本研究において終始御指導いただいた京大刈米達夫教授, 御鞭撻いただいた神戸女子薬大瀬戸文雄学長, 植物試料の一部をいただいた東大三橋博士, 京大 秦 清之氏, ベックマン分光光度計の使用に多大の御便宜をいただいた大阪市大今村昌氏に厚く感謝する。

神戸女子薬科大学

Summary

Microchemical detection and determination of hydroxyanthraquinone and hydroxyanthrone derivatives were made by paper chromatography using the fresh and stored products of Cascara barks. It was thereby found that these components varied in accordance with the passage of time since collection. In the fresh bark, the presence of a minute amount of free emodin and small amounts of glycosides of chrysophanol, emodin, and aloe-emodin are detected while in the stored product, marked presence of the free and glycosides of emodin and aloe-emodin, and a small amount of chrysophanol were found. The presence of hydroxyanthrone derivatives in the fresh product was found only in a minute quantity in the stored goods. Drying of the fresh product with application of heat failed to show much change except that the presence of an unknown substance A became marked. Rhein and rhein-anthrone were not detected but some observations were made on four kinds of unknown substances. Anthrones of chrysophanol, emodin and aloe-emodin were isolated and identified, and were confirmed to be the 1,8-dihydroxy-9-anthrone derivatives.

(Received April 22, 1955)

246. 石黒武雄, 古座谷 醇: ジフェニルヒダントインナトリウムの過溶解度

Takeo Ishiguro and Jun Kozatani: Supersolubility of
Diphenylhydantoin Sodium.

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

溶液から結晶の析出する機構に関しては従来多くの実験が行われており, それを支配する条件もいくつか挙げられている。即ち溶液から結晶の析出する場合には先ず溶液が過飽和状態にならなければならない。今 Fig. 1 に於いて A なる点で示される溶液を冷却すると ABC に従つて冷え固-液平衡状態を表わす点 B を通過して過飽和状態になる。同じ溶液について溶媒の恒温蒸発を行わしめるならば AB/C' に従つて組成が変化し固-液平衡状態を表わす点 B' を通過して過飽和状態となる。即ち B 点以下に冷却すること及び B' 点以上に溶媒を除去することにより溶液は過飽和状態になり, 溶液がこの状態になれば理論上からは過飽和の程度が如何様であるとも結晶は析出しなければならない。

これに関して Ostwald¹⁾ は過溶解度曲線の存在を提唱し, 溶解度曲線と略々平行なる曲線を過飽和域中に想定した。そして溶解度曲線と過溶解度曲線との中間の状態を準安定な過飽和溶液と呼び, この状態では結晶の生長は起るか結晶核が自然に発生することなく過溶解度曲線以下の状態になつて初めて結晶核が生成しそれと同時に結晶の生長も起るものと考え, この状態を不安定な過飽和溶液と呼んだ。過溶解度曲線は準安定域と不安定域の境界をなす線である。この説は Miers²⁾ その他により一層確かめられた。

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

1) W. Ostwald: Z. physik. Chem. **34**, 493(1900).

2) H. A. Miers, F. Isaac: J. Chem. Soc. **89**, 413(1906).

過溶解度曲線の存在を否定したのは de Coppet³⁾ その他による実験であり彼の結論を要約すれば、準安定域に於いては限られた時間内に結晶核の自然発生する機会は非常に少く不安定域に於いてはその機会が非常に多くなるが両者の間を明確に区別する事は出来ないとし、準安定域に於いても充分大きな刺激が与えられれば結晶が析出する事を認めた。

かくの如く過溶解度曲線の存在は多くの研究者から支持を受けたがその存在を否定されることもあつた。しかし今日なおその存在を容認せざるを得ない根拠も与えられている。この問題に関しては Bucklay の著書⁴⁾ を参照されたい。

過飽和状態になつた溶液は外部から何等の刺激も与えられずに静置する場合には非常に長期に亘り過飽和状態にとどまる事が可能である。過飽和溶液から結晶核を生ぜしめる要素として考えられるものは先づ溶質と同じ物質の結晶を投入することである。これにより結晶核の生ずる可能性は非常に増加する。又外氣中より飛來する塵埃粒子を核として結晶の生成する場合もあり、溶液内で固い物質を衝突せしめた場合その機械的刺激を受けて結晶の析出する場合もある。

