本研究に際し、終始御懇篤なる御指導を賜った東京大学薬学部 石館守三名誉教授、田村善蔵教授、多くの御助言を賜った南原利夫助教授、ならびに常に御激励を賜った弊社 林 茂常務取締役、今井祐次工場次長に厚くお礼を申し上げます。

中外製薬株式会社浮間工場

〔薬 学 雑 誌〕
YAKUGAKU ZASSHI
83 (11) 1083 ~ 1086

UDC 615.778[615.777.96]-07

198. 入谷信彦, 有菌謙蔵: キレート滴定による医薬品の定量分析
(第3報^{*1}) 酢酸フェニル水銀の定量

Nobuhiko Iritani and Kenzo Arizono: Chelatometric Determination of
Pharmaceuticals. III. Determination of Phenylmercuric Acetate.

(Shizuoka College of Pharmacy^{*2})

A new method for the determination of phenylmercuric acetate by chelate titration is described.

Addition of an excess of ethylenediaminetetraacetate (EDTA) to the aqueous solution of phenylmercuric acetate produces a precipitate of tetrakis (phenylmercuric) (ethylene-dinitrilo)tetraacetate and boiling this mixture at pH 3.5~5.0 produces Hg(II)-EDTA quantitatively. Excess of EDTA is back-titrated with the standard solution of Mg^{2+} or Zn^{2+} . The reaction proceeds easily in the case of 1~300 mg. of phenylmercuric acetate, and the determination is both accurate and precise.

Application of this method to contraceptive tablets was discussed.

(Received May 4, 1963)

酢酸フェニル水銀 (以下 PMA と略) を容量分析により定量するには、たとえば Sporek¹⁾ はチオシアン酸アンモニウムで滴定する方法およびヨウ化カリウムを加えた後、酸で滴定する方法を報告し、日局七ではチオシアン酸アンモニウム法を採用しているが、これらは終点における指示薬の変色があまり明瞭でないため少量以下の定量は困難である。微量法の一例として入谷²⁾ はジエチルジチオカルバミン酸銅を用いる抽出滴定法を報告した。また、通常のカレート滴定により定量する方法としては PMA を各種の酸化剤と加熱して分解し、³⁻⁶⁾ 遊離する Hg^{2+} を滴定する方法が可能であるが、これらはいずれも分解またはその後の処理がかなり複雑である。

著者等はまず PMA と EDTA とを直接に反応させることを試みた。この反応は常温では不完全で直接滴定には適用できないが、過量の EDTA を加えて煮沸すれば PMA は容易に分解して定量的に Hg(II)-EDTA を生成することを知り、これを定量分析に利用することに成功した。

PMA の水溶液に過量の EDTA 溶液を加えると、ただちに少量の白色沈殿を生ずる。この沈殿は元素分析の結果からフェニル水銀の EDTA 塩 (以下 PM-EDTA と略) であると考えられる。これを母液とともに加熱し、しばらくかすかに沸騰させると沈殿は分解し溶消する。冷後 pH を調節し Mg^{2+} または Zn^{2+} 標準液を用い過量の EDTA を滴定すれば PMA を定量することができる。滴定に要した標準液の量から計算すれば、PMA 1 モルと EDTA 1 モルとが反応しているから上記の分解後の溶液中には Hg(II)-EDTA が生成しているものと考えられる。なお、別に分解生成物としてベンゼンを取得したから、この反応は次式で示されるものである。

*1 第2報: 本誌, 83, 98 (1963).

*2 Oshika, Shizuoka.

1) K.F. Sporek: Analyst, 81, 474 (1956).

2) 入谷, 小沢, 星田: 本誌, 80, 1008 (1960).

3) P. Zimmer, K. Herzog: Pharmazie, 9, 628 (1954).

4) 入谷, 田中: 本誌, 77, 106 (1957).

5) R. Pribil, E. Koros, L. Barcza: Acta Pharm. Hung., 27, 243 (1957) (C.A., 52, 19701e (1958)).

6) B.C. Southworth, J.H. Hodecker, K.D. Fleisher: Anal. Chem., 30, 1152 (1958).

