化学療法剤の研究 (第2報¹⁾)

濱田喜樹, 富田扶美子

名城大学薬学部²⁾Chemotherapy of Drug. II¹⁾

YOSHIKI HAMADA and FUMIKO TOMITA

Faculty of Pharmacy, Meijo University²⁾

(Received February 3, 1968)

1) 2-Chloro (or bromo)-4-(*p*-thiocyanatophenylazo)phenol (I or II), 2-chloro-4-(3-chloro-4-thiocyanatophenylazo)phenol (III), 2,6-dichloro-4-(*p*-thiocyanatophenylazo)-phenol (IV), and 4-chloro-4'-iodo-(V) and 4-bromo-4'-chloro-2-amino-5-thiocyanatodiphenyl ether (VI) were derived to their corresponding acetyl compounds (VII to XII) by the application of acetic anhydride. The nitro compound (XIII), obtained by the application of 2-chloro-5-fluoronitrobenzene to the potassium salt of *p*-fluorophenol, and 2,2'-dinitro-4,4'-dichlorodiphenylether were reduced with stannous chloride and hydrochloric acid to the respective amino compounds (XV and XVI), and further thiocyanated with ammonium thiocyanate and bromine to thiocyanato compounds (XVII and XVIII).

2) 1-Aminonaphthalene, 5-aminoisoquinoline, and 3-aminoquinoline were derived to their thiocyanato compounds (XIX to XXI) by diazotization followed by the Sandmeyer reaction. 4-Chloroquinoline 1-oxide, 4-chloroquinazoline, and 2-chloroquinoxaline were derived to their thiocyanato compounds (XXII to XXV) by the application of potassium thiocyanate in acetic acid.

3) Antibacterial activity of all the foregoing thiocyanato compounds was tested.

著者等は抗 candida 剤あるいは抗白癬菌剤の開発を目的として下記のアゾ化合物 (A 型), ジフェニールエーテル誘導体 (B 型), キノリン誘導体 (C 型) の化合物を合成してその抗真菌性を検し,³⁻⁵⁾ さらに細菌に対する抗菌性を検した結果,⁶⁾ A 型, B 型化合物が *Staphylococcus aureus* 20P などに対して強い抗菌性を示し, また B 型⁶⁾ では X' が弗素である 2-amino-4-chloro (または bromo)-4'-fluoro-5-thiocyanatodiphenylether が強い抗真菌性を呈した.

また 5-thiocyanatoquinoline⁵⁾ は糸状菌に対して強力な抗菌性を示した. 以上の知見を基礎として今回は A 型, B 型化合物の OH 基, NH₂ 基をアセチル化したアセチル体, B 型の X, X' がともに弗素である化合物, ロダン基を二つ有するジロダン体, さらに C 型と類似化合物としてロダン基を有するナフタリン, キノリン, イソキノリンなどを合成してその抗菌性を検した.

まず 2-chloro-(or bromo)-4-(*p*-thiocyanatophenylazo)-phenol (I, II),^{1,4)} 2-chloro-4-(3-chloro-4-thiocyanatophenylazo)phenol (III),¹⁾ 2,6-dichloro-4-(*p*-thiocyanatophenylazo)phenol (IV)¹⁾ および 4-chloro-4'-iodo-(V),⁷⁾ 4-bromo-4'-chloro-2-amino-5-thiocyanatodiphenylether(VI)⁷⁾ に無水酢酸を作用してそれぞれアセチル体 (VII—XII) とした.

1) 第1報: 濱田喜樹, 伊藤義雄, 薬誌, 87, 797 (1967).

2) Location: Yagoto-Urayama, Tempakuchō, Showa-ku, Nagoya.

3) 濱田喜樹, 杉原久義, 薬誌, 83, 138 (1963).

4) 濱田喜樹, 杉原久義, 薬誌, 83, 921 (1963).

5) 濱田喜樹, 塩津普, 薬誌, 84, 308 (1964).

6) 濱田喜樹, 杉原久義, 伊藤賀祐, 友松滋夫, 薬誌, 86, 224 (1966).

7) 濱田喜樹, 杉原久義, 伊藤賀祐, 友松滋夫, 薬誌, 87, 591 (1967).

