Carbanilide 誘導体の合成とその抗菌性について¹⁾

濱田喜樹, 松岡英子, 渡辺倫子

名城大学薬学部²⁾On the Antimicrobial Activity and Syntheses of Carbanilide Derivatives¹⁾

YOSIKI HAMADA, HIDEKO MATSUOKA and NORIKO WATANABE

Faculty of Pharmacy Meijo University²⁾

(Received May 26, 1975)

Reaction of 1- and 2-naphthols with 2-chloro-4-halonitrobenzene in diglyme, in the presence of sodium hydride, gave nitro compounds (I to VI) which were reduced with stannous chloride and hydrochloric acid to the amino compounds (VII to XII). These amino compounds were reacted with *p*-chlorophenyl isocyanate in ether and carbanilides (XIII to XVIII) were obtained. Other carbanilides (XIX to XXV) were obtained by reacting *p*-chlorophenyl isocyanate with 4,4'-diamino-4-methyldiphenylamine, 4-amino-4'-chlorophenyl sulfide, 2-amino-4,4'-dichlorodiphenylamine, 2-amino-4,4'-dichlorodiphenyl sulfide, and 2-amino-4,4'-difluorodiphenyl ether, in the same way as above. Examination of antibacterial activity of these compounds showed that XV to XVII and XXII to XXIV had a strong antibacterial activity against gram-positive bacteria.

著者らは³⁾ 新しい化学療法剤を開発する目的で、今までに diphenyl ether, diphenylamine 類, diphenyl-sulfide 類, naphthyl 類の thiocyanate 化合物を多数合成して、その化学構造と抗菌性との関係を検討したが、その内 4-haloacetamido 化合物は細菌類に対しては抗菌力が微弱であったが、真菌類特に自癬菌に対しては、4-thiocyanato-1-chloroacetamidonaphthalene が有効なことを明らかにした。一方 Cobern 等⁴⁾ は 4-chlorophenoxycarbanilides 類が *staphylococcus aureus* に対して強い抗菌力を示すことを報告している。

以上の知見を基礎として、今までより強力な薬剤を得んとして今回は Chart 1 に示す naphthyl ether (A), (B) および diphenyl ether (C), (D) 型の化合物を合成しその抗菌性を検討した。以下その結果につき報告する。

Chart 1

- 1) 第 7 報: 松岡英子, 濱田喜樹, 薬誌, 92, 111 (1972).
- 2) Location: Yagoto-Urayama Tempaku-cho, Tempaku-ku, Nagoya, 468 Japan.
- 3) a) 濱田喜樹, 富田扶美子, 松岡英子, 薬誌, 89, 1218 (1969); b) 濱田喜樹, 杉原久義, 伊藤義雄, 伊藤賀祐, 友松磁夫, 薬誌, 87, 591 (1967); c) 濱田喜樹, 塩津 普, 薬誌, 84, 308 (1964).
- 4) O. Cobern, A.P. Rhopoe, *J. Med. Chem.*, 11, 163 (1968).

