

氏 名	西 本 行 雄 にし もと ゆき お
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 71 号
学位授与の日付	昭 和 44 年 5 月 23 日
学位授与の要件	学 位 規 則 第 5 条 第 2 項 該 当
学 位 論 文 題 目	キレート生成能を有する化合物の薄層クロマトグラフィーに 関する研究

論文調査委員 (主 査) 教授 田 中 久 教授 宇野豊三 教授 大崎健次

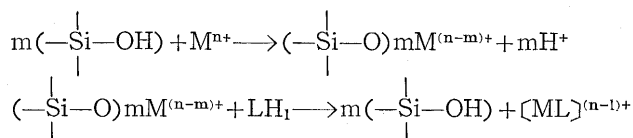
論 文 内 容 の 要 旨

最近、薄層クロマトグラフィー (TLC) はその簡便さのために分離分析の手段としてかくべからざるものとなった。しかし金属とキレート生成能を有する化合物ではテーリングがしばしば観察されて本法を適用する上での障害となっているが、現在までにその原因の究明および防止法についての詳細な研究はなされていない。

そこでこのテーリングの原因を明らかにし、キレート生成能を有する化合物一般に対する迅速な分離・確認法を確立すれば、薄層クロマトグラフィーの適用範囲を拡大することができ、とくに医薬品ならびにその関連化合物にはキレート生成能を有する化合物が多いので医薬品分析の立場から意義のあることと考えて本研究を計画した。

〔I〕 キレート生成能を有する化合物の TLC に関する基礎的検討

テーリングは吸着剤中に含まれる微量金属とのキレート反応によるのではないかと考え、典型的なキレート剤を用いて吸着剤との反応を検討した。まずシリカゲルおよびアルミナなどの吸着剤を水可溶性成分と水不溶性成分とに分け、それぞれの EDTA との反応をしらべその消費量の測定を行なったところ、水可溶性成分のみならず水不溶性成分も EDTA を消費することが判明したが、その際の pH 低下はわずかでテーリングを単なるキレート化反応のみでは説明できないと考えた。そこで吸着剤中の微量金属は単に不純物として存在しているのではなく吸着剤と結合しており、それがキレート生成能を有する物質とイオン交換をおこす結果金属とキレートを生産するのではないかと考え、IR スペクトルにより検討したところ次の式で示されるような反応が推定され、この反応によるキレート化合物の生成がテーリングの主要因であろうと推定された。



+ (1-m)H⁺ ただし、Mⁿ⁺、LH₁は金属イオン、キレート生成能を有する物質を示す。

また吸着剤中に不純物として含まれる金属としては呈色試験の結果、鉄(Ⅱ)、(Ⅲ)、亜鉛(Ⅱ)が検出されたが、ジチゾンおよびオキシシンについてTLCを行ない、TLC中に生成した物質を単離し、主として紫外、赤外スペクトルによりそれらは前者においては亜鉛(Ⅱ)との、後者においては鉄(Ⅲ)とのキレートであることを確認した。そこでこの検討結果よりテーリングの防止法として吸着剤をEDTAで予め処理する方法を考案した。これを用いて多くのキレート剤の分離を試み、良好な結果を得た。またそのためのEDTA必要量は吸着剤の水不溶性成分が消費する量以上であればよいことを確めた。この事実より吸着剤中に水に不溶性の形で存在する微量金属がテーリングの原因であることがわかった。また従来行なわれていた吸着剤の精製法と本法を比較するとテーリング防止の完全さ、迅速性の点で本法が優るものであった。

つぎに種々の配位基を有する代表的なキレート剤36種およびオキシシン誘導体12種について未精製吸着剤を用いてTLCを行ないその際にみられるテーリングの程度とキレート安定度定数との関連を考察し、その関連性からテーリング現象を説明しようと考えた。テーリングの程度はキレート安定度定数が大きいキレート剤ほどはなはだしく、鉄、亜鉛、銅などのキレートのlogKが17~18以上のキレート剤でとくに顕著であった。またオキシシン誘導体でも同様の傾向が認められたが、一方キレートの安定度とテーリングの程度とに関連がみられない例も見出され、さらに他の要因が影響していることがうかがわれた。

そこでテーリング現象がキレート化によっておこることを証明するためには、キレート剤とTLCを行なった際に生成したキレートとの吸着剤に対する吸着性の比較を行なうことが適当と考えてオキシシンを使用し、分布係数、吸着等温線の解析を行なったところ、オキシシンとその鉄(Ⅲ)キレートとにおいて吸着性にかなりの相違がみられ、それがテーリングとして表われることを証明した。またEDTA処理によるテーリング防止効果もこの検討結果から実証された。この結果はキレート剤一般に適用されるものと考えられる。

〔Ⅱ〕 キレート生成能を有する医薬品および関連化合物のTLC分析

上記のテーリング防止法をキレート生成能を持つ医薬品および関連化合物の分析へ応用したところ良好な結果が得られ、かつ従来の方法では得られなかった種々の新しい知見を得ることができた。

まず、数種のエピレナミン系薬物においてはこの方法により良好な分離が行なわれることを認め、さらにその分解過程の追跡にも応用して好結果を得た。つぎにイソニコチン酸ヒドラジド関連化合物およびヒドラゾンにも本法を適用し、新検出方法を考案しヒドラドンにおいてRf値の傾向とヒドラジド部分およびアルデヒド部分の構造とに関連があることを明らかにし、さらに相互分離を行なった。

また、テトラサイクリン類の分析にも本法が有効であることを認め種々の異性体への変化および分解の様子、それらのRf値に与える諸要因の影響を調べ、多くの知見を得た。その結果、新しい分解生成物二種を単離し、その性質を調べた。

一方、アミノ酸およびヒドロキシジカルボン酸の銅とのキレート化反応を利用してTLCを用いる保留分析法を考案した。

以上、著者はキレート生成能を有する化合物のTLCについて基礎的な検討を行なうことにより、医薬

品および関連化合物の分析へのTLCの適用性を拡大することができた。

論文審査の結果の要旨

本論文の内容はキレート生成能を有する化合物の薄層クロマトグラフィー（TLC）を行なう際におこるテーリング現象の原因を追究し、テーリングの防止法を考案し、その方法を種々の医薬品および関連化合物の分析に応用した結果をまとめたものである。

まず展開剤中に存在する微量金属の種類およびその存在様式を明らかにし、キレート生成能を有する物質をTLCする際に、展開剤と結合して存在している微量金属との間のイオン交換反応によりキレート化合物が生成し、その結果おこるキレート生成能を有する物質と生成したキレートとの吸着性の相違がテーリングの原因であることを証明した。つぎに上記の結果にもとづきEDTAによる迅速、完全なテーリング防止法を考案し、エピレナミン系薬物、イソニコチン酸ヒドラジド関連化合物、テトラサイクリン類などのキレート生成能を有する医薬品の分析に応用し特にそれらの変化物との相互分離に好結果をおさめ、多くの新知見を得た。

本論文はTLCの適用範囲を拡大し、かつ医薬品分析に対し新しい有利な方法を提供したもので、薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。