Chart 1

一方 *p*-fluorophenol のカリウム塩に 2-chloro-5-fluoronitrobenzene を Ullmann 反応により縮合して 2-nitro-4,4'-difluorodiphenylether (XIII) を得、ついで XIII および 2,2'-dinitro-4,4'-dichlorodiphenylether (XIV)⁸⁾ を SnCl₂ と塩酸により還元してそれぞれアミノ体 (XV, XVI) としこれらを酢酸溶液中 NH₄SCN と Br₂ により thiocyanato 化して thiocyanato 体 (XVII), (XVIII) を合成した。XVII, XVIII のロダン基の位置に関しては Pohloudek 等⁹⁾ によると phenolether を thiocyanato 化すればアミノ基のパラ位にロダン基が導入される報告があり、赤外線スペクトルによってアミノ基、ロダン基の確認される事よりいずれもアミノ基の

8) L. Fevre, S. Saumber, E. Turer, *J. Chem. Soc.*, 1927, 1172.9) K. Pohloudek, K. Lub, *Arch. Pharmazie*, 299, 866 (1966).

TABLE I. Growth Inhibitory Concentration ($\times 10^4$)

Microorganism compound	<i>Staphylo-</i> <i>coccus</i> <i>aureus</i> 209P	<i>Esche-</i> <i>richia</i> <i>coli</i> Kauff- mann 0-1	<i>Shigella</i> <i>flexneri</i> 1675	<i>Salmo-</i> <i>nella</i> <i>typhi</i> H 901W	<i>Bacillus</i> <i>subtilis</i>	<i>Candida</i> <i>albicans</i>	<i>Tricho-</i> <i>phyton</i> <i>mentag-</i> <i>rophytes</i>	<i>Tricho-</i> <i>phyton</i> <i>rubrum</i>
NCS--OH ^{1,6)}	10	1	1	1	10	3	10	10
VII	10	1	1	1	10	10	10	10
VIII	10	10	1	1<	10	10	10	10
IX	10	1	1<	1<	10	10	10	10
X	1	1<	1<	1<	10	10	10	10
XI	1	1<	1	1	1<	1<	1	1
XII	10	1	1<	1<	10	10	10	10
XVII	100	100	1	1	10	10	100	100
XVIII	10	1<	1<	1<	10	1<	1	1
SCN 4)	1	1	1	1	1	10	10	10
XIX	1	1	1	1	1	1	10	10
XX	1	1	1	1	1	10	10	10
XXI	1	1	1	1	1<	1	10	10
XXII	1	1	1	1	1	1	10	10
XXIII	1	1	1	1	1	1	1	1
XXIV	1	1	1	1	1	1	10	10
XXV	1	1	1	1	1	10	1	1
Bis[2-hydroxy-3,5-di- chlorophenyl]sulfide	100	100	10	10	100	10	1000	1000

パラ位に導入された事は明らかである。つづいて 1-aminonaphthalene, 5-aminoisoquinoline,¹⁰⁾ 3-aminoquinoline をジアゾ化後 Sandmyer 法¹¹⁾ により 1-thiocyanatonaphthalene (XIX), 5-thiocyanatoisoquinoline (XX), 3-thiocyanatoquinoline (XXI), とし, また一方 4-chloroquinoline, 4-chloroquinoline 1-oxide,¹²⁾ 4-chloroquinazoline,¹³⁾ 2-chloroquinoxaline に酢酸溶媒中 KSCN を作用して 4-thiocyanatoquinoline (XXII), 4-thiocyanatoquinoline 1-oxide (XXIII), 4-thiocyanatoquinazoline (XXIV), 2-thiocyanatoquinoxaline (XXV) を合成した。以上合成した化合物の抗菌性を Table I に示す。

Table I よりつぎの事がわかる。

(1) A 型, B 型の NH₂, OH 基をアセチル化しても抗菌力の増大はみられない。

(2) Thiocyanato 化したナフタリン, キノリン, イソキノリンまたキナゾリンはいずれも抗菌力が弱くかつ大体同程度である。

(3) 2-Amino-4,4'-difluoro-5-thiocyanatodiphenylether (XVII) は *Staphylococcus aureus* 209 などに対しては bis [2-hydroxy-3,5-dichlorophenyl] sulfide と同程度の抗菌性を示し, また白癬菌に対しても強力で著者が今迄に合成したジフェニールエーテル誘導体では最高の抗菌力を示した。XVII の薬理作用の詳細については目下検討中である。

実 験 の 部

2-Halogeno (or 2,6-dihalogeno)-4-(3-halogeno-4-thiocyanatophenylazo) phenol Acetate (VII, VIII, IX, X)

2-Chloro-(I), 2-bromo-(II), 2,3'-dichloro-(III), 2,6-dichloro-4-(*p*-thiocyanatophenylazo) phenol (IV) おのおの 1 g を無水酢酸各 6 ml に溶解して水浴上で 2 hr 加熱後減圧濃縮し水中に注ぐ。析出物を 50% EtOH で再結晶。得量 60%。結果は Table II に示す。

TABLE II.

