ションから得た微量の結晶は石油ベンジンより再結晶。白色針状結晶。m.p. 158°. $C_{21}H_{14}O_2N_2$ (2-benzoyl-3-phenylquinoxaline 1-oxide (LXXXVII)) Anal. Calcd.: C, 77.28; H, 4.32; N, 8.58. Found: C, 77.6; H, 4.6; N, 8.4.

ii) LXXXVI 150 mg. を AcOH 4 ml. に溶かし, 30% H_2O_2 0.5 ml. を加えて水浴 (80°) で 2.5 hr. 加熱。さらに 30% H_2O_2 0.5 ml. を追加して 1.5 hr. 加熱。冷後 10% K_2CO_3 でアルカリ性として $CHCl_3$ で抽出, Na_2SO_4 で乾燥, 溶媒を留去, 残渣は活性 Al_2O_3 (200 mesh) 10 ml. のカラムに通し, ベンゼンで溶出し被吸着能の小さい物質を含む第1フラクションと被吸着能がそれよりも大きい物質を含む第2フラクション, ついで $CHCl_3$ で溶出した第3フラクションにわけらる。

第1フラクションからは LXXXVI 10 mg. (7%) を回収。

第2フラクションから得た結晶は石油ベンジンより再結晶。白色針状結晶。m.p. 158°. i) で得た LXXXVII に一致する。収量 80 mg. (53%)。

第3フラクションから得た結晶はベンゼン-石油ベンジンより再結晶。黄色針状結晶。m.p. 204°. 水酸化アルカリに可溶。 $FeCl_3$ で赤褐色を呈す。 $C_{14}H_{10}O_2N_2$ Anal. Calcd.: C, 70.58; H, 4.23; N, 11.76. Found: C, 70.3; H, 4.1; N, 11.4. 後記のように合成した LXXXIX とは一致しない。したがって 3-phenyl-2-quinoxalinol 1-oxide (LXXXVIII) と推定。

3-Phenyl-2-quinoxalinol 4-oxide (LXXXIX) LXVII 30 mg. を 2N NaOH 1 ml. に加え 30 min. 加熱還流。冷後 AcOH で中和, 析出した結晶は MeOH より再結晶。m.p. 278°. $C_{14}H_{10}O_2N_2$ (LXXXIX) Anal. Calcd.: C, 70.58; H, 4.23; N, 11.76. Found: C, 70.2; H, 4.2; N, 11.6. 収量 25 mg. (90%)。

本研究の研究費の一部は昭和36年度および昭和37年度文部省科学研究費(総合研究)によった。元素分析を施行された斎藤佳子, 成田九州男の両氏に感謝する。

静岡薬科大学

〔薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI〕
84(2) 183 ~ 187

UDC 615.32[615.784.6]-015

26. 坂井進一郎, 原田正敏, 森下郁夫, 菊池友宏: 麻黄, 桂皮, 杏仁の主成分間の結合と薬理作用との関連

Shinichiro Sakai, Masatoshi Harada, Ikuo Morishita, and Tomohiro

Kikuchi: Relation between the Combination among the Chief

Components of Ephedra, Chinese Cinnamon, Japanese

Apricot Seeds and their Pharmacological Actions.

(Faculty of Pharmacy, Chiba University*1)

Crude drug formulas often used call for a combination of Ephedra, Chinese cinnamon, and Japanese apricot seeds. Chemical reaction of their representative components, ephedrine, cinnamaldehyde, and benzaldehyde in their decoction is possible. From such a point, oxazolidine condensates of *l*- and *d*-pseudoephedrine and cinnamaldehyde were synthesized and their acute toxicity, relaxation of guinea-pig tracheal muscle, and effect on blood pressure and respiration of rabbits were examined. Presence of these oxazolidine condensates in the decoction was also examined.

These oxazolidine condensates are labile in polar solvents and undergo ring fission and decomposition. Consequently, such condensates were not formed in the decoction. Results of pharmacological tests are given in Table I and all were less effective than *l*-ephedrine, though each differing to some extent.

(Received July 12, 1963)

頻用される漢方薬方のうちで, 麻黄, 桂皮, 杏仁の配合された例が数種ある.*2 これら生薬の代表的成分であるエフェドリンとケイ皮アルデヒドまたはベンツアルデヒド (チアンヒドリンとして存在) とは化学的にみた場合に

*1 Yahagi, Chiba.

