実験の部

1) アンチモン酸ジエチルアミンの製造: 300cc の水を氷と鹽で冷し, 氷り初めた時 12g の五鹽化アンチモンを滴下すると, 白煙を生じて反應する. 一夜氷室に放置後結晶性アンチモン酸を濾取し, 氷水で洗つてクロルを除く. 2-Nデエチルアミン溶液で中和して得られる無色澄明溶液を低温で減壓下に乾燥すると硝子状の物質が得られる. 水には澄明に溶け, 數日間放置しても濁濁もなく亦 pH も變化しない. Sb% は一定しなかつた.

製品 1 試料 62.4mg : N/20 KBrO₃ 9.44cc

製品 2 試料 55.7mg : N/20 KBrO₃ 6.94cc

製品 3 試料 48.3mg : N/20 KBrO₃ 8.45cc

實驗値 Sb 46.05, 54.32, 53.25

2) 亜アンチモン酸ジエチルアミンの製造: 吐酒石 3g を水 50cc に溶解し, 1N 硫酸を加えて亜アンチモン酸を析出させる. 遠心沈澱に附し水洗後 5N デエチルアミン溶液で pH 7.0 迄中和する. この濾液を減壓下に乾燥して得られる黄色膠状物は吸濕性強く, 水には澄明に溶けるが, 暫くすると濁濁する. グリセリンを加えても濁濁は止らない.

3) アンチモン酸ジエチルアミンと亜アンチモン酸ジエチルアミンとの複合物の製造: アンチモン酸ジエチルアミン 1.3g を少量の水にとかし, 之に亜アンチモン酸ジエチルアミン 1.2g をとかし. 之の水溶液は安定である. 減壓下に乾燥する. 硝子状物質.

試料 76.0mg : N/20 KBrO₃ 9.42cc.

實驗値 Sb 37.73.

武田薬工研究所, 郡是製絲製薬工場

Summary

The toxicity of the diethylamine salt of antimonous acid (I) could not be tested as its solution was very unstable. A substance (III), composed of an equal parts of the diethylamine salt of antimonic acid (II) and (I), however, was found to be very stable but more toxic than (II), as expected.

125. 井田道男, 豊島善次, 中村俊夫: カラ・アザール病治療剤としての有機アンチモン化合物の合成的研究(第7報) アンチモン酸-(4-スチベン酸)-アニリドのジエチルアミン鹽

Michio Ida, Zenji Toyoshima and Toshio Nakamura : Syntheses of Organic Antimony Compounds as Anti-Kala-azar Drugs. VII. Diethylamine Salt of Antimonic acid-(4-stibenic acid)-anilide.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd., and Pharmaceutical Laboratory, Gunze Silk Mfg., Co., Ltd.).

硫酸, 燐酸又は亜砒酸と芳香族第一級アミンとより酸アミドが形成されることは周知である¹⁾が, アンチモン同様化合物に就いては文献の記載に乏しい.

May²⁾によれば三鹽化アンチモンはアニリンと作用して, 低温では SbCl₃ (C₆H₅NH₂)₃を, 又高温では SbCl₃ (C₆H₅NH₂)₃ · 2HCl を生ずる. 後者は前者より安定であり, 鹽酸に溶解し且つデアゾ化される. 又鹽酸と共に加熱すると三鹽化アンチモンとアニリン鹽酸鹽とに分解する. *o*-及び *p*-トルイデン, *p*-クロルアニリンからも φNH₂ · SbCl₃ (φ は芳香核残基を表す)を得た. Menschutkin³⁾によれば三鹽化アンチモンはアニリンと反應して6種の複鹽を形成する. Vaustone⁴⁾によれば三鹽化アンチモン及び三臭化アンチモンはベンデルアニリンと反

1) Beilstein : Bd. XII. 578, 586, 595. 2) May : J. Chem. Soc. 99, 1392 [1911].

