

ヂョウ素オキシンの生成

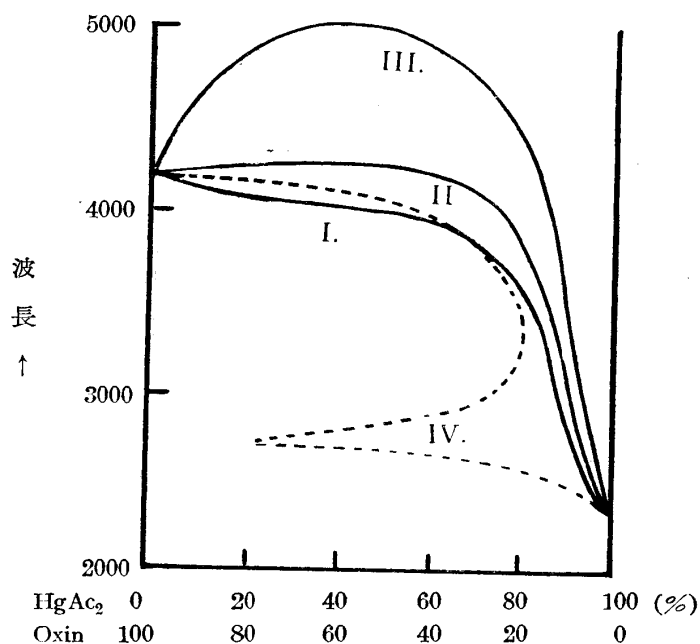
オキシんに HgAc_2 を加えて加熱した後 I_2 を作用せしめ、余剰の I_2 を $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ で還測する前記の実験の際に得られた淡黄色結晶性沈澱をこしわけ、アルコールから再結晶したものについて N 及び I を定量したところヂョウ素オキシんに一致した。

分析：物質 4.261mg N 0.123cc (761.4mm, 12.4°C) N% 3.39

物質 0.0329g AgI 0.0385g I% 63.25

計算値 $\text{C}_9\text{H}_5\text{NOI}_2$ として N% 3.53 I% 63.96

オキシんと HgAc_2 の混合溶液の吸収スペクトル



0.001 モルオキシンの水溶液と 0.001 モル HgAc_2 水溶液 (加水分解しない程度の少量の酢酸を含む) を 100 : 0, 90 : 10, 80 : 20, 70 : 30, 66 : 34, 60 : 40, 50 : 50, 40 : 60, 34 : 66, 30 : 70, 20 : 80, 10 : 90, 0 : 100 の割合に混和した溶液の一系列をつくり、混和直後 (第 1 図曲線 I), 30 分間放置後 (同図曲線 II), 3 時間放置後 (同図曲線 III) それぞれの吸収スペクトルを 1 枚の乾板上に撮影し、時間の経過とともに吸収スペクトルの変化する状態を観察した結果第 1 図を得た。ただし曲線 IV はオキシんと HgCl_2 の混合溶液を混和後 5 時間放置して得られたものである。

第 1 圖

文 献

- 1) R. Berg : J.prakt. chem. 115, 181 (1927)
- 2) 著者 : 薬学雑誌, 58, 185 (昭13)
- 3) 柴田, 井上, 中塚 : 日本化学会誌, 42, 983 (大正10)

長瀬雄三・大野武男 : マーキュロクローム製造条件の検討

著者等は日本薬局方 (第五改正) マーキュロクロームの規格が比較的緩和であり、又市販品の品質に不同のものが多いため、その製造条件の究明の不足に原因するものと考え本研究を行い本品製造工程中の反応条件を検討して二・三の知見を得た。

マーキュロクロームが従来考えられているように Monohydroxymercuri-dibromfluorescein のナトリウム塩であるならば水銀及び臭素の理論量はそれぞれ 25.73% (Hg), 21.30% (Br) である。著者等は先ず市販品 8 種について、その水銀及び臭素量を日本薬局方所載の方法によつて定量したところ第 1 表のように水銀は 27.46%~18.35% (平均 23.16%), 臭素は 24.18%~20.37% (平均 22.11%) で鈴木・伊藤両氏りの報告と同様の結果を得た。なお日本薬局方では水銀及び臭素の含量をそれぞれ 26.4%~22.4%, 24.4%~18.4% と規定している。

