UDC 615.778:539.215:661.185:548.5

9. 岡野定輔, 児島昭次, 赤星民子: 製剤法の改良研究 (第5報*)

4,4'-Diaminodiphenyl Sulfone の結晶粒度に対する界面活性剤の影響 その 2

Sadasuke Okano, Syoji Kojima, and Tamiko Akahosi: For the Betterment of Methods Used in Practical Pharmacy. V. Influence of Surface-active Agents upon Particle Size of 4,4'-Diaminodiphenyl Sulfone. (2).

(Pharmaceutical Faculty, University of Kumamoto**)

The cationic active agents (benzalkonium chloride, benzethonium chloride) and nonionic surface active agents (Tween 20, 40, 60, and 80, Span 20, 40, 60, and 80, Emalgen 106 and 408) were found to affect suppressively the crystal growth of 4,4'-diaminodiphenyl sulfone, and a minimum point in granular size appeared on the curve between the concentration of the surface active agents and granular size of the sulfone. The concentration of the active agents to effect minimum particle size is approximately constant for a given type of the agent but differs somewhat according to the structure of the active agents. The surface tension value of the aqueous solution of surface active agents and that of the agent saturated with 4,4'-diaminodiphenyl sulfone was invariably lower in the latter. The critical micelle concentration of aqueous solution of surface active agents was the same as that of the agent saturated with the sulfone, but was significantly different in the case of sodium lauryl sulfate and benzalkonium chloride. Since the concentration of the surface active agents effecting minimum particle size was at a point far higher than the critical micelle concentration, the micelle formation of the agent is not an essential factor of crystal growth suppression and the priority of the agent in competition with the sulfone molecule in the field of adsorption to crystal nucleus must be the primary cause. The static bond between the ionic active agent and polar group of diaminodiphenyl sulfone must be advantageous for exchange adsorption phenomenon.

(Received July 29, 1957)

前報で著者等は石鹼型, スルホン化物型及び硫酸化物型のアニオン活性剤 (AAA) が 4,4'-diaminodiphenyl sulfone (DDS) の結晶成長に対して, 低濃度で抑制的な影響をもつことを知り, また石鹼型 AAA 並びにラウリル硫酸ナトリウムと併用した長鎖アルコールについての実験から, 結晶成長抑制物質としての界面活性剤 (SAA) の構造と作用との関連性を指摘した. 今回はカチオン活性剤 (CAA) 及び非イオン活性剤 (NAA) の DDS の結晶成長に対する影響並びに SAA の結晶成長抑制作用機転について報告する.

既に報告した通り, AAA の濃度と DDS の粒度の間には濃度-粒度曲線上に粒度の極小点 (この点の SAA 濃度及び DDS 粒度を以下それぞれ極小点濃度及び極小点粒度と称する) が存在したが, CAA 及び NAA に関しても同様の極小点の存在が認められた. Tween 類の濃度-粒度曲線及び Span 類, Emalgen 類並びに CAA のそれをそれぞれ Fig. 1 及び 2 に示す. 極小点濃度及び極小点粒度は Table I の通りである.

CAA に属する塩化ベンザルコニウム及び塩化ベンゼトニウムの極小点濃度はともに約 0.01 w/v% で, 石鹼型 AAA の極小点濃度 (0.1~0.25 w/v%) に比し小さいが, 極小点粒度は薬用石鹼 ($a=40^\circ$, $b=20^\circ$ で $\Gamma_{\min}=0.1$ w/v% $d_s=10.6 \mu$, AAA 中最小) より大きく, 極小点の性質は全体としてラウリル硫酸ナトリウム ($a=40^\circ$, $b=20^\circ$ で $\Gamma_{\min}=0.01$ w/v%, $d_s=18.6 \mu$) のそれに近似している. 両塩化物の 1 w/v% 以上の濃度では粒度は再び微小化の傾向を示すが, これは AAA に於いても認められた現象である.

