

千田重男：最近の鎮痛剤及び鎮痙剤の動向について

Shigeo Senda: Recent Movement of Analgesics and Antispasmodics

最近の鎮痛剤 Analgesic 及び鎮痙剤 Antispasmodic の研究は合成医薬品の研究中一つの大きな部門を占めている。

而して鎮痛剤と鎮痙剤とは薬理的に明かな区別を有しているのであるが\*、これを化学構造の見地より見れば、その間に区別出来ない程密接な関係を有しており、或る場合は同一物質で鎮痛作用と鎮痙作用とを共に有している場合も稀ではない。即ち化学構造の立場より見れば殆んど同系列の化合物が、或る時は鎮痛剤として、或る時は鎮痙剤として合成されている場合が多いと云わねばならない。

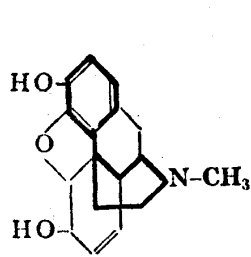
更にこれらの鎮痛剤、鎮痙剤は化学構造的に局所麻酔剤、抗ヒスタミン剤、子宮緊縮剤、催眠剤等とも多分に関連性を有し、又同一物質でこれらの作用の幾らかを大なり小なり具備している場合も多々あるのが現状である。

然しながら現在の段階では、これらの化合物をすべて化学構造と薬理作用の観点より理論的に展開するには余りにも複雑と云わねばならない。著者はこれら薬剤の内最も密接な関係を有する鎮痛剤、鎮痙剤のみに限り、最近の研究を化学構造的に出来るだけ分類整理して、これらの化合物が如何なる医薬品に基因し、如何なる方向へ発展しつつあるかを眺め、更にそこに現われた薬理作用の結果よりおぼろげながらも共通的な関係を掴みたいと思う。即ち今の段階においてはこの不完全な状態において次の方針を見つけて行く以外に道はないのである。尚ほ最近「薬学の進歩第Ⅱ集(Ⅰ)」において高木氏の「新薬研究の動向」なる綜説が発表されているので、本文と併読されるなればこれら医薬品の動向を掴むに一層の便があると思う。

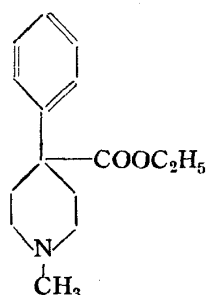
即ちこれらの医薬品は殆んどが第三級アミノ基を含む化合物であり、これを大別すれば大体次の様な誘導体に分類する事が出来る。

- (A) ピペリジン誘導体 (附) シクロヘキサン及びテトラヒドロピラン誘導体。
- (B) アミノケトン及びアミノアルコール誘導体。
- (C) カルボン酸エステル及び酸アミド誘導体。
- (D) その他モルヒネの部分構造よりの誘導体。
- (E) ピラゾロン及びサルチル酸誘導体。
- (F) その他。

[A] ピペリジン誘導体 (附) シクロヘキサン及びテトラヒドロピラン誘導体



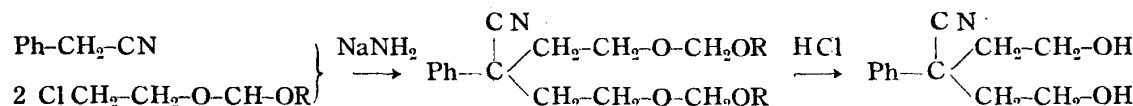
(I)



(I)<sup>(1)</sup> Dolantin

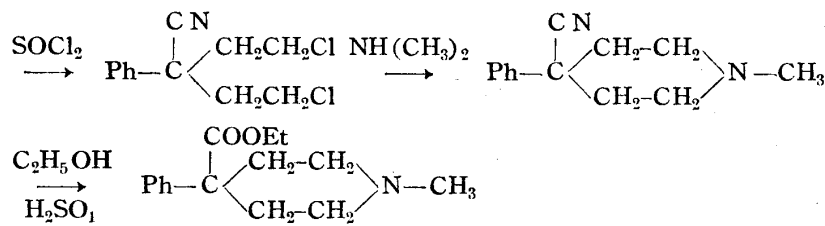
モルヒネ (I) は長い間鎮痛剤合成の基本として種々検討されて参つたのであるが、1939年 Eisleb, Schauman によつて Ethyl 4-phenyl-1-methylpiperidine-4-carboxylate (I) (Dolantin, Pethidine) がモルヒネの約 1/2 の鎮痛作用がある事が見出された<sup>(1)</sup>。そして (I) が明らかにモルヒネの部分構造を有している事はその薬理作用と関連して興味ある事実である。

この合成法は次の如く<sup>(2)</sup>である。

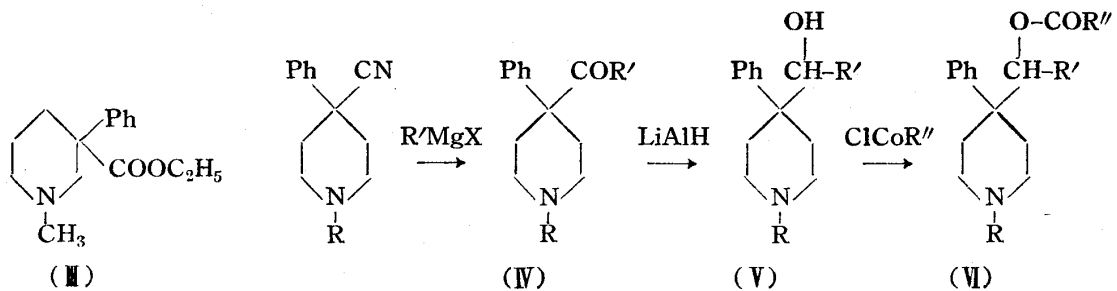


\* 薬理学的に鎮痛剤としてはモルヒネが代表する中枢性強力鎮痛剤 (脳皮質に作用) およびアミノピリン、アスピリンの代表する視丘性鎮痛剤の 2 つに分類出来る。鎮痙剤としてはアトロピンが代表する抗コリン剤 (神経親和性 neurotropic)、パパベリンが代表する平滑筋弛緩剤 (筋親和性 musculotropic) 及びエピレナミンの代表する交感神経遮断剤の 3 つに分類出来る。

(註) Ph = -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



その後この種の誘導体は各国で盛んに研究され 1944 年にはピペリジンの 3 位置換体である (II) も Dolantin (I) に等しい鎮痛作用を有する事が明になった<sup>2)</sup>, 又 Dolantin の 4 位のカルボン酸をグリニャル試薬を用いてケトン基に変化し, 更に還元してアルコール基とした各種の誘導体が合成されるに至つた。<sup>(3) (4) (5) (6)</sup>



