

氏 名	清 水 直 樹 し みず なお き
学 位 の 種 類	薬 学 博 士
学 位 記 番 号	薬 博 第 125 号
学位授与の日付	昭 和 49 年 7 月 23 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	キレート試薬としての benzothiazole 誘導体に関する研究

論文調査委員 (主 査) 教 授 宇 野 豊 三 教 授 田 中 久 教 授 岡 田 寿 太 郎

論 文 内 容 の 要 旨

近年、蛍光分析装置の著しい進歩にともなって微量分析法としての蛍光分析は極めて重要なものとなってきた。微量分析法としての特徴を発揮するためにはより高感度で特異性のある蛍光試薬の開発が期待されており、無機分析化学の分野でも若干の蛍光試薬が開発され微量金属の分析に応用されている。しかし、これ迄、蛍光と試薬および金属キレート構造との関連性はほとんど明らかにされていない。そこでキレート試薬としての benzothiazole 誘導体の検討を行うと共に蛍光と配位子および金属キレート構造との関連性の一端を明らかにする目的で本研究を行った。

著者は benzothiazole の 2 位, 4 位および 7 位の azo 化合物, azomethine 化合物およびその還元体を合成し, spot test 法によりそれら化合物の金属イオンとの反応性, 発蛍光性について検討した。

2 位誘導体は 4 位および 7 位誘導体に較べてキレート生成時に於ける color change が顕著で, 蛍光金属キレート試薬としては 4—aminobenzothiazole 誘導体が秀れた性質を有する。特に 4 位の azomethine 化合物である N—salicylidene—4—aminobenzothiazole (NS 4 ABT) は, Zn(II), Cd(II) と反応して強い蛍光を示した。一方, その異性体である 2 位の azomethine 化合物である 2(o—hydroxyphenylimino)—methylbenzothiazole (2(HPI)MBT) は, 配位子自体, 強い蛍光を示したがそのキレートは無蛍光であった。又, benzothiazole 誘導体の遷移金属キレートは全て無蛍光であった。azo 化合物は多くの金属イオンと青色系統のキレートを生成し EDTA の添加により褪色することから金属指示薬としての応用が, 期待された。又, 多くのキレートが, 容易に有機溶媒に抽出されることから溶媒抽出用試薬としても有用と考えられる。2—aminobenzothiazole 誘導体の azomethine 化合物および 7 位誘導体は金属イオンとの反応性が乏しい。これは前者では四員環キレート生成が困難なこと, 後者では, イオウからの配位の困難なことののために三座配位子として挙動しないためであろう。

著者は更に電位差滴定法により, これら化合物の pka 値を測定した。pka 値の大きさは 4 位 > 7 位 > 2 位誘導体の順に減少し, 又 aminomethyl > azomethine > azo の順に減少した。同じ azo 化合物でも OH

基の para 位に電子供与性の $-OCH_3$ 基を導入すると pK_a は高くなり吸引性の Cl 基を導入すると低くなることが、明らかとなった。

Azonaphthol を除き OH 基の全 π 電子密度と pK_a 値との間に直線関係がみられた。これは azonaphthol では hydrazone 型の寄与が無視できないことを考えると興味ある結果である。

Bjerrum-Calvin の方法により金属キレート生成定数を求めた結果、次の諸点が明らかとなった。(a) $Co(II)$, $Ni(II)$, $Zn(II)$, $Mn(II)$, $Cd(II)$, $Mg(II)$ とは $L:M$ が $2:1$ のキレートの生成がみられ、(b) $Cu(II)$ とは先ず $1:1$ のキレートを生じた後、アルカリ領域で $2:1$ キレートを生じた。(c) $2-(4-benzothiazolylazo)-4-methoxyphenol$ は $Co(II)$ とプロトン化錯体 $Co \cdot HL \cdot L$ を生じた。(d) 生成定数の大きさは pK_a 値と平行な関係を示した。(e) $\log k_1$ は $Cu(II) > Ni(II) \sim Co(II) > Zn(II) > Mn(II)$ であり、ほぼ Mellor-Malley の序列と一致した。

電子スペクトルおよび $2(HPI)MBT$, $N-salicylidene-2-aminobenzothiazole$, $2-(2-benzothiazothiazolylazo)-4-methoxyphenol$ の収斂性の相違から $2(HPI)MBT$ および 2 位の azo 化合物は金属イオンに対して三座配位子として挙動し azo 基からの配位はチアゾール核から遠い方の窒素であることが結論された。

azo 化合物の非解離形、解離形、重水素化物およびその金属キレートの共鳴ラマンスペクトルを測定し、azo 型、hydrazone 型の帰属を行うと共に次の諸点を明らかにした。(a) 解離型や金属キレートで $N=N$ 伸縮が、低波数にシフトしているのは共鳴構造による hydrazone 型の寄与、および配位による azo 結合の次数の減少によると考えられる。(b) 各金属イオンに対して配位子は同じ配位様式を示していると推定される。

電位差滴定の電子スペクトルおよび共鳴ラマンスペクトルの結果を総合すると $L:M$ が $1:1$ の銅キレートは平面構造、 $2:1$ の銅キレートやニッケルキレートおよび亜鉛キレートは八面体構造であると推定される。

2 位、4 位の azo 化合物および azomethine 化合物のニッケルキレート、亜鉛キレートを合成したが、元素分析およびキレート滴定法により各キレートの組成は $Metal(ligand)_2$ であることが判った。

