の混融ならびに Rf 値比較の結果ともに 0.54 ± 0.01 を示し、同一物質と推定。

さらに magnoflorine picrate を除去した母液は常法にしたがい chloride とし、再び reineckate として精製。その styphnate は Rf 0.61 ± 0.01 を示し candicine styphnate のそれと同一である。

本研究に際し終始御懇篤なる御指導を頂いた恩師 富田真雄教授に衷心より感謝申し上げます。また植物の採集の労をとられ、かつ種々御便宜を与えられた静岡薬科大学 故原田利一教授、赤外部吸収スペクトルを担当された浜中郁子氏、さらに元素分析を施行された本学微量分析センター穂積啓一郎博士ならびにその協力者に厚く感謝します。

京都大学薬学部

*6 微量融点測定装置にて測定。穂積，森田：本誌 79, 1028(1959)。

UDC 615.778[547.222]

三浦孝次，池田政男，大橋富次，五十嵐良子，市村圭子：フラン誘導体の
化学的ならびに実験化学療法的研究(第 20 報^{*1}) 1,5-Bis-
(5-nitro-2-furyl)-3-pentadienone Guanylhyazone
Hydrochloride の加熱による抗菌力
の増強について

Koji Miura, Masao Ikeda, Tomiji Oohashi, Yoshiko Igarashi, and
Keiko Ichimura: Chemical and Chemotherapeutic Studies
on Furan Derivatives. XX. On the Increased
Bactericidal Activity of 1,5-Bis(5-nitro-2-furyl)-3-
pentadienone Guanylhyazone Hydrochloride
by Heat Treatment

(Faculty of Pharmacy, Kanazawa University^{*2})

It was found that heat treatment of 1,5-bis(5-nitro-2-furyl)-3-pentadienone guanylhyazone hydrochloride converted it into a compound which showed marked antibacterial action against gram-positive and -negative bacteria. Therefore, this original compound was treated in butanol at 130° for 2 hours and the residue obtained by evaporation of butanol afforded two kinds of products, named A and C, with different chemical and antibacterial behavior. Product A showed bactericidal effect against dysentery bacilli in a dilute solution of 0.1 γ/cc. and this action was found to be 1000 times greater than that of the parent hydrochloride.

(Received January 10, 1961)

著者等はたまたま 1,5-bis(5-nitro-2-furyl)-3-pentadienone guanylhyazone hydrochloride¹⁾ (以下 NFA・HCl と略) を有機溶媒中で加熱するとグラム陽性並びに陰性諸菌に対し著しく抗菌力が上昇することを見出した、すなわち NFA・HCl をブタノール、ジアミノエタノール、ジメチルアミノホルムアミド、またはグリセリン中でそのままあるいは塩酸もしくは水酸化ナトリウム添加のもとに 130~200°, 30 分~2 時間加熱するといずれの場合も抗菌力の顕著な増強現象が認められる。よつて著者等は NFA・HCl をブタノールに浮遊させこれに少量の水酸化ナトリウム液を添加し、130°, 2 時間加熱し、ついで溶媒を減圧濃縮し析出する結晶をとり、これよ

*1 第 19 報：金沢大学薬研報 9, 12(1959)。

*2 Tsuchitoribanaga-machi, Kanazawa.

1) 卯尾田，他：特許 196,651。

り2種の化学的性状の異なる塩基性物質 A-NFA (苦味, 橙黄色結晶性粉末) および C-NFA (苦味, 紫紅色結晶性粉末) を分離し, かつ純粋に捕捉した. 両者は共に鉍酸と黄色の塩を形成するもので A-NFA は赤痢菌 (*Shigella dysenteriae* Komagome B_{III}) に対し 1000 万倍希釈液でよく菌発育を阻止し, C-NFA はこれより活性少なく, 10 万倍希釈で菌発育を阻止するものである. 関係化合物の化学的性状並びに抗菌性を Table I に示す.

Table I.

