総合感冒剤中の主成分の定量法に関する研究 (第8報¹⁾) チオシアン酸コバルト
によるマレイン酸クロルフェニラミンおよび塩酸トリペレナミンの比色定量法

尾西良一,^{2a)} 森田泰輔,^{2b)} 川村邦夫^{2c)}

武田薬品工業株式会社湘南工場,^{2a)} 同高砂工場,^{2b)} 同大阪工場^{2c)}

Studies on Analysis of Mixed Anti-cold Pharmaceutical Preparations.
VIII.¹⁾ Colorimetric Determination of Chlorpheniramine Maleate
and Tripeleennamine Hydrochloride with Cobaltthiocyanate

RYOICHI ONISHI,^{2a)} TAISUKE MORITA^{2b)} and KUNIO KAWAMURA^{2c)}

Shōnan Plant,^{2a)} Takasago Plant^{2b)} and Osaka Plant, Takeda Chemical Industries Ltd.^{2c)}

(Received August 8, 1969)

Colorimetric determination of Chlorpheniramine maleate (I) and Tripeleennamine hydrochloride (II) in mixed anti-cold pharmaceutical preparations was examined, and a selective assay method was established. It is based on the formation of water-insoluble and organic solvent-soluble cobaltthiocyanate complexes from aqueous solution of I and II. Each of these complexes is found to have the formula (Base·H)₂[Co(NCS)₄]. The molar extinction coefficients (ϵ) of the complexes in CHCl₃ at 620 m μ ($\lambda_{\max}$) are 1600 for Chlorpheniramine maleate and 1620 for Tripeleennamine hydrochloride. Assay method is as follows: To 2.0 ml of sample solution (I or II, 0.2–2 mg/ml) is added 10.0 ml of cobalt thiocyanate solution, prepared by dissolving 27.2 g of potassium thiocyanate, 20.4 g of cobalt nitrate, 13.6 g of sodium acetate, and 10 ml of 1N hydrochloric acid in water to make 100 ml. After extracting the resulting complex with 10.0 ml of benzene, the extract solution is dried over anhydrous sodium sulfate, and absorbance is determined at 625 m μ . Standard solution is prepared in the same way.

マレイン酸クロルフェニラミン (I) および塩酸トリペレナミン (II) はピリジン核を有する第3級アミンで抗ヒスタミン剤として汎用されている。これらの製剤中の定量法としては、ピクレート法,³⁾ ライネッケ塩法,⁴⁾ 界面活性剤による滴定,⁵⁾ 紫外部吸収スペクトル法,⁶⁾ ヨウ化ビスマスで沈殿後キレート滴定する方法,⁷⁾ スルホフタレイン系色素による抽出比色法⁸⁾ などが報告されているが、いずれも配合成分の多い総合感冒剤には選択性が少なく適用しにくい。またピリジン核に着目して BrCN と反応後アニリンと縮合する呈色反応^{9,10)} は、I には感度が

Chart 1

- 1) 第7報: 川村邦夫, 根来順子, 薬誌, 88, 554 (1968).
- 2) Location: a) Fujisawa, Kanagawa; b) Takasago, Hyōgo; c) Jusō-nishinocho, Higashiyodogawaku, Osaka.
- 3) E. Selles, *Galenica Acta*, 9, 33 (1956).
- 4) 板井孝信, 神谷庄造, 薬剤学, 17, 180 (1957).
- 5) L.A.A. Rojas, *Anales Fac. Quim. Farm., Univ. Chile*, 15, 101 (1963) [*C.A.*, 62, 12976 c (1965)].
- 6) D. Banes, *J. Association of Official Agricultural Chemists*, 34, 703 (1951).
- 7) R. Ceglarski, J. Roman, *Pharm. Polska*, 18, 327 (1962) [*C.A.*, 58, 10501h (1963)].
- 8) 堀岡正義, 薬誌, 77, 200 (1957).
- 9) H.M. Jones, E.S. Brady, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 38, 579 (1949).
- 10) 辻 章夫, 月刊薬事, No. 5, 21 (1960).