*2 例: 麻黄湯 (麻黄 5g., 桂皮 4g., 杏仁 5g., 甘草 2g.).

両者間の反応は一応考慮される。事実エフェドリンとアルデヒド類あるいはケトン類との直接的反応の結果、各種オキサゾリジン誘導体を得られる。¹⁾ 煎剤の生理作用が含有諸成分の相加作用をはじめとし、さらに相乗または相殺作用の結果として解釈されるとするならば、上記成分の煎出液中における存在状態の吟味もこの観点から有意義と思われる。麻黄の配合された薬方は必ずしもエフェドリンの薬理作用が主ともいえないが、その効能としての鎮咳作用は重要な因子である。またケイ皮アルデヒドにも少しくパバペリン様鎮痙作用があり、ベンツアルデヒドも青酸とともに杏仁水の鎮咳去痰の作用を代表するとみなされている。したがって両成分の結合によって生じたオキサゾリジン類はエフェドリンと比較していかなる薬理作用の相違を表わすかという問題も考えられる。このような観点から著者らは *l* および *d*-pseudo エフェドリンとケイ皮アルデヒドとの縮合物を新たに合成するとともにベンツアルデヒドとの縮合物も文献²⁾ に従い合成し、上記煎液中でのこれらオキサゾリジン化合物生成の有無を調べ、気管筋弛緩試験の結果から特に *l*-エフェドリン系列に重点を置いて、それぞれの薬理作用を検討した。因みに気管支喘息治療剤としての分野ではエフェドリンなどの aromatic sympathomimetic amine 誘導体について広範な化学的、薬理的、臨床的研究がなされている。³⁾

l-エフェドリンとケイ皮アルデヒドとの縮合は両者のほぼ当量比混合物に微量の酸を除去する意味で少量の標準アルミナを加え、70° に加温反応させ 80% 収率で m.p. 91° の針晶 (Ia) を得る。Ia の UV は $\lambda_{\text{max}}^{\text{Et}_2\text{O}}$ 253, 283, 292 m μ でスチレンと類似の吸収を示す。また IR (KBr) は ν_{NH} , ν_{OH} , $\nu_{\text{C=O}}$ の吸収が消失している。*d*-pseudo エフェドリンよりは m.p. 79° の針晶 (Ib) が得られ同様に ν_{NH} , ν_{OH} , $\nu_{\text{C=O}}$ の吸収が消失し、それぞれ両者は予期の分析値と一致する。両化合物は結晶状あるいは無極性溶媒中では安定であるが、極性溶媒中あるいは酸性溶液中では徐々に開環、さらに元の成分に分解する。たとえば Ia のメタノール溶液では前記エーテル溶液の UV 吸収の外に $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ 336 m μ を示し、さらに経時変化をともしないこの吸収は徐々に減少し、ついで 290 m μ 付近の吸収の増大がみられる。この 290 m μ 付近の吸収はケイ皮アルデヒドに相当し、I $\rightarrow$ III $\rightarrow$ IV の変化が考えられる。

一方 Ia より生成した過塩素酸塩は m.p. 165~168° の針晶であり、その IR (Nujol) は ν_{OH} 3500, $\nu_{\text{C=N}^+}$ 1660 cm⁻¹, UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (ϵ): 336 (32500) を示し明らかに III の構造として存在する。

また文献既載の *l*-エフェドリンとベンツアルデヒドより合成した II は UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (ϵ): 252 (322), 258 (379), 261 (316), 264 (306) を示し Ia のメタノール溶液の場合とやや異なるが、pH 1 の塩酸水溶液での UV 吸収は経時変化をともしない、1 時間後には λ_{max} (ϵ): 252 (4720) の吸収を示しこの値はさらに時間とともに増大する。この吸収は $\text{C}_6\text{H}_5-\text{C=N}^+$ 系あるいはベンツアルデヒド自身のか決定できないが開環または分解が進行したことがわかる。後述薬理試験の結果よりは、この移行も開環で止まることはないかと推定できる。II の過塩素酸塩は m.p. 160~162° の針晶として得られるが、その UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{MeOH}}$ (ϵ): 252 (355), 257 (520), 262 (580), 268 (495) および IR (Nujol) ν_{OH} , ν_{NH} , $\nu_{\text{C=N}^+}$ なし、より Ia の同じ塩の場合と異なり開環していないことを示している。なお I のオキサゾリジン環形成にあたり 2 箇の diastereomer が考えられるが、1 箇のみしか取出し得ずまたそ

1) H. Pfanz, G. Kirchner: Ann. Chem. Liebigs, **614**, 149 (1958).

