沸騰水浴上に 5 hr 加圧ビン中で反応. 暗赤褐色の反応液を減圧で濃縮すると結晶が析出. 回収後少量の Et₂O で洗浄し, 若干の原料 ester を除去し, 水から再結晶して白色針状結晶を得. mp 234°, 収量 5.5 g (67%).

4-Carbamoylcyclohexane-1,3-dione (V) (III) 1 g を H₂O 20 cc および N NaOH 6.5 cc に溶解し, Raney Ni 触媒 2 g を加え, 40~50° に加温し, 常圧接触還元. 7~8 hr で 1 mol の H₂ を吸収. 触媒を濾去後, 10% HCl で中和, 減圧濃縮し, 一夜氷室に放置すると結晶が析出. これを H₂O あるいは EtOH から再結晶して白色板状結晶を得. mp 172°(decomp), 収量 0.7 g. C₇H₉O₃N 計算値 C 54.19, H 5.85, N 9.03, 実験値 C 54.44, H 5.91, N 8.99.

N-Methyl-2,4-dihydroxybenzamide (IV) (II) 10 g を 30% MeNH₂ 水溶液 40 cc に溶解し, 加圧ビンに入れ, 水浴沸騰上で 6 hr 反応. 反応後減圧で濃縮すると結晶が析出. 氷室で数時間放置後回収し H₂O から再結晶して白色針状結晶を得. mp 200~202°, 収量 7.2 g (72%). C₈H₉O₃N 計算値 C 57.48, H 5.43, N 8.38, 実験値 C 57.48, H 5.40, N 8.45.

4-Methylcarbamoylcyclohexane-1,3-dione (VI) (IV) 1 g を H₂O 20 cc および N NaOH 6 cc に溶解し, Raney Ni 触媒 2 g を加え, 40~50° に加温し, 常圧接触還元. 反応後触媒を濾去し 10% HCl で中和し, 約半量迄濃縮し, 多量の AcOEt で抽出, 乾燥後溶媒を留去すると淡黄色結晶が析出. MeOH に溶解し, Et₂O を加えると白色針状結晶が得られる. mp 157~158°(decomp), 収量 0.6 g. C₈H₁₁O₃N 計算値 C 56.79, H 6.55, N 8.28, 実験値 C 56.77, H 6.95, N 8.14.

3,5-Dihydroxybenzamide (IX) methyl 3,5-dihydroxybenzoate (VIII) 2 g に 30% NH₄OH 20 cc を加え室温で一夜放置すると ester は完全に溶解し, 褐色の溶液になる. 減圧下に濃縮すると結晶が析出. 回収し乾燥後少量の Et₂O で洗浄し, 若干の原料を除去, H₂O から再結晶して白色針状結晶を得. mp 279°(decomp), 収量 1.2 g (65.5%). C₇H₇O₃N 計算値 C 54.90, H 4.61, N 9.15, 実験値 C 54.38, H 4.97, N 9.28.

5-Carbamoylcyclohexane-1,3-dione (X) (IX) 1 g を H₂O 20 cc および N NaOH 6.5 cc に溶解し, Raney Ni 触媒 2 g を加え, 加温し常圧接触還元. 4~5 hr で 1 mol の H₂ を吸収. 反応後触媒を濾去し 10% HCl で中和後約 1/2 量迄濃縮し析出する結晶を回収. H₂O から再結晶して白色柱状結晶を得. mp 202°(decomp), 収量 0.8 g. C₇H₉O₃N 計算値 C 54.19, H 5.85, N 9.03, 実験値 C 54.33, H 5.90, N 8.55.

本研究に際し, 終始御懇篤なる御指導を賜わった大阪大学薬学部堀井善一教授, 田辺製薬大阪研究所長杉本典夫博士に厚く御礼申し上げる. また IR スペクトルを実施せられた小寺啓司氏, 元素分析を実施された久道富美子, 河野武郎両氏に感謝する.

田辺製薬株式会社大阪研究所

UDC 615.778[547.496.3'149]-092.259

59. 加来天民, 久保田和彦: S-Methyl- あるいは S-Ethyl-mercurithiourea Hydrobromide の薬効学的研究

Tenmin Kaku and Kazuhiko Kubota: Chemico-pharmacological Studies on S-Methyl- or S-Ethyl-mercurithiourea Hydrobromide.

