減圧蒸留をくり返すと bp_4 115~117° (無色液体) 収量 1.1 g. $C_{17}H_{30}O_2$ 計算値 C 76.69, H 11.27, 実験値 C 76.58, H 11.35. $[\alpha]_D^{25}$: +38.11° (2.83% エタノール溶液).

β -オキシ酸エステル (XI) の硫酸によるラクトン (X) 化 β -オキシ酸エステル (XI) 17 g を寒剤で冷却攪拌しつつ, 濃硫酸 9.7 cc, 水 4 cc の混液を滴下, 後 70° で 6 時間攪拌. 冷後氷水中に投じ, エーテル抽出, エーテル層は 3% 炭酸ソーダ液, 水で洗い芒硝乾燥, エーテル留去, 粗ラクトン (X) bp_5 135~155° (淡黄色液体) 収量 5.3 g. 本留分は 5% エタノール性カリ液 100 cc を以つて水浴上 3.5 時間鹼化, エタノール留去, 水を加えてエーテルで液体抽出し非酸性物質を除去, アルカリ層は希硫酸酸性としてエーテル抽出. エーテル層は冷飽和炭酸ソーダ液, 水で洗い芒硝乾燥, エーテル留去, bp_5 150~155° 収量 2.5 g. 本留分に不飽和ラクトンの混在を疑い, 常法により接触還元したが全く水素を吸収せず. エタノール留去. 精製ラクトン (X) bp_4 155~157° (無色液体) 収量 2 g. $C_{15}H_{24}O_2$ 計算値 C 76.27, H 10.17, 実験値 C 76.30, H 10.29.

京都大学医学部薬学科

Summary

In order to confirm the assumed structure (X) of deoxydihydrocarpesia lactone, a derivative of carpesia lactone, its synthesis was attempted. The product thereby obtained gave infrared absorption which agreed well with that of the natural product.

(Received November 29, 1954)

90. 鹿島 哲, 朝比奈晴世, 志内賢彦: 非水溶液滴定による医薬品の定量 (第6報**)

氷酢酸を溶媒とするモルヒネ類の滴定

Tetsu Kashima, Haruyo Asahina, and Yoshihiko Shiuchi: Titration of Drugs and Chemicals in Nonaqueous Solutions. VI. Determination of Morphine, its Derivatives, and their Acid Salts in Anhydrous Acetic Acid.

(National Hygienic Laboratory*)

アルカロイドは一般に水に溶け難く塩基性も弱いために水溶液を用いては滴定しにくい. 1934年 Vorlaender¹⁾ がアルカロイドをよく溶かすクロロホルムを用い塩酸などで滴定してから, その方法が研究され²⁾ 現在も用いられている. しかし 1942年 Herd³⁾ がアルカロイドの塩基性を相対的に強める氷酢酸を用いて過塩素酸で滴定することを始めてから, この非水溶液滴定法が現在では最も適当な定量法として多くの検討が加えられ⁴⁾, その塩酸塩はそれに当量以上の酢酸第2水銀を加えることによつてそのアルカロイドと同じように滴定できることが見出されたため⁴⁾⁵⁾⁶⁾, 指示薬によるこの定量法は今や実用に供されんとしている.

アンチピリン類⁷⁾, メチルキサンチン類⁸⁾ 及びピリジンカルボン酸類⁹⁾ の定量について報告してきたが, 今回も同じ方法でモルヒネ類をガラス電極-甘汞電極による電位差滴定及びクリスタルバイオレットを指示薬として滴定を行い良い定量結果を得ることができた. 非水溶液滴定の報告は指示薬によるものが大多数であるので塩基の強

* Tamagawa-yoga-machi, Setagaya-ku, Tokyo. ** 第5報: 本誌 74, 1078 (1954).

1) D. Vorlaender: Ber. 67 B, 145 (1934).

2) R. Dietzel, R. Paul: Arch. Pharm. 273, 507 (1935); C. A. 30, 2319⁴ (1936).

3) R. L. Herd: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. 31, 9 (1942); C. A. 36, 2082⁶ (1942).

4) C. W. Pifer, E. G. Wollish: Anal. Chem. 24, 300 (1952).