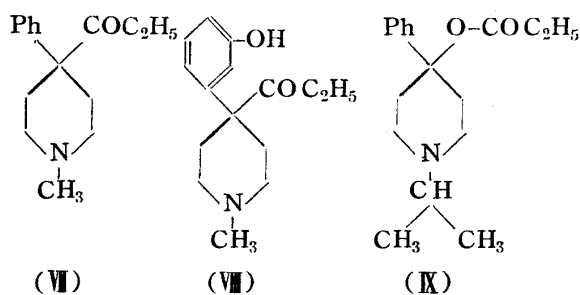
化学構造と薬理作用について凡の関係と述べると次の如くである。

カルボン酸 (II), アルコール類 (V) < ケトン類 (IV) < アチルアルコール類 (VI)

尚ほ Dolantin (I) の N-CH<sub>3</sub> 基を種々のアルキル基で置換した場合の鎮痛作用の変化については Thorp, Walton の研究があり<sup>(7)</sup>, 作用は n-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> が最高を示すが毒性は C 数の増大と共に強くなつて行く。

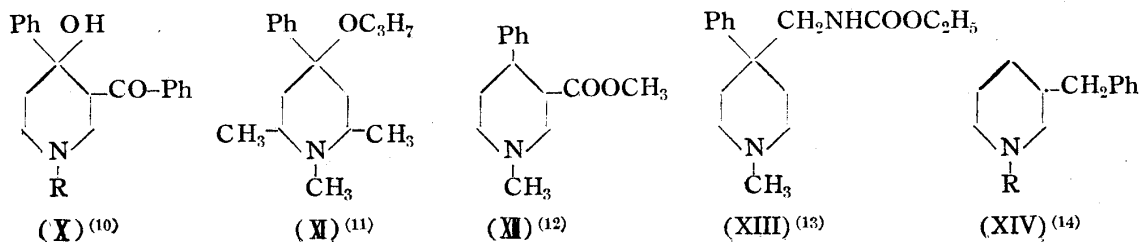
R	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	iso-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	n-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	sec-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	n-C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Athyl	Benzyl
鎮痛作用 モルヒネ: 1.0	0.05	0.1~ 0.13	0.05	0.15~ 0.2	0.05	0.15	0.12	0.15	0.08	0.05
毒性 LD <sub>50</sub> mg/kg in mice	65	60	—	40	50	25	35	12	12	97

4-フェニール基のメタ位に -OH 基を導入する事はモルヒネ構造と関連して作用の増強を見るが, オルト位の場合は駄目である<sup>(8)</sup>. 今この種の誘導体中 Dolantin (I) より優れた鎮痛作用を有する化合物を 2, 3 あげて見ると (VII), (VIII), (IX) 等の化合物があり, (VIII) は Dolantin (I) の約 10 倍でモルヒネに匹敵すると云われている.

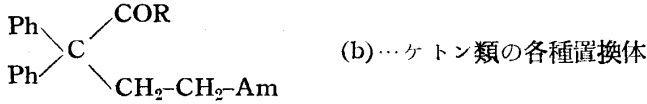
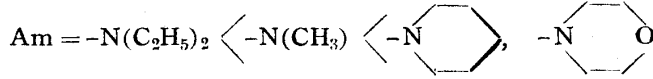
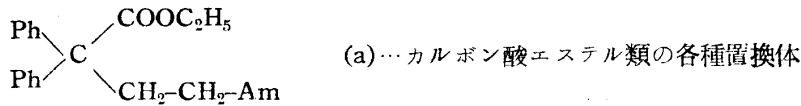


(IX) は 4 位に Propionoxy 基を導入したものでモルヒネの 2 倍の効力を有すると云われている<sup>(9)</sup>.

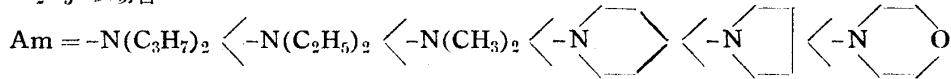
更にこの種誘導体の研究は最近の置換基を導入したものを合成している様であるが, その薬理作用は余り明でない. 下記の各化合物中 (X), (XIV) 以外は鎮痛剤を対照に研究が行われており, (XVI) はパパベリンの 5 倍の効力があり毒性は大體同程度と云われているが, 一般的に余り見るべきものは見出されていない様である.



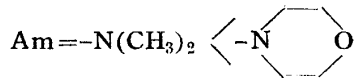
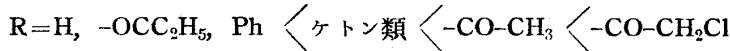
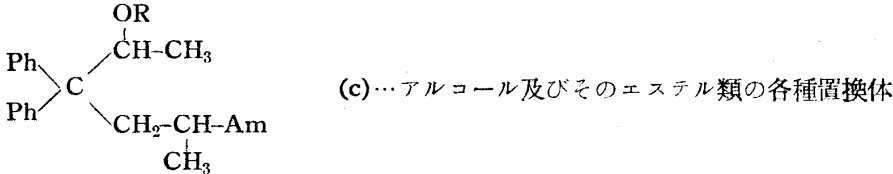
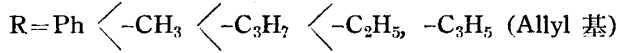




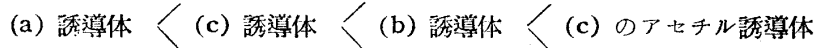
R = -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> の場合・



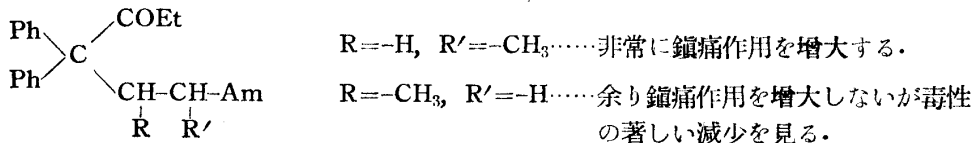
Am = -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> の場合・



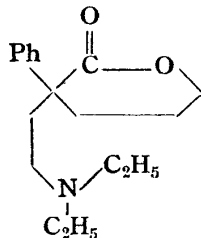
一般に (a), (b) 及び (c) の各構造の薬理作用的関係は次の様に配列出来る。



