

氏名	岡崎雄文 おか ぎき ゆう こう
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第29号
学位授与の日付	昭和37年12月18日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	スルファニルアミド誘導体のポーラログラフ的研究

論文調査委員 (主査) 教授 宇野豊三 教授 富田真雄 教授 中垣正幸

### 論文内容の要旨

著者はサルファ剤に特異的な定性ならびに定量法を見出すため、現在市販されている15種のサルファ剤について、そのポーラログラフ的挙動ならびに電極反応を検討した結果、サルファ剤のN<sup>1</sup>Hの還元に基づく水素波を与えるものおよびピリミジンやピリダジン核の還元に基づくポーラログラフ波を与えるものに分類するとともにサルファ剤それぞれの定量法を確立し、各種製剤および尿中におけるサルファ剤の定量に応用し、好結果を得ることができた。

本研究の概要を以下に記す。

#### [I] ポーラログラフによるサルファ剤の分類

15種のサルファ剤についてそのポーラログラフ的挙動を検討し、4グループに分類した。

すなわち支持電解質にテトラメチルアンモニウムブロマイドを用い、10%のジオキササンを含む電解液で著明な1段の還元波を与えるN<sup>1</sup>-(5-methyl-1,3,4-thiadiazole-2-yl)-sulfanilamide (スルファメチルチアゾール), N<sup>1</sup>-(3,4-dimethyl-5-isoxazolyl)-sulfanilamide (スルフィソキサゾール), N<sup>1</sup>-(1-phenyl-5-pyrazolyl)-sulfanilamide (スルファピラゾール), N<sup>1</sup>-(2,6-dimethoxy-4-pyrimidinyl)-sulfonilamide (スルファジメトキシ), N<sup>1</sup>-(5-methyl-3-isoxazolyl)-sulfanilamide (スルフィソメゾール), N<sup>1</sup>-acetylsulfanilamide (アセトルファミン) の6種を第1属となし、10%のジオキササンを含む電解液では著明な還元波を与えず、80%のジオキササンを含む電解液で完全な波形を現わすN<sup>1</sup>-2-pyridylsulfanilamide (スルファピリジン), N<sup>1</sup>-2-thiazolsulfanilamide (スルファチアゾール), N<sup>1</sup>-(3,4dimethylbenzoyl)-sulfanilamide (キシロイルスルファミン) の3種を第2属とした。

また支持電解質にラトラメチルアンモニウムブロマイドを用いた10%のジオキササンを含む非緩衝性溶液中で1~2段の還元波を与え、緩衝溶液中においても還元波を与えるN<sup>1</sup>-2-pyrimidylsulfanilamide (スルファジアジン), N<sup>1</sup>-(4-methyl-2-pyrimidyl)-sulfanilamide (スルファメラジン), N<sup>1</sup>-(2,6-dimethyl-4-pyrimidinyl)-sulfanilamide (スルフィソミジン), N<sup>1</sup>-(6-methoxy-3-pyridazinyl)-sulfanilamide (スルファメ

トキシピリダジン)の4種を第3属, 以上いずれの測定条件においても還元波を与えない Sulfanilamide (スルファミン), N<sup>1</sup>-amidinosulfanilamide (スルファグアニジン)を第4属とした。

#### 〔Ⅱ〕 第1属サルファ剤の電極反応

スルフィソキサゾール, アセトスルファミンなどの第1属サルファ剤のポーラログラフィーを検討した結果, 1) 等モル以上の水酸化アルカリの存在で還元波を与えず, 第1属サルファ剤のナトリウム塩も還元波を与えない。2) 第1属サルファ剤の還元波は溶存酸素によっても著しい影響を受ける。3) 10%のジオキササンを含む電解液中に塩酸や酢酸などが存在すると第1属サルファ剤の還元波が塩酸などの水素波と重なり確認できなくなる。などの諸性質を見出し, これらの性質より第1属サルファ剤の還元波がN<sup>1</sup>Hの還元によるものと考えたが, 80%のジオキササンを含む電解液でサルファ剤と塩酸の混合物を測定した場合, 2段の還元波が与えられ, 両者が同じ水素の還元によるものとするならば大いに検討を要する問題であるため, 塩酸および酢酸を対照物質として, 有機溶媒の種類およびその含量と半波電位, 被検物質濃度と半波電位の関係を調べ, さらにマイクロクロメトリーによる還元電子数の測定, 定電位電解による電解生成物質の確認, スルファミンとp-トルエンスルホンアミドのポーラログラムの比較などを行なって, 第1属サルファ剤の電極反応について再検討を行ない, 次のごとき結果を得た。

