合物の中では heptylcyclohexane が thiourea adduct を作り、分子比が 1 : 6.1 であり、turmerone の構造が長さの点では妥当なものであることがわかる。

thiourea adduct による安定化はさきに 9-oxocamphor の例を報告した¹⁾が、turmerone のように空気中で重合するものがチオ尿素の六角の格子の中に入って完全に安定化されることが明らかになった。これは turmerone がチオ尿素の格子の中に入って反応を起し得ないためであろう。

この方法は油状のものをその薬理的効果を変えずに安定な結晶および錠剤とする方法であり、また刺激性を少なくする方法としてこれを製剤に応用しうる。

終りに本研究に御鞭撻を賜った桑田研究所長、渡辺部長、笹川、神沢両主任研究員に謹謝し、実験の一部を担当された横谷、神尾、西川、奥戸、島、仲町、加藤の諸氏、元素分析室の方々に感謝する。

武田薬品工業株式会社研究所

UDC 547.496.3 : 541.486 : 615.412-011

137. 美間博之：Inclusion Compound の医薬への応用 (第4報*)

Thiourea Adduct の加圧による変化

Hiroyuki Mima : Pharmaceutical Applications of Inclusion Compounds. IV. Change of Thiourea Adduct Lattice by Pressure.

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

Infrared spectrum of isoöctane-thiourea adduct in KBr disk showed that the adduct was already decomposed. In order to examine the assumption of Stewart that thiourea adduct is probably decomposed by compression, thiourea adducts of 10 compounds were prepared and their infrared absorption spectra were measured in KBr disk, examining absorptions at 13.75 and 13.9 μ for the evidence of decomposition. It was thereby found that thiourea adducts other than those of camphor, 9-oxocamphor, turmerone, and decalin underwent decomposition. When KBr disks of these adducts were prepared without evacuation, the disks powdered, and infrared spectra measured in Nujol, decomposition did not occur in adducts other than those of isoöctane and carbon tetrachloride. Since their behaviour towards decomposition is different according to the kind of guest molecule and the decomposition differs according to whether the adduct is pressed under the atmospheric or diminished pressure, this decomposition is not due to destruction of crystal lattice by compression but the liberation of volatile molecules due to degree of evacuation and generation of heat by compression leaving thiourea in rhombic state. The fact that adducts formed from non-volatile compounds do not undergo change on compression was confirmed by thermal analysis. This was also proved by the fact that 9-oxocamphor-thiourea adduct formed a stable tablet.

(Received November 12, 1958)

Inclusion compound が医薬品の結晶化、安定化の方法として用いられることは既報の 9-oxocamphor¹⁾,

* 薬学会近畿支部総会に発表 (1958 年). 第3報: 本誌 79 644(1959).

** Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 美間: 本誌 77, 1196(1957).

ascaridol,²⁾ turmerone³⁾ などのほかに非イオン活性剤の固化⁴⁾, 不飽和脂肪酸の安定化⁵⁾ などに見られる. このような医薬品が安定な結晶になった場合, 当然問題になるのはこれを錠剤に成形しうかどうかである.

錠剤化の場合主薬と賦形薬との均一な混合や果粒の成形などの問題があるが, 尿素, チオ尿素の adduct はいずれも水や有機溶媒と混和されたとき解離する危険を現わすので, そのような操作はこれを避けねばならぬ. adduct をそのまま錠剤機にかけるか, 賦形薬と混合して錠剤に成形する場合, 錠剤にするための加圧によつて inclusion compound の結晶格子が変化するかどうかは興味ある問題である. Stewart⁶⁾ は尿素, チオ尿素の IR を種々の alkali halide を用いた錠剤法で検討し, 両者の間に反応が起つてゐることを認めたが, その中で 2,2,4-trimethylpentane (isooctane) の thiourea complex を alkali halide と錠剤に成形したところ, complex lattice が圧力によつて破壊されるために thiourea が元の rhombic の結晶になるらしいと報告した. したがつてこれによれば thiourea adduct の rhombohedral の構造が加圧によつて rhombic の結晶に変わることが考えられる. もしこれが事実であれば inclusion compound は錠剤にすることが困難となる. この点を確かめるために著者は各種の thiourea adduct をつくり, KBr 錠剤法で加圧成形した場合の complex-lattice の変化を IR スペクトルから観察し, isooctane-thiourea adduct が破壊される原因を追求した.