(Faculty of Pharmacy, University of Kumamoto*1)

Addition of 1~1.5 moles of thiourea to alcoholic solution of 1 mole of methyl- or ethyl-mercuric bromide and refluxing of this mixture was found to result in formation of methyl- or ethyl-mercurithiourea hydrobromide. This reaction is the same as that of alkyl halide and thiourea but in the case of higher alkylmercuric halide and thiourea, decomposition takes place and the reaction does not occur. S-Methyl- or S-ethyl-mercurithiourea hydrobromide easily forms methyl- or ethyl-mercurithiol by the action of sodium hydroxide. These mercurials have powerful antibacterial and antifungal activity and, therefore, pharmacological action of S-methylmercurithiourea hydrobromide was examined, including acute toxicity (LD₅₀), actions on the respiration and blood pressure in rabbit, on excised heart of a toad, on excised intestine of a rabbit, and on aural blood vessel of a rabbit.

(Received July 13, 1959)

*1 Ōemachi, Kuhonji, Kumamoto.

1941 年 Urquhart, Gates, Cannor¹⁾ はハロゲンアルキルにチオ尿素を作用して S-alkylisothiuronium salt を製し、これを水酸化ナトリウムで分解して mercaptan 類を好収率で得た。

著者等は methyl- あるいは ethyl-mercuric bromide の 1 mol のエタノール溶液に 1~1.5 mol のチオ尿素を加え、1 時間還流し、上記の反応と全く同一反応を認め mp 147° の S-methyl-, あるいは mp 133° の S-ethyl-mercurithiourea hydrobromide の結晶を 65~75% の収率で得た。しかしこの反応はアミル、ヘキシル等の高級アルキル水銀ハロゲンid および芳香族水銀化合物では分解が起こり目的物を得難い。上記の 2 種の水銀化合物は文献上新化合物である。

S-methyl- あるいは S-ethyl-mercurithiourea hydrobromide は水酸化ナトリウムにより容易に分解されて約 70% の収率で mp 143° の methyl-mercuric mercaptan または mp 104° の ethyl-mercuric mercaptan を生成する。この mercaptan 類の融点は文献²⁾ 記載の融点と完全に一致する。

S-methyl- あるいは S-ethyl-mercurithiourea および methyl- または ethyl-mercuric mercaptan は細菌ならびに糸状菌に対して強力な抗菌作用を有する (Table I, II)。そこでこれら水銀化合物中最も抗菌力の強い S-methyl-mercurithiourea hydrobromide (SMTB と略) についてその毒性, LD₅₀, 家兎の呼吸ならびに血圧に対する作用, 摘出家心臓に対する作用, 摘出家兎腸管に対する作用, 家兎耳殻血管に対する作用ならびに利尿作用などの薬理作用を検した。

Table I. Minimal Effective Concentration (γ/cc.) of S-Methyl- or S-Ethyl-mercurithiourea Hydrobromide against Various Bacteria and Fungi

Test organism	CH ₃	C ₂ H ₅
<i>Salmonella typhi</i> 2V	0.5	0.5
<i>Escherichia Coli</i> Kauffmann 0-12	0.5	0.5
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.25	0.25
<i>Bacillus subtilis</i> pc1 219	0.25	0.5
<i>Shigella flexneri</i> 3a 102349	0.0625	0.0625
<i>Trichophyton asteroides</i>	0.1	0.1
<i>Trichophyton interdigitale</i>	0.05	0.05
<i>Trichophyton purpureum</i>	0.05	0.1
<i>Candida albicans</i> (Umezawa)	0.5	0.5

Table II. Minimal Effective Concentration (γ/cc.) of S-Methyl- or S-Ethyl-mercuric Mercaptan against Various Bacteria and Fungi

Test organism	CH ₃	C ₂ H ₅
<i>Salmonella typhi</i> 2V	0.25	0.5
<i>Shigella flexneri</i> 3a 102349	0.125	0.25
<i>Escherichia Coli</i> Kauffmann 0-12	0.5	0.5
<i>Bacillus subtilis</i> pc1 219	0.25	0.25
<i>Staphylococcus aureus</i> FDA 209P	0.5	0.5
<i>Candida albicans</i> (Umezawa)	0.25	0.25
<i>Trichophyton asteroides</i>	0.1	0.1
<i>Trichophyton interdigitale</i>	0.05	0.1
<i>Trichophyton rubrum</i>	0.1	0.2

1) G. G. Urquhart, J. W. Gates, R. Cannor: Org. Syntheses **21**, 36(1941)

2) I. A. Koten, R. Adames: J. Am. Chem. Soc. **46**, 2764(1924).

