フェノール誘導体のけい光分析 (第5報¹⁾) 塩酸フェニレフリンのけい光定量²⁾

海東常敏, 粕谷浩次, 相楽和彦, 吉田継親

大正製薬株式会社製剤研究部³⁾

Studies on Fluorometric Analysis of Phenol Derivatives. V.¹⁾ Fluorometric Determination of Phenylephrine Hydrochloride²⁾

TSUNETOSHI KAITO, KOJI KASUYA, KAZUHIKO SAGARA and TSUGUCHIKA YOSHIDA

Pharmaceutical Research Laboratory, Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.³⁾

(Received January 31, 1975)

A fluorometric method has been investigated for the determination of phenylephrine hydrochloride (I). I was converted with HCHO into a condensed substance (II) which was oxidized by $K_3Fe(CN)_6$ in 1N NaOH solution to a fluorescent substance (III). Based on these reactions, a fluorometric determination of I was established. Chemical structures of II and III were found to be respectively 4,6-dihydroxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and 6-hydroxy-2-methylisoquinolinium chloride which is in an amphoteric ion form in an alkaline solution. The analytical procedure is as follows: To 1 ml of a solution of I (2.5 μ g/ml), 1 ml of 20% HCHO solution is added, the mixed solution is allowed to stand for 15 min at room temperature, and 5 ml of 1N NaOH solution and 1 ml of 0.25% $K_3Fe(CN)_6$ solution are added to this solution. After standing for 45 min at room temperature, 1 ml of 0.15% ascorbic acid solution is added, and the whole is diluted to 20 ml with methanol. The fluorescence intensity of the solution is measured at 450 m μ , exciting at 370 m μ .

塩酸フェニレフリン (I) の定量法としては, セライトカラムによる前処理を伴う紫外吸光光度法⁴⁾のほか, 比色法として *p*-ニトロアニリン法⁵⁾ およびアミノアンチピリン⁶⁾ 塩酸ジメチル-*p*-フェニレンジアミンによるインドフェノール系色素生成に基づく方法⁷⁾ などがある。これらのうち紫外吸光光度法は前処理に時間を要し, 比色法も他のフェノール化合物により妨害を受けるなどの欠点がある。一方けい光定量法に関してはニトロプルシドナトリウム-アセトアルデヒドによる方法⁸⁾ が報告されているに過ぎない, しかしこの方法は *m*-チラミンに対するもので, I のけい光強度は *m*-チラミンまたはノルフェニレフリンの 1/5—1/10 であり, 感度の点からみても良法とはいえない。また通常カテコールアミンの定量に用いられている $K_3Fe(CN)_6$ 酸化法⁹⁾ も I ではけい光を示さない。H. Corrodi, G. Jonsson¹⁰⁾ らはカテコールアミン類および *m* 位に OH 基を持つフェニルエチルアミン類が, 乾燥状態において蛋白またはグリシンなどのアミノ酸を含む乾燥膜上で HCHO ガスを通ずることによってのみ発けい光性の 3,4 ジヒドロイソキノリン体に変化すると述べている。しかし I は溶液中において

- 1) 第4報: 海東常敏, 板垣和雄, 相楽和彦, 伊藤裕二, 分析化学, **23**, 1494 (1974).
- 2) 日本薬学会第89年会で発表, 名古屋, 1969年4月.
- 3) Location: 1-403, Yoshino-cho, Omiya, Saitama.
- 4) a) W.R. Clark, L.A. Rosenberg, *J. Ass. Offic. Anal. Chem.*, **48**, 579 (1965); b) C. Ponder, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 467 (1968).
- 5) M.E. Auerback, *J. Am. Pharm. Assoc. Sci. Ed.*, **39**, 50 (1950).
- 6) a) C.F. Hiskey, N. Levine, *J. Pharm. Sci.*, **50**, 393 (1961); b) K.T. Koshy, M. Mithner, *J. Pharm. Sci.*, **52**, 802 (1963); c) 立沢政義, 橋場茂子, 分析化学, **17**, 478 (1968).
- 7) 立沢政義, 下田通敏, 分析化学, **17**, 551 (1968).
- 8) W.F. Coulson, A.D. Smith, J.B. Jepson, *Anal. Biochem.*, **10**, 101 (1965).
- 9) a) H.L. Price, M.L. Price, *J. Lab. Clin. Med.*, **50**, 769 (1957); b) A.A. Atkinson, N.A. Wynne, *J. Pharm. Pharmacol.*, **14**, 794 (1962).
- 10) a) H. Corrodi, N.A. Hillarp, *Helv. Chim. Acta*, **47**, 912 (1964); b) H. Corrodi, G. Jonsson, *Helv. Chim. Acta*, **49**, 798 (1966); c) G. Jonsson, *Acta Chem. Scand.*, **20**, 2755 (1966).

