薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
100 (8) 799-806 (1980)

1,2-ナフトキノン誘導体の合成と止血作用

山田敏廣, 山下武彦, 中村正則, 嶋村 浩, 山口 東, 高谷昌弘

森下製薬株式会社 薬理研究所¹⁾

Synthesis and Hemostatic Activity of 1,2-Naphthoquinones

TOSHIHIRO YAMADA, TAKEHIKO YAMASHITA, MASHANORI NAKAMURA,
HIROSHI SHIMAMURA, AZUMA YAMAGUCHI, and MASHAHIRO TAKAYA

Research Laboratories, Morishita Pharmaceutical Co., Ltd.¹⁾

(Received January 16, 1980)

In order to obtain more hydrophylic and more potent hemostatics, 2-semicarbazono-1,2-naphthoquinone analogs with or without sulfonic acid or its salts at 4,5,6,7 or 8 position (III and IV) and 4-semicarbazido-1,2-naphthoquinone analogs (V) were prepared and their hemostatic activities and acute toxicities were examined.

Among these compounds, more hydrophilic 2-semicarbazono-1,2-naphthoquinone analogs with sulfonic acid group (IIIj and IIIr) as well as less hydrophilic 2-semicarbazono-1,2-naphthoquinones without sulfonic acid group (IVa and IVh) and 4-semicarbazido-1,2-naphthoquinone analogs (Ve) showed the activity comparable to that of 2-semicarbazono-1,2-naphthoquinone (II) or carbazochrome sodium sulfonate (I) in shortening the bleeding time.

Keywords—hemostatics; 1,2-naphthoquinone; semicarbazone; semicarbazide; dipotassium nitroso disulfonate (Fremy's Salt); sulfonic acid group

止血薬は、その作用機序により血管壁強化薬、血小板因子と関連する止血薬、凝固因子と関連する止血薬および線溶阻害剤とに大きく分類することができる。最近、血管壁強化薬に分類される sodium 1-methyl-6-oxo-5-semicarbazono-2,3,5,6-tetrahydroindole-2-sulfonate (carbazochrome sodium sulfonate, I) と構造類似の 2-semicarbazono-1,2-naphthoquinone (II) に優れた止血作用が認められ²⁾ 注目されている (Table III 参照)。しかし、II は水に難溶であるため、この点を改良すれば医薬品としてより実用的なものになると考え、II の 4,5,6,7 あるいは 8 位に親水性を増すためスルホン酸基およびその無機塩を導入した誘導体 (III), II の 2 位 semicarbazono 基を種々変換した類似誘導体 (IV) および 4 位に種々のカルボニル試薬を導入した 1,2-naphthoquinone 誘導体 (V) を合成した。そしてそれらの止血作用を検討した結果、II または I に匹敵する水に可溶または易溶の化合物を若干見いだすことができた。以下にそれらの結果ならびに急性毒性試験の結果を併わせて報告する。

スルホン酸基を導入した 1,2-Naphthoquinone 誘導体 (III) の合成

4 位にスルホン酸基を有する 1,2-naphthoquinone とカルボニル試薬との反応については上田ら³⁾ の報告があるが、5,6,7 および 8 位にそれを有する誘導体は皆無である。

スルホン酸基を有しない 1,2-naphthoquinone 体の一般的合成法は、C.S. Marvel ら⁴⁾ J.B. Conant ら⁵⁾ およ

1) Location: 1658, Ohshinohara, Yasu-cho, Yasu-gun, Shiga, 520-23, Japan.

2) a) G. Derouaux, *C.R. Soc. Biol.*, **155**, 950 (1961); b) C. Beaudet, *Ger. Patent.*, 2136478 (1972); c) C. Beaudet, L. Delrez, P. Duval, *Cah. Med. Lyon.*, **46**, 2191 (1970).

3) 上田武雄, 高田 純, 小杉邦茂, 薬誌, **91**, 1244 (1971).

4) C.S. Marvel, P.K. Porter, "Organic Syntheses," Coll. Vol. I, ed. by A.H. Blatt, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1932, p. 411.

