

## Alkyl 及 Aryl thionocarbamate 類의 合成과 그 驅蟲作用에 關한 研究

鞠 塚 豪\*

(Received October 7, 1963)

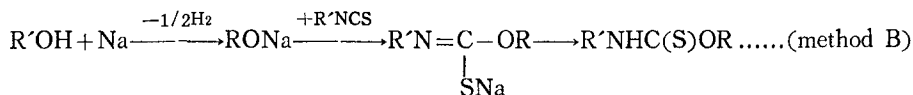
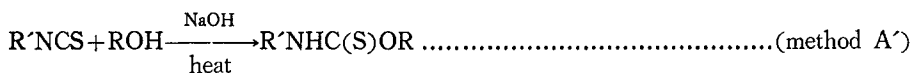
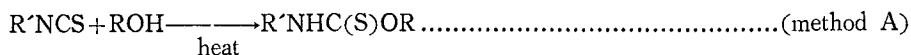
## Cheho Cook: Preparation of Alkyl and Aryl-thionocarbamate and their Anthelmintic action

Alkyl-phenylthionocarbamates already have been investigated as anthelmintics. Especially ethyl-phenylthionocarbamate is noted for its anthelmintic action. Author studied methods for synthesizing Alkyl-phenylthionocarbamates, Alkyl-*p*-phenetyl thionocarbamates, Alkyl-cyclohexylthionocarbamates, 5 kinds for each. For alkyl radical  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-n$ -propyl,  $-isobutyl$ ,  $-n$ -buthyl, being chosen. Compounds VII, X, XIII, XIV, and XV are new compounds. At the sametime author prepared 4 kinds of Aryl-thionocarbamates, among which XVII, and XIX being new compounds. (Table I) The anthelmintic action of these thionocarbamates has been examined through kymographic records indicating the action of neuromuscular preparation of *Eisenia foetida* Savigny in the various concentration fo above compounds:—Trendelenburg method. Santonine as the criterion of the estimation. (Table. II) 1. Compounds I-X could be prepared by method A or method B. method A in sealed tube brought on better yield and purity. 2. Compounds XI-XV could'nt be prepared by method A but by method B. 3. Aryl-thionocarbamates XVI, XVII, XVIII, and XIX Could'nt be prepared by method A or method B but by method C. 4. Analyzed N. contained in all compounds. Analyzed C.H. and N. contained in unknown compounds, VIII, X, XIII, XIV, XV, XVII, and XIX. 5. Examination of anthelmintic action has been done under the advice of Prof. J.S. Oh medical college, Seoul Nat. University. 6. Compounds VI-X showed little action. 7. Compounds XVI-XIX showed almost no action. 8. Compounds XI-XV showed stronger action than compounds I-V, which was reported already as a usable anthelmintics. 9. Compounds XI, XII, XIII and XIV showed strongest actions, stronger than santonine as recorded on kymographion of the Trendelenburg method. Provided that, the toxicity of these compounds found mild enough for human system, these compounds will serve as anthelmintics of greater powers than compounds I—V. 10. In Alkyl-thionocarbamates, R'NH-radical more influence on the anthelmintic action than ester radical ( $-\text{OR}$ )

Phenylthiourethane(ethyl phenyl thionocarbamate)의 蛔蟲에 對한 驅蟲作用에 關하여는 일찍이 報告된 바도 있으며<sup>1)</sup> santonine 의 10 倍量을 使用함으로써 santonine 과 同等한 驅蟲作用을 期待할 수 있다고 하며<sup>2)</sup> 商品으로 登場한 일도 있었다.<sup>3)</sup> phenylthiourethane 은 黴類의 殺菌劑로서도 使用되고 있으며<sup>4)</sup> 結節癩에도 使用된다고 한다.

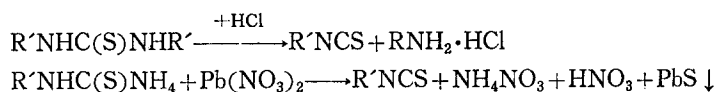
著者は alkylthionocarbamates( $\text{R}'\text{NHC}(\text{S})\text{OR}$ )의 合成 및 그 驅蟲作用實驗을 企圖하였으며 製法으로는 다음의 方法 中에서 選擇하였다.

