ノオキシドの重合度の大きいほど、したがって分子量が大きく、親水性の大きいほど局所作用が弱くなることが認められた。一方エチレンオキシドの重合度が同じ場合 BC, MYS, TL, HCO などについて比較すると、分子の形の細長い方が巾の広いものより局所作用が強い傾向にある。この傾向は NP-10 と R-1030, OP-10 と R-2030 を比較するとさらにはっきりわかり、分子の形、大きさが局所作用に影響することが推定される。このように筋肉に対する局所作用というような極めて複雑な現象も、同じ系統の活性剤ではある程度系統的に説明ができるようになったが、これをもう少し微視的に見た場合、局所作用というマクロな現象は筋センイ細胞の溶解という現象がより集まっていることが明らかになった。そしてこの作用の傾向が溶血作用とほぼ平行しているが、溶血作用は赤血球の細胞膜の構成成分であるコレステリンへの透入であることが知られていることから考えて、局所作用が筋センイ細胞の細胞膜のコレステリンへの透入に原因があると考えられる。そこでコレステリン単分子膜への透入の実験を行なってみた。その結果、局所作用、溶血作用、コレステリン単分子膜への透入の3者の間に平行関係のあることを見出した。これだけのデータから複雑な現象を説明することは困難と思われるが、活性剤の注射液の筋肉に対する局所作用の原因の1つが、このへんにあるのではないかという考え方を提供するものである。

なおこれらの実験で、HCO 系活性剤が Tween 系に比べて局所作用、溶血作用が少なく、注射薬に用いる場合極めて好適な活性剤であることが明らかになった。

終りに本研究に際し、表面圧測定を指導された阪大蛋白質研究所 伊勢村教授、山下氏に謹謝し、また種々御助言を受けた当研究所 梶原博士ならびに資料を提供された日光商會に感謝します。

武田薬品工業株式会社研究所

UDC 615.784.6-011:541.486

200. 宇野豊三, 天野慶美: エフェドリン関連化合物の銅キレートに関する研究
(第1報^{*1}) *l*-エフェドリン銅キレートの構造

Toyozo Uno and Yoshiharu Amano: On the Study of Copper Chelates
of Ephedrine and Related Compounds. I. Structures of
Copper Chelates of *l*-Ephedrine.

(Faculty of Pharmacy, Kyoto University^{*2})

Chelate formation between *l*-ephedrine and copper salt in alkali hydroxide solution was examined. Reddish violet crystals (I) was isolated from hexane extract and pale violet-blue crystals (II) from the aqueous solution. The structure of these two kinds of substances and their mutual relationship were examined. (I) and (II) were found to have the same fundamental molecular structure and thermal balance examination and infrared spectra suggested that (II) had a sexted structure with two moles of coordination water. Considerations were also made on the structure of (I) and (II) in aqueous solution and changes of that structure by alkali hydroxide. The visible absorption spectra of (I) showed the solvolysis phenomenon between (I) and ethanol, and the mechanism of chelate formation was clarified through potentiometric titration.

(Received January 5, 1962)

エフェドリン同属体が水酸化アルカリ溶液中銅塩と反応し青紫色に呈色することは、長井、金尾¹⁾により見だし、この呈色物質は酸化銅化合物と考えられていたが、近年 Földi 等²⁾の研究により、この銅化合物がキレー

*1 第71回日本薬学会年会で発表 (1961).

*2 Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) N. Nagai, S. Kanao: Liebig's Ann. **470**, 157(1929).

2) Z. Földi, T. Földi, A. Földi: Acta chim. Acad. Sci. Hung. **11**, 339(1957).

ト構造をもつことが推定されるに至った。しかしその構造, 物理化学的性質に関しては充分な知見が得られていない。そこで著者等はキレート化合物の研究の一端として, この銅化合物をとり上げ, 詳細に検討を行なった。

すなわち著者は同属体中, 配位子として *l*-エフェドリンを用いて得られる銅化合物について, 有機溶媒で抽出されるキレートの構造, 水溶液より得られるキレートの構造, キレートと溶媒との相互作用等について検討を行ない, またキレートの生成機構を明らかにした。

ビス-*l*-エフェドリン銅(II) *l*-エフェドリン塩酸塩と硫酸銅のモル比 2:1 の混合水溶液に水酸化ナトリウム溶液を加えると青紫色を呈することは良く知られている。この水溶液をヘキサンで抽出すると, ヘキサン層は赤紫色を呈するが, 実験の部に述べるように, この溶液を乾固し, さらにヘキサン抽出をくり返すことにより赤紫色板状結晶が得られる。この結晶の融点は 167° であり, 元素分析値は $(C_{10}H_{14}ON)_2 \cdot Cu$ に一致する。したがってこのものは Fig. 1 に示すように, 銅キレートとしては一般的な四配位正方形平面の構造 (I) を有している

Fig. 1.

