



衛生試驗所彙報

第三十五號

內務省衛生試驗所

昭和四年三月

緒 言

本號は醫藥品製造試験及藥用植物の調査に関する報告を収録せるものなり

昭和四年三月

目 次

		技師	頁
✓ 1.	動物性アミラーゼの Acidität optimum に就て……………	西崎弘太郎 技手 西原 周平	1
✓ 2.	樟腦類の研究(第八報)……………	技師 村山 義温 囑託 大塚喜太郎 同 田中 振爾	9
✓ 3.	樟腦類の研究(第九報)……………	技師 村山 義温 囑託 田中 振爾	13
4.	モルヒネ製造の残渣よりバハヂェリン及テバインの製造試験成績……………	技師 石川 静逸 囑託 丸田省三郎	19
✓ 5.	青木配糖體の研究……………	技師 刈米 達夫 技手 近藤 清嗣	29
✓ 6.	配糖體の接觸還元……………	技師 刈米 達夫 技手 近藤 清嗣	37
7.	脾臓有効成分の研究(第一報)……………	技師 伊東 幹愛 囑託 片山 誠意	41
8.	デキタリス葉の力價檢定方法に就て……………	技師 伊東 幹愛 囑託 松嶋 義一	73
9.	β:フェニルエチルアミン類の製造 附 3-メトキシ-4-エトキシ-1-(β.アミドエチル)-ベンツォール の合成……………	技師 近藤 龍 技手 篠崎 好三	101
10.	二三のアルキル及アルキレンバルビツール酸に就て……………	技師 田中 穰 技手 宮永 謙介 技生 岡見 唯雄	105
11.	比色計によるクロール銀濁濁度の測定 附硫酸バリウムの濁濁……………	技手 青山新次郎 囑託 醍醐豊太郎	119
12.	オレキシシ製造に關する研究 3-N-フェニル-4-ケトデヒドロヒナッオリンの製造及其の還元 に就て……………	技手 河田五郎市 囑託 近 鶴次郎	131
13.	キニーネ炭酸エステル製造試験成績(第二報)……………	技手 市川 重春 囑託 布田 正次	139
✓ 14.	デリス根成分の研究(第三報)ツバ酸に就て……………	技師 刈米 達夫 技手 近藤 清嗣 技手 間壁 一男	143
✓ 15.	オイゲノールの新原料シント皮の精油成分……………	技師 刈米 達夫 囑託 諸富 茂雄	149
✓ 16.	サンタロールの結晶性エステルに就て……………	技師 刈米 達夫 囑託 諸富 茂雄	153
17.	當所及メルク製鹽酸トロバコカインの效力並びに毒力比較試験……………	技師 伊東 幹愛 囑託 片山 誠意	157
✓ 18.	麥角代用薬類の製造(第一報) 麥角有効成分バラオキシフェニルエチルアミンの製造(其一)……………	技師 近藤 龍 技手 篠崎 好三	169

19.	麥角代用薬類ノ製造(第二報)			
	イゾヒノリン系薬品(其一).....	技師 囑託	近藤 田中	龍 根爾
20.	アトキシール及びアルザセチンの製造試験成績.....	技師 技生	近藤 原	龍 重雄
21.	コクラウリンの研究(第四報).....	技師	近藤	龍
22.	3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル安息香酸の合成.....			
	技師 囑託	近藤 田中	龍 根爾
23.	3-メトオキシ-4-エトオキシ-6-エチル安息香酸の合成.....			
	技師 囑託	近藤 田中	龍 根爾
24.	合成ヒドラスチニン製造試験成績(第一報).....	技師 囑託 技生	田中 水野 岡見	穰 辰次 唯雄
25.	合成ヒドラスチニン製造試験成績(第二報).....	技師 囑託	田中 水野	穰 辰次
26.	合成ヒドラスチニン製造試験成績(第三報).....	技師 囑託 同	田中 小山 水野	穰 一郎 辰次
27.	山茶(つばき)サポニンに就て.....	技手	青山	新次郎
28.	葎若越幾斯中の灰分及其他の試験に就て.....	技手 囑託	青山 醍醐	新次郎 豊太郎
29.	アトロピンを原料とする鹽酸トロパコカインの製造.....	技手 囑託	青山 七井	新次郎 銅三
30.	サリチール酸曹達の電解還元によるサリチールアルデヒド の製法に就て.....	技手 囑託	河田 寄田	五郎市 二郎
31.	英文抄録			

衛生試験所彙報

第三十五號

動物性アミラーゼの Acidität optimum に就て

技 師 西 崎 弘 太 郎

技 手 西 原 周 平

本報告は膵臓アミラーゼの效力検定に際し其效力と水素イオン濃度との關係を研究するに當り檢明し得たる實驗成績にして、Willstätter 氏等の得たる結果 (Zeitschr. f. Physiol. Chem. Bd. 126 S. 144) と聊か相違する所あるを以て茲に報告して參考となすべし。

茲に所謂 Acidität optimum とは酵素アミラーゼが其效力を發揮する最適水素イオン濃度を謂ふものにして、酵素の效力は溶液の水素イオン濃度に至大の關係あると同時に動物性アミラーゼは植物性のそれと異なり、ハロゲンイオンによりて Aktivieren せられ其糖化力を促進するの事實あるは既知のことなりとす。

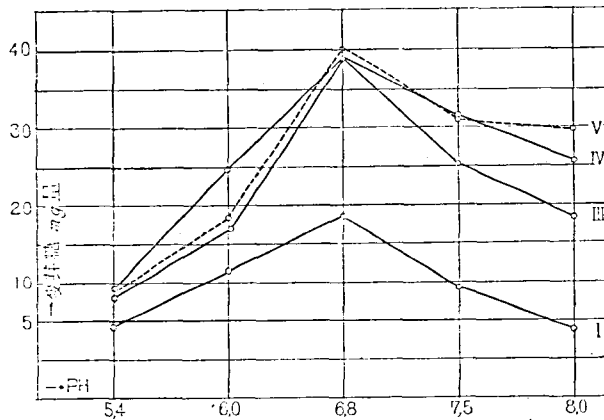
Willstätter 氏の實驗によれば、1% の可溶性澱粉 (カールバウム製) 25ccm に $\frac{M}{15}$ 磷酸鹽調節液 10ccm を加へて溶液の PH を調節したる後之に水或は $\frac{N}{10}$ -NaCl, $\frac{N}{5}$ -NaCl, N-NaCl, 2N-NaCl 等次表に示す如き諸種濃度の食鹽溶液 1ccm を和し (全液 36ccm) 膵臓の乾燥製劑より製したるグリセリン浸出液 0.0032ccm を加へ、37°C の温に於て 10 分間作用せしめ然る後成生せる糖分を、麥芽糖として定量せるに (定量法は後文參照) 次の如き結果を示し

		生成せる糖分量 (mg)				
		PH=5.4	6.0	6.8	7.5	8.0
I.	水	4.5	11.8;12.5	18.8;18.0	9.8;10.2	4.3;3.1
II.	$\frac{N}{20}$ -NaCl溶液	5.66	16.0	33.6	19.7	12.9
III.	$\frac{N}{10}$ -NaCl溶液	8.06	17.1	39.2	25.2	18.5

IV. $\frac{N}{5}$ -NaCl溶液	9.43	24.7	39.0	31.6	25.6
V. N-NaCl溶液	9.09	18.0	40.2	31.4	29.7
VI. 2N-NaCl溶液	8.06	18.2	34.4	32.1	31.4

之を線圖を以て示せば第一表の如く

第 1 表



Willstätter 氏等の實驗成績に就て見るに、全溶液 36ccm 中に $\frac{N}{5}$ -NaCl 溶液 1ccm を加へたる場合(即ち食鹽含量 0.03% の場合)に在りてアミラーゼは全く Aktivieren され得るものゝ如く、又氏等は上記の實驗結果に基き腺臟アミラーゼの Aciditätoptimum は PH=6.8 なりと断定せり

然るに余等が得たる結果は、氏等のそれと少しく異なり、1% の澱粉糊液 25ccm に $\frac{M}{15}$ 磷酸鹽調節液 10ccm を加へ溶液の PH を前記の如く調節したる後水並に $\frac{N}{5}$ -NaCl, N-NaCl 等濃度の異なる食鹽溶液を用ひて乾燥製劑を浸出せる浸液 1ccm を加へ、10 分間 37°C の温に於て作用せしめたる後、成生せる糖分を前同様麥芽糖として定量せるに其結果は次の如く

實 驗 1.

成 生 せ る 糖 分 量 (mg)

	PH= 5.4	6.0	6.8	7.5	8.0
I. 水浸液	27.75	40.72	34.13	15.03	8.11
II. $\frac{N}{10}$ -NaCl浸液	40.09	65.17	76.82	65.34	51.16
III. $\frac{N}{5}$ -NaCl浸液	39.88	60.85	80.78	74.70	60.68
IV. N-NaCl浸液	36.10	63.35	80.90	77.30	66.69

又之を線圖を以て示せば第二表の如くして

食鹽溶液を加へたる場合に在りては、膵臓アミラーゼの Acidität optimum は PH=6.8 にして Willstätter 氏のそれと全く一致すれども、單に水浸液を加へたる場合に在りては Optimum は寧ろ PH=6.0 に近く、食鹽により Aktivieren されたる場合と然らざる場合とにより明かに Optimum を異にする事實あるを見るへし。

尙ほ他の動物性アミラーゼに就き同様の事實あるや否やを知らんが爲め、更に唾液アミラーゼに就き同一の試験を施行せり

唾液の採取は毎日午前十時を期し、口内を十分に清淨にし且過酸化水素水を用ひて殺菌したる後、鶏卵大の海綿の一塊を口中に含み最初に分泌する唾液は之を除去し、30 分時間内に排出する唾液を合併して之を濾過して試験に供したり

試験方法は、唾液 2ccm を取り水或は諸種濃度の食鹽水を用ひ稀

釋して全液を 100ccm となし、其 1ccm を 30 分間作用せしむるものにして、他の條件は上記膵臓アミラーゼの實驗の場合と全く同様なるものとす。

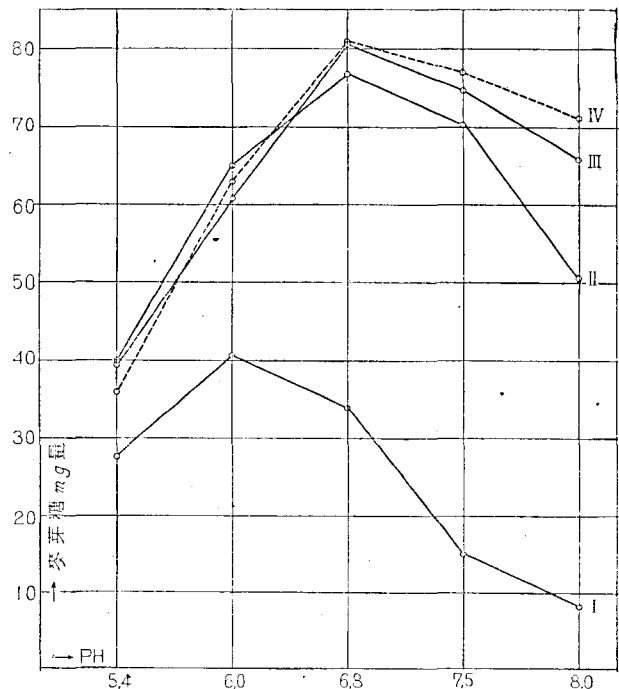
今其成績を掲ぐれば次の如く

實 驗 2.

100ccm 中 2ccm を含有する唾液 1ccm, 1% 澱粉糊液 25ccm, $\frac{M}{15}$ 燐酸鹽調節液 10ccm(全液 36ccm)を 37°C に於て 30 分間作用せしめ化生したる麥芽糖量(mg)

稀釋液の種類	PH= 5.4	6.0	6.8	7.5	8.0
I. 水	15.33	27.03	18.91	7.66	3.23
II. $\frac{N}{10}$ -NaCl溶液	33.33	56.55	60.81	42.24	24.53

第 二 表

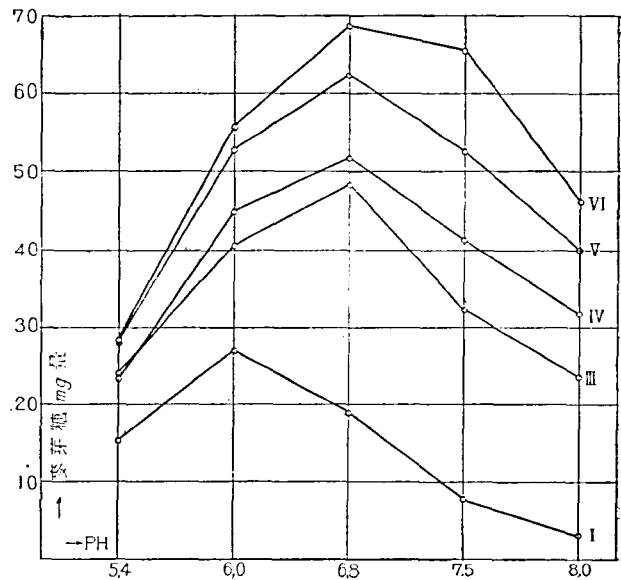


III.	$\frac{N}{6}$ -NaCl溶液	24.19	40.88	48.37	32.86	23.50
IV.	$\frac{N}{2}$ -NaCl溶液	23.86	44.97	51.78	41.23	31.68
V.	N-NaCl溶液	28.27	52.80	62.34	52.80	40.20
VI.	2N-NaCl溶液	27.59	55.36	68.82	60.46	46.00

又此表の結果を線圖を以て示せば第三表の如し

以上の成績に就て見るに唾液アミラーゼに在りても亦其 Acidität optimum は、食鹽の有無によりて著しく相違し、食鹽により Aktivieren された場合にありては PH=6.8 なるに反し、然らざる場合に在りては PH=6.0 に近く此關係は膵臓アミラーゼのそれに全く一致す

第 三 表



上記の採取方法により唾液アミラーゼの効力は殆ど常に一定すれども、時日の異なるに従ひ必ずしも然らざる如くなるを以て、余等は尙ほ同一時日に採取

せる唾液を用ひ溶液の PH を 6.8 となし、食鹽含量のみを變更し上記の方法に従ひ實驗せるに其成績は次の如し

實 験 3.

2% 唾液 1ccm, 1% 澱粉糊液 25ccm, $\frac{M}{15}$ 磷酸鹽調節液 10ccm, 全液 36ccm (PH = 6.8) を 37°C に於て 30 分間作用せしめ化生したる麥芽糖量 (mg)

稀 釋 液	水	$\frac{N}{10}$ -NaCl	$\frac{N}{5}$ -NaCl	$\frac{N}{2}$ -NaCl	N-NaCl	2N-NaCl
糖 量	23.50	67.45	63.81	76.31	74.94	76.48

即ち全液 36ccm 中に $\frac{N}{2}$ -NaCl 1ccm の存在せる場合即ち食鹽含量 0.08% に於て既に Aktivierung の目的を達し、此以上其量を増加し全液中に 2N-NaCl 溶液 1ccm. 即ち食鹽含量 0.3% に至るも同一なる結果を呈するを見るべし

又更に水のみを以て稀釋したる唾液に就き水素イオン濃度を次の如く變更し實驗せるに其結果は次の如く

實 験 4.

水を以て稀釋せる 2% 唾液 1ccm, 1% 澱粉糊液 25ccm, $\frac{M}{15}$ 磷酸鹽調節液 10ccm (全液 36ccm) を 37°C に於て 30 分間作用せしめ化生したる麥芽糖量(mg)

PH=	5.4	6.0	6.2	6.5	6.8	7.5	8.0
糖 量	15.33	27.08	27.93	24.19	18.91	7.66	3.23

全く Aktivieren せられざる場合の唾液アミラーゼの Acidität optimum は略 PH=6.2 なりとす(第四表水溶液ノ線圖參照)

以上の實驗成績により, 食鹽により Aktivieren されたる場合と, 否とにより Optimum に差異あることは明かなる事實なるが, 更に食鹽によりて完全に Aktivieren せられたる場合に於ける Optimum の變化を知らんが爲め, 2N-NaCl(完全に Aktivieren せられたる場合) 及 $\frac{N}{5}$ -NaCl, $\frac{N}{10}$ -NaCl(以上不完全に Aktivieren せられたる場合, 實驗 3, 參照) 等を用ひて稀釋したる唾液を用ひ, 實驗を施行したるに其成績は下記の如く

實 験 5.

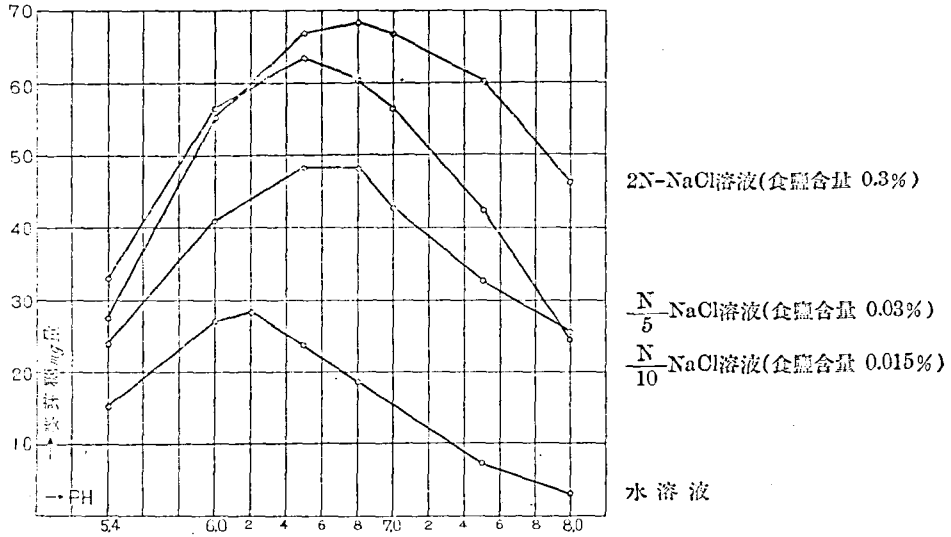
唾液 2ccm に $\frac{N}{10}$ -NaCl, $\frac{N}{5}$ -NaCl, 2N-NaCl を加へて各 100ccm としたるもの 1ccm, 1% 澱粉糊液 25ccm, $\frac{M}{15}$ 磷酸鹽調節液 10ccm(全液 36ccm) を 37°C に於て 30 分間作用せしめて化生したる麥芽糖量(mg)

稀 釋 液	溶液中に於ける食鹽含量	PH=	5.4	6.0	6.5	6.8	7.0	7.5	8.0
I. $\frac{N}{10}$ -NaCl	0.015%		33.33	56.55	63.36	60.81	56.72	42.24	24.53
II. $\frac{N}{5}$ -NaCl	0.03 %		24.19	40.88	48.39	48.37	42.92	32.86	24.77
III. 2N-NaCl	0.30 %		27.59	55.36	67.11	63.82	67.11	63.46	46.00

又之を線圖を以て示せば第四表の如し

本表に於て見るが如く, Optimum は食鹽含量 0.015% の場合には PH=6.5 を示し, 0.03% の場合には PH=6.5 と 6.8 との間即ち略 PH=6.7 に移動するの事實を認むべく, 約言すれば唾液アミラーゼの Acidität optimum は Aktivieren せられざる場合は PH=6.2 にして食鹽含量の増加に伴ひ漸次 PH=6.8 に接近し完全に Akti-

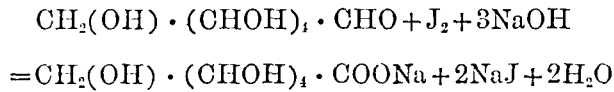
第 4 表



vieren せられたる場合に於て、PH = 6.8 に至ること明なり

附 Willstätter 氏麥芽糖定量法

本定量法の基く所は酵素溶液を各異なる水素イオン濃度を有する澱粉糊液に作用せしめ茲に化生せる糖分を次亜ヨード酸を用ひ次式に示す如くグルコン酸に酸化せしめたる後過剰のヨード量を測定してマルトーゼの量を算出するものとす



實 施 方 法

試験に必要なる溶液

1. 定規鹽酸
2. $\frac{1}{10}$ 定規ヨード溶液
3. $\frac{1}{10}$ 定規ナトロン液
4. $\frac{1}{10}$ 定規次亜硫酸ナトリウム液
5. 20% 稀硫酸

定量に當りては叙上の如く澱粉糊液 25cm に各異なる $\frac{M}{15}$ 磷酸鹽調節液 10cm を

加へ豫め 37°C の温に保ち酵素溶液 1ccm を加へ更に 37°C に於て 10乃至30 分間 (唾液アミラーゼの場合) 作用せしめたる後之に定規鹽酸を加へて 酵素の作用を抑制し更に定規ヨード溶液及定規ナトロン液を加へ 15 分間放置したる後稀硫酸を加へ酸性と爲し茲に析出するヨードを定規次亜硫酸ナトリウム液を用ひ滴定しその消費量よりヨードの量を知り之より麥芽糖の量を換算するものとす

此場合 $\frac{1}{10}$ 定規ヨード溶液 1ccm は麥芽糖の 17.16mg に相當するものとす

尙試験に當りては溶液中にヨードに作用する物質を含有するを常とするが故に盲檢を施行し其量を控除するを要す

今盲檢の一例を示せば次の如し

澱粉糊液 25ccm, $\frac{M}{15}$ 磷酸鹽調節液 10ccm, 定規鹽酸 2ccm 及酵素溶液 1ccm とを混加し更に之に $\frac{1}{10}$ 定規ヨード溶液 10ccm 及 $\frac{1}{10}$ 定規ナトロン液 45ccm とを加へ 15 分間放置したる後 2% 硫酸の 4ccm を加へて酸性となし茲に析出するヨードを $\frac{1}{10}$ 定規次亜硫酸ナトリウム液を用ひて滴定し假りに 9.29ccm を消費したりとせば $\frac{1}{10}$ 定規ヨード液 0.71ccm は溶液中の物質のために消費せられたるものとす

結 論

1. 脾臓アミラーゼの Acidität optimum は Willstätter 氏に従へば食鹽によりて Aktivieren せられたる場合と否とに拘はらず、何れも PH=6.8 なり、然れども余等の實驗に従へば、前者の場合 PH=6.8、後者の場合に於ては PH=6.0 に近く兩者間に差異あるを認む

2. Michaelis 及 Pechstein (Vgl. Willstätter, Zeitschr. f. Physiol. Chem. Bd. 126, S. 150.) によれば唾液アミラーゼは磷酸鹽又は醋酸鹽調節液のみを用ひたる場合に在りて、Optimum は PH=6.1-6.2 なれども、食鹽を加へ更に Aktivieren したる場合は PH=6.7 (同氏著書 Praktikum der Physikalischen Chemie. によれば略 6.8) なり、余等の實驗は氏等のそれに一致し食鹽の存在に於て PH=6.8 然らざる場合 PH=6.2 なり、然れども食鹽の量尠く不完全に Aktivieren せられたる場合に在りては

Optimum は其中間に位す

3. 是に因りて觀ればアミラーゼの Acidität optimum は移動すべきものにして, Aktivieren せらるゝと否とに拘はらず常に一定すと謂ふ Willstätter 氏等の實驗成績は不可解なり

4. 膵臓アミラーゼ及唾液アミラーゼは Acidität optimum の點より考察すれば其性質に差異あるものと認め難く, 又廣義に解すれば, 一般に動物性アミラーゼは同一性質を有するものと推測せらる

昭和三年八月

樟腦類の研究 (第八報)

イソボルニールアセタートの酸化による p-ケトボルネオール(p-オキシエピ樟腦)の生成

技 師 村 山 義 温

嘱 託 大 塚 喜 太 郎

嘱 託 田 中 振 爾

樟腦類の研究第四報 (衛生試験所彙報, 第 29 號, 65) に於て著者等(村山及大塚)は Schrötter [Monatsch. 2 224 (1881)] 及 Bredt (J. pr. Chem. 101 273 (1921)) の研究せるバラケトボルネオールの製法に就て研究しボルネオールの醋酸, モノクロール醋酸及トリクロール醋酸エステルをクロム酸にて酸化したる成績を比較しトリクロール醋酸エステルを酸化による方法を最も可なりとせり Schrötter はボルニールアセタートとイソボルニールアセタートの混合物を使用し Bredt はボルニールアセタートを使用しバラケトボルネオールを製し得たれども其後 Minguin, Bredt, Wieland 等はイソボルニールアセタートを使用し同様の酸化を試みたれどもケトボルネオールを得ざりき又 E. Schernig はイソボルニールアセタートをクロム酸にて酸化して樟腦を得たり [E. Schernig D. R. P. 158717] 又最近池田鐵作, 藤田安二氏 [日本化学會誌昭和2年11月號 586] はイソボルニールアセタートを氷醋酸溶液にてオゾンを作用せしめてケトオキシカムフン(ケトボルネオール)の一異性體と見るべき物質のアセチルエステルを得其セミカルバツォン(融點 187°)及夫れより得らるるケトイソボルネオールのセミカルバツォン(融點 227-228°)を Bredt 等の得たる p-ケトボルニールアセタート(融點 76-77°) p-ケトボルニールアセタートセミカルバツォン(融點 248°)と比較し其懸隔を有するによりて池田氏等はイソボルネオールに特殊の構造を有すべき新物質なる旨を記せり. 而して池田氏等の論文を見るにイソボルネオールのアセタ

ートよりは通常の方法によりては酸化物を得られざることを肯定するものの如し。

著者等はイソボルニールアセタートの酸化に就て再び精査したるに遂にボルニールアセタートの如くケトボルネオールを得たり而して又ボルネオールの場合の如くボルネオールのトリクロールアセタートを使用したるに能くケトボルネオールのトリクロール醋酸エステルを製し得たり。此實驗に使用するイソボルネオールは鹽酸ピネンより製せるカムフェンを水加し又は鹽酸ピネンに醋酸と亞鉛とを作用せしめて製せり何れの原料よりも容易にケトボルネオールを製し得たり又酸化に際して少量の樟腦を生成せり。

カムフェンの水加によりて得らるるイソボルニールアセタートの酸化

イソボルニールアセタート (Sdp₃ 81°) 60 g

氷醋酸 250-300 cc

無水クロム酸 200 g

三頸コルベンの外部を間斷なく冷水にて冷却し之れにアセタートの氷醋酸溶液を容れ 25° 以下に冷却し無水クロム酸 (3-5 g づつ) を加へ 4-5 時間に全部のクロム酸を加へ攪伴し次で 24 時間常温に放置し後水溶上に温めて徐々に温度を上昇せしめ 80° 附近に至りて液が深綠色を呈するに至りて止む。此時コルベンの内容物を別器に移し少量の水を加へ炭酸ナトリウム溶液を加へて醋酸を中和しエーテルを加へて振盪溶解せしめエーテル溶液よりエーテルを溜取し残留する油狀物を得て次の如く鹼化す此油狀物は粗ケトイソボルネオールのアセチルエステル(イ)なり。

パラケトイソボルネオール醋酸エステルの鹼化

前記油狀の粗エステル(イ)をコルベンに容れ鹼化に要する理論數の 3 倍以上の苛性加里を少量の水に溶解したる溶液を加へアルコールを加へて全液を均等となし水溶上に 1½ 時間熱して鹼化せしむ此鹼化せる褐色の液に水蒸氣を通じて蒸溜し溶劑、未反應のイソボルネオール及酸化によりて得られたる樟腦を溜出し遂に何等溜出物なきに至り水蒸氣の通導を止め殘液を蒸發濃厚となし冷後エーテルにて振盪す。

エーテル溶液よりエーテルを蒸發するときはパラケトイソボルネオールを殘留す。此粗品を沸湯より再結晶するときは純白色針狀の結晶を得其融點は 242° にしてボル

ネオールより得たるパラケトボルネオール (融點 241-242°) と混融するも其融點降下を認めざりき。

分 析

物 質	0.0499g	CO ₂ 0.1299g	H ₂ O 0.0443g	C% 71.00	H% 9.93
計 算 數	C ₁₀ H ₁₆ O ₂			" 71.43	" 9.52

酸化物より樟腦の證明

醋酸イソボルネオールのクロム酸酸化物中水蒸氣にて蒸溜せる部分より結晶を集め之れに常法に従て鹽酸セミカルバチド及醋酸曹達を作用せしめてセミカルバツォンを製せるに其融點 228° にして分析の結果は樟腦 セミカルバツォン に一致す但此量僅微に過ぎず。

物 質	0.0960g	CO ₂ 0.2219g	H ₂ O 0.0743g	C% 63.04	H% 8.72
計 算 數	C ₁₁ H ₁₉ N ₃ O			" 63.16	" 9.09

イソボルネオールトリクロール醋酸エステルの酸化

エステルは本報第 4 報 (衛生試験所彙報, 第 29 號, 65) に示すが如き方法にて製せり。

エステル 100 g, 氷醋酸 375 cc, 無水クロム酸 210 g

三頸コルベンの外部をよく冷却せるものにエステルの氷醋酸溶液を容れ之れに無水クロム酸を徐々に加へて酸化することイソボルニールアセタートの如く施行し粗酸化物約 73 g を得たり此物を 100 g とり苛性加里 60 g, アルコホル 300 g を加へ 3 時間水浴上に温め之れに水蒸氣を通じて蒸溜しアルコホル及酸化せざるボルネオールを除き残留物を蒸發濃厚とし後分液漏斗に移しエーテルにて振盪しエーテル溶液を蒸發してエーテルを除き残れる結晶體を沸湯より再結晶す其熔融點 240-242° なり此物はボルネオールより同様の方法にて製せるパラケトボルネオール (融點 242°) と混融するに其融點の降下を見ざりき。

パラケトボルネオールの旋光度

本報第 4 報 (衛生試験所彙報, 第 29 號, 65) に於てはパラケトボルネオールの旋光度につき記載することなかりき。本報告に附記して其缺を補はん。

1) 市販龍腦融點 200-203°, $[\alpha]_D + 28.50^\circ$ より第 4 報の方法により製せるパラケト

ホルネオール¹の旋光度は3回の結果夫れ夫れ次の如くなり。

I. $[\alpha]_D^{25} + 62.50^\circ$ (5% アルコホル溶液)

II. $[\alpha]_D^{25} + 68.60^\circ$ (5% アルコホル溶液)

III. $[\alpha]_D^{25} + 70.00^\circ$ (5% アルコホル溶液)

2) 融點 206-207°, $[\alpha]_D^{25} - 42.50^\circ$ の龍腦より製せるバラケトホルネオール²の旋光度次の如し。

$[\alpha]_D^{25} - 75.00^\circ$ (5% アルコホル溶液)

昭和三年二月

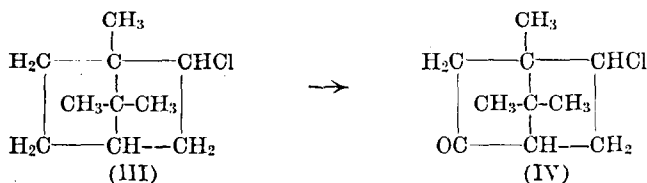
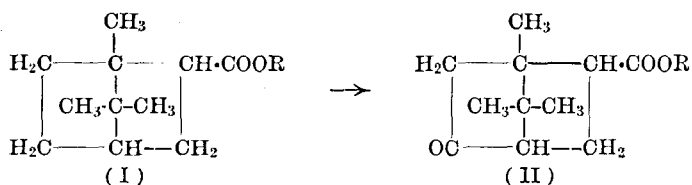
樟腦類の研究 (第九報)

メントールの新酸化成績體

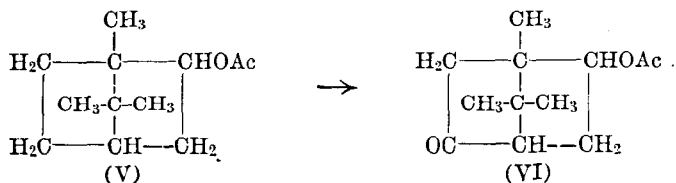
技 師 村 山 義 温

囑 託 田 中 振 爾

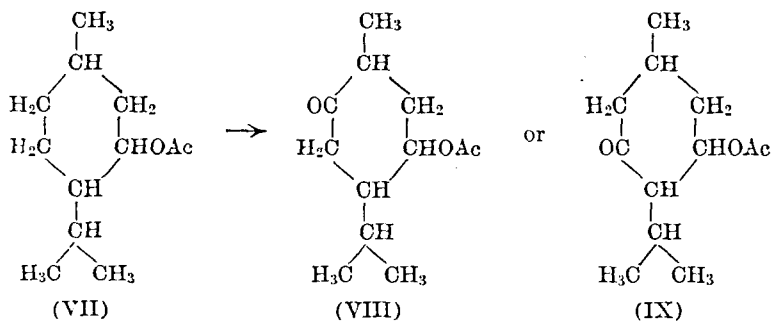
Schrötter 及 Bredt 等 (第 4 報衛生試験所彙報第 29 號 65 頁参照) が氷醋酸溶液にてクロム酸を化によりボルニールアセタートよりケトボルネオールを得、著者等が (第 2 報衛生試験所彙報第 29 號 7 頁) カムファン-2-カルボン酸エステル (I) よりカムフォカルボン酸エステル (II) を得たるが如く又鹽酸ピネン (III) より *p*-クロールエビ樟腦 (IV) (衛生試験所彙報第 31 號 105 頁) を製し得る實驗成績より考へ他の化合



物に於ても CH_2 を CO に換へ得ることを想像し先づボルネオールに最も類似せるメントールに同様の反應を起すや否やを試みメンチールアセタート (VII) を用ひてボ

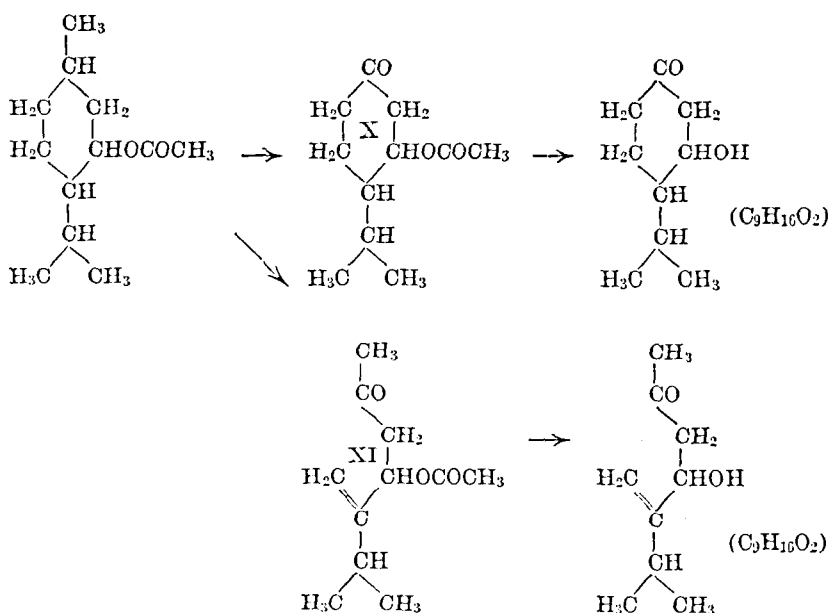


ルニールアセタート (V) より (VI) 式に變ずると同様に氷醋酸とクロム酸によりて VIII 又は IX を得んことを豫想したるが酸化成績物は $C_{10}H_{20}O$ (メントール) より

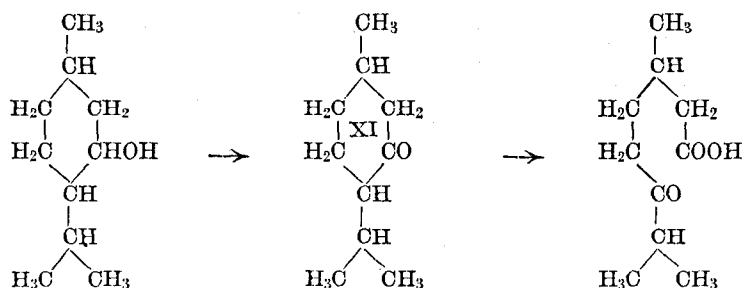


も CH_4 だけ少なく O . 1 個多き分析數を與へたり。即酸化物は一種のケントにして $C_9H_{16}O_2$ に相當する物質なり。

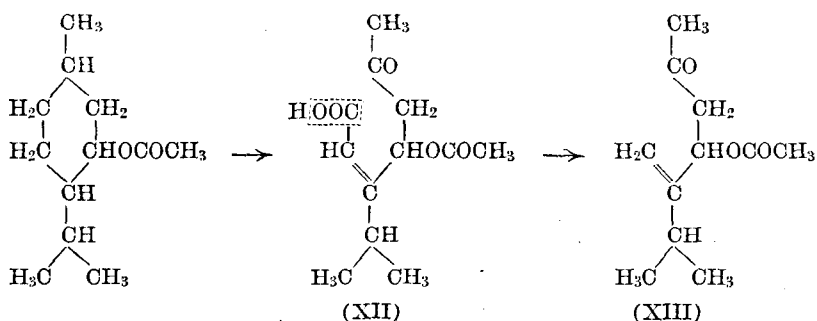
メントールアセタートの式より考へて $C_9H_{16}O_2$ なる酸化物を生ずる場合を次の如くなりとす。



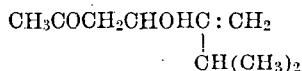
メントール又はメントーン (XI) の酸化につきては既に知られ過マンガン酸加里によりて



の如く變化すれどもメンチールアセタートの場合はイソプロピールの部分は分離せずしてメンチールの部分より切斷したるものと考へ一旦ケト酸 (XII) となりて次で (XIII) となりたること次に示すが如くならむ。



カルボニールの存在はセミカルバツォンを生ずることにより二重結合の存在は冷時過マンガン酸加里溶液を即時脱色することによりて證明したり。此一新ケトンはメンタケトアルコール Menthaketoalkohol と命名すべきものにして次の如くあらはす。

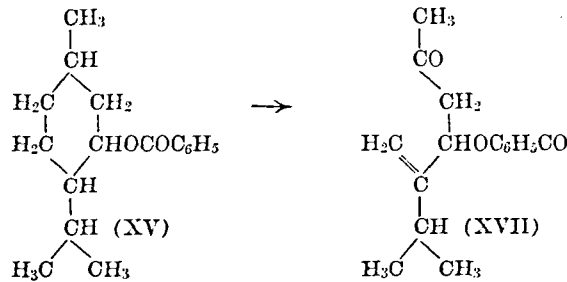
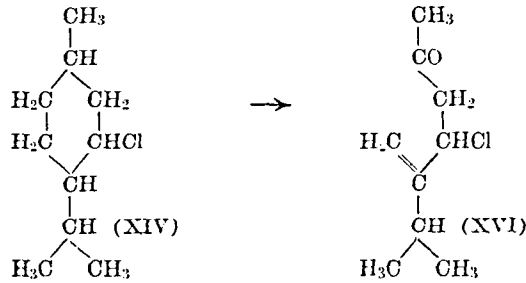


此物は未だ分析し得る量を得ず又純粹に製せずと雖も芳香性にして桂アルデヒドの如き香氣を有するものなり。

醋酸メンタケトアルコールのセミカルバツォン ($\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$) 融點 189-190 なり、此れをアルコール性加里液を以て鹼化して得らる、メンタケトアルコールのセミカルバツォン ($\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$) は融點 190° なり。

メンチールアセタートのみならずメンチールクロリド (XIV) 及メンチールベンツォアート (XV) も亦同様にクロム酸々化によりて得たるケトンをセミカルバツォンとし

て獲得せり、其融點は夫れ夫れ 204-205° 及 212 にして其構造式は恐らく (XVI) 及 (XVII) にてあらはし得べきものとす。



實 験 の 部

メントールアセタート

市販日本薄荷（左旋）に約 3 倍量の無水醋酸及び少量の熔融したる醋酸曹達を加へ 3 時間アスベスト板上に沸騰を保たしめ後水を加へて洗滌し酸性反應を呈せざるに至り分離しエステルに脱水芒硝を加へ脱水し減壓にて蒸溜す。沸點 99-101° (9 mm) なり。得量メントール 100 g よりエステル 110 g なり。

メントールアセタートの酸化

無水クロム酸 100 g を三頸コルベンに容れ氷醋酸 200 g と混和し攪拌しつつ徐々にメントールアセタート (30 g) を加へ後水浴上に温め液が緑色を呈するに至りて止む。この反應液に 5% 炭酸曹達溶液を加へ醋酸を中和しエーテルを以て約 4 回振盪しエーテル溶液よりエーテルを溜取したるに油狀物質を得たり。之れに約半量の鹽酸セミカルバチドと $\frac{2}{3}$ 量の醋酸曹達との水溶液を加へアルコール適量を加へて 2-3 時間放置し後水蒸氣を通じて蒸溜し未反應の醋酸メントールを溜取したる蒸溜器中に結晶

體を析出せり、之れを集めてアルコールより再結晶するに融點 189-190° を示せり。

分 析

(1)	0.1245 g	CO ₂	0.2589 g	H ₂ O	0.0872 g	C%	56.70	H%	7.84
(2)	0.1608 "	"	0.3322 "	"	0.1144 "	"	56.34	"	7.96
(3)	0.1494 "	"	0.3097 "	"	0.1145 "	"	56.54	"	8.57
(4)	0.1627 "	"	0.3346 "	"	0.1214 "	"	56.09	"	8.35
(5)	0.1488 "	"	0.3069 "	"	0.1108 "	"	56.25	"	8.33
(6)	0.1504 "	N	21.6 cc (22°.755 mm)			N%			16.07
(7)	0.1987 "	"	29.2 cc (20°.761.8 mm)			"			16.76
計算		C ₁₂ H ₂₁ N ₃ O ₃	C% 56.47	H% 8.24	N% 16.47				

メンタケトアルコールセミカルバツォン

前文に記したるメンチールアセタート酸化物のセミカルバツォン (アセチールメンタケトアルコールのセミカルバツォン) を倍量の 10% アルコール性加里溶液と水浴上に 30 分間温め後アルコールを蒸散し水を加へて析出せる物質を稀酒精より再結晶す。此物 190° に熔融分解す。

0.1125 g	CO ₂ : 0.2302 g	H ₂ O : 0.0938 g	C% 55.8	H% 9.33
計算	C ₁₀ H ₁₉ N ₃ O ₂		" 56.34	" 8.92

遊離メンタケトアルコール

上記メンタケトアルコールセミカルバツォンを 30% の鹽酸と煮沸し水蒸氣蒸溜に附して得らる。此物は液體にして稍々チムトアルデヒド様の香氣を放てども未だ分析且其性状を究むるの量を得ず。

メンチールクロリド

石油エーテル約 100 g 中に五鹽化磷 60 g を混和せるホルベン中に注意しつつメントール 50 g を少量づつ加へ放置し反應終了後水を加へて殘存せる五鹽化磷を注意して分解しこれを分液漏斗に移し水を加へ振盪し酸性反應を呈せざるに至り石油エーテル溶液を分離し之れに芒硝を加へ脱水し石油エーテルを溜去せる殘りを減壓にて蒸溜す。沸點 90-94° (15 mm) (Kondakow [B. 28, 1618 (1895)]) によれば Sd_{p₁₅} = 87.5-90°.

メンチールクロリドの酸化

メンチールアセタートの場合の如く氷醋酸溶液にてクロム酸にて酸化したるにセミ

カルバツォン (融點 204-205°) を得たり。此物は無色柱狀にして次の分析結果を得たり。

0.1178 g	CO ₂ : 0.2254 g	H ₂ O: 0.0657 g	C% 52.18	H% 8.14
計算	C ₁₇ H ₁₈ N ₃ ClO		" 51.84	" 7.78

メンチールベンツォアート

市販薄荷腦に同量のベンツォイルクロリドを加へ還流冷却管を附して沸騰の程度に熱し約 2-3 時間後水中に投じ炭酸曹達溶液にて中和したる後水と分離し水蒸氣を通じて蒸溜し未反應の部分を除き残れるベンツォアートを集む。本品は融點 53° 得量 130% なり。

メンチールベンツォアートの酸化

メンチールアセタートの場合の如く行ひ酸化物のセミカルバツォン (融點 212°) を得たり。

昭和三年二月

モルヒネ製造の残渣よりバ、ヴェリン 及びテバインの製造試験成績

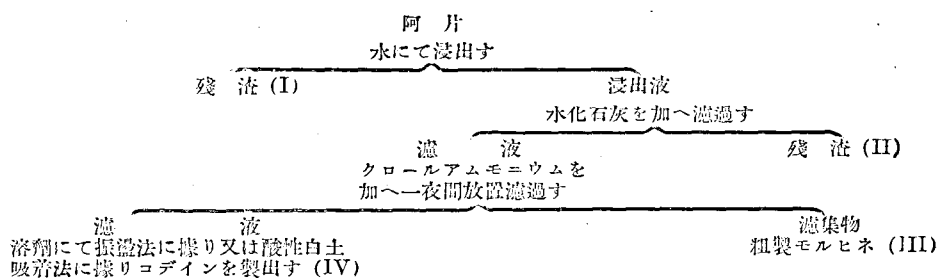
技 師 石 川 静 逸

囑 託 丸 田 省 三 郎

曩に當所に於ては阿片より鹽酸モルヒネの製造試験を行ひ引續き之に關聯せる諸種モルヒネ誘導體等の製造に就きても亦調査を遂げ漸次之が報告を了したるも都合に依り一先づ其餘の調査を打切りたり、而して以上の試験に依り生成したる諸種の残渣は後日調査の資に供せんが爲め之を貯藏保存し置きたりしが余等は今又茲に之等残渣に就き再び調査を行ふの機會を得たるを以て之に就き先づバ、ヴェリン及びテバインの製造試験を施行することゝなせり、蓋しバ、ヴェリンは近時治療上に於ける用途少なからずテバインの誘導體も亦重要視せらるゝに至れることを認めたるが故なり。

1. 原 料

原料として使用したるものは前記鹽酸モルヒネ製造の際生産する處の残渣なり、今之が説明に便せんが爲め當所發表の鹽酸モルヒネ製造方法の行程圖表を作製提示せば次の如し。



上表に掲げたる生産品の各部分に就き試験を遂げたる成績を擧ぐれば次の如し。

(I) は阿片を水浸に附し残留したる不溶解性物質にしてナルコチンの少量を含有することあるも其他の諸鹽基は之を含有することなし。

(II) は阿片の水浸液よりメコン酸及び其他の雜分を除去せんが爲め之に消化石灰の多量を加へて析出せしめたる沈澱物なり、此の際アルカリに依り沈澱すべき副鹽基の大部分は何れも前記の雜分と共に遊離の状態に於て此沈澱物中に析出す。

(III) 所謂粗製モルヒネにして鹽酸モルヒネ製造の材料に供すべきものなり、而して本品中には尙アルカリに沈澱すべき諸種副鹽基の比較的少量を夾雜せり。

(IV) 粗製モルヒネを濾集したる後の母液にしてコデイン其他水に可溶性の鹽基を含有しアルカリ沈澱性の鹽基を含有することあるも其量極めて僅微なり。

以上の試験に由りバ、ヴェリン及びテバインの製造原料として適合すべき部分は残渣(II)にして之に次ぐべきものと認めらるゝは粗製モルヒネ(III)なることを確めた

り。
以下主として残渣(II)を原料に供し試験を施行し傍ら粗製モルヒネ中に含有せらるゝバ、ヴェリン及びテバインの分離製造に就きても一二の試験を行ふこと、せり。

先づ當所發表の方法に據りモルヒネ製造の際阿片水浸液には原料阿片 1Kg に就き 250g の消化石灰を混加す。

而して之を濾過乾燥して生ずる所謂石灰残渣は阿片の種類に依り一定せずと雖も余等の實驗の示す所に據れば原料阿片 1Kg に就き 400—500g を生産するを普通とす。

尙當所に於てモルヒネ製造の原料に供したる阿片は本邦、トルコ、印度、ペルシア産等にして此他若干量の産地不明品を使用したり、之等の原料より生産したる石灰残渣は何れも後日の用に供せんが爲め其區別を明かにし貯藏し置きたるも大正十二年の震災に由り倉庫倒潰の爲め之が下敷となり時日經過の後摘集し得たるものなるが爲め其區別全然不明に歸し本試験に使用したるものは果して何種の阿片より生産したる残渣なりやを知る能はざるを遺憾とす。

2. 石灰残渣中よりアルカロイド混合物の抽出

石灰残渣中に含有するアルカロイドを抽出するには製造上次の二法に據るを便なりと認めて之を試みたり。

- A. 石灰残渣を直接適當の溶剤に依りて浸出すること。
- B. 豫め適當の方法に據り石灰残渣の水性溶液を作り適當の溶剤を用ひ轉溶法に

據りて抽出すること。

先づB法に準じ石灰殘渣を鹽酸に溶解して得たる水液に硫酸曹達の多量を加へ石灰の大部分を硫酸鹽として除去したる後アルカリ性となし溶劑を用ひアルカロイドの轉溶を試みたれども尙石灰鹽の多分を殘存せるが爲め取扱上種々の故障を惹起し加ふるに既に其最初に於て石灰殘渣を鹽酸に溶解するの際鹽基の一部分解に歸するの疑ひあり操作徒らに困難にして目的物の收得量極めて僅微なることを認めたる結果之を廢棄しA法に據り石灰殘渣は直接之を溶劑に依りて浸出する方法を選べり、而して溶劑としてはベンツォールの最も適當なるを認め溫浸法に據り處理することゝなせり、其方法次の如し。

豫め細末となしたる石灰殘渣 1Kg を鐵葉製浸出壘に取り之にベンツォール約 2l を加へ適當なる還流冷却器を裝し蒸氣浴上に溫浸すること 1 時間の後上澄液を傾斜し殘渣には更に前記と同量のベンツォールを加へ溫浸を反覆すること三回に及べば石灰殘渣中に含有するベンツォール可溶性の諸鹽基は殆んど其全部を浸出せらるべきを以て最後の殘渣は濾過して溶劑と分離す、而して前後に得たるベンツォール分は之を合併し蒸餾に附しベンツォール分を回収し其殘留物を蒸發皿に傾斜し剩餘のベンツォール分を蒸散せしめ混合鹽基を收得すべし、但し先に濾器中に殘留せる最後の浸出殘渣中には尙稍々多量のベンツォール分を附着せるを以て之を水蒸氣蒸餾に附すれば遺憾なくベンツォールの回収を行ひ得べし、以上の方法に據り收得したる混合鹽基の量は次の如し。

第一表 石灰殘渣より混合鹽基の得量

石灰殘渣の種類	石灰殘渣の使用量	ベンツォールの使用量	混合鹽基の得量	石灰殘渣に對する混合鹽基の得量%
A	2280 g	12000 cc	364 g	16.0
B	1000 "	6000 "	40 "	4.0
C	2000 "	12000 "	275 "	13.8
D	1100 "	6000 "	223 "	20.3

上表示す處に據れば石灰殘渣をベンツォールに據り溫浸して收集し得べき物質（混合鹽基）の量は石灰殘渣の種類に由り其量甚だ區々にして一定せず其含量の多きに至りては僅に 20% を超え含量の乏しきものによりては僅かに 4% を示せるものあり、

而して茲に收得する處の混合鹽基は普通暗褐色の結晶物よりなるものなり。

3. ベンツォール浸出物より副アルカロイドの分離

イ、テバインとバ、ヴェリン及びナルコチンとの分離

ベンツォール温浸法に據り得たる混合鹽基に含有すべきアルカロイドの主なるものはナルコチン、テバイン、及びバ、ヴェリンなり、之等の分離法に就きては幾多方法の記載あり、余等は之等文獻を綜合し配するに私案を以てし務めて製藥上實際の應用を容易ならしめんと企てたり、由來ナルコチンの結晶を構成せるものは醋酸水に比較的不溶なるを以て茲に處理すべきベンツォール浸出物に就きては豫め醋酸水を以て取扱ひナルコチンの大部を除却し置くを得策なりと認め之に従ひたり、即ち先づベンツォール浸出物 300g を取り細末となし 5% 醋酸水 300cc 宛を用ひて温浸すること前後約三回に及べば漸次に溶解し終に淡褐色を呈せる結晶物の稍々多量を残留す。

此結晶物は不純のナルコチン鹽基にして他のアルカロイドは殆んど之を含有せざるを以て別に之を保存す。

前後に得たる醋酸性水溶液はバ、ヴェリン及びテバインの全量とナルコチンの少許とを含有するが故に之を合併し醋酸ナトリウムに依りナルコチン及びバ、ヴェリンを析出せしめて之等をテバインより分離する方法に據れり、即ち醋酸性水溶液は之を蒸發皿に取り苛性ナトロン滴液を注加し微弱酸性を呈するに至り水浴上に致し長時間に彌り加熱を持続すれば漸次に結晶性物質を析出するが故に放冷後吸引濾過して之を採取すべし、此結晶は主としてバ、ヴェリンにして若干量のナルコチンを含有し母液中にはテバインの全量を含むものとする。

ロ、バ、ヴェリンとナルコチンの分離

前項に於て得たる結晶物は主としてバ、ヴェリンより成ると雖も尙ナルコチンを夾雜するものなるが故に之が分離を行ふを要す、而してその分離の方法としては酸性蓼酸鹽としてバ、ヴェリンを析出せしめて採取する方法に據るを至便とす、即ち前項に於て得たる結晶を蒸發皿に取り適量の蓼酸飽和液を用ひ加熱して溶解せしめ濾過澄明ならしむるの後蒸發に附し液面針狀の結晶を浮ぶるに至れば之を攪拌しつゝ冷却せしむべし、然るときには蓼酸バ、ヴェリンは完全に析出し全液結晶粥となるを以て之を

吸引濾過して採取すべし、而して此の結晶を採取したる後の母液中にも尙少許の蓚酸パ、ヴェリンを溶存すれども最早結晶法に據りては採取すること困難なるを普通とす、茲に於て余等はパ、ヴェリン及びナルコチンの重クロム酸鹽が水に對する溶解度の著しく相異なる點を利用したり、即ち蓚酸パ、ヴェリン採取後の母液は多量の水を以て稀釋したる後攪拌しつゝ之に重クロム酸カリウム溶液を注加し液色著しく黄色を呈するに至らしむ、然るときはパ、ヴェリンは不溶解性の鹽を構成して茲に沈澱しナルコチン鹽は比較的易溶性なるが爲め未だ液中に溶存す、由つて之を濾集し沈澱物は適量の水中に混和しアルカリを加へて分解し遊離したるパ、ヴェリンをクロ、フォルム中に轉溶せしめて採取したる後更に蓚酸鹽として之を濾集す、而してパ、ヴェリンの重クロム酸鹽を濾集したる後の母液は直ちにアルカリに依りナルコチンを沈澱せしめ前項に得たる所のものと合併し之を粗製ナルコチンとなす。

ハ、テバインの抽出

イ項に於て微弱醋酸性溶液より醋酸ナトリウムに依りナルコチン及びパ、ヴェリンを析出せしめて採取したる後の濾液に就きテバインを抽出するには先づ之をアルカリ性となし振盪法に據りベンツォール中に轉溶せしめ溶劑を回収したる殘渣に就き酸性酒石酸鹽として結晶せしむる方法に據れり、ベンツォール振盪法に據り得たる殘渣は之を酒石酸溶液を以て加熱溶解し蒸發皿に移し然る後更に殘渣の分量より推算してテバインを重酒石酸鹽として析出せしめ得る丈の酒石酸を追加したる後水浴上に蒸發減容せしめ液面に酒石酸テバインの結晶を浮ぶるに至るを度とし之を攪拌しつゝ放冷せしむれば全液結晶粥を構成す、茲に於て吸引濾過して充分母液を去り之を採取す、此操作に於て本液中に含有するテバインは殆んど完全に析出し母液中尙殘存するものありとするも其量甚だ僅微にして殆んど顧慮するに足らざる分量なるを常とすれども寧ろイ項に於て醋酸ナトリウムを以て取扱ふの際其操作不充分なりし場合にありては此液中パ、ヴェリンの稍々多量を殘存することあるを以て注意を要す、斯かる場合に於ては此液に就き直ちにイ項の操作を反覆して之を回収すべし。

以上の方法に據り分離抽出して得たる蓚酸パ、ヴェリン、酒石酸テバイン及びナルコチンの粗製品としての收得量を表示せば次の如し。

第二表 ベンツォール浸出物(混合鹽基)より粗製蓆酸バ、ヴェリン、
粗製酒石酸テバイン及び粗製ナルコチンの得量

ベンツォール浸出物の種類	ベンツォール浸出物の使用量 g	粗製蓆酸バ、ヴェリンの得量		粗製酒石酸テバインの得量		粗製ナルコチンの得量	
		使用量に對する g	ベンツォール浸出物に對する %	使用量に對する g	ベンツォール浸出物に對する %	使用量に對する g	ベンツォール浸出物に對する %
A	334	39	10.7	23.0	6.3	205	56.3
B	40	20	50.0	4.5	11.3	11	27.5
C	275	20	7.3	90.0	32.7	110	40.0
D	223	34	15.2	65.0	29.1	75	33.6

上表示す處に據ればベンツォール浸出物(混合鹽基)より粗製蓆酸バ、ヴェリン、粗製酒石酸テバイン及び粗製ナルコチン等の得量も亦其原料の種類如何に由り著しき動搖を呈するものなりと認めらる。

4. バ、ヴェリン及びテバイン鹽基の製造

イ、バ、ヴェリン鹽基の製造

前記の方法に據り收得したる蓆酸バ、ヴェリンは尙若干量のナルコチンを附着含有するを常とするが故に鹽基の精製を行ふに當りては豫め之を除去すること肝要なり、此方法としては先づ粗製蓆酸バ、ヴェリンの結晶を平皿に取り少許の蒸餾水を加へ水溶上に加熱しつゝ良く煉合して粥狀となし放冷後之を吸引濾過するの操作を施せば極めて容易にナルコチンを溶去し得べし、茲に於て多量の水を加へ加熱して溶解し脱色法を行ひたる後兩三回再結晶を行へば純白色をなせる蓆酸バ、ヴェリンを得べし、依つて之より遊離鹽基を析出せしむれば純バ、ヴェリンを製了し得べきが如しと雖も之を分解して得たる鹽基は正常の熔融點(147°C)を示し純品なりと稱し得べき程度のものなるに拘らず濃硫酸に對し著しく紫色の反應を呈する雜分の存在を示すを常とす、余等は此着色性物質をも除去せんが爲めに次の方法を應用し好結果を得たり、之バ、ヴェリンの鹽酸鹽がクロ、フォルム中に溶解し易き性質あるを利用したるものなり。

蓆酸バ、ヴェリンを分解して得たる鹽基は之を過剰のクロ、フォルムに溶解して分液漏斗に取り之に日本藥局方濃鹽酸少許づゝを積層し強く振盪して鹽酸分を分別し去り更に新たなる濃鹽酸を用ひ此操作を反覆せば始め鹽酸層著しく着色すれども漸次に

着色を減じ終には全く無色に止まるに至るべし、此際時々クロ、フォルム溶液の少許を蒸發し其殘渣に就き濃硫酸に對する反應を試みつゝ進行するときは紫色の出現は鹽酸層着色の減退と平行して減却し遂に全く無色に止まるに至るべし、但し此操作に依り少許のパ、ヴェリンも亦鹽酸中に轉溶することあるも之は此鹽酸分に苛性ナトロン滴液を加へてアルカリ性となし之を新鮮なるクロ、フォルムと共に振盪して此中に轉溶せしめ再び前記濃鹽酸法を反覆せば漸次に雜分の除去を完からしむることを得、斯くして得たるクロ、フォルム分は之を合併し蒸餾に附しクロ、フォルムを回収せばパ、ヴェリンは鹽酸鹽となり其結晶を埒内に殘留するが故に適量の酒精を用ひ加熱して溶解せしめ放冷すれば美麗なる結晶をなせる純鹽酸パ、ヴェリンを採取し得べし、鹽基として採取せんには之を水に溶解しアムモニア水を用ひて沈澱せしめ乾燥して得たる鹽基を溫酒精に溶解し多量の温水を加へ稀釋するの後放冷せしむる方法に従へば立派なる針狀結晶をなせる鹽基を採取し得べし。

ロ、テバイン鹽基の製造

前條に於て分離したる粗製酒石酸テバインより精製テバイン鹽基を製出するには先づ之を熱湯に溶解し再結晶を行ふこと兩三回に及べば殆んど純粹の酒石酸鹽となる、然れども未だ僅微の着色は免かれ能はざる處なり、由つて之を脱色に附せざるべからずと雖も由來酒石酸テバインは水に極めて溶解し難く脱色操作中動もすれば其結晶を析出し處理をして困難ならしむるの嫌ひあるを以て寧ろ酒石酸鹽として再結晶を行ひ相當の純度に達したるを窺ひ直ちに之を分解し易溶性の醋酸鹽に變じ脱色したる後分解して鹽基を析出せしむるを得策とす、茲に析出する鹽基は純白色結晶性の粉末にして193°Cに於て熔融し品質極めて良好なり、又此粉末は之をアルコールより結晶せしむれば美麗なる板狀をなし或は此醋酸性水溶液に等量のアルコールを注加し加熱してアムモニア水を以てアルカリ性となしたる後放冷せしむるときは光輝ある鱗片狀結晶として採取し得らる。

前記の方法に據り製出し得べき精製鹽基の得量は粗製酒石酸パ、ヴェリンより精製パ、ヴェリン鹽基 53.3%粗製酒石酸テバインより精製テバイン鹽基 52.6%を收得する割合なり。

以上繰述したる成績に據り茲に石灰殘渣を原料に供し製出し得べき精製バ、ヴェリン及精製テバインの得量%を算出すれば次表に示すが如き結果となる。

第三表 石灰殘渣より收得せらるゝ精製バ、ヴェリン及び精製テバイン鹽基の得量%

石灰殘渣の種類	精製バ、ヴェリン	精製テバイン
A	0.9	0.5
B	1.1	0.2
C	0.5	2.4
D	1.7	3.1

上表示すが如く石灰殘渣より製出し得べき精製バ、ヴェリンは1.7—0.5%，精製テバインは3.7—0.2%の間にあり、バ、ヴェリンにありては其原料の相異に由る收得量の差異爾く著しからずと雖もテバインの收得量に至りては其動搖甚だしきものあるを示せり。

以上列記したる處に據り石灰殘渣よりバ、ヴェリン及びテバイン製造の試験は大體に於て之が成績を窺ひ得たり、尙此他本文の冒頭に於て記述し置けるが如く吾人の所謂粗製モルヒネ中にもバ、ヴェリン及びテバイン等の若干量を含有するものなるが故に之に就きて亦一應の試験を施行するの要を認め前述石灰殘渣の條に於て記載したる處理法に準じベンツォール抽出を行ひバ、ヴェリン及びテバインの製造を試みたり、之が成績一覽表を提示すれば次の如し、但し此處理に由り粗製モルヒネは何等の惡影響を蒙ることなく却て雜分として含有せる副アルカロイド並びに其他のベンツォール可溶性の物質を除去せらるゝが爲め大いに其性質を改善し鹽酸モルヒネ製造上有利なる結果を齎すものなることを確認したり。

第四表 粗製モルヒネよりバ、ヴェリン及びテバイン製造成績一覽表

粗製モルヒネの種類	粗製モルヒネに對するベンツォール抽出物の得量%	粗製モルヒネに對するバ、ヴェリンの得量%		粗製モルヒネに對するテバインの得量%		粗製モルヒネに對する粗製ナルコチンの得量%
		粗製鹽酸バ、ヴェリン	精製バ、ヴェリン	粗製酒石酸テバイン	精製テバイン	
I	23.0	1.8	1.0	2.7	1.4	11.0
II	17.1	2.6	1.4	0.7	0.4	7.1

表中第I號粗製モルヒネは當所發表の方法に據り製出したるものなり、第II號は

阿片煙膏の製造に際し阿片の水浸液中より特定の方法に據りモルヒネの一部を抽出して得たるものにして本品は即ち現今各製藥會社に於て鹽酸モルヒネ製造の原料として使用するものなり、而して本試験に於ては僅かに前記二種類の粗製モルヒネに就き施行して得たる成績に止まれりと雖も之に據り所謂粗製モルヒネなるものが相當量のパ、ヴェリン及びテバイン等を含むものなることを確信し得べし。

以上記述し來りたる成績を綜合するに當所發表の方法に據りモルヒネの製造を行ふに當りてはパ、ヴェリン及びテバイン等の鹽基は大部分石灰殘渣中に析出し他の一部分は粗製モルヒネに隨伴するものと確認せらる、又阿片水浸液より一部のモルヒネを抽出する場合に於ても亦茲に析出するモルヒネに附隨し來ることも明瞭となれり、今先づ當所法に據りモルヒネの製造を行ひたるものとして之を觀るに之等の副鹽基が石灰殘渣及粗製モルヒネの双方に分れ析出し來る結果此兩者に就き個々に其分離製出を行はざる可からずして手數甚だ繁多なるの嫌ひありと雖も之が抽出の方法は既に詳述せる如く極めて簡易にして實行に困難なく且本製藥は副産物を利用するものなるが故に僅微の藥品費の外全然原料費を要せずして相當の價格を有する製品を生産し特に粗製モルヒネよりする場合の如きは之が爲めモルヒネの性質著しく改善せられ鹽酸モルヒネの製造を容易ならしめ得るの利ある等一舉兩得の事實よりして本品の製造は蓋し利潤なきものには非ざるべしと認め得らるゝものなり。

青木配糖體の研究

技 師 刈 米 達 夫

技 手 近 藤 清 嗣

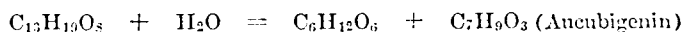
アヲキ *Aucuba japonica*, Thunb. は本邦特産の灌木にして各地に野生し又観賞用に栽培せらる、奈良縣吉野郡洞川に於て製造せらるる陀羅尼助なる賣藥は黄蘗皮及び本植物の葉を原料として製造せる水製越幾斯にして古來健胃藥として俗間に著名なり。

本植物の成分としては Bourquelot, Hérissey 兩氏¹⁾ 葉及び種子中にあるアウクビン Aucubin なる結晶性配糖體を發見し是に $C_{15}H_{19}O_9$ なる分子を與へたり、其後アウクビンはオホバコ及びヘラオホバコの種子²⁾、種々の玄參科植物種子³⁾ 等種々の植物中に檢出されるに至れり、最近 Bergmann⁴⁾ はアウクビンに關し從來の研究者より更に詳細なる研究を遂げ其分子式を $C_{15}H_{22}O_9$ 、若くは $C_{15}H_{24}O_9$ と訂正しアセチル化合物及びプロムアセチル化合物を得、尙其物理的性状を記載せり

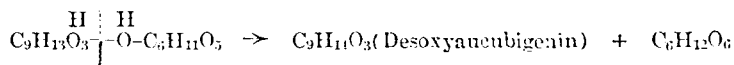
余等はアウクビンが他の植物配糖體に比し種々特異の性質を有する點に興味を有し Bergmann の報文發表前より既に研究を繼續し居れるが其非糖分 (アグリコン) に就て新知見を得たるを以て茲に報告す。

余等は神奈川県下に於て採集せるアヲキ果實を原料とし Bourquelot の一般配糖體製造法に準據しアウクビンを製造し 1.7% の收得量を以て純品を得たり、其融點 181° 、無水物の比旋 $[\alpha]_D^{25} -167.7$ なり。原素分析並に分子量測定の結果は $C_{15}H_{24}O_9$ に適合す。本物質は微に甘味を有する針狀結晶にして水に易溶、酒精及び醋酸エチルに温時可溶、冷時難溶なり。アウクビンの水溶液に稀薄酸又はエムルジンを作用せしむる時は直に多量の黑色泥狀物質を析出し加水分解生成物を純粹に分離し得ず。

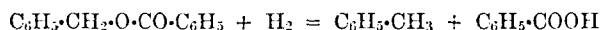
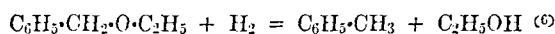
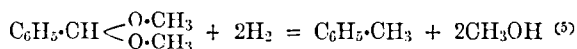
Bourquelot, Hérissey 兩氏¹⁾ はアウクビンの加水分解方程式を次の如く想像し加水分解生成物にアウクビゲニン Aucubigenin なる名稱を附せるも之を純粹に分離し得たるにあらずして單に假想的名稱に過ぎず。



アウクピンは過マンガン酸カリ竝に臭素を瞬時に脱色し顯著なる不飽和性を示すを以て余等は一旦之を接觸還元へ附し飽和化合物に變じたる後加水分解を試みんと水溶液に於て膠狀白金を觸媒とし室温に於て接觸還元へ附したるにアウクピン分子に對し 5 時間にして約 4 分子の水素を吸収し意外にも此際既に定量的に 1 分子の葡萄糖を分離し居れる事を發見せり。此水溶液に更にエムルジンを作用せしむるに旋光度及び糖量に變化を生ぜず、故に配糖體は葡萄糖を完全に分離せる事を知る。而して一方アウクピンの水溶液に鹽化白金溶液を加へ接觸還元と同様の状態に於て只水素瓦斯を通ぜずして室温に於て 5 時間振盪するも葡萄糖の分離を認めず、故に接觸還元の際し 1 分子の水素は次式に従ひ消費せられ葡萄糖を分離せること想像に難からず。

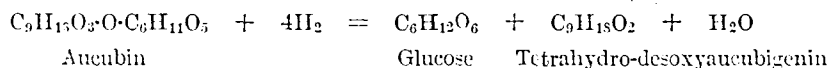


斯の如くエーテル型の酸素と炭素間の結合が接觸還元によりて水素を附加し兩斷さるる例は少なからず、1—2 の場合を擧ぐれば次の如し。



余等は斯の如き配糖體の還元的分解が他の配糖體に於ても行はるるや否やを實驗せるに別項報文の如くアルブチンに於ては類似の分解を認め、サリチンに於ては之を認めず、即ち個々の配糖體の性質により一定せざるを知る

アウクピン水溶液を接觸還元へ附したる後、器を開くに強き樟腦様香氣あり、水溶液上に油滴の浮遊するを見る。是をエーテルにて振盪しエーテルを溜去後蒸溜するに 8mm の壓の下に主として 154—160° の間に蒸溜し、これを分析するに $C_9H_{15}O_2$ に適合す。此物質は Tetrahydro-desoxyaucubigenin と稱すべきものにしてアウクピンが還元の際し 4 分子の水素を吸収せる事實と一致する事次式に示す如し。



テトラヒドロデオキシアウクビゲニンは油狀芳香性物質にして加里油液に溶解せ

ず、過クロール鐵により呈色せず、過マンガン酸カリ及び臭素を脱色せず、其物理的恒數次の如し。

沸 點	154-160°(8mm)
比 重 d_4^{20}	1.0342
比 旋 $[\alpha]_D^{20}$	-4.5°
屈折率 $n_D^{24.5}$	1.48524

次にアウクピンを更に強力なる還元に附すべく酒精溶液を酸化白金(Adams Shriner 兩氏法)の存在に於て $\frac{1}{2}$ 氣壓の水素氣中に接觸還元に附するに水素3分子即ち前記の場合よりも却て水素1分子少なく吸収し、還元終了後觸媒を濾別除去し酒精を減壓下に驅出するに舍利別狀物質を残留せり。此物質はフェーリング氏液を還元せず、然れども稀硫酸と加熱後は速にフェーリング氏液を還元す。即ち此場合はヒドロアウクピンを生成せるを知るも精製の方法無きを以て分析を行ふを得ざりき。尙本物質はアウクピンの鹽酸による呈色反應(酒精溶液に鹽酸を加ふる時は藍紫色)を有せず、又稀硫酸と共に加熱するも黑色泥狀物質を生ぜず、アセチル化合物は一部分結晶性なるも未だ純粹に之を分離し得ず

アウクピンは既述の如く古來鎮咳藥として賞用せらるるオホバコ(車前)中にも含有せらるるを以て、アウクピンに祛痰鎮咳の作用有りや否やを知らん爲、衛生試験所囑託松島義一氏に生理的試験を託したり、其結果によれば家兎の體重1kgに付2-120mgのアウクピンは靜脈内注射により呼吸竝に血壓に變化を及ぼさず、又アウクピンは1%以下の濃度に於て溶血作用を呈せず、アヲキの葉を既述の如く健胃藥陀羅尼助の一原料として配するはアウクピンの加水分解により黑色物質を生ずるにより單に越幾斯の色澤を美ならしむるの意義を有するものと思考す。

- | | |
|---|--|
| 1) Bourquelot et Hérissey : Compt. rend. 134. | 27, 103(1923) |
| 1441 (1902); 138. 1114 (1904); J. Pharm. | 4) Bergmann und Michaelis: Ber.60, 935(1927) |
| Chim. (VI) 13, 241 (1903); 21, 461 (1905) | 5) 刈米. 木村: 本誌 500, 746(大正12年) |
| 3) Bourdier: J. Pharm. Chim. 26, 251(1907) | 6) 本誌 506, 307(大正13年)参照 |
| 2) Briedel et Bracke: J. Pharm. Chim. (VII) | |

實 驗 之 部

アウクピンの製造

あをき實を竹籠にて半切せるもの1kgを少量の炭酸カルシウムと共に沸騰酒精中に

投じ少時煮沸し酵素を死滅せしめたる後果實を細切し數回酒精を以て温浸す。抽出液は合併して酒精製鉛糖液を攪拌しつつ加へ沈澱の更に生ぜざるに至りて止み之を濾過し濾液は硫化水素を飽和せしめて脱鉛したる後減壓下に蒸發濃縮し舍利別狀越幾斯を得、之を醋酸エチルにて數回温浸す、かくして得たる配糖體は原料に對して約 1.7% なり。之を 97% 酒精にて再結晶すれば純白色、融點 181° のアウクピンを得、本物質は甘味を有し其酒精溶液に少量の稀鹽酸を加へて温むる時は藍紫色を呈す。尙其水溶液に稀薄酸を作用せしむる時は直に黑色の無晶形沈澱物を多量に析出す、又フェーリング氏液及びアンモニア性銀液を温時還元し、過クロール鐵液による呈色反應無し

分析 本物質をアデルハルデン乾燥器中トルオールの沸點に於て真空中に乾燥し原素分析に附せり

物質	0.0829 g	炭酸	0.1561 g	水	0.0505 g	C%	51.35	H%	6.82
	0.0835		0.1580		0.0500		51.61		6.70
	0.0355		0.1609		0.0517		51.33		6.77
理論數	C ₁₅ H ₂₁ O ₉						51.69		6.94

分子量測定 沸點上昇法により池田式装置を用ふ

物質	0.3349 g	酒精	23.5 cc	上昇	0.06°	分子量	370.5
理論數	C ₁₅ H ₂₁ O ₉						378.2

アウクピンの酸若しくはエムルジンによる加水分解

アウクピンの水溶液にエムルジン若しくは酸を加へ 36° 内外に放置する時は暫時にして黑色の泥狀物質を多量に沈澱す。

アウクピンの酒精溶液に乾燥鹽酸瓦斯を飽和し 1 夜放置後水を加ふる時は美はしき綠色の螢石彩を有する水溶液を得、此螢石彩はアルカリによつて消失し、酸性となす時は原に復す、此螢石彩を呈する物質はエーテルには殆んど移行せざるもアミールアルコールには易溶なり。

アウクピンの水溶液に於ける接觸還元

アウクピン 1 g を水 15cc に溶解し、別に鹽化白金 0.2 g を水 5cc に溶解してナトロソ液にて中和せるものを加へ室温にて接觸還元を行ふ時は 3 時間にして約 4 分子の水素を吸収して止み器を開くに強き樟腦様の香氣を發す、白金黒を濾別後濾液をエー

テルにて振盪して芳香性物質を分取し、次で水溶液を減壓下に濃縮すれば白色の物質を残す、これを少量の水にて溶解し不溶物を濾過し濾液を醋酸酸性となしフェニルヒドラチン 1.5 瓦の醋酸溶液を加へて加温し 0.876 瓦のオザツォンを得、之を葡萄糖に換算すれば 0.4405g となりて略々理論數 (0.5172g) に近し、此處に得たるオザツォンの融點は 211° にしてフェニルグルコザツォンに一致す、尙次ぎの方法によりて葡萄糖の定量を試みコントロールとなす。

アウクビン 1.6696g をメスコルベンに取り水を加へて溶解し 100cc となす、其 10cc を測取しフェーリング氏液 60cc を加へて煮沸するに析出せる銅量は葡萄糖として原液 100cc 中 0.219g に相當す。次に残れる原液に豫め中和せる鹽化白金 (0.3g) 水溶液を加へて接觸還元に附し、水素飽和後析出せる白金黒を濾別し濾紙及び容器を少量の水にて洗ひ濾液及び洗液を合併し正確に 100cc となす。此溶液に就て前回と同様に糖量を測定し原液に換算すれば葡萄糖 1.028g に相當す。此量と前回定量せる糖量との差は 0.809g にして、是れ接觸還元によりて生じたる葡萄糖の量なり。アウクビンが接觸還元により 1 分子の葡萄糖を生ずるものとせば理論數 0.864g にして大體一致す、但しアウクビン自身フェーリング氏液を還元する性質あるを以て此定量法が果して當を得たるものなりや否や不明にして、只コントロールとして之を試みたり。

テトラヒドロデスオキシアウクビゲニン

前項の方法により接觸還元したる後浮上せる油滴をエーテルにて振取しエーテルを溜去すれば芳香性の油狀物質を残留す、之を減壓下に蒸溜すれば 8mm の壓の下に主として 154-160° の間にて溜出す。

分析

物質	0.0528 g	炭酸	0.1320 g	水	0.0498 g	C%	68.18	H%	10.55
理論數	C ₉ H ₁₈ O ₂						68.31		11.47

本物質は假想的アウクビゲニンが還元により水素 4 原子を附加し水酸基 2 個を失ひたる組成を有す、即ちテトラヒドロデスオキシアウクビゲニンと稱すべきものなり。其物理的性質は既に總論の部に掲げたり。

酒精溶液の接觸還元

アウクビン 5 瓦、酒精 90cc、酸化白金 0.7 瓦を 1/2 氣壓の水素氣中に振盪すれば 3 分子

の水素を吸収して止む、器を開くも前項の場合に於ける如き芳香性を有せず、減壓にて酒精を溜去すれば舍利別状の物質を残留す、本物質はフェーリング氏液を還元せず酸と共に煮沸したる後はよくフェーリング氏液を還元す、恐らく此處にヒドロアウクビン生成せるならんも未だ之を純粹に分離し得ず。

アウクビンの溶血作用 (以下松島囑託實驗)

血球液の調製 新鮮なる山羊血液を直ちに烈しく攪拌してフィブリンを除去し其3ccを取り遠心分離器に依りて血球を沈着せしめ上清液約 1.5cc を除去したる後 0.9%食鹽水 10cc を加へて攪拌洗滌し遠心分離器によりて血球を沈着せしめ其上清液約 10cc を除去し更に同様の方法によりて4回洗滌したる血球に 0.9%食鹽水を加へて 3cc となし振盪して均等の液となす、本血球原液 2cc を取り 0.9%食鹽水を加へて 100cc となし均等に混和す。

アウクビン液溶の調製 物質 0.2g を取り 0.9%食鹽水に溶解して 10cc となしA液とす、A液 2cc を取り 0.9%食鹽水を加へて 10cc としB液とす、B液 2cc を取り 0.9%食鹽水を加へて 10cc としC液とす。

アウクビン溶液 A, B, C 竝に 0.9%食鹽水を夫々 5cc 宛試験管に取り之に前記血球を 5cc 宛注加し振盪してよく混和し 37° の温に於て 3 時間放置するに何れも溶血現象を呈せず、故にアウクビンは 1%以下の稀釋度に於ては液血作用を呈せざるものと認む

アウクビンの呼吸器に對する作用

アウクビンは呼吸器特に肺に對して鎮靜作用を呈するか或は興奮作用を呈するかを試験すべく試験動物として家兎を使用し次の方法によりて觀察し同時に血壓をも觀察して血行系に對する作用の一端を試験せり。

家兎を仰臥固定し頸部を切開して頸動脈を露出せしめ之にカニューレを挿入して血壓計に連結し血壓の殆ど一定するを待ち更に氣管を切開して丁字形氣管カニューレを挿入しタンブルに連結して血壓竝に呼吸曲線をキモグラフ、オン上に記載せしめ血壓竝に呼吸の殆ど一定したる後耳殻靜脈内にアウクビン 0.9%食鹽水溶液を注射す。

No. I. 家兎 ♀ 1870g 血壓 27m. 呼吸毎分 58

アウクビン 5%溶液 0.5cc を注射すに徐々に呼吸深度の増加を認めれども僅微なり、

故に10分時の後更に2cc注射するに變化なし。

No. II. 家兎 ♀ 2030g 血壓 120mm 呼吸毎分 66

アックビン 1%溶液 0.4cc を注射するに變化なし、故に更に 5%溶液 5cc を注射するも變化なし。

以上二回の實驗の結果によればアックビンは家兎に對し其體重每 1kg に對し 2120 mg の靜脈内注射に於ては呼吸竝に血壓に變化を及ぼさず。

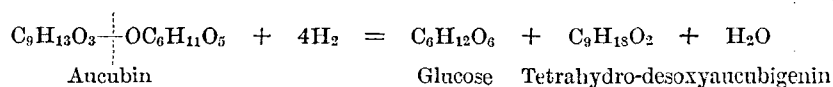
配糖體の接觸還元

技師 刈 米 達 夫

技手 近 藤 清 嗣

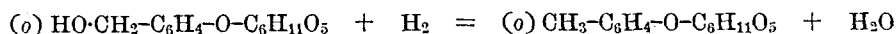
配糖體の接觸還元には従來其例に乏し、配糖體の加水分解生成物たるアグリコンに就て接觸還元を試みたる例は多きも、配糖體自身に就て之を應用せる例極めて少し、余等はアウクビンの研究に際しアウクビンが接觸還元によりて容易に一分子の葡萄糖を分離し同時にアグリコンの還元生成物を生ずるの新事實を發見せるを以て、他の1-2配糖體に就き類似反應の有無を検せんとす。

アウクビンの接觸還元における反應式次の如し。



此例は加水分解の場合に於て上式中點線の左右に HO-H の附加する代りに接觸還元により H-H が附加する爲一分子の葡萄糖と共にアグリコンのデスオキシ化合物を生ずるものにして若し此の反應が一般配糖體に利用し得べきものならば配糖體の研究上利便を得ること少なからざるべし、接觸還元によりエーテル型酸素と炭素間の結合の切斷する例に就ては別項アウクビンの研究報文を参照すべし。

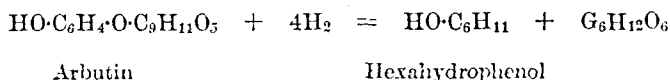
先づサリチンを水溶液となし鹽化白金竝に少量のナトロン滴液を加へ僅にアルカリ性となしたるものを水素氣中に振盪するに1分子の水素を吸収して止み、白金を濾別し濾液を減壓下に濃縮するに白色結晶を析出す、之を醋酸エチルを用ひて再結晶するに融點 146° の針狀結晶を得、本物質は原素分析によりオルトクレゾールグリコシドなることを知る、即ち其反應次の如し。



クレゾールグリコシドは従來未知の新物質にして、比旋 $[\alpha]_D^{20} = -61.75$ 、酸又はエマルジンの作用によりオルトクレゾールを生ず、オルトクレゾールはチブロム化合物(融點 58°)となし合成品と混融し其同一物なるを確め得たり、即ちサリチンにありては接

觸還元により遊離の水酸基還元さるるも糖を分離せざるを知る。

次にアルブチンを同様に接觸還元に附するに水素4分子を吸収しアウクビンの場合と同様に葡萄糖1分子を遊離せり、依て此反應は次の如く想像せらる。



還元終了後全液をエーテルにて振盪しエーテル層を分離しエーテルを餾去するに芳香を有する油狀物質を得、少量にして精査するを得ざりしも微量沸點測定法により沸點を測定するに159°にしてヘキサヒドロフェノール(沸點160.5°)に一致す、別にヒドロヒノンと同様の條件の下に接觸還元を附するに3.7分子に相當する水素を吸収し之よりエーテルに移行する物質は油狀にしてアルブチンの還元生成物と同様の芳香を有し沸點も亦同じ。エーテル振盪母液より融點100-102°のヘキサヒドロヒドロヒノンを得たり。

