

Maackia amurensis Ruprecht(다름나무)의 성분 및 藥理作用의 研究 (第Ⅲ報)

Studies on the Chemical Compositions of Maackia amurensis Rup. and its Pharmacological Actions. (Third Reports)

서울大學校 醫科大學 藥理學教室
(指導 吳 鎮 燮 教授)
金 鍾 石

第 1 章 緒 論

第 2 章 化 學 的 研 究

A. Cytisine 誘導體의 合成

B. Cytisine 및 그 誘導體의 ion 解離度 및 平衡恒數의 比較

第 3 章 藥 理 作 用

A. 實驗資料 및 實驗方法

B. 實 驗 成 績

1) 中 毒 作 用

2) 家兔腸管에 對한 作用

3) 「몸이」에 對한 殺蟲作用

第 4 章 總 括 및 考 察

第 5 章 結 論

文 獻

第 1 章 緒 論

A. partheil¹⁾, 2), K. Buchka und A. Magalhaes³⁾ 4) 등은 荳科植物 Cytisus laburnum 에서 Alkaloid Cytisine (C₁₁H₁₄ON₂)을 分離하여 報告했고, Dale. Laidlaw⁵⁾ 및 J. Zachowski⁶⁾ 등은 Cytisine의 藥理作用은 Nicotine의 藥理作用과 同一함을 報告하였다.

著者が 前報⁷⁾에서 報告한 바 Maackia amurensis의 成分 C₁₁H₁₄ON₂는 그 物理的 性質 및 藥理作用이 前記 著者들의 記載와 同一한 點에서 Cytisine 일 것을 想起케 하므로 이 物質의 Methyl, Ethyl, Acetyl, 및 Nitroso-誘導體를 誘導하고 K. Buchka와 Magalhaes에 依하여 報告된 該當誘導體의 融點을 比較하여 Cytisine 임을 同定하였으며, 이들 誘導體의 藥理作用을 相互 比較하여 化學構造와 藥理作用과의 關係를 檢討하여 報告하는 바이다.

第 2 章 化 學 的 研 究

K. Buchka와 A. Magalhaes²⁾ 등이 Cytisine의 Methyl, Ethyl, Acetyl, 및 Nitroso-化合物을 誘導한 方法에 準하여 著者が Maackia amurensis에서 分離한 C₁₁H₁₄ON₂의 該當誘導體를 合成하고 그 融點을 測定하여 著者の C₁₁H₁₄ON₂의 物質은 Cytisine 임을 同定하고 다시 Cytisine 및 이들 誘導體의 ion 解離度を 測定하여 平衡恒數를 比較하였다.

A. Cytisine 誘導體의 合成

1) Methyl cytisine; 原料 1 mol를 Chloroform에 溶

解하고 1 mol의 Methyl iodide를 加하여 40°C에서 2 時間 加溫하면 白色結晶을 析出케 한다. 이 結晶을 濾 集하고 1 N의 NaOH에 溶解하여 Chloroform으로 振盪한 後 Chloroform層을 分取蒸發시키고 Ethyl acetate를 加하여 加溫抽出한 後 濃縮하고 室溫에 放置하면 m. p. 139°C의 針狀結晶을 얻는다.

2) Ethyl cytisine; Methyl cytisine을 얻는 同一한 方法에 依하여 Ethyliodide를 使用하면 m. p. 149°C의 針狀結晶을 얻는다.

3) Acetyl cytisine; 原料 5g에 無水 Sodium acetate 5 g와 無水醋酸 20 ml를 加하여 120°C에서 5時間 加熱한 後 濃縮하고 Chloroform으로 抽出한 다음 Chloroform을 蒸發하고 殘渣物을 Ethyl alcohol로 再結晶하면 m. p. 207°C의 Acetate를 얻게 된다.

4) Nitroso-Cytisine; 原料 1 mol의 水溶液에 1 mol HCl를 加하여 Cytisine Hydrochloride를 製造하고 1 mol의 Cytisine Hydrochloride에 1 mol의 Sodium Nitrite 水溶液을 加하고 NaOH 溶液을 加하여 鹽基性으로 한 後 Chloroform으로 振盪하여 Chloroform層을 分取하고 Ether를 加하면 沈澱物을 얻게 된다. 이 沈澱物을 濾集하고 Chloroform, Alcohol 順으로 洗滌하면 類黃色의 m. p. 176°C의 結晶을 얻게 된다.

本 Alkaloid 및 誘導體의 m. p.를 Cytisine의 該當誘導體의 그것과 比較하면 第 1 表와 같다.

