

and $E_{1/2}$ was determined with 1-*N*-calomel electrode as the standard. Values obtained were: -0.813 volt for (I), -0.829 volt for (II) and -0.863 volt for (III). Partial hydrolysis of 4,4'-dinitrobiphenyl ether, described in the previous report¹⁾, was carried out further using Na_2S and SnCl_2 as the reducing agents. Na_2S gave the best results and SnCl_2 gave a poor yield. S'' is assumed to be oxidized to $\text{S}_2\text{O}_3''$ by which NO_2 is reduced to NH_2 . The results of partial reduction and electrolytic reduction of 4,4'-dinitrobiphenyl ether and 4-amino-4'-nitrobiphenyl ether by polarography were in good agreement.

(Received October 11, 1950)

183, 宮本高明, 池田仁三郎, 伊東由己, 水野大二: 1,4-ナフトキノンの
2位置換体の抗菌性 (第1報)

Komei Miyaki, Nisaburo Ikeda, Yoshimi Ito and Daiji Mizuno:
Antibacterial Properties of 2-Substituted 1,4-Naphthoquinones. I.

(School of Pharmacy and Institute of Putrefaction Research, Chiba University*)

キノン類に抗菌性のあることは古くより知られており¹⁾, ベンゾキノン類では種々の誘導体が合成され²⁾, その抗菌性についても報告されているし, 抗菌性物質としての天産系ベンゾキノン誘導体も幾つか発見されている。一方ナフトキノン類については Fieser³⁾ 等が抗マラリヤ剤としてナフトキノン誘導体 lapinone 等を合成しているが, 抗菌性については 2-methyl-, 2-ethyl-, 2-chloro-, 2-methoxy-1,4-naphthoquinone⁴⁾ 及び phthio-
kol 等の少数に止まっている。

我々は 1,4-ナフトキノンの2位に於ける等値置換体及びその他数種の誘導体を合成して数種の細菌, 酵母, 糸状菌に対する抗菌性をしらべてみた。即ち methyl-, ethyl-, chloro-⁵⁾, hydroxy-⁶⁾, amino-⁷⁾, anilino-⁸⁾, anisidino-⁹⁾, phenetidino-¹⁰⁾ 1,4-naphthoquinone をそれぞれ既知の方法により合成し, *Escherichia coli*, *Staphylococcus albus*, *Bacillus subtilis*, *Actinomyces lavendulae*, *Oidium lactis*, *Saccharomyces sake*, *Willia Cinomala*, *Torula rubra*, *Aspergillus niger*, *Penicillium glaucum*, *Mucor javanicus* を被検菌とし, これらに対する抗菌性をしらべた。その結果は Table I. に示される。このうち methyl, chloro 置換体が強い抗菌性を示して文献に報告されたものとほぼ一致する。また文献にみられないものとして興味あるものは 2-amino-1,4-naphthoquinone の大腸菌その他に対する抗菌性である。

この研究の進行中 J. E. Little, J. J. Sproston, M. W. Foote が 1,4-ナフトキノンの2位にメチルメルカプト基を導入した 2-methylmercapto-1,4-naphthoquinone (I) なる新化合物を合成し, このものが *Monolinia fructicola* に対し抗菌力のあることを速報しているのを知り, 追試して同一物を合成し, さらに広く各種細菌, 酵母, 糸状菌に対する抗菌性を試験したところ, 他の 1,4-ナフトキノン類にみられぬ強力な抗菌性のあることが証明された。(I) は病原糸状菌である *Trichophyton* に対し 160 万倍で発育を阻止する強い抗菌力のあることもわかった (Table II). (I) と全く同様に 2-ethylmercapto-1,4-naphthoquinone (III) も合成するこ

* Inohana, Chiba.

1) Cooper, Morgan: J. Soc. Chem. Ind. **43**, T 352 (1925); Biochem. J. **15**, 587 (1922).

2) 林: 薬学 **4**, No. 1 (1950).

3) Fieser: J. Am. Chem. Soc. **72**, 996 (1950).

4) Little, Sproston, Foote: J. Biol. Chem. **194**, 355 (1948).

5) Scheid: Ber. **34**, 1813.

6) Thiele, Winter: Ann. **311**, 345 (1900).

7) Fieser, Hartwell: J. Am. Chem. Soc. **57**, 1483 (1935).

8) Zincke: Ber. **12**, 1648.

9) Grossmann: J. prakt. Chem. (2) **92**, 378.

10) Grossmann: J. prakt. Chem. (2) **92**, 379.

