2 時間後結晶を集め濾液に水を加えると更に結晶析出する。稀アセトンで再結すると mp 300° 以上白色針状結晶 2 g を得た。C₁₂H₁₄O₄N₄S₃ 計算値 14.97, 実験値 14.92.

Bis-2-amino-4-methyl-5-thiazolyl sulfone 上記 acetyl sulfone を 0.3 g とり濃塩酸 20 cc を加え直火で加熱すると暫くの後全部溶解し再び結晶析出する。冷後炭酸ソーダで中和し析出する結晶を稀アルコールで再結する。白色針状結晶 mp 246° (decomp) を得。C₈H₁₀O₂N₄S₃ 計算値 19.31, 実験値 19.29.

東京工業大学有機化学教室

Summary

Bromination of acetonyl sulfide in benzene yields a dibromide which, by condensation with thiourea, gave bis-2-amino-4-methyl-5-thiazolyl sulfide. This sulfide can also be obtained by the reaction of 2-amino-4-methyl-5-bromothiazole and Na₂S. Acetylation of the sulfide and subsequent oxidation by 30% H₂O₂ in glacial acetic acid gave bis-2-acetamino-4-methyl-5-thiazolyl sulfone, which was hydrolyzed by conc. HCl to the objective bis-2-amino-4-methyl-5-thiazolyl sulfone. (Received January 20, 1950)

4. 益子 安, 林 憲子, 山本恭子: デフェニールエーテルの パラニトロ誘導体, パラアミノ誘導体について

Yasushi Mashiko, Noriko Hayashi and Kyoko Yamamoto: Studies
on the *p*-Nitro and *p*-Amino Derivatives of Diphenyl Ether.

(Kyoritsu Pharmaceutical College, Tokyo)

ポーログラフ法により, pH 7.0 に於て, 三つの *p*-nitrodiphenyl ether 誘導体の -NO₂ 基の標準電解電圧を測定したが, 一規定甘汞電極を基準として第 1 表の如き結果を得た.

化 合 物	pH	温度	IN-KCl 甘汞電極 基準標準電解電圧	備 考
(I)	7.0 ₁	15°	- 0.80 ₇ volt	Tyrose を加う
(II)	7.0 ₁	15°	- 0.84 ₉ volt	Tyrose を加う
(III)	7.0 ₁	15°	- 0.59 ₂ volt: - 0.65 ₆ volt	Tyrose を加えず

X- -O- -NO₂ なる型の化合物に於て, 4 位を -NO₂, -H, -NH₂ で置換すれば 4 位のニトロ基は, この順序で還元に抵抗する. この事は, X- -NO₂ 型に於て, -NO₂, -H, -NH₂ を導入した場合の 4 位のニトロ基の性質より, 推定されるがエーテル型酸素で結ばれた二つのベンゼン核の, 別々に導入された基もまた互に十分に影響し合う事を示す. 更に興味ある事は, 中性溶媒中に於て 4,4'-dinitro-diphenyl ether (III) の全く対称位の二つのニトロ基の還元波を分離し得た事実である. 即ちこの二つのニトロ基は還元に対する安定度を異にする, 1,3-dinitro benzene に於ては化学的に部分還元し得る事が知られているが¹⁾, III も亦, 化学的に一つのニトロ基をアミノ基とする事が出来る. 著者等は, III に対し定量的に亜クロール錫を作用せしめ,

1) Ber. 19. 2161.

4,4'-diamino-diphenyl ether と 4-amino-4'-nitro diphenyl ether の混合物を得、未反応の III を回収した。更に III に対してアンモニア性硫化水素を作用せしめ、反応成績体として殆ど単一に 4-amino-4'-nitrodiphenyl ether (II) を得、未反応の III を回収した。

上記の如くして得たる II は acetoamidophenol の加里塩と *p*-chloro-nitrobenzene を Ullmann の方法¹⁾により diphenyl ether とし、脱アセチルしたる II と共融したが、融点の降下を見ない。

更に著者等は、(I) の還元物である 4-amino-diphenyl ether 及び II の生理食塩水溶液を二十日鼠の皮下に注射し、観察の結果、鎮静作用を認めた。又鎮痛作用を熱板法に依り実験した²⁾。鎮静作用は、両者共に二十日鼠の体重 15 g に対し 1 mg を注射すれば現われ、鎮痛作用は、前者は 4 mg、後者は 2 mg にして明らかに有効な事を認めた。後者を体重 15 g に対し 4 mg を皮下に注射すれば、二十日鼠の半数は栄養状態が悪化し、5 mg で二十日鼠の大部分は 4 時間より 10 時間の間に死亡する。4-aminodiphenyl ether 誘導体について、in vitro で結核菌に対する抗菌力の報文があるが³⁾ 著者等も前記化合物の二三に就て大腸菌並びに葡萄状球菌に対する抗菌力を見たが、溶解性に於て難があるので詳細は後報に譲る。

