

氏 名	永 田 耕 一 なが た こう いち
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	論 薬 博 第 12 号
学位授与の日付	昭 和 39 年 9 月 29 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	チオヒドロキザム酸の金属キレートに関する研究

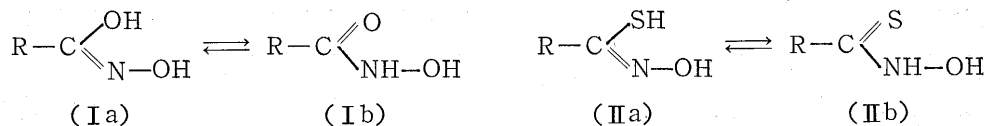
論文調査委員 (主 査) 教授 宇野豊三 教授 富田真雄 教授 大崎健次

論 文 内 容 の 要 旨

ヒドロキザム酸 (I) が Fe^{3+} と赤色キレートを形成することはよく知られており Feigl が Spot test に利用して以来その呈色反応を用いた分析的应用に関する報告はきわめて多数にのぼっている。一方これに対応する硫黄化合物のチオヒドロキザム酸 (II) については、二、三の合成に関する報告があるにとどまり、いまだその錯塩化学的研究はほとんどなされていない。

金属イオンに配位してキレートを形成し得る原子としては普通窒素、酸素、硫黄の三原子があるが前二者に比較して硫黄を含む化合物はそのリガンドが不安定な場合が多く、したがって合成にもやや困難な点がありその研究が遅れているものと思われる。しかしながら錯塩化学的見地からすれば、配位原子としての酸素と硫黄の効果を比較検討することはきわめて興味あることであり、このことはまた広く有機試薬の開発や生体内における硫黄化合物の代謝機構の解明などにも寄与し得るものと思われる。

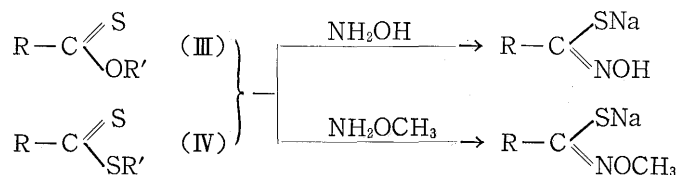
著者はこれらの見地に立って新合成法により、チオヒドロキザム酸を合成し、その金属塩の構造や錯塩化学的挙動についてヒドロキザム酸のそれと比較検討したのであるが、その研究過程を通じてチオヒドロキザム酸自体の化学的挙動をも一層明らかにすることが出来た。以下本研究において得られた知見を要約して列挙する。



(1) チオン酸エステル (III) とヒドロキシルアミンよりナトリウム塩としてチオヒドロキザム酸を単離する新合成法を検討し、その結果これまで不安定で得られなかった脂肪族化合物を含む19種のチオヒドロキザム酸を合成した。またヒドロキシルアミンの代りにメトオキシアミンを用いることによって O-メチルチオヒドロキザム酸のナトリウム塩を得た。

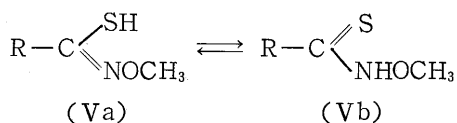
チオン酸エステルの代りにジチオ酸エステル (IV) も用いられ、硫黄原子と立体障害をする置換基を持

つチオヒドロキザム酸は硫黄を解離し易く不安定であることなどを明らかにした。



(2) ヒドロキザム酸は固体、溶液のいずれにおいてもケト型 (Ia) として存在することが知られているが、チオヒドロキザム酸は固体としてチオン型 (IIb), 液体または溶液としてチオン (IIb) -チオール (IIa) の互変異性体として存在することを明らかにし、赤外吸収スペクトルにおける主要な吸収帯を帰属した。O-メチルチオヒドロキザム酸 (V) はいずれの状態においてもチオール型 (Va) として存在する。

