by mercury drop electrode. Quantitative determination of sinomenine the optical isomer of 7-methoxythebainone, and dihydroxycodeinone, which are on the market, was studied. The relation of $I_d = cK$ is established in a range of 5×10^{-3} to 10^{-5} molar concentration of sinomenine and dihydroxycodeinone, in McIlvaine's buffer of pH 5 containing 0.1 N potassium chloride. This method was applied to the quantitative determination of various preparations.

(Received April 11, 1955)

松本和夫：ポーラログラフィーによる薬品分析の研究 (第 14 報¹⁾) ベンチル
イソヒノリン型阿片副アルカロイドについて

Kazuo Matsumoto: Pharmaceutical Analysis by Polarography. XIV.
Opium Alkloids of Benzylisoquinoline Type.

(Gifu Public Health Laboratory)

ベンチルイソヒノリン型阿片副アルカロイド類をポーラログラフィー的な活性基という点から構造を分類すると次の二つに大別され、水銀滴下極における還元は何れも二重結合に共轭するカルボニル基に起因するものであるが、その一つはコタルニンの如く 1 の位置にある $-CHO$ 基に、もう一つはナルセイン、ババベラルチン等のごとく 9 位にある $=CO$ 基に基づくものである。即ち前者の場合はベルベリン、ヒドラスチンの構造において見られるごとくアルデヒド型、カルビノール型、アンモニウム型の三つの型があり、種々の実験の結果、三つの構造をポーラログラフィーにより確認する事は出来なかつたが、塩基又は塩の何れを用いても電解液中ではアルデヒド型を示し、全 pH 域において還元された。又後者の場合は 1 位に $-CHO$ 基はなく 9 位の $=CO$ 基が全 pH 域において還元された。要約するにベンチルイソヒノリン型アルカロイドの内、1 或いは 9 の位置にカルボニル基を有するコタルニン、ナルセイン、ババベラルチンは水銀滴下極で還元されるが、1 或いは 9 の位置がそれ以外の基と結合しているナルコチン、グノスコピン、ヒドロコタルニン、コダミン、クリプトピン、ラウダニジン、ラウダニン、ラウダノジン、ババベリンは還元されない。以上のベンチルイソヒノリン型アルカロイドに対するポーラログラフィー規約は入手し得たものについて、即ちコタルニン、ヒドロコタルニン、ナルセイン、ナルコチン、ババベリン等について調査し、その研究結果並びに経験的な推定によつて纏めたものである。これ等の中、製剤として市販されているコタルニン、ナルセインのポーラログラフィー的挙動について調査した結果は次の通りで何れも $5 \times 10^{-3} \sim 5 \times 10^{-5} M$ の濃度範囲で $I_d = cK$ の関係が成立する事を認めた。塩化コタルニンは 0.1 N KCl を含む pH 1~4 の緩衝液中で極大を伴つた 1 段波を現わし、pH 4~12 の緩衝液中では 2 段波を現わす。コタルニン塩基は 0.1 N KCl 及び 20% エタノールを含む各 pH 緩衝液中で波形は塩化コタルニンと全く同様であるが、極大は生じない。定量には何れの場合も pH 1~2 の酸性側が適している。またナルセイン塩基は 0.1 N KCl 及び 20% エタノールを含む pH 1 の緩衝液中で典型的な還元波を、また pH 2~12 の間では極大を伴つた還元波を現わし、定量には pH 1 の酸性側が適している。

またニトロ化活性法²⁾によるモルヒネ定量時における阿片副アルカロイドの影響を調査した結果、コタルニンのみが合波となり影響のある事が認められた。

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感謝する。なお本研究の費用の 1 部は厚生科学研究補助金により実施したもので感謝の意を表する。

1) 松本：ポーラログラフ討論会で発表 (1954) 京都。 2) 松本：薬誌 72, 1393~1399 (1952)。

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, $m^{3/4}t^{1/6} = 3.22$. 実験条件：測定温度 $25 \pm 0.1^\circ$, $E_{1/2}$ vs. S.C.E.