The Estimated Chelate Structure of; (Ia), (Ib), Bis-*l*-ephedrine-copper (II) obtained from Hexane; (II), Diaquo-bis-*l*-ephedrine-copper (II) obtained from Water; (III), (I) and (II) in Aq. Solution

ものと考えられる。二つの N-O に関してシス型か, トランス型かは明らかでない。しかし多くの他の平面型銅キレートにおけるように,³⁾ おそらくトランス構造 (Ia) を有しているものと思われる。後に述べるように条件の変化によってキレートの構造に差が見られたが, これは (I) に示したように, アルコール性の水酸基がキレート環の形成にあずかっているためと思われる。なお上記のエフェドリン塩酸塩と銅塩の混合比を如何に変えても, ヘキサン抽出部からは上記の赤紫色キレート (I) だけが得られ, 他の結合比をもつものは得られなかった。

ジアコ-ビス-*l*-エフェドリン銅(II) 一方, 青紫色に呈色せしめた水溶液を, ヘキサンで抽出せず, そのまま密栓して冷所に放置すると綿状の長針状晶 (II) が析出する。この結晶は水酸化銅を少量含有して結晶化するので, 実験の部に示すように, 元素分析値は銅の含量がやや多くなっているが, 熱天秤および IR スペクトルを用いて検討を行なったところ, (II) は Fig. 1 に示す構造を有するものと考えられる。

すなわち結晶 (II) の色は淡紫青色を呈し, 熱天秤で減量曲線を測定すると $60\sim 75^{\circ}$ で徐々に 2 分子の水を失ない, その際結晶の色は淡紫青色より赤紫色に変化する。Fig. 2 に見られるように, (II) の脱水により得られた赤紫色結晶性粉末 (II') の IR 曲線は, 上述 (I) の IR 曲線と同一であるので, 結晶 (II) を脱水すると結晶 (I) と同一分子構造を有するキレートを生成することが判明した。

また (II) における $3280, 1640, 852 \text{ cm}^{-1}$ の吸収は脱水により消失する。金属塩の結晶水の IR による研究が多く報告されているが, 例えば $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ の場合, $3420, 1640, 875 \text{ cm}^{-1}$ の吸収について, 蒲生⁴⁾ は 3420 cm^{-1} の吸収は銅と配位し, さらに硫酸イオンとの水素結合によって影響を受けた水分子の O-H 伸縮振動であり, 1640 cm^{-1} の吸収は O-H 変角振動であって, 875 cm^{-1} の吸収は配位水の横ゆれ振動であると述べて

3) A. E. Martell, M. Calvin: "Chemistry of the Metal Chelate Compounds" 272(1953) Prentice-Hall, Inc., New York.

4) I. Gamo: Bull. Chem. Soc. Japan 34, 764(1961).

Fig. 2.
Infrared Absorption Spectra of
Crystal (I), (II), and (II')
(II' is obtained by
dehydration of II)

いる。一般に O-H 伸縮振動, O-H 変角振動は結晶水, 配位水いずれにも観測されるが, 水分子の横ゆれ振動は水が配位することによって赤外活性となるため, 単なる結晶水ではこの横ゆれ振動による吸収は観測されない。同様のことが $[\text{Cr}(\text{OX})_2(\text{OH})_2] \cdot \text{K} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ においても観測され,⁵⁾ 965 cm^{-1} および 1012 cm^{-1} に配位水の吸収が認められるが, $[\text{Cr}(\text{OX})_3] \cdot \text{K}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ のように単に結晶水だけを有するものでは, この領域に何らの吸収も認められていない。これらの事実より著者は (II) における $3280, 1640, 852 \text{ cm}^{-1}$ の吸収は各々, 水素結合によって影響を受けた配位水の O-H 伸縮振動, 変角振動および配位水の横ゆれ振動と考えた。すなわち (II) は配位水を有する。

これら諸性質より 2 分子の水を含有する結晶 (II) の分子構造は, 基本分子構造は (I) と同一であり, この正平面キレートの上, 下に弱い配位水を有している八面体構造が推定された。通例銅(II) は四配位正平面キレートをつくるが, 近年六配位八面構造をもつものも多く知られてきた。⁶⁾ 以上のことから淡紫青色の結晶 (II) においては, 銅は六配位型であると考える。

Fig. 3.
Absorption Spectra of (I)

5) J. Fujita, K. Nakamoto, M. Kobayashi: J. Am. Chem. Soc. 78, 3963(1956).