前述の azo 化合物、azomethine 化合物とその重水素化物およびキレートの赤外スペクトルを測定した結果、三座配位子としての挙動が明らかとなり、またチアゾール核からの配位は窒素によることが明らかとなった。

ニッケルキレートについては Gouy の方法により磁化率の測定を行い、正八面体の外圍型錯体であることを明らかにした。

キレート滴定に於ける金属指示薬としての応用性を変色率から明らかにするために配位子の解離を考慮して理論式を導き、2 位、4 位の azo 化合物を指示薬とし EDTA を滴定剤とした場合の変色の理論的予測を行った。

その結果に基づいて 2 位、4 位の azo 化合物を金属指示薬としたキレート滴定に応用して滴定可能な pH 範囲を実験的に求め、理論値と一致することを確かめた。これらの azo 化合物は PAN と同様、水に難溶性である欠点はあるが、変色の著しさ、応用範囲の広さの点で非常に秀れたものである。

拡張 Hückel 法により 2 位の azomethine 化合物の 2 (HPI)MBT は平面構造をとる場合が最も安定であり、一方 4 位の azomethine 化合物の NS 4 ABT は平面構造が不安定であることが示され両者の蛍光の差はこの構造の差に由来すると考えられる。

$\text{Zn}[\text{2 (HPI)MBT}]_2$ が無蛍光であるのは亜鉛とのキレート生成により配位子の電子状態が強くみだされるためであり、一方、 $\text{Zn}(\text{NS 4 ABT})_2$ の強い蛍光は、亜鉛とキレートを生成することにより配位子が平面構造に固定され、窒素の孤立電子対がふさがれ且つ、キレート生成により配位子の電子状態がみだされないためと推定される。

NS 4 ABT して置換基を導入してその金属キレートの蛍光におよぼす影響を検討した。その結果、OH 基の para 位に電子吸引性の Cl 基を導入すると蛍光強度、蛍光極大波長はほとんど変化しなかったが、電子供与性の OH 基を導入すると蛍光強度は減少し、蛍光極大波長は red shift した。NS 4 ABT から OH 基を取り除くと蛍光キレートを形成しなかった。又、金属キレートの生成定数と蛍光強度との関係が論じられた。

Benzothiazole 誘導体の亜鉛キレートの π 電子密度を計算し蛍光との関係を考察した結果、蛍光キレートでは発蛍光の過程で π 電子分布が phenol 部分から thiazole 部分へ偏り、その逆に thiazole 部分から phenol 或いは naphthol 部分へ偏るものでは無蛍光であった。又、蛍光キレートでは基底状態と第一次励起状態で配位原子上の全 π 電子密度は余り変化しなかった。

π 系に於ける第一次励起状態と基底状態とのエネルギー差から求めた波長の計算値は蛍光極大波長の実測値と一致しキレートの蛍光は $\pi^* \rightarrow \pi$ 遷移に基づくものであると推定される。

NS 4 ABT を亜鉛の蛍光定量に応用した所 $1.6 \times 10^{-6} \text{M} \sim 0.5 \times 10^{-8} \text{M}$ の亜鉛の定量が可能であった。又、妨害イオンの影響、マスキングなどについても検討した。

論文審査の結果の要旨

Benzothiazole の 2 位、4 位および 7 位の種々の誘導体の中から新しい有機試薬特に発蛍光性の有機試薬を求め、それらの化学構造と発蛍光性の間の関連性について検討を行ったのが本論文である。

清水は 2 位、4 位および 7 位誘導体を合成し、これらのキレート生成能並びにその発色、発蛍光性について検討し、これらの間には置換基、置換位置により系統的な差があることを見出した。この中でも N-salicylidene-4-aminobenzothiazole は Zn, Cd, Mg 等と反応して強い蛍光を示し、有機試薬として秀れたものであることを認め、それらの蛍光定量法を考察した。さらに 2 位、4 位および 7 位誘導体の反応性を比較するため、先ず pK_a を測定し、 pK_a の大きさと置換基の位置及び種類との関係を求めた。Azonaphthol を除き OH 基の全 π 電子密度は pK_a と直線関係にあり、また金属キレート生成定数の大きさは pK_a 値と平行の関係にあることを見出した。特に有機試薬として有用と思われるものについて電位差滴定、電子スペクトルおよび共鳴ラマンスペクトルの測定を行ない金属キレートの構造、結合比および配位位置を明らかにした。

キレート滴定における金属指示薬としての変色率に関する理論式を導き、キレート滴定における変色の理論的予測を行ない、実験とより一致を示すことを確かめ、2 位、4 位のアゾ化合物が PAN と同様に指

示薬として実用的に秀れたものであることを証明している。

2位の azomethine 化合物が蛍光を示し、4位の azomethine 化合物が無蛍光であるに反し、その Zn キレートは前者は無蛍光、後者は蛍光性である。著者は拡張 Hückel 法および電子スペクトル等により検討を行ない、この両者の差は Zn キレート形成時の電子状態の変化ならびに配位子の立体構造によるものであることを推論し、また Zn キレートの π 電子分布を求め、 π 電子が phenol から thiazole 部分へ偏ったものは発蛍光性であり、thiazole 部分から phenol あるいは naphthol 部分へ偏るものは無蛍光であることを明らかにした。

以上著者の研究は Benzothiazole 誘導体の中から分析試薬としての利用価値の高いものを見出し、その金属キレートの構造と蛍光との関係について検討を加えたものである。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。