尙 (a), (b) 及び (c) の各種誘導体を通じてアミノアルキル基に -CH<sub>3</sub> 基を導入した場合の鎮痛作用の変化は次の如くである。



尙面白い事は光学活性的に l-化合物はモルヒネの2倍以上の鎮痛作用をみとめるが、d-化合物は僅かな鎮痛作用しか有しない事である。何れにしてもこの種の化合物は Dolantin (I) の数倍から数十倍の鎮痛作用を有している点は注目すべきである。

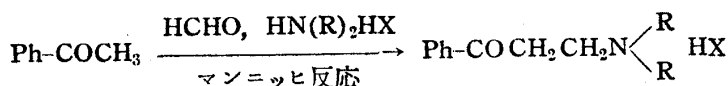


(XXIV)

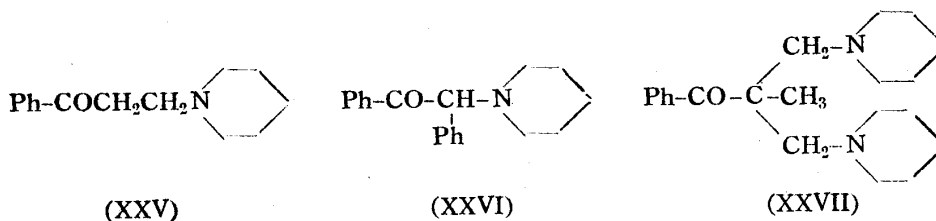
その他の研究としてケトン基をスルホン基 (-SO<sub>2</sub>R) で置き換えた場合 (作用は増大, 毒性は減少)<sup>(28)</sup>, フェニール基にハロゲンその他の置換基を導入した場合 (作用は著しく減少)<sup>(29)</sup>, フェニール基の代わりに thienyl 基 thiazol 核を導入した場合 (作用は区々)<sup>(30)</sup>等の検討が行われている。又一面白い型としてはラクトン環を作っている化合物 (XXIV) も合成されているが鎮痛作用は余り期待出来ない。その他最近の米国特許, 英國特許にも多数の誘導体を見る事が出来る<sup>(31)~(34)</sup>

(ii) ω-Amino propiophenone 及びその Aminoalcohol 誘導体

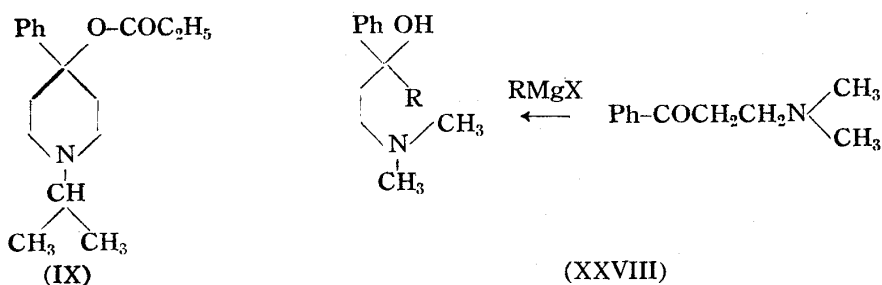
1949年 Denton 等は鎮痙作用を目的として下記の如き合成経過を以て一連のアミノケトン類を合成した<sup>(35)</sup>,



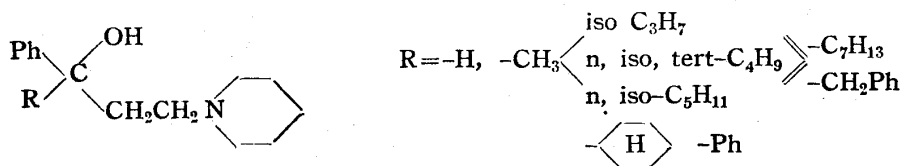
而して (XXV), (XXVI), (XXVII) の各化合物は何れも Tracentin (XLIV) (後記) と同程度の鎮痙作用を有している。尚ほフェニール基のバラ位に種々ハロゲン, アルキル基, アセチルアミノ基を導入する事やフェニール基をナフチール基に代える事は作用の減少をみとめる<sup>(35)</sup>。



然るに上記のアミノケトン類は化学的に不安定で脱アミンの傾向を有しているため、これにグリニャール試薬を作用させアミノアルコール類を合成する試みが行われた。この誘導体を構造的に見れば有力な鎮痛劑である 1-isopropyl-4-phenyl-4-propionoxy-piperidine (IX) のピペリジン核が切断された型に關係を有し、それはあたかも前述の Dolantin (I) と Methadon (XXIII) との關係を思わせる。然しその薬理作用を見るに鎮痛作用には主力がなく主として鎮痙劑として優れた性質を有している。

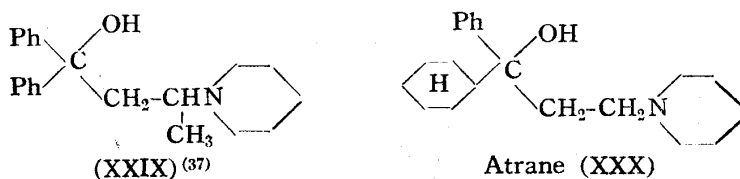


一般に原料のアミノケトン類と比較すれば、その薬理作用は遙かに増大して来るが、Dento 等<sup>(36)</sup> の研究に依つて化学構造と鎮痙作用との關係を見ると次の如くである。

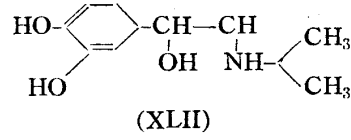
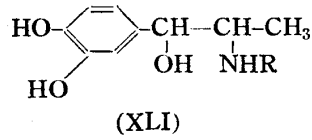


尚 -N<sub>1</sub>CCCCC<sub>1</sub> を -N<sub>1</sub>CCCCO<sub>1</sub> に代えると各誘導体は平行して作用の減少を見る。然るにフェニール基の 4 位に置換基 (ハロゲン, アルキル基) を導入しても鎮痙作用は殆んど変化を認めない点は、原料アミノケトン類の場合と異なる現象である。又フェニール基の代りに thienyl 基, ナフチール基を導入しても作用は減少するが、ナフチール基の場合の α 位結合の方が β 位結合に比較して一層作用の減少を見る。側鎖の炭素数は増加と共に作用の減少を見るが高木等の研究により窒素原子の隣りの炭素原子に CH<sub>3</sub> 基を導入した (XXIX) は作用が増大する<sup>(37)</sup>。そしてこの種医薬品の一つの傾向と考えられる。<sup>(37)</sup>