5) T. Higuchi, J. Concha: Science 113, 210 (1951).

6) Per Ekeblad: J. Pharm. Pharmacol. 4, 636 (1952); C. A. 46, 10535 h (1952).

7) 鹿島: 本誌 74, 463 (1954).

8) 鹿島: 本誌 74, 1078 (1954).

9) 鹿島: 衛生試報 72, 151 (1954).

弱については言及されていないが、滴定曲線によりこれらの塩基の強弱を比較したところ氷酢酸中ではモルヒネ、エチルモルヒネ、コデイン及びジアセチルモルヒネの塩基性はほとんど等しく、テバインのみがやや強かつた。なお磷酸コデイン、磷酸ヒドロコデイン及び硫酸コデインの塩基性はそれぞれの塩基自体より弱かつた。

モルヒネ、コデイン、ジアセチルモルヒネ及びテバインは環状窒素の塩基性により1モル1当量として滴定され、その測定精度は0.05~0.06%であつた (Table I)。モルヒネ、エチルモルヒネ及びジアセチルモルヒネの塩酸塩に同当量以上の酢酸第2水銀を加えて滴定すると塩酸は酸性の微弱な塩化水銀になり加えた酢酸水銀の量に関係なく、それぞれの塩基と同じように滴定され、その測定精度も滴定曲線もほとんど変化しなかつた。ただ酢酸水銀を検体に当量以上加えると残つた酢酸水銀のため中和点附近から起電力が10 mV ほど落ちた (Table II, Fig. 1)。なおモルヒネ類は氷酢酸に溶けるがその塩酸塩は溶け難く、特に塩酸モルヒネはほとんど溶けなかつたが、この溶解性は水溶液の場合と逆である。しかしその塩酸塩は酢酸水銀を多く加えるほど塩基を遊離すると同時に一層溶け易くなつた。またこれらの酸塩に酢酸水銀を当量より少い量加えて滴定すると2段に滴定され、第1段の中和点は酢酸水銀によつて中和された塩酸の量すなわち酢酸水銀の当量を表わし、第2段の中和点でアルカロイドは滴定されるがその測定精度は悪かつた。従つてモルヒネ類の塩酸塩はそれに当量以上の酢酸水銀を加えて滴定すれば正確に定量できる。

コデイン及びヒドロコデインの磷酸塩はそのままで1モル当量として滴定されるが、それらの塩基性はコデインより弱く、その2つの滴定曲線は互に近似し磷酸水素2ナトリウムのそれにも類似していた処から、磷酸の酸性が氷酢酸中でも幾分表われ、それらの磷酸塩の測定精度を低下させたものと思われる。また氷酢酸中では硫酸カ

Table I. Determination of Morphine and its Derivatives
in Anhydrous Acetic Acid with Perchloric Acid

Organic Base	Taken, g			Found, %			Accuracy %
Morphine	0.1758	0.1696	0.1356	99.15	99.1	99.4	0.06
Codeine	0.1629	0.1509	0.1483	100.05	100.25	100.4	0.05
3,6-Diacetylmorphine	0.2181	0.1957	0.1857	99.4	99.7	99.75	0.06
Thebaine	0.1550	0.1700	0.2048	99.35	99.45	99.25	0.06

$$\text{Accuracy} = \frac{\text{Volume of } 0.05 \text{ N HClO}_4 \text{ causing the difference of E. M. F. of } 5 \text{ mV}}{\text{Total volume of } 0.05 \text{ N HClO}_4}$$

(At the end point)

Table II. Determination of Morphine and Its Derivative Acid
Salts in Anhydrous Acetic Acid with Perchloric Acid