またチオヒドロキザム酸の解離定数を測定しHammett則の成立をみると共に、ヒドロキザム酸より著しく強い酸であることを知った。



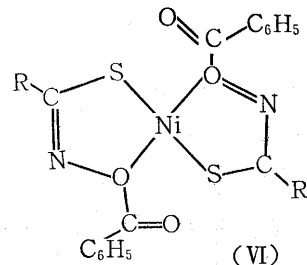
(3) チオヒドロキザム酸の誘導体を系統的に合成して、それら誘導体の構造について検討した。その結果アルキル化は段階的に起きるが、その置換順序はヒドロキザム酸の場合と異なること、モノベンゾイル体は不安定で存在しないこと、ジスルフィド体のジスルフィド結合はアルカリによって切れ易いことを知るとともにチオヒドロキザム酸の水溶液中における反応型はチオール型 (IIa) であることを明らかにした。またジスルフィド体のジアシル化物が容易に転移反応を起こすことを見出し、その機構がヒドロキザム酸における Lossen 転移と同様であることを示した。

(4) チオヒドロキザム酸およびその誘導体の金属イオンとの反応性を検討し、その反応にはメルカプト基が関与し、オキシム基のプロトンは関与しないこと、チオヒドロキザム酸は Fe^{3+} , UO_2^{2+} , VO^{2+} , Ti^{4+} と鋭敏な呈色反応または呈色沈殿を生じ Cu^{2+} 塩を作るなどその性質はヒドロキザム酸によく似ており、一般のメルカプト基を持つ試薬とは著しく異なっていることを明らかにした。その色調は、ヒドロキザム酸の場合よりいずれも深色的である。

(5) チオヒドロキザム酸の金属塩を単離してその組成、物理的性質を検討した。有機溶媒に対する溶解度、アルカリ溶液中における安定性、紫外可視吸収スペクトル、 Ni^{2+} 塩の帯磁率、 Pd^{2+} 塩の異性体の存在などより遷移金属はキレート構造を持つことを推定した。

(6) チオヒドロキザム酸の金属塩およびその重水素化物の赤外吸収スペクトルをチオヒドロキザム酸誘導体のそれと比較検討し、これらの塩がオキシム基を持つことを明らかにし、キレートの形成によってオキシム基に関する吸収の中、 $\text{C}=\text{N}$ 基および OH 基の伸縮振動が低波数に移行することを示した。

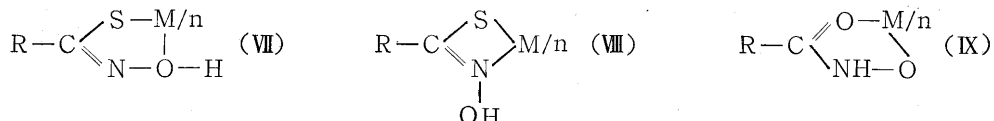
(7) チオヒドロキザム酸金属キレートの溶液中における反応性を検討し、そのオキシム基のメチル化に際しては金属イオンが解離されるが、 Ni^{2+} , Pd^{2+} キレートは冷時アルカリ中でベンゾイル化されることを知った。これは金属キレートがそのキレート環を保持したまま、リガンドが化学的反応を示したきわめてまれな興味ある知見であった。この O-ベンゾイルチオヒドロキザム酸の Ni^{2+} キレートの帯磁率、赤外吸収ス



ペクトルに関する知見に基づいて (VI) の S-O 配位 5 員環キレート構造を推定した。

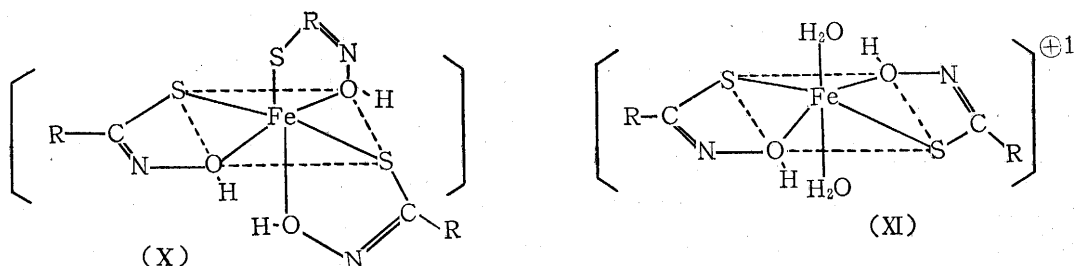
(8) チオヒドロキザム酸の金属塩の転移反応を、チオヒドロキザム酸誘導体のそれと比較検討し、そのオキシム基の立体的配向はいずれも硫黄原子に対して Syn- であることを明らかにした。Ni²⁺ 塩に限り転移反応を起こしにくいのはそのキレート環が安定なためであると結論した。

