N, 18.30. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 261 (3.93), 314.5 (3.83). IR (KBr) cm^{-1} : $\nu_{\text{N} \rightarrow \text{O}}$ 1344. 水層を HCl 酸性にすると結晶析出, m.p. 186.5~187°(decomp.) 390 mg. 母液を CHCl_3 抽出, MgSO_4 乾燥, CHCl_3 留去, 残渣 40 mg. m.p. 186.5~187°(decomp.) 両者を混融しても融点降下しない. MeOH より再結晶して m.p. 187°(decomp.) 3-hydroxy-4-methylpyridazine 1-oxide⁹⁾ (XIb). $\text{C}_5\text{H}_6\text{O}_2\text{N}_2$ Anal. Calcd.: C, 47.63; H, 4.80; N, 22.22. Found: C, 47.81; H, 4.90; N, 22.20. UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): 258 (3.94), 316 (3.86).

4-Methoxypyridine 1-oxide (XIIa) とナトリウムエトキシドとの反応 XIIa 0.50 g. を Na 110 mg., 無水 EtOH 15 ml. より作った NaOEt-EtOH 液に加えて 30 min. 還流後減圧乾固し, 少量の水を加え CHCl_3 抽出, MgSO_4 乾燥, CHCl_3 留去, 残渣を AcOEt より再結晶して 4-ethoxypyridine 1-oxide (XIIb) m.p. 124~126.5°^{*5} の無色針晶 146 mg. を得る. picrate m.p. 126.5~127° EtOH より再結晶して黄色針晶. $\text{C}_7\text{H}_9\text{O}_2\text{N} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{O}_7\text{N}_3$ Anal. Calcd.: C, 42.38; H, 3.29; N, 15.21. Found: C, 42.54; H, 3.33; N, 15.08. XIIb 再結晶母液にピクリン酸を加えて析出する結晶を母液より再結晶し, m.p. 140~142° の黄色針晶を 23 mg. 得る. 原料ピクラーと混融して融点降下しない.

4-Ethoxypyridine 1-oxide (XIIb) とナトリウムメトキシドとの反応 XIIb 0.40 g. を Na 80 mg., 無水 MeOH 15 ml. から作った NaOMe-MeOH 液に加え, 50 min. 還流後減圧乾固, 少量の水を加え CHCl_3 抽出, MgSO_4 乾燥, CHCl_3 留去, 残渣をベンゼンに溶かし Al_2O_3 クロマト処理, ベンゼン- CHCl_3 (1:1) で展開する. 初めに流出する部分のピクラーを作り m.p. 125~126° を得, 中間に流出する部分のピクラーを EtOH で分別再結晶して溶けにくい部分から m.p. 140~141°, 溶けやすい部分から m.p. 125~126° を得る. 後から流出する部分のピクラー m.p. 140~141° を得る. それぞれを集めて XIIa picrate m.p. 140~141° 80 mg., XIIb picrate m.p. 125~126° 34 mg.

終わりに元素分析を実施された馬詰久子氏, IR, UV および NMR スペクトルの測定をされた川内清己, 石川英雄の両氏に感謝の意を表します. また実験の1部を担当された青木郁君, 藤野那美江嬢に感謝致します.

長崎大学薬学部

^{*5} 文献 (本誌, 63, 267 (1943)) によると 4-ethoxypyridine 1-oxide は m.p. 33°, picrate m.p. 125~126° となっているので別途合成した結果 m.p. 124~126.5° で上記で得られたものと一致するが吸湿性で, しばらく空气中に放置すると 30° 以下で融けるようになる.

9) 中込: 本誌, 82, 1005 (1962).

薬学雑誌 YAKUGAKU ZASSHI
87 (2) 119 ~ 123 (1967)

UDC 547.497.1.07

17. 金岡又雄,^{*1} 奥田高子, 志甫伝逸: チオセミカルバジド関連化合物の合成 (第8報^{*2}) 5-メルカプトおよび 5-アミノ-s-トリアゾロ [3,4-b][1,3,4]チアジアゾール類について^{*3}

Matao Kanaoka, Takako Okuda, and Den-itsu Shiho: Synthesis of
Related Compounds of Thiosemicarbazide. VIII.^{*2} 5-Mercapto-
and 5-Amino-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles.^{*3}

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Toyama^{*1})

In order to obtain compounds with hypoglycemic activity, 5-mercapto- (II) and 5-amino-s-triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazoles (VIII) were synthesized by the application of carbon disulfide and cyanogen bromide to 2-hydrazino-1,3,4-thiadiazoles (I: R=CH₃, C₂H₅, iso-C₃H₇, C₆H₅). By the application of methyl iodide and cyanogen bromide to the 5-mercapto compounds, in the presence of alkali, 5-methylmercapto compound (III: R'=CH₃) and 5-thiocyano compound (III: R'=CN) were prepared.

