

氏名 中野三郎
なか の さぶ ろう

学位の種類 薬学博士

学位記番号 論薬博第2号

学位授与の日付 昭和37年3月23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 2,2'-Biquinoline 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 上尾庄次郎 教授 富田真雄

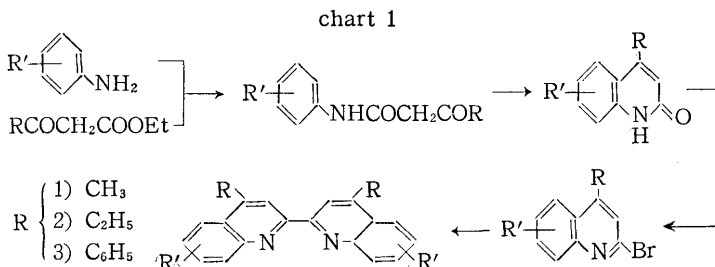
論文内容の要旨

分子内に $-N=C-C=N-$ なる構造を有するものはある種の金属とキレートを作ることが知られ 2,2'-bipyridine, 0-phenanthroline 系についてはかなりの研究がある。しかしその同系統である 2,2'-biquinoline は一価の銅と特異的に呈色するにかかわらず文献記載の誘導体の数は前述のものに比しはるかに少なく分析学的研究はほとんど行なわれていない。著者は 2,2'-biquinoline の銅キレート生成に最も関係の深いと思われる 4,4' の位置に特に重点を置き一価の銅に対するキレート生成能の影響を検討する目的と、高感度の試薬および従来行なわれている有機溶媒中での呈色以外に水溶液中で呈色をする試薬を得る目的と新しい利用面としての酸化還元指示薬への応用を可能にするために既知物質 3 種を含む約 60 数種の 2,2'-biquinoline 誘導体の合成を行ない目的とする化合物を得、以下述べるような種々分析学的研究を行ない新知見を得た。

(I) 2,2'-biquinoline 誘導体の合成

合成法の検索を行ない chart 1 に示す合成経路によって目的物の約半数を合成した。すなわち芳香族アミン類と $RCOCH_2COOEt$ ($R=CH_3, C_2H_5, C_6H_5$) との反応により $R'-C_6H_4-NHCOCH_2COR$ となし、濃

硫酸、ポリリン酸等の作用により閉環反応を行ない $R'-C_6H_4-NH-C(=O)-C(R)=N-$ なる形の carbostyryl を合成し、オキシ



臭化リン等により縮合に有利な形の 2-ブロム体となし、5%アルコール性 KOH 溶液中、Pd-CaCO₃ を触媒とし hydrazine hydrate の作用によって縮合を行ない 2,2'-biquinoline 誘導体とした。

1) R=CH₃, R'=H, 6-,7-,8-CH₃, 6-C₆H₅, 6-,7-,8-,5,8-CH₃O 6-, 7-, 8-C₂H₅O

2) R=C₂H₅, R'=H, 6-,7-,8-CH₃

3) R=C₆H₅, R'=H, 6-,7-,8-CH₃, 6-,7-, 8-CH₃O, 6-,7-,8-C₂H₅O

この分野の研究はきわめて少ないため中間体は新化合物が多い。

つぎに 4,4'-dimethyl-2,2'-biquinoline の alkoxy 体に臭化水素酸を作用して4種の hydroxy 体 (6,6'-, 7,7'-,8,8'-,5,8,5-8') となし, さらに acetyl 化, benzoyl 化を行ないそれぞれ acetoxo 体, benzoyloxy 体を合成した。一方 4,4'-dimethyl-2,2'-biquinoline の KMnO₄ 酸化により4モノカルボン酸およびそのエステル, 酸クロライドを経て酸アミドを合成した。また isatin より 2-hydroxycinchoninic acid を経て2ブROM体となし, 縮合を行ない 2,2'-bichinchoninic acid を合成し, これよりエステル3種, 酸クロライドを経て酸アミド, モノおよびジアルキルアミド10種を合成した。つぎに 2,2'-biquinoline の N-oxide 化, そのニトロ化, 4-nitroquinoline N-oxide よりブROM化, 縮合を経て 2,2'-biquinoline のメトキシ誘導体の合成を行なった。