Organic Base	Taken g.	Added Hg equivalents	Found		Accuracy %
			g.	%	
Morphine hydrochloride	0.1997	0	0.1996	99.9	1.2
	0.1470	1	0.1471	100.05	
	0.1478	2	0.1481	100.2	
	0.1481	4	0.1481	100.0	
Ethylmorphine hydrochloride	0.1835	0	0.1819	99.1	1.2
	0.1868	1	0.1861	99.65	
	0.1805	2	0.1801	99.8	
	0.1764	4	0.1756	99.55	
3,6-Diacetylmorphine hydrochloride	0.2056	0	0.1977	96.2	1.0
	0.2024	1	0.1951	96.4	
	0.2071	2	0.1997	96.4	
	0.2045	4	0.1973	96.5	
Codeine phosphate	0.2422	0	0.2384	98.45	0.2
	0.2005	0	0.1974	98.45	
	0.1990	0	0.1955	98.25	
Hydrocodeine phosphate	0.2066	0	0.2063	99.85	0.2
	0.2027	0	0.2023	99.8	
	0.2025	0	0.2011	99.3	
Codeine sulfate	0.3818	0	0.3795	99.4	0.3
	0.3524	0	0.3499	99.3	
	0.1515	0	0.1502	99.15

Fig. 1. Potentiometric Titration Curves of Morphine and its Derivatives (0.02N Solution) in Anhydrous Acetic Acid with 0.05 N Perchloric Acid at $21.5 \pm 1^\circ$ (Glass-Calomel Electrodes)

1. --○-- Blank
 2. --×-- Mercuric acetate
 3. --□-- Ethylmorphine hydrochloride
 4. --×-- Diacetylmorphine hydrochloride
 5. --◇-- Codeine sulfate
 6. --△-- Codeine phosphate or Hydrocodeine phosphate
 7. --●-- Morphine, Codeine or Diacetylmorphine
 8. --○-- Morphine hydrochloride, Ethylmorphine hydrochloride, or Diacetylmorphine hydrochloride [$+Hg(CH_3CO_2)_2$]
 9. --●-- Thebaine
- Equivalent of HCl_4

リウムは1分子1当量として滴定され、硫酸水素カリウムは塩基性が弱いので滴定されないところから^{4,10)}、硫酸の第1段の解離は氷酢酸中でも相当強く、第2段の解離は弱いものと考えられる。従つて硫酸コデインは1モル1当量として滴定精度はやはり悪かつた (Table II, Fig. 1)。かくの如く磷酸、硫酸及び硝酸¹¹⁾などの無機酸は氷酢酸中でも幾分その酸性を表わし、それらの塩の滴定精度はそれぞれの塩基よりも1桁悪くなつた。

指示薬としては中和点における起電力からもクリスタルバイオレットが適当であつた。またこの滴定法では共存する糖類、澱粉、タルク、アルコール類などにほとんど関係なく定量できた¹⁰⁾。この指示薬による定量法はこれらのアルカロイドの局方試験法としても極めて適切である。

本研究に御指導を戴いた所長刈米達夫博士に御礼申し上げると共に、御援助を戴いた長沢佳熊博士並びに山本允秋氏に謝意を表する。

実 験 の 部

実験方法 0.02 N の検液約 25 cc をつくり、塩酸塩を定置するときは前もつて検体に当量以上の酢酸第2水銀を加え、0.05 N 過塩素酸標準液で滴定した。電位差滴定にはベックマン pH 計に Type “42” のガラス電極と Type “Fiber” の甘汞半電池とを組合せて行い、指示薬によるときはクリスタルバイオレットの 0.6% 氷酢酸溶液 2 滴を加え、電位差滴定の結果に基づき磷酸塩は検液の紫色が青色を経て青緑色を呈する点、その他のものは緑色となる点をもつて終点とした。測定は恒温室において $21.5 \pm 1^\circ$ で行い測定中の温度変化は 0.5° 以内に止めた。実験操作の詳細は第1報及び第3報¹²⁾。

実験材料 塩酸モルヒネ、局方品を 105° で4時間以上乾燥。モルヒネ、塩酸モルヒネを水に溶かし徐々にアンモニア水を加え析出して来たものをエタノールから再結晶し 105° で4時間以上乾燥。塩酸エチルモルヒネ、局方品を 100° で4時間以上乾燥。3,6-ジアセチルモルヒネ (ヘロイン)、モルヒネを無水酢酸に溶かし酢酸ナトリウムを加えて加温し、それを水の中にあけアンモニア・アルカリ性にしてからクロロホルムに転溶し、溶媒を留去しアセトンから再結晶し 105° で4時間以上乾燥。塩酸ジアセチルモルヒネ、ジアセチルモルヒネをエタノールに溶かし計算量のエタノール性塩酸を加え、析出する結晶を 105° で4時間以上乾燥。磷酸コデイン、May & Baker Ltd. の局方適品を 105° で4時間以上乾燥。コデイン、磷酸コデインを水に溶解し水酸化ナトリウムで弱アルカリ性にしクロロホルムに転溶してから溶媒を留去しアセトンから再結晶し 105° で4時間以上乾燥。磷酸ヒドロコデイン、局方品を 105° で4時間以上乾燥。デバイン、アヘンから分離精製し 105° で4時間以上乾燥。

