縮，メタノールを加えてなお 1 g を得（全収率 74%）。2 mol のジメチル硫酸でメチル化してカフェインを得。先のメタノール母液を濃縮，更に減圧蒸留してフォルミルアニリンを得。

1,3-Dimethyl-4,5-diaminouracil 1,3-dimethyl-4-amino-5-phenylazouracil 5 g を水 50 cc に懸濁，約 10% パラジウム炭 1.5 g を加えて水素気流中で振盪す。約 70 分にてほぼ計算量の水素を吸収，触媒を濾去，母液を濃縮すれば結晶析出，収量 2.7 g (82%)。エタノールより再結，mp 205~208° (decomp)。標品と混融一致。

Theophylline 1,3-dimethyl-4-amino-5-phenylazouracil 10 g を義酸アミド 40 cc に懸濁し，ラネーニッケル（50% 合金として 2 g）を加え加圧釜に仕込む。水素初圧 90 kg/cm²（常温）。140° より振盪，水素吸収約 10 分。徐々に温度を上げ 180° になお少時加熱。翌日析出結晶を濾取，メタノールにて洗浄，触媒を除くため水より再結，収量 5.7 g (83%)。mp 263~264°。標品の theophylline と混融して降下せず。先の反応物の母液を処理してなお少量の結晶とフォルミルアニリンを得。

東京大学医学部薬学科，静岡薬科大学

U. D. C. 545.38 : 547.461.8

264. 梶井雅一郎：長鎖状ジカルボン酸の高周波非水滴定曲線（高周波容量分析 第 15 報*）

Masaichiro Masui: High Frequency Titration. XV*. High Frequency Titration Curves of Long-chain Dicarboxylic Acids in Non-aqueous Media.

(Pharmaceutical Faculty, University of Osaka**)

High frequency titrations of several dicarboxylic acids of C₆~C₁₈ were carried out in non-aqueous medium. In the present case, the dielectric constant D_e , which is the dielectric constant of a medium when the titration curve showed a horizontal line up to the 2nd equivalence point, was also obtained on every case, and in a smaller D , the titration curve, though it was not clear, was N-shaped. D_e and r , which were calculated from D_e and the equation reported before^{2,3)} are shown in Table I. The values of r were abnormally almost equal. From these results and observation of titration curves, it may be more reasonable to consider that abnormal increase of the portion of ion pair in the lower dielectric constant medium and larger r have made the equation based on the Coulomb's forces between the two carboxyl groups unsuitable, rather than to consider that the two carboxyl groups are close to each other. Therefore, even in such low dielectric constant media, it may be taken that the distances between the two carboxyl groups of acids and of C₁₄, C₁₆, and C₁₈ are not smaller than those of C₆ or C₈ and C₁₀. From this conclusion, it could also be said that the consideration on the N-shaped curve described before* had been appropriate.

(Received May 31, 1956)

著者等は先に各種のジカルボン酸について非水溶媒中高周波滴定を行い，ある条件下では N 型滴定曲線を呈することを知り，この曲線の性状につき考察を行つた^{2,3)}。脂肪族ジカルボン酸 HOOC-(CH₂)_n-COOH では修酸 ($n=0$) からアジピン酸 ($n=4$) と n が大になるに伴い，両端カルボキシル基間の間隔は順次大となつて滴定値から計算した値はいわゆる伸張構造（環構造に対し）の分子模型から推定される値にほぼ一致する値となつた。一方，近時（+……+）なる構造を有するいわゆる bolaform electrolyte の研究⁴⁻⁶⁾が進められ，両端荷電

* 本研究は，石館守三：高周波容量分析 (Morizo Ishidate: High Frequency Titration) の一部である。第 14 報：Pharm. Bull. (Japan), 3, 446 (1955)。

** Kitatoneyama, Toyonaka, Osaka-fu.

1) 石館，梶井：本誌 73, 487 (1953)。

2) 梶井：本誌 75, 1519 (1955)。

3) 梶井，手島：Pharm. Bull. Japan 3, 446 (1955)。

4) R. M. Fuoss, D. Edelson: J. Am. Chem. Soc. 73, 269 (1951)。

5) R. M. Fuoss, V. F. Chu: Ibid. 73, 949 (1951)。6) H. Eisenberg, R. M. Fuoss: Ibid. 75, 2914 (1953)。

7) F. M. Sacks, R. M. Fuoss: J. Electrochem. Soc. 99, 483~487 (1952); C. A. 47, 11906 (1953)。

