aqueous solution with acetone, obtaining a distribution curve for molecular weights.

On the other hand, distribution curve of molecular weights was also obtained by the same method from the polyvinylpyrrolidone marketed by the German Bayer and the two curves were found to be very similar. These results show that the extraction of low molecular polymers with a solvent like acetone is effective in obtaining polyvinylpyrrolidone of high homogeneity. Polyvinylpyrrolidone is known to take a coiled form in a solution that its viscositic characteristics in dilute aqueous solution were also examined and it was observed that the Huggins' viscosity constant, k' , markedly changes with the degree of polymerization.

(Received November 11, 1954)

98. 藤田 穆, 廣瀬良男, 古川佳也, 窪 茂, 佐々木義郎, 大森重徳, 中島哲郎,
淵上財棋, 黒木和子: オメガ環状脂肪酸の合成研究 (第 2 報¹⁾)

Atsushi Fujita, Yoshio Hirose, Yoshiya Furukawa, Shigeru Kubo, Yoshio
Sasaki, Shigenori Omori, Tetsuo Nakashima, Zaiki Fuchigami, and
Kazuko Kuroki: Studies on ω -Cyclic Fatty Acids. II. Syntheses
of Some Brassylic Acid Monoarylamides and ω -Substituted
Undecanoic Acids.

(Pharmaceutical Faculty, University of Kumamoto*)

前報¹⁾ にアゼライン酸及びブラッシル酸の 2, 3 のモノアリルアミドを報告したが, これらの直接炭素結合によらずして環状部を酸アミド, エーテル, スルホン, アミノ等の結合方式で脂肪酸のオメガ位に導入したものが特殊の生理効果を示す事を知つたので Table I に示すような化合物を合成してその性質を研究した。これ等は新化合物で, 次の 13 種 (I)~(XIII), 即ち *p*-(*p*-nitrophenylthio)-brassylanilic acid (I), ethyl *p*-(*p*-nitrophenylsulfonyl)-brassylanilate (II), ω -anilino-undecanoic acid (III), ω -(N^4 -sulfamino)-undecanoic acid (IV), ethyl ω -(*o*-nitrophenoxy)-undecanoate (V), ω -(*o*-nitrophenoxy)-undecanoic acid (VI), ethyl ω -(*p*-nitrophenoxy)-undecanoate (VII), ω -(*p*-nitrophenoxy)-undecanoic acid (VIII), ethyl ω -(*p*-acetaminophenylthio)-undecanoate (IX), ω -(*p*-aminophenylthio)-undecanoic acid (X), ethyl ω -(*p*-acetaminobenzenesulfonyl)-undecanoate (XI), ω -(*p*-aminobenzenesulfonyl)-undecanoic acid (XII), 及び ethyl ω -(*p*-hydrothiophenyl)-undecanoate (XIII) である。側鎖の材料として用いたブラッシル酸エステルクロリド及びウンデチレン酸ブロミドの環状部への縮合率は概して不良で 20~40%の得量を普通とする。

Table I

* Ōe-machi, Kumamoto.

1) 第1報: 本誌 74, 119 (1954).

本研究は本来治癒薬を目標とする研究の一部で文部省科学研究費の補助を受けた。また薬理試験は熊大医学部第1薬理教室尾崎教授，久保博助手，抗菌試験は熊大薬学部製薬教室林教授，田上建夫助手，ビールス試験は熊大医学部微生物教室徳田教授，深沢立太郎氏，元素分析は熊大薬学部木下美砂子嬢に援助を仰いだ。ここに深く感謝の意を表する。

実 験 の 部

***p*-(*p*-Nitrophenylthio)-brassylanilic acid ethyl ester (I)** 4-nitro-4'-aminodiphenyl sulfide 0.1 g をピリシン 0.3 g に溶解し冷却して brassylic acid ethyl ester chloride 0.1 g を滴加，水浴上暫時加温後，希塩酸中に注ぎ，析出した油状物の固化後濾過，温炭酸ソーダ液で洗滌後エタノールより再結晶，mp 100°. $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_5\text{N}_2$ 計算値 C 64.80, H 7.20, N 5.60, 実験値 C 65.01, H 7.09, N 5.81.

