H 6.59, N 18.33. Found C 67.85, H 6.80, N 18.08.

2,9-Dimethyl-1*H*-pyrrolo[2,3-*g*]quinolin-6-ol (V) 上記(IV) 0.5 g. 新しく調製した無水の ZnCl_2 0.7 g α -cymene 5 cc の混合物を初め油浴温 $175\sim 180^\circ$ に 30 min 加熱後, さらに $200\sim 210^\circ$ に 1 hr 加熱, 熱時 α -cymene を傾斜除去後, 石油エーテルで洗浄, 成績体を $N\text{HCl}$ 20 cc に加え振盪, 不溶物を分別水洗し 25% NaOH 溶液 10 cc を加え, 10 min 水浴中 90° に加熱後水冷し $\text{conc NH}_4\text{OH}$ を加えて中和, 析出沈殿を汙取水洗乾燥後 CHCl_3 で還流, CHCl_3 液をアルミナクロマトグラフィーにかけ溶媒を留去し微褐色板状晶 $\text{mp } 103^\circ$ を得. Ehrlich 反応, 冷時血赤色を呈す. EtOH 溶液は青色の螢光を現わす. 収量 0.2 g (43%). $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{ON}_2$ Anal. Calcd. C 73.56, H 5.70, N 13.20. Found C 73.41, H 5.67, N 12.92.

本研究は東京大学 落合英二名誉教授, 岡本敏彦教授の御指導により行なつたものでここに深く感謝の意を表します. 終始御鞭撻下さいました本学 小山鷹二教授に深謝します. 実験に協力下さつた 大童三博, 児島昭次両氏ならびに分析の労を煩わした 藤島セイ子嬢に感謝します.

熊本大学薬学部

UDC 547.861.8.07

322. 掛見喜一郎, 宇野豊三, 有田隆一, 中尾英雄, 島田 勇, 池上佳彦, 北沢式文:

ピラチン酸誘導体の合成研究 (第1報) Pyrazinoic Acid, Aminopyrazine, Pyrazinohydrazide, ならびに Pyrazinealdehyde の誘導体

Kiichihiro Kakemi, Toyozo Uno, Takaichi Arita, Hideo Nakao, Isamu Shimada, Yoshihiko Ikegami, and Shikifumi Kitazawa: Studies on the Synthesis of Pyrazinoic Acid Derivatives. I. Derivatives of Pyrazinoic Acid, Aminopyrazine, Pyrazinohydrazide, and Pyrazinealdehyde.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University*)

Thirty-seven kinds of various new derivatives of *N*-substituted pyrazinamide, aminopyrazine, pyrazinoic acid hydrazide, and pyrazinealdehyde were synthesized and their antibacterial and antifungal action were tested with tubercle bacilli H_{37}Rv strain, *Aspergillus niger*, and *Penicillium notatum*. All the derivatives tested showed better antituberculosis action than pyrazinamide used as the control, especially 1-isonicotinoyl-2-pyrazinoylhydrazine and pyrazinealdehyde isonicotinoylhydrazone completely stopped the growth of tubercle bacilli in a respective concentration of 0.156 and 0.0625 γ/cc . Antifungal test did not reveal any better derivatives.

(Received August 28, 1961)

pyrazinamide が抗結核作用を有することが Kushner¹⁾ 等により認められて以来, 臨床上広く用いられており, またこの誘導体についても種々の化合物が合成されているが²⁻⁴⁾, 未だ顕著な抗結核菌作用を有するものは見出されていない. したがって著者等は, さらに強い抗結核菌作用を有する化合物を得る目的で本研究を行なつた. また併わせてピラチン核を有する化合物の抗黴性については, これに関する報告を見ないので, これを検する目的で本研究を行なつた.

本報においては, *N*-置換の pyrazinamide 5 種, aminopyrazine 誘導体 10 種, pyrazinohydrazide 誘導体 19 種ならびに pyrazinohydrazide より導き得る pyrazinealdehyde の誘導体 3 種, 計 37 種を合成した.

