262. 岡崎寛藏, 北村允夫, 浜田曠子: バルビタール類の呈色反応 (第1報)
アルデヒド類との縮合並びに金属錯塩生成による呈色

Kanzo Okazaki, Nobuo Kitamura and Hiroko Hamada: Color Reactions for Barbiturates. I. Color Reaction for Barbiturates by the Condensation with Aldehyde, and by the Formation of Metal Complex Salts.

(Department of Pharmacy, Niigata University School of Medicine*)

最近バルビタール系催眠剤が多数市販せられ広く賞用されて居るので、我々はその鑑別の為各種呈色反応を実施して見た。文献記載の呈色反応としては多数あるも、大別するとアルデヒドとの縮合によるもの、コバルト醋塩生成を利用するもの、亜ゼレン酸・過酸化水素等の酸化に由るもの、その他となる。これ等の諸反応は何れも二・三の同族間の比較に用いられ、多数の同系列のものに対する研究は行われて居らぬ。そこで我々は市販の殊に当大学病院にて汎用される Veronal (I), Luminal (II), Prominal (III), Dial (IV), Amytal (V), Cyclopan (VI), Adorm (VII) 等に就いて、まずアルデヒド反応並びに金属醋塩生成に由る呈色反応を試みた。その結果を取りまとめ第1報として報告する。

1. アルデヒドの縮合に由る呈色 バルビタール類とアルデヒドとの呈色としては Ekkert¹⁾ の報告がある。これによると、Veronal は salicylaldehyde と濃硫酸に依り深赤色となり、ホルマリンでは Luminal が蓄薇色となり、加熱により赤酒色に変ずるも、Veronal, Proponal は黄色に止るといふ。我々はこの2種のアルデヒドの外に benzaldehyde, dimethylaminobenzaldehyde 等も用いた。

更に縮合剤としても濃硫酸の外に 50%硫酸, 濃塩酸, 30% 苛性ソーダ等も使用して見た。これは Cyclopan, Adorm, Dial 等は濃硫酸のみにても着色するからである。

夫々の呈色を Table I~IVに示す。

Table I 濃硫酸を縮合剤とした時の呈色

	Formalin	Benzaldehyde	Salicylaldehyde	Dimethylamino-benzaldehyde
Veronal	—	橙 → 橙赤	橙赤 → 暗赤	微紅 → 橙赤
Luminal	黄 → 桃赤 → 深赤	橙 → 黒褐	暗赤 → 暗赤	橙赤 → 汚黒褐
Prominal	黄 → 赤 → 深赤	暗橙 → 暗褐	暗橙赤 → 暗赤	微橙 → 橙
Dial	黄: 螢光	橙赤 → 暗橙赤	鮮紅 → 深赤	赤褐 → 暗赤褐
Amytal	黄: 螢光	黄橙 → 暗橙赤	橙赤 → 深赤	微黄 → 紅橙: 螢光
Cyclopan	黄褐 → 暗赤	暗赤 → 暗褐	暗赤 → 深赤	暗褐 → 深紅紫
Adorm	// → //	橙赤 → 橙赤	暗赤褐 → 暗赤	暗赤褐 → 黒褐

註 →印の右は水浴加温した場合の呈色

Table II 濃塩酸を縮合剤とした時の呈色

	Formalin	Benzaldehyde	Salicylaldehyde	Dimethylamino-benzaldehyde
Veronal	—	— → 微紅	淡黄 → 紫	— → 黄
Luminal	—	— → 帶黄褐	— → 帶黄褐	淡黄 → 褐

* Asahi-machi, Niigata.

1) Ekkert: Pharm. Zentralhalle **67**, 482 (1926).

Prominal	—	紅→帶黃褐	汚紫→紫	微黃→黃
Dial	—	微紅→帶紅橙	— →紫	微黃→帶黃綠
Amytal	—	— →微黃褐	黃 →紫紅	— →微黃
Cyclopan	—	淡橙→橙	淡紅橙→紫紅	微黃→黃
Adorm	—	橙 →帶紅橙	黃褐→帶赤紫	— →淡黃

Table III 50% 硫酸を縮合剤とした場合

	Formalin	Benzaldehyde	Salicylaldehyde	Dimethylamino-benzaldehyde
Veronal		微橙→橙	黃 →紫	— →黃
Luminal		淡黃→黃褐	黃 →赤褐	— →褐
Prominal		— →微橙	汚紫→紫	— →淡黃
Dial		微黃→橙	微黃橙→暗紫	— →帶橙赤
Amytal		微黃→橙	黃 →紫	— →微橙
Cyclopan		淡橙→橙	淡黃→帶紅紫	— →黃
Adorm		— →淡橙	微黃綠→紫	— →淡黃橙