a) サルファ剤水溶液の酸性度が大きいほど, その波高(拡散電流値)は大きく, サルファ剤と当モル以上の水酸化アルカリの存在で還元波は完全に消失し, またその波高は溶存酸素によっても著しく影響される。

b) 第1属サルファ剤の還元波に対する有機溶媒の種類およびその含量の影響は塩酸よりも酢酸の還元波に類似し, 被検物質濃度と半波電位の関係においても酢酸の挙動によく類似している。

c) 定電位電解を行なうと電流値が減少するとともに電解液のpHは上昇し, pH7.0に近づく。

また電解の前後におけるサルファ剤の構造には変化はなかった。

d) スルファミンが還元波を与えないのに対し, p-トルエンスルホンアミドが還元波を与えることから, サルファ剤の還元がパラ位のアミノ基によるものではない。

以上の実験結果から, 第1属サルファ剤の電極反応が酢酸などの弱酸と同様, 弱酸から水素の析離に基づく還元反応であり, サルファ剤のN<sup>1</sup>Hがこの反応に関与するものと推定した。

#### 〔Ⅲ〕 第2属サルファ剤の電極反応

スルファチアゾールなどの第2属サルファ剤は80%のジオキササンを含む非緩衝性溶液中においてのみ著明な還元波を与えるが, そのポーラログラフ的挙動が80%のジオキササンを含む電解液中における第1属サルファ剤の挙動によく類似し, 定電位電解を行なうもその大部分が未変化のままであり, 還元電子数も $n \approx 1$ であることから, これら第2属サルファ剤の電極反応も第1属サルファ剤と同様N<sup>1</sup>Hの還元によるものと推定した。なお第2属サルファ剤の定電位電解の場合, わずかながらテトラメチルアンモニウムスルファニレートが認められた。この物質は詳細に検討した結果, 電解時, 電位の設定が困難なため, 支持電解質(テトラメチルアンモニウムブロマイド)の電解をも行なうにいたり, その電解生成物が強アルカリ性のため, サルファ剤の電極反応生成物がこのアルカリ性物質により加水分解を受けて生成されたものであることが判明した。

またスルファピリジンはピリジンなどと同様、酸性溶液中で接触水素波を与えるが、スルファミン部の影響により、pH2.0 以下の強酸性においてのみ著明な接触水素波の性質を示す。

〔IV〕 ジオキサン、水混合溶媒中における強酸および弱酸のポーログラフィーならびに酸混合物の同時定量について

著者は〔II〕において第1属サルファ剤と塩酸の混合物を、支持電解質にテトラメチルアンモニウムブロマイドを用い、ジオキサンを80%含む電解液で測定した時、2段の水素波を認め、強酸と弱酸でその挙動が異なることを明らかにしたが、さらにこの現象を追究するため、塩酸、硫酸、リン酸、ホウ酸などの無機酸、酢酸、プロピオン酸、吉草酸、マロン酸、アジピン酸およびスルファニル酸、アセトスルファミンなどの有機酸およびその類似化合物を用いて、80%ジオキサンを含む非緩衝性溶液中における酸の構造およびその解離定数と半波電位の関係を調べた結果、(1)強酸と弱酸は電解液に含まれるジオキサンの含量により、その挙動を異にし、強酸はジオキサン含量の増加とともにその半波電位は正電位に移動し、弱酸の半波電位は負電位に移行する。ゆえに両者の半波電位の差が最も大きくなる80%のジオキサンを含む電解液で両者の酸混合物を測定すると塩酸と酢酸の水素波が分離して与えられ2段波を示す。すなわち塩酸のごとく、その水素イオンが完全解離に近いものは解離した水素イオンがジオキサンとオキシニウムイオンを形成し、このイオンの半波電位がジオキサン含量の増加とともに正電位に移行するものと考えられる。また酢酸、アセトスルファミンのように不完全解離の弱酸はジオキサン含量の増加とともに、水溶液の場合よりも、さらに解離が抑制され、弱酸が未解離状態のまま直接還元されるものと考えられる。

