

緒 言

本號は醫藥品製造試験、醫藥品並薬用植物の化學的、細菌學的及薬理學的試験に關する報告を収録せしものなり

昭和十五年三月

凡 例

キ ロ グ ラ ム	kg
グ ラ ム	g
ミ リ グ ラ ム	mg
プ ロ セ ン ト	%
キ ロ メ ー ト ル	km
メ ー ト ル	m
セ ン チ メ ー ト ル	cm
ミ リ メ ー ト ル	mm
リ ツ ト ル	l
立 方 セ ン チ メ ー ト ル	cc
平 方 セ ン チ メ ー ト ル	qcm
分 解 點	Z _p
熔 融 點	F _p
沸 騰 點	K _p
減 壓 の 沸 騰 點	K _{p10} K _{p5}
比 重	D D _t ²⁰
定 規 溶 液	n- n/10- n/50-

目 次

1. 各地産コケモモ葉の品質に就て	劉 米 達 夫 水 谷 三 郎	1
2. 坐薬基礎劑としてのカカオ脂代用トリラウリンに就て	劉 米 達 夫 水 谷 三 郎	5
3. 大風子酸誘導體の研究(第一報) 大風子アルコール及其大風子酸エステル	劉 米 達 夫 菅 原 武 男	7
4. ニクケイの種子油に就て	劉 米 達 夫 岩 尾 裕 之	11
5. マルバクウキの揮發油成分	劉 米 達 夫 寺 本 仁	14
6. テオフィロールの試験成績	今 野 逕 治 大 武 德 之	16
7. クエン酸ソーダの試験成績	今 野 逕 治 七 井 綱 三	19
8. ロベリンの合成に就て	近 藤 龍 苔 口 一 正	22
9. Sulfonamid 誘導體 9種の實驗的連鎖狀球菌感染に 對する效果の比較(實驗的化學療法研究第1報)	秋 葉 朝 一 郎 風 間 美 佐 雄	47
10. <i>p</i> -Aminobenzolsulfonamid 及 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfondimethylamid のアセチル誘導體並 <i>p</i> -Amino benzolsulfonamid のメタンスルフォニク酸誘導體に就て	秋 葉 朝 一 郎 風 間 美 佐 雄	59
11. ヒスタミン製造試験成績(其二)	田 中 穰 神 谷 正 夫	65
12. 活性炭に依るコデインの精製に就て	青 山 新 次 郎 福 田 現 八	68
13. デヒドロコデイノン及びデヒドロモルヒノンの製造 に就て(第二報)	青 山 新 次 郎 山 口 和 一	74
14. フェノールフタレインの製造に就て	山 本 允 秋 熊 木 正 芳 大 原 三 郎	83
15. アドレナリン並にエルゴタミンの交感神經作用知見 附 アトロピン並にバリウムの末梢血管に對する作用	松 島 義 一	91
16. 青蛙後肢を以てする麥角製劑の定性並に效力檢定法	松 島 義 一	115

17. 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid)benzolsulfonamid 及び 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid)benzolsulfondimethyl amid (Urilon) の合成に就て	板井孝信 山本 榮	119
18. クロラミンの製造試験及び其製造に就て	板井孝信 水野辰次	126
19. 阿片試験報告(第二報)	藤本 磯男	139
20. 甘草の成分	黒野 吾市	157
21. 2,6-ジメチルピリヂンの製造	若口 一正	161

衛生試験所彙報

第五十五號

各地産コケモモ葉の品質に就て

刈 米 達 夫
水 谷 三 郎

昭和 13 年中コケモモ葉産額次の如し。

樺 太	15 000kg	主産地	大泊, 富内, 珍内, 羽母舞
北 海 道	7 500		紋別郡, 常呂郡, 標別郡
朝 鮮	7 000		咸境南道, 豊山郡
長 野 縣	995		諏訪郡

各地産コケモモ葉に就き分析成績次の如し。

		水分 %	灰分 %	アルブチン % (結晶水不含)
樺 太	富 内	6.12	2.27	10.74
	大 泊	6.98	2.38	8.30
北 海 道	遠 軽	6.82	2.28	11.83
	〃	7.22		9.35
	野 付 牛	6.41	2.35	8.30
	〃	7.08		6.91
	訓 子 府	6.91	2.15	8.93
朝 鮮	〃	7.61		5.72
	豊 山	4.69	2.54	7.82
長 野 縣	咸 鏡 北 道	5.59	2.09	6.63
	原 村	8.28	2.63	8.93
	〃	7.11		8.86
	ウワウルシ葉 (対照)	7.87	2.77	8.74

市販ウワウル流動エキス三種を同様に分析せるにアルブチン含量 3.83, 6.33, 2.22% を得たり。

アルブチンの定量法としては C. Grimme¹⁾ の方法を用ひ次醋酸鉛溶液の代りに醋酸鉛溶

液を用ひたり。

アルブチン定量法としては現在知らるもの次の六種類あり。

(1) 抽出法²⁾ コケモモ葉水浸液より次醋酸鉛溶液を用ひ、タンニンを除去し、蒸發濃縮後醋酸エチルにて温浸してアルブチンを抽出する方法なり。

(2) ヒノン法³⁾ コケモモ葉に直接稀鹽酸を加へて加熱し、アルブチンを加水分解して生じたヒドロヒノンをエーテルにて抽出し鹽化第二鐵液を加へてヒノンに酸化シクロホルムにてヒノンを抽出したるものに硫酸及ヨードカリ溶液を加へて遊離せるヨードを十分定規チオ硫酸ソーダ溶液にて滴定する方法なり。

(3) ヒドロヒノン重量法. コケモモ葉水浸液よりタンニンを除去し、エーテルと振盪してエーテル可溶物を去り硫酸を加へて煮沸し生じたヒドロヒノンをエーテルにて抽出しヒドロヒノンとして秤量す。

(4) フェーリング法. 前法と同様にヒドロヒノンを抽出しフェーリング溶液を加へて煮沸し生じたる亞酸化銅を濾取し鐵明礬硫酸溶液にて溶解せしむる時は硫酸第二鐵は硫酸第一鐵を生じ之を十分定規過マンガン酸カリ液を用ひ滴定す。

(5) ヨード法

Gardner Hodgson は重曹アルカリ性溶液にてヒドロヒノン一分子は二原子のヨードを吸収することを發表し其の後 Grimme¹⁾ は之をウワウルシ葉中のアルブチン定量に應用せり。即ちコケモモ葉水浸液に次醋酸鉛溶液を加へタンニンを除去し、重曹を加へて過剰の鉛を沈澱せしめエーテルと振盪して既存のヒドロヒノンを除去し硫酸を加へて煮沸しアルブチンを加水分解し次で一部分ヒノンに酸化せられたるヒドロヒノンを亞鉛末にて還元しヒドロヒノンに變ぜしめ濾液を重曹アルカリ性にして、十分定規ヨード液にて滴定す。余等は此の方法に於ける鉛醋の代りに醋酸鉛溶液を用ひたるも同様の結果を得たり。

(6) 重クロム酸カリ法. 以上の方法はメチルアルブチンもアルブチンとして定量せらる。Kolthoff⁴⁾ は(5)法に於て十分定規ヨード液の代りに十分定規重クロム酸カリ液を用ふる時はアルブチンのみ反應するを認めたり。

以上の諸法を比較實驗するに何れも一長一短あり。結果に於ては(1)を除き何れも近似の成績を得ること次の如し。次の成績は同一檢體を用ひて得たるものなり。

アルブチン%

(1) 抽出法 4.50

(2) ヒノン法 8.23

(3) ヒドロヒノン重量法	8.32
(4) フェーリング法	8.30
(5) ヨーダ法	8.73

余等は比較の結果、(5) Grimme の方法は最も操作簡單にして成績も毎常一定なるを認めたり、

実験の部

アルブチンの定量

(I) ヒドロヒノンの滴定

ヒドロヒノンは重曹アルカリ性溶液に於てヨード二原子を消費することは既に Gardner Hodgson⁴⁾ の報告せる處なり。之を確かめる爲に精製せるヒドロヒノンの一定量を取り水 20 cc に溶解し重炭酸ソーダ 0.5 g を加へ直ちに十分定規ヨード溶液を用ひて滴定す。標示薬は澱粉溶液を用ひ其の青色が少くも一分間消失せざる程度までヨード液を加ふ。

	ヒドロヒノン (g)	十分定規ヨード液 (cc)	理論数	
			Hydrochinon (g)	%
第 1 回	0.01144	2.10	0.01155	99.04
第 2 回	0.01364	2.50	0.01375	99.19

(II) アルブチンの滴定

精製アルブチン一定量を取り水 120 cc に溶解し醋酸鉛溶液 80 cc を加へ以下コケモモ葉中アルブチン定量法の場合に於けると同様定量す。

アルブチン $C_{12}H_{16}O_7 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ g	n/10J (cc)	理論数 アルブチン	
		g	%
0.3200	5.35	0.30067	93.97

尚葡萄糖の重曹アルカリ性溶液を十分定規ヨード液には滴定するに之を消費せず。

(III) アルブチン添加試験

コケモモ葉水浸液を二等分し一方に精製アルブチンの一定量を加へ本試験の通り定量す。

	アルブチン $C_{12}H_{16}O_7 \cdot \frac{1}{2}H_2O$ 添加量 g	n/10J(cc)	計算数	
			アルブチン (g)	%
第 1 回	0	6.2		
第 2 回	0.1333	8.5	0.12926	96.99

(IV) コケモモ葉中アルブチン定量法

コケモモ葉中末 4.0g を水 50cc を用ひて水浴上にて三回各 30 分宛時々振盪し乍ら温め濾過して 120 cc となし次で醋酸鉛溶液 80 cc を加へ濾過し濾液 150 cc を取り重碳酸ソーダ 6g を加へて 10 分間放置後濾過し濾液 140 cc を取り毎回 30 cc のエーテルを加へて充分振盪すること 3 回の後其の水層を分取し加温してエーテルを除去し冷後其の 50 cc を硝子瓶に取り稀釋せる硫酸 (1+4) 50 cc を加へ還流冷却器を附して 1 時間煮沸し冷後亞鉛末 1g を加へてよく振盪し 5 分間放置し豫め水を以て濡せる直徑 9cm の濾紙を用ひて濾過し水 50 cc を以て容器並に濾紙を洗滌し洗液は濾液に合しナトロン鹼液を加へて中和して弱酸性となし次で重碳酸ソーダを加へて中和し更に重碳酸ソーダ 1g 並に澱粉溶液 5cc を加へ十分定規ヨード液を滴加し少くも 1 分間持続する藍色を呈するに至るべし。

十分定規ヨード液 1cc はアルブチン $C_{12}H_{16}O_7$ (272.13) 0.013607g に對應す。

文 献

- (1) C. Grimme : Pharm. Zentralhalle 74, 669 (1933)
- (2) 刈米, 温美 : 藥報 19, 139 (大正 9 年)
- (3) 川口 : 朝鮮藥誌 19, 4 (昭和 13 年)
- (4) Kolthoff: Massanalyse 2Auf.

坐薬基礎剤としてのカカオ脂代用 トリラウリンに就て

刈 米 達 夫
水 谷 三 郎

近時製菓用カカオ脂代用として大日本油脂株式会社より發賣さるるトリラウリンの坐薬基礎剤としての適否に就て研究せり。

本品は椰子油の鹼化により得らるるラウリン酸とグリセリンの反應により製造せらるるものにしてラウリン酸トリグリセリド(トリラウリン)を主成分としモノ及びヂグリセリド混在す。

各成分の融點次の如し、但、文獻上の記載區々なるを以て其最高のものを記す。

α -Monolaurin 59°, β -Monolaurin 60.5°

α, α -Dilaurin 55°, Trilaurin 46°

工業上製造せらるるトリラウリンは前記各種のグリセリドの混合物なるを以て融點は概ね低下し 29°~38°を示せり。各種グリセリド夾雜の割合は原料の配合、加熱時間、温度等により異なるべきにより、製品の融點も或る程度任意に調節するを得。

今、之が軟膏基礎剤としての適否を試験せんとして孵卵器に入れ温度の變化による熔融状況を觀察する爲、坐薬の形狀に作成せる塊及び長さ 10 cm. 直径 5 mm の圓柱を 45° の傾斜に保たしめたものに就て其の軟化状況を共に觀察するに次の如し。

		31°				32°	33°
		10分後	15分後	20分後	25分後	5分後	30分後
カカオ脂	塊圓柱	軟化 軟化	屈曲	下垂		熔融(不透明)	熔融(半透明) 同上
肉桂脂	塊圓柱	不變 不變					軟化(形狀不變) 同上
トリラウリン A	塊圓柱	軟化 稍軟化			屈曲	熔融 半ば熔融	熔融(不透明) 同上
トリラウリン B	塊圓柱	軟化 僅に軟化				軟化 屈曲	軟化 甚だしく屈曲

トリラウリン C	塊 四柱	軟化 稍軟化	半ば熔融 屈曲	下垂	熔融 半ば熔融	熔融(透明) 同上
-------------	---------	-----------	------------	----	------------	--------------

熔融點の測定は日本藥局方カカオ脂に規定する方法により、實際脂肪が熔融し始め毛管中に上昇する温度を以て假に軟化點と記載す。凝固點は藥局方の方法による。

上記トリラウリン三種の物理的並に化學的性狀次表の如し、以上の成績により大體トリラウリン B を坐藥基礎劑として適當と認む。三藥病院藥劑長慶松博士は之を以てロート坐劑、イヒチオール坐劑等を試製しトリラウリンは無臭なる點に於てカカオ脂に優り、夏期に於て軟化し易きを缺點とすべしとの意見なり。

	トリラウリンA	トリラウリンB	トリラウリンC
熔 融 點	33.0°	34.6°	29.4°
軟 化 點	29.6°	30.6°	28.0°
凝 固 點	26.2°	27.2°	25.4°
鹼 化 數	239.9	257.8°	257.8
ヨ ー ド 數	7.42	1.391	1.931
酸 數	1.137	2.373	0.6336

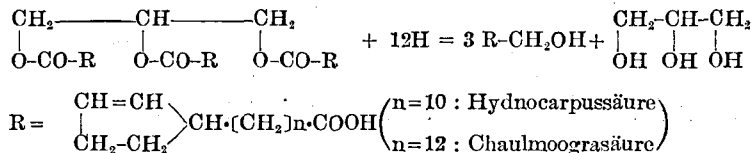
大風子酸誘導體の研究 (第一報)

大風子アルコール及其大風子酸エステル

技師 刈 米 達 夫

助手 菅 原 武 男

余等は大風子酸の還元によりて得らるる大風子アルコール誘導體の癩治療薬としての價値に興味を抱き先づ大風子アルコール並に其の大風子酸エステルの製造に就て研究を試みたり。偶々最近入手せる獨逸化學會誌九月號に Burschkies (Ber. **71**, 1855 [1938]) の報文あり、余等の研究せる範圍と多少接觸する處あり、又著者の一人(菅原)入營の爲研究中斷するを以て此處に今日迄の成績を報告せんとす。余等が本報に於て大風子酸と稱するは Hydno-carpussäure $C_{15}H_{27}\cdot COOH$ 及 Chaulmoograsäure $C_{17}H_{31}\cdot COOH$ の混合物にして、それに對應する混合アルコールを大風子アルコールと略稱す。大風子アルコールは既に早く 1904 年 Power, Gornall 兩氏 (J. Chem. Soc. **85**, 856 [1904]) 大風子酸をアミルアルコール溶液中に Na 還元によりて製し其際微量の大風子酸大風子アルコールエステルの生成を認め、次で Van Dyke, Adams (J. Am. Chem. Soc. **48**, 2393 [1926]) は大風子酸エチルエステルをエチルアルコール溶液中に同様の還元によりて製し最近前記 Burschkies (Ber. **71**, 1855 [1938]) は之を Bouveault-Blanc 法に改良せり。余等は本研究の初めに當り大風子アルコールの製造は大風子油を直接 Bouveault-Blanc 法により還元、即ち大風子の温アルコール溶液を Na 上に注加する方法が最も收得量良きを認めたり。



此方法によれば大風子油に對し約 41% の大風子アルコールを得。之を分溜するに其の低温溜分は分析數 Hydno-carpylalkohol $C_{16}H_{29}OH$ に近く高温溜分は Chaulmoogrylalkohol $C_{18}H_{33}OH$ に近し。

Kp ₁	Fp	[α] _D	C%	H%
136~142°	19°	+56.27°	80.45	12.98
152~158°	23°	+57.90°	81.09	12.92

(計算値 $C_{16}H_{29}O : C 80.59\%$, $H 12.69\%$, $C_{18}H_{33}O : C 81.12\%$, $H 12.87\%$; [α]_D の測定は溶剤クロロホルム, c=5)

上記低温溜分にフェニルイソチアネートを作用せしむるに融點 69° のフェニルウレタンを得、分析數 Hydnocarpyl-phenylurethan に一致す。Chaulmoogryl-phenylurethan に相當するものは未だ得ず。Power, Cornall (前出) は Chaulmoogrylalkohol の融點をアセトン及メタノールを以て再結晶後約 36° と記載す。余等は今はアルコールの單離を目的とせざるを以て之に觸れず。

大風子アルコールを白金を觸媒する接觸還元に附するか、或は大風子油を Sabatier-Sendrens 法により Ni を觸媒として高壓還元に附する時はデヒドロアルコールを得。此の混合アルコールは室温に放置するに約 1/3 は固化して、其の液狀部分を取り分溜するに 2mm の減壓下に 155~163° に蒸溜する溜分はその分析數 Dihydro-hydnocarpylalkohol によく一致す。融點約 25°、非旋光性、其のフェニルウレタンは融點 72° なり。固形分を蒸溜するに 1.5mm の壓下に 155~161° に蒸溜する溜分は其分析數 Dihydro-chaulmoogrylalkohol に一致す、其融點 26~27.5° なり。

大風子アルコールを大風子酸クロリッドに作用せしむる時は其のエステルを得。其の方法は嘗て Burschkies (Ber. 71, 232 [1938]) が大風子酸オレインエステル、シナミルエステル等を製出せる方法による。之を 90% アルコールより再結晶し精製したる大風子酸大風子アルコールエステル竝に同様にして得たる大風子酸デヒドロ大風子アルコールエステルの性状次の如し。

物 質	分 析 數 C% H%	Fp	E.Z.	$[\alpha]_D$
大風子酸大風子アルコールエステル	80.81 12.48	31°	114	+55.40(23°)
同 デヒドロアルコールエステル		32°	106	+26.69(17°)

上表に於ける上段の分析數は Hydnocarpyl-hydnocarpinat に近し。

實 験 の 部

大 風 子 ア ル コ ー ル

二頸壺中 3~4 片に分切せる金屬 Na 35g 上に大風子油 70g を 350cc の純アルコールと混合加温せるものを注加し、激しき反應の終りたる後水浴上に加熱し Na を溶解せしめ反應生成物より水蒸氣蒸溜によりてアルコールを回収し殘液より油層を分取しエーテルに溶解せしめ稀硫酸を加へてアルカリの大部分を中和し上層液を分取し更に稀加里鹵液にて反覆洗滌

番 號	Kp (1mm)	分 析 數		Fp	[α] _D ¹⁷
		C%	H%		
I	136~142°	80.45	12.98	19°	+56.27°
II	142~152°	80.62	12.80	—	—
III	152~158°	81.09	12.92	23°	+57.90°
IV	158~163°	80.79	12.81	—	—

したる後脱水しエーテルを溜去し、粗製アルコール 39g を得。之を減壓蒸溜して次の溜分に分ちたり。

物質	CO ₂	H ₂ O	C%	H%
分析: I 0.0677g	0.1997g	0.0785g	80.45	12.98
II 0.0725	0.2143	0.0829	80.62	12.80
III 0.0710	0.2111	0.0821	81.09	12.92
IV 0.0763	0.2260	0.0873	80.79	12.81
C ₁₆ H ₂₆ OH (Hydnocarpylalkohol) として計算値			80.59	12.69
C ₁₈ H ₃₂ OH (Chaulmoogrylalkohol) として計算値			81.12	12.87

上記分析の成績によれば I, II 溜分は Hydnocarpylalkohol に近く、III, IV 溜分は Chaulmoogrylalkohol に近し。但 IV 溜分は多少分解の爲着色せり。

第一溜分 1.1g にフェニルイソチアネート 1g を加く砂浴中に 30 分加熱後石油エーテルより再結晶し融點 69° のフェニルウレタンを得たり。

Hydnocarpylphenylurethan :

物質 3.535mg: CO₂ 9.960mg H₂O 3.075mg; C 76.84%, H 9.73%.

物質 4.720mg: N₂ 0.157cc (16°, 769mm); N 6.98%.

C₂₃H₃₂O₂N としての計算値 C 77.24%, H 9.87%, N 3.92%.

デヒドロ大風子アルコール

大日本油脂株式會社の好意により大風子油を高壓還元に附し水洗後脱水し放置するに一部固結す。先づ其の油分を取り分溜せり。各溜分共非旋光性なり。

C₁₆H₃₂O (Dihydro-hydnocarpylalkohol) としての計算値 C 79.92% H 13.42%

番 號	Kp ₂	Fp	分 析 數	
			C%	H%
I	155~159°	25°	79.75	13.65
II	159~163°	25°	79.61	13.97
III	163~166°	—	79.67	13.85
IV	166~169°	—	79.43	13.20
V	169~173°	32°	79.56	13.54

$C_{18}H_{30}O$ (Dihydro-chaulmoogrylalkohol) としての計算値 C 80.51 H 13.53%

第一溜液よりフェニルウレタンを製せるに其の融點, 72° にして分析數は Dihydrohydrocarpylphenylurethan に近し.

上記固形分を取り分溜し次の溜分に分り

	Kp. _s	Fp
I	145~150°	21~23°
II	150~155°	23~25°
III	155~161°	26~27.5

分析 (III 溜分): 物質 0.0494g: CO_2 0.1457g, H_2O 0.0597g; C 80.44%, H 13.53%

物質 0.0489g: CO_2 0.1440g, H_2O 0.0602g; C 80.51%, H 13.78%

$C_{18}H_{30}O$ (Dihydrochaulmoogrylalkohol) としての計算値 C 80.51%, H 13.53%

大風子酸大風子アルコールエステル

大風子酸 50g, PCl_5 33g を水浴上に一時間加熱し反應せしめたる後, 氷と食鹽の起寒劑にて充分に冷却したる後, 傾瀉して H_3PO_4 と分離し, 毎回石油エーテル 200cc を加へて 2~3 回減壓蒸溜を行ひ可及的完全に PCl_5 を除去す. 之を大風子アルコール 36g に加へ CO_2 を通導しつつ反應せしむ. 反應終了後尙 1 時間水浴上に加熱し. 冷後, 水洗, 次で 2~3% 加里滴液にて數回洗滌し脱水後約 10 倍量の 90~95% アルコールより再結晶す. 純白色結品にして融點 31° , $[\alpha]_D^{23} = +55.40^{\circ}$ ($c = 5.163$, $CHCl_3$).

物質 0.0726g: CO_2 0.2151g, H_2O 0.0810g; C 80.81%, H 12.48%

Hydnocarpylhydnocarpinat としての計算値. C 81.29%, H 11.95%

エステル數の測定: 物質 0.3926g: N/10 KOH 消費量 8.0cc; E.Z. 114.0

$C_{15}H_{17}.COO.C_{18}H_{33}$ としての計算値 E.Z. 118.8

$C_{17}H_{31}.COO.C_{18}H_{33}$ としての計算値 E.Z. 106.2

ニクケイの種子油に就て

技師 刈 米 達 夫

助手 岩 尾 裕 之

余等は曩にヤブニクケイの種子油が坐薬基礎剤に適することを報告せり¹⁾。之と同屬なるニクケイは肉桂皮原料として和歌山・高知諸縣下に栽培せられ、其栽培昔日に比し著く衰微せりと雖も尙多數の老樹ありて多量の結實を生ずるを以て、其利用上種子油の研究に着手せり。

余等は和歌山縣山崎技師竝に高知縣永尾技師の厚意により種子 4kg、之より粗製脂 15kg (收量 37%) を得たるを以て、之をヤブニクケイの場合と全く同様に精製せり。其性状をヤブニクケイ脂と比較するに次の如し。

	融 點	凝 固 點	酸 數	鹼 化 數	ヨ ー ド 數
粗 製 脂	32.5~33.5°	28.7°	0.9	276.8	3.2
精 製 脂	30~34°	28.0°	0.2	260.9	3.1
粗 製 脂 ヤブニクケイ	34~35°	28.8°	8.1	276.6	6.3
精 製 脂 ヤブニクケイ	32~34°	30.9°	0.2	273.2	3.3

以上の成績によればニクケイ脂はヤブニクケイ脂に此し融點極めて僅に低き他、性状始ど相等し。

其の成分検索上、鹼化によりて得たる總脂肪酸のメチルエステルを分溜し次の成績を得たり。

	Kp ₁	得 量 (%)	鹼 化 數	ヨ ー ド 數
1	~100°	8.2	296.5	0
2	100~105°	9.6	292.3	0
3	105~110°	14.3	278.6	0.57
4	110~114°	22.2	274.4	1.17
5	114~116°	18.2	265.4	1.36
6	116~120°	20.2	260.6	1.40
7	殘留物	7.3	186.2	45.14

カプリン酸及ラウリン酸メチルエステルの鹼化數は夫々 301.3, 261.9 にして、(1) 及 (2) 溜分はカプリン酸エステル、(5) 及 (6) 溜分はラウリン酸エステルに近し、依て此等各溜分を鹼化し常法により酸アニリドを製するに、(1) 及 (2) 溜分よりは融點 60.7° (カプリン酸

アニリド 61°), (5) 及 (6) 溜分よりは 76° (ラウリン酸アニリド 76.5°) のアニリドを得たり。分析の結果も亦、夫々カプリン酸アニリド及ラウリン酸アニリドに一致せり。故に本脂肪の酸は主としてガプリン酸及ラウリン酸よりなることヤブニクケイ脂に同じきを知る。

次に外山・土屋兩氏²⁾ がヤブニクケイ脂より Dilauryl-monocaprin を分離せる方法に倣ひニクケイ脂をアセトン次で純アルコールより數回再結晶を繰り返し融點 34.5° に一定せる針狀結晶を得たり。其融點、分析數竝に鹵化數は Dilauryl-monocaprin に一致し、ヤブニクケイ脂より同様の方法により得たるものと混融し融點の降下を見ず。又 McElroy, King 兩氏³⁾ 及 Grün, Schacht 兩氏⁴⁾ の方法に従ひ α, α -Dilauryl- β -monocaprin を合成し混融し同一物なることを確めたり。

以上を要するにニクケイ種子脂肪はヤブニクケイ種子脂肪と成分、性状共に殆ど相同じく坐藥基礎劑として同様に使用し得べし。

文 獻

- 1) 刈米・岩尾：本誌 58, 238 (昭 13)
- 2) 外山・土屋：工化 39, 568 (昭 11)
- 3) McElroy, King: J. Amer. Chem. Soc. 56, 1191 (1934)
- 4) Grün, Schacht: B. 40, 1787 (1907)

實 験 の 部

ニクケイ脂の抽出及び精製

拾月採收せる成熟ニクケイ果實より果肉を取去り洗滌し乾燥するに種子 50% を得たり。之を搗碎し四鹽化炭素を加へ加温し、3 回抽出を繰り返し浸出液を始め常壓、終りに減壓下に蒸發し溶劑を回收し鹽素の反應を認めざるに至る。斯して得たる粗製ニクケイ脂は種子の 37% に相當し常温に於て帶黃褐色の結晶狀固體をなし特有の臭氣を有す。精製には之を熔融し 10% 溫苛性ソーダ溶液を酸數對應量より稍々過剩(約 20%) に加へ 2~3 時間 40~50° に加温しつつ攪拌後分液し温湯にて數回洗滌し洗滌液がフェノールフタレイン溶液によつて着色せざるに至り脂肪を分取し保温漏斗を用ひて濾過すれば殆ど白色(帶微黃)に近き精製ニクケイ脂を得、本品は無味無臭にして常温にて固體、30° にて軟化熔融し初め 34° にて澄明なる液となる。

ニクケイ脂脂肪酸メチルエステル

粗製ニクケイ脂 100g を熔融し、40° に加温せる 3% メタノール性カリを同量加へ、同温度に於て約 30 分間時々振盪し次に水約 5 倍量を加へ析出する油層を取り之を水洗脱水後

減壓蒸溜す。母液は酸性にすれば少量の酸を得るを以て6% 鹽化水素含有メタノールにてメチル化し前記油層に合す。總量約 110g なり。

カプリン酸及び라우リン酸の證明

總脂肪酸メチルを 3mm の減壓下に 105° 迄及 115~120° に得たる溜分を夫々數回繰返し蒸溜精製したるものの鹼化数は夫々 297.0 及 263.0 なり。之を鹼化して得たる酸を前者 60% アルコール、後 85% アルコールより數回反覆再結晶したるに夫々融點 30° 及 43° の白色結晶を得。此の 1g を取りチオニルクロリドと加温し反應後過剰のチオニルクロリドを溜去し 20 c.c. のベンツオールに溶解し〔之にアニリン 5 c.c. をベンツオール 20 cc に溶解した〕るものを氷冷しつつ加へ反應物を 60% アルコールより再三再結晶するに融點 60.7° 及 76° の結晶を得。

物質	4.435mg	N ₂	0.232cc (19° 766mm)	N	6.0	C ₁₆ H ₃₂ ON	計算數 5.7
物質	6.090mg	N ₂	0.281cc (20° 765mm)	N	5.3	C ₁₈ H ₃₆ ON	計算數 5.1

Dilauryl-monocaprin の分離

粗製ニクケイ脂を約 10 倍量の熱アルコールに溶解し濾液を一夜氷室に放置して得たる結晶をアセトン及純アルコールより數回再結晶するに融點 34.5° の針狀品狀を得。

物質	0.0824g	CO ₂	0.2200g	H ₂ O	0.0848g	C	72.82	H	11.51
	C ₂₇ H ₅₄ O ₆	計算數				C	72.74	H	11.55
鹼化數測定	物質	0.0859g	N/2	0.81cc	V.Z.	264.5			
	C ₂ H ₅ (O ₂ C ₁₀ H ₁₉)	(O ₂ C ₁₂ H ₂₃) ₂	計算數			275.7			

α,α'-Dilauryl-β-monocaprin の合成

ラウリン酸 40g より製造せるカリ鹽を α,α'-Dichlorhydrin 14g と共に 9 時間 140~150° に加熱し冷後反應物を無水エーテルにて抽出し理論の約 80% に相當する α,α'-Dilaurin を得。リグロイン及アルコールより再結晶するに融點 55° なり。其の 10g をエーテルに溶解し計算の 1.5 倍量のカプリン酸クロリドを加へ 1 時間放置後エーテルを溜去し再び少量のエーテルを加へ溶解し之を 5% 炭酸ソーダ溶液にて洗滌後脱水しアセトン及純アルコールより再結晶するに融點 35° なり。

鹼化數測定	Dilaurin	物質	0.1024g	N/2KOH	消費量	0.89cc	V.Z.	243.8	C ₂ H ₅ (OH)(O-CO
		C ₁₁ H ₂₃) ₂	計算數	245.8					
	Dilauryl-monocaprin	物質	0.8364g	N/2KOH	消費量	8.05cc	V.Z.	269.9	C ₂ H ₅ (OCO.C ₉ H ₁₉)
		(O.CO.C ₁₁ H ₂₃) ₂	計算數	275.7					

マルバタウキの揮發油成分

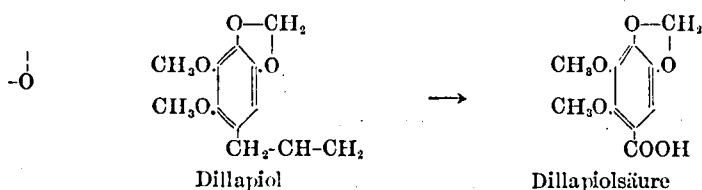
技師 刈 米 達 夫
助手 寺 本 仁

マルバタウキ *Ligusticum scoticum* L. は樺太に廣く野生する繖形科宿根草にして全草は當歸と異なる特異の芳香を有す。余等は本植物中、當歸と共通なる成分の有無を検せんとす。

本植物の果實をベンゾールにて浸出するにベンゾールエキス 34.6% を得。之を減壓蒸溜に附し2溜分に分ち、エキスに對し 15% の揮發油を得たり。

	Kp(5mm)	エキスに對する 収量(%)	比重(26°)	α_D^{20}	C%	H%
I.	~ 30°	2.5	0.8545	+23.2°	88.03	11.72
II.	30~130°	12.0	1.1429	+ 2.2°	60.90	7.01

第二溜分はメトキシル基 26.7% あり。鹽化第二鐵の反應なし。之を過マンガン酸カリにて酸化するに結晶性、融點 144° の酸を得。分析の結果は $C_{10}H_{10}O_6$ にして Dillapiolsäure に一致す。故に第二溜分は恐らく主として Dillapiol $C_{12}H_{14}O_4$ より成る豫想の下に之を再溜し分析するに略々之に一致す。



精製せる第二溜分を氷醋酸に溶解しブロムを作用せしめ融點 108° のプロミド $C_{12}H_{13}O_4Br_2$ を得たり。文献記載の Monobrom-dillapiol-dibromid (融點 110°) に一致す。又原油をナトリウムエチラートと加熱するに融點 44° の Dillisoapiol を得たり。故に上記第2溜分の大部分は Dillapiol より成るを知る。

第1溜分は常壓にて蒸溜すれば 150° 附近にて溜出す。其分析数 $C_{10}H_{16}$ に一致し $[\alpha]_D^{25.5} + 27.15$, $d_4^{25.5} 0.8545$, 物質少量なる爲、未だ精査を経ず。

以上の成績によれば本揮發油の主成分は Dillapiol 及びテルペンにして、本邦産野生植物中 Dillapiol を検出されしは本植物を初めとす。

実験の部

デルアピオール 第二溜分 (Kp₅ 30~181°) 50g を 5 倍量のエーテルに溶解し 10% 炭酸ソーダ溶液次で 5% ナトロン滴液にて振盪したる後エーテルを回収するに残液 45g を得。之をナトリウム上に蒸溜し分析するに各溜分共に Dillapiol に殆ど一致す。

試料 0.0703g, 0.0721g : CO₂ 0.1667g, 0.1722g, H₂O 0.0420g, 0.0414g.

試料 0.1424g, 0.1171g : AgJ 0.2967g, 0.2454g.

C ₁₀ H ₈ O ₂ (OCH ₃) ₂	計算値	C 64.86,	H 6.31,	OCH ₃ 27.93.
	實驗値	C 64.69, 65.13,	H 6.69, 6.43,	OCH ₃ 27.61, 27.68.

デルアピオール酸 原油 2g を KMnO₄ 12g, 水 700cc の溶液にて約一時間を要して酸化し次で水蒸氣蒸溜に附し残液を蒸發濃縮し稀硫酸々性とするに再結晶後 Fp 144° の白色針狀結晶を得。其の分析數其他 Dillapiolsäure に一致す。

試料 3.275mg : CO₂ 6.399mg, H₂O 1.304mg—試料 3.203mg : AgJ 6.720mg.

試料 0.1670g : % KOH 7.43cc.

C ₁₀ H ₁₀ O ₆	計算値	C 53.10,	H 4.43,	OCH ₃ 27.44,	酸數 248.3.
	實驗値	C 53.30,	H 4.46,	OCH ₃ 27.40,	酸數 249.1,

モノブロム-デルアピオールデブロミド 原油 2g を氷醋酸 10cc に溶解し氷水にて冷却しつつ徐々にブローム 3.5g, 氷醋酸 3.5cc の混液を滴下し終りたる後氷水中に注ぐ。析出物を水洗乾燥後アルコールより再結晶するに Fp 108°. 分析の結果は Monobrom-dillapiol-dibromid に一致す。

試料 3.620mg : CO₂ 4.144mg, H₂O 9.252mg—計算 3.828mg : AgBr 4.63mg,

C ₁₂ H ₁₀ O ₄ Br ₂	計算値	C 31.25,	H 2.82,	Br 52.04.
	實驗値	C 31.23,	H 2.86,	Br 51.5.

デルイソアピオール 原油 6g ナトリウムエチラート 2g を 150~170° に 6~10 時間加熱し次で少量の水を加へ析出せる結晶を乾燥後石油エーテルにて再結晶するに Fp 43°. 分析の結果は Dillisoapiol に一致す。

試料 3.526mg : CO₂ 8.346mg, H₂O 2.011mg—試料 3.504mg : AgJ 7.257mg.

C ₁₂ H ₁₄ O ₄	計算値	C 64.87,	H 6.30,	OCH ₃ 27.93.
	實驗値	C 64.57,	H 6.38,	OCH ₃ 27.36.

テルペン 第一溜分を常壓にて蒸溜するに大部分 150° 附近にて溜出す d₄^{25.5} 0.8545, α_D^{25.5} (1 dm) +23.20°, [α]_D^{25.5} +27.15°.

試料 0.0548g : CO₂ 0.1776g, H₂O 0.0562g.

C ₁₀ H ₁₆	計算値	C 88.23,	H 11.76.	實驗値	C 88.37,	H 11.48.
---------------------------------	-----	----------	----------	-----	----------	----------

テオフィロールの試験成績

技師 今 野 運 治
 技手 大 武 徳 之

テオフィロールは今般發令されたる藥局方名にして、醋酸テオフィリンソーダなり。本品は利尿劑にして從來テオブロミン化合物特に局方藥ヂウレチンが此目的に使用さるゝ重要藥品なれども、テオブロミンの輸入甚だ困難となりたるを以て、之に代用さるべき國産品として使用さるべきものなり。原料はカフェインにしてその7位置に有するメチル基一個を脱除せるテオフィリン (1,3 Dimethyl-Xanthin) のナトリウム鹽と醋酸ソーダとの複鹽なり。元來テオフィリンは利尿作用テオブロミンに比して強大なるものなれども、毒性も亦比較的強き嫌ありと謂はる。外國藥局方中此醋酸テオフィリンを収載せるは瑞西、英國及米國等にして、獨逸は未だ採用せざれども製品は擴く販賣せり。我國に於ける市販品は外國品一種及國産を標示せるもの一種あり。カフェインより試製せるものと比較試験を施行したるを以て茲に其成績を報告せんとす。

1. 外觀竝に性状

何れも白色結晶性粉末にして苦鹹味を有し 25 分の水に溶解しアルコール、エーテル及クロロホルムに溶解せず凡て異狀を認めず。

2. 質性反應

本品の質性反應はテオフィリンを主とし醋酸竝にナトリウムの反應を加ふべきなるも、ナトリウム反應は日本藥局方ヂウレチン、安息香酸ソーダカフェイン、或はサリチル酸ソーダカフェイン等に於て省略され、水に溶解並に液性等にて察知する事を得るを以て此所に於ても主成分の反應を以て足るものと信ず。即ち原品直接に日本藥局方テオフィリンの條項の儘を應用すれば、何れも明かに同反應を呈す。然れ共此反應はキサントイン化合物に共通なるムレキシード反應たるを以て之に加ふるにテオフィリンの熔融點を加ふる必要あり。テオフィリンの熔融點は國によりて差違あり。

日本及獨逸	瑞 西	英 國	米 國
264~265°	261~265°	265~272°	269~272°

即ち前後を通じて之を見るに 11° の開きあり。今テオフィロールの各種より析出せしめて得たるテオフィリン結晶を 100° に於て乾燥の後其熔融點を検するに

外 國 品	國産として市販品	試 製 品
268°	269°	267°

にして日本薬局方規定なる 264~265° より何れも高し。故に薬局方テオフィリンの熔融點及析出檢定のテオフィリン共に 264~272° の範圍に訂正決定さるべきものと信ず。

醋酸の反應は本品 0.1g を硫酸 1cc に溶解し、之にアルコール 2cc を和して熱すれば何れも醋酸エチルの香氣を發す。

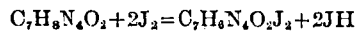
3. 夾雜不純物

本品に夾雜を豫想さるべきカフェインの檢出には本品を水に溶解し、ナトロン滴液を以てアルカリ性となし、クロロホルムを以て振盪してカフェイン分を抽出し水浴上に蒸發乾燥してムレキシード反應を施行するに何れも陰性なり。水溶液を醋酸々性として放置して生ずるテオフィリンの結晶を濾別し、濾液に就き硫化ソーダ溶液に由る夾雜金屬類の反應、水溶液に就て蓆酸アンモン溶液に由るカルシウムの反應、硝酸々性にて硝酸バリウム溶液竝に硝酸銀溶液に由る硫酸、クロルの反應は何れも咎むる程度にあらず。但しクロル反應を檢する場合水溶液の硝酸々性になしたるものに冷時硝酸銀溶液を加ふればテオフィリンと銀が結合して析出物を生ずるを以て硝酸々性度を比較的強くし、水浴中に熱し熱時銀液を加ふ。此試験にて微蛋白石濁を起すものもあるも、日本薬局方醋酸ソーダの試験に於てクロルは蛋白石濁を許容せるを以て此限度迄の濁度は許容すべきものと思ふ。又本品を硫酸竝に硝酸に溶解する際に著色すべき有機不純物竝にモルヒン、プルチンの如きアルカロイド試験は何れも陰性なり。

4. テオフィリン含量

カフェインは水に難溶なれどもクロロホルムに容易に溶解するを以て、之を以て抽出定量する事を得又テオブロミンは水に溶解せざるを以て其化合物より析出せしめ水洗して重量法を以て定量する事を得。テオフィリンは 120~200 分の水に溶解し、アルコール、エーテル、竝にクロロホルムに難溶なり。故に抽出して重量を以て定量すること難し。故に瑞西は其定量法を記載せず、英米は本品にヂメチル硫酸を作用して、メチル化しテオフィリンをカフェインとなし、クロロホルムを以て抽出して得たるカフェインの重量を以てテオフィリンに換算する方法を取れり。然れ共我國に於ては藥品試験試薬としてヂメチル硫酸を用ひるものなく且毒性強きを以て危険性あり、加ふるに貯藏中比較的分解し易きを以て此試薬の使用を欲せず、他方法の適當なるものを物色の結果獨逸薬局方ヂウレチン中テオブロミンの追加改正定量法を應用して簡單容易に且正確にテオフィリンを定量する事を得たり。即ち檢體 0.3g を

内容 100 cc のメスコルベンに取り、水 10 cc を加へて溶解し、氷醋酸 1 cc を和し之に十分定規ヨード液 50 cc、次に食鹽 20 g を加へ更に稀鹽酸 6 cc を和して 1 時間放置したる後、飽和食鹽水を加へて 100 cc となし、よく振盪したる後直徑約 9 cm の乾燥濾紙を以て濾過し初めの濾液 30 cc を除去し、次の濾液 50 cc を取り、十分定規チオ硫酸ソーダ液を滴加して過剰のヨードを測定するものなり。此際實驗上テオフィリン 1 分子はヨード 2 原子を吸着し、更にヨード 2 原子はヨードナトリウムとなるを以て十分定規ヨード液 1 cc は純テオフィリン 0.0045g に相當す。



ヨードテオフィリンは實驗上水に難溶なれども多少溶解性を有する事を認めたるを以て、メスコルベンを滿すに獨逸藥局方ヂウレチンのテオプロミン定量の如く水を以てする代りに食鹽飽和水を以てする事に由り完全にヨードテオフィリンの溶液化するを防ぎ得たり。

以上の如くして得たる成績次の如し。

外國品	市販品	試製品	理論含量
62.02%	71.11%	69.50%	63.39%

市販品及試製品の含量高きは本品の製造がテオフィリンソーダ及醋酸ソーダの等分子量が水に混和溶解され、之を蒸發乾燥するにあるを以て兩者の混和量適正ならざるに由るものなるべし。

以上の成績を以て見る時は含量定量規格としてはテオフィリンの含有量は少くも 60% となし、従つて實驗数は過剰のヨード液の脱色に十分定規チオ硫酸ソーダ液の消費量を 5.0 cc 以内とすれば適當なるべし。

尙ヨード法に據るテオフィリン定量に就ての實驗を以て見るに、下記例の如く熔融點高きものはその低きものよりヨードの結合量多きを知る。即ちテオフィロールより析出せしめて乾燥せるテオフィリン 0.18g (テオフィロール 0.3g の 60% に當る量) を取り、醋酸ソーダ 0.3g ナトロン滴液 5 滴を加へて加温溶解し、前記と同様ヨード法を以てテオフィリンを定量せる成績次の如し。

テオフィリンの融點	263.5°	のものより	58.23%
"	265.5°	"	59.31%
"	269°	"	60.40%

此成績を以て見ればテオフィリンの熔融點は從來日本藥局方記載の 261~265° は尙未だ不純を免れざるものにして 269° 若くはそれ以上のものが真正なる熔融點ならんと信するものなり。

クエン酸ソーダの試験成績

技師 今 野 運 治

技手 七 井 綱 三

クエン酸ソーダは簡單なるクエン酸のナトリウム中性鹽なれども、本品の水溶液は輸血時に血液の凝固を防止の目的に加へられ、輸血後血液は体内にて再び凝固性を復活するものと謂はる。又止血の目的に靜脈内注射さるゝものなるを以て可成的化學純品たるを要す。然るに此中性鹽には其結晶水一様ならず、二分子のもの或は五分子半のもの等あり、且市販品は其品質區々なるもの多きを以て試験規格の確實なる制定の必要を認め、市販品數種に就て其試験を実施せり。依て其成績を報告せんとす。

試験に供したるものは外國製記標のもの入手する事困難なりしを以て國産銘のあるもの三種を購入せり。其一は注射用と記されたるもの (A)。他の二種は何れも化學用最純と記されたるもの (B.C) なり。而して外國藥局方を見るに英國米國は結晶水二分子のものを採用し、瑞西國は五分子半のものを取り、獨逸國は藥局方には未だ收載されざるも製品は五分子半のものを販賣す。

1. 外觀並に性状

外國局方の形狀は無色の結晶、若くは白色結晶性粉末或は白色顆粒狀結晶と規定されたるも、A は白色粒を混在せる結晶性粉、B は白色粒狀、C は微に汚色を帯びたる白色結晶性粉末等外觀不揃へにて風化せる結晶混在せるが如き外觀を呈し良品と認め難し。

水に溶解の狀。外國局方規定中水量最大のものは2分となり居れ共實驗成績次の如し。

水 檢	1.3cc	1.4cc	1.5cc	4cc
A	不溶分あり	微濁し不溶分(少量)	微 濁	微濁(微細不溶質あり)
B	"	" (僅少)	僅微濁	僅微濁(")
C	"	" (多量)	"	"

即ち何れの品に於ても水に澄明に溶解するものなく良品と認むる事を得ず。

實性反應。クエン酸及ナトリウムの反應には異狀なし。即ち檢體の水溶液 (1+19) 5cc に鹽化カルシウム溶液1ccを加ふるに變化せず、1分間煮沸すれば白色沈澱クエン酸カルシウムを生ず。此沈澱はナトロン油液に溶解せず稀鹽酸には溶解す。此クエン酸カルシウム生成の試験は多くの場合熱時に沈澱となし、放冷若くは冷却して再び溶解せしむるを普通とすれ

共冷後全部溶解するに至らざる事多きを以て稀酸を以て溶解せしむる方適當と信するに依る。ナトリウムの焰色反應は何れの品に於ても異狀を認めず。

2. 酸アルカリの試験

本品は三鹽基性酸の中性鹽にして主として注射用なるを以て過剰の酸或はアルカリに重き注意を要す。故に外國藥局方に於ても此點を重視し微にアルカリ性迄を認めて酸性を許さざるは血液の pH が微にアルカリ性に偏する事に據るものなるべし。筆者等も基點を此所に置き次の如く規定して試験を行へり。即ち本品の水溶液 (1+19) は赤色リトマス紙を微に青變し、青色リトマス紙を赤變せず。又之にフェノールフタレイン溶液 1 滴を添加するも液を赤變せずとなす、大約 pH8 以下のアルカリ性より中性 (pH7) に至るものとするものにて試薬の pH 表示差違を利用せり。試験の結果は次の如し。

性 檢	リトマス紙	フェノールフ タレイン溶液	$\frac{N}{10}$ KOHにて赤變す る滴数(1+19)溶液
A	青色紙を微に赤變	無 變	59
B	赤色紙を微に青變	〃	6
C	〃	〃	6

即ち BC は此試験に適合するものなり。

3. 夾雜異物の試験

常法に據り本品の (1+19) 水溶液に就き醋酸々性にして硫化ソーダ溶液に由る金屬試験、又硝酸々性にして硝酸バリウム溶液並硝酸銀溶液に由る硫酸、クロルの試験、又アンモニアアルカリ性にして磷酸アンモン並磷酸ソーダ溶液に由るカルシウム、マグネシウムの試験等は陰性にして、只何れの品に於てもクロル反應のみは微蛋白石濁内外呈出するを以て此限度を超過せざる事必要なるべし。又酒石酸の夾雜試験には本品 0.5g に硫酸 5cc を加へ水浴中に 15 分間加熱するに淡黄色に過ぎずして全部適合品なり。此反應は局方クエン酸に於ては此試験に加ふるに醋酸カリ溶液をクエン酸の濃厚水溶液に加へ、更にアルコールを注加して酒石酸カリの結晶析出を重ねて施行すれ共其必要を認めず。尙本品 0.5g を水 5cc に溶解したるものに就て稀硫酸 1cc を加へて酸性となし、炭酸鹽類夾雜の際の泡沸有無、之を水浴中に熱して酸性蒸氣醋酸の有無、又 (0.5g+5cc) 水溶液に鹽化カルシウム溶液 2.5cc を加へ 1 時間以内に生ずべき磷酸鹽夾雜試験の何れも陰性を示せり。

4. 乾燥減失量

本品の結晶水脱除は比較的高温を要し大約 150° の温を以てするにあらざれば恒量を得るに至らず。かくして得たる成績次の如し。

A=11.25% B=18.16% C=12.56%

而して理論値は結晶水2分子の場合は12.25% 5分子半の場合は27.75%なるを以てA B Cの何れも2分子結晶水のものに近く且本品製造上の難易は経験ある製薬会社の照合に由れば乾燥に注意すれば2分子結晶水のは5分子半のものより製造容易なる旨の報告あり。加ふるに之を應用に當り溶解濃度の誤差を僅少に止むる意味に於ても2分子の結晶水に統一すべきを妥當と信ずるものなり。故に乾燥減失量の許容範圍を10~13%と規定すれば事實上2分子結晶水のものとなり檢體中A及Cは其範圍内に入る。

5. 定量試験

上述の如く本品の水分は一定ならざるを以てナトリウム含量を知る爲には條件を一定にする必要あり。故に乾燥減失量を検出せるもの即ち150°に於て乾燥したるもの1gを取て熱灼灰化し水50ccを加へて溶解し定規鹽酸を以て中和滴定す。(標示薬メチルオレンジ溶液)其成績は

A=97.0% B=99.5% C=97.4%

にて3%の不純を見るものあり。然れ共外國局方規定を見るに米國は無水物より少くも99% 英國は2分子結晶水のものとして少くも99%, 瑞西國は5分子半結晶水のものとして少くも98%を要求せるを以て見れば無水物より少くも99%を望むこと難きにあらずと信ずるものにして1gの檢體に就ての定規鹽酸の量は11.5~11.7cc (99~100.6%)と規定して可なるべし。

以上の成績によりてみるに市販製品の品質は未だ良好なるものとは認め難く、使用時の重要性に鑑み速に優良品の出現を希望して止まざるものなり。

ロベリンの合成に就て

技師 近 藤 龍
 賜託 苔 口 一 正

第 1 章 緒 言

醫藥として重要なロベリン (Lobelin) はロベリア草 (Lobelia inflata, Campanulaceae) 中に含有されるアルカロイド中の一なり。ロベリア (Lobelia) なる名前は最初醫師 M. v. Lobel により命名されしものにして、カナダ、バージニア、などに原産する一年生植物なり。此の植物は 1829 年以來歐洲に於ても所謂インディア煙草 (Indianischer Tabak) と稱し、醫藥に利用されたり。乾燥せる地上莖はその約 0.25% に當る總アルカロイドを含有し、該生藥は喘息に有效なるも同時に催吐、發汗などの厭ふべき副作用を有す。これ主成分たるロベリン以外の夾雜物によること明かなり。

ロベリンの精製並に醫藥への應用は Heinrich Wieland 並に Hermann Wieland 兄弟の努力に負ふ所にして、既に 1915 年その第一報¹⁾が出されたり。Heinrich Wieland はロベリンが人命救助の偉大なる醫藥品たることを知り C. H. Boehringer Sohn の科學研究所と合同し、ロベリアアルカロイドの系統的的研究に着手し、約 10 種類のアルカロイドを發見せり。藥學者 Hermann Wieland は Eckstein, Rominger²⁾ と共にロベリンを小兒科領域に應用し好成績を収めたり。それ以來この新醫藥品は一般の興味を喚起するに至り、今日貴重なる呼吸強盛藥の一に數へらるるに至れり。

今日迄發見されし約 10 種のロベリアアルカロイド中 Heinrich Wieland³⁾ はロベリン、ロベラニン、ロベラニヂン、ノルロベラニン、ノルロベラニヂンの 5 種につき記述せり。而して前にロベリヂンと稱せしものはロベリンのラセミ體なることを明にせり。此等アルカロイドは非常に近縁なる關係を有し、化學構造上全く同一骨格を有するものなり。一方合成的研究の結果ロベリンの構造は確定さるるに至れり。

從來ロベリア植物より抽出せる總アルカロイド中より結晶性ロベリン鹽基 (ロベリン、ロベラニン、ロベラニヂン等) を分離するにはその鹽酸鹽⁴⁾がその水溶液よりクロロホルムに移行し抽出さるゝ性質を利用せり。この際他の副アルカロイドたる非結晶性鹽基はそのまま鹽酸鹽として水溶液中に残存するものとす。

一方ロベリンの構造の⁵⁾ 闡明と共に種々の合成法が報告さるるに至れり。次章に述ぶるが如き諸法は代表的なるものなり。併し、之等を直ちに工業的製造に移すことは不可能事に屬す。即ち總て合成の行程は長く複雑なるのみならず、尙原料關係より見るも頗る困難なるものなり。

余等はロベリン合成の工業化の研究を進め、安價なる原料、簡易なる合成行程にして而も收得率を大にすべく新境地の開拓に努力したり。

第 2 章 合成的諸製法

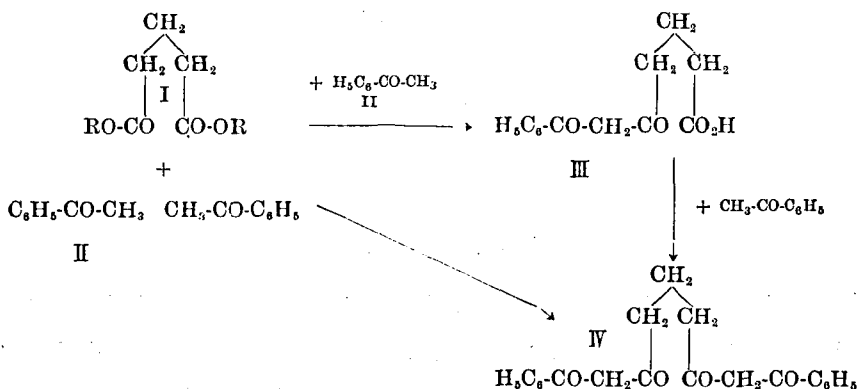
ロベリンの構造が H. Wieland 並に O. Dragendorff 兩氏により闡明せられ、一方諸種の合成的研究と相俟ちて全く不動のものとして確定されるに至れり。

