更にリグロインから再結晶し mp 103~105° の無色針状結晶. $C_{16}H_{19}O_3N_3$ 計算値 C 63.77, H 6.36, 実験値 C 63.93, H 6.03.

2-*p*-Methoxybenzylamino-4-methylpyrimidine-5-carboxylic acid hydrazide (No. 10) ethyl 2-*p*-methoxybenzylamino-4-methylpyrimidine-5-carboxylate 2 g を 50% ヒドラジンヒドレート 10 cc とともに 7.5 時間煮沸し, 冷後析出する結晶を集める. 収量 1.3 g. 水から再結晶し mp 146~147° の無色長針状結晶. $C_{14}H_{17}O_2N_5 \cdot 1/2 H_2O$ 計算値 C 56.74, H 6.12, 実験値 C 56.96, H 6.47.

2-Benzylidenehydrazino-4-methylpyrimidine (No. 11) 2-hydrazino-4-methylpyrimidine 1 g を 50% 酢酸 5 cc に溶解し, ベンズアルデヒド 1 g を加えて水浴上で 30 分加温後水冷し, 生成物をろ取水洗. 収量 1.5 g. リグロインから再結晶し mp 92° の無色微細な結晶. $C_{12}H_{12}N_4$ 計算値 C 67.90, H 5.70, N 26.40, 実験値 C 67.84, H 5.41, N 25.99.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Several kinds of pyrimidylhydrazines and their derivatives, and pyrimidine-carboxylic acid hydrazides were prepared and their growth inhibition, *in vitro*, of H37 Rv strain of tubercle bacilli was tested. However, there were no compounds that showed any noticeable results.

(Received March 25, 1953)

171. 伴 彰一, 白川研蔵, 米田雅彦: 異項環ヒドラジン化合物の合成並びにその結核菌に対する作用 その2 (化学療法剤の研究 第35報*)

Syoiti Ban, Kenzo Sirakawa, and Masahiko Yoneda: Studies on Chemotherapeutics. XXXV*. Syntheses of some Heterocyclic Hydrazine Compounds and their Action on Tubercle Bacilli. 2.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

化学療法剤の研究第34報で著者等はピリミジン核をもつた数種のヒドラジン化合物の結核菌に対する作用を報告したが, 今回は数種の hydrazinopyridine, hydrazinopyrimidine, hydrazinothiazole 誘導体について行った実験の結果を報告する. 細菌実験の条件は第34報と全く同様である.

(1) Table I には *p*-acetylaminobenzaldehyde hydrazone および isonicotinic acid hydrazide (INAH) の各々の異項環誘導体の作用を示す. 前者 (No. 1~6) は thioacetazon¹⁾に関連して試みたものであるが何等の効力をも認めなかつた. 合成は *p*-acetylaminobenzaldehyde と対応する異項環ヒドラジン体とを酢酸酸性で縮合させる方法によつたが, No. 5, 6 は thioacetazone に bromoacetone または α -bromoacetophenone を作用させて得られた. 後者 (No. 7~10) のうち cinnamic aldehyde および furfural の isonicotinylhydrazone (No. 7, 8) はかなり効力を示し, 2- β -isonicotinylhydrazinopyrimidine 類 (No. 9, 10) はほとんど効力を示さない. 化学療法剤の研究第32報²⁾でも数種の benzaldehyde 誘導体の isonicotinylhydrazone 類がかなり顕著な効力を有し, 2- β -isonicotinylhydrazino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine が無効であることを報告したが, 使用菌株ならびに実験条件を多少異にする今回の実験でも全く同様な結果が得られたのは注目値する. 合成に際し No. 7, 8 は第32報同様 INAH と対応するアルデヒドとの縮合によつて得られたが, No. 9, 10 はこれと異り isonicotinyl chloride と hydrazinopyrimidine 類とをピリジン中で反応させて得た. この際 isonicotinyl chloride は単離することなく無水ピリジン中で isonicotinic acid とチオニルクロリドとを反応させて得られる溶液をそ

* 松川泰三: 化学療法剤の研究 第35報 (Taizo Matsukawa: Studies on Chemotherapeutics. XXXV.)