NAA の中 Tween 類の極小点濃度は 0.1~0.25 w/v% で比較的高いが, 極小点粒度は薬用石鹼より大, ラウリル硫酸ナトリウムより小である. 総じていえば Tween 類中では Tween 20 の結晶成長抑制作用 (以下単に抑制作用という) が最もすぐれている. Tween 20 にラウリル硫酸ナトリウムを添加した場合は極小点濃度は移動しなかったが, 極小点粒度は両者単独の場合の中間値となつた. 結晶析出時の機械的条件が粒子の成長に大き

* 第4報: 薬剤学 17, 170(1957).

** Kuhonji, Oe-cho, Kumamoto.

Table I. Minimum Particle Size Concentration of SAA and Minimum Particle Size of DDS

SAA	a, b* (°C)	$I'_{\min}$ ** (g./100 cc.)	d_s (μ)	SAA	a, b (°C)	$I'_{\min}$ (g./100 cc.)	d_s (μ)
Tween 20	40, 20	0.25	13.2	Benzalkonium chloride	40, 20	0.01	23.6
	40, 20†	//	5.3				
	60, 20	1.0	23.4	Benzethonium chloride	//	//	21.4
	60, 20†	//	6.9				
Tween 40	40, 20	0.1	25.5	Span 20	//	0.05	13.8
	40, 20†	//	5.0	Span 40	//	//	21.2
	60, 20	//	26.9	Span 60	//	0.005	21.3
	60, 20†	//	5.0	Span 80	//	0.01	10.1
Tween 60	40, 20	0.1	14.6	Emalgen 106	//	2.5	17.1
	40, 20†	//	5.4	Emalgen 408	//	0.5	22.1
	60, 20	0.5	27.5	(Control)	40, 20	0	43.3
	60, 20†	0.1	6.9		40, 20†	0	6.5
Tween 80	30, 20	0.25	12.0		60, 20	0	107.5
	40, 20	//	17.3		60, 20†	0	8.0
	40, 20†	//	5.3				
	50, 20	//	19.6				
	60, 20	//	45.1				
	60, 20†	//	7.4				

* a: Temperature of initial solution

** Minimum particle size concentration

b: Temperature of recrystallization

† Recrystallization with stirring

Fig. 1.

Particle Size Concentration Curve of Tweens

Curve	Tween	a (°C)	b (°C)	Agitation
1	20	40	20	—
2	//	//	//	+
3	//	60	//	—
4	//	//	//	+
5	40	40	//	—
6	//	//	//	+
7	//	60	//	—
8	//	//	//	+
9	60	40	//	—
10	//	//	//	+
11	//	60	//	—
12	//	//	//	+
13	80	40	//	—
14	//	//	//	+
15	//	60	//	—
16	//	//	//	+

Fig. 2.

Particle Size Concentration Curve of Spans, Emalgens, and CAA

a=40°, b=20°

1: Span 20	5: Emalgen 106
2: // 40	6: Emalgen 408
3: // 60	7: Benzalk. chloride
4: // 80	8: Benzeth. chloride

Fig. 3.
Relationship between Temperature of Initial
Solution and Particle Size of DDS under
Influence of Tween 80
 $b=20^{\circ}\text{C}$

Fig. 4. Velocity of Crystal Growth of DDS
 $a=40^{\circ}\text{C}$, $b=20^{\circ}\text{C}$

1: Without addition of SAA
2: With addition of Tween 80

Fig. 5.
Surface Tension of SAA

1: Tween 20 soln.
1': Tween 20 soln. saturated with DDS
2: Tween 80 soln.
2': Tween 80 soln. saturated with DDS
3: Benzalk. chloride soln.
3': Benzalk. chloride soln. saturated with DDS
4: Na laurylsulfate soln.
4': Na laurylsulfate soln. saturated with DDS
(Determination at 25°)

な関係をもつことは前報で報告したが、Tween 添加 DDS 飽和溶液を攪拌して DDS 結晶を析出せしめた場合、粒度は著しく小となるが、なお Tween の影響は明瞭に認められる。始原溶液の温度変化によつては一般に極小

