

Title	示差温度滴定法によるイソニアジド類の金属キレート生成熱
Sub Title	Heat of chelate formation of isoniazides and metal ions by differential thermometric titrimetry
Author	福島, 紀子(Fukushima, Noriko) 藤江, 忠雄(Fujie, Tadao)
Publisher	共立薬科大学
Publication year	1988
Jtitle	共立薬科大学研究年報 (The annual report of the Kyoritsu College of Pharmacy). No.33 (1988.) ,p.129- 135
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	原報
Genre	Technical Report
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00062898-00000033-0129

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

示差温度滴定法によるイソニアジド類の金属キレート生成熱

福島紀子, 藤江忠雄

Heat of Chelate formation of Isoniazides and Metal ions by Differential Thermometric Titrimetry.

Noriko FUKUSHIMA and Tadao FUJIE

It is known that a chelate complex is formed between metal ion and isoniazids. The heats of formation of chelate between four kinds of metals ion (Fe^{3+} , Fe^{2+} , Cu^{2+} , Ni^{2+}) and isoniazid, isoniazid sodium glucuronate and isoniazid sodium methanesulfonate were determined by the differential thermometric titration method.

医薬品が金属と反応して錯体を生成し、その生理活性が大きく変化するものがあることはよく知られている。¹⁾ Ehlenmyer²⁾らによれば、イソニアジドの抗結核作用は Cu^{2+} の存在下ではイソニアジド自身にくらべて 10 倍増大することを報告している。著者らはすでに温度滴定法^{3)~5)}を用いて、サルファ剤と銅とが、ブチルアミンの存在下で錯体を生成する確認反応(局方)の定量的実験を行い、⁶⁾ その生成熱を求めたが、本報告では銅以外に生体内で重要な役割を果たす鉄(2価および3価イオン)ならびにニッケルとイソニアジドの錯形成反応を試み、錯体生成熱を求めたので、ここに報告する。なおイソニアジドのメタンスルホン酸塩およびグルクロン酸塩についても反応を行い比較した。

実験の部

実験材料

イソニアジド(東京化成 KK 製 試薬特級)

イソニアジドグルクロン酸ナトリウム(中外製薬 KK 製)

イソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム(第一製薬 KK 製)

硫酸鉄(II)十水和物(国産化学 KK, 試薬特級), 硝酸鉄(III)九水和物(国産化学 KK, 試薬特級), 硝酸銅(III)三水和物(国産化学 KK, 試薬特級)

硝酸ニッケル(II)六水和物(国産化学 KK, 試薬特級)

実験装置 前報⁶⁾と同様の装置を用いた。

実験方法 試料用のデュワー瓶には各種濃度 ($0.01 \sim 0.03 \text{ mol} \cdot \text{l}^{-1}$) のイソニアジド類を 30 ml 入れ、対照用のデュワー瓶には 30 ml の精製水を入れる。自動ピュレット (Radiometer 社 ABU-12) から 0.5 M の金属イオン (Cu^{2+} , Fe^{2+} , Fe^{3+} , Ni^{2+}) を両方のデュワー瓶に同時に同速度 ($1.125 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$) で導入し、両者の温度差を記録計から読み取る。記録計の full scale は 0.5°C のサーミスター感度である。デュワー瓶の装置定数(熱容量)は $34.32 \text{ cal} \cdot \text{deg}^{-1}$

であり、その求め方はすでに報告⁷⁾したので省略する。なおデュワー瓶は磁気攪拌装置上におき、瓶内が温度分布を持たぬよう攪拌子でかきまぜた。

結果と考察

イツニアジド(INH)と銅(II)イオンとの反応の結果を Table 1 に示す。

Table 1 Reaction of INH and Cu^{2+} ($\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ solution)

