

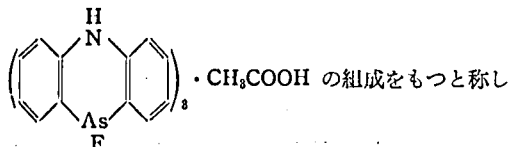
**Synthesis of 10-Fluoro-phenarsazine and Determination of Its Antifouling Effect and Oral Toxicity.** IKUZŌ KAGEYAMA, Nagaoki MIYANURA and Kazuo OKAMURA (Osaka Kinzoku Kogyō Co. Ltd., Research Laboratory) Received October 13, 1960. *Botyu-Kagaku*, 25, 134, 1960 (with English résumé, 137)

## 25. 10-Fluoro-phenarsazine の合成と防汚試験ならびに経口投与法による毒性試験

蔭山育造, 宮村永興, 岡村和夫 (大阪金属工業株式会社 研究所) 35. 10. 13. 受理

近年有機化合物を船底塗料毒剤として用いる試みが多くなったが, これは港湾の硫化物汚染が拡大し従来の銅・水銀系の船底塗料では防汚効果がなくなるばかりか船体の腐食を促進するため, この解決策として, また軽合金船舶用として提案されたものと考えられる. 有機ヒ素化合物としては大島<sup>1)</sup>が 10-chloro-phenarsazine 等の類似化合物について防汚効果を認めている. しかし有機フッ素化合物を船底塗料毒剤として用いる試みは未だなかった. 著者等は 10-fluoro-phenarsazine を初めて遊離状態でとり出し純品を得た. そこで船底塗料毒剤としてこの新フッ素化合物の防汚効果を 10-chloro-phenarsazine と比較して前者がすぐれていることを確認するとともに, マウスを用いての経口投与法による毒性比較試験をおこない 10-fluoro-phenarsazine は逆に 10-chloro-phenarsazine の 1/4 の毒性しかもたないことを認めた.

今日までに 10-fluoro-phenarsazine に近似の化合物の合成に関しては Gibson 等<sup>2)</sup>のものが唯一であるが, これによると, その製法は phenarsazine acetate の水酢溶液にフッ化水素の水酢溶液を滴下しながら加温するもので, 得た結晶は元素分析値から見て 10-fluoro-phenarsazine 3 分子と酢酸 1 分子の complex



ている. 本文献はわずかに数行の簡単な記載であり疑問の点が多い. 著者等が Gibson 等の処方に従って得た生成物の赤外吸収スペクトルを解析すると未反応の phenarsazine acetate と 10-fluoro-phenarsazine の混合物であることが推定された. ところがフッ素化をよくおこない精製を充分おこなって phenarsazine acetate を除けば,  $5.8\mu$  における phenarsazine acetate に帰因する  $\text{C}=\text{O}$  の吸収は消滅する. これから Gibson 等の得たと称する 10-fluoro-phenarsazine と酢酸の complex は実は 10-fluoro-phenarsazine と phenarsazine acetate の混合物であると考えられる. 著者等が Wieland<sup>3)</sup> 法に従って調製した phenarsazine acetate と 10-fluoro-phenarsazine とを臭化カリ錠剤法で赤外吸収スペクトルをとったものを Fig. 1 と Fig. 2 に示す.

Phenarsazine acetate と 10-fluoro-phenarsazine との混合物の場合も Fig. 1 とほとんど同一の吸収を示し  $5.8\mu$  に  $\text{C}=\text{O}$  の吸収が現われる. したがって Gibson 等<sup>2)</sup>の 10-fluoro-phenarsazine と酢酸の com-