<Table 1> Comparison of the m.p. of the Derivatives of Isolated Alkaloid and that of Equivalent Derivatives of Cytisine

Names	m.p. °C	Names	m.p. °C
Isolated Alkaloid (maackinine)	155	Cytisine	155
Methyl maackinine	139	Methyl cytisine	138
Ethyl maackinine	149	Ethyl cytisine	—
Acetyl maackinine	207	Acetyl cytisine	208
Nitroso maackinine	176	Nitroso cytisine	174

即 본 Alkaloid 와 Cytisine 은 그 融點이 一致하여 이들의 各誘導體들도 各各 該當誘導體 들의 融點과 一致한다. 그러므로 著者는 本 Alkaloid 와 Cytisine 은 同一 物質로 思料 되는 바이다.

B. Cytisine 및 그 誘導體의 ion 解離度 및 平衡 恒數의 比較

Cytisine 및 그 誘導體의 水溶液의 電導度를 測定하여 ion 解離度와 平衡恒數를 計算하여 相互比較하면 다음 第2表와 같다.

<Table 2.>

Substance	Concentration (mol/L)	R (Resistance)	K (Specific Conductance)	Λ (Equiv. Conduc.)	α (Degree of dissociation)	K (α² C) Eq. Const.
Cytisine (Λ=160)	0.003137	5.780	1.74 × 10 ⁻⁵	5.54	0.0346	5 × 10 ⁻⁶
	0.0006274	14.400	6.94 × 10 ⁻⁶	11.6	0.0725	
	0.0001255	21.800	4.59 × 10 ⁻⁵	36.6	0.2287	
	0.0000251	40.800	2.45 × 10 ⁻⁶	97.6	0.547	
Ethyl cytisine (Λ=220)	0.00206	9.700	1.03 × 10 ⁻⁵	5.0	0.0227	3.41 × 10 ⁻⁶
	0.000412	14.000	7.1 × 10 ⁻⁶	17.2	0.078	
	0.000080	19.000	5.26 × 10 ⁻⁶	65.7	0.298	
Methyl cytisine (Λ=220)	0.00188	9.100	1.1 × 10 ⁻⁵	5.839	0.0265	3.28 × 10 ⁻⁶
	0.000376	15.000	6.0 × 10 ⁻⁶	18.0	0.0802	
	0.0000753	20.000	5.0 × 10 ⁻⁶	66.0	0.3	
Acetyl cytisine (Λ=180)	0.004435	29.800	3.55 × 10 ⁻⁶	0.75	0.00417	1 × 10 ⁻⁶
	0.0022175	18.000	5.55 × 10 ⁻⁶	2.5	0.014	
	0.0005544	20.400	4.90 × 10 ⁻⁶	8.8	0.049	
	0.00005544	33.200	3.01 × 10 ⁻⁶	54.3	0.302	
Nitroso-Cytisine (Λ=200)	0.003102	29.000	3.45 × 10 ⁻⁶	1.112	0.0055	0.5 × 10 ⁻⁶
	0.0006203	52.800	1.89 × 10 ⁻⁶	3.046	0.01523	
	0.0003102	35.800	2.79 × 10 ⁻⁶	8.995	0.04497	
	0.00015507	34.700	2.88 × 10 ⁻⁶	18.50	0.0925	

Cytisine 을 各各 使用하였다.

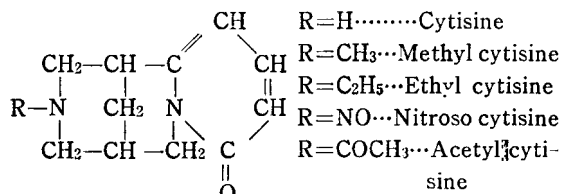
第3章 藥理作用

Cytisine 의 藥理作用은 Nicotine 의 作用에 類似하다.

5) 6) 또 著者等은⁸⁾ Cytisine 은 「몸이」에 對하여 強한 殺蟲作用이 있음을 報告한 바 있다.

著者는 Cytisine 및 이들 誘導體의 作用을 1) Mouse 에 對한 毒性. 2) 家兔腸管에 對한 Nicotine 樣作用 및 3) 「몸이」에 對한 殺蟲作用 等에 依하여 比較 觀察하였다.

Cytisine 및 著者가 使用한 Cytisine 誘導體의 構造는 다음과 같다.



A. 實驗資料 및 實驗方法

1. 實驗資料

著者가 Maackia amurensis Rup.에서 抽出한 Cytisine(Maackinine) 및 本 Cytisine 에서 誘導한 Methyl cytisine, Ethyl cytisine, Acetyl-Cytisine 및 Nitroso-

2. 實驗方法

a) 毒性試驗은 以上 各藥物의 Ringer 溶液을 Mouse 에 皮下注射하여 LD₅₀ 를 算出하였다. 即, 體重 15~25g 의 Mouse 를 各藥物에 對하여 25~50 마리 使用하고 이 들을 다시 5 群으로 各各 나누어 0.0% 의 死亡率을 나타내는 最大量으로 부터 100% 의 死亡率을 나타내는 最少量에 이르는 五階段의 用量을 投與하고 各群의 死亡率을 L.C. Miller 및 M.L. Tainter⁹⁾ 의 方法에 依하여 Semi-log paper 를 使用하여 LD₅₀ 및 標準誤差를 算出하였다.