HCHO を作用させたのち NaOH アルカリ性とし、 $K_3Fe(CN)_6$ で酸化すると青色の強いけい光を発することを見出したので、この反応を定量的に行なうための条件を検討し、これまでの方法に比べ簡便で高感度なけい光定量法を設定した。I と HCHO との反応について、G. Cordes¹¹⁾ らは I, マレイン酸クロルフェニラミン, 臭化水素酸デキストロメトルファンなどの主薬に HCHO, カゼインを崩壊剤とした錠剤が経時的に変化し、薄層クロマトグラム上でけい光を発することを認め、これはテトラヒドロイソキノリン体の生成によるものであり、このほか副反応として二量体も生成されていると述べている。しかしこのテトラヒドロイソキノリン体のけい光は非常に弱い。したがって本定量法で得られる物質はこのテトラヒドロイソキノリン体がさらに酸化されたものと考えられたので、けい光物質の単離のための検討を行なった。ついで類似化合物の発けい光性を調べ、さらに製剤中の定量を試み良好な結果を得た。

定量法

I の 2.5 $\mu\text{g/ml}$ 溶液 1 ml を正確に 20 ml のメスフラスコにとり、20% HCHO 溶液 1 ml を加え 15 分間放置したのち、1N NaOH 液 5 ml および 0.25% $K_3Fe(CN)_6$ 溶液 1 ml を加え、室温で 45 分間放置する。この液に 0.15% アスコルビン酸溶液 1 ml を加え静かに振り混ぜたのち、メタノールを加えて 20 ml とする。この液につき、励起波長 370 $m\mu$, けい光測定波長 450 $m\mu$ におけるけい光強度を測定する。この値から別に水 1 ml を用いて同様に操作して得た空試験値を差し引く。

発けい光条件とけい光スペクトル

定量法設定にあたって、HCHO の濃度、酸化剤の種類および濃度、HCHO および酸化剤を加えてからの反応時間（閉環時間および酸化時間）、液性、溶媒について検討を行なった。HCHO の濃度は 15% 以上で、また閉環時間は 10 分以上のときけい光は最大となった。酸化剤については $K_3Fe(CN)_6$, $NaIO_4$, $KMnO_4$, H_2O_2 , $K_2Cr_2O_7$, 硫酸セリウムアンモニウムなどについて試験したが、 $K_3Fe(CN)_6$, $NaIO_4$ 以外の酸化剤はほとんどけい光を示さず、 $K_3Fe(CN)_6$ を用いた時 $NaIO_4$ の約 10 倍の強いけい光を示した。酸化時における液性は強アルカリ性がよく、NaOH 液の濃度が 0.5N 以上の時最も高いけい光強度を示した。希釈に用いる溶媒は、Table I に示すように水では感度が悪くまた安定性も悪いが、メタノール、エタノール、イソプロパノールを用いた時、水より感度がよく、また安定なけい光が得られた。Fig. 1 に定量法によって得られた液すなわちメタノールを希釈溶媒としたときの励起およびけい光スペクトルを示す。Fig. 1 から励起波長 370 $m\mu$, けい光波長 450 $m\mu$ にそれぞれ極大を有することがわかる。また強酸性イオン交換樹脂 Dowex 50 W $\times$ 4 により単離したけい光物質を定量法と同じ溶媒系に溶かし、そのけい光スペクトルを測定したところ、定量法によって得た液のけい光スペクトルと完全に一致した。

TABLE I. Solvent Effect on Fluorescence Intensity of Reaction Product

Solvent	$\lambda_{ex}^{a)}$	$\lambda_{em}^{b)}$	Fluorescence intensity
Methanol	370	450	100.0
Ethanol	370	450	100.0
Isopropanol	370	450	98.0
Acetonitrile	370	450	98.7
Dimethylformamide	375	456	76.2
Water	364	450	86.4

a) excitation maximum

b) emission maximum

Fig. 1. Excitation and Emission Spectra

a: excitation spectrum b: emission spectrum

けい光物質の構造と特性

1) 反応生成物 I の定量法における反応過程について検討を行なった。まず、I の水溶液に HCHO を作用

11) G. Cordes, K.H. Gobbeler, *Pharm. Ind.*, **33**, 299 (1971).

