

氏 名	柴 崎 利 雄 しば ざき とし お
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	論 薬 博 第 211 号
学位授与の日付	昭 和 54 年 3 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	サリチル酸誘導体およびデヒドロ酢酸のホウ素錯体の 発けい光性とその分析化学的応用に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教授 宇野豊三 教授 岡田壽太郎 教授 田中久

論 文 内 容 の 要 旨

サリチル酸、サリチル酸エステル、サリチルアミドなどのサリチル酸誘導体およびデヒドロ酢酸は医薬品として、あるいは医薬品や食品などの添加物として広く使用されている。これらの検出および定量には鉄塩法があり、体液中のこれらの定量にも適用されているが、鉄塩法は多くのサリチル酸誘導体と反応して赤紫色を呈するため、特異性に乏しく、検出感度が低く、かつ測定条件によって呈色の度合が異なるといういろいろな欠点がある。また近年一定の pH 下で行なうけい光法がサリチル酸およびサリチルアミドの定量に適用されているが、この方法はけい光強度が比較的弱く、さらに動物体液中には抽出時の操作で除去しにくいけい光物質が含まれるため、それらの存在が原因して正確度の高い微量分析が行なえない。またこの方法ではサリチルアルデヒド類および O-ヒドロキシフェニルケトン類はほとんどけい光を発しない。サリチル酸エステル類はアルカリ性溶液中でけい光を発するが、操作中に加水分解する。デヒドロ酢酸については高感度の分析法がなく、鉄塩法ではデヒドロ酢酸を 10 mg 以上含有する試料が必要である。

以上のような現状から、サリチル酸誘導体およびデヒドロ酢酸に対して特異性があり、かつ、正確度および感度の高い分析法の開発が品質管理および衛生試験の面から強く要望されたので、著者はけい光性ホウ素錯体形式による微量定量法を検討し、これらの要望にこたえることができた。

(1) けい光性ホウ素錯体形成によるサリチル酸誘導体およびデヒドロ酢酸の微量定量法

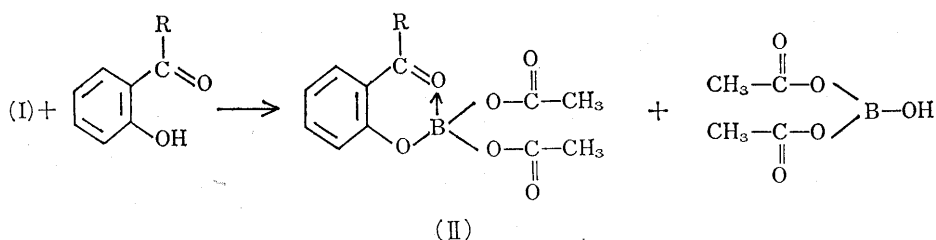
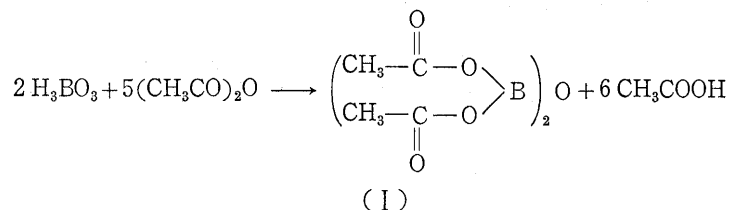
Neelakantam らの硫酸中に行なうホウ素錯体形成によるサリチル酸誘導体のけい光反応 (A 法) を基礎的に検討し、改良法を提出した。

著者は無水酢酸または氷酢酸・無水酢酸混液中でけい光性のホウ素錯体を生成させるサリチル酸誘導体およびデヒドロ酢酸の微量定量法を確立した (B 法)。B 法におけるけい光強度は、サリチル酸、サリチル酸メチルおよび O-ヒドロキシフェニルケトンにおいては A 法の 7~10 倍であり、A 法ではけい光がほとんど発しないサリチルアルデヒドは B 法ではけい光測定が可能となり、また、サリチルアミドは B 法で

は特に高感度であった。

(2) けい光性ホウ素錯体の生成反応機構

著者はサリチル酸誘導体のホウ素錯体生成によるけい光反応を検討し、次の反応式に示す (I) および (II) の結晶を単離し、その反応を明らかにした。



このけい光反応はサリチル酸誘導体の β -ジケトン型構造に対するホウ素のけい光性錯体形成反応である。この反応ではサリチル酸誘導体が分解することなくホウ素錯体を生成し、けい光を発するので実用分析法として極めて有用であり、障害となる共存物の影響が少ないため、効率のよい微量分析法といえる。