6) S. Kirschner: *Ibid.* 78, 2372(1956); G. Gordon: *Ibid.* 81, 3567(1959); N. V. Main, et al.: Z. Krist. 115[1/2], 97(1961) etc.

ビス-*l*-エフェドリン銅(II) (I) のアルコール添合現象 上記の正方平面キレート構造を有すると思われる (I) の上下に水が配位できるということは, (I) の上下に弱いながらも配位座としての場が存在するというものであり, このことは可視部吸収スペクトルにおいて, エタノール分子との相互作用として観測される. (I) のヘキサン溶液および純エタノール溶液の吸収スペクトルを Fig. 3 に示す. 今, 溶媒としてのヘキサンにエタノールを少量加えた混合溶媒中では, (I) の吸収スペクトルはヘキサンを溶媒とする場合に較べて著明に変化する. すなわちエタノールを 1% 含有するだけでも, その吸収スペクトルは純エタノール溶液中の吸収スペクトルと全く同一になってしまう. このことはサリチルアルデヒドエチレンジイミン銅(II) 等の添合化合物の場合⁷⁾と同様に考えると, エタノール分子の酸素のローンペアが, キレートの上下に弱いながらも配位することによって起こるものであると説明することができる.

水溶液中におけるキレートの構造 (I) はほとんど全ての有機溶媒に易溶であるが, 水に溶解すると (II) を水に溶解した時と同じ吸収スペクトルを示し, $10^{-3}M$ 濃度において pH 10 程度のアルカリ性を呈する. かつ黄血塩, 赤血塩, ロダンカリ, ロダン水銀カリ, テトラフェニルホウ素ナトリウム溶液等と反応し, 変色または沈殿を生じる. したがってこのことから水溶液中においては, キレートはイオン構造を有し, $+$ の電荷を有することがわかる. また一方アルコール性水酸基を欠く配位子, たとえばフェニルエチルアミン等では同様の呈色反応を示さないので, エフェドリン分子のアルコール性水酸基は, 水溶液中においてもキレートの配位座をしめていると思われる. なお, この錯イオンの荷電状態を汎紙電気泳動法によって確認しようとしたが, 種々の条件下においても, 通電することによってキレートが分解するために結論は得られなかったが, 水溶液中の構造は以上の諸性質から考えて, Fig. 1 の (III) に示すものと推定した.

水溶液中キレートのアルカリによる構造の変化 (I) および (II) の水溶液は非常に不安定であり, 炭酸ガスの影響をうけて徐々に水酸化銅を沈殿し退色するが, 希水酸化アルカリを加えておくとキレートは割合に安定に存在する. しかし水酸化アルカリ溶液の濃度が増加するにつれ, Fig. 4 に示すように, 吸収スペクトルは等吸収点をもちながら, 吸収極大は $620 m\mu$ に移る. この変化は Fig. 5 に示すように, 水酸イオンによってキレートの配位水がヒドロオクソ化するか (IVa), またはアルコール性水酸基の水素原子が解離するか (IVb) のどちらかの構造変化を引き起こしたものであると考える.

Fig. 4.
Effect of the Addition of NaOH on the
Spectrum of (III)

Fig. 5.
Reaction of (III) with NaOH

7) T. Tanaka: Bull. Chem. Soc. Japan 29, 98(1956).

キレート生成機構 水溶液中におけるキレートの生成機構を電位差滴定法を用いて解明した。エフェドリン塩酸塩水溶液に銅塩を加えても pH は低下しない。今、この混合溶液に水酸化アルカリ溶液を加えると、最初に加えた銅量に相等するまでのアルカリ量によっては、水酸化銅の沈殿のみを生じ、ついでさらにアルカリを加えるとエフェドリン塩酸塩から遊離塩基が生じ始め、沈殿していた水酸化銅が消失しつつ、溶液は徐々に紫色を呈し始める。この変化は最初のエフェドリンと銅塩の混合比にかかわらず常にこの順序で起こり、混合比 2:1 よりも銅量を多くすると最終的に水酸化銅が消失せず、また、この比よりも銅量の少ない時は最後の呈色が弱くなる。すなわち銅イオンの水酸化銅への変化、エフェドリン塩酸塩の遊離塩基への変化は全く独立してこの順序で起こり、その混合比は 2:1 がよいことから考えて、キレートの生成機構は Fig. 6 に示す経路をへることが

