化学療法剤の研究 (第 8 報¹⁾) Diphenylamine 誘導体の合成と その抗微生物性について

濱田喜樹, 松岡英子

名城大学薬学部²⁾

Studies on Chemotherapeutics. VIII.¹⁾ On the Antimicrobial Activity and Syntheses of Diphenylamino Derivatives

YOSHIKI HAMADA and HIDEKO MATSUOKA

Faculty of Pharmacy Meijo University²⁾

(Received September 25, 1975)

1) Sodium 2-chloro-5-nitrobenzenesulfonate was reacted with the corresponding anilines in water, sealed in a tube, and 4-substituted 4-nitrodiphenylamine sulfonates (I—VI) were obtained. These salts were hydrolyzed with hydrochloric acid to the corresponding 4'-substituted 4-nitrodiphenylamines (VII—XI), and they were reduced with stannous chloride and hydrochloric acid to the 4'-substituted 4-aminodiphenylamines (XII—XVI).

2) Sodium alkoxides of 4-hydroxy-4-nitrodiphenylamine were reacted with the corresponding alkyl halogenides in ethanol and the 4'-alkoxy-4-nitrodiphenylamines (XVII and XVIII) so formed were reduced with zinc and ammonium chloride to the 4'-alkoxy-4-aminodiphenylamines (XIX and XX). The N-ethyl-4-methyl-4'-aminodiphenylamine (XXII) was obtained by the reduction of N-ethyl-4-methyl-4'-nitrodiphenylamine (XXI) with zinc and ammonium chloride.

3) The compounds XXIII to LII were obtained by the reaction of haloacetyl chloride with the corresponding amino compounds in acetic acid. The iodo compounds (LIII to LXII) were obtained by the reaction of the corresponding chloroacetyl amino compounds with potassium iodide in acetone.

4) Antibacterial activity of these compounds were examined and XXXVI, XXXVII, XLII, XLVI, and LX showed a strong antibacterial activity.

われわれは新しい化学療法剤の開発を目的として今まで^{1,2)}に Chart 1 に示す (A 型) および (B 型) 化合物を系統的に合成しその化学構造と抗菌性との関係について報告してきた。すなわち SCN 含有の A 型化合物は Z=O の diphenyl ether 体が一般に細菌および真菌類に有効であること、また haloacetamide 基含有の B 型化合物³⁾はいずれも強い抗真菌性を示し、特に Z=O, X=Cl, Y=Br のものや Z=S, X=H, Y=I のものは白癬菌に対して 1 µg/ml の抗菌価を示すことなどを明らかにした。一方抗真菌性を有する化合物としては、すでに diphenylamine 類⁴⁾やその NH にアルキル基を導入した化合物⁴⁾および methyl phenyl sulfide の CH₃ や haloacetamido 基^{5a,b)}にさらにハロゲンを導入した化合物などが報告されている。そこで以上の知見を基として新しいさらに強い薬剤を開発せんとして新たに haloacetamido 基含有の diphenylamine 体すなわち (C 型) 化合物を系統的に合成し、また一部その類似化合物を合成しその抗菌性を検討し以下に報告するが若干今までより強力な薬剤を見いだすことができた。

まず原料アミノ体の合成は 4-aminodiphenylamine,^{6a,b)} 4-amino-4'-methyldiphenylamine,^{6b)} 4-amino-4'-

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

2) Location: Yagoto-Urayama, Tempaku Nagoya, 468, Japan.

3) a) 濱田喜樹, 伊藤義雄, 薬誌, **87**, 797 (1967); b) 濱田喜樹, 富田扶美子, 松岡英子, 薬誌, **89**, 1218 (1969).

4) S. Kakat, G. Satto, A. Sato, J. Scine Reserach Institi., **511**, 68 (1957).

5) a) R. Pflieger. Angew. Chem., **65**, 415 (1953); b) 山添 寛, 高村省三, 田中洋子, 薬誌, **88**, 1602 (1968).

6) a) I. Goldberg, Ber., **40**, 4541 (1907); b) F. Ullmann, R. Duhrmen, Ber., **41**, 3750 (1908).