1) *p*-acetylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone (Bayer: Conteben; Schenley: Tibione) の WHO 国際一般名.

2) 松川その他: 本誌 73, 159 (1953).

のまま用いた。No. 9, 10 はまた phenyl isonicotinate と hydrazinopyrimidine 類とを酢酸ナトリウムまたは炭酸カリウムの存在下に熔融しても得られた。

(2) Table II には 2-hydrazinothiazole 類およびその誘導体の作用を示す。これらの化合物をとりあげた理由並びに No. 11~20 の合成法は化学療法剤の研究 第 33 報³⁾ で述べた通りであるが、2-hydrazino 体には期待した効力は発見されず却つて 2- β -acetylhydrazino 体の中に若干効力を示すものが見出された。谷山等⁴⁾ は acetone thiazolyl-(2)-hydrazone が thioacetazon に匹敵する効力を有するといっているが、著者等が試みた No. 21~25 の化合物には見るべきものがなかった。

以上 25 種の被検物質のうち No. 11, 16, 21 以外の物質は新物質である。また若干効力の認められた化合物についてはなお引き続き検討中である。

本研究にあたり終始御鞭撻を賜った研究所長桑田 智博士に謹謝する。また細菌実験を行われた竹尾結核研究部助教授堀 三津夫博士並びに部員各位に深甚なる謝意を表す。なお元素分析の労をとられた鈴木、菅、小林、中田 柏木の諸氏にも併せて感謝の意を表す。

Table I

Compounds No.		Mycobact. tuberculosis Typ. humanus, H 37 Rv-Strain					
		1 Week after inoculation			2 Weeks after inoculation		
		10 ⁻⁴	2·10 ⁻⁵	4·10 ⁻⁶	10 ⁻⁴	2·10 ⁻⁵	4·10 ⁻⁶
	1	± ± ± *	+++ +	+++ ++	± ± ± *	+++ +++	+++ +++
	2	± + ±	+++ ++	+++ ++	± + +	+++ +++	+++ +++
	3	± ± ±	+++ ++	+++ ++	± + ±	+++ +++	+++ +++
	4	± ± ± *	++ ++	+++ ++	± ± ± *	+++ +++	+++ +++
	5						
	6	± ± ±	++ ++	+++ +++	± ± ±	+++ +++	+++ +++
	7	± - -	± ± ±	± ± ±	± ± ±	± + ±	± + +
	8	+ ± ±	± ± ±	+ ± ±	+ + +	+ + ±	± + +
	9	± ± +	++ ++	+++ ++	+ + +	+++ +++	+++ +++
	10	- + ±	+ ± ±	+++ ++	± + +	+++ ++	+++ +++
Control	Medium only	+++ ++	+++ ++	+++ ++	+++ ++	+++ ++	+++ ++
	Propyleneglycol added	± +	+++ ++	+++ ++	+++ ++	+++ ++	+++ ++

-, ±, +, ++ ... degree of growth S ... contaminated

* ... medicament is partially precipitated (same in the following table)

3) 伴：本誌 73, 533 (1953)

