UDC 615.782.-092

146. 藤江 恭：鎮痙作用の薬品作用学研究(第 20 報^{*1}) Phase-boundary

Potential とアセチルコリン様作用, アトロピン様作用および

パパペリン様作用との関係について

Kyo Fujie: Chemicopharmacological Studies on Antispasmodic Action. XX.

Relationship between Phase-boundary Potential and Acetylcholine-like,

Atropine-like and Papaverine-like Activities.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo^{*2})

Out of six N,N-dimethyl-2-alkoxyethylamines, only 2-ethoxy derivative exhibits acetylcholine-like action and, among methyl, ethyl, and propyl ethers of choline, which have cholinomimetic activity, the ethyl ether has the maximum activity. These facts agree with the five-atom chain rule of Ing on cholinergic action. The higher members of these two series showed atropine-like activity and no partial agonist was found. The phase-boundary potential was estimated for the above alkoxyalkylamines, three N,N-dimethyl- ω -(diphenylmethoxy)alkylamines, five alkyl-trimethylammonium salts, isopentyl phenylacetate, and potassium bromide. Definite relationship, as stated by Barnes and Beutner, was not found between the phase-boundary potential and acetylcholine-like activity, but it was found that the potential increases within homologous series of increasing molecular weight. It was concluded that the phase-boundary potential is no more than an expression of physicochemical properties of a molecule.

(Received August 12, 1960)

nerve action potential はアセチルコリン (ACh) が nerve lipid と接触することによつて生ずる phase-boundary potential (PBP) であるという理論が近年 Barnes, Beutner¹⁻³⁾ によつて提唱されてきた。Barnes 等は guaiacol の有する電気伝導度や脂溶性物質吸着能力等の物理化学的性質が細胞原形質に類似しているところから, guaiacol を用いて oil cell 人工模型を考察し, 薬物が guaiacol に浸透する時に生ずる PBP によつて生物の膜電位, 特にアセチルコリンによる action potential の説明を試み, なおアセチルコリンの化学構造を変化させることによつて生ずる薬理作用の変化も PBP によつて説明することができると結論を下している。薬理学的活性と PBP は比例するという前者の説を反駁して, Exley, Hey⁴⁾ は PBP を測定してニコチン様作用 (N-作用) の解明を試みたが, 結果は PBP の大きいもの必ずしも N-作用が大きいとはいえず, carbachol の如く, PBP 45 mV に対し N-作用 0 という例を挙げて, N-作用と PBP の関連は殆んどないと結論している。著者は先にイソアミルアルコールのエステル類とそれに対応する 2-(ジエチルアミノ)エタノールのエステル類を合成して, アセチルコリン様作用 (C-作用), アトロピン様作用 (A-作用), パパペリン様作用 (P-作用), を比較検討して, C-作用の発現には陽イオンが不可欠のものであることを確かめたが⁵⁾, 今回はさらに Barnes, Beutner の方法にしたがつて, 先に合成したベンチルエステル類, 2-(ジエチルアミノ)エチルエステル類および N,N-ジメチル-2-アルコキシエチルアミン, N,N-ジアルキル-2-アルコキシエチルアミン類数種と新たに合成した沃化 2-アルコキシエチルトリメチルアンモニウム類および臭化アルキルトリメチルアンモニウム類の PBP を測定し, C-, A-, P-作用と PBP の関係を検討した。

*1 第 19 報: 本誌 81, 693(1960).

*2 Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) T. C. Barnes, R. Beutner: J. Cell. Comp. Physiol. 20, 307(1942).

2) *Idem*: Nature 159, 307(1947).

3) *Idem*: *Ibid.* 164, 109(1949).

4) K. A. Exley, P. Hey: Brit. J. Pharmacol. 10, 220(1955).

5) 高木, 藤江, 高柳: 本誌 78, 927(1958).

