

長瀬雄三, 小木曾真寿美: アミノプロピロンの定量法について

Yüzō Nagase and Masumi Kogiso :
Determination of 4- α -Dimethylamino-propionylaminoantipyrine.

さきに高橋¹⁾、千田は一連の dimethylaminoacylaminoantipyrine 誘導体を合成し、その中特に 4- α -dimethylamino-propionylaminoantipyrine (アミノプロピロンと命名) が強い鎮痛作用を有すること及びアミノピリンの混合がその溶解度ならびに薬理作用を増大することから²⁾ アミノプロピロンとアミノピリンとの等モル混合物を日本新薬株式会社がアミピロの名称の下に鎮痛、下熱、消炎剤として発売した。この報告は著者等が上記製剤中のアミノプロピロンの定量法を検討した結果である。

比色定量について

pyrazolone 誘導体がある種の金属イオンと有色錯塩を作り易いことからアミノプロピロンと各種金属イオンとの反応を検したところ Cu^{+2} が稀薄溶液において安定な緑色の呈色反応を示すことを見出し、この呈色反応を比色定量に利用して満足な結果を得た。なおこの呈色反応のアミノプロピロンに対する確認限度は 10γ で、他方 1cc 中 0.6mg 以上の濃度においては淡青緑色の沈殿を生ずるに至る。

まず 10^{-3} モル濃度のアミノプロピロンと Cu^{+2} との混合溶液について光電管比色計を用いて透過率を測定したところ $400\sim 420\text{m}\mu$ において吸光度 E 最大を示し (Fig. 1), この呈色は非常に安定で放置によつて吸光度の変化は認められなかつた。そこでこれに Job の continuous variation 法³⁾ を適用し呈色体の結合モル比を求めたところ Fig. 2 のようにアミノプロピロン $2:\text{Cu}^{+2} 1$ であることを知つた。つぎに $10^{-3}\sim 10^{-5}$ モル濃度のアミノプロピロンについて Cu^{+2} による呈色溶液の透過率を測定したところよく Lambert-Beer の法則にしたがい、検量線は Fig. 3 に示すように高度の直線性を示し定量法として用い得ることを確めた。この場合逆に Cu^{+2} の稀釈液列に一定量のアミノプロピロンを加えた場合の検量線 (Fig. 4) も $1\sim 40\gamma/\text{cc}$ の範囲で直線となり、このことはアミノプロピロンを呈色試薬とする Cu^{+2} の比色定量の可能性を示唆している。

市販の製品アミピロ注射液はアミノプロピロンとアミノピリンの等モル混合溶液に添加剤として少量のベンジルアルコールを含むもので、これらの共存が上のアミノプロピロンの比色定量法に影響を及ぼすかを検するため、まずアミノピリンに Cu^{+2} を反応せしめたところ $10^{-3}\sim 10^{-5}$ モル濃度では全く変化を認めないが 10^{-3} モル濃度以上では混濁を認めた。したがつて市販品に準じアミノプロピロン 1mg に対しアミノピリン 0.75mg の割合に混じ 10^{-3} モル濃度以下になるような稀釈度においてアミノプロピロンの検量線を作成したところ Fig. 3 に示すように単独の場合よりやや高い値をあたえたが実験誤差の範囲内で一致し、アミノピリン共存の影響はほとんど無視してさしつかえない。又ベンジルアルコールについてはそれを欠く稀釈液列と同一条件で比色したところ両者は全く一致し影響のないことを認めた。

以上の結果から市販アミピロ注射液について同様の曲線をつくり (Fig. 5) その中の数点をえらんでその吸光度からアミノプロピロンの検量線 (Fig. 3) を使用して含量を求めたところ第 1 表に示すようにほぼ一致した

1) 高橋, 千田: 薬誌 72, 614 (1952).

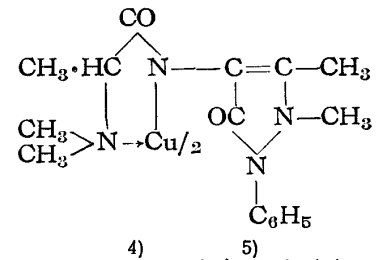
2) 萩生, 藤村: 薬誌 73, 437 (1953); 日薬理誌 49, No. 4 (1953).

