phene 等のホルミル化を行い夫々対応する aldehyde 類を合成した。その収量は 1,4-diformylpiperazine をを用いた場合には methylformanilide 及び dimethylformamide を用いた場合に比し大差なく monoformylpiperazine を用いた場合若干劣るようである。

Table I.

$\text{ArH} \xrightarrow[\text{HCON} \begin{array}{c} \diagup \text{H} \diagdown \end{array} \text{NH} + \text{POCl}_3]{1/2 \text{HCON} \begin{array}{c} \diagup \text{H} \diagdown \end{array} \text{NCHO or}} \text{ArCHO}$		
Aldehyde	1,4-Diformylpiperazine	1-Formylpiperazine
4-Dimethylaminobenz-	59%	48%
4-Diethylaminobenz-	62%	52%
2-Then-	77%	55%

一般操作法 還流冷却器及び滴下漏斗攪拌器を備えた三頸コルベン中に被ホルミル化体 1 mol, 1,4-diformylpiperazine 0.6~0.7 mol (または 1-formylpiperazine 1.2~1.4 mol) を加え、攪拌下に適宜温度を加減して反応を調節し乍ら POCl_3 (1.2~1.3 mol) を滴下し後水浴上に加温し、冷後氷水で分解し直接または酢酸ソーダにて中和後分離する油状物または結晶を蒸溜または再結により精製する。

本研究に当り御指導を賜わつた東大菅沢教授に謹謝する。また御鞭撻を賜わつた研究所長藤沢正男博士、杉本典夫博士に感謝する。

実 験 の 部

2-Thenaldehyde i) thiophene 34 g, 1,4-diformylpiperazine 40 g を混じ攪拌しながら POCl_3 77 g を徐々に滴下する。適宜温度を加減して反応を調節し後水浴上に 1.5 時間加温。冷後氷水にて分解し分離する油状物をエーテルで抽出、重曹水にて洗滌し芒硝乾燥後減圧蒸留す。bp₃₆ 99~102°, 35 g (77%)。

ii) thiophene 3.4 g, 1-formylpiperazine 6.9 g, POCl_3 7.5 g を用い同様に反応を行う。収量 2.5 g (55%)。

p-Dimethylaminobenzaldehyde dimethylaniline 4 g, 1,4-diformylpiperazine 3.4 g を混じ攪拌下に POCl_3 5.1 g を滴下する。温度を加減して反応を調節し後水浴上に 2 時間加温、冷後氷水にて分解し、酢酸ソーダ溶液を加えて析出する結晶を濾取、減圧蒸留により精製。bp₁₃ 156~158°, mp 74°, 2.9 g (59%)。

田辺製薬株式会社大阪研究所

U.D.C. 615.783.14-07:545,822

秋谷七郎, 中沢泰男, 石倉俊治: コデインの比色定量法

Shichiro Akiya, Yasuo Nakazawa, and Shunji Ishikura: Colorimetric Determination of Codeine.

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

Codeine can be colorimetrically determined by its oxidation with potassium permanganate in hydrochloric acidity, colored by the addition of sodium chromotropate, and sulfuric acid, and spectrometric determination made at 580 mμ. This color is caused by formaldehyde formed by the oxidative decomposition of the methoxyl and N-methyl groups in codeine.

(Received February 27, 1956)

さきに著者の一人, 秋谷等¹⁾はコデインの微量比色定量法として, コデインをアンモニアアルカリ性でクロロホルム抽出した後, 10%塩酸で 60~65° に 15 分間加温して, コデインのメトキシ基をメタノールとして遊離せしめ, これをそのままの酸性で 5%過マンガン酸カリ酸化してフォルムアルデヒドとし, ここに生じた微量の

* Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) 秋谷, 奥井, 宮下: 公衆衛生年報 2, No. 2, 32(1954).