Chart 1

Chart 2

methoxydiphenylamine⁷⁾ 以外の 4-amino-4'-chlorodiphenylamine⁸⁾ (XIII), 4-amino-4'-bromodiphenylamine⁹⁾ (XIV), 4-amino-4'-ethoxydiphenylamine⁹⁾ (XVI) 等は Strube 等⁸⁾ は *p*-chloro (または bromo) hydrazobenzene を転位して作るか又 *p*-chloro-*p'*-nitroso-N,N-diphenylhydroxylamine⁹⁾ を原料として脱 hydroxy 化等して作っているが収量的によくないので合成法の改良として Chart 2 に示す方法で上記の XIII, XIV, XVI 等やまた新しい 4-amino-4'-fluorodiphenylamine (XII), および 4-amino-4'-ethyldiphenylamine (XVI) 等を作った. 2-Chloro-5-nitrobenzenesulfonic acid の Na 塩 0.1 mole と aniline 類 0.12 mole を CaCO₃ 存在下水溶媒で封管中 180°, 8—10 hr 反応せしめて定量的に 4'-置換-4-nitrodiphenylamine のスルホン酸塩 (I—VI) を conc. HCl で加水分解し相当する 4'-置換-4-nitrodiphenylamine (VII—XI) とした後 SnCl₂ と HCl で還元しアミノ体 (XII—XVI) を得た. ただし 4'-iodo 置換体のみは加水分解の行程で脱ヨード化がおき 4-nitrophenylamine が得られた. 以上の方法は既知の文献^{7,8)} より収量よくまた新規の化合物も合成できた. 他の 4-amino-4'-isopropoxydiphenylamine (XIX), 4-amino-4'-butoxydiphenylamine (XX) は 4'-hydroxy-4-nitrodiphenylamine⁷⁾ の Na アルコラートとおのおのに相当するハロゲンアルキルをイソプロピル (またはメチル) アルコール中還流して

7) F. Ullmann, K. Jungel, *Ber.*, **42**, 1077 (1909).8) H. Strube, *Ann.*, **42**, 1077 (1909).9) P. Jacobson, F. Honrich, J. Klein, *Ber.*, **26**, 688 (1893).

TABLE I. Minimum Inhibitory Concentration ($\mu\text{g/ml}$)

Compounds	R-
	XXIII	XXIV	XXV	LIII	XXVI	XXVII	XXVIII	LIV	XXIX	XXX	XXXI	LV	XXXII	XXXIII	XXXIV	LVI
Micro-organisms	R Y	H F	H Cl	H I	F F	F Cl	F Br	F I	Cl F	Cl Cl	Cl Br	Cl I	Br F	Br Cl	Br Br	Br I
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P ^{b)}	>100	>100	>100	10	>100	>100	10	10	>100	>100	10	10	>100	>100	10	10
<i>Escherichia coli</i> ^{b)}	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^{b)}	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<i>Tricophyton mentagrophytes</i> ^{c)}	>10	10	10	10	>10	10	10	1	>10	10	1	1	>10	10	10	1
<i>Tricophyton rubrum</i> ^{b)}	>10	10	1	10	>10	10	10	1	>10	10	1	10	>10	10	1	1
<i>Microsporum gypseum</i> ^{c)}	>10	10	1	1	>10	>10	1	1	>10	1	1	10	>10	10	10	1
<i>Epidermophyton floccosum</i> ^{c)}	>10	10	1	1	>10	10	1	1	>10	1	1	10	>10	10	10	1
<i>Candida albicans</i> ^{c)}	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10

b) bouillon medium (37°, 24 hr)

c) glucose-sabouraud bouillon medium (30°, 2 weeks)

TABLE II. Minimum Inhibitory Concentration ($\mu\text{g/ml}$)