実 験 の 部

沃化 2-アルコキシエチルトリメチルアンモニウム類および臭化アルキルトリメチルアンモニウム類の合成

沃化 2-アルコキシエチルトリメチルアンモニウム類は N,N-ジメチル-2-クロロエチルアミンと対応するナトリウムアルコキシドを縮合させ N,N-ジメチル-2-アルコキシエチルアミン類を製し⁶⁾ 常法にしたがつてヨードメチラートにした。臭化アルキルトリメチルアンモニウム類は非常に吸湿性であるためか、薬理作用の報告は見られるが⁷⁾、合成の記載がない。充分に精製したノルマル級アルコールに臭化水素酸を作用させて、臭化アルキルを製し、ついでこれをベンゼンに溶解、ポンベに入れ、寒剤で冷却しておく。これにガス冷却装置を用いて液化したトリメチルアミンを対応量滴下し、ポンベを封じた後、爆発しても危険のないように処理し、沸騰水浴上約 10 hr 反応させ相当の収量で得た。

沃化 2-メトキシエチルトリメチルアンモニウム (I) N,N-ジメチル-2-メトキシエチルアミン 1 g を乾燥ベンゼン 5 cc に溶解し、寒剤で冷却後、MeI 2 g を乾燥ベンゼン 2 cc に溶解して冷却したものを攪拌下徐々に滴下。30 min 放置、析出する白色結晶を濾別、dehyd Et₂O で充分洗浄後乾燥、abs EtOH・Et₂O から再結晶。mp 105~106°. C₆H₁₆ONI 計算値 N 5.71, 実験値 N 5.48。以下同様にして得られるが殆んどが吸湿性であるから注意を要する。

臭化ブチルトリメチルアンモニウム (VII) 臭化ブチル 4 g (0.03 mol) を乾燥ベンゼン 10 cc に溶解、N,N-ジメチル-2-(*p*-クロル- α -フェニルベンチルオキシ)エチルアミンの製法¹⁾にしたがつて Me₃N・HCl 10 g (0.1 mol) を液体 Me₃N としてポンベに封入、沸騰水浴中 8 hr 反応。3 hr 目頃よりアンモニウム塩の無色透明鱗片状の結晶が析出するが、反応完結には 8 hr を要する。冷却後結晶を少量の乾燥ベンゼンで流し出し、遠心分離して分取。冷ベンゼンには臭化トリメチルアンモニウムは殆んど含まれていない。dehyd Et₂O で洗浄後、一旦デシケーターで一晩乾燥、abs EtOH・Et₂O で再結晶。mp 200°, 得量 4.2 g (72%)。C₇H₁₈NBr 計算値 N 7.14, Br 40.75, 実験値 N 7.09, Br 41.00。(VIII)~(X) も同様にして得られるが、いずれも非常に吸湿性が強く、恒湿室内で取り扱った方が無難である。再結晶も濾過は不能、全部遠心分離した。

Table I. 2-Alkoxyethyltrimethylammonium Iodide

ROCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂ •CH ₃ I					
Compd.		m.p. (°C)	Analysis N (%)		Recrystn. solvent ^{a)}
No.	R		Calcd.	Found	
(I)	CH ₃	105~106	5. 71	5. 48	EtOH•Et ₂ O
(II)	C ₂ H ₅	162~163	5. 41	5. 46	EtOH•Et ₂ O
(III)	C ₃ H ₇	117	5. 13	5. 17	Me ₂ CO•Et ₂ O
(IV)	C ₄ H ₉	63	4. 88	4. 73	EtOH•Et ₂ O
(V)	C ₆ H ₁₃	116	4. 44	4. 23	Me ₂ CO•Et ₂ O
(VI)	C ₈ H ₁₇	136. 5~138	4. 08	3. 88	Me ₂ CO•Et ₂ O

a) All solvent used was dehydrated.