b) 腸管에 對한 作用은 家兔腸管의 運動을 Magnus 法에 依하여 媒紙에 描寫하였다.

c) 「몸이」에 對한 殺蟲作用은 金 및 白의¹⁰⁾ 方法에 準하여 供試昆蟲을 人體에 採取하여 直時 使用하였고 試藥은 Talc 로 稀釋하여 粉末劑로 하였다. 效果判定은 直徑 4cm 의 濾紙에 1cm² 當試藥 1mg 를 均等하게 散布하고 內徑 4cm 의 Beaker 로 덮고 昆蟲을 投入한 後 30 ± 1°C, 比較濕度 65% 로 調節된 孵卵器에 保存하여 5 時間동안 每時間의 殺蟲率을 計算하였다. 本實驗에 使用된 昆蟲數는 各種 稀釋粉末에 67 마리였다. 그리고 本 試藥들의 殺蟲力은 10.0% DDT 및 美製殺蟲劑 Pyre-

thrins and Synthetics 와 比較하였으며 對照群은 Talc 粉末을 使用하였다.

B. 實驗成績

1) 中毒作用

Cytisine 및 Cytisine 의 Methyl, Ethyl, Nitroso 및 Acetyl 誘導體를 Mouse 에 皮下注射하면 量의 및 時間의 差異는 있으나 이들은 中樞神經을 興奮시키고 間代性痙攣을 이끈다. 이 痙攣이 漸次 甚하여지며 後에는 強直性이 되고 呼吸麻痺로 死亡한다. 이들 藥物의 LD₅₀는 다음 第3表와 같다.

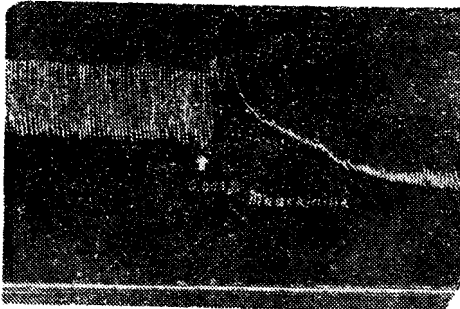
<Table 3> Cytisine 및 그의 誘導體의 LD₅₀ (體重 每 kg 當의 LD₅₀ 를 mg 로 表示함.)

Drugs	LD 50 mg/perkg	LD 50 se
Cytisine	12	± 1.29
Methyl cytisine	14	± 3.16
Ethyl cytisine	9.8	± 1.24
Nitroso-Cytisine	350	± 5.16
Acetyl cytisine	450	± 6.19

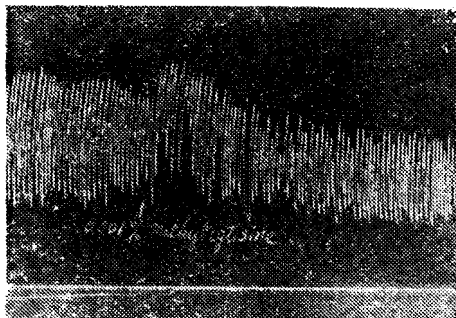
即 Mouse 體重 每 kg 에 對한 LD₅₀는

Cytisine 12 mg 이다.
 Ethylcytisine 9.8 mg Methylcytisine 14 mg
 Nitrosocytisine 350 mg Acetylcytisine 450 mg

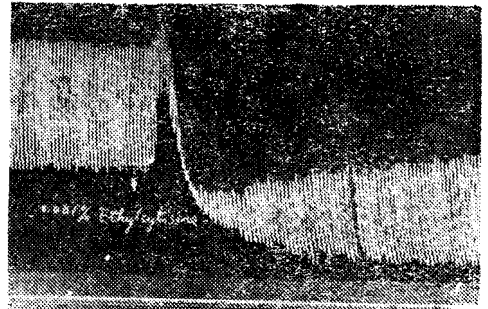
2) 家兔腸管에 對한 作用



0.001% Cytisine 의 家兔腸管運動에 對한 作用. Time. 6 秒
 [第1圖]

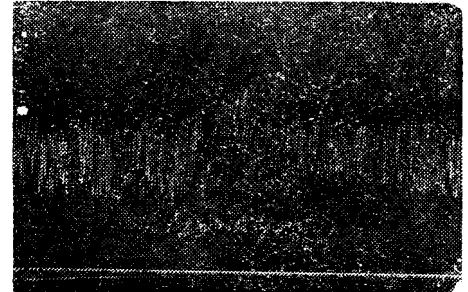


0.001% Methyl cytisine 의 家兔腸管運動에 對한 作用. Time. 6 秒
 [第2圖]