Oxidative chlorination of the 5-mercapto compound using chlorine gave 5-chlorosulfonyl

^{*1} Gofuku, Toyama.

^{*2} 第7報: 本誌, 82, 683 (1962).

^{*3} 日本薬学会北陸支部 19 回例会 (昭和 39 年 11 月) に発表.

compound which was aminated to 5-sulfamoyl compound (V). Screening of 5-sulfamoyl- (V), 5-mercapto (II), and 5-thiocyano-2-isopropyl-*s*-triazolo[3,4-*b*] [1,3,4]-thiadiazole (III' R=iso-C₃H₇) was carried out using alloxan-diabetes mice and 5-sulfamoyl and 5-mercapto compounds were found to have stronger activity than BZ-55 used as control.

(Received May 11, 1966)

先報¹⁾において alkyl および aryl-*s*-triazolo[3,4-*b*] [1,3,4]-thiadiazole 類を i) 2-hydrazino-5-substituted-1,3,4-thiadiazole 類にオルト酸エステル類を縮合閉環する方法並びに ii) 4-amino-3-mercapto-5-aryl-1,2,4-triazole 類に酸クロライドを縮合閉環する方法によって合成し報告したが, mercapto-1,2,4-triazole 類²⁾ および sulfamoyl-1,3,4-thiadiazole 類³⁾には血糖降下作用をもつものが数多く合成され実用に供されている。

著者等は糖尿病治療剤を検索する目的で, *s*-triazolo[3,4-*b*] [1,3,4]-thiadiazole (以下 *s*-triazolo-thiadiazole と略す) 環の 5 位に mercapto 基, thiocyno 基, sulfamoyl 基および amino 基をもつ化合物の合成を試み 2, 3 の知見を得たので報告する。

mercapto-*s*-triazolo-thiadiazole 類の合成については Sandström⁴⁾ は thiocarbonylhydrazide に 2 硫化炭素を作用して 2,5-dimercapto-*s*-triazolo-thiadiazole を Potts 等⁵⁾ は 4-amino-5-alkyl-3-mercapto-1,2,4-triazole 類を 2 硫化炭素で閉環して 2-mercapto-5-alkyl-*s*-triazolo-thiadiazole 類を得ているが, 5-mercapto- および 5-amino-*s*-triazolo-thiadiazole 類については報告を見ない。

5-Mercapto-*s*-triazolo-thiadiazole 誘導体の合成 出発物質である 2-hydrazino-1,3,4-thiadiazole 類 (I) は先報^{1b)}において述べた方法で thiosemicarbazide に有機酸クロライドまたは有機酸と濃硫酸を作用して縮合閉環して 2-amino-1,3,4-thiadiazole 類を合成し, 常法によりジアゾ化して 2-chloro-1,3,4-thiadiazole 類を得て, hydrazinolysis により 2-hydrazino-1,3,4-thiadiazole 類 (I: R=CH₃, C₂H₅, iso-C₃H₇) を得た。2-hydrazino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole (I: R=C₆H₅) は藤井等⁶⁾の方法によって 2-methylsulfonyl-1,3,4-thiadiazole の hydrazinolysis によって得た。これら 2-hydrazino-1,3,4-thiadiazole 類に二硫化炭素をピリジン溶媒中で作用させたと

Chart 1.

- 1) a) 金岡: 本誌, **76**, 1133 (1956). b) M. Kanaoka: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **5**, 385 (1957).
- 2) a) M. H. Shah, V. M. Patki, M. Y. Mhasalkar: J. Sci., Ind. Res. (India), **21**, 76 (1962).
b) Laboratoire Roger Bellon: Fr 1, 273, 881 (C. A., **57**, 9860 (1962)).
- 3) a) R. W. Young: U. S. Pat. 2, 744, 907 (C. A., **51**, 2875 (1957)). b) W. H. Mill: J. Am. Chem. Soc., **72**, 4893 (1950). c) 伊藤: 日本薬学会第 77 年年会講演要旨, 275 (1957).
- 4) J. Sandström: Acta Chem. Scand., **15**, 1295 (1961).
- 5) K. T. Potts, R. M. Huseby: Chem. & Ind. (London), **1964**, 1919 (1964).
- 6) 藤井, 吉川, 湯浅: 本誌, **74**, 1056 (1954).

