4. 電気伝導用水 オルガノ式モノベット型純水製造装置により用時調製したものを使用した。

5. 蔗糖 JIS 特級試薬を室温 5 mm.Hg 2 hr. 乾燥して使用した。

媒質の性質は Table II に示す。水の比重, 粘度は文献値で, その他の値は実測値である。

電気伝導度の測定 電気伝導度測定には横河電機製作所製万能ブリッジ BV-Z-103B 型, 低周波発振器 1000 サイクル横河電機製作所製 OV-201 型, 示零器としては松下電器 K.K. 製ブラウン管オシロスコープ CT-75D 型を使用し, 測定はすべて $25 \pm 0.05^\circ$ で行ない, 電気伝導度セル恒数は 0.654 cm^{-1} であった。以下常法により測定した。

京都大学薬学部

〔薬学雑誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
84 (3) 251 ~ 255

UDC 547.313'491:543-4

35. 小島 操, 仲道述夫, 塩谷桂子: Allyl Isothiocyanate の糖試薬に対する反応^{*1}

Misao Kojima, Nobuo Nakamichi, and Keiko Shiotani: Reaction of Allyl Isothiocyanate with the Reagents for Sugars.

(Shizuoka College of Pharmacy^{*2})

Reaction of allyl isothiocyanate with sugar reagents was examined and the compound was found to react with all reagents based on reducibility. Sugar reagents using copper sulfate produced a black precipitate which is probably due to the formation of copper (II) sulfide besides copper(I) oxide.

Allyl isothiocyanate can be quantitatively determined by the Bertrand method and is also possible by the 3,5-dinitrosalicylic acid method if care is taken with reaction conditions ($90 \pm 2^\circ$, heated for 30 min.).

Reduction of sugar reagents by allyl isothiocyanate is due to the reducibility of sodium sulfide which is formed on being heated with sodium hydroxide.

(Received September 28, 1963)

芥子油配糖体, シニグリンが糖試薬に対して還元性を有することは, Reese 等¹⁾ および長島ら²⁾ により報告され, 長島等はこれをシニグリンの定量に応用している。しかしシニグリンの水解生成物 allyl isothiocyanate の糖試薬に対する還元性についての研究はない。もし allyl isothiocyanate が還元性を有するならば, シニグリンからの他の水解生成物, ブドウ糖の測定値を高め, 種々の研究に支障をきたす。著者の1人小島は β -アミラーゼ活性におよぼす allyl isothiocyanate の影響³⁾ について研究しているので, 本研究の必要性を認め, 検討を加えた結果, allyl isothiocyanate の還元性とその機構および定量への利用に指針を与えることができた。

TABLE I. Reaction of RNCS with the Reagents for Sugars

No.	Reagent or test	Glucose	C ₃ H ₅ NCS	C ₆ H ₅ NCS
1	Fehling test	red ppt.	black ppt.	black ppt.
2	Benedict test	red ppt.	black ppt.	black ppt.
3	Barfoed test	red ppt.	black ppt.	black ppt.
4	Trommer test	red ppt.	black ppt.	black ppt.
5	Nylander test	black ppt.	black ppt.	black ppt.
6	Picramic acid test	red	red	red

*1 本報告の大部は第11回東海薬学大会で発表 (1962, 9).

*2 Oshika, Shizuoka.

1) E. T. Reese, R. C. Clapp, M. Mandels: Arch. Biochem. Biophys., **75**, 228 (1958).

2) 長島, 内山, 宇津木: 農化, **32**, 521 (1958).

3) 日本薬学会82年 年会で発表 (1962, 11).

7	AgNO ₃ -NH ₄ OH (Tollens test)	+	+	+
8	K ₃ Fe(CN) ₆ -Na ₂ CO ₃	orange	light yellow	light yellow
9	α-Naphthol test (Molisch test)	violet	yellow	orange
10	Phloroglucinol-HCl (Tollens test)	—	light red	light red
11	Orcinol-HCl (Bial test)	—	light orange	light orange
12	Anthrone-H ₂ SO ₄	blue	orange	light orange
13	Indole-H ₂ SO ₄ (Dische test)	red	red	red
14	Skatole-HCl	violet	red	red
15	Benzidine test (Tauber test)	brown	yellow	yellow
16	FeCl ₃	brown	brown	brown
17	Phenylhydrazine	+	—	—
18	Resorcinol-HCl (Seliwanoff test)	—	—	—

Fig. 1. Calibration Curve of Allyl Isothiocyanate with the Bertrand Method for Glucose

Fig. 2. Absorption Spectrum of the Reaction Mixture of Allyl Isothiocyanate with 3,5-Dinitrosalicylic Acid (DNS) Reagent

Four mg. of allyl isothiocyanate was added in 3 ml. of DNS reagent.