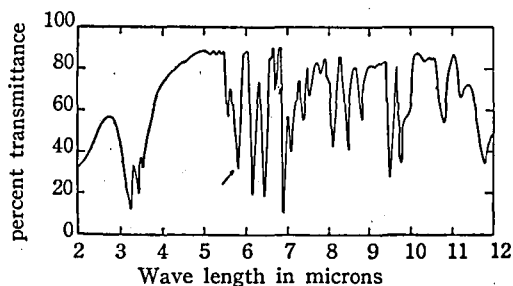


Fig. 1. Infrared spectra of phenarsazine acetate

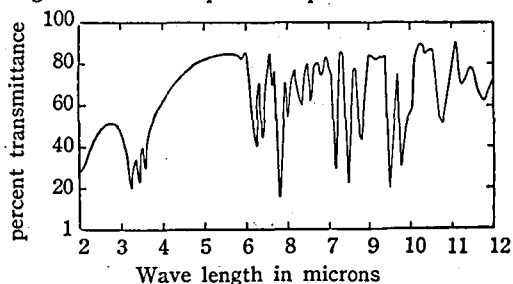


Fig. 2. Infrared spectra of 10-fluorophenarsazine

plex という物質は恐らく 10-fluoro-phenarsazine と phenarsazine acetate の混合物であったと推定される. 勿論 As-F 結合の特性吸収 ( $19.80\mu$ ) は KBr 領域の赤外吸収スペクトルを Fig. 1 と Fig. 2 の両方の試料について確認することができた.

10-fluoro-phenarsazine と 10-chloro-phenarsazine の船底塗料毒剤としての効果に関しては両物質の polyvinyl chloride 系および油性系船底塗料を作製し, 堺港と清水港の 2 ヶ所でそれぞれ 7 ヶ月および 11 ヶ月にわたる浸海試験を実施した結果, 防汚効果やそ

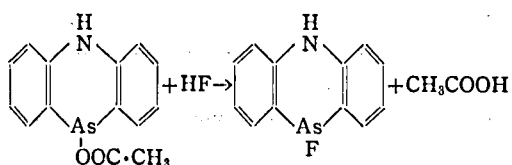
の持続性および塗膜の強度等において何れもフッ素化合物の方が秀でていることが解った。

又 10-fluoro-phenarsazine はマウスに対する経口投与試験では 10-chloro-phenarsazine に対して実用的にはその毒性が 1/4 であることも明になった。

## 実 験

10-Fluoro-phenarsazine の合成： Wieland 等<sup>3)</sup>の処方に従って合成した phenarsazine acetate (mp 223~4°) 79g (0.25mol) をダイフロン製 3 孔フラスコに入れ、氷酢酸 300cc を加えて 80° に加温よく攪拌しながら 48% フッ化水素酸 75g (1.8mol=理論量×7.2) を徐々に滴下する。はじめ黒青色であったものが次第に黄褐色に変化し結晶が析出してくる。80° に 1 時間保ち熱時別別、アセトンで充分洗滌後 100~110° で乾燥する。ついで dimethyl-formamide で 3 回再結晶する。黄褐色のリン片状結晶を得る。mp 273°, 収量 75g (収率 90%)。

分析値：F, found 7.2%, calc. 7.28%。



10-Fluoro-phenarsazine と 10-chloro-phenarsazine の船底塗料試験： 両物質の精製品を夫々 polyvinyl chloride 系と油性系の船底塗料に加工し堺港と清水港

で 7 ケ月と 11 ケ月の間浸海試験を行った。その結果は Table. 1 のとおりである。Table. 1 から明かなように何れの vehicle (媒体) においても 10-fluoro-phenarsazine は 10-chloro-phenarsazine に比べ防汚効果がすぐれており特に 10-fluoro-phenarsazine は長期にわたる防汚持続性が認められた。また上記試験以外の工業用 10-chloro-phenarsazine を用いたものでは浸海した塗膜に“ふくれ”が生じやすいが 10-fluoro-phenarsazine では工業用のものを用いてもこのようなことがなく船底塗料としての実用性は 10-fluoro-phenarsazine の方が 10-chloro-phenarsazine よりすぐれていることが解った。本試験には関西ペイント株式会社<sup>4)</sup>の協力を得た。

10-Fluoro-phenarsazine と 10-chloro-phenarsazine の経口投与法による毒性試験：

10-Fluoro-phenarsazine と 10-chloro-phenarsazine は前述のとおり船底塗料毒剤として用いられるが毒剤製造時とか塗料調製時あるいは船底塗装作業時等に人体に入る可能性があるから、あらかじめこのような実用面での毒性の目安をつけておく必要がある。この場合 10-fluoro-phenarsazine は普通に塗料に用いるような溶剤には不溶であるから溶液状態では実用に供されない。従って毒剤粉末を食飼に混合して経口的に投与する方法で 10-fluoro-phenarsazine と 10-chloro-phenarsazine の毒性 LD<sub>50</sub> を調べた。