実験方法および結果

1) Thiourea adduct の製法

Schlenk⁷⁾ および既報の方法¹⁻³⁾ にしたがひ, チオ尿素の MeOH 溶液に CCl₄, cyclohexane, cyclohexanol, cyclohexanone, decalin, *d*-camphor, 9-oxocamphor, ascaridol, turmerone および isooctane を混じて得られる針状結晶を濾過してこれらの thiourea adduct をつくつた. 得られた結晶は X 線回折および IR スペクトルからいずれも rhombohedral の inclusion compound である. なお X 線粉末回折は Seifert 社の Isodebye flex II 型を用い, IR スペクトルは Perkin-Elmer Model 21 赤外分光光度計を用いて測定された.

2) KBr 錠剤法による赤外吸収スペクトル

上記各種の thiourea adduct をそれぞれ約 10 mg とつて KBr 50 mg と混合し, KBr 錠剤機に入れ, 減圧度 1 mm Hg で減圧にしながら油圧プレスで 16 ton/cm² まで加圧成形し, その IR スペクトルをとつた. thiourea adduct はいずれも 13.9 μ に強い吸収があるが, チオ尿素は C-N の stretching による 13.75 μ に吸収極大がある. したがつてもし thiourea adduct が破壊されると 13.75 μ に吸収のある rhombic のチオ尿素になる. これは X 線回折からも証明される. 上記各種 thiourea adduct はそのままでは Nujol mull 中で測定するときいずれも 13.9 μ に極大を示すが, KBr 錠剤機にかけると camphor, 9-oxocamphor, turmerone, decalin 以外はいずれも分解し, 13.9 μ の吸収が減少して 13.75 μ の吸収が増大する (Fig. 1).

3) 加圧による thiourea adduct の IR スペクトルの変化

KBr 錠剤法によつて大部分の thiourea adduct は破壊され, camphor, 9-oxocamphor adduct は変化しなかつたが, その原因を明らかにするため, 各 thiourea adduct を減圧にせずそのまま 16 ton/cm² に加圧して錠剤を成形し, つぎに粉碎し Nujol 中で IR を測定した. 13~14 μ の吸収を調べると 9-oxocamphor, camphor はもちろん ascaridol, cyclohexane, cyclohexanol, cyclohexanone, decalin はいずれも変化を示さない. しかし CCl₄ と isooctane は分解してチオ尿素になり, 内容はとんでしまつてゐることがわかつた (Fig. 1). つぎに isooctane-thiourea adduct について 8, 10, 14 ton/cm² で加圧した場合の変化を調べると 10 ton/cm² で分解することが観察された (Fig. 2).

このように guest molecule によつて分解が同一でないことおよび同じ圧力をかけても常圧と減圧の場合でその様子が異なることは, 圧力による complex-lattice の崩壊が原因ではなく, 加圧による発熱および減圧度によつて guest molecule がとび出し, 後に残つたチオ尿素が rhombic の結晶になるためと想像した.

4) Thiourea adduct の熱分析

上記各種 thiourea adduct がどの位の温度で分解するかを調べるため, 東工試式熱天秤を用い, 温度と減失量から各 thiourea adduct 50 mg の分解温度を測定した. その結果を Fig. 3 に示す. 分解温度以下の減失は結晶に付着した溶媒または guest molecule の揮発によるものであり, 分解温度における減失率は

$$\frac{\text{guest molecule}}{\text{guest molecule} + \text{thiourea}} \times 100$$

にはば一致する. この結果 CCl₄, cyclohexane, isooctane はいずれも常温で揮発し, adduct は分解して rhombic のチオ尿素になる. ただし cyclohexane は揮発速度が他の 2 つにくらべて非常に遅く, 測定に数日を要する. 9-oxocamphor は 80°, camphor は 65°, turmerone は 95°, decalin は 58°, ascaridole は 70°,

2) 美間: 本誌 78, 993(1958).

