U. D. C. 547.659.1'783'532:615.782

276. 藤村 一, 杉井通泰, 菅 敬二郎, 石川正昭: テトラリン誘導体の
合成並びに薬理学的研究 (第3報)

Hajime Fujimura, Michiyasu Sugii, Keijiro Suga, and Masaaki Ishikawa:

Studies on Syntheses and Pharmacological Action of Tetralin Derivatives. III.

(Institute for Chemical Research, and Department of Pharmacology, Medical Faculty,
University of Kyoto)

5-Phenyl-5-(β -tetralyl)hydantoin (III), -3-methylhydantoin (IV), -thiohydantoin (V), and -3-methylthiohydantoin (VI) were prepared and their anticonvulsant action (electric shock and Pentetrazol) was examined with the corresponding 5-diphenyl derivatives as the control. These compounds were inferior to 5,5-diphenylhydantoin and did not show any convulsant action except (V), which only suppressed electric shock in doses above that of LD₅₀.

(Received July 10, 1956)

ヒダントイン誘導体中 Nirvanol (5-ethyl-5-phenylhydantoin) が初めて実用に供されてから, Dilantin (5,5-diphenylhydantoin) や Mesantoin (5-ethyl-5-phenyl-3-methylhydantoin) 等が抗痙攣殊に抗癲癇薬として出現している。

今回著者等は 5,5-diphenylhydantoin (以下 diph. hydt. と略) のフェニル 1 個を α - β -tetralyl と置換し, 更に 2 位のカルボニルをチオカルボニルに, また 3 位にメチルを導入して下記 4 種 (III~VI) の新誘導体を合成したので diph. hydt. 及び新テトラリン誘導体に各々対応するジフェニル誘導体 (IV', V', VI') を対照として, その抗痙攣作用を比較検討した所, 何れも予期に反してその作用非常に微弱または消失するのを認め, 既知の diph. hydt. とは著しく異なることを知った。

実験の部

合成

α - β -Tetralyl benzyl ketone (I) テトラリン 38 g, フェニル酢酸クロライド 45 g を CS₂ 200 cc に溶解し, 10° 以下にて, 無水塩化アルミニウム 50 g を徐々に攪拌しつつ加える。投入後 3 時間攪拌を続け, 反応混合物を氷水中に注加, 一夜放置, 結晶析出す。結晶を濾取, さらに CS₂ を留去すれば結晶を得。全結晶を集め

タノールより再結晶. 収量 68 g, mp 82~84° (エタノールより). $C_{15}H_{15}O$ 計算値 C 86.36, H 7.24, 実験値 C 86.13, H 7.35.

(α - β -Tetralyl) phenyl α -diketone (II) (I) 60 g, ジオキサン 120 cc, SeO_2 26 g, 水 5 cc の混合物を 6 時間還流, 冷後沈澱を濾別, ジオキサンを減圧で留去すれば結晶を得. アセトンに溶解し, 不溶物を濾別, アセトンを留去, 得られた結晶をエタノールより再結晶. 収量 45 g, mp 72~74°, 黄色板状結晶 (エタノールより). $C_{19}H_{16}O_2$ 計算値 C 81.79, H 6.09, 実験値 C 81.59, H 6.01.

5-Phenyl-5-(α - β -tetralyl) hydantoin (III) (II) 16 g, 尿素 8 g, エタノール 250 cc, KOH 20 g の混合物を水浴上で 3 時間還流, 冷後反応液を水 1.2 L 中に注入, 一夜放置後沈澱を濾去, 濾液に CO_2 を通じ, 析出した結晶を濾取. 収量 10 g, mp 241~243° (エタノールより). $C_{19}H_{18}O_2N_2$ 計算値 C 74.49, H 5.92, N 9.15, 実験値 C 74.72, H 6.05, N 9.22.

5-Phenyl-5-(α - β -tetralyl)-3-methylhydantoin (IV) (III) 6.1 g を 5% NaOH 20 cc に溶解, 攪拌しつつジメチル硫酸 3 g を滴下. 滴下後なお 30 分攪拌を続け析出した結晶を濾取水洗. 収量 6.3 g, mp 215~217° (エタノールより). $C_{20}H_{20}N_2O_2$ 計算値 C 74.97, H 6.29, N 8.74, 実験値 C 74.72, H 6.09, N 8.83.

