ANALYTICAL STUDIES ON ANTILEPROUS DRUGS

II. On Urinary Metabolites of Human Administered of
4,4'-Diaminodiphenylsulfoxide (DDSO)
with Special Reference to the In Vivo Metabolic Pattern of Sulfoxide
Radical and the Isolation of its N-Acetyl Conjugates

SADAE TSUTSUMI

National Institute for Leprosy Research

Being interested in the electron theory to say that sulfoxide radicals (-SO-) possess stronger single bond character than sulfone radicals (-SO₂) and the SO-radical of DDSO is the most labile one among diphenylsulfoxides¹⁵⁾⁻²⁴⁾, and at the same time in the bacteriological studies that some aliphatic sulfoxides such as Dimethylsulfoxide are reduced to those of sulfides by some strains of *Enterobacteriaceae*^{11),12)}, the author investigated the oxidation of DDSO to DDS or its reduction to 4,4'-Diaminodiphenylsulfide (DDSD) in the living body.

The results showed that the confirmation or presumption of usual N-conjugate such as mono-Acetyl-DDSO was possible, but neither oxidized nor reduced metabolite was detectable. (Labile N-conjugate of DDSO will be reported in the following paper.) Furthermore, no oxidized or reduced metabolite was detected from the urine of rabbits to which DDS or DDSD was administered. In the living body, accordingly, DDSO seems to exist as sulfoxide compounds.

So far as the fundamental diphenylsulfoxides are concerned, moreover, their antituberculous activity *in vitro* is inferior to that of sulfone series. Thus, it is not feasible to make the comparison of the specificity of DDSO and DDS at present.

治癩剤の分析学的研究 (第2報)

4, 4'-ジアミノデフェニールスルフォキサイド (DDSO) 服用尿
中の代謝物質について

特にスルフォキサイド基の生体内運命と N-アセチル抱合体の単離

堤 貞 衛*

序 説

DDS のスルホン基を他の種々の結合基に置換した化合物については、NH₂- -R- -NH₂ において R=SO (Buu-Hoi 等¹⁾, 臨床治癩目的), R=S, SO, CO, NH,

Se, Se-Se 等 (Berti 等²⁾, 合成と毒性試験) および R=CO (Kuhn 等²⁾, PABA との拮抗現象) 等を見出す。しかしその実例は DDS の NH₂-基誘導体例 ((Table I. (a)~(b)) に較べて乏しいことが否めない ((Table I. (e), (f)).

* 国立らい研究所

(1960 年 3 月 14 日受稿)

Table I. Classification of sulfone compounds

Compounds of sulfone series	
Drugs demonstrable <i>in vivo</i> by the detection of free DDS	Drugs not or hardly demonstrable <i>in vivo</i> by the detection of free DDS
(a) Those produce DDS skeleton by acidificationPromin, Sulphetrone, Diasone, Avlosulfone, Succinylsulfone etc.	(b) Those produce DDS skeleton by the oxidoreduction system <i>in vivo</i>J 514)
(c) Compounds synthesized by substituting the phenyl rings of DDSPromizole, Promacetin	(d) Compounds synthesized by substituting the amino radicals of DDS4,4'-Dihydrazinodiphenylsulfone (DHDS) 4,4'-Diazidodiphenylsulfone ⁵⁾ Proethyl
(e) Compounds in which the sulfone radicals of DDS substituted by sulfoxide radicalDDS etc.	(f) Amino-sulfone compounds having the sulfone radical combined in aromatic nucleus3,6-Diaminothioxanthone-S-dioxide ⁶⁾

著者は先報⁷⁾で DDSO 服用生体から、被酸化体 DDS 或いは被還元体 4,4'-Diaminodiphenylsulfide (DDSD) を確認するための基礎的分析法を報告したが、その原理は NH₂-基由来の発色と泳動距離差に立脚しているのであつて、SO-基固有の分析法としては最近の Wimer⁶⁾, Streuli⁹⁾ の HClO₄ による電圧滴定法、脂肪族スルフォキサイドに関する Legault 等¹⁰⁾ の TiCl₃ 法等を見出す

に過ぎない。かくの如く分析法の乏しさも原因したためか、SO-基の生体内変遷の研究は未検討域に属するものようであり、僅かに或種の腸内細菌による脂肪族スルフォキサイドの還元例^{11),12)}を見出すのみである。故に本報においては Chart I. に従つて若干の化合物を合成し、一連のスルフォキサイドの生体内運命を検討した。

Chart I.