本研究に際して、東大石館教授 百瀬助教授の御指導を得、此処に感謝の意を表する。

実 験 の 部

第 1 図

1) ポーラログラフ法実験 第1図。曲線① 試料 4,4'-dinitrodiphenyl ether 飽和溶液 (pH 7.01, NaOH-NaH₂PO₄ 緩衝液 50%, methanol 50%)。温度 15° 陽極電位 +0.079。陰極は水銀滴下電極。

曲線② 試料 4-nitrodiphenyl ether 飽和溶液 (pH 7.01, NaOH-NaH₂PO₄ 緩衝液 50% methanol 50%) 電解液 10 cc に tyrosine 1 滴を加う。温度 15°。陽極電位 +0.085。陰極は水銀滴下電極。

曲線③ 試料 4-amino-4'-nitro-diphenyl ether 飽和溶液 (pH 7.01, NaOH-NaH₂PO₄ 緩衝液 50%, methanol 50%) 電解液 10 cc に対し、tyrosine を 1 滴加う。温度 15°。陽極電位 +0.097。陰極は水銀滴下電極。

曲線④ 曲線③の電解液に tyrosine を加えないもの、他の条件は③と同一。

2) 4,4'-dinitrodiphenyl ether の部分還元 濃アンモニア水 10 g に硫化水素を 1.3 g の増量を見るまで通ずる。4,4'-dinitro-diphe-

1) Ber. **39**, 2212 [1905]; **39**, 623 [1906].
3) Nature. **160**, 800 [1947].

2) J. Pharmacol. Exptl. Therap. **80**, 300 [1944].

nyl ether 5 g を微粉末とし, 400 cc のアルコールに浮遊せしめ, 前記アンモニア性硫化水素を, 水浴上 50° を保ちつつ 30 分を費して, 攪拌しつつ滴下し, 室温に一晝夜放置し後アルコールを溜去すれば結晶性物質 4.9 g を得る. 之を 15% 塩酸に熱時溶解し, 不溶物と濾別する. 不溶部分は未反應の原料である. 濾液を活性炭で処理し, 濃縮すれば, 鱗片状黄色結晶を得る. 0.7g. 之を稀塩酸に溶かし, 炭酸ソーダにて中和し, クロロホルムで抽出, クロロホルムを溜去すれば, mp 126~129° の黄色結晶を得. 之をアセトンより再結晶するに mp 133°, 之を理論の部に記載せる如き経路に依り得たる 4-amino-4'-nitrodiphenyl ether と混融し融点の降下なし. 得量理論値の 28%.

3) 二十日鼠に対する試験 15 g 以上の体重を有する二十日鼠 5 匹を一群として実験を行つた.

a) 4-amino-diphenyl ether を体重 15 g に対し, 1 mg 皮下に注射すれば, 処置後 10 分にして, 動作緩慢となり, 好んで休息し, 不安興奮の如き状態は観察されない. 1 時間より 2 時間 30 分にして, 大部分は旧に復し, 見るべき作用を後に残さない.

動物中 70° の鉄板上を歩ましめ, 確実に 5 秒以内で暑さのために, 不安状態を呈し, 飛上るものを選び, 4~5 匹を一群とし, 一群に体重 15 g に対し 4 mg を皮下に注射し, 飛上るまでの時間を測定し, その平均が 6~9 秒までの場合を+で表わし, 10 秒以上の場合を+で示せば第 2 表の如くである.

第 2 表

注射後の時間(分)	10	20	30	40	50	60	80	100	120	140	170	200
効 果	-	-	±	±	±	±	+	+	+	+	±	-

二十日鼠体重 15 g に対し, 4 mg の $\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_4-$ を注射

b) 4-amino-4'-nitro-diphenyl ether を二十日鼠体重 15 g に対し 1 mg を注射すれば, a) に記したると同様の鎮静状態を観察するが, 前者よりも強度なるものの如くである.

c) 同様の二十日鼠 5~4 匹を一群とし体重 15 g に対し 2 mg, 4 mg, 5 mg を皮下に注射した場合を, 表示すれば第 3 表の如くである. +, ±, - の符号は第 2 表と同様.

第 3 表

注射後の時間(分)	10	20	30	40	50	60	70	80	90	110	250
注射量											
2 mg/15 g	-	-	-	±	±	±	±	±	-	-	-
4 mg/15 g	±	+	+	+	±	±	±	-	-	-	-
5 mg/15 g	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+ 一部死亡

本試験は, 鎮静, 鎮痛作用の概要を観察するために行つたもので, 鎮静, 鎮痛, 中毒量, 致死量等の量的決定を行う目的はなかつたものである事を附記する.

本実験は, 共立薬科大学研究費により之を行つた. 一部東京大学薬学科薬品分析化学教室の協力を仰いだ事に感謝する. 実験に協力された鶴 典子君の労を多とする.