Allyl isothiocyanate と糖試薬との反応 1% allyl isothiocyanate および phenyl isothiocyanate のエタノール溶液に Table I に示すように糖試薬を添加反応させ、1% ブドウ糖溶液による呈色との相違について実験し、Table I を得た。硫酸銅の還元に基づく反応 (No. 1~4) においては、いずれも黒沈を生じた。黒沈中には硫化第二銅が存在し、亜酸化銅の生成は不明であった。このため実験の部に示すような条件で Bertrand 法をこころみた結果、KMnO₄ 消費量は allyl isothiocyanate の使用量に応じて増加したので、黒沈中には亜酸化銅が存在することを知った。また Fig. 1 に示すように、この増加は直線的であるから、KMnO₄ の消費量より、直接に allyl isothiocyanate の定量が可能なることを知った。

3,5-ジニトロサリチル酸試薬による allyl isothiocyanate の定量のこころみ Sumner の 3,5-ジニトロサリチル酸 (DNS と略) 試薬⁴⁾ を用い、還元糖の定量条件に準じて、allyl isothiocyanate を反応させた結果、3-アミノ-5-ニトロサリチル酸特有の呈色を示した。これを光電比色計 (日立 EPW-4 型) で吸収曲線を測定すれば、Fig. 2 のように、最大吸収は 500 mμ となり、還元糖の場合と同様となった。そこで 500 mμ における吸光度 (E) の測定より、この反応の最適反応時間について調べた。Fig. 3 のように、allyl isothiocyanate, 0.5 mg./ml. 使用の場合、25~40 分に反応の進行が一時停止し、以後は呈色が二次的に上昇する傾向を示した。しかし再現性に乏しく、反応温度に影響すること大であった。ゆえに反応時間を 30 分とし、反応温度 70~100° において検討した。Fig. 4 のように、温度の上昇に伴って、呈色は濃くなった。沸騰水浴中の反応は突沸のため、誤差を生ずる傾向がある。安定で、操作しやすい 90±2° をえらび、反応 30 分で行なった結果は Fig. 5 のように、E_{500 mμ} と allyl isothio-

4) J. B. Sumner : J. Biol. Chem., 65, 393 (1932).

Fig. 3. Effect of the Reaction Time of Allyl Isothiocyanate with 3,5-Dinitrosalicylic Acid (DNS) Reagent on the Absorbance

Fig. 4. Effect of the Reaction Temperature of Allyl Isothiocyanate with DNS Reagent on the Absorbance

Reaction temp. (°C)

- 1 70~80
- 2 80~85
- 3 85~90
- 4 90~95
- 5 95~100

Fig. 5. Calibration Curves with DNS Reagent Allyl Isothiocyanate

- 1: Allyl isothiocyanate was heated at $90 \pm 2^\circ$ for 30 min. with the reagent.
- 2: Sodium sulfide was developed in the same conditions.
- 3: Allyl isothiocyanate was boiled for 30 min. with sodium hydroxide in the ratio of Table II, and developed with DNS reagent.

cyanate (濃度 1.0~10 mg./ml.) との間に Beer の法則が成立し, 定量可能なことを知った.

Allyl isothiocyanate の糖試薬還元機構 allyl isothiocyanate は濃塩酸と 100° または水溶液を 200° に加熱すると水解されて, つぎのようになる.⁵⁾

アルカリ性下における分解は文献記載がない. 糖試薬の場合, ほとんど水酸化ナトリウムまたは炭酸ナトリウムアルカリ性であるから, もしこの反応が起こるとすれば, 生成される硫化水素はただちに硫化ナトリウムにな

5) A. W. Hofmann: Ber., 1, 176 (1867).