フォルムアルデヒドをクロモトロブ酸ソーダ及び硫酸で赤紫色に発色せしめ、これを 580 m μ で標準液と比色してコデインを定量する方法を報告した。著者等はこの定量法について検討し、二、三の知見及び改良すべき点を見出したのでここに報告する。

先ずクロモトロブ酸ソーダ及び硫酸で赤紫色に呈色するフォルムアルデヒドの由来については、上記定量法に於いてはコデインのメトキシ基を 10%塩酸で加水分解して生ずるメタノールを 5%過マンガン酸カリで酸性酸化して生ずるものと考えたが、今回コデインを同一条件即ち 10%塩酸で 60~65° に 15 分間加温した後、アルカリで中和し水蒸気蒸留して一定量の留液を捕集し、この留液を燐酸 π 性で 5%過マンガン酸カリで酸化し亜硫酸ソーダを加え過剰の過マンガン酸カリを分解後、クロモトロブ酸ソーダ及び硫酸で呈色させ、これをメタノール標準液を同様に処理して呈色させたものと比色した結果、コデインの 10%塩酸による処理ではメトキシ基の加水分解は行われず、僅かに理論値の 0.3~0.4%にすぎないことを知った。即ちこの条件下ではコデインのメトキシ基は殆んど変化しないことが判った。従つてメトキシ基の 10%塩酸加水分解によつてはメタノールは遊離せず、従つてフォルムアルデヒドはこのメタノールの酸化により生ずるものではなく、コデインの骨核のうち 5%過マンガン酸カリの酸性酸化に抵抗の少ない箇所の酸化分解の結果生ずるものとしが考えられない。またこの定量法によればモルフィンも呈色度はコデインよりやや低いが、やはり赤紫色に発色するので、この発色の原因となるフォルムアルデヒドは塩酸酸性過マンガン酸カリの酸化によつてコデインのメトキシ基或いは N-メチル基が酸化されて生ずるか、またはピペリジン骨核の酸化開裂の結果生成することが考えられる。そこで diacetylnormorphine 及び norcodeine²⁾ を合成し、この物質及びコデイン、モルフィンに就いて、常温で 10%塩酸酸性 5%過マンガン酸カリ液で 10 分間酸化した後、亜硫酸ソーダ液を加えて過剰の過マンガン酸カリを分解し、これをクロモトロブ酸ソーダ及び硫酸で発色させ、580 m μ で比色した (Table I)。即ち diacetylnormorphine は殆んど発色

Table I.

	Concn. (r/cc)	Oxidations time (min.)	Optical density (580 m μ)
Codeine	200	10	.310
Morphine	200	10	.200
Norcodeine	200	10	.120
Diacetylnormorphine	200	10	.011

せず norcodeine は発色するが、morphine の発色より弱いことが判った。従つてフォルムアルデヒドはピペリジン骨核の酸化開裂に由来するのではなく、メトキシ基及び N-メチル基の双方が酸化された結果生ずるものと考えられる。またメトキシ基と N-メチル基との酸化時間によるフォルムアルデヒドの濃度即ちクロモトロブ酸ソーダによる呈色度は Fig. 1 の如く norcodeine は酸化時間により呈色度はあまり変化なく、酸化時間 9 分を最大として減少するのに対し、morphine は 12 分で最大となる。酸化時間が長くなるとこの様に呈色度が減少するのは生成したフォルムアルデヒドが更に酸化をうけて、義酸その他になってしまうためと思われる。従つて、コデイン定量の際の呈色はメトキシ基と N-メチル基との双方の酸化に由来したフォルムアルデヒドに基づくもので、この呈色は酸化時間 10 分で最大となる。

次に、上述の様にモルフィンもコデインと同様な呈色を示すのでコデインがモルフィンと混合している場合にはこれを抽出分離しなければならぬが、アンモニアアルカリ性でクロロホルム抽出では

Fig. 1.