次に此等諸方法につきて略述すべし。

1) H. Wieland 及び I. Drishaus の法⁶⁾

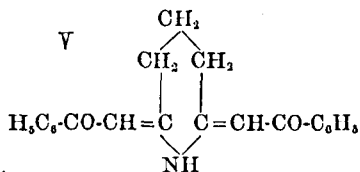
分解反應に對應する意味に於ける合成法と見做される方法なり。1,7-ヂベンゾイルヘプタチオン-2,6 1,7-Dibenzoylheptadion-2,6(IV) とアンモニアとを結合せしめて α, α' -ヂフェナチリデンピペリヂン α, α' -Diphenacyliden-piperidin (V) となし、之よりノルロベラニヂン Nor-Lobelanidin に導きたり。即ち次に示すが如し。

グルタル酸エステル Glutarsäureester (I) を 2 モルのアセトフェノン Acetophenon (II) とナトリウムアミドの存在の下に縮合せしめる。其際目的のテトラケトン Tetraketon (IV) の外にヂケトカルボン酸 Diketocarbonsäure (III) を副生す。これは更にエステルとなしアセトフェノンと縮合せしめ (IV) に導く。

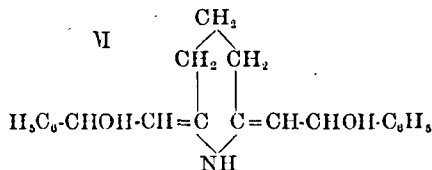


このテトラケトンたる 1,7-ヂベンゾイルヘプタチオン-2,6 の 100° の熔融態中にアンモニ

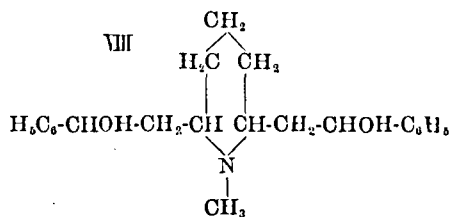
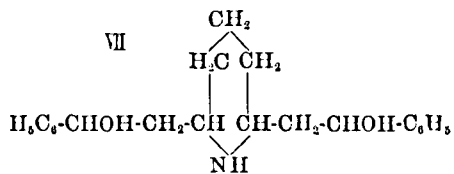
アガスを通する時は反応起り α, α' -デフェナチリデンピペリジン α, α' -Diphenacylidene-piperidin (V) を生成す。



(V) を還元により直にノルロペラニチンに導かんとせしも總て失敗せり。今 (V) をピリジンに溶解し酸化白金を使用して接觸還元すれば両側のカルボニール基のみを還元するを得たり。

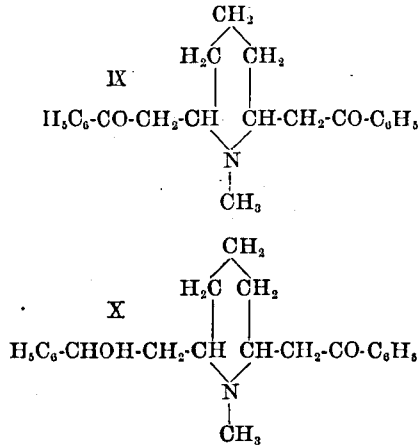


この二重結合を有する鹽基 (VI) には融點 148° 及び 173° を示す 2 種の異性體あり。共によく結晶す。前者を α -ノルロペラニチエン α -nor-Lobelanidien, 後者を β -ノルロペラニチエン β -nor-Lobelanidien と稱す。



β -ノルロペラニチエンをアルミニウムアマルガムを用ひエーテル溶液中に於て還元せば、反應圓滑に進行し、生成せし鹽基の混合物中より分子式 $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$ の鹽酸鹽を遊離するに成功したり。その遊離鹽基は 120° にて熔融し、天然のノルロペラニチン nor-Lobelanidin (VII) と比較するに全く一致せり。又その際同時に副生せる異性體の油狀物は無水クロム酸にて酸化しノルロペラニンに導くことを得たり。ノルロペラニチンはメチル化によりてロ

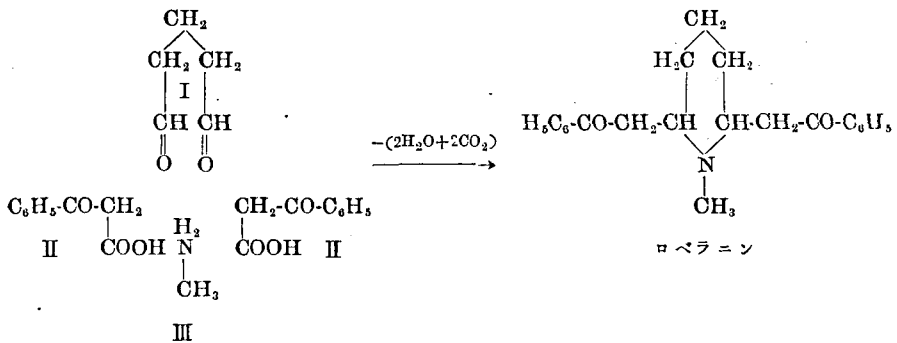
ペラニジン Lobelanidin (VIII) に導き得る⁷⁾。而してロペラニジンの酸化によりロペラニン Lobelanin (IX) 及び *d,l*-ロベリン (X) に導き得、又かくして得た *d,l*-ロベリンを *d*-酒石酸にて分割し、天然品と同一なる左旋性ロベリンを得たり。



併し以上の方法は原料、製造行程、操作等に種々の難點を有す。

2) C. Schöpf 及び G. Lehmann の法⁹⁾ (C. H. Boehringer Sohn A. Ges., Niederingelheim: D. R. P. 598823)

ロペラニン並にその近縁アルカロイドの製法なり。グルタルチアルデヒド Glutardialdehyd (I) 1 モルに 2 モル又はそれ以上のベンゾイル醋酸 Benzoylessigsäure (II) とメチルアミン Methylamin (III) とを pH 7 以下にて縮合せしむる時反應は次式の如く圓滑に進行す。



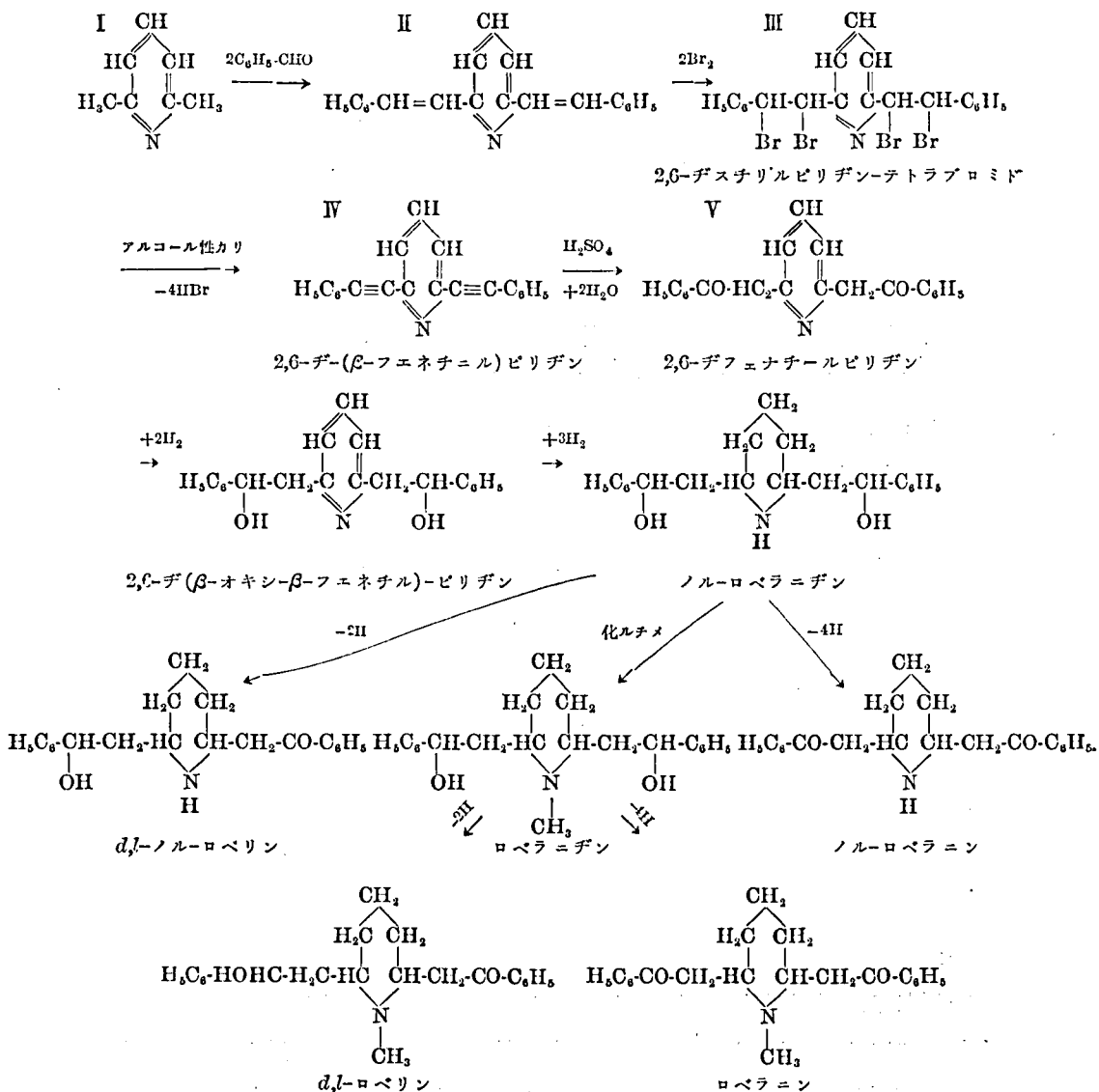
即ち先づ (I) に (III) を混じ、次にクエン酸ソーダとクエン酸にて pH=3 に保たれたる水溶液中に溶解したる (II) を加へ、7 日間 25° に放置す。然る後酸性液をエーテルにて洗滌し、水溶液はアルカリ性となし、エーテルにて振盪抽出し、エーテルを溜去し、殘渣を稀鹽酸にて處理する時は鹽酸ロペラニン (融點 195°) の結晶を得。

反應は比較的簡單なり。併し原料的に見れば難點多し。

3) G. Scheuing 及び L. Winterhalder の法¹⁰⁾

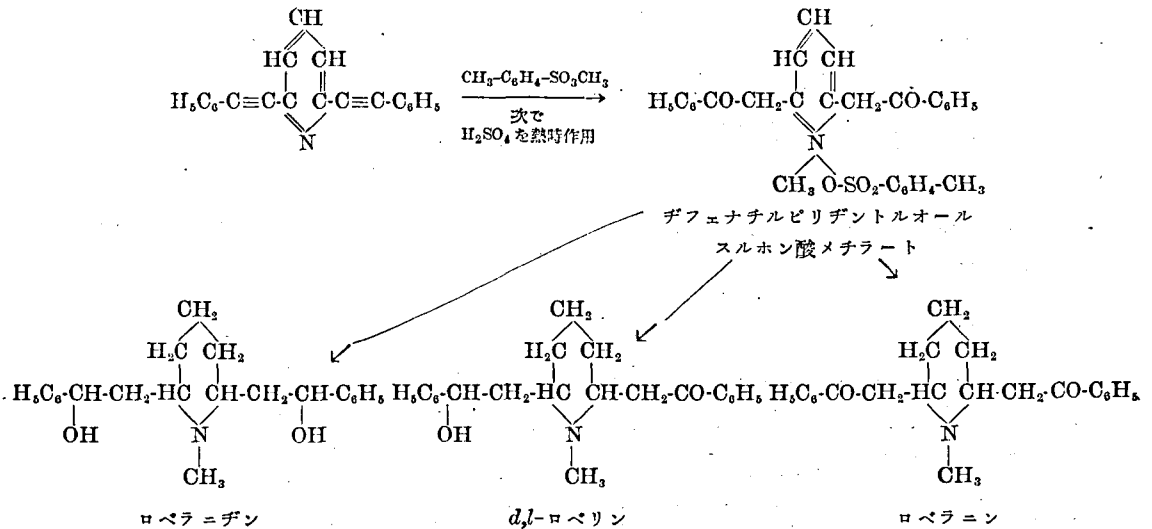
ロベリンの工業的合成法の一として研究されし法なり。

ロベリンの基本骨格たる 2,6-ジ-β-フェネチルピペリジン 2,6-Di-β-phenäthyl-piperidin は 2,6-ジメチルピリジン (I) とベンツアルデヒドとの縮合によりて容易に得らるる 2,6-ジスチリルピリジン 2,6-Distyrylpyridin (II) の還元によりて得らる。



デ-β-フェネチルピペリジンの目的の位置に 2 個の酸素を入れるには Ladenburg 研究所に於ける E. Roth の方法が適當なりと考へらる。既に α-ピコリンとベンツアルデヒドとの縮合により α-スチリールピリジン α-Styrylpyridin を得る代りに二級アルコールたるフェニル-α-ピコリール-アルキン Phenyl-α-picolyyl-alkin を得る方法なり。併しこの反應はピコリンに於ては生成物の收得率悪しく、2,6-ジメチルピリジンの場合には更に不成功なりき。よつて次の如く多少廻り道を取りたり。26 頁に反應の經過を圖示せり。

次に N にメチル基の入りしロベリアアルカロイドはピリジン誘導體のアンモニウムパーゼの還元により直接容易に作り得べし。2,6-ジフェナチルピリジンに於ては先づ水素は兩側のカルボニル基に次でピリジン核に入る。これに反し 2,6-ジフェナチルピリジンのアンモニウムパーゼの還元に於ては先づピリジン核を飽和し、然る後に兩側のカルボニール基が還元さる。よつてアンモニウムパーゼの還元によりて水素の吸収量を 3 モル或は 5 モルに調節することによりロベラニン或はロベラニヂンを得たり。又非常に困難なるも直接アンモニウムパーゼに 4 モルの水素を吸収せしむることにより *d,l*-ロベリンを得ること可能なりと云ふべし。圖に示さば次の如し。

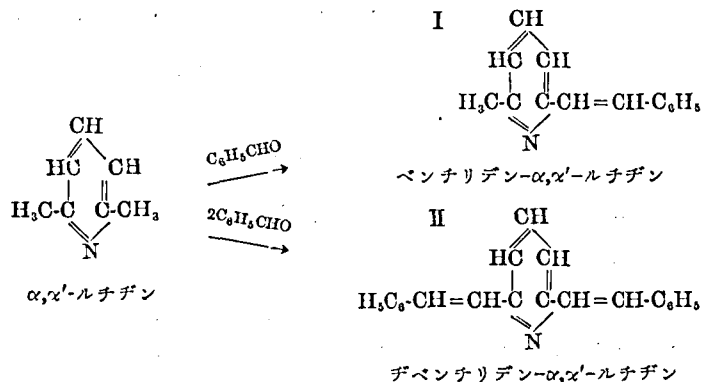


第 3 章 ロベリンの製造

余等は以上の諸法の内工業的に價值ありと目される Scheuing 及び Winterhalder の法につき追試再検討を加へ、改良法を考案し、以て工業的製法としての完成を期したり。以下改良法につき詳述すべし。

1) 2,6-ヂスチリール-ピリジン 2,6-Distyryl-pyridin

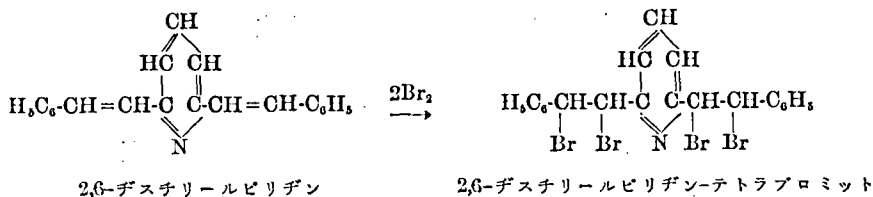
Fr. Schuster の合成法に改良を加へたり。Schuster は α, α' -ルチデン α, α' -lutidin にベンツアルデヒドを鹽化亞鉛の存在の下に 225° , 6時間作用せしめベンチリデン- α, α' -ルチデン



Benzyliden- α, α' -lutidin (I) 及びヂベンチリデン- α, α' -ルチデン Dibenzyliiden- α, α' -lutidin (II) (=2,6-Distyrylpyridin) の混合物を得たり。余等は (II) を主反應成績體として得るべく種々反應條件を研究せる結果、1 モルの α, α' -ルチデンに對し 2 モル或は少し過剰のベンツアルデヒドを混じ、接觸劑として鹽化亞鉛少量を加へ $245 \sim 250^{\circ}$ にて 2.5~3 時間作用せしむる時好結果を得たり。この場合反應成績體は専ら (II) の結晶と少量の油狀物の混合物にして (I) の生成は殆んど認めざりき。(II) の收得率は原料 α, α' -ルチデンに對し 43~50% にして、融點 178° の光輝ある長針狀晶なり。

2) 2,6-ヂスチリールピリジン-テトラブロミッド Tetrabromid des 2,6-Distyryl-pyridins

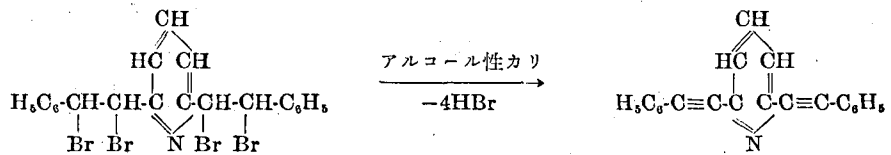
2,6-ヂスチリールピリジン 1 モルに臭素 2 モルを四鹽化炭素の溶液中にて作用せしむれば多少發熱しつつ圓滑に臭素は吸收せらる。溶媒として Fr. Schuster は二硫化炭素を¹²⁾使用せしも、著者等の實驗によればこの場合は收得率は 80% 以下にして、而も樹脂狀物を副生夾雜するためブロミッドは不純なるを免れず、尙該溶媒は引火性及び有毒性なる點より考ふれば工業上好ましき溶媒ならず、之に反し四鹽化炭素の場合に於ては以上の缺點を補ひ、



取得率は 80~90% に及び何等樹脂状物を伴はず純品として得らる。而も引火性なき點は使用上安心なるを以て工業上有利なるブローム化の溶媒なりと信ず。テトラブロミッドは融點 183° の集合針狀晶なり。

3) 2,6-ヂ-(β-フェネチニール)ピリジン¹³⁾ 2,6-Di-(β-phenäthynyl) pyridin.

前記 2,6-ヂステリールピリジン-テトラブロミッド 1 モルをベンゾールに溶解せしめ置き之に 4~6 モルのアルコール性苛性カリを加へ沸騰蒸溜しつつ反應せしむる時は脱ブローム反應は圓滑に進行す。

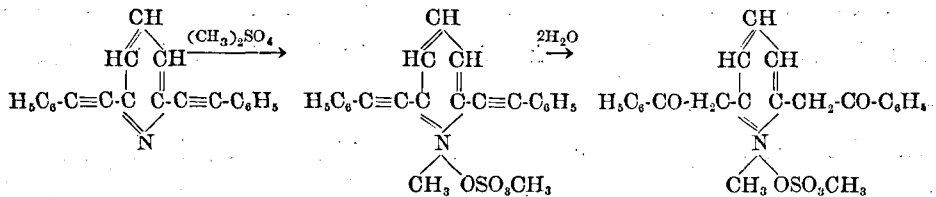


2,6-ヂ-(β-フェネチニール)ピリジン

4) 2,6-ヂフェナチルピリジン-メチルメトスルファート

Methylmethosulfat des 2,6-Diphenacylpyridins

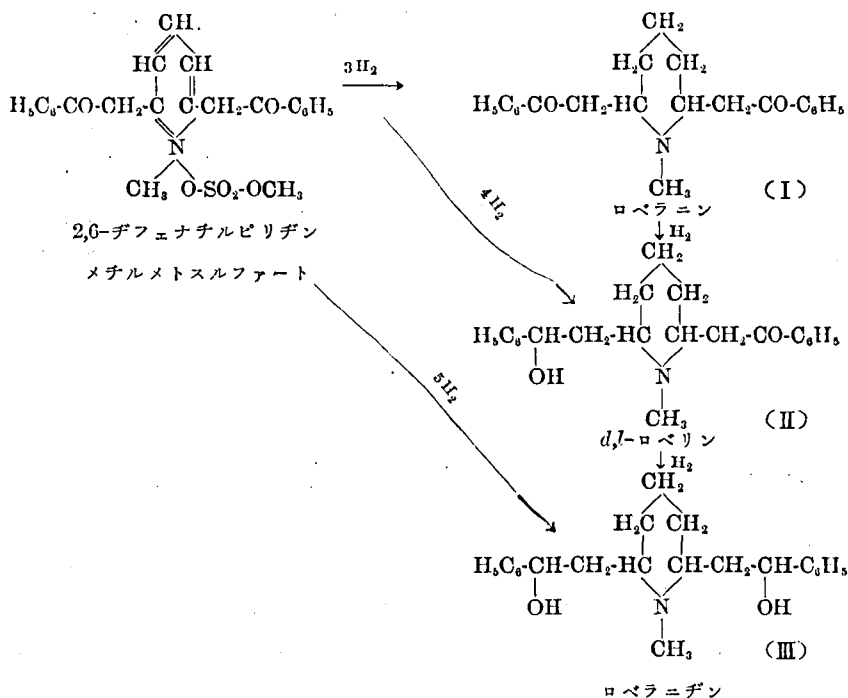
2,6-ヂ-(β-フェネチニール)ピリジン 1 モルに對し 1.5~2 モルのヂメチル硫酸を 100° にて作用せしめメチルメトスルファートとなす。之は游離せしむることなく直に硫酸(約70%)を作用せしめ 170°~190° に加熱し加水反應を起さしむ¹⁴⁾。



2,6-ヂフェナチルピリジン-メチルメトスルファート

かくして得る 2,6-ヂフェナチルピリジン-メチルメトスルファートは微黄色細針狀晶、融點約 210° にして、空氣並に光線に對し頗る鋭敏にして直に濃黄色に變色す。

5) d,l-ロベリン d,l-Lobelin



2,6-ジフェナチルピリジンメチルメトスルファートの還元¹⁵⁾に於ては水素の吸収の相違によりて上式の如く生成物を異にするものなり。即ち3モルの水素の吸収によりてロベラニン(I)を得べく、4モルの水素の吸収によりてd,l-ロベリン(II)を得。又5モルの水素の吸収によりロベラニジンを得る筈なり。

以上の想定の下に還元を遂行せり。水素を定量的に入れる關係上最も便利なる接觸還元法によりたり。

溶媒はアルコール類特にメタノールを適當とす。

觸媒にパラジウム、白金黒その他還元ニッケルを用ひ試験したるもそれ等の場合に於ては水素の吸収は起らず、唯酸化白金を用ひて行ふ時のみは水素は吸収さる。

よつて2,6-ジフェナチルピリジンメチルメトスルファートをメタノールに溶解せしめ置き、酸化白金PtO₂の存在の下に水素3モル、4モル或は5モルを入れ(I),(II)或は(III)の鹽基を得んと努力せしも唯樹脂狀物質を得るに過ぎず。反應成績體を結晶に導くを得ず、又誘導體を作りて結晶性に導かんとせしも不成功に終りたり。よつて余等はScheuing及びWinterhalder法に依りて硫酸バリウムの存在の下に行ひたるも依然として樹脂狀物を得るに止りたり。

余等は還元成績體が樹脂化するは恐らく還元の際生ずべきモノメチル硫酸によりて鹽基が分解されるによるものならんとの着想の下に研究を進め、種々の鹽基性物質の添加の下に還元を行ひ、生成鹽基を結晶として捕捉することに成功せり。鹽基性の添加劑として或種の金屬酸化物及び或種の有機鹽基が有效なることを發見したり。以上の内最も實用に適し且有效なるはマグネシア MgO なり。その他ジエチルアミン $(C_2H_5)_2NH$ の如き低級アミンも有效なり。余等は専らマグネシアの添加の下に還元を行ひ、奇功を奏したり。而もマグネシアの添加量は還元される物質に對し當量を用ふるを最も適當なりと認めたり。

溶媒メタノールは無水のものを可とす。但し水分を 25% 含有するものにては還元速度には殆ど影響を及ぼさず。

水素の吸収状態は温度に著しく影響せられ、低温にては頗る悪く、温度の上昇と共に著しく促進さる、 40° 前後にて吸収速度は最高度に達す。

以上豫試驗により得たる最もよき條件、即ちメタノール溶液にて酸化白金を觸媒とし、マグネシアの添加の下に 40° にて還元を試み水素の吸収状態を観察するに、最初の 3 モルは容易に吸収されるに反し後の 2 モルの水素の吸収に對しては頗る抵抗強く、特に最後の 1 モルは抵抗最も強し。蓋し還元に當り最初の 3 モルにてはピリジン核の 3 個の二重結合が飽和さる。この際ピリジン核の窒素原子はアンモニウム鹽基の形を成せる故ピリジン核本來の性質は消滅し 3 個の二重結合は脂肪族化合物のそれと性質を同一にせる爲、水素は容易に入り得るなり。かくしてロベラエンを得べく、次の 2 モルの水素によりては兩側鎖のケト基 2 個が還元されて第二級アルコールを形成す。かくしてロベラニチンとなる。この際水素は段階的に入ると考へてよく、從てロベラニチンに至るには中間の α, β -ロベリンの段梯を経て還元されるわけなり。このケト基の還元は前記ピリジン核の二重結合に比する時は著しく抵抗す。實際工業的にロベラニチンを製することはこの點に於て困難を伴ふと考へらる。

上述の如くロベリンは理論上前記メチルメトスルフェートに直接 4 モルの水素を吸収せしめて得らる。よつて余等は同物質を原料とし接觸還元により直にロベリンに導くべく努力せり。

從來のロベリン合成法に於ては専ら一度ロベラニチンに導き、然る後に酸化しロベリンとなすか、或はロベラニチンの接觸還元によりて得たるものなり。

實驗上メチルメトスルフェートに 4 モルの水素を入るる場合の反應は必ずしも定量的に (II) を生ずるものに非ずして常に (I) 或は (III) と混するものなり。3~4 モルの水素にては還元成績體は (I) 及び (II) の混合物なり。4~5 モルの水素にては (II) 及び (III) の混合物を

生ず。

而して (II) と (III) との混合物は分別結晶法によりて分離し得るも該操作には甚だしく手数を要し容易に純品を得難し、(II) と (I) との混合物は (II) の鹽酸鹽が水に易溶なるに反し (I) のそれが不溶なる性質を利用し容易に分離するを得。よつて余等は 4 モルよりも少き水素量を吸収せしめ (II) を主生成物とし (I) を副生成物として得ることに成功せり。その際水素量は 3.6~4.0 モル入るるを適當とす。而してこの場合還元所要時間は比較的短し。

要約せばロベリンをメチルメトスルフェートの還元によりて直接合成せんには次の如き條件にて遂行するを有利とす。

先づ 2,6-チフェナチルピリジン-メチルメトスルフェートをメタノール中に 6~8% に溶解しこれにメチルメトスルフェートに對し 1% の酸化白金及び當量のマグネシアを加へ、溫度を 40° に保ち、水素を通じ振盪しつつ還元を行ふ。水素の吸収は頗る圓滑なり。水素の吸収量が 3.6~4.0 モルに至る時還元を打切る、所要時間約 2~3 時間。かくして原料に對し約 15~17% の收量にてロベリンを得。製品は特徴を有する光澤ある簇晶、融點 110° なり。

以上還元の際反應反結體としてはロベリン及びロベラエンの結晶性鹽基の外に如何なる誘導體に導くも結晶せざる赤褐色粘稠の油狀物質を得たり。この油を氷醋中にて無水クロム酸にて酸化する時は收量約 30% にて粗製鹽酸ロベラエンに導くことを得たり。

接觸劑たる酸化白金の使用量は前記條件に於ては原料メチルメトスルフェートに對し 1% にて充分なり。1 度使用したる酸化白金は還元され金屬白金となるも適當に空氣の遮斷の下に操作せる場合には尙もとの半分の活性を有するを以てこれに更に酸化白金を追加して繰返し使用するを得る。

更に余等はロベリン製造の際副生するロベラエンを還元しロベリンに導かんとせり。即ちロベラエンをメタノールに溶解し、酸化白金の存在の下に 1 モルの水素を吸収せしめたるにロベリンを得ることは不可能にして、大部分還元の際に進行せるロベラエチンと未反應物を回収するに過ぎざりき。之に反し興味あることは鹽酸ロベラエンの還元成績にして、之をメタノール溶液とし酸化白金の存在の下に 1 モルの水素を吸収せしむれば、吸収速度は割合に緩慢なるも生成物は大部分ロベリン (收量約 25%) にしてこれに一部未反應のロベラエンと油狀物を混ず。この法によりロベラエンよりロベリンを合成し得らる。

余等はロベラエチンを酸化劑 (例へば無水クロム酸、過マンガン酸カリ、或は二酸化マンガンと硫酸) によりて部分酸化しロベリンを得る法³⁾ につき追試したるもこの場合には收得量悪しく好結果を得ざりき。

6) 光學的分割

余等は合成によつて得たる *d,l*-ロベリンを光學的活性酸例へば酒石酸の如きを使用し分割を試み生理作用強き左旋性ロベリンを得たり。

即ち鹽酸 *d,l*-ロベリンを少量の水に溶解し置き、これに當量の酒石酸ソーダの濃厚溶液を加へて放置する時は油狀物を析出し、暫くにして凝固す。この場合 *l*-ロベリンの酒石酸鹽を微量加へ接種する時はその結晶化は一層促進さる。該結晶は油狀物を夾雜するを以てこれを除くために再結晶せば時により融點 70° 、或は融點 180° を示す結晶を得。この兩種の鹽より鹽基を遊離せば融點 $130\sim 131^{\circ}$ の結晶を得。これを天然ロベリンと混融するも融點の降下を認めず。

但し上記の方法によるも *l*-ロベリンの收量悪しく尙再検討の必要を認む、これを今後の研究に保留す。

實 験 の 部

2,6-デスチリールピリヂン

原料ルチヂンは合成によりて製造せる沸點 $143\sim 145^{\circ}$ のものを使用したり。ペンツアルデヒドは出来るだけ脱水せるものを用ふるを可とす。

ルチヂン 214g (2 モル) とペンツアルデヒド 445g (4.02 モル) とを混じこれに鹽化亞鉛約 1g を投入し加壓釜中にて $245\sim 250^{\circ}$ に 2.5~3 時間加熱す。この際約 30 氣壓に達す。冷後反應物を取出すに褐黑色の固き塊狀をなし少量の油狀物質を含める結晶を得。これを細く碎きエーテルにて油狀物を溶去し、吸引濾過す。かく數回エーテルにて洗滌せば美麗なる結晶を得。再結晶は約 20 倍量のトリクロルエチレンより施行す。製品は美麗なる光澤ある長針狀晶、融點 178° なり。

工業上トリクロルエチレンを用ひて再結晶を行ふには次の如く操作するを有利とす。粗製物質を約 20 倍量のトリクロルエチレンに熱時溶解し置き、濾過後冷却せば原料に對し約 $2/3$ 量を析出する故結晶を濾過後母液は更に粗製物質の再結晶に利用し得る。かくして同一溶媒にて通常 5~6 回の使用に耐え、遂に液が著しく着色し使用不能に陥る時始めて蒸溜しトリクロルエチレンを回收す。

次に實驗例を表示すべし。

2,6-ジスチリールピリジン					
実験 番號	ルチヂン	ベンツア ルデヒド	收得量 (粗製)	收得量 (精製)	收得率 (精製品)
1	214g	445g	335g	300g	53.0%
2	"	"	310	305	53.8
3	"	"	290	285	50.3
4	"	"	323	300	53.0
5	"	"	290	284	50.3
6	"	"	300	262	46.2
7	"	"	308	282	49.8
8	"	"	310	289	51.0
9	"	"	278	240	42.4
10	"	"	290	251	44.3
平均	"	"	303.4	279.8	49.43

2,6-ジスチリールピリジン-テトラブロミッド

前記ジスチリールピリジン 283.2g (1モル) を四鹽化炭素 3l に溶解し置き、これにブローム 332g (2.08モル) を滴加する時は直に反應し黄色絮狀の沈澱を析出し同時に少しく發熱す。反應は45~50°にて行ふを適當とす。ブロームの吸収は頗る圓滑なり。析出せし絮狀沈澱は暫時にして結晶性に變じ器壁に附着す。ブロームを加へ終りし際ブロミッドは多量に四鹽化炭素に溶解せり。四鹽化炭素を溜去し、少量の苛性ソーダを溶解せるメタノールを加へ充分混攪し微量に残留せるブロームと不純物を溶出せしめ、殘留物をよく細末となし吸引濾過す。結晶は更に少量のメタノールにて數回よく洗滌して不純物を去る。ここに得る結晶は殆ど純粹にして融點 177~180°を示す。純アルコールより再結晶せるものは融點 183°の針狀品なり。但し次の操作に移るには再結晶は不要なり。

收量は使用せる原料 2,6-ジスチリールピリジンに對し 89~90% なり。

回收せる四鹽化炭素は炭酸ソーダにてブロームの色をぬき次の操作に再び使用し得。蒸溜操作によりて失ふ量は僅かなり。次に實驗例を表示すべし。

2,6-ジスチリールピリジンテトラブロミッド					
實驗番號	2,6-ジスチリールピリジン	ブローム	收得量	收得率	
1	283.2g	332g	562g	87.2%	
2	"	"	458	75.9	
3	"	"	502	83.3	
4	"	"	515	85.4	
5	"	"	476	78.9	
6	"	"	475	78.8	
7	"	"	467	77.4	

8	283.2g	332g	512g	84.9%
9	"	"	542	89.8
10	"	"	538	89.2
平均			504.3	83.6

2,6-ジ-(β -フェネチニール)ピリヂン

2,6-ジステリールピリヂンテトラプロミッド 90.5g (0.15 モル) をベンゾール 200~220cc に溶解し、苛性カリ 200g (約 6 モル) を純アルコール 1500~1800cc に溶解せる溶液を加へ還流冷却器を附し振盪攪拌しつつ沸騰水浴中にて反應せしむ。然る後更に溶媒を蒸溜しつつ反應せしめる時は 2,6-ジ-(β -フェネチニール)ピリヂンは長針状晶として析出す。更に減壓の下に溶媒を溜去す。残留物は淡褐色の結晶塊なり。これに水 1500cc を加へ攪拌して鹽類のみを水に溶解せしむる時は 2,6-ジ-(β -フェネチニール)ピリヂンは黄褐色の針状晶として器底に沈着す。吸引濾取し、少量の水にて洗滌し、更に少量のアルコールにて洗滌すれば美麗なる白色結晶を得。これを四鹽化炭素より再結晶せば融點 137~138° の長針状晶を得。但し次の操作に移るには前記粗製の儘にて充分なり。

上記反應にて使用回收せるベンゾール・アルコール混液は生石灰にて脱水後分溜装置を用ひて同混液の約 2/3 をアルコールとし分溜し得らる。次に 1 例を示さば

混液 3000cc — (沸點 71~75°) 750cc (A)
 — (沸點 75~78°) 2000cc (B)

(A) の部分はアルコール・ベンゾール混液にして、(B) は少量のベンゾールを含むアルコールなり。これは次回反應にアルコールとして使用し差支へなし。

次に實驗例を表示すべし。

實驗番號	2,6-ジステリールピリヂンテトラプロミッド	苛性カリ	2,6-ジ-(β -フェネチニール)ピリヂン(粗製) 收得量	收得率
1	90g	200g	35.0g	83.6%
2	"	"	41.0	98.0
3	"	"	36.0	86.0
4	"	"	35.5	84.8
5	"	"	34.0	81.2
6	"	"	34.6	82.7
7	"	"	37.0	88.4
8	"	"	33.0	78.9
9	"	"	30.0	71.7
10	"	"	32.0	76.5
平均	"	"	34.8	83.2

2,6-ジフェナチルピリヂン-メチルメトスルファート

2,6-ジ-(β-フェネチール)ピリヂン 100g にジメチル硫酸 70g を加へ沸騰水浴中にて加温すれば反応起り暫時の後褐色粘稠の液體となる。約 20 分間加熱反應せしむ。

冷後濃硫酸 300cc 及び水 120cc の混液を加ふれば反應起り發熱し液温は約 100° に達す。反應を完結する爲に 190~200° に約 15 分間加熱す。放冷すれば冷後結晶析出す。水 800~1000cc を加へ析出する黄褐色の結晶を吸引濾取し結晶は數回水にて洗ひ更に少量のメタノールにて洗滌す。これをメタノール 1.5~1.8*l* に溶解し活性炭にて脱色し溶媒を溜去し再結晶す。製品は淡黄色の針狀品にしてその融點約 210°, 空氣並に光線に感じ易し。次に實驗例を表示すべし。

實驗番號	2,6-ジ-β-フェネチールピリヂン	ジメチル硫酸	2,6-ジフェナチルピリヂンメチルメトスルファート 收得量	收得率
1	100g	70g	130.0g	82.2%
2	"	"	134.5	85.7
3	"	"	137.0	86.7
4	"	"	123.0	77.8
5	"	"	126.0	79.7
6	"	"	124.0	78.4
7	"	"	132.0	83.5
8	"	"	133.0	84.1
9	"	"	135.0	85.4
10	"	"	128.0	80.9
平均	"	"	130.3	82.2

d,l-ロベリン

余等は 2,6-ジフェナチルピリヂンメチルメトスルファートの接觸還元により直接 d,l-ロベリン或はロベラニン, ロベラニヂンの如きロベリアアルカロイドに到達すべく努力せり。接觸劑としては酸化白金が最もよく, 溶媒としてはメタノールを最適とす。

余等は 4 モルの水素の吸収によりて得べき d,l-ロベリンが少量の不純物の夾雜によりても容易に結晶せず, 又誘導體に導くも容易に結晶せざるを知り, 5 モルの水素の吸収によりて結晶し易きロベラニヂンに導きその還元状態を觀察せり。

メチルメトスルファートをメタノールに溶解せしめ酸化白金添加の下に 5 モルの水素を吸収せしむ。還元後鹽基を遊離し結晶に導かんと努力せしも, 徒に樹脂狀物質を得るに過ぎざりき。恐らく還元の際副生せるモノメチル硫酸の爲にロベラニヂンに到る途上に於て分解せられ居るならんとの想定の下に次の如く添加劑の研究を行ひ, 以てモノメチル硫酸の影響を除去せり。

添加剤の研究

弱鹽基性の金屬酸化物數種を選び遊離し來るモノメチル硫酸を丁度中和し得るだけの量を添加し接觸還元を行ひたり。それ等金屬酸化物中マグネシアの添加の際に最も好結果を得たり。その他有機弱鹽基性物質中にはジエチルアミンの如き低級アミンに於ても同様好結果を得たり。

次にマグネシアを添加剤とし5モルの水素を吸収せしめロベラニジンに導きたる實驗例を掲ぐ。

實驗 番號	メチルメト スルファート	酸化 白金	マグネ シア	還元 溫度	水素 吸収率	還元 時間	ロベラニジン 收得量	收得率
1	5g	0.075g	0.25g	6°	91.0%	6.0時間	1.35g	35.0%
2	5	0.070	0.25	7.5	93.4	14.0	1.40	36.4
3	20	0.300	1.10	40	98.0	6.0	6.00	37.2
4	25	0.250	1.30	30	94.0	7.5	6.50	33.8
5	25	0.300	1.30	30	93.5	7.5	8.00	41.6
6	25	0.300	1.30	30	94.0	8.0	9.00	46.8
7	25	0.300	1.30	30	95.0	8.5	10.50	54.7

以上の實驗により溫度の上昇と共に水素の吸収速度が著しく増大することを認めたり。低温(6~7°)にては水素の吸収悪し。30~40°にて行ふ時は水素の吸収は速にして1~1.2%の酸化白金にて7~8時間にて終了す。而も低温時還元に比する時は2~3倍の吸収速度を有す。最後の5モル迄水素を完全に入ることには非常に困難なり。終末點附近に於て還元に對し著しき抵抗を有すればなり。

以上の實驗例に於て見る如く、マグネシアは添加剤として優秀なる性能を有するを認めたり。

更にジエチルアミンを使用せし場合の成績次の如し。

メチルメト スルファート	酸化 白金	メタノ ール	ジエチル アミン	還元 溫度	水素 吸収率	還元 時間	ロベラニジン 收得量	收得率
10g	0.125g	150cc	1.5g	30°	93.0%	7.0時間	2.3g	30.0%
20	0.250	300	3.0	30	94.0	10.0	5.0	32.5

還元はマグネシア使用の場合と同様に進行す。製品は純粹なり。併し收得率前者に比すれば多少悪し。工業的には安價なるマグネシアを添加剤として使用するを得策とす。以後實驗は總てマグネシア添加の下に遂行せり。

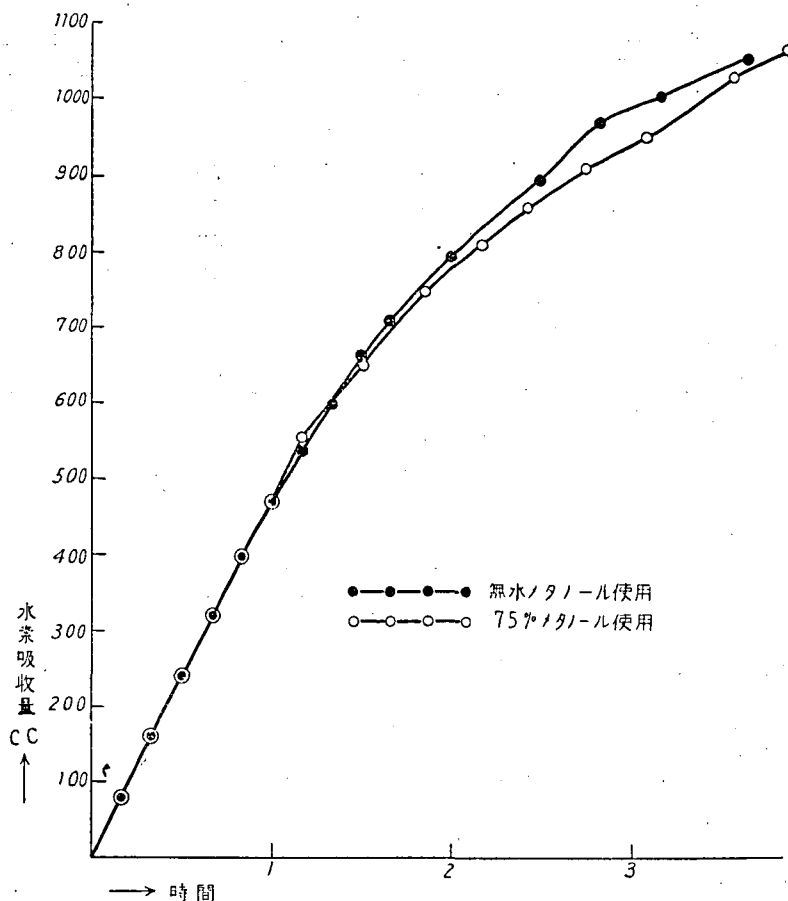
次に2,6-ジフェニルピリジンメチルメトスルファートに4モルの水素を吸収せしめてロベリンに導く場合還元作用に影響を及ぼす種々の條件につき研究し最良好の條件を見出さ

むと努力せり。即ち還元作用に大なる影響を及ぼす溶媒、温度、觸媒量、添加劑の量等につき實驗を行ひ最適條件を求めたり。

メタノールの濃度

還元の際の溶媒としてはメタノールが最適なるがその濃度による影響を研究せり。メチルメトスルファートは無水メタノールには割合よく溶解するも含水メタノールには水分の含量の増大と共に溶解し難くなる。従つて多量の水分を含有せるメタノールは使用に適せず。試

Fig. 1



に25%の水分を含めるメタノールにつき實驗を行ひ、無水メタノールを使用せしものと比較せり。5g のメチルメトスルファートを 80cc の含水メタノール或は無水メタノールに溶解し、これに酸化白金 0.05g, マグネシア 0.23g を加へ 30° に於て水素 3.7 モルを吸収せし

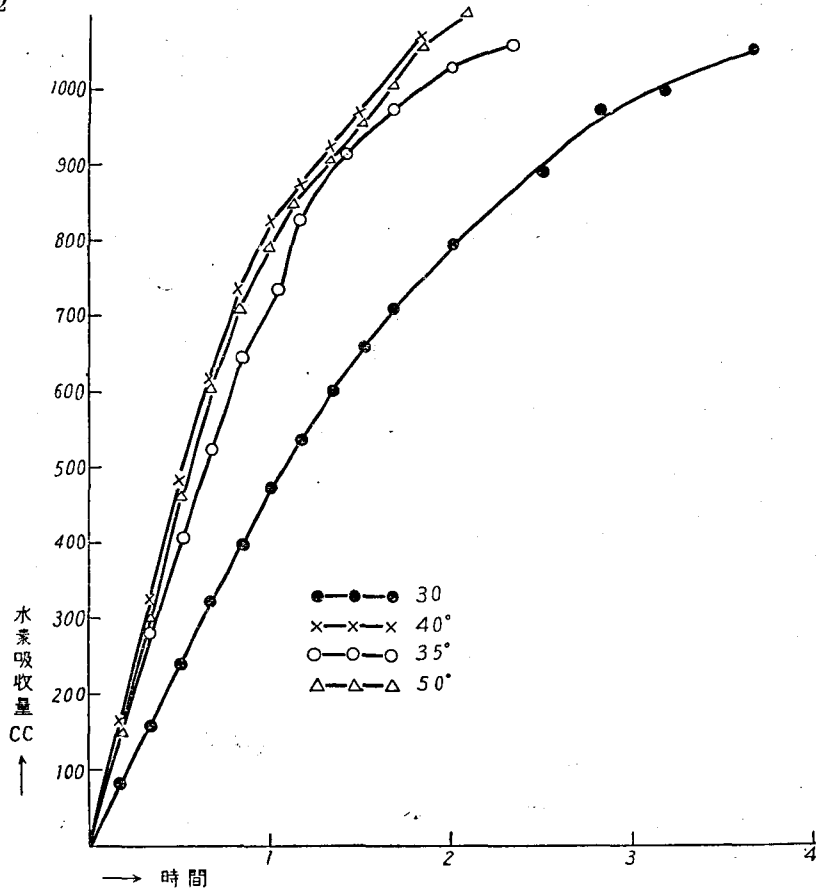
めたる場合の成績をグラフにて示せば Fig.1 の如くにして、殆ど水素の吸収速度には變化を認めざりき。以後は専ら無水メタノールを使用し實驗を進めたり。

温度の影響

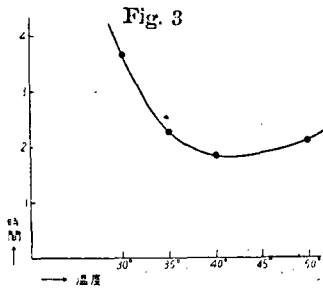
一般の接觸還元には水素の吸収速度は温度によりて大なる影響を受く。よつて余等は次の如くにして最適温度を求めたり。

メチルメトスルファート 5g を 70~80cc のメタノールに溶解し、0.05g の酸化白金並に 0.23g のマグネシアを加へ一定温度に保ちつつ水素氣流中にて振盪し還元を行ひ種々の温度に於る吸収状態を觀察したり。水素吸収量は 3.7 モルの所にて打ち切りたり。簡明を期するが

Fig. 2



爲に種々の温度に於る水素の吸収状態 (Fig.2) 並に水素吸収量が 3.7 モルに達する迄の還元時間をグラフを以て示せば Fig. 3 の如し。



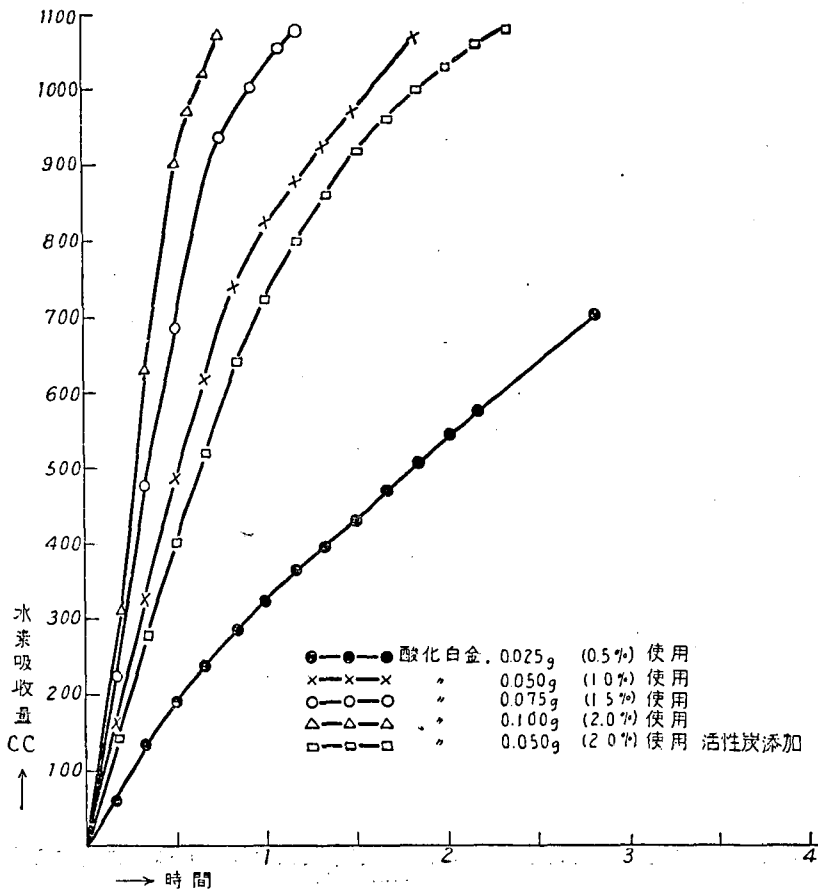
即ち Fig. 2 に於て見る如く 30° に於ては水素の吸収は緩慢なり、35~40° に於ては水素の吸収速度は非常に接近す。但し 35° に於ては 3 モルの水素を吸収後は急激に吸収速度を減退するも 40~50° にては 3 モルを過ぐるも水素の吸収速度殆んど減退を認めず。而して時間的に見る時は

Fig. 3 に見るが如く 40° に於て還元時間は最短にして吸収速度は最高に達せり。よつて余等は以後 40° を最適温度と認めて実験を進めたり。

酸化白金の使用量

5g のメチルメトスルフェートを 70~80cc のメタノール中に溶解し、これにマグネシア 0.23g を加へ、温度は 40° に保ちつつ酸化白金の使用量を種々變化せしめ還元せり。使用酸

Fig. 4



化白金の量による水素の吸収状態は Fig. 4 に示す如く、又 3.7 モルの水素を吸収せしむるに至る所要時間は Fig. 5 に示す如くなり、使用せるメチルメトスルファートに對して 0.5% の酸化白金使用の場合は吸収速度は非常に遅く到底實用に供し得ず、1% 使用の場合に於ては吸収は速にして1時間50分にて終る、1.5%、2%、2.5% と次第に吸収速度は増大するも酸化白金の量に比例して増大するものに非ず、實用的には 1~1.5% の酸化白金使用の場合還元は比較的短時間に終り、工業的製法に適するを知る、よつて以下には1% の酸化白金を使用し實驗を進めたり、

マグネシアの使用量

添加剤マグネシアの使用量はメチルメトスルファートに對し丁度當量を使用するを可とす、1/4 當量のマグネシアを使用する場合にては還元中途に於て水素の吸収悪しくなり、3/4~1 當量の使用に於ては水素の吸収終始圓滑なるのみならず反應成績體は純粹にして收得量良好なり、

1 當量以上を使用せし場合に於ては成績體は著しく褐色に着色し結晶の析出悪し、従つて收量低下す、

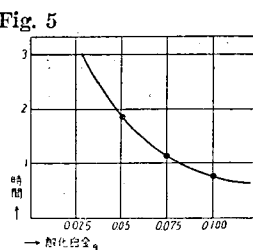
以上の最適條件を綜合し余等は次の如く行ひたり、

20g の 2,6-ヂフェナチルピリヂンメチルメトスルファートを

320cc のメタノールに溶解しこれに酸化白金 0.2g, マグネシア 0.915g を加へ 40° に保ちつつ水素氣流中にて振盪す、然る時は水素の吸収は圓滑に進行し3モルまでは水素の吸収は時間に對し殆ど正比例して直線的に入る、3モルを過ぐると吸収速度は急に弱まる、メチルメトスルファート1モルに對して3.8~4.0モルにて還元を打切る、

還元前メタノール溶液は黄色を呈し、水素3モルを吸収せし頃より急に無色に變ず、

還元終らば白金を濾去し、濾液のメタノール溶液は減壓下低温にて蒸溜し、殘留物を少量の水に溶解し、炭酸ソーダアルカリ性となしエーテルにて鹽基を抽出し、ここに得るエーテル溶液を 1~2% の鹽酸にて振盪し鹽酸鹽となして水溶液に移し暫時放置する時は鹽酸ロベラエンは長針狀晶として少量析出す、この鹽酸ロベラエンを濾去後濾液を炭酸ソーダアルカリ性となし、エーテルと振盪して鹽基をエーテル層に移し、エーテル溶液をソーダ灰にて乾燥後エーテルを蒸溜濃縮し放置する時は *d,l*-ロベリンは光澤ある結晶として析出す、結晶は多量の油と共存する故エーテルにて洗滌し結晶ロベリンと油とを分つ、かくして得る粗製ロベリンは融點 103~6° を示し、收得率は 15~18% なり、これをエーテルより再結晶する時は融點 108~110° となる、粗製ロベリンより 70~75% の收量にて精製ロベリンを得べし、



この際副生する鹽酸ロペラエンの量は水素の吸収度により變動するも水素 3.8~4.0 モルを入れし場合には僅少なり。殊に 4.0 モルに接近せる場合には殆ど副生せず。

前記鹽酸にて振盪し析出し來れる鹽酸ロペラエンの結晶は不純にして、水より再結晶する時は融點 195~6° の長針狀晶或は柱狀晶として得らる。粗製品に對し 50~60% の收量にて純鹽酸ロペラエンを得。ここに得る鹽酸ロペラエンは後述の如く部分的還元によりて一部分 *d,l*-ロペリンに導き得らる。

尙この還元の際副生せる油はロペリンの 5~6 倍量あり、後述の如く之は水醋酸中にて過剰の無水クロム酸にて酸化し一部分を鹽酸ロペラエんに導くを得たり。

次に實驗例につきて説明すべし。

次の例は 20~30° に於て還元を行ひたる結果なり。

實驗 番號	メチルメト スルファート	酸化 白金	マグネ シア	溫度	水 素 量 (メチルメトスルファ ートに對するモル量)	還元 時間	鹽酸ロペラエ ン 收得量	收得率	ロペリン 收得量	收得率
1	5g	0.05g	0.28g	20°	3.6モル	4.5時間	0.5g	11.9%	0.5g	13.1%
2	10	0.10	0.56	20	3.6	6.0	1.1	13.1	1.0	13.1
3	10	0.10	0.56	21	3.6	6.0	1.2	14.3	1.2	15.7
4	20	0.35	1.10	26	3.5	6.5	7.0	41.6	1.8	11.8
5	20	0.35	1.10	26	3.5	7.0	5.0	29.7	2.0	13.1
6	20	0.25	1.10	27	3.6	4.0	6.3	37.4	2.5	16.4
7	20	0.25	1.10	28	3.7	4.0	4.0	24.0	2.7	17.7
8	20	0.25	1.10	21	3.7	8.0	4.1	24.3	2.5	16.4
9	20	0.25	2.20	30	3.6	3¼	3.0	17.0	1.7	11.1
10	20	0.25	2.20	29	3.6	3¼	4.1	24.3	1.85	12.1
11	20	0.25	0.91	28	5.6	5.5	5.0	29.7	1.6	10.5