Fig. 1.

Fig. 2

Fig. 3.

Figs. 1~3.

Influence of S-Methyl-mercurithiourea Hydrobromide on Respiration and Blood Pressure of Rabbit by Intravenous Injection

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

Figs. 4~6.

Influence of S-Methyl-mercurithiourea Hydrobromide on Isolated Heart of Toad

Fig. 7.

Fig. 8.

Figs. 7, 8. Influence of S-Methyl-mercurithiourea Hydrobromide on Isolated Intestine of Rabbit

SMTB 0.3mg./20cc. Atropine (0.0002%)

Fig. 9.

Atropine ↑ SMTB 0.3mg./20cc.
(0.0002%) ↑

Fig. 10.

SMTB 2mg./20cc. ↑ Pilocarpine (0.0001%) ↑

Fig. 11.

Pilocarpine ↑ SMTB 2mg./20cc.
(0.0001%) ↑

Fig. 12.

Adrenaline
↓ (0.00002%)

SMTB 0.3mg./20cc. ↑

Fig. 13.

Adrenaline ↑ SMTB
(0.00002%) ↑ 0.3mg./20cc.

Fig. 14.

SMTB 0.3mg./20cc. ↑ Ba²⁺ (0.01%) ↑

Fig. 15.

Ba²⁺ (0.01%) ↑ SMTB 0.3mg. ↑

Fig. 16.

SMTB 2mg. ↑ Ba²⁺ (0.01%) ↑

Fig. 17.

SMTB 0.2mg./20cc. ↑ Papaverine (0.001%) ↑

Fig. 18.

Fig. 19.
Influence of S-Methyl-mercurithiourea Hydrobromide on Blood Vessel of Rabbit
(Krakow-Pissemiski)

実験の部

合成

S-Methyl-mercurithiourea hydrobromide および **methyl-mercuric mercaptan** methyl-mercuric bromide 10 g, チオ尿素 2.6 g を EtOH 200 cc に溶解し水浴上にて 1 hr 還流, 冷所に放置して無色の堅い結晶 9.5 g を得. 収率 75.5%. mp 145~147°. MeOH または Me₂CO から注意して再結晶すると mp 147°. 長く溶媒と加熱すれば分解する. 水にはわずかにとけチオ尿素の存在下で著しく溶解度を増す. C₂H₅N₂SHg·HBr 計算値 C 6.46, H 1.90, N 7.54, Hg 53.99, 実験値 C 6.79, H 2.05, N 7.51, Hg 54.0.

S-methyl-mercurithiourea hydrobromide 3 g, チオ尿素 3 g を水に溶解し, NaOH 水溶液でアルカリ性すると灰色の沈殿 1.7 g を得. MeOH から再結晶して銀白色の結晶 1.35 g を得. 収率 67.2%. mp 142.5~143°. CH₃SHg 計算値 C 4.83, H 1.61, 実験値 C 5.08, H 1.59.

S-Ethyl-mercurithiourea hydrobromide および **ethyl-mercuric mercaptan** ethyl-mercuric bromide 11 g, チオ尿素 3.9 g (1.5 倍 mol) を混じ MeOH 100 cc を加え水浴上で約 1 hr 還流, 冷後無色の結晶 9 g を得. 収率 65.7%. mp 132~133°. Me₂CO から再結晶して mp 133°. C₂H₅N₂SHg·HBr 計算値 C 9.34, H 2.35, N 7.26, Hg 52.04, 実験値 C 9.74, H 2.89, N 6.99, Hg 52.13.

S-ethyl-mercurithiourea hydrobromide 3 g, チオ尿素 3 g を水に溶解, NaOH 水溶液でアルカリ性とし, 沈殿を MeOH から再結晶すると銀白色の結晶 1.44 g を得. 収率 70.5%. mp 103~104°. C₂H₅SHg 計算値 C 9.14, H 2.30, 実験値 C 9.84, H 2.08.