3) Job: Ann. chim. [10] 9, 113 (1928).

定量値を示した。又錠剤についても水と加温後不溶分を濾去した液について同様に検したところ第2表に示したような結果を得た。

なお高橋, 千田の合成した類縁化合物 4- α -dimethylamino- α -ethylacetaminoantipyrine, 4- α -dimethylamino- α -n-propylacetaminoantipyrine, 4- α -dimethylamino- α -iso-propylacetaminoantipyrine, 4- α -dimethylaminoacetaminoantipyrine についてもアミノプロピロンと同様に検したところ, いずれも同じ呈色反応を呈しこれらの定量法としても本法を利用し得るものと考えられる。

前に述べたアミノプロピロンと Cu^{+2} との結合モル比が2:1であること, その反応が特異的なこと, ならびに類縁化合物がいずれも同じ呈色反応を呈すること, 更に 4- α -dimethylamino-propionylmethylaminoantipyrineが, また acetaminoantipyrine, アミノピリンが Cu^{+2} で呈色しないことなどからこの呈色化合物はさきに考えたような pyrazolo-
ne 核に基因するものでなく, つぎに示すような分子内錯化合物でなかろうかと推定される。



電位差滴定について

アミノピリンの塩基性を利用してこれを中和滴定する試みは, Arkel, Kroonenberg⁴⁾及び鹿島⁵⁾が氷酢中過塩素酸により非水滴定を行つているが, 注射液には適用されにくい。水溶液中でメチルオレンジ, メチルレッドを指示薬とする中和滴定に関して Pégurier⁶⁾の報告があるが当量点の決定が不明確で実用にならない。アミノプロピロンはその塩基性がアミノピリンより大であることから著者等はこれを酸滴定によつて定量し, あわせてアミノピリンとの分離定量が可能でないかを検討しほぼ満足な結果を得た。

すなわちアミノプロピロン水溶液について N/10HCl 及び N/50HCl を用いガラス電極 pH メータを使つて電位差滴定を試みたところ Fig. 6, Fig. 7 及び第3表に示すように一酸塩基として満足な滴定値を得た。これはおそらく4位の側鎖中の dimethylamino 基の塩基性に基因するものと考えられる。他方アミノピリンについても同様に試みたところアミノプロピロンにくらべて塩基性が弱いため Fig. 6, Fig. 7 に示すように N/10HCl によれば明かに pH 飛やくを示しやや不満足ながら滴定可能であるが N/50HCl によつては滴定不可能であつた。以上のことからアミノプロピロンとアミノピリンの濃度既知の混合溶液を調製して N/10HCl で滴定を試みたところ Fig. 8 に示すように pH 6 附近に第1当量点 (アミノプロピロンの中和点) 及び pH 3 附近に第2当量点 (アミノピリンの中和点) を認め, 両者共存における分離滴定が可能であることを確め得た, 更にアミノピロ注射液について同様に行つたところほぼ満足する結果を得たが比色法の結果よりやや低い値を得た。

この研究にあたり試料を提供していただいた本学千田教授ならびに日本新薬株式会社に御礼申し上げる。

実 験 の 部

アミノプロピロン, Cu^{+2} 混合溶液の吸収曲線

10^{-3} モル濃度 (アミノプロピロン $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_4$ 分子量 302.37) における混合溶液は淡緑色を呈し, これを A. K. A 5号D型光電管光度計を用いて吸収曲線を作成し Fig. 1 を得た。すなわち Filter No. 2 (400~420 μ) において吸光度最大を示したので以下この波長において比色を行つた。

4) C. G. Arkel, J. Kroonenberg: Z. anal. chem. 139, 121 (1953); Pharm. Weekbl. 87, 137 (1952).

5) 鹿島: 薬誌 74, 463 (1954).

6) G. Pégurier: Z. anal. chem. 89, 427 (1932).

