

氏名	濱口直 はまぐちなおる
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第176号
学位授与の日付	昭和54年5月23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	酸アミド-アルカリハライド相互作用とそのガスクロマトグラフィ-への応用に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 宇野豊三 教授 岡田壽太郎 教授 中垣正幸

### 論文内容の要旨

ガスクロマトグラフィ- (GC) は, James と Martin (1952) によって紹介され, それ以来, その高分離能, 高感度等の特性は, 物質の分離分析に飛躍的進歩をもたらした。今日では, 医薬品をはじめとする多くの有機物, 一部の無機化合物の分析に不可欠のものとなっている。

医薬品の中には, アミド構造をその部分構造に持つものが多く, これらの混合物の分離分析は, GC の他, 液体クロマトグラフィ-, TLC などによって行われているが, 酸アミド類の選択的分離分析法は開発されていない。

一方, 酸アミド-アルカリハライド (MX) の相互作用は, Titherley (1901) が, acetamide-NaBr (2:1), acetamide-NaI (2:1) の結晶を単離して以来, 広範に研究されてきた。

著者は, この相互作用を“反応ガスクロマトグラフィ-”の系に適用することを試み, 酸アミドに選択的な分離分析法を開発した。まず, GC 固定相液体として用いた高分子媒質中に於ける酸アミド-MX の相互作用を熱力学的に考察し, 溶質の保持挙動と分離特性を明らかにした。さらに, IR, NMR を用いて, 相互作用の構造的側面に考察を加えた。次に, 医薬品として用いられている製剤中の酸アミドの分離分析に適用した。

[1] MX を, GC の PEG 固定相に混合することによって, 酸アミドの分配係数の増加が認められた。この分配係数の変化より  $\Delta G_t^\ddagger$  を求めた結果,  $\Delta G_t^\ddagger$  は, 固定相に加えた MX の濃度にほぼ比例することがわかった。塩を構成するイオンに関しては, イオン半径の大きなハロゲン程, またイオン半径の小さなアルカリ金属程, 負で絶対値が大きな  $\Delta G_t^\ddagger$  の値, 即ちより大きな相互作用を与えることがわかった。その順序は, 溶解度, 分配などの実験によって測定された水溶液に於ける酸アミド-MX の相互作用の強さの順序と一致した。一方, 酸アミドの構造に関しては, 一級, 二級の酸アミドの  $\Delta G_t^\ddagger$  は負で絶対値が大きいものに対して, 三級の酸アミドの  $\Delta G_t^\ddagger$  は, 絶対値が小さい事がわかった。この事から, アミド基のプロトンが GC 固定相中での相互作用に関与していることが示唆された。また, formamide の  $\Delta G_t^\ddagger$  は, 他

の直鎖脂肪酸アミド同族体から予測される値より、負で絶対値の小さいことがわかった。このことから、イオン-双極子間の静電力が、この種の相互作用に関与していることが示唆された。

〔Ⅱ〕 GC の PEG 固定相に MX を加えることによるカラム効率の変化を考察した。その結果、N-methylacetamide を溶質として用いた場合に、KI を固定相に添加する事によって、HETP の減少、即ち、カラム効率の上昇が認められた。これは分配比 $k$ が増大し、HETP に関する van Deemter 式の C 係数が減少したためであることが明らかとなった。同時に、固定相中の塩濃度の変化に対して、物質移動係数は、ほとんど変化しないことがわかった。PEG 固定相や、KI-PEG 固定相に於ける C 係数のカラム温度依存性にも、 $k$  の変化が関与していることが明らかとなった。また、KI を混合した PEG 固定相では、HETP の、カラム温度や、キャリアーガス流速に対する依存性が小さいため、条件設定が広範に選択できるという実用分析上の利点を持つことが明らかとなった。

〔Ⅲ〕 acetamide-MX 混合物の IR スペクトルを測定した結果、共通のアニオンを含む塩を加えた場合には、イオン半径のより小さなアルカリ金属程、アミド I の波数を低下させ、一方、共通のカチオンを含む塩を加えた場合には、イオン半径のより大きなハロゲン程、アミド I の波数を低下させることがわかった。これは、各イオン  $>C=O$  の部分双極子との間の静電的相互作用によって説明できた。アミド I の低波数シフトに関するカチオン（又は、アニオン）の序列は、GC の塩混合固定相における酸アミドの保持挙動に関する順序と一致した。従って、 $>C=O$  の部分双極子とアルカリ金属カチオン（又は、ハロゲンアニオン）との静電的相互作用が、GC 中での酸アミドの保持挙動に大きな寄与を及ぼしていると考えられた。