(II) 2,2'-biquinoline 誘導体の分析学的研究

(1) 一価の銅キレートの分光学的恒数の測定

2,2'-biquinoline 誘導体の銅キレートの分子吸光係数 (ϵ) および λ_{\max} を測定することによって置換基の種類とその位置によるキレート生成能の影響を検索してその関連性につき新知見を得た。測定方法は銅溶液 25cc に NH₂OH·HCl 200mg を加え, 試薬 isoAmOH 溶液 5cc を加え3分間5回抽出し全量を25cc とし分光光度計で波長 400~700m μ の間の吸光度を測定する。

その結果置換基の影響は a) 4,4' 置換体では ϵ は Ph>Et>Me> 無置換体, λ_{\max} は Ph>Me>Et> 無置換体の順, 酸およびその誘導体では ϵ は CONMe·Ph>CONHisoPr>Me>4-Me-4'-COOH>COOEt>CON(Et)₂>CON(Me)₂>4-Me-4'-COOEt>CON(Bu)₂>COOPr>CONHEt>CON(isoPr)₂, λ_{\max} は COOEt (583m μ)>COOPr>4-Me-4'-COOEt>4-Me-4'-COOH>CONMe·Ph>CONHisoPr>CONHEt>CON(Et)₂, CON(Bu)₂>CON(Me)₂>CON(isoPr)₂>Me の順であった。酸およびその誘導体はいずれも深色効果が大きく特にエステルが著しい。

b) 4,4'-diMe, 4,4'-diEt 置換体に対してさらに 6,6' および 7,7' に Me, MeO, EtO, OH, OAc, OBz がつくと ϵ は 4,4' 置換体>4,4', 6,6' 置換体>4,4', 7,7', 置換体の順であり, 4,4'-diPh に対して 6,6' および 7,7' に Me, MeO, EtO がつくと ϵ は 4,4', 6,6' 置換体>4,4' 置換体>4,4',7,7' 置換体の順であり, 4,4',6,6' 置換体と 4,4',7,7', 置換体では λ_{\max} は後者のほうが長波長部にある。1,1'-diMe-3,3'-bibenzo [f] 置換体は ϵ , λ_{\max} いずれも低下する。c) N-oxide 体および 8,8' の位置に Me, MeO, EtO, OH, OAc, OBz, benzo [h] がつくと立体障害により一価の銅との呈色を失なう。d) 現在までの最高感度のものは 4,4'-diphenyl-6,6'-dimethyl-2,2'-biquinoline (ϵ 11030, λ_{\max} 554m μ) で, 水溶液中で呈色するものは 4-Me-4'-COOH, 4,4'-diCOOH 置換体であった。

(2) 2,2'-biquinoline 誘導体の紫外部吸収スペクトルの測定

2,2'-biquinoline 誘導体の紫外部吸収スペクトルの吸収帯 (特に第II吸収帯) の分子吸光係数および λ_{\max} を測定した結果, 4,4' 置換体は深色効果を有し, また 4,4' 置換体に対しさらに 6,7,8 (6',7',8') に置

換基を導入すると銅キレートの場合と逆の $8 > 6 > 7$ の順に深色移動を認め、置換基の種類と位置による shift に対する影響を明らかにした。つぎに可視部にあらわれた銅キレートの吸収曲線と 2,2'-biquinoline 誘導体の紫外部における吸収曲線との相関関係を検討し一価の銅に対する特異性につき考察を加えた。