No.	R	R'	m.p.	No.	R	R'	m.p.	Calcd. (%)			Found		
(I)	S	H	92~94	(VII)	S	NH ₂	107~108	C	H	N	C	H	N
(II)	S O	H	151~153	(VIII)	S O	NH ₂	175~176 (decomp.)						
(III)	S O ₂	H	173~175	(X)	S	NHAc	119~121						
(IV)	S	NO ₂	147~148	(XI)	S O	NHAc	206~207	65.09	5.46	10.85	64.90	5.19	10.78
(V)	S O	NO ₂	131~133 (decomp.)	(XII)	S O ₂	NHAc	238~239	61.29	5.14	10.21	60.50	4.78	9.95
(VI)	S O ₂	NO ₂	169~171										

実験の部

1) 投与条件

今回は labile な N-抱合体の検討は省略し続報において詳述する。故に尿 pH が酸性域に傾きがちではあるが人尿を用いた。健常男子 (30 才, 50.0 kg) に 20 mg/kg

の DDSO 末を経口服用後 48 時間集尿した。微量な異化作用をも明瞭化するために過量を使用したので、24~48 時間に亘つて尿路閉塞に起因する痛覚、さらに集尿後も 24 時間は代謝物と思われる著量の沈澱を見た。服用前 3 週間以内は分析に干渉する薬物を使用せず、服用直前尿はコントロールとして使用した。他の化合物は、毒性な

らびに生体数の関係上 2.0~2.6 kg の雄家兎を使用し、 $\text{NH}_2\text{--}\langle\text{SO--}\rangle\text{--R'}$ ($\text{R'}: \text{H, NO}_2, \text{NHAc}$) は 10 mg/kg, DDS 50 mg/kg, DDSD 25 mg/kg を経口投与後 48 時間以上集尿した。 $\text{R'}=\text{NO}_2$ においてはこの投与量で服用後 1 時間で原因不明の後股脱臼を来した。

2) 実験試料

pH 6.0 の人尿は 3 % NaHCO_3 で中和後 Cart II. の系

統分離にかけ、家兎尿は塩基性なのでそのまま使用した。抽出溶媒は Lowe¹³⁾、佐竹¹⁴⁾の実験を活用して酢酸エチルを用いたが、DDSO は DDS よりも冷時やや難溶で、他に適当な低沸点溶媒が見当たらないので、37~40° の温酢酸エチルを使用した。かくすれば DDSO の溶解度は急増する。

Chart II.

Chart II. の Residue A, B, C, はそれぞれ溶出可能な遊離アミン, labile な N-抱合体, 安定かつ溶出困難な N-抱合体分割であり, これらは一定量の 50% 含水アセトンに溶解し, Solution (S-)A, B, C. とした。

3) 実験方法

今回は一括濾紙電気泳動法によった。

濾紙上発色試薬: 泳動後濾紙を風乾, IN-HCl, 0.1% NaNO_2 , ほぼ乾燥後新に調製した 0.1% Bratton-Marshall 試液をそれぞれ噴霧。

確認用薬物: DDS (吉富製薬製) の他に Chart I. 記載の若干個を 0.5 mg/cc に 50% 含水アセトンに溶解して使用。

泳動用濾紙: 東洋濾紙 No. 51 (2 × 24 cm に切断して使用)。

緩衝液: DDS 分離目的には Clark-Lubs (C-L) 氏緩衝液 (M/5 KCl-N/5 HCl, pH 1.2), DDSD には McIlvaine (McI) 氏緩衝液 (M/5 Na_2HPO_4 -M/10 Citric acid, pH 4.0)。

泳動装置: 夏目製作所製定電流定電圧濾紙電気泳動装置。

泳動方法: 陽極側濾紙端から 6 cm に原線を引き緩衝液に浸漬後定電流を得るまで通電し, 原線に試料 0.02~0.03 cc を塗布定電流で一定時間泳動。

発色せる濾紙は充分風乾後, 溶融パラフィンに浸透して保存した。

4) 実験結果

DDS, DDSO, DDSD Bratton-Marshall の試液による発

Fig. 1. Absorption spectra of DDS, DDSO, DDSD and mono-Acetyl-DDSO (each at a concentration of 1.33 γ /cc) coloured by Bratton-Marshall reagent.