以上の例に見る如く溫度の上昇と共に還元容易となり還元時間は著しく短縮せらる。水素は 3.6~4.0 モルにて打切りたり。同一條件にて行ひたるものにもロペリン並に鹽酸ロペラエンの收得量に差異を生ずるは還元の際多量に副生する油狀物質によりて結晶の生成を著しく妨げられる爲ならんか。粗製鹽酸ロペラエンは白色の針狀晶にして融點 186~188° なり。水より再結晶せば融點 196° の結晶を得。粗製ロペリンは融點 103~6° を示し、エーテルより再結晶せば融點 108~110° となる。

次に 40° に於て還元を行ひたる實驗例を示す。4 モル或は 4 モル前後の水素を吸収せしめ鹽酸ロペラエンの生成を防ぎたり。

実験 番號	メチルメト スルファート	酸化白金	マグネシア	水素量	還元 時間	ロペ リ ン 收得量	リ ン 收得率	油
1	20g	0.2g	0.91g	3.75モル	2.0時間	2.4g	15.7%	9.1g
2	20	0.2	0.91/2	3.75	2.0	1.5	9.85	6.8
3	20	0.2	0.91/4	吸収せず	失敗			
4	20	0.2	0.91× $\frac{3}{4}$	4.1モル	2 $\frac{1}{2}$ 時間	2.6	1.70	9.5
5	20	0.2	0.91	3.95	2 $\frac{1}{4}$	2.4	15.7	9.2
6	20	0.2	0.91	4.0	2 $\frac{1}{4}$	2.5	16.4	8.7
7	20	0.2	0.91	4.0	2 $\frac{1}{4}$	2.3	15.1	9.8

この場合鹽酸ロペラニンは殆ど得るを得ざりき。即ち水素の吸収が4モルに接近せば殆どロペラニンは生成せざることを知りたり。收得率は4モルを少し超過せる方がよきが如し。又使用するマグネシアの量は丁度メチルメトスルファートに對し1當量を使用する際好結果を得ること明かなり。又前記の20~30°に於る還元に比すれば40°にては還元時間が著しく短縮されること明かなり。

次にメチルメトスルファートを50g使用し、前記20gと同一條件にて行ひたる場合につき見るに、

実験 番號	メチルメト スルファート	酸 化 白 金	マグネシア	水素量	還元 間時	ロペ リ ン 收得量	リ ン 收得率	油
1	50g	0.5g	2.29g	3.7モル	3.0時間	5.6g	14.7%	28.0g
2	50	1回使用の白金に酸化白金0.25g	2.29	4.2	3 $\frac{1}{2}$	8.8	23.0	22.0
3	50	2回使用の白金に酸化白金0.25g	2.29	4.1	3 $\frac{1}{4}$	6.2	16.2	23.0
4	50	3回使用の白金に酸化白金0.25gを加ふ	2.29	3.95	3 $\frac{1}{2}$	6.0	15.7	27.0

1回使用せし酸化白金は還元され白金となるも、尙新しき酸化白金の $\frac{1}{2}$ の活性を有するを以て之を繰返し使用せんと試みたり。表に於て見る如く第2回は第1回に使用せし接觸劑に新に酸化白金の第1回使用の半量、即ち0.25gを加へ還元を行ひ、第1回と同一時間にて還元を終了したり。第3回は第2回の接觸劑に第1回使用の酸化白金の半量即ち0.25gを添加し還元を行ひ、第1回、第2回と殆ど同一時間内に還元を終へたり。第4回に於ても第3回に於ける如く酸化白金を加へ、還元は同様に進行せり。斯くの如くして接觸劑を繰返し使用し得るものとす。1度使用し乾燥せし接觸劑は空氣に觸れずして保存されたもののみ、尙もとの酸化白金の $\frac{1}{2}$ の活性を有す。この例に於ても4モルを少し超過せる場合の方がロペリンの收得率大なり。但し4.2モルを超過せる場合はロペラニヂンを副生す恐れあり。

次にメチルメトスルファート100gを使用し還元せし場合の成績を示せば次の如し。

メチルメト スルファート	酸化白金	マグネシア	水素量	還元時間	ロベ リン 收得量	リ ン 收得率	油
100g	1.0g	4.58g	4.1モル	6.5時間	13.0g	17.0%	52.0g
100	10	4.58	4.05	6.0	12.5	16.4	47.5

反応温度は 40° なり。この成績より見るも原料 50g 使用の場合と同様の結果を得たり。但しメチルメトスルファートが多量になると共に所要時間が延長するを免れず。

鹽酸ロペラニンの部分的還元による *d,l*-ロペリンの製法

鹽酸ロペラニン 10g をメタノール 300cc に溶解し置き酸化白金 0.3g を加へ水素氣流中にて振盪し接觸還元を行ふ。鹽酸ロペラニン 1 モルに對し丁度 1 モル或は僅に過剰の水素を吸収せしむ。温度 30° にて還元を行ふ時は 1.5~2 時間にして水素 1 モルを吸収す。還元はこれにて打切る。接觸劑を濾去後濾液よりメタノールを減壓にて溜去し、殘渣を少量の水に溶解し炭酸ソーダアルカリ性となし、鹽基をエーテルにて振出し、次にエーテル溶液を 1% の鹽酸と振盪し鹽基を鹽酸鹽として水溶液中に移行せしめ放置する時は少量の未反應鹽酸ロペラニンの結晶を析出す。これを濾去後液を再び炭酸ソーダアルカリ性となし、エーテルと振盪しこれに移し、エーテル溶液を濃縮し放置せばロペリンは特徴ある結晶として析出す。ロペリンの得量は 2.7~2.8g にして鹽酸ロペラニンに對し約 30% を得べし。その際ロペリンの結晶と共に非結晶性の油を副生す。その量ロペリンの 2~3 倍に達す。實驗例を次に示す。

實驗 番號	鹽酸ロペラニン	酸化白金	還元時間	<i>d,l</i> -ロペリン 收得量	收得率	油
1	10g	0.3g	2.0時間	2.7g	29.8%	6.0g
2	10	0.3	1.5%	2.8	30.8	6.5

d,l-ロペリン製造の際副生せる油狀物質の酸化

前記 2,6-ジフェナチルピリジンメチルメトスルファートに水素を吸収せしめて *d,l*-ロペリンを得たるが、その際副生せる多量の油を酸化し結晶性鹽酸ロペラニンに導かんとせり。この油を氷醋酸中にて無水クロム酸にて酸化し油に對し約 30% の收量にて粗製鹽酸ロペラニンの結晶を得たり。

即ち 5g の油狀物質を氷醋 20cc に溶解し無水クロム酸 (CrO₃) 1.4g を同量の水に溶解せるものを加へ水浴上にて 70~80° に於て 30 分加熱し反應液の赤色より青色に變ずるに至り、減壓蒸溜を行ひ氷醋酸を殆ど蒸溜し去り、殘渣に水を加へ、ソーダ灰にてアルカリ性となし、遊離せる鹽基をエーテルに取り、エーテル溶液を 1% 鹽酸にて振り、鹽酸酸性溶液を氷冷すれば鹽酸ロペラニンの長針狀品を得べし。今油狀物質をロペリンと考ふれば、本粗製鹽酸ロペラニンの得量は約 30% に當る。

次に実験成績の數例を掲ぐ。

油状物質	鹽酸ロペラニン(粗製)	收得率
5g	1.5g	28.0%
7	2.55	34.6
16.5	5.4	29.7
9	3.3	33.3
14.5	5.05	31.6
13.3	4.1	28.0
51.65	17.8	31.3

かくして得る粗製鹽酸ロペラニンは再結晶後前記部分的還元によりて *d,l*-ロペリンに導き得べし。

d,l-ロペリンの光學的分割

d,l-ロペリン鹽酸鹽 (融點 170°) 1g を水 2cc に溶解し、これに計算量の *d*-酒石酸ソーダ 0.62g を水 1cc に溶解せる溶液を加ふれば透明なる油を析出す。これに *l*-ロペリンの *d*-酒石酸鹽の種を加へ放置する時は暫時にして結晶性となる。該結晶に少量附着せる油分を除き、熱湯少量より再結晶せば條件の如何により融點 $68\sim 70^{\circ}$ の結晶或は融點 180° の星狀の簇晶を得。

この2種の結晶より融點 $130\sim 131^{\circ}$ の長針狀晶の鹽基を得。天然 *l*-ロペリンと混融するも融點の降下を認めず。鹽酸鹽は融點 180° なり。

かくしてラセミロペリンより左旋性天然ロペリンに分割し得べし。

引用文獻

- 1) Hermann Wieland: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **79**, 95 (1915)
- 2) A. Eckstein, E. Rominger u. Hermann Wieland: Zeitschr. f. Kinderheilk. **28**, 218 (1921)
- 3) Heinrich Wieland: B. **54**, 1784 (1921)
Heinrich Wieland, C. Schöpf u. Hernsen: A. **444**, 40 (1925)
Heinrich Wieland u. O. Dragendorff: A. **473**, 83 (1929)
Heinrich Wieland u. I. Drishaus: A. **473**, 102 (1929)
Heinrich Wieland, W. Koschara u. E. Dane: A. **473**, 118 (1929)
- 4) C. H. Boehringer Sohn A. G.: D. R. P. 336335, 340116, 362380; E. P. 145621, 145622, 156150.
- 5) Heinrich Wieland u. O. Dragendorff: A. **473**, 83~101
H. Wieland, W. Koschara u. E. Dane: A. **473**, 118~126
- 6) H. Wieland u. I. Drishaus: A. **473**, 102~118
- 7) A. **473**, 124
- 8) A. **473**, 92, 125

- Boehringer Sohn Akt. Ges., Niederingelheim: D. R. P. 532535; E. P. 314532; 日本特許
91706
- 9) Boehringer Sohn Akt. Ges., Niederingelheim (Erfinder: C. Schöpf u. G. Lehmann) : D.
R. P. 598823
- 10) G. Scheuing u. L. Winterhalder: A. 473, 126~136
- 11) Fr. Schuster: B. 25, 2398~2403 (1892)
- 12) Fr. Schuster: B. 25, 2404
- 13) G. Scheuing u. L. Winterhalder: A. 473, 129
- 14) A. 473, 133 (参考)
- 15) A. 473, 134 (参考); Schw. P. 147452 (参考); E. P. 312919 (参考).

Sulfonamid 誘導體 9 種の實驗的連鎖狀球菌 感染に對する效果の比較

(實驗的化學療法研究 第 1 報)

技師 秋 葉 朝 一 郎

囑託 風 間 美 佐 雄

緒 言

細菌性疾患の治療に使用されおる Sulfonamid 誘導體並に Sulfon 誘導體の種類は、現在に於ては十數種に達するも、其多數につきて毒性及效果を同一條件の下に比較検討せし報告は極て尠し。かくの如き實驗は、Originalität をもたざるものなれども、Chemotherapeutica の本質的究明の問題として又一方臨床的應用への基礎的研究の問題として、重要な意義を有すべきものと思惟す。かゝる見地より、余等は現在本邦に於て廣く使用されつゝあるものにして、其構造式を異にするもの 9 種を選びて、其毒性並に連鎖狀球菌感染に對する效果を比較検討し、得たる結果を茲に報告せんとするものなり。勿論、同一構造式の藥劑と雖も其純度如何によつて、毒性及效果に若干の相違を來たすべきは容易に想像せらるゝ所なるも、其差は構造式の相違に基く差に比すれば僅少なるべしとの想定の下に、構造式を異にする誘導體 9 種を選用了るものなり。尙、構造式を異にすれば、其效果の菌種特異性を異にするべき事も考へ得らるゝを以て、當然、多種の菌種に就きて效果を比較検討すべきの要あるは論を俟たず、葡萄狀球菌・肺炎双珠菌・淋菌等に關する實驗は目下進行の途上にあり、逐次報告するの豫定なり。

檢體は次の如し。

- (1) 4'-Sulfamido-2,4-diamino-1',1'-azobenzol-hydrochlorid (Sulfamidchrysoidin)

$$\text{NH}_2\text{SO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{N}=\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_3(\text{NH}_2)_2\cdot\text{HCl}$$
板井學士試製
- (2) Dinatriumsalz der 4'-Sulfamidobenzol-1',2-azo-7-acetylamino-
 1-oxynaphthalin-3, 6-disulfonsäure

$$\text{NH}_2\text{SO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{N}=\text{N}\cdot\text{C}_{10}\text{H}_7\cdot\text{OH}\cdot\text{NHCOCH}_3\cdot(\text{SO}_3\text{Na})_2$$
外國製市販品

$$\text{SO}_3\text{K}$$
板井學士試製
- (3) *p*-Aminobenzolsulfonamid (Sulfanilamid, Sulfaminum)

$$\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}_2$$
板井學士試製
- (4) *p*-Acetylamino benzolsulfonamid

$$\text{CH}_3\text{CONH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}_2$$
國産市販品

- (5) 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfonamid (Sulfanilysulfanilamid)
 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH}_2$ 國産市販品
- (6) Di-4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfonarnstoff
 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH} \begin{array}{l} \diagdown \\ \text{CO} \\ \diagup \end{array}$ 國産市販品
- (7) 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfonmonomethylamid
 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH} \cdot \text{CH}_3$ 國産市販品
- (8) 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfondimethylamid
 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{N} \cdot (\text{CH}_3)_2$ 板井學士試製
- (9) 2-(p-Aminobenzolsulfonamid) pyridin (Sulfanilamidpyridin)
 $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH} \cdot \text{C}_5\text{H}_4\text{N}$ 國産市販品

第 1 章 檢體の最小致死量及最大耐量の測定

檢體を乳劑として經口的に投與する方法と溶液として皮下に注射する方法とによりて測定せり。兩法を併用せる理由は、檢體(2)を際き他のものは何れも難溶性なるを以て、單に乳劑經口投與の方法にのみ依る時は、吸收不良なる誘導體は毒性尠き結果を示し、かくては各種製劑の血液中に吸收せられたる量の毒性を比較し得ざる事となるべく、之に反して溶液として注射する場合には、殆ど同様の速度を以て且完全に血行中に移行すべきが推定され、之によつて眞の毒性を比較し得るならんかと考へられ且兩法の成績を比較せば消化管に於ける吸收の良否を容易に視知し得べく想像せらるゝが故なり。

諸家の報告を見るに、専ら乳劑經口投與の方法のみによりて毒性を云云したるもの多く、此點に成績の不備を指摘せざるを得ず。しかしながら、上記の檢體を、實驗上缺點なき溶液となす事は極て困難なるべく、之を臨牀的に使用するが如く Äthylenglycol 又は其 alkyl-ester 等を溶媒として溶液化するものを以てしては、マウスの如き小動物は溶媒自身の毒性によりて斃死するを以て、檢體の濃厚溶液を作りて投與する事を得ず。こゝに於て余等は、檢體を相當強き鹽酸又は苛性ソーダ液に溶解したる後、酸溶液にはアルカリを、アルカリ溶液には酸を滴加し、檢體を溶液となし得る最低限度の酸度又はアルカリ度となせるものを使用せり。即下記に如く Sulfaminum は pH 2 他の誘導體は pH 9~11 の溶液にして、かくの如く中性より著く偏りたる液を 0.5~1.0cc 注射する事は、決して妥當なる方法と云ふべきものに非ざるは勿論にして、たとへ pH 2 の HCl, pH 11~12 の NaOH 溶液 1cc を注射するも、外見上マウスの健康状態に異常を認めず、2 週間以内に斃死する事なしと雖も、一過性の Acidosis 又は Alkalosis が檢體の毒性を増強する事あるべきは當然推定せらるゝ

所なり。しかれども、かゝる無理を敢てして、溶液皮下注射を行ひたる理由は、上記の如く、乳劑經口投與によつては、單に見かけの毒性を知り得るに止まると思考したるが故なり。余等の溶液の皮下注射法によつて得たる成績が血行中に入りたる濃度の眞の毒性を示すものなりや否やは遽に斷言し得ざる所なるも、之に近きものを示すべきは勿論にして、従つて各種誘導體の毒性の比較値としては、相當の意義を有すべきものと信ず。

實驗方法

(イ) 試獸 雄マウス、體重 16~18g、生後 $2\frac{1}{2}$ ~ $3\frac{1}{2}$ 月のものにして標準的發育を示すものを選り。

(ロ) 經口投與法 15% 局方アラビアゴム溶液に檢體を加へ、瑪瑙乳鉢を以て充分研磨して乳劑となしたるものを、胃ゾンデを以て食道内に注入せり。

(ハ) 皮下注射法 檢體の溶液は次の如くして作り。

檢體 (1) Sulfamidebryoidin (10% 溶液): 檢體を 5% NaOH 液の適量に溶解し 37°にて溶存する最低アルカリ度 (pH 13) の溶液を使用したるも、之をマウス皮下に注射するに、析出して吸収せられざるもの相當量に認められ、本溶液は不適當なるを知りたるも、他の適法を見出し得ざりしが故に、本溶液の皮下注射による毒性は明にし得ざりき。

檢體 (2) (10% 溶液): 毒性の試験には板井氏試製の K-鹽を使用せり。

外國製市販品は 2.5% 水溶液として販賣せられおるを以てなり。本品は水溶性比較的良好なるを以て、0.5% NaOH 溶液の適量に溶解し pH 9.9~10.0 の溶液とせるものを使用せり。

檢體 (3) Sulfaminum (20% 溶液): 檢體を 5% HCl 溶液の適量に溶解せる後 1% NaOH 溶液を適加し、37°にて溶存する限界の酸度 (pH 2) とせり。

檢體 (4) *p*-Acetylaminobenzolsulfonamid (10% 溶液): 檢體を 5% NaOH 溶液の適量に溶解し微温にて溶存する最低アルカリ度 (pH 11.5) のものとせり。

檢體 (5) 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfonamid (10% 溶液): 5% NaOH 溶液の適量に溶解して後 N~N/10 HCl 液を適加し、透明に溶存する最低アルカリ度 (pH 9.5) の溶液とせり。

檢體 (6) Di-4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfonamid (20% 溶液): (5) と同様の方法によりて溶液となす (pH 8.5~9)

檢體 (7) 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfonmonomethylamid (10% 溶液): (5) と同様の方法に依る (pH 9.5)。

檢體(8) 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid)benzolsulfondimethylamid (10% 溶液): (5)と同様の方法による (pH 10).

檢體(9) Sulfanilamidpyridin (10% 溶液): (5)と同様の方法による (pH 11~11.5).
かくして作りたる溶液をマウスの背部皮下に注射し、大量注射によつて斃死せるマウスに就き、注射局所を剖見するに、檢體は何れも完全に吸収されたる事を認めたり。

投與量は 10mg, 20mg, 50mg, 100mg, 200mg, の間隔を以て施行せり。

(=) 成績の判定 1 回投與の方法により、投與後 10 日間觀察せり。1 群のマウスは 5~10 匹とし、試獸の 2/3 以上生存せる最大投與量を最大耐量 (Dosis tolerata maxima) とし、2/3 以上斃死せる最小投與量を最小致死量 (Dosis letalis minima) とせり。

實驗成績

檢體(1)は前述の如く適切なる溶液となし得ざりしが故に、皮下注射による毒性を測定し得ざりき。檢體(2)は水溶性注射液としてのみ使用するものなるを以て経口的投與による毒性は測定せず。

成績は第 1 表の如し。

乳劑経口投與法に於て最も毒性尠きは檢體(7) Sulfanilylsulfanilamid- CH_3 , (8) Sulfanilylsulfanilamid-(CH_3)₂, (9) Sulfanilamidpyridin の 3 種にして、マウスに 200mg を投與するも斃死する事なし。200mg 以上を投與せんと試みたるも、40% 以上の乳劑は濃厚に過ぎ且粉末の沈降速にして正確なる量の投與は不可能なるを以て、上記 3 種の致死量測定は斷念せり。檢體(3) Sulfaminum, (5) Sulfanilylsulfanilamid, (6) Di-4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfoharnstoff の 3 種の致死量は 200mg, (4) Acetylaminobenzolsulfonamid は 100mg, (1) Sulfamidchrysoidin は 20mg にして経口投與による毒性最も強し。以上の経口投與の成績による時は、檢體(7), (8), (9) の毒性は極めて微弱なるが如く、従來 Sulfamin よりも毒性尠しとせる報告は何れもかゝる経口投與による成績を述べたるものなり。しかし、該化合物は難溶性なるを以て、消化管に於ける吸収率の良否を考慮して毒性を検討するの要あり。こゝに於て、溶液皮下注射による毒性を見るに、檢體(8) Sulfanilylsulfanilamid-(CH_3)₂, (9) Sulfanilamidpyridin は毒性最強く致死量 20mg, Sulfanilylsulfanilamid 及 (7) Sulfanilylsulfanilamid- CH_3 は 50mg なり。即経口投與に於て毒性尠しと見られたる檢體(7), (8), (9) の 3 種は吸収不良なるが爲見かけの毒性が尠きものにして、吸収せられたる量を以て比較せば、爾餘の製劑に比し毒性かへつて強しと解釋すべきものなりと思考す。

皮下注射に於て、毒性最尠きものは檢體(6) Di-4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsu-

第 1 表 致死量及耐量

檢 體	經 口 投 與		皮 下 注 射	
	致 死 量 mg	耐 量 mg	致 死 量 mg	耐 量 mg
1. $\text{NH}_2\text{SO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{N}=\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_5\cdot(\text{NH}_2)_2\cdot\text{HCl}$	20	10		
2. $\text{NH}_2\text{SO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{N}=\text{N}\cdot\text{C}_{10}\text{H}_7\cdot\text{OH}\cdot\text{NHCOCH}_3\cdot(\text{SO}_3\text{K})_2$			100	50
3. $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}_2$	200	100	100	50
4. $\text{CH}_3\text{CONH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}_2$	100	50	50	20
5. $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}_2$	200	100	50	20
6. $\begin{matrix} \text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH} \\ \text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH} \end{matrix} \begin{matrix} \text{CO} \\ \text{CO} \end{matrix}$	200	100	200	100
7. $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{CH}_3$	>200		50	20
8. $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	>200		20	10
9. $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$	>200		20	10

註 1. 投與は 1 回とす。 2. 量は mg pro Maus を意味す。 3. 投與量は 10, 20, 50, 100, 200mg の間隔による。

Ifoharnstoff にして、致死量 200 mg なる事實は興味ある點にして、その母體たる檢體 (5) Sulfanilylsulfanilamid の致死量 50 mg なるに對比して考ふるに、毒性の低下は恐らく尿素化合體となりたるが爲ならんと想像せらる。

次に、經口投與と皮下注射とによる致死量及耐量を比較するに、兩者の間に顯著なる懸隔を示すは、檢體 (7), (8), (9) の 3 種と之に次いで檢體 (5) にして、此等の化合體は消化管よりの吸収不良なるが爲にかゝる成績を示せるものと思ふ。勿論、經口投與と非經口投與とにより生體內に於ける變化並作用を異にする事あるを以て、かゝる點を考慮するの要あるも、之に關する問題は茲に觸れず。

檢體 (6) は上記化合體と反對に、兩法による致死量同一にして、經口投與の際の吸収頗る可良なるを思はしむ。

尙、*p*-Acetylamino benzolsulfonamid の毒性が母體たる *p*-Aminobenzolsulfonamid よりも強き事實は、既に Marshall が指摘せる處なるも、 $-\text{NH}_2$ を Acetylieren すれば毒性減弱すと云ふ一般原則に適合せざる一例と云ふべし。

次に、余等の成績を文獻記載のものと比較せん。比較の便宜上余等の投與量 mg pro Maus (平均體重 17g) を g pro kg に換算せり。

檢體 (1) Sulfamidochrysoidin 鹽酸鹽の耐量 (マウス經口) 0.6g pro kg は Domagk の 0.5g pro kg と、檢體 (2) の耐量 (マウス皮下注射) 3g pro kg は Domagk の 4g pro kg と略々一致す。Sulfaminum の經口投與の致死量 12g pro kg は Buttle, Gray and Stephenson 及び Marshall, Cutting and Emerson の 10g pro kg と概ね一致するものと見るべし。p-Acetylamino benzolsulfonamid の經口致死量 6g pro kg は Marshall, Cutting and Emerson の成績と一致す。

Sulfanilylsulfanilamid 及其 methyl-誘導體に就ては、經口投與法によつては致死量を決定し得ずと云ふ點に諸家の報告は略々一致し、従つて信據すべき數字なし。

Sulfanilamidpyridin (檢體 9) に就ては、Whitby はマウス經口致死量 (L. D. 50) を 16.6g pro kg と記載しおるを以て、余の成績 12g pro kg が致死量以下なる事は當然と云ふべし。

尙 Sulfanilamidpyridin は經口投與に於ては毒性尠きも之を水溶性 Na 鹽として注射し血中濃度によりて比較せば Sulfanilamid よりも毒性強しと云ふ Marshall, Bratton and Litchfield の報告は、余等の上述の成績と一致するものなり。

次に、化合物の中毒症狀に就きて簡單なる記載を試むべし。

1. 4'-Sulfamido-2,4-diaminoazobenzol-HCl: アルカリ性溶液 100mg を皮下に注射すれば (注射局所に析出するもの多量), 30 分後には興奮不安の狀を示し、つゞけば飛躍す。60 分後には後肢の不全痲痺を示し、やがて 3 時間後には沈靜期に入つて横臥し頻死の狀を示す。乳劑 50mg を經口的に投與すれば、興奮状態は認められず 50 分後に後肢痲痺による歩行失調を示し、2~3 時後には全身の痲痺を來たし數時間内に斃死す。

20mg 經口投與は致死量なるも歩行失調を示すものは約半數, 10mg にては中毒症狀を示さず且全試獸生存す。

2. 4'-Sulfamidophenyl-1',2'-azo-7-acetylamino-1-oxynaphthalin-3, 6-disulfonsäure の K 鹽: アルカリ性溶液 200mg (致死量) を注射するに、2 時間後に試獸の約半數に、興奮状態と運動失調とを認めるにすぎざるも 20 時後には全部斃死す。100mg (致死量) 注射に於ては格別の症狀を認めざるも、過半數は 2~3 日以内に斃死す。

3. p-Aminobenzolsulfonamid:

大量 (100~200mg) を投與 (經口並皮下) せる場合には興奮期を示さず、 $\frac{1}{2}$ ~ $1\frac{1}{2}$ 時後に

- はマウスは單に蹲居するのみ、之をつまれば失調性歩行をなす。やがて痲痺期に入りて横臥し呼吸促迫を示し、次いで呼吸緩慢になり、數時間内に斃死するか、或は漸次恢復するに至る。經口 50mg, 溶液皮下 25mg の如き中等量を與へたる場合には、40~90 分後に發症、著しき興奮狀を示し、後肢は硬直し、後肢を開いて立上り、或は右に倒れ左に轉びつゝ絶えず運動す。之をつまれば飛躍するものあり。かゝる興奮狀態にある事 3~4 時間にして沈靜期に入りて横臥し呼吸頻速なり。遂に斃死するものあるも大多數は 20 時間以内に恢復す。經口投與 25mg, 溶液注射 10mg にては大多數は發症せず、症狀を呈するものも輕症にして數時間内に平常に復す。
4. *p*-Acetylaminobenzolsulfonamid: 經口投與にては致死量 100mg を與ふるも遂に症狀を示さず、翌日異常なきも 2 日後には斃死す。溶液として 100mg 注射するも、興奮、痲痺症狀、運動失調等を示さず、2~3 時後には元氣なく蹲り、つまれば靜に歩行して四肢の痲痺を認めず、5~20 時の間に斃死す。
- NH₂ を Acetylieren せる事によりて、致死的毒性は增強するも、興奮、痲痺等の發症性は消失するものと云ふべし。
5. 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfonamid: 經口的致死量 200mg を投與するに、數時間中には異常なく元氣良好なるも、2 日~7 日の間に大多數斃死す。溶液致死量 100mg を注射するに、興奮期を認めずして 1 $\frac{1}{2}$ 時後には四肢痲痺狀となりて靜臥し 2~3 時間中に死す。
6. Di-4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfonamid: 經口的に 200mg を投與するに 20~30 分後にはマウスは靜臥し、時々運動するも四肢の痲痺と運動失調あり、呼吸促迫、2~6 時間中に斃死す。100mg~50mg を投與するに 30~60 分後には、興奮狀態に入り Sulfanilamid と同様の症狀を示し、遂いで痲痺期に入りて横臥す、6~7 時間後には大多數恢復す、20mg 投與にては症狀發呈せず。
- 皮下注射に於ても同様なり。本劑による中毒症狀は Sulfanilamid と同様なるも、吸收良好なる爲か症狀の發現速かにして且症狀の消褪恢復も亦速なり。
- 7 及 8. 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfonmonomethylamid, —dimethylamid: 經口的には 200mg を投與するも何等の症狀を呈せず。溶液 50~100mg を注射するに、1 時間後には元氣なく蹲居し、突けば失調性歩行をなす、やがて横臥し、數時間内に斃死す。興奮、痲痺を認めず。
9. 2-(*p*-Aminobenzolsulfonamid) pyridin: 100~200mg を經口的に投與するも症狀を呈

せず。然るに溶液 20mg 以上を注射すれば、20~40 分後に先づ首、4 肢等の局所的な痙攣も示し、時に興奮跳躍するものあり、次いで激烈なる全身性播弱現はれ、10~20 分間に於て播弱漸次緩除となりマウスは斃死す。本劑は特に痙攣毒と云ふべきものなり。10mg 注射マウスは、時に軽度の痙攣を示すものもあるも、暫時にして消失し試獸は生存す。

第 2 章 連鎖状球菌感染に對する效果の測定

實驗方法

- イ. 菌株 丹毒患者の病竈より分離せる *Streptococcus haemolyticus* にして、其マウスに對する毒力は、血清加葡萄糖ブイヨン 18 時間培養の 100 萬倍稀釋（稀釋は普通ブイヨンによる）0.2cc 腹腔内注射を最小致死量とするものなり。
- ロ. マウス 雄、體重 16~18g、生後 $2\frac{1}{2}$ ~ $3\frac{1}{2}$ 月のものを選用し、5~20 匹主として 10 匹を以て一群とせり。
- ハ. 接種菌量 血清加葡萄糖ブイヨン 18 時間培養の千倍稀釋 0.2cc 即ち 1,000 致死量 (M. L. D.) をマウスの腹腔内に注射せり。培養液の稀釋は普通ブイヨンを以て行ふ。
- ニ. 藥劑の投與 接種後 1 時間を経たる後、第 1 回の徑口投與又は皮下注射を行ひ、爾後第 1 回と同量を毎日 1 回 4 日間、總計 5 回の投與を行ふ。徑口投與には 15% 局方アラビアゴム液を以て乳劑となしたるものを、皮下注射には毒性測定の際に用ひたると同様にして溶液となしたるものを使用せり。
- ホ. 判定 経過を 2 週間に亘りて觀察せり。其間に斃死せるマウスは、常に心血及腹腔液の濃厚塗抹標本をつくりて鏡檢し、敗血症にて斃れたるものなりや否やを確認せり。最大耐量に近き量を投與せる場合には、感染は治癒するも毒性によりて斃れるものあるを以てなり。而してかゝるものは感染治癒の結果觀察期間中生存せるものと見做して算定したる數字を併記する事とせり。
- 有效の程度を標示するに、所定日數間耐過生存せる匹數と全試獸數との比を以て現はす方式と、全試獸の生存日數の平均値を以て現はす方式とあるも、前者による時は、觀察期間の中途に於て斃死するマウスの生存日數（生存期間の延長と云ふ有効性の尺度）が表示され得ざるを以て、平均生存日數を算出する方が一層正確なりと思ふ。余等は 2 週間觀察せるも、記載の便宜上 10 日間の成績に據り、試獸 1 匹の平均生存日數を算出せり。此際の最大値（全試獸が 10 日間生存せる場合）は 10 となる。而して平均生存日數 7 日（小數點下 4 捨 5 入）以上の場合を有效量とし、其最小量を以て最小治癒量 (Dosis cura-

tiva minima) となす。最小治癒量の小なるもの程效果は大なりとする見方を以て、各檢體の效力を比較せんとするものなり。

實驗成績

乳劑經口投與の成績は第 2 表、溶液皮下注射の成績は第 3 表に掲示せり。

乳劑經口投與による效力は檢體 (9) Sulfanilamidpyridin (最小治癒量 0.1mg) が最も強く、檢體 (1) Sulfamidchrysoidin, 檢體 (3) Sulfaminum, 檢體 (8) Sulfanilylsulfanilamid-(CH₃)₂ (最小治癒量各々 0.5mg) の 3 種が同様に於て次位にあり、檢體 (5) Sulfanilylsulfanilamid, 檢體 (6) Di-4-(4'-Aminobenzolsulfonamid)benzolsulfoharnstoff, 檢體 (7) Sulfanilylsulfanilamid-CH₃ の 3 種 (最小治癒量各々 2.0mg) が同様に於て之に次ぎ、檢體 (4) p-Acetylamin-

第 2 表 乳劑經口投與による效果

檢 體	投 與 量 (mg)								最 小 治 癒 量 (mg)
	10	5	2	1	0.5	0.2	0.1	0.5	
1. NH ₂ SO ₂ ·C ₆ H ₄ ·N=N·C ₆ H ₄ ·(NH ₂) ₂ ·HCl	5.2 (10)	7.8 (9.9)	6.3 (8.8)	8.4	7.9	1.6			0.5
3. NH ₂ ·C ₆ H ₄ ·SO ₂ NH ₂	10	8.0	7.6	7.3	<u>6.6</u>	1.7			0.5
4. CH ₃ CONH·C ₆ H ₄ ·SO ₂ NH ₂	6.7	3.9							10.0
5. NH ₂ ·C ₆ H ₄ ·SO ₂ NH·C ₆ H ₄ ·SO ₂ NH ₂	9.4	8.9	<u>7.9</u>	5.9					2.0
6. NH ₂ ·C ₆ H ₄ ·SO ₂ NH·C ₆ H ₄ ·SO ₂ NH } CO	10	8.4	<u>6.7</u>	4.7					2.0
7. NH ₂ ·C ₆ H ₄ ·SO ₂ NH·C ₆ H ₄ ·SO ₂ NH·CH ₃	9.2	8.6	<u>7.0</u>	4.0					2.0
8. NH ₂ ·C ₆ H ₄ ·SO ₂ NH·C ₆ H ₄ ·SO ₂ N(CH ₃) ₂	9.6	9.9	9.0	8.2	<u>7.0</u>	1.4			0.5
9. NH ₂ ·C ₆ H ₄ ·SO ₂ NH·C ₆ H ₄ N			9.0	9.3	<u>9.1</u>	8.2	<u>7.5</u>	2.3	0.1
對 照 (無 處 置)									1.2

註. 1. 表中の數字はマウスの平均生存日數を示す。最大値は 10。

2. 檢體 (1) の列に於ける () 内の數字は、藥物中毒によりて斃死したるマウスを感染治癒と認め 10 日生存と見做して算定したる場合の數字なり。

obenzolsulfonamid (最小治癒量 10mg) は最劣弱なり。

溶液皮下注射による效果を見るに、何れの化合物に於ても、經口投與による效果に劣る事を認む (第 4 表參照)。しかも、皮下注射による效果の減弱度は、化合物によりて相違し、檢體 5~8 の Sulfanilylsulfanilamid 系化合物に於ては減弱度著明ならざるも、檢體 (3) Sulfaminum は 1/10 檢體 (9) Sulfanilamidpyridin に於ては 1/50 と云ふ顯著なる減弱度を認む。かくの如き理由により、皮下注射の成績に於ては、經口投與の際と效果の順位を異にし、檢體 (8) Sulfanilylsulfanilamid-(CH₃)₂ (最小治癒量 1mg) が效果最も強く、檢體 (3)

第3表 溶液皮下注射による効果

検 體	投 與 量 (mg)					最小治癒量 (mg)
	10	5	2	1	0.5	
1. $\text{NH}_2\text{SO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{N}=\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot(\text{NH}_2)_2\cdot\text{HCl}$	2.2	4.2	3.5	3.0		
2. $\text{NH}_2\text{SO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{N}=\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{OH}\cdot\text{NHCOCH}_3\cdot(\text{SO}_3\text{Na})_2$	<u>8.4</u>	5.6	4.6	1.6		10
3. $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}_2$	8.6	<u>8.4</u>	6.4	5.8	3.6	5
4. $\text{CH}_3\text{CONH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}_2$	2.8	2.2				
5. $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}$	8.4	<u>6.9</u>	6.3	3.1		5
6. $\begin{matrix} \text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH} \\ \text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH} \end{matrix} \left. \begin{matrix} \\ \\ \end{matrix} \right\} \text{CO}$	10	5.2	4.2	3.0		10
7. $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{CH}_3$	7.2	<u>6.6</u>	2.4			5
8. $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{N}\cdot(\text{CH}_3)_2$	9.8	10	9.9	<u>8.1</u>	3.4	1
9. $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$		<u>9.8</u>	4.6	4.6	3.4	5
對 照 (無 處 置)						1.2

第4表 耐量と最小有効量

検 體	耐 量 (mg pro Maus)		最小治癒量 (mg pro Maus)	
	經 口 (乳劑)	皮 下 (溶液)	經 口 (乳劑)	皮 下 (溶液)
1. $\text{NH}_2\text{SO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{N}=\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot(\text{NH}_2)_2\cdot\text{HCl}$	10		0.5	
2. $\text{NH}_2\text{SO}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{N}=\text{N}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{OH}\cdot\text{NHCOCH}_3\cdot(\text{SO}_3\text{Na})_2$		50		10
3. $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}_2$	100	50	0.5	5
4. $\text{CH}_3\text{CONH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}_2$	50	20	10.0	/
5. $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}$	100	20	2.0	5
6. $\begin{matrix} \text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH} \\ \text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH} \end{matrix} \left. \begin{matrix} \\ \\ \end{matrix} \right\} \text{CO}$	100	100	2.0	10
7. $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{CH}_3$	>200	20	2.0	5
8. $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{N}\cdot(\text{CH}_3)_2$	>200	10	0.5	1
9. $\text{NH}_2\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{NH}\cdot\text{C}_6\text{H}_4\text{N}$	>200	10	0.1	5

註 1. 空欄は試験せざりしもの

2. /印は殆ど効果を認めざりしもの

Sulfaminum, 檢體 (5) Sulfanilylsulfanilamid, 檢體 (7) Sulfanilylsulfanilamid- CH_3 及檢體 (9) Sulfanilamidpyridinの4種 (最小治癒量 5 mg) が之に次ぎ, 檢體 (6) Di-4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfoharnstoff の効果は更に若干劣るものなり. 檢體 4 *p*-Acetylaminobenzolsulfonamid は最大耐量を注射するも殆ど其効果を認め得ざりき.

血液内に移行する量は溶液注射の方が, 經口投與よりも多き筈なるに拘らず, 効果は經口

投與に劣る事實は、經口投與に於ては少量なるも持続的に移行し藥劑が長時間體液中に存続するに反し、溶液注射に於ては多量に移行するも速に排泄されて體液中の存続時間が短かきが爲に上記の如き結果を招來するに非ざるか。又經口投與に於て微量にて有效なりしに、溶液注射にては極て多量を要する Sulfanilamidpyridin の如きは、經口及皮下注射の最小治療量に大差なき Sulfanilylsulfanilamid 系化合物に比し、體液中よりの排泄消失の速かなるに依るものならんか。かくの如き事實は、臨床的立場より一層の闡明を要すべきを示唆するものなり。

第 3 章 考 察

以上得たる實驗成績に關し既往の報告に徴し若干の考察を試みんとす。

Rosenthal (1937) 及 Domagk (1937) は Sulfanilylsulfanilamid は、經口投與法によりて、Sulfaminum (Sulfanilamid) よりも毒性尠く效果は同様なりと報告したるも、余等の成績によれば之を否定せざるを得ず。毒性に就きて見るに、經口投與に於ては Rosenthal 及 Domagk の報告に一致するも、そは吸収不良なるが爲にして、溶液となして注射すれば即吸收量によりて比較すれば Sulfanilamid の方毒性尠し。次に效果に就て見るに、經口投與によりて之を精細に驗すれば Sulfanilamid の方優秀にして、溶液皮下注射によれば略々同等なり。

Sulfanilylsulfanilamid の2分子を $-CO-$ を以て連結せる Di-4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfoharnstoff の效果も又同様 Sulfanilamid に劣るものなり。但し毒性は尿素結合體となしたる爲か Sulfanilamid よりも毒性減弱せる感あり。かくの如く Sulfonamid 基の數が増加する事は、決して效果の増強を贏らさず寧ろ減弱を來たすものなり。

又 Sulfanilylsulfanilamid に $-CH_3$ を導入する事に就きて見るに、 $-CH_3$ 1個を導入した檢體(7)は母體化合物と效果も毒性も同様なり、然るに $-CH_3$ 2個を導入すれば毒性も若干増加するも效果は數倍に増強せらるゝものなり。之は注目すべき事象なりと信ず。而して本物質が溶液として9種の檢體中最有效なる事は治療的應用上の價値を示唆するものなり。

p-Aminobenzolsulfonamid の $-NH_2$ を Acetylieren せる *p*-Acetylaminobenzolsulfonamid は效果前者に劣る事實は Tréfouel (1937) のの既に指摘せる處なるも、余等の實驗に於きても約 1/20 に減弱する事を知りたり。而して毒性も亦母化合物に比し若干強きを以て、治療上に應用するの價値なきものと云ふべし。

Sulfanilamidpyridin に關し、Whitby (1938) は連鎖狀球菌感染に對する效果及毒性を經口投與

法によりて Sulfanilamid と比較し、本化合物は毒性は Sulfanilamid よりも尠く、効果は之に優ると報告せり。

Sulfanilamidpyridin を経口的に投與する時 Sulfanilamid よりも毒性尠きは余等の成績も一致する處なるも、溶液皮下注射によりて比較すれば Sulfanilamidpyridin の方毒性一層強きものなり。而して効果に於ては、Whitby の報告記載の兩化合物の最小治癒量によりて比較すれば Sulfanilamidpyridin は Sulfanilamid の約 5 倍の強さを示す、余等の成績も亦前記の如く 5 倍の強さを示し Whitby の報告に一致するものなり。但し溶液皮下注射に於ける効果は兩者略々同様なり。

結 論

1. Sulfonamid 誘導體 9 種に就きて、其毒性並連鎖状球菌感染に對する効果を比較検討せり。
2. 毒性の試験は、從來廣く試みられたる乳劑經口投與法の他に、鹽酸鹽又は Na 鹽水溶液となせるものの皮下注射法を用ひ、以て藥劑の吸収が完全に行はれたる場合の毒性を比較せんと試みたり。其結果、從來經口投與によつて Sulfanilamid よりも毒性尠しと報告されたる Sulfanilylsulfanilamid 系化合物及 Sulfanilamidpyridin の如きは、溶液皮下注射によれば Sulfanilamid よりも毒性強き事を明にし得たり。
3. 連鎖感染に對する効果を、乳劑經口投與法と溶液皮下注射法とによりて検討比較せり。
4. 最小治癒量を以て比較し、何れの誘導體も乳劑經口投與による方が、溶液皮下注射によるよりも一層有效なる事と、各誘導體の効果強弱の順位が經口投與と皮下注射とによりて異なる事を知れり。

附記 檢體 1, 2, 3 及 8 の 4 種は製藥部板井技師の合成になるものなり。檢體の分與に對し謝意を表す。

文 獻

- G. Domagk: *Angewandte Chemie* Jg. **48**, 657, 1935
Klin. Wschr. Jg. **16**, 1412, 1937
- Buttle, Gray and Stephenson: *Lancet* **I**, 1286, 1933
- Marshall, Cutting and Emerson: *J. amer. Med. Assoc.* **110**, 252, 1933
- Marshall, Bratton and Litchfield: *Science* **88**, 597, 1938
- Rosenthal: *Pub. Health Rep.* **52**, 48, 1937
- Tréfouel: *Ann. de l'inst. Past.* **58**, 30, 1937
- H. Taeger: *Sammlung von Vergiftungsfällen* Bd. **9**, Lf. **5**, 49, 1933
- L. Whitby: *Lancet* **I**, 1210, 1933

p-Aminobenzolsulfonamid 及 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfodimethylamid のアセチル誘導體並 *p*-Aminobenzolsulfonamid のメタンスルホン酸誘導體に就て

(實驗的化學療法研究 第 2 報)

技師 秋 葉 朝 一 郎

囑託 風 間 美 佐 雄

第 1 章 アセチル誘導體

p-Aminobenzolsulfonamid, 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfodimethylamid, 4, 4'-Diaminodiphenylsulfon, 2-(*p*-Aminobenzolsulfonamid)pyridin 等の化合物は、生体内に於て $-NH_2$ の Acetylierung を受くるものなり。血液中にありては、アセチル體は少量 (10~20%) にして游離體大部分なるも、尿中に排泄されるものに於てはアセチル體大部分なるは諸家の報告の一致する處なり。

生体内に於ける $-NH_2$ 基の Acetylierung の意義に關しては、一種の解毒作用なりと解釋さるゝものなり。従つて若しアセチル誘導體が母化合物と略々同等の効果を有するものとせば、体内變化の最終體たるアセチル誘導體を治療上に利用するは合理的なるものとす。しかれども、従來の報告に徴すれば、毒性減弱と共に効果も亦減退しアセチル誘導體は無効なりとするもの多し。只、此例外としてアセチル誘導體が治療上に使用されつつあるものに 4,4'-Diacetylamino-diphenylsulfon あり。Diaminodiphenylsulfon は效果顯著なるも毒性強きに對し、其アセチル體は毒性著く減弱するも効果は比較的輕度の減弱を來たすに過ぎざるを以て、*p*-Aminobenzolsulfonamid よりも優秀なりとせられ、佛國に於て Rodilon なる名稱を以て治療界に提供せられたり。

余等も亦 $-NH_2$ 基の Acetylierung の影響を検すべく、*p*-Aminobenzolsulfonamid, *p*-Aminobenzolsulfoacetylamid, 及 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfodimethylamid のアセチル誘導體 3 種につき其毒性和連鎖狀球菌感染に對する効果とを試験せり。試験に供せるは對照 (母化合物) と共に次の 5 種なり。

1. *p*-Aminobenzolsulfonamid
2. *p*-Acetylaminobenzolsulfonamid
3. *p*-Acetylaminobenzolsulfoacetylamid-Na
4. 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfodimethylamid
5. 4-(4'-Acetylaminobenzolsulfonamid) benzolsulfodimethylamid-Na

検体の毒性及効果の測定は、溶液をつくり、皮下注射の方法に據れり。

實 験 方 法

(1) 溶液の調製

- イ. *p*-Aminobenzolsulfonamid: 検体を 1-5% 鹽酸液の適量に溶解したる後 1% NaOH 液を滴下し、微温にて溶存する最低の酸度約 pH 2 の溶液を使用せり。
- ロ. *p*-Acetylaminobenzolsulfonamid: 検体を 5% NaOH 液の適量に溶解し、微温にて溶存する最低のアルカリ度約 pH 11 の溶液を使用せり。
- ハ. *p*-Acetylaminobenzolsulfoacetylamid-Na: 本品は水溶性にして其 10~20% 溶液は pH 約 7.8 なり。
- ニ. 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid) benzolsulfodimethylamid: 検体を 5% NaOH 液の適量に溶解したる後、N-N/10 HCl 液を滴下し、検体の溶存する最低のアルカリ度約 pH 10 の溶液を使用せり。
- ホ. 4-(4'-Acetylaminobenzolsulfonamid) benzolsulfodimethylamid-Na: 水溶性にして其 1% 溶液は pH 10.1 なり。

(2) 致死量 (Dosis letalis minima) 及耐量 (Dosis tolerata maxima)

の測定

雄マウス (體重 16~18g, 生後 $2\frac{1}{2}$ ~ $3\frac{1}{2}$ 月) 6 匹を 1 群とし溶液所定量を頸背部皮下に 1 回注射し、爾後 10 日間観察せり。試獣の 2/3 以上斃死せる最小量を致死量とし 2/3 以上生存せる最大量を耐量とす。

(3) 最小治癒量 (Dosis curativa minima) の測定

Streptococcus haemolyticus の血清加葡萄糖ブイヨン 18 時間培養の千倍稀釋 0.2cc (1,000 M. L. D) を雄マウス (體重 16~18g, 生後 $2\frac{1}{2}$ ~ $3\frac{1}{2}$ 月) の腹腔内に接種し、1 時間を経たる後検體溶液の所定量を頸部皮下に注射す。爾後第 1 回と同一量を毎日 1 回 4 日間、總計 5 回の注射を行ふ。観察は 10 日間とし、その間に斃死したるマウスは毎常心血及

腹腔液の塗抹標本をつくりて鏡檢し、敗血症死なるや否やを確めたり。試獸は 5~10 匹を以て 1 群とし、試獸の平均生存日數を算出し (1 群の全試獸が 10 日間生存せる時は最大値にして 10)、7 以上 (小數點下 4 捨 5 入) を以て治癒量とし其最小量を最小治癒量とす。

實 驗 成 績

I. 毒 性

第 1 表 Acetyl-誘導體の毒性 (溶液皮下注射)

檢 體	皮下注射量 (mg pro Maus)					致死量 (mg)	耐 量 (mg)
	200	100	50	20	10		
1. $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH}_2$		1/6	2/6	2/6	0/6	100	50
2. $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH}_2$		6/6	6/6	2/6	0/0	50	20
3. $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH} \cdot \text{COCH}_3 \cdot \text{Na}$	6/6	0/6	0/6			200	100
4. $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{N} \cdot (\text{CH}_3)_2$		6/6	6/6	4/6	0/6	20	10
5. $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{N} \cdot (\text{CH}_3)_2 \cdot \text{Na}$	6/6	4/6	0/6	0/6	0/6	100	50

註：分子は斃死マウス數、分母は試獸數を示す。

p-Acetylamino benzolsulfonamid が *p*-Aminobenzolsulfonamid (Sulfanilamid) よりも毒性強き事は、Marshall, Cutting, Emerson (1938) が經口投與試験に於て指摘せる處にして、余等の經口投與成績も亦之に一致す (第 1 報記載)、而して溶液皮下注射に於ても亦 *p*-Acetylamino benzolsulfonamid の方若干毒性強きは上表の如し。此事實は $-\text{NH}_2$ の Acetylierung が解毒的意義を有するとなす見解に反對するものなれども、これは例外と見るべきものなり。

次に、*p*-Aminobenzolsulfoacetylamid が *p*-Aminobenzolsulfonamid よりも溶解度良好にして且毒性弱き事は Dohrn u. Diedrich, Von Kennel u. Korth 等の報告せる處なり。余等は本物質を入手する事を得ざりしも、之を更にアセチル化せる *p*-Acetylamino benzolsulfoacetylamid-Na に就て檢するに、*p*-Aminobenzolsulfonamid よりも毒性減弱せるを認めたり。更に、4-(4'-Acetylamino benzolsulfonamid) benzolsulfodimethylamid-Na とその母化合物との毒性を比較するに、Acetyl 體の毒性は遂に減弱し母體の約 1/5 に當る結果を示せり。

II. 連鎖状球菌感染に對する效果

アセチル誘導體の效果は、母化合物よりも遂に減弱し、無効なるには非ざるも到底使用の價値なきものと云ふべし。(第 2 表参照)

第 2 表 Acetyl-誘導體の効果 (溶液皮下注射)

検 體	皮下注射量 (mg pro Maus)						最 小 治 癒 量 (mg)
	20	10	5	2	1	0.5	
1. $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH}_2$		8.6	8.4	6.4	5.8	3.6	5
2. $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH}_2$		2.8	2.2				<10
3. $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH} \cdot \text{COCH}_3 \cdot \text{Na}$	2.0	1.8	1.6				<20
4. $\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{N} \cdot (\text{CH}_3)_2$		9.8	10	9.9	8.1	3.4	1
5. $\text{CH}_3\text{CO} \cdot \text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{N} \cdot (\text{CH}_3)_2$ -Na	5.2	3.2	3.2	1.6			<20
6. 對 照 (無 處 置)				1.2			

註. 数字は平均生存日数を示す (Max. 10).

第 2 章 メタンサルホン酸-誘導體

p-Aminobezolsulfonamid の誘導體にして水溶性なると共に効果母體に劣らざるものを得んとする研究は 1937 年來各國に於て廣く試みられつゝある處なり. 而して現在水溶性誘導體として市販化されたるものに, Dinatriumsalz der 4'-Sulfamidophenyl-1',2-azo-7-acetyl-amino-1-oxynaphthalin-3,6-disulfonsäure と Dinatriumsalz der *p*-(γ -Phenylpropylamino) benzolsulfonamid- α , γ -disulfonsäure の 2 種あるにすぎず.

次に, 實驗的報告としては, Sodium formaldehyde sulfoxylate を $-\text{NH}_2$ に結合したる Sodium sulfanilamide formoldehyde sulfoxylate が水溶性なるも効果は微弱なりとする Rosenthal (1937) 等の報告あり.

余等は Sulfanilamid の $-\text{NH}_2$ に Methansulfonsäure-Na を結合して水溶性となりたるものに就て, 其毒性及効果を試験したるものなり. 實驗法は第 1 章に同じ.

検體 1. *p*-Sulfonamidbenzolaminomethansulfonsäure-Na

2. *p*-Sulfonamidbenzolaminodimethansulfonsäure-Na

検體 1 は冷水にては 7~8% 迄溶解し微溫水を用ふれば 20% の溶液となす事を得.

検體 2 は更に可溶性にして冷時 20% の溶液となす事を得.

實 驗 成 績

I. 毒 性

Methansulfonsäure-Na を結合する事により Sulfanilamid の毒性は明に減弱せり. 且中毒症狀に於ても Sulfanilamid に見る如き興奮, 痙攣等の症狀を認めず.