Compounds	m.p. (°C)	Solubility in			Bacterio- static ^{b)} action (γ/cc.)
		0.005N HCl	EtOH (hot)	Me ₂ CO (hot)	
(1) 1,5-Bis(5-nitro-2-furyl)- 3-pentadienone	197	insol.	sparingly	sol.	15.7
(2) NFA·HCl ^{a)}	>300	insol.	insol.	insol.	100.0
(3) A-NFA	265 (decomp.)	insol.	sparingly	sol.	0.1
A-NFA·HCl	>300	1:100	insol.	insol.	0.1
acetyl-A-NFA	>300	insol.	insol.	sparingly	0.4
(4) C-NFA ^{c)}	—	insol.	sol.	sol.	7.8
C-NFA·HCl	244 (decomp.)	1:500	insol.	insol.	15.7
acetyl-C-NFA	215	insol.	sparingly	sol.	12.5

a) NFA: 1,5-Bis(5-nitro-2-furyl)-3-pentadienone guanyldiazide.

b) minimum growth inhibitory concentration against *Sh. dysenteriae* Komagome B_{III}.

c) slightly decompd. at 170°.

Table I からつぎの事項が看取される, 1) NFA·HCl は水に極めて難溶ほとんど不溶であるが, 水酸化ナトリウム加ブタノールで煮沸処理して得られた A-NFA·HCl および C-NFA·HCl 塩はいずれも比較的良好に水に溶解する, ことに A-NFA は 1% に溶解する. 2) NFA は加熱によつて抗菌性の強い物質に変化する. すなわち A-NFA 塩基は赤痢菌に対し原物質 NFA より約 1000 倍強力である.

つぎに A-NFA の諸細菌に対する抗菌力を Table II に示す. 抗菌力は普通ブイヨン中における被検菌に対する最小発育阻止濃度 (24 時間), および最小殺菌濃度 (24 時間) で示す.

Table II. Bacteriostatic Action of A-NFA

	Minimum effective concn. (γ/cc.)	
	inhibiting	bactericidal
<i>Sh. dysenteriae</i> Komagome B _{III}	0.1	0.1
<i>Staph. aureus</i> P 209	0.4	0.4
<i>E. coli</i>	0.04	0.04
<i>Strept. hemolyticus</i>	0.4	0.8
<i>Diplococ. pneumoniae</i>	1.6	>6.3

以上述べたように 1,5-bis(5-nitro-2-furyl)-3-pentadienone guanyldiazide hydrochloride が加熱によつて諸細菌に対し約 1000 倍強力な化合物に変化することは極めて興味あることと信ずる. 著者等は目下得られた化合物の化学構造の究明に努めると共に本物質の薬理作用について検索を行ないつつあり, その結果を引き続き報告する予定である.

実 験 の 部

合 成

NFA·HCl 1,5-bis(5-nitro-2-furyl)-3-pentadienone 6.0 g を dioxane 140 cc に温時溶解, これに amino-guanidine carbonate 3.2 g, conc HCl 6 cc および H₂O 10 cc の混液を徐々に注加, 5 min 約 80° に保ち冷後沈殿物を取, 水洗, 温 Me₂CO で洗浄, 乾燥して得た橙黄色結晶性粉末 6.0 g を BuOH 1800 cc に浮遊し, これに 4% NaOH 15 cc を加え攪拌, 130~140°, 2 hr 加熱後溶媒を減圧濃縮し冷後析出する沈殿を濾過乾燥する. 収量 5.7 g.

A-NFA の分離 上記乾燥物 5.7 g を EtOH 200 cc で熱時抽出, 冷後析出する結晶を 0.4% HCl と加熱処理, 得られた母液を約 80 cc に濃縮, 冷後析出する結晶 (C-NFA) を濾別, 母液を蒸発乾固する. この時粗製 A-NFA は黄色 HCl 塩として得られる. これを EtOH で洗浄し水に溶解, NH₄OH で微アルカリ性とし得られる沈殿をとり Me₂CO より再結晶, 橙黄色微細な結晶を得, 収量 0.6 g. C₁₂H₇O₃N₅ Anal. Calcd. C 46.35, H 3.03,

N 30.34. Found C 46.57, H 3.11, N 29.89.

