119. 鹿島 哲：非水溶液滴定による医薬品の定量（第2報） 氷酢酸を溶媒とする
アンチピリン類及びそれらを含む医薬品の定量

Tetsu Kashima: Titration of Drugs and Chemicals in Nonaqueous Solutions. II.
Determination of Derivatives of Antipyrine (1-phenyl-2,3-dimethylpyrazolone)
and Their Preparation in Anhydrous Acetic Acid.

(National Hygienic Laboratory, Tokyo*)

非水溶液滴定を有機塩基や有機酸及びその塩類の定量法として薬局方の試験法にとり入れんと、米英各国では研究を進めているが^{1,2)}、著者も前報³⁾に引続きアンチピリン、アミノピリン、スルピリン、サリチル酸アンチピリン、ミグレン及びピラピタル、並びにアンチピリンとサリチル酸、アンチピリンとカフェイン及びアミノピリンとバルピタルの混合物を氷酢酸中で過塩素酸を用いて滴定を行つた処、スルピリンを除き 0.05~0.2% の精度で定量することができた。なおこれらの混合物はその混合比さえ判つていれば共存する有機酸の有無に関係なく定量できたのである。

有機塩基の塩基性は素素の不共有電子対がプロトンをとつて配位結合を形成しようとする力によるのであるが、それは水溶液中では現われ難いが氷酢酸中では酢酸のプロトンをとる力が弱いために現われて来て過塩素酸で正確に滴定できる。なお酢酸の透電恒数が小さい（約 6,25°）ので共有結合を有する多くの有機物を良く溶かす上、酢酸陽イオンと陰イオンの解離恒数は $K=[H\cdot HC_2H_3O_2^+]\times [C_2H_3O^-]=2.5\times 10^{-13}$ でイオン間の相互作用により電解質も溶解し、水溶液で弱塩基性及び中性を呈する多数の物質を滴定するに適した溶媒である⁴⁾。

アンチピリンは 1 mol 1 当量として滴定された。それはピラゾロン環のメチル基を有する N² はカルボキシル基とフェニル基に隣接する N¹ より塩基性が強いから、それにより滴定されたものと思われる。アミノピリンはまず 1 mol 1 当量として滴定され、更に滴定を続けると沈澱を生じ起電力が一時低下した。そのため次の中和点では定量できなかつた。滴定されたアミノピリンの塩基性はアンチピリンのそれより強い [(pH)_{HAc} の差約 2]⁵⁾ ととは滴定曲線より明かな処である。ゆえにアミノピリンはまずそのジメチルアミノ基によつて滴定されるものと思われる。スルピリンはまず 1 mol 2 当量として滴定されたが、その次の中和点は不明瞭であつた。なおスルピリンの塩基性はアミノピリンより弱い。測定に用いたベックマン pH 計 G 型の精度を 5 mV (1 目盛の半分) とした時、アンチピリンとアミノピリンは約 0.08%, スルピリンは約 0.5% の精度で滴定できた。

Antipyrine

Aminopyrine

Sulpyrine

サリチル酸、クエン酸及びバルピタルの 0.1 N 氷酢酸溶液に 0.1 N 過塩素酸を滴下した処、氷酢酸のみの場合（ブランク）と殆んど同じ滴定曲線が得られたから、それらの有機酸は氷酢酸中では酢酸に、従つて塩基にプロトンを与える力なく、よつて検体中にそれらが含まれていても滴定結果に殆んど影響を与えぬことが予想されたが、それはアンチピリン類と有機酸の混合物を滴定することによつて明かにされ、またそれらが化合物をなしている場合も全く同様であつた。サリチル酸アンチピリンは、アンチピリン単独の時と殆んど同じように滴定され、それはアンチピリンとサリチル酸の混合物についても同様であり、それら 3 者の滴定曲線は類似していた。

* Tamagawa-yoga-machi, Setagaya-ku, Tokyo.

1) C. W. Pifer, E. G. Wollish, M. Schmall: J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed. **42**, 509 (1953).

2) A. H. Beckett, R. M. Camp, H. W. Martin: J. Pharm. Pharmacol. **4**, 399 (1952).

3) 鹿島: 本誌 **74**, 101 (1954).

4) L. F. Audrieth, J. Kleinberg: "Non-aqueous Solvents", John Wiley & Sons, Inc., New York, 148 (1953).