3) Menschutkin : Chem. Zentr. 1912, II, 1438. 4) Vaustone : J. Chem. Soc. 127, 550 [1925].

應して $\text{SbX}_3 \cdot \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH} \cdot \text{C}_6\text{H}_5$ なる分子化合物を形成する。Buch⁵⁾ はアニリンと三鹽化アンチモンとを 290~300° に加熱してデフェニルアミンの外に組成不明の一物質を得た。Hein 等⁶⁾ は 2,4,6- トリアミノトルオールと三鹽化アンチモンとをクロロホルム中で反應させ、生成物に複雑な錯鹽構造を與えている。尙この外に三ハロゲン化アンチモンとアニリン及びアニリン鹽との化合物の記載⁷⁾があるが、只單なる分子化合物として示されている。

五ハロゲン化アンチモンと芳香族アミンとの反應に関しては、May²⁾が五鹽化アンチモンとアニリンを反應させると爆發すると述べているのみである。

著者は表題の化合物を製造する目的で、*p*-アミノフェニルスチベニン酸 [I] と五鹽化アンチモン [II] とをクロロホルム中で反應させたが、[I] を回收するに止つた。三鹽化アンチモンを用いて類似の亞アンチモン酸誘導體を合成する試みも不成功であつた。

次に *p*-Aminophenylstibintetrachloridchlorhydrat [III] と [II] とをクロロホルム中で反應させ、生成物をデエチルアミンで中和して一新化合物 [IV] を得た。本品の組成は次の通りである。C 15.41, H 3.42, N 3.69, N (芳香族アミン)⁸⁾ 1.66, Sb 52.39 又平均分子量は 350 である。この水溶液に鹽酸を加えると沈澱を生じ、之は過剰の鹽酸に溶解することはない。デアゾ化も行はれない。[II] が [III] のアミノ基に結合しないと假定すれば加水分解によつて [III] は [I] を生じ又 [II] はアンチモン酸 [V] を生ずる筈である。[I] と [V] が共存する場合 *p*-アミノフェニルスチベニン酸・アンチモン酸錯化合物⁹⁾ [VI] が生ずる筈である。

然るに [IV] は芳香族アミンがあるから [V] のデエチルアミン鹽ではない。水溶液から鹽酸の添加により生ずる沈澱が過剰の鹽酸に溶解せず、又デアゾ反應を示さないから、[I] のデエチルアミン塩でもない。常溫でデアゾ化されないから [VI] 又はネオスチボサンでもない。

[IV] がデアゾ反應を常溫で行はないことは、[II] が [III] のアミノ基に結合した確實な證明である。尙芳香族第一級アミン窒素は渡邊法⁸⁾ (ヴァン・スライク變法) で檢出されたもので、之は 10% 鹽酸又は 5% 硫酸を用いて 120~130° に 5 分加熱する方法であり、従つてこの條件でアミド結合が分裂することは當然であろう。

反應は次式のように進み、[IV] は [A] 式又は [B] 式の構造を基本とするであろうが、其の精細の構造は不明である。

[I]

[II]

本品の毒性は [VI] に比して大きい (第1表参照)。然しグルコースの添加により毒性が低下する。(第2表参照)

Table 1. Toxicity : Mortality on Mice (mg/g ; venus injection)

Substance	Sb%	Mortality	
		4mg	2mg
IV	53.44	4 / 4	4 / 4
VI	47.41	3 / 4	1 / 4

IV is the compound in the title.

VI is the compound composed of *p*-aminophenylstibonic acid and antimononic acid.

5) Buch : Ber. 17, 2639 [1884]. 6) Hein, Wagner : Ber. 68, 1116 [1935].

7) Beilstein : Bd. XII. 127.

8) 渡邊忠夫, 一瀬八重子 : 本誌 63, 36, 691 [昭和 18].

9) 第 4 報 [本誌 59, 129] 参照.