点濃度は移動しないが, 粒度は SAA の各濃度に亘つて高温度ほど大となり, 始原溶液の温度上昇の影響は SAA 無添加の場合は 50° 以上, SAA 添加の場合は 60° 以上に於いて特に著しい (Tween 80 による実験 Fig. 3). また Tween 添加の場合と無添加の場合の結晶成長速度を比較すると Fig. 4 の如く, 無添加の場合初期の急速な成長の後約 1 時間まで結晶の成長は著明でその後結晶成長は緩慢となるが成長の完全な停止は約 10 時間後である. これに対し Tween 添加の場合は結晶成長は初期から抑制され, 約 20 分後に成長は殆んど止む. また定温の飽和溶液を 20° の浴中に静置または攪拌 (2 時間) して結晶を析出せしめるのでなく, 氷冷して液温が 20° になつたときを以て粒度を測定すると, 結晶の成長は前者の場合より速やかであるが, このような短時間 ($a=40^\circ$ 及び $a=60^\circ$ のときそれぞれ 1.8 分及び 2.5 分) に結晶がかなり成長する場合も Tween の影響は著明であることが知られる (Table II).

Table II. Particle Size of Rapidly Recrystallized DDS

	g./100 cc. Tween 80	Agitation	d_s (μ)
$a=40^\circ\text{C}$	0.25	—	17.1
ice-cooled	0	—	18.0
to 20°C	0.25	+	4.5
(1.8 min.)	0	+	5.4
$a=60^\circ\text{C}$	0.25	—	25.0
ice-cooled	0	—	36.1
to 20°C	0.25	+	5.9
(2.5 min.)	0	+	8.7

Span 類の極小点濃度は $0.005\sim 0.05$ w/v% で, 特に Span 80 は $r_{\min}=0.01$ w/v%, $d_s=1.01\ \mu$ ($a=40^\circ$, $b=20^\circ$) というすぐれた抑制効果を示した. Emalgen 106 (polyoxyethylene lauryl ether) 及び Emalgen 408 (polyoxyethylene oleyl ether) の抑制作用は Tween 類及び Span 類に劣る. Tween 類及び Span 類の極小点濃度はそれらの HLB とは並行しない.

以上 AAA (前報), CAA 及び NAA の DDS 結晶粒度に対する影響をしらべた結果を要約すると, (1) 3 種の活性剤とも濃度-粒度曲線上に粒度の極小点が存在し, (2) 極小点濃度の大小は活性剤の型により大体区分されるが, (3) 極小点濃度は同一型活性剤中でも化学構造によりやや異なる. このような事実特に (1) の事実は各種の活性剤が少くも第 1 次的には何れも共通の機転を以て DDS の結晶成長を抑制することを示すものと解してよいであろう. 著者等は SAA の抑制作用機転を明らかにする目的で, 各種 SAA-DDS 飽和-水溶液の表面張力を測定したが, その結果は Fig. 5 の如くで, 表面張力値は SAA の各濃度に亘り SAA 水溶液よりも SAA-DDS 飽和-水溶液の方が低く, その差は各 SAA それぞれ各濃度とも大体一定しており (Table III), Tween 及び塩化ベ

Table III. Surface Tension and CMC of Representative Surface-active Agents

g./100 cc. SAA	No.*	0	0.001	0.0025	0.005	0.01	0.025	0.05	0.10	CMC
Tween 20	1	71.6	55.3	48.7	42.3	39.9	37.4	36.8	36.0	0.0012
	2	69.1	52.8	46.4	39.9	37.2	35.5	34.5	33.7	〃
	Δ	2.5	2.5	2.3	2.4	2.7	1.9	2.3	2.3	0.0000
Tween 80	1		55.6	49.4	47.2	44.1	42.8	42.4	40.8	0.0015
	2	do.	51.9	45.6	43.5	40.8	39.4	38.9	37.8	〃
	Δ		3.7	3.8	3.7	3.3	3.4	3.5	3.0	0.0000
Benzalk. chloride	1		57.5	50.8	46.6	43.0	37.2	35.3	34.8	0.0022
	2	do.	55.2	48.8	44.6	41.2	35.3	33.4	32.8	0.0019
	Δ		2.3	2.0	2.0	1.8	1.9	1.9	2.0	0.0003
Na lauryl sulfate	1		68.8	66.9	63.9	58.9	51.5	45.4	40.2	0.0058
	2	do.	59.1	56.8	53.5	48.9	41.7	36.0	31.1	0.0030
	Δ		9.7	10.1	10.4	10.0	9.8	9.4	9.1	0.0028