5) N. F. Hall, T. H. Werner: J. Am. Chem. Soc. **50**, 2367 (1928).

ミグレンはアンチピリンとカフェイン及びクエン酸カフェインの混合物と考えられているが、その塩基性は原料のアンチピリンとカフェインの量のみによつて定まり、その2者は同時に同一中和点で滴定されたから、検体中の各成分の割合さえわかつていれば約0.2%の精度で定量できる。しかし日局VIにはミグレン中のアンチピリン、カフェイン及びクエン酸の含量比を90:9:1(重量)としているので、それによつて定量値を出した。なおミグレンのような混合物はその成分に均一性が欠けている処があるから、3成分のうち2成分だけを同時に滴定することによつて全含量を知ろうというこの方法ではこれ以上正確に滴定することは困難であり、それ以上は各成分をそれぞれ別個に定量し得るような方法が必要である。しかしアンチピリンとカフェインの混合物も各成分の含量比がわかつていれば正確に定量できた。ピラビタル(日局)はアミノピリンとバルビタル各1分子よりなる分子化合物と1分子のアミノピリンの混合物であるとされているが、バルビタルに殆んど関係なくアミノピリンの塩基性によつて滴定された。処が用いた検体中には日局VIの処方よりアミノピリンの割合が

- 1: Blank, 0.1 N Salicylic acid, 0.1 N Citric acid or 0.1 N Barbitol
 2: Antipyrine, Antipyrine salicylate or Migrenin
 3: Sulpyrine (One mole of it is two equivalents)
 4: Aminopyrine or Pyrabital

Fig. 1. Potentiometric Titration Curves of Organic Bases (0.1 N Solutions, 25 cc) in Anhydrous Acetic Acid with 0.1 N HClO_4 at about 22° (Glass-Calomel Electrode)

Equivalence of HClO_4

Table I. Determination of Derivatives of Antipyrine and Their Preparations in Anhydrous Acetic Acid with 0.1 N HClO_4

Base	Taken g.			Found % (g.)			Accuracy %
Antipyrine	0.4933	0.4061	0.3773	99.8	100.0	99.9	0.08
Aminopyrine	0.5529	0.4894	0.4321	99.8	99.9	99.85	0.08
Sulpyrine	0.4907	0.4160	0.3701	96.9	97.0	97.3	0.5
Antipyrine salicylate	0.8742	0.8280	0.7515	99.7	99.7	99.9	0.09
Antipyrine+Salicylic acid	$\begin{cases} 0.3893+0.3434 \\ 0.2715+0.2708 \\ 0.2107+0.1428 \end{cases}$			$\begin{cases} 98.6 (0.3838) \\ 98.6 (0.2678) \\ 99.2 (0.2091) \end{cases}$			0.1
Migrenin	0.5447	0.4658	0.3731	99.4*	99.5*	99.1*	0.2
Antipyrine+Caffeine	$\begin{cases} 0.4700+0.0475=0.5175 \\ 0.2701+0.1063=0.3764 \\ 0.2874+0.2509=0.5366 \end{cases}$			$\begin{cases} 99.8 (0.5163) \\ 99.7 (0.3753) \\ 99.7 (0.5366) \end{cases}$			0.2 0.3 0.3
Pyrabital	0.7629	0.7213	0.4346	103.1*	103.1*	102.9*	0.08
Aminopyrine+Barbital	$\begin{cases} 0.5787+0.1930 \\ 0.5623+0.2054 \\ 0.6042+0.2467 \\ 0.6841+0.2816 \end{cases}$			$\begin{cases} 99.85 (0.5778) \\ 99.8 (0.5611) \\ 99.9 (0.6037) \\ 99.9 (0.6839) \end{cases}$			104.7* 102.2* 99.4* 99.0*

* Calculated by the ratio of each component, determined in J. P. VI.