*1 Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) S. Kushner: J. Am. Chem. Soc. **74**, 3617(1952).

2) E. Wiley: *Ibid.* **76**, 4924~5(1954).

3) P.E. Spoerri: *Ibid.* **78**, 2141~4(1956).

4) S. Mager, P. Brends: Rec. trav. chim. **76**, 28~34(1957).

Table I.

No.	Compound	M.I.C. (γ /cc)	No.	Compound	M.I.C. (γ /cc)
(I)		>25	(XIX)		50
(II)		12.5	(XX)		50
(III)		≥ 100	(XXI)		25
(IV)		≥ 100	(XXII)		50
(V)		25	(XXIII)		0.156
			(XXIV)		50
(VI)		50	(XXV)		25
(VII)		100	(XXVI)		50
(VIII)		50	(XXVII)		>25
(IX)		50	(XXVIII)		>25
(X)		100	(XXIX)		>25
(XI)		50			
(XII)		100	(XXX)		>25
(XIII)		50	(XXXI)		50
(XIV)		50	(XXXII)		50
(XV)		100	(XXXIII)		不溶
			(XXXIV)		50
(XVI)		100			
(XVII)		50	(XXXV)		0.0625
(XVIII)		25	(XXXVI)		12.5
			(XXXVII)		≥ 100
			control	INAH	0.0625
			control	pyrazinamide	250

ここに得た物質はいずれも文献未記載の新物質である。

合成法は Table I に示す (I)~(V) では, pyrazinoic Acid を Kushner¹⁾ の方法にしたがつて pyrazinoyl chloride とし, これと各々のアミノ化合物を Schotten-Baumann の方法により得たが特に (II) は pyrazinoyl chloride と PAS の ether 懸濁液とを合して合成した。また (VI)~(XV) の化合物の原料として用いた aminopyrazine は pyrazinamide を次亜塩素酸ナトリウムで Hofmann 分解することにより得た⁵⁾。ここに得た aminopyrazine と Table I の各々の acid chloride の当モルとを pyridine および chloroform 中で加熱縮合させ目的物を得た。また (XVI)~(XXXIV) の化合物の原料として用いた pyrazinohydrazide は pyrazinoic acid を methyl ester とし, ついでこれを常法にしたがつて pyrazinohydrazide⁶⁾ とした後, (XVI)~(XXVII) では Table I に示す各々の acid chloride の当モルとを pyridine および chloroform 中で縮合させて目的物を得た。(XXVIII), (XXIX), (XXX) は pyrazinohydrazide を potassium isocyanate, potassium thiocyanate および pyruvic acid とを各々縮合させることにより合成し, (XXXI), (XXXII) では pyrazinohydrazide を formic acid および furfural と各々煮沸還流することにより得た。(XXXIII), (XXXIV) では pyrazinohydrazide を前者では含水エタノール中で 5-nitrofurfural と, また後者ではメタノール中で phthalic anhydride と各々加温縮合させて目的物を得た。また (XXXV), (XXXVI), (XXXVII) では pyrazinohydrazide より Spoerli²⁾ の方法にしたがつて pyrazinealdehyde とし, ついで picolinohydrazide, nicotinohydrazide および isonicotinohydrazide とを各々縮合して合成した。

ここに得た誘導体の人型結核菌 H₃₇Rv 株に対する試験管内最低発育阻止濃度を求めて, その抗菌力を検討した結果, これらの誘導体はいずれも pyrazinamide よりも優れた抗菌性を示し, 中でも (XXIII) および (XXXV) に示す 1-isonicotinoyl-2-pyrazinoylhydrazine および pyrazinealdehyde isonicotinoylhydrazone は各々 0.156 γ /cc および 0.0625 γ /cc の濃度で結核菌の発育を完全に阻止することを認めた。殊に後者では従来使用されているイソニコチン酸ヒドラジド (INAH) に比して優るとも劣らない抗菌力を示している。従来 INAH のヒドラジン基に置換基を有する誘導体が多数合成されているが, その化合物が抗菌性を示す場合でも, 一般にその抗菌力は分子量の増加に比例して, その増加分だけ INAH の抗菌力より低下するが多い。しかるに本物質においてはその傾向が認められないのは興味あるところと思われる。また得た誘導体の抗黴性については, *Aspergillus niger* および *Penicillium notatum* の2種の黴を用いて検討したが, いずれの場合も抗黴性は認められなかった。

