UDC 547.68 : 615.779.931

43. 坂口武一, 田口清水, 福島正二, 小尾 陸: テトラサイクリン誘導体の金属キレート化合物 (第6報*)

クロルテトラサイクリンおよびオキシテトラサイクリンの金属キレート化合物の単離およびその性状について

Takeichi Sakaguchi, Kiyomi Taguchi, Shoji Fukushima, and Noboru Obi :
Metal Chelate Compounds of Tetracycline Derivatives. VI. Studies
on the Behavior of separated Metal Chelate Compounds of
Chlortetracycline and Oxytetracycline.

(Pharmaceutical Faculty, University of Chiba*)

The metal chelate compounds of tetracyclines were prepared and their structure, solubility, and stability constants were determined. The ligands applied were the hydrochlorides of chlortetracycline and oxytetracycline, and the metal salts were chlorides, nitrates, and sulfates of Th^{4+} , UO_2^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Al^{3+} , and Zn^{2+} .

The concentrated solution of the chelate compounds was mainly prepared with water, ethanol, and methylcellosolve with an excess of metal ion, the chelate compounds were then precipitated by adding ether or acetone to this solution, and purified by reprecipitation and repetition of washing. Recrystallization was not available here.

The compounds thus isolated are powder or vitreous solid with characteristic colors (yellow, orange, brown, etc.), most of which are soluble in water, while the UO_2^{2+} and Zr^{4+} chelates are somewhat sparingly soluble. These compounds are soluble in dilute acid and alkali, but their solubility decreases at pH 6~8. They are also sparingly soluble in organic solvents, e.g. ethanol and butanol, but insoluble in chloroform, benzene, and acetone.

The molar ratio of all the compounds (ligand:metal) is 1:1, but Zr^{4+} chelate compound, 1:2. These results hold true in aqueous solution. One exception is the ratio of ferric chelate which is 1:1 in solid, but 1:2 in aqueous solution.

By measuring the degree of dissociation colorimetrically, the stability constants can be obtained, the order of which is as follows: $\text{Fe}^{3+} > \text{Zr}^{4+} > \text{Th}^{4+} > \text{UO}_2^{2+} > \text{Al}^{3+} > \text{Mg}^{2+}$.

Adaptation of the displacement method with ferric chelate compound as standard is attempted with some chelate compounds and the result accordingly is $\text{Th}^{4+} > \text{Cu}^{2+} > \text{Co}^{2+} > \text{Zn}^{2+} > \text{Sr}^{2+}$.

(Received September 17, 1957)

著者¹⁾等はテトラサイクリン類が種々の金属とキレート化合物を作ることについて分光化学的に研究してきた。またこれらのキレート生成に基づくクロルテトラサイクリン (CT) の比色定量法²⁾を報告した。

今回はこれらの金属キレート化合物の単離, 組成, 安定度等に関して報告する。

始めてテトラサイクリン類とくにクロルテトラサイクリンの治療効果ある金属錯塩を作つたのは Weidenheimer³⁾の特許である。最近ファイザー社⁴⁾はオキシテトラサイクリン (OT) の金属錯塩をつくり, その効力ならびに組成について報告した。

著者等はこれらの実験と別にクロルテトラサイクリンおよびオキシテトラサイクリンの金属キレート化合物を単離し, その組成をしらべた。主として Th^{4+} , Zr^{4+} , UO_2^{2+} , Fe^{3+} , Cu^{2+} , Co^{2+} , Al^{3+} および Zn^{2+} について実験した。また Th , UO_2 , Fe , Al については安定度を測定した。安定度に関しては僅かに Albert⁵⁾の定性的な

* 第5報: 本誌 76, 176(1956).

* Inohana-cho, Chiba.

1) 石館, 坂口: Pharm. Bull. (Tokyo) 3, 147(1955). 2) 坂口, 田口: Pharm. Bull. (Tokyo) 3, 303(1955).

3) J. F. Weidenheimer, et al.: U. S. Pat. 2,640,842 (June 2, 1953).

4) Chas. Pfizer & Co. Inc.: Brit. Pat. 742,157 (Dec. 21, 1955).

5) A. Albert: Nature 172, 201(1953).