定量条件の検討 1. 分解に要する時間 上記の PM-EDTA の分解に要する時間は PMA と EDTA の量により異なり、実験の結果は Table I のとおりで、PMA 35 mg. を定量的に分解させるために必要な時間は EDTA をモル数で3倍用いるときは30分、4倍ならば15分、5倍ならば10分である。実際問題としては時間を長く要しても EDTA の量があまり多くならないほうがよい。この時間は PMA の量が多く、したがって溶液濃度が大となるときのはいくぶん短縮することができる。

Table I. Decomposition Rate (%) of PM-EDTA containing 35 mg. PMA

EDTA mole PMA mole	Boiling period (min.)				
	5	10	15	30	60
1	—	—	—	93.1	—
2	—	—	97.0	98.4	98.1
3	—	—	98.5	99.5	99.7
4	—	98.7	100.1	100.3	—
5	95.1	99.8	100.1	100.1	—

2. pH の影響 PMA の EDTA による分解は Hg-EDTA の生成に基づくものであるから、その反応は pH に影響されると考えられるのでつぎの実験を行なった。PMA 35 mg. を含む水溶液 20 ml. に 0.01M EDTA 液 40 ml. を加える。この混液は pH 4.5 であって緩衝性を有するが、これに希硫酸または水酸化ナトリウム液を加えて pH を調整し、20 分間煮沸後滴定して PMA の分解率 (%) を計算した。その結果 Table II に示すように pH 3.5~5.0 で分解が定量的に進行することが認められた。ただし pH の調節に酢酸または酢酸ナトリウムを用いると、たとえば pH 4.5 で分解率は 91.2% となり反応を障害するから不可である。

Table II. Effect of pH on the Decomposition of PM-EDTA containing 35 mg. PMA

pH	PMA decomposed (%)	pH	PMA decomposed (%)
2.5	85.7	4.5	100.1
3.1	98.5	5.0	99.8
3.5	99.8	5.6	95.6
3.8	100.1	6.8	55.2
4.2	99.8		

定量の成績 以上の検討の結果に基づき、実験の部記載の方法により 300~1 mg. の PMA の定量分析を行なった結果を Table III に示す。このとき使用する EDTA および Mg^{2+} または Zn^{2+} 標準液の濃度は試料の量により適当に選択するが、マクロ量には 0.02~0.05M, セミマイクロ量には 0.01M, ミクロ量には 0.002~0.0005M を用いるとよい。いずれの場合にも定量結果の変動係数はおよそ 0.3% 以下であった。

Table III. Results of the Determination of PMA

PMA taken (mg.)	EDTA added		Boiling period (min.)	PMA found ^{a)} (mg.)
	(conc. M.)	(vol. ml.)		
285.5	0.05	40.00	15	285.2
242.0	0.05	30.00	15	241.8
229.7	0.05	30.00	15	229.2
182.8	0.05	30.00	15	182.4
160.9	0.05	30.00	15	161.1
130.2	0.05	20.00	10	130.5
111.1	0.05	20.00	10	111.3
84.50	0.05	20.00	10	84.42

52.34	0.01	50.00	30	52.30
34.18	0.01	50.00	30	34.15
17.45	0.01	20.00	20	17.45
8.723	0.01	10.00	20	8.714
3.489	0.002	20.00	20	3.489
1.745	0.002	10.00	20	1.743
0.872	0.0005	20.00	20	0.872

a) average value of each 5 determinations.

錠剤に対する応用 本法を避妊薬錠剤中の PMA の定量に応用することを試みた。まず某社製錠剤に用いられたものと同一の基剤^{*3}に 0.2% に相当する PMA を均等に混和し、その 1 錠分に相当する量を採取し、ベンゼンを用いて 1 時間抽出後ベンゼン抽出液を蒸発し、残留物に EDTA 標準液を加えて煮沸分解後滴定した。この場合、基剤に由来するカルシウムイオンなどの妨害を考慮し、実験の部記載のように KCN を加える方法を採用した。その結果は添加量の 99.5~100.3% を回収することができた。つぎに同社製の錠剤をすりつぶして粉末とした後同様に処理して PMA の定量を行なったところ、避妊薬検定基準規定の方法による全水銀量の 71.8~72.3% に相当する結果を得たにすぎなかった。抽出残留物につきさらに長時間抽出を試みたが、それ以上抽出される PMA はほとんどなかった。抽出溶媒としてアセトン、メタノール、またはクロロホルムを用いる方法、少量の水を加えて発泡分解後抽出する方法、水-メタノール、または水-アセトン混合溶媒とともに煮沸する方法など種々の抽出方法を試みたが、いずれもほとんど同程度の検出量を示すに止まった。また、これらの抽出残留物中の全水銀を定量したところ、原試料中の全水銀と抽出し得た PMA との差額にはほぼ相当する結果を得た。すなわち、基剤に添加された PMA は対照実験で示されるように溶媒で抽出することが可能であるが、これを製錠する工程で加圧または加熱その他の原因によりその約 28% が、基剤に強く吸着されるかまたは抽出されにくい形に変化して残留したものではないかと考えられる。この点については今後なお検討する必要があるが、避妊薬検定のためには、全水銀の定量試験が必ずしも合理的であるとは考えられないことを示唆しているものでもある。

