

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2016-69467

(P2016-69467A)

(43) 公開日 平成28年5月9日(2016.5.9)

(51) Int.Cl. F I テーマコード (参考)
C08B 37/08 (2006.01) C08B 37/08 A 4C090

審査請求 未請求 請求項の数 15 O L (全 18 頁)

(21) 出願番号 特願2014-198609 (P2014-198609)
 (22) 出願日 平成26年9月29日 (2014.9.29)

(71) 出願人 309033921
 株式会社ダステック
 石川県金沢市粟崎町五丁目35番地8
 (74) 代理人 100126398
 弁理士 浅野 典子
 (72) 発明者 西田 雄三
 石川県金沢市粟崎町5丁目35-8 株
 式会社ダステック内
 Fターム(参考) 4C090 AA02 AA04 AA05 BA47 BB02
 BB17 BB36 BB53 BB62 BB65
 BB76 BD50 CA34 CA35 DA23
 DA27

(54) 【発明の名称】 キレート化合物及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 安全性が高く、様々な用途への適用が可能なキレート化合物を提供する。

【解決手段】 アミノ基を有するベース化合物にキレート形成部位が結合するとともに、アミノ基の少なくとも一部がハロゲン化物塩とされているキレート化合物である。ハロゲン化物塩としては、特に塩酸塩である。ベース化合物としては、グルコサミン骨格を有するキトサンが好ましい。また、ビーズ状のキトサンを用いることもできる。製造に際しては、アミノ基を有するベース化合物に対し、少なくともキレートを形成し得る官能基及びアルデヒド基を有する芳香族環化合物のアルデヒド基を反応させて Schiff 塩基を形成し、これを還元剤により還元した後、ハロゲン化水素酸（塩酸）で処理する。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アミノ基を有するベース化合物にキレート形成部位が結合するとともに、前記アミノ基の少なくとも一部がハロゲン化物塩とされていることを特徴とするキレート化合物。

【請求項 2】

前記ハロゲン化物塩が塩酸塩であることを特徴とする請求項 1 記載のキレート化合物。

【請求項 3】

前記キレート形成部位は、フェノール誘導体であることを特徴とする請求項 1 または 2 記載のキレート化合物。

【請求項 4】

前記ベース化合物がグルコサミン骨格を有することを特徴とする請求項 1 から 3 のいずれか 1 項記載のキレート化合物。

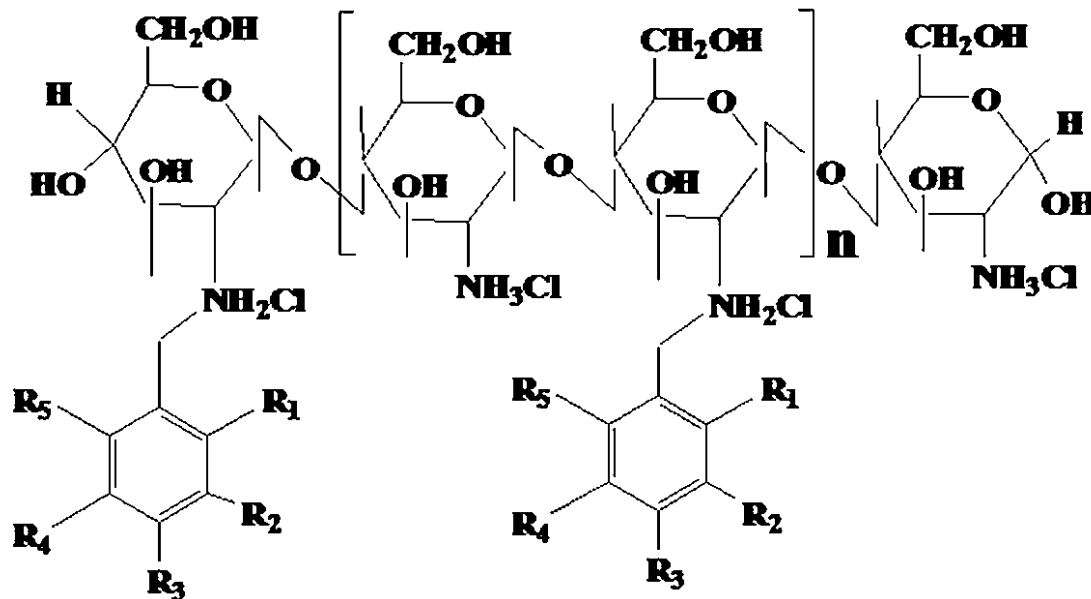
【請求項 5】

前記ベース化合物がキトサンであることを特徴とする請求項 4 記載のキレート化合物。

【請求項 6】

化 1 に示す構造を有することを特徴とする請求項 5 記載のキレート化合物。

【化 1】



(ただし、式中の R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ のうち少なくとも 1 つは水酸基であり、他は水素、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基から選ばれるいずれかの基である。)

【請求項 7】

水溶性であることを特徴とする請求項 5 または 6 記載のキレート化合物。

【請求項 8】

水不溶性のビーズ状キトサンの少なくとも表面にキレート形成部位を有し、ビーズ状キトサンの少なくとも表面において、アミノ基がハロゲン化物塩とされていることを特徴とする請求項 5 記載のキレート化合物。