5) J.B. Conant, B.B. Corson, "Organic Syntheses," Coll. Vol. II, ed. by A.H. Blatt, John Wiley and Sons, Inc., New York, 1943, p. 33.

らに 2 位 semicarbazono 基を種々変換した化合物 (IIIh—r) も合成した (Table I および Table II). また, これらの化合物はいずれも水に可溶または易溶 (Table I 参照) であった.

無置換 1,2-Naphthoquinone とカルボニル試薬との反応

1967 年 F.J. Lalor ら⁸⁾ は, 1,2-naphthoquinone (X) と semicarbazide との反応で触媒量の酸が存在すると monosemicarbazone 体 (II) が定量的収率で生成し, 酢酸カリウム緩衝液中で反応を行なうと II と 4-semicarbazido-1,2-naphthoquinone (Va) が生成することを報告している. そこで, II の類縁体である IV の合成には酢酸溶液中, X と対応するカルボニル試薬の塩酸塩もしくは硫酸塩とを反応させる方法を適用した. すなわち, X と 4-methylsemicarbazide HCl, 4-(2-hydroxyethyl)semicarbazide HCl, 4-phenylsemicarbazide HCl, oxamic hydrazide, oxalyl dihydrazide, thiosemicarbazide HCl, 4-methylthiosemicarbazide および amino-guanidine H₂SO₄ 等のカルボニル試薬をそれぞれ酢酸酸性中, 室温で放置あるいは短時間加熱反応させて対応する目的化合物の 2-semicarbazono 誘導体 (IVa—h) を合成した (Table I および Table II).

一方, 4 位 semicarbazide 誘導体 (V) の合成は XI と semicarbazide との反応から Va を合成している上田ら⁹⁾ の報告に準拠した. すなわち, sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate (XI) に 4-methylsemicarbazide HCl, 4-(2-hydroxyethyl)semicarbazide HCl, 4-phenylsemicarbazide HCl, oxamic hydrazide および 4-methylthiosemicarbazide 等のカルボニル試薬を特に塩酸塩の形で水中, 室温で攪拌あるいは短時間加熱反応させ対応する semicarbazido 誘導体 (Vb—f) を得た (Table I および Table II).

1,2-Naphthoquinone 誘導体の止血作用と急性毒性試験

合成した目的化合物 (IIIa—r, IVa—h, Vb—f) の止血効果は, マウスの尾静脈を切断し, Duke の方法⁹⁾ にしたがって止血時間を測定することによって調べた. その結果, II の 4,5,6,7 あるいは 8 位に親水性を増す目的でスルホン酸基を導入した化合物 IIIa—g では II より活性が劣ることが判明した. しかし IIIa および IIIf の類縁体である IIIj および IIIr には II あるいは I に匹敵する優れた活性を有することがわかった. また X の 2 位に種々の側鎖を導入した化合物 IVa—h では IVa および IVh に, さらに X の 4 位に種々のカルボニル試薬を導入した化合物 Vb—f では Ve に, いずれも II あるいは I に匹敵する活性を見出すことができた (Table III). また優れた活性を示した化合物については, マウスを用いた急性毒性試験 (被検化合物 500 mg/kg を腹腔内投与)

Chart 3

8) F.J. Lalor, F.L. Scott, *J. Chem. Soc. (C)*, **1969**, 1034.

9) W.W. Duke, *J. Am. Med. Assoc.*, **55**, 1185 (1910).

