50. 石黒武雄, 生島正生, 古賀直文, 柳生正見: アミン-水-苛性アルカリ系の
平衡 (第2報*) Triethylamine-H₂O-NaOH 及び Triethylamine-
H₂O-KOH 系の相互溶解度

Takeo Ishiguro, Masao Ikushima, Naofumi Koga, and Masami Yagyu:

Equilibria of the Systems of Amine-Water-Caustic Alkali. II.

Mutual Solubilities of Triethylamine-H₂O-NaOH and
Triethylamine-H₂O-KOH Systems.

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

著者等は前報* で diethylamine-H₂O-NaOH 系の相互溶解度について研究し, その結果よりアミンの分離又は脱水について最も有利なる操作方法を見出した. 今回は引き続き triethylamine-H₂O-NaOH 及び triethylamine-H₂O-KOH 系について研究したのでその結果を報告する. triethylamine は 17.6° 以下の低温では水と完全混和性であるが, これに少量の苛性アルカリを加えるか, または温度を上げると 2 液層に分れる. それ故予め triethylamine-水, 及び triethylamine-水-苛性アルカリ系の相互溶解度並に温度の影響をしらべておけば, diethylamine の場合と同じく, 水溶液からの分離及び脱水に関して最も有利な方法が見出されるであろう.

Triethylamine-H₂O 系の相互溶解度 triethylamine と水の 2 成分系については, 古く Guthrie¹⁾ 及び Rothmund²⁾ 等の報告がある. 彼等は各種濃度の溶液について温度上昇法により均一相から不均一相に移る点を求めて曲線を描いているが, 著者等は各温度に於いて平衡にある一対ずつの conjugate solution の組成を決定して溶解度曲線を作成した. Table I は著者等の測定値を示し, Fig. 1 はそれによつて画いた溶解度曲線, また同図中点線は Rothmund の測定値から画いたもので, 著者等の結果と比較のために記した. 曲線の形は大体似ているが, 特に違っている点は曲線の底部で図に示されるように, Rothmund は 15~90%の間を略々水平としているが, 著者等の結果は lower critical solution temperature の辺より右上方へなだらかな勾配で上つている. C 点は 27.85% の triethylamine 溶液を徐々に温度を上げて行き初めて白濁したときの温度と, 次に 2 液相に白濁しているものを徐々に冷して行き均一相になつたときの温度との平均値で, 17.65° であつた. Rothmund は 25.8%, 18.72° に一つの限界点を見出している. triethylamine-水系の critical solution temperature を精確

Table I. Mutual Solubility of Triethylamine-H₂O System

Temp. (°C)	Concn. of triethylamine (wt%)	
	Upper layer	Lower layer
70	98.32	1.85
60	98.16	2.97
40	97.40	4.51
35	96.23	4.97
30	94.34	6.12
27	91.48	6.82
25	89.14	7.55
24	87.09	8.02
23	84.54	8.63
22	80.95	9.47
21	76.05	10.67
20	69.17	12.09
19	59.50	13.95
18.5	53.10	15.84
18	44.56	19.51
17.6	—	27.85

Fig. 1. Miscibility of Water and Triethylamine

* 第1報: 本誌 75, 1391 (1955).

** Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) F. Guthrie: Phil. Mag. (5) 18, 500 (1884). 2) Rothmund: Z. physik. Chem. 26, 459 (1898).

に決定するにはこの実験法だけでは困難であるが, 著者等は Fig. 1 の曲線の形状よりして臨界点は温度 17.6°, triethylamine の濃度 28~32%の間に存在するものと推定した. この実験及び次の 3 成分系の測定に使用した triethylamine は特に次の如くして精製されたものである. 即ち接触気相反応(エタノールとアンモニアより)によつて製造³⁾された粗アミンを原料とし, 之を常法により脱水及び蒸留を繰返して bp 85~89° の留分を集め, 更に之に少量含まれる diethylamine を除くためには Heintz⁴⁾ 及び van Slyke⁵⁾ 等の方法に従い, 之を nitroso-diethylamine として除去し(ニトロソ化は 2~4 回繰返し行ふ必要あり), 最後にウィドマー精留塔またはポドビール=アーク式精密分留装置で精留し, bp 88.5~89.5° のものを採用した. このようにして得られた triethylamine はメチルオレンジを指示薬として滴定すると 99.85~100.5%である.