Compound	R- -NH- -NHCOCH ₂ Y																																																	
	Y	R	XXXV	XXXVI	XXXVII	LVII	XXXVIII	XXXIX	XL	LVIII	XLI	XLII	XLIII	LIX	XLIV	XLV	XLVI	LX	F iso-OC ₃ H ₇ , XLVII	Cl iso-OC ₃ H ₇ , XLVIII	Br iso-OC ₃ H ₇ , IL	I iso-OC ₃ H ₇ , LXI	F OC ₂ H ₅ , L	Cl OC ₂ H ₅ , LI	Br OC ₂ H ₅ , LII	I OC ₂ H ₅ , LXII	LXIII ^{a)}	LXIV ^{a)}	control ^{e)}																					
Microorganisms	F	CH ₃		Cl	CH ₃	Br	CH ₃	I	CH ₃	F	C ₂ H ₅	Cl	C ₂ H ₅	Br	C ₂ H ₅	I	C ₂ H ₅	F	OC ₂ H ₅	Cl	OC ₂ H ₅	Br	OC ₂ H ₅	I	OC ₂ H ₅	F	iso-OC ₃ H ₇ , XLVII	Cl	iso-OC ₃ H ₇ , XLVIII	Br	iso-OC ₃ H ₇ , IL	I	iso-OC ₃ H ₇ , LXI	F	OC ₂ H ₅ , L	Cl	OC ₂ H ₅ , LI	Br	OC ₂ H ₅ , LII	I	OC ₂ H ₅ , LXII	LXIII ^{a)}	LXIV ^{a)}	control ^{e)}						
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P ^{a)}	>100	>100	10	10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	10	10	>100	>100	10	10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	10	10	10	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100		
<i>Escherichia coli</i> ^{b)}	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^{b)}	100	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	
<i>Tricophyton mentagrophytes</i> ^{c)}	>10	1	10	10	>10	10	10	1	>10	10	10	10	10	>10	10	10	1	1	>10	10	10	10	10	>10	10	>10	>10	>10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
<i>Tricophyton rubrum</i> ^{c)}	>10	1	1	1	>10	10	10	1	>10	10	10	1	1	>10	10	10	1	1	>10	10	10	10	10	>10	10	>10	>10	>10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
<i>Microsporum gypsum</i> ^{c)}	>10	10	1	10	>10	10	10	1	>10	10	10	1	1	>10	10	10	1	1	>10	10	1	1	>10	10	>10	>10	>10	>10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
<i>Epidermophyton floccosum</i> ^{c)}	>10	1	1	1	>10	1	1	10	>10	10	1	1	1	>10	10	1	1	>10	10	1	1	>10	10	>10	>10	>10	>10	>10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
<i>Candida albicans</i> ^{c)}	>10	>10	>10	10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10	>10

d) bouillon medium (37°, 24 hr)

e) glucose-sabourand bouillon medium (30°, 2 weeks)

XXIII: R=H, Y=F	XXXIII: R=Br, Y=Cl	XLIII: R=OCH ₃ , Y=Br
XXIV: R=H, Y=Cl	XXXIV: R=Br, Y=Br	XLIV: R=OC ₂ H ₅ , Y=F
XXV: R=H, Y=Br	XXXV: R=CH ₃ , Y=F	XLV: R=OC ₂ H ₅ , Y=Cl
XXVI: R=F, Y=F	XXXVI: R=CH ₃ , Y=Cl	XLVI: R=OC ₂ H ₅ , Y=Br
XXVII: R=F, Y=Cl	XXXVII: R=CH ₃ , Y=Br	XLVII: R=iso-OC ₃ H ₇ , Y=F
XXVIII: R=F, Y=Br	XXXVIII: R=C ₂ H ₅ , Y=F	XLVIII: R=iso-OC ₃ H ₇ , Y=Cl
XXIX: R=Cl, Y=F	XXXIX: R=C ₂ H ₅ , Y=Cl	XLIX: R=iso-OC ₃ H ₇ , Y=Br
XXX: R=Cl, Y=Cl	XL: R=C ₂ H ₅ , Y=Br	L: R=OC ₄ H ₉ , Y=F
XXXI: R=Cl, Y=Br	XLI: R=OCH ₃ , Y=F	LI: R=OC ₄ H ₉ , Y=Cl
XXXII: R=Br, Y=F	XLII: R=OCH ₃ , Y=Cl	LII: R=OC ₄ H ₉ , Y=Br

LIII: R=H	LVI: R=Br	LIX: R=OCH ₃	LXII: R=OC ₄ H ₉
LIV: R=F	LVII: R=CH ₃	LX: R=OC ₂ H ₅	
LV: R=Cl	LVIII: R=C ₂ H ₅	LXI: R=iso-OC ₃ H ₇