TABLE I. 1,2-Naphthoquinones (III, IV and V)

Compd. No.	X	Y	Yield ⁽²⁾ (%)	mp (°C)	Recryst. Solvent	Appearance	Solubility ^{b)}	Formula	Analysis (%)			
									Calcd	Found	C	H N
IIIa	=NNH-CO ₂ H	4-SO ₃ H	94	>300	H ₂ O	Red-orange powder	C	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₅ S·HCl	39.82 (39.98)	3.02 2.81	12.67 12.98	
IIIb	=NNH-CO ₂ H	4-SO ₃ NH ₄	—	>300	H ₂ O	Orange powder	B	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₅ ·H ₂ O	40.00 (39.90)	4.24 3.98	16.97 17.24	
IIIc	=NNH-CO ₂ H	4-SO ₃ Na	—	>300	H ₂ O	Orange powder	B	C ₁₁ H ₈ N ₃ O ₅ SNa·2H ₂ O	37.39 (37.39)	3.40 3.35	11.90 12.09	
IIId	=NNH-CO ₂ H	5-SO ₃ Na	—	>300	H ₂ O	Orange powder	B	C ₁₁ H ₈ N ₃ O ₅ SNa·2H ₂ O	37.39 (37.21)	3.40 3.22	11.90 11.78	
IIIe	=NNH-CO ₂ H	6-SO ₃ Na	—	>300	H ₂ O	Orange powder	B	C ₁₁ H ₈ N ₃ O ₅ SNa·2H ₂ O	37.39 (37.28)	3.40 3.15	11.90 11.84	
III f	=NNH-CO ₂ H	7-SO ₃ Na	—	>300	H ₂ O	Orange powder	D	C ₁₁ H ₈ N ₃ O ₅ SNa·2H ₂ O	37.39 (37.10)	3.40 3.59	11.90 11.95	
IIIg	=NNH-CO ₂ H	8-SO ₃ Na	—	>300	H ₂ O	Orange powder	D	C ₁₁ H ₈ N ₃ O ₅ SNa·2H ₂ O	37.39 (37.21)	3.40 3.22	11.90 11.67	
IIIh	=NNH-CO ₂ H	4-SO ₃ Na	—	>300	H ₂ O	Orange needles	D	C ₁₂ H ₁₀ N ₃ O ₅ SNa	43.50 (43.32)	3.02 3.30	12.69 12.38	
IIIi	=NNH-CO ₂ H	4-SO ₃ Na	—	>300	H ₂ O	Orange needles	C	C ₁₃ H ₁₂ N ₃ O ₅ Na·H ₂ O	47.13 (47.06)	4.23 4.48	12.69 12.35	
IIIj	=NNH-CO ₂ H	4-SO ₃ H	96	>300	H ₂ O	Yellow powder	C	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O ₄ S·H ₂ O	42.31 (42.28)	3.85 3.87	17.95 18.09	
IIIk	=NNH-CO ₂ H	4-SO ₃ Na	—	>300	H ₂ O	Yellow powder	D	C ₁₁ H ₉ N ₄ O ₄ SNa·H ₂ O	39.52 (39.55)	3.29 3.54	16.77 16.49	
III l	=NNH-CO ₂ H	4-SO ₃ H	97	>300	H ₂ O	Red powder	C	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₄ S ₂ ·HCl	37.99 (37.51)	2.88 2.98	12.09 12.53	
III m	=NNH-CO ₂ H	4-SO ₃ NH ₄	—	233—235	EtOH-H ₂ O	Dark red needles	B	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₄ S ₂ ·H ₂ O	38.15 (37.90)	4.05 3.78	16.18 16.55	
III n	=NNH-CO ₂ H	4-SO ₃ Na	—	>300	H ₂ O	Dark red powder	C	C ₁₁ H ₈ N ₃ O ₄ S ₂ Na·H ₂ O	37.01 (37.46)	2.85 2.75	11.97 11.33	