4) 谷山その他：日本薬学会近畿支部 1952 年 6 月例会講演。

Table II

Compounds No.		Mycobact. tuberculosis Typ. <i>hnmmanus</i> , H 37 Rv-Strain					
		1 Week after inoculation			2 Weeks after inoculation		
		10 ⁻⁴	2·10 ⁻⁵	4·10 ⁻⁶	10 ⁻⁴	2·10 ⁻⁵	4·10 ⁻⁶
	11	— ± —	+++ ++	+++ +++	— — ±	+++ +++	+++ +++
	12	— — ±	++ ++	+++ +++	— ± ±	++ ++	+++ +++
	13	± ± ±	++ +++	+++ +++	± ± ±	+++ +++	+++ +++
	14	± + ±	+++ +++	+++ +++	+ + +	+++ +++	+++ +++
	15	— ± ± *	± ± ±	± ± +	+ + + *	+ ± —	± ± ±
	16	± ± ±	+++ ++	+++ +++	± ± ±	+++ +++	+++ +++
	17	— — ±	+ ++	+++ +++	— ± +	+++ +++	+++ +++
	17	± ± ±	+ ++	++ ++	+ ± +	++ S	+++ ±
	19						
	20	+ + ±	+++ +++	+++ +++	+ + ±	+++ +++	+++ +++
	21	± ± +	+++ +++	+++ +++	± ± +++	+++ +++	+++ +++
	22	± ± ± *	± ± ± *	+ ++	± ± ± *	+ + +	+++ +++
	23	+ ++	S +++	S +++	++ S	S +++	S +++
	24	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++	+++ +++
	25	± ± ± *	± ± ± *	+++ +++	± ± ± *	± + +++	+++ +++
Control	Medium only	+++	++	++	+++	+++	+++
	Propyleneglycol added	+++	+++	+++	+++	+++	+++

R = ϕ R' = H (11) R = $\phi\text{-NO}_2$ (ϕ) R' = H (12)
 R = $\phi\text{-NH}_2$ (ϕ) R' = H (13) R = CH₃ R' = COOC₂H₅ (14)

R = CH₃ R' = H (15) R = ϕ R' = H (16)
 R = $\phi\text{-NO}_2$ (ϕ) R' = H (17) R = CH₃ R' = COOC₂H₅ (18)
 R = CH₃ R' = CH₂CH₂OH (19) R = CH₃ R' = CH₂CH₂OAc (20)

R = ϕ R' = H (21) R = $\phi\text{-NO}_2$ (ϕ) R' = H (22)
 R = CH₃ R' = CH₂CH₂OH (23)

R = ϕ R' = H (24) R = CH₃ R' = COOC₂H₅ (25)

実 験 の 部

***p*-Acetylaminobenzaldehyde-pyridyl-(2)-hydrazone** *p*-acetylaminobenzaldehyde 2.3 g を 50%酢酸 40 cc に溶かし 2-hydrazinopyridine 1.5 g を加えて水浴上に加温すると一旦透明に溶解後間もなく結晶析出, 5 分後 50 cc の水を加え減圧下に可及的酢酸留去, 放冷, 析出する少量の不溶物 (本体不明) を濾別, 濾液を Na₂CO₃ でアルカリ性にするると結晶析出, 収量 3 g (84%). 90%アルコールから再結晶しほとんど無色の微細な針状結晶を得. mp 270~271°. C₁₄H₁₄ON₄ 計算値 C 66.13, H 5.55, N 22.04, 実験値 C 66.04, H 5.84, N 21.72.

***p*-Acetylaminobenzaldehyde-pyrimidyl-(2)-hydrazone** 2-hydrazinopyrimidine 1.8 g を 50%酢酸 50 cc に溶かし *p*-acetylaminobenzaldehyde 1.3 g を加え, 水浴上に 20 分加温して得られる黄褐色溶液を 20 cc までに濃縮後水を加え, 析出する結晶を希メタノールから再結晶, ほとんど無色の針状結晶, mp 275~277°. C₁₃H₁₃ON₅ 計算値 C 61.16, H 5.14, N 27.43, 実験値 C 61.07, H 5.35, N 27.04.

***p*-Acetylaminobenzaldehyde-4-methylpyrimidyl-(2)-hydrazone** 2-hydrazino-4-methylpyrimidine 0.6 g, 酢酸 5 cc, 水 3 cc からなる溶液に *p*-acetylaminobenzaldehyde 0.8 g を加えて水浴上に 30 分加温すると結晶析出, 希メタノールから再結晶し帯黄色ブリズム晶, 本品は含水結晶 (128~130° で結晶水放出) を造

るが 110°, 6 時間減圧乾燥したものは mp 228°. $C_{14}H_{15}ON_5$ 計算値 C 62.44, H 5.61, N 26.01, 実験値 C 62.11, H 5.64, N 25.96.