Table II. Alkyltrimethylammonium Bromide

Compd.		R-N(CH ₃) ₃ •Br						
No.	R	m.p. (°C)	Yield (%)	Analysis (%)				Recrystn. solvent ^(a)
				N		Br		
				Calcd.	Found	Calcd.	Found	
(VII)	C ₄ H ₉	200	72	7.14	7.09	40.74	41.00	EtOH•Et ₂ O
(VIII)	C ₆ H ₁₃	181.5	90	6.25	6.38	35.65	35.39	EtOH•Et ₂ O
(IX)	C ₇ H ₁₅	184	66	5.88	5.77	33.55	33.37	Me ₂ CO•Et ₂ O
(X)	C ₈ H ₁₇	203~205	70	5.55	5.40	31.68	31.42	EtOH•Et ₂ O

a) All solvent used was dehydrated

Phase-boundary potential とアセチルコリン様作用、アトロピン様作用ならびにパパベリン様作用の関係

Phase-boundary potential 測定装置および測定法 Fig. 1 に示す通り、内径 0.8 cm の U 字管 (中央に排水コックがついている) の中央に guaiacol 3 cc、一方に 0.9% NaCl 2 cc 他方に 0.05M の薬物を溶解した 0.9% NaCl 2 cc を入れる。(U 字管の各枝は 0.9% NaCl を含む容器に寒天ブリッジで連絡する。この容器には AgCl の針金電極が浸してあり、これが pH メーターと連絡してある)。薬液を入れたら 8 min 静止、pH

6) G. F. Grail, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. **74**, 1313(1957).

7) R. P. Stephenson: Brit. J. Pharmacol. **11**, 379(1956).

Fig. 1. Apparatus for Measurement of Phase-boundary Potential

Fig. 2. Relationship between Phase-boundary Potential and Concentration of Acetylcholine

Table III. Phase-boundary Potential, and Acetylcholine-, Atropine- and Papaverine-like Action

and Papaverine-like Action

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C}_2\text{H}_5 \searrow \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCR} \\ \text{C}_2\text{H}_5 \nearrow \\ \cdot \\ \text{HCl} \end{array}$					$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 - \text{N}^+ - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{I}^-$				
R	Potential (mV)	C- action ^{a)}	A- action ^{b)}	P- action ^{c)}	R	Potential (mV)	C- action	A- action	P- action
-CH ₃	69.2	Stimulant			-CH ₃	31.3		0.00003	
-CH ₂ -	80.4		1.7	0.97	-C ₂ H ₅	46.0	0.0017		
-C OH	85.0		140	210	-C ₃ H ₇	50.7		0.00033	
					-C ₄ H ₉	52.3		0.00096	0.0416
					-C ₆ H ₁₃	57.6		0.00280	0.351
					-C ₈ H ₁₇	62.6		0.0144	1.45
					-CH	73.0		7.1	130.4
-CH ₃	64.0	Stimulant			-CH -CH ₃	75.0		0.2	25.3
-CH ₂ -	87.5		0.033		-CH -Cl	69.7		0.9	100
-CH	72.0		0.7	35.4					
-CH -CH ₃	78.7		0.1	25.6					
-CH -Cl	63.3		0.2	50.0					

メーターにより PBP を測定した。室温 18~25°, 湿度 40~60%。

C-作用, A-作用, P-作用の効力比は前報^{8),9)}より転載, 若しくは前報にしたがつて検定した。

実験結果

(1) ACh の濃度による PBP の変化を Fig. 2 に示す。ACh の濃度と PBP は比例する。

(2) N,N-ジメチル-2-アルコキシエチルアミン類 9 種および 2-アルコキシエチルトリメチルアンモニウム塩, N,N-ジメチル-2-アルコキシエチルアミン類 2 種, 1-(2-アルコキシエチル)ピペリジン類 3 種, 臭化アルキルトリメチルアンモニウム類 5 種, フェニル酢酸イソペンチルおよび臭化カリウムの PBP の測定結果および C-作用, A-作用, P-作用の効力比を Table III に示す。同族体においては薬物の置換基 (R) が大きくなるにしたがつて PBP もある程度まで大となる。フェニル酢酸イソペンチルのようにイオン性のないもの, 臭化カリウムのように無機イオンによるものは PBP は 0 となる。構造の異なる物質間では薬理作用と PBP は直接関係ない。