(2) また80%のジオキサンを含む溶液中では非共鳴酸に属する無機酸の半波電位は酸解離定数によって異なり、硫酸、リン酸などは2段の水素波を与える。ただしホウ酸およびリン酸の第3次解離のごとく、その解離定数が  $10^{-10}$  以下のものは水素波を与えない。また共鳴酸に属する有機酸の半波電位は解離定数のみによって変化せず、分子内の共鳴効果や感応効果などによっても異なってくる。たとえば酢酸と吉草酸を比較した場合、その解離定数は  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ;  $1.75 \times 10^{-5}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$ ;  $1.60 \times 10^{-5}$  と両者の間にはほとんど差はないが、その半波電位は  $-1.96$  および  $-2.07$  ボルトと約  $0.1$  ボルト、後者のほうが負電位に移り、カルボニル基に対する炭素鎖数の影響が現われている。なおこれら分子内の共鳴効果などによる半波電位への影響は前項の第1属および第2属サルファ剤の還元波にも見られる。

以上の実験結果に基づき、著者はさらに塩酸と酢酸、塩酸とリン酸、スルファニル酸とアセトスルファミンなどの酸混合物の分離確認を行なうとともに同時定量についても検討を行ない、塩酸と酢酸では  $0.5 \sim 1.5\text{mM}$ 、スルファニル酸とアセトスルファミンでは  $0.5 \sim 1.0\text{mM}$ 、の濃度範囲で定量が可能であることを認め、その定量法を確立した。

また酸の濃度が  $2.0\text{mM}$  以上になると塩酸では負電位に、酢酸では正電位側にさらに1段の水素波が現われ、その半波電位が強酸の半波電位と弱酸の半波電位の中間に位置することおよび水溶液中における水素波の半波電位に近いところから、この水素波がヒドロニウムイオンの還元によるものと考え、80%のジオキサンを含む非緩衝性溶液で与えられる水素波の還元機構として、次の3種を推定した。

- ① ジオキサンオキシニウムイオンの還元に基づくもの。
- ② ヒドロニウムイオンの還元に基づくもの。

③ 弱酸のごとく未解離状態のまま直接還元されるもの。

#### 〔V〕 第3属サルファ剤の電極反応

1) ピリミジン誘導体；スルファジアジンなどの第3属サルファ剤の電極反応を検討するに当っては対照物質に 2-aminopyrimidine を用いてポーラログラフ的挙動の比較、マイクロローメトリー、定電位電解などを行なったが、その結果が 2-aminopyrimidine によく類似し、これらピリミジン核を有するサルファ剤の電極反応も 2-aminopyrimidine などと同様、ピリミジン核の還元によるものと推定した。

2) スルファメトキシピリダジンは pH1.0~2.0 および pH4.0~7.0 で2段波、pH3.0 で3段波、pH8.0~11.0 で1段波を与え、その第1波および pH8.0~11.0 の1段波に關与する電子数は Riehl および Ilkovic の理論的計算法によって得られた値ならびにマイクロローメトリーによって算出された値が  $n \approx 2$  であり、 $(E_{1/4}-E_{3/4})$  の値も 60~80mV と2電子還元波の理論値 30mV より大きく、電極反応が非可逆的2電子還元とみなされる。

また  $E_{1/2}$ -pH 曲線から  $4E_{1/2}/4pH$  が 90mV 程度であるためプロトン数  $m \approx 2$  が考えられ、定電位電解によって得られた電解生成物からも2プロトン還元が推定される。すなわち pH3.0~10.0 における定電位電解によって生成された電極反応生成物は pH1.0 におけるスルファメトキシピリダジン(2段波)の第1波を与えず、熱時容易にスルファメトキシピリダジンに酸化されることから、この電極反応生成物がスルファメトキシピリダジンのジヒドロ体と考えられ、pH1.0~7.0 における第1波および pH8.0~11.0 における還元波が非可逆的2電子プロトン還元波と推定される。