8) O. V. Brody, R. M. Fuoss: J. Phys. Chem. 60, 156 (1956)。

原子間の鎖が長くなつても必ずしも伸張した型でなく、むしろ環形成すると考えた方が適當である場合のあることが報じられている。しかし一方ジカルボン酸は上記 n が大となつた場合多員子環 (大環状ケトン或いは酸無水物) を形成せしむる際、その生成得量は環構成員子が 5~6 で最高で 9~12 で極小となり、更に大となると得量が高くなること、即ち環形成を起し易くなることが知られている^{9,10}。勿論この事は環形成の際の張力の減少によるところ大であろうが、これ等をあわせ考えると溶液中殊に低透電恒数の溶媒中での長鎖状ジカルボン酸の挙動には深い興味もたれる。

今回滴定を試みた物質は、アゼライン酸のほかアゼライン酸 C_9 (II), セバシン酸 C_{10} (III), ドデカンジカルボン酸 C_{14} (IV), タブシン酸 C_{16} (V) 及びヘキサデカンジカルボン酸 C_{18} (VI) である。

結論として本実験で求めた結果をそのまま前報記載の如く処理すると、両カルボキシル基の間隔値 r は Table I の如く意外に小となり一定値を示すようになるが、これは長鎖状ジカルボン酸が彎曲していると考えよりむしろこの場合には r の大なることと溶媒の透電恒数 D のはなはだ小なることとの二つが、計算式を導く基礎となつた条件を満たさぬことに起因すると考えねばならない。

Table I. D_e and r obtained from Experiments

Acids	D_e	r (from D_e , Å)	r (Reported distance between the two H^+) Å
Adipic (I)	10.6	7.5	7.75 ¹⁵ , 7.59 ¹⁶
Azelaic (II)	8.8	8.2	9.85 ¹⁵ , 9.82 ¹⁶
Sebacic (III)	8.7	8.3	10.73 ¹⁶
Dodecanedicarboxylic (IV)	8.3	8.45	13.80 ¹⁶
Thapsic (V)	8.2	8.5	
Hexadecanedicarboxylic (VI)	8.4	8.4	

本研究を行うに当り御指導御鞭撻を賜つた恩師石館守三教授に衷心より感謝する。また種々有益な御助言を賜つた滝浦 潔教授に深謝する。

実 験 の 部

装 置 前報迄に用いたもの^{1,11)} と全く同じ。

試 薬 約 0.05 N $NaOCH_3$: Na により脱水蒸留した試薬 1 級メタノール 16 cc に Na 約 0.3 g を空気中の炭酸ガスを吸収せぬ様注意して溶解し、更にメタノール 24 cc を加え、これにベンゾール約 250 cc を加えて製した。この溶液はメタノール含量 12.6% (重量) である。メタノール含量は更に小に出来るが試薬の規定度が低い場合は被滴定溶液の透電恒数との差があまり大であると滴定中の透電恒数変化の影響が無視出来なくなるので、このことに考慮を払うべきである。精製せるフタル酸、またはコハク酸を用い、メタノール・ベンゾール混液 (40%) 中で高周波法により標定した。

滴定に用いた溶媒はメタノール、ベンゾールで、ベンゾールは常法により精製後何れも Na で脱水して蒸留したものを用いた。

アゼライン酸: ヒマシ油より製し¹²⁾、水から再結晶精製。mp 104~106° で文献と一致。

セバシン酸: 市販品を水から再結晶精製。mp 132~133°。

ドデカンジカルボン酸: 当教室所有サンプルを無水エタノールから再結晶精製。mp 123°。

タブシン酸: いわゆる anodic oxidation¹³⁾ に準じてアゼライン酸モノエチルエステルより製した。含水エタノールから再結晶。mp 122~124°。

ヘキサデカンジカルボン酸: 上と同様な方法¹⁴⁾ に準じてセバシン酸モノエチルエステルより製し、無水エタノールから再結晶精製した。mp 124.5° (Helv. Chim. Acta 9, 264 に一致)。

実験法 塩化カルシウムデシケートー中約 10 日以上減圧下に放置したサンプル約 5 mg (最小 3.6 mg, 最大 9.1 mg の間) を秤取し、滴定容器中でメタノール 10 g 以上に溶かした。(IV), (V) 及び (VI) の場合は若干温めて溶かす必要があつた。次で必要量のベンゾールを加えた。メタノール、ベンゾールは合計 50 g 使用した。その後高周波滴定装置に装架し直ちに栓をして外気と遮断し、窒素ガスを緩やかに通じ、ガラス棒攪拌器で攪拌

9) L. Ruzicka, et al.: Helv. Chim. Acta 9, 230, 249, 339, 389, 399, 499, 715; Chem. Zentr. 1926 I, 3029, 3030, 3031, 1926 II, 184, 185, 186, 2967.