高いが II にはあまり感度がよくないうえ、呈色のバラツキが大きい。著者らはある種の含窒素化合物がチオシアン酸コバルト錯イオンによって水に不溶性の錯体を生じ、これが有機溶媒に溶解することを知り、この反応を各種感冒剤成分に適用したところ、この錯体生成は I および II に選択的に起ることを確認したので、その定量条件を検討してつぎに示すような簡易で選択性の高い比色定量法を確立した。また生成する錯体の組成ならびにモル吸光係数についても検討を行なった。

比色定量法

(1) 試料溶液調製法 I または II 約 20 mg に対応する試料をとり、0.1 N HCl 10 ml, 10 ml, および 5 ml で抽出し、これに MeOH 15 ml および 10% NH₃ 水 5 ml を加え、石油エーテル 20 ml, 20 ml および 10 ml で抽出する。この石油エーテル抽出液を合わせ、0.1 N H₂SO₄ 10 ml, 5 ml および 5 ml で抽出後、0.1% メチルレッド水溶液 1 滴を加え、液が黄色に変るまで 1N NaOH を加えて中和し、水を加えて 25 ml とする。

(2) 比色操作法 試料溶液 2 ml にチオシアン酸コバルト溶液 (実験の部に記載) 10 ml およびベンゼン 10 ml を加えて 10 分間振り混ぜ、ベンゼン液を分取し、これに無水 Na₂SO₄ 0.5 g を加えて脱水後、625 mμ で吸光度を測定する。水 2 ml を用いて同様に操作したものを対照とする。同時に比較標準として、I または II の水溶液 (20 mg/25 ml) 2 ml について同様に操作する。

1. 定量条件の検討

含窒素有機化合物のチオシアン酸コバルト錯体の生成 総合感冒剤に配合される各種成分およびその他数種の含窒素有機化合物について、その水溶液 (1—10 mg/ml) 2 ml にチオシアン酸コバルト溶液 10 ml およびベンゼン 10 ml を加えて振り混ぜ、錯体の生成とベンゼン層への移行を観察した (Table I)。感冒剤配合成分では I および II のほかにはベンゼン層が呈色するものはなく、選択性の高い反応であることがわかった。ここで硫酸キニーネもチオシアン酸コバルト溶液によって緑色沈殿を生ずるが、クロロホルムまたはベンゼンに不溶であり、I または II の呈色を妨害しない。

TABLE I. Cobaltothiocyanate Complex Formation of Some Nitrogenous Organic Compounds

Compound	Concn. of test solution (mg/ml)	Complex formation
Aminopyrine	10	—
Sulpyrine	10	—
Quinine H ₂ SO ₄	10	greenish p.p.t., insoluble
<i>p</i> -Acetoaminophenol	10	—
Ethoxybenzamide	10	—
Caffeine	10	—
Hydroxypropyltheophylline	10	—
Chlorpheniramine maleate	1	blue p.p.t., soluble
Tripeleennamine HCl	1	blue p.p.t., soluble
Noscapine	1	—
<i>dl</i> -Methylephedrine HCl	1	—
Thiamine Cl HCl	2	—
Kainic acid	1	—
Choline bitartarate	10	white p.p.t., insoluble
Pyridine	10	white p.p.t., insoluble
Isoniazid	10	white p.p.t., insoluble
Nicotinamide	10	—
1-Hydrazinophthalazine	1	brownish p.p.t., insoluble
Tolazoline	1	blue p.p.t., soluble
Ritaline	1	blue p.p.t., soluble
Dibucaine HCl	1	blue p.p.t., soluble

note: p.p.t.=precipitation

insoluble=insoluble in benzene

soluble=soluble in benzene

錯体生成の pH と吸収スペクトル I または II のチオシアン酸コバルト錯体はベンゼンまたはクロロホルムに溶解するが、生成時の水相の pH によって吸光度および吸収スペクトルに若干の相異がみられる。I または II の 0.003 M 水溶液 2 ml に各種濃度の NaOH 水溶液または HCl 水溶液 1 ml を加え、つぎにチオシアン酸コバルト溶液 (ただし、1N HCl 不含) 10 ml およびクロロホルムまたはベンゼン 10 ml を加え、比色操作法に従って操作し、吸光度 (ベンゼン抽出液は 625 m μ , クロロホルム抽出液は 620 m μ で測定) ならびにその吸収スペクトルを測定した。水相の pH は抽出液の吸光度に大きな影響を及ぼし (Table II), pH 5.1—5.5 で抽出液の吸光度は最も高く、pH 7 以上になるとかなり急激に低下する (pH がさらに高くなると水酸化コバルトの沈殿を生ずるに至る)。pH 5.1—6.3 の場合の吸収スペクトルについては、pH 5.1—6.3 で吸光度が若干異なるが形はほぼ同じであり、pH 7.1 および 7.7 は前者から若干ずれた形を示した。pH 7.7 および 5.5 の場合の吸収スペクトルを Fig. 1 および 2 に示した。ベンゼン抽出液とクロロホルム抽出液の吸収スペクトルはほぼ同形である