Accuracy = $\frac{\text{Volume of 0.1 N } \text{HClO}_4 \text{ causing the difference of E. M. F. of 5 mV}}{\text{Total volume of 0.1 N } \text{HClO}_4}$

(At the end point)

Table II. Color Changes of the Indicators at the End Point in Anhydrous Acetic Acid

Base	Crystal violet	Malachite green	Methyl violet	Neutral red
Antipyrine	G→YG good	G→GY poor	G→Y good	P→V fair
Aminopyrine	BV→B poor	B→BG fair	B→BG fair	P→V-P bad
Sulpyrine	GB→G fair	G→Y-G poor	GB→G bad	R→R bad
Antipyrine salicylate	G→G-Y fair	G→G-Y poor	G→G-Y poor	P→V-P bad
Migrenin	G→Y good	G→Y poor	G→Y good	P→V poor
Pyribital	V→B good	G-B→B poor	B→G-B fair	P-R→P-R bad

B: Blue, G: Green, P: Pink, R: Red, V: Violet, Y: Yellow.

“B→G”: means that the blue color of the solution changes into green, through bluish green (B.-C.), at the end point of the titration.

多かつたために滴定結果を局方に従つて計算した定量値は過大となつたのである。それはアミノピリンとバルピタールの混合物の定量値と比較すれば明かであり、その測定精度は一般にバルピタールの割合が増すほど良くなつた。これらの医薬品に無機及び有機酸の塩が混入している時には同時に滴定されて終りが、それに基づき誤差は灰分の有無で抑えることができる。但しスルピリンのみは不可能である。

検体をベックマン pH 計 G 型に “42” Type の電極をつけて電位差滴定をする時は何れも皆滴定可能であつたが、指示薬（クリスタルバイオレット、マラカイトグリーン、メチルバイオレット、中性赤）で滴定を行なう時は Table II でわかる様に検体によつて使い分けると良い結果が得られる。この指示薬を用いる定量法は局方試験法として適当であらう。ただスルピリンだけは測定精度が不足している。

本研究に終始御指導を戴いた刈米達夫所長に厚く御礼申し上げると共に、御援助を戴いた長沢佳熊博士、藤井正道氏及び興和化学研究所とその所員加納宏一郎氏に謝意を表する。

実 験 の 部

実験方法 検体に約 25 cc の氷酢酸を加え湿気を吸収しないようにして攪拌し、必要ならば加温して溶かし約 0.1 N の溶液をつくり、0.1 N 過塩素酸の氷酢酸溶液を標準液として塩化カルシウム管で湿気を遮断して攪拌しながら徐々に滴定した。電位差滴定にはベックマン pH 計 G 型に pH (-1) まで用いられる “42” Type のガラス電極と “Fiber” 型の甘汞半電池とを組合せて用いた。指示薬による場合には各指示薬の 0.1% 氷酢酸溶液を検液に 2~3 滴加えて滴定を行った。その滴定終点における色の変化は Table II の如くであるが、スルピリンだけは終点における比色標準液を必要とした。測定は約 22° で行い、測定中の温度変化は 0.5° 以内に止めた。実験操作の詳細は前報及び衛生試験所報告第 72 号を参照されたい。

実験材料 氷酢酸、沸点が 117.5° にまで上らぬ不良品には十分着色するだけの過マンガン酸カリウムを加えて蒸留し、それに脱水するのに十分な無水酢酸を加えて再蒸留し bp 117.5~118° の留分を用いた。含まれる水分は 0.5% 程度にする必要がある。

アンチピリン：A 社の局方品を硫酸デシケートで 12 時間以上乾燥。アミノピリン：B 社の局方品を硫酸デシケートで 12 時間以上乾燥。スルピリン：B 社の局方品を 100° で 4 時間以上乾燥。サリチル酸アンチピリン：C 社の局方品を硫酸デシケートで 4 時間以上乾燥。ミグレン：D 社の局方品を硫酸デシケートで 12 時間以上乾燥。ピラピタール：E 社の局方品を硫酸デシケートで 12 時間以上乾燥。サリチル酸：局方品を硫酸デシケートで 1 日以上乾燥。クエン酸：一級試薬を水より再結晶し硫酸デシケートで 10 日以上乾燥。カフェイン：標点標準品を硫酸デシケートで 10 日以上乾燥。バルピタール：局方品を硫酸デシケートで 1 日以上乾燥。