させたのち, 1N HCl を加え, 水分留去後, 残留物をエタノールから再結晶して 4,6-dihydroxyl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride (II) を得た. つぎに I に HCHO を作用させたのち, アルカリ性で $K_3Fe(CN)_6$ を作用させ, けい光物質を陽イオン交換樹脂カラムで処理し, 1N HCl で溶出し, 得られた物質をエタノールに溶かし, これに少量のアセトンを加え沈殿を生成させ, 6-hydroxy-2-methyl-isoquinolinium chloride (III) を得た (Chart 1). なお III はカールフィッシャー法により, 水分を測定したところ, 1 分子の結晶水を含んでいることを確認した.

Chart 1

つぎに III は各種スペクトル測定の結果 Chart 2 に示すように, メタノールのような極性溶媒中では IIIa の構造をとるが, 固体では主に IIIb の構造を取り, また水溶液中において酸性側では IIIa, pH 7 以上のアルカリ性側では IIIc の構造をとるものと推定した. したがって本定量法における発けい光性の本体は IIIc である.

2) 赤外吸収 (IR) スペクトル II および III の KBr 法による IR スペクトルを測定したところ, II は 1060 cm^{-1} に第二アルコール (C-O) によると思われる吸収が認められるのに対して III では完全に消失した. また二重結合の伸縮振動領域において II は 1618 cm^{-1} に一本の強い吸収が認められるが, III には 1610 cm^{-1} および 1643 cm^{-1} に二本の吸収が認められた. この 1643 cm^{-1} の CO 領域における吸収は III が固体においては主に IIIb の構造をとるためと考えられる.

3) 質量分析 (MS) スペクトル III の MS スペクトルを Fig. 2 に示す. Fig. 2 から III の分子ピークは m/e 159 であり, これは IIIb より HCl が一個はずれた IIIb' に相当する. さらに m/e 131, m/e 116 にはカ

Chart 2

Fig. 2. Mass Spectrum of Fluorescent Product

Fig. 3. Nuclear Magnetic Resonance Spectrum of Fluorescent Product in CD_3OD

ルボニルおよびメチル基が一個はずれたフラグメントピークが存在することを認めた。

4) 核磁気共鳴 (NMR) スペクトル III の重メタノール溶液中での NMR スペクトルを Fig. 3 に示す。5.59 τ に N-CH₃ 基の 3H 分に相当するシグナルが見られ、2.3—2.7 τ に 5 位および 7 位のプロトン、1.5—2.0 τ に 3 位、4 位および 8 位のプロトンのそれぞれ結合したと思われるシグナルが見られる。さらに 0.49 τ に 1 位のプロトンがシングレットとして観察され、積分値もそれぞれ一致した。また重塩酸を添加した場合の NMR スペクトルも測定したところ、その吸収スペクトルはほとんど変化を示さなかった。このことからメタノールのような極性溶媒中においては III は IIIa の構造をとっているものと考えられる。