TABLE I.

No.	R	R'	m.p.(°C) ^{a)}	Appearance	Formula	Analysis (%)					
						Calcd.			Found		
						C	H	N	C	H	N
1	CH ₃	SH	258~260	pale yellow needles	C ₄ H ₄ N ₄ S ₂	27.89	2.34	32.53	28.03	2.49	32.34
2	C ₂ H ₅	SH	204~207	"	C ₆ H ₆ N ₄ S ₂	32.24	3.25	30.08	32.16	3.29	30.13
3	iso-C ₃ H ₇	SH	204~205	colorless leaflets	C ₈ H ₈ N ₄ S ₂	35.98	4.03	27.98	36.17	4.16	27.64
4	C ₆ H ₅	SH	252	pale yellow needles	C ₉ H ₈ N ₄ S ₂	46.13	2.58	23.91	46.43	2.75	23.83
5	CH ₃	SCH ₃	97	colorless needles	C ₅ H ₆ N ₄ S ₂	32.24	3.25	30.08	32.16	3.29	30.01
6	C ₂ H ₅	SCH ₃	118~120	"	C ₆ H ₈ N ₄ S ₂	35.98	4.03	27.98	35.80	3.98	27.85
7	iso-C ₃ H ₇	SCH ₃	85~87	"	C ₇ H ₁₀ N ₄ S ₂	39.23	4.70	26.14	39.86	4.83	25.98
8	C ₆ H ₅	SCH ₃	149~150	"	C ₁₀ H ₈ N ₄ S ₂	48.36	3.25	22.56	48.66	3.23	22.36
9	CH ₃	SCN	132~134	Pale yellow needles	C ₅ H ₃ N ₆ S ₂	30.44	1.53	35.51	30.27	1.66	35.26
10	C ₂ H ₅	SCN	104~106	colorless leaflets	C ₆ H ₅ N ₆ S ₂	34.11	2.39	33.15	34.08	2.31	33.03
11	iso-C ₃ H ₇	SCN	115~118	colorless needles	C ₇ H ₇ N ₆ S ₂	37.32	3.13	31.09	37.58	3.21	31.07
12	C ₆ H ₅	SCN	176	"	C ₁₀ H ₅ N ₆ S ₂	46.31	1.94	27.01	46.46	2.01	27.23
13	CH ₃	SO ₂ NH ₂	217~219	colorless prisms	C ₄ H ₆ N ₅ O ₂ S ₂	21.91	2.30	31.94	22.23	2.35	31.74
14	C ₂ H ₅	SO ₂ NH ₂	168~169	colorless needles	C ₅ H ₇ N ₅ O ₂ S ₂	25.74	3.02	30.02	26.00	3.04	30.01
15	iso-C ₃ H ₇	SO ₂ NH ₂	180~181	"	C ₆ H ₉ N ₅ O ₂ S ₂	29.14	3.67	28.32	29.16	3.80	28.09
16	C ₆ H ₅	SO ₂ NH ₂	265~266	"	C ₉ H ₇ N ₅ O ₂ S ₂	38.42	2.51	24.90	38.54	2.23	24.78
17	CH ₃	NH ₂	280~282	"	C ₄ H ₅ N ₅ S	30.96	3.25	45.13	31.28	3.35	44.97
18	C ₂ H ₅	NH ₂	247~249	colorless needles	C ₅ H ₇ N ₅ S	35.49	4.17	41.39	35.80	4.15	41.08
19	iso-C ₃ H ₇	NH ₂	221~223°	"	C ₆ H ₉ N ₅ S	39.33	4.95	38.22	39.50	5.13	38.53