実 験 の 部

Tetrakis(phenylmercuric)(ethylenedinitrilo)tetraacetate dihydrate (PM-EDTA) の生成 PMA 1 g. を水約 100 ml. 中に加温溶解、冷後 $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ 5 g. を水 50 ml. に溶解した液を滴加。約 1 hr. 放置後汎過水洗、 CaCl_2 デンケーター中に乾燥。収量 0.3 g. m.p. $218^\circ(\text{decomp.})$, $(\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg})_4\cdot\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\cdot 2\text{H}_2\text{O}$ Anal. Calcd.: N, 1.95; Hg, 55.9. Found: N, 1.97; Hg, 56.0.

PM-EDTA の分解 PMA 7 g. に $\text{Na}_2\text{H}_2\text{EDTA}$ 12 g. および水 100 ml. を混和、還流冷却器を付し 1 hr. 加熱、冷後 Et_2O 抽出し b.p. $75\sim 80^\circ$ のベンゼン様物質 1.6 g. を得。分留精製後硫酸でニトロ化。白色結晶 m.p. 89° . *m*-dinitrobenzene と混融、融点降下なし。

PMA の定量 試薬 0.05M EDTA および 0.05M Mg^{2+} 標準液、EBT 指示液、 $\text{NH}_3\text{-NH}_4\text{Cl}$ 標準液。いずれも日局七準拠。0.01~0.0005M 標準液は 0.05M 液を正確に希める。0.05M Zn^{2+} 標準液。特級 $\text{ZnSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 14.4 g. を水 1000 ml. に溶解、0.05M EDTA で標定。XO 指示液、ドータイト XO 0.1% 水溶液、hexamine- HNO_3 緩衝液。hexamine 60 g., conc. HNO_3 2 ml. に水を加え 100 ml. とする。その他の試薬はいずれも特級を使用。

操作 1. マクロ法: PMA 300~80 mg. の水溶液(要すれば少量の MeOH に溶解後水を添加)に 0.05M EDTA 標準液 40~20 ml. (PMA に対し 3~4 倍 mole) および水を加え約 100 ml. とし、要すれば 5% NaOH または H_2SO_4 で pH 3.5~5.0 とし、10~15 min. かすかに煮沸 (Table III 参照)、冷後 $\text{NH}_3\text{-NH}_4\text{Cl}$ 緩衝液 (pH 10) 3 ml., EBT 指示液 1 ml. を加え 0.05M Mg^{2+} 標準液、もしくは hexamine- HNO_3 緩衝液 (pH 6) 3 ml., XO 指示薬 0.5 ml. を加え 0.05M Zn^{2+} 標準液で滴定。別に空試験を行ないさし引く。

0.05M EDTA 1 ml. $\equiv$ 16.84 mg. $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2\text{Hg}$ (PMA)

2. セミミクロ法およびミクロ法: Table III を参照し、セミミクロ量には 0.01M, ミクロ量には 0.002~0.0005M の標準液を使用しマクロ法に準じて定量を行なう。

0.01M EDTA 1 ml. $\equiv$ 3.368 mg., $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2\text{Hg}$

0.002M EDTA 1 ml. $\equiv$ 0.6735 mg., $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2\text{Hg}$

0.0005M EDTA 1 ml. $\equiv$ 0.1684 mg., $\text{C}_8\text{H}_5\text{O}_2\text{Hg}$