得た誘導体およびその抗菌力については Table I に示す。

実 験 の 部

N-pyrazinoylglycine (I) glycine 0.3 g (0.004 mol) を *N* NaOH 10 cc に溶かし, これに pyrazinoyl chloride 0.5 g (0.0036 mol) の Et₂O 溶液を加えてふりませ, 約 20 min 後 Et₂O を留去し残液を 5*N* HCl で酸性にするとき微黄色結晶を析出。濾取して H₂O より再結晶。mp 229° (decomp), 収量 0.3 g (42%)。C₇H₇O₃N₃ Anal. Calcd. C 46.41, H 3.90, N 23.30. Found C 46.65, H 4.10, N 23.49.

4-Pyrazinamidosalicylic Acid (II) 4-aminosalicylic acid 0.5 g (0.0032 mol) を Et₂O 約 30 cc に懸濁させこれに pyrazinoyl chloride 0.6 g (0.0042 mol) の Et₂O 溶液を加えると, 淡黄色微結晶を析出。濾取して EtOH より再結晶。mp 268~270° (decomp). 収量 0.5 g (62%), C₁₂H₉O₄N₃ Anal. Calcd. C 55.60, H 3.50. Found C 55.65, H 3.50.

N-*p*-Hydroxyphenylpyrazinamide (III) *p*-aminophenol 1 g (0.01 mol) を pyridine 1 cc および Et₂O 20 cc に溶かし, これに pyrazinoyl chloride 2.1 g (0.015 mol) を加えて常温にて反応させる。約 1 hr 後結晶を析出。濾取して MeOH より再結晶, 白色針状晶。mp 260°, 収量 1.3 g (60%)。C₁₁H₉O₂N₃ Anal. Calcd. C 61.39, H 4.22, N 19.53. Found C 61.16, H 4.47, N 19.77.

N-*m*-Hydroxyphenylpyrazinamide (IV) *m*-aminophenol 1 g (0.01 mol) を用いて (III) と同様にして目的物を得る。MeOH より再結晶, 白色鱗片状晶。収量 1.1 g (50%)。mp 202°. C₁₁H₉O₂N₃ Anal. Calcd. C 61.39, H 4.22, N 19.53. Found C 61.27, H 4.49, N 19.69.

N-*o*-Hydroxyphenylpyrazinamide (V) *o*-aminophenol 1 g (0.01 mol) を用いて (III) と同様にして目的物を得る。EtOH より再結晶, 黄色針状晶。mp 263°, 収量 0.3 g (30%)。C₁₁H₉O₂N₃ Anal. Calcd. C 61.39, H 4.22, N 19.53. Found C 61.67, H 4.46, N 19.61.

5) O. Dalmar: U.S. Pat. 2,149,279.

6) P.E. Spoerli: J. Am. Chem. Soc. 74, 1345(1952).

N-Pyrazinylbenzamide (VI) aminopyrazine 1 g (0.01 mol) を pyridine 10 cc に溶かし攪拌しながら benzoyl chloride 1.4 g (0.01 mol) を CHCl_3 10 cc に溶かした液を少量ずつ加える。反応温度は $15\sim 20^\circ$ に保ち、添加後約 1 hr 攪拌を続ける。一夜放置後減圧で pyridine および CHCl_3 を留去し、残渣を少量の冷水で洗浄した後、toluene より再結晶して白色針状晶の目的物を得る。mp 171° , 収量 1.3 g (62%). $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ON}_3$. Anal. Calcd. C 66.32, H 4.55, N 21.10. Found C 66.27, H 4.57, N 20.80.