10) V. Prelog: J. Chem. Soc. 1950, 420.

11) 松井: 本誌 74, 530 (1954).

12) Org. Syntheses 合冊 II 277.

13) M. Carmichael: J. Chem. Soc. 1922, 121, 2545; Chem. Zentr. 1923 BI 502.

14) Crum, Brown, Walker: Ann. 261, 107 (1891).

しながらメーターの安定する迄 2~5 分放置後 0.05 *N* NaOCH₃ 試薬で滴定を行つた。各 30 秒毎に 0.1 cc または 0.2 cc の等量宛滴加して読をとつた。グラフ作図は常法通り。

結果及び考察 今回は試薬の濃度を更に希薄にして行つたので、前報の滴定の際に測定出来なかつたアジピン酸 (I) の D_c † を求めることが出来た。それ以上の n 数を有する他の 5 種類のジカルボン酸についてもそれぞれ滴定曲線が第 2 当量点に到る間水平になるものが求められ、それ以下の D_c の溶媒では前報記載のカルボキシル基間隔 r の短い場合に於ける程第 1 当量点との一致の程度がよいものではないが、とに角下降する部分のある N 型曲線が得られた。もつとも C_{14} 以上のものでは極めて低濃度であるにもかかわらず D_c 以下の場合必らず沈澱生成が認められた点が大いに異なつた。求めた D_c は Table I の如くで、この表には D_c 値を Na 塩の場合の r を求める式†† に入れて求めた r をも示した。 n が 4→12 となると r はやや増大しているが、 C_9 ~ C_{18} 殊に C_{14} ~ C_{18} では殆んど等しく、単にこの結果のみから考えると (I) の値は概ねすでにある報告値^{15,16)} に近いが、 n が大なる酸程文献値に比し著るしく小なる値となつてゐる。文献^{15,16)} の値は何れも水溶液またはメタノール 20%程度含有のメタノール水混合溶媒 ($D=73$) 中の値であるから、本法に用いた溶媒とは透電恒数が著るしく異なる。Fuoss 等の研究にも報ぜられる如く、メタノール ($D=33$) からエタノール ($D=26$) に溶媒を変えるのみでクーロン引力が遙かに大となること、イオンペアへの会合は著るしく大となること等を考えると、直ちに本法による r 値を不都合とすることは出来ないようである。それでは若し前報の計算法が今回の実験にも正しく適用出来るものとすれば、この結果より C 数が大なるジカルボン酸は或る種の bolaform electrolyte の如く、かかる媒体中では伸張せる構造ではなく、彎曲して両端が或る程度接近して平衡にある構造であるとせねばならなくなる。

また第 1, 第 2 のカルボキシル基の解離恒数の関係が変化したために、前報にのべた仮定が不当となつたにも拘わらず全く同じ処理を行つたために、このような結果が得られたのではないかと疑問も生ずる。今、水溶液または殆んどこれに近い D の溶媒中の値であるが、(I), (II), (III) の第 1, 第 2 解離恒数の比をみると 25° でそれぞれ 9.88¹⁷⁾, 7.30¹⁷⁾ 及び 10¹⁸⁾ (但し K_2 は 100° に於ける測定値) となつてゐる。 n がこれより大なる酸については見当らなかつたが、勿論 Bjerrum¹⁹⁾ の指摘する如く n が大になる程更に小となる傾向を有するものと推定される。従つて C 数の少ないジカルボン酸の K_1, K_2 の比に比較し小であるといえる。しかるにコハク酸、グルタル酸ではそれぞれ 19.3¹⁷⁾, 11.9¹⁷⁾ であつて、これ等との間にはそれ程著るしい差があるとは認め難い。何れも電位差滴定では第 1, 第 2 当量点の識別は不可能である。それ故この事が原因とは考え難い。