No.	Yield (%) ^{b)}	IR cm ⁻¹	UV spect.		Recryst. solvent
			λ _{max} ^{EtOH}	mμ (log ε)	
1	50 ^{b)}	ν _{SH} 2680, ν _{C=S} 1173, ^{d)} δ _{N-H} 1533 ^{d)}	243 (3.34),	304 (3.93)	EtOH
2	75 ^{b)}	ν _{SH} 2680, ν _{C=S} 1177, ^{d)} δ _{N-H} 1530 ^{d)}	243 (3.79),	304 (3.86)	H ₂ O
3	70 ^{b)}	ν _{SH} 2680, ν _{C=S} 1180, ^{d)} δ _{N-H} 1527 ^{d)}	243 (3.76),	305 (3.74)	H ₂ O
4	75 ^{b)}	ν _{SH} 2660, ν _{C=S} 1180, ^{d)} δ _{N-H} 1546 ^{d)}	257 (4.36),	350 (3.59)	MeOH
5	80 ^{c)}		267.5(3.52)		H ₂ O
6	90 ^{c)}		267.5(3.61)		H ₂ O
7	85 ^{c)}		268 (3.66)		H ₂ O
8	70 ^{c)}		272 (5.24)		EtOH
9	90 ^{c)}	ν _{CN} 2170	257.5(3.78),	300 ^{f)} (2.86)	H ₂ O
10	50 ^{c)}	ν _{CN} 2160	257.5(3.81),	300 ^{f)} (2.78)	H ₂ O
11	60 ^{c)}	ν _{CN} 2170	260 (3.81),	300 ^{f)} (2.48)	H ₂ O
12	50 ^{c)}	ν _{CN} 2160	272.5(3.33)		EtOH
13	65 ^{c)}	ν _{sym} SO ₂ 1370, ν _{as} SO ₂ 1170	253 (3.82)		MeOH
14	75 ^{c)}	ν _{sym} SO ₂ 1360, ν _{as} SO ₂ 1165	253 (3.80)		iso-C ₃ H ₇ OH
15	75 ^{c)}	ν _{sym} SO ₂ 1360, ν _{as} SO ₂ 1175	254 (3.91)		iso-C ₃ H ₇ OH
16	45 ^{c)}	ν _{sym} SO ₂ 1380, ν _{as} SO ₂ 1172	273 (4.26)		dioxane
17	83 ^{b)}	ν _{NH} 3300~3100 δ _{NH} 1650 ^{e)}	275 (3.15)		H ₂ O
18	80 ^{b)}	ν _{NH} 3300~3100 δ _{NH} 1650 ^{e)}	275 (3.29)		EtOH
19	78 ^{b)}	ν _{NH} 3300~3100 δ _{NH} 1650 ^{e)}	253 (3.82)		EtOH

a) all melting points are uncorrected

b) calculated on the basis of I

c) calculated on the basis of II

d) cf. E. Spinner: J. Chem. Soc., 1960, 1237

e) cf. K. Nakanishi: Infrared Absorption Spectroscopy "Practical" (Japanese), Nankodo, p. 44 (1960)

f) shoulder band

ころ、元素分析値が 2-substituted-5-mercapto-*s*-triazolo-thiazole (II: R=CH₃, C₂H₅, iso-C₃H₇, C₆H₅) と一致し、Grote の mercapto 基の反応が陽性で IR スペクトルでは ν_{SH} , $\nu_{\text{C=S}}$ の吸収帯⁷⁾をそれぞれ Table I に示すような物質を得た。さらにこれら mercapto 体をアルカリの存在下でヨードメチルを作用して 5-methylmercapto-*s*-triazolo-thiadiazol 類 (III: R'=CH₃) とした。また新しい抗カビ剤を得る目的で 5-mercapto 体にアルカリの存在下でブロムシアンを作用させて 5-thiocyano-*s*-triazolo-thiadiazole 類 (III: R'=CN) を合成した (Table I)。これら 5-thiocyano 体は ν_{CN} 2170~60 cm⁻¹ 付近にニトリル特有の sharp な吸収帯を有し 5-mercapto 体に見られた会合による幅広い ν_{NH} の吸収帯および ν_{SH} の吸収帯がまったく消失した。

含窒素異項環状スルホンアミド類の合成法としては直接クロルスルホン化するかまたはスルホン化してクロル化し、さらにアミノ化する方法の他に mercapto 化合物を低温で塩素により酸化的クロル化を行ないスルホクロライド類としてアミノ化する方法⁸⁾が一般的に広く用いられている。後者の方法を mercapto-*s*-triazolo-thiadiazole 類に適用して、希酢酸中に mercapto 体を懸濁して置きこれに塩素ガスを通じて、酸化すると、水に不溶な 5-chlorosulfonyl-*s*-triazolo-thiadiazole を生成するもこれを未精製のまま液体アンモニアでアミノ化して好収率で 5-sulfamoyl-*s*-triazolo-thiadiazole を得た (Table I)。その IR スペクトルには $\nu_{\text{sym SO}_2}$ 1380~1360 cm⁻¹, $\nu_{\text{as SO}_2}$ 1165~1175 cm⁻¹ 付近にスルホンアミド特有の吸収帯が認められる。