N-Pyrazinylsalicylamide (VII) aminopyrazine 1 g (0.01 mol) および *o*-acetoxybenzoyl chloride 2.0 g (0.01 mol) を用いて (VI) と同様にして目的物を得る。MeOH より再結晶、白色針状晶。mp 216° , 収量 0.8 g (30%). $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_3$. Anal. Calcd. C 61.39, H 4.22, N 19.53. Found C 61.50, H 4.02, N 19.68.

N-Pyrazinyl-4-acetoxybenzamide (VIII) aminopyrazine 1 g (0.01 mol) および *p*-acetoxybenzoyl chloride 2.0 g (0.01 mol) を用いて (VI) と同様にして目的物を得る。MeOH より再結晶、白色針状晶。mp 158° , 収量 0.9 g (33%). $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_3\text{N}_3$. Anal. Calcd. C 60.69, H 4.37, N 16.34. Found C 60.45, H 4.17, N 16.64.

N-Pyrazinyl-4-nitrobenzamide (IX) aminopyrazine 1 g (0.01 mol) および *p*-nitrobenzoyl chloride 1.9 g (0.01 mol) を用いて (VI) と同様にして目的物を得る。Me₂CO, MeOH の等容混液より再結晶、白色鱗片状晶。mp 243° , 収量 0.8 g (31%). $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}_4$. Anal. Calcd. C 54.10, H 3.30, N 22.94. Found C 54.06, H 3.51, N 22.84.

N-Pyrazinyl-4-aminobenzamide (X) aminopyrazine 1 g (0.01 mol) および *p*-aminobenzoyl chloride 1.5 g (0.01 mol) を用いて (VI) と同様にして目的物を得る。MeOH より再結晶、白色針状晶。mp 214.5° , 収量 0.4 g (18%). $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ON}_3$. Anal. Calcd. C 61.67, H 4.71, N 26.16. Found C 61.50, H 4.96, N 26.08.

N-Pyrazinyl-4-chlorobenzamide (XI) aminopyrazine 1 g (0.01 mol) および *p*-chlorobenzoyl chloride 1.7 g (0.01 mol) を用いて (VI) と同様にして目的物を得る。MeOH より再結晶、白色針状晶。mp 186.5° , 収量 1.3 g (53%). $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ON}_3\text{Cl}$. Anal. Calcd. C 56.54, H 3.45, N 17.79. Found C 56.46, H 3.48, N 17.73.

N-Pyrazinylisonicotinamide (XII) aminopyrazine 1 g (0.01 mol) および isonicotinoyl chloride hydrochloride 1.8 g (0.01 mol) を用いて (VI) と同様にして目的物を得る。MeOH より再結晶、白色針状晶。mp 218.5° , 収量 0.8 g (41%). $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ON}_4$. Anal. Calcd. C 59.99, H 4.03, N 27.99. Found C 60.16, H 4.27, N 27.98.

N-Pyrazinylnicotinamide (XIII) aminopyrazine 1 g (0.01 mol) および nicotinoyl chloride hydrochloride 1.8 g (0.01 mol) を用いて (VI) と同様にして目的物を得る。H₂O saturated tetrahydrofuran より再結晶。白色針状晶。mp 212° . 収量 13 g (66%). $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ON}_4$. Anal. Calcd. C 59.99, H 4.03, N 27.99. Found C 60.28, H 4.06, N 27.96.

N-Pyrazinylpicolinamide (XIV) aminopyrazine 1 g (0.01 mol) および picolinoyl chloride 1.4 g (0.01 mol) を用いて (VI) と同様にして目的物を得る。MeOH より再結晶、白色針状晶。mp 158° , 収量 0.3 g (13%). $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ON}_4$. Anal. Calcd. C 59.99, H 4.03, N 27.99. Found C 60.28, H 4.30, N 27.88.