(3) 銅の比色定量

a) 2,2'-bicinchoninic acid (BC) による銅の比色定量：BC の NaOH 溶液 (BC-Na) 2M は銅 1M と水溶液中で紫色に呈色し、 λ_{\max} 565m μ (ϵ 8000) であり、確認限度 0.02 γ /cc なる感度を有している。試料溶液 5cc に対し BC-Na 1cc, NH₂OH · HCl 30mg を加えれば銅の 20 γ /cc 以下が Beer の法則にしたがい定量が可能である。

検量線の各測定値に対する平方誤差は 0.085 (0.081%) で 2,2'-biquinoline による抽出法での銅の定量法より10倍の精度があった。キレートは pH 3~13 の範囲、温度 65° 以下で安定で2日以上でも全く吸光度の変化を認めない。また銅に対して特異的であり、アルカリ金属、アルカリ土類、NH₄⁺, Cl⁻, NO₃⁻, AcO, H₂PO₄⁻, SO₄²⁻ などに妨害されない。しかし難溶性の水酸化物を作る金属や CO₃²⁻, BO₂⁻ は若干妨害するが希釈するとその影響が除かれるので塩類、銅鉱石中の銅の検出、定量にすぐれている。

b) 4,4'-diphenyl-6,6'-dimethyl-2,2'-biquinoline (PMB) による銅の比色定量：検液 25cc に NH₂OH · HCl 100mg, 緩衝剤として AcONa 200mg を加え、 1.95×10^{-4} M isoAmOH 試薬溶液を加え、15分間振盪機にかけ抽出し、紫色に呈色した isoAmOH 層を分離し直ちに 554m μ の吸光度を測定する。銅の 0.02 γ /cc~0.8 γ /cc が Beer の法則にしたがう。isoAmOH 中での PMB と銅との比は 2 : 1 であり、pH4~11 の範囲で安定である。温度に対してもほとんど変化なく高温でわずかに吸光度を低下する傾向にある。また Na⁺, K⁺, NH₄⁺, Co⁺⁺, Cl⁻, SO₄²⁻, AcO⁻, HPO₄²⁻, CO₃²⁻, $\frac{\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-}{\text{CH}(\text{OH})\text{COO}^-}$ などの 0.1M 溶液にても妨害されない。応用として動物(鶏, 豚, 緬羊, 牛)の臓器(肝, 心, 肺, 脾, 腎)中の銅の定量を行なった結果微量の銅の定量に適することを認めた。

(4) 酸化還元指示薬

sodium 2,2'-bicinchoninate (BC-Na) の一価の銅キレートを酸化還元滴定の指示薬として応用し、0.1N, 0.05N ヨウ素溶液によるヒドラチン塩およびヒドロキシルアミン塩のアルカリ溶液中での滴定に用い、紫紅色から無色に変色する点を終点とすれば充分正確に定量ができることを認めた。変色電位は -0.145 ボルト (vs. S.C.E.) であり、低電位の当量電位を有する pH 4 以上の滴定の指示薬として現想的である。

論文審査の結果の要旨

本論文は分析化学的にほとんど研究が行なわれていない 2,2'-biquinoline 誘導体を検討して新しい有機試薬をうることを目的として行なわれたものである。

まず 2,2'-biquinoline 誘導体60数種を新たに系統的に合成し、これら化合物の一価の銅キレートの光学的性質と構造を検討し、これら化合物はいずれも 2対1の比で Cu⁺ と結合していることを知った。また各置換基の種類と位置がモル吸光係数に及ぼす影響について検討した結果、4,4' diphenyl-6,6'-dimethyl-2,2'-biquinoline が Cu⁺ に対してきわめて高い感度を有することを見いだし、これを用いて動物の臓器中の銅の定量を行なった。biquinoline 類は有機試薬として従来水溶性キレートを形成するものがなかった今回得られた 2,2'-bicinchoninic acid は Cu⁺ と水溶性キレートを生成し、これを用いることにより従が、来のものに比してはるかに精度の高い定量法を得ることができた。また本試薬を酸化還元指示薬に利用するなど、多くの新知見を得た。

本論文は薬学博士の学位論文として価値あるものと認定する。