UDC 547.867.6 : 532.62 : 577.12

57. 中垣正幸, 古賀直文, 岩田修造: フェノキサゾン化合物の生体物理化学的研究

(第4報^{*1}) ウシ水晶体カプセルの膜定数とそれによぼす

フェノキサゾン色素の影響

Masayuki Nakagaki, Naofumi Koga, and Shuzo Iwata: Bio-physico-chemical Studies on Phenoxazone Compounds. IV. Membrane-Constants of Bovine Eye Lens Capsule and the Effects of Phenoxazone Compounds on them.

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

The apparent membrane constant f^* was measured employing the Bovine eye lens capsule and the value of f^* was observed to decrease in the lapse of permeation period, in the case of permeation of inorganic electrolytes, e. g., sodium chloride and also the influence of phenoxazone compounds to capsule was examined. The results are:

1) When sodium chloride was employed for the permeation of the membrane, the value of f^* decreased rapidly within 1~2 hours and it became constant in 4~6 hours.

2) When the capsule was dipped beforehand in catalin solution, one of the phenoxazone compounds, and the permeation was carried out with sodium chloride solution, the value of f^* decreased but the value of the velocity constant of membrane aging (k) became smaller, compared with the case of 1).

3) After the treatment with catalin and C-catalin for 1, 2, 4 and 6 hours, two hours' permeation with sodium chloride solution was carried out. The values of f^* became greater as the permeation period was longer but any difference of the value has not been found with the sample pre-treated for more than 4 hours.

(Received September 10, 1962)

前報^{*1}では生体膜としてのウシ水晶体カプセルに対する塩化ナトリウム, 塩化カリウムおよび4種類のフェノキサゾン色素の膜透過の機構を究明する目的で膜透過定数および膜定数の面から検討を試み, 無機電解質よりもフェノキサゾン色素の方が膜定数の値が大であること, 特に xanthommatin の膜定数 (f^*) は無機電解質にくらべて, 2~3 倍の値を示めたこと, また 4, 18, 25, 37° における膜透過定数 (P) および膜定数 f^* は Visking の cellulose 膜と異なり, いずれの透過物質も 25° において極大値を示めたことを報告した。

つぎに本報では無機電解質を用いて膜透過した際, 透過時間の経過とともに f^* の値が減少する事実をさらに検討し, またフェノキサゾン色素のカプセルに対する影響を検討した結果, 二, 三の興味ある結果が得られたので報告する。

理論および方法

膜透過の要因を検討するために, われわれは膜透過定数 P および膜定数 f^* を測定値から算出したがその理論および方法は前報におけるものと同一である。

なお, 本報では膜透過と時間との関係を膜定数 f^* を用いて論じたが, 時間 t における膜定数 f_t^* の値の時間 t による変化は膜の状態の変化速度をあらわす定数を k として,

$$\ln \frac{f_t^* - f_{\infty}^*}{f_0^* - f_{\infty}^*} = -kt \quad (1)$$

であらわされることが見出されたので, f_t^* と時間 t とのカーブを外挿して f_{∞}^* の値を求め, さらに縦軸に $\log (f_t^* - f_{\infty}^*)$ をとり, 横軸に t の値をとって得られる直線から f_0^* と k の値を算出し, これらのパラメーターに対する温度, およびフェノキサゾン色素の影響を検討した。

^{*1} 第11回日本薬学会近畿支部総会で発表 (1961). 第3報: 本誌, 83, 275 (1963).

^{*2} Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

実験結果および考察

1. 膜定数と透過時間との関係 0.1N 塩化ナトリウムをもちい、4, 18, 25, 37° における見掛けの膜定数 f^* を透過時間 1, 2, 4 および 6 時間でもとめた結果は Fig. 1 のようになり、いずれの温度においても透過時間、1 時間から 4 時間までは急激に f^* の値が減少するが、4 時間から 6 時間までは減少はほとんどなくなり、ほぼ一定値 (f_{∞}^*) に漸近する傾向をしめす。これは塩化ナトリウムの濃度にも関係があることと思われるが透過の初期 1~4 時間では塩化ナトリウムのために膜の状態の変化、例えば膜の孔の閉塞のような膜の経時変化 (aging) が起こり、そのために膜定数が減少し膜透過性が低下するものと思われる。またこれを各温度について検討すると前報のように、各時間においていずれも 25° において f^* の値が最大値を示めし、4° が最小値となる。これは透過時間の大小にかかわらず、25° が膜透過の適当な温度であると解釈される。