とができ、被検菌に対し (I) と幾分異なつた態度を示してはいるが、やはり強い抗菌性のあることを知つた。

さて (I) の合成の際、副産物として赤色長針狀の mp 116° の結晶 (II) 得る。このものは 1,4-ナフトキノンに多量のメチルメルカプタンを反應させると (I) と混じて生成するもので、(I) の再結晶濾液を濃縮しても得られる。本品は稀塩酸と塩化第一錫により脱色しハイドロキノン型のものとなると考えられるが、これを単離せんとしても空氣酸化を速かに受けて元の mp 116° の (II) に復歸する。又アルコール溶液、パラジウム炭で接触還元すると 1 モルの水素を吸収して脱色するがやはり空氣酸化速度が大きく前同様ハイドロキノン型のものが分離できなかつた。分子量、分析その他の結果から、位置は不明であるが dimethylmercapto-1,4-naphthoquinone と推定していた。この詳細を検討するため多量の材料を得ようとして我々は 2-methylmercapto-1,4-naphthoquinone (I) に更にメチルメルカプタンを作用せしめて収量 73% 程度で dimethylmercapto 誘導体を作る条件を見出した。この型のものは 2-ethylmercapto-1,4-naphthoquinone (III) についても同様に得られその mp 84°, 黒紫色葉狀結晶 (IV) である。

たまたま最近 L. Fieser, R. Brown¹²⁾ が Schistosomiasis 治療剤及びコリンエステラーゼ抑制の研究に多数の 2 位及び 2,3 位置換 1,4-ナフトキノンを合成している報告に接した。それによれば 2,3-dimethylmercapto-1,4-naphthoquinone を 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone と methylmercaptane との交換反應によつて合成している。その収量は 12% 程度である。我々の得た (II), (IV) は彼等の 2,3-dimethyl 及び 2,3-diethylmercapto-1,4-naphthoquinone とその融点、結晶型の記載が全く一致しているので、一應同一物と推定できるが、これら物質の合成法は我々の方法が勝れている。

我々は更に (I) が menadione と類似構造をもっているので一般薬理作用に興味を感じた。その研究を依頼した千葉大学薬理学教室の実験結果を次に記す。先ず 30% アルコールで (I) の 0.05% 溶液とせるものを用いると、蛙に於て大脳機能は殆んど侵されないが僅かに呼吸が促進され、瞳孔の散大したものが多い。家兎に対して (I) の 5 mg/cc のオリーブ油溶液をプロキロ 5 mg の割合に用いると呼吸が僅かに促進される事がみられた。心臓作用について検討すると、蛙では Straub, Engelman 法によれば心幅の抑制、不整脈がみられるが、家兎に対しては僅かに抑制するのみで血管曲線は麻醉時にみられる如く一時平靜となり、心運動は僅かに抑制され血管作用は概ね不変であつた。

次に血液凝固作用及びプロトロンビン時間を menadione と比較するに試験管内及び家兎に対しても共に menadione と同程度の凝固促進、プロトロンビン時間の短縮がみられた。又 5% 血液浮游液では溶血及びメトヘモグロビンもみられなかつた。

本研究にご協力を賜つた千葉大学小林教授 (医学部)、相磯教授 (腐敗研究所) に厚く感謝する。尙本研究の一部は文部省科学研究費及び科学試験研究費に負うものである。

実 験 の 部

2-Methylmercapto-1,4-naphthoquinone (I) 及び 2,3-Dimethylmercapto-1,4-naphthoquinone (II)
氷冷した 100 cc 無水エタノールに 10 g の氷冷したメチルメルカプタンを溶解し、16.5 g の 1,4-ナフトキノンを反應せしめ、かきまわしつつ 30 分間放置すると黄色針狀晶が析出する。結晶を吸引濾過して濾液に 70% 過クロール鉄水溶液 15 cc を加え氷水中に冷却すると黄赤色針狀晶が析出する。之を濾取し、更に 22 cc の 70% 過クロール鉄水溶液を濾液に加え冷却し結晶を析出せしめる。全結晶を集めアルコールより再結晶し黄色針狀晶 mp 182° (未補正)。収量 10 g。再結晶濾液を約半量に濃縮し析出する (I) を濾別し濾液をなお濃縮して氷室に放置すると赤色長針狀結晶が析出する。少量のアルコールから再結晶し mp 116° (未補正)。C₁₂H₁₀O₂S₂ 計算値 C 57.57, H 4.0, S 25.61, 分子量 250.3, 実験値 C 56.27, H 4.20, S 24.7, 分子量 244.7, 247.5。