薬理

実験方法および実験結果 LD₅₀ 20 g 前後の健康なハツカネズミを使用し Behrens-Kärber 法により計算した. 判定は被検薬物の水溶液を腹腔内注射 24 hr 後の生死で行なった.

CH₃HgSC(NH)NH₂·HBr LD₅₀ 0.237 mg/10 g

C₂H₅HgSC(NH)NH₂·HBr LD₅₀ 0.195 mg/10 g

中毒症状 LD₅₀ の投与により約 10 min 後自発運動が次第に抑制され鎮静踴居しついには呼吸麻痺により斃死. すなわち麻痺症状を主体とし特異な体姿または痙攣等を認めなかつた.

呼吸ならびに血圧に対する作用 (家兎) SMTB の水溶液あるいはチオ尿素の一定量の助けにより溶解した水溶液を 2 kg 前後のウレタン麻酔家兎の耳静脈内に投与. 呼吸は常法にしたがつて気管カニューレよりタンブールに導き血圧は右総頸動脈圧を描記した (Fig. 1~3). 溶解補助剤としてチオ尿素を用いた場合は実験毎に同量のチオ尿素の作用を対照として判定した. 5 mg/kg では呼吸数, 呼吸振幅ならびに血圧に殆んど変化なく, 10 mg/kg では呼吸には変化ないかあるいは一過性の抑制が認められるが, 血圧は持続的に 20~30 mmHg 下降した (Fig. 1). 20 mg/kg では著明な呼吸抑制と血圧の下降が見られ (Fig. 2), 50 mg/kg ではこの傾向は一層著明となり, 呼吸の抑制および血圧の下降を見た. さらに 100 mg/kg では急速な血圧下降と同時に一過性の呼吸興奮を認め, ついで血圧は極度に下降し, 呼吸も終末呼吸に移行して斃死した (Fig. 3).

心臓に対する作用 (ガマ) ガマの摘出心臓につき八木-Straub 法により検した. 0.05 mg/20 cc では振幅のわずかな増大, 0.5 mg/20 cc では著明な振幅の増大が見られ (Fig. 4), 1 mg/20 cc では一過性の振幅増大を認めた後次第に減少し, 心搏は微弱かつ不整となった (Fig. 5). 2 mg/20 cc では心運動は著明に抑制され, 10 mg/20 cc では前記の作用が急速に現われ心運動は拡張位に停止した (Fig. 6).

摘出腸管に対する作用 (家兎) 0.1 mg/20 cc の適用では変化なく, 0.2 mg/20 cc でわずかな一過性の緊張下降 (Fig. 7), 0.5~1 mg/20 cc (Fig. 8) では著明な自動運動の抑制を認めた後緊張は次第に上昇し, 2 mg/20 cc では緊張は著明に下降し自動運動は殆んど停止した (Fig. 11). 以上の作用を自律神経ならびに平滑筋に作用する薬物を用いて解析を試みた. 摘出家兎腸管に SMTB 0.3 mg/20 cc を作用させて緊張の上昇を見た時にアトロピン (Atr 0.0002%) を適用すると緊張は一過性に下降するが, その後次第に上昇し自動運動は抑制された (Fig. 9). Atr (0.0002%) を適用して緊張が下降した時に SMTB 0.3 mg/20 cc を作用させると緊張は再び上昇した (Fig. 10). すなわち SMTB は Atr の作用に明らかに拮抗した. SMTB 2 mg/20 cc を適用して緊張が下降した時にピロカルピン (0.0001%) を適用しても緊張は上昇しない (Fig. 11). ピロカルピン (0.0001%) 適用による緊張上昇後, SMTB 2 mg/20 cc を作用すると緊張は急速に下降し, 再び上昇するが著明ではない (Fig. 12). すなわちピロカルピン作用に対して明らかに拮抗した. SMTB 0.3 mg/20 cc を作用して緊張の上昇を見た時にアドレナリン (Adr 0.00002%) を適用すると緊張は下降する (Fig. 13). すなわち低濃度の SMTB は Adr の作用を阻止し得ない. SMTB の高濃度を適用した場合は Adr の作用は全く認められなかつた. Adr (0.00002%) を適用して緊張が下降した時に SMTB 0.3 mg/20 cc を適用すると緊張は上昇する (Fig. 14). さらに高濃度