II. コタルニンのポーログラフ的知見 1) $\text{pH}-E_{1/2}$ の関係 $10^{-2} M$ 塩化コタルニン溶液 1 cc に N KCl 0.5 cc 及び各 pH 緩衝液 3.5 cc を加え，常法により $25 \pm 0.1^\circ$ で S.C.E. を対極として $E_{1/2}$ を測定して得た $\text{pH}-E_{1/2}$ 曲線は Fig. 1 の通りで pH 1~3 においては小さい極大を伴った 1 段波を，また pH 4~12.6 では非常に波形の悪い 2 段波を示した．またコタルニン塩基の $\text{pH}-E_{1/2}$ の関係を調査するため $10^{-2} M$ コタルニン塩基エタノール溶液について塩化コタルニンと同じ方法で測定して得た $\text{pH}-E_{1/2}$ 曲線は Fig. 2 の通りで pH 1~5 においては極大を伴わない 1 段波を，また pH 6~12.6 では塩と同様の還元波を示した．塩化コタルニンの各 pH における波形は Fig. 3 の通りで pH 2.2 の緩衝液における還元波が最も作図が容易でしかも定量的であった．

Fig. 1. $\text{pH}-E_{1/2}$ of Cotarnine Hydrochloride Fig. 2. $\text{pH}-E_{1/2}$ Cotarnine Base

Fig. 3. Polarogram of Cotarnine Hydrochloride
pH 2.2~6.8: McIlvaine buffer soln., pH 7.0~9.0: Koltthoff buffer soln.,
pH 5~12.6: Sørensen buffer soln.

2) $C-I_a$ の関係 塩化コタルニンは $0.1 N$ KCl を含む pH 2.2 の緩衝液中において $5 \times 10^{-3} \sim 5 \times 10^{-5} M$ の濃度範囲で $I_a = CK$ の関係が成立し，定量の可能なことを確認した．

3) コタルニンの還元について コタルニンの構造としてアルデヒド型，カルビノール型，アンモニウム型の 3 つの型が考えられ，塩と塩基の場合によつてその構造が異なる．従つて塩及び塩基の種々の pH 緩衝液中における波形， $E_{1/2}$ を調査することによつて構造を論ずることが可能であると考え，調査した結果は Fig. 1, 2, 3 の通りで，(1) 塩及び塩基の波形は全く同一で，唯塩基の場合には極大を伴わなかったが，これは 20% エタノールを含有する電解液の影響で構造的な違いは認められなかった．(2) 塩及び塩基の $\text{pH}-E_{1/2}$ 曲線及びその傾斜，折点は全く同一で構造的な違いは認められなかった．即ち塩及び塩基の何れを用いてもポーログラフ的な挙動が殆んど同一であるという事はたとえ結晶の場合に型が異なつていても，電解液を調製するために水溶液にすることによつて同一の型に変化し，コタルニンの水銀滴下極における還元はアルデヒド型として 1 の二重結合に共轭する $-\text{CHO}$ 基の還元に基づくものであると推定される．

III. ナルセインのポーログラフ的知見 1) $\text{pH}-E_{1/2}$ の関係 塩化ナルセインを入手する事が出来な

かつたので $10^{-3} M$ ナルセイン 50%エタノール溶液を調製し、その 1 cc に $N KCl$ 0.5 cc 及び各 pH 緩衝液 3.5 cc を加え、常法により $25 \pm 0.1^\circ$ で S.C.E. を対極として $E_{1/2}$ を測定して得た $[pH-E_{1/2}]$ 曲線は Fig. 4 の、また各 pH における波形は Fig. 5 の通りで pH 1 における還元波が最も作図が容易でしかも定量的であつた。

Fig. 4. $pH-E_{1/2}$ of Narceine Base

Fig. 5. Polarogram of Narceine Base

pH 2.2~6.8: McIlvaine buffer soln., pH 7.0~9.0: Kolthoff buffer soln.,
pH 9.5~12.6: Sørensen buffer soln.

2) $C-I_a$ の関係 ナルセイン塩基は $0.1 N KCl$ 、及び 10%エタノールを含む pH 1 の緩衝液中において、 $5 \times 10^{-4} \sim 5 \times 10^{-5} M$ の濃度範囲で $I_a = CK$ の関係が成立し、定量の可能な事を確認した。

3) ナルセインの還元について ナルセインはコタルニンの構造における 2 位の N は $-CH_3$ 基によつて 2 個置換され、1 位の $-CHO$ 基は還元され $=CH_2$ 基となつて存在するから、ナルセインの水銀滴下極における還元はコタルニンと構造が類似していても全くその機構を異にし、9 の位置の $=CO$ 基に基づくものと推定される。

