化学療法剤の研究 (第 9 報¹⁾) Haloacetamidodiphenyl Ether 類および
Haloacetamidodiphenyl Sulfide 類の合成とその抗微生物性について濱田喜樹, 松岡英子,^{2a)} 蜂須賀養悦,^{2b)} 若山孝熙,
川瀬泰弘,^{2c)} 杉浦道治^{2a)}名城大学薬学部,^{2b)} 名古屋市立大学医学部,^{2b)} マルコ製薬株式会社^{3c)}Studies on Chemotherapeutics. IX.¹⁾ On the Antimicrobial Activity and
Syntheses of Haloacetamidodiphenyl Ether Compounds and
Haloacetamidodiphenyl Sulfide CompoundsYOSHIKI HAMADA, HIDEKO MATSUOKA,^{2a)} YŌETSU HACHISUKA,^{2b)} TAKAHIRO
WAKAYAMA, YASUHIRO KAWASE,^{2c)} and MICHIHARU SUGIURA^{2a)}Faculty of Pharmacy, Meijo University,^{2a)} Faculty of Medicine, Nagoya City
University,^{2b)} and Maruko Co., Ltd.^{2c)}

(Received December 27, 1975)

4'-Substituted 4-halogenoacetamidodiphenyl ethers (B-type compounds) were synthesized by the application of *p*-chloronitrobenzene to the potassium salt of the corresponding *para*-substituted phenols to obtain 4'-substituted 4-nitrodiphenyl ethers (I to V), their reduction to 4-amino compounds (VI to X), and application of the corresponding halogeno (F, Cl, Br) acetyl chloride to obtain the 4'-substituted 4-halogenoacetamidodiphenyl ethers (XI to XXI). 4'-Substituted 4-iodoacetamidodiphenyl ethers (XXII to XXVI) were obtained by the application of potassium iodide to 4'-substituted 4-chloroacetamidodiphenyl ether.

4'-Substituted 4-halogenoacetamidodiphenyl sulfides (C-type compounds) were synthesized similarly from potassium salt of the corresponding *para*-substituted thiophenols, via 4'-substituted 4-nitrodiphenyl sulfides (XXVII to XXIX). 4'-Alkoxy substituted compounds (XXX to XXXI) were obtained by alkylation of the sodium salt of the corresponding 4'-hydroxylated compounds with alkyl bromide. Reduction of the 4-nitro compounds (XXVII to XXXI) so obtained to 4-amino compounds (XXXII to XXXIX) and application of the corresponding halogenoacetyl chloride to them finally afforded the objective C-type compounds (XL to LXXXVII).

Antibacterial tests of these B- and C-type compounds *in vitro* showed 4'-methyl-4-iodoacetamidodiphenyl ether (XXII) to be effective. Its secondary antibacterial tests and acute toxicity test (LD₅₀), and skin stimulation tests gave a satisfactory result.

濱田らは新しい化学療法剤を開発する目的で系統的に化合物を合成しその化学構造と抗菌性との関係を検討してきた。その結果 haloacetamido 基を有する diphenylamine誘導体¹⁾ (A type) および diphenyl ether 誘導体²⁾ (B type) および diphenyl sulfide 誘導体³⁾ (C type) は抗真菌性を有することがわかった。その内特に A type で X に CH₃ 基, Y に I 基を有する化合物が強い抗菌活性を有することが判明した。¹⁾ そこで以上の知見を基礎として今回はさらに B, C type で今までより有効な抗菌活性物質を得るためその置換基 X および Y を種々変化させた化合物を系統的に合成しその抗菌活性に検討を加え今までにない強い抗菌力を有する化合物を見つけた。以下その結果につき報告する。

1) 第 8 報: 濱田喜樹, 松岡英子, 薬誌, 96, 447 (1976).

2) Location: a) Yagoto-Urayama, Tempaku-chō, Tempaku-ku, Nagoya, 468, Japan; b) Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya, 467, Japan; c) Kodama-chō, Nishi-ku, Nagoya, 451, Japan.

3) 第 7 報: 松岡英子, 濱田喜樹, 薬誌, 92, 111 (1972).

Chart 1

次に C type 化合物の合成法は Chart 3 に示した. まず原料アミノ体の合成法としては 4'-methyl-4-aminodiphenyl sulfide,⁴⁾ 4'-methoxy-4-aminodiphenyl sulfide⁵⁾ および 4'-ethoxy-4-aminodiphenyl sulfide⁶⁾ 以外の新規化合物はまず *p*-aminothiophenol の K 塩にエタノール中少量の Cu 粉存在下 *p*-chloronitrobenzene を反応させ 4'-nitro-4-aminodiphenyl sulfide (XXVII) とし次いで *p*-ethyl (または *p*-*tert*-butyl)thiophenol の K 塩と *p*-chloronitrobenzene を前記 XXVII と同様に反応させ 4'-ethyl (または 4'-*tert*-butyl)-4-nitrodiphenyl sulfide (XXVIII)—(XXIX) とし一方 4'-hydroxy-4-nitrodiphenyl sulfide⁷⁾ の Na 塩を isopropylalcohol 中 iso-

Chart 2

- 4) M. Rolla, M. Sanesi, *Ric. Sci., Rend. Sez. A*[2], **1**, 276 (1961).
- 5) S.L. Bass, T.F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 1146 (1930).
- 6) G.H. Law, T.F. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 3623 (1930).
- 7) H. Gilman, H.S. Broadbent, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2053 (1947).