C	ΔV_{obs}	ΔV_{cal}	Error	ΔT	ΔH
mol/l	ml	ml	%	$^{\circ}\text{C}$	$\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$
0.01	0.331	0.307	+7.81	0.024	-5.10
	0.330		+7.49	0.022	-4.69
	av. 0.331			0.023	-4.90
0.015	0.504	0.461	+9.33	0.036	-5.02
	0.487		+5.64	0.036	-5.20
	0.496		+7.59	0.035	-4.96
	0.502		+8.89	0.036	-5.04
	av. 0.497			0.036	-5.06
0.02	0.673	0.614	+9.61	0.048	-5.01
	0.640		+4.24	0.034	-3.73
	0.624		+1.63	0.034	-3.83
	av. 0.646			0.039	-4.19
0.025	0.822	0.768	+7.03	0.072	-6.16
	0.798		+3.91	0.073	-6.43
	0.799		+4.04	0.075	-6.60
	0.799		+4.04	0.069	-6.07
	0.726		-5.47	0.060	-5.81
	av. 0.789			0.070	-6.21

Cu^{2+} とINHの結合比は1:2である。(Chart 1(b))これはFoyeとDuvall⁸⁾が示した4座配位構造をとるものと考えられる。また同時に結合比が1:1の構造(Chart 1(a))をとる場合もあることが報告されている。⁸⁾

なおTable 1の中の ΔV_{cal} は Cu^{2+} とINHの結合比が1:2であるとしたときの計算上の反応終点の滴下量を示しており、誤差はその計算値に対するものである。

ニッケル(II)イオン、鉄(III)イオンとの反応についてはそれぞれTable 2とTable 3に示す結果を得た。

ニッケル(II)イオンの場合生成熱が小さいが比較的誤差は小さい。この温度滴定の計算上の終点は、Ni:INHが1:1.5である。これは銅イオンのところで触れたようにINHがキレート化するとき配位している水と置換する過程でChart 1の(a)の状態と(b)の状態の間で平衡関係が成立していると考えれば説明がつく。

鉄(III)イオンの場合にはニッケルと同様に、結合比が Fe^{3+} :INHが1:1.5が終点となるが、その終点に対する誤差がINHの濃度が $0.01 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ のときには非常に大きい。本実験ではINHに Fe^{3+} を滴下しているため、INHの低濃度であるこの条件下では1:2のキレート化合物(Chart 1(b))が生じて、さらに Fe^{3+} を滴下していくと、1:1のキレート化合物にどんどん変化していき、終点を1:1キレートとして計算すると、その誤差は約15%以下になる。 $0.015 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$

Table 2 Reaction of INH and Ni²⁺ (Ni(NO₃)₂ solution)

C	ΔV_{obs}	ΔV_{cal}	Error	ΔT	ΔH
mol/l	ml	ml	%	°C	kcal·mol ⁻¹
0.01	0.432	0.395	+ 9.37	0.025	-3.92
	0.510		+12.30	0.023	-3.05
	0.468		+18.48	0.013	-1.88
	av. 0.470				0.020
0.015	0.629	0.596	+ 6.25	0.048	-5.17
	0.547		- 7.60	0.031	-3.84
	0.556		- 6.08	0.035	-4.26
	0.540		- 8.78	0.029	-3.64
	0.584		- 1.35	0.036	-3.02
av. 0.571			0.036	-3.99	
0.02	0.807	0.789	+ 2.28	0.051	-4.28
	0.800		+ 1.39	0.048	-4.06
	0.745		- 5.58	0.053	-4.82
	0.823		+ 4.31	0.049	-4.03
	0.772		- 2.16	0.036	-3.16
av. 0.789			0.047	-4.07	
0.025	0.911	0.987	- 7.70	0.072	-5.35
	1.014		+ 2.74	0.081	-5.41
	0.888		-10.03	0.062	-4.73
av. 0.938			0.072	-5.16	
0.03	1.101	1.184	- 7.01	0.115	-7.08
	1.027		-13.26	0.067	-4.42
	1.058		-10.64	0.068	-4.35
	av. 1.062				0.083

Table 3 Reaction of INH and Fe³⁺ (Fe(NO₃)₂ solution)

