

153.

615-099 : 615-092 .21 : 612 .015 .34 : 615-092 .259

Trichlorbuthylalkohol (Chloreton) ノ 動物
 體內ニ於ケル運命ニ就テ

岡山醫科大學法醫學教室

太田 徳次郎

[昭和 10 年 10 月 4 日受稿]

Aus dem gerichtsarztlichen Institut der Okayama Medizinischen Fakultät.

Über das Schicksal des Trichlorbuthylalkohols
 (Chloretons) im Tierkörper.

Von

Tokujirō Ohta.

Eingegangen am 4. Oktober 1935.

Seit dem Chloralhydratversuch von Mering und Musculus war festgestellt worden, dass einige Halogenderivate der aliphatischen Aldehyde und Alkohole im Tierorganismus gepaart mit der Glukuronsäure im Harn ausgeschieden werden.

Schon im Jahre 1884 nahm E. Külz auf Grund von Experimenten an, dass der den Tieren verabreichte Trichlorbuthyl-

alkohol gepaart mit Glukuronsäure im Harn erscheint, aus welchem er aber die gepaarte Säure nicht isolieren konnte. Durch dieses Experiment hat Verfasser die genannte Säure als Bariumsalz gewonnen, das durch Reaktionen sowie Bariumbestimmung und Elementaranalyse als solches festgestellt und dessen spezifische Drehung auch festgelegt wurde. (*Autoreferat.*)

緒 言

臨牀上鎮痛, 麻醉或ハ防腐ノ目的ニ内用又ハ外用セラルル Trichlorbuthylalkohol (Azetonchloroform, Chloreton) ハ (CH_2)

$\text{C}(\text{OH})\cdot\text{CCl}_3$ ナル化學式ヲ有シ, 樟腦様臭氣ヲ放ツ結晶ニシテ, 冷水ニハ難溶ナルモ温水ニハ溶解ス. Chloreton ノ 麻醉作用ニ關シテハ Kossá¹⁾, Aldrich 及ビ Houghton²⁾,

Stevens³⁾, Carson⁴⁾, Gruber⁵⁾等ノ研究アリテ其ノ藥理學的作用ハ略ボ充分ニ闡明セラレタレド、之ヲ動物ニ與ヘタル際、其ノ體內ニ於テ受クル變化ニ就テハ未ダ實驗的證明アルヲ聞カズ。唯、E. Külz (1884)⁶⁾ガ Trichloräthylalkohol 及ビ Trichlorbuthylalkohol ノ作用ヲ檢スル爲メ之等ヲ家兔ニ經口の投與シタルニ、其ノ家兔尿ハ酸性ニシテ之ヲ鉛糖及ビ鹽基性醋酸鉛ニテ處理シ、後者ニヨル沈澱ヨリ硫化水素ニテ鉛ヲ除キタル液ニ就キ還元作用、旋光性、有機的ニ結合セル鹽素ノ存在等ヲ確メ、之等ノ物質 (Trichloräthylalkohol 及ビ Trichlorbuthylalkohol) ハ動物體內ニ於テ「グルクロン」酸ト抱合シ、尿中ニ排泄セラルルモノナラント推シタルガ、該抱合物質ヲ分離スルニ至ラザリキ。サレド、「ハロゲン」ノ入りタル脂肪列「アルデヒード」及ビ「アルコール」ノ多クガ動物體內ニ於テ「グルクロン」酸ト抱合シテ尿中ニ排出セラルルコトハ已ニ Mering 及ビ Musculus (1875)¹⁰⁾ガ抱水「クロラール」(Trichlorazetoaldehyd)ヲ以テ行ヘル實驗以來、略ボ類推セラルル所ナリ。即チ兩氏ハ抱水「クロラール」ヲ動物ニ與ヘ、其ノ尿中ヨリ所謂 Urochloralsäure ノ結晶ヲ純粹ニ分離シ、元素分析及ビ其ノ他ノ定性分析ニヨリ抱水「クロラール」ハ「グルクロン」酸ト結合シテ尿中ニ排出セラルルコトヲ確實ニシ、遠藤 (1924)⁹⁾モ亦 Tribromäthylalkohol ヲ以テ同様ナル實驗ヲ行ヒ Urobromalsäure ノ結晶ヲ得タリ。實ニ此種ノ實驗的研究ハ「ハロゲン」含有脂肪列「アルコール」、「アルデヒード」ニ止マラズ、其ノ他諸種ノ化學的物質ニ就テモ試ミラレ、夫等ガ動物體內ニ入リテ