2) W. Davis: J. Chem. Soc., **1932**, 1580.

3) 藤村, 大幡: 日薬理誌, **55**, 466 (1959).

の配置についても不明である。

以上のようにこれらオキサゾリジン系化合物は極性溶媒中では比較的不安定であり, 前述の漢方薬方の煎出処理条件では本環形式は困難と推定される。実際この点を確かめるため麻黄と桂皮の2者を用い煎出操作を行ない, 煎液中に存在するケイ皮アルデヒド*³のUV吸収 $\lambda_{\max}^{\text{H}_2\text{O}}$ 280 m μ の減少度を測定し反応の進行を検討したが, そ

Fig. 1. Effect of Samples on the Isolated Tracheal Muscle of a Guinea Pig

rabbit 1.9kg.

Fig. 2. Effect of Samples on Rabbit Blood Pressure and Respiration

TABLE I. Results of Pharmacological Experiments

	Acute toxicity (LD ₅₀) ^{a)}	Bronchodilative potency ^{b)}	Vasopressive action ^{c)} and effect on respiration
E	3.47 (3.20~3.76)	1 ^{d)}	10~20 mm.Hg, 2~4 min. continued, non-action on respiration
EB	2.46 (2.11~2.87)	1	slightly less potent
EC	1.58 (1.31~1.91) 1.38 (1.17~1.64) (72 hr.)	1	slightly less potent ^{e)}
ψE	2.69 (2.45~2.96)	0.05	
ψEB		0.1~0.2	
ψEC		0.1~0.2	

a) Litchfield-Wilcoxon method (mg./10 g. mouse, i.p., 24 hr.)

b) Tracheal muscle of guinea pig, constrictor agent: Ach 1×10⁻⁶ g./ml.

c) Carotid pressure of rabbit, 0.5~1 mg./kg., i.v.

d) Minimum effective dose 1×10⁻⁵ g./ml.

e) Marked transient fall (10~15 mm.Hg, 1 min.) and marked depression of respiration

*³ 香氣とガスクロマトグラフィーで同定。

の吸収の減少は認められず反応は進行しないという結論に達した。

ついで *l*-エフェドリン (E, 標準品), *d*-pseudo エフェドリン (ψ E), Ia (EC), Ib (ψ EC), II (EB), ψ E とベンツアルデヒドとの縮合物 (ψ EB) の6種について50%致死量, モルモット気管筋弛緩作用, 家兎血圧呼吸におよぼす作用の3項目の試験を行なった。この結果はそれぞれ Fig. 1, Fig. 2, Table I に記載した。

急性毒性ではすべて E 類似の興奮状態を呈し, EC 以外はその一過性の中毒症状の後は直ちに回復するが, EC だけは疲労抑制状態が続き, 激しい下痢症状が数十時間にわたり起こり, この間にお死亡個体を出した。毒性は E, ψ E, EB, EC の順で強くなり, すなわち縮合物の方が強い毒性を与えた。気管筋弛緩作用では E とその縮合物はほぼ同等の効力をもち, ψ E とその縮合物は1オーダー弱い効力を示した。血圧呼吸におよぼす作用で特に EC の投与直後における血圧下降, 呼吸抑制は特異的であった。予試験だけで量的評価には達しなかったが ψ E の系列においても ψ EC のみが同様な作用を与えた。E と EB では少しく後者の昇圧作用が弱い程度であった。これらの結果より各種物質を薬効分野から評価すると pseudo 体は気管筋弛緩作用においてはるかに弱く, EB, EC のオキサゾリジン類は毒性が強く, 望ましくない血圧上昇作用の減弱もあまりなく, EC では上述のような副作用もあり, また物質の不安定性も避けられないという諸点で, これら物質はすべて *l*-エフェドリンより劣った。