共立薬科大学

Summary

Electrolytic pressure of 4-nitro-4,4'-dinitro- and 4-amino-4'-nitro-diphenyl ethers were determined by the polarographic method, using mercury drop electrode. The standard pressure was found to be -0.80_7 volt for 4-nitro compound (pH 7.0); -0.59_2 and -0.65_6 volt for 4,4'-dinitro compound (pH 7.0); and -0.84_9 volt for 4-amino-4'-nitro compound (pH 7.0).

Partial reduction of 4,4'-dinitro compound was successfully carried out by the use of

$(\text{NH}_4)_2\text{S}$, which gave 4-amino-4'-nitro compound.

Sedative and analgesic action of 4-amino-4'-nitro- and 4-amino-biphenyl ethers was tested by its subcutaneous injection in mice. (Received January 21, 1950)

5. 松川泰三, 岩津岳夫: Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (第12報)

Vitamin B₁ 及び Thiothiazolone-(2) 化合物に対するブロムシアン¹⁾の作用

Taizo Matsukawa and Takeo Iwatsu: Studies on Vitamin B₁ and its Related Compounds. XII. The Action of Cyanogen Bromide on Vitamin B₁ and Thiothiazolone-(2) Compounds.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.)

先に著者等¹⁾は vitamin B₁ 塩酸塩 (I) に2モルのカセイソーダを加え、空気酸化すると 3-(2'-methyl-4'-amino-pyrimidyl-5')-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl-thiothiazolone-(2) (II) (以下 S-B₁ と略称する) が得られる事を報告した。更に S-B₁ (II) を緩やかな条件下で処理しても vitamin B₁ が生成し、かつ之は vitamin B₁ と同様な生理作用を有する事が判明した²⁾ので、本品に関する医学的な研究が多数報告される様になり、その結果本品の微量定量法の確立が必要となつた。西尾等³⁾は本品にブロムシアンを作用させると thiochrome 様の螢光を放つ事を発見し、同時に vitamin B₁ も亦ブロムシアンにより thiochrome 様の螢光を放つ事を知つたが、両者はその反應条件を異にするから、夫々の分離定量が可能であると報告した。

著者等は西尾教授 (京大医学部) の依頼により、S-B₁ 及び vitamin B₁ から生成する螢光物質が果して thiochrome (III) か否かを検討する為本研究を行つた。

先ず S-B₁ (II) の塩酸塩の水溶液 (S-B₁ (II) は水に難溶の為塩酸塩を使用した) にブロムシアンを加えた後、カセイソーダでアルカリ性になると、予想通り thiochrome (III) が得られた。次に S-B₁ (II) の塩酸塩にブロムシアンを作用させた後アルカリ性とせず、そのまま処理した所 mp 280° 以上を示す黄色顆粒状結晶を得た。之は thiochrome (III) の塩酸塩にブロム水素酸が附加した物質と思われる。本品に塩化銀を作用させると mp 234° (decomp) の黄色針状結晶となり、thiochrome (III) に塩酸を作用させて生成する塩酸塩 mp 235~236° (decomp) によく一致する*。又ピクリン酸を作用させると不明瞭な融点を示す picrate を與えるが本 picrate も再結晶をくり返すと mp 185° を示す黄色針状結晶となり、thiochrome (III) にピクリン酸を作用させて生成する picrate (mp 186°) によく一致するものとなる。即ちブロムシアンは S-B₁ (II) に対し常に脱硫剤として作用し、一旦 thiazolone 体 (IV) が生成した後、直ちに閉環して thiochrome (III) になるものと考えられる。

然しこの際果してブロムシアンが脱硫的に働き中間に thiazolone 体を経過しているか否かを確かめる為、中間に生成する thiazolone 体が閉環反應を起さない 3-(2'-methyl-4'-hydroxy-pyrimidyl-5')-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl-thiothiazolone-(2) (V) にブロムシアンを反應させた所、mp 238° の物質が得られた。本品は 3-(2'-methyl-4'-hydroxy-pyrimidyl-5')-methyl-4-methyl-5-β-hydroxyethyl-thiazolone-(2) (VI) によく一致する。即ち pyrimidine 核4位のアミノ基の欠除により thiazolone (VI) 体の生成迄で反應を

1) 松川, 岩津: 本誌 70, 28 (1950).

2) 二宮: 学研ビタミンB研究特別委員会第26及び第27回報告.

3) 西尾, 藤原, 喜田村: 同上委員会第29回報告.

* 曾て Barger 等 ((Ber. 68, 2261 (1935))) は thiochrome に塩酸を作用させてその塩酸塩を得ている。本品は 200° 以上で緩慢に分解を起し、217~221° で溶融する殆ど無色の針状結晶と記載しているが、その分析値は塩酸塩の理論値に一致していない。之は恐らく微量 (8 mg) の物質を取扱つたため精製が充分に出来なかつた結果によるものと考えられる。