

【140】

氏名	千熊正彦 ちくま まさ ひこ
学位の種類	薬学博士
学位記番号	論薬博第143号
学位授与の日付	昭和50年3月24日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	$\beta$ -メルカプトケイ皮酸アミド類の錯生成反応に関する研究

論文調査委員 (主査) 教授 田中久 教授 宇野豊三 教授 岡田寿太郎

論文内容の要旨

硫黄を配位原子とするキレート化剤は、酸素、窒素を配位原子とするキレート化剤に比べ、合成、精製がむずかしく、かつ水溶液中で複雑な挙動を示すので、その研究が著しくおこなわれていたが、硫黄が金属のd電子を受け入れる空位のd軌道を有することに基いて示す、特徴的な挙動の故に、錯体化学、分析化学の領域で注目され、キレート化剤として広く用いられている $\beta$ -ジケトンの硫黄誘導体であるチオー $\beta$ -ジケトンを中心に、近年活発に研究されるようになってきた。その関連化合物である $\beta$ -メルカプトケイ皮酸アミド類(以下MCAと省略)は強い抗微生物作用をもち、その作用がキレート生成能と関連づけられ、かつその金属キレートはチオー $\beta$ -ジケトンの場合とはかなり異なる性質を示す、などの興味ある事実が見出された。著者はこの点に着目したが、メルカプト基とアミド基とを有するキレート化剤はほとんど知られていないので、そのキレート試薬としての応用、抗微生物作用とキレート生成能との関連などの研究を行う前に、キレート化剤としての性格を明確にする必要があると考え、そのキレート生成平衡の詳細な研究を計画した。この研究のためにはキレート化剤、生成キレートの性質を考慮すると、種々の錯体化学的研究手段の中で溶媒抽出法を用いることが必要と考え、この方法を主として用い、かつ必要に応じて他の通常の方法をも用いて検討し、次のような種々の知見を得た。

- (1) 田中、横山らの発表した合成法の外に、チオー $\beta$ -ジケトンの合成法のMCAへの適用を検討し、新しい方法を考案し、これらの方法を用いて、種々のMCA関連化合物を合成した。
- (2) N-phenyl-およびN-ethyl- $\beta$ -mercapto-cinnamamide および thiodibenzoylmethane の $^{35}\text{S}$ 標識化合物を合成し、それらを用いて溶媒抽出、放射能測定により、水-有機溶媒間の分配比を測定し、分配平衡を解析して、これらの配位子の酸解離定数を得た。また別に水-ジオキサン混合溶媒中で分光光度法によっても酸解離定数を得たが、溶媒抽出法により求めた値の方が信頼度の高いことを明らかにした。
- (3) 12種のMCA関連化合物Ni(II)キレートを合成し、ピリジン塩基との付加錯体生成反応を主として電子スペクトル、核磁気共鳴スペクトルおよび磁化率により検討し、次に述べる知見を得た。

i) Ni(II) キレート はすべて 反磁性の正方形型四配位錯体であり、2 分子のピリジン塩基と反応して常磁性の正八面体型六配位付加錯体を生成する。

ii) 付加錯体生成の熱力学的諸定数 ( $\Delta G$ ,  $\Delta H$  および  $\Delta S$ ) を測定したが、ピリジン塩基の塩基性が增大すると、付加錯体生成の  $\Delta G$  および  $\Delta H$  値は減少する。

iii) 付加錯体生成反応の  $\Delta H$  と  $\Delta S$  との関係において、二級アミド基を含む錯体および二級アミド基を含まない錯体の中で大きな相違があることを見出した。この相違はアミドのプロトンとピリジン塩基との水素結合に基づくと推定した。

iv) 付加錯体の d-d 吸収帯の位置と付加錯体生成の  $\Delta H$  との間には直線関係が見出されたが、bis(ethyl  $\beta$ -mercaptocinnamato) nickel (II) および bis(ethyl  $\beta$ -mercaptothiocinnamato) nickel (II) の d-d 吸収帯の波数は  $\Delta H$  値から予想されるより低い値であった。