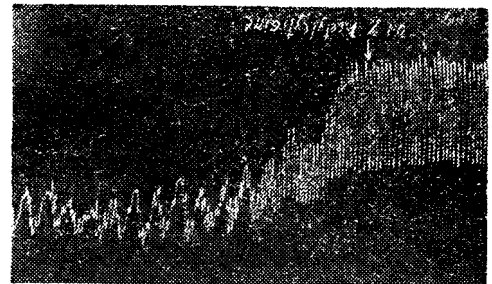
0.001% Ethyl cytisine 의 家兔腸管運動에 對한 作用. Time. 6 秒
 [第3圖]

Cytisine, Methyl cytisine 및 Ethyl cytisine 은 0.0001~0.0002% 에서는 輕微한 緊張度의 上昇을 보이나 곧 原狀으로 復歸하고 0.001% 에서는 顯著히 緊張度가 上昇하나 約 1分後에는 漸次 降下하며 振幅은 緊張度의 上昇時에는 減少되나 漸次 回復한다. 作用強度는 三者 間에 顯著한 差異를 發見할 수 없다. (第1, 2, 3圖 參照)



0.1% Nitroso-Cytisine 의 家兔腸管運動에 對한 作用. Time. 6 秒.
 [第4圖]

Nitroso-Cytisine 은 0.01% 에서는 反應을 볼 수 없고 0.05~0.1% 에서 처음 緊張度가 上昇하고 約 3分後에 原狀復歸한다. (第4圖 參照)



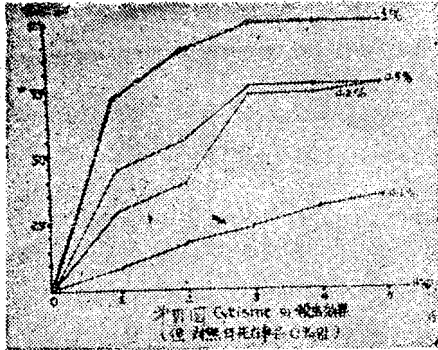
0.1% Acetylcytine 의 家兔腸管運動에 對한 作用. Time. 6 秒.
 [第5圖]

Acetyl cytisine 은 0.01% 에서는 顯著한 反應이 없고 0.05~0.1% 에서 腸管의 緊張度가 上昇한다. 이 作用은 Muscarine 의 作用에 類似하여 (第5圖 參照) 0.0005% Atropine 을 加할 때는 그 緊張度는 降下한다.

3) 「몸이」에 對한 殺蟲作用

a. Cytisine 의 殺蟲作用은 第6圖와 같이 1.0% 粉末

에서 1時間에 70.6%, 2時間에 94.1%, 3時間에 100%의 死亡率을 보이고, 0.5% 粉末에서 1時間에 44.1%, 3時間에 76.4%, 5時間에 76.4%, 0.2% 粉末에서 1時間에 29.4%, 3時間에 73.5%, 5時間에 76.4%, 0.1% 粉末에서 1時間에 8.8%, 3時間에 23.5%, 5時間에 35.3

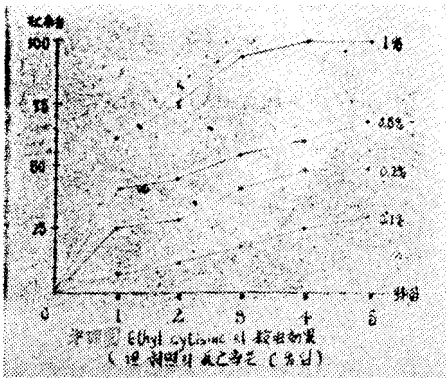


Cytisine의 殺虫効果(但 對照의 死亡率은 0%임.)

【第6圖】

%의 死亡率을 各各 나타낸다. (第6圖 參照)

b. Ethylcytisine 은 第7圖과 같이 1.0% [粉末에서 1時間에 61.7%, 2時間에 77.3%, 3時間에 95.1%, 4時間에 100%의 死亡率을 보이고, 0.5% 粉末에서 1時間에 44.1%, 3時間에 55.8%, 5時間에 67.6%, 0.2% 粉末에서 1時間에 24.5%, 3時間에 41.1%, 5時間에 58.5%, 0.1% 粉末에서 1時間에 8.8%, 3時間에 17.6% 5時間에 29.4%의 死亡率을 各各 보이고 있다. (第7圖 參照)

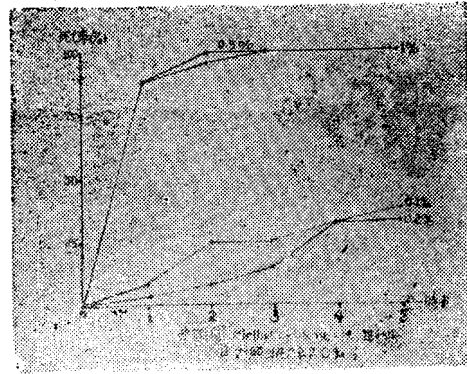


Ethylcytisine의 殺虫効果(但 對照의 死亡率은 0%임.)