るはずである。硫化ナトリウム (試薬特級) を用い, Fig. 5 の条件で測定した E 値は同様の条件で測定した allyl isothiocyanate から得られた E が対応する値よりもはるかに大きい。すなわち E の同じ値に対する硫黄量は allyl isothiocyanate では硫化ナトリウムの 16 倍となり, allyl isothiocyanate 中の硫黄は本条件下では, 硫化ナトリウムに変化しにくいことが推定される。

硫化ナトリウム液に塩酸を添加すれば, 硫化水素を発生するから, 硫化ナトリウムの定量にあたり, St.

Fig. 6. Standard Calibration Curve of Sodium Sulfhydryte

Sodium sulfide was acidified with hydrochloric acid, the resultant hydrogen sulfide was collected by the St. Lorant method, and developed with DNS reagent.

Lorant 法⁶⁾ に準じ, 実験の部でのべるような条件で行なった。標準検量線は Fig. 6 に示した。また allyl isothiocyanate 溶液に水酸化ナトリウム液を加え, 実験の部のような条件で硫化ナトリウムを生成させた。この場合 allyl isothiocyanate 中の硫黄を 64 μg. とすれば, 30 分加熱で, E 値は一定となり, allyl isothiocyanate の水解による硫化水素を捕捉することができた。そこで allyl isothiocyanate 溶液の DNS 試薬に対する反応について検討した。この場合, DNS 試薬を添加する反応液中, 水酸化ナトリウムは 1% 以下であること, およびこの濃度が一定であることが必要である。⁷⁾ Table II のごとき段階の反応液をつくり, これを還流下, 30 分加熱し, 得られた硫化ナトリウム含有液に DNS 試薬を加え, $90 \pm 2^\circ$, 30 分加熱し, 流水冷却後, 水で 20 倍に希釈して, E 値を測定すれば, Fig. 5 のごとき直線関係を得る。したがって allyl isothiocyanate の DNS 試薬に対する反応は, 生成した硫化ナトリウムに基づく還元性のために起こったものと判定する。

TABLE II. Composition of the Reaction Medium

0.1% C_3H_5NCS (ml.)	6N NaOH (ml.)	DNS reagent (ml.)
1.0	2.5	1.16
2.0	2.5	1.50
3.0	2.5	1.80
4.0	2.5	2.16
5.0	2.5	2.50
6.0	2.5	2.80
7.0	2.5	3.16

実 験 の 部

試 料 C_3H_5NCS および C_6H_5NCS (いずれも東京化成) は再蒸留して使用し, その他は試薬特級を使用。

黒沈より CuS の検出法 黒沈に H_2SO_4 酸性 $Fe_2(SO_4)_3$ 液を加えて戸過し, Cu_2O 除去後の黒沈に conc. HNO_3 を添加すれば, 黄緑色膜状物 (S) を得る。これを加熱すれば, 刺激臭発生 (SO_2)。また膜状物は EtOH にわずかに溶け, 溶液は $AgNO_3$ により白沈を生ずる。沈殿は conc. HNO_3 および NH_4OH に可溶, 黄褐色に変ずる。黒沈に conc. HNO_3 を添加し, 得た戸液 ($Cu(NO_3)_2$) に NaOH を添加すれば, 白色綿状沈殿生成, これを加熱すれば黒変 (CuO)。

Bertrand 法による C_3H_5NCS の定量 フェーリング試液 40 ml. に C_3H_5NCS の EtOH 溶液 1 ml. を水で

6) I. St. Lorant: Z. Physiol. Chem., **185**, 245 (1929).

7) G. L. Miller: Anal. Chem., **31**, 426 (1959).

20 ml. に希釈した液を加え, 常法にしたがって処理し, KMnO_4 (5 g./L., 0.1577N) で微紅色を呈するまで滴定.
DNS 試薬による $\text{C}_3\text{H}_5\text{NCS}$ の定量 10 ml. の目盛付共栓試験管に $\text{C}_3\text{H}_5\text{NCS}$ の EtOH 溶液 (1.0~10 mg./ml.) 1.0 ml. をとり, DNS 試薬 3.0 ml. を加え, 混和後, $90 \pm 2^\circ$ の水浴中で 30 min. 加熱し, 流水冷却 3 min., 水で 10 ml. に希釈, よく混和する. 対照には EtOH 1.0 ml. をとり, 上と同じ操作を行なった液を使用, 500 $\text{m}\mu$ のフィルター, 液槽 10 mm. のセルで光電比色, E 値を求める.