- 1) 薬劑部長年報 4. 52 (昭12)

第 1 表²⁾

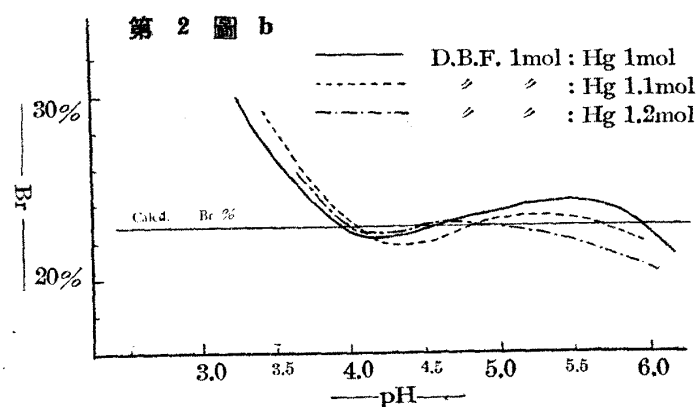
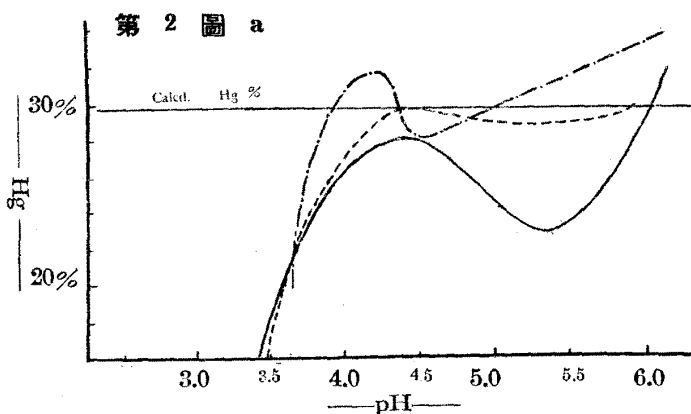
製品	水 銀	臭 素	乾燥減量
A	27.20%	23.21%	15.84%
B	24.57	24.18	15.02
C	24.52	23.37	16.05
D	27.46	20.37	5.72
E	18.47	21.82	2.27
F	25.82	20.37	9.02
G	18.35	23.74	11.83
H	18.86	19.80	4.23

先ずフルオレッツセインの純度については常法³⁾に従つて合成した物質を水酸化アルカリ及び酢酸により再沈澱すれば、ほとんど純粹に近く、これをアセタートとして精製する必要なくそのまま原料として使用出来る。

第二にフルオレッツセインの臭素化については、かつて M. A. Phillips⁴⁾氏が報告しているが、それによるとフルオレッツセイン 1 モルに対して臭素 2 モルを用い氷酢酸中で 2 時間反応させるときはヂブロムフルオレッツセイン 89%、フルオレッツセイン 11% の混合物を得、2.5 モルの臭素を使用するときにはヂブロムフルオレッツセイン 94%、フルオレッツセイン 6% の混合物を得たという。更に 2 モルの臭素を用い

80%酢酸中で本反応を行えば 85~88% の收率をもつてほとんど純粹のヂブロムフルオレッツセインを得、いずれの場合もエोजジンの生成はほとんど認められないと報告している。しかし著者等は市販品の分析結果から少量のエोजジンの混在が予想されたので Phillips の実験を追試すると共に、酢酸の濃度と反応温度とを変化せしめフルオレッツセイン 1 モルに対し臭素 2 モルを用いて臭素化を行つたところ、溶媒として 60%酢酸を用いたときは反応終了後沈澱として得られた物質の臭素含量は反応温度のいかんにより 40.9~35.7% であり、沈澱を濾別した母液に水を加えて得たものの臭素含量は 10.1~22.2% であつた。氷酢酸を用いた場合は反応温度に関係なく沈澱として得られたものは臭素の含量 28.4~28.9% であり、母液に水を加えて得たものの臭素含量は 48.3~48.9% であつてこれをアセタートとすれば Fp 289~290° を示しエोजジンアセタートの Fp と全く一致した。更に 80%酢酸を溶媒として本反応を行つたときは反応温度に関係なく約 92% の收率をもつてほとんど純粹のヂブロムフルオレッツセインを得た。溶媒としてアルコールを用いた場合ならびにフルオレッツセインを水に懸濁させて Br₂-KBr 溶液を用いて臭素化を行つた場合に得られた物質の臭素含量はいずれも 20% 内外を示し満足すべき結果が得られなかつた。以上の結果より Phillips が報告したように純粹のヂブロムフルオレッツセインを得るためには 2 モルの臭素を用いて 80%酢酸中で臭素化を行うのが最適であることを確認した。