アセチル体：A-NFA 0.2 g を Ac_2O と常法により加温反応させ氷水中に投入，得られる固形物を Me_2CO より再結，黄色針状晶を得。収量 0.15 g. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_5$ Anal. Calcd. C 48.00, H 3.30, N 25.45. Found C 47.63, H 3.64, N 25.31.

C-NFA の分離 上記 HCl 抽出後冷時析出する結晶（粗製 C-NFA·HCl）を EtOH で洗浄，熱湯より再結して黄色の HCl 塩を得。収量 0.5 g. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_6\text{N}_6\text{Cl}$ Anal. Calcd. C 42.35, H 3.30, N 21.18, Cl 8.89. Found C 42.58, H 3.39, N 20.72, Cl 7.22. これをさらに温水に溶解， NH_4OH で微にアルカリ性とし，析出した固形物を EtOH より再結，塩基性 C-NFA を得。

アセチル体：C-NFA 0.2 g を前述のように Ac_2O で処理， Me_2CO より再結，淡黄色針状晶を得。収量 0.1 g. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{N}_8$ Anal. Calcd. C 48.65, H 3.63, N 18.91. Found C 49.05, H 3.89, N 18.79.

抗菌試験

被検物質を Me_2CO で 800~2000 倍液とし，この原液を普通ブイオンまたは血清加ブイオンで通下希釈し，薬物の各種濃度液を作り，これ等試験管に被検菌の 24 hr ブイオン培養の 10 万倍希釈液（溶連菌，肺炎菌の場合は 10 倍希釈液）の 2 滴を注加，24 hr, 37° のフラン器中に置き菌発育の状況を観察，被検物質の菌発育阻止最小有効濃度を，また 24 hr 経過後各試験管より 1 白金耳をとり新しいブイオンに移植してさらに 24 hr, 37° のフラン器中に置き，その成績より殺菌最小有効濃度を知り効力の有無強弱を検した。但し Me_2CO 自体は 20 倍希釈では菌発育阻止作用を呈さない。

終わりに臨み実験に協力された毛利善一，近藤庸子，瀬戸川和子，牧野千枝，長谷川榮里子の諸氏に感謝します。なお元素分析を担当された板谷芳京氏に深謝します。

金沢大学薬学部

UDC 615.761[547.857.4'149]

豊吉一美：有機水銀化合物の研究（第2報^{*1}） 7-(Phenylmercuri)-theophylline の利尿作用

Kazumi Toyoshi: Studies on Organic Mercurials. II
Diuretic Action of 7-(Phenylmercuri)theophylline.

(Gifu College of Pharmacy^{*2})

Of the various kinds of phenylmercurated theophylline compounds, the representative one, 7-(phenylmercuri)theophylline, was given as a subcutaneous injection in mice and its acute toxicity (LD_{50}) was 0.095 ± 0.005 mg./g. body weight. The diuretic effect of this compound was found to be better than that of theophylline, there being a significant difference. Effect of the subcutaneous injection of 7-(phenylmercuri)theophylline and theophylline in mice on the amount of urine excreted was examined and the maximum amount of urine was found to be excreted one hour after the injection.

(Received October 21, 1960)

前報^{*1}で著者等はテオフィリン有機水銀化合物の合成，構造証明を行ないその置換位置をテオフィリン7位と決定したが，今回著者はこれら各種 phenylmercuri 化テオフィリン化合物のうち代表的な化合物である 7-(phenylmercuri)theophylline の利尿効果について，可及的自然状態下に実験し得る峰下等¹⁾のハツカネズミ群を用いる利尿作用検定法を採り，テオフィリンの利尿効果と比較した。まず 7-(phenylmercuri)theophylline の皮下注射によるハツカネズミの体重 1 g 当たりの LD_{50} (0.095 ± 0.005 mg) を van der Waerden 法により算出し，この LD_{50} の 1/27, 1/9, 1/3 量をそれぞれハツカネズミ体重に応じて皮下注射し，テオフィリンをハツカ

*1 第1報：本誌 81, 1328(1961).

*2 3-chome, Kokonoe-cho, Gifu.

1) 峰下，他：塩野義年報 2, 93(1952).