著者は曩にジフェニルヒダントインナトリウム (diphenylhydantoin sodium 以下 D. H. S. と略す) の溶解度を研究しているときに D. H. S. の結晶を一旦完全に溶解せしめた場合その溶液を冷却しても長時間に亘つて過飽和状態のまま存在し、溶解度曲線で表わされる平衡温度よりもかなり低い温度まで下げた場合突然溶液中に結晶が生成し速かに生長して平衡状態に達し恰も液全体の固化する如き観を呈するのを認めた。即ち溶液は一定の過飽和度に達して初めて結晶が生成するのではないかと思われた。そこで D. H. S. についてその過溶解度曲線を求める目的で先づ D. H. S. の各種濃度の溶液をガラス容器に封入し溶解温度以上に加熱した後振盪しながら冷却してそのときに結晶の生成するよう相を観察したが常に再現性ある結果は得られなかつた。次に D. H. S. の各種濃度の溶液を氷点降下測定に用うる如き凝固点測定装置に入れ攪拌棒で攪拌しながら温度を低下せしめ溶液の温度変化を温度計により測定すると同時に結晶の生成の様子を観察した。この場合には真鍮の攪拌棒を使用したため Young⁵⁾ の述べた如くガラス棒による攪拌よりは結晶生成用は大きく又攪拌棒と温度計の衝突と云うような結晶生成を促す刺激作用の他に容器は密封してないために液の表面は外氣に接触して外氣中の塵埃粒子の混入が考えられると共に液表面上の器壁に於いては附着した液から溶媒が蒸発し、Fig. 1 に於ける AB/C' の如き変化が同時に起り部分的に見れば過飽和の度合が極めて大きくなり結晶がその附近に析出する機会が大きくなりその結果 McCabe⁶⁾ が MgSO₄ の溶液について行つた実験の如く、結晶粒を投入した場合の過溶解度測定の方法と同様な効果をもたらししたものゝ如く、或る濃度の溶液を冷却して行つた場合結晶の析出する温度は常に一定のところに再現性をもつて見出す事が出来た。各組成にわたつて求めた温度を連ねた曲線は溶解度曲線と略々平行になる。即ち D. H. S. 溶液を冷却して過飽和状態に導いた場合、表面上に析出する結晶による効果及び攪拌作用による効果を伴つた条件下に於いては結晶核の生成は一定の過飽和度に於いて顕著になる事を認めた。

D. H. S. の結晶を含んだ溶液は温度を上げてゆくと溶解度曲線により表わされる温度に達して溶液中に含まれる結晶は完全に溶解して澄明な液相となる。これは即ち溶解度測定法の一つであり、著者等はこのときに生ずる溶液の電気伝導度の変化を観察し併せて D. H. S. の溶解度を各組成にわたつて求めた。この結果は次報に報告する。又溶液が過飽和状態になつたときには物理的性質に何らかの変化が認められるのではないかと考え D. H. S. 水溶液の温度変化に対する電気伝導度の変化を観察したところ過冷却溶液と通常溶液との間に或る種の不連続性の存在することを認めたがこれについても次報で報告する。

実験1. 融封容器中に於ける D. H. S. の結晶析出に就いて Blackman Brands, Inc. 製の D. H. S. を蒸留水に溶解して一定温度で攪拌しながら平衡状態に達せしめ澄明となつた上澄液約 5 cc を内容 5 cc の注射用アンプルに封入し同質ガラス細片数箇と共に融封する。これを水槽中に装置した上下に運動する金属棒に固定しモーターで毎分 250~300 回の振盪を行う。水槽は電熱器で加熱し自動温度調節器により温度を $\pm 0.1^\circ$ 以内に調節する。

3) L. C. de Coppet : C. A. 1, 1819(1907).

4) H. E. Buckley : "Crystal Growth" John Wiley & Sons, Inc. New York(1951).

5) S. W. Young, R. J. Cross : J. Am. Chem. Soc. 33, 1375(1911).

6) H. H. Ting, W. L. McCabe : Ind. Eng. Chem. 26, 1201(1934).

