

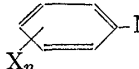
薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (1) 43 ~ 65 (1967)

UDC 615.778 : 547.556.8.07

9. 碓井義郎, 松村 親^{*1} 抗カビ剤の研究 (第13報^{*2}) ハロゲン置換フェニル
ヒドラジン誘導体および関連化合物の合成と抗カビ性

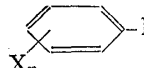
Yoshiro Usui^{*1} and Chikashi Matsumura : Studies on Fungicides. XIII.^{*2}
Synthesis and Antifungal Activity of Halogen Substituted
Phenylhydrazine Derivatives and Related Compounds.

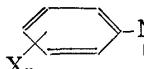
(Technological Research Laboratories, Research and Development
Division, Takeda Chemical Industries Ltd.^{*1})

Comparative examinations were made on the activities against *Piricularia oryzae* using the halogen-substituted phenylpyrazolones, halogen-substituted β -acetylphenylhydrazines, and halogen-substituted phenylhydrazines synthesized in earlier work.^{*2} The activities decreased in the order of hydrazines, acetylhydrazines, and pyrazolones. Assuming that the activity is due to the  skeleton, a series of compounds having this skeleton were

synthesized, a total of over 200 compounds classified into 14 groups, and relationship between their structure and activity against rice blast has been discussed.

(Received April 4, 1966)

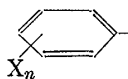
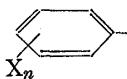
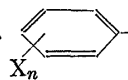
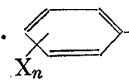
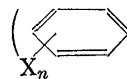
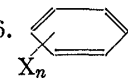
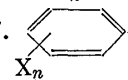
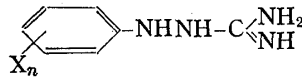
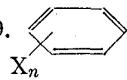
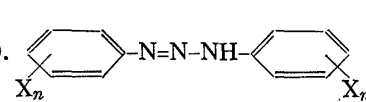
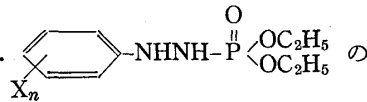
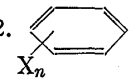
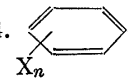
前報^{*2}において稲紋枯病に対して特異的な防除活性をもつ 1-(*p*-chlorophenyl)-3-methyl-2-pyrazolin-5-one からハロゲン置換フェニルピラゾロン誘導体の合成とその抗紋枯病菌活性を報告した. 今回それらの誘導体の抗カビ性をさらに検討した結果ヒドラジン類が稲いもち病菌 (*Piricularia oryzae*) に対してもすぐれた活性を示すことが判明したのでそれらの活性と化学構造の関係を究明するため関連化合物 2 百余種を合成しその抗いもち病菌活性を検討した. すなわち先に合成したハロゲン置換フェニルピラゾロン, β -アセチルハロゲン置換フェニルヒドラジン, ハロゲン置換フェニルヒドラジン類の抗いもち病菌活性を比較した結果ヒドラジン類>アセチルヒドラジン類>ピラゾロン類の順で抗菌力が低下した. そこで活性の中心は  の骨格にあると推定し, この骨格を持った一連の誘導体を合成しその活性の比較を行なった.

ヒドラジンあるいはフェニルヒドラジン誘導体の抗カビ性についての報告は最近まで比較的少なく特許上に数種¹⁾その活性が報告されているにすぎない. しかし 1962 年 Zsolnai²⁾ が広範囲にヒドラジン, フェニルヒドラジン誘導体についての抗カビ性の検討結果を報告, さらに引き続き多数のアゾメチレン化合物の抗カビ性についても検討を行なっている.³⁾ しかしその報告中でも  のようなハロゲン置換フェニルヒドラジンならびに関連化合物については数種しかなく, さらにその他の文献上でもきわめて少ない. それらのうち類似の構造を持ったものとしては 2,4-dichlorophenylazophenols⁴⁾ が yeast fungi, dermatophytes に対し, また特許上に *p*-chlorophenylhydrazine の置換ベンゾイル誘導体⁵⁾が *Alternaria solani*, *Thielaviopsis paradoxa* に対し, *o*-, *m*-, *p*-chlorophenylazoamino 化合物⁶⁾が *Phytophthora infestans* に対し, 3-(*o*-, *m*-chlorophenyl)carbazate 誘

^{*1} Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

^{*2} 第 12 報 : 本誌, 87, 38 (1967).

- 1) E. C. Ladd : U. S. Pat. 2429098 (C. A., 42, 319 (1949)); W. B. Ligett, *et al.* : U. S. Pat. 2640005 (C. A., 47, 8307 (1953)); D. T. Mowry : U. S. Pat. 2628181 (C. A., 47, 5065 (1953)). etc.
- 2) T. Zsolnai : Biochem. Pharmacol., 11, 995 (1962).
- 3) T. Zsolnai : Biochem. Pharmacol., 13, 285 (1964).
- 4) I. Kh. Fel'man, Ch. S. Frankovskii : J. Gen. Chem. U. S. S. R. (Eng. Transl.), 33, 893 (1963).
- 5) A. E. Smith, *et al.* : U. S. Pat. 2758052 (C. A., 51, 1523 (1957)).
- 6) C. F. Jelinek, *et al.* : U. S. Pat. 3138521.

導体⁷⁾が plant rust に、1-(ハロゲン置換フェニル)チオセミカルバジド類⁸⁾が *Botrytis*, *Erysiphe*, *Phytophthora* に対し、1-(ハロゲン置換フェニル)セミカルバジド類⁹⁾が稲いもち病、からまつの先枯病などに、またハロゲン置換フェニルヒドラジンのβ-アシル誘導体が著者等の特許出願¹⁰⁾の後に mildews に対し活性であることが報告されている。¹¹⁾ しかしこれらのうち稲いもち病に活性を示すことが報告されているのは1-(ハロゲン置換フェニル)セミカルバジド類のみである。著者が抗いもち病菌活性を検討するため合成した化合物をグループ別にわければつぎのようである、1.  の骨格を持つ hydrazone, osazone 誘導体、2.  COR の骨格を持つβ-アシル誘導体、3.  のチオセミカルバジド誘導体、4.  の骨格を持つβ-アシル誘導体、5.  のカルボヒドラジド誘導体、6.  のカルバジン酸誘導体、7.  のジチオカルバジン酸誘導体、8.  のアミノグアニジン誘導体、9.  のアゾフェノール誘導体、10.  のトリアゼン誘導体、11.  のリン酸エステル誘導体、12.  と -N-N< 基の間に methylene 基を入れたベンジルヒドラジン誘導体、14.  から -NH- を1個少なくした酸アニリド誘導体である。これらの化合物の寒天希釈培養法による試験管内抗カビ試験結果は Table II に示す。

合 成 合成は Chart 1 の経路によりいずれも類似化合物の例にしたがって行なった。^{*3} 合成した化合物のうち新規化合物は Table II に示す。

構造と活性について 1) ハロゲン置換フェニルピラゾロン類ではあまり活性が強くないがその原料であるβ-アセチルハロゲン置換フェニルヒドラジン類はかなりの活性を示し、ハロゲン置換フェニルヒドラジン類ではさらに強い活性を示した。ハロゲン置換アニリン類では活性が弱いので活性の中心はハロゲン置換フェニルヒド

TABLE I. Antifungal Activity of Halogen Substituted Phenylhydrazine Derivatives and Related Compounds

No.	Organisms	No.	Organisms
1.	<i>Piricularia oryzae</i>	9.	<i>Candida albicans</i>
2.	<i>Colletotrichum lagenarium</i>	10.	<i>Trichophyton mentagrophytes</i>
3.	<i>Xanthomonas oryzae</i>	11.	<i>Corticium sasakii</i>
4.	<i>Fusarium oxysporum</i>	12.	<i>Ophiobolus miyabeanus</i>
5.	<i>Alternaria kikuchiana</i>	13.	<i>Bacillus subtilis</i>
6.	<i>Glomerella cingulata</i>	14.	<i>Staphylococcus aureus</i>
7.	<i>Gibberella fujikuroi</i>	15.	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
8.	<i>Phytophthora infestans</i>		

*3 実験の部参照。

7) J. R. Epperly, et al.: U. S. Pat. 29209994 (C. A., 54, 13529 (1960)).

8) C. W. Pluijgers: Belg. Pat. 622688; Ger. Pat. 1174103 (C. A., 61, 9987 (1964)).

9) 高岡, 他: 特許公告, 昭 40-19596.

10) 特許公告, 昭40-7315.

11) H. E. Freund, K. Röder: S. A. F. R. Pat. 6415364; U. S. Pat. 3214334.

TABLE II.