実験があるのみである。

単離法 テトラサイクリン類は強酸、アルカリ、熱等に不安定な物質であるからキレート化合物の単離は緩やかな条件で行う。即ち弱酸性でキレート化合物の水、エタノールまたはメチルセロソルブ等の溶液をつくり、これにアセトン、エーテル等を加えてキレート化合物を沈澱せしめる。これらのキレート化合物は結晶しないので再沈澱および洗浄を繰り返すことにより精製を行う。単離したキレート化合物は特有な色調のガラス状塊または粉末である。

溶解性 テトラサイクリン類の金属キレートは硝酸ジルコン、酢酸ウラニルキレート化合物を除き、大部分は水に易溶である。しかし乾燥後、日が経つと難溶になる場合もある(老化現象)。塩化ジルコン、硝酸ウラニルを用いてテトラサイクリンキレート化合物をつくるとこのキレート化合物は水にかなりよくとけるようになる。

これらのキレート化合物は酸、アルカリにとけ、pH 6~8 で難溶になり。両性物質の性質を示す。酸としては 0.1 N 塩酸、30% 酢酸を用い、アルカリとしては 0.1 N 水酸化ナトリウムまたは 2 N 炭酸ナトリウムを用いた。

次に有機溶媒に対する溶解度をしらべた。テトラサイクリン類の金属キレート化合物は何れもクロロホルム、ベンゾール、アセトンおよびエーテル等に不溶である。しかしテトラサイクリン自身もこれらの有機溶媒に不溶である。銅、鉄、コバルト、亜鉛等のキレートはメタノール、エタノールにとける。但しこの場合新鮮なキレートであることが必要である。これに反して Th, Zr, UO_2 等のキレートはエタノール、ブタノールにとけ難くなる。しかし一般にオキシテトラサイクリンキレートはクロルテトラサイクリンキレートよりエタノール等にとけ易い傾向を示す。

吸収スペクトル これらテトラサイクリン金属キレート化合物の吸収スペクトルは水溶液で 370~410 m μ に λ_{max} を示し、単離前と大きな変化を示さない。

しかし CT-Al キレート化合物は 460 m μ に λ_{max} を示し、アンヒドロクロルテトラサイクリンのキレート化合物であつた。また銅化合物は単離後 4 カ月目には分解していた。とくに中性付近で単離する場合は速やかに分解して水に難溶の褐色物質となつてしまう。

mol 比の決定 キレート化合物を塩化カルシウム乾燥器中で乾燥後、五酸化リン上減圧下(約 20 mmHg) 110° で脱水し結晶水を測定後灰化し、金属を酸化物($\text{Th}^{4+} \rightarrow \text{ThO}_2$, $\text{Zr}^{4+} \rightarrow \text{ZrO}_2$, $\text{UO}_2^{2+} \rightarrow \text{U}_3\text{O}_8$, $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}_2\text{O}_3$, $\text{Cu}^{2+} \rightarrow \text{CuO}$, $\text{Al}^{3+} \rightarrow \text{Al}_2\text{O}_3$, $\text{Zn}^{2+} \rightarrow \text{ZnO}$) として定量した。コバルトは一定した酸化物が得難いので 1-ニトロソ-2-ナフ

Table I.