2,3-Dimethylmercapto-1,4-naphthoquinone 0.5 g の (I) を 1.0 g のメチルメルカプタンを溶解した 30 cc のエタノール中に投入し 3 時間水浴上還流煮沸する。反應液は黄色より赤色に変わり放冷すると赤色長針狀晶が析出する。結晶を濾取し、母液を濃縮して結晶を析出せしめ、全結晶を集めてエタノールより再結晶し、mp 116°。収量 0.45 g。 (II) と混融するも融点降下せず。

2-Ethylmercapto-1,4-naphthoquinone (III) 及び 2,3-Diethylmercapto-1,4-naphthoquinone (IV)
(I), (II) と同様にして得られる。(III) 黄色針狀結晶, mp 142° (未補正), (IV) 黒紫色葉狀結晶, mp 84°

11) Little, Sproston, Foote: J. Am. Chem. Soc. **71**, 1124 (1949).

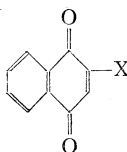
12) Fieser, Brown: J. Am. Chem. Soc. **71**, 3609 (1949).

(未補正)。

抗菌試験 細菌, 酵母, 糸状菌に対する抗菌試験の培養基は Czapek の合成培地を用い, pH は 7.0 とした。成績の判定は 27° C, 48 時間培養後の菌の発育如何によつた。

Trichophyton に対する抗菌試験 培養基は 4%ブドウ糖, 1%ペプトン, 1.8%寒天より成るものを用い 37° 10 日培養後の菌の発育如何によつた。尙 *Trichophyton* は 3 種を選び被検菌とした。

Table I. Antimicrobial spectrum of 2-substituted 1,4-naphthoquinones

M.I.D. $\times 10^{-4}$ 

X	H	-CH ₃	-C ₂ H ₅	-Cl	-OH	-NH ₂	-NH-C ₆ H ₅	-NH-C ₆ H ₄ -OCH ₃	-NH-C ₆ H ₄ -OC ₂ H ₅	-SCH ₃	-SC ₂ H ₅	-SCH ₃ -SC ₂ H ₅	-SC ₂ H ₅ -SC ₂ H ₅
Microbe													
<i>Escherichia coli</i>	2.5	2.5	2.5	2.5	1	20	<2.5	<1	<1	2.5	10	20	2.5
<i>Staphylococcus albus</i>	20	20	10	1	2.5	2.5	<2.5	<1	5	10	20	20	2.5
<i>Bacillus subtilis</i>	10	10	50	1	2.5	2.5	<2.5	<1	<1	50	20	20	10
<i>Actinomyces lavendulae</i>	10	20	10	20	1	5	<2.5	<1	<1	10	20	20	50
<i>Oidium lactis</i>	10	20	5	5	1	2.5	<2.5	<1	<1	10	20	100	2.5
<i>Saccharomyces sake</i>	5	20	5	10	1	1	<2.5	<1	<1	10	10	20	20
<i>Willia anomala</i>	5	5	5	5	1	1	<2.5	<1	<1	20	2.5	10	2.5
<i>Torula rubra</i>	5	2.5	5	10	1	1	<2.5	<1	<1	20	10	10	2.5
<i>Aspergillus niger</i>	5	10	5	5	1	2.5	<2.5	<1	<1	2.5	10	5	2.5
<i>Penicillium glaucum</i>	10	20	10	10	1	2.5	<2.5	<1	<1	5	10	50	2.5
<i>Mucor javanicus</i>	5	10	2.5	2.5	1	5	<2.5	<1	<1	20	10	10	2.5

Table II. Inhibitory effect of 2-methylmercapto-1,4-naphthoquinone against *Trichophyton* (T₁, T₂, T₃)

Microbe M.I.D. $\times 10^{-4}$	T ₁	T ₂	T ₃		T ₁	T ₂	T ₃		T ₁	T ₂	T ₃
40	—	—	—	120	—	±	+	320	+	+	+
60	—	—	—	160	±	+	+	480	+	+	+
80	—	—	—	240	+	+	+	640	+	+	+
Control	+	+	+								