Triethylamine-H₂O-NaOH 系の相互溶解度 この系の成分の一つ triethylamine は前記の如くして精製したものを使用. また NaOH は前報と同様 monohydrate の結晶を用いた. アミンと NaOH の各種濃度の混合液(1:1 容, 約 10 cc)を内容約 30 cc の共栓びん(目盛刻の比色管型が便利)に入れ, 4~6 時間時々強くふりまぜながら恒温槽中(0°, 20°, 40°, 60°, 70°)において平衡に達せしめた後, 上層と下層とを分離して夫々分析した. 分析法は大体前報に準じた. 分析結果は Table II, III に示す. 表中 conjugate solution No. 0 と記したものは NaOH を加えずにアミンと水だけの場合である. また * 印はすべて約 11% NaOH 溶液と共存するアミン層の濃度, ** 印は各温度における NaOH の平衡飽和溶液(液底体は NaOH·H₂O)の場合である. Pickering によれば NaOH の溶解度は 0° にて 29%(液底体 α-4 H₂O), 及び 48.8%(液底体 1H₂O, metastable), 20° にて 52%(液底体 1 H₂O, 以下同), 40° にて 56.6%, 60° にて 63.9%, 70° にて 75.0%(無水物)であるから, 著者等の実験はアミンと共存する場合にも NaOH の溶解度は変らないことを示している.

Fig. 2 は 0° に於ける binodal curve と tie-line を示し, 同図左下隅の点線は 40° における下層の組成を示す. 40° では NaOH なしで既に 97.40%のアミン層が分離され, 3% 以上の NaOH 溶液と共存するものは 98%以上となり, 11.5% NaOH 以上では實際上 100%アミンとみなされる. 従つて tie-line は No. 1 から飽和溶液の No. 7 まで殆んどすべて三角座標の頂点と結んだものとなるので Fig. 2 の 40° の場合はこれを引く

Table II. Equilibrium of Triethylamine-H₂O-NaOH System (wt%)

Conjugate Soln. No.	Temp. 0°				" 20°				" 40°			
	Upper layer		Lower layer		Upper layer		Lower layer		Upper layer		Lower layer	
	Amine	NaOH	Amine	NaOH	Amine	NaOH	Amine	NaOH	Amine	NaOH	Amine	NaOH
0	—	—	—	—	69.17	—	12.09	—	97.40	—	4.51	—
1	52.36	0.49	7.12	3.54	71.36	0.02	8.63	0.78	97.95	0	3.07	2.28
2	66.26	0.02	3.70	5.65	75.29	0.03	6.80	1.64	98.53	0	2.40	3.89
3	73.50	0.02	2.25	7.10	81.50	0.02	4.85	2.76	98.96	0	1.08	7.41
4	84.06	0.01	0.96	9.68	88.28	0.01	3.23	4.60	99.60*	0	0.20	11.50
5	87.23*	0.01	0.65	11.21	94.16	0	1.10	8.40	100.0	0	0	17.41
6	94.13	0	0.21	14.84	97.05* 0		0.32	11.83	100.0	0	0	29.62
7	95.55	0	0.05	17.35	98.04	0	0.12	13.77	100.0	0	0	56.41**
8	98.52	0	0	25.47	100.0	0	0	25.74				
9	100.0	0	0	29.04	100.0	0	0	51.55**				
10	100.0	0	0	48.8**								

Table III. Equilibrium of Triethylamine-H₂O-NaOH System (wt%)

Conjugate Soln. No.	Temp. 60°				" 70°			
	Upper layer		Lower layer		Upper layer		Lower layer	
	Amine	NaOH	Amine	NaOH	Amine	NaOH	Amine	NaOH
0	98.16	—	2.97	—	98.32	—	1.85	—
1	98.90	0	1.60	3.22	99.03	0	0.62	3.80
2	99.45	0	0.56	7.24	99.51	0	0.10	6.15
3	99.94*	0	0	11.04	100.0*	0	0	10.78
4	100.0	0	0	63.5**	100.0	0	0	74.6**

3) 東洋製薬化成株式会社.

4) W. Heintz: Ann. 138, 319 (1866).

5) van Slyke: Ber. 43, 3170 (1910).

Fig. 2. Equilibrium Diagram of the System $\text{Et}_3\text{N}-\text{H}_2\text{O}-\text{NaOH}$ at 0° and 40°

Fig. 3. Equilibrium Diagram of the System $\text{Et}_3\text{N}-\text{H}_2\text{O}-\text{NaOH}$ at 20° and 60°

Fig. 4. Equilibrium Diagram of the System $\text{Et}_3\text{N}-\text{H}_2\text{O}-\text{KOH}$ at 0° , 30° , and 60°

Fig. 5. Isotherms of Triethylamine-Caustic Alkali

のを省略した。Fig. 3 は 20° に於ける binodal curve と tie-line を示し、同図左下隅の点線は 60° の下層の組成を示す。 60° 以上の温度では NaOH なしですべて上層アミンは 98% 以上となり、これに少量の NaOH を加えれば容易に 100% アミンが得られる。 60° の tie-line は 40° の場合と同理由で之を省略した。 Fig. 5 は横軸に下層の NaOH の濃度をと、縦軸に上層のアミンの濃度をとつて画いた等温線である。この曲線を利用すれば、任意濃度の NaOH 溶液と共存すべきアミンの濃度を直に知ることができる。