***p*-Acetylaminobenzaldehyde-4-methyl-6-hydroxypyrimidyl-(2)-hydrazone** 2-hydrazino-4-methyl-6-hydroxypyrimidine 1 g を 70%酢酸 10 cc にとかし *p*-acetylaminobenzaldehyde 1.2 g を加えると発熱して反応し直ちに固化。汙取、水洗、大量のアルコールから再結晶。白色微細板状結晶 mp > 300°. 90° で乾燥すると黄変する。 $C_{14}H_{15}O_2N_5$ 計算値 C 58.93, H 5.30, N 24.55, 実験値 C 58.53, H 5.47, N 23.84.

***p*-Acetylaminobenzaldehyde-4-methylthiazolyl-(2)-hydrazone** a) 2-β-acetylhydrazino-4-methylthiazole 1.7 g を 2% HCl 40 cc と 30 分加熱後酢酸ナトリウム 1.4 g, *p*-acetylaminobenzaldehyde 1.6 g を加えて更に数分加温すると結晶析出。希アルコールから再結晶し mp 247° の淡褐色板状結晶。 $C_{13}H_{14}ON_4S$ 計算値 C 56.91, H 5.14, N 20.42, 実験値 C 56.95, H 5.09, N 20.08. b) thioacetazon 1.2 g をアルコール 30 cc 中に浮遊させ bromoacetone 0.7 g を加え水浴上に少時加温、冷後水を加え Na_2CO_3 で中和、結晶をアルコールから再結晶し mp 247° の板状結晶。 a) による標品と混融し融点降下せず。

***p*-Acetylaminobenzaldehyde-4-phenylthiazolyl-(2)-hydrazone** a) *p*-acetylaminobenzaldehyde 0.34 g, 2-hydrazino-4-phenylthiazole 0.4 g をアルコール 50 cc に加温溶解し、酢酸を 10 cc 加えると直ちに結晶析出。アルコール・氷酢酸混液 (1:1) から再結晶し淡褐色鱗片状結晶。 mp 250~255° (decomp). $C_{13}H_{16}ON_4S$ 計算値 C 64.26, H 4.79, N 16.66, 実験値 C 64.55, H 4.89, N 16.64. b) thioacetazon 2.4 g をアルコール 50 cc に浮遊させ α-bromoacetophenone 2 g を加えて加温、冷後析出する結晶を $NaHCO_3$ で処理後アルコールから再結晶し a) によるものと全く同じ結晶を得。

Cinnamic aldehyde isonicotinylhydrazone cinnamic aldehyde と INAH の当量を 50%アルコール中で加熱。エチレンクロリドから再結晶し帯黄色針状結晶。 mp 198°. $C_{15}H_{13}ON_3$ 計算値 C 71.69, H 5.22, N 16.72, 実験値 C 71.52, H 4.98, N 16.81.

Furfural isonicotinylhydrazone furfural と INAH とを 50%アルコール中で反応。アルコールまたはエチレンクロリドから再結晶、淡褐色鱗片状結晶。 mp 212~213°. $C_{11}H_9O_2N_3$ 計算値 C 61.39, H 4.21, N 19.53, 実験値 C 61.08, H 4.50, N 19.55.

2-β-Isonicotinylhydrazinopyrimidine a) isonicotinic acid 1.2 g を純ピリジン 50 cc 中に浮遊させ氷冷下チオニルクロリド 1.2 g を滴下すると結晶が溶けて青紫色から黒紫色に変色。これに 2-hydrazinopyrimidine 1.1 g の純ピリジン (30 cc) 溶液を氷冷下に混合。室温に 2 昼夜放置後減圧下にピリジン留去、残留物を NaOH アルカリ性にして生ずる沈澱を少量のメタノールから再結晶し、帯褐白色プリズム結晶。 mp 213~215°. $C_{10}H_9ON_5$ 計算値 C 55.81, H 4.21, N 32.55, 実験値 C 55.31, H 4.01, N 32.78. b) phenyl isonicotinate 2.6 g, 2-hydrazinopyrimidine 1.5 g, 無水酢酸ナトリウム 2 g を密に混和し、油浴中 140~145° に 20 分加熱。放冷後水 20 cc を加えて温め、冷後不溶物を汙取、水及びエーテルで洗う。収量 2 g. メタノールから再結晶し無色柱状結晶。 mp 215°. a) による標品と混融し融点降下せず。