考 察

アルキルトリメチルアンモニウム塩の同族体の化学構造と C-作用から A-作用への変換との関係は Ariëns⁸⁾, Stephenson⁷⁾ 等によつて研究され, C-作用と A-作用の中間に partial agonist の存在が発見された。またコリンの脂肪酸エステルに関しては新たに Timms⁹⁾ によつて研究されているがこの場合は partial agonist の性格を有する中間体に特に注目していない。著者は N,N-ジメチルエチルアミンの 2-アルコキシ誘導体および沃化 2-アルコキシエチルトリメチルアンモニウム類を合成して C-, A-, P-作用を検討したが, その中間に partial agonist の存在は全く見られなかつた。すなわち N,N-ジメチルエチルアミンの 2-アルコキシ誘導体では 2-エトキシ体のみ C-作用が現われ, 2-プロポキシ体では A-作用のみとなり, 沃化 2-アルコキシエチルトリメチルアンモニウム類の場合は 2-メトキシ, 2-エトキシ, 2-プロポキシ体において C-作用を示すが, 2-ブトキシ体では antagonist に転換する。その後はアルキル基の増大と共に A-作用, P-作用が増加する。このような薬理作用の変化にも拘らず, この 2 系列のアミン類のアルコキシ誘導体の PBP はアルキル基の増大と共に増加している。これは Barnes¹⁾ 等のいう C-作用との関連性を否定するもので, PBP は溶解度の如き薬物の物理化学的性質の変化に似ている。すなわち PBP はイオン化された薬物が水と guaiacol の界面に吸着される結果として発生するものではないかと考える。したがつて guaiacol に親和性の大きい分子程 PBP が大きくなる筈である。このような同族体の PBP の変化は完全な系列ではないが, アルキルトリメチルアンモニウム塩, 2-(ジエチルアミノ)エチルエステル類, N,N-ジエチル-2-アルコキシエチルアミン類において示される。この際異なつた系列間では PBP と薬理作用との間には全く一定の関係は認められない。このことは N-作用と PBP の関係に関する Exley 等の結果と一致するが彼等はこのような関係に特に注目してはいない。また脂溶性はあるが電荷を持たないフェニル酢酸イソペンチル, イオンではあるが脂溶性のない臭化カリウムには殆んど PBP が認められない。このことは PBP に関する上記の推論を裏書きする。

結 論

1) N,N-ジメチルエチルアミンの 2-アルコキシ誘導体および沃化 2-アルコキシエチルトリメチルアンモニウム類それぞれ 6 種を合成し, アルキル基の変化に伴つて起こるアセチルコリン様作用, アトロピン様作用, パパベリン様作用の変化を観察した。

2) N,N-ジメチル-2-アルコキシエチルアミンの場合は 2-エトキシ体の場合のみアセチルコリン様作用を示し, 他の化合物はアトロピン様作用を示す。

3) 沃化 2-メトキシエチルトリメチルアンモニウム類の場合は 2-メトキシ, 2-エトキシ, 2-プロポキシ体がアセチルコリン様作用を示し, 2-エトキシの場合が最大であつた。2-ブトキシ体以上ではアトロピン様作用に転換し, アルキル基の増大と共に作用も増強される。いずれの場合も partial agonist の存在は認められない。

4) 上記のアルコキシ体の他, N,N-ジメチル-2-(ジフェノキシ)エチルアミンの誘導体 3 種, 2-アルコキシトリエチルアミン類 2 種, 1-(2-アルコキシエチル)ピペリジン類 3 種, アルキルトリメチルアンモニウム塩類 5 種, フェニル酢酸イソペンチル, 臭化カリウムの PBP を測定して, 上記の薬理作用を比較した結果, Barnes, Beutner のようなアセチルコリン様作用と PBP との関係は認められなかつた。むしろ薬理作用の変化とは関係なく, 同族体内では分子量の増大と共に PBP も増大するのであるから, この PBP は薬物の物理化学的性

8) E. J. Ariëns: Arch. intern. pharmacodynamie **99**, 32(1954).