Chart 2

TABLE I

Compound	X	Yield (%)	Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis (%)		
						Calcd.	Found	
						C	H	N
	I ^{a)} Cl	91.7	yellow powder	95—96.5	C ₁₆ H ₁₀ O ₃ NCI	64.12 (64.15)	3.36 3.26	4.67 4.49
	II Br	71.4	yellow powder	105—106	C ₁₆ H ₁₀ O ₃ NBr	55.84 (55.57)	2.93 2.75	4.07 3.88
	III F	65.1	yellow powder	51—53	C ₁₆ H ₁₀ O ₃ NF	67.84 (67.83)	3.54 3.26	4.94 4.91
	IV Cl	96.4	yellow needles	59—60	C ₁₆ H ₁₀ O ₃ NCI	64.12 (63.99)	3.36 3.18	4.67 4.54
	V Br	80.7	yellow needles	58—60	C ₁₆ H ₁₀ O ₃ NBr	55.84 (56.13)	2.93 2.78	4.07 3.91
	VI F	62.8	yellow needles	53—55	C ₁₆ H ₁₀ O ₃ NF	67.84 (68.12)	3.56 3.26	4.94 4.94
	XII Cl	94.4	colorless powder	65—67	C ₁₆ H ₁₂ ONCl	71.25 (70.95)	4.48 4.35	5.19 5.13
	VIII Br	95.3	colorless powder	68—70	C ₁₆ H ₁₂ ONBr	61.17 (61.22)	3.85 3.66	4.46 4.41
	IX F	88.3	colorless powder	72—74	C ₁₆ H ₁₂ ONF	75.88 (76.18)	4.78 4.54	5.53 5.42
	X Cl	95.3	colorless needles	120—121	C ₁₆ H ₁₂ ONCl	71.25 (71.54)	4.48 4.34	5.19 5.03
	XI Br	87.5	colorless needles	110—112	C ₁₆ H ₁₂ ONBr	61.17 (61.39)	3.85 3.68	4.46 4.17
	XII F	91.1	colorless needles	111—113	C ₁₆ H ₁₂ ONF	75.88 (76.18)	4.78 4.51	5.53 5.53

a) the product was identified with I, synthesized by the route reported in literature⁵⁾

まず原料である 4-chloro-2-nitrophenyl β -naphthyl ether (I)⁵⁾ は β -naphthol の K 塩と 2,5-dichloronitrobenzene を 140° 2 時間反応せしめて 23% の収率でしか得られないので、この収率を向上する目的で銅粉と CuO およびピリジンを加えたが 45% までの増加が見られたのみであった。そこで Robert⁶⁾ 等が Ullmann 反応で diglyme を使用している例にしたがい、diglyme 中 NaH と naphthol 類、2-chloro-5-halogenonitrobenzene 類⁷⁾ を 75° に加熱し、更に 110° 45 分反応せしめてニトロ化合物 (I—VI) を合成した。そのうち、I は 96% の高収量

5) O. Sborne, Darid, R.P. Brit. Patent, 1226438.

6) R.A. Scherrer, H.R. Beatty, *J. Org. Chem.*, **36**, 168 (1972).

Chart 3

TABLE II.

Compound	X	Yield (%)	Appearance	mp (°C)	Formula	Analysis %		
						Calcd. (Found)		
						C	H	N
XIII	Cl	81.8	colorless needles	210—212	C ₂₃ H ₁₆ O ₂ N ₂ Cl ₂	65.26 (65.49)	3.81 3.64	6.62 6.51
XIV	Br	66.2	colorless needles	211—213	C ₂₃ H ₁₆ O ₂ N ₂ ClBr	59.06 (59.13)	3.45 3.17	5.99 5.95
XV	F	78.8	colorless needles	206—208	C ₂₃ H ₁₆ O ₂ N ₂ FCI	67.90 (67.61)	3.96 3.87	6.89 6.80

XVI	Cl	70.8	coloroles needles	173—175	C ₂₃ H ₁₆ O ₂ N ₂ Cl ₂	65.26 (65.56)	3.81 3.62	6.62 6.69
XVII	Br	66.5	coloroles needles	198—200	C ₂₃ H ₁₆ O ₂ N ₂ ClBr	59.06 (58.89)	3.45 3.16	5.99 6.14
XVIII	F	93.2	coloroles needles	160—162	C ₂₃ H ₁₆ O ₂ N ₂ ClF	67.90 (68.20)	3.96 3.88	6.89 6.88

で得られた。次いでこのニトロ体 I—VI を SnCl₂ と HCl で還元して対応するアミノ体 (VII—XII) とした。詳細は Chart 2 と Table I に示す。

次にアミノ体 VII—XII にエーテル溶媒中 *p*-chlorophenyl isocyanate⁷⁾ を加え 1 時間反応せしめて A 型、B 型の carbanilide 体 (XIII—XVIII) を合成した。詳細は Chart 3 と Table II に示す。

最後に C 型、D 型化合物として 4-aminodiphenylamine,⁸⁾ (I'), 4-amino-4'-methyldiphenylamine⁹⁾ (II'), 4-amino-4'-chlorodiphenyl sulfide⁹⁾ (III') 4-amino-4'-chlorodiphenyl ether⁹⁾ (IV') のエーテル溶媒中。

