つたが、9月中旬頃より枯死株の発生が漸増した事は考慮されねばならない。これは一つには栽植距離の狭かつた事にも因ると思われる。生育2年株には少くとも条間2.5尺株間1.2尺を必要とするであろう。この点については将来試験する必要がある。

クラムヨモギには未だ品種と称すべきもの無く草性(直立性・斜上性)、着蕾数、着蕾期等を異にしているから、栄養系分離を早急に行い形質均斉のものを選出せねばならない。又秋期播種による育苗法、収穫後の枯損の問題も検討せねばならぬ。尙1951年度栽培の生育1年株及び2年株より本邦で初めてクラムヨモギの採種に成功したが、この種子を用いて栽培する事により馴化は急速に行われるものと考えられる。以上を考慮して1952年度に於ても試験を続行する予定である。

国立衛生試験所薬用植物栽培試験場

Summary

1) The seasonal variation in santonin content and the yield of crop were examined with the second year growth of *Artemisia kurramensis* Qaz., sown at Kasukabe in April 1950, during July 21, 1951, to November 2, 1951 (Table I). The results showed that the yield of crop harvested on August 21 was the largest with 246.7 kg per 10 ares on air dry basis, with the highest santonin content of 2.341%, which is enough to rival that of *Flos Cinae* (flowers of *A. Cina* Willk.).

2) In the same way, the seasonal variation in santonin content and the yield of crop were examined with the first year growth of the same plant, sown in March 1951, during September 20, 1951, to March 18, 1952 (Table II).

3) In general, both the santonin content and the yield of crop increase extremely in the second year growth, when sown in spring.

4) The cultivation of *A. kurramensis* in Japan is largely dependent on the amount and number of days of rain during summer, especially in July and August.

5) Some knowledges were obtained on the breeding of seedlings of the autumn-sown plant.

(Received May 6, 1952)

290. 平尾一郎：フェニルエチニルカルビノールと其の誘導体に関する研究(第1報) 3,4-メチレンデオキシエフェドリンの合成*

Ichiro Hirao: Studies on Phenylethynyl Carbinol and Its Derivatives. I.
Synthesis of 3,4-Methylenedioxyephedrine.

(Ono Pharmaceutical Co., Ltd**)

第一、第二属の金属アセチライド(主として銅及び銀)を解媒として使用する事に依つてアセチレンとアルデヒドよりアルキノールの合成¹⁾が、Reppe に依つて報告された。一般式で示すと、

今回は、此のアルキノール合成の研究を試み、アルデヒドとしてピペロナールを選び、アセチレンとのエチニル化を行つて3,4-メチレンデオキシフェニルエチニルカルビノールを合成した。此のカルビノールの誘導体の一つとして更に又喘息治療剤として広く用いられているエフェドリンの誘導体としての生理作用を調べる目的で3,4-メチレンデオキシエフェドリンを合成したので、其の反応及び動物実験の結果に就いて報告する。

* 1952年5月1日 日本薬学会年会で発表。

** 2-Chome, Kamiji-cho, Higashinari-ku, Osaka,

1) W. Reppe: Brit. Pat. 508,062.

即ち、アセチレン銅触媒の下にピペロナールとアセチレンを加圧加熱下に縮合せしめて 3,4-メチレンジオキシフェニルエチニルカルビノール (A) を得、次に (A) を硫酸水銀の存在下に加水せしめて 3,4-メチレンジオキシフェニルアセチルカルビノール (B) となし、次にこれをラネーニッケル又は酸化白金でメチルアミンのメタノール溶液中にて接触還元を行つて 3,4-メチレンジオキシエフェドリンを合成した。以下、各反応に就いて報告する。

(I) 3,4-メチレンジオキシフェニルエチニルカルビノールの合成 (A) に就いて

村橋、萩原両氏²⁾ はベンツアルデヒドとアセチレンの縮合に依つてフェニルエチニルカルビノールを合成された。

(A) の合成の場合も全く同様に使用する触媒即ちアセチレン銅の活性度の影響を受ける事が著しい。それで反応温度、反応時間の影響を比較して研究する事は困難であるが大体 Table I の結果を得た。

Table I Reaction of Acetylene and Piperonal

Exp. No.	1	2	3	4	5
Piperonal (g.)	120	120	132	100	
Benzaldehyde (g.)					6000
React. temp. (°C)	130	130	120	120	120
React. time (hr.)	10	4	11	8	3.5
Recoverd aldehyde (g)	73	89	76	65	2840
Phenylethynylcarbinol (g)	42	20	37.7	24	3480
Yield (%)	30	15	24.5	20.5	46.7
Yield (Based on exhausted aldehyde) (%)	76.3	55.2	57.5	58.5	88.4