アルブチンの接觸還元の際し上に掲げたる式に従ひ果して水素の附加により一分子の葡萄糖を遊離するや、或は白金鹽類の觸媒作用により室溫に於て加水分解し一分子の葡萄糖とヒドロヒノンを生じ、後者は4分子の水素により還元せられてヘキサヒドロフェノールを生成するやを確めんとしアルブチンの接觸還元の場合と全く同一條件の下に只水素瓦斯に代ふるに空氣を以てし還元の際と同一時間振盪し其前後に於て糖量を測定せるに毫も糖量の變化無し、故にアルブチンの接觸還元の際し生成する葡萄糖は上記の如く水素の附加により生成せるを知る。

實 験 の 部

オルトクレゾールグリコシド

サリチン1gを水25ccに溶解し、別に鹽化パラヂウム0.2gを水5ccに溶解して定規カリ滴液にて中和せるものを加へ室溫にて接觸還元を行ふ時は水素1分子を吸収して止む。觸媒を濾別し溶劑を減壓下に濃縮すれば白色の物質を残す、之を醋酸エチルにて再結晶すれば融點164°の結晶を得。

分析

物 質 0.0867 g 炭酸 0.1827 g 水 0.0533 g C% 57.47 H% 6.88 1/4

	0.0829	0.1752	0.0527	57.64	7.11
理論數	$H_3C \cdot C_6H_4 \cdot O \cdot C_6H_{11}O_5$			57.76	6.72

本物質の水溶液を稀鹽酸と共に沸騰水浴上にて加温する時はクレゾール様の臭氣を發す。之をエーテルにて振取しエーテルを溜去後クロロホルムに溶解して臭素を作用せしむる時は融點 58° の結晶を得、オルトクレゾールより合成したるヂブロームオルトクレゾールと混融するも融點降下せず。

アルブチンの接觸還元

アルブチン 1g を水 25cc に溶解し、之にナトロン滴液を以て中和せる 5% 鹽化白金水溶液 5cc を加へ接觸還元を行ふ時は 390cc の水素 (約 4 分子) を吸収して止み器を開くに特異の香氣を發す。之をエーテルにて振取すれば油狀の芳香物質を得、其多量を得ざりしを以て精査するを得ざりしも沸點 (日本藥局方の微量測定法による) 159° にして恐らくヘキサヒドロフェノール (沸點 160.5°) に他ならざるべし。アルブチンの接觸還元による糖の分離が定量的に行はるるや否やを確めん爲め次の實驗を試みたり。アルブチン 1.5581g を鹽化白金水溶液 (ナトロン滴液にて中和せるもの) 5cc 及水適量に溶解し精密に 100cc となし其 10cc をピペットにて測取しフェーリング氏液に對する還元力を測定し葡萄糖に換算するに原液 100cc 中糖量 130mg なり、之を接觸還元しに附したる後糖量を測定するに原液中 1135mg にして其差 1005mg なり。1.5581g のアルブチンが 1 分子の葡萄糖を生成するものとせば 1104mg なるべきを以てアルブチンは殆ど定量的に糖を分離せるを知る。比較の爲めアルブチンを全く同様の條件の下に、只水素氣流を通せずして空氣中に前回と同時間振盪するに、前後の糖量毫も變化無きを認めたり。

脾臟有效成分の研究 (第一報)

技 師 伊 東 幹 愛

嘱 託 片 山 誠 意

第一編 アトロピンの腸管麻痺作用に對する

脾臟の意義

目	次
第一章 緒 論	
第二章 マグヌス氏法による家兎摘出腸管試験	第二章 乾燥牛脾粉末經口投與の血液像に及ぼす影響
第一 正常家兎摘出腸管に及ぼす硫酸アトロピンの影響	第三 脾臟摘出後牛脾粉末經口投與の血液像に及ぼす影響
第二 脾臟摘出家兎摘出腸管に及ぼす硫酸アトロピンの影響	第三章 血管灌流法による摘出腸管試験
第三 牛脾臟粉末經口的投與後の家兎摘出腸管に及ぼす硫酸アトロピンの影響	第一 灌流法による家兎摘出腸管試験方法
第四 脾臟摘出家兎に牛脾粉末を經口的に投與せるものの摘出腸管に及ぼす硫酸アトロピンの影響	第二 正常家兎摘出腸管に及ぼす硫酸アトロピンの影響
(附記) 脾臟と血液像との關係	第三 脾臟摘出家兎摘出腸管に及ぼす硫酸アトロピンの影響
第一 脾臟摘出の血液像に及ぼす影響	第四章 結 論
	文 獻

第一章 緒 論

脾臟の生理的作用につきては從來幾多の研究ありて此領域に於て從來不明なりし幾多の事實が闡明せられたるも猶不明の點尠からず、殊に輓近内分泌學の研究旺盛となりしと共に脾臟も亦内分泌臓器にあらずやと着目さるるに至れり、然れ共脾臟の研究は其研究方法の困難なる爲に廣範なる報告あるにも拘らず一致せる説尠なく或は全く相反せる者あり、由て之が確定せる概念を得るは甚しく困難なり、約三十年前デュボア、レイモン¹⁾氏が(脾臟の生理的作用につきては吾人は何物も知らぬと同時に又多くの事を知れりと) (“Über die Milz wissen wir nichts; so viel über die Milz.” Du bois Raymond.) と云へるが、蓋し至言なり、而して文獻を抄録して脾臟研究の困難なる點を求むればの次四點に歸す

1. 動物より脾臓を摘出するも生命に何等の危険なく又外見上何等の認むべき障碍なき事、之は脾臓の生理作用を實驗する上に於て先づ試むべき方法なるが今日の如く實驗方法の進歩せる時とは異り其方法幼稚にして數少なき時はそれによる外見に表はれざる變化を知る事は困難なりし事ならん
2. 脾臓を摘出するも比較的短時日の後に他の臓器乃至組織が脾臓の機能を代償する様になる事、之は比較的最近に至りて研究されし事實なるを以て之が不明なりし以前には實驗の時期を誤ると云ふ事も研究上に一大支障を來せる者ならんか
3. 脾臓には種々の生理的作用あらんも脾臓にのみ特有なりと思はるゝ作用が不明瞭なる事
4. 動物の種類乃至個性によりて脾臓の生活現象に及ぼす價值に高低ある事

以上の如き原因により其報告は區々なるも簡明にそれらの文獻を摠覽して脾臓の生理的機能を列擧すれば次の如し

1. 脾臓は赤血球及び白血球の新生並びに破壊に關係す
2. ヒヨレステリン新陳代謝に關係あり
3. 蛋白質新陳代謝に對する關係
4. 含水炭素新陳代謝に對する關係
5. 瓦斯新陳代謝に對する關係
6. 傳染病乃至免疫との關係
7. 腫瘍との關係
8. 他の内分泌臓器との關係
9. 消化管との關係

以上の九項中最後の項を除くの他は本研究に關係なきを以て略し最後の消化管との關係につき今少しく詳述せんと欲す

此場合には勿論二方面を考慮する必要あり、即ち分泌消化液に對する關係と蠕動運動方面との二なり、前者は同じく本研究に直接關係なきを以て略し後者に就いてのみ述べんとす

消化管運動と脾臓との関係につき比較的精密なる研究を行ひしはドーレン、マルクセル及びチュルチュエル²⁾氏なりとす殊にチュルチュエル³⁾⁴⁾はペーリス、スターリング以下先人の種々の研究に基づき純理論的に消化管の上部に位する部分は下部に位する部分の機能に必要なホルモンを出すと考へたり。

此考へはチュルチュエル等が蠕動ホルモンの存在につき確信を有せる基礎をなせり、即ち胃は十二指腸の、十二指腸は小腸の蠕動を亢進せしむるホルモンを作り脾臓は只其貯藏所なりと云へり、かくして之等の人々は消化時の動物の脾臓及び胃壁より腸蠕動を亢進する性質を有するエキスを作り之にホルモナルなる名稱を與へたり、然れども此者は未だ不純物を含みしを以て此作用は大部分ヒョリンによるものとのみなされたり⁵⁾。

又ステルン及びロートリン⁶⁾は種々の臓器エキスは皆多少なりとも滑平筋の緊張を高むるも脾臓エキスは最も強力なりと、而も脾臓動脈血よりも静脈血にその有効成分の多き故を以て此のホルモンは脾臓に於て製造せらるゝものと見做し此の有効成分をリエニンと命名せり、蛙心臓⁷⁾に於けるリエニンの作用が性質的にベター、イミド、アゾリールエチール、アミン及びピツグランドール、に近似せるも數量的にはヒスタミンは遙かに強力なりと報告せり、然れどもデール、グツゲンハイム、ダッドレー⁸⁾氏等は反對し居れり、臨床的にはアーサー、マイヤー⁸⁾氏は外傷により脾臓が損傷されたる患者の脾臓摘出後腸アトニーを起せる例を集めて報告せり、メヒトル⁹⁾氏も脾臓摘出後腸障碍を起せるを観察せり。

最近に至りてモーロー¹⁰⁾氏は脾臓は腸管運動ホルモンの貯藏所なりと云ひ又前述のチュルチュエル¹¹⁾氏により前に彼によりて脾臓エキスとして得られしホルモナルは不純にしてアルブモーゼを含めるが爲に血圧下降其他の不快なる副作用を有せるが故にヒョリン其他の物質と同一視され易しとて進んで研究されし結果 20% のズルフォ、サルチール酸によりて濁濁せざる程度のエキスを得たるもヒピレット反應は陽性なり、チュルチュエルによれば之はアルブモーゼの存在に依るにあらでポリペプチドに基づくものならんと云へり、此者にはネオホルモナルなる名稱を與へて腸蠕動を亢進せしむる作用以外に何等の副作用を有せずと報告せり。

然るに此處に考慮に入るべきは從來腸蠕動ホルモンと認められ居るものにヒオリンあり(ルホー¹²⁾¹³⁾氏等)ヒオリンは體中の普ねき所に例へ微量とは云へ存在せり、それ故に此點に關して多くの學者の論争あり、チュルチュル及びベルリン¹⁴⁾並びにエドモンド、マイヤー¹⁵⁾氏等に依り主張されたるヒオリンとホルモナルの相異點を集載せば次の如し

ヒ オ リ ン	ホルモナル
1. アトロピンにより拮抗せらる	1. 影響なし
2. 血壓下降す	2. 下降せず
3. 甚しき唾液、涙液の流出あり	3. なし
4. 脾臓は充血乃至勃起せず	4. 充血及び勃起す
5. 腸興奮時に腸管は貧血す	5. 充血す

翻てアトロピンの薬理作用につきて考ふるにアトロピンは副交感神経の末梢を麻痺すとは確定せる事實にして腸管に於ては其運動神経なる迷走神経の末梢を麻痺するを以て腸管は麻痺す、然れども少量に於ては腸滑平筋を興奮すと信ずるものあり(シュミーデベルヒ¹⁶⁾ハーゲン¹⁷⁾ヤゴピー¹⁸⁾)

マグヌス¹⁹⁾²⁰⁾は始めて摘出せる腸管に付き精密なる研究を行ひ大量に於ては全く麻痺し中等量に於ては興奮並びに均整作用を見たり、然して此興奮均整はアウエルバツハ神経叢の興奮に基づくものとせり、ウンゲル²¹⁾も之と同結果を得ると同時に少量にありては却て抑制を見たり、其他クレス²²⁾ノイキルヒ²³⁾グツゲンハイム²⁴⁾リドズューデ²⁵⁾等の研究により種々の結果を得たるも大體に於ては家兎に於て少量のアトロピンによりて抑制を示し中等量に於ては不整にして時に興奮あり、時に抑制あり、然れども摘出法に依らずして家兎の腸管を其儘の状態にて觀察する時はアトロピンに依りて常に抑制作用のみにて全く興奮作用なしと、トレンデレンブルヒ²⁶⁾及びカツチホ²⁷⁾は報告せり

ワイランド²⁸⁾は摘出せる胃、小腸、大腸などは是を浸せる液中に或種の物質を放出するものとなし腸運動は此物質に依りて興奮せられ興奮は少量のアトロピンにて直ちに抑制せらるゝものとせり、ル、ホー²⁹⁾はワイランドの所謂物質は大部分ヒオリンに

して家兎の腸は一時間に數庭のヒョリンを液中に排泄することを證明しヒョリンはアウエルバッハ神經叢に缺くべからざる物質とし是を腸蠕動ホルモント名付けたり、又摘出腸管を洗滌して完全にヒョリンを除去せるものに在りてはアトロピンによる抑制を見ず、故にルホーはアトロピンの腸に對する本來の作用はアウエルバッハ神經叢の興奮を起すにありて腸がヒョリンを含有するときはアウエルバッハ神經叢は緊張状態にあるものにして此緊張は少量のアトロピンによりて拮抗的に抑制せらる、中等量に於ては抑制を來すもヒョリンの含量少なき時は直ちに興奮作用を現はすに至るものとす、即ちアトロピンの腸に對する種々なる作用は腸のヒョリン含有の有無に基くものなりと

川上禮二博士²⁷⁾によれば 200 c.c. の圓筒に懸垂固定せる家兎腸管の實驗に於てはアトロピン 0.01 乃至 0.1 乃至 1.0 庭にては殆んど常に抑制作用を呈し時に全く作用なきことあり、興奮作用は全く之れを見ず、稍々大量 5.0 乃至 10.0 庭にては時に著明の抑制作用を表す事あれども多くは興奮作用を呈し 10.0 庭以上に於ては比較的顯著なる興奮作用を見るものなりと、又ルホーの實驗に従ひ反覆清洗せる小腸に對するアトロピンの作用については殆んど作用なきか或ひは少しく興奮作用あり、中等量に於ても稍々屢々興奮作用を呈するを見るもこは必然の結果に非ずして時には普通の場合の如く少量にて抑制作用の現はるゝことあり、又十數回に互りて反覆清洗してヒョリンを除去せる小腸截片に新にヒョリンの一定量を加へて其の緊張を高めたる後アトロピンを加ふるに正常時のものに比し抑制作用稍々顯著なるを見るも必ずしも常に抑制作用のみを呈するものにあらずして中等量を用ひて普通の場合に於けると同じく著明なる興奮作用を表はすことありて劃然たる區別を立てがたきを以てル、ホーの云へるが如くヒョリンの有無にのみよりてアトロピンの作用の區々なる事を證明し得ずと言へり。

之等の事實及び前述の脾臓の生理作用より考へて此の兩者の間に何等かの關係なきやと考へ次の如き實驗を試みたるを以て此處に報告せんと欲す

第二章 マグヌス氏法による家兎摘出腸管試験

實 驗 方 法

實驗方法としては先づヒョリン又はその他の不明なる腸壁に存する生理的物質をな

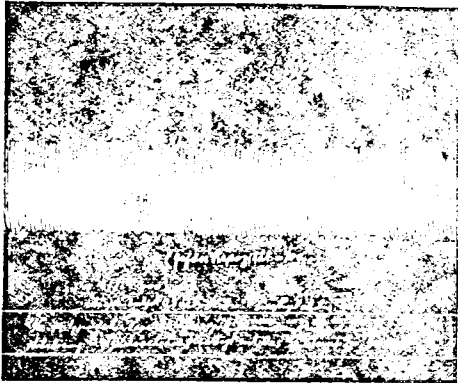
るべくその儘保存せしめんがため血管よりの灌流法によらずしてマグヌス氏法によれり、家兎を生體のまま背位に固定し腸壁を開き速かに小腸をとり出し之れを體温に暖めたるタイロッド液に浸し内容を去りたる後 2.0 乃至 3.0 厘の長さに切りとり 100c.c. タイロッド氏液を盛れる硝子圓筒内に固定し他端は絲によりて郷原氏ヘーベルに連結せしめ酸素を通じつゝ、三十八度五分の温度の下にその運動をキモグラフ、オン媒紙に描寫せしむ、腸を懸垂せる際暫時の間不整の運動を呈するもやがて運動均整に復するを以て其の時期を待ちて檢せんとする藥液を加へて其の作用を觀察せり。

又アトロピンとしてはメルク製硫酸アトロピンを使用せり。

第一 正常家兎摘出腸管に及ぼす硫酸アトロピンの影響

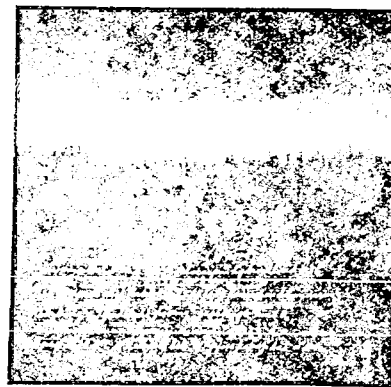
先づ以後の實驗の對照として家兎の正常なる運動を營みつゝある摘出腸管に硫酸アトロピン 0.5 厘 (1:1,000 のもの 0.5 c. c.) を與へしもの八例を得たり、之の内六例はほとんど作用なかりき (第一圖) 二例に於ては稍々格段の麻痺作用を見たり (第二圖) 而してアトロピンにより興奮せるものはこの量に於て全く見ず。

第一圖 正常家兎摘出腸管試驗
(硫酸アトロピンにより殆んど作用を認められざりし一例、)



(1:1000)硫酸アトロピン0.5cc. ↑
(1:10,000)アセチルヒオリン0.5cc. ↑
26/IV, 28實驗, マグヌス氏法, 2.02厘(雌)家兎
栄養液=タイロッド氏液(酸素飽和), 浴槽温度=
38.5°C 圓筒内容=100cc., 時記=6秒.

第二圖 正常家兎摘出腸管試驗
(硫酸アトロピンより下降を認めし一例)

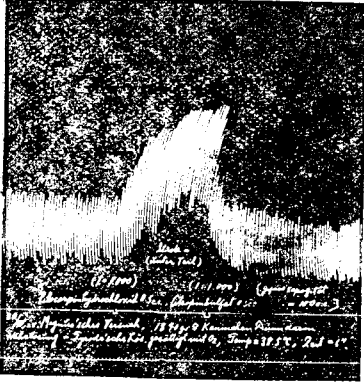


(1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.) ↑
(1:1,000)鹽酸ピロカルピン0.5cc. ↑
18/I, 29實驗, 2.5厘(雌)家兎, 其他の條件
は第一圖に同じ。

然るにピロカルピン又はアセチルヒオリンにより異常に蠕動運動を興奮せしめたる後同じく 0.5 厘の硫酸アトロピンを與ふる時は之に拮抗して著明なる麻痺作用を見

たり、11例共皆同結果を得たり(第三圖, 第四圖参照)

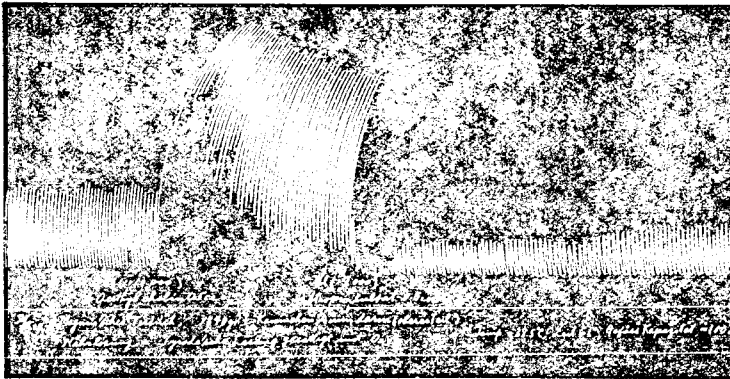
第三圖 正常家兎摘出腸管試験
(鹽酸ピロカルピンが硫酸アトロピンにより著明に拮抗されし一例)



↑ (1:1,000)鹽酸ピロカルピン0.5cc.
↑ (1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.
30/IV, 28 實驗, 1.8 疋(雌)家兎, 其の他の條件は第一圖に同じ。

第四圖 正常家兎摘出腸管試験

(アセチルヒョリンが硫酸アトロピンにより著明に拮抗されし一例)



↑ (1:10,000)アセチルヒョリン0.5cc.
↑ (1:1,000)酸硫アトロピン0.5cc.
30/IV, 28 實驗, 1.8 疋(雌)家兎, 其の他の條件は第一圖に同じ

第二 脾臓摘出家兎摘出腸管に及ぼす硫酸

アトロピンの影響

正常家兎をエーテル麻酔の状態に於て無菌的に然も出血をなるべく少くして脾臓摘出を行ひ、或る一定時間經過後第一の場合の如く腸管を切り出して實驗に供せり。

その結果摘出後五日目のものは二例とも 0.5 疋のアトロピンにより著明の興奮を來せり、六日目のもの二例も稍々著明なる興奮を來す即ち振幅は増大しトーンも亦上昇す、七日目のものは七例中六例は同じくアトロピンにより興奮を來し一例に於て軽度なる興奮を見る、アトロピンにより作用なきか又は麻痺を見しもの全くなし。

次ぎに特に興味多きは摘出度七日目の家兎摘出腸管は之れをピロカルピン又はアセチルヒョリンにより興奮せしめし後にアトロピンを與ふるも全く拮抗せざるか或ひは極めてわずかに拮抗するもの

にて第一の場合に於けるが如き著明なる拮抗作用は到底之れを見るを得ず。

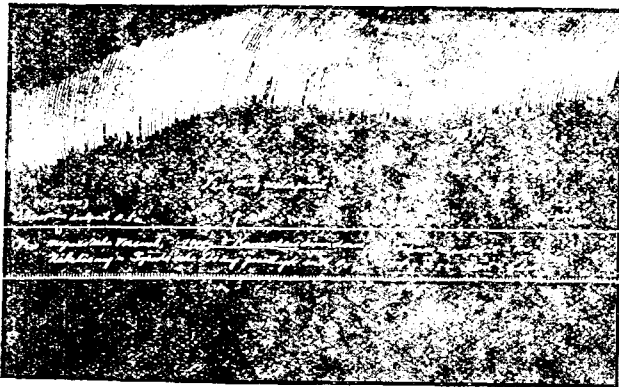
本實驗六例中三例はピロカルピン又はアセチルヒョリンが硫酸アトロピンにより

全く拮抗せられず、他の三例は拮抗著明ならざりき。

脾臓摘出後十日目のものに於ても七日目のものと同じく五例共 0.5 疋アトロピンにて興奮を示しピロカルピン、アセチルヒョリンを與へし後アトロピンを與ふ時は11例中六例全く拮抗せず、四例拮抗著明ならず一例稍々拮抗せり。

廿一日目のものは二例ともアトロピンにより稍々わずかに興奮せるのみ、又ヒョリン、ピロカルピンを與へし後アトロピンを與ふる時は不完全なれども拮抗せるを認む

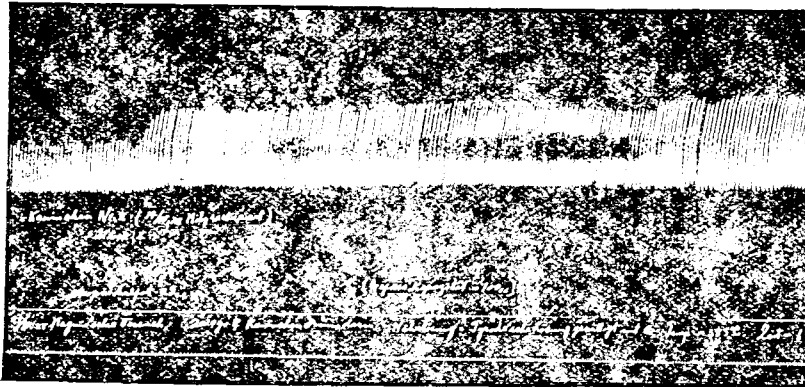
第五圖 脾臓摘出後五日目の家兎腸管試験
(硫酸アトロピンにより著明なる興奮を示す一例)



↑
(1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.
9/1,29 脾臓摘出、 14/1,29 實驗、 1,9 疋(雄)家兎
其の他の條件は第一圖に同じ。

摘出後一ヶ月目のものは四例ともほとんど硫酸アトロピンにて作用せられず、且つ三例共ヒョリン又はピロカルピンに對してアトロピンの拮抗著明なるを見たり、即ち殆ど正常家兎腸管に異ならざる反應を示す、之れは緒論之部に於て既に述べたるが如く脾臓摘出後一ヶ月も経過するときは脾臓を摘出するも他の臓器又は組織が之れを代償する

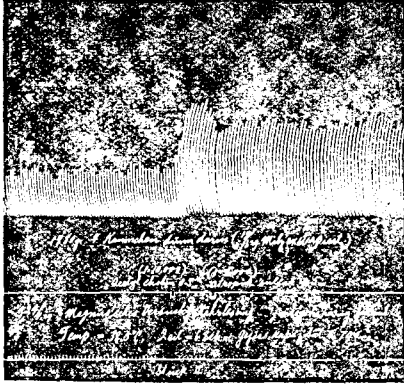
第六圖 脾臓摘出後十一日目の家兎腸管試験
(硫酸アトロピンにより著明なる興奮を示せる一例)。



↑
(1:1,000) 硫酸アトロピン0.5cc.
14/IV,28 脾臓摘出、 25/IV,28 實驗、 2.02 疋(雌)家兎
其の他の條件は第一圖に同じ。

第七圖 脾臓摘出後五日目の家兔摘出腸管試験

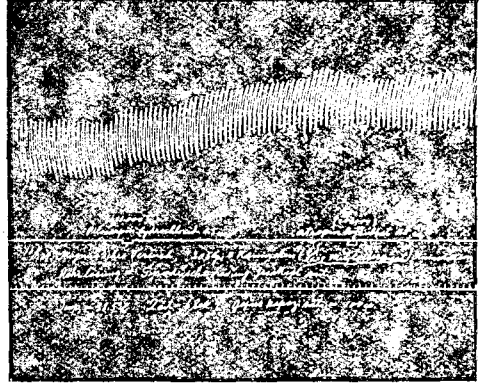
(アセチルヒョリンが硫酸アトロピンにより殆んど拮抗されざる一例)。



↑ ↑
 (1:10,000)アセチルヒョリン0.5cc. |
 (1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.
 17/1,29 脾臓摘出, 24/1,29 実験,
 1,78 疋(雌)家兔 其の他の條件は第一圖に同じ。

第八圖 脾臓摘出後七日目の家兔摘出腸管試験

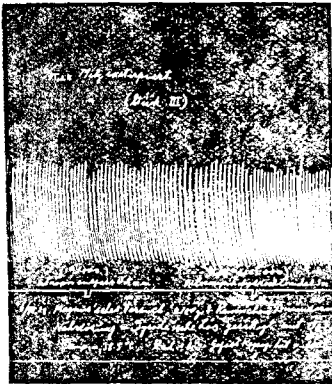
(鹽酸ピロカルピンが硫酸アトロピンにより全く拮抗されざる一例)



↑ ↑
 (1:1,000)鹽酸ピロカルピン0.5cc. |
 (1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.
 9/1,29 脾臓摘出, 16/1,29 実験,
 2,05 疋(雌)家兔 其の他の條件は第一圖に同じ。

第九圖 脾臓摘出後一ヶ月の家兔摘出腸管試験

(正常家兔腸管の如く硫酸アトロピンにより殆んど作用されざる一例)。



↑ ↑
 (1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc. |
 (1:1,000)鹽酸ピロカルピン0.5cc.
 6/VI,28 脾臓摘出, 6/VII,38 実験,
 2,1 疋(雌)家兔、其の他の條件は第一圖に同じ。

第十圖 脾臓摘出後一ヶ月の家兔摘出腸管試験

(正常家兔腸管の如くアセチルヒョリンは硫酸アトロピンにより著明に拮抗さる)



↑ ↑
 (1:10,000)アセチルヒョリン0.5cc. |
 (1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.
 6/VI,28 脾臓摘出, 6/VII,28 実験,
 2,1 疋(雌)家兔、其の他の條件は第一圖に同じ。

に至るものなるがため是の如き結果を得たるものなりと考ふべし。

第五圖は脾臓摘出後五日目の家兎腸管がマグヌス氏法にて 0.5 疋硫酸アトロピンにて著明に振幅増大、トーンス上昇せる一例を示す、第六圖は同じく摘出後十一日目のものが硫酸アトロピンにて振幅増大せるを示す、第七圖は摘出後五日目の家兎摘出腸管がアセチールヒョリンにて興奮せる後アトロピンを與ふるも毫も影響なきを示せる一例なり、第八圖は摘出後七日目の家兎腸管に於て鹽酸ピロカルピンが硫酸アトロピンにより全く拮抗されざるを示す一例なり。

第九圖は摘出後一ヶ月をふる時はほぼ正常家兎の如くその腸管はアトロピンにて殆んど影響なきを示し第十圖はヒョリンがアトロピンにてよく拮抗されたるを示せる一例なり。

第三 牛脾粉末經口的投與後の家兎摘出腸管に及ぼす硫酸アトロピンの影響

乾燥牛脾粉末製法、三河島屠殺場より新鮮なる牛の脾臓を求め來り之れを出来るだけ早く結締織を分離し脾實質を細剉し何等化學的方法を用ひることなく全く物理的に之れを乾燥せしめ重量一定となれるを待ちてエッキンカートル中に貯藏し用に臨み之れを乳鉢にて粉末となし水に浮遊せしめて與ふ、種々研究の結果によれば之れは嚴冬の季節に於て日光をなるべく遮へぎり而も可及的空氣に觸れざる様注意するを可とするが如し。

上記の法にて製せるものを胃消息子によりて水と共に經口的に家兎に與ふ、體重 1 疋に對し毎日 1.5 瓦宛 7 日間連續投與せし家兎六例の摘出腸管につきてその硫酸アトロピン 0.5 疋との關係を見しに

三例は著しくその蠕動動運抑制せられ (第十一圖)

二例は稍々著明に抑制せられ

一例は變化なかりき

又アセチールヒョリン或はピロカルピンによる蠕動亢進後は硫酸アトロピンは二例とも極めてよく拮抗せるを見る (第十三圖)

次に同量を 10 日間連投せしもの、七例中

六例は著明に硫酸アトロピンにて麻痺せられ一例はほとんど作用なかりき

又アセチルヒョリンに對してはアトロピンはよく拮抗せり

又同量を 14 日間連投せる八例に於ては

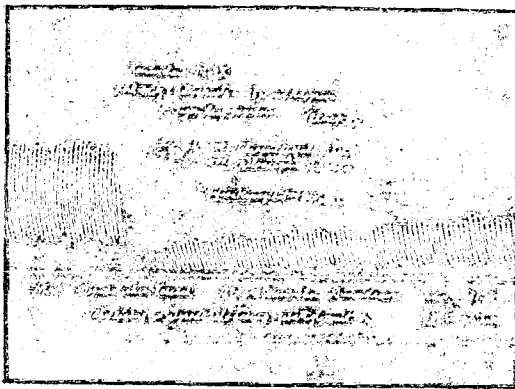
7 例はアトロピンにて著しく麻痺

せられ(第十二圖参照)

一例はわずかに麻痺せらる

第十一圖 牛脾臓粉末 7 日間投與後の家兔抽出腸管試験

(硫酸アトロピンにより著明に麻痺されたる一例)。

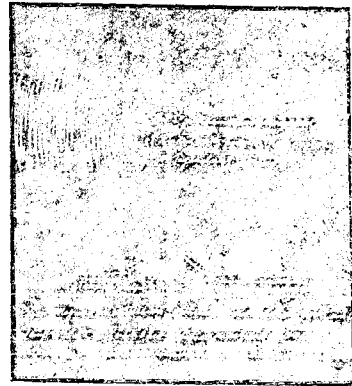


↑ (1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.
↑ (1:1,000)硫酸ピロカルピン0.5cc.

11/VI,23 より 17/VI,23 迄 7 日間毎日體重 1 疋に對し 1.5 瓦の割合に牛脾臓粉末を經口的に投與せる 1.89 疋(雌)家兔、18/VI,23 實驗、其の他の條件は第一圖に同じ。

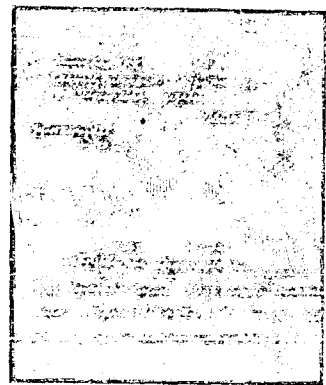
これ等の第三に於ける實驗の結果を總覽して考察するに緒論に於て述べしが如く脾臓實質中にはヒョリンその他不明の物質ありて是れ等を投與せる家兔腸管は幾分興奮性を帯び居るが爲めアトロピンにてよくその麻痺作用を現はし得るものならんも是がヒョリンによりて來るや否やは猶今後の研究に俟つべきものとす。

第十二圖 牛脾臓粉末14日間投與後の家兔抽出腸管試験 (硫酸アトロピンにより著明に麻痺されたる一例)。



↑ (1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.
8/1,28 より 21/1,28 迄 14 日間毎日體重 1 疋に對し 1.5 瓦の割合に乾燥牛脾臓粉末を經口的に投與せる 2.45 疋(雌)家兔、22/1,29 實驗、其の他の條件は第一圖に同じ。

第十三圖 牛脾臓粉末 7 日間投與後の家兔抽出腸管試験 (アセチルヒョリンが硫酸アトロピンに著しく拮抗されたる一例)



↑ (1:10,000)アセチルヒョリン0.5cc.
↑ (1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.
11/VI,23 より 17/VI,23 迄 7 日間毎日體重 1 疋に對し 1.5 瓦の割合に乾燥牛脾臓粉末を經口的に投與せる 1.89 疋(雌)家兔、18/VI,23 實驗、其の他の條件は第一圖に同じ。

第四 脾臓摘出家兎に牛脾粉末を経口的に投與せるもの、摘出腸管に

及ぼす硫酸アトロピンの作用

前記試験の結果家兎に於て脾臓を摘出する時は少くとも7日乃至20日間はその摘出腸管はアトロピンにより興奮し又正常家兎にその體重1匁に對して牛乾燥脾臓粉末1.5匁を毎日經口的に與ふるは時は7日乃至14日にしてその摘出腸管は硫酸アトロピンにて著明に麻痺するを知れるを以て脾臓摘出後5日乃至20日の間にあるものに脾臓粉末1.5匁(體重1匁に對し)7—14日間與へたる家兎の摘出腸管のアトロピンに對する作用を見たり、即ち實驗を行へる日は脾臓摘出後5日乃至20日の間にあるものなり
その實驗例十八例中

十四例は硫酸アトロピンにて著明に興奮す

三例はほとんど影響なし

一例は著しく麻痺せらる

又アセチールヒョリン或はピロカルピンとアトロピンとの關係を見しに九例中

六例は全然拮抗せず

二例は拮抗著明ならず

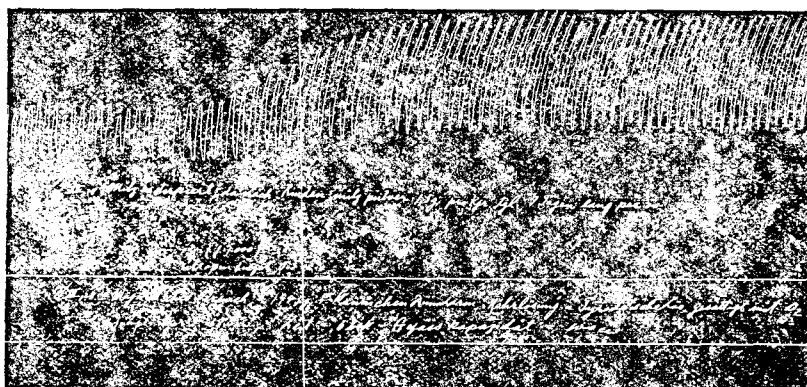
一例は稍々拮抗す

第十四圖は十二月十日脾臓摘出を行ひその翌日より體重1匁に對し1.5匁の牛脾粉末を連日投與し7日後實驗せしものにてアトロピンにて著明に興奮す

第十五圖は八月廿日脾臓摘出その翌日より體重1匁に對し1.5匁の牛脾粉末を連日投與し十日後實驗せしものにて摘出腸管にアセチールヒョリンを與へたる後アトロピンを與へしも拮抗作用著明ならざりし例なり

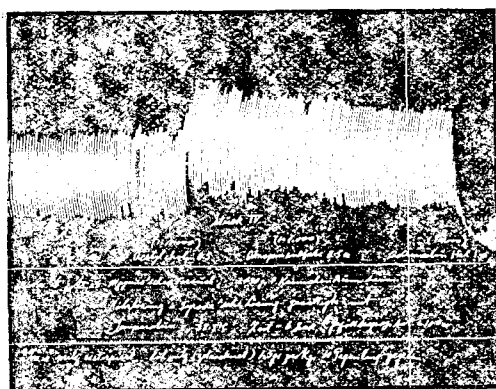
以上第二章に於けるマグヌス氏法による實驗成績を考察するに0.5匁の硫酸アトロピンによりて正常家兎摘出腸管は何等作用を受けざるか又はわずかにその運動抑制さる、然れどもピロカルピン又はアセチールヒョリンによりてその蠕動運動著しく興奮せる時はアトロピンはよく之れに拮抗してその運動を麻痺せしむ、次に脾臓摘出後五日乃至二十日の家兎摘出腸管はアトロピンにより著明に興奮す、又アセチールヒョリン、ピロカルピン投與後の蠕動亢進せる腸管にアトロピンを與ふるも拮抗作用を示

第十四圖 脾臓摘出後牛脾粉末7日間投與後の家兔摘出腸管試験
(硫酸アトロピンにより著明により興奮を示せる一例)



↑
(1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.
10/XII,23 脾臓摘出、12/XIIより18/XII,23迄7日間毎日體重1疋に對し、1.5瓦の割合に乾燥牛脾粉末を經口的に投與せる1.9疋(雌)家兔、19/XII,23實驗、其の他の條件は第一圖に同じ。

第十五圖 脾臓摘出後牛脾粉末10日間投與後の家兔摘出腸管試験
(アセチルヒョリンに對するアトロピンの拮抗作用の著明ならざる一例)。



↑ ↑
(1:10,000)アセチルヒョリン0.5cc.
(1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.
20/VIII,28 脾臓摘出、22/VIII,28より31/VIII,28迄10日間毎日體重1疋に對し1.5瓦の割合に乾燥牛脾粉末を經口的に投與せる2.43疋(雌)家兔、1/IX,23實驗、其の他の條件は第一圖に同じ

さず、以てルホーの説に反しヒョリン以外の何等かの他の條件が硫酸アトロピンの腸管痙攣作用を現はすに必要なるを窺ふに足る、次ぎに正常家兔にその體重1疋に對し牛脾臓粉末1.5瓦の割合に連日經口的に投與する時は7日以上投與せるものの摘出腸管は硫酸アトロピンにて著明に痙攣せらる、又アセチルヒョリン、ピロカルピンにより興奮せる腸管がアトロピンによりよく拮抗さるるは論を俟たず、但しその理由が脾臓内に含有せらるるヒョリンによるや否やは今後の研究に俟つべきものとす。

次いで脾臓摘出家兔に牛脾臓粉末を經口的に與へしものに於ては大部分の例に於てそ

の摘出腸管は硫酸アトロピンにて興奮し又アセチルヒョリン、ピロカルピンにより蠕動亢進せる腸管に對しアトロピンは著明なる拮抗作用を示さず。

即之等の結果による時は硫酸アトロピンがその特有なる腸管痙攣作用を示すには脾臓が少くとも重大なる關係あることを知り得たり。

(附記) 脾臓と血液像との關係

上述せる如く家兎に於ける脾臓摘出、牛脾粉末投與或は脾臓摘出後の牛脾粉末投與等が家兎の腸管運動に及ぼす影響を試験せし傍ら之等の場合に於ける血液の變化をも一部觀察したるを以て茲に附記す。

血液試験方法とその實施

血液就中白血球の如きは試験實施の時間に依り其の數に於て甚しき移動を生ずるものなるが故に余等は採血時間を午前九時乃至同十時に定め而も食前なる事を條件とし家兎をして噴怒せしめ或は苦痛を感ぜしめざる様注意して耳血管より採血せり、尙該試験に於て血色素はザーリー氏血色素計にて、赤血球及び白血球數はトーマツァイス氏血球計算板にて測定し、白血球の種類は一滴の血液をオブジェクト硝子の一片に附着せしめ之を他のオブジェクト硝子面に薄く塗布しメチールアルコールにて固定したる後ロマノフスキー氏法により染色し、之を顯微鏡にて檢視し白血球 500 中の各種の數を求め之を%に換算せり、以下その成績を記述すれば次の如し。

第一、脾臓摘出の血液像に及ぼす影響

該試験に於ては各々脾臓摘出直前の正常血液像を測定し置き、摘出後 1 週間、10 日間、2 週間、3 週間、1 ヶ月の各期に於て其の血液像に起る變化を試験せり、(以下擬エオジン嗜好白血球をエオジン嗜好白血球に合算す)

第一表 家兎 NO. I (雌) 2180 瓦

		脾臓摘出直前の血液像		脾臓摘出後 1 週目の血液像	
ザ	-	リ	-	68	60
赤	血	球	球	6120000	5840000
白	血	球	球	9700	11400

白血球種別(%) (%數)	中性嗜好白血球	36.4%	53.6%
	エオジン嗜好白血球	0%	0%
	鹽基性嗜好白血球	0%	0.8%
	小淋巴球	53.8%	40.4%
	大淋巴球	2.6%	2.0%
	單細胞及び移行型	2.2%	3.2%

第二表 家兎 NO. II (雌) 2165 瓦

		脾臓摘出直前の 血液像	脾臓摘出後10日目の 血液像
ザ	リ	63	59
赤血球		5544000	6452000
白血球		21900	22700
白血球の種別(%) (%數)	中性嗜好白血球	30.2%	62.2%
	エオジン嗜好白血球	0.2%	0.4%
	鹽基性嗜好白血球	0%	0.4%
	小淋巴球	66.4%	28.0%
	大淋巴球	1.2%	2.6%
	單細胞及び移行型	2.0%	6.8%

第三表 家兎 NO. III (雌) 2275 瓦

		脾臓摘出直前の 血液像	脾臓摘出後2週目の 血液像
ザ	リ	66	58
赤血球		5560000	7046000
白血球		9600	25400
白血球の種別(%) (%數)	中性嗜好白血球	39.6%	72.5%
	エオジン嗜好白血球	0%	0.2%
	鹽基性嗜好白血球	0%	0%
	小淋巴球	56.2%	22.5%
	大淋巴球	2.6%	1.4%
	單細胞及び移行型	1.6%	3.4%

第四表 家兎 NO. IV (雌) 2360 瓦

		脾臓摘出直前の 血液像	脾臓摘出後3週目の 血液像
ザ	リ	58	62
赤血球		5932000	7172000
白血球		8800	9200

白血球の種別(%)	中性嗜好白血球	29.6%	57.2%
	エオジン嗜好白血球	0%	1.6%
	鹽基性嗜好白血球	0.2%	0%
	小 淋 巴 球	67.4%	22.8%
	大 淋 巴 球	1.2%	6.8%
	單細胞及び移行型	1.6%	8.6%

第五表 家兎 NO. V (雌) 2245 瓦

		脾臓摘出直前の血液像	脾臓摘出後1ヶ月日の血液像
ザ	ー	69	70
赤	血	6280000	6638000
白	血	10400	14600
白血球の種別(%)	中性嗜好白血球	36.8%	26.8%
	エオジン嗜好白血球	0%	0%
	鹽基性嗜好白血球	0%	0.4%
	小 淋 巴 球	60.2%	68.0%
	大 淋 巴 球	1.2%	3.2%
	單細胞及び移行型	1.8%	5.6%

以上脾臓摘出後に於ける血液像の變化を總覽するに

1. ザーリー氏血色素計によりて得たる比數は脾臓摘出後7日, 10日, 14日の三例に於ては各々正常よりも減少し, 摘出後21日, 30日の二例に於てのみ僅かの増加を認めたり

2. 赤血球は五例中摘出後7日目を除く他は全て多少の増加を示せり

3. 白血球は全例に於て摘出後の増加を認めたり

4. 白血球の種別

イ. 中性嗜好白血球は脾臓摘出後1週間に於て既に相當増加し, 10日, 2週に至りて最高に達し正常の約2倍に増大し, 3週後も尙甚しき増加を認めたるも1ヶ月後に於ては殆んど常態に復し, 却つて相當の減少を示せり

ロ. エオジン嗜好白血球は摘出後10日, 2週, に於て僅かに増加し, 三週に於て甚しく増加せるを認めしも, 摘出後1週及び1ヶ月の二例に於ては之を認めず

ハ. 鹽基性嗜好白血球は脾臓摘出後1週, 10日, 1ヶ月の三例に於て増加を示し, 二週に於ては變化なく, 三週後の一例は却つて僅かの減少を示せり

ニ. 小淋巴球は摘出後1週間に於て幾分の減少を認め、10日、2週、3週後に至りては2-3分の一の甚しき減少を示し、1ヶ月に至りて却つて僅かの増加を示せり

ホ. 大淋巴球は摘出後1週及び2週之二例に於て減少を認め他の三例は増加を示せり

ヘ. 單細胞及び移行型は全例に於て増加を示し摘出1週以後の四例に於ては甚しき増加を認めたり

脾臓摘出後に於ける血色素の増減に就いてはヒルシュフェルド氏初め數多の人々³¹⁾により研究され増加説に一致せるも余等の小數例に於ける實驗にては摘出2週間以前の三例は減少、3週以後の二例は増加せるも其の差僅少にして殆んど變動を認めざりき

赤血球増減に關する諸學者の説は甚だ區々にして、クレンペレル及びヒルシュフェルド兩氏³²⁾は増加を認めたりと報告し、諸學者之に賛同せしも、同時に又甚だ多數の學者は之に反し減少説を唱へ、バートン氏³³⁾等は何等變化なしと主張せり、本實驗に於ては2週以後幾分の増加を認めたるも顯著ならず、尙多小のホーヴェル・ジョーリー氏小體の出現をも認めたり

脾臓摘出による白血球の變化に就いては諸學者の説ほゞ一致しクレンペレル氏其の他³²⁾はモルモット及び人間に於ては脾臓摘出後淋巴腺肥大の結果として白血球増加及びエオジン嗜好白血球の増加を見ると報告し、クルローフ其の他の諸學³³⁾者は脾臓摘出により白血球の増加は摘出後一ヶ月にして起ると唱へたり、余等の實驗によれば摘出後1週間に於て既に増加し1ヶ月に及べると認めたり

中性嗜好白血球に就いて、當實驗によれば上記の如く甚しき増多を認め約1ヶ月の後正常に復せり、尙數例の實驗に於ても之に一致せる結果を得たるが故に、興味ある事實なりと信ず

エオジン嗜好白血球の脾臓摘出後増多はクレンペレル氏(上述)等によりて證明され、又クルローフ其の他の諸學者は之は常に見らるゝ現象に非ずして、而も其の増加は相當期間經過の後現はるゝものなりと主張せり、余等の小實驗もほゞこの説に一致せり、尙ポルト氏³⁴⁾によればエオジン嗜好白血球の増加は全く見ずと言へり

淋巴球就中小淋巴球の脾臓摘出後に於ける減少は中性嗜好白血球の増加と共に實驗

中最も顯著に認められたるものにして、脾臓摘後1週間にして中性嗜好白血球の多少の増加に伴ひ、小淋巴球は減少し、10日、2週間、3週間後に至り、中性嗜好白血球の著しき増加と共に、殆ど之に逆比例して小淋巴球も甚しく減少し、一ヶ月に至り前者の正常に復するに従ひ、小淋巴球も漸時増加せり、こは尙他の數例に於ても認めし所にしてポールの説に反せり、大淋巴球に就いては殆んど差異を認めず

單細胞及び移行型は全例に於て増加を認め、諸學者の説にほゞ一致せり

第二、乾燥牛脾粉末經口投與の血液像に及ぼす影響

該實驗は本論の對照として行へるのみなるが故に二例に止めたるものにして、正常の血液像を検せる後、牛脾粉末を毎日體重1匁に對し3瓦宛經口投與し、連續投與すること6日及び10日のものに就き試験を行へり

第六表 家兔 NO. VI (雌) 2155 瓦

		牛脾粉末投與前の血液像	牛脾粉末を毎日體重1匁に對し3瓦宛6日間經口投與後の血液像(七日目)
ザ	赤血球	64	66
赤	血球	5692000	7412000
白	血球	9400	211000
白血球の種別(百分數)	中性嗜好白血球	32.4%	33.4%
	エオジン嗜好白血球	0%	0.2%
	鹽基性嗜好白血球	0%	0%
	小淋巴球	64.4%	55.6%
	大淋巴球	1.6%	3.2%
	單細胞及び移行型	1.6%	2.6%

第七表 家兔 NO. VII (雌) 1990 瓦

		牛脾粉末投與前の血液像	牛脾粉末を毎日體重1匁に對し3瓦宛10日間經口投與後の血液像(11日目)
ザ	赤血球	56	60
赤	血球	5620000	7360000
白	血球	10600	28100
白血球の種別(百分數)	中性嗜好白血球	44.2%	51.8%
	エオジン嗜好白血球	0%	0.8%
	鹽基性嗜好白血球	0%	0%
	小淋巴球	52.8%	43.4%
	大淋巴球	1.8%	2.0%
	單細胞及び移行型	1.2%	2.0%

以上二例に於ける實驗を見るに

1. ザーリー氏血色素計による比數は兩者共に幾分の増加を示せり
2. 赤血球は二例共に相當の増加を認めたり
3. 白血球も兩者共に甚しき増加を示せり
4. 白血球の種別
 - イ. 中性嗜好白血球は二例共に僅かに増加せり
 - ロ. エオジン嗜好白血球も兩者共に増加せり
 - ハ. 鹽基性嗜好白血球には共に變化なし
 - ニ. 小淋巴球は共に幾分減少せるを認めたり
 - ホ. 大淋巴球は二例共に増加を示せり
 - ヘ. 單細胞及び移行型は共に約倍加せり

ナータン・ビー・エッデー氏は乾燥脾臟粉末を生理的食鹽水に溶解し、之を注射せしに注射後短時間持續する赤血球の減少と瞬間的の白血球減少を見、白血球は數時間の後却つて増加する事を報告せり、余等の經口投與による小實驗に於ては赤血球及び白血球は二例共増加せる事を認めたり、其の他の血液像に就いては大なる變動を認めず

第三、脾臟摘出後牛脾粉末經口投與の血液像に及ぼす影響

該試驗に於ては各家兎の脾臟摘出直前の血液像を測定し置き、脾臟摘出の翌日より牛脾粉末を毎日體重1 匁に付、1.5 瓦宛經口投與し、下記の三例に就き試驗を行へり

第八表 家兎 NO .VIII (雌) 2275 瓦

		脾 臟 摘 出 直 前 の 血 液 像	七日前脾臟摘出し、摘出翌日より五日間、毎日牛脾粉末體重1 匁に對し 1.5 瓦を經口投與せし後の血液像
ザ	ー	59	58
赤	血	5692000	5800000
白	血	11200	14200
白血球の種別(% 數)	中 性 嗜 好 白 血 球	33.2%	31.6%
	エ オ ジ ン 嗜 好 白 血 球	0.2%	0 %
	鹽 基 性 嗜 好 白 血 球	0 %	0.4%
	小 淋 巴 球	63.0%	60.4%
	大 淋 巴 球	2.0%	3.2%
	單 細 胞 及 び 移 行 型	1.6%	4.4%

第九表 家兔 NO IX. (雌) 2025 瓦

		脾 臓 摘 出 直 前 の 血 液 像	12日前脾臓を摘出し、摘出翌日より十日間半脾粉末を體重1瓦に對し1.5瓦宛經口投與せし後の血液像
ザ	ー	62	60
赤	血	6120000	5824000
白	血	9800	15800
白血球の種別(%數)	中 性 嗜 好 白 血 球	35.4%	35.8%
	エ オ ジ ン 嗜 好 白 血 球	0 %	0 %
	鹽 基 性 嗜 好 白 血 球	0.2%	0.2%
	小 淋 巴 球	60.6%	59.6%
	大 淋 巴 球	1.2%	2.0%
	單 細 胞 反 び 移 行 型	1.6%	2.4%

第十表 家兔 NO. X (雌) 2455 瓦

		脾 臓 摘 出 直 前 の 血 液 像	22日前脾臓摘出し、摘出翌日より20日間半脾粉末を體重1瓦に對し1.5瓦を經口投與せし後の血液像
ザ	ー	66	72
赤	血	5692000	5776000
白	血	10200	29600
白血球の種別(%數)	中 性 嗜 好 白 血 球	30.8%	32.0%
	エ オ ジ ン 嗜 好 白 血 球	0 %	0 %
	鹽 基 性 嗜 好 白 血 球	0 %	0.4%
	小 淋 巴 球	65.0%	60.4%
	大 淋 巴 球	1.8%	5.2%
	單 細 胞 及 び 移 行 型	1.4%	2.0%

以上の三例を總覽するに

1. ザーリー氏血色素計による比數は前二例に於て僅に減少し後一例は増加せり
2. 赤血球は前後二例は増加を示し、中の一例は減少せり
3. 白血球は三例共に増加し脾臓摘出後及び半脾粉末投與後期間長き程増大せるを示せり

4. 白血球の種別

イ、中性嗜好白血球は前二例は減少、後一例は増加を示せるも共に其の差甚だ僅少なり

ロ、エオジン嗜好白血球に於ては殆んど差異を認めず

ハ、鹽基性嗜好白血球は共に幾分増加せるものゝ如し

ニ、小淋巴球は三例共に僅かの減少を認めたり

ホ、大淋巴球は共に相當増加せり

ヘ、單細胞及び移行型も三例共に可成の増加を示せり

該實驗に於て特に注目すべきは中性嗜好白血球及び小淋巴球は脾臓摘出後牛脾粉末を投與せるものにおいて殆んど正常血液像と差異なき事實なり、脾臓摘出を行ひる家兎に於ては上記の如く中性嗜好白血球は甚しく増加し、小淋巴球はこれに逆比例して減少せり、又牛脾粉末を経口投與せる家兎に於ては中性嗜好白血球は僅かに増加し小淋巴球は幾分減少せるを認め何等前者と反對の結果を得ざりき、然るに脾臓摘出後牛脾粉末を投與せるものにおいて中性嗜好白血球及び小淋巴球共に正常と殆んど異らざるは興味ある所なり、其の他に於ては大なる變狀を認めず

以上第一、第二、第三に於ける脾臓の血液に對する實驗は腸管運動試験の參考として行へるものにして例數も少く、研究も不充分なるが故に血液像の變化に就いて明確なる結果を得ざりしも參考として茲に附記せるものなり

第三章 血管灌流法による摘出腸管試験

余等は前章に於て實驗にマグヌス氏法を用ひたるは腸管壁にヒョロンその他の腸管蠕動運動に重要な生理成分をその儘保存せしめし腸管につきアトロピンの作用を知らんがために好んで同氏法を用ひしものなるが同氏法は決して理想的方法に非ず、そは腸管漿液膜面に藥品を用ふるが故なり、故に本章に於ける實驗に於てはマグヌス氏法によらずして血管灌流法によれり、本法による時は動脈にカニューレを挿入し長時間タイロード氏液を灌流せしむるものなるを以て所謂長時間洗ひ去りたる腸管となり腸壁に存する生理的成分の消失する缺點あり、故に本法によるときは脾臓摘出が硫酸アトロピンの腸管痙攣作用に如何に影響ありやを見るも興味多きと考へて本試験を試行せるなり

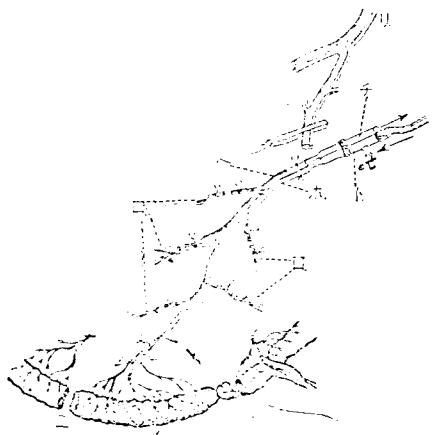
第一 灌流法による家兎摘出腸管實驗方法

灌流法はマグヌス氏法に比しはるかに複雑なるを以て余等の行ひたる實驗方法に就

き此に一言せんとす

先づ腸管摘出手術より述べんに家兎を背位に固定しその腹部を正中線に沿ふて充分恥骨縫合部より胸骨剣状突起下五六種⁽¹⁾の所にて胃の露出せぬ程度に切開し腸管を膜様に露出せしめ第十六圖に示すが如く小腸⁽¹⁾に於てそれを營養せる血管の吻合少き部分を選び、その血管よりカニューレを挿入すべき上腸間膜動靜脈迄一本の血管となすべくその側枝を⁽²⁾の如く全部結紮切斷す、ついで上腸間膜動靜脈の腹部大動靜脈に出入する直前にて手術し易き所をコツヘルにて止血し動脈にカニューレを挿入し別に 38° 50 に温めしタイロッド液を入れたるマリョット瓶より營養液を灌流し直ちに上腸間膜靜脈を靜脈カニューレを入れ得る程度に切る時は暫時にしてその血管支配の下にある腸管は血液を失ふを以て白色に變ず、之の時腸の上部に位する部分は之を縫合絲にて結紮し下部に位する部分は切り放しおく、腸管の長さはマグヌス氏法に於けると同じく 2—30m. なるを可とす、之の時始めて靜脈カニューレを挿入す、次いで腸管内に内壓を加ふべきための導管(第十六圖Bのチ之部)を第十六圖Aの摘出小腸管(=)にわづかに挿入結紮す

第十六圖 (A) 灌流法による腸管摘出手術

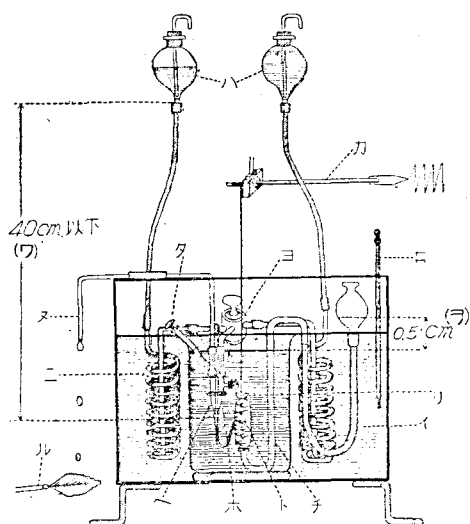


(説 明)

- イ……小 腸
- ロ……側枝を結紮す
- ハ……腸上部
- ニ……腸下部
- ホ……上腸間膜動脈
- ヘ……上腸間膜靜脈
- ト……動脈カニューレ
- チ……靜脈カニューレ
- リ……腹部大動、靜脈

次に豫め第十六圖Bに見るが如き電氣恒温浴槽(38.5°Cに調節しあるもの)にて暖めたる内容 500c.c. 容のベッヘル⁽³⁾中のタイロッド氏液中に前記の摘出せる腸管を浸し圖の如く装置す、然る時は摘出腸管は 38° 50 に暖められしタイロッド氏液中に浸りつ

第十六圖 (B) 摘出腸管灌流装置



(説明)

- イ……電気恒温浴槽(38.5°C)
- ロ……寒暖計
- ハ……マリオット氏罫(約200cc.)灌流液を容る
- ニ……蛇管
- ホ……動脈カニューレ
- ヘ……静脈カニューレ
- ト……摘出腸管
- チ……内圧を加ふる爲の導管(タイロッド氏液を充す)
- リ……硝子圓筒(500cc.容のベッセルを用ひタイロッド氏液を充し酸素を絶えず導入す)
- ス……静脈カニューレよりの灌流々出液誘導管
- ル……滴数計
- ヲ……腸管内圧(0.5cm.)
- ワ……灌流壓(40cm.以下、タイロッド氏液柱)
- カ……郷原氏ヘーベル
- ヨ……三方活栓
- タ……動脈内注射を行ひつゝある注射器、(接続ゴム管へ)

つ同温度のタイロッド氏液により腸管内腔へ約 0.5 cm の内圧を受け尙動脈カニューレより入る灌流液により營養せらる、灌流液は酸素を飽和し炭酸ガスを有せざるタイロッド氏液にして血管カニューレに入る前に蛇管により同じく 38.5°C. に暖めらる。灌流壓は 40cm. 以下なるを可とす。然らざれば腸管壁に浮腫を來す怖れありと云ふ。腸管壁を灌流營養し終りて静脈カニューレより流出せる液は之れを圖に示すが如き⁽²⁾導管により浴槽外に導き之れより滴下する滴數は滴數計⁽³⁾によりてキモグラフ、イオン煤紙上に描寫せしむ。併せて藥品注射によりて起る腸間膜動脈の收縮擴張状態を知らんがためなり。而して藥品は總て之れをタイロッド氏液に溶解し同浴槽にて 38.5°C にあたゝめしものを動脈カニューレに接続せるゴム管内に注射す。⁽²⁾

而して本法にて描かれしキモグラムはその最上部のものは腸管運動にしてその下部に位するものは静脈カニューレより生ずる滴數を示し更に下部に位するものは注射時標記にて最下部のものは時描寫なり。

第二 正常家兔摘出腸管に及ぼす硫酸アトロピンの影響

前マグヌス氏法に於ては 100 c.c. のタイロッド氏液中に懸垂せる腸管に 1000 倍硫酸アトロピン溶液 0.5c.c. (即ち 0.5 瓩) を注入せるが故に灌流試験に於ては注射中注射

液のタイロッド氏液により稀釋せらるゝを慮り10,000倍液0.5c.c.(0.05疋)及び1000倍液0.5c.c.(0.5疋)の二通りにつき實驗せり。而して本試験はすべて灌流後1.5—3.0時間に於て硫酸アトロピンを注射せりその結果0.05疋にては七例中、

六例に於て著明なる麻痺作用を見

一例に於てわずかに麻痺せるを見る。

又0.5疋にては

同じく六例に於て著明なる麻痺を見

一例に於て極めてわずかなる興奮を見る。

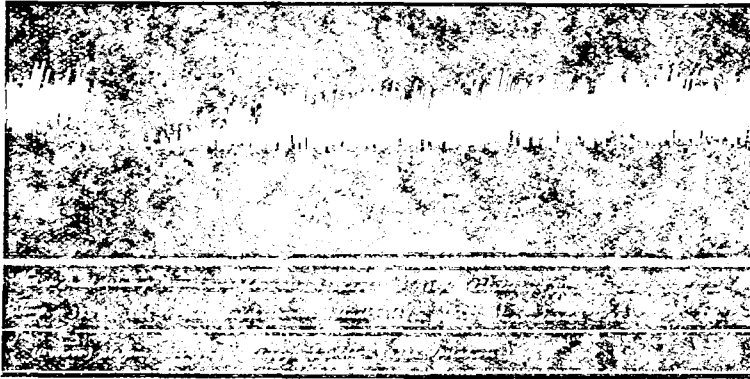
但し茲に注意すべきは1000倍液を用ひし場合には麻痺作用消失後多少なりとも必ず幾分の興奮作用を見る事なりとす。アセチルヒオリン又はピロカルピンにて蠕動亢進せる七例に於ては硫酸アトロピン0.5疋にて抑制せられざるもの一例もなし。

而して本試験に附隨して灌流後1乃至3時間を経てその腸壁に於ける生理的成分の消失せりと思はるゝ頃にその腸管に就き硫酸アトロピン0.5疋を用ひマグヌス氏法を行へり、その六例中

三例 わずかにトーンス下降す

二例 殆んど作用せられず。

第十七圖 灌流法による正常家兎腸管試験
(マグヌス氏法と異り、硫酸アトロピンにより著明に麻痺せられたる一例)



↑
(1:10,000)硫酸アトロピン0.5cc. 動脈内注射(灌流直後)
17/XII,28 實驗、血管灌流法、1.63疋(雄)家兎腸管
栄養液=タイロッド氏液(酸素飽和)、灌流壓力=40cm、(タイロッド液柱)
腸管内壓=0.5cm.(タイロッド液柱)、浴槽溫度=38.5°C、圓筒内容=500cc.
時記=6秒

一例 著明に麻痺せらる (本例に於ては灌流せざる腸摘出片につきマグヌス氏法を行へるに同じく硫酸アトロピンに依りよく麻痺せらるゝを見たり)

第十八圖(A) 灌流法による
正常家兔摘出
腸管試験
(硫酸アトロピンにより麻痺
せらる)



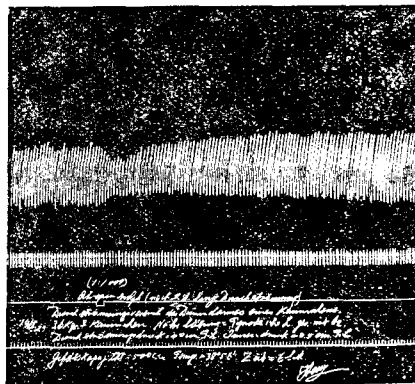
↑
(1:10,000)硫酸アトロピン0.5cc.
動脈内注射(灌流1.5時間後)
14/1,29 實驗、3.6遊(雌)家兔
其の他の條件は第十七圖に同
じ。

第十八圖(C) A と同一家兔に就いての
灌流試験
(アセチルヒオリンが硫酸アトロピ
ンにより拮抗さる。)



↑ ↑
(1:10,000)アセチルヒオリン0.5cc.
(1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.
動脈内注射(灌流2時間後)其の他の
條件は(A)に同じ

第十八圖(B) (A)と同一家兔に就
いての灌流試験
(硫酸アトロピンによりて麻痺せら
る。)



↑
(1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc. 動脈
内注射(灌流二時間後)其の他の條
件は(A)に同じ。
一萬倍を用ひし際は麻痺のみを見る
も千倍を用ふる時は麻痺後少しく興
奮を見る事多し。

第十七圖は腸管摘出後直ちに 10000 倍硫
酸アトロピン 0.5c.c. を用ひてよく麻痺せ
られたる一例なり。

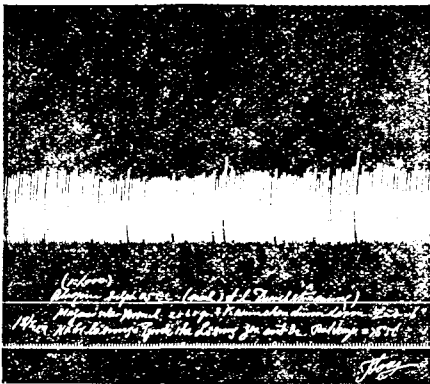
第十八圖 A は腸管摘出灌流後 1.5 時間
に一萬倍アトロピン 0.5 c.c. を注射して麻痺
せられしもの、Bは灌流後二時間にて千倍ア
トロピン 0.5 c.c. 注射にて同じく麻痺せら
れたるも麻痺後に於て幾分かの振幅増大を
認む。C は同じく灌流二時間後のものにア
セチルヒオリンを與へし後アトロピンが
之れに拮抗せるを示せるものなり。

次に家兔の摘出腸管灌流後三時間のも

のにつきアグヌス氏法にして硫酸アトロピン 0.5 兎投與せる例として第十九圖をあげたるが之の例にては極めて軽度なる麻痺のみを見興奮は全く之れを認めず。

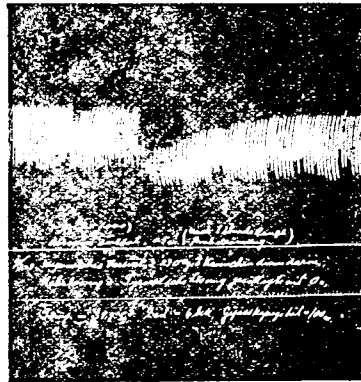
又第二十圖に示せるものは正常家兎摘出腸管灌流一時間後のものをマグヌス氏法により 0.5 兎のアトロピンにて著明にその運動抑制せられし一例なり。

第十九圖 正常家兎摘出腸管灌流 3 時間
後マグヌス氏法による試験
(硫酸アトロピンにより僅かに麻痺せらる)



↑
(1:1,000) 硫酸アトロピン 0.5cc.
18/624 實驗、2,56 兎(雌)家兎 マグヌス
氏法共他の條件は第一圖に同じ。

第二十圖 正常家兎摘出腸管灌流
1 時間後マグヌス氏法
による試験
(硫酸アトロピンにより麻痺せらる。)



↑
(1:1,000) 硫酸アトロピン 0.5cc.
15/1,29 實驗、2,3 兎(雄)家兎、マグ
ヌス氏法共他の條件は第一圖に
同じ。

以上第二の實驗成績を考察するに灌流方法による正常家兎摘出腸管試験に於てはその灌流 1.5—3 時間を経て生理的成分の消失せりと思はるゝものにつき實驗するもマグヌス氏法による時と異りアトロピンにより著明に麻痺せらる。又アセチルヒョリンにより興奮せるものにアトロピンはよく拮抗せるを見る。

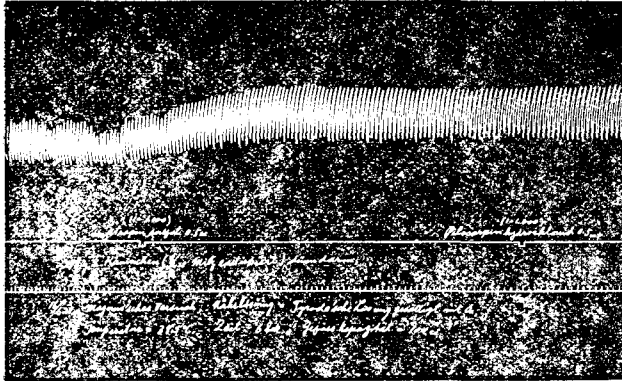
又灌流後 1—3 時間のものゝマグヌス氏法による實驗にては灌流せざるものと同じく殆んど作用なきものあり又わずかに麻痺せらるゝあり、著明に抑制せられたるものありて、興奮せるもの一例もなし、以てル・ホーの云へるが如くアトロピンの麻痺作用はヒョリンの含有にのみよるに非ざるを知る。

第三 脾臓摘出家兎摘出腸管に及ぼす硫酸アトロピンの影響

本實驗には正常家兎の脾臓摘出後五日乃至七日目のものを選び豫めマグヌス氏法に

よりて硫酸アトロピンにて著明に興奮しアセチルヒョリン又はピロカルピンにアトロピンの拮抗せざるを實驗せし後同一家兎の摘出腸管の灌流法による時の硫酸アトロピンの影響を見しものなり。

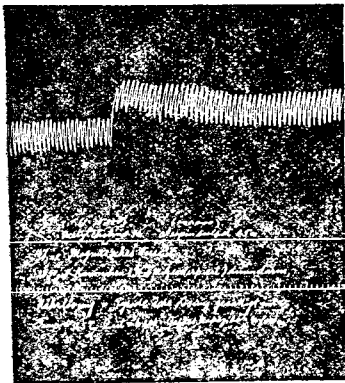
第二十一圖(A) 脾臟摘出後7日目の家兎摘出腸管試験
(本圖は(C)及び(D)の對照として掲示せるものにて硫酸アトロピンにて興奮。)



(1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc, (1:1,000)鹽酸ピロカルピン0.5cc.

9/1,29脾臟摘出、16/1,29實驗、2.05妊(雌)家兎、マグヌス氏法、其の他の條件は第一圖に同じ。

第二十一圖(B) (A)と同一家兎摘出腸管試験
((A)と同じく(C)及び(D)の對照としてアセチルヒョリンに硫酸アトロピンの拮抗せざるを示す。)



(1:10,000)アセチルヒョリン0.5cc. (1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc. 其の他の條件は(A)に同じ。

本實驗例五例共にマグヌス氏法にては硫酸アトロピンにて興奮せられ又ヒョリン、ピロカルピンに對してアトロピンは拮抗作用を示さざりき、由て之の五例につき灌流試験を行へり。灌流は第二に於けると同じ條件たらしむべく1.5—3時間行へり。

1 萬倍硫酸アトロピン

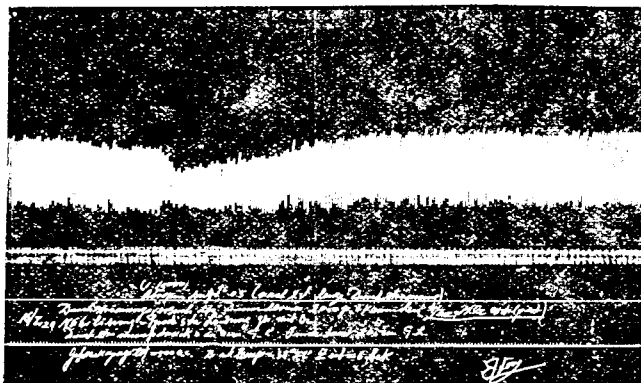
0.5 c.c. にては五例共に著明に麻痺せらる。

千倍硫酸アトロピン 0.5c.c. にては四例著明に麻痺し一例に於ては著明に興奮す。之の例に於てはアセチルヒョリン投與後硫酸アトロピンは拮抗作用を示さざりき(第十二圖D參照)その他の四例に於ては皆アセチルヒョリンはアトロピンによりよく拮抗されたり

第廿一圖は全部同一家兎にて脾臟摘出後七日目のものなり。そのAは對照にてマグヌス氏法にてはアトロピンにより著

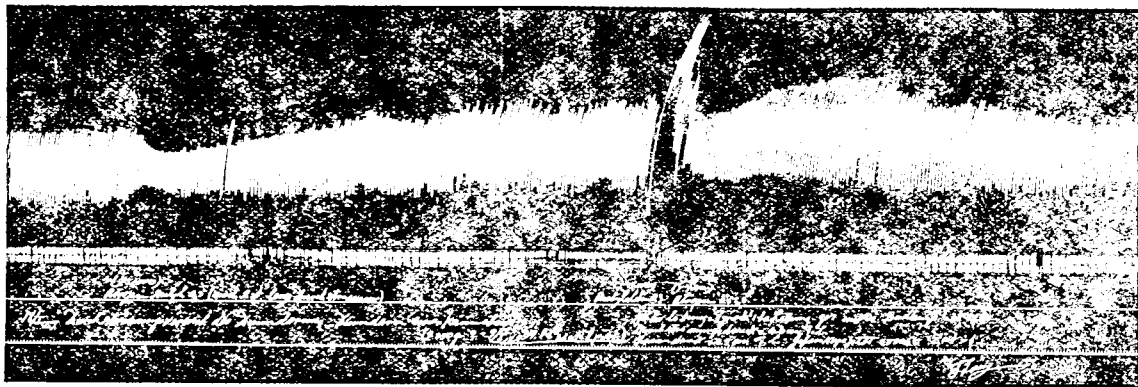
第二十一圖(C) (A) (B)と同一家兔摘出腸管の血管灌
流法による試験

(硫酸アトロピンにより示せる如くマグヌス氏法に於ては興奮するも本法に於ては麻痺す。)



↑
(1:10,000)硫酸アトロピン0.5cc.動脈内注射(灌流2時間後)
9/1,29呼吸摘出、16/1,29実験、2,05妊(雌)家兔、其の他の條
件は第十七圖に同じ。

第二十一圖(D) (A,B,C)と同一家兔摘出腸管の血管灌流法による試験
(マグヌス氏法によれる(A)及び(B)に反し硫酸アトロピンにより麻痺せられ又
アセチルヒオリンは硫酸アトロピンにより拮抗せらる。)



↑ (1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.動脈内注射(灌流2時間後) ↑ ↑
(1:1,000)アセチルヒオリン0.3cc. (1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.動脈内注射(同前)

其の他の條件は(C)に同じ。

明に興奮しそのBはアセチルヒオリンに對してアトロピンの拮抗せざるを示す、然るに灌流法による時は一萬倍千倍硫酸アトロピン 0.5 c. c. は共に麻痺作用を示しアセチルヒオリンは又アトロピンにて拮抗さる。之の際千倍アトロピンを用ひし時は第二に於けると同じく麻痺後幾分の興奮を見る。

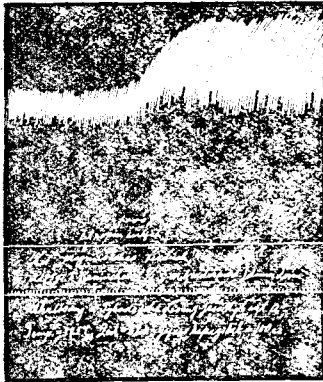
第廿二圖は同一實驗五例中の一の例としてあらはれしものにて全部同一家兎にして脾臓摘出後七日目の者なり。

Aはマグヌス氏法によりアトロピンにて著明に興奮せるを示しBはアセチルヒオリン投與後アトロピンの之に拮抗せざるを示す、同家兎の腸管につき灌流法を用ひたる時萬倍 0.5 c. c. のアトロピンにては著明に抑制されたるも千倍液 0.5 c. c. を注射せる時は却て興奮を見たり。

又アセチルヒオリン投與後もアトロピンは之に拮抗せざりき。

第二十二圖(A) 脾臓摘出後7日目の家兎摘出腸管試験。

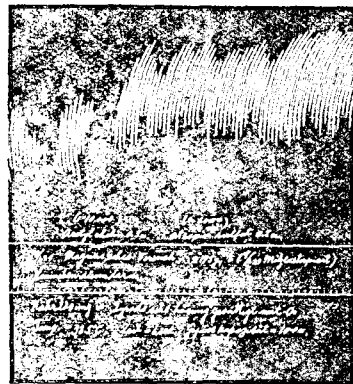
(本圖は(C)及び(D)の對照にて硫酸アトロピンにより興奮す。)



↑
(1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.
9/1,29脾臓摘出、16/1,29實驗、
2,17妊(雄)家兎、マグヌス氏法、
其の他の條件は第一圖に同じ。

第二十二圖(B) (A)と同一家兎摘出腸管試験

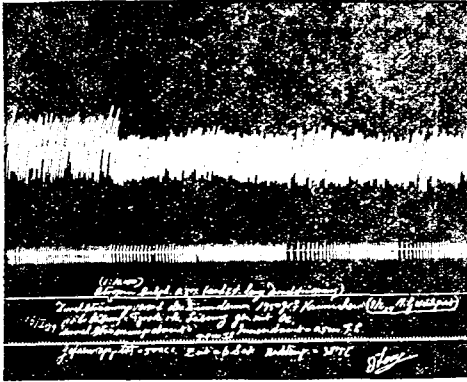
(A)と同じく(D)の對照にてアセチルヒオリンに硫酸アトロピンの拮抗せざるを示す。)



↑ ↑
(1:10,000)アセチルヒオリン0.5cc. |
(1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.