IV. ヒドロコタルニン、ナルコチン、パバペリンの還元について 1) ヒドロコタルニン II, 3) において述べたごとくコタルニンの還元は 1 の二重結合に共軛する $-CHO$ 基の還元に基づくものであるが、その確認実験として $10^{-2} M$ 塩酸ヒドロコタルニン溶液 1 cc に $N KCl$ 0.5 cc 及び各 pH 緩衝液 35 cc を加え、電解液を調製し、コタルニンと同様にして水銀滴下極を用いて還元を試みたが、全く還元波を示さなかつた。即ちヒドロコタルニンは 1 の $-CHO$ 基が既に還元され $=CH_2$ として存在し、コタルニンの還元が 1 の $-CHO$ 基に基づくものであることが明らかになつた。

2) ナルコチン III, 3) において述べたごとくナルセインの還元は 9 の $=CO$ 基に基づくものであるが、ナルコチンの場合は 9 は $\equiv CH$ となり還元は不可能であるが、10 の $-O-$ 及び 11 の $=CO$ 基の還元性を予想し、 $10^{-3} M$ ナルコチンエタノール溶液 1 cc に $N KCl$ 0.5 cc 及び各 pH 緩衝液 3.5 cc を加え、電解液を調製し、ナルセインと同様にして水銀滴下極で還元を試みたが全く還元波を示さなかつた。

3) パバペリン パバペリンはナルコチンの 10 の $-O-$ と 11 の $=CO$ 基がなく、それ以外の所は構造が類似し、ナルコチンと同様に還元不可能な事が予想されたが、その確認実験として $10^{-2} M$ 塩酸パバペリン溶液 1 cc に $N KCl$ 0.5 cc 及び各 pH 緩衝液 3.5 cc を加え電解液を調製し、ナルセインと同様にして水銀滴下極で還元を試みたが全く還元波を示さなかつた。

V. ニトロ化活性法によるモルヒネ定量時における阿片副アルカロイドの影響 フェノール性水酸基を有しない阿片副アルカロイド類はニトロ化されないから、ニトロ化合物の生成に基づく影響は考えられないが、その構造自体に活性な基または原子団を有する場合は影響が考えられるので、その影響について調査した。II, III, IV において述べた研究の結果、ベンチルイソヒノリン型アルカロイドの中 1 或いは 9 の位置に $-CHO$ 基を有するコタルニン、ナルセイン、パバペリンは水銀滴下極で還元されるが、1 或いは 9 の位置がそれ以外の

基と結合しているナルコチン、グノスコピン、ヒドロコタルニン、コダミン、クリプトピン、ラウダニジン、ラウダニン、ラウダノジン、パパペリンは還元されない事が明らかになり、フェノール性水酸基を有しない阿片副アルカロイドの中、ナルセイン、コタルニン、パパベラルチンが活性であることがわかったので、ニトロソ化活性法によるモルヒネの定量における液性で $E_{1/2}$ を比較した結果は Table I の通りで、ナルセインは約 500 mV 異なり、塩化コタルニンとは第 1 段波が合波となつた。パパベラルチンは試料がなかつたため、実験出来なかつたが、阿片中の含量が非常に少なく、また市場にも全然商品がないので実際の定量には問題にならないものと思われる。従つてモルヒネとコタルニンの混合物中、モルヒネの定量にそのままではニトロソ化活性法を応用する事は出来ないから、定量に先立つて分離しなければならない事を認めた。

またフェノール性水酸基を有する阿片副アルカロイドはラウダニン、コダミンであるが、第 3 報で述べたごとく含有量が極めて微量であり、また市場にも全然商品がないので実際の定量には問題にならないものと思われる。

Table I

Alkaloid	$E_{1/2}$ Volt vs. (S.C.E.)
Morphine hydrochloride	-0.98
Narceine	ca. -1.4
Cotarnine hydrochloride	-1.05 -1.46

岐阜県衛生研究所

Summary

The benzyloquinoline-type morphine alkaloids can be divided into the following two classifications of structures from the point of polarographically active functions, and both are based on the carbonyl group conjugated to the double bond. One group possesses the aldehyde group in 1-position, such as cotarnine, and the other possesses the carbonyl group in 9-position, such as narceine and papaveraldine. The former group is subdivided into three types, the aldehyde, carbinol, and ammonium types, such as will be seen in the structures of berberine and hydrastinine. Various experiments have failed to discriminate the three structures by polarography but it was found that all three showed the aldehyde type in the electrolytic solution, using either the free base or the salts, and were reduced in all the pH ranges. In the case of the latter group, the carbonyl group at 9-position was reduced in all the pH ranges. In other words, cotarnine, narceine, and papaveraldine are reduced but not narcotine, gnoscopine, hydrocotarnine, codamine, cryptopine, laudanidine, laudanine, laudanidine, and papaverine.

(Received April 11, 1955)