5) 液性と紫外吸収 (UV) スペクトル I, II および III の 1N NaOH 溶液について UV スペクトルを測定した。その結果を Fig. 4 に示す。けい光物質には I および II に見られない吸収が 358 m μ に現われ、この吸収が Fig. 1 の励起波長とほぼ一致することからけい光発現はこの 358 m μ の吸収が関与しているものと考ええる。つぎに III を 0.1N HCl および pH 4.0—10.0 の緩衝液に溶かし、その吸収スペクトルを測定した (Fig. 5)。Fig. 5 から UV スペクトルは pH により変化し、酸性側からアルカリ性になるにしたがい長波長側にシフトし、257 m μ , 284 m μ , 324 m μ にそれぞれ等吸収点が存在した。pH 5.0 以下の酸性側および 0.1N HCl 中では極大波長が 227 m μ , 246 m μ , 319 m μ にあり、pH 7 以上のアルカリ性溶液中では極大波長が 230 m μ , 267 m μ および 358 m μ に変わる。これは J. Brown¹²⁾ らの報告による 2-methyl-6-isoquinolone およびそのカチオンのそれぞれ pH 10.0, pH 2.0 における吸収極大波長とよく一致している。また S.F. Mason¹³⁾ は同じ化合物を 6-hydroxyisoquinoline methochloride として表わしており、さらにこの中で hydroxyquinoline または hydroxyisoquinoline 類のうち芳香環の N に対して α および γ の位置に OH 基を持つ化合物は、キノン構造をとりやすく、それ以外の位置に OH 基を持つ場合およびこれらの N-メチル誘導体は両性イオン構造をとると述べている。一方 G. Jonsson¹⁰⁾ は 6-hydroxy-3,4-dihydroisoquinoline が 0.1N HCl および 0.1N NaOH 中で 6 位の OH 基が分子型および解離型をとるため、UV スペクトルは短波長側にあり、pH 8.0 のときキノン構造となるため長波長側に移行けい光強度も強くなると述べている。しかし III は pH 7 以上のアルカリ性で長波長側にあり、1N NaOH のような強アルカリ性でも UV スペクトルの変化を示さない。このことから III はアルカリ性領域においては両性イオン構造 IIIc をとるものと考ええる。

Fig. 4. Ultraviolet Spectra of Phenylephrine HCl (I), Reaction Product of Phenylephrine-HCl with Formaldehyde(II), and Fluorescent Product(III) in 1N NaOH Solution
—: I(25 μ g/ml), ---: II(25 μ g/ml),: III(10 μ g/ml)

Fig. 5. Ultraviolet Spectra of Fluorescent Product in Various Buffer Solution

concentration: 10 μ g/ml, —●—: pH 4.0 or 0.1N HCl, —▲—: pH 5.0, —○—: pH 6.0, —△—: pH 7.0, —×—: pH 8.0 or pH 10.0

6) 液性とけい光強度 III を 0.1N HCl, 1N NaOH および pH 4.0—12.0 の緩衝液に溶かし、励起波長 370 m μ , けい光波長 450 m μ におけるけい光強度を測定した (Fig. 6)。Fig. 6 で示すようにけい光強度は pH 5 以下の酸性側および 0.1N HCl 中では弱く、pH 7 以上のアルカリ性側で強くなり、pH 8 が最高となり、1N NaOH 中でもほとんど変化を示さなかった。これは Fig. 5 の UV スペクトルの測定結果すなわち pH 7 以上

12) D.J. Brown, S.F. Mason, *J. Chem. Soc.*, 1956, 3443.

13) S.F. Mason, *J. Chem. Soc.*, 1957, 5010.

のアルカリ性で極大波長が 358 m μ で変化しないことと一致している。また酸性溶液中でのけい光は、励起波長 328 m μ , けい光波長 448 m μ に見られ、アルカリ性溶液中の励起波長 370 m μ , けい光波長 450 m μ におけるけい光強度の約 35% であった。また、これらの波長すなわち励起波長 328 m μ , けい光波長 448 m μ において、液性を変えけい光強度を測定したところ、ほとんど変化を示さなかった。これは励起波長が、Fig. 5 に示す UV スペクトルの等吸収点 324 m μ にほぼ一致するためと考える。

7) 本けい光反応の特異性 類似化合物について I の 5 倍量を取り、定量法にしたがって操作し、けい光の有無を調べた。これらのうち特に構造が近似しているノルフェニレフリンは I の 16.4%, 同量では 3.3% のけい光強度を示すに過ぎない。またアドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミン、イソプロテレノール、ドパ、メチルドパなどのカテコールアミンまたはアミノ酸も全くけい光を示さない。さらに *p* 位に OH 基のあるシネフリン、チラミンおよびメタネフリンもけい光を発しない。その他ベンゼン環に OH 基を含まないフェニルプロパノールアミン、エフェドリン、フェニルエチルアミンも全くけい光を発しなかった。これらのことからベンゼン環の *m* 位に OH 基があることは必要条件と考えられるが、さらに *p* 位に OH 基が入るとけい光を示さなくなりまた *m* 位に OH 基のあるノルフェニレフリンの示すけい光はるかに弱いことから、本けい光反応は I にかなり特異的であるといえる。