C	ΔV_{obs}	ΔV_{cal}	Error	ΔT	ΔH
mol/l	ml	ml	%	°C	kcal·mol ⁻¹
0.01	0.638	0.407	+56.76	0.085	- 9.31
	0.705		+73.22	0.096	- 9.53
	0.704		+72.97	0.096	- 9.01
	av. 0.682				0.092
0.015	0.805	0.610	+31.97	0.112	- 9.71
	0.888		+45.57	0.135	-10.64
	0.850		+39.34	0.125	-10.28
av. 0.848			0.124	-10.21	
0.02	0.954	0.813	+17.34	0.182	-13.30
	0.966		+18.82	0.175	-12.62
	0.958		+17.84	0.183	-13.35
av. 0.959			0.180	-13.09	
0.025	1.049	1.017	+ 3.15	0.205	-13.63
	0.993		+ 2.36	0.211	-14.83
	1.013		- 0.39	0.207	-14.27
av. 1.018			0.208	-14.23	
0.03	1.147	1.220	- 5.98	0.227	-13.81
	1.164		- 4.59	0.221	-13.26
	1.160		- 4.92	0.232	-13.98
	av. 1.157				0.227

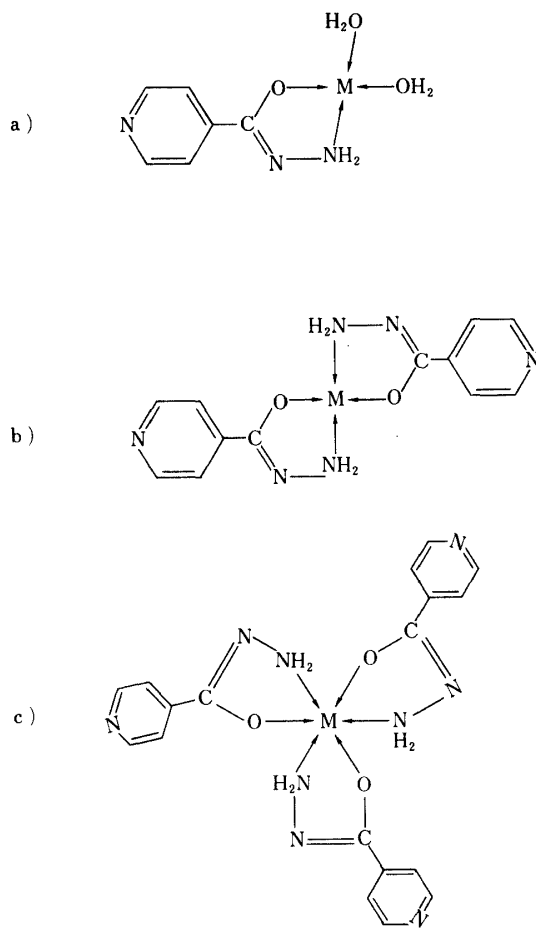


Chart 1

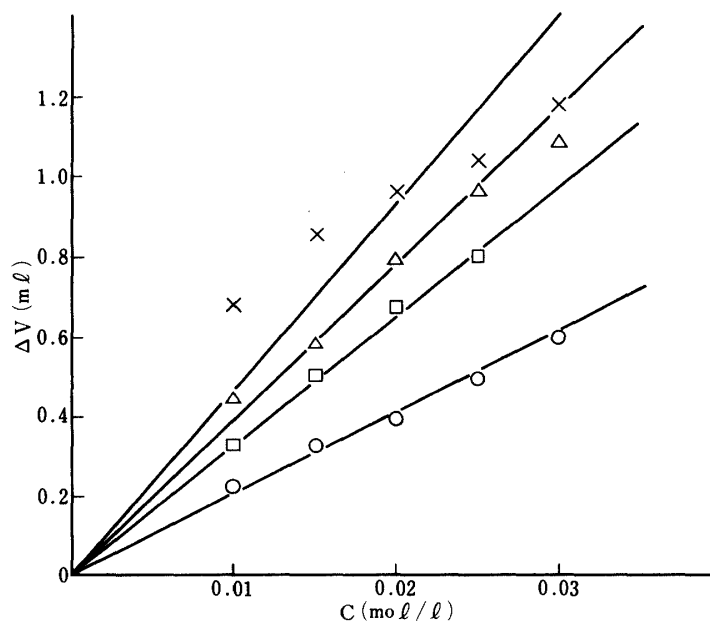


Fig. 1 Relation between titrat Volume and titrated INH Concentration.
 $\Delta-\Delta$ Ni²⁺, $\square-\square$ Cu²⁺, $\circ-\circ$ Fe²⁺, $\times-\times$ Fe³⁺

の濃度の場合にも殆んどが1:1キレートになっている。このときの誤差は-5%程度である。INH濃度が $0.025 \text{ mol}\cdot\text{l}^{-1}$ 以上では1:1キレートと1:2キレートが Ni^{2+} と同様に平衡状態を保っていると考えられる。したがって低濃度の配位熱が9.3 kcalであるのに対し、高濃度では13.8 kcalになり、この考え方を裏付ける結果となった。濃度と滴定量との関係 (Fig. 1) で Fe^{3+} の場合のみ比例関係が成立しなかったのはこのためである。

この反応で個々の測定値にばらつきが見られるのは、上記の理由のほかにINHのヒドラジド基が還元作用を持つために Fe^{3+} が Fe^{2+} に還元される反応が同時に起っていて、反応系が複雑である為であろうと思われる。