分離出来ない。そこでこれを苛性アルカリ性で行つて満足すべき結果を得た。またコデインが倍散或いはシロップ剤等として製剤化されている場合には、これを苛性アルカリ性でクロロホルム抽出しても抽出率は 60~80% であつたその値は不安定で定量的でない。これは賦形剤或いは甘味剤として用いられている乳糖或いは蔗糖の吸着作用に基づくものと考えられる。そこで抽出に当つて、予じめ N 塩酸で沸騰水浴上で 1 時間加熱してこれら乳糖、蔗糖を加水分解して、その吸着能を低下させた後苛性アルカリ性となしてクロロホルム抽出したところ、96~98%

2) E. Speyer, L. Walther: Ber. **63**, 852(1930).

の収率で殆んど定量的に抽出し得た。

結 論 秋谷等の定量法¹⁾を次の様に改めるのが適当である。(1) コデインが倍散或いはシロップ剤の場合は抽出に先立つて N 塩酸で混在する乳糖或いは蔗糖を加水分解した後抽出。(2) モルフィンもコデイン同様の発色を示すので、アンモニアアルカリ性クロロホルム抽出を苛性アルカリ性クロロホルム抽出に改め、モルフィンを分離。(3) 発色の際、抽出したコデインを 10%塩酸で $60\sim 65^\circ$ に 15 分間加温する操作は不要。(4) クロモトロブ酸ソーダ及び硫酸で発色させる場合、先づ氷冷下にクロモトロブ酸ソーダ及び硫酸を加え、次いで沸騰水浴中で加熱して条件を一定にして発色させる方が良好な結果を得る。

定量法 (1) 試薬: i) 過マンガン酸カリ液: 過マンガン酸カリ 5 g を水 100 cc に加温して溶解し、冷後汙過して用う。ii) 亜硫酸ソーダ液: 無水亜硫酸ソーダ 5 g を水 20 cc に溶かす。iii) 硫酸: 比重 1.84. iv) クロモトロブ酸ソーダ液: 1% 水溶液。

(2) 操作: 検体一定量を秤取、 N 塩酸を加えて沸騰水浴上に 1 時間加熱。冷後 10%苛性ソーダでアルカリ性とした後、クロロホルム 10 cc で 3 回振盪抽出。抽出液を合し水洗後、水浴上でクロロホルムを蒸発乾固、10%塩酸 1~10 cc を加えて残渣を溶かし検液とする (この際の塩酸はコデイン含量が $30\sim 200 \gamma/\text{cc}$ となる様に加える)。検液 1 cc をとり過マンガン酸カリ液 0.2 cc を加えて振盪、室温に 10 分間放置後、亜硫酸ソーダ液 0.3 cc を加え振盪後、氷水中で冷却しつつクロモトロブ酸ソーダ液 1 滴、さらに硫酸 3 cc を加え、発熱しない様に注意しつつ十分に振盪。次に沸騰水浴中に浸漬して正確に 15 分間加熱すると赤紫色に発色する。これを室温迄冷却後、580 m μ で標準コデイン液を同様に操作したものと比色。この検量線は Fig. 2 の通りで、凡そ $30\sim 200 \gamma/\text{cc}$ の範囲内で直線関係が得られ定量に用い得。

本研究は昭和 30 年度厚生科学研究費によつて行つた。ここに記して感謝の意を表する。

東京大学医学部薬学科

Fig. 2.

電気式化学pH計

豊富な経験
最適の設計
完全なアフターサービス

DG 型
携帯用PH計

精密級
電位差計式

工場用自動多点PH記録計

1 点 指示 式
1 点 指示 記録 式
多点 指示 記録 式
多点 記録 調節 式
其 他 各種 製作

測定範囲 2—13 PH
精度 ± 0.1 PH 以内
遠隔指示 100 m

譽 齋 電気式化学計器研究所

東京都武蔵野市吉祥寺1578 TEL武蔵野 (398) 2126・3569・4933