供試動物：DM 系マウス (体重 20g 前後)、各群 10 頭  
試験群数：毒剤の 1 用量に対し 2 群

1 群を 10 頭とし前日から絶食せしめたマウスに所定量の毒剤をマウス飼育用栄養混合飼料に混合調製した

Table 1. Antifouling tests of 10-fluoro-phenarsazine and 10-chloro-phenarsazine.

Note : Number in table is respectively % area covered by sea organisms in test piece.

| Compositions of antifouling marine paints |                                        |                                        | Dipping time at Sakai port |          |          | Dipping time at Shimizu port |          |          |           |
|-------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------|----------|----------|------------------------------|----------|----------|-----------|
| Vehicle                                   | Contents of 10-fluoro-phenarsazine (%) | Contents of 10-chloro-phenarsazine (%) | 2 months                   | 3 months | 7 months | 2 months                     | 3 months | 7 months | 11 months |
| Polyvinyl chloride vanish                 | 25                                     | —                                      | 0                          | 0        | 1        | 0                            | 0        | 0        | 3         |
|                                           | 30                                     | —                                      | 0                          | 0        | 2        | 0                            | 0        | 0        | 2         |
|                                           | —                                      | 25                                     | 5                          | 20       | 35       | 0                            | 0        | 30       | 50        |
|                                           | —                                      | 30                                     | 0                          | 3        | 3        | 0                            | 0        | 15       | 15        |
| Oleaginous vanish                         | 25                                     | —                                      | 4                          | 6        | 6        | 0                            | 2        | 2        | 5         |
|                                           | 35                                     | —                                      | 3                          | 5        | 9        | 0                            | 0        | 0        | 1         |
|                                           | —                                      | 25                                     | 45                         | 65       | 65       | 0                            | 0        | 0        | 18        |
|                                           | —                                      | 30                                     | 10                         | 30       | 33       | 0                            | 0        | 0        | 15        |

飼料 1g を与える。毒飼にはたいした忌避性はないようである。辛抱強く観察し飼料は完全に摂取して食べ残しのないことを確認した。水は連日与え毒飼投与後のものには無毒の飼料を与える。なお試験中は室温を 22~25° に保ち投与後の状態を 1~20 日間調べた。

10-Fluoro-phenarsazine の LD<sub>50</sub> は 10-fluoro-phenarsazine の量として体重 kg 当り 200mg, 250mg, 300mg, 350mg, 400mg を投与して得られた第 2 表の結果から求めた。

1 回, 2 回の各群の回帰線方程式はほとんど一致するため死亡率はその平均をとった。第 2 表に示した実験結果中 20 日後の死亡率から Gaddum の方法で回帰線方程式を求めた。

| 用 量 (mg) | 200 | 250 | 300 | 350 | 400 |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 死 亡 率    | 0.1 | 0.1 | 0.3 | 0.6 | 1.0 |

$$Y=8.18x-20.570$$

$Y=0$  としたときの  $x$  の値が LD<sub>50</sub> の対数に当るので

$$Y=0 \text{ とすれば } x=\frac{20.570}{8.180}=2.515 \log LD_{50}=2.515$$

$$\therefore LD_{50}=328$$

すなわち 10-fluoro-phenarsazine の経口毒性は LD<sub>50</sub> = 328mg/kg (20 日後) である。

次に 10 日後の死亡率から回帰線方程式を求めた。

| 用 量 (mg) | 200 | 250 | 300 | 350 | 400 |
|----------|-----|-----|-----|-----|-----|
| 死 亡 率    | 0.1 | 0.1 | 0.1 | 0.5 | 1.0 |

$$Y=3.725x-9.554$$

$Y=0$  としたとき  $x=2.562 \log LD_{50}=2.562$

$$\therefore LD_{50}=362$$

すなわち 10-fluoro-phenarsazine の経口毒性は LD<sub>50</sub> = 362mg/kg (10 日後) である。

10-Chloro-phenarsazine の LD<sub>50</sub> は 10-chloro-phenarsazine の量として体重 kg 当り 80mg, 100mg, 150mg を投与して得られた第 3 表の結果より求めた。第 3 表から回帰線方程式を求めると前記と同様に計算して

$$Y=27.634x-53.334 \quad x=1.934 \log LD_{50}=1.934$$

$$\therefore LD_{50}=86$$

すなわち 10-chloro-phenarsazine の経口毒性は LD<sub>50</sub> = 86mg/kg となり 10 日後, 20 日後とも同様である。

