水に溶解した後、これに他方の成分をやや過剰(液底体が存在するよう)に加え、恒温槽中で平衡状態になるまで攪拌した。溶質の濃度は蒸発残渣量と一方の成分(尿素, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, NaCl)の定量値から算出した。

つぎに同じ溶液を液底体とともにとって第2報¹⁾と同様に操作して相対湿度を求めた。

終わりに臨み、終始御懇切なる御指導を賜りました京都大学 中垣正幸教授に深甚の謝意を表します。また御便宜を賜りました神戸医大 米谷薬剤部長、終始実験に協力されました 米沢昭三薬剤部員に感謝します。

神戸医科大学付属病院薬剤部

UDC 615.412-011:541.183.5

69. 黒田耕司：水溶性、結晶性薬剤の湿潤性に関する研究(第5報^{*1})

Koji Kuroda: Studies on the Hygroscopicity of Water-Soluble, Crystalline Drugs. V.

(Pharmacy, Kobe Medical College Hospital^{*2})

The relationship between the absorption amount of moisture, W , and relative humidity, H , of both water-soluble mixture and crystalline solid was shown by linearity, at the beginning of moistening, and it was found that equation (1) was roughly established experimentally. Therefore, critical relative humidity (CRH), calculated by the pre-equilibrium method, was found to be an approximate value to the humidity when the hygroscopic velocity becomes zero. A selection of relative humidity, H , and time, t , in order to obtain CRH with high accuracy, was examined.

K of equation (1) is a constant stipulated only by the kind and temperature of the component in the mixture but it was found to be influenced slightly by the composition and inhomogeneity of the mixture. If the component of the mixture is biased to one side, or if it is extremely inhomogeneous, the accuracy of CRH become poor.

(Received March 24, 1961)

臨界湿度 (CRH) は水溶性、結晶性薬剤の吸湿性を表現するための一つの目安となる数値で、最近実用上重要視されており、測定法も種々の方法が考案されている。CRH のごとき物理常数は平衡状態で測定するのが本態であり、この意味では吸湿平衡曲線¹⁾から求める方法(以下これを平衡曲線法とよぶ)、または飽和液法²⁾によるのが望ましく、著者も第2報³⁾および前報^{*1}では飽和液法でCRHを求め、混合物のCRH算出式について検討した。これらのほかにいわゆる粉末法⁴⁾とよばれている方法があり、これは必ずしも平衡状態で測定が行なわれない(ゆえに著者はこの方法を未平衡法と仮称する)が、固体の湿潤過程にはより密接な関係を示すことを特徴としている。しかし未平衡法について検討した報告(ことに混合物の場合)は極めて少なく、測定値のもつ物理化学的な意義すらまだ明らかにされていない。そこで著者は成分間に反応のない混合物の未平衡法によるCRHについて若干の検討を行なった。

未平衡法は要するに一定時間後の吸湿水分量と保存湿度の関係をプロットし、外挿法で吸湿速度が0になるときの湿度を求め、これをCRHとして表現するのであるが、周知のごとく吸湿速度に関してはすでに数多くの式が提出されている。

いまある一定温度において混合物を吸湿せしめ、吸湿水分量を W 、時間を t 、混合物のCRHを H_c 、標準溶液上の湿度を H であらわし、吸湿速度が $(H-H_c)$ に比例するとして比例常数を K とすれば

*1 第4報：本誌，83，333 (1963)。

*2 Kusunoki-cho, Ikuta-ku, Kobe.

1) W.A. Wink: Ind. Eng. Chem. Anal. Ed., 18, 251 (1946).

