

氏名	秋 濱 澄 行 あき はま すみ ゆき
学位の種類	薬学博士
学位記番号	薬博第20号
学位授与の日付	昭和36年12月19日
学位授与の要件	学位規則第5条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科薬学専攻
学位論文題目	有機試薬としてのチアゾール誘導体に関する研究
	(主査)
論文調査委員	教授 宇野豊三 教授 富田真雄 教授 掛見喜一郎

論 文 内 容 の 要 旨

従来からチアゾール誘導体の有機試薬として 2-mercapto benzothiazole, 4-hydroxy benzothiazole, 2-benzothiazolyl carboxylic acid, 2-(2-pyridyl)-thiazole, 2-o-hydroxyphenyl benzothiazole, 2-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl-azo)-4-methylthiazole 等が知られているに過ぎないがチアゾール核内には N, S 2種の配位能を有する原子が存在しこの N, S に対して γ あるいは δ 位に O, N, S 等配位能を有する原子をもつ誘導体は 5員環あるいは 6員環のキレートリングを形成する可能性があり, これらの誘導体を検索すれば有能な有機試薬を見いだし得ることがきわめて大きいにもかかわらず, その誘導体の有機試薬に関する系統的な研究はなされていない。著者はチアゾール核の N, S に対して γ 位あるいは δ 位に O, N, S 等を有する種々のチアゾール誘導体の中から現在用いられている有機試薬の構造を参考としチアゾールチオ尿素, ヒドラチン, アルデヒド, ケトンおよび 4,4'-ピチアゾール誘導体等137種のチアゾール誘導体を合成して有機試薬としての有用性を検討して数種の優秀な試薬を見だし金属イオンの比色定量法を確立するとともに試薬類の酸解離定数, 銅キレートの安定度定数を測定しキレートの構造について検討を加えた。

チアゾール誘導体の合成

チアゾールチオ尿素誘導体: 2-aminothiazole 誘導体と phenylisothiocyanate 誘導体の混合物を熔融反応させて種々のチオ尿素誘導体を合成した。2-thioureidothiazole 誘導体は 2-aminothiazole 誘導体に benzoylisothiocyanate を作用させて 1-benzoyl-3-(2-thiazolyl) thiourea 誘導体に導きこれを苛性アルカリで加水分解して得た。

チアゾールヒドラチン誘導体: hydrazine-N, N'-dithiocarbamide と 1-haloketone 誘導体とから 2,2'-hydrazothiazole 誘導体を合成し, これを HNO_2 で酸化して 2,2'-azothiazole 誘導体を得, acetylthiosemicarbazide と 1-haloketone 誘導体とから 2(2-acetylhydrazino) thiazole 誘導体を合成し, これを希塩酸で加水分解して 2-hydrazinothiazole 誘導体を, また無水酢酸あるいは acetylchloride でアセチル化を行なって 2(2,2-diacetylhydrazino)-体および 2-(1, 2,2-triacetylhydrazino) thiazole 誘導体を得た。thiosemicar-

bazide 誘導体は 2-hydrazinobenzothiazole に phenylisothiocyanate 誘導体を反応させて合成した。

チアゾールアルデヒドおよびケトン誘導体：チアゾールアルデヒド類は 2-methylthiazole 誘導体にヨード、ピリジンを反応させて得たピリジニウム塩に p-nitrosodimethylaniline を作用させてニトロ誘導体に導きこれを希塩酸で加水分解して得た。チアゾールケトン類は benzothiazole と n-butyllithium とから得た 2-benzothiazolyllithium に benzonitrile あるいは ethyl acetate を作用させた後加水分解して得た。このチアゾールアルデヒドおよびケトン誘導体から常法により oxime 体, thiosemicarbazone 体, phenylhydrazone 体, 2-benzothiazolylhydrazone 体, thiazoloine 体, azomethine 誘導体等を合成した。

4,4'-ビチアゾール誘導体：thiocarbamide 誘導体に 1,4-dibromodiacetyl を作用させ種々の 2,2'-二置換-4,4'-ビチアゾール誘導体を合成した。2,2'-dicarbonyl 化合物は 1-benzoyloxythioamide 誘導体と 1,4-dibromodiacetyl とから得た 2,2'-dihydroxymethyl-4,4'-bithiazolb 誘導体の benzoate をエタメル性苛性カリで加水分解して対応するアルコール誘導体に導き、これを重クロム酸カリで酸化して得た。

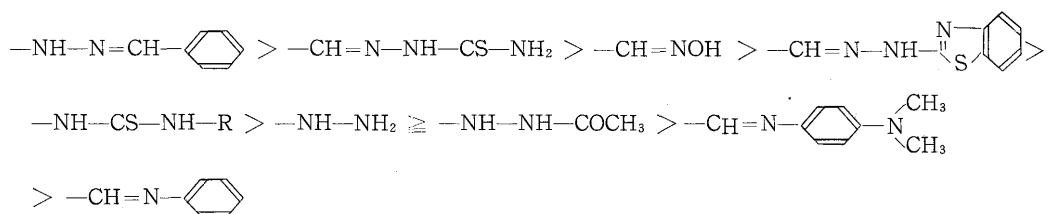
この 2,2'-dicarbonyl 化合物から常法により oxime 体, thiosemicarbazone 体, phenylhydrazone 体, 2-benzothiazolylhydrazone 体, および azomethine 誘導体を合成した。