TABLE II. Effect of pH of Water Phase on the Absorbance

Acid or alkali added	pH (water phase)	Chlorpheniramine maleate		Tripeleannamine HCl	
		Benzene extract	CHCl ₃ extract	Benzene extract	CHCl ₃ extract
0.2N NaOH	7.7	0.343	0.335	0.400	0.379
0.1N NaOH	7.6	0.349		0.429	
Water	7.1	0.408	0.345	0.483	0.450
0.1N HCl	6.6	0.453		0.510	
0.2N HCl	6.3	0.466	0.380	0.520	0.485
0.5N HCl	5.9	0.470	0.385	0.527	0.490
1N HCl	5.5	0.475	0.391	0.531	0.490
3N HCl	5.1	0.473	0.395	0.529	0.483
6N HCl	4.3	0.432	0.390	0.517	0.483

procedure: Add 10 ml of cobaltthiocyanate solution to a mixture of 2 ml of 0.003M chlorpheniramine maleate or 0.003M tripeleannamine HCl solution and 1 ml of acid or alkali solution, and extract with 10 ml of benzene or CHCl₃.

Fig. 1. Effects of pH and Solvent on the Absorption Spectra of Cobaltthiocyanate Complex of Chlorpheniramine

Each solution is the organic solvent phase of the reaction mixture, containing 2 ml of 0.003M chlorpheniramine maleate solution, 1 ml of 1N HCl or 0.2N NaOH to keep pH of the water phase 5.5 or 7.7 respectively, 10 ml of cobaltthiocyanate solution and 10 ml of benzene or CHCl₃ as extraction solvent.

—: pH 5.5, extracted with benzene
 - - - : pH 5.5, extracted with CHCl₃
 ·····: pH 7.7, extracted with CHCl₃

Fig. 2. Effects of pH and Solvent on the Absorption Spectra of Cobaltthiocyanate Complex of Tripeleannamine

Each solution is the organic solvent phase of the reaction mixture, containing 2 ml of 0.003M tripeleannamine HCl solution, 1 ml of 1N HCl or 0.2N NaOH to keep pH of the water phase 5.5 or 7.7 respectively, 10 ml of cobaltthiocyanate solution and 10 ml of benzene or CHCl₃ as extraction solvent.

—: pH 5.5, extracted with benzene
 - - - : pH 5.5, extracted with CHCl₃
 ·····: pH 7.7, extracted with CHCl₃

が、前者のピークは $525\text{ m}\mu$ 、後者は $520\text{ m}\mu$ で、前者の方が高い吸光度を示す。これは溶媒の極性の相異によるものと思われる。定量法としては共存物質の溶解度からみた選択性および感度の点で、ベンゼン抽出の方が好ましいが、ベンゼンに対する錯体の溶解性が低く、高濃度での実験では定量的な溶解に不安があるので、以下の検討には目的に応じて抽出溶媒を選択した。なお抽出後の水層からくり返して溶媒抽出を試みたが、いずれも吸光度 0.01 以下で、1回の溶媒抽出でほとんど完全に抽出されていることがわかった。

Co (II) 濃度の影響 チオシアン酸コバルト溶液の KNCS 濃度を 2.8 M とし、 $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ 濃度を $0.127\text{--}0.7\text{ M}$ まで変化させて錯体の生成状態を観察した。すなわち、チオシアン酸コバルト溶液 11 ml , 10 ml , 9 ml , 8 ml , 6 ml , 4 ml または 2 ml をとり、これに KNCS 27.2 g , $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 13.6 g , 1 N HCl 10 ml および水を加えて 100 ml とした液 0 ml , 1 ml , 2 ml , 3 ml , 5 ml , 7 ml または 9 ml をそれぞれに加える。これに I または II の 0.005 M 水溶液 2 ml およびクロロホルム 10 ml を加え、比色操作法に従って錯体の抽出液を調製しこの $620\text{ m}\mu$ の吸光度をプロットして Fig. 3 を得た。どちらも一定値に収斂する傾向があるが II の方が一般に生成率が高い。後記の錯体のモル吸光係数から計算すると、 $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ 濃度 0.7 M の場合に I からは約 80% 、II からは約 100% の生成率であった。