第三にヂブロムフルオレッツセインのメルクリ化にあつて、加熱時間及び酢酸水銀の混合割合が製品の水銀含量を左右することは勿論考えられることで実験の結果はその事実を証明した(第五表参照)。更にまた著者等は反応時の溶液の pH 價が水銀移入量に大きな影響を與えることを発見した(第 2 図参照)。すなわちヂブロムフルオレッツセインと酢酸水銀との混合モル比 1:1 の時は pH 4.2~4.8 において比較的一定の水銀含量をもつものが得られたがなお幾分かの不足をきたし、混合モル比 1:1.1 のときは pH 4.2~6.0 においてほぼ



2) 表中、水銀及び臭素の含量は試料を五酸化りん上で乾燥して恒量を得たものの%を表わす。

3) L. Gattermann : Die Praxis des Organischen Chemikers 23 Aufl. 315, (1933)

4) M. A. Phillips : Journ. Chme. Soc. London 724 (1932)

規定の水銀量をもつものが得られた。混合モル比 1:1.2 のときは pH 價のいかんにより水銀移入量に大きな変動が認められ、規定の水銀量をもつものが得られにくかつた。以上のいずれの場合においても pH 3.6 以下ではメルクリ化は不充分であり、pH 6.0 以上では水銀量の異常に高いものが得られた。

デブromフルオレツセインの pH 範囲はおよそ 3.6~5.6 であるが、その pH 範囲とメルクリ化との間には密接な関係があることがみとめられた。すなわち pH 4.2~4.6 附近において得られるものは比較的高い水銀量を示し、それより大きい pH においては水銀量やや少く、更に pH 6.0 以上において得られるものは異常に高い水銀量を示した。このように水銀移入量がメルクリ化を行うときの pH 價によつて決定的な影響を受ける理由についてはデブromフルオレツセインの徹底メルクリ化に関する研究において詳細にのべるつもりである。又 1934年 F. E. Rymill, R. F. Corran 両氏⁵⁾がいわゆるマーキュロクロームは単一な化合物ではないことを実験的に証明しているが著者等によればそれがメルクリ化を行うときの pH 價に基因するものであることを指摘することができる。

以上を総合すれば薬局方の規格に適合する見かけの水銀量ならびに臭素量をもつマーキュロクロームはデブromフルオレツセインと酢酸水銀との混合モル比を 1:1.1 とし pH 約 4.2~5.6 において6時間以上煮沸すれば得られることを知ることができた。

最後にマーキュロクロームは水酸化アルカリに溶解して遊離水銀を除き酢酸を加えて再沈澱したものを熱湯で処理して未反応のデブromフルオレツセインを除けばある程度まで精製することができる。なお本品の水溶液が保存中に金属水銀を遊離し、かつその溶液の赤色が褪色する原因及び本品の安定度に関しては目下研究中である。

本研究は文部省科学研究費によつて行つた。本研究にあたり御指導を賜つた高木誠司先生ならびに研究に種々便宜を與えられた学長宮道悦男先生に御礼申し上げる。又研究の助力をされた安田耕太郎君に感謝する。