2) 山本，高橋：塩野義年報，4，455 (1954)。

3) 黒田，中垣：本誌，83，250 (1963)。

4) 山本，河合：本誌，78，209 (1958)。

$$W = K \cdot t(H - H_c) \quad (1)$$

W ...water absorbed

t ...time

H ...relative humidity over standard saturated solution

H_c ...critical relative humidity (CRH) of mixture

K ...coefficient

をうる。(1) 式の H_c は試料によって一定であるから、 t を一定にとれば W は H に対して直線的となる。すなわち W を縦軸に、 H を横軸にとってグラフとすれば W と H の関係は H_c にて横軸を切る直線となり、この直線の傾斜を α であらわして縦軸に、 t を横軸にとってグラフとすると、 $\alpha \cdot t$ は原点をとる直線となり、この直線の傾斜は K をあらわす。一方、日野等^{5,6)} 吉田等⁷⁾ は吸湿の全過程を (1) 式で示すことは誤りであるとし、日野等は t が大なるとき、 W は $(H - H_c)$ に比例するが、その比例常数は水の拡散速度係数と水蒸気の凝集速度係数を考慮した式から導かれる常数であって、 $W \cdot t$ は原点をとる直線にならないと報告している。

しかし著者は未平衡法の一般的な測定条件で $W-H$ の関係を求め、(1) 式の成立性を実験的に検討したところ、(1) 式は実験的にほぼ成立する場合が多く、したがって未平衡法で求められる H_c は吸湿速度がほぼ 0 なるときの湿度をあらわすものとみなしても実用上差支えないことを知った。また (1) 式の K は混合成分の種類と温度のみによって定まる常数であるが、実際には混合物の組成や、混合の不均一性によって多少影響をうけることもわかった。以下これらについて報告する。

実験方法と結果

試料 H_3BO_3 は局方細末を、他はすべて試薬特級品を用いた。

未平衡法による CRH の測定 予め細末とした後ガラス製乳鉢にて約 10 min. 入念に混合した試料約 0.5~0.8 g. を直径 2.8 cm. の秤量ビンにはぼ一定量ずつとり、数回軽く tapping し、硫酸デシケーター中約 1 昼夜放置した後秤量し、このときの水分量を 0 とする。これらを一定温度で、一定湿度を示す⁸⁾ デシケーターの中

Table I. K Value of Several Mixtures

No.	Components			Mixing Ratio of Components (wt%)			Temp. (°C)	K
	2	3	4	2	3	4		
1	KNO_3	K_2SO_4		41.0	59.0		25	0.024
				93.0	7.0			0.027
2	NaCl	$NaNO_3$		70.0	30.0		25	0.031
				6.0	94.0			0.035
3	KCl	Urea		6.5	93.5		25	0.039
				77.0	23.0			0.040
				1.0	99.0			0.023
				99.0	1.0			0.010
4	NaCl	Tartaric acid		85.7	14.3		30	0.034
				20.3	79.7			0.041
5	NaCl	Citric acid		85.7	14.3		30	0.043
				14.3	85.7			0.045
6	KCl	KNO_3		24.0	76.0		30	0.048
				79.0	21.0			0.049
7	KNO_3	$NaNO_3$		20.0	80.0		30	0.065
				60.0	40.0			0.064
				99.0	1.0			0.042
				1.0	99.0			0.040
8	Urea	KNO_3	KCl	78.6	10.7	10.7	30	0.051
9	H_3BO_3	KCl	K_2SO_4	22.1	72.8	5.1	35	0.058
10	H_3BO_3	NaCl	Na_2SO_4	17.5	60.7	21.8	35	0.037

5) 日野：工業火薬誌，10，142 (1949)。

6) 日野，御手洗：工業火薬誌，10，145 (1949)。

7) 吉田，長田：工業火薬誌，11，101 (1950)。

8) M. Spencer：“International Critical Table,” 1，67 (1926)。

W: water absorbed ③: CRH measured by satd. soln. method
H: relative humidity exposed time ① 5, ② 24, ③ 48, ④ 72, ⑤ 120 hr.

Fig. 1. Critical Relative Humidity (CRH) of Mixtures measured by Unequilibrium Method

に一定時間保存した後秤量し、試料 100 g. に対する増加量を W であらわした。試料の秤取量は試料の種類によって多少増減したが、同じ試料については可及的に同一量を秤取するよう留意した。実験結果を Fig. 1 に示すが、③で示しているものは飽和液法で求めた CRH であり、その大部分は第 2 報³⁾と前報^{*1}で求めた値をそのまま用いている。

比例定数 K と α - t グラフの算出 Fig. 1 で求めた H , W と t を (1) 式に代入して K と α を算出した。 K を Table I に、 α - t グラフを Fig. 2 に示す。Table I には Fig. 1 に示す以外の系について同じ実験を行ない求めた K をも示している。なおこれらの値はすべて 3 回の繰り返しによる平均値をとった。