Table 2. Effect of glucose on Toxicity;
Mortality on Mice (mg/10g; venus injection)

Substance	Sb %	Mortality				Reference
		2mg	1mg	0.5mg	0.2mg	
IV	51.88	4 / 4	3 / 4	2 / 4	0 / 4	Control
IV	31.26	4 / 4	1 / 4	0 / 4	0 / 4	glucose added

About the indication of doses, see Table 2 of the 2nd paper of the authors.

実験の部

1) *p*-アミノフェニルスチビン酸に対する三鹽化アンチモンの作用 遠心沈澱して得られる泥状 *p*-アミノフェニルスチビン酸を陶土板にぬり、硫酸除濕器中で減壓下に乾燥する。之を細末とし、4gをとりクロロホルム40cc中に懸垂し、三鹽化アンチモン 5g をクロロホルム 20cc に溶解させた液を氷冷と攪拌の下に加える。物質は凝固しはじめる。約 6 時間加熱する。沈澱を濾取し乾燥する。本品は 10% 苛性ソーダ溶液及び 30% デエチルアミン溶液で処理しても、大部分は不溶であり、溶解する部分も、之に醋酸を加えて生ずる沈澱は鹽酸に溶解する。即ち原料の *p*-アミノフェニルスチビン酸を回収する。

2) *p*-アミノフェニルスチビン酸に対する五鹽化アンチモンの作用 三鹽化アンチモンの場合と同様に操作する。五鹽化アンチモン滴下終了後加熱を始めると、物質は樹脂状塊となり器底に粘着する。クロロホルムを除いた後デエチルアミン溶液で処理したが、三鹽化アンチモンの場合と同一に終つた。

3) *p*-Aminophenylstibintetrachloridchlorhydrat の製造 0.1 モルの *N*-アセチル-*p*-フェニレンデアミンより得られる *p*-アミノフェニルスチビン酸を氷冷し濃鹽酸を加える。初め酸は溶解するが、濃鹽酸の過剰によつて褪色絮状の沈澱が析出する。之を濾別し濾液に大過剰の濃鹽酸を加えると目的物が析出する。硝子濾過器で濾取し、硫酸除濕器中で減壓乾燥する。黄白色粉末を得る。

4) アンチモン酸-(4-スチビン酸)-アニリドの製造 (3) の細末 5.5g をクロロホルム 40cc に懸垂し、氷冷攪拌の下に五鹽化アンチモン 12.8g をクロロホルム 20cc に溶解した液を滴下する。淡黄色の原料物質は緑色を帯びて来て程膨起する。6 時間攪拌を続け一夜放置後濾過する。この物質は吸湿性が強く、空氣に觸れると濃青綠色に變る。

25g のデエチルアミンを 100cc の水に溶解し氷冷する。之に上記の物質を加える。不溶物を濾別した濃褐色濾液に鹽酸を加えると目的物が沈澱する。遠心沈澱を行い水洗する。

5) アンチモン酸-(4-スチビン酸)-アニリドのデエチルアミン鹽 (4) の沈澱を氷冷し、攪拌しながら 2*N* デエチルアミン溶液で中和する。pH 7.0 で殆ど溶解し、pH 7.4~7.6 で完全に溶解する。この澄明な淡赤褐色溶液をエーテル・アルコール混合液中に滴下して脱水を行うと、極めて微細な絮状沈澱を生ずる。溶媒を除き減壓下に乾燥する。1.9g の淡褐粉末を得る。分子量 350 (氷點降下法)

試料 46.9mg : N 20 KBrO₃ 8.07cc

試料 57.7mg : N 10 NaOH 滴定値 17.76cc (F : 1.0556), 盲檢値 19.2cc.

實驗値 C 15.41, H 3.42, Sb 52.39, N 3.69, N (芳香族アミン) 1.66.

