

# エタノール+水+アンチピリン系および エタノール+水+4-アミノアンチピリン系の 固液平衡に対する共溶媒効果

日大生産工(院) ○齋藤 彩 日大生産工 保科 貴亮  
マレーシア工大 辻 智也

## 1. 緒言

アンチピリンや 4-アミノアンチピリンは、分子内に芳香環を持つピラゾロン系化合物である。これらの化合物は、分子内にアミノ基を持ち、有機溶媒だけでなく水にも溶解性を示す。両親媒性はアルカロイドと同様であり、非ステロイド系の抗炎症薬として利用されていた。その後、アンチピリンや 4-アミノアンチピリンは医療用医薬品を合成する際の仲介役や肝代謝能検査用のトレーサーとして広く用いられるようになった。また、近年では触媒、色素、発色団としての応用も提案されている。これらの用途では、溶解度や固液平衡のデータが抽出・精製プロセスの設計に不可欠である。日本薬局方では、室温で 1 g の医薬品原薬を溶解する純溶媒の体積を溶解度と定義している。しかし、アンチピリンと 4-アミノアンチピリンを含む溶液の固液平衡の実験データはほとんどない。本研究では、水+アンチピリン系、エタノール+アンチピリン系、水+4-アミノアンチピリン系、エタノール+水+アンチピリン系、エタノール+水+4-アミノアンチピリン系について固液平衡を測定した。

## 2. 実験方法および測定方法

装置は直接測温法により測定するものであり、既報<sup>1)</sup>のとおりである。セルは耐圧 1 MPa、内容積 35 cm<sup>3</sup>のガラス製高耐圧チューブ(Ace Glass 8648-09)を用い、熱媒を満たした内容積 4.5 Lのスリット付きデュワー瓶に浸漬して使用する。熱媒は温度範囲により、313 K以下ではメタノール(和光純薬工業(株) 鹿一級)を 313 K以上ではシリコンオイル(信越化学工業(株) KF-96)をそれぞれ使用した。測定中の安全を確保するため、10 MPaダイアフラム圧力計を接続してセル内の圧力を測定できる。熱媒を加熱してセル内の試料を均一相とした後、投込み式ハンディクーラー(Thomas TRL-107NL)により、約 2 K/min. で冷却する。この際、セル内の試料

は希土類磁石を用いたマグネチックスターラで十分に攪拌するとともに、白金測温抵抗体を接続したデジタル調節計(Shimaden SR253)を介して、0.01 Kまでのデジタル表示値をパーソナルコンピュータに 2 s間隔で記録した。試料温度の経時変化に対して過冷却過程での温度の極大値を固液共存限界とした。エタノールは関東化学(株)、純度 99.5%特級試薬を、アンチピリンは東京化成工業(株)、純度 99.0%一級試薬を、4-アミノアンチピリンは富士フィルム和光純薬(株)、純度99.0%特級試薬を精製せずにそのまま使用した。

## 3. 実験結果および検討

得られるデータの健全性はシクロヘキサン+ナフタレンの固液平衡関係を測定し、文献値と良好に一致していることを確認している。

本研究では、エタノールと水の純溶媒およびエタノール+水混合溶媒とアンチピリンまたは4-アミノアンチピリンの固液平衡関係を調べた。Figs. 1-2 にエタノール+水+アンチピリン、エタノール+水+4-アミノアンチピリンの固液平衡関係を示した。なお、図中の横軸は、混合溶媒の場合、1つの溶媒とみなした際のモル分率を示した。水+アンチピリンでは水モル分率0.913、温度266.66 K付近に、水+4-アミノアンチピリンは水モル分率0.958、温度271.48 K付近に共晶点を有する単純共晶系であることがわかる。一方、他の4系では実験温度範囲において共晶点は観測されなかった。また、混合溶媒では、水、エタノール純溶媒よりもアンチピリンおよび4-アミノアンチピリン溶解度が增大する共溶媒効果が見られた。

融点から固液平衡の形式を判別するのは困難だが、単純共晶系かつ液相-固相間の比熱差を無視できると仮定し、固液平衡関係を(1)、(2)式に示した Schröder-van Laar 式で相関した。

Co-solvency Effect on Solid-Liquid Equilibrium of Ethanol + water + antipyrine and Ethanol + water + 4-amino-antipyrine system

Aya SAITO, Taka-aki HOSHINA and Tomoya TSUJI

$$\ln x_1 \gamma_1 = \frac{\Delta h_1}{R} \left( \frac{1}{T_{m,1}^\circ} - \frac{1}{T} \right) \quad (1)$$

$$\ln x_2 \gamma_2 = \frac{\Delta h_2}{R} \left( \frac{1}{T_{m,2}^\circ} - \frac{1}{T} \right) \quad (2)$$