5-Phenyl-5-(α - β -tetralyl) thiohydantoin (V) (II) 6 g, チオ尿素 5 g, エタノール 80 cc, KOH 2 g を (III) の場合と同様に反応処理. 収量 4 g, mp 208~210° (エタノールより). $C_{19}H_{18}ON_2S$ 計算値 C 70.79, H 5.63, N 8.67, 実験値 C 70.68, H 5.99, N 8.87.

5-Phenyl-5-(α - β -tetralyl)-3-methylthiohydantoin (VI) (II) 15 g, エタノール 150 cc, メチルチオ尿素 6 g, KOH 15 g を (III) の場合と同様に反応処理. 収量 8 g, mp 190~191° (エタノールより). $C_{20}H_{20}ON_2S$ 計算値 C 71.41, H 5.99, N 8.33, 実験値 C 71.43, H 6.19, N 8.50.

薬理試験

実験方法 実験動物としては体重 12~15 g の健康成熟マウスを用い, 10 匹を一群として観察した. 薬物は水に難溶性のものは 1%トラガント懸濁液としてマウスの腹腔内に注射した.

電撃痙攣に対する抗痙攣作用の検討には Toman^等の方法に倣った刺戟装置を用い, 60 サイクルの正弦波交流を 0.4 秒間, 外抵抗に無関係に両角膜に接触した電極を通して通電したが, 正常マウスの実験によれば通電時間を 0.4 秒とする時 60 mA の通電で確実に全身の強直性の大発作型痙攣を来し, 痙攣を起したものは死亡するのが通常であつて, 痙攣後生存するものは極めて希れである. 薬物の作用強度の比較には 80 mA の通電を行い, 痙攣が抑制され, 且つ死亡を免れたものを陽性とした. 実際には電気刺戟は薬物を投与してから 10 分後に行い, 電撃痙攣の伸張筋強直相を目標として 50%痙攣防禦量 (ED_{50}) を求めた. 一方ペンテトラゾールに対する抗痙攣作用の検討には, 予め被検薬物をマウス腹腔内に投与して 10 分後にペンテトラゾールの確実致死量を投与してその後における痙攣抑制の程度或いは痙攣による致死率の変化に就いて観察した.

電撃痙攣に対する抑制作用 成績の概要は Table I に示す通りである. 即ち diph. hydt. Na は電撃による強直性痙攣に対して著しい抑制作用を示しているが, この場合マウスは殆んど前例なき拮抗性痙攣を示した. (V) 及び (V') に於いては何れも LD_{50} 以上を投与して漸く痙攣抑制作用を認めたに過ぎず, その他は全く抗痙攣作用を有しない.

Table I. Anticonvulsive Activity and Acute Toxicity

Compound	ED_{50} * (95% limits) mg./10 g. i. p.	LD_{50} (95% limits) mg./10 g. i. p.
Diphenylhydantoin**	0.22 (0.13~0.35)	2.15 (1.33~3.84)
(III)**	(-)	5.6 (3.81~8.23)
(IV')	(-)	4.0 (2.74~5.84)
(IV)	(-)	≥ 50.0
(V')**	1.65 (1.38~1.98)	1.15 (0.75~1.76)
(V)**	6.2 (5.25~7.32)	2.7 (1.86~3.92)
(VI')	(-)	1.7 (1.18~2.45)
(VI)	(-)	≥ 50.0

* Inhibition against convulsion induced by electroshock.

** applied as sodium salt.

(-) indicate no effect.

ペンテトラゾールに対する抗痙攣作用 ペンテトラゾール 1.2 mg/10 g を腹腔内注射すると 3~6 min 後に拮抗性痙攣が現われ, 続いて強直性痙攣を来して全例 20 分以内に斃死する. そして被検薬物を投与しても総て上記の痙攣発現及び致死率に対する抑制効果を認め得なかつた. なおこの場合 diph. hydt. も 2 mg/10 g を投与して約 10%の痙攣抑制を示したに過ぎない.

4. 一般中毒症状 何れの被検薬も致死量に至る迄は認むべき症状を現わさないが, 致死量以上の大量投与に

1) Toman, Swinyard, Goodman: J. Neurophysiol. 9, 231(1946).