アミノプロピオン, Cu^{+2} 結合モル比

10^{-3} モルアミノプロピオンと 10^{-3} モル CuSO_4 とを Fig. 2 に示すように混合し各混合溶液の吸光度を測定したところ アミノプロピオン 2 : Cu^{+2} 1 の割合の混合液において最大を示し、この割合で両者反応するものと認められた。

アミノプロピオンの検量線

アミノプロピオンの 0.01mg/cc から 0.3mg/cc の間で、それぞれ 10^{-2} モル CuSO_4 2 cc を加えて生ずる呈色溶液について検量線を作成した。Fig. 3 のように直線性を示した。この呈色は反応直後、3 時間後、24 時間後

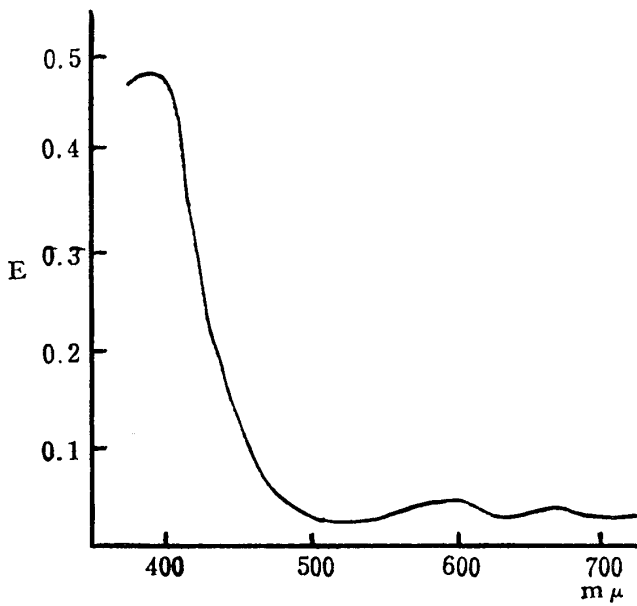


Fig. 1

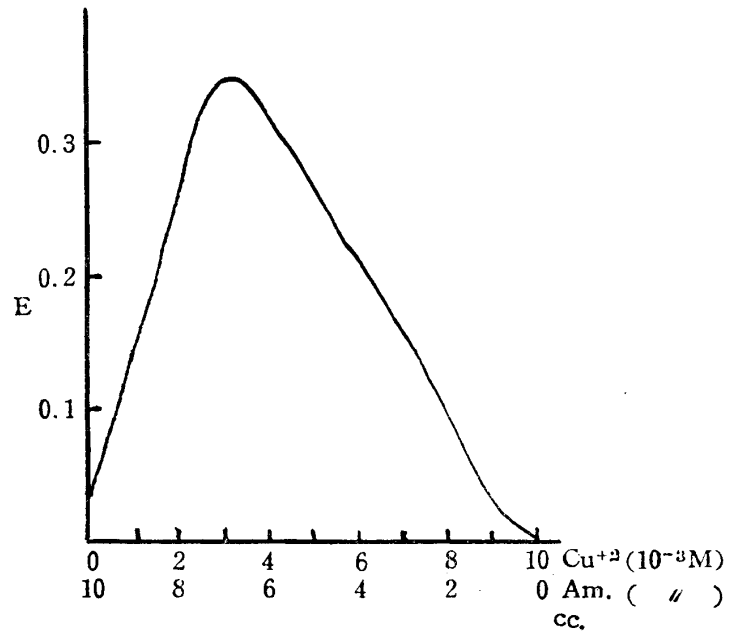


Fig. 2

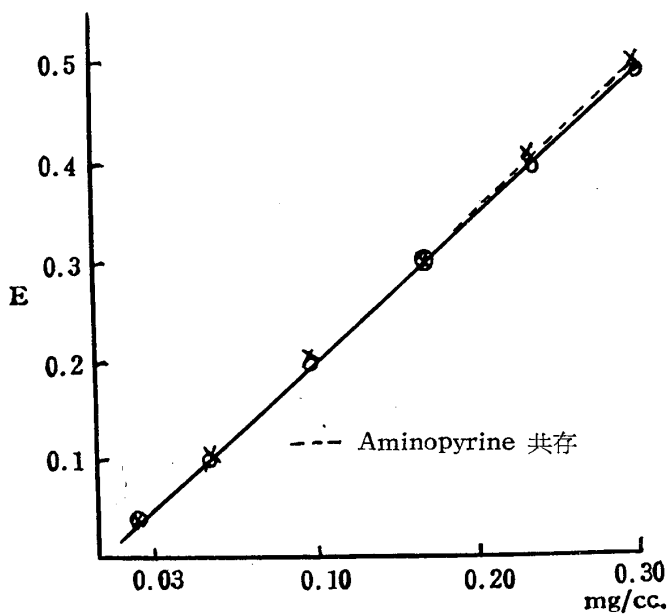


Fig. 3

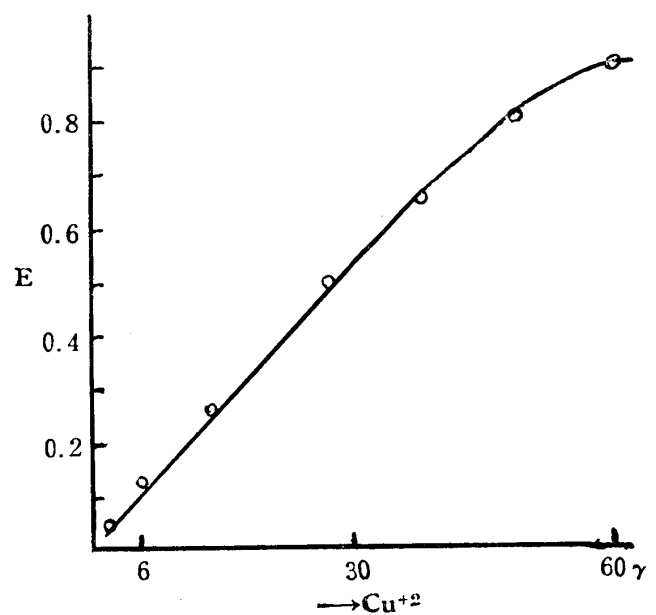


Fig. 4

において何等変化を認めなかつた。

なお逆に Cu^{+2} にアミノプロピロンを加え Cu^{+2} についての検量線を作成したところ Fig. 4 のように $1\gamma/\text{cc}$ から $40\gamma/\text{cc}$ の間で直線となつた。