つぎに各透過時間について $\log(f^* - f_{\infty}^*)$ をとり、これを時間 t に対してプロットすると、Fig. 2 のような直線となり、この直線と縦軸との交点から $f_0^* = 0.20_2$ (4°), 0.25_6 (18°), 0.27_4 (25°), 0.38_7 (37°) となった。この f_0^* と f_{∞}^* の値を Fig. 3 (実線) にしめす。またこの直線の傾斜から膜の経時変化速度定数 (k) を求めた。その値は Fig. 4 (実線) にしめすように、25° において極小値をしめした。したがってウシ水晶体カプセルの老化は 25° にて最も起こりにくいことがわかる。

Fig. 1. Effects of Sodium Chloride on Catalin-treated and Non-treated Membrane-Constants

○ 4° ● 18°
△ 25° ▲ 37°
— non-treated
----- treated

Fig. 2. Effects of Sodium Chloride on Membrane-Constants

○ 4°
● 18°
△ 25°
▲ 37°

Fig. 3.
Membrane-Constants (f^*) at Several Temperatures

— non-treated with Catalin
----- treated with Catalin

2. 膜定数に対するフェノキサゾン色素の影響 前に述べたように, 塩化ナトリウムでは透過時間の経過とともに f^* の値が減少したが, つぎに著者等は, あらかじめ 1-hydroxy-5-oxo-5H-pyrido[3,2-a]phenoxazine-3-carboxylic acid (catalin) 溶液, 濃度 $2 \times 10^{-4}M$ 中に4時間浸漬しておいた膜について, 塩化ナトリウムの透過による f^* の値を測定した結果, Fig. 1 (点線) のようになり, 1 時間では catalin の影響はあらわれていないが2時間以降では catalin 未処理の膜に比較して f^* の値は大となり, それは6時間以降まで続く傾向をしめす. catalin 処理の場合についても前と同様に $\log(f_t^* - f_{\infty}^*)$ と時間との関係は直線となり, その勾配から k の値を求めると, Fig. 4 の点線のように, やはり 25° において極小値をしめし, 未処理の膜と同様に 25° がカプセルにとって最も安定な温度であるとみられる. また未処理の膜よりも catalin 処理の膜の方が各温度において, 膜の経時変化の速度定数 k の値が小さく, 約 $1/2$ 程度であって, 膜に対する catalin の影響が顕著にあらわれている. すなわち, 塩化ナトリウムによる膜の孔の閉塞が catalin 処理により一部防がれることが示されている.

つぎにフェノキサゾン色素で 1, 2, 4 および 6 時間の前処理を行ない, その後, 塩化ナトリウムの透過によって測定した膜定数の値 (ただし塩化ナトリウム透過時間は2時間) は, Fig. 5 のようになる. フェノキサゾン色素は catalin および C-catalin (濃度はいずれも $2 \times 10^{-4}M$ 溶液) をもちい, $4, 18, 25$ および 37° で実験した. 処理温度と透過温度は同一とした. この結果によると前処理時間が大であればあるほど, f^* の値は増加し, $4 \sim 6$ 時間ではほぼ一定値に漸近する傾向がみられる. また膜に対する catalin, C-catalin の影響を各温度から検討すると, 25° が最大値をしめしており, 25° が特別な意味のある温度と思われる.

以上の結果から Visking の cellulose 膜には見られない膜の特異性がウシ水晶体カプセルには存在し, 塩化ナトリウムを用いて測定した膜定数は透過時間とともに減少するがこれは水晶体カプセルの経時変化により孔が時間とともに閉塞されるために膜透過が阻害されるものと考えられ, この経時変化速度は 25° において最も小さく, catalin にて前処理を行なうことにより, この経時変化速度を減少させ得ることが明らかにされた.

Fig. 4. Velocity Constants (k) at Several Temperatures

— non-treated with Catalin
----- treated with Catalin

Fig. 5. Effects of Catalin and C-Catalin on Membrane-Constants

○ 4° ● 18°
△ 25° ▲ 37°
— Catalin ----- C-Catalin

実験の部

実験試料 前報の実験にもちいた試料のうち, 今回は下記のものを使用.

- 1) NaCl.
- 2) 1-hydroxy-5-oxo-5H-pyrido[3,2-a]phenoxazine-3-carboxylic acid (catalin). $C_{16}H_8O_5N_2$ mol. wt., 308.24.
- 3) 1-hydroxy-5-oxo-5H-pyrido[3,2-a]phenoxazine-3-11-dicarboxylic acid (C-catalin). $C_{17}H_8O_7N_2$ mol. wt., 352.27.