第 3 表 メタンスルホン酸誘導體の毒性 (溶液皮下注射)

皮下注射量 (mg pro Maus)	200	100	50	20	致死量 (mg)	耐量 (mg)
檢 體						
$\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH}_2$		6/6	2/6	2/6	100	50
$\text{NH}_2\text{SO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$	6/6	1/6	0/6	0/6	200	100
$\text{NH}_2\text{SO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} \cdot (\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_2$	6/6	2/6	0/6	0/6	200	100

註： 分子は斃死マウス数を分母は試験数を示す。

II. 連鎖状球菌感染に対する効果

Methansulfonsäure-Na を $-\text{NH}_2$ に結合する事により Sulfanilamid の効果は著減するものにして、 $-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$ 1 個なる場合には尚若干の効果を認むるも 2 個結合せるものは殆ど無効なり。(第 4 表)

第 4 表 メタンスルホン酸誘導體の効果 (溶液皮下注射)

皮下注射量 mg pro Maus	20	10	5	2	1	0.5	最小治癒量 (mg)
檢 體							
$\text{NH}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{SO}_2\text{NH}_2$		8.6	8.4	6.4	5.8	3.6	2~5
$\text{NH}_2\text{SO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{NH} \cdot \text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$	6.6	2.0	2.0	1.6			20
$\text{NH}_2\text{SO}_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_4 \cdot \text{N} \cdot (\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na})_2$	2.8	1.2					<20
對 照 (無 處 置)			1.2				

註： 数字はマウスの平均生存日数を示す (Max. 10)

第 3 章 總 括

- p*-Aminobenzolsulfonamid のアセチル誘導體中 *p*-Acetylaminobenzolsulfonamid は母體よりも毒性増強し、*p*-Acetylaminobenzolsulfonacetylamid は母體よりも毒性微弱なり。4-(4'-Acetylaminobenzolsulfonamid) benzolsulfodimethylamid の毒性は母體よりも遙に弱し。即 $-\text{NH}_2$ の Acetylierung により毒性減退するは通例なるも必しも然らざるを知る。而して、Acetyl 體の連鎖状球菌感染に対する効果は、母化合物の 1/10 以下に著減するものなり。
- p*-Aminobenzolsulfonamid の $-\text{NH}_2$ に Methansulfonsäure-Na を結合すれば、水溶性となり其毒性は母化合物の約 1/2 となるも効果の減弱は一層著明にして 1/10 以下となる。

文 獻

- (1) Marshall, Cutting a. Emerson: J. Amer. Med. Assoc. 110, 252, 1938

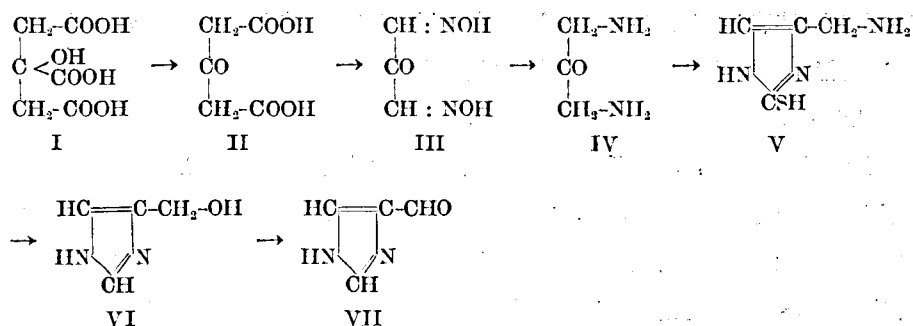
-
- (2) 秋葉・風間 : 衛生試験所彙報 同 號 47 頁 (昭 15)
(3) Dohrn u. Diedrich : Münch. Med. Wschr. **85**, 2017, 1938
(4) Von Kennel u. Korth : Münch. med. Wschr. **85**, 2018, 1938
(5) Rosenthal, Bauer a. Branham: Pub. Health Repts. **52**, 662, 1937

ヒスタミン製造試験成績 (其二)

技師 田 中 穰

技手 神 谷 正 夫

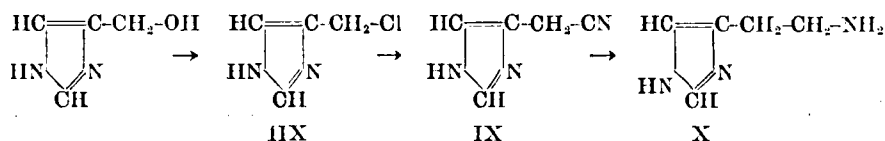
麥角の一有効成分たるヒスタミン Histamin に就ては其製造試験成績を既に一回報告せり (衛生試験所彙報第 38 號, 41 頁 [昭和六年]). 該報告に於てはクエン酸 (I) を出發原料となし, 先づ F. L. Pymann 氏¹⁾ に従ひてアセトンヂカルボン酸 Acetondicarbonsäure (II) を製し, 次で之をヂイソニトロゾアセトン Diisonitrosoacetone (III) に變じ, G. Kalischer 氏²⁾ により還元してヂアミノアセトン Diaminoacetone (IV) を製し, 次に Gabriel 氏³⁾ の法により之にロダンカリを作用せしめて得たるチオールアミノメチルグリオキサリン Thiolaminomethylglyoxalin (V) を硝酸と共に熱してオキシメチルグリオキサリン Oxymethylglyoxalin (VI) を得たり.



又一方 P. Girard 及 J. Parrod 兩氏⁴⁾ の方法を應用し, 果糖又は蜂蜜を水酸化銅及アンモニア水と共に酸素氣流中にて振盪する事によりてオキシメチルグリオキサリン Oxymethylglyoxalin を得, 此兩法によりて得たるオキシメチルグリオキサリンを硝酸を以て酸化しグリオキサリンホルムアルデヒド Glyoxalinformaldehyd (VII) を得たる事を報告せり. 而して此アルデヒドにニトロメタン Nitromethan を作用せしめ茲に得たるものを還元してグリオキサリルエチルアミン Glyoxalyläthylamin 即ヒスタミンを製せんとして種々試みたるも目的を達し得ず, 材料の関係上本試験を一時中止せり.

然るに近時ヒスタミンは産科藥以外に凍傷治療藥として盛に實用せらるる様に成りし爲, 之が調査の續行を命ぜられしにより, 今回は常法により前記オキシメチルグリオキサリンに塩化燐を作用せしめてクロルメチルグリオキサリン Chlormethylglyoxalin (IIX) となし,

次に之にシアンカリを作用せしめてシアンメチルグリオキサリン Cyanmethylglyoxalin (IX) となし最後に之を還元してヒスタミン (X) を得る方法を試みれば其成績を簡単に報告せんとす。



今回の試験中、クエン酸よりオキシメチルグリオキサリンに至る各階程の反応成績は大體前回試験の次と大差なきを以て之を省略せり。

先づオキシメチルグリオキサリン(塩酸塩の儘供用す)に適量の五塩化磷を添加反應せしめ、反應終結後クロロホルムを以て洗滌し更に之を純アルコールより再結晶すればクロルメチルグリオキサリン(塩酸塩)を無色針狀結晶として得、其熔融點 139~142° なり。

次にこのクロルメチルグリオキサリンを少量の純アルコールに溶解し、之に、適量のシアンカリを濃厚水溶液となしたるものを冷時添加作用せしめ然る後炭酸ソーダ溶液を加へて減壓蒸發し、醋酸エチルを以て抽出し、溶媒を溜去すればシアンメチルグリオキサリンを無色針狀結晶として得、其熔融點 138~140° なり。

最後の還元階程は之を種々の還元劑を以て試みたるが結局ナトリウムとアルコールとを以てする方法最も適當なるものの如し。即還元後成結體をアミルアルコールを以て抽出しピクリン酸塩として收得す、其熔融點約 239° (分解) なり。又常法によりて塩酸塩となしたるものは熔融點 235~240° (分解) にして文獻の記載に一致せり。

實 驗 之 部

クロルメチルグリオキサリン

オキシメチルグリオキサリン(塩酸塩) 2g を常溫に於て、3.6g の五塩化磷中に少量宛添加すれば徐々に油狀化しつつ反應す。全量添加後水浴にて少しく加溫し反應を完結せしむ。冷後クロロホルムを以て充分洗滌し、クロロホルムに不溶の分を更に純アルコールより再結晶すれば無色針狀の結晶 1.2g を得。其熔融點 139~142° なり。

シアンメチルグリオキサリン

クロルメチルグリオキサリン(塩酸塩) 1g を純アルコール 5cc に溶解し之に、シアンカリ 3g を水 3cc に溶解したるものを 0° に於て徐々に添加す。反應後 10% 炭酸ソーダ溶液

6cc を加へ減壓にて蒸發乾燥しその残渣を 20cc の醋酸エチルを以て3回抽出し、全抽出液を合し乾燥後濃縮し放冷すれば無色針狀結晶を析出す。收得量 0.2g 熔融點 138~140° なり。

グリオキサリルエチルアミン

シアンメチルグリオキサリン 0.2g を純アルコール 10cc に溶解し、之に金屬ナトリウム 0.3g を投入し、30 分間水浴上加温したる後水 50cc を加へ減壓にてアルコールを溜去し、アミルアルコールを以て抽出し、このアミルアルコール溶液を塩酸と振盪して塩基を塩酸に移行せしめ、塩酸溶液を濃縮後炭酸ソーダにて中和し、ピクリン酸飽和溶液を加へ塩基をピクリン酸塩として沈澱せしむ。收得量 0.15g。

本品を塩酸にて分解し塩酸塩となしたるものは熔融點 235~240° (分解) にして文獻の記載に一致す。

文 獻

- (1) F. L. Pymann: Soc. 99, 668 (1911).
- (2) G. Kalischer: B. 28, 1519.
- (3) Gabriel: B. 26, 2197; B. 27, 1037; B. 28, 2036.
- (4) P. Girard et J. Parrod: C. r. 190, 328; C. 1930, I. 2250.

昭和十四年一月

活性炭に依るコデインの精製に就て

技師 青山新次郎

嘱託 福田現八

活性炭に α , β の 2 種の型が存在することは已に知られたる處なり。而して溶液中の吸着に於て溶質粒子の大なるものの吸着は β 型が優り溶質粒子の小なる物質の吸着は α 型が優るを特色とすと稱せらる。¹⁾ 果して然らば諸種の藥品の脱色精製に活性炭を使用する場合、其の種類的選擇は製品の得量品質等に重大なる影響を來すやも計り難し。余等は此の關係を粗製コデインの脱色精製につき研究したり。コデインは分子量の小なる物質と考へらるるに依りこの脱色には β 型のものが適すと考へらる。而して實驗の結果も大體同様の結果を得たり。此の結果を次に報告すべし。

活性炭の試料としては已に市販に供せられつゝある國産品を選び α 型と考へらるるもの 1 種、 β 型と考へらるるもの 2 種及骨炭を使用せり。骨炭は未精製品を購入し之を 10% 稀鹽酸にて煮沸し後水洗して鹽酸を去りたるものを濕りたるまゝ坩堝に入れ蓋を付したるまゝ初めブンゼン燈の空氣口を閉ちて弱く熱し漸時火を強め 30 分間熱し、之を局方 6 號篩を通過する程度の粉末となしたるものに付き試験を實施せり。今之等の檢體を夫々 E, K, T, II とす。

活性炭の色素吸着力試験

本試験に先ち活性炭の色素吸着力を豫知し置くは必要なりと認め之が試験を施行せり。試験方法は藤田、岡部兩氏のメチレン青脱色試験法²⁾ に準據し色素 3 種につき試験せり。即ち色素溶液及比色用標準溶液を作り、120° にて 5 時間乾燥せる試料 0.1g に色素溶液一定 cc 及び局方鹽酸 1 滴を和し 5 分間振盪したる後定量用濾紙にて濾過し其の濾液を標準液と比色し濾液と標準液との色度が一致せし時の色素溶液添加 cc 數を以て脱色力を表はす。更に試料 T による色素溶液の吸着容量を標準としたる時の他のものゝ吸着比を算出し吸着力の比較に供したり。但し各色素間の關係は全然別個のものなり。色素としてはメチレン青、アゾブリユウ、ウオターブリユウの 3 種を用ひたり。而してメチレン青 Methyleneblue の分子式は $C_{16}H_{18}N_3S$ にして溶質粒子小なる色素と考へられアゾブリユウ Azoblue は $C_{34}H_{24}N_4O_8S_2Na_2$ 、ウオターブリユウ Waterblue は $C_{32}H_{26}N_3O_9S_3Na_2$ にして共に高次の化合物にして比較的溶質粒子の大なるものと考へらるる色素なり。前記の如き方法にて試験し第一表に

示すが如き結果を得たり。

第 1 表 活性炭色素吸着力表

試料	Azoblue 溶液 0.03% 同上, 比色標準液 0.00015%		Waterblue 溶液 0.03% 比色標準液 0.00015%		Methylenblue 溶液 0.15% 比色標準液 0.00015%		備 考
	色素吸着容量数	吸着比	色素吸着容量数	吸着比	色素吸着容量数	吸着比	
試料 E	5.5%	0.7	5.0cc	* ^(註1) 0.72	19.0cc	1.09	α 型
〃 K	8cc	1.0	7.5cc	1.02	15.5cc	0.88	β 型
〃 T	8cc	1.0	7.0cc	1.00	17.5cc	1.00	β 型
△ ^(註2) 〃 II	3.5cc	0.44	—	—	3.0cc	0.17	β 型

※ 註 1. ウォーターブルーに就ては試料 E に於ける試験にて標準液と色調一致せざるに依り不正確なるやも計り難ければ次の如き方法にて追加試験を行ひたり。即ち 0.03% ウォーターブルー溶液 30 cc に試料 0.1g を加へ 5 分間振盪し遠心沈澱器を用ひて炭を分離沈澱せしめ脱色されたる液を比色計を用ひて標準液と比較せり。第 1 表中ウォーターブルーの項の比はこの結果を示せるものなり。

△註 2. 骨炭は吸着力弱きに依り各色溶液を更に 2 倍に稀釋し試験せり。即ちアゾブルー 0.015%, メチレン青溶液 0.075% にて試験しこの結果を 2 にて除したる商を以て示せり。

以上の試験の結果を観察するにメチレン青の脱色力は E が良く、反対にアゾブルー、ウォーターブルーの脱色に對しては K, T が良し。骨炭は吸着比に示せる如くアゾブルー溶液中に於ける脱色は比較的良く、メチレン青に對しては他と比較して悪し。以上の結果より E は α 型, K, T は β 型にして骨炭も β 型に屬すと見做す事を得。

粗製鹽酸コデイン精製比較試験

本試験は次の如く行へり。先づ合成粗製コデイン鹽基 1kg に對し熱アルコール 2500 cc を加へて全部を溶解せしめ之に局方鹽酸 500 cc を加へて攪拌しつゝ結晶を析出せしめ 1 夜放置す。この結晶を濾過し充分にアルコール分を去りたる鹽酸鹽を更に磁皿上に取り出しこれにアルコール 700 cc を加へてよく研磨し泥狀となしたる後再び濾過し得たる鹽酸鹽を眞空乾燥に附したる後粉末となしたるものを原料とせり。この鹽酸鹽は外觀淡灰褐色にして熱湯に溶解(1:5)すれば濃褐色を呈す。この鹽酸コデイン 20g を内容 200 cc のペッヘルに秤取しこれに 80° の温湯 100 cc を加へ攪拌しつゝ重盪煎上に 5 分間加温して溶解し之に試料の炭 1g を加へ 30 分間時々攪拌しつゝ 75~80° にて加温し直に吸引濾過し 10 cc の温湯を以て 2 回洗滌し濾液は濾過コルフに容れたるまゝ時々攪拌して結晶を析出せしめ氷室中に 24 時間放置す。析出せる鹽酸コデインの結晶を重量既知の濾紙を使用して吸引濾過し水 10 cc を以て 2 回洗滌したる後充分に母液を去りたる結晶を重量既知の結晶皿に取り 60° にて

恒量を得る迄真空乾燥し之を秤量し粉末となしたるものにつき外觀並に色相を觀察し更に各々の 1.2g を 30cc の蒸留水に溶解したるものにつき比色計を用ひて検液相互の比較を行ひ試料炭 E の第 1 回測定の色相を以て 1 としたる時の各の比率を求めたり。即ち 1 以上なるものは色相淡き事を示す。結晶を濾去したる母液は全量を 200cc となし其の 10cc を取りコデインを定量す。活性炭及濾紙は N/10~HCl 100cc にて 1 時間温浸し濾過せる残渣を更に N/10~HCl 50cc にて 30 分間温浸しよく洗滌したる後全量を 200cc となし其の 40cc を取りコデインを定量す。コデインの定量方法は一定量の溶液を取り稍強き苛性ソーダアルカリ性となし。クロ、ホルム 50cc にて 3 回振出しクロ、ホルムを溜去せる残渣をアルコールに溶解し過剰の N/10~HCl を加へメチルロートを指示薬として N/10~KOH にて過剰の酸を滴定す。N/10 HCl 1cc は 0.02992g の純無水コデイン鹽基に對應す。

前記の方法に依り試験したるに第 2 表に示すが如き結果を得たり。茲に得たる精製鹽酸コデインは大體同程度の白色を呈するも結晶間の蔭影を觀察する時は試料 E よりのもは黄色を帯び K 及 T よりのもは青色を帯ぶ。但し其の色調は輕微なり。従て其の比色液も亦多小色調を異にせるも測定に用ひし比色液の濃度にては大なる支障なく比色するを得たり。更に注意すべきはその母液は脱色炭の種類に依り著しく色相を異にする事にして

第 2 表 鹽酸コデイン精製試験

實 驗 番 號	活性 炭の 種類	精製鹽 酸コデ イン收 得量	同 コデ イン純 度	同 コデ イン 量	同 コデ イン 收得率	鹽酸コ デイン を濾 去せる 母液 中の コデ イン	炭濾紙 等 に 附 着 せ る コ デ イ ン	コデ イ ン 總 量	鹽酸コ デ イ ン を 濾 去 した る 母 液 の 色	精製鹽 酸コ デ イ ン の 水 溶 液 の 色 相 の 比 率
1	E,	16.73g	75.10%	12.56g	81.40%	2.79g	0.05g	15.40g	黄 色	1.00
2	E,	16.69	76.66	12.79	82.89	2.72	0.06	15.56	"	1.08
平 均	E,	16.71	75.88	12.69	82.14	2.75	0.05	15.48	"	1.04
3	K,	16.74	75.54	12.65	81.98	2.63	0.07	15.35	緑 色	1.166
4	K,	16.78	75.33	12.64	81.91	2.70	0.08	15.41	"	0.987
平 均	K,	16.76	75.44	12.64	81.94	2.66	0.07	15.38	"	1.07
5	T,	16.55	76.11	12.59	81.59	2.73	0.08	15.41	綠黄色	1.10
6	T,	16.47	75.34	12.41	80.42	2.86	0.104	15.38	"	1.28
平 均	T,	16.51	75.71	12.50	81.00	2.81	0.09	15.39	"	1.20

〔備考〕 1. 前表の實驗は pH 5.7 に於て施行せり。

2. 原料粗製鹽酸コデインは純度、77.17% にして 20g 中のコデインは 15.43g なり。

E は黄色、K は綠色、T は綠色の勝てる黄綠色を夫々呈せるは E は α 型 K 及 T は β 型なる事と考へ合せるに興味ある事實なり。モルヒネよりコデインを合成するには、フェニ

ルトリメチルアムモニウムクロリド Phenyltrimethylammoniumchlorid $C_6H_5N(CH_3)_3Cl$ を用ふるが故に生成せる粗製コデイン中には阿片固有の色素とデメチルアエリンに由来する色素とを含有すべし。而して前者は粒子大にして後者は小なりと考ふる事を得べし。而してこの現象は pH 4 附近迄にして pH 4 以下の酸性にては此の現象を呈せず。(後文参照)

第2表を観察するに

1. 精製鹽酸コデインの收得量並に濾紙及炭に附着せるコデイン量は大體に於て同等と見るを得べし。即炭のコデイン吸着量は α, β に於て大差なし。
2. 精製鹽酸コデインを比色せる結果は色調を異にする故數字的には嚴密にあらざれども總括的に見て試料 T は E, K よりも優れたる脱色力を有す。收得量に差なしとすれば脱色再結晶を反覆し精製すれば脱色力優れたる T は他の3試料より良結果を得るものと信ず。

種々なる pH に於ける脱色試験

被脱色液の水素イオン濃度に依り活性炭の吸着力(脱色力)に變化のある事は已に知られたる事實なり。³⁾ 前項の實驗は一定の pH に於て行はれたるものにして、溶液の酸性度を變化し種々なる pH に於て實驗したるに興味ある結果を生じたり。即ち前項實驗の過程中鹽酸コデインの溶解に使用する温湯の代りに N/1000, N/200, N/25, N/10 等の鹽酸の温溶液を使用し同様の操作にて實驗す。之等の鹽酸溶液 100 cc 中に鹽酸コデイン 20g を溶解せる pH は第3表の如し。

第3表 鹽酸コデインの溶液の pH

溶 媒	水	$\frac{N}{1000}$ -HCl	$\frac{N}{200}$ -HCl	$\frac{N}{100}$ -HCl	$\frac{N}{25}$ -HCl	$\frac{N}{10}$ -HCl
溶 液 pH	5.6	5.2	4.4	3.4	2.3	1.6

[備考] 前表の pH 測定は東洋濾紙會社製 pH 試験紙を使用したり。

此の實驗の結果は第4表に示すが如し。此の實驗に於ては製品よりも結晶を濾去して得たる母液の方が脱色結果を観るに便利なるに氣付き母液の比較に重きを置けり。即ち脱色再結晶に依り得たる鹽酸コデインは更に水 20 cc にて洗滌することに依り殆んど無色となり正確を期する意味に於ては母液の着色状態を観察比較する方が優れたる方法なり。第4表中實驗番號 21 より原料鹽酸コデインに不足を生じたるに依り従來の 20g を 10g に減じ他の物質をも夫々半減して實驗せり。骨炭は倍量即ち鹽酸コデイン 10g に對し 1g を使用せり。

前記の實驗結果を観察するに α, β ともに酸性が強くなるに従ひ脱色力が減少し其の程度

第 4 表

実験 番號	活性 炭の 種類	PH	精製鹽 酸コデ イン收 得量	同 コデ イン 純度	同 コデ イン 量	炭、濾紙 処理液 中の コデ イン	精製鹽 酸コデ インを 濾液 中 から 除去 した コデ イン	同母液 の色	コデ イン 總量	鹽酸コ デ インの 收 得率	母液を 比色 し比 率
7	E,	1.6	17.33 ^B	76.32 ^B	13.22 ^B	0.06 ^B	2.09 ^B	濃黄色	15.37 ^B	85.64 ^B	0.44
8	E,	5.2	16.34	77.29	12.63	0.05	2.98	黄色	15.66	81.85	0.98
9	K,	1.6	17.14	75.80	12.99	0.67	2.58	濃黄色	15.59	84.18	0.3
10	K,	5.2	16.47	76.10	12.48	0.06	2.94	青緑色	15.48	80.88	1.00
11	T,	1.6	17.01	76.05	12.94	0.08	2.59	濃黄色	15.61	83.86	0.42
12	T,	5.2	16.35	77.39	12.43	0.07	2.93	黄緑色	15.43	80.55	1.00
13	E,	3.4	15.96	76.98	12.35	0.06	3.05	黄色	15.46	80.03	0.75
14	K,	3.4	15.78	76.41	12.15	0.06	3.24	帶緑黄色	15.45	78.74	0.75
15	T,	3.4	15.92	77.41	12.32	0.08	3.05	"	15.45	79.84	0.78
16	E,	4.4	16.22	77.46	12.56	0.05	2.89	黄色	15.50	81.39	0.76
17	T,	4.4	15.77	77.54	12.23	0.08	3.07	帶緑黄色	15.38	79.26	0.85
18	K,	4.4	16.07	75.58	12.14	0.07	3.15	"	15.36	78.68	0.9
19	E,	2.3	15.78	75.47	11.91	0.05	3.38	黄色	15.34	77.19	0.71
20	T,	2.3	15.73	74.99	11.81	0.09	3.77	緑黄色	15.67	76.53	0.69
21	E,	5.7	8.66	—	—	—	—	黄色	—	—	1.07
22	T,	5.7	8.50	—	—	—	—	緑色	—	—	0.99
23	K,	5.7	8.46	—	—	—	—	"	—	—	1.00
24	H,	5.7	7.96	—	—	—	—	微赤緑色	—	—	0.32
25	H,	1.6	8.40	—	—	—	—	黄褐色	—	—	0.2

は4種ともほぼ平行す。而して pH 2 附近に至り急に脱色力が減少し α, β の特性を見分け難し。従て同一炭にて脱色せる液も pH 1.6 と pH 4 以上とにては明に色調を異にす。β 型にありては特に此の傾向著明なり。pH 3 附近にては3者ほど同一の色調を呈す。pH 4 附近に至り始めて α, β の特異の色を呈するに至る。

總 括 結 論

1) 試料活性炭の内 E は α 型 K, T, H は β 型に屬す。而して粗製鹽酸コデインの脱色に際して兩型のコデインの吸着力の差異は殆ど見出されず。

2) コデイン精製に最も適すと思はれるものは試料 T にして T は β 型なるも比較的メチレン青をも良く吸着する點 α 型と β 型の中間に位するものと思推するを得。合成粗製コデイン中には阿片固有の色素とデメチルアエリンよりの色素とを含有するに依り一般に α 型及び β 型を混用するを得策とすべし。

3) 脱色の際の pH は大なる影響あり。即ち pH 3~6 に於て行ふが最適にして 3 以下酸性を増すに従ひて脱色力を減少し殊に 2 以下にては急に脱色力を減少す。而して脱色後の色相は 4 迄は明かに α , β の區別を示せども以下酸性を増す時は兩者の差異を認むること能はず。

4) 骨炭は適當なる附活操作を行ふにあらざれば市販の活性炭より遙に脱色力弱く使用に耐へず。

5) 脱色施行後の濾紙及活性炭は N/10-HCl にて温浸すれば殆んど損失なくコデインを回収する事を得べし。

引用文献

1) 勝田, 福山: 當所彙報 51, 118

2) 3) 勝田, 岡部: 當所彙報 40, 161

昭和十三年七月

デヒドロコデイン及デヒドロモルヒノンの製造に就て (第二報)

デヒドロコデインの製造 (其の二)

技師 青山新次郎

嘱託 山口和一

コデインを原料としてデヒドロコデインを製造する3種の方法中コデインを接觸還元する方法及デヒドロコデインを酸化する方法の2方法に關しては第一報に於て兩者は共に得量良好ならざることを報告せり。¹⁾ 本報に於てはコデインを觸媒にて處理する方法に就ての製造試験の結果を報告せんとす。

觸媒法には次の2方法あり。

- i コデインを酸性溶液中に於て水素を通じつゝ比較的多量の觸媒にて處理する方法。
- ii コデインを水素を加へず觸媒と共に加熱する方法

余等は豫試験として上記の2方法を追試して其成績を比較せり。即ちii法に就ては其操作に關する詳細なる記載無きを以て不取敢コデイン鹽基を鹽酸溶液又はアルコール溶液となしその各にパラヂウム黒を加へ、その添加量、反應溫度及時間を適當に變更して反應せしめたるもデヒドロコデインを得ず。然るにi法にありては追試の結果が比較的良好なるを以て余等は同法に就き更に詳細に製造試験を行ひたり。

豫試験の結果に依れば本方法にては全部をデヒドロコデインとすることを得ず常にデヒドロコデインを傍生することを認めたるを以て豫めデヒドロコデインとデヒドロコデインとの融點曲線を作成しそれに依り製品の純度を調査し成績の比較に供せり。但し融點測定は日本藥局方規定の方法に準據し參考として始融點及透明點をも測定せり。曲線に依り明らかなる如くデヒドロコデインとデヒドロコデインとは分子化合物を作らず。

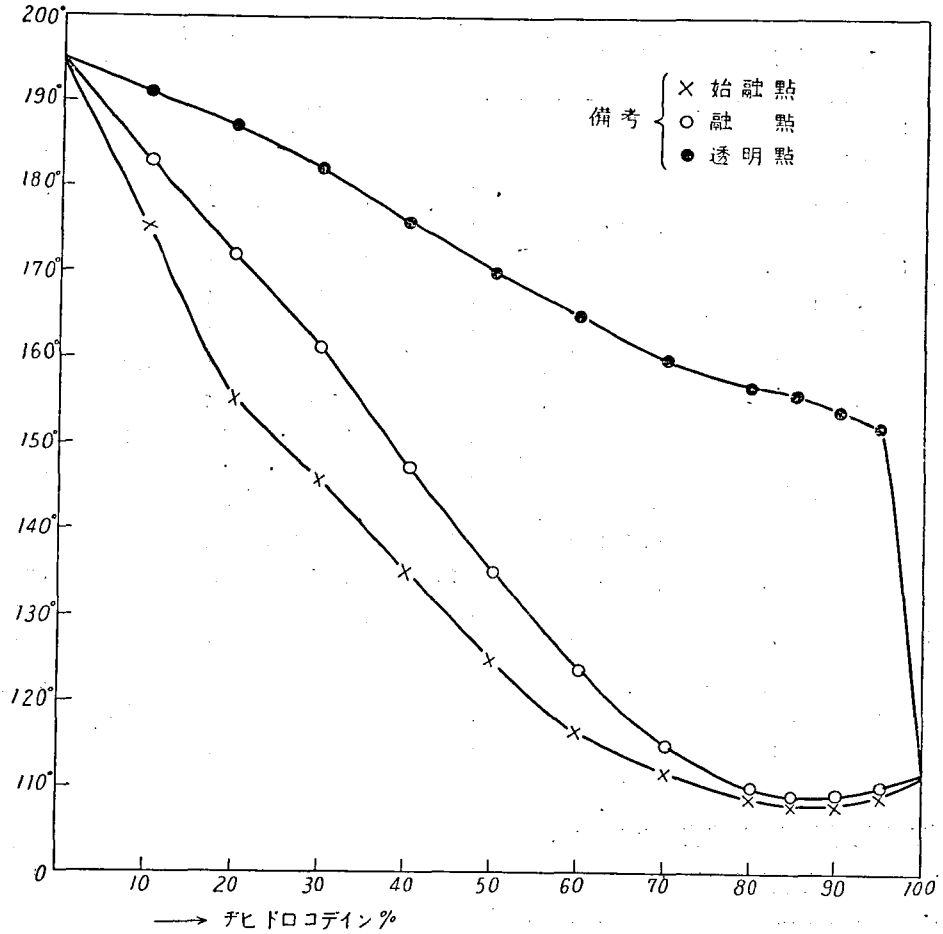
猶デヒドロコデインをパラヂウム黒と共に水素を通ぜずに加熱したるにデヒドロコデインは未反應の儘回收されたり。

諸余等は次の如く反應條件を變更して成績を比較せり。

- | | |
|---------------|-----------------|
| (i) 觸媒の種類及使用量 | (iii) 反應溫度及反應時間 |
| (ii) 溶劑の種類及濃度 | (iv) 其他の條件 |

即ちコデイン鹽基を酸の10倍量に溶解し之に觸媒を加へ水素を通じつゝ加温したる後反

デヒドロコデイン及デヒドロコデインの融點曲線



第一表 觸媒の比較試験成績表

實驗 番號	コデ イン (g)	鹽酸 4% (cc)	温 度	時間 (分)	觸 媒		生 成 物 質				
					種 類	使用量 (g)	得量 (g)	融 點	デヒドロコデ イン含量	デヒドロコデイン 得量(g)	收得率(%)
1	3	30	60~70°	120	鹽化パラヂウム	0.72	2.50	110~115~160°	30	7.05	25.00
2	"	"	"	"	パラヂウム黒	0.36	2.39	141~159~182°	69	1.65	55.00
3	"	"	"	"	白金黒	0.36	2.35	110~112°	—	—	—
4	"	"	"	"	パラヂウム黒+ 活性炭	0.36 1.00	2.10	149~169~181°	78	1.64	54.67
5	"	"	"	"	白金黒+ 活性炭	0.36 1.00	2.49	110~112°	—	—	—
6	"	"	"	"	Pd BaSO ₄	0.36 5.50	2.48	110~115~160°	30	0.74	24.67

註： 融點の欄中 3 個數字を記載せるは左より順次に始融點，融點，透明點を示す。

第 二 表

実験 番 号	コ デ イン (g)	Pd-黒 (g)	溶 剤	温 度	時間 (分)	粗製デヒドロコデイン				
						得 量 (g)	融 点	純 度 (%)	純 量 (g)	收得率 (%)
7	3	0.20	4% HCl	60~70°	120	2.44	135~154~178°	65	1.59	53.00
8	10	0.50	"	"	"	8.01	135~154~179°	65	5.21	52.10
9	"	0.25	"	"	"	7.90	133~146~173°	59	4.66	46.60
10	"	0.10	"	"	"	7.95	110~160°	約 20	約 1.59	約 16
11	3	0.30	"	"	"	2.42	141~158~182°	68	1.65	55.00
12	"	1.50	"	"	"	2.49	150~167~183°	76	1.89	63.00
13	"	3.00	"	"	"	2.45	151~171~183°	79	1.94	64.67
14	"	1.50	"	"	30	2.42	145~161~180°	70	1.69	56.33
15	"	"	"	"	90	2.46	152~171~183°	79	1.92	64.00
16	"	"	"	"	60	2.38	154~173~185°	81	1.93	64.33
17	"	"	"	"	360	2.42	153~173~187°	81	1.96	65.33
18	"	"	"	45~55°	"	2.44	154~172~187°	80	1.95	65.00
19	"	"	"	85~95°	"	2.49	148~164~182°	73	1.82	60.67
20	"	"	15% HCl	60~70°	90	2.72	125~138~172°	52	1.41	47.00
21	"	"	10% HCl	"	"	2.69	145~163~180°	72	1.94	64.67
22	"	"	7% HCl	"	"	2.56	150~166~183°	75	1.92	64.00
23	"	"	1.2% HCl	"	"	1.71	152~170~183°	78	1.33	44.33
24	"	"	N-CH ₃ COOH	"	"	2.43	111~112°	—	—	—
25	"	"	3% HNO ₃	"	"	1.38	140~155~175°	65	1.22	40.67

應液より觸媒を濾去し濾液にナトロン溶液を加へ pH 9.2~9.6 となし析出せる鹽基を素燒板上にて壓搾乾燥後真空乾燥して得量及融點を測定し融點曲線に依り純度を求め成績を比較せり。其結果は第一表及第二表の如き成績を得たり。

上表に依りて見るに次の如き結果を得べし。

(1) 觸媒の種類及使用量

D. R. P. 365683 は觸媒として特に白金炭を指摘し又 D. R. P. 380919 は該觸媒を Mohr の形となすときは更に有效なるべきことを記載せり。余等はパラヂウム、白金の中何れが優秀なるかを知るべく兩者の比較試験を施行せるに白金黒、鹽化白金にてはデヒドロコデインのみを生成しデヒドロコデインを得ず(混融試験に依り確認す)。然るに鹽化パラヂウム、パラヂウム黒は何れもデヒドロコデインを生成しその中パラヂウム黒は鹽化パラヂウムに優る成績を示す。次にパラヂウム、白金に活性炭を添加せしも結果に何等の影響も及ばさず。又 Pd·BaSO₄ の形となし作用せしめたるに結果良好ならず(以上第一表を参照すべし)。

本觸媒法の特徴は接觸還元に対し觸媒を比較的少量に使用するにあり。第二表の7~14號に徴するに觸媒の使用量コデインに對し 50% に至る迄は其増量に従ひデヒドロコデインの得量は上昇す。然れどもパラヂウムは高價なるを以て實際製造に於ては可及的少量(コデインに對し約2~5%)に使用してデヒドロコデインと同時に傍生するデヒドロコデインとを分離精製するを有利なりと認む。因に文獻所載の觸媒の使用量はパラヂウム黒をコデインに對し 12% 使用せり。

(ii) 溶劑の種類及濃度

溶劑として鹽酸、硝酸(3%)、硫酸(3%)、磷酸(5%)及定規醋酸を試みたるに鹽酸は得量、操作其他の點に於て他の何れの溶劑よりも優秀なり。而して鹽酸は5~10% 溶液を最適と認む。反應液の酸性弱き時は得量著しく低下し中性溶液(磷酸コデイン、鹽酸コデインの水溶液)に於てはデヒドロコデインの得量は僅少にして大部分はデヒドロコデインとなる。定規醋酸を溶劑として使用するときは殆んどデヒドロコデインのみを生成す(混融試験に依り確認す)。又酸の濃度高き時も得量低下す。猶ブロム水素酸、ヨード水素酸を溶劑として試みたるも兩者は溶劑として全く不適當なり。

(iii) 反應溫度及反應時間

反應溫度は 50~80° の間に於ては得量に對し殆んど關係なし。80~90° の製品は稍汚染す(19 號)。

50~90° に於て水素吸収は約 40 分にて殆んど終了するも余等は 90 分を最適の反應時間と認めたり。

(iv) 其他の條件

3 氣壓の下に加壓反應せしめたるに成績良好ならず。但し本反應は加壓釜にて行ひしものにして朝比奈接觸還元装置の如く充分なる振盪を行ふことを得ざりし爲他の條件との嚴密なる比較となし得ず。

第 三 表

實驗 番號	コデ イン (g)	Pd-黒 (g)	鹽 酸 5% (cc)	溫 度	時 間 (分)	粗製デヒドロコデイン				
						得 量 (g)	融 點	純 度 (%)	純 量 (g)	收得率 (%)
26	30	3	250	60~70°	90	19.71	178~184~191°	91	17.94	59.80
27	"	"	"	"	"	20.39	174~182~190°	89	18.15	60.50
28	"	"	"	"	"	22.21	156~177~185°	85	18.88	62.93
29	"	"	"	"	"	22.50	155~174~186°	82	18.45	61.50

上述の如く種々条件を変更して得たるデヒドロコデインの最良の收得率は約 65% なり。次に余等は上記条件の中第 11 號を選定しコデイン鹽基 30g を原料として試験せり。其成績第三表の如し。

猶一度使用せる觸媒は其儘猶數回反覆使用し得ることを認めたり。其試験成績第四表の如し。

第 四 表

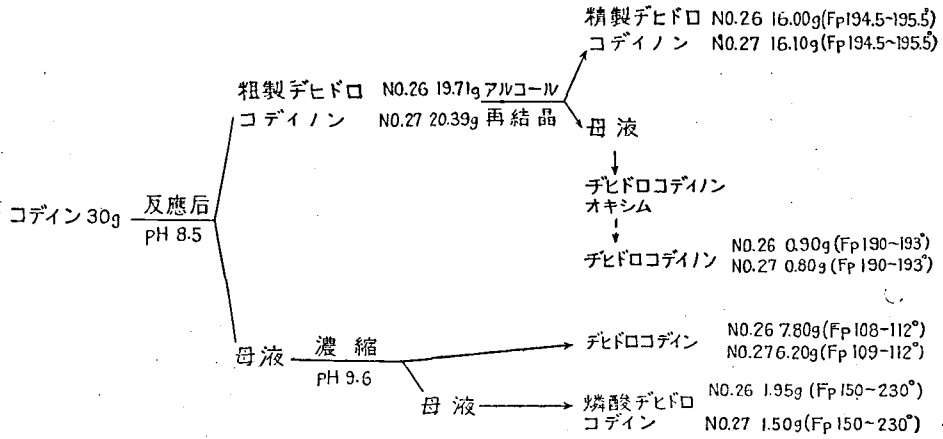
反 覆 回 數	コ イ デ ン (g)	Pd-黒 (g)	溶 劑	反應溫度	反 應 時 間 (分)	收 得 率 (%)
1	30	3.0	5% HCl	60~70°	90	59.73
2	"	"	"	"	"	56.07
3	"	"	"	"	"	48.92
4	"	"	"	"	"	47.32

分 離 精 製

既述の如く本觸媒法にては常にデヒドロコデインを傍生する故余等は次記の如く操作してデヒドロコデイン及デヒドロコデインの兩者を分離せり。

デヒドロコデイン及デヒドロコデインの混合物たる反應液によく攪拌しつつアルカリを注加し pH 8.3~8.5 となすときは先づ初めにデヒドロコデインは少量のデヒドロコデインを伴ひ殆んど全く析出す。次に該鹽基を濾取して得たる母液を低温に於て通風の下に注意して蒸發濃縮したる後更にアルカリを注加して pH 9.2~9.6 となすときはデヒドロコデインを析出するを以て一夜间放冷後濾取し濾液は其儘クロ、ホルムを以て浸出す。浸出液より溶劑を溜去せる後残渣をアセトン中に溶解し磷酸水を注加して中和するに殘餘のデヒドロコデインは磷酸鹽として析出す。

初めに得たる粗製デヒドロコデインはアルコールにて再結晶してデヒドロコデインより分離精製す。結晶母液(第三次、第四次)中に少量含まるゝデヒドロコデインは容易に分離し得ざるを以てその混合物をヒドロキシルアミンにて處理してデヒドロコデインオキシムとなし其難溶性を利用してデヒドロコデインを分離する方法を試みたるに比較的良好なる結果を得たり。而してこのオキシムを鹽酸又は硫酸中にてベンズアルデヒドと共に加熱するときはデヒドロコデインを再生す。融點 194.5~195.5° にして混融試験に於て融點降下せず。 $[\alpha]_D^{25} = -198.71$ (クロ・ホルム溶液)なり。今實驗 26 及 27 號 に就て施行せる試験成績次の如し。



実験の部

(1) 水素を加へずに處理する方法

今該法に就て施行せる實驗の1例を示せば次の如し。

コデイン鹽基 3g を 4% 鹽酸 30cc に溶解し之に Pd-黒 0.3g を加へ弱焰にて約 90 分間煮沸後觸媒を濾去し濾液にナトロン滴液を注加してアルカリ性となすに淡褐色糠狀物質に黑色粘稠性物質を夾雜せるものを析出す。其儘クロ、ホルムを以て浸出したる後浸出液より溶劑を溜去せる殘渣に就きアルコールに依る再結晶法を試みたるもデヒドロコデインの結晶析出せず。

(2) 水素添加法

該法に就ての試験の1例を示せば次の如し。

コデイン鹽基 3g を朝比奈式接觸還元装置に取り之に鹽酸 30cc, 觸媒 0.3g を加へたる後装置内の空氣を水素にて置換す。次いで 60~70° に於て水素を通じつゝ 90 分間振盪したる後觸媒を濾去し濾液にナトロン滴液を滴下して pH 9.2~9.6 となし析出せる鹽基は濾取して素焼板上にて乾燥したる後真空乾燥して得量, 融點を測定す。

但し茲に使用せるコデイン鹽基は 100° にて1時間真空乾燥せるものにして融點 155° なり。

(3) デヒドロコデイン及デヒドロコデインの融點曲線

原料: デヒドロコデインはアルコールより再結晶して得たる柱狀結晶にして融點 194.5~195.5°。デヒドロコデインは水より再結晶せる後真空乾燥して使用す。融點 111~112° なり。

り。

測定法： 下記各種割合の混合物のアセトン溶液よりアセトンを溜去して得たる残渣を硝子容器中にて研磨せる後真空乾燥せるものに就き毛管法に依り融點を測定す。但し融點測定は日本薬局方規定の方法に準據し参考として始融點及透明點をも測定す。茲に始融點は檢品の收縮し始むる點，融點は檢品全體が正に液狀となりたる點を求めたり。故に多くの場合には未だ結晶残留して白濁せり。

番號	デヒドロコ ダイノン	デヒドロ コデイン	%	熔 融 點
1	—	1.00	0	111~112°
2	0.05	0.95	5	109~110~152°
3	0.10	0.90	10	108~109~154°
4	0.15	0.85	15	108~109~156°
5	0.20	0.80	20	109~110~157°
6	0.30	0.70	30	112~115~160°
7	0.40	0.60	40	116~124~165°
8	0.50	0.50	50	125~135~170°
9	0.60	0.40	60	135~147~176°
10	0.70	0.30	70	146~161~182°
11	0.80	0.20	80	155~172~187°
12	0.90	0.10	90	175~183~191°
13	1.00	—	100	194.5~195.5°

註： 熔融點の欄中 3 個の数字を記載せるは左より順次始融點，融點，透明點を示す。

(4) パラヂウム黒の製法

Willstätter 及 Waldschmidt-Leitz 法を参考として製す。²⁾ 鹽化パラヂウム約 10g (パラヂウム約 5g を含有す) を少量の鹽酸含有の水約 150 cc に溶解し之にホルムアルデヒド (35%) 50 cc を混合す。混合液を寒劑中に於て -10° に冷却したる後 50% 苛性カリ溶液 100g をよく攪拌しつゝ約 20 分を費ひやして滴下す。其際液温 0° 以上とならざる様注意す。次いで約 60° に於て 15 分間加温し液色無色透明となるに至らば上澄液を傾瀉したる後温水を加へて析出せるパラヂウム黒を何回も洗浄す。次いでパラヂウム黒を軽く吸引濾過して取り濾紙間に壓搾したる後硫酸上に乾燥して使用す。

(5) デヒドロコデインオキシムの製法

デヒドロコデイン 4g を定規醋酸 20 cc に溶解し之に鹽酸ヒドロキシルアミン 2g (理論量 0.93g) を水 5 cc に溶解せるものを混合し水浴上に約 30 分間加温せる後無水炭酸ソーダ 4g の水溶液を混合し水浴上に更に 30 分間加温するときは白色物質を析出す。得量

4.16g にして理論量に對し 99.07% なり。融點 263~264° (分解) にしてアルコールより白色絹絲狀に結晶し、融點 265~266° となる。

(6) デヒドロコデインオキシムの分解試験

(a) ベンズアルデヒド及酸に依る分解

デヒドロコデインオキシム (融點 265~266°) 1g を稀硫酸又は稀鹽酸 10cc に溶解し之にベンズアルデヒド 3g を加へ水浴上に數時間加温したる後エーテルと振盪してベンズアルデヒドを除去しナトロン滴液を加へアルカリ性となすときは白色物質析出す。融點 192~194°。アルコールより再結晶するときは 194.5~195.5° となりデヒドロコデインと混融するも融點降下せず。得量 0.91g にして理論量に對し 95.56% なり。

(b) 酸のみに依る試み

デヒドロコデインオキシム 1g を稀硫酸又は稀鹽酸 10cc, アルコール 10cc と共に水浴上に 4~5 時間加温したる後減壓蒸溜してアルコールを除去す。ナトロン滴液を加へアルカリ性となすに白色鹽基を析出す。得量 0.95g, 融點約 245° (分解)。即ちデヒドロコデインオキシムは酸のみにては殆んど分解せられざるものと認めらる。

(7) デヒドロコデインをパラヂウム黒と加熱する試験

デヒドロコデイン 3g を 4% 鹽酸 30cc に溶解し之にパラヂウム黒 0.3g を加へ數時間煮沸したる後ナトロン滴液を滴下してアルカリ性となすに淡褐色物質析出す。得量 2.87g, 融點 110~112° にしてデヒドロコデインと混融して融點降下せず。

結 論

(1) デヒドロコデインの製造に於てコデインを水素を通ぜず比較的少量の觸媒 (パラヂウム, 白金) と共に加熱する方法にては殆んどデヒドロコデインを生成せず。

(2) 然るに酸性溶液中に於て水素を通じつゝ觸媒と共に加熱する方法にてはデヒドロコデインを生成す。但し白金黒, 鹽化白金にてはデヒドロコデインのみを生成す。爾餘の觸媒中パラヂウム黒最も優秀なり。酸として醋酸を用ふるときはデヒドロコデインのみを生成しデヒドロコデインを生成せず。其他の酸中最も良好なるは鹽酸なり。

(3) 水素添加法に於ては全部をケトン體とすることを得ず常にデヒドロコデインを傍生せり。故に兩物質の融點曲線を作成して生成物質の純度を檢定し條件の變更に依る成績を比較せり。

(4) 鹽酸の濃度は 5~10%, 反應溫度は 50~80°, 反應時間は 90 分を最良と認む。而

して本製造試験に於ける最良の得量は 65.33% なり。

(6) 實際製造に於てはパラヂェム黒はコデインに對し 2~5% を使用しデヒドロコデインと傍生するデヒドロコデインとを分離精製するを有利なりと認む。而してパラヂェム黒は反覆使用することを得。

(6) 分離精製法は先づ反應液より pH の差異に依り分劃析出せしむ。粗製デヒドロコデインは初めアルコールより再結晶して精製す。次いで結晶母液中に少量含まるゝデヒドロコデインはヒドロキシルアミと反應せしめて難溶性のオキシムとなし容易に分離することを得。

(7) デヒドロコデインオキシムは酸のみにては殆んど分解されざるもベンズアルデヒドを添加するときは容易に分解せらる。

(8) デヒドロコデインをパラヂェム黒と加熱するもデヒドロコデインを生成せず。

昭和十五年一月

引用文献

- (1) 青山・山口：本彙報 51, 50 (1938)
- (2) Willstätter u. Waldschmidt-Leitz: B. 54, 123, 137 (1921)

フェノール・フタレインの製造に就て

(昭和十四年四月十一日官報登載)

技師 山 本 允 秋

技手 熊 木 正 芳

囑託 大 原 三 郎

フェノール・フタレインの工業的製造法に關しては既に衛生試験所藥品製造試験成績報告第1卷(大正八年四月十五日官報参照)に發表せられたる所なるも現時我國に於ける石炭酸及精製に要するアルコール等の原料は比較的高價なるため本法に依る之が經濟的製造は殆んど不可能なる状態にあり。而してフェノール・フタレインの一般的製造方法は無水フタル酸と石炭酸とを縮合せしめて得るものなるを以て之が原料たる無水フタル酸の製出は本製造工程中最も重要な事項なるも爾來國內化學工業の發達に伴ひ現今に於ては本品は既に比較的低廉に多量製出せられフェノール・フタレイン製造原料として使用し得るに至れるを以て余等は直に無水フタル酸を原料として之が製造研究に著手し比較的良好なる結果を得たるを以て茲に報告せんとす。

文献に徴するにフェノール・フタレインの製造法として無水フタル酸及石炭酸を原料とするものに次の如き諸法あり。

- (1) H_2SO_4 法 1)
- (2) $ZnCl_2$ 法 2)
- (3) $ZnCl_2 + H_2SO_4$ 法 3)
- (4) Benzol 又は Toluolsulfonsäurechlorid 法 4)
- (5) α - β -Naphtalinsulfonsäure 法 5)
- (6) Athylschwefelsäure 法 6)
- (7) $AlCl_3$ 法 7)
- (8) $SnCl_4$ 法 8)

前記八法の内、(1)法は歐洲大戰當時、大阪衛生試験所に於て試験報告せられたるものにして現下の状態に於ては之が經濟的製造法として之を應用するを得ざる憾みあり。(4)(5)(6)(7)及(8)法は其の原料の比較的高價なる點に於て之亦(1)法と同様なり、従つて結局

經濟的製造法としては(2)及(3)法に歸着すべし。依て余等は専ら(2)及(3)の二方法のみに就き追試せるも比較對照の爲一應(1)法も試験せるを以て次に其の成績を記述せんとす。

I. 硫 酸 法

(a) 通常硫酸法

無水フタル酸 100g を乳鉢中に良く研磨して粉末となし次に之を内容 1l のコルペンに容れ局方硫酸 80g を加へ還流冷却器氣密攪拌器及寒暖計を附し油浴中にて約 125 度に加熱するときは内容物は漸次褐赤色となり全溶するに至るべし。溶液の溫度約 115 度に降るを待ち熔融せる純石炭酸 200g を加へ攪拌しつゝ 115 度~120 度に於て 11~12 時間加熱を續行するに反應物は黒褐色濃稠エキスを呈す。之を約 1l の熱湯中に注意しつゝ注ぎ暫時攪拌するときは最初餡状をなせる粗製フェノール・フタレインは漸時黄褐色顆粒状となり器底に沈澱すべし。

上澄液を傾瀉して殘渣に熱湯を注ぎて未反應のフタル酸及石炭酸を溶去し此の操作を反覆して石炭酸の臭氣消失するに至り沈澱物を吸引濾過し蒸氣乾燥器中に三時間乾燥す。粗製品 (A) 97.2g を得たり。

茲に得たる粗製品 (A) を乳鉢中にて粉碎し之に適量の水を加へて練合したる後氷冷せる 1% ナトロン油液約 3l を加へてフェノール・フタレインを溶出す。此の際夾雜せるフェノール・フタレインの無水物フルオランはナトロン油液に溶解せずして殘存すべし。茲に注意すべきは粗製フェノール・フタレインのナトロン處理は可及的迅かなるを要す。之れアルカリ液との接觸時間に比例して色相益々不良となり。精製に際し相應の困難を來すを以てなり。斯くして得たるナトロン抽出液に善く氷冷せる 15% 醋酸を徐々に加へ紫紅色の消失するに至り更に 30% 鹽酸約 20 滴を加へて冷所に一夜放置すればフェノール・フタレインは灰白色砂状となりて器底に沈澱す。之を吸引濾過し水洗したる後蒸氣乾燥器中に乾燥するときは帶黄白色のフェノール・フタレイン (粗製品 B とす) 85g を得

前記硫酸法に於て余等は私案法として局方硫酸に代ふるに 20% 發煙硫酸を使用したるに通常硫酸法に比し遙かに良好なる結果を得ることを認めたり。依つて次に硫酸法に依る新方法として記述すへし。

(b) 發煙硫酸法

前記硫酸法に於て使用せる硫酸と同一量の 20% 發煙硫酸を加へて全く前記の如く處理す

るとき粗製品 (A) の收得量は 112.5g にして増収量僅かに 15.3g に過ぎざるも色相は淡褐色を呈し其の純度は著しく増加せり。従つて精製操作は極めて容易なり故に發煙硫酸法は通常硫酸法に比して稍々優るものと認すべきなるも未だ經濟的製造法としての價値なし。

II. 鹽化亞鉛法

無水フタル酸 100g 及溶融せる石炭酸 142g を内容 11 のコルペンに取り氣密攪拌器を附して油浴中に加熱し内容溫度約 120 度に達するに及び新に熔融し小豆大に破碎せる鹽化亞鉛 96gm を攪拌しつつ徐々に約 2 時間を要して投入す。鹽化亞鉛は吸濕性大なるを以て可及的空氣との接觸を避くるを要す。鹽化亞鉛の全量を加へたる後同一溫度に強く攪拌しつつ 36 時間加熱を續行す。然るときは内容物は次第に濃稠となり反應終了に近づくに従ひ加熱せざれば流動せざるに至るべし。反應終了後温に乘じ内容物を熱湯中に注ぎ未反應のフタル酸、石炭酸及鹽化亞鉛を溶去し更に熱湯にて數回洗滌して完全に石炭酸の臭氣消失するに至り之を吸引濾過し蒸氣乾燥器中にて乾燥す。粗製品 (A) 190g を得たり。粗製品 (A) を硫酸法に於けると同様にナトロソ處理を行ひ帶黄白色の粗製品 (B) 180g を得たり、

前述せる如く硫酸法に於ける粗製品 (B) は 85g にして鹽化亞鉛法粗製品 (B) 180g に比し收得量に著しき差異あり。而も原料たる石炭酸の使用量は無水フタル酸 100g に對し鹽化亞鉛法は硫酸法の約 3 分の 1 量を減少し得べく鹽化亞鉛の價格亦廉價なり。従つて粗製品 (B) の精製法良しきを得ば經濟的製造法として鹽化亞鉛の充分に適用し得べきを信ぜしむ。更に余等は (3) 法に準じ鹽化亞鉛に少量の硫酸を添加する方法を試みたるに頗る満足すべき結果を得たり即ち前記鹽化亞鉛法に於けると全く同一條件にて無水フタル酸 100g, 石炭酸 128g 鹽化亞鉛 67.5g, 硫酸 3.5g を加へて反應せしめたるに粗製品 (B) 180g を得たり。更に通常硫酸に代ふるに 20% 發煙硫酸 3.5g を添加するに粗製品 (B) 184g を得たり。得量の點よりすれば鹽化亞鉛のみに依る方法とは何等著しき差異を示さざるも其の純度は可なり相異を示し次の精製を極めて容易ならしむる長所を有す。又硫酸を使用せず乾燥鹽酸瓦斯を補助劑として試験したるに瓦斯の導入程度の不均一なりし爲か Haelbacher 3) の報告せる如き期待せる收得量を得ざりき。次に硫酸法、鹽化亞鉛法及鹽化亞鉛+硫酸法の收得量を表示し便覽に供す。

硫酸法

実験 番號	石炭酸	無水フタ ール酸	硫 酸	收 得 量		
				粗製品 A	粗製品 B	粗製品 B の理論 量に対する%
1	純 200g	100g	80g	97.2g	85.0g	39.57%
2	純 200	"	"	95.4	81.0	37.70
3	純 200	"	"	96.0	85.8	39.94
4	純 160	"	"	76.7	66.7	31.05
5	純 160	"	"	78.6	64.5	30.02
6	純 200	"	20%發煙80g	108.0	94.3	43.90
7	純 200	"	"	112.5	95.1	44.27
8	純 160	"	"	80.1	72.8	33.89
平均				94.3	80.7	37.54

硫酸法に於て石炭酸を減少せしむるときは收得量低下す。

鹽化亞鉛法

実験 番號	石炭酸	無水フタ ール酸	鹽化亞鉛	硫 酸	收 得 量		
					粗製品 A	粗製品 B	粗製品 B の理論 量に対する%
9	純 142g	100g	化學用 96g		220g	186g	86.59%
10	防疫用 142	"	" 96		210	183	85.19
11	" 142	"	" 96		203	184	85.66
12	" 142	"	工 用 96		210	178.7	83.19
13	" 200	"	化學用 67.5	局方 3.5g	208	190	88.45
14	" 200	"	工 用 67.5	發煙 3.5	204	184	85.66
平均		"			209	184.2	85.79