Chart 3

TABLE I. Antimicrobial Activity of 4'-Substituted-4-haloacetamidodiphenyl Ether

		$\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_2\text{Y}$							
Compounds No.		XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	XVIII
Microorganisms ^{a)}	X	CH ₃	C ₂ H ₅	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	OCH(CH ₃) ₂	OC ₄ H ₉
	Y	F	F	F	Cl	Cl	Cl	Cl	Cl
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> MORITA		10	1	1	10	1	10	10	10
<i>Trichophyton rubrum</i> OISHI		1	1	10	10	10	10	10	10
<i>Microsporum gypseum</i> YAMAZAKI		1	10	10	10	10	10	10	1
<i>Epidermophyton floccosum</i> KAMIYA		1	10	1	10	1	1	10	1

		$\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_2\text{Y}$							
Compounds No.		XIX	XX	XXI	XXII	XXIII	XXIV	XXV	XXVI
Microorganisms ^{a)}	X	CH ₃	C ₂ H ₅	OCH(CH ₃) ₂	CH ₃	C ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	OCH(CH ₃) ₂	OC ₄ H ₉
	Y	Br	Br	Br	I	I	I	I	I
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> MORITA		1	1	10	1	10	10	10	10
<i>Trichophyton rubrum</i> OISHI		1	1	10	1	1	10	1	10
<i>Microsporium gypseum</i> YAMAZAKI		10	10	10	1	10	10	1	10
<i>Epidermophyton floccosum</i> KAMIYA		10	10	10	1	1	10	1	10

a) 4% glucose-Sabouraud bouillon medium (30°, 2 week)

Values are expressed as minimal inhibitory concentration (μg/ml) of the compounds.

TABLE II. Antimicrobial Activity of 4'-Substituted-4-haloacetamidodiphenyl Sulfide

		$\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_2\text{Y}$											
Compounds No.		XL	XLI	XLII	XLIII	XLIV	XLV	XLVI	XLVII	XLVIII	XLIX	L	LI
Microorganisms	X	F	F	F	F	Br	Br	Br	Br	I	I	I	I
	Y	F	Cl	Br	I	F	Cl	Br	I	F	Cl	Br	I
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P ^{a)}		>100	>100	100	10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Escherichia coli</i> NIHJ ^{a)}		>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> MORITA ^{b)}		>10	>10	1	1	>10	>10	1	>10	>10	>10	10	>10
<i>Trichophyton rubrum</i> OISHI ^{b)}		>10	>10	1	10	>10	>10	1	>10	>10	>10	10	>10
<i>Microsporium gypseum</i> YAMAZAKI ^{b)}		>10	>10	1	10	>10	>10	1	>10	>10	>10	10	>10
<i>Epidermophyton floccosum</i> KAMIYA ^{b)}		>10	10	1	1	>10	>10	1	>10	>10	>10	1	>10

		$\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_2\text{Y}$									
Compounds No.		LII	LIII	LIV	LV	LVI	LVII	LVIII	LIX	LX	LXI
Microorganisms	X	CH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂
	Y	F	Cl	Br	I	F	Cl	Br	I	F	Cl
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P ^{a)}		>100	>100	>100	>100	>100	10	—	10	10	>100
<i>Escherichia coli</i> NIHJ ^{a)}		>100	>100	>100	>100	>100	>100	—	>100	>100	>100
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> MORITA ^{b)}		>10	10	10	1	>10	>10	>10	>10	>10	>10
<i>Trichophyton rubrum</i> OISHI ^{b)}		>10	10	1	1	>10	10	10	1	>10	>10
<i>Microsporium gypseum</i> YAMAZAKI ^{b)}		>10	10	1	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10
<i>Epidermophyton floccosum</i> KAMIYA ^{b)}		>10	1	1	1	10	1	10	1	>10	10

$\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_2\text{Y}$										
Compounds No.	LXII	LXIII	LXIV	LXV	LXVI	LXVII	LXVIII	LXIX	LXX	LXXI
Microorganisms	$\begin{cases} \text{X} & \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{Y} & \text{Br} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{CH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{Y} & \text{I} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{C}(\text{CH}_3)_3 \\ \text{Y} & \text{F} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{C}(\text{CH}_3)_3 \\ \text{Y} & \text{Cl} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{C}(\text{CH}_3)_3 \\ \text{Y} & \text{Br} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{C}(\text{CH}_3)_3 \\ \text{Y} & \text{I} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{OCH}_3 \\ \text{Y} & \text{F} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{OCH}_3 \\ \text{Y} & \text{Cl} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{OCH}_3 \\ \text{Y} & \text{Br} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{OCH}_3 \\ \text{Y} & \text{I} \end{cases}$
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P ^{a)}	10	1	>100	>100	>100	>100	>100	>100	10	10
<i>Escherichia coli</i> NIHJ ^{a)}	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> MORITA ^{b)}	10	10	>10	10	>10	>10	10	10	1	1
<i>Trichophyton rubrum</i> OISHI ^{b)}	>10	1	>10	>10	>10	10	10	10	1	1
<i>Microsporum gypseum</i> YAMAZAKI ^{b)}	10	>10	>10	>10	10	>10	>10	>10	1	1
<i>Epidermophyton floccosum</i> KAMIYA ^{b)}	1	1	>10	>10	>10	10	10	1	1	1