【請求項 9】

化 2 に示す構造(ただし、架橋構造は省略する。)を有することを特徴とする請求項 8 記載のキレート化合物。

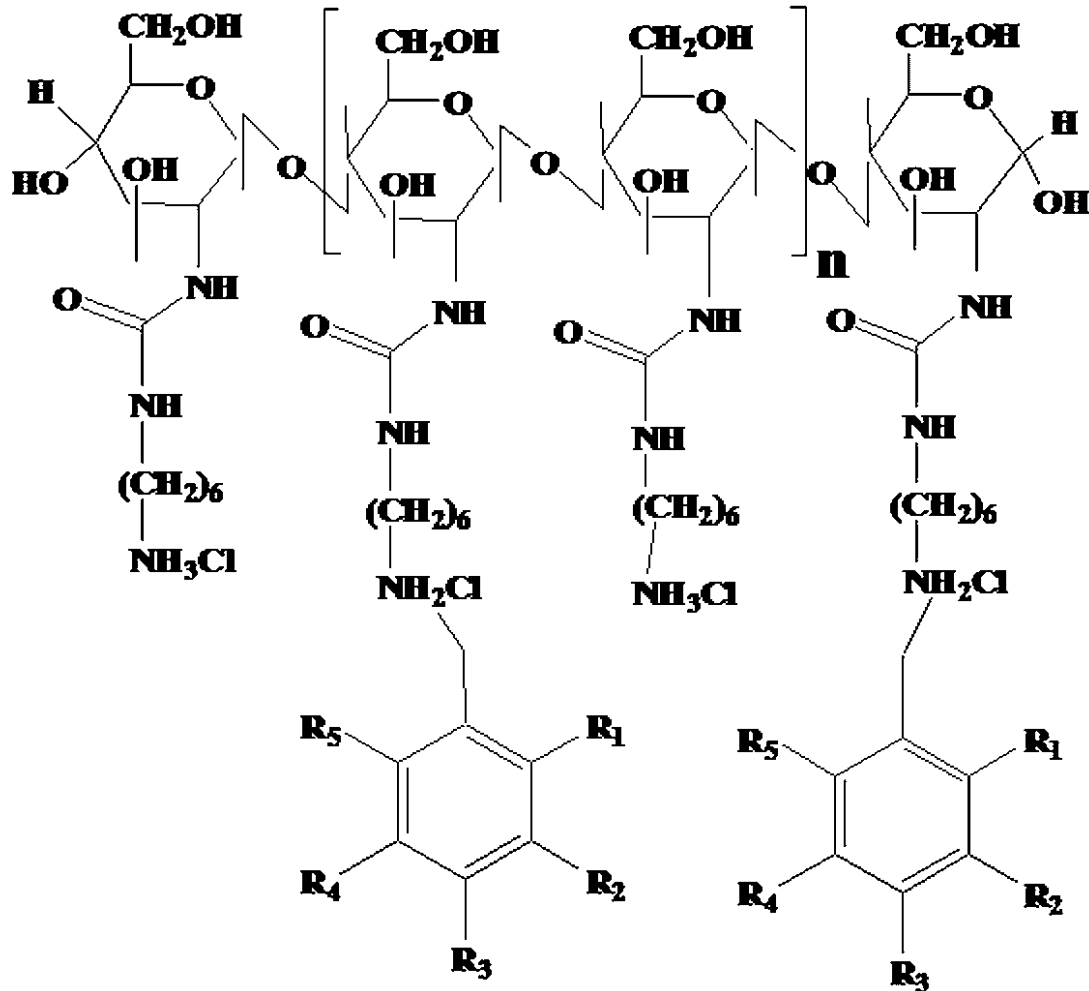
10

20

30

40

【化 2】



10

20

(ただし、式中の R₁、R₂、R₃、R₄、R₅ のうち少なくとも1つは水酸基であり、他は水素、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基から選ばれるいずれかの基である。)

【請求項 10】

30

前記キレート形成部位が鉄イオンと錯体を形成していることを特徴とする請求項 1 から 7 のいずれか 1 項記載のキレート化合物。

【請求項 11】

アミノ基を有するベース化合物に対し、少なくともキレートを形成し得る官能基及びアルデヒド基を有する芳香族環化合物の前記アルデヒド基を反応させて Schiff 塩基を形成し、これを還元剤により還元した後、ハロゲン化水素酸で処理することを特徴とするキレート化合物の製造方法。

【請求項 12】

前記ハロゲン化水素酸が塩酸であることを特徴とする請求項 11 記載のキレート化合物の製造方法。

40

【請求項 13】

ベース化合物としてキトサンを用い、得られるキレート化合物が水溶性であることを特徴とする請求項 11 または 12 記載のキレート化合物の製造方法。

【請求項 14】

前記ベース化合物に前記芳香族環化合物を加えた後、炭酸水素ナトリウムを加え、その後、還元剤を加えることを特徴とする請求項 13 記載のキレート化合物の製造方法。

【請求項 15】

ベース化合物としてビーズ状キトサンを用いることを特徴とする請求項 11 または 12 記載のキレート化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

50

【技術分野】

【0001】

本発明は、キトサン等、アミノ基を有するベース化合物にキレート形成部位を導入したキレート化合物、及びその製造方法に関するものであり、特に、塩酸で処理することにより水溶化等を実現した新規なキレート化合物及びその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

キトサンは、グルコサミン(2-アミノ-2-デオキシ-D-グルコース)の1,4-連結ポリマーであり、カニやえびの加工業における豊富な副産物であるキチン(ポリ-N-アセチルグルコサミン)の脱アセチル化により得ることができる。キトサンは、古くから抗菌・抗酸化作用を示すことが指摘されており、利用価値の高い資源と言える。

10

【0003】

本願発明者らも、キトサンの有用性に着目し、生体不安定鉄を選択的にキレート可能であり、水に不溶で体内の代謝プロセスに取り込まれない非水溶性の高分子鉄キレート剤を開発し、既に提案している(特許文献1を参照)。

【0004】

特許文献1には、特定の構造のフェノール系キレート剤を、高分子鎖(キトサン)に化学的に安定な-NH-CH₂-結合を介して結合させた、非水溶性の高分子鉄キレート剤が開示されており、さらには、当該高分子鉄キレート剤を用いた鉄イオンの捕捉方法が開示されている。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0005】

【特許文献1】再表WO2012/096183号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

ところで、前記特許文献1に記載される高分子鉄キレート剤は、非水溶性であることにより、体内での代謝プロセスに取り込まれないという利点を有するが、用途によっては、水溶性であることが求められる場合もある。

30

【0007】

例えば、エアコン等の抗菌性フィルターや歯磨き粉、皮膚薬等への適用を考えた場合、キトサンは水溶性であることが好ましい。水溶性キトサンは、水溶液中で容易にヒドロゲルとなり、前記用途に用いる場合に好適である。

【0008】

天然のキトサンの水溶性化及び抗菌化は、一般的にはキトサンのアミノ基の4級化により達成することができる。4級化キトサンは、C-2位のアミノ基を4級化することによってもたらされる。ただし、前記4級化においては、ハロゲン化アルキル剤を使用する必要があり、その毒性が問題となるおそれがある。

40

【0009】

本発明は、このような従来の実情に鑑みて提案されたものであり、安全性が高く、様々な用途への適用が可能なキレート化合物を提供することを目的とし、さらには、その製造方法を提供することを目的とする。また、本発明は、水溶性等、用途に応じて様々な形態のキレート化合物及びその製造方法を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0010】

前述の目的を達成するために、本発明のキレート化合物は、アミノ基を有するベース化合物にキレート形成部位が結合するとともに、前記アミノ基の少なくとも一部がハロゲン化物塩とされていることを特徴とする。

50

【0011】

また、本発明のキレート化合物の製造方法は、アミノ基を有するベース化合物に対し、少なくともキレートを形成し得る官能基及びアルデヒド基を有する芳香族環化合物の前記アルデヒド基を反応させてシッフ塩基を形成し、これを還元剤により還元した後、ハロゲン化水素酸で処理することを特徴とする。

【0012】

本発明のキレート化合物は、アミノ基の4級化とは異なる手法によって合成されるものであり、除鉄機能等、様々な機能を有するキレート化合物でありながら、毒性が全くないという特徴を有する。また、ベース化合物を選定することで、用途に応じた様々なキレート化合物が提供される。

10

【0013】

例えば、ベース化合物としてキトサンを用いることで、水溶性のキレート化合物が実現されるが、水溶性のキレート化合物は、水溶液中で容易にヒドロゲルとなり、添加剤としての利用が可能になる。また、ベース化合物として、水不溶性のビーズ状キトサンを用いれば、これまでにない全く新たなキレート化合物の実現が可能となる。

【0014】

一方、本発明の製造方法では、還元剤による還元の後、ハロゲン化水素酸（例えば塩酸）で処理することにより、キレート化合物をハロゲン化物塩の形態に変換する。一般に、シッフ塩基の形成や還元剤の還元においては、未反応のシッフ塩基化合物や還元剤の残存が問題になり、これを洗浄するために、かなりの時間と労力を要する。また、未反応のシッフ塩基を完全に還元するためには、多量の還元剤を使用する必要がある。前記ハロゲン化水素酸（塩酸）による処理は、これらの課題を解消するためにも有効であり、例えば塩酸による処理を行うことで、未反応のシッフ塩基化合物や還元剤が分解され、短時間で完全に除去される。