Table IV 30% 苛性ソーダを縮合剤とした場合

	Formalin	Benzaldehyde	Salicylaldehyde	Dimethylamino-benzaldehyde
Veronal		淡黃	黃	淡黃
Luminal		—	黃	—
Prominal		— やや混濁	黃	— やや混濁
Dial		淡黃	黃	淡黃
Amytal		淡黃	黃	淡黃
Cyclopan		— やや混濁	黃	— やや混濁
Adorm		—	黃	—

註 Salicylaldehyde と 30% NaOH のみにても黄色を呈す。

濃硫酸のみにての着色は Table V の如くである。

Table V

Veronal	Luminal	Prominal	Dial	Amytal	Cyclopan	Adorm
—	—	—	黃→赤	—	黃→橙→赤→赤褐	〃

以上の諸呈色を見るに大体類似の場合多く、これのみでは全部の鑑別は困難で、補助的手段としては利用し得る。

次に反應機構であるが、一般にアルデヒドは活性メチレン基或はアミノ基との縮合反應であり、この場合活性メチレンは既に他の原子團によりふさがれて居り、アミノの代りに活性のイミノ基がある。これとの縮合とも考えられるが、バルビタール類は一般に分解し易く、容易に開環して $\text{R}_1\text{R}_2\text{C} > \text{CHCONHCONH}_2$ となる。(局方並びに準局の該当項目参照)。そこで分解物のアミノ基との縮合との疑が起る。この点を確める為に分解物と類似の構造を持つ尿素 (VIII), ズルチン (IX), カルモチン (X), シンナピリン (XI) 等のアルデヒドとの呈色反應を試みたところ、略々同様に呈色する (Table VI~VII)。

(VIII)

(IX)

(X)

(XI)

そこで準局の条文に従い、Cyclopan を炭酸ソーダ液に加熱して溶し、放置して析出する結晶をとり、同様の

試験を行つて、やはり Cyclopan と同一の色調を示した。それ故に分解物の反應であると医薬品検査法の綜合研究関係班の中間報告会の席上発表したか、その後ここに得られた結果はなんと分解物でなく、もとのものが再結晶の型で析出したものであつたので一應訂正する。

Table VI 濃硫酸を縮合剤

	Benzaldehyde	Salicylaldehyde	Dimethylaminobenzaldehyde
Urea	鮮黄→帶赤色	微黄緑→暗赤→暗赤	帶黄赤→帶橙赤
Dulcin	帶綠暗赤→帶綠暗赤	帶綠暗赤→帶綠暗赤	帶橙赤→帶橙暑赤
Calmotin	帶綠黄→帶紫赤色	鮮黄→帶綠暗赤→黒赤	鮮黄→橙黄
Cinnapyrin	鮮紅→暗赤	鮮紅→黒赤	血赤→黒褐

Table VII 濃塩酸を縮合剤

	Benzaldehyde	Salicylaldehyde	Dimethylaminobenzaldehyde
Urea	— → —	黄 → 黄褐	橙黄→橙黄
Dulcin	赤褐→ //	赤褐→ //	黄 → 橙黄
Calmotin	— → 微赤褐	黄 → 紅紫	黄緑→やや濃くなる
Cinnapyrin	黄 → 黄	黄 → 赤褐	黄 → 黄

そこで我々はこの点を確める為に、溶性 Luminal を水に溶解せしめ、数時間加熱し、冷後析出する結晶をとり再結晶し、mp 148~149° のものを得、分解物 XII たる事を確め、このものにて同様の試験を行つたところ Table VIII のごとく明かに Luminal とは異なる結果を得た。

Table VIII Luminal 分解物とアルデヒドとの呈色

	Formalin	Benzaldehyde	Salicylaldehyde	Dimethylamino-benzaldehyde
濃硫酸	微黄→ //	黄→褐—汚緑	橙赤→黒赤	微黄→ 橙
50%硫酸	— → —	— → 淡橙	黄 → 紫	淡黄→ //
濃塩酸	— → —	— → —	黄 → 紫	— → 淡黄