【第7圖】

c) Methyl cytisine 은 第8圖과 같이 1.0% 粉末에서 1時間에 88%, 2時間에 96%, 3時間에 100%의 殺虫率을 보이고, 0.5% 粉末에서 1時間에 88%, 2時間에 100%이며, 0.2% 粉末에서 1時間에 8.8%, 3時間에 24.5%, 5時間에 32.3%, 0.1% 粉末에서 1時間에 2.8%, 3時間에 14.7%, 5時間에 37%의 殺虫率을 各各 보이고 있다. (第8圖 參照)

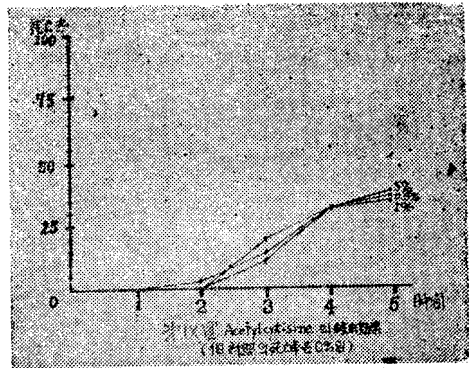
d) Acetyl cytisine 은 第9圖과 같이 5.0% 粉末에서



Methylcytisine의 殺虫効果(但 對照의 死亡率은 0%임.)

【第8圖】

1時間에 0.0%, 3時間에 19.0%, 5時間에 38.0%의 殺虫率을 보이며, 1.0% 粉末에서 1時間에 0.0%, 3時間에 14.7%, 5時間에 35.3%, 0.5% 粉末에서 1時間에

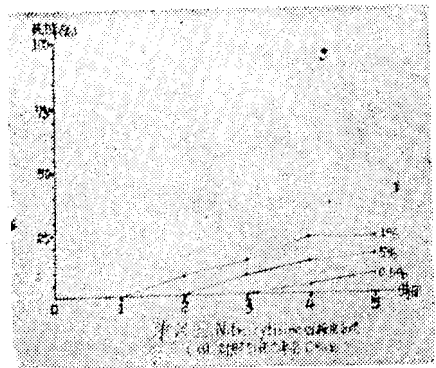


Acetylcytisine의 殺虫効果(但 對照의 死亡率은 0%임.)

【第9圖】

0.0%, 3時間에 11.7%, 5時間에 [37.0%]의 [殺虫率을 보이고 있다. (第9圖 參照)

e) Nitroso-cytisine 은 第10圖과 같이 5.0% 粉末에



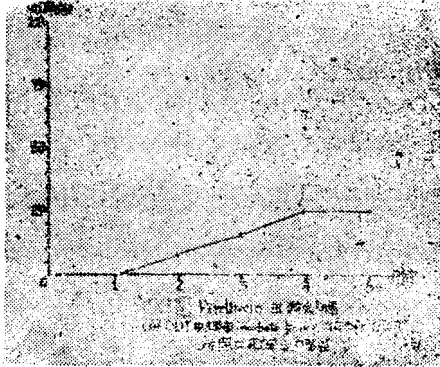
Nitroso-Cytisine의 殺虫効果(但 對照의 死亡率은 0%임.)

【第10圖】

서 1時間에 0.0%, 3時間에 8.8%, 5時間에 17.5%의

殺虫率을 보이고, 1.0% 粉末에서 1時間에 0.0%, 3時間에 14.7%, 5時間에 24.5%, 0.5% 粉末에서 1時間에 0.0%, 3時間에 亦是 0.0%, 5時間에 8.8%의 殺虫率을 보이고 있다. (第 10圖 參照)

f) Pyrethrins and Synthetics 는 1時間에 0.0%, 3



Pyrethrin의 殺虫效果(但 DDT中 5時間 incubate 한 lice의 死亡率은 0%. 對照의 死亡率은 0%임.)

〔第 11圖〕

時間에 16.6%, 5時間에 24.9%의 殺虫率을 보이고 있다. (第 11圖 參照)

g) 10.0%의 D.D.T.는 5時間까지의 殺虫率은 0.0%이었으며,

h) Control group에서도 5時間까지의 殺虫率은 0.0%이었다.

第 4 章 總括 및 考察

著者は 本實驗에서 著者가 Maackia amurensis Rup.에서 抽出한 結晶性物質의 Methyl, Ethyl, Nitroso- 및 Acetyl, 誘導體를 各各 誘導하고 그들의 m.p.를 測定한 바 Cytisine의 그들에 該當誘導體들의 m.p.와 各各 一致하였다. 이로서 著者가 Maackia amurensis Rup.에서 抽出한 結晶性物質은 Cytisine임을 同定하였다.