其の他の條件は(A)に同じ。

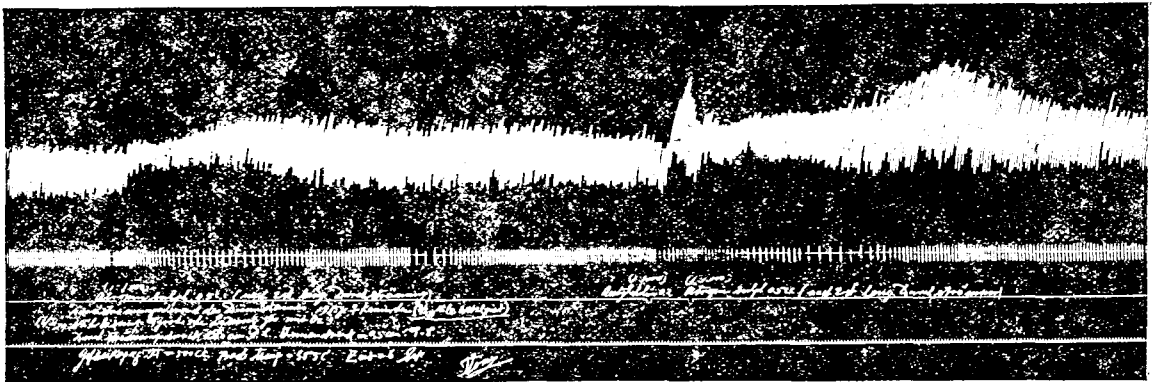
第二十二圖(C) (A,B)と同一家兎摘出腸管の血管灌流法による試験
(マグヌス氏法によれる(A)に反し硫酸アトロピンにて麻痺せらる、然れども其の程度は軽度なり。)



↑
(1:10,000)硫酸アトロピン0.5cc.動脈内注射
(灌流後2時間)
9/1,29脾臓摘出、16/1,29實驗、其の他の條件は第十七圖に同じ。

本實驗に際しては脾臓摘出後七日以上のものにつき實驗を行ふ暇なかりしを遺憾とし猶今後の研究に待つべきものと思ふるも、少く共その輪廓は之を窺ふことを得たり。則ち第三章に於ける灌流法によるときは正常家兎摘出腸管はアトロピンにて常に抑制され興奮することなく又アセチールヒョリン投與後はアトロピンはよく之れに拮抗す。脾臓摘出家兎に於ても灌流法による時はアトロピンにて

第二十二圖(D) (A,B,C)と同一家兎摘出腸管の血管灌流法による試験
(灌流法によるも脾臓摘出家兎に於けるマグヌス氏法に於けるが如く硫酸アトロピンによりて興奮し、アセチールヒョリンが硫酸アトロピンにより拮抗せられざる例あることを示す。)



↑ (1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.動脈内注射(灌流後2時間)
↑ (1:1,000)アセチールヒョリン0.2cc, ↑ (1:1,000)硫酸アトロピン0.5cc.動脈内注射(同前)

其の他の條件は(C)に同じ。

抑制され又アセチールヒョリンによく拮抗す(上述せる如く1例々外あり)則ち灌流法による時は正常家兎腸管と脾臓摘出家兎腸管との間に大なる差異を認めざりき。又1—3時間灌流せる腸管につきマグヌス氏法を行へるもアトロピン0.5 疋を用ふる時は

時に著明に抑制され時に僅に麻痺せられ時に全く作用なきことあるも少くとも興奮せる例は全くなし。以て脾臓は硫酸アトロピンの腸管麻痺作用に對して何等かの意義を有することを知りたり。

第四章 結 論

以上の實驗成績より結論を下すこと次の如し

1. マグヌス氏法に於ける正常家兎摘出腸管試験に於ては硫酸アトロピン 0.5 兎は大多數に於てほとんど作用を示さず。時に稍々麻痺せらるゝものあるも少くとも興奮は之れを見ず。アセチールヒョリン又はピロカルピンによりその蠕動運動興奮せる時は勿論アトロピンはよく之れに拮抗せり。
2. 脾臓摘出家兎の腸管はマグヌス氏法による時は常に硫酸アトロピンにて興奮す。而してアセチールヒョリン又はピロカルピンにて蠕動運動興奮せるものにアトロピンを加ふるも全く拮抗せざるか又は極めて不著明なる拮抗をなす。然して之れ等の状態は脾臓摘出後五日乃至廿日間にありて一ヶ月を経る時は常態に復するを常とす。
3. 乾燥牛脾臓粉末を體重 1 匁に對し 1.5 瓦宛經口的に毎日投與し 7 日間以上に及ぶ家兎の摘出腸管のマグヌス氏法に於ける硫酸アトロピンに對する態度を見るに大部分の實驗例に於て正常家兎に於けるものよりも著明に麻痺せらるゝを見る。又アトロピンがピロカルピン、アセチールヒョリンによく拮抗するは論を突たず。
4. 脾臓摘出家兎に經口的に乾燥牛脾粉末を連日投與せるものゝ摘出腸管はマグヌス氏法に於てはその大部分の例に於て硫酸アトロピンにて著明に興奮し又アセチールヒョリン、ピロカルピン投與後に於てもアトロピンは全く拮抗せざるか又は拮抗著明ならず。
5. 血管灌流法によるときは正常家兎摘出腸管も脾臓摘出家兎腸管も共に硫酸アトロピンにて麻痺せられその間に大なる差異を見ず。又ピロカルピン、アセチールヒョリンは共に硫酸アトロピンにて拮抗さる(但し本文に詳述せるが如く一例々外ありて本實驗に就きては猶今後の研究に突つべき點なきにしもあらず)
6. 灌流法にて 1—3 時間灌流してその腸壁にある生理的成分を大部分洗出し得たり

と考へらるゝ正常家兎摘出腸管のマグヌス氏法に於ける硫酸アトロピンの作用は不定にしてわずかに麻痺せらるゝことあり殆んど作用なきことあり稍々著明に抑制せらるゝことあり。

以上により脾臓は硫酸アトロピンの腸管麻痺作用に對して何等かの意義を有するものなりと考ふ。

引 用 文 獻

- | | |
|---|--|
| (1) Aus Max Hirsch: Handbuch d. Inneren Sekretion | buch d. Inneren Sekretion. |
| (2) Dohrn, Marxer u. Zülzer: Berl. Klin. W. 19:8 Bd. 45 | (16) Schmiedeberg. Grundriss d. Pharmakologie |
| (3) Zülzer: Med. Klinik. 1910 Nr. 11 | (17) Hagen: Über d. Wirkung d. Atropins auf die Darmkanal. Diss. Strassburg 1870 gzt. n. Biberfeld, ebenda. S. 242 |
| (4) " : Therapie d. Gegenw. II 1917 | (18) Jacoby: Arch. of. exp. Path. u. Pharm. 1892 Bd. 23. S. 204 |
| (5) Meyer. Gottlieb: Exp. Pharmakologie 6, Auflage 1922 | (19) Magnus: Pflüger's Archiv 1904 Bd. 102 1 Mitteilung |
| (6) Stern, L. et Rothlin. S: Action des extraits de rate sur les organes a fibrés musculaires lisses. Preparation et nature du principe actif. J. d. phys. et de path. gén. 18, 4. 1920 | (20) " " Bd. 108. 1905 V Mitteilung |
| (7) Rothlin: Über die Einwirkung des Milzextraktes(Lienin)auf die Tätigkeit des Herzens Pflüg. Arch. 185, 111, 1920 | (21) Unger: Pflüger's Archiv 119. 1907 |
| (8) Meyer, Arthur: M. M. W. 1908 | (22) Kress: Pflüger's Archiv 1905 Bd. 109 |
| (9) Mechtle: Kl. W. 191, 1899 | (23) Neukirch: Pflüger's Archiv 1912 Bd. 147 |
| (10) Mollow(W): Milz u. Verdauung H. S. 117. 218 1921 | (24) Guggenheim:Zit. nach Le Heux. |
| (11) Zülzer: M. Kl. 22,1926 | (25) v. Lidth de Jeude: Pflüger's Archiv 1918 Bd. 170 |
| (12) Le Heux: Cholin als Hormon der Darmbewegung Pflügers Arch. 1918 Bd. 173. | (26) Trendelenburg: Z. f. Biol. 1913 Bd. 61 |
| (13) " Cholin als Hormon d. Darmbewegung II. Mitteilung. Pflüger's Archiv 1920 Bd. 179 | " Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1917 Bd.81 |
| (14) Berlin, Ernst: Einen Beitrag über die wirksamen Substanzen d. Blutgefässdrüsen Z. Biolog. 68 7/8 1918 | (27) Katsch: Z. f. exp. Path. u. Therap. 1912 Bd.12 |
| (15) Meyer, Edmund: Aus Max Hirsch. Hand- | (28) Weiland: Pflüger's Archiv 1912 Bd. 147 |
| | (29) Le Heux. Pflüger's Archiv 1920 Bd. 179 |
| | " " 1918 Bd. 173 |
| | (30) 川上禮二: 東京醫學會雜誌第卅九卷大正十四年 |
| | (31) O. Naegeli: Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 4 Auf. 1923. S 237 |
| | (32) Hirschfeld-Weinert, : B. kl. W. 22. 1914. |
| | (33) Paton: Scott m. J. 11. 1905 |
| | (34) Port: Arch. Path. Pharm. 73, 251. |

デキタリス葉の力價檢定方法に就いて

技 師 伊 東 幹 愛
囑 託 松 島 義 一

目 次

第一章 緒 論	檢定試験
第二章 フォッケ氏法に依るデキタリス葉浸の諸 種條件に於ける試験成績	第二 余等の考案せる 靜脈内注射法に依るウ ワバインの力價檢定成績
第一 蛙の體重對注射量試験	第四章 三種のデキタリス 葉浸に就きての フォ ッケ氏法ウールマン氏 靜脈注射法及び
第二 デキタリス葉浸の濃度試験	余等の考案せる 靜脈注射法比較試験
第三章 蛙靜脈内注射法に依るウワバインの 力 價檢定試験	第五章 結 論
第一 ウールマン氏法に依る ウワバイン力價	引用文獻

第一章 緒 論

從來強心劑としてカンフル、カフェインと共に臨床上缺くべからざるはデキタリス屬なりとす、然るにデキタリスは其栽培方法及び産地の異なるにより又時日を經過するなどに際し其效力に變動あるは周知の事實なり、よりに之が效力を可及的正確に檢定し其の優劣を判定する事は藥品衛生上極めて重要なる問題なり、故に日本藥局方においても常にフォッケ氏法に依りて其力價を檢すべきを指定せり、然れども其效力檢定方に關しては從來研究業績も夥しき多數にのぼれりと云へ、未だ満足するに足るべき方法無し、然して今日迄提唱せられたる檢定方法に二あり、即ち化學的方法及び生理學的方法是なり

若し諸種デキタリス製劑中の總ての有効成分を化學的純粹に抽出分析定量し得ば此問題も容易に解決し得らるゝ筈なり、軌近配糖體化學の進歩見るべきものありて多數の學徒は此目的に向ひ努力せるも未だ其域に達せざるや遠し、かくして化學的檢定法は未だ實地に應用せられざるを以て勢ひ生理的檢定法に依らざるべからざるは諸大家の一致せる見解なり

而てデキタリスの檢定方法研究に際し常に考慮に在るべきは如何なる方法にてデキ

タリス葉中の有効成分を抽出するやと云ふ點と如何なる方法にて其エキスの検定を行ふやとの二點なり、前者はこれ又極めて重大なる問題なるも本研究に關係なきを以て略し後者につきてのみ今少しく先人の研究足跡を尋ねみんと欲す

從來検定に際し其効果を判定するに吾人は其實験動物の死又は心室の靜止を以て目標とせり、然れども動物の死又は心室の靜止は恰も化學反應に於ける標示薬の色の變化と遠からざる一種の動物の反應と見做すべきものにして從來の研究に依れば其範圍に於ける誤差は $\pm 10\%$ なりと、(ストラップ氏)¹⁾ 故に此意味に於て心臓は最も鋭敏なる對照物なるも決して精密なる測量器にはあらず

平田博士²⁾ は心臓靜止を以て検定方法の目標となすは不可にして藥理的にデキタリスの奏效狀態こそ效力判定に最も重要なる基準を與ふるものなりと極論せり、余等も亦双手を擧げて此説に賛するものなるも其方法は少しく繁雜にして且キモグラフィ、オン煤紙上に描寫せしむるものなるを以て専門家の研究室内に於ける研究方法としては理想的なるも一般製薬者實地家には今少しく簡便なる方法を用ふる方實際には便なり、これあるが爲に從來に於ても平田博士の如き考を有するものありしが尙從來の心臓靜止と其に要する時間とを效力検定の目標とし之に向ひて着々改善せられつゝある次第なり、然して改善に向つての重要點は次の二なり

1. 反應の溫度係數

冷血動物に於けるデキタリス製劑の力價が季節によりて相異ありとは古くより知られたる事なるもそは大部分溫度の相異より來れるものなり、デキタリスの如く諸種なる物質を含まぬ化學的純粹なる單一體に於ても然り

例へばヘフテル及びザックス³⁾ 兩氏は五月に攝氏 14 度の室溫に於てアモルフのコンベ、ストロファンチンの毒力を抽出せるエスクレンテン心臓で實驗せるに 20 萬倍迄なりしにストラップ⁴⁾ は同じ藥品に就き攝氏 25 度に於て實驗せしに 40 萬倍迄完全なる作用を見しと、又トレンデンプルヒ⁵⁾ は如何に溫度が反應速度に影響ありやを系統的に研究せり、彼は 5 萬分の 1n アンチアリンを抽出心臓の心室に用ひて靜止時間を測定し其溫度との關係を次の如く發表せり

温 度 (攝氏)	静止時間 (分)
10°C	29 分
19°	24 分
28°	10 分

又パーカー⁶⁾は生理的動物試験法に於て所謂一時間法を用ひて温度との關係を研究して次の結果を得たり

蛙の體重1瓦に對するウワバイン (g-ストロファンチン) 最小致死量として

攝 氏 10°	の時は	0.0000008
” 20°	”	0.0000004
” 30°	”	0.0000002

蛙の體重1瓦に對する10%のデキタリス丁幾の最小致死量を葉に換算して

攝 氏 10°	の時は	0.004 (葉)
” 20°	”	0.004
” 30°	”	0.003

之に依る時はストロファンチンの價は温度10°C降る毎に $1\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ となり恰もバント、ホッフの定律に従ふかの如く見ゆ、然し之はデキタリス配糖體には適合せぬものならんとストラウブは言へり、又ワイツゼツケル⁷⁾は脈數よりデキタリスの力價を判定し之を標準とし温度との關係を研究せり、彼はストロファンチンに就いて研究を行ひたり

a) 1分間に脈數 35 となるに

攝 氏 33°	の時は	4 分 30 秒
” 17°	”	12 分
” 16°	”	13 分

b) 1分間に脈數 10 となるに

攝 氏 17°	の時は	17 分
” 10°	”	63 分
” 6.5°	”	68 分

以上の如き實驗方法に依るに化學的純粹に取出されたるストロファンチンの如きものに就きても其温度に依る影響大なるを以てデキタリス葉浸の如き種々の配糖體ザボニン、鹽類等の混合せる粗雜物質につきては常に温度を考慮せざれば尙一層力價檢定の一致正確を期し難きものなりと考ふ

2. 吸 收

生體に入れられたる物質は血中に移行し或濃度に達し其濃度に於て心臓に作用す、此意味に於て血中への吸収は二様の意義を有す、其一は吸収の遲速其二は完全に吸収せられたるや否やなり、兩者共に藥物の應用せらるゝ方法場所の如何によりて定まる、即ち皮下に注入せられたる場合には靜脈内に注入せられたる時よりも其作用著しく遅れ且其吸収分量も不正確にして一定せず、此吸収の不確實不定なる事が從來行はれ居るフョッケ氏法に於て一致せる結果を見得ざりし一大缺點たりしなり、此點に關し余等は小實驗を試みしを以て實驗の部に報告せんと欲す

抑々デキタリス葉の力價を生理的に始めて測定せんと企てしは米のホートン⁹⁾氏なりとす、彼はパーク、デービス⁹⁾會社のストロファンチンにつき實驗せり、獨逸に於てはチーゲンバイン¹⁰⁾氏なり、今デキタリス檢定方法として存在せるものを列挙すれば次の如し

1. 蛙に依る試験方法

イ) フョッケ氏法 (短時間法)¹¹⁾

之は最も有名にして實地に應用され現に日本藥局方に採用されをる方法なるも蛙の淋巴囊 (皮下) に注入する方法なるを以て前述せるが如く其吸収の不確實なると溫度を顧慮せざる點に於て推稱すべき方法にあらず

ロ) ゴットリーブ氏法 (三十分法)¹²⁾

ハ) 一時間法 (リオンス及びファミレネル氏法)¹³⁾

ニ) 十二乃至二十四時間法

共に上記フョッケ氏の方法と同じく皮下注射法なるも完全なる吸収を期する爲フョッケ氏法の短時間法を非なりとして考案せられたる方法なるもゴットリーブ氏に依ればデキタリス配糖體は長時間に於て體内に於て變化するを以て推稱すべき方法に非らずとせり

ホ) ホートン氏法¹⁴⁾

最も古き方法にして心臓の靜止に關係なく又全く時間を顧慮せぬ方法にして只蛙に對する致死量を測定するにあり、されど之は正確を得る爲には甚だ多數の實驗例即ち

動物を要する缺點あり、且不確實をまぬかれざるべしそは冷血動物に依りては心臓靜止必ずしも直に死を誘ふものに非ず致死量必ずしも心臓に對する毒力を示さざるが故なり

へ) 蛙摘出心臓に於ける方法

之は心臓と藥液との直接接觸に依るものなるを以て最も正確なる方法なり、ストラウプ¹⁵⁾は彼の方法に依りシュミーデベルヒ¹⁶⁾はウィリアム氏法に依り實驗を試み共に本法に依る時は藥液の吸收關係を全然度外視し得と述べたり

效力檢定に蛙全身を以て試験すべきや或は摘出心臓を以てすべきやについては勿論すでに論議せられし所にして後者は藥液の吸收關係に就きて全く顧慮する必要なき點に於て前者に勝れり、然れども其方法稍々煩雜にして前述せる如き製藥者或は實地使用者の立場より考ふる時はも少し迅速且容易に施行し得らるゝものを便とす

又ハルトウングが云へるが如く本方法はストロファンチンの如く化學的純品を検するには適せるもデキタリスの如く種々の配糖體ザボニン鹽類殊にカリウム、カルシウム其他の夾雜物を含むものにおいて心臓以外の所に作用を及ぼすものなるが故に全身を用ふる方藥理學的立場より考ふるも遙かに勝れりとす

2. 温血動物に依る方法

蛙を用ふる方法に比して溫度を顧慮する必要なきと心臓靜止と共に死を來すの點に於て勝れり、從來皮下注射法に就きては系統的研究なきも種々の報告は多く一致を缺く、之デキタリスに對する動物の感受性に大に相異あるが爲なり、例へばハスケル¹⁷⁾はモルモットについての實驗に於ては心臓靜止に先だちて呼吸麻痺が來る故に實驗の對照に適せずと云へり、故に之等の方法は蛙に依る方法より何等勝れる點を見ず(ストラウプ氏)

然るにハッチャー、ブローディー¹⁸⁾はデキタリスに最も鋭敏なる猫の股靜脈内に稀薄なるデキタリス液を注入して心臓靜止に依る死を起さしむる方法を提唱せり

此方法は溫度に依る缺點、吸收の不完全を除去し得て稍々理想的の感あるも其誤差は $\pm 8 - \pm 10\%$ ¹⁹⁾なりと、さすれば結果に於て矢張蛙を用ふる方法に勝る事なき様なり

然も對照動物として猫を用ふる事及び操作稍々煩雜なるを以て尙一般に用ふるに至らず

然るに極めて最近に至りウールマン²⁰⁾はヂキタリス劑の力價檢定方法として蛙の靜脈内注入法を用ひ正確なる結果を得たりと發表せり、其方法は蛙を用ひたる極めて簡單なる方法と同時に吸収は全く之を考ふる必要なきと溫度其他の諸條件を除去する爲にウバインをスタンダード、ブレバラートとして用ひたる點に於て若し之がウールマンの云へるが如く正確なる結果を得らるゝものならば從來の方法より稍々勝れりと考へ余等は少しく之に改良を加へし方法に依りて追試験を試みたるを以て報告する事とせり

第二章 フォッケ氏法に依るヂキタリス葉浸の諸種條件に於ける試験成績

緒論の部に詳述せるが如くフォッケ氏法による時は吸収不完全なるために如何に力價檢定に際し不確實なる結果を來すかを數字的に正確に知らんと欲して本實驗を行へり、從ひて實驗方法は全くフォッケ氏によれり

然してヂキタリス葉のアルコール越幾斯は乾燥状態に於てエキシカートル中に保存する時は月餘を経過するも其の効果の變ぜざるを試験の結果知れるを以て次の方法によりて檢體溶液を調製し試験に供せり

日本藥局方に從ひヂキタリス葉細末 10 瓦をとり之に純アルコール 100c.c. を加へ水溶上に於て 15 分間沸騰せしめ冷却後濾過し残渣に更に 100c.c. のアルコールを加へて同様に處理し濾液を合算して全量 200c.c. となし之れを十等分し水溶上に於て蒸發乾涸せしめたる後エキシカートル中に貯藏し用にのぞみてその一を一定量の水に溶解し用ひたり、而して其の日に調製せる溶液は必ずその日に使用し以て試薬の一定効果ならんことにつとめたり

第一 蛙の體重對注射量試験

本試験に於てはヂキタリス葉浸 10% 溶液を用ひ攝氏 21 度に於て施行す

A. 體重の約 $\frac{1}{2}$ c.c. を注射す

動物番號	體重(瓦)	脈 數	注射量(c.c.)	靜止時間(分)	力 價
I	16	60	0.80	5.0	4.0

II	21	52	1.05	8.0	2.5
III	19	26	0.95	7.5	2.6
IV	25	64	1.25	10.0	2.0
V	30	63	1.50	10.0	2.0
VI	16	68	0.80	10.0	2.0
VII	24	68	1.20	9.0	2.2
VIII	28	80	1.40	10.5	1.9
IX	15	63	0.75	9.0	2.2
X	22	70	1.10	7.0	2.8
平均力價					<u>2.42</u>

B. 體重の約 $\frac{1}{40}$ c. c. 注射す

動物番號	體重(瓦)	脈數	注射量(c.c)	靜止時間(分)	力價
I	14	72	0.35	10	4.0
II	19	72	0.50	11	3.4
III	12	63	0.30	11	3.6
IV	15	66	0.40	9	4.1
V	19	60	0.50	12	3.1
VI	16	60	0.40	8	4.1
VII	17	72	0.40	9	4.7
VIII	16	63	0.40	10	4.0
IX	17	69	0.40	11	3.9
X	22	60	0.55	11	3.6
平均力價					<u>3.85</u>

C. 體重の約 $\frac{1}{80}$ c. c. を注射す

動物番號	體重(瓦)	脈數	注射量(c.c)	靜止時間(分)	力價
I	24	60	0.30	23	3.5
II	18	62	0.23	10	7.8
III	16	63	0.20	15	5.0
IV	19	68	0.24	13	6.9
V	20	60	0.25	25	3.2
VI	18	64	0.23	13	6.0
VII	20	62	0.25	14	5.7
平均力價					<u>3.85</u>

猶心臟靜止後各動物の淋巴腔中に殘留せる未吸收溶液を集め其の中に有效成分の有

無を検するにデキタリス特有の反應を呈し其の成績次の如し

動物番號	體重(瓦)	豚 數	注射量(c.c)	靜止時間(分)	力 價
I	21	76	0.27	24	3.2
II	19	81	0.15	27	4.7

即體重の $\frac{1}{10}$ c.c. を注射するも猶多量の有效成分の殘存せるを知れり、依りて檢體溶液を二倍に稀釋し即ちデキタリス葉 1 瓦を 20 c.c. に溶解せる溶液に就きて試験せるに次の如し

D. 1 ; 20 溶液を體重の $\frac{1}{10}$ c.c. 注射す

動物番號	體重(瓦)	豚 數	注射量(c.c)	靜止時間(分)	力 價
I	19	44	0.95	12	1.7
II	25	46	1.25	19	1.1
III	23	46	1.15	20	1.0
IV	15	46	0.75	24	0.8
V	19	56	0.95	22	0.9
VI	20	60	1.00	18	1.1
VII	23	62	1.15	18	1.1
VIII	17	56	0.85	20	1.0
平均力價					<u>1.1</u>

猶心臟靜止後各動物の淋巴腔に未反應のまゝ殘れる溶液を回收したるものを集め試験せるにデキタリス特有の反應を呈し毒力ある事次に示すが如し

動物番號	體重(瓦)	豚 數	注射量(c.c)	靜止時間(分)	力 價
I	21	50	1.05	20	1.0
II	19	56	0.95	21	1.0
III	20	58	1.00	24	0.83
平均力價					<u>0.94</u>

E 1 ; 20 溶液を體重の $\frac{1}{10}$ c.c. 注射す

動物番號	體重(瓦)	豚 數	注射量(c.c)	靜止時間(分)	力 價
I	25	54	0.60	27	1.5
II	16	58	0.40	19	2.1
III	24	62	0.60	19	2.1
IV	18	60	0.45	26	1.5
V	17	60	0.40	18	2.3
VI	32	50	0.80	18	2.2

VII	18	64	0.45	22	1.8
VIII	16	60	0.40	18	2.2
IX	19	66	0.50	22	1.7
X	20	66	0.50	23	1.7
平均力價					<u>1.91</u>

尙本試験後淋巴腔より回収せる溶液の毒力を試験せるに次の如し

動物番號	體重(瓦)	脈 數	注射量(c.c)	靜止時間(分)	力 價
I	20	60	0.50	11	3.6
II	15	60	0.40	15	2.5
平均力價					<u>3.1</u>

F 1 ; 20 倍溶液を體重の $\frac{1}{80}$ c.c. を注射す

動物番號	體重(瓦)	脈 數	注射量(c.c)	靜止時間(分)	力 價
I	19	70	0.25	24	3.2
II	19	80	0.25	21	3.6
III	19	66	0.25	33	2.3
IV	15	60	0.20	27	2.5
V	20	64	0.25	27	2.9
VI	20	72	0.25	31	2.6
VII	17	64	0.20	25	3.4
VIII	16	63	0.20	15	5.3
IX	18	76	0.20	21	4.3
X	20	60	0.25	19	4.2
XI	22	72	0.30	26	2.8
平均力價					<u>3.37</u>

尙本試験後淋巴腔に残留せる未反應溶液を回収し其毒力を試験すに尙デキタリス固有の反應を呈す次の如し

動物番號	體重(瓦)	脈 數	注射量(c.c)	靜止時間(分)	力 價
I	18	66	0.20	50	1.8
II	20	78	0.25	36	2.2
平均力價					<u>2.0</u>

第二 デキタリス葉浸の濃度試験

本試験に於てはデキタリス葉浸を種々の濃度に稀釋し攝氏 21 度に於て蛙の體重の約 $\frac{1}{40}$ c.c を注射し觀察せり

A. 1 ; 10 濃度溶液の試験

動物番號	體重(瓦)	豚 數	注射量(c.c)	靜止時間(分)	力 價
I	14	72	0.35	10	4.0
II	19	72	0.50	11	3.5
III	12	63	0.30	11	3.6
IV	15	63	0.40	9	4.1
V	16	60	0.40	8	4.1
VI	19	60	0.50	12	3.2
VII	17	72	0.40	9	4.7
VIII	16	63	0.40	10	4.0
IX	17	69	0.40	11	3.9
X	22	60	0.55	11	3.6
平均力價					<u>3.87</u>

B. 1 ; 15 濃度溶液の試験

動物番號	體重(瓦)	豚 數	注射量(c.c)	靜止時間(分)	力 價
I	16	63	0.40	14	2.9
II	18	63	0.45	15	2.7
III	17	48	0.40	26	1.6
IV	18	63	0.45	13	3.1
V	15	57	0.40	12	3.1
VI	17	63	0.40	15	2.8
VII	12	64	0.30	14	2.9
VIII	20	57	0.50	12	3.3
IX	15	60	0.40	12	3.1
X	16	60	0.40	17	2.4
XI	25	60	0.60	15	2.8
平均力價					<u>2.8</u>

C. 1 ; 20 濃度溶液の試験

動物番號	體重(瓦)	豚 數	注射量(c.c)	靜止時間(分)	力 價
I	25	54	0.60	27	1.5
II	16	58	0.40	19	2.1
III	24	62	0.60	19	2.1
IV	18	69	0.45	26	1.5
V	17	60	0.40	18	2.4

VI	32	50	0.80	18	2.2
VII	18	64	0.45	22	1.8
VIII	16	60	0.40	18	2.2
IX	19	66	0.50	22	1.7
X	20	66	0.50	23	1.2
平均力價					<u>1.87</u>

D. 1 ; 30 濃度溶液の試験

動物番號	體重(瓦)	脈 數	注射量(c.c)	靜止時間(分)	力 價
I	15	69	0.40	22	1.7
II	25	72	0.60	21	2.0
III	21	57	0.50	35	1.2
IV	14	69	0.40	27	1.3
V	18	66	0.45	24	1.7
VI	17	66	0.45	21	1.8
VII	22	63	0.55	20	2.0
VIII	15	72	0.40	23	1.6
IX	22	60	0.55	18	2.0
X	18	72	0.45	20	2.0
平均力價					<u>1.7</u>

E. 1 ; 40 濃度溶液の試験

動物番號	體重(瓦)	脈 數	注射量(c.c)	靜止時間(分)	力 價
I	17	52	0.50	31	1.2
II	21	60	0.50	22	2.0
III	20	64	0.50	21	1.9
IV	18	72	0.45	30	1.3
V	16	68	0.40	23	1.7
VI	25	69	0.60	22	1.9
VII	21	75	0.50	21	2.0
VIII	26	48	0.65	25	1.6
IX	19	66	0.50	18	2.1
X	18	66	0.45	18	2.2
XI	14	63	0.35	29	1.4
平均力價					<u>1.75</u>

F. 1 ; 50 濃度溶液の試験

動物番號	體重(元)	脈 數	注射量(c.c)	静止時間(分)	力 價
I	16	66	0.40	27	1.5
II	18	63	0.45	25	1.6
III	22	63	0.55	63	0.6
IV	24	72	0.60	39	1.0
V	22	63	0.55	38	1.1
VI	18	69	0.45	21	1.9
VII	20	69	0.50	57	0.7
VIII	15	58	0.40	25	1.5
IX	15	60	0.40	34	1.1
X	22	64	0.55	17	2.4
平均力價					<u>1.34</u>

以上の實驗成績を總覽して其動搖範圍を抄録せんに次の如し

第一の蛙の體重對注射量試験に於ては

- A. 10%溶液を體重の $\frac{1}{20}$ c.c注射せる時其力價は 4.0-1.9 の間を逍遙せり
 B. " " $\frac{1}{40}$ " 4.7-3.1 の間を逍遙せり
 C. " " $\frac{1}{80}$ " 7.8-3.2 の間を逍遙せり
 D. 5%溶液を體重の $\frac{1}{20}$ c.c注射せる時其力價は 1.7-0.8 の間を逍遙せり
 E. " " $\frac{1}{40}$ c.c " 2.3-1.5 の間を逍遙せり
 F. " " $\frac{1}{80}$ c.c " 5.3-2.3 の間を逍遙せり

然してC以下の實驗に於ては蛙の淋巴腔に注入したる後心臟静止を待ちて其淋巴腔を開き未吸收の藥液を集めて之を他の正常蛙に注射するに同じくデキタリス特有の心臟静止を見る、之等は皆皮下注射に依る吸收の不確實を示すものなるもフョッケ氏の云へるが如く10%溶液のもの又は5%溶液體重の約 $\frac{1}{80}$ 注入する方法誤差最も少きが如し。

第二のデキタリス葉浸の濃度試験に於ては

- A. 1 ; 10 溶液を體重の $\frac{1}{40}$ c.c注入せる時其力價は 4.7-3.2 の間を逍遙せり
 (之成績は第一 B 試験と略々一致せり)
 B. 1 : 15 溶液 " 3.3-1.6 の間を逍遙せり
 C. 1 : 20 溶液 " 2.4-1.6 の間を逍遙せり

D. 1 : 30 溶液	''	2.0-1.2 の間を逍遙せり
E. 1 : 40 溶液	''	2.2-1.2 の間を逍遙せり
F. 1 : 50 溶液	''	2.4-0.6 の間を逍遙せり

本試験に於て正確なる結果を與ふべき濃度を探究せるも前同様不結果に終れり、強て求むれば 10% 溶液又は 5% ならんか

以上の實驗により皮下注射法によりては吸収の不確實なるが爲に到底一致し得ざる結果を見得ざりしを以て此弊害を避けんが爲に次の實驗を施行せり

第三章 蛙靜脈内注射法に依るウワバインの力價檢定試験成績

デキタリス製劑の力價檢定法は種々の條件に依りて甚しく左右せらることは既に緒論に於て述べし所なるが之等の弊を除かん爲に一定の標準品を定め常に其ものとの力價を比較試験して測定せる法は多くの人々に依り稱へられし所なるも始めフォートン後にシュミデベルヒ其他の人々に依り化學的純品にて然も效力不變にてデキタリスと同じ效力を有する K-ストロファンチン又は g-ストロファンチン(ウワバイン)を標準品と定め常に此ものと檢體との比較試験を行はん事推稱せられたり、始めて蛙の靜脈注射法を稱へたるウールマン氏も亦此法を採用せり

幸にもバーセル會社よりウワバインを少しく分讓されたるを以て先づ此物につきウールマン氏法に依り試験を施行せり、

第一 ウールマン氏法に依るウワバイン力價檢定試験

ウワバインは一萬溶液を用ひその 0.005 c.c を蛙體重 1 瓦に對し腹部大靜脈へ注入せり、そはウールマンに従へばこの量を用ふる時は比較的正確に 7 分にて心臟靜止を來すを以て之の價を力價單位と定めたるを以てなり、室溫(攝氏 20°5-21°)

動物番號	體 重 (瓦)	脈 數	體重 1 瓦に對する 注射量 (c.c)	全注射量 (c.c)	靜止時間 (分)
I	24	63	0.005	0.125	7.10
II	27	63	''	0.135	7.40
III	29	66	''	0.145	8.05
IV	22	58	''	0.110	12.40
V	19	69	''	0.095	7.50
VI	17	72	''	0.085	28.00
VII	20	72	''	0.100	12.20

VIII	21	66	"	0.105	4.20
IX	30	72	0.005	0.150	7.30
X	18	72	"	0.090	6.50
XI	24	50	"	0.120	9.00
XII	21	58	"	0.105	6.30
XIII	23	60	"	0.115	7.40
XIV	24	60	"	0.120	10.40
XV	19	72	"	0.095	9.40
XVI	17	72	"	0.085	6.30
XVII	24	78	"	0.120	10.30
XVIII	16	76	"	0.080	5.30
XIX	20	75	"	0.100	6.00
XX	18	90	"	0.090	5.00
XXI	17	70	"	0.085	8.00
XXII	20	60	"	0.100	7.40
XXIII	15	78	"	0.075	9.30
XXIV	16	84	"	0.090	10.30
XXV	24	78	"	0.120	8.30

次ぎに同じく一萬倍溶液を蛙體重一瓦に對し 0.01c.c. の割合に注射せり

動物番號	體 重 (瓦)	辰 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c)	全注射量 (c.c)	靜止時間 (分)
I	24	48	0.01	0.24	4.30
II	25	54	"	0.25	6.40
III	26	58	"	0.26	6.0
IV	22	52	"	0.22	6.0
V	25	50	"	0.25	9.10
VI	19	66	"	0.19	17.00
VII	20	78	"	0.20	5.10
VIII	23	66	"	0.23	8.00
IX	22	48	"	0.22	7.50
X	23	68	"	0.23	3.20

同じく一萬倍溶液を體重1瓦に對し 0.015c.c. 注射せり

その結果次の如し

動物番號	體 重 (瓦)	辰 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c)	全注射量 (c.c)	靜止時間 (分)
I	29	57	0.015	0.430	5.20
II	23	60	"	0.345	4.30

III	22	60	0.015	0.330	4.30
IV	26	63	"	0.390	3.40
V	20	75	"	0.300	3.20
VI	21	72	"	0.310	4.20
VII	28	60	"	0.420	6.30
VIII	26	66	"	0.390	5.00
IX	20	57	"	0.300	4.50

次に二萬倍溶液を體重1瓦に對し 0.0025 c.c. 注射せり

動物番號	體 重 (瓦)	脈 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	24	66	0.0025	0.060	} 心臟 靜止 せず
II	25	64	"	0.065	
III	20	69	"	0.050	
IV	24	60	"	0.060	
V	19	72	"	0.050	
VI	23	50	0.015	0.345	6.30

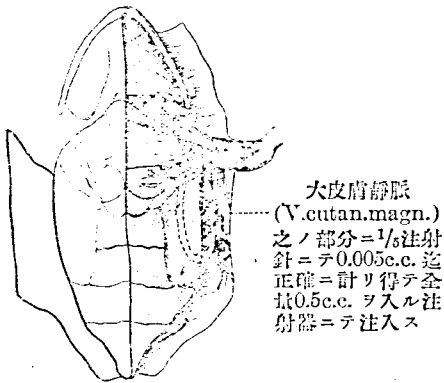
ウールマン氏によれば一萬倍ウアバイン 0.005 c.c. を蛙體重1瓦に對して注射する時はその靜止時間7分25秒より6分50秒の間にてその逍遙範圍僅かに35秒にて一分以下なり以て平均時價として稍々正確に心臟靜止時間7分と稱せるも余等の之れを追試せる前實驗に示せるものに於てはその廿五例に於て12分40秒より5分の間を動搖し(1例28分なるものあれどもあまりその相異はなほだしきを以て省略せり)その差實に7分40秒にてウールマン氏と同結果を得能はざりき、又1瓦に對し0.01c.c.を注射せる場合にも9分10秒より3分20秒の動搖ありてその差5分50秒なり(之の場合にも10例中1例に於て17分なるものあれども省略せり)次いで體重1瓦に對し0.015 c.c. 注射せる9例に於ては6分30秒より3分20秒にて約3分10秒にて幾分前二者に比して良結果なるが如きもウールマンの報告によれば4分10秒より3分40秒の動搖にてその差30秒なり、著しき結果の相異を來せり、次いで二萬倍溶液を體重1瓦に對して0.0025 c.c. の割に注入せる場合にはいづれも(5例に於て)心臟靜止を來さず之の點はウールマン氏と一致せり

元來ウールマン氏法は腹部大靜脈を切斷しその兩端をクレンメにて止め心臟に近き

端に注入するものなるを以てたとへ小静脈による結合ありとするも下肢の方より來れる静脈循環に一大障礙を與ふ之の故を以て比較的良結果を得られざりしにあらざりと考へ少しくその注射部位を變更し大なる血液循環に影響なき大皮膚静脈 (Vena cutanea magna) を注射部位として選定せり

第二 余等の考案せる静脈注射法によるウアバインの力價檢定試験成績

第一 圖



21)

(エッケル、ガウプ氏に依る)

フョッケ氏法により蛙を背位に固定し心臓窓を造り、その際腹壁の皮膚は前掛の如く下部に翻轉せしむ、然して第一圖に示す如く腹部の側壁を見る時は稍々大なる大皮膚静脈 (Vena cutanea magna) の皮膚より胸部筋層中に走行せるを見るべし、之の皮膚の部分に於て薬液を1/2注射針を以て注入し後クレンメにて止血す、本法による時は本血管は皮膚の小血管にすぎざるを以て全身の大循環系に影響なきものと考ふ、よりて行ひたる試験成績次の如し

甲 ウアバインに就ての試験

第一 5:10,000 ウアバイン溶液注入す(室温は 22.5°C' - 23°C' なり)

A. 體重 1 瓦に對し 0.01 を注射す

動物番號	體 重 (瓦)	豚 數	體重 1 瓦に對する 注射量 (c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	17	72	0.01	0.17	1.40
II	19	75	"	0.19	1.35
III	21	72	"	0.21	1.40
IV	20	66	"	0.20	1.35
V	22	72	"	0.22	1.55
VI	19	69	"	0.19	1.30

B. 體重 1 瓦に對し 0.005 c.c. を注射す

動物番號	體 重 (瓦)	豚 數	體重 1 瓦に對する 注射量 (c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	19	78	0.005	0.095	2.05

II	17	98	”	0.085	1.50
III	20	72	”	0.100	2.00
IV	19	78	”	0.095	1.50
V	18	72	”	0.090	2.05
VI	18	81	”	0.090	1.40

C. 體重1瓦に對し0.0025 c.c.を注射す

動物番號	體 重 (瓦)	脈 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	19	72	0.0025	0.048	2.20
II	18	78	”	0.045	2.45
III	17	66	”	0.043	2.30
IV	21	81	”	0.053	2.00
V	24	72	”	0.060	2.25
VI	22	72	”	0.055	2.45

第二 2.5:10.000 ウアバイン溶液を注入す(室温攝氏22.5)

A. 體重1瓦に對し0.02 c.c.を注射す

動物番號	體 重 (瓦)	脈 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	18	78	0.02	0.36	1.40
II	17	87	”	0.34	1.25
III	16	75	”	0.32	1.30
IV	17.5	69	”	0.35	1.20
V	19	78	”	0.38	1.15

B. 體重1瓦に對し0.01 c.c.を注射す

動物番號	體 重 (瓦)	脈 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	19	84	0.01	0.19	1.30
II	15	81	”	0.15	1.35
III	16	81	”	0.16	1.55
IV	14	90	”	0.14	1.40
V	21	72	”	0.21	1.35
VI	18	66	”	0.18	2.50
VII	20	57	”	0.20	1.40
VIII	22	78	”	0.22	1.40

C. 體重 1 瓦に對し 0.005 c.c. を注射す

動物番號	體 重 (瓦)	豚 數	體重 1 瓦に對す る注射量 (c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	18	84	0.005	0.090	2.35
II	17	81	"	0.085	2.40
III	22	69	"	0.110	2.35
IV	21	69	"	0.105	2.30
V	20	74	"	0.100	2.35
VI	21	81	"	0.105	1.40
VII	19	72	"	0.095	2.00

D. 體重 1 瓦に對する 0.0025 c.c. 注射す

動物番號	體 重 (瓦)	豚 數	體重 1 瓦に對す る注射量 (c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	16	78	0.0025	0.040	3.30
II	18	52	"	0.045	3.30
III	20	75	"	0.050	3.50
IV	19	68	"	0.048	3.20
V	22	84	"	0.055	3.20

第三 1:10.000 ツアバイン溶液を注射す

A. 體重 1 瓦に對し 0.01 c.c. を注射す

動物番號	體 重 (瓦)	豚 數	體重 1 瓦に對す る注射量 (c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	20	63	0.01	0.20	5.00
II	22	54	"	0.22	4.20
III	21	54	"	0.21	3.10
IV	21	69	"	0.21	3.50
V	19	57	"	0.19	2.40
VI	26	63	"	0.26	3.00
VII	18	72	"	0.18	2.50
VIII	18	72	"	0.18	3.10
IX	22	72	"	0.22	3.40
X	20	77	"	0.20	2.20
XI	18	69	"	0.18	3.00

B. 體重 1 瓦に對し 0.005 c.c. を注射す

動物番號	體 重 (瓦)	豚 數	體重 1 瓦に對す る注射量 (c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	17	78	0.005	0.085	5.10

II	18	63	”	0.090	5.00
III	22	63	”	0.110	5.50
IV	17	81	”	0.085	5.30
V	20	75	”	0.100	5.30
VI	31	72	”	0.115	8.10
VII	17	72	”	0.085	6.50
VIII	19	81	”	0.095	5.00
IX	19	75	”	0.095	5.10
X	18	78	”	0.090	4.40
XI	15	75	”	0.075	5.00
XII	14	81	”	0.070	5.20
XIII	15	75	”	0.075	5.10
XIV	18	84	”	0.090	5.15
XV	20	81	”	0.100	5.25

C. 體重1瓦に對し 0.0025 c.c. を注射せる場合

動物番號	體重 (瓦)	脈 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	17	75	0.0025	0.0425	22.0
II	18	81	”	0.0450	41.0
III	18	90	”	0.0450	33.0

第四 7.5:100.000 ウワバイン溶液を注射す

之の場合には體重1瓦に對し 0.005 c.c. を注射せる場合のみを施行せり、(室温攝氏 23 度)

動物番號	體重 (瓦)	脈 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	22	66	0.005	0.110	18.10
II	25	75	”	0.125	9.00
III	20	72	”	0.100	15.30
IV	20	75	”	0.100	7.50
V	20	90	”	0.100	7.20
VI	18	78	”	0.090	31.30
VII	18	81	”	0.090	20.10
VIII	19	81	”	0.095	6.10
IX	18	78	”	0.090	7.00

第五 5:100,000 ウアバイン溶液を注射す

A. 體重1瓦に對し 0.01 c.c. を注射す, (室溫 23°C)

動物番號	體 重 (瓦)	脈 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	25	69	0.01	0.25	8.10
II	23	78	"	0.23	4.30
III	23	66	"	0.26	5.30
IV	23	75	"	0.23	7.20
V	17	81	"	0.17	4.10
VI	29	72	"	0.29	8.40
VII	18	78	"	0.18	4.20

B. 體重1瓦に對し 0.005 を注射す

動物番號	體 重 (瓦)	脈 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	21	78	0.005	0.105	63.0
II	20	66	"	0.100	18.0
III	18	75	"	0.090	一時間半 チフルモ 靜止せず
IV	16	72	"	0.080	32.0
V	27	74	"	0.135	43.0

以上の實驗成績を總覽して其の結果を考察せんに次の如し

第一の 5:10,000 ウアバイン溶液を用ひし時

- A. 體重1瓦に對しその 0.01 c.c. を注射せる時その心臓靜止時間は1分55秒より1分30秒の間を逍遙しその差むづかに25秒なり
- B. 體重1瓦に對しその 0.005 c.c. を注射せる時は靜止時間は2分5秒より1分40秒にてその差 A と同じく25秒なり
- C. 體重1瓦に對し 0.0025 c.c. を注射せる時は心臓靜止時間は2分45秒より2分の間を逍遙しその差45秒にて稍々 A. B. に比し劣れる感あり、然れどもこは本實驗に於ては特に 0.005 c.c. 迄正確に計り得て全量 0.5 c.c. なる注射器を用ひしたため小數點三位以下の注射量は正確を失せるに基因するものなりと考ふ、即ち本濃度に於ては比較的よく相一致せる結果を得たり

第二の 2.5:10,000 ウアバイン溶液を用ひし時

- A. 體重1瓦に對し 0.02 c.c. を注射せる時その靜止時間は1分40秒より1分15秒の間にありその差同じく25秒なり (第一の A.B. の場合と同じ)
- B. 體重1瓦に對し 0.01 c.c. を用ひし時その靜止時間は2分5秒より1分30秒にてその差35秒なり
- C. 體重1瓦に對し 0.005 c.c. を用ひし時はその靜止時間は1分40秒より2分40秒の間にありてその差約1分なり
- D. 體重1瓦に對し 0.0025 c.c. を注射せる時は3分50秒より3分20秒にてその差約30秒なり

即ち第二の場合は第一の場合とほとんど相同じきか又は少しくおとれり

第三の 1:10,000 ウアバイン液を用ひし時

- A. 體重1瓦に對し 0.01 c.c. を注射せる時は靜止時間は5分より2分40秒の間にありてその差2分20秒なり, 即ち第一, 第二の場合に比し著しく不一致なるを見る
- B. 體重1瓦に對し 0.005 c.c. を注射せる時その靜止時間は8分10秒より4分40秒の間にありてその差3分30秒なり, 即ち余等の改良せる靜脈内注射法によるもウールマン氏の報告せるが如き良結果を之の濃度に於ては得られざりき
- C. 體重1瓦に對し 0.0025 c.c. 注射せる時その靜止時間は41分より22分の間にありてその差19分にて極めて不正確なる結果を示せり

第四の 7.5:100,000 ウアバイン溶液 0.005 c.c. を體重1瓦に對し用ひし時はその靜止時間は31分30秒より6分10秒の間にありて, その差25分20秒にて第三の C に於けるよりもおとれり

第五の 5:100,000 ウアバイン液を用ひし際には

- A. 體重1瓦に對し 0.01 c.c. 注射せばその靜止時間は8分40秒より4分10秒の間にありてその差4分30秒なり
- B. 體重1瓦に對し 0.005c.c. を注入せる時は1時間半を經過するも心臟靜止せざるものありてこは論ずるに足らず, 要するに濃度低下するにつれて不確實性をましもし用ひ得るとせば體量1瓦に對し 2.5:10,000 以上の溶液 0.0025c.c. 以上なりとす

第四章 三種のチキタリス葉浸に就きてのフォッケ氏法ウールマン氏静脈注射法及余等の考察せる静脈注射法比較試験

余等の選びたる三種のチキタリス葉を今便宜上 No.A. No.B. No.C. と命名す、先づ No.A. につき日本薬局方に従ひ第一章に述べし方法にて10% 溶液を作り之れを先づフォッケ氏法によりその力價を檢定せりその成績次の如し

I. No. A の比較試験

フォッケ氏法による成績 (室温攝氏廿三度)

動物番號	體重(瓦)	脈 數	注射量(c.c.)	靜止時間(分)	力 價
I	15	72	0.40	7.20	5.2
II	20	63	0.50	9.00	4.4
III	18	69	0.45	9.00	4.4
IV	19	57	0.50	6.50	5.6
V	22	78	0.55	8.50	4.6

ウールマン氏法による成績

動物番號	體重 (瓦)	脈 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	22	69	0.005	0.110	1.10
II	19	66	"	0.095	1.20
III	22	72	"	0.110	1.20
IV	18	72	"	0.090	1.30
V	21	66	"	0.105	1.50

余等の考察せる静脈注射法による試験成績

動物番號	體重 (瓦)	脈 數	體重1瓦に對する 注射量(c.c.)	全注射量 (c.c.)	靜止時間 (分)
I	16	65	0.005	0.080	1.15
II	18	75	"	0.090	1.25
III	22	78	"	0.110	1.20
IV	19	90	"	0.095	1.30
V	16	69	"	0.080	1.30

II No. B の比較試験

フォッケ氏法による試験 (室温攝氏廿二度)

動物番號	體重(瓦)	脈 數	注射量(c.c.)	靜止時間(分)	力 價
I	16	63	0.40	9.10	4.4

II	17	77	0.45	9.10	4.1
III	21	66	0.50	7.30	5.6
IV	19	78	0.50	7.50	4.9
V	17	66	0.45	7.40	4.9

前 No. A 實驗に於てフョッケ氏法による力價 5.6-4.4 なるものに付きウールマン氏法による時は靜止時間 1.50 分より 1 秒, 10 分にて 40 秒の差あり, 余等の方法にては 1 分 15 秒より 1 分 30 秒にて 15 秒の差あるのみなるを以てウールマン氏法を略し以後余等の改良せる方法のみにつきて試験せり, その成績次の如し

余等の改良せる靜脈注射法による試験成績

動物番號	體重 (瓦)	脈 數	體重 1 瓦に對する 注射量 (c.c)	全注射量 (c.c)	靜止時間 (分)
I	20	72	0.005	0.100	1.40
II	22	66	"	0.110	1.40
III	22	75	"	0.110	1.45
IV	21	63	"	0.105	1.40
V	18	75	"	0.090	1.40

III No. C の比較試験

フョッケ氏法による試験成績(室温攝氏廿三度)

動物番號	體重(瓦)	脈 數	注射量(c.c)	靜止時間(分)	力 價
I	20	66	0.50	6.50	5.9
II	21	78	0.50	12.50	3.3
III	24	75	0.60	6.40	6.0
IV	18	75	0.45	6.50	5.9
V	18	78	0.45	7.40	5.2
VI	18	72	0.45	7.50	5.1

余等の考察せる靜脈注射法による試験成績

動物番號	體重 (瓦)	脈 數	體重 1 瓦に對する 注射量 (c.c)	全注射量 (c.c)	靜止時間 (分)
I	18	84	0.005	0.090	2.00
II	26	75	"	0.130	2.00
III	20	36	"	0.100	2.25
IV	17	72	"	0.085	2.00
V	20	74	"	0.100	2.00

猶本試験に附隨して靜脈注射法によるデキタリス葉浸の濃度關係及 1 瓦體重に對す

注射量關係を試験せるを以て列記せば次の如し

5%浸液を體重1瓦に對し0.005 c.c.注射せる時, (No. Bに就きての試験)

動物番號	體 重 (瓦)	脈 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c)	全注射量 (c.c)	靜止時間 (分)
I	23	60	0.005	0.115	2.30
II	18	60	”	0.090	2.35
III	18	63	”	0.090	3.00
IV	22	54	”	0.110	2.30
V	20	69	”	0.100	3.50
VI	18	75	”	0.090	2.00
VII	18	75	”	0.090	2.30
VIII	17	78	”	0.085	2.10

1%浸液を體重1瓦に對し0.005 c.c注射せる時(No. Bに就きての試験)

動物番號	體 重 (瓦)	脈 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c)	全注射量 (c.c)	靜止時間 (分)
I	18	69	0.005	0.090	7.20
II	25	75	”	0.125	14.10
III	18	72	”	0.090	6.50
IV	19	90	”	0.095	4.30
V	20	81	”	0.100	7.50
VI	23	78	”	0.140	3.40
VII	20	75	”	0.100	5.10

10%浸液を體重1瓦に對し0.01 c.c注射せる試験 (No. Cにつきての試験)

動物番號	體 重 (瓦)	脈 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c)	全注射量 (c.c)	靜止時間 (分)
I	21	75	0.01	0.21	2.20
II	17	69	”	0.17	1.50
III	19	69	”	0.19	1.40
IV	21	75	”	0.21	1.50

10%浸液を體重1瓦に對し0.005c.c.注射せる試験(No. Cにつきての試験)

動物番號	體 重 (瓦)	脈 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c)	全注射量 (c.c)	靜止時間 (分)
I	18	84	0.005	0.090	2.00
II	26	75	”	0.130	2.00
III	20	36	”	0.100	2.25
IV	17	72	”	0.085	2.00
V	20	74	”	0.100	2.00

10%浸液を體重1瓦に對し0.0025c.c注射せる試験(No. C についての試験)

動物番號	體 重 (瓦)	脈 數	體重1瓦に對する 注射量 (c.c)	全注射量 (c.c)	靜止時間 (分)
I	20	72	0.0025	0.0500	3.40
II	19	75	”	0.0475	2.50
III	21	69	”	0.0525	3.30
IV	21	69	”	0.0525	3.00

以上乙部に於ける三種のデキタリス葉浸につきてのフォッケ氏法及靜脈注射法(余等の考案せる)につきての比較試験成績を總覽して考察するに

No. A葉につき10%浸液にてフォッケ氏法にて力價5.6乃至4.4を示せるものウールマン氏法による體重1瓦に對し0.005c.c.注射による靜止時間は1分50秒乃至1分10秒その差40秒余等の方法による靜止時間は1分30秒乃至1分15秒その差15秒なり、即ち靜脈注射法による法幾分正確なる結果を得たり

No. B. 葉につき10%浸液にてフォッケ氏法にて5.6乃至4.1の力價を示せるものにつき余等の靜脈内注射による試験の結果は靜止時間1分45秒より1分40秒の間にありてその差わずかに5秒のもの一列なり

No. C. 葉につき10%浸液のフォッケ氏法により力價6.0乃至3.3を示せるものにつき余等の方法にて檢定する時はその靜止時間2分にて2分25秒を示せるもの一列なり、以てデキタリス葉浸の10%のものにつきてはフォッケ氏法よりも靜脈注射法による法はるかに優秀なりと確信す

次ぎに濃度試験と靜脈内注射との關係を見るに

No. B. 葉浸液試験に於て前述せる如く10%のものに於て最も一致せる結果を得5%1%と濃度の低下するにつきその結果不確實なり、又10%浸液にて注射量と靜脈内注射との關係に於て前表に示せるが如く體重1瓦に對して0.005c.c.注射せるもの最も正確なる結果を得たり

第五章 結 論

以上の實驗の結果結論を下すこと次の如し

1. フォッケ氏法にてデキタリス葉浸の濃度を種々變更し又體重に對する注射量を種

々變更してその成績を見るにいづれも大同小異の誤差を示せるも強ひて比較的優秀なるものを求むれば10%又は5%浸液を體重の $\frac{1}{40}$ c.c.を注射する方法ならんか、本試験に供せるデキタリス葉浸について10%のものはその力價4.7より3.1の間にてその差1.6なり5%のものにては2.3—1.5にてその差0.8なりとす(之れを10%に換算せば同じく1.6の誤差を生ず、則推稱すべき方法に非ずと認む

2. フォッケ氏法によりデキタリス葉浸を注射し心臓靜止を來せる蛙の注射部位に於ける淋巴囊より未吸収の藥液を集めて他の正常蛙に注射するに猶よく心臓靜止を來す、則ち蛙の皮下注射法によるデキタリス葉浸の吸収は極めて不確實なり

3. ウールマン氏法により金線蛙に體重1瓦につき一萬倍ウアバイン液0.005c.c.を腹部大靜脈中に注射するも彼の報告せる如き良結果を得られざりき、余等の行ひし實驗にてはその靜止時間は12分40秒より5分の間でありその差7分40秒なり

元來ウールマン氏法は腹部大靜脈を切斷するものなるを以て全身の循環系統に障害を興ふるものと考へ余等は循環系に關係なき大皮膚靜脈(Vena cutanea magna)へ注射せり

4. 余等の考案せる方法による靜脈注射法にてウアバインの種々の濃度及種々の體重1瓦に對する分量を注入せる試験の結果濃度低下するにつれて心臓靜止時間に一致を缺けり、然して比較的良結果を得たるは四千倍溶液を體重1瓦に對して0.02c.c.以上の絶對量則0.000005瓦以上注入せる時なりとす、即ちその靜止時間は1分40秒より1分15秒の間にてその差25秒なりとす

5. No. A. B. C. の三種のデキタリス葉をとりその10%の浸液につきフォッケ氏法と余等の靜脈注射法との比較試験を行ひしに

- a. フォッケ氏法にて力價5.6乃至4.4を示せるNo. Aは體重1瓦に0.005c.c.の割に注射せば心臓靜止時間は1分30秒より1分15秒にてその差15秒なり
- b. No. B. はフォッケ氏法にて力價5.6乃至4.1を示す、之れをA同様の量に靜脈内に入るゝ時は1分45秒より1分40秒にてその差わずかに5秒なり(一例のみ5秒の相異あり)
- c. No. C. はフォッケ氏法にて力價6.0乃至3.3を示せるがA同様の量に靜脈内に入

るゝにその靜止時間は2分にて2分25秒を示せるもの1列あり

即ちフォッケ氏法より靜脈注射法による方はるかに確實なるを認む

6. 次ぎに濃度と靜脈内注射との關係を見るに10%に於て最も確實なる結果を得5%、1%と濃度の低下するにつれ靜止時間不統一なり

7. 10%浸液にて注射量と靜脈注射との關係は體重1瓦に對し0.005c.c.を注射せるもの最も確實なる結果を得たり

文 獻

- (1) W. Straub: Die Digitalisgruppe. Heffter's Handbuch d. exp. Pharmakologie S. 1379
- (2) 平田梅治 デキタリス製劑の比較研究 日新醫學 第十七年第三號
- (3) Heffter u. Sachs: Vergleichende Untersuchungen über Strophantusglycoside. Bioch. Zeitschrift 40. (1912)
- (4) W. Straub: Bioch. Zeitschrift., 59. 496 (1914)
- (5) P. Trendelenburg: Bioch. Zeitschr. 28. 392 (1910)
- (6) W. J. Baker: How far Variations in Frogs can be obviated by the use of Ouavain Amer. J. of Pharm. 84. 252. (1912)
- (7) Weizsäcker: Abhängigkeit d. Strophantinwirkung von der Intensität d. Herztätigkeit. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 72 (1912)
- (8) E. Mark Houghton: Pharmacology of strophantin. J. of Amer. med. Assoc. 11. Sept 1897 Pharmacological assay of Heart Tonics. Ebenda 22. Oct. 1898
- (9) Erstmilig angekündigt im Annoncenteil d. Brit. med J. 25 Dec. 1897
- (10) H. Ziegenbein: Wertbestimmung der Digitalisblätter. Arch. Pharmaz. 240 454 (1902)
- (11) C. Focke: Die Kurzzeitige Injektionsmethode d. physiologischen Digitalis u. Strophantuspfrüfung. Arch. d. Pharmazie 248 (1910) Zeitschrift f. exp. Path. u. Therapie 14 (1913)
- (12) R. Gottlieb: Münch. med. Wochenschr. 1908 3. 1267
- (13) Lyons u. Famulener: Proc. Amer. Pharmac. Assoc. Philadelphia 50. 415 (1902)
- (14) E. M. Houghton: J. of Amer. med. Assoc. 1898 und The Amer. Druggist 1911/12
- (15) W. Straub: Bioch. Zeitschr. 23, 406 (1910)
- (16) O. Schmiedeberg: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 62(1910)
- (17) C. C. Haskell: Amer. J. of Pharm. 83. 210 (1911)
- (18) R. A. Hatcher and L. G. Brody: : Amer. J. of Pharm. 82. 360 (1910)
- (19) Bijlsma, etc: Die Digitalis u. ihre therapeutische Anwendung
- (20) Fr. Uhlmann: Über eine neue Wertbestimmungsmethode f. Digitalispräparate Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 122 Heft 314
- (21) Ecker-Gaupp: Anatomie des Frosches. II. II. Auflage 1899

β-フェニルエチルアミン類の製造法

附 3-メトオキシ-4-エトオキシ-1-(β-アミドエチル)-ベンツォールの合成

技 師 近 藤 龍

技 手 篠 崎 好 三

小官等の一人近藤は薬學雜誌, 第48巻, 第4號, 第334頁に於てホモヴェラトリルアミンは 3,4-デメトオキシ-1^β-ニトロステロールの電解還元によつて容易に製造し得ることを發表せり. 而して同法はホモヴェラトリルアミン製造法として嘗て發表せられし下記二法に比較し其收得量に於て又其操作の簡單なる點に於て優れることを同時に實驗せり.

1. ヴェラトルムアルデヒドとマロン酸とをピリジン及びピペリジン混液に溶解し加熱して縮合せしめ 3,4-デメトオキシ桂皮酸 (融點 180°, Haworth, Perkin & Pink: J. Chem. Soc. 127, 1714 (1925) 参照) となし, 之をナトリウムアマルガムにて還元し (Perkin & Robinson: J. Chem. Soc. 91, 1079 (1907) 参照) 3,4-デメトオキシフェニルプロピオン酸 (融點 97°) となし, 之を 220-230° に加熱しつつ乾燥アムモニア瓦斯を通じて酸アミド (融點 121°, 薬學雜誌 534號, 659 (大正15年) 参照) となし, 次に之をナトリウムヒポクロリドにて取扱ひ (Decker: Ann. 395, 291 (1913) 参照) ホモヴェラトリルアミンとなす.

2. 3,4-デメトオキシ-1^β-ニトロステロールを氷醋酸及アルコールの混液に溶解し亜鉛末にて還元し, 次でナトリウムアマルガムにて還元しホモヴェラトリルアミンとなす (近藤良一: 薬學雜誌 519號, 447 (大正14年) 参照).

而して β-フェニルエチルアミン類は合成アルカロイド其他の極めて重要なる材料なるを以て上述電解製造法が均しく他の β-フェニルエチルアミン類に應用し得るや否やは最も興味あるべきを以て, 下記二三類似化合物の合成に着手したるに何れも好結果を得たり.

- I. 2,5-デメトオキシ-1- $[\beta$ -アミドエチル]-ベンツォール
- II. 3-メトオキシ-4-エトオキシ-1- $[\beta$ -アミドエチル]-ベンツォール(篠崎好三, 田中振爾實驗)
- III. 4-メトオキシ-1- $[\beta$ -アミドエチル]-ベンツォール(篠崎好三實驗)

以上4種の例に就て其實験結果を通覧するに、ニトロステロール類の收得量は略々原アルデヒドの量に等しく(3,4-デメトオキシ-1 ^{β} -ニトロステロールの收得量(藥學雜誌 48, 334 参照)もワニリンメチルエーテル 25 g より約 25 g に増加し得たり), 電解の原料としては特に精製するの要を認めず, 幾分粗製の品を用ふ。而して電解には極として鉛, 陰極液には酒精(又はアセトン)を添加せる 5% 鹽酸を使用し, 液温 55-65°, 12 ボルト, 5 アムペアにて 2-3 時間電解すればニトロステロール類 5 g の電解完了す。得たるアミンはエーテルに可溶なるも, 其鹽酸鹽より遊離せしめたる鹽基を抽出する場合には, 水量を少くし, 大量のエーテルを使用するを要す。又 4-メトオキシ-1- $[\beta$ -アミドエチル]-ベンツォールを除き, 他のアミン類は比較的不安定にして遊離の儘にては空氣中にて變化し易く, 保存するには蓂酸鹽等となし置くを要す。遊離鹽基は炭酸を吸収する性著し。アミンの收得量 3-3.5 g.

2,5-デメトオキシ-1- $[\beta$ -アミドエチル]-ベンツォール 及び 4-メトオキシ-1- $[\beta$ -アミドエチル]-ベンツォールに就ては他日夫れ夫れ之を報告することとし, 以下に 3-メトオキシ-4-エトオキシ-1- $[\beta$ -アミドエチル]-ベンツォールの合成に就て述べむ。

エチルワニリン

ワニリン 20 g を苛性カリ 9 g 及水 18 g より成る溶液に溶解し, 減壓にて蒸發乾固し残渣にヨードエチル 21 g 及純アルコール 15 cc を加へ, 水浴上に約 5 時間加温して製す。收得量略々理論量なり。純アルコールより再結晶すれば無色骰子狀結晶となり。64.5° にて熔融す。

3-メトオキシ-4-エトオキシ-1 ^{β} -ニトロステロール

エチルワニリン 27 g 及ニトロメタン 9.2 g を酒精 100 cc に溶し, 之に苛性カリ 14 g をメチルアルコール 30 g に溶したる冷溶液を徐々に加へつつ攪拌す。該混合溶液は約 1 時間放置の後氷片を浮べたる 10% 鹽酸中に注加すれば黄色結晶性の沈澱を

析出するを以て、之をよく冷却し、吸引濾取し、酒精より再結晶す。收量 28 g.

本品は黄色鱗片状結晶にして、融點 150°, クロロホルム及アセトンに容易に溶解し、酒精及メチルアルコールに熱時溶解し、又エーテルに僅に溶解す。

分 析

物質	0.1190 g	CO ₂	0.2583 g	H ₂ O	0.0656 g	C%	59.20	H%	6.16
C ₁₁ H ₁₃ NO ₄ として理論數						C%	59.19	H%	5.82

3-メトオキシ-4-エトオキシ-1-[β-アミドエチル]-ベンツォール

陰極板：鉛，陰極液：5% 鹽酸 200 cc + 酒精少量，陽極液：20% 硫酸，3-メトオキシ-4-エトオキシ-1^β-ニトロステロール 5 g を用ひ盛に攪拌し，液温 65° とし，蒸發減少するアルコールを時々補ひつつ 12 ボルト，5 アムペア (N.D. 7.5 アムペア) にて電解還元すれば，約 3 時間にして液は無色透明となるを以て之を約 1/2 量迄減壓にて濃縮し，一度エーテルにて洗滌後更に減壓にて之を濃縮し，苛性ナトロンにてアルカリ性となし，エーテルにて振盪抽出す。抽出液は合して燒芒硝にて乾燥後溶媒を溜去す。

1. 蓚酸鹽： 斯くして得たるアミンを純アルコールに溶し，計算量 (アミン 2 分子に付蓚酸 1 分子) の脱水蓚酸の純アルコール溶液を加ふれば無色柱状の結晶を析出するを以て之をメチルアルコールより再結晶す。分解點 195°，本品は水に易溶，無水アルコールに難溶なり。

分 析

物質	0.1065 g	CO ₂	0.2330 g	H ₂ O	0.0692 g	C%	59.71	H%	7.27
(C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N) ₂ C ₂ O ₄ H ₂ として理論數						C%	60.00	H%	7.50

2. 鹽基： 純蓚酸鹽より苛性アルカリに依て分解して得たるアミンは濃稠油状體をなし，容易に結晶せず，原ニトロ化合物よりの收得量 3 g.

3. 白金複鹽： 常法により製す。水と共に熱すれば漸次に分解するを以て再結晶困難なり。褐色結晶性沈澱にしてアルコールには難溶，204° にて分解しつつ熔融す。

分 析

物質	0.1171 g	Pt	0.0283 g	Pt%	24.16
(C ₁₁ H ₁₇ O ₂ N·HCl) ₂ ·PtCl ₄ として理論數				Pt%	24.46

4. 金複鹽： 常法により製し，アルコールより再結晶す。黄金色，小葉狀結晶にして， 209° にて分解しつつ熔融す。

本研究の前半は小官等の一人近藤が東京帝國大學藥學教室藥化學教室に於て近藤教授の指導の下に行ひたるものにして又同教室石井覺氏の助力を得たり。

二,三のアルキル及アルキレン バルビツール酸に就て

技 師 田 中 穰
技 手 宮 永 謙 介
技 生 岡 見 唯 雄

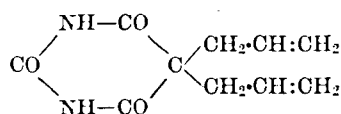
Conrad 及 Gutzeit 兩氏の始製せる Veronal が催眠劑として成功して以來同系即
バルビツール酸誘導體の研究盛に起り合成と藥物試験と相待ちて進歩し強力なる新誘
導體續々世に現れたり。

小官等官命により 2,3 のバルビツール酸誘導體に就てその製法の試験を施行せり依
て得たる成績を實驗の順序に従ひて記述すべし。

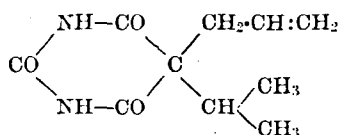
H. A. Shongle 及 A. Moment 氏 (J. Am. Chem. Soc. 45, 243-9) によればバルビ
ツール酸のモノアルキル及モノアリル誘導體は兎に注射するに體重 1 kg に對し 0.5
-1.0 g にて無効, デメチルバルビツール酸は 0.75 g の用量にて兎に顯著なる反應を呈
せずチエチル化合物 (ヴェロナール) より漸時有效となり分子量の増加と共に作用強烈
となり或極限に達し次で再び無力となる例へばデベンチールバルビツール酸は 0.5 g
にて作用を呈せず, 但分子量の外炭素連鎖の長さ及排置も亦有力なる因子をなし直鎖
よりも分岐せる連鎖の方效力著し例へばイソブチルエチルと n-ブチルエチルに於け
るが如しと。又脂肪族にては該著者の合成したるもの内イソアミルエチルバルビツ
ール酸最も有力にして且毒力弱く體重 1 kg に 0.03 g にて兎を眠らしめ 0.04 g にて兎
を熟眠に陥れ覺醒せしめず 0.15 g にて動物の 50% を死に致したり而してヴェロナール
は此場合 0.15 g にて眠を催し 0.25 g にて死を致すと。又 M. Tiffeneau 氏 (Bull. soc.
chim. 33, 183-8) によればエチル-n-ブチルバルビツール酸 (針狀結晶, 融點 128°), エ
チルイソブチルバルビツール酸 (針狀結晶, 融點 174°) 及エチルイソアミルバルビツ
ール酸 (葉狀結晶, 融點 154-5°) はいづれもヴェロナールの 3 倍の效力を有すれども

其内エチルイソアミル化合物は3者中最も效力速にして持続せずと。又 P. Carnot 及 M. Tiffeneau 兩氏 (Compt. rend. 175, 241-244) によればヴェロナールの催眠力を 10 とすればエチルメチル誘導體は 5, エチルプロピルは 20, エチルブチルは 30, エチルイソブチルは 30, エチルイソアミルは 30, エチルヘプチルは 25 に相當すと。而して二置換體中催眠力の最も旺盛なるは炭素原子數 10-11 を有するものにしてエチルブチル誘導體は水に對する溶解度大なる關係上速に其效力を現はし其排泄も迅速なりとて推賞せり。

又 G. Malcolm Dyson B. Se 氏 (The Chemical Age 11, 158-60) は 1 個の不飽和基アリル基を導入すれば藥品の效力を増加し 2 個の不飽和基を導入すれば或る嫌惡すべき新特性を表はすと、而して以上の 2 例としてテアリアルバルピツール酸とアリアルイソプロピルバルピツール酸とを擧げたり

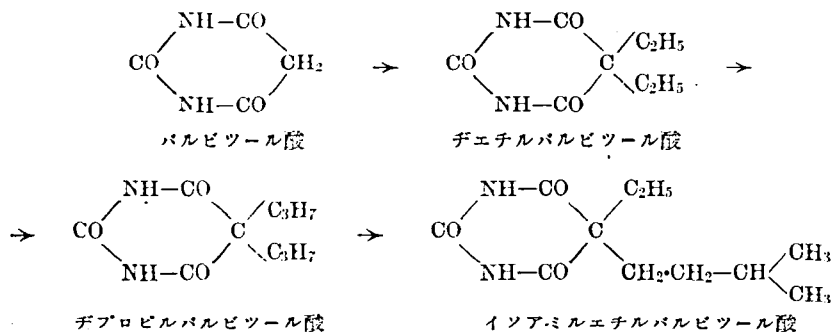


テアリアルバルピツール酸



アリアルイソプロピルバルピツール酸

又炭素鎖の長さ化合物の效力とに關しては相互の間に著しき關係の存するものありて或る特殊の場合即脂肪族アルコール類に炭素鎖を延長せしむれば溶解度を減じ且つ生理的效力を減少す。されども多くの場合にありては炭素鎖の延長は藥品をして其效力を増加せしむと云ふ。



バルピツール酸

ジエチルバルピツール酸

ジプロピルバルピツール酸

イソアミルエチルバルピツール酸

一方又炭素鎖の分枝をなすときは效力を減殺さる、此事を應用して作られしはイソアミルエチルバルピツール酸にして安全なる催眠薬にして且つ近年鎮靜薬として使用

せられ成功しつつありと。

かく諸家の説によればアリールイソプロピルバルビツール酸, イソアミルエチルバルビツール酸を推賞するもの多きが如くなれば小官等も此2者を先づ目的とし, 次にアリール基1個とアルキル基とを有するものを製し最後にダイソアミールバルビツール酸の製造を試みたり。

小官等の経験によれば, 例之アリールイソプロピルマロン酸エステル¹⁾の製造の際アリール基を先づマロン酸エステルに作用せしめてモノアリールマロンエステルとなし然る後イソプロピルを作用せしむれば割合圓滑に反應進行する如きも若しその反對にイソプロピル基を先にせんか反應甚だ困難となる。他のアルキル例之エチル, プチルの如きもモノアリールマロン酸エステルを作りて後に作用せしめたり。又マロンエステルと尿素との縮合によるバルビツール酸の生成反應は, ヴェロナール, デアール等の文獻の記載及前回報告せしルミナール製造上の經驗を參酌して溫度, 加熱時間等を定めたり (イソプロピルアリールバルビツール酸の如きは文獻に詳細なる記載なければ)。又該縮合反應もマロンエステルに置換せしアルキルの炭素の数の増加に従ひて困難となり, 收得率低下するが如し。

以下實驗成績を次記順序によりて記述せん

1. マロン酸ジエチルエステル
2. アリールアルコール (プロペノール)
3. アリールブロミッド (ブロームプロピレン)
4. モノアリールマロン酸ジエチルエステル
5. イソプロピルヨーテッド
6. アリールイソプロピルマロン酸ジエチルエステル
7. アリールイソプロピルバルビツール酸
8. アリールエチルマロン酸ジエチルエステル
9. アリールエチルバルビツール酸
10. アリールイソプチルマロン酸ジエチルエステル
11. アリールイソプチルバルビツール酸

12. アリールイソアミールマロン酸ジエチールエステル

13. アリールイソアミールバルビツール酸

14. イソアミールエチールバルビツール酸

15. ダイソアミールバルビツール酸

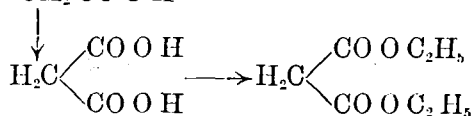
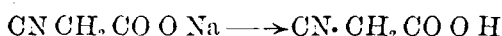
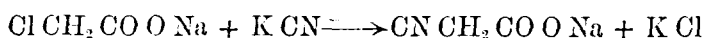
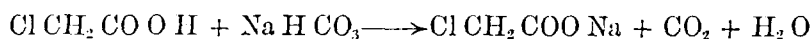
マロン酸ジエチールエステルの製造 其の一

常所薬品製造試験成績第一巻 374 頁参照

モノクロール醋酸を 1000 ccm の磁製皿に入れ水を加へて溶解し重炭酸ナトリウムを徐々に加へて中和し之を徐々にチアンカリウムの粉末を加へて溶解せしむ。其の全部を加へ終りたる後直火を以て加熱し溶液濃厚となりて驗温器 110° 以上を示めず時は速かに攪拌しつゝ加熱し 135° に至りて火を去り尙攪拌しつゝ冷却し粗粉となす。

之を 1000 ccm の丸底コルベンに入れ酒精及び濃硫酸の混液を加へ還流冷却器を付して水浴上に約 2 時間加温し放冷し水を加へて稀釋し分液漏斗に入れエーテルを加へて振盪しエーテル溶液を分取し水を以て洗滌し燒芒硝を加へて乾燥しエーテルを餾去し。精溜して 194-200° の餾分を集む。本製造試験に際し蒸溜の節に尙少量の無機酸を共存する時は沸騰點高き爲エステルは分解され易く、さり乍ら無機酸を完全に除去せんが爲め餘り水洗し過ぎる時は又エステルは分解され易く得量減少する事を知れり。

反應式は



マロン酸ジエチールエステルの製造

回数	モノクロール醋酸	重炭酸ナトリウム	重炭酸カリウム	濃硫酸	水	チアンカリウム	チアンナトリウム	アルコール	エーテル	收得量	收得率
1	100 g	90 g		160 ccm	400 ccm	80 g		200 ccm	500 ccm	50 g	30%
2	"	"		"	"	"		"	"	80	47
3	"	"		"	"	"		"	"	70	41

4	100 g		107 g	160 ccm	400 ccm	80 g		200 ccm	500 ccm	85 g	50%
5	200	180 g		320	800		160 g	400	1200	} 357	52.5
6	"	"		"	"		"	"	"		
7	"	"		"	"		"	"	"		
8	"	"		"	"		"	"	"	110	33
9	"	"		"	"	230		"	"	} 305	45
10	"		78	"	"	165		"	"		

但し 1, 2, 3, はエーテル振取液を水洗せざるものなり。

9. はエーテル振取液を水洗後炭酸ナトリウム液 (1:20) を以て中和す。

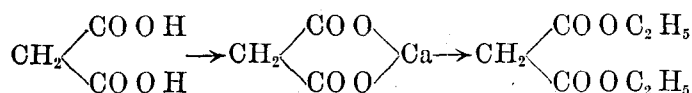
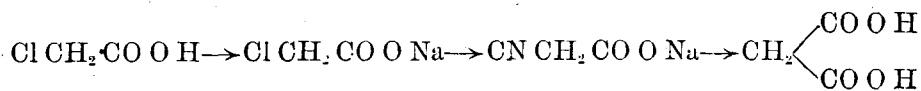
10. は重炭酸カリウムの代りに炭酸カリウムを使用したるなり。

マロン酸ジエチルエステルの製造 其の二

100 g (1 Mol.) のモノクロール醋酸に 150 g の水を加へ、125 g (1 Mol.) の苛性ナトリウム液 (33.3%) を加へて正確に中和す。次に 69 g (1 Mol.) のチアンカリウムを 130 g の水に溶解して 40° に加温したるものを加へる時は反應熱を生じて温度は自然に 50-60° に上昇す。其の一部を取り煮沸を試みるに最早やアンモニア瓦斯を發生せざるに至る。

次で 25% 鹽化カルチウム (無水物約 120 g に相當するもの) 溶液を加へ沈澱の生降せざるに至り 24 時間放置し吸濾し素焼板上に乾かし 100° に乾燥して可及的水分を除去す。收得率 95% なり。

此のマロン酸カルチウム 20 g に純アルコール 250 g を加へ乾燥鹽酸瓦斯を通ず。最初に加へたるカルチウム鹽が溶解したる後更に 20 g を加へ全量 100 g に至らしむ、此間約 2 時間半を要したり。24 時間放置したる後減壓にてアルコール分を餾去し残渣をエーテルに取り鹽化カルチウムにて乾燥しエーテルを回収し精餾す。



マロン酸デエチルエステルの製造

回数	モノクロロ ール醋酸	水	苛性ナトリ ウム 33.3%	チアンカ リウム	水	鹽化カルチ ウム 25%	マロン酸カ ルチウム	純アル コホル	収得量	収得率
1	100 g	150 g	125 g	69 g	130 g	沈澱を生ぜざ るまで	100 g	250 g	85 g	50.6%
2	"	"	"	"	"	"	"	"	72	42.97

第1回に於てはアンモニア瓦斯の發生容易に止まず 100° に於て約 15 時間加温したり。

第2回に於ては煮沸する程度にて約 3 時間加温したるにアンモニア瓦斯の發生殆ど止みたり。

アリアルアルコール(プロペノール)の製造

Vanino II. S. 37, Tollens 氏法に従ひ内容約 2000 ccm の丸底コルペンに比重 1.225 のグリセリン(約 87%) 500 g, 鹽化アンモン 1.5 g 及び蓚酸(工業用蓚酸を 3 回再結晶したるもの)を次表の如く少量づつ加へて蒸餾し前 195° までの分は蟻酸を含有するが故に 10% の苛性ナトリウムにて中和しエーテルに振取して芒硝にて乾燥しエーテルを蒸餾し本餾分に合致せしむ。

次に最初の内は 240°, 最後には 260° までの毎回の餾分を集め更に再餾して 105° までの分を採り炭酸カリウム 100 g を加へ析出せるアルコール分を分離し苛性カリ 16 g を加へ一晝夜放置して脱水し生石灰 100 g を加へ 3-5 時間煮沸したる後精餾す。本實驗に於て蓚酸の追加量多き程アルコールの収得量良好にして蓚酸 700 g を加へてアリアルアルコール 58 g を得其の収得率 20.94% なるを経験せり。

アリアルアルコールの製造試験表

	グリセリン D=1.225	鹽化ア ンモン	蓚酸 1	全 2	全 3	全 4	全 5	全 6	炭酸カ リウム	苛性 カリ	生石灰 100 トノ煮沸 時間	得 量 90-96°	%
1	500 g	1.5 g	125 g	100 g	100 g	100 g	100 g	100 g	130 g	16 g	3	55 g	19.86
2	"	"	"	125	"	"	"	0	"	"	"	35	12.53
3	"	"	"	100	"	"	"	"	100	"	"	50	18.05
4	"	"	"	"	"	"	"	170	"	"	5	58	20.94
5	1500	6.0	450	450	450	450	0	0	300	50	4	130	15.65

(Methode von Tollens: Vanino II. S. 37)

アリアルプロミッド(アロームプロピレン)の製造試験

アリアルプロミッドの製造法には H. Erdmann (Vanino II. S. 26) 及び Jacobi,

Mering (A. 278. 11.) の2法あり、之を比較實驗するに後法は前法に比して少しく繁雜なる感あるも得量可良なり。

(A) H. Erdmann 氏法に従ひて

アリアルアルコール 200 ccm を氷水を以て冷却しつゝ之に水 100 ccm 及び硫酸 200 ccm の冷混液を徐々に注加し約1時間放置す。之を粉末ブロームカリを入れたる内容 2000 ccm のコルベンに注ぎ最初小火焰を以て静かに蒸餾す。此の際冷却器の先端は少量の水中に挿入し最早や油滴の餾出せざるに至りて反應完結す。餾液は水分より分離して稀薄苛性カリ液にて洗滌しクロールカルチウムにて乾燥し蒸餾して 67.5-73.5° の部分を集む得量 89.0 g にして理論の 22.3% なり。

(B) Jacobi, Mering 氏法に従ひて

アリアルアルコール 100 ccm を氷水を以て冷却し乍ら一方赤燐とブロームより常法に依りてブローム水素瓦斯を發生せしめて導入すアリアルアルコールに相當するブローム水素の増量を見たる時導入を止め還流冷却器を付して水浴上に3時間加熱す冷後稀薄ナトロン滴液にて洗滌し鹽化カルチウムにて乾燥し前法の如く蒸餾したるに得量 63.0 g にして理論の 31.6% に相當す。

アリアルプロミッド製造

(A) Nach H. Erdmann (Vanino II. S. 26).

アリアルアルコール 90-96°	水	硫 酸	ブロームカリ	67.5-73.5° No. I.	67.5-73.5° No. II.	總得量	收得率
200 ccm	100 ccm	200 ccm	400 ccm	75.0 g	14.0 g	89.0 g	22.3 %

(B) Nach Jacobi, Mering (A. 278. 11).

アリアルアルコール 96-96°	海 砂	赤 燐	水	ブローム	反應時間	67.5-73.5° No. I.	67.5-73.5° No. II.	總得量	收得率
100 ccm	125 g	25 g	45 ccm	200 g	3	47.0 g	16.0 g	63.0 g	31.6%

モノアリアルマロン酸ジエチルエステルの製造

Conrad, Bischoff (A. 204, 168; 216, 52.) 法に做ひ金屬ナトリウムを少量づつ純アルコール中に投入しナトリウムエチラートを作り之にマロン酸ジエチルエステルを加へ一旦析出せるモノナトリウムマロン酸ジエチルエステルの溶消するを待ちて分液漏斗により、理論量より少しく多量のアリアルプロミッドを滴下し還流冷却器を付して

水浴中に煮沸す。1時間半にしてアルカリ性消失しブロームナトリウムを析出して反應完結す。アルコール分を餾去し水を加へてブロームナトリウムを溶解し油分をエーテルに採り芒硝を以て乾燥しエーテルを回収し精餾したるに純アルコールに對する濃度及加熱時間等最良と思ふ條件下に於ては收得量は理論量の 60.66% を示す。

本實驗に於て Conrad, Bischoff 氏法の如く多量の純アルコールを使用する必要無く却つて濃厚なる時は得量可良なるを知れり。又次表に示すが如くアルカリ性の消失後尙ほ加熱を繼續するは生成せるエステルを分解する爲か收得量甚だ悪しきを經驗せり

モノアリアルマロン酸ジエチルエステルの製造

	ナトリウム	純アルコール	マロン酸ジエチルエステル 194-200°	アリアルブ ロミッド 67.5-73.5°	反應時間	218-225° No. 1.	218-225° No. 2.	總得量	收得率
1	4.3 g	380 ccm	30 g	25 g	0.5	13 g	3 g	16 g	42.67%
2	"	"	"	"	1.0	11.5	6	17.5	46.67
3	"	"	"	"	1.5	18.5	3.5	22.0	58.67
4	"	"	"	"	2.0	10.0	5.0	15.0	40.00
5	"	"	"	"	2.5	7.0	3.0	10.0	26.67
6	"	80	"	"	1.5	12.5	8.0	20.5	55.94
7	"	"	"	"	1.0	13.0	6.5	19.5	52.00
8	"	"	"	"	0.5	13.5	6.0	19.5	32.00
9	"	"	"	"	1.5	12.0	5.5	17.5	46.67
10	"	"	"	"	1/2	12.0	5.0	17.0	45.33
11	8.6	160	60	50	1.5	28.5	12.5	41.0	54.67
12	"	"	"	"	"	21.0	9.0	30.0	40.00
13	17.2	320	120	100	"	51.0	40.0	91.0	60.66
14	"	"	"	"	"	54.0	35.0	89.0	59.33

但し No. 12 はマロン酸エステルの製造の際其のエーテル溶液を稀薄炭酸アルカリにて洗滌せざりしものを使用せるなり。

イソプロピールヨーチッドの製造試験

イソプロピールヨーチッドの製造法として黄燐を使用する Markownikoff 氏法及び赤燐を使用する A. Recsei 氏法の 2 方法あり、是を比較實驗したるに後者に比し前者は遙かに優良なり。

(A) Markownikoff (Vanino II. S. 22) に従ひて

内容約 500 ccm の有孔レトルトにグリセリン (比重 1.25) 100 g を入れ 80 ccm の水にて稀薄し 15.0 g のヨードを加へ、27.5 g の黄燐を少量づゝ投入す。最初は發火し

乍ら激烈に反応し約 $\frac{1}{3}$ 量を入れたる頃容器を振盪しヨードの溶解したる時少しく多量づつの黄燐を投入す、而して徐々に加温し蒸餾す。餾液は水洗し次に稀曹達液にて洗滌し鹽化カルチウムにて乾燥し、蒸餾し 89-92° の部分を集めたるに 101 g にして收得率 54.05% に相當す。

(B) A. Recsei (C. 1928 I. 2498) に従ひて

内容約 500 ccm の蒸餾 コルベンにグリセリン (比重 1.25) 60 g, 水 60 ccm, 赤燐 5 g 及びヨード 10 g を入れ分液漏斗よりは、ヨード 40 g をイソプロピールヨード 60 g に溶解したるものを滴下し乍ら油浴中にて蒸餾す。餾液は前法同様に處置し再餾したるに 89-92 間に餾出せるもの 65 g にしてヨード溶解に使用せるもの 60 g を除けば實驗收得量は 5 g にして其收得率 4.5% なり。

イソプロピールヨード製造

(A) Nach Markownikoff (Vanino II. S. 22).