R 基をシクロヘキサンにした化合物 (XXX) を Atrane と云い鎮痙作用はアトロピンの 1/2 であるが<sup>(38)</sup><sup>(39)</sup>, (XXIX) は Atrane (XXX) よりもやや優れた鎮痙作用を示している<sup>(37)</sup>。

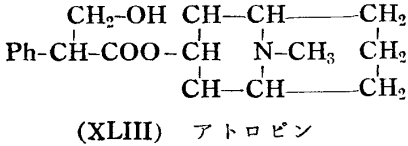






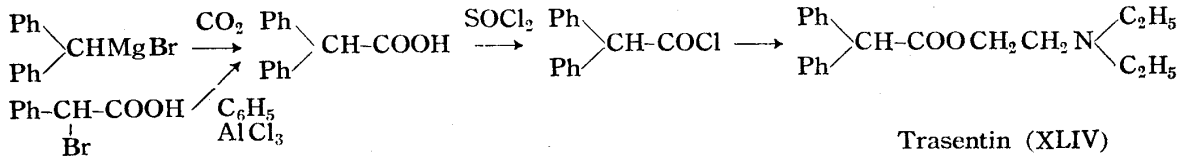
〔C〕 カルボン酸エステル及び酸アミド誘導体

(i) カルボン酸エステル誘導体

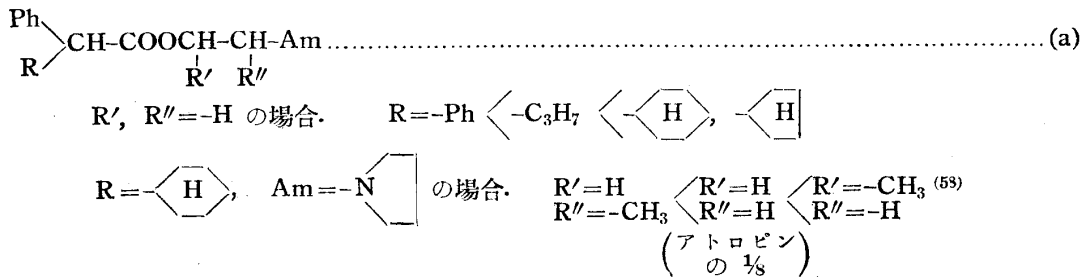


この種の誘導体はアトロピン (XLIII) が環状アミノアルコールであるトロビンとトロバ酸のエステルである点に基因し各種のアミノアルコールとカルボン酸のエステルが多数合成されてきた。必然的にこの種の誘導体は鎮痙剤として有用な医薬品の出現を見るに至つた。

即ち先ず最初に出現して来た化合物は 1936 年 Miescher により合成された Trasentín (XLIV) であり<sup>(52)</sup> アトロピンの  $\frac{1}{40} \sim \frac{1}{100}$  と云われる。その合成法は次の如くである<sup>(53)</sup>。

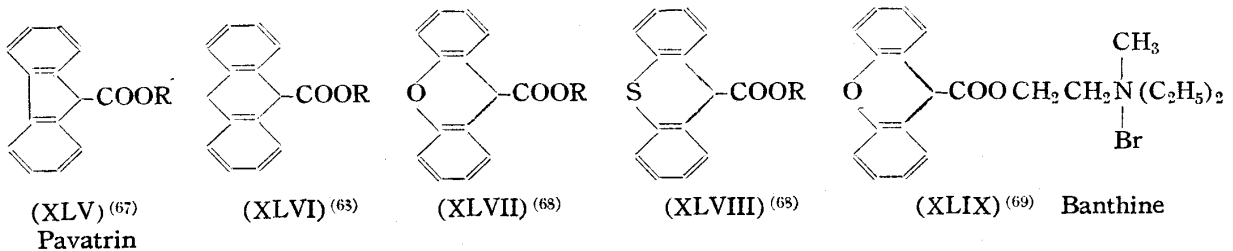


この種鎮痙剤の研究はその後 Miescher<sup>(54)</sup>, Hoffmann<sup>(55)</sup>, Burtner<sup>(56)</sup>, Lands<sup>(57)</sup>, Blick<sup>(58)</sup>, Kolloff<sup>(59)</sup>, Feldkamp<sup>(60)</sup> その他多数の研究及び特許が存在している<sup>(61)~(67)</sup>。そしてその誘導体の種類は多岐にわたり、これを一連の薬理作用と化学構造の關係に結びつける事は薬理作用の結果が統一されない場合が多く、困難をとまなうのであるが、以下断片的ではあるが整理して見る事にする。

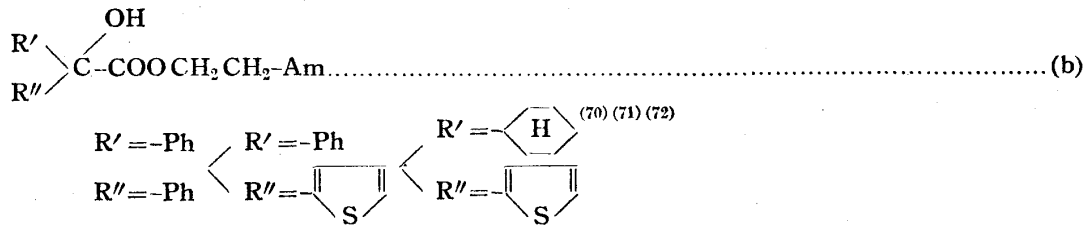


Thioester は作用減少を来し、フェニール基に -OH 基、-OCH<sub>3</sub> 等を導入する事も作用の減少を見る<sup>(60)(61)</sup>。又側鎖アミンとしては一般に -N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 基を導入した化合物が多いが、これにメチルプロマイド等を附加して第四級アンモニウム塩とした化合物は作用増大を来す事が多い<sup>(59)</sup>。その他の誘導体としてフェニール基の代りに -C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, -C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, -C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>,  $\langle \text{H} \rangle$  等の各種の置換基に置きかえられたものが合成されているが、その鎮痙作用は明かでない<sup>(54)~(65)</sup>。

尙 Trasentín (XLIV) のジフェニール基が縮環した次の如き誘導体も合成されている。これらの化合物中には比較的優れた薬剤が存在するが、特に (XLVII) は非常に強くアトロピンの約  $\frac{1}{4}$  の鎮痛作用を示す<sup>(68)</sup>。この Xanthene 誘導体 (XLVII) の側鎖アミンをメチルプロマイドで第四級アンモニウム塩とした化合物を Banthine (XLIX) と云い、アトロピンの約  $\frac{1}{3}$  の効力を持ち胃潰瘍の鎮痛剤としても有用な薬剤である<sup>(69)</sup>。