v)  $\gamma$ -picoline 付加錯体の  $\gamma$ -picoline proton contact shift を測定し、核・スピン結合定数を計算した。その結果 Ni(II) の対電子は主として  $\sigma$ -非局在化機構により  $\gamma$ -picoline 環に伝えられるが、エステル基を含む Ni(II) 錯体においては、 $\pi$ -非局在化機構による対電子の移行の寄与が他の Ni(II) 錯体に比べ大きいことが明らかになった。このことは iv) に述べた bis(ethyl  $\beta$ -mercaptocinnamato) nickel(II) および bis(ethyl  $\beta$ -mercaptothiocinnamato) nickel (II) の異常性と深く関係しているものと推定した。

(4) MCA および関連化合物の Ni(II), Co(II), Fe(III), Hg(II) および Zn(II) のキレート生成反応を溶媒抽出法で解析し、それぞれのキレートの安定度定数を計算し、次の知見を得た。

i) Zn(II) キレートの安定度定数は、Irving—Williams の序列に反して、Ni(II) キレートのそれより大きいという結果が得られた。この現象は硫黄からの配位の結果として説明され、他の硫黄を含む配位子の場合にも見出されている。

ii) MCA の Co(III) および Fe(III) キレートは有機溶媒に溶けにくく、とくに Fe の場合そのキレート生成の解析は RI トレーサーを用いる溶媒抽出法によってのみ可能であった。

(5) ピリジン塩基存在下で Ni(II), Co(II) および Fe(II) の分配平衡を解析し、金属：配位子：ピリジン塩基の比が 1 : 2 : n (n = 1 または 2) の付加錯体生成を認めた。付加錯体生成は核磁気共鳴スペクトルによる常磁性シフトの観測および電子スペクトルからも証明された。

(6) Co(II) および Fe(II) は、ピリジン塩基が存在しない場合にはともに三価金属キレートとなって抽出されるが、塩基存在下では二価の状態が付加錯体となり抽出される。これは塩基が金属の Z 軸方向から配位して、中心金属と溶存酸素との相互作用を妨げていることによるものと解釈した。

(7) ピリジン塩基の存在により抽出率の増加 (協同効果) がみられるのが、これは付加錯体生成に起因するものであることを認めた。

上記の結果から著者は新しいタイプのキレート化剤である MCA のキレート化剤としての性格を明らかにすることができた。

## 論文審査の結果の要旨

本論文の内容は硫黄を配位原子とする新しいタイプのキレート化剤、 $\beta$ -メルカプトケイ皮酸アミド類

の錯生成反応を詳細に研究した結果をまとめたものである。硫黄を配位原子として含むキレート化剤は硫黄の性質を反映し、金属に対する選択性、生成キレートの安定性などの点で興味をもたれ、重金属の分析試薬として秀れた性質を示すことが期待され、近年活発に研究されるようになったが、著者はチオール基とアミド基とによって配位するタイプのキレート化剤の錯生成反応を詳しく調べることを計画し、キレート化剤の硫黄-35ラベル化合物、および金属のラジオアイソトープを用いて、溶媒抽出法によりキレート化剤の酸解離、Ni(II)、Co(II)、Fe(III)、Hg(II)、Zn(II)などのキレートの生成反応を解析し、キレートの安定度定数を求め、またNi(II)キレートへの塩基付加反応を調べ、付加錯体の生成定数を測定し、かつ溶媒抽出の際の塩基添加による協同効果を認めるなど多くの知見を得、さらに核磁気共鳴スペクトルによる検討結果をも合せて、新しいタイプのキレート化剤としての $\beta$ -メルカプトケイ皮酸アミド類の性格を明らかにした。

このキレート化剤は重金属の抽出、分析試薬として価値ある性質をもち、また強い抗微生物作用を示すなど興味深い物質で、本研究の成果はその性質に関し多くの新知見をもたらした。よって、本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認める。