Triethylamine- H_2O -KOH 系の相互溶解度 試料の triethylamine は前記の如くして精製したものを使用した。KOH はその精製法として Berthollet や Mitscherlich の方法もあるが、著者等は Dubsy⁶⁾ に従つて精製した溶液を使用した。また KOH の 1 水和物は Pickering⁷⁾ の曲線に従い、KOH の熱濃厚溶液を $40\sim 60^\circ$ に保つて再結晶し、2 水和物の析出には $10\sim 30^\circ$ を利用した。conjugate solution の分析は NaOH 系の場合と同様にして行つた。濃厚な KOH 溶液とアミンを混合する場合にその 2 液相の界面に白色の微細な結晶が浮遊物の如くあらわれることがあるが、これは試料中に混入せる微量の炭酸アルカリが KOH と混晶を生じ⁸⁾、それが

6) J. V. Dubsy : Chem. Zeitg. **38**, 505 (1914). 7) S. U. Pickering : J. Chem. Soc. **63**, 898 (1893).

8) G. von Hevesy : Z. physik. Chem. **73**, 671 (1910).

アミンの存在のために2液相の界面に析出したものと思われる。この現象は NaOH 系の場合にも同様に認められた。この沈澱は然し測定値に誤差を生ぜしめる程のもので無いことがわかつたので、著者等は可及的炭酸ガスの吸収を防ぎながら測定した。蒸留水も特別精製したものを使用しないと、アミンと混合した場合に淡黄色に着色することがある。

Table IV. Equilibrium of $(C_2H_5)_3N-H_2O-KOH$ System (wt%)

Conju- gate Soln. No.	Temp. 0°				" 30°				" 60°			
	Upper layer		Lower layer		Upper layer		Lower layer		Upper layer		Lower layer	
	Amine	KOH	Amine	KOH	Amine	KOH	Amine	KOH	Amine	KOH	Amine	KOH
0	—	—	—	—	92.49*	—	7.61*	—	98.43*	—	3.22*	—
1	30.58	2.16	—	—	93.27	0	5.69	0.78	99.20	0	2.36	2.22
2	57.76	0.59	5.54	4.06	95.23	0	4.11	2.47	100.0	0	1.62	5.30
3	81.81	0.14	2.23	11.30	98.02	0	2.63	6.34	100.0	0	0.78	9.93
4	88.41	0.10	1.57	14.39	100.0	0	1.60	10.60	100.0	0	0.04	23.22
5	94.24	0	0.76	20.66	100.0	0	0.79	16.31	100.0	0	0	39.64
6	97.85	0	0.17	30.34	100.0	0	—	30.46	100.0	0	0	60.19**
7	100.0	0	0.12	39.30	100.0	0	—	38.83				
8	100.0	0	0	48.98**	100.0	0	—	51.15**				

著者等は 0°, 30°, 60° に於ける共存溶液の組成を決定し、Table IV に示す如き結果を得た。測定値は同一試料について4回行つたものの平均値である。表中 30° 及び 60° の * 印は KOH なしで2液相になつたものの各液相の組成、** 印は KOH の飽和溶液である。0° に於ける平衡飽和濃度は 48.98% で、Pickering の溶解度 (0.18%, 49.03%) と一致する。試みにそのときの液底体を分析してみたところ 1.75 水和物に相当した。これを直に $KOH \cdot 2H_2O$ と見做すことは少し早計かも知れないが、それ以上の実験は行わなかつたので確定的のことは述べられない。Fig. 4 は 0°, 30° 及び 60° に於ける triethylamine- H_2O -KOH 系の溶解度曲線を示す。この図で 30° と 60° は飽和溶液 (No. 8 と 6) のほかは tie-line を引くの省略したが、その理由は前述の NaOH 系の場合に述べたと同様である。Fig. 5 は横軸に下層の KOH 濃度、縦軸に上層のアミン濃度をとつた等温線で、これと同図中の NaOH 系とを比較するとき後述の如くアミンの脱水効果について興味ある推論が下される。