\*College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul, Korea



이들中 method A 가 가장 popular 한 方法이며 A.F. McKay<sup>6)</sup> 는 method B 中 alcoholate 들 얻는 데 金屬 Na 에 代置하여 NaH 들 使用하고 있다.

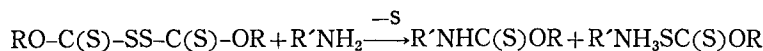
method A 에서 使用하는 R'NCS 의 製法으로서는 dialkylthiourea 를 鑛酸으로 分解하는 方法도 있으나 著者는 ammonium phenylthiocarbamate 들 Pb(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>와 作用시켜 水蒸氣蒸溜함으로서 phenylisothiocyanate 들 얻는 方法<sup>9)</sup> 을 *p*-phenylisothiocyanate, cyclohexylisothiocyanate 에도 같이 適用하여 好收率로 該當하는 isothiocyanate 를 얻을 수 있었다.



carbamates 의 製法中 R'NHC(S)NHR'와 該當하는 alcohol 을 加하고 여기에 HCl 或은 H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 등 의 鑛酸을 加하고 長時間 加熱함으로서 一時에 얻는 方法도 있는데<sup>7)</sup> 이것은 method A



의 便法이라 看做되며, 또 다른 方法으로는 dialkylxanthogendisulfides 에 amine 을 作用시켜 얻는 方法<sup>8)</sup> 도 있으나 여기서 著者는 이 兩方法은 採擇치 않았다.



또한 여기서 method A<sup>9)</sup> 와 method A'<sup>10)</sup> 을 여러 境遇에 適用하여 比較 檢討하였으나 KOH, NaOH 등의 alkali 를 添加함으로서 yield 가 improve 되지도 않고 反應時間을 短縮시키지도 못할 뿐만 아니라 오히려 thiourea[R'NHC(S)NHR']의 副生에만 도움이 됨을 알았으므로 method A'는 無價値한 方法이 아닌가 生覺된다.

化合物 I→X 까지는 method A, B, 兩者 共히 適用할 수 있으나 alcohol 의 炭素數가 커질 수록 method A 보다 method B 가 收得量이 良好했으며 method A 로 製造함에 있어서 phenyl 誘導體 보다 *p*-phenetyl 誘導體가 더 反應이 容易하였으며 還流시키는 常法보다 必要한 isothiocyanate 와 該當하는 alcohol 을 硝子管中에 封入하여 水浴上, 封管內에서 反應시키는 쪽이 反應時間도 短縮되고 收率도 良好하여 거의 定量的으로 生成하였다. 이 境遇 亦是 KOH 나 NaOH 의 添加는 別 다른 效果들 나타내지 못함을 알았다.

化合物 XI→XV 는 method A 로는 長時間(40 hrs. 以上) 加熱해도 全然 反應이 되지 않으며 Method A'로는 若干의 dicyclohexylthiourea 들 生成했을 뿐임으로 오로지 method B 로만 合成하였다. method C 는 芳香族인 化合物의 合成에만 適用하였다(XVI, XVII, XVIII, XIX).