硫酸を補助劑として添加するときは石炭酸の量を増加したる場合收得量は増加す。

III 精 製 法

粗製品(B)の精製はフェノール・フタレイン製造工程中最大の意義を有するものにして之が經濟的製造の可否は一に精製方法如何に依つて決せられると云ふも敢て過言ならず。茲に發表せられたる試製報告に依るときは粗製品(A)にナトロン處理を行なひ得たる粗製品(B)を純アルコールに溶解し多量の脱色炭を加へて熱時濾過し脱色して得たるアルコール濾液を蒸發して其の2/3量に至る迄濃縮したる後之に冷水を加へて樹脂様物質を析出せしめ以て精製の目的を達せるも本法に依るときは相當高價なる多量の脱色炭を要し而も操作の煩雜なる點に於て工業的精製法としては不適當なるを免れず。又粗製品(A)のナトロン處理は既述せ

る如くフェノール・フタレインのアルカリ液に接觸する時間の長さ程精製に最も深き関係を有する色相に著しく影響を及ぼし特に苛性アルカリ使用の場合甚し。又苛性アルカリにて溶出せる溶液を濾紙を用ひて濾過するときは濾紙は苛性アルカリのため腐蝕せられ濾過は漸次困難となるべし。

余等は此の點を改良せんとして Hugo Krause 9) の方法に従ひ NaOH に代ふるに Ca(OH)₂ を以てし更に之にホルマリンの少量を加へて操作中に於けるフェノール・フタレインの酸化を防ぎアルカリ處理を行なひたるに良好なる結果を得たり。

即ち粗製品 (A) 194g を取り乳鉢にて良く粉末となし之に適量の水を加へて練合したる後豫め氷冷せる石灰乳を注ぎ局方ホルマリン 15cc を加へて攪拌しつゝフェノール・フタレインを充分良く溶解せしめたる後速に吸引濾過しフルオランを除去し殘渣は更に同一操作を反覆してフェノール・フタレインに依る紅色殆んど消失するに至り濾液を合し氷冷せる 15% 醋酸を加へてフェノール・フタレインを析出せしめ更に 30% 鹽酸 20 滴を添加し良く攪拌したる後冷所に一夜放置するときはフェノール・フタレインは灰白色砂狀の粉末となりて器底に沈降す之を濾過水洗し蒸氣乾燥器にて 3 時間乾燥し粗製品 (B) 180g を得。Ca(OH)₂ 法に依るときは NaOH 法に比し粗製品 (B) の色相は遙かに良好にして次の精製を容易ならしめ且又樹脂様物質の混入も極めて少なく得量も又大なる長所を有す又 Ca(OH)₂ 法に於て更にアルカリ處理を窒素瓦斯を導入しながら施行するときはアルカリ液中に於ける酸化に依るフェノール・フタレインの着色度の進行は殆んど防止するを得べし。Hugo Krause 9) は又アルカリに溶解せる粗製フェノール・フタレインに脱色炭を加へて精製の目的を達したることを報告せるも其の純度は特記すべきもなく收得量寧ろ減小せり。Max·H·Helbacher 10) は粗製フェノール・フタレインを 1.4% のナトロン滴液に溶解し之に脱色炭及び少量の亞硫酸曹達を加へ 35 度に 2~3 時間放置したる後フェノール・フタレインを硫酸にて析出せしめる方法を發表せるも追試するに至らざりき。

斯くして得たるフェノール・フタレインは可なりの純度を有するもアルコールに溶解するときは其溶液は尙幾分着色せるを以て更に之が精製を要せり。文獻に依るに粗製品 (B) の精製法として次の如き諸法あり。

(1) Harold. P. Roberts 法 (1)

極めて稀薄なる炭酸曹達の溶液に粗製フェノール・フタレインを加へて加熱溶解せしめ之に硫酸を加へてフェノール・フタレインを析出せしめたる後アルコールより再結晶する法

(2) Frederik. H. Kranz 法 (2)

粗製フェノール・フタレインをベンゾール 5, アルコール 1 の混合溶劑或はデクロール・ベンゾール (KP 174 度) に溶解せしめ精製する法

(3) Schweizer 法 (3)

粗製フェノール・フタレインのアルコール溶液に亞鉛華及脱色炭の少量を添加して精製する法

(4) Payne 及 Anderson 法 (4)

Butylalkohol and Amylalkohol に於ける法

(5) Pfizer & Co 法 (5)

Ather 法

余等は前記各種精製法を忠實に追記したるに (1) 法は炭酸曹達溶液の極めて稀薄なるため、フェノール・フタレインを溶解するに多量の液量を要し操作不便なるとアルカリ液中にて煮沸するはアルカリの如何に稀薄なりと雖も色相に變化なしと解し得ざる點 (2) の混合溶劑のフェノール・フタレインに對する液解度の小なる點及本法に依り得たる製品は常に少しく色相の不純なる點に於て (1) と同様なり但しデクロール・ベンゾール法は相當良好なる方法と推考せらるゝも之を追試するに至らざりき (4) 法のブチルアルコール、アミルアルコールの如きは到底實用的ならず (5) の Pfizer & Co 法及 (3) Schweizer 法は經濟的方法として比較的良好なる方法なりと見做し得るも其のまま適用し得るとは考へられず茲に於て余等は前記 (5) 法を參考に供し以て次の如き精製法を考案し施行せり。粗製フェノール・フタレイン 50g をアルコール 300cc 中に投入し亞鉛塵 0.01g 及脱色炭 3g を加へ還流冷却器を附し約 2 時間加温したる後之を濾過して濾液を蒸溜して殘液約 40cc となし一夜放置せる後析出せる結晶を濾過し得たる微黄白色のフェノール・フタレインを 20% アルコール約 300cc にてよく洗滌し素焼板上に擴布し乾燥す。收得量 44g を得。茲に注意すべきは 40cc 位に濃縮したるアルコール殘液を一夜放置することなく急速に晶生せしむるときは色相に著しき影響を與へ次の精製に困難なり此の點極めて重要にして大いに注意を要す。

斯くして得たるフェノール・フタレインを之をアルコールに溶解するに尙少しく著色するを以て更に前記フェノール・フタレイン 44g をアルコール 270cc に溶解し脱色炭 1g を加へて加熱したる後濾過しアルコール溶液は蒸溜濃縮す。アルコールの溜出量約 230cc となるに至り蒸溜を止め冷所に放置するときは純白色のフェノール・フタレイン 35g を得、即ち理論量の 61.92% に相應す。斯く精製し得たるフェノール・フタレインは白色無晶形の粉末にして臭氣なく水に殆んど溶解せず。12 分のアルコールに溶解し Smp 256°C を示し又本

品 0.5g はアルコール 20cc に全く染色せずして溶解する等總て薬局方條項に適す。

以上の結果よりフェノール・フタレインの純精品 1kg を製出するに要する原料並びに薬品の數量及價格を表示すれば次の如し。

フェノール・フタレイン 1kg

石 炭 酸	1.108g	257 錢
無水フタル酸	780g	244 錢
鹽 化 亞 鉛	749g	30 錢
醋 酸	6000g	120 錢
鹽 酸	70g	9 錢
消 石 灰	3.000g	18 錢
酒 精	14.976g~14.476g (回收)	90 錢
亞 鉛 末	0.3g	
脫 色 炭	114g	59 錢
合 計		827 錢

(昭和十三年九月現在)

即ち 1kg の製造原價は 8 圓 27 錢にして現市場價格は 9 月現在に於て 11 圓なるを以て充分なる經濟的方法とは稱し難きも工業的製造に應用し得べきを期待す。又粗製品 (B) は相應の純度を有するを以て之を原料として其の誘導體を製出するときは製造費は著しく節減し得べし。

尙前記 1kg の製造原價は未反應石炭酸フタル酸及び精製母液よりのフェノール・フタレインの回収を全く無視したるものにして之等を考慮すれば前記の製造費は更に低下し得べきと信ずるも本研究は短期日に施行し且つ極めて小規模の實驗にして工業的に充分追求し得ざりしを遺憾とす。

之が詳細なる試験成績は他日機會を得て改めて報告すべし。

結 論

1. 石炭酸及無水フタル酸を原料とする製法として硫酸法は經濟的製造法とは認め難し。
2. 硫酸法に於て 20% 發煙硫酸を使用せるに製品の純度著しく良好となれり。
3. 鹽化亞鉛法に依る方法は經濟的製造法として充分可能性を有するものと認む。
4. 鹽化亞鉛法に於て更に之に 20% 發煙硫酸を少量添加するときは其の純度を増進せしめ得べし。
5. 余等の施行せる精製法に依るときは充分薬局方條項に適する純フェノール・フタレインを經濟的に製造し得べく又粗製品 (B) より直接誘導體を作るときは其の製造價格は著

しく節減し得べし。

昭和十三年十月

引用文献

- 1) A. Baeyer: A 202. 69. 平山・大島・當所薬品製造試験成績報告第一卷
- 2) W. Herzog: chem ztg. 84. 1927
- 3) Max. H. Helbacher: AP 1940493
- 4) Monsants: chemical Works: D. R. P. 360691
- 5) P. N. Rabinowitsch: C 1935 II. 3704
- 6) I. G. Farbenindustrie: C 1933 II 604
- 7) Ward: J. chem. Soc. 119. 850
- 8) A. Baeyer: A. 202. 68.
- 9) H. Krause. D. R. P. 561184
- 10) Max. H. Helbacher AP. 1940495 C. 1934 II 513.
- 11) H. P. Roberts: AP. 1940146 C 1934 I 1330
- 12) F. H. Kranz: C 1935 I. 960
- 13) Schweizer: Die Farikation pharmazeutischer u chemischtechnischer Produkte
- 14) Payne u Anderson AP. 1711048
- 15) Pfizer & co. A. P 1681361

アドレナリン竝にエルゴタミンの 交感神経作用知見

附 アトロピン竝にバリウムの末梢血管に對する作用

技師 松 島 義 一

緒 言

アドレナリン竝にエルゴタミンは藥理學上最も重要なる藥品に屬し従つて之等藥品に關する業績は甚尠しとせず、然れども其の作用の巨細の點に至りては諸家の説未だ全くは一致せりと云ふ可らず、余は或種藥物の藥理學的試験の必要上之等藥品の交感神経に對する作用の追試をなし一定の成績を得たるを以て此所に是を報告せんとす。

尙ほ末梢血管に對してはアトロピン竝にバリウムの作用をも合せ行ひたるを以て其の成績をも附記す可し。

I. 末梢血管に對する作用

實驗材料並に方法

實驗材料としては數日間室温にて養へる健康なる青蛙を選び其の後肢血管を用ゆ、而して之等標品は手術後主として一夜氷室内に放置し使用に際し約1時間以前より實驗室内に靜置し、Läwen-Trendelenburg 法に準據し春秋 1~4, 9~10 月の候室温に於て施行す。此の際注意を要するは動脈カニューレの大きさ、灌流速度並に藥劑の注射位置とす、何となれば之等の條件は其の藥劑の濃度を左右し従つて其の作用に影響を及ぼす事あればなり、依つてカニューレには注射針(1/2號)を用ゐる灌流速度は主として毎分 20~50 滴(水壓約 10~20 cm)のものを選び注射位置はカニューレに使用せる注射針の基底部とす。

營養液としてはリンゲル液を使用す。特にアドレナリン及びバリウムを以てする試験に際しては時として脱アルカリリンゲル液(重炭酸ソーダを除去せる營養液)を使用し普通營養液に依る試験と對照す。

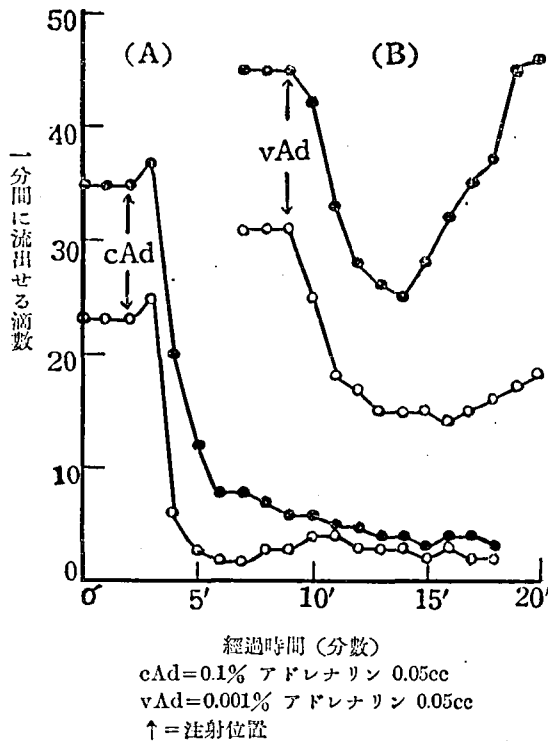
實驗に供する藥品は鹽化アドレナリン(三共製)、酒石酸エルゴタミン(Sandoz 製 Gynergen)、硫酸アトロピン及び鹽化バリウム(共に Merck 製)とす。

アドレナリン

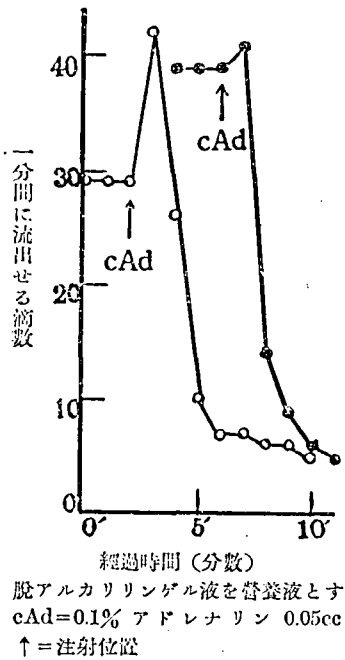
本剤が交感神経を刺激して血管を収縮し血圧の上昇を喚起せしむるは周知の事なり。然れども時として逆作用を呈し期待に反する事あるも亦よく知られる處なり。

アドレナリンの逆作用に関する報告を一瞥するに Moor, Purinton¹⁾ は副腎エキスの少量が血圧下降を招く事あるを發見し, Cushny²⁾ はアドレナリンに就きても同様の事實あるを認め, Cannon, Lyman³⁾ Hartman⁴⁾ 等は斯の如き血圧下降の原因は末梢血管の部分的擴張即ち皮膚筋肉血管の擴張と内臓血管の収縮との二作用の關係に因るものにして前者の作用強き爲め血圧を維持し能はざるに到り擴張的現象を呈するものなりと説き Meyer⁵⁾ も本説に賛同せり。小川⁶⁾ は腎及び皮膚筋肉血管に對し一定濃度以下のアドレナリンは一過性の収縮後著明なる擴張を呈し、腸血管に對しては非常に稀薄なる時始めより擴張を起し収縮を呈せざるを實驗し本剤の血管作用は交感神経収縮、擴張兩纖維末梢を興奮せしむるも一定濃度以上に於ては収縮機能の興奮、擴張機能の夫に勝り以て後者を抑制すと雖も適當なる濃度に於ては擴張作用の比較的持続する性質あるにより収縮去りたる後始めて擴張作用を呈し、腸血管に在りては大稀釋度に於て擴張纖維の終點が収縮纖維に比し容易に反應することを以て説明し

第 1 圖 (青蛙後肢血管)



第 2 圖 (青蛙後肢血管)



得可しと云へり。然るに石上⁷⁾は本劑の一定量は靜脈縦條片に於ては常に收縮作用を呈するも牛の頸、脾、腸間膜動脈其の他の縦條片に於ては主として擴張作用を呈するを見、本作用は環狀筋收縮に因る筋容積の増加にて消極的に標品の伸張せしものならんと説明せり。尙ほ竹島⁸⁾は四肢血管に對しアドレナリンは直接作用として大量は收縮性、小量は擴張性に作用し間接作用として大量は他働的に初期擴張に次ぐ強烈なる收縮を示し小量は擴張性に作用すと報告せり。

余の實驗に於てはアドレナリンは $10^{-3}/2\text{mg}$ (0.05cc 中の含量、以下同じ)以下の注射にては青蛙後肢血管は何等作用を認めず。 $10^{-1}/2\sim 10^{-3}/2\text{mg}$ にては收縮作用を呈し(第1圖(B)第6圖)、 $10^{-2}/2\text{mg}$ に至れば主として收縮作用を呈するも時として之に先立ちて一過性の著明なる擴張を見、 $10^{-1}/2\text{mg}$ に達せば毎常顯著なる一過性の擴張後著明なる收縮作用に轉ず(第1圖(A), 第7圖)。

尙ほ灌流營養液のアルカリ度の上昇はアドレナリン血管作用を増強せしめ酸度の上昇或は脱アルカリは之を減弱し又は逆轉⁹⁾せしむと云はるるを以て脱アルカリリング液を營養液とし同様の實驗を重ねるに一般に普通營養液に於ける結果と大差なきも時として其の擴張作用の甚しく増強せらるる(但し其の持続時間には影響なし)を認む(第2圖)。

以上青蛙後肢血管に對する成績を考察するにアドレナリンは末梢血管に對し收縮、擴張兩作用を有し其の一時的作用(注射)に際し濃度低き時は交感神経血管收縮纖維の末梢を刺戟して血管の收縮を來さしめ濃度の増加するに従ひ收縮纖維の他擴張纖維の末梢をも刺戟し血管に擴張、收縮兩作用を發現す。而して此の時に在りては擴張纖維は收縮纖維に比して感受性强きを以て直ちに擴張現象を呈すと雖も持続性甚しく劣れるを以て速かに逆轉現象に移行す。尙ほ脱アルカリリング液を營養液となす時は交感神経血管擴張纖維の感受性は幾分増強せられアドレナリンの擴張作用の増大を來す事あり。

エルゴタミン

エルゴタミンはエルゴトキシンと共に麥角の特殊有效成分と認めらるるものにして之等のアルカロイドは Dale¹⁰⁾ Dale, Spiro¹¹⁾ Rothlin¹²⁾ 永田¹³⁾等の諸氏に依りて全く同一の生理作用を有する事を認められ交感神経系を侵襲するを其の主要の任務となすは學界の通説なり。然れども其の細部に關しては諸家の説未だ一致せりと云ふを得ず。

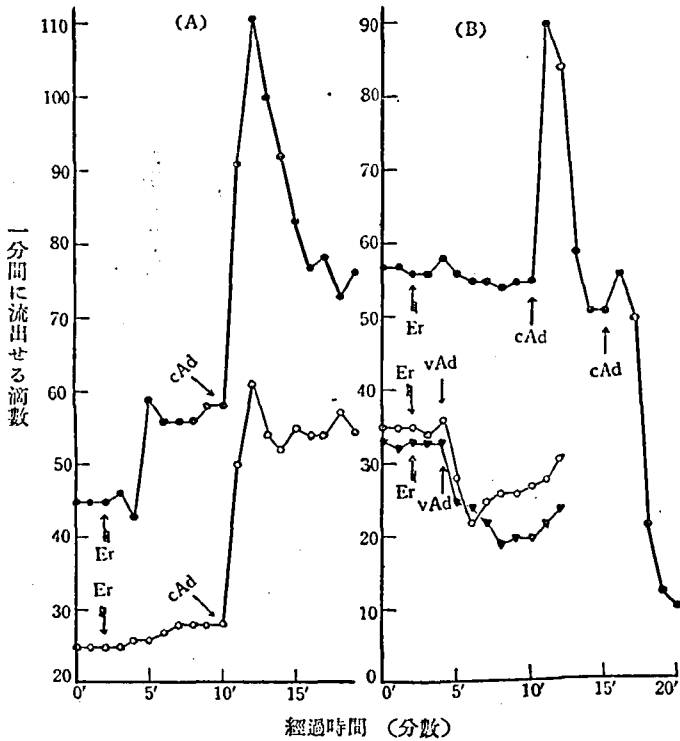
麥角アルカロイドの血行系に對する單獨作用として Dale¹⁰⁾はエルゴトキシンが猫に在りては著明なる血壓の上昇を來すも家兎及び猿に在りては僅に上昇するか又は全く無反應なりと云ひ、時枝¹⁴⁾は青蛙後肢血管に對し其の稀薄溶液の無作用なるを報じ、石上⁷⁾は家兎胸部

大動脈條片に於て時として微弱なる擴張作用を認め、井福¹⁵⁾は交感神経麻痺の他筋自己を刺戟して血管收縮作用を呈し、家兎實驗に於ては血壓の上昇は極めて一過性にして二次的に持続性の血壓下降を招來するを認め恐らく收縮系麻痺に起因するものならんと述べたり。

余はエルゴタミンの灌流試験に於て 4×10^6 倍以下の濃度にては全く無作用なるも 4×10^8 倍に至れば間々比較的著明に擴張作用を呈するを認む(第3圖(A)参照)。

Dale¹⁰⁾は各種動物の生體諸器官に就き交感神経系の物理的或は化學的刺戟に對するエルゴトキシンの影響を研究し本劑に依りてアドレナリン作用の逆轉現象を呈するを觀察しアドレナリンは交感神経促進、抑制兩纖維を刺戟するもエルゴトキシンは單に促進纖維のみを侵し其の少量は之を興奮し多量は之を麻痺せしむ。而して抑制纖維に對しては何等作用する事なしと主張し爾來同氏¹⁶⁾ Cushny²⁾ 17) Barger, Dale¹⁸⁾ Dale, Spiro¹¹⁾ 等の諸氏に依りて麥角アルカロイドの作用が Dale¹⁰⁾ の所説に符合すると報ぜられ本學説は漸く學界一般の認むる所となれり。

第 3 圖 (青蛙後肢血管)



Er=0.00025% エルゴタミン溶液, cAd=0.1% アドレナリン 0.05cc
vAd=0.001% アドレナリン 0.05cc. †=灌流位置. ↑=注射位置.

然るに Planelles¹⁹⁾ はアドレナリン腸管運動抑制作用のエルゴタミンに依りて阻止せらるるを認め、Rothlin¹²⁾ は家兎及び猫の血壓、家兎の耳殻血管、蛙後肢血管等に於ては Dale¹⁰⁾ の所説に一致するも豚鼠血管、子宮竝に牛心冠狀動脈等に於てはアドレナリン作用のエルゴタミンに依りて阻止せらるるを實驗し、時枝¹⁴⁾ は別出家兎子宮、腸管、白鼠子宮、青蛙後肢血管等に於てエルゴトキシンはアド

レナリン作用を抑制するも逆轉に至らしめざるを認め此等の兩氏は Dale¹⁰⁾ の説に反して麥角アルカロイドは管に催進纖維のみならず抑制纖維をも麻痺するものなりと論ぜり、又 Forst²⁰⁾ は蛙後肢血管に於てアドレナリン作用のエルゴタミン又は麥角エキスに依りて抑制せらるゝを認め之を麥角製劑の定量法に應用せり。

次に永田¹³⁾ は之等兩アルカロイドの摘出子宮に對するアドレナリンとの併用試験の結果麥角アルカロイドは何れも交感神経催進、抑制兩纖維に作用し其の小量は興奮性を増強せしむるも大量は之を減弱せしむ而して其の感受性は催進纖維の方概して抑制纖維より大なりと云へり。

然るに余の實驗に於てはエルゴタミンは其の 4×10^7 倍以下の溶液灌流中に於てはアドレナリンの血管作用に影響を及ぼさず、 4×10^6 倍溶液灌流中に於ては時として、 4×10^5 倍以上の溶液の灌流中に於ては常に多量のアドレナリン ($10^{-1}/2\text{mg}$) の血管擴張作用の甚だ顯著なる増強と持続とを招來し殆ど收縮作用を發現せしめず (第 3 圖 (A)). 然れども其の收縮作用は全く缺如するに非ず數分後其の擴張作用の全く回復 (幾分收縮の氣味) せるものに同量のアドレナリンを追加するに顯著なる收縮作用を發現し、又少量のアドレナリン ($10^{-3}/2\text{mg}$) の收縮作用は阻止せらるる事なし (第 3 圖 (B)). 此の事實は交感神経收縮纖維麻痺説¹⁰⁾ 或は同收縮、擴張兩纖維麻痺説¹²⁾¹⁴⁾ 又は此等兩纖維の興奮性の減弱説¹³⁾ とも符合せず。従つてエルゴタミンは交感神経血管擴張、收縮兩纖維中其の擴張纖維末梢の興奮性をのみ唯顯著に増強せしむるも收縮纖維に對しては何等作用せずとなすを至當とす。

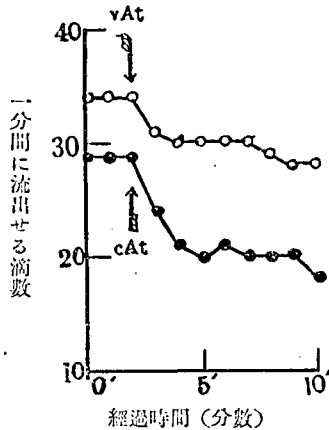
尙單獨作用に依り擴張を起すが如き血管は恐らく其の個性に依り交感神経擴張纖維末梢が幾分興奮状態にまで到達するものならん。

アトロピン

アトロピンが汎く副交感神経末梢を侵襲するは周知の事實なり。而して其の末梢血管に對する作用を觀るに森田²¹⁾ 近藤²²⁾ 等は無作用なりとなすも永瀬²³⁾ 長澤²⁴⁾ 伊藤²⁵⁾ 等の諸氏は青蛙血管系に對し少量は擴張作用を、多量は收縮作用を呈すると告げ、瀬戸²⁶⁾ は家兎耳殻縁靜脈に對して無作用なるも青蛙腹部靜脈に對しては大量の時擴張作用を認め、江塚²⁷⁾ は青蛙後肢血管灌流試験に於て毎常一定の結果を得難く其の $10^5 \sim 10^4$ 倍溶液に在りては僅に縮少作用を呈するも時に反對の結果を見、 2×10^3 倍溶液に在りては著しき收縮作用を認めたりと云へり。

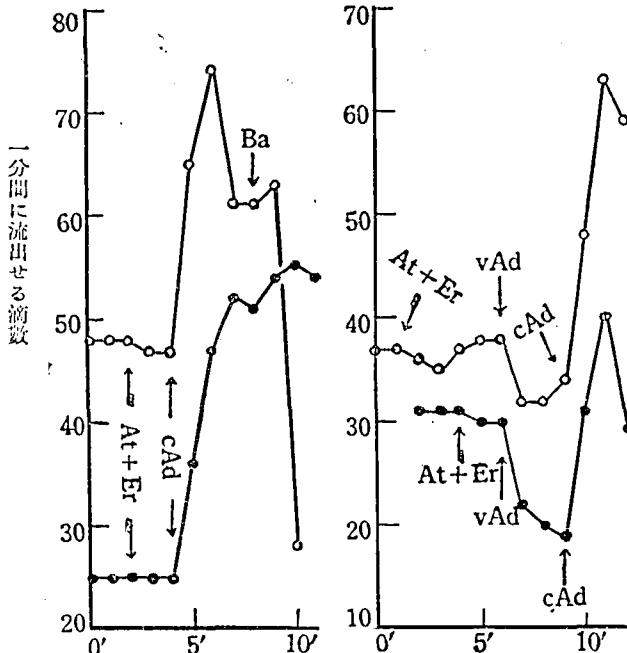
余の實驗に依ればアトロピンは灌流試験に於て 10^4 倍溶液にては時に血管の收縮を來すことあるも 2×10^3 倍に至れば一般に收縮作用を呈す (第 4 圖)。

第 4 圖 (青蛙後肢血管)



cAt=0.05%アトロピン溶液
vAt=0.01%アトロピン溶液
↓ = 灌流位置

第 5 圖 (青蛙後肢血管)



At+Er=0.01%アトロピン+0.00025%エルゴタミン溶液.
cAd=0.1%アドレナリン 0.05cc
vAd=0.001%アドレナリン 0.05cc.
Ba=1.0%バリウム 0.25cc
↓ = 灌流位置. ↑ = 注射位置.

血管に対するアトロピン對アドレナリンの作用に關する報告を見るに Prochnow²³⁾ 石上⁷⁾等は血管條片に於て, Kondo²²⁾ Hildebrandt²⁰⁾等は皮膚筋肉血管灌流試験に於て之等兩劑は各一定の濃度にて拮抗するを認め伊藤²⁶⁾は家兎の血管竝に脾臓に於て一定量のアドレナリン作用に對し完全に拮抗するに要するアトロピンの量は平滑筋自己を麻痺するが如き大量ならずも足るを知りアドレナリンに依りて殊に長期に互り或は恐らく強度の興奮を蒙りし臓器に於て換言すれば交感神経末梢が疲労状態に在る時アトロピンは比較的少量を以て拮抗作用を呈す。是れアトロピンは交感神経末梢の

疲労性を急激に充進し以てアドレナリンの興奮に拮抗するものなりと説明せり。

余の試験結果に依ればアトロピン 10⁻⁴ 倍溶液數分間の灌流に依りてはアドレナリン 0.05 mg の呈する兩血管作用は何等影響せられず 0.05%アトロピンの數分乃至拾分灌流後に於て 10⁻¹~10⁻³/2mg のアドレナリンの血管收縮作用は拮抗せらるるを見る。

然らばアドレナリンの血管擴張作用に對するアトロピンの影響如何と云ふに石上⁷⁾は家兎の靜脈條片に於てエルゴトキシン竝にアドレナリンによりて發現する擴張作用はア

トロピンの前處置に依るも全く阻止せられずと云へり。

今、エルゴタミン 4×10^5 倍アトロピン 10^4 倍の混合營養液を灌流し之にアドレナリンを注射するに $10^{-1}/2\text{mg}$ の呈する擴張作用は甚だ顯著に增強せらるる事エルゴタミン單獨灌流時に於けるアドレナリンの現象と全く異らず。 $10^{-3}/2\text{mg}$ の呈する收縮作用は幾分減弱せらるるとは云へ全く阻止せらるる事なし (第5圖)。

即ちアトロピンは末梢血管に對し夫れ自身收縮作用を起さしむると同時に交感神経に對しては其の收縮纖維末梢を麻痺して一定量のアドレナリンの收縮作用に拮抗するも其の擴張纖維に對しては影響を見ず。

バリウム

バリウムの血管作用に関する研究も亦尠からず。而して本劑は一般に血管筋自己に作用して之を收縮せしむ³⁰⁾となす。然れども内臓血管と一般血管²³⁾と或は動脈と靜脈³¹⁾とにて其の收縮の度に強弱の差ありと云はる。Amsler, Pick³²⁾は青蛙に就き内臓血管竝に後肢血管は本劑に因りて收縮作用を呈するに反し肝臓血管は寧ろ擴張するを認め血管領域を異にするに従ひバリウムの作用も亦異なるを報告し、松島³³⁾は家兎耳殻血管に於てはバリウムが却つて擴張作用を呈する事あるを認め、Renz³⁴⁾は蛙後肢血管に於て局所麻酔劑應用後に在りては本劑は常に擴張的に作用すと述べ、Amsler, Pick³²⁾はバリウムに因りて血管の擴張を來せる場合にアドレナリン、ヒスタミン等の無作用なるを見、本擴張は末梢神経麻痺に因るものなりと論ぜり。尙後藤³⁵⁾は家兎の一侧耳殻の血管神経を切断し3~30日經過後兩側耳殻の灌流試験を行ひバリウムの0.05~0.1%溶液は健康側血管に在りては殆ど常に一過性の甚だ僅微なる擴張を示し次で軽度の收縮を來すも手術側血管に在りては多くの場合一過性の擴張は見ずして直ちに比較的高度の收縮を示すを認めたりと云ふ。

余はバリウムの濃厚液(1.0%或は夫以上)の少量(0.25cc)を蛙後肢血管に應用するに著明なる一過性の擴張後強度の收縮を來し、而して一旦收縮せる血管に更に本劑を追加するも再び擴張作用を見る事なく更に強度の收縮を見るのみなり。

叙上の事實より考察するに本劑に因る血管の擴張は筋自己の麻痺に非ざるは勿論又單なる鹽類作用にも非ざる可し。

然らば本劑に因る擴張は末梢神経の麻痺³²⁾か或は興奮かに歸す可きなり。今アトロピン竝にエルゴタミンを灌流したる血管にバリウムを注射するに其の反應は健康血管に於けると同様顯著なる一過性の擴張後著しき收縮を見る。尙ほ之等混合營養液の灌流中アドレナリンを作用し顯著に擴張せしめたる血管に於てもバリウムは其の特異の血管作用を完全に發揮し

得(第5及び第8圖参照).

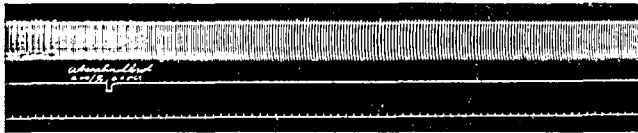
アトロピンは一定濃度に於て副交感神経末梢は勿論、交感神経血管収縮繊維末梢をも麻痺してアドレナリンに拮抗するは既に述べたる處なり。而してかかる時に於ても血管は収縮こそすれバリウムに見る如き擴張現象を呈せず。尙ほ又アトロピン作用中に於てもバリウムは完全に其の擴張作用を發現し得るを以て副交感神経末梢の關する處に非ず。又交感神経血管収縮繊維末梢の麻痺に因るにも非ざる可し。而してエルゴタミンとアドレナリンとに依りて強度に擴張纖維を興奮せしめたる時に於てもバリウムの擴張作用は尙ほ良く顯著に發現する事實より推測するに其の侵襲點は交感神経血管擴張纖維中エルゴタ、ミン及びアドレナリンが作用する點と筋自己とにの中間に位するものならん。

血管作用結論

青蛙後肢血管に於ける叙上の成績より次の如く結論す。

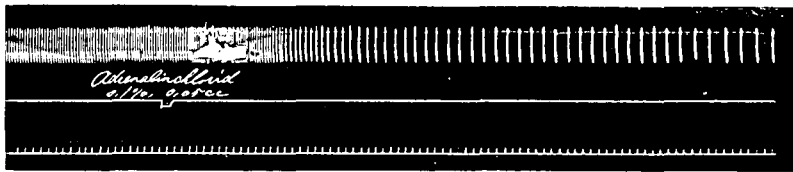
1) アドレナリンは末梢血管に對し収縮、擴張兩作用を有す。而して其の濃度低き時は交感神経血管収縮繊維末梢を刺戟して血管の収縮を來さしめ濃度の増すに従つて収縮纖維の他

第 6 圖 (青蛙後肢血管)



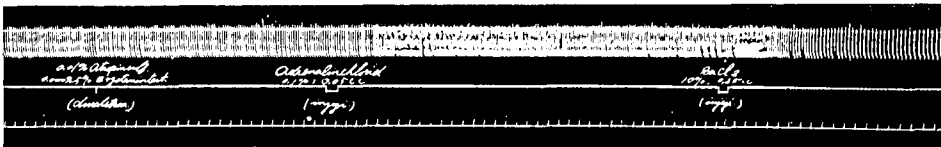
a. 0.001%, 0.05cc アドレナリン注射

第 7 圖 (青蛙後肢血管)



a. 0.1%, 0.05cc アドレナリン注射

第 8 圖 (青蛙後肢血管)



a. 0.01% アトロピン 0.00025% エルゴタミン 混合溶液灌流 b. 0.1%, 0.05cc アドレナリン注射 c. 1.0%, 0.25cc 鹽化バリウム注射

各圖中 上線は滴數； 中線は作用點； 下線は時間(6秒)を示す。

擴張纖維末梢をも刺激す、而して此の時に在りては擴張纖維は收縮纖維に比して感受性强きも其の持続性は甚しく劣れり。

2) **エルゴタミン**は血管に對し一般に無作用なるも濃度の上昇につれ擴張を來す事あり。而して交感神経血管擴張、收縮兩纖維中擴張纖維末梢の興奮性をのみ唯顯著に増強せしめ收縮纖維に對しては何等作用せず。エルゴタミンの單獨作用に依り擴張を來すが如き血管は恐らく其の個性に依り交感神経擴張纖維末梢が幾分興奮状態にまで到達するものならん。

3) **アトロピン**は濃度高き時は血管を收縮せしむ。而も交感神経血管收縮纖維末梢を麻痺して一定量のアドレナリンの收縮作用に拮抗す。然れども擴張纖維末梢に對しては何等影響せず。

4) **バリウム**は一定量に於て血管收縮作用に先ちて交感神経擴張纖維末梢の刺激に因る一過性の擴張作用を呈す。而して其の侵襲點はエルゴタミン、アドレナリンの作用點と血管筋自己との中間に在るものの如し。

II. 子宮に對する作用

實驗材料並に方法

實驗動物としては成熟せる 2kg 内外の不妊家兎を用ゆ、即ち 10 日以上自家飼養をなし其の常態なるを確めたる雌家兎を麻酔することなく開腹し、子宮を剔出し、Tyrode 氏液に浸し氷室内に 1~3 日間貯へ必要に應じ取り出して約 2cm の小片となし實驗に供す。

實驗方法としては Magnus 法に準據し、100cc の Tyrode 氏液を容れたる硝子圓筒中に於ける子宮の自發運動をキモグラフィオン煤紙上に自記せしむ。子宮は直ちに運動を始むることあるも永續して整調なる運動を保つ事少く之に 0.5~1.0 時間を要すること屢々なるを以て毎常装置後約 1 時間經過後實驗を施行す。

實驗に供する藥品は前記アドレナリン、エルゴタミン、アトロピンの他鹽酸ピロカルピン(Merek 製)とす。

アドレナリン

本劑は動物の種類、子宮の状態によりて明かに其の作用を異にす、例へば豚鼠子宮に對しては一般に抑制を、人の子宮條片に對しては興奮を、又猫に於ては妊娠子宮は興奮を、然らざるものは抑制を見るが如し³⁶⁾。

不妊家兎摘出子宮に對する本劑の實驗報告を一瞥するに専ら催進的に作用するとなすもの最も多し³⁷⁾、然れども品川³⁸⁾は催進前に、岡本³⁹⁾ Hilz⁴⁰⁾ 石田⁴¹⁾等は催進後に、抑制作用の

出現する事あるを報じ、佐波古⁴²⁾ Langecker⁴³⁾ 永田¹³⁾等は時として、松村⁴⁴⁾は本劑の少量は常に、抑制的に作用すと云ふ。

余は $4 \times 10^8 \sim 2 \times 10^3$ 倍の溶液を以て實驗するに殆ど常に顯著なる催進作用を呈す(第9圖及び第12圖参照)。然れども甚だ稀に而も強度の催進作用の後逆轉を見る例あり依つて其の際同一子宮の他の一片に就きて試驗するに前回同様の成績を見る。

以上の事實と後に述ぶるエルゴタミンとの併用に於てアドレナリン作用の逆轉する事實とより觀るにアドレナリンは家兎子宮に對し其の交感神經催進、抑制兩纖維の末梢を同時に刺戟す。而して不妊家兎子宮に於ては前者の興奮性後者に比して強大なる爲め一般に催進現象を呈し稀に催進後逆轉するが如き子宮は主として其の個性に依るならんも恐らく催進纖維末梢が強度の興奮を蒙り次で疲労状態に達し終に抑制纖維末梢の興奮に凌駕せられ逆轉するに至るものならん。

エルゴタミン

麥角アルカロイドの子宮に對する研究も亦甚だ多し、而して Schegg⁴⁵⁾ Rothlin¹²⁾ 時枝¹⁴⁾ Langecker⁴³⁾ 等一般に不妊家兎子宮に對し専ら催進的に作用すると言ふも永田¹³⁾は其の少量は緊張を上昇せしめ大量は之を下降せしむと述ぶ。而して麥角アルカロイドのかかる子宮興奮作用は Dale¹⁰⁾ 以來筋自己の興奮に歸せしも永田¹³⁾は交感神經催進、抑制兩纖維の本劑に對する感受性の相違と其の量的關係とに因るとせるが如し。

余は $2 \times 10^8 \sim 2 \times 10^3$ 倍溶液を以て實驗を施行するにエルゴタミンは輕度乃至高度の催進作用を呈するを常とす(第10~11圖参照)、然れども時として殆ど無作用の事、又甚だ稀に抑制作用を見る事あり。而して之等作用の相違は適用するエルゴタミンと殆ど量的關係を見出さず。

麥角アルカロイドとアドレナリンとの子宮に對する併用試験の業績を一瞥するに前述の如く Dale¹⁰⁾がエルゴトキシンに依りてアドレナリン作用の逆轉を見、本劑の交感神經催進纖維痲痺説を稱へて以來幾多諸氏の業績の之を裏書するものありて麥角アルカロイドの交感神經催進纖維痲痺説は一般の認むる所とならんとす。然れども本説を否定せんとする者も亦無とせず即ち Rothlin¹²⁾は豚鼠の子宮、時枝¹⁴⁾は家兎或は白鼠の子宮等に於て麥角アルカロイドがアドレナリン作用を只阻止するに止まり逆轉するに至らざるを實驗し此の兩氏は麥角アルカロイドは常に催進纖維のみならず抑制纖維をも痲痺するものなりと論じ、本説を裏書する業績も亦尠しとせず⁴⁶⁾。次に永田¹³⁾は不妊家兎子宮に於てアドレナリンの催進作用は麥角アルカロイドに依りて常に減弱せらるるに止まらず時として逆轉せらるる場合あり又抑制作用

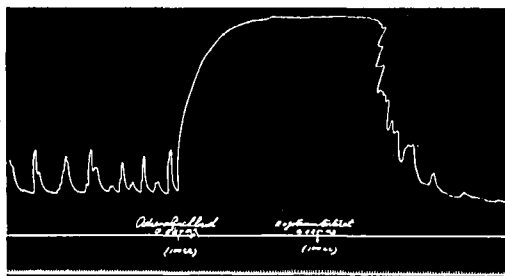
に就きても同様の現象を認め麥角アルカロイドは催進、抑制兩纖維の末梢を侵襲し其の小量は兩纖維の興奮性を増加せしめ大量は之等を減弱せしむ。而して其の感受性は催進纖維の方抑制纖維より概して大なりと論ぜり。然るに是より先 Broom, Clark⁴⁷⁾は摘出家兎子宮に於てアドレナリン作用のエルゴタミンによりて逆轉すると否とは子宮の状態によりて異り不妊のものに在りては單に催進阻止を認むるに過ぎず逆轉作用の起るは妊娠子宮のみなりと主張し、Schegg⁴⁸⁾はかかる作用の相違は之等兩藥物の量的關係にして不妊子宮に在りてもエルゴタミンの量比較的小なる場合に催進阻止或は逆轉作用を認め大量の場合に在りては單に催進作用の阻止せらるるのみなりと云ふ。之に反して井福⁴⁹⁾はアドレナリンの別出子宮收縮作用はエルゴトキシンに依りて一般に抑制せらるるも後者の濃度大なる時逆轉現象を認むる事ありと云ふ。

余は $2 \times 10^8 \sim 2 \times 10^6$ 倍のエルゴタミンと $4 \times 10^8 \sim 2 \times 10^6$ 倍のアドレナリン溶液との併用試験をなすに其の何れを前驅せしむるも其の子宮興奮作用は後驅藥劑に依りて只抑制せらるるに止らず多くは逆轉せられ而も屢々其の緊張は極度に弛緩し自發運動は全く停止するに至ることあり(第 9~12 圖)。即ちエルゴタミンは不妊家兎摘出子宮に對し單獨にて一般に之を興奮せしむる作用と、單獨にては甚だ稀なるもアドレナリンとの併用に際しては屢々之を抑制し逆轉せしむる作用とを併有す。依つて此所に其の興奮作用と抑制作用とに就きて考察せんとす。

興奮作用 先づ本劑に依る子宮催進作用が副交感神経の關與するに非ざるを確認せん。即ちアトロピンが凡て末梢臓器に於て副交感神経末梢を麻痺するは周知の事實にして子宮に在りても副交感神経毒に依る興奮は其の小量によりてもよく之を除去することを得、ピロカルピンも亦副交感神経毒にして子宮興奮劑たるは古くより人の知る所なり⁴⁹⁾。依つて余は摘出子宮にアトロピン 2×10^5 倍溶液を投與しピロカルピン 2×10^5 倍溶液によりて其の副交感神経麻痺を確めし後エルゴタミン 2×10^6 倍溶液を作用せしむるに本劑の興奮作用は全く抑制せらるることなし。

既に述べたるが如く併用試験に於てエルゴタミン或はアドレナリンの興奮作用は夫々其の後驅藥劑に依りて全く逆轉せられ抑制現象の極度に達する事屢々なるを以てエルゴタミンに依る興奮作用は交感神経抑制纖維末梢の麻痺に非ざるは勿論、筋自己の興奮に起因するにも非ざる可し。従つて本劑に依る興奮作用は交感神経催進纖維末梢の興奮に起因するものなる可し。

第 9 圖 (家兔摘出子宮)

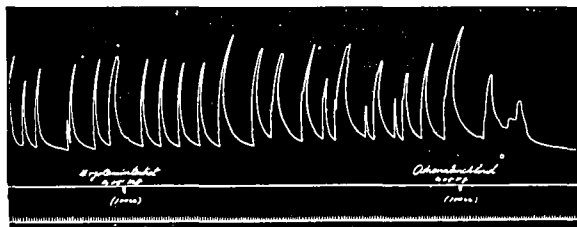


a b

家兔=體重 1.8kg

- a..アドレナリン 4×10^6 倍溶液: 催進作用 (高度).
 b..エルピタミン 4×10^6 倍溶液: 逆轉作用 (靜止).

第 11 圖 (家兔摘出子宮)

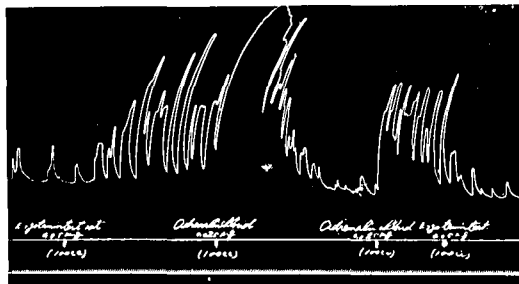


a b

家兔=體重 2.0kg

- a..エルゴタミン 2×10^6 倍溶液: 催促作用 (軽度).
 b..アドレナリン 2×10^6 倍溶液: 逆轉作用 (靜止).

第 11 圖 (家兔摘出子宮)

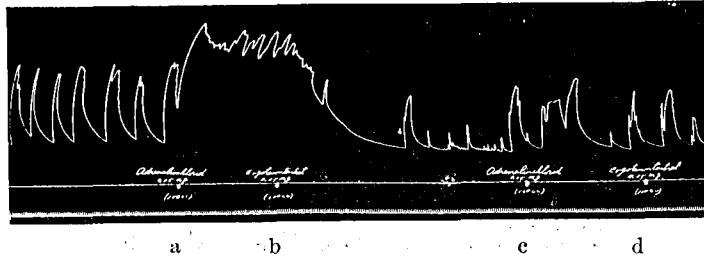


c b c d

家兔=第一圖と同一 1.8kg

- a..エルゴタミン 2×10^6 倍溶液: 催進作用 (中等度).
 b..アドレナリン 4×10^6 倍溶液: 催進後逆轉 (高度).
 c..アドレナリン 4×10^6 倍溶液追加: 催進作用 (中等度).
 d..エルゴタミン 2×10^6 倍溶液追加: 逆轉作用 (高度).

第 12 圖 (家兎摘出子宮)



家兎 = 第 2 圖と同一 2.0kg

- a..アドレナリン 2×10^6 倍 溶 液 : 催進作用 (高度).
- b..エルゴタミン 2×10^6 倍 溶 液 ; 逆轉作用 (高度).
- c..アドレナリン 2×10^6 倍溶液追加 : 催進 (軽度), 後逆轉 (軽度).
- d..エルゴタミン 2×10^6 倍溶液追加 : 殆ど無作用.

抑制作用 今エルゴタミンとアドレナリンとの併用試験に於ける結果を精査するに其の何れを前驅せしむるも主として逆轉作用を起すと雖も其の順序に依り現象に幾分の差異あるは興味あるものなり。即ちエルゴタミンの後驅に依りてはアドレナリンの興奮作用は直ちに阻止せられ一般に逆轉現象に及ぶものとす (第 9 及第 12 圖参照)。然るにアドレナリンの後驅に依りては間々一過性の催進後、逆轉又は阻止せられ或は唯催進作用の抑制を見るに過ぎざることあり (第 11 圖参照)。又兩藥劑の併用に依りて逆轉又はより阻止現象を呈せる子宮に更にアドレナリンを追加作用せしむる時は軽度或は一過性の催進作用を發現す (第 11 及び第 12 圖参照)。之等の事實はエルゴタミンが交感神経催進纖維末梢を麻痺するに非ざる一證となすに足る可く、然かのみならず前項に於て本劑に依る興奮作用は催進纖維末梢の刺戟に依ると考察せり。即ちエルゴタミンは交感神経催進纖維末梢を麻痺せざるのみか反つて之を興奮すると云ふ可し。従つて之等兩劑の併用に依る所謂 Vasomotorische Umkehrphänomen の原因は抑制纖維の興奮となさざる可らず。而してエルゴタミンは直接該纖維末梢を興奮するに非ざるを以て末梢血管に於けると同様子宮に於ても交感神経抑制纖維末梢に對して其の興奮性を著く増強せしむるものならん。

以上を要約するにエルゴタミンは不妊家兎子宮に對し交感神経催進纖維末梢を興奮せしむると同時に抑制纖維末梢に對しては只其の興奮性を顯著に増強せしむるものならん。

子宮作用結論

1) **アドレナリン**は家兎子宮に對し一般に興奮作用を呈するも稀に興奮後抑制作用に轉ずる事あり。是れ本劑は交感神経兩纖維末梢を刺戟すると雖も子宮に於ては催進纖維末梢の興

奮性が抑制纖維末梢の興奮性に比して大なる爲め一般に興奮作用を呈するも稀に（主として個性に依る）催進纖維末梢が強度の興奮に依り疲勞状態に達し抑制纖維末梢の興奮に凌駕せられ終に逆轉現象を呈するに至るものならん。

2) エルゴタミンは家兎子宮に対し一般に興奮作用を呈するも稀に反對現象を見る事あり。而してアドレナリンとの併用に際しては其の各藥劑の興奮作用は他のものの後驅に依りて抑制せらるるに止まらず多くは逆轉に及ぶものなり。是れエルゴタミンは交感神經催進纖維末梢を興奮せしむると同時に抑制纖維末梢に對して唯其の興奮性を顯著に増強せしむるものにして其の單獨適用に際し稀に抑制作用を呈するが如き子宮は恐らく其の個性により抑制纖維末梢が興奮せらるる爲めならん。

III 腸管に對する作用

實驗材料並に方法

成熟せる約 2kg 内外の家兎の小腸を使用す。多くは子宮試験に用ゐたる動物の腸片を利用し Magnus 法に準據し子宮試験に於けると同様に施行す。

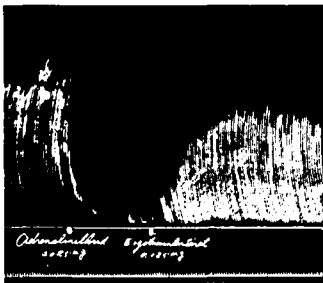
アドレナリン

アドレナリンは腸管に對し交感神經抑制纖維を刺戟して其の緊張を弛緩し運動を抑制せし

第 13 圖 (家兎摘出腸管)

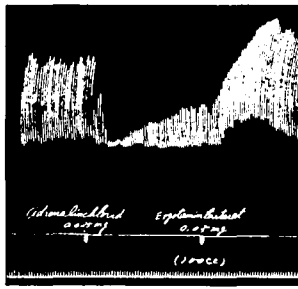
第 14 圖 (家兎摘出腸管)

第 15 圖 (家兎摘出腸管)



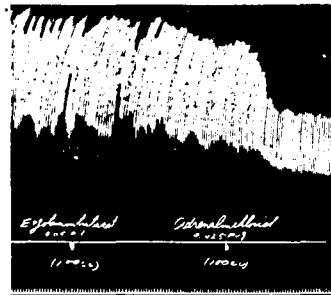
a b
家兎=♀ 1.8kg

a..アドレナリン 4×10^6 倍
溶液：抑制作用(高度)
b..エルゴタミン 4×10^6 倍
溶液；興奮作用(振幅は逆轉するも緊張は不變).



a b
家兎=♀ 2.0kg

a..アドレナリン 4×10^6 倍
溶液：抑制作用(高度).
b..エルゴタミン 2×10^6 倍
溶液：逆轉作用(振幅、緊張共に興奮す).



a b
家兎=♀ 2.0kg

a..エルゴタミン 2×10^6 倍
溶液：抑制作用(輕度).
b..アドレナリン 4×10^6 倍
溶液：抑制作用(減弱).

むるは周知の事實なり⁵⁰⁾。然れ共他の臟器に於けると同様亦反對現象を呈する事なきに非

す⁵¹⁾

余は家兎摘出腸管に對しアドレナリンの $2 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 倍溶液を應用するに毎例抑制作用のみを認む。然れども後に述ぶる如くエルゴタミンの後驅によりて本劑の抑制作用の逆轉を見る場合あり(第 13~14 圖参照)。従つて本劑は腸管に對し交感神経抑制纖維末梢刺戟の外催進纖維末梢をも刺戟(潜在)するを認めざる可らず。

エルゴタミン

麥角アルカロイドの腸管作用は一般に顯著ならざるが如し。即ち Rothlin¹²⁾はエルゴタミンの少量が豚鼠腸管に對し、時枝¹⁴⁾はエルゴトキシンが家兎腸管に對し何れも無作用なるを認め、Kaufmann, Kalk⁵²⁾はエルゴタミンの抑制作用を認め、Salant, Parkins⁵³⁾並に許⁵¹⁾は其の稀薄溶液にては興奮作用、濃厚溶液にては抑制作用の出現を見たりと云ふ。

余の實驗成績に依ればエルゴタミンは $2 \times 10^3 \sim 5 \times 10^3$ 倍溶液にて家兎摘出腸管に對し一般に軽度の緊張弛緩と振幅の縮少とを來さしむるも(第 15 圖参照)又全く無作用の事も屢々なり。

抑々、腸管に於ける所謂 Dale¹⁰⁾の學說に反する業績を視るに Rothlin¹²⁾、時枝¹⁴⁾は豚鼠或は家兎の摘出腸管其の他に於てアドレナリン作用の麥角アルカロイドに依りて阻止せらるるを認め氏等は麥角アルカロイドが交感神経催進纖維の外抑制纖維をも麻痺するものなりと論じ、Planelles¹⁹⁾、Langecker⁴³⁾等の業績も亦是と一致す。許⁵¹⁾は犬の生體腸管に在りてはアドレナリン抑制作用のエルゴタミンによりて逆轉するも家兎並に豚鼠摘出腸管に在りては減弱或は消失するを認めエルゴタミンは腸管に於ては交感神経抑制纖維を麻痺するものにして生體及び摘出腸管に於ける興奮作用は此の機轉に依りて説明し得可しと云ひ、尙ほ氏は家兎生體腸管に於て例外としてアドレナリンが興奮作用を呈するものに於て該作用がエルゴタミンの前驅に依りて逆轉するを認め是れエルゴタミンが該腸管に於て特に優勢なる催進纖維を麻痺せる結果ならんと述べエルゴタミンは交感神経催進、抑制兩纖維中其の優勢なるものを先づ麻痺せしむと云ふ井福¹⁵⁾の家兎血管に於ける所說に賛同す、許⁵¹⁾は又エルゴタミンの大量に依りて抑制せられたる腸管に於てピロカルピン並にバリウムの良く興奮作用を呈し、ニコチンに依る興奮作用の減弱或は消失する場合の多きを認め(時枝¹⁴⁾は反對にエルゴトキシンの前驅はニコチンの腸管興奮作用を著しく増強すと報告す)該抑制作用はエルゴタミンが腸管壁に存するアウエルバッハ神経叢を麻痺するが爲めならんと論ぜり。

余はアドレナリン $2 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 倍溶液適用の前又は後に同濃度のエルゴタミンを以て處致しアドレナリン腸管抑制作用に對する影響を觀察するにエルゴタミンの後驅に於てはア

ドレナリンに依りて縮少せる振幅は毎常著明に回復増強し、弛緩せる緊張は回復一般に著明ならずと雖も（第 13 圖）全く逆轉に及ぶ事あり（第 14 圖）、然れどもエルゴタミンの前驅に於てはアドレナリンの腸管抑制作用は拮抗せらるるとは云へ蠕動振幅縮少し緊張亦弛緩し全く消失或は逆轉する事なし。

今、摘出腸管に於て抑制現象を呈する主因を探求するに次の五項を考へ得可し。

- A. 筋自己の麻痺. B. 副交感神経末梢の麻痺. C. アウエルバッハ神経叢の麻痺
D. 交感神経催進纖維末梢の麻痺. E. 交感神経抑制纖維末梢の興奮.