Chelate compd.	Found (%) [*]		Calcd. (%)		Formula	Molar ratio in aqueous solution ligand : metal
	metal	H ₂ O	metal	H ₂ O		
CT-Th	27.7	7.7	28.76	8.19	CT-Th(NO_3)HCl 4H ₂ O	1 : 1
CT-Zr	24.9	9.0	25.05	9.10	CT-2(ZrO)HCl 4H ₂ O	1 : 2
CT- UO_2	28.1	8.0	30.3	8.4	CT- UO_2 HCl 4H ₂ O	1 : 1
CT- Fe^{3+}	9.24	9.4	9.82	11.2	CT-Fe HCl 4H ₂ O	1 : 2
CT-Cu	10.6	4.3	10.99	4.48	CT-Cu HCl 1.5H ₂ O	1 : 1
CT-Co	10.3	9.8	10.29	9.79	CT-Co HCl 4H ₂ O	1 : 1
CT-Zn	9.0	3.9	8.68	4.45	CT-Zn(HSO_4)HCl 1.5H ₂ O	1 : 1
CT-Al	5.6	10.0	5.35	11.7	Anhydro-CT-Al HCl 4H ₂ O	1 : 1
OT-Th	26.9	8.64	27.8	7.95	OT-Th(Cl_3)HCl 4H ₂ O	1 : 1
OT-Zr	27.9	8.7	28.78	8.23	OT-2(ZrO)HCl 4H ₂ O	1 : 2
OT- UO_2	29.2	8.3	31.2	8.6	OT- UO_2 HCl 4H ₂ O	1 : 1
OT- Fe^{3+}	14.9	9.4	10.13	10.12	OT-Fe HCl 4H ₂ O	1 : 2
OT-Cu	10.4	1.2	11.39	1.53	OT-Cu HCl 0.5 H ₂ O	
OT-Co	6.1	2.5	10.65	3.13	OT-Co HCl 1H ₂ O	
OT-Zn	11.2	6.5	11.64	6.04	OT-Zn HCl 2H ₂ O	
OT-Al	5.8	13.68	5.15	12.1	OT-Al' HCl 4H ₂ O	

* After drying the chelates over CaCl_2 , the amount of crystal water was analyzed.

The chelates were dehydrated *in vacuo* over P_2O_5 at 110° before metal analyses.

The amounts of the metals were calculated as the per cent of the dehydrated chelates.

The measurement of molar ratio in aqueous solution was carried out by the molar ratio method and the continuous variation method.

トールによる重量法, または EDTA による滴定法によつて定量した (Table I).

テトラサイクリン対金属の mol 比は Zr キレート化合物の 1:2 を除きすべて 1:1 である. Table I の中には水溶液中の mol 比も付記した. これらは連続変化法および mol 比法で測定したもので一部はすでに報告¹⁾済みである. 減圧乾燥後の色調は濃くなるが, 吸収スペクトルは乾燥前と殆んど変らない. 僅かにアンヒドロ化したための吸収 (450 mμ 付近) が見られるものがある. テトラサイクリン自身は減圧 110° では減量は認められないが, 130° では褐変し減量する.

安定度恒数 mol 比の判つたキレート化合物は比色法⁶⁾により解離度を求め, 見掛けの安定度恒数⁷⁾を算出することが出来る.

今配位子 (L) と金属 (M) とが LM_n なるキレート化合物を生成したとして, このキレート C mol を水にとかしたときの解離度 α とすると,

$$L + nM \rightleftharpoons LM_n$$

$$C\alpha \quad nC\alpha \quad C(1-\alpha)$$

$$\text{安定度恒数 } K = \frac{C(1-\alpha)}{C\alpha(nC\alpha)^n} = \frac{1-\alpha}{n^n C^n \alpha^{n+1}} \dots \dots \dots (1)$$

しかして α は次式によつて求められる.

$$\alpha = \frac{A_{\max} - A_C}{A_{\max} - A_L} \dots \dots \dots (2)$$

但し $A_{\max}$ は金属を充分に加え配位子がすべてキレート化合物になつたと見なしたときの吸光度, A_C は配位子と金属を結合比に混じた場合の吸光度, A_L は配位子のみによる吸光度である.

本実験では Th, Zr, UO_2 , Al, Mg キレート化合物は 390~430 mμ で測定し, 金属による吸収は無視出来る. また Fe キレート化合物は 490~530 mμ で測定し得る. この場合は配位子および金属の吸収は無視出来る.

一例として CT-Zr キレートの安定度恒数測定例を挙げる.

mol 比決定により $n=2$ である. 次のように検液を調製し吸光度を測る.

検液は何れも全容 20 cc とし pH=4.5 に調節する.