20

【発明の効果】

【0015】

本発明によれば、安全性が高く、様々な用途への適用が可能なキレート化合物を提供するが可能である。また、水溶性のキトサンキレート化合物や、水不溶性のビーズ状キトサンキレート化合物等、用途に応じてそれに適した形態のキレート化合物を提供することが可能である。さらに、本発明の製造方法によれば、未反応のシッフ塩基化合物や還元剤を短時間で完全に除去することができるという効果もあり、得られるキレート化合物の安全性をより一層高めることができる。

30

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】実施例1のキレート化合物の色調の変化を示す写真である。

【図2】実施例4のキレート化合物の色調の変化を示す写真である。

【図3】実施例4のキレート化合物を鉄キレートとした際の色調の変化を示す写真である。

。

【図4】実施例1のキレート化合物がリン酸イオンにより沈殿を形成する様子を示す写真である。

40

【図5】実施例1のキレート化合物が他のリン酸類により沈殿を形成する様子を示す写真である。

【図6】実施例1のキレート化合物が重クロム酸イオンにより沈殿を形成する様子を示す写真である。

【図7】実施例1のキレート化合物がナノゲルを形成する様子を示す写真である。

【図8】実施例1のキレート化合物のフィルムによる鉄検出の様子を示す写真である。

【発明の実施の形態】

【0017】

以下、本発明を適用したキレート化合物及びその製造方法の実施形態について、詳細に説明する。

50

【0018】

本発明のキレート化合物は、アミノ基を有するベース化合物にキレート形成部位が結合するとともに、前記アミノ基の少なくとも一部がハロゲン化物塩とされているものである。

【0019】

ベース化合物としては、アミノ基を有するものであれば任意の化合物を採用することができ、高分子化合物であってもよいし、低分子化合物であってもよい。好ましくはグルコサミン骨格を有する化合物であり、キトサンは最も好ましいベース化合物である。また、キトサンとしては、種々の分子量のもの他、フレーク状のものや、ビーズ状のもの等、任意の形態のものを使用することが可能である。

10

【0020】

本発明のキレート化合物は、前記ベース化合物のアミノ基を介してキレート形成部位が結合しており、このキレート形成部位によりキレート剤としての機能を発揮する。キレート形成部位は、水酸基等、金属イオンと配位結合を形成し得る官能基を有する芳香族環（例えばフェノール誘導体）であり、具体的構造としては、例えば化1～化4に示すような構造のものを挙げることができる。

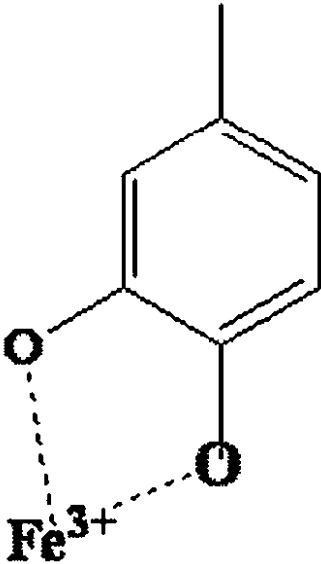
【0021】

化1に構造を示す例では、キレート形成部位は、オルト位に位置した2つの水酸基を有する芳香族環であり、金属イオン（例えば鉄イオン）とともに5員環の安定した配位構造を形成するように配位結合が形成される。

20

【0022】

【化1】



30

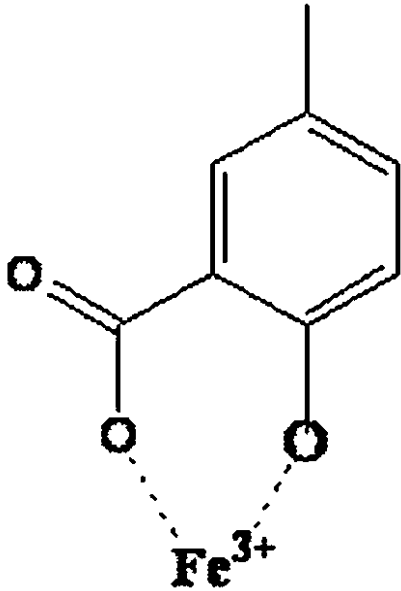
【0023】

化2に構造を示す例では、キレート形成部位は、オルト位に位置した1つの水酸基と1つのカルボン酸基を有する芳香族環であり、金属イオン（例えば鉄イオン）とともに6員環の安定した配位構造を形成するように配位結合が形成される。

40

【0024】

【化2】



10

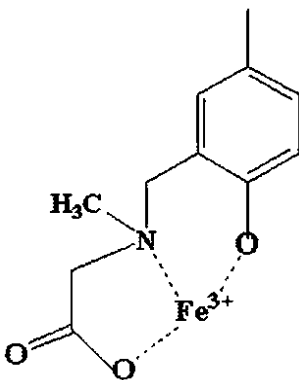
【0025】

化3に構造を示す例では、キレート形成部位は、オルト位に位置した1つの水酸基とアミノ基を介して結合されるカルボン酸基を有する芳香族環であり、金属イオン（例えば鉄イオン）を1つの5員環と1つの6員環から形成される安定した配位構造でキレートすることが可能となる。

20

【0026】

【化3】



30

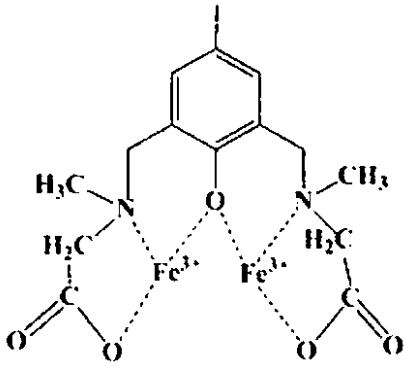
【0027】

化4に構造を示す例では、キレート形成部位は、1つの水酸基と、その両側のオルト位に位置した2つの官能基（アミノ基を介して結合されるカルボン酸基）を有する芳香族環であり、キレート形成部位1つあたりにキレートできる金属イオンの量を増やすことが可能となる。

40

【0028】

【化4】



10

【0029】

本発明のキレート化合物においては、前記構造を有する他、アミノ基の少なくとも一部がハロゲン化物塩の形態を採ることが大きな特徴事項である。これにより、キレート化合物に対して水溶性化等の様々な利点を付与することができる。

【0030】

ハロゲン化物塩としては、塩酸塩の他、HBr、HI、HF等の塩とすることも可能であるが、例えば経口摂取・医療応用等の用途においては、安全性の観点から塩酸塩に限られる。