然るに余はエルゴタミンに依りて抑制せられたる腸管にピロカルピンを應用するに良く其の興奮作用を發現するを認む従つて本劑に依る抑制作用は (B) 副交感神経末梢の麻痺に因るに非ざる可く、尙ほ本事實とアドレナリン作用が本劑の後驅に依りて逆轉するに至る事實とは又 (A) 筋自己の麻痺に非ざるを立證するに足らんか、若し該抑制作用がアウエルバッハ神経叢の麻痺或は交感神経催進纖維末梢の麻痺に因るとせんかアドレナリンの腸管抑制作用は本劑の後驅に依りて更に抑制度を増すか少くとも無反應なる可し（アドレナリンに依つて抑制作用が極度に達せるとせば）、然るに事實に之に反してアドレナリン作用の阻止又は逆轉に至るを以て (C) アウエルバッハ神経叢の麻痺又は (D) 交感神経催進纖維の麻痺にも非ざる可し、故に本劑に依る抑制は (E) 交感神経抑制纖維末梢の興奮と考ふるを至當とせん。

然らば何故にアドレナリンの腸管抑制作用が本劑の前驅に依りて阻害せられ將又後驅に依りて逆轉に及ぶやの疑を發するに至らん。是れ本劑は家兎子宮に於て交感神経催進纖維を興奮すると同時に抑制纖維に對しては只其の興奮性を増強するの關係と同様、腸管に於ては正反對に抑制纖維を興奮すると同時に催進纖維に對しては只其の興奮性を増強せしむるが爲めならん。即ち摘出腸管に於てエルゴタミンは抑制纖維を刺戟して抑制現象を呈すると雖も其の作用は高度ならず更に多量の刺戟を受け入る可き餘裕を有し、同時に催進纖維は其の興奮性を増強せらる。此所に於てアドレナリンを作用せしむる時は交感神経兩纖維は直ちに之に應じ兩勢力の相殺に依り優勢なる抑制作用が減弱し發現するに過ぎざるもアドレナリンの前驅に於ては抑制纖維の興奮、催進纖維の興奮と比し大なる爲め顯著なる抑制現象を呈し其の作用は極度に達せずと雖も多量の刺戟を受け入る可き餘裕少し即ち其の興奮は飽和に近し、此所に於てエルゴタミンを應用する時は本劑の抑制纖維に對する刺戟はアドレナリンの尖に比すれば輕度にして此の際更に其の作用を追加するに至らず、然れ共催進纖維の興奮作用はエルゴタミンの爲めに著しき興奮性の増強を來して急激に増大し以て勢力の均衡に變化を生じ催進作用を發現し終に逆轉現象に達するに至るものならん。

腸管作用結論

1) **アドレナリン**は家兎腸管に對し抑制作用を呈す。然れ共該作用はエルゴタミンの後驅に依りて逆轉に及ぶ事あり。是アドレナリンの腸管に於ける交感神経刺激が抑制纖維末梢の外催進纖維末梢にも及べる爲めなり。

2) **エルゴタミン**は家兎腸管に對し抑制作用を呈す。然れ共アドレナリンとの併用に於ては其の作用は互に抑制せられて逆轉現象を發現することあり。是エルゴタミンは腸管に於て其の交感神経抑制纖維を刺激すると同時に催進纖維に對し其の興奮性を増強するが爲めならん。

IV. 交感神経作用總括

總括

此所にアドレナリン並にエルゴタミンの青蛙後肢血管、家兎摘出子宮並に腸管に對する成績を總括せん。

- 1) アドレナリンは青蛙後肢血管に對し濃度低き時は收縮作用を呈するも濃度進みて高度となるに従ひ一過性の擴張後收縮作用を呈す。
- 2) エルゴタミンは青蛙後肢血管に對し一般に無作用なるも時として擴張作用を呈す。
- 3) アドレナリンの血管擴張作用はエルゴタミンの併用に依りて甚しく増強せらる。然れ共其の收縮作用は全く缺如するに非ず増強せられたる擴張作用に依りて覆はれたるに過ぎず。
- 4) エルゴタミンは一般に無反應にしてアドレナリンの併用を待つて始めて顯著なる血管擴張を來し、時として呈する事ある血管擴張作用はアドレナリンを得て顯著に増強せらる。
- 5) アドレナリンは家兎子宮に對し一般に興奮作用を呈するも時として興奮後逆轉す。
- 6) エルゴタミンは家兎子宮に對し一般に興奮作用を呈するも時として抑制作用を呈する事あり。
- 7) アドレナリンの子宮興奮作用はエルゴタミンの後驅に依りて抑制せらるるのみならず逆轉に及ぶ事多し。
- 8) エルゴタミンの子宮興奮作用はアドレナリンの後驅に依りて一般に直ちに。又時として一過性の興奮増進後、阻止せらるるのみならず逆轉する事多し。
- 9) アドレナリンは家兎腸管に對し抑制作用を呈す。
- 10) エルゴタミンは家兎腸管に對し抑制作用を呈す。然れどもアドレナリンに比すれば其

の作用は遙に弱し。

11) アドレナリンの腸管抑制作用はエルゴタミンの後驅に依りて減弱せらるるのみならず時として逆轉す。

12) エルゴタミンの腸管抑制作用はアドレナリンの後驅に依りて幾分増強せらるるも顯著ならず(アドレナリン單獨作用に比すれば著しく劣る),又反對に全く消失或は逆轉せらるる事なし。

13) アドレナリンは交感神経催進, 抑制兩纖維末梢を刺戟す。而して青蛙後肢血管に於ては一般に收縮纖維の興奮強さも濃度の増加に従つて擴張纖維の興奮増大す。然れども一過性にして直ちに收縮纖維の興奮に凌駕せらる。家兎の子宮に於ては一般に催進纖維の興奮強さも腸管に於ては抑制纖維優勢なり。

14) エルゴタミンは青蛙後肢血管に對し一般に交感神経兩纖維中何れをも直接に興奮する事無く只其の擴張纖維末梢の興奮性を顯著に増強す。然れども時に直接にも該纖維を興奮せしむる事あり。家兎子宮に對しては稀に抑制纖維を興奮する事あるも一般に催進纖維を直接興奮すると同時に抑制纖維に對し只其の興奮性を顯著に増強せしめ, 家兎腸管に對しては直接抑制纖維を興奮すると同時に催進纖維に對し其の興奮性を増強せしむ。

結 論

余は此所に知見を綜合して次の如く結論す。

1) **アドレナリン**は交感神経の催進, 抑制兩纖維末梢を同時に刺戟す。然れども動物の種類, 臓器の部位或は藥劑の濃度又時として動物の個性に依りて其の作用に自ら優劣強弱の差あり。

2) **エルゴタミン**は交感神経催進, 抑制兩纖維中其の劣勢支配の纖維(アドレナリンが一般に作用を表さざる纖維)末梢に作用して其の興奮性を増進せしむると同時に直接兩纖維末梢をも刺戟して之を興奮せしむ。然れども直接刺戟を受ける纖維は動物の種類, 臓器の部位又時として動物の個性によりて異り其の作用にも亦強弱あり。

實 験 の 部

I. 末梢血管に對する作用

1) アドレナリン (1, 2, 6, 7 圖参照)

青蛙後肢血管にアドレナリンを注射するに $10^{-5}/2\text{mg}$ (0.05cc 中の量) 以下にては變化な

し。 $10^{-4}/2\text{mg}$ には 4 例中 2 例に於て軽度の滴数減少を認む。 $10^{-3}/2\text{mg}$ には 4 例何れも滴数の減少を來し 4~6 分にして其の極に達し後徐々に回復す。

$10^{-2}/2\text{mg}$ には 6 例中 4 例に於て注射後直ちに滴数を減じ約 10 分にして其の極度に達し永く持續す。 2 例に於ては注射後直ちに著明に滴数を増加し然る後に比較的徐々に減少し約 1~2 分にして作用前以下となり約 8 分にして減少の極に達し永く持續す。

$10^{-1}/2\text{mg}$ には毎常直ちに滴数の顯著なる増加を來し然る後減少す。 而して其の滴数増加持續時間は長短ありと雖も概ね $1/2\sim 1$ 分を出でず。 依つて注射前後に於ける 1 分間の滴数を比較する時は全く増加を見ざる事もあり。

尙ほ脱アルカリンゲル液を榮養液として實驗を重ねるにアドレナリン 0.05mg は一過性の擴張後收縮を來す事普通榮養液に於ける現象と異らざるも時として其の擴張率の高きを見る然れども其の持續時間には影響を認めず。

2) エルゴタミン (第3圖参照)。

エルゴタミン溶液は其の灌流試験に於て 4×10^5 倍以下の濃度にては全く血管作用を認めず。

4×10^5 倍溶液にては 5 例中 4 例に於て殆ど作用を認めず他の 1 例に於て數分後滴数の増加を來す。

3) アトロピン (第4圖参照)

10^5 倍以下の溶液の灌流に於てアトロピンは血管作用なし。 10^4 倍溶液にては 4 例中半数に於ては殆ど血管作用を認めざるも他の半数に於ては僅かに滴数の減少を見る。 2×10^3 倍溶液に於ては 4 例中 3 例に在りては比較的著明に滴数の減少を來し時経るにつれて其の度を増すも他の 1 例に在りては減少後次第に回復す。

4) バリウム

1.0% 溶液 0.25cc を注射するに毎例直ちに顯著に流出量を増加す。 然れども其の作用は一過性にして又直ちに減少に移行す。 其の狀アドレナリン 0.05mg 注射時に見る現象と彷彿たり。 而して一定度に減少後更に同量又は多量のバリウムを追加するも本回は滴数の増加を見ずして一層減少の度を加へるのみなり。

本劑の濃度を増して 1.0~10.0% となし同様の實驗をなすに其の作用の加重を見るも其の時間的現象は同様の経過を取る。

尙ほ脱アルカリンゲル液を榮養液として實驗を重ねるも全く同様なる結果を來す。

5) エルゴタミンとアドレナリン (第3圖参照)

エルゴタミン灌流中アドレナリン 0.05 mg を注射し健康血管に於けるアドレナリン作用と比較するにエルゴタミンの濃度 4×10^7 倍にてはアドレナリン作用に影響を認めず。

4×10^6 倍溶液の灌流にては 6 例中 3 例に在りてアドレナリンの一過性の擴張作用僅微に増強せられ従つて収縮作用は幾分減弱せらる、他の 3 例に在りては擴張作用著しく増強せられ後回復の傾向あるも約 10 分間の観察にては殆ど収縮作用を認めず。

4×10^5 倍溶液の灌流中にては毎例甚だ顯著に滴数の増加を來し徐々に回復の傾向あるも一般に 10 分以内に全く回復する事少し、今、比較的急速に回復せる血管に (5 分後) 更にアドレナリンの同量を追加作用せしむるに一過性の滴数増加後急速に著しき減少を來す。

又同濃度溶液の灌流中稀釋アドレナリン 0.005 mg を注射するに毎例直ちに滴数の減少を來し擴張作用を見ず。

次にアドレナリン 0.05 mg を健康血管に注射し一過性の滴数増加後顯著に減少し約 10 分間同一の減少率を保持する血管に 4×10^5 倍エルゴタミン溶液 0.5 cc を注射するに全く逆轉現象を呈するを見る。

6) アトロピンとアドレナリン

アトロピン 0.01% 溶液を前驅せしめ 5~6 分後之にアドレナリン 0.05 mg を注射するにアドレナリンの血管作用に影響なし。

0.05% アトロピン溶液拾數分間の灌流後に於てはアドレナリン $10^{-4} \sim 10^{-3}/4$ mg の血管収縮作用は減弱せらるるも全く拮抗せらるるに至らず、30~40 分の灌流後に於ては毎例アドレナリン $10^{-3}/2$ mg の収縮作用に全く拮抗す。

7) エルゴタミン竝にアトロピンの共同作用とアドレナリン (第 5, 8 圖参照)

エルゴタミン 4×10^5 倍、アトロピン 10^4 倍を含有する榮養液を灌流するに 6 例中 4 例に在りては殆ど滴數に變化を認めざるも他の 2 例に在りては一過性或は持久性の滴數減少を見る。

之等混合榮養液の灌流中アドレナリンの少量即ち $10^{-3}/2$ mg を注射するに直ちに滴數の減少を來す但し減少率は健康血管に於けるよりは稍々小となり、2~3 分後未だ滴數減少中に更に多量のアドレナリン即ち $10^{-1}/2$ mg を注射するに直ちに顯著なる持続性の滴數増加を見る。

同様なるエルゴタミン、アトロピンの混合液灌流中初めより $10^{-3}/2$ mg のアドレナリンを注射するに直ちに顯著なる持続性の滴數増加を見る。

3) エルゴタミン竝にアトロピンの共同作用とバリウム

エルゴタミン 4×10^5 倍, アトロピン 10^4 倍の混合栄養液の灌流中バリウム 1.0~10.0% の溶液 0.25cc を注射するに毎常著明なる一過性の滴数増加後直ちに減少す。

9) エルゴタミン, アドレナリン (並にアトロピン) の共同作用とバリウム (第 5, 8 圖参照)

前項同様のエルゴタミン, アトロピンの混合栄養液灌流中アドレナリン 0.05 mg を注射し, 顯著に持続性の滴数増加を來せる血管にバリウム 1.0% 溶液 0.25 cc を注射するに更に著しき一過性の滴数増加後直ちに減少す。

II 子宮に対する作用

1) アドレナリン (第 9 及び 12 圖参照)

20 例の不妊家兔摘出子宮にアドレナリンの $4 \times 10^8 \sim 2 \times 10^9$ 倍溶液 (標品を容れたる 100 cc の栄養液に注加作用せしめたる時の濃度) を作用せしむるに 19 例に在りては高度の催進作用を呈し, 1 例に在りては高度の催進作用を呈せし後逆轉す, 依つて之と同一子宮の一片に就き同様の實驗をなすに前回と同様の経過を取る。

2) エルゴタミン (第 10~11 圖参照)

21 例の標品にエルゴタミンの $2 \times 10^8 \sim 2 \times 10^9$ 倍溶液を作用せしむるに 17 例に在りては輕度乃至高度の催進作用を呈し, 3 例に在りては殆ど無反應にして他の 1 例は反つて抑制作用を呈す。

3) アドレナリンとエルゴタミン (第 9~12 圖参照)

アドレナリンの $4 \times 10^8 \sim 2 \times 10^9$ 倍溶液を作用せしめ興奮せる子宮標品にエルゴタミンの $2 \times 10^8 \sim 2 \times 10^9$ 倍溶液を作用せしむるに 13 例中 1 例に於ては無影響, 3 例に於ては只興奮作用の阻止, 9 例に於ては逆轉現象を來し多くは殆ど全く自動運動の靜止を見るも比較的速に回復するものもあり。

エルゴタミンの $2 \times 10^8 \sim 2 \times 10^9$ 倍溶液の應用に依りて催進作用を呈する 17 例, 殆ど無反應なる 3 例に夫々アドレナリンの $4 \times 10^8 \sim 2 \times 10^9$ 倍溶液を作用せしむるに催進作用を呈するもの 1 例, 催進後阻止せるもの 1 例, 催進後逆轉するもの 3 例にして殘餘の 15 例は直ちに逆轉現象を呈す。1 例に在りてはエルゴタミン 2×10^8 倍溶液の應用に依り反つて抑制作用を呈し之にアドレナリンの同濃度を作用せしむるに高度の催進作用を呈す。

以上アドレナリン並にエルゴタミンの併用に依り阻止或は逆轉せる後更にアドレナリンを追加して 2~3 倍の濃度となすに 10 例中 7 例に於ては輕度乃至中等度の催進作用を呈し。1 例は無反應, 1 例は催進後阻止, 殘餘の 1 例は催進後逆轉す。尙ほ之等の中催進作用を呈

するものは更にエルゴタミンを追加して倍量となすに再び逆轉作用を呈するも他のものに於ては殆ど無反應なり。

4) アトロピンとエルゴタミン

ピロカルピンの 2×10^5 倍溶液を作用せしむるに家兎子宮は毎常輕度乃至中等度の催進作用を呈し之にアトロピンの同濃度を應用するに其の興奮作用は全く消失す。此處に於てエルゴタミンの 2×10^5 倍溶液を作用せしむるに 3 例何れも催進作用を發現す。

別に 3 例の標品にアトロピンの 2×10^5 倍溶液を作用せしむるに殆ど無反應なり、之にエルゴタミンの 2×10^5 倍溶液を作用せしむるに何れも輕度乃至中等度の催進作用を呈す。

III. 腸管に對する作用

1) アドレナリン (第 13~14 圖參照)

家兎摘出腸管にアドレナリンの $2 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 倍溶液を應用するに 16 例何れも著しき緊張弛緩と振幅縮少とを來す。

2) エルゴタミン (第 15 圖參照)

11 例の摘出腸管にエルゴタミンの $2 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 倍溶液を作用せしむるに 7 例に於ては輕度の緊張下降と振幅の縮少とを認むるも 4 例に於ては殆ど無作用なり。

3) アドレナリンとエルゴタミン (第 13~15 圖參照)

アドレナリンの $2 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 倍溶液に依りて著しく緊張下降と振幅の縮少とを來せる 11 例の家兎摘出腸管にエルゴタミンの $2 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 倍溶液を作用せしむるに 5 例に於ては只其の振幅の増大を見るも回復に至らず、2 例に於ては其の緊張は回復せざるも振幅は全く回復し逆轉するに至る、3 例に於ては緊張、振幅共に全く回復す、殘餘の 2 例に於ては全く逆轉作用を呈す然れども其の緊張は暫時にして殆ど常態に還元す。

エルゴタミンの $2 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 倍溶液に依り全く無反應或は輕度の緊張下降、振幅の縮少を來せる 11 例の摘出腸管にアドレナリンの $2 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 倍溶液を應用するに毎例抑制作用を呈すると雖も其の緊張下降、振幅縮少の程度はアドレナリン單獨作用時に比すれば甚だ微弱なり。

4) エルゴタミンとピロカルピン

エルゴタミン $2 \times 10^6 \sim 5 \times 10^6$ 倍溶液を作用せしめ輕度の抑制作用を呈する 5 例の腸管標品にピロカルピンの 2×10^5 倍溶液を作用せしむるに毎例興奮作用を呈すること健康腸管に於けると異らず。

文 献

- 1) Pflügers Arch. **81**, 483 [1900].
- 2) J. Physiol. **35**, 1 [1906].
- 3) Am. J. Physiol. **31**, 376 [1913].
- 4) *ibid.* **38**, 438 [1915].
- 5) Meyer-Gottlieb „Ex. Pharmakol.“ 420 [1933].
- 6) 薬物 **1**, 439 [大 14].
- 7) 同上 **5**, 417 [昭 2].
- 8) 大阪醫誌原著版 **7**, 489 [1936].
- 9) Meyer-Gottlieb: „Exp. Pharmakol.“ 422 [1933]; Heffter: „Handbuch exp. Pharmakol.“ **2**, 1200 [1924].
- 10) J. Physiol. **34**, 163 [1906].
- 11) Arch. exp. Path. Pharmakol. **95**, 337 [1922].
- 12) Klin. Wochenschr. **4**, 1437; [1925]; Arch. exp. Path. Pharmakol. **138**, 105 [1928].
- 13) 北越醫會 **44**, 500 [昭 4].
- 14) 薬物 **5**, 135 [昭 2].
- 15) 醫研究 **11**, 889 [1937].
- 16) J. Physiol. **46**, 291 [1913].
- 17) *ebenda* **41**, 233 [1910].
- 18) Zit. nach Heffter: „Handbuch exp. Pharmakol.“ **2**, 1305 [1924]; Arch. exp. Path. Pharmakol. **61**, 113 [1909].
- 19) Arch. exp. Path. Pharmakol. **105**, 38 [1925].
- 20) *ebenda* **114**, 125 [1926].
- 21) *ebenda* **78**, 232 [1915].
- 22) 京醫紀 **3**, 19 [1920].
- 23) 京醫 **20**, 1479 [大 12].
- 24) 同上 **22**, 681 [大 14].
- 25) 薬物 **1**, 301 [大 14].
- 26) 同上 **6**, 205 [昭 3].
- 27) 千葉醫專誌 **135**, 189 [大 10].
- 28) Zit. nach Hildebrandt: Arch. exp. Path. Pharmakol. **86**, 225 [1920].
- 29) *ebenda* **86**, 225 [1920].
- 30) Holzbach: *ebenda* **70**, 183 [1912]; Ducret: Pflügers Arch. **225**, 680 [1930].
- 31) Anitschkow: *ebenda* **202**, 139 [1924]; 落合: 薬物 **7**, 276 [昭 3].
- 32) Arch. exp. Path. Pharmakol. **85**, 61 [1920].
- 33) 薬物 **2**, 30 [大 15].
- 34) Arch. exp. Path. Pharmakol. **142**, 111 [1929].
- 35) 薬物 **4**, 364 [昭 2].
- 36) Meyer-Gottlieb „Ex. Pharmakol.“ 256 [1933].
- 37) Kehrer: Arch. Gynäkol. **81**, 162 [1908]; Fränkel: Arch. exp. Path. Pharmakol.

- 60, 395 (1909); Gohara: 京醫紀 **3**, 363 (1920); Broom, Clark: J. Pharm. exp. Ther. **22**, 59 (1923); Schegg: Z. gesamt exp. Medizin **45**, 368, [1924]; Rothlin: klin. Wochenschr. **4**, 1437 (1925); Braun: Arch. exp. Path, Pharmakol. **108**, 96 (1925); 藤田: 岡山醫會 **39**, 400 [昭 2]; 時枝: 藥物 **5**, 135 [昭 2]; 久保田: 長崎醫會 **6**, 651 [昭 3].
- 38) 藥物 **1**, 421 [大 14].
- 39) 京醫紀 **2**, 307 (1918).
- 40) Arch. exp. Path. Pharmakol **94**, 129 (1922).
- 41) 北越醫會 **43**, 618 [昭 3].
- 42) 藥物 **2**, 145 [大 15].
- 43) Arch. exp. Path. Pharmakol. **118**, 49 (1926).
- 44) 東醫會 **33**, 764 [大 8].
- 45) Z. gesamt exp. Medizin **45**, 368 (1924).
- 46) Ogata: J. Pharm. exp. Therap. **18**, 185 (1921); Braun: Arch. exp. Path. Pharmakol. **108**, 96 (1925).
- 47) J. Pharm. exp. Ther. **22**, 59 (1923).
- 48) 東醫事新 **2976**, 1037 (1936).
- 49) Meyer-Gottlieb: Exp. Pharmakol. " 256 [1933].
- 50) ebenda 226 [1933].
- 51) 許: 醫研究 **12**, 3709 [昭 13].
- 52) Z. exp. Med. **36**, 344 (1923).
- 53) J. Pharm exp. Ther. **44**, 369 (1932); ibid. **45**, 315 (1932).

青蛙後肢を以つてする麥角製劑の 定性並に效力檢定法*

技師 松 島 義 一

緒 言

麥角に就きては幾多の學者の研究ありて種々の鹽基性或は酸性物質發表せられ何れも有效成分なりと稱せられしも多くは混合物にして其の生理的效力一定せず、就中エルゴタミン、エルゴトキシンの兩者は一般に其の特殊有效成分と認めらるゝものなり。麥角には其の他無効のアルカロイド並に既存物質には非ざるも蛋白質の分解に因りて生成せられ且つ生理的効價に參與するヒスタミン、チラミン並にアセチルヒヨリン等を含有す。而して麥角或は其の製劑中に於ては之等の有效成分は貯藏中變化する虞ある¹⁾を以て適時之が有效分の檢定を必要とす。

麥角の特殊生理作用は血管に對し痙攣性收縮を來し血壓を上昇せしめ身體末梢部分に壞疽を生起せしむ殊に其の作用は鶏冠に於て著明なり。子宮に對しては定期性にして陣痛様の收縮を來し其の浸出液は 2×10^7 倍溶液に於ても摘出子宮に對し緊張の上昇と運動の促進とを招來す²⁾。特に最も注意に價するは交感神經諸器管に對する所謂アドレナリン作用の逆轉現象³⁾なり、是等の作用は主としてエルゴタミン並にエルゴトキシニンに起因するものにして麥角の生理的効價檢定法は是等の作用の應用に他ならず、即ち生體或は摘出子宮を以てする法^{1) 3) 4)}、腸管を利用する法^{5) 6)}、末梢血管を利用する法⁷⁾又は鶏冠に壞疽を生ぜしむる法⁸⁾等種々あり、然れ共是等の諸方法には夫々得失ありて一般に藥局方に採用せらるゝに至らず只鶏冠法は獨り米國藥局方の採用する所なり。余は次に記する方法に據り小實驗を行ひしに麥角製劑或は其の特殊有效成分の定性並に效力檢定法として簡單にして然も其の成績の少しく見る可きものありたるを以て此所に是を報告せんとす。

原 理

余は別報 „アドレナリン並にエルゴタミンの交感神經作用知見⁴⁾” に於て述べたる如くア

* Forst (Arch. exp. Path. Pharmacol. 114, 125 [1926]) はアドレナリン血管作用の抑制を應用せるも本法は其の逆轉作用を應用す。

ドレナリンは青蛙後肢血管に對し濃度の如何に依りて其の作用を異にし濃度低き時は收縮作用のみを呈し濃度の増加に従ひ擴張作用をも發現し一定濃度(0.1%, 0.05ccの注射)に於ては收縮作用に先立ちて常に一過性の擴張作用を現はし、エルゴタミンは濃度低き時はアドレナリンの血管作用に殆ど影響を及ぼさざるも濃度の増加に従ひ交感神経擴張纖維末梢の興奮性を増強しアドレナリンの血管擴張作用の増進と持続とを招來す、即ちアドレナリンは其の各種濃度の一定量 0.05ccを注射するに稀薄溶液にては假令エルゴタミンの濃厚溶液 0.00025%の灌流中に在りても收縮作用の幾分減弱せらるゝに止り擴張作用を發現するに到らざれば其の濃度増加し 0.1%(0.05cc)となればエルゴタミン 0.000025% 溶液の灌流中には時として、0.00025% 溶液の灌流中には常に、持続性の擴張作用を招來するを實驗せり。今此所に記せんとする方法は全く此の論據と事實とに基くものなり。

實 驗 方 法

血管標品の作製 健康なる中等大の青蛙を選び Lämén-Trendelenburg 氏法¹⁰⁾に據りて作製す、但し使用に際し標品を保持せしむる蛙板に後記の如き一端の尖りたる硝子板を用ふる時は靜脈カニューレを省略して簡易に作製し得一度に多數の標品を必要とする場合には尙ほ好都合なり。

青蛙の延髓を破壊し腹部を廣く切開して腹腔後壁に走れる腹部大動脈を分離し糸にて結紮し其の上位に於て切斷したる後全身體部分をも兩斷して不用の部分除去し動脈にカニューレ(1/2 號注射針を用ゆ)を挿入し糸にて之を結び付けし後蛙リング液にて徐々に血管内の血液を洗滌し(カニューレに餘裕なき時又は一時に多數の標品を豫製する時はカニューレを使用せず注射器にて血管内を洗滌し置き用に臨みてカニューレを結着せしむ)リング液にて潤せるガーゼを以て蓋ひ乾燥せざる様注意して貯藏す(長時間の貯藏には氷室を用ゆ、然る時は 1~3 日後に於ても使用し得可く、氷室内に貯藏せる標品は使用に先立ち 30~60 分前に常溫に放置す)。

装置及び準備 上記の如く作製せる後肢血管標品を一端約 30°の角を有する硝子製蛙板(其の尖端を下方に約 15°に傾斜せしむ)上に仰臥せしめカニューレを二個のマリオット瓶に連結せる三方コックの一端となる可く短きゴム管にて空氣の侵入せざる様注意しつつ結合せしめて營養液を灌流し(水壓約 15cm)流出液は硝子板上を傳つて其の尖端より落下せしめ滴數計、液量器或は重量既知のベツヘルに受けて一定時間(單位分)中の數量を測定し得可く準備す。流出速度毎分 30 滴前後の標品は本實驗に最適にして 20 滴以下のものは不適

當なり。水壓は 10~20cm の間に於て滴數を調節す。

測定法 流出速度の殆ど一定せる後三方コックを切り替へて一方のマリオット瓶より可檢麥角製劑の蛙リングル溶液を灌流し 3~10 分間 (5 分位が適當) に流出する 1 分間の平均數量を測定し然る後動脈カニューレの基底部に鹽酸エピレナミン液 0.05cc を注射し注射後 10 分間に流出する液量を測定し其の 1 分間の平均數量を以てエピレナミン液作用前の 1 分間の平均數量を徐するに其の商常に 1 より小なる時は可檢液中特殊有效成分の濃度は 0.000025% 以上 (エルゴタミンとして) なり。

注意 本法施行に際し注意を要するは灌流液の流出速度とエピレナミン液注射の位置とす。何となれば之等の條件はエピレナミンの濃度に影響を及ぼすものにして若し其の濃度が一定度以下に稀釋せらるゝに於ては假令麥角有效成分の量相當量に達すると雖も逆轉作用を發現せざればなり⁹⁾。依つて灌流速度は毎分 20 滴以上の標品を選ぶを要す、水壓は灌流速度の遲速に従ひ 20~10cm に調節する事を得、動脈カニューレに注射針を使用したるも上記の理由に據るものにしてエピレナミン液の注射は其の基底部を最適とす。

標品は動物の個性差に因り時として例外の成績を表す事なきにしもあらざれば 3~5 例以上に就いて實驗し其の效力を決定するを良とす。

實 驗 成 績

本法に據り酒石酸エルゴタミン並に麥角エキスに就きて施行せる成績は次表の如し。

成 績 表

實驗 番號	可 檢 液 の 濃 度	エピレナミン 作用前の滴數							エピレナミン作用後の滴數										作用前後の 平均數量の比		
		1 分	2 分	3 分	4 分	5 分	合計	平均	1 分	2 分	3 分	4 分	5 分	6 分	7 分	8 分	9 分	10 分		合計	平均
1	普通榮養液	28	29	28	28	29	142	28.4	42	26	10	7	7	6	6	5	4	4	117	11.7	284/117 > 2
2	"	22	22	22	23	23	112	22.4	25	6	3	2	2	3	3	4	4	3	55	5.5	224/55 > 4
3	"	35	35	36	36	35	177	35.4	37	20	12	8	8	7	6	6	5	5	114	11.4	354/114 > 3
4	エルゴタミン 10 ⁻³ /4%	24	23	24	24	23	118	23.6	28	21	12	8	8	7	6	5	5	5	105	10.5	236/105 > 2
5	"	21	21	20	21	20	103	20.6	22	8	6	5	5	3	3	4	3	3	62	6.2	206/62 > 3
6	10 ⁻⁴ /4%	22	23	22	22	22	111	22.2	25	23	9	7	6	6	6	7	6	6	101	10.1	222/101 > 2
7	"	25	25	25	25	26	126	25.2	38	34	30	29	28	29	29	27	27	26	297	29.7	252/297 < 1
8	"	24	24	22	21	24	115	23.0	35	19	14	13	10	10	10	10	10	10	141	14.1	230/141 > 2
9	10 ⁻³ /4%	28	27	27	27	26	135	27.0	39	34	31	33	30	31	29	27	27	26	307	30.7	270/307 < 1
10	"	27	28	28	28	28	139	27.8	50	61	54	52	55	54	54	57	54	54	545	54.5	278/545 < 1
11	"	56	56	56	58	58	284	56.8	90	110	100	92	83	77	78	73	75	70	848	84.8	568/848 < 1

實驗 番號	可 檢 液 の 濃 度	エビレナミン 作用前の滴數							エビレナミン作用後の滴數										作用前後の 平均數量の比		
		1 分	2 〃	3 〃	4 〃	5 〃	合計	平均	1 分	2 〃	3 〃	4 〃	5 〃	6 〃	7 〃	8 〃	9 〃	10 〃		合計	平均
12	麥角エキス 10 ⁻¹ %	22	20	20	20	19	101	20.2	19	8	6	5	4	4	3	2	3	2	56	5.6	202/56 >3
13	10 ⁻² %	20	20	20	20	20	100	20.0	19	12	8	7	5	4	4	4	4	3	70	7.0	200/70 >2
14	10 ⁻¹ %	19	19	18	18	19	93	18.6	25	25	23	22	21	19	20	19	20	19	213	21.3	186/213 <1
15	"	21	18	20	20	20	99	19.8	29	30	28	27	25	25	24	23	24	24	259	25.9	198/259 <1
16	5×10 ⁻¹ %	30	31	28	29	28	146	29.2	37	46	47	44	44	43	40	39	38	36	414	41.4	292/414 <1

備考 使用せる鹽酸エビレナミン液の量は 0.1% 溶液 0.05cc なり。

此所に使用せる鹽酸エビレナミンは三共製アドレナリン液，酒石酸エルゴタミンは Sandoz 製 Gynergen，麥角エキスは〇〇製にして封緘後約 2 年を経過せる品なり。

本成績に依る時は此所に使用せる麥角エキスは特殊有效成分（エルゴタミンとして）0.025 % 以上を含有す。

結 論

本法は未だ實驗例少き爲め俄に其の優劣を論じ難しと雖も試験動物の容易且つ安價に入手し得られ。操作の簡易にして比較す可き效力既知の基本藥品を不要とする點等より藥局等に於て手軽に麥角製劑の生理的定性並に效力檢定特に其の最低規格を決定するに適當なる方法なりと信ず。尙ほエルゴタミン溶液の濃度に就きて更に劃度的研究を重ねると共に市販麥角製劑の多數に就きて實驗を施行するに於ては更に正格度を一段と増す事を得可し。

文 獻

- 1) Kehrer: Arch. exp. Path. Pharmacol. **58**, 336 [1908]
- 2) Meyer-Gottlieb: "Exp. Pharmacol." 259 [1933]
- 3) Dale: J. Physiol. **34**, 163 [1906]
- 4) Broom, Clark: J. Pharm. exp. Ther. **22**, 59 [1923]
- 5) Forst, Weese: Arch. exp. Path. Pharmacol. **117**, 125 [1926]
- 6) Issekutz, Leinzinger: ebenda **128**, 164 [1928]
- 7) Forst: ebenda **114**, 125 [1926]
- 8) 米國藥局方第 11 版。
- 9) 松島: 本報 91 [昭 15]
- 10) Låwen: Arch. xp. Path. Pharmacol. **61**, 415 [1904]; Trendelenburg: ebenda **63**, 161 [1910]; ebenba **69**, 79 [1912]

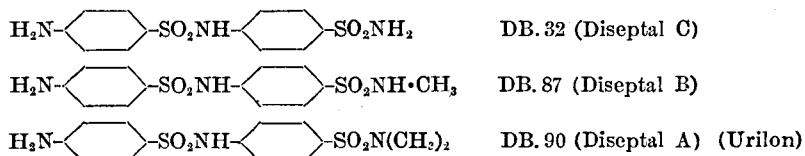
4-(4'-Aminobenzolsulfonamid)benzolsulfonamid 及び 4-(4'-Aminobenzolsulfonamid)benzolsulfondimethylamid (Urilon) の合成に就て

技手 板 井 孝 信

助手 山 本 榮

(I) 緒 言

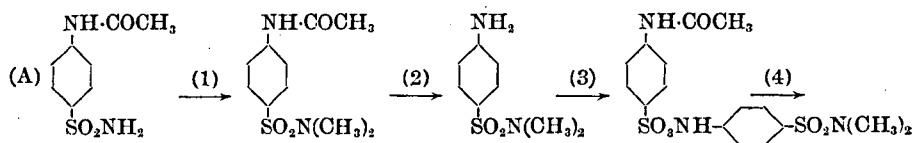
細菌性疾病の化學的治療法界に於ける近世の一大業績と稱せらるゝプロントジル誘導體の研究は各國の化學、醫學者の競ひて行ひつゝある所なり。其中 *p*-アミノベンゾールスルファミド (白色プロントジル) に優るものとして 1937 年 I. G. 會社より發賣せられしものにウリロン (Urilon) あり。本品は下記の如き構造を有し連鎖狀球菌、葡萄狀球菌及び淋菌に起因したる疾病に對して内服し卓效ありと稱せらる。之と同時に研究せられしものに下記の如き 2 種のものあり。今回は此中の DB. 32. 及び DB. 90. (ウリロン) を合成したるを以て其知見を述べんとす。本實驗中未だ充分ならざる所あるも目下事情により實驗續行不可能なり。従つて尙改良の餘地あるものなれども一先づ取纏めて報告する次第なり。尙本品の動物に對する毒性、治療試驗は目下秋葉技師の下に施行せられつゝあるを以て他日報告せらるゝ機會ある可し。

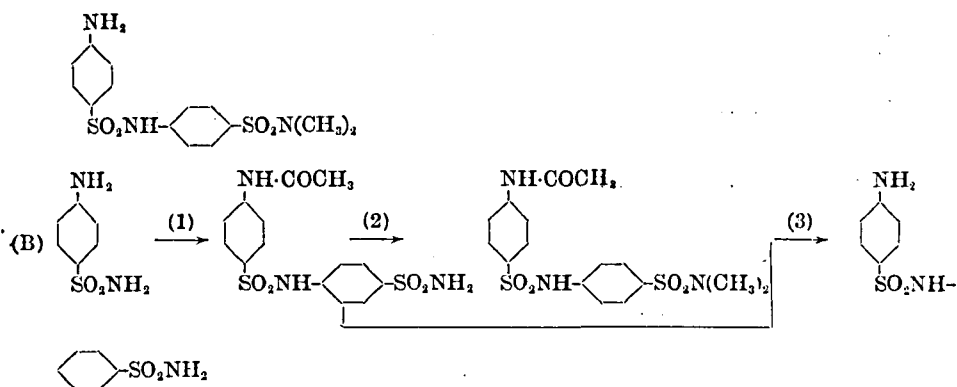


尙本品誘導體の合成せられし記載としては Jug. P. 13597 あり。

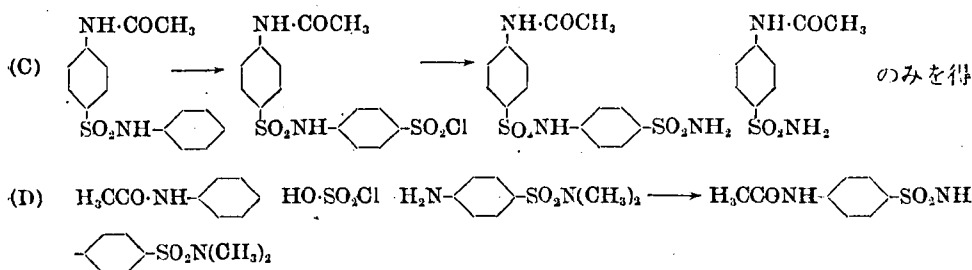
(II) 合 成 過 程

實驗を行ひたる合成法を次の如く分類して記載す。





豫試験實驗にて處期の反應起らざりしものを擧ぐれば



樹脂様物質を得るのみ。何れも 2~3 回の實驗なり。

上記合成に用ゐたる *p*-アセタミノベンゾールスルホクロリドの合成は前報にも述べたる如く五鹽化磷を用ふるよりアセタニリドとクロルスルホン酸を用ふる法の方容易にしてアセタニリド 1 分子に就きクロルスルホン酸 (市販工業用のものを共儘用ふ) 5.8 モルを使用し融點 142~144° の純度のクロリドを平均收得率 75.4% にて得たり。

前述 (A) (B) 法を比較すれば (A) 法の方製造法として穩當なる如し。(A) (3) に於ける反應より (B) (1) の方收得率幾分優るのみ。

(A) (1) *p*-アセタミノベンゾールスルホンジメチルアミドの製造

本品のジメチルアミンを用ふる合成は前報に述べたるも今回はジメチル硫酸を用ゐて行ひ其容易にして用ふ可き方法なる事を知れり。即ちジメチル硫酸に依るメチル化の常法に據りスルファミドをアルカリと混じりジメチル硫酸を滴下するか、ジメチル硫酸、スルファミドを水に懸濁し之にアルカリを滴下す。此 2 法とも大差なきも前法はスルファミドが溶解し居るを以て行ひ易し。ジメチル硫酸は市販「最純」品を蒸溜する事なく使用し 3.5 モル (スルファミド 1 モルに就き) を用うる時最良收得率 93.4% を示す。アルカリの種類は炭酸ソーダ、ア

ンモニアを用うる時は原料をそのまま回収し、苛性アルカリの場合メチル化反応進行す。苛性ソーダの濃度は餘り影響なきものゝ如く 5% 水溶液が僅かに收得率に於て優る。反應の完結、ヂメチル硫酸の分解は 60° 1 時間の加温にて充分なり。冷後濾過すれば融點 103~130° 位の無色結晶を得。之を沸湯約 100 分より再結晶すれば無色針晶、融點 145° のものを得。之はヂメチルアミンより作りたるものと混融して降下なし。粗製品の平均收得率 88.2%。

實驗例—*p*-アセタミノベンゾールスルファミド 20g を 5% 苛性ソーダ 300cc 溶液に攪拌しつゝ溶解し 10~15° に外部より冷却しつゝヂメチル硫酸 45g を滴下す。之に約 30 分を要す。後 60° に 1 時間加温し冷後析出したる結晶を吸濾す。

精製には本品を約 100 分の沸湯に溶解せしめ濾過放冷す。無色針晶、融點 145°、粗製品の約 95% を得（精製に於ける收得率は第一結晶の量のみより計算す。以下之に同じ）。

Nr.	<i>p</i> -アセタミノベンゾールスルファミド	ヂメチル硫酸	苛性ソーダ		反應成績體			摘 要
			濃度	容量	收得量	收得率	融 點	
1	20.0g	45.0g(3.5モル)	5%	300cc	21.2g	93.4%	103~130°	ヂメチル硫酸の量の變化
2	"	38.0 (3.0)	"	260	15.5	68.3	102~126	
3	"	53.0 (4.0)	"	330	21.0	92.4	104~128	
4	"	45.0 (3.5)	5	300	21.2	93.6	103~130	アルカリ濃度の變化
5	"	"	10	150	20.2	89.0	102~133	
6	"	"	10 5	75 150	21.0	92.4	101~130	

表に於ける計算（乗除）には計算尺を用ひたり。

(A) (2) *p*-アミノベンゾールスルホンヂメチルアミドの製造

鹽酸若しくは硫酸と還流冷却器を付して直火上加熱煮沸し溶解せしむれば容易に加水分解せらる。鹽酸を用ひたる方仕上り良きものゝ如し。30 倍の沸湯より再結晶す。無色針晶、融點 172°。平均粗製品收得率 96.2%。精製に於ける收得率 66.8% なり。

實驗例—*p*-アセタミノベンゾールスルホンヂメチルアミド 30g に 10% 鹽酸 180cc を加

Nr.	<i>p</i> -アセタミノベンゾールスルホンヂメチルアミド	酸			粗 製 品			精 製 品		
		種 類	濃 度	量	融 點	收得量	收得率	融 點	收得量	收得率
1	30.0g	HCl	10%	18cc	168°	23.7g	95.5%	172°	14.0g	59.1%
2	30.0	HCl	"	"	163	24.0	96.8	172	17.0	70.9
3	30.0	H ₂ SO ₄	5	272	165	23.9	96.2	171	16.5	69.2
4	30.0	H ₂ SO ₄	10	180	168	23.9	"	172	16.2	68.0

へ還流冷却器を附し直火上加熱溶解せしめ更に 30 分間煮沸を続け冷後ソーダ灰を以て中和し析出せる無色結晶を濾取す。精製は 30 倍の沸湯より再結晶す。

(A) (3) 4-(4'-アセタミノベンゾールスルホンアミド)ベンゾールスルホンヂメチルアミドの製造

p-アセタミノベンゾールスルホクロリドと *p*-アミノベンゾールスルホンヂメチルアミドを有機溶媒に溶解し中和劑たる鹽基存在の下に加温結合せしむ。此際前二者の比は殆どすべての場合 1 モルにて行ひたり。有機溶媒としては前報にて結果良好なりシメタノール、アルコールはスルホクロリドと作用しスルホン酸エステルを生成し、又スルホン酸ソーダへの分解を惹起す。アセトンを用うる時は此等を防止し得て結果良好なり。アセトンは可及的脱水するを可とす。又鹽基としては沈降炭酸石灰及び重曹の粉末を加へて行ひたるに重曹の時最も結果よし。反應條件は原料及び中和劑を溶媒と混じ 1 夜常温に放置後 2 時間水浴上加温する際最良きものゝ如く粗製品の收得率 75% 附近なり。之を 30 倍のアルコールより再結晶すれば無色針晶として析出し融點 245°, 炭酸ソーダ、苛性ソーダ水溶液に溶解す。本過程は多量の原料を用うる場合に些か收得率を減する傾向あり。之に對しては攪拌も用ふ可き一方法なるべし。

結合し難かりシニトロアニリン類に行ひし方法、即ち兩者をよく粉末にし混和熔融する方法は本品に施行するも良き結果を示さず。

實驗例一 新に製造し 1 夜減壓乾燥器中に放置したる(未だ幾分の濕氣は殘存す) *p*-アセタミノベンゾールスルホクロリド 5.7g, *p*-アミノベンゾールスルホンヂメチルアミド 5.0g をアセトン 100cc に溶解し之に重曹 2.0g を加へて 1 夜常温に放置す。翌朝 2 時間煮沸せしめて後アセトンを溜去し殘渣を水 100cc にて洗滌す。其固形物を 5% 苛性ソーダに溶解、吸引濾過し濾液を鹽酸酸性とすれば結晶析出す。本品は融點 244° の稍着色せる結晶にして

Nr.	<i>p</i> -アセタミノベンゾールスルホクロリド		<i>p</i> -アミノベンゾールスルホンヂメチルアミド		溶媒		中和劑		反應條件		反應成績體		
	量	融點	量	種類	容積	種類	量	温度	時間	收得量	收得率	融點	
1	5.7g	139°	5.0g	アルコール	200cc	NaHCO ₃	2.0g	常温	1 夜	4.5g	46.4%	241°	
2	5.7	142	5.0	アルコール	100	"	2.0	沸騰	2 時間	7.8	80.4	240	
3	5.7	142	5.0	"	100	CaCO ₃	2.5	常温	1 夜	5.4	55.8	238	
4	5.7	143	5.0	"	100	NaHCO ₃	2.0	"	2 時間	7.9	81.5	244	
5	13.6 (1.16モル)	143	10.0	"	200	"	4.0	"	"	15.0	64.8	235	
6	5.0 (1.23モル)	139	35.0	"	500	"	15.0	"	"	66.0	77.4	240	
7	86.0	142	73.0	"	1600	"	28.0	"	"	79.0	66.2	235-40	

30 倍のアルコールより再結晶す。無色針晶，融點 245°。粗製品の約 75% を得。

(A) (4) 4-(4'-アミノベンゾールスルホンアミド) ベンゾールスルホンジメチル
アミドの製造

前報と同じく 30% 鹽酸+アルコール等容混液と直火上に 2 時間加熱煮沸せしむる方法は
良きも今回更に稀鹽酸を用ゐたり。此際と雖も他の物質に於けると異り殆ど結晶は溶解せず，
變化せざる如く見ゆ。然れども之を常法の如く水にて稀釋後ソーダ灰にて中和すれば融點
181~190° 附近の結晶を析出し明かに加水分解行はれたるを知る。本品は 20 倍のアルコー
ルより再結晶して無色針晶。融點 194°，平均收得率 73.6% (更に増加し得べし)。精製時の
收得率約 60%。加水分解に硫酸を使用した時は往々にして樹脂様物質を生じ易く此物は
アルコールにて抽出再結晶すれば製品とは爲し得るも收得率の低下は免れず。又鹽酸+アル
コール混液と共に封管中 120° 附近に 1 時間加熱するも別に差異なし。

精製に當りて一般に活性炭を用ふれば容易に脱色す。然れども時に數度の脱色によりても
尙色調悪きものあり。かくの如き際は鹽酸を加へて溶解し少量の亞鉛末を加へて還元しつゝ
一通脱色し，後常法の如く，活性炭處理を爲す時は純白色のものを得。

實驗例—冷却器，攪拌器を附せる 1l コルベン中にアセチル體 40g を取り之に 10% 鹽
酸，93% アルコール各 350cc を加へて攪拌しつゝ金網上に直火にて加熱靜かに沸騰せしむ
る事約 30 分にして放冷し水を加へてソーダ灰を以て中和すれば結晶析出す。吸濾し 20 倍
の 93% アルコールに温時溶解活性炭を用ゐて脱色濾過放冷す。無色針晶。

Nr.	アセチ ル體	酸			93% アルコー ル	反應成績體			摘 要
		種 類	濃 度	容 量		收得量	收得率	融 點	
1	5.0g	HCl	15%	50cc	50cc	3.2g	71.7%	192-3°	} 封管中に 120° 1 時間 加熱 } 加熱時攪拌殆ど溶解せ ざる如く見ゆ
2	4.5	H ₂ SO ₄	50	27	—	2.0	49.7	190	
3	5.0	HCl	10	30	30	2.9	64.5	192-3	
4	5.0	H ₂ SO ₄	30	15	—	2.2	48.7	191-2	
5	40.0	HCl	10	350	350	30.5	85.2	185-93	

前記物質を減壓乾燥器中に 60° 2 時間乾燥し分析す。

元素分析：一物質 3.627mg H₂O 1.638mg CO₂ 6.263mg

物質 3.158mg N₂ 0.318cc (17.3° 764.9mm)

物質 3.050mg N₂ 0.308cc (18.0° 755.4mm)

C₁₄H₁₇O₄N₃S₂ としての 理論數 C:47.29 H:4.82 N:11.83

實驗數 47.09 5.05 11.61

(B) (1) 4-(4'-アセタミノベンゾールスルホンアミド) ベンゾールスルファミ
Dの製造

(A) (3) に於て述べたと同様にしてアセトン、重曹を用ゐて行ひたり。粗製品收得率 77.7%, 粗製品は稍著色せる板晶, 融點 268~70° を示し僅か泡の如く見ゆるものを殘存す。本品は沸湯にも殆ど溶解せず。アルコールにも難溶にして再結晶に際しても約 100 分の熱アルコールを要す。冷後無色板晶を析出す。融點 246° にて熔融發泡分解し稍熔存するものある如く見ゆ。炭酸ソーダ, 苛性ソーダ水溶液に溶解す。

實驗例—70g の *p*-アミノベンゾールスルファミドを 77.0g の新に製し乾燥したる *p*-アセタミノベンゾールスルホクロリドと共にアセトン 1*l* に溶解し粉末重曹 28g を加へて 1 夜放置後 2 時間沸騰せしむ。後アセトンを溜去し殘渣に水を加へて洗滌濾過す。此結晶を乾燥すれば融點 258~60° のもの 75g を得。本品を熱アルコールより再結晶すれば無色板晶融點 244.5~246.0° となり精製時の收得率約 80% なり。

Nr.	<i>p</i> -アセタ ミノベンゾ ールスルホ クロリド	<i>p</i> -アミ ノベンゾ ールスル ファミド	アセトン	重 曹	反 應 條 件		反 應 成 績 體		
					温度	時 間	收得量	收得率	融 點
1	13.0g	10.0g	500cc	5.0g	常溫 沸騰	1 夜 2 時間	17.8g	86.5%	245~256°
2	55.0	40.0	1000	19.2	〃	〃	73.0	83.7	243~260
3	60.0	51.5	1000	20.0	〃	2 夜 1 時間	33.0 26.0	62.2	252 258
4	77.0	70.0	1000	28.0	〃	1 夜 2 時間	95.0		78.2

(B) (2) 4-(4'-アセタミノベンゾールスルホンアミド) ベンゾールスルホン
ジメチルアミドの製造

大體 (A) (2) に於て述べたる方法に準據して行ふ。此方法にて考へ得らるゝ事は 3 個のメチル基の移入即ち $\text{CH}_3\text{CO}\cdot\text{NHC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\cdot\text{C}_6\text{H}_4\cdot\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ なる物質の生成なり。然るに今回は僅か 2 回の實驗結果なれども 3.5~5.0 モルのジメチル硫酸にて常溫より 60° の加温にては殆ど之は起らざるものゝ如く反應成績體は苛性アルカリ若しくは炭酸ソーダに殆ど全溶しそれを酸性として得らるゝ結晶はジメチルアミドのそれに一致す。本品は全體を精製する事なく加水分解しアルコールにて再結晶したり。融點 193~194° の無色針晶にして (A) 法にて作れるジメチルアミドと混融して融點降下なし。本反應は幾分試驗不充分なるも事情に依り實驗の續行不可能なれば之にて留む。

實驗例—*p*-アセチル-スルファミド體 59.0g を 5% 苛性ソーダ 651cc に溶解し 10~15°

に保ち攪拌しつつ、ジメチル硫酸 73.5g を徐々に滴下し、終りて後 1 時間 60° に加温す。放冷後不溶物（極めて少量にして橙色樹脂様物質）を濾過す。此不溶物はメタノールにて処理すれば結晶となるも今回精査せず。濾液は鹽酸酸性とすれば結晶析出す。吸濾すれば殆ど無色の結晶，融點 183°，48.0g. アルコールより再結晶して融點 245° の無色針晶，36.0g を得

Nr.	p-アセチル體	ジメチル硫酸	5%苛性ソーダ	反應成績體			精製物			加水分解成績體		
				收得量	收得率	融點	收得量	收得率	融點	收得量	收得率	融點
1	65.0g	117g (5.3 モル)	680cc	(1) 7.0g (2) 56.0	89.9%	230° 178°	35.0g	55.5%	245°	27.0g	86.2%	194°
2	59.0	73.5g (3.6 モル)	651	(1) 48.0 (2)		75.4	183°	36.0	75.0	245°	27.5	85.2

(B) (3) 4-(4'-アミノベンゾールスルホンアミド) ベンゾールスルファミド

の製造

15% 鹽酸水溶液と直火上に 1 時間煮沸す。之より收得率 70.9% にて粗製品(融點 110° 附近) のものを得。之を沸湯(難溶なり)又は 50% アルコールにて再結晶すれば無色針晶融點 135° (幾分泡の如きもの残る)。温アルコール，ベンゾールに易溶なり。又苛性ソーダ，炭酸ソーダに溶解す。此極僅かの不溶物質はアルコール，ベンゾール+石油エーテル，醋酸酸性水溶液等より再結晶するも。又は 30% 鹽酸+アルコール混液と常壓又は加壓下に加熱するも除去する事を得す。

實驗例一還流冷却器を附せるコルペンにアセチル體 17.8g 及び 15% 鹽酸水溶液 110cc, を加へ直火上に加熱し靜かに沸騰せしむ。結晶はやがて全溶するを以て初めより 50 分程にて中止し冷後ソーダ灰を加へて中和し析出せる結晶を吸濾す。粗製品は融點 110°~113° の無色針晶にして約 30 倍の 50% アルコールより温時再結晶すれば無色針晶，融點 135° のものを 60% 附近にて得。

Nr.	アセチル體	15% 鹽酸	反應時間	反應成績體		
				收得量	收得率	融點
1	17.8g	110.0cc	50 分	11.3g	71.7%	110~113°
2	73.0	430.0	50	45.3	70.0	108~114°