金属イオンとの反応ならびに確認限度

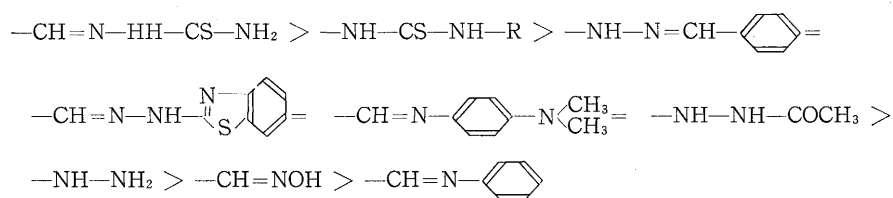
Thiazolythiourea 誘導体は Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} , Pb^{2+} , Pd^{2+} , Au^{3+} , Pt^{4+} , Hg^{2+} , Bi^{3+} , Ag^{+} と鋭敏に反応し確認限度 (γ/cc) は Cu^{2+} , Ni^{2+} 0.2, Pd^{2+} , Ag^{+} 0.5, Hg^{2+} , Cd^{2+} 1.0, Pb^{2+} , Au^{3+} 2.0, Bi^{3+} , 5.0, Pt^{4+} 10.0 である。この確認限度は対応する phenylthiourea 誘導体を試薬として用いた時の確認限度に比し Cu^{2+} , Ag^{+} では約10倍, Hg^{2+} では5倍, Au^{3+} , Pt^{4+} は2倍, Ni^{2+} は約200倍鋭敏度が上昇する。2,2'-hydrazothiazole 誘導体 [確認限度 ($\gamma/0.05\text{cc}$)] は Cu^{2+} , Au^{3+} , Pt^{4+} (0.1), Fe^{3+} (0.5), Pd^{2+} (1.0), Ag^{+} , Hg^{2+} (2.5) と反応するが 2,2'-azo 化合物は Pd^{2+} (1.0) のみと反応し赤色を呈するので Pd^{2+} の確認試薬として利用できる。2-hydrazino 誘導体は Cu^{2+} (0.25), Pd^{2+} , Ag^{+} , Au^{3+} , Fe^{3+} (2.5), Hg^{2+} (5.0), Pt^{4+} (25), と, 2-(2-acetylhydrazino 誘導体は Cu^{2+} (0.75), Pd^{2+} (1.0), Ni^{2+} , Fe^{3+} (0.5), Co^{2+} , Au^{3+} (2.5), Ag^{+} , Hg^{2+} (5.0) と, benzaldehyde-2-benzothiazolylhydrazone は Cu^{2+} (0.0075), Co^{2+} , Ni^{2+} (0.025), Pd^{2+} (0.075), Cd^{2+} , Hg^{2+} (0.25), Ag^{+} , Au^{3+} (1.0) と, thiazolylaldehyde および ketone 類の oxime 体は Co^{2+} (0.1), Pd^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} (0.25), Au^{3+} (5.0) と, thiosemicarbazone 体は Cu^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} (0.05), Zn^{2+} (0.025), Pd^{2+} (0.1), Ag^{+} , Pb^{2+} (0.25), Bi^{3+} (0.5), Hg^{2+} , Au^{3+} , Pt^{4+} (2.5) と, 2-benzothiazolylhydrazone 体は Pd^{2+} , Ag^{+} , Hg^{2+} (1.0), Cu^{2+} , Ni^{2+} (0.25), Cd^{2+} , Au^{3+} (5.0) と鋭敏に反応する。

4,4'-Bithiazole 誘導体は類似置換基を有するモノ体に比し鋭敏度ならびに選択性ともに欠け有機試薬としての性能が劣る。

置換基の種類による鋭敏度は



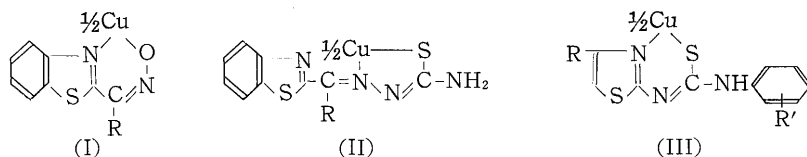
の順となりまた金属イオンとの反応性は



の順となる。

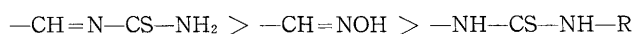
酸解離定数ならびに安定度定数

チアゾールチオ尿素，オキシム，チオセミカルバゾン誘導体を用い，pH 滴定により試薬の酸解離定数ならびに銅キレートの安定度定数の測定を行なった。得られた安定度定数，滴定曲線，結合比等からオキシム誘導体の銅キレートは (I) 式の構造を，チオセミカルバゾン誘導体，およびチオ尿素誘導体はそれぞれ (II)，(III) 式の構造をとるものと推定した。