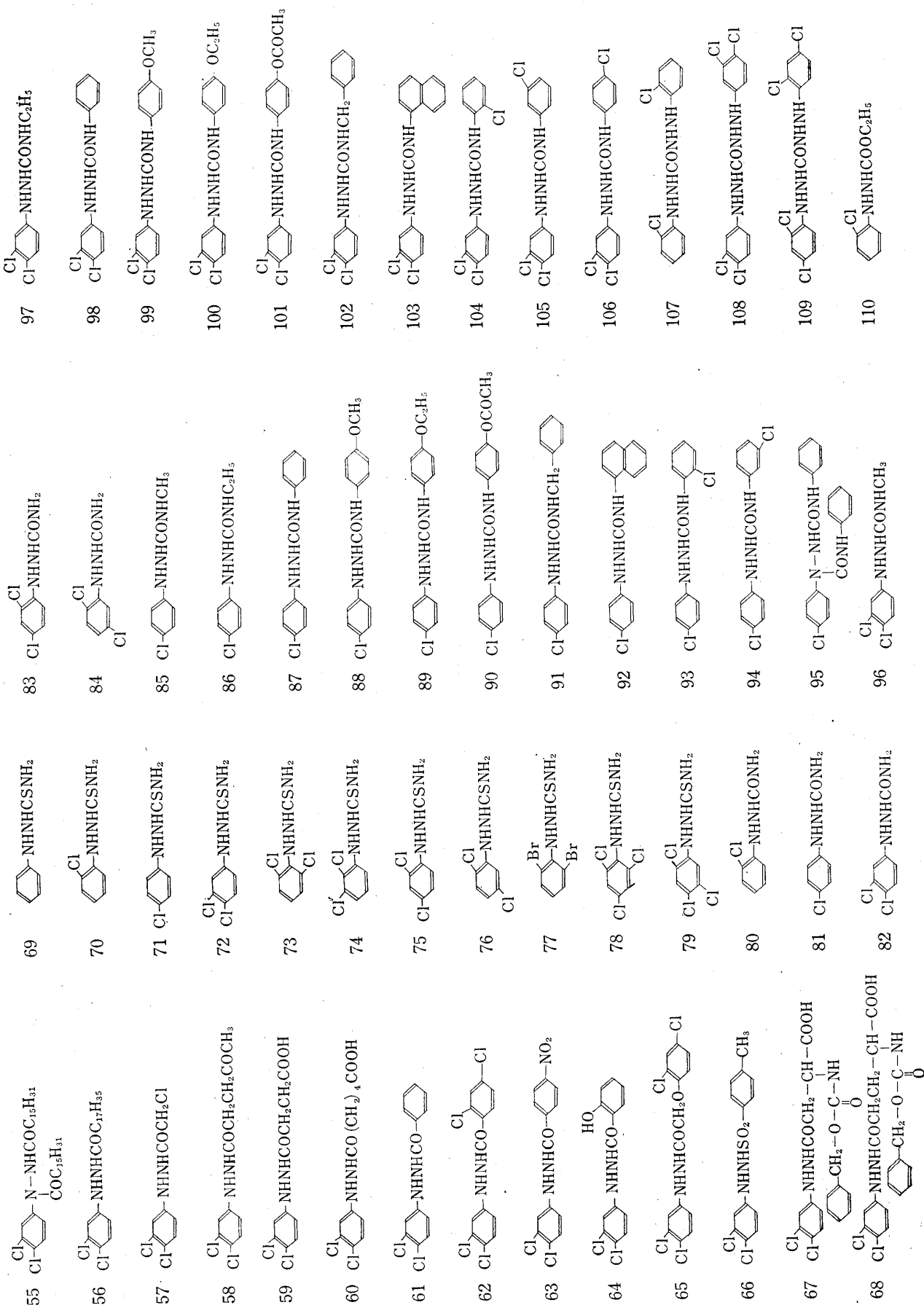
Structure No.	Organisms														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
1	7.5	5			10	5	15	10	20						
2	6.25	100		50				25				25	100	100	
3	12.5	100		>100				50				50	100	100	
4	<3.12	25		25				12.5				12.5	50	50	
5	25	50		>100								25	100	100	
6	12.5	12.5	50	50	6.25	50	25	12.5	25	6.25					
7	12.5	12.5	50	50	6.25	25	25	25	25	6.25					
8	12.5	12.5	100	50	6.25	25	25	12.5	25	12.5					
9	25	25	50	100	25	50	100	25	50	25					
10	25	25	50	100	25	25	100	25	50	12.5					
11	12.5	>100		>100				50				50	>100	>100	
12	100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100					
13	25	100	100		100							100			
14	100	100	>100	>100	25	100	>100	100	>100	100					
15	>100														
16	100	100	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100					
17	25	50		50				25				25			
18	100	100		>100				>100				>100			
19	100	100	100						>100	>100			>100	>100	>100
20	50	100	50						>100	100			>100	>100	>100
21	3.12	>100	100						25	>100			>100	>100	12.5
22	50	100	50						>100	50			100	>100	>100
23	>100	>100	100						>100	100			100	>100	>100
24	50	50	100												
25	25	50	100						>100	100			>100	>100	>100
26	50	>100		>100				>100				100	>100	>100	
27	6.25	>100		>100				100				>100	>100	>100	
28	12.5	>100		>100				100				>100	>100	>100	
29	25	>100		>100				100				>100	>100	>100	
30	25	>100		>100				100				100	>100	>100	
31	12.5	100	200	100		100	100	100				100	>100	>100	
32	50	>100		>100				>100				100	>100	>100	
33															
34	100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
35	12.5	>100		>100				100				6.25	>100	>100	
36	100	100		>100				>100				>100	>100	>100	
37	100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
38	100	100		>100				>100				>100	>100	>100	
39	100	>100	>100												
40	>100														
41	100	100	100						>100	>100			>100	>100	>100
42	>100	>100	>100						>100	>100			>100	>100	>100
43	50	50	100						>100	25			>100	>100	>100
44	25	50	25						100	25			>100	>100	>100
45	12.5	50	25						50	25			>100	>100	50
46	12.5	25	50						100	25			100	>100	100
47	12.5	50	100						100	25			100	>100	100
48	<3.12	50	50	>100	<3.12	>100	>100	>100	>100	>100	>100				
49	<3.12	12.5	100	100	6.25	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100			
50	>100	>100	100	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100				
51	>100	>100	100						>100	>100			>100	>100	>100
52	>100	100	100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100				
53	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100				
54	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100				
55	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100				
56	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100				

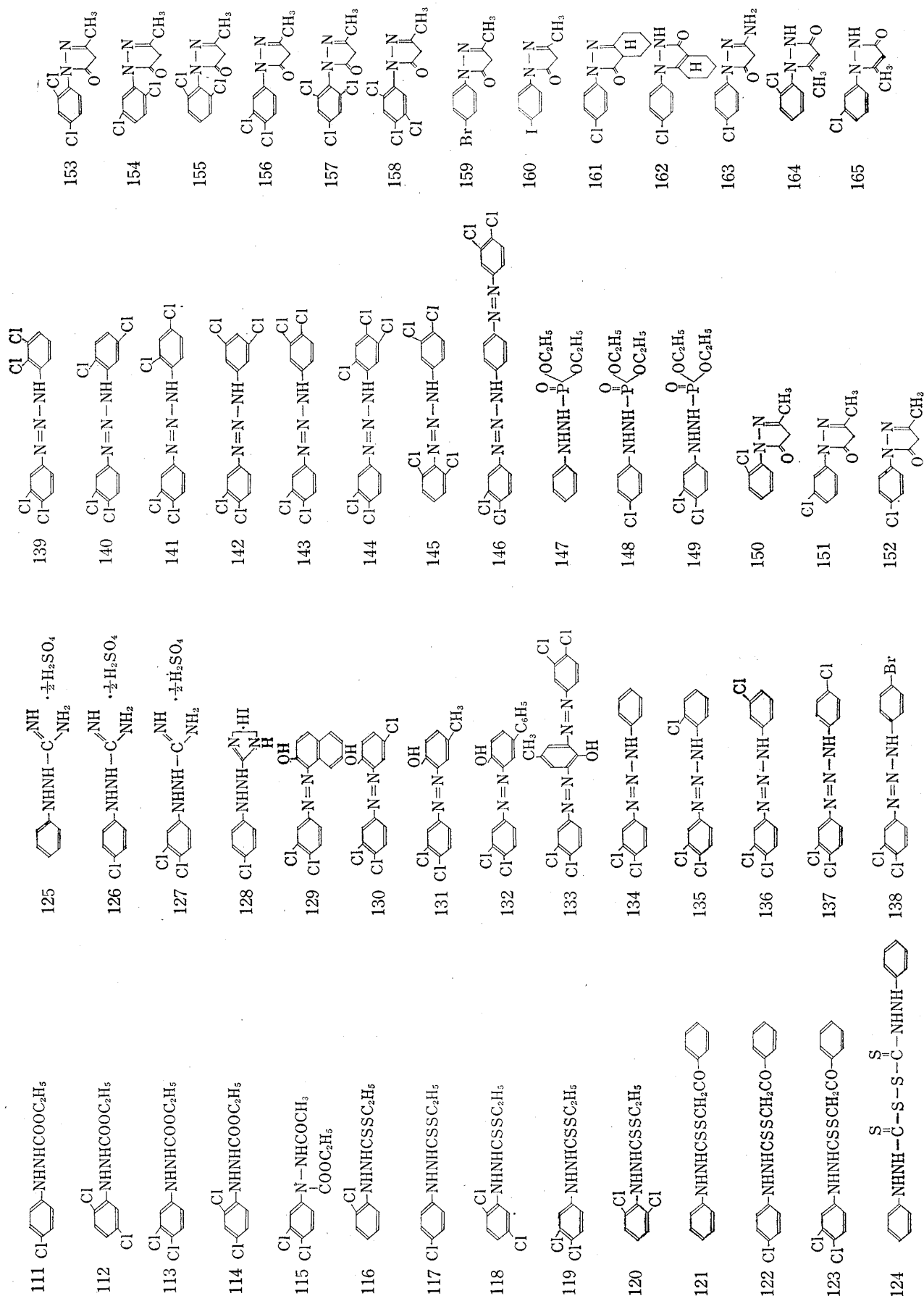
Structure No.	Organisms														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
57	25	50	100	100	25	100	100	100	100	100	25				
58	100	>100	100	>100	100	100	>100	>100	>100	100	100				
59	25	50	50						100	50			50	>100	100
60	100	100	100	>100	50	100	>100	100	>100	>100	50				
61	6.25	6.25	>100	>100	6.25	100	50	100	100	<3.12	100				
62	100	100	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100				
63	25	50	100	>100	25	100	100	100	100	50	50				
64	6.25	12.5	100	100	6.25	100	25	25	50	6.25	50				
65	>100	100	100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	100				
66	12.5	25	50						100	25			>100	>100	100
67	50	100	>100	>100	50	100	100	100	100	100	50				
68	25	50	>100	>100	25	100	100	>100	100	50	12.5				
69	6.25	12.5		25				50				25			
70	12.5	100	50						25	25			50	>100	6.25
71	6.25	50		100				25				12.5	25	50	
72	12.5	50	50						12.5	25			12.5	50	25
73	100	100	100						>100	100			>100	>100	50
74	12.5	25	50						25	50			100	>100	25
75	12.5	100	25						25	25			6.25	50	<3.12
76	50	100	100						50	100			100	>100	50
77	100	100	100						100	100			>100	>100	100
78	100	>100	100						>100	>100			>100	>100	>100
79	100	100	100						>100	100			100	>100	<3.12
80	>100														
81	100	50													
82	100	100													
83	>100														
84	50	50													
85	>100														
86	>100														
87	>100														
88	>100														
89	100	>100	100		100							>100			
90	100	>100	100		100							>100			
91	>100														
92	>100														
93	6.25	100	100		25							25			
94	25	100	100		100							100			
95	>100														
96	>100														
97	>100														
98	50	>100	>100		>100							>100			
99	>100														
100	>100														
101	>100														
102	>100														
103	>100														
104	100	>100	100		100							>100			
105	>100														
106	50	100	100		100							100			
107	>100														
108	50	100	>100	>100	50	>100	>100	>100	>100	>100	100				
109	>100														
110	6.25	12.5	100		12.5							6.25			
111	6.25	6.25	100		3.12							3.12			
112	12.5	50	100		25							12.5			

