松本和夫：ポーログラフィーによる薬品分析の研究（第8報¹⁾） アンチピリン
及びその塩類の定量法

Kazuo Matsumoto: Pharmaceutical Analysis by Polarography. VIII.

Assay of Antipyrine and its Salts.

(Gifu Public Health Laboratory*)

ピラズロン核の5の位置に存在するカルボニル基は、その近接する結合基並びに構造全体より観察するとポーログラフィー的な還元は容易でない事が予想される。筆者はアンチピリン、アミノピリン、スルピリン等、ピラズロン系解熱剤の定量を試みるために KCl, LiCl, $(\text{CH}_3)_4\text{N}$ 塩等の種々の附加電解質を用いて還元を試みたけれども満足な結果が得られなかつた。即ち脂肪族並びに芳香族の一部の化合物に共通なカルボニル基のポーログラフィー規約がピラズロン核にも適用される事を認めた。そこでこれ等化合物中、4の炭素に結合基のないアンチピリン (I) をニトロソ化して 4-ニトロソアンチピリン (II) にする活性化の方法を試みた (勿論 4の炭素に結合基のあるアミノピリン、スルピリン等はニトロソ化されない)。即ちアンチピリンを酸性で亜硝酸塩を作用せしめると 4位置に $-\text{NO}$ 基が1個入り、4-ニトロソアンチピリンとなるから過剰の亜硝酸を苛性ソーダで中和し、その反応により生成した亜硝酸ソーダを附加電解質とし、中性で水銀滴下極による $-\text{NO}$ 基の還元を行い、定量に満足な還元波を見出した。ここにその活性化の反応条件、並びにポーログラフ測定条件について報告する。

本研究を実施するに当り御指導、御助言を戴いた京大薬学科刈米達夫教授、同農学部館 勇教授、鈴木 信、小出真次先生、ならびに所長栗本珍彦教授に深謝致します。なお本研究の費用の一部は文部省科学研究補助金により実施したもので感謝の意を表します。

実験の部

I. 装置及び実験条件 装置：柳本写真記録式標準型ポーログラフ、検流計感度 1.92×10^{-9} A/mm/m, $m^{\frac{1}{2}}t^{\frac{1}{2}} = 3.21$ 。実験条件：測定温度 $25 \pm 0.1^\circ$, $E_{\frac{1}{2}}$ v.s. S.C.E.

II. アンチピリンのニトロソ化 1) ニトロソ化に使用する酸の種類と濃度：アンチピリンのニトロソ化は塩酸酸性、硫酸酸性の何れでも良いが、アミノピリンは塩酸酸性で還元作用を示すのでアミノピリンとの混合物中の定量を考慮して硫酸酸性で行う事とした。また酸の濃度はアンチピリン $10^{-2} \sim 10^{-4}$ M 溶液 1 cc に対して計算量、即ち 0.1 M NaNO_2 1 cc 及び 0.1 N H_2SO_4 1 cc によるニトロソ化が最適で典型的な還元波を示すが、計算量の 10 倍、即ち M NaNO_2 1 cc 及び N H_2SO_4 1 cc によるニトロソ化は後述のごとくニトロソ化の時間は短い、波形がみだれ定量に適しない。従つて定量の場合はアンチピリン $10^{-2} \sim 10^{-4}$ M 溶液 1 cc に対し、0.1 M NaNO_2 , 0.1 N H_2SO_4 各々 1 cc を加えニトロソ化する事にした。

2) ニトロソ化と温度との関係：一般的に芳香族化合物のニトロソ化は低温が好ましいが、1) に記述したごとく 0.1 M NaNO_2 , 0.1 N H_2SO_4 を使用するアンチピリンのニトロソ化は 20° 以下の温度では 1 時間放置しても定量的にニトロソ化されず $23 \sim 28^\circ$ (夏期室温) において Fig. 1 に示すごとく 12 分で完全にニトロソ化された。従つてニトロソ化の温度は $23 \sim 28^\circ$ において行う事とした。

3) ニトロソ化と時間の関係：ニトロソ化と時間の関係を調査するためアンチピリンの 10^{-2} M 溶液 1 cc, 0.1 M NaNO_2 1 cc 及び 0.1 N H_2SO_4 1 cc を加え、1 分より 20 分まで 1 分毎にニトロソ化したものに 0.1 N NaOH を加えて中和し、その I_d を測定して時間の影響を調査した結果は、Fig. 1 に示す通りで 12 分間で完全にニトロソ化された。従つて定量の場合は 12 分間ニトロソ化する事にした。

4) 4-ニトロソアンチピリンの安定性：4-ニトロソアンチピリンの安定性を調査するためアンチピリンの 10^{-2}

* 3-Chome Yatsuume-cho, Gifu.