* 1: γ (dyne/cm.) or CMC (g./100 cc.) of water solution

2: Ditto of DDS-saturated water solution

Δ: Difference (1-2)

ンザルコニウムに於いてはこの差は水と DDS 飽和水溶液との表面張力差に略等しいが, ラウリル硫酸ナトリウムでは DDS の存否による差は後者の差より著しく大である. 一方 Fig. 5 を別に拡大作図して切線交点法により CMC を求めるとそれぞれ Table III 中に示した数値を得るが, SAA 水溶液と SAA-DDS 飽和-水溶液との CMC 差は Tween では認められないが, ラウリル硫酸ナトリウム及び塩化ベンザルコニウムでは無視し得な

い値となつている。このことは両種のイオン性活性剤（特にラウリル硫酸ナトリウム）の極性基と DDS のアミノ基乃至スルホン基との間の静電結合が SAA のミセル形成を促進したものとして理解することができる。イオン性活性剤の極小点濃度が NAA のそれに比し低いのは、SAA と DDS（結晶または分散分子）との間のこのような静電結合の寄与に由来するものと考えられる。活性剤の極小点濃度と CMC の差は活性剤の型によつて異なるが、何れも粒度の極小点を達成するには CMC よりはるかに大量を要している。SAA が結晶の成長を抑制するためには DDS 結晶面に沈着して新たな結晶面を形成すべき溶液中の DDS 分子と SAA との間のせり合い（交換吸着）に於いて SAA が打克つことが必要と考えられるのであるが、極小点のために必要な濃度はこれに要する濃度と推定される。SAA がミセルであることはこの場合必須とは考えられないが、ミセルが DDS 分子を吸着すること及びミセルの有する表面荷電は SAA の DDS との交換吸着にとつて有利に作用するであろう。既述の通り極小点濃度の SAA の添加により DDS 結晶の成長が比較的短時間で停止するのは交換吸着平衡成立以後新たな DDS 分子の結晶面への沈着が抑制されるためと解される。SAA の極小点までは DDS は規則正しい結晶面をもつが、SAA が極小点濃度を超えると結晶面は不規則となる (Fig. 6)。このような不規則な結晶面は恐らく結晶核-SAA-DDS の不規則なモザイク会合体（固相）の生成によるものと考えられる。

Fig. 6.
Crystal Figures of DDS

- A : $a=40^{\circ}\text{C}$, $b=20^{\circ}\text{C}$ without SAA
 B : $a=40^{\circ}\text{C}$, $b=20^{\circ}\text{C}$ with 0.1 w/v% Tween 40
 C : $a=60^{\circ}\text{C}$, $b=20^{\circ}\text{C}$ with 2.5 w/v% Tween 20

実 験 の 部

結晶析出条件 前報と同様である。特記した場合の他、定温 (a) の DDS 飽和溶液を $b=20^{\circ}$ 浴中で 20° になすには $a=40^{\circ}$ 及び 60° の場合それぞれ 17 分及び 18 分を要した。攪拌は一定回転度のマグネチックスターラーで行った。

粒度の測定 前報のケンビ鏡法と同様にして行い $d_s = \sqrt{\frac{\sum dd^3}{n}}$ 式によつて平均粒度 (d_s) を算定した。但し

Fig. 7.
Size Frequency of DDS crystallized under
Influence of Tween 80
 $a=40^{\circ}\text{C}$, $b=20^{\circ}\text{C}$

d, d' はそれぞれ結晶の面積を矩形の面積として表わし得る如くとした直角方向の結晶の長さ、 n は測定の対象として任意にとった結晶の個数である。普通 $n=50$ とし、同一実験を3回行って平均値をとった。粒度分布は例えば Tween 80 添加の場合 Fig. 7 の如くである。