「グルクロン」酸ト結合シ尿中ニ排泄セラルルモノナルコトヲ明ニシタリ。其ノ最モ古ク發見セラレ、且確實ニ研究セラレタルハ上記ノ Urochloralsäure ナリ。一般ニ有機的化學物質ガ動物生體內ニ於テ「グルクロン」酸ト結合シ、抱合酸ヲ作ルニ際シ、「アルコール」ノ如ク元來水酸基ヲ有スルモノハ此處ニ於テ直接「グルクロン」酸ト結合シ、CO 基ヲ有スル物質ハ先ヅ此部分ヲ CH·OH 基ニ還元シ、此水酸基ガ「グルクロン」酸ト結合スルニ役立つモノト考ヘラル。又、體內ニ於テ其ノ物質ノ他ノ部分ガ酸化セラレテ水酸基ヲ生ジ、此處ニ「グルクロン」酸ノ結合スル場合モアリ。而シテ今日マデ脂肪列「アルコール」ニシテ之ヲ動物ニ與ヘタル場合「グルクロン」酸ト結合シ尿中ニ現ハルルコトノ研究發見セラレタルハ上記 Trichloräthylalkohol, Trichlorbuthylalkohol 及ビ Tribromäthylalkohol ノ外 Thierfelder 及ビ Mering (1885)⁷⁾ノ實驗シタル 3 價「アルコール」即チ tertiärer Buthylalkohol 及ビ tertiärer Amylalkohol (兩氏ハ之等ヲ加里鹽トシテ分離シ、且元素分析ヲ行ヘリ)、Neubauer (1901)⁸⁾ノ研究シタル α -Propylenglycol (分離セラレタルモノニ非ル如シ)、其ノ他多ク脂肪列「アルコール」、「アルデヒード」及ビ「ケトン」アリ。茲ニ於テ、予ハ已ニ Külz ガ Trichlorbuthylalkohol ノ動物體內ニ於ケル變化ヲ推定發表セルモ未ダ其ノ物質ヲ分離證明セザルニ鑑ミ、Trichlorbuthylalkohol 即チ Chloreton ヲ家兔ニ與ヘテ其ノ尿中ヨリ Chloreton ノ「グルクロン」酸ト抱合シタル物質ヲ結晶トシテ分離シ、定性並ニ定量分析ヲ試ミ、Külz ノ推シタル所ヲ一層

確定ニセント欲セリ。

實驗竝ニ結論

先ヅ豫備試験トシテ豫メ數日間雪花菜ヲ以テ飼育シ、之ニ慣レシメタル體重 2500 g 内外ノ成熟家兎ヲ 24 時間空腹トナシ、採尿シタル後 Chloreton 0.5 g ヲ雪花菜中ニ混ジテ與ヘ、投與後 24 時間ノ尿ヲ集メテ醋酸酸性ニナシ、10% 醋酸鉛ヲ加ヘテ濾過シ、其ノ濾液ヲ檢スルニ左旋性ニシテ Fehling 氏液ヲ還元シ、Naphthosorzin 反應ヲ陽性ニ與ヘタリ。即チ Chloreton 投與ニヨリ尿中ニ抱合「グルクロン」酸ノ排出セラルルハ蓋然ナルヲ以テ此抱合酸ヲ結晶トシテ分離シ、確定スル爲メニ次ノ本實驗ヲ行ヒタリ。