다음 Cytisine 및 그 誘導體의 ion 解離度는 Cytisine, Ethyl cytisine, Methyl cytisine, Acetyl-Cytisine. 및 Nitroso-Cytisine의 順序로 弱하여지나 前三者 間에는 顯著한 差異가 없으나 後二者는 顯著히 低下된다. 그리고 이들 化合物의 ion 狀態는 全部가 1-1 個型의 平衡 恆數를 보인다. 이로서 Cytisine 및 이들 誘導體는 水溶液에서 Ammonium의 型으로 存在함을 알 수 있다.

이들 化合物의 毒性은 Mouse에 對하여는 Ethyl cytisine이 LD₅₀ 9.8 mg로서 가장 强하고 Cytisine은 LD₅₀ 12 mg로서 次位에 屬하며 Methyl cytisine은 LD₅₀ 14 mg로서 3位이고 第4位가 Nitroso-Cytisine LD₅₀ 350 mg이며, 第5位가 Acetyl cytisine LD₅₀ 450 mg이다. 그러나 Nitroso-Cytisine 및 Acetyl cytisine의 毒性은 Cytisine에 比하면 約 1/30 및 1/40에 各各 該當되어

그 毒性이 顯著히 低下된다.

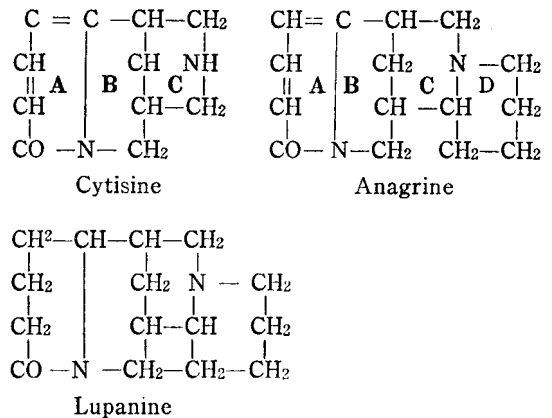
C. C. scott and k. k. Chen¹⁰⁾는 Methyle cytisine을 Mouse의 Tail vein으로 注射하면 LD₅₀는 體重 per kg 21.8 mg라고 하고 kalaschnicnikow and kusnetzow가 皮下注射에 依한 LD₅₀ per kg 62.5 mg이라고 한 文獻을 紹介하고 이들의 LD₅₀의 差異는 投藥方法의 差異에서 오는 것이라고 報告했다. 著者는 Cytisine 및 Methyle cytisine을 Mouse 皮下에 注射하여 LD₅₀ 12 mg 및 14 mg의 成績을 各各 얻었다. 本成績은 先人들의 그것과는 差異가 많음을 發見하였으나 그 理由는 動物個體의 差異에 起因한다고 生覺되거나 明確하지 않다.

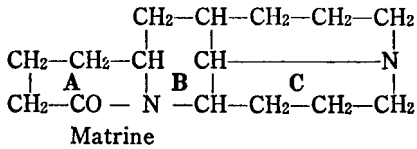
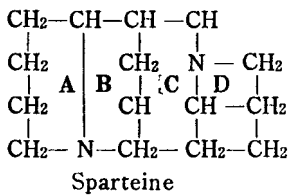
腸管에 對한 作用은 Ethyl cytisine, Methyl cytisine 및 Cytisine이 同程度로서 0.001%에서 作用이 나타나고 Nitroso-Cytisine은 0.05~0.1%에서 作用이 나타나므로 cytisine의 約 1/50~1/100의 作用에 該當된다. Acetyl cytisine은 Nicotine樣 作用과 同時에 Muscarine에 類似한 反應을 보이며 그 作用은 Cytisine의 約 50倍의 濃度에서 나타난다.

「몸이」에 對한 殺虫作用은 cytisine, Methyl cytisine 및 Ethylcytisine은 거의 同程度로서 1.0% 粉末에서는 3時間에 100%의 殺虫率을 보이며 0.5%에서 5時間에 100~68%의 殺虫率을 보이나 Acetyl cytisine은 5%에서 5時間에 37.0%를, Nitroso-Cytisine은 5.0%에서 5時間에 17.5%의 殺虫率을 나타냈을 뿐이다. 卽 Nitroso cytisine 및 Acetyl cytisine의 殺虫力은 cytisine의 約 1/50~1/100에 該當한다.

以上 實驗에 依하여 著者는 cytisine 및 cytisine의 誘導體의 사이에 顯著한 藥理作用 및 ion 解離度의 差異가 있음을 發見하고 藥理作用의 強度는 ion 解離度의 差異에 大體로 平行함을 發見하였다. 그러므로 著者는 이들 化合物의 Nicotine樣 作用에 必要한 化學構造에 關하여 考察하고자 하는 바이다.