【0031】

以上が本発明のキレート化合物の概略構成であるが、次に、本発明を適用した具体的なキレート化合物の実施形態について説明する。

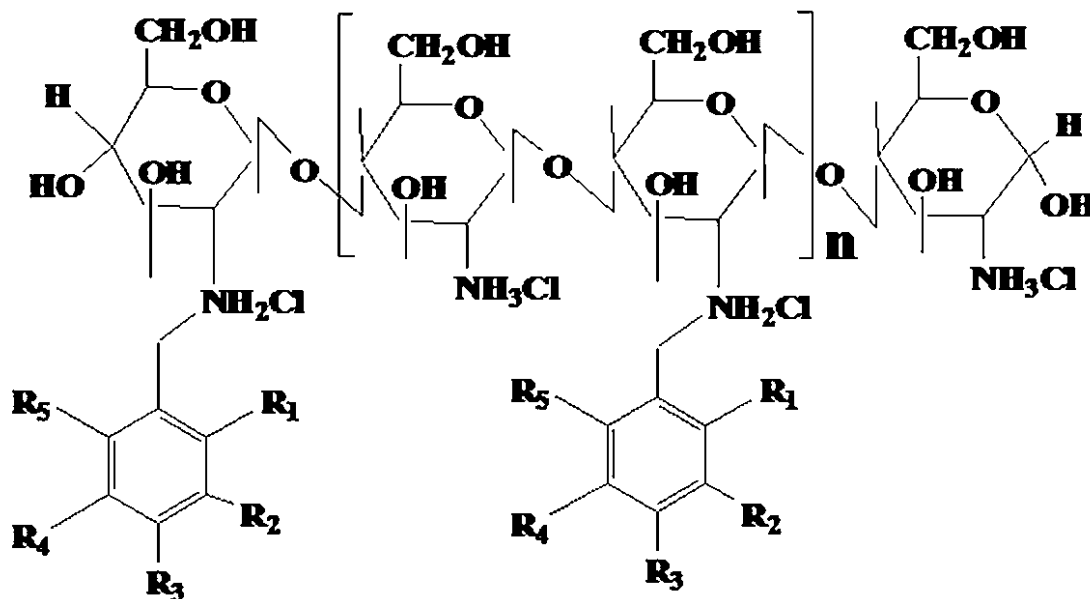
20

【0032】

化5に示すキレート化合物は、天然高分子として知られるキトサンをベース化合物とするものである。ベース化合物として使用するキトサンは、市販のもの（分子量90,000以下のもの）や分子量54,000のキトサン、分子量35,000のキトサン等である。

【0033】

【化5】



30

40

【0034】

化5に示すキレート化合物において、芳香族環の置換基は、前述のような配位結合を形成することができる官能基であり、したがって、式中のR₁、R₂、R₃、R₄、R₅のうち少なくとも1つは水酸基であり、他は水素、水酸基、カルボキシル基、アルコキシ基から選ばれるいずれかの基である。

50

【0035】

具体的な置換基の組み合わせ例は、下記の通りである。なお、各組み合わせ例について、各化合物を識別するために便宜上の化合物名を付記した。

例1： $R_1 = R_2 = -OH$ ， $R_3 = R_4 = R_5 = H$ （キレート化合物A-1）

例2： $R_1 = R_4 = R_5 = H$ ， $R_2 = R_3 = -OH$ （キレート化合物A-2）

例3： $R_1 = R_2 = R_3 = -OH$ ， $R_4 = R_5 = H$ （キレート化合物A-3）

例4： $R_1 = R_3 = -OH$ ， $R_2 = R_4 = R_5 = H$ （キレート化合物A-4）

例5： $R_3 = -OH$ ， $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$ （キレート化合物A-5）

例6： $R_1 = R_4 = R_5 = H$ ， $R_2 = -COOH$ ， $R_3 = -OH$ （キレート化合物A-6）

例7： $R_1 = R_4 = R_5 = H$ ， $R_2 = -COOCH_3$ ， $R_3 = -OH$ （キレート化合物A-7）

例8： $R_1 = -OH$ ， $R_2 = -OCH_3$ ， $R_3 = R_4 = R_5 = -H$ （キレート化合物A-8）

例9： $R_1 = R_4 = R_5 = -H$ ， $R_2 = -OCH_3$ ， $R_3 = -OH$ （キレート化合物A-9）

【0036】

キトサンは水不溶性であるが、キトサンをベース化合物とする化5に示すキレート化合物は、水溶性であり、例えば掃除機、エアコン、空気清浄機等のフィルター作成時にこれを添加すれば、埃除去だけでなく、病原菌・ウイルス等の除去にも役立つものと考えられる。また、本発明のキレート化合物は、鉄除去能を有するので、歯磨き粉に添加することで、歯がきれいになるという効果も期待できる。

【0037】

さらに、化5に示す水溶性キトサンは、ヒドロゲルを形成する特性を持ち、リン酸類の除去効果や、ヒドロゲルによる医学的効果、金属イオンのキレート作用に基づく医学的効果を発現することがわかった。

【0038】

得られたキレート化合物のうち、キレート化合物A-6、キレート化合物A-9やキレート化合物A-2のヒドロゲルは、リン酸イオン、二リン酸イオン、ポリリン酸イオン、モリブデン酸イオン、重クロム酸イオン等と水溶液中で容易に沈殿を形成することから、リン酸イオン等の除去剤として利用できるものと期待される。特に、鉄イオンと結合した本実施形態のキレート化合物は、リン酸イオンやその同族体（二リン酸、ポリリン酸等）、過酸化水素等とも強く結合し、これらを効率的に除去することができる。

【0039】

これまでもリン酸イオンと沈殿を形成する有機物はいくつか知られているが、本実施形態の水溶性キレート化合物は、キトサンを母体とするものであるため、人体にとって安全なものであり、脱リン酸イオン用の経口薬として利用できるものと考えられる。リン酸イオンは、人体にとって必須のものではあるが、過剰になると厄介であり、例えば透析患者にとっては大敵であると指摘されている。慢性腎臓病を患う患者にとって透析は生命を維持する上で欠かせないものであり、リン酸イオンを効率的に取り除く薬剤の開発は重要な課題である。市販の薬剤としては炭酸ランタン等が知られているが、安全性に問題があることが指摘されている。本実施形態の水溶性キレート化合物は、安全性の点で問題がない。

【0040】

また、今日、多くの食品にリン酸イオンが保存料の名目で添加されているが、リン酸イオンは規制対象であり、できるだけ排除することが望ましい。近年では、リン酸イオンの規制を逃れるようにして、リン酸イオンに代わり、二リン酸（ピロリン酸）やポリリン酸等も使用されているが、これらについてもできる限り排除することが望ましい。本実施形態のキレート化合物は、二リン酸（ピロリン酸）やポリリン酸等とも沈殿を形成し、除去可能である。モリブデン酸、パナジン酸、重クロム酸等は、人体にとって有害物質として

10

20

30

40

50

指定されている化合物であるが、本実施形態のキレート化合物は、これら有害物質も除去可能である。

【0041】

医学的効果について説明すると、これまでにヒドロゲルを形成する水溶性キトサン誘導体はいくつか知られており、多くの効能が指摘されている（例えば、再表WO2012/105685公報等を参照）が、本実施形態のキレート化合物のヒドロゲルも、同様の効果を示すものと考えられる。本実施形態のキレート化合物のヒドロゲルの効能としては、治癒促進の高い創傷被覆材となり得ること、主成分が水であるので冷却効果とともに疼痛・炎症緩和に効果を示すこと、異物であるかさぶたの融解除去を促すこと、等である。

【0042】

ヒドロゲルの特殊な例として、ナノゲル形成があるが、本実施形態のキレート化合物（例えばキレート化合物A-6）においても、ナノゲルの形成が観測された。

10

【0043】

さらに、本実施形態の水溶性のキレート化合物（例えばキレート化合物A-2）の水溶液を放置するとフィルムが形成されるが、フィルムを構成するキレート化合物が鉄イオンと強く結合するので、このようにして得られるフィルムは、鉄検出用に利用することができる。利用例としては、フィルムを検出溶液に浸すだけで鉄イオンの有無を色調変化で判断できる定性的利用の他、フィルムの呈色部分を分光器で調べ、標準濃度液と比較することで鉄イオンを定量する定量的利用も挙げられる。