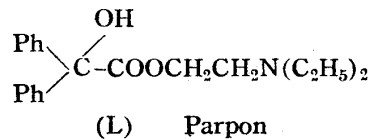
次の (b) 誘導体は一般に (a) 誘導体に比較して鎮痙作用は強く、アトロピンに匹敵出来るものが見つかつている。



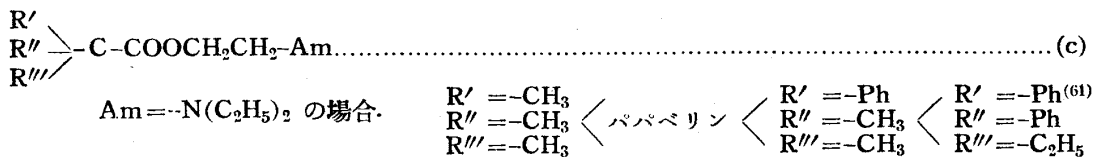
$\text{R}' = \text{Ph}$ ,  $\text{R}'' = \text{Ph}$  の場合には  $\text{Am} = -\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  (Tracentin の 10 倍) より  $\text{Am} = -\text{N}(\text{CH}_3)_2$  (musclutropic としてパバベリンの 100 倍) の方が毒性が  $\frac{1}{2}$  に減少する<sup>(73)</sup>。側鎖アミノアルキル基に  $-\text{CH}_3$  基導入の場合や、第四級アンモニウム塩の場合は (a) 誘導体と良く似た関係を示す。

尙  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$  基としては diphenyl, naphthyl, benzyl, benzothienyl 等の誘導体も合成されているが薬理作用は明かでない<sup>(74)~(76)</sup>。又  $-\text{OH}$  基を  $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$  基に代えたものは作用弱くパバベリンの  $\frac{1}{10} \sim \frac{1}{20}$  と云われている<sup>(76) (77)</sup>。

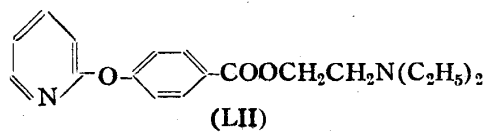
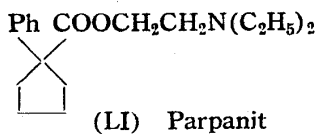
今 (b) 誘導体の代表的な化合物をあげれば Parpon (L) であり、鎮痙作用は Tracentin の約 10 倍に増大したが毒性も強い欠点を有する<sup>(73)</sup>。



カルボン酸の  $\alpha$  位が 3 つのアルキル基で置換された化合物として (c) 類がある。



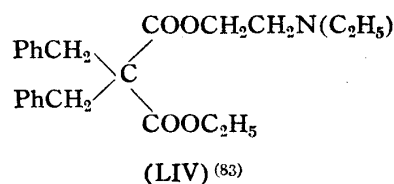
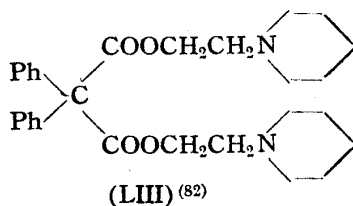
又  $\text{R}' = -\text{Ph}$ ,  $\left. \begin{array}{l} \text{R}'' \\ \text{R}''' \end{array} \right\} = \text{---} \text{H} \text{---} \left\{ \begin{array}{l} \text{---} \text{H} \text{---} \end{array} \right\}$  等シクロアルカン類の化合物が合成され、その内 Parpanit (LI) はアトロピンの  $\frac{1}{10}$  の効力があると云われる<sup>(78) (79)</sup>。その他 (LII) の様な化合物も合成されているが、くわしい作用は解らない<sup>(80)</sup>。尙  $\text{R}'$ ,  $\text{R}''$ ,  $\text{R}''' - \text{COOH}$  の  $\text{R}' + \text{R}'' + \text{R}'''$  の炭素数が 15~20 ケの場合に鎮痙作用があると云う文献がある<sup>(81)</sup>。



次の (d) 誘導体は一般に鎮痙作用は弱く、作用も Musclutropic の方に有効である<sup>(82)</sup>

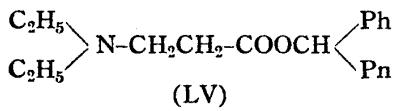


その誘導体に次の様なものがある。

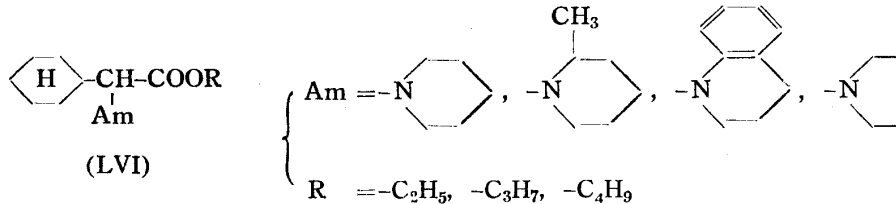




第三級アミノ酸のエステル類 ..... (e)



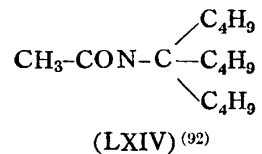
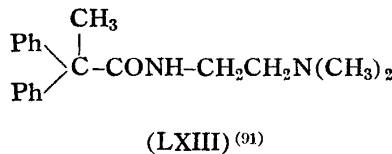
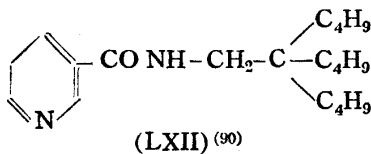
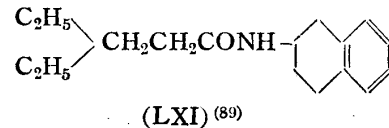
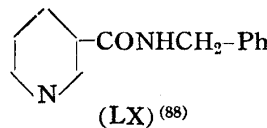
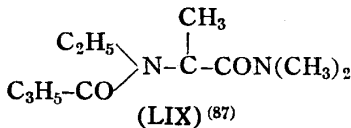
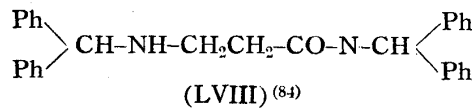
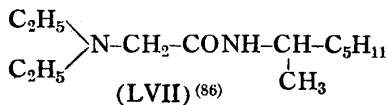
この種の化合物はあたかもアミノ基とフェニル基とが逆な位置に交替された型である。その内 (LV) はアトロピンの 1/10 の作用を有していると云われている<sup>(84)</sup>。又 (LVI) 類の化合物も鎮痛作用がありその毒性は弱い<sup>(85)</sup>。