KNCS 濃度の影響 チオシアン酸コバルト溶液 (ただし、 1 N HCl 不含) の KNCS 濃度を 1.4 M , 2.8 M , 5 M および飽和 (約 10 M) になるように調製し、I または II の 0.005 M 水溶液 2 ml に前記の液 10 ml を加え、水、 0.2 N HCl または 3 N HCl 1 ml (水層の pH はそれぞれ 7.2 , 6.2 , 5.0 となる) およびクロロホルム 10 ml を加えて 10 分間振り混ぜ、比色操作法に従って操作し、 $620\text{ m}\mu$ の吸光度を測定した (Table III)。Table III より、KNCS が低濃度のとき、および飽和濃度においても錯体生成率の低下を起すことがわかった。後述するようにこの錯体生成は $[\text{Co}(\text{NCS})_4]^{3-}$ による反応であることを考慮し、チオシアン酸コバルト溶液の試薬組成は $\text{Co(II)}:\text{NCS}=1:4$ とし、 $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ 0.7 M と KNCS 2.8 M の濃度となるように調製することとした。同じ組成比でそれ以上の濃度になると常温で結晶を析出するので試液として不都合である。

Fig. 3. Effect of $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ Concentration on the Formation of Cobaltthiocyanate Complex of Chlorpheniramine or Tripeleminamine

Each solution is the CHCl_3 phase of the reaction mixture, containing 2 ml of 0.005 M chlorpheniramine maleate solution (1) or tripeleminamine HCl solution (2), 11 ml of cobaltthiocyanate solution and 10 ml of CHCl_3 as extraction solvent.

The concentrations of $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$ in the cobaltthiocyanate solution vary from 0.127 M to 0.7 M , while the concentration of KNCS is kept 2.8 M .

TABLE III. Effect of KNCS Concentration of Cobaltthiocyanate Solution on the Complex Formation

pH of water phase	Concn. of KNCS	Chlorpheniramine		Tripeleminamine	
		Absorbance	Yield (%)	Absorbance	Yield (%) ^{a)}
7.2	1.4M	0.448	56.0	0.720	88.9
	2.8M	0.642	80.4	0.781	96.4
	5M	0.645	80.8	0.781	96.9
	satur. (ca. 10M)	0.460	57.6	0.754	93.1
6.2	2.8M	0.660	82.7	0.804	99.2
	5M	0.660	82.7	0.800	98.8
	satur. (ca. 10M)	0.530	66.4	0.781	96.4
5.0	2.8M	0.680	85.2	0.810	100.0
	5M	0.695	87.1	0.822	101.5
	satur. (ca. 10M)	0.570	71.4	0.781	96.4

^{a)} Yield is calculated from the molar extinction coefficient of cobaltthiocyanate complex of chlorpheniramine ($\epsilon=1600$) or tripeleminamine ($\epsilon=1620$).

Fig. 4. Calibration Curves of Chlorpheniramine Maleate and Tripeleennamine HCl

The test solutions are aqueous solutions of chlorpheniramine maleate (1) or tripeleennamine HCl (2), and their concentrations vary from 0.0005M to 0.003M.

Beer 則への適合性 以上の知見により著者らは前記の比色定量法を設定し、この方法に従って Beer 則への適合性を調査した。すなわち I または II の水溶液 (濃度: 0—0.003M) につき、比色操作法に従って測定した吸光度をプロットし、Fig. 4 のようにほぼ原点を通る直線となることを確認した。

総合感冒剤についての回収率 本法を総合感冒剤中の I または II の定量に応用するため、Table IV に示す処方錠剤を調製し、これについて前記の試料溶液調製法および比色操作法に従って定量した結果は Table IV のとおりであった。この結果から本定量法は回収率、再現性ともに良好で、複雑な処方の総合感冒剤に適用できることを確認した。