一方各滴定曲線の形状をくわしく観察してみる。第 2 当量点迄水平になる溶媒 D_c 中のものを C_5, C_{10}, C_{16} なる酸について比較したものを図示すると Fig. 1 の如くなる。これより明らかな如く r の小なる C_5 では屈曲が殆んど第 1 当量点付近に明瞭に存在するが、 C_{10} になると明瞭度を欠いて来て左に移動し、更に C_{16} では滴定出発点に近い位置から水平部分が始まる。 D_c より小なる D の溶媒中では勿論曲線は下降部を生じ第 2 当量点前後で谷になる。 D_c よりやや大なる D の溶媒中では行なつたものを比較しても Fig. 2 の如く同様なことがいえる。また同一の物質例えば (V) について溶媒の D を 10.5→7.3 と変化した場合、Fig. 3 の如く当量点に到る曲線上彎曲の著るしい位置は左に移動している。このように r の小なる酸の場合に示された第 1 当量点の前と後とに於ける曲線の性質の明瞭な差異が、かかる場合には顕われていない。溶媒の透電恒数が著るしく低いとモノカルボン酸である安息香酸さえも Fig. 1 曲線 (4) の如き滴定曲線を示すようになる†††。これ等のことは次のように考

† 滴定曲線が第 1, 第 2 当量点間で水平になる場合に用いた溶媒の透電恒数。

†† $6980 = \frac{D_c(r^2 + 7.05r + 11.05)^2}{2r + 7.05}$ 今回用いた溶媒の処理法が、前報のと若干異なつていたため、標準物質を

コハク酸に選んで、その $r=5.6 \text{ \AA}$, $D_c=19$ から $K=6980$ となつた値を用いた。コハク酸を選んだ理由は、極めてありふれた物質であり、且つその r 値が前報³⁾ に述べたように最ももつともらしい値であるからである。

15) F. H. Westheimer, M. W. Shookhoff: J. Am. Chem. Soc. **61**, 555 (1939).

16) H. M. Peek, T. L. Hill: Ibid. **73**, 5304 (1951).

17) R. Gane, C. K. Ingold: J. Chem. Soc. **1931** 2153.

18) Heilbron, Bunbury: "Dictionary of Organic Compounds."

19) N. Bjerrum: Z. physik. Chem. **106**, 219 (1923).

††† 1) の Fig. 2 と若干異なるのは、1) の場合使用せる溶媒の脱水が充分でなかつたこと及び装置にスリップが多少残つていたためであらう。

Fig. 1. Comparison of Titration Curves in the Solution of D_c

- (1) Glutaric acid, at $D_c = 13$
- (2) Sebaccic acid, at $D_c = 8.7$
- (3) Thapsic acid, at $D_c = 8.2$
- (4) Benzoic acid, at $D_c = 9$

Fig. 2. Comparison of Titration Curves in the Solution of somewhat Larger D than D_c

- (1) Glutaric acid, at $D = 17$
- (2) Sebaccic acid, at $D = 10$
- (3) Thapsic acid, at $D = 11$

Fig. 3. Titration Curves of Thapsic Acid at various D

- (1) at $D = 10.5$
- (2) at $D = 8.7$
- (3) at $D = 8.2$
- (4) at $D = 7.3$

えるのが妥当であろう。

即ち、溶媒の透電恒数が 30 以下に低くなるとイオンペアの形成傾向は急速に著大となる²⁰⁾。従つて滴定に當つて生成される塩は D が小なる場合程また濃度が大になる程自由イオンとして存在する量の割合は減じ、イオンペアとしての存在比が大となるため、伝導度の増加は D の大なる場合に比しますます小である。 r の大なる酸の時にはクーロンの式²¹⁾より明らかな如く f を一定にするためには r が増大するとそれ以上の割合にて D は減少し、 D_c を求めるため使用する溶媒の D も著るしく小なるものとなる。クーロン力は r が大となる効果の方が D の小となる効果より影響が大であること、及び r が大であると dr は相対的に小となるから荷電の位置による引力斥力の差が小となること、即ちますます両カルボキシル塩間の互いの電場の効果は自由イオンをイオンペアに移行させるのに寄与するところが少なくなることを考えると、滴定曲線の彎曲は D の小になる程、 r の大になる程他方の電場の影響でなく個々の $\text{COO}^-\text{Na}^+ \rightleftharpoons \text{COO}^- + \text{Na}^+$ なるイオンペアの平衡に関する伝導度変化によつて支配せられるところが大きくなり、その上に他方の電場の僅かの影響がますます小さくなりながら重つて Fig. 1, 2, 3 の如くなるのであることが理解出来る。

このように考察すると定性的ではあるが、すべての滴定曲線が理解し得ると同時に C_{14} , C_{16} , C_{18} のジカルボン酸はかかる D の低い溶媒中でも少なくとも C_6 や C_8 , C_{10} より両端カルボキシル基が接近しているものではないことは確実であり、更にはジグザグながら伸張した構造であると考えの方が妥当であるように思われる。そしてかかる場合に前述の計算式を適用することは不適當であるという結論に達する。

20) C. A. Kraus: J. Phys. Chem. **60**, 129(1956).