千葉大学薬学部, 腐敗研究所

Summary

Methyl-, ethyl-, chloro-, hydroxy-, amino-, anilino-, anisidino-, phenetidino-, methylmercapto- and ethylmercapto-1,4-naphthoquinones were synthesized and their antibacterial properties examined. During the synthesis of 2-methylmercapto derivative, 2,3-dimethylmercapto derivative was obtained as a byproduct and a good method for its synthesis was found. In the same manner, 2,3-diethylmercapto derivative was also obtained. The results of their antimicrobial tests against bacteria, fungi, yeast and trichophyton are given in Tables I and II. Antimicrobial actions of 2-amino-, 2-methylmercapto-, 2-ethylmercapto-, 2,3-dimethylmercapto- and 2,3-diethylmercapto-1,4-naphthoquinones are generally strong. 2-Methylmercapto-1,4-naphthoquinone possesses a structure similar to menadione and therefore, its general pharmacological properties were examined. As a result, it was found to possess actions similar to menadione in

promoting blood coagulation and shortening of prothrombine time.

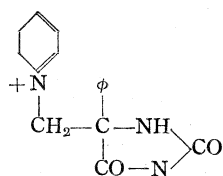
(Received October 23, 1950)

184. 米野太一郎： ヒダントイン誘導体の合成研究

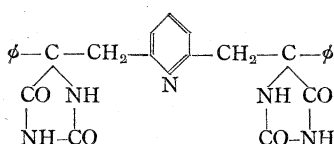
Taichiro Komeno*: Synthesis of Hydantoin Derivatives.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Tokyo)

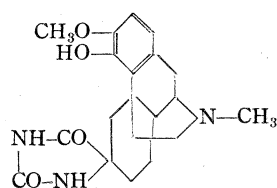
ヒダントイン5位のアルキル或はアリル置換体は、その化学構造上バルビタール誘導体に類似せる為多数合成研究されている。中でも最も早く医薬上催眠剤として提拱されたのは、5-Phenyl-5-ethylhydantoin (Nirvanol) であり、その副作用の為用いられなかつたが、其の後舞踏病に有効なる事が認められた。其の後 1936 年に 5,5-Diphenylhydantoin (Dilantin) が癲癇治療薬として用いられる様になつてから、此の種誘導体には痙攣阻止作用を有するものがある事が認められ、多数研究される様になつた。然し異項環を含むヒダントイン誘導体に関しては、その研究報文も少くピリデン・ヒノリン核含有のものは少数なる為、之が合成を試みんとして、次の6つのヒダントイン誘導体を合成し得たので、知見を茲に報告する。



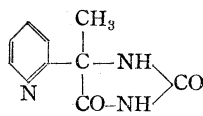
(I)



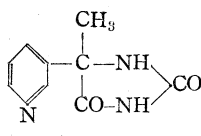
(II)



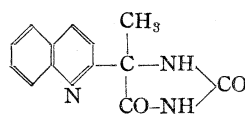
(III)



(IV)

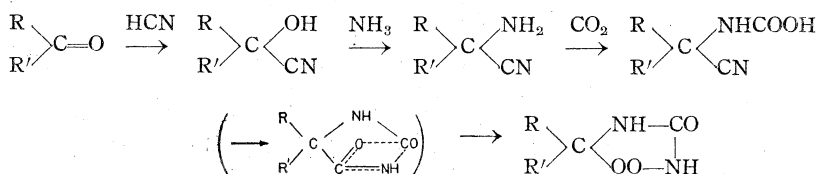


(V)



(VI)

此等ヒダントイン誘導体の合成は Bucherer 法²⁾に依つた。即ち対応ケトン 1 モル・チアン加里 1 モル・炭酸アムモン 3 モルの 3 者を 50% アルコール中 60° に数時間加熱して対応ヒダントインを得る方法であり、此の反応機構は Bucherer に依れば次の如くに説明されている。



5-Phenyl-5-pyridiniummethylhydantoin-betain (I) は分解点 248~250° の鱗片晶であり、Phenacyl-pyridiniumbromid を Bucherer 法に処理して得られるが、此の際上記モル比よりも炭酸アムモンを過剰に用いた方が良く、さもない時は反応体より相当量の安息香酸を回収し得た。反応時間は 20 時間の方が 10 時間内外の時よりも収量がよい。尚 (I) は砂状晶の塩酸塩 Zp 340°, 針状晶の HBr-塩 Zp 300~302°, 針状晶のピクラー

* Present Address: Research Laboratory, Pharmaceutical Industry of Kuroda, Ltd., Furuichi-naka-dōri, Jōtō-ku, Osaka.

1) Heyden A. G.: D.R.P. 602218; Peyton C. Tengue: J. Am. Chem. Soc. **69**, 714 (1947).

2) Bucherer: J. prakt. Chem. (2) **141**, 5.