### 考 察

経口投与法による毒性試験の結果 LD<sub>50</sub> において 10-fluoro-phenarsazine は 328mg/kg (20 日後), 362 mg/kg (10 日後) となり, 10-chloro-phenarsazine は 86mg/kg (20 日後および 10 日後とも) となった。すなわち 10-fluoro-phenarsazine は 10-chloro-phen-

Table 2. Relations between dosage of 10-fluoro-phenarsazine and dead number of mice.

| Dosage in<br>mg/kg body wt. |        | Number of mice dead in |       |       |       |        |        |
|-----------------------------|--------|------------------------|-------|-------|-------|--------|--------|
|                             |        | 1day                   | 3days | 5days | 7days | 10days | 20days |
| 200                         | living | 10                     | 10    | 10    | 10    | 9      | 9      |
|                             | dead   | 0                      | 0     | 0     | 0     | 1      | 1      |
| 250                         | living | 10                     | 10    | 9     | 9     | 9      | 9      |
|                             | dead   | 0                      | 0     | 1     | 1     | 1      | 1      |
| 300                         | living | 10                     | 10    | 10    | 10    | 9      | 7      |
|                             | dead   | 0                      | 0     | 0     | 0     | 1      | 3      |
| 350                         | living | 10                     | 8     | 7     | 7     | 5      | 4      |
|                             | dead   | 0                      | 2     | 3     | 3     | 5      | 6      |
| 400                         | living | 10                     | 8     | 5     | 2     | 0      | 0      |
|                             | dead   | 0                      | 2     | 5     | 8     | 10     | 10     |
| Control                     | living | 10                     | 10    | 10    | 10    | 10     | 10     |
|                             | dead   | 0                      | 0     | 0     | 0     | 0      | 0      |

Table 3. Relations between dosage of 10-chloro-phenarsazine and dead number of mice.

| Dosage in<br>mg/kg body wt. |        | Number of mice dead in |       |       |       |        |        |
|-----------------------------|--------|------------------------|-------|-------|-------|--------|--------|
|                             |        | 1day                   | 3days | 5days | 7days | 10days | 20days |
| 80                          | living | 10                     | 10    | 10    | 8     | 6      | 6      |
|                             | dead   | 0                      | 0     | 0     | 2     | 4      | 4      |
| 100                         | living | 10                     | 8     | 8     | 7     | 4      | 4      |
|                             | dead   | 0                      | 2     | 2     | 3     | 6      | 6      |
| 150                         | living | 10                     | 7     | 6     | 6     | 0      | 0      |
|                             | dead   | 0                      | 3     | 4     | 4     | 10     | 10     |
| Control                     | living | 10                     | 10    | 10    | 10    | 10     | 10     |
|                             | dead   | 0                      | 0     | 0     | 0     | 0      | 0      |

arsazineの約1/4の毒性しかないことが解った。これは10-fluoro-phenarsazineが通常の溶剤には溶解しないし、また特殊な溶剤に対しても溶解度が一般に低いのに反し10-chloro-phenarsazineは通常の溶剤にも比較的良好に溶解するので生物体内への吸収速度にも大きな差があると思われる。従って10-fluoro-phenarsazineは素通りして毒性を発現しないうちに排出される傾向が強いらしい。これらの点から本試験結果は使用状態に最も近い毒性の比較をしているものと考えられ、実用的な目安として最も適当と思われる\*。

### 要 約

1) Phenarsazine acetateを原料とし酢酸・フッ化水素酸でフッ素化をおこない10-fluoro-phenarsazineを遊離状態で純粋にとりだした。赤外吸収スペクトルによる解析からGibson等<sup>2)</sup>のいう10-fluoro-phenarsazine-acetic acid complexは10-fluoro-phenarsazineとphenarsazine acetateの混合物であると断定した。