TABLE I. —Alkyl thionocarbamates R'NHC(S)OR

Compound No.	R'	R	Formula	mp. °C on literature	mp. °C prepared	C		H		N	
						Calc.	Found	Calc.	Found	Calc.	Found
I	Phenyl	Methyl	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NOS	97Beil. 97.5(e) <sup>1</sup> 93-5(b) <sup>2</sup>	93-4(e)					8.38	8.13
II	Phenyl	Ethyl	C <sub>9</sub> H <sub>11</sub> NOS	68-72Beil. 70(c) <sup>3</sup> 68-9(e) <sup>4</sup> 69-71(b) <sup>5</sup>	66-7(b)					7.73	7.64
III	Phenyl	<i>n</i> -Propyl	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NOS	48Beil.	44-6(w-a)					7.71	6.81
IV	Phenyl	<i>n</i> -Butyl	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NOS	52 <sup>6</sup>	51(e)					6.69	6.77
V	Phenyl	<i>iso</i> -Butyl	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NOS	80.5Beil 75 <sup>7</sup>	72-3(w-a)					6.69	6.46
VI	<i>p</i> -Phenetyl	Methyl	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub> S	68-9 <sup>8</sup>	66(e)					6.63	6.71
VII	<i>p</i> -Phenetyl	Ethyl	C <sub>11</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S	93-4 <sup>9</sup> 92-6 <sup>10</sup>	95-7(c)					6.22	6.21
VIII	<i>p</i> -Phenetyl	<i>n</i> -Propyl	C <sub>12</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> S	Unknown	85-6(b)	60.23	60.20	7.16	7.38	5.85	5.83
IX	<i>p</i> -Phenetyl	<i>n</i> -Butyl	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> S	69-71 <sup>11</sup>	73(e)					5.53	5.72
X	<i>p</i> -Phenetyl	<i>iso</i> -Butyl	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>2</sub> S	Unknown	72-4(e)	61.64	61.94	7.56	7.27	5.53	5.51
XI	Cyclohexyl	Methyl	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> NOS	42 <sup>12</sup>	38-9(v-a)					8.08	8.32
XII	Cyclohexyl	Ethyl	C <sub>9</sub> H <sub>17</sub> NOS	49-50 <sup>13</sup>	46-7(w-a)					7.48	7.57
XIII	Cyclohexyl	<i>n</i> -Propyl	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> NOS	Unknown	41-3(w-a)	59.54	59.61	9.49	9.67	6.95	7.16
XIV	Cyclohexyl	<i>n</i> -Butyl	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> NOS	Unknown	crystallize under 10°C bp 153°C/12mm	61.34	60.92	9.82	10.16	6.50	6.32
XV	Cyclohexyl	<i>iso</i> -Butyl	C <sub>11</sub> H <sub>21</sub> NOS	Unknown	crystallize under 10°C bp 154°C/13mm	61.34	61.28	9.82	9.85	6.50	6.9
XVI	Phenyl	Phenyl	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> NOS	135-8(c) <sup>14</sup> 142(e) <sup>15</sup>	148-9(c-e)					6.11	6.06
XVII	<i>p</i> -Phenetyl	Phenyl	C <sub>15</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>2</sub> S	Unknown	133-7(c-e)	65.89	65.67	5.53	5.63	5.12	5.15
XVIII	Cyclohexyl	Phenyl	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> NOS	132(m) <sup>16</sup>	118-120(c-e)					5.95	6.23
XIX	<i>p</i> -Phenetyl	$\beta$ -Naphthyl	C <sub>19</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>2</sub> S	Unknown	146-9(c-e)	70.56	70.63	5.29	5.56	4.33	4.29
(1)	C.A., 44, 6402(1950)	(7)	C.A., 44, 6402(1950)	(13)	C.A., 44, 3904(1950)	e.....Crystallized from ethyl alcohol					
(2)	C.A., 50, 1638(1956)	(8)	C.A., 32, 1787(1938)	(14)	J.A.C.S., 11, 582(1955)	b.....Crystallized from benzene					
(3)	C.A., 44, 6402(1950)	(9)	C.A., 32, 1787(1937)	(15)	C.A., 55, 14822(1961)	w-a.....Crystallized from water and small amount of alcohol					
(4)	C.A., 47, 5915(1953)	(10)	C.A., 50, 1638(1956)	(16)	C.A., 55, 14822(1961)	m.....Crystallized from methyl alcohol					
(5)	C.A., 50, 1638(1956)	(11)	C.A., 50, 1638(1956)	*Beil, Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie			c-e.....Crystallized from CHCl <sub>3</sub> and petroleum ether				
(6)	C.A., 55, 22129(1961)	(12)	C.A., 47, 3663(1953)			C.....Crystallized from CHCl <sub>3</sub>					