前記と同様 *p*-chlorophenyl isocyanate を作用せしめそれぞれ対応する carbanilides (XIX—XXI) を、また続いて 2-amino-4,4'-dichlorodiphenylamine (IV') 2-amino-4,4'-dichlorodiphenyl sulfide⁹⁾ (V') 2-amino-4,4'-difluorodiphenyl ether (VI') にも前記と同様 *p*-chlorophenyl isocyanate を反応せしめて前記の C 型とは異なった *o* 位に反応した carbanilide (XXII—XXIV) を合成した。詳細は Chart 4 と Table II に示す。

7) 梅沢純夫 “実験有機化学” Vol. 141, 173 (1972).

8) C.F. Hallen, A. Bell, *Org. Synthes*, **24**, 94 (1944).

9) a) I. Gioldberg, *Ber*, **40**, 4541 (1907); b) F. Ollmann, R. Pahrman, *Ber*, **4**, 9750 (1908).

10) B.L. Freedlender, *Proc. Soc Exptl Biol Med*, **63**, 36 (1946).

Chart 4

TABLE III. Antifungal Activity (MIC: mcg/ml) of XIII—XXIV

Sample	micro-organisms							
	<i>M. gypseum</i> ^{a)} IFM 4044	<i>T. rubrum</i> ^{a)} IFM 4074	<i>C. albicans</i> ^{b)} IFM 4080	<i>M. canis</i> ^{b)} IFM 403	<i>S. cerevisiae</i> ^{a)} IFM 4060	<i>A. niger</i> ^{a)} IFM 4013	<i>E. floccosum</i> ^{a)} IFM 4029	<i>T. mentagrophytes</i> ^{a)} SHIKANO
A XIII	50	50	50	6.25	50	50	3.13	25
XIV	100	100	100	100	100	>100	>100	50
XV	50	50	50	1.56	100	50	3.13	25
B XVI	50	25	50	0.2	100	100	50	50
XVII	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100	50
XVIII	>100	>100	>100	>100	>100	100	>100	50
C XIX	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	50
XX	>100	>50	>100	>50	>100	>50	>50	>50
XXI	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>50
D XXII	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
XXIII	12.5	50	100	12.5	100	100	100	6.25
XXIV	12.5	50	100	50	100	100	100	12.5

a) cultivated for 2 weeks at 37° b) cultivated for 48 hr at 24°

以上合成した化合物の 12 についての抗菌試験の結果は Table III, IV に示す。又 Table III, IV の結果より次の事がいえる。

AB 型について

(1) 真菌類に対しては化合物 XIII, XV, XVI が *Microsporium canis* IF 403 に対し強い抗菌力を表わし、特に XVI は 0.2 mcg/ml の濃度で有効であり、ついで XIII XV は *Epidermophyton floccosum* IFM に対する発育阻止濃度 (MIC) は 3.13 mcg/ml であった。それ以外は全体的に著明な抗真菌活性は認められなかった。

(2) 細菌類——グラム陰性菌に対する抗菌活性は一般的に低い、グラム陽性菌についてみれば Table III に示すように *Staphylococcus aureus* の各菌株, *Sarcina lutea* PCT 1001, *Bacillus subtilis* ATCC 663, *Bacillus cereus* IAM 1729 等に対して化合物 XV, XVI, XVII, XVIII はかなり高い抗菌性を示すことが明かである。また α -naphthyl ether 型よりも β -naphthyl ether 型がやや強い抗菌活性を示している。

C 型は真菌、細菌類共に D 型にくらべ抗微生物活性は低い。D 型の XXII, XXIV は *Microsporium gypseum* IFM, 4044, *Tricophyton mentagrophytes* に対し 26.2—12.5 mcg/ml で有効であった。又抗細菌試験の結果グラム