N-Pyrazinyl-2-furamide (XV) aminopyrazine 1 g (0.01 mol) および furoyl chloride 1.3 g (0.01 mol) を (VI) と同様にして目的物を得る。MeOH より再結晶、白色針状晶。mp 173° . 収量 1.1 g (55%). $\text{C}_9\text{H}_7\text{O}_2\text{N}_3$. Anal. Calcd. C 57.14, H 3.73, N 22.22. Found C 56.99, H 3.98, N 22.47.

1-Benzoyl-2-pyrazinoylhydrazine (XVI) pyrazinohydrazide 1 g (0.008 mol) を pyridine 14 cc 中に懸濁し、攪拌しながら benzoyl chloride 1.2 g (0.008 mol) を CHCl_3 10 cc に溶解した液を徐々に加えるとき液は澄明となる。添加後 1 hr $15\sim 20^\circ$ にして攪拌する。一夜放置後析出した結晶を濾取し、氷水で洗浄する。また濾液も減圧で溶媒を留去し、残渣を氷水で洗浄後、前記の結晶と合して Me₂CO•MeOH (1:1) より再結晶する。白色針状晶。mp 217° . 収量 1.1 g (63%). $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_2$. Anal. Calcd. C 59.50, H 4.16, N 23.12. Found C 59.23, H 4.42, N 23.08.

1-*o*-Acetoxybenzoyl-2-pyrazinoylhydrazine (XVII) pyrazinohydrazide 1 g (0.008 mol) および *o*-acetoxybenzoyl chloride 1.7 g (0.008 mol) を用いて (XVI) と同様にして目的物を得る。AcOEt および MeOH 等容混液より再結晶、白色針状晶。mp $177\sim 177.5^\circ$, 収量 0.8 g (36%). $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_4$. Anal. Calcd. C 56.09, H 4.03, N 18.65. Found C 55.76, H 4.02, N 18.83.

1-Pyrazinoyl-2-salicyloylhydrazine (XVIII) (XVII) を 0.3 g に H₂O 20 cc を加え沸騰水浴上で 1 hr 煮沸した後、放冷し析出した結晶を濾取して Me₂CO•MeOH (1:1) で再結晶、白色針状晶。mp 215° . 収量 0.25 g (98%). $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{O}_3\text{N}_4$. Anal. Calcd. C 55.82, H 3.90, N 21.69. Found C 55.79, H 4.06, N 21.35.

1-*p*-Acetoxybenzoyl-2-pyrazinoylhydrazine (XIX) pyrazinohydrazide 1 g (0.008 mol) および *p*-acetoxybenzoyl chloride 1.5 g (0.008 mol) を用いて (XVI) と同様にして目的物を得る。Me₂CO•H₂O (10:1) の混液より再結晶、白色針状晶。mp 194° , 収量 1.6 g (73%). $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_4$. Anal. Calcd. C 56.00, H 4.03, N 18.65. Found C 55.92, H 4.16, N 18.43.

1-*p*-Nitrobenzoyl-2-pyrazinoylhydrazine (XX) pyrazinohydrazide 1.2 g (0.01 mol) および *p*-nitrobenzoyl chloride (0.01 mol) を用いて (XVI) と同様にして目的物を得る。Me₂CO•MeOH (1:1) の混液より再結晶、淡黄白色針状晶。mp 251° , 収量 1.5 g (60%). $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_4\text{N}_3$. Anal. Calcd. C 50.18, H 3.16, N 24.37.

Found C 50.18, H 3.42, N 24.62.

1-*p*-Chlorobenzoyl-2-pyrazinoylhydrazine (XXI) pyrazinohydrazide 1 g (0.008 mol) および *p*-chlorobenzoyl chloride 1.5 g (0.009 mol) を用いて (XVI) と同様にして目的物を得る。AcOEt より再結晶, 白色針状晶。mp 210~210.5°, 収量 1.2 g (60%)。C₁₂H₉O₂N₄Cl Anal. Calcd. C 52.09, H 3.28, N 20.24. Found C 52.20, H 3.56, N 20.44.