IIIo	=NNH-CSNH ₂	5-SO ₃ H	85	>300	H ₂ O	Red powder	D	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₄ S ₂ ·HCl	37.99 (37.89)	2.88 2.75	12.09 11.68)
IIIp	=NNH-CSNH ₂	5-SO ₃ Na	—	>300	H ₂ O	Red powder	C	C ₁₁ H ₈ N ₃ O ₄ S ₂ Na· H ₂ O	37.01 (37.10)	2.85 2.98	11.97 11.58)
IIIq	=NNH-CSNH ₂	7-SO ₃ H	68	>300	H ₂ O	Red-orange powder	D	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₄ S ₂ ·HCl	37.99 (37.78)	2.88 2.89	12.09 11.74)
IIIr	=NNH-CSNH ₂	7-SO ₃ Na	—	>300	H ₂ O	Red powder	D	C ₁₁ H ₈ N ₃ O ₄ S ₂ Na· H ₂ O	37.01 (37.28)	2.85 2.88	11.97 11.52)
IVa	=NNH- -CONHCH ₃	H	86	190—191	MeOH-H ₂ O	Orange-red needles	F	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₂	62.87 (62.71)	4.84 4.71	18.33 18.24)
IVb	=NNH- -CONHC ₂ H ₄ OH	H	58	195—197	EtOH	Orange-red needles	E	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₃	62.22 (59.95)	5.05 4.81	16.21 15.96)
IVc	=NNH- -CONHC ₆ H ₅	H	59	182—184	MeOH-H ₂ O	Orange-red needles	F	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₂	70.09 (70.09)	4.50 4.45	14.43 14.21)
IVd	=NNH- -COCNH ₂	H	67	229—230	AcOH	Orange powder	F	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₃	59.26 (59.11)	3.73 3.78	17.28 17.02)
IVe	=NNH-CO-)₂	H	39	259—260	AcOH	Red needles	F	C ₂₂ H ₁₄ N ₄ O ₄	66.33 (66.40)	3.54 3.61	14.02 14.15)
IVf	=NNH-CSNH ₂	H	78	182—183	EtOH	Slight red needles	F	C ₁₁ H ₉ N ₃ OS	57.14 (57.26)	3.94 3.98	18.18 18.42)
IVg	=NNH- -CSNHCH ₃	H	49	176—177	MeOH-DMSO	Slight red needles	F	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ OS	58.77 (58.42)	4.52 4.57	17.13 16.95)
IVh	=NNH- -C(=NH)NH ₂	H	72	217—218	EtOH	Orange powder	F	C ₁₁ H ₁₀ N ₄ O	61.68 (61.42)	4.67 4.52	26.17 26.33)
Vb	O	4-NHNH- -CONHCH ₃	62	249—250	AcOH	Yellow needles	F	C ₁₂ H ₁₁ N ₃ O ₃	58.77 (58.55)	4.52 4.62	17.14 16.88)
Vc	O	4-NHNH- -CONHC ₂ H ₄ OH	29	225—226	MeOH-AcOH	Yellow needles	F	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₄	56.72 (56.32)	4.76 5.07	15.27 14.83)
Vd	O	4-NHNH- -CONHC ₆ H ₅	27	270—271	AcOH-DMSO	Yellow granule	F	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₃	66.44 (66.17)	4.26 4.35	13.68 13.44)
Ve	O	4-NHNH- -COCNH ₂	40	>300	DMSO	Yellow needles	F	C ₁₂ H ₉ N ₃ O ₄	55.60 (55.30)	3.50 3.56	16.21 15.85)
Vf	O	4-NHNH- -CSNHCH ₃	43	244—245	DMSO-H ₂ O	Yellow needles	F	C ₁₂ H ₁₂ N ₃ O ₂ S	55.16 (55.07)	4.24 4.49	16.08 16.15)

a) Yield based on the reaction of 1,2-naphthoquinones and carbonyl reagents.

b) solubility was represented in volume (ml) of water required for dissolving 1g of test compounds as follows:

A < 1 ml, 1 ml < B > 10 ml, 10 ml < C > 100 ml, 100 ml < D > 1000 ml, 1000 ml < E > 10000 ml, 10000 ml < F.

For comparison purpose: 2-semicarbazono-1,2-naphthoquinone (II) was F.

