 に於て既に阻止 (殺菌) 作用を有しなかつたものである.

## 結 論

Diphenylsulfon 誘導體31種, Diphenylsulfid 誘導體17種, Diphenyldisulfid 誘導體5種の「デフテリー」菌に對する試験管内發育阻止作用並に殺菌作用を檢し, 次の結論を得た。

1. 可檢物中 4-Nitro-4'-hydroxydiphenylsulfid (阻止力 1:8,000, 殺菌力 1:4,000)が他物質に優る成績を示した。而うして Diphenylsulfid の 4,4' 位に夫々遊離状態の  $-NO_2$  基,  $-OH$  基を共に有する事, 橋状 S は酸化されておない事が優れた成績を發現する上に必要な條件である。

2. Diphenylsulfon 誘導體では 4-Nitro-4'-hydroxydiphenylsulfon (阻止力 1:4,000), 4-

Amino-4'-laurylamino-diphenylsulfon, 4-Nitro-4'-chaulmoogrylamino-diphenylsulfon, (以上殺菌力 1:2,000), 4-Laurylamino-4'-(phthalsäure) (1)-amino-diphenylsulfon, 4-Laurylamino-3'-azo-(p-phenylsulfonsäures Natrium)-4'-amino-diphenylsulfon (以上阻止, 殺菌兩作用共 1:1,000) の5物質に夫々の殺菌力を證した。

3. Diphenyldisulfid 誘導體では 4,4'-Diaminodiphenyldisulfid, 2,2'-Diaminodiphenyldisulfid の2物質に夫々 1:2,000 の殺菌力を證した。

擧筆するに臨み御懇篤な御指導御校閱を賜つた恩師日置教授に深甚の謝意を表する。

## 文 獻


1) 佐々木: 十全會雜誌, 50, 222, 1947. 2) Buttle, Stephenson, Smith, Dewing and Foster: Lancet., 1331, 1937. 3) Fourneau, Tréfouël, Tréfouël, Nitti et Bovet: Bull. 1. Acad. med., 118, 210, 1937. 4) Raiziss, Kormer and Rube: J. of Infectious Dis., 66,

138, 1940. 5) 三浦: 日本藥學雜誌., 33, 400, 1941. 6) Hinshaw and Feldman: J. A. M. A., 117, 1066, 1941. 7) 日置・中源 金澤醫科大學結核研究所年報., 3, 17, 1945. 8) 日置・中源 同., 3, 107, 1945.

妊娠嘔吐に

解毒と栄養の兩作用を加えて

嘔吐剤



パラクロール

神経性嘔吐、妊娠嘔吐、中毒性嘔吐  
消化器の炎症、狹撐による嘔吐

サントニン製造元 日本新藥株式会社 京都