1-(2-Acetoxybenzoyl-4-acetamido)-2-pyrazinoylhydrazine (XXII) pyrazinohydrazide 1 g (0.008 mol) および 4-acetamido-2-acetoxybenzoyl chloride 2.5 g (0.01 mol) を用いて (XVI) と同様にして目的物を得る。Me₃CO•H₂O (1:1) の混液より再結晶。白色葉状晶。mp 231~231.5°. 収量 0.2 g (15%), C₁₆H₁₅O₂N₅ Anal. Calcd. C 53.78, H 4.28, N 19.59. Found C 53.54, H 4.29, N 19.29.

1-Isonicotinoyl-2-pyrazinoylhydrazine (XXIII) pyrazinohydrazide 1 g (0.008 mol) および isonicotinoyl chloride hydrochloride 1.8 g (0.01 mol) を用いて (XVI) と同様にして目的物を得る。H₂O より再結晶, 白色針状晶。mp 212° 収量 0.6 g (66%)。C₁₁H₉O₂N₅ Anal. Calcd. C 54.33, H 3.78, N 28.77. Found C 54.16, H 4.00, N 28.82.

1-Nicotinoyl-2-pyrazinoylhydrazine (XXIV) pyrazinohydrazide 1 g (0.008 mol) および nicotinoyl chloride hydrochloride 1.8 g (0.01 mol) を用いて (XVI) と同様にして目的物を得る。AcOEt•MeOH (1:1) の混液より再結晶, 白色針状晶。mp 219~219.5°, 収量 1.5 g (83%), C₁₁H₉O₂N₅ Anal. Calcd. C 54.33, H 3.73, N 28.77. Found C 54.06, H 4.01, N 28.76.

1-Picolinoyl-2-pyrazinoylhydrazine (XXV) pyrazinohydrazide 1 g (0.008 mol) および picolinoyl chloride 1.5 g (0.01 mol) を用いて (XVI) と同様にして目的物を得る。AcOEt•MeOH (1:1) の混液より再結晶, 白色針状晶。mp 206°, 収量 0.2 g (11%)。C₁₁H₉O₂N₅ Anal. Calcd. C 54.33, H 3.73, N 28.77. Found C 54.03, H 3.78, N 29.15.

1-(2-Furoyl)-2-pyrazinoylhydrazine (XXVI) pyrazinohydrazide 1 g (0.008 mol) および 2-furoyl chloride 1.1 g (0.008 mol) を用いて (XVI) と同様にして目的物を得る。Me₃CO•MeOH (1:1) の混液より再結晶, 白色針状晶。mp 225°, 収量 1.2 g (71%)。C₁₀H₈O₃N₄ Anal. Calcd. C 51.78, H 3.47, N 24.12. Found C 51.91, H 3.62, N 23.83.

1,2-Dipyrazinoylhydrazine (XXVII) pyrazinohydrazide 0.6 g (0.0043 mol) を 0.5*N* NaOH 10 cc に溶かし, これに pyrazinoyl chloride 0.6 g (0.0042 mol) の Et₂O 溶液を加えてふりまぜ, 析出した結晶を濾取し, EtOH より再結晶, 白色針状晶。mp 242°, 収量 0.5 g (50%)。C₁₀H₈O₂N₆ Anal. Calcd. C 49.18, H 3.30, N 34.42. Found C 48.94, H 3.38, N 34.38.

1-Pyrazinoylsemicarbazine (XXVIII) pyrazinohydrazide 0.7 g (0.005 mol) を 5*N* HCl 1 cc, H₂O 7 cc に溶かし, これに KNCO 0.5 g (0.006 mol) を加え, ふりまぜて放置するとき白色結晶を析出, 濾取して H₂O より再結晶, mp 204~205°. 収量 0.6 g (66%), C₆H₇O₂N₃ Anal. Calcd. C 38.78, H 3.89, N 38.66. Found C 39.71, H 3.87, N 38.55.