Chart 3

4'-isopropoxy (または butoxy)-4-nitrodiphenylamine (XVII—XVIII) とし, NH_4Cl と Zn で還元して得た. また 4-amino-N-ethyl-4'-methyldiphenylamine (XXII) は 4-methyl-4-nitrodiphenylamine の K 塩と $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ をアセトン溶媒中還元下 2 hr 反応せしめ 4-amino-N-ethyl-4'-methyldiphenylamine (XXI) とした後 Zn と NH_4Cl で還元して得た.

Table I, II より次のことがいえる.

1) 細菌に対する抗菌力は一般に微弱であるが Y が Br か I のものは *Staphylococcus aureus* に対する抗菌活性を有している.

2) 真菌類に対する抗菌力は大である. 特に R が H か halogen の系では Y が Br か I のものが *Trichophyton* に強い抗菌力を有しておりまた R が alkyl または alkoxy の系では R の C 数が少なくかつ Y が Cl か Br のものが有効である.

3) NH のエチル化および NHCOCH_2Cl のクロル化したジクロル体は抗菌活性減退の傾向が観察される.

以上のことより化合物としては XXXVI, XXXVII, XLIII, XLVI, LX などが有効であることが明らかとなった. なお有効と思われる化合物のうち 4-chloro-4'-methylacetamidodiphenylamine についてさらに毒性, 薬理試験を行なった. その結果急性毒性は静脈内注射 269(mg/kg), 経口投与 2550 mg/kg では 24 hr 後異常は見られなかった. 前報で有効であった 4'-iodoacetamidodiphenyl sulfide¹⁾ より良い優れた抗真菌性を有することがわかった. 故更に皮フ刺激試験を NaOH の溶液と比較しながら行なった結果は Table VIII に示すよう良好であった. 今後さらに薬理試験を行ない臨床までもって行く予定である. 以上新しい薬剤の開発に 1 つの新しい型が得られたと思う.

実 験 の 部

Sodium 4-Halo(ethyl, ethoxy)-4'-nitrodiphenylamine-2-sulfonate (I—VI) 2-Chloro-5-nitrobenzenesulfonic acid の Na 塩 0.1 mole, *p*-halo(ethyl, ethoxy)aniline 0.12 mole, CaCO_3 3 g, H_2O 100 ml をオートクレブ中 180° , 8—10 hr 反応後, 反応液を減圧にて乾固, 残渣を CH_2Cl_2 抽出し, 無水 Na_2SO_4 で脱水, 汙過 CH_2Cl_2 留去, 残渣をいずれも含水 EtOH で再結晶, 以上の実験結果は Table III に示す.

4-Fluoro(chloro, bromo, ethyl, ethoxy)-4'-nitrodiphenylamine (VII—XI) 化合物 I—VI のおのおの 0.01 mole と conc. HCl 30 mole を油浴上 3—4 hr 還流攪拌後水中に注加, 析出物を汙取し, ベンゼンに溶解しカラムクロマトグラフィーに付しいずれも第一フラクションより得る. 以上の実験結果は Table IV に示す.

4-Amino-4'-fluoro(chloro, bromo, ethyl, ethoxy)diphenylamine (XII—XVI) ニトロ体 VII—XI のおのおの 0.05 mole と NH_4Cl 1 g に 50% EtOH 溶媒中 Zn 末 14 g を少量ずつ加え 1 hr 還流攪拌後, 反応混合物を熱時汙過, 汙液に水を加え析出物を汙取, いずれもシクロヘキサンで再結晶, 以上の実験結果は Table V に示す.

4-Isopropoxy-4'-nitrodiphenylamine (XVII) Na 5 g を iso- $\text{C}_3\text{H}_7\text{OH}$ 100 ml に溶解させその中に iso- $\text{C}_3\text{H}_7\text{Br}$ 13 g を加え油浴上 5—6 hr 還流攪拌後溶媒留去, 残渣に 10% NaOH を加えさらにエーテルを加えて抽出, エーテル層を分取し Na_2SO_4 で脱水後エーテル留去, 残渣を石油エーテルで再結晶, 橙色針状晶, mp $109—112^\circ$, 得量 75%. Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 66.16; H, 5.92; N, 10.29. Found: C, 66.30; H, 5.98; N, 10.01.