また以上の酸性領域におけるポーラログラフ的挙動が 3,6-dichloropyridazine の挙動に類似し、3-acetamide-6-methoxypyridazine にもほぼ類似することおよび核磁気共鳴吸収スペクトルの検討結果から、スルファメトキシピリダジンの還元がピリダジン核の還元に基づくことを明らかにした。

#### 〔VI〕 各種製剤ならびに尿中におけるサルファ剤の定量

著者は前項において見出したサルファ剤それぞれの最適測定条件によりサルファ剤濃度と波高の関係を調べ、スルフィソキサゾールなどの第1属サルファ剤およびスルファチアゾールなどの第2属サルファ剤は 0.2~1.0mM、スルファジアジン、スルファメトキシピリダジンなどの第3属サルファ剤は 0.1~1.0mM の濃度範囲で定量が可能であることを認め、その定量法を確立した。

またこの定量法に初期標準添加法を併用して、錠剤、注射剤、シロップ剤、軟膏などの各種製剤中におけるサルファ剤の定量を行ない、ジアゾ化反応を利用した比色定量の結果と比較し良好なる結果を得ることができた。

すなわち錠剤は粉末としてジオキササンに溶解し、その上澄液をそのまま電解液に加えて定量することができる。

また注射剤ではスルファジアジンなどの第3属サルファ剤はそのまま、その他の水素波を与えるサルファ剤は注射液に10%塩酸を加え、活性炭吸着法を利用して検液を調製し、80%のジオキササンを含む電解液で測定する。またシロップ剤、軟膏などはそのジオキササン溶液そのままを電解液に加えて測定することができる。

著者はさらにサルファ剤混合製剤中におけるサルファ剤それぞれの分離定量についても検討を行ない、

スルファピリジンとスルフィソキサゾールなどの混合サルファ剤における各サルファ剤の分離定量はジアゾ化法などの比色分析では不可能であるが、ポーラログラフ法では電解液の組成を変えることにより、分離確認および定量でき得ることを見出した。

また著者はスルファメチルチアジアゾール 2g 1回内服後尿中に排泄される未変化のスルファメチルチアジアゾールを活性炭吸着法により電解液を調製し、ポーラログラフ法により定量を行ない、向流分配法を利用して未変化のスルファメチルチアジアゾールを分離しジアゾ化法による比色定量を行なって得た結果と比較し、かなり良好なる結果を得ることができた。

以上著者はポーラログラフ法によりサルファ剤に特有な定性ならびに定量法を見出し、その電極反応についても検討を行ない、その還元機構を明らかにした。またポーラログラフ法による定量法を各種製剤および尿中におけるサルファ剤の定量に応用し、ジアゾ化法による比色法と比較し、簡便かつ迅速にかなり良い精度で測定できることを認めた。また現在まで困難とされていた塩酸と酢酸などの酸混合物の分離確認ならびに同時定量の方法を考案し、水素波の還元機構およびその確認において新知見を得た。

#### 論文審査の結果の要旨

スルファニルアミド誘導体のポーラログラフによる研究はその報告きわめて少なく充分解明されていない現状である。本論文においては15種のサルファ剤をそのポーラログラフ的性質にしたがって4グループに分けその電極反応を解明した。特に多くのサルファ剤においてはジオキサンの存在で水素波を与えるが、これらの水素波は塩酸等の強酸のそれとは異なることを見出した。80%のジオキサンを含む非緩衝性溶液で与えられる水素波の還元機構を種々の実験的事実から推定すると同時に、強酸とサルファ剤もしくは有機弱酸との混合物の同時定量を可能にした。また各種混合サルファ剤製剤のポーラログラフ法による簡単な同時定量法を考案した。本論文は従来からポーラログラフ的に未知であったサルファ剤の性質を明らかにしその定量法を確立したもので薬品分析学に寄与するところ大である。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。