色の可視部吸収スペクトルはそれぞれ 510, 550, 560 $m\mu$ に最大吸収を示し, DDSO のそれは著るしく青藍色を呈する (Fig. 1.)。

Fig. 2. 1~6 は McI による電泳像で, 先報⁷⁾ の如く DDSO が分離するが, S-A, B, C の何れにも該当発色帯は認められない。即ちサルファイドエの還元は行われていない。2. は mono-Acetyl-DDSO であるが, C-L 電泳による予試験時に次記する如く不明の発色帯を認め, これを mono-Ac-DDSO と推定して共に泳動したが McI では分離しなかつた。

Fig. 2. Electrophoretic pictures of the aromatic primary amines of human urine collected 48 hrs. after administration of DDSO 20 mg/kg body weight and coloured by Bratton-Marshall reagent
Buffer: McIlvaine buffer (M/5 Na_2HPO_4 -M/10 Citric acid, pH 8.0) Current: 1.0 mA/cm, 5.0 hrs, Toyo Roshi No. 51 filter paper.

Note: 1. DDSO (47*), 2. mono-Ac-DDSO (50), 3. DDS (35), 4. Solution B (45), 5. Solution B (45) 6. Solution C (40)
Migration distance (mm) from the original line to the central part of the coloured belt.

DDSO と DDS の分離は先報⁷⁾ の方法でもかなり困難で, かつ投与 DDSO の全量が DDS と DDSO に変化する場合は仮定すれば成立せず, このような場合には該当する部分の濾紙を切り取り再泳動する等の処置を要するが, DDSO の青藍色発色帯が認められないのでこの考慮は不要となつた。

次に C-L により電泳すると Fig. 3. の如く, DDS, DDSO, mono-Ac-DDSO は分離し, S-A, B, C 中には DDS に該当する発色帯を認めず, S-A, B 中に mono-Ac-DDSO に相当する発色帯を見る。しかしその濃度が $A > B$ であるのは, mono-Ac-DDSO が温酢エチにかなり難溶なので大部分 S-A 中に抽出されてもなお一部

分が未抽出のまま残り, S-B 中へも溶出するものと思われる。S-C は脱アセチルしてあるので DDSO 発色帯のみである。なお mono-Ac-DDSO は C-L の pH で電泳しても脱アセチルしないことを確認した。以上の如くスルホンへの酸化も行われていない。

Fig. 3. Buffer: Clark-Lubs buffer (M/5 KCl-N/5 HCl, pH 1.2), Current: 2.5 mA/cm, 8.0 hrs., Toyo Roshi No. 51.

Note: 1. mono-Ac-DDSO (51), 2. DDSO (100), 3. DDS (74)+DDSO (98), (coloured belt nearer to the original line is DDS), 4. Solution A (55, 103), 5. Solution B (55, 98), 6. Solution C (100).

一方著者は鼠癩罹患ラットの結節, 臓器, 血液のスルホン量定量時に, コントロール群のそれらから, しばしば原因不明のジアゾ反応陽性例を経験したので, DDSO 服用直前尿を S-C 同様処理後泳動したが発色帯は全くなかつた。

服用人尿に関する限り, DDSO は SO₂-基のままで NH₂-基のみ通常の抱合を受けて排泄せられることが判明したが, 次に本報においては N-アセチル体を若干検討した。N-アセチル体については佐竹¹⁴⁾の DDS に関する詳細があるので重複を避け, 濾紙切除法による定量法の一実験を行つた。S-A, B の各 1 cc を 5 N-HCl 2 cc と水浴上 2 時間加熱して脱アセチル後 500 cc に稀釈, その 1 cc に蒸留水 8 cc, 1 N-HCl 1 cc, 0.1% NaNO_2 1 cc, 0.5% $\text{NH}_4\text{SO}_3\text{NH}_2$ 1 cc, Bratton-Marshall 試液 1 cc, アセトン 2 cc で発色して定置する。S-C は 10 倍稀釈液としてその 1 cc を同様定量する。一方 S-A, B の 0.02 cc, S-C の 0.03 cc を C-L, 2.5 mA/cm, 6.0 hrs. 泳動後, DDSO, mono-Ac-DDSO 発色帯該当箇所を切除し, 1 N-HCl 延 10 cc で冷浸後, 同様定量すると Table II. の結果を得る。S-A, B 別に各切除部分の定量値を分子量計算して DDSO に換算した結果を同表 (II) に示す。こ