なお、東亜電波製の電導度計FU-22A型を用いて、金属イオン溶液にイソニアジドを滴下する実験を行い、比伝導度を測定したところ Ni^{2+} では1:1.5、 Fe^{3+} では1:3で屈折点が認められた。したがって、INHの量が多い溶液ではChart 1 (3)のような6座配位のキレートが生成していると思われる。

鉄(II)イオンとINHとの反応結果はTable 4に示すとおりである。

Table 4 Reaction of INH and Fe^{2+} ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_2$ solution)

C mol/l	ΔV_{obs} ml	ΔV_{cal} ml	Error %	ΔT °C	ΔH kcal·mol ⁻¹
0.01	0.212	0.203	+4.43	0.056	-18.40
	0.223		+9.85	0.064	-19.99
	av. 0.218			0.060	-19.20
0.015	0.332	0.304	+9.21	0.118	-24.76
	0.319		+4.93	0.117	-25.55
	0.319		+4.93	0.113	-24.68
	0.279		-8.22	0.114	-28.47
	av. 0.312			0.116	-25.87
0.02	0.394	0.406	-2.96	0.162	-28.64
	0.394		-2.96	0.140	-24.75
	0.412		+1.48	0.149	-25.20
	0.387		-4.68	0.148	-26.64
	av. 0.397			0.150	-26.31
0.025	0.478	0.507	-5.72	0.195	-28.42
	0.478		-5.72	0.181	-26.38
	0.480		-5.33	0.174	-25.25
	0.504		-0.59	0.189	-26.13
	0.489		-3.55	0.172	-24.50
	av. 0.486			0.182	-26.14
0.03	0.610	0.509	+0.16	0.237	-27.07
	0.570		-6.40	0.237	-28.97
	0.592		-2.79	0.240	-28.24
	0.608		-0.16	0.235	-26.89
	av. 0.595			0.237	-27.79

Fe^{2+} の場合は Fe^{3+} のときと異なり比較的安定に1:3 (Chart 1 (3))のキレートが生成することがわかった。

以上の結果から各金属イオンに配位したINH 1配位子 (1モル) 当りの生成熱を比較してみると、 Cu^{2+} 、 Ni^{2+} 、 Fe^{2+} 、 Fe^{3+} に対してそれぞれ、2.4, 3.2, 8.9, 9.3 kcalが得られた。