3) 美間: 本誌 79, 644(1959).

4) Barker, Rananto: J. Am. Oil Chem. Soc. 32, 249(1955).

5) Schlenk, Holman: J. Am. Chem. Soc. 72, 5001(1950).

6) Stewart: J. Chem. Phys. 26, 248(1957).

7) Schlenk: Ann. 573, 142(1951).

Fig. 1. Infrared Absorption Spectra of Thiourea Adducts at 12~15 μ Fig. 2. Infrared Absorption Spectra of Isooctane-Thiourea Adduct
(Nujol mull after pressed 8~14 ton/cm²)

cyclohexanone は 60°, cyclohexanol は 75° でいずれも guest molecule がとび出して rhombic のチオ尿素が残る。このチオ尿素はその融点 180° で熔融する。常温で分解する adduct は結晶に付着しているものの揮発か, adduct 内の guest molecule がぬけ出しているのか区別することが困難である。重量の減失速度は一般にきわめてゆっくりで、その減失率と時間との関係を Fig. 4 に示す。

5) 9-Oxocamphor-thiourea adduct 錠剤の経日変化

以上の結果から加圧によって 9-oxocamphor-thiourea adduct は崩壊しないことがわかったので、9-oxocamphor-thiourea adduct およびこれに澱粉、乳糖を混じたものの錠剤を手動式錠剤機で打錠し、その中の 9-oxocamphor の経日変化をアトメトリーで定量したが、打錠による分解および経日による減少は全く見られず、3 カ月後もその含量に変化はみられなかった。

Fig. 3. Pyrolysis of Thiourea Adducts (1)

Fig. 4. Pyrolysis of Thiourea Adducts (2)

考 察

thiourea adduct の rhombohedral の結晶格子が加圧によつてこわれるのではないかという Stewart の説は各種化合物の thiourea adduct の加圧試験とその熱分析の結果からあやまりであり、加圧によつて崩壊するのではなく減圧度および加圧による発熱のために、揮発しやすい guest molecule がとび出して空になったチオ尿素の格子が rhombic になるためであることが明らかになった。したがつて結晶格子が 16 ton/cm^2 程度の圧力ではこわれないことがわかつた。

加圧による発熱の温度の測定は錠剤機の杵のさきに銅-コンスタンタンの熱電対をうめ込んで自動的に記録する方法で行つてみたが、錠剤機やそれに付属するものがすべて鉄製で熱の伝導がよく、しかも加圧する錠剤に比べて大きいので発熱を的確にとらえて測定することが困難な上に、加圧によつて杵のさきが拡がり測定が不可能なので成功しなかつた。

thiourea adduct の分解点については報告がなく、urea adduct についての報告^{8,9)}しか見られないし、これもその性格がわかつていない。著者はさきに 9-oxocamphor-thiourea adduct の分解点を 161° と報告したりがこの度各種 thiourea adduct の熱分析を行つてみた結果従来のような分解点の概念とは全く異なり、ある温度できわめて徐々に guest molecule がぬけ出して行くことが明らかになつた。この速度は温度を上げると速くなるし下げるとぬけ出して行かなくなる。したがつて 9-oxocamphor のように 80° で非常に長時間かかつてぬけ出ていくものの分解点を従来のように比較的短時間に温度を上昇させて測定すると実際の分解点より高い温度で

8) Knight, *et al.*: *Anal. Chem.* **24**, 1331(1952). 9) Swern: *Ind. Eng. Chem.* **47**, 216(1955).