定量法 NaCl およびフェノキサゾン色素ともに前報の定量法と同様の方法。

膜定数測定 1) 装置：前報までの装置と同様。

2) 温度： $\pm 0.5^\circ$ の冷室，および $\pm 0.01^\circ$ の恒温槽を用いて 4, 18, 25, 37° の温度で測定。

3) 測定時間：未処理の水晶体カプセルに対する NaCl の透過時間は 1, 2, 4 および 6 hr. またフェノキサゾン色素での前処理時間は 1, 2, 4 および 6 hr. でそのときの NaCl 透過時間は 2 hr.

4) 供試膜：前報で用いた供試膜と同様に屠殺直後の 3~4 才前後のウシ眼球水晶体前のをを用いた。また膜の厚さ (dx) は Dial Lens Gauge で測定。

終りに、2 種類の合成試料を分与いただいた千寿製薬株式会社 成田不二生博士、石井 覺氏に感謝します。

京都大学薬学部

UDC 547.94 : 582.675, 4

58. 大伏康夫,*¹ 野村敬一,*² 宮脇みどり*¹ : 防己科植物アルカロイド研究 (第 197 報*³)

Trilobine および Isotrilobine の構造 その 13*⁴ Isotrilobine の構造

Yasuo Inubushi, Kei-ichi Nomura, and Midori Miyawaki : Studies on the Alkaloids of Menispermaceous Plants. CXC VII. The Structures of Trilobine and Isotrilobine. (13). Isotrilobine.

(Faculty of Pharmacy, Osaka University,*¹ Faculty of Pharmacy, Kyoto University*²)

Based on the fundamental experiments carried out on simple dibenzo-*p*-dioxin derivatives,³⁾ fission reaction with metallic sodium in liquid ammonia was applied to isotrilobine and this base was successfully cleaved into two coclaurine moieties constituting this molecule. Two-step cleavage reaction with metallic sodium in liquid ammonia afforded only one kind of non-phenolic base, S(+)-1-(*p*-methoxybenzyl)-2-methyl-6-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline⁹⁾ (XIa). The phenolic base was methylated and afforded S(+)-N,O,O-trimethylcoclaurine⁸⁾ (XIV) and (+)-1-(*p*-methoxybenzyl)-2-methyl-6,8-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (VIII). These experimental results revealed that isotrilobine is indicated by the structural formula (XV) in which the absolute configuration of the asymmetric centers is both in S configuration.

(Received September 3, 1962)

trilobine および isotrilobine の構造についてはこれまで富田ならびにその協力者¹⁾により精細な研究が行なわれ、それぞれ Ia および Ib で示されることが報告されている。しかしながらなおこれ等塩基の 2 個の不斉中心の立体配置および trilobine の分子における第二級窒素の位置については未解決の問題として残されていた。

その後この問題を解決するために、それまで他の大多数の biscoclaurine 型塩基に適用してその構造異性、不斉中心の立体配置の問題を決定的に解決した液安-金属ナトリウムによる還元的開裂反応²⁾をこれらの塩基に適用したが、その反応経過が複雑なもののように目的を達することができなかった。

そこで著者等は trilobine 型塩基に特有である dibenzo-*p*-dioxin 骨格を有する数種の基礎的化合物について本反応を試み、置換基の種類およびその位置の開裂反応におよぼす影響、反応条件の反応成績体におよぼす影響

*¹ Hotarugaike, Toyonaka, Osaka.

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

*³ 本研究は富田真雄：防己科植物アルカロイド研究 (Masao Tomita : Studies on the Alkaloids of Menispermaceous Plants) の一部である。本報告の内容は速報として Tetrahedron Letters 24, 1133 (1962) に報告した。第 196 報：本誌, 83, 190 (1963)。

*⁴ Part XII : Pharm. Bull. (Japan), 3, 7 (1955).

1) H. Kondo, M. Tomita : Ann., 497, 104 (1932); 富田, 谷 : 本誌, 62, 468, 481 (1942); M. Tomita, Y. Inubushi, M. Kozuka : Pharm. Bull. (Japan), 1, 360, 368 (1953); M. Tomita, Y. Inubushi : Ibid., 2, 6 (1954); Y. Inubushi : Ibid., 2, 1, 11, 215 (1954).

2) M. Tomita : Fortsch. Chem. Org. Naturstoffe, 9, 175 (1952).