TABLE IV. Antibacterial Activity (MIC: mcg/ml) of XIII—XXIV

Sample		Micro-organisms						
		<i>Staphyl-ocococcus</i> ^{a)} <i>aureus</i> 209P	<i>S. aureus</i> ^{a)} SMITH	<i>S. aureus</i> ^{a)} YS.	<i>S. epider-midis</i> ^{a)} ATCC 12228	<i>Sarcina</i> ^{a)} <i>lutea</i> PCI 1001	<i>Bacillus</i> ^{a)} <i>subtilis</i> ATCC 6633	<i>B. cereus</i> ^{a)} IAM 1729
A	XIII	100	100	100	100	100	100	100
	XIV	25	50	50	50	12.5	25	6.25
	XV	3.13	3.13	3.13	50	3.13	12.5	3.13
B	XVI	0.78	1.56	1.56	25	3.13	10.5	1.56
	XVII	12.5	6.25	3.13	25	0.78	12.5	12.5
	XVIII	83.13	3.13	1.56	12.5	3.13	3.13	3.13
C	XIX	100	100	100	50	50	50	50
	XX	100	100	100	100	100	100	100
	XXI	100	100	100	100	100	100	50
D	XXII	12.5	12.5	12.5	25	3.13	12.5	25
	XXIII	1.56	1.56	1.56	3.13	0.78	1.56	1.56
	XXIV	1.56	0.78	1.56	1.56	1.50	1.56	0.78
A.B.P.C ^{b)}		0.1	0.1	5.0	0.39	0.025	0.025	25

Sample		Micro-organisms					
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> ^{a)} Atcc 10031	<i>Escherichia coli</i> ^{a)} K12	<i>Salmonella enteritidis</i> ^{a)} KB-21	<i>Shigella flexneri</i> ^{a)} KOMAGOME A	<i>Proteus vulgaris</i> ^{a)} OX-19	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ^{a)} IFO 3901
A	XIII	100	100	100	100	100	100
	XIV	25	50	25	50	50	50
	XV	100	100	100	100	100	50
B	XVI	100	100	100	100	100	100
	XVII	50	50	25	50	50	50
	XVIII	100	100	100	100	100	100
C	XIX	50	50	50	50	50	50
	XX	100	100	100	100	100	100
	XXI	50	25	25	50	50	50
D	XXII	50	50	25	25	25	50
	XXIII	100	100	100	100	100	100
	XXIV	100	100	100	100	100	100
A.B.P.C ^{b)}		6.25	12.5	25	3.13	6.23	100

a) cultivated for 48 hr at 37° b) A.B.P.C.: amino benzyl penicillin

陽性の *staphylococcus aureus* の各菌株に対する XXII, XXIII, XXIV の MIC は 0.78—3.13 mcg/ml であった。ジフェニルエーテル型である C 型, D 型誘導体では明らかに構造による抗菌力の相違が見られ D 型の方により強い抗菌活性を認めた。

実験の部

4-Halo-2-nitrophenyl α - および β -Naphthyl Ether 類 (I—VI)——無水のダイグライム 50 ml に徐々に 66% NaH 1.67 g を加え, その中に α および β -naphthol 6.5 g (0.045 mole) を少量ずつ加え, 水素の発生がやんだ後-

2-chloro-5-fluoro-(bromo)-nitrobenzene および 2,5-dichloronitrobenzene おのの 0.0225 mole を加え, 75° に加熱し, さらに 110° で 45 分加熱し, 冷後反応混合物を水中に注ぎ, 析出した結晶を濾取し, 乾燥後, ベンゾールを溶媒としてカラムクロマトグラフィーに付し, 第一フラクションよりの結晶をいずれも, EtOH で再結晶, 詳細は Table I に示す.

2-Amino-4-halo α -および β -Naphthyl Ether (VII—XII) ニトロ化合物 I—VI, おのの 0.008 ml の EtOH 溶液を $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 6.2 g (0.072 mole) と conc. HCl 25 ml に徐々に加え, 水浴上 80°, 3 時間加熱, 攪拌後, 減圧濃縮し, 50% NaOH で強アルカリ性とし, エーテルで抽出, Na_2SO_4 で乾燥, 濾過後エーテルを留去, 粗結晶をベンゾールで精製シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製 EtOH で再結晶, 詳細は Table I に示す.