錠剤中 PMA の定量 錠剤をガラス乳鉢中ですりつぶし、ガラスフィルター^{*4}(アリン型シバタ 15AG 2)を

^{*3} 酒石酸水素カリウム, 炭酸水素ナトリウム, デンプン, タルク, 炭酸カルシウム等より成る。

装したソックスレー抽出器に入れ、ベンゼン約 90 ml. を用い 1 hr. 抽出、抽出液を蒸発、0.01M EDTA 20 ml. を加え、pH 3.5~5.0 とし、20 min. 煮沸、 $\text{NH}_3\text{-NH}_4\text{Cl}$ 緩衝液 1 ml., EBT 指示液 5 滴を加える。0.01M Mg^{2+} を当量点直前まで加えつぎに 0.0005M Mg^{2+} を正確に当量点まで加える。これに 0.1M KCN 液 2 ml. を加え、遊離する EDTA を 0.0005M Mg^{2+} 標準液で滴定する。

終りに御助言を与えられた田中共生講師に感謝します。

静岡薬科大学

*4 通常の沓紙円筒を用いると吸着のため 6~7% の低値を得る。

薬 学 雑 誌
YAKUGAKU ZASSHI
83 (11) 1086 ~ 1091

UDC 615.778-092.259 : 547.855

199. 衣川二郎, 落合道彦, 山本弘一: 抗カビ剤の研究 (第 5 報^{*1}) Thiocyanatopyrimidine 誘導体および関連化合物の合成ならびに抗菌作用

Jiro Kinugawa, Michihiko Ochiai, and Hiroichi Yamamoto: Studies on Fungicides. V. Synthesis and Antifungal Activity of Thiocyanatopyrimidine Derivatives and Related Compounds.

(Research Laboratories, Takeda Chemical Industries, Ltd.*2)

Thiocyanatopyrimidines were prepared by the application of thiocyanate to halopyrimidines (method A) or by the application of cyanogen bromide to mercaptopyrimidines (method B). 3-Thiocyanato-2,5-dimethylpyrazine and 3-ethoxycarbonylthio-2,5-dimethylpyrazine were synthesized. Antifungal activity of these novel compounds was examined and relationship between their structure and antifungal activity was discussed.

(Received June 13, 1963)

前報^{*1}に引続いて、今回はピリダジンと同系統の diazine であるピリミジン、ピラジンのチオシアナト化合物を合成し、それらの抗菌性を検討した結果を報告する。

チオシアナトピリミジン類に関しては、クロルピリミジン類にチオシアン酸塩を作用させる方法¹⁾あるいは環に水酸基、アミノ基をもつピリミジン類をチオシアノーゲンで直接チオシアナト化する方法²⁾で合成されたものが少数報告されているがそれらの抗カビ性については言及されていない。

著者等は、これらの報告に含まれないチオシアナトピリミジン類を、クロルピリミジン類にチオシアン酸塩を作用させる方法 (以下 A 法と略記)、メルカプトピリミジン類にプロムシアンを作用させる方法 (以下 B 法と略記) によって合成した。一般式を Chart 1 に示す。

A 法ではエタノールを反応溶剤として用いたが、一般に目的とするチオシアナト体と原料のクロル体との分離が容易でなく、また反応時間が長すぎると樹脂状物質を副生することがあり、一般に低収率である。

また Maggiolo 等³⁾は 2-amino-4-methyl-6-chloropyrimidine に沸騰エタノール中あるいはトルエン、キシレン中でチオシアン酸カリウムを 6 時間反応させて 2-amino-4-methyl-6-thiocyanatopyrimidine (IX) を得ようとしたが、すべて原料の回収に終わったと報告している。著者等は、沸騰エタノール中でチオシアン酸カリウムの代わりにチオシアン酸アンモニウムを用いて、この目的物 (IX) を得た。このような反応におけるチオン

*1 日本薬学会近畿支部 2 月例会で発表、第 4 報: 本誌, 83, 767 (1963)。

*2 Juso-nishino-cho, Higashi-yodogawa-ku, Osaka.

1) T. B. Johnson, G. de Sütö-Nagy: J. Am. Chem. Soc., 63, 261 (1941).

2) A. Maggiolo: *Ibid.*, 73, 5815 (1951).

3) A. Maggiolo, G. H. Hichings: *Ibid.*, 73, 4226 (1951).