混合物の組成と混合の不均一性の影響 混合物の一方の成分の量が極端に少ない場合は前述の未平衡法による CRH の測定と同じく操作した。一方、混合成分の各一定量をガラス製乳鉢にとり、角製さじで軽く 3 回混合して乳鉢内のなるべく不均一になっていると思われる部分をそれぞれ別の秤量ビンにとり、未平衡法で W - H を求めた。したがって後者の場合は再現性に乏しいが、混合の不均一性の影響はおよその傾向を知ることができるものと思われる。実験結果を Fig. 3 と Fig. 4 に示す。

α: slope of $W-H$, t : time
Fig. 2. $\alpha-t$ Diagrams of Several Mixtures

Fig. 3. $W-H$ Diagrams of Mixtures, Mixing Ratio are very Unequal

Fig. 4. W - H Diagrams of Mixtures are not Uniform
(mixed 3 Times in Mortar by Mean of a Spoon)

考 察

Fig. 1 は一般に行なわれている未平衡法の測定条件で求めた W - H の実験結果であって、いずれの場合も t を 5 時間 (日野等⁹⁾ の t が大なる場合に相当する) にとったとき、 W - H はほぼ直線になるが、 t を極めて大きくとれば永井等⁹⁾ が示唆しているごとく直線にならない。そして塩化ナトリウム-硝酸ナトリウム、ホウ酸-塩化ナトリウム-硫酸ナトリウム系はかなり大きく t をとり、したがって W がかなり大きくなっても W - H はほぼ直線になるが、他の系は W が少し大きくなると W - H は屈曲する。しかしいずれの系もなるべく H_c に近く 2 つの H をとり、 W - H を求めるとほぼ H_c を切る直線となる。Fig. 2 の α - t はいずれの系も厳密には原点をとる直線にならないが、吸湿の初期にはほぼ原点をとる直線がえられ、実験的に (1) 式がほぼ成立することを示している。したがって未平衡法で求められる CRH は必ずしもつねに吸湿速度が 0 なるときの湿度を示さないが、条件を適当に選ばばほぼこれに近似した値をうることができると考えられる。ただし Fig. 2 に三角印で示すものの α - t は原点をとる直線とならないが、これについては後述する。

つぎに K 値をみると、 W がかなり大きくなっても W - H が直線となる系 (塩化ナトリウム-硝酸ナトリウム系等) の K 値は、 W が少し大きくなると W - H が屈曲する系 (塩化カリウム-尿素系等) の K 値に比べてかなり小さい値を示しており、Fig. 1 に示す以外の系では硝酸カリウム-硫酸カリウム系は前者に、塩化ナトリウム-酒石酸、塩化ナトリウム-クエン酸、塩化カリウム-硝酸カリウム、ホウ酸-塩化カリウム-硫酸カリウム系は後者に該当する。また Yee 等¹⁰⁾ は尿素と硝酸ナトリウムの各単一の場合の W は温度の上昇とともに増大することを認めており、塩化カリウム-尿素系においても 37° で測定した山本の報告¹¹⁾ と著者が 25° で測定した Fig. 1 の結果を比べると、一定時間後の W は温度が高くなれば増大している。したがって当然 K も大きくなり、(1) 式が成立する (H - H_c) の範囲も温度が上昇すれば一層狭くなっている。

以上を総合すれば、未平衡法で混合物の CRH を求める場合、 t を小さくとると K に無関係につねにほぼ一定の値をうることができる。しかし t の小さいときは精度が悪くなるから、むしろ (H - H_c) の狭い範囲、すなわち予想される CRH に近く H をとり、 t をやや大きくとる方が高い精度で CRH を求めることができる。これら t と H のとり方は個々の試料によってかなりの差異があり、また測定温度によっても異なるものと考えなければならないが、著者の実験では t を約 20 時間程度、 H を予想される CRH より約 20% 程度高い範囲内にとれ

9) 永井, 金沢: 工化, 55, 411 (1952).