TABLE II. IR and NMR Spectral Data of 1,2-Naphthoquinones (III, IV and V)

Compd. No.	IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ (C=O) cm^{-1}	NMR (DMSO- d_6) δ^a					
		C ₃ -H	C ₄ -H	C ₅ -H	C ₆ -H	C ₇ -H	C ₈ -H
IIIa	1700, 1640	7.46 (s)	—	8.29 or 8.56 (d, 8) (d, 8)	7.58 or 7.83 (t, 14) (t, 14)	7.58 or 7.83	8.29 or 8.56
IIIb	1720, 1640	7.42 (s)	—	8.28 or 8.56 (d, 8) (d, 8)	7.58 or 7.84 (t, 14) (t, 14)	7.58 or 7.84	8.28 or 8.56
IIIc	1730, 1640	7.46 (s)	—	8.28 or 8.56 (d, 8) (d, 8)	7.58 or 7.83 (t, 14) (t, 14)	7.58 or 7.83	8.28 or 8.56
IIId	1690, 1640	6.86 (d, 10)	8.06 (d, 10)	—	8.1—8.3 (m)	7.46 (t, 10)	8.1—8.3 (m)
IIIe	1720, 1640	6.85 (d, 10)	7.20 (d, 10)	7.90 (s)	—	7.84 (d, 8)	8.19 (d, 8)
IIIf	1735, 1630	6.87 (d, 10)	7.13 (d, 10)	7.62 (d, 8)	7.95 (q, 8 and 2)	—	8.44 (d, 2)
IIIg	1710, 1640	6.75 (d, 10)	6.82 (d, 10)	7.48 (d, 8)	7.66 (t, 8)	8.60 (d, 8)	—
IIIh	1730, 1680	7.48 (s)	—	8.26 or 8.54 (d, 8) (d, 8)	7.55 or 7.80 (t, 8) (t, 8)	7.55 or 7.80	8.26 or 8.54
IIIi	1690, 1630	7.48 (s)	—	8.26 or 8.54 (d, 8) (d, 8)	7.55 or 7.80 (t, 14) (t, 14)	7.55 or 7.80	8.26 or 8.54
IIIj	1640	7.44 (s)	—	8.13 or 8.46 (d, 8) (d, 8)	7.54 or 7.78 (t, 14) (t, 14)	7.54 or 7.78	8.18 or 8.46
IIIk	1640	7.46 (s)	—	8.23 or 8.56 (d, 8) (d, 8)	7.57 or 7.83 (t, 14) (t, 14)	7.57 or 7.83	8.23 or 8.56
IIIl	1620	7.48 (s)	—	8.30 or 8.52 (d, 8) (d, 8)	7.62 or 7.86 (t, 14) (t, 14)	7.62 or 7.86	8.30 or 8.52
III m	1645	7.42 (s)	—	8.30 or 8.56 (d, 8) (d, 8)	7.61 or 7.86 (t, 14) (t, 14)	7.61 or 7.86	8.30 or 8.56
III n	1650	7.36 (s)	—	8.20 or 8.46 (d, 8) (d, 8)	7.52 or 7.76 (t, 14) (t, 14)	7.52 or 7.76	8.20 or 8.46
III o	1640	6.81 (d, 10)	8.08 (d, 10)	—	8.1—8.3 (m)	7.44 (t, 8)	8.1—8.3 (m)
III p	1640	6.78 (d, 10)	8.18 (d, 10)	—	8.1—8.5 (m)	7.47 (t, 8)	8.1—8.5 (m)
III q	1650	6.81 (d, 10)	7.16 (d, 10)	7.58 (d, 8)	7.92 (q, 8 and 2)	—	8.34 (d, 2)
III r	1670	6.78 (d, 10)	7.16 (d, 10)	7.57 (d, 8)	7.90 (q, 8 and 2)	—	8.20 (d, 2)
IVa	1680, 1635	6.84 (d, 10)	7.12 (d, 10)	—	7.4—7.8 (m)	—	8.20 (d, 8)
IVb	1675, 1630	—	—	—	6.8—8.3 (m)	—	—
IVc	1715, 1635	6.96 (d, 10)	7.15 (d, 10)	—	7.1—8.0 (m)	—	8.22 (d, 8)
IVd	1745, 1715, 1640	6.82 (d, 10)	7.20 (d, 10)	—	7.3—8.3 (m)	—	—
IVe	1710, 1635	—	—	—	6.8—8.6 (m)	—	—
IVf	1665	6.85 (d, 10)	7.25 (d, 10)	—	7.5—8.0 (m)	—	8.25 (d, 8)
IVg	1635	6.82 (d, 10)	7.20 (d, 10)	—	7.4—8.0 (m)	—	8.20 (d, 8)
IVh	1640	6.78 (d, 10)	7.20 (d, 10)	—	7.4—7.8 (m)	—	8.14 (d, 8)
Vb	1700, 1650	—	—	—	7.3—8.6 (m)	—	—
Vc	1670, 1640	—	—	—	7.0—8.9 (m)	—	—