なお薬理試験時のオキサゾリジン試料の構造状態であるが, 極性溶媒中では不安定であるのですべて環構造状態ではなく, 一部開環または分解状態にあると思われる。たとえば急性毒性において, 明らかに分解したとみられる EB ではその毒性は E 以下に減少してしまう。また一方 Fig. 1, 2 でみられるように E とケイ皮アルデヒドを当量宛混合した試料は全く EC と作用を異にし E と極似する。したがってこれらオキサゾリジン類は用時調製において, 少しく不可避な開環分解をともなった系全体としての薬理作用を表わすことになる。

ここで煎液の協合作用などについて考えてみると, 少なくとも麻黄と桂皮または杏仁の主成分間の結合は存在せず, 生理作用はそれぞれの和として考えるのが最も妥当であり, 特に EC の縮合物が生成していないということとはかえって薬理作用から考えるとよい結果を指示している。

実 験 の 部

3,4-Dimethyl-5-phenyl-2-styryloxazolidine (Ia) *l*-ephedrine 3.425 g., cinnamaldehyde 3 g., Brockmann 標準 Al_2O_3 100 mg. の混合物を除湿下 N_2 気流中水浴上 70° で 1 hr. とときどき振とうして加温する。約 30 min. で結晶析出し, やがて全体が固化する。後 MeOH より再結晶, 針晶 m.p. $90\sim 92^\circ$ (89% 湿潤) 3.2 g., さらに母液より 1.48 g. の同一結晶 m.p. 89° を得る。計 4.68 g. 収率 81%。 $[\alpha]_D^{25} -69.3^\circ$ (CHCl_3)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ON}$ Anal. Calcd.: C, 81.68; H, 7.58; N, 5.01. Found: C, 81.33; H, 7.54; N, 5.28. 本塩基を少量の Et_2O に溶解し 10% HClO_4 水を加え結晶を析出させ, MeOH- Et_2O より再結晶する。針晶 m.p. $165\sim 168^\circ$ (decomp.).

ψ -3,4-Dimethyl-5-phenyl-2-styryloxazolidine (Ib) *d*-pseudoephedrine 1 g., cinnamaldehyde 2.4 g. (3 mole 比), 活性炭 200 mg. を Et_2O 10 ml. に溶解し除湿下還流 3 hr., 逕過にて活性炭を除去し, ついで減圧 N_2 気流中 Et_2O と過剰の cinnamaldehyde を除去, 残渣を Et_2O で直径 1.5 cm., Al_2O_3 50 g. のカラム層を通過させ Et_2O 溶出部より m.p. $55\sim 67^\circ$ の淡黄色結晶 1.749 g. (収率 97%) を得る。石油エーテルより3回再結晶, 針晶 (無色) 0.772 g. m.p. $78\sim 79^\circ$ (収率 43%) を得る。 $[\alpha]_D^{25} +39.8^\circ$ (CHCl_3)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ON}$ Anal. Calcd.: C, 81.68; H, 7.58; N, 5.01. Found: C, 81.50; H, 7.50; N, 4.91.

3,4-Dimethyl-2,5-diphenyloxazolidine perchlorate Ia- HClO_4 塩と同様にしてつくる。m.p. $160\sim 162^\circ$. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{ONCl}$ Anal. Calcd.: C, 57.71; H, 5.70; N, 3.96. Found: C, 57.68; H, 5.71; N, 4.23.

煎 出 市販生薬桂皮 5 g. を蒸留水 300 ml. とともに約 1 hr. の間に 100 ml. 以下に煮沸濃縮, 熱時逕過し正確に 100 ml. にする (pH 4.73). 本液の 50 倍希釈液は $\lambda_{\text{max}}^{25} 280 \text{ m}\mu$ ($\epsilon=0.48$) を示す。この操作と同時に麻黄あるいは *l*-ephedrine-HCl を適当量加え 280 m μ の吸収強度を検討した。

50% 致死量 10~14 g. のハツカネズミを使用, 腹腔内注射, 薬物は塩酸塩溶液, 24 hr. 後の生死判定, 算出は Litchfield-Wilcoxon 法。

モルモット気管筋弛緩作用 標本作製と装置は萩庭, 原田の既報⁴⁾に準じた。実施はまず塩化アセチルコリン 1×10^{-6} g./ml. (浴槽内濃度) で標本を収縮させ, 収縮が一定になったときに既知濃度の試料を与え, その弛緩作用の強さを標準品と比較した。試料は塩基自身を標本に影響のない範囲量のプロピレングリコールに溶かして与えたが, 浴槽内で白濁することはなかった。

家兎血圧呼吸におよぼす作用 ウレタン麻酔下, 常法により頸動脈圧と呼吸を調べた。試料は塩酸塩溶液と

4) 萩庭, 原田: 本誌, 80, 1231 (1960).

