UDC 547.46-986 : 546.41/.42

303. 田村善蔵, 松島美一: 脂肪族ポリカルボン酸のカルシウムおよび
ストロンチウム錯化合物に関する研究

Zenzo Tamura and Yoshikazu Matsushima: Studies on the Complexes of
Calcium and Strontium with Some Aliphatic Polycarboxylic Acids.

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo*)

As an agent accelerating excretion of radioisotopic strontium that has entered a living body, tricarballic acid, 1,1,2,3-propanetetracarboxylic acid, and 1,2,3,4-butanetetracarboxylic acid were prepared, and stability constants were calculated for the complexes formed between these acids with calcium and strontium. The measurement was carried out by the method using ion exchange resin, initiated by Schubert, at $\mu=0.156$, 25°. Results thereby obtained are listed in Table I.

(Received May 22, 1959)

生体内に侵入した放射性ストロンチウムの排泄促進のために、ストロンチウムと錯化合物生成の能力を有する化合物のあるものが有効であることがすでに協同研究者によつて報告されている¹⁾。さらに有効なる薬剤探求のためには排泄促進剤がカルシウムおよびストロンチウムと形成する錯化合物の安定度定数を知る必要がある²⁾ので、合成した二、三の脂肪族ポリカルボン酸について Schubert³⁾によつてはじめられたイオン交換樹脂法を応用して測定を試みた。その原理はつぎの如くである。

金属イオン M と有機酸イオン A との間に錯化合物 MAN が形成されるとき (1) 式の如き平衡が成立する。

この錯化合物の安定度定数 K は (2) 式で示される。

$$K = \frac{[MAN]}{[M][A]^n} \quad \dots\dots\dots (2)$$

濃度 $[A]$ の有機酸イオンと金属イオン M を含む溶液に陽イオン交換樹脂を共存させた場合、金属イオン M は樹脂・溶液間に分配される。その分配率を Kd 、特に $[A]$ が 0 に等しい場合の分配率を Kd^0 とする。Schubert³⁾によれば M の濃度がイオン交換樹脂の交換容量に比し充分小なる場合には (3) 式が成立する。

$$K = \frac{(Kd/Kd^0) - 1}{[A]^n} \quad \dots\dots\dots (3)$$

Kd , Kd^0 は測定可能な値であり、数種の異なる $[A]$ についての測定値より n を求めることができる。(3) 式の右辺はすべて測定可能であるので、この式より K を求めることができる。

著者等は金属イオンとして carrier-free の放射性カルシウムおよびストロンチウムを用いて Schubert³⁾の理論により K を求めた。

実 験 の 部

(I) 有機酸の合成^{*1}

測定に用いた有機酸はつぎの如くにして合成した。

Tricarballic Acid Org. Syntheses⁴⁾ 記載の方法により tetraethyl 1,1,2,3-propanetetracarboxylate (bp_{12} 194~197°) を経て合成した。水より再結晶, mp 160°。

1,1,2,3-Propanetetracarboxylic Acid 前記の如くして得た tetraethyl 1,1,2,3-propanetetracarboxylate を冷時 $Ba(OH)_2$ 溶液と攪拌加水分解, Ba 塩の白色沈殿を得。この白色沈殿を水に懸濁, H 型強酸性陽イオン

* Motofuji-cho, Bunkyo-ku, Tokyo.

1) Y. Ito, S. Tsurufuji, S. Ishibashi, M. Ishidate, Z. Tamura: Pharm. Bull. (Tokyo) **6**, 34(1958); Y. Ito, S. Tsurufuji, E. Murai, S. Ishibashi, M. Ishidate, Z. Tamura: *Ibid.* **6**, 92(1958).

2) Y. Ito, S. Tsurufuji, M. Shikita, S. Ishibashi: *Ibid.* **6**, 287(1958).

3) J. Schubert: J. Phys. Chem. **56**, 113(1952).

*1 融点は未補正。

4) 邦訳 Org. Syntheses: Col. Vol. **1**, 289, 569(1935).

交換樹脂 Amberlite IR-120 とバッチ法にて混合攪拌, 澄明な液を得. 樹脂を汙別, 汙液を減圧乾固. 得られた白色粉末を Et_2O -ベンゼンより再結晶. 白色粉末状晶, mp 149°(decomp)(文献記載値 153°), 144~145°(decomp)⁶⁾.