製剤の分析

本法を製剤中の定量に応用するため、錠剤を調製し、実験の部で示す方法によって得た試料溶液について定量を行なった結果、Table II に示すように良好な回収率が得られた。これより十分製剤中の定量に応用できると考える。特に錠剤の場合、色素が共存するため比色法では、色素との分離が必要であるが、本けい光法では高感度のため、そのまま希釈するだけで定量できる利点がある。

TABLE II. Determination of Phenylephrine HCl in Synthetic Preparation

No.	Found (mg/2 tab.)	Recovery (%)	No.	Found (mg/2 tab.)	Recovery (%)
1	4.93	98.6	5	4.92	98.4
2	4.92	98.4	Mean	4.93	98.7
3	4.87	97.5	cv		1.07
4	5.02	100.4			

preparation: phenylephrine HCl 5 mg, carbinoxamine maleate 6 mg, phenylpropanolamine HCl 50 mg, ascorbic acid 100 mg, hesperidine 30 mg in 2 tablets

実験の部

機器 日立分光けい光光度計 MPF-2A 型、島津ダブルビーム分光光度計 UV-200 型、日本分光赤外分光光度計 DS-701G 型、日立マスペクトロメーター RMS-4 型、日立核磁気共鳴スペクトロメーター R-20 型 (60 MHz)。

試薬 塩酸フェニレフリン (I): 日局 8 適品, 0.25% $K_3Fe(CN)_6$ 溶液, 0.15% アスコルビン酸溶液, 1N NaOH 液, 20% HCHO 溶液: ホルマリン (日局 8, 35.0—38.0%) に水を加えて 20% の濃度に調製する。その他の試薬は試薬特級を用いた。

定量条件の検討 1. HCHO 濃度の影響——HCHO の濃度を 5—25% に変化させ、けい光強度を測定した Fig. 7 に示すように 15—25% で最高値を示したので 20% と定めた。

2. 閉環時間——I に 20% HCHO を作用させ、閉環するまでに必要な時間を 0—20 分に変化させ、他は定量法にしたがってけい光強度を測定したところ、Fig. 8 に示すように 10 分で最高値となり以後一定値を示したの

Fig. 6. Variation of Fluorescence Intensity with pH of Fluorescent Product

measured at excitation maximum 370 m μ and emission maximum 450 m μ
concentration of III: 1.45 μ g in 20 ml (0.18 μ g quinine sulfate/ml: 50 div.)

Fig. 7. Effect of Concentration of Formaldehyde on Fluorescence Intensity

concentration of I: $2.5 \mu\text{g}$ in 20 ml ($0.18 \mu\text{g}$ quinine sulfate/ml: 50 div.)

Fig. 8. Effect of Time of Closed Ring on Fluorescence Intensity

concentration of I: $2.5 \mu\text{g}$ in 20 ml ($0.18 \mu\text{g}$ quinine sulfate/ml: 50 div.)

で 15 分と定めた。

3. $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 濃度の影響—— $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ の濃度を 0.05—0.5% に変化させ、けい光強度を測定したところ、Fig. 9 に示すように 0.05% で最高値を示し、さらに $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ の濃度が高くなるにしたがってけい光強度は徐々に低下したが、 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ の濃度がうすいと他成分が共存したとき $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ が消費されてしまうおそれがあるため 0.25% と定めた。

4. NaOH 濃度の影響——NaOH の濃度を 0.05—1.5N に変化させ測定したところ、Fig. 10 に示すように 0.5—1.5N の間で最高値となり、かつ一定値を示したので、1N NaOH を用いることとした。

5. アスコルビン酸濃度の影響——アスコルビン酸は過量の $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ を還元し、溶液を無色にするために加えるが、定量法において濃度を 0—0.5% に変化させ測定したところ、Fig. 11 に示すように 0.1% で最高値となり、以後一定値を示したので、0.15% と定めた。

6. 酸化時間の影響—— $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 溶液を加えてからの放置時間を 5—90 分に変化させ測定したところ、Fig. 12 に示すように 30 分で最高値となり、以後 90 分まで一定値を示したので 45 分と定めた。

Fig. 9. Effect of Concentration of $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ on Fluorescence Intensity

concentration of I: $2.5 \mu\text{g}$ in 20 ml ($0.18 \mu\text{g}$ quinine sulfate/ml: 50 div.)