TABLE III. $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}$
 SO_3Na

Compound R		Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
					Calcd.			Found		
					C	H	N	C	H	N
I	F	orange scales	>260	C ₁₂ H ₈ O ₅ N ₂ SFNa	43.12	2.41	8.38	43.01	2.38	8.10
II	Cl	orange needles	>260	C ₁₂ H ₈ O ₅ N ₂ SClNa	41.10	2.30	7.99	41.31	2.43	8.15
III	Br	orange needles	>260	C ₁₂ H ₈ O ₅ N ₂ SBrNa	36.47	2.04	7.09	36.40	2.00	7.00
IV	I	orange needles	>260	C ₁₂ H ₈ O ₅ N ₂ SINa	32.60	1.82	6.34	32.51	1.70	6.23
V	C ₂ H ₅	orange needles	>260	C ₁₄ H ₁₃ O ₅ N ₂ SNa	48.84	3.81	8.14	48.70	3.71	7.99
VI	OC ₂ H ₅	orange needles	>260	C ₁₄ H ₁₃ O ₆ N ₂ SNa	46.67	3.64	7.77	46.50	3.51	7.71

TABLE IV. $\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}$

Compound R	Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
VII F	orange powder	193—196	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_2\text{F}$	62.07	3.91	12.06	62.27	3.71	12.00
VIII Cl	yellow scales	183—185	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$	57.96	3.65	11.26	57.76	3.55	11.15
IX Br	orange needles	162—163	$\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$	49.17	3.09	9.56	49.00	3.01	9.45
X C_2H_5	orange needles	94—96	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$	69.41	5.82	11.56	69.30	5.72	11.50
XI OC_2H_5	orange needles	130—132	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{N}_2$	65.10	5.46	10.85	65.00	5.35	10.65

TABLE V. $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}$

Compound R	Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis (%)					
				Calcd.			Found		
				C	H	N	C	H	N
XII F	white scaly crystals	70—71	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{F}$	71.27	5.48	13.85	71.07	5.39	13.71
XIII Cl*	white scaly crystals	71—73 (71) ^a	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Cl}$	65.91	5.07	12.81	65.71	5.00	12.57
XIV Br*	white scaly crystals	76—78 (78) ^a	$\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{Br}$	54.77	4.21	10.65	54.57	4.00	10.55
XV C_2H_5	white scaly crystals	54—55	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2$	79.21	7.60	13.19	79.11	7.39	13.00
XVI OC_2H_5 *	violet plates	71—73 (98—99) ^a	$\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{ON}_2$	73.65	7.06	12.27	73.53	7.25	12.34

a) literature

4-Butoxy-4'-nitrodiphenylamine (XVIII) Na 5 g を MeOH 100 ml に溶解させその中に $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Br}$ 7 g を加え水浴上 5—6 hr 還流攪拌後溶媒留去, 以下 XVII と同様に処理する. 石油エーテルで再結晶, 橙色針状晶, mp 83—85°, 得量 70%. Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$: C, 67.11; H, 6.34; N, 9.78. Found: C, 66.99; H, 6.50; N, 9.70.

4-Amino-4'-isopropoxy(butoxy)diphenylamine (XIX, XX) ニトロ体 XVII, XVIII のおのおの 0.05 mole と NH_4Cl 1 g に 50% EtOH 溶媒中 Zn 末 14 g を徐々に加え 1 hr 還流攪拌, 以下化合物 XII—XVI と同様に処理する.

化合物 XIX はシクロヘキサノールで再結晶, 白色リン片状晶, mp 86—88°, 得量 75%. Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ON}_2$: C, 74.35; H, 7.49; N, 11.56. Found: C, 74.37; H, 7.59; N, 11.71.

化合物 XX はベンゼンで再結晶, 白色リン片状晶, mp 95—97°, 得量 68%. Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{ON}_2$: C, 74.96; H, 7.86; N, 10.93. Found: C, 75.12; H, 7.97; N, 10.79.