急激に guest molecule がとび出して分解し, しかも guest molecule とチオ尿素の混合物が熔融するのでこの温度を分解点とみなしたものと考える。

錠剤加圧による thiourea adduct の分解の原因は減圧度と温度および時間とによつて channel に一列に並んだ guest molecule が揮発または昇華してぬけ出すか否かにある。iso-octane のように 15° でも徐々にぬけ出すものは加圧による発熱によつても急速にぬけ出すし, cyclohexanone のように 60° で徐々にぬけ出すものは減圧度 1 mmHg で加圧するとぬけ出すが常圧で加圧しただけではとび出さず, 9-oxocamphor に至つては減圧で加圧しても変らない。

以上の結果 9-oxocamphor を始めとする数種医薬品は 2 ton/tab. 程度の普通の錠剤機での加圧¹⁰⁾ ではなんらの変化も受けないことが確認された。

本研究に御指導御鞭撻を賜つた桑田研究所長, 渡辺第 3 部長, 山田錠剤課長, 神沢主任研究員に謹謝するとともに実験の一部を担当された神尾, 西川, 奥戸, 仲町, 中田, 加藤の諸氏に感謝する。

武田薬品工業株式会社研究所

10) 朝比奈, 並木, 吉田: 本誌 74, 1387(1954).

UDC 547.544 : 576.852.211.095.18

138. 石館守三**, 南原利夫***: 抗酸性菌に対する化学療法剤の研究 (第 14 報*) 2-Sulfonyloxyethyl Sulfone 類の抗菌性について

Morizo Ishidate, Toshio Nambara: Studies on Chemotherapeutics for
Acid-fast Bacilli. XIV. On the Bacteriostatic Activity of
Compounds Related to 2-Sulfonyloxyethyl Sulfone.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo** and Pharmaceutical
Institute, Medical Faculty, University of Hokkaido***)

As compounds having the ability to sulfonethylylate nucleophilic groups, 36 kinds of compound of the general formulae $R-SO_2CH_2CH_2OSO_2R'$ and $R-SO_2CH_2CH_2OP(O)(OC_6H_5)_2$ ($R = CH_3, C_6H_5, p-CH_3C_6H_4, p-CH_3CONHC_6H_4, p-NO_2C_6H_4, 2,4-(NO_2)_2C_6H_3, p-HOOC_6H_4, p-CH_3OOC_6H_4$; $R' = CH_3, C_6H_5, p-CH_3C_6H_4, p-CH_3CONHC_6H_4, p-ClC_6H_4, p-BrC_6H_4$) were prepared and their antibacterial action against *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli*, and reaction velocity with sodium thiosulfate were examined. In general, these compounds were found to have a fair antibacterial activity against *Staph. aureus* and *E. coli*, especially the compound where R is *p*-nitrophenyl group. It is interesting that the reaction of this compound with sodium thiosulfate is far faster than the other compounds. It was found that the affinity of this series of compounds to SH group is due to the activity of secondary vinyl sulfone group same as in 2-haloethyl sulfones.

(Received November 14, 1958)

著者等はさきに 2-chloroethyl sulfone および vinyl sulfone 類の抗菌性を検討して両者がほぼ同程度の抗菌力を有することを認め, 前者の SH 基に対する親和性はハロゲン水素が脱離して二次的に生成する α, β -不飽和スルホン構造の活性に基づくことを報告した¹⁾。今回はさらに本研究の一環としてこの種の抗菌機作に基づく薬剤の新しい分野への発展を意図し, 同様に求核性基を容易に sulfonethylation する可能性を有するものとして前記の 2 位のハロゲンをスルホン酸エステルに置きかえた 2-sulfonyloxyethyl sulfone 類をとりあげて SH

* 第 78 回日本薬学会年会講演 (1958)。第 13 報: 本誌 75, 1560(1955)。

** Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

*** Kita-12-jo, Nishi-5-chome, Sapporo, Hokkaido.

1) 南原: 本誌 74, 17(1954); 75, 1560(1955)。