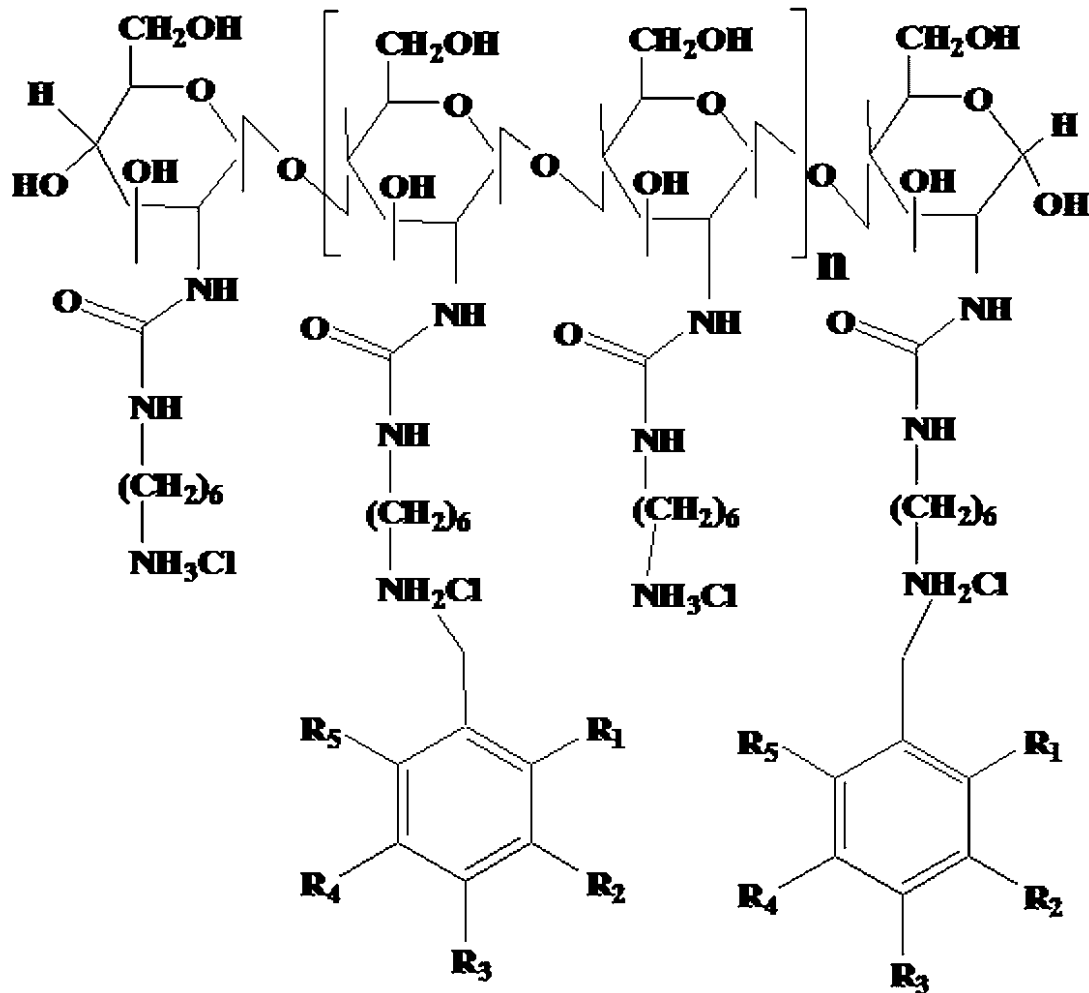
【0044】

次に、化6に示すキレート化合物は、ベース化合物としてビーズ状キトサンを使用した場合の化合物例を示すものである。なお、化6においては、架橋構造については、記載を省略してある。

20

【0045】

【化6】



10

20

【0046】

化6において、芳香族環の置換基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は、先の化5に示すキレート化合物と同様である。

30

また、具体的な置換基の組み合わせ例は、下記の通りである。なお、各組み合わせ例について、各化合物を識別するために便宜上の化合物名を付記した。

例1： $R_1 = R_2 = -OH$ ， $R_3 = R_4 = R_5 = H$ （キレート化合物B-1）

例2： $R_1 = R_4 = R_5 = H$ ， $R_2 = R_3 = -OH$ （キレート化合物B-2）

例3： $R_1 = R_2 = R_3 = -OH$ ， $R_4 = R_5 = H$ （キレート化合物B-3）

例4： $R_1 = R_3 = -OH$ ， $R_2 = R_4 = R_5 = H$ （キレート化合物B-4）

例5： $R_3 = -OH$ ， $R_1 = R_2 = R_4 = R_5 = H$ （キレート化合物B-5）

例6： $R_1 = R_4 = R_5 = H$ ， $R_2 = -COOH$ ， $R_3 = -OH$ （キレート化合物B-6）

例7： $R_1 = R_4 = R_5 = H$ ， $R_2 = -COOCH_3$ ， $R_3 = -OH$ （キレート化合物B-7）

例8： $R_1 = -OH$ ， $R_2 = -OCH_3$ ， $R_3 = R_4 = R_5 = -H$ （キレート化合物B-8）

例9： $R_1 = R_4 = R_5 = -H$ ， $R_2 = -OCH_3$ ， $R_3 = -OH$ （キレート化合物B-9）

40

【0047】

ビーズ状キトサンは、キトサンを架橋させた非水溶性の粒子状物質であり、市販のもの（例えば、富士紡績社、商品名キトパール等）を使用することが可能である。これまでビーズ状キトサンを加工して機能性を付与するということも行われておらず、本発明における除鉄機能等付与は、画期的である。

50

【 0 0 4 8 】

ビーズ状キトサンをベース化合物として用いた場合、粒子の表面においてキレート形成部位が結合し、同じく粒子の表面において、アミノ基がハロゲン化物塩（塩酸塩）とされているものと考えられる。

【 0 0 4 9 】

ビーズ状キトサンをベース化合物として用いて得られたキレート化合物は、水に不溶性であるので、例えば反応系からの分離が容易である等、取り扱い性に優れたものとなる。本実施形態のビーズ状キレート化合物も、鉄除去機能、リン酸イオン除去能や重クロム酸等の有害物質除去機能を有することから、例えば災害時において、井戸水の浄化等に利用することができる。

10

【 0 0 5 0 】

なお、ビーズ状キトサンをベース化合物として用いたキレート化合物は、特に水溶性を要求されるわけではないので、ハロゲン化物塩としなくても用いることが可能であり、かかる形態も新規な利用法であるが、合成過程で用いる還元剤等の不純物を速やかに除去するという点で、ハロゲン化物塩（塩酸塩）とするのが有利である。

