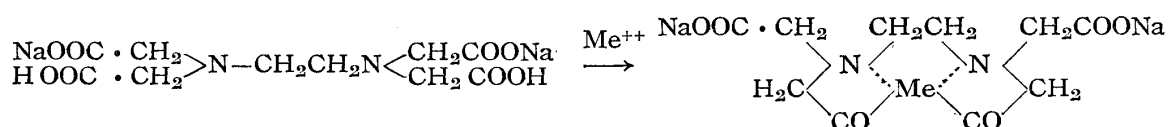


88, 189 (1948). (152) Middlebrook *etal*; Am. Rev. Tuberc. **54**, 553 (1946). (153) Dubos *et al*; *ibid.* **56**, 334 (1948). (154) Wong *et al*; J. Labor. Clin. Med. **32**, 837 (1947). (155) 村川重郎; 農薬の化学と応用 p.289~315, 朝倉書店. (156) Atlas Surface active agents for Insecticides and Herbicides. Catalog. 花王石鹼; Non-ionic Surface active agent (Emasol) pamphlet. (157) 野口徳三; 薬局 **4**, 524 (1953). (158) 井上隆之; 有機化学の進歩第4輯 (1940) p.112~136, (159) 吉田, 和田; 日化総会報告 No.8036 (1953). (160) Young & Coons; Surface active agents. (161) Remington's Practice of Pharmacy (1951) p.612~616.

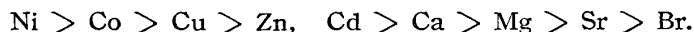
宮道悦男, 千田重男: Ethylenediamine Tetra-acetic Acid-2Na-Ca
錯塩の合成について

Etsuo Miyamichi and Shigeo Senda: Syntheses of Ethylenediamine
Tetraacetic Acid-2Na-Ca Complex Salt.

最近ビキニの水爆実験により, 急性放射能症に対する治療剤として Ethylenediamine tetraacetic acid (E. D. T. A.) 2 Na 塩の Ca- 錯塩が問題となつて参つた. この E. D. T. A. は 1947 年以降 Schwarzenbach 達により, Ca, Mg 等の分析用試薬として利用されるようになり, その後多数の研究が実施されて来た. E. D. T. A. の 2 Na 塩は種々の金属と錯塩を形成して水溶性となるため, 腎臓結石, 鉛中毒患者等に投与すれば, 無



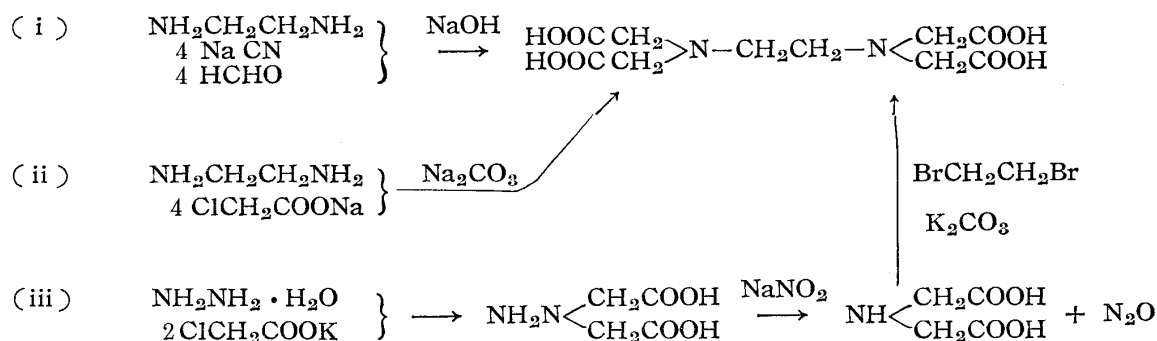
毒の錯塩を形成して尿中よりの排泄を促進すると云われている. 又 E. D. T. A. の 2 Na 塩は pH8.65 において



上記の不等式に示されている順に錯塩を形成するため, E. D. T. A. を投与すれば上記金属の放射性元素は溶出する可能性が考えられるわけである. 然し実際に E. D. T. A. を注射する場合には, 血液中の遊離 Ca イオンは E. D. T. A. の 2 Na 塩と Ca 錯塩を形成して, 低カルシウム血症 (Hypocalcemia) を起し重篤症状を来す心配があるため, 医療用としては E. D. T. A. - 2 Na - Ca 錯塩を使用するのが普通である.

