

問題7. 重金属の無毒化

2,3-ジメルカプトコハク酸(DMSA)は $\text{HO}_2\text{CCH}(\text{SH})\text{CH}(\text{SH})\text{CO}_2\text{H}$ という分子式で表される、鉛(Pb)、水銀(Hg)、ヒ素(As)といった金属による中毒に対する医薬品である。その無毒化のメカニズムはキレート作用によるもので、そのような作用を持つ薬剤のことをキレート剤と呼ぶ。キレート剤は金属イオンに1:1で強く結合して水溶性錯体を生成し、泌尿器系から排泄される。

ジカルボキシ化アセチレン**A**はチオ酢酸と反応して化合物**B**となり、最終的にDMSAを与える。



7.1 この一連の反応について、全ての中間化合物および試薬**X**の構造式を描け。

7.2 DMSAはいくつかの立体異性体を持つ。そのすべてを描き、番号をつけ、それぞれのキラル中心の絶対配置を答えよ。これらの中にエナンチオマーの関係にある異性体の組み合わせはあるか。もしあるなら、どれがエナンチオマーの関係にあるかを答えよ。

7.3 医薬品に含まれる活性物質は、複数ある異性体のうちの1つである。この異性体は、偏光計による測定で回転角がゼロであることがわかった。医薬品中で活性を示す異性体を答えよ。

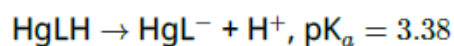
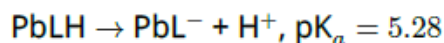
7.4 DMSAは4価の酸である。酸解離定数を以下に示す。

- $\text{pK}_{\text{a}1}$: 2.71
- $\text{pK}_{\text{a}2}$: 3.48
- $\text{pK}_{\text{a,SH1}}$: 9.65
- $\text{pK}_{\text{a,SH2}}$: 12.05

金属に配位していないDMSAの 0.1 mol/L 水溶液のpHを求めよ(水の自己プロトリスは無視してよい)。

Pb^{2+} と Hg^{2+} のモノ-O-メチルDMSAキレート錯体における、配位していない部分(基)の酸解離定数を以下に示す。

問題7. 重金属の無毒化



HgLHのIRスペクトルはプロトン化されたカルボキシ基の存在を示しており、PbLHのIRスペクトルは脱プロトン化されたカルボキシ基(カルボキシレート基)の存在を示していた。

7.5 PbおよびHgのDMSA錯体の構造を描け。

7.6 pK_a の値の違いを説明せよ。

ある人が血液検査で血中鉛濃度(BLL; blood lead level)が85 $\mu\text{g}/\text{dL}$ となり、鉛中毒であると診断された。この患者には、体重に対して5 mg/kgのDMSAを静脈に投与するという治療が行われた。平均体重を75 kg、平均血液体積を5 Lとする。

7.7 DMSAの平衡濃度を投与量の99.5%と仮定し、平衡に達した後($t=0$)の遊離Pb濃度を求めよ。

Pb(DMSA)錯体の消失を6時間にわたってモニターした。結果は以下の表のようになった。

t / min	0	60	120	180	240	300	360
c / $\mu\text{mol}/\text{L}$	c (問題7.7より)	1.66	1.34	1.08	0.87	0.70	0.56

(値は単純化されている)

7.8 半減期 $t_{1/2}$ と速度定数 k をそれぞれ求めよ。

7.9 下限値である90 $\mu\text{g}/\text{L}$ に達するまでにかかる時間を求めよ。

この配位子と結合する別の有害金属イオンである Cd^{2+} と鉛DMSA錯体との間の相互作用を確認するために、以下の実験を行った。

問題7. 重金属の無毒化

0.1 mmolのDMSA-Pbを1 Lの水（中性）に溶解させた水溶液に、0.05 mmolのCd(II)塩を加えた。体積変化はなく、酸塩基反応も起こらなかったと仮定せよ。

7.10 化学反応式を書き、その平衡定数を式で示せ。

7.11 平衡定数を求めよ。ただし、DMSA-Pbの安定度定数は $K_1=10^{17.6} \text{ M}^{-1}$ 、DMSA-Pbの安定度定数は $K_2=10^{16.5} \text{ M}^{-1}$ である。

7.12 4つの化学種について、それぞれの平衡濃度を求めよ。