2-β-Isonicotinylhydrazino-4-methylpyrimidine isonicotinic acid 1.4 g の純ピリジン (10 cc) 浮遊液に氷冷下チオニルクロリド 1.5 g を滴下して得られる紫黒色の溶液に 2-hydrazino-4-methylpyrimidine 1.4 g の純ピリジン (10 cc) 溶液を加え、発熱が終つた後室温に 1 時間放置、後減圧下に過剰のピリジン留去。5 cc の水を加え NaOH アルカリ性にして氷冷下にかきまぜると徐ろに結晶。これを汙別し母液を食塩で塩析すると更に 0.5 g の結晶を得。収量計 2.1 g (80.6%)。酢酸エチルから再結晶しほとんど無色のプリズム結晶。本品は含水結晶 (130~135° で結晶水放出) を造るが、60°, 8 時間減圧乾燥したものは mp 195~196°. アルコール、メタノール、アセトンに冷時易溶。 b) phenyl isonicotinate 2 g, 2-hydrazino-4-methylpyrimidine 1.3 g, 無水 K_2CO_3 2 g を密に混合し 130° に 30 分加熱すると黄変固化する。冷水 10 cc を加え、不溶物を汙取風乾後酢酸エチルから再結晶。60°, 8 時間減圧乾燥し mp 195~196°. a) による製品と混融して融点降下せず。 $C_{11}H_{11}ON_5$ 計算値 C 57.63, H 4.84, N 30.55, 実験値 C 57.89, H 4.77, N 30.71.

2-Isopropylidenehydrazino-4-phenylthiazole Bose (J. Indian Chem. Soc. 1, 51 [1924~1925]) によつた。

2-Isopropylidenehydrazino-4-*p*-nitrophenylthiazole acetone thiosemicarbazone 2.6 g, α-bromo-*p*-nitroacetophenone 4.9 g, アルコール 50 cc の混合物を水浴上に加温すると一旦橙赤色透明な溶液となり間もなく結晶析出、30 分後放冷汙取。アルコールから再結晶し橙黄色長板状結晶。 mp 222~224° (decomp), 本品は HBr 塩を造らず最初から遊離塩基として得られる。 $C_{12}H_{12}O_2N_4S$ 計算値 C 52.16, H 4.38, N 20.28, 実験値 C 52.13, H 4.75, N 20.21.

2-Isopropylidenehydrazino-4-methyl-6-β-hydroxyethylthiazole thiosemicarbazide 4.5 g を水 60 cc に加温溶解しアセトン 50 cc を加えて少時沸騰。次に γ-chloro-γ-acetopropyl acetate 9 g を加えて加温、油状物質が溶消した後減圧下にアセトンを留去し、濃 HCl 5 cc と 30 分水浴上に加温後直ちに氷冷下 NH_4OH で中和すると結晶析出。はじめ酢酸エチル、次にエチレンクロリドから再結晶し微褐色菱形結晶。 mp 156~158°. $C_9H_{15}ON_3S$ 計算値 C 50.69, H 7.08, N 19.70, 実験値 C 50.38, H 7.35, N 19.68.

2-Benzylidenehydrazino-4-phenylthiazole benzaldehyde thiosemicarbazone と α-bromoacetophe-

none とをアルコール中で反応させるか benzaldehyde と 2-hydrazino-4-phenylthiazole とを希酢酸中で反応させて得た。アルコールから再結晶。微褐色短柱状晶。mp 190~191°. $C_{16}H_{13}N_3S$ 計算値 C 68.79, H 4.69, N 15.04, 実験値 C 68.66, H 4.36, N 14.92.