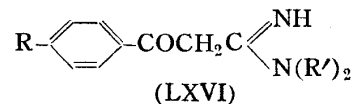
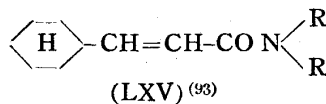
(ii) カルボン酸アミド類

この種の誘導体は未だ系統的に合成された研究は殆んど見られず、各種各様の化合物を集めるに過ぎない。その化合物を並べてみるとアミノ酸の N-dialkylamide 及び N-alkylamide 類が比較的多い様である。尚ほその構造は前記の [A], [B], [C] 中の各構造式よりヒントを得、これを酸アミド型に変化した化合物が多い。そして酸アミド型にすることによつて毒性の軽減を計つている様である。

その内 (LXI) の Tetrahydronaphtyl 基はモルヒネの構造中より取り出されたものと考えられる。尚ほ薬理作用については余りくわしく知る事は出来ないが (LXII), (LXIV) がババベリンと同程度の鎮痙作用<sup>(90)(92)</sup>, (LXIII) はアトロピンの 1/10 ~ 1/5 の効力を有し<sup>(91)</sup>, (LXV) は解熱作用も有し鎮痛作用はフェナセチンの 3 倍である<sup>(93)</sup>。

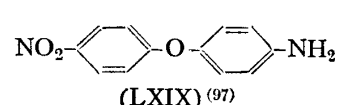
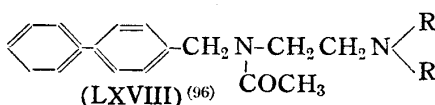
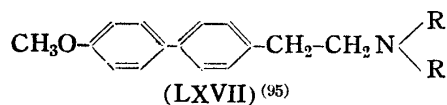


尚ここで附加すべき化合物として (LXVI) の如きものがあり鎮痛鎮痙及び麻酔作用を有するが、その毒性が強い欠点を有する<sup>(94)</sup>。

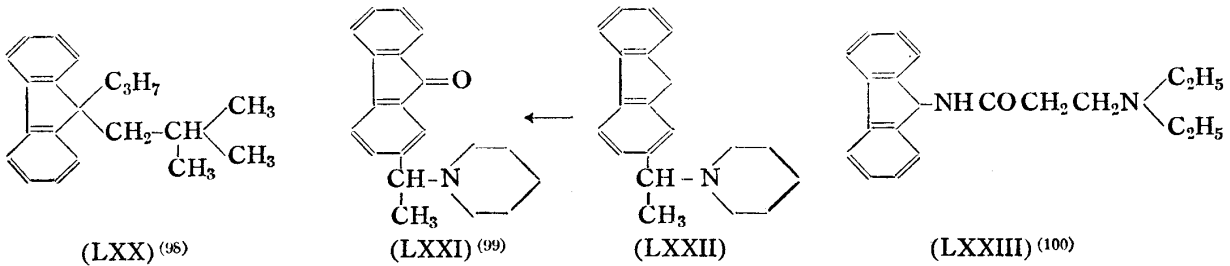


[D] その他モルヒネの部分構造より誘導された化合物

ジフェニール類及びジフェニールエーテル類が鎮痛、鎮痙劑の目的で合成されているが、これはモルヒネの部分構造より誘導された化合物と考える。然し現在までの所ピペリジン誘導体に見る様な著しい作用を有する化合物は見出されていない。即ち今の所モルヒネのピペリジン部を中心に大きな作用基点がある様に考えられる。以下参考までに化合物を列挙せば次の如くである。<sup>(85)~(97)</sup>

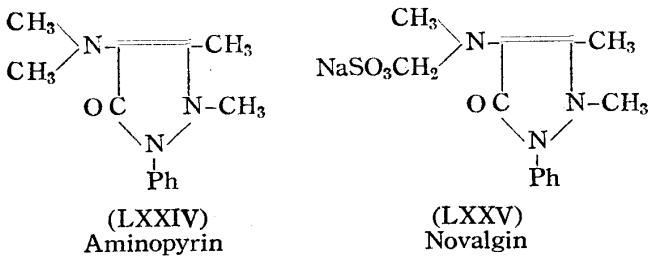


更にチフェニール基の縮環した Fluroren 誘導体中 [A], [B], [C] の何れにも属さない化合物を附加する。これ等の化合物は主として鎮痙作用を対照に合成されているが、一般に著しい薬理作用を示していない。その内 (LXX) はババペリンと同程度の効力を有しているが鎮痛作用は殆んどない<sup>(98)</sup>。又 (LXXI), (LXXII) 共に少々鎮痙作用を有しているが酸化生成物たるケトン型 (LXXI) の方が作用増大の傾向を取る<sup>(99)</sup>。(LXXIII) は構造的に抗ヒスタミン作用を有している様に考えられるが、薬理試験の結果は抗ヒスタミン作用は少く、鎮痙作用及び局所麻酔作用を有している<sup>(100)</sup>。



[E] ピラゾロン及びサルチル酸誘導体

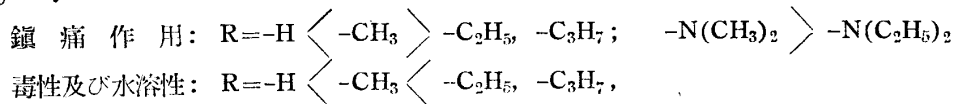
ピラゾロン誘導体が鎮痛剤として研究されているのは明かにアミノピリン (LXXIV) に基因している。この種の薬剤はモルヒネ様の強力鎮痛剤を目的としたものではなくて、習慣性のない一連の解熱鎮痛剤 (フェナセチン, アスピリン, アミノピリン等) の改良を目的としたものである。即ちこれ等の医薬品は単独或はバルビタート及びカフェイン等との配合剤として頭痛, 神経痛, 歯痛等に用いられており、現在に至るもアミノピリンがその代表的薬剤である。然るにアミノピリンの欠点は比較的毒性が強く且つ水に対する溶解度が5%強なるため注射剤