$\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_2\text{Y}$								
Compounds No.	LXXXII	LXXXIII	LXXXIV	LXXXV	LXXXVI	LXXXVII	LXXXVIII	LXXXIX
Microorganisms	$\begin{cases} \text{X} & \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{Y} & \text{F} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{Y} & \text{Cl} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{Y} & \text{Br} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{OC}_2\text{H}_5 \\ \text{Y} & \text{I} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{OCH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{Y} & \text{F} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{OCH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{Y} & \text{Cl} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{OCH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{Y} & \text{Br} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{OCH}(\text{CH}_3)_2 \\ \text{Y} & \text{I} \end{cases}$
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P ^{a)}	100	>100	100	100	>100	>100	100	>100
<i>Escherichia coli</i> NIHJ ^{a)}	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> MORITA ^{b)}	>10	>10	10	>10	>10	>10	>10	>10
<i>Trichophyton rubrum</i> OISHI ^{b)}	10	>10	10	>10	>10	>10	>10	>10
<i>Microsporum gypseum</i> YAMAZAKI ^{b)}	10	>10	10	>10	>10	>10	>10	>10
<i>Epidermophyton floccosum</i> KAMIYA ^{b)}	1	1	1	1	>10	10	10	10

$\text{X}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NHCOCH}_2\text{Y}$									
Compounds No.	LXXX	LXXXI	LXXXII	LXXXIII	LXXXIV	LXXXV	LXXXVI	LXXXVII	Contrast
Microorganisms	$\begin{cases} \text{X} & \text{OC}_4\text{H}_9 \\ \text{Y} & \text{F} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{OC}_4\text{H}_9 \\ \text{Y} & \text{Cl} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{OC}_4\text{H}_9 \\ \text{Y} & \text{Br} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{OC}_4\text{H}_9 \\ \text{Y} & \text{I} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{NO}_2 \\ \text{Y} & \text{F} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{NO}_2 \\ \text{Y} & \text{Cl} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{NO}_2 \\ \text{Y} & \text{Br} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{NO}_2 \\ \text{Y} & \text{I} \end{cases}$	$\begin{cases} \text{X} & \text{H} \\ \text{Y} & \text{I} \end{cases}$
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P ^{a)}	>100	>100	>100	>100	>100	>100	10	100	>100
<i>Escherichia coli</i> NIHJ ^{a)}	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> MORITA ^{b)}	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	10
<i>Trichophyton rubrum</i> OISHI ^{b)}	>10	>10	>10	>10	>10	>10	10	>10	1
<i>Microsporum gypseum</i> YAMAZAKI ^{b)}	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	5
<i>Epidermophyton floccosum</i> KAMIYA ^{b)}	10	10	10	>10	>10	>10	10	>10	1

a) Bouillon medium (37°, 24 hr)

b) 4% glucose-Sabouraud bouillon medium (30°, 2 week)

Values are expressed as minimal inhibitory concentration ($\mu\text{g/ml}$) of the compounds.

TABLE III. Antimicrobial Spectrum of 4'-Methyl-4-iodoacetamidodiphenyl Ether (XXII)

Test organisms	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)	Test organisms	Minimum inhibitory concentration (μg/ml)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i> MORITA	1.6	<i>Trichophyton violaceum</i> YAMAZAKI	3.12
<i>Trichophyton rubrum</i> OISHI	0.8	<i>Microsporum canis</i> SAITO	1.6
<i>Trichophyton asteroides</i> FURUKAWA	6.25	<i>Microsporum gypseum</i> YAMAZAKA	0.8
<i>Trichophyton interdigitale</i> MIYAMOTO	6.25	<i>Epidermophyton floccosum</i> KAMIYA	0.8
<i>Trichophyton tonsurans</i> CDCR-26	3.12	<i>Hormodendrum pedrosoi</i> ATCC9455	>25
<i>Trichophyton schönleimi</i> SHIMAZAKI	3.12	<i>Cryptococcus neoformans</i> HIMORI	>25
<i>Trichophyton ferrugineum</i> HASEGAWA	6.25	<i>Candida albicans</i>	>25

TABLE IV. LD₅₀ Values of 4'-Methyl-4-iodoacetamidodiphenyl Ether (XXII) in Mice and Rats

Route	Mouse (mg/kg) male	Rat (mg/kg) male
<i>p.o.</i>	3550.0	>1000.0
<i>s.c.</i>	>4000.0	>5000.0
<i>i.p.</i>	169.0	55.5

Behrens-Körber's Method

TABLE V. Skin Stimulation of 4'-Methyl-4-iodoacetamidodiphenyl Ether (XXII) in Rabbits

Compounds	%	6	24	48	72	96 hr
Control (hydrophilic ointment)		—	—	—	—	—
XXII	20	—	—	—	—	—
	10	—	—	—	—	—
NaOH	5	R	E	E	E	E