N-Ethyl-4-methyl-4'-nitrodiphenylamine (XXI) 4-Methyl-4'-nitrodiphenylamine 2.3 g のアセトン溶液へ KOH (4.5 g) 溶液を加え水浴上還流攪拌後さらに $\text{C}_2\text{H}_5\text{I}$ 4.3 g のアセトン溶液を徐々に滴加し, 滴加後さらに 2 hr 還流攪拌, 反応液を傾斜により不溶物を除去しアセトン留去, 残渣を氷中に注加, 析出物を濾取し, 含水 EtOH より再結晶, 黄色粒状晶, mp 73—75°, 得量 85%. Anal. Calcd. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$: C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93. Found: C, 70.11; H, 6.12; N, 10.51.

4-Amino-N-ethyl-4'-methyldiphenylamine (XXII) ニトロ体 XXI の 2 g と NH_4Cl 0.5 g に 50% EtOH 溶媒中 Zn 末 6 g を少量ずつ加え 1 hr 還流攪拌後, 反応混合物を熱時濾過, EtOH を留去, 残留物を酢酸エチルで抽出, 酢酸エチル層を分取し Na_2SO_4 で脱水後酢酸エチル留去, 油状物を得たのでそのまま次の原料とした.

Fluoro(chloro, bromo)acylamino 体 (XXIII—LII) 原料アミノ体 0.05 mole を AcOH 30 ml に溶解し, おのおのに対応する haloacetyl chloride 0.06 mole を室温にて滴加反応せしめた後氷中に注加, 結晶濾取, Table VI に示す再結晶溶媒を用いて再結晶, 実験結果は Table VI に示した.

Iodoacylamino 体 (LIII—LXII) 前記で合成した chloroacylamino 体 0.05 mole をおのおののアセトン 50 ml に溶解し KI 0.06 mole を加えて水浴上 5—6 hr 反応せしめる. 反応後, 反応液を濃縮し冷後氷中に注加, 結晶濾取, Table VII に示す再結晶溶媒を用いて再結晶. 実験結果は Table VII に示した.