アミノピリンが検量線に及ぼす影響

アミノプロピロンにアミピロ注射液と同一組成になるような割合にアミノピリンを添加して得た検量線 (Fig. 3) は単独のそれとくらべわずかに吸光度大となつた。なおベンジルアルコールの添加は検量線に何等の変化をあたえなかつた。

アミピロ中のアミノプロピロンの比色定量

注射液 1 cc に水を加えて全量 500 cc とした液を順次水でうすめ各 10 cc の稀釈液列をつくり各々に

10^{-2} モル $\text{CuSO}_4 \cdot 2\text{cc}$ を加えて呈色せしめて得た曲線は Fig. 5 で、Fig. 3 の検量線からその含量を求めた結果は第 1 表に示すように平均 $102.8\text{mg}/\text{cc}$ となつた。なお製品の表示量は $100\text{mg}/\text{cc}$ である。

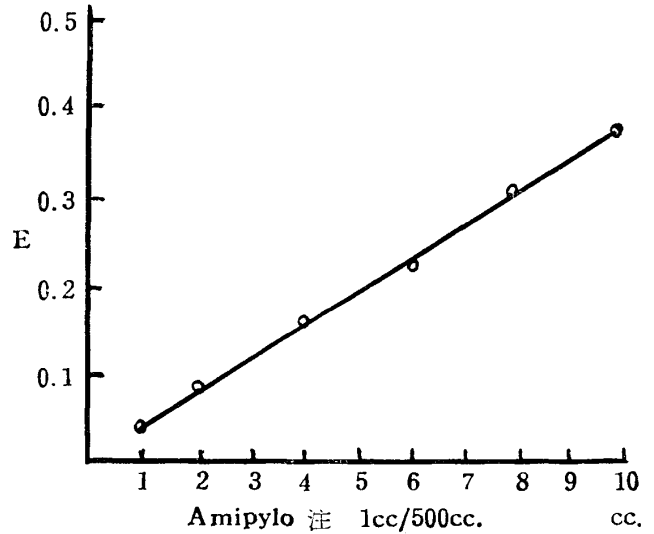


Fig. 5

第 1 表

アミピロ注 1cc/500cc 採取量 cc	水 cc	吸光度 E	検量線よりの算出量 mg/cc
10	0	0.3316	104.19
8	2	0.2668	105.32
6	4	0.2007	105.70
4	6	0.1278	101.93
2	8	0.0605	101.93