Vd	1700, 1640	8.0—8.9 (m)
Ve	1710, 1685, 1645	7.2—8.6 (m)
Vf	1645	7.4—8.7 (m)

a) s=singlet, d=doublet, t=triplet, q=quartet, m=multiplet. The figures in parentheses are coupling constants in Hz.

TABLE III. Hemostatic Activity and Acute Toxicity of 1,2-Naphthoquinone Derivatives in Mice

Compd. No.	Bleeding time ^{a)} Mean $\pm$ S.E. (sec)	Activity ^{b)}	Toxicity ^{c)} 500 mg/kg, <i>i.p.</i>	Compd. No.	Bleeding time ^{a)} Mean $\pm$ S.E. (sec)	Activity ^{b)}	Toxicity ^{c)} 500 mg/kg, <i>i.p.</i>
IIIa	79.6 $\pm$ 5.3	—		IVa	67.3 $\pm$ 2.0	‡	0/5
IIIb	68.2 $\pm$ 4.8	‡	3/5	IVb	70.5 $\pm$ 1.7	—	
IIIc	72.3 $\pm$ 1.9	‡	1/5	IVc	79.6 $\pm$ 4.1	‡	5/5
IIId	78.4 $\pm$ 4.7	—		IVd	82.1 $\pm$ 4.3	—	
IIIe	70.8 $\pm$ 5.2	‡	1/5	IVe	79.5 $\pm$ 3.8	—	
IIIf	73.8 $\pm$ 4.2	+		IVf	78.3 $\pm$ 2.8	—	
IIIg	71.1 $\pm$ 5.2	‡	2/5	IVg	80.2 $\pm$ 3.2	—	
IIIh	74.7 $\pm$ 5.1	+		IVh	67.8 $\pm$ 1.9	‡	0/5
IIIi	73.8 $\pm$ 3.2	+		Vb	71.7 $\pm$ 2.2	‡	0/5
IIIj	65.1 $\pm$ 2.8	‡	0/5	Vc	79.4 $\pm$ 5.1	—	
IIIk	74.7 $\pm$ 4.3	+		Vd	71.9 $\pm$ 4.2	‡	
IIIl	73.5 $\pm$ 2.8	+		Ve	67.3 $\pm$ 2.4	‡	0/5
III m	67.4 $\pm$ 3.2	‡	5/5	Vf	75.2 $\pm$ 4.3	+	
III n	70.5 $\pm$ 3.8	‡	2/5	I	62.9 $\pm$ 3.4	‡	
III o	74.1 $\pm$ 2.6	+		II	66.2 $\pm$ 3.9	‡	
III p	71.1 $\pm$ 6.2	‡	5/5	Control	82.4 $\pm$ 2.7		
III q	77.2 $\pm$ 3.3	—					
III r	67.1 $\pm$ 3.7	‡	5/5				

a) Bleeding time was determined 30 min after administration of test compound (100 μ g/kg, *s.c.*)

b) Activity was represented on the basis of shortening time against control as follows:

—: 5.0 sec >, +: 5.0—10.0 sec, ‡: 10.0—15.0 sec, ‡: 15.0 sec <.

c) Acute toxicity was represented as number of animals died/number of animals used 72 hrs after administration of test compound (500 mg/kg, *i.p.*) in ddY/s strain male mice.