1) 松本：第 74 回日本薬学会年会で発表 (1954)。

Fig. 1. Relationship between Nitrosation and Time

Fig. 2. Stability of 4-Nitrosoantipyrine

M 溶液 1 cc, 0.1 M NaNO_2 1 cc 及び 0.1 N H_2SO_4 1 cc を加え, 12 分間ニトロ化し, 過剰の亜硝酸を 0.1 N NaOH で中和し, 1%ゼラチン液 0.5 cc を加え, 1~6 時間, 1 時間毎に I_d を測定して安定性を調査した結果は Fig. 2 の通りで 6 時間後も安定であった。

5) 測定時の液性と過剰亜硝酸の処理: ニトロ化活性の前処理として過剰亜硝酸は通常アルカリによる中和, ならびにスルファミン酸による除去等が行われるが, アンチピリンの場合は 0.1 N NaOH を加えて中和し, 生成した亜硝酸ソーダを附加電解質として使用し pH 7 で定量する事とした。

6) 特異波の抑制: 4-ニトロソアンチピリンを pH 7 で $-0.3 \sim -1.3$ V の間を自記せしめると Fig. 3 (A) に示したとき特異な還元波を得たが, その還元波は I_d , $E_{1/2}$ を作図, 測定する場合に不規則な値を示し, 波形の解析が非常に困難であった。このニトロ化合物の特異な現象は既にモルヒネにおいても経験したので, 1%ゼラチン液 0.5 cc を添加してその特異波の抑制を試み, Fig. 3 (B) に示したとき良好な結果を得た。従って定量的場合は 1%ゼラチン液を 0.5 cc 加える事にした。

III. 4-ニトロソアンチピリンのポーラログラフイー的知見 1) 4-ニトロソアンチピリンの還元について: 4-ニトロソアンチピリンの水銀滴下極における還元の対象基は 4 位の $-\text{NO}$ 基 1 個によるもので, この $-\text{NO}$ 基が容易に還元される事はアミノピリンの合成に経験した事であり, 還元電子数測定による還元機構について調査しなかつたが $-\text{NO} \rightarrow -\text{NHOH} \rightarrow -\text{NH}_2$ と複雑な還元の過程を経るものと思われる。

2) $C-I_d$ の関係: アンチピリンの 10^{-2} M 溶液, 及び 10^{-3} M 溶液を 1 cc より 0.1 cc まで別々の電解瓶に秤取し (1 cc 以下のときは水を加え全量を 1 cc とす) 0.1 M NaNO_2 1 cc 及び 0.1 N H_2SO_4 1 cc を加え, $25 \pm 0.1^\circ$ で 12 分間ニトロ化した後, 0.1 N NaOH 1 cc を加え, 次に特異波抑制剤として 1%ゼラチン液 0.5 cc を加え, 常法により $-0.3 \sim -1.3$ V の間を自記せしめ, 作図した I_d との関係は Fig. 4 に示した通りで $5 \times 10^{-3} \sim 5 \times 10^{-4}$ M の濃度範囲で $I_d = CK$ の関係が成立する事を認めた。

Fig. 3. Polarogram showing the E-I Curve of 4-Nitrosoantipyrine

Fig. 4. $C-I_d$ Curve of 4-Nitrosoantipyrine

IV. アンチピリン及びその塩類の定量 1) 定量時における共存物質の影響 i) アンチピリン誘導体: アンチピリン誘導体でピラゾロン核の 4 位に置換基のないものはアンチピリンだけであり, ジメチルアミノ基で置換されたアミノピリン, またアミノピリンのメチル基 1 個がメタスルホン酸ソーダ塩となつたスルピリン等は前述の反応条件ではニトロ化されず, また測定時に共存しても影響のない事を認めた。ii) その他の解熱剤: その他の解熱剤としてアセトアニリド, アセチルサリチル酸, フェナセチン, カフェインについて前述の反応ならびに測定条件で共存時の影響を調査したが, 何等影響を認めなかつた。この場合, アセトアニリド, カフェインは水に難溶性のため電解液を 1 度逡過して用いた。iii) 賦形薬: 錠剤, 散剤, 家庭薬は活性化に先だつてクロロホルムで抽出するので電解液中には入って来ず影響ない。