***p*-(*p*-Nitrophenylsulfonyl)-brassylanilic acid ethyl ester (II)** (I) 1 g を氷酢 5 cc に溶し，30% H_2O_2 2 g を加え，水浴上2時間加熱，減圧濃縮，残渣を水で希釈し，析出物質をソーダ水で洗滌後エタノールより脱色再結晶，mp 119°. $\text{C}_{27}\text{H}_{36}\text{O}_7\text{N}_2$ 計算値 N 5.26, 実験値 N 5.43.

ω -Anilinoundecanoic acid (III) アニリン 2 g, ω -bromoundecanoic acid (以下 ω -BA) 2 g を 140°, 3 時間熱し，反応液全体固化するから冷して水に注入し，エーテル抽出物を減圧蒸留し，無色粘稠液 bp_{0.35} 240~245° を得。3 日間水冷すると針晶となる。mp 46~47°. $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$ 計算値 C 73.64, H 9.74, N 5.05, 実験値 C 73.18, H 9.86, N 5.39.

ω -(*N*⁴-Sulfamino)-undecanoic acid (IV) sulfamine 2.5 g をブタノール 100 cc に溶かし， ω -BA 3.3 g を加え，水浴上 30 時間加熱後，濾液を濃縮し熱湯で未反応のスルファミンを溶出し，残渣を希塩酸に溶かし，フェノールフタレインを指示薬として 10%苛性ソーダで中和し，析出する鱗片状結晶をエタノールより再結して mp 127~128° を得。 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$ 計算値 C 66.66, H 6.14, N 6.14, 実験値 C 67.14, H 6.27, N 6.35.

Ethyl ω -(*o*-nitrophenoxy)-undecanoate (V) a) オルトニトロフェノール 3 g, ethyl ω -bromoundecanoate (以下 ω -BE) 6 g, 乾燥アセトン 40 cc, 無水炭酸カリ 3 g を 48 時間水浴上で還流，アセトン蒸留残渣に水を加え，ベンゼンで抽出し，抽出液を苛性ソーダ液及び食塩水で洗滌乾燥後，減圧蒸溜し，bp_{0.35} 198~208°, 1.4 g (20%) を得。1 週間冷蔵すると結晶化し，エタノールより針状結晶，mp 36° となる。以後は上の反応で直ちに結晶を得る。 $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$ 計算値 C 64.69, H 8.26, N 3.98, 実験値 C 64.42, H 8.34, N 3.75.

b) オルトニトロフェノールカリ 2.4 g, ω -BE 4.5 g, 無水エタノール 40 cc を 6 時間還流後，前記 a) と同様に処理して bp_{0.35} 198~208°, mp 36° の結晶 1.5 g (32%) を得。

c) オルトニトロフェノールナトリウムの場合は加熱時間 50 及び 100 時間では得量それぞれ 10%, 30%.

ω -(*o*-Nitrophenoxy)-undecanoic acid (VI) (V) を常法により鹼化して得た。エタノールより mp 33°. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$ 計算値 N 4.33, 実験値 N 4.52.

Ethyl ω -(*p*-nitrophenoxy)-undecanoate (VII) (V) の b) 法に従いパラニトロフェノールカリ 5 g, ω -BE 8.2 g, 無水エタノール 100 cc を 76 時間還流して得られる。bp_{0.35} 213°, bp_{0.45} 216~218°, mp 66~68° (エタノールより)。得量 6 g, 45%. $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$ 計算値 C 64.96, H 8.25, N 3.98, 実験値 C 64.39, H 8.31, N 3.47.

ω -(*p*-Nitrophenoxy)-undecanoic acid (VIII) (VII) を常法に従つて鹼化し mp 84° (エタノール) が得られる。 $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$ 計算値 N 4.33, 実験値 N 4.68.

Ethyl ω -(*p*-acetaminophenylthio)-undecanoate (IX) 金属ナトリウム 0.6 g を溶かした無水エタノ

2) 栗原等：本誌 73, 727 (1953).

3) Org. Syntheses 21, 36.

ール溶液 30 cc に *p*-acetaminothiophenol²⁾ 4.2 g のエタノール溶液 30 cc を加え, 更に ω -BE 8 g を加え, 40 時間水浴上還流, 析出した NaBr を熱時濾過し放冷すると (IX) が析出する. エタノールより再結, 羽毛状結晶, mp 82~83°, 収量 3.6 g (38%). $C_{21}H_{33}O_3NS$ 計算値 C 66.48, H 8.71, 実験値 C 66.74, H 8.63.