1-Pyrazinoyl-3-thiosemicarbazine (XXIX) pyrazinohydrazide 0.7 g (0.005 mol) を 5*N* HCl 1.4 cc, H₂O 10 cc に溶かし, これに KSCN 0.9 g (0.009 mol) を加えて攪拌し水浴上で 2 hr 加熱し, 冷後析出した結晶を濾取し, H₂O より再結晶, 白色針状晶。mp 230~231° (decomp), 収量 0.7 g (74%)。C₆H₇ON₃S Anal. Calcd. C 36.55, H 3.58, N 35.52. Found C 36.44, H 3.89, N 35.51.

Pyruvic acid pyrazinoylhydrazone (XXX) pyrazinohydrazide 0.7 g (0.005 mol) を H₂O 20 cc に溶かし, pyruvic acid 0.45 g (0.005 mol) を加えてふりまぜるとき, 白色針状晶を析出。濾取して H₂O より再結晶, mp 201~202° (decomp). 収量は定量的。C₈H₇O₃N₄ Anal. Calcd. C 46.15, H 3.87, N 26.92. Found C 46.07, H 4.05, N 26.70.

1-Formyl-2-pyrazinoylhydrazine (XXXI) pyrazinohydrazide 1 g (0.008 mol) を formic acid 3 g (0.065 mol) に懸濁し油浴中約 1 hr 煮沸還流する。放冷後析出した結晶を濾取し AcOEt より再結晶, 白色針状晶。mp 162.5°. 収量 1.2 g (99%)。C₆H₆O₂N₄ Anal. Calcd. C 43.38, H 3.64, O 33.71. Found C 43.47, H 3.84, N 33.63.

Furfural pyrazinoylhydrazone (XXXII) pyrazinohydrazide 1 g (0.008 mol) と furfural 18 cc とを油浴中で 1 hr 煮沸還流した後, 温時濾過し放冷する。淡黄色針状晶, mp 199~199.5°, 収量 0.9 g (57%)。C₁₀H₈O₂N₄ Anal. Calcd. C 55.56, H 3.73, N 25.91. Found C 55.86, H 3.99, N 25.78.

5-Nitrofurfural pyrazinoylhydrazone (XXXIII) pyrazinohydrazide 1 g (0.008 mol) と 5-Nitrofurfural 1.1 g (0.008 mol) を 70% EtOH 15 cc に溶解し, 1 hr 還流し放冷後析出した結晶を濾取, 再結晶溶媒としては適当なるものなく, AcOEt•MeOH (1:1) の混液で洗浄, 淡黄白色無定形晶。mp 285°, 収量 1.7 g (95%)。C₁₀H₇ON₆ Anal. Calcd. C 45.97, H 2.70, N 26.80. Found C 46.18, H 2.95, N 26.95.

1-Phthaoyl-2-pyrazinoylhydrazine (XXXIV) pyrazinohydrazide 1 g (0.008 mol) と phthalic anhydride 1.2 g (0.008 mol) を MeOH 10 cc に懸濁し, 1 hr 還流し, 放冷後析出した結晶を濾取して Me₃CO•MeOH (1:1) の混液より再結晶, 白色針状晶。mp 238°, 収量 1.2 g (67%)。C₁₃H₈O₃N₄ Anal. Calcd. C 58.22, H 3.01, N 20.88. Found C 58.24, H 3.22, N 20.83.

Pyrazinealdehyde isonicotinoylhydrazone (XXXV) 1-benzenesulfonyl-2-pyrazinoylhydrazine 1 g (0.0036 mol) を無水 Na_2CO_3 2.3 g (0.0216 mol) と混合し, pyrazinealdehyde を 3 mmHg. 120° で蒸留する. これを直ちに isonicotinohydrazide 0.8 g (0.0054 mol) を H_2O 26 cc に溶かした液に導き, 冷却すると目的物が析出. AcOEt より再結晶, 白色針状晶. mp 200° , 収量 0.3 g (5.8%), $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ON}_5$. Anal. Calcd. C 58.14, H 3.99, N 30.82. Found C 58.32, H 4.15, N 30.70.