を併わせて実施した (Table III) ところ, IIIj, IVa, IVh および Ve では毒性も弱く, 有用性が認められたので今後さらに詳細な薬理学的検討を加える予定である.

実験の部¹⁰⁾

Sodium 2-Semicarbazono-1, 2-naphthoquinone-5-sulfonate (IIIId) 1) Sodium 2-naphthol-5-sulfonate (VIId) 24.6 g および NaNO₂ 12 g を NaOH 4 g を含む水溶液 120 ml に溶解し, 氷水浴中で攪拌した. ついで濃 H₂SO₄ 17 ml を含む水 40 ml を徐々に滴加し, そのまま 1 時間攪拌した. 析出する結晶をろ取, 水洗後乾燥すると融点 300° 以上を示す黄緑色結晶として nitrosonaphthol (VIII) 23 g (収率 91%) が得られた. IR $\nu_{\max}^{\text{Nujol}}$ cm⁻¹: 1220, 1150, 1050 (SO₂OH), 1665 (C=N or C=O, ニトロソ型から α -ケト-ハイドロキシイミノ型に移動). NMR (DMSO-*d*₆) δ : 6.48 (1H, d, *J*=10 Hz, C₃-H), 7.48 (1H, t, *J*=8 Hz, C₇-H), 8.08 (1H, d, *J*=10 Hz, C₄-H), 8.0—8.5 (2H, m, C₆-H and C₈-H).

2) NaOH 12.6 g を含む水 100 ml に上記で得られた VIII 12.6 g を溶解し, Na₂S₂O₄ 19 g を加えた後, 水浴上で 30 分間攪拌した. 冷却後濃 HCl 40 ml を滴加し酸性にすると結晶が析出した. 水と EtOH で充分洗浄後乾燥す

10) 融点は未補正, IR スペクトルは日立 215 型赤外分光光度計で測定, NMR スペクトルは tetramethylsilane を内部標準として日本電子 JNM-PS-100 核磁気共鳴装置を用いて測定した.

ると融点 300° 以上を示す灰色結晶として aminonaphthol (IX) 6.7 g (収率 56%) が得られた。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{NaJol}}$ cm^{-1} : 1240, 1150, 1020 (SO_2OH). NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.90 (1H, d, $J=10$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.48 (1H, t, $J=8$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 8.01 (1H, d, $J=10$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.1—8.5 (2H, $\text{C}_6\text{-H}$ and $\text{C}_8\text{-H}$).

3) 上記 IX 4.8 g を氷水浴上で冷却しながら濃 HNO_3 3.6 ml を含む水溶液 10 ml 中に添加し, 30 分間攪拌した。析出する結晶をろ取し, 水と EtOH で充分洗浄し乾燥すると融点 300° 以上を示す黄橙色粉末結晶として 1, 2-naphthoquinone (VII) 4.1 g (収率 73%) が得られた。IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm^{-1} : 1705, 1640 (C=O). NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.42 (1H, d, $J=10$ Hz, $\text{C}_3\text{-H}$), 7.52 (1H t, $J=8$ Hz, $\text{C}_7\text{-H}$), 7.93 (1H, q, $J=8$ Hz, $J=2$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$ or $\text{C}_8\text{-H}$), 8.10 (1H, q, $J=8$ Hz, $J=2$ Hz, $\text{C}_6\text{-H}$ or $\text{C}_8\text{-H}$), 8.62 (1H, d, $J=10$ Hz, $\text{C}_4\text{-H}$).

4) 上記 VII 600 mg を水 10 ml に溶解し, semicarbazide HCl 550 mg を含む水溶液 2 ml を加え, 室温で 1 時間攪拌すると徐々に結晶が析出した。結晶をろ取し, 温水 8 ml に溶解後飽和食塩水 4 ml を加えると速やかに結晶が析出し, 融点 300° 以上を示す橙色粉末結晶として目的とする semicarbazone (IIIId) 400 mg (収率 67%) が得られた。