4-Chloro-3'-halo-2'-(α -および β -Naphthyloxy)carbanilide (XIII—XVIII) 原料アミノ体 (VII—XII) 0.005 mole のエーテル溶液に *p*-chlorophenyl isocyanate 0.005 mole のエーテル溶液を室温, 攪拌下滴加, 後 1 時間還流し, 析出した結晶を濾取し, エーテルで洗浄, EtOH で再結晶. 詳細は Table II に示す.

2-および 4-(4-Chlorophenoxy)carbanilides 類 (XIX—XXIV) 4-Amino-および 4-amino-4'-methyldiphenylamine, 4-amino-4'-chlorodiphenyl sulfide, 4-amino-4'-chlorodiphenyl ether のエーテル溶液および 2-amino-4,4'-dichlorodiphenylamine, 2-amino-4,4'-dichloro diphenyl sulfide, 2-amino-4,4'-difluoro diphenyl ether のエーテル溶液に前記と同様 *p*-chlorophenyl isocyanate を反応せしめて同様処理す. 詳細は Table V に示す.

抗菌活性測定 被検菌——細菌 *Staphylococcus aureus* 209 P, *staphylococcus aureus* SMITH, *S. aureus* Ys, *S. epidermidis* ATCC 1228, *Sarcina lutea* Pcr 1001, *Bacillus subtilis*, ATCC 6633, *B. cereus* IAM 1729, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 10031, *Escherichia coli* K12, *Salmonella enteritidis* KB21, *Shigella flexneri*, *Komagomea*, *Proteus vulgaris*, OX 19, *Pseudomonas aeruginosa* IFO 3901,

真菌——*Microsporum gypseum* IF4044, *M. Canis* IF 403, *Tricophyton rubrum* IFM4074, *J. mentagrophytes* KAJNO *Epidermophyton floccosum* IFM4029, *Aspergillus niger* IFM4013, *Saccharmyces cerevisiae* IFM4060, *Candida albicans* IF4080,

培地と培養条件 細菌はハートインフュージョン寒天培地で 37°, 48 hr, 培養, 真菌はサbroー斜面培地 27° 培養 2 週間培養して判定した.

測定法——日本化学療法学会標準法で, 細菌は第 1 報¹¹⁾ 真菌は第 2 報¹²⁾ と同一方法によった.

TABLE V

Compound.	X	Y	Yield (%)	Apperance	mp (°C)	Formula	Analysis (%)		
							Calcd. Found		
							C	H	N
XIX	N H	H	75	white needles	243—244	C ₁₉ H ₁₆ ON ₃ Cl	67.56 (67.41)	4.77 4.71	12.44 12.31)
XX	N H	CH ₃	65	white needles	250—251	C ₂₀ H ₁₈ ON ₃ Cl	68.28 (68.11)	5.16 5.01	11.94 11.71)
XXI	S	Cl	75	yellow needles	238—240	C ₁₉ H ₁₄ ON ₂ SCl ₂	58.62 (59.12)	3.63 3.62	7.20 7.11)
XXII	N H	Cl	80	colores needles	218—220	C ₁₉ H ₁₄ ON ₃ Cl ₃	56.11 (56.10)	3.47 3.37	10.33 10.27)
XXIII	S	Cl	85	yellow needles	128—130	C ₁₉ H ₁₃ ON ₂ SCl ₃	53.85 (53.25)	3.09 3.11	6.61 6.51)
XXIV	O	F	75	white yellow	109—111	C ₁₉ H ₁₃ O ₂ N ₂ F ₂ Cl	60.89 (60.19)	3.50 3.45	7.47 7.39)

謝辞 抗菌試験は三井製薬細菌研究所にまた元素分析に名城大学元素分析センターに御願いしました. 謝意を表します.

11) 濱田喜樹, 伊藤義雄, 薬誌, **87**, 797 (1967).

12) 濱田喜樹, 富田扶美子, 薬誌, **88**, 1361 (1968).