ω -(*p*-Aminophenylthio)-undecanoic acid (X) (XI) を常法により加水分解. mp 113~114° (エタノールより再結) の板状晶. $C_{17}H_{27}O_2NS$ 計算値 N 4.53, 実験値 N 4.30.

Ethyl ω -(*p*-acetaminobenzenesulfonyl)-undecanoate (XI) (IX) 0.1 g を氷酢又はアセトンに溶解し, 30% H_2O_2 1 cc を加え, 水浴上 2 時間加温した後, 減圧で溶剤を留去すると残留物は暫時にして結晶した. 希氷酢より針状結晶, mp 74~76°. $C_{21}H_{33}O_5NS$ 計算値 C 61.31, H 8.02, 実験値 C 61.84, H 8.09.

ω -(*p*-Aminobenzenesulfonyl)-undecanoic acid (XII) (XI) を常法で鹼化し, mp 136~137° (希酢酸より) の針状晶を得. $C_{17}H_{27}O_4NS$ 計算値 N 4.10, 実験値 N 3.90.

Ethyl ω -mercaptoundecanoate³⁾ (XIII) ω -BE 6 g, チオ尿素 1.5 g を 95%エタノール 10 cc と 3 時間還流後, 苛性ソーダ 0.8 g, 水 6 cc を加えて更に 2 日間還流する. 放冷後析出油をベンゼンで抽出し, 減圧蒸留し bp_{0.3} 123~126°. $C_{13}H_{26}O_2S$ 計算値 C 63.41, H 10.57, 実験値 C 63.85, H 10.92.

ω -(*p*-Hydrothiophenyl)-undecanoic acid (XIII) の鹼化によつて得らる. mp 19~20° の針状晶. メルカプタン様の臭気を有する. $C_{11}H_{20}O_2S$ 計算値 C 60.55, H 10.09, 実験値 C 59.52, H 10.25.

生理試験 薬理試験 試験薬品: この系統の化合物は水に不溶で取り扱い不便であるが, その内酸性の持主 1, 2 についてアルカリにて中和したもので常法の如く行つた. 試験動物: 鼠. 結果は Table II に掲げた.

抗菌試験 被験菌: *Staphylococcus aureus* Terashima, *Escherichia coli communis* 及び *Bacillus subtilis*. 被験培地: 普通の bouillon. 試験薬品: ポリエチレングリコール溶液またはアルカリ中和液を普通の階段の希釈法により希釈. 接種及び判定: 1 ユーゼ宛菌を接種し 48 時間後同時に混濁度を比較して結果を判定. また *Mycobacterium tuberculosis* Aoyama B 株は Proskauer-Beck 培地. 薬品は前同様希釈法, 接種も前同様に行ひ常法通り 4 週間後菌塊の有無より結果を判定. 試験結果は薬理試験と合して Table II に掲げた.

抗ビールス試験 使用ビールス: 熊本化学血清研究所製牛痘菌. ビールスの力価測定: 家兎皮内接種法 (Groth 法) によつて被験ビールスの力価を検定す. 10^{-7} 迄陽性. 被験ビールス: 以上により力価を確認した原液をリンゲル液で 10^{-4} に希釈して使用. 試験薬品は抗菌試験の時と同様にして溶解し 10^{-4} 及び 10^{-5} に希釈す. 実施法: 被験ビールス液 0.9 cc に薬液 0.1 cc を混じり充分振盪して氷室に 1 夜放置し, この混合液 0.1 cc を家兎皮内接種す. 結果判定: 毎日接種部位の発赤硬結の長径短径 (表中数値 $\times$ 数値で示す) を測定して判定する. 結果を Table III に掲げた. + 廿卅 ± 等は発赤の度合を示す.

生理試験結果の総括 実施例が少数で未だ確実には結論が出せないが試験した範囲だけで言えば, 毒性は中等度を示し, 抗菌力は今回の薬品の範囲では著しい活性を示さないが, 抗ビールス試験では牛痘ビールスに対してこの系統の化合物は多少の活性を示し, 就中前報告中の (I), (II) は相当の活性を持つ事を知つた.