Fig. 6. Scheme of Chelate Formation in Aq. Solution

明らかとなった。このように金属水酸化物が遊離配位子に作用して、キレート化が起こるということは、非常に特色ある生成機構である。

実 験 の 部

ビス-*l*-エフェドリン銅(II) *l*-エフェドリン・HCl 4.0 g, CuSO₄・5H₂O 5.0 g を水 100 ml に溶解し、これに 20% NaOH 20 ml を加え、生じた青紫色水溶液を C₆H₁₄ で抽出する。C₆H₁₄ 溶液を Na₂SO₄ で乾燥後、溶媒を留去し残渣を乾燥した C₆H₁₄ で再結する。最初は溶媒を留去しても残渣はアメ状になって結晶化しないが、くり返しこの操作を行なうと赤紫色板状晶が得られる。再結溶媒にベンゼンを用いてもよいが、他の溶媒では結晶を得ることは困難である。水にかなり溶け、有機溶媒に易溶。放置すれば徐々に分解する。mp 167°(decomp). C₂₀H₂₈O₂N₂Cu (ビス-*l*-エフェドリン銅(II)) Anal. Calcd. C 61.28, H 7.200, N 7.147, Cu 16.21, 分子量 392.0. Found C 61.26, H 7.414, N 7.259, Cu 16.22.

ジアコ-ビス-*l*-エフェドリン銅(II) *l*-エフェドリン・HCl 4.0 g, CuSO₄・5H₂O 4.0 g を水 50 ml に溶解し、これに 20% NaOH 15 ml を加え、ガラスフィルターで濾過後、密栓して冷所に保存すると綿状の長針状晶が析出する。吸引濾過して少量の水で洗い、シリカゲル上で乾燥する。淡紫青色。mp を測定すると 60~75° で赤紫色に変化し、165° で分解する。少量の MeOH に溶解し、水を加えて再沈を行なっても元素分析合致品は得られなかった。C₂₀H₂₈O₂N₂・Cu・2H₂O (ジアコ-ビス-*l*-エフェドリン銅(II)) Anal. Calcd. N 6.545, Cu 14.85, 分子量 428.0. Found N 6.252, Cu 16.94.

熱天秤による減量曲線の測定 よく粉碎した結晶 (II) を試料とし、石英スプリングバランスを使用し、スプリングの伸びを 1/100 mm まで測定した。温度上昇度 2°/10 min 60~75° で粉末の色は淡紫青色より赤紫色に変化しつつ減量する。

1 分子の水としての減量理論値 4.39%, 2 分子とすれば 8.42%, 3 分子とすれば 12.11%, 実測乾燥減量は 8.63%, 故に配位水は 2 分子と決定された。

可視部吸収スペクトル (1) 各種有機溶媒中のスペクトルの測定: 結晶 (I) を 20 mg 精秤し、溶媒にて 10.0 ml とした。λ_{max}^{n-C₆H₁₄} mμ (log ε): 517 (2.21), λ_{max}^{MeOH} 515 (1.77), λ_{max}^{EtOH} 500 (1.81), λ_{max}^{iso-PrOH} 495 (1.81), λ_{max}^{Me₂CO} 516 (2.08), λ_{max}^{EtOH} 518 (2.02).

(2) C₆H₁₄ 中結晶 (I) と EtOH との相互作用: 下記の混合溶媒中、(I) の濃度は 19.2 mg/10.0 ml である。

溶 媒	517 mμ における吸光度
C ₆ H ₁₄	0.805
0.25% EtOH 含有 C ₆ H ₁₄	0.696
0.50% "	0.470
0.75% "	0.345
1.00% "	0.316
EtOH	0.316

赤外部吸収スペクトル 日本分光 301 型分光光度計の NaCl 領域を Nujol Mull 法で測定した。

電位差滴定 島津電位差滴定装置を使用。0.2N HCl, 0.05M CuSO₄, 0.1M-*l*-Ephedrine・HCl 溶液を試薬とし、常法により CO₂ 不含の 2N NaOH 溶液を調製し滴定剤とした。温度 20°, N₂ ガス通気中測定。