昭和 13 年 8 月

クロラミンの製造試験及び其製造に就て

技師 板 井 孝 信

技手 水 野 辰 次

クロラミンは *p*-トルオールスルホン酸-N-クロルアミドナトリウムなる組成を有し薬局方に収載され居れり。消毒剤として、又近來は或種毒瓦斯（イペリット、ルイサイト等）の消毒剤としての効力は衆知の部に屬し、既に國産品も數種あり、之が由來、製造法、效力試験等に就ては當所彙報に於ても既に衣笠、西原¹⁾兩氏の報告あり。著者等は先年命によりて之が製造を行ひたれば重ねて當時の經驗、知見を記述し参考に資せんとす。

(A) 製造試験成績

(I) *p*-トルオールスルホンアミド

(1) 従來の製法

(a) *p*-トルオールスルホクロリドに炭酸アンモン水溶液、又はアンモニア水²⁾と攪拌且微に加温して作用せしむる方法。

(b) *p*-トルオールスルフィン酸水溶液にヒドロキシルアミンを加へ水溶上に蒸發乾涸し³⁾又はアセトンオキシムを同様作用せしむる方法³⁾等あり。

之を實際的見地より見れば先づ (a) 法にして、此の中炭酸アンモンを用ふる法は高價なる事、反應のおそき事等に缺點ありと稱せらる。

(2) 製造試験

上述せる如き理由にて初めよりアンモニア水（液體アンモニア+水）を用ふる方法を採用せるに容易に收得率よく純品を得たるを以て其 2, 3 の實驗を簡単に述べべし。

(a) *p*-トルオールスルホクロリドを水中に攪拌浮遊せしめ之にアンモニア水を徐々に滴加する方法。

先づ 17.5kg の *p*-トルオールスルホクロリド（後述する市販品）を等量の水にて洗滌し吸引濾過、可及的脱水を行ひたる後之を 15l の水に浮遊せしめ充分攪拌しつゝ之に 24.4% アンモニア水 16.0kg（約 2.5 モルに相當す）を 3 回に分ち徐々に添加し反應せしめたり。

アンモニア水を添加するに従ひ反應熱起り 50~60° に上昇するを以て常溫に下る迄攪拌を續け冷却後再びアンモニア水を添加し反應せしめたり。

アンモニア水を全部添加したる後尙 10 時間攪拌し反應完了後吸引濾過し 1 回等量の水にて洗滌、再び吸引濾過し次に之を 15 倍容の熱湯より再結晶を行ひたり。

熔融點 136° 白色美麗なる結晶にして收得量 11.770kg 收得率 74.89% なり。

(b) アンモニア水を作り之に *p*-トルオールスルホクロリドを添加反應せしむる方法。

10%アンモニア水 13.410kg を容器に取り充分攪拌しつゝ之に *p*-トルオールスルホクロリド 5kg を少量宛添加し反應せしむ。添加するに約 1 時間半を要し、添加終了後尙 10 時間攪拌して反應を完了せしめ、然る後之を濾過し 1 回等量の水にて洗滌し、次に 15 倍容の熱湯より再結晶を行ひ、熔融點 136° の白色美麗な結晶 3.22kg を得たり。收得率は 71.71% に當る。

次に 11% アンモニア水を使用して數回行ひたるに順次得量増加し來るを以てその後は専ら此の方法によりて行ひたり。今その數回分を表記せば次の如し。

<i>p</i> -トルオールスルホクロリド	11%アンモニア水	<i>p</i> -トルオールスルホンアミド	
		收 得 量	收 得 率
20.0kg	10.160kg	13.150kg	73.21%
"	"	14.100	78.50
"	"	15.200	84.63
"	"	16.700	92.98
"	"	16.900	94.09

尙數十回行ひたるに最高 17.400kg 96.88%, 最低 11.300kg 62.91%. 平均 14.300kg 79.62% の成績を得たり。

(3) 精 製

原料比較的純品なる時は熱湯より 1 回再結晶を行へば熔融點 136~7° を示し且ナトロン滴液に對する溶解度も略良好なるも原料既に多少分解を始めたるもの、或はオルト化合物の除ききれざるもの等存在する時は熱時精製のみにては完全とは云ひ難く、著者等はその爲に冷時精製の方法としてナトロン滴液に溶解し濾過し、然る後硫酸にて分解アミドを析出せしむる方法を取り以來この方法を 1 回乃至 2 回行ひて次の反應行程に進む事にせり。

(II) ク ロ ラ ミ ン

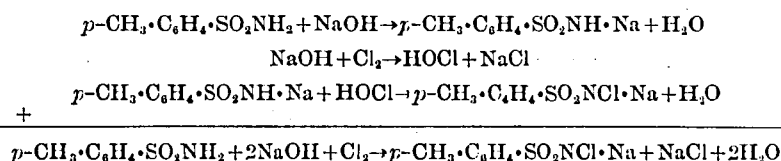
(1) 従 來 の 製 法

(a) *p*-トルオールスルホンアミドに次亞鹽素酸又は晒粉を 2 モル作用せしめて*p*-トルオールスルホン-N-チクロルアミドを製し、之を 10% の苛性ソーダ中に溶解し食鹽を加へて鹽

析せしむる法⁴⁾

(b) *p*-トルオールスルホンアミドを 1 モルの次亜鹽素酸ソーダと作用せしめ、又は苛性ソーダに溶解せしめ置き之に鹽素を通じて直接ナトリウム鹽を製する方法⁵⁾

の二法に大別せらる。然し (a) 法はカルシウム鹽を経て間接にソーダ鹽に達する迂回的方法にしてヂクロルアミドを取出す爲め中和に多量の酸を要する事、消費したる次亜鹽素酸 1 モルの再び遊離する事、ヂクロルアミドの中和の際著しく發熱する爲生じたるクロルアミドナトリウムが往々分解し再びヂクロルアミドを生ずる事等の不便あり。(b) 法は直接法なるが故に著者等は直ちに之を試験したり。(b) 法の反應を式示すれば次の如し。



(2) 製 造 試 験

(a) 實驗法：— 前述の如くして精製したるスルホンアミドを苛性ソーダ水溶液中に溶解せしめ、攪拌しつつ外部より冷却し、之に鹽素ガスを通導す。容器の風袋を秤量しつつ通じたる鹽素量を知る。一定量の増量を得れば反應を中止、食鹽の粉末を加へて鹽析、吸引濾過、濡れたる結晶を直ちに溫湯に溶解活性炭を以て脱色、再結晶す。再結晶品は結晶皿中に減壓にて乾燥したり。斯くして得たる結晶の局方試験をなしたるに、水に對する溶解度稍悪しく潤濁あり、且有效クロルの量に於て時に不足の品ありたり。之は後述の如き因子に起因せしものなるが、當時之を精製に譲り先づ粗製品を收得率よく得んとの方針を以て實驗を進めたり。

(b) 苛性ソーダの濃度、品質及び量に就て：— 苛性ソーダ水溶液は 10%、15%、40% に就き試験せり。40% の如く濃厚なるものは結晶析出して攪拌不充分となる。10% 附近が種々の點に於て優れ居れり。

苛性ソーダの品質に於ては局方品、工用品（塊狀、フレーク）共に用ひ試験したれども其含量を豫め定量して用ふれば工業用品と雖も大差なく其含有せる不純物は製品の品質に殆ど影響を認めず。

其用量は 2 モル（純苛性ソーダとして）を用うれば充分なるも、鹽素の過剰に通導せられたる場合を考慮し僅か過剰を用ふるを常とし反應終了後反應液がアルカリ性を呈し居る事に注意したり。誤つて鹽素を通じ過ぎ反應液酸性となりたる際はスルホン酸ヂクロルアミドの油狀物質を生ずるが故に冷却しつつ苛性ソーダ水溶液（10%）を追加してアルカリ性となし

たり。

(c) 反應溫度：— 小實驗に於ては周圍より氷+食鹽を以て冷却したり。5~10°を最適となす。之より低溫なる時も攪拌の幾分困難等の他はさしたる障害は認めざるも、15°以上は反應が發熱反應なる爲溫度上昇し易く20°を超ゆる時は往々激しく發熱シデクロルアミドへの分解を惹起す。殊に大規模に操作する際は溫度の調節に注意を要す。

(d) 反應時間：— 之は全く攪拌冷却等に關係するものにして、反應溫度を適宜に保ち、可及的よく攪拌して鹽素が全部吸收せらるゝ程度に鹽素を運導し終る時間を以て充分なり。

(e) 鹽析に就て：— 實驗の初期には反應に用ひたる水の總量に對して殆ど飽和する量(約28%)の食鹽を加へて鹽析を行ひたるが經濟的の食鹽の量を知らんとして10%, 15%, 20%食鹽溶液を作り置き、之等に對するクロラミンの溶解度を大體常溫(約15°附近)に於て測定したり。

之より判斷すれば食鹽水15%溶液にはクロラミンは殆んど溶解せざるが如く、換言すれば鹽析の食鹽は15%の濃度を呈する如くに加へて充分なり。大規模に製造をなすには工業用食鹽の方經濟なり。然るに工業用品はグロルナトリウムの外にカルシウム鹽其他を含有し居るものにして、此影響により製品の水、アルコールに對する溶解度は著しく不良となる。此の潤濁は再結晶のみにては除去せられず。故に特別の場合の外食鹽を加へずして連續操作により補はん事を考究せり。

元來反應液より析出するクロラミンの結晶は3分子の結晶水を含有するものなり。之より考ふれば1回の反應終りたる時結晶を去りたる反應母液は初め用ひたる水より1分子の水を減じ、且1分子の食鹽を増加す。若しその反應母液に何等水を加ふる事なく次の反應に必要な苛性ソーダを溶解し第2回の反應を行へば、第2回の反應母液の食鹽濃度は14.5%となり、同様に第3回、第4回と繰返せば食鹽濃度は20.7%、26.4%となる。かく連續反應を行ふ時は第2回を終りたる時既に母液より殆んどクロラミンは鹽析し盡されたる事となる。實際行ひたる成績は下表の如し。

實驗 番號	p-トルオー ルスルホン アミド	溶 媒		苛性ソーダ	鹽 素	反應時間	精製クロラミン	
		種 類	量				收 得 量	收 得 率
1	17.1g	水	12.1g	13.4g	7.5g	2.30 ^分	18.5g	65.84%
2	"	(1)反應母液	11.0	"	8.0	2.00	27.5	97.86
3	"	(2) "	91	"	17.0	2.15	16.7	59.45
4	"	{(3) " + 水	{ 75 20	{ " 13.4	{ 8.0	{ 2.30	{ 20.6	{ 73.31

(f) 精製に就て:— 温湯よりの再結晶によりたり。之によれば塵埃, 食鹽, 着色物質等は除去せらるゝも, 或種物質の混入せるものありては再結晶法は無効にして, 適りて原料を精選するを要す。

上記の或種物質を含有せざるものは之を約1.1~2.0分の温湯乃至沸湯に溶解し濾紙にて温時濾過すれば放冷後細柱狀結晶若しくは鱗片狀結晶を析出す。之を放置後吸引濾過し, ペーパーに移し少量の水と練り合せて洗滌後再び吸引濾過すれば殆ど純白乃至帶類黄色の結晶を得。脱色は殆ど必要なければ特に着色せる時は活性炭を温時少量加へ一度吸濾後槽付濾紙にて濾過したり。此活性炭としてはエドコール(特製)特に良好なりき。或活性炭は却て赤褐色の着色度を増したり。濾紙は東洋濾紙131號を用ひて良結果を收めたり。濾過の際屢々混入する纖維を防止する爲に長纖維を有する織物即ち羽二重, ベンベルグ(旭ベンベルグ會社製白ブロード), 人絹等を試験したるに, 羽二重はクロラミン溶液の通過にあたり黒褐色となり, 化學變化の生起を暗示するものあり。人絹は耐水性弱き缺點あり。此點ベンベルグは兩者の缺點を補ひ居りたれば爾後此品のみを使用せり。

上記の如くして再結晶せる製品にして尙水, アルコール又は兩者に對する溶液度の悪きものあり。

水のみに對し濁濁を生ずる原因に於て第一は *p,p'*-デトルイルスルホン, 第二はクロル化より再結晶の間に日數を経て分解生成せる原料スルホンアミド等が考へらる。前者は精製せる原料を用ふるに非ざれば此處に到りての除去は困難なり。後者は再度少量の鹽素化を繰返し再結晶する事によりて回復せしめ得。

アルコールに溶解悪しきものは大抵の場合水洗する事, 又は再結晶を繰返して精製し得たり。

次に水, アルコール共に濁濁するものは冷水に溶解濾過, 局方食鹽にて鹽析し必要ならば再結晶をなしたり。

又今回の製造中購入せる或種 *p*-トルオールスルホクロリドより出發せるものはスルホンアミドの結晶粉末狀にして(熔融點は大體一致す), それより製せるクロラミンも粉末狀結晶となり溶解度非常に悪しく, 遂に局方適の製品となす能はざりき。此原因は不明なり。

鹽素化の際誤りて苛性ソーダを過剰に加へたる時は後の濾過に於て往々布又は濾紙を破る事あり。此際は醋酸を加へてアルカリ性を弱めたり。

(g) 製品の乾燥:— 加温減壓乾燥に備へて40°にて製品約5gを減壓乾燥試験に付するに初めの2時間水, アルコールに對する溶解度共良好にして有效クロル量も殆ど變化せず。

然るに3時間を過ぐる頃より水に溶解するに、極微に潤濁を認めアルコールに對しては變化なし。一定量檢體に就ては有效クロル量増加し結晶水を失ひたるものに一致す。50°に於ての乾燥に於ては更に顯著且速かに上記の現象現はる。故に乾燥に際しては40°附近の溫度にて餘り長時間に涉らざる如き注意肝要なり。

(h) 夾雜物 *p-p'*-ヂトルイルスルホンに就て：— 熱湯よりの再結晶のみにて精製したるアミドを用ひてクロラミンを製造し、之を又再結晶法にて精製したる製品が藥局方に溶解度、有效クロル含量に於て牴觸する事は既に述べたり。此の潤濁は相當に強く水溶液は青白色半透明なり。アルコール又はエーテルを加へて振盪すれば潤濁消失す。此エーテル溶液よりエーテルを溜去して得る殘渣は極めて少量なれども95%アルコールより再結晶すれば無色鱗片晶、熔融點157~8°なり。硫黃の反應著明にして窒素の反應陰性なり。之より思ひ當りたるは原料 *p*-トルイルスルホクロリドを製する際副生する *p-p'*-ヂトルイルスルホンにして此物質を Beekurts u. Otto⁶⁾ 氏法により合成し前記物質と混融するに融點降下なし。此ものは水、溫湯に極めて難溶なれ共夾雜物として含有さるゝが如き少量は再結晶の際に溶解して除去せられず。前述の如き苛性ソーダ+硫酸によるスルホンアミドの精製の外には種々の試験は全く不成功に終りき。

(B) 製造の實際に就て

(I) *p*-トルオールスルホクロリド

クロラミンの原料たる本品はサッカリン製造の副産物として多量生ずる爲、之を購入して使用に供せり。本品はトルオールにクロルスルホン酸を作用せしめたる油より結晶せしめて取出したる儘のものなるが故に、汚黄色に汚染し居り、又幾分分解の爲鹽酸を發生し且特異の臭氣を有する結晶塊なり。今回は4回に分ち3會社より購入したるが、其の性状次の如し。(單價は昭和12年9月~13年5月頃のものなり)。

A會社製 珎1.50_円

可成り汚染し且固塊多し。臭氣最強く容器は4斗樽を使用せり。

B會社製 珎1.48_円

殆んど白色、結晶亦良質且均一にして分解程度少なく容器も新しき木箱を用ひ完全なり。

C會社製 珎1.19_円

僅かに汚染せる程度、結晶中稀に固塊あるも大部分は均一にして容器も亦比較的新し

き石油箱を使用せり。

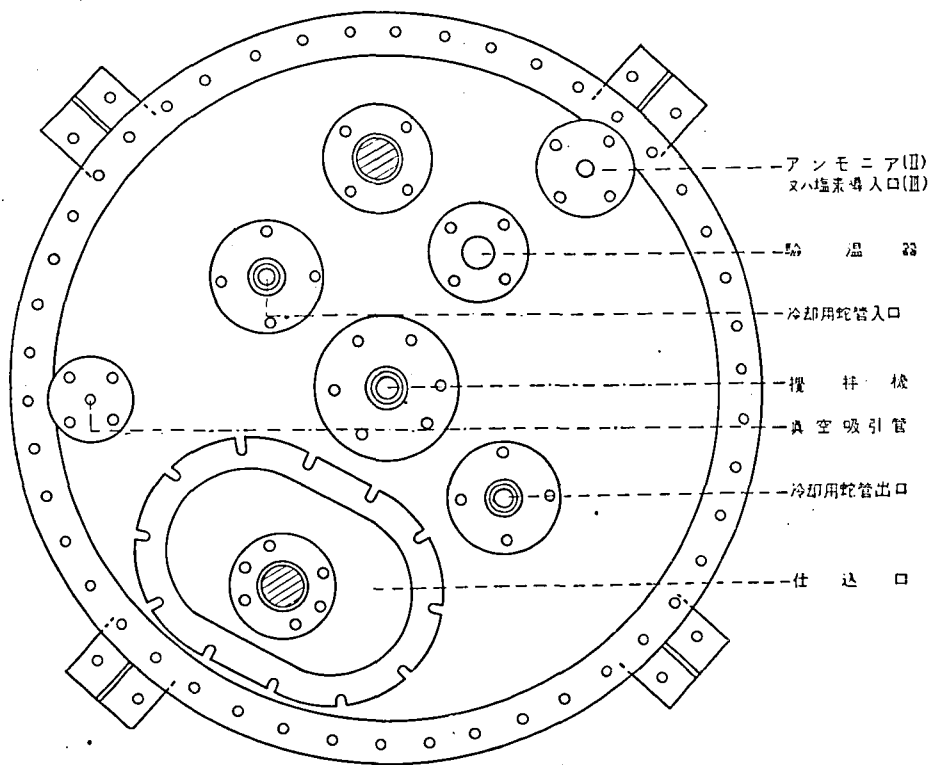
而して購入に際しては之の一定量を取り (1kg位) アミド化したる後熱湯より1回再結晶を行ひ熔融點 136~137°, 收得率 70.0 重量プロセント以上のものを標準とせり。

使用に際して汚染度餘りに甚だしき時は水或は少量のアンモニア水を含有する水 (スルホンアミド製造の際の母液を使用せり) にて1回洗滌, 遠心力脱水機にかけ然る後使用せり。又塊状となれるもの比較的軟かき場合はその儘使用せるも例へ小塊と雖も固化せるもの多き時は之を粉碎し1分目の篩を通したる後之を使用せり。

(II) p-トルオールスルホンアミド

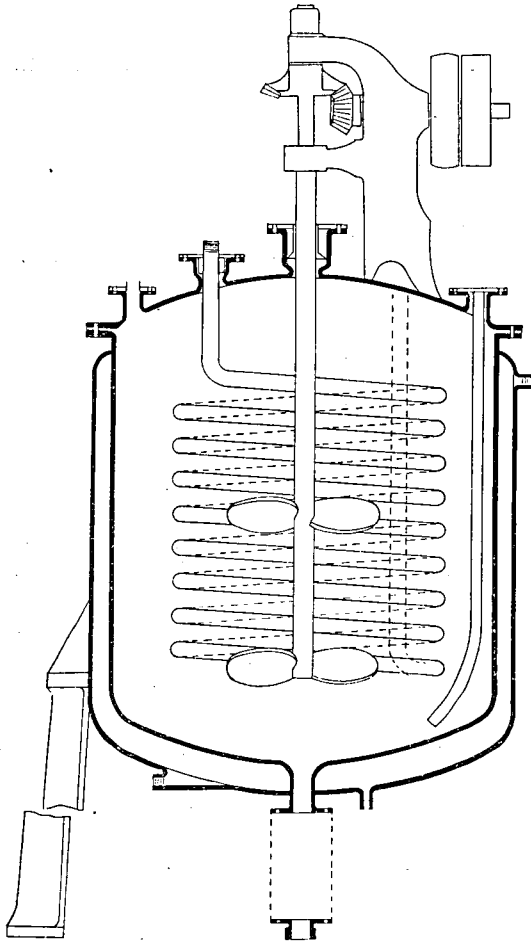
(1) 製造過程

p-トルオールスルホクロリドより p-トルオールスルホンアミドを製造するに際し圖に示すが如き瑛瑯引鐵製反應釜を使用せり。(硬鉛張反應釜にても可)



先づ反應釜に水 404l を入れ之に液體アンモニア 50kg を導入し大約 11% のアンモニア水を作る。この 50kg のアンモニアは次に添加する p-トルオールスルホクロリドのアミド

化に要するアンモニア量の約 1.4 倍に相當する量にしてポンペを横たへて鉛管にて直接導入し、この操作は約 2 時間位にて終了するものとす。



次にこのアンモニア水中に充分攪拌しつゝ *p*-トルオールスルホクロリド 200kg を 40kg 宛約 2 時間おきに 5 回に分ちて添加し反應せしめたり。*p*-トルオールスルホクロリドを添加する時は直ちに反應を開始し反應熱の爲反應釜中は 60° 位迄溫度上昇す。此際極く徐々に蛇管に水を通し反應の進行を妨害せざる程度に冷却せり。*p*-トルオールスルホクロリド全量添加後 16~20 時間攪拌を続け充分反應を完了せしめたる後之を反應釜より取出し遠心力脱水機にかけ母液を分離するにこゝに汚黄白色結晶性、微にアンモニア臭を有する粗 *p*-トルオールスルホンアミドを得、熔融點 134~6° を示す。この粗 *p*-トルオールスルホンアミドの得量は遠心力脱水機にかけたるまゝにて最高 190.32kg, 最低 147.7kg, 平均 172.15kg なりき。

(2) 精 製

こゝに得たる粗 *p*-トルオールスルホンアミドは之を精製したる後次の操作に進むものとす。而してその精製標準は前述の如く熔融點 (136~137°) 及び溶解度 (5% ナトロン滴液に殆んど澄明に溶解する) によりて大體決定せり。

精製法も製造試験の部に於て述べたる如く熱湯より再結晶を行ふ方法と冷却アルカリに溶解し濾過後酸にておとす方法と兩者を共に行ひたるも結局後者好成績なるを以てこの方法を専ら行ひたり。

即ち粗 *p*-トルオールスルホンアミド 20kg を取り、之に工用苛性ソーダ 4.5kg を水に溶

解せるものを加へ充分攪拌溶解せしめたる後水を加へて全量 150l 位に稀釋し、數時間放置後 20° 以下に於て油濾紙(東洋 83 號濾紙)にて濾過し攪拌しつゝ之に 7% 硫酸を加へ中和し 1 夜靜置後遠心力脱水機にかけ母液を分離せり。

次にこの第 1 回精製品の 20kg 宛を再び取り苛性ソーダ 4.0kg を使用して第 1 回同様に溶解し再び濾過し(東洋 83 號 131 號濾紙を重ねて使用す)中和し遠心力脱水に付す。

こゝに於て熔融點、溶解度を検査し適品のみは水分を定量して、然る後次の行程に廻送せり。

この 2 回の精製に於て殆んど大部分のものは熔融點も溶解度も標準品として検査を通過するも稀に 3 回行ひたるものもありたり。

水分は結晶析出状態に依て異り最高 30%、最低 11.5% 平均 20% 位なりき。

無水物に換算したる收得率は最高 89.2%、最低 65.0%、平均 76.3% なり。

今數回分を表示せば次の如し。

	p-トルオール スルホクロリド	液體アンモニア	精製 p-トルオールスルホンアミド (無 水 物)	
			收 得 量	收 得 率
1	200.0kg	50.0kg	116.680kg	64.97%
2	"	"	135.937	75.69
3	"	"	138.465	77.10
4	"	"	140.592	78.28
5	"	"	150.920	84.03
6	"	"	149.322	83.14
7	"	"	160.198	89.20
8	"	"	150.652	83.89
9	"	"	144.400	80.40
10	"	"	140.436	79.17

(3) 使用 機 械

- (i) 珐瑯引鐵製反應釜 (圖参照)
- (ii) 遠心力脱水機、バスケット徑 24" のもの使用せり。布袋は天竺にて作り使用す。
- (iii) モーター付攪拌機、三菱電氣ドリルを改装し使用せり。

(III) ク ロ ラ ミ ン

(1) 製 造 過 程

前述の製造試験の結果に徴し前掲圖の如き珐瑯引鐵製反應釜を以て製造を行へり。

前階程より含有水分を定量して廻付されたる精製 p-トルオールスルホンアミドを正味

100kg ある如く秤取。水 400l, 工業用苛性ソーダ (主としてフレークを使用す) 52kg (純度 90% とし, 2 モルに相當す) より作りたる苛性ソーダ水溶液に攪拌しつゝスルホンアミドを加へ溶解す。加へ終れば外部及び釜中のコイルに水を通じて冷却 15° 以下になれば液體鹽素のポンペを開き瓦斯を導入す。注意して 5~15° を保ちつゝ反應せしめ約 12~20 時間にて 41.440kg に達し中止す。此時反應液がアルカリ性なる事を確め, 然らざれば苛性ソーダ溶液を追加す。遠心力脱水機にて天竺木綿の濾過袋を以て結晶を分取す。此粗製クロラミンは塊状をなし殆んど白色, 水, アルコールに微に蛋白石濁を呈し溶解す。201kg あり。之は精製へ廻付す。次に此濾液 500l を反應釜中に取り, 此一部を以て 52.0kg の苛性ソーダを溶解 (必要に應じては水蒸氣を吹き込み加温す, 此際は加温の爲デクロルアミドを生じたる事なし) 反應釜に加へ攪拌しつゝ更にスルホンアミド正味 100kg を加へ反應せしめる事前回の如し。此回に於ける遠心分離後の液はクロラミンを残留する事極めて少し。實際には之を廢棄せり。之より後の仕込には再結晶母液を用ひて仕込み, その次回はその反應母液にて仕込み, それより生ずる反應母液は棄てたり。かくして再結晶母液は鹽析することなく, 殆ど過不足なく製造に用ひ得たり。

粗製クロラミンは水分その他を含有するものとして, 182~286kg を得。

此製造過程にて注意する可きは冷却及び攪拌なり。冬期は水道の水にて充分なれ共夏期は全然不能なるが故に蛇管及び外釜中に冷却せる 5° 附近の水を通じて冷却を遂行せり。

攪拌は冷却及びクロルを充分反應せしむる爲重要にして攪拌棒の廻轉數約 150/分となせり。又仕込の際苛性ソーダ溶液にスルホンアミドを溶解して作業を中止する事はスルホンアミドナトリウムの結晶が沈澱固結する爲翌日の作業に困難を來たす。之はクロルを數 kg 通じて中止すれば防止し得られたり。

(2) 精製乾燥

粗製クロラミンは含水物にて其量を異にすれ共大體 1.5~1.1 倍の熱湯により再結晶したり。豫め水道水に水蒸氣を吹き込みて熱湯とせるものに溶解必要に應じては 180l に對し約 300g 位の活性炭 (特製エドコール) を加へて暫時加温, 天竺木綿—東洋濾紙 131 號—天竺木綿を挿みたる保温漏斗にて吸引濾過, 濾液は直ちに, 或は必要なれば瓦斯バーナー又は水蒸氣にて加温後, 天竺木綿, 東洋濾紙 131 號及び脚部の尖端をベンベルグ布にて包める保温漏斗にて常壓濾過をなし, よく水洗せる甕中に放冷す。硝子又は椀製の棒で時々攪拌すれば鱗片狀に, 放冷のみにてはかたき板狀乃至針狀結晶を析出す。約 2 日間放冷後, 結晶は多く淡黄色を帯びたる固塊となるを以て突碎き内側にベンベルグを重ねたる天竺木綿製袋又は麻製

袋にて遠心分離し少量の水で洗滌す。結晶は珪瑯引バットに擴げ、必要なれば固塊をつぶし耐酸性の篩にて篩過、然る後 40° 附近 10~50mm の減壓にて乾燥す。約 8 時間の乾燥適當なる如し。此收得率第 1 回は 52.64% にて最低、再結晶母液を用ひて仕込たる場合最高收得率 93.12% (スルホンアミドよりの理論收得量に對し) に達せる事あり。一般に再結晶母液を用ひて仕込みたる時收得率 90% 附近、反應母液を用ひて仕込みたる時は 65~75% 附近にして、全製造を通じたる平均收得率 80.4% なりき。下に此數回の成績を示す。

	p-トルオール スルホンアミド	苛性ソーダ	溶 媒	鹽 素	精製クロラミン	
					收 得 量	收 得 率
1	100.0kg	52.0kg	水	42.44kg	86.5kg	52.64%
2	"	"	反應母液	41.70	104.2	63.36
3	"	"	再結晶母液	41.94	153.0	93.12
4	"	"	反應母液	41.44	114.8	69.99
5	"	"	再結晶母液	41.44	149.3	91.48

(3) 使用機械

- (i) 反應釜，鐵製耐酸珪瑯引，前圖參照。
- (ii) 遠心力脱水機，廣瀬式銅製錫引。
- (iii) 芝浦マツダ製電気冷水装置

(IV) 錠劑製造

前述の如く精製し且局方試験に適合したる製品は命により之を錠劑となしたり。今結晶より錠劑となし、且つ一定量づゝ包装し納庫する迄の行程を簡単に記述せんとす。

元來錠劑には濕製錠劑 Pastilli と壓搾錠劑 Tablette とあり、而して此處に錠劑と稱するものは局方に規定せられたる壓搾錠劑を云ふものなり。

この錠劑を製造するに主薬のみを用ひたる場合と、主薬に添加す可きもの、所謂賦形藥 Gestaltgebendes Mittel を必要とする場合とあり。又主薬を單味にて製錠する場合にもブロムカリ、ウロトロピン、アスピリン等のある場合の如く結晶そのものを直接壓搾製錠し得る場合と一旦顆粒となしたる後製錠するものとあり。而してクロラミンは種々試験したる結果單味にて一旦顆粒となしたる後壓搾製錠するを最も適當なりとし次に記せる順序に依りて之を製錠したり。

先づ結晶クロラミン約 15kg を取り石川式攪拌搗潰機に入れ攪拌し結晶を充分細末となし之に 15~20% に相當する水 (結晶によりては此の水の約 10% のアルコールを混入せる事

もありたり)を噴霧機にて吹き付け乍ら尙攪拌播潰を續行し、適當な粘濕度を持つに至り攪拌を止め之を顆粒製造機(三共製)に移し濕顆粒を製造せり。

この適當な粘濕度は數回の實驗により會得し得可く、又攪拌時間は此の時々の結晶狀態等によりて一定せざるも、標準品は水を添加する前 30 分、添加後 30 分間位にて略完了したり。

顆粒製造機より取り出したる濕顆粒は之をバット上に展開し約 1 日塵埃を避けて放置乾燥し、次に 2 號篩(耐酸金網)を通したる後壽式ジャイロシフターにかけ適當な顆粒と粉末を分離し、然る後真空乾燥機に入れ 40~45° に 2.0~2.5 時間乾燥し、茲に始めて製錠機にかけ得る完全な顆粒を得るものとす。この乾燥の程度は初め用ひたる水を全部除去したる程度なり。この階程に於て最高 97%、最低 68%、平均 90% の割合にて顆粒が得らる。

錠劑は一錠 1 瓦と稱するも種々の條件を考慮して 1.1g 宛にて製錠したり。而してその得量は原料の局方クロラミンに對し最高 95.5%、最低 67.6%、平均 89.4% なりき。

かくして出來上りたる錠劑は不完全品を撰別しつゝ 10 錠宛褐色管瓶に入れパラフィンにて密封し再び外觀検査をなしつゝ 5 本又は 10 本宛ボール箱に詰め封緘をなし始めて製品として之を倉庫に納入するものとす。

今その一部分を表記せば次の如し。

	局方クロラミン	顆粒	錠劑	瓶詰	製品(納入數量)
1	15.0kg	13.15kg	13.10kg	1175本	1132本
2	30.0 (2回分)	27.77	26.31	2285	2244
3	31.8 (2")	30.34	30.14	2728	2672
4	61.5 (4")	55.07	54.80	4994	4909
5	30.5 (2")	29.36	29.24	2682	2629
6	43.4 (3")	39.51	39.44	3850	3796
7	51.8 (4")	48.13	48.08	4340	4198

使用したる主なる機械次の如し。

- (i) 石川式攪拌播潰機
- (ii) エアコンプレッサー附噴霧塗裝機
- (iii) 三共製顆粒製造機
- (iv) 真空乾燥機
- (v) 壽式ジャイロシフター
- (vi) 上野式錠劑製造機

昭和15年1月

引用文献

- 1) 衣笠, 西原, 當所彙報 **18**, 301 (大正11年)
- 2) Wolkowa, *Jk.* **2**, 166; *Z.* 1870, 323.
- 3) Hälssig, *J. pr.* (2), **56**, 228.
- 4) Chattaway, *Soc.* **87**, 153.
- 5) Dakin, Cohen, Daufresne, Kenyon, *C.* 1916, II. 1047 :
Inglis, *J. Soc. Chem. Ind.* 37 [1918].
Chem. Fabr. v. Heyden, D. R. P. 390658 ; *Frdl.* 14. 1426.
- 6) Beckurts u. Otto, *B.* **11**. 2068.

阿片試験報告 (第二報)

技手 藤 本 磯 男

内 容 目 次

緒 言	(2) 阿片及純モルヒネ混合物に就ての試験
試 料	(3) 純モルヒネ及阿片副アルカロイド混合物に就ての試験
第6次試験	(4) 収得モルヒネの熔融點に就て
試験法	(5) 収得モルヒネ中の無機塩主として石灰の有無試験
(1) 水分の検定	第9次試験
(2) モルヒネの定量	新改良法の應用上に関する検討的試験
(イ) 第2次國際聯盟法	(1) 粗製モルヒネに就ての試験
(ロ) 第2次 E. Knaffl-Lenz 法	(2) 阿片アルカロイド塩酸塩に就ての試験
(ハ) 第11版米國藥局方規定法	(3) 瑞西藥局方收載オピアルに就ての試験
(ニ) 第5改正日本藥局方變法	驗
試験成績	第10次試験
第7次試験	新改良法と W. Stucki 法及城野清次郎氏法の比較試験
(1) 水分の検定	(1) W. Stucki 法
(2) モルヒネの定量	(2) 城野清次郎氏法
(A) R. Eder & E. Wäckerlin 法	(3) 新改良法
(B) L. van Itallie 法	試験成績
(C) 第3次 E. Knaffl-Lenz 法	各種試験法に對する考察
(D) 新改良法	總 括
試験成績	
第8次試験	
新改良法に関する基礎的試験	
(1) 補正量の決定	

緒 言

第1報(衛生試験所彙報第51號)に於て第6次試験として新に交付さるべき試料に就き第2次國際聯盟法, 第2次 E. Knaffl-Lenz 法, 第11版米國藥局方規定法及第5改正日本藥局方變法の四法の試験を施行すべき旨報告し置きたりしが, 昭和13年5月2日新試料五種の交付を受けたるを以て, 上記試験を遂行し, 更に石灰法と W. Stucki 氏のクロロホルム・イソプロパノール抽出法とを組合せたる新法を考案中會, 國際聯盟より稍々其軌を一にせる L. van Itallie 法並に R. Eder & E. Wäckerlin 法の通牒を受けたるを以て, 之を参考と

して新改良法を制定し、是等に就き比較試験を行ひ、之を一括して第7次試験となし本改良法に關する基礎的試験並に其應用上に関する検討的試験は便宜上第8及第9次試験となし、尙第10次試験に於て本改良法と W. Stucki 法並に城野清次郎氏法とに就き比較試験を爲せり。以下順次其成績を報告せんとす。

試 料

昭和13年5月2日交付の試料は次の五種とす。

- | | | |
|--------------|------------------|-----------|
| (1) Benares. | (2) Calcutta. | (3) Iran. |
| (4) Tyrkey. | (5) Jugo-Slavia. | |

第 6 次 試 験

第6次試験として次の諸法を試みたり。

試 験 法

(1) 水分の檢定

第1報の試験法に従ひ約 1g を正秤し 103~105° に於て恆量を得るに至るまで乾燥し其減失量(水分)を%に換算したり。

(2) モルヒネの定量

(イ) 第2次國際聯盟法

試験法は第1報收載に付省略す。

(ロ) 第2次 E. Knaffl-Lenz 法

試 験 法

試料 6.0g. を内容約 100cc のマイエル壺に取り、之に芒硝硫酸溶液 30cc を注加し重湯煎中に搖動しつゝ 5 分間浸漬し冷後更に 15 分間放置したる後豫め濾過容易なる強靱の濾紙を裝したるショット氏漏斗(3G3)を用ひて可及的完全に吸引濾過すべし。漏斗は T 字型硝子管を以て特に規定したる硝子圓筒(第1圖参照)に連結すべし。阿片糊泥の殆ど乾涸するに至り、芒硝溶液 3cc を以てコルベン及漏斗を洗滌し濾液に 5n ナトロン液を加へ、屢々振盪すべし。阿片糊泥はスパテルを以て可及的完全に再び前のコルベン中に移し、芒硝溶液 10cc を注加し重湯煎中に搖動しつゝ數分間浸漬し、冷後阿片糊泥を前上の漏斗上に移し、吸引濾過し殆ど乾涸するに至り、芒硝溶液 3cc を以てコルベン及漏斗を洗滌すべし。該操作は更に二回反復すべし。斯くして得たる濾液は通常 72cc に達せざるを以て、圓筒を水中に浸漬し定規溫度となし芒硝溶液を加へて標線に達せしめ、強く振盪し 30 分間放置後小濾紙を用ひて濾過すべし。

副アルカロイドは一般にナトロン溶液注加後善く析出分離するも、然らざるときは抽出液を容れたる硝子圓筒を數分間重湯煎中に浸漬したる後速かに冷却すべし。斯くして得たる濾液毎 30cc (阿片 2.5g) に就きモルヒネの定量を行ふべし。

a 法 上記抽出濾液 30cc にモルヒネ飽和水 25cc を加へて稀釋し、エーテル 20cc アルコール 2cc 及硫酸アンモン 0.4g を和し 10 分間強く振盪し、少くも 10 時間放置の後析出せるモルヒネ結晶をショット氏漏斗 (3G3) 中に集めエーテル 5cc 及モルヒネ飽和水 10cc を以て洗滌したる後常法に従ひメチルロートを標示薬とし n/10 塩酸を以て滴定すべし。

$$\begin{aligned} \text{算 式} \quad \text{モルヒネ}\% &= \frac{(x \times 0.0285 + 0.015) \times 40 \times (100 + F)}{100} \\ &= \frac{(x \times 11.40 + 0.060)(100 + F)}{100} \end{aligned}$$

F = 試料の水分

x = n/10 塩酸の消費 cc 數

b 法 上記抽出濾液 30cc にモルヒネ飽和水 10cc, エーテル 15cc, アルコール 1cc 及硫酸アンモン 0.4g を加へ 10 分間強く振盪し、少くも 10 時間放置の後析出せるモルヒネ結晶をショット氏漏斗 (3G3) 中に濾取し a 法に従ひ洗滌すべし。次に漏斗を T 字型硝子管を以て小マイエル壘に裝し、モルヒネ結晶に n/4 ナトロン液 10cc を滴加しつゝ溶解し吸引濾過し、次で水 10cc を以て定量的に漏斗を洗滌し。濾洗液に硫酸アンモン 0.3g エーテル 10cc 及アルコール 1cc を和し 10 分間強く振盪し茲に析出したる結晶を a 法に於けるが如く滴定法に依りモルヒネ含量を測定すべし。

測定補正恒数は 20mg とすべし。

c 法 上記抽出濾液 30cc を分液漏斗に取りエーテル 40cc を以て振盪し水層を他の分液漏斗に分取し、エーテル層は二回水各 5cc を以て逐次振盪し洗液を水液に合し之に硫酸アンモン 0.5g を和したる後にクロホルム・エチルアルコール混液 (3V : 2V) 75cc, 35cc, 25cc 及 10cc を以て順次振盪し、斯くして水液は Marquis 試薬によりモルヒネの完全に抽出せられたるや否やを検討し不完全なる場合は更に振盪抽出すべし。

全抽出混液は無水芒硝を以て脱水し脱脂綿を用ひて濾過し次で溶劑を溜去し、残渣を二回温 n/4 ナトロン液各 5cc 宛に溶解しショット氏漏斗 (3G3) を以て濾過し、壘及漏斗は水 10cc を滴加して定量的に洗滌すべし。

斯くして得たるモルヒネ溶液に就き上記 b 法に従ひ處理すべし。モルヒネ溶液は極めて粘稠なるを以て 30cc ピペットは 5 分間放置滴下せしむること必要なるは言を俟たず、補正恒数は 10mg なり。

使用試薬

15%芒硝水溶液

15%芒硝 $n/100$ 硫酸溶液

5n ナトロン液

 $n/4$ ナトロン液

モルヒネ抽出液の稀釋に要するモルヒネ飽和水

モルヒネ塩基 0.72g を $n/10$ ナトロン液 25cc に溶解し水を加へて 1 l とした
 後硫酸アンモン 0.25g を加へ強く振盪し、次で 24 時間放置の後、濾過して得
 たる濾液なり (15° に於けるモルヒネ含量 0.04% なり)。

析出モルヒネ洗滌用モルヒネ飽和水

モルヒネ塩基 0.6g を沸騰メタノール 10cc に溶解し 50° の水 1 l 中に強く搖動
 しつゝ注入し 24 時間放置の後濾過して得たる溶液なり。

(ハ) 第 11 版米國藥局方規定法

本法は第 1 報收載につき省略す。

(ニ) 第 5 改正日本藥局方變法

本法も亦第 1 報收載につき省略す。

上記 4 試験法中第 2 次 E. Knaffl—Lenz 法は芒硝溶液を以て阿片よりモルヒネを浸出す
 るにあるも、其濾過困難にして到底目的を達すること能はざる有様にて困惑中の處、同氏に
 於ても其缺點を認め第 3 次 E. Knaffl—Lenz 法として改正法を提供せられたり依て第 6 次
 試験の成績には同氏の第 2 次方法による成績は之を収録せず。

以上の試験方法による成績次の如し。

第 1 表 (表中太字は補正をなしたるものなり)

試 料	水 分 %	石灰水可溶分 %	モ ル ヒ ネ % (原 品 中)		
			改正國際聯盟法	第 11 版 米國藥局方規定法	第 5 改正 日本藥局方變法
1. Benares	4.54	52.13	10.12 11.31	10.41	10.17
2. Calcutta	4.04	47.71	9.71 10.90	10.27	9.59
3. Iran	6.69	44.68	10.41 11.62	10.91	10.41
4. Tyrkey	6.34	43.21	10.76 11.96	11.05	10.76
5. Jugo Slavia	3.29	41.98	15.37 16.55	15.83	15.30

第 2 表 (表中太字は補正をなしたるものなり)

試料	水分 %	石灰水可溶分 %	モ ル ヒ ネ % (乾燥品中)		
			改正国際聯盟法	第 11 版 米國藥局方規定法	第 5 改正 日本藥局方變法
1. Benares	4.54	52.13	10.60 11.85	10.91	10.65
2. Calcutta	4.04	47.71	10.12 11.36	10.70	9.99
3. Iran	6.69	44.68	11.15 12.45	11.69	11.16
4. Tyrkey	6.34	43.21	11.49 12.77	11.80	11.49
5. Jugo Slavia	3.29	41.98	15.89 17.12	16.37	15.82

第 7 次 試 験

第 7 次試験として下記の諸法を試みたり。

試 験 法

(1) 水分の検定

上記水分の検定に従ひ試験したり、

(2) モルヒネの定量

(A) R. Eder & E. Wäckerlin 法

阿片抽出液の製法

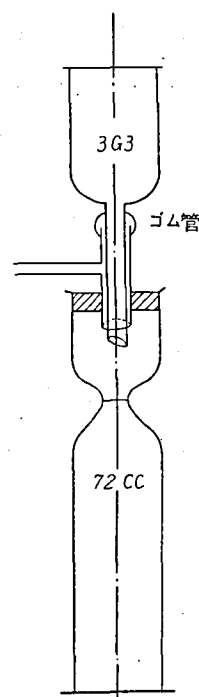
試料 1g を内容約 30cc の内面粗鬆なる乳鉢に取り、水 1cc を和へ善く研和し均等の糊粥となり小粒を認めざるに至り、水 1cc 及消石灰 0.4g を混和し、最後に水 8cc を徐々に加へ全内容物を内容約 150cc の分液漏斗上に装置したる硝子漏斗 (3G3) 或は (3G4) 中に移し弱く吸引 (標準大氣壓の下に於ける水銀柱 100~200mm) して充分濾過し (第 2 圖参照) 濾過終れば直ちに吸引を中止すべし。

乳鉢に附着せる阿片渣は水 7cc を以て硝子漏斗中に洗入し漏斗の内壁は該洗液を以て洗ひ、次て濾過板上の阿片餅と水液とを善く攪和して均等の薄き粥状となし、然る後吸引濾過すべし。

此洗滌操作は同様の方法に従ひ各水 7cc を以て更に 5 回反復すべし、全濾液を次の操作に使用すべし。

上法は試料 1g の場合にして試料 5g の場合には試薬等總て五倍の條件に於て處理し

第 1 圖



分液漏斗に濾入する代りに内容 250cc の測容壺を使用し濾洗液を集め、更に水を加へて標線に達せしめ振盪し、共 50cc を取り試験すべし。

分液漏斗中の浸出液（阿片 1g 相等量）に粉末塩化アンモン 0.3g を加へ、次でクロロホルム・イソプロパノール混液 60cc (3V+1V) を加へ 1 分間振盪し 10 分間静置したる後尙幾分潤濁せるクロロホルム・イソプロパノール層を可及的完全（乳化せる部分約 1cc へ残すべし）にクロロホルム・イソプロパノール混液を以て濡ほしたる直徑約 8cm の二重濾紙を以て内容約 250cc の分液漏斗中に濾入すべし。此抽出操作は更にクロロホルム・イソプロパノール混液 40cc 及 30cc を以て順次二回反復すべし。而して是等の抽出液は液の分離後直ちに同一濾紙を用ひて最初の抽出液中に濾入し、濾紙は最後の抽出液の完全に流下したる後クロロホルム・イソプロパノール混液 15cc を以て洗滌すべし。

分液漏斗に集めたる全抽出液に $n/10$ ナトリウム液 20cc を加へ 1 分間振盪し兩液の分離し水層殆ど澄明となるに至り尙幾分潤濁せるクロロホルム溶液をマイエル壺中に流下し、分液漏斗中のナトリウム液は分液漏斗の上口より内容約 150cc の第二の分液漏斗中に移し、初めの分液漏斗の上口は數滴の水を以て洗ひ洗液を第二の分液漏斗の液に合すべし。クロロホルム・イソプロパノール抽出液は再び前の 250cc の分液漏斗中に移し $n/10$ ナトリウム液 15cc 及 10cc を以て順次同様に處理し、最後に水 3cc を以て分液漏斗を洗滌すべし。第二の分液漏斗に集めたるナトリウム液及水洗液に硫酸アンモン末 0.5g を加へ、次でクロロホルム・イソプロパノール混液 60cc を加へ 1 分間強く振盪し、二液の分離後 10 分間静置し尙幾分潤濁せるクロロホルム性液層をクロロホルム・イソプロパノール混液を以て濡ほしたる平滑にして厚目の濾紙を以て 250~300cc のマイエル壺中に濾入し、次でクロロホルム・イソプロパノール混液 40cc 及 30cc を以て順次同様に處理し、各抽出液の分離後最初用ひたる濾紙を用ひて濾過し最後に濾紙はクロロホルム・イソプロパノール混液 15cc を以て洗滌すべし。

クロロホルム性抽出液を容れたるマイエル壺に沸騰石として 2~3 個の小硝子棒片を入れ重湯煎上に於て蒸餾し、約 10cc を残留するに至り之を内容約 50cc のマイエル壺に移し三回各 5cc のクロロホルム・イソプロパノール混液を用ひて蒸餾コルベンを洗滌し約 80° の重湯煎中に於て液面に送風しつつ減壓の下に完全に蒸餾すべし（衛生試験所彙報第 51 號第 170 頁エーテル可溶エクゴエンの檢定の項重量法末段の裝置に準據するを便とす）。

蒸餾残渣に冷後アルコール 1cc $n/10$ ナトリウム液 10cc 及純エーテル（麻醉用エーテル）5cc を加へ栓を施し之に液の觸れざる様注意しつつ持続的に振盪して内容物を完全に溶解せしめ、次に塩化アンモン 0.4g を和しモルヒネの析出する迄強く振盪し、更に尙 5 分間振盪を

持續したる後、マイエル壺を稍一定の温度に保てる場所に一夜間静置すべし。而して其際の温度を記録すべし。翌朝マイエル壺を強く振盪し、速かに水を以て冷却し注意して開栓し、内容物を小硝子棒の補助を以て内容約 10cc の小硝子漏斗 (3G4) 上に移し吸引すべし。壺及漏斗は純エーテル 2cc を以て次に四回各モルヒネ飽和水 2cc を小度盛噴瀉壺より噴瀉して洗滌し、漏斗の内容物は吸引に際して各回硝子棒を以て混攪すべし。壺及漏斗中のモルヒネは温メタノール約 3cc 宛總量 15cc を小噴瀉壺より噴瀉して溶解すべし。此メタノール溶液は濾過コルベン或は内容約 250cc のコルベン中に吸引すべし。而して漏斗の先端に附着したる幾分のモルヒネは 15cc のメタノールの最後の少量にて洗入すべし。

此メタノール溶液にメチルロート溶液 4 滴を如へ、次に $n/10$ 塩酸或は硫酸を溶液微に橙黄色となるまで滴下し次で新に煮沸し冷却したる水 45cc を加へて稀釋し溶液の色再び黄色となるに至り更に酸液を滴下し紅色に至らしむべし。

滴定に際し使用したる試薬の混合液、即ちメタノール 15cc 水 45cc 及メチルロート溶液 4 滴の混合液は度目 0.01cc の精密ピレットを用ひ $n/10$ 酸液を以て盲驗すべし。

$n/10$ 酸液 1cc = 0.0285g...モルヒネ塩基

滴定し得たるモルヒネ量に補正量を加算すべし、補正量はモルヒネ析出の爲め一夜間放置したる際の温度により變化す。即ち次の如し。

10° 0.0053g, 20° 0.0062g, 30° 0.0080g

尙中間温度に對しては上記の數量に従ひ適當に變更すべし。補正を施したるモルヒネ量を百倍するときは即ち試料のモルヒネ%を得べし。

(B) L. van Itallie 法

試料 2.0g を内面粗鬆なる内容約 30cc の乳鉢に取り水 2cc を加へて善く研和し均等の糊稠となり小粒を認めざるに至り、水 5cc、亞塩化マンガン 0.5g 及最後に消石灰 1g を和し更に水 5cc を加へて稀釋し強く攪和し 15 分間放置したる後之を内容的 150cc の分液漏斗或は濾過壺に裝したるショット氏漏斗 (3G3) (第 2 圖參照) 中に移し弱き減壓の下に完全に濾過し濾過終らば直ちに吸引を停止すべし。

乳鉢中に附着せる阿片渣は水 10cc を以て漏斗中に洗入し、漏斗の内壁は筥を用ひて該洗液にて洗ひ次で濾過板上の阿片餅と水液と善く攪和して均等の薄き粥狀となし、然る後吸引濾過すべし。

此洗滌操作は更に五回各水 8cc を以て反復すべし。全抽出液に塩化アンモン 0.5g を加へ次にクロロホルム・イソプロパノール混液 (3V+1V) 60cc を加へて 1 分間振盪し溶液の分離

後更に 10 分間静置し尙幾分潤濁せるクロロホルム性溶液を乳化せる部分を混入せざる様注意し、可及的完全に豫めクロロホルム・イソプロパノール混液を以て濡ほしたる直徑 8cm の二重濾紙を用ひて内容約 300cc のマイエル壘中に濾入すべし。同一方法に従ひクロロホルム・イソプロパノール混液 40cc 及 30cc を用ひて抽出操作を反復すべし。但し各抽出液分離の後直ちに同一濾紙を用ひて初の抽出液中に濾入し、最後にクロロホルム・イソプロパノール混液 15cc を以て濾紙を洗滌すべし。

全抽出液は約 10cc となる迄蒸餾し、殘液を少量の餾液を用ひて内容約 50cc の共栓付マイエル壘中に定量的に洗入し、溶液を更に蒸餾し最後に氣流を通じて完全に蒸發すべし。マイエル壘中の殘渣にアルコール 1cc 及ベンゾール 2.5cc を加へ重湯煎上に於て大部分溶解する迄温め、然る後 $n/2$ ナトロソ液 20cc 及硫酸アンモン 1.5g を加へ 2 分間強く振盪し、12 時間静置しショット氏漏斗 (3G3) を以て濾過し壘及漏斗は初めベンゾール 2cc を以て次で 3 回各モルヒネ飽和水 5cc を以て最後にエーテル 3cc を以て洗滌すべし。滴定は普通の方法に従ひ施行し、且補正として消費せる酸溶液の量に 0.4cc を加算すべし。

(C) 第 3 次 E. Knaffl-Lenz 法

試料 5.0g を内容約 100cc の廣口マイエル壘中に秤取し $n/20$ 硫酸 50cc を注加し、屢々振盪しつつ 5 分間沸騰重湯煎中に浸漬し、次に乾燥芒硝 8.5g を加へ之が全く溶解するに至る迄重湯煎上に置き、次で 1 時間室温に放置したる後阿片糊泥を硝子圓筒 (第 1 圖の如くにして内容 100cc のもの) に裝したるショット氏漏斗 (濾過板は強韌なる濾紙にて被覆す) 中に移し殆ど乾燥するに至るまで吸引濾過し少量の芒硝溶液にて壘及漏斗を洗ひ、次に濾紙上の阿片渣は筥を以て前の壘中に移し之に $n/20$ 硫酸 20cc を加へ搖動しつつ沸騰重湯煎中に浸漬し、硝子棒を以て攪拌し之に芒硝 3.5g を如へ重湯煎上に放置して溶解せしめ、然る後水を以て速かに冷却し前の漏斗を用ひて吸引濾過すべし。殘渣を芒硝溶液少量にて洗滌すべし。次に芒硝 3.5g を用ひ同様の操作を一回反復し抽出すべし。

最初の抽出液の濾過後濾液に 4 n ナトロソ液 5cc を加へ振盪混和し抽出液は順次該溶液中に吸引濾過し、第 3 の抽出液濾過後芒硝溶液を加へて 100cc となし、振盪混和し 30 分間静置後直徑 15cm の強韌なる濾紙を用ひて濾過し、此濾液に就き上記第 2 次 E. Knaffl-Lenz 法中 c 法に従ひ嚴密に操作すべし。

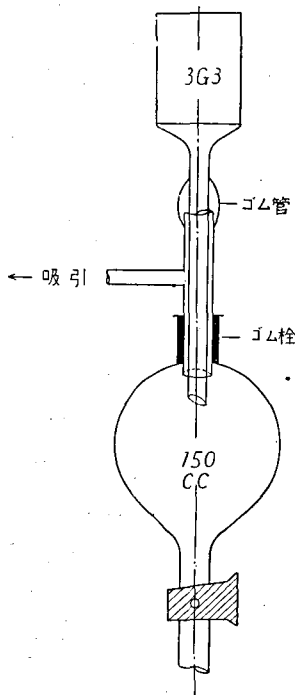
補正量は試料 1.5g に對し 0.01g とすべし。

(D) 新改良法

試料 2.0g を小乳鉢に秤取し水 2cc を加へ乳棒を以て研磨し水 5cc を加へて稀釋し、沸騰

重湯煎上に於て 15 分間攪和し冷後消石灰 1.0g を加へて再び充分攪和し、更に水 10cc を加へ時々攪拌しつゝ 30 分間冷浸したる後分液漏斗に裝したるシヨット氏漏斗(3G3)中に移し吸引濾過し(第2圖参照)濾過終らば吸引を止め乳鉢に附着せる残留物を水 10cc を以て可及的完全に漏斗中に洗入し、内容物を筥を以て均等に混攪し、再び吸引濾過し次に漏斗中の残留物に水 8cc を加へて攪和し吸引濾過すべし。此操作を更に四回各水 8cc を以て反復したる後分液漏斗中の全濾液に塩化アンモン 0.5g を加へ溶解し之にクロロホルム・イソプロ