9) R. Schneider, A. R. Timms: Brit. J. Pharmacol. **12**, 30(1957).

質の変化に密接な関係を示すものと考えた。

本研究に際し終始御懇篤な御指導と御鞭撻を賜った 高木敦次郎教授に謹謝し、PBP 測定を担当下さった 高柳一成氏に深甚の謝意を表します。

東京大学薬学部

UDC 547.94 : 582.677

147. 伊藤一男：モクレン科植物アルカロイド研究(第26報^{*1}) オガタマノキ
Michelia compressa MAXIM. のアルカルカロイド その 2^{*2}
 Michepressine の構造

Kazuo Ito: Studies on the Alkaloids of Magnoliaceous Plants. XXVI.

Alkaloids of *Michelia compressa* MAXIM. (2).

Structure of Michepressine.

(Gifu College of Pharmacy^{*3})

Presence of water-soluble quaternary bases was examined in the trunk bark of *Michelia compressa* MAXIM. (Magnoliaceae) (Japanese name 'Ogatamano-ki') and a new base, named michepressine, was isolated as its iodide. Its chemical structure was established as *l*-1,2-methylenedioxy-10-hydroxyaporphine (*l*-O-demethylaureline methiodide), formulated as (VI).

(Received August 15, 1960)

著者は前報^{*2}においてモクレン科植物オガタマノキ *Michelia compressa* MAXIM. の樹皮の含有アルカロイドについて検索した結果、biscoclaurine 型フェノール性塩基である oxyacanthine を、また水溶性第四級塩基としては berberine 型塩基である berberine, palmatine, jateorrhizine, ならびに aporphine 型塩基である magnoflorine を含有することを報告した。今回はさらに京都大学医学部構内で採集した同一植物から水溶性第四級塩基として文献未記載の一新塩基を iodide として単離捕捉したのでここに報告する。

すなわち実験の部に記載する如く処理して第四級塩基の検索を行なつたところ mp 235~236°(decomp), 無色小板柱状結晶の iodide を得た。本物質は元素分析の結果、その組成は $C_{19}H_{20}O_3NI$ に相当し $[\alpha]_D^{25} -130.8^\circ$ (MeOH), methoxyl 基および N-methyl 基測定の結果 methoxyl 基は検出し得ないが $N(CH_3)_2$ 基 1 個を検出する (Vieböck-Brecher 法)。また本 iodide は水溶液において塩化第二鉄により汚黄褐色を呈し、Gibbs 試薬に対しては陰性、また Gaebel ならびに Labat 氏 methylenedioxy 基呈色反応は共に陽性であり、かつその赤外部吸収スペクトル (Nujol) は 3.07μ にフェノール性水酸基の存在を示す。

以上の実験結果から本 iodide は文献未記載の一新第四級塩基であり著者はこれに対して michepressine iodide と命名し、かつ michepressine 分子中に存在する 3 個の酸素原子のうち 2 個は methylenedioxy 基であり他の 1 個はフェノール性水酸基として存在するものと推定した。したがって michepressine iodide の組成式はつぎのように書き表わすことができる。

また michepressine iodide の赤外部吸収スペクトルは Fig. 1 のように 273 および $315 m\mu$ に吸収の極大を有し aporphine 型塩基の特徴をよく示している。

つぎに michepressine iodide をメタノール性水酸化カリウムおよびヨードメチルと処理することにより mp

^{*1} 本研究は富田真雄：モクレン科植物アルカロイド研究 (M. Tomita: Studies on the Alkaloids of Magnoliaceous Plants) の一部である。第 25 報; 富田, 渡辺, 古川: 本誌 **81**, 469(1961).

^{*2} その 1: 本誌 **80**, 705(1960).

^{*3} 3-chome, Kokonoe-cho, Gifu.