表面張力の測定 Du Nouy の張力計を使用し常法によつて行つた。SAA-DDS 飽和-水溶液調製時の液底体 (DDS) は約 10 mg である。

熊本大学薬学部

UDC 547.853.3

10. 木下彌兵衛：有機アンチモン酸の合成に関する分光化学的研究（第1報）

ピリミジン-2-スチボン酸の合成*

Yahyōe Kinoshita : Spectrophotometric Studies for Synthesis of Organic Acids of Antimony. I. Synthesis of Pyrimidine-2-stibonic Acid.

(Pharmaceutical School, Nagoya City University**)

In order to synthesize pyrimidine-2-stibonic acid, the diazo reaction, which occupies one of the most important step in the route to its formation, was examined in detail and a new modified procedure was devised. By the use of isoamyl nitrite as the diazotization agent and dehydrated ethanol as the solvent, with a shortened reaction time, the intermediate, pyrimidine-2-stibonyl tetrachloride, was obtained in a good yield. On warming this intermediate with dilute alkali, pyrimidine-2-stibonic acid was obtained in almost quantitative yield. This modified procedure was applied to the synthesis of eight kinds of stibonic acid reported in the past literature and the stibonic acids were obtained in better yield than that reported through the stibonic tetrachloride intermediate.

(Received August 3, 1957)

著者は文献未知のピリミジン-2-スチボン酸の合成を企て、まず、すでに報告せられている類似のスチボン酸の芳香族および複素環状化合物の置換体の合成を試み、二、三の知見を得たので、それを基として、それらの合成法の一部を変えて、生成物の純度、取得量、および反応時間その他の点で、従来の方法より良好な結果を得ることが出来た。芳香族スチボン酸の合成は、Schmidt のジアゾ化反応によるスチボン化の方法¹⁾が有利であるが、水を溶媒としているので、目的のスチボン酸を直接に得ることが出来ても、その反応の中間に生成する化合物を、その各段階で確認して反応の推移を知ることが出来ない。この合成反応の経過について、Bruker²⁾は常法によるアミノ基のジアゾ化、ジアゾ化合物と三塩化アンチモンとの複塩、およびその脱窒素反応によるスチボン化という過程を推定している。芳香族スチボン酸については多数の報告が見られるが、複素環状化合物のスチボン酸については、Binz および Schickh³⁾ のピリジン-3-スチボン酸の報告と、Meyers および Jones⁴⁾ のチアゾール-2-スチボン酸の報告があるだけである。これらの合成法も、ジアゾ化反応を利用して、その反応機構は Bruker²⁾の推論した過程とほぼ同じようである。著者はこのジアゾ化反応によつて、スチボン酸テトラクロリドを得ることが、スチボン酸の合成過程の一重要部門であると考えて、この反応段階について、まず、既に報告せられている方法¹⁾によつて文献記載のスチボン酸の合成を試み、それらの結果を検討して、溶媒やジアゾ化剤が異ると、反応生成物の種類や、それらの取得量に大きな影響が現われることを知つた。すなわち芳香族置換化合物のときは、水を溶媒とした Schmidt¹⁾の方法と、含水エタノールを溶媒とした Doak⁵⁾の方法とまた、アセトンを使

* 第73回日本薬学会年会(1953)で一部発表。 ** Tanabe-dori, Mizuho-ku, Nagoya.

1) H. Schmidt : Ann. **421**, 174(1920).

2) A. B. Bruker : Zhur. Obshchei Khim. **18**, 1297(1948).

3) A. Binz, O. v. Schickh : Ber. **69**, 1529(1936).

4) D. B. Meyers, J. W. Jones : J. Am. Pharm. Assoc. **39**, 401(1950).

5) G. O. Doak : J. Am. Chem. Soc. **68**, 1987(1946).