R: Redness E: Eschar

propyl bromide または butyl bromide を反応させて 4'-isopropoxy (または 4'-butoxy)-4-nitrodiphenyl sulfide (XXX)—(XXXI) とした。後にニトロ体 (XXVIII)—(XXXI) と 4'-isopropyl-4-nitrodiphenyl sulfide,⁷⁾ 4'-fluoro-4-nitrodiphenyl sulfide,⁴⁾ 4'-bromo-4-nitrodiphenyl sulfide⁴⁾ および 4'-iodo-4-nitrodiphenyl sulfide⁴⁾ を SnCl₂ と HCl で還元してアミノ体 (XXXII)—(XXXIX) とした。

次いで C type 化合物へも B type 化合物と同様に原料アミノ体に酢酸溶媒中 halo (F, Cl, Br, I) acetylchloride を反応させ対応する 4'-substituted-4-halo(F,Cl,Br,I) acetamidodiphenyl sulfide 体 (XL)—(LXXXVII) を得た。

以上合成した B type および C type 化合物を下記に示したように 6 種の菌株により細菌および真菌類に対する抗菌活性スクリーニングテストを行った。その結果は Table I, II に示した。

表よりこれら B type および C type 化合物の細菌類に対する抗菌力は微弱であるが真菌類に対してはかなり有効なことがわかった。また一般にフェニル基への alkyl および alkoxyl 基の置換は炭素数の増加と共に抗真菌活性が減退し acetamido 基への Br および I 置換は抗菌活性が増大する傾向が観察される。そして B type 化合物と C type 化合物を比較すると B type 化合物の方がより C type 化合物に比べ抗菌活性が強く、化合物としては XXII が特に強い作用を示した。さらに B type 化合物は前報¹⁾ で述べた 4'-methyl-4-iodoacetamido-

diphenylamine よりも優れた抗菌活性を示した。

これらの結果より B type 化合物の中から 4'-methyl-4-iodoacetamidodiphenyl ether (XXII) をえらび以下に記したように抗菌試験の二次試験を行った。その結果を Table III に示す。

14 種の菌株に対する抗菌価 (MIC) を測定した結果、白癬菌に対しては効果を認めたが他の真菌にはほとんど無効であった。

次に化合物 XXII の毒性試験と皮膚刺激試験を行った。

毒性試験

dd 系雄マウス (体重 17—21 g) およびウィスター系雄ラット (体重 120—145 g) を用いそれぞれ経口、皮下、腹腔内に投与して 72 時間観察しその間の致死率から Behrens-Kärber 法により LD₅₀ 値を求めた。その結果を Table IV に示す。なお薬物は Tween 80 を用いて懸濁したものを使用した。

その結果死亡例が 24 hr 以後に多く、皮下投与 72 hr 後に注射部位に薬物が残存していることなどから、この化合物は体内に投与された場合は極めて吸収が遅くかつ悪いと思われる。

皮膚刺激試験

体重約 3 kg の雄ウキギを用いた。試験 24 hr 前に腹部をエバクリームで脱毛し、薬剤 (10% および 20% の PEG-400 軟膏) を 1 日 3 hr 毎日塗布し発赤、痂皮の有無を観察した。その結果を Table V に示す。

各薬剤を塗布して 6—96 hr にわたり発赤、痂皮の有無を観察した結果、10% および 20% 軟膏では殆んど異常を認めなかったが比較の対照として用いた NaOH には痂皮を認めた。われわれは刺激に敏感な腹部を用いて試験したがこの化合物による刺激性は認められなかった。

実 験 の 部

A. 合成の部

4'-Substituted-4-nitrodiphenyl Ether 体 (I—V) *p*-置換フェノール 0.1 mol に攪拌下 KOH 0.1 mol をエタノールに溶解し滴下、後減圧下濃縮乾固、残留物に *p*-chloronitrobenzene 0.085 mol, pyridine 数滴, Cu 粉少量を加え 140° にて 3 hr 加熱。水中に注加、水層を NaOH 液でアルカリ性としエーテル抽出、無水 MgSO₄ で乾燥後エーテル留去、残留物を蒸留またはメタノールにて再結晶。物理的性質の詳細は Table VI に示す。

4'-Substituted-4-aminodiphenyl Ether 体 (VI—X) 原料 I—V の 0.05 mol をメタノール 50 ml に溶解し濃塩酸 50 ml, SnCl₂·2H₂O 50 g を加え 3 hr 加熱攪拌。減圧下濃縮後 20% NaOH 液で水層をアルカリ性としエーテル抽出。抽出液を無水 MgSO₄ で乾燥後エーテル留去。残留物が oil のものはそのまま次の反応原料とし結晶性物質は溶媒で再結晶。融点、収率は Table VII に示す。

4'-Substituted-4-halo(F,Cl,Br)acetamidodiphenyl Ether 体 (XI—XXI) 原料のアミノ体 VI—X 0.01 mol を 40 ml の酢酸に溶解し halo(F,Cl,Br)acetyl chloride 0.013 mol を室温にて加え反応液を氷水中に注加。析出物を濾取しエタノールにて再結晶。物理的性質の詳細は Table VIII に示す。

4'-Substituted-4-iodoacetamidodiphenyl Ether 体 (XXII—XXVI) 上で合成した 4'-substituted-4-chloroacetamidodiphenyl ether 体 (XIV—XVIII) の 0.002 mol を KI 0.003 mol のアセトン溶液 20 ml 中に加えて

TABLE VI. 4'-Substituted-4-nitrodiphenyl Ether

Compounds		bp (°C) (mmHg) mp (°C)	Yield (%)
No.	X		
I	CH ₃	67—69 ^{a)}	31
II	C ₂ H ₅	170(4—5)	46
III	OC ₂ H ₅	185—188(5)	27
IV	OCH(CH ₃) ₂	188(4)	46
V	OC ₄ H ₉	— ^{b)}	29

a) lit.⁸⁾ mp 68°

b) This was used *per se* for the next step.