これらの結果から、本例では 48 時間内に服用量の 27.69% が尿中に排泄せられ、通常分析法の 91.7% が濾紙切除法で検出せられ、その組成は遊離 DDSO 26.4%, mono-Ac-DDSO 36.1%, labile な N-抱合体 36.6%, DiazO 反応陰性で安定な N-抱合体 (di-Ac-DDSO と想定) 0.1% である。但し本例が過大な服用量であることに留意すべきである。なお本切除法により (S-A の 0.05 cc を C-L, 2.5 mA, 7 hrs., 2 cm 巾の東洋濾紙 No. 51. 20 本), mono-Ac-DDSO は切除部分のアセトン抽出残渣として混融融点をもつて確認した。Lowe¹³⁾は S-A の部分を DDSO の如き 1 級アミンのみとして定量している点で誤謬である。ほぼ正確な本法の如き濾紙切除法はスルホン剤の定量に多用せらるべきものとする。

Table II. Quantitative determination of Solution A, B and C dispersed on the filter paper by electrophoresis of the urine collected after administration of DDSO

Solution	DDSO(mg)	mono-Ac-DDSO	Total sulfone contained in each solution expressed in the term of DDSO(mg)
A	71.0	69.0	148.0 (129.4)*
B	98.0	28.0	126.0 (121.7)
C	2.7	—	2.9 (2.7)

* At the case of paper electrophoresis

Fig. 4. は mono-Ac-DDSO を雄家兎に 10 mg/kg 経口投与し、湿酢エチ抽出エキスを 50% 含水アセトン 4cc に溶解しその 0.04 cc を泳動した像で、極めて薄色であるが、脱アセチルの行われている事が解る。但し DDS, DDSO, DDSO の mono-Ac 体をそれぞれ分離することは割愛した。

Fig. 4. Electrophoretic pictures of the primary amines of rabbit urine collected 48 hrs. after administration of mono-Ac-DDSO 10 mg/kg body weight

Buffer: Clark-Lubs buffer, 2.5 mA/cm, 7.5 hrs., Toko Roshi No. 51.

Note: 1. Rabbit urine (74, 105),
2. mono-Ac-DDSO (65) + (DDSO)(100),
3. 4-Amino-4'-acetylamino-diphenylsulfone (67),
4. 4-Amino-4'-acetylamino-diphenylsulfide (70).

次に DDS 50 mg/kg, DDSO 25 mg/kg を雄家兎に経口投与し、その 48 時間尿を 10% HCl 性で水浴上 2 時間加熱脱アセチル後前者は 50% 含水アセトン 8 cc, 後者は 4 cc 溶出後泳動すると Fig. 5. の定く薄色ではあつたが、矢印間に発色帯を見出し、酸化還元を受けていないことを認めた。

Fig. 5. Electrophoretic pictures of the primary amines of hydrolysed rabbit urines collected 48 hrs. after administration of DDS 50 mg/kg and DDSO 25 mg/kg body weight

1~4. McIlvaine buffer, 1.2 mA/cm, 5.5 hrs.,
5~7. Clark-Lubs buffer, 2.5 mA/cm, 7.0 hrs.,
Toyo Roshi No. 51.

Note: 1. DDSO (46), 2. DDS (50), 3. DDSO (92),
4. Rabbit urine administered with DDSO (90),
5. DDSO (96), 6. DDS (80),
7. Rabbit urine administered with DDS (75).

$\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}'$ ($\text{R}'=\text{H}, \text{NO}_2$) ならびにそれらのスルホン、サルファイドとの分離は C-L, MeI では不能であつた。発色不鮮明な物質が多いので模写して表現した。

Fig. 6. Electrophoretic pictures of $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}'$ coloured by Bratton-Marshall reagent
Buffer: Clark-Lubs buffer, 2.5 mA/cm, 8.0 hrs., Toyo Roshi No. 51.