2-Benzylidenehydrazino-4-methyl-5-carbethoxythiazole benzaldehyde thiosemicarbazone と ethyl α -chloroacetoacetate とをアルコール中で反応させるか benzaldehyde と 2-hydrazino-4-methyl-5-carbethoxythiazole とを稀酢酸中で反応させて得た。エチレンクロリドまたは稀アセトンから再結晶し帯褐色片状晶。mp 195~197°. $C_{14}H_{15}O_2N_3S$ 計算値 C 58.11, H 5.22, N 14.53, 実験値 C 57.96, H 5.50, N 14.19.

武田薬品工業株式会社研究所

Summary

Several kinds of hydrazinopyridines, hydrazinopyrimidines, hydrazinothiazoles, and their derivatives were prepared and their growth inhibition, *in vitro*, of H37 Rv strain of tubercle bacilli was tested. Some effect was seen in isonicotinylhydrazones and 2- β -acetylhydrazinothiazoles.

(Received March 25, 1953)

172. 黒野吾市, 酒井 健, 石田知子: 繖形科植物果実油の脂肪酸の研究 (第8報*) ししうど果実油の脂肪酸の研究

Goichi Kurono, Takeshi Sakai, and Tomoko Ishida: Studies on Fatty Acids from Fruit Oil of Umbelliferae Plants. VIII. Fatty Acids from the Fruit Oil of *Angelica polyclada* Franch.

(Pharmaceutical Faculty, University of Kanazawa**)

ししうど *Angelica polyclada* Franch. はわが国の中南部の山野に自生する多年草で草高 1~2 m となり全株に細毛がある。葉は数回羽状全裂し裂片は長楕円形又は卵形である。夏日複繖形花序に白色の小花を開く。果実は楕円形で稍々扁平でありその 265 粒は約 1 g である。昔から漢方ではししうどの根を採集して乾燥したものを独活と称し風邪を治し浮腫を散ずる効があるとしている。ししうど果実の成分に就いては今日迄何等の報告も見出し得ない。

著者の研究に用いた果実は奈良県下で栽培された植物から得た良く稔熟したものであつた。先ず果実粗末をエーテルで抽出し、エーテル溜去後の残渣より精油を溜去し残溜した粗脂肪を鹼化して得た粗脂肪酸 (約 11%) をメチル化し脂肪酸メチルエステルとし之を 3 mm の減圧下で分溜して Table I の様に (A), (B), (C) の 3 溜分を得た。この中 (C) の溜分が最も多く全溜分の約 85% を占めた。この 3 溜分を別々に実験の部に示す様に Twitchell 法の改良法により鉛塩として固形脂肪酸 (約 36.2%) と液状脂肪酸 (約 63.8%) とに分離した。固形酸

Table I

Fraction No.	b.p.	Yield (g.)
A	120~155°	1.0
B	156~170°	3.0
C	176~178°	24.0

としては (A) 溜分よりは Fp 61~62° の結晶を得、之は酸数、分子量の測定及び混融の結果より Palmitinsäure に一致した。次に (B) 溜分よりは Fp 28~53° の結晶を得、之は酸数・分子量の測定及び後述する脂肪酸の Hydroxamsäure の円形濾紙クロマトグラフィを利用した結果 Palmitinsäure と Petroselininsäure との混合物である事が明かとなつた。又 (C) 溜分よりは Fp 32~33° の結晶を得、之はヨード数、酸数、分子量の測定及び元素分析の結果 $C_{18}H_{34}O_2$ (F=1) に一致し又後述の脂肪酸の Hydroxamsäure の円形濾

紙法により鉛塩として固形脂肪酸 (約 36.2%) と液状脂肪酸 (約 63.8%) とに分離した。固形酸

** 第7報: 黒野, 酒井: 本誌 72, 1436 (1952).

* Tsuchitoriba-nagamachi, Kanazawa.