TABLE VI. R- -NH- -NHCOCH₂Y

Compd.	R Y		Appearance	Solvent of recrystallization	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
								Calcd. (Found)	C	H N
XXIII	H	F	white needles	ether-petro. ether	128—130	75	C ₁₄ H ₁₃ ON ₂ F	68.84 (68.68)	5.36 5.72	11.47 11.23)
XXIV	H	Cl	white needles	ether-petro. ether	144—145	82	C ₁₄ H ₁₃ ON ₂ Cl	64.49 (64.65)	5.03 4.98	10.74 10.59)
XXV	H	Br	white needles	ether-petro. ether	144—145	73	C ₁₄ H ₁₃ ON ₂ Br	55.06 (55.22)	4.29 4.21	9.18 9.05)
XXVI	F	F	white needles	ether-petro. ether	162—163	68.7	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ F ₂	64.12 (64.01)	4.61 4.47	10.68 10.40)
XXVII	F	Cl	white needles	ether-petro. ether	149—151	68	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ ClF	60.33 (60.09)	4.34 4.31	10.05 9.95)
XXVIII	F	Br	white needles	ether-petro. ether	134—135	72	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ BrF	52.03 (52.23)	3.74 3.71	8.67 8.57)
XXIX	Cl	F	white scales	ether-petro. ether	192—195	68	C ₁₄ H ₁₃ ON ₂ ClF	60.33 (60.23)	4.34 4.23	10.05 9.76)
XXX	Cl	Cl	white powder	ether-petro. ether	172—173	74	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ Cl ₂	56.97 (57.03)	4.10 4.12	9.49 9.22)
XXXI	Cl	Br	white needles	ether-petro. ether	159—160	75	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ BrCl	49.51 (49.48)	3.56 3.68	8.25 8.13)
XXXII	Br	F	white needles	ether-petro. ether	191—193	69	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ BrF	52.03 (52.24)	3.74 3.67	8.60 8.48)
XXXIII	Br	Cl	white powder	ether-petro. ether	164—167	78	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ BrCl	49.51 (49.63)	3.56 3.62	8.25 8.21)
XXXIV	Br	Br	white scales	ether-petro. ether	153—156	75	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ Br ₂	43.78 (43.89)	3.15 3.11	7.29 7.23)
XXXV	CH ₃	F	white needles	H ₂ O-MeOH	127—129	78	C ₁₅ H ₁₅ ON ₂ F	69.75 (69.52)	5.85 5.70	10.84 10.82)
XXXVI	CH ₃	Cl	white powder	H ₂ O-MeOH	153—155	72	C ₁₅ H ₁₅ ON ₂ Cl	65.57 (65.72)	5.50 5.59	10.19 10.11)
XXXVII	CH ₃	Br	white powder	H ₂ O-MeOH	152—154	73	C ₁₅ H ₁₅ ON ₂ Br	56.44 (56.67)	4.74 4.83	8.77 8.72)
XXXVIII	C ₂ H ₅	F	white scales	H ₂ O-MeOH	134—135	70	C ₁₆ H ₁₇ ON ₂ F	70.57 (70.29)	6.29 6.30	10.29 10.21)
XXXIX	C ₂ H ₅	Cl	colorless powder	H ₂ O-MeOH	118—120	75	C ₁₆ H ₁₇ ON ₂ Cl	66.55 (66.48)	5.93 5.92	9.70 9.56)
XL	C ₂ H ₅	Br	colorless powder	H ₂ O-MeOH	115—116	76	C ₁₆ H ₁₇ ON ₂ Br	57.67 (57.83)	5.14 4.91	8.41 8.34)
XLI	OCH ₃	F	colorless powder	ether-petro. ether	120—123	72.5	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ N ₂ F	65.68 (65.39)	5.51 5.47	10.21 10.00)
XLII	OCH ₃	Cl	white needles	ether-petro. ether	123—124	79	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ N ₂ Cl	61.97 (62.10)	5.20 5.14	9.63 9.51)
XLIII	OCH ₃	Br	yellow scales	ether-petro. ether	128—129	72	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ N ₂ Br	53.75 (53.85)	4.52 4.45	8.36 8.33)
XLIV	OC ₂ H ₅	F	white powder	H ₂ O-MeOH	123—124	67	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ N ₂ F	66.65 (66.39)	5.94 5.76	9.72 9.48)
XLV	OC ₂ H ₅	Cl	white scales	H ₂ O-MeOH	138—141	72	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ N ₂ Cl	63.06 (63.14)	5.62 5.55	9.19 9.03)
XLVI	OC ₂ H ₅	Br	white powder	H ₂ O-MeOH	130—132	70	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ N ₂ Br	55.03 (55.09)	4.91 4.83	8.02 7.75)
XLVII	iso-OC ₃ H ₇	F	white scales	H ₂ O-MeOH	106—108	68	C ₁₇ H ₁₉ O ₂ N ₂ F	67.54 (67.56)	6.33 6.39	9.26 9.37)
XLVIII	iso-OC ₃ H ₇	Cl	white scales	ether-petro. ether	135—136	73	C ₁₇ H ₁₉ O ₂ N ₂ Cl	64.05 (64.12)	6.01 6.28	8.79 8.62)
XLIX	iso-OC ₃ H ₇	Br	white powder	ether-petro. ether	145—146	76	C ₁₇ H ₁₉ O ₂ N ₂ Br	56.21 (56.01)	5.27 5.21	7.71 7.64)

L	OC ₄ H ₉ , F	white powder	H ₂ O-MeOH	125—126	71	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N ₂ F	68.34 (68.61)	6.69 6.49	8.85 9.99
LI	OC ₄ H ₉ , Cl	white powder	ether-petro. ether	137—138	75	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N ₂ Cl	64.96 (64.86)	6.36 6.33	8.42 8.34
LII	OC ₄ H ₉ , Br	white powder	ether-petro. ether	121—123	74	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N ₂ Br	57.30 (57.41)	5.61 5.56	7.42 7.43