8) H.A. Scarborough, J.L. Sweeten, *J. Chem. Soc.*, 52 (1934).

TABLE VII. 4'-Substituted-4-aminodiphenyl Ether

No.	Compounds		mp (°C)	Yield (%)
	X			
VI	CH ₃		118—124 ^{a)}	50
VII	C ₂ H ₅		— ^{b)}	65
VIII	OC ₂ H ₅		84—87	26
IX	OCH(CH ₃) ₂		— ^{b)}	34
X	OC ₄ H ₉		62—65	44

^{a)} lit.⁹⁾ mp 125°^{b)} This was used *per se* for the next step.

TABLE VIII. 4'-Substituted-4-haloacetamidodiphenyl Ether

Compounds			mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
No.	X	Y				Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
XI	CH ₃	F	100—102	46	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ NF	69.48	5.44	5.40	69.76	5.37	5.71
XII	C ₂ H ₅	F	104—106	37	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ NF	70.31	5.90	5.13	70.51	5.56	5.41
XIII	OCH(CH ₃) ₂	F	96—98	21	C ₁₇ H ₁₈ O ₃ NF	67.31	5.98	4.62	67.00	5.66	5.08
XIV	CH ₃	Cl	131—133	36	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ NCl	65.34	5.12	5.08	65.05	5.11	5.16
XV	C ₂ H ₅	Cl	141—144	53	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ NCl	66.32	5.57	4.83	66.69	5.56	5.02
XVI	OC ₂ H ₅	Cl	136—139	38	C ₁₆ H ₁₆ O ₃ NCl	62.85	5.27	4.58	61.95	5.95	4.56
XVII	OCH(CH ₃) ₂	Cl	112—114	20	C ₁₇ H ₁₈ O ₃ NCl	63.85	5.67	4.38	64.16	5.67	4.45
XVIII	OC ₄ H ₉	Cl	139—141	36	C ₁₈ H ₂₀ O ₃ NCl	64.77	6.04	4.20	64.57	6.04	4.15
XIX	CH ₃	Br	137—140	56	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ NBr	56.26	4.41	4.37	56.37	4.32	4.33
XX	C ₂ H ₅	Br	143—146	35	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ NBr	57.50	4.83	4.19	58.88	4.83	4.35
XXI	OCH(CH ₃) ₂	Br	128—131	14	C ₁₇ H ₁₈ O ₃ NBr	56.05	4.98	3.84	56.30	5.01	3.95

TABLE IX. 4'-Substituted-4-iodoacetamidodiphenyl Ether

Compounds		mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
No.	X				Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
XXII	CH ₃	158—160	45	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ NI	49.06	3.84	3.81	49.29	3.65	3.16
XXIII	C ₂ H ₅	134—136	38	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ NI	50.41	4.23	3.67	50.39	4.02	3.60
XXIV	OC ₂ H ₅	154—156	39	C ₁₆ H ₁₆ O ₃ NI	48.38	4.06	3.53	47.96	3.73	3.52
XXV	OCH(CH ₃) ₂	155—157	53	C ₁₇ H ₁₈ O ₃ NI	49.65	4.41	3.41	49.51	4.23	3.40
XXVI	OC ₄ H ₉	154—156	31	C ₁₈ H ₂₀ O ₃ NI	50.83	4.74	3.29	51.56	4.67	3.58

3—4 hr 加熱還流. 析出する KCl をろ過しろ液を濃縮. 残留物にエーテルを加え溶解後無水 MgSO₄ で乾燥. エーテルを留去し石油エーテルにて再結晶. 物理的性質の詳細は Table IX に示す.

4'-Nitro-4-aminodiphenyl Sulfide (XXVII) *p*-Aminothiophenol 0.1 mol に攪拌下約 25% K₂CO₃ 溶液 40 ml を加え加温後少量の Cu 粉と *p*-chloronitrobenzene 0.1 mol のエタノール溶液を加え還流下 20—30 分加

TABLE X. 4'-Substituted-4-nitrodiphenyl Sulfide

Compounds No.	X	Appearance	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
XXVIII	C ₂ H ₅	yellow needles	55—57	65	C ₁₄ H ₁₃ NO ₂ S	61.09	4.76	5.09	61.08	4.60	5.08
XXIX	C(CH ₃) ₃	yellow needles	57—69	75	C ₁₆ H ₁₇ NO ₂ S	66.88	5.43	13.33	66.61	5.13	13.11