一方 Luminal を濃硫酸に溶し、暫時加熱後氷水中にあけて析出する結晶の融点を測定し、未変化な事を確めたので、やはりイミノの水素と縮合するものと考えられる。

2. 金属塩との錯塩生成に由る呈色

コバルト錯塩生成に関する報告は既に多数出ている。即ち Parri²⁾ はコバルト塩とアルカリで特徴ある青色を呈すといい、Zwicker³⁾ も試料を純メタノールに溶し、粒状塩化コバルトを微紅色になる迄加え、これに酸化バリウムの純メタノール溶液を滴下するとインデゴ—色となると報告している。更に Koppanyi 等⁴⁾ は1%酢酸コバルト・メタノール溶液と1%水酸化バリウム・アルコール溶液にて青色、Pesez⁵⁾ も試料をメタノールに溶し、これにコバルト・カルシウム試液 (硝酸コバルト 1g, 塩化カルシウム 1g, 水 10 cc) を加え、20% 苛性ソーダ 2 滴を加え振盪すればインデゴ—青になるといつて居る。

我々はコバルトのみならず銅、ニッケル、マンガン、亜鉛、鉄、マグネシウム、アルミニウム等の金属塩にて同様行つたが、コバルト、銅を除く他のものは全く呈色せず、單にマンガン、鉄塩は夫々その酸化物を沈澱させた。即ちバルビタール類も今迄のコバルトに由る呈色の外に、硫酸銅、アルカリに由るビューレット反應陽性である。猶 Pesez 法でコバルト錯塩をつくると Prominal, Cyclopan の両者は不安定で直ちに青色より緑黄色に

2) Parri: Bull. chim. farm. **63**, 401 (1924).

3) Zwicker: Pharm. Weekblad. **68**, 975 (1931).

4) Koppanyi, Murphy, Krop: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **30**, 542 (1933).

5) Pesez: J. pharm. chim. **28**, 69 (1938).

変化する。この両者は共に環内の N-CH₃ 化合物であり、こうしたメチル基の有無により錯塩の出来ない場合は他にも例がある。即ち 8-hydroxyquinoline (XIII) は Al と錯塩をつくるも、そのメチル誘導体である 8-hydroxyquinardine (XIV) は然らず。⁶⁾ 更に又 α, α' -dipyridil (XV) は Fe と呈色するも、メチル誘導体である XVI は然らず⁷⁾。然も (XVII) は Cu とは錯塩生ずるも Fe とは出来ない⁸⁾ ので、XVI も又 Cu とは生成すると推定されている。我々の場合は Co と Cu であるが、これとまったく同様に考えられる。即ち Cu の方が空間要求が小さい為なのであろう。

錯塩生成に由る呈色は Table XI に示す。

Table XI

	Veronal	Luminal	Prominal	Dial	Amytal	Cyclopan	Adorm
銅 塩	青紫	〃	〃	〃	〃	〃	〃
コバルト塩	藍青	藍青	綠黄	藍青	藍青	綠黄	藍青

終りに本研究の一部は文部省科学試験研究費の補助に依つたものなる事を附記し謝意を表する。

実 験 の 部

1. アルデヒドとの縮合 i) ホルマリンとの縮合 検体約 20 mg にホルマリン 1~0.5 cc を加え、更に 4 cc の縮合剤を追加し、冷時並びに温時の呈色を観察する。

ii) 他のアルデヒドとの縮合 検体約 3~5 mg に同量のアルデヒドを加へ、2~3 滴の縮合剤を加え、5 分後冷時の呈色を見、水浴加温し温時の呈色を観察した。

2. 錯塩生成に由る呈色 i) コバルト塩は Pesetz 法に従つた。ii) 他の金属塩の場合はビュレット反応と同様に検体約 10 mg を 15%苛性ソーダ 1 cc に溶し 2%金属塩溶液 2~3 滴を加えた。

新潟大学新潟医科大学薬学教室

Summary

Coloration of hypnotics of the barbituric acid series, such as Veronal, Luminal, Prominal, Dial, Amytal, Cyclopan, and Adorm, by condensation with various aldehydes was examined as a means of their identification. The possibility of a formation of complex salts with Co, Ni, Mn, Fe, Al, Cu, Zn and Mg, was also examined and it was found that the coloration occurred only with Co and Cu. The complex salts of Prominal and Cyclopan, which have N-CH₃ group, with Co were found to be unstable that gave an example of a steric hindrance.

(Received March 7, 1951)

6) Merritt, Walker: Ind. Eng. Chem. Anal. Ed. **16**, 387 (1944).

7) Feigi, Hamburg: Z. anal. Chem. **86**, 1 (1931). 8) Tartarini: Gazz. chim. ital. **63**, 597 (1933).

9) Breckenridge, Lewis, Quick: Can. J. Research **17**, B 258 (1939).