Na_2S の定量 Na_2S 溶液 ($\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 2.9946 g./L.) 適量に 0.1N HCl を添加して pH 1.8 とし (あらかじめ HCl の所要量をはかっておく), 生じた H_2S を, St. Lorant 法の装置を用いて, 5 min. 通気後, 発色液を加えて呈色, ただちに 610 $\text{m}\mu$ のフィルター, 液槽 10 mm. のセルにて光電比色, E を求める.

$\text{C}_3\text{H}_5\text{NCS}$ より Na_2S の生成 $\text{C}_3\text{H}_5\text{NCS}$ 溶液に NaOH 液を加え, 還流下, 小火で加熱.

静岡薬科大学

薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
84 (3) 255 ~ 267

UDC 615.783.19

36. 関 功, 高木 弘, 小林晋作: モルヒネ誘導体の薬理学的研究 (第1報^{*1})

数種のノルモルヒネおよび 14-ヒドロキシノルモルヒノン誘導体の薬理作用

Isao Seki, Hiromu Takagi, and Shinsaku Kobayashi: Pharmacological Studies on Morphine Derivatives. I. Pharmacological Actions of Several Normorphines and 14-Hydroxynormorphinones.

(Research Laboratories, Sankyo Co., Ltd.*2)

The compounds having morphine rings on both ends of 2-butyne, 1,4-bis(normorphino)-2-butyne dimethiodide (I), 1,4-bis(norcodeino)-2-butyne dimethiodide (II), and 1,4-bis(14-hydroxydihydronorcodeinono)-2-butyne dihydrochloride (III), did not show strong analgesic action or antagonism against morphine. Of these three compounds, III showed anti-barium action close to that of papaverine. Both N-allyl and N-propargyl compounds showed antagonism against morphine and this action was stronger in the former. Antagonism against morphine was seen in any of the actions such as analgesism, suppression of avoidance reactions, hypotension, respiration inhibition, and slowing of brain wave. Toxicity was the weakest in N-propargyl compound. The antagonistic action of N-propargyl-14-dihydroxydihydronormorphinone (RAM-302) against morphine was comparable to that of nalorphine and its toxicity was lower. This antagonistic action against morphine was the same as in the case of analgesic action and the 3-hydroxy compound had stronger action than the 3-methoxy compound.

(Received October 30, 1963)

モルヒネ誘導体の薬理作用に関してはすでに数多くの業績がある. 著者等は麻薬中毒に関する厚生科学研究の一環として, 文献未知の新化合物を逐次合成してその薬理作用を検索し副作用の少ない強力な鎮痛作用あるいはまた麻薬拮抗作用を有する化合物を見出すことを目的として本研究に着手した.

N-allyl-normorphine (ナロルフィン) がモルヒネおよびその他の麻薬に対して強力な拮抗作用を有することは Hart¹⁾, Unna²⁾ および Hart, McCawley³⁾ によって見出され, その後多くの研究者によって詳細な研究がなされ, 米国等において麻薬中毒の治療剤として使用されていることは周知のとおりである. 一方, Green ら⁴⁾ および White⁵⁾ らは二重結合の部分を変換したものも軽度であるが同様の作用を有することを報告し, また

*1 第34回: 日本薬理学会総会で発表.

*2 Nishishinagawa, Shinagawa-ku, Tokyo.

1) E. R. Hart: J. Pharmacol. Exptl. Therap., **72**, 19 (1941).

2) K. Unna: *Ibid.*, **79**, 27 (1943).

3) E. R. Hart, E. L. McCawley: *Ibid.*, **82**, 348 (1944).

4) A. F. Green, G. K. Ruffell, E. Walton: J. Pharm. and Pharmacol., **6**, 390 (1954).

5) C. W. White, Jr. R. Megirian, P. S. Marcus: Proc. Soc. exp. Biol. Med., **92**, 512 (1956).