終わりにのぞみ御指導御校閲を賜わった京都大学 掛見喜一郎教授に謹謝します。また御鞭撻頂いた研究室長 藤沢正男博士、研究所長 杉本典夫博士に感謝します。また IR スペクトルの測定を担当された大阪研究所 小寺啓司氏ならびに元素分析を実施された東京研究所の諸氏に厚く御礼申し上げます。

田辺製薬株式会社大阪研究所

UDC 615.7[547.233'269.3]-011

20. 内海 勇, 原田 清: 主薬の界面活性化の研究 (第7報^{*1}) アルキル
サルフェイトの薬剤学的性質 その 2 表面張力ならびに
ミセル限界濃度について

Isamu Utsumi and Kiyoshi Harada: Studies on Surface Activation of Medicinals. VII.
Properties of Pharmaceutical Preparation of Alkylsulfates. (2).
Surface Tension and Critical Micelle Concentration.

(Osaka Research Laboratory, Tanabe Seiyaku, Co., Ltd.*2)

Surface tension of alkylsulfates of various amino compounds obtained in a pure state up till now was measured at 60° and critical micelle concentration was calculated from relationship curve of the logarithm of concentration (M) and surface tension. It was thereby found that tetracaine alkylsulfate, quinine monoalkylsulfate, and the dialkylsulfates of bivalent bases, such as ethylenediamine and thiamine disulfide had a very strong ability to form a micelle. Alkylsulfates which possessed a hydrophilic group such as COOH, alcoholic hydroxyl, SO_2NH_2 , etc. in gegenions tended to have weaker ability for micelle formation irrespective of the Krafft point. It follows, therefore, that ability of micelle formation varies in accordance with changes in hydrophilic-lipophilic balance accompanying changes in gegenions.

(Received March 31, 1961)

通常 surfactant は水溶液中で一定濃度に達すると micelle を形成し、この critical micelle concentration (CMC) まではその水溶液の表面張力 (以下 ST と略) を急激に減少させるが、CMC 以上では殆んど変化を与えない。この現象を応用して CMC が測定できる。著者等¹⁾ はさきに thiamine alkylsulfate (以下 thiamine AS と略) の ST 低下作用を Krafft 点 (以下 KP と略) 以上の温度 ($60 \pm 1^\circ$) で測定し、ST と濃度の対数との関係曲線より CMC を求めて、thiamine AS の CMC は同一 alkyl 直鎖の sodium AS の場合にくらべて著しく小さく、thiamine の結合により micelle 形成能が強くなることを報告した。しかし一般にイオン性 surfactant に関する研究²⁻⁴⁾ では、反対イオンは CMC に対して影響が少なく、ただ2価の塩は1価の塩より CMC が小さくなることが報告されているにすぎないが、その場合検討された反対イオンは alkylsulfate (以下 AS と略) では金属塩のみである。著者等が純粋に取得した一連の AS は、その Krafft 現象から見ても、広い範囲にわたる HLB の変化が予想されるので、今回これらの AS について、主として laurylsulfate, cetylsulfate (以下 LS, CS と略) の反対イオンの構造変化と micelle 形成能および ST 低下作用との関連性を検討した。

アルキルアミンの alkylsulfate について 濃度の対数 ($\log C(M)$) に対する ST の低下曲線は Fig. 1 に示すように thiamine AS の場合と同様に一定濃度 (CMC) で明確な屈折点が認められる。Table I に求めた CMC とそのときの ST を示す。一般にアルキルアミンの AS はその他の各種アミノ化合物の AS と比較するとアミンを構成する炭素数が比較的少ないにもかかわらず micelle 形成能は強い。これはイオン性窒素原子以外に親水的

*1 第6報: 本誌 82, 108 (1962).

*2 Kashima-cho, Higashi-yodogawa-ku, Osaka.

1) 内海, 原田: 本誌 82, 96 (1962).

2) A. Lottermoser, F. Püschel: Kolloid-Z. 63, 175(1933).

3) P.F. Greger, C.A. Kraus: J. Am. Chem. Soc. 70, 3803(1948).

4) H.B. Klevens: J. Am. Oil Chem. Soc. 30, 74(1953).