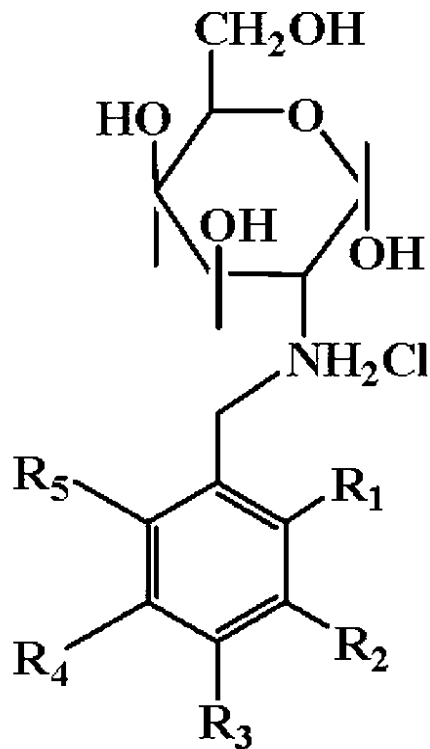
【 0 0 5 1 】

化7及び化8は、低分子量化合物をベース化合物として用いたキレート化合物の例である。化7は、グルコサミンをベース化合物としたキレート化合物であり、化8はヒスチジンをベース化合物とするキレート化合物である。これらキレート化合物は、鉄イオンの定量試験を行うための試薬や、細胞や組織内の生体不安定鉄の検出用にも用いることができる。

20

【 0 0 5 2 】

【化7】

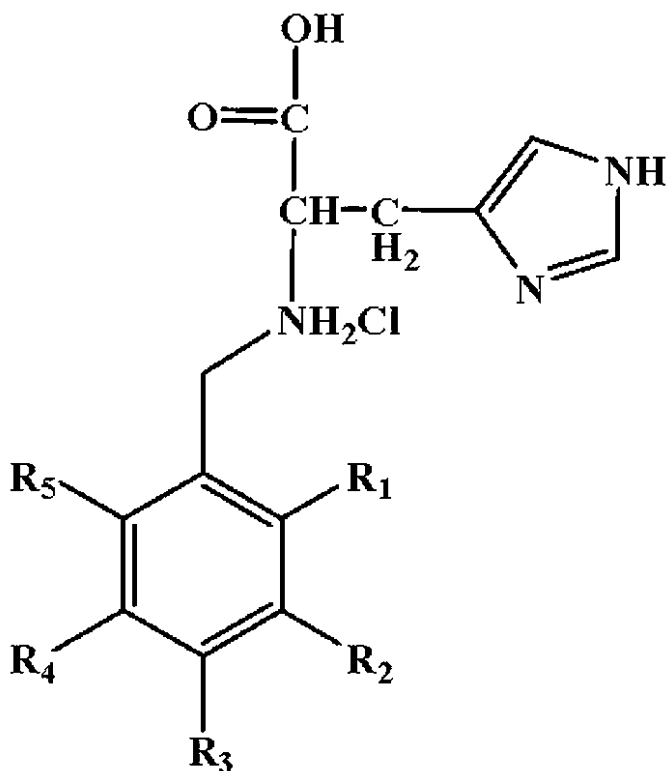


30

40

【 0 0 5 3 】

【化 8】



10

20

【0054】

化7, 8において、芳香族環の置換基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 は、先の化5に示すキレート化合物と同様である。

【0055】

本発明のキレート化合物は、前述の各利点を有するのみならず、製造に際してハロゲン化物塩とするための処理（特に塩酸処理）を行うために、不純物の少ない安全性に優れた製品を効率的に製造できるという利点も有する。以下、本発明のキレート化合物の製造方法について説明する。

30

【0056】

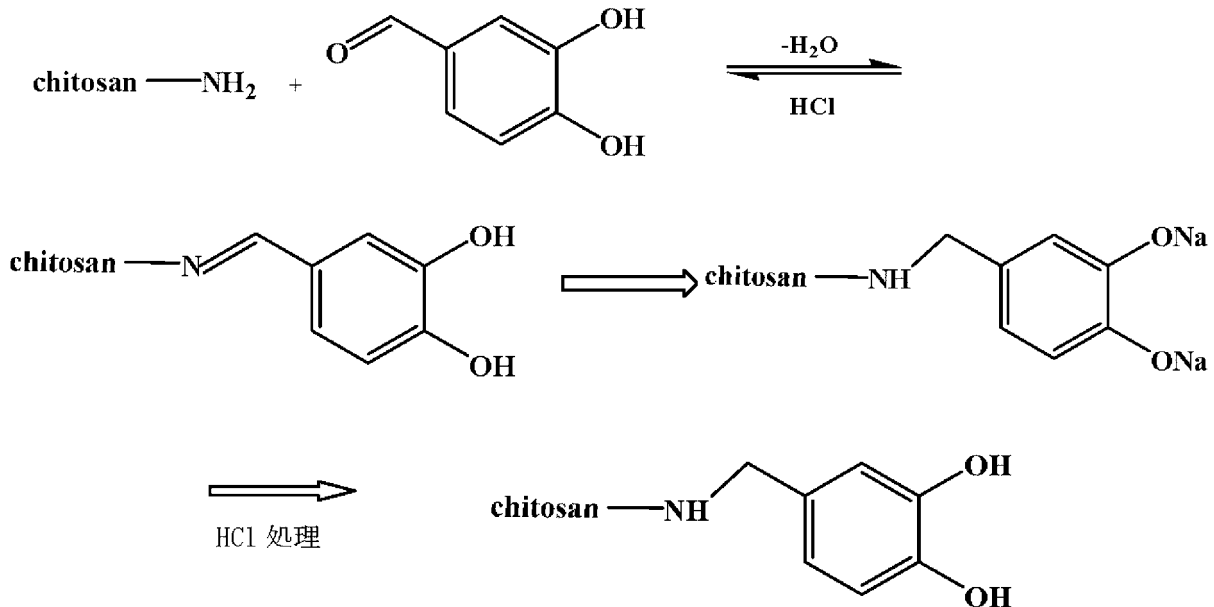
本発明のキレート化合物を製造するには、アミノ基を有するベース化合物に対して、少なくともキレートを形成し得る官能基及びアルデヒド基を有する芳香族環化合物の前記アルデヒド基を反応させて Schiff 塩基を形成し、これを還元剤により還元した後、ハロゲン化水素酸で処理する。

【0057】

化9は、本発明におけるキレート化合物の合成過程を示すものである。ここでは、ベース化合物をキトサンとし、塩酸処理により塩酸塩とする場合を例にして説明する。

【0058】

【化 9】



10

【0059】

合成の基本はキトサン類に存在するアミノ基とアルデヒド基との縮合反応（シッフ塩基の生成、 $-\text{HC}=\text{N}-\text{R}$ ）と、その二重結合を還元する（ $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{R}$ ）手法にある。このシッフ塩基生成を通じてキレート形成部位を導入する。

20

【0060】

前記合成法において、シッフ塩基の生成されやすさ、安定性、還元されやすさ、そして、還元された化合物の安定性が重要であり、本発明のキレート化合物を医薬品等として利用する場合、これら事項の全てが安全性・毒性評価の対象となる。特に、アルデヒド類は毒性が強いので、不純物として混入することに対して、十分に注意を払う必要がある。

【0061】

アルデヒド類が不純物として混入する可能性をなくするには、生成したシッフ塩基をいったん固体として単離し、それを還元するのが良い。ベース化合物としてビーズ状キトサンを用いた場合、全てのアルデヒドとの中間化合物（シッフ塩基化合物）を一度単離し、還元できるので、この観点から好ましい形態といえる。