Structure No.	Organisms														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
113	12.5	12.5	>100	50	<3.12	<3.12	100	100	50	50	25				
114	12.5	12.5	100		6.25							6.25			
115	100	>100	>100		100							>100			
116	>100	>100													
117	50	>100	25		25							50			
118	>100	>100													
119	>100	>100													
120	>100														
121	25	25	100	100	25	25	100	>100	100	25	25				
122	>100														
123	>100														
124	25	25		>100				>100				100			
125	>100														
126	100	>100	>100		>100							>100			
127	100	>100	>100		>100							>100			
128	50	50	25		50							50			
129	>100	>100	100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100				
130	100	>100	100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100				
131	100	>100	100	>100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100				
132	100	100	100	>100	50	>100	>100	>100	>100	>100	>100				
133	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100				
134	50	100	100	>100	50	100	>100	>100	>100	100	100				
135	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100				
136	100	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	100				
137	100	100	100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	100				
138	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100				
139	>100	>100	>100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	100				
140	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100				
141	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100				
142	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100				
143	100	>100	100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100				
144	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100				
145	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100				
146	100	100	100	>100	100	>100	>100	>100	>100	>100	>100				
147	>100														
148	50	50													
149	25	100													
150	>100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
151	50	50		>100				>100				>100	25	25	
152	100	100		>100				>100				>100			
153	100	50		>100				>100				>100	>100	>100	
154	>100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
155	>100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
156	12.5	100		>100				>100				>100	12.5	12.5	
157	100	>100		>100				>100				>100	100	>100	
158	50	50		>100				>100				>100	100	>100	
159	25	50		>100				>100				>100	25	50	
160	>100	>100		100				100				100	>100	>100	
161	100	100		>100				>100				>100	>100	>100	
162	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100					
163	50	25		>100				>100				100	100	100	
164	100	100		>100				>100				>100	>100	>100	
165	100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
166	100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
167	>100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
168	>100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	

Structure No.	Organisms														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
169	100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
170	100	100		>100				>100				>100	>100	>100	
171	100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
172	100	100		>100				>100				>100	>100	>100	
173	100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
174	50	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
175	25	100		>100				>100				>100	>100	>100	
176	100	100		>100				>100				>100	>100	>100	
177	>100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
178	>100	>100	>100		100							>100			
179	>100														
180	>100														
181	>100														
182	>100														
183	>100														
184	100	100	100	>100	100	100	>100	>100	>100	100	50				
185	100	>100	100	>100	100	>100	>100	>100	>100	100	100				
186	6.25	>100	50		50							100			
187	100	100													
188	>100	>100		>100			>100					>100	>100	>100	
189	25	100	50					50	25				100	>100	
190	>100	>100	>100					>100	>100				>100	>100	
191	50	100	50					100	100				>100	>100	
192	50	100	50					100	50				100	>100	
193	>100	>100	100					100	>100				25	100	
194	100	>100	100					100	>100				50	>100	
195	>100	>100	100					>100	>100				100	>100	
196	>100	>100	>100					>100	>100				100	>100	
197	>100	>100	>100					>100	>100				>100	>100	
198	100	>100	50					>100	>100				>100	>100	
199	50	100		>100				>100				100	100	>100	
200	>100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
201	100	100		>100				>100				100	>100	>100	
202	50	50		>100				100				100	>100	>100	
203	25	25		100				100				100	100	50	
204	>100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
205	>100	>100		>100				>100				>100	>100	>100	
206	>100	>100	100					>100	>100				100	>100	>100
207	100	>100	100					100	100				100	>100	100
208	>100	>100	100					>100	100				100	>100	>100
209	100	100	50					>100	>100				>100	>100	>100
210	100	100	50					>100	100				>100	>100	>100
211	100	100	100					>100	100				100	>100	>100
212	100	>100													
213	>100	>100													
214	100	>100	100												
215	6.25	50													
216	>100														
217	>100														
218	>100														
219	>100														
220	>100														
221	>100														
222	>100														

No.	Structure				
1		13		27	
2		14		28	
3		15		29	
4		16		30	
5		17		31	
6		18		32	
7		19		33	
8		20		34	
9		21		35	
10		22		36	
11		23		37	
12		24		38	
		25		39	
		26		40	
				41	
				42	
				43	
				44	
				45	
				46	
				47	
				48	
				49	
				50	
				51	
				52	
				53	
				54	





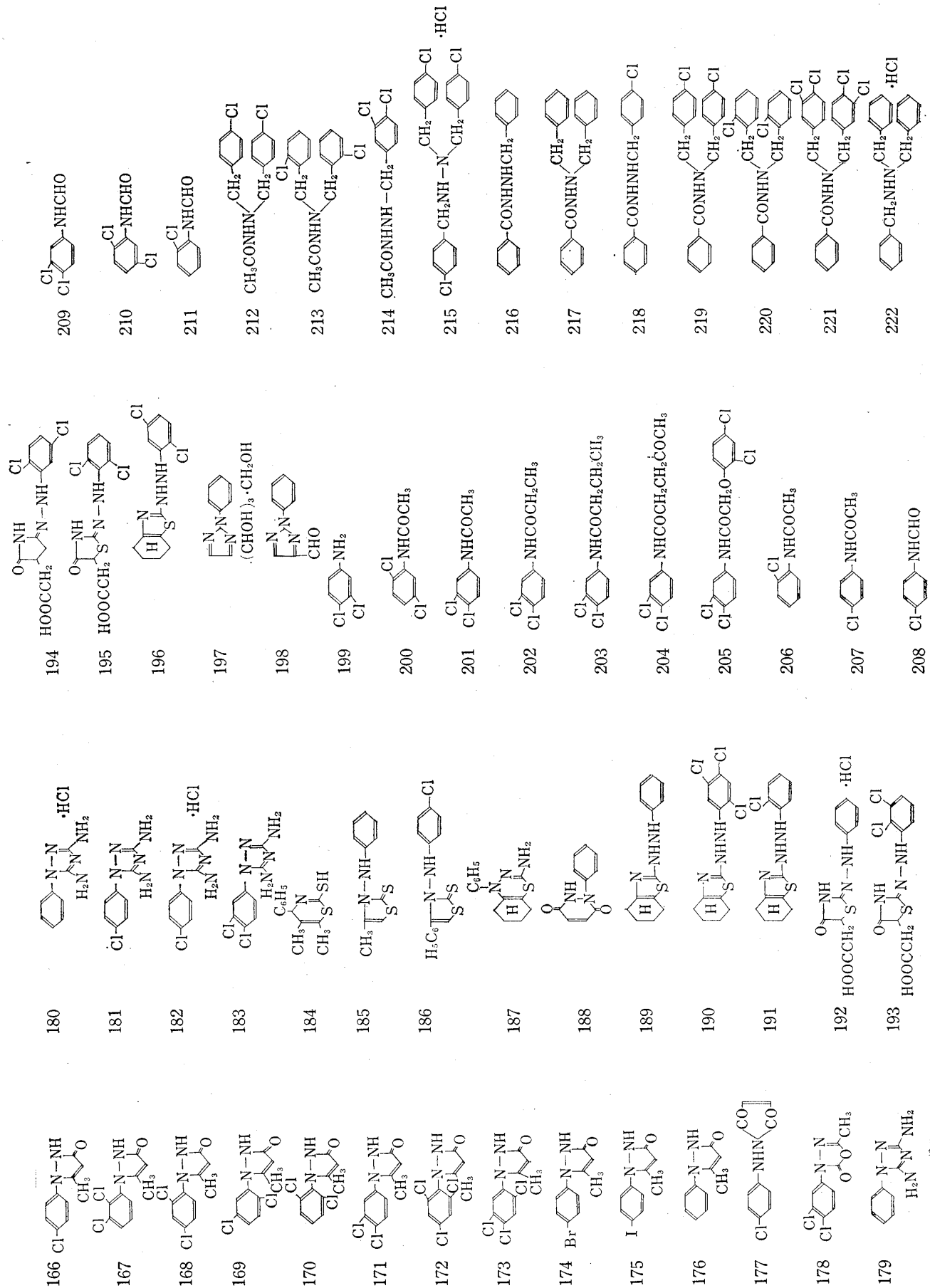
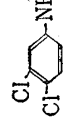
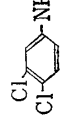
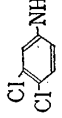
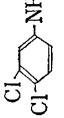
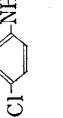
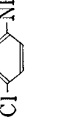
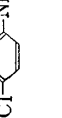
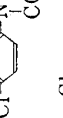
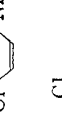
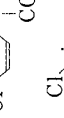
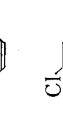
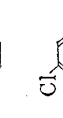
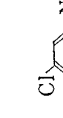
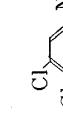
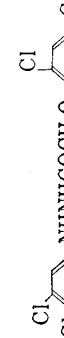
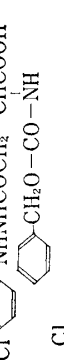
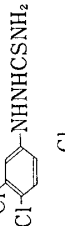
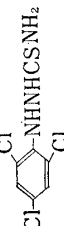
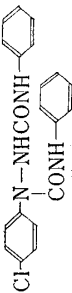