の SMTB 2 mg/20 cc では緊張上昇は認められなかった。SMTB 0.3 mg/20 cc を作用して緊張上昇後 Ba^{2+} (0.01%) を適用すると緊張はさらに上昇する (Fig. 15)。 Ba^{2+} (0.01%) を作用させて緊張が上昇した時に SMTB 0.3 mg/20 cc を適用すると緊張はわずかに上昇する (Fig. 16)。SMTB の高濃度 2 mg/20 cc を適用した後に Ba^{2+} (0.01%) を作用しても緊張上昇は著明でない。SMTB 0.2 mg/20 cc を作用させて緊張が上昇した時にパバベリン (0.001%) を適用すると緊張は下降する (Fig. 18)。以上の成績から SMTB 適用による低濃度の場合の緊張上昇および高濃度の場合の緊張下降は自律神経には無関係であり、恐らく平滑筋自体に作用するものと思われる。

血管に対する作用 (家兎) Krakow-Pissemiski 法で家兎耳殻血管をロック液で灌流し、SMTB の生理食塩水溶液を灌流液中に注入した。2 mg 以下では滴数に変化なく 5 mg では滴数は減少し、10~20 mg では一層著明な滴数の減少を認めた (Fig. 19)。

利尿作用 雄性家兎を使用し Barcroft-Bradie 法³⁾ で内臓を摘出し、尿管にカテーテルを挿入し尿の流出滴数を描記した。10~20 mg/kg 静注で 5 例中 1 例は滴数の増加を認めたが、他例では認められなかった。

抗菌試験

S-methyl- または S-ethyl-mercurithiourea hydrobromide あるいは methyl- または ethyl-mercuric mercaptan 50 mg を MeOH 50 cc に溶解し 1000 γ /cc 溶液とし、Bouillon pH 7.0 および Sabouraud pH 6.0 培地に無菌的に一定量を含むようにし、供試菌 1 白金耳量を接種、細菌については 37°, 5 日間、真菌については 28~30°, 14 日間培養し供試菌の発育有無を検して判定した。

考 察 メチルあるいはエチル水銀ブロマイド等低級のアルキル水銀ブロマイドはチオ尿素と作用して S-アルキル水銀チオ尿素ブrom水素酸塩をつくり、これは水酸化ナトリウムで容易にアルキル水銀メルカプタンを生ずることはハロゲンアルキルの場合と同様である。しかしこの反応も高級のハロゲンアルキル水銀の場合は分解が起こり目的物は得られない。S-methyl- あるいは S-ethyl-mercurithiourea および methyl- あるいは ethyl-mercuric mercaptan の細菌ならびに糸状菌に対する抗菌力はチオ尿素系と mercaptan 系との間には著しい差はないが、チオ尿素系の方が mercaptan 系よりやや強く、メチル体はエチル体よりやや強いが、毒性はメチル体がエチル体よりやや弱い。SMTB の薬理作用では家兎の呼吸は 10 mg/kg から抑制され、100 mg/kg で呼吸の停止を見た。血圧は 10 mg/kg の適用により持続的下降を示し、20 mg/kg では血圧の持続的下降はさらに著明である。ガマの摘出心臓に対しては 0.05~0.5 mg/20 cc では心運動、振幅の増大、1~2 mg/20 cc では振幅の減少、心搏不整を、10 mg/20 cc ではさらに心運動の抑制の後拡張位停止を見た。家兎摘出腸管に対しては 0.5~1.0 mg/20 cc では著明な自動運動の抑制と緊張の上昇を認め、2 mg/20 cc では緊張の下降と自動運動のほとんど停止を認めた。しかし低濃度における緊張上昇と高濃度における緊張下降はアトロピン、ピロカルピン、アドレナリン、バリウム、パバベリン等との相互作用から自律神経には関係なく主として平滑筋自体に対する作用と思われる。家兎血管に対しては 5 mg から滴数の減少を認めた。利尿作用はないようである。

終りに薬理実験に助力された第一薬理学教室川本、西村両博士ならびに抗菌試験を担当された山之内製薬佐渡、宮本阿氏に感謝の意を表す。

熊本大学薬学部

3) Barcroft, Bradie: J. Physiol. 32, 18(1905).