TABLE VII. R- -NHCOCH₂I

Compd. R	Appearance	Solvent of recrystallization	mp (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)		
						Calcd. (Found)	C	H N
LIII H	white needles	EtOH	127—129	75	C ₁₄ H ₁₃ ON ₂ I	47.75 (47.84)	3.72 3.76	7.95 7.92
LIV F	white scales	EtOH	145—146	80	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ FI	45.43 (45.49)	3.27 3.27	7.57 7.48
LV Cl	white needles	EtOH	151—153	70	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ ClI	43.49 (43.58)	3.13 3.10	7.24 7.16
LVI Br	white needles	EtOH	167—169	75	C ₁₄ H ₁₂ ON ₂ BrI	39.01 (39.15)	2.81 2.85	6.50 6.41
LVII CH ₃	white powder	EtOH	162—163	80	C ₁₅ H ₁₅ ON ₂ I	49.20 (49.36)	4.13 4.20	7.64 7.51
LVIII C ₂ H ₅	colorless powder	EtOH	149—151	75	C ₁₆ H ₁₇ ON ₂ I	50.54 (50.82)	4.51 4.71	7.37 6.74
LIX OCH ₃	white powder	EtOH	141—143	80	C ₁₅ H ₁₅ O ₂ N ₂ I	47.11 (47.34)	3.94 4.02	7.32 7.25
LX OC ₂ H ₅	white scales	EtOH	141—143	75	C ₁₆ H ₁₇ O ₂ N ₂ I	48.50 (48.42)	4.32 4.53	7.07 6.98
LXI iso-OC ₃ H ₇	white powder	EtOH	163—165	80	C ₁₇ H ₁₉ O ₂ N ₂ I	49.77 (49.85)	4.67 4.63	6.83 6.89
LXII OC ₄ H ₉	white powder	EtOH	145—147	75	C ₁₈ H ₂₁ O ₂ N ₂ I	50.96 (50.84)	4.99 5.01	6.60 6.78

TABLE VIII

Compound XXXVI w/z %	exp	1 (hr)	3 (hr)	6 (hr)	24 (hr)	48 (hr)	72 (hr)	96 (hr)	120 (hr)
Control									
PEG-400	2	0	0	0	0	0	0	0	0
5%	2	0	0	0	0	0	0	0	0
10%	2	0	0	0	0	0	0	0	0
20%	3	0	0	0	0	0	0	0	0
NaOH									
5%	2	2	2	2		4	4	4	4
10%	2	2	2	2		4	4	4	4

Dichloroacylamino 体 (LXIV) 4-Amino-4'-methyldiphenylamine 0.02 mole の酢酸溶液に dichloroacetyl chloride 0.03 mole の酢酸溶液を室温にて滴加反応せしめた後水中に注加, 結晶沝取, メタノールで再結晶, 淡黄色リン片状晶, mp 166—168°, 得量 75%. *Anal.* Calcd. C₁₅H₁₄ON₂Cl₂: C, 58.58; H, 4.57; N, 9.06. Found: C, 58.28; H, 4.37; N, 8.99.

抗菌試験 1) 被検菌株——

- 細菌 { *Staphylococcus aureus* 209P
Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa
- 真菌 { *Trichophyton rubrum*
Microsporum gypseum
Epidermophyton floccosum
Candida albicans

2) 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 sabourand 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 に対し前記の希釈液 1 ml を加え 10 倍希釈を作製した。

3) 判定方法——（液体培地）：細菌：各希釈液に菌液 0.1 ml を滴下 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 滴下の後 30°, 2 week 培養を行ない菌の発育を認めない最小濃度をもって MIC とした。

（固形培地）：真菌：菌液を白金耳に 22 cm 画線塗株（30°, 2 week 培養後菌の発育を認めない最小濃度をもって MIC とした。

急性毒性 体重 20—25 g の dd 系雄マウス 1 群 5 匹，6 群以上を使用し 10% アラビヤゴムにけんだくして行なった。

皮フ刺激試験 ウサギの背部の毛を剃り，数カ所に薬物を塗布し，紅斑浮腫，痂皮形成の有無を 120 hr にわたり観察し，その程度により 0—4 点まで評価判定した。

謝辞 本研究の抗菌試験は名古屋市立大学医学部細菌学教室で他の薬理試験はマルコ製薬薬理研究室でまた元素分析は名城大学分析センターにより行なわれた。謹んで謝意を表します。