検液 (I) $\frac{1}{2000}M$ CT 2 cc, $\frac{1}{2000}M$ Zr 4 cc, 水 14 cc

" (II) $\frac{1}{2000}M$ CT 2 cc, $\frac{1}{100}M$ Zr 4 cc, 水 14 cc

" (III) $\frac{1}{2000}M$ CT 2 cc, 水 18 cc

" (IV) $\frac{1}{2000}M$ Zr 4 cc, 水 16 cc

それぞれの検液の吸収曲線は Fig. 1 の如くなる. 400 mμ の吸光度を測ると, $A_{\max}$ =検液 (II) の吸光度, A_C =検液 (I) の吸光度, A_L =検液 (III) の吸光度, (検液 (IV) の吸光度即ち Zr の吸光度は無視される.) 故に

$$\alpha = \frac{830 - 495}{830 - 180} = 0.5154$$

従つて (1) 式から $C = \frac{1}{20000}$, $n=2$, $\alpha=0.5154$ を代入して

$$K = \frac{1 - 0.5154}{2^2 \left(\frac{1}{20000} \right)^2 (0.5154)^{2+1}} = 3.54 \times 10^8$$

$$\log K = 8.549 \approx 8.55 \quad (\text{pH } 4.5)$$

置換法による安定度の順位の測定 CT 金属キレート化合物につき CT- Fe^{3+} キレート化合物を基準とし置換法⁸⁾により安定度の順位を測定した結果次の如くである.

Fig. 1

- I. CT-Zr 解離
- II. CT-Zr 非解離
- III. CT
- IV. Zr

6) 石館, 山根: 本誌 77, 393(1957)

7) Ambrey E. Harvey, Jr., D. L. Manning: J. Am. Chem. Soc. 72, 4488(1950).

8) V. L. Hughes, A. E. Martell: J. Phys. Chem. 69(1953).

〔方法〕 CT-Fe³⁺ キレート化合物の溶液に他の金属イオンを加えた時

なる置換反応が行われる。ここで CT-M の安定度が大きなるほど、CT-Fe₂³⁺ の濃度は減少する。CT-Fe₂³⁺ に特異な波長を選び、一定濃度で反応せしめその吸光度を測定する事により、CT-M の安定度の順位を求めた。測定条件では CT-Fe₂³⁺ 以外の物質の吸光度は無視出来る。

Table II.

Stability Constants of the Tetracycline-
Metal Chelate Compounds at 20~25° and Tonic Strength 0

Chelates	Log K	Degree of dissociation (α)	pH	Chelates	Log K	Degree of dissociation (α)	pH
CT-Th	5.96	0.124	3.23	OT-Th	4.43	0.512	4.3*
CT-Th	4.39	0.583	4.3*	OT-2Zr	7.77	0.752	3.85
CT-2Zr	7.87	0.722	3.42	OT-2Zr	7.16	0.772	3.25
CT-2Zr	8.55	0.515	4.5	OT-UO ₂	3.83	0.790	3.84
CT-UO ₂	3.46	0.886	3.88	OT-UO ₂	4.23	0.648	4.11
CT-2Fe ³⁺	8.92	0.414	2.20	**OT-2Fe (III)	7.42	0.674	2.50
CT-2Fe ³⁺	9.39	0.304	2.30	**OT-2Fe (III)	7.57	0.628	2.40
**CT-Al	4.26	0.453	3.53	**OT-Al	3.40	0.828	3.00
**CT-Mg	2.60	0.963	5.25	**OT-Mg	1.70	0.995	4.57
OT-Th	6.65	0.068	3.25				

* Acetic acid-Na-acetate buffer was used.

Metal salts used were nitrates of Th, Zr, UO₂, and Al,

and ferric perchlorate, and magnesium chloride.

Concentration of ligands was usually $5 \times 10^{-5} M$ and $10^{-4} M$ in the case of ** mark.

Table III.

Absorbance of CT-2Fe Chelate Solution after Displacement

Metal ion abs.	Sr ²⁺	Zn ²⁺	Co ²⁺	Cu ²⁺	Th ⁴⁺	Standard CT-Fe ³⁺
500 mμ	0.242	0.237	0.232	0.221	0.112	0.245
520 mμ	0.225	0.219	0.215	0.205	0.088	0.227
540 mμ	0.206	0.202	0.200	0.190	0.076	0.208
560 mμ	0.183	0.177	0.176	0.166	0.067	0.184

All measurements are carried out pH at 3.30 ± 0.05 at 20~25°.

The concentration of chlortetracycline is $10^{-4} M$.