第 2 圖



パノール混液 (3V+1V) 60cc を加へ 2 分間強く振盪し二液層の分離したる後 10 分間静置し。然る後下層のクロロホルム性溶液を豫めクロロホルム・イソプロパノール混液を以て濡ぼしたる直径 9cm の二重濾紙を用ひて内容約 250cc の壺中に濾入し、上層の液は更にクロロホルム・イソプロパノール混液 40cc 及 30cc を以て順次同様に処理し同一濾紙を用ひて濾入し、最後にクロロホルム・イソプロパノール混液 15cc を以て濾紙を洗滌すべし。クロロホルム性抽出液は重湯煎上に於て蒸餾し全くクロロホルム臭を留めざるに至り、残留物に $n/2$ ナトロン液 15cc を加へて溶解し直径 7cm の濾紙或はシヨット氏漏斗(3G3)を用ひて内容約 50cc のマイエル壺中に濾入し前の壺及濾紙は $n/2$ ナトロン液 5cc 次に五回各水 2cc を以て順次洗滌すべし。濾洗液にアルコール 1cc 及エーテル 5cc を加へて搖動し、次で硫酸アンモン 1.5g を和し 30 分間強く振盪し 24 時間放置し、茲に析出せる結晶を直径 7cm の濾紙、或はシ

ヨット氏漏斗(3G4)上に集め結晶は三回各モルヒネ飽和水 5cc を以て洗滌し 60° を超えざる温に於て乾燥し冷後純エーテル 5cc を以て洗滌し初め微温次に $96^\circ \sim 100^\circ$ に於て乾燥したる後濾紙上の結晶を温メタノール 5cc に溶解し、濾紙は更に三回各温メタノール 3cc にて洗滌し、メタノール溶液に $n/10$ 塩酸 15cc 或は他の適當量を加へ新に煮沸し冷却したる水 50cc を添加して稀釋し次にメチルロート溶液 3 滴を添加し $n/10$ カリ液を滴加して中和し次式に従ひモルヒネ%を算出すべし。

$$\text{モルヒネ\%} = \frac{(0.02852 \times A + B)100}{2} = (0.02852 \times A + B) \times 50$$

但し A = モルヒネと結合したる $n/10$ 塩酸の cc 數

B = 補正量にして結合酸の量より求め得たる モルヒネの量を別表重量補正表に對照し加算すべきモルヒネ量を定むべし。

上記各試験法による成績次表の如し。

第 3 表 モルヒネ % (原品中)

試 量	新 改 良 法	R. Eder & E. Wäckerlin 法	L. van Itallie 法	第 3 次 E. Knaffl-Lenz
1. Beneres	10.41	10.55	10.55	10.26
2. Calcutta	10.27	10.27	10.27	10.07
3. Iran	10.84	10.84	10.84	10.46
4. Tyrkey	11.12	11.12	11.12	10.85
5. Jugo-Slavia	15.69	15.54	15.83	15.40

第 8 次 試 験

新改良法の基礎的試験として次の試験を施行したり。

(1) 補正量の決定

本定量法の如くモルヒネの抽出副アルカロイドの分離及モルヒネの析出等相等繁雜なる連続操作を必要とする方法にありては、モルヒネの逸脱殊に結晶母液中に液解残存する量を考慮する要あり、而かも敢てモルヒネを結晶狀に於て收得せんとする所以のものはモルヒネの純度可及的高きを望む結果に外ならず。従つて逸脱の爲め實測し能はざる量は補正に仰ぎ以て完璧を期せんとする又當然なりと謂はざる可からず。國際聯盟法其他結晶法による定量法に於ては其の損失量を補はんが爲めに補正量を規定せるもの多し。蓋し妥當の處置と謂ふべきなり國際聯盟法 E. Knaffl-Lenz 法及 L. van Itallie 法等に於ては何れも $n/10$ 塩酸の一定 cc 數を以て補正量を表はし R. Eder & E. Wäckerlin 法にありてはモルヒネの一定量を補正せんとす。今假りに前法を容量補正と稱し後法を重量補正と稱せん。而して容量補正は計算に便にして重量補正は不便等の長短あれ共是等從來の補正量は何れも單一數量に限定せられたり。然るに阿片中のモルヒネ含量は甚だ區々にして、少きは 3~4% より多きは 24~25% にも及ぶものあり。斯くの如き廣範圍のものを試験するにあたり、果して單一の補正量を以て充分なりや否や想像に餘りあり。此補正量の決定は最も慎重を要すべきものと思考し、實驗に由て決定せんと試みたり。即ち新改良法に従ひ純モルヒネの一定量宛を試験し、滴定により求め得たる量と採試量とを比較するに次の成績第 4 表を得たり。

本實驗に依て採試量 0.02g 及 0.04g 未滿の場合は結晶析出せず従つて測定し能はざるこ

とを識れり此秤定し能はざる量を阿片中のモルヒネ量として計算すれば 1% 及 2% に該當せり。又損失量は一定ならず依て單一數量の補正の不可なる點を發見したり。

本成績により補正表を定むる事第 5 表の如し。本表には参考の爲め L. van Italic 法の容量補正を用ひたる場合を比較對照して掲げたり。此の對照表により考察するに阿片中のモルヒネ含量 8~19% 該當にありては兩者殆ど一致すれ共 8% 以下及 20% 以上の場合は何れも容量補正は本補正に比し低値を示し不充分なるを認めたり。

第 4 表 純モルヒネを以てせる新改良法の試験成績

番 號	純モルヒネ探試量 g	滴定による モルヒネ量 g	探試量と滴定量 との差 g	探試量に対するモ ルヒネの得量 %
1	0.02	秤定し得ず	0.02	0
2	0.04	秤定し得ず	0.04	0
3	0.06	0.04848	0.01152	80.80
4	0.08	0.06845	0.01155	85.56
5	0.10	0.08841	0.01159	88.41
6	0.12	0.10838	0.01162	90.31
7	0.14	0.12834	0.01166	91.67
8	0.16	0.14973	0.01127	93.58
9	0.18	0.16969	0.01031	94.27
10	0.20	0.18966	0.01034	94.84
11	0.22	0.20962	0.01038	95.28
12	0.24	0.22958	0.01042	95.66
13	0.26	0.24898	0.01102	95.76
14	0.28	0.26809	0.01191	95.75
15	0.30	0.28805	0.01195	96.02
16	0.32	0.30802	0.01198	96.26
17	0.34	0.32798	0.01202	96.46
18	0.36	0.34794	0.01206	96.65
19	0.38	0.36791	0.01209	96.82
20	0.40	0.38645	0.01355	96.61
21	0.42	0.40641	0.01359	96.78
22	0.44	0.42637	0.01363	96.90
23	0.46	0.44636	0.01364	97.03
24	0.48	0.46630	0.01370	97.15

第 5 表 新改良法に於ける補正表

滴定による モルヒネ量 g	重量補正量 g	重量補正をなした るモルヒネ量の探 試量に対する(%)	容量補正 (n/10HCl 0.4cc) 加算したるモ ルヒネの探試量に 對する%	容量補正の重量補 正に對する過不足 g
0.06845未満	0.01152	100.00	99.82	-0.18
0.06845以上	0.01155	100.00	99.82	-0.18
0.08841以上	0.01159	100.00	99.82	-0.18
0.10838以上	0.01162	100.00	99.82	-0.18
0.12834以上	0.01166	100.00	99.82	-0.18
0.14973以上	0.01012	100.00	100.71	+0.71
0.16969以上	0.01031	100.00	100.61	+0.61
0.18966以上	0.01034	100.00	100.54	+0.54
0.20962以上	0.01038	100.00	100.46	+0.46
0.22958以上	0.01042	100.00	100.41	+0.41
0.24898以上	0.01102	100.00	100.15	+0.15
0.26809以上	0.01191	100.00	99.82	-0.18
0.28805以上	0.01195	100.00	99.82	-0.18
0.30802以上	0.01198	100.00	99.82	-0.18
0.32798以上	0.01202	100.00	99.82	-0.18
0.34794以上	0.01206	100.00	99.82	-0.18
0.36791以上	0.01209	100.00	99.82	-0.18
0.38645以上	0.01355	100.00	99.46	-0.54
0.40641以上	0.01359	100.00	99.48	-0.52
0.42637以上	0.01363	100.00	99.50	-0.50
0.44636以上	0.01364	100.00	99.51	-0.49
0.46630以上	0.01370	100.00	99.52	-0.48

(2) 阿片及純モルヒネ混合物に就ての試験

新改良法によるモルヒネ含量の正確度を確かめんとして、豫め本改良法によりモルヒネ量を試験したる阿片に更に純モルヒネを添加したる混合物を試験し、以て添加モルヒネの全量が果して完全に測定し得らるゝや否やを試験したり。即ち豫備試験に於てモルヒネ含量

13.0998%の成績を得たる阿片 1g に純モルヒネ0.1gを混和し新改良法により試験したるに其結果滴定により求め得たるモルヒネ量は 0.2207448g にして之に補正表より得たる補正量 0.0108gを加へたる和 0.2311248gは阿片及純モルヒネ混合物中のモルヒネ量なり。然るに阿片及純モルヒネ混合物中に存在すべきモルヒネは理論上 0.230998g (0.130998g+0.10g)なるを以て兩成績殆ど全く一致し、添加モルヒネは殆ど完全に測定する事を得たり。是を對照表示すれば次の如し。

第 6 表 阿片及純モルヒネ混合物試験成績
 豫備試験 比較試験

阿 片 (2g)				阿片及純モルヒネ混合物			
モ ル ヒ ネ 量				モ ル ヒ ネ 量			
滴定により求め得たるモルヒネ量g	補正量 g	モルヒネ總量 g	モルヒネ %	理論数 g	實驗数 g	理論数と實驗数の差 g	
0.250976	0.01102	0.261996	13.0998	0.230998	0.2311248	0.0001268	
内 譯				内 譯			
阿片1g中のモルヒネ量 0.130998 g	純モルヒネ 0.1 g	滴定により求め得たるモルヒネ量 0.2207448 g	補正量 0.0108g				

(3) 純モルヒネ及阿片副アルカロイドの混合物に就ての試験

新改良法に關し純モルヒネの場合並に純モルヒネ及阿片の混合物に就ては上記の成績を得たるを以て更に純モルヒネ及阿片副アルカロイドの混合物の場合如何なる成績を得るやを試験せんとし純モルヒネ 0.2g に W. Stucki 法に従ひ阿片 2g より抽出したる所謂阿片副アルカロイドを混合し之に就き新改良法を試みたるに次の如き成績を得て何等の影響なきを確かめたり。

第 7 表 純モルヒネ及阿片副アルカロイド混合物の試験成績

純モルヒネ (0.2g)			純モルヒネ(0.2g)+阿片副アルカロイド		
滴定により求め得たるモルヒネ量g	補正量g	モルヒネ總量g	滴定により求め得たるモルヒネ量g	補正量g	モルヒネ總量g
0.18966	0.01034	0.20	0.18966	0.01034	0.20

(4) 收得モルヒネの熔融點に就て

上記新改良法により收得したるモルヒネ結晶を規定量の洗液を以て洗滌したる後乾燥し日本藥局方規定の熔融點檢定法に従ひ 1° 目盛 360° 驗溫器を用ひて其熔融點を検したるに 237°~238° に於て分解熔融せり。又純モルヒネ並に純モルヒネ及收得モルヒネの混合物の熔融點も共に同一溫度を示せり。本結果より看るに收得モルヒネは既に純品に近きものと認め得べし。

(5) 收得モルヒネ中の無機塩主として石灰の有無試験

モルヒネを石灰水にて浸出する場合其收得モルヒネ中に石灰の混入することなきや否やを

確かめんが爲め石灰法によりて得たるモルヒネを試験法規定の如く洗滌し、之を灰化し残渣を $n/10$ 塩酸に溶解し $n/10$ カリ液を以て還測するに米國藥局方、城野氏及日本藥局方等何れによる收得モルヒネも酸液を消費したり。且石灰の反應著明なり、然るに新改良法によるモルヒネは酸の消費なく石灰反應陰性なり。

是れ即ち本改良法はモルヒネをモルヒネ石灰として浸出する點は一般石灰法の原理と同様なれ共アンモニアを以てモルヒネを遊離せしむるにあたりクロロホルム・イソプロパノール混液を以て抽出する爲め石灰は該抽出劑に不溶解性なれば、之に移行することなし。然るに前記諸他の石灰法にありてはモルヒネの石灰抽出液は塩化アンモン等の混和により共石灰は塩化カルシウム等となりて溶存し。モルヒネより分離すべき理なれ共アンモニアによりモルヒネの析出に際し石灰の一部は可溶性となるに先だちモルヒネ結晶中に抱合せらるゝものの如し。是が爲に石灰浸出液より直接結晶せしめたるモルヒネ中には石灰を混有し、滴定に際し酸を消費し該酸液より算出したるモルヒネ量は實際析出せるモルヒネ量より常に多きを示す結果となれり。然るに本改良法によるモルヒネ中には石灰を混入せず、石灰混入に依る誤差は全く除去せられたりと謂ふべし。

第 9 次 試 験

新改良法の應用上に関する検討的試験

第 9 次試験として新改良法を阿片以外のモルヒネ含有物、即ち粗製モルヒネ、阿片アルカロイド塩酸塩及瑞西藥局方收載オピアル (Opialum) 等のモルヒネ含量試験に應用する場合如何なる成績を得るやを検したり。

(1) 粗製モルヒネに就ての試験

粗製モルヒネを日本藥局方阿片末の試験に準じて試験するに其含量は其探試量により甚だしく移動するものなり。モルヒネ含量 60~70% 附近のものにありては探試料 2g の場合最高含量を示し探試料の増減によりモルヒネ % 低下するを見るべし。是即ち定量法の不備といふべし。然るに法による探試料 0.4g, 0.5g 及 0.6g の三階程に分ち試験したるに次表の如く探試料の如何にかゝはらず殆ど同一%を得たり。

第 8 表

番 號	探 試 量 g	滴定により求め得たるモルヒネ量g	補 正 量 g	モルヒネ%
1	0.4	0.265236	0.01102	69.14
2	0.5	0.333684	0.01202	69.14
3	0.6	0.402132	0.01355	69.27

(2) 片阿アルカロイド塩酸塩の試験

阿片アルカロイド塩酸塩に就ても日本薬局方に準據し其探試量を増減せば粗製モルヒネ同様モルヒネ%の増減著しきを見る。然るに新改良法に従ひ探試量 0.3g, 0.4g, 0.5g 及 0.6g の四階程に分ち試験したるにモルヒネ%は殆ど一定なるを確めたり。即ち次の如し本試料は日本薬局方試験法によりモルヒネ含量 45% の品なり。

第 9 表

番 號	探 試 量 g	滴定により求め得たるモルヒネ量g	補 正 量 g	モルヒネ%
1	0.3	0.1232	0.0116	44.93
2	0.4	0.1699	0.0103	45.07
3	0.5	0.2168	0.0103	45.41
4	0.6	0.2595	0.0113	45.24

(3) 瑞西藥局方オピアルに就ての試験

瑞西藥局方收載 Opialum を同藥局方規定の方法に従ひ、其含有モルヒネ量を試験し又本改良法に従ひ試料 0.4g を採り試験したるに其成績次の如し。

第 10 表

	モルヒネ%
瑞西藥局方	49.55
新改良法	49.99

以上の成績の如く兩試験成績殆ど一致するを見るべし。

第 10 次 試 験

新改良法と W. Stucki 法及城野清次郎氏法の比較試験

衛生試験所彙報第 51 號に於て城野清次郎氏は石灰法の一部改良法を發表され、又市川氏は W. Stucki 法を推奨されたり、是等の方法は國際聯盟の共同調査とは關係なけれ共一應比較調査する必要を認めたるを以て、當所阿片 3 種即ち粗悪阿片、内地阿片及トルコ阿片の 3 種を選び、之に就き上記 2 法及新改良法を比較したり。而して W. Stucki 法は他の 2 法に比しモルヒネ含量遙に高きを示せども、其抽出モルヒネの純度に於て劣れり。又城野氏法は收得モルヒネの石灰混入及母液中の溶存モルヒネに對する考慮無き點等從來の石灰法の短所を脱せざるものゝ如し。

試験成績次の如し。

第 11 表 新改良法、W. Stucki 法及城野氏法の比較成績

阿片の種類	モ ル ヒ ネ % (原 品 中)		
	W. Stucki 法	城野氏法(冷浸法)	新 改 良 法
粗 悪 阿 片	9.13	7.27	8.29
ト ル コ 阿 片	14.26	12.33	13.12
内 地 阿 片	16.54	15.40	15.99

各種試験法に対する考察

叙上第 1 次より第 10 次に渉る試験法及其成績等に就き考察するに、國際聯盟に於て關係各委員より提案されたる方法は單なる水浸法、一案。芒硝浸出法、二案にして他は何れも石灰浸出法なり。之に參考試験としてクロロホルム・イソプロパノール抽出法を加へたり。而して水浸法及芒硝浸出法は何れも良好なる試験法と謂ふを得ず。之に反し石灰法は操作簡單にして各國の試験成績殆ど一致する等の長所あり。之れ曩に 1931 年 4 月 18 日ジュネヴに於て開催されたる國際聯盟保健部委員會に於ける意見即ち「石灰法はモルヒネ含量の如何を問はず使用し得べく、從て原則としては藥用阿片及生阿片に對し適用し得べきものなり……」に一致し、其後充分の調査研究の結果到達したる成案たる國際聯盟法も亦結局石灰法の一改良法に過ぎざるを見ても明かなり。然り而して日、英、米、瑞等の藥局方規定の方法も亦其操作の一部又供試量及試藥量等に多少の差異あれ共、大同小異にして原則的に石灰法を採用し居れり。然に是等從來の石灰法に満足せず、更に一步を進めて研究したる結果 R. Eder & E. Wäckerlin 法、L. van Itallie 法及新改良法の提案を見たり是等は他の石灰法と其趣を異にし、而かも石灰法本來の長所を善く失はざるものにして初め石灰水を以て可及的完全にモルヒネを浸出し、次に之をクロロホルム・イソプロパノール混液に轉溶せしむ。此際モルヒネ中に夾雜の炭ある石灰は該溶劑中に移行せず、石灰除去に最も效果的なり。而して L. van Itallie 氏はクロロホルム性抽出液を蒸餾し、殘留物をナトロン液に溶解し、之よりモルヒネを析出せしめ、R. Eder 氏等はクロロホルム性抽出液よりモルヒネをナトロン液に轉溶せしめ、再びクロロホルム性溶劑に轉溶せしめ、之を蒸餾し殘留物をナトロン液に溶解し、之よりモルヒネを析出せしむ。即ちクロロホルム性溶劑轉溶を二回反復するにあり。斯くして兩法共モルヒネを結晶狀に於て分離し、其損失に對し補正を施せり。今假りに石灰浸出法とクロロホルム性溶劑抽出法の併用を組合せ法と稱せん。其組合せ法に關しては L. van Itallie 並 R. Eder. & E. Wäckerlin 等の發表に先だち、衣笠所長夙に着眼せられ、

此方法の完成を命ぜられ、依て種々なる型に於ける組合せを考案し、鋭意調査中に國際聯盟より上記兩方法を入手したり。願ふに洋の東西時を同ふし、此組合せ法を研究中なりしは、蓋し遇然の結果に非らずして其向ふ所歸一したるものと云ふべし。然るに不幸にして當方未だ成案を發表せざるに先だち兩氏の方法を得たるは最も遺憾とする所なり。

茲に於て兩氏の方法も併せ調査したるに R. Eder & E. Wäckerlin 法は繁雜なるに比し、效果的ならず。之に反して L. van Itallie 法は稍良好なれ其共の一部に於て未だ充分ならざるを識りたり。即ち石灰浸出に際し亞塩化マンガンの混和は著效なく其の必要を認めず、又クロロホルム性抽出液を蒸餾したる後殘留物をナトロン液に溶解するに常に一部不溶解有るも、之が分離を行はざるを以て析出モルヒネの純度に及ばず影響なしとせず、又モルヒネ析出を充分ならしめ、且副アルカロイド分離の目的にベンゾールを使用するも該液は水液と乳化し分離困難なる不便あり。尙ほ補正量も稍不完全なるを認めたり。

是等諸點の綜合的改良に留意し新改良法を創定したり。即ち新改良法は上記諸試験により明かなる如くモルヒネを石灰を以て浸出し、クロロホルム・イソプロパノール混液に轉溶し之を蒸餾し殘渣を $n/2$ ナトロン液に溶解し、之を濾過し副アルカロイド等を分離したる後、モルヒネを析出せしむるにあり、又晶出せざりしモルヒネの損失補正には純モルヒネを試験し、實測上の補正表を定めたり。又新改良法は採試量從來藥局方所定の 10g に比し僅かに $1/5$ の少量にて足る便利あり。收得モルヒネの純度高く、且之が測定の正確度等より考ふるときは藥用阿片の試験に適すべく、且粗製モルヒネ、阿片アルカロイド塩酸塩並オピアル等にも充分應用し得べし。但しモルヒネ含量 3% 未滿の生阿片に對しては定量不可能なる嫌あるも、我國産阿片のモルヒネ最低含量を調査するに 1~2% のものは極めて稀有にして最低含量は 3% と看るも大過なきものと認むるを以て、本改良法は生阿片の試験に應用するも支障なかるべし。而してモルヒネ含量 3% 未滿のものに對しても正確に定量し得べき方法に關しては他日其機を得て研究せんことを期す。

W. Stucki 法はモルヒネ含量餘りに高きに失す。之れ即ちモルヒネの純度低き爲めとして國際聯盟委員會に於ても推奨するに至らず、著者の意見も亦是に一致す。次に城野氏は從來の石灰法の域を脱せざるものと謂ふべし。

總 括

(1) 國際聯盟との關係の下に本試験に於て施行せる阿片のモルヒネ定量法は其方法に従ひ之を次の三種に大別し得べし。

- (イ) 水浸法, 瑞西藥局方變法
- (ロ) 芒硝溶液浸出法, 第2及第3次 E. Knaffl-Lenz 法.
- (ハ) 石灰浸出法, 日, 英, 米, 蘭各藥局方規定法, 第1次 E. Knaffl-Lenz 法 N. Rusting 法第1及第2次國際聯盟法, R. Eder & E. Wäckerlin 法, L. van Itallie 法並當所に於ける新改良法

(2) 是等三法中石灰法の最も良好なるは國際聯盟專門委員會に於て一致せる意見にして小官も亦推奨に値するを確信すと雖も本法に對しては

- (a) モルヒネの浸出を可及的完全ならしむる事
- (b) 副アルカロイドの分離を充分になす事
- (c) 晶出モルヒネ中に石灰の混入を防止する事
- (d) 晶出せざりしモルヒネの損失に對し完全なる補正を施すこと

以上の四點に就き最も注意を拂はざるべからず。然るに從來の諸法は是等の點に關し尙ほ不十分なる所あるを認む。茲に於て R. Eder & E. Wäckerlin 並に L. van Itallie 等は之が改良に鋭意努力し, 各々其試案を提出せり。然れ共兩改良法も亦(b)及(d)の二點に於て尙ほ遺憾なき能はず依て小官は是等の缺點の改良に留意し所長指導の下に幾多の實驗の結果稍満足すべき新改良法を案出せり。

(3) 參考試驗として施行せる W. Stucki 法は抽出モルヒネの純度に於て, 又城野氏法は (a) (c) 及 (d) の諸點に於て不十分なる點あるを認む。

昭和十四年一月

甘草の成分

技手 黒野 吾市

刈米, 野中兩氏¹⁾ は本誌第 57 卷に於てグリチレン酸の誘導體を製し $C_{30}H_{48}O_4$ なる分子式を與へたり. 余は其後衛生試験所に於て刈米博士指導の下に本研究を續行せるも, 間も無く時局による要急作業の爲, 本研究を暫く中止せり. 故に中止前迄に得たる成績を此處に報告せんとす. 刈米・野中兩氏は前述の如くグリチレン酸に $C_{30}H_{48}O_4$ なる分子式を與へたるも W. Voss²⁾. Ruzicka³⁾ 等は $C_{30}H_{46}O_4$ 式を用ひ, 其誘導體は總て醋酸を強固に保留するを以て高度真空中に約 130° に於て乾燥するを要す旨記載せり. 余は其注意の下に物質をキシロールの沸點に於て高度真空中に乾燥せるに前記諸家の説の正しきを認めたり. 其後余はグリチレン酸メチルエステルをクロム酸・氷醋酸・硫酸の混液にて酸化せるに融點 247° (補正) の鱗片狀結晶を得たり. 之はグリチレン酸メチルエステル中の第二級アルコール基が酸化せられカルボニル基となれるものにして融點 288.5° (補正) なるモノオキシム $C_{31}H_{47}O_4N$ 及び融點 254° (補正) なるモノセミカルバツオーン $C_{32}H_{49}O_4N_2$ を生ず. 尙四原子の酸素中炭酸基及び水酸基に屬せざる一原子の酸素に對し Ruzicka⁴⁾ はグリチレン酸の吸収スペクトル分析及び接觸還元生成物よりして α, β 不飽和のケトンなりと發表せり. 即ちグリチレン酸を酸化白金を用ひて接觸還元する時は α, β の二重結合はそのまゝに残留し, ケト基は CH_2 に還元せられ爲にテトラニトロメタンにより黄色を呈すると云ふ.

著者はグリチレン酸を Ladenburg 法にて還元したるに融點 278° (未補正) の結晶を得たり. 之はテトラニトロメタンにより黄褐色を呈す. 分析の結果は $C_{30}H_{46}O_3$ に相當し, 其メチルエステル, アセタートの分析及びヨード數測定等の結果より次式に示す如くグリチレン酸中の CO_2 基が $CHOH$ に迄還元せられ進んで之に隣る CH_2 とより一分子の水が分離し新しき二重結合を生じたるものとして説明せらる.



更に著者はグリチレン酸を約 400° に加熱乾溜し $C_{13}H_{20}$ なる分子式を有する不飽和炭化水素を得. 之に Se を作用せしむるにサボタリン $C_{13}H_{14}$ を生ず. 依て $C_{13}H_{20}$ は恐らくヒドロサボタリンならん. 即ち以上の結果を綜合するにグリチレン酸はケトオレアノール酸 Keto-Oleanolsäure の異性體にして只 CO 基の存在位置を異にし, CO 基と $COOH$ 基との位置は CO 基が $CHOH$ 基となれる場合 $COOH$ 基と容易にラク톤を形成し得ざる如

き関係にあるものならん。本研究に際し種々御懇篤なる御指導を給はりし刈米博士に感謝の意を表す。

實 験 の 部

グリチレトン酸メチルエステル

5g のグリチレチン酸メチルエステルを約 5cc のクロロホルムに溶解し、之に 100cc の氷醋酸に 5.3g の無水クローム酸、40cc の水、及 8g の濃硫酸を加へたる混液 45cc を滴加する。全量を加へたる後約一時間放置するに美麗なる鱗片狀結晶を析出する。之を濾取し純アルコールより再結晶するに融點 247° (補正) の結晶を得たり。テトラニトロメタンにて着色せず。

分析：物質 3.830mg CO₂ 10.800mg H₂O 3.215mg C% 76.91 H% 9.39
C₂₁H₄₀O₄ の理論數 „ 77.12 „ 9.61

グリチレトン酸メチルエステルオキシム

0.2g の鹽酸ヒドロキシラミン及 0.3g の結晶炭酸ソーダを少量の水に溶解し、之に 0.5g のグリチレトン酸メチルエステルのアルコール溶液を加へ、重湯煎上に約一時間煮沸後水を加へ、析出せる結晶を吸引濾取し純アルコールより再結晶するに融點 288.5° (補正) の小稜柱狀結晶を得たり。

分析：物質 3.625mg CO₂ 9.920mg H₂O 3.040mg C% 74.63, H% 9.38
C₂₁H₄₇O₄N の理論數 „ 74.65, „ 9.45
物質 4.325mg (20°C. 767.6mm) N₂ 0.126cc N% 3.28, C₂₁H₄₇O₄N の理論數 N% 281

グリチレトン酸メチルエステルセミカルバツオン

0.2g の鹽酸セミカルバチツド及び 0.2g の醋酸ソーダを少量の水に溶解し、之に 0.3g のグリチレトン酸メチルエステルのアルコール溶液を加へ、重湯煎上にて約一時間煮沸後水を加へて析出せる結晶を吸引濾取し、之を純アルコールより再結晶するに融點 254° (補正) の結晶を得たり。

分析：物質 3.900mg CO₂ 10.185mg H₂O 2.850mg C% 71.28 H% 8.18
C₂₁H₄₉O₄N₂ の理論數 „ 71.06 „ 8.18
物質 5.589mg (21°C 775.8mm) N₂ 0.382cc N% 7.75, C₂₁H₄₉O₄N₂ の理論數 N% 7.78

デヒドロヒドログリチレチン酸

5g のグリチレチン酸を 50cc の純アルコールに溶解し重湯煎上にて煮沸しつつ 10g の金屬ナトリウムを加へ良く振盪する。金屬ナトリウムの大部分溶解するに至り更に適當量のア

ルコホルを加へナトリウムを完全に溶解したる後反應液を多量の水にて薄め稀硫酸にて酸性となし析出せる結晶を吸引濾取し、之を初めに氷醋酸より次でベンゾールより再結晶するに融點 287° (補正) の結晶を得たり。テトラニトロメタンにより橙黄色に着色す。(クロロホルム溶液)

分析: 物質 3.375mg CO₂ 9.780mg H₂O 3.060mg C% 79.03 H% 10.15
 C₂₀H₄₀O₃ 理論數 „ 79.29 „ 10.13
 ヨーF數: 物質 0.3264g, N/10 Na₂S₂O₃ (F=0.9833) 消費量 14.80cc ヨーF數 56.58
 C₂₀H₄₀O₃ (二重結合一つが反應したとして) 理論數 „ 55.90

デヒドロヒドログリチレチン酸メチルエステル

0.5g のデヒドロヒドログリチレチン酸を 2% メタノール性カリ 5cc に溶解し、ジメチル硫酸 1cc を加へ煮沸し、更に少量づつメタノール性カリを加へ溶液をアルカリ性に保ち一時間後水を加へ、稀硫酸を加へて酸性となし、析出せる結晶を濾取水洗し、メタノールより再結晶するに融點 272° (補正) の針狀結晶を得たり。テトラニトロメタンにて橙黄色に着色す。(クロロホルム溶液)

分析: 物質 3.275mg CO₂ 9.530mg H₂O 2.995mg, C% 79.36 H% 10.24
 C₃₁H₄₈O₃ 理論物 „ 79.49 „ 10.26
 旋光度 C=2.615, 溶剤クロロホルム, l=1dm, [α]_D²⁰ = +195.8°
 ヨーF數, 物質 0.1717g N/10 Na₂S₂O₃ (F=0.9833) 消費量 7.80cc ヨーF數 56.68
 C₃₁H₄₈O₃ 理論數 „ 54.2

デヒドロヒドログリチレチン酸アセタート

0.2g のデヒドロヒドログリチレチン酸を 1cc のピリジンに溶解し、氷冷しつつ 1cc の無水醋酸を加へ、一夜放置後水を加へ析出せる結晶を濾取水洗し、之を純アルコールより再結晶するに融點 261° (補正) の結晶を得たり。テトラニトロメタンにて橙黄色に着色す。(クロロホルム溶液)

分析: 物質 3.220mg CO₂ 9.075mg H₂O 2.700mg C% 77.04 H% 9.41
 C₃₂H₄₈O₄ 理論數 „ 77.42 „ 9.67

グリチレチン酸の熱分解

10g のグリチレチン酸を長き硝子管を附したる硬質コルベンに取り金屬浴中にて加熱し約 30 分間にして 380° に達せしめ、次に蒸溜管を附し 380~400° に上昇せしめ蒸溜し來る特異臭ある油狀物質を集むるに約 1cc に達せり。之をエーテルにて浸出し浸出液よりエーテルを回収し、金屬ナトリウムにて脱水し減壓蒸溜 (2mm) に附するに大部分は 60°~90° にて溜出す。之を再溜 (2mm) するに Kp₂=95°~100° の溜分を得たり。之を分析竝に分子量測定

の結果 $C_{13}H_{20}$ なる分子式を得たり。

分子量測定：物質 0.2132g ベンゼール 9.025g $d=0.680$ 分子量 173.8

$C_{13}H_{20}$ 理論数 „ 176.0

分析：物質 0.0781g CO_2 0.2534g H_2O 0.0781g C% 88.28 H% 11.19

$C_{13}H_{20}$ 理論数 „ 88.5 „ 11.35

旋光度：物質 0.5061g, 溶媒クロロホルム, $l=1dm$, $[\alpha]_D^{20}=+36.35$ 比重 0.9708 (20°C)

熱分解生成物に対するゼレンの作用

30g の熱分解生成物及び 30g のゼレンを硬質コルベンに取り金属浴中にて約 300° に加熱し、次でゼレン 10g, 5g 5g の順に追加し 70 時間 300°~350° に加熱したる後反応物をエーテルにて浸出し、浸出液よりエーテルを回収し、減壓蒸溜 (2mm) に附するに 100°~130° に蒸溜し来る。此溜分に金属ナトリウムを加へ、一夜放置後之より融點 129° のピクラー特を得たり。分析並に混融の結果サボタリンピクラー特に一致せり。又其のステフナートは融點 156° にして混融の結果サボタリンステフナートに一致せり。

分析：物質 0.0743g CO_2 0.1562g H_2O 0.0294g C% 57.26 H% 4.43

$C_{19}H_{17}O_7N_3$ 理論数 „ 57.12 „ 4.29

物質 3.320mg N_2 0.320cc (744mm, 22°) N% 10.70, $C_{19}H_{17}O_7N_3$ 理論数 N% 10.53

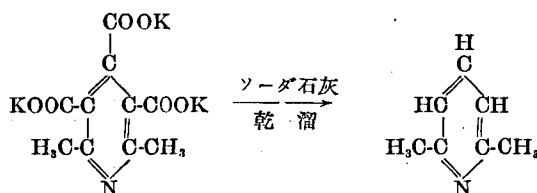
文 献

- 1) 刈米, 野中: 薬誌 57, 166 (1936)
- 2) W. Voss: Zeit. f. angew. Chem. 49, 556 (1936)
- 3) L. Ruzicka und H. Leuenberger: Helv. Chim. Acta 19, 1402 (1936) L. Ruzicka, M. Furter und H. Leuenberger: Helv. Chim. Acta. 20, 312 (1937)
- 4) L. Ruzicka und S. L. Coben: Helv. Chim. Acta 20, 804 (1937) L. Ruzicka, H. Leuenberger und H. Schellenberg: Helv. Chim. Acta. 20, 1271 (1937)

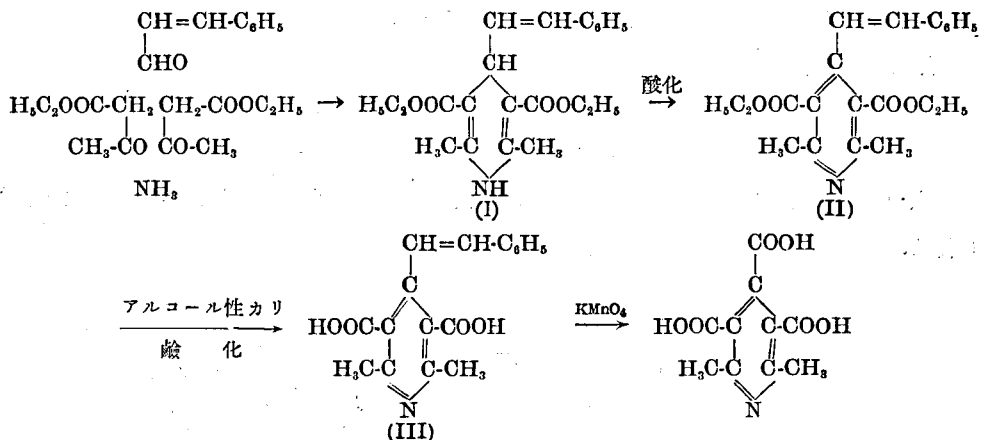
2,6-ジメチルピリジンの製造

囑託 菅 口 一 正

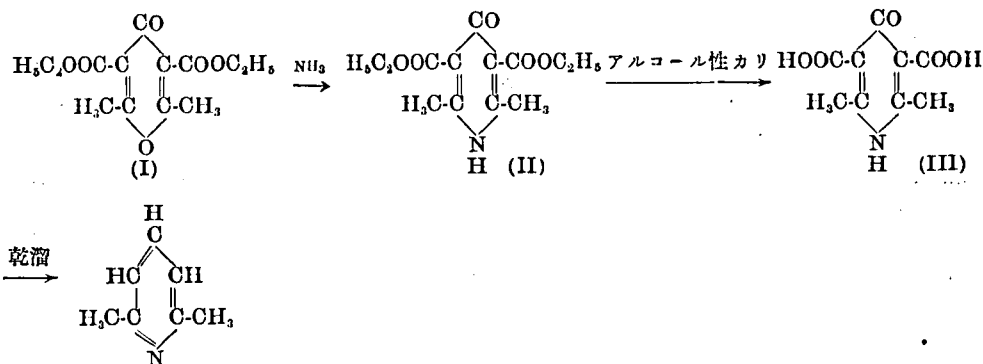
2,6-ジメチルピリジン (=α, α'-ルチデン) は石炭タール, 骨油, 頁岩タール中の鹽基の一成分を形成す. 本物質をこれらタール中より純粹に製出せんには, 先づタールより得らるる鹽基性物質を反覆蒸溜し, 次いで昇汞複鹽或はピクラートとして精製する (Ladenburg,¹⁾ Schuster,²⁾ Lunge & Rosenberg,³⁾ Mohler⁴⁾). 其他ウルタール (Urteer) 中にも存在す (Oparina⁵⁾). 又市販の β-Picolin より屢々その中に夾雜せる 2,6-ジメチルピリジンをその難溶性のフェロチアナート Ferrocyanat として分離し得る (W. Koenig & G. Happe⁶⁾). Epstein⁷⁾ は 2,6-ジメチルピリジン-3,4,5-トリカルボン酸のカリ鹽をソーダ石灰と水素氣流中にて乾溜し 2,6-ジメチルピリジンを得たり.



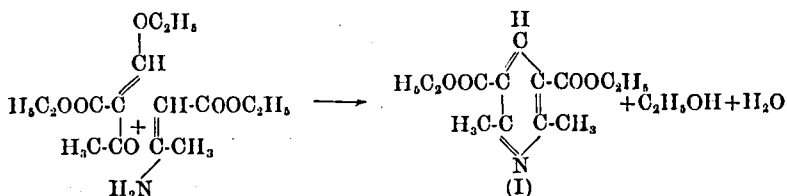
而してトリカルボン酸⁸⁾は Hantzsch の一般合成法に従ひチムトアルデヒド Zimmtaldehyd とアセト醋酸エチル及びアンモニアとの縮合によりて得らるるベンチリデンジヒドロコリデンジカルボン酸エステル (I) Benzylidendihydrocollidindicarbonsäureester を酸化しベンチリデンコリデンジカルボン酸エステル (II) Benzylidencollidindicarbonsäureester となし, アルコール性カリにて鹼化し酸 (III) となし, 更に過マンガン酸カリにて酸化して得らる.



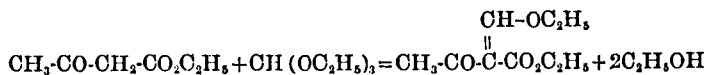
M. Conrad 及び W. Epstein⁹⁾ はルチドンヂカルボン酸 Lutidondicarbonsäure (次式 III) を亜鉛末乾溜に附し, 2,6-ヂメチルピリヂンを得たり. 而して前記ヂカルボン酸はそのエステル¹⁰⁾ (II) を銅アセト醋酸エステル (Kupferacetessigester) にホスゲンを作用せしめて得る 2,6-ヂメチル-3,5-ピロンヂカルボン酸エステル (I) 2,6-Dimethyl-3,5-Pyrondicarbonsäure-ester にアンモニアを作用せしめて得たり. 即ち,



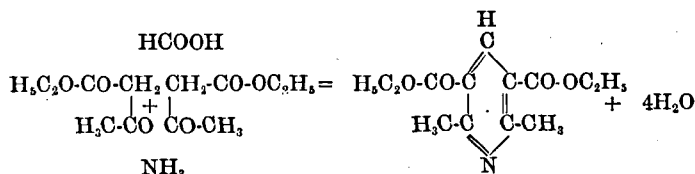
L. Claisen¹²⁾ はエトキシメチレンアセト醋酸エステル Aethoxymethylenacetessigester をパラミドアセト醋酸エステル Paramidoacetessigester と作用せしめて得たる 2,6-ヂメチル



ピリチン-3,5-ヂカルボン酸エステル (上式 I) より 2,6-ヂメチルピリヂンを製出せり. 而して前記エトキシメチレンアセト醋酸エステル¹³⁾ はアセト醋酸エステルにオルト蟻酸エステルを作用せしめて得らる.

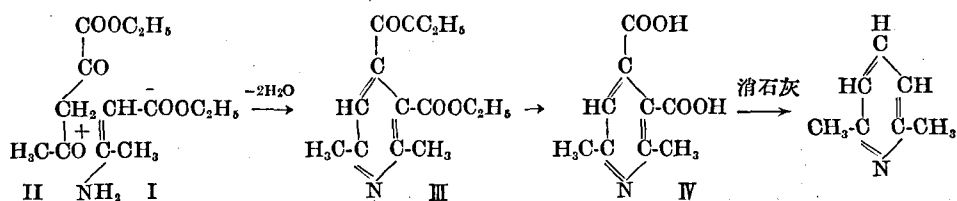


以上の方法は簡單の爲オルト蟻酸エステルの代りに蟻酸を以て表はさば, 次の圖の如く示し得る.



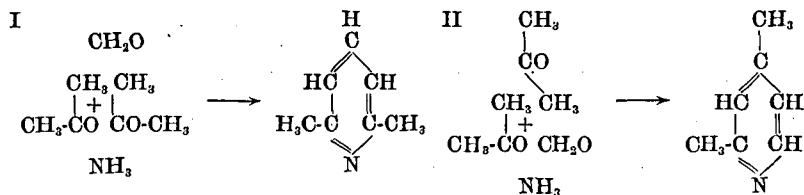
従つて第二の Hantzsch の法と稱さるる所以のものなり。

O. Mumm 及び H. Hüncke¹⁴⁾ は β -アミノクロトン酸エステル β -Aminocrotonsäureester (次式 I) とアセトンオキサールゾイレエステル Aceton-oxalsäureester (II) を作用せしめてジエチルエステル (III) を得、更にそれを鹼化し 2,6-ジメチルシンコメロン酸 2,6-Dimethyl-einchomeronsäure (IV) とし、そのカリ鹽を 2 倍量の消石灰と弱赤熱し 2,6-ジメチルピリヂンを得たり。



本法は非常に收得率よしと稱せらる。

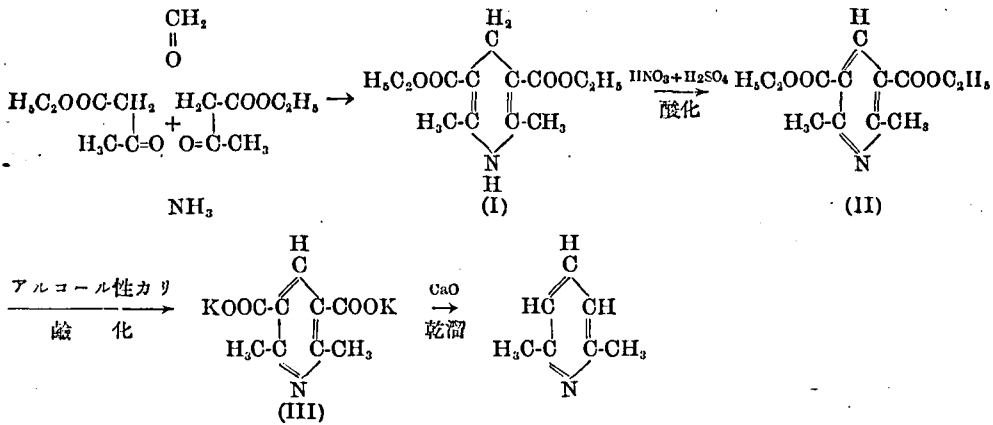
Oparina¹⁵⁾ は 2 モルのアセトンと 1 モルのホルムアルデヒドとを過剰のアンモニアの存在の下に 330~340° に加熱し礬土上にて作用せしめ、主産物として 2,6-ジメチルピリヂンを得 (次式 I の反應)、尙少量の 2,4-ジメチルピリヂンの副生 (2 の反應) を認めたり。



文献記載によれば收得量頗る悪しく而も兩生成物の混合物を得る缺點あり。

最近 Alvin Singer¹⁶⁾ 及び S. M. Me. Elvain 兩氏は次の如く Hantzsch のピリヂン合成法により容易に而も收得率よく 2,6-ジメチルピリヂンを合成し得ることを報告せり。

40%ホルマリンとアセト醋酸エステルとの混合物に少量のジエチルアミンを添加し、アンモニアガスを通じ 2,6-ジメチル-1,4-ジヒドロピリヂン-ジカルボン酸-3,5-ジエチルエステル 2,6-Dimethyl-1,4-dihydropyridindicarbonsäure-3,5-diäthylester (次式 I) となし、更に硝酸と硫酸の混液にて酸化し 2,6-ジメチルピリヂンジカルボン酸-3,5-ジエチルエステル 2,6-Dimethylpyridindicarbonsäure-3,5-diäthylester (II) となし、之をアルコール性カリ液にて鹼化しカリ鹽となし、更に生石灰と加熱乾溜し 2,6-ジメチルピリヂンを得たり。



此の方法による時は使用されしアセト醋酸エステルに對して 30~33% にて 2,6-ジメチルピリヂンを得ると云ふ。

余等は以上の諸法につき吟味し、工業的實用價值ある法として最後の法を選びたり。原料の點より見るも容易に手に入り、而も安價なり。又反應の模様より見るも階程比較的少きを以て有利なりと思考せり。

余等は此の法を追試し、反應機構を一部改良し、反應段階を短縮し、而も高き收得率にて 2,6-ジメチルピリヂンを得たり。これを次に報告すべし。

ジヒドロルチヂンヂカルボン酸エチルエステル Dihydrolutidindicarbonsäureäthylester :

本化合物の合成は前記 Alvin Singer 及び S. M. Me. Singer 兩氏の法に従ひたり。但し原報にて使用したるジエチルアミンの存在せざる場合に却つて好結果を得たり。即ちアセト醋酸エステル 2 モルに對しホルマリン (局方 35%) 1 モルを混じ置きアンモニアガスを通すればよく吸收され發熱す。副反應を防ぐ爲温度 50~70° にて反應せしむるを可とす。アンモニアを飽和後水浴上にて 2~3 時間加熱し反應せしめ黄色のジヒドロ體を得べし。

ルチヂンヂカルボン酸エチルエステル Lutidindicarbonsäureäthylester :

前記ジヒドロ化合物を硝酸と硫酸の混液にて酸化する時は副反應の爲收得率 58~65% に過ぎず。從來一般にジヒドロ體の酸化に於ては屢々アルコール溶液に於て亞硝酸ガスを通ずる法使用されたり。併しこの法は操作は不便なり。

余等は亞硝酸 HNO_2 にてエーテル溶液中にて酸化を行ふ時は反應定量的に進行するを知りたり。¹⁷⁾ 即ちジヒドロ化合物 1 モルをエーテル中に懸濁せしめ置き、之に 2 モルの亞硝酸ソーダの水溶液を加へ丁度亞硝酸ソーダを遊離せしむるに足る 20% 硫酸を徐々に加へ反應せしむる時は酸化は圓滑に進行す。生成せしルチヂンヂカルボン酸ジエチルエステルはエー

に保つを可とす。反應終末に近づくに従ひアンモニアの吸収緩除となり、液温は次第に低下し液は益々黄色を帯び、遂には屢々一部結晶の析出を見るに至る。アンモニアを飽和せしめたる後(約 6~7 時間を要す)水浴上に加熱す。油状物質は過剰のアンモニアガスを放散しつつ反應して遂には黄色の結晶塊を形成するに至る。本加熱は約 2~3 時間を要すべし。結晶塊は充分細末となしエーテルを加へる時は結晶は不溶のまま残存し、油状物はエーテルに溶解す。濾過器を用ひ結晶を分離し、更にエーテルにて洗ひ結晶に附着せる油状物を完全に洗去す。美麗なる黄色の結晶にして、本品は殆ど純粹なり。融點 180~184° なり。アルコールより再結晶せば融點 185~187° の淡黄色針狀結晶を得。併し次の酸化操作に移す原料としては再結晶は不要なり。

次に實驗成績の數例を示す。

實驗 番號	アセト醋酸 エステル	ホルマリン (35%)	デヒドロルチヂンヂカルボン酸 收得量	デヒドロルチヂンヂカルボン酸 收得率	備 考
1	10.40g	360g	645g	63.6%	アセト醋酸エステルに對する理論收得量は 1012.0g なり
2	〃	〃	640	63.2	
3	〃	〃	610	60.8	
4	〃	〃	696	68.8	
5	〃	〃	666	65.9	
6	〃	〃	670	66.2	
7	〃	〃	648	64.3	

2. ルチヂンヂカルボン酸エチルエステル

Lutidindicarbonsäureäthylester

約 8~10l の二頸コルベンにデヒドロルチヂンヂカルボン酸エチルエステルの粉末 1012g (4モル) を入れ、更にエーテル 2.5~3l を入れて懸垂せしめ置き、之に亞硝酸ソーダ 563g (8.08モル) を 30% 水溶液となして注加し上下二液層を形成せしむ。この際兩液の境界面にデヒドロエステルは存在す。一頸には還流冷却器、他頸には分液漏斗を附し 20% 硫酸を滴加しゆく。反應は境界面に於て徐々に起り泡を發しつつ反應し、少しく發熱す。硫酸の滴加速度を調節し適度に泡を發する如くし、急速な反應による發熱を避く。硫酸は全量 2000cc を用ふ。かくして酸化反應は至極緩和に進行し、デヒドロエステルは次第に酸化されルチヂンヂカルボン酸エステルとなりエーテル層に溶解し行く。かくして稀硫酸を滴加し終る頃にはデヒドロエステルは完全に溶解し反應は終る。この場合上層のルチヂンヂカルボン酸エステルを含める澄明なるエーテル液と下層の水溶液とに分離す。よつて飽和炭酸ソーダ溶液を加へアルカリ性となし分液漏斗を用ひ水層をエーテル層より分ち、水溶液は 2~3 回少量のエーテルにて振盪し抽出し、ここに得るエーテル液は前のエーテル溶液と合し、少量の水にて水

洗後炭酸ソーダ或は苛性ソーダにて乾燥し、エーテルを蒸溜し、残留液を冷却せば無色の美麗なる扁平柱状の大結晶を得べし。その融點 68~70° なり。更に石油エーテルより再結晶せば融點 72~73° となる。本品は鹽基性は殆どなし。エーテルを充分蒸發せしめ結晶を細粉となし充分乾燥せしむ。次の操作には再結晶を要せず。次に實驗例を示す。

實驗 番號	デヒドロルチヂン ヂカルボン酸エステル	ルチヂンカルボン酸 收得量	エステル 收得率	備 考
1	1012g	1005g	100%	デヒドロ化合物に對する ルチヂンヂカルボン 酸エステルの理論收得 量は 1004g なり
2	"	990	98.6	
3	"	1000	96.6	
4	"	980	97.6	
6	"	985	98.1	
		995	99.1	

3. α, α -ルチヂン

ルチヂンヂカルボン酸エステル 1 分をソーダ石灰粉末 4.5 分と密に混和し、その混合粉末を徑 3cm 長さ約 1m の鐵管に充填す。但し該鐵管の中心には銅網を巻きたるものを豫め裝備しおく。鐵管は原素分析用の Liebig 燃焼爐に乗せ、一方の口より窒素ガスを送入する如くし、他方の口に冷却器を備へたる受器を接続し、更に逃れる少量のルチヂンをエーテルにて洗滌し捕足す。窒素ガスを通じつつ窒素ガス導入口に近き方より爐の點火を行ひ次第に次に點火し加熱すれば大體 30~40 分にして蒸溜を終る。受器には黒褐色の汚い油狀物を得る。此の鐵管を使用する時はルチヂンヂカルボン酸エチルエステル約 40g を 1 回に處理し得べし。かくして得たる溜液を集め、苛性ソーダにて油分を分離し、分溜に附し 142~145° にて蒸溜する部分を集む。

收得量は原料たるルチヂンヂカルボン酸エステルに對し平均 74% にてルチヂンを得。次に實驗成績を示す。

實驗 番號	ルチヂンヂカル ボン酸エステル	ソーダ石灰	ルチヂン	
			90°~142°	142°~145°
1	1000g	4500g	92g	270g
2	"	"	45	300
3	"	"	106	290
4	"	"	60	297
5	"	"	15	285
6	"	"	93	265
7	"	"	134	295
8	"	"	131	303

9	1000g	4500g	18g	250g
10	"	"	116	317
11	"	"	176	306
12	"	"	17	253
總計	12000	54000	1002	3431

90°~142° の溜分の分溜を行ひ原料1002g よりルチヂン 374g を得たり。よつて 12kg のルチヂンヂカルボン酸エステルを乾溜によりてルチヂン總計 3805kg を得たり。即ち 74.3% の收得率なり。

故に使用されしアセト醋酸エステルに對しては 45~48% の收得率に相當す。

引用文獻

- 1) A. Ladenburg & C. F. Roth: B. **18**, 47 (1885).
- 2) Fr. Schuster: B. **25**, 2398 (1892).
- 3) G. Lunge & J. Rosenber: B. **20**, 127 (1887).
- 4) J. Mohler: B. **21**, 1006 (1888).
- 5) M. P. Oparina: B. **64**, 562 (1931).
- 6) W. Koenig & Rappe: B. **36**, 2904 (1903).
- 7) W. Epstein: A. **231**, 17 (1885).
- 8) W. Epstein: A. **231**, 1 (1885).
- 9) M. Conrad & W. Epstein: B. **20**, 162 (1887).
- 10) M. Conrad & W. Epstein: B. **20**, 155; M. Conrad & M. Guthzeit: B. **19**, 24 (1886).
- 11) M. Conrad & Guthzeit: B. **19**, 22 (1886).
- 12) L. Claisen: B. **26**, 2734 (1893).
- 13) " : B. **26**, 2729 (1893).
- 14) O. Mumm & H. Hüncke: B. **50**, 1568 (1917).
- 15) M. Oparina: B. **64**, 569 (1931).
- 16) Alvin Singer & S. M. Mc. Elvain: Org. Synthesis **14**, 30~33 (1934).
- 17) Henle: Anleitung f. d. org. Prakt., Akad. Verlagsanstalt; A. Hantzsch: A. **215**, 21 (1888).
- 18) J. Mai & K. Aschoff: B. **25**, 374 (1892).

昭和十五年三月二十日印刷
昭和十五年三月二十五日發行

著 者

厚生省東京衛生試驗所

東京市神田區美土代町十六番地

印刷者 島 連 太 郎

東京市神田區美土代町十六番地

印刷所 三 秀 舍

Handwritten signature or initials, possibly "M/V" or similar, enclosed in a circular mark.