して耳静脈内投与。

本研究にあたり終始御助言を戴いた萩庭丈寿教授に深謝する。

千葉大学薬学部

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (2) 187 ~ 191

UDC 615.778 : 547.77

27. 豊島昭二, 島田勝年, 田中 悟, 金沢 保, 河部 靖: 化学療法剤の研究
(第1報^{*1}) Thioxolone 誘導体の研究

Shoji Toyoshima, Katsutoshi Shimada, Satoru Tanaka, Tamotsu Kanazawa,
and Kiyoshi Kawabe: Studies on Chemotherapeutical
Drugs. I. Studies on Thioxolone Derivatives.

(Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.*2)

Thioxolone (4-hydroxy-2H-1,3-benzoxathiol-2-one) and its 35 new derivatives, and two other compounds were synthesized and their *in vitro* antifungal activity was examined. 5-Chlorothioxolone and its acetate, propionate, and butyrate, and 5,7-dichlorothioxolone inhibited the growth of Trichophyton and Microsporum in 3.13~6.25 γ /ml. concentration, showing stronger antifungal activity than thioxolone. However, growth inhibitory action of these compounds against other fungi and bacteria was weak.

(Received June 1, 1963)

Tronnier¹⁾ は thioxolone (4-hydroxy-2H-1,3-benzoxathiol-2-one) (I) が角質溶解作用を有すると共に抗細菌性, 抗真菌性を有し, なかんずく皮膚糸状菌に対し強い抗真菌性を発揮したことを報告しているが各種真菌, 細菌に対して *in vitro* でどの程度の最小発育阻止濃度を示すかは明らかにしていない。

したがって著者等は thioxolone の *in vitro* での抗真菌性を再検討すると共に, thioxolone にハロゲン原子を導入した各種化合物, ならびに水酸基の位置がエステル型となった化合物など, 文献上未知の新化合物³⁵種を含む37の化合物を合成し, その *in vitro* での抗真菌性を比較検討し, さらにこれらの化合物の中より抗真菌性の強かった化合物5種につき一般細菌に対する抗菌性を試験した結果を報告する。

I 合成の部

2H-1,3-benzoxathiol-2-one 誘導体は一般にフェノール類にロダン塩を作用させ^{2,3)} 閉環せしめるかあるいはチオカテコール類にホスゲンを作用させ⁴⁾ て合成される。著者等は前者の方法より得た thioxolone³⁾ より 2H-1,3-benzoxathiol 核にハロゲン(クロルおよびブロム)および4位の水酸基のエステル誘導体を合成した(Chart 1)。

ハロゲン置換 thioxolone として, 4-hydroxy-5-chloro-2H-1,3-benzoxathiol-2-one (III), 4-hydroxy-5,7-dichloro-2H-1,3-benzoxathiol-2-one (IV), および 4-hydroxy-5-chloro-7-bromo-2H-1,3-benzoxathiol-2-one (V) を合成した。

III の合成法としては Werner²⁾ は 4-chlororesorcinol (II) のロダンカリによる閉環を行ない得た化合物を 5-chloro-6-hydroxy-2H-1,3-benzoxathiol-2-one (m.p. 159°) とし, Berg⁵⁾ は thioxolone の塩素酸カリウム-

*1 第16回日本薬学会大会で発表 (1962)。

*2 Takehaya-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) H. Tronnier: *Arz.-For.*, 8, 647 (1958).

2) G. Werner: *U. S. Pat.* 2, 332, 410 (1944).

3) M. Pantlitschko, *et al.*: *Monatsh.*, 81, 293 (1950).

4) D. Greenwood, H. A. Stevenson: *J. Chem. Soc.*, 1953, 1514.

5) A. Berg, *et al.*: *U. S. Pat.* 2, 886, 486 (1959).