2. 錯体の組成についての検討

連続変化法^(11,12)による検討 I または II を pH 5.0 酢酸緩衝液に溶かして 0.7M 濃度とし、別に KNCS 27.2 g と $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 20.4 g を pH 5.0 酢酸緩衝液に溶かして 100

ml とした液 (Co (II) 0.7M 濃度, NCS 2.8M 濃度) を調製し、両者を合わせて 10 ml となるように混合し、生成した錯体をクロロホルムで完全に抽出する (I の場合はクロロホルム 20 ml×5 回, II の場合はクロロホルム中で結晶が析出するのでこれを溶解するのに約 400 ml を要する)。このクロロホルム抽出液を各 2500 ml にな

TABLE IV. Results of Determination of Chlorpheniramine Maleate or Tripeleennamine HCl in the Known Preparations

Chlorpheniramine maleate in preparation A (tablet)			Tripeleennamine HCl in preparation B (tablet)		
No.	Found (mg/10 tablets)	Recovery (%)	No.	Found (mg/0.8 tablets)	Recovery (%)
1	20.66	103.3	1	19.78	98.9
2	20.52	102.7	2	20.05	100.3
3	19.98	99.9	3	19.50	97.5
4	20.15	100.8	4	19.90	99.5
5	20.60	103.0	5	19.72	98.6
Mean	20.38	101.9	Mean	19.79	99.0
Range	0.68	3.4	Range	0.55	2.8

ingredients:

preparation A

chlorpheniramine maleate	2.0 mg
ethoxybenzamide	25.0
dihydrocodeine H_3PO_4	0.6
<i>dl</i> -methylephedrine HCl	2.0
bonpyrine quinine	40.0
acetoaminophen	30.0
caffeine	10.0
hydroxypropyltheophylline	5.0
noscipine	4.8
thiamine NO_3	2.0
riboflavin	1.0
sodium ascorbate	30.0
methylhesperidine	10.0
potassium guaiacolsulfonate	20.0
add diluents to make	450

preparation B

tripelennamine HCl	25 mg
sulpyrine	40
phenacetin	50
ethoxybenzamide	150
caffeine	50
codeine H_3PO_4	5
ephedrine HCl	5
ascorbic acid	5
methylhesperidin	15
add diluents to make	860

note: Determination about preparation B is performed with powdered sample corresponding to 20 mg of tripeleennamine HCl.

11) P. Job, *Ann. Chim.*, [10] 9, 113 (1928).

12) W. C. Vosburgh, G.R. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.*, 63, 437 (1941).

Fig. 5. Continuous Variation Plot for Cobalthiocyanate Complex of Chlorpheniramine

Fig. 6. Continuous Variation Plot for Cobalthiocyanate Complex of Tripeleennamine

るような比率にクロロホルムで希釈する。これらの液について、Cooper ら¹³⁾の方法に準じ、任意の波長として 620 mμ, 585 mμ および 560 mμ を選び (これらは、Fig. 1 および Fig. 2 において、水層の pH 5.5 の場合の極大波長および肩の部分の波長、および水層の pH 7.7 の場合の肩の部分の波長に相当する) これらの波長における吸光度を測定し、これを I または II の溶液の混合率 (%) に対してプロットした (Fig. 5 および Fig. 6)。ここに得た 3 波長における連続変化プロットからみると、いずれの場合も、塩基 (I または II): $[\text{Co}(\text{NCS})_4]^{2-} = 2:1$ の組成を示しており、これ以外の組成のものは認められなかった。

錯体の組成と吸光係数 I または II の 0.02M 水溶液 100 ml をチオシアン酸コバルト溶液 100 ml に注加し、析出する青色の錯体を少量の水で傾瀉洗浄したのち、水をよく切り、クロロホルム 50 ml を加えて溶かし脱脂綿でろ過する。これを水浴上で蒸発し 100° 減圧で 4 時間乾燥したものについて、紫外部吸光度法によってクロルフェニラミンまたはトリペレナミンを定量し、銀塩滴定によって NCS を、ニトロソ R 塩法によって Co を定量し、Table V を得た。この結果から著者らの得た錯体の組成は I については $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2 \cdot \text{H}_2]_2 [\text{Co}(\text{NCS})_4]$ 、II については $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3 \cdot \text{H}_2]_2 [\text{Co}(\text{NCS})_4]$ であると結論できる。これら錯体のクロロホルム溶液のモル吸光係数 ϵ (620 mμ) は、前者が 1600、後者が 1620 であった。