実 験 の 部

(1) 市販マーキュロクローム中の水銀の定量

五酸化りん上で恒量を得た試料約 0.1g を精密に秤取し日本薬局方所載の方法にしたがつて定量した結果は第 2 表の通りである。

第 2 表

製品	試料	0.1nI ₂ 消費量	水銀	平均
A	0.1262g	3.44cc	27.36%	27.20%
	0.1257	3.39	27.04	
B	0.1278	3.14	24.63	24.57%
	0.1347	3.29	24.50	
C	0.1256	3.09	24.66	24.52%
	0.1209	2.94	24.37	
D	0.1374	3.74	27.34	27.46%
	0.1362	3.74	27.57	
E	0.1427	2.61	18.37	18.47%
	0.1478	2.74	18.56	
F	0.1394	3.59	25.86	25.82%
	0.1378	3.54	25.78	
G	0.1333	2.43	18.30	18.35%
	0.1299	2.38	18.39	
H	0.0959	1.79	18.74	18.86%
	0.1280	2.42	18.97	

第 3 表

製品	試料	0.1nAgNO ₃ 消費量	臭素	平均
A	0.1824g	5.29cc	23.18%	23.21%
	0.1984	5.77	23.24	
B	0.1754	5.34	24.33	24.18%
	0.1024	3.08	24.03	
C	0.0975	2.85	23.35	23.37%
	0.0922	2.70	23.38	
D	0.1020	2.62	20.49	20.37%
	0.1139	2.89	20.24	
E	0.0961	2.63	21.84	21.82%
	0.1264	3.45	21.79	
F	0.0503	1.28	20.35	20.37%
	0.0502	1.28	20.38	
G	0.0446	1.32	23.68	23.74%
	0.0705	2.10	23.80	
H	0.0999	2.45	19.62	19.80%
	0.0758	1.86	19.97	

5) F. E. Rymill, R. F. Corran : Pharm. Jour. 89, 21 (1934)

(2) 市販マーキュロクロム中の臭素の定量

五酸化りん上で恒量を得た試料 0.1~0.2g を磁製のつぼに精密に秤取し日本薬局方所載の方法にしたがつて定量した結果は第3表の通りである。但し灰化は電気炉(600°内外)中でなるべく短時間(5~6分)で行つた。灰化をあまり徐々に長時間行くと定量結果が不同となる。

(3) フルオレッセインの合成及びその精製

レゾルシン 22g, 無水フタル酸 15g をあらかじめ乳鉢中で充分混和したものを加熱すると 125° あたりで混合粉末は熔融し始め, 180° で約 2 時間加熱すると泥状となる。次いで予め熔融して粉末とした塩化亜鉛 7g を少量ずつ投入し(この間約 10 分) 温度を 210° にあげ攪拌を続けると全く乾燥固化する。反応塊を乳鉢中で粉末となし濃塩酸 10cc と水 200cc の混液を加えて 10 分間煮沸し冷後沈澱を濾取する。

ここに得た粗製フルオレッセインを一旦水酸化アルカリに溶かし, 冷時酸を加えて再沈澱を行つて黄色のフルオレッセインを, 熱時再沈澱を行つて赤色のフルオレッセインを得た⁶⁾。収率約 85%。

再沈澱を行つたフルオレッセインに約 4 倍の無水醋酸を加えて約 2 時間煮沸し, 熱時濾過して放冷すれば Fp 200° を示すフルオレッセインジアセタートを得, これをベンゾールより再結晶すれば Fp 200.5~202° の殆んど無色の結晶を得た。アセタートにアルコール製水酸化カリウム溶液を加え, 約 1 時間水浴中で加熱して鹼化し純粹のフルオレッセインを得た。

第 4 表

溶 媒	反 應 温 度	收 量		臭 素 の 含 量	アセタートの Fp
		熱湯洗滌前	熱湯洗滌後		
60 % 酢 酸	室 温	4.08g 1.12	4.02g 1.04	40.86 % 10.13	
	50~60°	4.41 1.15	4.33 1.07	36.56 19.79	
	70~80°	4.39 1.29	4.32 1.22	35.72 22.22	
80 % 酢 酸	室 温	5.82	5.73	32.60	212°~213°
	50~60°	2.65 3.51	2.30 3.41	31.96 32.56	
	70~80°	2.51 3.63	2.13 3.56	32.10 31.84	213°
水 酢 酸	室 温	6.13 0.41	5.43 0.36	28.39 48.33	286°~290°
	50~60°	6.50 0.21	5.41 0.17	28.51 48.75	
	70~80°	6.45 0.56	5.14 0.53	28.90 48.89	289°
ア ル コ ー ル	室 温	5.26	5.02	22.36	