Fig. 10. Effect of Concentration of NaOH on Fluorescence Intensity

concentration of I: $2.5 \mu\text{g}$ in 20 ml ($0.18 \mu\text{g}$ quinine sulfate/ml: 50 div.)

Fig. 11. Effect of Concentration of Ascorbic Acid on Fluorescence Intensity

concentration of I: 2.5 μ g in 20 ml (0.18 μ g quinine sulfate/ml: 50 div.)

Fig. 12. Effect of Oxidation Time on Fluorescence Intensity

concentration of I: 2.5 μ g in 20 ml (0.18 μ g quinine sulfate/ml: 50 div.)

7. けい光の安定性——定量法にしたがい操作した液について、0—2 時間まで放置し、けい光強度を測定したところ、変化は認められなかった。

8. 検量線——定量法において、I の 0.3—20 μ g/ml の範囲で濃度とけい光強度の間に原点を通る直線関係が得られた。

製剤中の定量 合成試料 (錠剤) について、下記のような操作法により定量する。

操作法——I の 5.0 mg に対応する量を取り、0.01N HCl 5 ml を加えてよくすり混ぜたのち、水を加えて 200 ml とする。必要があればろ過したのち、この液 5 ml に水を加えて 2.5 μ g/ml 溶液となるように希釈し、試料溶液とする。別に I の 2.5 μ g/ml 溶液を取り、標準溶液とし、それぞれの液 1 ml について定量法と同様に操作し、定量値を算出する。

反応生成物の単離 (1) II の分離——I 2 g に水 10 ml を加えて溶かし、HCHO 溶液 (37%) 3 ml を加えて 50° で 2 時間加温したのち、1N HCl 5 ml を加えて水分を減圧留去する。残留物はエタノールから 3 回再結晶したのち、 P_2O_5 減圧下で 24 時間乾燥する。白色結晶, mp 191°. *Anal.* Calcd. $C_{10}H_{13}NO_2 \cdot HCl$: C, 55.6; H, 6.49; N, 6.49. Found: C, 55.8; H, 6.65; N, 6.56. IR ν_{max}^{KBr} : 1618, 1060.

(2) III の単離——I 2.5 g に水 10 ml を加えて溶かし、HCHO 溶液 (37%) 3 ml を加えて 50° で 2 時間加温する。冷後 10N NaOH 液 10 ml および $K_3Fe(CN)_6$ 5 g を加え、よく振り混ぜて $K_3Fe(CN)_6$ を完全に溶かしたのち、50° で 2 時間加温して反応させる。冷後エタノール 300 ml を加えてよく振り混ぜる。沈殿物を遠心分離して除き、上澄液を減圧留去する。残留物はさらにエタノール 150 ml を加えてよくかき混ぜ、先と同様に遠心分離して、不溶物を除く、この操作をさらに 2 回くり返す。得られた残留物を水 50 ml に溶かし、強酸性イオン交換樹脂 Dowex 50W $\times 4[H^+]$ 15 cm $\times$ 2 cm を通過させる。はじめ水 100 ml、ついで 0.5N HCl 500 ml を流しこれらの液はすて、さらに 1N HCl 400 ml を流す。流出液を減圧留去し、残留物にエタノール 10 ml を加えて溶かし、これに少量のアセトンを徐々に加えて沈殿を生成させる。沈殿物をガラスフィルターを用いてろ取し、残留物はさらにエタノール 5 ml を用いて溶かし、先と同様にアセトン少量を加えて沈殿させる。沈殿物を分取したのち、 P_2O_5 減圧下で 24 時間乾燥する。微黄色結晶 mp 126°. *Anal.* Calcd. $C_{10}H_9NO \cdot HCl \cdot H_2O$: C, 56.22; H, 5.66; N, 6.55; H_2O , 8.43. Found: C, 56.02; H, 5.44; N, 6.83; H_2O , 8.75. IR ν_{max}^{KBr} : 1643, 1610.

謝辞 終わりに、本報のご校閲ならびにご指導を賜った昭和大学 辻 章夫教授、本研究の発表を許可された大正製薬株式会社 寺島文一郎常務ならびに元素分析、IR, MS および NMR の測定をされた当社機器分析研究の諸氏に感謝致します。