グリセリン D=1.25	水	黄 燐	ヨ ー ド	89-92°	收 得 率
100 g	80 ccm	27.5 g	15.0 g	101.0 g	54.05 %

(B) Nach A. Recsei (C. 1928 I. 2498).

グリセリン D=1.25	水	赤 燐	ヨ ー ド	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} \text{CH}_2$	ヨ ー ド	89-92°	實驗收得量	收 得 率
60 g	60 ccm	5 g	10 g	60 g	40 g	65 g	5 g	4.5 %

アリールイソプロピールマロン酸チエチールエステルの製造

本品の製法としては詳細なる記載なく只 B. 29. 1856 に Edv. Hjelt 氏が報告せるアリールイソプロピールマロン酸製造の中間體としての簡單なる文獻及びアリールマロン酸エステル製造に際して得たる經驗等を參考として實驗を施行せり。イソプロピール基の附加に其のプロミッド及びヨードを比較して使用したるに後者は短時間にて反應完結するも得量前者に比して劣る。

内容約 300 ccm の二頸コルベンに還流冷却器及び分液漏斗を装置し純アルコール 60 ccm を入れ之に 3.45g の金屬ナトリウムを少量づつ投加し冷後アリールマロン酸チエチールエステル 30 g を注加し最後にイソプロピールプロミッド 20 g を滴下す、

之を水浴中にてアルカリ性の消失するまで加熱したるに 16 時間を要したり。生成せるエステルは前法 アリールマロン酸 エステル の場合と同様処理し、精溜したるに得量 232-238° に溜出せるもの 17.5 g にして 48.61% に相當す。

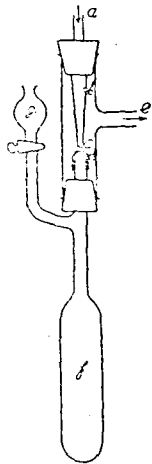
アリールイソプロピールマロン酸ジエチルエステルの製造

ナトリウム	純アルコール	アリールマロン酸エステル 218-225°	CH ₃ CHBr 53-62.5°	CH ₃ CHJ 89-92°	反応時間	酸	232-235° No. 1	232-238° No. 2	總得量	收得率
1	3.45 g	200 ccm	30 g	20 g	26.5		6.0 g	1.0 g	7.0 g	19.44%
2	"	350	"		4.0		4.0	2.0	6.0	16.66
3	"	(6)	"		2.0		7.5	4.5	12.0	33.33
4	"	"	"		1.5		10.5	6.0	16.5	45.83
5	"	"	"		1.5	10% HCl 20 ccm	9.0	7.0	16.0	44.44
6	"	"	"		1.5	10% H ₂ SO ₄ 10 ccm	10.0	6.0	16.0	44.44
7	"	"	"	20	10.0		9.0	8.0	17.0	47.25
8	"	"	"		16.0		13.0	4.5	17.5	48.61

アリールイソプロピールバルピツール酸の製造

(アリールイソプロピールマロニール尿素)

内容約 400 ccm の硬質硝子製肉厚加壓瓶に純アルコール 40 ccm を入れ金属ナトリウム 1.35 g を少量づつ投加して溶解し之にアリールイソプロピールマロン酸ジエチルエステル 5 g 及び尿素 2 g を



f 水銀球の先端 d は薄きゴム膜にて包被せらる c 及び d の距離、而して b 孔の大小に依り所要温度の間隔を自由に調節し得

加へゴム板をバックグとし密閉して、攪拌しつつある油浴中に懸垂し鏡敏なる瓦斯調節器(左圖参照)を使用して 105-108 に 3 時間加熱す。

冷後析出物を濾別し純アルコールにて洗滌し此のアルコール溶液を稀鹽酸或は醋酸を以て中和或は微酸性とし減壓蒸餾に依りアルコール分を溜去し残留せる油狀物質を 100 ccm の熱湯に溶解し再結晶したるに其の溶融點は C. 1922 IV. 712, E. Hoffmann のモノイソプロピールバルピツール酸にハロゲンアリールを作用せしめて試製せるイソプロピールアリールバルピツール酸の融點 134-137° に一致す。得量の優良なるもの 0.5 g を算す。

アリールイソプロピールバルビツール酸

(アリールイソプロピールマロニール尿素)

	ナトリウム	純アルコール	アリールイソプロピールマロン酸エステル 232-238°	尿素	反応温度	反応時間	融點	得量	融點	得量	
1	1.35 g	40 ccm	5 g	2 g	105-108°	3.0	168-170°	0.3 g	154-157°	0.2 g	
2	"	"	"	"	"	6.0	"	0.2	"	"	
3	"	"	"	"	"	3.0	134-137	0.5	100-110	0.3	
4	"	"	"	"	"	6.0	125-130	"	85-95	"	
5	"	"	"	"	97-100	4.0	152-155	0.2	115-120	0.2	
6	"	"	"	"	105-108	3.0	154-157	"			
7	"	"	"	"	"	1.5	146-148	"			
8	0.5	"	"	1.5	"	6.0	154-157	0.1			還流冷却器ヲ使用シテノ實驗
9	2.7	80	10	4.0	105-108	3.0	"	0.7	100-115	0.3	
10	"	"	"	"	"	"	145-147	"			
11	1.35	40	5	2	"	"	134-137	0.3	132-135	0.1	
12	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	
13	2.7	80	10	4	"	"	"	0.5	125-132	"	

アリールエチールマロン酸ジエチールエステルの製造

Edv. Hjelt (B. 29, 1856) の試製報告に従ひアリールイソプロピール體の製造試験を參考し、内容約 300 ccm の二頸コルベンに還流冷却器及び分液漏斗を装置し純アルコール 100 ccm を入れ金属ナトリウム 5.75 g を少量づつ投入し冷後アリールマロン酸ジエチールエステル 50 g を注加し之に 30 g のブロームエチールを滴加し水浴中に加熱したるに濕潤せる赤色紙を青變せざるに至るまでに 10 時間を要したり。アルコール分を餾去しブロームナトリウムを水溶しエーテルに振取り芒硝を以て乾燥しエーテルを回収して精餾す、得量 35.5 g にして收得率 62.3% なり。又ブロームエチールを 35 g 使用したるに所要時間は 2.5 時間にして得量 33.0 g (57.89%) なり。

アリールエチールマロン酸ジエチールエステルの製造

	ナトリウム	純アルコール	アリールマロン酸ジエチールエステル 218-225°	C ₂ H ₅ Br 37.5-40.5°	反應時間	229-238° No. 1	229-238° No. 2	總得量	收得率 %
1	5.75 g	100 ccm	50 g	30 g	19.0	32.5 g	3.0 g	35.5 g	62.3%
2	"	"	"	35	2.5	29.0	4.0	33.0	57.89

アリールエチールバルビツール酸の製造

アリールイソプロピールバルビツール酸の製造と同様ナトリウム 3.2 g を 100 ccm

の純アルコールに溶解し 10 g のアリアルエチールマロン酸ジエチールエステル及び 2 g の尿素を加へ加壓瓶中にて 106-108° に 3 時間加熱し同様処理し熱水約 300 ccm にて再結晶したるに析出せる結晶の融點は 155-158° を示し, C. 1921 III. 61 E. Hoffmann の, エチールバルピツール酸にハロゲンアリアルを作用せしめて生成せるアリアルエチールバルピツール酸の融點に一致せり.

得量 2.5 g なり.

アリアルエチールバルピツール酸

(アリアルエチールマロニール尿素)の製造

	ナトリウム	純アルコール	アリアルエチールマロン酸ジエチールエステル 229-238°	尿素	反應溫度	反應時間	10% HCl	融點	得量
1	1.6g	50 ccm	5g	2g	106-108°	3	20 ccm	156-158°	0.7g
2	"	"	"	"	"	"	"	"	"
3	3.2	100	10	4	"	"	45	155-158	2.5

アリアルイソブチールマロン酸ジエチールエステルの製造

内容約 300 ccm の二頸コルベンに分液漏斗及び還流冷却器を付し純アルコール 100 ccm を入れ金属ナトリウム 3.45 g を徐々に投加しナトリウムエチラートを製了し冷後アリアルマロン酸ジエチールエステル 30 g を注加し更にイソブチールプロミッド 24 g (市販品を再餾せるもの) を滴下し水溶中にて加熱煮沸したるに 4-6 時間にして其のアルカリ性消失したるを以てアルコール分を餾去し水を加へてブロームナトリウムを溶解しエーテルに振取してエーテル分を蒸餾し精餾して 236-245° の餾分を集めたるに 14.0 g にして理論量の 36.84% に相當す.

アリアルイソブチールマロン酸ジエチールエステルの製造

	ナトリウム	純アルコール	アリアルマロン酸ジエチールエステル 218-225°	$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix} > \text{CH} \cdot \text{CH}_2 \text{Br}$	反應時間	236-245°	得量	收得率
1	3.45g	100 ccm	30g	24g	5.5g	"	13.0g	34.21%
2	"	"	"	"	4.5	"	14.0	36.84
3	6.9	200	60	48	6.5	"	28.0	"

アリアルイソブチールバルピツール酸の製造

純アルコール 100 ccm を前記加壓瓶に入れナトリウム 3 g を少量づつ反應せしめ.

てアルコールートを製了し、之にアリアルイソブチールマロン酸ジエチールエステル 10 g 及び尿素 5.3 g を加へ 105-108° に 3 時間加熱し冷後濾過し濾液に 10% 鹽酸約 35 ccm を加へて微酸性となしアルコール分を減壓蒸餾し蒸發残渣を 500 ccm の熱湯より再結晶したるに融點 128-132° にして更に熱湯より精製を試みたるに 132-134° にて速かに熔融し得量 1.0 g にして美麗なる針狀品なり。

アリアルイソブチールバルビツール酸

(アリアルイソブチールマロニール尿素)の製造

	ナトリウム	純アルコール	アリアルイソブチールマロン酸ジエチールエステル 236-245°	尿素	反應時間	反應溫度	10% HCl	融點	得量
1	3.0 g	100 ccm	10 g	3.5	3	105-108°	35 ccm	132-134°	1.0 g

アリアルイソアミールマロン酸ジエチールエステルの製造

製造方法はアリアルイソプロピールマロン酸ジエチールエステルの場合と同様にしてアリアルマロン酸ジエチールエステルにイソアミールヨードを作用せしめたる場合と、イソアミールマロン酸ジエチールエステルにアリアルプロミッドを反應せしめたる場合とに就きて試験したるに前者は得量 37.14% 後者は 26.31% を得たり。

アリアルイソアミールマロン酸ジエチールエステルの製造

	ナトリウム	純アルコール	アリアルマロン酸ジエチールエステル 218-225°	イソアミールマロン酸ジエチールエステル	CH ₂ :CH· CH ₂ Br 67.5-73.5°	CH ₃ CH ₃ > CH-CH ₂ -CH ₂ J	反應時間	250- 260°	收得率
1	1.6 g	150 ccm		16.5 g	10 g		2.5	5 g	26.31%
2	3.45	300	30 g			32 g	10.0	13	37.14

アリアルイソアミールバルビツール酸の製造

アリアルイソプロピールバルビツール酸の場合と同様に操作し製造す。本酸はアリアルイソプロピール、アリアルエチールバルビツール酸に比較して熱湯には難溶性にして 0.2 g を全溶精製するに約 500 ccm を要す、精製品の熔融點は 170-172° にて針狀品なり。

アリアルイソアミールバルビツール酸

(アリアルイソアミールマロニール尿素)の製造

ナトリウム	純アルコール	アリアルミン酸デチルエステル 250-260°	尿素	反応温度	反応時間	10% HCl	融点	得量	
1	1.5 g	40 ccm	5 g	105-108°	3	20 ccm	170-172°	0.1 g	針状
2	"	"	"	"	"	"	"	"	"

イソアミールエチルバルピツール酸の製造

前述諸反応と同様にしては 106-107° に 3 時間加熱し微酸性のアルコール溶液蒸留残渣を 500 ccm の熱湯より再結晶したるに融点 144-148° にして更に熱湯 200 ccm より精製したるに 153-155° にて速かに熔融し得量 1.0 g にして葉状結晶なり。

イソアミールエチルバルピツール酸の製造

ナトリウム	純アルコール	イソアミールエチルマロン酸デチルエステル 247°	尿素	反応時間	反応温度	10% HCl	融点	得量
1	3.0 g	100 ccm	10 g	3	106-107°	50 ccm	153-155°	1.0 g

チイソアミールバルピツール酸の製造

前記諸反応と同様に操作し 106-107° に 4 時間加熱し濾液を微酸性となし蒸発残渣を熱湯 3000 ccm に溶解し再結晶したるに融点 166-169° にして得量 1.0 g 小針状品をなす。

ダイソアミールバルピツール酸の製造

ナトリウム	純アルコール	ダイソアミールマロン酸デチルエステル 275°	尿素	反応時間	反応温度	10% HCl	融点	得量	
1	2.5 g	100 ccm	10 g	3.0 g	4	103-107°	30 ccm	166-169°	1.0 g 針状

昭和四年一月

比色計によるクロール銀濁度の測定

(附. 硫酸バリウムの濁濁)

技 手 青 山 新 次 郎

囑 託 醍 醐 豊 太 郎

物質中不純物としての鹽酸、硫酸及鹽類の試験法としては溶液中鹽酸は AgCl 、硫酸は BaSO_4 として析出せしめ其各の呈する濁濁の程度によりて純雜を判定せり。

現行日本局方に於てはこれを大體に於て次の 4 規定に分てり。

1. 變化すべからず
2. 微に蛋白石濁を起すに過ぐべからず(微蛋濁)
3. 蛋白石濁を起すに過ぐべからず(蛋濁)
4. 濁濁すべからず(濁濁)

今第一の規定を除き他の 3 規定に就きて見るに、判定の標準となるべき規定なく、従つて試験者によりて結果を異にすべし。

然るに獨局 6 版及米局 10 版に於ては新に標準を規定し、これと比較試験せり。只獨、米兩局方は其手段を異にし獨逸局方は總括的なる Opalescenz, opalsierende Trübung, Trübung の 3 個の標準液によりて AgCl 及 BaSO_4 の濁濁を試験し、米國局方に於ては AgCl と BaSO_4 の濁濁はこれを切り離して各別個の標準液によりて比較し且總括的の名稱を設けず必要の濁濁標準液を一々指定、調製することとせり。

かくの如く標準を規定することは甚好ましき事にして吾藥局方に於てもこれを採用することの時宜を得たることなるは論なきも、これ等の方法の中何れが正しきか及簡便なるかを檢し、次に比色計を用ひて諸種の濁濁液の強さを比較せんとしたり。

獨、米兩局方の規定は次の如し。

獨逸局方。

1. Opalescenz 蛋白乳映. 日本局方の微蛋白石濁に相當するものにして 1 cm の

$\frac{1}{100}$ -HCl と 99 ccm の水との混液 5 ccm に 0.5 ccm の $\frac{1}{10}$ -AgNO₃ を加へ 5 分後に反射光線にて観察せらるる程度の濁濁。

2. opalsierende Trübung. 蛋白石濁. 2 ccm の $\frac{1}{100}$ -HCl と 98 ccm の水との混液 5 ccm に 0.5 ccm の $\frac{1}{10}$ -AgNO₃ を加へたる時の濁濁。

3. Trübung. 濁濁. 4 ccm の $\frac{1}{100}$ -HCl と 96 ccm の水との混液 5 ccm に 0.5 ccm の $\frac{1}{10}$ -AgNO₃ を加へたる時の濁濁。

米國局方.

AgCl 濁濁. 硝酸(比重 1.4) 1 ccm, $\frac{1}{10}$ -AgNO₃. 1 ccm, 水 30-40 ccm, の混液に $\frac{1}{50}$ -HCl の各規定量(多くは 0.1-0.5 ccm) を加へ更に水を加へて全量を 50 ccm としよく混合し暗所に 5 分間放置後生成したる濁濁と比較す。

BaSO₄ 濁濁, 稀鹽酸 1 ccm, BaCl₂ 溶液(12%) 1 ccm, 水 30-40 ccm の混液に $\frac{1}{50}$ -H₂SO₄ の各規定量(多くは 0.2-1.0 ccm) を加へ更に水を加へて全量を 50 ccm としよく振盪し 10 分後析出せる濁濁と比較す。

AgCl 濁濁

AgCl の濁濁の測定は從來肉眼的觀察によるものなるもかくの如き方法にては精密なる測定をなす能はず, 試験時の状況によりて判定を異にする事あるべし, 故に何等かの方法によりて濁濁の強さを數字的に測定し得れば便利なりと考へ, これを比色計によりて測定せんとしたり。

比色計としてはライツ (Leitz) 式管長 10 cm のものを用ひたり, [ライツ式比色計は下端にガラス板を有する内容約 20 ccm のガラス圓筒(此中に可檢液を入れる)中に上下に動かし得る透明のガラス棒を挿入し, 此棒の下端と圓筒の下端との距離を mm を以て示し得る尺度を有するもの 2 組を垂直に竝列し, 各圓筒の下端より反射鏡によりて射入し來れる光線を圓筒内の檢液及ガラス棒を通して其上部に装置したるプリズムによりて 2 個の接觸したる視野を生ぜしめて比較する様構造せらる。本器は東京, 京橋シユミット商店より購入せり]。然るに從來かくの如き方法によりて試験したるものなきが故に先づ該方法の鋭敏度を試験し次に諸試験に移れり。

方法としては先づ兩方のガラス管に標準液及檢液を入れガラス棒を零位に置き下部

の反射鏡を調節して兩視野を同様の明るさにあらしめ、後標準液中のガラス棒を引き上げて任意の液層となし、これと同様の明るさを示す迄検液中のガラス棒の高さ即液層を調節し其時の高さ (mm を以て示す) を読み 3 回以上の平均数を標準液の高さ 10 mm に對する比例を以て示す、故に數字の多きものは濁濁弱き事を示す、而 AgCl

Opalescenz	Trübung.
30.0	6.5
30.2	6.3
30.6	7.0
30.9	6.5
	6.7
	6.8

に於ては液層の高くなるに従ひて黄色の度を増すが故に視野の明るさは微に黄色を呈する程度をよしとす。

1. 比色計測定法の鋭敏度

獨局 opalsierende Trübung の高さを 10 mm に置き同等の明るさを示す Opalescenz 及 Trübung の高さを求め數回

の價を比較するに大約 ± 0.5 mm の差にて測定し得らる。

2. 濁濁液の放置時間による濁濁析出の變化.

肉眼的觀察に於て獨、米兩局方は 5 分以後に觀察すべき事を規定せり、これ即ち銀液添加後濁濁の析出は徐々に進行し 5 分後に大約最高點に達するが故なり。

比色計に於ては測定時間は幾何を適當とするやにつき各時間につきて測定したり。但し表中分とあるは銀液添加後測定に到るまでの分數を示す。

測定時間 分	opalsierend Trübung.	Trübung.		測定時間 分	opalsierend Trübung.	Trübung.	
		(1)	(2)			(1)	(2)
1	10mm			16	10mm		
2	"			17	"	5.7	
3	"		5.3	18	"		7.8
4	"	5.0		19	"	6.2	
5	"	5.7	6.4	20	"		7.8
6	"			21	"	6.4	
7	"	5.4	5.3	22	"		7.8
8	"		6.4	23	"	6.2	
9	"	5.3		24	"		7.6
10	"	5.2	6.0	25	"	6.5	7.8
11	"		6.7	26	"		
12	"			27	"	6.5	
13	"	6.0	6.6	28	"		
14	"		6.1	29	"		7.9
15	"	5.9		30	"	6.5	7.6

(表中 (1). (2) とあるは可檢液の異なることを示す、以下同前)

上の如く 18 分以後は少しく濁濁を増す傾向あるも 15 分以内にては大なる變化なし

3. 硝酸銀の濃度.

鹽酸と硝酸銀とより AgCl 生成に際し硝酸銀の濃度によりて濁濁に影響する所なきやに就き硝酸銀溶液の濃度を變更し日局硝酸銀溶液, $1/10\text{-AgNO}_3$, $1/25\text{-AgNO}_3$ の3種につき Opalescenz と Trübung の2種の濃度にて比較したり。

測定は比色計を用ひて10分以内に行ひたり。

Opalescenz.					Trübung				
日局 AgNO_3 溶液 (約 $3/10\text{-AgNO}_3$)		$1/10\text{-AgNO}_3$	$1/25\text{-AgNO}_3$		日局 AgNO_3 溶液 (約 $3/10\text{-AgNO}_3$)		$1/10\text{-AgNO}_3$	$1/25\text{-AgNO}_3$	
(1)	(2)		(1)	(2)	(1)	(2)			
11.0	9.1	10	4.1	6.5	11.0	9.0	10		4.5
13.8	9.0	"	6.2	8.0	10.0	10.1	"		4.6
11.6	10.0	"	5.6	6.9	9.8	9.3	"		4.4
10.1		"	7.0			9.6	"		4.4
11.4		"				9.5	"		

上の如く $1/10\text{-AgNO}_3$ と $3/10\text{-AgNO}_3$ とは殆同様の價を與ふるも濃度低きものを用ふるときは然らず, 故に $1/10\text{-AgNO}_3$ の濃度は嚴守するを要す。

4. 中性及酸性の濁濁溶液.

獨局の標準液は中性にして米局は硝酸々性なり. 此色相は中性なるもの少しく紫色の螢石彩を發し, 酸性のものは然らず, ために肉眼的觀察に於て少しく困難を感じるも, 同一濃度の溶液に於ては明かに酸性の方強きを認めらる, 今これを次の2液に就きて試験するに次の如し,

- a. 鹽酸(獨局3規定のもの) 5ccm, 水 0.3ccm, $1/10\text{-AgNO}_3$ 0.5ccm (中性)
 b. " " HNO_3 (日局) 0.3ccm, $1/10\text{-AgNO}_3$ 0.5ccm (酸性). これを肉眼的に見るに大體次の如くなる

Opalescenz a < Opalescenz b

opal. Trübung a = Opalescenz b

opal. Trübung a < opal. Trübung b

Trübung a = opal. Trübung b

Trübung a < Trübung b

これを比色計にて測定するに殆肉眼的觀察と一致し且下の如き數値を得たり。

	Opalescenz		opalsierende Trübung		Trübung	
	a (中性)	b (酸性)	a (中性)	b (酸性)	a (中性)	b (酸性)
	10	3.5 4.0 4.0 3.5 4.7 4.6 4.2 3.0 4.0 4.0	10	5.8 6.1 5.8 6.8 6.5 4.8 5.0 7.5 5.9 5.2	10	6.4 6.4 6.4 6.5 4.5 5.1 4.4 4.5
平均	10	3.95	10	5.84	10	5.52

	opalsierende Trübung	Opalescenz	Trübung	opalsierende Trübung
	a (中性)	b (酸性)	a (中性)	b (酸性)
	10	11.5 11.2 10.4 10.8 11.2	7.4 9.4 9.5 9.5 9.5	10
平均	10	11.02	9.06	10

5. 獨局3標準液の濁度の強さの測定.

opalsierende Trübung を 10 mm 高に置いて比較せり。

	Opalescenz				Trübung					
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)
	28.1	31.9	25.0	30.0	6.5	6.5	5.0	5.3	6.7	6.4
	30.0	29.5	22.0	26.0	6.3	6.3	5.7	6.4	5.9	5.7
	30.2	28.6	22.0	25.0	7.0	7.0	5.4	5.3	6.6	5.8
	30.6	28.5	21.0	24.0	6.5	6.5	4.8	6.4	7.0	5.8
	30.9	27.6	24.8		6.7	6.7	5.3	6.0	6.8	
	26.4	28.5	23.2		6.8	6.8	5.2		7.8	
平均	29.4	29.0	23.0	26.25	6.63	6.63	5.27	5.88	6.7	5.92
總平均	26.91				6.17					

これは實際の強さの 逆比を示すにより 假りに各の數にて 10 を除したるものによりて比較するに

Opalescenz 3.72 opalsierende Trübung 1.00, Trübung 1.62

となる。吾人はこれを opalsierende Trübung の濁濁を 1 とする各の濁濁度と呼ばんとす。次に Opalescenz を 1 とするとき opal-Trübung は 2.69, Trübung は 4.36 倍となる。然るに HCl 規定液の強さの比は 1:2:4 にして濁濁度とは一致せず。

6. 米國局方標準液の強さの測定.

米局方は硝酸々性に於て反應せしむるものにして多く規定中に表はるゝ 0.1-0.5ccm 迄を 5 個に分ち比較せり。

先づ 5 分後の肉眼的觀察に於て 0.2 ccm 間 (即例之 0.2 と 0.4 ccm) の差異はこれを認むることを得るも、0.1 ccm 間の差異は 0.1 と 0.2 ccm を除きこれを判別すること甚困難にして特に 0.3 と 0.4 ccm との間に於て然り、しかも米局方の液の量は 50 ccm にして少しく多量に過ぐるの嫌あり、獨局の如く 3 規定に分ち少量の溶液にて行ふ方便なり。

0.3 ccm の濁濁を標準として比色計にて測定するに次の如し。

	0.1 ccm	0.2 ccm	0.3 ccm	0.4 ccm	0.5 ccm
	10.4		2		
	10.7		2		
	8.4		2		
平均	9.8		2		
		17.7	10	8.3	7.3
		18.4	10	7.8	6.4
		17.5	10	8.3	6.9
平均		17.5	10	8.1	6.9

0.1 ccm の濁濁を 10 としたる液層の高さ及 0.1ccm を 1 とする各の濁濁度を求むるときは

	0.1 ccm	0.2 ccm	0.3 ccm	0.4 ccm	0.5 ccm
液層の高さ	10	4.20	2.04	1.94	1.66
濁濁度	1	2.38	4.90	5.16	6.02

上の如く 0.3 と 0.4 ccm との差殆少なく肉眼的觀察をよく證明し得べし。こゝに於ても濁濁度と用ひたる酸の強さとは一致せざる事を見るべし。

7. 米局と獨局との標準液の比較.

米局 0.1 ccm の濁濁は肉眼的に見て獨局 Opalescenz と opalsierende Trübung との中間にあり. 之を比色計にて測定するに次の如く 0.1 ccm のものは opalsierende Trübung に比して約 $\frac{1}{2}$ の強さなり.

	獨 局 opalsierende Trübung	米 局 0.1 ccm
	10	17.0 18.8 18.5 21.0 20.2 20.0 20.1 22.0
平 均	10	19.7
濁 濁 度	1	0.51

以上の結果によりて各種の濁濁液の液層の高さ, 獨局 opalsierende Trübung を 1 とする濁濁度, 及 Opalescenz を 1 とするときの強さ (即倍数) を表示するときは次の如し. \longleftrightarrow は兩液を比較したることを示す.

	獨局 Opal- escenz	米局 $\frac{1}{50}$ -HCl 0.1 ccm	HNO ₃ 加 Opal- escenz	獨局 opal- sierende Trübung	米局 $\frac{1}{50}$ -HCl 0.2 ccm	HNO ₃ 加 opal- sierende Trübung	獨局 Trü- bung	米局 $\frac{1}{50}$ -HCl 0.3 ccm	HNO ₃ 加 Trü- bung	米局 $\frac{1}{50}$ -HCl 0.4 ccm	米局 $\frac{1}{50}$ -HCl 0.5 ccm
	26.91	\longleftrightarrow		10							
		19.7	\longleftrightarrow	10							
			11.02	\longleftrightarrow	10						
				10	\longleftrightarrow		6.17				
					17.5	\longleftrightarrow		10			
						10	\longleftrightarrow	9.06			
							10	\longleftrightarrow	5.52		
		9.8	\longleftrightarrow					2			
								10	\longleftrightarrow	8.1	
								10	\longleftrightarrow		6.9
液層の 高 さ	26.91	19.7	11.02	10.0	7.04	6.81	6.17	4.02	3.41	3.24	2.76
濁濁度	0.37	0.51	0.81	1.0	1.42	1.47	1.62	2.49	2.93	3.09	3.62
倍 数	1.0	1.38	2.19	2.70	3.84	3.97	4.38	6.73	7.92	8.35	9.78

以上の結果によりて見るに硝酸加 Opalescenz は獨局 opalsierende Trübung に比

して殆同様なれども少しく弱く、米局 0.2ccm は硝酸加 opalsierende Trübung に相當し、硝酸加 Trübung は米局 0.4 ccm の潤濁に略一致す。

以上の如く比色計を用ふる時は可成精密に其程度を測定し得べしと雖も只あまりに潤濁度の異なるものは視野の色相を幾分異にし、ために測定を不正確ならしむ。

故に本方法は藥局方試験に於ては正確を要する時にのみ應用し各の潤濁度に近き標準液を用ひて測定する時は便利少からざるべしと信ず。

尙硝酸酸性の潤濁と中性の潤濁とは色相を異にすること前述の如くなるが、實際藥局方の各條項に於ては多く酸性にて行ひ居るものなるを以て酸性の標準液を用ふるを適當とすべし。

又着色液にありては Walpole 氏 Komparator を用ひ青色ガラスにより水素イオン濃度測定の如くして觀察するときは便利なり。

BaSO₄ の潤濁

獨逸局方に於ては BaSO₄ の潤濁を AgCl の標準潤濁液と比較する様規定しあれども、元來 AgCl と BaSO₄ の潤濁液は色相及沈澱の状態を異にし、従つてこれを比較することは當を得ざるのみならず、比色計によりて比較せんとしたるも失敗せり、即 AgCl と BaSO₄ とは各別箇の標準によりて試験するを可とす。

故にこゝには米局方につきて試験したり。

BaSO₄ の沈澱は結晶狀を呈し従つて潤濁は極めて薄く反射光線よりも透過光線の方よく觀察し得らる。

1. 試薬として硝酸バリウム、鹽化バリウムの可否。

水 8 ccm, $\frac{1}{200}$ H₂SO₄ 0.4 ccm, HCl (30%) 0.5 ccm の混液に Ba(NO₃)₂ 及 BaCl₂ の各 10% 溶液を加へよく振盪するに BaCl₂ は約 3 分にして潤濁し來るも Ba(NO₃)₂ は少しも變化することなく約 30 分にして初めて微に潤濁し來る。故に BaCl₂ を用ふる方よろし。且硫酸を先きに加へ置き後に BaCl₂ を加ふる方潤濁の析出速かなる故にこれは米局の如く取扱ふべきなり。

2. 放置時間。

$\frac{1}{50}$ -H₂SO₄ 0.1 ccm より 1.0 ccm 迄の潤濁につきて見るに放置時間 10 分にては

0.4 ccm 以下の析出充分ならず 15 分迄擴張するを可とす。

3. 新標準液の設定.

米局の容量は多量に過ぎ操作に不便にして且又各條項に規定せらるる濁濁も多くは 0.2-1.0 ccm の間にあり、然るに 0.1 ccm 宛の濁濁の差は甚少なく却つて獨局 AgCl の如く 3 規定に區分する方便利なり。故に次の標準液を用ふる事を提出す。

微蛋白石濁。水 8 ccm, HCl (30%) 0.5 ccm に $\frac{1}{300}$ H₂SO₄ 0.4 ccm を加へこれに BaCl₂ 溶液 (10%) 0.5 ccm を加へ 15 分後に析出せる濁濁。

蛋白石濁。水 8 ccm, HCl 0.5 ccm, $\frac{1}{200}$ H₂SO₄ 0.4 ccm. BaCl₂ 溶液 0.5 ccm よりなるもの。

濁濁。水 8 ccm, HCl 0.5 ccm, $\frac{1}{150}$ H₂SO₄ 0.4 ccm BaCl₂ 溶液 0.5 ccm によるもの。

但し此濁濁の程度は Walpole 氏 Komparator, 青色ガラスを用ひ獨局 3 標準液と比較して同等の濁濁を示すものなり。

尙新標準液は次の米局標準液に相當す。

微	蛋	濁	0.3 ccm.
蛋		濁	0.6-0.7 ccm.
濁		濁	1.0 ccm

市販品の試験

次の檢體につき AgCl 及 BaSO₄ 濁濁試験を日本局方によりて試験し、AgCl 濁濁に於て比色計測定は各標準液との比較數を記せり、又着色せる檢液は Komparator を用ひたり。

樟腦は 1% の鹽酸ピネンを混合し獨逸局方によりて試験せり。

檢 體	局方規定	AgCl 濁 濁			Komparator による比較	BaSO ₄ 濁 濁	備 考
		肉 眼 的 觀 察	比 色 計 測 定	獨局との比較			
トリクロール醋酸 (局方外品)	$\frac{1}{10}$ AgNO ₃ 2滴により僅微の蛋白石濁を起すに過ぐべからず	Trübung より強し	Trübung の 2.7 倍	5.0 ccm の 1.1 倍	Trübung の 2.5 倍		
次硝酸着鉛 (日 局)	(AgCl, BaSO ₄) 共に蛋白石濁を起すに過ぐべからず	opal-Trübung より少しく強し	Opal-Trübung の 1.2 倍		Opal-Trübung の 0.7 倍	Ba(NO ₃) ₂ にて澄明 BaCl ₂ にて微蛋白石濁	

安息香酸ナトリウムカフェイン (日局)	(AgCl) 蛋白石濁を起すに過ぐべからず (BaSO ₄) 變化すべからず	Opalescenz より弱し	Opalescenz の 0.5 倍				Ba(NO ₃) ₂ BaCl ₂ 共に變化せず	
乳酸鐵 (日局)	(AgCl) 蛋白石濁を起すに過ぐべからず (BaSO ₄) 同上	Opalescenz と opal-Trübung との中間				HNO ₃ 加 Opalescenz より弱し	Ba(NO ₃) ₂ BaCl ₂ にて變化なし	溶液は帯緑黄色
炭酸マグネシウム (局方外品)	(AgCl) 5分間に蛋白石濁を起すに過ぎず (BaSO ₄) 同上	殆 Opalescenz に同じ	Opalescenz の 1.3 倍				Ba(NO ₃) ₂ BaCl ₂ にて變化なし	
蜂蜜 (局方外品)	(AgCl, BaSO ₄) 共に微に濁濁を起すに過ぐべからず		Opalescenz の 1.2 倍			殆 Opalescenz に同じ	Ba(NO ₃) ₂ BaCl ₂ にて變化なし	溶液は已に濁濁す其強さは Opalescenz の 0.8 倍
精製蜂蜜 (局方外品)	(AgCl, BaSO ₄) 共に蛋白石濁を起すに過ぐべからず					Opalescenz よりも弱し	”	
ヨード合利 (日局)	白色の微濁を起すに過ぐべからず	殆 opal-Trübung に同じ	opal-Trübung の 1.2 倍		opal-Trübung の 0.6 倍			
金硫黃 (日局)	(AgCl) 蛋白石濁を起すに過ぎず (BaSO ₄) 直に濁濁すべからず	Opalescenz より弱し	Opalescenz の 0.3 倍				米局 5ccm よりも弱し	
硫酸亞鉛 (局方外品)	(AgCl) 濁濁すべからず	Opalescenz より弱し	Opalescenz の 0.5 倍					
樟腦 (1% 鹽酸含有)	(AgCl) 5分以内に變化すべからず	殆 Trübung に同じ	opal-Trübung の 1.6 倍		opal-Trübung の 1.1 倍			

概 要

1. 物質中不純分としての鹽酸及其鹽類の檢定法として用ひらるる AgCl 濁濁を比色計によりて測定せんことを企てよき結果を得たり。即この方法は從來の肉眼的觀察法に比して更に正確にして各濁濁間の比例を數字的に示す事を得。

2. この方法によりて獨、米兩局方の標準液を比較し opalsierende Trübung を 1 とする濁濁度 (I) 及 Opalescenz を 1 とする強さの倍數 (II) を測定し次の結果を得たり。

	獨局 Opal- escenz (中性)	米局 1/50- HCl 0.1ccm	Opal- escenz (酸性)	獨局 opal- sierende Trübung (中性)	米局 1/50- HCl 0.2ccm	opal- sierende Trü- bung (酸性)	獨局 Trü- bung (中性)	米局 1/50- HCl 0.3ccm	Trü- bung (酸性)	米局 1/50- HCl 0.4ccm	米局 1/50- HCl 0.5ccm
濁濁度 (I)	0.37	0.51	0.81	1.0	1.42	1.47	1.62	2.49	2.93	3.09	3.62
倍 數 (III)	1.	1.38	2.19	2.70	3.84	3.97	4.38	6.73	7.92	8.35	9.78

3. これ等の結果によりて見るに AgCl の濁濁は用ひたる酸の強度に比例せず又酸性の方中性のものより強く且色相を異にせり。而實際試験には多くは酸性に於て操作するものなるにより標準液は大體獨逸局方に準據すると同時に硝酸々性とするを可なりとせり。

4. 着色液は Walpole 氏 Komparator を使用する時は便利なり。

5. BaSO₄ の濁濁は AgCl のそれと色相及沈澱の状況を異にするにより同一の標準液を用ふる事は不適當なり。

6. BaSO₄ 濁濁の析出は米局の如く 10 分間放置にては不充分にして 15 分とすることを要す。

昭和三年六月

オレキシン製法に関する研究

3-N フェニール 4 ケトヂヒドロヒナ

ツォリンの製造及其の還元に就て

技 手 河 田 五 郎 市

囑 託 近 鶴 次 郎

オレキシン(3-N-Phenyldihydrochinazolin)の製造に関する文献は二三あれど予等の研究によれば本製造法は結局ヂヒドロヒナツォリン核の4の位置に位すべき $-\text{CH}_2-$ 基を如何にして生成せしむべきかに就きて多大の困難あるものの如し。従つて彼のニトロトルオールメチル基を $-\text{CH}_2-$ に變じてベンチルクロリドとなすもの或はアントラニール酸の酸基 $-\text{CO}-$ を $-\text{CH}_2-$ に變じてベンチルアルコールとなすもの等いづれも多大の困難を免れず。之等二方法はいづれも $-\text{CH}_2-$ 基を作りて然る後にフォルマニリドと縮合せしめたれども別にKulisch氏(C. 1899. I, 847)は先づアントラニール酸の $-\text{CO}$ を其の儘の形にてフォルマニリドと縮合せしめ然る後に還元して $-\text{CH}_2-$ 基を作らんとせり。即ち先づ3-N-Phenyl-4-ketodihydrochinazolinを作り次に還元して3-N-Phenyldihydrochinazolinを作らんとせり

予等はオレキシンの製造を企圖するに際し上述三方法のうち先づ第二のアミノベンチルアルコールよりするもの及第三の3-N-Phenyl-4-ketodihydrochinazolinよりするものを選べり。以下3-N-Phenyl-4-ketodihydrochinazolinに關して報告す。アミノベンチルアルコールの製造及オレキシンの製造に關しては次報に譲る。

(一) 3-N-Phenyl-4-ketodihydrochinazolin の製造

(イ) 製造概観

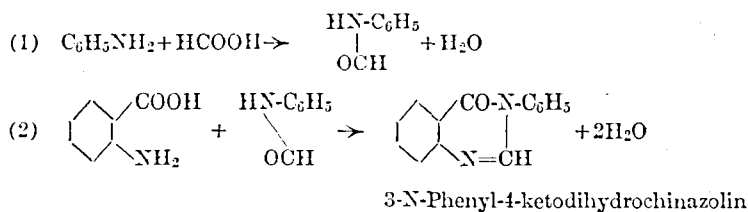
3-N-Phenyl-4-ketodihydrochinazolinの製造に就いては上述の如くKulisch氏法あれど其記述するところ極めて簡單にして其の製造條件、概況及製造成績等何等窺知せらるべきものなく別にSchmidt氏(Pharm. ch. 1923, II, 1643)にも記載せられたれど

も結局 Kulisch 氏法を引用したるものの如く然も單にアントラニール酸とフォルマニリドとの縮合によりてオレキシンを生ずと略記したれど予等の研究によれば夫はオレキシンの製造に非ずして 3-N-Phenyl-4-ketodihydrochinazolin の製造を誤記したるものなり。

別に C. Paal 及 M. Busch 兩氏の報告 (B. 22, 2683(1889)) にも散見すれどもそれはオレキシンを過マンガン酸加里にて酸化生成したるものにしてもとより 3-N-Phenyl-4-ketodihydrochinazolin の製造法として採るべきものにあらず、ただ兩氏に依りて記述せられたる本品の性狀を茲に引用すれば「本生成物はアルコールより美麗なる殆ど無色にして光輝ある葉狀結晶を生じ熔融點 139°, ベンツォール, クロ、フォルム, アルコール, エーテルに易溶而してエーテルより徐々に結晶せしむれば大なる黄色ダイヤモンド様光輝ある結晶を生じ此のものは光線屈折力を有す」と

予等は此のケト化合物をアントラニール酸及びフォルムアニリドとの縮合並びにアントラニール酸, アニリン及び蟻酸との直接縮合により製造すべく種々の脱水剤を用ひて試みたり。

本反應は次の如く行はるべし



フォルマニリドの製造は常法に依る。又使用アントラニール酸は獨逸製市販品にして黄色を帯べり。

之れ等アントラニール酸とフォルマニリドとの計算量を硝子製融閉管 (内容約 100cm) にて 120—130° 數時間加壓加熱せるに僅少のケト化合物を得たり。更に P₂O₅, ZnCl₂ 若くは KHSO₄ 等の脱水剤を併用したるに其の收得量 20—30% (アントラニール酸に對して) なり。次に種々の有機溶剤を用ひ還流冷却器及び攪拌器を附せるコルベンにて數時間加熱せるにトルオールと P₂O₅にて行ひし場合の如く比較的良好の結果を得たるものあり。以下その成績を表記すれば

溶 劑	脱水劑	收 得 率
トルオール	三 鹽 化 磷	ナ シ
”	酸 性 白 土	16 %
”	酸性硫酸加里	26 %
”	鹽 化 水 素	35 %
キシロール	五 酸 化 磷	58 %
トルオール	”	55—65 %

次にアントラニール酸、アニリン及び蟻酸の三者を直接縮合せしむべく試みしに脱水劑として $ZnCl_2$ を用ひし場合は全々その生成を見ず、 $KHSO_4$ にては約 30%、 B_2O_3 を脱水劑とする時は約 79% の良收得率にて 3-N-Phenyl-4-ketodihydrochinazolin を製し得たり。

斯くして予等の生成せる 3-N-Phenyl-4-ketodihydrochinazolin は水には殆ど不溶、ベンツォール、リグロイン、エーテルに僅溶、アルコール、クロ、フォルムに易溶、アルコールより徐々に結晶せしむれば無色の板状結晶となり又リグロインよりは無色の光輝ある鱗片状の結晶となり、熔融點 $137—138^\circ$ 昇華して絹絲状の結晶となる。本品は弱鹽基性にして鹽酸、硫酸、醋酸鹽等を生成し各水には僅かに溶解す而して本化合物は強アルカリ、強鹼酸には熱時に極めて分解し易く殊に苛性アルカリに於て然りとす。即ち一定量の本化合物を 2n. NaOH にて約 2 時間加熱する時はアニリンを遊離析出し殆ど全部アントラニール酸、アニリン及び蟻酸に分解するものゝ如し。但し分解析出せるアントラニール酸は醋酸酸性にて銅鹽として沈降乾燥秤量せり。鹽酸にても濃きもの程よく分解す。

元素分析

	實 驗	計 算 量
炭 素	76.10 %	75.65 %
水 素	4.98 %	4.54 %

窒素の定量は省略せり

(ロ) アントラニール酸、アニリン、蟻酸及び無水硼酸による縮合法

無水硼酸を脱水劑とする縮合法を詳記すれば次の如し

アントラニール酸 30g, アニリン 21g, 無水硼酸 60g, 95%蟻酸 180g を丸底 コルベン

に秤取りし還流冷却器を附して小さき焔にて直火加熱す。此の時内容沸騰してアントラニール酸及び無水硼酸は全く溶解し少量の炭酸瓦斯の發生を見る此れ恐らくアントラニール酸の分解するものならんと察せらる。斯く加熱する事15—16時間にして放冷する時はコルベン内容は大部分徐々に固結す。然れども條件悪くして極めて成績不良なる場合は固結せずして油状に止る。固結せるものは此を水浴上に加温しつつ減壓蒸留にて過剰の蟻酸を除去したる後約 1.5 立の温水にて処理すれば硼酸の大部分及少量のケト化合物は温水に溶解するもケト化合物の大部分は白色沈澱として止る故に温時に速に此を吸引濾過す。濾液を放冷すれば硼酸及びケト化合物を析出し此を炭酸アンモンにて処理しエーテルにて抽出すれば約 3g のケト化合物を得。

一方白色沈澱物を素焼板上にて乾燥秤量すれば約 40—50g に達す。此を熱リグロインにて抽出すれば熔融點 134—137°の粗ケト化合物を得、なほ不抽出物約 10g を得。此の不抽出物をアルコールより再結晶すれば 200°以下にて熔融せざる白色針狀結晶を得此を温炭酸アンモンにて処理すればケト化合物を得。察するに此はケト化合物の蟻酸鹽なるべく従つて先にリグロイン抽出の際の殘査は此の蟻酸鹽と少量の硼酸なるべし。斯くして生成せるケト化合物は熱リグロイン或はエーテルより再結晶する事によつて精製するを得。

此の實驗に於ては樹脂を生ずる事僅少にして比較的純粹に容易に本化合物を得たり。本製造に適する諸條件及びそれに依る成績は下表の如し。尙無水硼酸は市販硼酸を白金坩堝にて熔融して製し亦蟻酸は市販品を無水硼酸にて脱水せり。但し 100% の蟻酸はメルク製品を用ふ

	アントラニール酸	アニリン	蟻酸	無水硼酸	加熱時間	生成量	收得率
計算法	30g	21g	10g(100%として)	15 g			
1	30g	21g	87% 90g(計算法) 11.5g	24g(蟻酸の脱水共 の計算法 30g)	11 時間	固結せず	
2	"	"	" 180g (")	60g (45g)	10 "	23.5g	58 %
3	"	"	" 60g (")	30g (25g)	11.5 "	22.5g	46 %
4	"	"	" 90g (")	45g (30g)	15 "	36 g	73.6 %
5	"	"	" 50g (")	25g (23.5g)	15 "	固結せず	
6	"	"	95% 90g(10.5g)	45g (21g)	15.5 "	33.6g	75 %
7	"	"	" 180g (")	60g (27g)	16 "	33.55g	79 %
8	"	"	" 90g (")	45g (21g)	15 "	33.6g	75 %

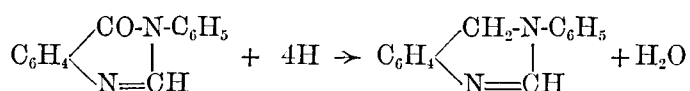
9	30g	21g	95% 90g(10.5g)	45g (21g)	16 時間	36.1g	74 %
10	"	"	" 90g (")	" (")	16 "	35 g	71.6 %
11	"	"	100% 25g(10 g)	17g (15g)	6 "	31.8g	65.3 %
12	"	"	" 20g (")	15g (")	11 "	固結せず	
13	"	"	" 50g (")	なし	13.5 "	"	

これによれば蟻酸の濃度は95%を以て適當とし其の量は無水硼酸と共に大量を用ふるを可とす。又加熱時間は15—16時間、加熱温度 110°附近を適當とす。斯くの如く良條件にて反應せしむる時は約 80% の收得率にて比較的簡単に 3-N-Phenyl-4-ketodihydrochinazolin を生成し得べし。

(二) 3-N-Phenyl-4-ketodihydrochinazolin の還元

(イ) 還元概観

3-N-Phenyldihydrochinazolin の構造式を見るに次の如く

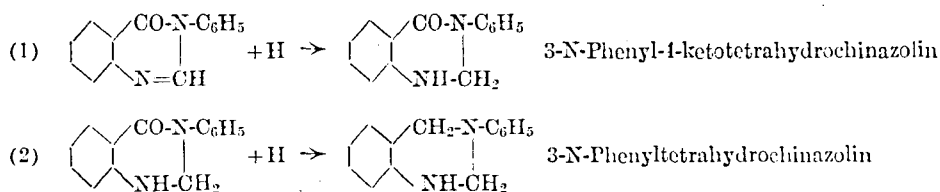


若し -CO- を還元して -CH₂- になし得れば即ちオレキシンとなるべき事明かなるが故に予等は此の還元に就き種々の方法を攻究せり。本還元に関しては諸文献中たゞ前述 Kulisch 氏の極めて簡單なる報告あるのみにして之に依り即ち錫と溫強鹽酸とにて還元を行へばたゞ油狀物質と樹脂とを得るのみにして更に目的物を見出し得ず。上述 C. Paal 及 M. Busch 氏の報告によればナトリウムにて還元せるにオレキシンを得ずして油狀物質のみ得たりと謂ふ。而して兩氏は此を極めて分解し易きアルコール様中間生成物なるべしと想像せるが予等の實驗に於ても多くの場合殊に熱時に於ける還元の際しては此の油狀物質を多量に生じ其の性質等も前兩氏とよく一致せり。即ち本還元は所期の還元の外にピナコン系若しくはアルコール系の還元経路を有する事をも暗示せらる。又ケト化合物は前述の如く濃アルカリ、鑛酸殊に熱時に於て分解し易ければ濃鑛酸を用ふる只今の還元に於てはケト化合物自身の分解をも考慮せざるべからず。結局氏による還元法にてはオレキシンを得ざる事明かになれり。

Paal 及 Bush 兩氏の如く Na 及アルコールにて還元を試みし時も同様主に油狀物質のみを得たり。即ち先に Zn 及 HCl にて還元を行ひしと同様ピナコン若しくはアルコ

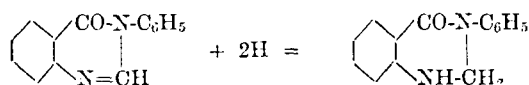
ホル系の生成若くはケト化合物自身の温強アルカリに依る分解を暗示せらる。又 Säureamid の還元法として普通行はるゝ電解還元を試みしに依然大部分の油状物質を得、使用鹽酸の濃度の稀薄なる時に於てのみ稀に後述-tetrahydrochinazolin 及-4-keto tetrahydrochinazolin を得たる事あり。

以上の事實に徴し予等は本還元には温強アルカリ若くは温強酸の使用は著しく反應を阻害する事を知れり。茲に於て予等は稀鹽酸酸性に於ける水素添加法及稀アルカリ性に於けるアマルガム還元法最後に強蟻酸酸性に於けるクレメンゼン氏法を採用し比較的多量の-4-ketotetrahydrochinazolin 及-tetrahydrochinazolin を得たれば以下報告す思ふに上述還元法により本還元は次の如く行はるものなるべし



(ロ) 水素添加による還元法

白金コロイドを觸媒とする水素添加の常法によりて還元したるに次の結果を得たり。即ちケト化合物 3g を 100g のアルコールに溶かし振盪しながら常温にて水素瓦斯を通ずれば 6—7 時間にして約 400ccm を吸収し白色の光輝ある針状結晶を析出す。白金黒と共に之を濾過し温アルコールに溶解して再結晶せしむれば細長き板状の結晶 1.6g を得、此の物は 175—177° の熔融點を有しリグロイン、エーテルに殆ど不溶、アルコールに僅溶従つて之により純品を精製し得べし。本品を濃ナトロン滴液と共に長時間熱すれば一部分解してアントラニール酸を遊離す。濃鹽酸と共に長時間加熱するも殆ど分解せず。之等の諸性質を具備せる物質は未だ文獻に見られざれども之れ恐らくはヒナツォリン核の二重結合 $-\text{N}=\text{C}-$ が水素によりて飽和せられたるものなるべし。即ち還元は次の如く行はれたるものと思考せらる。



即ち成續體は 3-N-Phenyl-4-ketotetrahydrochinazolin に相當す。本品及白金黒との濾液を蒸發濃縮し放冷すれば 1.7g の白色結晶を得、そのものは 130—140° の範圍に互

る熔融點を有しアルコールによりて精製すれば 0.6g の生成物と 0.4g の未反應物質とを得。最後にアルコールを蒸發したるものよりは褐色樹脂狀の物質少量を得たり。

結局水素添加法によりて約 80% の 3-N-Phenyl-4-ketotetrahydrochinazolin を得たり。因に本成績體は後述クレメンゼン氏法により 3-N-Phenyltetrahydrochinazolin にまで還元せらるゝを以て予等が本品を命名して 3-N-Phenyl-4-ketotetrahydrochinazolin となすも恐らくは誤りにあらざるべしと信ず。

(ハ) アルミニウムアマルガムに依る還元

常法に従つてアルミニウムアマルガムを製し蒸氣浴上にて加熱反應せしむれば (ロ) に於けると同様の成績體を得。使用原料に對し約 50% の收得率を擧げたり。従つて本還元法によるも矢張り先に $-N=$ の二重結合が飽和せらるべきを察知すべし。

(ニ) クレメンゼン氏法による還元

亜鉛アマルガムは常法に従ひ粒狀亜鉛 100g に對し 5% $HgCl_2$ 400g を以て製造せり。最初はクレメンゼン氏に依る常法に従ひ上述亜鉛アマルガムと強鹽酸とを熱時に作用せしめたるに樹脂狀物質のみを多量に得たるに反し常溫にて之を行へば 3-N-Phenyl-4-ketotetrahydrochinazolin と 3-N-Phenyltetrahydrochinazolin 及少量の粘性物質とを生じて之等の分離容易ならず。故に予等は強鹽酸に代ふるに強蟻酸を以てし次の結果を得たり。

即ち上述亜鉛アマルガムに對し 87% 蟻酸 300g ケト化合物 10g を攪拌器附コルベンに入れ 117° に加熱すれば漸次 ケト化合物の溶解と共に蟻酸亜鉛の沈澱を見るべく、加熱する事約 3 時間にして内容を濾過すれば淡黄色の濾液を得。

之を $NaOH$ 液にて中和すれば黄色油狀物質を生じ放冷すれば漸次固化し、その量約 10g に達す。之を少量のエーテルとリグロインとの混液にて處理すれば約 5g の白色不溶物を得べく之を温リグロインによりて再結晶せしむれば美麗なる板狀結晶を生じ $114-118^\circ$ の熔融點を示す。此れは明かに 3-N-Phenyltetrahydrochinazolin の熔融點と一致す。即ちオレキシンの水素添加によりて得たる物質と混融するも融點の降下を示さず。

エーテル、リグロインの混液を蒸發せしむれば漸次上記の白色結晶を生じ蒸發し終

れば同時に若干の樹脂状物質を止む。故に之のものは数回の処理によりてほぼ樹脂状物質と分離し得べし。樹脂状物質は前述 Paal 氏の場合と同様の性質を示す。

先に樹脂状物質及 -tetrahydrochinazolin を分離せる 弱蟻酸酸性液に更に NaOH を加ふれば微に白濁して酸化亜鉛を沈澱す。之等を鹽析してエーテルにて抽出すれば前述樹脂状物質と未反應の ケト 化合物とを得又先に濾別せる 蟻酸亜鉛の白色沈澱を水に溶解して NaOH にてアルカル性となしエーテルにて抽出したるに約 0.3g の Tetra 化合物を得たり。

結局クレメンゼン氏法による還元は最も多量に Tetra 化合物を生成しその收得率は使用原料に對し約 55%—60% に達す。其の他は未反應の ケト 化合物及若干の粘糊性ある油状若くは樹脂状物質なり。

一旦前述水素添加に於けるが如く二重結合を飽和せしめたるものにつき本還元法を行へば比較的濃酸による分解を抑止するが故に Tetra 化合物の收得率も良好となり 4-ketotetrahydrochinazolin に對し 70—75% に達すれども結局 4-ketodihydrochinazolin に對しては 60—65% の收得率に相當すべし。如上予等の研究に依れば 3-N Phenyl-4-ketodihydrochinazolin の還元は先づその 1 及 2 間の二重結合を飽和し次いで 4 の ケト 基に及ぶべき事明かなり。従つて直接還元に依りては恐らくオレキシンを生成し得ざるべしと結論せらる。

キニーネ炭酸エステル製造試験成績 (第二報)

技 手 市 川 重 春
囑 託 布 田 正 次

本品の製造試験に就きては曩に其報告(本彙報31號11)を了したり、當時の方法は無水キニーネ鹽基を四鹽化炭素中に浮遊せしめ振盪しつゝトルオール性フオスゲン溶液を作用せしむるものにして反應圓滑に進行し且つ製品の得量良好なりと雖もフオスゲンを直接キニーネ鹽基に作用せしむる關係上其製造装置には自ら仕込量に制限を生じ稍々小規模に過ぐるの概ありて尙一應の調査を要するものと認め更にニフェニールカルボナートをキニーネ鹽基に作用せしめ $2C_{20}H_{21}N_2O_2 + CO \begin{matrix} O_6H_5 \\ O_6H_5 \end{matrix} = CO \begin{matrix} C_{20}H_{23}N_2O_2 \\ C_{20}H_{23}N_2O_2 \end{matrix} + 2C_6H_5OH$ なる反應に従ひ製出する方法に就き試験を遂げ終了に至りたるを以て再び之れを報告せんとす、但し本文の報告は曩に報告したるものゝ補遺として觀る可きものなり従て其操作の或部分にありては前の報告に於て記述したる處理法を其儘踏襲したる個所尠ならず是等は本文中全然其記述を省略して單に其成績のみを記載するに止めたるを以て精細の事項に就きては當該報告の參照を希望するものなり

此方法に據りキニーネ炭酸エステルの製造を行ふには先づニフェニールカルボナートの製出を必要とす即ち次の如し。

1. ニフェニールカルボナートの製造

ニフェニールカルボナートはフェノールナトリウム溶液にフオスゲン瓦斯を作用せしめて製出せり、先づ防疫用石炭酸 94g を取り苛性ナトリウム溶液(工業用苛性ソーダ 44g を水 1ℓ に溶解したるもの)中に溶解せしめ内容約 2ℓ にして攪拌器を裝したる三頸コルベン内に納め之れを氷水中に沈め冷却するの後強く攪拌しつゝフオスゲン瓦斯を導入す、フオスゲン瓦斯發生装置は前に報告したる所のものと全く同一にして瓦斯濃縮用装置を除きたるものなり、然るときは直ちに反應を生起し漸次ニフェニールカルボナートの結晶を析出す斯くして其液弱酸性反應を呈するに至れば反應の終了を示すものなるが故にフオスゲン瓦斯の導入を遮斷し生成したるニフェニールカルボナー

トを濾集し良く洗滌するの後低温に於て乾燥に附す、茲に採取し得べき二フェニールカルボナートの粗製品は五回試験の平均數に於て 101.2g にして防疫用石炭酸に對し 107.6% に相當せり。

前項に於て得たる二フェニールカルボナートはキニーネ炭酸エステルの製造に使用するには尙未だ不純なり、而して本品の精製は之れをアルコールに溶解し一回再結晶法を行はゞ容易に其目的を達し得べしと雖も之れに代ふるに減壓蒸餾法を以てすれば極めて簡單にして一層の好結果を得べきを認め専ら此方法を應用せり。

粗製二フェニールカルボナートの充分乾燥したるもの 100g を檢温器を裝したる枝コルベンに取り油浴中に沈め其枝管には受器として更に一個の枝コルベンを密接し常法に據り減壓唧筒に結び付け装置内の空氣を排除し油浴を加熱し蒸餾に附す、此際受器は適當の方法に據り 80° 以上溫度を保たしめ置くを要す、然らざれば埤内より餾出せる二フェニールカルボナート蒸氣急に濃縮し其結晶は受器の管狀部に附着し之れを閉塞し蒸餾を不能ならしむるの恐あるを以て注意を要す、此試験に使用したる減壓唧筒は其動作あまり良好ならず漸く 80mm 程度の減壓を得るに止まれり即ち此の壓下に於て二フェニールカルボナートは 162-165° に於て全然餾出し其品質直ちにキニーネ炭酸エステルの製造に使用するを得而して茲に使用したる粗製品に對し 92.8% の精良品を收得したり。

2. キニーネ炭酸エステルの製造

本文に於けるキニーネ炭酸エステルの製造は既に記述したるが如く前項に於て得たる二フェニールカルボナートを無水キニーネ鹽基に作用せしむる方法なり、而して此試験に於ては無水キニーネ 64.8g (二分子量) 二フェニールカルボナート 30g づつを使用したり、但此分量は豫試験に於て最も良好の成績を示せる割合を以てせるものなり先づ無水キニーネ及二フェニールカルボナートは各別に細末となし良く密和したる後内容 300ccm の枝コルベンに納め檢温器を裝し油浴内に沈め其枝管には適當なる受器を裝し然る後吸氣唧筒に結び付け減壓を行ひつゝ油浴を加熱し 170-180° に達せしむるときは蒸餾埤の内容物反應を生起し茲に傍成するフェノール分は 150-160° に於て盛に餾出し受器内に濃縮す、斯くして蒸餾埤内の泡沸靜止しフェノールの餾出亦止息

するに至らば反應の終了を示すものなるを以て操作を中止し放冷せしめたる後塚の内容物は之れを四鹽化炭素に溶解し以下第一報告に於ける方法と全然同一の處理法に據り反應に漏れたるキニーネを分別しキニーネ炭酸エステルの粗製品を折出せしめたる後之れを精製に附すべし、以上記述したる方法に據り得たる試験成績を表示すれば次の如し。

キニーネ炭酸エステル製造試験成績

試験回数	原料使用量 g		精製キニーネ炭酸エステル得量		回収せる物質	
	無水キニーネ	ニフェニールカルボナート	無水キニーネ使用量に對する g	無水キニーネに對する %	無水キニーネ	石炭酸
1	64.8	30	53.4	82.4	6.0	15.0
2	”	”	50.6	78.1	7.1	15.6
3	”	”	52.5	81.0	5.7	17.1
4	”	”	52.4	80.1	5.3	18.0
5	”	”	51.2	79.0	6.0	17.7
平均	”	”	52.0	80.3	6.3	16.7

上表の試験成績に據れば無水キニーネ 64.8g ニフェニールカルボナート 30g を使用し製出し得べき精製キニーネ炭酸エステルの量は五回試験の平均數に於て 52.0g にして無水キニーネに對し其得量 80.3% (理論數の 77.2%) に相當し此他反應に漏れたる無水キニーネ 6.3g を回収したる割合となる

以下本文の試験成績と曩に報告を了したるキニーネ炭酸エステル製造試験成績との間に於ける操作の繁簡及製品得量の多寡等に就き其優劣を比較せんと欲す即ち本文の方法にありては豫め先づニフェニールカルボナートの製造を行ひ之れを精製に附するの後キニーネに作用せしむるが故に曩の報告に於けるが如く單にトルオール性フオスゲン溶液を作用せしめて製出する方法に比すれば其操作稍繁にして使用藥品費に於ても幾分多額を要するは免かれ得ざる所なりと雖も既にニフェニールカルボナートの製出を了し之れをキニーネに作用せしむる道程に達せば其仕込量に制限なく且つ操作極めて簡單にして然も曩の報告に於ける方法の如く反應上必然の結果として他のキニーネ鹽類を傍成するの弊なく且つ製品得量の増加著しき (曩の試験に於ては精製キニーネ炭酸エステルの得量理論數の 61% なり) 結果は多少の手數と生産費の支出とは之れを贖ひ得て餘りあるが故に本品の多量を生産せんとする場合にありては寧ろ本法に據るの有利なるを認めたり。

デリス根成分の研究 (第三報) ツバ酸に就て

技 師 刈 米 達 夫

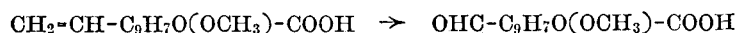
技 手 近 藤 清 嗣

技 手 間 壁 一 男

ロテノーンに酒精製カリを作用せしむる時はツバ酸 Tubasäure $C_{12}H_{12}O_4$ を成生す。⁽¹⁾ ツバ酸若くはロテノーンを加里熔融に附する時はローテン酸 Rotensäure $C_{12}H_{12}O_4$ を生ず。ローテン酸に就ては最近農學士武居三吉氏⁽²⁾ 研究業績を發表せられたるを以て余等はツバ酸に就て今日迄に得たる研究結果を發表せんとす。

余等は前報⁽³⁾ に於てツバ酸のモノアセチル化合物及びモノメチルエステル等を得てモノオキシ酸なることを證明し又接觸還元によりデヒドロ化合物を得依て1個の二重結合の存在を知れり。

余等は先づ此の二重結合の位置を知らん爲、メチルエーテルツバ酸 $CH_3O \cdot C_{11}H_{10}O \cdot COOH$ をオゾン化しオゾニドを分離すること無く直に水を以て分解せる融點 98.5° の結晶性アルデヒド酸を得たり。分析竝に滴定の結果は $C_{12}H_{12}O_3$ に適合す。故にツバ酸の二重結合は側鎖の一端にあり、即ちツバ酸は1個のビニル基 $CH_2=CH-$ を有するを知る



ツバ酸のオゾン化は最初ツバ酸自身或は其アセチル化合物を用ひて試みたるも結果良好ならず。メチルエーテルを用ひて初めて上記の結果を得たり。メチルエーテルツバ酸は此際新製せる物質にしてツバ酸のエーテル溶液にヨードメチル及び酸化銀を作用せしめて得たる中性物質 (粗製メチルエーテルツバ酸メチルエステル) を酒精製カリを以て鹼化して得たるものなり 融點 78° 、之を接觸的に還元すれば融點 101° のメチルエーテルヒドロツバ酸を得。

ツバ酸の所有する酸素4原子中、2個は炭酸基、1個は水酸基に屬すること既に明

かなり。ツバ酸はケトン若しくはアルデヒド試薬に作用せず、依て残れる1個の酸素は恐らくエーテル型なるべし。ツバ酸のエーテル溶液に乾燥鹽化水素を作用せしめ、或は種々の還元剤を作用せしめてエーテル型酸素の除去⁽⁵⁾或は開裂を試みたるも極めて安定にして目的を達せず

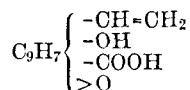
次にヒドロツバ酸より炭酸基及び水酸基を除去してエーテル型酸素のみを有する基本物質 ($C_{11}H_{14}O$) を製出せんことを試みたり。蓋し之によりて炭酸基の位置的妨害を除きエーテル型酸素の性状を究め得ることと、又之によりて或は既知物質に一致するものを得んかとの望みを囑せり。先づ炭酸基の離去はヒドロツバ酸を比重1.7のヨード水素酸と共に煮沸することにより容易に成功せり。此處に得たるフェノール性物質 $C_{11}H_{14}O_2$ (以後 Hydrotubanol と稱す) は融點 121° の結晶にして炭酸ソーダ溶液に不溶、アルカリ油液に可溶、過クロール鐵による呈色反應無し。ワニリン鹽酸により濃紅色を呈す。無水醋酸及び醋酸曹達と共に加熱すれば融點 63° のモノアセチル化合物を生ず。ヒドロツバノール無水エーテル溶液に乾燥鹽化水素を導入しエーテル型酸素の除去を試みたるも變化無し。又ヒドロツバノールより水酸基を除去する爲に五鹽化磷を作用せしめ此處に得たる鹽化物 (分析數 $C_{11}H_{13}Cl_5O_2$ に近し) を種々の方法により還元せるも一定の物質を得ざりき。

ヒドロツバ酸に五鹽化磷を作用せしめ此處に生成せる酸クロリドを温水にて分解する時は融點 201° のクロールヒドロツバ酸 $Cl \cdot C_{11}H_{12}O \cdot COOH$ を得、即ち水酸基が鹽素によりて置換せられたるものなり。其カリウム鹽の水溶液をパラジウムの存在に於て接觸還元を附する時は融點 192° のデスオキシヒドロツバ酸 $C_{11}H_{13}O \cdot COOH$ を得。クロールヒドロツバ酸をヨード水素酸と共に煮沸する時はクロールヒドロツバノール $Cl \cdot C_{11}H_{13}O$ を得。本物質は沸點 (6mm) $111-112^\circ$ の液體にして其分子屈折 (54.34) は少なくとも3個の二重結合の存在 ($C_{11}H_{13}OCl$, \bar{D}_D^{20} 理論數 53.71) 即ち恐らく1個のベンゼン核の存在を豫想せしむ。本物質を接觸還元を附し鹽素を除去して $C_{11}H_{14}O$ なる物質に到達することは未だ成功せず。

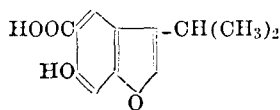
ヒドロツバ酸或は其水酸基を保護せる誘導體 (アセチル化合物、又はメチルエーテル) の過マンガン酸カリ、硝酸、クロム酸、カラー氏酸、過酸化水素、ブロム油液等

による酸化を種々の方法により試みたるも未だ一定の酸化生成物を得ず。メチルエーテルヒドロツバ酸を稀硝酸と共に煮沸せる場合、トリニトロ化合物 $\text{CH}_3\text{O}\cdot\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}(\text{NO}_2)_3\cdot\text{COOH}$ (融點 133°) を得たり。

以上実験の結果によりツバ酸を次式の如く書き換ふるを得。



武居氏はローテン酸に就て水酸基、炭酸基各 1 個の存在及び其酸化によりイソ酪酸及び醋酸を得たる事實を以て



なる構造式を假想せり⁽²⁾。ツバ酸若くはローテン酸にクマロン核の存在は余等も亦嘗て豫想せる處なるも余等は今後更に根據を得たる後に於て構造を論ずべし。

1) 日本化学會誌 44, 841 (大正 12 年); 藥學雜誌 514, 1049 (大正 13 年)

2) Ber. 61, 1003 (1928)

3) 藥學雜誌 518, 376 (大正 14 年)

實 験 の 部

メチルエーテルツバ酸

ツバ酸 1g をヨードメチル 8g, 無水エーテル 2cc 中に溶解し微温を與へつゝ酸化銀 4g を少量づつ加へ反應終了後エーテルを加へて稀釋, 濾過しエーテル及び過剰のヨードメチルを溜去後 5% 酒精製カリ 10cc を加へ 30 分間水浴上に加温して鹼化を行ふ。然る後水にて稀釋しエーテルにて少量の不純物を去り水溶液を鹽酸酸性となし遊離せる酸をエーテルにて振取し, エーテルを溜去後 20% 酒精にて再結晶すれば融點 78° の結晶を得。

分 析

物質	0.2008 g	炭酸	0.5147 g	水	0.222 g	C%	63.91	H%	6.52
理論數	$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_4$					"	66.64	"	6.03

滴 定

物質	0.1733 g	$\text{N}/_{10}$ KOH	7.2 cc	分子量	240.7
理論數	$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_2\cdot\text{COOH}$			"	234.1

メチルエーテルヒドロツバ酸

デヒドロツバ酸を同様にメチル化する時は融點 101° のメチルエーテルヒドロツバ酸を得。

分 析

物 質	0.1106 g	炭酸	0.3427 g	水	0.0722 g	C%	66.47	H%	7.34
理論數	$C_{11}H_{16}O_4$					"	66.07	"	6.83

此反應に於てヨードメチル及び酸化銀の用量を前項の半量に減ずればヒドロツバ酸メチルエステルを得、則ちヒドロツバ酸のメチル化は最初炭酸基に向て行はれ次で水酸基をメチル化することを知る。

又前項メチルエーテルツバ酸をパラジウム化硫酸バリウムの存在に於て接觸還元を附するも融點 101° のデヒドロツバ酸メチルエーテルを得たり

メチルエーテルツバ酸のオゾン化 (アルデヒド酸の生成)

メチルエーテルツバ酸 2g を醋酸エチル 70cc に溶解し氷冷しつゝ、3% オゾンを経約 3 時間通導したる後減壓の下に 20° 以下に於て醋酸エチルの約%を溜去し氷片を加へて一夜放置す。然る後エーテルにて振盪しエーテル溶液より重曹溶液にて酸性物質を分離し水より再結晶する時は融點 98.5° の結晶を得。

分 析

物 質	0.0348 g	炭酸	0.1448 g	水	0.0320 g	C%	60.94	H%	5.53
理論數	$C_{12}H_{12}O_5$					"	61.10	"	5.13

滴 定

物 質	0.1192 g	$N/10$ KOH	5.0 cc	分子量	233.4
理論數	$C_{11}H_{12}O_5 \cdot COOH$			"	236.1

本物質はフェーリング氏液及びアンモニア性銀液を微温時に於て速に還元す。過クロール鐵による呈色反應無し。其アルカリ性溶液に於て過マンガン酸カリにて酸化する時は融點 $174-175^{\circ}$ の結晶を得。是れ恐らく二鹽基性酸なるべし。

ヒドロツバノール

ヒドロツバ酸 2g, ヨード水素酸 (比重 1.7) 40g, 赤燐 1g をアセチルコルペン中に微に沸騰せしむること 1 時間の後エーテルにて振盪し、炭酸ソーダ溶液にて酸性物質を除去せる後エーテルを溜去し残留物を沸湯にて再結晶すれば融點 121° の結晶 0.4g を得。

分析

物質	0.1567 g	炭酸	0.4277 g	水	0.1193 g	C%	74.41	H%	8.54
理論數	C ₁₁ H ₁₄ O ₂					"	74.12	"	7.92

本物質は炭酸ソーダ溶液に溶解せず アルカリ滴液に溶解す 酒精溶液は過クロール鐵により呈色せず。氷醋酸溶液は過マンガン酸カリを瞬時に脱色す。接觸還元に附するも水素を吸収せず。五鹽化磷を作用せしむる時は沸點 155-160° (6mm) の重き液體を得るも收得量甚だ悪し。比重 (31°) 1.3288, 屈折率 (31°) 1.56210 なり。

アセチルヒドロツバノール

ヒドロツバノール 1g, 脱水醋酸ナトリウム 2g, 無水醋酸 20g を微に沸騰せしむること 1 時間の後水中に投入し析出せる物質を 50% 酒精にて再結晶す。融點 63°。

分析

物質	0.1677 g	炭酸	0.4392 g	水	0.1175 g	C%	71.43	H%	7.84
理論數	C ₁₃ H ₁₆ O ₃					"	70.88	"	7.33

滴定

物質	0.2910 g	鹼化に要せる	N/10 KOH	9.0 cc	分子量	223.3
理論數	C ₁₁ H ₁₃ O·O·CO·CH ₃				"	220.1

本物質の氷醋酸溶液は過マンガン酸カリを極めて緩徐に脱色す。

クロールヒドロツバ酸

ヒドロツバ酸 3g に五鹽化磷 6g を少量づつ作用せしむる時は直に反應す。反應緩徐となるに至り水浴上に加温し鹽化水素瓦斯の發生止むに至らば反應生成物を直に蒸溜し酸鹽化磷を溜去し、残留物を減壓蒸溜に附し 195-201° (8mm) の溜分を取る。

此溜分は主としてクロールヒドロツバ酸クロリドより成り微温湯を加へて振盪すれば分解して白色の結晶を生ず。之をキシロールを用ひて再結晶すれば融點 201° の結晶を得。

分析

物質	0.0782 g	炭酸	0.1731 g	水	0.0407 g	C%	60.37	H%	5.82
	0.1710 g			AgCl	0.1062 g			Cl%	15.36
理論數	C ₁₂ H ₁₃ O ₃ Cl		C%	59.85	H%	5.45		"	14.74

本物質の酒精溶液は過クロール鐵による呈色反應無し。

デスオキシヒドロツバ酸

クロールヒドロツバ酸 0.5g を十分定規加里液 40cc に溶解しパラジウム化硫酸バリウム 1g を加へ接觸還元に附するに 2 時間にして約 60cc (1 分子理論數 45cc) を吸収して止む。之を濾過し濾液を酸性となし析出する結晶を集め酒精及び石油エーテルの混液より再結晶すれば融點 192° の結晶を得。鹽素の定性反應を試みるに極めて微量を検出す。

分析

物質	0.0821 g	炭酸	0.2066 g	水	0.0514 g	C%	68.63	H%	7.00
理論數	$C_{12}H_{14}O_3$					"	69.87	"	6.85

炭素數稍少なきは微量の鹽素が残れるによるものゝ如し。

クロールヒドロツバノール

クロールヒドロツバ酸 2.4g, ヨード水素酸 30cc を還流冷却器下に 2 時間油浴中に沸騰せしめたる後エーテルにて振盪し爾後ヒドロツバノールと同法により沸點 $111-112^{\circ}$ (6mm) の液體を得たり。

分析

物質	0.0606 g	炭酸	0.1491 g	水	0.0371 g	C%	67.10	H%	6.85	
	0.0564		0.1389		0.0341	"	67.17	"	6.77	
	7.100 mg			AgCl	5.130 mg			Cl%	17.85	
理論數	$C_{11}H_{13}OCl$			C%	67.18		H%	6.62	Cl%	18.06

物理的性狀次の如し d_4^{20} 1.1454, $[\alpha]_D^{20}$ -26.47 (10% 酒精溶液), n_D^{20} 1.54062, 分子屈折 54.34 ($C_{11}H_{13}Cl > O$, \bar{V}_3 理論數 53.71)

本物質は過クロール鐵溶液による呈色反應無し。氷醋酸液は過マンガン酸カリを瞬時に脱色し、クロロホルム溶液は臭素を稍々緩徐に脱色す。

オイゲノールの新原料シント皮の精油成分

技 師 刈 米 達 夫

囑 託 諸 富 茂 雄

余等は最近南洋歸朝者よりオイゲノールの芳香に富む一種の樹皮少量を得たり、原植物は蘭領東印度諸島に豊富に自生する喬木植物にして長大なる樹幹を有し、土人は其樹皮をシント皮 Kajoe Sintok と稱し薬用及び香料に供用す、約10年前迄は盛に支那に之を輸出せるも近時需要無く之を採收せず、支那に於て如何なる用途に供せるや不明なりといふ。余等は樹皮を入手せるのみにして植物標本を得ざりしを以て其原植物を判定するに苦しみしが、偶々蘭書「東印度有用植物誌」に樟科植物 *Cinnamomum Sintok*, Bl. は土名を Sintok と稱し薬用に供する旨の記載あり、又瓜哇ブイテンブルグ植物園報告²⁾ に *Cinnamomum Sintok* の樹皮精油は 13% のオイゲノールを含有する旨の報告あるを發見し余等の入手せる樹皮も母植物も恐らく是に相違無きものと信ずるに至れり、更に母植物の標本を得て之を確證するの機あるべし。

余等の得たる材料は 5.85 kg にして之を水蒸氣蒸溜に附し 6% に相當する精油を得たり、諸性状次の如し。

比 重	(d_{4}^{20}) 1.0410	酸 數	8.50
旋光度	(α_D^{20}) -1.84°	鹼化數	11.34
屈折率	(n_D^{20}) 1.52980	總フェノール (3% ナトロン滴液可溶分)	84% (容賦)

Thoms 氏法³⁾によりオイゲノールをベンゾイル化合物として定量するに精油中 76.7% なり、其融點 70° にして文獻所載に一致す、茲に於て精油の全量を 3% のナトロン滴液を以て反覆振盪して得たるアルカリ性溶液に稀硫酸を加へてフェノール分を遊離せしめ析出せる油分を蒸溜するに全部 $120-121^{\circ}$ (9mm) の間に溜出し分析數もオイゲノールに一致す、故に本精油のフェノール分は専らオイゲノールより成ることを知る。此方法により實際に製造して得たるオイゲノールの收得量は原油の 75% に相當す。

原油よりオイゲノールを除去して得たる非フェノール分は著しき樟腦様香氣を有し

之に金属ナトリウムを作用後分溜するに 58-100° (9mm) の溜分原油の 7%, 及 100-121° (9mm) の溜分 6% を得たり。第 1 の溜分は主としてシネオール Cineol $C_{10}H_{16}O$ を含有す、即ち之をヨドール結合物として證明し得たり、第 2 の溜分は分析數により主としてセスキテルペンより成れるを知るも物質少量の爲遂に純粹とすることを得ざりき。

以上の成績によれば此精油はオイゲノール含量に於て丁香油に匹敵し、且つオイゲノール以外のフェノールを含有せざるを以てオイゲノールの分離精製甚だ容易なり。オイゲノールは近年ワニリン原料として多量に消費せられ其他薬用及び香料としての用途亦多きを以て本植物の如きは將來有用なる原料植物として注目し價すべきものなり。

引 用 文 獻

- | | | |
|--|--|---|
| (1) J. Kloppenburg : Het Gebruik van Indische Planten, S. 102 (Semarang. 1915) | | zorg, 1895, 39. |
| (2) Verslag's Lands Phantentuin te Buitenzorg, | | (3) Thoms: Arch. Pharm. 241, 592 (1903) |

實 験 の 部

シ ン ト 油 の 製 造

シント皮を細切搗碎し水蒸氣蒸溜に附す。其の溜液中に浮游する油分を先づ分取し次に全溜液をエーテルにて振盪して後エーテル分を濾去して又著量の油分を得たり。收油率は直接油分として 2%, エーテルにて取りたる油分 3.7%, 合計約 6% なり。斯して原料 5.85kg より精油 351g を得たり。

本原油は黄色澄明にして丁香油の香氣を有する液體なり。之を數時間冷却するも固形物を析出せず。諸性質は總論に於て述べたる處に同じ。

オ イ ゲ ノ ー ル

原油 80g を 3% ナトロン滴液にて數回振盪し得たるアルカリ性溶液に稀硫酸を加へて酸性となしフェノール分を遊離せしめ析出せる油分を更に數回水にて洗滌し乾燥後真空蒸溜するに殆ど全部 120-121 (9mm) に溜出す。得量 60g なり。即ち原油の 75% に相當す。

分析

物質 0.0788 g CO₂ 0.2119 g H₂O 0.0523 g C% 73.36 H% 7.43

理論数 C₁₀H₁₃O₂ " 73.20 " 7.30

其1滴を酒精に溶解し過クロール鐵溶液を加ふるに綠色を呈す. Thoms 氏法により製造せるベンゾイル化合物は融點 70° にしてベンゾイルオイゲノールに一致す。

シネオール

原油 80g よりオイゲノールを除去せる非フェノール分に金屬ナトリウムを作用せしめ反應の終るを待ちて更に少量のナトリウムを加へて減壓蒸溜(9mm)に附し 58-100° (第一溜分)及び 100-121° (第二溜分) の2溜分に分つ。

第一溜分は 5.4g あり, 原油の 7% に相當す. 無色澄明にして樟腦様香氣を有す. 此の油分 3.1g を水浴上に温めつつヨドールを可及的溶解せしめ温時吸濾しその濾液を一晝夜放置せるに帶褐黄色の針狀結晶を析出せり. アルコホルより再結晶後融點 112° にして, ユーカリ油より製造せるシネオールヨドールと混融するも融點下降せず。

分析

物質 5.085 mg AgJ 6.570 mg J% 69.85%

理論数 C₁₅H₁₈O.C₄J₄NH " 70.03%

セスキテルペン溜分

非フェノール分を再溜して得たる第二溜分 (100-121°. 9mm) は 5g あり, 原油の 6% に相當す. 更に金屬ナトリウムを投じて再溜す。

95—100° 0.3g (8mm)

100—118° 3.0g

主溜分を分析するに次の如し。

物質 0.1184g CO₂ 0.3734g H₂O 0.1232g C% 86.04 H% 11.65

諸恒數次の如し。

沸騰點 100-118° (8mm)

比重 d₄¹⁵ = 0.9247

屈折率 n_D¹⁵ = 1.49449

分子屈折 64.28

本物質 1 滴を無水醋酸少量に溶解し濃硫酸 1 滴を加ふるに深綠色を呈す. 其氷醋酸溶

液は過マンガン酸加里溶液を瞬時に脱色し、更にクロロフォルム溶液は臭素を直ちに脱色せり。

以上の諸性質によりセスキテルペンなること疑を容れざるも物質少量のため純粹に分離するを得ざりき

サンタロールの結晶性エステルに就て

技 師 刈 米 達 夫
 嘱 託 諸 富 茂 雄

余等はサンタロールの結晶性誘導體を作る目的を以てサンタロールの二、三のエーテル型又はエステル型化合物を試製せるも未だ満足すべき結果を得ざりしが、偶々サンタロールにアセチル粘液酸クロリドを作用せしめたるに良く結晶するエステルを得たり。