よつて最初興奮, 歩行失調, 次で麻痺状を呈して, 遂に呼吸麻痺を来して死亡する。痙攣は非常に軽いかまたは現われない場合が多い。(IV) 及び (VI) は 50 mg/10 g の投与でも何等の異常を認めず, 恐らく殆んど吸収されていらないのではないと思われる。今マウス腹腔内投与時の LD_{50} を示すと Table I の如くなる。

総括 5-phenyl-5-(*ar*- β -tetralyl)hydantoin (III), 5-phenyl-5-(*ar*- β -tetralyl)-3-methylhydantoin (IV), 5-phenyl-5-(*ar*- β -tetralyl)thiohydantoin (V), 5-phenyl-5-(*ar*- β -tetralyl)-3-methylthiohydantoin (VI) を合成し, 各対応せる 5-diphenyl 誘導体を対照としてその抗痙攣作用(抗電撃作用, 並びに抗ペンテトラゾール作用)を検したが, diph. hydt. に対して著しく劣り, (V) を除いては他は総てその作用を認め得なかつた。(V) も LD_{50} 以上で電撃による痙攣のみを抑制したに過ぎない。

京都大学化学研究所 京都大学医学部薬理学教室

U. D. C. 547.789.3'853.7 : 542.944 : 577.164.111

277. 平野 弘: Thiamine-Thiazolone 同族体のブロム化反応
(Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 第 78 報*)

Hiroshi Hirano: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. LXXVIII.
Bromination of Thiamine Thiazolone Homologs.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.**)

Bromination of thiaminethiazolone (I) afforded a monobromo derivative, assumed to be 3-(2-methyl-4-aminol-5-pyrimidinylmethyl)-3 α -methyl-6 α -bromotetrahydrofuro-[2,3-*d*]thiazolin-2-one (IV). Both thiaminethiazolone acetate (V) and its 5-methyl homolog (VI) form a compound not containing bromine but one oxygen more than the original compounds by the action of bromine and the compound is assumed to be a 4,5-epoxy compound (VI and VII).

(Received July 12, 1956)

Klein 等¹⁾ は thiazolin-2-one にクロロホルム溶媒中ブロムを作用させてモノブロム体を得たが, これは 2, 5-dibromothiazole から誘導したものとよく一致したので, その構造は 5-bromothiazolin-2-one であると報告した。著者は 3-ethyl-4-phenylthiazolin-2-one のブロム化反応を行い組成式 C₁₁H₁₀ONBrS に相当するモノブロム置換体を得たが, これは上記 Klein 等の実験結果に照らし原料の 5-ブロム置換体 3-ethyl-4-phenyl-5-bromothiazolin-2-one と推定される。これらはいずれも thiazole 環 5 位に置換基のない場合であるが, 5 位に置換基を持つている thiamine-thiazolone*** (以下 B₁-thiazolone と記す) またはその同族体についてブロム化反応を試みたところ前記とは異なり, 三の新知見が得られた。B₁-thiazolone (I) をクロロホルム中に浮遊させて 1 mol のブロムを作用させると mp 171°(decomp) の結晶が得られる。これを炭酸アルカリで処理すると mp 162° の結晶となり, その組成は原料中 1 個の水素原子がブロムによつて置換されたモノブロム置換体 C₁₂H₁₅O₂N₄BrS に相当し, ブロム水素酸の作用によりさきの mp 171°(decomp) の物質に変ることから mp 171° の物質は mp 162° の物質のブロム水素酸塩と考えられる。mp 162° の物質はピリジン中無水酢酸でアセチル化を試みてもアセテートを生成することなく原料の回収に終るので 5 位の β -水酸基に異状の起つたことが認められるが, 本物質を希エタノール中亜鉛末で脱ブロム化反応を行うともとの B₁-thiazolone を再生する。また別にさきに報告²⁾ した tetrahydrofurothiazolinone 化合物(II)に同様の条件でブロム化反応を行つても B₁-thiazolone から

* 本研究は, 松川泰三: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (Taizo Matsukawa: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds) の一部である。第 77 報: 本誌 76, 706(1956)。

** Jusonishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) G. Klein, B. Prijs: Helv. Chim. Acta 37, 2057(1954).

2) 平野: 本誌 74, 56(1954).

*** IUPAC 制定の命名法に従えば thiamine-thiazolinone であるが, 略名であるから従来慣用に従う。