TABLE XI. 4'-Substituted-4-aminodiphenyl Sulfide

Compounds No.	X	Appearance	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
XXXII	C ₂ H ₅	oil ^{a)}		50	C ₁₄ H ₁₅ NS						
XXXIII	C(CH ₃) ₃	oil ^{a)}		90	C ₁₆ H ₁₉ NS						
XXXIV	OCH(CH ₃) ₂	oil ^{a)}		93	C ₁₅ H ₁₇ ONS						
XXXV	OC ₄ H ₉	yellow prisms	68—70	60	C ₁₆ H ₁₉ ONS	70.29	7.01	5.12	70.09	7.22	5.02
XXXVI	CH(CH ₃) ₂	oil ^{a)}		60	C ₁₅ H ₁₇ NS						
XXXVII	F	white needles	60—62	60	C ₁₂ H ₁₀ NSF	65.71	4.60	6.39	65.51	4.42	6.29
XXXVIII	Br	white powder	70—71	80	C ₁₂ H ₁₀ NSBr	51.43	3.60	5.00	51.33	3.50	5.11
XXXIX	I	pale brown powder	80—82	65	C ₁₂ H ₁₀ NSI	44.04	3.08	4.28	44.16	3.22	4.16

a) Oily products were used *per se* for the next step.

温, 水中に注加, 結晶ろ取, エタノール再結晶, 橙黄色鱗片状晶, mp 142—145°, 収率 85%, *Anal.* Calcd. C₁₄H₁₀N₂O₂S: C, 62.22; H, 3.73; N, 10.37. Found: C, 62.23; H, 3.71; N, 10.41.

4'-Ethyl (または *tert*-Butyl)-4-nitrodiphenyl Sulfide (XXVIII—XXIX) 4-Ethyl (または *tert*-butyl)thiophenol 0.1 mol に攪拌下約 25% K₂CO₃ 溶液 40 ml を加え加温後少量の Cu 粉と *p*-chloronitrobenzene 0.1 mol のエタノール溶液を加え還流下 1—2 hr 加温, 以下前記 XXVII と同様に処理する. エタノールで再結晶. 物理的性質の詳細は Table X に示す.

4'-Isopropoxy-4-nitrodiphenyl Sulfide (XXX) 4'-Hydroxy-4-nitrodiphenyl sulfide 4 g と金属 Na 0.4 g をイソプロピルアルコール 50 ml に溶解し水浴上で加温後 isopropyl bromide 25 g を加え還流下 5—6 hr 加温, 析出した結晶をろ過しろ液を濃縮, 残留物を酢酸エチルに溶解し水洗, 無水 Na₂SO₄ で乾燥後酢酸エチルを留去し残留物をエタノールで再結晶. 黄褐色鱗片状晶. mp 121—123°. 収率 40%. *Anal.* Calcd. C₁₅H₁₅O₃NS: C, 62.28; H, 5.23; N, 4.84. Found: C, 62.28; H, 5.51; N, 4.83.

4'-Butoxy-4-nitrodiphenyl Sulfide (XXXI) 4'-Hydroxy-4-nitrodiphenylsulfide 4 g と金属 Na 0.4 g を *n*-ブタノール 50 ml に溶解し加温後 *n*-butyl bromide 25 g を加えさらに還流下 4 hr 加温し以下上記 XXX と同様に処理, エタノールで再結晶, 黄色プリズム晶. mp 80—82°, 収率 86%. *Anal.* Calcd. C₁₆H₁₇O₃NS: C, 63.36; H, 5.65; N, 4.62. Found: C, 63.21; H, 5.61; N, 4.51.

4'-Substituted-4-aminodiphenyl Sulfide 体 (XXXII—XXXIX) 原料の XXVIII—XXXI, 4'-isopropyl-4-nitrodiphenyl sulfide および 4'-halo(F, Br, I)-4-nitrodiphenyl sulfide 各々 1 mol のエタノール溶液を濃塩酸 10 mol, SnCl₂·2H₂O 15 mol に加熱攪拌下徐々に加水浴上 3—4 hr 反応, エタノール留去, NaOH 液でアルカリ性としエーテルにて抽出, 無水 Na₂SO₄ で乾燥後エーテル留去. 残留物が oil のときはそのまま次の反応原料とし結晶性物質のときはシクロヘキサンで再結晶. 物理的性質の詳細は Table XI に示す.

4'-Substituted-4-haloacetamidodiphenyl Sulfide 体 (XL—LXXXVII) 原料アミノ体 0.03 mol を酢酸 20 ml に溶解し各々に対応する haloacetyl chloride 0.04 mol を室温にて滴下反応させた後水中に注加, 結晶ろ取, 石油エーテルで再結晶, 物理的性質の詳細は Table XII に示す.