30

【0062】

アルデヒドの毒性を除くためには、得られた還元生成物を、一度薄い塩酸で処理することが望ましい。なぜなら、この処理で還元されていないシッフ塩基は分解され、アルデヒドが除かれるからである。これで最大限の安全性が確保される。

【0063】

また、この塩酸処理は標的化合物の長期保管を可能にし、かつ、リサイクル使用を可能にする。還元された化合物では、いくつかのフェノール基がナトリウムイオンで中和されている（ $-\text{ONa}$ ）。この状態のフェノール基は、酸化（空気中の酸素）に弱くなり、時間の放置とともに褐色になる。この褐色のサンプルでも鉄イオンの除去能力は発揮されることは確認しているが、その能力は時間とともに落ちてくる。これを防ぐには、フェノールを $-\text{OH}$ の状態で保存することが望ましい。そのためには塩酸処理が必要であり、この点からも、塩酸処理で得られた化合物は非常に良好であり、長期保存も可能になる。さらに、塩酸処理が可能なることから、一度吸着した鉄イオンを希塩酸で除き、H-型化合物を再度鉄吸着剤として使用できることになるので、経済的視点からも大変、都合のよい化合物ということになる。

40

【0064】

さらに、前記塩酸処理は、本化合物の合成過程で使用した還元剤の余剰分を除去する上でも有効である。塩酸処理することで、生成物に付着している未反応の還元剤（例えば NaBH_4 ）を短時間で完全に除去できる。塩酸を使用しないと、この洗浄にかなりの時間

50

と労力を要する。塩酸処理を行うことで、洗浄時間等を大幅に短縮することができ、品質の高いキレート化合物を生産性良く製造することができる。

【0065】

塩酸処理によって、得られるキレート化合物は塩酸塩となるが、これにより、ナノゲル化やフィルム化へ展開可能な各種の水溶性キトサンキレート化合物、安全性・利便性の高い不溶性キトサンキレート化合物等、多岐にわたる機能を有し、且つ多様な形態を有する新たなキレート化合物を提供することが可能になる。

【実施例】

【0066】

以下、本発明の具体的な実施例について、実験結果を元に説明する。

10

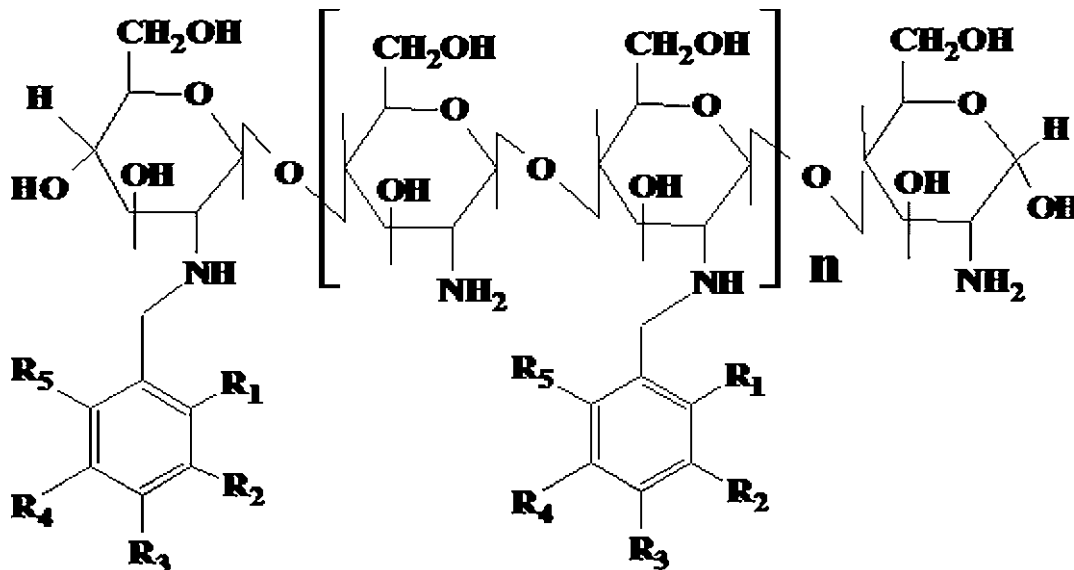
【0067】

実施例 1

本実施例では、市販のキトサンを用いてキレート化合物の合成を行った。使用したキトサンの化学式は化10に示す通りであり、式中において $R_1 = R_4 = R_5 = H$, $R_2 = R_3 = OH$ である。

【0068】

【化10】



20

30

【0069】

100 mLの5%酢酸溶液(水/メタノール=1/1)に、600 mgの2,3-ジヒドロキシベンズアルデヒドを溶かし、これに1.0 gのフレーク状キトサン(ナカライテスク社製)を加えた。キトサンがすべて溶けた状態で、2.2 gの炭酸水素ナトリウムを少しずつ加えた。炭酸水素ナトリウムがすべて反応した後から、少しずつ $NaBH_4$ を加えた(~2 g程度)。その結果、少し黄色結晶をふくむ大量の白色沈殿が生じた。撹拌をしばらく続けた後、結晶をろ過した。メタノールで洗浄した後、結晶を100 mLのメタノールに懸濁し、少しずつ $NaBH_4$ を加えた(~0.5 g程度)。完全に白色の結晶

40

【0070】

得られた化合物(乾燥試料)を100 mLエタノールに懸濁し、これに10 mLの濃塩酸を加え、1時間撹拌した。結晶を吸引濾過し、エタノールで十分に洗って、真空中で乾燥させ、目的とするキレート化合物(キレート化合物A-1)を得た。同様の方法でキレート化合物A-2~A-9も得た。

【0071】

フレーク状のキトサンを用いたキレート化合物について、塩酸塩にしたものと、塩酸塩としていないものとを比較したところ、図1に示すように、塩酸塩としていないものは、

50

短時間で褐色に変化した。

【0072】

実施例 2

ベース化合物として分子量 54,000 のキトサンを用い、他は実施例 1 と同様にしてキレート化合物（塩酸塩）を得た。

【0073】

実施例 3

ベース化合物として分子量 35,000 のキトサンを用い、他は実施例 1 と同様にしてキレート化合物（塩酸塩）を得た。

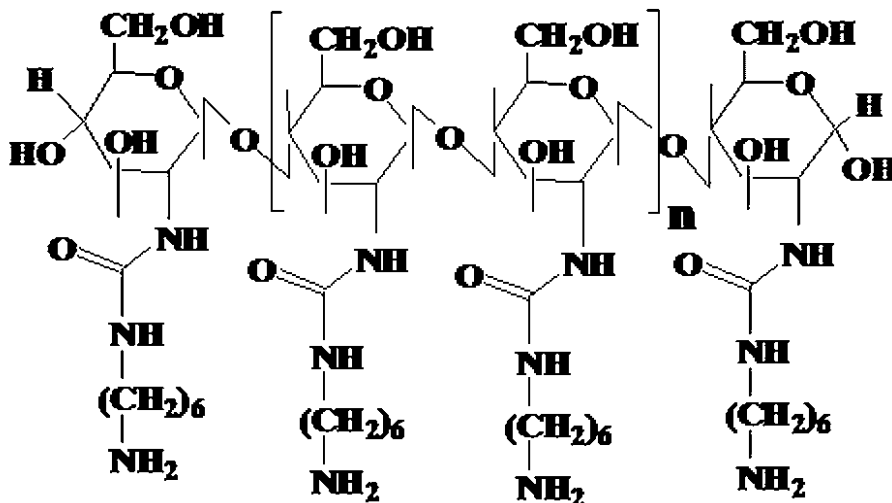
【0074】

実施例 4

本実施例では、ベース化合物として市販のビーズ状キトサン（富士紡績社製、商品名キトパールBCW-3007）を用いてキレート化合物の合成を行った、ビーズ状キトサンの化学式は化11に示す通りである。なお、化11においては、架橋構造についての記載は省略してある。