即ちベンツアルデヒドの場合に比較して相当反応も遅く収率も低い。又アセチレンの吸収が順調に行われる反応温度も少し高く大体 130° 附近であつた。ピペロナールの溶剤としては 85~90% のメタノールを用い水が 10~15% 含まれておるものが良く反応液は pH 7.5~7.8 位の微アルカリ性にする方が反応が早い様である。尚、ホルマリンとアセチレンとの反応に於てはプロパルギルアルコールとブチンジオールが生成するがピペロナールの場合にはアルキノールが得られアルキンジオール即ち (D) は得られなかつた様である。

(II) 3,4-メチレンジオキシフェニルアセチルカルビノール (B) の合成に就いて

此の加水反応は溶剤として 70% のメタノールを用い容易に行われるが Table II より推察出来る如く硫酸並びに硫酸水銀の影響を受ける。そして 3,4-メチレンジオキシフェニルエチニルカルビノールの 2% 前後の其等を用いるのが一番良い様である。又反応後溶剤として用いたメタノールを留去する場合、酸性溶液のまま蒸留すると分解して樹脂化する。故にメタノール溶液のままアルカリにて中和してからメタノールを留去しなければならない。

2) 村橋、萩原：阪大産研年報 VI 96 (1949)。

Table II Hydration of 3,4-Methylenedioxyphenylethynyl carbinol

Exp. No.		1	2	3	4
Ethynylcarbinol	(g.)	11	10	24	57
conc. H ₂ SO ₄	(g.)	1.5	0.3	0.5	1.0
HgSO ₄	(g.)	1.5	0.3	0.5	1.0
H ₂ SO ₄ /ethynyl carbinol (%)		14	3	2	1.8
Reac. temp.	(°C)	60	60	60	60
Reac. time	(hr.)	3	6	3	5
Acetylcarbinol	(g.)	6.5	7.5	22	50
Yield	(%)	53.7	68	83.3	80

(III) 3,4-メチレンジオキシエフェドリンの合成に就いて

触媒として酸化白金, ラネーニッケルを用い, メチルアミンを吸収させたメタノールを溶剤として接触還元を行つて得たが, その結果は Table III の如くである。即ち酸化白金を触媒として用いる方が反応温度も低く収率も良好である。

尚, 還元の結果, 副産物としてイソサフロールグリコールが少々生成された。

Table III Hydrogenation of Acetyl carbinol in the Presence of Methylamine

Catalyst	Reac. temp.	Reac. time	Acetyl carbinol	3,4-Methylenedioxyephedrine-HCl	Yield
PtO ₂	30~40°C	0.7 hr	15 g	11 g	58%
R-Ni	50~60	1.2	15	5.6	30

(IV) 3,4-メチレンジオキシエフェドリンの動物試験の結果に就いて

詳細な動物試験並びに薬理作用に関しては目下神戸医科大学へ依頼中であり, いずれ報告のある事と思ひが此処では予報的な見地から Table IV の如き結果をあげ, エフェドリンのそれと比較して見た。

Table IV

	3,4-メチレンジオキシエフェドリン	エフェドリン
中枢神経機能 (マウス)	興奮弱シ	興奮著明
最小興奮量 (マウス)	0.8~1.0 mg/10 g	0.5~0.6 mg/10 g
毒性 (LD ₅₀) (マウス静注)	1.2 mg/10 g	0.8 g
痙攣 (免)	+(極メテ軽度)	—
呼吸 (免)	興奮	興奮
血圧 (免)	下降	上昇

終りに御懇篤な御指導を賜つた阪大産研村橋俊介教授並びに本研究に協力された菊地茂行, 的場哉子の両氏に厚く御礼申上げる。尚又, 動物試験の結果を呈供された神戸医大松本教授及当社学術課の諸氏に深謝する。

実 験 の 部

(A) 3,4-メチレンジオキシフェニルエチニルカルビノール ビベロナール 120 g, 90%メタノール 500 cc 及び触媒としてアセチレン銅約 100 g を 1 L オートクレープに入れ重曹 5 g, 炭酸ソーダ 2 g 及び少量の 10% 苛性ソーダ溶液で内容物の液性を微アルカリ性にする。これにアセチレンガスを常温で約 25 気圧, 圧入して 130° で振盪しつつ 10 時間反応させる。反応後, 反応液を取り出し触媒を濾取, メタノールを留去し残った油状分をエーテル抽出, 水洗分液して乾燥, エーテルを留去して減圧蒸留すると最初に低沸点分として未反応のビベロナール 73 g が回収され後 3,4-メチレンジオキシフェニルエチニルカルビノール 2 g を得。収率 30%。消費したビベロナールに対する収率 76.3%。このカルビノールは調査した範囲内では文献に恒数等見当らなかつたが淡黄色の液体で bp₃ 135~137°, mp 32°, n_D²⁰ 1.5759, d₄²⁰ 1.2591. C₁₀H₈O₃ 計算値 C 68.1, H 4.55, 実験値 C 67.8, H 4.87。