2) 10-Fluoro-phenarsazineと10-chloro-phenarsazineを主剤としたpolyvinyl chloride系および油性系船底塗料を作製し、堺港と清水港とで7ヶ月と11ヶ月にわたる浸海試験をおこなった。何れのvehicleの場合も10-fluoro-phenarsazineは10-chloro-phenarsazineに比べて防汚効果がすぐれ特に長期の効力持続性においてすぐれていた。また塗膜の性状も10-fluoro-phenarsazineの方が強固で船底塗料としての実用性もすぐれていることが解った。

3) 10-Fluoro-phenarsazineを船底塗料用毒剤として用いる場合の毒性の目安をつけるためマウスを用いて経口投与法によるLD<sub>50</sub>の測定を行った。10-Fluoro-phenarsazineは普通に塗料に用いる溶剤には溶けないので毒剤粉末を食餌に混合して食べさせる方法によった。その結果10-fluoro-phenarsazineのLD<sub>50</sub>(10日後)は362mg/kg、LD<sub>50</sub>(20日後)は328mg/kgであり、比較に用いた10-chloro-phenarsazineのLD<sub>50</sub>(10日後および20日後とも)は86mg/kgであることが解った。これより実用的には10-fluoro-phenarsazineは10-chloro-phenarsazineの約1/4の毒性しかもたないことが明かになった。

### 文 献

- 1) 大島重義：日本特許，100,992号(昭和8年)
- 2) Gibson, C. S., Johnson, J. D. et al: *Rec. Trav. Chim.*, 45, 1006 (1930).
- 3) Wieland, H., Reinheimer, W.: *Ann.*, 423, 7 (1921).

- 4) 蔭山育造，中西俊一：特許公告 昭34-10771 (1959).

### Résumé

10-Fluoro-phenarsazine was obtained first in free pure state by the authors. At first, we traced the Gibson's method<sup>2)</sup> and obtained the crude 10-fluoro-phenarsazine (I), which was claimed to be a complex (10-fluoro-phenarsazine)<sub>3</sub> · CH<sub>3</sub>COOH by Gibson. After 3 times recrystallization of our new preparation with dimethyl-formamide, was obtained a brownish yellow scaly crystal (II) (mp 273°). Infrared absorption spectra of (I) and (II) were shown in Figs. 1 and 2. Phenarsazine acetate prepared by Wieland's method<sup>3)</sup> gave the same IR as in Fig. 1; i.e. a strong absorption at 5.8μ (C=O stretching) was confirmed. But in Fig. 2, there is no absorption at 5.8μ. Therefore Gibson's complex mentioned above is concluded as the mixture of 10-fluoro-phenarsazine and phenarsazine acetate. Antifouling marine paints which contained 10-fluoro-phenarsazine and 10-chloro-phenarsazine were tested during 7 months and 11 months at Sakai port and Shimizu port respectively. Test results were shown in Table 1. Antifouling effect of 10-fluoro-phenarsazine was superior to 10-chloro-phenarsazine in each vanish system, particularly in long run tests. The paint film containing 10-fluoro-phenarsazine was stronger than that with 10-chloro-phenarsazine. Thus we confirmed that 10-fluoro-phenarsazine was excellent as poison of antifouling marine paints. In their attempt of testing toxicity of 10-fluoro-phenarsazine and 10-chloro-phenarsazine used in antifouling marine paint, the authors measured LD<sub>50</sub> of these chemicals by the method of administering to them to the DM mice *via os*. It was found that LD<sub>50</sub> of 10-fluoro-phenarsazine 10 days after and 20 days after were 362mg/kg and 328mg/kg respectively, and LD<sub>50</sub> of 10-chloro-phenarsazine was 86mg/kg (10 days after as well as 20 days after). Hence toxicity of the fluorine compound for mice is only about one quarter of that of the chlorine compound.

\* 本試験は大阪大学 医学部 薬理学教室 今泉教授の御指導のもとに行ったもので紙上をかり深謝の意を表する