我々は上述の意味で注目されて参つた E. D. T. A. - 2 Na - Ca 錯塩の合成方法に関し追試検討を行つたので, 報告する次第である.

先ず E. D. T. A. の合成方法は種々あるが, これを大別すれば次の 3 つの方法に要約出来る.

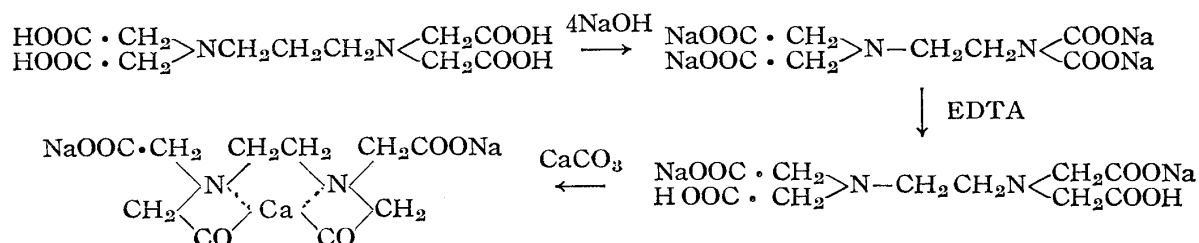


第(i)方法は U. S. 2,407,645 (C. A. 1947 776; J. Org. Chem. 15, 46 (1950)) に於て実施されており, Ethylenediamine の 30% NaOH 水溶液中に加温減圧下で 35% ホルマリンと NaCN 水溶液を 4 回に別けて交互に滴下反応する方法である. 本合成法は反応液を常に pH 9 以上に保つこと, NaCN の濃度をアミンの 1/4 以下に保つこと, ホルマリンの濃度は NaCN の濃度以下に保つこと, 生成する NH₃ を出来るだけ速かに追出すこと, 以上の 4 つの点に留意して実施する必要がある, 追試実験の結果は 71% の収量にて mp 244~245° の白色粉末を得た. 尙多量の熱湯より再結晶すれば白色柱状晶を得る.

第(ii)方法は U. S. 2,130,505 (C. 1, 1939, 3960) において実施されておる方法にて, Ethylenediamine にモノクロル酢酸ナトリウム塩の水溶液及び Na₂CO₃ を加えて 90~95° で 8 時間加熱反応後, 第(i)方法に従つて処理する方法である. 追試実験の結果は 42% の収量で目的物を得る事が出来た.

第(iii)方法は先ず Hydrazine hydrate とモノクロル酢酸カリウム塩の水溶液の混和物に K₂CO₃ を添加加温して Hydrazino diacetic acid (mp 194°) を得, これを NaNO₂ 水溶液と処理すれば Imino diacetic acid (mp 235~237°) を好収量で得る(1). 本物質を U. S. 2,419,157 (C. A. 1947, 4804) の方法にて E. D. T. A. を得ている. 即ち Imino diacetic acid のカリウム塩と Ethylenebromide とを K₂CO₃ と共に 10 時間加熱する方法であるが, 実際に種々追試検討した結果殆んど目的物を得る事が出来なかつた. この合成方法は中間体の Imino diacetic acid の合成まで好収量で得る事が出来るので, 最後の合成段階を更に検討する必要があると考える.

以上の 3 合成方法を検討した結果, E. D. T. A. の合成法としては第(i)方法が工業的にも有利と考えられる. 次に E. D. T. A. - 2 Na - Ca 錯塩の生成法として次の様に実施した.



即ち EDTA を 4 当量の N-NaOH 水溶液で完全中和して EDTA-4 Na 塩の水溶液を得, これに更に 1 当量の EDTA を添加溶解すれば EDTA-Na 塩水溶液を得る. この水溶液を精製した後, 純 CaCO₃ を加えれば CO₂ を発生しながら簡単に溶解し, 少過剰の CaCO₃ は不溶のまま残るので瀘別してその Ca 錯塩の水溶液を濃縮乾固すると白色粉末状の EDTA-2Na-Ca 錯塩を殆んど定量的に得る事が出来る.