TABLE XII. 4'-Substituted-4-haloacetamidodiphenyl Sulfide

No.	Compound		Appearance	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
	X	Y					Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
XL	F	F	pale yellow needles	121—123	72	C ₁₄ H ₁₁ ONSF ₂	60.20	3.97	5.01	60.29	3.99	4.83
XLI	F	Cl	colorless needles	153—155	85	C ₁₄ H ₁₁ ONSFCl	56.85	3.75	4.71	56.98	3.83	4.61
XLII	F	Br	pale green scales	131—132	83	C ₁₄ H ₁₁ ONSFBr	49.43	3.26	4.12	49.23	3.20	4.00
XLIII	F	I	colorless needles	141—142	78	C ₁₄ H ₁₁ ONFSI	43.43	2.86	3.62	43.31	2.70	3.52
XLIV	Br	F	pale yellow needles	150—152	65	C ₁₄ H ₁₁ ONSB _r F	49.43	3.26	4.12	49.33	3.20	4.10
XLV	Br	Cl	colorless needles	156—158	96	C ₁₄ H ₁₁ ONSB _r Cl	47.15	3.11	3.93	47.05	3.10	3.91
XLVI	Br	Br	pale yellow needles	153—155	87	C ₁₄ H ₁₁ ONSB _r Br	41.92	2.76	3.49	41.80	2.60	3.39
XLVII	Br	I	colorless scales	172—174	80	C ₁₄ H ₁₁ ONSB _r I	37.52	2.47	3.13	37.40	2.30	3.00
XLVIII	I	F	pale yellow scales	160—161	83	C ₁₄ H ₁₁ ONSF	43.43	2.86	3.62	43.31	2.70	3.52
XLIX	I	Cl	colorless scales	162—163	91	C ₁₄ H ₁₁ ONSiCl	41.66	2.75	3.47	41.56	2.45	3.19
L	I	Br	pale violet scales	169—170	90	C ₁₄ H ₁₁ ONSiBr	37.52	2.47	3.13	37.40	2.19	3.00
LI	I	I	colorless needles	190—193	70	C ₁₄ H ₁₁ ONSi ₂	33.96	2.24	2.83	33.68	2.46	2.97
LII	CH ₃	F	pale violet needles	119—121	60	C ₁₅ H ₁₄ ONSF	65.45	5.09	5.09	65.70	5.37	5.19
LIII	CH ₃	Cl	white needles	138—141	60	C ₁₅ H ₁₄ ONSiCl	61.74	4.82	4.82	61.90	4.76	4.70
LIV	CH ₃	Br	white powder	120—121	60	C ₁₅ H ₁₄ ONSB _r	53.51	4.16	4.16	53.40	4.10	4.09
LV	CH ₃	I	colorless scales	148—149	70	C ₁₅ H ₁₄ ONSi	47.00	3.66	3.66	47.29	3.78	3.49
LVI	C ₂ H ₅	F	colorless scales	108—110	60	C ₁₆ H ₁₆ ONSF	66.41	5.57	4.84	66.29	5.48	4.76
LVII	C ₂ H ₅	Cl	colorless scales	116—118	60	C ₁₆ H ₁₆ ONSiCl	62.84	5.27	4.58	62.90	5.41	4.49
LVIII	C ₂ H ₅	Br	colorless scales	122—123	60	C ₁₆ H ₁₆ ONSB _r	54.86	4.60	4.00	54.76	4.57	3.87
LIX	C ₂ H ₅	I	colorless scales	143—145	80	C ₁₆ H ₁₆ ONSi	48.37	4.06	3.54	48.33	4.00	3.29
LX	CH(CH ₃) ₂	F	colorless scales	101—103	60	C ₁₇ H ₁₈ ONSF	67.30	5.98	4.62	67.37	6.18	4.79
LXI	CH(CH ₃) ₂	Cl	white needles	133—136	70	C ₁₇ H ₁₈ ONSiCl	64.00	5.64	4.38	64.27	5.90	4.52
LXII	CH(CH ₃) ₂	Br	pale brown powder	131—132	60	C ₁₇ H ₁₈ ONSB _r	56.05	4.98	3.84	56.21	4.90	3.78
LXIII	CH(CH ₃) ₂	I	pale brown needles	191—121	75	C ₁₇ H ₁₈ ONSi	49.64	4.41	3.41	49.90	4.69	3.71
LXIV	C(CH ₃) ₃	F	colorless scales	137—139	75	C ₁₈ H ₂₀ ONSF	68.11	6.35	4.41	67.90	6.25	4.30
LXV	C(CH ₃) ₃	Cl	colorless scales	161—162	78	C ₁₈ H ₂₀ ONSiCl	64.75	6.02	4.20	64.65	6.22	4.27
LXVI	C(CH ₃) ₃	Br	colorless scales	157—159	70	C ₁₈ H ₂₀ ONSB _r	57.20	5.30	3.71	57.26	5.21	3.89
LXVII	C(CH ₃) ₃	I	pale brown scales	149—151	60	C ₁₈ H ₂₀ ONSi	50.90	4.71	3.29	50.98	4.69	3.40
LXVIII	OCH ₃	F	colorless scales	108—111	60	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ NSF	61.90	4.81	4.81	61.95	4.89	4.75
LXIX	OCH ₃	Cl	colorless scales	111—112	76	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ NSiCl	58.52	4.56	4.56	58.70	4.77	4.69
LXX	OCH ₃	Br	colorless scales	114—116	76	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ NSB _r	51.10	3.98	3.98	50.98	3.78	3.68
LXXI	OCH ₃	I	colorless scales	140—142	89	C ₁₅ H ₁₄ O ₂ NSi	45.05	3.50	3.50	45.13	3.68	3.57
LXXII	OC ₂ H ₅	F	white needles	127—129	65	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ NSF	62.93	5.28	4.59	62.33	5.00	4.30
LXXIII	OC ₂ H ₅	Cl	colorless scales	115—116	77	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ NSiCl	59.71	5.01	4.35	59.79	5.16	4.46
LXXIV	OC ₂ H ₅	Br	colorless scales	125—127	70	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ NSB _r	52.47	4.40	3.82	52.59	4.60	3.97
LXXV	OC ₂ H ₅	I	colorless scales	152—153	78	C ₁₆ H ₁₆ O ₂ NSi	46.50	3.90	3.39	46.58	4.00	3.50
LXXVI	OCH(CH ₃) ₂	F	pale brown scales	112—114	70	C ₁₇ H ₁₈ O ₂ NSF	63.93	5.68	4.39	63.87	5.59	4.47
LXXVII	OCH(CH ₃) ₂	Cl	colorless scales	132—134	60	C ₁₇ H ₁₈ O ₂ NSiCl	60.85	5.40	4.17	60.76	5.42	4.00
LXXVIII	OCH(CH ₃) ₂	Br	pale brown scales	146—147	60	C ₁₇ H ₁₈ O ₂ NSB _r	53.69	4.77	3.68	53.59	4.68	3.60
LXXIX	OCH(CH ₃) ₂	I	colorless scales	166—168	80	C ₁₇ H ₁₈ O ₂ NSi	47.79	4.25	2.28	47.59	4.00	3.00
LXXX	OC ₄ H ₉	F	colorless scales	121—123	94	C ₁₈ H ₂₀ O ₂ NSF	64.84	6.05	4.20	64.98	6.25	4.29
LXXXI	OC ₄ H ₉	Cl	colorless powder	128—130	70	C ₁₈ H ₂₀ O ₂ NSiCl	61.79	5.76	4.00	61.59	5.96	4.25
LXXXII	OC ₄ H ₉	Br	white powder	114—116	70	C ₁₈ H ₂₀ O ₂ NSB _r	54.83	5.11	3.55	54.70	5.00	3.59
LXXXIII	OC ₄ H ₉	I	white powder	122—123	60	C ₁₈ H ₂₀ O ₂ NSi	48.99	4.57	3.17	49.20	4.59	3.00
LXXXIV	NO ₂	F	yellow needles	146—148	60	C ₁₄ H ₁₁ O ₃ N ₂ SF	54.90	3.62	9.15	54.78	3.82	9.00
LXXXV	NO ₂	Cl	yellow powder	176—179	92	C ₁₄ H ₁₁ O ₃ N ₂ SiCl	52.10	3.44	8.68	52.17	3.64	8.80
LXXXVI	NO ₂	Br	yellow powder	168—170	81	C ₁₄ H ₁₁ O ₃ N ₂ SBr	45.79	3.02	7.63	45.90	3.26	7.50
LXXXVII	NO ₂	I	yellow needles	197—198	70	C ₁₄ H ₁₁ O ₃ N ₂ Si	40.60	2.69	6.76	40.69	2.80	6.69