Fe^{3+} については INH との間に酸化還元反応が伴うと考えられるので、これをもって配位熱とみなすことはできないが、鉄イオンへの配位熱は異常に大きな値を示している。田村、長野⁹⁾によれば、INH と金属イオンとの安定度定数（正常錯体）は Cu^{2+} が 10.0, Ni^{2+} が 5.6, で Fe イオンは測定されていないので、今の段階では何とも言えないが、安定度定数と生成熱の関係は逆になっている。

イソニアジドグルクロン酸ナトリウム (INHG) とイソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム (INHS) についても実験を行った。 Ni^{2+} , Fe^{3+} については良好な終点が決定できず、 Fe^{2+} と Cu^{2+} については、Fig. 2 にその関係を示す。

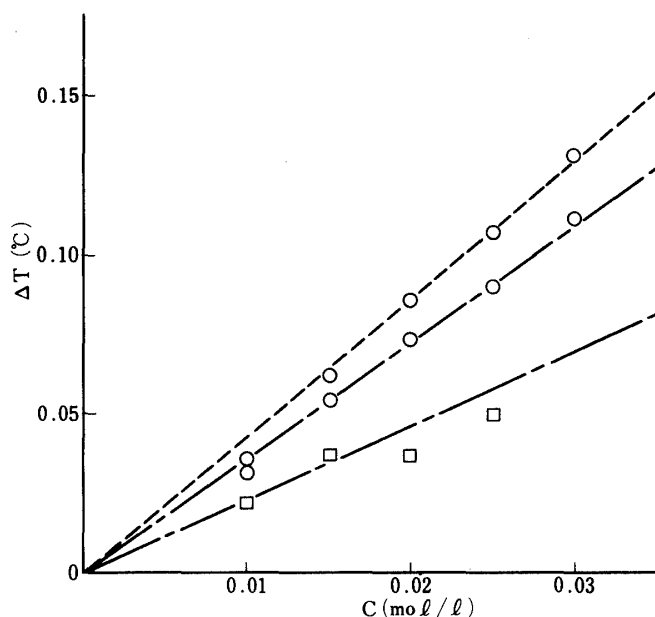


Fig. 2 Relation between differential Temperature and titrated INHG and INHS Concentration.

----- INHG □; Cu^{2+}
 ----- INHS ○; Fe^{2+}

Fe^{2+} と INHG の結合比は 1 : 4 でこれはキレートではなく単なる錯体であると思われる。その生成熱は INHG 1 モル当り 4.5 kcal の発熱であった。また Fe^{2+} と INHS との結合比は 1 : 6 で、これもキレートでなく、INHG 1 モル当りの配位熱は 4.1 kcal の発熱を示した。 Cu^{2+} と INHS との結合比は 1 : 1.5 となった。この場合もキレートではなく残りの配座には水が配位していると思われる。配位熱は INHS 1 モル当り 3.1 kcal が得られた。

温度滴定法では迅速に反応する系は最も測定しやすく、本報告では滴定速度をさほどおそくしなかったのでやや終点の決定のための再現性に問題を残した。しかし電気伝導度の測定も併せ行ってこれを補足した。

文献

- 1) W. O. Foye, J. Pharm Sci, 50, 93 (1961)
- 2) Erleumeyer, H., Baumler, J., Roth, W., Helv. Chim. Acta, 36, 941 (1953)
- 3) J. Jordau, T.G. Alleman, Anal. Chem., 29, 9 (1957)

- 4) H. W. Linde, L. B. Rogers, D. N. Hume, *Anal. Chem.*, **25**, 404 (1953)
- 5) J. Jordan, W. H. Dumbaugh, *Anal. Chem.*, **31**, 210 (1959)
- 6) 福島紀子, 藤江忠雄, *共立薬大年報* **33**, 123 (1988)
- 7) 藤江忠雄, 小川真知子, *薬誌* **94**, 593 (1974)
- 8) W. O. Foye, R. N. Duvall, *J. Pharm. Sci.*, **47**, 285 (1958)
- 9) 田村善蔵, 長野晃三, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 797 (1963)