$\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}'$:

No.	R	R'	No.	R	R'	No.	R	R'
1	S	H	4	S	NO ₂	7	S	NHAc
2	S	O	5	S	NO ₂	8	S	NHAc
3	S	O ₂	6	S	O ₂	9	S	O ₂

Fig. 7. Buffer: McIlvaine buffer, 1.0 mA/cm, 5.0 hrs., Toyo Roshi No. 51.

$$\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}'$$

No.	R	R'	No.	R	R'	No.	R	R'
1	S	H	4	S	NO ₂	7	S	NHAc
2	S	O	5	S	O	8	S	O
3	S	O ₂	6	S	O ₂	9	S	O ₂

R' が H, NO₂ の場合は後述する如く, DDSO よりも SO-基が安定であること, および R=NO₂ は毒性が強いので多くを試みなかった。

考 察

先報は分析法に限定して論じたので省略していたが, 何故に DDSO の生体内における酸化還元変化を想念したかを略述したい。その第一は先人による電子論的考察, 第二は細菌学的事実による。

即ち Barnard¹ 等⁵, Amschutz 等¹⁶は (i) S-O 原子間距離, (ii) 水素橋形成に由来する赤外部吸収の波数減小度 (S→O の電子移動で酸素原子殻上電子密度大なる程一部溶媒中で水素橋が形成される) の双方が, SO->SO₂-であつたのでスルフォキサイド基の方がスルホン基よりも Semipolar な結合でより脆弱であるとした。また Szmant 等⁷は R₁-C₆H₄-R-C₆H₄-COOH, R₁-C₆H₄-R-C₆H₄-OH の Apparent Acidity Constant 測定に際し, R の影響は当然 SO₂, SO>S であつたが, 一方 R₁ の影響は R=SO₂ の場合に R₁ が電子吸引性基 (NO₂- 等) でも A.A.C. が余り減少しないので, R₁ が電子を吸引した結果まず S 原子殻上電子密度が減じ, S-O 結合が共有結合性を強めたためとした。事実, R₁-C₆H₄-SO₂-R₂ (R₂=CH₃, Aryl 等) の最大吸収波長を C₆H₅-SO₂-R₂ と比較すると (R₁ が H より電子供給性の時 bathochromic, 吸引性時 hypso-な shift を生じる), 赤外部^{18), 19), 20)} ならびに紫外部^{21), 22)} 共に R₁=NH₂ の場合には最も大きな bathochromic shift と S-O 結合の単結合性を与えるという。さらに 100% H₂SO₄ 中で S-, SO-基が強塩基性であるのに SO₂-基は弱塩基であるという Gillespie 等^{23), 24)} の結果を考え合わせると,

- (1) スルフォキサイド基はスルホン基よりも labile で semipolar である。
- (2) DDSO はデフェニールスルフォキサイド中最も S-O 結合が semipolar である。

(3) NH₂-C₆H₄-R-C₆H₄-NH₂ の NH₂-基塩基性は R : S >> SO > SO₂ で SO, SO₂ には大差ない。

という想定が結論せられるのではあるまいか。

なお著者が電気泳動法を応用した理由も(3)の想定にある。Fig. 8. に先報⁷⁾の泳動距離と緩衝液 pH, 組成の関係を引例したが, 強酸性 (Walpole 氏緩衝液, pH 0.9) では DDS, DDSO, DDSO 共に一線となつて移動するが, まず DDS のイオン化が衰えて移動がおくれ (C-L, pH 1.2), 次に DDSO が (McI, pH 4.0 等), 最後に最も塩基性の強い DDSO も遅くなり (Sørensen 氏緩衝液, pH 7.0 等), これらの関係は緩衝液組成による影響ももちろん考慮せねばならないが, 緩衝液 pH と(3)との間になんらかの関係を想定せしめる。

Fig. 8. Electrophoretic distance of the spot of DDS, DDSO and DDSO in relation to the pH of various used

Note: ——— Walpole buffer (pH 0.9), 1.62~1.66 mA/cm, 7.0 hrs.
 - - - - Clark-Lubs buffer (pH 1.2), 1.62~1.66 mA/cm, 7.5 hrs.
 McIlvaine buffer (pH 4.0), 1.08~1.15 mA/cm, 5.5 hrs.
 - · - · - Michaelis buffer (pH 5.0), 0.92~1.00 mA/cm, 5.5 hrs.
 ······· Sørensen buffer (pH 7.0), 0.62~0.65 mA/cm, 7.0 hrs.