(9) 以上(4)~(7)の知見に基づいてチオヒドロキザム酸の金属キレートの構造として (VII) の S-O 配位 5 員環構造を推定し (VIII) の S-N 配位 4 員環キレート構造はほとんど考えられないことを結論し、ヒドロキザム酸の金属キレートの構造 (IX) との差を明らかにした。



(但し M は金属イオンを n はその原子価を示す)

(10) チオヒドロキザム酸の Fe³⁺ キレートは水溶液中においてリガンド:Fe³⁺ の比が 3:1 と 2:1 の二型がありその色調が異なることを明らかにし、前者は pH 5~6 で過剰のリガンドの存在下に安定となり、後者は pH 2 以下で過剰の Fe³⁺ の存在によって安定であることを知り、汙紙電気泳動による検討結果に基づいて、それぞれ (X), (XI) の構造を推定した。

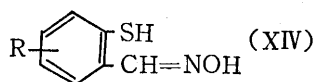
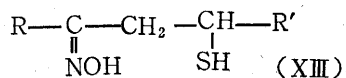
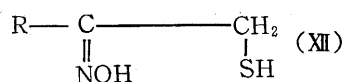


また pH 5~6 において過剰のリガンドの存在下で Fe²⁺ は Fe³⁺ と同様の呈色反応を示すが、これは Fe²⁺ が空気酸化をうけることに起因するもので Fe³⁺ キレートが安定であることによって酸化が著しく促進されることを明らかにした。

(11) 上記の知見に基づいて Fe³⁺ によるチオヒドロキザム酸およびアセトチオヒドロキザム酸による Fe の比色定量法を検討し、2~20 γ/ml の Fe または 4~40×10⁻⁴M のチオヒドロキザム酸を σ=±1.5 % 以下で定量出来る操作法を定めた。また 2:1Fe³⁺ キレートの安定度定数を測定しそれが pH 2 以下においてもきわめて安定で Fe³⁺ の解離が起こりにくいことを知った。

(12) メルカプト基とオキシム基の間に配位する金属キレートは、このチオヒドロキザム酸が最初の化合物である。この意味からさらに (XII), (XIII), (XIV) のような化合物の合成研究を行ない得られた化合物についてその金属イオンとの反応性をチオヒドロキザム酸のそれと比較し、キレート環の大きさの効果およびこれら化合物の有機試薬としての可能性を検討した。その結果、これらの化合物の Fe³⁺, Ti⁴⁺, UO₂²⁺, VO³⁺ に対する反応性はチオヒドロキザム酸と全く異なり一般のメルカプト基を持つ試薬と同様であることを知り、これらイオンに対するチオヒドロキザム酸の特殊性は、チオヒドロキザム酸に特有の

ものでメルカプト基とオキシム基の間に配位することによって一般的に起こるものではないことを明らかにした。



論文審査の結果の要旨

チオヒドロキザム酸は金属キレートを形成能の点から考えるとヒドロキザム酸に比しさらに興味深く考えられるが、その合成の困難さからほとんど研究が行なわれていないものである。永田は新しい合成法を考案することにより多数のチオヒドロキザム酸を合成し、ヒドロキザム酸と比較しながらチオヒドロキザム酸およびその金属キレートの構造について検討を加えた。

チオヒドロキザム酸はヒドロキザム酸とは異なり固体ではチオン型をとり液体または溶液ではチオン-チオール互変異性体として存在することを知るとともにチオヒドロキザム酸の種々の反応についても検討を加え、その反応型はチオール型であることを明らかにした。

チオヒドロキザム酸の金属塩を単離し、溶液における安定度、吸収スペクトル、ニッケル塩の帯磁性、パラジウム塩の異性体の存在などより遷移金属はキレート構造を有することを知り、さらにニッケル、パラジウムキレートでは金属キレートがキレート環を保持したままでリガンドが化学反応を行なうという興味ある知見を得ている。また赤外吸収スペクトルの知見をも参考にして金属キレートが S, O 配位型 5 員環キレートであることを明らかにした。

本研究は従来不明であったチオヒドロキザム酸およびその塩の構造を明らかにし、金属キレートの研究に新知見を加えたもので、学術上寄与するところが少なくない。

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。