15. **Phenyl-*p*-phenethylthionocarbamate X VII (Method C).**—Phenol 1 g(0.0106 mole)을 물 30 cc. 에 Na OH 0.43 g을 溶解시킨 alkali 液에 넣어  $C_6H_5\cdot ONa$ 의 稀薄水溶液을 만들고 別途로  $CHCl_3$  30cc.에 thiophosgene 1.15 g(0.01 mole)을 溶解시켜 兩液을 1 hr. 동안 分液漏斗 中에서 振盪後  $CHCl_3$  層을 取하여  $Na_2SO_4$ 로 脫水하고 여기에 phenethylamine 2.7 g(0.02 mole)을 加하면 多量의 *p*-phenethylamin·HCl의 針狀結晶이 生成한다. 여기에 無水  $Na_2CO_3$  1.5 g을 加하여 1 hr. 強하게 振盪하고 一晝夜放置後 結晶을 濾去하고 濾液을 水浴上에서 蒸發하여 全體가 4 c.c. 程度가 되면 石油 ether를 加하여 mp.  $133\sim 7^\circ$ 의 結晶 1.5 g을 얻었다.

Anal. Calcd. for  $C_{15}H_{15}NO_2S$ : C, 65.89; H, 5.53; N, 5.12. Found: C, 65.67; H, 5.63; N, 5.15.

16.  **$\beta$ -Naphthyl-*p*-Phenethylthionocarbamate X IX (Method C).**— $\beta$ -Naphthol 2.2 g의 稀薄 Na 鹽水溶液과  $CHCl_3$  中에 thiophosgene 1.5 g을 녹인 兩液을 15.의 方法과 同一하게 反應하여  $\beta$ -naphthylchlorothinoformate를 生成케 하고 여기에 *p*-phenethylamine을 作用시켜 *p*-phenethylamine·HCl을 濾去하고 濾液으로부터  $CHCl_3$ -石油 ether로서 處理하여  $\beta$ -naphthyl-*p*-phenethylthionocarbamate mp.  $148\sim 9^\circ$ 의 結晶 1.8 g을 얻었다.

Anal. Calcd. for  $C_{19}H_{17}NO_2S$ : C, 70.56; H, 5.29; N, 4.33. Found: C, 70.63; H, 5.56; N, 4.29.

## B. 藥理實驗

蚯蚓神經筋標本에 對한 實驗: 各種 檢體를 取하여 同量의 Tween 80을 混合後 生理的食鹽水로 必要한 濃度로 稀釋하여 試料로 供하였다.

實驗方法: Trendelenburg<sup>11)</sup> 氏法에 依하여 室溫에서 酸素를 飽和시킨 Ringer 液(冷血動物用)을 注加한 Magnus 裝置에 蚯蚓(赤色 지렁이—*Eienia foefida* Savigny)의 Neuromuscular preparatsion을 懸垂시켜 空氣를 供給하면서 그 運動을 Kymographion의 媒煙紙上에 描記하여 運動이 規則的으로 된後 다음의 實驗을 하였다. 實驗에 使用한 各種 藥物은 各 濃度에 있어서 santonine에 依한 緊張度와 比較 觀察하였다.(Table II. Fig. 1~6)

TABLE II.—Drugs Acting on the Earth Worm

Sample Concn.	Santonin	I	II	III	VI	V	IV	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XVI	XV	XIV	XVII	XVIII	XX
		$1 \times 10^{-5}$	—												—	—				
$5 \times 10^{-4}$	+	—										—	+	—	+	—				
$2 \times 10^{-4}$	+	+	—			—						III	II	+	II	+				—
$1 \times 10^{-4}$	II	—	II	III		—	+					III	III	II	II	+				—
$5 \times 10^{-3}$	III	+	III	III	—	+	II	—	—	—	—	III	III	II	II	II				+
$2.5 \times 10^{-3}$	III	II	III	III	II	II	III	—	—	+	—	III	III	III	III	III	—	—	—	+
$1 \times 10^{-3}$	III	III	III	III	II	II	III	+	+	+	+	III	III	III	III	III	—	—	—	II

實驗結果: 一化合物 II, III, XI, XII, XIII, XIV는 10,000 倍溶液에서 santonine 과 類似한 顯著한 緊張度의 上昇을 招來하였고 그中 化合物 XI, XII는 santonine의 緊張度에 比하여 強하였다.