(1) J. R. Bailey and D. F. Snyder, J. Am. Chem. Soc. 37, 938 (1915)

実 験 の 部

Ethylenediamine tetraacetic acid:

第(i)法; Ethylenediamine (90%) 25 g を 30% NaOH 水溶液 30 g 中に加え, 60° で 30% NaCN 水溶液 66 g を滴下した後水銀柱 200 mm の真空度にて空気の吹き込み攪拌状態として (Fig 1 参照) 35% ホルマリン 20 cc を徐々に滴下する. 次に再び NaCN 水溶液, 35% ホルマリンの順序で各々 4 回に別けて 30% NaCN 330 g 35% ホルマリン 110 cc を加え, 最後に完全に NaCN を無くするために 35% ホルマリンを 15 cc 追加す, 全反応時間は 8~10 時間を要す, 反応後放冷し析出物を除き, その濾液に濃塩酸を加えて pH 0.7~1.0 まで酸性にすれば多量の析出物を得る. 沈殿を濾取水洗した後, 10% NaOH 水溶液を加え中性又は弱酸性にすれば完全に溶解する. この水溶液を脱色炭処理して再び塩酸により pH 0.7~1.0 まで酸性にし, 析出する沈殿を濾取に, 数回温湯ですし洗滌する (Cl' の検出しなくなるまで洗滌する) 本品は白色粉末 mp 244~245° にて, 多量の熱湯より再結晶すれば白色柱状晶をうる. 収量 46.5 g (71%)

第(ii)法; 90% Ethylenediamine hydrate 25 g (純 Ethylenediamine として 16.2 g) をモノクロル酢酸 100 g, Na_2CO_3 55 g 及び水 160 cc の混合溶解中に更に Na_2CO_3 55 g を加え, 90~95° で 8 時間加熱反応する. 冷後析出する無機塩を濾別して, その濾液を濃塩酸にて pH 0.7~1.0 まで酸性にすれば粗製品が析出する. 沈殿を濾取して上述の第(i)法と同様に精製すれば, 白色粉末 mp 244° の物質 20 g をうる. 収量 42%.

第(iii)法; Hydrazino diacetic acid — モノクロル酢酸 63 g を水 95 cc に溶解して, K_2CO_3 24.8 g を加え中和する. この溶液に Hydrazine hydrate 17 g 及び K_2CO_3 24.8 g を添加し, 70° で CO_2 の発生を止むまで加温する. 反応後放冷し, 塩酸を加えて弱酸性 (コンゴロート酸性) にすれば白色沈殿を析出する. 熱湯より再結晶すれば mp 149° の白色粒晶 44 g を得る. 収量 90%.

Imino diacetic acid — Hydrazino diacetic acid 25 g に NaNO_2 12.5 g と水 62.5 cc の水溶液を加え, 数分間振とうすれば盛に N_2O を発生する. ガス発生が止んだ後塩酸を加えて中和し析出物を濾取する. 濾液は更に濃縮し析出物を濾取する. 白色粒晶 mp 235~237° の物質 15 g を得る. 収量 70%

Ethylenediamino tetraacetic acid — Ethylenebromide 3.5 g, Imino diacetic acid のカリウム塩 5 g 及び K_2CO_3 2.5 g を水 100 cc 中に加え 100°C で 10 時間加熱反応したが目的物を得る事が出来なかつた. (尙少量の析出物質を得たが, 如何なる物質であるか確認出来なかつた.)

Ethylenediamine tetraacetic acid -2Na-Ca 錯塩;

EDTA 10 g を N-NaOH 水溶液 (F=0.979) 140 cc 中に溶解して, EDTA-4 Na 塩の水溶液を得, これを加温しつつ更に EDTA 10 g を添加し水を少々追加しながら熱時完全に溶解後濾過する. 濾液に純 CaCO_3 7 g を加えると CO_2 を発生しながら溶解する. 充分加熱溶解後, 不溶の CaCO_3 を濾別し, 濾液を脱色炭処理し無色透明の EDTA-2 Na-Ca 錯塩水溶液を得て, これを磁皿中に入れ, 水浴上で蒸発乾固し更に真空乾燥する. 白色粉末 24 g を得る. 収量 93%.