アセチル粘液酸クロリド $\text{ClCO}-(\text{CHO}-\text{COCH}_3)_4-\text{COCl}$ は吾人の新製せる物質にして、始め粘液酸クロリドを製造する目的を以て粘液酸にチオニルクロリド又は五鹽化燐を作用せしめたるも好結果を得ず、然るにアセチル粘液酸にチオニルクロリドを作用せしめたるに極めて平滑に反應しアセチル粘液酸クロリドを融點 185° の絹絲狀結晶として得たり。本物質は通常アチル化試薬として用ひらるる酸クロリドが多く液體なるに反し結晶性にして空中の濕氣により分解すること最も遅きにより取扱ひ易きの利あり。而て其アルコール又はフェノールエステルは概ね結晶し易きを以て、結晶性誘導體を得難きアルコール又はフェノールに之を用ひ鑑識又は分離にも利用し得る場合多かるべし。

本試薬を以てアセチルムコイル化合物（アセチル粘液酸エステル）を得んには本試薬とアルコール又はフェノールの當量を混和し、必要の場合にはトルオールにて稀釋し還流冷却器を附して $120-130^\circ$ の油浴中に加温せしむ。余等の試みたる六例の内五例はアセチル粘液酸の中性エステルを生じ、サンタロールの場合のみモノサンタリルエステルを得たり。余等の得たるアセチル粘液酸エステルの融點次の如し。

アミルエステル	105°	メントールエステル	153°
チモールエステル	176°	カルバクロールエステル	173°
オイゲノールエステル	175°	サンタロールエステル	130°

アセチル粘液酸モノサンタリルエステル $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}-\text{CO}-(\text{CHO}-\text{COCH}_3)_4-\text{COOH}$ は無臭にして微に苦味を有する針狀結晶にしてアルカリにて鹼化すればサンタロールを

復生す。本物質の收得量未だ良好ならざるを以て醫療上に應用し得べきや否やの實驗を經ざるも、從來サンタロールの乳酸、琥珀酸、ステアリン酸等種々の酸のエステルは既に無臭無刺戟性治淋藥として賞用せられ居るを以て、本物質も亦是等と同効なるべく、只結晶性にして投藥上便利なるを特長とす。本物質の收得量を増加せしむる方法竝に本法を以て α 及び β サンタロールを分離し得べきや否やは目下繼續研究中に屬す。

實 験 の 部

テトラアセチル粘液酸クロリド

テトラアセチル粘液酸 10 g, チオニルクロリド 25 ccm, 脱水ベンゾール 10 ccm を水溶上に三時間加熱し後過剰のチオニルクロリド及びベンゾールを溜去すれば灰白色の結晶残留す。之をベンゾール 1, 石油エーテル (沸點 70—80°) 2 の混液より再結晶すれば白色針狀の光澤を有する結晶を得。得量 7 g, 融點 185°

原素分析

物 質	0.0756 g	CO ₂	0.1122 g	H ₂ O	0.0270 g	C %	40.47	H %	3.90
	0.0527		0.0781		0.0203		40.42		4.41
物 質	0.0781 g		AgCl	0.0481 g		Cl %			16.57
理論數	C ₁₁ H ₁₁ O ₁₃ Cl ₂	C %	40.48	H %	3.86	Cl %			17.08

鹼 化 數 測 定

十分定規加里液にては鹼化不充分なるを以て定規酒精製加里液を用ひたり

物 質	0.2346 g	n-KOH	3.8 ccm	鹼化數	805.8
理論數	C ₁₁ H ₁₁ O ₁₃ Cl ₂				813.4

テトラアセチル粘液酸アミルエステル

テトラアセチル粘液酸クロリド 1 g, アミルアルコール 0.4 g をアセチルコルペン中水溶上に 15 分間加熱後冷却し析出する結晶を石油エーテルにて再結晶すれば融點 105° の純白結晶を得。得量 0.4 g,

原素分析

物 質	0.0669 g	CO ₂	0.1362 g	H ₂ O	0.0455 g	C %	55.67	H %	7.61
理論數	C ₁₁ H ₁₁ O ₁₃ (C ₅ H ₁₁ O) ₂					55.58		7.40	

テトラアセチル粘液酸メントールエステル

テトラアセチル粘液酸クロリド 3 g, メントール 2.3 g, 脱水トルオール 10 ccm をア

セチルアルコールにて 120—130° の油浴中に三時間加熱したる後トルオールを減壓下に溜去し酒精より再結晶すれば白色の結晶を得。得量 1.2 g, 融點 153°。

原素分析

物質	0.0523 g	CO ₂	0.1199 g	H ₂ O	0.0394 g	C%	62.56	H%	8.43
理論數	C ₁₄ H ₁₆ O ₁₀ (C ₁₀ H ₁₃ O) ₂					62.35		8.32	

鹼化數測定

物質	0.1512 g	n/10-KOH	15 ccm	鹼化數	556.5
理論數	C ₁₄ H ₁₆ O ₁₀ (O ₁₀ H ₁₃ O) ₂			514.3	

テトラアセチル粘液酸チモールエステル

テトラアセチル粘液酸クロリド 3 g, チモール 2.2 g をトルオール 10 ccm に溶解し前例の如く反應せしめ生成物を酒精より再結晶すれば白色の結晶 2 g を得。融點 176°

原素分析

物質	0.0483 g	CO ₂	0.1123 g	H ₂ O	0.0237 g	C%	63.71	H%	6.65
理論數	C ₁₄ H ₁₆ O ₁₀ (C ₁₀ H ₁₃ O) ₂					63.53		6.59	

テトラアセチル粘液酸カルバクロールエステル

テトラアセチル粘液酸クロリド 3 g, カルバクロール 2.2 g, トルオール 10 ccm, 前例の如く反應せしめ融點 175° の結晶 1.5 g を得。

原素分析

物質	0.0417 g	CO ₂	0.0973 g	H ₂ O	0.0255 g	C%	63.65	H%	6.84
理論數	C ₁₄ H ₁₆ O ₁₀ (C ₁₀ H ₁₃ O) ₂					63.53		6.59	

テトラアセチル粘液酸オイゲノールエステル

テトラアセチル粘液酸クロリド 3 g, オイゲノール 3.8 g, トルオール 10 ccm, 前例の如く反應せしめ酒精を用ひて再結晶すれば融點 175° の結晶 2.1 g を得。

原素分析

物質	0.0510 g	CO ₂	0.1141 g	H ₂ O	0.0277 g	C%	61.04	H%	6.08
理論數	C ₁₄ H ₁₆ O ₁₀ (C ₁₀ H ₁₁ O ₂) ₂					60.88		5.71	

鹼化數測定

物質	0.1974 g	n/10-KOH	17.9 ccm	鹼化數	508.8
理論數	C ₁₄ H ₁₆ O ₁₀ (C ₁₀ H ₁₁ O ₂) ₂			502.1	

テトラアセチル粘液酸サンタロールエステル

白檀油よりフタルエステル酸を経て精製せるサンタロール 16.5 g, テトラアセチル

粘液酸クロリド 15.9 g, トルオール 30 ccm, 前例の如く反応後トルオールを減壓下に溜去せしめ残留物に石油エーテルを加へて攪拌し析出せる結晶をベンゾールに溶解し石油エーテルを加へて再び結晶を析出せしむ, 融點 136°, 此外に少量の融點高き物質 (142° 前後) を生ずるも未だ精査を経ず。

元素分析

物質	0.0502 g	CO ₂	0.1091 g	H ₂ O	0.0301 g	C%	59.27	H%	6.71
理論數	C ₂₉ H ₁₉ O ₁₁						59.92		6.94

滴 定

物質	0.1642 g	n/10-KOH	中 和	2.54 ccm	酸 數	86.8
			鹼 化	13.76 ccm	エステル數	470.2
理論數	C ₁₅ H ₂₁ O-CO-(CH-O-COCH ₃) ₄ -COOH				酸 數	96.7
					エステル數	483.3

當所及びメルク製鹽酸トロバコカインの效力 並びに毒力比較試験

技 師 伊 東 幹 愛
囑 託 片 山 誠 意

目	次
第一章 緒 言	(一) 南京鼠の皮下注射による毒力比較試験
第二章 效力比較試験方法	(二) 南京鼠の靜脈内注射による毒力比較試験
第三章 效力比較試験の實施	(三) 家兎の靜脈内注射による毒力比較試験
第四章 毒力比較試験の方法及び實施	第五章 結 論

第一章 緒 言

コカインは1860年ニーマン及びロッセンの兩氏によつて發見され、1885年コルレル氏は其の局所麻酔作用を眼科手術に應用せしより、一般外科喉頭科齒科等に廣く賞用され、局所麻酔劑の白眉とも稱す可きものなれ共、其の毒性強きと溶液の易分解性なる等不利益なる點亦尠からざるにより、其の短を補ひ而も尙同様の效力を有する數多の代用品續出せり。同屬アルカロイドたるトロバコカインも亦其の一にして毒性少く分解し難き特徴あり。

トロバコカインは1892年シャドブレン氏に依り、初めて局所麻酔劑として推奨されしものにして、爾來其の合成法も盛に行はれたりしが、高價にして需用尠く、今日も尙使用さるゝは僅かにメルク製品に止まれる有様なり。然るに當所製藥部技手青山氏及び囑託七井氏はアトロピンを原料として、やゝ安價なる鹽酸トロバコカインの合成に成功せられたり。其の化學的性狀に就いては之を藥劑部に譲り、小生等は其の局所麻酔力及び毒力をメルク製品と比較試験せしを以て茲に報告し、價値批判の一助とせんとなす。

第二章 效力比較試験方法

局所麻酔劑の效力試験方法としてはシュライヒ氏の人體に對する浸潤麻酔法結膜下

注射法或はクラアデンウィッツ氏法等の諸法あれ共種々の困難あるを以て小生等は家兎を用ひ結膜嚢内點滴法を用ひ其の角膜に於ける反射作用の消失如何により効力比較試験を試みたり。

該法はエム、フォン、フライ氏が最初試みたるものにしてシュリューター氏により更に精密に研究されフューネル其の他の諸大家もほゞ精確なるものとして推奨せり。

フライ氏は角膜の知覺鋭敏度を檢するに刺戟毛を使用せり。小生等も之に従ひ幼女及び婦人の毛髮、男子の頭髮、家兎の鬚、馬の尾毛其の他數種の剛毛を採り、其の長さを大約2cmとなし、それ等の短毛を封蠟にて木杆の一端に垂直に糊着し、顯微鏡にてそれ等毛端の直徑を測定し、尙天秤の皿上に軽く垂直に接觸せしめ之れを屈撓するに要する重量即ち各刺戟毛の角膜に及ぼす壓力を測定し、フォンフライ氏法に従ひ、刺戟價即ち $\frac{R}{L}$ を計算して、其中適當なるもの五本を採り、刺戟價の小なるものより順次 R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 とせり。

(種類)	(直徑)	(壓力)	(刺戟價)
R_1 幼女の毛髮	0.0854mm	0.0215gr	3.025
R_2 婦人の毛髮	0.1040mm	0.0790gr	7.315
R_3 家兎の鬚	0.1390mm	0.1950gr	11.533
R_4 男子の頭髮	0.1560mm	0.4359gr	18.712
R_5 馬の尾毛	0.2040mm	1.0750gr	25.841

第三章 効力比較試験の實施

角膜は個々の家兎により其の感受性を異にし、又同一家兎に於ても左右眼により其の鋭敏度に差異あるもの多し。故に豫め刺戟毛を以て痛覺に對する反射運動の如何を檢し、兩眼共に R_1 にも尙感受性あるものを撰び、一眼にてメルク製品、他眼にて當所製品の効力を試験し其の比較を行へり。一回使用せし家兎は習慣性を生じ藥效に對し幾分頓感となれるを以て再び供試する事を避けたり。

試験に供すべき藥液は各々 0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 10.0% となし、溶劑の刺戟作用を減ずるため、0.5% の食鹽水に溶解し又その變化分解を怖れ用に臨み調製せり。

先づ豫試験に合格せる家兎を固定し、刺戟毛を以て其の眼瞼の生理的反應の鋭敏度を檢したる後一側にメルク製鹽酸トロパコカイン溶液1滴を瞬膜を出さざる様注意し

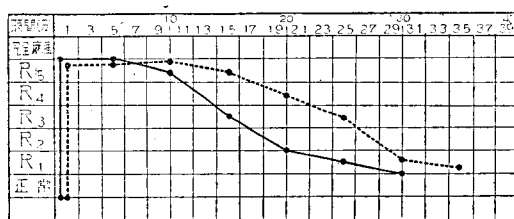
て點滴し、其の直後に於ては眼を閉ぢ或は眼瞼の反撥が起り刺戟感受性の有無試験に困難なるを以て、點滴後1分間靜置し先づR₁を以て刺戟し三回の刺戟にも尙應ぜざる時は感受性なきものと見做し、順次剛毛に及び、最剛毛R₅の刺戟に對しても反射運動を認めざる反射は完全に麻痺されたるものと見做し、之を完全麻痺となし、一定時間經過後R₅の刺戟に感ずるに至らば完全麻痺より醒めたるものにして此の際は反對に最剛毛R₅より順次弱毛に及びし其の感受性を試験し、麻痺全く消散して再び常態に復する迄數回時間を撰び麻痺の程度を測定せり。一定時間に於ける各刺戟毛に對する感受性の有無強弱は夫々+、干、或は-を以て表はせり。後更に他側の眼に就いて當所製品を同一方法を以て試験し彼我の比較は之をグラフにて表はせり。

刺戟に對する感受性の鋭敏度は角膜の部位によりて多小の差異あり外眥は最も鋭敏なるが故に主として外眥を刺戟し、成績の一定を期せり。尙家兎の個性による角膜の鋭敏度又は藥液吸收速度の差異は兩製品を夫々同一家兎の一眼にて試験せるにより多少減少し得たるものと信ず。

同一%の藥液に就き夫々3例宛比較試験を行へるを以て以下其の成績をグラフにて例記す可し。

第一圖

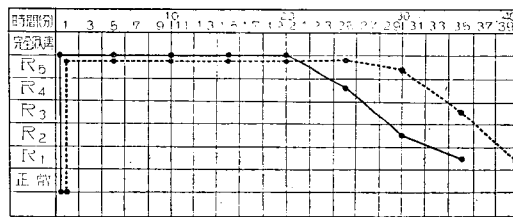
家兎 No.I, 雄, 2365瓦



— メルク製鹽酸トロバコカイン 10% (右眼)
 當所製 " " (左眼)
 備考 (右眼は感受性鋭敏にしてR₁の刺戟に對しても速かに反射運動を起し、左眼はやゝ鈍感にしてR₁には僅かに感ずるに過ぎず。)

第二圖

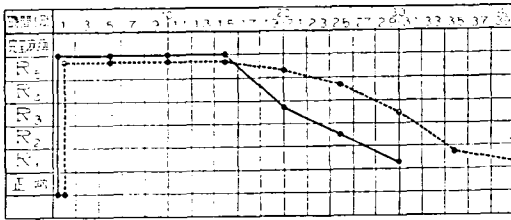
家兎 No.II, 雌, 2100瓦



— メルク製鹽酸トロバコカイン 10% (左眼)
 當所製 " " (右眼)
 備考 (兩眼共にR₁の刺戟に對し感ずる事弱し。)

第 三 圖

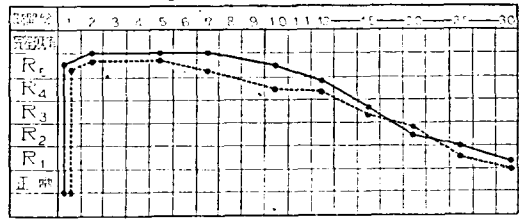
家兎 No.III, 雌, 2220瓦



— メルク製鹽酸トロバコカイン 10% (左眼)
 - - - 當所製 " " (右眼)
 備考 (兩眼共に R₁ に対する感受性弱し)

第 四 圖

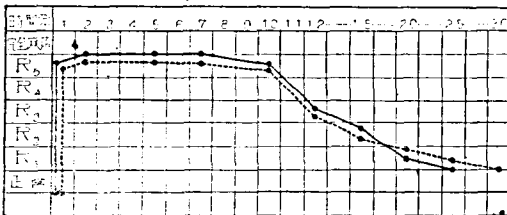
家兎 No.IV, 雄, 體重 1980瓦



— メルク製鹽酸トロバコカイン 5% (左眼)
 - - - 當所製 " " (右眼)
 備考 (右眼は R₁ にも尙鋭敏に感じ、左眼は僅かに感ずるのみ)

第 五 圖

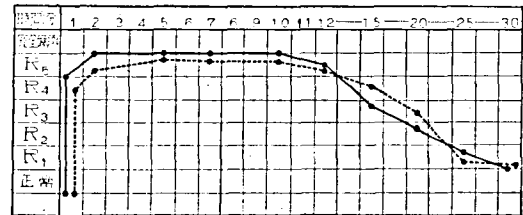
家兎 No.V, 雌, 體重 2150瓦



— メルク製鹽酸トロバコカイン 5% (右眼)
 - - - 當所製 " " (左眼)
 備考 (兩眼共に R₁ にも尙鋭敏に感じたり)

第 六 圖

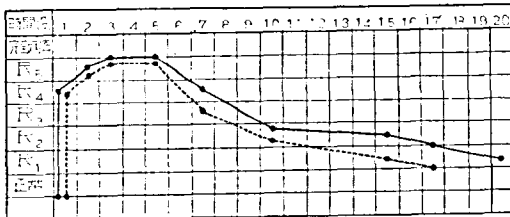
家兎 No.VI, 雌, 體重 1735瓦



— メルク製鹽酸トロバコカイン 5% (右眼)
 - - - 當所製 " " (左眼)
 備考 (右眼は R₁ にも鋭敏に感じ、左眼は僅かに感ずるのみ)

第 七 圖

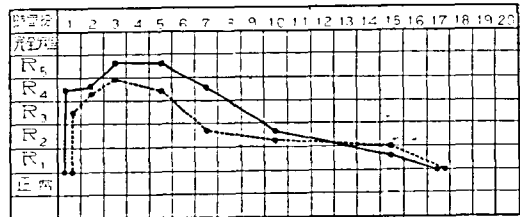
家兎 No.VII, 雌, 體重 2130瓦



— メルク製鹽酸トロバコカイン 10% (右眼)
 - - - 當所製 " " (左眼)
 備考 (左眼は R₁ にも鋭敏にして、右眼は僅かに感ずるのみ)

第 八 圖

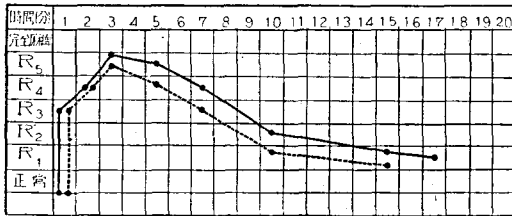
家兎 No.VIII, 雌, 體重 1835瓦



— メルク製鹽酸トロバコカイン 10% (右眼)
 - - - 當所製 " " (左眼)
 備考 (兩眼共に R₁ にも尙鋭敏に感ず)

第九圖

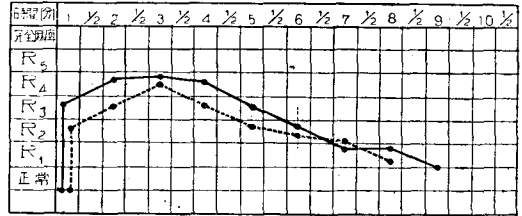
家兎 No.IX, 雄, 體重 1590瓦



— メルク製鹽酸トロバコカイン1.0% (右眼)
 當所製 " " (左眼)
 備考 (兩眼に R₁ に僅かに感ずるのみ。)

第十圖

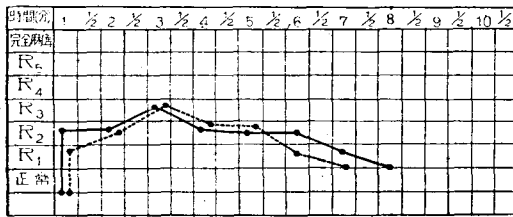
家兎 No.X, 雄, 體重 2035瓦



— メルク製鹽酸トロバコカイン0.5% (左眼)
 當所製 " " (右眼)
 備考 (左眼は R₁ にも敏感にして、右眼は僅かに感ずるのみ。)

第十一圖

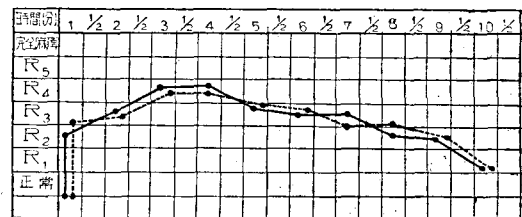
家兎 No.XI, 雄, 體重 2390瓦



— メルク製鹽酸トロバコカイン0.5% (右眼)
 當所製 " " (左眼)
 備考 (兩眼共に R₁ にも尙鋭敏に感ず。)

第十二圖

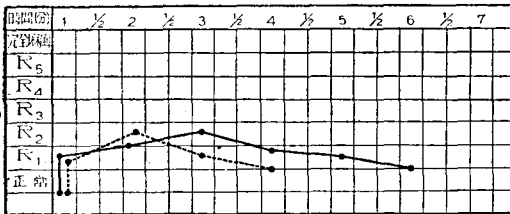
家兎 No.XII, 雄, 體重 2225瓦



— メルク製鹽酸トロバコカイン0.5% (右眼)
 當所製 " " (左眼)
 備考 (兩眼共に R₁ に僅かに感ぜしのみ。)

第十三圖

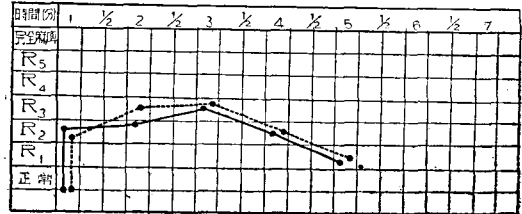
家兎 No.XIII, 雄, 體重 2335瓦



— メルク製鹽酸トロバコカイン0.1% (左眼)
 當所製 " " (右眼)
 備考 (兩眼共に R₁ にも鋭敏に感ぜり。)

第十四圖

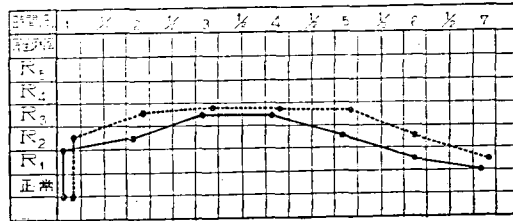
家兎 No.XIV, 雌, 1850瓦



— メルク製鹽酸トロバコカイン0.1% (左眼)
 當所製 " " (右眼)
 備考 (兩眼共に R₁ には僅かに感ずるのみ。)

第 十 五 圖

家 兎 No.XV, 雌, 體 重 1790 瓦



— メルク製鹽酸トロバコイン0.1% (右眼)
 - - - 當所製 " " (左眼)
 備 考 (右眼は生理的に鋭敏にしてR₁の刺戟をも
 強く感受し、左眼は之に反しR₁には僅かに
 感ずるのみなり。)

鹽酸トロバコインの點眼による局所症狀は兩製品に於て、全く差異を認めず共にトロバコイン特有の急速なる局所麻痺を起し、濃厚溶液に於ては直ちに完全麻痺に達するも共に持続時間短し。此の際に見る症狀は瞳孔散大を最も特徴とし、供試家兎十六匹中一匹に於てメルク製品は右眼に當所製品は左眼に調節機能障害を起さしめたり (各5.0%溶液)

第四章 毒力比較試験の方法及び實施

鹽酸トロバコインは局所麻酔劑として殆ど局所にのみ使用せらるゝものなれ共血行中に吸収され生體に障害を及ぼす事之れある故、價値比較の完全を期すためそれ等の生體に及ぼす中毒症狀及び致死量をも比較試験せり、試験動物としては南京鼠及び家兎を用ひ、南京鼠に於ては皮下注射並びに靜脈内注射により其の毒力を比較し家兎に於ては靜脈内注射のみにより之を比較せり。尙冷血動物として青蛙を用ひんとせしも以上の試験により兩者の中毒症狀及び致死量共に殆んど同一なる事を知り得たるが故に之を略せり。

(一) 南京鼠の皮下注射による毒力比較試験

試験に供す可き南京鼠は特に體重15瓦以上のものを選び、其の背部の皮下組織に注射し、コロヂウムを塗布し注射當日より5日間其の症狀、生死如何、及び注射部位に起る變狀を観察せり。此の際使用せし藥液は3%となし、蒸溜水の刺戟を避けるため生理的食鹽水に溶解し、其の當日に調製せり。彼我兩製品の各藥量に於ける生死如何

を表示すれば次の如し

第 1 表

メルク製鹽酸トロパコカインの南京鼠皮下注射試験

體重1瓦に對する注射量 (mg)	動物番號	動物性	動物體重	注射當日	第 2 日	第 3 日	第 4 日	第 5 日
1.0	1	雌	16g	死	—	—	—	—
	2	雌	16g	死	—	—	—	—
	3	雄	18g	死	—	—	—	—
0.9	7	雌	20g	死	—	—	—	—
	8	雄	19g	死	—	—	—	—
	9	雌	16.5g	死	—	—	—	—
0.8	13	雌	21g	瀕死	死	—	—	—
	14	雌	19g	死	—	—	—	—
	15	雄	21g	死	—	—	—	—
0.75	19	雄	22g	死	—	—	—	—
	20	雄	24g	瀕死	死	—	—	—
	21	雌	27g	死	—	—	—	—
0.7	25	雄	19g	瀕死	生	生	生	生
	26	雌	26g	瀕死	生	生	死	—
	27	雄	22g	生	生	生	生	生
0.6	31	雄	24g	生	生	生	生	生
	32	雄	28g	生	生	生	生	生
	33	雌	22g	生	生	生	生	生

第 2 表

當所製鹽酸トロパコカインの南京鼠皮下注射試験

體重1瓦に對する注射量 (mg)	動物番號	動物性	動物體重	注射當日	第 2 日	第 3 日	第 4 日	第 5 日
1.0	4	雄	22g	死	—	—	—	—
	5	雌	17g	死	—	—	—	—
	6	雄	20g	死	—	—	—	—
0.9	10	雄	16.5g	死	—	—	—	—
	11	雄	18g	瀕死	死	—	—	—
	12	雄	18g	死	—	—	—	—

0.8	16	雄	22g	死	—	—	—	—
	17	雌	22g	死	—	—	—	—
	18	雌	25g	瀕死	死	—	—	—
0.75	22	雄	23g	死	—	—	—	—
	23	雄	22g	瀕死	死	—	—	—
	24	雌	24g	瀕死	生	生	生	生
0.7	28	雄	27g	瀕死	死	—	—	—
	29	雌	22g	瀕死	生	生	生	生
	30	雄	24g	瀕死	生	生	生	生
0.6	34	雌	25g	生	生	生	生	生
	35	雌	24g	瀕死	生	生	生	生
	36	雌	20g	生	生	生	生	生

上表に示すが如く南京鼠の皮下注射に於ける致死量は兩者共に體重 1g に對し 0.75 mg にして其の症狀に於ても殆んど差異を認めず。兩者共に少量(致死量の $\frac{1}{10}$)を與ふる時は約一分にして全身は軽度に震顫し、不安の状態を續け、幾分呼吸も促迫となり、僅かに眼球の突出を見るも約30分にして殆んど常態に復す。中等量に於ても殆んど同種の症狀を起し疲憊の状態を續ける事約 1—3 時間にして恢復す、時には軽度の痙攣を起し又血尿を漏すことあり。致死量に於ては強度の全身震顫と共に歩行は蹣跚となり最初腹部を地に着けて匍匐するが如き運動をなし盛に頭部を動かし、呼吸は頻迫或は困難を來し眼球は突出す。10 分乃至 1 時間の後、時には軽度のものあれ共殆んど強度の間代性痙攣を起し、時には血尿を漏出し次第に呼吸麻痺を起して斃死す。五日間の觀察に於ては注射部位に兩製品共に何等の變化を認めず。

(2) 南京鼠の静脈内注射による毒力比較試験

静脈内注射に於ては特に藥液の濃度、容量或は注射速度の遲速により致死量に多少の變動を來すものなるが故に、溶液は體重に對する注射容量を考慮し 0.3 % に調製せり 溶劑には生理的食鹽水を用ひ一度濾過して使用せり 尙注射速度も一定して試験を行ひたる結果を表示すれば次の如し

第 3 表

鹽酸トロバコカインの南京鼠靜脈内注射試験

體重 1g に對する注射量 (mg)	メルク製				當所製			
	動物番號	動物性	動物體重	結果	動物番號	動物性	動物體重	結果
0.02mg	37	雄	25g	生	42	雄	26g	生
	38	”	23g	生	43	”	24g	生
	39	雌	25g	生	44	雌	28g	生
	40	雄	25g	生	45	”	25g	生
	41	雌	29g	生	46	雄	25g	生
0.03mg	47	雄	26g	生	52	雄	26g	生
	48	雌	24g	生	53	雌	24g	生
	49	雄	23g	生	54	”	22g	生
	50	”	24g	生	55	”	28g	死
	51	雌	22g	生	56	雄	23g	生
0.04mg	57	雄	27g	生	62	雌	23g	死
	58	雌	22g	生	63	”	25g	生
	59	”	20g	死	64	雄	24g	生
	60	”	30g	死	65	雌	22g	死
	61	雄	31g	生	66	雄	22g	生
0.045mg	67	雄	21g	死	72	雄	23g	死
	68	雌	20g	死	73	”	22g	死
	69	”	23g	死	74	雌	18g	死
	70	”	16g	死	75	”	19g	生
	71	”	21g	死	76	”	23g	死
0.05mg	77	雄	25g	死	82	雄	22g	死
	78	雌	17g	死	83	”	16g	死
	79	雄	20g	死	84	雌	22g	死
	80	”	19g	死	85	”	24g	死
	81	雌	22g	死	86	雄	18g	死

上表に於て見るが如く南京鼠の靜脈内注射による毒力に於ても殆んど差異を認めず、中毒症狀も亦全く同一なり 兩製品共に致死量の約半量に於ては注射後直ちに全身震額を起し、不安の状態にあり。眼球は僅かに突出し呼吸頻迫を來し、往々軽度の痙攣を起すものあり。平均 30 分にして諸症消散して殆んど常態に復す。體重 1g に對し 0.03~0.04mg に於ては注射中に來る呼吸促迫の後、一時急に呼吸は渴止し又次第に恢復して頻迫となる。其の間盛に間代性痙攣を起し、間々強直性痙攣を交へ、尾を立

て盛に廻轉す。痙攣休むと共に腹位に復し、約1時間は疲憊の状態にあり。致死量に於ても同様にして、呼吸一時的の促進より急に渴止し、少時の後再び僅かに呼吸を行ふも及ばず10~30秒にして呼吸麻痺にて斃死す、此の際強度の全身震顫及び眼球の突出を供ふを常とす

(3) 家兎の静脈内注射による毒力比較試験

供試薬液は5.0%となし、生理的食鹽水に溶解し1度濾過して使用せり。次に彼我兩製品の試験成績を並列し比較せんとす。

第 4 表

鹽酸トロバコカインの家兎静脈内注射試験

體重1kgに對する注射量	メ ル ク 製	當 所 製
0.01g	No.1 (雄)1815g—生 注射後直ちに後弓反張を起すと同時に緩慢なる間代性痙攣を起し、瞳孔僅かに散大、呼吸頻迫なり。2分にして殆んど痙攣休み、不完全なる腹位をとり、後肢を伸展して疲憊の状態にあり、5分にして跽踞し。諸症殆んど消散、歩行を試む、8分後殆んど正常に復せり。	No.2 (雄)1820g—生 注射直後腹位に於て四肢震顫、後脚位をとり絶間なき緩慢なる間代性痙攣を起し間々強直性痙攣を交へ、後弓反張を續け瞳孔僅かに散大し、呼吸困難なり。5分にして痙攣休み、不完全なる腹位を取り、5分にして漸く跽踞し僅かに歩行を試み、7分後は完全に歩行せり。
„	No.3 (雌)2350g—生 注射直後強直性痙攣を發作し、一時呼吸止るも暫時にして恢復、一分後盛に絶間なき間代性痙攣を起し、起立顛倒を繰返せり。呼吸困難眼球突出の諸症も漸時消散し10分にして元氣恢復せり。	No.4 (雌)2000g—生 注射後直ちに後弓反張を起すと同時に絶間なき間代性に痙攣を發作し、後強直性痙攣を交へ、瞳孔散大、呼吸促進、3分後前肢を伸展し、後弓反張せるを以て仰視するが如き姿正をなす。7分後元氣恢復し盛に歩行せり。
„	No.5 (雄)2830g—生 直後間代性痙攣、後弓反張、呼吸困難等の諸症を起す事以上に同じ。2分後後肢を伸展して腹位をとり、6分後跽踞し、7分にして略々完全に歩行す。	No.6 (雄)2430g—生 症状殆んど前者に同じ。10分後元氣殆んど恢復し、盛に歩行を試みたり。

<p>0.015g</p>	<p>No.7 (雄)2370g—生 注射直後氣力甚しく疲憊し、激しき間代性痙攣を起し、強直性痙攣をも交へ、後弓反張、痙攣性呼吸、眼球突出、瞳孔散大等の諸症を起し、瀕死の状態なりしも約4分にして痙攣消失し、呼吸促進となり體軀は震顫せり。7分後起立を試みしも後肢麻痺して立つ事を得ず、11分にして僅かに歩行せり。其の後尙躊躇し得ざりしも30分にして諸症は殆んど消散し、常態に復せり。</p> <p>No.9 (雌)2295g—死 (妊梅中) 注射後直ちに強直性痙攣及び後弓反張を起し、最初呼吸は頻數なりしも漸時麻痺に陥り、30秒後死す。</p> <p>No.11 (雌)2670g—死 最初強直性痙攣を起し、後間代性痙攣及び後弓反張に變じ、30秒にして呼吸止み40秒に至り心臓も停止す。</p>	<p>No.8 (雄)2130g—死 直後間代性痙攣、後弓反張を起すこと同前、呼吸は最初30秒停止せしも後僅かに行ふ。瞳孔は甚しく散大し4分間に渡る連續的痙攣を續け、後全く瞳孔反應を失ひ、呼吸麻痺により4.5分後斃死せり</p> <p>No.10 (雄)2210g—死 強直性痙攣を主とし、間代性痙攣を交へ、時々後弓反張を起し、40秒後呼吸麻痺により斃死す。</p> <p>No.12 (雄)2700g—生 直後より主として間代性痙攣を起し、間代強直性痙攣を交へ、呼吸は最初一時止まりしも漸時恢復し、盛に後弓反張を起し、瞳孔反應を失ふことなし。4.5分後痙攣を止め、腹位を取りしも後肢尙麻痺し不安定なり。呼吸促進にして時々搦搦を起せり。6分後略々完全に躊躇し、瞳孔は殆んど正常に復す。10分後は呼吸も常態となり、20分にして完全に歩行し諸症殆んど消散せり。</p>
<p>0.02g</p>	<p>No.13 (雄)1600g—死 直ちに強度の後弓反張及び激しく絶間なき間代性、強直性痙攣を發作し、瞳孔は僅かに散大し、20秒の後呼吸麻痺により斃死す。</p> <p>No.15 (雄)2070g—死 症狀全くNo.14に同じ、呼吸麻痺により40秒後斃死す。</p>	<p>No.14 (雌)2175g—死 諸痙攣はNo.13に比し弱し。30秒にして呼吸全く渴止す。</p> <p>No.16 (雄)1950g—死 間代性、強直性痙攣、後弓反張等は比較的輕度にして、呼吸は一時渴止し漸時恢復の模様ありしも、再び麻痺に赴き、1分20秒後斃死せり。</p>

No.17 (雌)1465g——死

痙攣甚だ緩慢にして、一時停止せる呼吸再び恢復に赴きしも次第に痙攣に移り、時々後弓反張を起し眼球は突出し、遂に瞳孔反應を失ひ呼吸麻痺して1分30秒後斃死せり。

No.18 (雌)1825g——死

諸痙攣甚しからず、後弓反張、瞳孔散大、眼球突出等の諸症を認む。呼吸麻痺により40秒後斃死す。

家兎靜脈内注射により毒力比較試験に於ても兩製品共に毒力及び中毒症狀に殆んど差異を認めず、唯個々の家兎特有の體質により、多少抵抗力の強弱、症狀の變化あるのみなり。

第五章 結 論

1. 家兎角膜に就きての局所感覺麻痺作用に就きては兩者共に略同一にしてその優劣を認めず。
2. 南京鼠皮下及靜脈内注射家兎靜脈内注射につきても其の致死量兩者とも略同一なりき。

麥角代用藥類の製造(第一報)

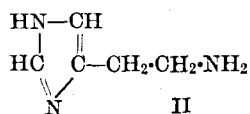
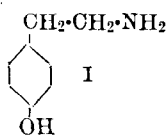
麥角有效成分パラオキシフェニルエチルアミン の製造(其一)

技 師 近 藤 龍
技 手 篠 崎 好 三

麥角 *Secale cornutum* は其由來極めて遠く支那に於ては已に古代より産科に使用したりといふ。而して其作用は専ら子宮の收縮を促し陣痛を振起するものにして、又内部器官の止血薬として應用す。

其有効成分は、輒近タンレー Tanret・クラフト Kraft・バージャー Barger 等諸氏の研究の結果殆ど解決を告げたるものの如し。然れども麥角有效諸成分は麥角の種類異なるにより甚だしく其配合の割合を異にするを以て麥角竝に其製劑の効力一定せざるは寧ろ當然と云ふを得べし。近時麥角主要有効成分の構造闡明せられ其合成的製造法の研究大いに行はれし以來夫等合成産品を原料とする諸製劑の市場に供給せらるゝもの多く是等製劑は其効力一定せる點より漸次賞用せられつゝあり。

而して麥角重要有効成分は *p*-オキシフェニルエチルアミン *p*-Oxy-phenyl-ethyl-amin(I) にして、其合成産品の鹽酸鹽はチラミン Tyramin, シストーゲン Systogen (ウテラミン Uteramin, トコシン Tokosin) 等の名を以て市場に供給せられ、又 *p*-オキシフェニルエチルアミンに第二の有効成分ベタアミノエチルグリオキサリン β -Aminoethylglyoxalin(β -イミダゾールエチルアミン [β -(Imidazolyl-4)-ethyl]-amin) (II)の少量を配したるものはテノジン Tenosin と稱して販賣せらる。



小宮等麥角代用藥の合成的製造研究を開始するに當り、先づ上述 *p*-オキシフェニルエチルアミンの製造法の解決

決焦眉の急なることに着目し之が製造方法を調査研究し略々其解決を得たるを以て次

に之を報告す。

抑々 *p*-オキシフェニルエチルアミンの製造法として報告せられたる主なるものは次の如し。

1. チロデン $\text{HO}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{CH}_2\cdot\text{CH}(\text{COOH})\cdot\text{NH}_2$ の脱炭酸作用に依て製す。即ちチロデンに酵素を作用せしむるか (Berthelot 及 Bertrand: Comptes rendus. 154, 1826 (1912); T. Sasaki: Biochem. Z. 59, 429 (1914)) 或はチロデンをグリセリン, フルオレン, チフェニルメタン等と加熱することにより得らるゝものにして最近には慶松博士の報告あり (F. Graziani: C. 87, I, 923 (1916); F. Ehrlich 及 P. Pitschimuka: Ber. 45, 1006 (1912); 慶松・山本: 薬学雑誌, 第 549 号, 946—950(昭和 2 年 11 月))。

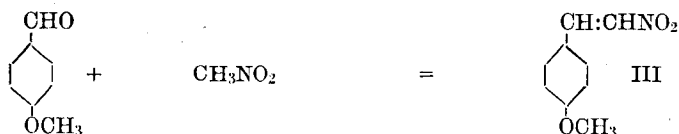
2. ベンチルチアニド (117g) をニトロ化して *p*-ニトロベンチルチアニド (收得量 100g) を製し, 之を錫及鹽酸にて還元して *p*-アミドベンチルチアニド (收得量理論量の 85%) となし次で *p*-オキシベンチルチアニド (收得量理論量の 70—80%) に變ず (R. Pschorr, O. Wolfes 及 W. Buckow: Ber. 33, 170(1900)). 次に之をナトリウム及びアルコホルにて還元し目的の *p*-オキシフェニルエチルアミンを製す (G. Barger: Soc. 95, 1123(1909)).

3. フェニルエチルアミンのアミド基をベンツォイル化或はアセチル化して之を保護したる後之をニトロ化してベンツォイル (或はアセチル)-*p*-ニトロフェニルエチルアミンとなし, 次に其ニトロ基を還元したる後水酸基に變じ *p*-オキシフェニルエチルアミンのベンツォイル (或はアセチル) 誘導體となし, 之を 20% 鹽酸或は 30% 硫酸にて處理し (140°) 目的の *p*-オキシフェニルエチルアミンとなす (G. Barger 及 G. S. Walpole: Soc. 95, 1720(1909)).

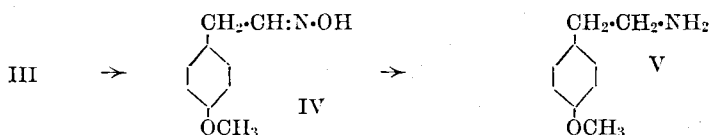
4. アニスアルデヒド (100g) と醋酸エチルエステルとをナトリウムを使用し縮合せしめたる後メチルアルコホル性カリにて處理し *p*-メトオキシフェニルアクリル酸 *p*-Methoxyphenylacrylsäure を製し次に之をナトリウムアマルガムにて還元し *p*-メトオキシフェニルプロピオン酸 (收得量 46g) となし其酸クロリド (收得量 30g) を經て酸アミド (收得量略定量的) となし其 27g をホフマン反應に依てアミンに變ず (收得量 8g). 尋で之をブロム水素酸 (比重 1.4) と加熱 (160°, 4時間) すれば *p*-オキシフェニル

エチルアミンを得(G. Barger 及 G. S. Walpole(Soc. 95, 1723(1909))).

5. アニスアルデヒド(45g)とニトロメタン(21g)とを縮合せしめて*p*-メトオキシ-*o*-ニトロステロール(III, 收得量 40g)となし



III 5g を先づ氷醋と亞鉛末にて還元し*p*-メトオキシフェニルアセトアルデヒドのオキシム(IV, 收得量 1.5—2.2g)となし, 次に之(IV, 6g)を氷醋とナトリウムアマルガムにてアミン(V)に還元す(收得量 鹽酸鹽として6g).



次に該アミン(3g)を無色のヨード水素酸(8cc, 20分間加熱)にて脱メチル化し*p*-オキシフェニルエチルアミン(收得量 2g)となす(K. W. Rosenmund: Ber. 42, 4778 (1909)).

以上を通覽するに*p*-オキシフェニルエチルアミンの製造法として比較的有利なる可きは5.法なり.

小官等は該合成法中ローゼンムンド氏の最も困難を感じたる*p*-メトオキシ-*o*-ニトロステロールより*p*-メトオキシフェニルアセトアルデヒドのオキシムに至る還元を電解に依て行ひ(藥學雜誌, 48, 1167(昭和3年)参照)容易に目的を達し得たるのみならず更に直接*p*-メトオキシフェニルエチルアミンに到達するを得たり. 收得量亦良好にして最初アニスアルデヒド25gを使用すれば*p*-メトオキシフェニルエチルアミン鹽酸鹽の純粹なるもの17.5gを得.

次に該*p*-メトオキシフェニルエチルアミンの脱メチル化に當りローゼンムンド氏(Ber. 42, 4779 参照)はヨード水素酸に依る法を推奨し特に鹽酸による脱メチル化反應は着色性物質の生成を免れずして反應成績體の精製困難なることを記載すれども小官等の研究に依れば稀薄なる鹽酸により良好の收得量を以て目的の*p*-オキシフェニル

エチルアミンを得たり。

實 験 之 部

p-メトオキシ-*ω*-ニトロステロール

アニスアルデヒド 25g 及びニトロメタン 12g を酒精 100cc に溶解し氷を以て充分冷却す。別に苛性カリ 14g をメチルアルコール 30g に溶解したる冷溶液を徐々に前記溶液中に注加し攪拌し、約30分を経たる後氷を浮べたる10%鹽酸中に少量づつ注入す。然る時は黄色結晶性沈澱を析出するを以て之を吸引濾別し酒精より再結晶す。得量(融點稍低きもの) 25g。

本品は黄色稜柱狀結晶にして、融點 88。熱アルコールには易溶なるも、冷時難溶、エーテル及びアセトンには比較的溶解し易し。

p-メトオキシフェニルエチルアミン

種々の條件を變更して *p*-メトオキシ-*ω*-ニトロステロールの電解還元を施行し其内最良の結果を擧げ得たる條件次の如し。

陰極に鉛板を用ひ、陰極液は 5% 鹽酸 200cc 及び酒精 60cc の混液を、又陽極液には 10% 稀硫酸を使用す。兩極液は素焼圓筒にて隔離し、陰極液の溫度を 55° に保ち之を強く攪拌しつゝ *p*-メトオキシ-*ω*-ニトロステロール 5g を少量宛加へ、電壓 12 ボルト、電流 5 アムペア (N.D. 5 アムペア) にて還元を行ふ時は約 2 時間にして物質全溶し溶液は無色となるを以て、液を酸性の儘エーテルにて洗滌し、之を減壓にて蒸發乾涸し、無水アセトンにて處理すれば無色、結晶性の純鹽酸鹽を得、之を加熱すれば 210° にて熔融(軟化)す。純アルコールより再結晶せるもの(無色鱗片狀結晶)亦同様なり。收得量 3.5g (ローゼンムンド氏は *p*-メトオキシフェニルエチルアミン鹽酸鹽の融點を 205 (Ber. 42, 4782 參照), バージャー氏は 206° (Barger & Walpole: Soc. 95, 1724 參照) と報告せり)。收得率 67.1% (粗製原料を使用せしに依り實際は之より多し)、電流收得率 60.3%。

p-メトオキシフェニルエチルアミンの脱メチル化

p-オキシフェニルエチルアミンの生成

最初ローゼンムンド氏記載の如くヨード水素酸にて脱メチル化を行ひ成績良好なり

しも、得たるヨード水素酸鹽よりアムモニアに依て鹽基を遊離せしめエーテルにて抽出する場合損失量割合に多かりし爲次に記載する如く *p*-メトオキシフェニルエチルアミン鹽酸鹽を少量の稀薄鹽酸にて處理しローゼンムンド氏記載に反し良好の成績を以て直接 *p*-オキシフェニルエチルアミン鹽酸鹽を捕捉し得たり。

但し此鹽酸による脱メチル化反應に於て、加熱溫度及時間、鹽酸の濃度及び使用量等著しく製品の純否竝に收得量に影響を及ぼすものにして、小官等の實驗範圍に於ては次記の條件を最良とす。

鹽酸鹽 2g に 15% 鹽酸 8g を加へ熔閉管中 160—170° に 4 時間加熱す。冷後析出せし結晶を濾別し、之をアルコールに溶解し少量の獸炭にて脱色し後之を濾別し濾液にエーテルを加へて放置すれば *p*-オキシフェニルエチルアミンの鹽酸鹽を析出す。收得量 1.2g.

斯くして得たる鹽酸鹽は無色、微細なる結晶にして、熔融點 268—269°、之を再び同様再結晶を繰り返すも融點の變化なし。

次に、先に *p*-オキシフェニルエチルアミン鹽酸鹽の結晶を濾去したる残りの水溶液は 1 度エーテルにて洗滌後苛性ソーダにてアルカリ性となし、再びエーテルにて洗滌し鹽化アムモニウムを加へてフェノール鹽基を析出せしめ多量のエーテルにて振盪抽出し、抽出液を水洗乾燥後乾燥鹽酸瓦斯を通ずるに無色微細の結晶析出す。融點 268—269°、收得量 0.1g.

依て *p*-メトオキシフェニルエチルアミン鹽酸鹽 2g より純 *p*-オキシフェニルエチルアミン鹽酸鹽の收得量は 1.3g にして、理論數の 70.3% に相當す。

次に *p*-オキシフェニルエチルアミン鹽酸鹽をアムモニアに依て分解し得たる遊離アミンはエーテルより再結晶するに無色微細の結晶となる。融點 160° にして、ローゼンムンド氏の製品の融點と同一なり。

麥角代用藥類の製造 (第二報)

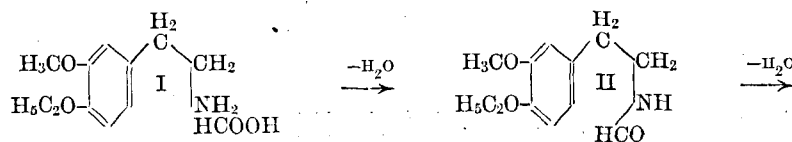
イソヒノリン系藥品 (其一)

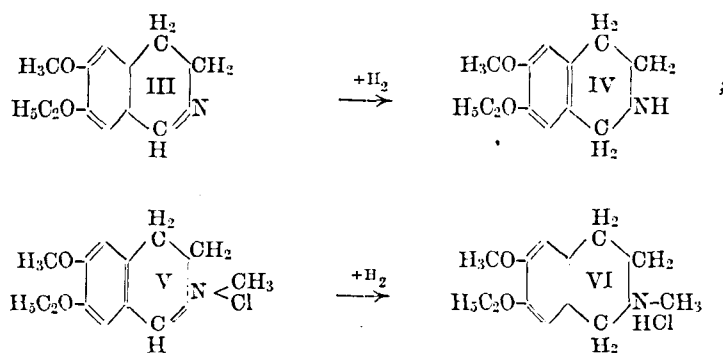
6-メトオキシ-7-エトオキシ-3,4-チヒドロ- イソヒノリン竝に其誘導體の合成

技 師 近 藤 龍
囑 託 田 中 振 爾

天然アルカロイド中、例へば阿片アルカロイド、ヒドラスチスアルカロイド、コリダリスアルカロイド、グラウチン及デセントリン、近くは防已科各植物より得らるるアルカロイド等の如くイソヒノリン核を有するもの甚だ多く、而も夫等アルカロイドの多くは著しき生理作用を有す。而して就中最も簡單なる構造を有し比較的容易に合成的に製出し得るものは阿片アルカロイド中のヒドロコタルニン、ナルコチンの分解成績體たるコタルニン、ヒドラスチン竝にベルベリンより得るヒドラスチニン等にして夫等コタルニン類似化合物の鹽酸鹽は子宮緊縮作用強く子宮鎮靜藥及び止血藥として用ひらる。小官等はベンツアルデヒド誘導體を原料としてイソヒノリン誘導體を合成し、其生理作用を比較す可く本研究を開始せり。

而して本報告に於ては 3-メトオキシ-4-エトオキシ-1-[1²-アミドエチル]-ベンツォール〔β-フェニルエチルアミン類の製造法 (本彙報竝に藥學雜誌, 48, 1166 (昭和3年)) の報告参照〕より出發し次式に従ひ6-メトオキシ-7-エトオキシ-3,4-チヒドロイソヒノリン (III) 竝に其誘導體を合成せり (Ann. 395, 293 (1913); 藥學雜誌, 48, 327 (昭和3年) 参照)。





合成し得たる諸化合物の主なる性質次の如し。

1. 3-Methoxy-4-aethoxy-1-[1^β-amidoethyl]-benzol 蟻酸鹽(I): 融點約 118°.
2. Ameisensäure-(β-(3-methoxy-4-aethoxy-phenyl)-ethyl)-amid(II): 融點 86.5°, 無色柱狀結晶.
3. 6-Methoxy-7-aethoxy-3,4-dihydroisochinolin (III): 融點 86-87°, 無色の結晶.
4. 同 鹽酸鹽: 分解點 202°, 無色鱗片狀結晶.
5. 同 白金複鹽: 分解點 202°, 橙色針狀結晶.
6. 同 メチルメトスルファト: 融點 118-125°, 微黄色柱狀結晶, 苛性アルカリに依て容易に 6-Methoxy-7-aethoxy-3,4-dihydro-isochinolin にかへる.(Ann. 395, 322 (1913) 参照).
7. 同 ヨードメチラト: 融點 168°, 黄色針狀結晶.
8. 同 クロルメチラト(V): 融點約 137° (真空エキシカートル中 2 ヶ月放置せるもの), 淡黄色結晶.
9. 同 クロルメチラト白金複鹽: 分解點 211°, 帶赤黄色結晶性沈澱.
10. 同 メチルヒドロキシド: 融點 119-120°, 無色骰子形結晶.
11. 6-Methoxy-7-aethoxy-tetrahydroisochinolin (IV): 無色の結晶.
12. 同 鹽酸鹽: 融點 266-267°, 無色光輝ある鱗片狀結晶.
13. N-Methyl-6-methoxy-7-aethoxy-tetrahydroisochinolin (VI): 融點 64-64.5°, 無色針狀結晶.
14. 同 鹽酸鹽: 融點 227-228°, 無色結晶性細末.

實 驗 之 部

蟻酸-〔β-(3-メトオキシ-4-エトオキシ-フェニル)-エチル]-アミド

3-メトオキシ-4-エトオキシ-1-(1²-アミドエチル)-ベンツォール¹蟻酸鹽にナトロン
 滴液を加へ遊離せしめたるアミンをエーテルにて振出し、燒芒燒にて乾燥後、エーテ
 ルを溜去、残渣に計算量の蟻酸を加へ蟻酸鹽を製す。融點 約 118°。

次に該蟻酸鹽を試験管中、180-200° に加熱すれば水蒸氣を發生す。約 1 時間同溫度
 を保持すれば反應終了するを以て冷後、反應成績物をクロロフォルムに溶解し、1 度稀
 鹽酸にて洗滌し、水洗、乾燥の後、溶媒を溜去すれば結晶を析出す。之を純アルコ
 ホルより再結晶し精製す。得量：遊離アミン 7.2g より 7.9g。

本品は無色、柱狀結晶にして融點 86.5°、クロロフォルムに易溶、多量のエーテルに溶
 解し、水にも少量溶く。

分 析

物 質	0.1057g	CO ₂	0.2499g	H ₂ O	0.0717g	C%	64.48	H%	7.59
	C ₁₂ H ₁₇ O ₃ N として理論數					C%	64.57	H%	7.62

6-メトオキシ-7-エトオキシ-3,4-チヒドロイソキノリン

前記フォルミル化合物 3g, 金屬ナトリウムにて乾燥せるトルオール 15cc, フォスフォ
 ルオキシクロリド 12cc を上端にクロルカルチウム管を附したるアセチルコルベンに
 入れ油浴中 105° 附近に約 1 時間加熱す。然る時はクロル水素瓦斯の發生止熄するに至
 るを以て之を冷却し、石油エーテルを加へて攪拌し長時間放置後石油エーテル層を去
 り、更に石油エーテルにて前同様洗滌を繰り返さば初め飴狀なりし物質漸次に結晶化
 す。

次に該結晶塊を水に溶解し、エーテルにて洗滌後、炭酸ソーダ溶液を加へてアルカ
 リ性となし、遊離せるアミンをエーテルにて抽出し、燒芒硝にて乾燥、獸炭にて脱色
 し、溶媒を溜去すれば暫時にして殘留物結晶化するを以て、之をアルコールより再結
 晶す。

本品は融點 86-87°、無色の結晶にして、クロロフォルム及びベンツォールに溶解し、
 大量のエーテルにも可溶、リグロインに不溶なり。

分 析

物質	0.1270g	CO ₂	0.3256g	H ₂ O	0.0829g	C%	69.92	H%	7.30
C ₁₂ H ₁₅ O ₂ N として理論数						C%	70.24	H%	7.31

a. 鹽酸鹽:

上述鹽基をエーテルに溶解し之に乾燥クロル水素瓦斯を通導して製す。之を純アルコールより再結晶すれば無色鱗片狀結晶となり、分解點 202°を示す。本鹽酸鹽の收得量はフォルミル化合物より計算せし理論量の 87% なり。

分 析

物質	0.1157g	AgCl	0.0686g	Cl%	14.67
C ₁₂ H ₁₅ O ₂ N·HCl として理論数				Cl%	15.00

b. 白金複鹽:

常法に依て製し之を稀薄アルコールより再結晶す。本品は橙色針狀結晶にして、分解點 202° なり。

分 析

物質	0.0092g	Pt	0.0236g	Pt%	23.79
(C ₁₂ H ₁₅ NO ₂ ·HCl) ₂ ·PtCl ₄ として理論数				Pt%	23.83

c. メチルメトスルファト:

鹽酸鹽 4g を水 25cc に溶解し、10% 苛性ソーダ溶液を滴加して弱アルカリ性となし之にヂメチル硫酸 7g を加へ、1 時間半振盪し、後之をエーテルと共に振盪し過剰となり残留せるヂメチル硫酸を去り、次に炭酸ソーダにて中和し再びエーテルにて洗滌す。

斯くして得たる水溶液をクロロフォルムにて繰り返し振盪抽出し、クロロフォルム抽出液は合して燒芒硝にて乾燥し、獸炭にて脱色し、溶媒を溜去し結晶を析出せしめ、アミルアルコールより再結晶す。

本品は微に黄色を帯びたる柱狀結晶にして融點 118-125°, 水, クロロフォルム, アルコール等に易溶なり。

本物質は硫黄を含むを以て便宜上其分析を行はざるも、其濃厚水溶液に過剰量のヨードカリウムを加へて得たる物質が次項に述ぶる 6-メトオキシ-7-エトオキシ-3,4-ヂヒドロイソキノリン-ヨードメチラトに一致したるより觀れば、本物質は鹽基のメチルメトスルファトなること疑ひなし。

次に本物質 1g を 10cc の水に溶解し、氷水にて充分冷却したる 30% 苛性カリ溶液 10cc 中に滴加振盪するに、暫くにして油状物質を析出するを以て、之をエーテルにて振盪抽出し、其性状を検するに全く 6-メトオキシ-7-エトオキシ-3,4-デヒドロイソヒノリンに一致す。次に前記條件の 30% 苛性カリ溶液に代ふるに 15% 苛性カリ溶液を用ふるも結果は前と同様なり。

d. ヨードメチラト:

遊離鹽基に計算量の 2 倍のヨードメチルを加へ攪拌するに直に黄色の結晶となるを以て、之をメチルアルコールより再結晶す。得量理論數の 89%。

本品は黄色針状結晶にして、融點 168°, 稀薄アルコールによく溶解す。水にも可溶。

分析 (80°にて恒量を得たる物質に就てカリウス氏法によりヨードを定量す)

物質	0.1154g	AgJ 0.0780g	J% 36.54
$C_{13}H_{15}O_2NJ$ として理論數			J% 36.59

e. クロルメチラト:

前記 ヨードメチラトの水溶液に新たに沈澱せしめたるクロル銀を加へ攪拌し製す。反應混合物よりハロゲン化銀を除去し、一度エーテルにて洗滌後、減壓にて水分を蒸發し濃縮後、エキシカートル中に放置して結晶を析出せしむ。得量略々理論的なり。

本品は淡黄色の結晶にして、之を真空エキシカートル中 2 ヶ月間放置したるものは融點約 137°を示す。

f. クロルメチラトの白金複鹽:

常法に依て製しアルコールより再結晶す。帶赤黄色結晶性沈澱にして、分解點 211°。

分析

物質	0.1025g	Pt 0.0238g	Pt% 23.22
$(C_{12}H_{16}O_2N \cdot CH_3Cl)_2 \cdot PtCl_4$ として理論數			Pt% 23.05

g. メチルヒドロオキシド:

ヨードメチラトの水溶液に新たに沈澱せしめたる酸化銀を加へてよく振盪し、濾過後クロロフォルムにて振盪抽出し、抽出液を燒芒硝にて乾燥後、溶媒を溜去す。残渣は熱ベンツォールにて抽出し獸炭にて脱色後溶媒を殆ど溜去し結晶を析出せしむ。

本品は無色骰子形結晶にして、融點 119-120°。

6-メトオキシ-7-エトオキシ-テトラヒドロイソヒノリン

6-メトオキシ-7-エトオキシ-3,4-デヒドロイソヒノリン鹽酸鹽 1g を少量の水に溶解し、1% クロルパラヂウム溶液 3cc 及び活性炭少量を觸媒として接觸還元を行ふに1時間半に約 90cc の水素を吸収す (原鹽基鹽酸鹽 1 分子に付 2 原子の水素を附加するものとしての理論數 92.9cc). 次に一度濾過し、濾液を苛性ナトロンにてアルカリ性となしエーテルにて振盪す。抽出液より溶媒を溜去すれば結晶を析出するを以て之をアルコールより再結晶す。

アルコールより精製したる鹽基を減壓, 80 附近にて乾燥したるものは融點 115-132° を示し、一見不純の如く見ゆれども、之を次項に示すが如くにして其鹽酸鹽となすに融點 266-267°, 無色鱗片狀結晶となり、又該結晶の母液に溶存する鹽基を同様にして鹽酸鹽となすも全く同一の性状を示す。恐らく該鹽基は尙微量の水を含有し居たるならむも尙引續き乾燥せむとすれば漸次分解の徵あり。

鹽 酸 鹽:

上述鹽基を乾燥エーテルに溶解し、之に乾燥クロル水素瓦斯を通じて製す。6-メトオキシ-7-エトオキシ-3,4-デヒドロイソヒノリン鹽酸鹽 1g よりの收得量 0.75g.

本品は無色、光輝ある鱗片狀結晶にして、融點 266-267°, リーベルマン氏ニトロゾ反應顯著なり。

分 析

物質	0.1125g	AgCl	0.0668g	Cl%	14.69
		$C_{12}H_{17}O_2N.HCl$	として理論數	Cl%	14.81

N-メチル-6-メトオキシ-7-エトオキシ-テトラヒドロイソヒノリン

6-メトオキシ-7-エトオキシ-3,4-デヒドロイソヒノリン-クロルメチラト 2g を少量の水に溶解し、1% クロルパラヂウム溶液 5cc 及び活性炭少量を添加し接觸還元すれば2時間にして約 175cc の水素を吸収す (2 原子の水素を消費するものとして計算量 175cc). 後濾過し、苛性ソーダにて微アルカリ性となし、析出物を濾別し、濾液に更に苛性ソーダ溶液を加ふるに無色の沈澱を生ず。之をエーテルにて抽出し、水にてよく洗滌し、乾燥後、エーテルを溜去すれば結晶を析出するを以て、之をエーテルより再結晶す。

本品は無色, 針狀結晶にして, 融點 64-64.5° なり.

分 析

物質	0.1091g	CO ₂	0.2815g	H ₂ O	0.0822g	C%	70.37	H%	8.43
		C ₁₃ H ₁₉ O ₂ N	として理論數			C%	70.59	H%	8.59

鹽 酸 鹽:

鹽基を乾燥エーテルに溶解し, 乾燥クロル水素瓦斯を通じて製す. 6-メトオキシ-7-エトオキシ-3,4-デヒドロイソキノリン-クロルメチラト 2g よりの收得量 1.64g.

本品は無色, 結晶性細末にして, 融點 227-228° なり.

アトキシール及びアルザセチンの製造試験成績

技 師 近 藤 龍
技 生 原 重 雄

(一) アトキシール

アトキシール Atoxyl 即ち *p*-アミドフェニール-アルヂン酸ナトリウムはソアミン Soamin, アルザニラト Arsanilat, トリポキシル Trypoxyl 等の別名を有し砒素製劑中毒性頗る弱く亞砒酸のそれに比すれば $\frac{1}{40}$ なりと稱せらる。

而して本品はトリパノゾーマ, プラスモヂウム, スピロヘーテ等に因する諸疾患に用ふるに能く其病原體たる細菌を滅殺する力あり。故に特に睡眠病, マラリア, 徴毒等に對し卓效を有す。只往々にして中毒症殊に視神經の萎縮に伴ふ失明を來すことあり, 使用上の注意を要す。

p-アミドフェニールアルヂン酸即 *p*-アルザニル酸を最初に得たるは Béchamp(Compt. rend. Acad. Sciences, 56, I, 1172(1863))にして, 其後Adler, Benda 及 Kahn(O. Adler 及 R. Adler: Ber. 41, 932(1908); L. Benda 及 R. Kahn(Ber. 41, 1674, 2370(1908)) 等の報告あり。

而して該酸はアニリンと砒酸とより水を放出して生成するものなれば, 其生成には可成の高温度を必要とするも, 同時に酸化劑たる砒酸はアニリンに作用してアニリン色素を生ずるのみならず, 砒酸を過剰のアニリンと加熱すれば *p*-アルザニル酸以外に *p, p'*-ジアミドフェニールアルヂン酸 *p, p'*-Diamido-diphenylarsinsäure

$\text{H}_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{AsO}(\text{OH})-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NH}_2$ を生じ (L. Benda: Ber. 41, 2367(1908); F. L.

Pyman 及 W. C. Reynolds(C. 79, II, 781(1908)) 其收得量を減ずるものなれば, 本品の製造は相當困難なり。

小官等はアニリンと砒酸との量の割合, 加熱温度の高低竝に加熱時間の長短, 脱水劑の添加等種々製造上の條件を變じて其製造を行ひたる結果次記の法良好なるを認め

たり。

1. *p*-アルザニル酸の製造

砒酸(結晶水含有) 151g(1分子量)にアニリン 93.1g(1分子量)を加へ乳鉢にてよく磨り合せたる後、之を110°の温を施して乾燥し、粉碎し、硝子圓筒内に入る。其圓筒の蓋には三孔を穿ち、其中央孔には攪拌装置を、一孔には分液漏斗を、他の一孔には冷却器を備へたる硝子誘導管を設備す。

圓筒内には別にアニリン 93.1gを加へてよく混和し、圓筒下部を油浴内に埋め加熱し始めれば浴温約170°(内容物約140°)に至り反應混合物液化し始め流動性となるを以て激しく攪拌し浴温約200°(内容物約170°)に上昇せしむ。

然る時は反應激しく生起し發生せる水蒸氣は蓋に附屬する硝子誘導管より溜出し去るも、同時にアニリンも溜出するを以て分液漏斗より新らしきアニリンを滴加して其減量を補ふ。斯くして約3時間を経れば器壁に近き部分より物質流動性を失ひ始むるを以て茲に於て加熱を止む。

圓筒内容物は冷却固化するに先だち乳鉢中に移し、冷後破碎し、400ccの水を加へ次で50%苛性ソーダ溶液を少量づゝ加へて弱アルカリ性となす。溶液は分液漏斗に移しエーテルにて洗滌し次でアニリンを加へ振盪すれば傍生せるアニリン色素の殆ど全部は之に移行す。次に再び少量のエーテルにて殘存せるアニリンを洗滌し去り、次で鹽酸にて中和したる後石灰乳(或は苛性バリット)にて砒酸及び亞砒酸を不溶性鹽として沈澱せしめ濾別す。濾液は再び鹽酸にて中和し、減壓にて濃縮後一夜放置すれば美麗なる無色針狀結晶を析出す。是れ粗製アルザニル酸にして得量120g、砒酸よりの理論量の55.3%なり。

2. アトキシールの製造

粗製アルザニル酸120gを成る可く少量の10%苛性ソーダ溶液に溶解して微弱アルカリ性を呈せしめ、一度濾過し、酒精を加へてアトキシールを析出せしめ、一夜放置後濾別し酒精にて洗滌す。次で再び同様方法に依て再結晶し精製す。得量79.5g、理論量の43.7%。

先に粗製アルザニル酸を濾去したる濾液は減壓にて更に濃縮し苛性ソーダを加へて

弱アルカリ性となし酒精を加ふる時はアトキシール及び食鹽を析出するを以て、之を濾別し、酒精にて洗滌後、最初 60° 前後、最後に 100° にて乾燥しメチルアルコールにて温浸し、溶媒を溜去後、水及び酒精より再結晶す。斯くして得たる純アトキシールの得量 4g なり。

水分並に砒素の定量： 水の含量 27.19% にして 5 分子の結晶水(計算數 27.37%) に相當し、砒素の含量 22.59% にして理論數 22.77% に一致す。

(二) アルザセチン

アルザセチン Arsazetin 即ち アセチル-*p*-アミノフェニルアルチン酸 ナトリウム Azetyl-*p*-aminophenylarsinsäures Natrium, Natrium acetylarsanilicum は前記アトキシールのアセチル化に依て得られ、アトキシールよりも一般に毒性少く現行獨逸藥局方に掲載せらる。而してアトキシール溶液は加熱に堪えざるも、本品の水溶液は加壓下 130° に加熱し消毒するを得。

本品の用途はアトキシールと同様睡眠病に用ひらるる外、微毒にも效あり、又悪性貧血にも用ひらる。

次に本品の製造方法としては種々あれども、小官等はエールリッヒ及びベルトハイム(P. Ehrlich 及 A. Bertheim: Ber. 40, 3296(1907))の法良好なるを認め次の如く施行せり。

1. アセチル-*p*-アミノフェニルアルチン酸の製造

アトキシール 50g の結晶水を去り、之に無水醋酸 90cc を加へアセチルアルコール中緩かに振盪する時は發熱し反應し内容結晶粥に變ず。後 50° の温を有する水浴内に置き時々振盪しつゝ 2 時間を経たる後 30% 鹽酸 80cc 及び水 500cc の混液中に注入す。然る時は光輝ある結晶を析出するを以て一夜放置後吸引濾取し、水、酒精及びエーテルにて順次に洗滌し、次で 100° に加温し乾燥す。得量 34.3g, 理論數の 87.1% (平均數)。

2. アルザセチンの製造

前記の如くにして製したるアセチル-*p*-アミノフェニルアルチン酸 30g に計算量より稍少き 2.5-*n* 苛性ソーダ溶液(41cc)を加へ 30—40° の温を施して溶解し、更に苛性ソーダ溶液を滴加し中和し、一度濾過し放置する時は美麗なる無色、針狀結晶を析出す。

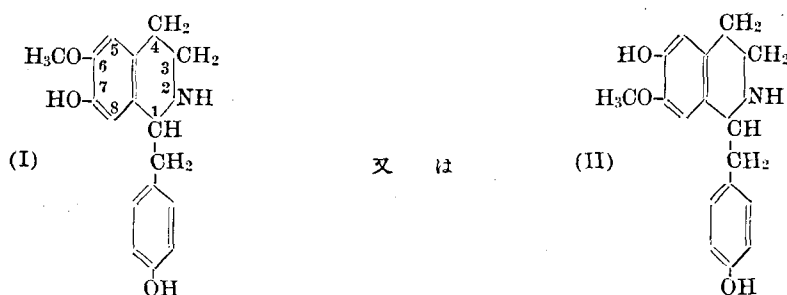
得量 33g, 理論数の 76.7% (平均数). 本品の結晶水の含量は 24.17% にして 5 分子の結晶水(理論数 24.27%)に相当し, 砒素の含量 19.93%(理論数 20.20%)なり.

衡州鳥薬のアルカロイド コクラウリンの研究 (第四報)

技 師 近 藤 龍

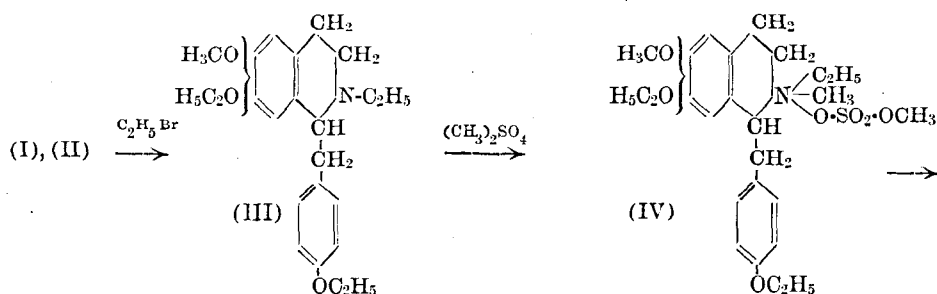
本研究は小官が東京帝國大學薬學科教室薬化學教室に於て近藤教授の指導の下に行ひ來りしもの経緯にして、同教授の懇篤なる教示を得たり。

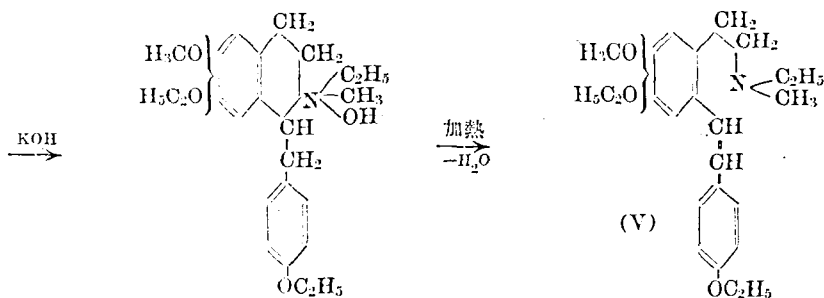
小官は前報〔薬學雜誌, 48, 524—537 (昭和3年)〕に於てコクラウリンの構造として次式を呈出せり



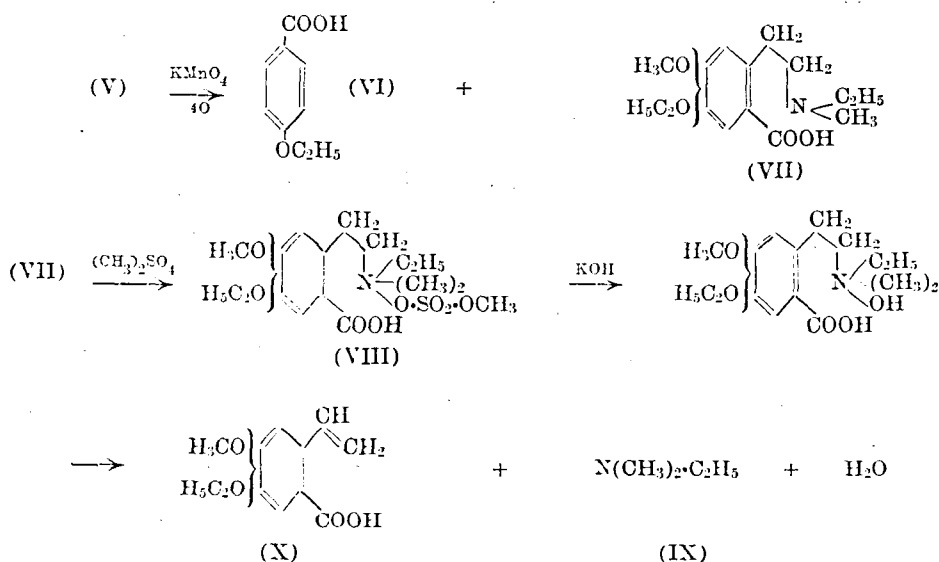
其後未解決にあるテトラヒドロイソキノリン核附屬の -OH基の位置確定に努力し、其7なる位置を占むること、従つて又コクラウリンの構造は I 式に外ならざることを闡明し得たるを以て茲に之を報告せむとす。

著者が本研究に於て行ひし要領は、先づコクラウリン(I, II)をブロムエチルに依てエチル化しトリエチルコクラウリン(III)を製し、次でデメチル硫酸を作用せしめて其メチルメトスルファート(IV)となし、其苛性カリに依る分解を行ひメチン鹽基(V)を得たり。

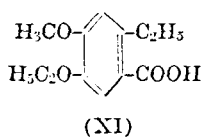




次に該メチン鹽基(V)を冷時アセトン・水溶液に於て過マンガン酸カリにて酸化すれば、酸化成績體中エーテル可溶の酸として α -エトオキシ安息香酸(VI)を捕捉し他方の酸化成績體はアミノ酸(VII)となり水溶液中に溶存し抽出困難なるを以て溶液を濃縮後ヂメチル硫酸と振盪してメチルメトスルファト(VIII)となし、之に直に苛性カリを溶入し加熱分解せしむれば揮發性アミンとしてエチル・ヂメチル・アミン(IX)を證明し同時に酸としてメトオキシ・エトオキシ・ベンズニール安息香酸(X)を捕捉し得たり。



而してメトオキシ・エトオキシ・ベンズニール安息香酸はパラヂウム-炭を用ひ接觸還元を行ふに容易に2原子に相當する水素を吸収しメトオキシ・エトオキシ・エチル安息香酸となる。



本化合物は無色、微細なる結晶(水より)又は柱狀結晶(水及びアセトンより)をなし、融點 137.5—138.5°、試に融點 137.5 の

3-エトキシ-4-メトキシ-6-エチル-安息香酸 (XI, 次の報告参照) と混融するに 137.5—138° にて熔融し兩者同一物なること疑なし。

結 論

上述分解反應の結果 3-エトキシ-4-メトキシ-6-エチル-安息香酸を得たる事實よりコクラウリンのテトラヒドロイソキノリン核附屬の-OH基の位置は7なること明かとなり従つてコクラウリンの構造にはI式を採用す可きものとす。

尙上述反應中製出せる新物質次の如し。

1. Triaethyl-coclaurin $C_{23}H_{31}NO_3$ (III).
 - a. 鹽酸鹽 $C_{23}H_{31}NO_3 \cdot HCl$: 乾燥品の融點 162°, 無色, 束針狀結晶(水より)。
 - b. 白金複鹽 $(C_{23}H_{31}NO_3 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$: 融點 130—131°, 147° より分解, 黄色, 小針狀晶(水より)。
 - c. メチルメトスルファト (IV): 融點 122°, 無色, 針狀結晶(水より)。
 - d. クロルメチラト白金複鹽 $(C_{23}H_{31}NO_3 \cdot CH_3Cl)_2 \cdot PtCl_4$: 熔融點約 175°, 黄色, 結晶性沈澱。
2. Triaethyl-methyl-coclaurimethin (V): $\alpha_D = \pm 0^\circ$.
 - a. 白金複鹽: 100° にて結晶水を放ち, 190° 頃に到り分解, 黄色沈澱。
3. 3-Aethoxy-4-methoxy-6-vinyl-benzoessäure $C_{12}H_{14}O_4$ (X): 融點 165°, 無色, 針狀又は粒狀結晶。
4. 3-Aethoxy-4-methoxy-6-aethyl-benzoessäure $C_{12}H_{16}O_4$ (XI): 無色, 微細結晶(水より)又は柱狀結晶(アセトン・水より), 融點 137.5—138.5°。

實 験 の 部

A. トリエチル-コクラウリン (III)

鹽酸コクラウリン 6g を苛性カリ 8g の濃厚水溶液に溶解し水素氣流中減壓下に蒸發乾涸せしめ, 之にブロムエチル 20g 及純アルコール 10cc を加へ還流冷却器下に約 2 時間加熱沸騰せしむ。後アルコール及び過剰のブロムエチルを溜去し, 之に水 100cc を加へ(水溶液はアルカリ性反應を呈す), エーテルにて振盪抽出す。

エーテル抽出液は水洗, 乾燥後之に乾燥鹽酸瓦斯を通ずるに白色結晶を析出するを

以て之を濾取す。融點 162° ，收得量約 6g.

a. トリエチルコクラウリン鹽酸鹽：

前記の如くにして得たる鹽酸鹽を水より再結晶せしむれば無色，束針狀結晶となり，之を 100° にて恆量を得しめたるものは最初と同様融點 162° を示す。

分析

物質	0.1720g	AgCl	0.0623g	Cl%	8.95
$C_{23}H_{31}NO_3 \cdot HCl$ として理論數				"	8.74

旋光度測定

物質 0.1510g を水に溶解して 10cc となし 1dm の管， 29° にて $\alpha_D^{29} = + 0.01^{\circ}$
 $\therefore [\alpha]_D^{29} = + 0.66^{\circ}$

b. トリエチルコクラウリン：

前記純鹽酸鹽を水に溶解し，苛性ソーダにてアルカリ性となし遊離せしアミンをエーテルにて振盪抽出し，之を乾燥，獸炭にて處理し，エーテルを溜去すれば殆ど無色の粘稠物を残留す。之を永く真空エキシカートル中に放置するも固結せず，其他種々取扱ふも未だ結晶せしむるを得ず。

c. 白金複鹽：

常法に依て製し，水より再結晶す。黄色，微細針狀結晶にして，融點 $130-131^{\circ}$ ， 147° より分解を始む。 100° にて恆量を得しめ分析す。乾燥品は吸濕性著し。

物質	0.2407g	Pt	0.0405g	Pt%	16.83
$(C_{23}H_{31}NO_3 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$ として理論數				"	17.00

d. 金複鹽：

金複鹽を生ずるも精製困難なり。

e. メチルメトスルファート (IV)：

鹽酸鹽 4g を水 30cc に溶解し，苛性ソーダ溶液を加へて鹽基を遊離せしめ，ヂメチル硫酸 10cc を加へ約 1 時間振盪したる後，エーテルにて過剰となり残留せるヂメチル硫酸を溶去し，炭酸ソーダにて弱アルカリ性となし，再びエーテルにて洗ひたる後放置するに漸次に結晶析出し一夜の後には全液結晶粥に變ず。之を濾取し，水より再結晶す。收得量略々理論的なり。本品は無色，針狀結晶にして，融點 122° を示す。

f. クロルメチラトの白金複鹽：

純メチルメトスルファートの濃厚水溶液を鹽酸にて酸性となし之に鹽化白金溶液を加ふれば黄色結晶性沈澱を生ずるも再結晶困難なり。依て之を充分水洗し、長時 60—70°にて乾燥し恆量を得しめ分析す。融點約 175° (其以前に收縮す)。

物質	0.1063g	Pt	0.0173g	Pt%	16.27
		(C ₂₃ H ₃₁ NO ₃ ·CH ₃ Cl) ₂ ·PtCl ₄ として理論數		"	16.59

即ちクロルメチラートの白金複鹽なること明なり。

g. クロルメチラートの金複鹽:

金複鹽を生ずるも取扱困難なり。

B. トリエチルコクラウリン-メチルメトスルファートの苛性カリに依る分解

トリエチル-メチル-コクラウリメチン(V)の生成

トリエチルコクラウリン-メチルメトスルファート 4g に 30% 苛性カリ溶液 40g を加へ石綿付金網上に小火焰を以て熱するに最初全液乳濁せるもの 2—3 時間にしてコルベン底部に油層を形成し上液清澄となるを以て、之を硫酸にて酸性となし油狀鹽基を溶解し、エーテルにて振盪洗滌したる後、再び苛性ソーダにてアルカリ性となし、析出せる油狀體を醋酸エチルエステルにて振盪抽出す。次に抽出液より溶媒を溜去すれば微に褐色を帯びたる粘稠油狀體を残留す。其量約 3g.

本鹽基は稀薄なる鹽酸竝に醋酸を加ふるも其鹽類を形成せず。之に反し硫酸には容易に溶解す。本鹽基竝に其鹽類は未だ結晶として取出すを得ず。上記鹽基を稀硫酸に溶解し醋酸エチルエステルにて洗滌後、遊離せしめ、醋酸エチルエステルにて抽出し、乾燥、獸炭にて脱色し、溶媒を溜去し、真空エキシカートル中にて恆量を得しめたる殆ど無色の物質を採り試みに其旋光度を検するに $\alpha_D^{25} = \pm 0^\circ$ (物質 0.2391g, 溶媒純アルコール 10cc, 管長 1dm, 溫度 28°).