化合物 VI, XIII, XIV, XV는 5,000 倍溶液에서 santonine 보다 弱한 緊張度의 上昇을 보였으며 2,500 倍溶液 以上의 濃度에서는 強한 痙縮이 있었다.

化合物 VII, VIII, IX, X은 1,000 倍溶液에서 弱한 興奮이 있을 뿐 2,500 倍以下 溶液에서는 顯著한 變化가 없었다.

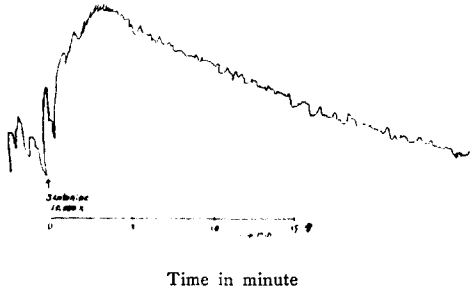


Fig. 1-1.—Effect of Santonine on earth worm.

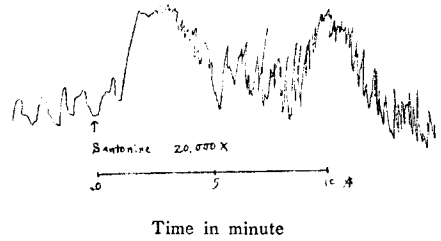


Fig. 1-2.—Effect of Santonine on earth worm.

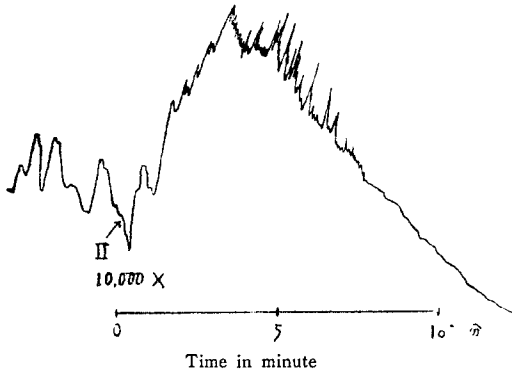


Fig. 2-1.—Effect of comp. II on earth worm.

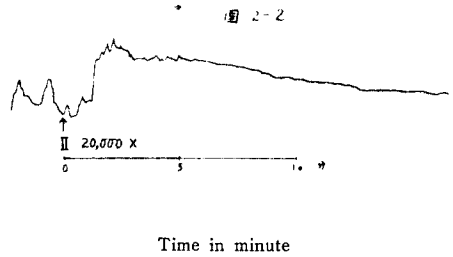


Fig. 2-2.—Effect of comp. II on earth worm.

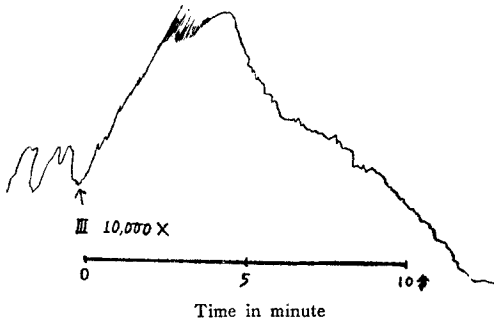


Fig. 3-1.—Effect of comp. III on earth worm.

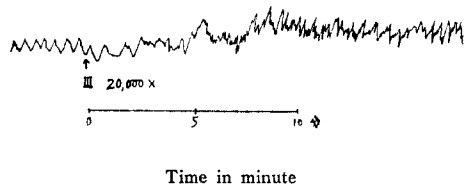


Fig. 3-2.—Effect of comp. III on earth worm.