[注] (a) 表中細字は反応が終つた後沈澱として析出したもの, 太字は沈澱を濾取した母液に水を加えて生じたものである。

(b) 收量を二つに分けて表わした理由は反応が終つた後得られたフルオレッセインの臭素化物は HBr を結合しており, Phillips によれば 90° で乾燥しても HBr はとれなく, 熱湯で処理して初めて分離し得るとの記載を考慮したためである。

6) フルオレッセインにはいくつかの型がある。この点については別に報告する。

(4) フルオレッセインの臭素化

純フルオレッセイン 4.15g を溶媒 40cc に懸濁せしめ、攪拌しつつ溶媒 20cc に溶かした臭素（水で数回洗滌したものを用いた）4g を滴加し、後約1時間攪拌をつづけ、生じた沈澱を濾取し、濾液に水を加えて沈澱を生ずればこれを濾取水洗して90°で乾燥した。更にこれを熱湯で充分洗滌し、乾燥後それぞれ臭素を定量した結果は第4表の通りである。

(5) デブロムフルオレッセインのメルクリ化

(a) 加熱時間と水銀移入量の関係 デブロムフルオレッセイン約0.1gを精密に秤取し200cc共栓三角コルベ中に容れ0.1nNaOH10ccに溶解し、これに0.1nHAc20ccを加えてデブロムフルオレッセインを再沈澱せしめる。この上にデブロムフルオレッセイン1モルにつき酢酸性酢酸水銀溶液を1~1.5モルの割に加えて全容100ccとなし（この液のpH約4.2）一定時間直火をもつて煮沸する程度に加熱を続ける。この際蒸発する水分は補給しつつ行い、一定時間後生じた沈澱を一旦nNaOH8ccに溶解し、金属水銀の析出を認めれば濾去し、濾液にnHAc15ccを加えて再沈澱した後10%KI溶液5ccを加えて反応に與らなかつた Hg^{++} を K_2HgI_4 に変じ、この上に CCl_4 10cc及び0.1n I_2 10ccを加え時々揺動しつつ約40分間放置した後、過剰の I_2 を0.1n $Na_2S_2O_3$ で還測した。理論上デブロムフルオレッセイン1モルに水銀1モル移入する場合は0.1n I_2 2000ccを消費する筈であ

第5表

加熱時間	Dibr.fl. 秤取量	HgAc ₂ 添加量 (1Hgとして)	混合モル比 Dibr.fl.: Hg	0.1n I_2 消費量	Dibr.fl. 0.1gにつ き 0.1n I_2 消費量
0.5h	0.0881g	0.0360g	1:1	2.12cc	2.41cc
〃	0.0677	0.0277	〃	1.62	2.39
1	0.1076	0.0441	〃	3.29	3.06
〃	0.1068	0.0437	〃	3.14	2.94
2	0.1145	0.0469	〃	3.74	3.27
〃	0.0931	0.0381	〃	2.93	3.15
3	0.1107	0.0453	〃	3.29	2.97
〃	0.1016	0.0416	〃	3.14	3.09
5	0.0986	0.0404	〃	3.29	3.34
〃	0.1012	0.0414	〃	3.17	3.13
7	0.0964	0.0395	〃	3.37	3.50
〃	0.0986	0.0404	〃	3.05	3.10
10	0.1077	0.0441	〃	3.54	3.29
5	0.1071	0.0527	1:1.2	3.92	3.66
〃	0.1207	0.0594	〃	4.60	3.81
5	0.1048	0.0558	1:1.3	4.38	4.18
〃	0.1000	0.0532	〃	4.09	4.09
5	0.0947	0.0543	1:1.4	4.04	4.27
〃	0.1112	0.0637	〃	4.88	4.39
0.5	0.0845	0.0519	1:1.5	2.13	2.52
〃	0.0813	0.0499	〃	2.19	2.69
1	0.0918	0.0564	〃	2.64	3.09
〃	0.0637	0.0393	〃	1.88	2.95
2	0.0979	0.0601	〃	3.37	3.44
〃	0.1186	0.0728	〃	4.38	3.69
3	0.1118	0.0687	〃	4.26	3.81
〃	0.0833	0.0512	〃	3.03	3.64
5	0.0755	0.0464	〃	3.26	4.32
〃	0.0948	0.0582	〃	4.32	4.56
7	0.0920	0.0565	〃	4.15	4.51
〃	0.1143	0.0702	〃	4.99	4.37