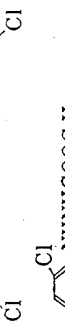
TABLE III. Halogen Substituted Phenylhydrazine Derivatives and Related Compounds

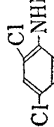
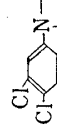
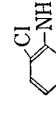
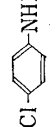
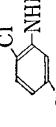
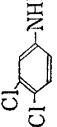
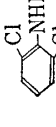
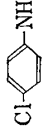
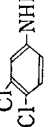
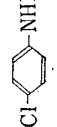
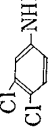
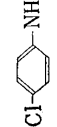
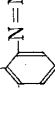
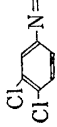
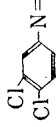
Structure	Method	Appearance	Crystd. from	m.p. (°C)	Yield (%)	Formula	Analysis (%)					
							Calcd.			Found		
							C	H	N	C	H	N
	1	colorless needles	EtOH	182 (decomp.)	86	C ₆ H ₇ O ₃ N ₃ Cl ₂	30.00	2.92	17.50	29.85	2.80	17.29
	1	light brown leaflets	H ₂ O	198 (decomp.)	44	C ₆ H ₈ N ₂ Cl ₂ · 1/2 H ₂ SO ₄	31.87	3.12	12.39	31.80	3.12	12.12
	2	reddish purple granule	EtOH	199~200 (decomp.)	77	C ₁₁ H ₇ O ₃ N ₃ Cl ₂	44.00	2.33	14.01	43.85	2.08	13.78
	3	colorless leaflets	dil. EtOH	151~152	54	C ₁₂ H ₁₇ O ₅ N ₂ Cl	47.29	5.62	9.19	47.52	5.62	8.88
	3	gray powder	dil. EtOH	168~169 (decomp.)	63	C ₁₂ H ₁₆ O ₅ N ₂ Cl ₂	42.49	4.76	8.26	42.04	4.72	7.97
	4	colorless needles	EtOH	148~149	80	C ₇ H ₇ ON ₂ Cl	49.28	4.14	16.42	49.50	4.47	16.52
	4	colorless needles	EtOH	136~137	67	C ₇ H ₆ ON ₂ Cl ₂	41.00	2.95	13.18	40.77	3.00	13.54
	5a	colorless needles	MeOH	97~99	51	C ₁₈ H ₂₈ ON ₂ Cl	66.54	9.00	8.62	66.37	8.81	8.44
	5b	colorless needles	MeOH	86~88	97	C ₃₀ H ₅₁ O ₂ N ₂ Cl	71.04	10.14	5.52	71.25	10.07	5.40
	5a	colorless needles	benzene	149~150	78	C ₉ H ₁₀ ON ₂ Cl ₂	46.37	4.32	12.02	46.36	4.27	12.20
	5a	colorless needles	ligroin	119~120	57	C ₁₀ H ₁₂ ON ₂ Cl ₂	48.60	4.89	11.33	48.63	4.89	11.16
	5b	colorless needles	benzene	120~121	72	C ₁₁ H ₁₄ ON ₂ Cl ₂	50.59	5.40	10.73	50.59	5.32	10.61

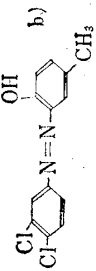
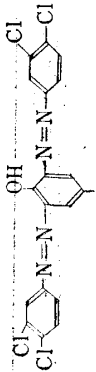
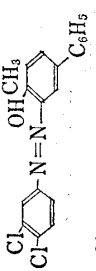
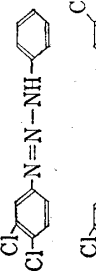
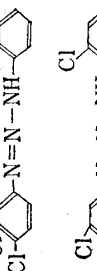
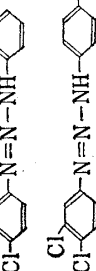
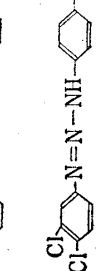
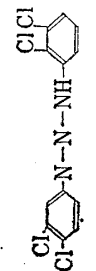
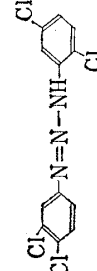
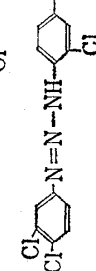
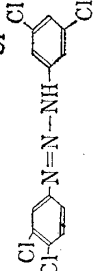
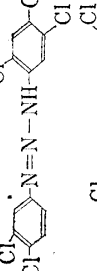
	5b	colorless needles	benzene	108~109	82	$C_{12}H_{10}ON_2Cl_2$	52.37	5.86	10.18	52.06	5.81	10.09
	5b	colorless needles	ligroin	94~95	33	$C_{13}H_{10}ON_2Cl_2$	53.99	6.27	9.69	53.77	6.25	9.72
	5b	colorless needles	MeOH	92~93	74	$C_{14}H_{20}ON_2Cl_2$	55.45	6.48	9.24	55.19	6.58	9.19
	5c	colorless needles	ligroin	86~87	84	$C_{15}H_{22}ON_2Cl_2$	56.83	7.00	8.84	57.04	7.00	8.53
	5b	colorless needles	ligroin	86~87	46	$C_{16}H_{24}ON_2Cl_2$	58.01	7.30	8.47	58.22	7.20	8.44
	5a	colorless needles	ligroin	84~87	77	$C_{18}H_{28}ON_2Cl_2$	60.16	7.85	7.80	60.38	8.12	7.85
	5b	colorless needles	EtOH	91~92	70	$C_{20}H_{32}ON_2Cl_2$	62.01	8.35	7.23	62.28	8.29	6.92
	5b	colorless needles	EtOH	78~81	26	$C_{34}H_{58}O_2N_2Cl_2$	68.32	9.78	4.71	68.22	9.78	4.53
	5b	colorless needles	EtOH	97~98	67	$C_{23}H_{36}ON_2Cl_2$	63.60	8.73	6.75	63.56	8.65	6.56
	5b	colorless needles	EtOH	78~79	34	$C_{38}H_{66}O_2N_2Cl_2$	69.80	10.18	4.29	69.93	10.15	4.66
	5b	colorless needles	EtOH	90~91	56	$C_{24}H_{40}ON_2Cl_2$	64.99	9.09	6.32	64.98	9.12	6.19
	5b	yellow needles	EtOH	149~150	72	$C_8H_7ON_2Cl_3$	37.90	2.78	11.05	37.93	2.90	10.95
	5c	colorless leaflets	benzene	135~136	61	$C_{11}H_{12}O_2N_2Cl_2$	48.04	4.40	10.19	48.49	4.36	10.47
	6	gray needles	H ₂ O	167~168	87	$C_{10}H_{10}O_3N_2Cl_2$	43.34	3.64	10.11	43.34	3.60	10.04
	7	colorless needles	AcOEt •benzene	133~135 (decomp.)	52	$C_{12}H_{14}O_3N_2Cl_2$	47.35	4.63	9.18	47.70	4.57	9.01

	5b	colorless needles	EtOH	176~177	86	$C_{13}H_{10}ON_2Cl_2$	55.53	3.58	10.00	55.36	3.66	9.42
	5c	colorless needles	EtOH	205~206	53	$C_{13}H_8ON_2Cl_4$	44.61	2.30	8.00	44.50	2.43	8.21
	5c	yellow needles	EtOH	222~223	74	$C_{13}H_9O_3N_3Cl_2$	47.89	2.78	12.89	47.70	2.93	12.72
	8	colorless needles	benzene	153~154	44	$C_{13}H_{10}O_2N_2Cl_2$	52.57	3.43	9.43	52.44	3.43	9.28
	5b	colorless needles	EtOH	199~200	73	$C_{14}H_{10}O_2N_2Cl_4$	44.24	2.63	7.37	44.12	2.73	7.23
	9	colorless needles	EtOH	153 (decomp.)	18	$C_{13}H_{12}O_2N_2SCl_2$	47.17	3.65	8.46	47.56	3.74	8.42
	10	colorless needles	AcOEt •ligroin	155~158 (decomp.)	82	$C_{18}H_{17}O_5N_3Cl_2$	50.72	4.02	9.86	50.91	4.29	9.61
	10	colorless needles	EtOH •ligroin	169~170 (decomp.)	55	$C_{19}H_{19}O_5N_3Cl_2$	51.83	4.58	9.55	51.66	4.39	9.53
	11	brown prisms	EtOH	197~198 (decomp.)	62	$C_7H_7N_3SCl_2$	35.60	2.99	17.80	36.07	2.95	18.05
	11	colorless leaflets	MeOH	223 (decomp.)	75	$C_7H_7N_3SCl_2$	35.60	2.99	17.80	35.92	3.10	17.66
	11	light pink needles	EtOH	200 (decomp.)	58	$C_7H_7N_3SCl_2$	35.60	2.99	17.80	35.64	3.09	17.63
	11	colorless leaflets	EtOH	241 (decomp.)	74	$C_7H_6N_3SCl_3$	31.08	2.24	15.53	31.25	1.95	15.46
	11	colorless leaflets	EtOH	226 (decomp.)	72	$C_7H_6N_3SCl_3$	31.08	2.24	15.53	31.34	2.45	14.50
	12	yellow needles	EtOH	162~163	51	$C_7H_7ON_3Cl_2$	38.20	3.21	19.09	38.39	3.19	18.79
	12	colorless needles	EtOH	224 (decomp.)	93	$C_7H_7ON_3Cl_2$	38.20	3.21	19.09	38.78	3.13	18.97