健康ナル家兎 5 頭ヲ雪花菜ニテ若干日飼養シタル後、各々 0.5 乃至 0.7 g ノ Chloreton ヲ雪花菜ニ混ジテ適時ニ與ヘ、斯クテ 45 日間ニ合計 108.0 g ノ Chloreton ヲ投與シ、12,800 cc ノ尿ヲ採集シ得タリ。尿採集ハ 5 頭ノ家兎ヨリ毎朝行ヒ、先ヅ醋酸酸性ニナシ、10% 醋酸鉛適量ヲ加ヘテ濾過シ、濾液ニ「アンモニヤ」水ヲ加ヘテ「アンモニヤ」性トナシ、適量ノ鹽基性醋酸鉛液ヲ加ヘテ吸引濾過シ、残渣ニ 1 乃至 3% ノ硫酸ヲ加ヘ、沈澱シタル硫酸鉛ヲ濾別シ、其ノ沈澱ヲ稀薄ナル硫酸ヲ以テ數回洗滌シ、洗滌濾液ニ Fehling 氏液還元作用ノ存セザルニ至リテ洗滌ヲ止メ、此濾液及ビ洗滌液ヲ合シ、低温減壓ニテ適量ニ濃縮シタル。斯ル濃縮液ノ數日間分ヲ合シ、「アルコール」「エーテル」混和液 (300 cc 「アルコール」及ビ 600 cc 「エーテル」) ヲ以テ振盪シ、此「アルコール」「エーテル」浸出液ヲ減壓蒸餾シテ「エー

テル」及ビ「アルコール」ヲ蒸發セシメタリ。

全採集尿ヲスクノ如ク處置シテ得タル硫酸酸性ノ残渣液ニ水酸化「バリウム」ノ飽和溶液ヲ加ヘテ中和シ、生ジタル硫酸「バリウム」ノ沈澱ヲ濾別シ、濾液ヲ低温減壓ニテ蒸餾乾固シ、残渣 30.0 g ヲ得タリ。上記ノ化學操作ニヨレバ、此残渣中ニ抱合「グルクロン」酸ヲ存スベキ故、之ヲ數回ニ互リ温水ヲ以テ溶解シテハ冷却析出セシメタルニ、遂ニ白色板狀ノ結晶ヲ得タリ。此結晶ノ一部ヲ水ニ溶解シテ Fehling 氏液還元作用、Naphthosorzin 反應及ビ Phenylkarbulamin 反應ヲ檢スルニ何レモ陽性ニシテ旋光性ヲ有シ、偏光ヲ左ニ旋回ス。而シテ本結晶ハ甚ダシク吸濕性ニシテ、水及ビ「アルコール」ニハ容易ニ溶解スルモ「アツエトン」ニハ難溶ニシテ「エーテル」ニハ溶解セズ。又、結晶ヲ恒量トシタル後、其ノ比旋光度測定及ビ「バリウム」、炭素竝ニ水素ノ分析ヲ行ヘルニ次ノ如キ成績ヲ得タリ。

比旋光度測定ハ本結晶ノ水溶液ニ就キ行ヒタルニ、 $[\alpha]_D^{20} = -43.48^\circ$ ナリ ($\alpha = -0.2^\circ$, $C = 0.46$ g, $l = 1$ dm).

「バリウム」測定ハ恒量トナシタル物質ノ一定量ヲ蒸餾水ニ溶解シタル後、稀薄ナル硫酸ヲ加ヘ、生ジタル硫酸「バリウム」ノ沈澱ヲ無灰濾紙上ニ集メテ乾燥シ、之ヲ灼熱灰化シ、得タル硫酸「バリウム」ノ量ヨリ本物質ノ「バリウム」百分率含量ヲ算出シ、之ト Chloretonglukuronsaures Baryum $C_{20}H_{28}O_{14}Cl_6$ Ba ナル化學式ヨリ算出シタル「バリウム」ノ百分率含量トヲ比較シタルニ次ノ如キ結果ヲ得タリ。

物質	0.5146 g,	實驗値	「バリウム」	16.30%
物質	0.0576 g,	實驗値	「バリウム」	16.34%
$C_{20}H_{28}O_{14}Cl_6Ba$,		計算値	「バリウム」	16.29%