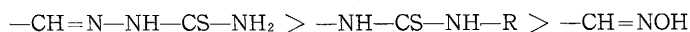


試薬の酸解離定数と銅キレートの安定度定数との間には平行直線的な関係が存在し，キレート化に影響を与える因子が同一に保たれている系においては酸解離定数と安定度定数との間には直線関係が存在するという Calvin の見解によく一致した結果が得られた。

酸解離定数の大きさは



の順となり，安定度定数は



の順となり，オキシム誘導体の中では 2-benzothiazolylphenyl ketoxime がチオ尿素誘導体の中では 1-o-tolyl-3-(4-methyl-2-thiazolyl) thiourea がチオセミカルバゾン誘導体の中では 2-benzothiazolyl phenyl-ketone thiosemicarbazone が銅と最も安定なキレートを作る。

比色定量試薬としての応用

1-p-chlorophenyl-3-(4-methyl-2-thiazolyl) thiourea : 本試薬は塩酸酸性溶液中で Pd^{2+} と鋭敏に反応して安定な呈色を起こしパラジウムの比色定量試薬として利用できる。460 μ の吸光度を利用すれば白金，水銀，金等は大量に共存しない限り障害せず 1~50 γ /cc 間のパラジウムのみを比色定量できる。

2- α -naphthothiazolylaldehyde-2-benzothiazolylhydrazone : 本試薬は銅，コバルト，ニッケルと反応して橙~赤橙色を呈し，銅=476 μ ，コバルト=475 μ ，ニッケル=474 μ の吸収極大の波長を利用すれば 0.25~5.05 γ /cc 間の銅，0.1~2.6 γ /cc 間のコバルト，0.1~2.9 γ /cc 間のニッケルを比色定量できる。また 475 μ と 550 μ の shoulder の波長を用いて定量を行なえば 2 成分の分別量が可能である。

分子吸光係数は銅： 4.126×10^4 ，コバルト： 5.533×10^4 ，ニッケル： 6.395×10^4 で現在知られている銅，コバルトあるいはニッケルの比色定量試薬 diethyldithiocarbamate, dithizone, dimethylglyoxime, nitroso-R 塩等よりも高くすぐれた試薬である。

2-benzothiazolylphenylketoxime：銅=362m μ ，コバルト=358m μ ，ニッケル=356m μ の吸収極大の波長を利用すれば 0.25~20 γ /cc 間の銅，0.1~10 γ /cc 間のコバルト，0.25~10 γ /cc 間のニッケルを比色定量できる。また pH および測定波長を変化させることにより銅，コバルト，ニッケル 3 成分の分別定量が可能である。分子吸光係数： $\text{Cu}^{2+}=1.303 \times 10^4$ ， $\text{Co}^{2+}=2,178 \times 10^4$ ， $\text{Ni}^{2+}=1.899 \times 10^4$

2-benzothiazolylphenylketone thiosemicarbazone：本試薬は銅，コバルト，ニッケル，カドミウム，亜鉛と鋭敏に反応し比色定量試薬として利用できる。銅=446m μ ，コバルト=466m μ ，ニッケル=446m μ ，カドミウム=418m μ ，亜鉛=420m μ ，の吸光度を利用すれば 0.25~15 γ /cc 間の銅，0.15~15 γ /cc 間のコバルト，0.1~7 γ /cc 間のニッケル，0.25~7 γ /cc 間のカドミウム，0.23~7 γ /cc 間の亜鉛を，また pH を変化させて操作することによりニッケル，カドミウム，亜鉛 3 成分の分別定量ができる。

分子吸光係数： $\text{Cu}^{2+}=1.436 \times 10^4$ ， $\text{Co}^{2+}=1.193 \times 10^4$ ， $\text{Ni}^{2+}=2.707 \times 10^4$ ， $\text{Cd}^{2+}=4.364 \times 10^4$ ， $\text{Zn}^{2+}=3.479 \times 10^4$

論文審査の結果の要旨

チアゾール核には N, S 2 種の配位能を有する原子が存在し，N, S に対して γ または δ 位に O, N, S 等を有する誘導体は金属イオンと安定な 5 員環または 6 員環キレートを形成する可能性があるので，著者は γ 位または δ 位に O, N, S 等を有する 137 種のチアゾール誘導体を合成し，系統的に有機試薬としての有用性を検討した。その結果 1-p-chlorophenyl-3-(4-methyl-2-thiazolyl) thiourea, 2- α -Naphthothiazolylaldehyde-2-benzothiazolylhydrazone, 2-benzothiazolylaldehyde-2-benzothiazolylhydrazone, 2-benzothiazolylphenylketoxime, 2-benzothiazolylketone thiosemicarbazone 等のすぐれた試薬を見だし，これらを銅，ニッケルコバルト等の定量に利用し，さらにこれら試薬の酸解離定数，銅キレートの安定度定数等を測定し，銅キレートの化学構造を明らかにした。著者は従係研究の充分行なわれていなかったチアゾール誘導体を分析化学的立場から系統的に研究を行ない種々の新知見を得た。本論文はキレート化学に貢献するところ大である。

したがって，薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。