武田薬工研究所, 郡是製絲製薬工場

Summary

Reports on antimony amides of primary aromatic amines are not found in literature. In the hope of obtaining the compound listed in the sub-title, combination of *p*-aminophenylstibonic chloride hydrochloride and antimony pentachloride was carried out in chloroform. Subsequent neutralization of the reaction product with diethylamine solution resulted in obtaining a new compound which, as it could not be diazotized at room temperature, must be an antimony amide of *p*-aminophenylstibonic acid. However,

no definite conclusion has as yet been obtained as to its structure. The toxicity of this compound is given in two tables. Addition of glucose lowered its toxicity.

126. 井田道男, 豊島善次, 中村俊夫: カラ・アザール病治療剤としての有機アンチモン化合物の合成的研究 (第8報) ヘキサロン酸とアンチモン酸との錯化合物

Michio Ida, Zenji Toyoshima and Toshio Nakamura: Syntheses of organic Antimony Compounds as Anti-Kala-azar Drugs. VIII. Complex Compounds of Antimonic and Hexuronic Acids.

(Research Laboratory, Takeda Pharmaceutical Industries, Ltd., and Pharmaceutical Laboratory, Gunze Silk Mfg. Co., Ltd.).

I.G. 社から發賣された Solustibosan はグルコン酸のアンチモン酸錯化合物と推定される¹⁾が, カラ・アザール病に對して効果が認められる²⁾.

p-アミノフェニルスチビン酸は容易に分解してアンチモン酸を生ずる³⁾.

上記の二事實はアンチモン酸が有効因子であることを思はせる. 著者は毒性の低い アンチモン酸の化合物が優秀な治療剤であるとの想定の下に解毒性物質グルクロン酸と構造の似た 2-ケト-*l*-グルロン酸, ガラクツロン酸, 2-ケト-*d*-グルコン酸及び5-ケト-*d*-グルコン酸のアンチモン酸錯化合物を製造した.

アンチモン酸泥を水に懸垂し, 之にヘキサロン酸を加えると, 常温でも割合速かに, 熱時には急激に反應して, アンチモン酸が溶出し澄明な溶液となる. 之等はアルカリ, アルカリ土類, 脂肪族アミン, 有機鹽基及びアルカロイドの鹽を形成し, 之等の鹽の溶液は至極安定である. 之を溶媒中に滴下して脱水するか, 又は減壓下に濃縮して粉末狀製品とする.

2-ケト-*d*-グルコン酸 [I] とアンチモン酸 [II] とより生ずる新錯化合物のソーダ鹽に於いては, [II] の添加量の多少によつて Sb 15% 附近のもの及び 20% 附近のものが生ずるが, 20% より甚だしく多いものは出来ない.

この Sb 20% 附近のソーダ鹽 [III] は平均分子量 190, $[\alpha]_D^{20} = -62.1^\circ$ であり, 2g を 2cc に溶解した液の pH は 5.0 である.

[I] の構造は [A] で示され, 之を略記して [B] で示すことにする. [II] のソーダ鹽は [C] で示される⁴⁾.

[I] が [II] のアンチモンに配位する場合, どの位置の水酸基を以つてするかは不明である.

Pauling⁵⁾はアンチモン酸に $\text{H}[\text{Sb}(\text{OH})_6]$ なる構造式を與えている. 之に 1 分子の [I] が配位するとすれば次の 4 個の構造が可能である.

1) I.G.: 特許第 93891 號 [昭和 6.]

2) Kikuth, Schmidt: Brit. C. A. 1938, 603.; Napier, Chandhuri, Chandhuri: Chem. Zentr. 1938, II, 2996; Strthers, Lin: Brit. C. A. 1938, 603.; Weese: Brit. C. A. 1938, 603, Yates: Brit. C. A. 1938, 514. 3) 第 1 報參照. 4) Ohle, Reinhold: Ber. 63, 843 [1930].

5) Pauling: J. Am. Chem. Soc. 55, 1895 [1933].