に影響する group をもたないためと考えられる. また反対イオンの炭素数の増加は micelle 形成能を強くし, かつその効果は直鎖状炭素の方が大きいことが認められた. しかし hexylamine の KP は sodium AS と同程度で相当親水性の強いことが予想されたが, micelle 形成能は極めて強く親油性のあることが認められた. この hexylamine の micelle 表面への吸着能が強いことは, KP を測定したとき, 電導度が他の AS と比較して著しく小さかつたこと⁵⁾ から推察されることである. なお ethylenediamine などの2価の塩基は炭素数が少ないにもかかわらず 2 mol の AS の結合により親油性が増大して micelle 形成能は特異的に強くなり先に述べた Lottermoser 等²⁾ の実験結果とよく一致する. したがって thiamine AS にみられた著しい micelle 形成能の増大についても thiamine はアルコール性の OH および ammonium 型の窒素をもち親水性が強い塩基であるが 2 mol の AS の結合によりその親油効果が大きく作用しているものと考えられる.

アミノ酸の alkylsulfate について 各種アミノ酸 (以下 AA と略) の AS について CMC および ST を測定した結果は Fig. 2, Table II に示すように前述したアルキルアミン AS と比較すると micelle 形成能は弱く, また ST 低下作用も少ない. これは反対イオン中の COOH 基が水の方へ引きつけられることにより micelle 表面への吸着が減少するためと考えられる. AA の種類によるこれらの能力の差をみると, 炭素数の多い phenylalanine, leucine などが強く, 親水的に影響する alcohol 性の OH 基をもつ threonine が最も弱い. lysine, histidine の mono AS は KP が他の AA-AS より高いことおよび炭素数の多いことより micelle 形成能の増大が予想されるが, leucine AS よりも若干弱いのは分子中にイオン性の窒素原子が存在するためその親水的影响と考える.

Fig. 1.
CMC and Surface Tension of
Alkylamine Alkylsulfates (60°)

Fig. 2.
CMC and Surface Tension of
Amino Acid Alkylsulfates (60°)

Table I. CMC (M) and Surface Tension (dyne/cm.) at CMC of Alkylamine Alkylsulfates (60°)

Gegenion	Alkyl			
	Lauryl		Cetyl	
	CMC ($\times 10^{-3}$)	S. T.	CMC ($\times 10^{-5}$)	S. T.
Butylamine	2.5	32.2	5.3	34.2
Hexylamine	1.1	29.8	2.8	31.2
Benzylamine	2.1	30.4	6.3	32.5
Aniline	2.5	31.7	9.1	32.5
<i>m</i> -Toluidine	2.0	30.5	5.5	31.4
<i>o</i> -Toluidine	—	—	6.8	32.3
Piperidine	—	—	10.7	33.8
Ethylenediamine (di)	0.38	31.8	1.8	35.7
Piperazine (di)	0.40	32.1	2.4	33.8
Sodium	5.2	39.2	32.0	36.2

Table II. CMC (M) and Surface Tension (dyne/cm.) at CMC of Amino Acid Alkylsulfates (60°)

Gegenion	Alkyl			
	Lauryl		Cetyl	
	CMC ($\times 10^{-3}$)	S. T.	CMC ($\times 10^{-5}$)	S. T.
DL-Threonine	3.1	39.2	23	37.6
L-Valine	2.8	35.7	19	36.5
L-Methionine	2.5	35.6	17	36.5
L-Leucine	2.4	34.1	16	33.8
L-Phenylalanine	2.2	35.0	17	37.5
L-Histidine (mono)	3.2	35.8	17	34.1
L-Lysine (mono)	2.8	37.9	15	36.4
Glycine	3.0	37.0	21	36.8

スルファミン類の alkylsulfate について スルファミン類の AS は反対イオンの炭素数が増大した比較的高い KP をもつが Table III, Fig. 3 に示すように LS では AA-AS と同程度の micelle 形成能しか示さず, sulfonamide 基の親水性が影響していることが認められる. しかし CS では AA-AS の場合より CMC は若干小さい.