D. H. S. 水溶液を一旦氷水にて冷却し完全に結晶を析出せしめた後徐々に温度を上げながら振盪し結晶が溶解して澄明な液相となる温度を求める。この温度からさきに求めた溶解度曲線⁷⁾よりその濃度を定めた。この溶液を一定温度に於いて一定時間加熱した後徐々に温度を下げる。即ち溶解温度より 1° 以下の温度を保つて 20 分間振盪した後光線に透して観察する。この際結晶の析出が起らなかった場合には振盪による気泡が消去つた後は依然澄明な液相であるが結晶が析出した場合には最初肉眼で認められるような微細な結晶を多数生じ更に振盪を繰返すと次第にその数を増して全体が乳白色を呈するに到り、また液の濃度大なる場合には析出した結晶が容器の中で全く白色に固化する。通常、溶解温度より 1° 以下程度の過飽和状態では全然結晶析出は起らないので更に温度を下げて 20 分間振盪してみる。かくの如くして温度を下げて行き結晶の析出する様子を観察した実験結果を Table I をに記載した。

Table I. 実験 1 の結果

実験番号	D.H.S. 濃度 (wt-%)	溶解温度 t_0	加熱温度 ($^{\circ}\text{C}$)	加熱時間 (分)	結晶析出温度 t	過飽和度 t_0-t
1	9.5	28.8	30.7	20	23.6	5.5
2	"	"	33.0	"	18.4	10.4
4	21.4	38.3	38.3	10	31.8	6.5
6	"	"	40.0	20	28.1	10.2
7	"	"	42.0	"	23.8以下	14.5以上*
8	21.7	38.5	39.0	20	33.4	5.1
10	"	"	42.0	"	32.6	5.9
14	"	"	45.0	"	32.4	6.1
18	"	"	55.0	"	20.0以下	18.5以上*
19	"	"	60.0	"	10.0以下	28.5以上*
20	39.2	45.6	46.0	10	37.6	8.0
21	"	"	"	20	29.6	16.0
22	"	"	47.0	40	29.5	16.1
23	"	"	50.0	20	26.6	19.0
25	"	"	55.6	"	25.6	20.0
26	46.5	0.6	60.0	20	29.4	21.2
27	"	"	60.6	"	40.0**	10.6
28	"	"	"	"	" **	"
30	47.2	51.2	53.0	10	42.8	8.4
32	"	"	"	30	38.0	13.2
34	"	"	61.2	10	24.6	26.6
35	"	"	"	20	23.0	28.2
36	"	"	"	10	32.0**	19.2

* 結晶は析出しなかった。

** 2 時間以上この温度で振盪した。

桐山⁸⁾及び山本⁹⁾はかかる方法により数種の塩について結晶析出の温度を求めている。しかし McCabe⁶⁾は MgSO_4 についてこの方法による実験を試みたが再現性ある結果を得る事が出来なかつたと述べている。D. H. S. についても同様に再現性ある結果を得る事は困難であつた。即ち結晶析出温度は溶液の加熱温度とその時間により影響を受ける。加熱温度を高くすると異常に過飽和の程度の大きい状態になる迄結晶は析出しない。又振盪時間を長くすることにより比較的高温度に於いても結晶の析出する場合もあつた。この現象は既に文献に認められる所でもあり又そこに一定の規則を見出す事も出来ない。

実験 2, 過溶解度曲線に就いて 実験 1 と同様に D. H. S. 水溶液を調製し一度沔過して後、内径 3 cm 長さ 15 cm の内部を真空にした二重ガラス管に約 20 cc を入れ直径 1 mm の真鍮製攪拌棒を 0.2° 目盛温度計と共にコルク栓を通して溶液中に入れる。溶液の一部は分析してその濃度を定める。この容器を水槽に入れ、水槽を電熱器で加熱し自動温度調節器で温度を調節する。水槽の温度を上げて結晶の溶解温度の約 20° 以上に 20 分間保持して攪拌し完全に溶解せしめてから水槽の自然冷却に従つて温度を低下せしめる。濃度の低い溶液の場合には水槽に通したパイプに冷水を通じて温度を下げる。溶液の冷却速度は毎分 $0.5\sim 1.0^{\circ}$ の速さであり又攪