つぎに錠剤 1 錠 (0.3274 g であつた) に水を加えてよくふりまぜながら加温し、不溶分を濾去し濾液の全量を 100 cc とし、この液について上と同様に行つたところ第 2 表に示すように 1 錠中の含量 0.11 g となつた。なお製品の表示量は 1 錠中 0.1 g である。

第 2 表

アミピロ錠 1 Tab/100cc 採取量	水 cc	吸光度 E	検量線よりの算出量 mg/1 Tab.
1	4	0.365	0.1145
0.8	4.2	0.300	0.1180
0.6	4.4	0.229	0.1206
0.4	4.6	0.149	0.1197

アミノプロピロン及びアミノピリンの電位差滴定

島津ガラス電極 pH メータ (model GU-1 型) を用い、N/10 HCl 及び N/50 HCl でそれぞれ 滴定したときの 滴定曲線は Fig. 6 及び Fig. 7 で、その定量結果の 1 例を第 3 表に示した。

第 3 表

物 質	秤 取 量 g	HCl 消費量 cc	実 験 値 g
アミノプロピロン	0.2611	N/10 HCl 8.6 ₀	0.2601
アミノピリン	0.2373	" 10.2 ₃	0.2366
アミノプロピロン	0.0302	N/50 HCl 5.0 ₄	0.0305
アミノピリン	0.0253	" —	—