Cytisine은 Lupanine 系統에 屬하는 Alkaloid이다. Lupanine系 化合物에서 Cytisine과 化學構造가 類似한 物質은 다음과 같다. (11)





Cytisine 이 Lupanine 系中の 다른 物質들과의 構造上 重要한 相違點은 Cytisine 의 C 環 即, Pyridine 環의 窒素에는 水素 1 個가 結合되어 있음에 比하여 다른 物質들은 炭素와 結合하여 環狀을 形成하고 있다. 이러한 環狀의 化合物들은 Nicotine 樣의 作用이 없다. 또 著者가 C 環의 窒素의 水素를 CH₃, C₂H₅, CH₃CO₂, NO 等으로 各各 置換한 바 CH₃ 및 C₂H₅는 Cytisine 의 藥理作用에 顯著한 影響이 없으나 CH₃CO₂ 및 NO 基는 Cytisine 의 作用을 顯著히 低下시킨다. 그러므로 Cytisine 의 藥理作用에 있어서 그 構造의 C 環의 窒素에는 直鎖의 化合物이 있을 것이 必要하며 H 或은 CH₃ C₂H₅ 等 Alkyl Radical 이 必要할 것으로 思料된다. 다음 Cytisine 과 Nicotine 의 構造上의 類似點에 對하여 考察하면 Nicotine 은 Pyridine 과 Pyrrolidine 이 結合한 物質이며 Cytisine 은 Pyridine(A 環)과 Pyridine(C 環) 이 結合한 物質이라고 볼 수 있다. 그러므로 Nicotine 의 Pyridine 은 Cytisine 의 Pyridine(A 環)에 該當하고 Nicotine 의 Pyrrolidine 이 Cytisine 의 Pyridine(C 環)에 該當되는 部分이라고 볼 수 있다.

R.B. Barlow¹²⁾는 Nicotine 이 그 作用에 必要한 重要한 部分은 Pyrrolidine 의 窒素가 N⁺ Quaternary ammonium 의 形態로 될 것을 示唆하고 Taylor(1951)¹³⁾가 Nicotine 이 體液의 PH. 에서는 Ammonium 의 形態 即 Univalent 의 Nicotinium ion 으로 解離되어 存在하고 있다는 報告를 引用하였고 다시 그는 Nicotine 의 Pyrrolidine 의 窒素를 Quaternary 로 만든 바 Nicotine 과 同程度의 作用이 있으나 Nicotine 의 Pyridine 의 窒素를 Quaternary 로 하면 作用이 大端히 減少된다고 報告하였다.

그러므로 著者는 Cytisine 構造에서 그 藥理作用에 重要한 條件은 Pyridine(C 環)의 窒素가 體液에서 Quaternary ammonium 의 Univalent ion 의 形態로 存在할 것이라고 思料되는 바이다.

第 5 章 結 論

Maackia amurensis Rup. 의 水浸「엑기스」에서 分離한 m.p. 155°C 인 Alkaloid(Maackinine)의 Methyl.

Ethyl. Nitroso- 및 Acetyl 誘導體를 誘導하고 各誘導體의 m.p. 및 電離度를 測定하고 藥理作用을 比較觀察한 바 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) 本 Alkaloid 의 Methyl, Ethyl, Nitroso- 및 Acetyl 誘導體의 m.p.는 Cytisine 의 이에 該當誘導體들의 m.p.와 同一함으로 本 Alkaloid 는 Cytisine 임을 同定하였다.

2) Cytisine 및 이들 誘導體의 ion 解離度는 Cytisine, Ethyl Cytisine, Methyl Cytisine Acetyl Cytisine 및 Nitroso-Cytisine 의 順位로 弱하여지며 前三者間에는 顯著한 差異가 없으나 後二者는 顯著히 低下되며 ion 狀態는 平衡恒數로서 보아 1-1 個의 型으로서 即, 이들 化合物은 水溶液에서 Ammonium 의 型으로서 存在한다.

3) Mouse 에 對한 毒性은 Ethyl cytosine 이 가장 強하고 다음 Cytisine, Methyl-cytosine, Nitroso-Cytosine 및 Acetyl cytosine 의 順位로 弱하여지나 前三者間에는 相互 大差없으나 後二者는 顯著히 低下된다.

4) 家兔腸管에 對한 Nicotine 樣 作用은 Cytisine, Ethyl cytosine 및 Methyl Cytosine 은 大差가 없고 Nitroso-Cytosine 및 Acetyl cytosine 은 顯著히 弱하다. Acetyl Cytosine 은 Muscarine 에 類似한 作用을 보인다.

5) 「곰이」에 對한 殺虫作用도 Cytisine, Methyl cytosine 및 Ethylcytosine 은 同程度이나 Nitroso-cytosine 및 Acetyl cytosine 은 顯著히 弱하다.