	13	colorless needles	MeOH	184~185	89	$C_9H_{10}ON_3Cl$	48.14	5.05	21.05	48.36	4.98	21.24
	13	colorless needles	MeOH	162~163	90	$C_9H_{12}ON_3Cl$	50.79	5.64	19.58	50.51	5.48	19.61
	13	colorless needles	MeOH	192~193	94	$C_{13}H_{13}ON_3Cl$	59.66	4.62	16.05	60.05	4.68	15.90
	13	colorless needles	MeOH	174~175	96	$C_{14}H_{14}O_2N_3Cl$	57.64	4.84	14.40	57.87	4.81	14.45
	13	colorless needles	MeOH	172~173	95	$C_{15}H_{16}O_2N_3Cl$	58.92	5.27	13.74	58.97	5.42	13.80
	13	colorless needles	MeOH	175~176	89	$C_{15}H_{14}O_3N_3Cl$	56.35	4.41	13.14	56.42	4.22	13.02
	13	colorless needles	MeOH	162~163	84	$C_{14}H_{14}ON_3Cl$	60.98	5.12	15.24	61.40	5.07	15.12
	13	colorless needles	MeOH	245~246 (decomp.)	90	$C_{17}H_{14}ON_3Cl$	65.48	4.55	13.47	65.26	4.51	13.34
	13	colorless needles	MeOH	181~182	97	$C_{13}H_{11}ON_3Cl_2$	52.71	3.75	14.19	52.66	3.74	14.05
	13	colorless needles	MeOH	174~175	88	$C_{13}H_{11}ON_3Cl_2$	52.71	3.75	14.19	52.80	3.92	14.17
	13	colorless needles	MeOH	213~214	97	$C_{13}H_{11}ON_3Cl_3$	52.71	3.75	14.19	52.67	3.64	14.05
	13	colorless needles	AcOEt	194~195		$C_{20}H_{17}O_2N_3Cl$	63.08	4.50	14.71	63.13	4.47	14.66
	13	colorless needles	MeOH	192~193	86	$C_8H_9ON_3Cl_2$	41.05	3.88	17.96	41.19	3.80	17.73
	13	colorless needles	MeOH	170~171	89	$C_9H_{11}ON_3Cl_2$	43.76	4.45	16.88	43.79	4.45	16.84
	13	colorless needles	MeOH	202~203	94	$C_{13}H_{11}ON_3Cl_2$	57.72	3.74	14.19	52.77	3.62	14.20
	13	colorless needles	MeOH	192~193	92	$C_{14}H_{13}O_2N_3Cl_2$	51.55	4.02	12.88	51.75	3.93	12.82

	13	colorless needles	MeOH	207~208	94	$C_{15}O_3N_3Cl_2$	52.96	4.45	12.35	53.01	4.58	12.38
	13	colorless needles	MeOH	221~222	92	$C_{15}H_{13}O_3N_3Cl_2$	50.86	3.69	11.86	50.85	3.54	11.92
	13	colorless needles	MeOH	181.5~ 182.5	90	$C_{14}H_{13}ON_3Cl_2$	54.21	4.22	13.55	54.05	4.29	13.36
	13	colorless needles	MeOH	242~243 (decomp.)	95	$C_{17}H_{13}ON_3Cl_2$	58.98	3.78	12.14	58.75	3.68	11.82
	13	colorless needles	benzene	195~196	94	$C_{13}H_{10}ON_3Cl_3$	47.23	3.05	12.71	47.45	3.03	12.77
	13	colorless needles	benzene	203~204	91	$C_{13}H_{10}ON_3Cl_3$	47.23	3.05	12.71	47.24	3.06	12.83
	13	colorless needles	benzene	205~206	94	$C_{13}H_{10}ON_3Cl_3$	47.23	3.05	12.71	47.56	2.87	12.64
	14	colorless needles	EtOH	231 (decomp.)	21	$C_{13}H_{12}ON_4Cl_2$	50.17	3.89	18.01	49.98	4.01	17.99
	14	colorless needles	dil. EtOH	215 (decomp.)	13	$C_{13}H_{10}ON_4Cl_4$	41.09	2.65	14.74	41.41	2.73	14.68
	14	colorless needles	EtOH	240 (decomp.)	27	$C_{13}H_{10}ON_4Cl_4$	41.09	2.65	14.74	41.40	2.79	14.77
	14	colorless powder	AcOEt	263~264	trace	$C_{13}H_{10}ON_4Cl_4$	41.09	2.65		41.28	2.91	
	14	colorless needles	ligroin	78~79	49	$C_9H_{11}O_2N_2Cl$	50.36	5.17	13.51	50.57	4.99	13.83
	14	colorless needles	ligroin	88~89	39	$C_9H_{11}O_2N_2Cl$	50.36	5.17	13.51	50.37	4.94	13.48
	14	colorless needles	ligroin	77~79	85	$C_9H_{10}O_2N_2Cl_2$	43.40	4.05	11.24	43.60	4.16	11.26
	14	colorless needles	ligroin	108~110	37	$C_9H_{10}O_2N_2Cl_2$	43.40	4.05	11.24	43.64	4.14	11.53

14		light yellow needles	ligroin	68~69	38	$C_9H_6Cl_2O_2N_2Cl_2$	43.40	4.05	11.24	43.17	3.91	11.30
15		pink powder	dil. EtOH	99~100	21	$C_{11}H_{12}O_3N_2Cl_2$	45.38	4.15	9.62	46.08	4.08	9.57
16a		light green needles	EtOH	123~124	27	$C_9H_{11}N_2S_2Cl$	43.80	4.49	11.35	43.70	4.28	11.46
16a		colorless needles	ligroin	133~134	68	$C_9H_{11}N_2S_2Cl$	43.80	4.49	11.35	44.38	4.58	11.44
16b		colorless needles	ligroin	145~146	82	$C_9H_{10}N_2S_2Cl_2$	38.43	3.58	9.95	38.54	3.52	10.15
16a		yellow needles	dil. EtOH	113~114	41	$C_9H_{10}N_2S_2Cl_2$	38.43	3.58	9.95	38.97	3.59	10.28
16b		colorless needles	ligroin	128~129	84	$C_9H_{10}N_2S_2Cl_2$	38.43	3.58	9.95	38.80	3.69	10.27
17		colorless needles	EtOH	177 (decomp.)	82	$C_{15}H_{13}ON_2S_2Cl$	53.49	3.89	8.32	53.74	3.94	8.27
17		yellow needles	dil. EtOH	158~159 (decomp.)	4	$C_{15}H_{13}ON_2S_2Cl_2$	48.52	3.26	7.55	48.28	3.30	7.57
18		colorless needles	dil. EtOH	218~219 (decomp.)	48	$C_7H_8N_4Cl \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$	35.98	4.31	23.96	35.80	4.67	23.66
18		colorless needles	H ₂ O	235~237 (decomp.)	55	$C_7H_8N_4Cl \cdot \frac{1}{2}H_2SO_4$	31.36	3.38	20.90	31.45	3.32	20.53
19		light yellow needles	AcOEt • EtOH	192~193	29	$C_9H_{12}N_4Cl$	31.93	3.57	16.55	32.17	3.82	16.59
20		yellow powder	EtOH	229~230 (decomp.)	trace	$C_{18}H_{10}ON_4Cl_4$	49.12	2.29	12.73	49.10	2.67	12.22
20		red needles	EtOH	155~156	66	$C_{16}H_{10}ON_2Cl_2$	60.59	3.41	8.83	60.84	3.01	8.46
20		dark yellow needles	EtOH	146~148	61	$C_{12}H_7ON_2Cl_3$	47.79	2.34	9.29	47.70	2.04	9.14

	20	yellow needles	EtOH	125~126	65	$C_{13}H_{10}ON_2Cl_3$	55.53	3.55	9.97	55.26	3.44	9.76
	20	dark yellow powder	EtOH	211~213	13	$C_{13}H_{11}ON_4Cl_4$	50.36	2.44	12.36	50.61	2.63	11.86
	20	dark yellow powder	EtOH	162~163	66	$C_{13}H_{12}ON_2Cl_2$	62.99	3.53	8.16	62.53	3.48	8.15
	21	yellow needles	EtOH	93~95	68	$C_{12}H_9N_3Cl_2$	54.15	3.41	15.79	54.22	3.26	15.39
	21	dark yellow needles	EtOH	134~135 (decomp.)	70	$C_{12}H_8N_3Cl_3$	47.95	2.67	13.98	47.74	2.59	13.80
	21	yellow needles	EtOH	103~104	85	$C_{12}H_8N_3Cl_3$	47.95	2.67	13.98	48.25	2.67	13.76
	21	yellow needles	EtOH	142 (decomp.)	71	$C_{12}H_8N_3Cl_3$	47.95	2.67	13.98	47.81	2.62	14.26
	21	light brown needles	EtOH	141 (decomp.)	72	$C_{12}H_8N_3BrCl_2$	41.74	2.32	12.17	41.76	2.10	11.89
	21	yellow needles	EtOH	154 (decomp.)	70	$C_{12}H_7N_3Cl_4$	43.02	2.11	12.54	43.23	1.98	12.56
	21	dark yellow needles	EtOH	146~147	85	$C_{12}H_7N_3Cl_4$	43.02	2.11	12.54	43.32	1.93	12.77
	21	yellow needles	EtOH	118~120 (decomp.)	79	$C_{12}H_7N_3Cl_4 \cdot \frac{1}{2}C_2H_5OH$	43.58	2.79	11.72	43.61	2.48	11.63
	21	brown needles	EtOH	128~130	66	$C_{12}H_7N_3Cl_4$	43.02	2.11	12.54	43.14	2.08	12.40
	21	yellow needles	EtOH	151	74	$C_{12}H_7N_3Cl_4$	43.02	2.11	12.54	43.22	2.09	12.39
	21	yellow needles	EtOH	164 (decomp.)	57	$C_{12}H_6N_3Cl_5$	39.06	1.64	11.37	38.99	1.66	11.06
	21	colorless needles	EtOH	107~108	62	$C_{12}H_7N_3Cl_4$	43.02	2.11	12.54	42.88	2.11	12.64