即チ満足ナル成績ヲ得タリ。

本物質ノ炭素及ビ水素含量ハ微量分析ニヨレリ、其ノ結果ハ次ノ如シ。

物質	0.004310 g,	實驗値	炭素	28.03%,	水素	3.76%
物質	0.003313 g,	實驗値	炭素	28.03%,	水素	3.88%
$C_{20}H_{28}O_{14}Cl_6Ba$,		計算値	炭素	28.56%,	水素	3.35%

即チ Chloretonglukuronsaures Baryum
ノ分子式ヨリ計算シタル炭素及ビ水素ノ%ト
予ノ得タル物質ノ炭素及ビ水素ノ%トハ良ク
一致ス。

更ニ得タル物質ノ分解試験ヲ行ヘリ。即チ
上記再結晶前ノ不純ナル物質 5g ヲ 1% 硫酸
300cc ニ加ヘテ濾過シ、其ノ濾液ヲ少許ノ炭
酸「ナトリウム」液ヲ以テ弱酸性トナシ、其ノ
一半ヲ「エーテル」ニテ振盪シ、「エーテル」
浸出液ヨリ「エーテル」ヲ驅逐シ、残渣ノ水溶
液ニ就キ檢シタル Phenylkarbulamin 反應、
Fehling 氏液還元作用及ビ Naphthoresorzin
反應ハ何レモ陽性ニシテ、旋光性ハ左旋ナリ。

然ルニ該液ニ炭末ヲ混ジテ數時間放置シタル
後、之ヲ濾過シ、其ノ濾液ノ旋光性ヲ檢ス
ルニ、右旋性ニシテ、Fehling 氏液還元作
用及ビ Naphthoresorzin 反應ハ陽性ナルモ
Phenylkarbulamin 反應ハ陰性ナリ。他半ノ
液ヲ還流裝置ヲ附セル「コルベン」ニ移シテ煮
沸シ、適時其ノ旋光性ヲ檢スルニ

2 時間煮沸後	= -0.45°
4 時間 " " "	= -0.30°
6 時間 " " "	= -0.15°
8 時間 " " "	= ±0
10時間 " " "	= +0.23°

即チ煮沸ニヨリテ左旋性ハ漸次ニ減ジ、遂
ニ右旋性ニ轉向スルヲ認メタリ。之抱合「グル
クロン」酸ハ分解セラレ右旋性ノ「グルクロ
ン」酸ノ生成セラルル爲メナリ。

以上ノ實驗成績ニ據リ、動物體內ニ與ヘラ
レタル Chloreton ハ「グルクロン」酸ト抱合
シ、Chloretonglukuronsäure トシテ尿中ニ
排泄セラルルコトヲ明カニシタリ。

文 獻

- 1) Kassa, Ungar. Arch. f. Med., 3, 350, 1894/95; zit. n. J. Houben's Fortschritte der Heilstoffchemie, Bd. 1, Hälfte, 1, S. 379, 1930.
- 2) Aldrich u. Houghton, Am. Journal of Physiology, 3, 26, 1900.
- 3) Stevans, Ebenda, 5, 381, 1901.
- 4) Carson, Ebenda, 17, 182, 1906/07.
- 5) Gruber, Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics, 31, 347, 1927; zit. n. J. Houben's Fortschritte der Heilstoffchemie, Bd. 1, Hälfte, 1, S. 379, 1930.
- 6) E. Kütz, Zeitschr. f. Biol., Bd. 20, S. 157, 1884.
- 7) Thierfelder u. Mering, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 9, S. 511, 1885.
- 8) Neubauer, Arch. f. exp. Path. u. Pharm., Bd. 46, S. 131, 1901.
- 9) C. Endoh, Bioch. Zeitschr., Bd. 152, S. 276, 1924.
- 10) Mering u. Musculus, Berichte d. deut. chem. Gesellschaft, Bd. 8, S. 662, 1875.