6) 以上の 結果에 依하여 著者는 Cytisine 의 Nicotine 樣 作用에는 Cytisine 의 Pyridine(C 環)의 窒素가 Quaternary ammonium ion 의 形態로 解離되어 作用하는 것으로 生覺되며, 그 誘導體의 作用強度는 解離도와 大體로 平行하는 것 같다.

擧筆함에 있어서 指導해 주신 吳鎭變 教授와 本實驗에 後援해 주신 서울大學校 生藥研究所 禹麟根先生을 비롯 諸位와 同大學校 文理大 化學科 金泰鳳先生, 醫科大學 李基寧先生, 慶北大學校 文理大 化學科 黃正儀先生 및 독일 Alfred Bernhardt Mikroanalytisches Laboratorium 의 諸位에게 深謝하는 바입니다.

Studies on the Chemical Composition of Maackia amurensis Rup. and its Pharmacological Actions. (Third Report)

Chong-Suk Kim, M.D.

Department of Pharmacology, College of Medicine, Seoul National University.

It has been reported in the previous report that author obtained a Crystalline Alkaloid with a

melting point of 155°C from the Water Extract of *Maackia amurensis* and its pharmacologic effect was similar to that of nicotine.

Several derivatives such as Methyl, Ethyl, Nitroso-and, Acetyl derivatives, were prepared from this alkaloid. The melting point, the degree of dissociation and pharmacologic activities of these derivatives were studied comparatively and the following results were obtained:

1) The melting point of each derivatives of this alkaloid represented the same m.p. of the equivalent derivatives of Cytisine. Therefore, isolated alkaloid was identified as Cytisine.

2) The degree of dissociation of these alkaloids decreased in the order of Cytisine, Ethyl, Methyl, Acetyl and Nitroso-Cytisine, and no marked differences in the degree of dissociation were observed among the former three. Whereas, the degree of dissociation of the latter two were low comparing to those of the former three. From the calculation of dissociation constants of them, it seems to imply that the free group of these alkaloids exist in the form of univalent ammonium ion in the aqueous solution.

3) As for the toxicity to the mice, Ethyl-cytisine was the most potent one, next to this being Cytisine and Methyl-cytisine. Nitroso-and Acetyl-cytisine were the weakest, namely, the toxicity of Acetyl-cytisine was Ca. 1/37 and of Nitroso cytisine was Ca. 1/27 as low as that of Cytisine.

4) As to the Nicotine-like activity to the intestine of the rabbit, Cytisine, Ethyl and Methyl-cytisine were found to have effects to the same extent and Acetyl-and Nitroso cytisine were 1/50~1/100 as active as Cytisine, but Acetyl-cytisine showed a feeble Muscarine-like activity in addition.

5) As to the insecticidal activity to the body louse, Cytisine, Ethyl and Methyl-cytisine were found to exert a similar effect. Whereas, Acetyl

and Nitroso-cytisine were 1/50 to 1/100 as effective as Cytisine.

From all the results listed above, the author is able to conclude that the presence of nitrogen atom in such a manner as quaternary ammonium ion in the Pyridine ring of Cytisine is important for the pharmacological activity and Potency of the activity of these derivatives are parallel to the degree of dissociation of each derivatives.

文 獻

- 1) A. Partheil: Ueber das Cytisin. Berichte der Deutschen Chem, Gesellsch. 33, 3021, 1890.
- 2) A. Partheil: Ueber das Cytisin. Berichte der Deutschen Chem, Gesellsch. 24, 634. 1891.
- 3) K. Buchka und A. Magalhaes: Ueber das Cytisin Berichte der Deutschen Chem, Gesellsch. 24, 253. 1891.
- 4) K. Buchka und A. Magalhaes: Ueber das Cytisin Berichte der Deutschen Chem, Gesellsch. 24, 674. 1891.
- 5) H.H. Dale and P.P. Laidlaw: The physiological action of Laburnum (*Cytisus laburnum*) J. Pharma. Exp. Ther., 3. 205. 1912.
- 6) J. Zachowski: Zur pharmakologie des Cytisins Archiv für Exp. patho. und. pharm., 189. 327. 1938.
- 7) 金鍾石: 印刷中
- 8) 金鍾石, 白永漢: 印刷中
- 9) L.C. Miller and M.L. Tainter: Estimation of LD₅₀ and its Error by means of Logarithmic probit graph paper. pro. Soc. Exp. Biol. N.Y. 57:261. 1946.
- 10) C.C. Scott and K.K. Chen: The pharmacological action of. N-Methylcytisine J. pharm. Exp. Ther., 79. 334. 1943.
- 11) Henry: The plant alkaloids 4th Ed 141 The. Blakiston Co. philladelphia, 1949.
- 12) R.B. Barlow: Chemical pharmacology 1st Ed 127. London Methuen Co. 1955.
- 13) Dermot, B. Taylor: Some basic aspects of the pharmacology of synthetic curariform drugs. pharmacol. Rev., 3. 412. 1951.