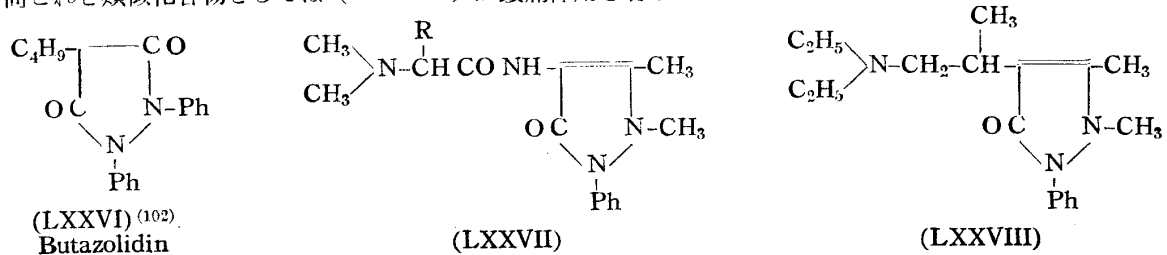
としての使用に不便な点があり、この種誘導体の研究は主にこの欠点を取り除く点に存在している、即ち水溶性を増大するために合成された医薬品としては Novalgin (LXXV) がある<sup>(101)</sup>。この化合物は 50% の水溶性を有し毒性も約 1/2 に軽減したが、残念な事にその鎮痛作用も著しく減少した。

戦後 1, 2-Diphenyl-4-butylpyrazolidin-3, 4-dion (Butazolidin) (LXXVI) が合成され<sup>(102)</sup>、毒性はやや強いがその Na 塩はアミノピリン (LXXIV) と同量混合せば 30% の水溶性を有し且つ鎮痛作用はアミノピリンと同程度である (Irgapyrin)。

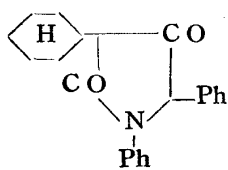
1952年高橋, 千田も 4-Dimethyl amino acylamino antipyrin 類 (LXXVII) を合成したが<sup>(1,3)</sup> R=-H; -CH<sub>3</sub> の場合はその毒性がアミノピリンの約 1/5~1/6 に軽減し一方鎮痛作用はアミノピリンの約 2 倍を示し作用持続時間も長い。その水溶性は遊離塩基のままで 20% 以上を有しアミノピリンと混合すれば更に水溶性を増大する。唯その解熱作用が殆んどなくなつた点は構造的に興味ある事実である。化学構造的に薬理作用に及ぼす変化は次の如くである<sup>(104)</sup>。



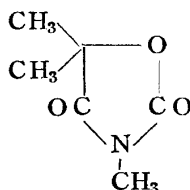
尚これと類似化合物としては (LXXVIII) が鎮痛作用を有すると云われている<sup>(105)</sup>。



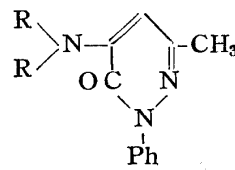
尚ほ次の如き Pyrolidin 核, Oxazolidine 核及び Pyridazine 核の誘導体も鎮痛作用を有するが, その構造がアミノピリン (LXXV) 及び Butazolidin (LXXVI) とよく似ている点非常に興味ある事実である,



(LXXIX) (106)

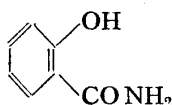


(LXXX) (107)

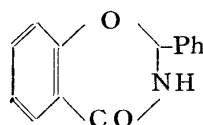


(LXXXI) (108)

次にアスピリンを代表とするサルチル酸の誘導体としては戦後 Salicylamid (LXXXII) が合成され毒性の軽減が行われている<sup>(109)</sup>. 又この誘導体として (LXXXIII) も合成されたが余り著しい作用は示していない<sup>(110)</sup>.



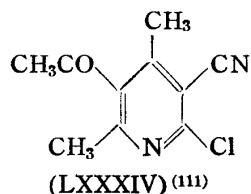
(LXXXII) (109)



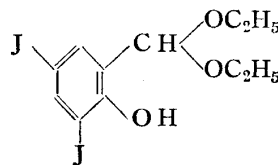
(LXXXIII) (110)

### [F] その他

以上の各種誘導体以外に (LXXXIV) 及び (LXXXV) の如く全く特殊な化合物が鎮痛作用を有すると云われているが, その薬理作用は今の所余り期待出来る程のものではないと考える. 尚 (LXXXV) は中枢の Hyperthermic に有効と云われる.



(LXXXIV) (111)



(LXXXV) (112)

### 引用文献

- (1) Deut. Med. Wochenschr. **1939**, (65), 967. Ber. **74**, 1433 (1941).
- (2) J. Chem. Soc. **1944**, 261, 269.
- (3) J. Chem. Soc. **1950**, 1467.
- (4) No. PB-981 of U.S.A. office of publication board.
- (5) J. Am. Chem. Soc. **69**, 2454 (1947).
- (6) Helv. Chem. Acta. **32**, 2489 (1949).
- (7) J. Chem. Soc. **1948**, 559.
- (8) J. Am. Med. Assoc. **138**, 975 (1948).
- (9) J. Org. Chem. **12**, 885 (1947).
- (10) U.S. 2,517,695. (C.A. 311, **1951**).
- (11) J. Org. Chem. **15**, 339 (1950).
- (12) U.S. 2,546,652. (C.A. 7154, **1951**).
- (13) Brit. 621,062.
- (14) U.S. 2,538,107 (C.A. 6664, **1951**), U.S. 25,381,107 (C.A. 7311, **1951**).
- (15) Ger. 803,235 (C.A. 8561, **1951**).
- (16) J. Am. Chem. Soc. **72**, 1650 (1950).
- (17) J. Am. Chem. Soc. **72**, 5414 (1950).
- (18) U.S. 2,508,499 (C.A. 7871 **1951**).
- (19) 日本薬学会近畿支部例会講演 (昭和 28 年 6 月) **1953**.
- (20) J. Am. Chem. Soc. **65**, 370 (1950).
- (21) J. Am. Chem. Soc. **72**, 5512 (1950).
- (22) U.S. 2,230,774.
- (23) J. Pharm. Exp. Ther. **87**, 63 (1946).
- (24) J. Am. Med. Assoc. **135**, 888 (1947).
- (25) J. Chem. Soc. **1949**, 500.
- (26) J. Chem. Soc. **1950**, 2185.
- (27) J. Am. Chem. Soc. **71**, 53, 57, (1949).
- (28) J. Am. Chem. Soc. **70**, 3846, 3959, (1948).
- (29) J. Am. Chem. Soc. **71**, 2650 (1949), Ann. **561**, 51 (1948).
- (30) J. Am. Chem. Soc. **73**, 2216 (1951).
- (31) U.S. 2,513,173 (C.A. 9988, **1950**).
- (32) U.S. 2,542,466 (C.A. 7141, **1951**).
- (33) U.S. 2,538,130 (C.A. 6660, **1951**).
- (34) Brit. 627,280 (C.A. 3535, **1950**).
- (35) J. Am. Chem. Soc. **71**, 2048 (1950).
- (36) J. Am. Chem. Soc. **71**, 2050, 2059 (1949). **72**, 3795, 3279 (1950).
- (37) 薬学雑誌 **72**, 1592 (1952).
- (38) J. Am. Chem. Soc. **72**, 718 (1950).
- (39) J. Chem. Soc. **1951**, 52.
- (40) Brit. 62,417 (C.A. 3036, **1950**).
- (41) Swiss 265,665.
- (42) Nature **165**, 122 (1950), **167**, 153 (1951).
- (43) 薬学雑誌 **73**, 649