1,2,3,4-Butanetetra-carboxylic Acid Auwers 等⁷⁾の方法により pentaethyl 1,1,2,3,4-butanepentacarboxylate (bp_{0.3} 192°) を経て *meso* 型⁸⁾ 1,2,3,4-butanetetra-carboxylic acid (AcOH より再結晶, 白色粉末状晶, mp 190°, 文献記載値 189°⁷⁾) および *dl* 型⁹⁾ 1,2,3,4-butanetetra-carboxylic acid (水より再結晶, 白色粉末状晶, mp 237°, 文献記載値 236°⁷⁾) を合成した.

(2) 安定度定数の測定

装置 恒温水槽 (温度 $25 \pm 0.2^\circ$) 中に共栓ガラス容器 12 個を入れられるバスケットを装置し, それをモーターで水平に振盪できるようにし恒温振盪装置とした. pH 測定は東亜電波工業 KK HM-3 型ガラス電極 pH 計を用い, 放射線計測には科研 GM 計数管を用いて行なつた.

試薬 金属イオン溶液は carrier-free ^{45}Ca または ^{90}Sr を 0.1N HCl に溶解したものを用いた. 有機酸溶液は上記の如く合成した有機酸を Na 塩とし 0.001~0.002M 溶液とした. 0.16M NaCl 溶液, 0.4M Na diethylbarbiturate 溶液, 有機酸溶液はいずれも使用直前に脱炭酸蒸留水を用いて調製, NaCl を加えてイオン強度が 0.16 になるようにした.

陽イオン交換樹脂は Amberlite IR-120 の 60~100 mesh のものを充分 conditioning した後, Na 型とし風乾したものをを用いた. 交換容量 3.13 meq/g, 100° における乾燥減量より水分含量は 30.9%であつた.

操作 共栓ガラス容器中に陽イオン交換樹脂, carrier-free ^{45}Ca または ^{90}Sr の 0.1N HCl 溶液 1 cc, NaCl 溶液, 有機酸溶液を混合, Na diethylbarbiturate 溶液を加え pH を 7 付近に調節かつ緩衝作用を持たせた. 溶液の最終液量は 50 ml, イオン強度は 0.156. この混合液を入れたガラス容器を恒温振盪装置で約 20 時間振盪, 平衡に達せしめた後上液 1 cc を樹脂が混入せぬよう注意しつつ金属ベトリ皿に採り, 赤外ランプにより乾燥, 測定試料とした. ^{45}Ca の場合は任意の時, ^{90}Sr の場合は試料作製より 25 日以上経過せしめた後, 計数した (Table II 参照).

実験条件の検討 計数値と Ca または Sr 量: 試料作製時にアイソトープ含有液採取液量を 0.2, 0.4, ..., 1.1 cc と変化させたものについて試料計数値を比較したところ, 採取液量と計数値は比例した. 故に実験に用いた範囲では計数値と Ca または Sr 量は直線的に比例する.

器壁への同位元素の吸着: 実験の一部について, 平衡に達した後の陽イオン交換樹脂を分離, 吸着せる放射性同位元素を dil HCl にて溶離, 溶離液の一部を採り計測, 上液の計測値と比較, 容器器壁等への放射性同位元素の吸着が無視し得るものであることを確かめた.

Kd^0 の一定なること: 液量, 樹脂量等を種々に変化せしめて Kd^0 を測定, Kd^0 がそれらにより変化しないことを確認した.

Diethylbarbiturate の錯化合物生成能: 緩衝剤として用いた diethylbarbiturate が Ca, Sr と錯化合物を形成する場合は測定が障害される. diethylbarbiturate の濃度を種々に変化せしめて測定, 実験に用いた範囲では錯化合物を形成しないことを確認した.