(3) ホウ素錯体法の実用分析への応用

著者の提出したサリチル酸誘導体のけい光定量法をサリチル酸、サリチル酸メチルおよびサリチルアミドなどを含有する薬品製剤、酒類、動物体液などの実用分析に適用して好結果が得られた。特に尿中の未変化サリチルアミドは約 30 ng/ml まで微量測定が可能のため、1g 服用時の尿中総排泄量が 0.1% 以下であるにもかかわらず14時間後の尿まで測定できる。

(4) 発けい光性と化学構造との関係

i. サリチル酸誘導体においてそのベンゼン核における置換基の変化とそのホウ素錯体のけい光極大波長との間には規則性が見られたが、けい光強度との間には関連性が見出されなかった。

けい光極大波長に対する置換基効果は次のとおりであった。サリチル酸誘導体の2位の水酸基に対して①o または p 位への o, p 配向性基の導入はいずれもけい光極大を長波長側に移動させる。② m 位への o, p 配向性基の導入は短波長側に移動させる。③ p 位への m 配向性基の導入は短波長側に移動させる。

ii. サリチル酸エステル類の化学構造と発けい光性との関係は次のようであった。生成したホウ素錯体のけい光強度はアルキルエステルの方がアリルエステルより大であり、けい光励起波長およびけい光波長の極大はアリルエステルの方がアルキルエステルより長波長側にみられた。これらの配位子のけい光強度がホウ素錯体の生成により数百倍に増加するのはキレート生成により無放射遷移の速度が減少するためと考えられる。アルキルエステルとアリルエステルのけい光強度の差異は、アルキルエステルの方が第一励起時のエネルギー準位が小さく、その際、アルキルエステルは電荷移動電子配置の寄与が大きく、一方

アリルエステルは局在励起電子配位の寄与が大きいことが発けい光能に影響を与えているものと考えられる。さらに第一励起状態における電子分布から、アリルエステルにおける弱けい光性はアルキルエステルに比してベンゼン環のひずみによる振動エネルギーへの移行の確率が大きいため無放射遷移過程の寿命が短くなることに起因するものと考えられる。

(5) デヒドロ酢酸 (DHA) のホウ素錯体法による分析

著者は DHA が β -ジケトン型構造をとることから、ホウ素錯体生成によるけい光反応の起きることを推測してサリチル酸誘導体と同様、そのけい光性を検討したところ、無水酢酸・氷酢酸混液中では硫酸キニーネと比べ3倍、また硫酸中ではほぼ同様なけい光強度を示し、安定性も十分高いことを明らかにすることができた。試料の大部分が無水酢酸に溶けるがバター中の DHA (約 0.4 mg, バターとして約 2g) は直接、無水酢酸・氷酢酸混液を用いても測定できた。またドリンク剤、みそ、しょう油などのように DHA の分離を必要とするものは、DHA を約 0.05 mg 含有する試料からセミミクロ水蒸気蒸留法により分離したのち、硫酸溶液中で発けい光させて測定する方法を確立した。

論文審査の結果の要旨

サリチル酸誘導体およびデヒドロ酢酸は医薬品あるいは添加物として広く用いられているもので、それらの特異性のある、正確度および感度の高い分析法は従来から要望せられていたものである。著者は今までの種々の方法を検討し、けい光性ホウ素錯体形成を利用する微量定量法の開発を行った。

まず無水酢酸または氷酢酸・無水酢酸混液中で発けい光条件を検討し、従来の方法に比し7~10倍の感度を有する定量法を見出した。ついでサリチル酸エステルについて無水酢酸中でのけい光性ホウ素錯体を単離しその化学構造を明らかにした。サリチル酸エステルについてはアルキルエステルが芳香族エステルに比しけい光がはるかに大きい点に注目し、各々の基底状態と第一励起状態に於ける電子分布を計算によって求め、その比較から芳香族エステルはベンゼン環のひずみにより振動エネルギーへの無放射遷移の確率が大きく従ってアルキルエステルの場合に比しけい光が弱くなることを推定した。

著者の開発した方法を医薬品製剤、酒類、体液中のサリチル酸、サリチル酸メチル、サリチルアミド等の定量に応用して好結果を得ている。特にサリチルアミドは尿中の排泄が極めて少いため、服用後の長時間の追跡が従来の方法では困難であったがこの方法によってはこれが可能となった。またデヒドロ酢酸についても種々の食品中の定量を、少量の試料で簡単に行うことができた。

本研究はサリチル酸誘導体、デヒドロ酢酸について新しい微量定量法を開発しその反応機構を明らかにし、また種々の試料中の定量分析に応用して好結果を得たもので、衛生化学並びに医薬品の分析の発展に寄与するところ大である。

よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。