10) J. Y. Yee, R. O. E. Davis: Ind. Eng. Chem. Anal. Ed., 16, 487 (1944).

11) 山本: 薬剤学, 18, 245 (1958).

ば精度が高いように思われた。

つぎに混合物の組成、および混合の不均一性の影響については、Dittmar¹²⁾ は蔗糖と転化糖の混合物の吸湿平衡図が成分の組成によって異なることを報告し、Keenen¹³⁾ は混合物の吸湿性が混合方法によって異なることを認めている。一方前述したごとく (1) 式の K は混合成分の種類と温度のみによって定まる常数である。Fig. 3 と Fig. 4 の実験結果によれば、混合物の組成が極端に一方の成分に偏したとき、および混合が極端に不均一なときは K が小さくなり、 $\alpha-t$ は原点をとる直線とならないのみならず、(1) 式の成立する ($H-H_c$) の範囲は極端に狭くなり、CRH の精度が極めて悪くなる。この理由は混合物が吸湿すれば粒子の表面は飽和溶液の薄膜で覆われると考えられており、¹⁰⁾ この薄膜内で各成分がともに飽和しているときには混合物の湿度は H_c に等しい。しかし混合物の組成が極端に一方の成分に偏しているときは、吸湿量がある程度大きくなると極端に少ない方の成分はすべて溶解して不飽和となり、吸湿速度が小さくなる。ゆえに $W-H$ は直線とならず、組成が不均等な程 $W-H$ の直線となる ($H-H_c$) の範囲は狭くなると考えられる。したがって未平衡法で CRH を求める際は混合物の組成が著しく一方の成分に偏しないこと、混合に充分注意することが必要である。

以上の点に留意して測定した未平衡法による CRH は一般に飽和液法による値とよく一致し、平衡曲線法や飽和液法よりも実際の湿潤過程により密接な関係を示す。

終わりに臨み、終始御懇切なる御指導を賜りました京都大学 中垣正幸教授に深甚の謝意を表します。また御便宜を賜りました神戸医大 米谷忠逸薬剤部長、実験に協力されました 米沢昭三薬剤員に感謝します。

神戸医科大学付属病院薬剤部

12) J. H. Dittmar: Ind. Eng. Chem., **27**, 333 (1935).

13) F. G. Keenen: *Ibid.*, **31**, 903 (1939).

UDC 547.832.5.07

70. 浜名政和, 野田浩司: 第三級アミノキシドに関する研究 (第17報^{*1)})

4-Styrylquinoline 1-Oxide と Acyl 化剤との反応

Masatomo Hamana and Hiroshi Noda: Studies on Tertiary Amine Oxides. XVII.

Reactions of 4-Styrylquinoline 1-Oxide with Acylating Agents.

(Institute of Pharmaceutical Sciences, Faculty of Medicine, Kyushu University^{*2})

4-(4-Dimethylaminostyryl)quinoline 1-oxide (I) and 4-styrylquinoline 1-oxide (II) were synthesized and their reactions with various acylating agents were examined. The reaction with I developed intense color in all the cases and expected products were not obtained. In the case of II with phosphorus trichloride, phosphoryl chloride, benzoyl chloride-potassium cyanide and benzoyl chloride-potassium hydroxide, the similar reactions to that of quinoline 1-oxide proceeded and no effect of 4-styryl group was noted. The reaction of II with tosyl chloride gave 3-tosyloxy-derivative in good yield. With acetic anhydride II gave 3-acetyloxy-derivative and a diacetate of 1-(4-quinolyl)-2-phenylethane-1,2-diol. In both these cases the effect of 4-styryl group was encountered.

(Received October 6, 1962)

2-置換レピジンと *p*-dimethylaminobenzaldehyde との縮合反応は 2-置換-4-(4-dimethylaminostyryl)quinoline の合成法として一般性がないことが明らかになったので、¹⁾ 4-(4-dimethylaminostyryl)quinoline 1-oxide (I) の反応による 2-置換体の合成を試みたが矢張り目的を達し得なかった。同時に対照実験として 4-styryl-

^{*1} Part XVI: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), **11**, 415(1963).

^{*2} Katakasu, Fukuoka.

1) 浜名, 野田: 本誌, **83**, 406 (1963).