Molar ratio Standard, CT : Fe = 1 : 2

Displacement, CT : Fe : Metal = 1 : 2 : 2

実 験 の 部*

金属キレート生成法 一般的にはテトラサイクリン 200 mg に対し金属イオン過剰の状態で金属キレートの濃厚な溶液を作り、これに有機溶媒を加えてキレート化合物を析出、この沈澱を再び少量の水またはエタノールに溶かし、有機溶媒を加えて再沈澱させなるべく純粋なものを得るようにする。得られたキレート化合物が純粋であるかどうかを決定することは困難であるが、分析によりまた顕微鏡検査で他の不純結晶の混在しないことを確かめる。単離したキレート化合物の mol 比を決定するためには (IV) に述べた方法により結晶水測定後の乾燥試料を白金皿に 10 ないし 20 mg とり、デブレーゼで約 3 時間焼却し金属酸化物を測った。これより金属の含

* 吸光度の測定は日立光電分光光度計 EPU-2 型 (1-cm cell) を使い、pH は東亜電波製ガラス電極 pH メーターを使用、エタノール、エーテル、アセトンは一級試薬を精製し、ジオキサンは一級試薬を使用。金属塩は特級試薬をそのまままたは一級試薬を再結晶して使用。主として塩化物を用いたがその他の塩 (硫酸銅、酢酸ウラニル等) も用いた。

クロルテトラサイクリンおよびオキシテトラサイクリンはオーレオマイシンおよびテラマイシンの塩酸塩を使用。(レダリー及びファイザー社製)。

有比を求める。

CT-Th⁴⁺ キレート クロルテトラサイクリン塩酸塩 200 mg に硝酸トリウム 200 mg, 水 3 cc を加えると黄橙色の透明な溶液を得, 不溶分を除去し, エタノール次いでエーテルを加え沈澱を生ぜしめ, 再び少量の水に溶かし, エタノール, エーテルで沈澱させる。同様の再沈澱を繰り返してから沈澱は少量のエタノール, 次にエーテルで洗って硫酸乾燥器中で乾燥, 硝子状橙色の塊 (Table I)。

塩化トリウム (硝酸トリウムを濃塩酸と加熱し殆んど乾固させ, 更に濃塩酸との乾固を繰り返す) を使用するときにはエーテルの添加によりアメ状となつてキレート化合物が析出, 再沈澱の際, 水を少量にして行くことにより粉末化する。硝子状橙色粉末。

CT-Zr⁴⁺ キレート i) CT-塩酸塩 200 mg をジオキサン・N HCl (3:1) に溶解し, 不溶分を除去後, これに 20%硝酸ジルコン水溶液 1 cc を除々に加える。添加と同時に沈澱を析出, 氷室にしばらく放置してから沈澱を分離し, エタノール 2 cc で 3 回洗浄後エーテルで洗い硫酸乾燥器中で乾燥, 黄色粉末 (Table I)。ii) ZrCl₄ を用いる方法. CT 塩酸塩 200 mg を水に濃厚に溶かし, ZrCl₄ 150 mg を加える。この際 pH 低下のため (pH 3.5~4.5), エーテル, エタノール等の有機溶媒を加えても沈澱せず, 不溶分を去つた液にエーテル, エタノールの入つたまま 0.1 N KOH 液を加えて沈澱が若干生ずるようになる。pH 5.2。これにエーテル, エタノールを加えて沈澱を多く生ぜしめ, 遠心分離。ここに得た物質は水に溶けるが, エーテル, エタノール混液を加えると再び沈澱。水溶液は明褐色, 沈澱は黄色。この操作を数回繰り返す, 硫酸乾燥器中で乾燥, ガラス状褐色物, 乾固した物質は室氣中に放置すると湿気を吸収して音を発しながら微細に割れる性質がある。一定以上は吸湿しない。水にとける。本法は 0.1 N KOH を加えるとき Zr(OH)₄ を混ずる怖れがある。

CT-UO₂²⁺ キレート CT-塩酸塩 200 mg を水 1 cc と混じ, 酢酸ウラニル 150 mg を加え, 約 40° に加温。赤色を呈し多少の不溶分がある。そのままジオキサン 2 cc を加えて溶かし不溶分を除去し, 水 1 cc を加えると赤色沈澱を生ずる。更にアセトン 2 cc を加えてから沈澱を分離。沈澱はエタノール 2 cc で 3 回洗浄後エーテルで洗浄し乾燥。赤色ガラス状塊。