ひいてはまた本実験結果によつて N 型曲線が出来た機構についての前報²⁾の考察が妥当であつたことを更に確めたものともいえる。またこの方法によるカルボキシル基間の間隔の比較は $r=14 \text{ \AA}$ 程度迄可能であろうが、 r の計算式は r が約 $8 \text{ \AA}$ 以上の場合は意義を失うことになることが明らかとなつた。

大阪大学薬学部

U. D. C. 615-012.2 : 541.182.6 : 661.185.4

265. 中川俊夫：Solubilization の製剤学への応用（第8報*）

水不溶性医薬品の Tween 80 水溶液中への溶解度

Toshio Nakagawa : Applications of Solubilization to Pharmacy. VIII.

Solubilities of Various Water-insoluble Medicines in Aqueous

Solution of Tween 80.

(Research Laboratory, Shionogi & Co., Ltd.**)

Solubility of 41 kinds of water-insoluble or sparingly soluble medicinals including fat-soluble vitamins, steroidal hormones, non-steroidal estrogens, anticoagulants, and antiseptics in 20% aqueous solution of Tween 80 was examined. At the same time, their solubility in liquid petrolatum and 80% aqueous solution of polyethyleneglycol 300 was also measured. In general, substances dissolving well in Tween 80 solution showed high solubility in either liquid petrolatum or polyethyleneglycol solution, and the substances sparingly soluble in both of these were practically insoluble in Tween 80 solution.

(Received June 18, 1956)

最近水不溶性医薬品を界面活性剤を使つて可溶化し、水溶液とする方法が製剤学上しばしば用いられる。著者等もこの問題に関し数件の報告を行つたが、今迄は主にいくつかの主要な医薬品について、各種の活性剤水溶液中への溶解度を測定し、活性剤の種類と濃度による溶解度の変化を述べ、またその際認められる溶液の挙動に関して説明を行つたりして来た。

今回は活性剤の種類と濃度を限定し、可溶化される薬品の方を変えてその溶解度を比較した。

実験方法と結果 用いた活性剤は Atlas 社の Tween 80 (I) である。この活性剤は一般によく知られたしばしば使用される活性剤で、毒性も殆んどなく、可溶化能も概して高く、優れた特徴をもつた活性剤である。また水溶液の濃度は 20% のところで比較した。それはこの程度では溶解度は普通濃度に比例し、粘度もあまり高くなくて充分実用に耐えるからである。

溶解度の測定法としてはいわゆる加水法¹⁾を用いた。試験管に可溶化しようとする薬品と活性剤を充分混合、均一な溶液を作り、これに水を加えて活性剤濃度が 20% になるようにした後密閉放置し、液が混濁したり結晶が析出したりしないかどうかを観察。2 週間放置しても透明のものは溶解したものと見なす。この操作を薬品と活性剤の割合をかえて数多く行い溶解度を決定。

この方法で 41 種の医薬品について (I) の 20% 水溶液中への溶解度を求め Table I の第 3 行に記した。これら薬品類の純度は大体 U. S. P.²⁾ または N. N. R.³⁾ 規格品程度である。数字は 20% 水溶液 1 g 当りの溶解量を mg で表わした。次に比較のためこれらの薬品について流動パラフィン (II) 中及び polyethyleneglycol 300 (Carbide and Carbon 社製 PEG 300) の 80 g/100 cc 水溶液中への溶解度を求めた。その値は Table I の第 4, 5 列に示されている。表中で括弧で示したのは、おそらくは不純物のため、少量の不溶解物が残るものであつて、溶解度の数値も多少信用度が低い。なお本報に用いた (I), (II), PEG は精製を行つてはいないが、すべて同一ロットを使用した。

* 第 76 回日本薬学会大会発表 (1956); 第 7 報：本誌 75, 1141 (1955).

** Imafuku, Amagasaki, Hyogo-ken.

1) 中川, 宗行：本誌 74, 858 (1954); 75, 997 (1955).

2) "U. S. Pharmacopeia XV" (1955).

3) "Tests and Standards for New and Nonofficial Remedies" (1953).