2) アンチピリン及びその塩類の定量法 i) 純末の場合: アンチピリン 18 mg を秤取, 10 cc メスフラスコに入れ, 水を加えて全量を 10 cc とし, その 1 cc を電解瓶に入れ, 0.1 M NaNO_2 1 cc 及び 0.1 N H_2SO_4 1 cc を加え, $23 \sim 28^\circ$ で 12 分間ニトロ化した後 0.1 N NaOH 1 cc を加えて中和, 特異波抑制のため 1%ゼラチン液 0.5 cc を加え, 常法により $-0.3 \sim -1.3$ V の間を自記せしめ相対法により定量する。ii) 錠剤, 散剤の場合: アンチピリンが $10 \sim 18$ mg 含有されると推定される量を 10 cc のメスフラスコに入れ, クロロホルムをもつて全量を 10 cc とし, その 1 cc を電解瓶に入れ, クロロホルムを揮発せしめた後, 水 1 cc を加えて

溶解せしめ、以下純末の場合に準じて定量する。iii) その他の解熱剤と合剤の場合：アンチピリンが 10~18 mg 含有されると推定される量をソクスレー抽出器に入れ、クロロホルムを用いて 3 時間抽出、抽出液を蒸留し、残渣を水に溶解して全量を 10 cc とし、濾紙を用いて 1 度濾過、その液 1 cc を電解瓶に入れ、以下純末の場合に準じて定量する。

岐阜県衛生研究所

Summary

Antipyrine which does not possess any group bonded to the C₄ of the pyrazolone ring was nitrosated with a nitrite in acid solution to obtain 4-nitrosoantipyrine and the quantitative determination of antipyrine and its salts was examined. Results of examination of the conditions for such nitrosation and for polarographic determination revealed that the nitrosation by the application of 1 cc. of 0.1N sulfuric acid and 1 cc. of 0.1M sodium nitrite to 1 cc. of 10⁻² mole solution of antipyrine or its salts and warming the mixture for 12 minutes at 23~28°, resulted in a quantitative formation of 4-nitrosoantipyrine. Excess nitrous acid was neutralized by the addition of 1 cc. 0.1N sodium hydroxide, 0.5 cc. of 1% gelatine solution was added to suppress specific waves, and the solution was submitted to polarography by the relative method, recording the waves between -0.3 and -1.3 V., to give satisfactory results.

(Received April 11, 1955)

松本和夫：ポーログラフィーによる薬品分析の研究 (第 12, 13 報¹⁾) シノメニン
及びジヒドロオキシコデインンの定量法

Kazuo Matsumoto: Pharmaceutical Analysis by Polarography. XII and XIII.

Assay of Sinomenine and Dihydrocodeinone.

(Gifu Public Health Laboratory)

旧日本陸軍衛生材料の塩酸シノメニン注射液が経時変化して微に着色しているという理由で塩酸シノメニンの定量を依頼されたが、滴定法以外に適当な方法が見当らなかつたので、ポーログラフィーによる定量方法を研究し、その塩酸シノメニン注射液中の塩酸シノメニンを定量した。即ちモルヒネ核の 6 位がアルコール性の -OH 基またはそのエステルとなつたものは水銀滴下極で還元されないが、Santavy²⁾の研究によれば 6 位が =CO 基になつたモルヒノン、コデイン、テバイン等の酸化生成体は pH 8.8 の Britton-Robinson の緩衝液中で容易に還元される。従つてこの群の化合物に属する 7-メトオキシテバインの光学異性体である塩酸シノメニンは 6 の位置に =CO 基を有するから、その定量の可能性が予想されたので、その定量条件を検討の結果 0.1 N KCl を含む pH 5 の緩衝液中で典型的な還元波を見出し、 $5 \times 10^{-3} \sim 5 \times 10^{-5} M$ の濃度範囲で $I_d = CK$ の関係が成立した。

またこの方法を応用して複方ジヒドロコデイン注射液中の塩酸ジヒドロオキシコデインンの定量法を研究し、良好な結果を得た。

本研究の実施に当り御指導御助言を戴いた京大薬学科刈米達夫教授、同農学部館 勇教授、鈴木 信、小出真次先生ならびに所長栗本珍彦教授に深謝する。なお本研究の費用の一部は厚生科学研究補助金により実施したもの

1) 松本：日本薬学会近畿総会 10 月 (1954) 及びポーログラフ討論会 (1954) 京都。

2) F. Santavy: Chem. Listy 46, 81~85 (1952)。