〔Ⅳ〕 acetamide-MX-glycol 3 成分系の NMR 測定の結果、イオン半径の小さなイオンが、大きなイオンよりも、glycol の OH プロトンや、acetamide の trans の位置の NH プロトンの化学シフトを、より低磁場に移動させることがわかった。この序列は MX 水溶液中の OH プロトンの化学シフトの結果と一致した。これに対して、acetamide の cis の位置の NH プロトンの化学シフトは、塩の種類により変化を示さなかった。共通のカチオンを持つ塩を加えた時の  $NH_t$  の低磁場シフトをおこすハロゲンアニオンの強さの順序は、GC に於ける酸アミドの溶出を遅らせるハロゲンアニオンの強さの順序とは異なる。これに対して著者は、GC 固定相に添加したアニオンによる酸アミドの分配係数に及ぼす効果は、直接、アニオン- $NH_t$  の相互作用によるよりは、むしろ、酸アミド-グリコール間の水素結合に及ぼすアニオンの効果によると推定した。以上の考察から、用いた塩の中では、LiI が酸アミドの溶出を最も遅らせるものと考えられる。

〔Ⅴ〕 LiI-PEG 混合固定相に於ける酸アミド混合物のピークの分離能および相対保持値と  $\Delta G^\ddagger$  の関係式をそれぞれ導出し、種々の医薬品について分離挙動を系統的に論じた。その結果、この種の混合固定相は、酸アミドの選択的分離に優れ、分析化学的有用性が高いことがわかった。アルカリハライド混合 GC 固定相の使用は、医薬品の分離分析に貢献するものと考えられる。

## 論文審査の結果の要旨

ガスクロマトグラフィーではある部分構造をもつ化合物のみを選択的に分離するカラムの開発が一つの

命題になっている。著者は医薬品の中に多く存在する酸アミド類がアルカリハライドと相互作用を有することに着目して、ポリエチレングリコール (PEG) にアルカリハライドを溶解し、これを固定相液体として用いることにより酸アミド類の選択的分離を試みた。

アルカリハライドを PEG に溶解することにより酸アミドの分配係数は増加するが、その変化より  $|\Delta G^\circ|$  を求めた結果、イオン半径の大きなアニオン程、またイオン半径の小さいカチオン程  $|\Delta G^\circ|$  が大きく、相互作用が大きいことが明らかとなった。一級、二級アミドは  $|\Delta G^\circ|$  が大きいのに反し三級アミドは小さく従ってアミドのプロトンがこの相互作用に関与していることが明らかとなった。

アセトアミド—アルカリハライドの混合物の赤外吸収スペクトルを測定した結果、イオン半径の小さいカチオン程、またイオン半径の大きいアニオン程、アミド I の波数を低下させ、これはアルカリハライドを含む PEG を固定相液体に用いた場合の酸アミドの保持挙動に関する順序と一致し、 $\nu_{C=O}$  とアルカリハライドとの静電的相互作用がカラムの保持挙動に大きな寄与をしていることを示している。

アルカリハライドを PEG に加えることによりカラム効率は上昇し、またカラム温度やキャリアーガス流速の HETP に及ぼす影響は小さくなりガスクロマトグラフィーの条件設定に広範な選択が可能となった。

アセトアミド—アルカリハライド—グリコール系の NMR を測定した結果アセトアミドの cis 位の NH プロトンの化学シフトはアルカリハライドの種類に影響なく、trans 位の NH プロトンの化学シフトがアルカリハライドの種類に影響を受けることを認め、しかもハロゲンアニオンの影響の強さの順はカラムに於ける順とは逆である。このことについて著者はアニオンによる酸アミドの分配係数に及ぼす効果はアニオンと NH プロトンの直接の相互作用によるよりは、むしろ酸アミド—グリコール間の水素結合に及ぼすアニオンの効果によるとの考察を下している。

ハロゲンアルカリとしてヨウ化リチウムが最も効果が大きく、これを用いて、従来 PEG のみでは分離不可能であった製剤中の酸アミド類を分離することに成功し、またこれらの分離挙動について系統的な考察を加えた。

よって、本論文は医薬品の分離分析の発展に貢献するところ大で、薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。