Pyrazinealdehyde nicotinoylhydrazone (XXXVI) Nicotinohydrazide 0.8 g (0.0054 mol) を用いて (XXXV) と同様にして目的物を得る. AcOEt より再結晶, 白色針状晶. mp 195° , 収量 0.12 g (2.5%), $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ON}_5$. Anal. Calcd. C 58.14, H 3.99, N 30.82. Found C 57.84, H 4.25, N 30.72.

Pyrazinealdehyde picolinoylhydrazone (XXXVII) picolinohydrazide 0.8 g (0.0054 mol) を用いて (XXXV) と同様にして目的物を得る. AcOEt より再結晶, 白色針状晶. mp 214° , 収量 0.2 g (3.8%), $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ON}_5$. Anal. Calcd. C 58.14, H 3.99, N 30.82. Found C 58.35, H 3.92, N 30.44.

抗菌力試験 被検菌としては人型結核菌 H_{37}Rv 株を使用し, 栄研 Dubos 培地に 7~10 日間前培養したものを生理食塩水で 8~10 倍に希釈して菌液とした. 被検化合物の水に可溶のものは水に, 難溶のものは 20% propylene glycol に溶かして滅菌し, 牛血清加キルヒナー培地 (pH 6.4~6.6) 2 cc に被検化合物溶液 2 cc を加え以下倍数希釈法にしたがつて希釈し, おおのに菌液 0.2~0.5 cc を接種して行なつた. 抗菌力試験には対照薬剤として INAH および pyrazinamide を用いた. 判定は原則として培養 4 週間後に肉眼的に行ない, 発育を認めない最低濃度をもって, その検体の最低発育阻止濃度 (MIC) とし, これを検体の抗菌力とした.

抗カビ力試験 被検カビとしては *Aspergillus Niger*, *Penicillium notatum* を使用した. 生理食塩液に 0.05% の割に Tween 80 を加え, これを高圧蒸気滅菌し, その 10 cc にあらかじめザベック寒天培地に 7 日間培養した株の胞子をそれぞれ 5 白金耳添加して胞子浮遊液とした. 被検化合物の水に可溶のものは水に, 難溶のものは 20% propylene glycol に溶解し, 変法ザブロー培地を用いて倍数希釈法にしたがつて希釈し, おおのに胞子浮遊液 1 滴を加えて, 2 週間 25° で培養し, カビの発生の有無を肉眼的に判定し, カビに対する最低発育阻止濃度を求め, これを検体の抗カビ力とした.

本研究に際し抗菌力の測定を行なって戴いた 京都大学結核研究所 内藤益一教授ならびに 津久間俊次博士に謹謝し元素分析の労をとられた 京都大学元素分析センターの諸氏に感謝します. また原料を提供して戴いた三共株式会社に謝意を表します.

京都大学薬学部

UDC 582.394[547.565.3] : 581.4

323. 故原田利一, 斎木保久, 高橋哲子, 阿形 操: 内部形態学領域における統計学の応用 (第6報^{*1}) フロログルシド含有シダ類について

(The late) Toshikazu Harada, Yasuhisa Saiki, Tetsuko Takahashi, and Misao Agata :
Application of Statistics on the Field of Plant Internal Morphology.

VI^{*1}. On Japanese Ferns containing Phloroglucide.

(Shizuoka College of Pharmacy^{*2})

Internal gland number existing at 1 mm² of cross section in stipes of ferns containing phloroglucides was studied stochastically. The results are shown in Table I. This specific value varies by kinds of ferns, and does little by localities and individuals, so that it seems to be one distinctive point in anatomy.

(Received May 4, 1961)

さきに日本産フロログルシド含有シダの内部形態に関して著者等は報告¹⁾したが, 今回は条虫駆除に有効なフロログルシド化合物の含有器官が内腺毛²⁾であることに着目し, 生葉の内部形態に関する統計学の応用の研究の

*1 Part V : Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 10, to be published (1962).

*2 Osika, Shizuoka.

1) 原田 : 本誌 71, 508(1951); 72, 323(1952); 原田, 斎木 : 本誌 76, 1344, 1347, 1350(1956).

2) 原田 : 本誌 71, 506(1951).