B. 抗菌試験**i) 被検菌株** B, C type 化合物の抗菌活性スクリーニングテスト

- 細菌 { *Staphyrococcus aureus* 209 P
 Escherichia coli NIHJ
- 真菌 { *Trichophyton mentagrophytes* MORITA
 Trichophyton rubrum OISHI
 Microsporum gypseum YAMAZAKI
 Epidermophyton floccosum KAMIYA

化合物 XXII の二次試験

Trichophyton 8 菌種, *Microsporum* 2 菌種*Epidermophyton* 1 菌種, *Cryptococcus* 1 菌種*Hormodendrum* 1 菌種, *Candida* 1 菌種**ii) 実施方法** 被検薬液の調製——被検物質 20 mg を N,N-ジメチルホルムアミド 4 ml に溶解しこれを原液とした。

10 倍希釈系列の作製 (液体培地)——液体培地 (細菌は普通ブイヨン, 真菌は 4% glucose-Sabouraud ブイヨン培地) 9.8 ml に対して原液 0.2 ml を加え 100 µg/ml の濃度にしその後培地 9 ml に対し 100 µg/ml 液 1 ml を加え 10 倍希釈液を作製した。

倍数希釈系列の作製 (寒天平板法)——滅菌蒸留水 9.8 ml に対し原液 0.2 ml を加え 100 µg/ml の濃度にし滅菌蒸留水にて 100 µg/ml から 3.2 µg/ml の倍数希釈系列を作製, そして Sabouraud 寒天培地 18 ml と前記の各希釈液 2 ml を混合させ滅菌シャーレに流し平板とした。 (被検物質終濃度 10—0.32 µg/ml)。

iii) 判定方法 液体培地による。

細菌——各希釈液に菌液 0.1 ml を滴下し 37°, 24 hr 培養後培地の混濁をもって菌の発育の有無を判定。

真菌——菌液 0.1 ml 滴下した後 30°, 2 week 培養を行い菌の発育を認めない最少濃度をもって MIC とした。

謝辞 本研究に当り菌種および菌株の分与を受けた金沢大学医学部皮膚科教室, 元素分析を担当された名城大学分析センターの諸氏に謝意を表します。