7) 石黒, 古座谷: 1952 年 10 月日本薬学会近畿特別例会講演。

8) 桐山: 日化 71, 558(19501)。

9) 山本: 理研報 15, 183(1936)。

Table II. 実験 2 の結果

実験番号	D.H.S. 濃度 (wt%)	溶解温度 t_0	加熱温度 (°C)	結晶析出温度 t	過飽和度 $t_0 - t$
2	6.00	18.6	27.26	7.00	11.6
4	8.04	26.0	35.84	14.58	11.4
7	10.00	29.6	35.80	20.20	9.4
10	13.76	33.4	38.60	25.50	7.9
14	16.00	35.2	48.70	28.10	7.1
16	18.00	36.4	39.40	29.50	6.9
19	20.07	37.7	44.74	30.70	7.0
23	24.60	39.8	48.80	34.20	5.6
25	26.00	40.5	50.86	35.52	5.0
31	28.93	41.7	52.30	37.10	4.6
37	31.77	42.7	45.60	38.10	4.6
40	33.97	43.4	48.24	39.40	4.0
43	36.25	44.1	50.60	40.40	5.7
44	38.53	44.8	52.70	42.05	2.8
48	40.64	46.7	52.90	44.60	2.1
51	42.36	48.0	58.60	46.10	1.9
56	45.57	50.1	60.50	48.24	1.9
60	47.88	52.4	67.42	50.00	2.4
67	50.46	56.3	66.00	51.78	4.5
68	51.30	57.0	64.16	53.20	3.8
70	52.17	57.6	63.40	54.12	3.5
74	54.84	59.5	69.60	56.12	3.4
79	56.65	60.6	75.80	57.90	2.7
82	58.48	63.6	74.80	59.10	4.5
84	59.40	65.0	75.40	59.40	5.6
86	60.98	67.2	77.02	61.00	6.2
89	63.48	69.2	78.45	64.96	4.2
93	68.82	71.9	86.56	68.50	3.4
96	70.35	73.6	87.92	69.75	3.9

Fig. 1.
Supersolubility Curve of
Diphenylhydantoin Sodium.

拌は毎分 200~250 回の速さで行った。溶液の状態を常に観察しながら温度を下げて行き 0.5~1 分間隔に温度を測定し時間に対して温度の読みをとる。溶液の温度は時間と共に低下し先ずその溶解温度に達するが、時間-温度曲線には何等の異状も無くこの点を通過する、そして溶解温度以下の一定温度は達したとき初めて結晶の析出が見られる。結晶が析出すると時間に対する温度低下度は小さくなり容器の内部には肉眼で観察し得る微細な結

晶が出現して次第にその数を増して行く, その結晶析出熱のため温度は若干上昇することもある, そして或る時間一定の温度を保つた後低下して行く. 溶液がこの状態になるとその濃度が大きくなるに従い生成する結晶のために攪拌棒は次第にその作用を失い全然動かなくなることもある. 多数の実験値の中から主なる結果のみを Table II に示した.

考察及び結論 実験 2 に於いては結晶析出温度は一定濃度の溶液についてはよく一致した値を求めることが出来, 実験 1 の如く加熱温度や加熱時間が結晶析出温度に大なる影響を与える事はなかつた. Fig. 1 は濃度と結晶析出温度の関係を示すが溶解度曲線と殆んど平行関係をなす曲線が得られた. この処に於いて溶液の濃度に対して結晶析出温度を連ねた曲線はかかる条件下に於いて求められる所の過溶解度曲線と考えられる.

実験 1, 2 を通じて云える事は D. H. S. の水溶液は過飽和状態になり易いという事である. 殊に液を静置状態のまま冷却した場合には溶液が著しく過飽和状態になるまで結晶粒子の生成は起らず, 一旦結晶粒子が生成すれば結晶は速かに生長して一度に溶液全体が固化したかの如き観を呈するが, この事は以上の実験結果より容易に納得出来る.

終りに臨み本実験に使用した D. H. S. は大日本製薬株式会社の提供によるものでここに厚く感謝の意を表す.

京都大学医学部薬学科

Summary

The aqueous solution of diphenylhydantoin sodium does not easily precipitate out the crystals even in the state of supersaturation at temperatures below solid-liquid equilibrium. In a sealed tube, it was difficult to find the temperature at which the crystals precipitate out from the state of supersaturation. When such a solution is cooled under agitation in an unsealed vessel, reproducible results were obtained as to the temperature of crystal precipitation. The curve obtained by plotting such a temperature against the concentration of a solution was designated as the supersolubility curve, which was approximately parallel to the solubility curve.

(Received April 22, 1955)

Dry Sodium Methoxide Sodium Dispersion

ラネー触媒

ニッケル・コバルト
銅・鉄・其他ラネー

脂肪酸及び脂肪酸誘導体
非イオン活性剤
スクアレン及びスクアラン
高級アルコール

株式会社
研究所

工場
連絡所

川上研究所
東京都渋谷区幡ヶ谷本町
東京工業試験所開放研究室内
TEL 淀橋 (37) 2101~5
大宮市北袋町1の111 TEL大宮1766
東京都中央区日本橋本町3の5
小島ビル TEL 日本橋 (24) 1759