次に本鹽基を少量の濃鹽酸に溶解し鹽化金溶液を加ふれば直に還元さる。之に反し鹽化白金溶液を加ふれば黄色結晶性の沈澱を生じ、之を採取し其融點を検するに 100°にて其結晶水を放ち 190°前後に到り分解す。之を乾燥せむとすれば低温にて漸次に分解し従つて分析するを得ず。

ピクラートの製出また困難なり。

而して本メチン鹽基の構造は其旋光性なきのみならず之を次條に示す如く過マンガン酸カリウムにて酸化すれば理論量に近き *p*-エトオキシ安息香酸を得ることにより V の構造を有すべきこと推定に難からず。

C. トリエチル-メチル-コクラウリメチン (V) の過マンガン酸

カリウムによる酸化

p-エトオキシ安息香酸(VI)及びアミノ酸(VII)の生成

トリエチル-メチル-コクラウリメチン 1g を採り計算量(中性鹽製出の)の硫酸を加へて溶解し、更に水 50cc 及びアセトン 100cc を加へ、周圍より氷と鹽とにて冷却し又盛に攪拌しつつ 0.5% 過マンガン酸カリ溶液 280cc を約 2 時間を費して滴加し後亞硫酸瓦斯を通じて生成したる二酸化マンガンを溶解し、エーテルにて振盪抽出す。抽出液を A, 殘液を B とす。

抽出液 A は水洗、乾燥後獸炭にて脱色し、溶媒を溜去するに結晶性殘渣を得。微にアニスアルデヒド類似の香氣を放つ。收得量 0.36g.

該結晶性殘渣は之をアルコールより再結晶するに無色、長さ板狀結晶となり融點 198—199° を示す。本物質は熱湯にも僅に溶解するに過ぎず。

分析

物質	0.1135g	CO ₂	0.2707g	H ₂ O	0.0635g	C%	65.05	H%	6.22
C ₉ H ₁₀ O ₃ として理論數						"	65.06	"	6.02

即ち融點竝に分析數は理論上考へ得べき *p*-エトオキシ安息香酸に近し。

依て別に *p*-オキシ安息香酸を採り苛性カリの存在の下に 120° に於てヨードエチルを作用せしめ無色油狀の *p*-エトオキシ安息香酸エチルエステル(沸點 275°)を製し之をカリ滴液と加温して加水分解し次でアルコールより再結晶して得たる融點 198—199°, 無色、長板狀の *p*-エトオキシ安息香酸〔Ann. 141, 254(1867) 參照。文獻には融點 195° とあり〕と前記著者の得たる融點 198—199° の酸とを混融するに 198—199° にて熔融し兩者同一物なるの確證を得たり。

従つて前記アニスアルデヒド様香氣を有する痕跡の物質は *p*-エトオキシベンツアルデヒドに外ならず。

D. アミノ酸(VII)のホフマン氏分解

エトオキシ-メトオキシ-ヴィニール-安息香酸(X)及びエチル-
チメチルアミン(IX)の生成

前條の殘液Bは炭酸ソーダにてアルカリ性となし析出したる炭酸マンガンを去り、之を濃縮して約50ccとなし、稀硫酸を加へて略々中和し、一度濾過し、之にチメチル硫酸10ccを加へて約1時間振盪し、後残留せるチメチル硫酸をエーテルにて洗ひ去り、直に30gの苛性カリを加へ石綿付金網上小火焔にて熱するに暫時にして揮發性アミンを發生し始むるを以て、之を稀鹽酸中に捕集す(鹽酸溶液C)。約4-5時間を経て揮發性アミンの發生止熄するに至り之を冷却し、水にて稀釋し、エーテルにて洗滌後、鹽酸にて酸性となし、クロロフォルムにて振盪し析出したる酸を抽出す。クロロフォルム抽出液は水にて洗滌後燒芒硝にて脱水し、溶媒を殆ど溜去するに冷後結晶を析出するを以て、之をクロロフォルム又はアセトンより再結晶す。

本品は無色、針狀又は粒狀結晶にして、融點 165° 、炭酸ソーダ溶液に發泡して溶解し又冷時過マンガ酸カリウム溶液を瞬時に脱色す。クロロフォルム、アセトン及び醋酸エチルエステルには甚だ溶解し易く、エーテル、メチルアルコール及びエチルアルコールにも易溶なり。分析數次の如し。

物質	0.0648g	CO ₂	0.1540g	H ₂ O	0.0385g	C%	64.81	H%	6.60
		C ₁₂ H ₁₄ O ₄ として理論數				"	64.86	"	6.31

即ち分析數理論上豫想し得らるる如きエトオキシ-メトオキシ-ヴィニール-安息香酸(X)のそれに一致す。

次に前記揮發性アミンの鹽酸溶液Cは一度エーテルにて洗滌後、之を苛性ソーダにてアルカリ性となし遊離せるアミンを直に再び稀鹽酸中に捕捉す。

該鹽酸溶液は水溶上に蒸發乾涸せしむるに無色、潮解性の結晶性殘渣を得。依て之に10%鹽化金溶液を加へて金複鹽を製出し濾過後少量の溫湯に溶解し再結晶す。

本品は黄色、苔狀結晶にして、溫湯に易溶、冷水にも可なり溶解す。結晶水を含まず。其融點は加熱度の遲速により幾分動搖するも急速に加熱すれば 220° を示し、同時に少しく發泡す。 100° にて乾燥し分析す。

物質	0.1574g	Au	0.9755g	Au%	47.97
$C_4H_{11}N \cdot HCl \cdot AuCl_3$ として理論數				"	47.75

即ち分析數並に其性質エチル-デメチル-アミンの金複鹽のそれに一致す〔Ber. 38, 3179 (1905) 參照〕。

E. エトオキシ-メトオキシ-ヴィニール-安息香酸(X)の接觸還元

3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル-安息香酸の生成

前條にて得たるエトオキシ-メトオキシ-ヴィニール-安息香酸 0.2g をアセトン30cc に溶解しパラジウム・炭(クロールパラジウム1%水溶液1cc+水20cc+活性炭少許)を用ひ接觸還元を行ふに約15分間に約20ccの水素を吸収す。仍て炭及パラジウムを濾別し、アセトンを溜去、放冷すれば結晶を析出するを以て、之を熱湯、又は水及びアセトン混液より再結晶す。

本化合物は無色微細なる結晶(水より)又は柱狀結晶(水及びアセトン混液より)にして、融點137.5—138.5°、熱湯に溶解し、冷水に難溶なり。又アセトン及びクロロフォルムには易溶、アルコール及びエーテルに溶解す。50—60°にて恆量を得しめ分析す。

物質	0.0581g	CO ₂	0.1334g	H ₂ O	0.0375g	C%	64.03	H%	7.17
$C_{12}H_{16}O_4$ として理論數						"	64.28	"	7.14

即ち本化合物は其分析數エトオキシ-メトオキシ-エチル-安息香酸の夫に一致す。

而して試に3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル-安息香酸(融點137.5°, 但し135°より軟化し始む)と混融するに137.5—138°にて熔融し兩者同一物なる確證を得たり。

3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル 安息香酸の合成

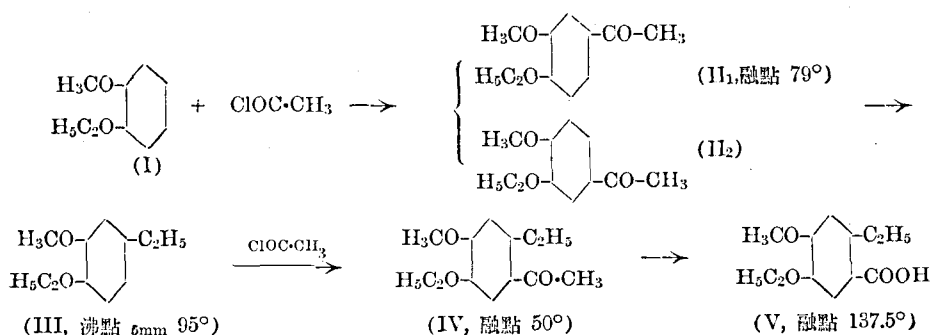
技 師 近 藤 龍
嘱 託 田 中 振 爾

小官等の一人(近藤)は衡州烏薬のアルカロイド「コクラウリン」の構造研究中(前報告参照)其分解成績體との比較上 3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル安息香酸製造の必要を生じ其合成を行ひたるを以て茲に之を報告せむとす。

本化合物の合成には曩に篠田淳三氏〔薬學雜誌, 第548號, 860-863(昭和2年)〕が 3,4-デメトオキシ-6-エチル安息香酸の合成に採用したる法に準據せり。

即ち先づグアヤコールエチルエーテル(I) 1モルにアセチルクロリド 1モルを作用せしむれば理論上豫想し得らるるが如く 2種の アセチル誘導體を得。其内融點 79°を示す物質は其過マンガン酸カリウムによる酸化成績體が 4-エトオキシ-5-メトオキシ安息香酸なるの証明を得たるにより, II₁の構造を有すること確實なり。従つて他方のアセチル誘導體は當然 II₂の構造を有す可き筈なるも, 本化合物は融點低く精製容易ならず, 該物質に就ては他日之を報告す可し。

II₁は亜鉛アマルガムにて還元し 4-エトオキシ-5-メトオキシ-1-エチルベンツォール(III)となし, 更に之に 1個のアセチル基を入れ 3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル-アセトフェノン(IV)となし, 之を次亜ヨード酸ソーダにて処理し目的の 3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル安息香酸(V)を得たり。



而して III より IV に誘導する場合アセチル基の結合せし位置は前述推定の如く理論上メトオキシル基にバラなる可きも、更に之が確實なる理由は V が前報文にも述べたるが如く トリエチルコクラウリン より出發し分解し得たる融點 $137.5-138.5^{\circ}$ の酸と一致したる點にあり。何とならば後者の構造は 3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル-安息香酸又は 3-メトオキシ-4-エトオキシ-6-エチル-安息香酸の二者の内にあることコクラウリンの構造より推して明かなるを以て結局 V, 従つて IV の構造は確實となり、同時に トリエチルコクラウリンよりの分解酸も 3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル-安息香酸なること闡明さる。

實 験 之 部

エチルグアヤコール (I)

グアヤコール 25g を苛性カリ 13g の濃厚水溶液に溶解し、空氣中の炭酸を防遮しつつ蒸發乾涸し、之にヨードエチル 37g と純アルコール少量とを加へ、水浴上に約 5 時間熱す。次にアルコール及び過剰のヨードエチルを溜去し、苛性アルカリ性にてエーテルにて振盪抽出し、抽出液を乾燥し、エーテルを溜去すれば黄色の液を残留するを以て之を蒸溜精製す。沸點 $12\text{mm} 106-109^{\circ}$, 收得量 27g.

4-エトオキシ-5-メトオキシ-アセトフェノン(II₁)

グアヤコールエチルエーテル 20g を金屬ナトリウムにより充分に無水となしたる二硫化炭素 100g に溶解しアセチルクロリド 12g と共に還流冷却器を付したる三頸コルベン中に容れ、攪拌しつつ之に昇華製過クロール鐵粉末を少量宛加ふ。該冷却器の上端はクロル水素瓦斯の發生を知る爲に硫酸を入れたる U 字管に連結せしむ。而して過クロール鐵は夫を加ふるも著しくクロル水素瓦斯を發生せざるに至る迄加ふ。其量凡そ 30g を要す。次に水浴上に約 3 時間加熱しクロル水素瓦斯の發生止熄するに至り二硫化炭素を溜去し、殘渣を細碎し反應成績體をエーテルにて浸出す。全抽出液は最初は水、次に 2% ナロン油液を以て注意しつつ振盪洗滌し、更に水洗後燒芒硝にて乾燥し、エーテルを溜去し、減壓蒸溜に付す。沸點 $4\text{mm} 138-144^{\circ}$, 得量理論量の約 70% なり。

茲に得たる成績體は舍利別狀にして、之を冷所に放置するに結晶を析出す。依て之

を吸引濾取しアルコールより再結晶す。

本品は白色顆粒状結晶にして、融點 79° なり。エーテル、ベンツォール、クロロフォルム並にアセトン等によく溶解す。

分析

物質	0.1037g	CO ₂	0.2579g	H ₂ O	0.0692g	C%	67.83	H%	7.46
	C ₁₁ H ₁₄ O ₃ としての理論數					C%	68.04	H%	7.21

本物質は過マンガン酸カリウムにて酸化するに殆ど無色、短針状、融點 190° の酸(エーテル及びアルコールに易溶、冷水には殆ど不溶、熱湯にも溶け易からず)を得。之をエチルワニリン酸(無色、短針状結晶、融點 194° 文獻には 190° , $193-194^{\circ}$ と記載しあり)と混融するに 194° にて熔融す。

4-エトキシ-5-メトキシ-1-エチルベンツォール(III)

花状亜鉛 40g を 5%昇汞溶液 50cc 中に 1 夜浸して得たるアマルガム化亜鉛、水 100cc、38%鹽酸 50cc 及び 4-エトキシ-5-メトキシ-アセトフェノン (II₁) 10g を冷却管を付したるコルベン中に取り、緩和なる沸騰を保たしむる程度に約 5 時間加熱す。後に水蒸氣を通じて蒸溜し、溜液をエーテルにて抽出し、アルカリにて洗滌、無水炭酸カリウムにて乾燥後、溶媒を溜去し減壓蒸溜す。無色の液體にして、沸點 5mm 95° 、分析數次の如し。

物質	0.1351g	CO ₂	0.3621g	H ₂ O	0.1111g	C%	73.10	H%	9.14
	C ₁₁ H ₁₆ O ₂ としての理論數					C%	73.33	H%	8.88

3-エトキシ-4-メトキシ-6-エチル-アセトフェノン(IV)

4-エトキシ-5-メトキシ-1-エチルベンツォール (III) 10g を無水の二硫化炭素 50g に溶解せしめ、アセチルクロリド 6g 及昇華製過クロル鐵約 9g を使用し (II₁) にて述べたると同様の方法にて反應せしむ。

反應成績體は純アルコールより再結晶するに無色針状結晶となり、融點 50° を示す。エチルアルコール、メチルアルコール、エーテル、ベンツォール、アセトン、クロロフォルム及氷醋酸等有機性溶媒に易溶なり。

分析

物質	0.1114g	CO ₂	0.2852g	H ₂ O	0.0332g	C%	69.82	H%	8.25
	C ₁₃ H ₁₈ O ₃ としての理論數					C%	70.27	H%	8.10

3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル-安息香酸(V)

3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル-アセトフェノン (IV) 3g を水 1 立中に入れ、一度加温して熔融せしめ、後之を冷却し約 40° の温となす。次に之に 5% 苛性カリ溶液 170cc を加へ、粉末ヨード 15g を少量づつ加へ攪拌すれば暫時にしてヨードフォルムの結晶を析出す。ヨードを加へ終りたる後尙 50-60° の温に於て約 1 時間攪拌を繼續し、ヨードフォルムを濾去し、濾液を濃縮したる後、一度エーテルにて洗滌し、水溶液に酸性亞硫酸ソーダ次に硫酸を加へ酸性となし、析出したる黄色沈澱を濾取し、熱湯に溶解し獸炭にて脱色し、濾過、放冷して結晶を析出せしむ。

本品は無色、微細なる結晶にして、融點 137.5° (135° より軟化し始む)、熱湯には溶解するも、冷水には難溶、アセトン、クロロフォルム及ベンツォールに易溶、エーテル及びアルコールに可溶なり。

分 析

物質	0.0593g	CO ₂	0.1395g	H ₂ O	0.0386g	C%	64.16	H%	7.23
	C ₁₂ H ₁₆ O ₄ として理論數					C%	64.28	H%	7.14

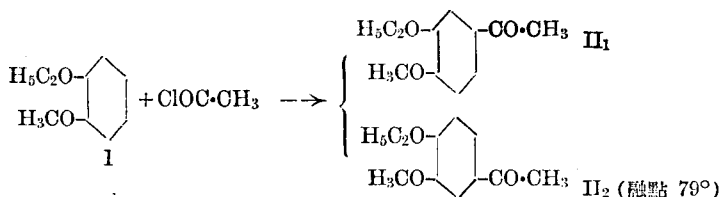
而して本品とトリエチルコクラウリンの分解成績體たる融點 137.5-138.5° の酸と混融するに 137.5-138° にて熔融す。

本研究の前半は小宮等の一人近藤が東京帝國大學藥學科教室藥化學教室に於て近藤教授の指導の下に行ひたるものにして、又同教室能登武治氏の助力を得たり。

3-メトオキシ-4-エトオキシ-6-エチル- 安息香酸の合成

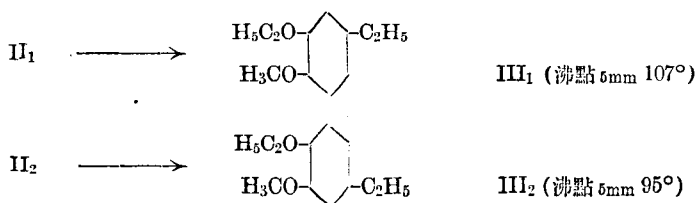
技 師 近 藤 龍
囑 託 田 中 振 爾

小官等は前報告に記載したる如くグアヤコールエチルエーテル(I) 1モルにアセチルクロリド1モルを作用せしめ2種のアセチル誘導體を得たり。其内融點79°を示す物質はII₂の構造を有することを闡明し得たりしも、

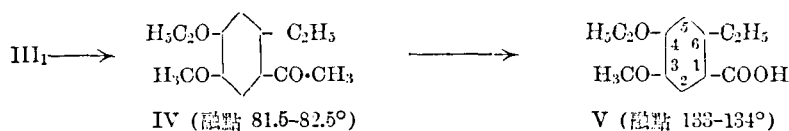


他方のアセチル誘導體は融點低く精製容易ならざる爲其構造を究むるに到らず只理論上推測し得可きII₁の構造を有するならむことを記載せり。

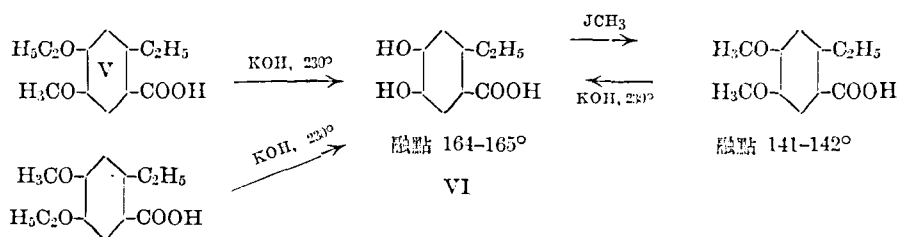
本報告に於ては該不純のアセチル誘導體 (II₁+II₂) を採りそれを不純の儘亜鉛アマルガムと鹽酸とにて還元を行ひ、還元成績體を再三減壓にて割温蒸溜して精製し主成分たる沸點5mm 107°の液體と少量の沸點5mm 95°の液體とに分離することを得たり。沸點5mm 95°の液體はII₁に混在せし少量のII₂の還元成績體たるIII₂なること明なり。(前報告参照)



沸點5mm 107°の液體は其分析數III₁の理論數に一致するを以て、更にアセチル化し融點81.5-82.5°のアセチル誘導體(分析數IVに一致す)を得たり。之を次亜ヨード酸ソーダにて處理すれば融點133-134°,無色針狀の結晶を得たり(分析數Vに一致す)。



次に融點 133-134° の酸を濃厚苛性カリ溶液と 230° 附近に加熱すれば融點 164-165°, 無色針狀の酸 (VI) を得. 本物質は, 別に 3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル-安息香酸竝に 3,4-ヂメトオキシ-6-エチル-安息香酸を同様處理して得たる酸 (共に融點 164-165°, 無色針狀結晶) に一致したるのみならず, VI を苛性カリの存在の下にヨードメチルにて處理し後カリ滴液にて鹼化し得たる酸は融點 141-142°, 無色針狀結晶にして融點 142° の 3,4-ヂメトオキシ-6-エチル-安息香酸に一致したるより觀て, 融點 133-134° の酸のメトオキシル基及びエトオキシル基は 3,4 或は 4,3 の位置にあること闡明さる. 而も該酸は 3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル安息香酸に非ること其合成經過に照し明なるを以て, 結局融點 133-134° の酸は V の構造を有すること確實なり.



實 験 之 部

4-メトオキシ-5-エトオキシ-アセトフェノン (II₁)

グアヤコールエチルエーテル 20g にアセチルクロリド 12g (二硫化炭素溶液, 過クロル鐵添加) を作用せしめて得たる舍利別狀の反應成績體を永く冷處に放置して 3-メトオキシ-4-エトオキシ-アセトフェノン (II₂) の結晶を析出せしめ, 之を濾別して得たる濾液は未だ II₂ の少量を混在するも, 精製困難なるを以て其儘次の操作に移る.

4-メトオキシ-5-エトオキシ-1-エチルベンツォール (III₁)

前記の濾液 (II₁ + 少量の II₂) 20g を亞鉛 80g より製したるアマルガム化亞鉛と鹽酸 (發煙鹽酸 100cc + 水 200cc) とにて熱時還元し, 還元成績體を先づ水蒸氣蒸溜し次で減壓にて再三蒸溜し精製す. 主溜分は沸點 5mm 107° にして無色の液體なり. 分析數次の如し.

物質	0.1524g	CO ₂	0.4119g	H ₂ O	0.1224g	C%	73.71	H%	8.98
C ₁₁ H ₁₆ O ₂ (III ₁) としての理論数						C%	73.33	H%	8.88

3-メトオキシ-4-エトオキシ-6-エチル-アセトフェノン(IV)

III₁ 10g を無水の二硫化炭素に溶解しアセチルクロリド 6g と共に還流冷却器を付したる三頸コルベンに入れ攪拌しつつ、之に 10g の過クロール鐵粉末を少量づゝ加へ反應せしむ。反應成績體をエチルアルコールより再結晶するに無色八面體結晶となり、融點 81.5-82.5° を示す。メチルアルコール、エチルアルコール、エーテル、アセトン、クロロフォルム、ベンツォール、氷醋酸等に溶解すること 3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル-アセトフェノンと略同様なれども其各溶解度は幾分小なり。

分析

物質	0.1203g	CO ₂	0.3098g	H ₂ O	0.0877g	C%	70.23	H%	8.15
C ₁₃ H ₁₈ O ₃ (IV) としての理論数						C%	70.27	H%	8.10

3-メトオキシ-4-エトオキシ-6-エチル-安息香酸(V)

IV 5g を 40-50° の温湯 1.5 L 中に混攪し置き、之に 5% カリ鹵液 280 cc を加へ更にヨード 25g を少量づゝ添加し反應せしむ。反應終了後ヨードフォルムを濾去し、濾液を濃縮後硫酸酸性となし(同時に酸性亞硫酸ソーダ添加)酸を析出せしめ、之を熱湯より再結晶す。

本品は無色針狀結晶にして、融點 133-134°、冷水には殆ど不溶、約 250 倍量の熱湯に溶解す。又クロロフォルム、アセトン、ベンツォールには極めて易溶、エーテル、アルコール及びキシロール等にも可溶なり。

分析

物質	0.1034g	CO ₂	0.2431g	H ₂ O	0.0699g	C%	64.12	H%	7.56
C ₁₂ H ₁₆ O ₄ (V) としての理論数						C%	64.28	H%	7.14

3-メトオキシ-4-エトオキシ-6-エチル-安息香酸, 3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル-安息香酸竝に 3,4-チメトオキシ-6-エチル-安息香酸の苛性カリに依る分解

3,4-チオキシ-6-エチル-安息香酸の生成

3-メトオキシ-4-エトオキシ-6-エチル-安息香酸 0.5g を 50% 苛性カリ溶液 5g に溶解し之に苛性カリ 10g を加へ銀皿中、よく攪拌しつつ、230° 附近に 40 分間加熱したる

後、内容物を 25cc の水中に注入し、冷後エーテルにて洗滌し、鹽酸にて酸性となしエーテルにて振盪抽出す。エーテル抽出液は獸炭にて脱色し、溶媒を溜去し、殘渣を稀薄アルコールより再結晶す。收得量理論量の 25% なり。

本品は無色針狀結晶にして、融點 164-165° を示し、冷水には難溶なるも、熱湯及エーテルに溶解す。本品の水溶液は過クロル鐵液により藍色を呈す。

次に 3-エトオキシ-4-メトオキシ-6-エチル-安息香酸並に 3,4-ヂメトオキシ-6-エチル-安息香酸を前同様苛性カリにて處理するに何れの場合にも融點 164-165°, 無色針狀の酸を得。本物質は其溶解度並に過クロル鐵液に依る呈色反應等先に 3-メトオキシ-4-エトオキシ-6-エチル-安息香酸に苛性カリを作用せしめて得たる融點 164-165° の酸と同様なるのみならず、夫等 3 種の酸を夫れ夫れ混融するに融點の降下全く無し。

3,4-チオキシ-6-エチル-安息香酸のメチル化

3,4-ヂメトオキシ-6-エチル-安息香酸の生成

3-メトオキシ-4-エトオキシ-6-エチル-安息香酸に苛性カリを作用せしめて得たる融點 164-165° の酸に計算量(酸 1 分子量: 苛性カリ 3 分子量)の 苛性カリ溶液を加へて溶解し之を水素氣流中減壓下に蒸發乾涸す。殘渣に計算量の約 3 倍量のヨードメチル及びアルコール少量を加へ水浴上約 1 時間加熱沸騰せしむ。後過剰のヨードメチル及びメチルアルコールを溜去し、5 % 苛性カリ溶液を加へ再び水浴上約 1 時間加熱し油狀物質の全く消失するに至らしむ。次に冷後エーテルにて洗滌し、鹽酸酸性となし析出せる酸をエーテルに採り、溶媒を溜去後水より再結晶す。

本品は無色、針狀の結晶にして、融點 141-142°, 冷水には殆ど溶解せざれども熱湯に溶解す。エーテル、アルコールに溶解し、クロ、フォルム及びアセトンに易溶なり。試に融點 142° の 3,4-ヂメトオキシ-6-エチル-安息香酸と混融するに融點の降下全く無し。

合成ヒドラスチニン製造試験成績 (第一報)

イソサフロール及ピペロナルの製造

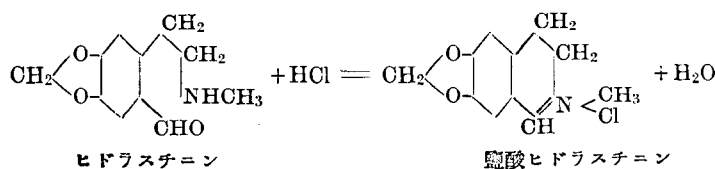
技 師 田 中 穰
 囑 託 水 野 辰 次
 技 生 岡 見 唯 雄

ヒドラスチニン Hydrastinin は 1886 年 M. Freund 及び W. Will 兩氏のヒドラスチス根中のアルカロイドヒドラスチン Hydrastin を稀硝酸にて處理して得たる人工アルカロイドにして 1890 年 E. Falk 氏により始めて醫療上に應用せらる。本品は血管に作用して其收縮を起し尋で血壓を亢進し同時に脈搏を緩徐ならしむ、其血管收縮作用は母體たるヒドラスチンよりも強く且持續し弛緩状態に由て斷歇せらるゝ事なく而も心臟に對する毒性はヒドラスチンより弱き等の特徴を有す。

ヒドラスチニンの遊離鹽基は無色又は類黄色の結晶にして其熔融點 116-117°, アルコホール, エーテル, クロロフォルムには極めて容易に溶解し水には難溶なり。其分子式は $C_{11}H_{13}NO_3$ に相當し次の 3 種の構造式を與へらる。



而して次式の如く 1 分子の水を放ちて鹽を形成す。



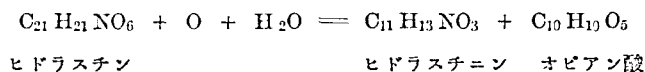
鹽酸ヒドラスチニンは類黄色の針狀結晶若くは類黄白色の結晶性粉末にして臭氣なく劇苦味を有し其熔融點は 212°, 水及アルコホールに易溶性にしてエーテル及クロ、フォルムには難溶性なり。本品の水溶液は類黄色にして類藍色の螢石彩を現し光學的

には無力なり。

本品は其化學的構造比較的簡單なるが爲之が製造法の研究は1,2ならず、今其主なる物を略記すれば大體次の如し。

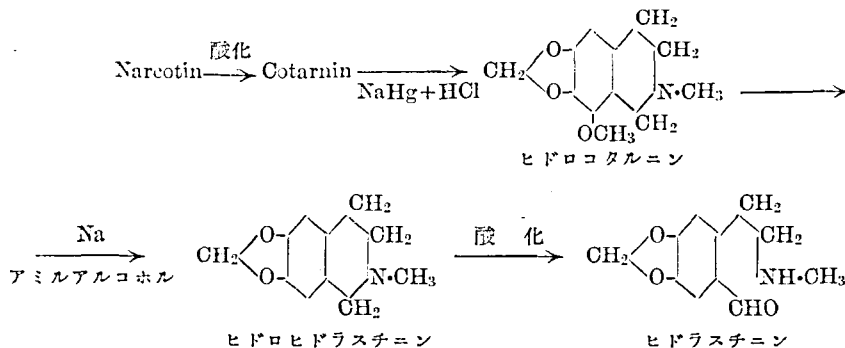
(1) M. Freund 及 W. Will 兩氏法 $\left[\begin{array}{l} \text{B. 19, 2800 (1886)} \\ \text{B. 20, 87, 2460 (1887)} \end{array} \right]$

天然アルカロイドなるヒドラスチンを硝酸其他の酸化劑にて處理してヒドラスチニンとなす。



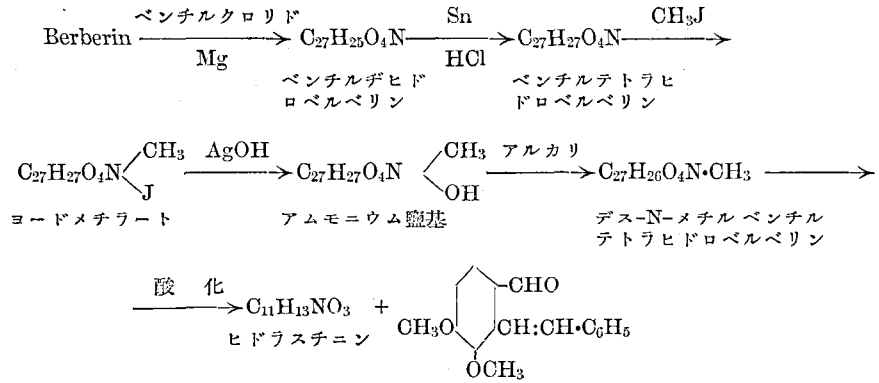
(2) Pymann 及 Remfry 兩氏法 (Soc. 101, 1595)

阿片アルカロイドの1なるナルコチン Narcotin を適宜に酸化してコタルニン Cotarnin となし之をナトリウムアマルガムにて還元してヒドロコタルニン Hydrocotarnin となし次に之をアミルアルコール中にて金屬ナトリウムにて處理すればヒドロヒドラスチニン Hydrohydrastinin となる、之を酸化してヒドラスチニンとなす。



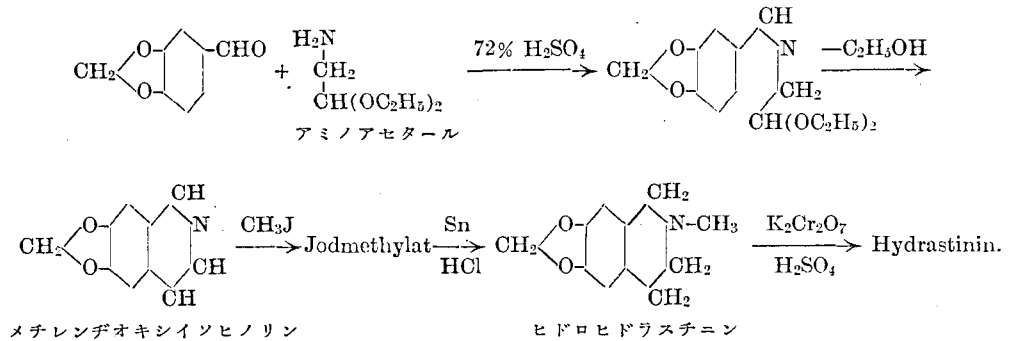
(3) M. Freund 及 Fleischer 兩氏法 (A. 397, 1)

先づベルベリン Berberin にベンチルクロリドとマグネシウムとを作用せしめてベンチルデヒドロベルベリン Benzylidihydroberberin となし次に之を錫と鹽酸とにて還元してベンチルテトラヒドロベルベリン Benzyltetrahydroberberin となし之にヨードメチールを作用せしめてヨードメチラートとなし酸化銀によりヨードを水酸基に換へてアムモニウム鹽基となし次に之をアルカリにて處理すればデス-N-メチルベンチルテトラヒドロベルベリン Des-N-methylbenzyltetrahydroberberin となる、而して此物は酸化により分解してヒドラスチニンを生ず。



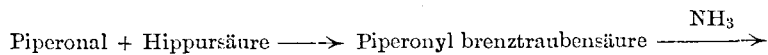
(4) Fritsch 氏法 [A. 286, 18 (1895)]

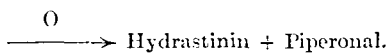
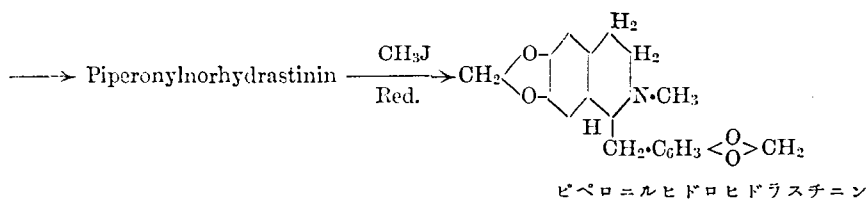
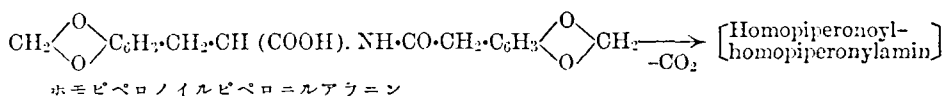
本法はピペロナル Piperonal を原料となし之に 72% 硫酸の存在のもとにアミノアセタールを作用せしむればメチレンジオキシイソキノリン Methylendioxyisochinolin となる、之にヨードメチールを作用せしめたる後錫と鹽酸とにて還元すればヒドロヒドラステニンとなる。此物を重クロム酸硫酸にて酸化してヒドラステニンとなす。



(5) H. Decker 及 W. Kropp 氏法 (A. 395, 229, 321, 326.)

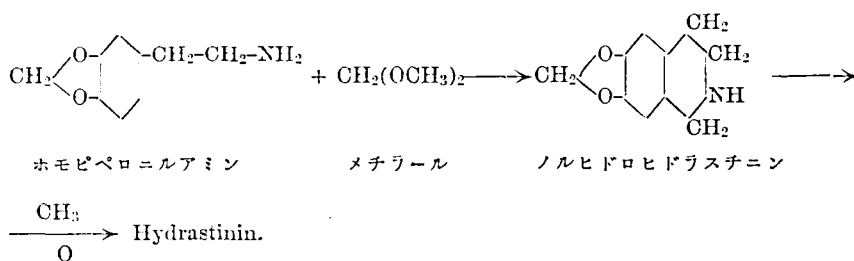
本法はピペロナルに馬尿酸 Hippursäure を縮合せしめてピペロニル焦性葡萄糖 Piperonylbrenztraubensäure となし之にアンモニヤを作用せしめてホモピペロノイルピペロニルアラニン Homopiperonylpiperonylalanin に變じ次に之を其熔融點以上に加熱すれば炭酸瓦斯を放ちてピペロニルノルヒドラステニンとなる。之をメチル化及還元によりてピペロニルヒドロヒドラステニンとなし次に之を酸化すればヒドラステニンとピペロナルとに分解す。





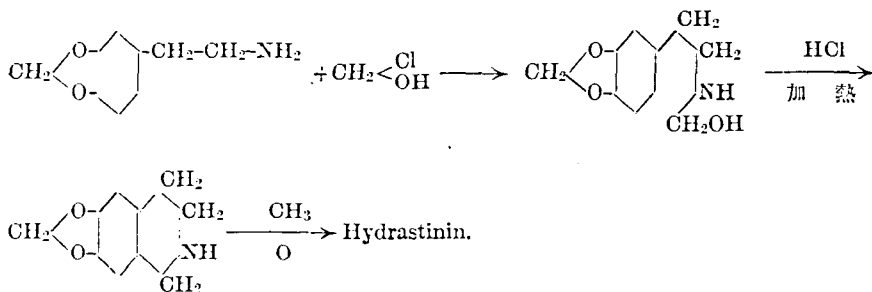
(6) Pictet 及 Gams 氏法 (B. 44, 2036)

本法には先づ適當なる方法によりてホモピペロニルアミン Homopiperonylamin を製し之にメチラールを作用せしめてノルヒドロヒドラスチニンとなし、メチル化及酸化によりてヒドラスチニンに到達す。



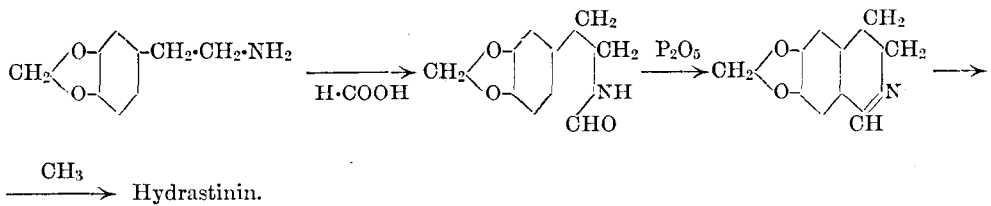
(7) Rosenmund 氏法 (B. Pharm. 29. 200)

本法は前法と同じくホモピペロニルアミンを用ひ之にクロールメチルアルコールを作用せしめてピペロニルアミノメタノールとなし之を鹽酸中にて加熱すればノルヒドロヒドラスチニンを化生す。之よりヒドラスチニンに至る行程は前法(6)に同じ。

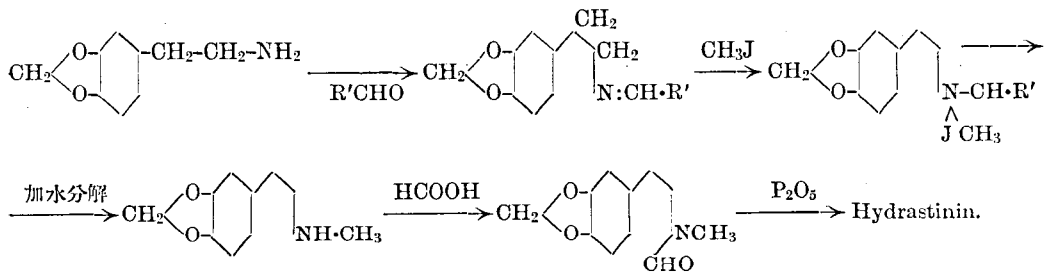
(8) Decker 氏其他の法 $\left(\begin{array}{l} \text{Decker : DRP. 234850, 245095.} \\ \text{Decker, Kropp, Hoyer u. Becker : A. 395, 299} \end{array} \right)$

{ Decker : A. 395, 321.
Decker u. Becker : A. 395, 328, 342. }

本法は先づホモピペロニルアミンに蟻酸を作用せしめてアミンのフォルミル化合物となし次に Bischler 及 Napieralski 氏の法 (B. 26, 1903) により有機溶劑中にて之に適當なる脱水劑 (例之五酸化磷) を作用せしむればノルヒドラスチニンを生ず. 之をメチル化してヒドラスチニンとなす.



(9) Decker 及 Becker 氏 [A. 395, 328 (1913)] は又ホモピペロニルアミンにアルデヒドを作用せしめてアルキリデンアミンとなし之をヨードメチラートとなしたる後加水分解してメチルホモピペロニルアミンを得, 然る後フォルミル化合物となし脱水閉環してヒドラスチニンを得.



以上の諸法を通覽するに第(1)乃至第(3)はいづれも天然産アルカロイドの分解によりてヒドラスチニンを得る法にしてその内(2)及(3)はいづれもヒドラスチニンよりも廉なる原料を使用し居ると雖も反應操作繁雜にして直ちに應用するに便ならず, 第(4)以下の諸法はいづれも純合成的の製法にして之を大別して2となす事を得, 即

I. ピペロナルよりする法

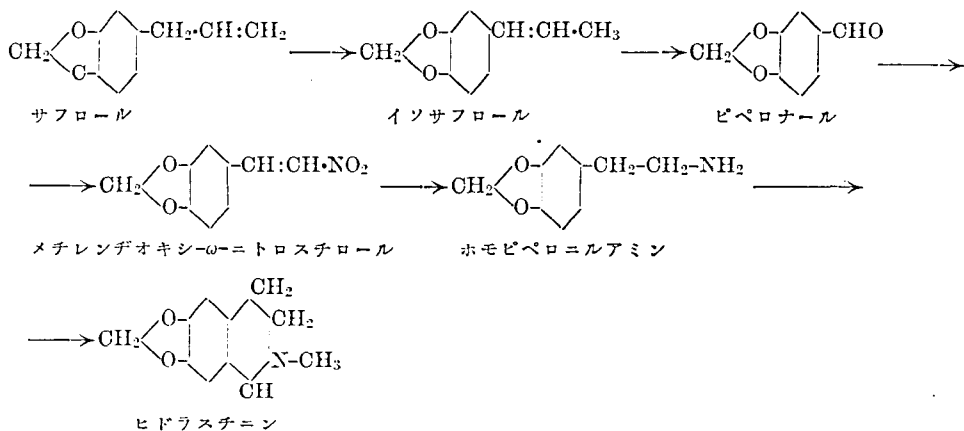
II. ホモピペロニルアミンを経る法

第(4), (5) 番は I に屬するも之等は反應に使用すべきアミノアセタール及び馬尿酸の純品は安價に入手し難く而も其製造は相當困難なれば該法も亦直に實地應用し難し.

次に II に属する諸法は反應階程少しく長き嫌あるも其原料はいづれも得難きものなく隨て適當なる反應條件を得ば各階程に於る收得率も相當に高め得べきが故に既記諸法中最も實行的可能性を有す。故に小官等は II 法を採用して合成ヒドラスチニン製造試験に着手せり。然れども原料其他の都合により實驗室的小規模の試験を施行したるなれば各製造階程に於る反應推移の一般を客觀的に經驗したるにすぎず。

而して小官等の試験は大體前記 Decker 氏の法に隨ひて計畫し其間各反應階程に於て他法の利點を應用せん事に努めたり。即行程の大略を記すれば、

先づサフロール Safrol を適當に異性化してイソサフロール Isosafrol となし次で之を酸化してビペロナールに變じ之とニトロメタンを縮合せしめてメチレンデオキシ- ω -ニトロスチロール Methylendioxy- ω -nitrostyrol を製し之を還元してホモビペロニルアミンとなし之より適宜フォルミル化合物等を経てヒドラスチニンに達する方法にして之を式示すれば次の如し。



尙本試験は未だ完結せず尙續行中なれば實驗の進行に隨ひ項を改めて報告せんとす即本項にはイソサフロール及ビペロナール製造試験の成績を簡單に記述すべし。

サ フ ロ ー ル

製造試験の原料に供したるサフロールは主に市販品にして、一旦之を蒸溜し 229-235°にて溜出せる部分を探りて使用せり。而して市販のサフロール油若くは純サフロールと稱するものは其品質甚だ區區にして之が再溜の結果サフロールとして採用すべき溜分、原油に對して僅かに 30-40% の場合あり、最良質の場合に於ては油の比重 1.104(15°C)にして着色度僅微、之を蒸溜するに 229-231°にて殆ど全部溜出せり。又

樟腦赤油を蒸溜し 230-235° に溜出せる部分をとって試験原料に供したるが其性質市販品のそれと大差なかりき。

イソサフロール

サフロールよりイソサフロールの製法即異性化法の研究は既に多くの人によりて行はれ其報告も多々あり。Grimaux 及 Ruotte 兩氏(Bl. 11, 465)はサフロールを蒸氣態となして異性化を行ひ Eykmann (B. 23, 859(1890)), Ciamician, Silber (B. 23, 1159(1890)), Gasmann (C. r. 124, 40(1897))の諸氏は常壓に於てサフロールにアルカリ溶液を作用せしめてイソサフロールを得、工學士永井彰一郎氏(工化誌. 大正13年, 641; 大正15年, 364)は同じくアルカリ溶液を用ひ之を加壓下にサフロールに作用せしめ、理學士平尾子之吉氏はアルカリ溶液をサフロールに和したる後溶劑を除去し以てアルカリの微粒をサフロール中に分布せしめて作用せしむ。次に固體のアルカリを使用する法としては Poleck (B. 17, 1940(1884)), Angeli (G. 123, II, 101; B. 26. Ref. 597, (1893)), Wagner (Z. 29, 16; C. 1897, I. 914)諸氏の法あり。其内 Angeli 氏は5%に相當するナトリウムエチラートをを使用して反應を行はしむ、又 Schiff (B. 17, 1935 (1894))は固形アルカリを加壓下に使用し、反之平尾氏(工化誌. 昭和2年87)はサフロールを固形アルカリと共に減壓加熱し良好なる收得率を以てイソサフロールを得たる由記載せらる、

小官等は先づ上記 Ciamician, Silber 兩氏の法によりサフロール 200g に酒精製カリ(苛性加里 500g, アルコホール 1000g, 水 200g)と共に 24 時間水浴上に加熱して異性化を試みたるにイソサフロールの收得率は平均(2回)143.4g にして其收得率は 71.95% に相當せり、本法は比較的少量の苛性加里及アルコホールを使用し而も其加熱時間も長さに拘らず其收得率割合に低ければ適法とは云ひ難し。次に平尾氏の減壓加熱法は減壓装置を要する缺點あるも試薬は單に苛性カリのみを使用し而も少量にて足り又其加熱時間も短くして加之記載の收得率は從來の諸法に於る夫を凌駕せり即小官等は此法に依てイソサフロールの製造を試みたるが記載には無水状態に於る反應を最良とし水の存在は反應に悪影響あるも加熱時間の延長によりて異性化を全からしめ得、又苛性加里の減量も加熱時間の延長によりて補ひ得とあり、小官等は先づ水の不在の下にサフロール100g を苛性カリ 3g と共に 3.5 時間減壓加熱し見たるが原料サフロールの

大部分はイソサフロールに變じ而も殆ど樹脂様物質の生成を見ず故に後の操作安易なり。次に少量の水の存在に於て同様の操作を試みたるにイソサフロールの收得率は無水の場合の結果に優れるが如くなれば同方法にて引續きイソサフロールの製造試験を行へり。即サフロール 100g に對し苛性カリ 4g, 水 0.5g の割合に加へ 18mm にて $160 \pm 10^\circ$ に 5 時間加熱しイソサフロール 97.4g を得、其收得率は 97.4% に相等せり。次に原料を倍加して試験せるも加熱は 5 時間にて同様の成績を収め平均收得率 (6 回) 96.6% に當れり。

次に小宮等はアミン (アニリン) の存在の下にサフロールを少量の苛性カリと共に常壓にて 200° 附近に加熱し見たるに相當の成績を以てイソサフロールを生成せり。其條件としてはサフロール 100g に對し苛性加里 4g アニリンは 50—25g にして加熱時間は 200° 附近にて約 10 分間にて足り長時間の加熱は却て收得率を低下す。收得率は 90% 以上にして最高 ca100% の記録を有す。

實 驗 之 部

(1) Ciamician, Silber 法によるイソサフロールの製造

還流冷却器を附したる内容 3000ccm の丸底コルベンにサフロール (沸騰點 $229-235^\circ$) 200g を入れ、苛性カリ 500g を、アルコール 1000g と水 200g との混液に溶解したるものを之に加へ水浴上に致して加熱沸騰せしむる事 24 時間、次に過剰のアルコールを水浴上に蒸溜し去り殘液を水にて薄めエーテルにて振盪抽出する事前後數回にして全エーテル溶液を集め 1 回水洗し無水硫酸ソーダを投じて脱水したる後水浴上にエーテルを溜去すれば赤褐色の油を残す。之を割温蒸溜に付し $242-245^\circ$ にて溜出する油分 (α -イソサフロール, 比重 1.107) 78.6g, $245-248^\circ$ の溜分 (β -イソサフロール, 比重 1.123) 57.8g を得。全溜分合計 136.4g (比重 1.114) にして收得率は 68.2% に相當す。2 回の實驗成績を表示すれば次の如し。

	サフロール	苛性カリ	アルコール	水	加熱時間	イソサフロール			
						$242-245^\circ$	$245-248^\circ$	合計	收得率
1	200g	500g	1000g	200g	24時	78.6g	57.8g	136.4g	68.2%
2	200	500	1000	200	24	10.6	140.8	151.4	75.7
平均	200	500	1000	200	24			143.9	71.95

(2) 平尾氏法によるイソサフロールの製造

内容 500ccm の硬質茄子形コルベンにサフロール (沸騰點 229-235°) 100g をとり之に粉末苛性カリ 4g 及水 0.5g を加へ、リービッヒ氏冷却器を還流用に使用し冷却器の上端は硝子管を以て他の直立冷却器に連結し該冷却器の下端には受器 (真空濾過瓶) を附す。装置内を真空ポンプによりて約 18mm の減壓に保持しつつ、反應コルベンを油浴中に浸漬して $160 \pm 10^\circ$ にて 5 時間加熱を持續す。反應中油分の受器中に來るもの殆どなく又樹脂狀物質の生成を見ず。反應後コルベンの内容を蒸溜コルベンに移し割温蒸溜に付するに $242-245^\circ$ にて溜出する油分 26.2g, $245-248^\circ$ に溜出する部分 71.2g を得即イソサフロールの全收得量 97.4g 其收得率は 97.4% に相當せり。

次に原料を倍加して製造試験を行ひしが加熱時間は同じく 5 時間にて同様の成績を収めたり。實驗例 6 例の成績を表示すれば次の如し

	サフロール	加 性 カ リ	水	壓	温 度 (油浴)	加 熱 時 間	イ ソ サ フ ロ ー ル			
							242-245°	245-248°	合 計	收得率
1	200g	8g	1g	17mm	$160 \pm 10^\circ$	5 時	23.7g	167.4g	191.1g	95.55
2	"	"	"	"	"	"	17.6	177.8	195.4	97.70
3	"	"	"	"	"	"	90.1	104.8	194.9	97.45
4	"	"	"	"	"	"	13.1	171.4	184.5	92.25
5	"	"	"	"	"	"	25.7	171.4	197.1	98.55
6	"	"	"	"	"	"	14.3	182.0	196.3	93.15
平均	200	8	1	17	160 ± 10	5			193.21	96.6

(3) 別法によるイソサフロールの製造

還流冷却器及 驗温器を装置せる内容 1000 ccm のニッケル製コルベンにサフロール 100g, 苛性カリ 4g 及アニリン 50g を容れ 10 分間直火にて約 200° に加熱し其後直ちに冷却し之に鹽酸を加へてアニリンを溶解せしめ次にエーテルを加へて振盪し充分油分を抽出しエーテル溶液は一旦アルカリにて洗ひし後よく水洗し無水硫酸ソーダを投じて脱水後水浴上にてエーテルを溜去し殘溜せる赤褐色の油を割温蒸溜せるに 240° 附近にて溜出するもの殆どなく大部分 248° 附近にて溜出せり、其量 95g, 收得量は 95% なり。而して本法によりて得たるイソサフロールは前掲の法によりて得たるものと其品質同様なり。尙條件を少しく變更しつつ同様の操作を繰返したるがその内數例を舉

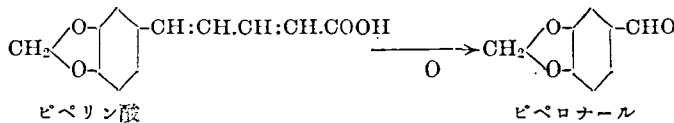
ぐれば次表の如し。

	サフロール	苛性カリ	アニリン	加熱温度	加熱時間	イツサフロール	
						収得量	収得率
1	100g	4g	50g	200±10°	10分	90g	90%
2	100	4	50	200±10	10	95	95
3	100	4	25	200±10	10	100	ca. 100
4	50	2	25	200	10	45	90
5	50	2	25	200	4時間	27	54

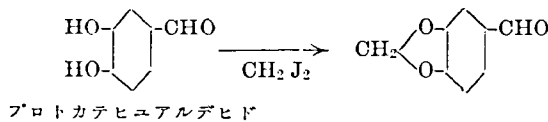
因に上表中第五例は比較の爲め掲せり。

ピペロナル

ピペロナルは又の名ヘリオトロピン Heliotropin と稱し香料として用ひらるゝが故に其製造の研究も 1, 2 ならず。其主なるものを擧ぐれば Fittig, Mielek 兩氏 (A. 152, 35) はピペリンの分解産物たるピペリン酸 Piperinsäure を過マンガン酸カリを以て酸化してピペロナルを製し。



又 Wegscheider 氏 (M. 14, 388) はプロトカテヒウアルデヒド Protocatechualdehyd をメチレンヨード、メチルアルコール及苛性カリを以てメチレン化してピペロナルとなす。

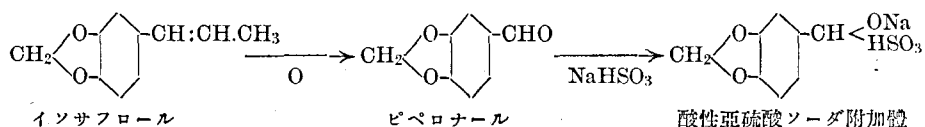


之等の法はいづれも其原料を多量に得易からず小官等の製造試験には採用し難し。

次に Ciamician, Silber 兩氏 (B. 23, 1160) 及永井氏 (工化誌. 大正 9 年 264, 151) 等はサフロール 又は イツサフロール を重クロム酸にて酸化してピペロナルを製し又 Otto, Verley 兩氏 (DRP. 97620; C. 1898, II, 693), 永井氏 (工化誌. 大正 11 年 293, 631) 等は同原料の酸化にオゾンを使用せり。今前後兩法を見るに前者は其収得率少しく後者に劣れる難あれども操作簡にして實行に易く大量の製造に適す。又後者は特殊の装置を要し其操作に比較的手数を要し而も連続せる試験を行ふ事は概して不愉快なる仕

事なれば大量の原料を使用する場合に不便なり。

サフロール及イソサフロールは其いづれを使用するも適度の酸化によりてピペロナールを生成するも其成績は後者の場合に概して優秀なり。依て小官等はイソサフロールを使用しクロム酸法にてピペロナールの製造を試みたり。即イソサフロール 30g を重クロム酸カリ、硫酸、水の混合液と攪拌混合して酸化し反應物をトルオールにて抽出し、トルオール溶液は濃縮後酸性亞硫酸ソーダ飽和溶液にて處理して生成せるピペロナールを酸性亞硫酸ソーダ附加體として沈澱せしめ他の油分より分離す其量 25g にして收得率は 53.36% に相當し、尙同實驗 6 回の平均收得率は 57.27% なり。



次に該酸性亞硫酸ソーダ附加體を 5% ナトロン滴液にて處理しピペロナールを再生せしめ之をエーテルにて振取りエーテル溜去後残留せる油分を割温蒸溜し 260-265° (ピペロナールの沸點 263°) にて溜出する油分を集む。附加體の 1 回分使用量 50g の試験にてピペロナールの平均 (6 回) 收得量 26.8g にして其收得率は理論の 90.41% に相當す。本品は微に黄色を帯ぶる油にして特異の芳香を有し放置すれば冷ゆるに從て固結す。其熔融點 37° にしてピペロナールの夫に一致す。

實 驗 之 部

Ciamician, Silber (B. 23, 1160) 兩氏の處方により重クロム酸カリ (粉末とせるもの) 150g, 濃硫酸 48g 及水 480g を内容 1000ccm のコルベン中に混合溶解せしめ液温を 40-45° に保ち攪拌しつつ之にイソサフロール 30g を徐々に滴下し (約 40 分を要す) 全部加へ終へたる後尙 6 時間攪拌を繼續し然る後反應液を取出して 1 回吸引濾過し濾液をトルオールと共に振盪して油分を充分抽出し全トルオール溶液を合し蒸溜濃縮したる後之に酸性亞硫酸ソーダの新製せる飽和溶液を加へて攪拌すれば不溶性の無色結晶性沈澱を生ず (ピペロナール酸性亞硫酸ソーダ附加體)。之を濾別し水及アルコールを以て順次洗滌して乾燥す。得量 25g, 其收得率 53.36% に相當す。次で同條件にて多數の實驗を行ひしが其内 6 例を擧ぐれば次表の如し。

	イ ソ サ フ ル	重 カ ロ ム 酸 リ	硫 酸	水	酸性亜硫酸ソーダ附加量	
					收 得 量	收 得 率
1	30g	150g	48g	480g	25g	53.36%
2	"	"	"	"	26	55.49
3	"	"	"	"	26	55.49
4	"	"	"	"	29	61.89
5	"	"	"	"	29	61.89
6	"	"	"	"	26	55.49
平均	30	150	48	480	26.8	57.27

次に茲に得たる附加體 50g を 5% ナトロソ液 160ccm と共に攪拌して分解し再生せる油分をエーテルにて充分抽出しエーテル溶液は無水硫酸ソーダを投じて脱水したる後水浴上に蒸溜してエーテルを去れば黄色の油を残留す。

之を割温蒸溜に附し 260-265° (大部分は 263° 附近にて溜出す) の溜分を集むれば 26.5g あり、其收得率は 89.40% に相當す。本品は微に黄色を帯る油にして特異の芳香を有し放置すれば冷ゆるに従ひ全部固結して帶黄白色の結晶となり其熔融點 37°, 之を市販品と混融するも熔融點變化せず。即本品はピペロナルに他ならず。尙同様の實驗中數例を表示すれば次の如し。

	附 加 體	5% ナトロソ液	ピ ペ ロ ナ ル	
			收 得 量	收 得 率
1	50g	160ccm	26.5g	89.40%
2	"	"	25.5	86.41
3	"	"	26.8	90.41
4	"	"	25.0	84.34
5	"	"	29.0	97.84
6	"	"	28.0	94.46
平均	50	160	26.8	90.41

昭和三年十二月

合成ヒドラスチニン製造試験成績 (第二報)

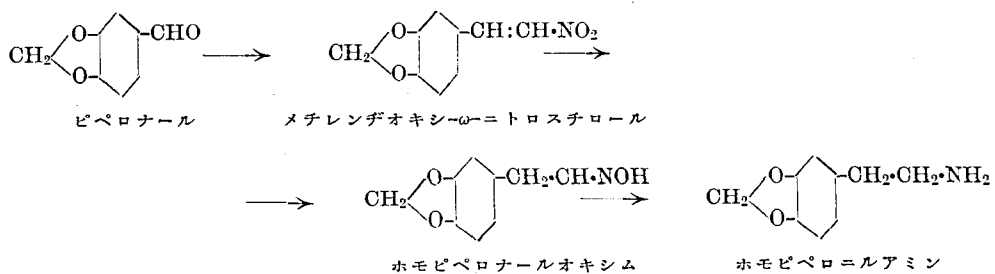
ホモピペロニルアミンの製法

技 師 田 中 穰
囑 託 水 野 辰 次

小官等は官命に依り合成ヒドラスチニンの製造試験を施行中なるが其第1階程として実験を了せるイソサフロール及ピペロナルの製造試験の成績は前掲第1報に於て報告せり。其後引續き実験を重ねたれば其間に得たる成績を綴りて第2報となす。前報に記述せし如く小官等の実験計畫は概して Decker 氏法 (DRP. 234850, 245095; A 395, 299, 321, 328, 342) に準じて定めれば其第2階程として本報に載する所はホモピペロニルアミンの製造試験成績なり。

ホモピペロニルアミンの製法はいづれも合成ヒドラスチニンを目的として、報告も其數に乏しからず、而して其原料としてはいづれもピペロナルを使用せり。

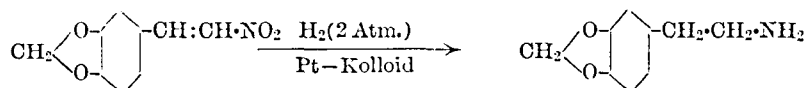
先づ Decker (C. 1912, I, 1521), K.W. Rosenmund (B. 43, 3412) 兩氏法及 Frdr. Bayer 會社の特許法 (DRP. 245523) に於ては先づ原料ピペロナルをニトロメタン Nitromethan と適宜に縮合せしめてメチレンジオキシ- ω -ニトロステロールを製し之を先づ亞鉛と醋酸にて還元してイソニトロゾ化合物(ホモピペロナルオキシム Homopiperonaloxim)となし次で之を醋酸々性アルコール溶液中ナトリウムアマルガムにて還元しホモピペロニルアミンに到達す其反應階程を略示すれば次の如し。



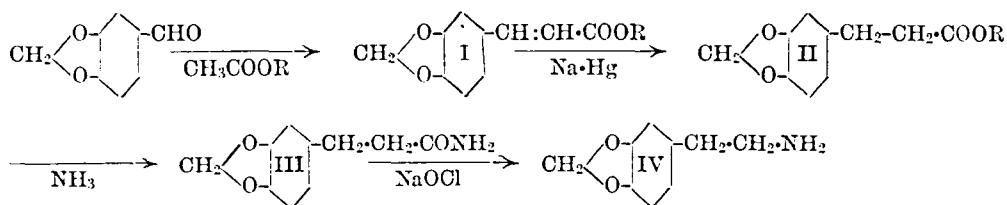
又 Paul Medinger 氏 (C. 1906, II, 38) は上記反應中第1還元階程に於て亞鉛と

醋酸の代りに亜鉛と鹽化アムモニウム水溶液を還元剤として使用し同じくホモピペロナルオキシムを得たる由記載せり、又メチレンヂオキシ- ω -ニトロスチロールの還元アルミニウムアマルガムを使用して同じくホモピペロナルオキシムを得たる記載もあり (C. 1902, II, 449).

次に Aladar Skita 氏 (DRP. 406149; Frdl. 14, 343) は同じくメチレンヂオキシ- ω -ニトロスチロールを用ひ、之をメチルアルコール及氷醋酸の混合液中に懸垂しおき膠狀白金及鹽酸の存在に於て、振盪しつつ之に 2 氣壓の壓下に於て水素瓦斯を壓入すれば暫時にして 8 原子に相當する水素を吸収し、上記諸法に於けるが如く中間體としてイソニトロゾ化合物を得ずして直ちにホモピペロニルアミンを鹽酸鹽として收得し而も其收得率良好なる由を記載せり



又 R.D. Haworth, W.H. Perkin jun. 及 J. Rankin (Soc. 125, 1618-1701) の三氏は原料ピペロナルに醋酸エステルを縮合してアクリル酸誘導體 (I.) を製し次に之をナトリウムアマルガムにて還元してプロピオン酸誘導體 (II.) となし之にアムモニアを作用せしめて酸アミド (III.) に變じ最後に之を次亜クロール酸ソーダを以て處理して目的のアミン (IV) に到達せり



上記の諸法を通覽するに最後の H.P.R. 三氏の法以外はいづれも一旦ニトロスチロールを製し次で之を適宜還元してアミンを得、而して其内 Skita 氏法に於ては其反應階程、他法に比して 1 階程少く而も其收得率良好なりとの事なれば最も適法なるが如し。然れども該還元には特別の装置を要するが故に任意の場所に於て簡便に之を實行する事能はず。故に此法に依る試験は暫く保留せんとす。

又 H.P.R. 三氏の法は其反應階程他法と其數同じけれども反應の難易は試験後に於て始めて云ひ得きものにして今回は其難易に拘らず本法の試験は後に譲り Decker,

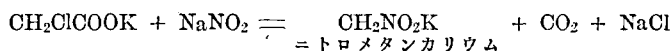
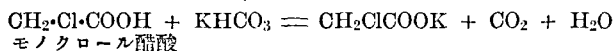
Rosenmund 氏等に倣ひピペロナルよりメチレンジオキシ- ω -ニトロステロールを経てホモピペロニルアミンを製す可く各階程の實驗を試みたり。

先づ常法 (Vanino: Handbuch der Präparativen Chemie (1914), Bd. II, 264) に依りてニトロメタンを製し之をピペロナルと縮合せしめてメチレンジオキシ- ω -ニトロステロールとなし之を Rosenmund, Medinger 等の諸氏に倣ひて還元したるにその成績體たるホモピペロナルオキシムの收得率は、後者の場合は前者の場合より幾分優れるも概して不良にして實行的可能性に乏し。依つて次にはニトロステロールを電解的に還元し見たるに其結果は A. Skita 氏の接觸還元法の場合と同じく中間體としてオキシムを得る事なく直ちに目的のアミンに到達せり。本法は其收得率甚だ優秀とは云ひ難きも彼の、還元に2段の反應を要する諸法に比すれば遙に簡便にして又 A. Skita 氏法の如く特殊なる装置等を要せざれば實行的可能性を持つもの、如く其收得率も練習に依りて向上せしめ得可きが故に今回は専ら電解法によりてホモピペロニルアミンの製造を試みたり。

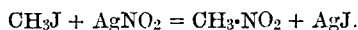
以下實驗の順序に従ひて成績を記述せん。

ニトロメタン

ニトロメタンは普通 Preibisch の法 [J. prakt. Chem. (2) 8 (1874) 316] (Vanino; Bd. II, 264 に記載) によりモノクロール醋酸を原料として製せらる、即ちモノクロール醋酸を重炭酸カリウムにて中和し此冷水溶液に亞硝酸ソーダの濃厚水溶液を加へて熱しニトロメタンを生成せしむるなり。



又ヨードメチルに亞硝酸銀を作用せしむる法もあれども實行に不便なり。



故に小官等は第1の Preibisch 法のみによりてニトロメタンの製造を行ひしが加熱分解の溫度を文獻には 105° と記しあるも小官等の試験にては可及的強く加熱したれども遂に溫度を 105° に昇し得ず、約 100° 迄に反應終了しニトロメタン溜出し盡せり、

原料はいづれも普通品を使用したるに拘らず收得率割合に低きはかゝる所に其原因を有するならんか。即モノクロール醋酸 100 g を使用して得たるニトロメタンの最高收得量は 24 g (精製品, 沸騰點 100-102°) にして其收得率は理論の 37.51% に相當し、尙 8 回の試験による平均收得率は 33.78% なり。

實 驗 之 部

内容 2000 ccm の丸底コルベンにモノクロール醋酸 100 g をとり之に水 200 g を加へて溶解し次に之に 106 g の粉末状重炭酸カリウムを少量づつ徐々に加へて充分に中和せしむ。かくして得たるモノクロール醋酸カリウムの溶液に、亞硝酸ソーダ 250 g を水 500 g に溶解せるものを 1 時に加へコルベンの口を硝子管にて蒸餾用直立冷却器 (ラービヒ式) に連結し、直火にて注意しつつ加熱す。溫度昇るに従ひ液の色は黄色より漸時赤褐色に移り其頃より盛に發泡し水と共に無色の油狀物質を餾出す。溫度約 100。にて全油分の餾出終了す。次に餾出液をエーテルと共に振盪して油分をエーテルにとりエーテル溶液は無水硫酸ソーダを投じて脱水したる後水浴上にエーテルを餾去すれば黄色の油を残す。之を劃温蒸餾に附し 100-102° にて餾出せる分を集むれば 21 g あり、其收得率 32.82% に相當す。

本實驗中亞硝酸ソーダの量は溶液 1000 ccm 中に固形亞硝酸ソーダ 500 g を含有せる液 600 ccm を 1 回分となす由記載しあり小官等もその處方に依りしが、上記の如く亞硝酸ソーダ 250 g を水 500 g に溶解せる液を用ひたる場合も反應の成績に變りなければ同處方にて試験を續行したり。

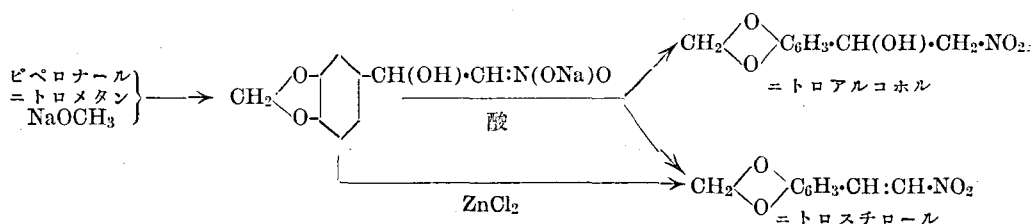
多數の實驗例中數例を摘記すれば次表の如し。

	モノクロール 醋 酸	重炭酸カリウム	亞硝酸ソーダ	ニトロメタン	
				收 得 量	收 得 率
1	100g	106 g	250 g	21.0 g	32.82%
2	"	"	"	"	"
3	"	"	"	20.0	31.26
4	"	"	"	"	"
5	"	"	"	23.0	35.95
6	"	"	"	24.0	37.51
7	200	212	500	46.5	36.34
8	300	318	750	62.0	32.30
平均					33.78

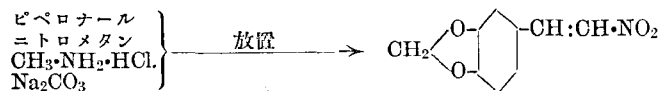
メチレンジオキシ- ω -ニトロステロール

メチレンジオキシ- ω -ニトロステロールは他のニトロステロール誘導體と同様に種々の方法によりて生成すれども普通行はるる所は主としてピペロナルとニトロメタンとの縮合によるものなり。故に小官等も専ら此方法によりてメチレンジオキシ- ω -ニトロステロールの製造試験を行へり。

文獻を按ずるに本試験の目的の縮合はいづれもアルカリ性縮合劑の存在の下に行はれ縮合劑の相異なるに伴ひ縮合の條件も亦同じからず。L. Bouveault 及 Wahl の二氏 (C. 1902. II, 449) はピペロナルとニトロメタンとをナトリウムメチラートの存在の下に縮合せしめ茲に得たる中間體(ナトリウム化合物)を鹽化亞鉛と共に 3-4 時間煮沸せしめてニトロステロール體を得、若し此際該中間體を普通に酸にて扱ふ時はニトロステロール體の傍ニトロアルコール體を得可き事を記載せり。



次に E. Knoevenagel 及 L. Walter 兩氏 (B. 37, 4504) は同じくピペロナルとニトロメタンとの縮合を、鹽酸メチルアミンと炭酸ソーダとの存在の下に行ひしがニトロステロールの收得率は、93 %なり。本法は原料全部を混合して放置するのみなれば操作は簡易なれども比較的長時間放置するを要す (ピペロナル 3g 使用の例にて放置 3 日間)。



又 K.W. Rosenmund 氏 (B. 43, 3412) は苛性カリを縮合劑として該縮合を行ひ生成せる縮合體を過剰の稀鹽酸にて處理してニトロステロールを得、Bouveault, Wahl 氏法に於て鹽化亞鉛と共に煮沸する代りに過剰の鹽酸を使用して充分目的を達し得可き由を記載せり。

小官等は先づ Knoevenagel 及 Walter 兩氏の法によりメチルアミン、炭酸ソーダ

の存在の下にビペロナル 30 g とニトロメタン 13 g とをアルコール溶液にて縮合を試みしがニトロスチロールの收得量は、其放置時間 3 日間の場合 35 g (收得率 90.9%), 4 日間の場合 35.5 g (收得率 92%) にして平均收得量 35.25 g, 其收得率 91.35% なり。次に Rosenmund 法によりビペロナル 30 g とニトロメタン 13 g との混合アルコール溶液に冷時苛性カリのメチルアルコール溶液を滴加して縮合を行はしめ次に之を過剰の鹽酸中に投じて分解し生成せる黄色のニトロスチロールを集む。其量は 36 g, 收得率は 93.2% に相當す。尙同様にして多數の實驗を行ひしが其内 10 例の平均收得率は 95.18% なり。

かくして得たるメチレンヂオキシ- ω -ニトロスチロールは黄色の結晶性粉末にして之を熱アルコールより再結晶せしむれば鮮黄色の針狀結晶となり其熔融點 159-160° なり。本品は水、エーテルに殆ど不溶、アルコール及醋酸には熱時稍可溶なるも冷時は難溶なり、又アセトン及醋酸エステルには可溶なり。

實 驗 之 部

(1) Knoevenagel, Walter 法による試験

内容 300 ccm のマイエルコルベンにビペロナル 30 g, ニトロメタン 13 g をとりアルコール 40 ccm を加へて溶解せしめ之に鹽酸メチルアミン 1 g 及炭酸ソーダ 0.5 g を添加し軽く栓し、屢々振盪しつつ室温にて放置す。液は次第に黄に着色し約 1 日の後には黄色の結晶を析出し始む。かくして放置する事 3 日間にして析出物を吸引濾過し、水及アルコールにて洗滌し乾燥す。得量 35 g, 收得率は理論の約 90.7% に相當す。尙 2 回の試験成績を表示すれば次の如し。

	ビペロナル	ニトロメタン	アルコール	鹽酸メチルアミン	炭酸ソーダ	放置日数	ニトロスチロール	
							收得量	收得率
1	30 g	13 g	40 ccm	1 g	0.5 g	3 日	35.0 g	90.7%
2	"	"	"	"	"	4	35.5	92.0
平均	30	13	40	1	0.5	3.5	35.25	91.35

(2) Rosenmund 法による試験

分液漏斗及長さ硝子管を附したる内容約 500 ccm の二頸コルベンにビペロナル 30 g, ニトロメタン 13 g をとり之に純アルコール 90 ccm を加へて溶解し氷水中にて冷

却しつつ、苛性カリ 18 g を純メチルアルコール 45 ccm に溶解したる溶液を該分液漏斗より徐々に滴下し断へず振盪して反應を完全ならしむ。液は次第に白濁し遂に白色の沈澱を生じ最後には全體微黄色の粥狀物質となる。アルカリを加へ終へたる後尙 1 時間放置し次に之を、氷片を投じて冷却せる約 3 L の 10% 鹽酸中に攪拌しつつ、徐々に注入すれば入るるに従ひ黄色結晶性の沈澱を生ず。次に此沈澱を吸引濾過し充分水洗して過剰の鹽酸を去りたる後素焼板上に塗付して乾燥す。得量 36.0 g 其收得率は理論の 93.2% に相當す。本品は微に臭氣を有し、皮膚に觸るれば之を刺戟し遂に引赤發泡せしむるに至る。本品はアセトン及醋酸エステルには比較的可溶なれども其他の溶劑にはいづれも難溶なり。而して本品の再結晶は熱アルコールよりするを最も便利とし、かくして得たる精品は鮮黄色針狀の結晶にして其熔融點 159-160° なり。

尙多數の實驗例中共 10 を表記すれば次の如し。

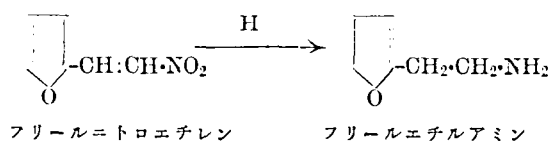
	ビペロ ナル	ニトロ メタン	苛性カリ	純木精	純酒精	10%鹽酸	ニトロステロール	
							收得量	收得率
1	30 g	13 g	18 g	45 ccm	90 ccm	3 L	36 g	93.2%
2	"	"	"	"	"	"	38	98.4
3	"	"	"	"	"	"	36	93.2
4	"	"	"	"	"	"	"	"
5	"	"	"	"	"	"	"	"
6	"	"	"	"	"	"	37	95.9
7	"	"	"	"	"	"	"	"
8	60	26	36	90	180	6	73	94.6
9	"	"	"	"	"	"	75	97.1
10	"	"	"	"	"	"	"	"
平均								95.18

ホモピペロニルアミン

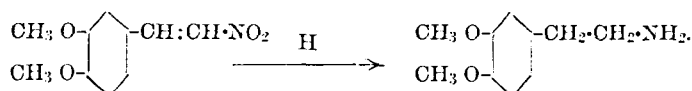
前記の如くメチレンデオキシ-*ω*-ニトロステロールの還元によるホモピペロニルアミンの製法は Decker, Rosenmund, A. Skita, Medinger の諸氏によりて研究せられたりしが其内 Skita 氏法は唯 1 回の還元操作にて目的のアミンを得るも其他の諸法に於てはいづれも 2 回の還元操作を経てアミンに到達し居る點は前者に比して迂遠の感あるも之等の方法が特許法其他として實地に行はれ居るより見れば條件の如何によりては相當の成績を收め得る見込あるものの如し。依て小官等は前述の如き理由にて

Skita 法は先づ措き, Decker, Rosenmund, Medinger 諸氏の方法の實行可能性の程度を知らんとして試験せり. 先づ原料ニトロステロールを酒精製醋酸と亞鉛末とにて還元したるに, 其條件好しきを得ざりし爲めか還元成績體たるオキシムの得量は原料の $\frac{1}{10}$ に達せず甚だ不良なり. 次にアルミニウムアマルガムを用ひて還元を試みしがオキシムの得量は前法より稍優り原料の約 $\frac{1}{3}$ に相當する還元成績體(オキシム)を得たれども其他の還元劑使用の場合は一層成績不良なり.

然る所偶々藥學士高本隆二氏〔藥學雜誌, 552, 138, (昭和三年二月)〕はフリールニトロエチレンを電解還元し好收得率を以てフリールエチルアミンを得たる由發表せらる.



又ベンツォール核を有するニトロエチレン化合物の電解還元につきは近藤技師の論文中〔藥學雜誌 554, 334 (昭和三年四月)〕に3,4-ジメトキシ-1²-ニトロステロールを電解還元し同じく好成績を以て相當せるエチルアミンを得られし記載あり.



以上2論文の記載に見るに夫等の物質はいづれも其核を異にするのみなれば, 小官等の物質も亦同様の操作によりて同様の成績體を得可き事は想像に難からず. 然れども相似たる物質と雖も全く同一物ならざる限り其性質の相異ると等しく之が處理操作の上に於ても各物質につき難易の多少は異なる事有るべし.

先づ高本氏は物質 20 g を還元するにアルコール 208 ccm, 氷醋酸 104 ccm, 硫酸(比重 1.2) 100 ccm を陰極液とし, 水銀鍍せるニッケル板を陰極とし又陽極液は硫酸(比重 1.1) を用ひ鉛板を以て陽極とし, 温度 30-35° に於て 4.5 アンペア / 100 qcm の電流を 17 時間通ずれば反應完了すと.

又近藤氏は物質 5 g を還元するに陰極液としては 5% 鹽酸 100 ccm, アルコール 20 ccm を用ひ又陽極液としては 20% 硫酸を用ひ, 電極は陰陽共に鉛板を使用し, 電圧 50 ボルトにて N.D. 5 アンペアの電流を 3 時間通じ反應温度約 70° なりと.

小官等初め高本氏と同じ条件にて還元を試みたるが其結果樹脂状物質の生成可成多量にして而も目的のアミンは極少量に得たるに過ぎず。次に近藤氏の条件にて試みたるが此度も樹脂状物質の生成を見たるもアミンの生成は前回の場合よりも多量なるが如し。こは物質の近似の程度が後者の場合、前者に於るよりも大なるにより首肯せらる。然れども茲に得たる成績は決して満足す可き程度のものに非ざりしかば適當なる条件を得んとして實驗を開始せり。即ち電極としては鉛、白金、水銀、銅、錫、ニッケルを試用し、陰極液としては鹽酸、硫酸、醋酸、アルコール、メチルアルコール、醋酸エステル、アセトンをとり其組合せ、濃度を種々にとり又陽極液は硫酸としその濃度を5-30% 間種々にとり、反應温度は0-80°、アンペアは2-7 A. 之等の条件を種々組合せたる多くの条件にて前後100回許の實驗を繰返し大體次の經驗を得たり。

1. 電極は陰陽共に鉛板を使用するを可とす、但し陰極は還元鉛、陽極は過酸化鉛として用ふ。

2. 陰極液は鹽酸若くは硫酸とアルコールとのみの組合せの場合は温度を高めざる限りはニトロスチロールの溶解度小なる爲め反應速度甚だ小にして外觀殆ど反應の生起せざるが如き程度なり。之に醋酸を加へたる場合には溶解度も増大すべきが又一方未溶解部分の懸垂状態(Suspension)良き爲め攪拌有效となり隨て反應速度も増大し且圓滑に反應進行するが如し。醋酸エステル、アセトンはニトロスチロールの溶解力他の溶劑に優ると雖も電極液の組合に用ふるに適せず、又アルコールにはメチルアルコールよりもエチルアルコールをよしとし、又鑛酸としては硫酸よりも鹽酸の方便なるが如し。

3. 陽極液(硫酸)の濃度は10-20% のものをとる。

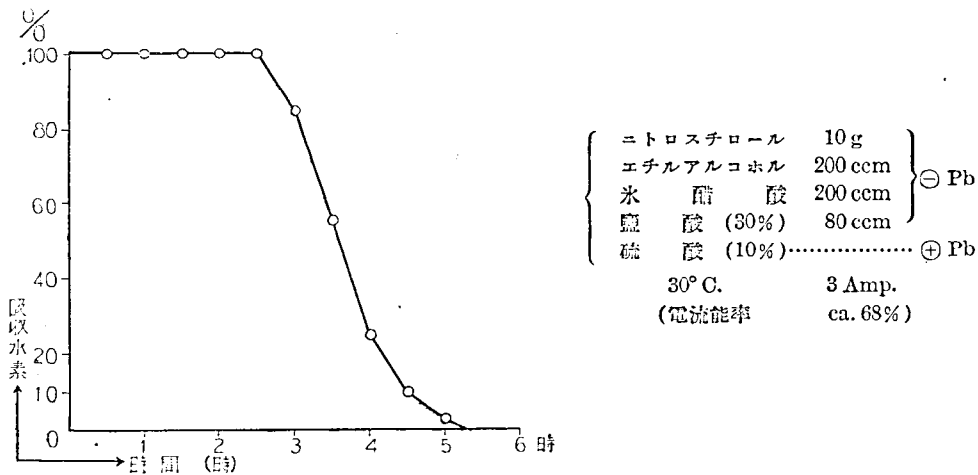
4. 温度は前述せる如く高き時は物質の分解、樹脂化の傾向大となる、又餘り低き時は反應時間長く而も其成績に於て別段優れたる點もなし即20-30° なれば特に温め若くは冷す必要なく而も反應時間も普通にして樹脂化全く起らず、物質の上り綺麗なり。

5. 電流の強さは2-7 アンペアにて物質の收得量の上には大なる差異なきが如きも電流經濟の上より見れば低きもの程宜敷様にして實際經驗の上よりすれば3-4 アン

ペアを適當とするが如し。

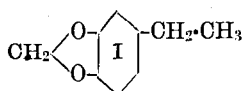
依て以上の諸條件を綜合し、アルコール 200 ccm, 氷醋酸 200 ccm, 鹽酸 (30%) 80 ccm の混合液を陰極液とし、素焼圓筒を隔膜とし陽極液としては 10% 硫酸を用ひ、又極は陰陽共に鉛板を用ひニトロステロール 10 g を陰極槽内に投じ激しく攪拌しつゝ 3 アンペアの電流を通じ温度 30° に於て還元せしめ輪道内に連結せる爆鳴氣クロメーターを用ひて各時間に於る吸收水素 (還元反應に與りしもの) の量を計り之を百分率にて表せば還元の進行狀態は次圖の如くに表はさる。

メチレンデオキシ-*o*-ニトロステロール電解還元曲線

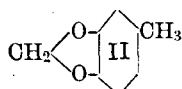


上圖によれば 10 g のニトロステロールを還元するに理論數 11.05 アンペア時に對し、15.75アンペア時の電流を要するが如く其電流能率は 68% に相當せり。然るに實際には相當の收得率を得んが爲には同様條件に於てニトロステロール 5 g に對し 10.5-27 アンペア時の電流を要せり。尙上掲の條件によりてニトロステロールの還元を行ふに反應終了後液は無色透明にして水の如く (反應中少しく温度の高まりたる如き場合には青色の螢石彩を帶ぶ、之物質の分解したる徵なり) 樹脂狀物質の生成全く無し。之を減壓濃縮し強アルカリ性となしエーテルにて充分アミンを抽出し乾燥後エーテルを溜去し残留せる油狀物を減壓劃温蒸溜に付すれば $K_p.17$ 145° にて殆ど全部溜出し、アミン臭ある無色の油即遊離のホモピペロニルアミンを得れども本品は空氣中の炭酸を吸收して鹽を形成する傾向大にして保存に不便なるにより蓆酸鹽若しくは鹽酸鹽として收得し保存せり。かくして同様の實驗を多數行ひしが其中 10 例をとればアミ

ンの平均收得率 75.896% に相當せり. 之を他の同型アミン類の製造例に於る收得率と比較するに其成績稍劣れり. 其原因を知らんと欲し上述還元終了後の反應液を減壓濃縮したる際受器に來れる溜液數回分を水にて薄めたるに白濁したれば尙之を鹽析しエーテルにて振盪抽出しエーテルを乾燥後溜去するに淡褐色の油を残せり之を蒸溜するに 212-213° にて溜出する無色の油を得. 此物はエチールブレンツカテヒンメチレンエーテル (I.) に相當す, 又數回の試験中沸點 (11 mm) 90-104° にて又常壓 200-204° にて溜出する油を得たる例あれども極少量なりき. 尙此物はメチールブレンツカテヒンメチレンエーテル (II.) に相當す.