ビタミン類の alkylsulfate について Table IV, Fig. 4 に示すように pyridoxine, carnitine, nicotinamide などはいずれも親水的に影響する置換基をもつために micelle 形成能は弱い. thiamine disulfide は thiamine と同様 2 mol の AS が結合するためその影響で CMC は小さい. また O-benzoylthiamine はアル

Fig. 3.
CMC and Surface Tension of Various Sulfanilamide Alkylsulfates (60°)

—○— Homosulfanilamide LS	---○--- CS
—●— Sulfaguanidine LS	---●--- CS
—△— Sulfamethomidine LS	---△--- CS
—×— Sulfisomidine LS	---×--- CS

Fig. 4.
CMC and Surface Tension
of Vitamin Alkyl-
sulfates (60°)

Table III. CMC (M) and Surface Tension at CMC (dyne/cm.) of
Various Sulfanilamide Alkylsulfates (60°)

Gegenion	Alkyl			
	Lauryl		Cetyl	
	CMC ($\times 10^{-3}$)	S. T.	CMC ($\times 10^{-5}$)	S. T.
Homosulfanilamide	4.0	37.8	9.6	36.9
Sulfamethomidine ^{a)}	2.5	35.6	9.1	36.2
Sulfaguanidine	3.5	34.3	11	33.2
Sulfisomidine	2.6	34.5	8.9	33.7

^{a)} N'-(2-methyl-6-methoxy-4-pyrimidinyl)sulfanilamide

Table IV. CMC (M) and Surface Tension (dyne/cm.) at CMC of Alkylsulfates
of Vitamins (60°)

Gegenion	Alkyl			
	Lauryl		Cetyl	
	CMC ($\times 10^{-3}$)	S. T.	CMC ($\times 10^{-5}$)	S. T.
Pyridoxine	4.6	33.2	22	32.2
Nicotinamide	5.1	36.9	13	35.4
Carnitine	—	—	12	37.8
Thiamine disulfide (di)	0.40	36.6	2.3	36.7
O-Benzoylthiamine (di)	0.33	31.5	1.6	31.7

コール性 OH の親水性基が benzoyl 化されることにより, その親油化のため micelle 形成能はさらに強くなっている。

その他の塩基性薬品の alkylsulfate について つぎに Table V, Fig. 5 に示す各薬品の AS について検討した. *p*-aminosalicylic acid の AS は高い KP を示すが, 分子中に COOH 基を有しその親水性により

Table V. CMC (M) and Surface Tension (dyne/cm.) at CMC of
Various Alkylsulfate (60°)

Gegenion	Alkyl			
	Lauryl		Cetyl	
	CMC ($\times 10^{-3}$)	S. T.	CMC ($\times 10^{-5}$)	S. T.
Ethyl <i>p</i> -aminobenzoate	2.2	32.7	12	33.8
Butyl <i>p</i> -aminobenzoate	1.9	32.8	11	33.2
<i>p</i> -Aminosalicylic acid	4.0	33.8	14	34.3
Procaine	1.6	33.0	6.2	34.8
Tetracaine	1.1	31.8	3.6	31.0
Quinine (mono)	—	—	4.7	32.6

Fig. 8.
Relationship between log CMC
and Carbon Number of
Alkylsulfates (60°)

---○--- Histidine
---●--- Lysine
—△— Sulfaguanidine
—×— *p*-Aminosalicylic acid
—□— Thiamine disulfide
---■--- Thiamine

の amine AS について myristylsulfate (以下 MS と略) および SS の CMC を測定した。その結果は Fig. 6, 7 に示す。得られた CMC の対数と N との関係は Fig. 8 に示すように thiamine AS と同様にいずれの amine AS についても N が 16 以上になると (1) 式の関係を満たしなくなることを認めた。なお sodium alkylbenzenesulfonate では N が 12 個以上になると (1) 式にしたがわなくなることが認められている⁸⁾。

Micelle 形成能と添加反対イオンとの関係 さきに thiamine AS の CMC が反対イオンと同種のカチオンをもつ thiamine hydrochloride の添加により著しく小さくなることより micelle の形成は反対イオンの micelle 表面への固定が重要な条件であることを知つた¹⁾。今回はさらに数種の amine の LS で検討した。すなわち 0.01M の各 amine 塩酸塩の水溶液中での CMC について比較した。その結果は Fig. 9 に示すようにやはりいずれも CMC が著しく小さくなることを認めた。この塩析効果は各 amine LS では同程度の影響を受けるがイオン径の小さい sodium chloride と sodium LS においては影響が小さいことが認められた。

Fig. 9.
CMC (M) and Surface Tension in
0.01M Salt Solution (60°)