る。したがってその 0.1g については 0.1nI₂4.083cc を消費することになる。実験の結果は第 1 図及び第 5 表の通りである。

(b) ギブロムフルオレッセインのメルクリ化と pH の関係

ギブロムフルオレッセイン 1.00g をとり 0.1nNaOH100cc に溶解し、これに各種の濃度の酢酸を加えてギブロムフルオレッセインを再沈澱し、更に必要ならば nNaAc を加えて pH を一定とし、これにギブロムフルオレッセイン 1 モルにつき酢酸水銀 1.0 モル、1.1 モル、1.2 モルの割合に加えて全容 1l. とし還流冷却器を附し、130° の油浴中で約 8 時間煮沸した後、生じた沈澱を濾取する。これを一旦水酸化アルカリに溶解して遊離した水銀を濾別した後、酢酸を加えて再沈澱せしめ、これを濾取水洗して 100° で乾燥したものの、水銀・臭素・酢酸の含量は第 6 表の通りである。

第 6 表

合成番號	混合モル比 Dibr.fl : Hg	反應時 pH	收 量	定 量 結 果		
				水 銀	臭 素	酢 酸 ⁷⁾
P. 1	1 : 1	3.0	0.96g	6.16%	30.11%	0.62%
P. 2	〃	3.9	1.24	25.61	22.44	0.42
P. 3	〃	4.2	1.30	27.62	22.03	1.31
P. 4	〃	4.4	1.35	28.22	22.27	0.88
P. 5	〃	4.7	1.25	27.49	22.98	0.32
P. 6	〃	5.4	1.15	22.98	24.36	0.36
P. 7	〃	6.0	1.08	29.12	22.39	0.67
P. 8	〃	6.2	1.06	32.19	20.93	1.06
P. 9	1 : 1.1	3.4	0.97g	8.62%	29.71%	0.41%
P. 10	〃	4.2	1.25	28.27	23.17	0.22
P. 11	〃	4.4	1.28	29.82	21.65	0.53
P. 12	〃	4.8	1.28	28.38	22.76	—
P. 13	〃	5.1	1.30	28.75	22.90	0.92
P. 14	〃	6.0	1.21	29.92	21.85	1.05
P. 15	1 : 1.2	3.6	1.08g	19.10%	26.13%	0.51%
P. 16	〃	4.2	1.35	31.36	22.15	0.59
P. 17	〃	4.4	1.29	28.17	22.72	0.79
P. 18	〃	4.7	1.30	29.12	22.92	1.12
P. 19	〃	5.2	1.34	30.52	22.52	1.09
P. 20	〃	6.2	0.98	34.29	20.43	1.38
C ₂₀ H ₉ O ₅ Br ₂ (HgOOC·CH ₃)				26.80	21.35	8.02
C ₂₀ H ₉ O ₅ Br ₂ (HgOH)				28.39	22.62	0

[注] P. 8 を濾取した母液は赤く着色し、これに酢酸を加えて橙色沈澱 0.23g を得た。このものは Hg 含量 1.14%, Br 含量 28.59% であつた。

(6) マーキュロクロームの精製法

一市販品 20g をとり、水 100cc に溶解後濾過して遊離水銀 0.44g を分離した濾液に酢酸を加えて再沈澱し、これを熱湯で処理して未反應の ギブロムフルオレッセインを

第 7 表

	再沈澱前 (C ₂₀ H ₈ O ₆ Br ₂ Na ₂ Hg)		再沈澱後 (C ₂₀ H ₁₀ O ₆ Br ₂ Hg)	
	実 験 値	理 論 値	実 験 値	理 論 値
水 銀	18.86%	26.73%	30.14%	28.39%
臭 素	19.80	21.30	22.80	22.62