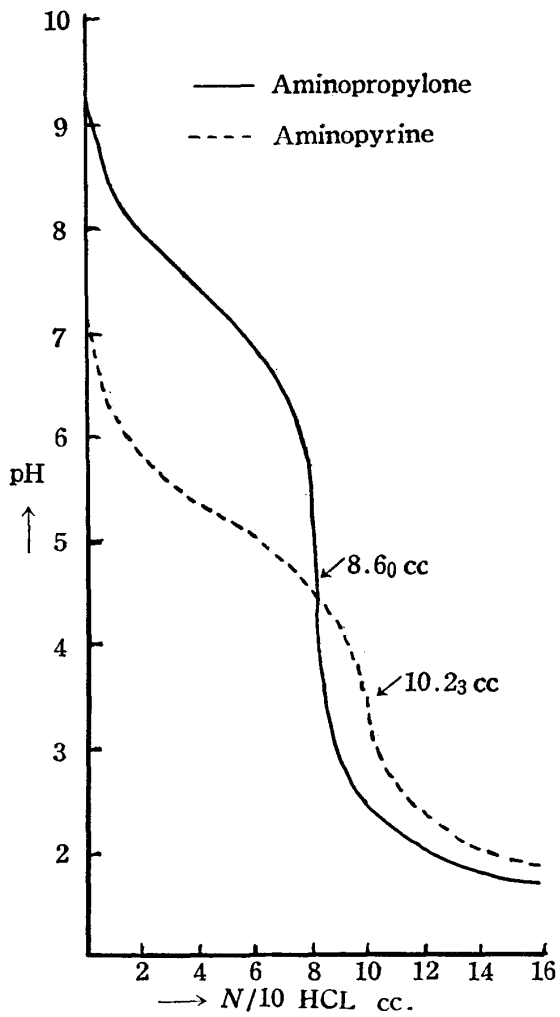


Fig. 6

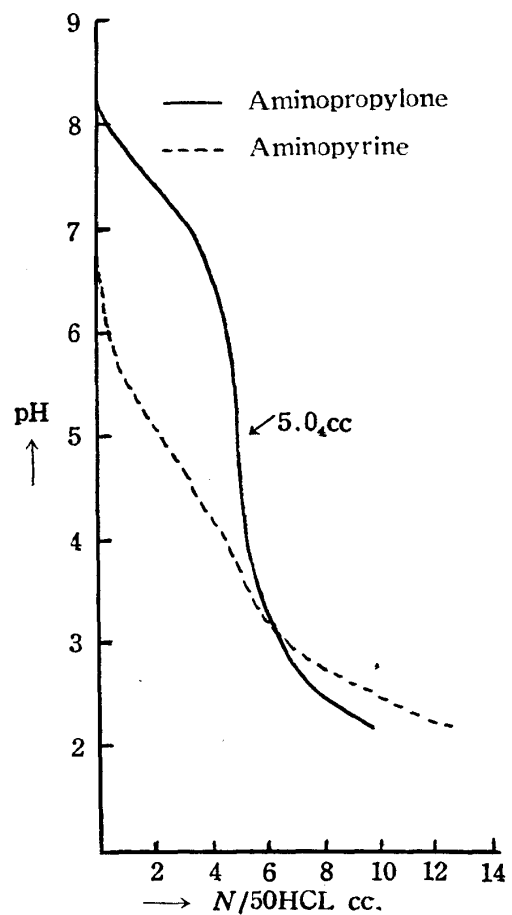


Fig. 7

アミノプロピロン, アミノピリン混合溶液の電位

差滴定

第4表に示した割合の物質を水に溶かして全量50ccとしN/10HClで滴定したところ Fig. 8を得た。第4表に見るように実験値と秤量値とよく一致した。

製品アミノプロピロンについても同様に滴定した。すなわちその2ccを水50ccでうすめN/10HClで滴定した結果第1当量点6.6₃cc, 第2当量点6.5₅ccで, アミノプロピロン100.2mg/cc, アミノピリン75.75mg/ccとなった。

第4表

物質	秤取量 g	第1当量 点までの N/10HCl cc	第2当量 点までの N/10HCl cc	実験値 g
アミノプロ ピロン	0.1489	4.9 ₃	4.8 ₀	0.1490
アミノピ リン	0.1113			0.1113

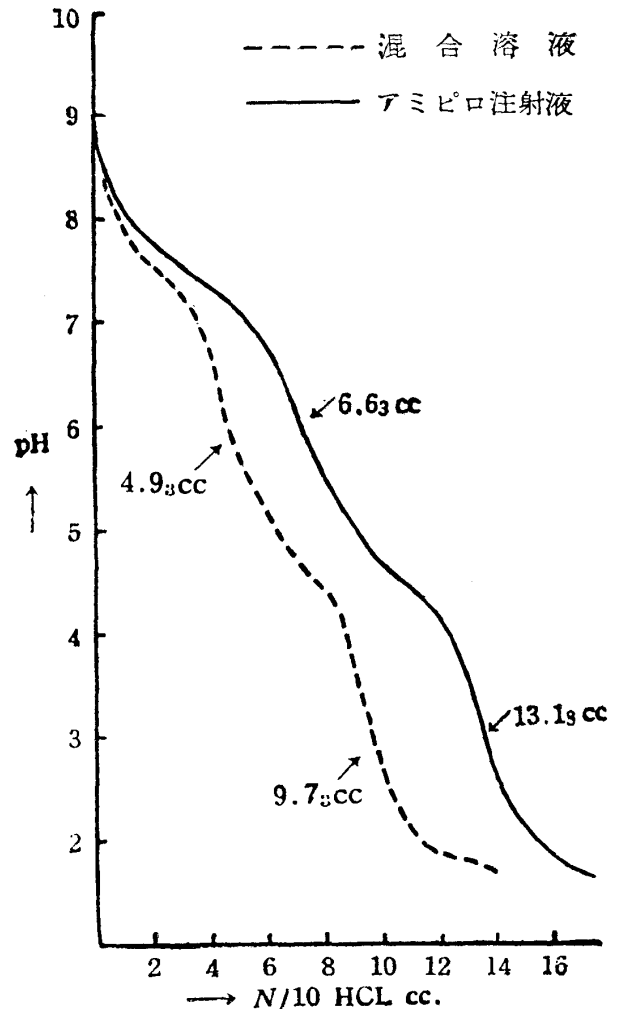


Fig. 8

高取吉太郎, 原茂, 山田保雄:

p-Hydroxybenzenesulfonamide 誘導体合成の研究 (第2報)

* Kichitarō Takatori, Shigeru Hara and Yasuo Yamada:

Syntheses of *p*-Hydroxydenzenesulfonamide Derivatives. II

第1報¹⁾で著者等は phenosulfazole の合成条件を検討し, 実用的有利な製造法を報告した。phenosulfazole²⁾は小児麻痺virusに有効なりとされたが, 追試の結果は賛否両論があり, 今日では否定の方に傾いている様である。

* 第1報: 薬誌 71, 1371 (1951).

1) 薬誌 71, 1371 (1951).

2) M. Sanders, Y. Subbarow, R. C. Alexander: Texas Repts. Biol. Med. 6, 385 (1948).