国立衛生試験所

Summary

Titration of antipyrine, aminopyrine, sulpyrine, antipyrine salicylate, migrenin, and pyribital in glacial acetic acid with 0.1 N perchloric acid were carried out. With the exception of sulpyrine, the determinations were found possible with an accuracy of 0.05~0.2%. Antipyrine was titrated one mole as one equivalent. Aminopyrine was titrated first one mole as one equivalent but could not be determined at the next neutralization point. Sulpyrine was titrated first one mole as two equivalents and the next neutralization point was obscure. The basicity of aminopyrine is stronger than that of anti-

pyrine or sulpyrine. Antipyrine salicylate was titrated as in the case of antipyrine alone since salicylic acid does not show its acidity in the glacial acetic acid, as is the case with citric acid and barbital. Migrenin can be titrated at the same neutralization point as the mixture of antipyrine and caffeine it contains, as long as their ratio is known. Pyrabital can also be titrated as its componental aminopyrine and the determination values become varied when the mixture ratio of componental aminopyrine and barbital is varied. The titration was possible when glass-calomel electrodes were used but the use of an indicator sometimes necessitated the use of color comparators.

(Received February 11, 1954)

120. 堀井善一, 田村恭光, 奥村健太郎, 釘田博至: テラマイシン及び関連化合物
の研究 (第3報*) 6-Acetylsalicylic Acid について

Zen-ichi Horii, Yasumitsu Tamura, Kentaro Okumura, and Hiroshi Kugita :
Studies on Terramycin and Its Related Compounds. III.
6-Acetylsalicylic Acid.

(Pharmaceutical Institute, Medical Faculty, University of Osaka**)

Kuhn, Dury¹⁾ はテラマイシンをアルカリで分解して一種のフェノール性ケトカルボン酸を得、これをジアゾメタンでメチル化したもの (mp 119°) が、合成した methyl 6-acetyl-2-methoxybenzoate と一致することからこのフェノール性ケトカルボン酸は 6-acetylsalicylic acid であるとした。今回筆者等は第1報に報告した 7-hydroxy-3-methylphthalide 合成²⁾ の中間体である 6-acetylanthranilic acid (IX) 等を用いて図の如き経路で 6-acetylsalicylic acid そのもの及びそのメチルエーテル、メチルエステル誘導体等を合成した処、これ等化合物について二、三の知見を得たので報告する。

我々は先ず Baker³⁾ の方法に準拠して 6-acetylanthranilic acid (IX) 及びそのメチルエステルを合成したが、ethyl 2-carbomethoxy-3-nitrobenzoylmalonate (IV) より Baker の方法で得た mp 80.5~81.5° のニトロケトカルボン酸エステル、mp 66~68° (アセチル体 mp 86~87°) のアミノケトカルボン酸エステルは Baker のいうメチルエステルではなくてエチルエステルになっていることを知った。即ち Baker は上記 (IV) の分解をアルコール + 塩酸の混液で行っているが筆者等がこれをメタノール + 塩酸の混液で行った処、得られる 6-acetyl-2-nitrobenzoic acid (VI) mp 196~197° は Baker の処方で得たものと全く同一物であるにも拘わらず、メチルエステル (VII) は mp 76.5~77.5° で Baker の方法によつて得たもの (mp 80.5~81.5°) とは融点が可成り異なり混融の結果も融点降下を示すことが認められる。このことは続いて導びかれる methyl 6-acetylanthranilate (X) と (VIII), methyl 6-acetylsalicylate (XIII) と (XVI) の間、及び 6-acetyl-2-nitrobenzoic acid (VI) より (IX), (XII) を経て合成した methyl 6-acetyl-2-methoxybenzoate (XIV) と (XVII) との間にも見られ、且つ 6-acetyl-2-nitrobenzoic acid (VI) のメチル化及びエチル化を行つた結果、メチル化によつてはメタノール + 塩酸の混液による分解で得られるメチルエステル (VII) を得、エチル化によつてはアルコール + 塩酸によつて得られるエステル (V) を得た。かくして Baker の処方によつて得られるものは (IV) の分解の際にエステル交換を起した一連のエチルエステル体と考えられ、各化合物の分析値の結果もこのことをよく確証している。

6-acetylanthranilic acid (IX) 及びそのメチルエステル (X) からジアゾ化によつて 6-acetylsalicylic acid

* 第2報: 本誌 73, 526 (1953).

** Hotarugaike, Toyonaka, Osaka.

1) Kuhn, Dury: Ber. 84, 848 (1951).

2) 堀井, 奥村, 田村: 本誌 73, 526 (1953).

3) Baker, et al.: J. Org. Chem. 17, 164 (1952).