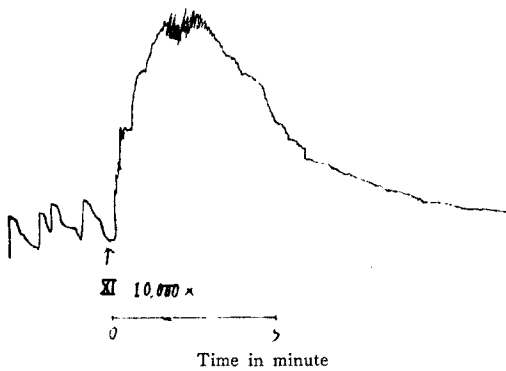


Fig. 4-1.—Effect of comp. XI on earth worm.

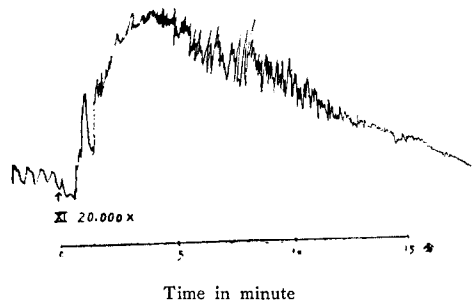


Fig. 4-2.—Effect of comp. XI on earth worm.

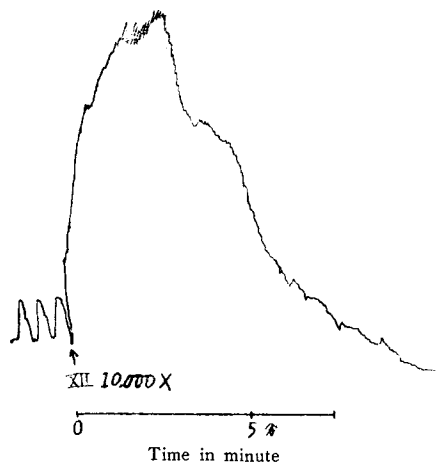


Fig. 5-1.—Effect of comp. XII on earth worm.

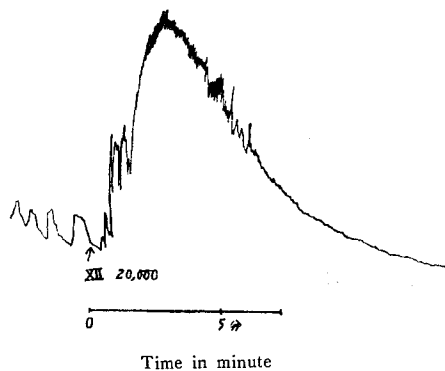


Fig. 5-2.—Effect of comp. XII on earth worm.

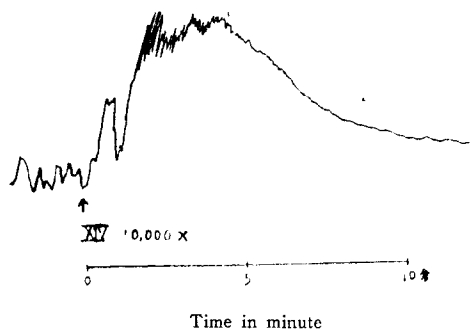


Fig. 6-1.—Effect of comp. XIV on earth worm.

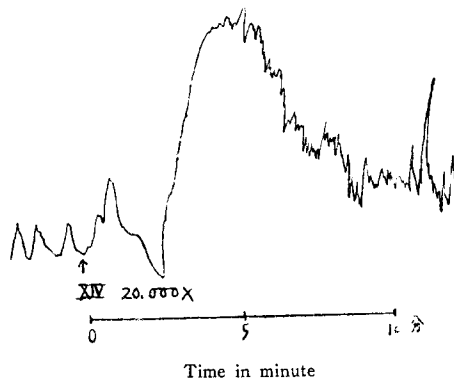


Fig. 6-2.—Effect of comp. XIV on earth worm.

化合物 I, VI는 2,500倍溶液中에서 中等度の 緊張을 나타냈다.