無色油狀 Kp. 212-213°.



無色油狀 Kp. n. 90-104°, Kp. 200-205°.

尙之等分解成績體は還元反應時温度の高き場合にその生成多きが如くかゝる時は還元終了後反應液に青色の螢石彩を見る. 然れども 1 回の還元反應に於ける上記の物質の生成量は極微量なり.

實 驗 之 部

内容約 500 ccm の素焼圓筒, 其内側には多數の細孔を穿てる 100 平方センチメートルの還元鉛板(陰極)を裝し, 外側は過酸化鉛板(陽極)を圍繞せしめたるものを厚肉硝子圓筒内に浸し, 素焼圓筒の内部を陰極槽とし外部を陽極槽とす.

陰極槽内にはアルコール 100 ccm, 氷醋酸 100 ccm, 30% 鹽酸 40 ccm を盛りて陰極液とし, 陽極液としては 20% 硫酸を使用す.

メチレンジオキシ-*ω*-ニトロステロール 5 g を陰極液中に投じ激しく攪拌しつゝ 4 アンペアの電流を通じ外部より水にて冷却し陰極液の温度を 20-25° に保持す. 極電位差は 3.5 ボルトなり.

始めは陰極液はニトロステロールの結晶にて混濁し居れども反應の進むに従ひ結晶は次第に溶消し黄色一様の液となる, 更に電流を通ずれば液は次第に褪色し最後には遂に無色透明の液となる此間約 3.5 時間とす, 尙念の爲め暫く電流を通じたる後反應液

を取出し炭酸氣流中に於て水溶上に減壓濃縮し、之を1回エーテルにて洗ひたる後濃厚ナトロンを加へて強アルカリ性となしエーテルにて拾數回抽出し、全エーテル溶液を合し、無水芒硝にて脱水したる後水溶上にエーテルを蒸溜濃縮し之に乾燥鹽酸瓦斯を通ずれば無色鱗片狀の結晶生成沈澱す。之を集めエーテルにて充分洗ひ乾燥す。得量4.0g, 收得率は理論の76.19%に相當す。本品は熔融點 208° にしてホモピペロニルアミンの鹽酸鹽のそれに一致す。

尙アミン證明の爲め試製せる鹽類の性質を略記すれば次の如し。

ホモピペロニルアミン $C_9H_{11}O_2N$, 無色油狀 $K_{p.}:145^{\circ}$ 。

鹽酸鹽 $C_9H_{11}O_2N \cdot HCl$, メチルアルコール・エーテル混液より再結晶す。無色鱗片狀結晶, 熔融點 208° , 水, アルコールに可溶, エーテルに不溶。

蓚酸鹽 $(C_9H_{11}O_2N)_2 \cdot C_2H_2O_4$, 遊離アミンの無水アルコールの溶液に, 蓚酸の無水アルコール溶液を加へて製す, 多量の熱アルコールにより再結晶せるものは無色鱗片狀結晶にして熔融點(分解) $218-219^{\circ}$ 。エーテルに不溶, 水, アルコール其他の溶劑に難溶なり。

ピクリン酸鹽 $C_9H_{11}O_2N \cdot C_6H_3O_7N_3$, 遊離鹽基の純アルコール溶液に, ピクリン酸の純アルコール溶液を加へて製す。橙黃色柱狀結晶にして熔融點 175° (文獻 174°)。

白金複鹽 $(C_9H_{11}O_2N \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$, アミン鹽酸鹽の濃水溶液に鹽化白金水溶液を加へて製す。橙赤色粉末, 熔融點(分解) 220 。

アミン製造の實驗例は其數甚多數あれども其内10例を摘記すれば次表の如し。

	ニトロ ステロ ール	溶 液				陽 極 硫 酸	ア ン ペ ア	ポ ル ト	温 度	時 間	ホモピペロニル ア ミ ン	
		ア ル コ ホ ル	氷 醋	鹽 酸	硫 酸						收 得 量	收 得 率
1	5g	30ccm			10% 210ccm	5%	4.5	4.0	60-70°	6.0時*	4.0g	73.86%
2	"	140			10% 100ccm	20	5.0	3.0	55-80	3.0	"	"
3	"	150			20% 100ccm	"	"	"	"	3.5	4.2	77.56
4	"	160			"	"	"	3.4	"	"	"	"
5	"	"			"	"	"	3.5	"	"	4.4	81.25
6	"	"			20% 110ccm	"	"	3.4	"	2.5	3.9	72.02
7	"	100	100ccm		30% 40ccm	"	4.0	3.5	20-25	4.0	4.0	76.19

8	5g	100ccm	100ccm	30% 40ccm		20%	4.0	4.0	20-25	4.0時	4.0g	76.19%
9	"	"	"	"		"	"	"	"	"	3.9	74.28
10	"	"	"	"		"	3.0	"	"	3.5	4.0	76.19
平均	5											75.896

上表中ホモピペロニルアミン收得量の條に於て*印を附せるは該アミンを蓚酸鹽として捕集したる分にして其數字は蓚酸鹽の重量なり。又無印のものは鹽酸鹽の重量を示す。

昭和三年十二月

合成ヒドラスチニン製造試験成績(第三報)

ホモピペロニルアミンの製法(其二)

附 ピペロニルアミンの製法

技 師 田 中 穰

囑 託 小 山 一 郎

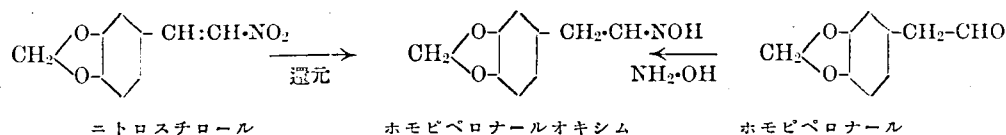
囑 託 水 野 辰 次

合成ヒドラスチニンの製法中出發原料たるサフロールよりイソサフロール、ピペロナル、メチレンヂオキシ- ω -ニトロステロールを経てホモピペロニルアミンに至る行程の各階程に於ける實驗成績の大要は之を第1報、第2報に記述せり、而して第2報中ホモピペロニルアミンの製造試験に於ては、メチレンヂオキシ- ω -ニトロステロールを電解還元し付し中間體を得ずして直に目的アミンに到達すべき方法に就て専ら試験し相當の成績を以てアミンを收得し得べき條件を見出し得たり。而して在來の還元法に於て中間成績體として得べきイソニトロゾ化合物(ホモピペロナルオキシム)の生成及其處理法等に關する試験は之を第3報に残せり。故に本報に於てはホモピペロナルオキシムの生成法及之よりアミンに到達すべき反應の攻究を専らにし又同様の方法にて生成すべきピペロニルアミンに就きて附記せり。第2報にも略記せし如く小官等は先づ Decker (C. 1912, I, 1521) 法, Rosenmund (B. 43, 3412) 法に依り、メチレンヂオキシ- ω -ニトロステロール 10g を、醋酸アルコール混液 300g (アルコール 210g, 醋酸 90g) 及亞鉛末 50g を以て冷時還元したるに副反應の生起盛なる爲めか樹脂狀物質の生成多量にして目的たるオキシムの得量は毎回 0.4g 及 0.58g なり。本品は熱湯より再結晶すれば鱗片狀結晶にして其熔融點 120° なり(ホモピペロナルオキシムの熔融點は文獻には 118° , $118-120^{\circ}$, 120° 等種々あり)。

次に P. Medinger (C. 1906, II, 38) 法により鹽化アンモニウム水溶液と亞鉛末とを以てニトロステロールを處理して目的のオキシムを得んと試みたりしが其結果は前回試験の夫と大差なく之亦製法としての實行的價值を有せざるもの如し。

次に小官等は還元剤としてアルミニウムアマルガムを使用 (C. 1902, II, 449) して試験せるに原料ニトロステロール 5g より, 粗製品として 2.6g, 精製品 (熔融點 120°) として 2.0g のオキシムを收得し, 其收得率は理論の 43.10 % に相當し 10 回の平均收得率 39.65% なり.

本イソニトロゾ化合物は宛もホモピペロナルのオキシムと同一物質なれば適當なる方法にてホモピペロナルを製し得ば之がオキシムはヒドロオキシルアミンとの反應によりて容易に得べき筈なり.



ホモピペロナルは普通サフロールにオゾン作用せしめて製す (F. W. Semmler u. K. Bartelt: B. 41, 2751).

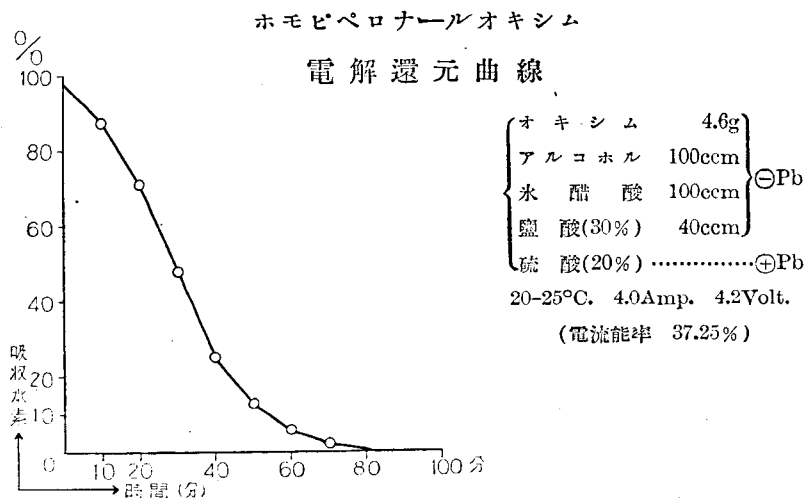
小官等はオゾン法以外にホモピペロナルの生成法を求めんとし先づサフロールを重クロム酸硫酸を以て注意しつゝ低温にて酸化し見たるに酸化成績體として得たるものは少量にして皆ピペロナルに外ならず.

次に同じくサフロールを苛性アルカリ性に於て冷時カメレオン溶液を以て注意しつゝ酸化したるに其結果, アルカリ性溶液よりエーテルに來るものとしてはメチレンチオキシベンチルグリコール (熔融點 81.5°, 文獻記載 82°) を得, 又アルカリ液を鹽酸々性としたるに白色結晶としてピペロニール酸 (熔融點 227-228°, 文獻記載 228°) を得たり. 而してグリコールと酸との中間體たるアルデヒドは之を得ること能はざりき.

小官等はホモピペロナルの製法は之を後の機會に保留し, 現在迄に得たるホモピペロナルオキシムに就て其還元處理法を攻究せり.

ホモピペロナルオキシムよりホモピペロニールアミンに至る方法は從來の文獻記載に於ては Decker, Rosenmund 其他いづれもナトリウムアマルガムを使用し, 其他一般オキシムの還元によるアミンの生成法としてはナトリウムアマルガムを用ひ又は Landenburg 氏法の還元によるを普通とす. 而して之等の方法はその手数の割合に其成績優秀ならざる場合多く一般にフェニルエチルアミン類を生成すべき反應の場合には可

成多量のアマルガムと長さ時間とを要し而も結果はさして優良ならざれば甚だ不経済的な方法なりとは先人諸氏の経験事實なり。依て小官等は一切の他の還元法を措き電解法によりてアミンの製造を試みたりしが、前回ニトロステロールの還元の場合と同一装置を使用し同様操作によりて処理したる結果アミンの收得率は平均(4回)57.76%にしてニトロステロールより直接アミンに至る場合よりも成績不良なり、又其電流能率も次に示す如く約37.25%に過ぎず、因にニトロステロールの還元時の一例を擧ぐれば其電流能率約68%なり(第2報参照)



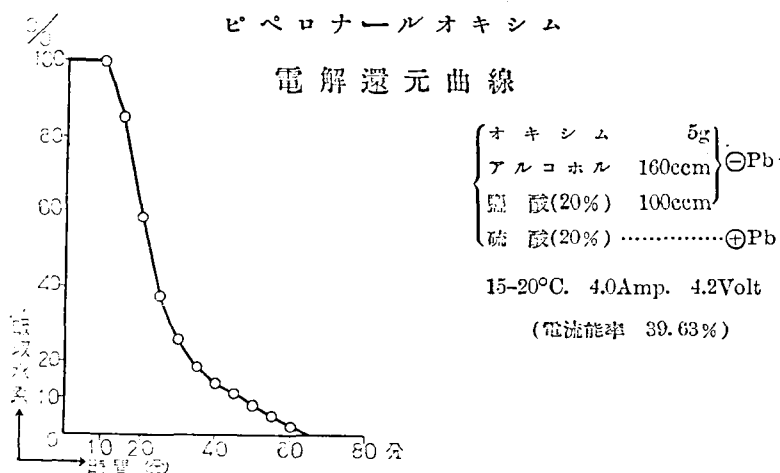
又本反應は、他の條件はニトロステロールの場合と同様にて差支なけれども唯温度のみは該反應に於るが如く自由ならず最高を25°とし若しそれ以上となる時は物質の樹脂化甚だしく従てアミンの收得率亦低下す。尤も本オキシムは陰極液に冷時と雖も全溶するが故に彼のニトロステロールの場合に於るが如く原料物質の溶解度を高めんが爲め的手段として温度を高むるが如き事を全く必要とせざるが故に低温に於る反應には便利なり。

又オキシムの還元時にはニトロステロールの場合の如く分解成績體としてエチールブレンツカテヒンメチレンエーテルの如き物質の生成を認め難く即該分解成績體はニトロステロールよりオキシムに達する以前に於て生成するか若くはニトロステロールを電解還元してホモピペロニルアミンに至る場合に中間體としてオキシム型の物質の生成を經過せざる可し。

次にホモピペロナルオキシムの還元と全く同一の方法にてピペロナルオキシムを還元したるに、同様の経過にてピペロニルアミンを生じ其收得率平均(7回)79.42%なり。



本還元反応はホモピペロナルオキシムの還元時に比し其電流能率も良好にして約39.63%に當れり。



實 験 之 部

ホモピペロナルオキシム

1. アルミニウムアマルガムの製造

Weyl (Bd. II, 216) 所載の法による。即アルミニウム板 (厚 0.25mm のものを用ふ) を約 0.5cm × 1cm 位の大きさに切りたるものを先づアルカリにて洗ひ次に水洗し次に 0.5% の昇汞水溶液に浸漬する事約 2 分間にして昇汞水を取換へ、かくする事約 10 回にして一旦水洗して昇汞水の過剰を去り濕潤のまま還元で使用せり。

2. ホモピペロナルオキシムの製造

メチレンジオキシ- ω -ニトロステロール 5g を約 500 ccm のエーテル中に懸垂し之にアルミニウムアマルガム (アルミニウム板 8g より製せるもの) を投げ屢々振盪しつゝ

約24時間放置して反應せしめ次に一旦濾過し残渣は尙エーテルにて洗滌し全エーテル溶液を合し無水芒硝を投じて脱水したる無色のエーテル溶液よりエーテルを溜去すれば淡黄色の結晶2.6gを得. 之を多量の熱湯より再結晶すれば無色鱗片状の結晶となり其熔融點120°なり.(文獻には118-120°, 120°等種々の記載あり). 精製品の得量1.9g, 其收得率は理論の40.95%に相當す. 尙少しく條件を變更しつゝ同様操作を繰返したる實驗例10例を表示すれば次の如し.

	ニトロ スチ ロール	アルミニウム アマルガム	放 置 時 間	ホモピペロニールオキシム		
				粗製得量	精製得量	收得率
1	5 g	8 g	24 時間	2.6 g	1.9 g	40.95 %
2	”	II 12	”	2.4	1.8	38.79
3	”	III 8	48	2.1	1.8	38.79
4	”	IV 8	24	2.1	1.8	38.79
5	”	IV 12	”	2.3	1.8	38.79
6	”	VI 12	48	2.2	1.8	38.79
7	”	8	24	2.6	2.0	43.10
8	”	II 8	”	2.6	1.9	40.95
9	”	III 8	”	2.3	1.8	38.79
10	”	II 8	”	2.5	1.8	38.79
平均	5			2.37	1.84	39.65

上表中アルミニウムアマルガムの條にて數字はアマルガムを製するに使用せしアルミニウム板の重量を示し, 又 II, III 等のローマ數字は同一のアルミニウム板を 2 回, 3 回等使用せし意なり. 又收得率はすべて精製品にて計算せり.

ホモピペロニールアミン

第2報ニトロスチロールの電解還元で使用せし同一装置を使用し陰陽兩極に鉛板を用ひ, 陰極液としてはアルコール100 ccm, 醋酸100 ccm, 30%鹽酸40 ccmを, 又陽極液としては20%の硫酸を使用す.

オキシム4.6g(ニトロスチロール5gに相當す)を陰極液に溶解し攪拌しつゝ20-25°にて4.0アンペアの電流を2時間通ず. 電壓4.2ボルトなり. 反應後無色透明の液を減壓濃縮しアルカリ性となしてエーテルにて抽出し, エーテル溶液を乾燥濃縮後乾燥鹽酸瓦斯を通じ鹽酸鹽としてアミンを捕集す, 得量3.2g, 收得率は理論の62.13%に相當す. 本品は熔融點208°, の鱗片状結晶にて彼ニトロスチロールより得たるものと同

一なり、尙同様実験例4を表示すれば次の如し。

	オキシム	陰 極 液			アンペア	ボルト	温 度	時 間	アミン (鹽酸鹽)	
		アルコール	鹽 酸	氷醋酸					收 得 量	收 得 率
1	4.6g	160ccm	20 % 100ccm		2.0	3.5	18-20°	5.0時	2.7g	52.42%
2	"	"	"		4.5	4.2	"	3.0	2.8	51.36
3	"	"	"		4.0	3.5	20-25	2.5	3.2	62.13
4	"	100	30 % 40ccm	100ccm	4.0	4.2	"	2.0	3.2	62.13
平均	4.6								2.975	57.76

陽極液は全部20%硫酸を使用せり。

ピペロニールアミン

1. ピペロナルオキシムの製造

ピペロナル 15g を約 45ccm のアルコールに溶解し冷却振盪しつつ、7g の鹽酸ヒドロキシラミンを 20ccm の水に溶解したるものを徐々に加へ、之に約 15g のソーダを飽和溶液となしたるものを加へオキシムを析出せしめ水にて稀釋後暫時放置したる後濾別乾燥せり、得量 16.5g. 數回同様の 實驗を繰返したるが オキシムの得量は大體 15-16.5g の範圍にあり。

2. ピペロニールアミン

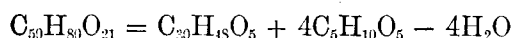
ホモピペロニールアミンの時と全く同様の操作にてピペロナルオキシム 5g を還元しピペロニールアミンの鹽酸鹽 4.4g を得其收得率 77.4% なり。實驗例 7 を表示すれば次の如し。

	ピペロナル オキシム	アンペア	温 度	時 間	ピペロニールアミン鹽酸鹽	
					收 得 量	收 得 率
1	5g	4.0	15-25°	4 時	4.4g	77.4 %
2	"	"	"	"	4.7	82.7
3	"	"	"	"	4.2	73.0
4	"	"	"	"	4.5	79.2
5	"	"	"	"	4.8	84.4
6	"	"	"	"	4.5	79.2
7	"	"	"	"	4.5	79.2
平均	5				4.51	79.42

山茶(つばき)サポニンに就て

技手青山新次郎

山茶 (*Chamelia japonica*, L.) サポニンに就ては已に勝山, 北村氏等⁽¹⁾の研究あり然るに最近松山氏⁽²⁾は抽出方法其他に就きて改良し其結果を報告したり. 氏の研究によれば山茶絞粕を80%アルコールにて抽出濃厚としこれにエーテル及稀醋酸を加へて析出する沈澱を石油エーテル, アセトン等にて洗滌し, 更に同一方法を反覆して精製し無色, 柱状のサポニン $C_{50}H_{80}O_{21}$ (融點208—209°)を得たり, これを酸にて加水分解して無晶形(球状體)のサポゲニン $C_{30}H_{48}O_6$ (融點191—194°)を得, 糖成分としては糖液のオルチン及ピアル氏反應を呈し融點158°のフェニールオサゾーンを得たることよりしてアラビノーゼなりとし, サポニンの分解式を次の如く推定したり.



又サポゲニンをアセチル化してトリアセチルサポゲニン $C_{30}H_{48}O_6(CH_3CO)_3$ (融點162—163° 球状體)を得たり

著者は山茶油を自製したる關係上絞粕を多量に得たるにより本研究を行ひ少しく異なりたる結果を得たるによりここにこれを報告す.

原料たるつばきの實は東京府下大島より得たり.

先づサポニンの抽出方法として松山氏によりて行ひたるも粗製サポニンの濾過困難にして且これを精製するに常に多數の反覆精製を必要とせるが故に酸性白土を用ひて一旦これに吸着乾燥せしめ次に80%アルコールより抽出して後は松山氏の如く操作し容易に灰分なき純品となすことを得たり. 微細の無色の柱状品にして分解點 207—208, 結晶水を含み $C_{57}H_{94}O_{30} + 6H_2O$ に相當し, 比旋光度は 2.2dm の管にて +37.1° なり. (松山氏は旋光性なしとせるも 1dm の管にては測定し難く管長を長くして初めてよく測定し得たり).

當所藥理室の調査によるときは山茶サポニンを80%アルコール溶液となしたるもの

は山羊の 31% 血球液に對し 37° に於て 24 時間にて 20 萬倍, 2 時間にて 2 萬倍迄溶血作用を呈し, 又アラビアゴムにて乳劑とし廿日鼠の皮下に注射するに體重 1g に付き 0.2mg 以上にて 2 時間以内に斃死したりと云ふ。

サポニンを滴定法によりて分子量を測定したるに常溫に於ては平均一鹽基性酸として 1113 を示し計算量 1366 と一致せず。然るに更にアルカリと煮沸するに少量のアルカリを消費し, 其平均は二鹽基性酸として 1366 を示し計算數とよく一致す。今これを通常の二鹽基性酸とする時は常溫に於て凡て中和せられざるべからず。然るに常溫と溫時とのアルカリの消費量は常溫の方常に多く且毎回の定量結果一致せず。これによりて見るに正常の -COOH の 1 個存在することは疑なきも他の 1 個の酸性を示すものは他の何等かの原因によりて -COOH に非るものが常溫に於ては不充分なる酸性を呈し溫時に於て完全に酸性を呈するに非るか。この點は今後の研究に保留す。

サポニンの加水分解は 5 時間に於て行ひ, アセトンと水とにより分割沈澱せしめてよき結果を得たり。サポニンは無色。結晶性の粉末にして $194\text{--}197^\circ$ にて分解し $\text{C}_{29}\text{H}_{40}\text{O}_5$ に相當し, 水に不溶, アセトン, アルコホル等に易溶にして常溫に於てはアルカリを消費せず, 溫時に於て初めてアルカリを消費しラクトン 1 個を含むものとして計算するときは略計算と一致す。然るにサポニン中には遊離の -COOH を有するによりて考ふるにサボゲニン中にてラクトンを形成する水酸基はサポニン中にては糖と結合して存在し遊離の状態にて酸基を有するには非るか。

サボゲニンをアセチル化するときはトリアセチルサボゲニン $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{O}_5(\text{CH}_3\text{CO})_3$ (融點 $165\text{--}174^\circ$) を生じ, ピリジン溶液にてベンツォイル化するに結晶體として得られず, これを直にアセチル化してデベンツォイルモノアセチルサボゲニン $\text{C}_{29}\text{H}_{41}\text{O}_5(\text{CH}_3\text{-CO})(\text{C}_6\text{H}_5\text{-CO})_2$ (融點 $150\text{--}165^\circ$) を得たり。この關係は朝比奈博士⁽³⁾がサクラネチンに於て説明せられたるが如くなるべく, 3 個の O の中 2 個は常に -OH の形を取り他の 1 個は無水醋酸に對しては水酸基, ピリジン溶液中ベンツォイルクロリドに對してはケトンの形をなすものなるべし。村山博士⁽⁴⁾もかくの如き例をバナックスサボゲニンに於て經驗せられたり。

又山茶サボゲニンは容易にオキシム (分解點 $175\text{--}197^\circ$) を與ふるに反し, セミカル

バツォン(分解點 214—218°)は常壓にては生成不充分にして加壓下にて初めて完全に反應したり。即幾分ケトンとしての性質に弱き所あり。本サポゲン中の1個のOがケトエノールタウトメリーをなすことは上述の如く確實なるも天然にはケトンとして存在し且つ他の何等かの構造上の原因(エノールとタウトメリーをなすことも一因ならんか)によりて弱きケトンの性質を有するものならん。

かくする時はサポゲン中のO5個の中2個は水酸基、1個はケトンなるにより他の2個のOはラクトンとして存在するとして最もよく説明し得べし。

次にフェニールヒドラチンと取扱ひたるにセミカルバツォンの時の如く常壓にては充分に反應せず、しかも大體に於てフェニールヒドラツォンと認むべきものを得てオサゾーンは得られざりき、従つてケトンと水酸基とは隣接せずして存在すべし。

サポゲンは酸によりて壘積する性質あり、サポニンを長く加水分解して得たるサポゲンは2分子壘積したるものにして無晶形なり。

次にサポゲンを熱時アルカリ性にて KMnO_4 にて酸化したるに極めて微量の揮發酸を得てこのものの銀鹽中の銀含量及石灰鹽中の水分定量等によりて主としてイソ及正酪酸よりなるならんとし、又不揮發性の部分よりクロロフォルムにて抽出して得たるものをクロロフォルム、石油エーテル、メンツォール等にて精製し $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2(\text{COOH})_2$ に相當する酸を得たり。分解點 140° にして $\text{C}_n\text{H}_{2n-2}\text{O}_4$ の一般式に相當し恐らくはデオキシデカルボン酸ならん。

サポニンを長時間(40時間)加水分解したるに糖液はビアル反應なくアラビノーゼの存在せざることを示す。又メチルペントーゼの反應なきによりて此ものの比旋光度を測定したるに $[\alpha]_D^{20} + 53.54^\circ$ にして殆ど葡萄糖のそれに一致し、且フェニールオサゾーンはN定量及標本(メルク製葡萄糖より自製)との混融試験によりて葡萄糖なることを確定したり。

故に山茶サポニン中に葡萄糖の存在は確實なり。然るに松山氏は糖の部分よりアラビノーゼのみを證明したるを見れば葡萄糖の外にアラビノーゼの存在を想像するに難からず、或はアラビノーゼの酸に對する分解度の速きため長時間の加水分解にて全部分解せられたるに非ずやと考へ5時間にて行ひたり。この時に得たる糖液は明かにビ

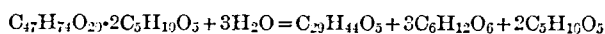
アル反應を呈しアラビノーゼの存在を示す。然るに此際にも多量に證明せられたるは葡萄糖にして辛ふじて少量のアラビノーゼフェニールオサゾンと認むべきものを抽出し得、これを標本(アラビノーゼより自製)と混融してアラビノーゼなることを確めたるも其融點は低く 135—147° にしてこれを純粹に取出すこと能はざりき。これは葡萄糖と共存するために非ずやと考へたるにより次にはビール酵母を用ひて葡萄糖を酸酵し去り、アラビノーゼのみを純粹に取り出さんとしたるも目的を達せず。即ち5時間の如き短時間の加水分解によりて得たる糖液中にさへ存在するアラビノーゼの量は極めて少量なることを示し或はサボン中夾雜分として存在するに非るかの感あり。

然るにサボン其物のピアル反應は極めて顯著にして到底夾雜物とは考へ得られざるにより、これを大島、近藤氏法⁽⁵⁾によりてサボン中のアラビノーゼをフルフロールフロログルチッドとして定量したるに明かに2分子のアラビノーゼを分子化合物の形に於て含有することを確めたり。

又グリクロン酸を α -ブROOMフェニールオサゾンの Ba 鹽として證明せんとしたるも陰性に終れり。従つてグリクロン酸は存在せざるもの如し。

以上の結果によりて考ふるにサボン中のアラビノーゼはサボゲニンとエーテルとなりて結合せず、分子化合物として存在し其ために酸によりて直に分解せられてフルフロールとなり糖液濃縮中に揮散し、ためにアラビノーゼを多量に證明し能はざりしものなるべく、サボニンの組成を $C_{47}H_{74}O_{29} \cdot 2C_5H_{10}O_5$ とする時はアラビノーゼの定量結果(實驗 23.39% 計算 23.84%) とよく一致するを認め且又サボニンの元素分析(實驗 C 54.12% H 7.66% 計算分子結合物 $C_{47}H_{74}O_{29} \cdot 2C_5H_{10}O_5$ として C 54.34% H 7.53% 化合物 $C_{57}H_{93}O_{38}$ として C. 55.94%, H 7.42%) ともよく一致するを認めたり。

従つて山茶サボニンの加水分解式は次の如くなるべし



實 験 の 部

サボニンの製造

山茶油製造後の絞粕 1Kg に炭酸石灰 5tt を加へ 80% アルコホル 5l にて温浸すること 1 時間更に殘渣は 80% アルコホルより 3 回温浸し、全浸液を減壓にて濃縮しアルコ

ホル分の溜出せざるに至り多量の水を加へ更に酸性白土2Kgを加へて混攪静置したる後濾過水洗し乾燥す。この乾燥白土1Kgを80%アルコール4lにて温浸すること3-4回の後全浸液を減壓にて濃縮し多量のエーテルを加へ放置する時はサポニンは類白色の粉末となり、エーテルと水との中間に浮遊するを以て下層の水液を流下せしめサポニンを濾集し初めエーテル次にアセトンにて洗滌す。得量13g, 分解點215—220°なり。この粗製サポニンは80%アルコールに溶解し精製骨炭にて脱色したる後濾液を前回の如く處理して精製すること數回にして分解點204—206°の無色の柱狀晶となる。無水物の分解點は207—208°にして絶対に灰分を有せず。粉末は鼻孔を刺戟しエーテル、ベンツォール、石油エーテル、アセトン、クロロフォルムに不溶、純アルコールに難溶、80%アルコールに比較的よく溶解す。アルカリに容易に溶解し振盪するときは強く泡沫を出す。濃硫酸に溶解して黄色、橙黄色、赤色となり、無水醋酸と硫酸とにて薔薇紅色、紫堇色、暗色となり、鹽酸とフロログルチンとにて常温にては反應なきも熱する時は血紅色、褐赤色となる、ビアル氏試薬と加熱するに著明の青綠色を呈し明かにアラビノーゼの存在を示す。

比旋光度は次の如し

物質	0.4298g	80% アルコール溶液の全重量	43.0966	比重	0.8534
管長	2.2dm	$\alpha_D^{20} + 0.694^\circ$	即	$[\alpha]_D^{25} + 37.1^\circ$	

諸分析の結果は次の如し

結晶水、次の2種のものを得たり、100°に減壓乾燥せり。

硫酸上に乾燥したるもの	物質	0.1330g	減失量	0.0088g	H ₂ O	6.62%
計算	C ₅₇ H ₉₁ O ₃₃ ·5H ₂ O					6.68%
空氣中に乾燥したるもの	物質	0.1308g	減失量	0.0102g	H ₂ O	7.80%
		0.2352g		0.0177g		7.53%
	平均					7.67%
計算	C ₅₇ H ₉₁ O ₃₃ ·6H ₂ O					7.91%

含水物の元素分析

物質	0.0632g	CO ₂	0.1164g	H ₂ O	0.0451g	C	50.23%	H	7.99%
計算	C ₅₇ H ₉₁ O ₃₃ ·6H ₂ O					50.04%		7.82%	

分子量測定(滴定法)

1. 物質	0.1000g	$\frac{1}{10}$ -KOH	0.960ccm	M.G.(一鹽基性酸として)	1042
2. "	0.0805g	"	0.750 "	"	1073
3. "	0.1264g	"	1.100 "	"	1149
4. "	0.1584g	"	1.330 "	"	1190
平均					1113

更に同一試料につき過剰の酒精製 $\frac{1}{10}$ -KOHを加へ30分間水浴上に加熱し冷後 $\frac{1}{10}$ -HClにて滴定したるに全消費量(即常温時の消費量も加算す)及二鹽基性酸としての分子量は次の如し.

1. 物質	0.1000g	$\frac{1}{10}$ -KOH	1.714ccm	M.G.	1167
2. "	0.0805g	"	1.450 "	"	1110
3. "	0.1264g	"	1.560 "	"	1620
4. "	0.1584g	"	2.020 "	"	1563
平均				"	1366
計算	$C_{37}H_{91}O_{33} \cdot 6H_2O$			"	1366.9

元素分析. 100° に減壓乾燥したり.

物質	0.0837g	CO ₂	0.0761g	H ₂ O	0.0266g	C	53.63%	H	7.69%
"	0.0532 "	"	0.1067 "	"	0.0336 "	"	54.69 "	"	7.70 "
"	0.0236 "	"	0.0464 "	"	0.0165 "	"	53.50 "	"	7.82 "
"	0.0727 "	"	0.1430 "	"	0.0472 "	"	53.64 "	"	7.26 "
"	0.0632 "	"	0.1164 "	"	0.0423 "	"	54.36 "	"	7.43 "
"	0.0743 "	"	0.1485 "	"	0.0513 "	"	54.50 "	"	7.70 "
"	0.0606 "	"	0.1211 "	"	0.0430 "	"	54.50 "	"	7.94 "
平均						"	54.12 "	"	7.66 "
計算	$C_{37}H_{91}O_{33}$					"	54.34 "	"	7.53 "
	$C_{37}H_{93}O_{23}$					"	55.94 "	"	7.42 "

サポニンの加水分解

サポゲニンの製造. サポニン 10g を 4% 鹽酸含有の 40% アルコホルにとかし水浴上に 5 時間強く熱して分解せしめ冷後析出せる粗製サポゲニンを取る. 得量 5.5g.

この粗製サポゲニン 9.7g をアセトンにとかし骨炭を加へ脱色し濾液は大部分のアセトンを去り殘渣に水を加へて次の如く分割沈澱せり.

1. 2.7g 水を加へて析出する油狀物質を素焼板上に搓捏するに顯微鏡下にて結晶性粉末となる. 145° にて軟化し $180-194^{\circ}$ にて分解す.

2. 2.1g 1の母液に水を加へ同様にして結晶性粉末となる。110°にて放水し後 160—170°にて分解す(乾燥したるものは 160—170—177°).

3. 1.1g 2の母液に多量の水を加へて長時間放置せり。結晶性粉末と球状體との混合物。100°にて放水し 180—193°にて分解す(乾燥物は 176—193°).

4. 3の母液を水浴上に低温にて乾涸せり。主として球状體よりなる。分解點 100—196°

1の部分を更にアセトンと骨炭にて精製しこれを水によりて再び4部分に分割せり。

1) 結晶性粉末 0.3g 168°にて軟化し 170—207°にて分解す。

2) ” 0.5g 160°にて軟化し 170—196°にて分解す。

3) ” 1.3g 110°にて放水し 185—196°にて分解す。

4) 3の母液を乾涸す 0.1g,主として結晶性粉末なるも球状體をも含む。100°にて放水し 180—194°にて分解す。

2)の部分を更に同様にしたるに殆分解點は一定せり。

a) 結晶性粉末 0.3g 160°にて軟化し 170—197°にて分解す。

b) ” 0.1g 分解點 100—170—194°

c) bの母液

a)を更にアセトンと水にて精製し純粹なるサポゲニンを得たり。100°に減壓乾燥したるものは 160°にて軟化し 194—197°にて分解する結晶性粉末なり。

元素分析(乾燥物)

物質	0.0269g	CO ₂	0.0721g	H ₂ O	0.0236g	C	73.10%	H	9.82%
”	0.0378”	”	0.1018”	”	0.0238”	”	73.44”	”	8.69”
平均						”	73.27”	”	9.25”
計算	C ₂₉ H ₄₄ O ₅					”	73.67”	”	9.39”

分子量(ラスト法)

物質	0.0123g	樟腦	0.0976g	融點降下	10.7°	M.G.	471.1
計算	C ₂₉ H ₄₄ O ₅					”	472.4

サポゲニンの性質。分解點 194—197°,無色の結晶性粉末にして水に溶解せず, エーテルには稍溶解し, 石油エーテル, ベンツォールには不溶, クロロフォルム, アセトン,

アルコールに非常に可溶にして、これより再結晶することは困難なるも水を加ふる時は油状となりて析出し、これを素焼板上に搓捏して結晶性粉末とすることを得。苛性カリ及炭酸曹達溶液に溶解せず、アルコール溶液に炭酸曹達溶液を加へ熱するときには溶解するも冷後又は水を加ふる時は直に沈澱を析出し來る。又多量の強苛性カリ液には溶解するも水を加ふる時は直に析出し來る。又アルコール溶液は過クロール鐵液によりて反應なく、ピアル反應を呈せず、濃硫酸とワニリンによりて赤色、青堇色となり、濃硫酸に溶解して橙黄色より深赤色となり、無水醋酸と硫酸によりて薔薇紅色、紫堇色、青色となり、又アルコール溶液は水銀の存在に於てマグネシウムと鹽酸にて呈色せず。

サボゲニンは常温に於てはアルカリを消費せず80%アルコール溶液中にて苛性カリ液と煮沸するにカリ液を消費すること次の如し。檢體は1を用ひたり。

物質 0.0978g $\frac{1}{10}$ -KOH 1.76ccm V-Z. 100.9

之をラクトン1個あるものとして考ふるときは $C_{25}H_{44}O_3 \left\langle \begin{array}{l} CO \\ O \end{array} \right\rangle$ V-Z 118.8 となり稍近似したる數を與ふ。

純アルコール溶液の比旋光度は次の如し。

物質 0.5027g をアルコールにとかし 25ccm とす。管長 2.2dm $\alpha_D^{25} + 0.395^\circ$ 即 $[\alpha]_D^{25} + 9^\circ$

3の部分に析出したるものは分析の結果サボニンとの混合物なり。

物質 0.0373g CO₂ 0.1603g H₂O 0.0513g C 64.95% H 8.53%

次に40時間の如く長く分解したるにサボゲニンは球狀體のみより成り且2分子疊積し分解點も225—230°(乾燥物)となる。

分子量(ラスト法)

物質 0.0341g 樟腦 0.2400g 融點降下 .6° M.G. 943.7
計算 $(C_{25}H_{44}O_3)_2$ 944.7

アセチルサボゲニン. サボゲニン 2g を無水醋酸 10g 無水醋酸曹達 2g と軽く煮沸し3時間後水を加へて放置し析出せる沈澱を濾別す。粗アセチルサボゲニン 2.5g. これをアセトンに溶解し骨炭にて精製したる後サボゲニンの如く水を加へて3部分に分割し、更に第一の部分(1.5g)を同様に分割し無水物は130°にて軟化し165—174°にて少

しく分解しつつ熔融する無色の結晶性粉末1gを得たり。このものは次の分析によりトリアセチルサポゲニンなり。

元素分析

無水物	物質	0.0684g	CO ₂	0.1742g	H ₂ O	0.0529g	C	69.47%	H	8.66%	
	"	0.0794"	"	0.2031"	"	0.0592"	"	69.76"	"	8.34"	
	平均						"	69.62"	"	8.50"	
	計算	C ₂₉ H ₄₁ O ₅ (CH ₃ -CO) ₃						"	70.18"	"	8.42"
含水物	物質	0.0728g	CO ₂	0.1826g	H ₂ O	0.0578g	C	68.41%	H	8.89%	
	計算	C ₂₅ H ₃₉ O ₅ · $\frac{1}{2}$ H ₂ O						"	68.13"	"	8.34"

結晶水 100° に減壓乾燥せり。

物質	0.0799g	減失量	0.0015g	H ₂ O	1.87%
計算	C ₃₃ H ₅₉ O ₅ · $\frac{1}{2}$ H ₂ O			"	1.46"

分子量(ラスト法)

物質	0.0110g	樟腦	0.1000g	融點降下	7.83°	M.G.	561.9
計算	C ₃₅ H ₅₉ O ₅			"		"	598.4

アセチルベンツォイルサポゲニン。サポゲニン1gをピリデン1.6g, クロロフォルム4ccmに溶解し氷冷しつつこれにベンツォイルクロリド2.9gを1ccmのクロロフォルムにとかしたるものを加へ後室温に1夜間放置し, 氷水を加へて分解しエーテルに取りエーテルは炭酸カリを加へてよく振盪し次に稀硫酸にて充分に振盪洗滌し更に水洗したる後少量の不溶分を濾別しエーテル溶液はエーテルを溜去するに得たるものはSyrupにして固結せず。よりにこのものを直に無水醋酸10gと無水醋酸曹達2gと軽く3時間煮沸し後水を加へて放置し析出せる樹脂様の物質をアセトンに溶解し骨炭にて精製しアセトンを去り水を加へ析出せる油状の物質を素焼板上に搓捏し結晶性粉末0.6gを得たり。更に1回同様に精製し100°にて減壓乾燥したるものは130°にて軟化し150—165°にて熔融し分析数はデベンツォイルモノアセチルサポゲニンに略一致せり。

物質	0.0560g	CO ₂	0.1931g	H ₂ O	0.0392g	C	74.32%	H	7.83%
"	0.0421"	"	0.1142"	"	0.0274"	"	73.93"	"	7.28"
平均						"	74.15"	"	7.55"
計算	C ₂₇ H ₄₁ O ₅ (CH ₃ -CO)(C ₆ H ₅ -CO) ₂					"	74.75"	"	7.53"

サポゲニンのセミカルバツォン。サポゲニン1gに鹽酸セミカルバチッド1g, 醋酸曹達

1g, アルコホル 15ccm を加へ 1 時間水浴上に煮沸し更に常温に密栓して 1 日間放置したる後アルコホルを去り水を加へて析出したる物質をアセトンにとかし骨炭にて精製後アセトンを去り水を加へ析出せる油状の物質を素焼板上にて粉末とし, 更に數回同様にして精製したるものにつきて N を定量したるに計算量の約半量に相當しカルボニル基の存在を想像せしむ.

N の定量(乾燥品)

物質	0.1173g	N	4.1ccm 24° 761mm	N	3.91%
計算	$C_{29}H_{41}O_4 = N \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$				7.94%

故に更にこれを加壓下に反應せしめたり. 即ゲニン 1g をアルコホル 10ccm にとかしこれに鹽酸セミカルバチド 2g, 醋酸曹達 2g を加へ熔閉管中 120° に 2 時間加熱したる後アルコホルを去り水を加へて析出したる沈澱に先づアルコホルを加へ此際傍生せるヒドラツォチカルボンアミド Hydrazodicarbonamid を不溶性物質として濾別し, アルコホル溶液を骨炭にて精製しアルコホルを去り水を加へて析出せしめ, 更に少量のアルコホルに溶解し濾過し(此際不溶物質は殆なし)て同様に行ふこと數回の後 0.5g の結晶性粉末を得たり. 100° に減壓乾燥したるものは 195° より軟化し 214—218° にて分解す. 其分析數はモノセミカルバツォンに一致す.

物質	0.0531g	CO ₂	0.1320g	H ₂ O	0.0460g	C	67.80%	H	9.69%
計算	$C_{29}H_{41}O_4 = N \cdot NH \cdot CO \cdot NH_2$						68.00%		8.95%
物質	0.1086g	N	7.8ccm 22° 757.2mm	N	8.07%				
計算					7.94%				

サボゲニンのオキシム. オキシムは常壓にて容易に生成したり. 即サボゲニン 1g をアルコホル 15ccm にとかし鹽酸ヒドロオキシルアミン 1g 醋酸曹達 1g と 1 時間煮沸し尙 1 日間室温に放置したる後アルコホルを去り水を加へ得たるものを數回アセトンと水とより精製したり. 無水物の分解點は 175—197°.

物質	0.1221g	N	3.2ccm 764mm 20°	N	3.00%
"	0.1028g	"	2.1ccm 767mm 14°	"	2.41%
平均				"	2.71%
計算	$C_{29}H_{41}O_4 = N \cdot OH$			"	2.87%

サボゲニンのフェニールヒドラツォン. サボゲニン 1g 水 15ccm の混液にアルコホルを

加へ熱して溶解せしめこれに鹽酸フェニールヒドラチン 2g 醋酸曹達 3g を加へ水浴上に 3 時間加熱し直に濃縮し、初めに析出する樹脂様物質を去り母液に水を加へて析出する沈澱(1g)をアセトンにとかし少量の不溶分を去り骨炭にて精製しアセトンを去り水を加へて析出せしめ更に數回同様に處理して約 0.2g の類黄色の結晶性粉末を得たり。乾燥したるものは 126° にて軟化し 170° にて分解す。このものの分析數は少しくフェニールヒドラチンに不足すれどもセミカルバチンの時の如く常壓にて反應充分ならざるものなるべし。

物質	0.0782g	N	2.7ccm	23°	761.4mm	N	3.86%
計算	$C_{29}H_{41}O_4 = N \cdot NH - C_6H_5$					"	4.98%

糖の檢索

葡萄糖の證明. サポニン 7g を 4% H_2SO_4 含有の 40% アルコホルに 40 時間加熱して分解し多量の水を加へて放置し析出したるサポゲニンを濾別し濾液は $BaCO_3$ にて中和し減壓にて乾涸しアルコホルを加へて溫浸し不溶分を去り、可溶分には更にバリット水を加へて完全に中和して乾涸し再びアルコホルにて溫浸しアルコホルを去り更に 1 回アルコホルにて溫浸して Syrup 2.8g を得たり。此ものは殆どビアル反應なく又アセトンと發烟鹽酸によりて生成したる紅色は直に消失しメチルペンターゼの存在せざる事を示す。

比旋光度 12.72% の水溶液(比重 1.041)は 1dm 管にて $\alpha_D^{25} + 7.09^\circ$ 即
 $[\alpha]_D^{25} + 53.54^\circ$ なり。この數は葡萄糖のそれに殆一致す。

フェニールオサズーン. Syrup 7g を水にとかし鹽酸フェニールヒドラチン 10g 醋酸曹達 10g を加へ水浴上に 2 時間加熱し冷後得たる沈澱を初めアセトンにて速かに洗ひ、次に多量のアルコホルにて洗ひ更に熱アルコホルより再結晶したるに 199—201° にて分解する黄色の結晶を得たり。このものを葡萄糖(メルク製)のフェニールオサズーン(分解點 190—198°)と混融するに 190—200° にて分解し葡萄糖のオサズーンなり。試みに N を定量したるによく一致せり。

物質	0.1047g	N	13.9ccm	769mm	16°	N	15.37%
計算	$C_{15}H_{22}O_4N_4$					"	15.64%

初めに $BaCO_3$ にて中和したる後乾涸しアルコホルにて溫浸したる不溶分は朝比奈

博士の方法によりてグリクロン酸バリウム- α -ブROOMフェニールオサゾーンの製造を試みたるに陰性に終れり。恐らくはグリクロン酸は存在せざるならん。

アラビノーゼの證明。次に粗フェニールオサゾンをアセトンにて洗ひたる際に得たるアセトン可溶分をアルコールにとかし骨炭にて精製し更に水を加へて3部分に分割したるに1及2に析出する部分は葡萄糖のオサゾーンなるも最後に析出せるものは50%アルコールより再結晶するに100—150°, 次には110—138°となり葡萄糖の外に他の糖類特にアラビノーゼの存在を思はしむるも確證すること能はず。

故に次には軽く分解したり。即時間を5時間とし得たるアルコール可溶性のSyrupよりフェニールオサゾンを製し冷後得たる全オサゾーンを水と水溶上に熱したるに不溶性の部分はアルコールより精製の結果分解點188—191を示し標本と混融の結果葡萄糖なる事を知る。温湯に溶解したる部分は乾涸しアルコールと骨炭にて精製し更に50%アルコール、エーテル等にて精製したるに135—147°にて熔融する物質を得たり。試みにこのものを純粹なるアラビノーゼのフェニールオサゾーン(融點150—158°)と混融するに140—156°にて分解し先づ不純なるアラビノーゼオサゾーンなる事を知る。然るに得量は極めて少なくサボゲニン10gより僅かに1回の混融量のみなり。

醱酵法によるアラビノーゼの證明。故に更に之を確證せんとしビール酵母を用ひて葡萄糖を醱酵せしめたる後純粹にアラビノーゼを取り出さんことを試みたり。即サボゲニン10gを硫酸にて加水分解したる糖液の蒸發殘渣を90%アルコールにて温浸し再び同様に處理し可溶部を水50ccmにとかし1時間煮沸滅菌し冷後新鮮なるビール酵母(濾過洗濯し洗液がビアル反應を呈せざるに到りて壓搾して水分を去りたるもの)1gを加へ35°に於て10時間放置し又不溶性の部分(少量なり)を水にとかし同様にし、對照として葡萄糖(メルク)1gを水50ccmにとかし滅菌したるもの及水50ccmのみを滅菌したるものにつき同様に處理して比較したり。

葡萄糖液。初め盛に炭酸を發生し10時間放置後の液はフェーリング氏液を還元せず、僅微のビアル反應を呈す。

アルコール可溶部。同様に炭酸を發生し10時間後の液はフェーリング氏液を還元し、ビアル反應は著明なり。

アルコール不溶部. 極めて少しく炭酸を発生せり.

水. 炭酸を発生せずフェーリング氏液を還元せず, ビアル反應なし.

アルコール可溶部の醱酵液は濾過して2分しフェニールオサゾン及 p-ブロームフェニールオサゾンを製したり. 即水溶液に鹽酸フェニールヒドラチン3g醋酸曹達4gを加へ水浴上に加熱し得たるオサゾンをアルコールにて温浸抽出し骨炭にて精製後エーテル, アセトン, 50% アルコール等にて精製し橙黄色の物質少量を得たり. 130—145°にて熔融す, 得量僅少にして更に精製することを得ざるにより標本(アラビノーゼオサゾン融點150—158°)と混融したるに150—152°にて熔融しアラビノーゼなることは疑なきも純品を得る能はざりき.

他の半量の水溶液は4gのp-ブロームフェニールヒドラチンを加へ煮沸して濾過し濾液を醋酸々性とし30分間煮沸し生成したるオサゾンを冷後濾取し, これをアルコールにて温浸して不溶分を去り, 可溶分は更に水洗し再三アルコールより再結晶し融點160—165°の橙黄色の物質を得たり, 得量僅少にしてこれ以上精製し得ざりしも恐らくはアラビノーゼのp-ブロームフェニールオサゾンならん.

アルコール不溶分よりフェニールオサゾンを製しアルコールより再結晶したるも樹脂状にして精製品を得ず.

以上の如く醱酵法によりても充分に精製し得るだけの得量なし. 即分解糖液中に存在するアラビノーゼの量は極めて少量なりと考へらる. 然るにサポニン中のビアル反應は極めて著明にしてかくの如く少量なりとは考へられざるにより大島, 近藤氏法によりて直接サポニン中のアラビノーゼを定量したり.

サポニン中アラビノーゼの定量. 先づ純アラビノーゼを試料として大島, 近藤氏法により數回盲驗を行ひ大體に於て近似數を與ふる事を認めたる後サポニンにつきて定量せり. 即サポニンを250ccmの枝付コルベンに取り比重1.06の鹽酸100ccmを加へ180°に熱して分解しつつ蒸溜し30ccmを溜出する毎に鹽酸30ccmを加へ10分間30ccmの速度にて600ccmを蒸溜し, 其100ccmを同様にして再溜し溜出液400ccmにフロログルチンの鹽酸溶液を加へ静置し得たる沈澱(この沈澱は綠黑色を呈し明かにフルフロールフロログルチッドのみより成りアラビノーゼのみを含有することを證

明せらる)を濾過しよく水洗し4時間92—98°に乾燥せり。この量を a とし次式によりてサポニン中のアラビノーゼ量を算出せり。

$$(a + 6.298) \times 1.569 \times 6 = \text{Arabinose (mg)}$$

定量

青山法によりて得たるサポニン(結晶水7.67%含有品)

物質	0.5251g	$a=10.1\text{mg}$	Arabinose 0.1133g	Arabinose 21.6 %
即無水物中にて				” 23.39%

酸性白土を用ひずして得たるサポニン(水分0.66%)

物質	0.5043g	$a=9.9\text{mg}$	Arabinose 0.1124g	Arabinose 22.2 %
即無水物中にて				” 22.34”
計算	$\text{C}_{47}\text{H}_{71}\text{O}_{29} \cdot 2\text{C}_5\text{H}_{19}\text{O}_5$			” 23.84”

即分子結合物としての計算量に最もよく一致し且製法の異なる2種のものが殆同様なよりして考ふる時は結合物として存在することを肯定し得らる。

サポゲニンの酸化

サポゲニン細末10gを苛性加里30gの飽和溶液とよく研磨し攪拌しつつ水溶上に強く熱し、4% KMnO_4 溶液500gを滴下し苛性カリ30gを加へ更に KMnO_4 溶液500gを加へて酸化すること數回遂にカメレオンを吸収せざるに到る。通常 KMnO_4 溶液は1500ccmにて足れり。冷後二酸化マンガンを濾別し濾液を燐酸々性とし水蒸氣蒸溜し溜出後苛性カリにて弱アルカリ性として濃縮し硫酸々性とし數回エーテルにて抽出したるに強き酪酸臭ある液狀酸少量を得たり。これをアルカリにて精密に中和し硝酸銀溶液を加へ析出したる銀鹽を少量なれども試みに分析したるに酪酸に略一致せり。

物質	0.0015g	Ag 0.0008g	Ag 53.33%
計算	$\text{Ag}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2)$		” 55.34”

又酸を石灰乳にて精密に中和し少量の不溶分を濾別し水溶上に濃縮して結晶せしめ更に水より再結晶し、得たる石灰鹽の結晶水は正及イソ酪酸の中間にあり。故に揮發性の酸は主として正及イソ酪酸よりなるならん。

物質	0.0077g	乾燥減失量 0.0016g	H_2O 20.78%
計算	正酪酸石灰 $\text{Ca}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2)_2 + \text{H}_2\text{O}$		” 7.76”
	イソ” ” $\text{Ca}(\text{C}_4\text{H}_7\text{O}_2)_2 + 5\text{H}_2\text{O}$		” 29.60”

不揮發酸。水蒸氣蒸溜の殘溜母液はアルカリにて中和して濃縮し硫酸々性としクロロフォルムにて充分に抽出し、クロロフォルムを去り石油エーテルを加へて放置し樹脂様の析出物を數回ベンツォールにて温浸したるに漸次粉末となる。更にこれをクロロフォルムに溶解し少量の不溶分を濾別し濾液を濃縮し石油エーテルを加へて沈澱せしめ、この操作を數回反覆し類黄色の素焼板上に粉末となし得る酸を得たり。このものはベンツォール、石油エーテルに不溶、水に難溶、クロロフォルム、エーテル、アセトン、アルコールに可溶にして、水溶液は弱酸性を呈し、アルカリ溶液には容易に溶解し振盪するときには少しく泡沫を出す液となり、 110° にて軟化し 140° にて分解す。物質少量なれども次の如く分析したり。

元素分析

物質	0.0147g	CO ₂	0.0346g	H ₂ O	0.0138g	C	64.19%	H	10.51%
計算	C ₂₀ H ₃₅ O ₆					”	64.12”	”	10.23”

分子量

滴定法	物質	0.0097g	$\frac{1}{10}$ -KOH	0.442ccm	二鹽基性酸として	M.G.	438.9	
ラスト法	物質	0.0044”	樟腦	0.0497g	融點降下	10.8°	M.G.	327.9
	計算	C ₁₈ H ₃₀ O ₂ (COOH) ₂					374.3	

分子量は少しく計算數と一致せざれども滴定法とラスト法との平均は383.4にして大略計算數と一致するを見れば檢體の未だ不純なるがためにかくの如き數を與へたるものと見るを得べく従つて得たる不揮發酸は二鹽基性酸なりと認むることを得べし。

昭和三年八月

引用文献

- (1) 勝山, Arch. d. Pharm. 213, 334[1878]; 北村. 藥雜, 明治43年702; Mac. Callum. Pharm. Journ. 14. 21 [1883]
- (2) 松山, 福地. 日本農化. 29.297 [1927]
- (3) 朝比奈, 篠田, 犬伏. 藥雜 550, 1010.
- (4) 村山, 田中. 藥雜 544, 528.
- (5) 大島, 近藤. 北海道帝國大學農學部紀要 16 卷 1 號.
- (6) 朝比奈, 桃谷. 藥雜, 大正 3 年 105.

苜蓿越幾斯中の灰分及其他の試験に就いて

技 手 青 山 新 次 郎

囑 託 醍 醐 豊 太 郎

余等は已にロートエキス及根に就きて研究し得たる所を本彙報⁽¹⁾に於て報告したり。今回は其檢體の残りを利用し2-3の試験を行ひたるを以て其結果を次に報告す。

1. ロートエキスの製造

通常の方法以外の手段によりて製造したるエキス中のアルカロイド含量を定量したるに次の如き結果を得たり。

即 200g の根を用ひ表中記載の各方法によりて製造し得たるエキス中のアルカロイド量をエーテル3回法⁽²⁾によりて定量しこれを國際水分(10%)のエキス中のアルカロイド量に換算して比較せり。

試験番号	根の種類	製 造 法	國際水分のエキスに換算せるエキス		参 考 (数字はアルカロイド含量を示す)
			得 量	アルカロイド含量 %	
1	二 號 根	水 400+200g にて冷浸す, 時間3+2日, 後浸液を減壓にて濃縮しこれを酒精 400+200g にて温浸す	41.38g	0.9818%	溶剤水の時は 0.6506% 溶剤稀酒精と水の時は 0.8503%
2	"	1% H ₂ SO ₄ 400+200g, 3+2 日にて得たる浸液より CaCO ₃ にて H ₂ SO ₄ を除き後1の如く酒精にて温浸す	42.10	1.1140	
3	"	稀酒精と水の混液に 0.5% の HCl を含有せしめたるものにて日局規定の如く處理す	62.30	0.6846	
4	六 號 根	溶剤稀酒精と水, 其浸液にアトロピン 0.3211g の酒精溶液を加へエキスとす	59.96	1.161	アトロピンを加へざるものは 0.4767%
5	"	4 の如くして得たる浸液に硫酸アトロピン 0.771g を加へてエキスとす	67.19	1.562	
6	ロート草 (含量 0.2688%)	日局規定通り	62.56	0.6599	同生薬の根より得たるエキス中には 0.8052%

1 及 2 號の如く水製エキスを酒精にて浸出するときはアルカロイド含量高きエキスを得べく, しかも酸性液にて抽出する時は尙良き結果を得べし。但し 3 號の却つて低き價を得たるは抽出に用ひたる酸を中和せざるに基因す。ロート草(主として葉)は根よりも稍低き含量のものを得。

(1) 試験所彙報 31 號 59; 藥雜 556, 566. (2) 本彙報 31 號 69.

2. ロートエキス中の鹽酸及硫酸鹽

自製及市販のロートエキスを灰化し其中に含有する鹽酸鹽を硝酸銀を用ひてクロール銀の濁濁を生ぜしめ、これを比色計によりて測定し⁽¹⁾、又硫酸鹽を硫酸バリウムとし標準液⁽²⁾と比較したり。

ロートエキス中の兩成分はかなり多量に存在するを以て灰分を約1000倍に稀釋して試験したり。

即エキス0.5gを磁製坩堝中に於てHCl及H₂SO₄の反應なき無水炭酸曹達0.5gと共に灰化し、少量の水と硝酸3ccmにて溶出し次に濾過し濾紙はよく洗滌し、更に水を加へて全量を500ccmとし、鹽酸の試験は其10ccmを取り日局硝酸銀溶液5滴を加へて5分後生成したるクロール銀の濁濁を各に近き獨逸局方の標準液と比色計にて比較したり。又硫酸は檢液10ccmに硝酸バリウム溶液0.5ccmを加へ15分後に生成せる濁濁を著者等の提出せる3標準液と比較したり。

試験 番 號	エ キ ス の 種 類	AgCl の 濁 濁				BaSO ₄ の濁濁
		肉眼的測定 >は檢液は 何々よりも強 き事を示す	比色計による測定			
			標準液を10mmに置き たるときの檢液の高さ mm	檢液 7.0mm	opal.Trü- bungを 1とする 濁濁度	
1	自製二號根より得たるエキス	>Opalescenz	Opalescenz	7.0	0.53	濁濁せず
2	三の 號 根 よ り 得 た る 溶 劑 稀 酒 精 と 水	=opal. Trübung	opal. Trüb.	12.5	0.80	¹ -H ₂ SO ₄ の濁 ²⁰⁰ 濁に同じ
3		=Trübung	Trüb.	10.5	1.54	濁濁せず
4		<opal. Trübung	opal. Trüb.	15.5	0.65	濁濁せず
5		=opal. Trübung	opal. Trüb.	10.	1.00	"
6		=opal. Trübung	opal. Trüb.	12.5	0.80	"
7	四號根 " 稀酒精と水	<Trübung	Trüb.	17.0	0.96	¹ -H ₂ SO ₄ 以下 ³⁰⁰
8		<Trübung	Trüb.	14.5	1.25	"
9		>opal. Trübung	opal. Trüb.	7.6	1.33	"
10		<opal. Trübung	opal. Trüb.	15.0	0.66	濁濁せず
11	六 號 根 " 稀酒精と水	>opal. Trübung	opal. Trüb.	7.0	1.40	"
12		>opal. Trübung	opal. Trüb.	8.9	1.10	"
13		=opal. Trübung	opal. Trüb.	10.6	0.94	"
14	七 號 根 " 稀酒精と水	>opal. Trübung	opal. Trüb.	7.2	1.38	"
15		=opal. Trübung	opal. Trüb.	9.0	1.11	"
16		=opal. Trübung	opal. Trüb.	8.6	1.16	¹ -H ₂ SO ₄ に同 ²⁰⁰ じ
17		<opal. Trübung	opal. Trüb.	12.0	0.83	"
18	" 水	>Opalescenz	Opalescenz	4.5	0.83	¹ / ₁₀₀ と ¹ / ₂₀ との間

(1) (2) 青山、醜園、本藥根 比色計によるクロール銀濁濁度の測定参照

19	二號根	1% H ₂ SO ₄ にて抽出. CaCO ₃ にて中和後酒精にて温浸	>Trübung	Trüb.	5.3	3.12	$\frac{1}{200}$ H ₂ SO ₄ に同じ
20	二號根	0.5% HCl 含有の稀酒精と水との混液にて製造	>Trübung	Trüb.	2.5	6.66	$\frac{1}{300}$ -H ₂ SO ₄ 以下
21	六號根	浸出液に硫酸アトロピンを加へたるもの	<opal. Trübung	opal. Trüb.	11.0	0.90	"
22	"	ロート草より得たるエキス	>opal. Trübung	opal. Trüb.	5.0	2.00	$\frac{1}{200}$ H ₂ SO ₄ に同じ
23	市販品 第一號		<opal. Trübung	opal. Trüb	13.4	0.75	潤濁せず
24	" 第二號		=opal. Trübung	opal. Trüb	10.	1.00	"
25	" 第三號		<opal. Trübung	Trüb.	11.0	1.48	"
26	" 第四號		=opal. Trübung	opal. Trüb.	11.5	0.87	$\frac{1}{300}$ -H ₂ SO ₄ 以下
27	" 第五號		>Opalescenz	Opalescenz	7.0	0.53	$\frac{1}{200}$ -H ₂ SO ₄ に同じ
28	" 第六號		=opal. Trübung	opal. Trüb	12.5	0.80	$\frac{1}{300}$ -H ₂ SO ₄ 以下

上の結果に就きて見るに自製品に於ては概して濃度の高き溶剤を用ひたるものは低きものよりもクロール銀の潤濁度は強し。これは主として溶剤と抽出エキス中のアルカロイド含量との關係⁽¹⁾に於けるが如く他の夾雜成分の酒精によりて抽出せられざるに基因するならん。しかも稀酒精を用ひたるものは1.00前後にあり。然るに19, 20號の如く酸性にて抽出したるものは大なる潤濁度を示す。市販品は多く低き潤濁度を示し薄き溶剤を用ひたるに非るかを思はしむ。只第三號エキスの少しく高き潤濁度を示すは或は酸性にて浸出したるに非るか。

硫酸の反應は少しく不鋭敏にして硫酸アトロピンの混在を検出する事能はざりき。

3. ロートエキス中の灰分

標準品に付エキス中の灰分を定量し置く事は品質檢定上に一の資料を與ふるにより自製エキス中の灰分を試験し併せて市販品につきても定量せり。即エキス 1g を磁製坩堝に取り豫め 100° にて乾燥したる後充分に灰化し、これを國際水分(10%)のエキスに對する灰分に換算して比較せり。

試験番號	エキスの種類	檢體エキス中の水分	灰分		備考	
			得たる灰分 %	國際水分に換算したる灰分 %		
1	第二號根	水を除く各種溶剤にて浸出したる	24.40%	1.85%	2.22%	灰分無色
2	"	混合エキス	22.25	3.60	4.21	" 帶黄色
3	第三號根	稀酒精浸出	22.70	2.80	3.29	" 無色

(1) 青山其他, 本藥報 31號 90.

4	自製 品	第五號 稀酒精浸出	24.95	3.25	3.94	灰分無色
5		" " " 70vol%酒精	17.70	2.30	2.54	" "
6		"六" 稀酒精	21.45	2.25	2.60	" "
7		" " " 70vol%酒精"	22.10	1.60	1.87	" "
8		"七" 稀酒精 "	21.62	1.80	2.09	" "
9		" " " 70vol%酒精"	23.91	1.85	2.21	" "
10		"二" 水浸後得たるエキス分を酒精にて浸出	22.40	1.20	1.41	" "
11		" " " 1% H ₂ SO ₄ にて浸出 CaCO ₃ にて中和後酒精にて温浸したるもの	21.05	2.65	3.05	" "
12		第一號	23.70	6.70	7.98	" 淡灰色
13		"二"	19.05	2.50	2.81	" "
14		"三"	23.30	11.00	13.56	" 灰色
15		"四"	24.25	2.00	2.40	" 褐色
16		"五"	30.95	4.75	6.25	" 無色
17		"六"	26.10	4.90	6.03	" 類白色

以上の成績によりて見るに自製エキスに於て水のみにて浸出したるものは4.0%以上にして、稀酒精又は70vol%酒精を用いたるものは4.0%以下なり。

然るに市販品に於ては五、六號は6.0% 三號は實に約14.0%の如き大なる灰分を有す。これによりて大體の製造方法を推知し得べし。又自製品の灰分の殆無色なるに引換へ市販品の殆着色せるは製造容器の關係によるに非るか。

4. ロート根中の灰分

ロート根中の灰分を海砂法⁽¹⁾により檢體1gを灰化し得たる灰分を無水物中の灰分に換算して比較するに次の如し。

試驗 番號	根 の 種 類	灰 分		
		水 分 %	得 たる 灰 分 %	無 水 物 中 の 灰 分 %
1	第 二 號 根	13.55%	4.08%	4.72%
2	" 三 "	12.43	6.25	7.14
3	" 四 "	7.14	6.78	7.30
4	" 五 "	8.74	4.92	5.39
5	" 六 "	10.36	4.10	4.57
6	" 七 "	12.03	4.05	4.60
7	" 八 "	3.21	6.43	6.69
8	" 九 "	6.29	3.88	4.14
9	" 十 "	7.02	5.33	5.73

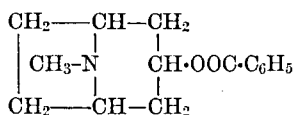
以上の結果によりて見るにロート根中の灰分は無水物中4.14-7.30%の間にあり。

(1) 青山、醜問、本藥報 31卷 145

アトロピンを原料とする 鹽酸トロパコカインの製造

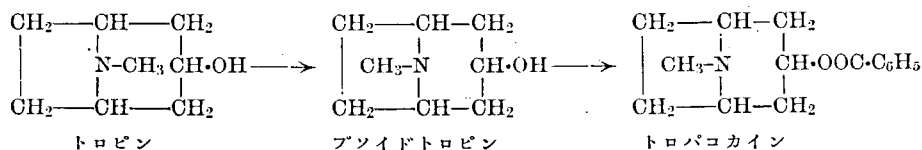
技 手 青 山 新 次 郎
囑 託 七 井 鋼 三

トロパコカインはブツイドトロピンの安息香酸エステルにして Liebermann, Willstätter 氏等⁽¹⁾ による時は次の如き構造を有す。



トロピンよりトロパコカインの製造に關しては已に W. 氏⁽²⁾ の研究あり。

即先づトロピンをナトリウムアミラートと加熱してブツイドトロピンとし、次に無水安息香酸にてベンゾイル化してトロパコカインとし一旦ブローム水素酸鹽として精製し後鹽酸鹽とす。



而トロピンはアトロピンを酸又はアルカリにより分解して得らる。

余等は硫酸アトロピンの比較的廉價なるに鑑み、これを出發點とし大體 W 氏の方法に準據しトロパコカインを製造せんことを試み相當の成績を得たるを以て其結果を茲に報告す。

[附記. 此製造に關しては柳澤氏の報告あれども數量的の報告を缺くが故に更にこれを敷衍して研究することとせり。當所彙報第 21 號參照。]

アトロピンよりトロピンの製造にはバリットを以て加水分解する方法⁽³⁾ 及苛性曹達

⁽¹⁾ C. Liebermann, B. 24, II, 2336; 2587[1891]. R. Willstätter, B. 29, I, 936 [1896]. ⁽²⁾ 前出; D.R.P. 88270 參照. ⁽³⁾ K. Kraut, A. 128, 280; G. Merling, B. 17. I. 332.

を以てする方法⁽¹⁾の2法あり。

兩者比較研究の結果柳澤氏の方法（即後者）を適當と認めたり。此方法によりて計算量の95.62%に相當するトロピンを得たり。

トロピンよりブソイドトロピンの製造には W 氏は1分のトロピンに對し金屬ナトリウム2分、アミルアルコール20分を用ひたれども、比較實驗の結果油浴の溫度190-200°にて操作するときはトロピン1分に對し金屬ナトリウム $\frac{1}{5}$ 分、アミルアルコール2.5分にて計算量の86.6%に相當する粗製ブソイドトロピンを得、且このものを直にベンツォイル化してトロバコカインを製出し得る事を確めたり。

次にブソイドトロピンのベンツォイル化につきては先づ純ブソイドトロピンに就きて數種の方法を比較したる結果、ブソイドトロピンと安息香酸との混合物に鹽酸瓦斯を通ずる方法が最も適當せる事を認めたり。得量は計算量の91.3%に當る。

然るに前記粗製ブソイドトロピンを再結晶によりて精製するときは非常に得量悪しく僅に粗製品に對し38%の精製品を得たるのみなるが故に粗製品を直にベンツォイル化して計算量に對し70.6%のブローム水素酸トロバコカインを得たり。

ブローム水素酸鹽は一旦遊離鹽基となし硫酸々性に於て1% KMnO_4 にて還元性の物質を酸化したる後、再び鹽基となし酒精製鹽酸にて中和しエーテルを加へて鹽酸鹽を析出せしむ。得量ブローム水素酸鹽に對し計算量の89.9%に當る。これを更に1回少量の骨炭を用ひて酒精より再結晶し粗製鹽に對し92.9%の得量を以て日本藥局方に適合する鹽酸トロバコカインを得たり。

本品の藥理作用に關しては當所藥理室に於て調査中なり。

今精製鹽酸トロバコカイン25gを製出するに要する原料及藥品の數量を一覽表とするとときは次の如し。

硫酸アトロピン	79.3 g	炭酸曹達	319.5 g
エーテル	2486 ccm	酒精	90 ccm
安息香酸	15.5 g	アミルアルコール	10.0 g
硫酸	2429 g	食鹽	2500 g
苛性曹達	27 g	金屬ナトリウム	5 g

¹⁾ 柳澤, 衛生試驗所彙報 21 號 311.

10% プローム水素酸	94.4 ccm	アルコール製鹽酸(10%)	47.4 ccm
過マンガン酸カリウム	0.4 g	骨炭	0.4 g

實 験 の 部

1. 硫酸アトロピンよりアトロピンの製造

硫酸アトロピン 1 分 (本試験には藥局方不適品を用ひたり) を水 5 分に溶解し不溶分を濾別し 25% 炭酸曹達溶液を加へ沈澱の生成せざるに到り吸引濾過し水洗し 100° に乾燥す。成績次の如し。

第一表 硫酸アトロピンよりアトロピンの製造試験成績表

試験番號	硫酸アトロピン	炭酸曹達	アトロピン	硫酸アトロピンに對するアトロピン理論得量
第一回	100 g	105 g	60 g	—
第二回	”	115 ”	68 ”	—
第三回	108 ”	130 ”	78 ”	—
合計	306 ”	350 ”	206 ”	78.4%

2. アトロピンよりトロピンの製造

アトロピン 30 g を酒精 90 ccm に溶解しこれに苛性曹達 15 g を水 15 ccm に溶解したるものを加へ水浴上還流冷却器下に 5 時間振盪しつゝ強く煮沸したる後直に減壓にてアルコールを溜去し、残渣を少量の水にとかしクロ、フォルムにてよく振盪しクロ、フォルムを溜去し、次に小枝附コルベンに入れ直火にて蒸溜するときは主として 225–236° にて溜出する帶褐色の結晶を得。得量計算量の 95.62% なり。このものを 1 回トルオールと石油エーテルとより再結晶する時は融點 57–62.5°, 沸點 227° の無色の結晶となる。

第二表 アトロピンよりトロピンの製造試験成績表

試験番號	アトロピン	苛性曹達	アルコール消費量	エーテル消費量	トロピン	アトロピンに對するトロピンの理論得量
第一回	30 g	15 g	50 ccm	205 g	14.2 g	—
第二回	”	”	”	”	13.8 ”	—
第三回	”	”	”	”	14.0 ”	—
合計	90 ”	45 ”	150 ”	615 ”	42.0 ”	95.62%

註。アルコール及エーテル消費量とあるは回収量を差引きたる實際使用量を示す。以下之に従ふ。

3. トロピンよりブライドトロピンの製造

アミルアルコール (沸點 125–130°) 20 g に金屬ナトリウム 2 g を加へて溶解せし

め、これに粗製トロピン 10 g をアミルアルコール 5 g に溶解したるものを加へ還流冷却器の下に油浴の温度 190-200° にて時々振盪しつゝ 2.5 時間加熱し、冷後少量の水を加へ 10% 稀硫酸にて中和し水蒸氣蒸溜に附してアミルアルコールを去り残溜は濾過して少量の樹脂様物質を去り、炭酸曹達にてアルカリ性としクロ、フォルムにて抽出し水浴上にクロ、フォルムを溜去したる後残溜を小枝附 コルベンに移し蒸溜するに殆 235-245° にて溜出す。得たる粗製プソイドトロピンは褐色、泥狀の結晶塊にして、得量計算量の 86.6% なり。これをトルオールと石油エーテルより再結晶するに融點 103-107.5° の殆無色の結晶となる。

第三表 トロピンよりプソイドトロピンの製造試験成績表

試験番號	トロピン	アミールアルコール消費量	金ナトリウム	炭酸曹達	エーテル消費量	粗製プソイドトロピン	トロピンに對するプソイドトロピンの理論得量
第一回	10g	4g	2g	25g	212g	8.85g	—
第二回	”	”	”	”	”	8.4 ”	—
第三回	”	”	”	”	”	8.75 ”	—
第四回	”	”	”	”	”	8.7 ”	—
第五回	”	”	”	”	”	8.6 ”	—
合計	50”	20”	10”	125”	1060”	43.3 ”	86.6%

4. プソイドトロピンのベンツォイル化法の比較

比較試験には融點 106-108° のプソイドトロピン 1g を用ひ各種の方法によりて得たるベンツォイル化物を酸性に於てエーテルと振盪し安息香酸を去り、鹽酸溶液に炭酸曹達を加へてアルカリ性としエーテルと振りエーテルを溜去して得たる鹽基を 10% ブローム水素酸にて冷却しつつ中和し充分に氷冷したる後濾過乾燥し得たるブローム水素酸トロバコカイン (分解點 270-279°) の得量を比較したり。其結果安息香酸と鹽酸瓦斯にて處理する方法 (第 6 法) の最も優れたる事を認めたり。

比較したる方法及成績は次の如し。

比較したる方法	ブローム水素酸トロバコカインの得量 g	同理論量 %	同プソイドトロピンに對する得量 %
1. Liebermann 氏法 (B. 24, 2336 [1891]) . プソイドトロピン 1g, 水 0.5g, 無水安息香酸 2g の混合物を砂浴上に 1 時間微かに煮沸す。	0.6g	51.92%	60%
2. 柳澤氏法 (衛生試験所彙報 21 號) a. プソイドトロピン 1g, ベンツォール 15ccm の溶液に純ベンツォイルクロリド 1.5g ベンツォール 5ccm の溶液を加へ 1 夜常溫に放置後生成せる沈澱をよくベンツォールにて洗ひ後水にとかしエーテルを加へ炭酸カリにてアルカリ性とし生成したるトロバコカインをエーテルに移行せしむ。	0.6 ”	25.96 ”	60 ”

311[大正12年]	b. プソイドトロピン, ベンツォイルクロリド, ベンツォールの混液を1時間水浴上に煮沸し後は a 法に従ふ. 此際鹽酸の發生なし.	1.75 g	75.72%	175%
3.	プソイドトロピン 1g, 無水安息香酸 2g ベンツォール 10ccm の混液を水浴上に煮沸す.	1.90 "	82.60 "	190 "
4.	鹽酸プソイドトロピン 1.5g, ベンツォイルクロリド 1.3g を 150-155° に1時間加熱す(水浴上にては反應せず.)	1.85 "	67.21 "	155.3 "
5.	プソイドトロピン 1g, ベンツォイルクロリド 1.3g キシロール 10ccm の混液を油浴中 135-140° にて1時間煮沸す.	1.95 "	84.37 "	195 "
6.	プソイドトロピン 1g, 安息香酸 1.75g を油浴中 160-170° に熱し乾燥鹽酸瓦斯を通じて反應せしむ. 3時間にして一旦熔融したる内容は結晶す.	2.10 "	91.3 "	210 "
7.	プソイドトロピン 1g を安息香酸にて中和し8% 鹽酸を加へ溶解しこれを蒸發乾涸し又 8% 鹽酸を加ふること3日間反覆す.	トロパコカインの生成を見ず.		

5. 粗製プソイドトロピンよりブローム水素酸トロパコカインの製造

粗製プソイドトロピン 5g に安息香酸 8.7g を混和し乾燥鹽酸瓦斯を盛に通じつゝ油浴中 160-170° に加熱する時は内容は一様の濃褐色の流動體となる. これを時々振盪しつゝ加熱する事3時間にして放冷し少量の水を加へ稀鹽酸にて酸性とし未反應の安息香酸をエーテルに移行せしめ, 次に母液は炭酸曹達アルカリ性にてエーテルにて鹽基を抽出しエーテルを溜去し殘渣を氷冷しつゝ 10% ブローム水素酸にて中和し析出する難溶性のブローム水素酸トロパコカインを濾集す. 得たるものは類褐色の結晶性粉末にして分解點 270-279° なり. 得量平均 8.16g にして計算量の 70.6% に當る.

此母液より一旦鹽基を遊離せしめ更に 20% ブローム水素酸にて中和する時は約 1g のブローム水素酸トロパコカインを得べし.