以上の電子論的考察は生体面と無縁ではない。例えば細菌代謝拮抗面で, PABA の CO-基と S-O 結合の電子配位的同異に関しても興味深い。また安藤等¹¹⁾は NO₃⁻ の還元が細菌の生化学的分類に応用せられている現状において, ニトロ基 (R-N⁺≡N⁻), トリメチルアミンオキサイド ((CH₃)₃N⁺-O⁻), ディアルキルスルフォキサイド (R₁ R₂ S⁺-O⁻) がいずれも半極性構造を有する点に着目し, デメチルスルフォキサイド (DMSO, R₁=R₂=CH₃) を細菌特に腸内細菌の分類に応用せんとして興味深い結果を得た。即ち嫌気性培養時に, グラム陰性菌特に *Escherichia*, *Proteus* 中の多くの菌株, および *Salmonella paratyphi* B 8006 等の腸内細菌と *Serratia marcescens*, *Pseudomonas fluorescens*, *Aerobacter aerogenes* 等の菌はグルコースを水素供与体, DMSO を水素受容体として DMSO をデメチルサルファイドに還元するという。安藤はさらに追究し¹²⁾, *E. coli* C-14 を用いた実験で, (i) 水素供与体としてグルコース以外に,

において発表した。)

参 考 文 献

- 1) Buu-Hoi, Ng. Ph., Ba-Khuyen, N. and Dat Dat-Xuong, N.: Bull. Acad. Nat. Med., **139**, 275 (1955)
- 2) Berti, F. A., Zitti, L.M., Perego, C. Rzeppa, H. W., Rieckmann, B.H.G. and Rapp, O.P.: Internat. J. Leprosy, **21**, 279 (1953), C.A., **45**, 9551 (1951)
- 3) Kuhn, R., Möller, E.F., Wendt, G. and Beinert H.: Ber., **75**, 711 (1942)
- 4) Rist, N., Boyer, F., Saviard, M. and Hamon, V.: Rev. Tuberc., **18**, 179 (1954)
- 5) Banks, C.K., Gruhzt, O.M.: J.A.C.S., **70**, 1268 (1948)
- 6) Kolmer, J.A.: Am. Rev. Tuberc., **64**, 102 (1951)
- 7) 堤 貞 衛: レブラ **28**, 268 (1959)
- 8) Wimer, D.C.: Anal. Chem., **30**, 77, 2060 (1958)
- 9) Streuli, C.A.: ibid., **30**, 997 (1958)
- 10) Legault, R.R., Groves, K.: ibid., **29**, 1495 (1957)
- 11) Ando, H., Kumagai, M., Karashimada, T. and Iida, H.: Jap. J. Microbiol., **1**, 335 (1957)
- 12) 安藤 芳明: 生化学, **31**, 703, 769 (1959)
- 13) Lowe, J.: Lep. Rev., **23**, 4 (1952)
- 14) 佐竹 義継: レブラ, **27**, 464 (1958)
- 15) Barnard, D., Fabian, J.M. and Koch, H.P.: J.C.S. **1949**, 2449
- 16) Amschutz, E.D., Hunsberger, I.M. and Chessick, J.J.: J.A.C.S., **73**, 1220 (1951)
- 17) Szmant, H.H., Suld, G.: ibid., **78**, 3400 (1956)
- 18) Momose, T., Ueda, Y. and Shoji, T.: Chem. & Pharm. Bull., **6**, 415 (1958)
- 19) Waight, E.S.: J.C.S., **1952**, 2440
- 20) Szmant, H.H., Dixon, J.M.: J.A. C.S., **78**, 4384 (1956)
- 21) Momose, T., Ueda, Y. and Goya, S.: Chem. & Pharm. Bull., **7**, 858 (1959)
- 22) Szmant, H.H., McIntosh, J.J.: J.A.C.S., **73**, 4356 (1951)
- 23) Gillespie, R.J.: J.C.S., **1950**, 2542
- 24) Gillespie, R.J., Passerini, R.C.: J.C.S., **1956**, 3850
- 25) 堤 貞 衛: 治癩剤の改良研究 (第1報): レブラ, **29**, 77 (1960)
- 26) Terai, S., Yoshida, K.: Japan. P., **6**, 722 ('51) Oct., 29. (1952)