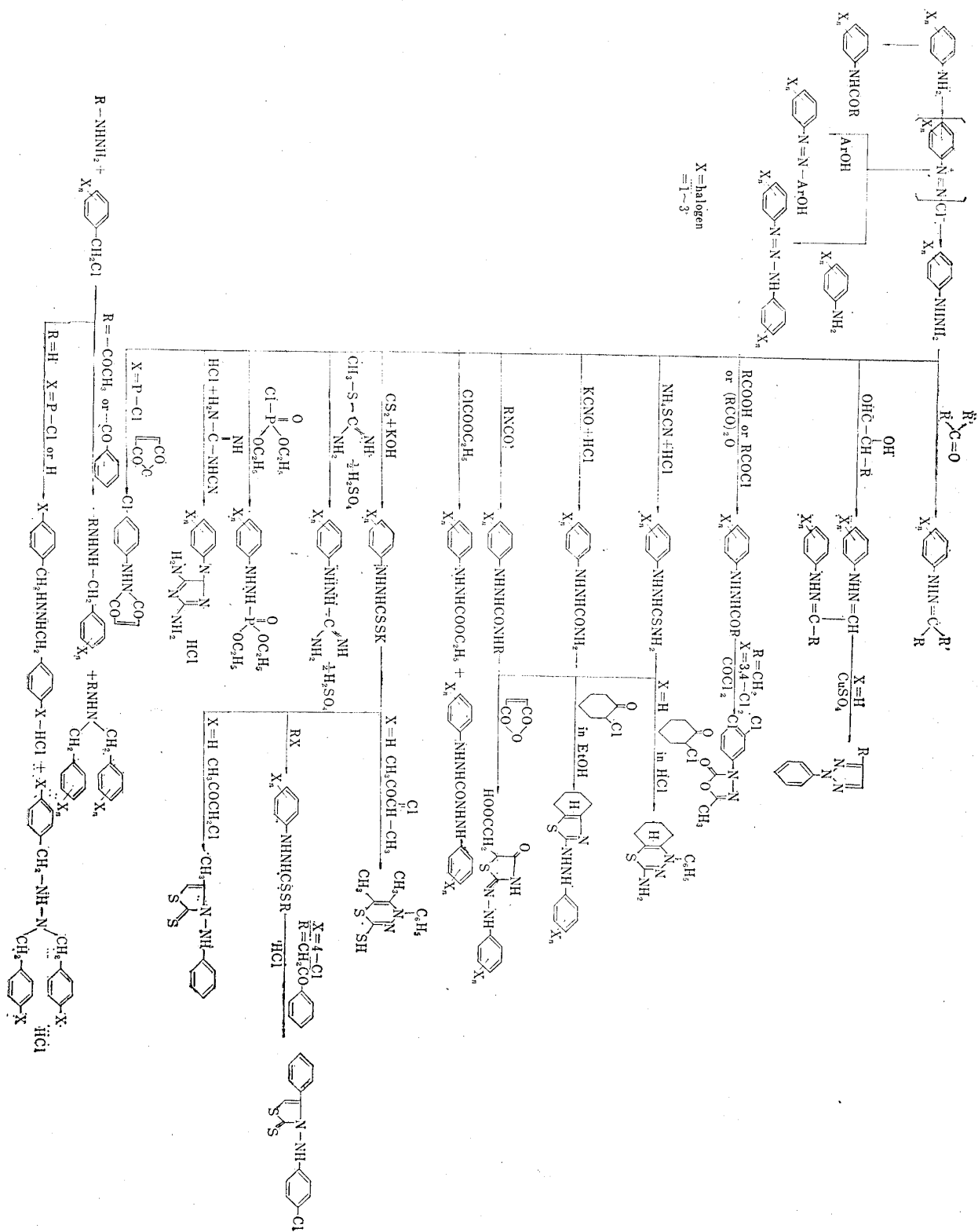
	21	yellow powder	EtOH	175~176 (decomp.)	trace	$C_{13}H_{11}N_3Cl_4$	49.23	2.53	15.95	49.37	2.53	15.83
	22	light yellow needles	ligroin	135~136	34	$C_{10}H_{16}O_3N_2Cl_2P$	43.10	5.79	10.05	43.63	5.60	10.45
	23	colorless powder	ligroin	105~107	27	$C_{10}H_{16}O_3N_2Cl_2P$	38.35	4.83	8.95	38.61	4.91	8.77
	24	colorless needles	EtOH	136~139	55	$C_9H_9O_2N_2Cl_2$	44.11	2.47	11.43	44.56	2.57	11.33
	5c ^d	colorless prisms	EtOH	119~120	92	$C_{11}H_{11}O_2N_2Cl_2$	50.77	4.23	5.38	51.20	4.25	5.22
	25	colorless needles	EtOH	140~141	20	$C_{14}H_{13}ON_2Cl$	64.49	5.03	10.75	64.53	4.95	10.55
	25	colorless needles	EtOH	180~182	8.3	$C_{21}H_{18}ON_2Cl_2$	65.46	4.71	7.27	65.21	4.83	7.21
	26	colorless needles	EtOH	154~155	31	$C_{12}H_{16}ON_2Cl_2$	65.46	4.71	7.27	66.03	4.93	7.26
	27	colorless needles	EtOH	145~146	12	$C_{21}H_{16}ON_2Cl_4$	55.53	3.55	6.16	55.75	3.56	6.17
	28	colorless needles	EtOH	119~120	2.8	$C_{21}H_{20}N_2Cl_4$	62.16	4.72	6.91	62.05	4.40	6.51
	29	colorless needles	benzene	128~129	8.9	$C_{10}H_{16}ON_2Cl_2$	59.46	4.95	8.67	59.90	5.03	8.00
	29 ^d	colorless needles	benzene	140~141	8.6	$C_9H_{10}ON_2Cl_2$	46.37	4.32	12.02	46.36	4.38	12.07

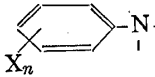
a) Cl Calcd. 32.22; Found 32.44

b) separated from bis compound by recrystallization

c) was used 3,4-dichloroaniline in place of 3,4-dichlorophenylhydrazine

d) was used 3,4-dichlorobenzylchloride in place of o-chlorobenzylchloride yield 1.0g.



ラジンであり前2者もこのハロゲン置換フェニルヒドラジン類の  の基本骨格を有するゆえに活性を示したものと考察される。

2) ハロゲン置換の数ではアセチル誘導体と比較すればモノ置換体>ジ置換体>トリ置換体とハロゲンの数の少ない方がより活性を示した。これは前報でも述べたがその溶解性、細胞膜透過性とも関係があるものと推定される。しかし全く置換してないものあるいは他の置換基であるニトロ基置換のものよりはモノ、あるいはジハロゲン置換体の方が活性であった。

3) ハロゲン置換フェニルヒドラジン類あるいはその塩は一般に強い活性を示したが化合物自身不安定なものが多かった。

4) ヒドラゾン、オサゾン類では予期した活性を示すものは少なかった。

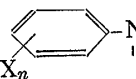
5) β -アシルハロゲン置換フェニルヒドラジン類では3,4-ジクロル置換体と比較するとその活性は一般に低級アシル基の方が強いが直鎖アシル基の炭素数8~9で最高になりそれ以上では活性は低下した。またヒドラジンの β -位とともに α -位もアシル化したジアシル体は活性を示さなかった。芳香族アシル基では benzoyl, salicyloyl が強い活性を示し tosyl 体もまた活性であった。これらのアシル体のうち benzoyl 体, salicyloyl 体, は *Trichophyton* に対しても強い活性を示した。

6) セミカルバジド類, チオセミカルバジド類では一般にチオセミカルバジド類の方が強い活性を示したがこの場合もハロゲン置換の数の少ないモノ, ジ置換体の方がより強い活性を示した。セミカルバジド類では特許⁹⁾の例にもかかわらずセミカルバジドの4-位に置換基のないものは *in vitro* では活性を示さなかった。しかし4-位にクロルフェニル基を置換したものはやや強い活性を示した。また 1-(*p*-chlorophenyl)-4-benzylsemicarbazide, 1-(3,4-dichlorophenyl)-4-benzylsemicarbazide は *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv に対して活性を示した。

7) カルバゼート類, ジチオカルバゼート類については先のセミカルバジド類とは逆にジチオカルバゼート類よりカルバゼート類の方が一般に強い活性を示した。また ethyl 3-(4-chlorophenyl)carbazate は *Trichophyton* に対しても活性であった。

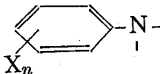
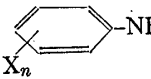
8) アミノグアニジン誘導体, アゾフェノール誘導体, トリアゼン誘導体はほとんど活性を示さなかった。

9) 磷酸エステル誘導体は弱い活性を示した。

10)  骨格を核内, 核外に持ったヘテロ環化合物ではピラゾロン類と同様あまり強い活性を示すものが見出されなかったがただ1つ 3-(*p*-chloroanilino)-4-phenylthiazoline-2-thione は強い活性を示した。

11) ヒドラジン類と比較してアニリン類の formyl 体, acetyl 体は活性を示さなかった。

12) ベンジルヒドラジン誘導体ではほとんど作用はないが1,2,2-tris(*p*-chlorobenzyl)hydrazine のみ活性を示した。

以上の結果からいもち病菌に対して活性を示すためには  の骨格を基本としさらに α -位の窒素には水素が β -位の窒素には1個の水素とともにカルボニル基 C=O が必要でありそれ以外では -CSNH₂ のついたチオセミカルバジド類が活性でフェニル核に1~2個の塩素原子置換の方が活性が強いと概観された。したがって一般的に  $n=1\sim2$ の骨格が活性を有するためには必要と考察される。これはフェニルヒドラジン類がコハク酸酸化酵素系のうちユビキノン・H₂-チトクロム C 還元酵素の部位を阻害しヒドラジン化合物中脂溶性のものがより活性であるという報告¹²⁾から考えても塩素原子は細胞膜透過性あるいは浸透性と、-NH-NH-CO- の結合は細胞内においてその有する lone paired electron あるいは水素によって配位結合あるいは水素結合となんらかの関係をし同じようにコハク酸酸化酵素系を阻害して強い抗いもち病菌活性を示すものと推定される。

なおこれらの化合物の *in vivo* での活性については別に報告する。

12) 小沢, 浅見: 生化学, 34, 243 (1962); *Ibid.*, 35, 796 (1963).