Table II. Antibacterial Activities

Compound	Strain	<i>Staph. aureus</i> Terashima	<i>E. coli</i> <i>communis</i>	<i>Bacillus</i> <i>subtilis</i>	<i>Mycobac.</i> <i>tuberc.</i> Aoyama B	LD ₅₀ (rat)
<chem>O2N-C6H4-S-C6H4-NH-CO-(CH2)7-COOC2H5</chem>		10^{-4} (±)	$>10^{-4}$	—	$>10^{-4}$	—
<chem>O2N-C6H4-SO2-C6H4-NH-CO-(CH2)7-COOC2H5</chem>		"	"	—	10^{-4} (±)	—
<chem>O2N-C6H4-S-C6H4-NH-CO-(CH2)11-COOH</chem>		"	"	—	"	—
<chem>C6H5-NH-(CH2)10-COOH</chem>		"	"	—	$10^{-4} \times 1/2$	—
<chem>H2N-SO2-C6H4-NH-(CH2)10-COOH</chem>		—	—	$>10^{-4}$	$>10^{-4}$	6mg/10g
<chem>O2N-C6H4-O-(CH2)10-COOH</chem>		—	—	"	"	7mg/10g
<chem>H2N-C6H4-S-(CH2)10-COOH</chem>		—	—	"	"	—
<chem>HS-(CH2)10-COOH</chem>		—	—	"	"	—
control		—	—	"	"	50mg/10g

Table III. Antivirucidal Activities

Compound	Incubation (day)							
	2	3	4	5	6	7	8	
$\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	3×3 ±	6×7 ±	17×12 ±	23×16 +	20×14 +	0 ±	0 —	
$\text{CH}_3-\text{CO}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	5×5 +	10×10 +	15×20 ±	17×20 +	15×20 ±	0 ±	//	
$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOC}_2\text{H}_5$	5×5 ±	16×23 ±	23×17 ±	23×17 ±	20×16 ±	10×12 —	//	
$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOC}_2\text{H}_5$	8×7 ±	20×18 ±	23×17 ±	23×17 +	//	0 —	//	
$\text{O}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{S}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_{11}-\text{COOC}_2\text{H}_5$	15×8 ±	30×22 ±	30×20 ±	20×40 ±	20×40 ±	20×10 +	8×9 +	
Control	10×8 +	15×17 ±	25×19 ±	28×21 ±	30×22 ±	25×20 ±	15×10 —	

Summary

Some derivatives of undecanoic acid with substituted phenyl group in the ω -position and brassylic acid with the acid amide combination in one of the two carboxyl groups were prepared. Antibacterial tests of these compounds showed that some of them possessed interesting behavior against virus infections while their action against bacteria was not significant.

(Received November 30, 1954)

99. 川崎 式：シオール型 Vitamin B₁ 誘導体について その 5

O,S-Diacylthiamine と Thiol または Amine との反応

(Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 第 68 報*)

Hazime Kawasaki: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds. LXVIII*.

Thiol-type Thiamine Derivatives. (5). Reaction between O,S-Diacyl-thiamine and Thiol or Amine.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd.**)

先に著者は、シオール型 thiamine にアシル化剤を作用させて 2-methyl-4-amino-5-[N-(3'-acylthio-5'-acyloxy-4^{2'}-pentenyl-2')]-formaminopyrimidine (O,S-diacylthiamine) を合成した際、生体内における thiamine の作用機構の一つとして thiamine pyrophosphate (cocarboxylase) のシオール型 (I) と pyruvic acid とが一旦アセタール様に結合した後、diphosphopyridine nucleotide (DPN) の作用によつて脱水素されると同時に脱炭酸を起し S-acetylthiamine pyrophosphate (II) が生成し、これが直ちに transacetylation して coenzyme A を acetyl 化し acetyl coenzyme A を生成するのではないかと推論した¹⁾。

また最近 acetyl coenzyme A による transacetylation のモデルとしていろいろな thiocarboxylic acid ま

* 本研究は松川泰三：Vitamin B₁ 及び諸関係化合物の研究 (Taizo Matsukawa: Studies on Vitamin B₁ and Related Compounds.) の一部である。 ** Juso-nishino-cho, Higashiyodogawa-ku, Osaka.

1) 松川, 川崎: 本誌 73, 705 (1953).