一方 2-mercapto-*s*-triazolo-thiadiazole 類 (VII) を合成する目的で 4-amino-3-mercapto-5-alkyl-1,2,4-triazole 類 (IV) を二硫化炭素とともにピリジン溶媒中で加熱還流するも原料回収に終わった。

5-Amino-*s*-triazolo-thiadiazole 誘導体の合成 ヒドラジド類およびセミカルバジド類にブロムシアンを閉環剤^{5,9)}として作用するとき α -アミノ含窒素環状化合物を与えることが数多く報告されている。特に出発物質が α -ヒドラジノ含窒素環状化合物の場合は *s*-トリアゾロ環¹⁰⁾と縮合環を形成するがその例が少ない。またブロムシアンを作用させるのに重炭酸ナトリウムおよび酢酸ナトリウムを中和剤として使用している。本法を 2-hydrazino-1,3,4-thiadiazole 類 (I, R=CH₃, C₂H₅, iso-C₃H₇) に適用し、ブロムシアンを酢酸ナトリウム、希酢酸の緩衝液中で低温で作用したところ、好収率で 5-amino-*s*-triazolo-thiadiazole 類 (VIII: R=CH₃, C₂H₅, iso-C₃H₇) を得た。しかし 2-hydrazino-5-phenyl-thiadiazole (I: R=C₆H₅) の場合は反応せず原料を回収した。これら 5-amino-*s*-triazolo-thiadiazole 類の IR スペクトルでは ν_{NH} 3300~3100 cm⁻¹ および δ_{NH_2} 1650 cm⁻¹ に特異の吸収帯が認められた。

なお本研究で合成された Table I の化合物中、物質番号 3, 7, 15 について富山大学薬学部木村等によってアロキサン糖尿マウスを用いたスクリーニング試験の結果、No. 7 は毒性強く、痙攣死を招いたが、No. 3, 15 はいずれも比較した BZ 55¹⁴⁾ の血糖降下作用より強く、特に No. 15 が強力であった。薬理的検討の詳細は別途に報告する。

実 験 の 部

1) 5-Mercapto-2-substituted-*s*-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole (II: R=CH₃, C₂H₅, iso-C₃H₇, C₆H₅)
2-hydrazino-5-substituted-1,3,4-thiadiazole (I: R=CH₃, C₂H₅, iso-C₃H₇, C₆H₅) 0.02 mole に二硫化炭素 0.05 mole とピリジン 50 ml. を加え 1 hr. 加熱還流する、冷後過剰の二硫化炭素とピリジンを減圧下で留去。黄色残

*4 N-sulfanylyl-N'-*n*-butyl-urea (carbutamide).

7) 2-substituted-5-mercapto-*s*-triazolo-thiadiazole はつぎのような prototropic tautomerism にあると考える。
cf. E. Spinner: J. Chem. Soc., 1960, 1237.

8) a) R. O. Roblin, Jr., J. W. Clapp: J. Am. Chem. Soc., 72, 4890 (1950).

b) R. W. Young, K. H. Wood, J. A. Eichler, J. R. Vaughan, Jr., G. W. Anderson: J. Am. Chem. Soc., 78, 4649 (1956).

9) a) N. J. Leonard, D. Y. Curtin, J. M. Beck: J. Am. Chem. Soc., 69, 2459 (1947).

b) H. Gehlen, G. Blankensein: Ann., 651, 128 (1962).

c) H. Gehlen, W. Schade: Ann., 675, 176 (1964).

10) N. K. Basu, F. L. Rose: J. Chem. Soc., 1963, 5660.

渣を 10% NaOH 溶液適量に溶解し、不溶性残渣（遊離の硫黄）を濾去、濾液を氷冷しながら濃塩酸で酸性にする、白色沈殿析出、濾取、水またはアルコールより再結晶 (Table I, No. 1~4).