ここで、 $x_1$  は溶媒であり、 $x_2$  はアンチピリンである。また、 $R$  は気体定数、 $\gamma$ 、 $\Delta h$ 、 $T_m$  はそれぞれ、各成分の活量係数(-)、融解エンタルピー(J/mol)、融点(K)である。相関では高温に算出される固体の析出に対応する (2) 式で計算し固液共存線とした。(1), (2) 式中の活量係数は、以下に示す NRTL 式を用いて計算した。

$$\ln \gamma_1 = x_2^2 \left\{ \tau_{21} \left( \frac{G_{21}}{x_1 + x_2 G_{21}} \right)^2 + \frac{\tau_{12} G_{12}}{(x_2 + x_1 G_{12})^2} \right\} \quad (5)$$

$$\ln \gamma_2 = x_1^2 \left\{ \tau_{12} \left( \frac{G_{12}}{x_2 + x_1 G_{12}} \right)^2 + \frac{\tau_{21} G_{21}}{(x_1 + x_2 G_{21})^2} \right\} \quad (6)$$

$$\tau_{12} = \frac{g_{12} - g_{22}}{RT} \quad (7) \quad \tau_{21} = \frac{g_{21} - g_{11}}{RT} \quad (8)$$

$$G_{12} = \exp(-\alpha_{12} \tau_{12}) \quad (9)$$

$$G_{21} = \exp(-\alpha_{12} \tau_{21}) \quad (10)$$

NRTL式において、(7), (8)式中の  $(g_{12} - g_{11})$ ,  $(g_{21} - g_{22})$  および (9), (10) 式中の  $\alpha_{12}$  は推奨値である 0.3 用いて最適化した。Figs. 1-2 に計算結果をそれぞれ併記した。図より、NRTL式を用いた Schröder-van Laar 式により、固液平衡関係の実測値を良好に相関していることが示された。

#### 4. まとめ

水+アンチピリン、エタノール+アンチピリン、エタノール+水+アンチピリン、水+4-アミノアンチピリン、エタノール+4-アミノアンチピリン、エタノール+水+4-アミノアンチピリンの固液平衡を直接測温法により測定し、NRTL式で相関した。

水+アンチピリンと水+4-アミノアンチピリンでは共晶点が見られた。本研究では見られなかった、エタノール+アンチピリンとエタノール+4-アミノアンチピリンも単純共晶系であると予想された。

エタノール+水+アンチピリン系およびエタノール+水+4-アミノアンチピリン系では共溶媒効果が見られた。

固液平衡関係は、本研究での温度範囲においてNRTL式を用いた Schröder-van Laar 式で良好に再現することができた。

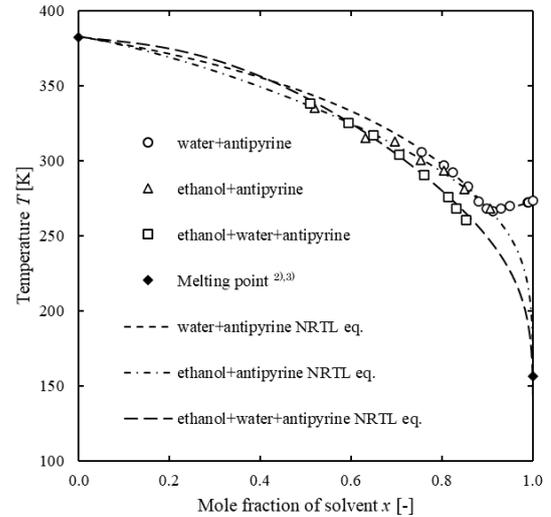


Fig. 1. Solid-liquid equilibria for ethanol + water + antipyrine system.

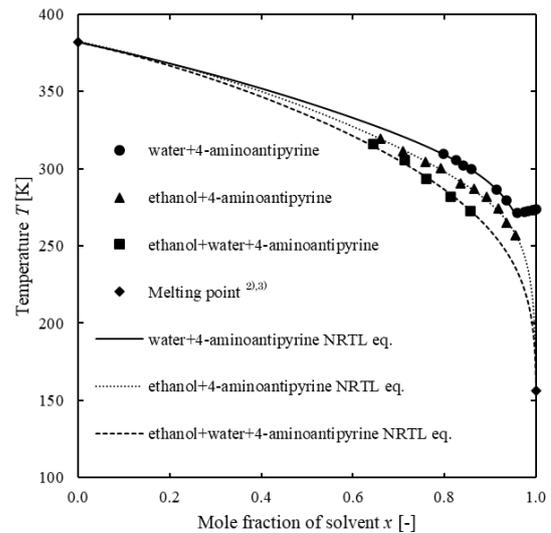


Fig. 2. Solid-liquid equilibria for ethanol + water + 4-aminoantipyrine system.

#### 参考文献

- 1) T. Tsuji, et al., *Fluid Phase Equilib.*, **257**, (2007), pp.183-189.
- 2) E. S. Domanski and E. D. Hearing, *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **25**, (1996), pp.1-523.
- 3) Y.-M. Chen and Y.-P. Chen, *Fluid Phase Equilib.*, **282**, (2009), pp.82-87.