Compound			Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis %			
$\overbrace{\text{X} \quad \text{X}'}$		Calcd.				Found			
		C				H	C	H	
VII	2 Cl	H	yellow needles	120	C ₁₅ H ₁₀ O ₂ N ₃ SCl	54.28	3.02	54.16	3.04
VIII	2 Br	H	green needles	90	C ₁₅ H ₁₀ O ₂ N ₃ SBr	50.01	2.78	50.19	2.82
IX	2 Cl	3'Cl	pale yellow needles	160	C ₁₅ H ₉ O ₂ N ₃ SCl ₂	49.18	2.46	49.11	2.41
X	2,6 DiCl	H	pale yellow needles	135	C ₁₅ H ₉ O ₂ N ₃ SCl ₂	49.18	2.46	49.02	2.15

2-Acetamido-4,4'-dihalogeno-5-thiocyanatodiphenylether (XI, XII) 2-Amino-4,4'-dihalogeno-5-thiocyanatodiphenylether 1 g を無水酢酸 6 ml に溶解し, 前記と同様処理。EtOH で再結晶。得量約 70%。結果は Table III に示す。

2-Nitro-4,4'-difluorodiphenylether (XIII) *p*-Fluorophenol のカリウム塩 1 g にピリジン溶媒中少量の銅粉を加えて 2-chloro-5-fluoronitrobenzene 1 g とともに 150—160°, 3 hr 加熱, 放冷後水中に注ぎ残渣を濾取。EtOH で再結晶。得量約 60%。mp 65°。黄色針晶。Anal. Calcd. C₁₂H₇O₃NF₂: C, 57.77; H, 2.78. Found: C, 57.41; H, 2.52.

2-Amino-4,4'-difluorodiphenylether (XV) 上記のニトロ体 (XIII) 1 g を conc. HCl 15 ml に溶かし SnCl₂ 4 g に徐々に加えて水浴上 3—4 hr 加熱攪拌後, 減圧濃縮。NaOH でアルカリ性としエーテルで抽出, Na₂SO₄ で乾燥後, 溶媒を留去すると, 褐色油状物 70% を得る。そのまま次の原料とする。

10) D. Shirley, "Preparation of Organic Intermediates," John Wiley & Sons Inc., New York, N.Y., 1951.

11) L. Gattermann, *Chem. Ber.*, 23, 1218 (1890).

12) 板井孝信, 衛生試験, 67, 147 (1957).

13) A. Gowenlock, G. Newbold, F. Spring, *J. Chem. Soc.*, 1945, 622.

Compound			Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis %			
X	X'	Calcd.				Found			
		C				H	C	H	
XI	I	Cl	white needles	155	C ₁₅ H ₁₀ O ₂ N ₂ ClS	39.24	2.18	39.17	2.15
XII	Cl	Br	white needles	75	C ₁₅ H ₁₀ O ₂ N ₂ BrClS	43.74	2.43	43.80	2.41

2-Amino-4,4'-difluoro-5-thiocyanatodiphenylether (XVII) 上記アミノ体 (XV) 1 g NH_4SCN 1.3 g を AcOH 15 ml に溶解した液に Br_2 0.7 g を 1 ml の AcOH に溶解した液を徐々に加え、2 hr 攪拌したのち氷中に注加し析出物を濾取、 EtOH で再結晶、得量 70%。白色針晶。mp 89. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{ON}_2\text{SF}_2$: C, 55.32; H, 2.84. Found: C, 55.26; H, 2.54. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3400 (NH_2), 2200 (SCN).

2,2'-Diamino-4,4'-dichlorodiphenylether (XVI) ニトロ体 (XIV) 1 g を conc. HCl 22 ml に溶かし SnCl_2 6 g で XV の場合と同様にして還元。得量 80%。白色粉末。mp 115°. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ON}_2\text{Cl}_2$: C, 56.47; H, 3.92. Found: C, 56.45; H, 3.95.

2,2'-Diamino-4,4'-dichloro-5,5'-dithiocyanatodiphenylether (XVIII) アミノ体 (XVI) 1 g, NH_4SCN 1.8 g, Br_2 1.2 g を酢酸 15 ml 中 XVII の場合と同様に処理。得量 90%。白色粉末。mp 178. *Anal.* Calcd. $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ON}_4\text{S}_2\text{Cl}_2$: C, 43.87; H, 2.10. Found: C, 43.85; H, 2.14. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 3350, 3500 (NH_2), 2200 (SCN).