CT-Cu²⁺ キレート i) CT-塩酸塩 200 mg に 10%硝酸銅エタノール溶液 2 cc を混じ, ジオキサン 1 cc を加えて溶かす。青緑色の透明な溶液を得, 不溶分を除去後, エーテルを加え黄緑色の沈澱を得。沈澱はエタノール・ジオキサン (1:1) に溶かし, 不溶分を除去後エーテルで沈澱, エーテルで洗い硫酸乾燥器中で乾燥。緑黄色ガラス状塊。ii) 遠沈管に CT-塩酸塩 200 mg をとりメチルセロソルブ 2 cc を加えて溶かし, この中に Cu SO₄ 結晶 250 mg を入れ, 水浴中 50°, 30 分間加温。不溶分は遠沈除去し, 残つた液にエーテルとアセトンを加えて沈澱させる。エタノールを加えてこの沈澱を溶かし, エーテルとアセトンを加えて再び沈澱させ, この操作を 3 回繰り返す。泥状緑黄色の物質を得, これを硫酸デシケーター中に乾燥, ガラス状褐色物質, 水に難溶。

CT-Fe³⁺ キレート CT-塩酸塩 200 mg に 10%塩化第二鉄エタノール溶液 2 cc を加える。褐色の溶液を得るから不溶分を除去後, エーテルを加えて沈澱を得, 沈澱はエタノールに溶かし不溶分を除去し, エーテルを加えて沈澱させる。この沈澱は再びエタノールに溶かしてから, エーテルで沈澱。ここに得た沈澱はエーテルで洗浄後, 硫酸デシケーター中で乾燥。褐色粉末, エタノールに易溶, エーテル不溶。

CT-Co²⁺ キレート CT-塩酸塩 200 mg に 10%硝酸コバルトエタノール溶液 4 cc を混和すると青緑色の溶液を得。不溶分を分離後, エーテルを加えて沈澱を生ぜしめる。沈澱を分離後, エタノールに溶かしエーテルで沈澱。この再沈澱を 3 回行つて沈澱を生じた液の色が緑色 (コバルトイオンの色) を呈しなくなつたときを最後として, 精製の完結と見なした。沈澱は分離後, エーテルで洗い乾燥。黄緑色結晶性粉末またはガラス状塊, 水に難溶。

CT-Zn²⁺ キレート CT-塩酸塩 200 mg と硫酸亜鉛 200 mg にメチルセロソルブ 2 cc と水 1.5 cc を加えると黄色の溶液を得。不溶分を分離後, エーテル・アセトン (1:4) を加えて沈澱させ, メチルセロソルブ・水 (2:1) に溶解後, エーテルで沈澱。これはエーテルで洗い乾燥, 淡黄色粉末。

CT-Al³⁺ キレート CT-塩酸塩 200 mg と 10%塩化アルミニウムエタノール溶液 1 cc と水 1 cc を加える。これを 0.1 N エタノール性水酸化カリウムで中和すると沈澱を生ずる。沈澱は 0.1 N 塩酸に溶かす。これにエタノール・エーテル (1:1) を加えて沈澱をとる。放置するとアメ状になるから手早く行う。この沈澱を少量の水に溶かし, エタノール・エーテル (1:1) で再び沈澱させる。ここに得た沈澱をエーテルで洗い減圧乾燥, 沈澱は分離当初は黄橙色であるが, 乾燥後は赤色粉末となり, アンヒドロクロルテトラサイクリン-Al となる。