(1953). (44) *Comp. rend. Soc. biol.* **143**, 1123. (45) *J. Chem. Soc.* **1950**, 2158. (46) *J. Org. Chem.* **16**, 94 (1951). (47) *Proc. Roy. Soc.* **132**, 119 (1944). (48) *Press. Méd.* **58**, 1502 (1951) (C.A. 6300, 1950). (49) U.S. 2,503,285 (C.A. 6885, 1950). (50) C. A. 7291, 1950. (51) *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2718 (1950). (52) *Klin Wochschr.* **15**, 1403 (1936). (53) *Helv. Chim. Acta.* **24**, 458 (1941). (54) *Helv. Chim. Acta.* **24**, 26 (1941). (55) *G. Am. Chem. Soc.* **65**, 262 (1943). (56) *J. Am. Chem. Soc.* **67**, 1897 (1945). (57) *J. Am. Chem. Soc.* **66**, 1087 (1944). (58) *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3862 (1948). (59) *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 4012 (1949). (60) *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 3760 (1949). (61) *Comp. rend Soc. biol.* **144**, 1145 (C.A. 5809, 1951). (62) U.S. 2,535,085. (63) U.S. 2,538,794. (64) *J. Org. Chem.* **15**, 1013 (1950). (65) *J. Org. Chem.* **15**, 343 (1950). (86) *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3987, 1650 (1949). (67) *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 262 (1943). (68) *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 1582 (1943). (69) *J. Pharmacol. Exptl. Therp.* **99**, 245 (1950). (70) *J. Am. Chem. Soc.* **66**, 1645 (1944). (71) *J. Pharmacol Exptl. Therap.* **86**, 139 (1946). (72) *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 4012 (1949). (73) *Deut. Med. Wochschr* **75**, 890 (1950). (74) U.S. 2,554,017 (C.A. 8559, 1950). (75) *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **100**, 19 (1950). (76) *Brit.* 625,811 (C.A. 2034, 1950). (77) *Helv. Chim. Acta.* **34**, 374 (1951). (78) *J. Am. Soc.* **68**, 2345 (1945). (79) *Swiss* 243,925, 249,036, ~249,043 (1948). (80) *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 3095 (1948). (81) *J. Org. Chem.* **14**, 783 (1949). (82) C.A. 9514, 1951. (83) *J. Am. Pharm. Assoc.* **39**, 138. (84) *Colliotion Czech. Chem. Communs.* **15**, 671 (1950). (85) U.S. 2,527,574 (C.A. 2022, 1951). (86) U.S. 2,549,863 (C.A. 8034, 1951). (87) *Swiss* 257,635 (C.A. **43**, 7956). (88) *Brit.* 621,062. (89) *Gazy. Chim. Itall.* **80**, 281 (1950), (C.A. 3831, 1951). (90) *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3352 (1949). (91) *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 3004 (1951). (92) *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 3352 (1949). (93) *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 3885 (1951). (94) *Rec. trav. Chim.* **69**, 1118 (1951). (95) *Rec. Trav. Chim.* **69**, 1109 (1951). (96) *Dutch.* 65,819 (C.A. 2024, 1951). (97) *J. Pharm. Soc.* **71**, 11 (1951). (98) *J. Org. Chem.* **14**, 839 (1949). (99) U.S. 2,556,102 (C.A. 10,261, 1951). (100) *Acta. Chem. Scand.* **4**, 578 (1950) (C.A. 2450, 1951). (101) *D.R.P.* 259,577 (1913). (102) *Swiss* 206,236 (C.A. 948, 1950). (103) *薬学雑誌* **72**, 614 (1952). (104) *薬学雑誌* **73**, 437 (1953). (105) *J. Indian Chem. Soc.* **26**, 771 (1949), (C.A. 3212, 1950). (106) *Swiss* 266,236. (107) *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 542 (1948). (108) *J. Chem. Soc.* **1949**, 2546. (109) *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* **89**, 205 (1947). (110) *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 721 (1950). (111) U.S. 2,523,612 (C.A. 2030, 1951). (112) *Bull. Soc. Chim. France*, **1949**, 433 (C.A. 1453, 1950).

嶋野 武, 野村新太郎, 山本正史: アゼムシロの成分研究\*

Takeshi Shimano, Shintaro Nomura and Masashi Yamamoto:

Constituents of *Lobelia vadicans* Thump. (*Campanulaceae*).

北米及びカナダ原産の *Lobelia inflata* L. 中から数種のロベリン系アルカロイドが単離されている<sup>(1)</sup>。又同属の「サワギキョウ」*Lobelia sessilifolia* Lamb. から S-Lobelin が単離されている<sup>(2)</sup>。著者等は同属の「アゼムシロ」*Lobelia vadicans* Thumb. (一年生匍匐草で全株無毛, 葉は線状或いは長楕円形の披針形, 疎細歯牙縁, 又は少々全縁である。池溝, 田野等の水湿地に野生し, 夏秋の候淡紅紫色の小花をつける草本である。) を6月乃至9月に採集して材料とし, 60%アルコール抽出液の毛管分析を行い, ドラーゲンドルフ試薬を噴霧した所β帯に於て紅色を呈した。之によりロベリン系アルカロイドの含有を推測したので本研究を開始した。

含有塩基の抽出方法は Wieland 氏法<sup>(1)</sup>と酸性白土吸着法<sup>(3)</sup>によつた。著者等は先ず前者の方法によつて得た

\* 第5回 日本薬学会発表 昭和28年。

(1) Heinrich Wieland: *B.* **54**, 1784 (1921); *A.* **444**, 55 (1925); *A.* **491** 14, (1932).

(2) 久保田晴光, 中島晴吉, 伊藤亮一: *日本薬物学雑誌* (昭4).

(3) 近藤龍, 市川重春, 藤田知一郎: *衛生研究所彙報* **57**, 89 (昭16); **57**, 101 (昭16).