2) 5-Methylmercapto-2-substituted-*s*-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole (III : R=CH₃, C₂H₅, iso-C₃H₇, C₆H₅; R'=CH₃) 5-mercapto-2-substituted-*s*-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole (II) 0.004 mole を *N* NaOH 12 ml. に溶解, 0.008 mole のヨードメチルを 0.5 ml. の EtOH に溶解した液を氷冷下, 攪拌しながら加える. 約 1 hr. 攪拌後析出結晶を濾取, 熱湯またはアルコールより再結晶 (Table I, No. 5~8).

3) 5-Thiocyano-2-substituted-*s*-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole (III : R=CH₃, C₂H₅, iso-C₃H₇, C₆H₅; R'=CN) 5-mercapto-2-substituted-*s*-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole (II) 0.01 mole を 0.5*N* NaOH 20 ml. に溶解, これにプロムシアン 0.01 mole. を EtOH 4 ml. に溶解した液を少量ずつ氷冷しながら滴下, 攪拌する. プロムシアンの EtOH 溶液を滴下後, さらに 5 min. 攪拌, 析出結晶を濾取, 熱湯またはアルコールより再結晶 (Table I, No. 9~12).

4) 5-Sulfamoyl-2-substituted-*s*-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole (V : R=CH₃, C₂H₅, iso-C₃H₇, C₆H₅) 5-mercapto-2-substituted-*s*-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole (II) 0.012 mole を 50% AcOH 溶液 20 ml. に懸濁し, 適当な太さの毛細管を通して塩素ガスを通じながら攪拌する. 反応温度を 5~7° に保つよう塩素ガスおよび冷却水を調節する. 約 1 hr. 攪拌後, 析出沈殿 (chlorosulfonyl 体) を手早く濾取, 水洗後, 沈殿をドライアイス・アセトンで冷却せる 10 ml. の液体アンモニア中に少量ずつ加え, 室温でアンモニアを蒸発させ, 残渣を 10 ml. の 10% アンモニア水に溶解, 不溶物を濾去, 濾液を氷冷しながら濃塩酸で酸性にする, 白色結晶析出, 濾取, アルコール, またはジオキサンより再結晶. (Table I, No. 13~16).

5) 5-Amino-2-substituted-*s*-triazolo[3,4-*b*][1,3,4]thiadiazole (VIII : R=CH₃, C₂H₅, iso-C₃H₇) 2-hydrazino-5-substituted-1,3,4-thiadiazole (I : R=CH₃, C₂H₅, iso-C₃H₇) 0.01 mole に 0.02 mole の AcONa を水 20 ml. に溶かした液を加えて溶解し, これに AcOH 10 ml. を加え, よく攪拌しながらプロムシアン 0.011 mole をできるだけ少量の MeOH に溶解した液を滴下する. 約 1 hr. 攪拌後, 析出する結晶を濾取, アルコールまたは熱湯より再結晶. (Table I, No. 17~19).

本研究を実施するに当たり薬理試験を行なって頂きました富山大学薬学部 木村正康教授ならびに実験に協力して下さった長谷部征子嬢, 元素分析を行なって頂きました富山大学薬学部元素分析室の森腰正弘氏に深謝致します.

富山大学薬学部

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
87 (2) 123 ~ 128 (1967)

UDC 612.015.3 : 547.565.2 : 543.53

18. 長瀬雄三, 馬場茂雄, 松田暁忠: 放射性同位元素による医薬品の分析 (第4報^{*1}) 逆希釈分析法によるエフェドリン代謝産物の分析^{*2}

Yuzo Nagase, Shigeo Baba, and Akitada Matsuda: Studies on the
Analysis of Drugs by Use of Isotopes. IV.^{*1} Reverse
Dilution Analysis of the Metabolites
of ¹⁴C-Ephedrine.^{*2}

(Tokyo College of Pharmacy^{*3})

Metabolic rate of ephedrine excretion into urine was examined by intraperitoneal injection of ¹⁴C-labeled *d*- and *l*-ephedrine into rats. Metabolic products in the urine was examined by paper chromatography combined with reverse dilution analysis. The *l*-compound is demethylated or hydroxylated in the *p*-position *in vivo* but the *d*-compound does not undergo these changes. Hippuric acid and a small amount of benzoic acid were detected besides a fair amount of nonidentified carboxylic acid and a neutral product as the metabolites.

(Received June 2, 1966)

^{*1} 第3報: 衛生化学雑誌投稿中.

^{*2} 日本薬学会第85年年会(徳島市, 1965年10月)に一部発表した.

^{*3} Kashiwagi 4-600, Shinjuku-ku, Tokyo.