実験の部

Method 1) 以下 1), 2) は Table II の method を示す。

3,4-Dichlorophenylhydrazine nitrate, 3,4-dichlorophenylhydrazine sulfate 3,4-dichlorophenylhydrazine を約 10 倍量の EtOH に溶解後等 mole の酸を室温でかきまぜながら加えそのまま約 1 hr. かきまぜたのち冷却、析出結晶を濾取、適当な溶媒から再結晶する。

2) **5-Nitrofurfural 3,4-dichlorophenylhydrazone** EtOH 20 ml. に 5-nitrofurfural diacetate 2.4 g., 3,4-dichlorophenylhydrazine 1.8 g., conc. HCl 0.2 ml. を加え 2 hr. 煮沸還流、冷後析出結晶を濾取洗浄後乾燥、母液は減圧下濃縮し析出結晶を濾取洗浄後乾燥し先の結晶と合わせる。収量 2.3 g.

3) **Glucose *p*-chlorophenylhydrazone, Glucose 3,4-dichlorophenylhydrazone** glucose を約 3 倍量の水に溶解、この溶液に等 mole のクロル置換フェニルヒドラジンを 3 倍量の EtOH に溶解した溶液を加え 1 夜氷室に放置後析出結晶を濾取適当な溶媒から再結晶する。

4) **Formic acid 2-(*o*-chlorophenyl)hydrazide, Formic acid 2-(3,4-dichlorophenyl)hydrazide** 等 mole のクロル置換フェニルヒドラジンとギ酸を約 10 倍量の EtOH に加え 1.5 hr. 煮沸還流後冷却、析出結晶を EtOH から再結晶する。

5) **Carboxylic acid 2-(3,4-dichlorophenyl)hydrazides** (a) 3,4-dichlorophenylhydrazine を 10 倍量のベンゼンに溶解しこの溶液に triethylamine と酸塩化物等 mole を加え室温で 0.5 hr. かきまぜたのち 1 hr. 煮沸還流し冷後析出結晶を濾取水洗乾燥する。母液は減圧乾固し残留分に水を加え分離した沈殿を濾取乾燥後先の結晶と合し適当な溶媒から再結晶する。

(b) 3,4-dichlorophenylhydrazine を 10 倍量のベンゼンに溶解しこの溶液に等 mole の triethylamine と酸塩化物を加え室温で 2 hr. かきまぜたのち析出塩を濾別し母液を減圧下に乾固し残渣を適当な溶媒から再結晶する。

(c) 10 倍量のベンゼンに等 mole のカルボン酸、triethylamine を加え氷水で冷却下かきまぜながら ethyl chloroformate を等 mole 徐々に加え全部加えてのち等 mole の 3,4-dichlorophenylhydrazine の 10 倍量のベンゼン溶液を徐々に加えそのまま、2 hr. かきまぜ室温にもどしてのちさらに 2 hr. かきまぜその後徐々に加温して 80° で 1 hr. 加熱したのち冷却し析出結晶を濾水洗、適当な溶媒から再結晶する。

6) **Succinic acid mono-2-(3,4-dichlorophenyl)hydrazide** クロロホルム 30 ml. に 3,4-dichlorophenylhydrazine 3.0 g., 無水コハク酸 1.7 g. を加え室温で 2 hr. かきまぜたのち析出結晶を濾取、水から再結晶する。収量 4.1 g.

7) **Adipic acid mono-2-(3,4-dichlorophenyl)hydrazide** dioxane 50 ml. に adipic acid 3.0 g. を加え溶解したのち dicyclohexylcarbodiimide 4.2 g. を加え 1 hr. 室温でかきまぜたのち析出結晶を濾別し、母液に 3,4-dichlorophenylhydrazine 3.6 g. を加え 3 hr. かきまぜたのち 1 夜放置、反応液を約 1/2 量まで濃縮したのちクロロホルムを倍量加え析出結晶を濾別、母液を減圧下に乾固し残留分に水を加え分離した沈殿を濾取乾燥後リグロインで洗浄、ベンゼンを加えて不溶の沈殿を濾取る。収量 3.2 g.

8) **Salicylic acid 2-(3,4-dichlorophenyl)hydrazide** 1,2,4-trichlorobenzene 7 g. に salol 4.28 g., 3,4-dichlorophenylhydrazine 3.54 g. を加え 230° で 1.5 hr. 煮沸還流した後少量の脱色炭を加えて熱時濾過し約 40° に冷却後石油エーテル 30 ml. を加え冷後析出沈殿を濾取ベンゼンから再結晶する。収量 2.59 g.

9) ***p*-Toluenesulfonic acid 2-(3,4-dichlorophenyl)hydrazide** クロロホルム 50 ml. に 3,4-dichlorophenylhydrazine 3.0 g., *p*-toluenesulfonylchloride 3.2 g., triethylamine 1.7 g. を加えて室温で 6 hr. かきまぜたのち析出塩を濾別し母液は減圧下に乾固したのち EtOH から再結晶する。収量 1.0 g.

10) **N-Benzoyloxycarbonyl-*l*-aspartic acid β -2-(3,4-dichlorophenyl)hydrazide, N-Benzoyloxycarbonyl-*l*-glutamic acid γ -2-(3,4-dichlorophenyl)hydrazide** N-benzoyloxycarbonyl-*l*-aspartic acid あるいは N-benzoyloxycarbonyl-*l*-glutamic acid を 15 倍量のクロロホルム、dioxane の等量混液に溶解し等 mole の dicyclohexylcarbodiimide を加えて室温で 2 hr. かきまぜたのち析出結晶を濾別し少量の dioxane で洗浄したのち母液と洗液を合し等 mole の 3,4-dichlorophenylhydrazine を加え室温で 3 hr. かきまぜたのち減圧下に乾固し残留分を dil. EtOH で処理、析出沈殿を濾取乾燥後 AcOEt で加熱処理して無色の結晶を得る。適当な溶媒から再結晶する。UV $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ m μ (log ϵ): *l*-aspartic acid hydrazide 体 247 (4.15), 299 (3.35); *l*-glutamic acid hydrazide 体 247 (4.13), 300 (3.27)。

11) **1-(Chlorophenyl)thiosemicarbazide** クロル置換フェニルヒドラジンを 15~20 倍量の EtOH に溶解し等 mole の conc. HCl を加えて塩酸塩となしさらに等 mole のチオシアン酸カリウムを加え 6 hr. 煮沸還流したのち 1/3 量まで減圧下に濃縮し冷後析出結晶を濾水洗、EtOH から再結晶する。

12) **1-(3,4-Dichlorophenyl)semicarbazide, 1-(2,5-Dichlorophenyl)semicarbazide** 3,4-dichlorophenylhydrazine 塩酸塩あるいは 2,5-dichlorophenylhydrazine 塩酸塩と等 mole のシアン酸カリウムを 10 倍量の EtOH、水等量混液に加えて 4 hr. 煮沸還流したのち減圧下に乾固、残留分に EtOH を加えて不溶の食塩を濾別し母液を減圧下に乾固、残留分を EtOH から再結晶する。

13) **1-(*p*-Chlorophenyl)-4-alkyl or arylsemicarbazide, 1-(3,4-Dichlorophenyl)-4-alkyl or arylsemicarbazide** 等 mole のフェニルヒドラジン体とイソシアン酸エステルを約 10 倍量のベンゼンに加えて混合するとわ

ずかに発熱して反応し沈殿が生成する。冷後析出結晶を濾取、ベンゼンで洗浄後乾燥する。

14) **Ethyl 3-(halogenophenyl)carbazate, 1,5-Di(halogenophenyl)carbohydrazide** 約 10 倍量のベンゼンにフェニルヒドラジン体を溶解し等 mole の triethylamine を加えたのち氷水で冷却下かきまぜながら等 mole の ethyl chloroformate を滴下し 1.5~2 hr. かきまぜたのち析出結晶を濾取、水洗後乾燥する (carbohydrazide 体)、ベンゼン母液は減圧下に乾固、残留分から熱 ligroin で抽出し冷後析出結晶を濾取乾燥する (carbazate 体)。

15) **Acetic acid 2-(3,4-dichlorophenyl)-2-ethoxycarbonylhydrazide** dioxane 40 ml. に acetic acid 2-(3,4-dichlorophenyl)hydrazide 4.4 g., triethylamine 2.0 g. を加え室温でかきまぜながら ethyl chloroformate 2.2 g. を徐々に滴下し終了後浴温 70° で 2 hr. かきまぜる。冷後析出結晶を濾別し母液は減圧下に乾固、ベンゼンで処理して可溶分を取り、ベンゼン溶液を減圧下に乾固、残渣は dil. EtOH から再結晶する。収量 1.2 g.