第四表 粗製プソイドトロピンよりブローム水素酸トロパコカインの製造試験成績表

試験 番號	プソイ ドトロ ピン	安息香 酸消費 量	食鹽	硫酸	炭酸 曹達	エーテル消費量			10% HBr	粗製ブ ローム 水素 酸トロ パコ カイン	プソイドトロピン に對するブ ローム 水素酸トロ パコカ インの理論得量
						安息香 酸回收 用	ブ ローム 水素 酸トロ パコカ イン製 造用	計			
第一回	5g	3.6g	600g	560g	30g	101g	112g	—	22.6ccm	8.5g	—
第二回	"	"	"	"	"	"	"	—	20.9 "	7.7 "	—
第三回	"	"	"	"	25 "	"	"	—	22.4 "	8.3 "	—
第四回	"	"	"	"	30 "	"	"	—	22.1 "	"	—
第五回	"	"	"	"	"	"	"	—	21.3 "	8.0 "	—
合計	25 "	18.0 "	3000 "	2800 "	145 "	505 "	560 "	1065 g	109.3 "	40.8 "	70.6%

6. ブローム水素酸トロパコカインより鹽酸トロパコカインの製造

ブローム水素酸トロパコカイン 10g に 50ccm の水を加へ更に炭酸曹達溶液にてアルカリ性としエーテルにて振盪抽出しエーテルを溜去し, 得たる帶褐色油狀の鹽基

を 5% 硫酸 30 ccm に溶解し常温に於て 0.1% 過マンガン酸カリウム溶液 (約 100 ccm を要したり) を加へよく振盪し褪色せざるに到りて濾過し、濾液を炭酸曹達にてアルカリ性としエーテルにて抽出しエーテル溶液を濃縮し氷冷しつゝ、10% アルコホル製鹽酸にて中和し多量のエーテルを加へて充分に析出せしめ、得たる沈澱は少量のエーテルにて洗滌す。微に着色し計算量の 89.9% に相當する得量あり。

第五表 粗製ブローム水素酸トロバコカインより鹽酸トロバコカインの製造試験成績表

試験番號	ブローム水素酸トロバコカイン	稀硫酸	0.1% KMnO ₄	炭酸曹達	エーテル消費量			10% アルコホル性鹽酸	粗製鹽酸トロバコカイン	ブローム水素酸トロバコカインに對する鹽酸鹽の理論得量
					第一回	第二回	計			
第一回	10 g	30 ccm	67 ccm	25 g	93 g	79 g	—	12.8 ccm	7.4 g	—
第二回	"	"	100 "	"	"	"	—	13.4 "	7.75 "	—
第三回	"	"	"	"	"	"	—	13.5 "	7.8 "	—
第四回	12 "	"	120 "	"	"	"	—	16.8 "	9.4 "	—
合計	42 "	120 "	387 "	100 "	372 "	316 "	688g	56.5 "	32.05 "	89.9%

表中エーテル消費量第一回とあるは 0.1% KMnO₄ にて處理前に、第二回とあるは同處理後に用ひたる事を示す

前記粗製鹽酸トロバコカイン 1 分を少量の骨炭と 4 分の熱酒精より再結晶し粗製品に對し 92.9% の精製品を得たり。

第六表 粗製鹽酸トロバコカインの精製試験成績表

試験番號	粗製鹽酸トロバコカイン	酒精消費量	エーテル消費量	骨炭使用量	精製鹽酸トロバコカイン得量	同、粗製鹽酸トロバコカインに對する精製鹽の得量
第一回	17.9 g	12 ccm	78 ccm	0.2 g	16.2 g	—
第二回	13.4 "	10 "	53 "	0.2 "	12.9 "	—
合計	31.3 "	22 "	131 "	0.4 "	29.1 "	92.9%

昭和三年十一月

サリチール酸曹達の電解還元によるサリチールアルデヒドの製法に就て

技 手 河 田 五 郎 市
囑 託 寄 田 二 郎

サリチールアルデヒドは天然に繡線菊科の植物油中に含有されクマリンの原料として多量に使用せらる。尙合成法には Reimer's reaction によりてフェノール⁽¹⁾より或はザリシンより生成せらる又 Kendall, S. Tesh, Alexander Lowy,⁽²⁾ Der Hugo Weil,⁽³⁾ Carl Mettler⁽⁴⁾等はナトリウムアマルガムを使用し或は電解還元によりサリチール酸を原料とするサリチールアルデヒドの製法を發表せり。然るに之等の方法は重要な點に明確を缺き満足なる結果を得ず。

此處に於て余等は電極, 溫度, 電流密度, 電解液, サリチールアルデヒド捕收劑, 隔膜等に關し詳細なる實驗を行ひたる後工業的に應用し得る結果に到達したるを以て以下其の重要な點につき詳述せむ。

一般に有機化合物の電解に依る還元或は酸化作用は電解により發生する瓦斯そのものが物質に作用する反應は稀にして其の大半は使用する電極及び電解液中に存在する物質の接觸反應或は接媒作用に基因するものなり。されば電極及び電解液の撰擇は最も重要なものなり。

(1) 電極の種類と電流能率

電解に於て使用電極の生成物に及ぼす影響は極めて重大なるものにして其の撰擇の如何により全く所要物質の生成を見ざる事あり。

電解液	陰極液	硫酸曹達 20% 水溶液 300c.c.	硼酸 30 瓦
	陽極液	硫酸曹達 20% 水溶液	
	陽 極	鉛 板	

(1) 試験所彙報 21(1923)
Ber. 41.4147(1908)

(2) Trans. Am. Electrochem. Soc. 45 (1924)
(4) Ber. 41.4148(1908)

(3) D.R.P. 196239 (1906)

隔膜 素焼圓筒

温度 10—13°

電流 3 アムペア

陰極 Pb100^{cm}2, Pb—Hg 100^{cm}2, Pt 80^{cm}2, Cu 100^{cm}2, Cu—Hg 100^{cm}2, Ni 100^{cm}2, Hg 44^{cm}2

サリチール酸ソーダ 20 瓦, 酸性亞硫酸ソーダ 17 瓦, を水に溶解し 60c.c. となし之を滴下しつつ電流を通じ以上の各電極を使用し實驗を行ふ。

電解終了後稀硫酸の適量を加へ水蒸氣蒸溜をなす然る時サリチールアルデヒドは油狀物質として溜出す。母液を獸炭にて脱色後エーテルと共に振盪し、エーテル溶液に重曹を加へ再び振盪し不變のサリチール酸を重曹溶液に移行せしめ之を鹽酸にて酸性にしサリチール酸を析出せしむ。

結果次の如し。

回数	電極 及 大サ	電 流	電 壓	温 度	電 解 液				回收 COOH OH 收得量	CHO OH 收得量	電能 流率	原收 得 料率
					Na ₂ SO ₄	H ₃ BO ₃	COONa OH	NaHSO ₃				
1	Pb 100 ^{cm} 2	3	8	10	20% 300c.c.	30	20	17	—	—	—	—
2	Pb—Hg 100	3	10	13	20% 300	30	20	17	7.83	1.56	9.15	18.75
3	Pt 80	3	15	15	20% 300	30	20	17	—	—	—	—
4	Cu 100	3	9	13	20% 300	30	20	17	—	—	—	—
5	Cu—Hg 100	3	9	12	20% 300	30	20	17	—	2.35	9.4	—
6	Ni 100	3	8	12	20% 300	30	20	17	—	—	—	—
7	Hg 44	3	8	8	20% 300	30	20	17	6.91	5.6	35.2	61.5

以上の實驗結果より考察するに水銀の存在に於てのみ、サリチールアルデヒドの生成を見る、之即ち水銀のナトリウムアマルガムとして作用するは明かなり。即ち水銀は電解液中のナトリウムと結合しナトリウムアマルガムを形成し之がサリチール酸を還元しサリチールアルデヒドを生成すると同時に水銀に復歸し再び電解によりてナトリウムアマルガムを形成するに至る、故にナトリウムアマルガム生成に適當なる條件に保持するも好結果を收むる一方法なり、然るに後述する如く電解液のアルカリ性化するはナトリウムアマルガムの原料に作用する反應速度をして弛緩ならしむ、之に反し若しナトリウムアマルガムの原料に作用する反應速度をして迅速ならしむるが如

き條件に保持する時はナトリウムアマルガムの生成能率をして低下せしむるに到る。

故にナトリウムアマルガムの生成速度をしてナトリウムアマルガムの原料に作用する反応速度に等しからしむるが如き條件に於て最高能率を得べし。

(2) 温度と電流能率

電解液 陰極液 硫酸曹達 20% 水溶液 200c.c. 硼酸 2) 瓦
 陽極液 硫酸曹達 20% 水溶液
 陰極 Hg 44cm² 及び 78cm² 陽極 Pb
 隔膜 素焼圓筒
 電流 2 アンペアー, 3 アンペアー

電解中サリチール酸曹達及び酸性亜硫酸曹達の水溶液を滴下し 6° 8° 9° 10° 14° 15° 20° 22° 25° 30° につき夫々実験を行ふ。

結果次の如し

温度と電流能率												
回数	温度	電極	電流	電圧	電解液				回收 COOH CHO	CHO COOH CHO 收得量	電能 流率	原收 得 料率
					Na ₂ SO ₄	H ₃ BO ₃	COONa CHO	NaHSO ₃				
1	8°	Hg 44	2	7.	20% 200c.c.	20	20	18	6.91	5.60	35.2	61.5
2	10	Hg 44	2	8.	20% 200	20	20	20	6.39	5.41	35.2	58.8
3	11	Hg 44	2	8.	20% 200	20	30	30	9.08	7.75	34.1	52.2
4	15	Hg 44	2	9.	20% 200	20	20	30	4.90	6.65	27.5	60.8
5	20	Hg 44	3	—	20% 200	20	30	30	16.63	5.25	19.2	64.2
6	25	Hg 44	3	1.5	20% 200	15	acid 14	20	11.30	1.30	9.5	54.6
7	6	Hg 78	3	8.	20% 300	30	30	25	9.00	10.52	25.8	62.6
8	9	Hg 78	3	8.	20% 300	30	30	25	7.02	10.92	40.1	65.8
9	19	Hg 78	3	9.	20% 300	30	20	25	8.56	3.20	15.6	41.0
10	30	Hg 78	3	6.6	20% 300	30	30	25	14.35	4.00	14.7	39.3

上表の如く温度の影響も亦大なるものにして温度高き時は樹脂状物質の増加を來し電流, 原料, 兩收得率を低下せしむ

故に 10° 附近を以つて適當とす。

(3) 電流密度と電流能率

電解液 陰極液 硫酸曹達 20% 水溶液 200c.c. 及び 300c.c. 陽酸 20 瓦及び 35 瓦
 陽極液 硫酸曹達 20% 水溶液
 陰 極 Hg 44cm² 及び 78cm²
 陽 極 Pt 網 Pb 棒
 隔 膜 素焼圓筒 硫酸紙
 温 度 10—15°

電解中サリチール酸曹達及び酸性亞硫酸曹達の水溶液を滴下し 44cm² 極に對し 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5. アムペア, 78cm² 極に對し 1.5, 3, アムペアを通じ各々の場合につき實驗を行ふ。

電流密度と電流能率

回 数	電 流	電 極	電 壓	温 度	電 解 液					同 收 COOH OH	CHO OH 收得量	電能 流率	原收 得率
					Na ₂ SO ₄	H ₂ BO ₃	Na ₂ B ₄ O ₇	COONa OH	NaHSO ₃				
1	0.5	Hg 44	6.0	5.0	20% 200c.c.	20 g	—	10	10	5.22	1.00	17.6	33.3
2	1.0	Hg 44	6.5	8	20% 200	20	—	15	15	5.60	3.89	34.2	60.1
3	1.5	Hg 44	8.0	11	20% 200	20	—	20	20	9.67	4.73	30.8	70.1
4	1.0	Hg 44	8.5	7	20% 200	20	—	10	15	3.16	2.43	22.9	50.0
5	2.0	Hg 44	12.0	13	20% 200	20	—	20	30	5.17	6.16	23.9	57.6
6	2.0	Hg 44	8.0	11	20% 200	20	—	30	30	9.08	7.75	34.4	52.2
7	3.0	Hg 44	12.0	15	20% 200	20	—	20	30	4.90	6.65	27.5	60.8
8	1.5	Hg 78	7.0	8	20% 300	30	—	15	12	7.30	3.00	23.1	60.4
9	3.0	Hg 78	7.2	8	20% 300	30	—	30	30	11.42	7.57	23.8	59.2
10	2.0	Hg 44	7.5	10	20% 200	20	22	15	15	1.97	8.06	70.8	83.5
11	4.0	Hg 44	9.0	11	20% 200	20	22	15	15	1.82	7.97	70.0	81.0
12	5.0	Hg 44	13.0	11	20% 200	20	22	30	30	3.89	15.19	66.9	78.2

前表に明かなる如くこの電解に於ては電流密度は收得率に大なる影響なし。電流密度の收得率に影響少きは電解を工業化するに當り電流密度を大ならしめ得るが故に電解槽の設計上その經費を輕減するを得べし。

(4) 電解液と電流能率

一般に電解に於て電解液の組成は重要なるものなれ共此の電解に於ては特に電解液の組成は生成物質の收得率に重大なる關係を有するものなり。

(イ) 硫酸曹達の濃度と電流能率

電極 陰極 Hg 78cm²
 陽極 Pb
 隔膜 素焼小圓筒
 電流 3 アムペア
 温度 10°

電解液, 硫酸曹達 10% 及び 20% 水溶液各々 300c.c. に就きこれに各々硼酸 30 瓦を加へサリチール酸曹達 30 瓦, 酸性亞硫酸曹達 25 瓦を水 70c.c. に溶解し電流を通じつつ滴下す, 結果次の如し。

回数	電 解 液					電極	電流	電圧	温度	回收 COOH OH 收得量	CHO OH 收得量	電能 流率	原收 得料率
	Na ₂ SO ₄ 濃度	H ₃ BO ₃	Na ₂ B ₄ O ₇	COONa OH	NaHSO ₃								
1	20% 300c.c.	30	—	30	25	Hg 78	3		9	7.02	10.92	40.1	65.8
2	10% 300	30	—	30	25	Hg 78	3	7	10	8.42	8.90	35.6	57.8
3	—	—	—	25	60 H ₂ O 300c.c.	Hg 78	3	8	13	—	—	—	—
4	10% 200	20	—	20	30	Hg 44	2	12	13	5.17	6.16	23.9	57.6
5	20% 200	20	—	10	30	Hg 44	3	12	15	4.90	6.65	27.5	60.8
6	30% 200	20	—	20	30	Hg 44	3	12	18	8.56	3.20	15.6	41.6


20% を以て適當とす

(ロ) 硼酸の有無及び使用量の多少と電流能率

電極 陰極 Hg78cm², 44cm²
 陽極 Pb
 隔膜 素焼小圓筒
 温度 10°-12°
 陽極液 硫酸ソーダ20%水溶液
 陰極液 硫酸曹達 10%300c.c. 20% 300c.c. 200c.c.

陰極液に硼酸を加へざる場合 2, 5, 10, 12, 15, 20, 25, 30. 瓦を加へたる各場合に就きサリチール酸曹達 30 瓦, 酸性亞硫酸曹達 25 瓦の混合水溶液 100c.c. を滴下しつつ 3 アムペアの電流を通じ電解をなす, 其の結果次の如し。

硼酸の量と電流能率

回 数	電 解 液			電 極		電 流	電 圧	電 温	同 收 COOH CHOH 收得量	CHO OH 收得量	電能 流率	原收 得率	
	H ₃ BO ₃	Na ₂ SO ₄	Na ₂ B ₄ O ₇	OOONa OH	NaHSO ₃								
1	—	10% 300c.c.	—	30	25	Hg 78	3	9	9.8	—	微量	—	—
2	2	10% 300	—	30	25	Hg 78	3	8.8	10.0	13.56	3.17	11.6	29.1
3	5	10% 300	—	30	25	Hg 78	3	8	10.0	6.78	6.28	23.0	37.0
4	10	10% 300	—	30	25	Hg 78	3	7	8.9	8.05	7.70	29.4	43.9
5	15	10% 300	—	30	25	Hg 78	3	8	9.5	7.00	7.45	27.3	44.6
6	20	10% 300	—	30	25	Hg 78	3	9	9.0	11.83	6.84	26.1	55.2
7	25	10% 300	—	30	25	Hg 78	3	7.5	10.0	13.98	6.93	27.5	64.0
8	30	10% 300	—	30	25	Hg 78	3	7	9.0	8.42	8.90	35.6	57.8
9	30	10% 300	—	30	25	Hg 78	3	8	9.0	7.02	10.92	40.1	65.8
10	—	10% 300	—	30	30	Hg 78	3	9	8.0	—	—	—	—
11	12	20% 200	—	15	15	Hg 44	2	7.5	12	9.45	1.85	16.3	60.0
12	20	20% 200	—	15	15	Hg 44	2	8.5	12	6.22	4.89	43.0	82.4
13	—	20% 200	30	 15	15	Hg 44	2	12	15	5.00	3.84	28.2	43.5
14	—	20% 200	21	" 15	15	Hg 44	2	10	15	6.76	3.52	25.8	43.3
15	—	20% 200	21	" 15	17	Hg 44	2	12	16.5	7.04	3.38	24.8	43.1
16	20	20% 200	—	" 17	18	Hg 44	2	10	10	—	少量	—	—
17	—	20% 200	20	20	17	Hg 44	2	12	13	—	少量	—	—
18	—	20% 200	20	10	87	Hg 44	2	12	17	—	少量	—	—

以上の実験に明かなる如く硼酸の使用は重要なものなり。若し硼酸を使用せざる時は殆んどサリチールアルデヒドの生成を見ず。

硼酸の使用量の増加と共に電流能率の増加を示す。

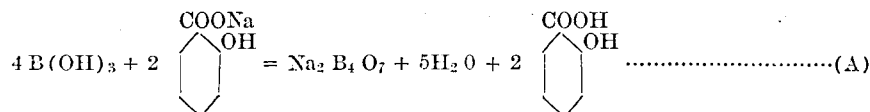
然るに硼酸の作用する機能に関しては未だ知悉するを得ざれども硼酸及びサリチール酸曹達に換ふるに硼砂及びサリチール酸を以てすれば上記の如き結果を得たり。

前表 13.14.15 参照

次に硼酸及びサリチール酸を使用したるに極めて少量のサリチールアルデヒドを溜出するにすぎず。

前表 16 参照

尙又硼砂及びサリチール酸曹達を使用せしに前実験同様少量のサリチールアルデヒドを溜出するにすぎず、前表 17.18. 参照



- 硼酸及びサリチール酸ソーダ使用の実験……………1
- 硼砂及びサリチール酸使用の実験……………2
- 硼酸及びサリチール酸使用の実験……………3
- 硼砂及びサリチール酸ソーダ使用の実験……………4

以上の 1,2,3,4, 実験中各其實験結果より考察するに 1, 2, の実験は硼酸, サリチール酸曹達及び硼砂, サリチール酸等相互間に A 式に示すが如き関係を保持し最も還元し易き状態にあると思し得べし。

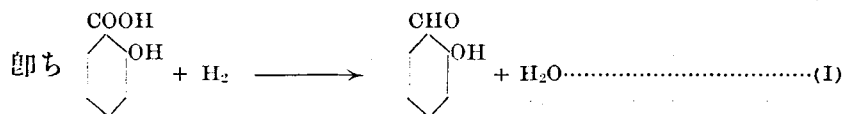
而るに第 3 の実験は電解液の酸性を増加しナトリウムアマルガムの生成能率を低下し、随つてサリチールアルデヒドの得量を減ずるに到る。

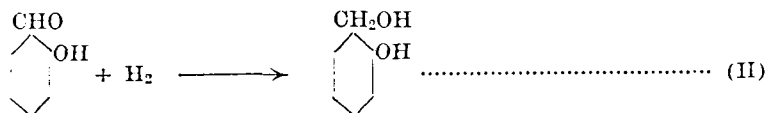
第 4 の実験は電解液のアルカリ性を増加しナトリウムアマルガムの生成には良好なる状態に達するもサリチール酸還元速度の弛緩を來しナトリウム鹽として液中に存在す。故に電解後相當長時間攪拌するも尙多量にナトリウムアマルガムを殘存す。

故に電解液はアマルガム生成に適當にして濃アルカリ性を呈せざる條件を最も適當とす

生成物サリチールアルデヒドは極めて還元され易き物質なるが故に若しサリチールアルデヒドの捕收剤を使用せざる時は赤褐色の樹脂狀物質を形成するにすぎず。又サリチールアルデヒドを以上と同一條件下に電解還元を行ふ時はサリチールアルコール及び赤褐色の樹脂狀物質を生成す。

之等の実験結果より考察するも樹脂狀物質の生成は Kendall, S. Tesh with Al. Lowy の説〔Trans. Am. Electrochem. Soc. 45(1924)〕の如く次の二段の反應を經過するものと思せらる。





而して生成物 $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{OH} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{OH} \end{array}$ は極めて分解し易き物質にして之が樹脂状物質を形成するに到る。

以上2段の反応中第I段の反応に比し第II段の反応が容易に進行するものと思はせらる。さればサリチールアルデヒドの生成されると同時に第II段の反応を受ざる状態にサリチールアルデヒドを保持するにあらざれば好結果を収むるを得ず。

此の目的を達すべく捕收劑としベンツォールの如き還元せられざる溶剤を使用し或はバラトルイデン又は酸性亞硫酸曹達等を加へ生成せるサリチールアルデヒドを結合せしめ第II段の反応を防止しサリチールアルデヒドの收得量を良好ならしむ。

(ハ) サリチールアルデヒド捕收劑と電流能率

最初ベンツォールを使用しサリチールアルデヒドを溶解せしめ第II段の反応を防止せんとしたるにこの方法はサリチールアルデヒドの採出に不便のみならず多量の樹脂状物質を形成し結果良好ならず。次表 1, 2, 3, 参照。

次にバラトルイデンを使用しサリチールアルデヒドを結合せしめたるに結合物質は結晶となり極面に附着し電壓を上昇せしめ尙サリチールアルデヒドの採出, 原料の回収及びバラトルイデンの回収困難にして其結果良好ならず。次表 4, 5, 参照。

最後に酸性亞硫酸曹達を捕收劑としサリチールアルデヒドと結合せしめたり。

酸性亞硫酸曹達の使用量の如何は收得率に重大なる關係を有す若し使用量過剰なる時は電解液に酸性を呈しナトリウムアマルガム生成能率をして低下せしむ。

又少量に過ぐれば生成されたるサリチールアルデヒドをして樹脂状物質に迄還元するに到る。

故に酸性亞硫酸曹達の使用に關しては特に注意せざるべからず。

次に捕收劑使用に關する實驗を示す。

電解液 陰極液 硫酸曹達 20%水溶液 200°C. 硼酸 20 瓦

陽極液 硫酸曹達 20%水溶液

陰極 水銀 44cm²
 陽極 白金網及び鉛棒
 隔膜 素焼圓筒及び硫酸紙にて陽極を包む
 温度 10—12°
 電流 2 アンペアー

以上の条件下にサリチール酸曹達20瓦を使用し之に夫々酸性亞硫酸曹達 5, 10, 15, 18, 20, 22, 25, 30, 35, 40, 瓦を混合し水溶液となしこれを滴下しつゝ電流を通ず。

結果次の如し

回数	捕收劑			電極	電流	電壓	温度	電解液				回收	CHO OH 收得量	電能 流率	原收 得率
	NaHSO ₃	Para- toluidin	benzol					Na ₂ SO ₄	H ₃ BO ₃	Na ₂ B ₄ O ₇	COONa OH				
1	—	—	50	Hg 44	2.0	9	10	20% 200c.c.	20	—	20	—	少量	—	—
2	—	—	150	Hg 44	2.0	1.0	12	20% 200	15	—	30	—	少量	—	—
3	—	—	100	Hg 44	1.5	1.5	9.0	20% 200	20	—	20	4.04	3.52	20.0	30.3
4	—	15	—	Hg 44	2.0	1.9	20	20% 200	20	—	20	—	2.77	17.4	—
5	—	15	—	Hg 44	1.5	1.0	10	20% 200	20	—	20	—	1.85	10.85	—
6	20	—	—	Hg 44	2.0	8.5	10	20% 200	20	—	20	6.39	5.61	35.2	58.8
7	—	—	—	Hg 44	2.0	8	11	20% 200	20	—	20	—	—	—	—
8	5	—	—	Hg 44	2.0	8	12	20% 200	20	—	20	7.38	2.42	15.2	27.5
9	10	—	—	Hg 44	2.0	8	12	20% 200	20	—	20	8.51	4.43	27.9	43.8
10	15	—	—	Hg 44	2.0	8	9.5	20% 200	20	—	20	5.35	6.22	33.6	55.0
11	15	—	—	Hg 44	2.0	8	12	20% 200	20	—	20	5.32	5.73	36.0	54.2
12	18	—	—	Hg 44	2.0	8	12	20% 200	20	—	20	6.91	5.60	35.2	61.5
13	20	—	—	Hg 44	2.0	7.5	9.5	20% 200	20	—	20	6.39	5.61	35.2	58.8
14	20	—	—	Hg 44	2.0	8.8	10	20% 200	20	—	20	5.45	6.00	37.7	57.5
15	22	—	—	Hg 44	2.0	6.5	11	20% 200	20	—	20	7.34	4.94	31.0	56.5
16	25	—	—	Hg 44	2.0	8.0	10	20% 200	20	—	20	9.67	3.72	23.4	55.5
17	30	—	—	Hg 44	2.0	7.5	9.5	20% 200	20	—	20	4.90	6.65	27.5	60.8
18	35	—	—	Hg 44	2.0	8	11	20% 200	20	—	20	6.18	5.22	30.0	53.4
19	40	—	—	Hg 44	2.0	9	11	20% 200	20	—	20	6.74	5.80	23.3	63.0

20	15	—	—	Hg 44	2 6.9 11	20% 200	20	13	15	2.00	7.60	66.7	79.4
21	20	—	—	Hg 44	2 6.0 11	20% 200	20	13	15	3.63	6.02	53.0	73.3
22	—	—	—	Hg 44	2 6.0 11	20% 200	20	22	15	6.62	1.00	8.8	17.8
23	15	—	—	Hg 44	2 6.5 11	20% 200	20	22	15	1.60	8.20	72.0	82.0

上表に示す如く一般に酸性亞硫酸曹達の使用少量なる時は兩收得率を不良ならしめ随つて樹脂狀物質を増加す、之に反し酸性亞硫酸曹達の使用多量なる時は電流能率を低下し原料收得率を低下せず尙樹脂狀物質の生成を見ず。

之即電解液の酸性を増加しナトリウムアマルガムの生成能率を低下せしめたるに基因す。

故に酸性亞硫酸曹達の使用量はサリチール酸曹達と同量を以つて適當とす。

次に酸性亞硫酸曹達の使用法とし下記四方法を選び實驗を行ふ。

(イ) 水溶液としサリチール酸曹達と共に滴下する方法

(ロ) 酸性亞硫酸曹達の水溶液のみを滴下する方法

(ハ) 酸性亞硫酸曹達及びサリチール酸曹達を固體の儘混合投入する方法

(ニ) 硼酸、酸性亞硫酸曹達及びサリチール酸ソーダを固體の儘混合投入する方法

以上の四方法に就き實驗を行ひたる結果(イ)の方法によるを最も適當とす。

回 数	原料及び酸性亞硫酸ソーダの使用法と電流能率						—ノアルモノヲ加ヘル、 固ハ固體、液ハ液體ナリ							電能 流率	原收 得率
	電 COONa OH	電 COOH OH	液	固	液	液	電 極	電 流	電 壓	温 度	同 收 得 量	CHO OH 收得量			
1	50		液 25	30	—	20% 300c.c.	Hg 78	8	9	7.02	10.92	40.1	65.8		
2	30		固 25	30	—	20% 300	Hg 78	3	7.5	9	11.08	6.10	22.35	46.7	
3	0	17	液 18	20	—	20% 200	Hg 44	2	10	10	—	少量	—		
4	30		液 30	20	—	20% 200	Hg 44	2	8	11	9.03	7.72	34.1	52.2	
5	30		液 30	20	—	20% 200	Hg 44	2	8.5	12	9.92	6.81	30.0	48.3	
6	30		固 30	20	—	20% 200	Hg 44	2	10	12	14.80	4.25	18.7	43.4	
7	30		固 30	30	—	20% 200	Hg 44	2	11	12	14.51	5.88	25.8	58.5	
8	30		液 30	20	—	20% 200	Hg 44	2	11	12	21.20	1.80	7.7	42.6	
9	NaOH 7.2Gr.	25	液 30	20	—	20% 200	Hg 44	2	10	12	13.40	3.36	14.8	32.8	

(5) 隔膜の有無及び種類と電流能率

電解液 陰極液 硫酸曹達 20 %水溶液 200c.c. 硼酸 20 瓦
 陽極液 硫酸曹達 20 %水溶液
 陰極 水 銀 44Cm²
 陽極 鉛 棒 白金網
 温度 10~13°
 電流 2 アンペアー

以上の条件下にサリチール酸ソーダ及び酸性亜硫酸曹達の同量の混合飽和水溶液を滴下しつつ電流を通じ下記各の場合に就き実験を行ふ。

- 即ち(1) 素焼圓筒を使用し圓筒内部を陰極とする場合。
- (2) 素焼の小圓筒を使用し陽極を圓筒中に挿入したる場合。
- (3) 隔膜を使用せざる場合。
- (4) 陽極面にコロヂウムを塗布したる場合。
- (5) 陽極を硫酸紙にて包みたる場合。

以上の各場合に於ける実験結果次の如し。

隔膜の有無及び種類と電流能率

回数	隔膜	電極	電流	電圧	温度	電解液				同收 COOH OH	CHO OH 収得量	電能 流率	原收 得料率
						Na ₂ SO ₄	H ₃ BO ₃	Na ₂ B ₄ O ₇	NaHSO ₃				
1	ナシ	Hg 44	2	10.0	12	20% 200c.c.	20	—	30	30	—	—	—
2	素焼圓筒	Hg 44	2	8.5	12	20% 200	20	—	30	30	9.92	6.81	30.0 48.3
3	陰極ト平行ニ 上部ニ陽極ヲ オケ	Hg 44	2	10.0	14	20% 200	20	—	15	15	10.1	1.75	12.8 70.0
4	陽極ト平行ニオ キコロヂウム ヲヌル	Hg 44	2.5	10.5	10	20% 200	20	—	13	15	6.56	3.07	27.0 54.5
5	同上	Hg 44	2	10.0	9	20% 200	20	—	17	20	9.54	3.11	17.1 45.6
6	陽極ヲ硫酸紙 ニテ包裝シテ ナス	Hg 44	2	7.0	12	20% 200	20	—	15	15	6.22	4.89	43.0 82.4
7	同上	Hg 44	2	7.5	10	20% 200	20	22	15	15	1.97	8.05	70.9 83.5
8	小ナル素焼圓 筒外部ニ陰極	Hg 78	3	7.8	12	20% 300	30	—	30	30	7.02	10.92	40.1 65.8

以上の実験結果より明なる如く隔膜を使用せざる時はサリチールアルデヒドの生成極めて少量にして電解液は赤褐色を呈す。

次に陽極にコロヂウムを塗布したる時は電壓を上昇せしめ効果少し

素焼圓筒を使用する時は陰極液のアルカリ性を漸時増加し、前述の理由により收得率を低下せしむるに到る。

然るに硫酸紙を使用し陽極を包圍するときは生成物の酸化は勿論電解液の變化をして少からしむ随つて兩收得率に好結果を得べし。

且原料及び生成物質の機械的損失を少にし尙電壓を低下せしめ電解槽設計上裝置をして簡單ならしむるの利あり。

以上電極、溫度、電流密度、電解液、サリチールアルデヒド捕收劑、隔膜、等に関する各實驗結果を總合考究するに下記條件を以つて適當と認む。

電 極 陰 極	水 銀 44cm ²
陽 極	鉛 棒
溫 度	8~12°
電流密度	2~4アンペア以上(溫度の關係を考慮し適宜大ならしむるを得べし)
電 解 液	陰 極 液 硫酸曹達 20% 水溶液 200 ^{o.c.} 硼酸 20 瓦

サリチールアルデヒドの捕收劑 酸性亞硫酸曹達をサリチール酸ソーダと同量を使用す

隔 膜 硫酸紙にて陽極を包圍す

以上の條件を具備せる状態に於てサリチール酸ソーダと同量の酸性亞硫酸曹達の混合飽和溶液を滴下しつゝ計算量の電流を通じ實驗を行ひ次の結果を得たり。

回 數	電 解 液				電 極	電 流	電 壓	溫 度	全電流ア時	樹脂物脂 狀質	回 收 COOH OH	CHO OH 收得量	電能 流率	原收 得 料率
	Na ₂ SO ₄	H ₃ BO ₃	COONa OH	NaHSO ₃										
1	20% 200c.c.	20	15	15	Hg 44	2	9.0	12	5	少	6.22	4.89	43.0	82.9
2	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	8.5	7	5	少	5.63	4.65	41.0	72.4
3	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	6.5	9	5	少	4.76	4.76	41.8	66.0

以上の實驗結果より考察するに電流能率に比し原料收得率の良好にして樹脂狀物質の少量なるは電解液の酸性によるナトリウムアマルガム生成能率の低下に基因するものと思考せらる。

此處に於て余等は電流能率の上昇を計るべく種々研究の結果電解液中に硼砂を加へ其目的を達するを得たり。

而して硼砂の作用は酸性を中和しナトリウムアマルガムの生成能率を良好になし同

時に硼酸を生成す、然るに前述の如く硼酸はこの電解に缺くべからざる重要物質なり。

前記と同様な条件下に於てこれに硼砂を加へ其の量を漸時増加し各場合に就き實驗を行ふ。

結果次表の如し。

硼砂の量と電流能率 (隔膜は硫酸紙使用)													
回数	電 解 液					電 極	電 流	電 壓	電 温	回 收 COOH OH	CHO OH 收得量	電能 流率	原收 得率
	Na ₂ B ₄ O ₇	Na ₂ SO ₄	H ₃ BO ₃	COONa OH	NaHSO ₃								
1	—	20% 200c.c.	20	15	15	Hg 44	2	6.5	10°	4.76	4.76	41.8	66.0
2	—	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	9.0	12	6.22	4.89	43.0	82.4
3	5	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	6.5	11	4.43	6.36	56.0	84.5
4	8	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	6.5	11	3.60	6.87	60.4	83.5
5	8+18	20% 200	8	acid 13	15	Hg 44	2	6.5	13	3.22	6.38	56.0	74.0
6	10	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	6.5	11	2.99	7.35	64.6	83.6
7	10	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	6.5	10	2.93	7.04	61.8	79.4
8	13	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	6.5	11	2.09	7.60	63.7	79.4
9	15	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	6.5	11	2.69	7.35	64.6	81.1
10	18	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	6.5	11	2.97	7.55	66.5	85.6
11	20	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	6.0	11	1.60	8.20	72.0	82.3
12	22	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	6.0	10.5	1.97	8.05	70.8	83.5
13	22	20% 200	20	30	30	Hg 44	5	13.0	11	3.89	15.19	66.9	78.2
14	25	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	6.5	11	2.04	7.72	68.0	80.0
15	28	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	6.5	10.5	1.77	7.86	69.1	80.0
16	30	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	6.0	11	1.79	7.57	66.5	77.0
17	35	20% 200	20	15	15	Hg 44	2	7.0	10	2.06	7.25	63.7	75.5

前表に明なる如く、硼酸と同量の硼砂を加ふるを以つて適當とす。

要するに以上各實驗結果を綜合しサリチール酸の電解還元によるサリチールアルデヒドの製法とし下記條件を以つて最良條件と認む。

電 解 液 硫酸曹達 20%水溶液 200c.c. 硼酸 20 瓦 硼砂 20 瓦

電 極 陰 極 水銀 44Cm²

陽 極	鉛棒
電流密度	2amp/cm ²
温 度	10~13°
隔 膜	硫酸紙にて陽極を包む

上記の条件の下にサリチール酸ソーダと同量の酸性亜硫酸曹達を滴下しつつ、計算量の電流を通す。

電解後生成アマルガムの反応し終る迄攪拌し稀硫酸を加へ水蒸気蒸溜をなす然る時はサリチールアルデヒドは淡黄色油状物質とし溜出し來る。無水硫酸曹達により脱水後評量す。

尙硼酸の機能其他理論的考察に関しては後日詳論する事あるべし。

Bulletin

of

The Imperial Hygienic Laboratories.

Abstracts from Original Papers.

1. The optimum reaction for the activity of animal amylase. By *K. Nishizaki and S. Nishihara.*

2. Studien über Camphergruppen. (VIII). Von *Y. Murayama, K. Ohtsuka u. S. Tanaka.*

Früher haben die Verfasser¹⁾ durch Oxydation von Borneolestern mit Chromsäure-Eisessig *p*-Ketoborneol in befriedigender Ausbeute erhalten. Im Gegensatz zu den Angaben von Minguin, Brecht, Wieland u. s. w., haben die Verfasser gefunden, dass die Isoborneolester, am besten Trichloressigsäureester, beim Oxydieren mit Chromsäure-Eisessig in das *p*-Ketoborneolester übergeführt werden können.

Aus 100 g Isoborneoltrichloracetat, 375 cc Eisessig und 210 g Chromsäure wurden z. B. ca 73 g rohes *p*-Ketoborneoltrichloracetat erhalten. Das daraus durch Verseifen erhaltene *p*-Ketoborneol (F. P. 242°) erwies sich durch Mischprobe als identisch mit dem aus Borneolestern erhaltenen.

3. Studien über Camphergruppen. (IX). Ein neues Oxydationsprodukt des Menthols. Von *Y. Murayama u. S. Tanaka.*

Oxydiert man 30 g Menthylacetat mit 100 g Chromsäure in 200 g Eisessig und extrahiert nach dem Verdünnen und Neutralisieren mit Soda mit Äther, so erhält man ein öliges Produkt, welches mit Semicarbazid ein Semicarbazon vom F. P. 189–190° liefert. $C_{12}H_{21}N_3O_3$: C% ber. 56.47, gef. 56.54, H% ber 8.24, gef. 8.50, N% ber. 16.47, gef. 16.76. Beim Erwärmen mit alkoholischer Kalilauge wird die Acetylgruppe desselben wegverseift und es resultiert eine krystallinische Verbindung $C_{11}H_{19}N_3O_2$ (F. P. 190°). Beim Erhitzen mit 30%iger Salzsäure wird daraus Semicarbazid abgespalten und eine ölige, zimmtaldehydartig riechende

1) J. Pharm. Soc. Japan. No. 539, Jan. 1927.

Flüssigkeit erhalten. Aus Mangel an Material wurde die letztere noch nicht analysiert, aber die Verfasser liessen der Substanz aus der Analyse des Semicarbazon's die Zusammensetzung $C_9H_{16}O_2$ zukommen und nannten sie vorläufig Menthaketoalkohol.

In gleicher Weise erhielten die Verfasser aus Menthylchlorid durch Oxydation ein Produkt $C_9H_{15}ClO_2$, welches ein Semicarbazon von der Zusammensetzung $C_{10}H_{13}N_3ClO$ (F. P. 204–205°) liefert. Ebenso aus dem Menthylbenzoat ein Oxydationsprodukt, dessen Semicarbazon bei 212° schmilzt. Alle diese Verbindungen scheinen dieselbe Konstitution wie das Oxydationsprodukt des Menthylacetats zu besitzen.

4. On the preparation of papaverine and thebaine from the residue, produced by morphine manufacture from opium. By *S. Ishikawa and S. Maruta.*

5. Katalytische Reduktion von Glucoside. Von *T. Kariyone und K. Kondo.*

6. Untersuchungen über Aucubin. Von *T. Kariyone und K. Kondo.*

Aucubin, ein Glucosid der *Aucuba japonica* und Plantagoarten, gibt durch Hydrolyse mit Emulsin oder verdünnter Säure einen schwarzen Niederschlag, der auf keinerlei Weise gereinigt werden kann. Im vorigen Jahre stellten Bergmann und Michaelis ihre Untersuchungen über dieses Glucosid an und erteilten demselben die Formel $C_{15}H_{22}O_9$ resp. $C_{15}H_{24}O_9$, aber sie konnten das Aglykon nicht fassen.

Die Verfasser erhielten Aucubin aus den Früchten der *Aucuba japonica* in einer Ausbeute von etwa 1.7%.

Analyse:

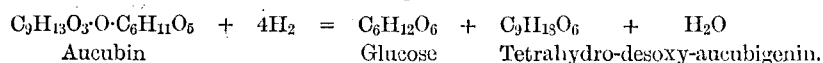
0.0835 g Substanz gaben 0.1580 g CO_2 und 0.0500 g H_2O Gef.:	C% 51.61	H% 6.70
Ber. für $C_{15}H_{24}O_9$	„ 51.69	„ 6.94

Molekulargewichtsbestimmung (ebullioskopisch):

0.3349 g Substanz, Alkohol 23.5 cc, -0.06° Gef.:	M.G. 370.5
Ber. für $C_{15}H_{24}O_9$:	M.G. 348.2

Durch katalytische Reduktion mit kolloidalem Platin in wässriger Lösung absorbiert das Aucubin 4 Mol. Wasserstoff unter Spaltung in 1 Mol. Glucose und ein stark aromatisch riechendes Oel, welches letzteres nach dem Extrahieren mit Aether und Rektifizieren Analysenzahlen gab, die der Formel $C_9H_{15}O_2$ entsprechen. Das Oel hat den Kochpunkt 154–160° bei 8 mm, ist beständig gegen

Kaliumpermanganat, entfärbt aber das Brom nicht. Die katalytische Reduktion verläuft nach folgender Gleichung:



Hierbei sind 2 Mol. Wasserstoff zur Sättigung der beiden Doppelbindungen, 1 Mol. zur Reduktion eines Hydroxyls, ein weiteres Mol. zur Abspaltung des Zuckerrestes verbraucht worden. Das aromatisch riechende Oel ist demnach Tetrahydro-desoxy-aucubigenin.

Wenn auch die Sprengung der Aetherbrücke bei katalytischen Reduktionen kein seltener Fall ist, so wurde dies bei Glucosiden noch nicht beobachtet. Die Verfasser untersuchten den Fall beim Salicin und Arbutin. Im ersten Falle findet die Zuckerabspaltung nicht statt, es entsteht hierbei vielmehr ein noch nicht beschriebenes Glucosid, nämlich *o*-Kresolglucosid vom F.P. 164° und $[\alpha]_D^{25} = 61.75^\circ$. Beim Arbutin werden ungefähr 4 Mol. Wasserstoff verbraucht, wobei 1 Mol. Glucose und eine kleine Menge Flüssigkeit (Kp. 159°), die wahrscheinlich Hexahydrophenol ist, entstehen.

Bei der katalytischen Reduktion mit Platinoxid nach Adams und Shriner als Katalysator absorbierte Aucubin in alkoholischer Lösung bei 50° und 1/2 Atmosphäre Ueberdruck 3 Mol. Wasserstoff und spaltete weder Glucose noch eine aromatische Substanz ab. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels hinterblieb ein nicht zur Krystallisation neigender Sirup. Derselbe reduziert die Fehling'sche Lösung nicht, reduziert sie aber stark nach Erwärmen mit verdünnter Mineralsäure. Durch Hydrolyse mit verd. Säure oder Emulsin gibt er keinen schwarzen Niederschlag. Sehr wahrscheinlich liegt hier das noch nicht rein erhaltene Hydroaucubin vor.

Beschreibung der Versuche.

I. *Tetrahydro-desoxy-aucubigenin*:

Eine Lösung von 1 g Aucubin in 15 cc Wasser, welche mit 5 cc durch Natronlauge neutralisierte 4%ige Platinehloridlösung versetzt werden ist, wurde in der Wasserstoffatmosphäre geschüttelt, wobei 260 cc Wasserstoff (ca. 4 Mol.) innerhalb 3 Minuten absorbiert wurden.

Da die Reduktion von mehr als 1 g Aucubin auf einmal nicht glatt vor sich geht, wurde sie mehrmals wiederholt. Nach Beendigung der Reduktion wurden die in der Flüssigkeit schwimmenden Oeltropfen in Aether aufgenommen und der Rückstand nach dem Verdampfen des Aethers rektifiziert. Hierbei destillierte die Hauptfraktion zwischen 154–160° bei 8 mm.

Analyse :

0.0528 g Substanz gaben 0.1320 g CO₂ und 0.0498 g H₂O Gef.: C% 68.18 H% 10.55
 Ber. für C₉H₁₅O₂: C% 68.31 H% 11.47
 $d_4^{20} = 1.0642$ $[\alpha]_D^{26} = -4.5^\circ$ $n_D^{21.5} = 1.48524$

Aus der von dem Reduktionsprodukte getrennten Mutterlauge wurde das Phenylglucosazon vom F.P. 211° erhalten. Die Ausbeute des Glucosazons sowie die Resultate der Zuckerbestimmung vor und nach der katalytischen Reduktion beweisen, dass 1 Mol. Glucose aus einem Mol Aucubin entstanden ist.

II. *Kresolglucosid* :

1 g Salicin wird wie im vorigen Beispiele reduziert. Nach Absorption eines Mol. Wasserstoffs wurde die Flüssigkeit vom Katalysator abfiltriert und die Mutterlauge unter vermindertem Druck eingedampft. Die abgeschiedene Krystallmasse stellt nach dem Umkrystallisieren aus Essigäther Nadeln vom F. P. 164° dar.

Analyse :

0.0867 g Substanz gaben 0.1827 g CO₂ und 0.0533 g H₂O Gef.: C% 57.47 H% 6.88
 Ber. für CH₃-C₆H₄-O-C₆H₁₁O₅: C% 57.76 H% 6.72

Diese Substanz gibt durch Hydrolyse mit Emulsin oder verd. Säure o-Kresol, welches als Dibromid vom F.P. 58° charakterisiert wurde.

7. Studien über die physiologisch wirksamen Milzbestandteile. I. Mitteilung: Über die Bedeutung der Milz auf die Darmperistaltik lähmende Wirkung des Atropins. Von *M. Itow u. S. Katayama*.

Kurz zusammenfassend ist folgendes :

I. Unter Anwendung d. Magnus'schen Methode ist normales isoliertes Kaninchendünndarm nie gelähmt od. etwas gelähmt durch Atropin. (1:1000 Atropinum sulfuricum 0.5 cc)

Nach Erregung durch Acetylcholin od. Pilocarpin gut gelähmt durch Atropin.

II. Unter Anwendung d. Magnus'schen Methode ist isoliertes Dünndarm eines milzexstilpierten Kaninchens durch Atropin erregt. Sogar nach Erregung durch Acetylcholin od. Pilocarpin wirkt Atropin nicht antagonistisch. Aber diese Erscheinung dauert nur bis ca. 20 Tage nach Milzexstilpation. Nach einer Monate verliert milzexstilpiertes Kaninchen diese spezifische Eigenschaft und reagiert gegen Atropin wie normales Kaninchen.

- III. Unter Anwendung d. Magnus'schen Methode ist isoliertes Dünndarm eines mit getrockneter Rindenmilzpulver gefütterten Kaninchens (tgl. 1.5g. pro kg. Kg. 7-14 Tagen lang per os) durch Atropin gut gelähmt als normal.
- VI. Unter Anwendung d. Magnus'schen Methode ist isoliertes Dünndarm eines Kaninchens, das Milz exstiliert und danach mit getrockneter Rindenmilzpulver gefüttert ist, durch Atropin in grössten Teils erregt und Atropin wirkt gegen Acetylcholin oder Pilocarpin nicht antagonistisch.
- V. Bei Durchströmungsmethode ist isoliertes Dünndarm eines normalen Kaninchens immer durch Atropin gelähmt. Milzexstiliertes Kaninchendünndarm reagiert in dieser Methode gegen Atropin ganz gleich wie Normales. Nach Erregung durch Acetylcholin oder Pilocarpin wirkt Atropin bei jeder Fälle auch ganz gleich antagonistisch. (Ausnahme: 1 Fall unter 5 Beispiele.)
- VI. Nach 1-3 Stunden lange Durchströmung eines normalen Kaninchendünndarmes wirkt Atropin bei Magnus'scher Methode auch etwas gelähmt oder nie gelähmt wie nicht-durchströmtes normalen Dünndarm.

Nach obengenannten Resultate wissen wir, dass die Milz irgendeine Bedeutung auf die Dünndarm lähmende Wirkung des Atropins hat.

Autoref.

8. Über die Wertbestimmungsmethode der Digitalispraeparate. Von *M. Ito und Y. Matsushima*.

9. Darstellung von β -Phenyl-äthylaminderivaten. (Synthese des 3-Methoxy-4-äthoxy-1-(β -aminoäthyl)-benzols). Von *T. Kondo und Y. Shinozaki*.

Nach der von T. Kondo veröffentlichten Methode zur Herstellung von Homoveratrylamin¹⁾ wurden mit guter Ausbeute.

I. 2,5-Dimethoxy-1-(β -amidoäthyl)-benzol

II. 3-Methoxy-4-äthoxy-1-(β -amidoäthyl)-benzol und

III. 4-Methoxy-1-(β -amidoäthyl)-benzol

synthetisiert. Die Synthese von II wurde beispielsweise in folgender Weise vorgenommen.

1) J. Pharm. Soc. Japan. April, 1928, 57.

a. 3-Methoxy-4-äthoxy-1^o-nitrostyrol:

27 g Äthylvanillin mit 9.2 g Nitromethan wurden in 100 cc Alkohol gelöst und dazu eine erkaltete, durch Lösen von 14 g KOH in 30 g Methylalkohol erhaltene Flüssigkeit zugesetzt und nach einer Stunde wurde diese Mischung in eine 10%ige Salzsäure gegossen.

Gelbe Krystalschuppen aus Alkohol. F. P. 150°. Ausbeute 28 g. Gef.: C% 59.20, H% 6.16.

b. 3-Methoxy-4-äthoxy-1-(β-amidoäthyl)-benzol:

Kathode aus Bleiplatte; Kathodenflüssigkeit 200 cc 5% ige HCl, dazu ein wenig Alkohol und 5 g Nitrostyrol. Anodische Flüssigkeit: 20%ige Schwefelsäure. Temperatur: 65°. 12 Volt und 5 Ampere. N.D. 7.5 Ampere.

Nachdem die Reduktion unter obigen Bedingungen in 3 Stunden vollendet war, wurde das Reduktionsprodukt über das Oxalat gereinigt. (C₁₁H₁₇O₂N). C₂O₄H₂ vom Z.P. 195°. Gef.: C% 59.71, H% 7.27.

Die Ausbeute des aus dem Oxalat isolierten Amins betrug 3 g.

Platindoppelsalz: (C₁₁H₁₇O₂N·HCl)₂·PtCl₄. Brauner kryst. Niederschlag, zersetzt sich bei 204°. Gef.: Pt% 24.16.

Golddoppelsalz: Goldige kleinblättrige Krystalle. F.P. 209° unter Zersetzung.

10. On the preparation of some alkyl and alkylene barbituric acid.
By Y. Tanaka, K. Miyanaga and T. Okami.

11. Ueber die kolorimetrische Bestimmung des Trübungsgrades des Chlorsilbers und über die Bariumsulfat Trübung. Von S. Aoyama und T. Daigo.

Wir haben durch kolorimetrische Bestimmung der Chlorsilbertrübung (hierbei wurde das Kolorimeter von Leitz verwendet) die als Verunreinigung in den Substanzen enthaltene Salzsäure und deren Salze feststellen wollen und haben dadurch gute Resultate erhalten. Verglichen mit dem bisherigen Verfahren der blossen Augenschätzung gibt die obige Methode sichere Resultate und gestattet vor allen Dingen die zahlenmässige Darstellung der verschiedenen Trübungsverhältnisse.

Wenn man bei dieser neuen Methode die in der Pharm. Germ. VI gegebene Bezeichnung „Opalisierende Trübung“ als 1 und die „Opalescenz“ ebenfalls als 1 wählt, so erhält man beim Vergleich der Normallösungen¹⁾ nach der

1) Unter Normallösung wird hier die in der Pharm. VI festgesetzte Normallösung der AgCl-Trübung verstanden.

deutschen und amerikanischen Pharmakopoe die folgenden zahlenmässigen Daten :

Pharm. Germ. Opalescenz (neutral)	Pharm. Amer. $\frac{1}{50}$ -N-HCl 0.1cc	Opalescenz. (sauer)	Pharm. Germ. Opalisierende Trübung (neutral)	Pharm. Amer. $\frac{1}{50}$ -N-HCl 0.2 cc	Opalisierende Trübung (sauer)
0.37	0.51	0.81	1	1.42	1.47
1	1.38	2.19	2.70	3.84	3.97
Pharm. Germ. Trübung (neutral)	Pharm. Amer. $\frac{1}{50}$ -N-HCl 0.3 cc	Trübung (sauer)	Pharm. Amer. $\frac{1}{50}$ -N-HCl 0.4 cc	Pharm. Amer. $\frac{1}{50}$ -N-HCl 0.5 cc	
1.62	2.49	2.93	3.09	3.62	
4.38	6.73	7.92	8.35	9.78	

Nach obigen Ergebnissen ist die Chlorsilbertrübung nicht proportional der Stärke der angewandten Säure ; bei der sauren Flüssigkeit ist diese Chlorsilbertrübung stärker als bei neutralen, auch ist der Farbton hierbei verschieden.

Bei der Prüfung operiert man meist in saurer Reaktion, so dass man gut tut, sich im grossen und ganzen bei den sog. Normallösungen nach der Pharm. Germ. VI. zu richten und gleichzeitig ist die salpetersaure Reaktion die zweckmässige. Bei gefärbten Flüssigkeiten ist es vom Vorteil, sich des Komparators von Walpole zu bedienen.

Bei der BaSO_4 -Trübung sind der Farbton und die Form des Niederschlags verschieden von denen der Chlorsilbertrübung. Daher ist es nicht zweckmässig dieselbe Normallösung zu gebrauchen. Ausserdem ist beim BaSO_4 die in der amerikanischen Pharmakopoe festgesetzte Fällungszeit von 10 Minuten ungenügend, dazu sind 15 Minuten erforderlich.

12. On the preparation of orexine. By *G. Kawada and T. Kon.*

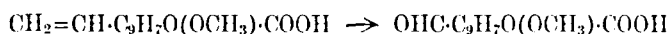
13. On the preparation of quinine carbonate. By *S. Ichikawa and M. Fuda.*

14. Untersuchung über die Bestandteile der Derriswurzel. (III). Ueber Tubasäure. Von *T. Kariyone, K. Kondo und K. Makabe.*

Die durch Einwirkung der alkoholischen Kalilauge auf Rotenon entstehende Tubasäure, $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_4$, gibt ein Monoacetat, Monomethylester und eine

Dihydroverbindung; deshalb ist sie eine Monoxycarbonsäure mit einer Doppelbindung.¹⁾

Nun ist es den Verfassern gelungen, die um ein Kohlenstoffatom ärmere Methylaetheraldehydsäure $C_{12}H_{12}O_5$ durch Zersetzung des Methyläthertubasäureozonids $C_{13}H_{14}O_4 \cdot O_3$ mit Wasser zu fassen. Daher besitzt die Tubasäure eine Vinylgruppe:



Von vier Sauerstoffatomen der Tubasäure gehören zwei zur Carboxyl- und eins zur Hydroxylgruppe und der Rest zu einer reaktionsträgen Carbonylgruppe oder derselbe stellt, was wahrscheinlicher ist, einen Aethersauerstoff dar, weil die Säure mit K-tenreagens nicht reagiert. Die folgenden sauerstoffärmeren Derivate wurden dargestellt:

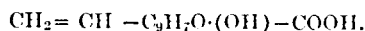
Hydrotubanol $C_{11}H_{14}O_2$, F.P. 121° , ist ein Phenol, das durch Kochen der Tubasäure mit Jodwasserstoffsäure unter Abspaltung von CO_2 entsteht. Durch Vanillin-Salzsäure entsteht kirschrote Färbung, nicht aber durch Eisenchlorid. Monoacetat F.P. 63° .

Chlorhydrotubasäure $Cl-C_{11}H_{12}O-COOH$, F.P. 201° , entsteht durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf Hydrotubasäure und nachherige Zersetzung des Säurechlorids mit warmem Wasser.

Chlorhydrotubanol $Cl-C_{11}H_{13}O$, Kp. $111-112^\circ$ unter 6 mm, entsteht durch Kochen der Chlortubasäure mit Jodwasserstoffsäure. Die Molekularrefraktion (54.34) beweist die Anwesenheit von mindestens drei Doppelbindungen oder, was wahrscheinlich ist, eines Benzolkerns (M.R. ber. für $C_{11}H_{13}OCl$ 53.71). Das Entchlorieren dieser Substanz d.h. die Darstellung eines Grundkörpers $C_{11}H_{14}O$ der Tubasäure ist noch nicht gelungen.

Desoxy-hydrotubasäure $C_{11}H_{13}O-COOH$, F.P. 192° , wurde durch katalytische Reduktion der Chlorhydrotubasäure unter Benutzung von Palladium als Katalysator erhalten. Die Oxydation der Hydrotubasäure, seines Acetats oder seines Methyläthers ist noch nicht vom Erfolg gekrönt. Trinitroderivat, F.P. 133° , wurde durch Kochen der Methyläther-hydrotubasäure mit verd. Salpetersäure erhalten.

Auf Grund unserer Untersuchungen lässt sich die Tubasäure schematisch folgendermassen ausdrücken:



1) J. Pharm. Soc. Japan No. 518, 376 (1925).

Beschreibung der Versuche.

I. Methyläther-Tubasäure:

1 g Tubasäure wird in ätherischer Lösung mit 8 g Jodmethyl und 4 g Silberoxyd methyliert und der entstandene Methyläthertubasäuremethylester mit 5%iger alkoholischer Kalilauge verseift. Die nach dem Ansäuern abgetrennten Krystalle werden aus verd. Alkohol umkrystallisiert. F.P. 78°.

Analyse:

0.2098 g Substanz gaben 0.5147 g CO₂ und 0.1222 g H₂O Gef.: C% 66.91 H% 6.52
Ber. für C₁₃H₁₁O₄: „ 66.64 „ 6.03

Titration:

0.1733 g Substanz neutralisierten 7.2 cc ⁿ/₁₀-KOH. M.G. 240. M.G. 234 (berechnet).

II. Methyläther-Hydrotubasäure:

Dieselbe wurde nach der obigen Methode aus Hydrotubasäure oder durch katalytische Reduktion der Methyläther-Tubasäure erhalten. F.P. 101°.

Analyse:

0.1406 g Substanz gaben 0.3427 g CO₂ und 0.0922 g H₂O Gef.: C% 66.47 H% 7.34
Ber. für C₁₃H₁₆O₅: „ 66.07 „ 6.83

III. Aldehydsäure C₁₂H₁₂O₅:

In eine Lösung von 2 g Methyläther-Tubasäure in 700 cc Essigester wurde unter Eiskühlung ozonisierte Luft von ca. 3 % Gehalt eingeleitet. Nach drei Stunden wird die Lösung im Vacuum auf ein Drittel des Volumens eingedampft und dann mit Eisstücken versetzt. Nach 24 stündigem Stehen wird das Oxydationsprodukt mit Aether extrahiert und aus heissem Wasser umkrystallisiert. F.P. 98.5°.

Analyse:

0.0648 g Substanz gaben 0.1448 g CO₂ und 0.0320 g H₂O Gef.: C% 60.94 H% 5.53
Ber. für C₁₂H₁₂O₅: „ 61.10 „ 5.13

Titration:

0.1192 g Substanz neutralisierten 5.0 cc ⁿ/₁₀-KOH. M.G. Gef. 238. Ber. 236.

Diese Säure reduziert die Fehling'sche Lösung und die ammoniakalische Lösung sehr stark bei gelinder Wärme. Durch Oxydation mit Kaliumpermanganat entsteht eine Säure vom F.P. 174–175°, die wahrscheinlich eine Dicarbonsäure ist.

IV. Hydrotubanol:

2 g Hydrotubasäure werden mit 40 g Jodwasserstoffsäure vom spez. Gew. 1.7 gekocht und dann mit Aether extrahiert. Die ätherische Lösung hinterlässt

nach dem Waschen mit Sodalösung und Umkrystallisieren Krystalle vom F.P. 121°.

Analyse:

0.1567 g Substanz gaben 0.4277 g CO₂ und 0.1196 g H₂O Gef.: C% 74.44 H% 8.54

Ber. für C₁₁H₁₁O₂: „ 74.12 „ 7.92

Löslich in Kalilauge, unlöslich in Sodalösung, färbt sich nicht mit Eisenchloridlösung und entfärbt schnell Kaliumpermanganatlösung. F.P. des Acetylproduktes: 63°.

Analyse:

0.1677 g Substanz gaben 0.4392 g CO₂ und 0.1175 g H₂O Gef.: C% 71.43 H% 7.84

Ber. für C₁₃H₁₆O₃: „ 70.88 „ 7.33

Titration:

0.2010 g Substanz neutralisierten 9.0 cc n_{17} -KOH. M.G. Gef.: 223 Ber.: 220

V. Chlorhydro-Tubasäure:

3 g Hydrotubasäure werden portionsweise mit 6 g Phosphorpentachlorid versetzt und erwärmt. Nach dem Aufhören der Chlorwasserstoffentwicklung wird das Reaktionsprodukt im Vacuum rektifiziert. Die Fraktion zwischen 195–201° wird gesammelt und mit Wasser ausgeschüttelt. Die aus Toluol umkrystallisierten weissen Krystalle zeigen den Schmp. 201°.

Analyse:

0.0782 g Substanz gaben 0.1731 g CO₂ und 0.0407 g H₂O Gef.: C% 60.37 H% 5.82

0.1710 g Substanz gaben 0.1062 g AgCl Gef.: Cl% 15.36

Ber. für C₁₂H₁₃O₃Cl: C% 59.85 H% 5.45 Cl% 14.74

VI. Desoxy-hydrotubasäure:

Eine mit n_{10} -Kalilauge neutralisierte Lösung von 0.5 g Chlorhydro-tubasäure wird unter Verwendung des Palladium-Katalysators in der Wasserstoffatmosphäre geschüttelt. Nach Beendigung der Wasserstoff-Absorption wird die Lösung filtriert und das Filtrat angesäuert. Die hieraus abgeschiedenen Krystalle werden aus einer Mischung von Alkohol und Aether umkrystallisiert. F.P. 192°. Analysenfehler beträgt ca. 1% durch die Anwesenheit kleiner Mengen Chlors.

Analyse:

0.0821 g Substanz gaben 0.2066 g CO₂ und 0.0514 g H₂O Gef.: C% 68.63 H% 7.00

Ber. für C₁₂H₁₁O₃: „ 69.87 „ 6.85

VII. Chlor-hydrotubanol:

Durch Kochen der Chlorhydrotubasäure mit Jodwasserstoffsäure entsteht Chlorhydrotubanol vom Kp. 111–112° unter 6 mm.

Analyse :

0.0606 g Substanz gaben 0.1491 g CO₂ und 0.0371 g H₂O Gef.: C% 67.10 H% 6.85
 7.110 mg Substanz gaben 5.130 mg AgCl Gef.: Cl% 17.85
 Ber. für C₁₁H₁₃OCl: C% 67.18 H% 6.62 Cl% 18.06

Die physikalischen Konstanten sind :

$d_4^{20} = 1.1454$ $[\alpha]_D^{20} = -26.47^\circ$ in 10%iger Alkohollösung
 $n_D^{20} = 1.54062$
 Molekularrefraktion: 54.34 Ber. für C₁₁H₁₃O Cl, \bar{v} 53.71.

15. On the essential oil of the bark of *Cinnamomum Sintok*, Bl.

Von T. Kariyone and S. Morotomi.

Cinnamomum Sintok, Bl. is a tree, growing in the islands of Dutch East Indies. The bark of it is called *Kajoe Sintok* (Sintok bark) by the natives and is used for medical purpose. The essential oil, obtained by the steam distillation of the bark, is reported to contain 13% eugenol.¹⁾ The authors have obtained essential oil in the yield of 6%. $\alpha_D^{15} = -1.84^\circ$ (1 dm), $d_4^{15} = 1.0410$. $n_D^{15} = 1.52980$, acid number 8.50, saponification number 11.34, total phenol 84% (by volume). Eugenol estimation by Thoms' method 76.7%. The phenolic constituent, obtained by shaking the oil with 3% solution of caustic soda, distills totally between 120–121° (9 mm).

Analysis :

Sub. 0.0788 g, CO₂ 0.2119 g, H₂O 0.0523 g, C% 73.36, H% 7.43
 Calc. for C₁₀H₁₂O₂ C% 73.20, H% 7.30

The nonphenolic part of the oil contains cineol and sesquiterpen. The former is identified by the preparation of the iodol compound (mp. 70°).

Analysis :

Sub. 5.085 mg, AgJ 6.570 mg. J% 69.85
 Calc. for C₁₁H₁₃O·C₁₁H₁₇NH J% 70.03

16. On the crystalline Acetylmucate of Santalol. By T. Kariyone and S. Morotomi.

The authors have prepared the following tetraacetylmucoylestere of alcohols and phenols, by the reaction of tetraacetylmucoylchloride with those hydroxyl-compounds: diamyl-ester, mp. 105°, dimethyl-ester, mp. 153°, dithymol-ester, mp. 176°, dicarvaerol-ester, mp. 175°, dieugenol-ester, mp. 175°, monosantalyl-ester, mp. 136°.

Acetylmucoyl-chloride is obtained by heating tetraacetylmucic acid with thionylchloride; crystalline needles, mp. 185°. It promises an useful reagent for the identification and isolation of alcohols and phenols.

1) Verslag's Lands Plantentuin te Buitenzorg 39 (1895).

The santalylester may be medically used as a substitute of santal-oil, which has the advantage over the latter in being crystalline, odorless and nonirritative for stomach.

Experimental Part

I. Tetraacetylmucoyl-chloride. A mixture of 10 g tetraacetylmucic acid, 25 cc thionylechloride and 10 cc benzene is gently boiled on the water bath for 3 hours and then the excess of thionylechloride and benzene are distilled off. The residue is recrystallized with a mixture of one part of benzene and two parts of petroleum-ether. Yield 7 g, mp. 185°. Analysis: Found, C% 40.47, H% 3.99, Cl% 16.57. $C_{14}H_{10}O_{10}Cl_2$ requires C% 40.48, H% 3.86, Cl% 17.08. Saponification value: Found, 805.8, $C_{14}H_{10}O_{10}Cl_2$ requires 813.4.

II. Menthyl-tetraacetylmucate. A mixture of 3 g acetylmucoylchloride, 2.3 g menthol and 10 cc toluene is gently boiled on the oil bath for 3 hours, then the solvent distilled off in the vacuum, and then the residue is recrystallized with alcohol. Crystalline needles, mp. 153°, yield 1.2 g. Analysis: Found, C% 62.56, H% 8.43. $C_{24}H_{34}O_{12}$ requires C% 62.35, H% 8.32. Saponification value 556.5 (theoretically 514.3).

Other alcoholic and phenolic derivatives are prepared in the same way.

III. Santalyl-tetraacetylmucate. 16.5 g santalol, 15.9 g acetylmucoylchloride and 30 cc toluene are brought in reaction in the same way as mentioned in the above example. The residue, obtained by distilling off the solvent, is added with petroleum ether, which causes crystals to separate out. The raw crystal is then dissolved in benzene and again precipitated by adding petroleum ether. Crystalline needles, mp. 136°. Analysis: Found, C% 59.27, H% 6.71. $C_{29}H_{40}O_{12}$ requires C% 59.92, H% 6.94. Acid value 86.8 (theoretically 96.7), ester value 470.2 (theor. 483.3). Here is acid-ester obtained, while in the other examples, neutral ester were obtained.

17. Vergleichende Untersuchungen über die toxischen und lokal-anästhesierenden Wirkungen des Tropicocains aus „Merck“ und unserem Laboratrium. Von *M. Itow und S. Katayama.*

18. Synthesis of *p*-oxyphenylethylamine, one of the active constituents of ergot. (I). By *T. Kondo and Y. Shinozaki.*

19. Ueber Synthese des 6-Methoxy-7-aethoxy-3, 4-dihydroisochinolins und seiner Derivate. Von T. Kondo u. S. Tanaka.

I. Ameisensäure- β -(3-methoxy-4-aethoxy phenyl)-aethyl)-amid. $C_{12}H_{17}O_3N$ (A). Es wird durch einstündiges Erhitzen von 3-Methoxy-4-aethoxy-1- β -amidoaethyl)-benzol (B)¹⁾ mit Ameisensäure auf 180–200° dargestellt²⁾. Durch Verwendung von 7.2 g (B) wurde eine Ausbeute von 7.9 g farbloser Krystallnadeln (aus reinem Alkohol) erhalten. F.P. 86.5°. Leicht löslich in Chloroform, löslich in viel Aether. Gef. C% 64.48 H% 7.59.

II. 6-Methoxy-7-aethoxy-3, 4-dihydroisochinolin $C_{12}H_{15}O_2N$ (C). Es wurde durch einstündiges Erhitzen von 3 g (A), 15cc Toluol u. 12cc POCl₃ auf 105° hergestellt.³⁾ Die Ausbeute des Chlorhydrates betrug 87% der Theorie von A Farblose Krystalle aus Alkohol. F.P. 86–87°. Löslich in Chloroform und Benzol, ebenso in viel Aether. Gef.: C% 69.92 H% 7.30.

II₁. Chlorhydrat $C_{12}H_{15}O_2N \cdot HCl$. Farblose Krystallschuppen aus absol. Alkohol. Z.P. 202°. Gef Cl% 14.67.

II₂. Platindoppelsalz $(C_{12}H_{15}O_2N \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$. Zitronengelbe Krystallnadeln aus verd. Alkohol. Z.P. 202°. Gef.: Pt% 23.79.

II₃. Methylmethsulfat: Schwach gelbe Krystallsäulen aus Amylalkohol. F.P. 118–125°. Leicht löslich in Wasser, Chloroform, Alcohol etc. Es geht in einer 7.5%igen KOH-Lösung bei 0° in C über.

II₄. Jodmethylat. $C_{13}H_{15}O_2NJ$. Gelbe Krystallnadeln. F.P. 168°. Leicht löslich in Wasser u. verd. Alkohol. Gef.: J% 36.54.

II₅. Chlormethylat: Hellgelbe Krystalle. F.P. der im Vakuumexsiccator 2 Monat belassenen Substanz etwa 137°.

II₆. Pt-Doppelsalz des Chlormethylats $(C_{12}H_{15}O_2N \cdot CH_3Cl)_2 \cdot PtCl_4$. Rötlich gelbes Krystallpulver aus Alkohol. Z.P. 211°. Gef.: Pt% 23.22.

II₇. Methylhydroxyd: Farbloses, Würfeln, F.P. 119–120°.

III. 6-Methoxy-7-aethoxy-tetrahydro-isochinolin. $C_{12}H_{17}O_2N$ (D). Unterwirft man 1 g des Chlorhydrates (C) in wässriger Lösung der katalytischen Reduktion unter Zusatz von 3cc einer 1%igen PdCl₂-Lösung und einer geringen Menge aktiver Kohle, so werden in 1½ Stunden etwa 90cc Wasserstoff absorbiert. (Theorie 92.9 cc). Farblose Krystalle aus Alkohol.

1) J. Pharm. Soc. Japan, 48 vom Dec. 1928.

2) Ann. 395, 293 (1913).

3) Ber. 42, 1979, 2943 (1909).

Chlorhydrat $C_{12}H_{17}O_2N \cdot HCl$. Farblose glänzende Krystalschuppen. F.P. 266-267°. Gef.: Cl% 14.69.

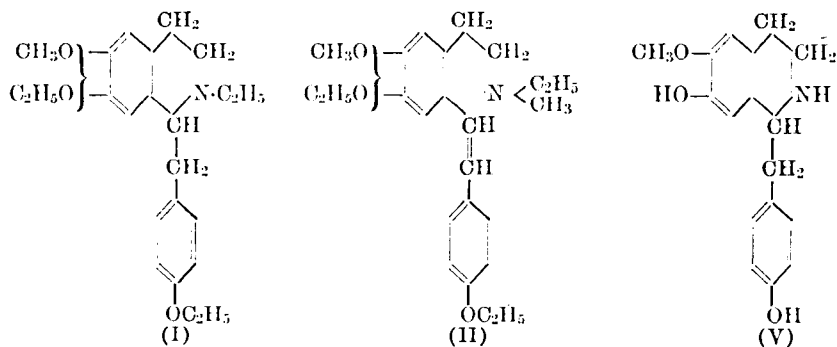
IV. *N-Methyl-6-methoxy-7-äthoxy-tetrahydroisochinolin*. $C_{13}H_{19}O_2N$. Das Chlormethylat von C wird analog wie bei D katalytisch reducirt. Farblose Krystallnadeln aus Aether. F.P. 64-64.5°.

Chlorhydrat. Farblose Krystallpulver. F.P. 227-228°.

20. On the preparation of atoxyl and arsacetine. By T. Kondo and S. Hara.

21. IV. Mitteilung über die Konstitution von Coclaurin. Von Tohoru Kondo.

Wird auf Coclaurin¹⁾ bei Gegenwart von KOH Bromäthyl einwirken lassen, so erhält man Triäthylcoclaurin (I). Die durch Zersetzung seines Methylmethsulfats mit Aetzkali erhaltene Methinbase zeigt keine optische Aktivität, so dass ihr die Konstitution II zukommt. Wird II in der Kälte in acetonisch-wässriger Lösung mit $KMnO_4$ oxydiert, so erhält man *p*-Äthoxybenzoesäure und eine Art Aminosäure. Durch Zersetzung des Methylmethsulfats der Aminosäure mit KOH bekommt man Äthyldimethylamin und Äthoxy-methoxy-vinyl-benzoesäure. Durch katalytische Reduktion unter Anwendung von Palladium-Kohle gelangt man 3-Äthoxy-4-methoxy-6-äthylbenzoesäure, so dass dem Coclaurin die Konstitution V zukommen muss:



I. *Triäthylcoclaurin* $C_{27}H_{31}NO_3$.

a) *Chlorhydrat* $C_{27}H_{31}NO_3 \cdot HCl$. F.P. der trocknen Substanz 162°, farblose Nadeln aus Wasser. Gef.: Cl% 8.95 Ber.: Cl% 8.74.

1) J. Pharm. Soc. Japan, 48, Nr. 4, April 1928.

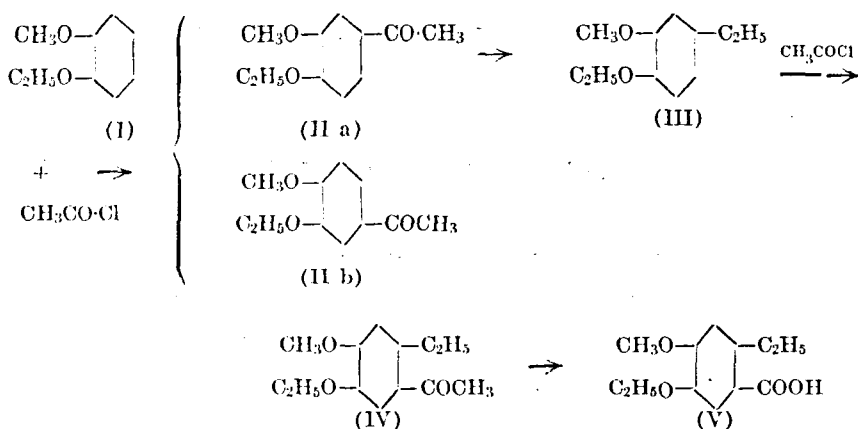
- b) *Platindoppelsalz* $(C_{23}H_{31}NO_3 \cdot HCl)_2 \cdot PtCl_4$. F.P. 130–131°, zersetzt sich von 147° an. Gelbe kleine Nadeln aus Wasser. Gef.: Pt% 16.83 Ber.: Pt% 17.00.
- c) *Methylmethsulfat*. F. P. 122°. Farblose Krystallnadeln aus Wasser.
- d) *Platindoppelsalz des Chlormethylates* $(C_{23}H_{31}NO_3 \cdot CH_3Cl)_2 \cdot PtCl_4$. F.P. etwa 175°. Gelber kryst. Niederschlag. Gef.: Pt% 16.27 Ber.: Pt% 16.59.
- II. *Triäthylmethylcoclaurimethin*. $[\alpha]_D = \pm 0^\circ$.
- a) *Platindoppelsalz* verliert bei 100° Krystallwasser und zersetzt sich bei 190°. Gelber Niederschlag.
- III. *3-Aethoxy-4-methoxy-6-vinylbenzoesäure* $C_{12}H_{14}O_4$. F.P. 165°. Farblose Nadeln oder Krystallgranula. Leicht löslich in Aceton, Chloroform, Essigester, ebenfalls löslich in Aether, Methyl- und Aethylalkohol. Gef.: C% 64.81 H% 6.60 Ber.: C% 64.86 H% 6.31.
- IV. *3-Aethoxy-4-methoxy-6-äthylbenzoesäure* $C_{12}H_{16}O_4$. Farblose Mikrokristalle aus Wasser oder Prismen aus Aceton und Wasser. F.P. 137.5–138.5°. Löslich in heissem Wasser, schwer löslich in kaltem Wasser, leicht löslich in Aceton und Chloroform, löslich in Alkohol und Aether. Gef.: C% 64.03 H% 7.17 Ber.: C% 64.28 H% 7.14.

Die Mischprobe mit 3-Aethoxy-4-methoxy-6-äthylbenzoesäure (ihre Darstellung wird später mitgeteilt werden) ergab keine Schmelzpunktsdepression.

22. **Synthese der 3-Aethoxy-4-methoxy-6-äthylbenzoesäure.** Von *T. Kondo* und *S. Tanaka*.

Durch Einwirkung von 1 Mol Acetylchlorid auf 1 Mol. Guajacoläthyläther wurden 2 Acetylderivate erhalten. Da das Produkt vom F.P. 79° bei der Oxydation 4-Aethoxy-5-methoxybenzoesäure liefert, so muss es die Konstitution IIa besitzen (siehe unten).

Die Substanz IIa geht durch Reduktion mit Zinkamalgam in 4-Aethoxy-5-methoxy-1-äthylbenzol (III) über, welches durch Acetylierung 3-Aethoxy-4-methoxy-6-äthylacetophenon (IV) liefert, und durch Behandlung desselben mit Natriumhypojodid geht es in 3-Aethoxy-4-methoxy-6-äthylbenzoesäure (V) über.



- IIa. *4-Ethoxy-5-methoxyacetophenon*: Weisse Krystallgranula. F.P. 79°. Leicht löslich in Aether, Chloroform, Benzol, Aceton. Gef.: C% 67.88 H% 7.46 Ber.: C% 68.04 H% 7.21.
- III. *4-Ethoxy-5-methoxy-1-äthylbenzol*: Farblose Flüssigkeit, Kp. 95° (5 mm). Gef.: C% 73.10 H% 9.14 Ber.: C% 73.33 H% 8.88.
- IV. *3-Ethoxy-4-methoxy-6-äthylacetophenon*: Farblose Krystallnadeln aus absol. Alkohol. F.P. 50°. Leicht löslich in Aethyl-, Methylalkohol, Aether, Benzol, Aceton, Chloroform, Eisessig etc. Gef.: C% 69.82 H% 8.35 Ber.: C% 70.27 H% 8.10.
- V. *3-Ethoxy-4-methoxy-6-äthylbenzoesäure*: Farbloses Krystallpulver aus Wasser. F.P. 137.5°. Löslich in heissem Wasser, schwer löslich in kaltem Wasser. Leicht löslich in Aceton, Chloroform und Benzol, löslich in Aether und Alkohol. Gef.: C% 64.18 H% 7.23 Ber.: C% 64.28 H% 7.14.

Die Mischprobe dieses Produkts mit dem Zersetzungsprodukt des Triäthyl-coelaurins, nämlich einer Säure vom F.P. 137.5–138.5°, zeigte fast keine Schmelzpunktsdepression, indem die Mischung bei 137.5–138° schmolz.

23. *Synthese der 3-Methoxy-4-äthoxy-6-äthylbenzoesäure*. Von *T. Kondo* und *S. Tanaka*.

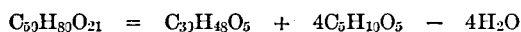
24. *On the synthetic preparation of hydrastinine*. (I). By *Y. Tanaka*, *T. Mizuno* and *T. Okami*.

25. On the synthetic preparation of hydrastinine. (II). By Y. Tanaka and T. Mizuno.

26. On the synthetic preparation of hydrastinine. (III). By Y. Tanaka, I. Kojama and T. Mizuno.

27. Ueber das Saponin der *Camellia japonica*, L. Von S. Aoyama.

Ueber das Saponin der *Camellia japonica*, L, liegen bereits einige Arbeiten vor. Vor kurzem haben Matsuyama und Fukuchi¹⁾ daraus ein Saponin $C_{50}H_{81}O_{21}$ (F. P. 208—209°) und ein Sapogenin $C_{31}H_{48}O_5$ (F. P. 191—194° in Sphärokrystallen) isoliert und auch Arabinose gefunden. Sie nahmen die folgende Reaktionsgleichung für die Hydrolyse an :



Der Verfasser hat bei der Untersuchung dieses Saponins zunächst die Extraktionsmethode verbessert, das Rohsaponin durch sauren weissen Ton adsorbieren lassen und nach dem Trocknen dasselbe durch Lösungsmittel extrahiert. Es gelang ihm durch Zusatz von Wasser und Aether zu dessen konzentrierter Lösung ein reines Produkt zu erhalten. Das so gereinigte Saponin entspricht der Zusammensetzung $C_{57}H_{94}O_{30} + 6 H_2O$ (Z. P. 204—206°). Es enthält kein Wasser, zersetzt sich bei 207—208° und bildet farblose Säulen vom $[\alpha]_D^{25} = +37.1^\circ$. Die Lösung in 80%igem Alkohol (bis 1 : 200000) ruft in 24 Stunden die Hämolyse des Ziegenblutes hervor. Die titrimetrische Molekulargewichtsbestimmung ergab, dass das bei gewöhnlicher Temperatur erhaltene Resultat auf die monobasische Säure berechnet nicht mit der Theorie übereinstimmt, aber in der Wärme mehr Alkali verbraucht und dieses Resultat auf eine dibasische Säure berechnet mit der theoretischen Zahl sehr gut koinzidiert. Da aber das hieraus erhaltene Sapogenin keine freie Carboxylgruppe, sondern eine Laktongruppe enthält, so ist es denkbar, dass die laktonbildende Hydroxylgruppe des Sapogenins im Saponin selbst an einen Zucker gebunden ist.

Die Hydrolyse des Saponins war in 5 Stunden beendet. Das hierbei entstandene rohe Saponin wurde der wiederholten fraktionierten Fällung mit Aceton und Wasser unterworfen und dadurch die reine Substanz in farblosem Krystallpulver von der Zusammensetzung $C_{29}H_{44}O_5$ (Z. P. 194—197°) erhalten. Bei gewöhnlicher Temperatur verbraucht es kein Alkali, wohl aber in der

1) Matsuyama u. Fukuchi: Jour. of Agric. Chem. o Japan, 29, 297 (1927).

Wärme und enthält dann eine Laktongruppe. Die Acetylierung liefert Triacetylsapogenin (F. P. 156—174°); wird aber das in Pyridinlösung benzoyleierte Produkt sofort weiter acetyliert, so entsteht Dibenzoylmonoacetylsapogenin (F. P. 150—165°). Dieses Verhältnis scheint wie bei Sakuranetin¹⁾, Panax Sapogenin²⁾ zu sein. Unter den vorhandenen 3 Sauerstoffatomen bilden 2 davon Hydroxylgruppen, während der Restsauerstoff dem Essigsäureanhydrid gegenüber als Hydroxyl, bei der Benzoyleierung mittels Benzoylchlorid in Pyridin als Keton reagiert. Aber da das Sapogenin der *Camellia japonica*, L. leicht ein Monoxim (Z. P. 175—197°) bildet, so ist sicher eine Carboxylgruppe vorhanden. Da ferner im Molekül des Sapogenins 5 Sauerstoffatome anwesend sind, von denen 2 eine Lactongruppe, 2 andere aber Hydroxyle bilden, so scheint der Restsauerstoff in Gestalt einer Ketogruppe vorzuliegen und nur durch Einwirkung von Essigsäureanhydrid in die Hydroxylform überzugehen. Bei der Herstellung des Semicarbazons des Sapogenins (Z. P. 214—218°) verläuft die Reaktion der Komponenten unter gewöhnlichem Druck träge und wird erst durch Druckanwendung vervollständigt, was zur Vermutung Anlass gibt, dass irgend eine noch unbekannte Ursache der chemischen Konstitution diese schwache Ketonnatur bedingt. Auch die Bildung des Phenylhydrazons vollzieht sich unter gewöhnlichem Druck in nicht befriedigender Weise, so dass die Ketogruppe nicht in der benachbarten Stellung des Hydroxyls anwesend zu sein scheint.

Unterwirft man Sapogenin in der Hitze der Oxydation mit alkalischem Permanganat, so bildet sich als flüchtige Säure in der Hauptsache die *n*- und Isobuttersäure, als nicht flüchtige Säure wurde aber eine Dioxy-carbonsäure von der Zusammensetzung $C_{15}H_{20}O_2(COOH)_2$ mit dem Z. P. 140° gefunden.

Die durch lange Hydrolyse (40 Stunden) des Saponins erhaltene Zuckerlösung gibt nicht die Bialische Reaktion, auch konnte die Arabinose nicht isoliert werden. Zuzufolge des spec. Drehungsvermögens, der N-Bestimmung des Phenylsazons der Mischprobe besteht die Lösung ganz sicher fast aus Glucose. Das hierbei gewonnene Sapogenin ist durch Verdopplung entstanden. Demnach hat Sapogenin die Eigenschaft sich durch Säuren zu verdoppeln.

Die durch 5 stündige Hydrolyse entstandene Zuckerlösung zeigt sehr deutlich die Bialische Reaktion. Das hierbei gewonnen Phenylsazon stellt in der Hauptsache das der Glucose dar, ausserdem wurden geringe Mengen eines als Arabinosephenylsazon aufzufassenden Körpers gefunden. Die Menge war

1) Asahina, Shinoda u. Inubuse: J. Pharm. Soc. Japan, Nr. 550, 1010 (1927).

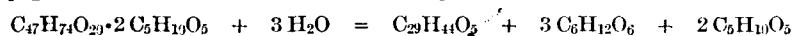
2) Murayama u. Tanaka: J. Pharm. Soc. Japan, Nr. 554, 528 (1928).

aber so gering, dass nur durch die Mischprobe die Anwesenheit desselben bestätigt werden konnte. Daher wurde versucht unter Anwendung der Gährmethode die Glucose durch Gährung vermittelt Bierhefe zu entfernen, um nur die Arabinose isolieren zu können, doch misslang diesbezüglicher Versuch, was ein Beweis dafür ist, dass nur geringe Menge Arabinose sich überhaupt gebildet hatte.

Da aber das Saponin eine sehr charakteristische Bialische Reaktion gab, so wurde dennoch die Arabinose nach der Methode von Oshima und Kondo¹⁾ als Furfurophloroglucid bestimmt, wonach in der Tat festgestellt werden konnte, dass 2 Mol. Arabinose in Form einer Molekularverbindung $C_{47}H_{74}O_{20} \cdot 2 C_5H_{10}O_5$ anwesend waren.

Glucuronsäure schein sich nicht gebildet zu haben.

Auf Grund obiger Resultate kann man für die Hydrolyse des Saponins der *Camellia japonica*, L. die folgende Gleichung aufstellen ;



28. Analysis of ash in the extract of scopolia. By *S. Aoyama and T. Daigo*.

29. On the preparation of tropacocaine hydrochloride from atropine. By *S. Aoyama and K. Nanai*.

30. On the preparation of salicylic aldehyde from sodium salicylate by electrolytic reduction. By *G. Kawada and J. Yorita*.

1) Oshima u. Kondo: Journ. of the College of Agriculture, Hokkaido Imperial University Vol. 16, No. 1.