(B) 3,4-メチレンジオキシフェニルアセチルカルビノール 三頸コルベンに 70%メタノール 50 cc を入れ

次に徐々に濃硫酸 0.5 g を入れて攪拌しつつ加温する。温度が 58~60° に達すると硫酸水銀 0.5 g を加え 60° に保ちながら徐々に 3,4-メチレンジオキシフェニルエチルカルビノール 24 g を滴下する。滴下後、同温度にて 2~3 時間攪拌を続ける。反応後、受応液は炭酸カリで中和し触媒を除去した後、メタノールを留去、残液をエーテル抽出、水洗乾燥後、減圧蒸発すると約 22 g の 3,4-メチレンジオキシフェニルアセチルカルビノールを得。収率 83.3%。尚反応後、酸性溶液のまま、メタノール回収を行う時には分解をおこして樹脂化する。黄色粘稠な液体で bp₁₀ 137~151°, n_D^{20} 1.5429, d_4^{20} 1.2340。セミカルバゾン：白色結晶, mp 176~177°. $C_{11}H_{13}O_4N_3$ 計算値 N 16.73, 実験値 N 16.97。

(C) 3,4-メチレンジオキシエフェドリン 3,4-メチレンジオキシフェニルアセチルカルビノール 15 g, メチルアミン 7 g を溶解したメタノール 150 cc, 酸化白金触媒 1.5 g をオートクレープに入れ、水素を室温で約 50 気圧、圧入して約 40 分間、30~40° で振ると大体理論量の水素を吸収する。受応液を取り出し触媒を濾去しメタノール及び未受応のメチルアミンを留去し残液をエーテル抽出、エーテル層を水洗乾燥後、エーテル留去し減圧蒸留すると 3,4-メチレンジオキシエフェドリン (free) を得。このものは大体 bp₁₀ 140~144° で留出する粘稠な液体で得られた留出液をベンゾールに溶解し乾燥塩酸ガスを通じ生成した塩酸塩を濾取する。次にこれに約 3 倍量のクロロホルムを加えて約 20 分間軽く暖める。かくすると相当純粋な白色の 3,4-メチレンジオキシエフェドリン塩酸塩 11 g を得。アルコールより再結し mp 184~186°. $C_{11}H_{15}O_3N \cdot HCl$ 計算値 N 4.70, 実験値 N 5.92。ピクレート mp 135~136°。

尚塩酸塩を濾取したベンゾール液よりベンゾールを留去し残液を中和、水洗、乾燥して蒸留するとイソサフロールグリコール約 1 g を得。bp₇ 150~153° の粘稠な液体。 $C_{10}H_{12}O_4$ 計算値 C 61.22, H 6.12, 実験値 C 60.85, H 6.20。

小野薬品工業株式会社研究部

Summary

Synthesis of alkynol from aldehyde and acetylene has been made possible by W. Reppe. 3,4-Methylenedioxyphenylethynylcarbinol (I) was synthesized by the ethynylation of piperonal and acetylene under high pressure and high temperature. Hydration of (I) in the presence of mercury sulfate yielded 3,4-methylenedioxyphenylacetyl carbinol (II) which, by catalytic reduction in methanolic solution of methylamine, finally gave 3,4-methylenedioxyephedrine. Its pharmacological action was compared with that of ephedrine by a simple animal test.

(Received May 6, 1952)

291. 西条茂彌：抗ヒスタミン剤の研究 (第1報) *N,N*-Dimethyl-*N'*-(2-thiazolyl)-ethylenediamine 誘導体の合成

Shigeya Saijo: Antihistaminic Agents. I. Syntheses of *N,N*-Dimethyl-*N'*-(2-thiazolyl)-ethylenediamine Derivatives.

(Research Laboratory, Osaka Plant, Nissin Chemical Co., Ltd.*)

今日抗ヒスタミン剤として各種の化合物が実用に供せられているが、それ等の多くは ethylenediamine 誘導体であつて、中でも一般式 (I) で示される *N,N*-dimethylethylenediamine 誘導体が多い。ここに R, R'

は phenyl, pyridyl, pyrimidyl, benzyl, ethenyl, furfuryl 等の環式の原子団で R, R' を種々変える事により効力、副作用に各々特長が見られる。著者はこの環式原子団の一つにチアゾール環を択び、他方に aryl 基, aryl-methyl 基をとり、*N,N*-dimethyl-*N'*-thiazolylethylenediamine 誘導体 11 種を合成し抗ヒスタミン作用、抗アセチルコリン作用を比較した。

* Kasugade, Konohana-ku, Osaka.