以上の 結果로 보아 化合物 II, III, XI, XII, XIII, XIV는 蚯蚓神經筋標本에 對하여 santonine 과 類似한 強力한 緊張度의 上昇을 招來하나 化合物 VII, VIII, IX, X은 顯著한 作用이 없다.

또 芳香族 thionocarbamates XVI, XVII, XVIII은 거의 作用이 없으며 XIX가 若干의 作用을 나타냈을 뿐이었다.

### 總 括

1. Alkylthionocarbamates 15種(化合物 I→XV) Arylthionocarbamates 4種(XVI→XIX) 19種을 合成하고 그 驅蟲作用을 蚯蚓神經筋標本을 使用하여 Trendelenburg 氏方法으로 實驗하였고 對照物質로는 santonine을 使用하였다.

2. 前記化合物中 VIII, X, XIII, XIV, XV, XVII, XIX은 新化合物이다.

3. Alkylphenyl 及 *p*-phenetyl thionocarbamates는 method A 及 method B 어느 方法으로도 合成할 수 있었으며 method A를 封管中에서 行함이 良好하였음을 알았다.

4. Alkyl cyclohexylthionocarbamates는 method A로는 合成不能이며 method B로 合成하였다.

5. Aryl thionocarbamates는 method A 及 method B로는 合成이 不可能하여 method C로 合成하였다.

6. Alkyl phenylthionocarbamates (I → V)의 驅蟲作用은 이미 알려져 있으며 이中 ethyl-thionocarbamate의 作用이 第一 著名하다. 其他 化合物에 對한 驅蟲作用은 全혀 報告가 없다.

7. Alkyl cyclohexylthionocarbamates의 蛇刺神經筋標本에 對한 作用은 매우 強力하며 本實驗法으로만 보아서는 santonine보다 오히려 강한 緊張度를 나타냈다. 그 中에서도 methyl, ethyl, *n*-propyl, *isobutyl*의 cyclohexylthionocarbamates의 作用은 特히 顯著하였다.

8. Aryl thionocarbamates는 期待와는 달리 매우 그 作用이 弱하며 phenyl-(phenyl, *p*-phenetyl, cyclohexyl)-thionocarbamates는 1,000倍 溶液에서도 作用이 없었다.

9. Alkyl-thionocarbamates에 있어서는 R'NH-의 R'基가 主로 驅蟲作用에 影響을 미치며 ester基 (-OR)의 R는 作用에 큰 影響을 주지 않음을 알았다. 이中 R'基로는 cyclohexyl基가 phenyl基나 *p*-phenetyl基보다 大端히 強하며 *p*-phenetyl基가 第一 弱하다.

一方 Aryl-thionocarbamates에 있어서는 R'가 cyclohexyl基인 phenyl cyclohexylthionocarbamate는 期待와는 달리 거의 驅蟲作用이 없었다.

本研究에서 藥理實驗을 指導하여 주신 吳鎮燮 教授와 元素分析을 擔當하여 주신 成均館大學校 藥大 林仲基 教授께 感謝하는 바이다.

## REFERENCES

- (1) Kawaniti Horiuti *et al.*, *Tokyo Med. News*, 968(1940).  
Masaya Araki *et al.*, 日藥誌, 72, 979(1952).
- (2) 八谷常太郎, 日本治療學雜誌, 7, (4).
- (3) 日本厚生省, 日本醫藥, 5 11~12月號.
- (4) 日本藥學大全書, 15, 154(1950).  
W.H. Davies *et al.*, *C.A.* 41, 405(1947).
- (5) A.F. McKay, *Canadian J. Chem.*, 35, 2042~52(1960).
- (6) F.B. Dains *et al.*, *Organic Synthesis* 日譯 488(1935).
- (7) Junichi Nishimura, *J. Pharm. Soc. Japan.* 63, 132(1943).
- (8) Glen Alliger, *J. Org. Chem.*, 14, 966(1949).
- (9) Beilstein XII 386~8.
- (10) Beilstein XII 386~8.
- (11) Frommel. E. Beck *et al.*, *Arch. internat. pharmacodyn.*, 75, 346(1948).