錯体の結晶化について I から得られる錯体は、クロロホルム、エタノール、アセトン、ベンゼンなどから再結晶しようとしたが結晶化できなかった。II から得られる錯体は、少量のクロロホルムに溶かして暫時放置すると、青色の針状結晶となって析出する。これは鏡検下で容易に押しつぶされて結晶性を失うことが観察される。また毛細管中で加熱すると 55—70° で徐々に溶け始めてアメ状となる。本品について、元素分析によって S および Cl を、ガスクロマトグラフ法によってクロロホルム (CHCl_3) を定量し、S: 14.1%, Cl: 7.6%, CHCl_3 : 9.3% を得た (CHCl_3 1 分子を含むと仮定すると、理論値は S: 13.9%, Cl: 11.5%, CHCl_3 : 13.0% となる)。これらの事実から、クロロホルムは結晶格子を形成するのに重要な役割を果しているが、その結合は極めて弱いものと思われる。

考 察

Affsprung ら¹³⁾ は Co^{2+} を tetraphenylarsonium cobalthiocyanate としてクロロホルムで抽出し、また Brown¹⁴⁾ は polyethyleneglycol monooleate が ammonium cobalthiocyanate と青色沈殿を生成し、クロロホルムに抽出されることを報告している。著者らの得た錯体のクロロホルム溶液の吸収スペクトルの形はこれらの報告とよく近似しており、過剰の KNCS を含む $\text{Co}(\text{NCS})_2$ の水溶液および $\text{K}_2\text{Co}(\text{NCS})_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ 結晶の吸収

13) H. E. Affsprung, N.A. Barnes, H.A. Potratz, *Anal. Chem.*, **23**, 1680 (1951).

14) E.G. Brown, T.J. Hayes, *Analyst*, **80**, 755 (1955).

スペクトル^{15,16)} との類似からも、錯体の呈色は主として $[\text{Co}(\text{NCS})_4]^{2-}$ に基づくものである。Potratz ら¹⁷⁾ は水溶液から沈殿した *m*-xylyldiphenylsulfonium cobaltothiocyanate について、Cotton ら¹⁸⁾ は無水エタノールから沈殿した tetramethylammonium cobaltothiocyanate について、それぞれ元素分析の結果 $[\text{C}_8\text{H}_9(\text{C}_6\text{H}_5)_2\text{S}]_2[\text{Co}(\text{NCS})_4]$ および $[(\text{CH}_3)_4\text{N}]_2[\text{Co}(\text{NCS})_4]$ に一致する分析値を得ている。著者らの単離した錯体も、各種データからみて同様の組成をしているものとみられる。

Bobtelsky ら¹⁹⁾ Katzin ら²⁰⁾ および Cotton ら²¹⁾ によると、Co (II) のハロゲン化物またはチオシアン酸イオンとの青色錯体はすべて配位数 4 で四面体構造と推定されている。一方 West ら²²⁾ は水・エタノール混合溶媒中で $[\text{Co}(\text{NCS})_6]^{4-}$ の生成を報告している。

Co (II) の配位数は 4 または 6 であり、 $[\text{Co}(\text{NCS})_4]^{2-}$ にはなお 2 つの配位座が潜在している。Table I においてベンゼンまたはクロロホルム可溶の錯体の生成が I および II に選択的に起るのは、その化学構造からみて側鎖の 3 級アミンのほかにピリジン核が関係していると考えられる。すなわち I または II の dimethylaminoethyl 基が水溶液中でアンモニウム型として $[\text{Co}(\text{NCS})_4]^{2-}$ と塩を作ると共に、ピリジン核の N が Co (II) に弱く配位して有機溶媒に可溶性の錯体を生成するものと思われる。Table II において pH が低くなると錯体の生成が低下する傾向があるのは、pH の低下によってプロトンが付加してピリジニウムイオンを生じ、配位できなくなることも原因の 1 つと考えられる。

また I と II は酷似した構造でありながら錯体の生成率に大きな差のあることも興味深い。両者はピリジン核の β 位に N を有するか否かで相異しており、N を有する II のほうがピリジン核の N の電気陰性度が高く、これが生成率の高くなる原因であろう。

なお、KNCS 飽和溶液中ではかえって錯体の収率が減少していること (Table III) は、KNCS の大過剰によって不安定ながら $[\text{Co}(\text{NCS})_6]^{4-}$ を生じ、N との配位を妨げているものと解される。

以上のようにチオシアン酸コバルトによる比色定量法は、ピリジン核を有するアミンに選択的であり、したがって総合感冒剤においてはピリジン核を有する各種抗ヒスタミン剤の定量に応用できるものと思われる。