結果および考察

測定値から得られた各化合物の錯化合物生成比および安定度定数を Table I に示す. また Table I を得る過程を *meso* 型 1,2,3,4-butanetetra-carboxylic acid について Table II および Fig. 1 に例示した.

tricarballic acid は Table I の結果からは有効と思われるが, 実際この化合物は生物試験で有効なことが認められている⁹⁾. tricarballic acid の α 位の炭素にカルボキシル基がさらに 1 つ加わり, 1,1,2,3-propanetetra-carboxylic acid になると安定度定数がカルシウム, ストロンチウム共増加しかつ近接する. このことよりこの化合物も有望と思われるが, 生物試験でもある程度有効なことが認められている⁹⁾.

dl 型 1,2,3,4-butanetetra-carboxylic acid はカルシウムとは実験に用いた濃度範囲 0.0005~0.004M, pH 7.1 においては錯化合物の形成を認めることができなかった. ストロンチウムについては濃度範囲 0.0004~0.003M において明らかに錯化合物を形成したが, 実験誤差の大なることと, 生成比が不詳のため定数を求めることができなかったが, 酸 1 分子に対し 2 原子のストロンチウムが結合する能力があるように思われる.

カルシウムとストロンチウムの錯塩安定度定数の関係を逆転させることは困難であるが, この系列の化合物の中からストロンチウム排泄剤としてより有効な化合物を求めることは可能と思われる.

5) A. Michaelis, J. Ross: J. Am. Chem. Soc. **53**, 1163(1931).

6) R. D. Haworth, L. B. de Silva: J. Chem. Soc. **1954**, 3615.

7) K. Auwers, A. Jacob: Ber. **27**, 1114(1894).

8) K. Alder, M. Schumacher: Ann. **564**, 96(1949).

9) 伊藤, 鶴藤, 色田, 石橋, 石館, 田村, 松島: 日本薬学会関東支部例会発表 (1958 年 2 月 22 日).

Table I. Stability Constants of Complexes

Organic acids	Conc. range of organic acids	Ca complex			Sr complex		
		molar ratio	log K	pH	molar ratio	log K	pH
Tricarballic acid $\text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH}_2$ COOH COOH COOH	0.001~0.008 (0.002~0.02)	1:1 1:1	1.62 1.82	6.2~6.7 7.2~7.3	1:1 1:1	1.16 1.68	7.2 7.2~7.3)*
1,1,2,3-Propanetetra-carboxylic acid $\text{CH}-\text{COOH}$ $\text{CH}-\text{COOH}$ CH_2-COOH	0.0007~0.007	1:1	2.52	7.0~7.2	1:1	2.34	7.2
<i>meso</i> -1,2,3,4-Butanetetra-carboxylic acid CH_2-COOH $\text{CH}-\text{COOH}$ $\text{CH}-\text{COOH}$ CH_2-COOH	0.001~0.008	1:1	2.15	7.0	1:1	1.78	7.2

* Data in parentheses are those reported by Schubert *et al.*¹⁰⁾ for similar conditions ($\mu=0.16$, 25°C).

Fig. 1.

Graphical Solution of n

Table II. Example of Analysis of Experimental Data

Falsk* No.	Ion exchange resin (mg.)	Concn. of MBTCA**(<i>M</i>)	c.p.m./cc.	<i>Kd</i> (mg./cc.)	$\frac{Kd^0}{Kd}-1$	$\frac{(Kd^0/Kd)-1}{[MBTCA]}=K$	log <i>K</i>	
1	0	0	2280	2277	1.2146 (= <i>Kd</i> ⁰)	58.1	1.74	
2	0	0	2273					
3	100	0	657	664				
4	100	0	670					
5	100	0.000996	700	690	1.1500	0.05617	58.1	1.74
6	100	0.000966	680					
7	100	0.001932	730	718	1.0857	0.11873	61.5	1.79
8	100	0.001932	706					
9	100	0.003864	771	769	0.9805	0.23876	61.8	1.79
10	100	0.003864	766					
11	100	0.005796	815	812	0.9021			
12	100	0.005796	808					

* The volume of each solution containing same quantity of ^{90}Sr is finally adjusted to 50 cc.

** *meso*-1,2,3,4-Butanetetra-carboxylic acid.

本研究に当り御指導御鞭撻を頂いた石館守三教授, 放射性同位元素使用の御便宜と御指導を頂いた鶴藤 丞助教に感謝致します. なお研究費の一部は文部省科学研究費によつた.

東京大学薬学部