国立衛生試験所

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

11) I. M. Kolthoff, A. Willman: J. Am. Chem. Soc. 56, 1007, 1014 (1934).

12) 鹿島: 本誌 74, 101 (1954); 鹿島, 加納: 衛生試報 72, 145 (1954).

Summary

Morphine, its derivatives, and their acid salts can be titrated in anhydrous acetic acid with perchloric acid by glass-calomel electrode potentiometrically or with crystal violet as the indicator. Morphine and its derivatives can be determined accurately by the basicity of the methylamino group, and their hydrochloride can also be titrated with same accuracy by adding mercuric acetate more than the equivalent of the sample and the excess of mercuric acetate scarcely hinders the titration. The acidity of phosphoric and sulfuric acids partially augment that of anhydrous acetic acid, so that the determination of the phosphates and sulfates are not very accurate. Codeine sulfate can be titrated one mole as one equivalent, because the first dissociation of sulfuric acid is large, but the second is very small in anhydrous acetic acid. It is known from the titration curves, that the basicity of morphine, ethylmorphine, codeine, hydrocodeine, and 3,6-diacetylmorphine is similar to each other, but that the basicity of thebaine is stronger than that in anhydrous acetic acid.

(Received November 27, 1954)

91. 鹿島 哲：非水溶液滴定による医薬品の定量（第7報）水酢酸を溶媒とする
抗ヒスタミン剤（ジメチルアミノエタン誘導体）の滴定と
その塩基性について

Tetsu Kashima: Titration of Drugs and Chemicals in Nonaqueous
Solutions. VII. Determination of Antihistamine Drugs
(Derivatives of Dimethylaminoethane) and their
Basicity in Anhydrous Acetic Acid.

(National Hygienic Laboratory)

抗ヒスタミン剤の塩基性は余り強くない上、塩酸などの塩の形で市販されているので良い定量法がないが、非水溶液中で直接滴定できることが知られているので¹⁾、ジメチルアミノプロパンの誘導体と考えられる市販の抗ヒスタミン剤7種を水酢酸を溶媒として過塩素酸で滴定したところ、アネルゲンを除きダイフェンハイドラミンは1 mol 1 当量として、その他のものは1 mol 2 当量として精度良く定量することができた。また滴定曲線で水酢酸中におけるそれらの塩基性を比較検討することができた。

ダイフェンハイドラミン、トリペレナミン、ソンジラミン及びアネルゲンは塩酸塩なので、それに当量以上の酢酸第2水銀を加えて滴定したが^{2,3)}、アネルゲン以外は過剰の酢酸水銀もほとんど定量の妨げとならなかった。アネルゲンは加える酢酸水銀が多い程過量に求められ測定精度も悪くなり、その上2段に滴定されようとする傾向を示したが、それは試料の分解によるものであろう。ダイフェンハイドラミン及びアネルゲンの塩酸塩はそのまま滴定しても1 mol 1 当量として定量されたが、その測定精度は悪かった。ドキシラミン、クロルプロフェンピリダミン及びピリラミンはコハク酸またはマレイン酸の塩であつたが、それらの酸は水酢酸中ではその酸性を表わさないで、それらの塩をそのまま試料として滴定しても正確に定量できた (Table I, Fig. 1).

1) L. J. Kleckner, A. Osel: J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed. **41**, 573 (1952).

2) C. W. Pifer, E. G. Wollish: Anal. Chem. **24**, 300 (1952).

3) 鹿島, 朝比奈, 志内: 本誌 **75**, 329 (1954).