実 験 の 部

使用機器および試薬 日立自記分光光度計 EPF-3 型。Beckman DU 型分光光度計。マレイン酸クロロフェニラミン：局方品、塩酸トリペレナミン：Ciba 製。その他の試薬は JIS 試薬特級を使用。チオシアン酸コバルト溶液：KNCS 27.2 g, $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 20.4 g, $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 13.6 g に 1N HCl 10 ml および水を加え

TABLE V. Analyses of Components in Cobaltothiocyanate Complexes of Chlorpheniramine and Tripeleamine

Complex of	Component	Found %	Found % Mol. weight	Mol. ratio	Theoretical %
Chlorpheniramine	chlorpheniraminium ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClN}_2 \cdot \text{H}$)	65.7	0.24	2	65.4
	NCS	27.2	0.48	4	27.6
	Co	7.3	0.12	1	7.0
	(Total)	(100.1)			(100.0)
Tripeleamine	tripeleaminium ($\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3 \cdot \text{H}$)	62.9	0.24	2	63.8
	NCS	28.6	0.49	4	28.9
	Co	7.6	0.13	1	7.3
	(Total)	(99.1)			(100.0)

15) A.V. Kiss, P. Csokan, *Z. Physik. Chem.*, **A186**, 239 (1940).

16) S. Yamada, R. Tsuchida, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **27**, 436 (1954).

17) H.A. Potratz, J.M. Rosen, *Anal. Chem.*, **21**, 1276 (1949).

18) F.A. Cotton, D.M.L. Goodgame, A. Sacco, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4157 (1961).

19) M. Bobtelsky, K.S. Spiegler, *J. Chem. Soc.*, **1949**, 143.

20) L.I. Katzin, E. Gebert, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 5659 (1950); *ibid.*, **72**, 5464 (1950).

21) F.A. Cotton, D.M.L. Goodgame, M. Goodgame, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 4690 (1961).

22) P.W. West, C.G. De Vries, *Anal. Chem.*, **23**, 334 (1951).

て溶かし、100 ml とする。pH 5.0 酢酸緩衝液： $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 30 g に水および CH_3COOH を加えて pH 5.0 とし、全量 300 ml とする。

錯体の分析 (Table V) 1. 塩基の定量——錯体約 10 mg を精秤し、0.1N HCl 100 ml に溶かし、その 8 ml を 0.1N HCl で 20 ml とし、0.1N HCl を対照として紫外吸収スペクトルを測定する。同時に、I または II の 0.1N HCl 溶液 (0.02 mg/ml) についても吸収スペクトルを測定する。I の場合は 266 $\text{m}\mu$, II の場合は 315.5 $\text{m}\mu$ の吸光度の対比から、それぞれの塩基の含量を求めた (いずれもアンモニウム型イオンとして計算した)。

2. NCS の定量——錯体約 200 mg を精秤し、水 50 ml および 10% HNO_3 10 ml を加えて溶かし、0.1N AgNO_3 20 ml を加え、0.1N NH_4NCS で逆滴定した。

3. Co の定量——錯体約 5 mg を精秤し、0.1N HCl 3 ml を加えて溶かし、水にて 100 ml とする。その 1 ml に 6N HCl 0.25 ml, 1.5N HNO_3 0.25 ml, 水 5 ml および 0.2% ニトロソ R 塩水溶液 0.5 ml を加え、さらに $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ 1 g を加えて溶かし、1 min 間煮沸し、濃 HNO_3 1 ml を加えて再び 1 min 間煮沸し暗所で室温に冷却したのち水を加えて 10 ml とし、420 $\text{m}\mu$ の吸光度を測定し、 $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ を用いて作成した検量線から Co 量を求めた。

4. モル吸光係数 (CHCl_3 溶液)——錯体約 9 mg を精密に量り、クロロホルムに溶かして 20 ml とし、その吸収スペクトルを確認したのち、620 $\text{m}\mu$ の吸光度からそのモル吸光係数 ϵ を求めた。

謝辞 終りに臨み、この研究について終始御懇篤な御指導を賜った東京大学教授 田村善蔵先生に謹んで御礼申し上げます。また本研究の機会を与えられ、御指導御鞭撻を賜った、武田薬品工業株式会社 山崎栄一氏、中山 巖氏ならびに小野真市氏に感謝いたします。