---○--- Sodium LS —○— in NaCl
---●--- Homosul- —●— in Homosul-
fanilamide LS fanilamide HCl
---□--- Lysine LS —□— in Lysine mono-
HCl
---△--- Butylamine LS —△— Butylamine HCl
---×--- Thiamine —×— in TDS diHCl
disulfide (TDS) LS

以上の実験結果より micelle 形成能は反対イオンの変化にともなう HLB の異動と密接な関連性をもち、その CMC により親油度を推定することが妥当なことがわかつた。すなわち Krafft 現象では *p*-aminosalicylic acid, sulfanilamide 類などの AS は KP が高く疎水性を示すが micelle 形成能を観察することにより反対イオン中の COOH, SO₂NH₂ などの親水性基による影響も明らかとなつた。また butylamine, hexylamine および toluidine などの KP の低い AS でも micelle 形成能が強い場合があり、この現象も micelle 溶解に原因することが推定された。なお quinine diAS, tetracycline AS などは高温でもその溶解度が CMC にいたらず水溶液中での測定は不可能であつた。

8) W. Griess: Fette u. Seifen 57, 24(1955).

実 験 の 部

表面張力および CMC の測定 Du Nouüy の tensiometer を使用, 液温 $60 \pm 1^\circ$ で測定. 詳細については第 4 報¹⁾ で報告した. なお KP が 60° 以上の alkylsulfate では KP 以上の温度に加熱して溶解, 60° で一定濃度に希釈, 測定中 (30~60 min) に結晶の析出がない試料についてのみ測定.

終わりにのぞみ, 御指導御校閲を賜わった京都大学 掛見喜一郎教授に謹謝します. また御鞭撻いただいた研究室長 藤沢正男博士, 研究所長 杉本典夫博士に感謝します.

田辺製薬株式会社大阪研究所

UDC 547.422 : 541.123.28 : 546.21

21. 野上 寿, 加藤百合子: Propylene Glycol-H₂O 混液および Glycerol-H₂O
混液中酸素の拡散係数について*1

Bisashi Nogami and Yuriko Kato: Diffusion Coefficient of Oxygen in
Propylene Glycol-Water Mixtures and Glycerol-Water Mixtures.

(Hospital Pharmacy, Medical Faculty, University of Tokyo*2)

In order to obtain diffusion coefficient of oxygen at various concentrations of propylene glycol-water and glycerol-water mixture, polarographic examination of these mixtures was made. The diffusion coefficient of propylene glycol-water mixture calculated by interpolation of measured values in the Ilkovic formula was greater than the values obtained from the Stokes-Einstein or Wilke formula and the difference became greater, the higher the concentration, with the minimum point at around 70~80%. In the glycerol-water mixture, the values by any of these formulae agreed well and the diffusion coefficient decreased with increasing concentration. These facts suggest that a specific association occurred in the propylene glycol-water mixture from around 50~60% and some sudden change had taken place in the internal structure.

(Received March 31, 1961)

著者等は前報¹⁾で propylene glycol (以下 PG と略) および glycerol と水との混液などの各濃度における空気および酸素含量について炭酸ガス誘出法により測定した結果を報告したが, 本報では, さらにこれら混液中の酸素の拡散係数を求める目的で, ポーラログラフィーにより検討したので報告する.

実験方法および結果

PG・H₂O 混液および glycerol・H₂O 混液の各濃度の液を作り, これに空気を飽和させ, この混液中の溶存 O₂ をポーラログラフィーにより測定. 装置は柳本ポーラログラフ AP-I 型, 記録計は柳本ガルヴァレコーダーを使用し, 感度 0.01 ないし 0.02 μ A/mm, 制動 2, 滴下 Hg 電極の m, t は Table I, II のものを用い, PG・H₂O 混液は 20° , glycerol・H₂O 混液は 22.5° で測定. 測定は 10 回繰り返し, その平均値を求めた.

Table I. Values of m and t of Propylene Glycol-Water Mixtures

PG (v/v%)	m (mg./sec.)	t (sec.)
0.00	0.662	4.72
9.75	0.662	4.74
19.80	0.662	4.66
29.60	0.662	4.42
39.00	0.655	4.18
49.40	0.655	4.34

*1 日本薬学会関東支部例会で発表 (1960 年 7 月).

*2 Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) 野上, 加藤: 本誌 79, 958(1959).