オキシテトラサイクリン金属キレート化合物 OT-Th⁴⁺ キレート i) OT-塩酸塩 200 mg に 5%硝酸トリウム水溶液 3 cc を加えると橙黄色の溶液を得, 不溶分を分離後, エタノールを加えると沈澱を生ずるが更に少量のエーテルを加えた後沈澱を分離する。この沈澱を水に溶かし, エタノール・エーテル (10:1) を加えて再び沈澱せしめる。ここに得た沈澱はエタノール・エーテル (10:1) で洗い, 硫酸乾燥器中で乾燥, 黄色粉末。ii) OT-塩酸塩 500 mg に 塩化トリウム 500 mg, 水 2 cc エタノール 1 cc を混ぜると黄橙色の溶液を得。不溶分を分離後, エタノール・アセトン (1:1) を加えるとアメ状物質が析出, これを 70%メタノールに溶かし, エーテルを加えるとアメ状物質を得るが, 更に 80%メタノールに溶かし, 無水メタノールを加えると沈澱を生ずる。これをエーテルで洗い硫酸乾燥器中で乾燥, 橙黄色ガラス状塊。

OT-Zr⁴⁺ キレート OT-塩酸塩 200 mg を水 2 cc にとかし, 硝酸ジルコン 200 mg を水 2 cc に溶かした液を徐々に加える。黄色の沈澱を生ずるから暫時放置後, 沈澱を分離し沈澱は水で洗浄後, エタノール, 次に

エーテルで洗い乾燥，ガラス状橙色塊。

OT- UO_2^{2+} キレート OT-塩酸塩 200 mg をメチルセロソルブ 1 cc に溶かし，これに 5%酢酸ウラニルメチルセロソルブ溶液 1 cc を加える。橙赤色の溶液を得るから不溶分を分離後，エタノール 3 cc を加えると黄橙色沈澱を生ずる。更にエーテル 0.5 cc を加え沈澱を分離，これをメチルセロソルブに溶かしエーテルを加えて再沈澱させる。この沈澱をエタノールおよびエーテルで洗って乾燥，黄橙色粉末。

OT- Cu^{2+} キレート OT-塩酸塩 200 mg と硝酸銅 170 mg をエタノール 0.5 cc，水 0.2 cc と混じ，微かに加温 (40°) 類黄色溶液を得，不溶分を除き，エタノール 1 cc およびエーテル 0.5 cc を加え沈澱させ，これをエタノール 1 cc，水 0.3 cc に溶かしエーテルを加えて再び沈澱させ，エーテルで洗って乾燥，黄緑色粉末。

OT- Fe^{3+} キレート OT-塩酸塩 200 mg をエタノール 2 cc に溶解し，塩化第二鉄 200 mg をエタノール 2 cc に溶かした液を混ずる。褐色の液を得るから不溶分を分離後，エーテル 5 cc を加える。褐色の沈澱を生ずる。沈澱を分離後エタノールに溶かし，エーテルを加えて再沈澱せしめる。さらに一回再沈澱を行い，ここに得た沈澱をエーテルで洗浄後乾燥器中で乾燥，黒褐色ガラス状塊。

OT- Co^{2+} キレート OT-塩酸塩 200 mg をエタノール 2 cc に溶かし，硝酸コバルト 150 mg (塩化カルシウム乾燥器で乾燥したもの) をエタノール 2 cc に溶かして加える。約 40° に加温後エーテルを加えると類黄色の沈澱を得。この沈澱はエタノール 2 cc に溶かしエーテルを加えて再沈澱させ，これを 2 回繰り返す。沈澱はエーテルで洗浄後硫酸乾燥器中で乾燥，類黄色粉末または黄橙色ガラス状塊。

OT- Zn^{2+} キレート OT-塩酸塩 200 mg と硫酸 150 mg を水 0.5 cc と混ざると黄橙色の透明な溶液を得。エタノール 1.5 cc を加えてから不溶分を分離し，エーテルを加えると沈澱を生ずる。これを 80%含水エタノールに溶かし，不溶分を除去後エーテルを加え，再び沈澱を生ぜしめ，エタノール・エーテルで洗浄後，硫酸乾燥器中で乾燥，淡黄色粉末。

OT- Al^{3+} キレート OT-塩酸塩 200 mg をエタノール 2 cc に溶かし，塩化アルミニウム 50 mg をエタノール 1 cc に溶かしたもの混ずる。しかるを黄色の溶液を得るから不溶分を除去した後エーテルを加えて沈澱を析出させ，少量のエタノールに溶かし，エーテルを加えて再沈澱させ，さらに再沈澱を行つた後，エーテルで洗浄し，硫酸乾燥器中で乾燥。

千葉大学薬学部