総括と考察 著者等は triethylamine- H_2O 系の相互溶解度を精査し、この系の lower critical solution temperature は温度 17.6°, triethylamine の濃度 28~32% の間に在るものと推定した。triethylamine- H_2O -NaOH 系については 0~70°, 同 KOH 系については 0~60° 間の相互溶解度を測定した。その結果、アミン・水・苛性アルカリ系に於いては、もし組成が同一なれば温度が高い程相互溶解度は減少するし、また温度が一定の場合には下層の苛性アルカリの濃度が大きなる程、上層のアミンの濃度も大となる。即ち同一濃度の苛性アルカリ溶液と共存するアミンの濃度は温度が高い程大となる。例えば 11.5% NaOH 溶液と共存すべきアミンの濃度を Fig. 5 の等温線から外挿的に求めると各温度につき 0° にて 88%, 20° にて 97%, 40° にて 99.6%, 60° にて 100% となる。NaOH と KOH のアミンに対する脱水効果を比較すると、Fig. 5 に示されるように 0° に於いては NaOH の方が大であるが、60° に於いては KOH の方が稍々勝つている。その中間の 20°, 30°, 40° に於いては、どちらか一方の測定値が欠けているので直接比較することはできないが、ただ低温では NaOH の方が KOH よりも優れ、高温になるとそれが逆になるものと思われる。以上の性質を巧みに利用すれば水溶液からアミンを分離したり、或いは脱水精製するのに最も良い方法が容易に見出せると思う。

終りに臨み、本研究費の一部は 1949 年度文部省科学研究費によつたので、茲に厚く感謝の意を表する。

京都大学医学部薬学科

Summary

The lower critical solution point of the triethylamine-water system was assumed to exist at 17.6° at the composition of 28~32% of triethylamine. Mutual solubility of the triethylamine-water-sodium hydroxide system at 0, 20, 40, 60, and 70°, and triethylamine-water-potassium hydroxide system at 0, 30, and 60°, were determined. It was

thereby found that, in the amine-water-alkali hydroxide system, the mutual solubility decreases with the increase of temperature at the same composition, while the concentration of the amine in the upper layer increases with the increasing concentration of the alkali hydroxide in the lower layer, at a definite temperature. In other words, the concentration of the amine coexistent with alkali hydroxide solution increases with the increasingly high temperatures. Comparison of the dehydration effect of sodium and potassium hydroxides against the amine showed that sodium hydroxide possessed larger effect at a low temperatures while potassium hydroxide was better at higher temperatures. By the utilization of these properties, the best method for the dehydration of the amine or its isolation from an aqueous solution can easily be obtained.

(Received October 20, 1954)

51. 掛見喜一郎, 有田隆一: 抗菌性物質の化学的定量法 (第1報)

ジヒドロストレプトマイシンの比色定量法

Kiichiro Kakemi and Takaichi Arita: Chemical Methods for the Determination of Antibiotics. I. Colorimetric Determination of Dihydrostreptomycin.

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

ジヒドロストレプトマイシンの比色定量法としては既に多くの報告がなされている。即ちグルコサミンに対する Elson-Morgan の反応を利用した方法¹⁾, 過ヨード酸により酸化しフォルムアルデヒドを生ぜしめて定量する方法²⁾ 或いはグアニジル基の呈色を利用した方法, 即ち坂口氏反応による方法³⁾, ジアセチルを用いる方法⁴⁾, 及びニトロプルシッドナトリウムと赤血塩による方法⁵⁾ 等がある。

我々はナトリウムペンタシアノアンミンフェロアート及び赤血塩によりストレプトマイシン, ジヒドロストレプトマイシンが鋭敏に赤橙色を呈し, 且つその呈色度は濃度に比例する事を知り, この呈色を利用してジヒドロストレプトマイシンの比色定量を行つた。本定量の基準物質としては常用標準ジヒドロストレプトマイシン硫酸塩 730 u/mg を用いて検量曲線を作製し, 微生物学的方法による力価と本法による力価とを比較してそのよく一致する事を知り, 更に市販のジヒドロストレプトマイシンの力価を測定した。

本試薬は一般にグアニジル基を有する化合物, 例えばスルファグアニジン, アルギニン等にも同様に鋭敏に呈色するのでこれ等の比色分析に利用する事が出来る。

本研究に際して終始御指導を戴いた京都大学薬学科学野助教授に厚く謝意を表する。

実 験 の 部

試薬及び比色計 1) 0.05 M ナトリウムペンタシアノアンミンフェロアート溶液. 2) 0.025 M 赤血塩溶液. 3) pH 9.5 クラークラブス緩衝液. 4) 精製アセトン. 5) 比色計, AKA 光電管比色計. フィルター S 50. Cell 1 cm.

定量法 試料溶液 1 cc に pH 9.5 緩衝液 1 cc を加え, 更に 0.05 M ナトリウムペンタシアノアンミンフェロアート溶液及び 0.025 M 赤血塩溶液各 0.1 cc を加えて軽くふりまぜ直ちにアセトン 2 cc を加えて充分によ

* Yoshida-konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto.

1) Scudi Boxer: Science **104**, 486 (1946).

2) Aubrey Vail: Anal. Chem. **24**, 975 (1952). 3) 金沢: J. Antibiotics (Japan) **4**, 552 (1951).

4) Halliday: Nature **169**, 335 (1952). 5) Monastero: J. Am. Pharm. Assoc. **42**, 332 (1952).