16) **Ethyl 3-(halogenophenyl)dithiocarbazate** (a) potassium 3-(halogenophenyl)dithiocarbazate を 10 倍量の EtOH に溶解し室温でかきまぜながらヨウ化エチルを滴下、終了後そのまま 1 hr. かきまぜたのち減圧下に乾固、残留分に水を加え析出沈殿を濾取、適当な溶媒から再結晶する。

(b) arylhydrazine を 20 倍量の EtOH に溶解しこの溶液を等 mole の KOH を 20 倍量の EtOH に溶解した液に冷却下加えかきまぜながらさらに等 mole の二硫化炭素を滴下、終了後室温で 1 hr. かきまぜたのち減圧下に約 1/4 量まで濃縮、この液にヨウ化エチルを加え室温で 1 hr. かきまぜたのち減圧下に乾固、残留分に水を加え析出沈殿を濾取、適当な溶媒から再結晶する。

17) **Phenacyl 3-(halogenophenyl)dithiocarbazate** potassium 3-(halogenophenyl)dithiocarbazate を 10 倍量の EtOH に懸濁し氷冷下かきまぜながら *o*-bromoacetophenone を 0.5 hr. で加えそのまま 1 hr. かきまぜたのち析出塩を濾別し、母液を減圧下に乾固、残渣に水を加え析出結晶を濾取適当な溶媒から再結晶する。

18) **1-(*p*-Chloroanilino)guanidine sulfate, 1-(3,4-Dichloroanilino)guanidine sulfate** 4 倍量の水に methylisothiurea sulfate を溶解し、これに 6 倍量の EtOH に *p*-chlorophenylhydrazine あるいは 3,4-dichlorophenylhydrazine を溶解した溶液を加え 6.5 hr. 煮沸還流したのち減圧下に濃縮し析出結晶を濾取、少量の EtOH で洗浄後適当な溶媒から再結晶する。

19) **2-(*p*-Chlorophenylhydrazino)-2-imidazoline hydroiodide** 水 15 ml. に 2-methylthio-2-imidazoline hydroiodide 4.64 g. を加えて溶解し、これに *p*-chlorophenylhydrazine 2.85 g. EtOH 20 ml. の溶液を加え 20 hr. 煮沸還流後減圧下に乾固、残留分を AcOEt で処理、不溶分を除いたのち減圧下に乾固、残留分を AcOEt で処理し結晶を得る。収量 1.87 g.

20) **3,4-Dichlorophenylazophenols** 3,4-dichloroaniline を 8.25 倍 mole の 20% HCl に溶解し内温 5~10° に冷却下かきまぜながら等 mole の亜硝酸ナトリウム 15% 水溶液を滴下し終了後さらに 1 hr. かきまぜる。この溶液を NaOH 8.25 倍 mole と等 mole のフェノール類を約 20 倍量の水に溶解した溶液に 5~10° に冷却下かきまぜながら 15 min. で滴下し終了後冷却をやめ 0.5 hr. かきまぜたのち飽和食塩水を加えて塩析し析出結晶を濾取、水洗後適当な溶媒から再結晶する。

21) **1,3-Disubstituted triazenes** ハロゲン置換アニリン 1 mole と 8 mole の conc. HCl, 水 3~4 倍量の混液を 5° 以下に氷冷し、亜硝酸ナトリウム 1 mole, 水 8 倍量の溶液を滴下してジアゾニウム塩溶液を作り、この液に冷却下かきまぜながらハロゲン置換アニリン 1 mole とこれと当量の HCl 溶液を滴下し、さらに酢酸ナトリウム 13.4 mole の飽和水溶液を加えると結晶が析出する。これを濾取水洗後適当な溶媒から再結晶する。

なおこの反応においてカップリングされる方のアニリンの *o*-位が両方ともハロゲンによって置換されたものは不成功に終わった。しかしその tautomerism¹³⁾ の点から逆に両 *o*-位にハロゲン置換したアニリンをジアゾ化して他のアニリンにカップリングさせることによって成功した。またアニリンにカップリングさせた場合核とアミノ基の両方にカップリングしたものが副成した。2,4,5-trichloroaniline にカップリングさせる場合にはその塩酸塩が水に難溶のため EtOH 溶液を用いて行なった。

22) **2-(4-Chlorophenyl)phosphorohydrazidic acid diethylester** ピリジン 25 ml. に *p*-chlorophenylhydrazine 2.4 g., O,O-diethylphosphorylchloride 2.9 g. を加え室温で 1 hr. 65~70° で 1 hr. かきまぜたのち 500 ml. の氷水に注加、1 夜放置後析出結晶を濾取乾燥後 ligroin から再結晶する。収量 1.6 g.

23) **2-(3,4-Dichlorophenyl)phosphorohydrazidic acid diethylester** ベンゼン 50 ml. に 3,4-dichlorophenylhydrazine 4 g., ピリジン 1.8 g., O,O-diethylphosphorylchloride 3.9 g. を加え室温で 4 hr. かきまぜたのち析出塩を濾別、(3,4-dichlorophenylhydrazine 塩酸塩 1.3 g. 回収)、母液は減圧下に乾固、残留分に水を加え結晶化したのち濾取、ligroin から再結晶する。収量 1.9 g.

24) **2-Methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,3,4-oxadiazol-5-one** トルエン 40 ml. に acetic acid 2-(3,4-dichlorophenyl)hydrazide 5 g. を懸濁し triethylamine 2.3 g. を加え室温でかきまぜながら phosgen の 10% トルエン溶液 25 g. を滴下後徐々に温度をあげ 1 hr. 煮沸還流し、冷後析出した triethylamine 塩酸塩を濾別し母液を減圧下に乾固、残留分を EtOH から再結晶する。収量 3.1 g.

25) **Benzoic acid 2-(*p*-chlorobenzyl)hydrazide, Benzoic acid 2,2-bis(*p*-chlorobenzyl)hydrazide** EtOH 60 ml. に benzoic acid hydrazide 6.8 g., *p*-chlorobenzylchloride 8.05 g., ピリジン 4.0 g. を加え 1 hr. かきまぜ

13) P. Griess : Ber. deut. chem. Ges., 7, 1618 (1874).

たのち 7 hr. 煮沸還流する。のち減圧下に乾固。残留分に水を加え析出沈殿を汙水洗後 EtOH から再結晶する。収量 2.6 g.。再結母液から放置により結晶を得る。収量 0.8 g. (bis 体)。

26) Benzoic acid 2,2-bis(o-chlorobenzyl)hydrazide ベンゼン 60 ml. に benzoic acid hydrazide 6.8 g., 2-chlorobenzylchloride 8.2 g., ピリジン 4 g. を加え室温で 1 hr. かきまぜたのち 2.5 hr. 煮沸還流する。冷後ベンゼン層を油状物から分離し懸濁していた結晶を汉別、汉液を減圧下に乾固、残留分を EtOH から再結晶する。収量 3.0 g.

27) Benzoic acid 2,2-bis(3,4-dichlorobenzyl)hydrazide ベンゼン 30 ml. に benzoic acid hydrazide 3.4 g., 3,4-dichlorobenzylchloride 4.9 g., ピリジン 2 g. を加え 3 hr. 煮沸還流後ベンゼン層を分取、減圧下に乾固、残留分を EtOH から再結晶する。収量 0.7 g.

28) 1,1,2-Tris(p-chlorobenzyl)hydrazine hydrochloride EtOH 50 ml., 水 15 ml. の混液に p-chlorobenzylchloride 16.1 g., 79% hydrazine hydrate 3.4 g. を加え 4 hr. 煮沸還流後減圧下に乾固、残渣を水に溶解後 dil. NaOH 溶液で中和し分離した油状物をエーテルで抽出、エーテル層を飽和食塩水で洗浄後無水 Na₂SO₄ で脱水、エーテルを留去、残留分を dil. HCl に溶解したのち減圧下に乾固、残留分を EtOH から再結晶する。収量 0.7 g.

29) Acetic acid 2,2-bis(o-chlorobenzyl)hydrazide ベンゼン 32 ml. に acetic acid hydrazide 3.7 g., ピリジン 4 g., o-chlorobenzylchloride 8.1 g. を加え 10 hr. 煮沸還流後冷却、分離した油層をベンゼン層から分取、EtOH 10 ml. を加えて析出塩を汉別、汉液を減圧下に乾固、残留分に水を加え析出結晶を汉取、先のベンゼン層からベンゼンを留去、残留分から析出した結晶を汉取、先の結晶と合してベンゼンから再結晶する。収量 0.7 g.

抗力ビ試験 サンプルを滅菌蒸留水または少量の親水性有機溶剤に溶かし、適当に滅菌蒸留水で希釈して所定濃度になるように寒天 (glucose-bouillon-agar pH 6) に混じ、これを平板に固める。一方あらかじめ馬鈴薯寒天斜面に 27° で 10~14 日培養した被検菌に滅菌生理塩水を加えて孢子、菌糸混合の懸濁液を調製し、上記寒天平板に白金耳で画線して 25° に 4 日間培養後 (No. 3, 9, 15 の菌は 25° に 3 日間培養後 No. 13, 14 の菌は 33° に 20 hr. 培養後) 肉眼的にその発育を完全に阻止するに要した最少有効濃度 (μg./ml.) で比較を行なった (Table II).

終わりにあたり本研究の発表を許可された武田薬品工業株式会社ならびに御指導、御鞭撻頂いた衣川二郎博士に感謝致しますとともに元素分析をして頂いた 管、塚本、柏木、鈴木宏枝、能登、寺尾の諸氏、実験に協力された三木秀樹、村上清二の両氏に感謝致します。

武田薬品工業株式会社、研究開発本部、工業技術研究所

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
87 (1) 65 ~ 69 (1967)

UDC 615.724.8 : 547.821

10. 谷山兵三, 三浦孝子, 松田雅弘, 北川常廣: 結核菌に対する化学療法剤の研究
(第27報^{*1}) 2,2'-Ethylenediaminodibutanol 関連化合物の合成 その 1

Hyozo Taniyama, Takako Miura, Masahiro Matsuda, and Tsunehiro

Kitagawa: Studies on Chemotherapeutics for *Mycobacterium*

tuberculosis. XXVII.^{*1} Synthesis of 2,2'-Ethylene-
diaminodibutanol Derivatives. (1).

(Pharmaceutical Faculty University of Nagasaki^{*2})

Synthesis of 2-oxazolidinone derivatives was examined in connection with antituberculous 2,2'-(ethylenediamino)dibutanol and its starting material, 2-amino-1-butanol. During this work some intermediates were obtained for the synthesis of 2-oxazolidinone derivatives from ethyl chloroformate and α-amino alcohol, and their interrelation, especially the state of rearrangement reaction, was clarified.

(Received April 2, 1966)

^{*1} 日本薬学会九州支部第 40 回例会で発表 (1964, 12, 12) 第 26 報: 谷山, 三浦, 小倉: 薬学研究 36, 375 (1965).

^{*2} 4-23 Bunkyo-machi, Nagasaki.