Sodium 2-Semicarbazono-1, 2-naphthoquinone-6-sulfonate (IIIe) Sodium 2-naphthol-6-sulfonate (VIe) 2.82 g を水 200 ml に溶解し, リン酸一ナトリウム 100 mg を加えた。これに dipotassium nitroso disulfonate (Fremy's Salt) 7.44 g の水溶液 30 ml を加え, 0° 暗所で 4 時間攪拌した。ついで, 10% HCl 溶液で pH 2—3 に調整した後, semicarbazide HCl 1.12 g を加え, 室温で 1 時間攪拌した。減圧下 50° 以下で約 100 ml に濃縮し, 等量の EtOH を加えると橙色結晶が析出した。この粗結晶を水 10 ml に溶解し, 飽和食塩水 5 ml を加えると速やかに結晶が析出した。この結晶を水より再結晶すると Sodium 1,2-naphthoquinone-6-sulfonate (IIIe) の橙色粉末結晶 2.3 g (収率 70%) が得られた。

Sodium 2-Semicarbazono-1, 2-naphthoquinone-7-sulfonate (IIIIf) IIIe の合成に準拠して sodium 2-naphthol-7-sulfonate 2.6 g と semicarbazide HCl 1.2 g を用いて反応を行ない橙色粉末結晶として対応する 2-semicarbazone (IIIIf) 2.5 g (収率 72%) が得られた。

Sodium 2-Semicarbazono-1, 2-naphthoquinone-8-sulfonate (IIIg) IIIIf の合成と同様に処理して対応する 2-semicarbazone (IIIg) の橙色粉末結晶 1.4 g (収率 43%) が得られた。

以下, 同様な方法で合成した IIIh—r の物性および収率を Table I および Table II に示した。

2-(4-Methylsemicarbazono)-1,2-naphthoquinone (IVa) 1,2-Naphthoquinone (X) 1.6 g を酢酸 30 ml に溶解し, 4-methylsemicarbazide HCl 1.3 g を含む水溶液 5 ml に注加し, 室温で 2 時間攪拌した。ついで 10% NaOH 溶液で pH 5—6 に調整して析出する結晶をろ取し, MeOH および水混液から再結晶すると橙赤色針状結晶 (IVa) 1.5 g が得られた。

以下, 同様な方法で合成した IVb—h の物性および収率を Table I および Table II に示した。

4-(4-Methylsemicarbazido)-1,2-naphthoquinone (Vb) Sodium 1,2-naphthoquinone-4-sulfonate (XI) 2.6 g を水 10 ml に溶解し, これに 4-methylsemicarbazide HCl 1.5 g の水溶液 20 ml を加え, 室温で 2 時間攪拌した。析出する結晶をろ取し, 酢酸から再結晶すると Vb の黄色針状晶 1.5 g が得られた。

以下, 同様な方法で合成した Vc—f の物性および収率を Table I および Table II に示した。

出血時間短縮作用 被検化合物 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (0.1 ml/100 g) をマウス (ddY 系雄性, 静岡動協, 5 週令) に皮下注射し, 25 分後に尾部のみ外に出し抑圧しすぎない程度に固定しうる固定箱に入れた。5 分後尾根部より約 1/3 の部位の左側尾静脈を鋭利なカミソリにより切断し湧出する血液を 10 秒毎に傷口に触れないように注意しながらろ紙に吸い取り, 止血するまでの時間を測定した。実験は 1 群 10 匹とし, 被検液の調製にあたっては易溶性のものは生理食塩液に, 難溶または不溶性のものは少量の Tween-80 を加えて生理食塩液に溶解させた。

急性毒性試験 ddY 系雄性マウス (静岡動協) 1 群 5 匹とし, 被検化合物 500 mg/kg を腹腔内投与し, 72 時間後における生死を判定した。

謝辞 本研究にあたり, 多大の御助言を頂きました森下製薬株式会社薬理研究所 大木正彦博士に深謝致します。また実験の一部に協力頂きました同研究所 佐々真由美, 澤田全宏ならびに NMR スペクトルの測定および元素分析を担当された同研究所 伊勢川順一, 村田久江の諸氏に感謝致します。