Thiocyanato 体 (XIX)–(XXV) a) XIX–XXI 原料アミン類 (約 1 mole) を conc. HCl (約 15 mole) に溶解し NaNO_2 でジアゾ化しついで CuSCN と KSCN の水溶液を加えて 2–3 hr 攪拌後、濾過、母液を 50 ml の氷中に加え、析出物を EtOH で再結晶。得量 70%。

b) XXII–XXV 原料のクロル体を酢酸に溶解して対応せる KSCN を加えて室温で 1–2 hr 攪拌後、氷中に注ぎ析出物を濾取し、 EtOH で再結晶、得量約 70%。上記の a, b で作った XIX–XXV の詳細は Table IV に示す。

TABLE IV.

Materials	Compound		Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis %				
	SCN	N				Calcd.		Found		
						C	H	C	H	
XIX	1-aminonaphthalene	5=SCN		pale yellow needles	56°	C ₁₁ H ₇ NS	71.35	3.81	71.31	3.25
XX	5-aminoisoquinoline	5=SCN	2=N	pale yellow needles	70°	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ S	64.49	3.25	64.25	3.23
XXI	3-aminoquinoline	3=SCN	2=N	pale yellow needles	98°	C ₁₀ H ₈ N ₂ S	64.49	3.25	64.35	3.13
XXII	4-chloroquinoline-1-oxide	4=SCN	1=N	yellow needles	180°	C ₁₀ H ₆ N ₂ S	64.49	3.25	64.26	3.09
XXIII	4-chloroquinoline-1-oxide	4=SCN	1=N → O	yellow needles	157°	C ₁₀ H ₆ ON ₂ S	59.41	2.99	59.31	2.90
XXIV	4-chloroquinazoline	4=SCN	1,3=di N	white needles	214°	C ₉ H ₅ N ₃ S	57.76	2.69	57.49	2.68
XXV	2-chloroquinoxaline	2=SCN	1,4=di N	white needles	111°	C ₉ H ₅ N ₃ S	57.76	2.69	58.00	2.61

抗菌試験 (1) 被検菌

細菌	{	<i>Staphylococcus aureus</i> 209 p
		<i>Escherichia coli</i> Kauffmann 0-1
		<i>Shigella flexneri</i> 1675
		<i>Salmonella typhi</i> H 901 W
		<i>Bacillus subtilis</i>
真菌類	{	<i>Candida albicans</i>
		<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
		<i>Trichophyton robrum</i>

(2) 実施方法——検体 20 mg を秤量し N,N-dimethyl formamide またはメタノール 10 ml に溶解して 2000 mg/ml 溶液を調製し、この 2000 mg/ml 溶液にメタノールを加えて 10 倍希釈を繰り返して 200 mg/ml, 20 mg/ml, 2 mg/ml 溶液をそれぞれ調製。

(3) 培地——細菌については前報¹⁾に準ずる。真菌については下記の Sabouraud ブドウ糖寒天培地を使用。

medium	{	グルコース	40 g
		ペプトン	10 g
		寒 天	15 g
		水	1000 ml

(4) 抗 candida 力の検定方法——Agar streak-dilution method によった。すなわち薬剤の一定量を秤取し水に溶解して 10 倍希釈系列を作りこの一定量をシャーレに入れ、さらに上記培地を流入して均等に混和して平板を作成。被検菌は sabouraud ブドウ糖, 24 hr 培養の平等混濁液を 1 白金耳とり、各平板に塗抹し 37°, 48 hr 培養後の発育阻止最大希釈倍数を観察して被検薬剤の抗 candida 力とした。

(5) 抗白癬菌力の検定方法——検体 10 mg をアセトン 1 ml に溶解して Sabouraud ブイヨン aml に溶解して標準液 (1 ml 中 1 mg 含有) を作成。以下 10 倍希釈系列を作り、Sabouraud 培地で 2 週間培養の被検菌で菌液を作りその菌液を 1 滴ずつ注加し 27° で 2 週間培養後、その発育阻止最大希釈倍数を観察して被検薬剤の抗菌力とした。

謝辞 本研究に際して御指導賜りました京大薬学部上尾庄次郎教授ならびに御助言を賜りました京大薬学部岡田寿太郎教授、本研究に御便宜を賜った本学部長高橋西藏教授に謹謝いたします。また抗菌試験は山之内製薬研究所宮本氏により、元素分析は名城大学元素分析センターにより御願いました。謝意を表します。