【0075】

【化11】



10

20

30

40

50

【0076】

ビーズ状キトサンを、一度風乾させた。乾燥ビーズ状キトサン（1.0g）と2,3-ジヒドロキシベンズアルデヒド（0.6g）を、水・メタノール（1:4、50mL）に加え、約1時間攪拌した。乾燥粒状キトサンは乾燥される前の粒状態に戻り、アルデヒドとの縮合で黄色くなった。黄色に着色した粒状キトサンを吸引濾過し、メタノールでよく洗浄した（未反応の2,3-ジヒドロキシベンズアルデヒドを除くため）。これをメタノール・水混合溶媒（4:1、50mL）に懸濁し、これに3gの水素化ホウ素ナトリウムを少しずつ加えた。黄色の粒状キトサンが白くなっていく。加え終わってから1時間放置し、吸引濾過した後、水でよく洗った（未反応の水素化ホウ素ナトリウムを除くため）。ここで得られた粒状キトサンを1規定塩酸溶液（50mL）に加え、1時間攪拌した。このようにして得られた生成物を吸引濾過し、水、次いでメタノールで洗浄した。得られた化合物（キレート化合物B-1）はほとんど無色であった。

【0077】

得られたキレート化合物について、実施例1と同様、塩酸塩にしたものと、塩酸塩としていないものとを比較したところ、図2に示すように、塩酸塩としていないものは、やはり短時間で褐色に変化した。

【0078】

実施例 5

実施例4で得られたキレート化合物（塩酸塩）（キレート化合物B-1）を100mL

の水に懸濁し、これに $K[Fe(ida)_2]$ ($ida = \text{イミノ二酢酸}$) (2.0 g) を加え 1 時間、攪拌した。得られた黒色のパール状化合物を吸引濾過し、水で十分洗浄した。これにより、鉄キレートが得られた。図 3 は、実施例 4 で得られたキレート化合物 (塩酸塩) (左) と、鉄キレートとしたもの (右) の色調の相違を示す写真である。鉄キレートでは、鉄イオンを取り込んで真っ黒に変化した。鉄キレートの色調はキレートによって異なる。また、得られた鉄キレートは、リン酸イオン、二リン酸イオン、ポリリン酸イオンなどと強く結合して、これらのイオンを水溶液から除去する能力が非常に高く、特に人工透析用の資材等として非常に有望である。

【0079】

実施例 6

本実施例では、ベース化合物としてグルコサミンを用い、キレート化合物の合成を行った。グルコサミン塩酸塩 (和光純薬、 2.15 g 、 0.01 mol) を等量の $NaOH$ を含む水溶液 (10 mL) に溶かした。 1.68 g (0.01 mol) の 3, 4 - ジヒドロキシベンズアルデヒドを含む 40 mL のメタノール溶液を加え、さらにこれに少量の $NaBH_4$ ($\sim 300 \text{ mg}$) を加え、還元した。1 時間放置後、溶液を希塩酸で $pH \sim 7$ にしてエタノールを加えると目的の化合物が白色沈殿として得られた。

【0080】

機能の確認実験

(1) 実施例 1 で得られたキレート化合物 A - 6 のヒドロゲルを作製し、皮膚に塗布したところ、老人性疣贅がきれいになった。

(2) 実施例 1 で得られたキレート化合物 (塩酸塩) のヒドロゲルを作製し、リン酸イオンを含む溶液に加えたところ、図 4 に示すように沈殿を形成し、リン酸イオンの除去剤として利用できることがわかった (図中、左はキレート化合物 A - 6、右はキレート化合物 A - 9)。また、実施例 1 で得られたキレート化合物 A - 6 は、図 5 に示すように、二リン酸 (左) やポリリン酸 (右) についても同様の効果を示した。さらに、図 6 に示すように、重クロム酸イオンもキレート化合物 (塩酸塩) のヒドロゲルで沈殿した (図中、左はキレート化合物 A - 6、中央はキレート化合物 A - 9、右はキレート化合物 A - 2)。

(3) 図 7 は、実施例 1 で得られたキレート化合物 (塩酸塩) (キレート化合物 A - 6) がナノゲルを形成している様子を示すものである。実施例 1 で得られたキレート化合物 (塩酸塩) (キレート化合物 A - 6) の水溶液に鉄溶液を加えた時、鉄キレートの赤い色は均一ではなく、まだらになっており、ナノゲルが形成されていることがわかる。

(4) 図 8 は、実施例 1 で得られたキレート化合物 (塩酸塩) (キレート化合物 A - 2) のフィルム (左) と、フィルムに鉄溶液を浸した時の様子 (右) を示すものである。得られたフィルムは鉄イオンに鋭敏に反応して着色するので、鉄イオン検出に利用できる。

10

20

30

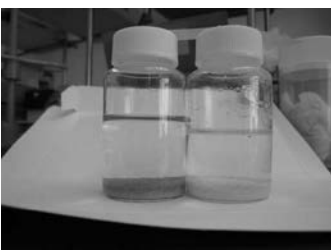
【 図 1 】



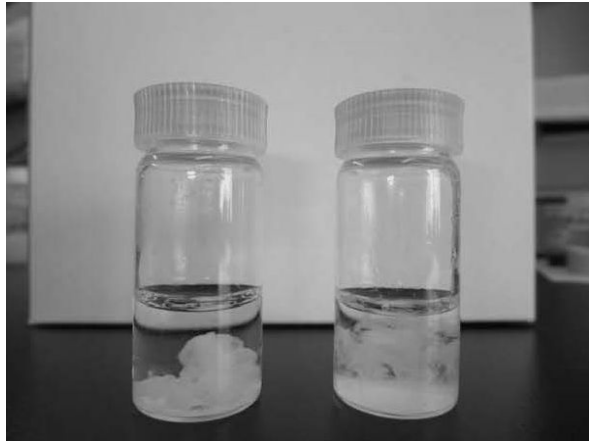
【 図 3 】



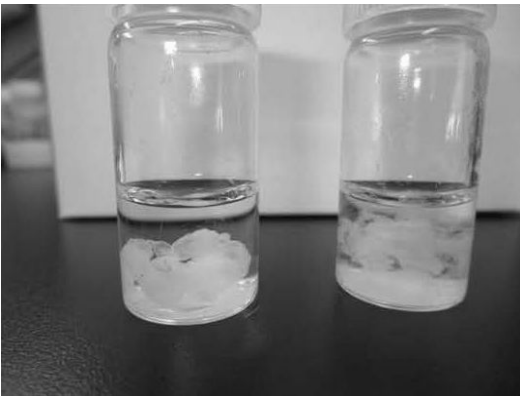
【 図 2 】



【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 7 】



【 図 6 】



【 図 8 】