7) 酢酸の定量法：試料約 0.5g を精秤し、なるべく少量の水酸化アルカリに溶解し、80%りん酸を加えて水蒸蒸溜を行う。ここに得た溜液を 0.1nKOH で B.T.B. を指示薬として滴定した。

除き、110°で乾燥して物質15.5g(理論量の82.5%)を得た。この物質につき水銀及び臭素を定量した結果は第7表の通りである。

横山復次・栗原藤三郎・宮原顯・北村二郎・岩田清法：

チオウレタン誘導体の合成及び駆虫性について

緒 論

フェニルチオウレタンは蛔虫駆除剤として、無毒性であると称され市販されていたが、その後副作用を及ぼさぬ程度の服用量では殆んど薬効が現われぬことが発見され使用されぬようになった。しかし本剤は他の合成駆虫剤に比較すれば製法容易で簡易廉價に得られる利点を有している。

著者等は含硫黄化合物に蛔虫駆除作用を有するものが多いのに鑑みチオウレタン系化合物中から毒性が更に少くして駆虫効果が他の駆虫剤を凌駕し得べき物質を見出そうとして種々の形式の文献未知の新物質の合成を行い、それらの効力を検査せんことを企図した。

即ちベンゾール核に種々の置換基を有するチオウレタン類を初めとしてナフタリン核、チアッオール核、ピリミジン核等のチオウレタンを系統的に合成し、ウレタン結合の比較的弱い化合物についてはこれが生体内に於いて分解して、分解生成物による駆虫効力の発現をも期待した。例えばヘキシルレゾルチンのチオウレタンが腸中に於いて徐々にヘキシルレゾルチンを生成するならば刺激性の発現も少く無刺激性ヘキシルレゾチノールとしての要望に答え得ると思推した如きである。この系列の化合物の中ではフェニルチオウレタンの種々のエステルは既に合成されその効力についての検定も行われている。又皮膚病薬として外用されたこともあるがこの系の化合物は文献を徴するにあまり多くの物質は合成されていない様に思われる。

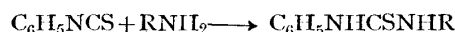
チオウレタン型化合物の合成法

チオウレタン類の合成方法には種々あるが實際的に広範囲に應用し得るものとしてはイソチオシアン法とチオホスゲン法を挙げられるに過ぎない。

(A) イソチオシアンエステル法

イソチオシアンエステルを作りこれに苛性カリ又は苛性ソーダのアルコール溶液を加えて漸時加温するとチオウレタンのカリウム塩を生成するから、これを酸性としてチオウレタンを析出させる。アルコールの炭素数が増加するにつれて苛性カリとアルコールを作り難くなり、二層に分離してくる。かかる場合には苛性カリの代りに金属ナトリウムを使用すると反応が容易に進み易い。第二表A群化合物はこの方法で合成した。

尚チオウレタンカリウムの生成の場合に副反応としてアルキルチオ尿素を生ずる。これは芥子油がアルカリにより加水分解をうけて対応するアミンを生じ、更に過剰の芥子油と反応することに起因するもので反応温度の上昇は加水分解を促進するから避けなければならぬと思われる。この際に副生したアルキルチオ尿素は一般に有機溶媒に難溶性で融点も高いのを常としている。実験によるとこの副反応はイソチオシアンエステルの炭素数の増大と共に漸次減少することは興味ある現象である。



この反応の原料として用いられるイソチオシアンエステルの製法を見ると次の如きものが挙げられる。

(イ) 第一級アミンに過剰の二硫化炭素を加えて加温後二硫化炭素を濃縮放冷して析出するチオ尿素誘導体を濾取する。反応し難いアミンに対しては硫黄や H_2O_2 などを少量添加すると反応速度を増大させることができる。これを無水醋酸又は塩酸と加熱分解すれば次式によつてイソチオシアンエステルを生ずる。而し本反応はすべてのアミンに適用されるとは云い難く、特にニトロ基を有する物質などは全く反応不能のものがあることは留